(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 112272553 B
(45)授权公告日 2023.09.22

(21)申请号 201980037403.4
(22)申请日 2019.04.05
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112272553 A
(43)申请公布日 2021.01.26
(30)优先权数据
62/654108 2018.04.06 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.12.04
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/026054 2019.04.05
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/195720 EN 2019.10.10
(73)专利权人 拜奥克里斯特制药公司
地址 美国北卡罗来纳州
(72)发明人 P·L·科蒂安 Y·S·巴布 张维河 吕鹏程 吴明万 吕魏 阮澄宣 党昭 V·R·钦塔雷迪 V·S·库马 K·拉曼
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 张宇腾 黄希贵
(51)Int.Cl.
A61K 9/50(2006.01)
(56)对比文件
CN 105555766 A,2016.05.04
WO 2016088082 A1,2016.06.09
WO 2017136395 A1,2017.08.10
US 9056874 B2,2015.06.16
WO 2019057946 A1,2019.03.28
审查员 杨秦

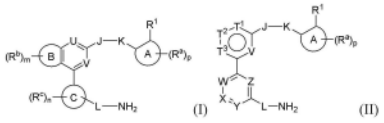
权利要求书20页 说明书875页

(54)发明名称

取代的苯并呋喃、苯并吡咯、苯并噻吩及结构相关的补体抑制剂

(57)摘要

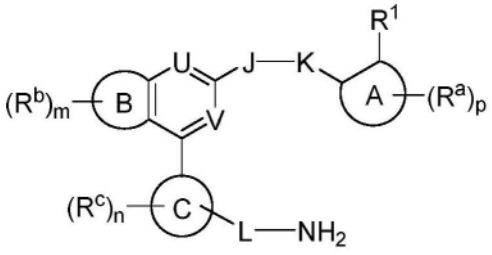
公开了作为补体系统的抑制剂的式I和II的化合物及其药学上可接受的盐和前药。还提供了包含这种化合物的药物组合物,以及使用所述化合物和组合物治疗或预防以异常补体系统活性为特征的疾病或疾患的方法。



(I) (II)

CN 112272553 B

1.一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐：



(I);

其中：

环A是苯基、萘基、茚基、噻吩基、吡啶基、苯并呋喃基、环戊基、吡咯烷基或2-氮杂双环[3.1.0]己基；

环B是呋喃基；

环C是苯基、吡啶基、吲唑基、苯并异噁唑基、吲哚基、苯并呋喃基、噻吩基或呋喃基；

R^a每次出现时独立地选自由以下组成的组：卤素、氰基、羟基、$-NH_2$、-NH(Ac)、$-C(O)NH_2$、苯基、呋喃基、1-甲基吡唑基、环烷基、烷氧基、烷基、(环烷基)烷基、羟烷基、氨基烷基和卤代烷基；

R^b每次出现时独立地选自由以下组成的组：卤素、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、(羟基)卤代烷基、羟基(环烷基)烷基、(杂环烷基)烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基、-亚烷基$-NR^jR^k$和-CO(烷基)；

R^c每次出现时独立地选自由卤素、-OH和烷基组成的组；

R^1选自由以下组成的组：$-CH_2COOH$、-CH(NH(CO)(烷基))COOH、-CH(NH(CO)(芳基烷基))COOH、-CH(NH(CO)(环烷基))COOH、-CH(NH(CO)(芳基取代的环烷基))COOH和$-CO(NH)CH_2$芳基；

n是0、1或2；

m是0、1或2；

p是0或1；

J是-C(O)-、-NH-、$-CH_2-$或-O-；

K是-C(O)-、-NH-、$-CH_2-$或-O-；

其中J和K中的至少一者是-C(O)-或$-CH_2-$；

L选自由以下组成的组：键、$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$、$-CHR^2-$、-C(O)-和-C(=NH)-；

R^2是烷基、羟烷基或卤代烷基；

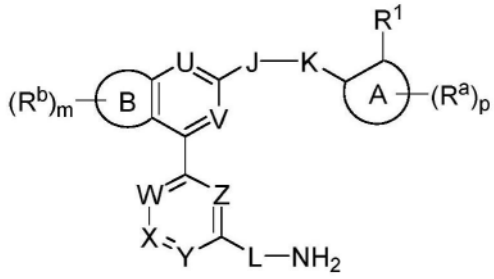
R^j和R^k各自独立地选自由H、烷基、氨基烷基、(杂环烷基)烷基和杂环烷基组成的组；

U是N或CR^3；

R^3是H、卤素、烷基或烷氧基；且

V是N或CH。

2.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其具有式(Ia)的结构：



(Ia);

其中：

W是N、CH或CR^c；

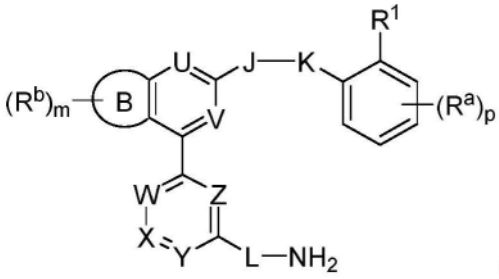
X是N、CH或CR^c；

Y是N、CH或CR^c；且

Z是N、CH或CR^c。

3.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中环(A)是苯基、噻吩基或吡啶基。

4.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其具有式(Ib)的结构：



(Ib)，

其中：

W是N、CH或CR^c；

X是N、CH或CR^c；

Y是N、CH或CR^c；且

Z是N、CH或CR^c。

5.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中p是0。

6.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R^1是$-CH_2COOH$。

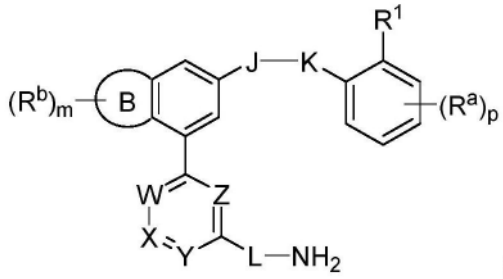
7.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中-J-K-选自由-C(O)-NH-、-NH-C(O)-和$-CH_2O-$组成的组。

8.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中-J-K-是$-CH_2O-$。

9.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中U是CH。

10.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中V是CH。

11.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其具有式(Ic)的结构：



(Ic),

其中：

W是N、CH或CR^c；

X是N、CH或CR^c；

Y是N、CH或CR^c；且

Z是N、CH或CR^c。

12.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中m是0。

13.如权利要求2、4和11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中W、X、Y和Z中的至少一者是CR^c。

14.如权利要求13所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中Z是CR^c。

15.如权利要求13所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R^c是卤素。

16.如权利要求15所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R^c是氟。

17.如权利要求2、4和11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中W、X、Y和Z中的至少一者是N。

18.如权利要求17所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中Y是N。

19.如权利要求2、4和11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

U和V各自是CH；

W和X各自是CH；

Y是N或CH；

Z是CH或CR^c；

R^1是$-CH_2COOH$；

R^a是不存在或CH_3；

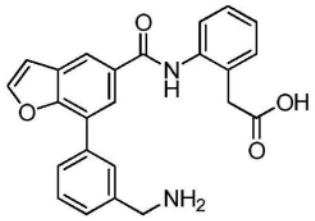
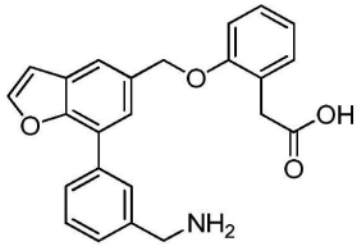
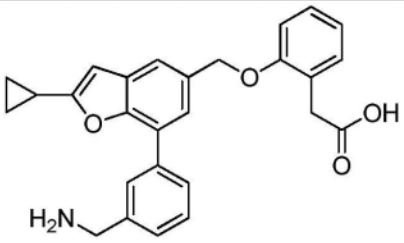
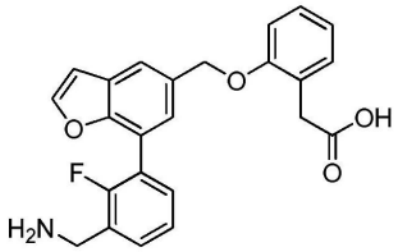
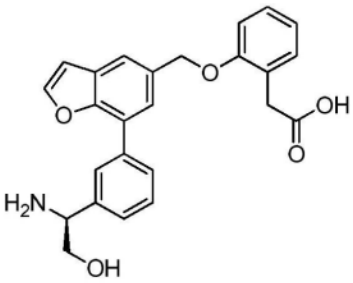
-J-K-是$-CH_2O-$

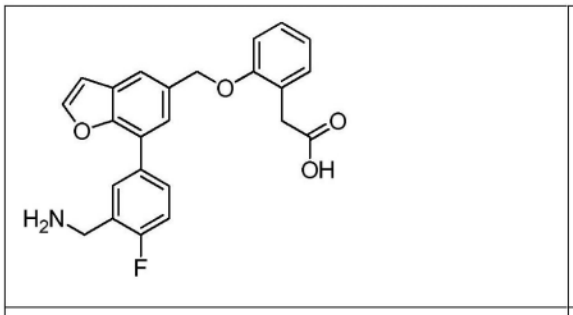
R^b是CH_3或F；和

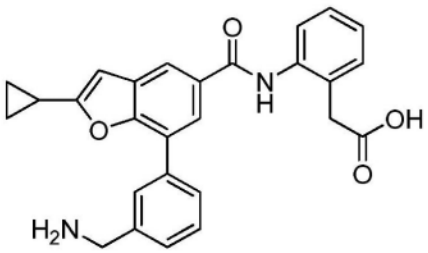
R^c是F。

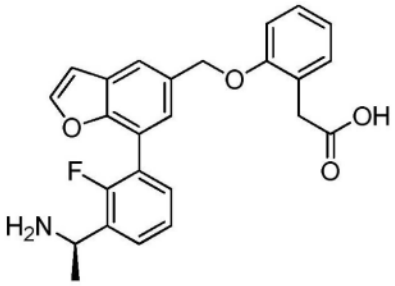
20.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中-L-是$-CH_2-$。

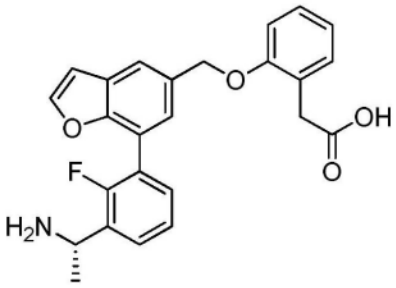
21.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其选自下表：

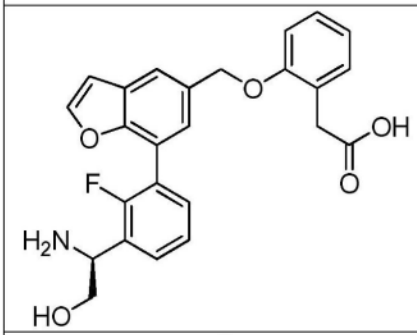
	
	
	

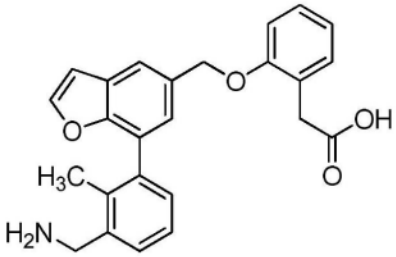


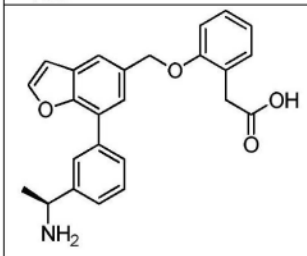


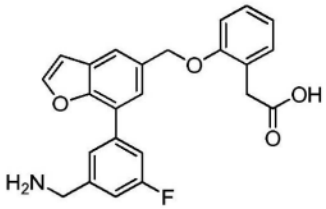


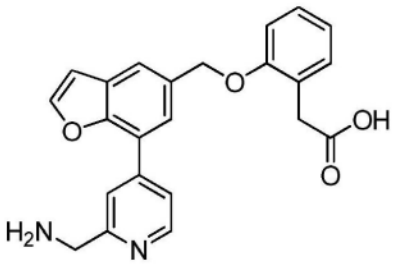


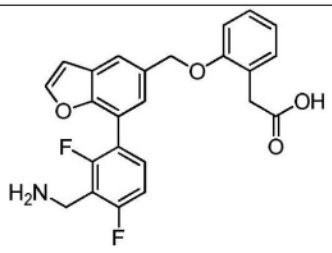


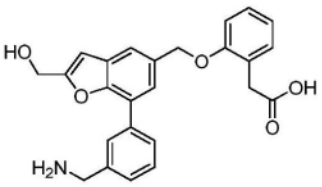


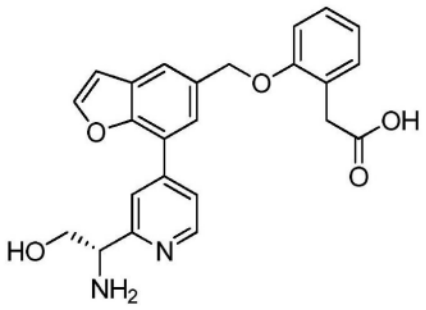


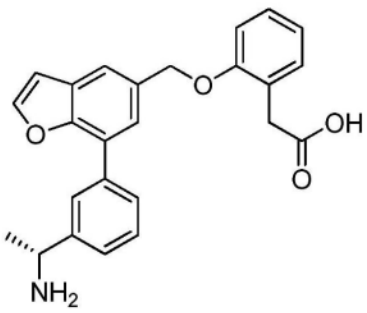


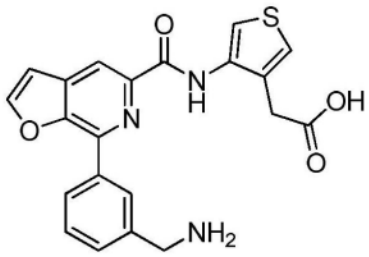


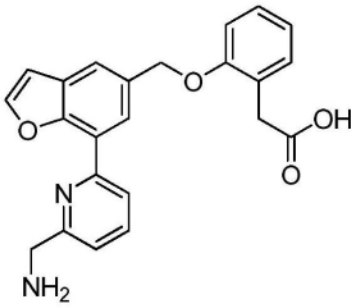


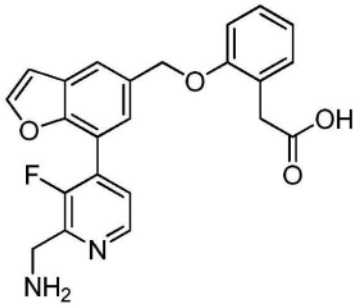

HO
O
OH
O
H_2N

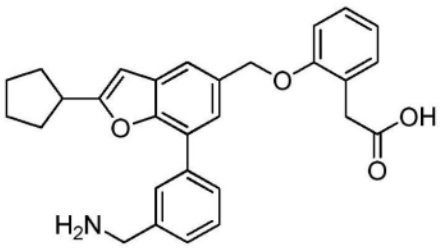

O
OH
O
HO
N
NH_2

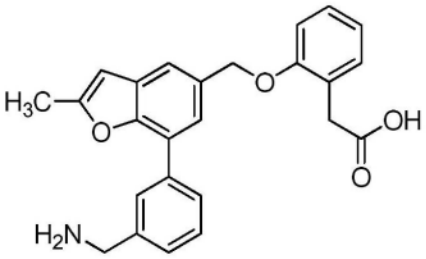

O
OH
O
O
NH_2

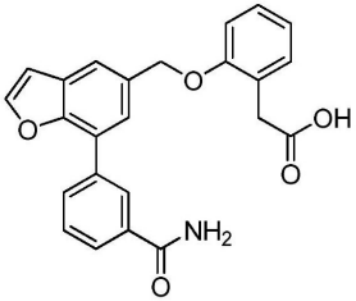

O
S
N
H
O
N
OH
O
NH_2

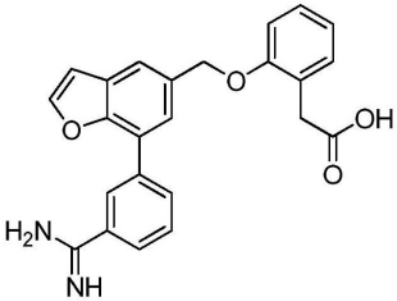

O
OH
O
O
N
NH_2

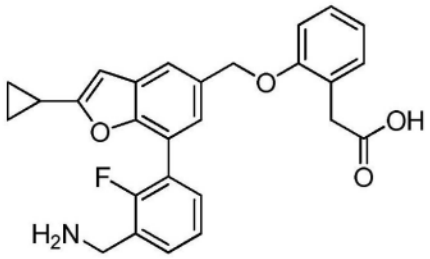
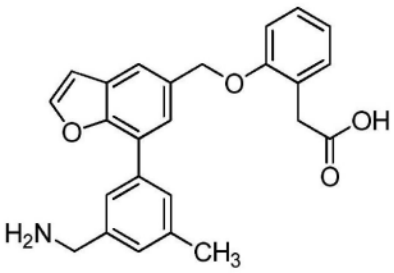
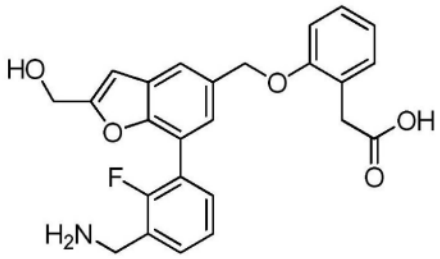
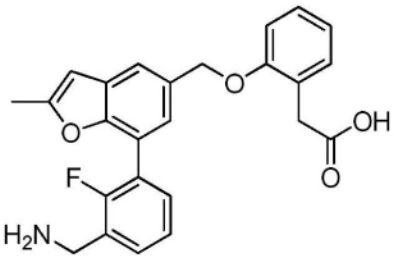
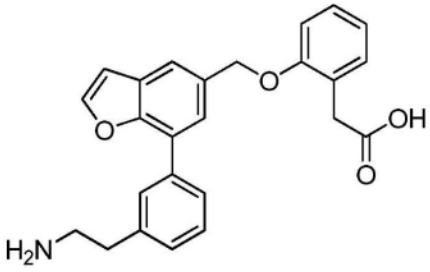
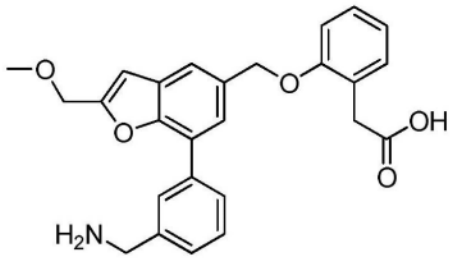
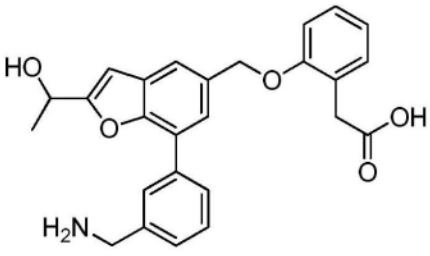
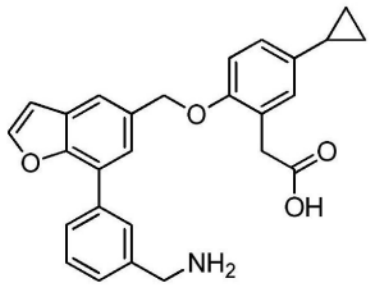
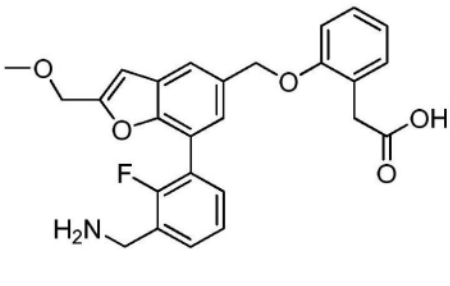

O
OH
O
O
F
N
NH_2

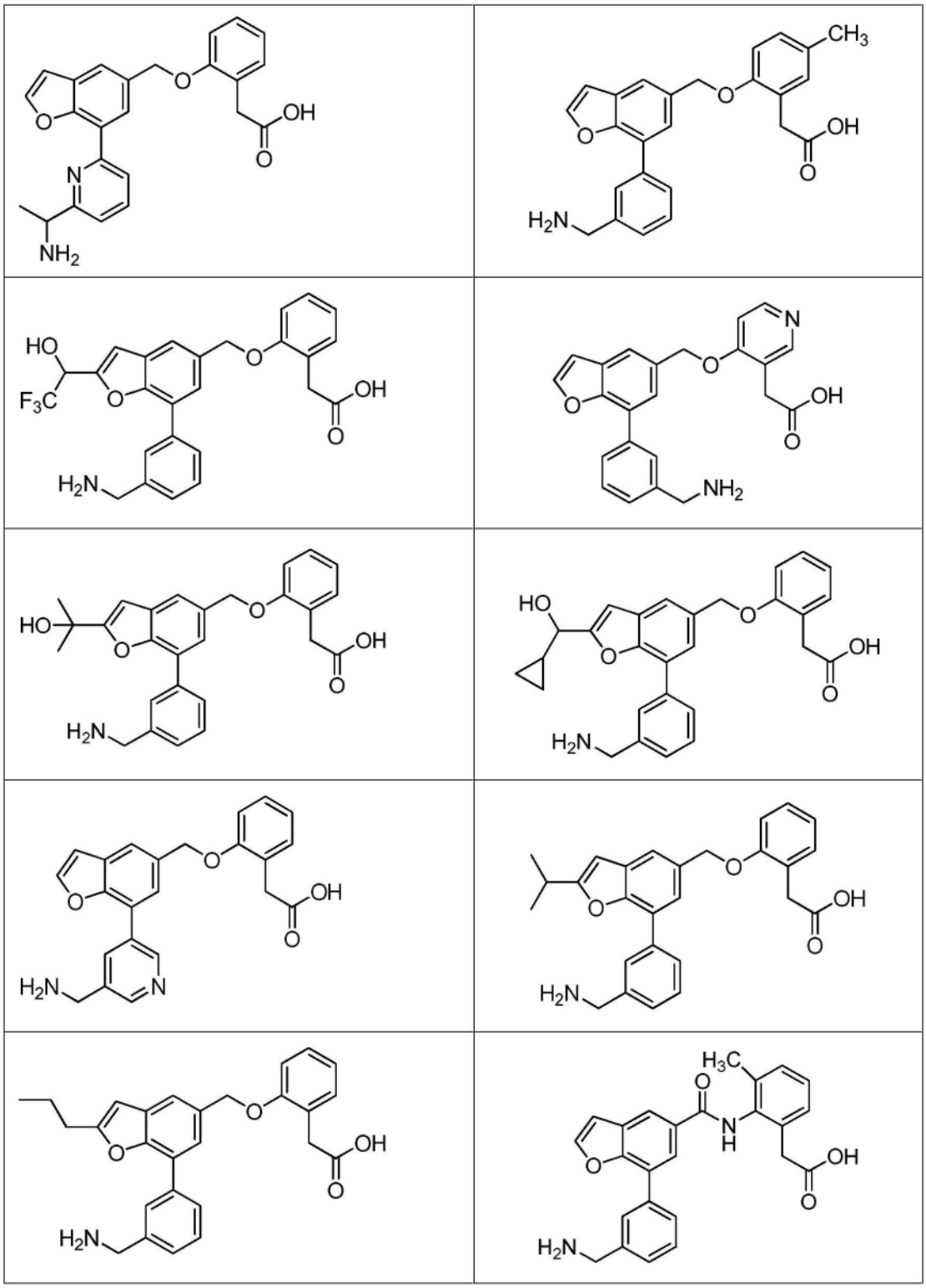

O
OH
O
O
H_2N

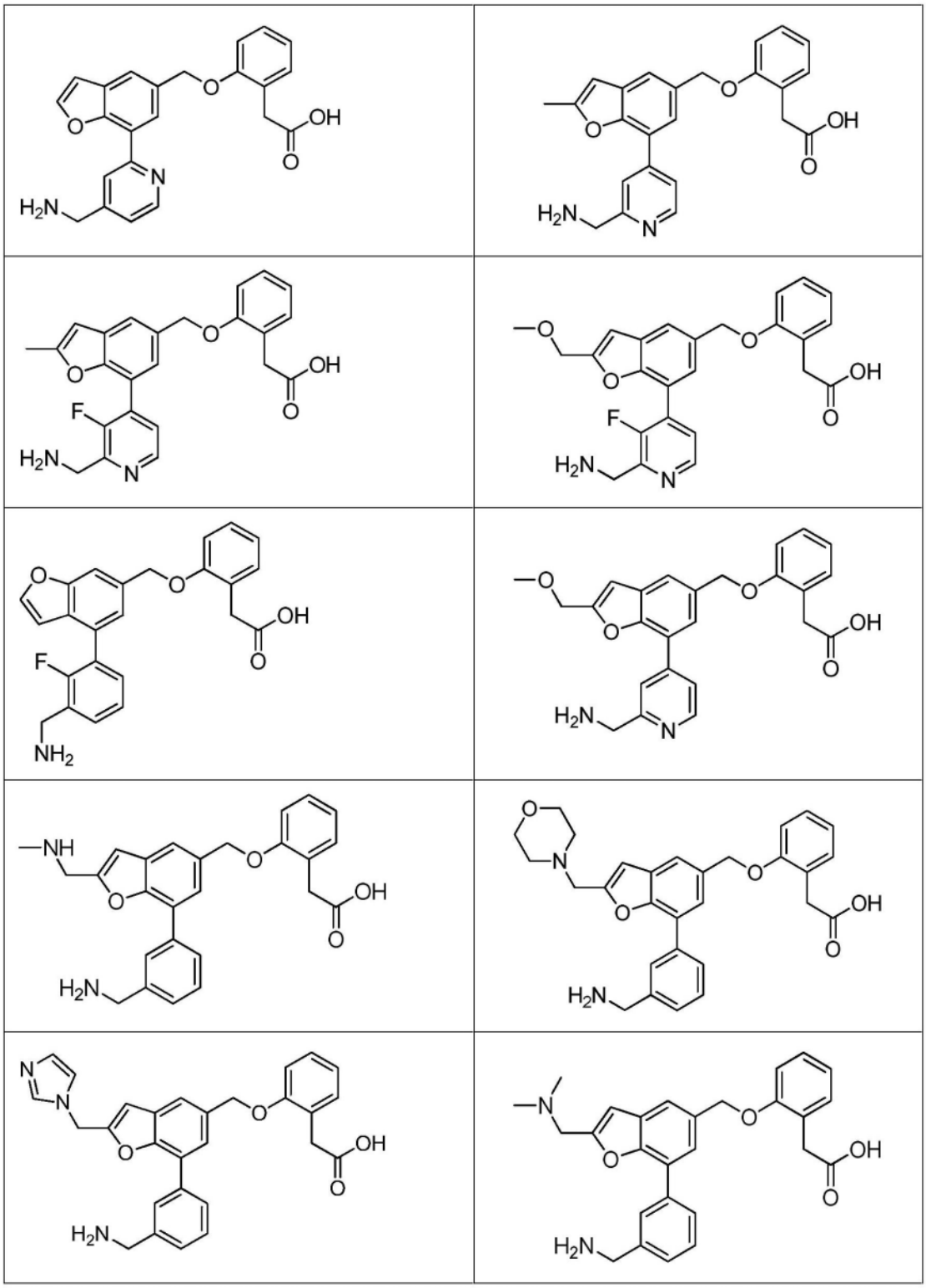

H_3C
O
O
OH
O
H_2N

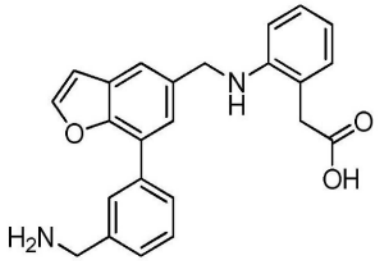
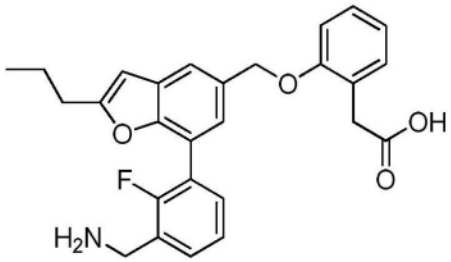
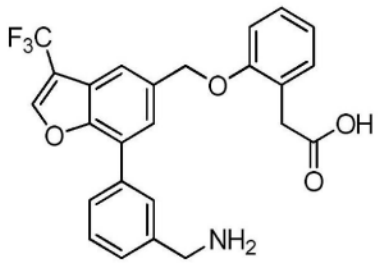
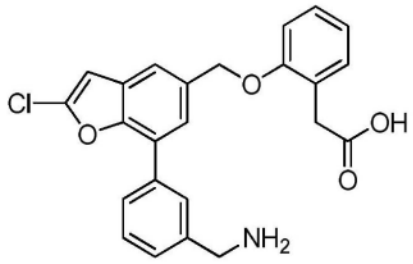
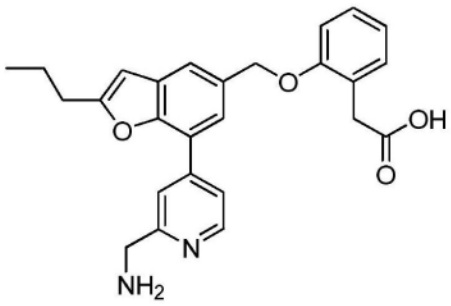
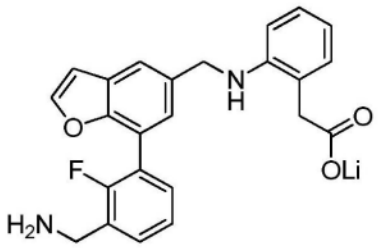
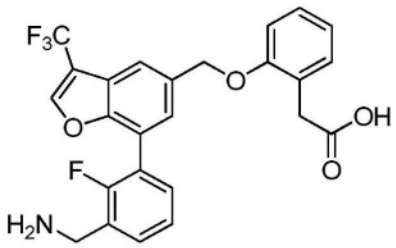
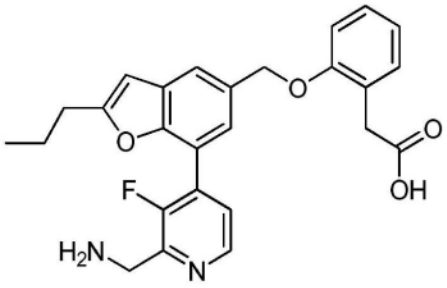
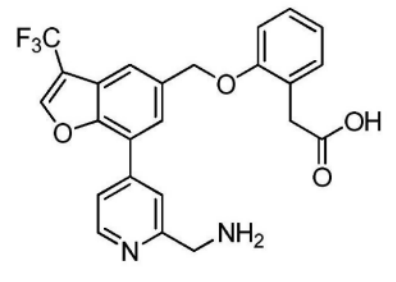

O
OH
O
O
NH_2
O

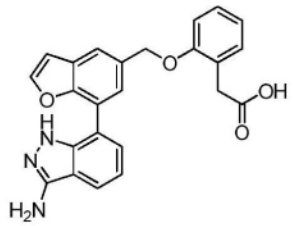
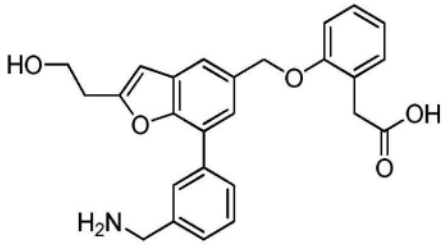
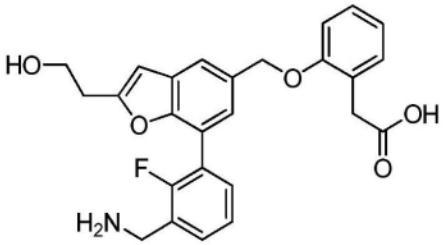
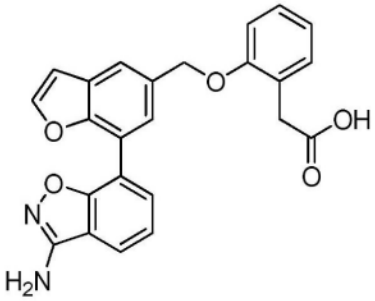
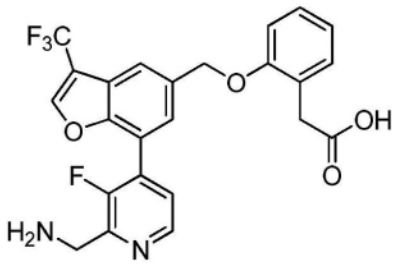
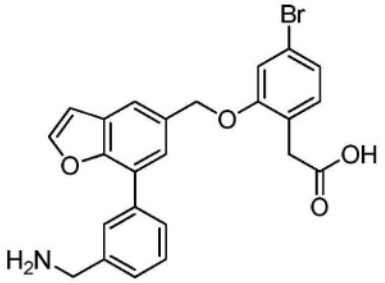
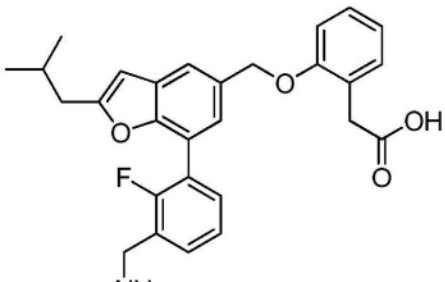
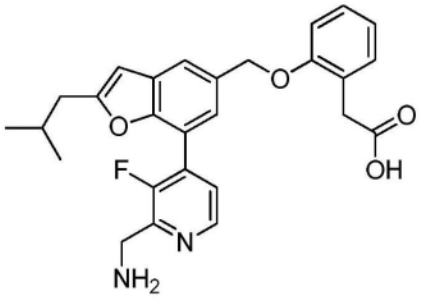

O
OH
O
O
H_2N
NH

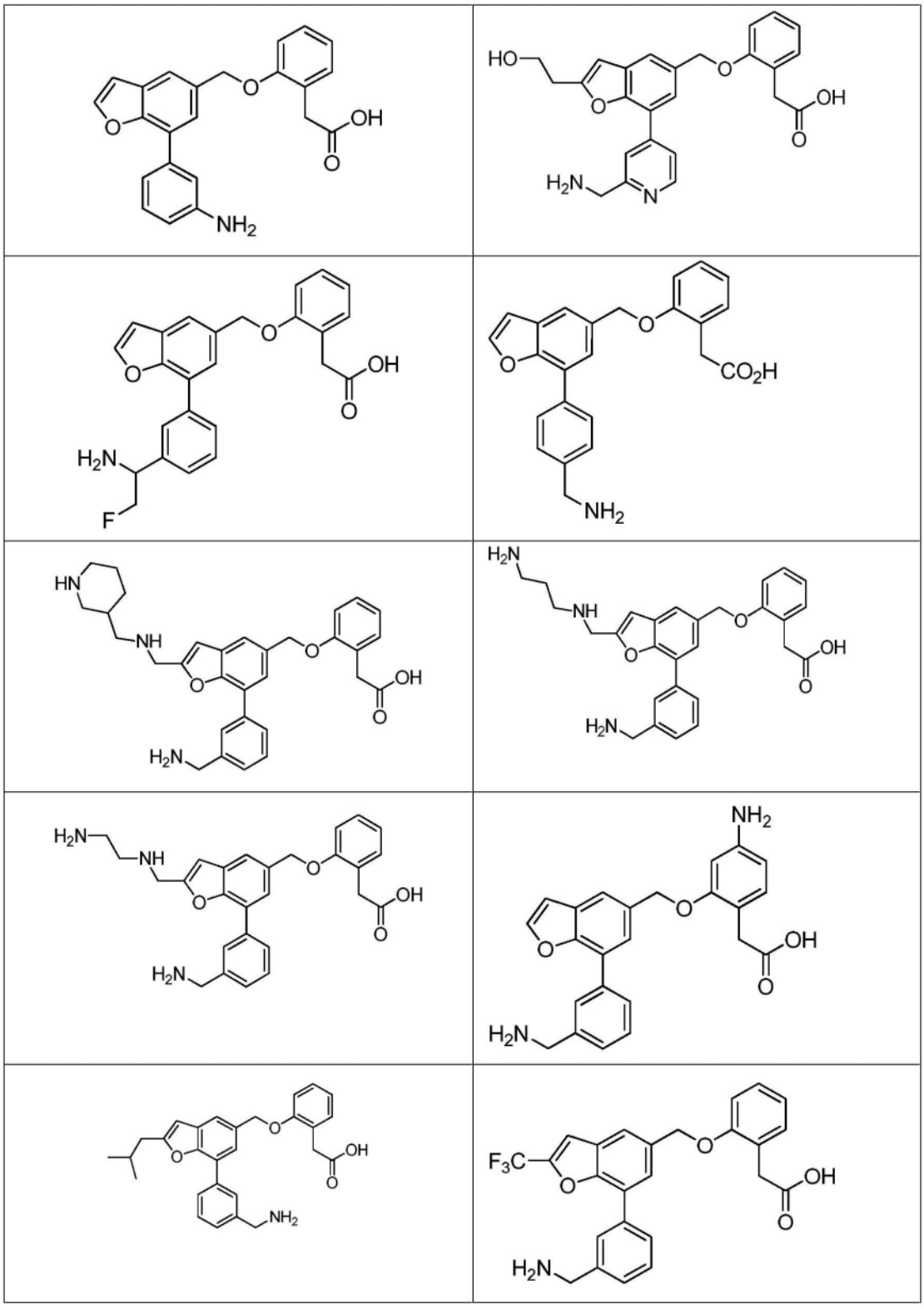
	
	
	
	
	

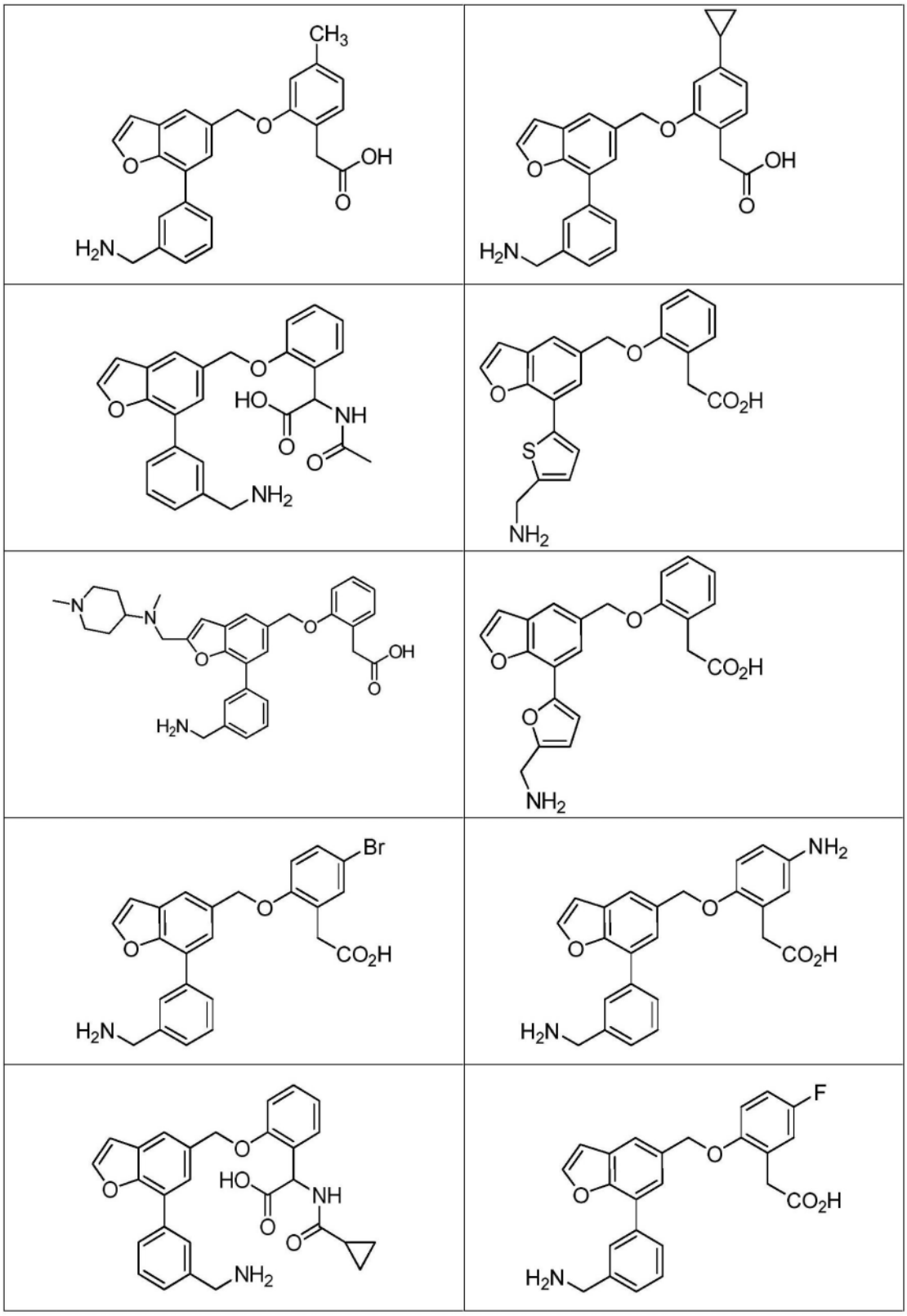


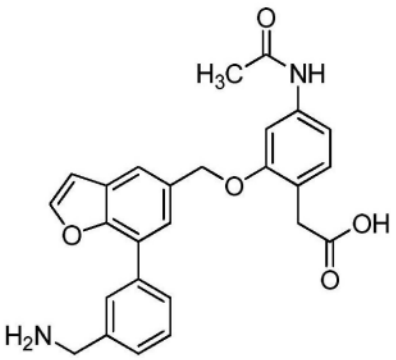
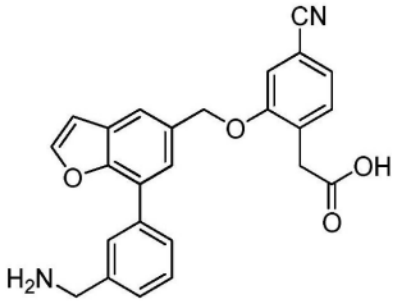
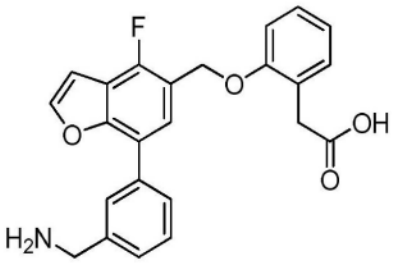
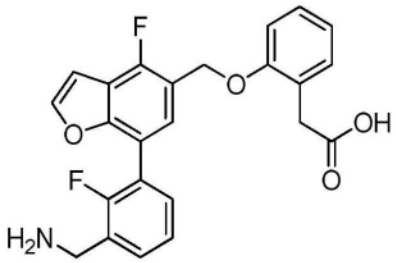
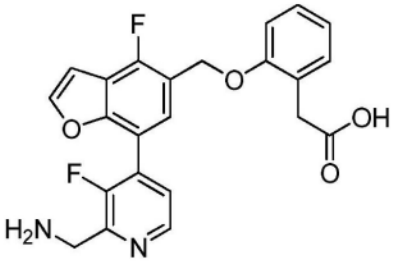
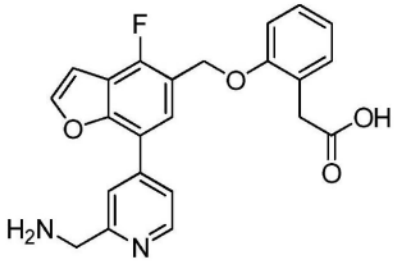
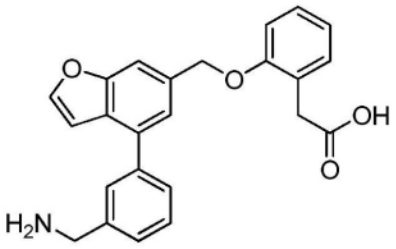
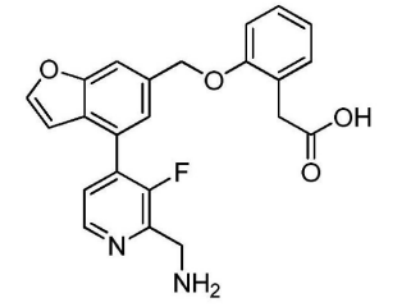
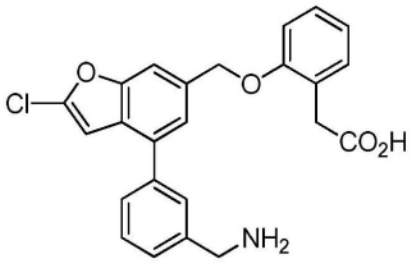
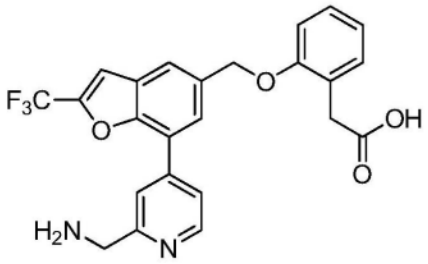


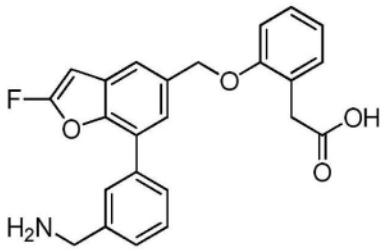
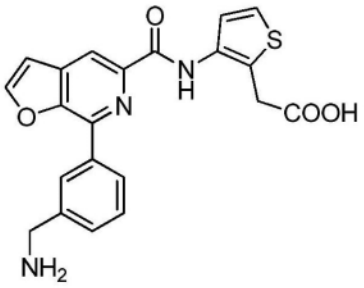
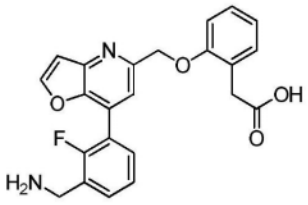
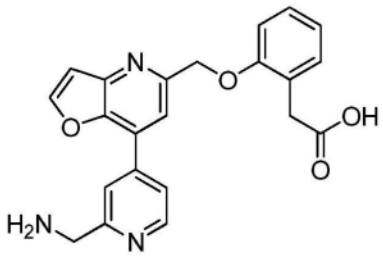
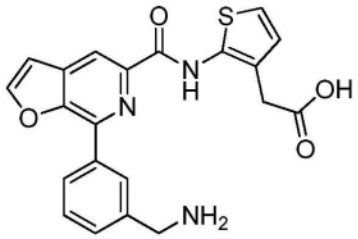
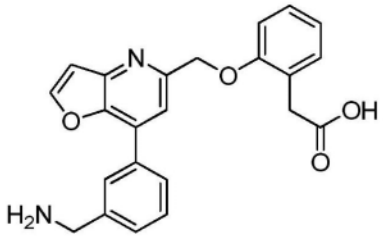
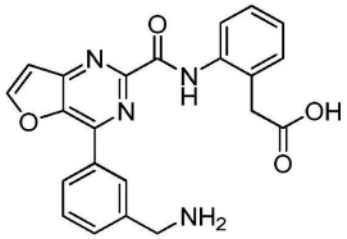
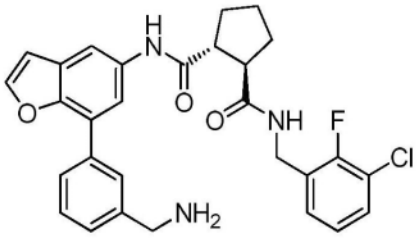
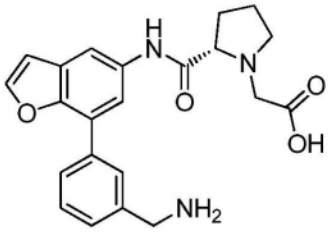
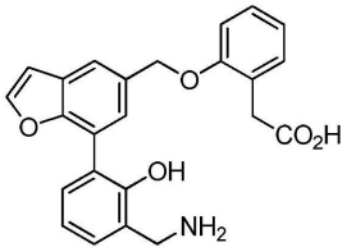
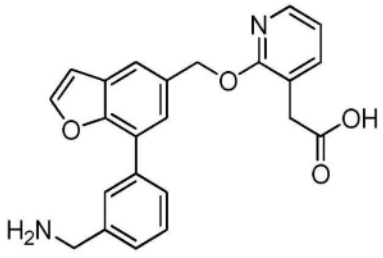
	
	
	
	
	

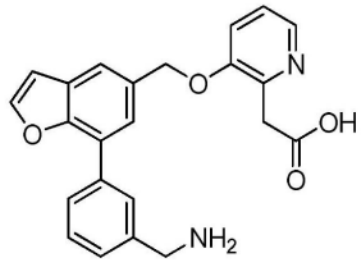
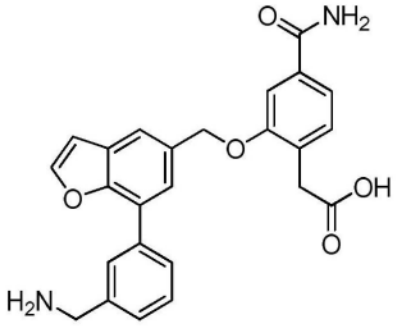
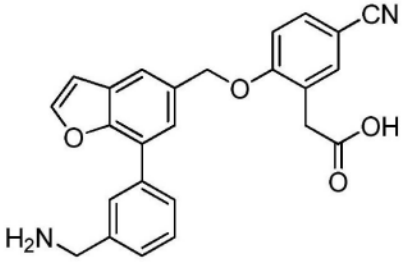
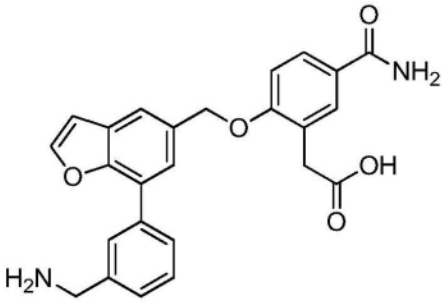
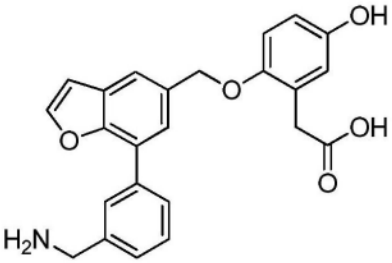
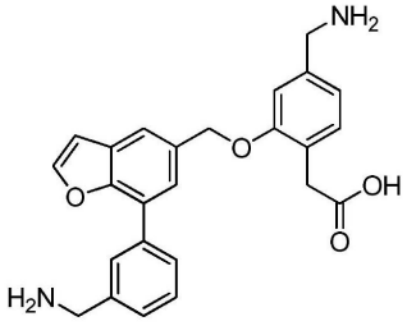
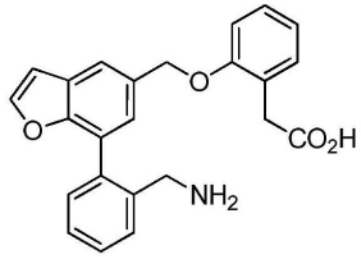
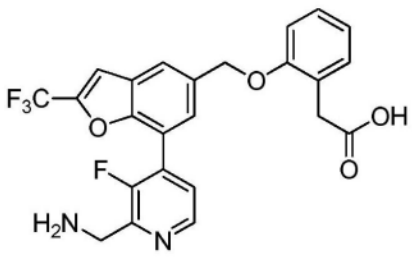
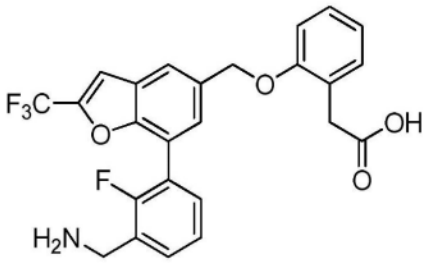
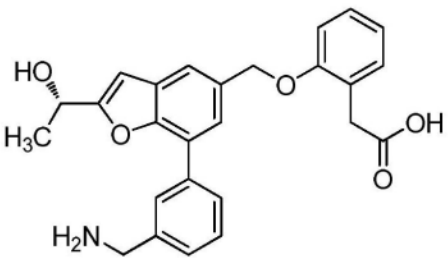
	
	
	
	
	

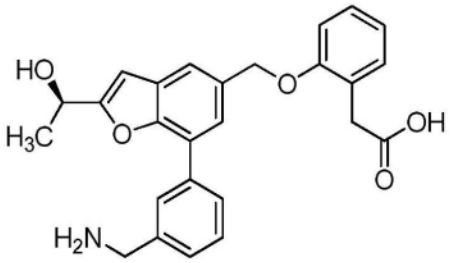
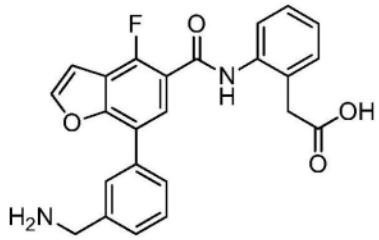
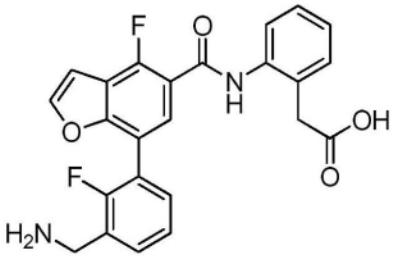
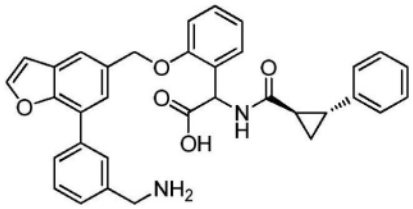
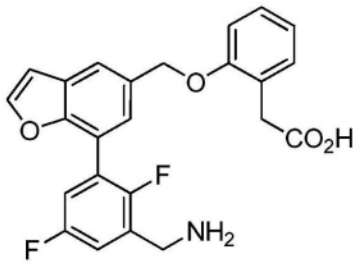
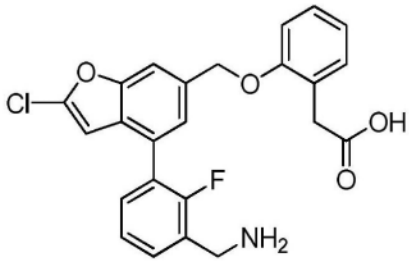
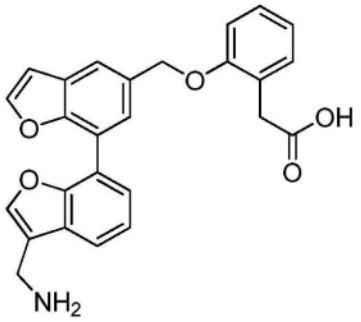
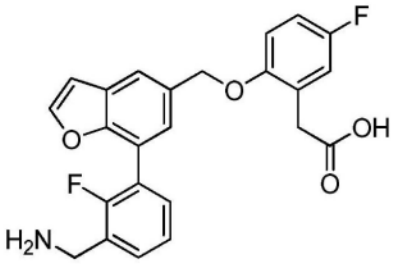
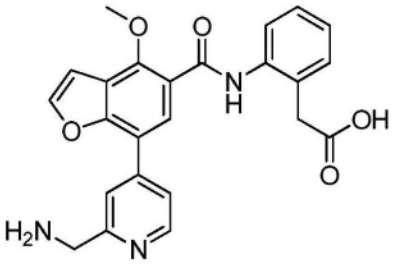


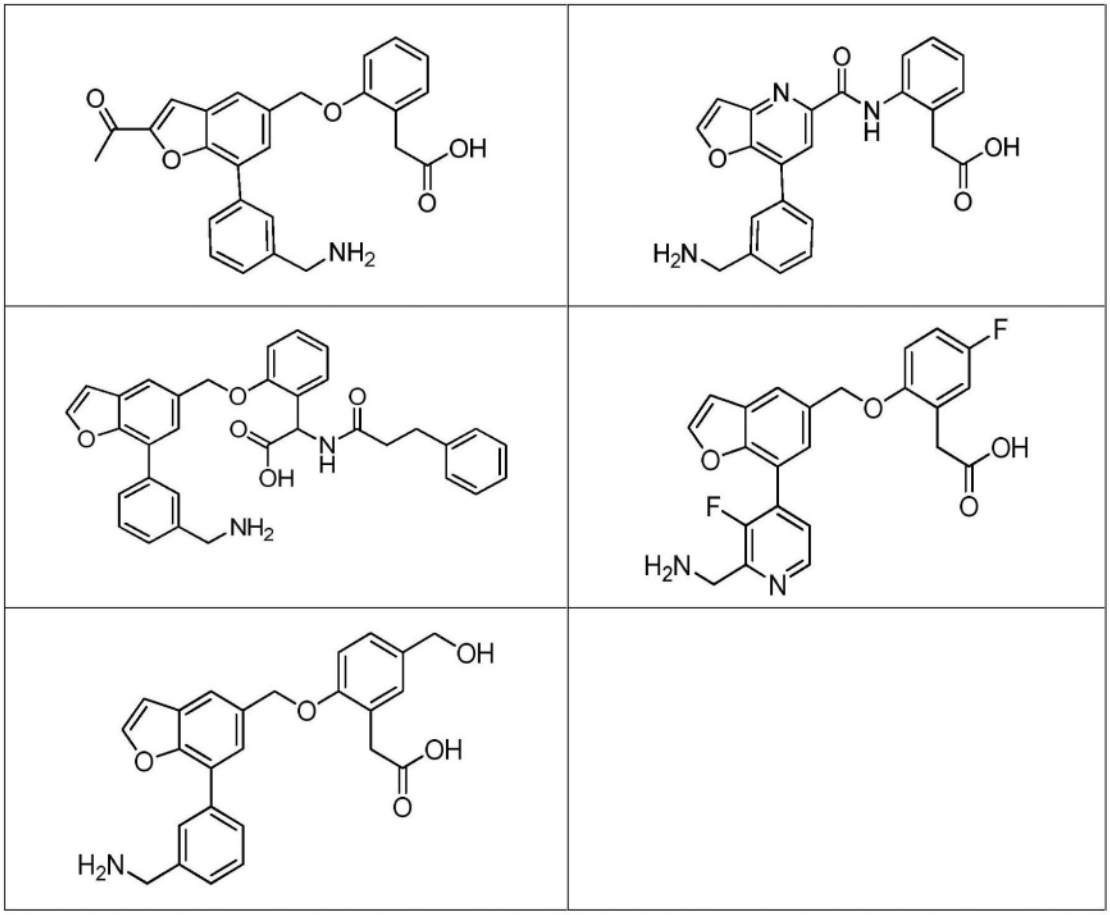


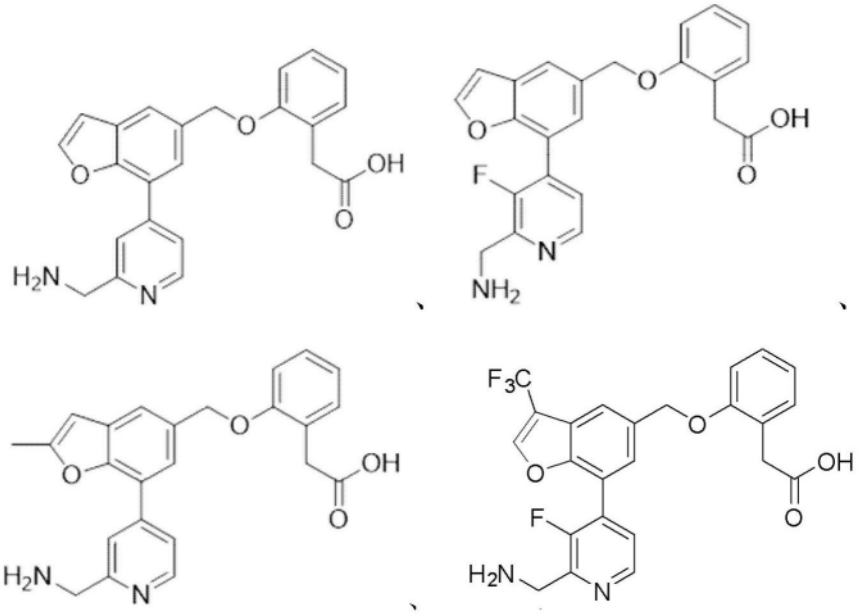
	
	
	
	
	
	

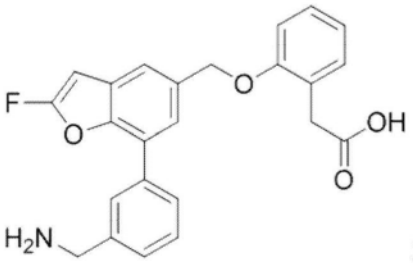
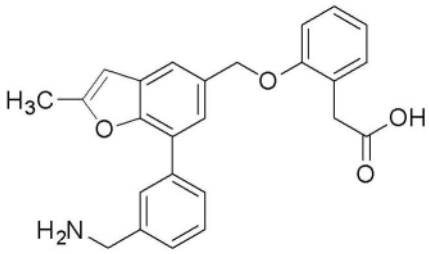
	
	
	
	
	



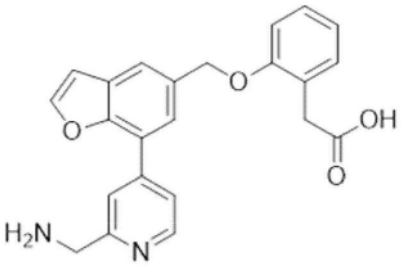
22.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物选自由以下组成的组:



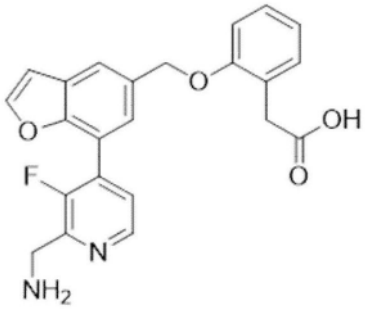
和 。

23.具有下式的根据权利要求22所述的化合物或其药学上可接受的盐：



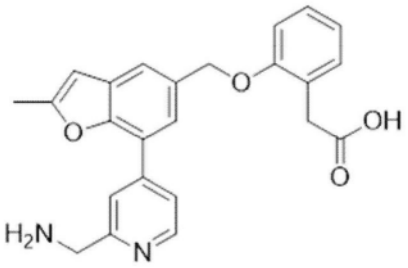
。

24.具有下式的根据权利要求22所述的化合物或其药学上可接受的盐：



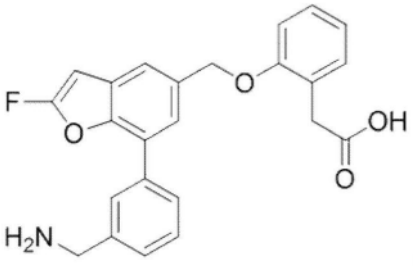
。

25.具有下式的根据权利要求22所述的化合物或其药学上可接受的盐：



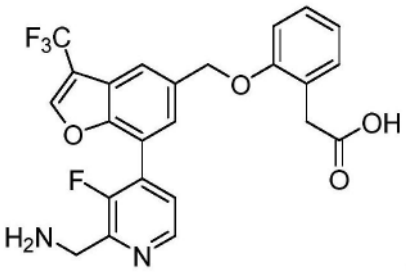
。

26.具有下式的权利要求22所述的化合物或其药学上可接受的盐：

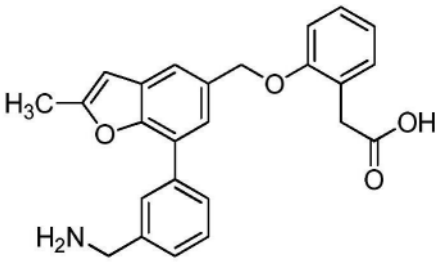


。

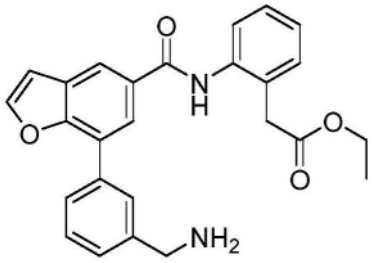
27.具有下式的权利要求22所述的化合物或其药学上可接受的盐：



28.具有下式的权利要求22所述的化合物或其药学上可接受的盐：



29.具有下式的化合物或其药学上可接受的盐：



30.一种药物组合物，其包含权利要求1-29中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，和药学上可接受的载体。

31.根据权利要求1-29中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防以异常补体系统活性为特征的疾病或疾患的药物中的用途。

32.根据权利要求31所述的用途，其中所述以异常补体系统活性为特征的疾病或疾患是免疫病症；或是中枢神经系统疾病；或是肾脏疾病；或是心血管疾病。

33.根据权利要求31所述的用途，其中所述以异常补体系统活性为特征的疾病或疾患是神经退行性疾病。

34.根据权利要求31所述的用途，其中所述以异常补体系统活性为特征的疾病或疾患选自由以下组成的组：阵发性睡眠性血红蛋白尿症、非典型溶血性尿毒综合征、器官移植排斥反应、重症肌无力、视神经脊髓炎、膜性增殖性肾小球肾炎、致密沉积物病、冷凝集素病、灾难性抗磷脂综合征、抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)相关性血管炎(AAV)、IgA肾病变、年龄相关性黄斑变性(AMD)、系统性红斑狼疮、温抗体型自身免疫性溶血性贫血和局灶性节段性肾小球硬化症。

35.根据权利要求31所述的用途，其中所述以异常补体系统活性为特征的疾病或疾患是阵发性睡眠性血红蛋白尿症。

取代的苯并呋喃、苯并吡咯、苯并噻吩及结构相关的补体抑制剂

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2018年4月6日提交的序列号为62/654,108的美国临时专利申请的优先权的权益。

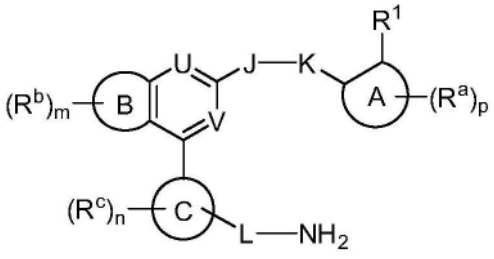
背景技术

[0003] 补体系统是生物体免疫系统的一个分支，其增强抗体及吞噬细胞破坏和清除生物体中的外来颗粒(例如，病原体)的能力。补体系统由一组血浆蛋白组成，这些血浆蛋白共同作用以攻击细胞外形式的病原体，并诱导一系列炎症反应以帮助对抗感染。补体激活可通过若干途径发生。例如，补体激活可响应于某些病原体而自发地发生，或者通过与病原体结合的抗体发生。当补体蛋白被激活时，级联反应被触发，由此一个补体蛋白诱导序列中的下一个蛋白的激活。途径开始时的少量补体蛋白的激活由每一连续的酶促反应极大地扩增，导致快速产生不成比例的大量补体反应。(Marrides,S.Pharmacological Reviews1998，第50卷，第59-88页)。在健康生物体中，有调控机制来防止不受控制的补体激活。

[0004] 当被激活时，补体蛋白可与病原体结合，调理它们被带有补体的受体的吞噬细胞吞食。然后，一些补体蛋白的小片段充当化学引诱物以将更多的吞噬细胞募集到补体激活的位点，并且也激活这些吞噬细胞。接下来，补体蛋白在入侵的生物体中产生洞或孔，导致它们被破坏。虽然补体在保护机体免受外来生物体侵害方面发挥重要作用，但其也破坏健康细胞和组织。补体的不适当激活涉及到影响免疫、肾、心血管和神经系统的一长串疾病病理(Morgan,B.Eur J Clin Invest1994，第24卷，第219-228页)。因此，需要开发在多种病症的治疗中具有治疗潜力的进一步的补体抑制剂。

发明内容

[0005] 在某些方面，本发明提供具有式(I)的结构的化合物及其药学上可接受的盐和前药：

[0006] 
(I);

[0007] 其中：

[0008] 环A是芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基；

[0009] 环B是芳基、杂芳基、杂环烷基或环烷基；

[0010] 环(C)是芳基或杂芳基；

[0011] R^a每次出现时独立地为卤素、氰基、羟基、-NH_2、-NH(Ac)、-NH(烷基)、-NH(环烷基)、-NH(杂环烷基)、-NH(芳基)、-NH(杂芳基)、-N(烷基)$_2$、-NHC(O)(烷基)、-CH(烷基)NH_2、-CH(羟烷基)NH_2、-CH(卤代烷基)NH_2、-CH(环烷基)NH_2、-CH(杂环烷基)NH_2、-CH(芳基)NH_2、-CH(杂芳基)NH_2、-CH_2NHC(O)(烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)(烷基)、-SO_2NH_2、-SO_2(环烷基)、-SO_2(杂环烷基)、-SO_2(烷基)、-SO_2(芳基)或-SO_2(杂芳基)；或选自由以下组成的组：取代或未取代的芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基、杂环烷基、烷氧基、烷基、(环烷基)烷基、(杂环烷基)烷基、羟烷基、氨基烷基和卤代烷基；

[0012] R^b每次出现时独立地为卤素、氰基、-CH_2(OCH_2CH_2)$_q$$OCH_3$、-亚烷基-(支链或非支链聚乙二醇)、-亚烷基-O-(支链或非支链聚乙二醇)或-NR^jR^k；或选自由以下组成的组：取代或未取代的烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、(羟基)卤代烷基、羟基(环烷基)烷基、(环烷基)烷基、(杂环烷基)烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、(杂芳基烷氧基)烷基、(芳基烷氧基)烷基、(芳氧基)烷基、((环烷基)烷氧基)烷基、((杂环烷基)烷氧基)烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、-亚烷基-NR^jR^k、甲苯磺酰基、-SO_2(烷基)、-SO_2(环烷基)、-CO(烷基)、-CO(芳基)、-CO(杂芳基)、-CO(环烷基)、-CO(杂环烷基)、-CONH(烷基)、-CONH(芳基烷基)、-CONH(杂芳基烷基)、-CON(烷基)$_2$、-CONH(杂环烷基)和-CONH(环烷基)；

[0013] R^c每次出现时独立地选自由以下组成的组：卤素、-OH、-NR^jR^k、烷氧基、烷基、环烷基和杂环烷基；

[0014] R^1选自由以下组成的组：-NH_2、-COOH、-CH_2COOH、-CH(NH(CO)(烷基))COOH、-CH(NH(CO)(芳基烷基))COOH、-CH(NH(CO)(环烷基))COOH、-CH(NH(CO)(芳基取代的环烷基))COOH、-CH(NH(CO)(杂芳基取代的环烷基))COOH、-CH(S(烷基))COOH、-CO(NH)CH_2(取代或未取代的芳基)、-CO(NH)CH_2(取代或未取代的杂芳基)、-CO(NH)(取代或未取代的芳基)、-CO(NH)(取代或未取代的杂芳基)和-CH_2(四唑基)；

[0015] n是0、1、2、3或4；

[0016] m是0、1、2、3或4；

[0017] p是0、1、2、3或4；

[0018] q是1-20的整数；

[0019] J是-C(O)-、-NH-、-CH_2-、-O-、-S-、-S(O)-、-SO_2-、-N(烷基)-、-CH(烷基)-、-CH(环烷基)-、-N((C(O)O)芳基烷基)-、-N((C(O)O)杂芳基烷基)-或-N(C(O)芳基烷基)-；

[0020] K是-C(O)-、-NH-、-CH_2-、-O-、-S-、-S(O)-、-SO_2-、-N(烷基)-、-CH(烷基)-、-CH(环烷基)-、-N((C(O)O)芳基烷基)-、-N((C(O)O)杂芳基烷基)-或-N(C(O)芳基烷基)-；

[0021] 其中J和K中的至少一者是-C(O)-、-CH_2-或-CH(烷基)-；

[0022] L选自由以下组成的组：键、-CH_2-、-CH_2CH_2-、-CHR^2-、-CF_2-、-CFR^2-、-C(O)-、-C(=NR^L)-、-C(=CHR^L)-、-S(O)$_2$-和-S(O)-；

[0023] 其中R^L是H或烷基；

[0024] 或其中R^L和出现的R^c与中间原子合起来形成取代或未取代的杂芳基环；

[0025] R^2是烷基、环烷基、羟烷基或卤代烷基；

[0026] R^j和R^k各自独立地为H或选自由以下组成的组：取代或未取代的烷基、氨基烷基、

(杂环烷基)烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、-CO(芳基)、-CO(芳基烷基)、-CO(杂芳基烷基)和-CO((杂环烷基)烷基)；

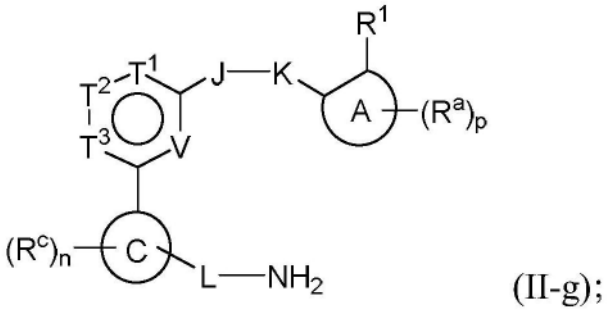
[0027] U是N或CR^3；

[0028] R^3是H、卤素、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、卤代烷基、-CN、$-CONH_2$、$-CO_2H$、$-CH_2CO_2H$、$-NH_2$、羟烷基、氨基烷基、-OH、-NH(烷基)、$-N(烷基)_2$、硫代烷基或-S(烷基)；

[0029] V是N、CH、C(卤素)或C(烷基)；且

[0030] 任何手性中心处的立体化学构型为R、S或R和S的混合物。

[0031] 在某些方面，本发明提供具有式(II-g)的结构的化合物及其药学上可接受的盐和前药：

[0032] 

(II-g);

[0033] 其中：

[0034] 环A是芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基；

[0035] 环C是芳基或杂芳基；

[0036] R^a每次出现时独立地为卤素、氰基、羟基、$-NH_2$、-NH(Ac)、-NH(烷基)、-NH(环烷基)、-NH(杂环烷基)、-NH(芳基)、-NH(杂芳基)、$-N(烷基)_2$、-NHC(O)(烷基)、$-CH(烷基)NH_2$、$-CH(羟烷基)NH_2$、$-CH(卤代烷基)NH_2$、$-CH(环烷基)NH_2$、$-CH(杂环烷基)NH_2$、$-CH(芳基)NH_2$、$-CH(杂芳基)NH_2$、$-CH_2NHC(O)(烷基)$、$-C(O)NH_2$、-C(O)(烷基)、$-SO_2NH_2$、$-SO_2(环烷基)$、$-SO_2(杂环烷基)$、$-SO_2(烷基)$、$-SO_2(芳基)$或$-SO_2(杂芳基)$；或选自由以下组成的组：取代或未取代的芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基、杂环烷基、烷氧基、烷基、(环烷基)烷基、(杂环烷基)烷基、羟烷基、氨基烷基和卤代烷基；

[0037] T^1是N、CH、NR^{T1}或CR^{T1}；

[0038] T^2是NR^{T2}或CR^{T2}；

[0039] T^3是N、CH、NR^{T3}或CR^{T3}；

[0040] 其中：

[0041] (a)T^1是CR^{T1}或NR^{T1}，其中R^{T1}和R^{T2}与中间原子合起来形成任选取代的环烷基、芳基或杂芳基环；且

[0042] T^3是N或CH；或

[0043] (b)T^3是CR^{T3}或NR^{T3}；其中R^{T3}和R^{T2}与中间原子合起来形成任选取代的杂芳基环；且

[0044] T^1是N或CH；且

[0045] (a)T^2是NR^{T2}、(b)T^3是N或(c)T^1是NR^{T1}中的至少一者成立；

[0046] R^1选自由以下组成的组：$-NH_2$、-COOH、$-CH_2COOH$、-CH(NH(CO)(烷基))COOH、-CH(NH(CO)(芳基烷基))COOH、-CH(NH(CO)(环烷基))COOH、-CH(NH(CO)(芳基取代的环烷基))

COOH、-CH(NH(CO)(杂芳基取代的环烷基))COOH、-CH(S(烷基))COOH、-CO(NH)CH_2(取代或未取代的芳基)、-CO(NH)CH_2(取代或未取代的杂芳基)、-CO(NH)(取代或未取代的芳基)、-CO(NH)(取代或未取代的杂芳基)和-CH_2(四唑基)；

[0047] n是0、1、2、3或4；

[0048] p是0、1、2、3或4；

[0049] J是-C(O)-、-NH-、-CH_2-、-O-、-S-、-S(O)-、-SO_2-、-N(烷基)-、-CH(烷基)-、-CH(环烷基)-、-N((C(O)O)芳基烷基)-、-N((C(O)O)杂芳基烷基)-或-N(C(O)芳基烷基)-；

[0050] K是-C(O)-、-NH-、-CH_2-、-O-、-S-、-S(O)-、-SO_2-、-N(烷基)-、-CH(烷基)-、-CH(环烷基)-、-N((C(O)O)芳基烷基)-、-N((C(O)O)杂芳基烷基)-或-N(C(O)芳基烷基)-；

[0051] R^c每次出现时独立地选自由以下组成的组：卤素、-OH、-NR^jR^k、烷氧基、烷基、环烷基和杂环烷基；

[0052] L选自由以下组成的组：键、-CH_2-、-CH_2CH_2-、-CHR^2-、-CF_2-、-CFR^2-、-C(O)-、-C(=NR^L)-、-C(=CHR^L)-、-S(O)$_2$-和-S(O)-；

[0053] 其中R^L是H或烷基；

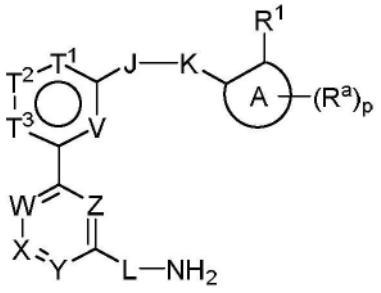
[0054] 或其中R^L和出现的R^c与中间原子合起来形成取代或未取代的杂芳基环；

[0055] R^2是烷基、环烷基、羟烷基或卤代烷基；

[0056] V是N或CH；且

[0057] 任何手性中心处的立体化学构型为R、S或R和S的混合物。

[0058] 在进一步的方面，本发明提供具有式(II)的结构的化合物及其药学上可接受的盐和前药：

[0059] 

(II)；

[0060] 其中：

[0061] 环(A)是芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基；

[0062] R^a每次出现时独立地选自由以下组成的组：卤素、氰基、羟基、-NH_2、-NH(Ac)、-NH(烷基)、-N(烷基)$_2$、-NHC(O)(烷基)、-CH_2NHC(O)(烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)(烷基)、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、环烷基、烷氧基、烷基、(环烷基)烷基、羟烷基、氨基烷基和卤代烷基；

[0063] T^1是N、CH、NR^{T1}或CR^{T1}；

[0064] T^2是NR^{T2}或CR^{T2}；

[0065] T^3是N、CH、NR^{T3}或CR^{T3}；

[0066] 其中：

[0067] (a)T^1是CR^{T1}或NR^{T1}，其中R^{T1}和R^{T2}与中间原子合起来形成任选取代的环烷基、芳基或杂芳基环；且

[0068] T^3是N或CH;或

[0069] (b)T^3是CR^{T3}或NR^{T3};其中R^{T3}和R^{T2}与中间原子合起来形成任选取代的杂芳基环;且

[0070] T^1是N或CH;且

[0071] (a)T^2是NR^{T2}、(b)T^3是N或(c)T^1是NR^{T1}中的至少一者成立;

[0072] R^1选自由以下组成的组:$-NH_2$、$-CH_2COOH$、-CH(NH(CO)(烷基))COOH、-CH(NH(CO)(环烷基))COOH、$-CO(NH)CH_2$芳基、$-CO(NH)CH_2$杂芳基、-CO(NH)芳基和-CO(NH)杂芳基;

[0073] p是0、1或2;

[0074] J是-C(O)-、-NH-、$-CH_2-$、-O-、-S-、-S(O)-、$-SO_2-$、-N(烷基)-或-CH(烷基)-;

[0075] K是-C(O)-、-NH-、-O-、$-CH_2-$、-S-、-S(O)-、$-SO_2-$、-N(烷基)-或-CH(烷基)-;

[0076] 其中J和K中的至少一者是-C(O)-、$-CH_2-$或-CH(烷基)-;

[0077] W是N、CH或CR^c;

[0078] X是N、CH或CR^c;

[0079] Y是N、CH或CR^c;

[0080] Z是N、CH或CR^c;

[0081] R^c每次出现时独立地选自由以下组成的组:卤素、-OH、$-NR^jR^k$、烷氧基和烷基;

[0082] L选自由以下组成的组:键、$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$、$-CHR^2-$、$-CF_2-$、$-CFR^2-$、-C(O)-、-C(=NR^L)-和-C(=CHR^L)-;

[0083] 其中R^L是H或烷基;

[0084] 或其中R^L和出现的R^c与中间原子合起来形成取代或未取代的杂芳基环;

[0085] R^2是烷基、羟烷基或卤代烷基;

[0086] V是N或CH;且

[0087] 任何手性中心处的立体化学构型为R、S或R和S的混合物。

[0088] 在某些方面,本发明提供药物组合物,其包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐或前药;和药学上可接受的载体。

[0089] 在某些方面,本发明提供治疗以异常补体系统活性为特征的疾病或疾患的方法,所述方法包括对有此需要的受试者施用治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐或前药。在某些实施方案中,以异常补体系统活性为特征的疾病或疾患是免疫病症。在某些实施方案中,以异常补体系统活性为特征的疾病或疾患是中枢神经系统疾病。在某些实施方案中,以异常补体系统活性为特征的疾病或疾患是神经退行性疾病或神经疾病。在某些实施方案中,以异常补体系统活性为特征的疾病或疾患是肾脏疾病。在某些实施方案中,以异常补体系统活性为特征的疾病或疾患是心血管疾病。在某些实施方案中,以异常补体系统活性为特征的疾病或疾患选自由以下组成的组:阵发性睡眠性血红蛋白尿症、非典型溶血性尿毒综合征、器官移植排斥反应、重症肌无力、视神经脊髓炎、膜性增殖性肾小球肾炎、致密沉积物病、冷凝集素病和灾难性抗磷脂综合征。

具体实施方式

[0090] 补体系统的抑制剂可用于适用于治疗免疫、肾脏、心血管和神经系统的病症的治疗方法和组合物。本文提供式(I)和(II)的化合物及其药学上可接受的盐和前药,它们可用于治疗或预防以补体系统的异常活性为特征的疾病或疾患。

[0091] 定义

[0092] 冠词“一个(种)”在本文中用于指该冠词的一个(种)或不只一个(种)(即,至少一个(种))语法对象。举例来说,“元素”意指一种元素或不只一种元素。

[0093] 术语“杂原子”是所属领域中公认的,指的是除碳或氢以外的任何元素的原子。示例性杂原子包括硼、氮、氧、磷、硫和硒,或者是氧、氮或硫。

[0094] 如本文所用的术语“烷基”是本领域的术语,指的是饱和脂族基团,包括直链烷基、支链烷基、环烷基(脂环族)基团、烷基取代的环烷基和环烷基取代的烷基。在某些实施方案中,直链或支链烷基在其主链中具有约30个或更少的碳原子(例如,对于直链为C_1-C_{30},对于支链为C_3-C_{30}),或者是约20个或更少,或10个或更少。在某些实施方案中,术语“烷基”是指C_1-C_{10}烷基。在某些实施方案中,术语“烷基”是指C_1-C_6烷基,例如C_1-C_6直链烷基。在某些实施方案中,术语“烷基”是指C_3-C_{12}支链烷基。在某些实施方案中,术语“烷基”是指C_3-C_8支链烷基。烷基的代表性实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基和正己基。

[0095] 术语“环烷基”意指各自具有3至12个碳原子的单环或双环或桥连的饱和碳环状环。某些环烷基在它们的环结构中具有5-12个碳原子,并且可以在环结构中具有6-10个碳。优选地,环烷基是(C_3-C_7)环烷基,其表示具有3至7个碳原子的单环饱和碳环状环。单环状环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基和环辛基。双环状环烷基环体系包括桥连的单环状环和稠合的双环状环。桥连的单环状环含有单环状环烷基环,其中单环状环的两个非相邻碳原子通过一个与三个另外的碳原子之间的亚烷基桥(即,形式-$(CH_2)_w$-的桥连基团,其中w是1、2或3)连接。双环状环体系的代表性实例包括但不限于双环[3.1.1]庚烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷、双环[3.2.2]壬烷、双环[3.3.1]壬烷和双环[4.2.1]壬烷。稠合的双环状环烷基环体系含有与苯基、单环状环烷基、单环状环烯基、单环杂环基或单环杂芳基稠合的单环状环烷基环。桥连或稠合的双环状环烷基通过单环状环烷基环内所含的任何碳原子与母体分子部分连接。环烷基任选被取代。在某些实施方案中,稠合双环状环烷基是与苯基环、5或6元单环状环烷基、5或6元单环状环烯基、5或6元单环杂环基或5或6元单环杂芳基稠合的5或6元单环状环烷基环,其中稠合双环状环烷基任选被取代。

[0096] 如本文所用的术语“(环烷基)烷基”是指被一个或多个环烷基取代的烷基。环烷基烷基的一个实例是环己基甲基。

[0097] 如本文所用的术语“杂环烷基”是指非芳族环体系的基团,包括但不限于单环、双环和三环状环,它们可以是完全饱和的,或者它们可含有一个或多个不饱和单元,为避免疑义,不饱和度不会产生芳族环体系,并且具有3至12个原子,包括至少一个杂原子,如氮、氧或硫。出于不应被解释为限制本发明范围的举例说明的目的,以下是杂环状环的实例:氮丙啶基(aziridinyl)、氮杂环丙烯基(azirinyl)、环氧乙烷基(oxiranyl)、硫杂环丙烷基(thiiranyl)、硫杂环丙烯基(thiirenyl)、双环氧乙烷基(dioxiranyl)、二氮杂环丙烯基(diazirinyl)、二氮杂环庚烷基(diazepanyl)、1,3-二噁烷基、1,3-二氧戊环基(dioxolanyl)、1,3-二硫戊环基(dithiolanyl)、1,3-二噻烷基(dithianyl)、咪唑烷基、异噻唑啉基、异噻唑烷基、异噁唑啉基、异噁唑烷基、氮杂环丁二烯基(azetyl)、氧杂环丁烷基(oxetanyl)、氧杂环丁二烯基(oxetyl)、硫杂环丁烷基(thietanyl)、硫杂环丁二烯基

(thietyl)、二氮杂环丁烷基(diazetidinyl)、二氧杂环丁烷基(dioxetanyl)、二氧杂环丁烯基(dioxetenyl)、二硫杂环丁烷基(dithietanyl)、二硫杂环丁二烯基(dithietyl)、二氧戊环基(dioxalanyl)、噁唑基、噻唑基、三嗪基、异噻唑基、异噁唑基、氮杂环庚三烯(azepine)、氮杂环丁烷基(azetidinyl)、吗啉基、噁二唑啉基、噁二唑烷基、噁唑啉基、噁唑烷基、氧代哌啶基、氧代吡咯烷基、哌嗪基、哌啶基、吡喃基、吡唑啉基、吡唑烷基、吡咯啉基、吡咯烷基、奎宁环基、硫代吗啉基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、噻二唑啉基、噻二唑烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、硫代吗啉基、1,1-二氧化硫代吗啉基(硫代吗啉砜)、硫代吡喃基、三噻烷基和2-偶氮双环[3.1.0]己烷。杂环烷基任选被一个或多个如下所述的取代基取代。

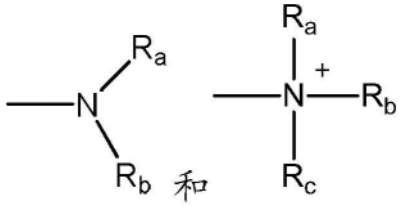
[0098] 如本文所述的术语“(杂环烷基)烷基”是指被一个或多个杂环烷基(即,杂环基)取代的烷基。

[0099] 如本文所用的术语“烯基”意指含有2至10个碳且含有至少一个通过去掉两个氢形成的碳-碳双键的直链或支链烃基。烯基的代表性实例包括但不限于乙烯基、2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、3-丁烯基、4-戊烯基、5-己烯基、2-庚烯基、2-甲基-1-庚烯基和3-癸烯基。烯基的不饱和键可位于所述部分中的任何位置,并且关于双键可具有(Z)或(E)构型。

[0100] 如本文所用的术语“炔基”意指含有2至10个碳原子且含有至少一个碳-碳三键的直链或支链烃基。炔基的代表性实例包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、3-丁炔基、2-戊炔基和1-丁炔基。

[0101] 术语“亚烷基”是所属领域中公认的,并且如本文所用涉及通过去掉如上所定义的烷基的两个氢原子而得到的双基(diradical)。在一个实施方案中,亚烷基是指二取代的烷烃,即在两个位置被诸如以下的取代基取代的烷烃:卤素、叠氮化物、烷基、芳基烷基、烯基、炔基、环烷基、羟基、烷氧基、氨基、硝基、巯基、亚氨基、酰胺基、膦酸根、次膦酸根、羰基、羧基、甲硅烷基、醚、烷硫基、磺酰基、磺酰胺基、酮、醛、酯、杂环基、芳族或杂芳族部分、氟烷基(如三氟甲基)、氰基等。也就是说,在一个实施方案中,“取代的烷基”是“亚烷基”。

[0102] 术语“氨基”是所属领域中的术语,并且如本文所用是指未取代的胺和取代的胺两者,例如可由以下通式表示的部分:

[0103]  和 ,

[0104] 其中R_a、R_b和R_c各自独立地表示氢、烷基、烯基、$-(CH_2)_x-R_d$,或者R_a和R_b与它们所连接的N原子合起来构成在环结构中具有4至8个原子的杂环;R_d表示芳基、环烷基、环烯基、杂环基或多环基;且x是零或1至8范围内的整数。在某些实施方案中,仅R_a或R_b中的一者可以是羰基,例如R_a、R_b和氮一起不形成酰亚胺。在其它实施方案中,R_a和R_b(及任选R_c)各自独立地表示氢、烷基、烯基或$-(CH_2)_x-R_d$。在某些实施方案中,术语“氨基”是指$-NH_2$。

[0105] 在某些实施方案中,术语“烷基氨基”是指-NH(烷基)。

[0106] 在某些实施方案中,术语“二烷基氨基”是指$-N(烷基)_2$。

[0107] 如本文所用的术语“酰胺基”意指-NHC(=O)-,其中酰胺基通过氮与母体分子部分

结合。酰胺基的实例包括烷基酰胺基，如$CH_3C(=O)N(H)-$和$CH_3CH_2C(=O)N(H)-$。

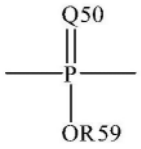
[0108] 术语“酰基”是所属领域中的术语，且如本文所用是指形式RCO-的任何基团或基，其中R是任何有机基团，例如烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基和杂芳基烷基。代表性酰基包括乙酰基、苯甲酰基和丙二酰基。

[0109] 如本文所用的术语“氨基烷基”是指被一个或多个氨基取代的烷基。在一个实施方案中，术语“氨基烷基”是指氨基甲基，即$-CH_2NH_2$。

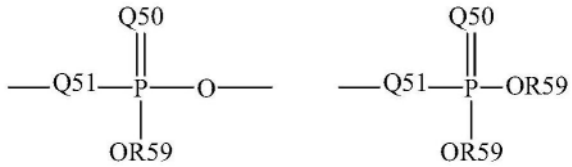
[0110] 术语“氨基酰基”是所属领域中的术语，并且如本文所用是指被一个或多个氨基取代的酰基。

[0111] 如本文所用的术语“氨基亚硫酰基”是指氨基酰基的类似物，其中RC(O)-的O已被硫置换，因此形式为RC(S)-。

[0112] 术语“磷酰基”是所属领域中的术语，且如本文所用一般可由下式表示：

[0113] 

[0114] 其中Q50表示S或O，且R59表示氢、低级烷基或芳基；例如-P(O)(OMe)-或$-P(O)(OH)_2$。当用于取代例如烷基时，磷酰基烷基的磷酰基可由以下通式表示：

[0115] 

[0116] 其中Q50和R59各自独立地定义如上，且Q51表示O、S或N；例如-O-P(O)(OH)OMe或$-NH-P(O)(OH)_2$。当Q50是S时，磷酰基部分是“硫代磷酸根”。

[0117] 如本文所用的术语“氨基磷酰基”是指被至少一个如本文所定义的氨基取代的磷酰基；例如$-P(O)(OH)NMe_2$。

[0118] 如本文所用的术语“叠氮化物”或“叠氮基”意指$-N_3$基团。

[0119] 如本文所用的术语“羰基”是指-C(=O)-。

[0120] 如本文所用的术语“硫代羰基”是指-C(=S)-。

[0121] 如本文所用的术语“烷基磷酰基”是指被至少一个如本文所定义的烷基取代的磷酰基；例如-P(O)(OH)Me。

[0122] 如本文所用的术语“烷硫基”是指烷基-S-。术语“(烷硫基)烷基”是指被烷硫基取代的烷基。

[0123] 如本文所用的术语“羧基”意指$-CO_2H$基团。

[0124] 术语“芳基”是所属领域中的术语，且如本文所用是指包括单环、双环和多环芳族烃基团，例如苯、萘、蒽和芘。典型地，芳基含有6-10个碳环原子(即(C_6-C_{10})芳基)。芳族环可在一个或多个环位置处被一个或多个诸如以下的取代基取代：卤素、叠氮化物、烷基、芳基烷基、烯基、炔基、环烷基、羟基、烷氧基、氨基、硝基、巯基、亚氨基、酰胺基、膦酸根、次膦酸根、羰基、羧基、甲硅烷基、醚、烷硫基、磺酰基、磺酰胺基、酮、醛、酯、杂环基、芳族或杂芳族部分、氟烷基(如三氟甲基)、氰基等。术语“芳基”还包括具有两个或更多个环状环的多环状环体系，其中两个或更多个碳为两个邻接环所共有(这些环是“稠环”)，其中这些环中的至

少一个是芳族烃，例如其它的环状环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基。在某些实施方案中，术语“芳基”是指苯基。

[0125] 术语“杂芳基”是所属领域中的术语，且如本文所用是指在环结构中具有总共3至12个原子的单环、双环和多环芳族基团，包括一个或多个杂原子，如氮、氧或硫。示例性杂芳基包括氮杂吲哚基、苯并(b)噻吩基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并三唑基、苯并噁二唑基、呋喃基、咪唑基、咪唑并吡啶基、吲哚基、吲哚啉基、吲唑基、异吲哚啉基、异噁唑基、异噻唑基、异喹啉基、噁二唑基、噁唑基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、吡咯并[2,3-d]嘧啶基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基、喹啉基、喹唑啉基、三唑基、噻唑基、噻吩基、四氢吲哚基、四唑基、噻二唑基、噻吩基、硫代吗啉基、三唑基或托烷基(tropanyl)等。“杂芳基”可在一个或多个环位置处被一个或多个诸如以下的取代基取代：卤素、叠氮化物、烷基、芳基烷基、烯基、炔基、环烷基、羟基、烷氧基、氨基、硝基、巯基、亚氨基、酰胺基、膦酸根、次膦酸根、羰基、羧基、甲硅烷基、醚、烷硫基、磺酰基、磺酰胺基、酮、醛、酯、杂环基、芳族或杂芳族部分、氟烷基(如三氟甲基)、氰基等。术语“杂芳基”还包括具有两个或更多个环状环的多环状环体系，其中两个或更多个碳为两个邻接环所共有(这些环是“稠环”)，其中这些环中的至少一个是在环结构中具有一个或多个杂原子的芳族基团，例如其它的环状环可以是环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基。

[0126] 术语“芳烷基”或“芳基烷基”是所属领域中的术语，且如本文所用是指被芳基取代的烷基，其中所述部分通过烷基附接于母体分子。

[0127] 术语“杂芳烷基”或“杂芳基烷基”是所属领域中的术语，且如本文所用是指被杂芳基取代的烷基，其通过烷基附接于母体分子部分。

[0128] 如本文所用的术语“烷氧基”意指如本文所定义的烷基，其通过氧原子附接于母体分子部分。烷氧基的代表性实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊氧基和己氧基。

[0129] 术语“烷氧基烷基”是指被烷氧基取代的烷基。

[0130] 术语“烷氧羰基”意指如本文所定义的烷氧基，其通过如本文所定义的由-C(=O)-表示的羰基附接于母体分子部分。烷氧羰基的代表性实例包括但不限于甲氧羰基、乙氧羰基和叔丁氧羰基。

[0131] 如本文所用的术语“烷基羰基”意指如本文所定义的烷基，其通过如本文所定义的羰基附接于母体分子部分。烷基羰基的代表性实例包括但不限于乙酰基、1-氧代丙基、2,2-二甲基-1-氧代丙基、1-氧代丁基和1-氧代戊基。

[0132] 如本文所用的术语“芳基羰基”意指如本文所定义的芳基，其通过如本文所定义的羰基附接于母体分子部分。芳基羰基的代表性实例包括但不限于苯甲酰基和(2-吡啶基)羰基。

[0133] 如本文所用的术语“烷基羰基氧基”和“芳基羰基氧基”意指如本文所定义的烷基羰基或芳基羰基，其通过氧原子附接于母体分子部分。烷基羰基氧基的代表性实例包括但不限于乙酰氧基、乙基羰基氧基和叔丁基羰基氧基。芳基羰基氧基的代表性实例包括但不限于苯基羰基氧基。

[0134] 术语“烯氧基(alkenoxy/alkenoxyl)”意指如本文所定义的烯基，其通过氧原子附

接于母体分子部分。烯氧基的代表性实例包括但不限于2-丙烯-1-氧基(即，CH_2＝CH-CH_2-O-)和乙烯基氧基(即，CH_2＝CH-O-)。

[0135] 如本文所用的术语“芳氧基”意指如本文所定义的芳基，其通过氧原子附接于母体分子部分。

[0136] 如本文所用的术语“杂芳氧基”意指如本文所定义的杂芳基，其通过氧原子附接于母体分子部分。

[0137] 如本文所用的术语“碳环基”意指含有3至12个碳原子的完全饱和或具有一个或多个不饱和键的单环或多环(例如，双环、三环等)烃基，并且为了避免疑义，不饱和度不会产生芳族环体系(例如苯基)。碳环基的实例包括1-环丙基、1-环丁基、2-环戊基、1-环戊烯基、3-环己基、1-环己烯基和2-环戊烯基甲基。

[0138] 术语“氰基”是所属领域中的术语，且如本文所用是指-CN。

[0139] 术语“卤代基”是所属领域中的术语，且如本文所用是指-F、-Cl、-Br或-I。

[0140] 如本文所用的术语“卤代烷基”是指如本文所定义的烷基，其中一些或所有氢被卤素原子置换。

[0141] 术语“羟基”是所属领域中的术语，且如本文所用是指-OH。

[0142] 如本文所用的术语“羟烷基”意指至少一个如本文所定义的羟基通过如本文所定义的烷基附接于母体分子部分。羟烷基的代表性实例包括但不限于羟甲基、2-羟乙基、3-羟丙基、2,3-二羟戊基和2-乙基-4-羟庚基。

[0143] 如本文所用的术语“甲硅烷基”包括甲硅烷基(H_3Si-)的烃基衍生基团(即，(烃基)$_3$Si-)，其中烃基是通过从烃上去掉氢原子形成的单价基团，例如乙基、苯基。烃基可以是不同基团的组合，这些不同的基团可以变化，以便提供多种甲硅烷基，如三甲基甲硅烷基(TMS)、叔丁基二苯基甲硅烷基(TBDPS)、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS/TBDMS)、三异丙基甲硅烷基(TIPS)和[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基(SEM)。

[0144] 如本文所用的术语“甲硅烷基氧基”意指如本文所定义的甲硅烷基通过氧原子附接于母体分子。

[0145] 本发明的组合物中所含的某些化合物可以特定的几何或立体异构形式存在。此外，本发明的化合物也可以是光学活性的。本发明涵盖所有这类化合物，包括顺式和反式异构体、(R)-和(S)-对映异构体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体、它们的外消旋混合物以及它们的其它混合物，它们都落于本发明的范围内。取代基如烷基中可存在另外的不对称碳原子。本发明旨在包括所有这类异构体以及它们的混合物。

[0146] 如果例如本发明的化合物的特定对映异构体是所需的，则其可通过不对称合成或者通过利用手性助剂进行衍生化来制备，其中将所得的非对映异构体混合物分离并裂解助剂基团以得到纯的所需对映异构体。或者，在分子含有碱性官能团如氨基或酸性官能团如羧基的情况下，与适当的光学活性酸或碱形成非对映异构体盐，接着通过本领域中熟知的分级结晶或色谱方法拆分由此形成的非对映异构体，并随后回收纯对映异构体。

[0147] 要理解的是，“取代”或“被……取代”包括隐含的条件，即这种取代符合被取代的原子和取代基所容许的价态，且取代产生稳定的化合物，例如其不会自发地经历转化，如通过重排、分裂、分解、环化、消除或其它反应经历转化。

[0148] 术语“取代的”也预期包括有机化合物的所有可容许的取代基。广义而言，可容许

的取代基包括有机化合物的无环和环状、支链和非支链、碳环和杂环、芳族和非芳族的取代基。例示性的取代基包括例如上文所述的那些。对于适当的有机化合物，可容许的取代基可以是一个或多个，并且可以是相同或不同的。出于本发明的目的，杂原子如氮可具有氢取代基和/或本文所述的有机化合物的满足杂原子价态的任何可容许的取代基。本发明并不旨在以任何方式受有机化合物的可容许的取代基的限制。

[0149] 如本文所用，术语“取代或未取代的”当位于化学部分的列表之前时意指随后列表的化学部分各自是取代或未取代的。例如，“取代或未取代的芳基、杂芳基和环烷基”意指取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基和取代或未取代的环烷基。

[0150] 如本文所用的短语“保护基团”意指保护潜在反应性官能团不发生不期望的化学转化的临时取代基。这类保护基团的实例包括羧酸的酯、醇的甲硅烷基醚以及醛和酮各自的缩醛和缩酮。保护基团化学的领域已有综述(Greene,T.W.;Wuts,P.G.M.Protective Groups in Organic Synthesis,第2版;Wiley:New York,1991)。本发明的范围内包括本发明化合物的被保护形式。

[0151] 出于本发明的目的，根据CAS版元素周期表(Handbook of Chemistry andPhysics，第67版，1986-87，内封面)来确认化学元素。

[0152] 如The McGraw-Hill Dictionary ofChemical Terms(Parker,S.编，1985)，McGraw-Hill,San Francisco，以引用方式并入本文)所例示，根据本领域中的常规用法使用本文中的其它化学术语。除另有定义外，本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的含义相同的含义。

[0153] 如本文所用的术语“药学上可接受的盐”包括衍生自无机酸或有机酸的盐，所述无机酸或有机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、高氯酸、磷酸、甲酸、乙酸、乳酸、马来酸、富马酸、琥珀酸、酒石酸、乙醇酸、水杨酸、柠檬酸、甲磺酸、苯磺酸、苯甲酸、丙二酸、三氟乙酸、三氯乙酸、萘-2-磺酸及其它酸。药学上可接受的盐形式可包括其中构成盐的分子的比率不是1:1的形式。例如，盐可以是每分子碱包含多于一个无机或有机酸分子，如每分子式I的化合物对应两个盐酸分子。作为另一实例，盐可以是每分子碱包含少于一个无机或有机酸分子，如每分子酒石酸对应两个式I的化合物的分子。

[0154] 如本文所用的术语“前药”是指可在体内代谢以提供式I或II的化合物的化合物。因此前药包括可通过如下方式制备的化合物，即将式I或II的化合物中的一个或多个官能团改性以提供相应的化合物，所述相应的化合物可在体内代谢以提供式I或II的化合物。这类改性是本领域中已知的。例如，式I或II的化合物中的一个或多个羟基或胺基团可用烷基-C(=O)-基团或用来自氨基酸的残基进行酰化以提供前药。

[0155] 带有各种含氮官能团(氨基、羟氨基、酰胺等)的化合物的前药形式可包括以下类型的衍生物，其中每个R_p基团单独可以是氢、取代或未取代的烷基、芳基、烯基、炔基、杂环、烷基芳基、芳基烷基、芳烯基、芳炔基、环烷基或环烯基。

[0156] (a)羧酰胺，表示为—NHC(O)R_p

[0157] (b)氨基甲酸酯，表示为—NHC(O)OR_p

[0158] (c)氨基甲酸(酰氧基)烷基酯，表示为NHC(O)OROC(O)R_p

[0159] (d)烯胺，表示为—NHCR(=CHCO_2R_p)或—NHCR(=CHCONR_pR_p)

[0160] (e)席夫碱，表示为—N=CR_pR_p

[0161] (f)曼尼希碱(来自羧酰亚胺化合物),表示为$RCONHCH_2NR_pR_p$

[0162] 在各种文献来源中讨论了这类前药衍生物的制备(实例为:Alexander等人,J.Med.Chem.1988,31,318;Aligas-Martin等人,PCT WO0041531,第30页)。

[0163] 带有羧基的化合物的前药形式包括酯(—CO_2R_m),其中R_m基团对应于通过酶促或水解过程在体内的释放将处于药学上可接受的水平的任何醇。衍生自本公开的羧酸形式的另一种前药可以是由Bodor等人,J.Med.Chem.1980,23,469描述的季盐型结构。

[0164] 如本文所用的术语"载体"和"药学上可接受的载体"是指与化合物一起施用或配制用于施用的稀释剂、佐剂、赋形剂或媒介物。这类药学上可接受的载体的非限制性实例包括液体,如水、生理盐水和油;和固体,如阿拉伯胶、明胶、淀粉糊、滑石、角蛋白、胶态二氧化硅、尿素等。此外,可以使用助剂、稳定剂、增稠剂、润滑剂、调味剂和着色剂。在E.W.Martin的Remington's Pharmaceutical Sciences中描述了合适药物载体的其它实例,该文献以全文引用的方式并入本文。

[0165] 如本文所用的术语"治疗"意指预防、阻止或减缓受试者的疾病或疾患的进展或消除受试者的疾病或疾患。在一个实施方案中,"治疗"意指阻止或减缓受试者的疾病或疾患的进展或消除受试者的疾病或疾患。在一个实施方案中,"治疗"意指减少受试者的疾病或疾患的至少一种客观表现。

[0166] 如本文所用的术语"有效量"是指足以带来所需生物学效果的量。

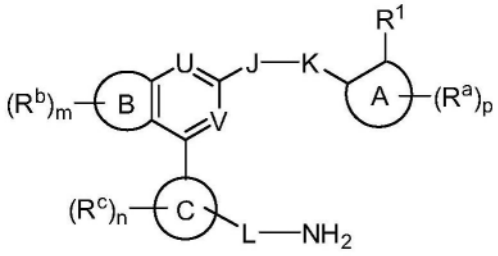
[0167] 如本文所用的术语"治疗有效量"是指足以带来所需治疗效果的量。

[0168] 如本文所用的术语"抑制"意指以客观上可测量的量或程度减少。在各种实施方案中,"抑制"意指与相关的对照相比减少至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或95%。在一个实施方案中,"抑制"意指减少100%,即阻止或消除。

[0169] 如本文所用的术语"受试者"是指哺乳动物。在各种实施方案中,受试者是小鼠、大鼠、兔、猫、狗、猪、绵羊、马、母牛或非人灵长类动物。在一个实施方案中,受试者是人。

[0170] 化合物

[0171] 本发明提供具有式(I)的结构的化合物及其药学上可接受的盐或前药:

[0172] 

(I);

[0173] 其中:

[0174] 环A是芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基;

[0175] 环B是芳基、杂芳基、杂环烷基或环烷基;

[0176] 环C是芳基或杂芳基;

[0177] R^a每次出现时独立地为卤素、氰基、羟基、-NH_2、-NH(Ac)、-NH(烷基)、-NH(环烷基)、-NH(杂环烷基)、-NH(芳基)、-NH(杂芳基)、-N(烷基)$_2$、-NHC(O)(烷基)、-CH(烷基)NH_2、-

CH(羟烷基)NH_2、-CH(卤代烷基)NH_2、-CH(环烷基)NH_2、-CH(杂环烷基)NH_2、-CH(芳基)NH_2、-CH(杂芳基)NH_2、-CH_2NHC(O)(烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)(烷基)、-SO_2NH_2、-SO_2(环烷基)、-SO_2(杂环烷基)、-SO_2(烷基)、-SO_2(芳基)或-SO_2(杂芳基);或选自由以下组成的组:取代或未取代的芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基、杂环烷基、烷氧基、烷基、(环烷基)烷基、(杂环烷基)烷基、羟烷基、氨基烷基和卤代烷基;

[0178] R^b每次出现时独立地为卤素、氰基、-$CH_2(OCH_2CH_2)_qOCH_3$、-亚烷基-(支链或非支链聚乙二醇)、-亚烷基-O-(支链或非支链聚乙二醇)或-NR^jR^k;或选自由以下组成的组:取代或未取代的烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、(羟基)卤代烷基、羟基(环烷基)烷基、(环烷基)烷基、(杂环烷基)烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、(杂芳基烷氧基)烷基、(芳基烷氧基)烷基、(芳氧基)烷基、((环烷基)烷氧基)烷基、((杂环烷基)烷氧基)烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、-亚烷基-NR^jR^k、甲苯磺酰基、-SO_2(烷基)、-SO_2(环烷基)、-CO(烷基)、-CO(芳基)、-CO(杂芳基)、-CO(环烷基)、-CO(杂环烷基)、-CONH(烷基)、-CONH(芳基烷基)、-CONH(杂芳基烷基)、-CON(烷基)$_2$、-CONH(杂环烷基)和-CONH(环烷基);

[0179] R^c每次出现时独立地选自由以下组成的组:卤素、-OH、-NR^jR^k、烷氧基、烷基、环烷基和杂环烷基;

[0180] R^1选自由以下组成的组:-NH_2、-COOH、-CH_2COOH、-CH(NH(CO)(烷基))COOH、-CH(NH(CO)(芳基烷基))COOH、-CH(NH(CO)(环烷基))COOH、-CH(NH(CO)(芳基取代的环烷基))COOH、-CH(NH(CO)(杂芳基取代的环烷基))COOH、-CH(S(烷基))COOH、-CO(NH)CH_2(取代或未取代的芳基)、-CO(NH)CH_2(取代或未取代的杂芳基)、-CO(NH)(取代或未取代的芳基)、-CO(NH)(取代或未取代的杂芳基)和-CH_2(四唑基);

[0181] n是0、1、2、3或4;

[0182] m是0、1、2、3或4;

[0183] p是0、1、2、3或4;

[0184] q是1-20的整数;

[0185] J是-C(O)-、-NH-、-CH_2-、-O-、-S-、-S(O)-、-SO_2-、-N(烷基)-、-CH(烷基)-、-CH(环烷基)-、-N((C(O)O)芳基烷基)-、-N((C(O)O)杂芳基烷基)-或-N(C(O)芳基烷基)-;

[0186] K是-C(O)-、-NH-、-CH_2-、-O-、-S-、-S(O)-、-SO_2-、-N(烷基)-、-CH(烷基)-、-CH(环烷基)-、-N((C(O)O)芳基烷基)-、-N((C(O)O)杂芳基烷基)-或-N(C(O)芳基烷基)-;

[0187] 其中J和K中的至少一者是-C(O)-、-CH_2-或-CH(烷基)-;

[0188] L选自由以下组成的组:键、-CH_2-、-CH_2CH_2-、-CHR^2-、-CF_2-、-CFR^2-、-C(O)-、-C(=NR^L)-、-C(=CHR^L)-、-S(O)$_2$-和-S(O)-;

[0189] 其中R^L是H或烷基;

[0190] 或其中R^L和出现的R^c与中间原子合起来形成取代或未取代的杂芳基环;

[0191] R^2是烷基、环烷基、羟烷基或卤代烷基;

[0192] R^j和R^k各自独立地为H或选自由以下组成的组:取代或未取代的烷基、氨基烷基、(杂环烷基)烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、-CO(芳基)、-CO(芳基烷基)、-CO(杂芳基烷基)和-CO((杂环烷基)烷基);

[0193] U是N或CR^3;

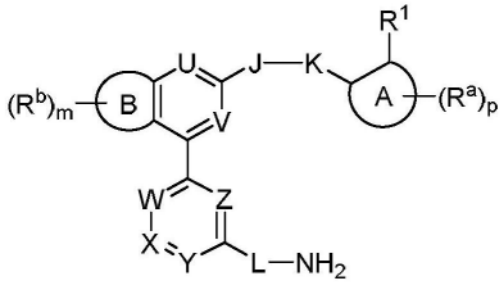
[0194] R^3是H、卤素、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、卤代烷基、-CN、-$CONH_2$、-CO_2H、-

CH_2CO_2H、$-NH_2$、羟烷基、氨基烷基、-OH、-NH(烷基)、$-N(烷基)_2$、硫代烷基或-S(烷基)；

[0195] V是N、CH、C(卤素)或C(烷基)；且

[0196] 任何手性中心处的立体化学构型为R、S或R和S的混合物。

[0197] 在一些实施方案中，式(I)的化合物具有式(Ia)的结构：

[0198] 

(Ia)；

[0199] 其中：

[0200] W是N、CH或CR^c；

[0201] X是N、CH或CR^c；

[0202] Y是N、CH或CR^c；且

[0203] Z是N、CH或CR^c。

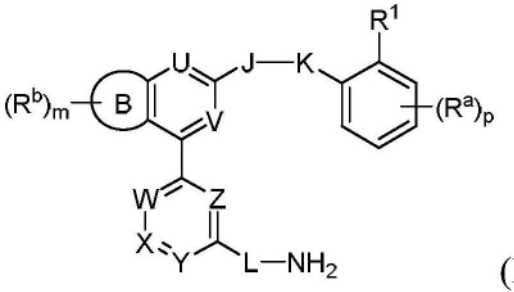
[0204] 在某些实施方案中，环 

是萘基、茚基、环戊基、吡咯烷基、苯基、苯并呋喃基、噻吩基或吡啶基。

[0205] 在某些实施方案中，环 

是苯基、噻吩基或吡啶基，优选苯基。

[0206] 在某些实施方案中，式(I)的化合物具有式(Ib)的结构：

[0207] 

(Ib)。

[0208] 在某些实施方案中，p是1。

[0209] 在某些这类实施方案中，R^a是卤素、氰基、羟基、$-NH_2$、-NH(Ac)、-NH(烷基)、$-N(烷基)_2$、-NHC(O)(烷基)、$-CH_2NHC(O)$(烷基)、$-C(O)NH_2$或-C(O)(烷基)；或者选自由以下组成的组：取代或未取代的芳基、杂芳基、环烷基、烷氧基、烷基、(环烷基)烷基、羟烷基、氨基烷基和卤代烷基。

[0210] 在其它这类实施方案中，R^a是卤素、氰基、$-NH_2$、-NH(Ac)、$-C(O)CH_3$、$-C(O)NH_2$、羟甲基或者取代或未取代的芳基、杂芳基、环烷基、烷氧基、烷基或氨基烷基。

[0211] 在其它这类实施方案中，R^a是卤素、-NH(Ac)、$-C(O)CH_3$或者取代或未取代的芳基、杂芳基、环烷基、烷氧基、烷基或氨基烷基。在进一步的这类实施方案中，R^a是烷基、环烷基或卤素。

[0212] 或者，在一些实施方案中，p是0。

[0213] 在某些实施方案中，R^1是$-CH_2COOH$。

[0214] 或者，在一些实施方案中，R^1是$-CO(NH)CH_2$(取代或未取代的芳基)。

[0215] 在某些实施方案中：

[0216] J是-C(O)-、-NH-、$-CH_2-$、-O-、-S-、-S(O)-、$-SO_2-$、-N(烷基)-、-CH(烷基)-或-N(C(O)芳基烷基)-；且

[0217] K是-C(O)-、-NH-、-O-、$-CH_2-$、-S-、-S(O)-、$-SO_2-$、-N(烷基)-、-CH(烷基)-或-N(C(O)芳基烷基)-。

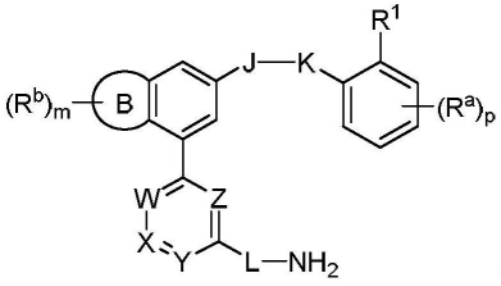
[0218] 在一些实施方案中，-J-K-选自由以下组成的组：-C(O)-NH-、-NH-C(O)-和$-CH_2O-$，优选$-CH_2O-$。

[0219] 在某些实施方案中，U是N或CR^3，且R^3是H、卤素、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、烷氧基或卤代烷基。

[0220] 在某些实施方案中，U是CH。在进一步的实施方案中，V是CH。

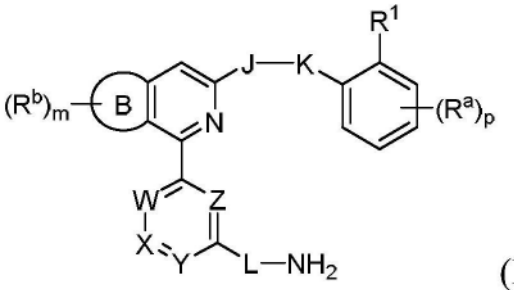
[0221] 或者，在一些实施方案中，U是CR^3，且R^3是H、卤素、烷基、烷氧基或卤代烷基。

[0222] 在一些实施方案中，式(I)的化合物具有式(Ic)的结构：

[0223] 

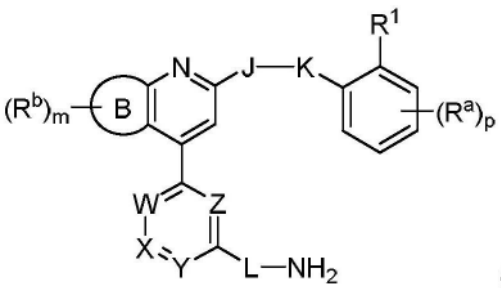
(Ic)。

[0224] 或者，在一些实施方案中，式(I)的化合物具有式(Id)的结构：

[0225] 

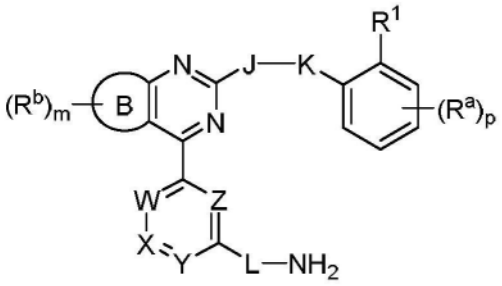
(Id)。

[0226] 在更进一步的实施方案中，式(I)的化合物具有式(Ie)的结构：

[0227] 

(Ie)。

[0228] 在再进一步的实施方案中，式(I)的化合物具有式(If)的结构：

[0229] 

(If)。

[0230] 在任何前述实施方案中，环B可以是杂芳基。例如，在一些实施方案中，环B是呋喃基、噁唑基、异噁唑基、噻吩基、吡咯基、吡唑基或咪唑基。在进一步的实施方案中，环B是呋喃基、噻吩基或吡咯基，优选呋喃基。

[0231] 在一些实施方案中，m是0。

[0232] 在替代实施方案中，m是1。在某些这类实施方案中，R^b每次出现时独立地为卤素、氰基、$-CH_2(OCH_2CH_2)_qOCH_3$或$-NR^jR^k$；或者选自由以下组成的组：取代或未取代的烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、(羟基)卤代烷基、羟基(环烷基)烷基、(环烷基)烷基、(杂环烷基)烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、(杂芳基烷氧基)烷基、(芳基烷氧基)烷基、(芳氧基)烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、-亚烷基$-NR^jR^k$、甲苯磺酰基、$-SO_2$(烷基)、$-SO_2$(环烷基)、-CO(烷基)、-CO(环烷基)、-CONH(烷基)、-CONH(芳基烷基)、-CON(烷基)$_2$和-CONH(环烷基)。

[0233] 在某些实施方案中，q是1-5的整数。

[0234] 在其它这类实施方案中，R^b选自由以下组成的组：取代或未取代的烷基、环烷基、羟烷基、烷氧基烷基、卤代烷基和(环烷基)烷基。在替代实施方案中，R^b是取代或未取代的-亚烷基$-NR^jR^k$。

[0235] 在其它替代实施方案中，m是2。在某些这类实施方案中，每个R^b是烷基。

[0236] 在某些实施方案中，W、X、Y和Z中的每一者是CH。

[0237] 在某些实施方案中，W、X、Y和Z中的至少一者是CR^c。例如，Z可以是CR^c，和/或Y可以是CR^c。在某些这类实施方案中，R^c选自由以下组成的组：卤素、-OH、$-NR^jR^k$、烷氧基和烷基。在某些优选的实施方案中，R^c是卤素，例如氟。

[0238] 或者，W、X、Y和Z中的至少一者是N。例如，Z可以是N。或者，Y可以是N。

[0239] 在一些实施方案中，L选自由以下组成的组：键、$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$、$-CHR^2-$、$-CF_2-$、$-CFR^2-$、-C(O)-、$-C(=NR^L)-$和$-C(=CHR^L)-$。

[0240] 在一些实施方案中，L是$-CH_2-$。

[0241] 在式(I)的化合物的某些实施方案中：

[0242] 环A是芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基；

[0243] 环B是芳基、杂芳基、杂环烷基或环烷基；

[0244] 环C是芳基或杂芳基；

[0245] R^a每次出现时独立地选自由以下组成的组：卤素、氰基、羟基、$-NH_2$、-NH(Ac)、-NH

(烷基)、-N(烷基)$_2$、-NHC(O)(烷基)、-CH_2NHC(O)(烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)(烷基)、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、环烷基、烷氧基、烷基、(环烷基)烷基、羟烷基、氨基烷基和卤代烷基;

[0246] R^b每次出现时独立地选自由以下组成的组:卤素、氰基、-NR^jR^k、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基烷基、(羟基)卤代烷基、羟基(环烷基)烷基、(环烷基)烷基、(杂环烷基)烷基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基、杂环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、-亚烷基-NR^jR^k、甲苯磺酰基、-SO_2(烷基)、-SO_2(环烷基)、-CO(烷基)、-CO(环烷基)、-CONH(烷基)、-CON(烷基)$_2$和-CONH(环烷基);

[0247] R^c每次出现时独立地选自由以下组成的组:卤素、-OH、-NR^jR^k、烷氧基和烷基;

[0248] R^1选自由以下组成的组:-NH_2、-CH_2COOH、-CH(NH(CO)(烷基))COOH、-CH(NH(CO)(芳基烷基))COOH、-CH(NH(CO)(环烷基))COOH、-CH(NH(CO)(芳基取代的环烷基))COOH、-CO(NH)CH_2芳基、-CO(NH)CH_2杂芳基、-CO(NH)芳基和-CO(NH)杂芳基;

[0249] n是0、1或2;

[0250] m是0、1或2;

[0251] p是0、1或2;

[0252] J是-C(O)-、-NH-、-CH_2-、-O-、-S-、-S(O)-、-SO_2-、-N(烷基)-或-CH(烷基)-;

[0253] K是-C(O)-、-NH-、-O-、-CH_2-、-S-、-S(O)-、-SO_2-、-N(烷基)-或-CH(烷基)-;

[0254] 其中J和K中的至少一者是-C(O)-、-CH_2-或-CH(烷基)-;

[0255] L选自由以下组成的组:键、-CH_2-、-CH_2CH_2-、-CHR^2-、-CF_2-、-CFR^2-、-C(O)-、-C(=NR^L)-和-C(=CHR^L)-;

[0256] 其中R^L是H或烷基;

[0257] 或其中R^L和出现的R^c与中间原子合起来形成取代或未取代的杂芳基环;

[0258] R^2是烷基、羟烷基或卤代烷基;

[0259] R^j和R^k各自独立地选自由以下组成的组:H、烷基、氨基烷基、(杂环烷基)烷基和杂环烷基;

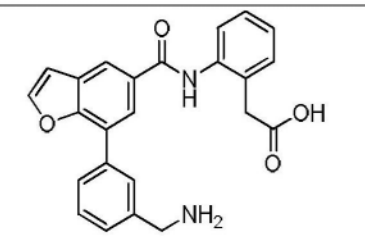
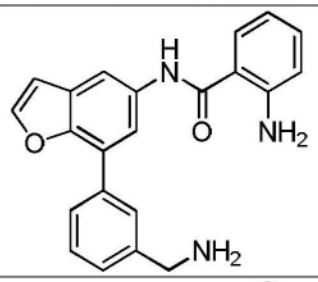
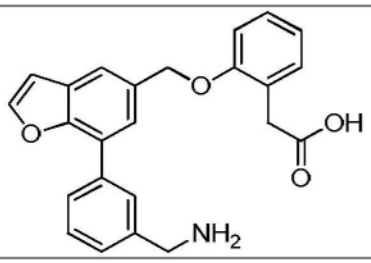
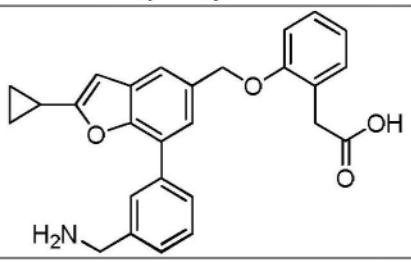
[0260] U是N或CR^3;

[0261] R^3是H、卤素、烷基、烷氧基或卤代烷基;且

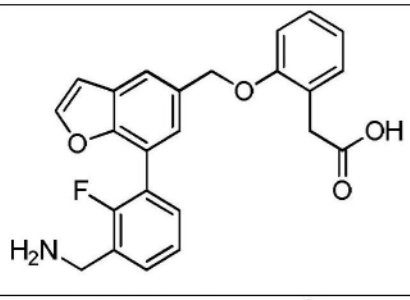
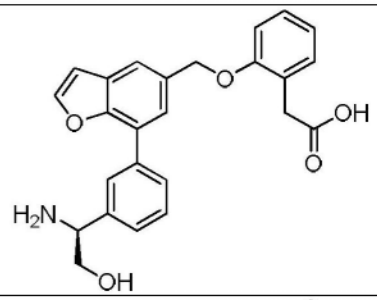
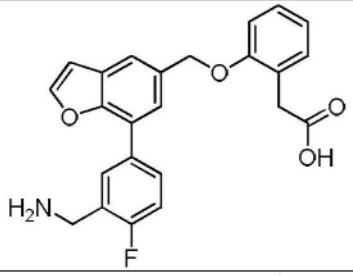
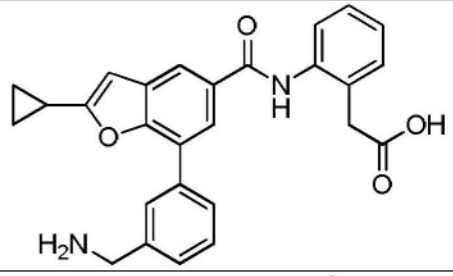
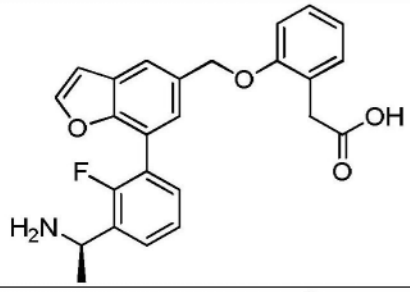
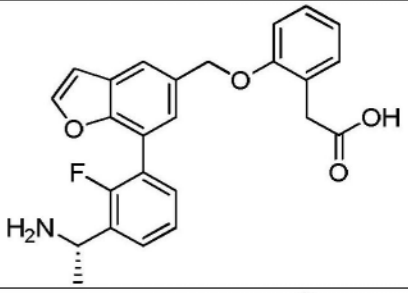
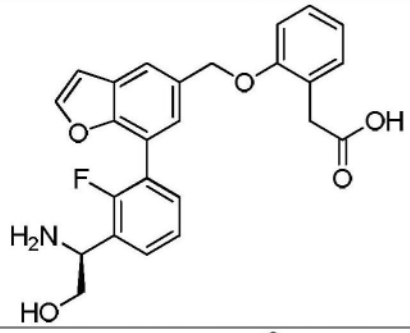
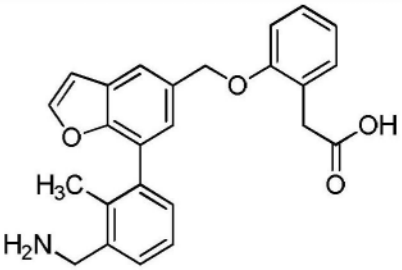
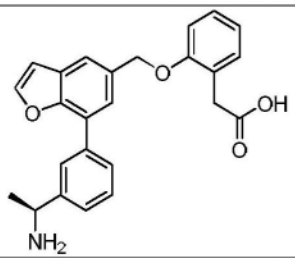
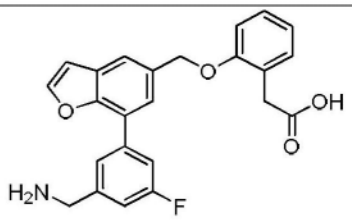
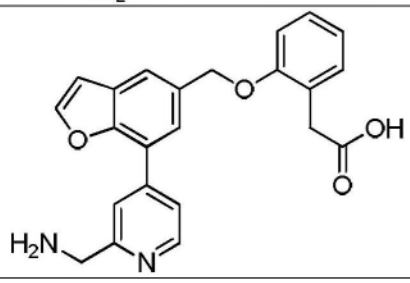
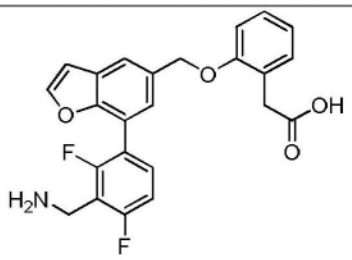
[0262] V是N或CH。

[0263] 在某些实施方案中,式(I)的化合物选自下表的化合物及其药学上可接受的盐和前药:

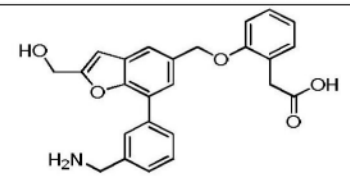
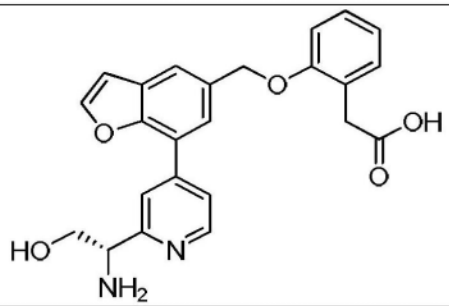
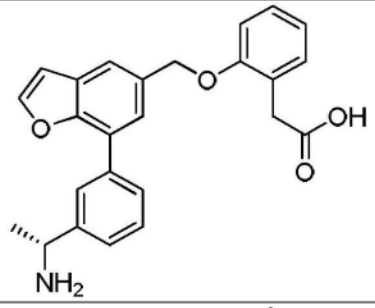
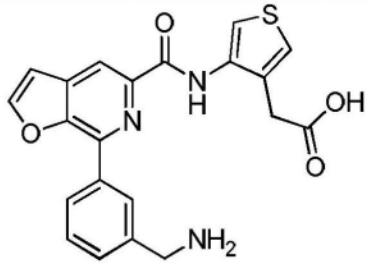
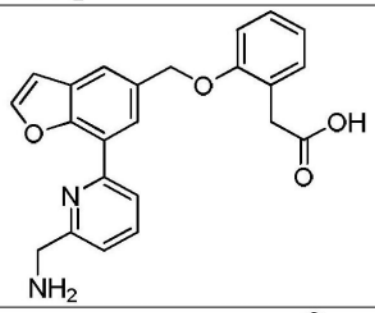
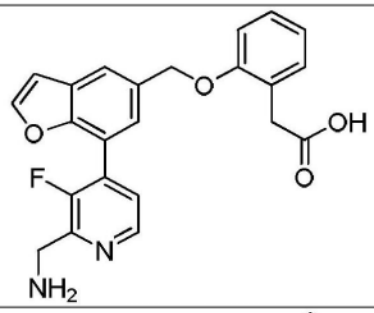
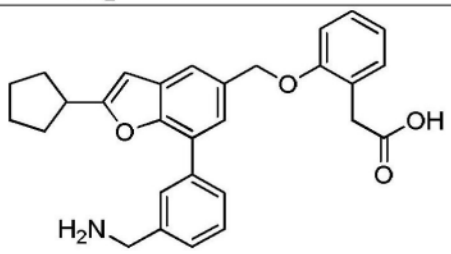
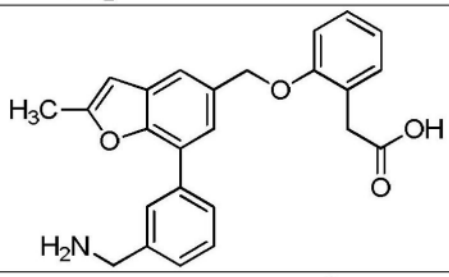
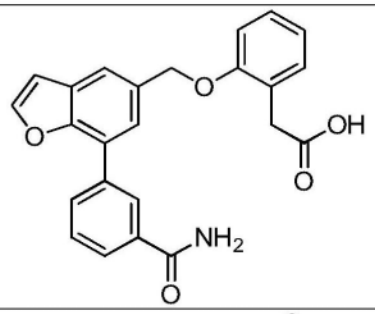
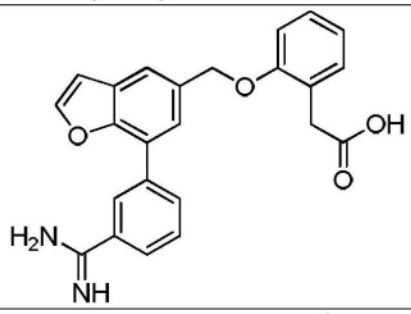
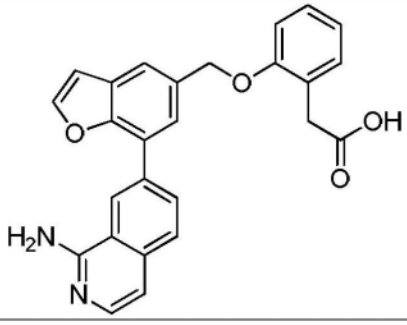
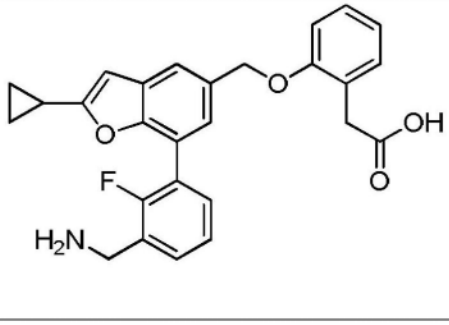
[0264]

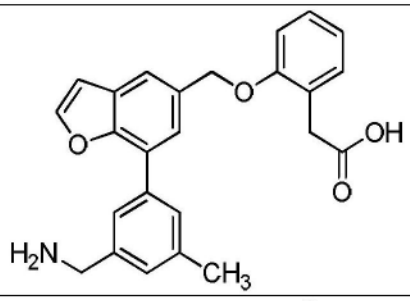
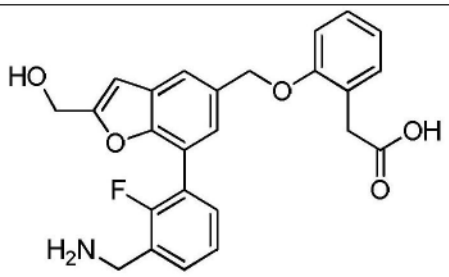
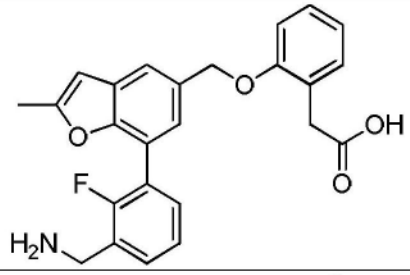
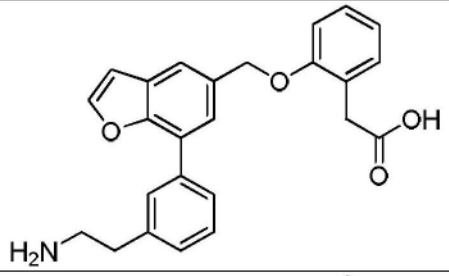
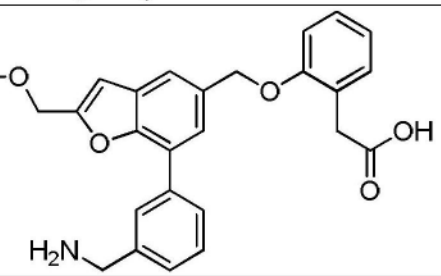
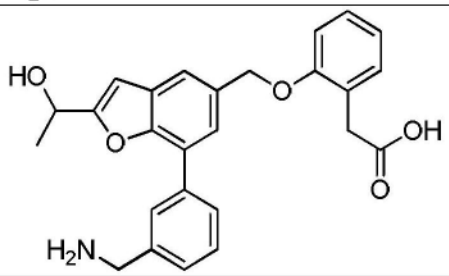
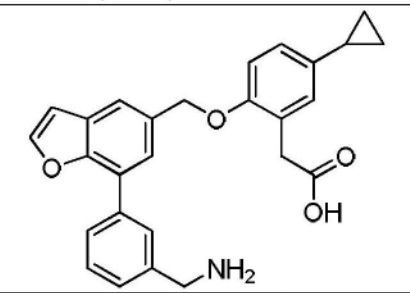
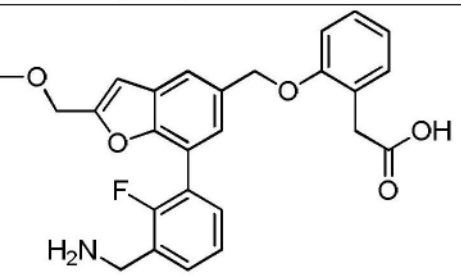
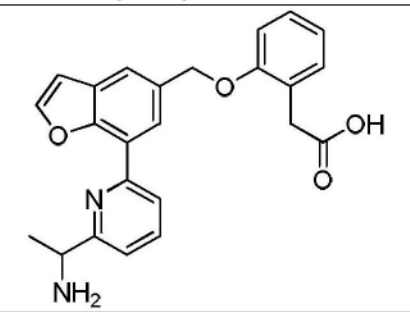
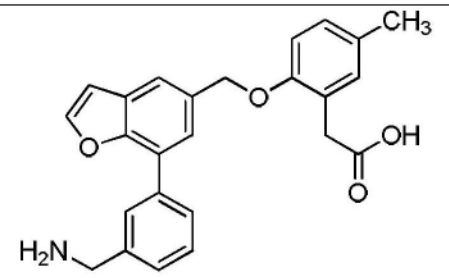
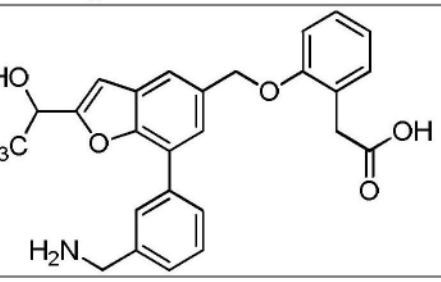
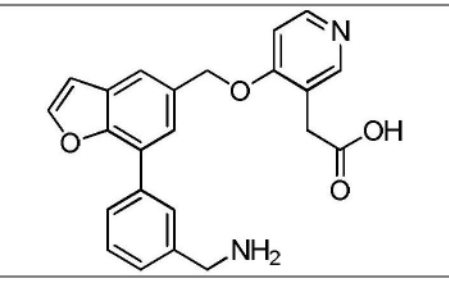
[0265]

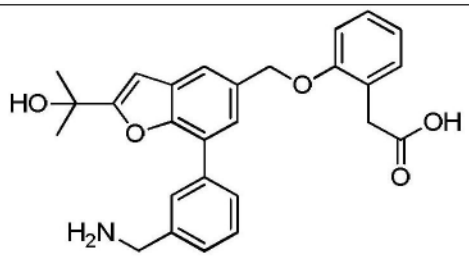
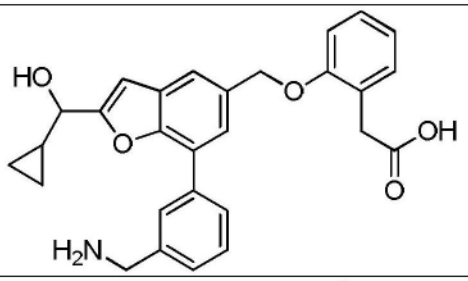
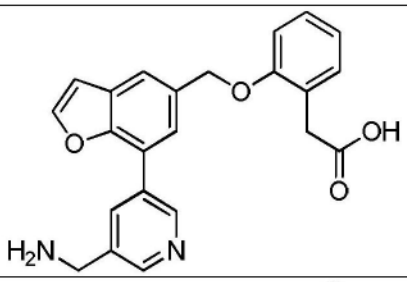
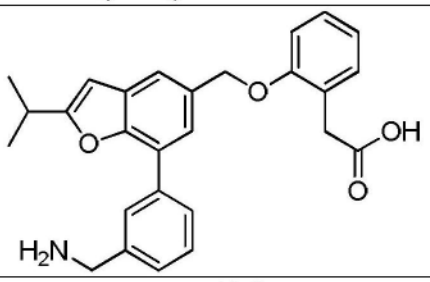
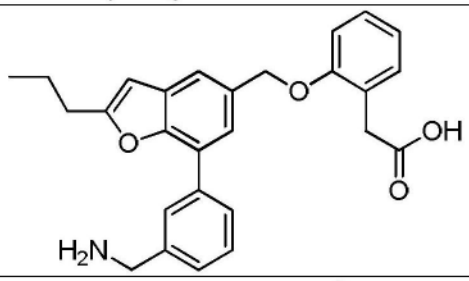
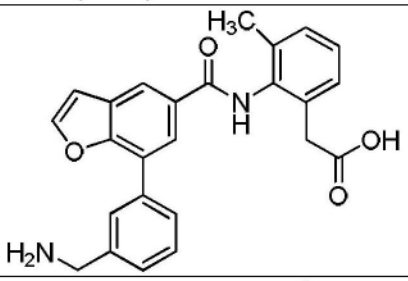
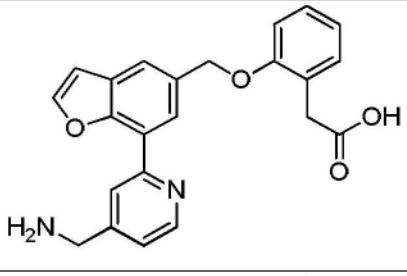
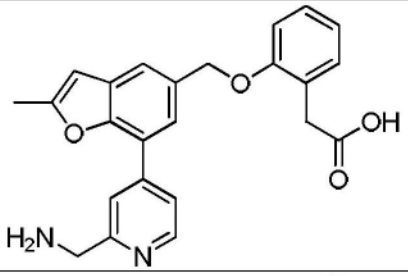
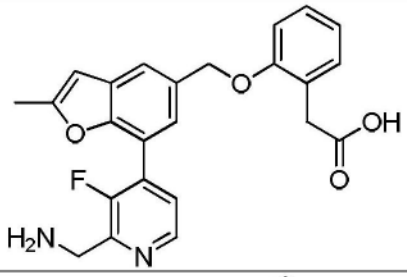
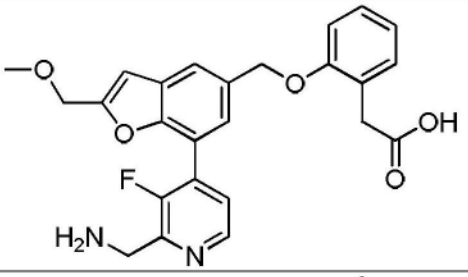
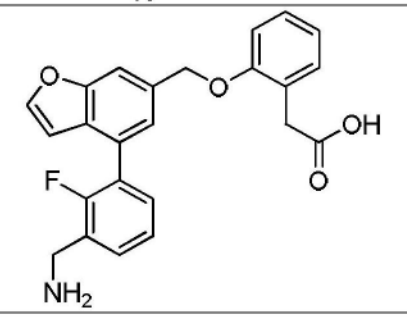
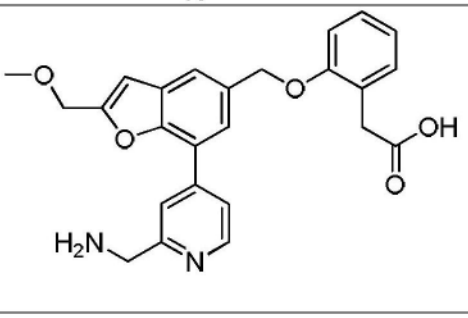
[0266]

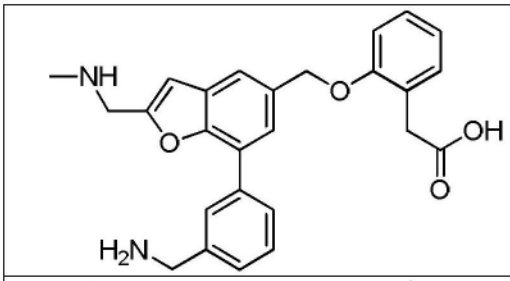
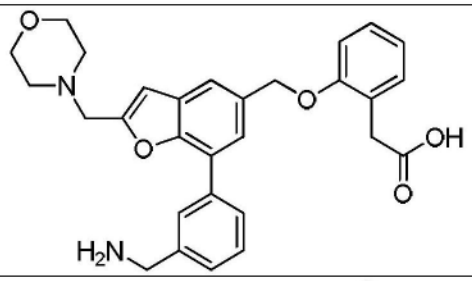
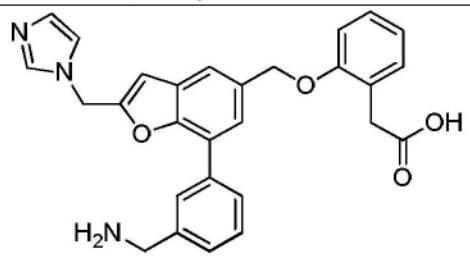
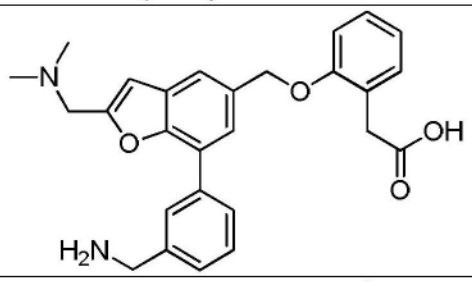
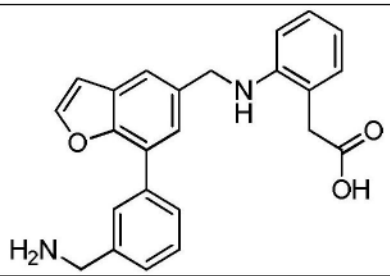
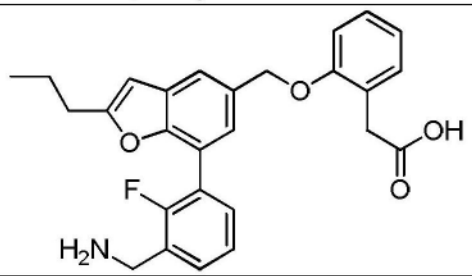
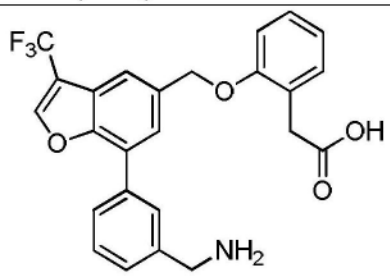
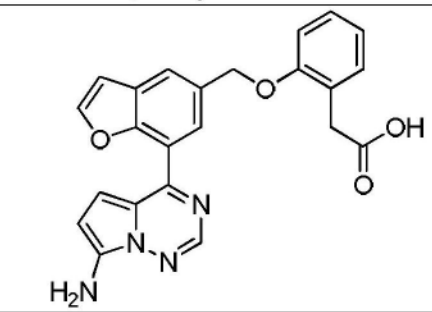
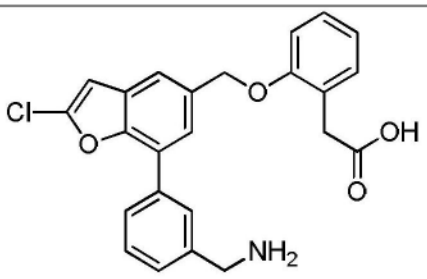
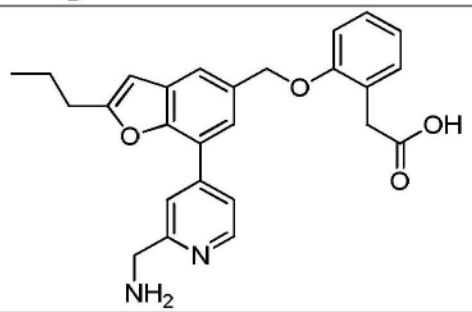
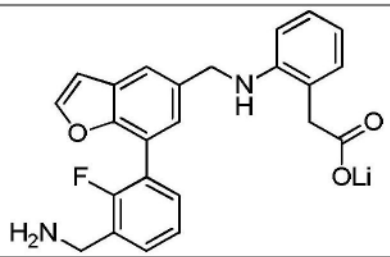
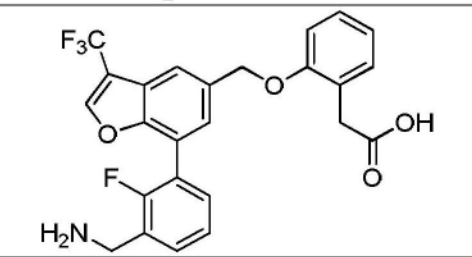
[0267]

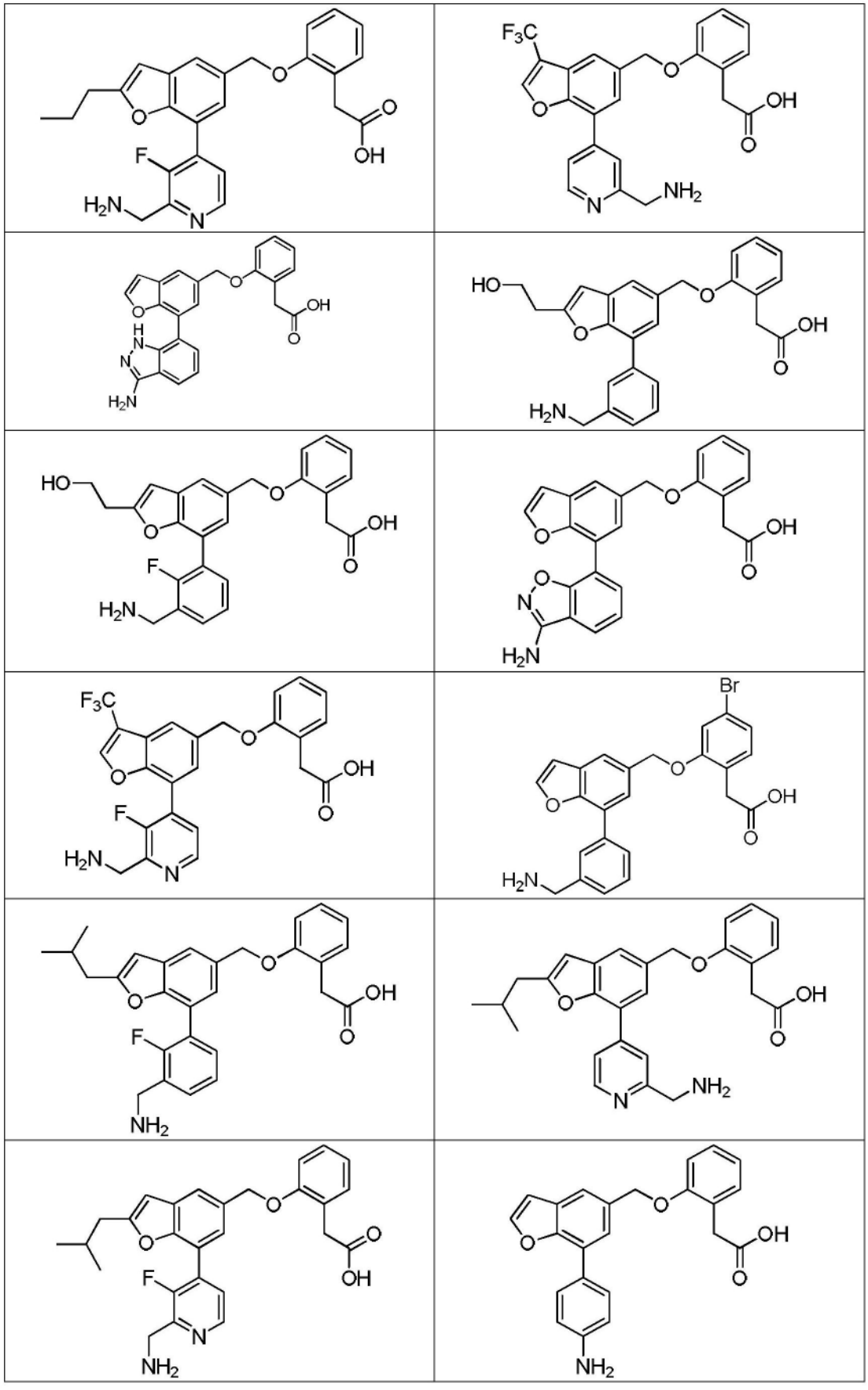
[0268]

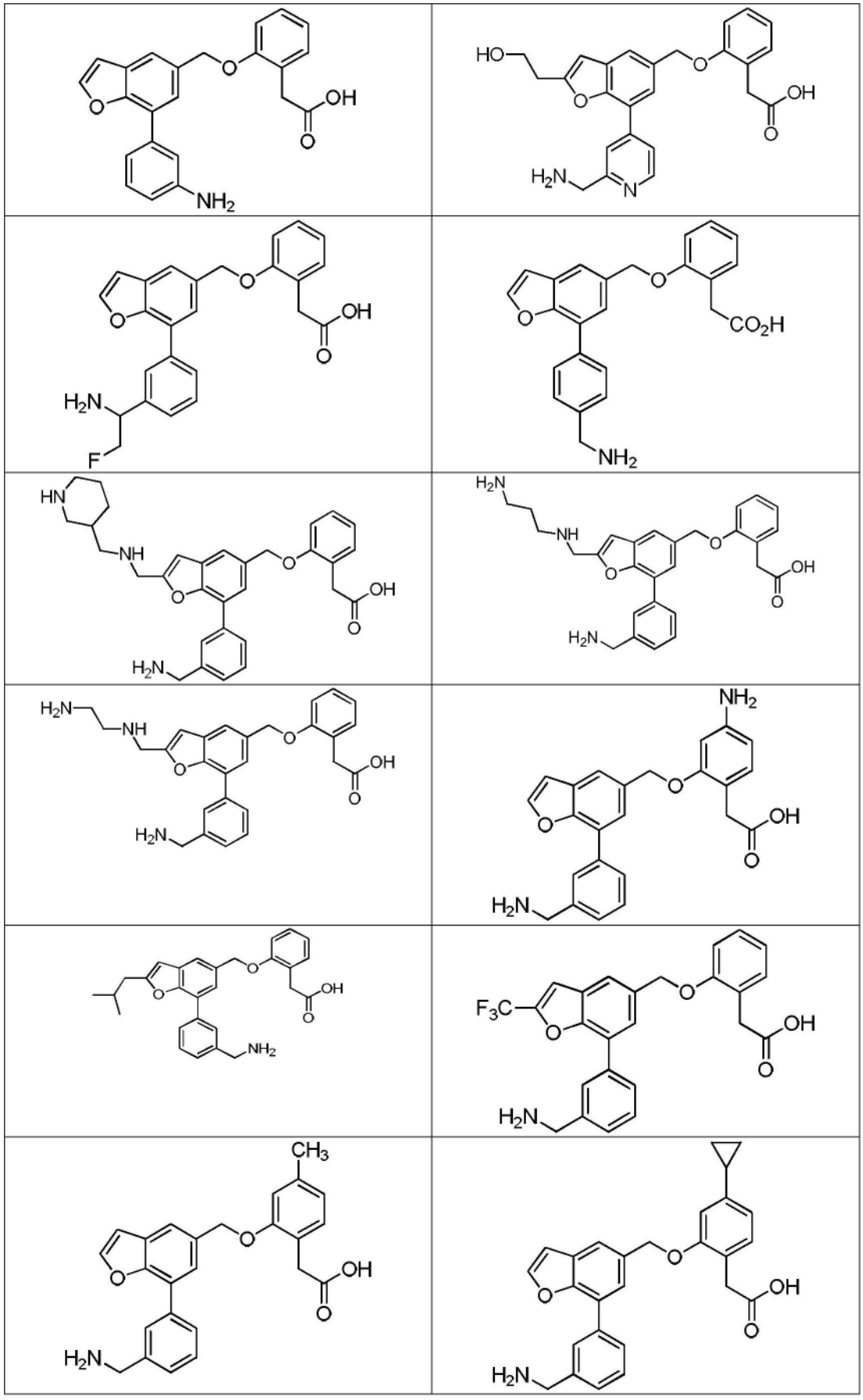
[0269]

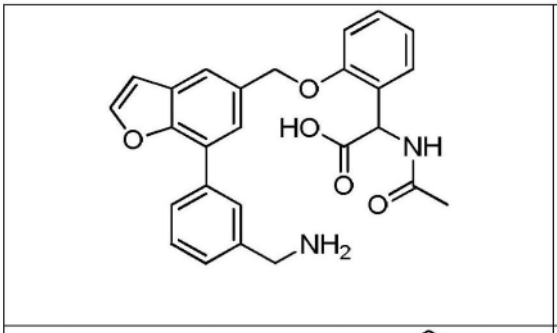
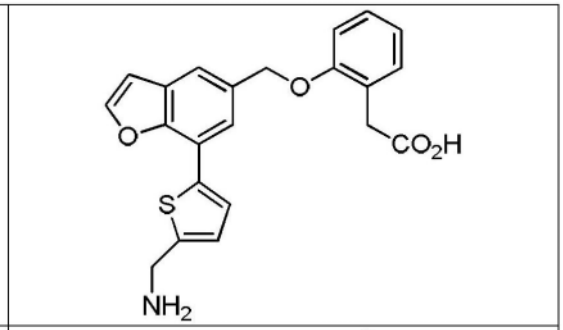
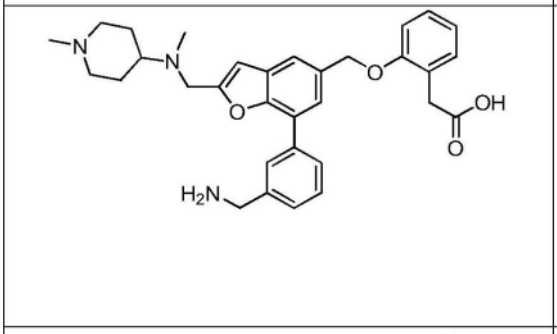
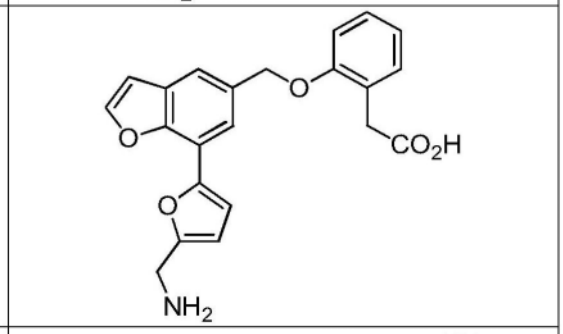
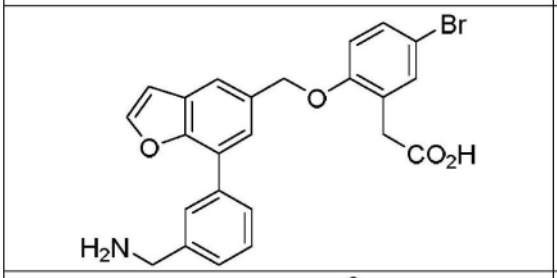
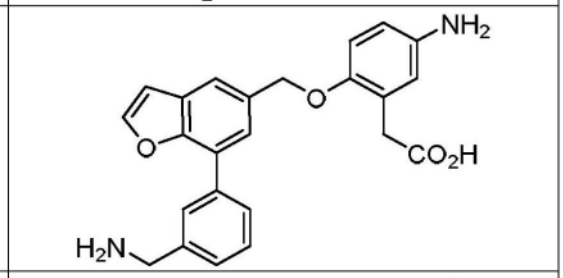
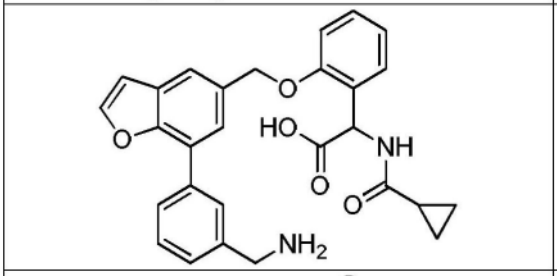
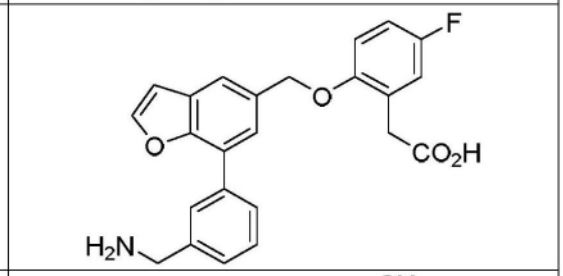
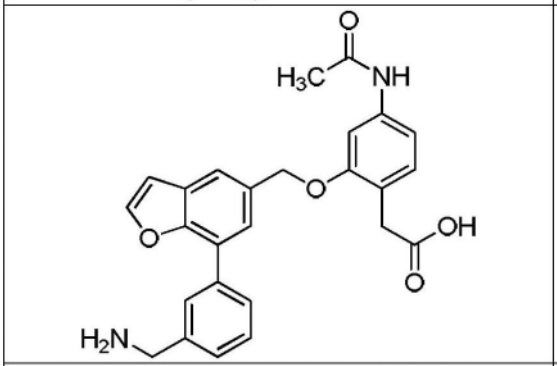
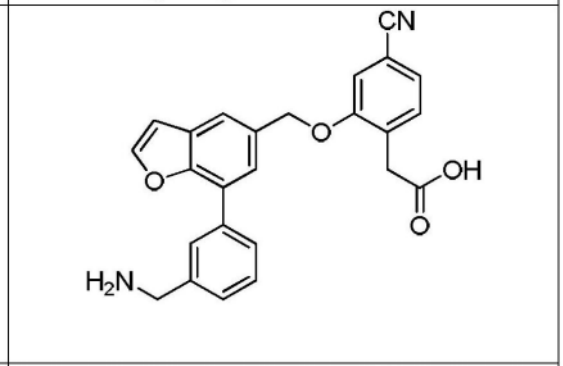
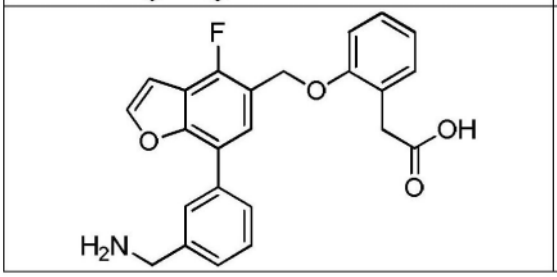
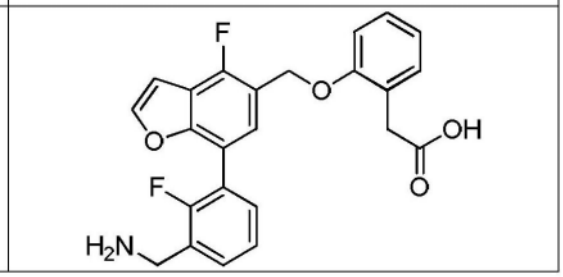
[0270]



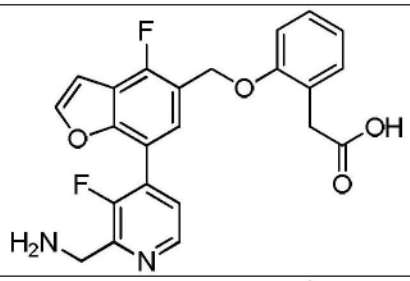
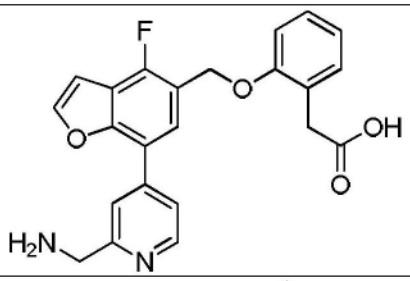
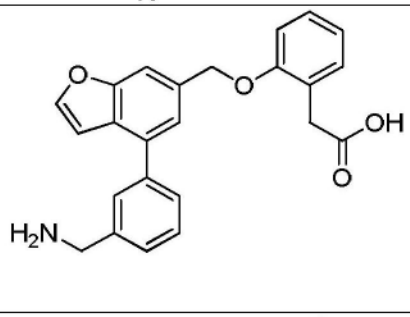
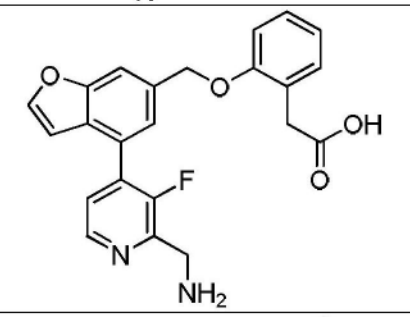
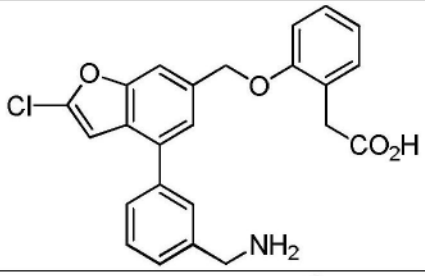
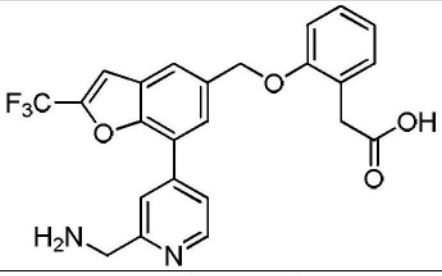
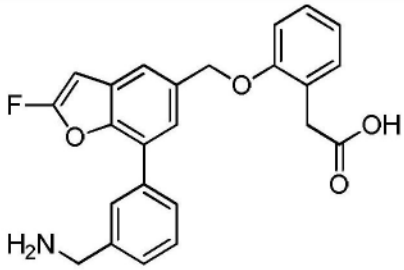
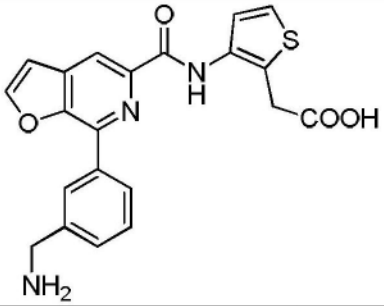
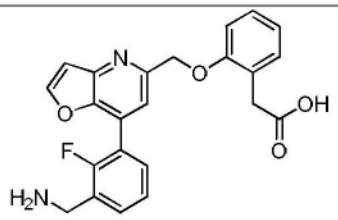
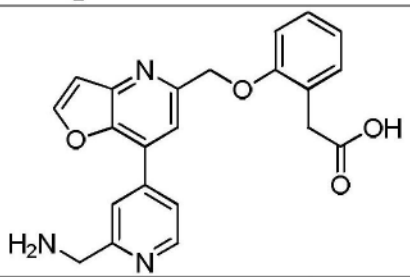
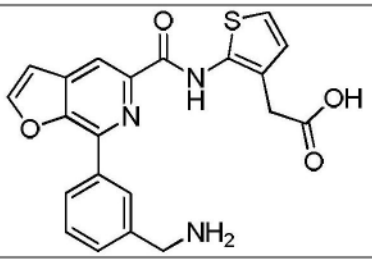
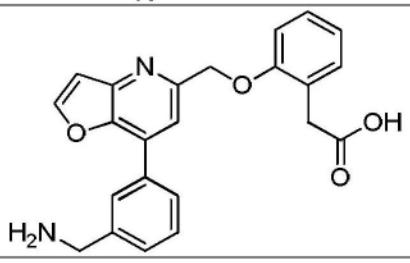
[0271]



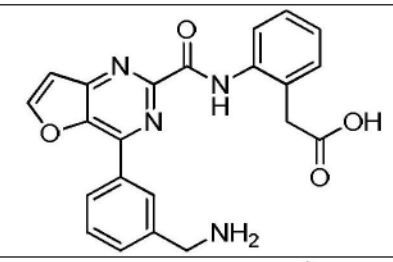
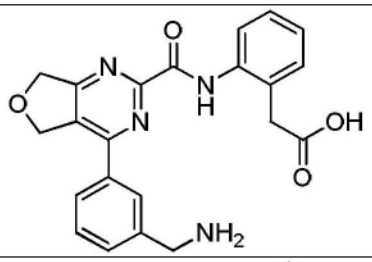
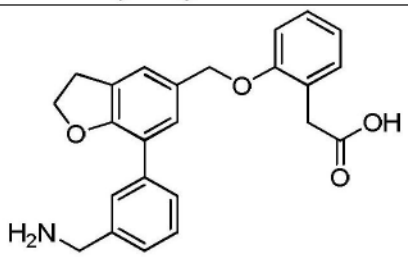
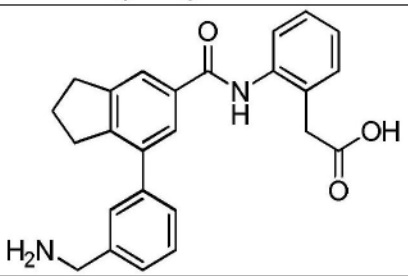
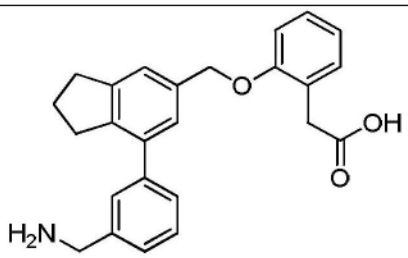
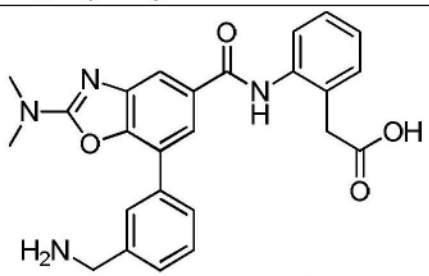
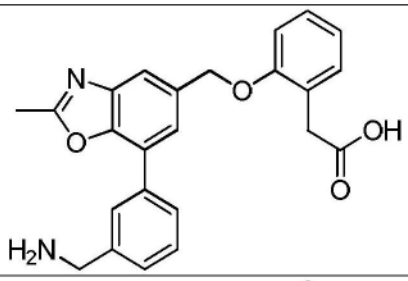
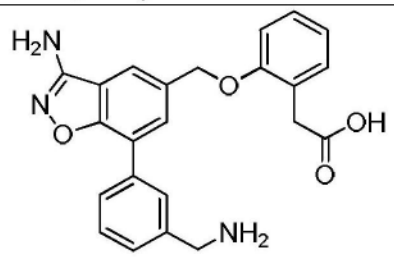
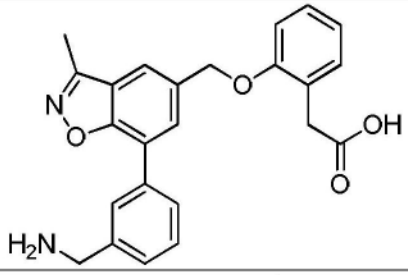
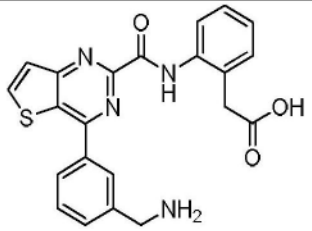
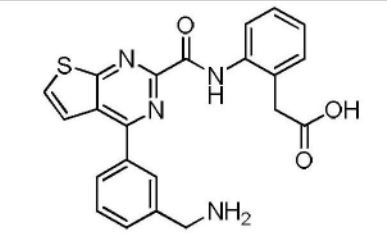
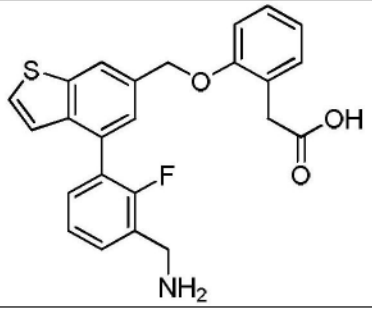
[0272]

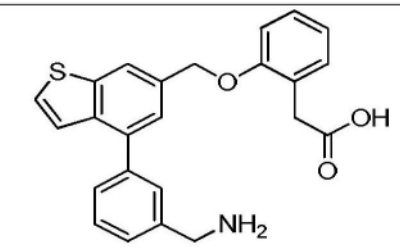
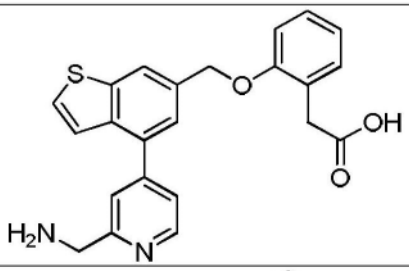
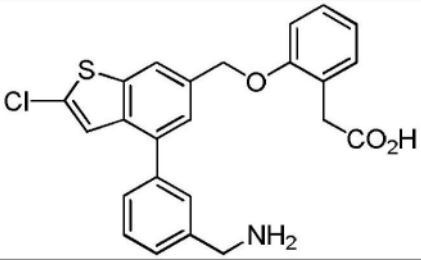
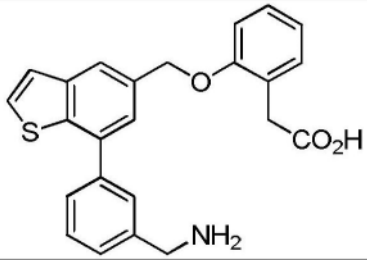
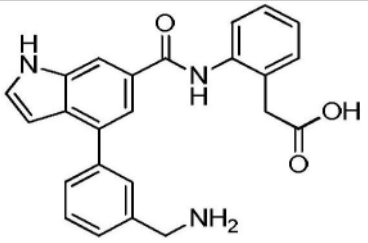
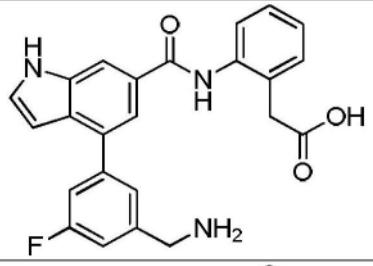
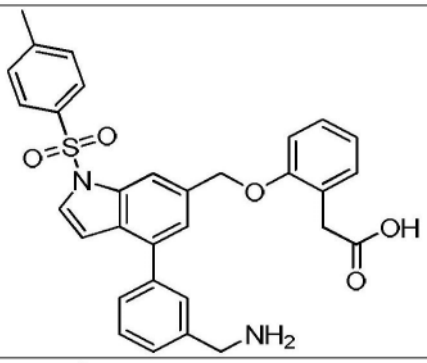
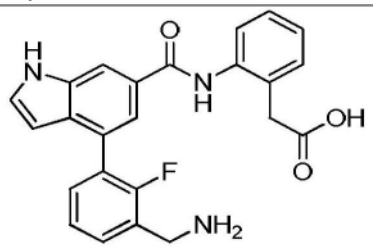
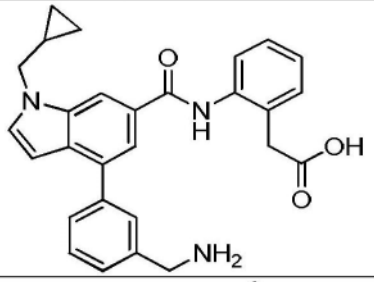
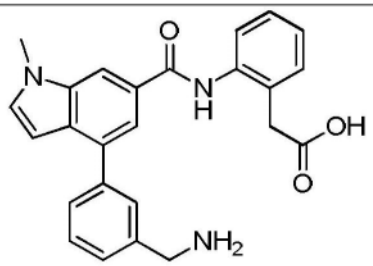
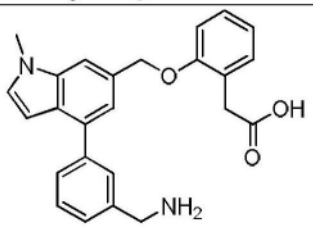
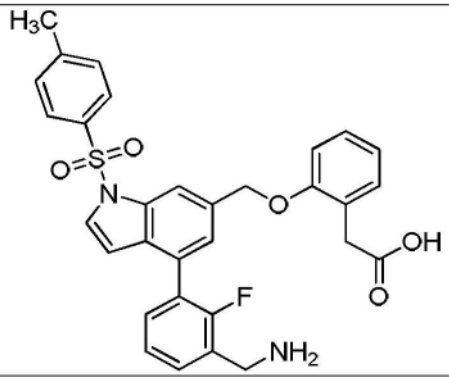
[0273]

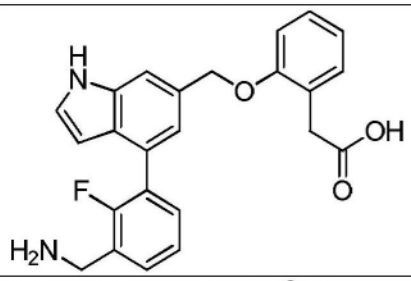
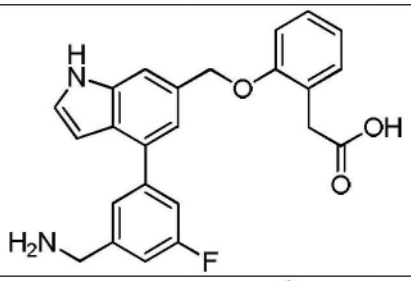
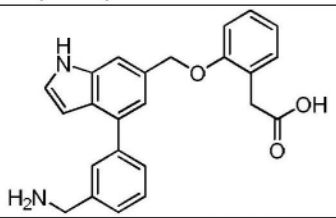
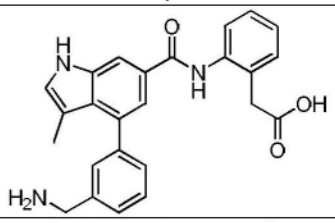
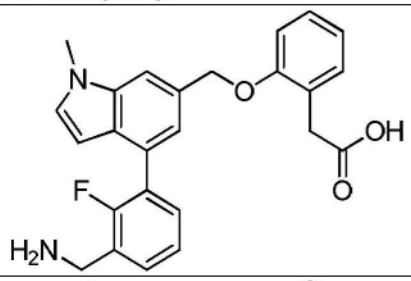
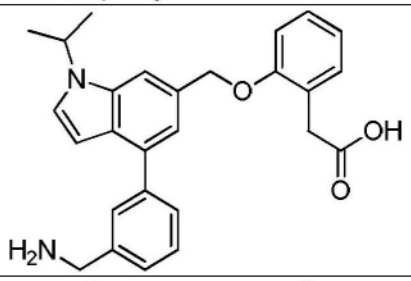
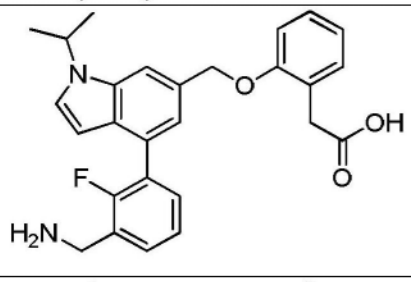
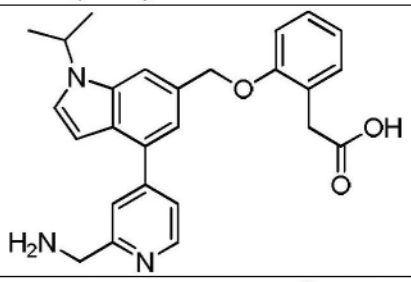
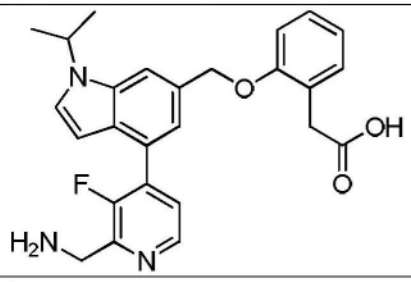
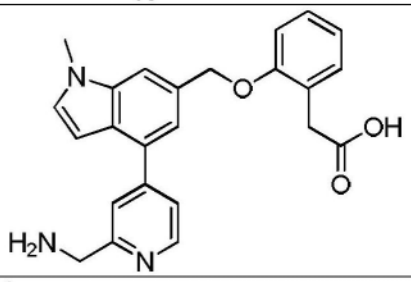
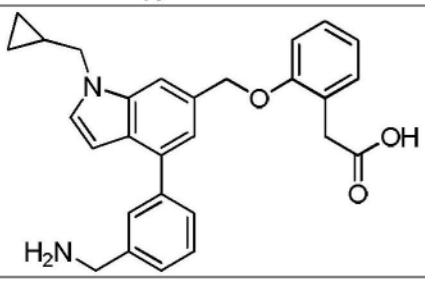
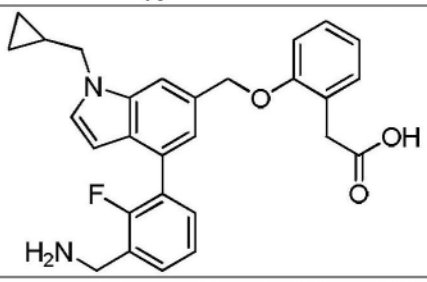
[0274]

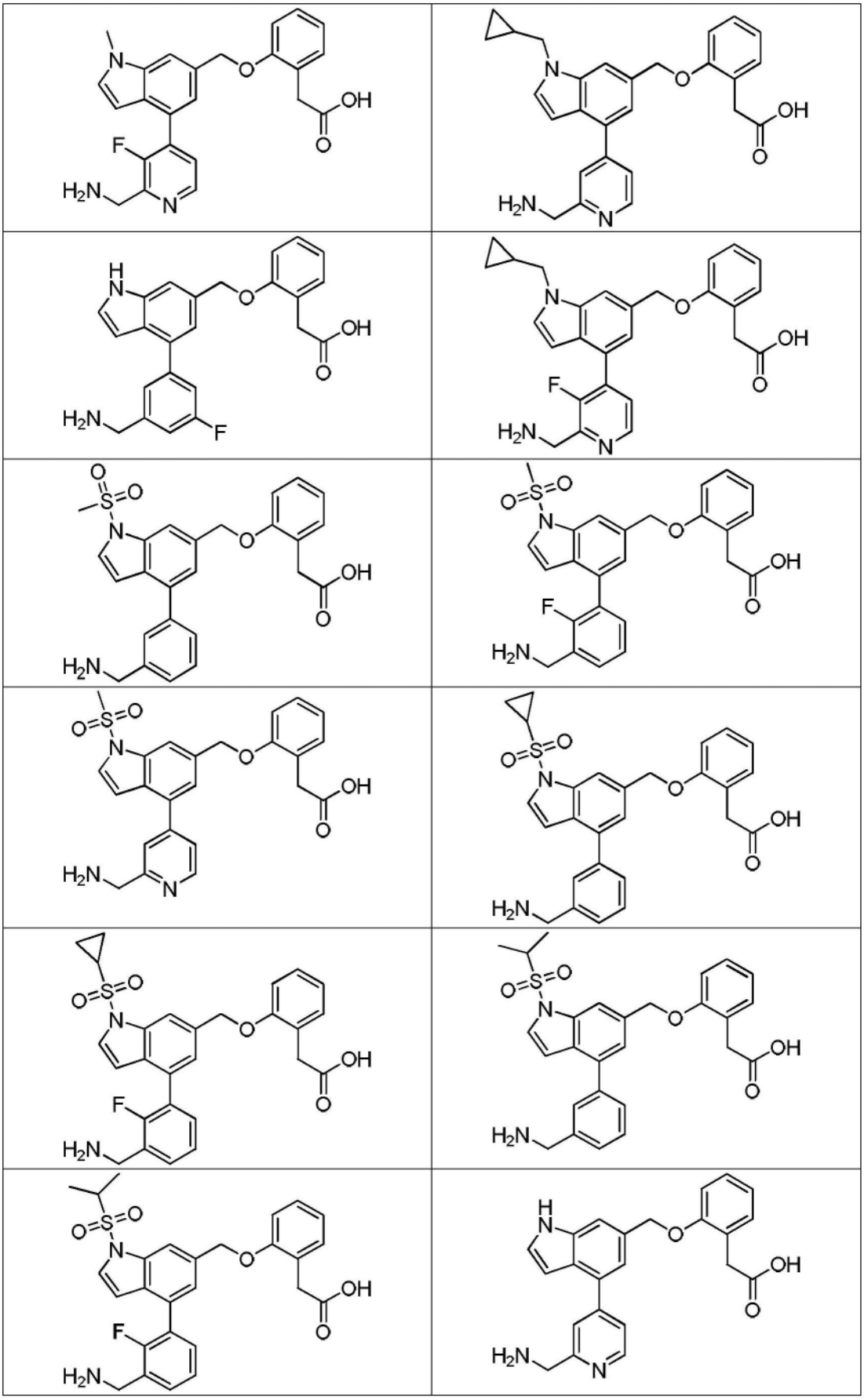
[0275]

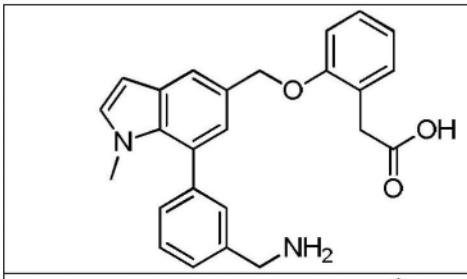
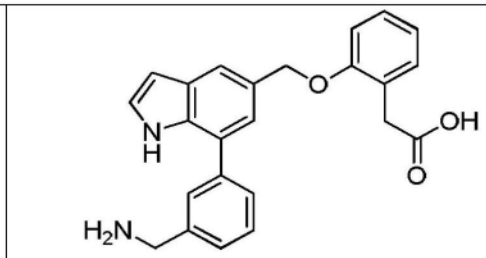
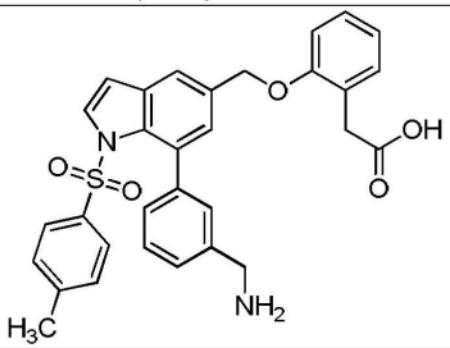
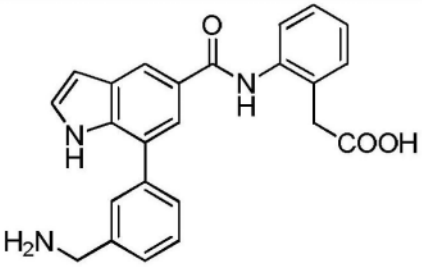
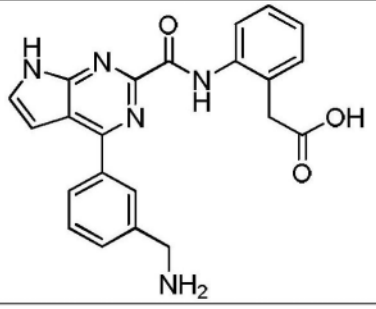
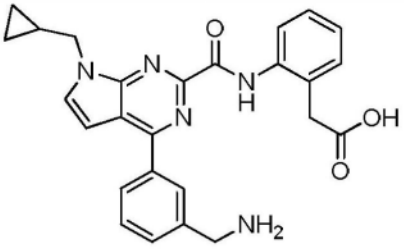
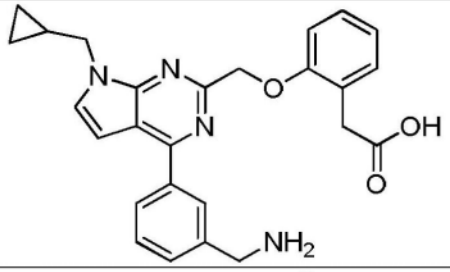
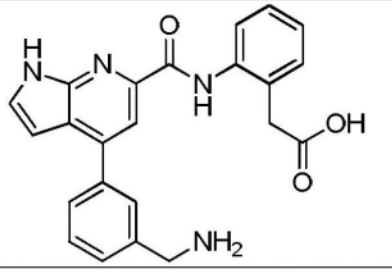
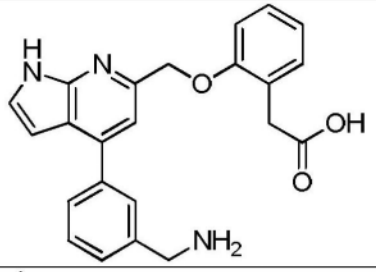
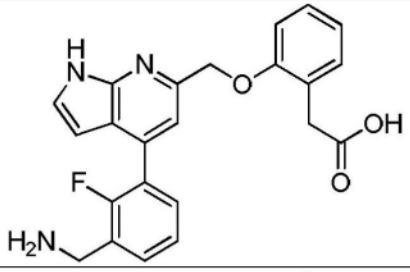
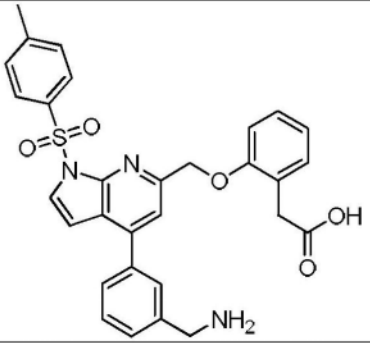
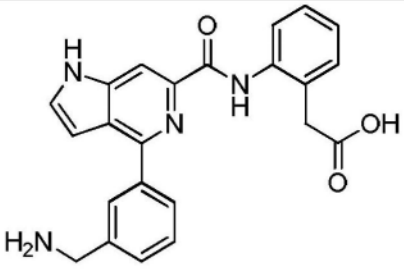
[0276]

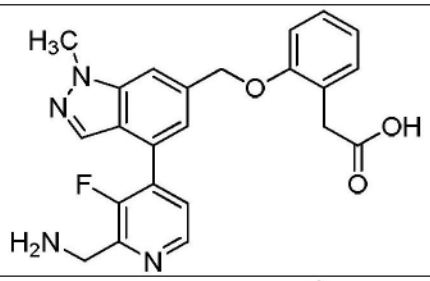
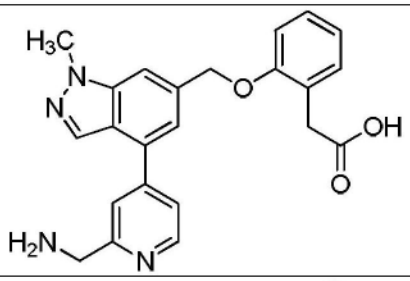
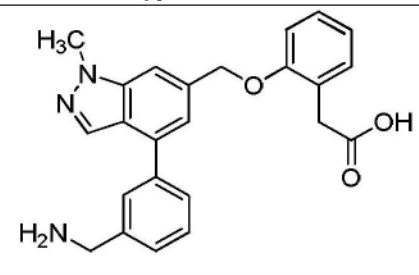
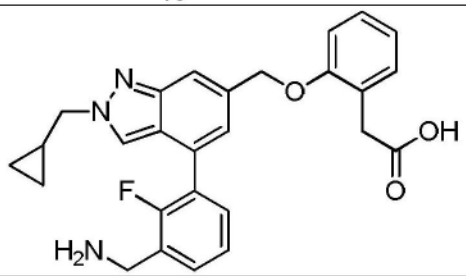
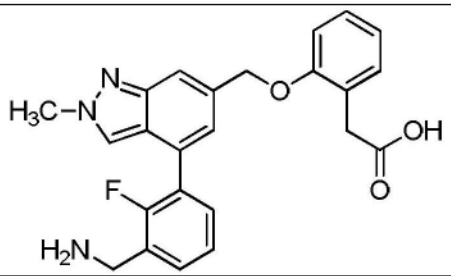
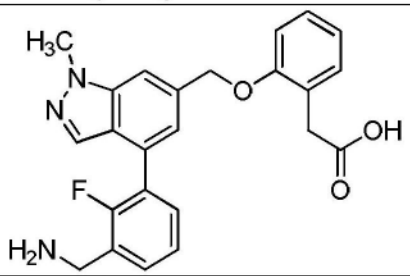
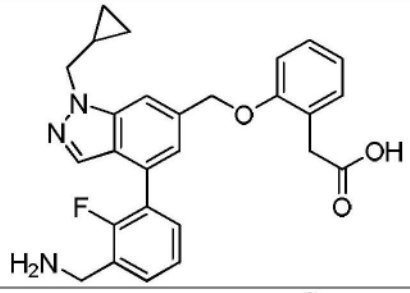
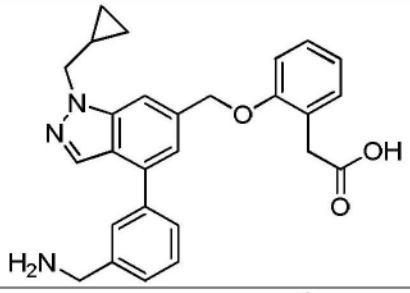
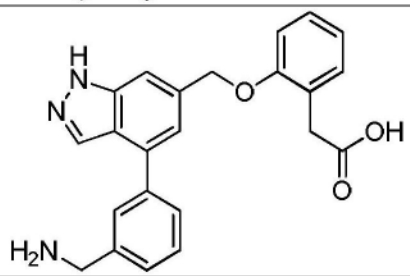
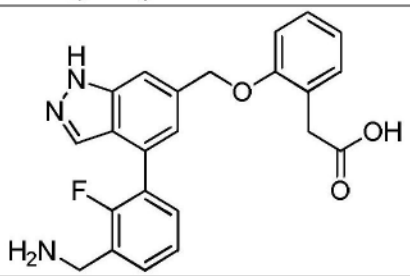
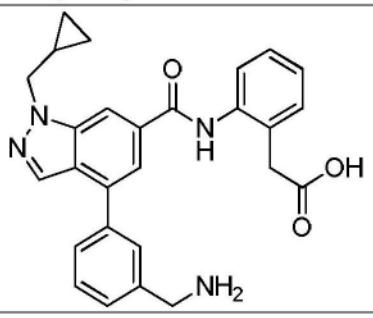
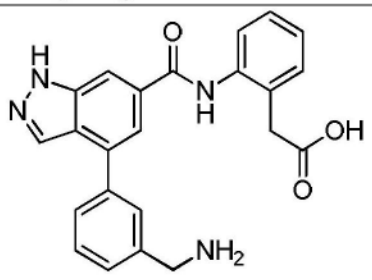
[0277]



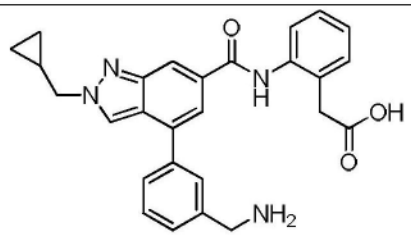
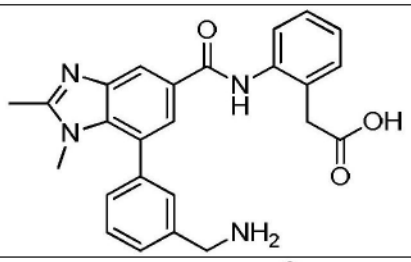
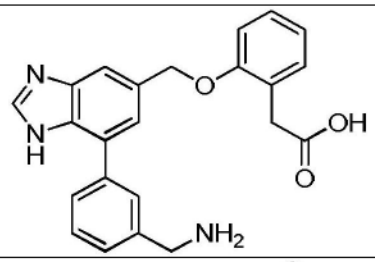
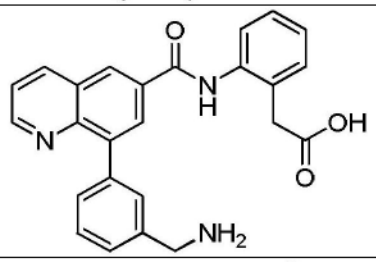
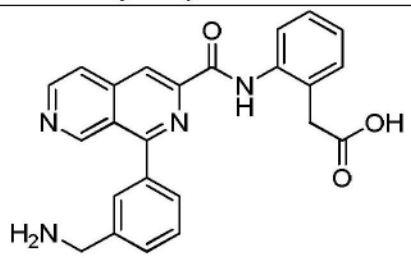
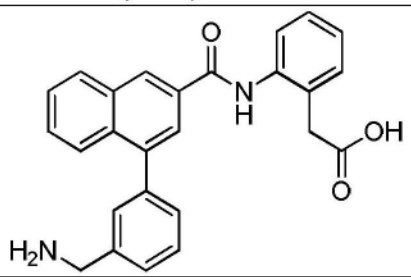
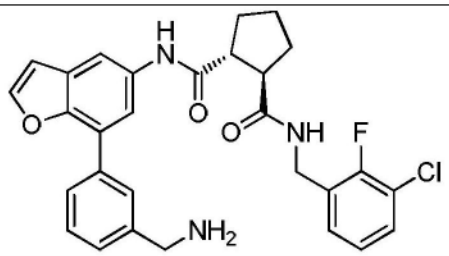
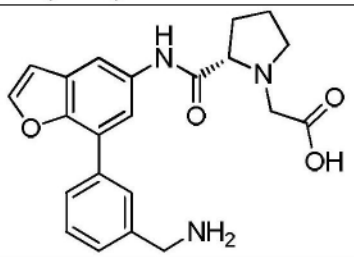
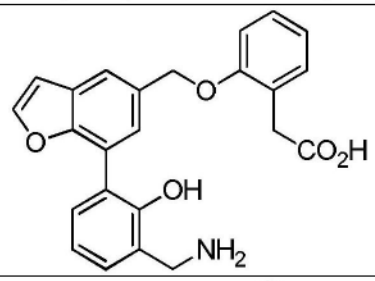
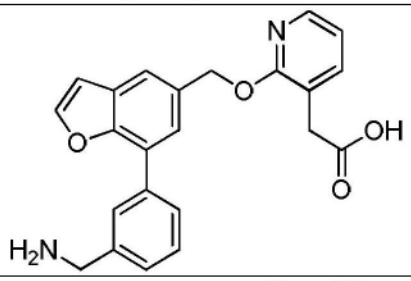
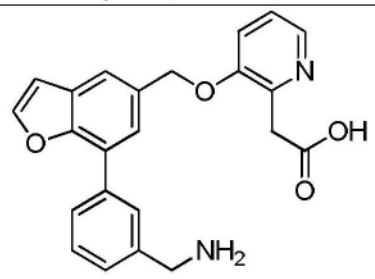
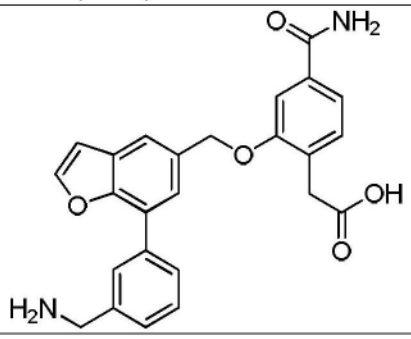
[0278]

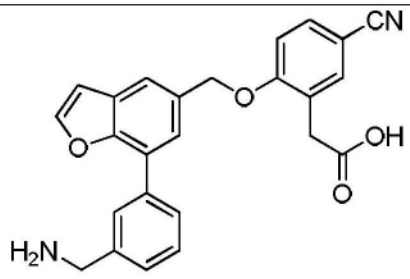
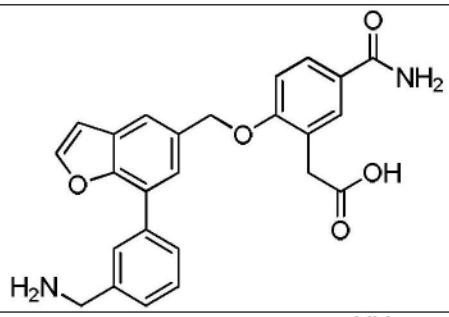
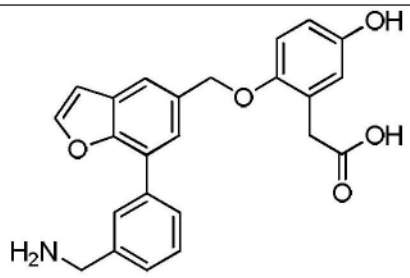
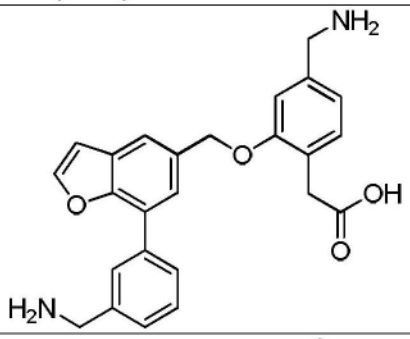
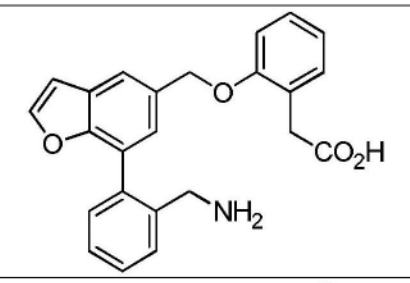
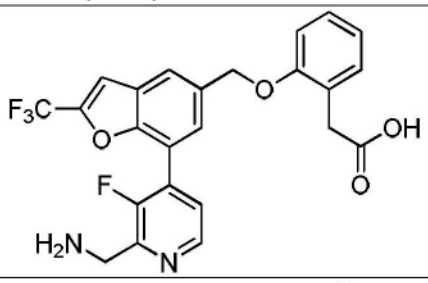
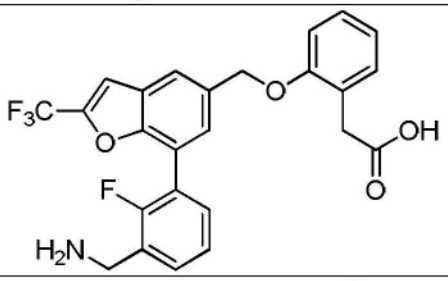
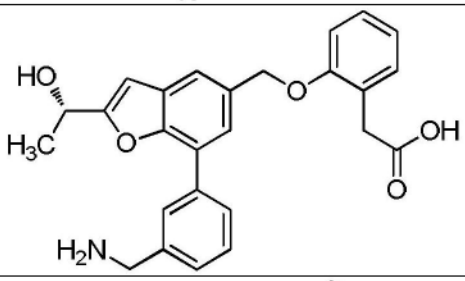
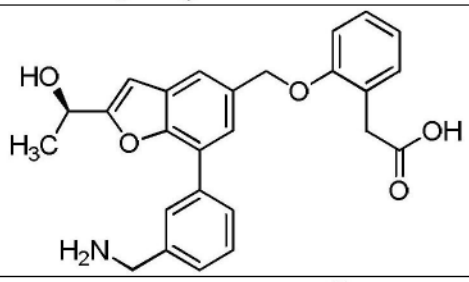
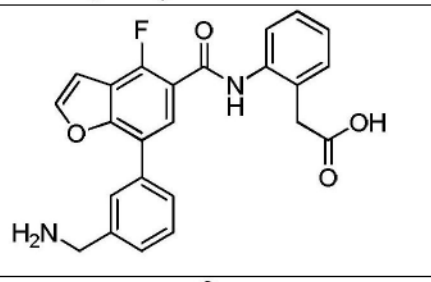
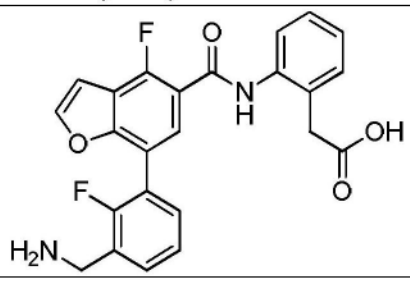
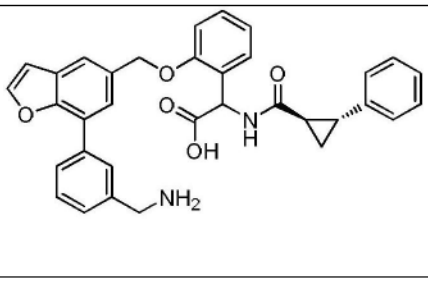
[0279]

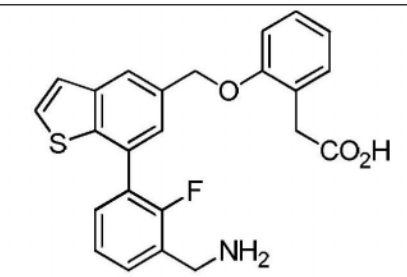
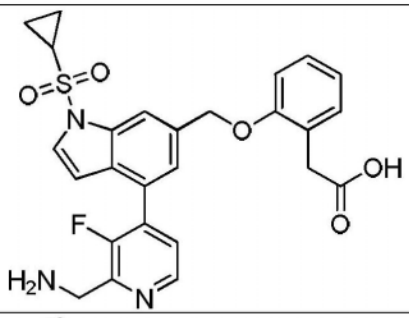
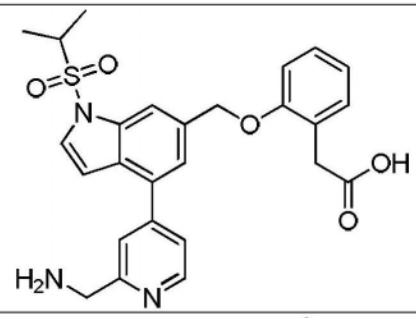
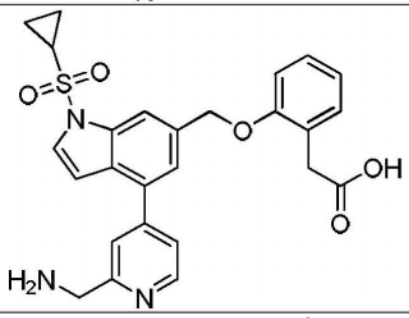
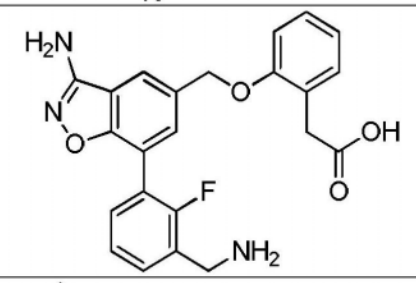
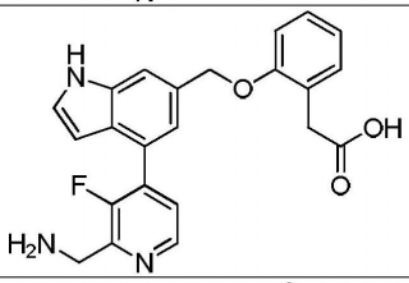
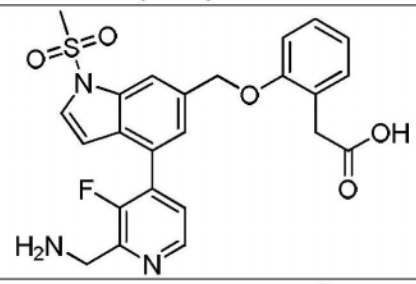
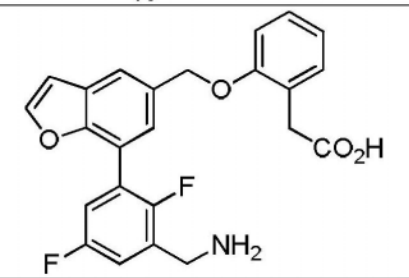
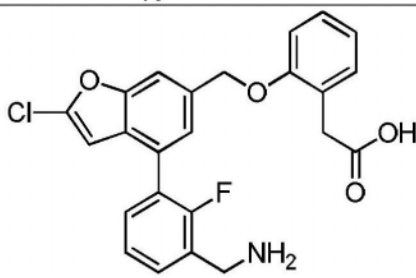
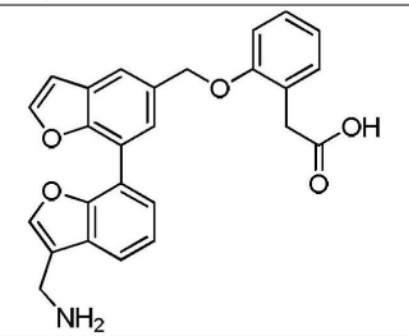
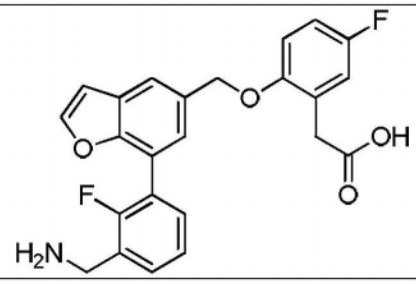
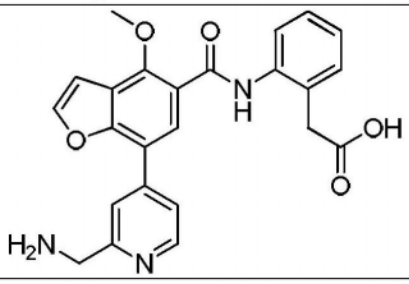
[0280]

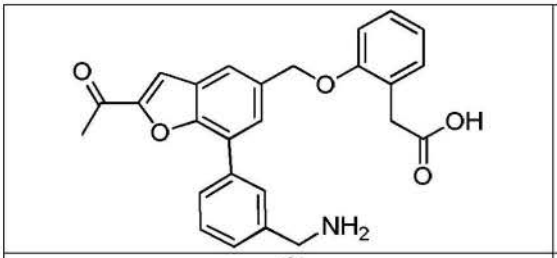
[0281]

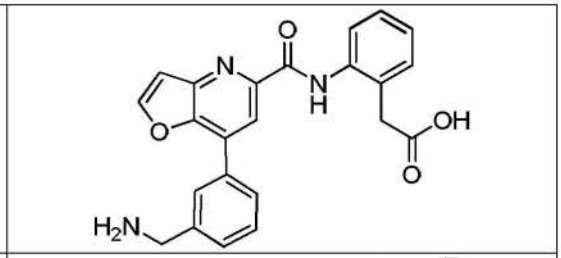
	
	
	
	
	
	

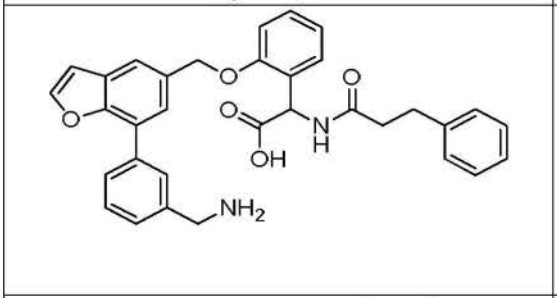
[0282]

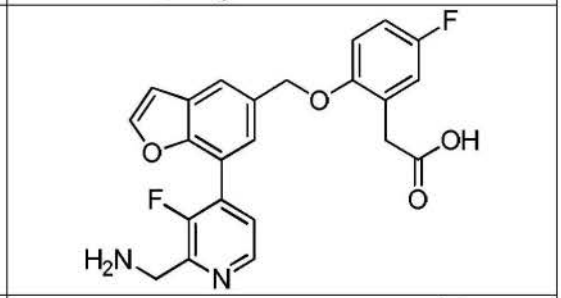
	
	
	
	
	
	

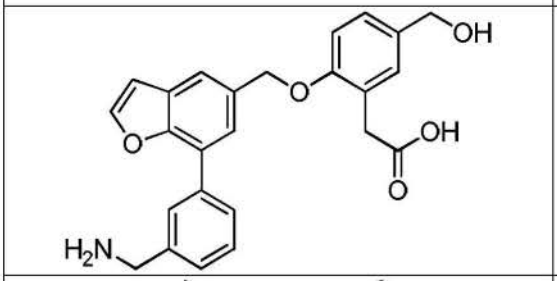
[0283]

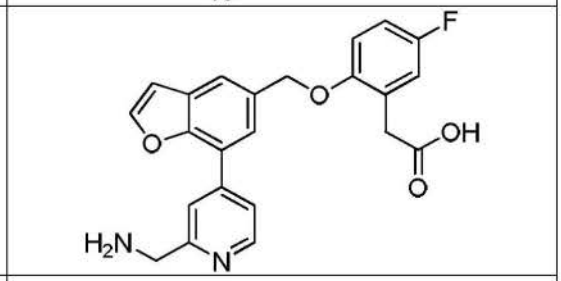


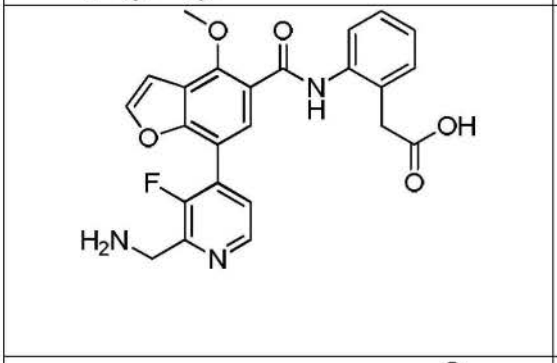


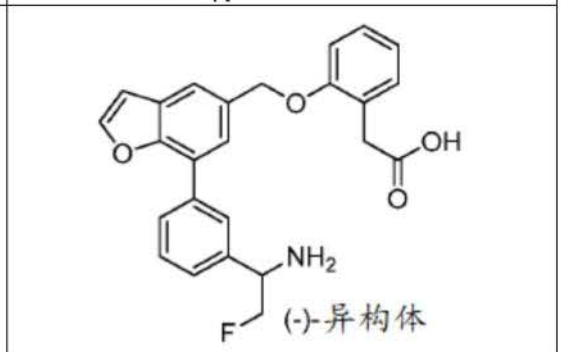


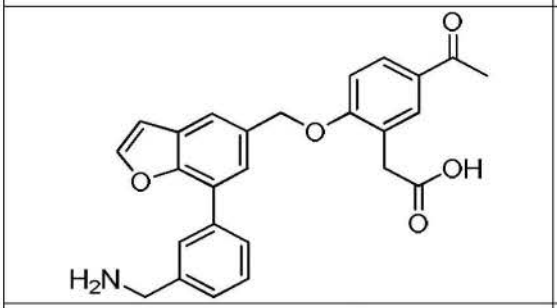


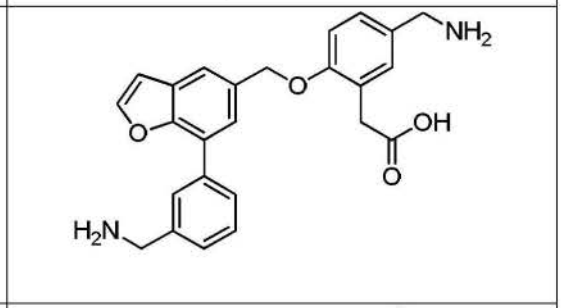




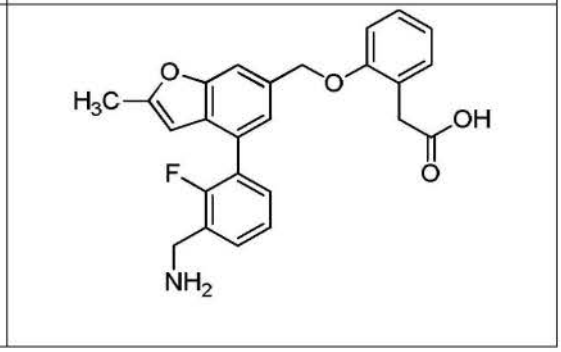




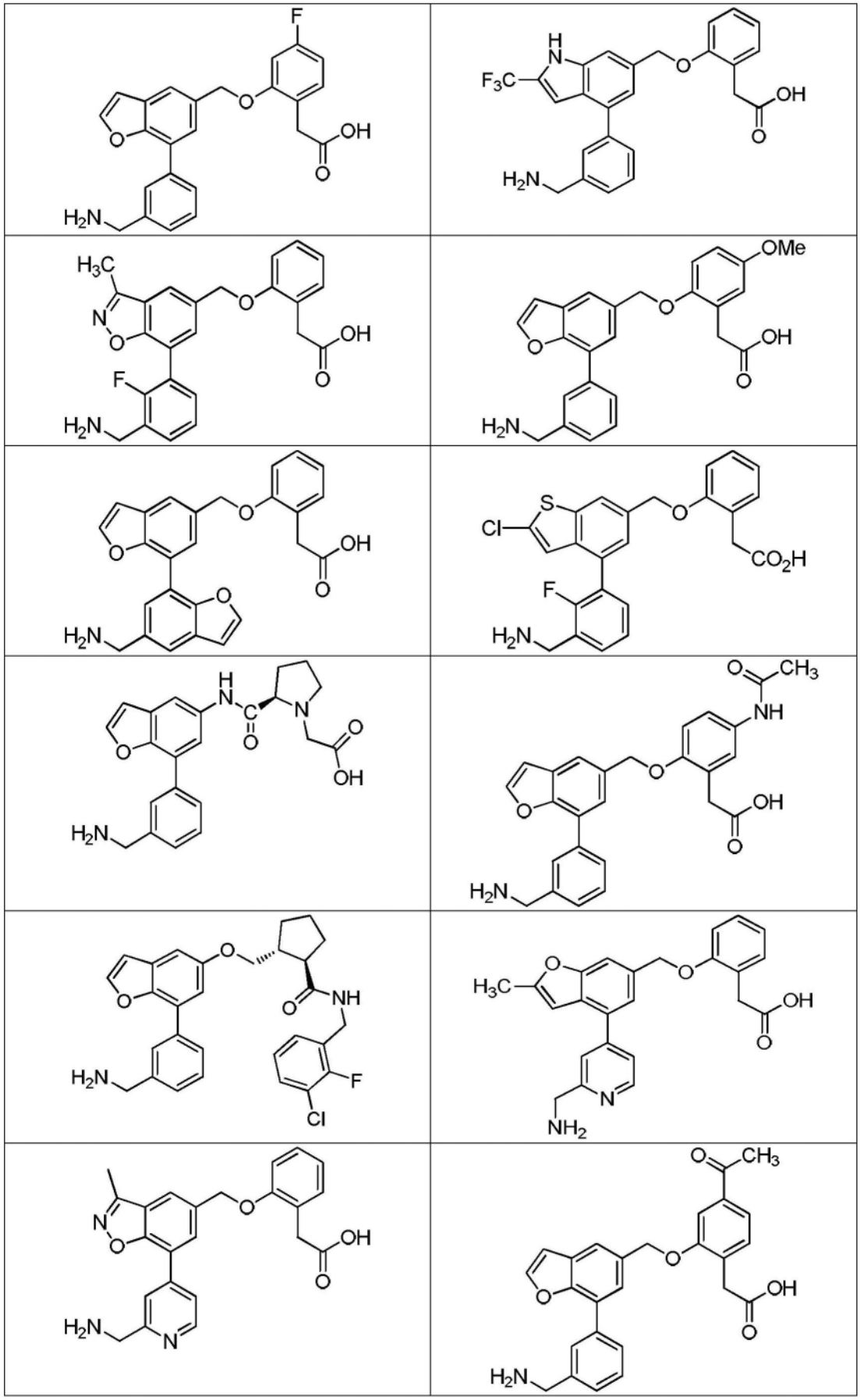




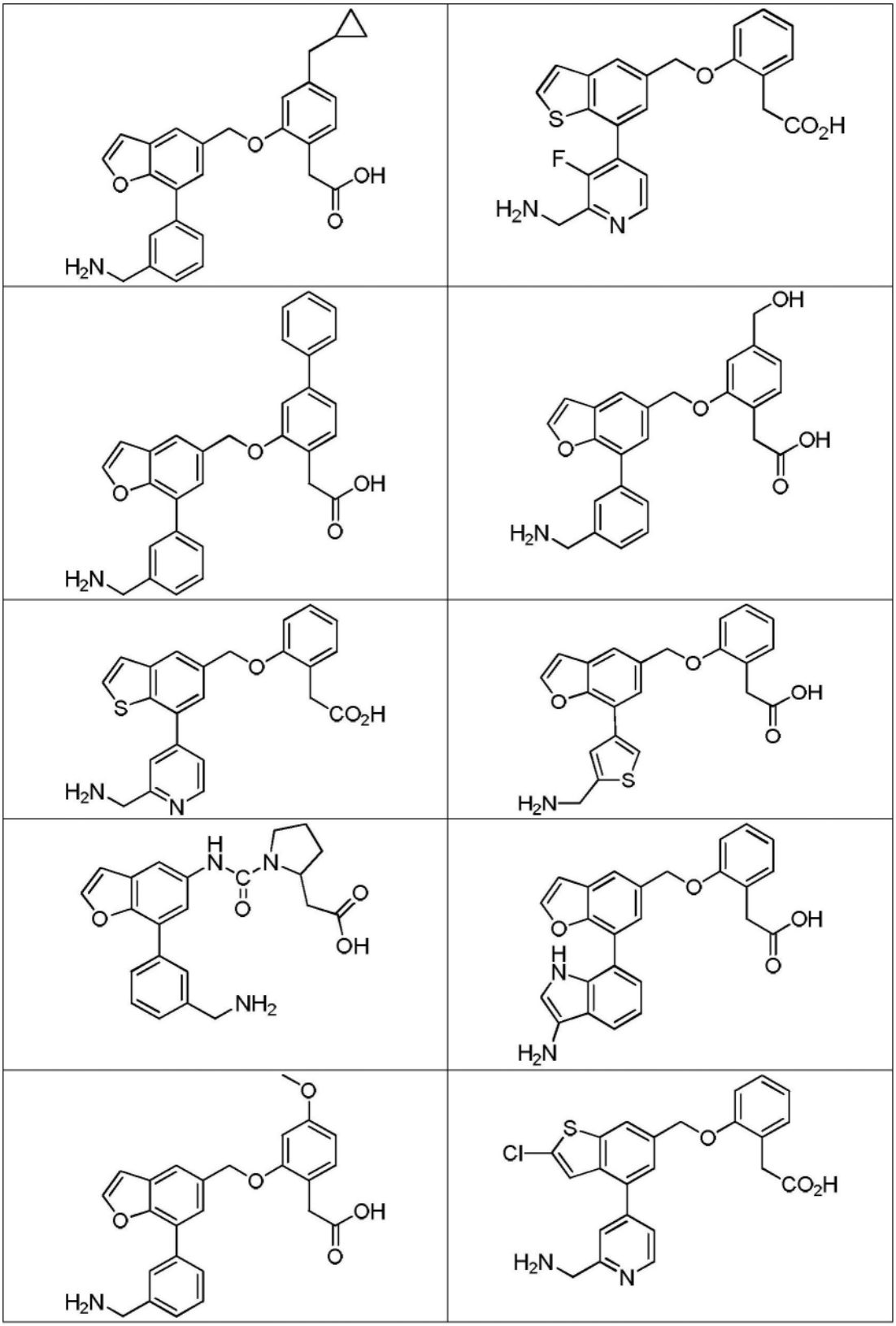




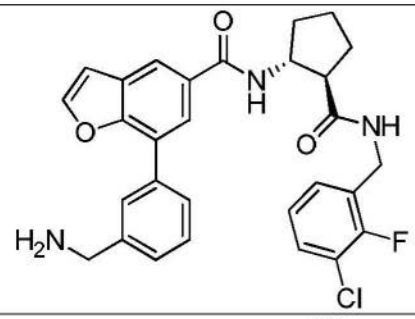
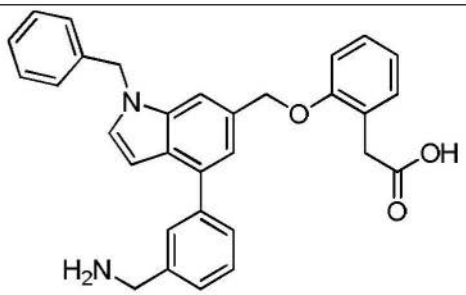
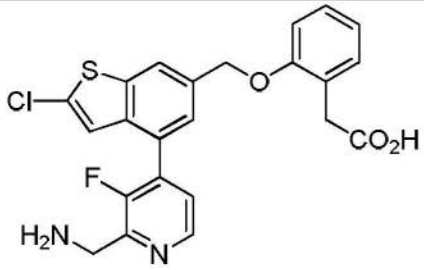
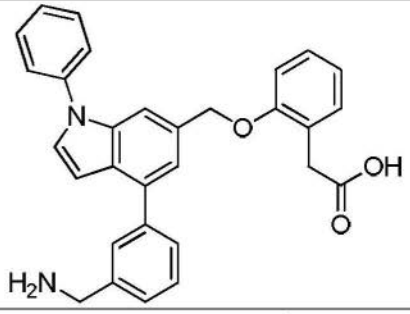
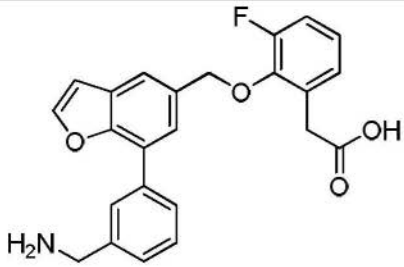
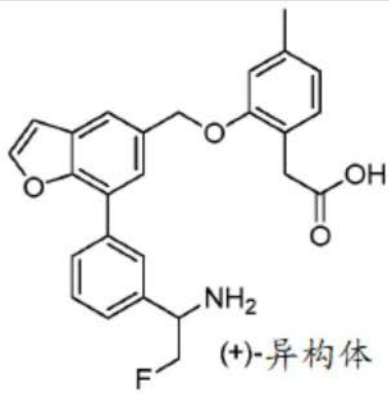
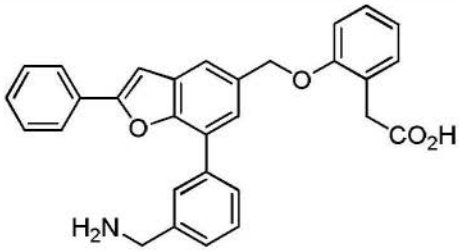
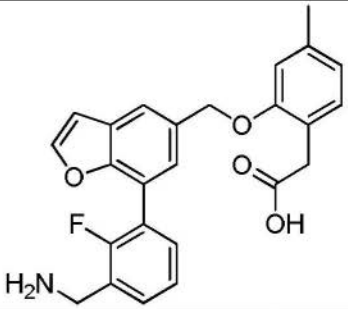
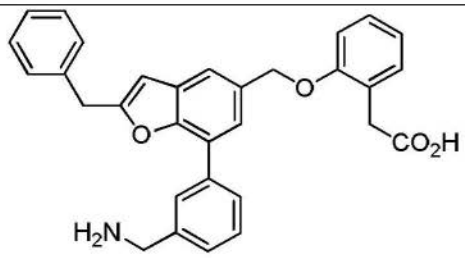
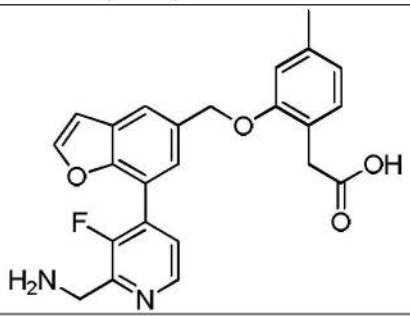
[0284]



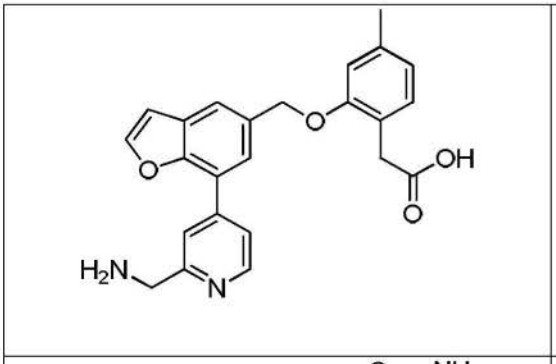
[0285]

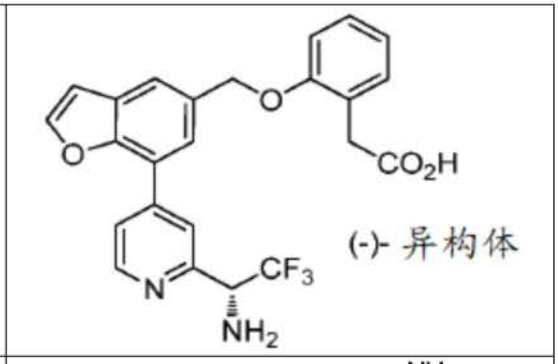


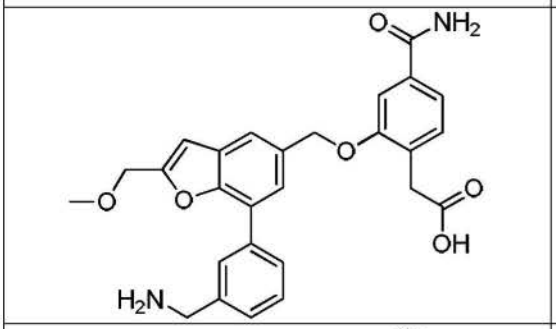
[0286]

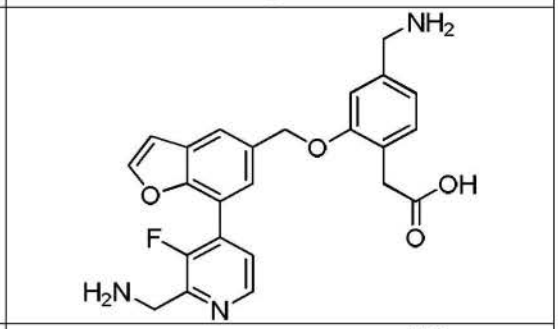
	
	
	 (+)-异构体
	
	

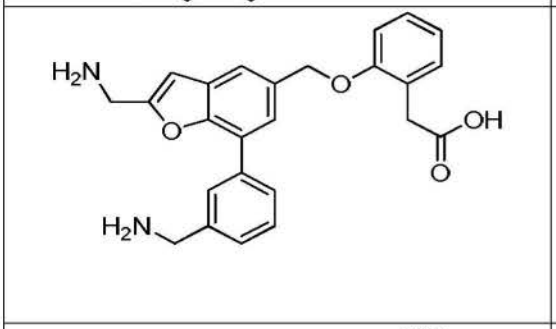
[0287]

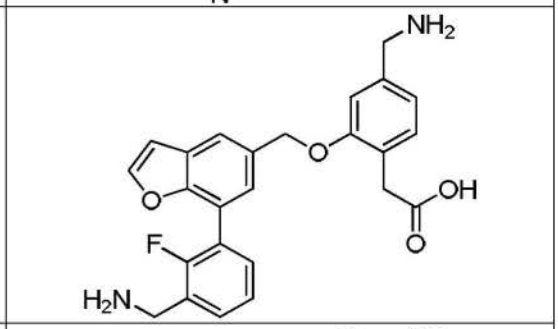


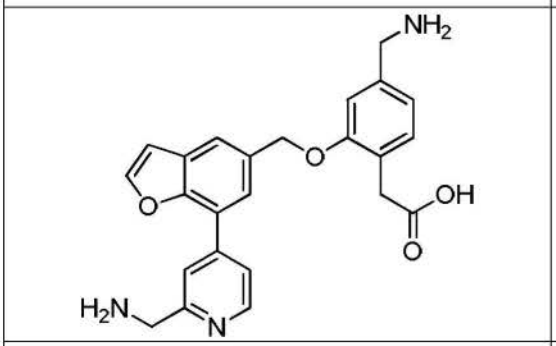


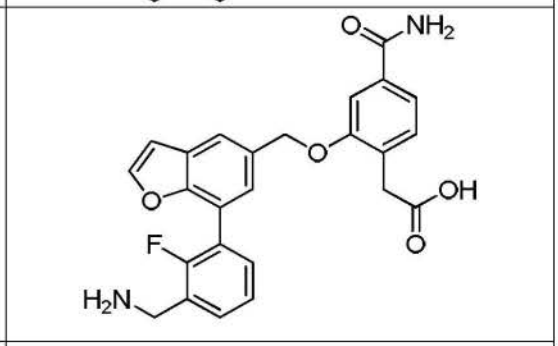


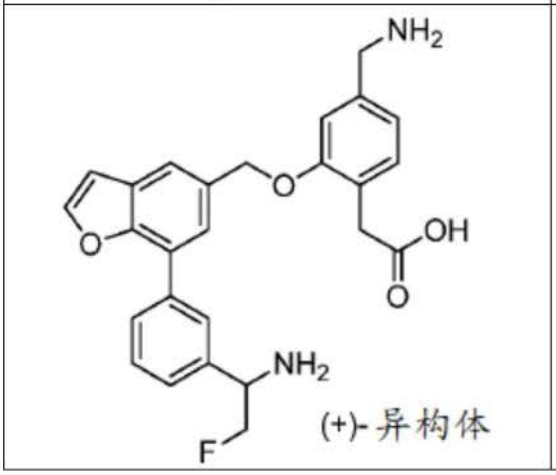


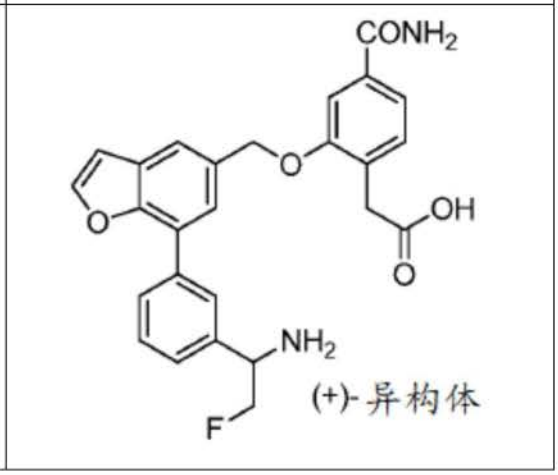




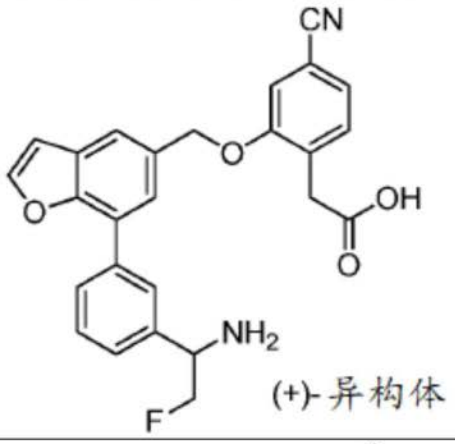
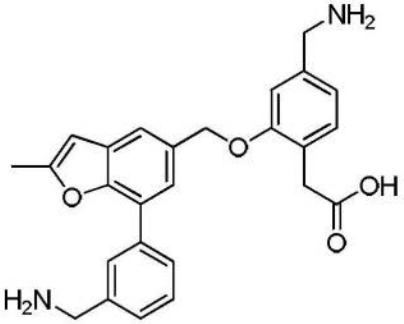
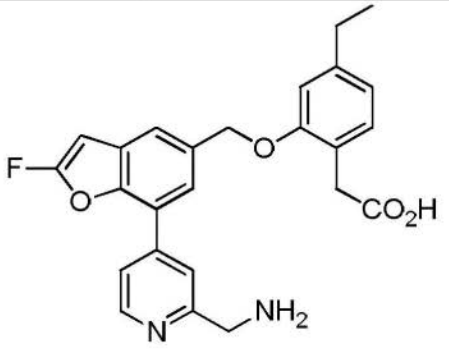
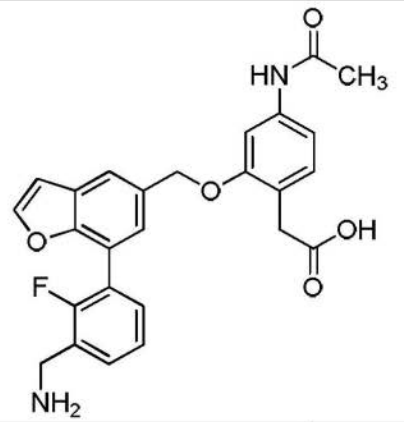
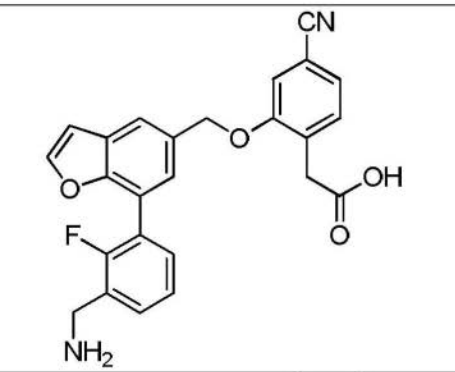
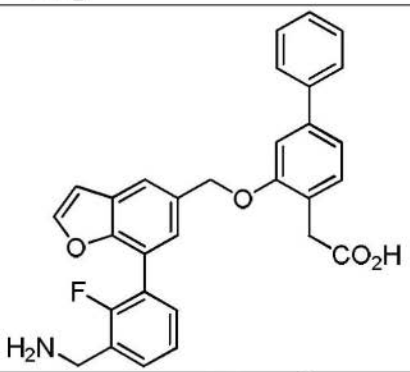
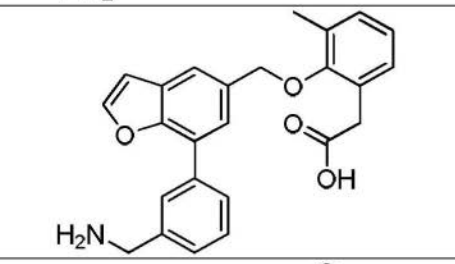
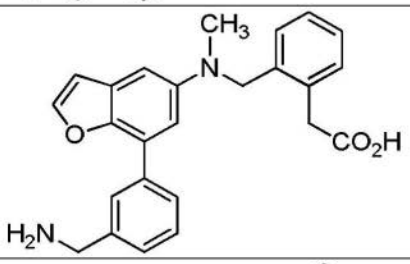
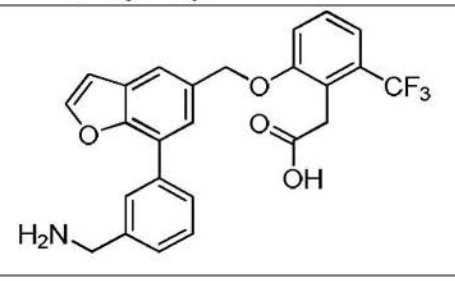
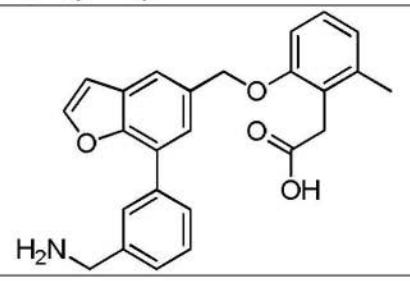




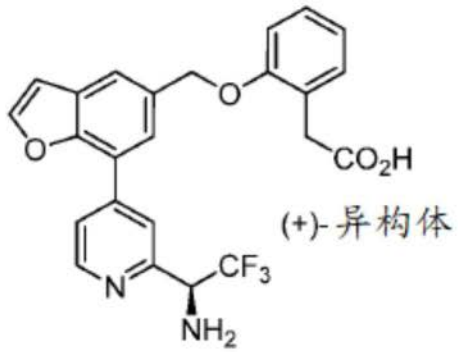
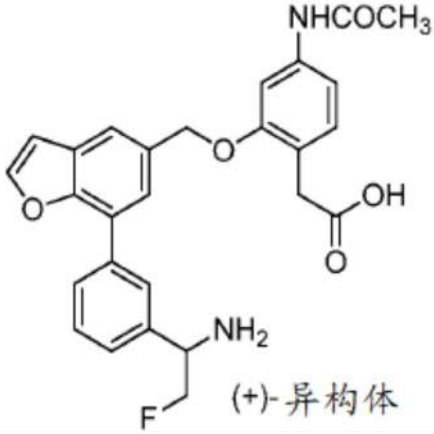
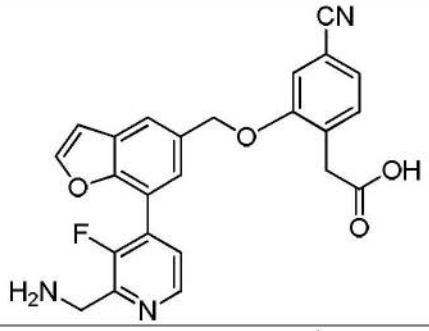
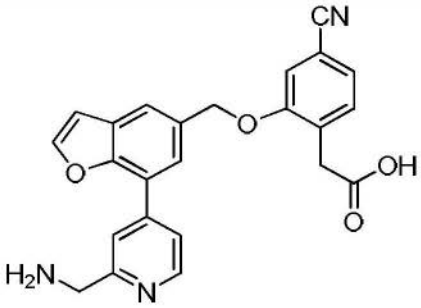
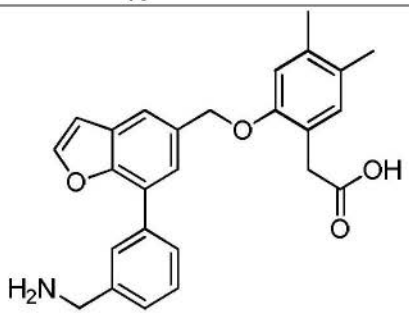
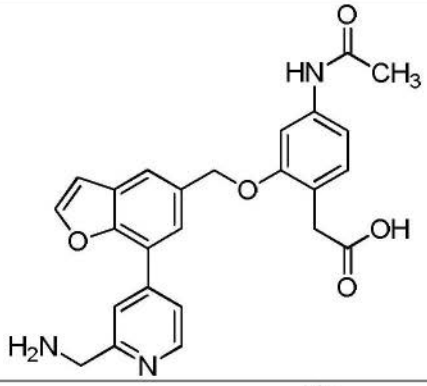
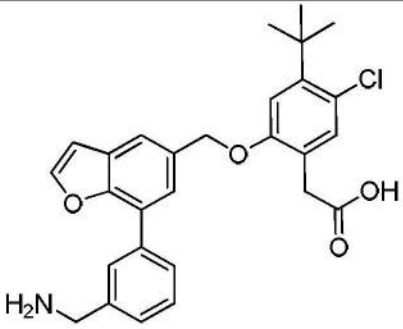
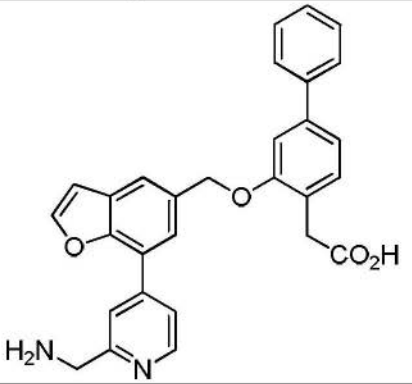




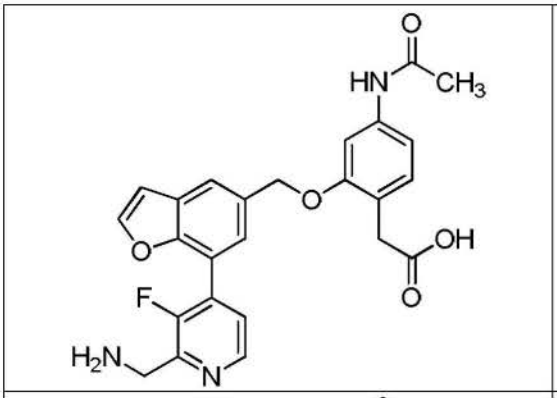
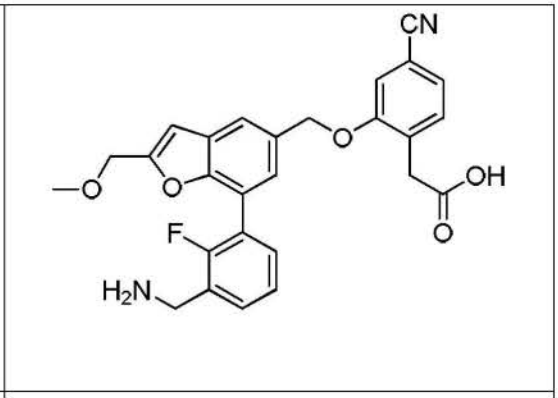
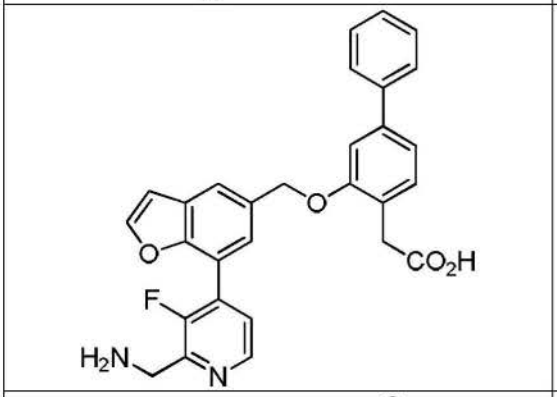
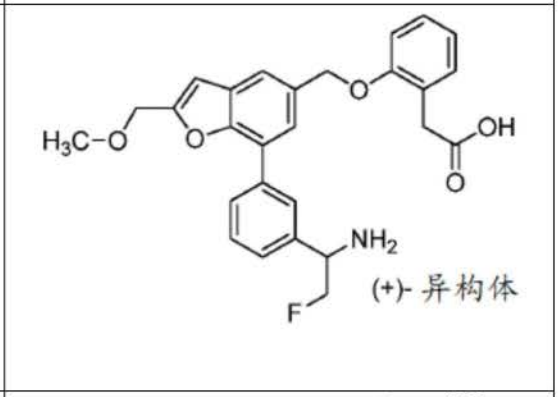
[0288]

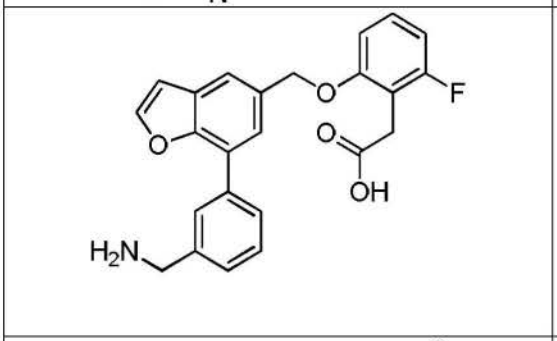
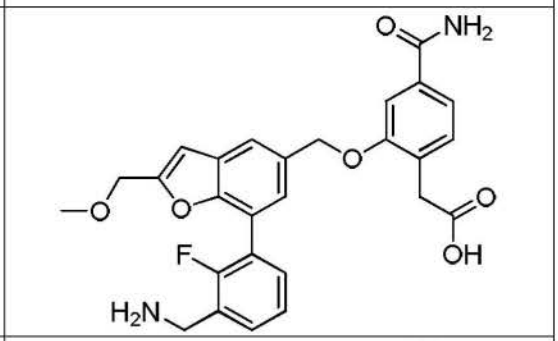
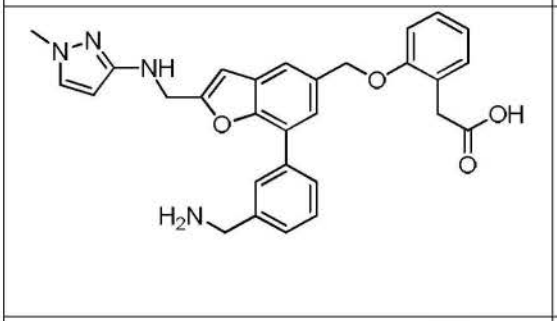
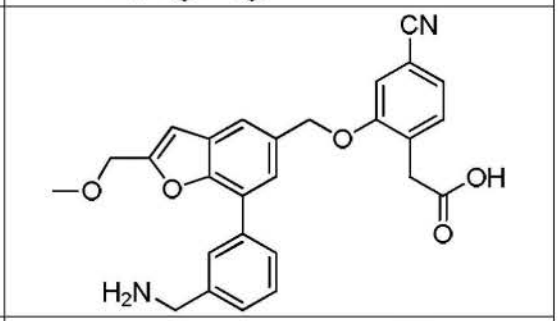
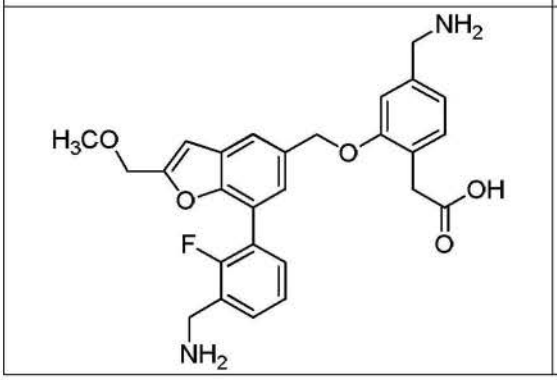
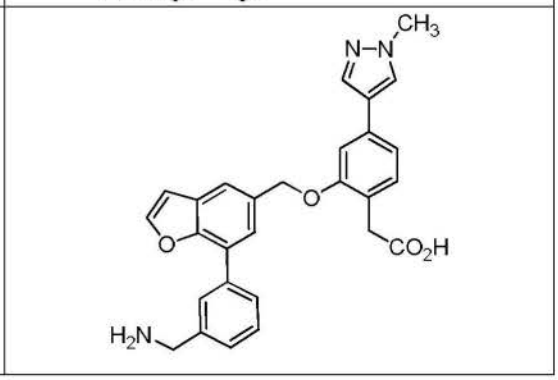
 (+)-异构体	
	
	
	
	

[0289]

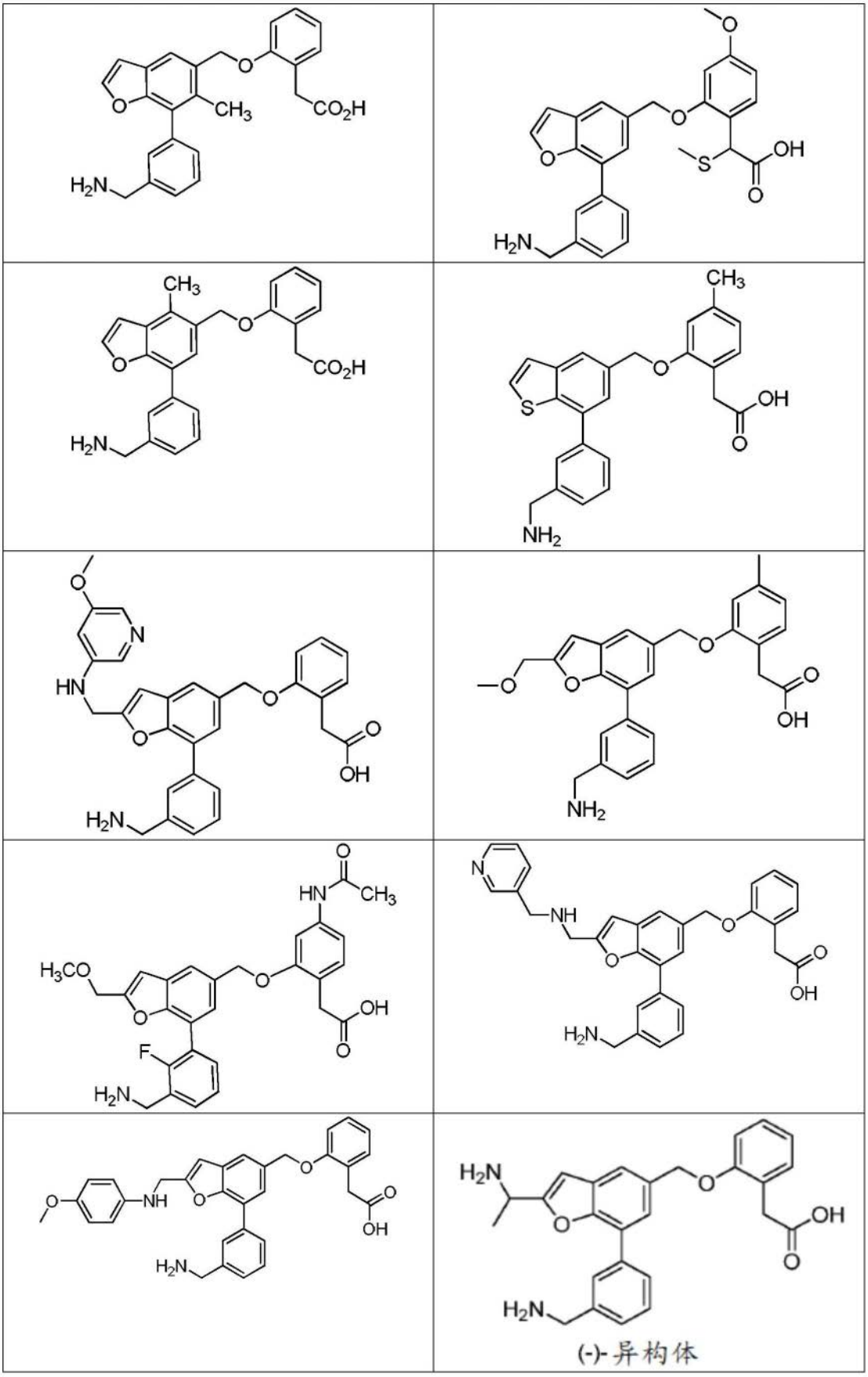
 (+)-异构体	 (+)-异构体
	
	
	

[0290]

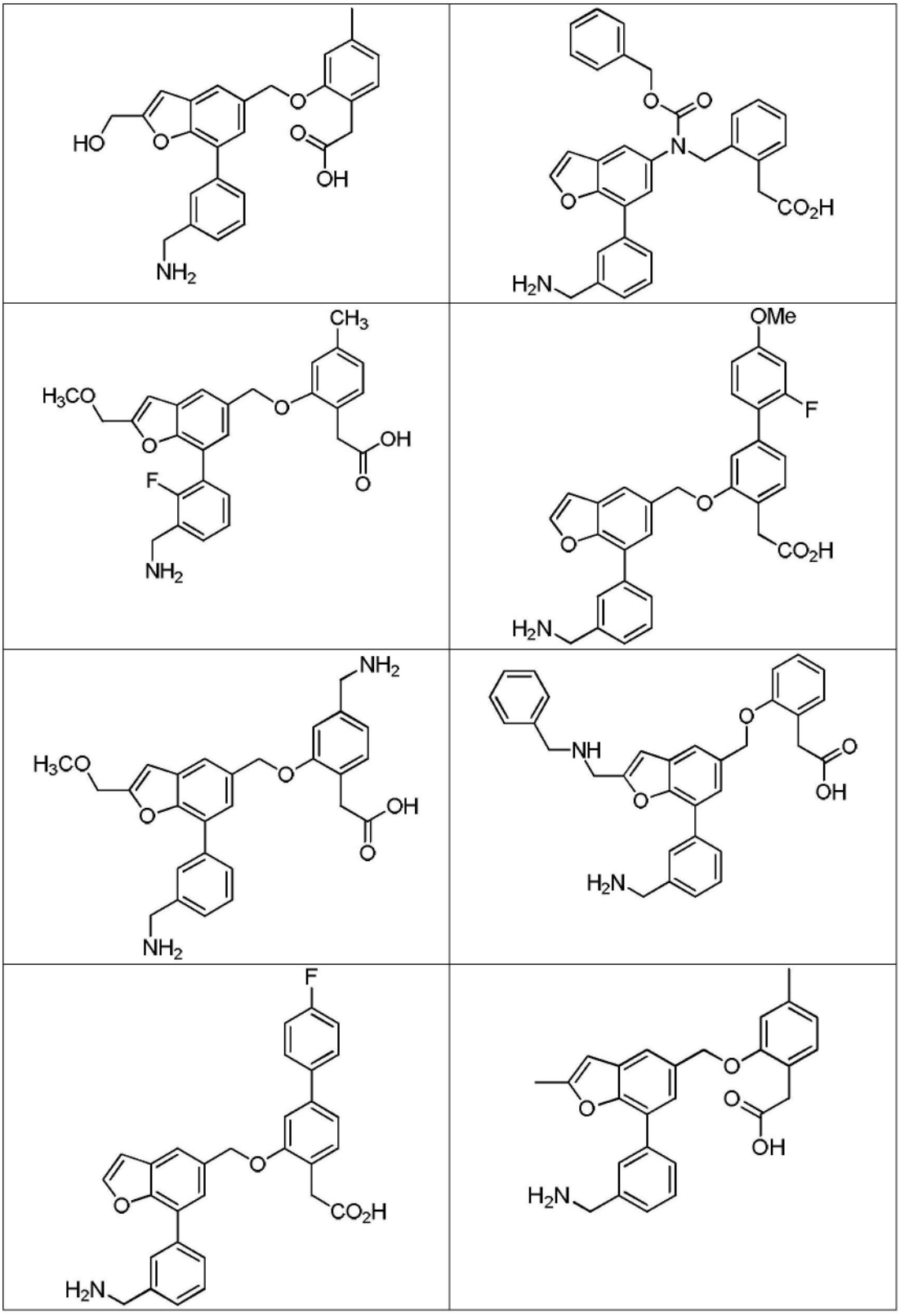





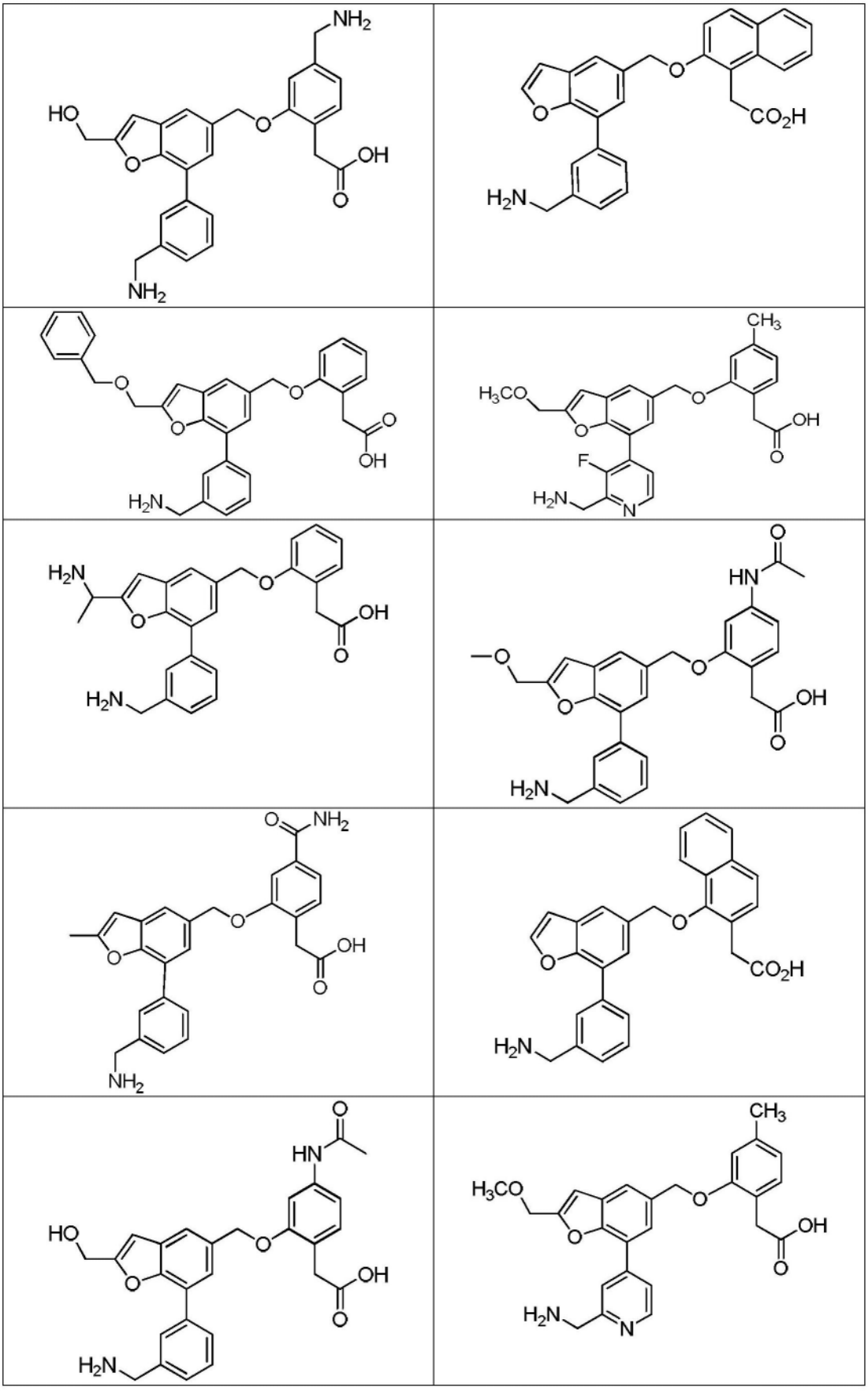
[0291]



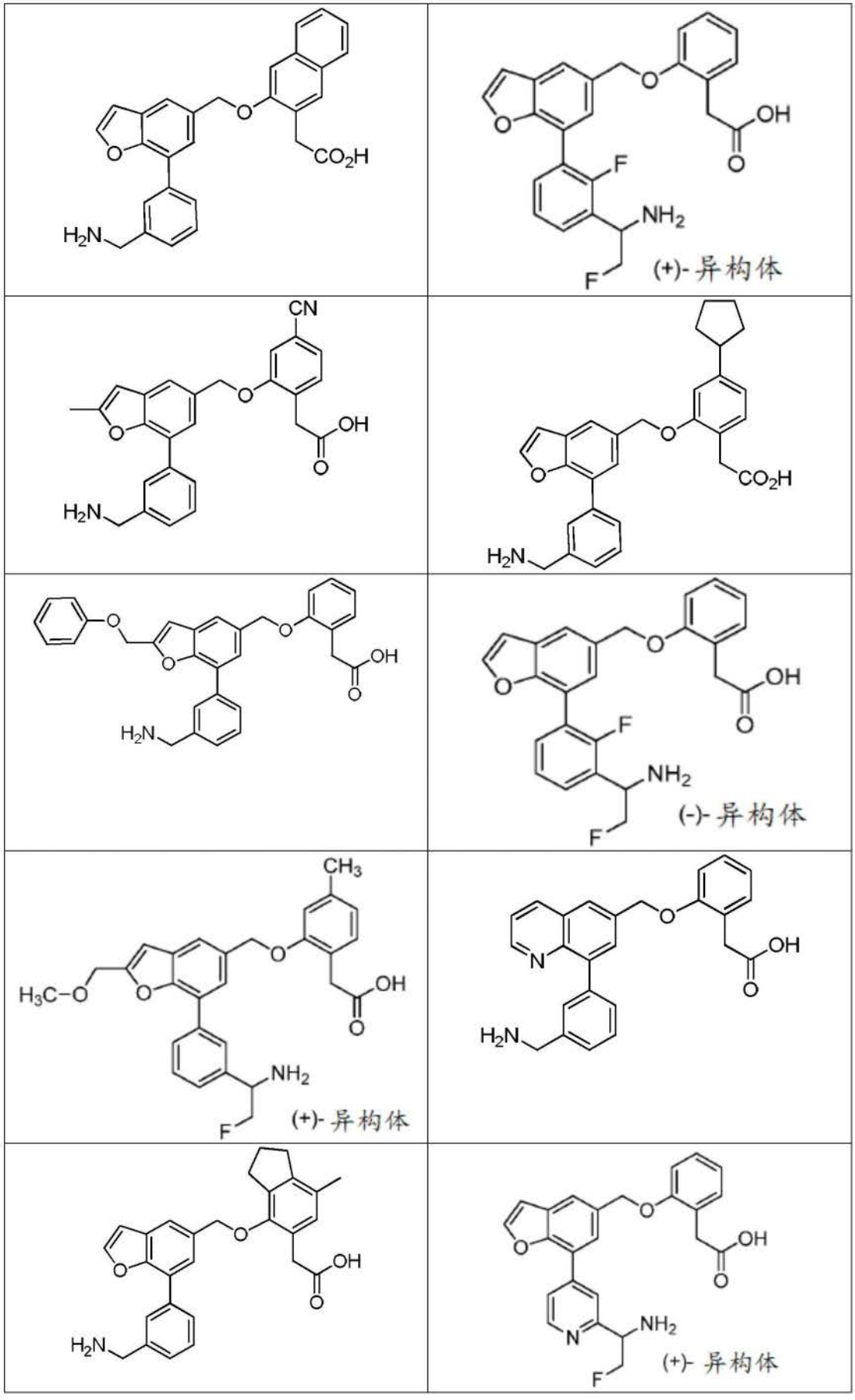
[0292]



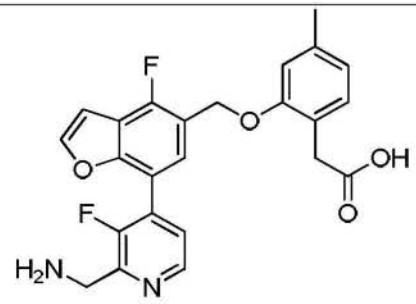
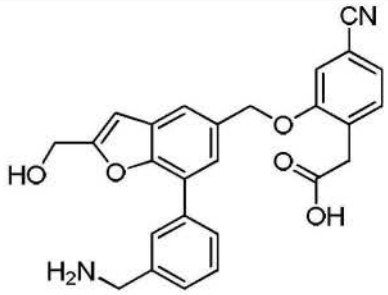
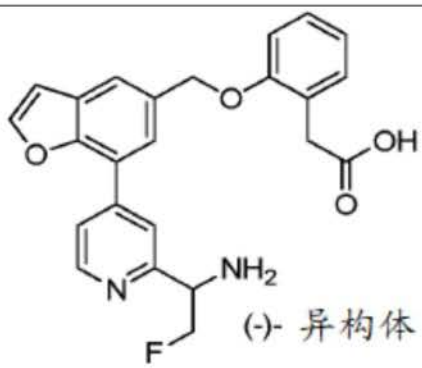
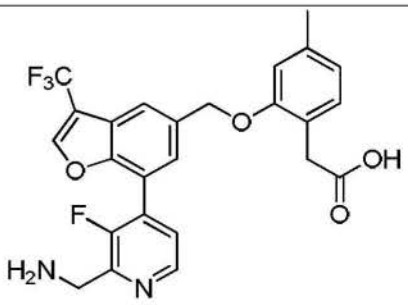
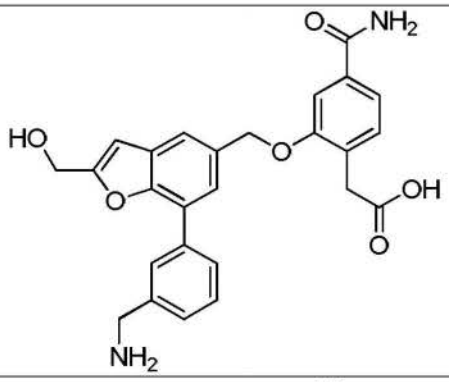
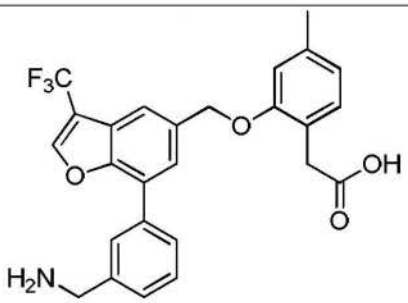
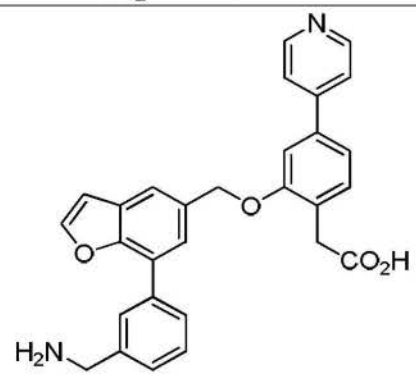
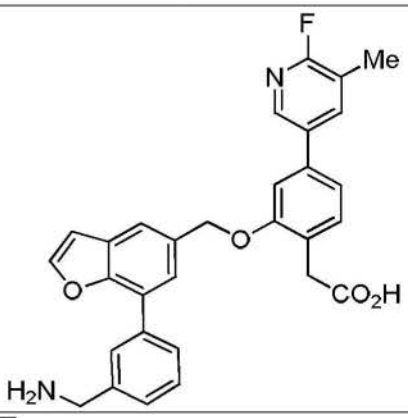
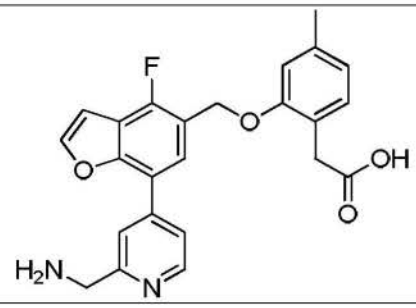
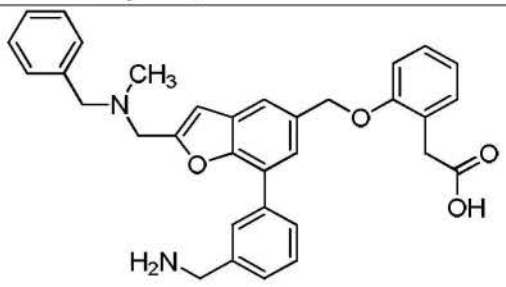
[0293]



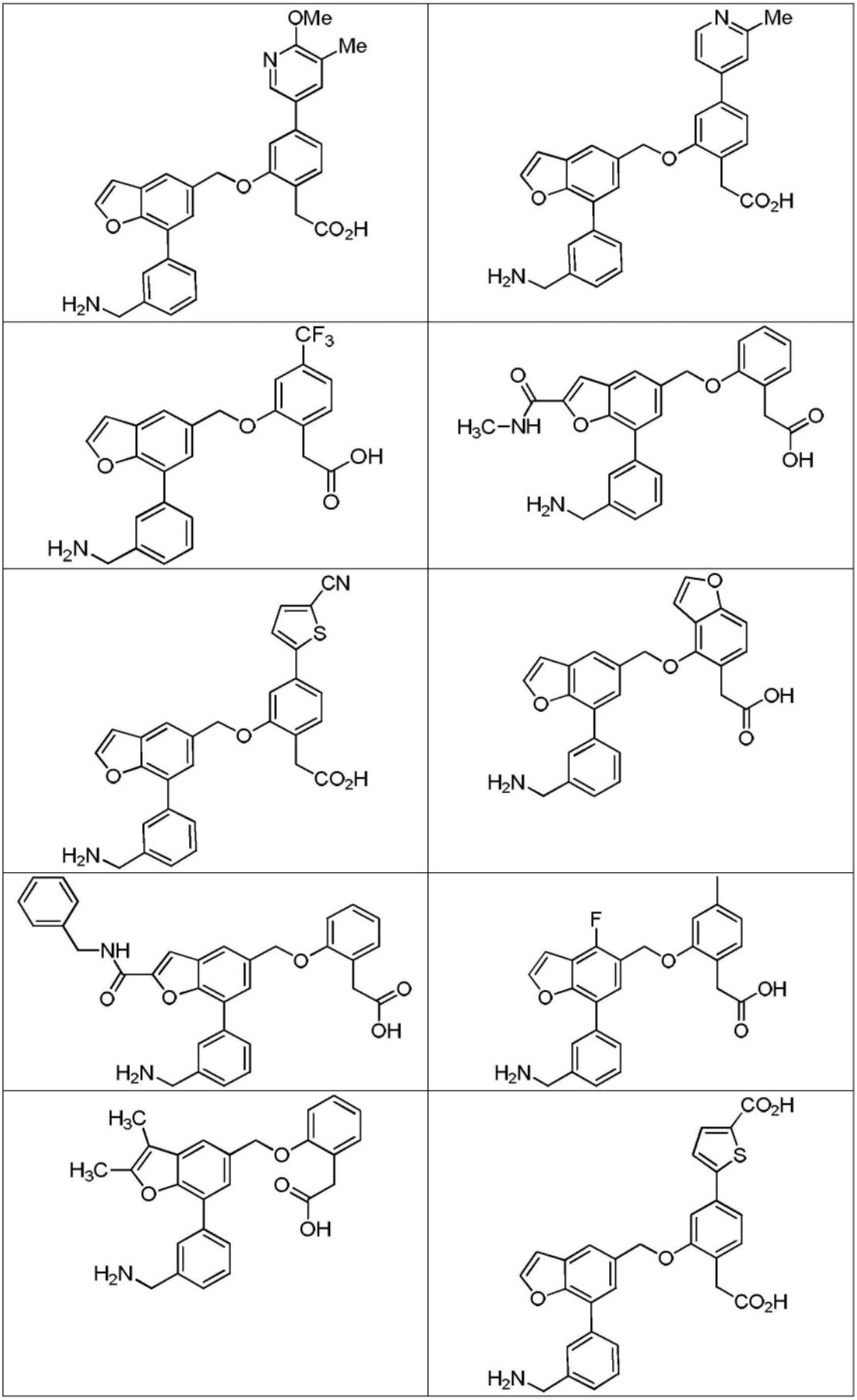
[0294]



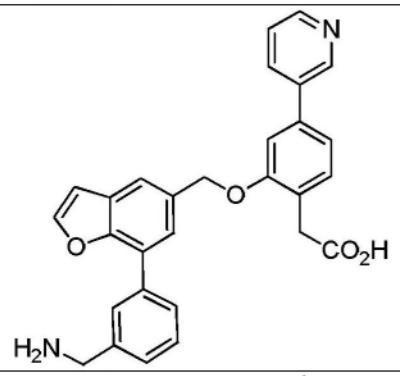
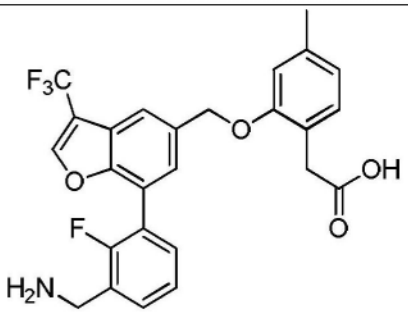
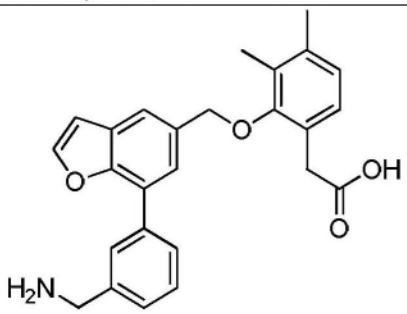
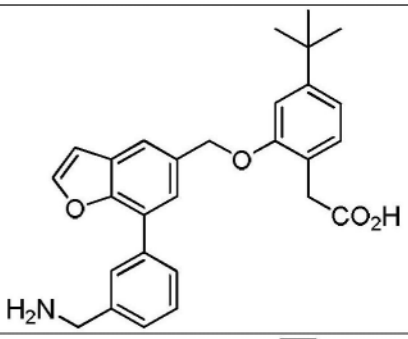
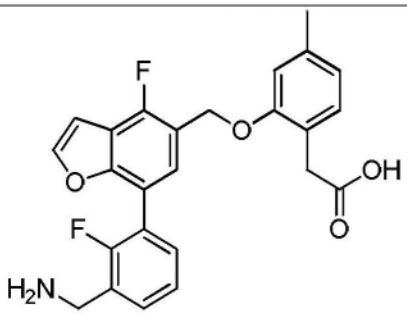
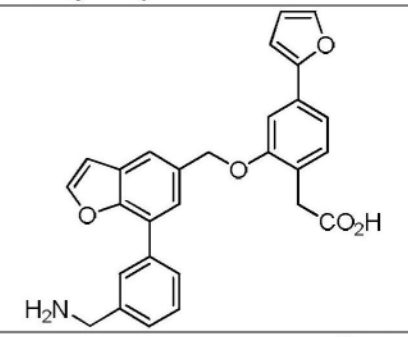
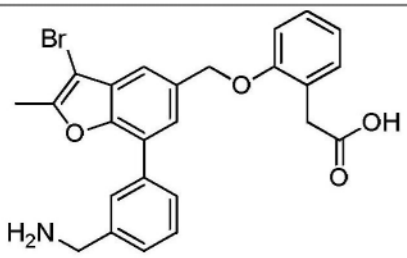
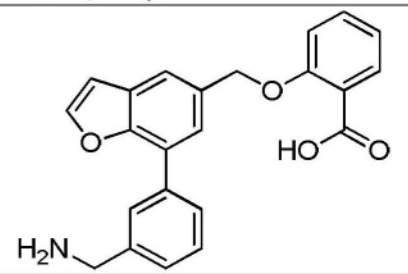
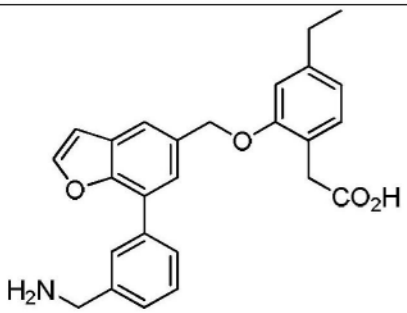
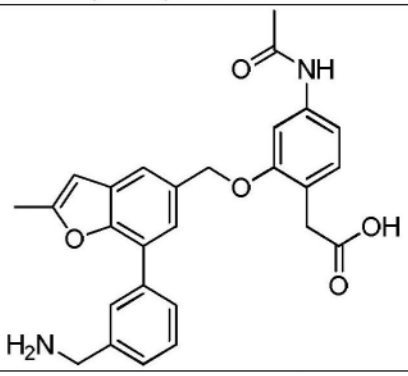
[0295]

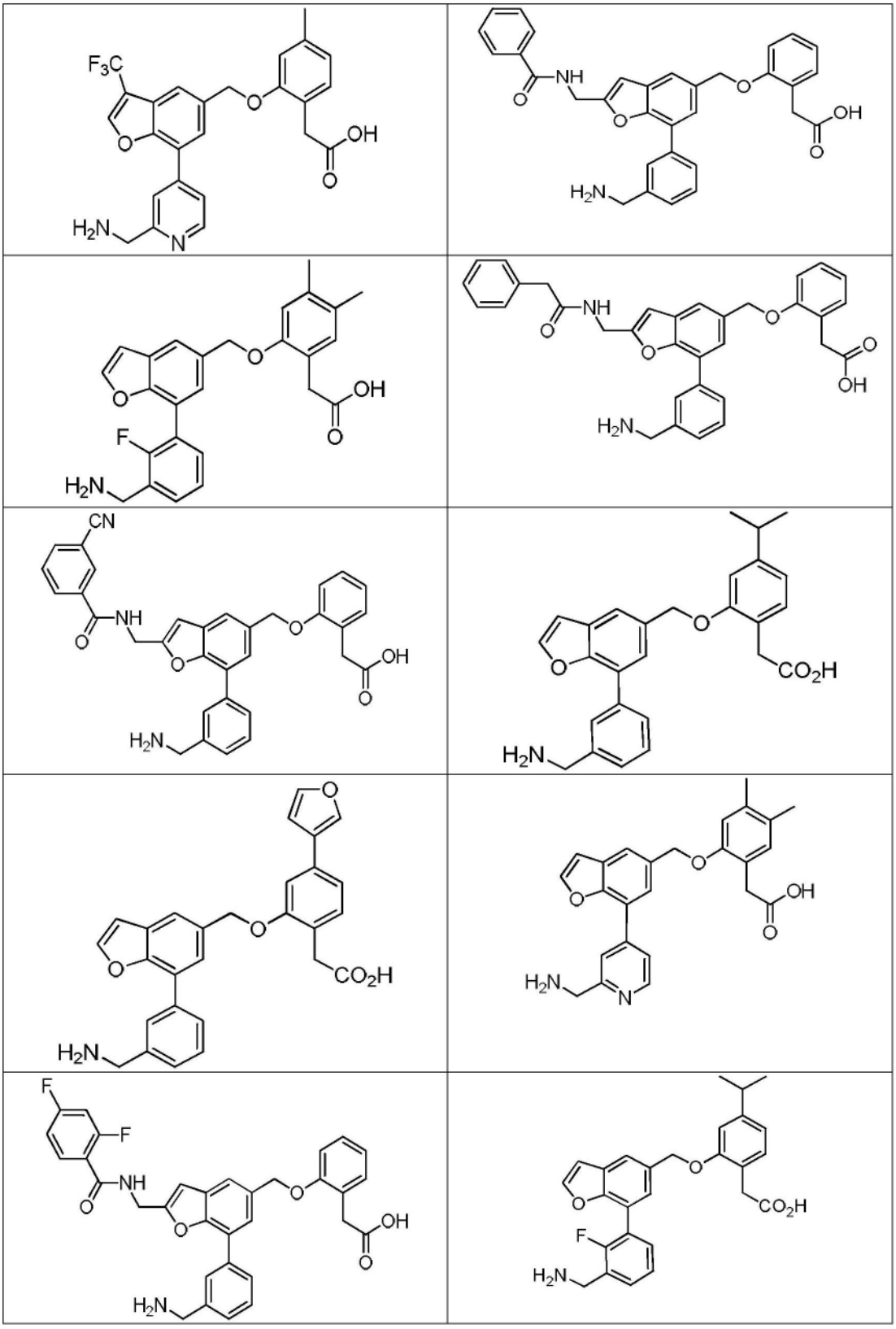
[0296]



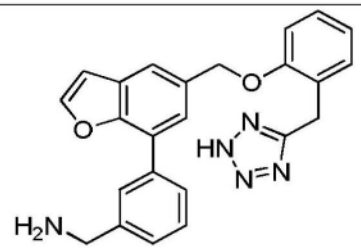
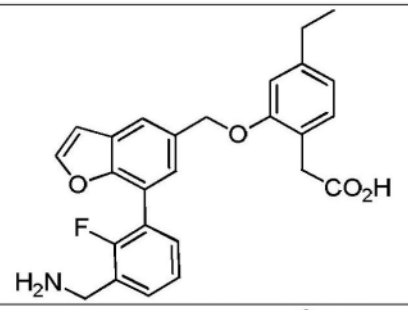
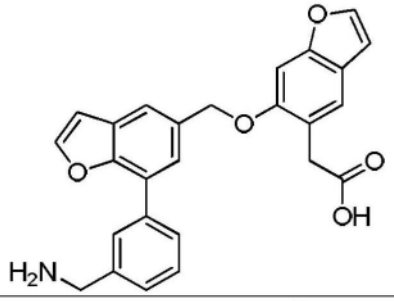
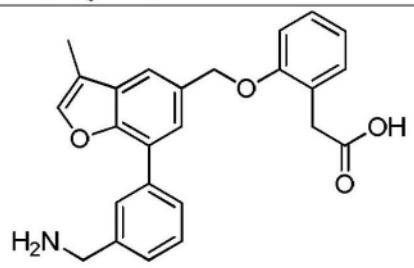
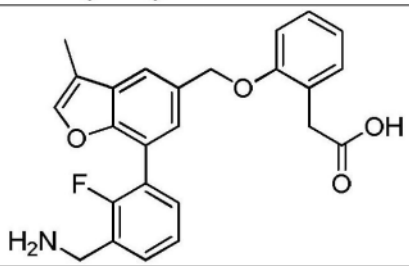
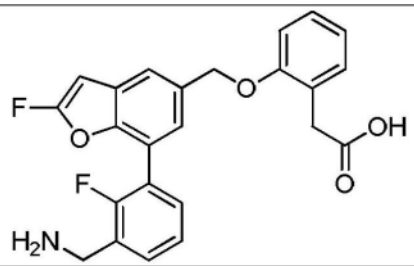
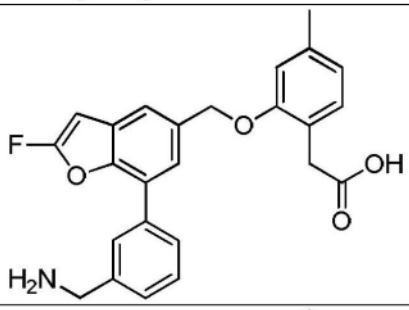
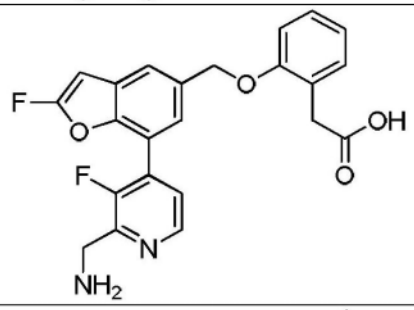
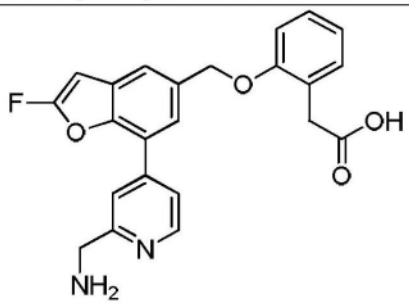
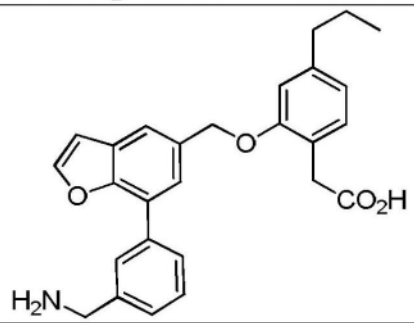
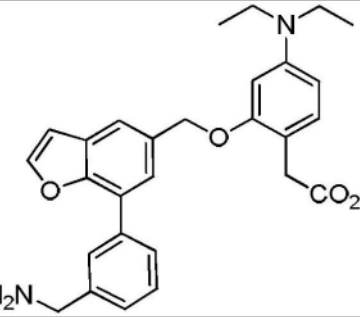
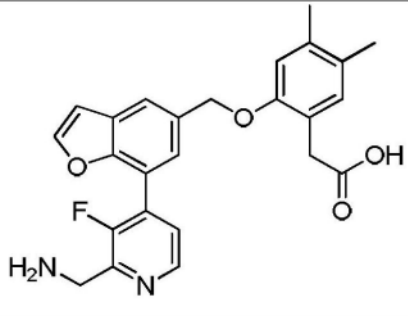
[0297]

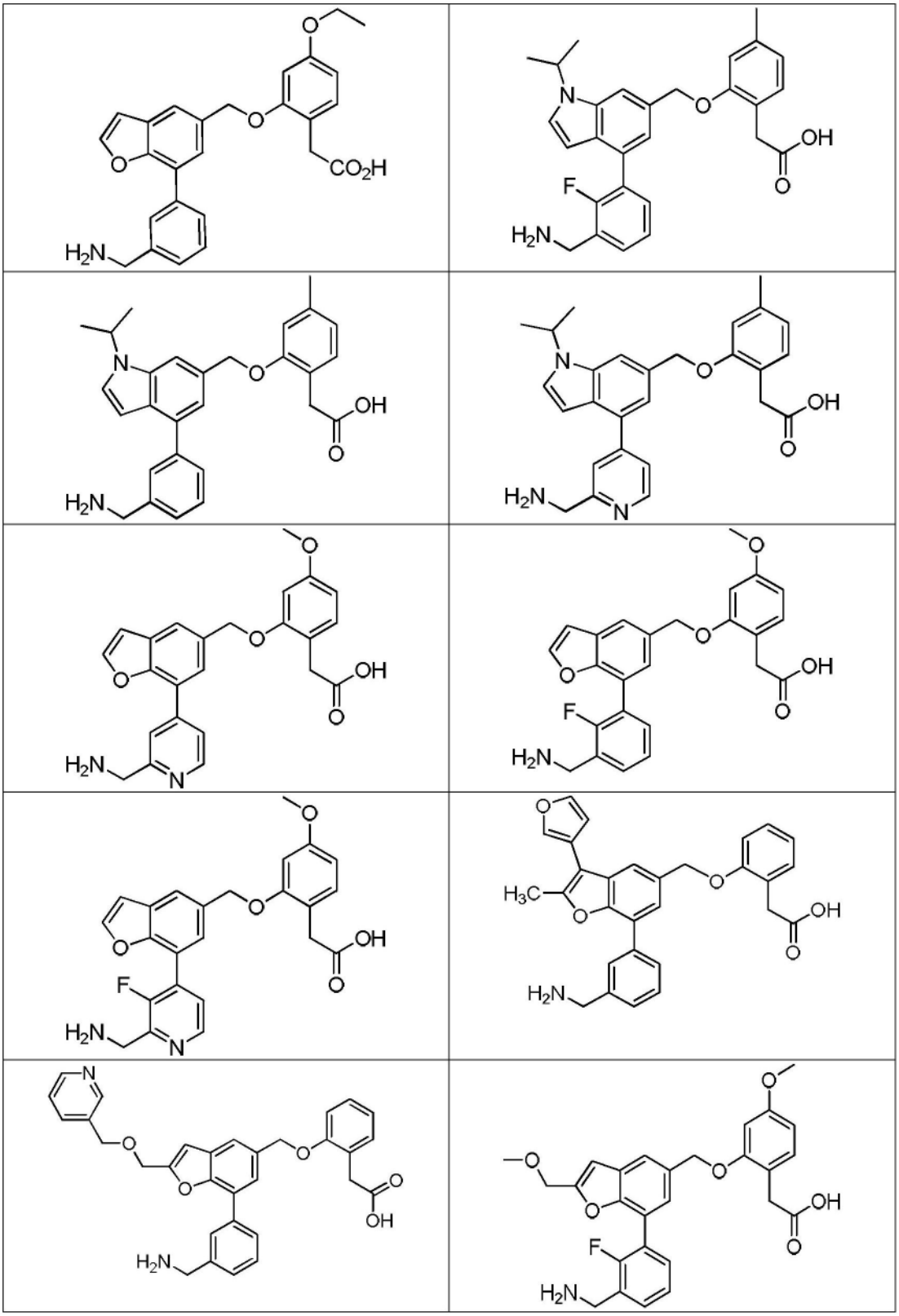
[0298]



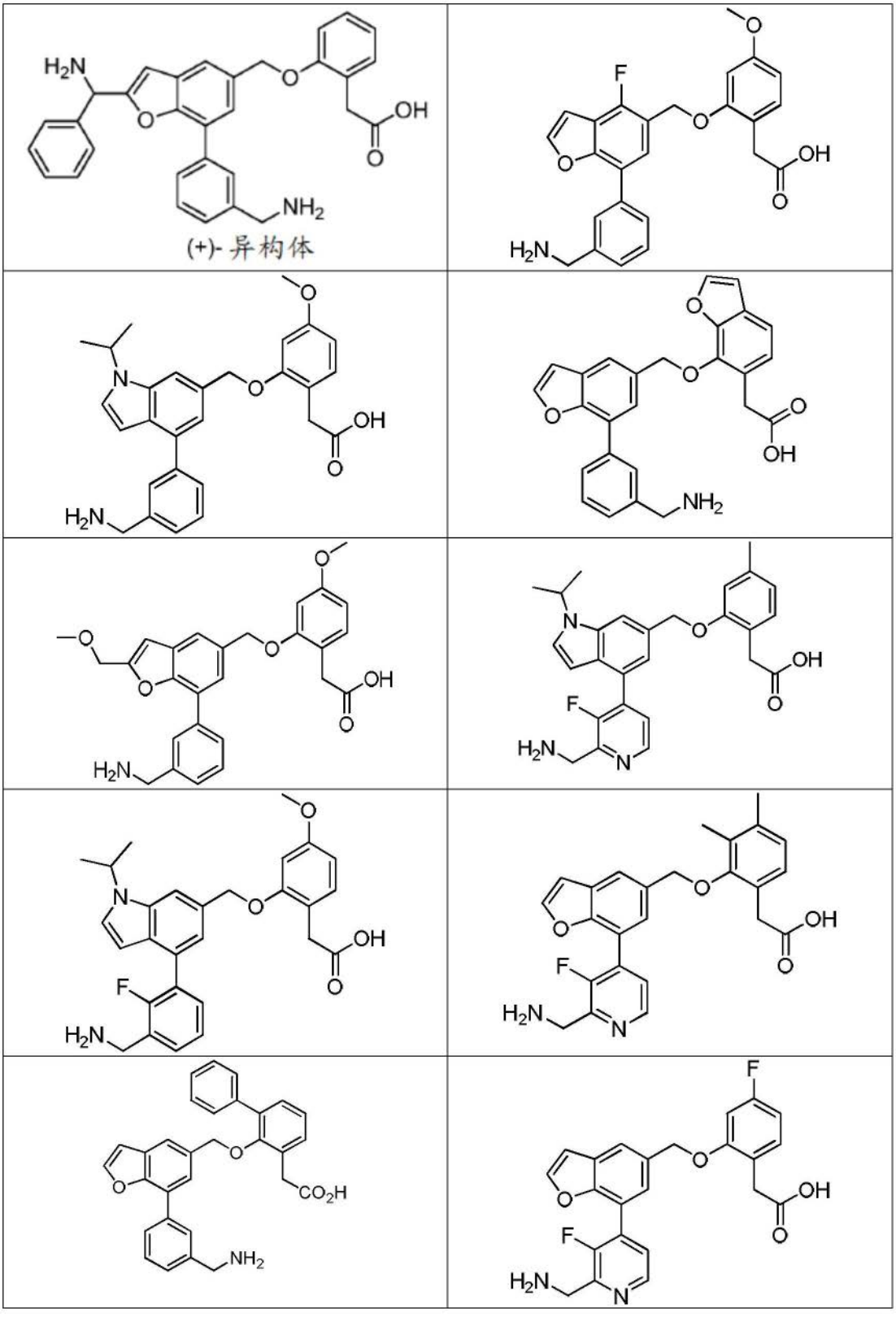
[0299]

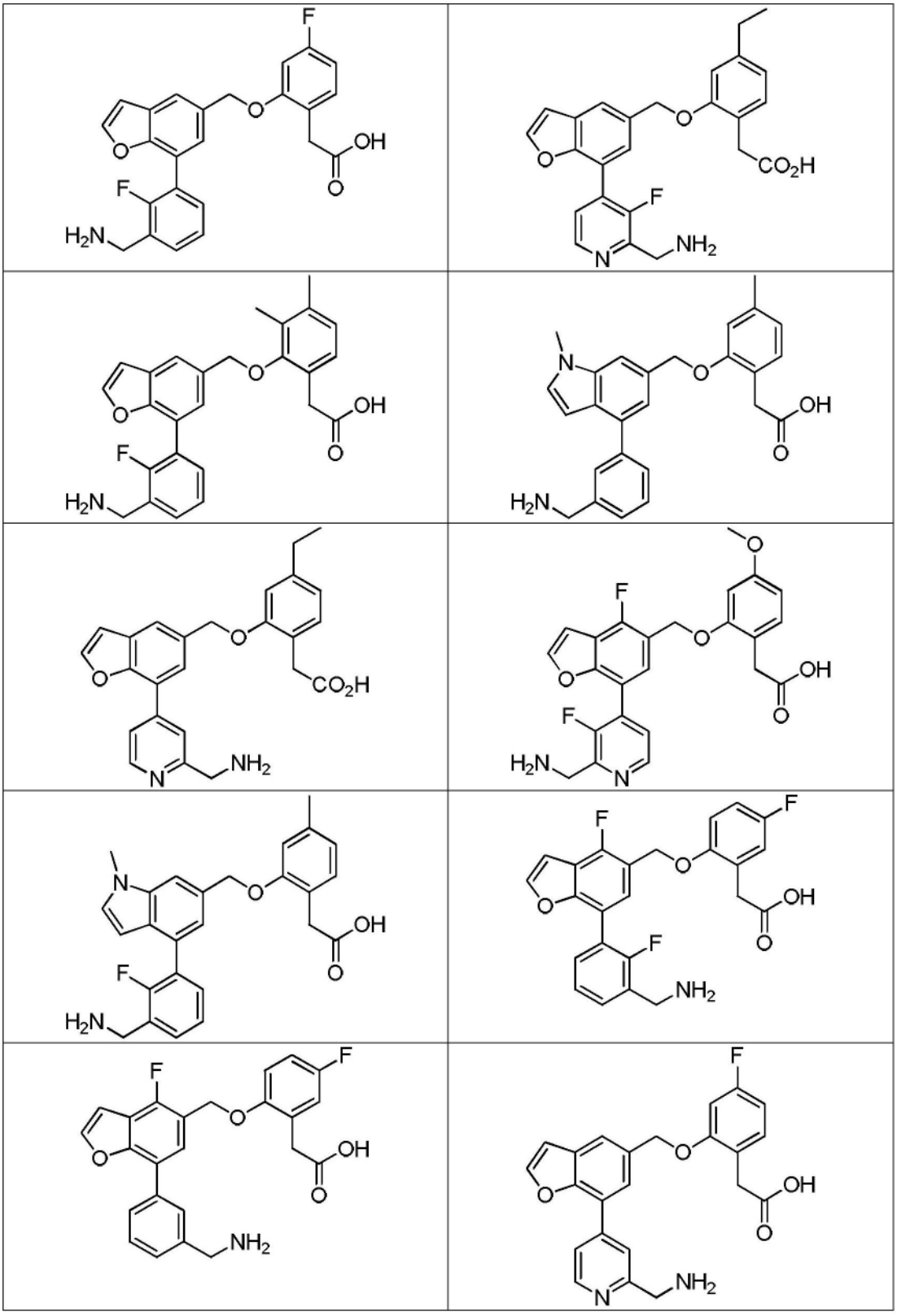
[0300]



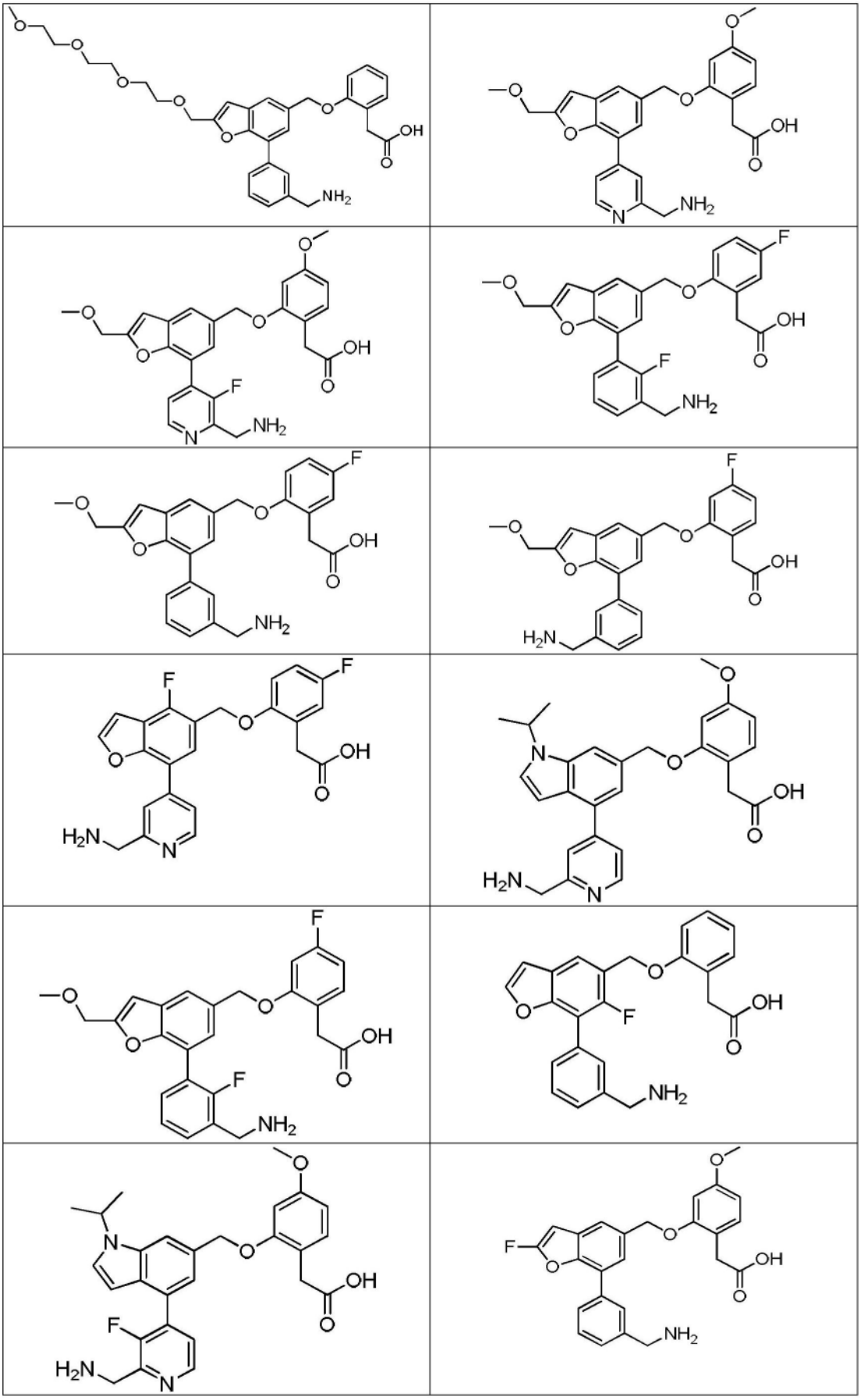
[0301]



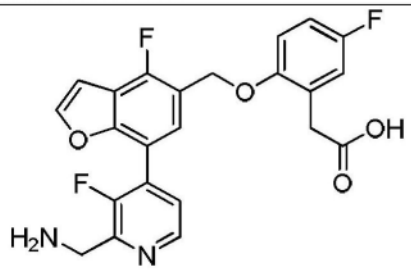
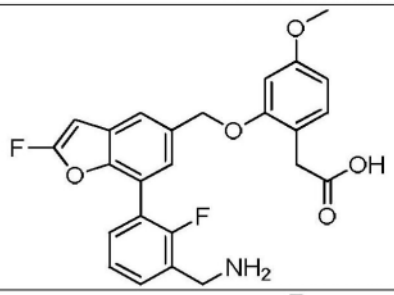
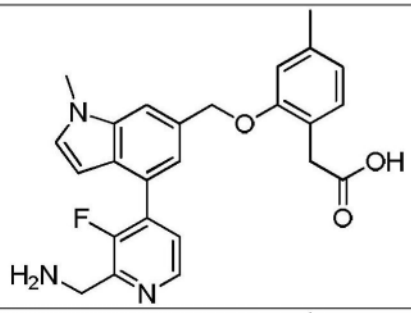
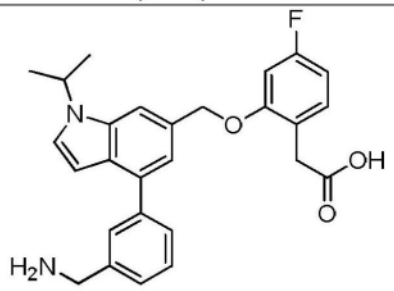
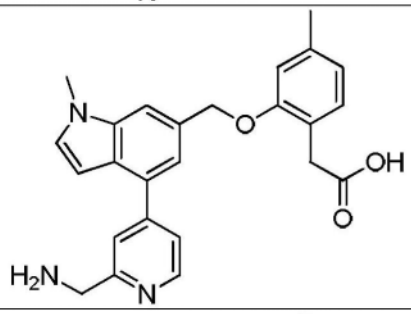
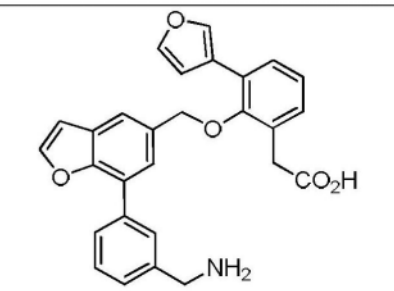
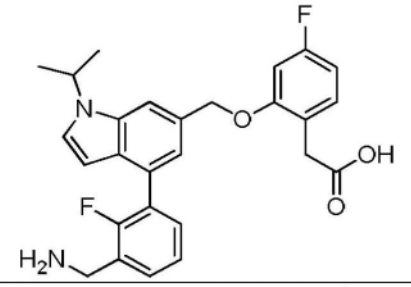
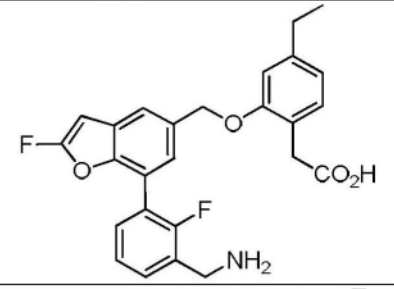
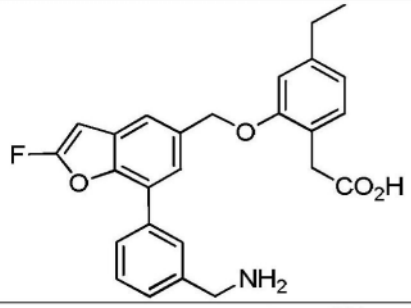
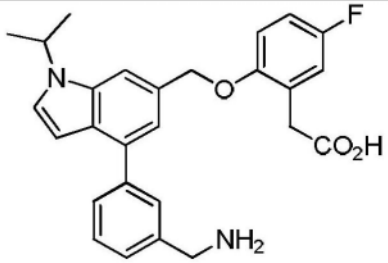
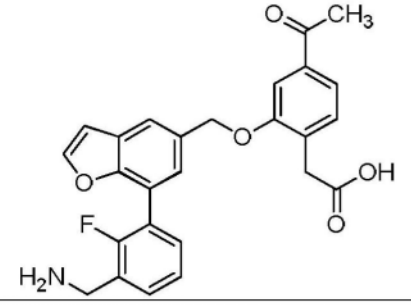
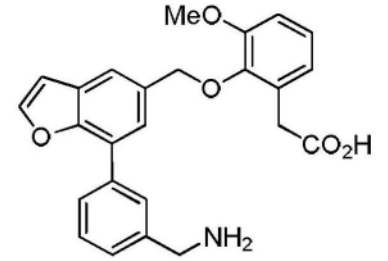
[0302]



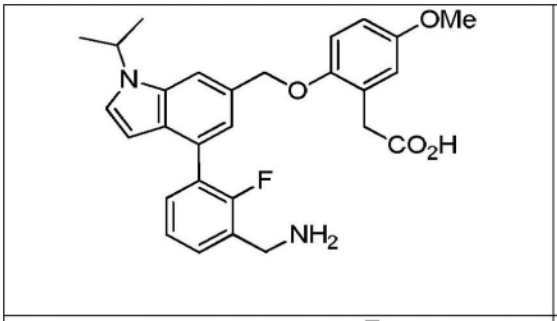
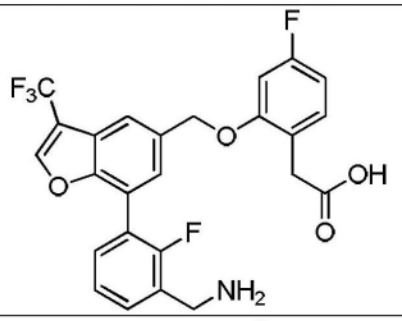
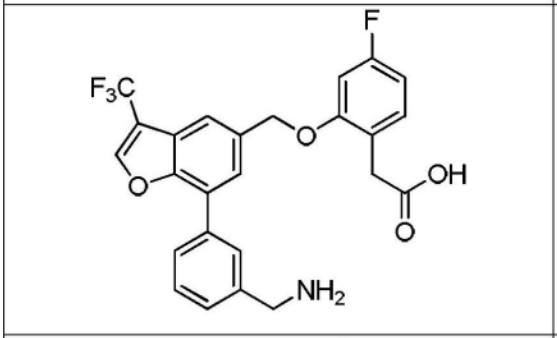
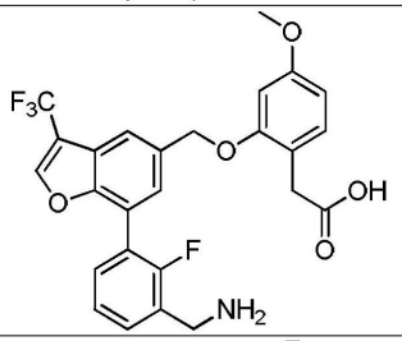
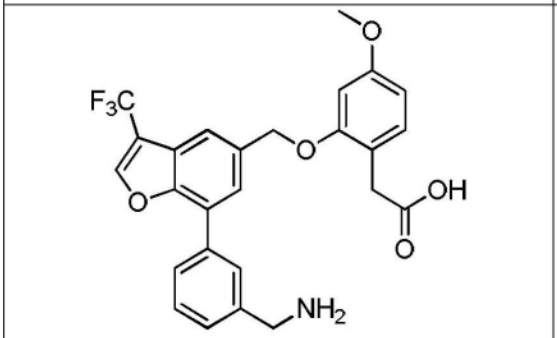
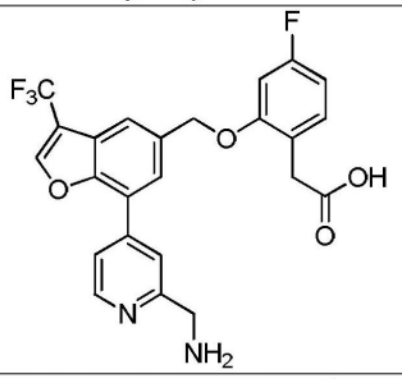
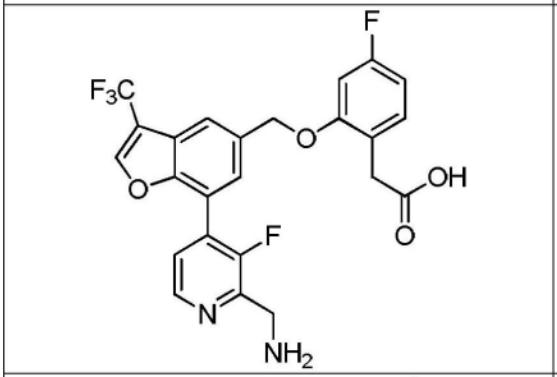
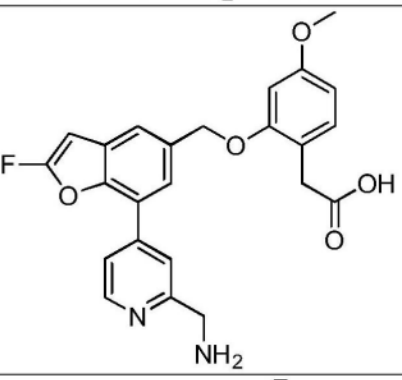
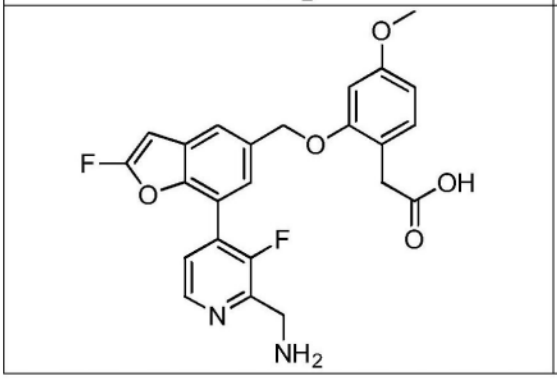
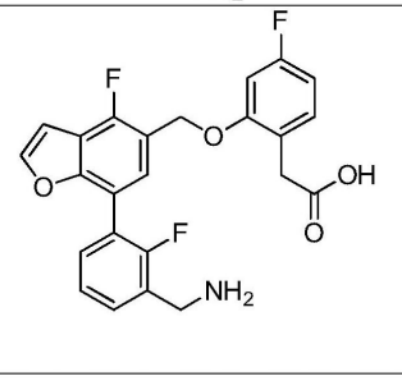
[0303]



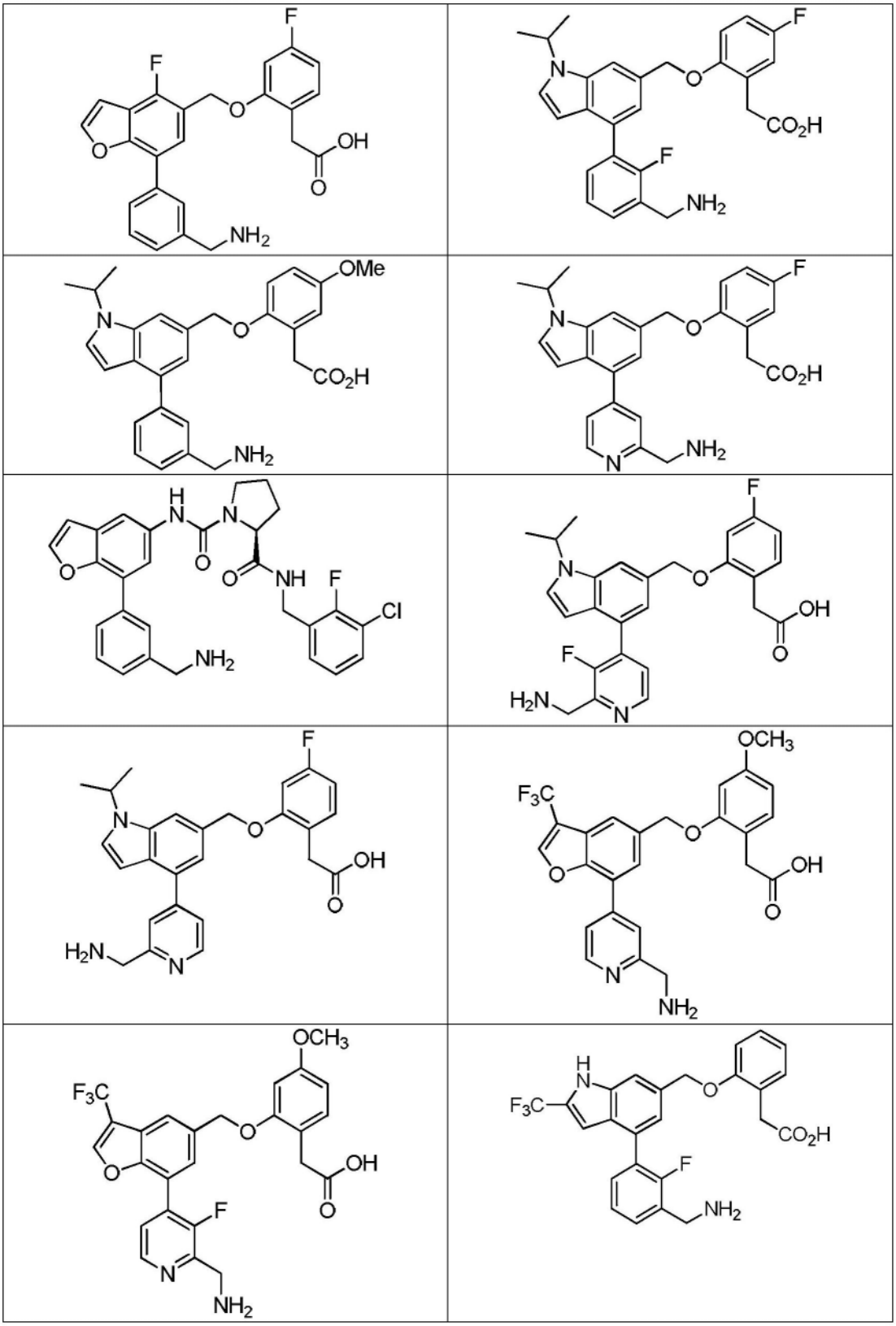
[0304]

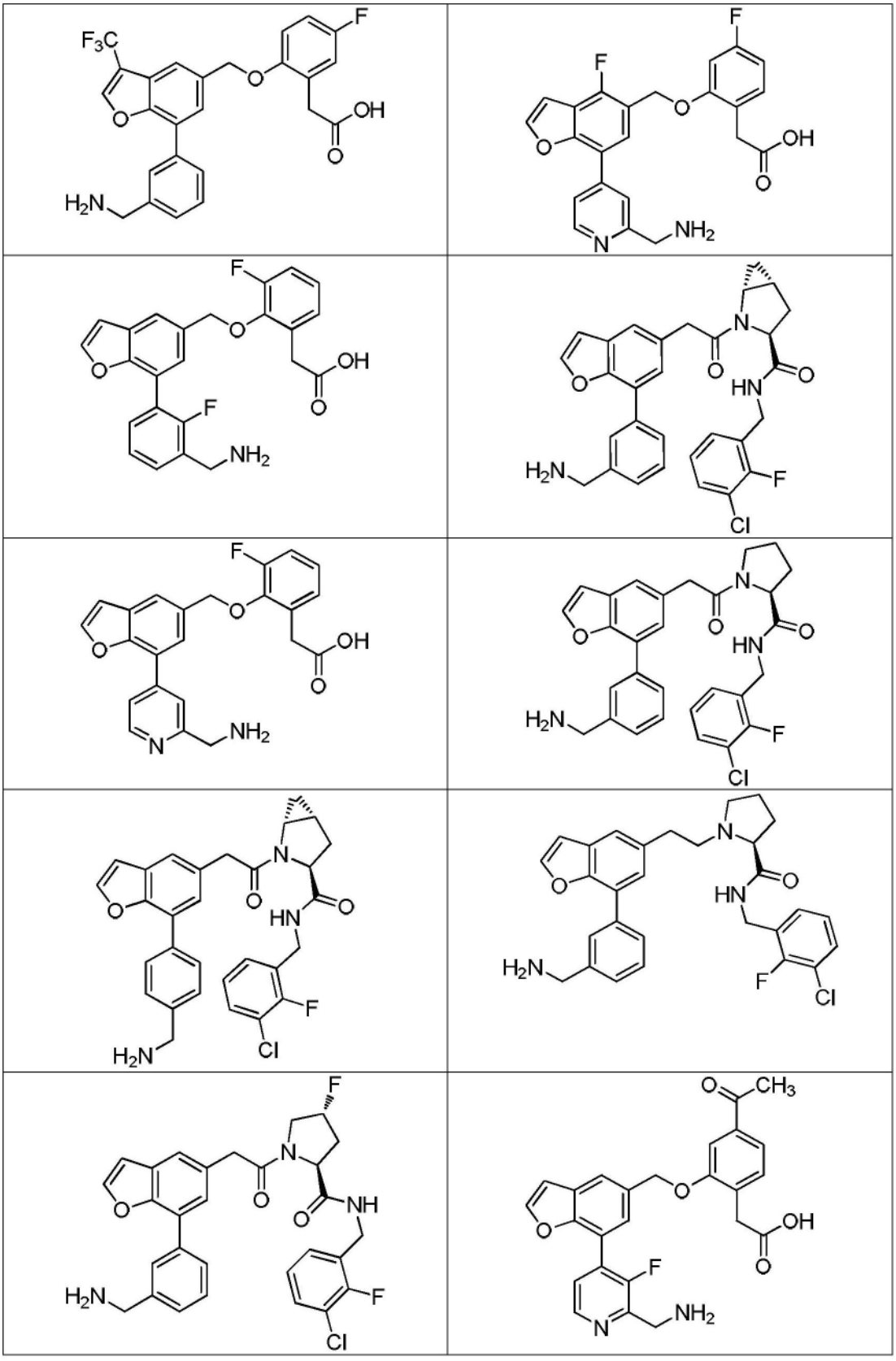
[0305]

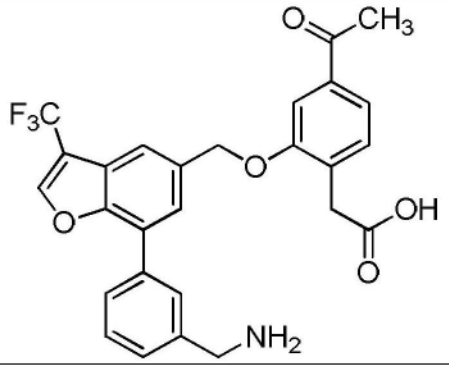
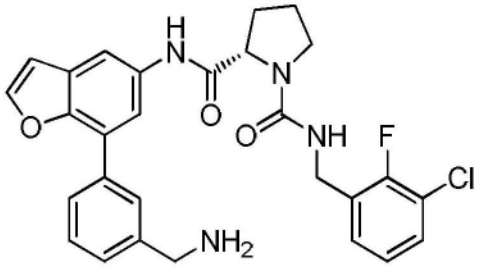
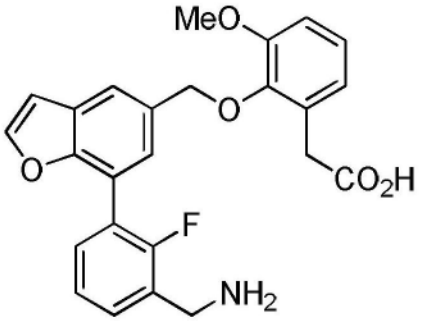
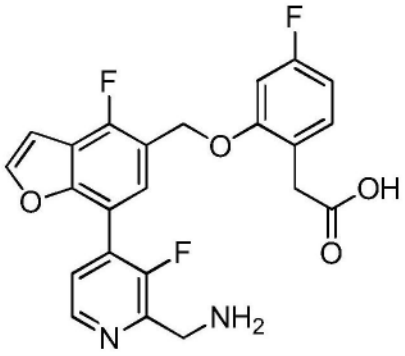
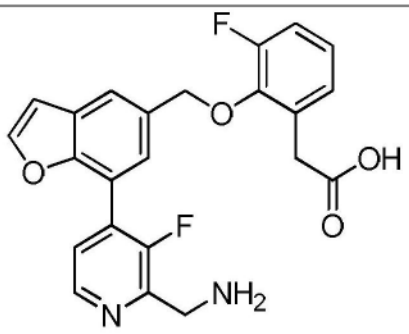
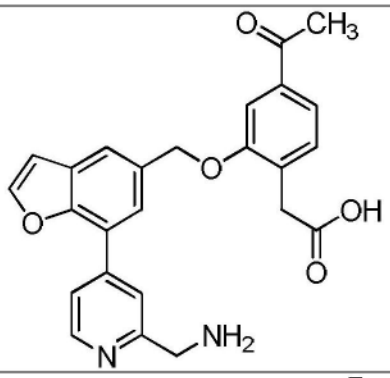
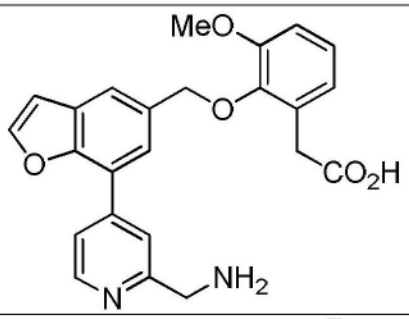
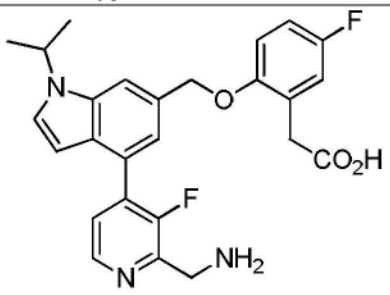
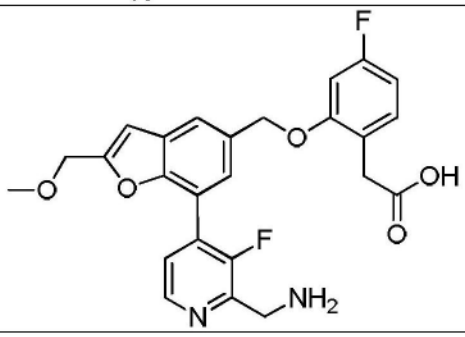
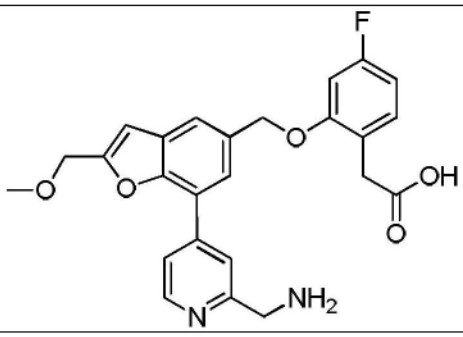
[0306]



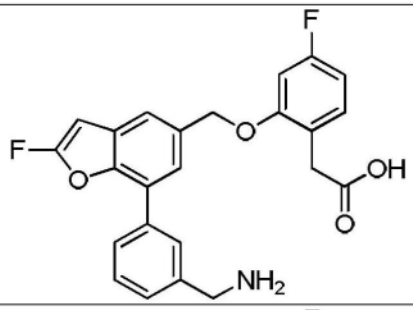
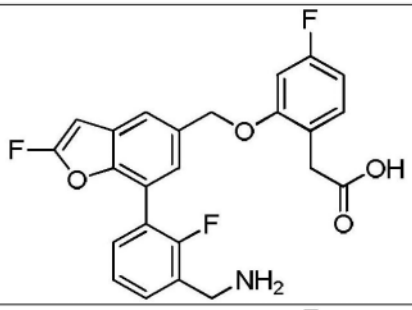
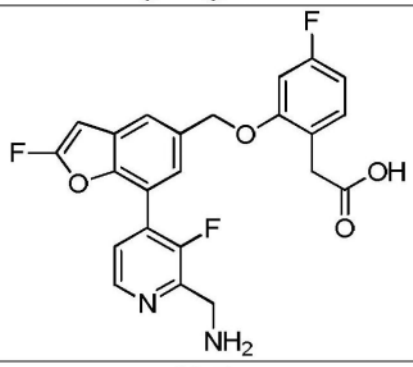
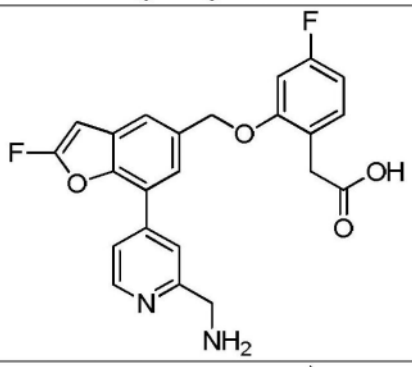
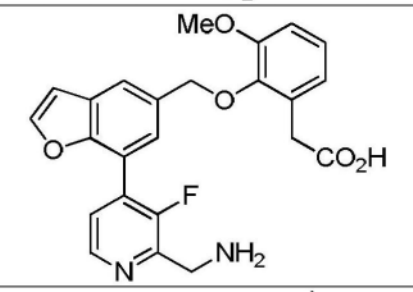
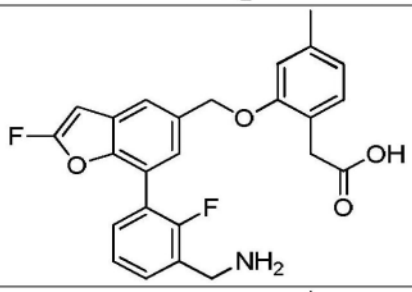
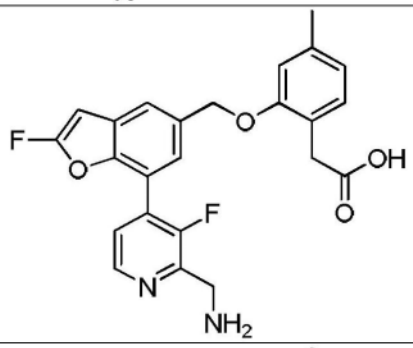
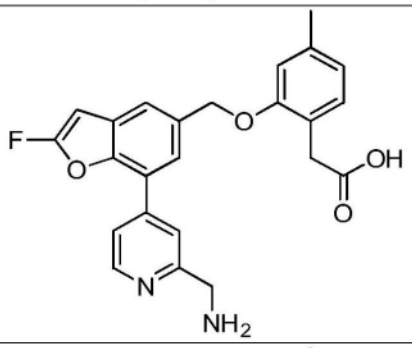
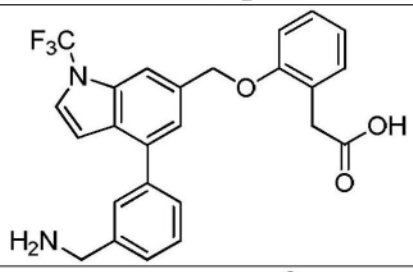
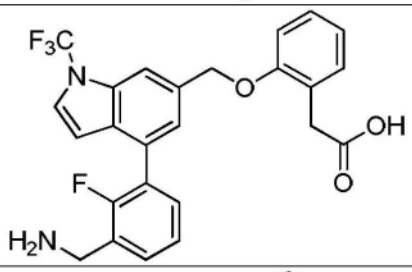
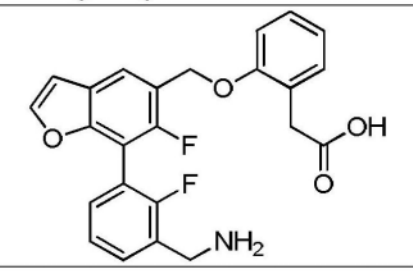
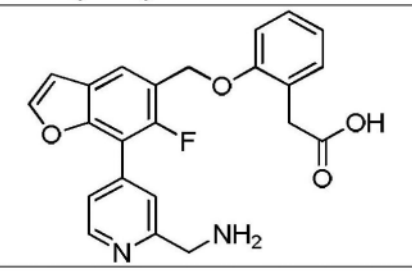
[0307]

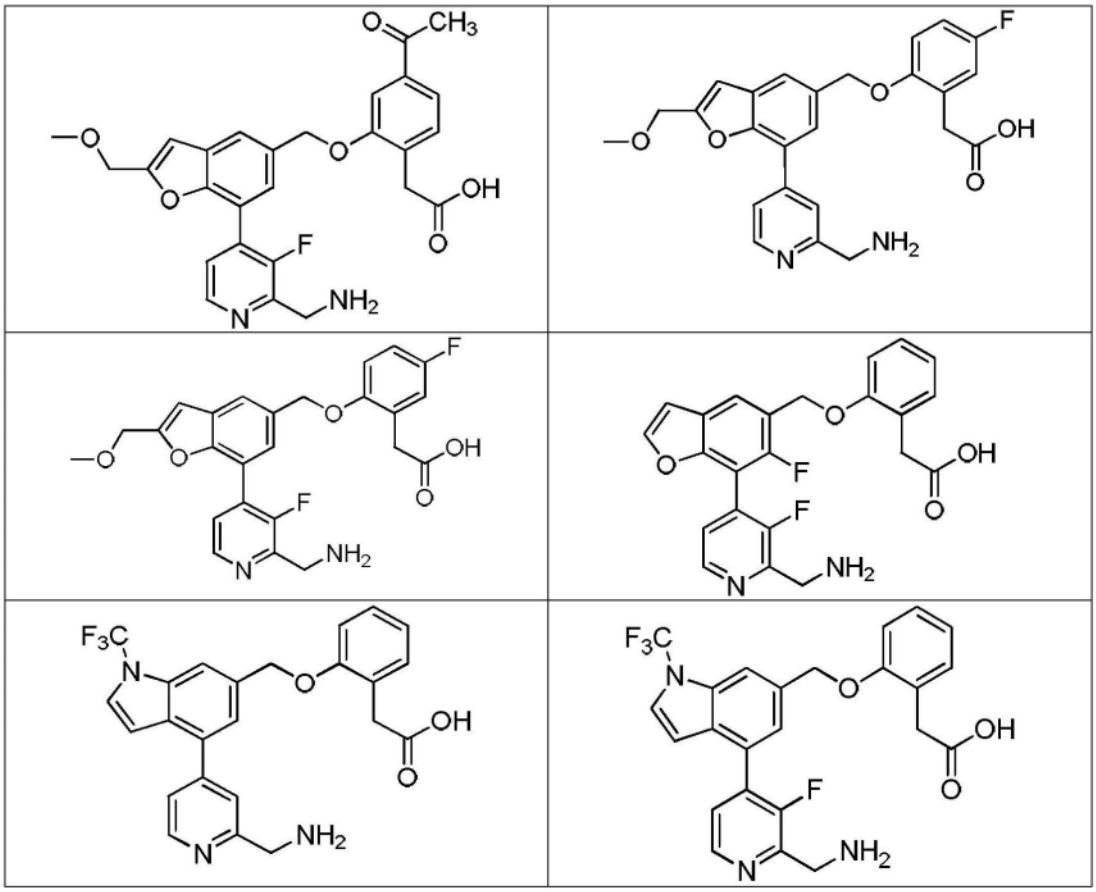


[0308]

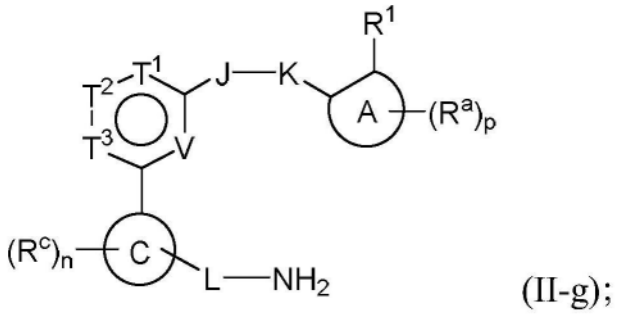
	
	
	
	
	

[0309]

[0310] 

[0311] 在其它方面，本发明提供具有式(II-g)的结构的化合物或其药学上可接受的盐或前药：

[0312] 

(II-g);

[0313] 其中：

[0314] 环A是芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基；

[0315] 环C是芳基或杂芳基；

[0316] R^a每次出现时独立地为卤素、氰基、羟基、$-NH_2$、-NH(Ac)、-NH(烷基)、-NH(环烷基)、-NH(杂环烷基)、-NH(芳基)、-NH(杂芳基)、$-N(烷基)_2$、-NHC(O)(烷基)、-CH(烷基)NH_2、-CH(羟烷基)NH_2、-CH(卤代烷基)NH_2、-CH(环烷基)NH_2、-CH(杂环烷基)NH_2、-CH(芳基)NH_2、-CH(杂芳基)NH_2、$-CH_2NHC(O)$(烷基)、-C(O)NH_2、-C(O)(烷基)、$-SO_2NH_2$、$-SO_2$(环烷基)、$-SO_2$(杂环烷基)、$-SO_2$(烷基)、$-SO_2$(芳基)或$-SO_2$(杂芳基)；或选自由以下组成的组：取代或未取代的芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基、环烷基、杂环烷基、烷氧基、烷基、(环烷基)烷基、

(杂环烷基)烷基、羟烷基、氨基烷基和卤代烷基；

[0317] T^1是N、CH、NR^{T1}或CR^{T1}；

[0318] T^2是NR^{T2}或CR^{T2}；

[0319] T^3是N、CH、NR^{T3}或CR^{T3}；

[0320] 其中：

[0321] (a)T^1是CR^{T1}或NR^{T1}，其中R^{T1}和R^{T2}与中间原子合起来形成任选取代的环烷基、芳基或杂芳基环；且

[0322] T^3是N或CH；或

[0323] (b)T^3是CR^{T3}或NR^{T3}；其中R^{T3}和R^{T2}与中间原子合起来形成任选取代的杂芳基环；且

[0324] T^1是N或CH；且

[0325] (a)T^2是NR^{T2}、(b)T^3是N或(c)T^1是NR^{T1}中的至少一者成立；

[0326] R^1选自由以下组成的组：$-NH_2$、-COOH、$-CH_2COOH$、-CH(NH(CO)(烷基))COOH、-CH(NH(CO)(芳基烷基))COOH、-CH(NH(CO)(环烷基))COOH、-CH(NH(CO)(芳基取代的环烷基))COOH、-CH(NH(CO)(杂芳基取代的环烷基))COOH、-CH(S(烷基))COOH、-CO(NH)CH_2(取代或未取代的芳基)、-CO(NH)CH_2(取代或未取代的杂芳基)、-CO(NH)(取代或未取代的芳基)、-CO(NH)(取代或未取代的杂芳基)和$-CH_2$(四唑基)；

[0327] n是0、1、2、3或4；

[0328] p是0、1、2、3或4；

[0329] J是-C(O)-、-NH-、$-CH_2-$、-O-、-S-、-S(O)-、$-SO_2-$、-N(烷基)-、-CH(烷基)-、-CH(环烷基)-、-N((C(O)O)芳基烷基)-、-N((C(O)O)杂芳基烷基)-或-N(C(O)芳基烷基)-；

[0330] K是-C(O)-、-NH-、$-CH_2-$、-O-、-S-、-S(O)-、$-SO_2-$、-N(烷基)-、-CH(烷基)-、-CH(环烷基)-、-N((C(O)O)芳基烷基)-、-N((C(O)O)杂芳基烷基)-或-N(C(O)芳基烷基)-；

[0331] R^c每次出现时独立地选自由以下组成的组：卤素、-OH、$-NR^jR^k$、烷氧基、烷基、环烷基和杂环烷基；

[0332] L选自由以下组成的组：键、$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$、$-CHR^2-$、$-CF_2-$、$-CFR^2-$、-C(O)-、-C(=NR^L)-、-C(=CHR^L)-，$-S(O)_2-$和-S(O)-；

[0333] 其中R^L是H或烷基；

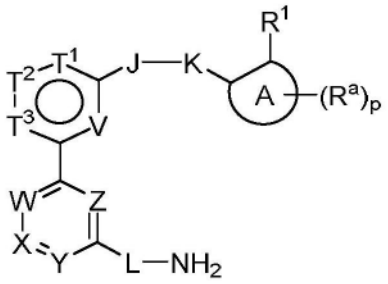
[0334] 或其中R^L和出现的R^c与中间原子合起来形成取代或未取代的杂芳基环；

[0335] R^2是烷基、环烷基、羟烷基或卤代烷基；

[0336] V是N或CH；且

[0337] 任何手性中心处的立体化学构型为R、S或R和S的混合物。

[0338] 在其它方面，本发明提供具有式(II)的结构的化合物或其药学上可接受的盐或前药：

[0339] 

(II);

[0340] 其中：

[0341] 环(A)是芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基；

[0342] R^a每次出现时独立地选自由以下组成的组：卤素、氰基、羟基、$-NH_2$、-NH(Ac)、-NH(烷基)、$-N(烷基)_2$、-NHC(O)(烷基)、$-CH_2NHC(O)(烷基)$、$-C(O)NH_2$、-C(O)(烷基)、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、环烷基、烷氧基、烷基、(环烷基)烷基、羟烷基、氨基烷基和卤代烷基；

[0343] T^1是N、CH、NR^{T1}或CR^{T1}；

[0344] T^2是NR^{T2}或CR^{T2}；

[0345] T^3是N、CH、NR^{T3}或CR^{T3}；

[0346] 其中：

[0347] (a)T^1是CR^{T1}或NR^{T1}，其中R^{T1}和R^{T2}与中间原子合起来形成任选取代的环烷基、芳基或杂芳基环；且

[0348] T^3是N或CH；或

[0349] (b)T^3是CR^{T3}或NR^{T3}；其中R^{T3}和R^{T2}与中间原子合起来形成任选取代的杂芳基环；且

[0350] T^1是N或CH；且

[0351] (a)T^2是NR^{T2}、(b)T^3是N或(c)T^1是NR^{T1}中的至少一者成立；

[0352] R^1选自由以下组成的组：$-NH_2$、$-CH_2COOH$、-CH(NH(CO)(烷基))COOH、-CH(NH(CO)(环烷基))COOH、$-CO(NH)CH_2$芳基、$-CO(NH)CH_2$杂芳基、-CO(NH)芳基和-CO(NH)杂芳基；

[0353] p是0、1或2；

[0354] J是-C(O)-、-NH-、$-CH_2-$、-O-、-S-、-S(O)-、$-SO_2-$、-N(烷基)-或-CH(烷基)-；

[0355] K是-C(O)-、-NH-、-O-、$-CH_2-$、-S-、-S(O)-、$-SO_2-$、-N(烷基)-或-CH(烷基)-；

[0356] 其中J和K中的至少一者是-C(O)-、$-CH_2-$或-CH(烷基)-；

[0357] W是N、CH或CR^c；

[0358] X是N、CH或CR^c；

[0359] Y是N、CH或CR^c；

[0360] Z是N、CH或CR^c；

[0361] R^c每次出现时独立地选自由以下组成的组：卤素、-OH、$-NR^jR^k$、烷氧基和烷基；

[0362] L选自由以下组成的组：键、$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$、$-CHR^2-$、$-CF_2-$、$-CFR^2-$、-C(O)-、-C(=NR^L)-和-C(=CHR^L)-；

[0363] 其中R^L是H或烷基；

[0364] 或其中R^L和出现的R^c与中间原子合起来形成取代或未取代的杂芳基环；

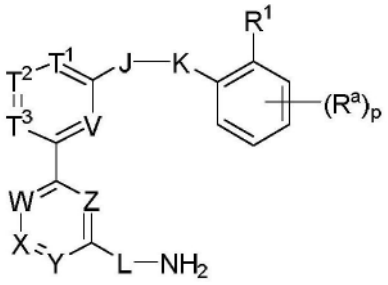
[0365] R^2是烷基、羟烷基或卤代烷基；

[0366] V是N或CH;且

[0367] 任何手性中心处的立体化学构型为R、S或R和S的混合物。

[0368] 在某些实施方案中,环(A)是苯基、噻吩基、呋喃基、吡唑或吡啶基,优选苯基。

[0369] 在某些实施方案中,式(II)的化合物具有式(IIa)的结构:

[0370] 

(IIa)。

[0371] 在式(II)或(IIa)的某些实施方案中,p是1。在某些这类实施方案中,R^a是烷基或烷氧基。

[0372] 在某些实施方案中,p是0。

[0373] 在某些实施方案中,R^1是$-CH_2COOH$。

[0374] 在一些实施方案中,-J-K-选自由以下组成的组:-C(O)-NH-、-NH-C(O)-和$-CH_2O-$,优选$-CH_2O-$。

[0375] 在某些实施方案中,U是CH。在进一步的实施方案中,V是CH。

[0376] 在某些实施方案中,W、X、Y和Z中的每一者是CH。

[0377] 在某些实施方案中,W、X、Y和Z中的至少一者是CR^c。例如,Z可以是CR^c,和/或Y可以是CR^c。在某些这类实施方案中,R^c是卤素,例如氟。

[0378] 或者,W、X、Y和Z中的至少一者是N。例如,Z可以是N。或者,Y可以是N。

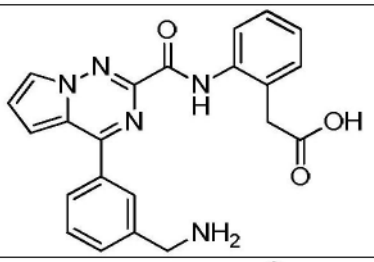
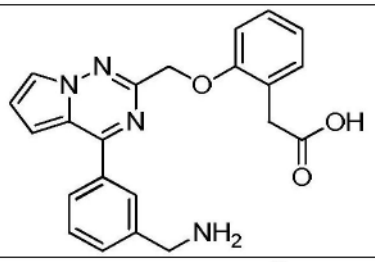
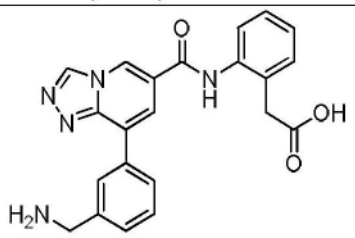
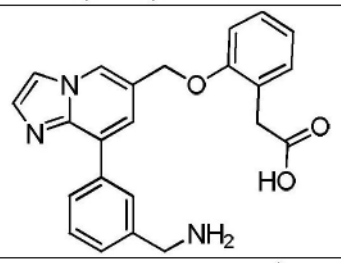
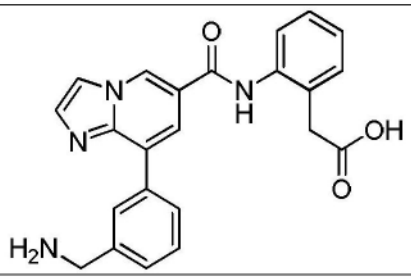
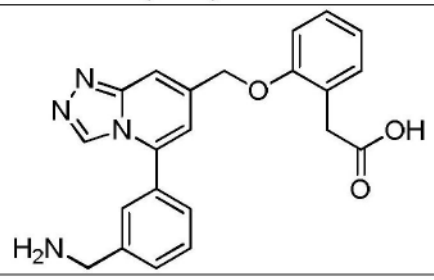
[0379] 在一些实施方案中,L是$-CH_2-$。

[0380] 在式(II)或(IIa)的化合物的某些实施方案中,T^1是CR^{T1};且R^{T1}和R^{T2}与中间原子合起来形成任选取代的杂芳基环,如吡咯、咪唑或1,2,4-三唑。

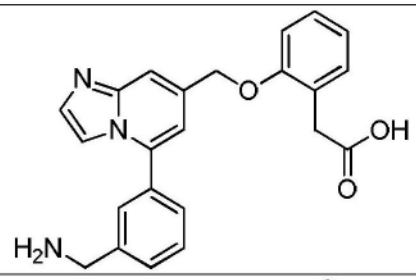
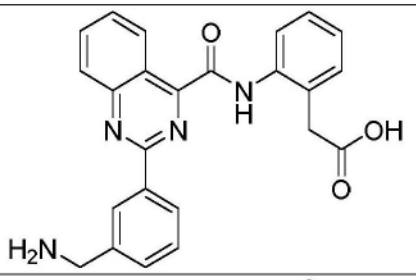
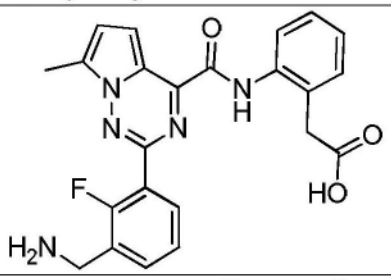
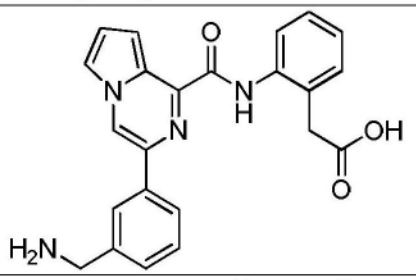
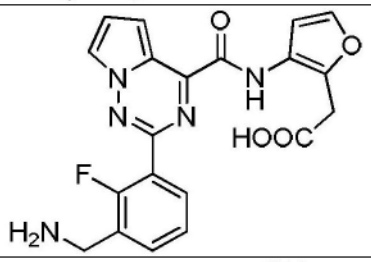
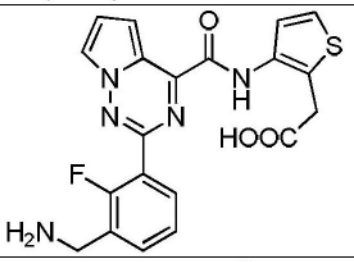
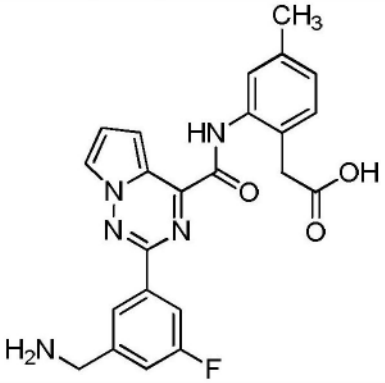
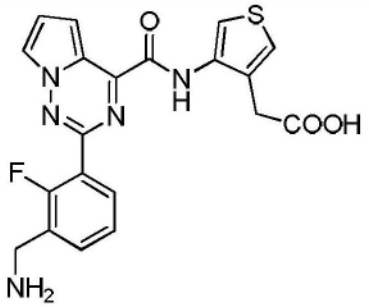
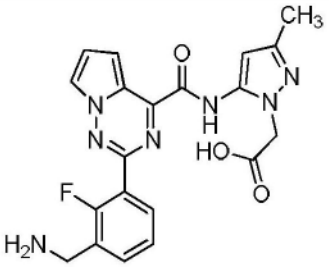
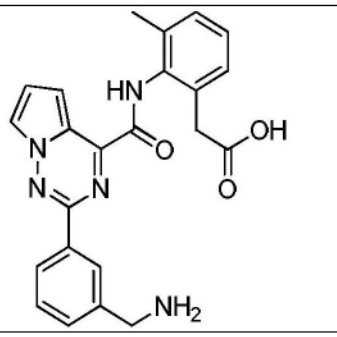
[0381] 在式(II)或(IIa)的化合物的替代实施方案中,T^3是CR^{T3};且R^{T3}和R^{T2}与中间原子合起来形成任选取代的杂芳基环,如吡咯、咪唑、1,2,4-三唑或吡啶。

[0382] 在某些实施方案中,式(II)的化合物选自下表的化合物及其药学上可接受的盐和前药:

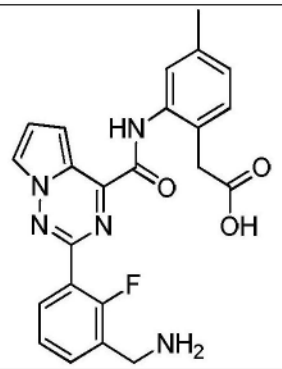
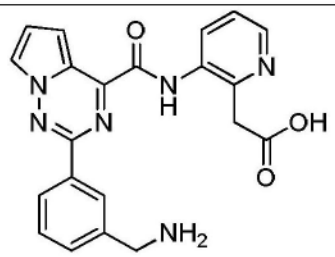
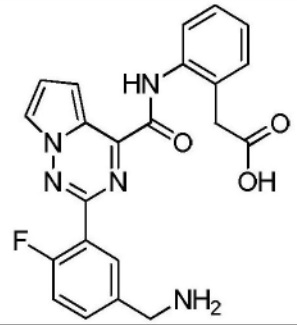
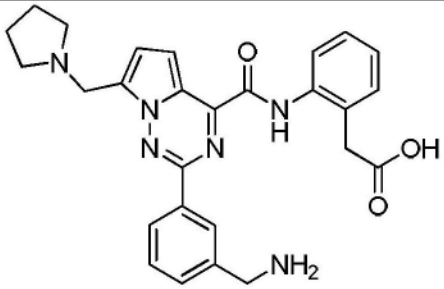
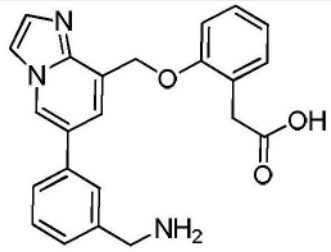
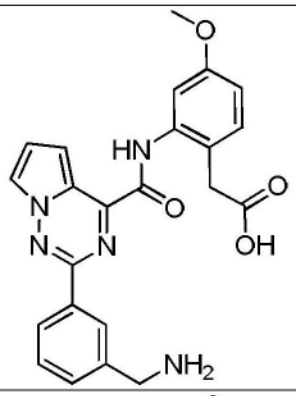
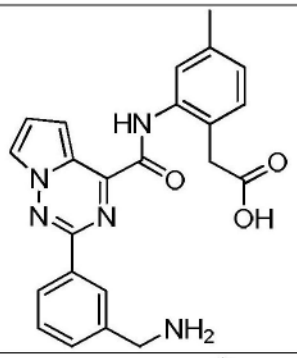
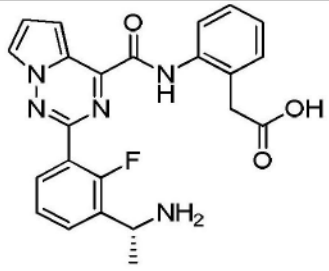
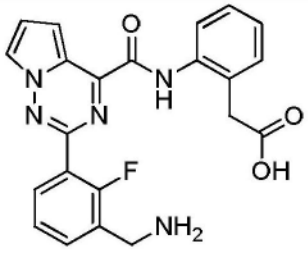
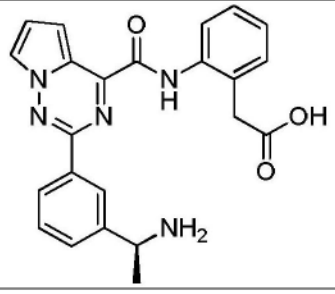
[0383]

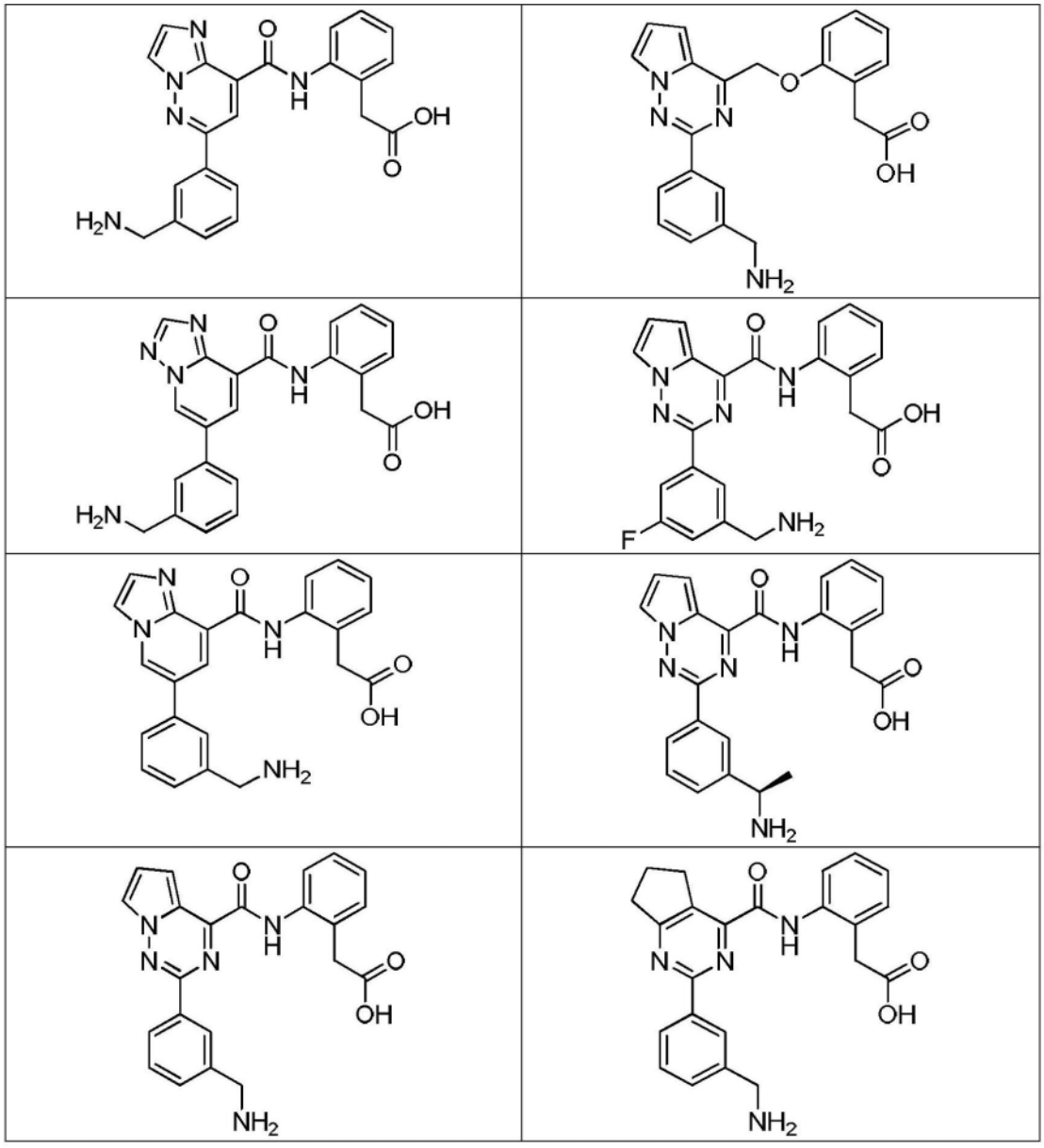
[0384]

[0385]

[0386]



[0387] 药物组合物

[0388] 本发明提供药物组合物,其各自包含一种或多种本发明的化合物或其药学上可接受的盐或前药和药学上可接受的载体。在某些实施方案中,药物组合物包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐或前药和药学上可接受的载体。在某些实施方案中,药物组合物包含多种本发明的化合物(其可包括其药学上可接受的盐和/或前药)和药学上可接受的载体。

[0389] 在某些实施方案中,本发明的药物组合物进一步包含除了本发明的化合物以外的至少一种另外的药物活性剂。所述至少一种另外的药物活性剂可以是适用于治疗以异常补体系统活性为特征的疾病或疾患的药剂。

[0390] 可通过将一种或多种本发明的化合物与药学上可接受的载体和任选一种或多种另外的药物活性剂组合来制备本发明的药物组合物。

[0391] 使用方法

[0392] 本发明提供适用于治疗或预防以异常补体系统活性为特征的疾病或疾患的化合物及其药学上可接受的盐和前药。

[0393] 在某些方面，本发明提供用作药物的本发明的化合物或其药学上可接受的盐或前药。

[0394] 在某些方面，本发明提供治疗或预防以异常补体系统活性为特征的疾病或疾患的方法。所述方法包括如下步骤：对有需要的受试者施用治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐或前药，从而治疗或预防以异常补体系统活性为特征的疾病或疾患。通过降低受试者中的补体系统活性，以异常补体系统活性为特征的疾病或疾患得以被治疗。

[0395] 或者，在某些方面，本发明提供用于治疗以异常补体系统活性为特征的疾病或疾患的本发明的化合物或其药学上可接受的盐或前药。

[0396] 或者，在某些方面，本发明提供本发明的化合物或其药学上可接受的盐或前药用于制备药物的用途，所述药物用于治疗以异常补体系统活性为特征的疾病或疾患。

[0397] 如本文所用，“以异常补体系统活性为特征的疾病或疾患”是指其中期望降低补体系统活性的任何疾病或疾患。例如，在补体系统不适当激活或过度激活的情况下可能期望降低补体系统活性。

[0398] 在某些实施方案中，以异常补体系统活性为特征的疾病或疾患是免疫病症。

[0399] 在某些实施方案中，以异常补体系统活性为特征的疾病或疾患是中枢神经系统疾病。

[0400] 在某些实施方案中，以异常补体系统活性为特征的疾病或疾患是肾脏疾病。

[0401] 在某些实施方案中，以异常补体系统活性为特征的疾病或疾患是心血管疾病。

[0402] 在某些实施方案中，以异常补体系统活性为特征的疾病或疾患是神经退行性疾病或神经疾病

[0403] 在某些实施方案中，以异常补体系统活性为特征的疾病或疾患选自由以下组成的组：阵发性睡眠性血红蛋白尿症、非典型溶血性尿毒综合征、器官移植排斥反应、重症肌无力、视神经脊髓炎、膜性增殖性肾小球肾炎、致密沉积物病、冷凝集素病和灾难性抗磷脂综合征。

[0404] 在某些实施方案中，所述疾病或疾患是阵发性睡眠性血红蛋白尿症。

[0405] 在某些实施方案中，所述疾病或疾患是非典型溶血性尿毒综合征。

[0406] 在某些实施方案中，所述疾病或疾患是器官移植排斥反应。

[0407] 在某些实施方案中，所述疾病或疾患是重症肌无力。

[0408] 在某些实施方案中，所述疾病或疾患是视神经脊髓炎。

[0409] 在某些实施方案中，所述疾病或疾患是膜性增殖性肾小球肾炎。

[0410] 在某些实施方案中，所述疾病或疾患是致密沉积物病。

[0411] 在某些实施方案中，所述疾病或疾患是冷凝集素病。

[0412] 在某些实施方案中，所述疾病或疾患是灾难性抗磷脂综合征。

[0413] 在其它实施方案中，以异常补体系统活性为特征的疾病或疾患是成人呼吸窘迫综合征、心肌梗塞、肺部炎症、超急性排斥反应(移植排斥反应)、败血症、心肺旁路、烧伤、哮喘、再狭窄、多器官功能障碍综合征、格林-巴利综合征(Guillain-Barré syndrome)、出血性休克、阵发性睡眠性血红蛋白尿症、肾小球肾炎、全身性红斑狼疮、类风湿性关节炎、不育

症、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)、器官排斥反应(移植)、重症肌无力、多发性硬化、血小板储存或血液透析。

[0414] 在其它实施方案中,以异常补体系统活性为特征的疾病或疾患选自由以下组成的组:抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)相关性血管炎(AAV)、温抗体型自身免疫性溶血性贫血、IgA肾病变、C3肾小球肾炎和局灶性节段性肾小球硬化症。

[0415] 在某些实施方案中,以异常补体系统活性为特征的疾病或疾患是血液病症。

[0416] 在其它实施方案中,以异常补体系统活性为特征的疾病或疾患是眼部病症或眼病症。

[0417] 在某些实施方案中,以异常补体系统活性为特征的疾病或疾患是黄斑变性、年龄相关性黄斑变性(AMD)、黄斑水肿、糖尿病性黄斑水肿、脉络膜新生血管形成(CNV)、葡萄膜炎、白塞氏葡萄膜炎(Behcet's uveitis)、增殖性糖尿病性视网膜病变、非增殖性糖尿病性视网膜病变、青光眼、高血压性视网膜病变、角膜新生血管化病、角膜移植后排斥反应、角膜营养不良病、自身免疫性干眼病、史蒂文斯-约翰逊综合征(Stevens-Johnson syndrome)、舍格伦综合征(Sjogren's syndrome)、环境性干眼病、费氏角膜内皮营养不良(Fuchs' endothelial dystrophy)、视网膜静脉阻塞或术后炎症。

[0418] 制剂、施用途径和剂量

[0419] 可将本发明的化合物及其药学上可接受的盐或前药配制为药物组合物,并以适于选定施用途径的多种形式(例如口服或肠胃外、通过静脉内、腹膜内、肌内、局部或皮下途径)施用于哺乳动物宿主,如人患者。本发明还涵盖另外的施用途径。

[0420] 因此,本发明化合物可与药学上可接受的媒介物如惰性稀释剂或可吸收的食用性载体组合进行全身施用,例如口服。它们可以被封闭在硬壳或软壳明胶胶囊中,可以被压制成片剂,或者可以与患者饮食的食物直接掺混。对于口服治疗施用,可将活性化合物与一种或多种赋形剂组合,并以可摄入片剂、口含片剂、锭剂、胶囊、酏剂、混悬剂、糖浆、薄饼等形式使用。这类组合物和制剂应含有至少0.1%的活性化合物。当然,组合物和制剂的百分比可有所变化,并且可宜在给定单位剂型重量的约2%至约60%之间。活性化合物在这类治疗上有用的组合物中的量要使得将会获得有效的剂量水平。

[0421] 片剂、锭剂、丸剂、胶囊等还可含有以下稀释剂和载体:粘结剂,如黄蓍胶、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶;赋形剂,如磷酸二钙;崩解剂,如玉米淀粉、马铃薯淀粉、海藻酸等;润滑剂,如硬脂酸镁;和甜味剂,如蔗糖、果糖、乳糖或阿斯巴甜,或者可以添加调味剂,如薄荷、冬青油或樱桃调味料。当单位剂型是胶囊时,其除了上述类型的物质外还可含有液体载体,如植物油或聚乙二醇。各种其它物质可作为包衣存在,或者以其它方式改变固体单位剂型的物理形式。比如,可用明胶、蜡、虫胶或糖等对片剂、丸剂或胶囊进行包衣。糖浆或酏剂可含有活性化合物、作为甜味剂的蔗糖或果糖、作为防腐剂的对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、染料和调味料如樱桃或橙香料。当然,用于制备任何单位剂型的任何物质都应该是药学上可接受的,并且按使用量来说基本上无毒。此外,可将活性化合物掺入到持续释放制剂和装置中。

[0422] 也可通过输注或注射静脉内或腹膜内施用活性化合物。可在水或生理学上可接受的水溶液中制备活性化合物或其盐的溶液,任选与无毒表面活性剂混合。也可以在甘油、液体聚乙二醇、三醋精及其混合物中以及在油中制备分散液。在通常的储存和使用条件下,这

些制剂含有防腐剂以阻止微生物的生长。

[0423] 适合注射或输注的药物剂型可包括无菌水溶液或分散液，或包含活性成分的无菌粉末，所述无菌粉末适于临时制备任选包封在脂质体中的无菌可注射或可输注溶液或分散液。在所有情况下，最终剂型在制备和储存条件下应该是无菌、流动和稳定的。液体载体或媒介物可以是溶剂或液体分散介质，包含例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等)、植物油、无毒甘油酯及其合适的混合物。可例如通过形成脂质体、在分散液的情况下通过维持所需的粒度或者通过使用表面活性剂来维持适当的流动性。可通过各种抗细菌剂和抗真菌剂例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等来阻止微生物的作用。在许多情况下，将优选包括等渗剂，例如糖、缓冲剂或氯化钠。可通过在组合物中使用延迟吸收的试剂例如单硬脂酸铝和明胶来延长可注射组合物的吸收。

[0424] 通过如下方式制备无菌可注射溶液，即将所需量的活性化合物根据需要与上面列举的各种其它成分一起掺入到适当的溶剂中，接着进行过滤灭菌。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下，制备方法可包括真空干燥和冷冻干燥技术，其产生活性成分加上先前的无菌过滤溶液中存在的任何另外所需成分的粉末。

[0425] 对于局部施用，可按纯的形式施加本发明化合物，即当它们是液体时。然而，通常期望将它们作为与可以是固体或液体的皮肤病学上可接受的载体组合的组合物或制剂对皮肤施用。

[0426] 适用的固体载体包括细碎的固体，如滑石、粘土、微晶纤维素、二氧化硅、氧化铝等。适用的液体载体包括水、醇或二醇或水-醇/二醇共混物，本发明化合物可任选借助于无毒表面活性剂以有效水平溶解或分散在其中。可添加佐剂如芳香剂及另外的抗微生物剂以针对给定的用途优化特性。所得液体组合物可从吸收垫上施加，用于浸渍绷带及其它敷料，或使用泵型或气溶胶喷雾器喷洒到受影响的区域上。

[0427] 增稠剂如合成聚合物、脂肪酸、脂肪酸盐和酯、脂肪醇、改性纤维素或改性矿物质也可与液体载体一起使用，以形成可涂抹的糊剂、凝胶、软膏、皂剂等，用于直接对使用者的皮肤施加。

[0428] 可用于对皮肤递送本发明的化合物的适用皮肤病学组合物的实例是本领域中已知的；例如参见Jacquet等人(第4,608,392号美国专利；以引用的方式并入本文)、Geria(第4,992,478号美国专利；以引用的方式并入本文)、Smith等人(第4,559,157号美国专利；以引用的方式并入本文)和Wortzman(第4,820,508号美国专利；以引用的方式并入本文)。

[0429] 本发明的化合物的适用剂量可至少最初通过在动物模型中比较它们的体外活性和体内活性来进行确定。将小鼠及其它动物中的有效剂量外推至人类的方法是本领域中已知的；例如参见第4,938,949号美国专利(以引用的方式并入本文)。

[0430] 化合物或其药学上可接受的盐或前药用于治疗所需的量不仅随所选的特定化合物、盐或前药而变化，而且还随施用途径、所治疗的疾患的性质以及患者的年龄和状况而变化，并且最终由主治医师或临床医生决定。

[0431] 然而一般来说，合适的剂量将在每天约0.5至约100mg/kg接受者体重的范围内，例如每天约3至约90mg/kg体重、每天每千克体重约6至约75mg、每天约10至约60mg/kg体重或每天约15至约50mg/kg体重。

[0432] 可按单位剂型方便地配制本发明的化合物或其药学上可接受的盐或前药；例如每

单位剂型含有5至1000mg、10至750mg或50至500mg活性成分。在一个实施方案中，本发明提供包含按这种单位剂型配制的本发明的化合物或其药学上可接受的盐或前药的组合物。所需剂量可方便地呈单次剂量或要以适当间隔施用的分次剂量，例如作为每天两次、三次、四次或更多次亚剂量。亚剂量本身可被进一步分成例如许多分立的松散间隔施用。

[0433] 本发明的化合物或其药学上可接受的盐或前药也可与其它治疗剂组合施用，例如与适用于治疗或预防局部缺血、失血或再灌注损伤的其它药剂组合施用。在某些实施方案中，本发明的化合物及其药学上可接受的盐或前药也可与一种或多种适用于治疗或预防眼部病症或眼病症的其它治疗剂组合施用。

[0434] 其它递送系统可包括定时释放(time-release)、延迟释放或持续释放递送系统，如本领域中熟知的那些。这类系统可避免反复施用活性化合物，对受试者和医师来说提高了便利性。许多类型的释放递送系统可供使用，并且是本领域普通技术人员已知的。使用长期持续释放植入物是可取的。如本文所用的长期释放意指递送系统或植入物被构造和布置成持续至少30天且优选60天递送治疗水平的活性成分。

[0435] 在某些实施方案中，本发明的化合物被配制成用于眼内施用，例如直接注入或插入眼内医疗装置内或与眼内医疗装置关联。在某些实施方案中，本发明的化合物被配制为眼用溶液。在某些实施方案中，可经由眼部递送施用本发明的化合物，例如通过局部眼部施用，包括局部、玻璃体内、眼周、经巩膜、眼球后、巩膜旁、脉络膜上腔或眼球筋膜下施用。可经由眼部递送单独或与一种或多种另外的治疗剂组合施用本发明的化合物。

[0436] 可将本发明的化合物配制成用于沉积到医疗装置中，所述医疗装置可包括各种常规移植物、支架包括支架移植物、导管、气囊、篮筐或可部署或永久性植入体腔内的其它装置中的任一者。作为特定的实例，可取的是使装置和方法可将本发明的化合物递送至已通过介入技术治疗的身体区域。

[0437] 在示例性实施方案中，可将本发明的化合物沉积在医疗装置如支架内并递送到治疗部位，用以治疗身体的一部分。

[0438] 支架已被用作治疗剂(即药物)的递送媒介物。通常将血管内支架永久性植入冠状动脉或外周血管中。支架设计包括第4,733,655号美国专利(Palmaz)、第4,800,882号美国专利(Gianturco)或第4,886,062号美国专利(Wiktor)的支架设计。这类设计包括金属支架和聚合物支架，以及自扩张和气囊扩张式支架。支架也可用于在与脉管系统接触的部位递送药物，如第5,102,417号美国专利(Palmaz)、第5,419,760号美国专利(Narciso,Jr.)、第5,429,634号美国专利(Narciso,Jr.)以及第WO 91/12779(Medtronic,Inc.)和WO 90/13332(Cedars-Sanai Medical Center)号国际专利申请中所公开的那样。

[0439] 术语“沉积”意指通过本领域中已知的方法将化合物包覆、吸附、放置或以其它方式掺入到装置中。例如，化合物可被嵌入包覆或覆盖医疗装置的聚合物物质并从其内释放出来(“基质型”)，或者被所述聚合物物质包围并通过其释放出来(“储库型”)。在后一实例中，可采用本领域中已知用于产生聚合物物质的一种或多种技术将化合物包埋在聚合物物质内或与聚合物物质偶联。在其它制剂中，可以在不需要包衣的情况下使化合物与医疗装置的表面连接，例如借助于可拆去的粘结，并随着时间的推移释放，或者可通过主动的机械或化学处理移除。在其它制剂中，化合物可呈永久固定化形式，该形式在植入部位提供化合物。

[0440] 在某些实施方案中，化合物可在形成用于医疗装置如支架的生物相容性包衣期间与聚合物组合物掺混。由这些组分制成的包衣通常是均质的，并且适用于包覆许多设计用于植入的装置。

[0441] 聚合物可以是生物稳定的或生物可吸收的聚合物，这取决于所需的释放速率或所需的聚合物稳定性程度，但对于此实施方案来说，生物可吸收的聚合物常常是优选的，因为与生物稳定的聚合物不同的是，其在植入后不会存在很久而引起任何不利的慢性局部反应。可以使用的生物可吸收的聚合物包括但不限于聚(L-乳酸)、聚己内酯、聚乙交酯(PGA)、聚(丙交酯-共-乙交酯)(PLLA/PGA)、聚(羟基丁酸酯)、聚(羟基丁酸酯-共-戊酸酯)、聚二噁烷酮、聚原酸酯、聚酸酐、聚(乙醇酸)、聚(D-乳酸)、聚(L-乳酸)、聚(D,L-乳酸)、聚(D,L-丙交酯)(PLA)、聚(L-丙交酯)(PLLA)、聚(乙醇酸-共-三亚甲基碳酸酯)(PGA/PTMC)、聚环氧乙烷(PEO)、聚二噁烷酮(PDS)、聚磷酸酯、聚磷酸酯氨基甲酸酯、聚(氨基酸)、氰基丙烯酸酯、聚(三亚甲基碳酸酯)、聚(亚氨基碳酸酯)、共聚(醚-酯)(例如PEO/PLA)、聚亚烷基草酸酯、聚磷腈以及生物分子如纤维蛋白、纤维蛋白原、纤维素、淀粉、胶原蛋白和透明质酸、聚ε-己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯、水凝胶的交联或两亲性嵌段共聚物以及本领域中已知的其它合适的生物可吸收的聚合物。另外，可使用慢性组织反应相对较低的生物稳定的聚合物，如聚氨基甲酸酯、硅酮和聚酯，并且也可以使用其它聚合物，如果它们能在医疗装置上溶解并固化或聚合的话，如聚烯烃、聚异丁烯和乙烯-α烯烃共聚物；丙烯酸聚合物和共聚物、乙烯基卤聚合物和共聚物，如聚氯乙烯；聚乙烯吡咯烷酮；聚乙烯基醚，如聚乙烯基甲基醚；聚偏二卤乙烯，如聚偏二氟乙烯和聚偏二氯乙烯；聚丙烯腈、聚乙烯基酮；聚乙烯基芳族化合物，如聚苯乙烯、聚乙烯酯，如聚乙酸乙烯酯；乙烯基单体彼此和与烯烃的共聚物，如乙烯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、丙烯腈-苯乙烯共聚物、ABS树脂和乙烯-乙酸乙烯酯共聚物；吡喃共聚物；聚羟基-丙基-甲基丙烯酰胺-苯酚；聚羟乙基-天冬酰胺-苯酚；被棕榈酰残基取代的聚环氧乙烷-聚赖氨酸；聚酰胺，如尼龙66和聚己内酰胺；醇酸树脂、聚碳酸酯；聚甲醛；聚酰亚胺；聚醚；环氧树脂、聚氨基甲酸酯；人造丝；三乙酸人造丝；纤维素、乙酸纤维素、丁酸纤维素；乙酸丁酸纤维素；赛璐玢；硝酸纤维素；丙酸纤维素；纤维素醚；以及羧甲基纤维素。

[0442] 可使聚合物和半透性聚合物基质形成为成型制品，如瓣膜、支架、导管、假体等。

[0443] 在本发明的某些实施方案中，本发明的化合物与形成为支架或支架移植物装置的聚合物或半透性聚合物基质偶联。

[0444] 典型地，通过旋涂、浸涂或喷涂将聚合物施加到可植入装置的表面上。本领域中已知的另外的方法也可用于此目的。喷涂的方法包括传统方法以及利用喷墨型分配器的微沉积技术。另外，可采用光图案化将聚合物沉积在可植入装置上，以将聚合物仅置于装置的特定部分上。装置的这种包衣围绕装置提供均匀的层，这容许各种分析物通过装置包衣的扩散得到改善。

[0445] 在本发明的某些实施方案中，化合物被配制成从聚合物包衣释放到放置医疗装置的环境中。优选地，采用涉及聚合物载体或层来控制洗脱的数种熟知技术中的至少一种，使化合物经延长的时间框架(例如数月)以受控的方式释放。这些技术中的一些描述于美国专利申请2004/0243225A1中，其全部公开内容全文并入本文。

[0446] 此外，例如全文并入本文的第6,770,729号美国专利中所述，可控制聚合物组合物

的试剂和反应条件，使得可控制化合物从聚合物包衣中的释放。例如，可调节一种或多种聚合物包衣的扩散系数，以控制化合物从聚合物包衣中的释放。在此主题的变型中，可控制一种或多种聚合物包衣的扩散系数，以调节放置医疗装置的环境中所存在的分析物(例如促进聚合物的某一部分分解或水解的分析物)接近聚合物组合物内的一种或多种组分的能力(并且例如，从而调节化合物从聚合物包衣中的释放)。本发明的又一实施方案包括具有多个聚合物包衣的装置，每个包衣具有多个扩散系数。在本发明的这类实施方案中，可通过所述多个聚合物包衣来调节化合物从聚合物包衣中的释放。

[0447] 在本发明的又一实施方案中，通过调节聚合物组合物的一种或多种特性，如调节一种或多种内源性或外源性化合物的存在，或者可选择地，调节聚合物组合物的pH，由此控制化合物从聚合物包衣中的释放。例如，某些聚合物组合物可以被设计成响应于聚合物组合物的pH降低而释放化合物。

[0448] 药盒

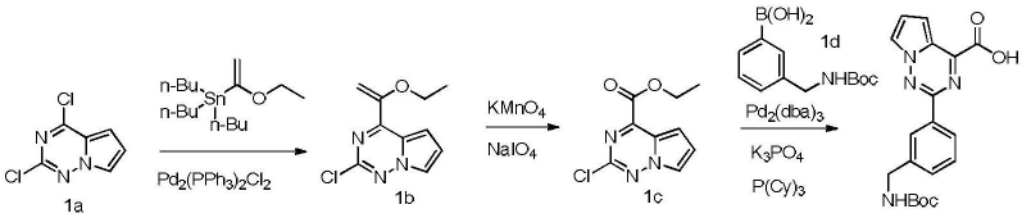
[0449] 本发明还提供一种药盒，其包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐或前药、至少一种其它治疗剂、包装物质以及对哺乳动物施用本发明的化合物或其药学上可接受的盐或前药和一种或多种其它治疗剂以治疗或预防以异常补体活性为特征的疾病或疾患的说明书。在一个实施方案中，哺乳动物是人。

[0450] 相关领域的普通技术人员将要理解的是，考虑到本领域普通技术人员已知的信息，根据本文中包含的对本发明描述的内容，对本文描述的组合物和方法进行其它合适的修改和变动是显而易见的，并且可在不脱离本发明或其任何实施方案的范围的情况下进行。

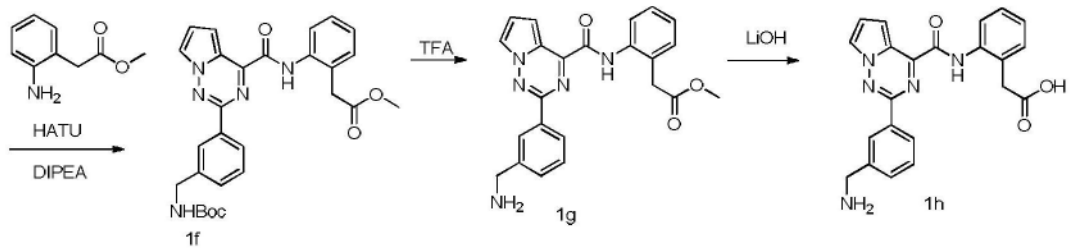
[0451] 实施例

[0452] 现在已经详细描述了本发明，通过参考以下实施例将会更清楚地理解本发明，包括这些实施例的目的仅是为了进行说明，并不旨在限制本发明。

[0453] 方案1



[0454]



[0455] 2-(2-(2-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸(1h)的制备

[0456] 步骤1:2-氯-4-(1-乙氧基乙烯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪(1b)的制备

[0457] 在Ar气氛下向2,4-二氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪(1a)(3g,15.96mmol,CAS#

918538-05-3)在DMF(50mL)中的溶液中添加1-乙氧基乙烯基三正丁基锡(7.07mL,20.74mmol,CAS#97674-02-7)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.56g,0.8mmol)。伴随搅拌将混合物在100℃下加热30分钟,冷却到室温并用EtOAc(150mL)稀释。将反应混合物用水(50mL)、盐水(30mL)洗涤,干燥,过滤并真空浓缩至干。通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用已烷中的EtOAc从0-50%洗脱]纯化得到的残留物,得到2-氯-4-(1-乙氧基乙烯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪(1b)(2.2g,62%收率),为橙色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.23(dd,J=2.6,1.4Hz,1H),7.34(dd,J=4.7,1.4Hz,1H),7.11(dd,J=4.7,2.6Hz,1H),5.64(d,J=2.4Hz,1H),4.88(d,J=2.4Hz,1H),4.03(q,J=7.0Hz,2H),1.44(t,J=7.0Hz,3H)。

[0458] 步骤2:2-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸乙酯(1c)的制备

[0459] 将高碘酸钠(1.17g,5.47mmol)悬浮在水(9mL)中并进行声处理,直至得到澄清溶液(pH～4)。将此溶液添加到2-氯-4-(1-乙氧基乙烯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪(1b)(612mg,2.74mmol)在1,4-二噁烷(40mL)中的溶液中。添加$KMnO_4$(43mg,0.27mmol),并将反应混合物在室温下搅拌2h。使用饱和K_2CO_3水溶液将反应混合物的pH调节到7-8之间。将沉淀物滤出,用DCM(4x 20mL)彻底冲洗。将合并的滤液用水、盐水洗涤,干燥,过滤并真空浓缩至干。通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用已烷中的EtOAc从0-60%洗脱]纯化得到的残留物,得到2-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸乙酯(1c)(212mg,34%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.43(dd,J=2.5,1.3Hz,1H),7.45(dd,J=4.8,1.3Hz,1H),7.30(dd,J=4.8,2.5Hz,1H),4.47(q,J=7.1Hz,2H),1.39(t,J=7.1Hz,3H)。

[0460] 步骤3:2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸(1e)的制备

[0461] 向2-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸乙酯(1c)(150mg,0.67mmol)在二噁烷(6mL)中的溶液中添加3-((叔丁氧羰基氨基)甲基)苯基硼酸(1d)(192mg,0.77mmol;CAS#199609-62-6)、在水(1mL)中的三聚磷酸钾(282mg,1.33mmol)、三环己基膦(56mg,0.2mmol)和$Pd_2(dba)_3$(61mg,0.07mmol)。将混合物脱气,并用Ar填充,然后在125℃下加热30分钟。将混合物冷却到室温,用EtOAc稀释,用水、盐水洗涤,过滤并真空浓缩至干。通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的MeOH从0-30%洗脱]纯化得到的残留物,得到2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸(1e)(150mg,61%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.21-8.08(m,3H),7.53(dd,J=11.2,5.0Hz,1H),7.46(d,J=7.6Hz,1H),7.38(d,J=7.8Hz,1H),7.14-7.08(m,1H),7.06-7.00(m,1H),4.22(d,J=6.2Hz,2H),1.41(s,9H)。

[0462] 步骤4:2-(2-(2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸甲酯(1f)的制备

[0463] 向2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸(1e)(95mg,0.26mmol)在DMF(8mL)中的溶液中添加2-(2-氨基苯基)乙酸甲酯(51mg,0.31mmol,CAS#35613-44-6)、DIPEA(0.14mL,0.77mmol)和HATU(118mg,0.31mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜,用EtOAc(60mL)稀释,用水(3x)、盐水洗涤,过滤并真空浓缩至干。通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用已烷中的0-60%EtOAc/MeOH(9:1)从0-100%洗脱]纯化得到的残留物,得到2-(2-(2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)吡咯并[2,1-f]

[1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸甲酯(1f)(98mg,74%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.78(s,1H),8.44(d,J=7.8Hz,1H),8.41-8.31(m,2H),7.82-7.75(m,1H),7.58-7.48(m,3H),7.46-7.37(m,3H),7.31-7.23(m,2H),4.27(d,J=6.1Hz,2H),3.89(s,2H),3.56(s,3H),1.41(s,9H)。

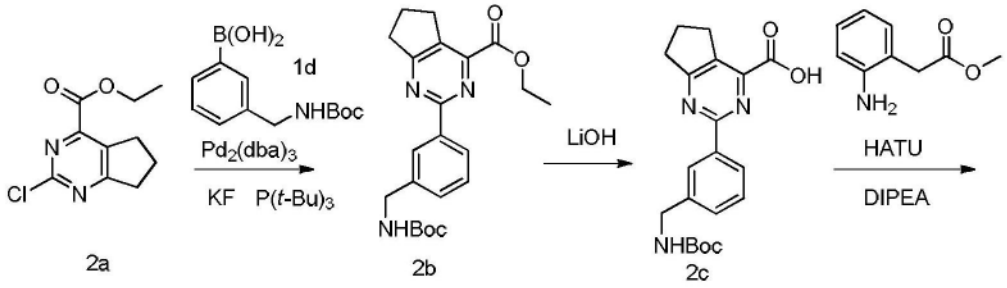
[0464] 步骤5:2-(2-(2-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸甲酯(1g)的制备

[0465] 向2-(2-(2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸甲酯(1f)(92mg,0.18mmol)在DCM(8mL)中的溶液中添加TFA(0.28mL,3.57mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h并真空浓缩至干。通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-60%洗脱]纯化得到的残留物,得到化合物(1g)(73mg,98%收率),为黄色固体,将23mg转化成HCl盐并冻干,得到2-(2-(2-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸甲酯(1g)(25mg)HCl盐,为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.80(s,1H,D_2O可交换),8.69-8.62(m,1H),8.58(d,J=7.5,1.6Hz,1H),8.50-8.39(m,3H,D_2O可交换),8.39-8.33(m,1H),7.77-7.56(m,4H),7.47-7.36(m,2H),7.34-7.24(m,2H),4.23-4.11(m,2H),3.90(s,2H),3.55(s,3H);MS(ES+):416.3(M+1);(ES-):414.4(M-1),450.3(M+Cl);HPLC,纯度92.70%。

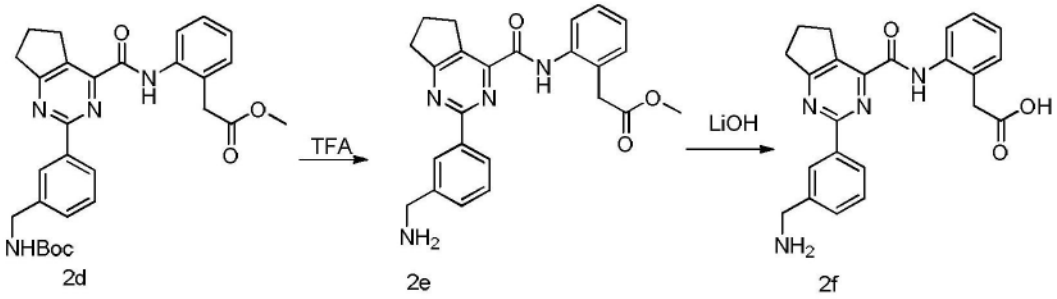
[0466] 步骤6:2-(2-(2-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸(1h)的制备

[0467] 向2-(2-(2-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸甲酯(1g)(62mg,0.15mmol)在THF(10mL)中的溶液中添加在水(2mL)中的水合氢氧化锂(63mg,1.49mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。在真空下移除THF,用HCl(2N)将得到的残留物酸化至pH 4,通过过滤收集得到的固体,用水(3x 2mL)洗涤并真空干燥,得到2-(2-(2-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸(1h)(36mg,61%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.51(s,1H,D_2O可交换),9.36(s,1H),9.19(s,3H,D_2O可交换),8.43-8.33(m,1H),8.33-8.21(m,1H),8.00-7.84(m,1H),7.72-7.61(m,1H),7.60-7.48(m,2H),7.34-7.22(m,3H),7.19-7.05(m,1H),4.13(s,2H),3.50(s,2H);MS(ES+):402.4(M+1);(ES-):400.4(M-1);HPLC纯度,90.46%。

[0468] 方案2



[0469]



[0470] 2-(2-(2-(3-(氨甲基)苯基)-6,7-二氢-5H-环戊并[d]嘧啶-4-甲酰胺基)苯基)乙酸(2f)的制备

[0471] 步骤1:2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-6,7-二氢-5H-环戊并[d]嘧啶-4-甲酸乙酯(2b)的制备

[0472] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在DMF(20mL)中的2-氯-6,7-二氢-5H-环戊并[d]嘧啶-4-甲酸乙酯(2a)(200mg,0.88mmol;CAS#1660116-32-4;根据Blaquiere,Nicole等人在2015年2月26日的PCT国际申请2015025026中报道的程序制备),在氮气氛下使用3-((叔丁氧羰基氨基)甲基)苯基硼酸(1d)(251mg,0.97mmol)、氟化钾(169mg,2.91mmol)、三叔丁基膦(1.59mL,1.59mmol)和$Pd_2(dba)_3$(162mg,0.18mmol),通过在120℃下加热14h制备化合物2b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷/乙酸乙酯(1:0至4:1)洗脱]纯化后得到2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-6,7-二氢-5H-环戊并[d]嘧啶-4-甲酸乙酯(2b)(128mg,37%收率),为无色胶状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.32-8.22(m,2H),7.57-7.33(m,3H),4.40(q,J=7.1Hz,2H),4.22(d,J=6.2Hz,2H),3.22(t,J=7.5Hz,2H),3.07(t,J=7.8Hz,2H),2.12(p,J=7.7Hz,2H),1.46-1.30(m,12H);MS(ES+):420.3(M+Na)。

[0473] 步骤2:2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-6,7-二氢-5H-环戊并[d]嘧啶-4-甲酸(2c)的制备

[0474] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(10mL)和MeOH(10mL)中的2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-6,7-二氢-5H-环戊并[d]嘧啶-4-甲酸乙酯(2b)(125mg,0.31mmol),使用水合氢氧化锂(81mg,1.89mmol)在水(10mL)中的溶液制备化合物2c。这样在后处理后得到2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-6,7-二氢-5H-环戊并[d]嘧啶-4-甲酸(2c),其原样用于下一步;MS(ES-)368.4(M-1)。

[0475] 步骤3:2-(2-(2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-6,7-二氢-5H-环戊并[d]嘧啶-4-甲酰胺基)苯基)乙酸甲酯(2d)的制备

[0476] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-6,7-二氢-5H-环戊并[d]嘧啶-4-甲酸(2c),使用2-(2-氨基苯基)乙酸甲酯(104mg,

0.63mmol)、DIPEA(0.22mL,1.26mmol)和HATU(239mg,0.63mmol)制备化合物2d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷/乙酸乙酯(1:0至2:1)洗脱]纯化后得到2-(2-(2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-6,7-二氢-5H-环戊并[d]嘧啶-4-甲酰胺基)苯基)乙酸甲酯(2d)(127mg),为黄色固体,其原样用于下一步;MS(ES+):517.4(M+1),539.4(M+Na);(ES-):515.4(M-1)。

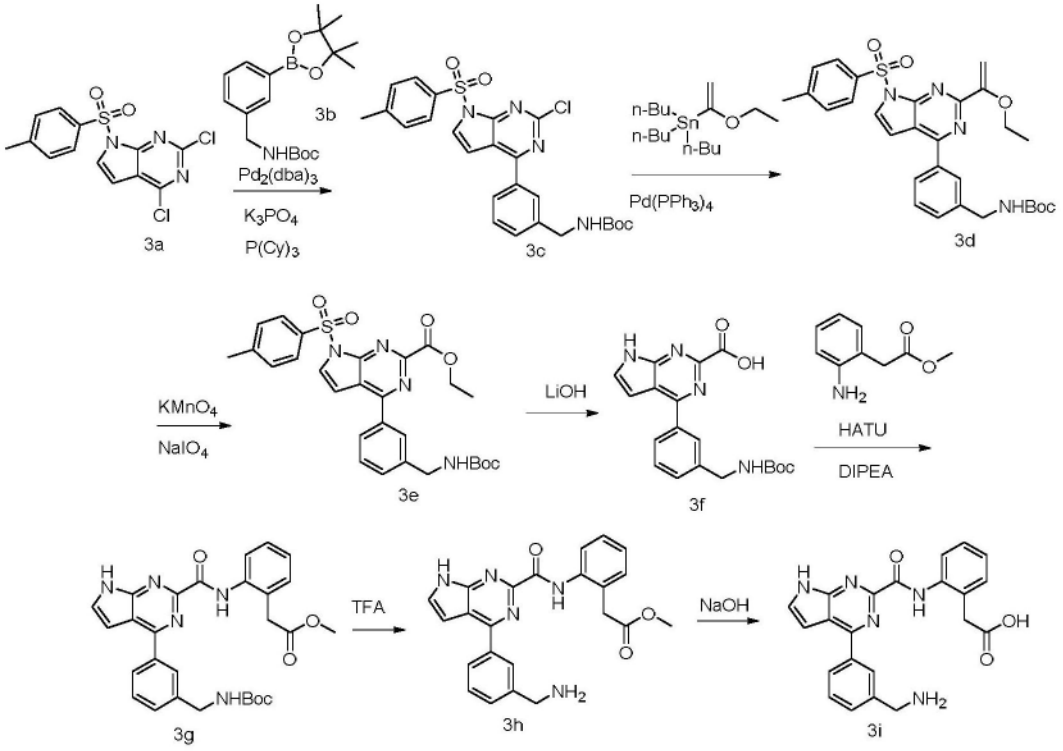
[0477] 步骤4:2-(2-(2-(3-(氨甲基)苯基)-6,7-二氢-5H-环戊并[d]嘧啶-4-甲酰胺基)苯基)乙酸甲酯(2e)的制备

[0478] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由2-(2-(2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-6,7-二氢-5H-环戊并[d]嘧啶-4-甲酰胺基)苯基)乙酸甲酯(2d)(127mg,0.25mmol),使用在DCM(20mL)中的TFA(0.57mL,7.38mmol)制备化合物2e。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM/DMA-80(1:0至4:1)洗脱]纯化后得到2-(2-(2-(3-(氨甲基)苯基)-6,7-二氢-5H-环戊并[d]嘧啶-4-甲酰胺基)苯基)乙酸甲酯(2e)(68mg,三步66%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.67(s,1H),8.58-8.54(m,1H),8.47-8.42(m,1H),7.91-7.67(m,1H),7.56-7.43(m,2H),7.42-7.34(m,2H),7.29-7.17(m,1H),3.87(s,2H),3.84(s,2H),3.55(s,3H),3.09(t,J=7.8Hz,2H),2.21-2.07(m,2H);MS(ES+):417.3(M+1);(ES-)415.3(M-1)。

[0479] 步骤5:2-(2-(2-(3-(氨甲基)苯基)-6,7-二氢-5H-环戊并[d]嘧啶-4-甲酰胺基)苯基)乙酸(2f)的制备

[0480] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(5mL)和MeOH(5mL)中的2-(2-(2-(3-(氨甲基)苯基)-6,7-二氢-5H-环戊并[d]嘧啶-4-甲酰胺基)苯基)乙酸甲酯(2e)(34mg,0.082mmol),使用水合氢氧化锂(21mg,0.49mmol)在水(5mL)中的溶液制备化合物2f。这样在后处理后得到2-(2-(2-(3-(氨甲基)苯基)-6,7-二氢-5H-环戊并[d]嘧啶-4-甲酰胺基)苯基)乙酸(2f)(24mg,73%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.35(s,1H),9.46(s,1H),9.27(s,3H),8.46-8.23(m,1H),7.87-7.77(m,1H),7.55-7.47(m,2H),7.30-7.19(m,2H),7.13-7.05(m,1H),4.11(s,2H),3.42(s,2H),3.08(t,J=7.8Hz,2H),2.22-2.05(m,2H);MS(ES+):403.3(M+1);(ES-):401.4(M-1)。

[0481] 方案3

[0482] 

[0483] 2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸(3i)的制备

[0484] 步骤1:3-(2-氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(3c)的制备

[0485] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(100mL)中的2,4-二氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(3a)(5g,14.61mmol;CAS#934524-10-4;根据Su,Qibin等人在Journal ofMedicinal Chemistry,57(1),144-158;2014中报道的程序制备),在氩气氛中使用3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(3b)(3.25g,9.74mmol;CAS#:832114-05-3)、在水(1mL)中的磷酸三钾(4.55g,21.43mmol)、三环己基膦(0.82g,2.92mmol)和$Pd_2(dba)_3$(0.89g,0.97mmol),并在120℃下加热1h来制备化合物3c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用己烷中的EtOAc从0-70%洗脱]纯化后得到3-(2-氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苄基氨基甲酸叔丁酯)(3c)(2.9g,58.0%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.14(d,J=4.1Hz,1H),8.10-8.07(m,1H),8.06-8.04(m,1H),7.96-7.90(m,2H),7.58-7.44(m,5H),7.24(d,J=4.1Hz,1H),4.23(d,J=6.2Hz,2H),2.39(s,3H),1.40(s,9H);MS(ES+):535.3,537.3(M+Na);(ES-):511.3,513.3(M-1)。

[0486] 步骤2:3-(2-(1-乙氧基乙烯基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(3d)的制备

[0487] 根据方案1的步骤1中报道的程序,由在DMF(100mL)中的3-(2-氯-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(3c)(2.5g,4.87mmol),使用1-乙氧基乙烯基三正丁基锡(2.16mL,6.34mmol)和$Pd(Ph_3P)_4$(0.28g,0.24mmol)在氩气氛中并在110℃下加热4h来制备化合物3d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用己烷中的EtOAc从0-70%洗脱]纯化后得到3-(2-(1-乙氧基乙烯基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并

[2,3-d]嘧啶-4-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(3d)(1.7g,64%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.24(d,J=8.4Hz,2H),8.07(d,J=4.0Hz,1H),8.01-7.94(m,2H),7.59-7.50(m,2H),7.50-7.40(m,3H),7.18(d,J=4.1Hz,1H),5.72(d,J=1.7Hz,1H),4.73(d,J=1.7Hz,1H),4.24(d,J=6.2Hz,2H),4.02(q,J=6.9Hz,2H),2.38(s,3H),1.52(t,J=6.9Hz,3H),1.40(s,9H);MS(ES+):571.4(M+Na);(ES-):547.4(M-1)。

[0488] 步骤3:4-(3-((叔丁氧羰基氨基)甲基)苯基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-甲酸乙酯(3e)的制备

[0489] 根据方案1的步骤2中报道的程序,由在1,4-二噁烷(50mL)中的3-(2-(1-乙氧基乙烯基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(3d)(1.5g,2.73mmol),使用在水(10mL)中的高碘酸钠溶液(1.17g,5.47mmol)和$KMnO_4$(2x 86mg,2x 0.55mmol,12h后进行第二次给料)来制备化合物3e。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用己烷中的EtOAc从0-60%洗脱]纯化后得到4-(3-((叔丁氧羰基氨基)甲基)苯基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-甲酸乙酯(3e)(500mg,33%收率),为黄色固体;MS(ES+):551.3(M+1),573.3(M+Na);(ES-):549.4(M-1)。

[0490] 步骤4:4-(3-((叔丁氧羰基氨基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-甲酸(3f)的制备

[0491] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(10mL)中的4-(3-((叔丁氧羰基氨基)甲基)苯基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-甲酸乙酯(3e)(500mg,0.91mmol),使用在水(4mL)中的水合氢氧化锂(76mg,1.82mmol)来制备化合物3f。这样在后处理后得到4-(3-((叔丁氧羰基氨基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-甲酸(3f)(145mg,43%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.18(s,1H,D_2O可交换),12.69(d,J=21.6Hz,1H,D_2O可交换),8.18-8.05(m,2H),7.97-7.88(m,1H),7.62-7.53(m,2H),7.48-7.40(m,1H),7.05-6.97(m,1H),4.27(d,J=6.3Hz,2H),1.41(s,9H);MS(ES-):367.3(M-1)。

[0492] 步骤5:2-(2-(4-(3-((叔丁氧羰基氨基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸甲酯(3g)的制备

[0493] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF(5mL)中的4-(3-((叔丁氧羰基氨基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-甲酸(3f)(120mg,0.33mmol),使用2-(2-氨基苯基)乙酸甲酯(161mg,0.98mmol)、DIPEA(0.11mL,0.65mmol)和HATU(186mg,0.49mmol)来制备化合物3g。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的0-60%EtOAc/MeOH(9:1)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(4-(3-((叔丁氧羰基氨基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸甲酯(3g)(42mg,25%收率),为白色固体;MS(ES+)538.3(M+1)。

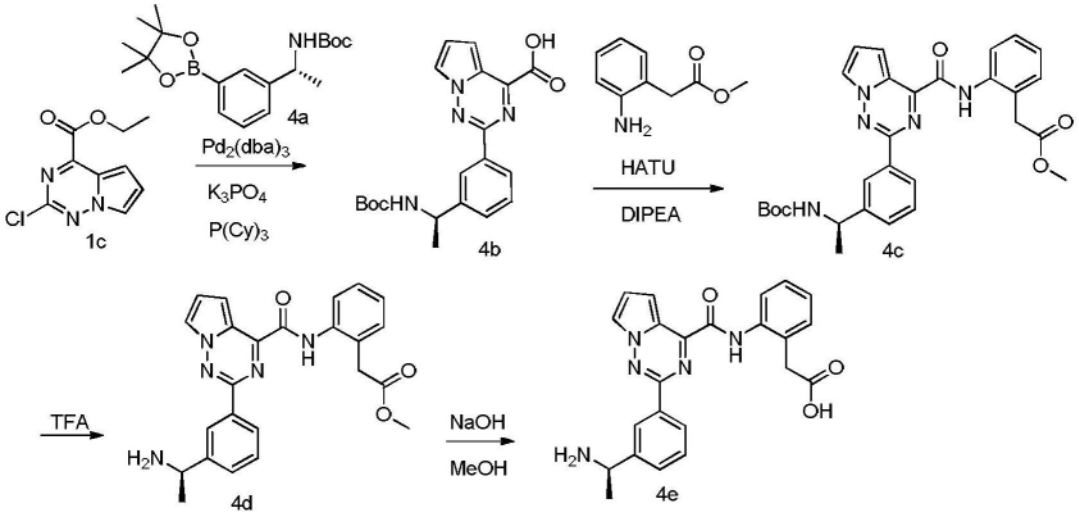
[0494] 步骤6:2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸甲酯(3h)的制备

[0495] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(8mL)中的2-(2-(4-(3-((叔丁氧羰基氨基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸甲酯(3g)(40mg,0.078mmol),使用TFA(0.06mL,0.78mmol)来制备化合物3h。这样得到2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸甲酯(3h)(13mg,40%收率),其原样用于下一步。

[0496] 步骤7:2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸(3i)的制备

[0497] 向2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸甲酯(3h)(13mg,来自上面的步骤)在MeOH(5mL)中的溶液中添加在水(1mL)中的NaOH(12mg,0.31mmol),并在室温下搅拌2h。在真空下移除MeOH,将残留物酸化至pH 3,并通过反相色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化,得到2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸(3i)(2mg,6%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.78(s,1H,D_2O可交换),10.83(s,1H,D_2O可交换),8.49-8.23(m,5H,部分D_2O可交换),8.01-7.92(m,2H),7.69(d,J=4.8Hz,2H),7.43-7.32(m,2H),7.27-7.12(m,2H),4.28-4.14(m,2H),3.77(s,2H);MS(ES+):402.3(M+1);(ES-):436.3(M+Cl);HPLC纯度98.03%。

[0498] 方案4

[0499] 

[0500] (R)-2-(2-(2-(3-(1-氨乙基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸(4e)的制备

[0501] 步骤1:(R)-2-(3-(1-(叔丁氧羰基氨基)乙基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸(4b)的制备

[0502] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(6mL)中的2-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸乙酯(1c)(300mg,1.33mmol),在氩气氛中使用(R)-1-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯基)乙基氨基甲酸叔丁酯(4a)(600mg,1.73mmol;CAS#887254-66-2,根据2015年1月22日的PCT国际申请2015009977中报道的程序制备)、磷酸三钾(564mg,2.66mmol)在水(1mL)中的溶液、三环己基膦(112mg,0.4mmol)和$Pd_2(dba)_3$(122mg,0.13mmol),并在125℃下加热30分钟来制备化合物4b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的MeOH从0-30%洗脱]纯化后得到(R)-2-(3-(1-(叔丁氧羰基氨基)乙基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸(4b)(150mg,30%收率),为黄色固体;MS(ES-):381.3(M-1)。

[0503] 步骤2:(R)-2-(2-(2-(3-(1-(叔丁氧羰基氨基)乙基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸甲酯(4c)的制备

[0504] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF(8mL)中的(R)-2-(3-(1-(叔丁氧羰基

氨基)乙基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]-三嗪-4-甲酸(4b)(150mg,0.39mmol),使用2-(2-氨基苯基)乙酸甲酯(78mg,0.47mmol)、DIPEA(0.21mL,1.18mmol)和HATU(179mg,0.47mmol)来制备化合物4c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用已烷中的0-60%EtOAc/MeOH(9:1)从0-100%洗脱]纯化后得到(R)-2-(2-(2-(3-(1-(叔丁氧羰基氨基)乙基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸甲酯(4c)(60mg,29%收率),为黄色固体;MS(ES+):552.4(M+1)。

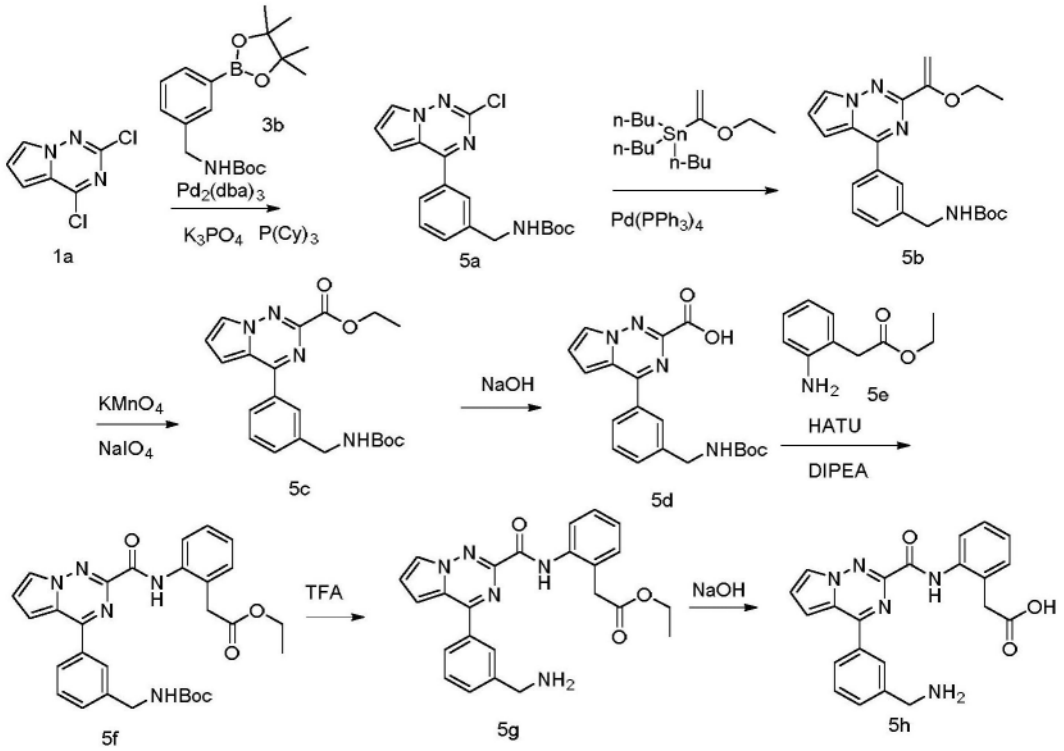
[0505] 步骤3:(R)-2-(2-(2-(3-(1-氨乙基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸甲酯(4d)的制备

[0506] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(8mL)中的(R)-2-(2-(2-(3-(1-(叔丁氧羰基氨基)乙基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸甲酯(4c)(60mg,0.11mmol),使用TFA(0.087mL,1.13mmol)制备化合物4d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-100%洗脱]纯化后得到(R)-2-(2-(2-(3-(1-氨乙基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸甲酯(4d)(12mg,25%收率),MS(ES+):452.3(M+Na);(ES-):428.3(M-1)。

[0507] 步骤4:(R)-2-(2-(2-(3-(1-氨乙基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸(4e)的制备

[0508] 向(R)-2-(2-(2-(3-(1-氨乙基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸甲酯(4d)(12mg,0.028mmol)在MeOH(5mL)中的溶液中添加NaOH(18mg,0.45mmol)在水(1mL)中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌2h,并真空浓缩以移除MeOH。将残留物酸化至PH～3,并通过反相色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化,得到(R)-2-(2-(2-(3-(1-氨乙基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸(4e)(7mg,15%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.74(s,1H,D_2O可交换),10.89(s,1H,D_2O可交换),8.70-8.46(m,5H,部分D_2O可交换),8.42-8.35(m,1H),7.89-7.81(m,1H),7.78-7.69(m,1H,,D_2O可交换),7.69-7.58(m,2H),7.46-7.35(m,2H),7.33-7.21(m,2H),4.65-4.47(m,1H),3.81(s,2H),1.60(d,J＝6.7Hz,3H);MS(ES+):438.3(M+Na);(ES-):414.4(M-1);HPLC纯度,98.78%。

[0509] 方案5

[0510] 

[0511] 2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-甲酰胺基)苯基)乙酸(5h)的制备

[0512] 步骤1:3-(2-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(5a)的制备

[0513] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(50mL)中的2,4-二氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪(1a)(1g,5.32mmol),在Ar气氛中使用3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(3b)(1.48g,4.43mmol)、在水(5mL)中的磷酸三钾(1.88g,8.86mmol)、三环己基膦(373mg,1.33mmol)和$Pd_2(dba)_3$(0.406g,0.44mmol),并在75℃下加热60分钟来制备化合物5a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的MeOH从0-30%洗脱]纯化后得到3-(2-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(5a)(1g,63%收率),为黄色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.34-8.27(m,1H),8.08-7.98(m,2H),7.65-7.50(m,3H),7.40-7.30(m,1H),7.24-7.14(m,1H),4.27(d,J=6.2Hz,2H),1.41(s,9H)。

[0514] 步骤2:3-(2-(1-乙氧基乙烯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(5b)的制备

[0515] 根据方案1的步骤1中报道的程序,由在DMF(60mL)中的3-(2-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(5a)(3.2g,8.92mmol),在氩气氛中使用1-乙氧基乙烯基三正丁基锡(3.65mL,10.70mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(0.515g,0.45mmol),并在110℃下加热10h来制备化合物5b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用己烷中的EtOAc从0-70%洗脱]纯化后得到3-(2-(1-乙氧基乙烯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(5b)(3.1g,88%收率),为黄色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.28-8.21(m,1H),8.11-8.00(m,2H),7.64-7.47(m,3H),7.22(dd,J=4.6,1.4Hz,1H),7.12-7.04(m,1H),5.74(d,J=1.8Hz,1H),4.79(d,J=1.8Hz,1H),4.28(d,J=6.2Hz,2H),

3.99(q,J＝6.9Hz,2H),1.46-1.31(m,12H)。

[0516] 步骤3:4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-甲酸乙酯(5c)的制备

[0517] 根据方案1的步骤2中报道的程序,由在1,4-二噁烷(50mL)中的3-(2-(1-乙氧基乙烯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(5b)(500mg,1.27mmol),使用在水(20mL)中的高碘酸钠溶液(542mg,2.54mmol)和$KMnO_4$(120mg,0.76mmol为第一次给料,且12h后第二次给料为40mg,0.25mmol)制备化合物5c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用己烷中的EtOAc从0-60％洗脱]纯化后得到4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-甲酸乙酯(5c)(255mg,51％收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.45-8.39(m,1H),8.10-8.01(m,2H),7.64-7.49(m,3H),7.38-7.33(m,1H),7.33-7.26(m,1H),4.42(q,J＝7.1Hz,2H),4.27(d,J＝6.2Hz,2H),1.47-1.31(m,12H);MS(ES+):397.3(M+1);(ES-):395.4(M-1)

[0518] 步骤4:4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-甲酸(5d)的制备

[0519] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH/THF(20mL,1:1)中的4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-甲酸乙酯(5c)(1.6g,4.04mmol),使用在水(3mL)中的氢氧化钠(258mg,6.46mmol)制备化合物5d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用DCM中的MeOH从0-10％洗脱]纯化后得到4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-甲酸(5d)(960mg,65％收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.71(s,1H),8.43-8.33(m,1H),8.11-8.02(m,2H),7.64-7.47(m,3H),7.34(dd,J＝4.6,1.4Hz,1H),7.32-7.25(m,1H),4.27(d,J＝6.2Hz,2H),1.41(s,9H);MS(ES+):369.3(M+1);(ES-):367.3(M-1)。

[0520] 步骤5:2-(2-(4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(5f)的制备

[0521] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF(10mL)中的4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-甲酸(5d)(200mg,0.54mmol),使用2-(2-氨基苯基)乙酸乙酯(5e)(117mg,0.65mmol)、DIPEA(0.142mL,0.81mmol)和HATU(248mg,0.65mmol)制备化合物5f。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-100％洗脱]、接着进行反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-(4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(5f)(212mg,74％收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.64(s,1H),8.44(dd,J＝2.7,1.3Hz,1H),8.29-8.18(m,2H),7.85-7.75(m,1H),7.66-7.53(m,3H),7.47-7.41(m,1H),7.38(d,J＝7.5Hz,2H),7.34-7.29(m,1H),7.28-7.19(m,1H),4.30(d,J＝6.2Hz,2H),3.98(q,J＝7.1Hz,2H),3.84(s,2H),1.40(s,9H),0.99(t,J＝7.1Hz,3H);MS(ES+):530.4(M+1);(ES-):528.5(M-1)。

[0522] 步骤6:2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(5g)的制备

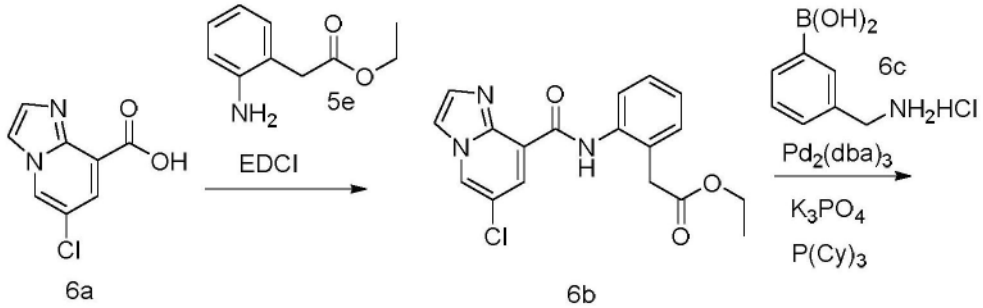
[0523] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(10mL)中的2-(2-(4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(5f)

(210mg,0.4mmol),使用TFA(0.31mL,3.97mmol)制备化合物5g。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-100%洗脱]、接着进行反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(5g)(152mg,89%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.64(s,1H,D_2O可交换),8.62(s,3H,D_2O可交换),8.51-8.44(m,2H),8.42-8.35(m,1H),7.86-7.80(m,1H),7.80-7.64(m,3H),7.43-7.31(m,3H),7.28-7.20(m,1H),4.23-4.17(m,2H),3.98(q,J=7.1Hz,2H),3.84(s,2H),1.00(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):430.3(M+1),452.3(M+Na);HPLC纯度,99.46%。

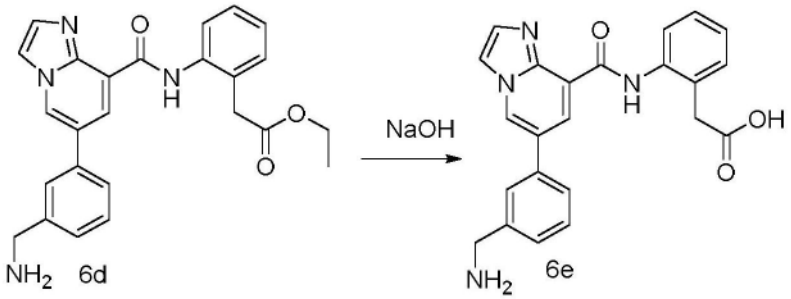
[0524] 步骤7:2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-甲酰胺基)苯基)乙酸(5h)的制备

[0525] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH(10mL)中的2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(5g)(70mg,0.16mmol),使用在水(2mL)中的氢氧化钠(33mg,0.82mmol)制备化合物5h。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-甲酰胺基)苯基)乙酸(5h)(39mg,60%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.75(s,1H,D_2O可交换),10.78(s,1H,D_2O可交换),8.59-8.32(m,6H),7.90-7.83(m,1H),7.84-7.77(m,1H),7.72(t,J=7.7Hz,1H),7.64(dd,J=4.7,1.3Hz,1H),7.42-7.31(m,3H),7.27-7.18(m,1H),4.22(s,2H),3.75(s,2H);MS(ES+):402.3(M+1);(ES-):400.4(M-1),436.3(M+Cl);HPLC纯度,99.40%。

[0526] 方案6



[0527]



[0528] 2-(2-(6-(3-(氨甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酰胺基)苯基)乙酸(6e)的制备

[0529] 步骤1:2-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(6b)的制备

[0530] 向6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸(6a)(650mg,3.31mmol;CAS#155735-02-7)在MeOH(10mL)中的溶液中添加2-(2-氨基苯基)乙酸乙酯(5e)(593mg,3.31mmol;CAS#87-25-

2)和N1-((乙基亚氨基)亚甲基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺盐酸盐(EDCI,697mg,3.64mmol),将所得混合物在室温下搅拌过夜,并用EtOAc(60mL)稀释。将有机层分离,用水(3x)、盐水洗涤,干燥,过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-100%洗脱]、接着进行反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化得到的残留物,得到2-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(6b)(770mg,65%收率),为灰白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.05(s,1H),9.15(d,J=2.1Hz,1H),8.22-8.08(m,2H),8.03(d,J=2.0Hz,1H),7.74(d,J=1.3Hz,1H),7.40-7.32(m,2H),7.17(td,J=7.5,1.3Hz,1H),4.02(q,J=7.1Hz,2H),3.94(s,2H),1.07(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):358.2(M+1),380.2(M+Na)。

[0531] 步骤2:2-(2-(6-(3-(氨甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(6d)的制备

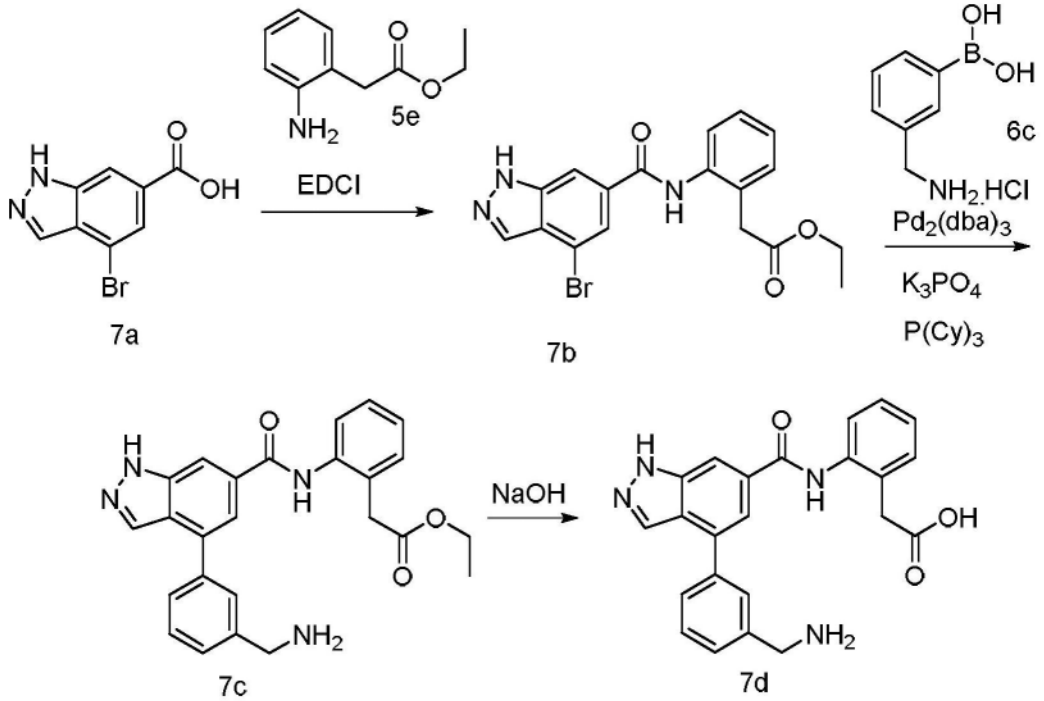
[0532] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(3mL)中的2-(2-(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(6b)(250mg,0.70mmol),在Ar气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(196mg,1.05mmol;CAS#146285-80-5)、磷酸三钾(1.3M溶液)(1.61mL,2.10mmol)、三环己基膦(58.8mg,0.210mmol)和$Pd_2(dba)_3$(64.0mg,0.07mmol),并在125℃微波中加热30分钟来制备化合物6d。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-60%洗脱]、接着进行反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(6-(3-(氨甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(6d)(195mg,65%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6以及D_2O)δ9.29(s,1H),8.73(s,1H),8.33-8.26(m,1H),7.99-7.89(m,2H),7.86(d,J=7.9Hz,1H),7.71(d,J=7.7Hz,1H),7.67-7.60(m,1H),7.60-7.52(m,1H),7.43-7.33(m,2H),7.33-7.22(m,1H),4.16-4.09(m,2H),3.93-3.92(m,2H),3.83(s,2H),0.99-0.89(m,3H);MS(ES+):429.3(M+1);451.3(M+Na);(ES-):463.4(M+Cl);HPLC纯度99.56%。

[0533] 步骤3:2-(2-(6-(3-(氨甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酰胺基)苯基)乙酸(6e)的制备

[0534] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH(10mL)中的2-(2-(6-(3-(氨甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(6d)(108mg,0.25mmol),使用在水(2.0mL)中的氢氧化钠(50.4mg,1.26mmol)制备化合物6e。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(6-(3-(氨甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酰胺基)苯基)乙酸(6e)(90mg,89%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6以及D_2O)δ9.29(d,J=1.7Hz,1H),8.73(d,J=1.7Hz,1H),8.28(d,J=1.9Hz,1H),7.95(d,J=1.8Hz,1H),7.91(s,1H),7.86(d,J=7.7Hz,1H),7.73(d,J=7.9Hz,1H),7.63(t,J=7.6Hz,1H),7.59-7.52(m,1H),7.42-7.31(m,2H),7.31-7.21(m,1H),4.12(s,2H),3.77(s,2H);MS(ES+):401.3(M+1);(ES-):399.4(M-1),435.4(M+Cl);HPLC纯度,100%。

[0535] 方案7

[0536]



[0537] 2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-1H-吲唑-6-甲酰胺基)苯基)乙酸(7d)的制备

[0538] 步骤1:2-(2-(4-溴-1H-吲唑-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(7b)的制备

[0539] 向4-溴-1H-吲唑-6-甲酸(7a)(500mg,2.07mmol;CAS#885523-43-3)在MeOH(10mL)中的溶液中添加2-(2-氨基苯基)乙酸乙酯(5e)(372mg,2.07mmol)和N1-((乙基亚氨基)亚甲基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺盐酸盐(EDCI,437mg,2.28mmol),在室温下搅拌过夜并真空浓缩以移除MeOH。将得到的残留物溶于水(5mL)和TBME(3mL),在室温下搅拌30分钟,并经由过滤收集固体,得到2-(2-(4-溴-1H-吲唑-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(7b)(650mg,78%收率),为褐色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.87(s,1H),10.22(s,1H),8.17(s,2H),7.86(s,1H),7.44-7.20(m,4H),3.96(q,J=7.1Hz,2H),3.75(s,2H),1.01(t,J=7.1Hz,3H)。

[0540] 步骤2:2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-1H-吲唑-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(7c)的制备

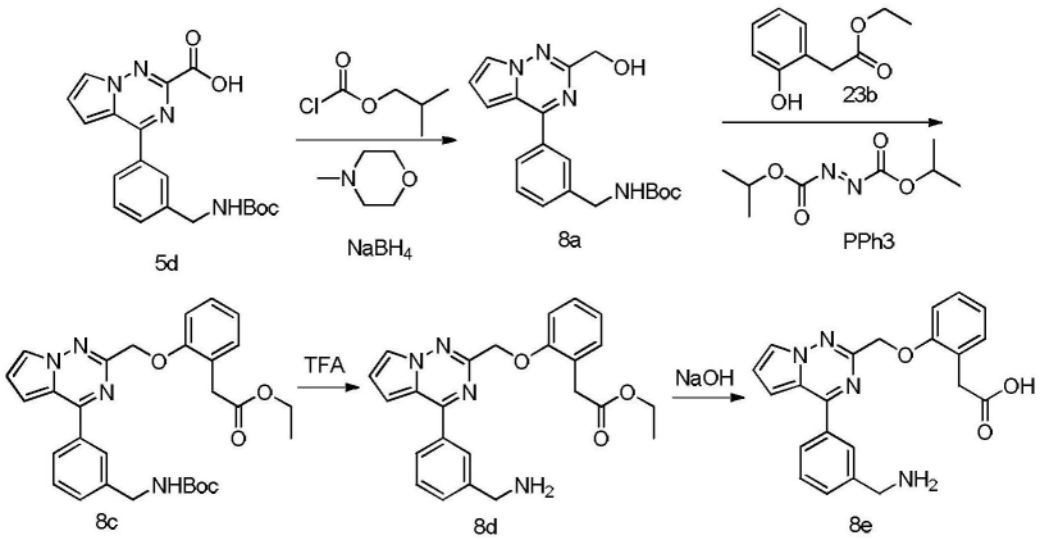
[0541] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(3mL)中的2-(2-(4-溴-1H-吲唑-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(7b)(300mg,0.75mmol),在Ar气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(210mg,1.12mmol)、磷酸三钾(1.3M溶液)(1.72mL,2.24mmol)、三环己基膦(63mg,0.22mmol)和$Pd_2(dba)_3$(68mg,0.075mmol),并在125℃微波中加热30分钟来制备化合物7c。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-60%洗脱]纯化后得到2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-1H-吲唑-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(7c)(210mg,66%收率),为白色固体;取出110mg产物,并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]进一步纯化,得到2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-1H-吲唑-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(7c)(57mg)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6以及D_2O)δ10.28(s,1H,D_2O可交换),8.56(s,3H,D_2O可交换),8.47(d,J=1.0Hz,1H),8.18(s,1H),8.01(d,J=2.0Hz,1H),7.91-7.81(m,2H),7.68-7.54(m,2H),7.46-7.39(m,1H),7.39-7.31(m,2H),7.31-7.22(m,1H),4.15(t,J=5.9Hz,3H),3.95(q,J=7.1Hz,2H),3.79(s,2H),0.97(t,J=

7.1Hz,3H);MS(ES+):429.3(M+1);451.3(M+Na);(ES-):463.4(M+Cl);HPLC,纯度99.41%。

[0542] 步骤3:2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-1H-吲唑-6-甲酰胺基)苯基)乙酸(7d)的制备

[0543] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH(10mL)中的2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-1H-吲唑-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(7c)(95mg,0.22mmol),使用在水(2mL)中的氢氧化钠(44mg,1.11mmol)制备化合物7d。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-1H-吲唑-6-甲酰胺基)苯基)乙酸(7d)(40mg,45%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.75(brs,1H,D_2O可交换),10.28(s,1H,D_2O可交换),8.59-8.43(m,4H,部分D_2O可交换),8.19(s,1H),8.00(s,1H),7.91-7.82(m,2H),7.67-7.54(m,2H),7.51-7.44(m,1H),7.40-7.30(m,2H),7.30-7.19(m,1H),4.20-4.15(m,2H),3.72(s,2H);MS(ES+):401.3(M+1);423.3(M+Na);(ES-):399.3(M-1),435.3(M+Cl);HPLC,纯度,100%。

[0544] 方案8

[0545] 

[0546] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)甲氧基)苯基)乙酸(8e)的制备

[0547] 步骤1:3-(2-(羟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(8a)的制备

[0548] 在-5℃下向4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-甲酸(5d)(390mg,1.06mmol)和N-甲基吗啉(0.13mL,1.17mmol)在THF(5mL)中的搅拌溶液中添加氯甲酸异丁酯(0.15mL,1.17mmol)。10分钟后,将混合物经硅藻土过滤,并将沉淀物用THF(3×5mL)洗涤。将滤液冷却到0℃,并小心地滴加$NaBH_4$(60mg,1.59mmol)在水(0.5mL)中的溶液。将反应混合物用水(10mL)稀释,并用EtOAc(3×)萃取。将有机层合并,干燥,过滤并真空浓缩,得到3-(2-(羟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(8a)(300mg,80%收率),为黄色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.19-8.11(m,1H),8.07-7.95(m,2H),7.63-7.45(m,3H),7.21-7.13(m,1H),7.11-7.03(m,1H),5.51(t,J=6.3Hz,1H),4.60(d,J=5.7Hz,2H),4.26(d,J=6.2Hz,2H),1.41(s,9H);MS(ES+):355.3(M+1);(ES-):353.3(M-1)。

[0549] 步骤2:2-(2-((4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三

嗪-2-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(8c)的制备

[0550] 在0℃下向3-(2-(羟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(8a)(250mg,0.71mmol)在THF(5mL)中的溶液中添加DIAD(0.18mL,0.92mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(165mg,0.917mmol;CAS#41873-65-8)和三苯基膦(241mg,0.92mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水淬灭,并用EtOAc(3x)萃取。将有机层合并,用饱和NH_4Cl水溶液、水、盐水洗涤,干燥并真空浓缩。通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc从0-60%洗脱]纯化得到的残留物,得到2-(2-((4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(8c)(300mg,82%收率),为黄色油状物;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.23-8.17(m,1H),8.08-7.94(m,2H),7.63-7.48(m,3H),7.31-7.16(m,4H),7.15-7.09(m,1H),6.93(td,J=7.3,1.3Hz,1H),5.22(s,2H),4.26(d,J=6.2Hz,2H),3.92(q,J=7.1Hz,2H),3.34(s,2H),1.39(s,9H),0.96(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):517.4(M+1);(ES-):515.4(M-1)。

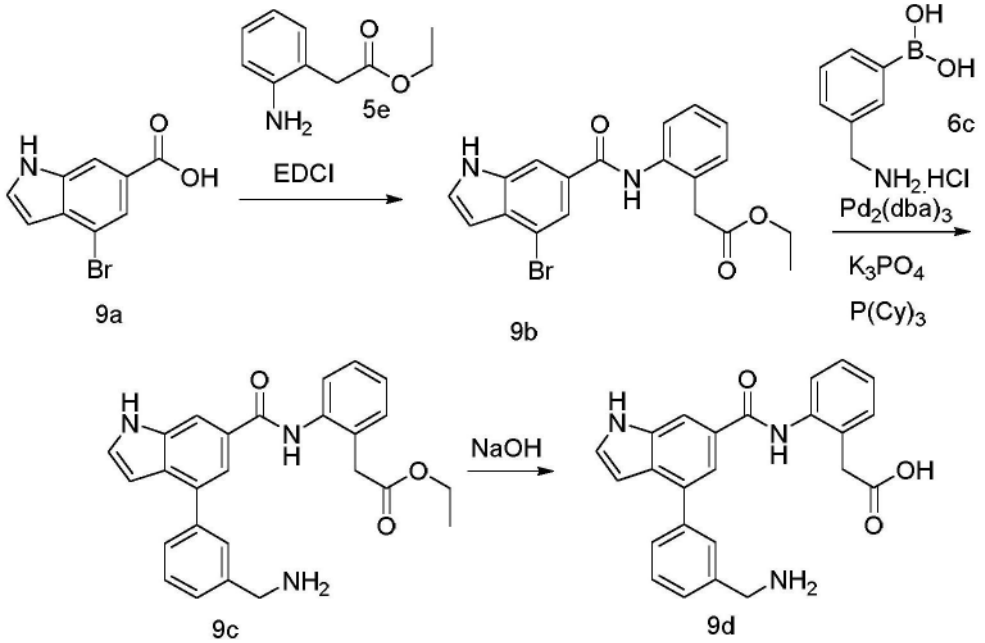
[0551] 步骤3:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(8d)的制备

[0552] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(10mL)中的2-(2-((4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(8c)(300mg,0.58mmol),使用TFA(0.45mL,5.81mmol)来制备化合物8d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-100%洗脱]、接着进行反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(8d)(200mg,83%收率),为黄色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.75(brs,1H,D_2O可交换),10.28(s,1H,D_2O可交换),8.59-8.43(m,4H,部分D_2O可交换),8.19(s,1H),8.00(s,1H),7.91-7.82(m,2H),7.67-7.54(m,2H),7.51-7.44(m,1H),7.40-7.30(m,2H),7.30-7.19(m,1H),4.20-4.15(m,2H),3.72(s,2H);MS(ES+):417.3(M+1);439.3(M+Na);HPLC纯度,99.88%。

[0553] 步骤4:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)甲氧基)苯基)乙酸(8e)的制备

[0554] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH/THF(10mL,1:1)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(8d)(100mg,0.24mmol),使用在水(2mL)中的氢氧化钠(48mg,1.2mmol)来制备化合物8e。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)甲氧基)苯基)乙酸(8e)(71mg,76%收率),为黄色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.57(s,3H,D_2O可交换),8.30-8.20(m,2H),8.19-8.11(m,1H),7.84-7.74(m,1H),7.67(t,J=7.7Hz,1H),7.43(dd,J=4.7,1.3Hz,1H),7.28-7.11(m,4H),6.92(t,J=7.2,1.4Hz,1H),5.26(s,2H),4.22-4.14(m,2H),3.61(s,2H);MS(ES+):389.4(M+1);(ES-):387.4(M-1);423.4(M+Cl);HPLC纯度,100%。

[0555] 方案9

[0556] 

[0557] 2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸(9d)的制备

[0558] 步骤1:2-(2-(4-溴-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(9b)的制备

[0559] 根据方案7的步骤1中报道的程序,由在MeOH(10mL)中的4-溴-1H-吲哚-6-甲酸(9a)(500mg,2.08mmol;CAS#374633-27-9),使用2-(2-氨基苯基)乙酸乙酯(5e)(411mg,2.29mmol)和EDCI(479mg,2.5mmol)来制备化合物9b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc从0-60%洗脱]纯化后得到2-(2-(4-溴-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(9b)(320mg,38%收率),为灰白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.89(s,1H),10.02(s,1H),8.10-8.02(m,1H),7.83(d,J=1.3Hz,1H),7.68(t,J=2.8Hz,1H),7.42-7.28(m,3H),7.28-7.19(m,1H),6.54-6.44(m,1H),3.96(q,J=7.1Hz,2H),3.74(s,2H),1.01(t,J=7.1Hz,3H)。

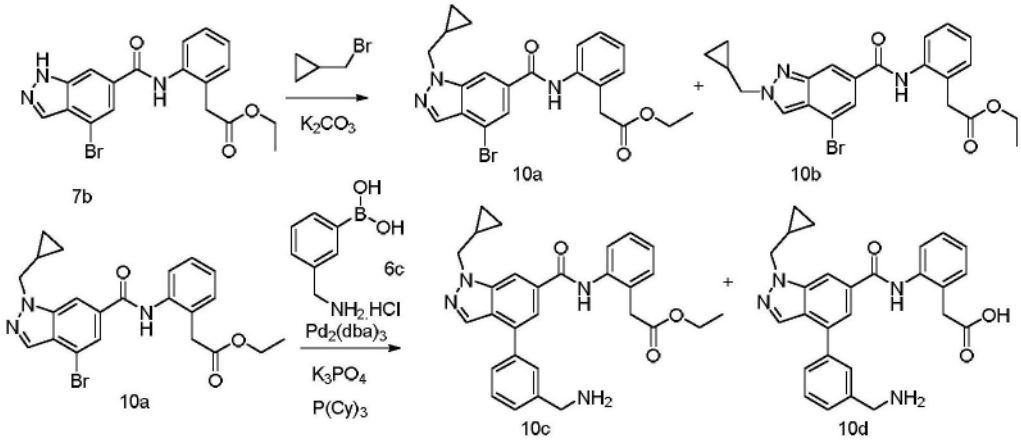
[0560] 步骤2:2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(9c)的制备

[0561] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(3mL)中的2-(2-(4-溴-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(9b)(300mg,0.75mmol),在Ar气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(210mg,1.12mmol)、磷酸三钾(1.3M溶液)(1.72mL,2.24mmol)、三环己基膦(63mg,0.22mmol)和$Pd_2(dba)_3$(69mg,0.075mmol),并在125℃微波中加热30分钟来制备化合物9c。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-60%洗脱]、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(9c)(133mg,42%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.74(s,1H),10.03(s,1H),8.38(s,3H,D_2O可交换),8.08(s,1H),7.90(s,1H),7.82-7.72(m,2H),7.65(t,J=2.8Hz,1H),7.59(t,J=7.6Hz,1H),7.54-7.48(m,1H),7.46-7.39(m,1H),7.37-7.29(m,2H),7.27-7.20(m,1H),6.76(t,J=2.4Hz,1H),4.23-4.08(m,2H),3.96(q,J=7.1Hz,2H),3.77(s,2H),0.99(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):428.3(M+1);450.3(M+Na);(ES-):426.4(M-1);HPLC纯度,97.82%。

[0562] 步骤3:2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸(9d)的制备

[0563] 根据方案4的步骤4中报道的程序，由在MeOH(10mL)中的2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(9c)(70mg，0.16mmol)，使用在水(2mL)中的氢氧化钠(66mg，1.61mmol)来制备化合物9d。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g)，用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸(9d)(23mg，35％收率)，为白色固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ12.28(s，1H，D_2O可交换)，11.76(t，1H)，10.08(s，1H，D_2O可交换)，8.48(s，3H，D_2O可交换)，8.10(s，1H)，7.91(s，1H)，7.83-7.74(m，2H)，7.65(t，J＝2.8Hz，1H)，7.61-7.46(m，3H)，7.37-7.27(m，2H)，7.25-7.17(m，1H)，6.79-6.72(m，1H)，4.20-4.08(m，2H)，3.70(s，2H)；MS(ES^+)400.3(M+1)；422.3(M+Na)；(ES^-)398.4(M-1)；434.4(M+Cl)；HPLC纯度，99.02％。

[0564] 方案10

[0565] 

[0566] 2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲唑-6-甲酰胺基)苯基)乙酸(10d)的制备

[0567] 步骤1：2-(2-(4-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲唑-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(10a)和2-(2-(4-溴-2-(环丙基甲基)-2H-吲唑-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(10b)的制备

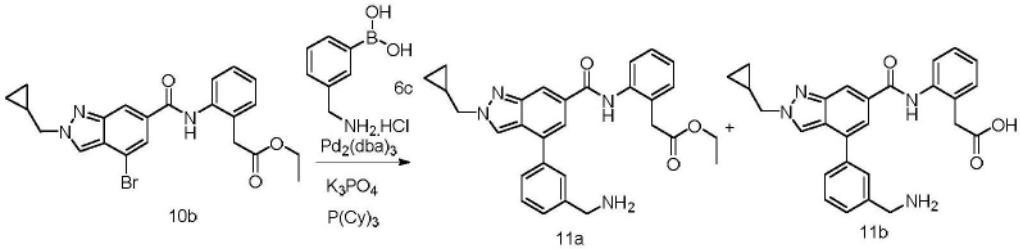
[0568] 向2-(2-(4-溴-1H-吲唑-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(7b)(300mg，0.75mmol)在DMF中的溶液中添加(溴甲基)环丙烷(151mg，1.12mmol)和碳酸钾(206mg，1.49mmol)。将所得混合物在60℃下搅拌过夜，冷却到室温，用EtOAc(100mL)稀释，用水(3x)、盐水洗涤，干燥并真空浓缩。通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g)，用已烷中的EtOAc从0-60％洗脱]纯化得到的残留物，得到2-(2-(4-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲唑-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(10a)(106mg，31％收率)；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ8.28(s，1H)，8.14(s，1H)，7.83(s，1H)，7.44-7.15(m，4H)，4.34(d，J＝7.0Hz，2H)，3.96-3.89(m，2H)，3.71(s，2H)，1.37-1.23(m，1H)，0.94(t，J＝7.1Hz，3H)，0.53-0.32(m，4H)；进一步洗脱得到2-(2-(4-溴-2-(环丙基甲基)-2H-吲唑-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(10b)(86mg，25％收率)；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ10.10(s，1H)，8.58(s，1H)，8.32(s，1H)，7.79-7.73(m，1H)，7.41(d，J＝6.9Hz，1H)，7.38-7.29(m，2H)，7.28-7.21(m，1H)，4.37(d，J＝7.3Hz，2H)，3.96(q，J＝7.1Hz，2H)，3.77(s，2H)，1.53-1.31(m，1H)，1.02(t，J＝7.1，2.1Hz，3H)，0.68-0.41(m，4H)。

[0569] 步骤2：2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲唑-6-甲酰胺基)苯基)乙酸(10d)的制备

[0570] 根据方案1的步骤3中报道的程序，由在二噁烷(3mL)中的2-(2-(4-溴-1-(环丙基

甲基)-1H-吲唑-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(10a)(95mg,0.21mmol),使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(59mg,0.31mmol)、磷酸三钾(1.3M溶液)(0.48mL,0.63mmol)、三环己基膦(18mg,0.06mmol)和$Pd_2(dba)_3$(19mg,0.021mmol),在Ar气氛下并在125℃微波中加热30分钟来制备化合物10d。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-60%洗脱]、接着进行反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到:2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲唑-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(10c)(26mg,0.054mmol,25.9%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.27(s,1H,D_2O可交换),8.52(s,3H,D_2O可交换),8.46-8.36(m,2H),8.00(s,1H),7.93-7.78(m,2H),7.67-7.53(m,2H),7.50-7.41(m,1H),7.41-7.32(m,2H),7.32-7.22(m,1H),4.44(d,J=7.0Hz,2H),4.21-4.11(m,2H),3.94(q,J=7.1Hz,2H),3.80(s,2H),1.45-1.32(m,1H),0.96(t,J=7.1Hz,3H),0.59-0.38(m,4H);MS(ES+):483.4(M+1);(ES-):517.5(M+Cl);HPLC纯度,97.36%;和2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲唑-6-甲酰胺基)苯基)乙酸(10d)(7mg,0.015mmol,7.40%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.25(s,1H,D_2O可交换),8.55-8.33(m,5H),7.98(d,J=1.7Hz,1H,部分D_2O可交换),7.91-7.80(m,2H),7.67-7.54(m,2H),7.54-7.45(m,1H),7.41-7.30(m,2H),7.30-7.18(m,1H),4.44(d,J=7.0Hz,2H),4.22-4.09(m,2H),3.72(s,2H),1.50-1.33(m,1H),0.64-0.38(m,4H);MS(ES+):455.4(M+1);(ES-):453.4(M-1),489.4(M+Cl);HPLC纯度,99.31%。

[0571] 方案11

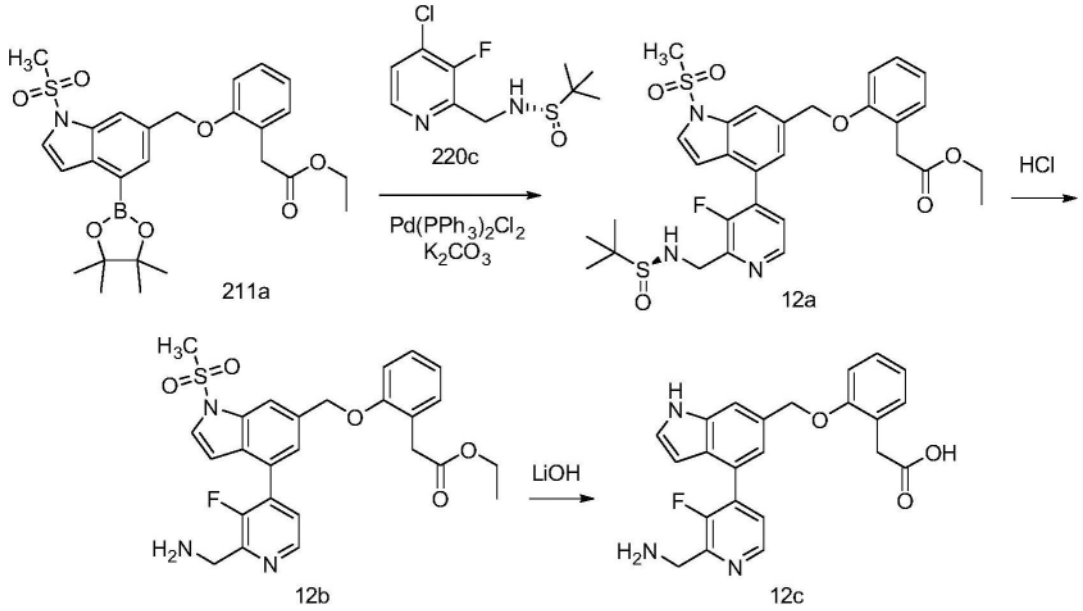
[0572] 

[0573] 2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-2-(环丙基甲基)-2H-吲唑-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(11a)和2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-2-(环丙基甲基)-2H-吲唑-6-甲酰胺基)苯基)乙酸(11b)的制备

[0574] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(3mL)中的2-(2-(4-溴-2-(环丙基甲基)-2H-吲唑-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(10b)(86mg,0.19mmol),在Ar气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(53mg,0.28mmol)、磷酸三钾(1.3M溶液)(0.44mL,0.57mmol)、三环己基膦(16mg,0.06mmol)和$Pd_2(dba)_3$(17mg,0.02mmol),并在125℃微波中加热30分钟来制备化合物11a和11b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-60%洗脱]、接着进行反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到:2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-2-(环丙基甲基)-2H-吲唑-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(11a)(10mg,11%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.13(s,1H,D_2O可交换),8.94(s,1H),8.55(s,3H,D_2O可交换),8.33(s,1H),7.96(s,1H),7.87-7.72(m,2H),7.68-7.52(m,2H),7.48-7.41(m,1H),7.39-7.30(m,2H),7.30-7.21(m,1H),4.39(d,J=7.2Hz,2H),4.16(q,J=6.0Hz,2H),3.96(q,J=7.1Hz,2H),3.80(s,2H),1.53-1.39(m,1H),1.01(t,J=7.1Hz,3H),0.62-0.44(m,4H);MS(ES+):483.4(M+1);505.4

(M+Na)；(ES-)：481.4(M-1)；HPLC纯度，95.20％；和2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-2-(环丙基甲基)-2H-吲唑-6-甲酰胺基)苯基)乙酸(11b)(13mg，15％收率)，为灰白色固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ10.17(s，1H，D_2O可交换)，8.96(s，1H)，8.59(s，3H，D_2O可交换)，8.33(s，1H)，7.97(s，1H)，7.86-7.80(m，1H)，7.80-7.74(m，1H)，7.66-7.48(m，3H)，7.39-7.29(m，2H)，7.28-7.19(m，1H)，4.38(d，J＝7.3Hz，2H)，4.21-4.09(m，2H)，3.73(s，2H)，1.57-1.38(m，1H)，0.61-0.45(m，4H)；MS(ES+)：455.4(M+1)；477.4(M+Na)；(ES-)：453.4(M-1)；HPLC纯度，98.50％。

[0575] 方案12

[0576] 

[0577] 2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(12c)的制备

[0578] 步骤1：(S)-2-(2-((4-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(12a)的制备

[0579] 根据方案1的步骤3中报道的程序，由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((1-(甲基磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(211a)(0.6g，1.17mmol)，在Ar气氛下使用(S)-N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(220c)(0.46g，1.75mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.12g，0.18mmol)和K_2CO_3(0.40g，2.92mmol)在水(0.5mL)中的溶液，并在90℃的油浴上加热4h来制备化合物12a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g)，用DCM中的EtOAc/MeOH＝9:1从0-70％洗脱]纯化后得到(S)-2-(2-((4-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(12a)(0.33g，46％收率)，为黄色固体；MS(ES+)：616.0(M+1)。

[0580] 步骤2：2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(12b)的制备

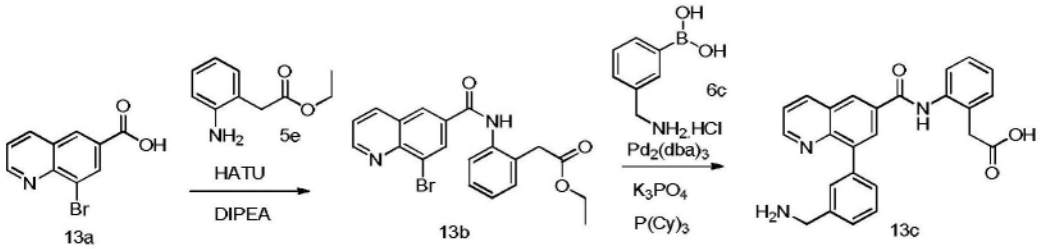
[0581] 根据方案220的步骤5中报道的程序，由在甲醇(10mL)中的(S)-2-(2-((4-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(12a)(0.33g，0.54mmol)，使用盐酸(在1,4-二噁烷中4M，0.40mL，

1.61mmol)来制备化合物12b。这样在后处理后得到化合物12b(0.26g,95%收率),为黄色固体。采用反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]对此进行纯化,得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(12b)HCl盐,为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.68(s,3H),8.61(d,J=4.9Hz,1H),8.10(t,J=1.0Hz,1H),7.75(d,J=3.8Hz,1H),7.67(t,J=5.3Hz,1H),7.54-7.52(m,1H),7.31-7.19(m,2H),7.14(dd,J=8.3,1.1Hz,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.81-6.76(m,1H),5.32(s,2H),4.34(d,J=6.0Hz,2H),3.91(q,J=7.1Hz,2H),3.63(s,2H),3.55(s,3H),0.97(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-128.70;MS(ES+):512.9(M+1)。

[0582] 步骤3:2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(12c)的制备

[0583] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各4mL)中的2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(12b)(0.15g,0.29mmol),使用在水(1mL)中的水合氢氧化锂(123mg,2.93mmol)制备化合物12c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(12c)(0.06g,52%收率)HCl盐,为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.51(s,1H),8.57(s,3H),8.56-8.54(m,1H),7.69(t,J=5.4Hz,1H),7.65(d,J=1.1Hz,1H),7.49(t,J=2.8Hz,1H),7.27(d,J=1.2Hz,1H),7.26-7.18(m,2H),7.14-7.08(m,1H),6.89(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.39(t,J=2.7Hz,1H),5.26(s,2H),4.44-4.30(m,2H),3.57(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-128.77;MS(ES+):406.0(M+1)。HPLC纯度:98.02%。

[0584] 方案13

[0585] 

[0586] 2-(2-(8-(3-(氨甲基)苯基)喹啉-6-甲酰胺基)苯基)乙酸(13c)的制备

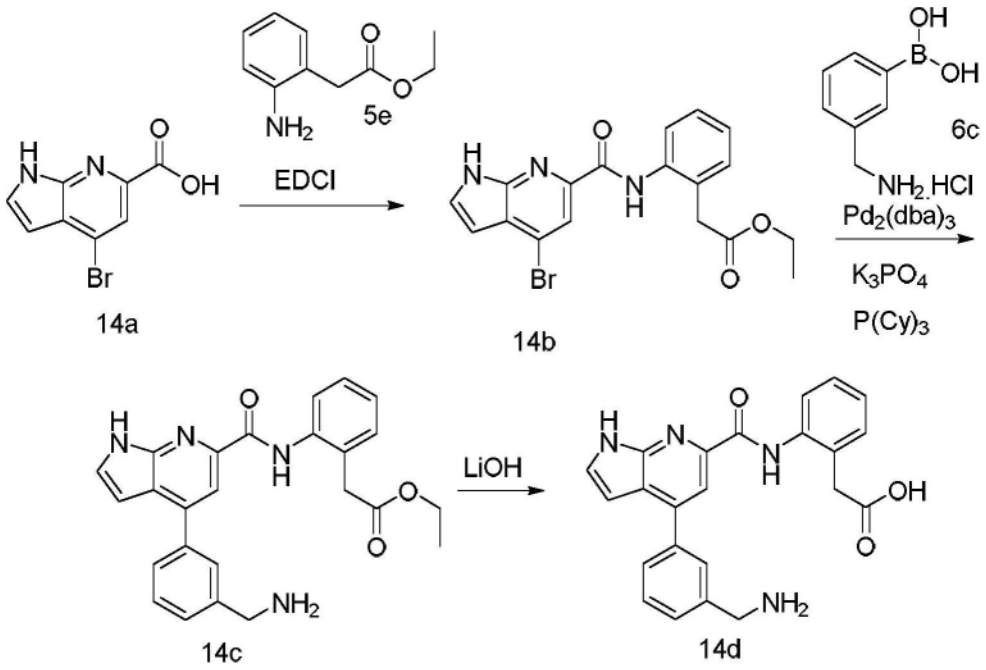
[0587] 步骤1:2-(2-(8-溴喹啉-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(13b)的制备

[0588] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由8-溴喹啉-6-甲酸(13a)(250mg,0.992mmol,CAS#791632-21-8),使用2-(2-氨基苯基)乙酸乙酯(5e)(213mg,1.19mmol)、DIPEA(0.52mL,2.98mmol)和HATU(453mg,1.19mmol)制备化合物13b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的MeOH:EtOAc(9:1)0至60%洗脱]纯化后得到2-(2-(8-溴喹啉-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(13b)(315mg,77%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.35(s,1H),9.13(dd,J=4.2,1.6Hz,1H),8.66(d,J=1.9Hz,1H),8.62(td,J=4.1,1.7Hz,2H),7.75(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),7.45-7.23(m,4H),3.96(q,J=7.1Hz,2H),3.78(s,2H),1.00(t,J=7.1Hz,3H)。

[0589] 步骤2:2-(2-(8-(3-(氨甲基)苯基)喹啉-6-甲酰胺基)苯基)乙酸(13c)的制备

[0590] 根据方案1的步骤3中报道的程序，由在二噁烷(2mL)中的2-(2-(8-溴喹啉-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(13b)(150mg，0.36mmol)，在Ar气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(68mg，0.363mmol)、磷酸三钾(1.3M溶液)(0.84mL，1.09mmol)、三环己基膦(31mg，0.11mmol)和$Pd_2(dba)_3$(33mg，0.036mmol)，并在125℃微波中加热1h来制备化合物13c。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g)，用己烷(0至40％)中的乙酸乙酯洗脱]、接着进行反相柱色谱法[C18(50g)，用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-(8-(3-(氨甲基)苯基)喹啉-6-甲酰胺基)苯基)乙酸(13c)(18mg，12％收率)，为白色粉末；^1H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ10.43(s，1H，D_2O可交换)，9.04(dd，J＝4.2，1.7Hz，1H)，8.70(s，1H)，8.65(dt，J＝8.5，1.8Hz，1H)，8.50(s，3H，D_2O可交换)，8.35(t，J＝1.6Hz，1H)，7.87(s，1H)，7.82-7.76(m，1H)，7.76-7.69(m，1H)，7.60-7.55(m，2H)，7.48(d，J＝7.6Hz，1H)，7.40-7.30(m，2H)，7.30-7.21(m，1H)，4.14(q，J＝5.9Hz，2H)，3.73(s，2H)；MS(ES+)：412.3(M+1)；MS(ES-)：410.4(M-1)；HPLC纯度：93.59％。

[0591] 方案14

[0592] 

[0593] 2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲酰胺基)苯基)乙酸(14d的制备)

[0594] 步骤1：2-(2-(4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(14b)的制备

[0595] 根据方案7的步骤1中报道的程序，由在MeOH(10mL)中的4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲酸(14a)(300mg，1.25mmol；CAS#1190321-81-3)，使用2-(2-氨基苯基)乙酸乙酯(5e)(268mg，1.49mmol)和EDCI(286mg，1.49mmol)制备化合物14b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g)，用己烷中的EtOAc从0-60％洗脱]纯化后得到2-(2-(4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(14b)(356mg，71％收率)，为灰白色固体；MS(ES+)：424.2，426.2(M+Na)，(ES-)：400.2，402.3(M-1)。

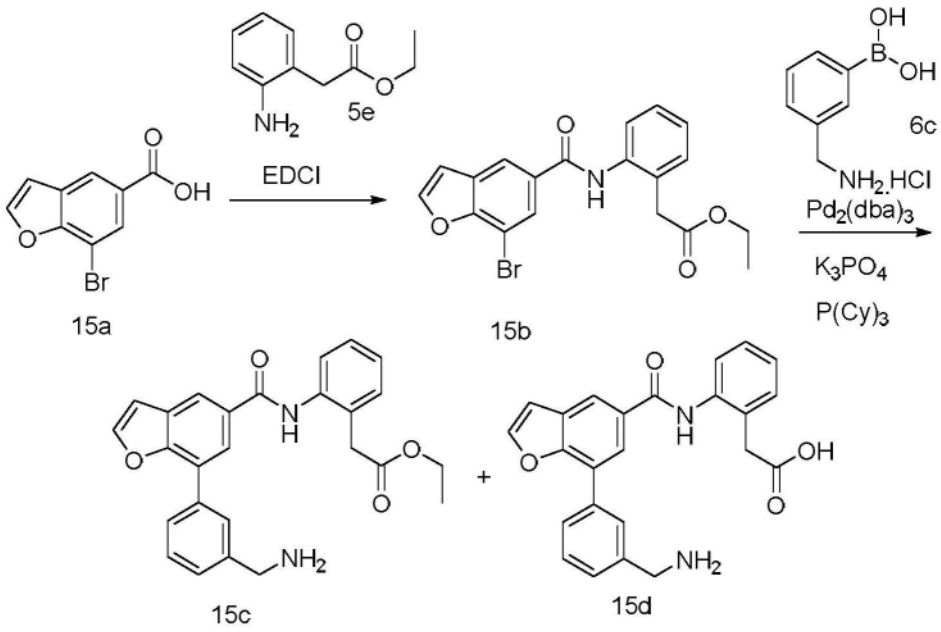
[0596] 步骤2：2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(14c)的制备

[0597] 根据方案1的步骤3中报道的程序，由在二噁烷(3mL)中的2-(2-(4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(14b)(200mg，0.55mmol)，在Ar气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(154mg，0.82mmol)、磷酸三钾(1.3M溶液)(0.72mL，0.93mmol)、三环己基膦(46mg，0.16mmol)和$Pd_2(dba)_3$(50mg，0.055mmol)，并在125℃微波中加热1h来制备化合物14c。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g)，用DCM中的DMA80从0-70％洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g)，用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(14c)(108mg，46％收率)，为白色固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ12.14(s，1H，D_2O可交换)，10.31(s，1H，D_2O可交换)，8.55(s，3H，D_2O可交换)，8.06(s，1H)，7.98(s，1H)，7.89-7.76(m，3H)，7.64(d，J＝4.5Hz，2H)，7.42-7.29(m，2H)，7.27-7.14(m，1H)，6.93-6.82(m，1H)，4.23-4.12(m，2H)，4.08(q，J＝7.1Hz，2H)，3.81(s，2H)，1.06(t，J＝7.1Hz，3H)；MS(ES+)：429.4(M+1)；(ES-)：427.4(M-1)，463.4(M+Cl)；HPLC纯度，99.45％。

[0598] 步骤3：2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲酰胺基)苯基)乙酸(14d)的制备

[0599] 根据方案1的步骤6中报道的程序，由在MeOH/THF(3mL)中的2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(14c)(16mg，0.038mmol)，使用在水(1mL)中的水合氢氧化锂(7.98mg，0.19mmol)制备化合物14d。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g)，用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲酰胺基)苯基)乙酸(14d)(12mg，79％收率)，为黄色固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ12.15(s，1H，D_2O可交换)，10.35(s，1H，D_2O可交换)，8.39(s，3H，D_2O可交换)，8.07(s，1H)，7.98(s，1H)，7.90-7.78(m，3H)，7.70-7.57(m，2H)，7.43-7.30(m，2H)，7.26-7.13(m，1H)，6.90-6.80(m，1H)，4.18(q，J＝5.9Hz，2H)，3.73(s，2H)；MS(ES+)：401.3(M+1)；(ES-)：399.3(M-1)，435.4(M+Cl)；HPLC纯度，96.09％。

[0600] 方案15

[0601] 

[0602] 2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸(15d)的制备

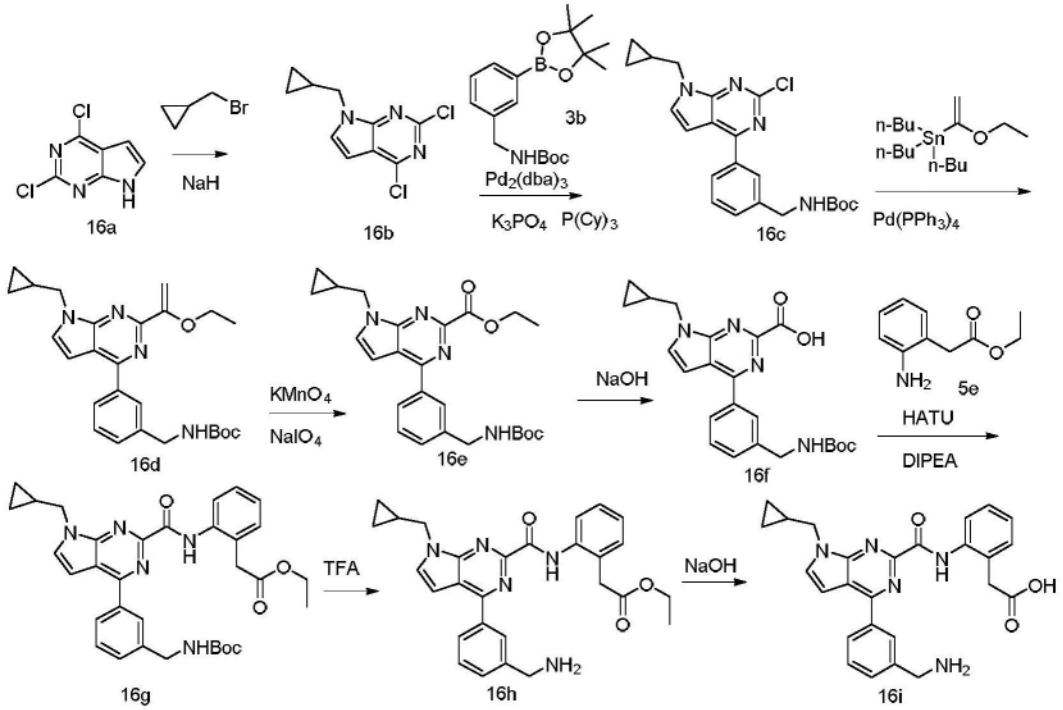
[0603] 步骤1:2-(2-(7-溴苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(15b)的制备

[0604] 根据方案7的步骤1中报道的程序,由在MeOH(10mL)中的7-溴苯并呋喃-5-甲酸(15a)(100mg,0.42mmol;CAS#286836-25-7),使用2-(2-氨基苯基)乙酸乙酯(5e)(89mg,0.5mmol)和EDCI(95mg,0.5mmol)制备化合物15b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc从0-60%洗脱]纯化后得到2-(2-(7-溴苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(15b)(80mg,48%收率),为粉红色半固体;MS(ES+):424.2,426.2(M+Na),(ES-):400.2,402.2(M-1)

[0605] 步骤2:2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸(15d)的制备

[0606] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(3mL)中的2-(2-(7-溴苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(15b)(80mg,0.2mmol),在Ar气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(56mg,0.3mmol)、磷酸三钾(1.3M溶液)(0.26mL,0.34mmol)、三环己基膦(17mg,0.06mmol)和$Pd_2(dba)_3$(18mg,0.02mmol),并在125℃微波中加热1h来制备化合物15d。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-70%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到:2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(15c)(21mg,25%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.17(s,1H,D_2O可交换),8.43(s,3H,D_2O可交换),8.33-8.27(m,1H),8.22(d,J=2.2Hz,1H),8.21-8.18(m,1H),8.08(s,1H),8.03-7.94(m,1H),7.67-7.54(m,2H),7.45-7.39(m,1H),7.38-7.30(m,2H),7.30-7.18(m,2H),4.16(s,2H),3.95(q,J=7.1Hz,2H),3.79(s,2H),0.98(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):429.3(M+1);451.3(M+Na);(ES-):463.3(M+Cl);HPLC纯度,99.50%;和2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸(15d)(25mg,31%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.31(s,1H,D_2O可交换),10.20(s,1H,D_2O可交换),8.41(s,3H,D_2O可交换),8.34-8.29(m,1H),8.24-8.20(m,1H),8.20-8.16(m,1H),8.09-8.04(m,1H),8.02-7.96(m,1H),7.66-7.55(m,2H),7.51-7.44(m,1H),7.38-7.28(m,2H),7.27-7.19(m,2H),4.21-4.09(m,2H),3.71(s,2H);MS(ES+):401.3(M+1);423.3(M+Na);(ES-):399.3(M-1),435.3(M+Cl);HPLC纯度,92.60%。

[0607] 方案16

[0608] 

[0609] 2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-7-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸(16i)的制备

[0610] 步骤1:2,4-二氯-7-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(16b)的制备

[0611] 在0℃下向2,4-二氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(16a)(1g,5.32mmol;CAS#90213-66-4)在乙腈(35mL)中的溶液中分次添加氢化钠(319mg,7.98mmol)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟,直到气体逸出停止。然后添加(溴甲基)环丙烷(1.62g,11.97mmol),并将所得混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物倒入水中,并用EtOAc(3x)萃取。将有机层合并,干燥,过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用己烷中的EtOAc从0-60%洗脱]纯化得到的残留物,得到2,4-二氯-7-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(16b)(998mg,78%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.88(d,J=3.6Hz,1H),6.71(d,J=3.6Hz,1H),4.09(d,J=7.2Hz,2H),1.34-1.17(m,1H),0.58-0.48(m,2H),0.48-0.37(m,2H);MS(ES+):265.3(M+Na)。

[0612] 步骤2:3-(2-氯-7-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(16c)的制备

[0613] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(100mL)中的2,4-二氯-7-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(16b)(4.5g,18.59mmol),在Ar气氛中使用3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(3b)(4.42g,13.28mmol)、磷酸三钾(22.47mL,29.2mmol,在水中1.3M溶液)、三环己基膦(1.12g,3.98mmol)和$Pd_2(dba)_3$(1.22g,1.33mmol),并在120℃油浴上加热60分钟来制备化合物16c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(80g),用己烷中的EtOAc从0-70%洗脱]纯化后得到3-(2-氯-7-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(16c)(3.2g,58%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.10-7.97(m,2H),7.87(d,J=3.7Hz,1H),7.61-7.50(m,2H),7.49-7.41(m,1H),6.99(d,J=3.7Hz,1H),4.25(d,J=6.2Hz,2H),4.11(d,J=7.2Hz,2H),1.41(s,9H),1.35-1.31(m,1H),0.58-0.49(m,2H),0.49-0.40(m,2H);MS(ES+):413.4(M+

1);435.3(M+Na);(ES-):411.4(M-1)

[0614] 步骤3:3-(7-(环丙基甲基)-2-(1-乙氧基乙烯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(16d)的制备

[0615] 根据方案1的步骤1中报道的程序,由在DMF(35mL)中的3-(2-氯-7-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(16c)(3.2g,7.75mmol),在氩气氛中使用1-乙氧基乙烯基三正丁基锡(3.17mL,9.30mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(0.448g,0.39mmol),并在110℃下加热12h来制备化合物16d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用己烷中的EtOAc从0-60%洗脱]纯化后得到3-(7-(环丙基甲基)-2-(1-乙氧基乙烯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(16d)(2.5g,72%收率);1H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ8.14-8.02(m,2H),7.83(d,J=3.6Hz,1H),7.55(q,J=7.8,7.0Hz,2H),7.45-7.36(m,1H),6.92(d,J=3.6Hz,1H),5.63(d,J=1.4Hz,1H),4.61(d,J=1.5Hz,1H),4.26(d,J=6.2Hz,2H),4.16(d,J=7.2Hz,2H),3.98(q,J=7.0Hz,2H),1.45-1.25(m,13H),0.57-0.46(m,4H);MS(ES+)449.4(M+1);(ES-)447.4(M-1)。

[0616] 步骤4:4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-7-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-甲酸乙酯(16e)的制备

[0617] 根据方案1的步骤2中报道的程序,由在1,4-二噁烷(50mL)中的3-(7-(环丙基甲基)-2-(1-乙氧基乙烯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(16d)(2.5g,5.57mmol),使用在水(20mL)中的高碘酸钠溶液(2.384g,11.15mmol)和$KMnO_4$(在4mL水中0.881g,5.57mmol作为第一次给料,且12h后第二次给料为528mg,3.34mmol)制备化合物16e。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用己烷中的EtOAc从0-60%洗脱]纯化后得到4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-7-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-甲酸乙酯(16e)(1.06g,42%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.12-8.03(m,3H),7.62-7.52(m,2H),7.45(d,J=7.6Hz,1H),7.04(d,J=3.5Hz,1H),4.42(q,J=7.1Hz,2H),4.27(d,J=6.2Hz,2H),4.22(d,J=7.2Hz,2H),1.45-1.30(m,13H),0.57-0.45(m,4H)。

[0618] 步骤5:4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-7-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-甲酸(16f)的制备

[0619] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH/THF(15mL,1:1)中的4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-7-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-甲酸乙酯(16e)(1.06g,2.353mmol),使用在水(3mL)中的氢氧化钠(235mg,5.88mmol)制备化合物16f。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用DCM中的MeOH从0-20%洗脱]纯化后得到4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-7-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-甲酸(16f)(650mg,65%收率),为黄色固体;1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.11-8.00(m,2H),7.89(d,J=3.6Hz,1H),7.60-7.48(m,2H),7.46-7.38(m,1H),6.94(d,J=3.5Hz,1H),4.26(d,J=6.2Hz,2H),4.18(d,J=7.2Hz,2H),1.41(s,9H),1.34-1.30(m,1H),0.56-0.43(m,4H);MS(ES+)423.3(M+1);445.3(M+Na);(ES-),421.4(M-1),457.4(M+Cl)。

[0620] 步骤6:2-(2-(4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-7-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(16g)的制备

[0621] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF(5mL)中的4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)

甲基)苯基)-7-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-甲酸(16f)(150mg,0.536mmol),使用2-(2-氨基苯基)乙酸乙酯(5e)(95mg,0.533mmol)、DIPEA(0.12mL,0.71mmol)和HATU(203mg,0.533mmol)制备化合物16g。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc/MeOH(9:1)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-7-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(16g)(152mg,73%收率),为白色固体;MS(ES+)584.5(M+1)。

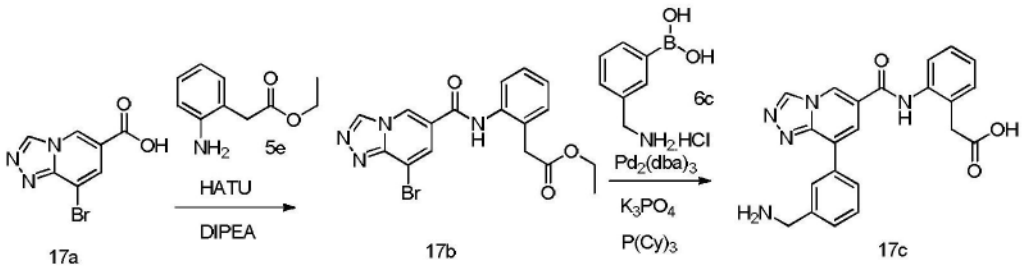
[0622] 步骤7:2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-7-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(16h)的制备

[0623] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(10mL)中的2-(2-(4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-7-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(16g)(150mg,0.26mmol),使用TFA(0.4mL,5.14mmol)制备化合物16h。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-100%洗脱]、接着进行反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-7-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(16h)(88mg,71%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.79(s,1H,D_2O可交换),8.68(s,3H,D_2O可交换),8.46(d,J=1.7Hz,1H),8.43-8.35(m,1H),8.11(d,J=3.6Hz,1H),7.93-7.87(m,1H),7.79-7.73(m,1H),7.73-7.61(m,1H),7.44-7.36(m,2H),7.34(d,J=3.6Hz,1H),7.27-7.15(m,1H),4.37-4.25(m,2H),4.17(s,2H),4.00(q,J=7.1Hz,2H),3.88(s,2H),1.46-1.32(m,1H),1.00(t,J=7.1Hz,3H),0.60-0.45(m,4H);MS(ES+):484.5(M+1);(ES-):482.5(M-1);518.5(M+Cl);HPLC纯度,99.46%。

[0624] 步骤8:2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-7-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸(16i)的制备

[0625] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH(10mL)中的2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-7-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(16h)(50mg,0.10mmol),使用在水(2mL)中的氢氧化钠(21mg,0.52mmol)制备化合物16i。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-7-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸(16i)(24mg,51%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.85(s,1H,D_2O可交换),8.56(s,3H,D_2O可交换),8.46-8.40(m,1H),8.40-8.32(m,1H),8.11(d,J=3.6Hz,1H),7.98(dd,J=8.4,1.3Hz,1H),7.78-7.63(m,2H),7.44-7.33(m,2H),7.31(d,J=3.6Hz,1H),7.27-7.13(m,1H),4.29(d,J=7.2Hz,2H),4.23-4.18(m,2H),3.78(s,2H),1.44-1.31(m,1H),0.59-0.47(m,4H);MS(ES+):456.3(M+1);478.3(M+Na);(ES-):454.3(M-1);490.3(M+Cl);HPLC,纯度,99.60%。

[0626] 方案17

[0627] 

[0628] 2-(2-(8-(3-(氨甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-甲酰胺基)苯基)乙酸(17c)的制备

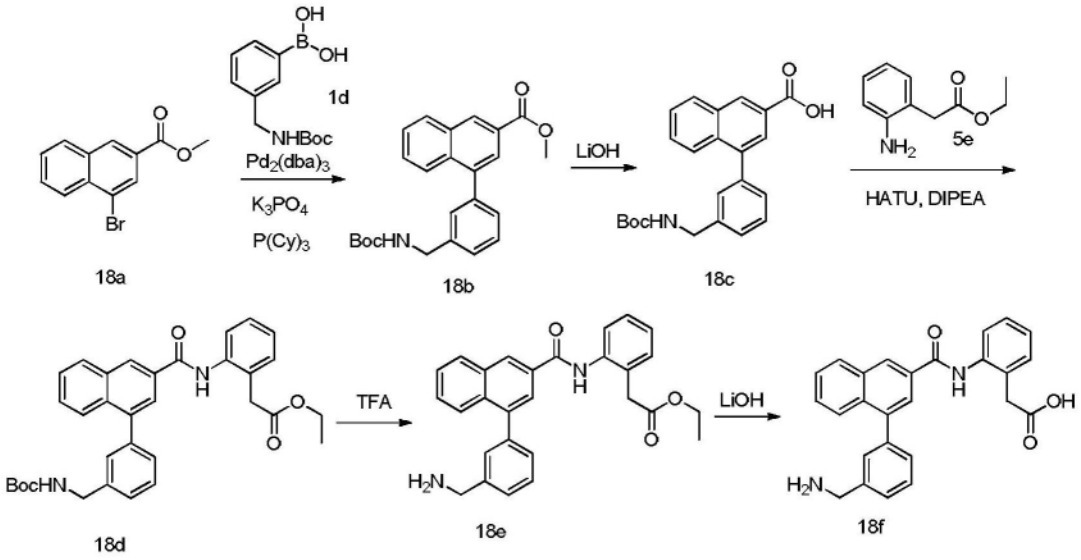
[0629] 步骤1:2-(2-(8-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(17b)的制备

[0630] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由8-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-甲酸(17a)(500mg,2.07mmol,CAS#1216475-30-7),使用2-(2-氨基苯基)乙酸乙酯(5e)(648mg,3.62mmol)、DIPEA(1.08mL,6.2mmol)和HATU(1375mg,3.62mmol)制备化合物17b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的MeOH:EtOAc(9:1)0至100%洗脱]纯化后得到2-(2-(8-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(17b)(200mg,24%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.27(s,1H),9.56(s,1H),9.25(s,1H),8.20(s,1H),7.41-7.23(m,4H),3.98(q,J=7.1Hz,2H),3.74(s,2H),1.05(t,J=7.1Hz,3H)。

[0631] 步骤2:2-(2-(8-(3-(氨甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-甲酰胺基)苯基)乙酸(17c)的制备

[0632] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(3mL)中的2-(2-(8-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(17b)(200mg,0.5mmol),在Ar气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(139mg,0.74mmol)、磷酸三钾(1.3M溶液)(1.145mL,1.49mmol)、三环己基膦(42mg,0.15mmol)和$Pd_2(dba)_3$(45mg,0.05mmol),并在120℃微波中加热1h来制备化合物17c。这样在后处理、通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(8-(3-(氨甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-6-甲酰胺基)苯基)乙酸(17c)(41mg,21%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.52(s,1H,D_2O可交换),9.66-9.54(m,1H),9.39-9.28(m,1H),8.56(s,3H,D_2O可交换),8.41(s,1H),8.39-8.30(m,2H),7.64(d,J=4.4Hz,2H),7.48-7.38(m,1H),7.42-7.31(m,2H),7.33-7.23(m,1H),4.32-4.02(m,2H),3.72(d,J=2.3Hz,2H);MS(ES+):402.3(M+1);MS(ES-):400.4(M-1);HPLC纯度:93.65%。

[0633] 方案18

[0634] 

[0635] 2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-2-萘酰胺基)苯基)乙酸(18f)的制备

[0636] 步骤1:4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-萘甲酸甲酯(18b)的制备

[0637] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在DMF(3mL)中的4-溴-2-萘甲酸甲酯(18a)(250mg,0.94mmol;CAS#1013-80-5),在氮气氛下使用3-((叔丁氧羰基氨基)甲基)苯基硼酸(1d)(355mg,1.42mmol)、磷酸三钾(1.3M溶液,1.45mL,1.89mmol)、三环己基膦(79mg,0.28mmol)和$Pd_2(dba)_3$(86mg,0.09mmol),通过在120℃下加热14h来制备化合物18b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用己烷/乙酸乙酯0%至100%洗脱]纯化后得到4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-萘甲酸甲酯(18b)(257mg,70%收率),为油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.69(s,1H),8.32-8.19(m,1H),7.95-7.81(m,2H),7.72-7.61(m,2H),7.57-7.47(m,2H),7.44-7.27(m,3H),4.27-4.16(m,2H),3.93(s,3H),1.38(s,9H)。

[0638] 步骤2:4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-萘甲酸(18c)的制备

[0639] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(10mL)中的4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-萘甲酸甲酯(18b)(240mg,0.613mmol),使用水合氢氧化锂(29mg,1.23mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物18c。在后处理后得到4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-萘甲酸(18c)(150mg,65%),其原样用于下一步;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.61(s,1H),8.24-8.11(m,1H),7.89-7.77(m,2H),7.67-7.56(m,2H),7.48(m,2H),7.35(m,3H),4.22(d,J=6.1Hz,2H),1.35(s,9H)。

[0640] 步骤3:2-(2-(4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-萘酰胺基)苯基)乙酸乙酯(18d)的制备

[0641] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF(8mL)中的4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-萘甲酸(18c)(150mg,0.397mmol),使用2-(2-氨基苯基)乙酸乙酯(5e)(125mg,0.695mmol)、DIPEA(0.21mL,1.2mmol)和HATU(264mg,0.695mmol)制备化合物18d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的0-60%EtOAc/MeOH(9:1)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-萘酰胺基)苯基)乙酸乙酯(18d)(169mg,79%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.24(s,1H),8.59(s,1H),8.13(dd,J=20.3,7.9Hz,1H),7.97-7.83(m,2H),7.64(p,J=7.0Hz,2H),7.52(d,J=7.5Hz,1H),7.46-7.29(m,7H),7.30-7.08(m,1H),4.25(d,J=6.2Hz,2H),3.94

(q,J＝7.1Hz,2H),3.77(s,2H),1.38(s,9H),0.96(t,J＝7.1Hz,3H)。

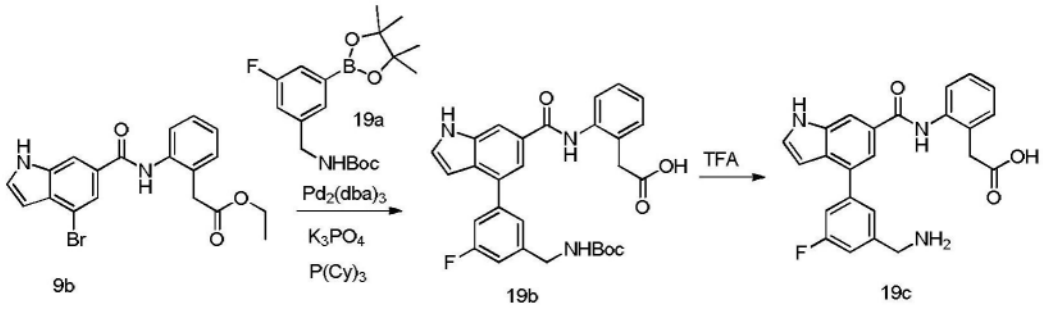
[0642] 步骤4:2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-2-萘酰胺基)苯基)乙酸乙酯(18e)的制备

[0643] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由2-(2-(4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-萘酰胺基)苯基乙酸乙酯(18d)(150mg,0.28mmol),使用在DCM(10mL)中的TFA(0.22mL,2.78mmol)制备化合物18e。这样在后处理后得到2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-2-萘酰胺基)苯基)乙酸乙酯(18e)(84mg,69%),其原样用于下一步;MS(ES+):439.4(M+1)。

[0644] 步骤5:2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-2-萘酰胺基)苯基)乙酸(18f)的制备

[0645] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(5mL)中的2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-2-萘酰胺基)苯基)乙酸乙酯(18e)(70mg,0.16mmol),使用水合氢氧化锂(19mg,0.8mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物18f。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-2-萘酰胺基)苯基)乙酸(18f)(43mg,66%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.39(s,1H,D_2O可交换),10.41(s,1H,D_2O可交换),8.64(s,1H),8.34(s,3H,D_2O可交换),8.17(d,J＝7.7Hz,1H),7.99(d,J＝1.9Hz,1H),7.93(d,J＝7.8Hz,1H),7.74-7.56(m,6H),7.50(d,J＝7.7Hz,1H),7.39-7.28(m,2H),7.28-7.20(m,1H),4.16(s,2H),3.70(s,2H);MS(ES+):411.3(M+1),433.3(M+Na),(ES-):409.4(M-1,445.4(M+Cl);HPLC纯度:93.35%。

[0646] 方案19

[0647] 

[0648] 2-(2-(4-(3-(氨甲基)-5-氟苯基)-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸(19c)的制备

[0649] 步骤1:2-(2-(4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-5-氟苯基)-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸(19b)的制备

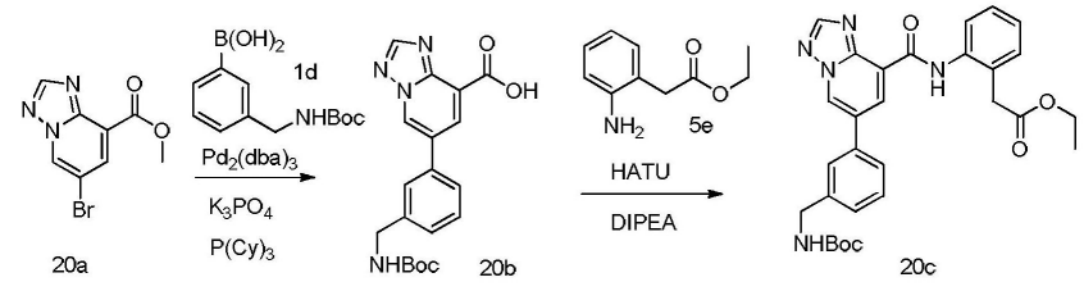
[0650] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(3mL)中的2-(2-(4-溴-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(9b)(320mg,0.80mmol),在Ar气氛下使用3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(19a)(420mg,1.2mmol;CAS#1421773-36-5)、磷酸三钾(1.3M溶液)(1.23mL,1.60mmol)、三环己基膦(67mg,0.24mmol)和$Pd_2(dba)_3$((73mg,0.08mmol),并在120℃微波中加热60分钟来制备化合物19b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-90%洗脱]纯化后得到2-(2-(4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-5-氟苯基)-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸(19b)(175mg,42%收率),为黄色固体;MS(ES+):518.4(M+1);(ES-):516.4(M-1)。

[0651] 步骤2:2-(2-(4-(3-(氨甲基)-5-氟苯基)-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸(19c)的制备

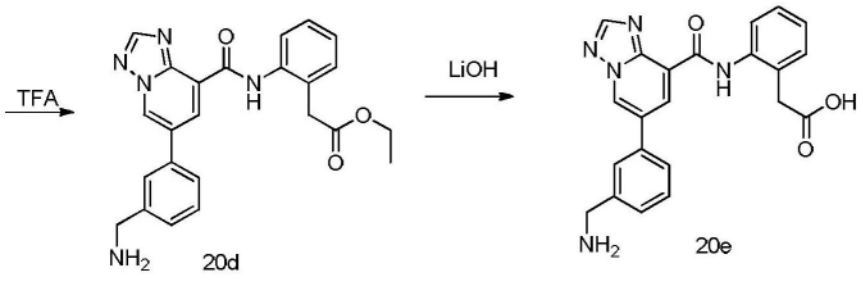
[0652] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(10mL)中的2-(2-(4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-5-氟苯基)-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸(19b)(170mg,0.33mmol),使

用TFA(0.25mL,3.28mmol)制备化合物19c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-100%洗脱]、接着进行反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(4-(3-(氨甲基)-5-氟苯基)-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸(19c)(69mg,50%收率),为灰白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.37(s,1H,D_2O可交换),11.80(t,J=2.2Hz,1H),10.08(s,1H,D_2O可交换),8.52(s,3H,D_2O可交换),8.12(s,1H),7.86-7.81(m,1H),7.80-7.75(m,1H),7.68(t,J=2.8Hz,1H),7.64-7.56(m,1H),7.53-7.39(m,2H),7.38-7.28(m,2H),7.27-7.18(m,1H),6.84-6.76(m,1H),4.17(s,2H),3.70(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-112.22;MS(ES+):418.4(M+1);(ES-):416.4(M-1);452.4(M+Cl);HPLC纯度;98.96%。

[0653] 方案20



[0654]



[0655] 2-(2-(6-(3-(氨甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲酰胺基)苯基)乙酸(20e)的制备

[0656] 步骤1:6-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲酸(20b)的制备

[0657] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(3mL)中的6-溴-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲酸甲酯(20a)(500mg,1.953mmol;CAS#1801262-20-3),在氮气氛下使用3-((叔丁氧羰基氨基)甲基)苯基硼酸(1d)(735mg,2.93mmol)、磷酸三钾(1.3M溶液,3.0mL,3.91mmol)、三环己基膦(164mg,0.59mmol)和$Pd_2(dba)_3$(179mg,0.2mmol),通过在120℃微波中加热1h来制备化合物20b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用己烷中的乙酸乙酯0%至100%洗脱]纯化后得到6-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲酸(20b)(200mg,28%),为油状物;MS(ES-)367.3(M-1)

[0658] 步骤2:2-(2-(6-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(20c)的制备

[0659] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF(8mL)中的6-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲酸(20b)(200mg,0.54mmol),使用2-(2-氨基苯基)乙酸乙酯(5e)(170mg,0.95mmol)、DIPEA(0.28mL,1.63mmol)和HATU(361mg,

0.95mmol)制备化合物20c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的0-60%EtOAc/MeOH(9:1)从0-100%洗脱)]纯化后得到2-(2-(6-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(20c)(153mg,53%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.27(s,1H),9.63(d,J=1.8Hz,1H),8.78(s,1H),8.70(d,J=1.8Hz,1H),8.19-8.09(m,1H),7.77(m,2H),7.51(m,2H),7.38(m,3H),7.23(m,1H),4.26(d,J=6.1Hz,2H),4.06(q,J=7.1Hz,2H),3.96(s,2H),1.40(s,9H),1.09(t,J=7.1Hz,3H)。

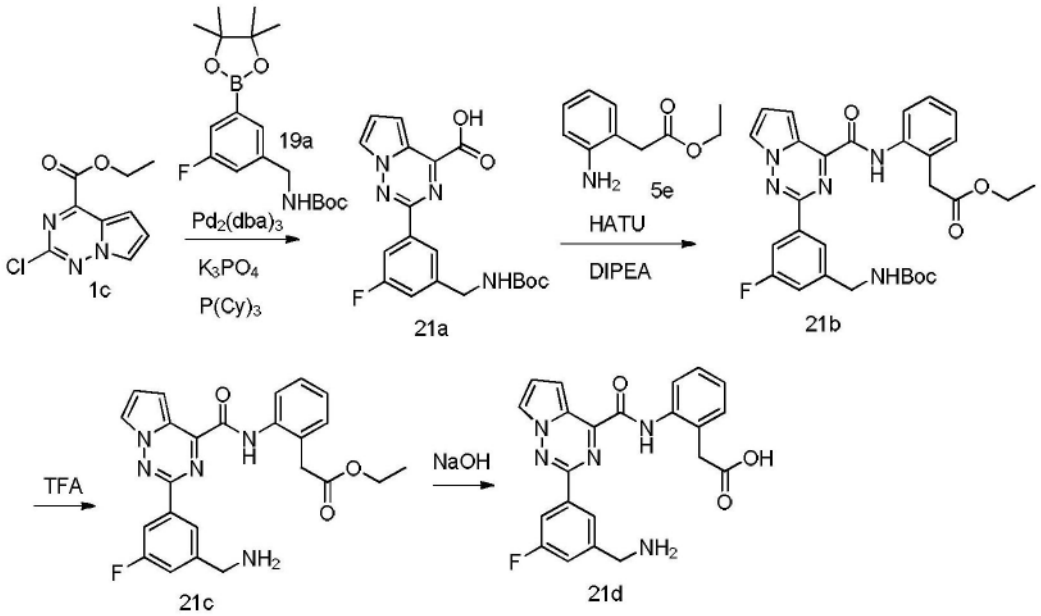
[0660] 步骤3:2-(2-(6-(3-(氨甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(20d)的制备

[0661] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由2-(2-(6-(3-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(20c)(140mg,0.264mmol),使用在DCM(2mL)中的TFA(0.41mL,5.29mmol)制备化合物20d。这样在后处理后得到2-(2-(6-(3-(氨甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(20d)(65mg,57%),其原样用于下一步;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.27(s,1H),9.64(d,J=1.8Hz,1H),8.77(s,1H),8.71(d,J=1.8Hz,1H),8.13(dd,J=7.3,2.0Hz,1H),7.87(s,1H),7.76-7.68(m,1H),7.49(t,J=7.5Hz,1H),7.46-7.40(m,1H),7.40-7.35(m,2H),7.26-7.16(m,1H),4.06(q,J=7.1Hz,2H),3.95(s,2H),3.82(s,2H),2.11(s,2H),1.09(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):430.4(M+1)。

[0662] 步骤4:2-(2-(6-(3-(氨甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲酰胺基)苯基)乙酸(20e)的制备

[0663] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(5mL)中的2-(2-(6-(3-(氨甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(20d)(60mL,0.14mmol),使用水合氢氧化锂(17mg,0.7mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物20e。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(6-(3-(氨甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-8-甲酰胺基)苯基)乙酸(20e)(53mg,95%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.39(s,1H),9.69(d,J=1.8Hz,1H),8.79(d,J=1.8Hz,1H),8.76(s,1H),8.48(s,3H,D_2O可交换),8.21-8.13(m,1H),8.09(s,1H),7.95(dt,J=6.5,2.3Hz,1H),7.66-7.55(m,2H),7.43-7.31(m,2H),7.25-7.16(m,1H),4.16(d,J=5.8Hz,2H),3.89(s,2H);MS(ES+)402.3(M+1),(ES-)400.4(M-1),436.4(M+Cl);HPLC纯度:98.75%。

[0664] 方案21

[0665] 

[0666] 2-(2-(2-(3-(氨甲基)-5-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸(21d)的制备

[0667] 步骤1:2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-5-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸(21a)的制备

[0668] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(3mL)中的2-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸乙酯(1c)(200mg,0.89mmol;),在氮气氛下使用3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(19a)(467mg,1.33mmol)、磷酸三钾(1.3M溶液,1.36mL,0.089mmol)、三环己基膦(75mg,0.27mmol)和$Pd_2(dba)_3$(81mg,0.089mmol),通过在120℃微波中加热1h来制备化合物21a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-90%洗脱]纯化后得到2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-5-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸(21a)(118mg,35%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.04(s,1H),8.01(t,J=2.0Hz,1H),7.90-7.83(m,1H),7.58(t,J=6.2Hz,1H),7.17(dt,J=9.8,2.0Hz,1H),6.99-6.93(m,2H),4.23(d,J=6.2Hz,2H),1.41(s,9H)。

[0669] 步骤2:2-(2-(2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-5-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(21b)的制备

[0670] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF(5mL)中的2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-5-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]-三嗪-4-甲酸(21a)(110mg,0.29mmol),使用2-(2-氨基苯基)乙酸乙酯(5e)(77mg,0.43mmol)、DIPEA(0.1mL,0.57mmol)和HATU(162mg,0.43mmol)制备化合物21b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的0-60%EtOAc/MeOH(9:1)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-5-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(21b)(125mg,80%收率),为黄色固体;MS(ES-):546.5(M-1)。

[0671] 步骤3:2-(2-(2-(3-(氨甲基)-5-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(21c)的制备

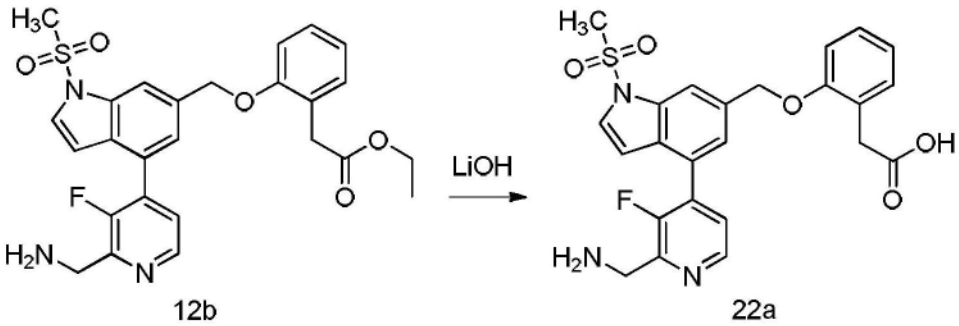
[0672] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由2-(2-(2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-5-

氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(21b)(42mg,0.08mmol),使用在DCM(10mL)中的TFA(0.06mL,0.77mmol)制备化合物21c。这样在后处理、接着通过快速色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-100%洗脱]、然后进行反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(2-(3-(氨甲基)-5-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(21c)(33mg,96%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.92(s,1H),8.58-8.49(m,1H),8.45-8.36(m,2H),8.26(s,3H),7.71(d,J=7.9Hz,1H),7.65-7.60(m,1H),7.60-7.53(m,1H),7.46-7.38(m,2H),7.35-7.25(m,2H),4.20(s,2H),4.01(q,J=7.1Hz,2H),3.86(s,2H),1.00(t,J=7.1Hz,3H)。

[0673] 步骤4:2-(2-(2-(3-(氨甲基)-5-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸(21d)的制备

[0674] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH(10mL)中的2-(2-(2-(3-(氨甲基)-5-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(21c)(19mg,0.042mmol),使用在水(2mL)中的氢氧化钠(17mg,0.43mmol)制备化合物21d。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(2-(3-(氨甲基)-5-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸(21d)(15mg,84%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.68(s,1H,D_2O可交换),10.94(s,1H,D_2O可交换),8.52(s,3H,D_2O可交换),8.48-8.45(m,1H),8.45-8.35(m,2H),7.81-7.74(m,1H),7.65-7.57(m,2H),7.45-7.35(m,2H),7.34-7.24(m,2H),4.27-4.13(m,2H),3.78(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-112.09;MS(ES^+)420.3(M+1);(ES^-)418.4(M-1);HPLC纯度,98.34%。

[0675] 方案22

[0676] 

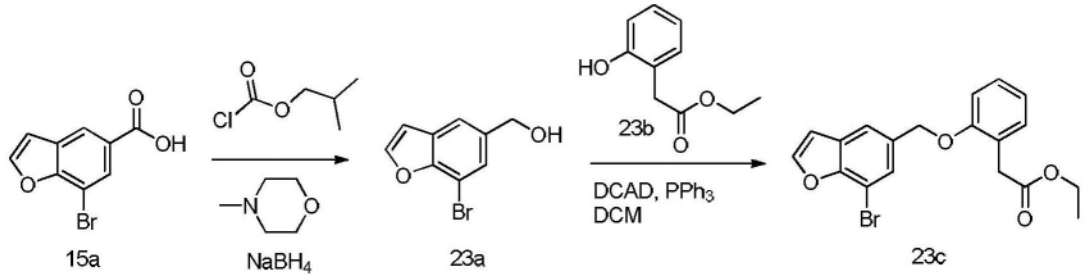
12b 22a

[0677] 2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(22a)的制备

[0678] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各4mL)中的2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(12b)(0.1g,0.20mmol),使用在水(1mL)中的水合氢氧化锂(8mg,0.2mmol)制备化合物22a。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(22a)(0.03g,36%收率)HCl盐,为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.60(d,J=4.9Hz,1H),8.53(s,3H),8.12(s,1H),7.75(d,J=3.8Hz,1H),7.71-7.64(m,1H),7.57(d,J=1.2Hz,1H),7.29-7.18(m,2H),7.16-7.07(m,1H),6.92(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.76(t,J

＝3.3Hz,1H),5.34(s,2H),4.37(d,J＝6.0Hz,2H),3.59(s,2H),3.55(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-128.61;MS(ES+):484.9(M+1);MS(ES-):482.9(M-1)。HPLC纯度:93.84%。

[0679] 方案23

[0680] 

[0681] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(23e)的制备

[0682] 步骤1:(7-溴苯并呋喃-5-基)甲醇(23a)的制备

[0683] 在-5℃下向7-溴苯并呋喃-5-甲酸(15a)(10g,41.5mmol)和N-甲基吗啉(5.47mL,49.8mmol)在THF(200mL)中的搅拌溶液中添加氯甲酸异丁酯(6.54mL,49.8mmol)。将反应混合物搅拌15分钟,经硅藻土垫过滤,并用THF(3×20mL)洗涤沉淀物。将滤液冷却到0℃,并小心地添加(气体快速释放)$NaBH_4$(4.71g,124mmol)在水(10mL)中的溶液。将反应混合物搅拌30分钟,用水(20mL)稀释,用乙酸乙酯(3×)洗涤。将有机层合并,干燥,过滤并真空浓缩,得到(7-溴苯并呋喃-5-基)甲醇(23a)(9g,96%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.09(d,J＝2.2Hz,1H),7.59(d,J＝1.4Hz,1H),7.49(d,J＝1.4Hz,1H),7.07(d,J＝2.2Hz,1H),5.34(t,J＝5.8Hz,1H),4.57(d,J＝5.8Hz,2H)。

[0684] 步骤2:2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(23c)的制备

[0685] 在0℃下向(7-溴苯并呋喃-5-基)甲醇(23a)(9g,39.6mmol)、三苯基膦(11.44g,43.6mmol)和2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(7.86g,43.6mmol;CAS#41873-65-8)在DCM(180mL)中的溶液中滴加双(4-氯苄基)偶氮二甲酸酯(DCAD,16.01g,43.6mmol;CAS#:916320-82-6)在DCM(40mL)中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌30分钟,并过滤以移除固体。将滤液真空浓缩,并通过快速柱色谱法[二氧化硅(80g),用己烷中的EtOAc从0-50%洗脱]纯化得到的残留物,得到2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(23c)(11.5g,75%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.15(d,J＝2.2Hz,1H),7.72(s,1H),7.60(s,1H),7.30-7.19(m,2H),7.11(d,J＝2.2Hz,1H),7.07(d,J＝8.1Hz,1H),6.91(td,J＝7.4,1.1Hz,1H),5.18(s,2H),4.01(q,J＝7.1Hz,2H),3.62(s,2H),1.07(t,J＝7.1Hz,3H)。

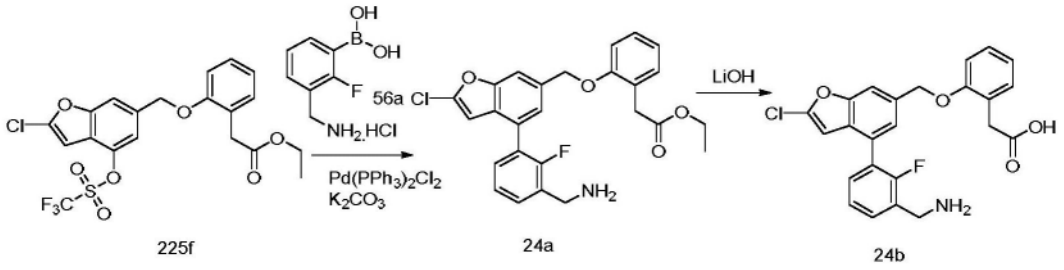
[0686] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(23d)的制备

[0687] 根据方案1的步骤3中报道的程序，由在二噁烷(6mL)中的2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(23c)(300mg，0.77mmol)，在Ar气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(217mg，1.16mmol)、磷酸三钾(1.3M溶液)(0.77mL，2.31mmol)、三环己基膦(65mg，0.23mmol)和$Pd_2(dba)_3$(71mg，0.077mmol)，并在125℃微波中加热45分钟来制备化合物23d。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g)，用DCM中的DMA80从0-60％洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(30g)，用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(23d)(107mg，33％收率)，为白色固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ8.20(s，3H，D_2O可交换)，8.14-8.09(m，1H)，7.98(s，1H)，7.91(d，J＝7.3Hz，1H)，7.81-7.71(m，1H)，7.67-7.47(m，3H)，7.34-7.19(m，2H)，7.17-7.06(m，2H)，6.92(t，J＝7.5Hz，1H)，5.25(s，2H)，4.13(s，2H)，4.01-3.86(m，2H)，3.63(s，2H)，1.04-0.93(m，3H)；MS(ES+)：416.3(M+1)；831.5(2M+1)；MS(ES-)：450.4(M+Cl)；HPLC纯度：96.49％

[0688] 步骤4：2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(23e)的制备

[0689] 根据方案1的步骤6中报道的程序，由在MeOH/THF(30mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(23d)(2.25g，5.42mmol)，使用水合氢氧化锂(682mg，16.25mmol)在水(5mL)中的溶液制备化合物23e。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g)，用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(23e)(1.5g，72％收率)，为白色固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ12.25(s，1H，D_2O可交换)，8.53(s，3H，D_2O可交换)，8.11(d，J＝2.2Hz，1H)，8.04-7.99(m，1H)，7.97-7.89(m，1H)，7.77(d，J＝1.6Hz，1H)，7.66(d，J＝1.7Hz，1H)，7.61-7.54(m，2H)，7.23(d，J＝7.4Hz，2H)，7.13-7.04(m，2H)，6.91(td，J＝7.4，1.1Hz，1H)，5.27(s，2H)，4.13(s，2H)，3.61(s，2H)；MS(ES+)：388.3(M+1)；(ES-)：386.3(M-1)；422.3(M+Cl)；HPLC纯度：99.44％。

[0690] 方案24

[0691] 

[0692] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-氯苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(24b)的制备

[0693] 步骤1：2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-氯苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(24a)的制备

[0694] 根据方案1的步骤3中报道的程序，由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((2-氯-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(225f)(191mg，0.388mmol)，使用(3-(氨甲基)-2-氟苯基)硼酸盐酸盐(56a)(117mg，0.692mmol)、K_2CO_3(186mg，1.346mmol)在水(0.5mL)中的溶液、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(55mg，0.078mmol)，并在Ar气氛和100℃下加热3h来制

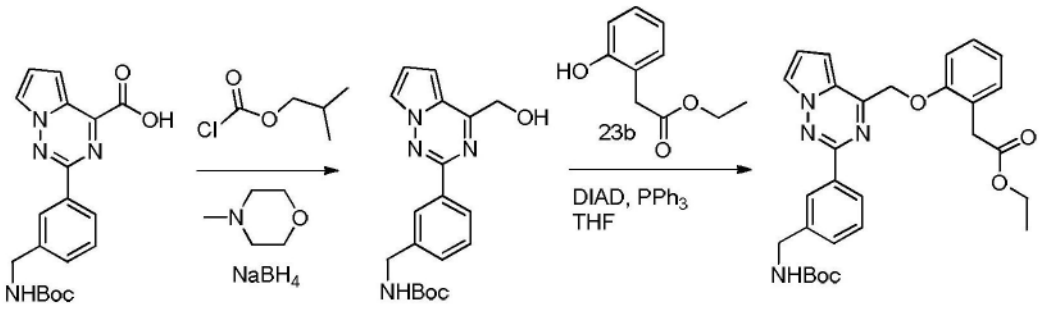
备化合物24a。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶12g,用DCM中的DMA80从0-50%洗脱)纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-氯苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(24a)(181mg,100%收率),为淡黄色油状物。MS(ES+):467.9(M+1)。

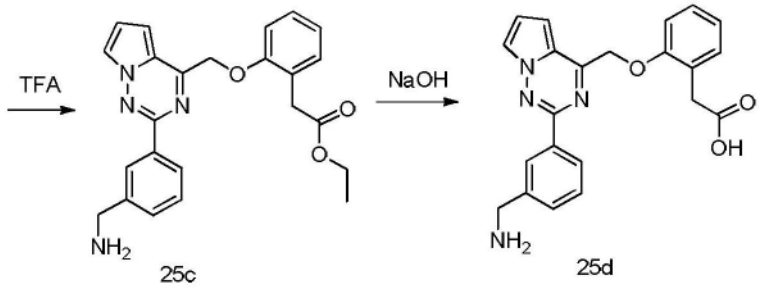
[0695] 步骤2:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-氯苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(24b)的制备

[0696] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(6mL)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-氯苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(24a)(205mg,0.438mmol),使用氢氧化锂(132mg,3.15mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物24b。这样在后处理并通过反相柱(C18,100g,在含0.1%HCl的H_2O中0-60%MeCN)纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-氯苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(24b)(60mg,31%收率)HCl盐,为白色固体。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.59(s,2H),7.70(s,1H),7.62(t,J=7.1Hz,1H),7.54(t,J=7.4Hz,1H),7.42(s,1H),7.34(t,J=7.6Hz,1H),7.16(d,J=7.4Hz,2H),7.02(dd,J=13.9,5.9Hz,2H),6.84(t,J=7.3Hz,1H),5.23(s,2H),4.09(s,2H),3.53(s,2H)。MS(ES+):439.9(M+1);MS(ES-):437.9(M-1)。

[0697] 方案25

[0698]





[0699] 2-(2-((2-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)甲氧基)苯基)乙酸(25d)的制备

[0700] 步骤1:3-(4-(羟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(25a)的制备

[0701] 根据方案23的步骤1中报道的程序,由在THF(30mL)中的2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸(1e)(570mg,1.55mmol),使用在水(0.8mL)中的N-甲基吗啉(0.2mL,1.86mmol)、氯甲酸异丁酯(0.24mL,1.86mmol)和$NaBH_4$(176mg,4.64mmol)制备化合物25a。这样在后处理后得到3-(4-(羟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(25a)(100mg,18%收率),为黄色油状物;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.23-8.17(m,2H),8.12(s,1H),7.57-7.43(m,2H),7.38(d,J=7.6Hz,

1H),7.20(d,J＝4.5Hz,1H),7.02(dd,J＝4.5,2.5Hz,1H),5.77(d,J＝5.7Hz,1H),4.87(d,J＝6.1Hz,2H),4.22(d,J＝6.2Hz,2H),1.42(s,9H);MS(ES+):355.3(M+1),377.3(M+Na),(ES-):353.4(M-1)。

[0702] 步骤2:2-(2-((2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(25b)的制备

[0703] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在THF(5mL)中的3-(4-(羟甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-2-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(25a)(95mg,0.27mmol),使用三苯基膦(91mg,0.35mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(63mg,0.35mmol)和偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD,71mg,0.35mmol)制备化合物25b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc从0-40%洗脱]纯化后得到2-(2-((2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(25b)(42mg,30%收率),为固体;MS(ES+):539.4,540.5(M+Na),(ES-):515.4,516.5(M-1)。

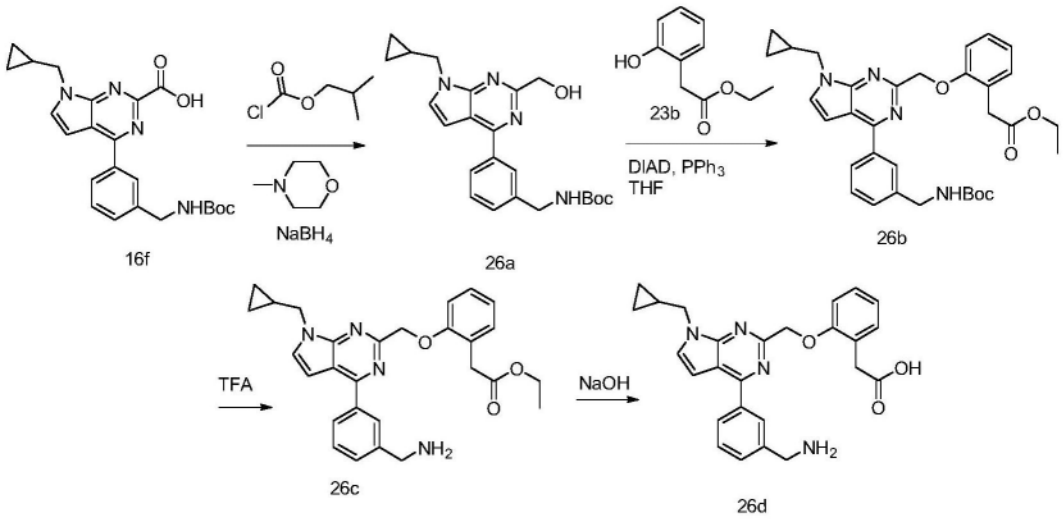
[0704] 步骤3:2-(2-((2-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(25c)的制备

[0705] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由2-(2-((2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(25b)(140mg,0.27mmol),使用在DCM(5mL)中的TFA(0.21mL,2.71mmol)制备化合物25c。这样在后处理、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((2-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(25c)(26mg,23%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.45-8.40(m,1H),8.40-8.27(m,4H,部分D_2O可交换),8.22-8.16(m,1H),7.68-7.54(m,2H),7.30-7.20(m,2H),7.20-7.14(m,2H),7.12-7.07(m,1H),7.00-6.91(m,1H),5.54(s,2H),4.21-4.08(m,2H),3.97(q,J＝7.1Hz,2H),3.72(s,2H),1.04(t,J＝7.1Hz,3H);MS(ES+):417.3(M+1);439.3(M+Na);HPLC纯度:97.50%。

[0706] 步骤4:2-(2-((2-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)甲氧基)苯基)乙酸(25d)的制备

[0707] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH(5mL)中的2-(2-((2-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(25c)(38mg,0.09mmol),使用在水(0.5mL)中的氢氧化钠(15.49mg,0.39mmol)制备化合物25d。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(30g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((2-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)甲氧基)苯基)乙酸(25d)(3.6mg,12%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.50(s,1H),8.44-8.36(m,1H),8.08-8.03(m,1H),7.63-7.56(m,2H),7.31-7.19(m,3H),7.11-7.02(m,2H),7.01-6.92(m,1H),5.58(s,2H),4.23(s,2H),3.75(s,2H);MS(ES+):389.3(M+1);411.3(M+Na);(ES-):387.2(M-1);423.4(M+Cl);HPLC,纯度,87.71%。

[0708] 方案26

[0709] 

[0710] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-7-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)甲氧基)苯基)乙酸(26d)的制备

[0711] 步骤1:3-(7-(环丙基甲基)-2-(羟甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(26a)的制备

[0712] 根据方案23的步骤1中报道的程序,由在THF(30mL)中的4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-7-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-甲酸(16f)(500mg,1.18mmol),使用在水(0.8mL)中的N-甲基吗啉(0.14mL,1.3mmol)、氯甲酸异丁酯(0.17mL,1.3mmol)和$NaBH_4$(90mg,2.37mmol)制备化合物26a。这样在后处理后得到3-(7-(环丙基甲基)-2-(羟甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(26a)(330mg,68%收率),为黄色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.10-8.03(m,2H),7.78(d,J=3.6Hz,1H),7.61-7.48(m,2H),7.41(d,J=7.6Hz,1H),6.89(d,J=3.6Hz,1H),5.17(t,J=6.1Hz,1H),4.71(d,J=6.1Hz,2H),4.25(d,J=6.3Hz,2H),4.16(d,J=7.2Hz,2H),1.41(s,9H),1.34-1.21(m,1H),0.58-0.40(m,4H);^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6/D_2O)δ8.05-7.96(m,2H),7.70(d,J=3.6Hz,1H),7.57-7.43(m,1H),7.39(d,J=7.6Hz,1H),6.85(d,J=3.6Hz,1H),4.69(s,2H),4.23(d,J=4.8Hz,2H),4.13(d,J=7.2Hz,2H),1.37(s,9H),1.31-1.17(m,1H),0.54-0.36(m,4H)。

[0713] 步骤2:2-(2-((4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-7-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(26b)的制备

[0714] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在THF(8mL)中的3-(7-(环丙基甲基)-2-(羟甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(26a)(327mg,0.8mmol),使用三苯基膦(273mg,1.04mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(188mg,1.04mmol)和(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二异丙酯(DIAD,210mg,1.04mmol)制备化合物26b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc从0-60%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-7-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(26b)(352mg,77%收率),为灰白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.90(s,2H),8.08-7.98(m,2H),7.82(d,J=3.6Hz,1H),7.58-7.48(m,2H),7.41(d,J=7.6Hz,1H),7.24-7.13(m,3H),6.96-6.83(m,2H),5.35(s,2H),4.25(d,J=6.2Hz,2H),4.13(d,J=7.2Hz,2H),3.96(q,J=7.1Hz,2H),1.40(s,9H),1.34-1.19(m,1H),1.01(t,J=7.1Hz,3H),

0.51-0.34(m,4H)。

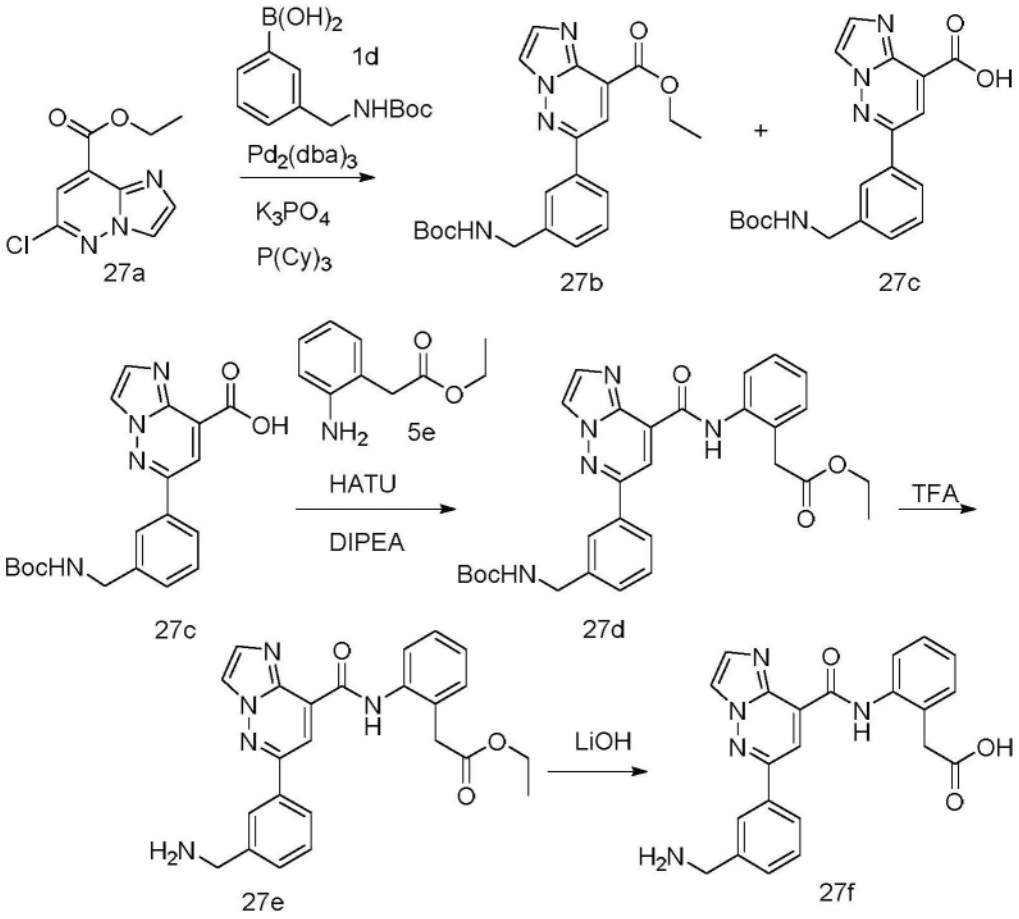
[0715] 步骤3:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-7-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(26c)的制备

[0716] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由2-(2-((4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-7-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(26b)(350mg,0.61mmol),使用在DCM(25mL)中的TFA(0.47mL,6.13mmol)制备化合物26c。这样在后处理、接着通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA-80从0-100%洗脱]、接着进行反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-7-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(26c)(256mg,89%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.54(s,3H,D_2O可交换),8.27(s,1H),8.18(dt,J=7.4,1.6Hz,1H),7.88(d,J=3.6Hz,1H),7.75-7.59(m,2H),7.27-7.10(m,4H),6.90(td,J=7.2,1.3Hz,1H),5.38(s,2H),4.16(t,J=7.1Hz,4H),3.97(q,J=7.1Hz,2H),3.70(s,2H),1.36-1.19(m,1H),1.02(t,J=7.1Hz,3H),0.55-0.34(m,4H);MS(ES+):471.4(M+1);493.4(M+Na);(ES-):505.4(M+Cl);HPLC纯度:99.60%。

[0717] 步骤4:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-7-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)甲氧基)苯基)乙酸(26d)的制备

[0718] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH(10mL)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-7-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(26c)(105mg,0.22mmol),使用在水(2mL)中的氢氧化钠(44.6mg,1.12mmol)制备化合物26d。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-7-(环丙基甲基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)甲氧基)苯基)乙酸(26d)(23mg,23%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.54(s,3H,D_2O可交换),8.26(d,J=2.1Hz,1H),8.18(dd,J=7.6,1.6Hz,1H),7.87(d,J=3.6Hz,1H),7.73-7.58(m,2H),7.25-7.09(m,4H),6.92-6.84(m,1H),5.40(s,2H),4.22-4.09(m,4H),3.67(s,2H),1.32-1.21(m,1H),0.52-0.31(m,4H);MS(ES+):443.4(M+1);465.4(M+Na);(ES-):441.5(M-1);477.4(M+Cl);HPLC纯度:99.44%

[0719] 方案27

[0720] 

[0721] 2-(2-(6-(3-(氨甲基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-甲酰胺基)苯基)乙酸(27f)的制备

[0722] 步骤1:6-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-甲酸(27c)的制备

[0723] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(6mL)中的6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-甲酸乙酯(27a)(500mg,2.22mmol;CAS#1161847-33-1),使用3-((叔丁氧羰基氨基)甲基)苯基硼酸(1d)(835mg,3.32mmol)、磷酸三钾(1.5mL,4.43mmol,1.3M水溶液)、三环己基膦(186mg,0.67mmol)和$Pd_2(dba)_3$(203mg,0.22mmol),在氮气氛下通过在120℃微波中加热1h来制备化合物27c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用乙酸乙酯中的己烷0-100%洗脱]纯化后得到6-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-甲酸乙酯(27b)(123mg,14%收率),为无色胶状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.47(d,J=1.2Hz,1H),8.09(s,1H),7.99-7.94(m,2H),7.92(d,J=1.2Hz,1H),7.58-7.39(m,3H),4.47(q,J=7.1Hz,2H),4.24(d,J=6.2Hz,2H),1.43-1.30(m,12H);MS(ES+):397.3(M+1),进一步洗脱得到6-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-甲酸(27c)(60mg,7%收率),为油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.47(s,1H),8.05(s,1H),8.00-7.94(m,2H),7.91(d,J=1.3Hz,1H),7.59-7.38(m,3H),4.24(d,J=6.2Hz,2H),1.41(s,9H)。

[0724] 步骤2:2-(2-(6-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(27d)的制备

[0725] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由6-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)咪唑

并[1,2-b]哒嗪-8-甲酸(27c)(180mg,0.489mmol),使用2-(2-氨基苯基)乙酸乙酯(5e)(153mg,0.86mmol)、DIPEA(0.26mL,1.47mmol)和HATU(325mg,0.87mmol)制备化合物27d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc/MeOH(9:1)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(6-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(27d)(140mg,54%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.76(s,1H),8.59(s,1H),8.34(s,1H),8.20-8.13(m,1H),8.05-7.97(m,2H),7.93(s,1H),7.62-7.52(m,2H),7.45(d,J=8.3Hz,1H),7.41(s,1H),7.38(s,1H),7.22(t,J=7.5Hz,1H),4.26(d,J=6.2Hz,2H),4.06(q,J=7.1Hz,2H),3.98(s,2H),1.41(s,9H),1.10(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):530.4(M+1)。

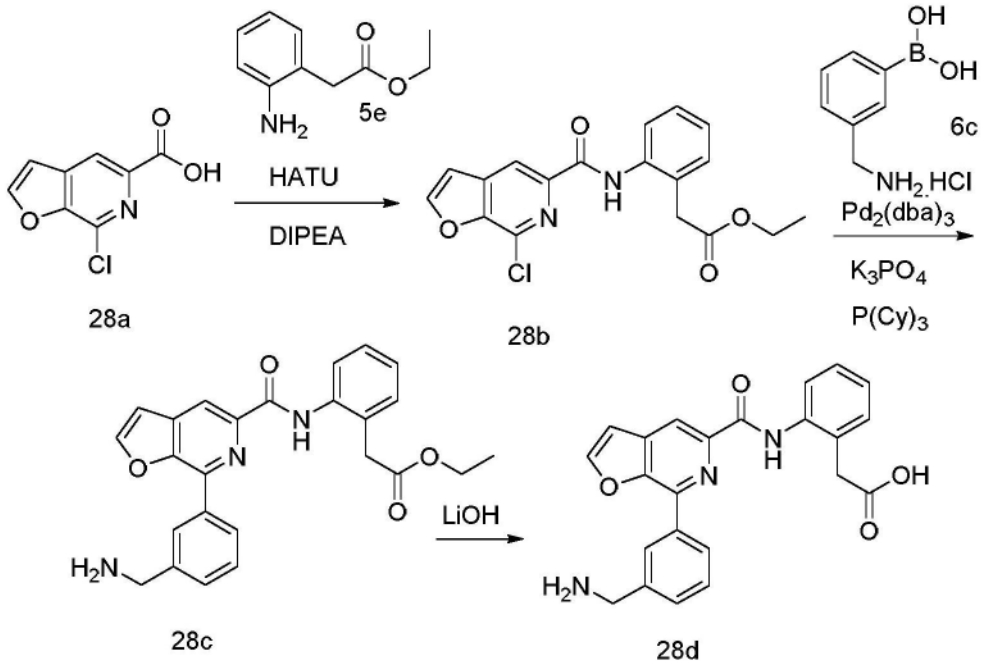
[0726] 步骤3:2-(2-(6-(3-(氨甲基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(27e)的制备

[0727] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由2-(2-(6-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(27d)(125mg,0.24mmol),使用在DCM(5mL)中的TFA(0.18mL,2.36mmol)制备化合物27e。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-100%洗脱]、接着进行反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(6-(3-(氨甲基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(27e)(100mg,99%收率),为淡黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.78(s,1H,D_2O可交换),8.61(d,J=1.4Hz,1H),8.51-8.35(m,4H,3H D_2O可交换),8.31(s,1H),8.18(dd,J=7.9,4.2Hz,2H),7.97(d,J=1.4Hz,1H),7.75-7.61(m,2H),7.47-7.37(m,2H),7.24(t,J=7.4Hz,1H),4.20(q,J=5.9Hz,2H),4.06(q,J=7.1Hz,2H),3.99(s,2H),1.10(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+:)430.5(M+1),452.4(M+Na),(ES-):464.5(M+Cl);HPLC纯度:97.66%。

[0728] 步骤4:2-(2-(6-(3-(氨甲基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-甲酰胺基)苯基)乙酸(27f)的制备

[0729] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(5mL)中的2-(2-(6-(3-(氨甲基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(27e)(61mg,0.142mmol),使用水合氢氧化锂(10mg,0.43mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物27f。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(6-(3-(氨甲基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-8-甲酰胺基)苯基)乙酸(27f)(65mg,100%收率),为浅黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.87(s,1H,D_2O可交换),8.61(d,J=1.4Hz,1H),8.58-8.43(m,4H,3H D_2O可交换),8.32(d,J=1.9Hz,1H),8.22-8.10(m,2H),8.00(d,J=1.4Hz,1H),7.75-7.62(m,2H),7.39(m,2H),7.22(td,J=7.5,1.3Hz,1H),4.18(q,J=5.5Hz,2H),3.90(s,2H);MS(ES+):402.4(M+1),424.4(M+Na);(ES-):400.5(M-1);HPLC纯度:97.80%。

[0730] 方案28

[0731] 

[0732] 2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺基)苯基)乙酸(28d)的制备

[0733] 步骤1:2-(2-(7-氯呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(28b)的制备

[0734] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF(4mL)中的7-氯呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酸(28a)(500mg,2.53mmol;CAS#478148-53-7),使用2-(2-氨基苯基)乙酸乙酯(5e)(794mg,4.43mmol)、DIPEA(1.33mL,7.59mmol)和HATU(1684mg,4.43mmol)制备化合物28b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc/MeOH(9:1)从0-60%洗脱]纯化后得到2-(2-(7-氯呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(28b)(500mg,55%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.26(s,1H),8.53(s,1H),8.49(d,J=2.1Hz,1H),7.79-7.72(m,1H),7.39-7.32(m,3H),7.25-7.15(m,1H),4.08(q,J=7.1Hz,2H),3.79(s,2H),1.11(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):359.2(M+1);(ES-)357.3(M-1)。

[0735] 步骤2:2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(28c)的制备

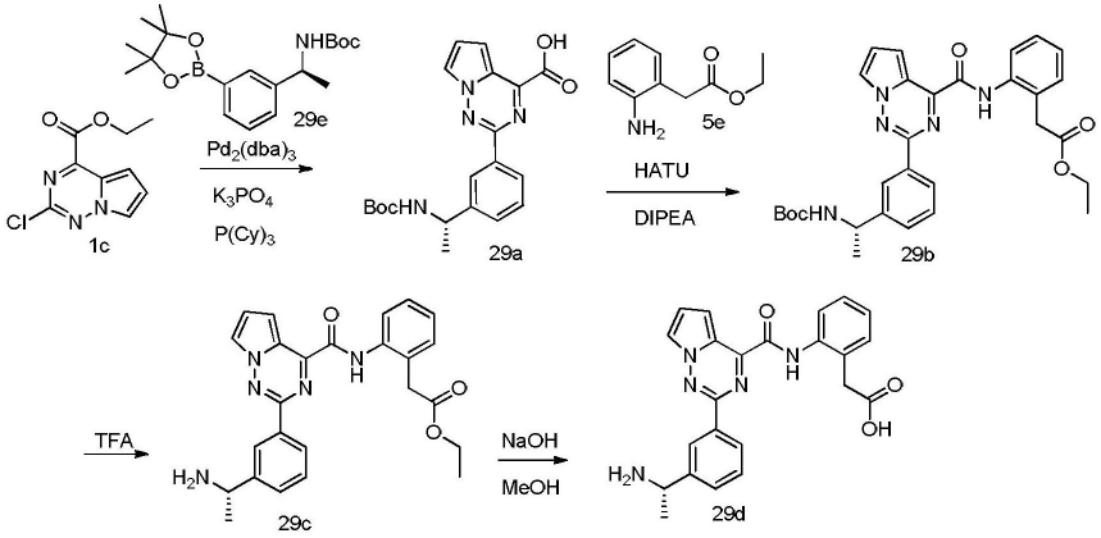
[0736] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(11mL)中的2-(2-(7-氯呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(28b)(500mg,1.394mmol),使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(261mg,1.394mmol)、磷酸三钾(1.3M溶液)(1.394mL,4.18mmol)、三环己基膦(117mg,0.418mmol)和$Pd_2(dba)_3$(128mg,0.139mmol),在Ar气氛下并在125℃微波中加热1h来制备化合物28c。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用己烷中的乙酸乙酯从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(28c)(0.304g,51%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.60(s,1H),8.69(s,1H),8.61-8.56(m,1H),8.54(d,J=1.2Hz,1H),8.49(d,J=2.2Hz,1H),7.86(d,J=8.2Hz,1H),7.69(d,J=4.6Hz,2H),7.44-7.33(m,3H),7.27-7.18(m,1H),4.20(s,2H),3.93(q,J=7.2Hz,2H),3.86(s,2H),0.93(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):430.3(M+1);MS(ES-):428.3(M-1),474.4(M+Cl);HPLC纯度:96.63%。

[0737] 步骤3:2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺基)苯基)乙酸

(28d)的制备

[0738] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(8mL)中的2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(28c)(61mg,0.142mmol),使用水合氢氧化锂(41mg,1.71mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物28d。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺基)苯基)乙酸(28d)(140mg,61%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.78(s,1H),10.75(s,1H),8.69(s,1H),8.59-8.56(m,1H),8.55(s,1H),8.50(d,J=2.2Hz,1H),8.43(s,3H),7.96(d,J=7.6Hz,1H),7.71-7.66(m,2H),7.41-7.34(m,3H),7.24-7.17(m,1H),4.21(d,J=5.7Hz,2H),3.78(s,2H);MS(ES+):402.3(M+1);424.3(M+Na),(ES-):400.3(M-1);HPLC纯度98.75。

[0739] 方案29

[0740] 

[0741] (S)-2-(2-(2-(3-(1-氨乙基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸(29d)的制备

[0742] 步骤1:(S)-2-(3-(1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸(29a)的制备

[0743] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(6mL)中的2-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸乙酯(1c)(300mg,1.33mmol),使用(S)-1-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯基)乙基氨基甲酸叔丁酯(29e)(693mg,1.99mmol;CAS#887254-65-1,根据2015年1月22日的PCT国际申请2015009977中报道的程序制备)、磷酸三钾(0.753mL,2.26mmol,3M水溶液)、三环己基膦(112mg,0.4mmol)和$Pd_2(dba)_3$(122mg,0.13mmol),在氩气氛中并在125℃微波中加热1h来制备化合物29a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的MeOH从0-30%洗脱]纯化后得到(S)-2-(3-(1-(叔丁氧羰基氨基)乙基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸(29a)(110mg,15%收率),为固体;MS(ES-):381.4,382.4(M-1)。

[0744] 步骤2:(S)-2-(2-(2-(3-(1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(29b)的制备

[0745] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF(5mL)中的(S)-2-(3-(1-((叔丁氧羰

基)氨基)乙基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸(29a)(110mg,0.29mmol),使用2-(2-氨基苯基)乙酸乙酯(5e)(77mg,0.43mmol)、DIPEA(0.1mL,0.575mmol)和HATU(164mg,0.431mmol)制备化合物29b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的0-60%EtOAc/MeOH(9:1)从0-100%洗脱]纯化后得到(S)-2-(2-(2-(3-(1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(29b)(103mg,66%收率),为白色固体;MS(ES+):566.4(M+Na);(ES-)542.5,543.5(M-1)。

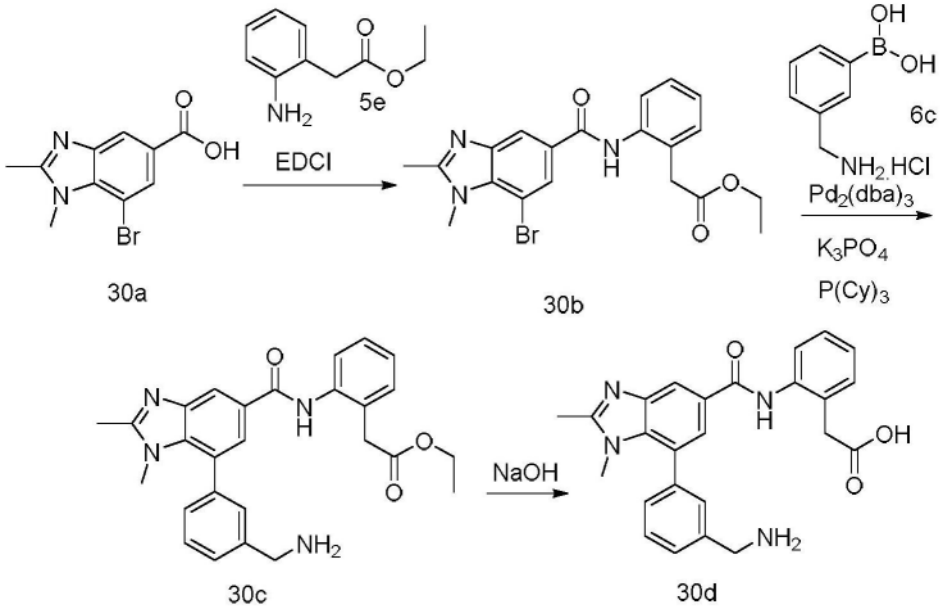
[0746] 步骤3:(S)-2-(2-(2-(3-(1-氨乙基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(29c)的制备

[0747] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(5mL)中的(S)-2-(2-(2-(3-(1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(29b)(103mg,0.19mmol),使用TFA(0.15mL,1.90mmol)制备化合物29c。这样在后处理后得到(S)-2-(2-(2-(3-(1-氨乙基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(29c)(29mg,35%收率),为黄色固体,MS(ES+):444.4(M+1)。

[0748] 步骤4:(S)-2-(2-(2-(3-(1-氨乙基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸(29d)的制备

[0749] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH(5mL)中的(S)-2-(2-(2-(3-(1-氨乙基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(29c)(29mg,0.065mmol),使用NaOH(38mg,0.95mmol)在水(0.5mL)中的溶液制备化合物29d。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到(S)-2-(2-(2-(3-(1-氨乙基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸(29d)(28mg,35%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.77(s,1H,D_2O可交换),10.91(s,1H),8.66(s,1H),8.60(s,3H,D_2O可交换),8.55-8.50(m,1H),8.39(dd,J=2.5,1.4Hz,1H),7.90-7.80(m,1H),7.77-7.71(m,1H),7.70-7.57(m,2H),7.48-7.35(m,2H),7.34-7.21(m,2H),4.67-4.45(m,1H),3.81(s,2H),1.61(d,J=6.7Hz,3H);MS(ES+):416.3(M+1);(ES-):414.4(M-1);450.4(M+Cl);HPLC纯度;99.56%。

[0750] 方案30

[0751] 

[0752] 2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)-1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基)苯基)乙酸(30d)的制备

[0753] 步骤1:2-(2-(7-溴-1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(30b)的制备

[0754] 根据方案7的步骤1中报道的程序,由在MeOH(10mL)中的7-溴-1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸(30a)(500mg,2.53mmol;CAS#1420800-25-4),使用2-(2-氨基苯基)乙酸乙酯(5e)(549mg,3.07mmol)和EDCI(641mg,3.34mmol)制备化合物30b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc从0-60%洗脱]纯化后得到2-(2-(7-溴-1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(30b)(300mg,28%收率),为灰白色固体。MS(ES+):432.3(M+1);(ES-)464.3,466.3(M+Cl)。

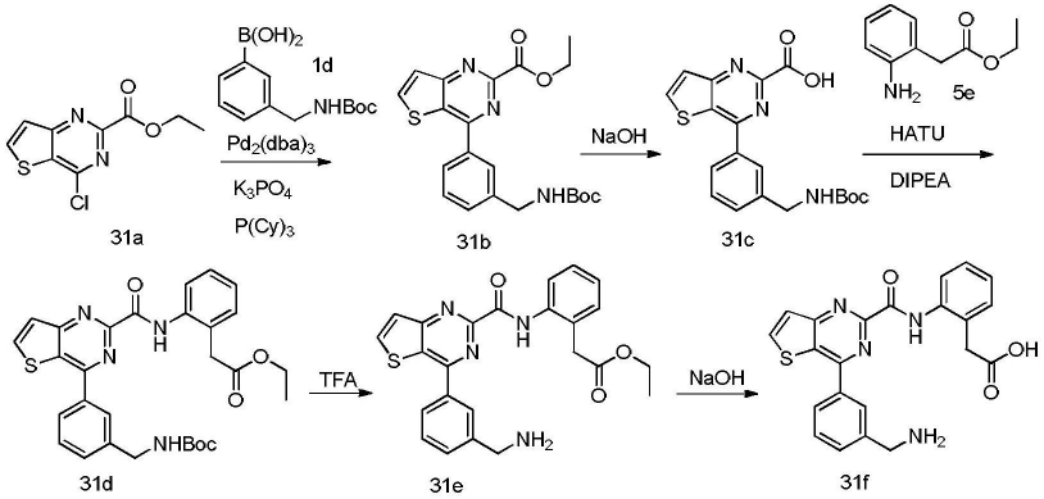
[0755] 步骤2:2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)-1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(30c)的制备

[0756] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(3mL)中的2-(2-(7-溴-1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(30b)(300mg,0.697mmol),使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(196mg,1.046mmol)、磷酸三钾(1.3M溶液)(0.697mL,2.092mmol)、三环己基膦(59mg,0.209mmol)和$Pd_2(dba)_3$(64mg,0.07mmol),在Ar气氛下并在125℃微波中加热45分钟来制备化合物30c。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-60%洗脱]、接着进行反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)-1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(30c)(220mg,69%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.46(s,1H),8.70(s,3H),8.43(d,J=1.6Hz,1H),7.97(d,J=1.5Hz,1H),7.75(d,J=1.8Hz,1H),7.72-7.51(m,3H),7.41-7.21(m,4H),4.13(d,J=5.8Hz,3H),3.93(q,J=7.1Hz,2H),2.84(s,3H),3.45(s,3H),0.97(t,J=7.1Hz,3H)。

[0757] 步骤3:2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)-1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基)苯基)乙酸(30d)的制备

[0758] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH(10mL)中的2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)-1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(30c)(125mg,0.27mmol),使用氢氧化钠(110mg,2.74mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物30d。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)-1,2-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酰胺基)苯基)乙酸(30d)(81mg,69%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.49(s,1H,D_2O可交换),8.71(s,3H,D_2O可交换),8.45(d,J=1.6Hz,1H),7.99(d,J=1.6Hz,1H),7.77(d,J=2.1Hz,1H),7.74-7.68(m,1H),7.67-7.54(m,2H),7.43-7.20(m,4H),4.13(q,J=5.9Hz,2H),3.68(s,2H),3.46(s,3H),2.85(s,3H);MS(ES+):429.4(M+1);(ES-):427.4(M-1);463.4(M+Cl);HPLC纯度:100%。

[0759] 方案31

[0760] 

[0761] 2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸(31f)的制备

[0762] 步骤1:4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-甲酸乙酯(31b)的制备

[0763] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(3mL)中的4-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-甲酸乙酯(31a)(350mg,1.44mmol;CAS#319442-18-7),使用(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)硼酸(1d)(543mg,2.16mmol)、磷酸三钾(0.82mL,2.452mmol,3M水溶液)、三环己基膦(81mg,0.288mmol)和$Pd_2(dba)_3$(73mg,0.079mmol),在氩气氛中并在125℃微波中加热30分钟来制备化合物31b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc从0-70%洗脱]纯化后得到4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-甲酸乙酯(31b)(400mg,67%收率),为黄色固体。

[0764] 步骤2:4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-甲酸(31c)的制备

[0765] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH(10mL)中的4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-甲酸乙酯(31b)(400mg,0.97mmol),使用NaOH(193mg,4.84mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物31c。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-甲酸(31c)(365mg,98%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.46(s,1H),8.72(d,J=5.6Hz,1H),8.19-7.99(m,2H),7.86(d,J=5.6Hz,1H),7.69-7.47(m,3H),4.28(d,J=6.2Hz,2H),1.41(s,9H)。

[0766] 步骤3:2-(2-(4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(31d)的制备

[0767] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF(5mL)中的4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-甲酸(31c)(365mg,0.95mmol),使用2-(2-氨基苯基)乙酸乙酯(5e)(204mg,1.14mmol)、DIPEA(0.331mL,1.894mmol)和HATU(432mg,1.14mmol)制备化合物31d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的0-60%EtOAc/MeOH(9:1)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(31d)(425mg,82%收率),为白色固体;^{1}H NMR

(300MHz,DMSO-d_6)δ10.72(s,1H),8.77(d,J＝5.5Hz,1H),8.27-8.19(m,2H),7.90(d,J＝5.5Hz,1H),7.86-7.81(m,1H),7.70-7.61(m,1H),7.60-7.51(m,2H),7.44-7.34(m,2H),7.28-7.19(m,1H),4.30(d,J＝6.2Hz,2H),3.98(q,J＝7.1Hz,2H),3.86(s,2H),1.40(s,9H),0.98(t,J＝7.1Hz,3H)。

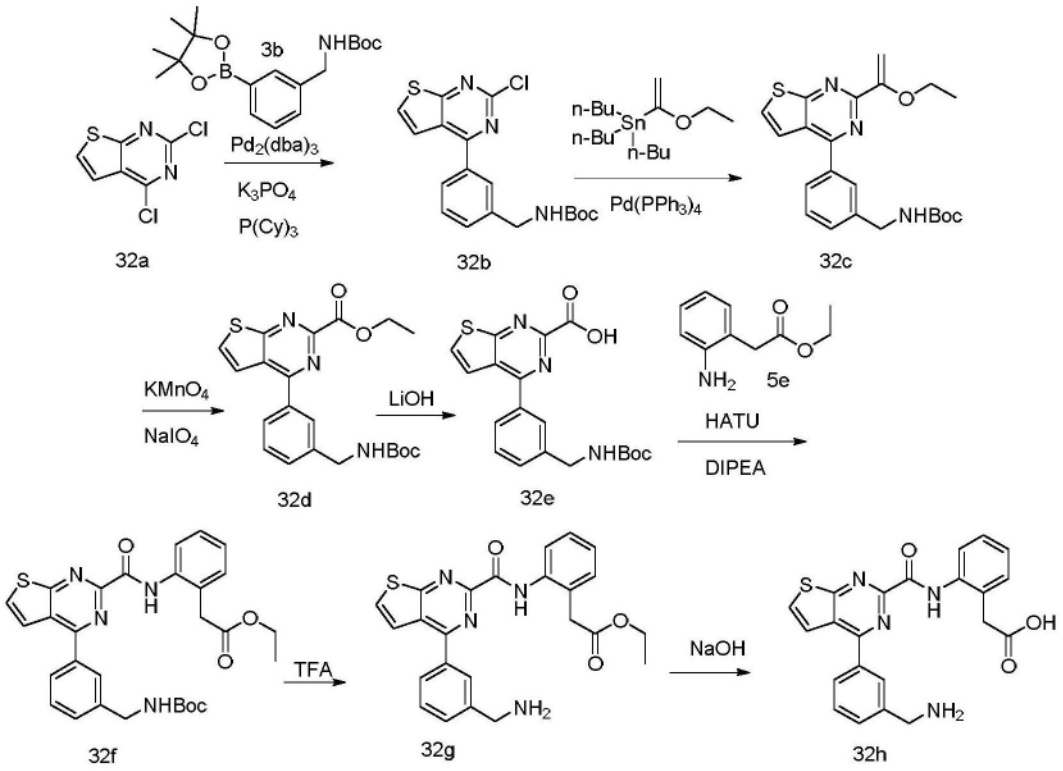
[0768] 步骤4:2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(31e)的制备

[0769] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(5mL)中的2-(2-(4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(31d)(400mg,0.73mmol),使用TFA(0.56mL,7.32mmol)制备化合物31e。这样在后处理并通过反相柱纯化[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(31e)(308mg,94%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.72(s,1H,D_2O可交换),8.80(d,J＝5.4Hz,1H),8.60(s,3H,D_2O可交换),8.51(s,1H),8.39-8.31(m,1H),7.93(d,J＝5.5Hz,1H),7.89-7.72(m,3H),7.45-7.35(m,2H),7.32-7.21(m,1H),4.22(s,2H),3.98(q,J＝7.1Hz,2H),3.87(s,2H),1.00(t,J＝7.1Hz,3H);MS(ES+):447.3(M+1);(ES-):481.3(M+Cl);HPLC纯度,99.72%。

[0770] 步骤5:2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸(31f)的制备

[0771] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH/THF(10mL,1:1)中的2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(31e)(256mg,0.57mmol),使用NaOH(92mg,2.29mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物31f。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸(31f)(112mg,47%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.82(s,1H,D_2O可交换),8.80(d,J＝5.5Hz,1H),8.60-8.42(m,4H,部分D_2O可交换),8.39-8.30(m,1H),7.95-7.70(m,4H),7.45-7.33(m,2H),7.23(t,J＝7.4Hz,1H),4.27-4.20(m,2H),3.79(s,2H);MS(ES^+)419.3(M+1);441.3(M+Na);(ES^-)417.3(M-1),453.3(M+Cl);HPLC,0.395分钟,98.46%。

[0772] 方案32

[0773] 

[0774] 2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸(32h)的制备

[0775] 步骤1:3-(2-氯噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(32b)的制备

[0776] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(100mL)中的2,4-二氯噻吩并[2,3-d]嘧啶(32a)(4.5g,21.94mmol;CAS#18740-39-1),使用3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(3b)(5.63g,16.88mmol)、在水(1mL)中的磷酸三钾(22.07mL,28.7mmol)、三环己基膦(0.95g,3.38mmol)和$Pd_2(dba)_3$(0.85g,0.93mmol),在氩气氛中并在120℃油浴中加热1h来制备化合物32b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(80g),用己烷中的EtOAc从0-70%洗脱]纯化后得到3-(2-氯噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(32b)(4.5g,71%收率),为黄色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ 8.08(d,J=6.0Hz,1H),7.89-7.83(m,2H),7.74(d,J=6.1Hz,1H),7.62-7.47(m,3H),4.25(d,J=6.2Hz,2H),1.40(s,9H)。

[0777] 步骤2:3-(2-(1-乙氧基乙烯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(32c)的制备

[0778] 根据方案1的步骤1中报道的程序,由在DMF(60mL)中的3-(2-氯噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(32b)(4.5g,11.97mmol),使用1-乙氧基乙烯基三正丁基锡(4.89mL,14.37mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(0.692g,0.599mmol),在氩气氛中并在110℃下加热10h来制备化合物32c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(80g),用己烷中的EtOAc从0-70%洗脱]纯化后得到3-(2-(1-乙氧基乙烯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(32c)(4.4g,89%收率),为黄色固体;MS(ES+):412.2(M+1)。

[0779] 步骤3:4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-甲酸乙酯(32d)的制备

[0780] 根据方案1的步骤2中报道的程序，由在1,4-二噁烷(50mL)中的3-(2-(1-乙氧基乙烯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(32c)(4.4g,10.69mmol)，使用在水(20mL)中的高碘酸钠溶液(4.57g,21.38mmol)和$KMnO_4$(0.676g,4.28mmol，且12h后第二次给料为0.338g,2.138mmol)制备化合物32d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g)，用己烷中的EtOAc从0-60％洗脱]纯化后得到4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-甲酸乙酯(32d)(1.6g,36％收率)，为黄色固体;MS(ES+):414.2(M+1),436.1(M+Na)。

[0781] 步骤4:4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-甲酸(32e)的制备

[0782] 根据方案1的步骤6中报道的程序，由在THF/MeOH(30mL,1:1)中的4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-甲酸乙酯(32d)(1.6g,3.87mmol)，使用在水(5mL)中的水合氢氧化锂(0.812g,19.35mmol)制备化合物32e。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g)，用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-甲酸(32e)(0.55g,37％收率)，为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.62(s,1H),8.26(d,J＝6.0Hz,1H),7.93-7.87(m,2H),7.82(d,J＝6.1Hz,1H),7.64-7.44(m,3H),4.26(d,J＝6.2Hz,2H),1.40(s,9H)。

[0783] 步骤5:2-(2-(4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(32f)的制备

[0784] 根据方案1的步骤4中报道的程序，由在DMF(5mL)中的4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-甲酸(32e)(547mg,1.42mmol)，使用2-(2-氨基苯基)乙酸乙酯(5e)(305mg,1.703mmol)、DIPEA(0.5mL,2.84mmol)和HATU(648mg,1.703mmol)制备化合物32f。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g)，用己烷中的0-60％EtOAc/MeOH(9:1)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-(4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(32f)(620mg,1.134mmol,80％收率)，为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.71(s,1H),8.29(d,J＝6.1Hz,1H),8.12-7.99(m,2H),7.89(d,J＝6.1Hz,1H),7.86-7.78(m,1H),7.65-7.48(m,3H),7.38(d,J＝7.5Hz,2H),7.29-7.18(m,1H),4.29(d,J＝6.1Hz,2H),3.96(q,J＝7.1Hz,2H),3.85(s,2H),1.40(s,9H),0.98(t,J＝7.1Hz,3H);MS(ES+):569.4(M+Na);(ES-):545.5(M-1)。

[0785] 步骤6:2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(32g)的制备

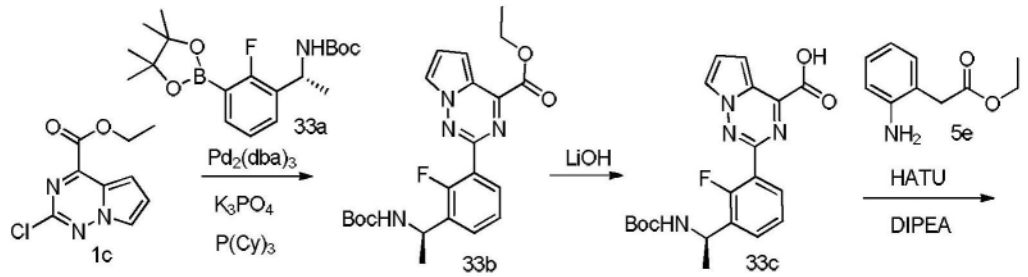
[0786] 根据方案1的步骤5中报道的程序，由在DCM(10mL)中的2-(2-(4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(32f)(600mg,1.10mmol)，使用TFA(0.85mL,10.98mmol)制备化合物32g。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g)，用DCM中的DMA80从0-50％洗脱]、接着进行反相柱色谱法[C18(50g)，用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(32g)(385mg,79％收率)，为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.72(s,1H,D_2O可交换),8.58(s,3H,D_2O可交换),8.35-8.27(m,2H),8.24(d,J＝7.6Hz,1H),8.10(d,J＝6.1Hz,1H),7.84-7.75(m,2H),7.75-7.68(m,1H),7.42-7.34(m,2H),7.29-7.20(m,1H),4.30-4.14(m,2H),3.98(q,J＝7.2Hz,2H),3.85(s,2H),

1.01(t,J＝7.1Hz,3H);MS(ES+):447.3(M+1);(ES-):481.3(M+Cl);HPLC纯度,99.41％。

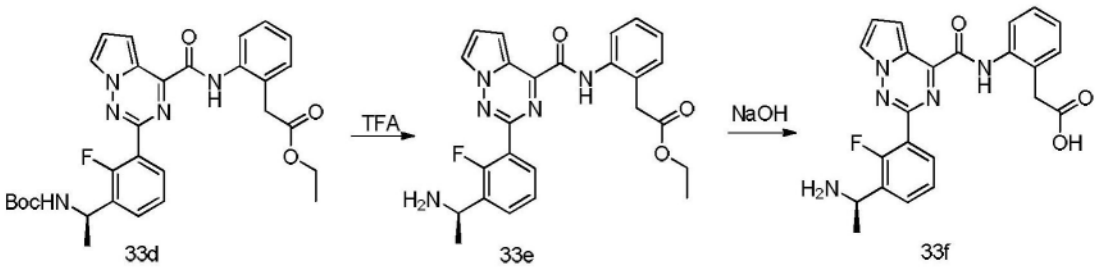
[0787] 步骤7:2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸(32h)的制备

[0788] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH/THF(10mL,1:1)中的2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(32g)(200mg,0.448mmol),使用NaOH(72mg,1.79mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物32h。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸(32h)(150mg,80％收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.79(s,1H,D_2O可交换),10.81(s,1H,D_2O可交换),8.60(s,3H,D_2O可交换),8.35-8.27(m,2H),8.27-8.20(m,1H),8.17-8.07(m,1H),7.95-7.84(m,1H),7.83-7.77(m,1H),7.77-7.67(m,1H),7.44-7.33(m,2H),7.29-7.17(m,1H),4.26-4.17(m,2H),3.78(s,2H);MS(ES+):419.3(M+1);441.3(M+Na);(ES-):417.3(M-1),453.3(M+Cl);HPLC,0.406分钟,100％。

[0789] 方案33



[0790]



[0791] (R)-2-(2-(2-(3-(1-氨乙基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸(33f)的制备

[0792] 步骤1:(R)-2-(3-(1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸乙酯(33b)的制备

[0793] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(15mL)中的2-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸乙酯(1c)(450mg,1.99mmol),使用(R)-(1-(2-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(33a)(1.093g,2.99mmol;CAS#1645556-74-2,根据2015年1月22日的PCT国际申请2015009977中报道的程序制备)、磷酸三钾的3M水溶液(1.33mL,3.99mmol)、三环己基膦(112mg,0.4mmol)和$Pd_2(dba)_3$(183mg,0.2mmol),在氩气氛中并在125℃微波中加热45分钟来制备化合物33b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用DCM中的EtOAc从0-50％洗脱]纯化后得到(R)-2-(3-(1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸乙酯(33b)(0.73g,85％收率),为橙色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.44-8.37(m,1H),7.88-7.79

(m,1H),7.64(d,J＝8.0Hz,1H),7.60-7.52(m,1H),7.41-7.32(m,2H),7.29(dd,J＝4.6,2.6Hz,1H),5.07-4.91(m,1H),4.50(q,J＝7.1Hz,2H),1.45-1.27(m,15H);MS(ES+):429.3(M+1);(ES-):427.3(M-1)。

[0794] 步骤2:(R)-2-(3-(1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸(33c)的制备

[0795] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(15mL)中的(R)-2-(3-(1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸乙酯(33b)(0.73g,1.704mmol),使用在水(3mL)中的水合氢氧化锂(0.107g,2.56mmol)制备化合物33c。这样在后处理后得到(R)-2-(3-(1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸(33c)(0.67g,98%收率),为浅橙色泡沫状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ14.37(s,1H),8.39-8.34(m,1H),7.87(t,J＝7.2Hz,1H),7.63(d,J＝8.0Hz,1H),7.59-7.51(m,1H),7.40-7.31(m,2H),7.25(dd,J＝4.6,2.6Hz,1H),4.99(t,J＝7.4Hz,1H),1.46-1.24(m,12H);MS(ES+):423.3(M+Na);(ES-):399.4(M-1)。

[0796] 步骤3:(R)-2-(2-(2-(3-(1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(33d)的制备

[0797] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF(3mL)中的(R)-2-(3-(1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸(33c)(200mg,0.499mmol),使用2-(2-氨基苯基)乙酸乙酯(5e)(134mg,0.75mmol)、DIPEA(0.174mL,1.00mmol)和HATU(228mg,0.6mmol)制备化合物33d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc从0-100%洗脱]纯化后得到(R)-2-(2-(2-(3-(1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(33d)(0.22g,78%收率),为橙色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.67(s,1H),8.42(d,J＝2.4Hz,1H),8.16(t,J＝7.4Hz,1H),7.78(d,J＝8.1Hz,1H),7.64(d,J＝8.1Hz,1H),7.61-7.51(m,2H),7.44-7.32(m,3H),7.32-7.20(m,2H),5.09-4.93(m,1H),3.95(q,J＝7.1Hz,2H),3.83(s,2H),1.43-1.19(m,12H),1.02-0.90(m,3H);MS(ES+):584.4(M+Na);(ES-):560.5(M-1)。

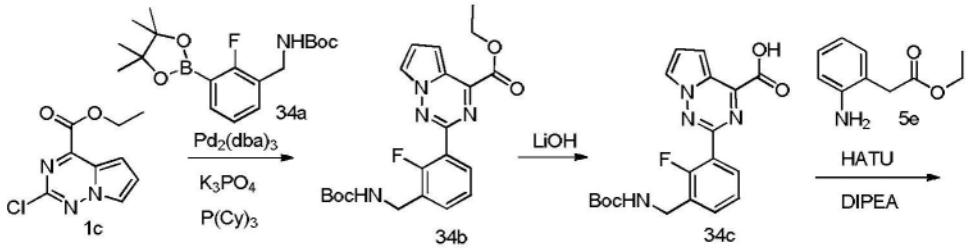
[0798] 步骤4:(R)-2-(2-(2-(3-(1-氨乙基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(33e)的制备

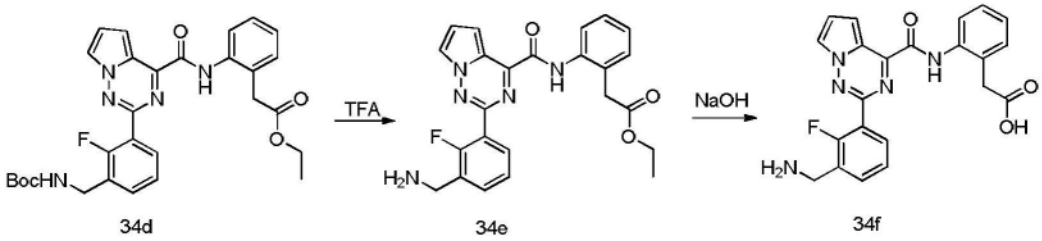
[0799] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(2mL)中的(R)-2-(2-(2-(3-(1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(33d)(200mg,0.356mmol),使用TFA(0.274mL,3.56mmol)制备化合物33e。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到(R)-2-(2-(2-(3-(1-氨乙基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(33e)(0.164g,100%收率)HCl盐,为橙色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.71(s,1H),8.48-8.35(m,5H),7.83-7.72(m,2H),7.64-7.57(m,1H),7.50(t,J＝7.8Hz,1H),7.46-7.36(m,2H),7.36-7.23(m,2H),4.85-4.69(m,1H),3.97(q,J＝7.1Hz,2H),3.84(s,2H),1.58(d,J＝6.7Hz,3H),0.98(t,J＝7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.34;MS(ES+):462.3(M+1),484.3(M+Na);HPLC纯度99.38%

[0800] 步骤5:(R)-2-(2-(2-(3-(1-氨乙基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸(33f)的制备

[0801] 根据方案4的步骤4中报道的程序，由在THF(4mL)中的(R)-2-(2-(2-(3-(1-氨乙基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(33e)(120mg，0.26mmol)，使用NaOH(0.52mL，1.04mmol)的2M水溶液制备化合物33f。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g)，用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到(R)-2-(2-(2-(3-(1-氨乙基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸(33f)(0.06g，53％收率)HCl盐，为橙色固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ12.73(s，1H)，10.74(s，1H)，8.62(s，3H)，8.46-8.32(m，2H)，7.92-7.78(m，2H)，7.66-7.58(m，1H)，7.50(t，J＝7.8Hz，1H)，7.44-7.35(m，2H)，7.32(dd，J＝4.6，2.6Hz，1H)，7.25(t，J＝7.5Hz，1H)，4.84-4.70(m，1H)，3.76(s，2H)，1.60(d，J＝6.7Hz，3H)；^{19}F NMR(282MHz，DMSO-d_6)δ-118.36；MS(ES+)：434.3(M+1)，MS(ES-)：432.4(M-1)；HPLC纯度99.62％。

[0802] 方案34

[0803] 



[0804] 2-(2-(2-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸(34f)的制备

[0805] 步骤1：2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸乙酯(34b)的制备

[0806] 根据方案1的步骤3中报道的程序，由在二噁烷(15mL)中的2-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸乙酯(1c)(400mg，1.77mmol)，在氩气氛中使用2-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(34a)(1.093g，2.99mmol；CAS#1360819-53-9)、磷酸三钾的3M水溶液(1.18mL，3.55mmol)、三环己基膦(99mg，0.36mmol)和$Pd_2(dba)_3$(162mg，0.18mmol)，并在125℃微波中加热45分钟来制备化合物34b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g)，用己烷中的EtOAc从0-50％洗脱]纯化后得到2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸乙酯(34b)(0.61g，83％收率)，为橙色固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ8.40(dd，J＝2.6，1.4Hz，1H)，7.91-7.83(m，1H)，7.57-7.42(m，2H)，7.41-7.31(m，2H)，7.29(dd，J＝4.6，2.5Hz，1H)，4.50(q，J＝7.1Hz，2H)，4.26(d，J＝6.0Hz，2H)，1.47-1.30(m，12H)；MS(ES+)：415.3(M+1)；(ES-)：413.4(M-1)。

[0807] 步骤2：2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸(34c)的制备

[0808] 根据方案1的步骤6中报道的程序，由在THF(15mL)中的2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸乙酯(34b)(0.6g,1.448mmol)，使用在水(1mL)中的水合氢氧化锂(0.122g,2.90mmol)制备化合物34c。这样在后处理后得到2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸(34c)(0.54g,97％收率)，为浅橙色泡沫状物；^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ14.37(s,1H),8.36(dd,J＝2.6,1.4Hz,1H),7.95-7.87(m,1H),7.57-7.42(m,2H),7.39-7.31(m,2H),7.25(dd,J＝4.6,2.5Hz,1H),4.26(d,J＝6.1Hz,2H),1.40(s,9H)；MS(ES-):385.3(M-1)。

[0809] 步骤3:2-(2-(2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(34d)的制备

[0810] 根据方案1的步骤4中报道的程序，由在DMF(4mL)中的2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸(34c)(250mg,0.647mmol)，使用2-(2-氨基苯基)乙酸乙酯(5e)(125mg,0.7mmol)、DIPEA(0.23mL,1.29mmol)和HATU(295mg,0.776mmol)制备化合物34d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g)，用已烷中的EtOAc从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-(2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(34d)(0.31g,87％收率)，为橙色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.68(s,1H),8.40(dd,J＝2.7,1.4Hz,1H),8.22(t,J＝7.5Hz,1H),7.81-7.75(m,1H),7.61-7.55(m,2H),7.50(dt,J＝13.5,6.3Hz,1H),7.44-7.32(m,3H),7.32-7.21(m,2H),4.28(d,J＝6.1Hz,2H),3.96(q,J＝7.0Hz,2H),3.83(s,2H),1.41(s,9H),0.97(t,J＝7.1Hz,3H)；MS(ES+):570.4(M+Na)；(ES-):546.5(M-1)。

[0811] 步骤4:2-(2-(2-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(34e)的制备

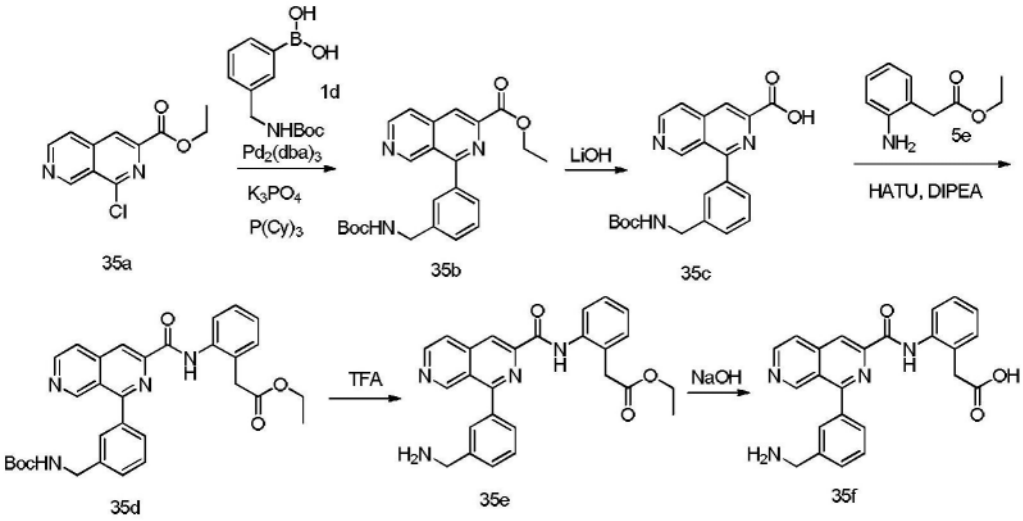
[0812] 根据方案1的步骤5中报道的程序，由在DCM(5mL)中的2-(2-(2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(34d)(200mg,0.365mmol)，使用TFA(0.281mL,3.65mmol)制备化合物34e。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g)，用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-(2-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(34e)(0.16g,98％收率)，为HCl盐；^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.72(s,1H),8.53-8.36(m,5H),7.81-7.71(m,2H),7.60(dd,J＝4.6,1.4Hz,1H),7.52-7.36(m,3H),7.34-7.23(m,2H),4.20(s,2H),3.97(q,J＝7.1Hz,2H),3.84(s,2H),0.99(t,J＝7.1Hz,3H)；^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-116.67;MS(ES+):448.3(M+1),MS(ES-):482.4(M+Cl)；HPLC纯度98.75％

[0813] 步骤5:2-(2-(2-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸(34f)的制备

[0814] 根据方案4的步骤4中报道的程序，由在THF(4mL)中的2-(2-(2-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(34e)(110mg,0.246mmol)，使用NaOH(0.62mL,1.23mmol)的2M水溶液制备化合物34f。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g)，用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-40％洗脱]纯化后得到2-(2-(2-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸(34f)(0.072g,70％收率)，为HCl盐；^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.75(s,1H),10.76(s,1H),8.57-8.34(m,5H),7.86(d,J＝8.1Hz,1H),7.76(t,J＝7.1Hz,1H),7.62(d,J＝4.5Hz,1H),7.47(t,J＝7.8Hz,

1H),7.45-7.33(m,2H),7.32(dd,J＝4.6,2.6Hz,1H),7.25(t,J＝7.4Hz,1H),4.20(s,2H),3.76(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-116.66;MS(ES+):420.3(M+1),MS(ES-):418.3(M-1);HPLC纯度99.49%。

[0815] 方案35

[0816] 

[0817] 2-(2-(1-(3-(氨甲基)苯基)-2,7-萘啶-3-甲酰胺基)苯基)乙酸(35f)的制备

[0818] 步骤1:1-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2,7-萘啶-3-甲酸乙酯(35b)的制备

[0819] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在DMF(11mL)中的1-氯-2,7-萘啶-3-甲酸乙酯(35a)(1000mg,4.23mmol;CAS#263881-19-2),在氮气氛下使用3-((叔丁氧羰基氨基)甲基)苯基硼酸(1d)(1.59g,6.34mmol)、磷酸三钾(1.3M溶液,2.82mL,8.45mmol)、三环己基膦(355mg,1.27mmol)和$Pd_2(dba)_3$(387mg,0.42mmol),通过在120℃微波中加热1h来制备化合物35b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用乙酸乙酯中的己烷0%至100%洗脱]纯化后得到1-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2,7-萘啶-3-甲酸乙酯(35b)(1.32g,77%收率),为油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.42(s,1H),8.88(d,J＝5.7Hz,1H),8.67(s,1H),8.21(dd,J＝5.7,1.0Hz,1H),7.68-7.45(m,5H),4.43(q,J＝7.1Hz,2H),4.27(d,J＝6.2Hz,2H),1.40-1.28(m,12H)。

[0820] 步骤2:1-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2,7-萘啶-3-甲酸(35c)的制备

[0821] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(20mL)中的1-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2,7-萘啶-3-甲酸乙酯(35b)(1250mg,3.07mmol),使用水合氢氧化锂(220mg,9.2mmol)在水(4mL)中的溶液制备化合物35c。这样在后处理后得到1-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2,7-萘啶-3-甲酸(35c)(300mg,26%),其原样用于下一步;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.43(s,1H),8.86(d,J＝5.7Hz,1H),8.62(s,1H),8.17(d,J＝5.8Hz,1H),7.72-7.41(m,5H),4.27(d,J＝6.2Hz,2H),1.38(s,9H)。

[0822] 步骤3:2-(2-(1-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2,7-萘啶-3-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(35d)的制备

[0823] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF(4mL)中的1-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2,7-萘啶-3-甲酸(35c)(300mg,0.79mmol),使用2-(2-氨基苯基)乙酸乙酯(5e)(248mg,1.38mmol)、DIPEA(0.41mL,2.37mmol)和HATU(526mg,1.38mmol)制备化合物

35d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的0-60％EtOAc/MeOH(9:1)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-(1-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2,7-萘啶-3-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(35d)(300mg,70％收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.68(s,1H),9.55(s,1H),8.90(d,J＝5.7Hz,1H),8.74(s,1H),8.26(d,J＝5.7Hz,1H),7.92(d,J＝8.0Hz,1H),7.86(d,J＝7.6Hz,1H),7.80(s,1H),7.61(t,J＝7.6Hz,1H),7.57-7.46(m,2H),7.44-7.32(m,2H),7.21(t,J＝7.4Hz,1H),4.29(d,J＝6.2Hz,2H),3.87-3.73(m,4H),1.37(s,9H),0.88(t,J＝7.1Hz,3H)。

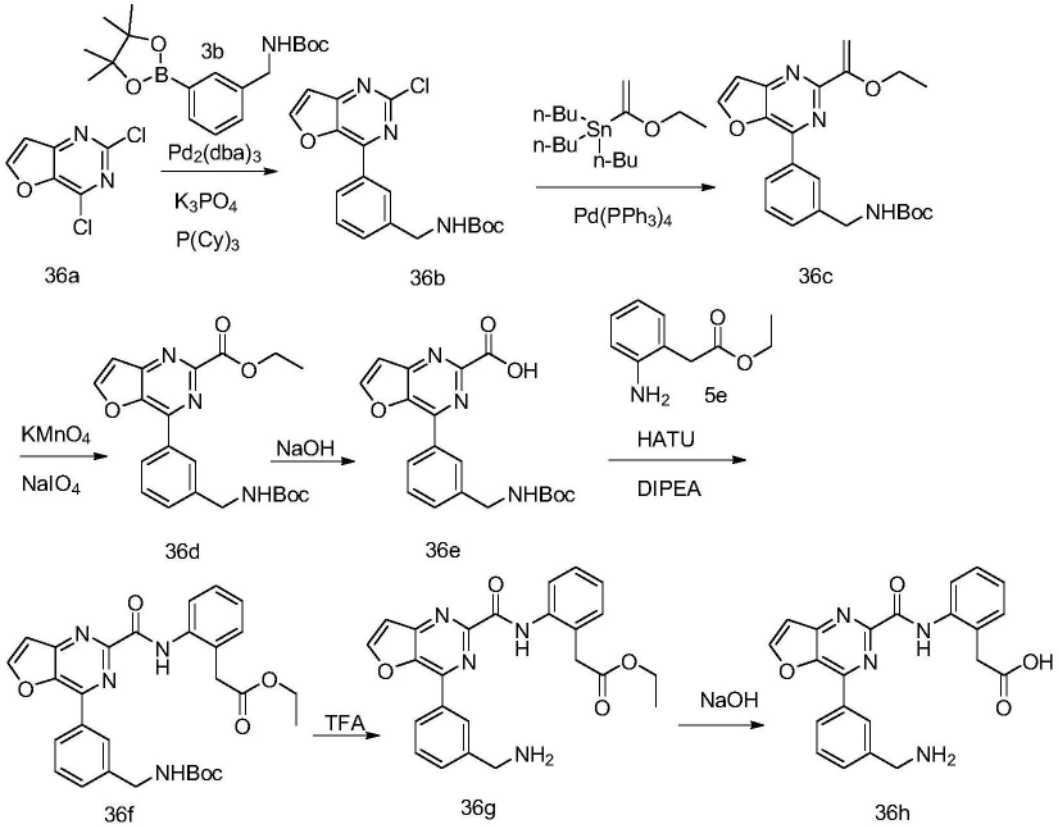
[0824] 步骤4:2-(2-(1-(3-(氨甲基)苯基)-2,7-萘啶-3-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(35e)的制备

[0825] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由2-(2-(1-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2,7-萘啶-3-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(35d)(300mg,0.56mmol),使用在DCM(5mL)中的TFA(0.43mL,5.55mmol)制备化合物35e。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-50％洗脱]、接着进行反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-(1-(3-(氨甲基)苯基)-2,7-萘啶-3-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(35e)(0.21g,86％收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.71(s,1H),9.74(s,1H),8.94(d,J＝5.6Hz,1H),8.81(s,1H),8.64(s,2H),8.39(d,J＝5.7Hz,1H),8.13(s,1H),8.05(d,J＝7.5Hz,1H),7.89(d,J＝8.0Hz,1H),7.80(d,J＝7.7Hz,1H),7.72(t,J＝7.6Hz,1H),7.39(t,J＝8.3Hz,2H),7.23(td,J＝7.3,1.3Hz,1H),4.19(q,J＝5.8Hz,2H),3.96-3.69(m,4H),0.92(t,J＝7.1Hz,3H);MS(ES+):441.3(M+1),463.3(M+Na);(ES-):475.3(M+Cl);HPLC纯度:98.24％。

[0826] 步骤5:2-(2-(1-(3-(氨甲基)苯基)-2,7-萘啶-3-甲酰胺基)苯基)乙酸(35f)的制备

[0827] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH/THF(10mL,1:1)中的2-(2-(1-(3-(氨甲基)苯基)-2,7-萘啶-3-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(35e)(150mg,0.34mmol),使用氢氧化钠(54mg,1.36mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物35f。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-(1-(3-(氨甲基)苯基)-2,7-萘啶-3-甲酰胺基)苯基)乙酸(35f)(0.12g,85％收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.79(s,1H),9.81(s,1H),8.96(s,1H),8.84(s,1H),8.71(d,J＝6.4Hz,3H),8.47(d,J＝5.5Hz,1H),8.16(s,1H),8.07(d,J＝7.6Hz,1H),8.02-7.92(m,1H),7.82(d,J＝7.7Hz,1H),7.73(t,J＝7.6Hz,1H),7.44-7.32(m,2H),7.28-7.13(m,1H),4.20(q,J＝5.9Hz,2H),3.74(s,2H);MS(ES+):413.3(M+1),435.3(M+Na);(ES-):411.4(M-1),447.3(M+Cl);HPLC纯度:94.81％。

[0828] 方案36

[0829] 

[0830] 2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸(36h)的制备

[0831] 步骤1:3-(2-氯呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(36b)的制备

[0832] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(100mL)中的2,4-二氯呋喃并[3,2-d]嘧啶(36a)(3g,15.87mmol;CAS#956034-07-4),在氩气氛中使用3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(3b)(3.78g,11.34mmol)、在水(1mL)中的磷酸三钾(8.31mL,24.94mmol,3M水溶液)、三环己基膦(0.95g,3.38mmol)和$Pd_2(dba)_3$(1.04g,1.13mmol),并在120℃油浴中加热1.5h来制备化合物36b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用己烷中的EtOAc从0-70%洗脱]纯化后得到3-(2-氯呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(36b)(2.65g,65%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.74(d,J=2.3Hz,1H),8.29(d,J=7.5Hz,2H),7.66-7.47(m,3H),7.33(d,J=2.3Hz,1H),4.26(d,J=6.2Hz,2H),1.42(s,9H);MS(ES-):358.3&360.3(M-1)。

[0833] 步骤2:3-(2-(1-乙氧基乙烯基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(36c)的制备

[0834] 根据方案1的步骤1中报道的程序,由在DMF(30mL)中的3-(2-氯呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(36b)(2g,5.56mmol),在氩气氛中使用1-乙氧基乙烯基三正丁基锡(2.46mL,7.23mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(0.64g,0.56mmol),并在110℃下加热4h来制备化合物36c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用己烷中的EtOAc从0-50%洗脱]纯化后得到3-(2-(1-乙氧基乙烯基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(36c)(1.80g,82%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.63(d,J=2.2Hz,1H),8.36(d,J=7.4Hz,2H),7.66-7.46(m,3H),7.35(d,J=2.2Hz,1H),5.68(d,J=1.7Hz,1H),

4.68(d,J＝1.7Hz,1H),4.27(d,J＝6.2Hz,2H),3.99(p,J＝7.0Hz,2H),1.55-1.24(m,12H);MS(ES+):396.3(M+1);MS(ES-):430.4(M+Cl)。

[0835] 步骤3:4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-甲酸乙酯(36d)的制备

[0836] 根据方案1的步骤2中报道的程序,由在1,4-二噁烷(100mL)中的3-(2-(1-乙氧基乙烯基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(36c)(1.7g,4.30mmol),使用在水(10mL)中的高碘酸钠溶液(1.839g,8.60mmol)和$KMnO_4$(0.41g,2.58mmol,且在12h后第二次给料为0.41g,2.58mmol)制备化合物36d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用己烷中的EtOAc从0-60%洗脱]纯化后得到4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-甲酸乙酯(36d)(0.55g,32%收率),为黄色固体;MS(ES^-)396.4(M-1)。

[0837] 步骤4:4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-甲酸(36e)的制备

[0838] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在THF/MeOH(10mL,1:1)中的4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-甲酸乙酯(36d)(0.35g,0.88mmol),使用在水(2mL)中的氢氧化钠(0.14g,3.52mmol)制备化合物36e。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-甲酸(36e)(0.22g,68%收率),为黄色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.53(d,J＝2.3Hz,1H),8.36-8.24(m,2H),7.57(dd,J＝9.4,6.6Hz,2H),7.45(d,J＝7.6Hz,1H),7.20(d,J＝2.3Hz,1H),4.25(d,J＝6.2Hz,2H),1.40(s,9H);MS(ES-):368.3(M-1)。

[0839] 步骤5:2-(2-(4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(36f)的制备

[0840] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF(5mL)中的4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-甲酸(36e)(0.2g,0.54mmol),使用2-(2-氨基苯基)乙酸乙酯(5e)(120mg,0.65mmol)、DIPEA(0.19mL,1.08mmol)和HATU(250mg,0.65mmol)制备化合物36f。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的0-60%EtOAc/MeOH(9:1)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(36f)(0.17g,59%收率),为白色固体;MS(ES+):553.5(M+Na)。

[0841] 步骤6:2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(36g)的制备

[0842] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(5mL)中的2-(2-(4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(36f)(170mg,0.32mmol),使用TFA(0.25mL,3.2mmol)制备化合物36g。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]、接着进行反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(36g)(0.12g,87%收率),为黄色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.68(s,1H),8.88-8.77(m,2H),8.69(s,2H),8.66-8.61(m,1H),7.85

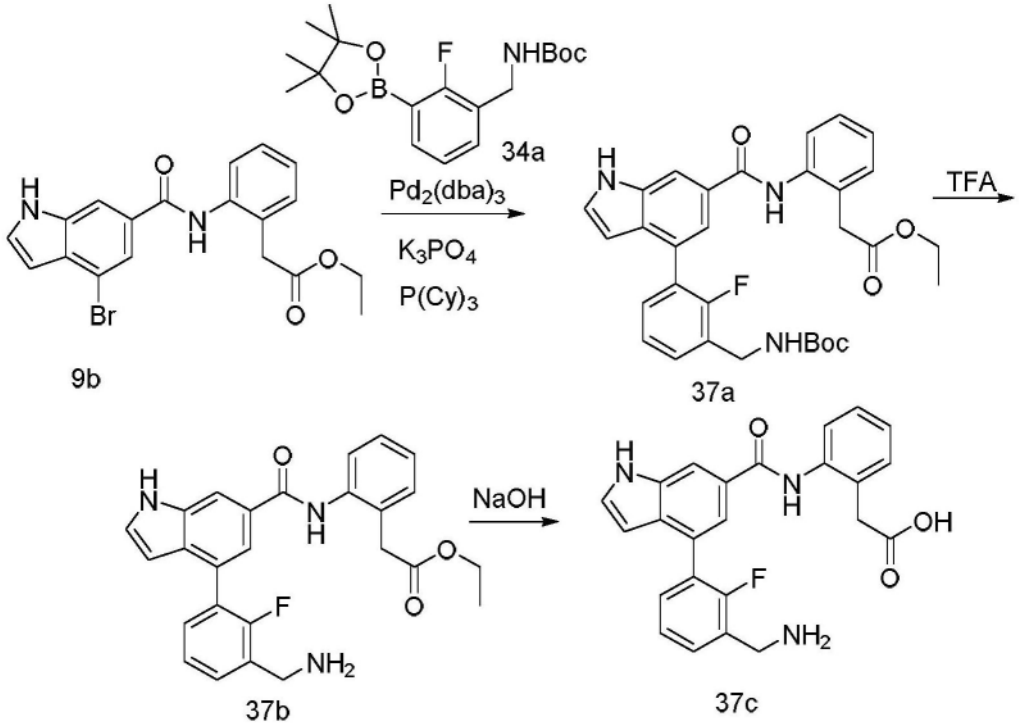
(m,1H),7.80-7.69(m,2H),7.53-7.46(m,1H),7.43-7.35(m,2H),7.30-7.21(m,1H),4.20(q,J＝5.8Hz,2H),3.99(q,J＝7.1Hz,2H),3.87(s,2H),1.00(t,J＝7.1Hz,3H);MS(ES+):431.3(M+1);HPLC纯度:97.05%。

[0843] 步骤7:2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸(36h)的制备

[0844] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH/THF(10mL,1:1)中的2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(36g)(600mg,0.14mmol),使用NaOH(20mg,0.56mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物36h。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸(36h)(0.03g,57%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.76(s,1H),8.84(d,J＝2.2Hz,1H),8.75(s,1H),8.63(d,J＝7.6Hz,1H),8.52(s,2H),7.94-7.70(m,3H),7.50(d,J＝2.3Hz,1H),7.38(t,J＝7.0Hz,2H),7.23(t,J＝7.3Hz,1H),4.22(d,J＝5.8Hz,2H),3.79(s,2H);MS(ES+):403.3(M+1),425.3(M+Na);MS(ES-):401.3(M-1),437.3(M+Cl)。

[0845] 方案37

[0846]



[0847] 2-(2-(4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸(37c)的制备

[0848] 步骤1:2-(2-(4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(37a)的制备

[0849] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(30mL)中的2-(2-(4-溴-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(9b)(0.23g,0.57mmol),在氩气氛中使用2-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(34a)(200mg,0.57mmol)、在水(1mL)中的磷酸三钾(0.42mL,1.25mmol,3M水溶液)、三环己基膦(0.05g,0.06mmol)和$Pd_2(dba)_3$(0.05g,0.06mmol),并在120℃油浴中加热1h来制备化合物37a。这样在后处理并通

过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc从0-70%洗脱]纯化后得到2-(2-(4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(37a)(0.21g,68%收率),为白色固体。MS(ES-):544.5(M-1)。

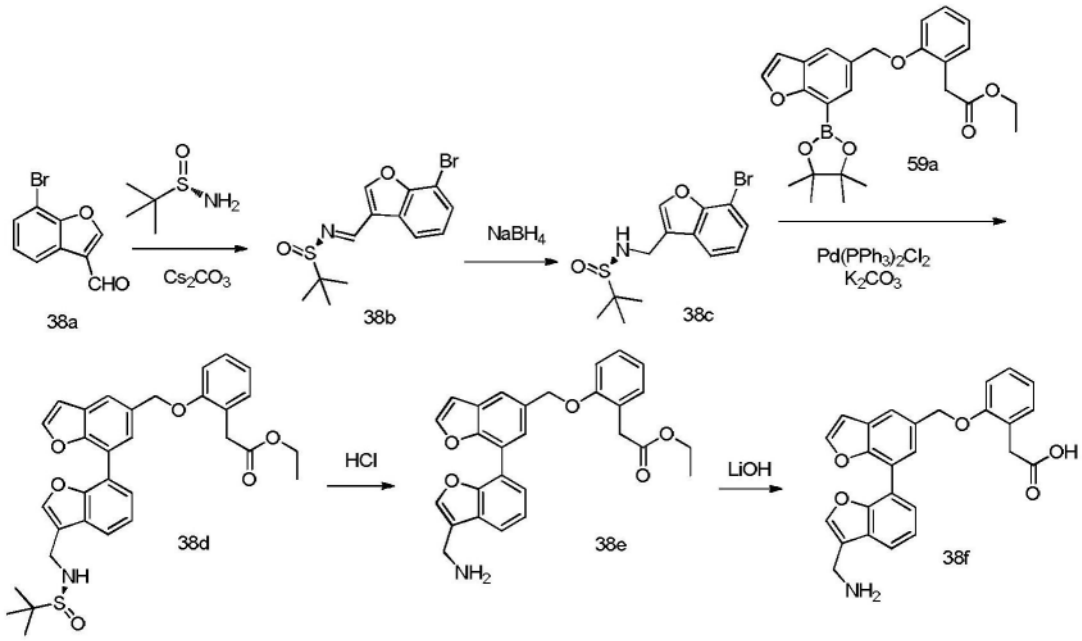
[0850] 步骤2:2-(2-(4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(37b)的制备

[0851] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(5mL)中的2-(2-(4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(37a)(150mg,0.28mmol),使用TFA(0.21mL,2.75mmol)制备化合物37b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]、接着进行反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(37b)(0.09g,74%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.74(s,1H),10.01(s,1H),8.50(s,3H),8.17-8.07(m,1H),7.74-7.58(m,4H),7.49-7.38(m,1H),7.32(m,2H),7.29-7.18(m,1H),6.50-6.36(m,1H),4.18(d,J=6.0Hz,2H),4.02-3.90(m,2H),3.75(s,2H),1.14-0.86(m,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.67;MS(ES+):446.3(M+1),448.3(M+Na);MS(ES-):480.4(M+Cl)。HPLC纯度:93.30%。

[0852] 步骤3:2-(2-(4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸(37c)的制备

[0853] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH/THF(5mL,1:1)中的2-(2-(4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(37b)(80mg,0.17mmol),使用NaOH(30mg,0.67mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物37c。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸(37c)(0.04g,54%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.42(s,1H),11.74(s,1H),10.05(s,1H),8.50(s,3H),8.15(s,1H),7.71(s,1H),7.69-7.59(m,2H),7.54-7.38(m,2H),7.32(m,2H),7.26-7.17(m,1H),6.45(d,J=2.8Hz,1H),4.18(d,J=5.9Hz,2H),3.68(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.51;MS(ES+):418.3(M+1);MS(ES-):416.4(M-1),452.3(M+Cl)。HPLC纯度:97.67%。

[0854] 方案38

[0855] 

[0856] 2-(2-((3'-(氨甲基)-[7,7'-联苯并呋喃]-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(38f)的制备

[0857] 步骤1:(S)-N-((7-溴苯并呋喃-3-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(38b)的制备

[0858] 根据方案220的步骤1中报道的程序,由在DCM(20mL)中的7-溴苯并呋喃-3-甲醛(38a)(110mg,0.489mmol;CAS#1368142-94-2),使用Cs_2CO_3(381mg,1.169mmol)和(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(119mg,0.982mmol)制备化合物38b。这样在后处理后得到(S)-N-((7-溴苯并呋喃-3-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(38b)(160mg,100%收率),其不经进一步纯化原样用于下一步。MS(ES+):328.0(M+1)。

[0859] 步骤2:(S)-N-((7-溴苯并呋喃-3-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(38c)的制备

[0860] 根据方案220的步骤2中报道的程序,由在DCM(12mL)和甲醇(4mL)中的(S)-N-((7-溴苯并呋喃-3-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(38b)(160mg,0.487mmol),使用$NaBH_4$(83mg,2.194mmol)制备化合物38c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,12g,用己烷中的30-100%乙酸乙酯洗脱)纯化后得到(S)-N-((7-溴苯并呋喃-3-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(38c)(120mg,75%收率),为无色油状物。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.05(d,J=1.1Hz,1H),7.72(dd,J=7.8,1.1Hz,1H),7.56(dd,J=7.8,1.0Hz,1H),7.23(t,J=7.8Hz,1H),5.77(t,J=5.5Hz,1H),4.28(dt,J=5.6,1.1Hz,2H),1.11(s,9H)。

[0861] 步骤3:(S)-2-(2-((3'-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-[7,7'-联苯并呋喃]-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(38d)的制备

[0862] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(59a)(178mg,0.408mmol),在Ar气氛下使用(S)-N-((7-溴苯并呋喃-3-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(38c)(120mg,0.363mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(45mg,0.064mmol)和K_2CO_3(158mg,1.143mmol)在水(0.5mL)中的溶液,并在100℃油浴上加热3h来制备化合物38d。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶12g,用乙酸乙酯中的30-100%己烷洗脱)纯化后得到(S)-2-

(2-((3'-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-[7,7'-联苯并呋喃]-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(38d)(189mg,83%收率),为淡黄色油状物。MS(ES+):560.0(M+1)。

[0863] 步骤4:2-(2-((3'-(氨甲基)-[7,7'-联苯并呋喃]-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(38e)的制备

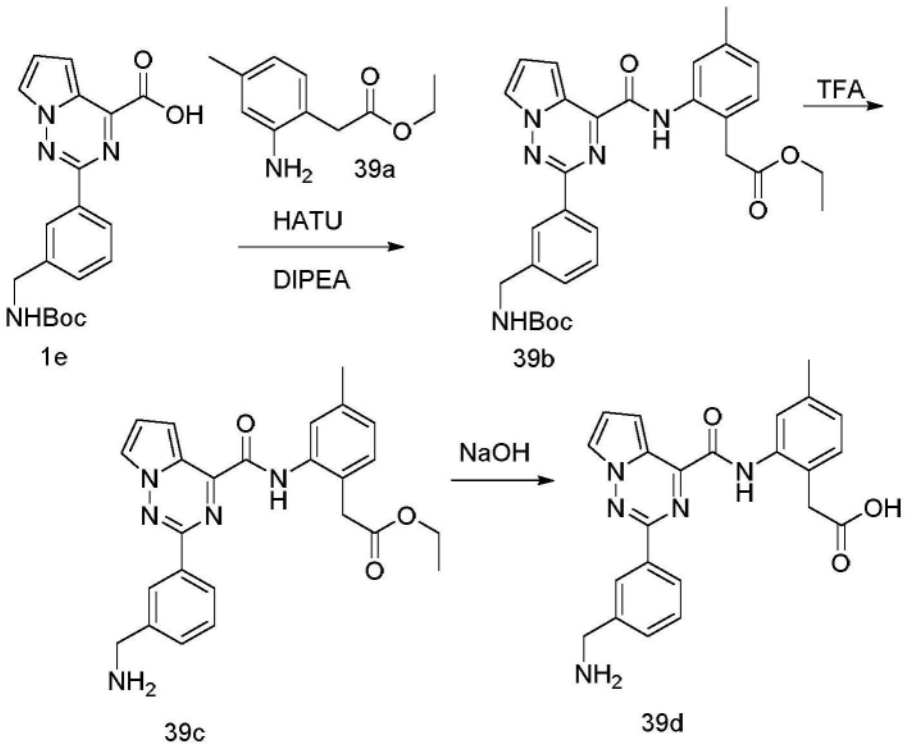
[0864] 根据方案220的步骤5中报道的程序,由在甲醇(8mL)中的(S)-2-(2-((3'-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-[7,7'-联苯并呋喃]-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(38d)(182mg,0.325mmol),使用盐酸(在1,4-二噁烷中4M,0.35mL,1.400mmol)制备化合物38e。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶12g,用DMA80/DCM从0-80%洗脱)纯化后得到2-(2-((3'-(氨甲基)-[7,7'-联苯并呋喃]-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(38e)(96mg,45%收率),为黄色泡沫状物。(ES+):456.0(M+1)。

[0865] 步骤5:2-(2-((3'-(氨甲基)-[7,7'-联苯并呋喃]-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(38f)的制备

[0866] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/甲醇(各6mL)中的2-(2-((3'-(氨甲基)-[7,7'-联苯并呋喃]-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(38e)(94mg,0.206mmol),使用在水(2mL)中的水合氢氧化锂(84mg,2.0mmol)制备化合物38f。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((3'-(氨甲基)-[7,7'-联苯并呋喃]-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(38f)(61mg,69%收率)HCl盐,为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.64(s,2H),8.12(s,1H),8.00(d,J=2.2Hz,1H),7.93(dd,J=7.9,1.2Hz,1H),7.76(d,J=1.7Hz,1H),7.66(dd,J=4.7,3.0Hz,2H),7.42(t,J=7.7Hz,1H),7.17(dd,J=9.4,6.7Hz,2H),7.05(d,J=8.0Hz,1H),7.00(d,J=2.2Hz,1H),6.83(t,J=7.3Hz,1H),5.22(s,2H),4.18(s,2H),3.53(s,2H)。MS(ES+):427.9(M+1);MS(ES-):425.9(M-1)。HPLC纯度99.10%。

[0867] 方案39

[0868]



[0869] 2-(2-(2-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-4-甲基苯基)乙酸(39d)的制备

[0870] 步骤1:2-(2-(2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(39b)的制备

[0871] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF(3mL)中的2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸(1e)(0.15g,0.41mmol),使用2-(2-氨基-4-甲基苯基)乙酸乙酯(39a)(118mg,0.611mmol,CAS#1261742-93-1)、DIPEA(0.213mL,1.22mmol)和HATU(186mg,0.489mmol)制备化合物39b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的0-60%EtOAc洗脱]纯化后得到2-(2-(2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(39b)(0.18g,81%收率),为橙色泡沫状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.76(s,1H),8.44(d,J=7.9Hz,1H),8.40-8.32(m,2H),7.63(d,J=1.6Hz,1H),7.60-7.47(m,3H),7.43(d,J=7.6Hz,1H),7.33-7.22(m,2H),7.12-7.03(m,1H),4.26(d,J=6.1Hz,2H),4.00(q,J=7.1Hz,2H),3.82(s,2H),2.36(s,3H),1.41(s,9H),1.00(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):544.5(M+1)。

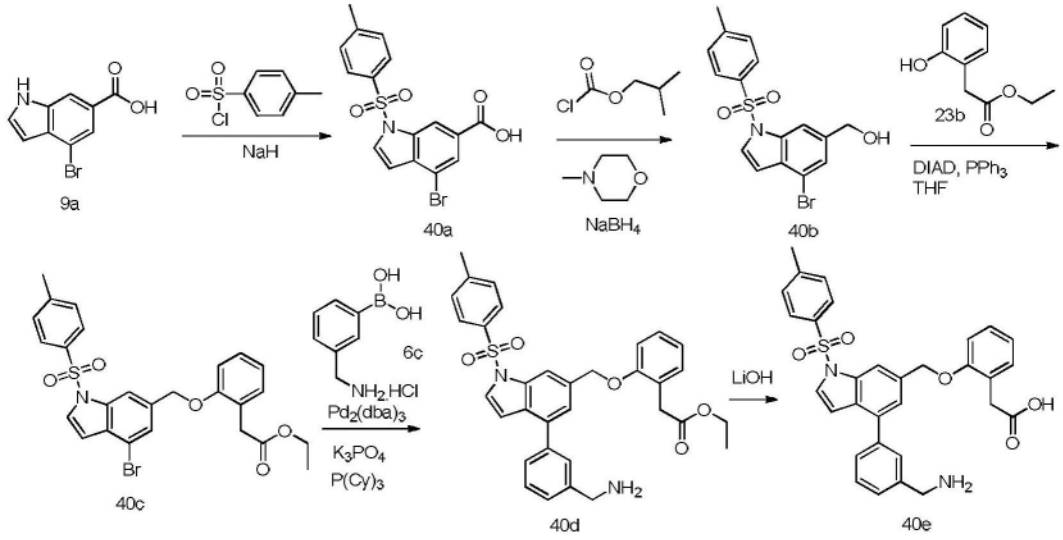
[0872] 步骤2:2-(2-(2-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(39c)的制备

[0873] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(5mL)中的2-(2-(2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(39b)(180mg,0.33mmol),使用TFA(0.255mL,3.31mmol)制备化合物39c。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(2-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(39c)(0.055g,38%收率)HCl盐,为固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.77(s,1H),8.66-8.55(m,2H),8.43-8.27(m,4H),7.74-7.54(m,4H),7.33-7.25(m,2H),7.15-7.06(m,1H),4.18(s,2H),4.00(q,J=7.1Hz,2H),3.82(s,2H),2.36(s,3H),1.00(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+)444.4(M+1),MS(ES-)478.4(M+Cl);HPLC纯度:94.27%

[0874] 步骤3:2-(2-(2-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-4-甲基苯基)乙酸(39d)的制备

[0875] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在THF(30mL)中的2-(2-(2-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(39c)(0.11g,0.248mmol),使用氢氧化钠(0.62mL,1.24mmol,2M水溶液)制备化合物39d。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(2-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-4-甲基苯基)乙酸(39d)(0.05g,48.5%收率)HCl盐,为固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.76(s,1H),10.85(s,1H),8.61(s,1H),8.54(dt,J=7.1,1.8Hz,1H),8.44-8.30(m,4H),7.73-7.59(m,4H),7.32-7.25(m,2H),7.08(dd,J=7.6,1.7Hz,1H),4.24-4.12(m,2H),3.74(s,2H),2.36(s,3H)。MS(ES+)416.3(M+1),MS(ES-)414.4(M-1),829.7(2M-1);HPLC纯度:97.48%。

[0876] 方案40

[0877] 

[0878] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(40e)的制备

[0879] 步骤1:4-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-6-甲酸(40a)的制备

[0880] 在0℃下向4-溴-1H-吲哚-6-甲酸(9a)(1.5g,6.25mmol)在DMF(9.5mL)中的溶液中添加NaH(在矿物油中60%,0.625g,15.62mmol)。在0℃下搅拌15分钟后,每隔15分钟在0℃下以1g分批添加甲苯磺酰氯(1.43g,7.50mmol),并将反应物在冰浴中缓慢升温至10℃。搅拌2h后,将混合物倒入H_2O中,并将混合物用5M HCl酸化。通过过滤收集沉淀物,用水洗涤并干燥,得到4-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-6-甲酸(40a)(1.85g,4.69mmol,75%收率),为褐色固体,其不经进一步纯化用于下一步;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.42(s,1H),8.54-8.48(m,1H),8.19(d,J=3.8Hz,1H),8.01-7.94(m,1H),7.93-7.84(m,2H),7.44(d,J=8.1Hz,2H),6.92-6.84(m,1H),2.33(s,3H)。

[0881] 步骤2:(4-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-6-基)甲醇(40b)的制备

[0882] 根据方案23的步骤1中报道的程序,由4-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-6-甲酸(40a)(1.5g,3.8mmol),使用在THF(30mL)中的N-甲基吗啉(0.5mL,4.57mmol)、氯甲酸异丁酯(0.6mL,4.57mmol)和在水(0.8mL)中的$NaBH_4$(0.43g,11.41mmol)制备化合物40b。这样在后处理后得到(4-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-6-基)甲醇(40b)(1.2g,82%收率),为透明油状物,其不经进一步纯化原样用于下一步;MS(ES+)402.1,404.1(M+Na),(ES-)378.2,380.2(M-1)。

[0883] 步骤3:2-(2-((4-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(40c)的制备

[0884] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在THF(15mL)中的(4-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-6-基)甲醇(40b)(1.2g,3.16mmol),使用三苯基膦(1.07g,4.1mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(0.739g,4.1mmol)和DIAD(0.83g,4.1mmol)制备化合物40c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc从0-60%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(40c)(0.4g,23%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.04(s,1H),7.94(d,J=3.7Hz,1H),7.89(s,1H),7.87(s,1H),7.54(s,1H),7.36(s,1H),7.33(s,1H),6.94(t,J=7.4Hz,1H),6.81-6.69(m,4H),

5.26(s,2H),4.07-4.01(m,2H),3.66(s,2H),2.31(s,3H),1.03(t,J＝7.1Hz,3H)。

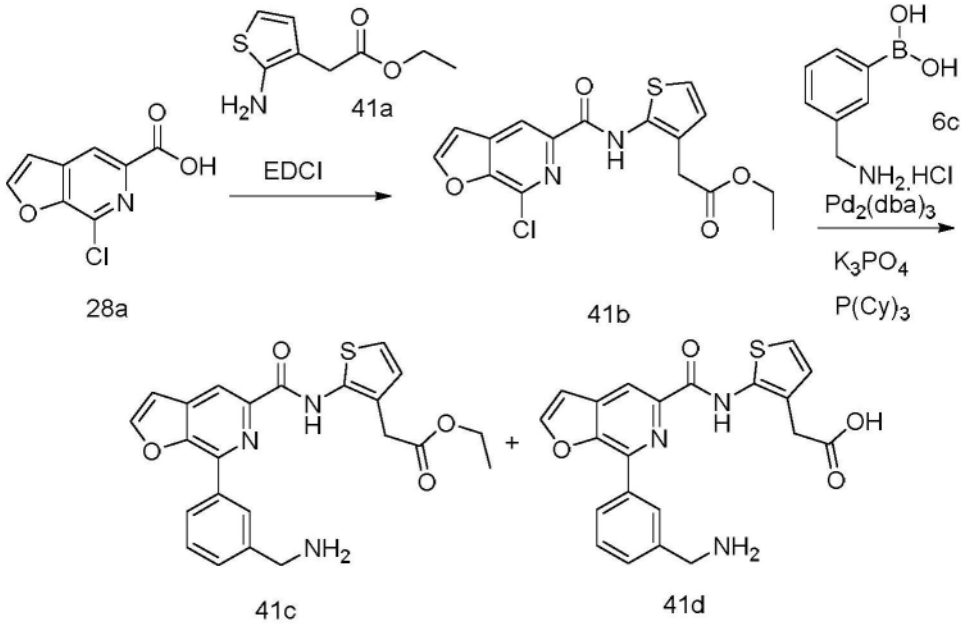
[0885] 步骤4:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(40d)的制备

[0886] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(3mL)中的2-(2-((4-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(40c)(400mg,0.74mmol),在Ar气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(207mg,1.11mmol)、磷酸三钾(1.3M溶液,0.42mL,1.25mmol)、三环己基膦(62mg,0.22mmol)和$Pd_2(dba)_3$(68mg,0.074mmol),并在125℃微波中加热20分钟来制备化合物40d。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-70%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(30g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(40d)(48mg,11%收率),为白色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.37(s,3H,D_2O可交换),8.07(s,1H),7.94-7.85(m,3H),7.70(s,1H),7.61-7.48(m,3H),7.41(s,1H),7.36(d,J＝8.2Hz,2H),7.28-7.19(m,2H),7.12-7.04(m,1H),7.00(d,J＝3.8Hz,1H),6.93(t,J＝7.4Hz,1H),5.32(s,2H),4.15-4.04(m,2H),3.90(q,J＝7.1Hz,2H),3.66(s,2H),2.32(s,3H),0.94(t,J＝7.1Hz,3H);MS(ES+):569.4(M+1);591.4(M+Na);(ES-):603.4(M+Cl);HPLC纯度:95.30%。

[0887] 步骤5:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(40e)的制备

[0888] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(10mL,1:1)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(40d)(150mg,0.26mmol),使用水合氢氧化锂(11mg,0.26mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物40e。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(40e)(50mg,35%收率)HCl盐,为白色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.24(s,1H,D_2O可交换),8.35(s,3H,D_2O可交换),8.08(s,1H),7.94-7.89(m,2H),7.88(s,1H),7.70(s,1H),7.61-7.48(m,3H),7.45(d,J＝1.3Hz,1H),7.36(d,J＝8.2Hz,2H),7.29-7.18(m,2H),7.09-7.02(m,1H),6.99(d,J＝3.8Hz,1H),6.96-6.90(m,1H),5.34(s,2H),4.10(s,2H),3.64(s,2H),2.32(s,3H);MS(ES+):541.4(M+1);563.3(M+Na);(ES-):539.4(M-1),575.4(M+Cl)。

[0889] 方案41

[0890] 

[0891] 2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺基)噻吩-3-基)乙酸(41d)的制备

[0892] 步骤1:2-(2-(7-氯呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺基)噻吩-3-基)乙酸乙酯(41b)的制备

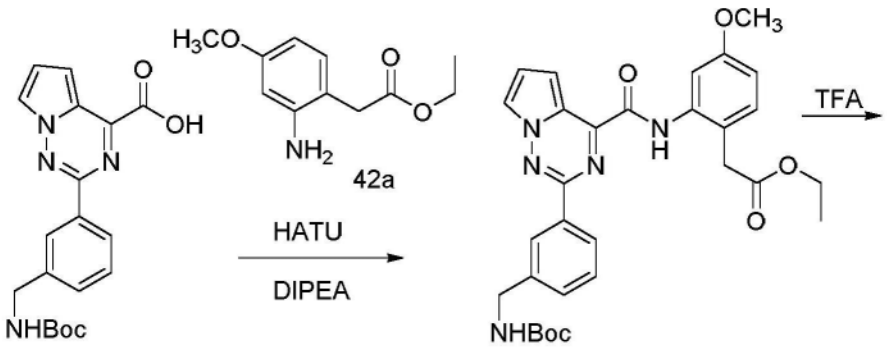
[0893] 根据方案6的步骤1中报道的程序,由在MeOH(10mL)中的7-氯呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酸(28a)(200mg,1.01mmol),使用2-(2-氨基噻吩-3-基)乙酸乙酯(41a)(225mg,1.22mmol,CAS#387390-67-2,根据Adrian Liam和Harris,William在2002年1月10日的PCT国际申请2002002567中报道的程序制备)和EDCI(233mg,1.22mmol)制备化合物41b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用已烷中的EtOAc从0-60%洗脱]纯化后得到2-(2-(7-氯呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺基)噻吩-3-基)乙酸乙酯(41b)(320mg,0.877mmol,87%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.84(s,1H),8.58-8.45(m,2H),7.42-7.33(m,1H),7.16(d,J=5.5Hz,1H),6.91(d,J=5.5Hz,1H),4.15(q,J=7.1Hz,2H),3.79(s,2H),1.21(t,J=7.1Hz,3H)。

[0894] 步骤2:2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺基)噻吩-3-基)乙酸(41d)的制备

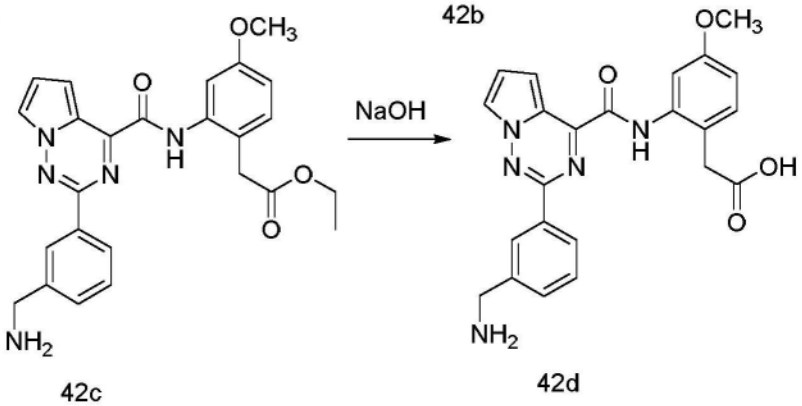
[0895] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(3mL)中的2-(2-(7-氯呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺基)噻吩-3-基)乙酸乙酯(41b)(140mg,0.38mmol),在Ar气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(108mg,0.58mmol)、磷酸三钾(1.3M溶液,0.22mL,0.65mmol)、三环己基膦(32mg,0.12mmol)和$Pd_2(dba)_3$(35mg,0.038mmol),并在125℃微波中加热1h来制备化合物41d。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-70%洗脱]、接着进行反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到:2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺基)噻吩-3-基)乙酸乙酯(41c)(37mg,22%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.18(s,1H,D_2O可交换),8.73(s,1H),8.64-8.57(m,1H),8.57-8.43(m,5H,部分D_2O可交换),7.75-7.66(m,2H),7.38(d,J=2.2Hz,1H),7.17(d,J=5.5Hz,1H),6.94(d,J=5.5Hz,1H),6.55(s,1H),4.19

(s,2H),4.08(q,J=7.1Hz,2H),3.86(s,2H),1.10(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):436.3(M+1);(ES-):470.3(M+Cl);HPLC纯度:98.86%。接着是2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺基)噻吩-3-基)乙酸(41d)(19mg,12%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.84(s,1H,D_2O可交换),11.28(s,1H,D_2O可交换),8.73(s,1H),8.65-8.57(m,1H),8.56-8.37(m,5H,部分D_2O可交换),7.75-7.65(m,2H),7.38(d,J=2.2Hz,1H),7.15(d,J=5.5Hz,1H),6.93(d,J=5.5Hz,1H),4.20(q,J=5.7Hz,2H),3.79(s,2H);MS(ES$^+$)408.3(M+1);(ES$^-$)406.3(M-1),442.3(M+Cl);HPLC纯度:99.41%。

[0896] 方案42



[0897]



[0898] 2-(2-(2-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-4-甲氧基苯基)乙酸(42d)的制备

[0899] 步骤1:2-(2-(2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(42b)的制备

[0900] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF(4mL)中的2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸(1e)(0.18g,0.49mmol),使用2-(2-氨基-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(42a)(123mg,0.586mmol,CAS#138344-20-4)、DIPEA(0.26mL,1.47mmol)和HATU(223mg,0.59mmol)制备化合物42b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),已烷中的0-100%EtOAc洗脱]纯化后得到2-(2-(2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(42b)(0.19g,70%收率),为橙色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.79(s,1H),8.44(d,J=7.8Hz,1H),8.36(d,J=2.3Hz,2H),7.61-7.39(m,5H),7.32(d,J=8.5Hz,1H),7.25(dd,J=4.6,2.5Hz,1H),6.86(dd,J=8.5,2.7Hz,1H),4.26(d,J=6.1Hz,2H),4.01(q,J=7.1Hz,2H),3.87-3.71(m,5H),1.41(s,9H),1.00(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):560.4(M+1),582.4(M+Na);(ES-):558.5(M-1)。

[0901] 步骤2:2-(2-(2-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(42c)的制备

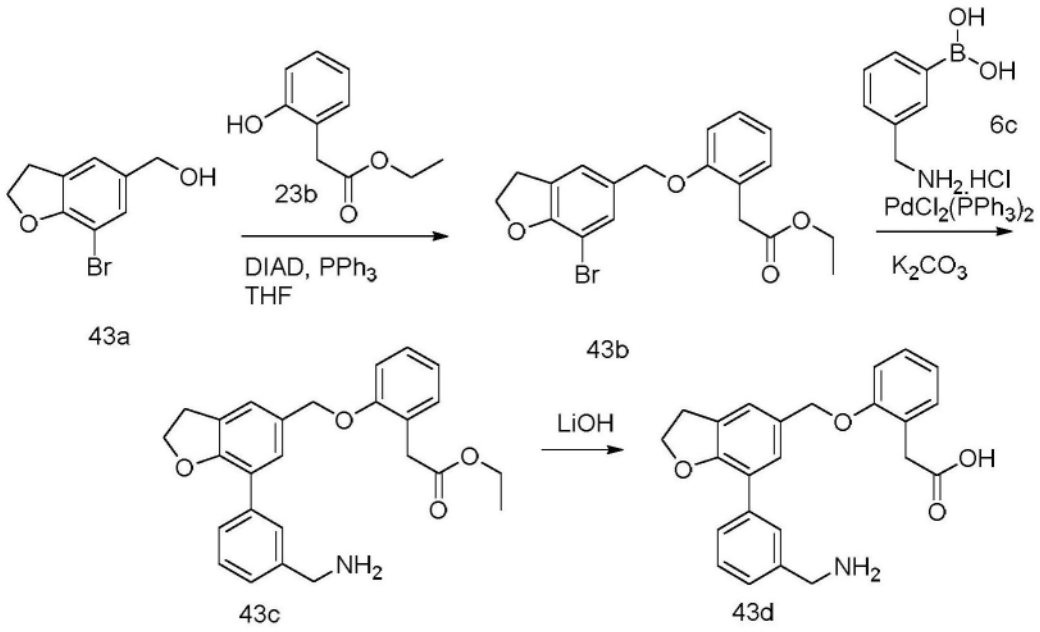
[0902] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(5mL)中的2-(2-(2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(42b)(190mg,0.34mmol),使用TFA(0.26mL,3.4mmol)制备化合物42c。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(30g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-60%洗脱]纯化后得到2-(2-(2-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(42c)(0.05g,32.0%收率),为HCl盐;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.79(s,1H),8.66-8.55(m,2H),8.45-8.32(m,4H),7.73-7.56(m,3H),7.41(d,J=2.7Hz,1H),7.33(d,J=8.5Hz,1H),7.29(dd,J=4.6,2.5Hz,1H),6.88(dd,J=8.5,2.7Hz,1H),4.18(s,2H),4.00(q,J=7.1Hz,2H),3.86-3.75(m,5H),1.01(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):460.3(M+1),MS(ES-):494.3(M+Cl);HPLC纯度:96.26%

[0903] 步骤3:2-(2-(2-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-4-甲氧基苯基)乙酸(42d)的制备

[0904] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在THF(2mL)中的2-(2-(2-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(42c)(0.11g,0.239mmol),使用氢氧化钠(0.24mL,0.48mmol,2M水溶液)制备化合物42d。这样在后处理并通过反相柱[C18(30g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-40%洗脱]纯化后得到2-(2-(2-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-4-甲氧基苯基)乙酸(42d)(0.045g,44%收率),为HCl盐;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.77(s,1H),10.88(s,1H),8.62(s,1H),8.57-8.34(m,5H),7.74-7.59(m,3H),7.52(d,J=2.7Hz,1H),7.36-7.25(m,2H),6.85(dd,J=8.5,2.7Hz,1H),4.23-4.12(m,2H),3.80(s,3H),3.73(s,2H);MS(ES+):432.3(M+1);MS(ES-):430.4(M-1);HPLC纯度:98.05%。

[0905] 方案43

[0906]



[0907] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(43d)

的制备

[0908] 步骤1:2-(2-((7-溴-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(43b)的制备

[0909] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在THF(15mL)中的(7-溴-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)甲醇(43a)(200mg,0.87mmol;CAS#501430-83-7),使用三苯基膦(0.30g,1.135mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(205mg,1.14mmol)和DIAD(0.23g,1.14mmol)制备化合物43b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc从0-60%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-溴-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(43b)(0.27g,78%收率),为无色油状物;MS(ES-):389.3,391.3(M-1)。

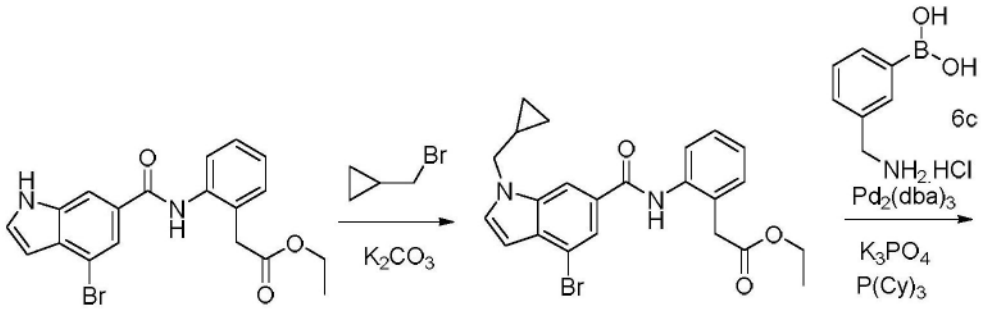
[0910] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(43c)的制备

[0911] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(6mL)中的2-(2-((7-溴-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(43b)(0.52g,1.33mmol),在Ar气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(0.37g,2.0mmol)、碳酸钾(0.55g,4.0mmol)在水(2mL)中的溶液和$PdCl_2(PPh_3)_2$(0.140g,0.2mmol),并在100℃油浴上加热2h来制备化合物43c。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的MeOH从0-20%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(43c)(0.23g,42%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.26(s,3H),7.79(s,1H),7.75-7.70(m,1H),7.54-7.40(m,2H),7.38(s,1H),7.31-7.18(m,3H),7.08(d,J=8.1Hz,1H),6.90(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.05(s,2H),4.60(t,J=8.7Hz,2H),4.08(s,2H),3.95(q,J=7.1Hz,2H),3.60(s,2H),3.25(t,J=8.7Hz,2H),1.04(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+)418.4(M+1);(ES-)416.4(M-1)。

[0912] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(43d)的制备

[0913] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(4mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(43c)(0.12g,0.29mmol),使用在水(0.8mL)中的水合氢氧化锂(60mg,1.44mmol)制备化合物43d。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(43d)(40mg,31%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.22(s,1H),8.38(s,3H),7.80(s,1H),7.74(dt,J=7.2,1.8Hz,1H),7.52-7.41(m,3H),7.32(d,J=1.6Hz,1H),7.27-7.18(m,2H),7.06(dd,J=8.2,1.1Hz,1H),6.89(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.07(s,2H),4.60(t,J=8.7Hz,2H),4.07(d,J=5.3Hz,2H),3.56(s,2H),3.25(t,J=8.7Hz,2H);MS(ES+):390.4(M+1);MS(ES-):388.5(M-1),424.4(M+Cl)。HPLC纯度:91.28%。

[0914] 方案44



[0915]

[0916] 2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸(44c)的制备

[0917] 步骤1:2-(2-(4-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(44a)的制备

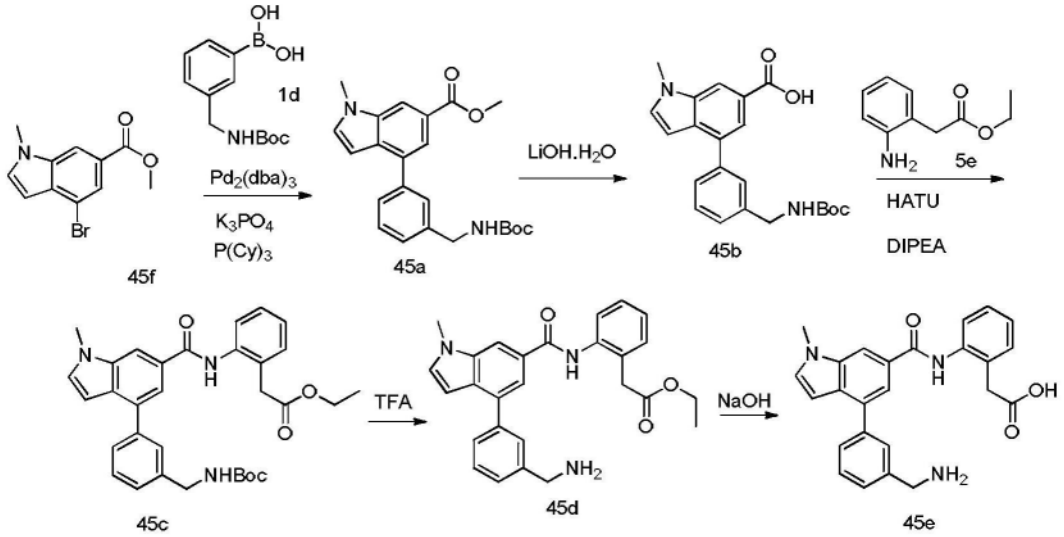
[0918] 向2-(2-(4-溴-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(9b)(0.2g,0.50mmol)在DMF中的溶液中添加(溴甲基)环丙烷(0.07mL,0.75mmol)和碳酸钾(0.14g,1.0mmol),并在60℃下搅拌过夜。将反应混合物用EtOAc(100mL)稀释,用水(3x)、盐水洗涤,干燥,过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc从0-60%洗脱]纯化得到的残留物,得到2-(2-(4-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(44a)(0.15g,64%收率);1H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ10.02(s,1H),8.24(s,1H),7.85(s,1H),7.78(d,J=3.1Hz,1H),7.47-7.19(m,4H),6.50(d,J=3.1Hz,1H),4.15(d,J=7.1Hz,2H),3.96(m,2H),3.75(s,2H),1.32(m,1H),1.00(t,J=7.1Hz,3H),0.58-0.31(m,4H)。MS(ES+):455.3&457.3(M+1)。

[0919] 步骤2:2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸(44c)的制备

[0920] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(3mL)中的2-(2-(4-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(44a)(140mg,0.31mmol),在Ar气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(90mg,0.46mmol)、磷酸三钾(1.3M溶液)(0.71mL,0.92mmol)、三环己基膦(30mg,0.09mmol)和$Pd_2(dba)_3$(30mg,0.03mmol),并在125℃微波中加热45分钟制备化合物44c。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-60%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到:2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(44b)(0.06g,37%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.04(s,1H),8.32(s,2H),8.25(s,1H),7.88(s,1H),7.80(d,J=1.3Hz,1H),7.77(s,1H),7.75(d,J=3.0Hz,2H),7.59(t,J=7.6Hz,1H),7.55-7.40(m,2H),7.35(t,J=7.5Hz,2H),

7.25(td,J＝7.2,1.5Hz,1H),6.74(d,J＝3.2Hz,1H),4.18(m,2H),4.15(s,2H),3.95(m,2H),3.78(s,2H),1.37(m,1H),0.98(t,J＝7.1Hz,3H),0.62-0.39(m,4H);MS(ES+):482.4(M+1);MS(ES-):516.5(M+Cl)。HPLC纯度:96.64%;接着是2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸(44c)(0.01g,7%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ8.37(s,2H),8.24(s,1H),7.91(s,1H),7.85(s,1H),7.79(d,J＝7.7Hz,1H),7.75(d,J＝3.2Hz,1H),7.58(t,J＝7.7Hz,2H),7.49(d,J＝7.7Hz,1H),7.32(t,J＝8.0Hz,2H),7.20(t,J＝7.4Hz,1H),6.74(d,J＝3.2Hz,1H),6.56(s,1H),4.25-4.09(m,4H),3.69(s,2H),1.48-1.29(m,1H),0.60-0.37(m,4H);MS(ES+):454.4(M+1);MS(ES-):452.4(M-1),488.4(M+Cl)。HPLC纯度:97.36%。

[0921] 方案45

[0922] 

[0923] 2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲基-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸(45e)的制备

[0924] 步骤1:4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-1-甲基-1H-吲哚-6-甲酸甲酯(45a)的制备

[0925] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(11mL)中的4-溴-1-甲基-1H-吲哚-6-甲酸甲酯(45f)(500mg,1.87mmol;CAS#:1246867-53-7),在氮气氛下使用3-((叔丁氧羰基氨基)甲基)苯基硼酸(1d)(702mg,2.80mmol)、磷酸三钾(1.3M溶液,1.1mL,3.17mmol)、三环己基膦(157mg,0.56mmol)和$Pd_2(dba)_3$(171mg,0.19mmol),通过在120℃微波中加热45分钟来制备化合物45a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷/乙酸乙酯0%至100%洗脱]纯化后得到4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-1-甲基-1H-吲哚-6-甲酸甲酯(45a)(620mg,84%收率),为黄色固体;MS(ES+):417.3(M+Na)。

[0926] 步骤2:4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-1-甲基-1H-吲哚-6-甲酸(45b)的制备

[0927] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(15mL)中的4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-1-甲基-1H-吲哚-6-甲酸甲酯(45a)(600mg,1.52mmol),使用水合氢氧化锂(383mg,9.13mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物45b。这样在后处理后得到4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-1-甲基-1H-吲哚-6-甲酸(45b)(500mg,86%收率),为灰

白色固体，其不经进一步纯化用于下一步。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.73(s,1H,D_2O可交换),8.09(s,1H),7.73(d,J＝1.3Hz,1H),7.63(d,J＝3.1Hz,1H),7.60-7.42(m,4H),7.27(d,J＝7.6Hz,1H),6.63(d,J＝3.2Hz,1H),4.22(d,J＝6.2Hz,2H),3.91(s,3H),1.40(s,9H)。

[0928] 步骤3:2-(2-(4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-1-甲基-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(45c)的制备

[0929] 根据方案1的步骤4中报道的程序，由在DMF(10mL)中的4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-1-甲基-1H-吲哚-6-甲酸(45b)(300mg,0.79mmol)，使用2-(2-氨基苯基)乙酸乙酯(5e)(184mg,1.03mmol)、DIPEA(0.28mL,1.58mmol)和HATU(360mg,0.79mmol)制备化合物45c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g)，用己烷中的0-60％EtOAc洗脱]纯化后得到2-(2-(4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-1-甲基-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(45c)(211mg,49％收率)，为粉红色半固体；^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.02(s,1H,D_2O可交换),8.11(s,1H),7.77(d,J＝1.4Hz,1H),7.65(s,1H),7.63-7.57(m,2H),7.54-7.40(m,3H),7.37-7.31(m,2H),7.30-7.22(m,2H),6.64(d,J＝3.1Hz,1H),4.23(d,J＝6.2Hz,2H),3.98-3.88(m,5H),3.77(s,2H),1.40(s,9H),0.98(t,J＝7.1Hz,3H)；MS(ES+):564.5(M+Na)；(ES-):540.5(M-1)。

[0930] 步骤4:2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲基-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(45d)的制备

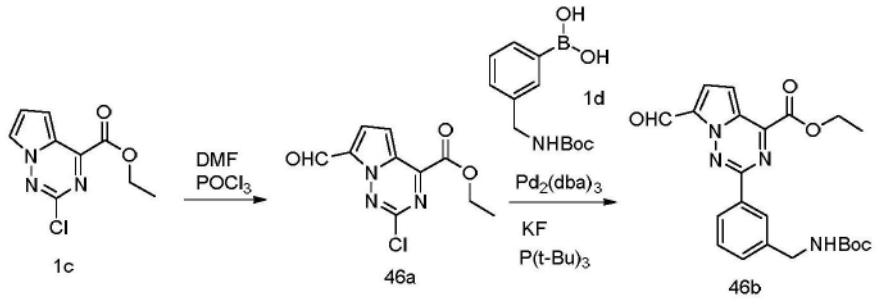
[0931] 根据方案1的步骤5中报道的程序，由2-(2-(4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-1-甲基-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(45c)(210mg,0.39mmol)，使用在DCM(5mL)中的TFA(0.3mL,3.88mmol)制备化合物45d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g)，用DCM中的DMA80从0-50％洗脱]、接着进行反相柱色谱法[C18(50g)，用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲基-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(45d)(114mg,67％收率)，为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.08(s,1H,D_2O可交换),8.45(s,3H,D_2O可交换),8.18(s,1H),7.90(d,J＝1.7Hz,1H),7.84(d,J＝1.4Hz,1H),7.80-7.72(m,1H),7.65(d,J＝3.1Hz,1H),7.62-7.49(m,2H),7.44(dd,J＝7.6,1.7Hz,1H),7.38-7.29(m,2H),7.25(td,J＝7.1,1.5Hz,1H),6.75(d,J＝3.1Hz,1H),4.14(s,2H),4.04-3.89(m,5H),3.79(s,2H),0.99(t,J＝7.1Hz,3H)。

[0932] 步骤5:2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲基-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸(45e)的制备

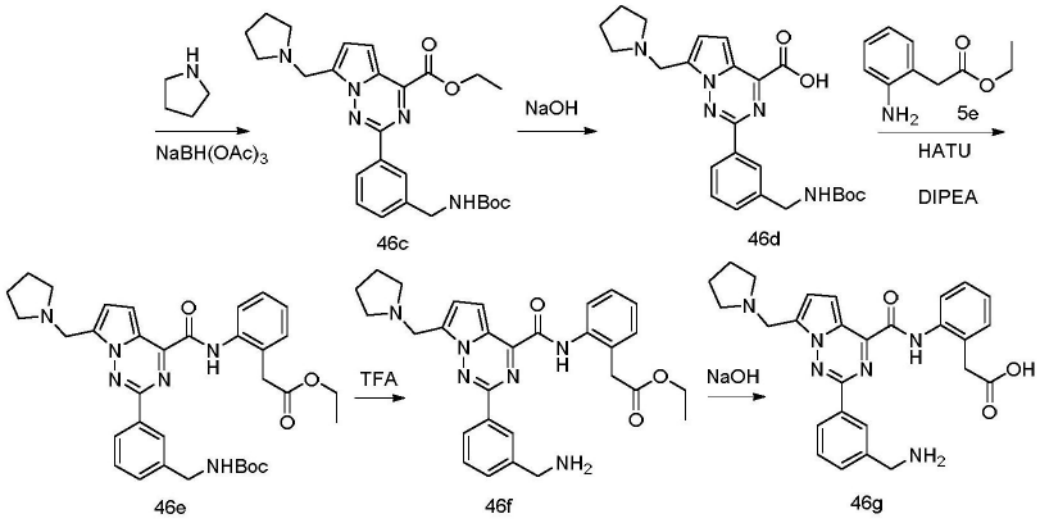
[0933] 根据方案4的步骤4中报道的程序，由在MeOH/THF(10mL,1:1)中的2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲基-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(45d)(65mg,0.15mmol)，使用氢氧化钠(35mg,0.88mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物45e。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g)，用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲基-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸(45e)(29mg,48％收率)，为白色固体；^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.42(s,1H,D_2O可交换),10.10(s,1H,D_2O可交换),8.43(s,3H,D_2O可交换),8.18(s,1H),7.92-7.87(m,1H),7.86-7.80(m,1H),7.80-7.73(m,1H),7.65(d,J＝3.1Hz,1H),7.59(t,J＝7.6Hz,1H),7.55-7.49(m,2H),7.39-7.29(m,2H),7.22(td,J＝7.4,1.4Hz,1H),6.74(d,J＝3.1Hz,1H),4.14(s,2H),3.93(s,3H),3.71(s,2H)；MS(ES+):414.3

(M+1);436.3(M+Na);(ES-):412.4(M-1),448.4(M+Cl)。

[0934] 方案46



[0935]



[0936] 2-(2-(2-(3-(氨甲基)苯基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸(46g)的制备

[0937] 步骤1:2-氯-7-甲酰基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸乙酯(46a)的制备

[0938] 向在用冰水冷却的密封管中的$POCl_3$(1.239mL,13.30mmol)中添加DMF(0.515mL,6.65mmol)并搅拌,直到反应混合物均匀。将反应混合物升温至室温,添加2-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸乙酯(1c)(300mg,1.33mmol),并在95℃密封管中加热5h。将反应混合物冷却到室温,并倒入冰冷的饱和NaHCO3水溶液(60mL)中,用乙酸乙酯(2x 50mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(40mL)、盐水(40mL)洗涤,干燥,过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷/乙酸乙酯(1:0至9:1)洗脱]纯化得到的残留物,得到2-氯-7-甲酰基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸乙酯(46a)(224mg,66%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.38(s,1H),7.78(d,J=5.1Hz,1H),7.51(d,J=5.1Hz,1H),4.50(q,J=7.1Hz,2H),1.41(t,J=7.1Hz,3H)。

[0939] 步骤2:2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-7-甲酰基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸乙酯(46b)的制备

[0940] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在DMF(10mL)中的2-氯-7-甲酰基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸乙酯(46a)(250mg,0.99mmol),在氩气氛下使用3-((叔丁氧羰基氨基)甲基)苯基硼酸(1d)(371mg,1.48mmol)、氟化钾(189mg,3.25mmol)、三叔丁基膦(1.281mL,1.28mmol)和$Pd_2(dba)_3$(90mg,0.099mmol),通过在120℃下加热过夜来制备化合物46b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷/乙酸乙酯0%至50%洗

脱]纯化后得到2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-7-甲酰基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸乙酯(46b)(339mg,81%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.62(s,1H),8.34-8.27(m,2H),7.73(d,J=5.0Hz,1H),7.61-7.51(m,2H),7.51-7.44(m,1H),7.41(d,J=5.0Hz,1H),4.54(q,J=7.1Hz,2H),4.26(d,J=6.2Hz,2H),1.49-1.39(m,12H);MS(ES+):447.3(M+1)。

[0941] 步骤3:2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸乙酯(46c)的制备

[0942] 向2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-7-甲酰基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸乙酯(46b)(150mg,0.35mmol)在DCE(10mL)中的溶液中添加吡咯烷(27.6mg,0.39mmol)和乙酸(0.020mL,0.35mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h,接着添加三乙酰氧基硼氢化钠(90mg,0.42mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h,用EtOAc稀释,用水洗涤,干燥,过滤并真空浓缩。通过色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc从0-60%洗脱]纯化得到的残留物,得到2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸乙酯(46c)(140mg,83%收率),为黄色半固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.23(d,J=6.2Hz,2H),7.59-7.47(m,2H),7.41(d,J=7.7Hz,1H),7.35(d,J=4.6Hz,1H),7.20(d,J=4.6Hz,1H),4.51(q,J=7.1Hz,2H),4.25(d,J=6.2Hz,2H),4.18(s,2H),2.64-2.55(m,4H),1.75-1.63(m,4H),1.50-1.29(m,12H);MS(ES+):480.4(M+1);502.4(M+Na);(ES-):478.5(M-1)。

[0943] 步骤4:2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸(46d)的制备

[0944] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在THF/MeOH(10mL)中的2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸乙酯(46c)(140mg,1.52mmol),使用氢氧化钠(70mg,1.75mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物46d。这样在后处理、接着通过快速柱色谱法[二氧化硅(4g),用DCM中的MeOH从0-100%洗脱]纯化后得到2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸(46d)(60mg,46%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.40-8.27(m,2H),7.60-7.49(m,2H),7.46-7.30(m,3H),4.95(s,2H),4.26(d,J=6.1Hz,2H),3.57-3.36(m,4H),2.08-1.83(m,4H),1.41(s,9H);MS(ES+):452.4(M+1);474.4(M+Na);(ES-):450.4(M-1);486.4(M+Cl)。

[0945] 步骤5:2-(2-(2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(46e)的制备

[0946] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF(10mL)中的2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸(46d)(56mg,0.12mmol),使用2-(2-氨基苯基)乙酸乙酯(5e)(29mg,0.16mmol)、DIPEA(0.043mL,0.25mmol)和HATU(57mg,0.15mmol)制备化合物46e。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的0-60%EtOAc洗脱]纯化后得到2-(2-(2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(46e)(53mg,70%收率),为粉红色半固体;MS(ES+):613.4(M+1);635.4(M+Na);(ES-):611.5(M-1)。

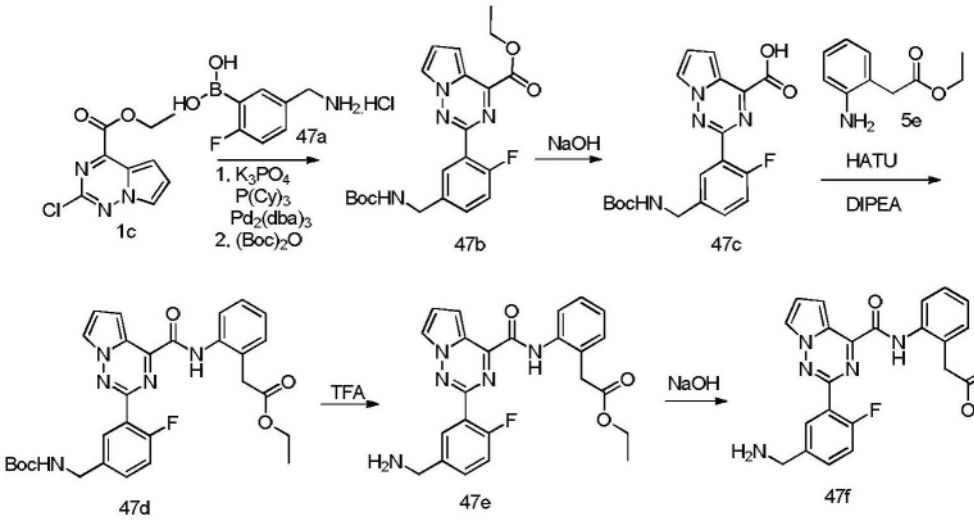
[0947] 步骤6:2-(2-(2-(3-(氨甲基)苯基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(46f)的制备

[0948] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由2-(2-(2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(46e)(53mg,0.086mmol),使用在DCM(5mL)中的TFA(0.067mL,0.87mmol)制备化合物46f。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-(2-(3-(氨甲基)苯基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(46f)(27mg,61%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.88(s,1H,D_2O可交换),9.00(s,1H,D_2O可交换),8.71(d,J=7.6Hz,3H),7.72(t,J=7.9Hz,2H),7.68-7.61(m,2H),7.53(d,J=4.7Hz,1H),7.42(t,J=7.3Hz,2H),7.31(td,J=7.5,7.1,1.4Hz,1H),5.07(s,2H),4.19(d,J=5.1Hz,2H),4.01(q,J=7.1Hz,2H),3.88(s,2H),3.58-3.43(m,2H),3.33-3.25(m,2H),2.14-1.97(m,2H),1.95-1.80(m,2H),1.02(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):513.4(M+1);535.4(M+Na)。

[0949] 步骤7:2-(2-(2-(3-(氨甲基)苯基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸(46g)的制备

[0950] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH/THF(10mL,1:1)中的2-(2-(2-(3-(氨甲基)苯基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(46f)(25mg,0.049mmol),使用氢氧化钠(12mg,0.29mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物46g。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(2-(3-(氨甲基)苯基)-7-(吡咯烷-1-基甲基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸(46g)(11mg,47%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.81(s,1H,D_2O可交换),11.09(s,1H,D_2O可交换),10.94(s,1H),8.97(d,J=1.7Hz,1H),8.80-8.60(m,4H,部分D_2O可交换),7.83(d,J=8.1Hz,1H),7.73-7.60(m,3H),7.55(d,J=4.7Hz,1H),7.47-7.37(m,2H),7.28(td,J=7.4,1.3Hz,1H),5.08(d,J=4.5Hz,2H),4.26-4.12(m,2H),3.81(s,2H),3.59-3.41(m,4H),2.16-1.97(m,2H),1.95-1.78(m,2H);MS(ES^+)485.4(M+1);(ES^-)483.4(M-1);HPLC纯度,93.69%。

[0951] 方案47

[0952] 

[0953] 2-(2-(2-(5-(氨甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯

基)乙酸(47f)的制备

[0954] 步骤1:2-(5-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸乙酯(47b)的制备

[0955] 向2-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸乙酯(1c)(400mg,1.77mmol)在二噁烷(12mL)中的溶液中添加(5-(氨甲基)-2-氟苯基)硼酸盐酸盐(47a)(546mg,2.66mmol;CAS#1072946-46-3)、3M三聚磷酸钾水溶液(1.182mL,3.55mmol)、三环己基膦(99mg,0.355mmol)和$Pd_2(dba)_3$(162mg,0.177mmol)。将混合物脱气,并用Ar填充,然后在125℃微波中加热30分钟。将混合物冷却到室温,用水(60mL)和EtOAc(60mL)稀释。向双相层中添加BOC酸酐(580mg,2.66mmol),并在室温下搅拌3h。分离有机层,并用EtOAc(50mL)萃取水层。将有机层合并,用水、盐水洗涤,过滤并真空浓缩至干。通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc 0至60%洗脱]纯化得到的残留物,得到2-(5-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸乙酯(47b)(0.32g,0.772mmol,43.6%收率),为橙色泡沫状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.40(s,1H),7.87(d,J=7.3Hz,1H),7.53(t,J=6.1Hz,1H),7.49-7.24(m,4H),4.50(q,J=7.1Hz,2H),4.19(d,J=6.2Hz,2H),1.44-1.33(m,12H);MS(ES+):437.3(M+Na)

[0956] 步骤2:2-(5-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸(47c)的制备

[0957] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在THF(10mL)中的2-(5-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸乙酯(47b)(0.32g,0.772mmol),使用氢氧化钠(0.772mL,1.544mmol,2M水溶液)制备化合物47c。这样在后处理后得到2-(5-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸(47c)(0.29g,97%收率),为浅橙色泡沫状物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ14.43(s,1H),8.36(dd,J=2.6,1.4Hz,1H),7.92(dd,J=7.5,2.2Hz,1H),7.53(t,J=6.1Hz,1H),7.47-7.39(m,1H),7.39-7.32(m,2H),7.24(dd,J=4.6,2.5Hz,1H),4.19(d,J=6.2Hz,2H),1.39(s,9H);MS(ES-):385.3(M-1)。

[0958] 步骤3:2-(2-(2-(5-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(47d)的制备

[0959] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF(3mL)中的2-(5-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]-三嗪-4-甲酸(47c)(180mg,0.47mmol),使用2-(2-氨基苯基)乙酸乙酯(5e)(125mg,0.7mmol)、DIPEA(0.24mL,1.4mmol)和HATU(213mg,0.56mmol)制备化合物47d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc从0-60%洗脱]纯化后得到2-(2-(2-(5-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(47d)(0.19g,75%收率),为橙色泡沫状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.61(s,1H),8.41(dd,J=2.6,1.4Hz,1H),8.18(dd,J=7.6,2.2Hz,1H),7.82(d,J=7.7Hz,1H),7.59(dd,J=4.6,1.4Hz,1H),7.55-7.33(m,5H),7.37-7.20(m,2H),4.23(d,J=6.1Hz,2H),3.94(q,J=7.1Hz,2H),3.84(s,2H),1.38(s,9H),0.96(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):548.3(M+1),570.3(M+Na);(ES-):582.4(M+Cl)。

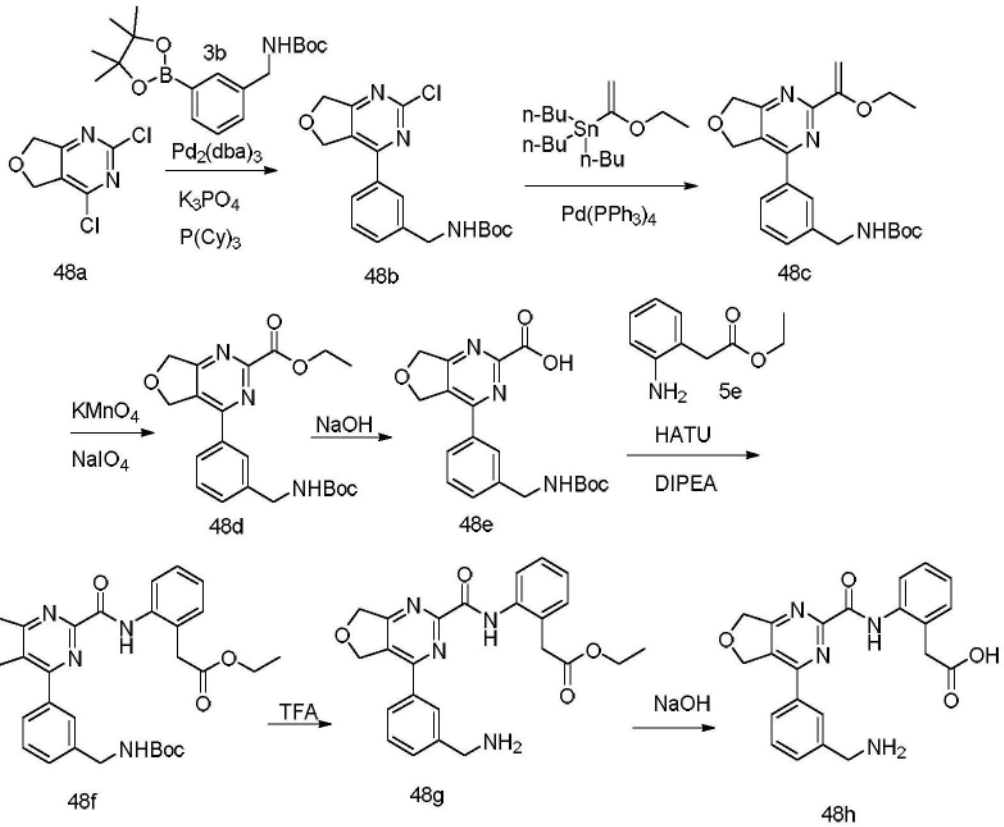
[0960] 步骤4:2-(2-(2-(5-(氨甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(47e)的制备

[0961] 根据方案1的步骤5中报道的程序，由在DCM(5mL)中的2-(2-(2-(5-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(47d)(180mg，0.329mmol)，使用TFA(0.025mL，0.329mmol)制备化合物47e。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(30g)，用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-(2-(5-氨甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(47e)(0.045g，31％收率)，为HCl盐；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ10.61(s,1H)，8.53(d,J＝7.1Hz,1H)，8.49-8.32(m,4H)，7.81-7.70(m,2H)，7.61(dd,J＝4.6,1.3Hz,1H)，7.51(dd,J＝11.1,8.5Hz,1H)，7.45-7.37(m,2H)，7.35-7.24(m,2H)，4.21-4.10(m,2H)，3.94(q,J＝7.1Hz,2H)，3.84(s,2H)，0.97(t,J＝7.1Hz,3H)；^{19}F NMR(282MHz，DMSO-d_6)δ-113.01；MS(ES+)：448.3(M+1)，MS(ES-)：482.3(M+Cl)；HPLC纯度94.88％。

[0962] 步骤5：2-(2-(2-(5-(氨甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸(47f)的制备

[0963] 根据方案4的步骤4中报道的程序，由在THF(4mL)中的2-(2-(2-(5-氨甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]四嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(47e)(110mg，0.246mmol)，使用NaOH的2M水溶液(0.246mL，0.492mmol)制备化合物47f。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(30g)，用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-40％洗脱]纯化后得到2-(2-(2-(5-(氨甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸(47f)(0.045g，44％收率)，为HCl盐；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ12.70(s,1H)，11.12-10.76(m,1H)，8.66-8.55(m,1H)，8.51-8.33(m,4H)，7.90-7.82(m,1H)，7.75--7.65(m,1H)，7.63(dd,J＝4.6,1.3Hz,1H)，7.49(dd,J＝11.1,8.5Hz,1H)，7.43-7.34(m,2H)，7.31(dd,J＝4.6,2.6Hz,1H)，7.24(t,J＝7.5Hz,1H)，4.23-4.08(m,2H)，3.74(s,2H)；^{19}F NMR(282MHz，DMSO-d_6)δ-112.49；MS(ES+)420.3(M+1)，MS(ES-)418.3(M-1)；HPLC纯度：97.95％。

[0964] 方案48

[0965] 

[0966] 2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸(48h)的制备

[0967] 步骤1:3-(2-氯-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-4-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(48b)的制备

[0968] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(100mL)中的2,4-二氯-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶(48a)(2g,10.47mmol;CAS#848398-41-4),在氩气氛中使用3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(3b)(2.49g,7.48mmol)、磷酸三钾(5.48mL,16.45mmol,3M水溶液)、三环己基膦(0.63g,2.24mmol)和$Pd_2(dba)_3$(0.69g,0.75mmol),并在120℃油浴中加热1.5h来制备化合物48b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用己烷中的EtOAc从0-70%洗脱]纯化后得到3-(2-氯-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-4-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(48b)(0.72g,27%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.81(d,J=2.0Hz,1H),7.74-7.68(m,1H),7.59-7.44(m,3H),5.40(t,J=1.8Hz,2H),5.02(d,J=1.8Hz,2H),4.22(d,J=6.2Hz,2H),1.41(s,9H)。MS(ES-):360.4&362.3(M-1)。

[0969] 步骤2:3-(2-(1-乙氧基乙烯基)-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-4-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(48c)的制备

[0970] 根据方案1的步骤1中报道的程序,由在DMF(20mL)中的3-(2-氯-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-4-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(48b)(0.7g,1.94mmol),在氩气氛中使用1-乙氧基乙烯基三正丁基锡(0.86mL,2.52mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(0.22g,0.19mmol),并在110℃下加热4h来制备化合物48c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用己烷中的EtOAc从0-50%洗脱]纯化后得到3-(2-(1-乙氧基乙烯基)-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-

4-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(48c)(0.51g,66%收率),为白色固体;MS(ES+):398.4(M+1),420.3(M+Na);MS(ES-):396.4(M-1),432.4(M+Cl)。

[0971] 步骤3:4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-2-甲酸乙酯(48d)的制备

[0972] 根据方案1的步骤2中报道的程序,由在1,4-二噁烷(100mL)中的3-(2-(1-乙氧基乙烯基)-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-4-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(48c)(0.5g,1.258mmol),使用在水(10mL)中的高碘酸钠(0.54g,2.52mmol)和$KMnO_4$(0.12g,0.76mmol,且在12h后第二次给料为0.12g,0.76mmol)制备化合物48d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc从0-60%洗脱]纯化后得到4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-2-甲酸乙酯(48d)(0.28g,56%收率),为黄色固体;MS(ES+):400.3(M+1),422.3(M+Na);MS(ES-):398.4(M-1)。

[0973] 步骤4:4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-2-甲酸(48e)的制备

[0974] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在THF/MeOH(5mL,1:1)中的4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-2-甲酸乙酯(48d)(0.28g,0.70mmol),使用在水(2mL)中的氢氧化钠(0.11g,2.80mmol)制备化合物48e。这样在后处理后得到4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-2-甲酸(48e)(0.16g,62%收率),为黄色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ7.86(s,1H),7.81(d,J=7.8Hz,1H),7.54(t,J=7.7Hz,2H),7.45(d,J=7.7Hz,1H),5.47(s,2H),5.08(d,J=1.8Hz,2H),4.23(d,J=6.2Hz,2H),1.41(s,9H);MS(ES-):370.3(M-1)。

[0975] 步骤5:2-(2-(4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(48f)的制备

[0976] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF(5mL)中的4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-2-甲酸(48e)(0.16g,0.43mmol),使用2-(2-氨基苯基)乙酸乙酯(5e)(0.09g,0.52mmol)、DIPEA(0.15mL,0.86mmol)和HATU(0.20g,0.52mmol)制备化合物48f。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的0-60%EtOAc/MeOH(9:1)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(48f)(0.17g,72%收率),为白色固体;MS(ES+):555.3(M+Na);MS(ES-):531.6(M-1)。

[0977] 步骤6:2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(48g)的制备

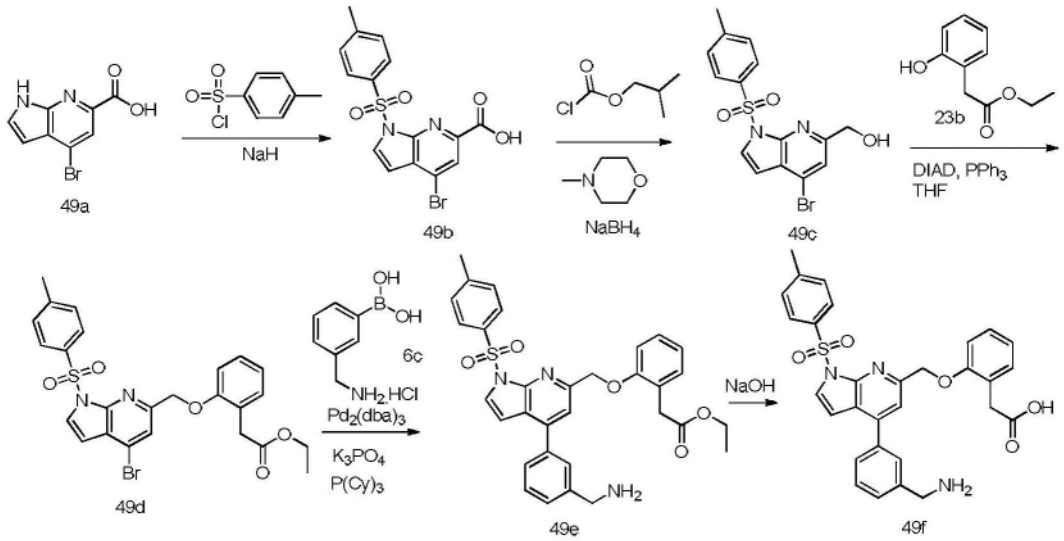
[0978] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(5mL)中的2-(2-(4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(48f)(160mg,0.30mmol),使用TFA(0.23mL,3.0mmol)制备化合物48g。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]、接着进行反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(48g)(0.11g,85%收率),为黄色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.63(s,1H),8.62(s,3H),8.19(m,2H),7.79-7.71(m,2H),7.66(t,J=7.6Hz,1H),7.38(m,2H),7.24(t,J=7.2Hz,1H),5.61(s,2H),5.14(s,

2H),4.17(d,J＝5.8Hz,2H),3.98(q,J＝7.0Hz,2H),3.84(s,2H),1.01(t,J＝7.1Hz,3H);MS(ES+):433.3(M+1),455.3(M+Na)。HPLC纯度:94.03%。

[0979] 步骤7:2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸(48h)的制备

[0980] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH/THF(5mL,1:1)中的2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(48g)(50mg,0.116mmol),使用NaOH(18mg,0.462mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物48h。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]嘧啶-2-甲酰胺基)苯基)乙酸(48h)(0.016g,34%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.71(s,1H),8.51(s,3H),8.20(s,1H),8.14(d,J＝7.5,Hz,1H),7.82(d,J＝7.5,Hz,1H),7.78-7.72(m,1H),7.67(t,J＝7.6Hz,1H),7.38(m,2H),7.27-7.18(m,1H),5.60(s,2H),5.15(s,2H),4.18(q,J＝5.8Hz,2H),3.76(s,2H);MS(ES+):405.3(M+1),427.3(M+Na);MS(ES-):403.3(M-1),439.3(M+Cl)。HPLC纯度:96.60%。

[0981] 方案49

[0982] 

[0983] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(49f)的制备

[0984] 步骤1:4-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲酸(49b)的制备

[0985] 根据方案40的步骤1中报道的程序,由在DMF(9.5mL)中的4-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲酸(49a)(0.7g,2.90mmol;CAS#:1190321-81-3),使用NaH(在矿物油中60%,0.29g,7.26mmol)和甲苯磺酰氯(0.66g,3.48mmol)制备化合物49b。这样在后处理后得到4-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲酸(49b)(0.79g,69%收率),为褐色固体,其不经进一步纯化用于下一步。MS(ES-):393.2&395.1(M-1)。

[0986] 步骤2:(4-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)甲醇(49c)的制备

[0987] 根据方案23的步骤1中报道的程序,由4-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲酸(49b)(0.6g,1.52mmol),使用在THF(30mL)中的N-甲基吗啉(0.20mL,1.82mmol)、氯甲酸异丁酯(0.24mL,1.82mmol)和在水(0.8mL)中的$NaBH_4$(0.17g,4.55mmol)制备化合物

49c。这样在后处理后得到(4-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)甲醇(49c)(0.27g,49%收率),为透明油状物;MS(ES+):382.5(M+1);MS(ES-):415.2&417.2(M+Cl)。

[0988] 步骤3:2-(2-((4-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(49d)的制备

[0989] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在THF(15mL)中的(4-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)甲醇(49c)(0.28g,0.73mmol),使用三苯基膦(0.25g,0.96mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(0.17g,0.96mmol)和DIAD(0.19mL,0.96mmol)制备化合物49d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc从0-60%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(49d)(0.31g,78%收率),为无色油状物;MS(ES+):543.1&545.2(M+1)。

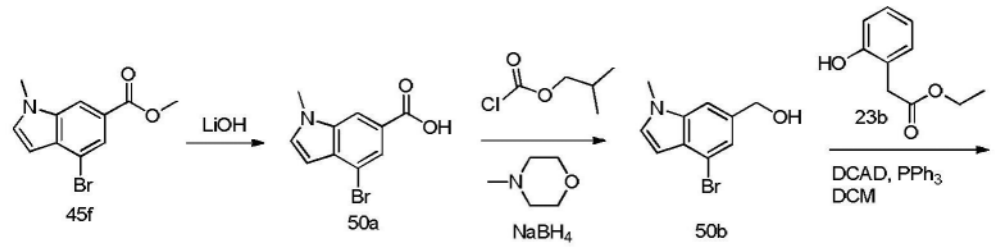
[0990] 步骤4:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(49e)的制备

[0991] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(3mL)中的2-(2-((4-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(49d)(0.2g,0.368mmol),在Ar气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(0.103g,0.552mmol)、磷酸三钾(1.3M溶液,0.849mL,1.104mmol)、三环己基膦(0.031g,0.11mmol)和$Pd_2(dba)_3$(0.034g,0.037mmol),并在125℃微波中加热30分钟来制备化合物49e。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-60%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(49e)(0.152g,73%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.51(s,3H),8.16-8.05(m,2H),8.00(d,J=4.1Hz,1H),7.84(s,1H),7.73-7.65(m,1H),7.61(m,2H),7.54(s,1H),7.42(d,J=8.0Hz,2H),7.29-7.14(m,2H),7.11(d,J=4.1Hz,1H),7.03(d,J=8.1Hz,1H),6.92(t,J=7.4Hz,1H),5.35(s,2H),4.11(q,J=5.9Hz,2H),3.88(q,J=7.1Hz,2H),3.69(s,2H),2.36(s,3H),0.91(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):570.4(M+1),592.3(M+Na);MS(ES-):604.4(M+Cl)。HPLC纯度:90.90%。

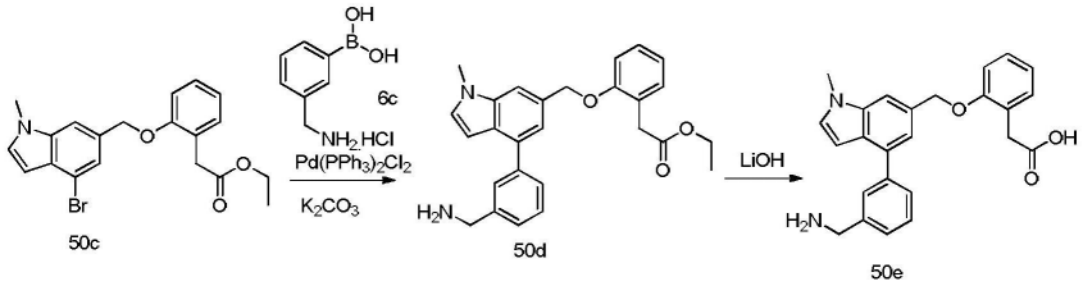
[0992] 步骤5:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(49f)的制备

[0993] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH/THF(5mL,1:1)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(49e)(0.05g,0.088mmol),使用氢氧化钠(4mg,0.088mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物49f。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(49f)(0.01g,21%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.29(s,1H),8.47(s,3H),8.09(d,J=8.0Hz,2H),8.00(d,J=4.1Hz,1H),7.83(s,1H),7.70(d,J=6.5Hz,1H),7.59(m,3H),7.43(d,J=8.1Hz,2H),7.24(d,J=7.3Hz,1H),7.16(t,J=7.8Hz,1H),7.10(d,J=4.1Hz,1H),7.00(d,J=8.2Hz,1H),6.91(t,J=7.3Hz,1H),5.36(s,2H),4.10(d,J=5.9Hz,2H),3.64(s,2H),2.35(s,3H);MS(ES+):542.3(M+1),564.3(M+Na);MS(ES-):576.4(M+Cl)。HPLC纯度:88.38%。

[0994] 方案50



[0995]



[0996] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(50e)的制备

[0997] 步骤1:4-溴-1-甲基-1H-吲哚-6-甲酸(50a)的制备

[0998] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(30mL)中的4-溴-1-甲基-1H-吲哚-6-甲酸甲酯(45f)(3g,11.19mmol),使用水合氢氧化锂(2.82g,67.1mmol)在水(3mL)中的溶液制备化合物50a。这样在后处理后得到4-溴-1-甲基-1H-吲哚-6-甲酸(50a)(2.2g,77%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.96(s,1H),8.10(s,1H),7.78(s,1H),7.69(d,J=3.1Hz,1H),6.52-6.42(m,1H),3.89(s,3H)。MS(ES-):252.1(M-1)。

[0999] 步骤2:(4-溴-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲醇(50b)的制备

[1000] 根据方案23的步骤1中报道的程序,由4-溴-1-甲基-1H-吲哚-6-甲酸(50a)(3.7g,14.56mmol),使用在THF(100mL)中的N-甲基吗啉(1.92mL,17.47mmol)、氯甲酸异丁酯(2.30mL,17.47mmol)和在水中的$NaBH_4$(1.65g,43.7mmol)制备化合物50b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用己烷中的EtOAc/MeOH=9:1从0-100%洗脱]纯化后得到(4-溴-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲醇(50b)(2.1g,60%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.41(d,J=3.2Hz,2H),7.22(s,1H),6.34(dd,J=3.1,0.9Hz,1H),5.27(t,J=5.8Hz,1H),4.59(d,J=5.7Hz,2H),3.79(s,3H)。

[1001] 步骤3:2-(2-((4-溴-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯50c)的制备

[1002] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(50mL)中的(4-溴-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲醇(50b)(1g,4.16mmol),使用三苯基膦(1.42g,5.41mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(0.98g,5.41mmol)和二-(4-氯苄基)偶氮二甲酸酯(DCAD,1.99g,5.41mmol)制备化合物50c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc/MeOH(9:1)从0-60%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-溴-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(50c)(0.66g,39%收率),为无色油状物;MS(ES+):424.2&426.1(M+Na)。

[1003] 步骤4:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(50d)的制备

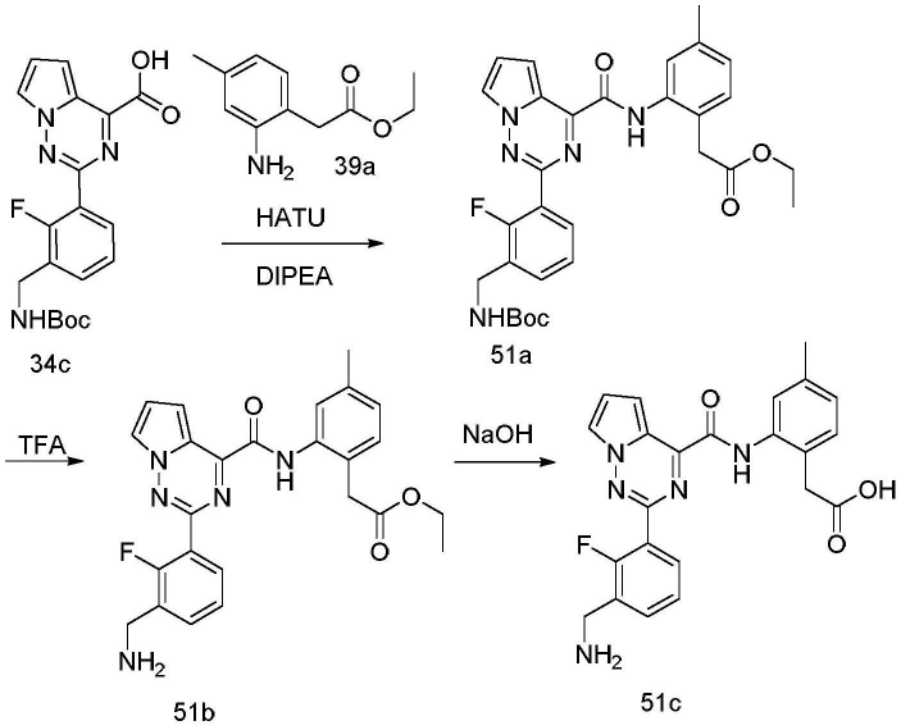
[1004] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(15mL)中的2-(2-((4-溴-1-甲基-

1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(50c)(0.65g,1.62mmol),在Ar气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(0.45g,2.42mmol)、在水(2mL)中的K_2CO_3(0.67g,4.85mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.17g,0.24mmol),并在100℃油浴中加热2h来制备化合物50d。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(50d)(0.16g,23%收率),为白色固体;MS(ES+):429.3(M+1)。

[1005] 步骤5:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(50e)的制备

[1006] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(8mL)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(50d)(0.16g,0.373mmol),使用水合氢氧化锂(0.078g,1.867mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物50e。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(50e)(0.045g,30%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.34(s,3H),7.81(s,1H),7.72-7.65(m,1H),7.59(m,2H),7.54(d,J=7.6Hz,1H),7.51-7.46(m,1H),7.45(d,J=3.1Hz,1H),7.27-7.22(m,2H),7.21(s,1H),7.11(d,J=8.1Hz,1H),6.93-6.86(m,1H),6.64(d,J=3.2Hz,1H),5.28(s,2H),4.13(s,2H),3.84(s,3H),3.60(s,2H);MS(ES+):401.3(M+1),423.3(M+Na);MS(ES-):399.3(M-1),435.3(M+Cl)。HPLC纯度:98.50%。

[1007] 方案51

[1008] 

[1009] 2-(2-(2-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-4-甲基苯基)乙酸(51c)的制备

[1010] 步骤1:2-(2-(2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(51a)的制备

[1011] 根据方案1的步骤4中报道的程序，由在DMF(3mL)中的2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]-三嗪-4-甲酸(34c)(0.1g,0.259mmol)，使用2-(2-氨基-4-甲基苯基)乙酸乙酯(39a)(118mg,0.611mmol)、DIPEA(0.136mL,0.776mmol)和HATU(118mg,0.311mmol)制备化合物51a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g)，用己烷中的0-60％EtOAc洗脱]纯化后得到2-(2-(2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(51a)(0.1g,69％收率)，为橙色泡沫状物；^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.63(s,1H)，8.40(d,J＝2.6Hz,1H)，8.26-8.17(m,1H)，7.65-7.61(m,1H)，7.59(d,J＝4.6Hz,1H)，7.56-7.43(m,2H)，7.36(t,J＝7.7Hz,1H)，7.31-7.23(m,2H)，7.07(dd,J＝7.8,1.8Hz,1H)，4.28(d,J＝6.1Hz,2H)，3.95(q,J＝7.1Hz,2H)，3.77(s,2H)，2.35(s,3H)，1.40(s,9H)，0.97(t,J＝7.1Hz,3H)。

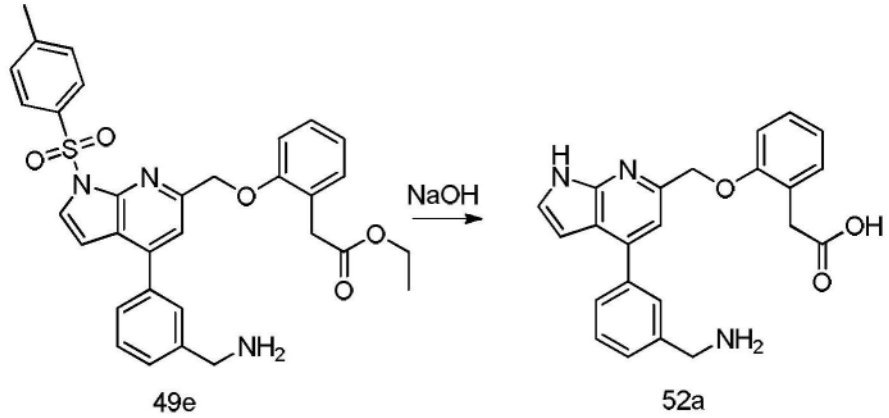
[1012] 步骤2:2-(2-(2-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(51b)的制备

[1013] 根据方案1的步骤5中报道的程序，由在DCM(3mL)中的2-(2-(2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(51a)(0.1g,0.178mmol)，使用TFA(0.137mL,1.78mmol)制备化合物51b。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(30g)，用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-(2-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(51b)(0.028g,34％收率)，为HCl盐；^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.67(s,1H)，8.52-8.32(m,5H)，7.75(t,J＝7.1Hz,1H)，7.63-7.58(m,2H)，7.47(t,J＝7.8Hz,1H)，7.32(dd,J＝4.6,2.5Hz,1H)，7.27(d,J＝7.8Hz,1H)，7.08(d,J＝7.6Hz,1H)，4.20(s,2H)，3.96(q,J＝7.1Hz,2H)，3.78(s,2H)，2.35(s,3H)，0.99(t,J＝7.1Hz,3H)；^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-116.69;MS(ES+):462.3(M+1)，484.3(M+Na);MS(ES-):460.4(M-1)，496.4(M+Cl);HPLC纯度99.65％

[1014] 步骤3:2-(2-(2-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-4-甲基苯基)乙酸(51c)的制备

[1015] 根据方案4的步骤4中报道的程序，由在THF(4mL)中的2-(2-(2-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(51b)(0.07g,0.152mmol)，使用氢氧化钠(0.152mL,0.303mmol,2M水溶液)制备化合物51c。这样在后处理并通过反相柱[C18(30g)，用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-(2-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-4-甲基苯基)乙酸(51c)(0.025g,38.0％收率)，为HCl盐；^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.71(s,1H)，10.74(s,1H)，8.52-8.31(m,4H)，7.81-7.67(m,3H)，7.63(dd,J＝4.7,1.4Hz,1H)，7.47(t,J＝7.8Hz,1H)，7.32(dd,J＝4.6,2.5Hz,1H)，7.26(d,J＝7.8Hz,1H)，7.06(dd,J＝7.8,1.7Hz,1H)，4.20(s,2H)，3.69(s,2H)，2.35(s,3H)；^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-116.59;MS(ES+):434.3(M+1)，MS(ES-):432.3(M+Cl);HPLC纯度97.76％。

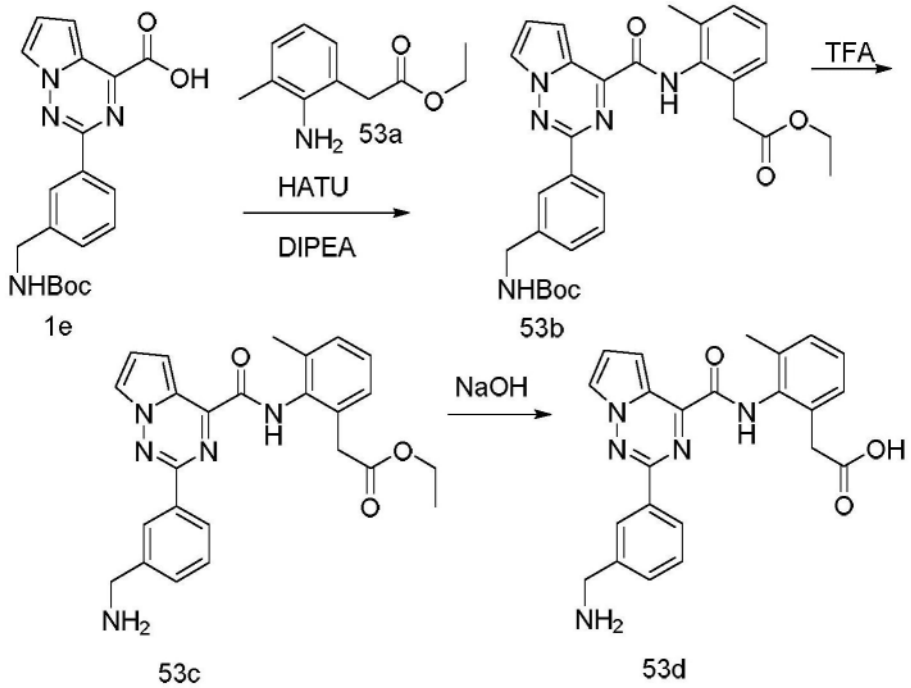
[1016] 方案52

[1017] 

[1018] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(52a)的制备

[1019] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在THF(5mL)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(49e)(0.04g,0.070mmol),使用氢氧化钠(0.028g,0.702mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物52a。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(52a)(0.012g,44%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.91(s,1H),8.36(s,3H),7.92(s,1H),7.79(dt,J=6.9,1.9Hz,1H),7.59(m,3H),7.42(s,1H),7.22(m,2H),7.08(m,1H),6.90(t,J=7.3Hz,1H),6.76(m,1H),5.28(s,2H),4.15(d,J=5.8Hz,2H),3.63(s,2H);MS(ES+):388.3(M+1);MS(ES-):386.4(M-1),422.3(M+Cl)。HPLC纯度:91.49%。

[1020] 方案53

[1021] 

[1022] 2-(2-(2-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-3-甲基苯基)乙酸(53d)的制备

[1023] 步骤1:2-(2-(2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三

嗪-4-甲酰胺基)-3-甲基苯基)乙酸乙酯(53b)的制备

[1024] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF(3mL)中的2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸(1e)(0.18g,0.489mmol),使用2-(2-氨基-3-甲基苯基)乙酸乙酯(53a)(113mg,0.586mmol,CAS#1261751-05-6)、DIPEA(0.256mL,1.466mmol)和HATU(223mg,0.586mmol)制备化合物53b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的0-60%EtOAc洗脱]纯化后得到2-(2-(2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-3-甲基苯基)乙酸乙酯(53b)(0.21g,79%收率),为橙色泡沫状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.61(s,1H),8.51(d,J=7.8Hz,1H),8.40(s,1H),8.37-8.32(m,1H),7.56-7.47(m,3H),7.43(d,J=7.6Hz,1H),7.32-7.20(m,4H),4.26(d,J=6.2Hz,2H),3.91(q,J=7.1Hz,2H),3.74(s,2H),2.29(s,3H),1.41(s,9H),0.89(t,J=7.1Hz,3H)。

[1025] 步骤2:2-(2-(2-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-3-甲基苯基)乙酸乙酯(53c)的制备

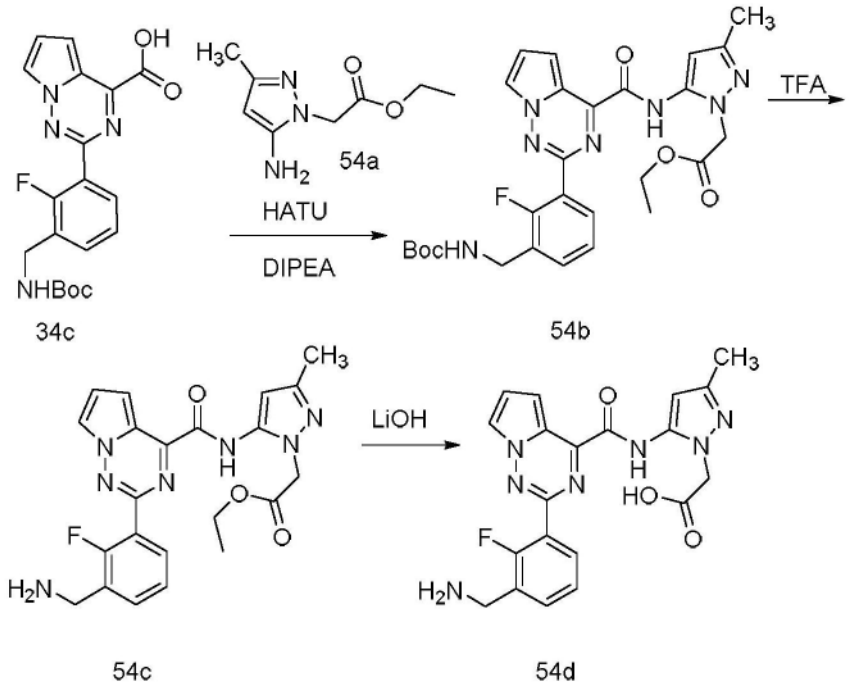
[1026] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(5mL)中的2-(2-(2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-3-甲基苯基)乙酸乙酯(53b)(200mg,0.368mmol),使用TFA(0.283mL,3.68mmol)制备化合物53c。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(30g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(2-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-3-甲基苯基)乙酸乙酯(53c)(0.035g,22%收率),为HCl盐;1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.65(s,1H),8.69(d,J=1.8Hz,1H),8.67-8.60(m,1H),8.47(s,4H),8.36(dt,J=2.9,1.5Hz,1H),7.73-7.58(m,2H),7.54(dd,J=4.6,1.4Hz,1H),7.32-7.22(m,3H),4.23-4.10(m,2H),3.95-3.84(m,2H),3.74(s,2H),2.29(s,3H),0.93-0.84(m,3H)。

[1027] 步骤3:2-(2-(2-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-3-甲基苯基)乙酸(53d)的制备

[1028] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在THF(4mL)中的2-(2-(2-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-3-甲基苯基)乙酸乙酯(53c)(0.12g,0.271mmol),使用氢氧化钠(0.135mL,0.271mmol,2M水溶液)制备化合物53d。这样在后处理并通过反相柱[C18(30g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(2-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-3-甲基苯基)乙酸(53d)(0.07g,0.168mmol,62.3%收率),为HCl盐;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.42(s,1H),10.64(s,1H),8.67-8.56(m,2H),8.44-8.28(m,4H),7.71-7.58(m,2H),7.55(dd,J=4.6,1.4Hz,1H),7.31-7.23(m,4H),4.23-4.13(m,2H),3.68(s,2H),2.29(s,3H)。9MS(ES+)416.3(M+1),MS(ES-)414.4(M-1);HPLC纯度98.00%。

[1029] 方案54

[1030]



[1031] 2-(5-(2-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)乙酸(54d)的制备

[1032] 步骤1:2-(5-(2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯(54b)的制备

[1033] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF(10mL)中的2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]-三嗪-4-甲酸(34c)(150mg,0.388mmol),使用2-(5-氨基-3-甲基-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯(54a)(75mg,0.388mmol;CAS#956440-82-7)、DIPEA(0.203mL,1.165mmol)和HATU(221mg,0.582mmol)制备化合物54b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM/甲醇(1:0至19:1)洗脱]纯化后得到2-(5-(2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯(54b)(0.19g,89%收率),为棕色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.85(s,1H),8.40(s,1H),8.26-8.15(m,1H),7.57-7.42(m,3H),7.36(t,J=7.7Hz,1H),7.32-7.24(m,1H),6.29(s,1H),5.01(s,2H),4.28(d,J=6.3Hz,2H),4.08(q,J=7.1Hz,2H),2.17(s,3H),1.40(s,9H),1.11(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-119.39;MS(ES+)552.3(M+1);(ES-)550.4(M-1)。

[1034] 步骤2:2-(5-(2-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯(54c)的制备

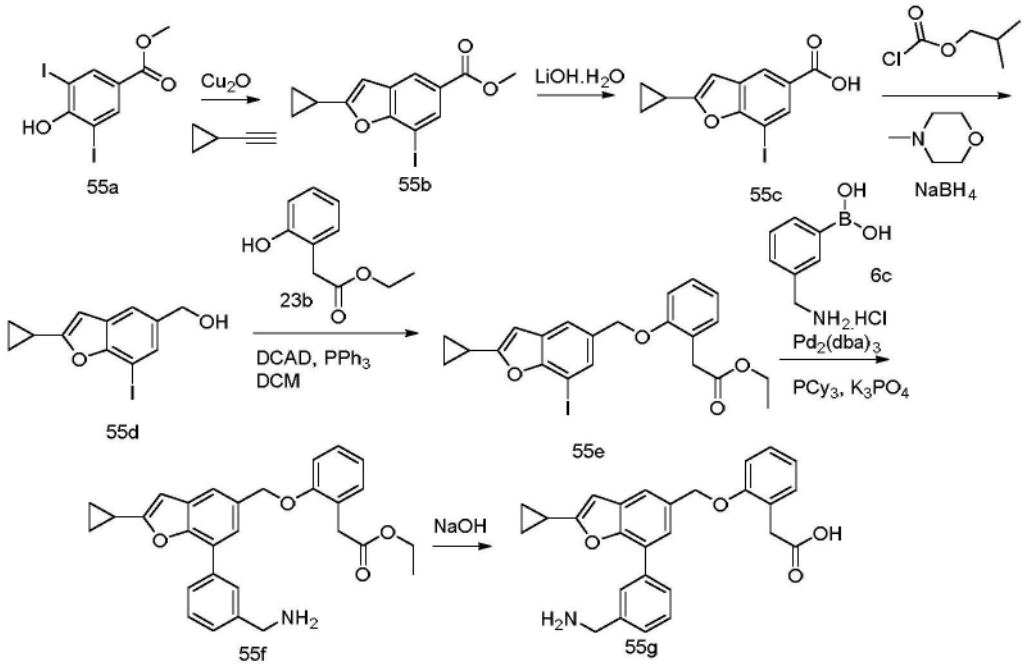
[1035] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(15mL)中的2-(5-(2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯(54b)(0.18g,0.326mmol),使用TFA(1.01mL,13.05mmol)制备化合物54c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM/甲醇(1:0至9:1)洗脱]纯化后得到2-(5-(2-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯(54c)(0.14g,95%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.87(s,1H),8.52-8.42(m,1H),8.38(d,J=2.6Hz,1H),8.29(s,3H),7.77-7.67(m,1H),

7.52-7.44(m,2H),7.32(dd,J＝4.6,2.6Hz,1H),6.29(s,1H),5.01(s,2H),4.22(s,2H),4.09(q,J＝7.0Hz,2H),2.18(s,3H),1.11(t,J＝7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-116.54;MS(ES+):452.3(M+1),474.3(M+Na);MS(ES-):450.4(M-1)。

[1036] 步骤3:2-(5-(2-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)乙酸(54d)的制备

[1037] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(20mL,1:1)中的2-(5-(2-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基-3-甲基-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯(54c)(0.129g,0.286mmol),使用在水(10mL)中的水合氢氧化锂(73.4mg,1.714mmol)制备化合物54d。这样在后处理并通过反相柱[C18(30g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(5-(2-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)乙酸(54d)(47mg,39%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.63(s,1H),8.80(s,3H),8.49-8.39(m,1H),8.16(t,J＝7.3Hz,1H),7.71(t,J＝7.0Hz,1H),7.61-7.55(m,1H),7.43(t,J＝7.7Hz,1H),7.32(dd,J＝4.6,2.6Hz,1H),6.30(s,1H),4.66(s,2H),4.14(s,2H),2.15(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-115.10;MS(ES-):422.4(M-1)。

[1038] 方案55

[1039] 

[1040] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-环丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(55g)的制备

[1041] 步骤1:2-环丙基-7-碘苯并呋喃-5-甲酸甲酯(55b)的制备

[1042] 向4-羟基-3,5-二碘苯甲酸甲酯(55a)(3g,7.43mmol,CAS#3337-66-4)在吡啶(10mL)中的溶液中添加乙炔基环丙烷(0.49g,7.43mmol,CAS#6746-94-7)和氧化铜(I)(0.53g,3.71mmol)。将混合物脱气,用Ar填充,在室温下搅拌10分钟,并在125℃密封烧瓶中加热3h。将反应物冷却到室温,用EtOAc稀释,用1N HCl水溶液(4x100mL)、水和盐水洗涤。将有机层干燥,过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用己烷中的EtOAc从0-70%洗脱]纯化得到的残留物,得到2-环丙基-7-碘苯并呋喃-5-甲酸甲酯(55b)(1.6g,63%

收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.12(s,2H),6.85(s,1H),2.24-2.14(m,1H),1.11-1.03(m,2H),0.97-0.90(m,2H);MS(ES+):365.1(M+Na);(ES-):341.1(M-1)。

[1043] 步骤2:2-环丙基-7-碘苯并呋喃-5-甲酸(55c)的制备

[1044] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(10mL)中的2-环丙基-7-碘苯并呋喃-5-甲酸甲酯(55b)(1.3g,3.80mmol),使用水合氢氧化锂(0.32g,7.60mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物55c。这样在后处理后得到2-环丙基-7-碘苯并呋喃-5-甲酸(55c)(1.19g,95%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.06(s,1H),8.14-8.05(m,2H),6.83(s,1H),2.18(m,1H),1.06(dt,J=8.3,3.1Hz,2H),0.97-0.87(m,2H)。

[1045] 步骤3:(2-环丙基-7-碘苯并呋喃-5-基)甲醇(55d)的制备

[1046] 根据方案23的步骤1中报道的程序,由2-环丙基-7-碘苯并呋喃-5-甲酸(55c)(1.16g,3.54mmol),使用在THF(50mL)中的N-甲基吗啉(0.47mL,4.2mmol)、氯甲酸异丁酯(0.56mL,4.24mmol)和在水(2.0mL)中的$NaBH_4$(0.40g,10.61mmol)制备化合物55d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用已烷中的EtOAc从0-50%洗脱]纯化后得到(2-环丙基-7-碘苯并呋喃-5-基)甲醇(55d)(1.02g,92%收率),为透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.52(d,J=1.5Hz,1H),7.40(d,J=1.4Hz,1H),6.68(s,1H),5.25(t,J=5.8Hz,1H,D_2O可交换),4.51(d,J=5.8Hz,2H),2.19-2.07(m,1H),1.09-0.98(m,2H),0.93-0.85(m,2H);MS(ES+):337.3(M+Na)。

[1047] 步骤4:2-(2-((2-环丙基-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(55e)的制备

[1048] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(10mL)中的(2-环丙基-7-碘苯并呋喃-5-基)甲醇(55d)(850mg,2.71mmol),使用三苯基膦(781mg,2.98mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(536mg,2.98mmol)和二-(4-氯苄基)偶氮二甲酸酯(DCAD,1093mg,2.98mmol)制备化合物55e。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用已烷中的EtOAc从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((2-环丙基-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(55e)(800mg,62%收率),为透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.62(d,J=1.5Hz,1H),7.52(d,J=1.5Hz,1H),7.29-7.18(m,2H),7.05(d,J=8.1Hz,1H),6.91(td,J=7.4,1.0Hz,1H),6.72(s,1H),5.11(s,2H),4.03(q,J=7.1Hz,2H),3.61(s,2H),2.23-2.05(m,1H),1.14-0.98(m,5H),0.96-0.83(m,3H);MS(ES+):499.1(M+Na);(ES-):475.3(M-1)。

[1049] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-环丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(55f)的制备

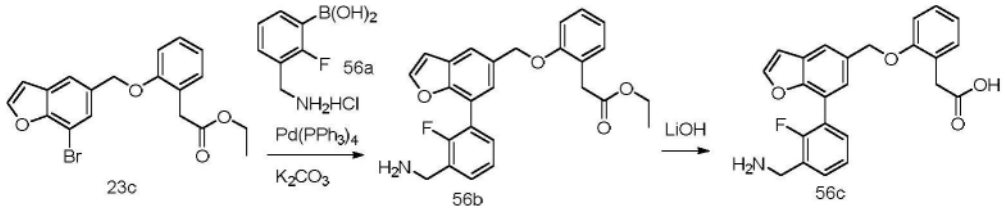
[1050] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(3mL)中的2-(2-((2-环丙基-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(55e)(250mg,0.53mmol),在Ar气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(148mg,0.787mmol)、磷酸三钾(3M水溶液,0.30mL,0.89mmol)、三环己基膦(44.2mg,0.16mmol)和$Pd_2(dba)_3$(48mg,0.052mmol),并在125℃微波中加热45分钟来制备化合物55f。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用已烷中的EtOAc/MeOH(9:1,v/v)从0-70%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-环丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(55f)(120mg,32%收率),为游离碱。通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]将70mg游离碱进一步纯化,得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-环丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(55f)(25mg,

30％收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.44(s,3H,D_2O可交换),7.95(s,1H),7.92-7.83(m,1H),7.66-7.45(m,5H),7.32-7.17(m,2H),7.15-7.06(m,1H),6.97-6.86(m,1H),6.67(s,1H),5.20(s,2H),4.12(s,2H),3.94(q,J＝7.1Hz,2H),3.62(s,2H),2.22-2.09(m,1H),1.07-0.96(m,5H),0.96-0.90(m,2H);MS(ES+):456.3(M+1);(ES-):490.3(M+Cl)。

[1051] 步骤6:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-环丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(55g)的制备

[1052] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH/THF(3mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-环丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(55f)(50mg,0.11mmol),使用氢氧化钠(21.9mg,0.55mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物55g。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-环丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(55g)(21mg,45％收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.27(s,1H,D_2O可交换),8.43(s,2H,D_2O可交换),7.95(d,J＝1.6Hz,1H),7.90(dt,J＝7.5,1.6Hz,1H),7.63-7.49(m,4H),7.29-7.17(m,2H),7.08(d,J＝8.1Hz,1H),6.94-6.85(m,1H),6.66(s,1H),5.23(s,2H),4.13(s,2H),3.59(s,2H),2.22-2.12(m,1H),1.10-0.97(m,2H),0.97-0.88(m,2H);MS(ES+):428.3(M+1);450.4(M+Na);(ES-):426.4(M-1),462.3(M+Cl)。

[1053] 方案56

[1054] 

[1055] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(56c)的制备

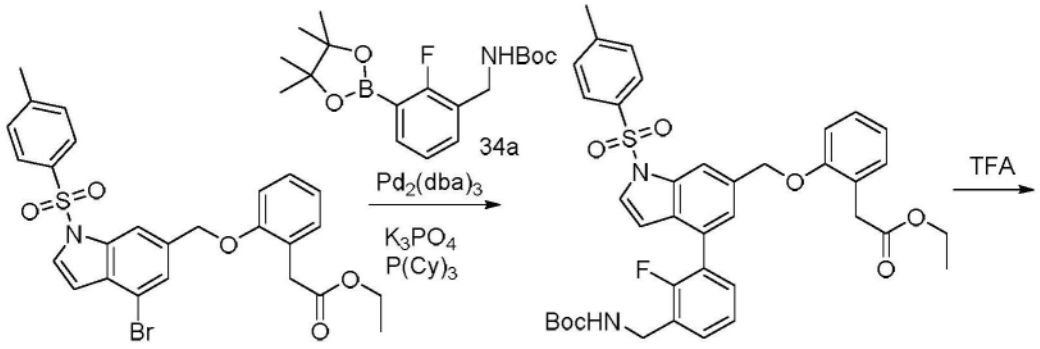
[1056] 步骤1:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(56b)的制备

[1057] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(3mL)中的2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(23c)(250mg,0.64mmol),在Ar气氛下使用(3-(氨甲基)-2-氟苯基)硼酸盐酸盐(56a)(198mg,0.96mmol;CAS#1072946-44-1)、四(三苯基膦)钯(0)(148mg,0.128mmol)、在水(1mL)中的碳酸钾(266mg,1.93mmol),并在150℃微波中加热55分钟来制备化合物56b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc/MeOH(9:1,v/v)从0-100％洗脱]、接着进行反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(56b)(125mg,45％收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.52(s,3H,D_2O可交换),8.06(d,J＝2.2Hz,1H),7.79(d,J＝1.6Hz,1H),7.74-7.62(m,2H),7.46-7.39(m,2H),7.30-7.19(m,2H),7.11(d,J＝8.2Hz,1H),7.08(d,J＝2.2Hz,1H),6.91(td,J＝7.4,1.0Hz,1H),5.24(s,2H),4.17(s,2H),3.92(q,J＝7.1Hz,2H),3.62(s,2H),0.99(t,J＝7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.52;MS(ES+):434.3(M+1)。

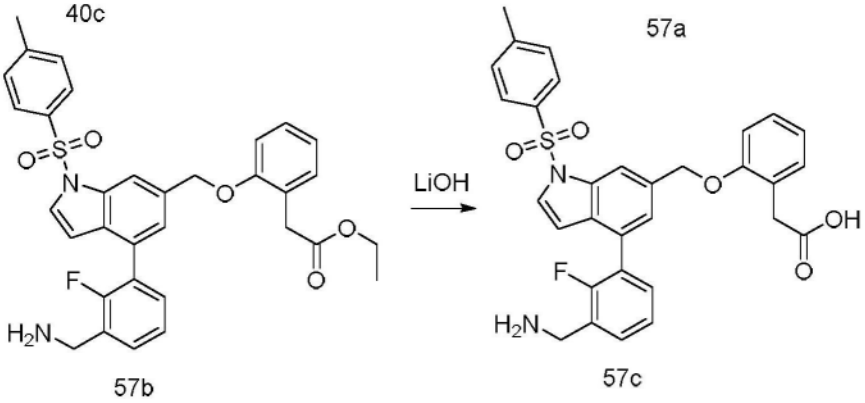
[1058] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(56c)的制备

[1059] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(3mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(56b)(65mg,0.15mmol),使用水合氢氧化锂(25.2mg,0.60mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物56c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(56c)(26mg,43%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.13-8.08(m,1H,D_2O可交换),8.06(d,J=2.2Hz,1H),7.83(d,J=1.6Hz,1H),7.73-7.61(m,2H),7.50-7.39(m,2H),7.28-7.18(m,2H),7.12-7.02(m,2H),6.90(t,J=7.4Hz,1H),5.26(s,2H),4.18(s,2H),3.58(s,2H);MS(ES+):406.3(M+1);428.3(M+Na);(ES-):404.4(M-1),440.3(M+Cl)。

[1060] 方案57



[1061]



[1062] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(57c)的制备

[1063] 步骤1:2-(2-((4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(57a)的制备

[1064] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((4-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(40c)(500mg,0.92mmol),在氩气氛中使用2-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(34a)(0.49g,1.38mmol)、磷酸三钾的3M水溶液(0.52mL,1.57mmol)、三环己基膦(78mg,0.277mmol)和$Pd_2(dba)_3$(80mg,0.09mmol),并在125℃微波中加热60分钟来制备化合物57a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用己烷中的EtOAc从0-70%洗脱]、接着进行反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-

(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(57a)(0.36g,57%收率),为白色固体;MS(ES+):709.4(M+Na),MS(ES-):685.4(M-1),721.5(M+Cl)。

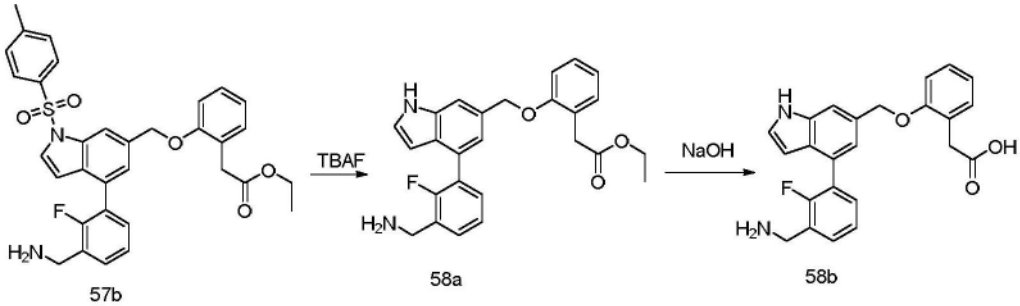
[1065] 步骤2:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(57b)的制备

[1066] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(5mL)中的2-(2-((4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(57a)(0.35g,0.51mmol),使用TFA(0.39mL,5.1mmol)制备化合物57b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]、接着进行反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(57b)(0.15g,50%收率),为黄色固体;MS(ES+):587.3(M+1),MS(ES-):621.4(M+Cl)。

[1067] 步骤3:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(57c)的制备

[1068] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(10mL,1:1)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(57b)(100mg,0.17mmol),使用水合氢氧化锂(40mg,1.02mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物57c。这样在后处理后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(57c)(0.02g,16%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.58(s,3H),8.13(m,2H),8.00-7.86(m,3H),7.71-7.62(m,1H),7.52(m,1H),7.45-7.33(m,4H),7.23(m,1H),7.07(m,1H),6.93(t,J=7.4Hz,1H),6.82-6.68(m,1H),5.34(s,2H),4.11(q,J=5.9Hz,2H),3.63(s,2H),2.32(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.79;MS(ES+):559.2(M+1),581.3(M+Na);MS(ES-):557.4(M-1)。

[1069] 方案58

[1070] 

[1071] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(58b)的制备

[1072] 步骤1:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(58a)的制备

[1073] 向2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(57b)(0.31g,0.53mmol)在THF(5mL)中的溶液中添加四丁基氟化铵(1.38g,5.28mmol)。将混合物在90℃下在THF中加热6h,冷却到室温,用EtOAc(60mL)稀释,用水(3x)、盐水洗涤,干燥并真空浓缩。通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的0-60%

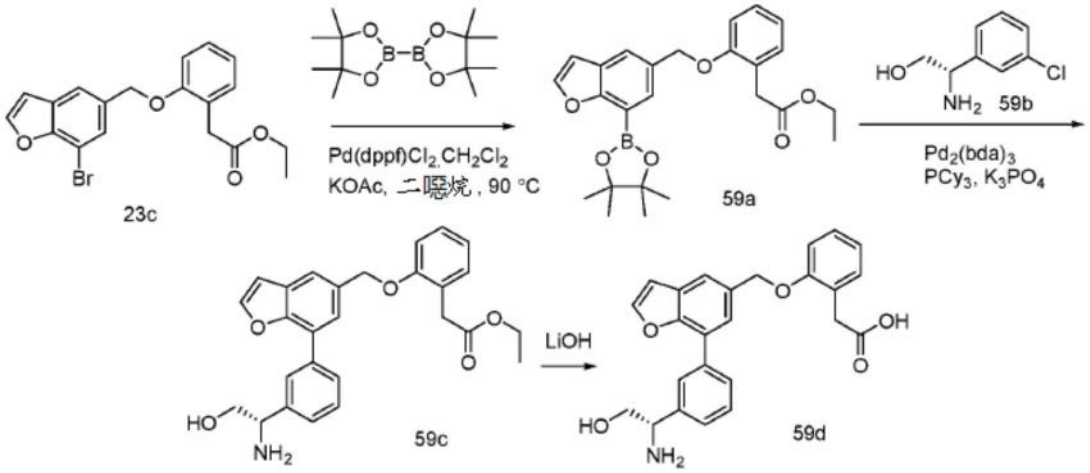
EtOAc/MeOH(9:1)从0-100%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化得到的残留物,得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(58a)(0.12g,53%收率),为紫色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.39(s,1H),8.52(bs,3H),7.61(m,2H),7.53(s,1H),7.42(m,1H),7.37(m,1H),7.30-7.17(m,2H),7.13(m,2H),6.90(t,J=7.3Hz,1H),6.36(t,J=2.6Hz,1H),5.22(s,2H),4.15(d,J=5.5Hz,2H),3.91(q,J=7.1Hz,2H),3.60(s,2H),0.97(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.80;MS(ES+):433.3(M+1),455.3(M+Na);MS(ES-):467.3(M+Cl)。HPLC纯度:92.85%。

[1074] 步骤2:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(58b)的制备

[1075] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH/THF(5mL,1:1)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(58a)(30mg,0.07mmol),使用氢氧化钠(10mg,0.28mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物58b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(4g),用DCM中的DMA80从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(58b)(0.01g,43%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.1082(bs,1H);11.31(s,1H),8.34(s,3H),7.65-7.57(m,2H),7.56(s,1H),7.50-7.33(m,2H),7.21(m,2H),7.18-7.07(m,2H),6.89(t,J=7.3Hz,1H),6.35(s,1H),5.24(s,2H),4.17(s,2H),3.57(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.65;MS(ES^+)405.3(M+1),427.2(M+Na);MS(ES-):439.3(M+Cl)。HPLC纯度:94.55%。

[1076] 方案59

[1077]



[1078] (S)-2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-羟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(59d)的制备

[1079] 步骤1:2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(59a)的制备

[1080] 向2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(23c)(8.9g,22.87mmol)、双(频哪醇合)二硼(8.71g,34.3mmol,CAS#:73183-34-3)和乙酸钾(6.73g,68.6mmol)在无水二噁烷(150mL)中的脱气溶液中添加Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2(1.87g,2.29mmol)。将所得混合物脱气,用Ar填充,并在90℃下搅拌过夜。然后将反应混合物用EtOAc(400mL)稀释,并用水(100mL)洗涤。将水层用EtOAc(100mL x 2)再萃取。将有机层合并,用水(100mL)、盐水

(100mL)洗涤,干燥并真空浓缩。通过快速柱色谱法[二氧化硅(80g),用己烷中的EtOAc从0-40%洗脱]纯化得到的残留物,得到2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(59a)(9g,90%收率),为灰白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.05(d,J=2.2Hz,1H),7.84(d,J=1.8Hz,1H),7.65(d,J=1.8Hz,1H),7.34-7.17(m,2H),7.10(d,J=8.1Hz,1H),6.98-6.87(m,2H),5.17(s,2H),4.00(q,J=7.1Hz,2H),3.59(s,2H),1.34(s,12H),1.05(t,J=7.1Hz,3H)。

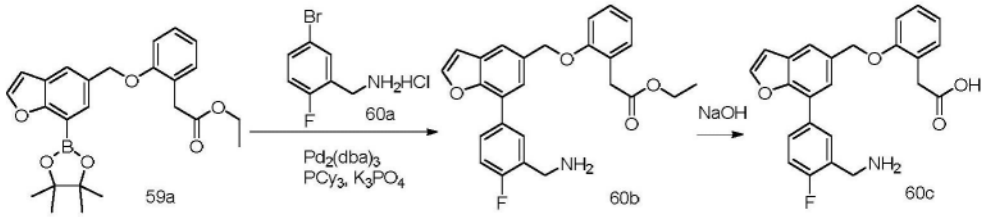
[1081] 步骤2:(S)-2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-羟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(59c)的制备

[1082] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(6mL)中的2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(59a)(450mg,1.03mmol),在Ar气氛下使用(S)-2-氨基-2-(3-氯苯基)乙醇(59b)(301mg,1.75mmol;CAS#663611-73-2)、磷酸三钾(3M水溶液,0.58mL,1.75mmol)、三环己基膦(87mg,0.31mmol)和$Pd_2(dba)_3$(94mg,0.10mmol),并在125℃微波中加热60分钟来制备化合物59c。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),DCM中的DMA80,从0-70%]、接着进行反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到(S)-2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-羟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(59c)(253mg,55%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.74(s,3H,D_2O可交换),8.13(d,J=2.2Hz,1H),8.03(d,J=2.0Hz,1H),7.93(dt,J=6.9,1.8Hz,1H),7.74(d,J=1.6Hz,1H),7.70-7.54(m,3H),7.34-7.19(m,2H),7.13(d,J=8.1Hz,1H),7.08(d,J=2.2Hz,1H),6.97-6.87(m,1H),5.66(t,J=5.0Hz,1H,D_2O可交换),5.26(s,2H),4.38(t,J=6.0Hz,1H),3.94(q,J=7.1Hz,2H),3.83(t,J=5.6Hz,2H),3.64(s,2H),0.99(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):446.3(M+1);468.4(M+Na);(ES-):480.3(M+Cl)。

[1083] 步骤3:(S)-2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-羟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(59d)的制备

[1084] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(5mL)中的(S)-2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-羟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(59c)(96mg,0.22mmol),使用水合氢氧化锂(36mg,0.86mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物59d。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到(S)-2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-羟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(59d)(65mg,72%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.25(s,1H,D_2O可交换),8.59(s,3H,D_2O可交换),8.11(d,J=2.2Hz,1H),8.00(d,J=1.8Hz,1H),7.97-7.87(m,1H),7.77(d,J=1.5Hz,1H),7.66(d,J=1.6Hz,1H),7.64-7.54(m,2H),7.28-7.20(m,2H),7.14-7.03(m,2H),6.97-6.78(m,1H),5.62(bs,1H,D_2O可交换),5.28(s,2H),4.46-4.33(m,1H),3.86-3.73(m,2H),3.60(s,2H);MS(ES+):418.3(M+1);440.3(M+Na);(ES-):416.4(M-1),452.3(M+Cl)。

[1085] 方案60

[1086] 

[1087] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-4-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(60c)的制备

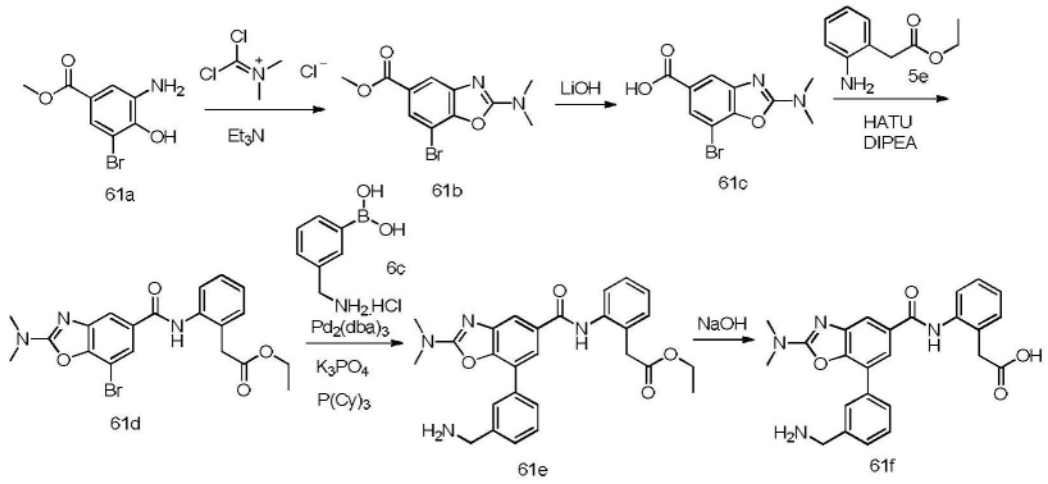
[1088] 步骤1:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-4-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(60b)的制备

[1089] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(3mL)中的2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(59a)(300mg,0.69mmol),在Ar气氛下使用(5-溴-2-氟苯基)甲胺盐酸盐(60a)(248mg,1.03mmol,CAS#202865-69-8)、磷酸三钾(3M水溶液,0.85mL,2.54mmol)、三环己基膦(58mg,0.21mmol)和$Pd_2(dba)_3$(63mg,0.069mmol),并在125℃微波中加热90分钟来制备化合物60b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),己烷中的EtOAc从0-70%]、接着进行反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-4-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(60b)(165mg,55%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.54(s,3H,D_2O可交换),8.16-8.07(m,2H),8.03-7.92(m,1H),7.76-7.70(m,1H),7.65-7.58(m,1H),7.52-7.41(m,1H),7.30-7.19(m,2H),7.15-7.05(m,2H),6.96-6.87(m,1H),5.24(s,2H),4.16(s,2H),3.94(q,J=7.1Hz,2H),3.63(s,2H),0.99(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-117.93;MS(ES+):434.3(M+1);476.4(M+Na);(ES-):468.3(M+Cl)。

[1090] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-4-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(60c)的制备

[1091] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH/THF(3mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-4-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(60b)(65mg,0.15mmol),使用氢氧化钠(24mg,0.6mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物60c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-4-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(60c)(36mg,59%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.61(s,3H,D_2O可交换),8.18-8.10(m,2H),8.05-7.96(m,1H),7.77(d,J=1.5Hz,1H),7.66(d,J=1.6Hz,1H),7.52-7.41(m,1H),7.29-7.19(m,2H),7.14-7.05(m,2H),6.96-6.87(m,1H),5.27(s,2H),4.17(s,2H),3.60(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.03;MS(ES+):406.3(M+1);(ES-):404.3(M-1);440.3(M+Cl)。

[1092] 方案61

[1093] 

[1094] 2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(二甲氨基)苯并[d]噁唑-5-甲酰胺基)苯基)乙酸(61f)的制备

[1095] 步骤1:7-溴-2-(二甲氨基)苯并[d]噁唑-5-甲酸甲酯(61b)的制备

[1096] 向3-氨基-5-溴-4-羟基苯甲酸甲酯(61a)(0.2g,0.81mmol;CAS#260249-10-3)在DCM(10mL)中的溶液中添加N-(二氯亚甲基)-N-甲基甲铵氯化物(0.26g,1.63mmol)和三乙胺(0.34mL,2.44mmol)。将反应混合物加热回流2h,冷却到室温并真空浓缩。将得到的残留物溶解在EtOAc中,用水洗涤,干燥并浓缩。通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用已烷中的EtOAc从0-60%洗脱]纯化得到的残留物,得到7-溴-2-(二甲氨基)苯并[d]噁唑-5-甲酸甲酯(61b)(0.22g,90%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.72(d,J=1.5Hz,1H),7.70(d,J=1.5Hz,1H),3.85(s,3H),3.15(s,6H);MS(ES+):299.1&301.1(M+1)。

[1097] 步骤2:7-溴-2-(二甲氨基)苯并[d]噁唑-5-甲酸(61c)的制备

[1098] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(10mL)中的7-溴-2-(二甲氨基)苯并[d]噁唑-5-甲酸甲酯(61b)(220mg,0.735mmol),使用水合氢氧化锂(0.185g,4.41mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物61c。这样在后处理后得到7-溴-2-(二甲氨基)苯并[d]噁唑-5-甲酸(61c)(0.18g,86%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ13.14(s,1H),7.73(d,J=1.5Hz,1H),7.71(d,J=1.5Hz,1H),3.16(s,6H);MS(ES$^-$):283.1(M-1)。

[1099] 步骤3:2-(2-(7-溴-2-(二甲氨基)苯并[d]噁唑-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(61d)的制备

[1100] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF(5mL)中的7-溴-2-(二甲氨基)苯并[d]噁唑-5-甲酸(61c)(180mg,0.76mmol),使用2-(2-氨基苯基)乙酸乙酯(5e)(0.14g,0.76mmol)、HATU(0.29g,0.76mmol)和DIPEA(0.22mL,1.26mmol)制备化合物61d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用已烷中的EtOAc从0-60%洗脱]纯化后得到2-(2-(7-溴-2-(二甲氨基)苯并[d]噁唑-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(61d)(0.17g,60%收率),为白色固体;MS(ES$^-$):444.3&446.2(M-1),482.2&484.1(M+Cl)。

[1101] 步骤4:2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(二甲氨基)苯并[d]噁唑-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(61e)的制备

[1102] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(3mL)中的2-(2-(7-溴-2-(二甲氨基)苯并[d]噁唑-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(61d)(90mg,0.2mmol),在Ar气氛下使用3-

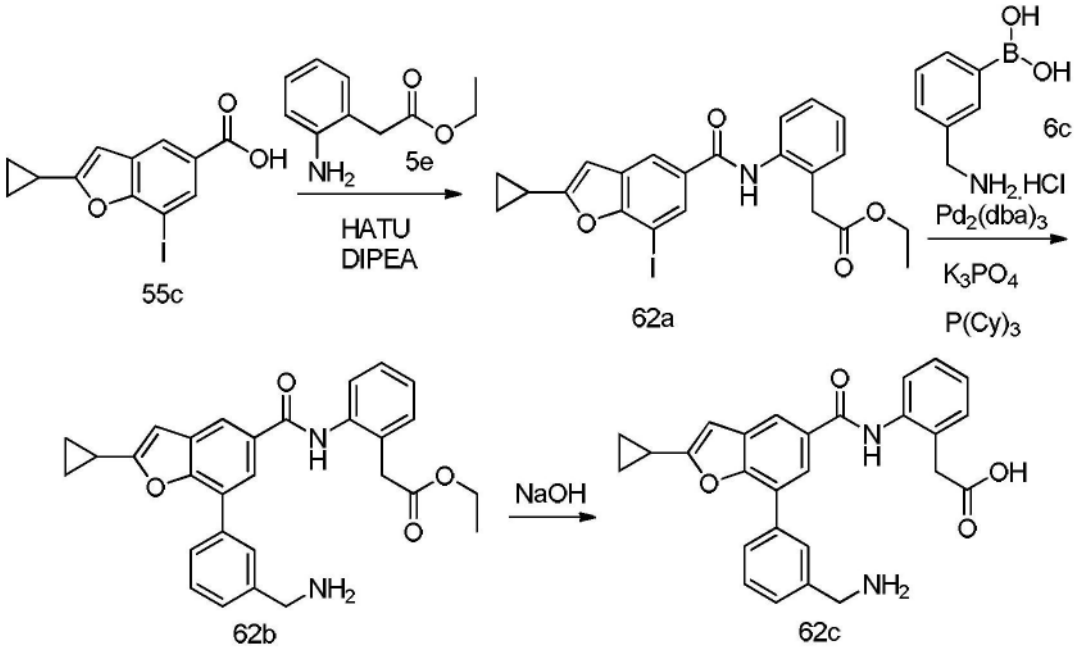
(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(60mg,0.3mmol)、磷酸三钾(3M水溶液,0.2mL,0.61mmol)、三环己基膦(20mg,0.06mmol)和$Pd_2(dba)_3$(20mg,0.06mmol),并在125℃微波中加热90分钟来制备化合物61e。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-60%洗脱]、接着进行反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(二甲氨基)苯并[d]噁唑-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(61e)(0.03g,30%收率),为白色固体;MS(ES+):473.3(M+1),MS(ES-):471.4(M-1)。

[1103] 步骤5:2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(二甲氨基)苯并[d]噁唑-5-甲酰胺基)苯基)乙酸(61f)的制备

[1104] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH(5mL)中的2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(二甲氨基)苯并[d]噁唑-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(61e)(20mg,0.04mmol),使用氢氧化钠(7mg,0.17mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物61f。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(二甲氨基)苯并[d]噁唑-5-甲酰胺基)苯基)乙酸(61f)(0.01g,59%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.12(s,1H),8.60(s,3H),8.08(s,1H),7.99(d,J=1.6Hz,1H),7.94(dd,J=5.3,2.8Hz,1H),7.85(d,J=1.5Hz,1H),7.60(m,2H),7.49(d,J=7.7Hz,1H),7.38-7.28(m,2H),7.22(m,1H),4.14(q,J=5.8Hz,2H),3.71(s,2H),3.21(s,6H);MS(ES+):445.3(M+1),467.3(M+Na);MS(ES-):443.3(M-1),439.3(M+Cl)。HPLC纯度:98.13%。

[1105] 方案62

[1106]



[1107] 2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)-2-环丙基苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸(62c)的制备

[1108] 步骤1:2-(2-(2-环丙基-7-碘苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(62a)的制备

[1109] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF(10mL)中的2-环丙基-7-碘苯并呋喃-5-甲酸(55c)(185mg,0.56mmol),使用2-(2-氨基苯基)乙酸乙酯(5e)(121mg,0.68mmol)、HATU(257mg,0.68mmol)和DIPEA(0.20mL,1.13mmol)制备化合物62a。这样在后处理并通过

快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc从0-60%洗脱]纯化后得到2-(2-(2-环丙基-7-碘苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(62a)(145mg,53%收率),为半固体;MS(ES+):490.2(M+1);512.2(M+Na);(ES-):488.2(M-1)。

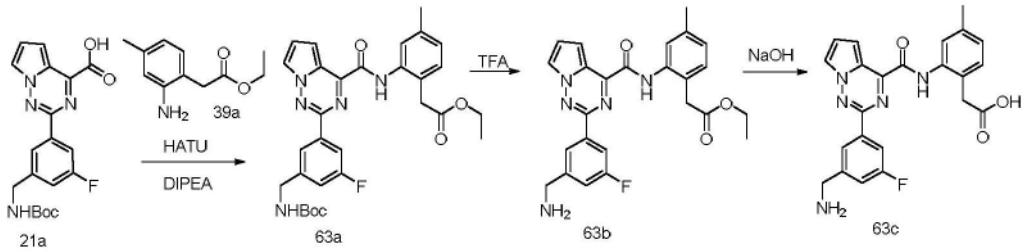
[1110] 步骤2:2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)-2-环丙基苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(62b)的制备

[1111] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(3mL)中的2-(2-(2-环丙基-7-碘苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(62a)(160mg,0.33mmol),在Ar气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(92mg,0.49mmol)、磷酸三钾(3M水溶液,0.40mL,1.21mmol)、三环己基膦(28mg,0.098mmol)和$Pd_2(dba)_3$(30mg,0.033mmol),并在125℃微波中加热60分钟来制备化合物62b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-70%洗脱]、接着进行反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)-2-环丙基苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(62b)(86mg,56%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.12(s,1H,D_2O可交换),8.44(s,3H,D_2O可交换),8.15-8.11(m,1H),8.11-8.07(m,1H),8.04(s,1H),7.99-7.92(m,1H),7.68-7.52(m,2H),7.44-7.38(m,1H),7.38-7.30(m,2H),7.29-7.21(m,1H),6.82(s,1H),4.15(s,2H),3.95(q,J=7.1Hz,2H),3.78(s,2H),2.28-2.16(m,1H),1.12-1.03(m,2H),1.03-0.93(m,5H);MS(ES+):469.3(M+1);(ES-):503.4(M+Cl)。

[1112] 步骤3:2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)-2-环丙基苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸(62c)的制备

[1113] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH/THF(3mL)中的2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)-2-环丙基苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(62b)(53mg,0.11mmol),使用氢氧化钠(18mg,0.45mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物62c。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)-2-环丙基苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸(62c)(15mg,31%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.37(s,1H,D_2O可交换),10.17(s,1H,D_2O可交换),8.41(s,3H,D_2O可交换),8.14(d,J=1.7Hz,1H),8.08(d,J=1.8Hz,1H),8.05-8.00(m,1H),8.00-7.92(m,1H),7.67-7.52(m,2H),7.51-7.44(m,1H),7.37-7.28(m,2H),7.22(td,J=7.4,1.4Hz,1H),6.81(s,1H),4.15(s,2H),3.69(s,2H),2.28-2.13(m,1H),1.11-1.01(m,2H),1.01-0.92(m,2H);MS(ES+):441.3(M+1);463.3(M+Na);(ES-):439.4(M-1);HPLC纯度:98.99%。

[1114] 方案63

[1115] 

[1116] 2-(2-(2-(3-(氨甲基)-5-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-4-甲基苯基)乙酸(63c)的制备

[1117] 步骤1:2-(2-(2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-5-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(63a)的制备

[1118] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF(3mL)中的2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-5-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]-三嗪-4-甲酸(21a)(0.15g,0.388mmol),使用2-(2-氨基-4-甲基苯基)乙酸乙酯(39a)(90mg,0.466mmol)、DIPEA(0.20mL,1.165mmol)和HATU(0.177g,0.466mmol)制备化合物63a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的0-60%EtOAc洗脱]纯化后得到2-(2-(2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-5-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(63a)(0.17g,78%收率),为橙色泡沫状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.85(s,1H),8.37(d,J=2.6Hz,1H),8.33(d,J=10.3Hz,1H),8.19(s,1H),7.62-7.54(m,3H),7.33-7.19(m,3H),7.13-7.06(m,1H),4.27(d,J=6.2Hz,2H),4.01(q,J=7.1Hz,2H),3.80(s,2H),2.36(s,3H),1.42(s,9H),1.00(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-113.24;MS(ES+):562.4(M+1),584.3(M+Na),(ES-):560.5(M-1)。

[1119] 步骤2:2-(2-(2-(3-(氨甲基)-5-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(63b)的制备

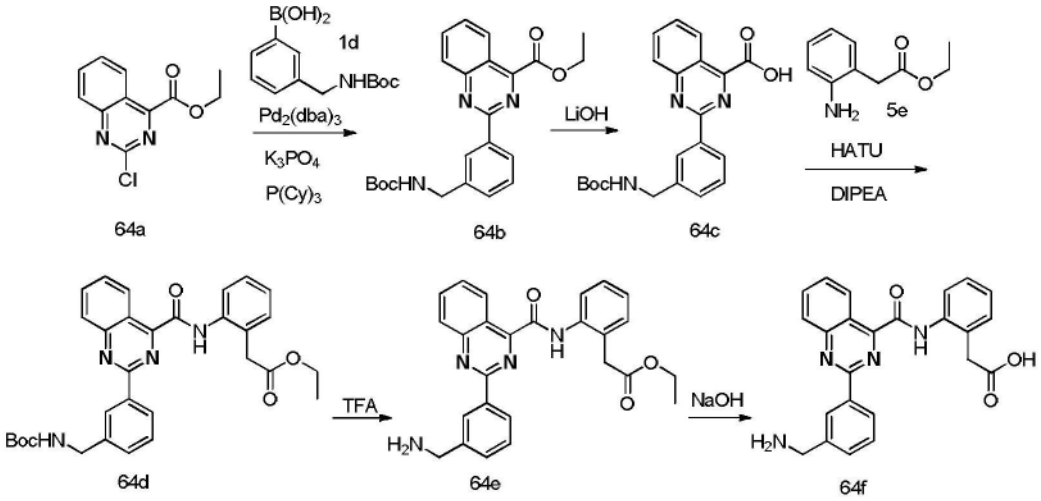
[1120] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(3mL)中的2-(2-(2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-5-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(63a)(0.17g,0.303mmol),使用TFA(0.02mL,0.30mmol)制备化合物63b。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(30g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(2-(3-(氨甲基)-5-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(63b)(0.036g,26%收率),为HCl盐;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.87(s,1H),8.58-8.47(m,1H),8.45-8.34(m,2H),8.27(s,3H),7.63(dd,J=4.6,1.4Hz,1H),7.60-7.52(m,2H),7.34-7.27(m,2H),7.11(d,J=7.7Hz,1H),4.20(s,2H),4.00(q,J=7.1Hz,2H),3.80(s,2H),2.36(s,3H),0.99(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-112.48;MS(ES+):462.3(M+1);MS(ES-):496.3(M+Cl)。

[1121] 步骤3:2-(2-(2-(3-(氨甲基)-5-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-4-甲基苯基)乙酸(63c)的制备

[1122] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在THF(2mL)中的2-(2-(2-(3-(氨甲基)-5-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(63b)(0.08g,0.173mmol),使用氢氧化钠(0.173mL,0.347mmol,2M水溶液)制备化合物63c。这样在后处理并通过反相柱[C18(30g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(2-(3-(氨甲基)-5-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)-4-甲基苯基)乙酸(63c)(0.026g,35%收率),为HCl盐;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.64(s,1H),10.93(s,1H),8.51-8.35(m,6H),7.66-7.60(m,2H),7.60-7.54(m,1H),7.34-7.25(m,2H),7.09(dd,J=7.8,1.8Hz,1H),4.26-4.15(m,2H),3.72(s,2H),2.36(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-112.08;MS(ES+)434.3(M+1);MS(ES-)432.4(M-1);HPLC纯度:94.02%。

[1123] 方案64

[1124]



[1125] 2-(2-(2-(3-(氨甲基)苯基)喹唑啉-4-甲酰胺基)苯基)乙酸(64f)的制备

[1126] 步骤1:2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)喹唑啉-4-甲酸乙酯(64b)的制备

[1127] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-氯喹唑啉-4-甲酸乙酯(64a)(0.4g,1.69mmol;CAS#1092352-52-7),在Ar气氛下使用3-((叔丁氧羰基氨基)甲基)苯基硼酸(1d)(0.64g,2.54mmol)、磷酸三钾(3M水溶液,0.96mL,2.87mmol)、三环己基膦100mg,0.34mmol)和$Pd_2(dba)_3$(90mg,0.09mmol),并在125℃微波中加热60分钟来制备化合物64b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc从0-70%洗脱]纯化后得到2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)喹唑啉-4-甲酸乙酯(64b)(0.6g,87%收率),为黄色固体;MS(ES+):430.3(M+Na),MS(ES-):406.4(M-1)。

[1128] 步骤2:2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)喹唑啉-4-甲酸(64c)的制备

[1129] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(5mL)中的2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)喹唑啉-4-甲酸乙酯(64b)(0.6g,1.47mmol),使用在水(2mL)中的氢氧化锂(0.35g,14.73mmol)制备化合物64c。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(30g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)喹唑啉-4-甲酸(64c)(0.44g,79%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ14.56(s,1H),8.44(d,J=8.0Hz,2H),8.37(d,J=8.4Hz,1H),8.11(d,J=7.0Hz,2H),7.80(t,J=7.3Hz,1H),7.55(m,2H),7.44(d,J=7.5Hz,1H),4.26(d,J=6.0Hz,2H),1.43(s,9H);MS(ES-):378.4(M-1)。

[1130] 步骤3:2-(2-(2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)喹唑啉-4-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(64d)的制备

[1131] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF(5mL)中的2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)喹唑啉-4-甲酸(64c)(0.2g,0.53mmol),使用2-(2-氨基苯基)乙酸乙酯(5e)(0.11g,0.63mmol)、DIPEA(0.18mL,1.05mmol)和HATU(0.24g,0.63mmol)制备化合物64d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的0-60%EtOAc/MeOH(9:1)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)喹唑啉-4-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(64d)(0.26g,91%收率),为白色固体;MS(ES+):541.4(M-1);MS(ES-):539.5(M-1)。

[1132] 步骤4:2-(2-(2-(3-(氨甲基)苯基)喹唑啉-4-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(64e)的

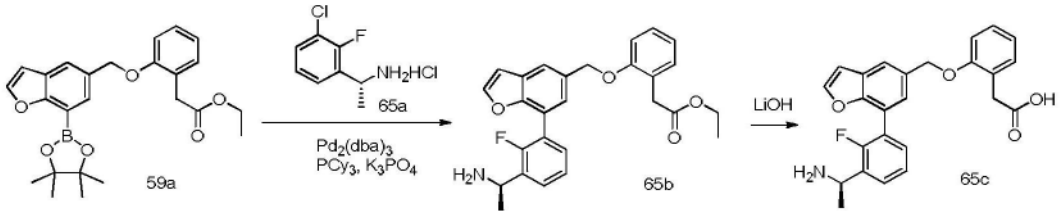
制备

[1133] 根据方案1的步骤5中报道的程序，由在DCM(5mL)中的2-(2-(2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)喹唑啉-4-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(64d)(0.13g,0.24mmol)，使用TFA(0.19mL,2.41mmol)制备化合物64e。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(30g)，用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(2-(3-(氨甲基)苯基)喹唑啉-4-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(64e)(0.1g,94%收率)，为黄色固体;MS(ES+):441.4(M+1)。

[1134] 步骤5:2-(2-(2-(3-(氨甲基)苯基)喹唑啉-4-甲酰胺基)苯基)乙酸(64f)的制备

[1135] 根据方案4的步骤4中报道的程序，由在MeOH/THF(5mL)中的2-(2-(2-(3-(氨甲基)苯基)喹唑啉-4-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(64e)(100mg,0.227mmol)，使用NaOH(0.036g,0.908mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物64f。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(30g)，用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-40%洗脱]纯化后得到2-(2-(2-(3-(氨甲基)苯基)喹唑啉-4-甲酰胺基)苯基)乙酸(64f)(0.042g,45%收率)，为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.85(d,J=2.9Hz,1H),9.07-8.94(m,1H),8.82(t,J=1.8Hz,1H),8.73(d,J=7.7Hz,1H),8.54(s,3H),8.24-8.08(m,2H),7.84(m,2H),7.74(m,1H),7.67(t,J=7.7Hz,1H),7.41(m,2H),7.28(t,J=7.5Hz,1H),4.20(q,J=5.8Hz,2H),3.83(s,2H);MS(ES+):413.2(M+1);MS(ES-):411.3(M-1)。HPLC纯度:96.86%。

[1136] 方案65

[1137] 

[1138] (R)-2-(2-((7-(3-(1-氨乙基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(65c)的制备

[1139] 步骤1:(R)-2-(2-((7-(3-(1-氨乙基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(65b)的制备

[1140] 根据方案1的步骤3中报道的程序，由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(59a)(300mg,0.69mmol)，在Ar气氛下使用

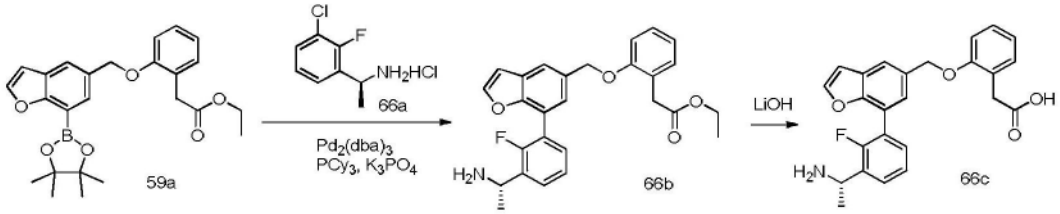
[1141] (R)-1-(3-氯-2-氟苯基)乙胺盐酸盐(65a)(289mg,1.38mmol,CAS#1253792-97-0)、磷酸三钾(3M水溶液,0.92mL,2.75mmol)、三环己基膦(58mg,0.21mmol)和$Pd_2(dba)_3$(63mg,0.069mmol)，并在130℃微波中加热30分钟来制备化合物65b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g)，己烷中的EtOAc从0-70%]、接着进行反相柱色谱法[C18(50g)，用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到(R)-2-(2-((7-(3-(1-氨乙基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(65b)(256mg,83%收率)，为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.73(s,3H,D_2O可交换),8.07(d,J=2.2Hz,1H),7.84-7.74(m,2H),7.66(td,J=7.4,1.7Hz,1H),7.51-7.41(m,2H),7.31-7.20(m,2H),7.16-7.09(m,1H),7.08(d,J=2.2Hz,1H),6.92(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.24(s,2H),4.79-4.62(m,1H),3.92(q,J=7.1Hz,2H),3.62(s,2H),1.59(d,J=6.8Hz,3H),0.99(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES

+):448.3(M+1);(ES-):482.4(M+Cl)。

[1142] 步骤2:(R)-2-(2-((7-(3-(1-氨乙基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(65c)的制备

[1143] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(3mL)中的(R)-2-(2-((7-(3-(1-氨乙基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(65b)(58mg,0.13mmol),使用一水合氢氧化锂(21.76mg,0.52mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物65c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到(R)-2-(2-((7-(3-(1-氨乙基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(65c)(17mg,31%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.22(s,1H,D_2O可交换),8.68(s,3H,D_2O可交换),8.06(d,J=2.2Hz,1H),7.85-7.73(m,2H),7.71-7.61(m,1H),7.51-7.41(m,2H),7.27-7.18(m,2H),7.13-7.02(m,2H),6.90(t,J=7.4Hz,1H),5.26(s,2H),4.71(d,J=7.2Hz,1H),3.58(s,2H),1.59(d,J=6.8Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-119.76;MS(ES+):420.3(M+1);(ES-):418.3(M-1);454.3(M+Cl)。

[1144] 方案66

[1145] 

[1146] (S)-2-(2-((7-(3-(1-氨乙基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(66c)的制备

[1147] 步骤1:(S)-2-(2-((7-(3-(1-氨乙基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(66b)的制备

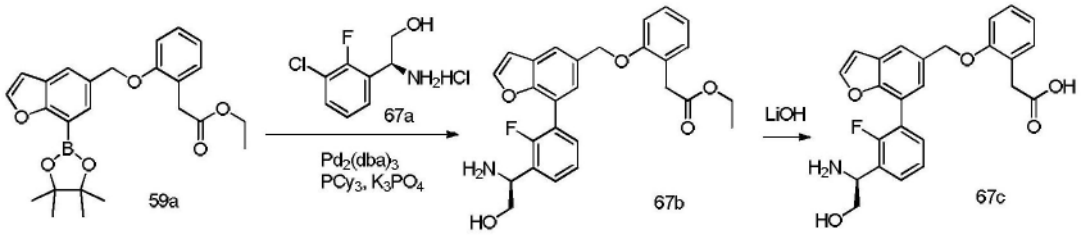
[1148] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(59a)(300mg,0.69mmol),在Ar气氛下使用(S)-1-(3-氯-2-氟苯基)乙胺盐酸盐(66a)(253mg,1.20mmol,CAS#1313593-59-7)、磷酸三钾(3M水溶液,0.92mL,2.75mmol)、三环己基膦(58mg,0.21mmol)和$Pd_2(dba)_3$(63mg,0.069mmol),并在130℃微波中加热60分钟来制备化合物66b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),DCM中的DMA80从0-70%]、接着进行反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到(S)-2-(2-((7-(3-(1-氨乙基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(66b)(130mg,42%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.79(s,3H,D_2O可交换),8.07(d,J=2.2Hz,1H),7.88-7.75(m,2H),7.69-7.59(m,1H),7.51-7.39(m,2H),7.30-7.19(m,2H),7.16-7.03(m,2H),6.91(t,J=7.3Hz,1H),5.24(s,2H),4.70(q,J=6.5Hz,1H),3.91(q,J=7.1Hz,2H),3.62(s,2H),1.59(d,J=6.8Hz,3H),0.98(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-120.02;MS(ES+):448.3(M+1);(ES-):482.3(M+Cl);HPLC纯度:98.77%。

[1149] 步骤2:(S)-2-(2-((7-(3-(1-氨乙基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(66c)的制备

[1150] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(3mL)中的(S)-2-(2-((7-(3-(1-

氨乙基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(66b)(72mg,0.16mmol),使用一水合氢氧化锂(27mg,0.64mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物66c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到(S)-2-(2-((7-(3-(1-氨乙基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(66c)(26mg,39%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.78(s,2H,D_2O可交换),8.06(d,J=2.2Hz,1H),7.82(d,J=1.6Hz,1H),7.77(t,J=7.2Hz,1H),7.66(t,J=7.4Hz,1H),7.51-7.38(m,2H),7.30-7.16(m,2H),7.14-7.02(m,2H),6.90(t,J=7.4Hz,1H),5.26(s,2H),4.72(q,J=6.8Hz,1H),3.58(s,2H),1.59(d,J=6.7Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-119.75;MS(ES+):420.3(M+1);(ES-):418.3(M-1),454.3(M+Cl);HPLC纯度:99.82%。

[1151] 方案67

[1152] 

[1153] (S)-2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-羟乙基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(67c)的制备

[1154] 步骤1:(S)-2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-羟乙基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(67b)的制备

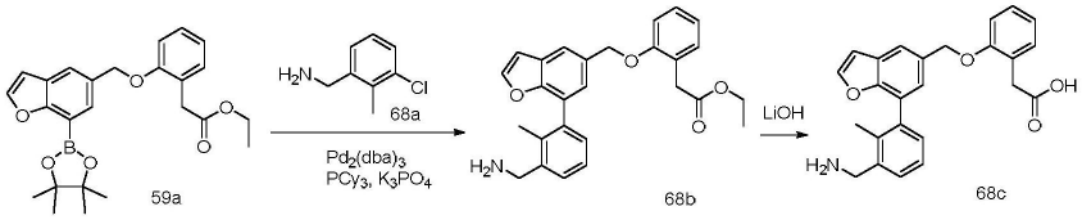
[1155] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(59a)(316mg,0.72mmol),在Ar气氛下使用(S)-2-氨基-2-(3-氯-2-氟苯基)乙醇盐酸盐(67a)(327mg,1.45mmol,CAS#1391506-22-1)、磷酸三钾(3M水溶液,0.41mL,1.23mmol)、三环己基膦(61mg,0.22mmol)和$Pd_2(dba)_3$(66mg,0.072mmol),并在125℃微波中加热60分钟来制备化合物67b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),DCM中的DMA80从0-70%]、接着进行反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到(S)-2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-羟乙基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(67b)(142mg,42%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.70(s,3H,D_2O可交换),8.07(d,J=2.1Hz,1H),7.83-7.72(m,2H),7.67(td,J=7.4,1.6Hz,1H),7.52-7.41(m,2H),7.31-7.18(m,2H),7.12(dd,J=8.3,1.2Hz,1H),7.08(d,J=2.2Hz,1H),6.92(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.68(t,J=5.2Hz,1H,D_2O可交换),5.24(s,2H),4.60(t,J=5.9Hz,1H),3.92(q,J=7.1Hz,2H),3.85-3.72(m,2H),3.62(s,2H),0.99(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-119.52;MS(ES+):464.3(M+1);486.3(M+Na);(ES-):498.3(M+Cl);HPLC纯度:98.65%。

[1156] 步骤2:(S)-2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-羟乙基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(67c)的制备

[1157] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(5mL)中的(S)-2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-羟乙基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(67b)(65mg,0.14mmol),使用一水合氢氧化锂(24mg,0.56mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物67c。这

样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到(S)-2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-羟乙基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(67c)(31mg,51%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.75(s,2H,D_2O可交换),8.07(d,J=2.2Hz,1H),7.85-7.80(m,1H),7.76(t,J=7.3Hz,1H),7.67(t,J=7.3Hz,1H),7.50-7.42(m,2H),7.27-7.17(m,2H),7.13-7.04(m,2H),6.95-6.86(m,1H),5.67(s,1H,D_2O可交换),5.27(s,2H),4.60(t,J=5.7Hz,1H),3.87-3.71(m,2H),3.58(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-119.34;MS(ES^+)436.3(M+1);(ES-),434.3(M-1);470.3(M+Cl);HPLC纯度:99.26%。

[1158] 方案68

[1159] 

[1160] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-甲基苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(68c)的制备

[1161] 步骤1:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-甲基苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(68b)的制备

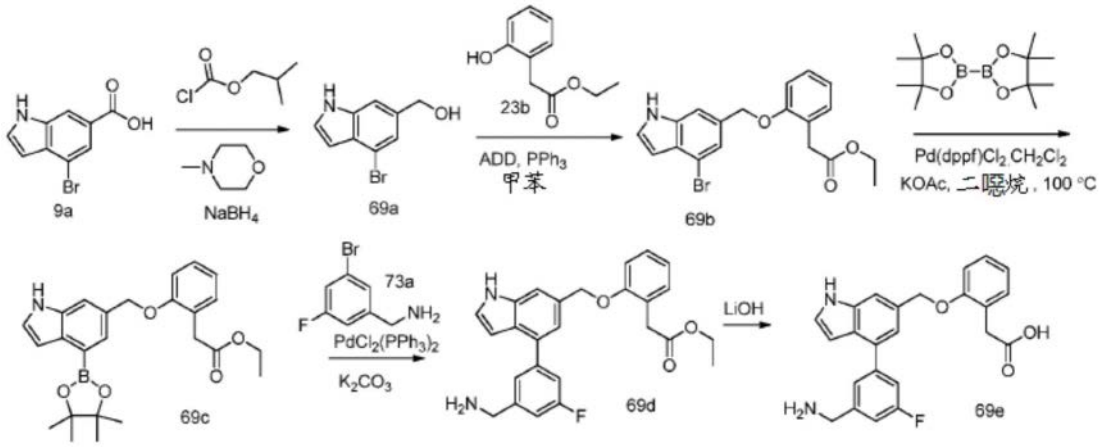
[1162] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(59a)(315mg,0.72mmol),在Ar气氛下使用(3-氯-2-甲基苯基)甲胺(68a)(225mg,1.44mmol,CAS#226565-61-3)、磷酸三钾(3M水溶液,0.41mL,1.23mmol)、三环己基膦(61mg,0.22mmol)和$Pd_2(dba)_3$(66mg,0.072mmol),并在130℃微波中加热60分钟来制备化合物68b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),DCM中的DMA80从0-70%]、接着进行反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-甲基苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(68b)(188mg,61%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.49(s,3H,D_2O可交换),7.99(d,J=2.2Hz,1H),7.74(d,J=1.6Hz,1H),7.52(dd,J=7.4,1.7Hz,1H),7.42-7.31(m,2H),7.31-7.17(m,3H),7.12(d,J=8.0Hz,1H),7.05(d,J=2.2Hz,1H),6.97-6.86(m,1H),5.23(s,2H),4.13(s,2H),3.91(q,J=7.1Hz,2H),3.62(s,2H),2.11(s,3H),0.99(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):430.4(M+1);452.3(M+Na)。

[1163] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-甲基苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(68c)的制备

[1164] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(5mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-甲基苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(68b)(55mg,0.13mmol),使用一水合氢氧化锂(22mg,0.51mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物68c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-甲基苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(68c)(23mg,45%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.59(s,1H,D_2O可交换),7.98(d,J=2.2Hz,1H),7.78(d,J=1.6Hz,1H),7.51(dd,J=7.0,1.9Hz,1H),7.42-7.29(m,2H),7.27-7.18(m,3H),7.09(d,J

＝8.0Hz,1H),7.03(d,J＝2.2Hz,1H),6.90(t,J＝7.4Hz,1H),5.25(s,2H),4.12(s,2H),3.57(s,2H),2.11(s,3H);MS(ES+):402.3(M+1);424.3(M+Na);(ES-):400.4(M-1),436.4(M+Cl)。

[1165] 方案69

[1166] 

[1167] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)-5-氟苯基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(69e)的制备

[1168] 步骤1:(4-溴-1H-吲哚-6-基)甲醇(69a)的制备

[1169] 根据方案23的步骤1中报道的程序,由在THF(100mL)中的4-溴-1H-吲哚-6-甲酸(9a)(10g,41.7mmol),使用N-甲基吗啉(5.50mL,50.0mmol)、氯甲酸异丁酯(6.56mL,50.0mmol)和在水(0.8mL)中的$NaBH_4$(4.73g,125mmol)制备化合物69a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的乙酸乙酯/MeOH(9:1)从0-100%洗脱]纯化后得到(4-溴-1H-吲哚-6-基)甲醇(69a)(6.1g,65%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ11.41(s,1H),7.42(t,J＝2.8Hz,1H),7.36(t,J＝1.1Hz,1H),7.18(d,J＝1.2Hz,1H),6.35(m,1H),5.22(t,J＝5.9Hz,1H),4.56(d,J＝5.6Hz,2H)。

[1170] 步骤2:2-(2-((4-溴-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(69b)的制备

[1171] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在甲苯(50mL)中的(4-溴-1H-吲哚-6-基)甲醇(69a)(3g,13.27mmol),使用三苯基膦(4.52g,17.25mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(3.11g,17.25mmol)和(E)-二氮烯-1,2-二基双(哌啶-1-基甲酮)(ADD,4.35g,17.25mmol)在甲苯(50mL)中的溶液制备化合物69b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(48g),用己烷中的EtOAc/MeOH(9:1)从0-10%洗脱40分钟,然后从10%-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-溴-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(69b)(1.3g,25%收率),为黄色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.54(s,1H),7.51-7.44(m,2H),7.27(d,J＝1.2Hz,1H),7.26-7.18(m,2H),7.08(dd,J＝8.3,1.1Hz,1H),6.90(td,J＝7.4,1.1Hz,1H),6.39(m,1H),5.16(s,2H),4.02(q,J＝7.1Hz,2H),3.60(s,2H),1.07(t,J＝7.1Hz,3H)。

[1172] 步骤3:2-(2-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(69c)的制备

[1173] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由在无水二噁烷(20mL)中的2-(2-((4-溴-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(69b)(1.3g,3.35mmol),使用双(频哪醇合)二硼(1.28g,5.02mmol)、乙酸钾(0.986g,10.04mmol)、Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2(0.41g,0.50mmol),

并在氩气氛和90℃下加热过夜制备化合物69c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用己烷中的EtOAc/MeOH＝9:1从0-10％洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(69c)(0.98g,67％收率),为黄色油状物;MS(ES^+)458.2(M+Na)。

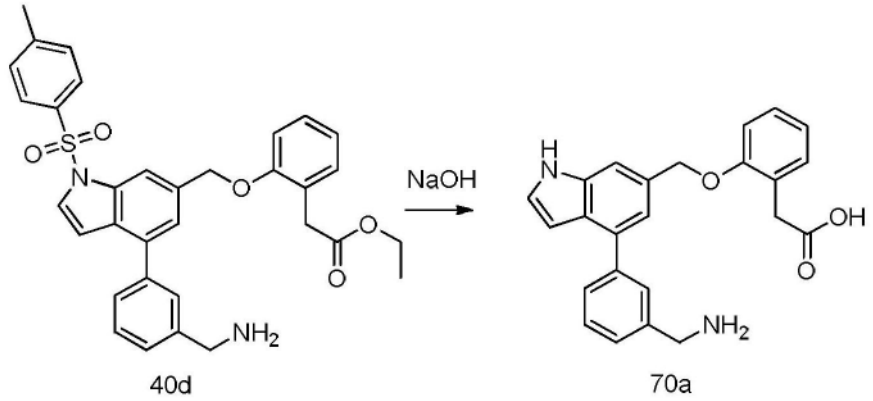
[1174] 步骤4:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-5-氟苯基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(69d)的制备

[1175] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(7mL)中的2-(2-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(69c)(0.98g,2.25mmol),在Ar气氛下使用(3-溴-5-氟苯基)甲胺(73a)(0.20mL,1.50mmol)、碳酸钾(0.52g,3.75mmol)在水(0.7mL)中的溶液、双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.16g,0.23mmol),并在100℃油浴中加热2h来制备化合物69d。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的MeOH从0-50％洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-5-氟苯基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(69d)(0.19g,29％收率),为黄色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.44(s,1H),8.34(s,3H),7.68(d,J＝1.5Hz,1H),7.54-7.45(m,3H),7.37(d,J＝9.7Hz,1H),7.28-7.18(m,3H),7.12(d,J＝8.1Hz,1H),6.91(dd,J＝7.4,1.1Hz,1H),6.68(d,J＝2.9Hz,1H),5.23(s,2H),4.15(d,J＝5.8Hz,2H),3.94(q,J＝7.1Hz,2H),3.61(s,2H),0.98(t,J＝7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-112.87;MS(ES^+)433.2(M+1);MS(ES^-)431.3(M-1)。HPLC:97.87％。

[1176] 步骤5:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-5-氟苯基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(69e)的制备

[1177] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(4mL)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)-5-氟苯基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(69d)(0.15g,0.35mmol),使用水合氢氧化锂(73mg,1.73mmol)在水(0.8mL)中的溶液制备化合物69e。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-5-氟苯基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(69e)(0.02g,15％收率),为白色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.14(s,1H),11.41(s,1H),8.41(s,3H),7.68(s,1H),7.57-7.43(m,3H),7.37(d,J＝9.4Hz,1H),7.26(d,J＝1.3Hz,1H),7.22(s,1H),7.20(s,1H),7.10(d,J＝8.0Hz,1H),6.89(t,J＝7.3Hz,1H),6.67(d,J＝2.6Hz,1H),5.25(s,2H),4.15(s,2H),3.58(s,2H).;^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-112.73;MS(ES^+)405.1(M+1)。HPLC纯度:95.81％。

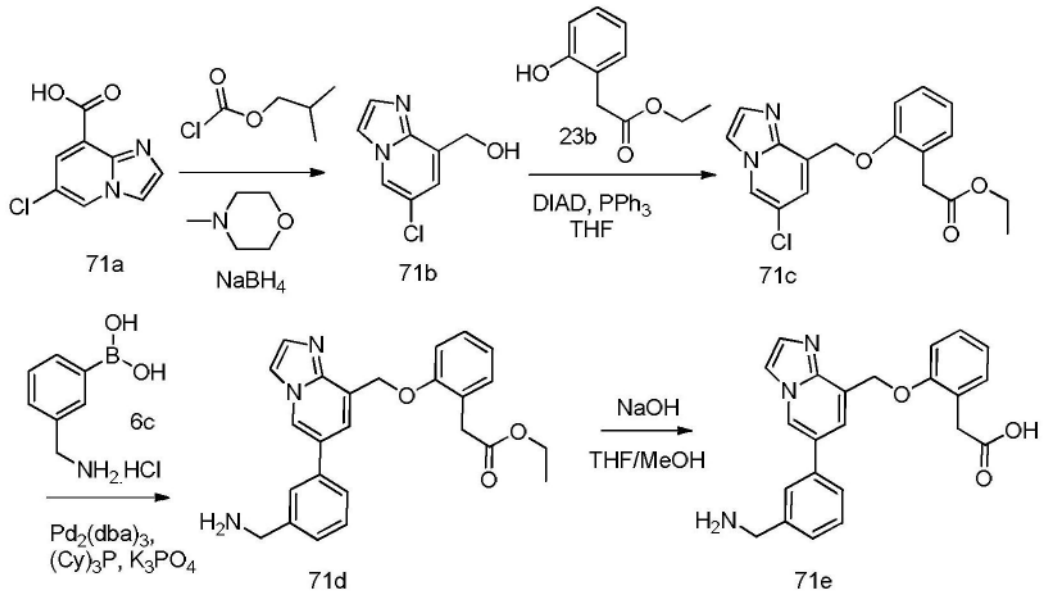
[1178] 方案70

[1179] 

[1180] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(70a)的制备

[1181] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH/THF(5mL,1:1)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(40d)(0.08g,0.141mmol),使用氢氧化钠(56mg,1.41mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物70a。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(70a)(0.021g,39%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.19(s,1H),11.37(s,1H),8.34(s,4H),7.82(t,J=1.7Hz,1H),7.70(dt,J=7.7,1.5Hz,1H),7.56(m,1H),7.51(m,1H),7.48-7.43(m,1H),7.27-7.17(m,2H),7.11(d,J=8.1Hz,1H),6.89(td,J=7.4,1.2Hz,1H),6.66(d,J=2.7Hz,1H),5.25(s,2H),4.13(s,2H),3.58(s,2H);MS(ES+):387.3(M+1);MS(ES-):421.4(M+Cl)。

[1182] 方案71

[1183] 

[1184] 2-(2-((6-(3-(氨甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲氧基)苯基)乙酸(71e)的制备

[1185] 步骤1:(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲醇(71b)的制备

[1186] 根据方案23的步骤1中报道的程序,由6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸(71a)(1.0g,5.09mmol;CAS#155735-02-7),使用THF(20mL)中的N-甲基吗啉(0.615mL,5.60mmol)、氯甲酸异丁酯(0.735mL,5.60mmol)和水中的$NaBH_4$(0.289g,7.63mmol)制备化

合物71b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的乙酸乙酯从0-100%洗脱]纯化后得到(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲醇(71b)(0.401g,43%收率),为淡黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.76-8.73(m,1H),7.99-7.91(m,1H),7.60-7.54(m,1H),7.28-7.13(m,1H),5.54(s,1H,D_2O可交换),4.84(s,2H)。

[1187] 步骤2:2-(2-((6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(71c)的制备

[1188] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在THF(25mL)中的(6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲醇(71b)(0.4g,2.19mmol),使用三苯基膦(0.747g,2.85mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(0.513g,2.85mmol)和DIAD(0.554mL,2.85mmol)制备化合物71c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(71c)(0.66g,87%收率),为黄色固体。

[1189] MS(ES+):367.2(M+Na)。

[1190] 步骤3:2-(2-((6-(3-(氨甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(71d)的制备

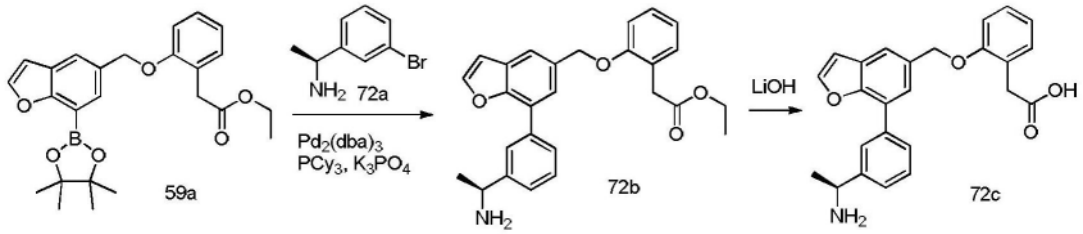
[1191] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(6mL)中的2-(2-((6-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(71c)(0.65g,1.89mmol),在Ar气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(0.530g,2.83mmol)、磷酸三钾(1.3M,1.885mL,5.66mmol)、三环己基膦(0.159g,0.566mmol)和$Pd_2(dba)_3$(0.173g,0.189mmol),并在125℃油浴中加热45分钟来制备化合物71d。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-60%洗脱]纯化后得到2-(2-((6-(3-(氨甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(71d)(0.151g,19%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.39-9.35(m,1H),8.64(s,3H,D_2O可交换),8.42(d,J=2.0Hz,1H),8.40-8.26(m,2H),8.05(s,1H),7.90-7.76(m,1H),7.69-7.58(m,2H),7.38-7.18(m,3H),7.05-6.93(m,1H),5.58(s,2H),4.21-4.03(m,2H),3.86(q,J=7.1Hz,2H),3.69(s,2H),0.91(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):416.3(M+1);MS(ES-):450.4(M+Cl);HPLC纯度:97.21%。分析计算值:$C_{25}H_{25}N_3O_3$·$3H_2O$·2HCl:C,55.35;H,6.13;Cl,13.07;N,7.75;实测值:C,55.41;H,5.96;Cl,13.01;N,7.79

[1192] 步骤4:2-(2-((6-(3-(氨甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲氧基)苯基)乙酸(71e)的制备

[1193] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在THF(4mL)和甲醇(8mL)中的2-(2-((6-(3-(氨甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(71d)(0.040g,0.096mmol),使用氢氧化钠的2M水溶液(0.193mL,0.385mmol)制备化合物71e。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((6-(3-(氨甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)甲氧基)苯基)乙酸(71e)(0.026g,70%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.35(s,1H),8.62(s,3H,D_2O可交换,2H),8.45-8.39(m,1H),8.33(d,J=12.0Hz,2H),8.05(s,1H),7.88-7.76(m,1H),7.64(d,J=4.7Hz,2H),7.40-7.16(m,3H,),7.04-6.94(m,1H),5.58(s,2H),4.20-4.02(m,2H),3.72(s,2H);MS(ES+):388.3(M+1);MS(ES-):386.4(M-1);422.3(M+Cl);分析计算值:

$C_{23}H_{21}N_3O_3 \cdot 2.0H_2O \cdot 2.0HCl$:C,55.65;H,5.48;N,8.47;实测值:C,55.53;H,5.71;N,8.15。

[1194] 方案72

[1195] 

[1196] (S)-2-(2-((7-(3-(1-氨乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(72c)的制备

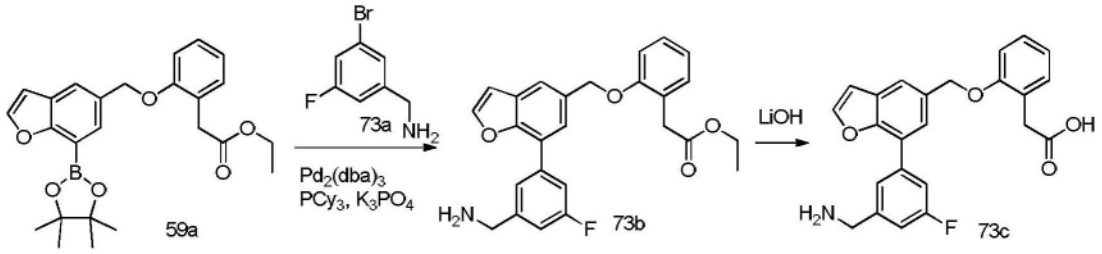
[1197] 步骤1:(S)-2-(2-((7-(3-(1-氨乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(72b)的制备

[1198] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(6mL)中的2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(59a)(450mg,1.03mmol),在Ar气氛下使用(S)-1-(3-溴苯基)乙胺(72a)(351mg,1.75mmol;CAS#139305-96-7)、磷酸三钾(3M水溶液,0.58mL,1.75mmol)、三环己基膦(87mg,0.31mmol)和$Pd_2(dba)_3$(94mg,0.10mmol),并在120℃微波中加热90分钟来制备化合物72b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),DCM中的DMA80从0-70%]、接着进行反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到(S)-2-(2-((7-(3-(1-氨乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(72b)(312mg,70%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.65(s,3H,D_2O可交换),8.12(d,J=2.2Hz,1H),8.02(d,J=2.0Hz,1H),7.96-7.85(m,1H),7.74(d,J=1.5Hz,1H),7.67-7.58(m,3H),7.31-7.19(m,2H),7.17-7.10(m,1H),7.08(d,J=2.2Hz,1H),6.92(td,J=7.4,1.0Hz,1H),5.25(s,2H),4.50(q,J=6.7Hz,1H),3.93(q,J=7.1Hz,2H),3.64(s,2H),1.60(d,J=6.7Hz,3H),0.98(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):430.3(M+1);(ES-):464.3(M+Cl)。

[1199] 步骤2:(S)-2-(2-((7-(3-(1-氨乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(72c)的制备

[1200] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(5mL)中的(S)-2-(2-((7-(3-(1-氨乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(72b)(145mg,0.34mmol),使用一水合氢氧化锂(57mg,1.35mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物72c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到(S)-2-(2-((7-(3-(1-氨乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(72c)(114mg,84%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.26(s,1H,D_2O可交换),8.66(s,3H,D_2O可交换),8.11(d,J=2.2Hz,1H),8.02(s,1H),7.96-7.86(m,1H),7.76(d,J=1.5Hz,1H),7.68(d,J=1.6Hz,1H),7.65-7.54(m,2H),7.30-7.16(m,2H),7.15-7.03(m,2H),6.90(t,J=7.3Hz,1H),5.27(s,2H),4.57-4.41(m,1H),3.60(s,2H),1.60(d,J=6.7Hz,3H);MS(ES+):402.3(M+1);424.3(M+Na);(ES-):400.4(M-1),436.3(M+Cl)。

[1201] 方案73

[1202] 

[1203] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-5-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(73c)的制备

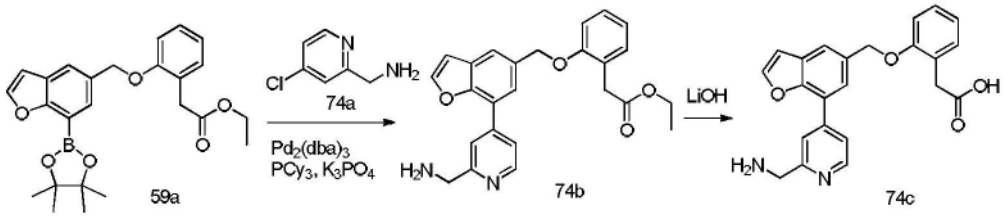
[1204] 步骤1:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-5-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(73b)的制备

[1205] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(59a)(400mg,0.92mmol),在Ar气氛下使用(3-溴-5-氟苯基)甲胺(73a)(374mg,1.83mmol;CAS#1094555-68-6)、磷酸三钾(3M水溶液,0.52mL,1.56mmol)、三环己基膦(77mg,0.28mmol)和$Pd_2(dba)_3$(84mg,0.092mmol),并在120℃微波中加热90分钟来制备化合物73b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),DCM中的DMA80从0-70%]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-5-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(73b)(223mg,56%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.62(s,3H,D_2O可交换),8.14(d,J=2.2Hz,1H),7.91(d,J=1.7Hz,1H),7.80-7.72(m,2H),7.68(d,J=1.6Hz,1H),7.54-7.46(m,1H),7.30-7.19(m,2H),7.14-7.06(m,2H),6.95-6.87(m,1H),5.25(s,2H),4.15(s,2H),3.95(q,J=7.1Hz,2H),3.64(s,2H),1.00(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):434.3(M+1);(ES-):468.3(M+Cl);

[1206] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-5-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(73c)的制备

[1207] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(5mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-5-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(73b)(89mg,0.21mmol),使用一水合氢氧化锂(35mg,0.82mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物73c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-5-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(73c)(64mg,77%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.26(s,1H,D_2O可交换),8.59(s,3H,D_2O可交换),8.13(d,J=2.1Hz,1H),7.90(d,J=1.8Hz,1H),7.83-7.74(m,2H),7.72(d,J=1.6Hz,1H),7.54-7.45(m,1H),7.28-7.18(m,2H),7.13-7.04(m,2H),6.90(t,J=7.3Hz,1H),5.27(s,2H),4.16(s,2H),3.60(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-112.57;MS(ES+):406.3(M+1);(ES-):404.4(M-1),440.3(M+Cl)。

[1208] 方案74

[1209] 

[1210] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(74c)的制备

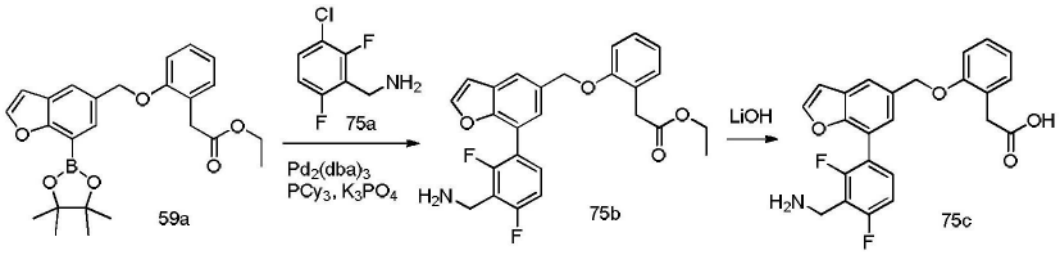
[1211] 步骤1:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(74b)的制备

[1212] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(3mL)中的2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(59a)(300mg,0.69mmol),在Ar气氛下使用(4-氯吡啶-2-基)甲胺(74a)(196mg,1.38mmol;CAS#180748-30-5)、磷酸三钾(3M水溶液,0.39mL,1.169mmol)、三环己基膦(58mg,0.21mmol)和$Pd_2(dba)_3$(63mg,0.069mmol),并在120℃微波中加热90分钟来制备化合物74b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),DCM中的DMA80从0-70%]纯化,接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(74b)(98mg,34%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.82(d,J=5.4Hz,1H),8.74(s,3H,D_2O可交换),8.25(s,1H),8.19(d,J=2.2Hz,1H),8.08(dd,J=5.5,1.8Hz,1H),7.89-7.81(m,2H),7.31-7.18(m,2H),7.17-7.07(m,2H),6.91(t,J=7.4Hz,1H),5.27(s,2H),4.34(q,J=5.8Hz,2H),3.94(q,J=7.1Hz,2H),3.64(s,2H),0.98(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):417.3(M+1);439.3(M+Na);(ES-):451.3(M+Cl)。

[1213] 步骤2:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(74c)的制备

[1214] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(5mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(74b)(66mg,0.16mmol),使用一水合氢氧化锂(27mg,0.63mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物74c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(74c)(36mg,59%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.89-8.70(m,4H,D_2O可交换),8.33(d,J=1.6Hz,1H),8.19(d,J=2.1Hz,1H),8.15(dd,J=5.6,1.7Hz,1H),7.91(s,2H),7.22(d,J=7.4Hz,2H),7.16-7.04(m,2H),6.90(t,J=7.3Hz,1H),5.29(s,2H),4.38(d,J=5.4Hz,2H),3.61(s,2H);MS(ES+):489.3(M+1);411.3(M+Na);(ES-):387.3(M-1),423.3(M+Cl)。

[1215] 方案75

[1216] 

[1217] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2,4-二氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(75c)的制备

[1218] 步骤1:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2,4-二氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(75b)的制备

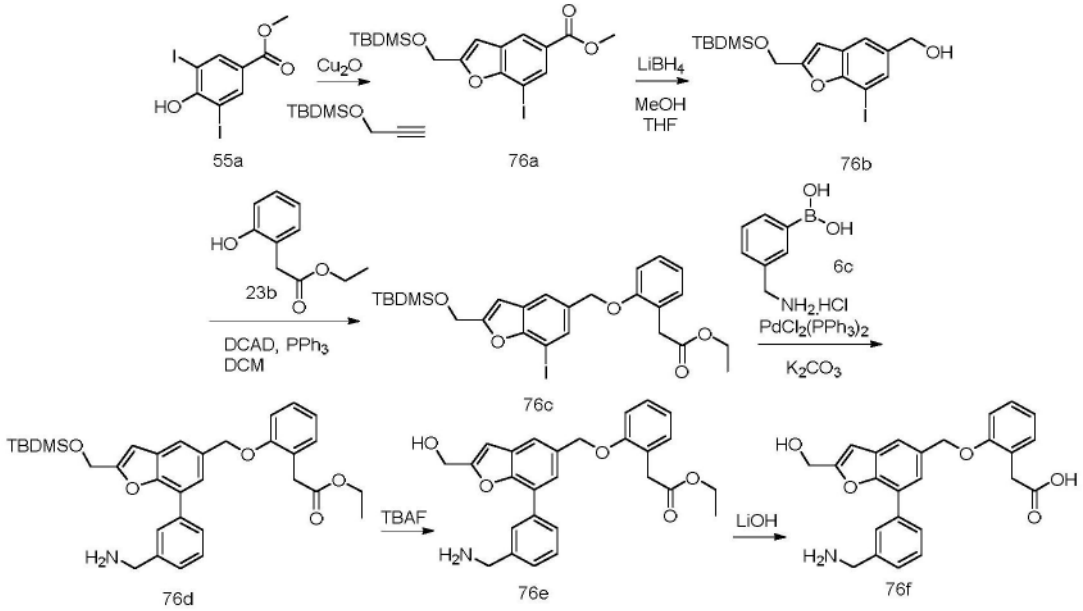
[1219] 根据方案1的步骤3中报道的程序，由在二噁烷(6mL)中的2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(59a)(400mg，0.917mmol)，在Ar气氛下使用(3-氯-2,6-二氟苯基)甲胺(75a)(244mg，1.38mmol；CAS# 261762-46-3)、磷酸三钾(3M水溶液，0.52mL，1.56mmol)、三环己基膦(77mg，0.28mmol)和$Pd_2(dba)_3$(84mg，0.092mmol)，并在120℃微波中加热90分钟来制备化合物75b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g)，用己烷中的EtOAc从0-70％洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g)，用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2,4-二氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(75b)(96.8mg)，为白色固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ8.58(s，3H，D_2O可交换)，8.08(d，J＝2.2Hz，1H)，7.84-7.73(m，2H)，7.46-7.37(m，2H)，7.32-7.19(m，2H)，7.17-7.06(m，2H)，6.97-6.88(m，1H)，5.24(s，2H)，4.16(s，2H)，3.94(q，J＝7.1Hz，2H)，3.63(s，2H)，1.00(t，J＝7.1Hz，3H)；^{19}F NMR(282MHz，DMSO-d_6)δ-112.50，-113.05；MS(ES+)：452.3(M+1)；(ES-)：486.3(M+Cl)。

[1220] 步骤2：2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2,4-二氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(75c)的制备

[1221] 根据方案1的步骤6中报道的程序，由在MeOH/THF(10mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2,4-二氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(75b)(130mg，0.29mmol)，使用一水合氢氧化锂(36mg，0.86mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物75c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g)，用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2,4-二氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(75c)(79mg，65％收率)，为白色固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ8.89(s，2H，D_2O可交换)，8.07(d，J＝2.2Hz，1H)，7.84(d，J＝1.6Hz，1H)，7.82-7.73(m，1H)，7.47(s，1H)，7.44-7.34(m，1H)，7.27-7.18(m，2H)，7.13-7.04(m，2H)，6.95-6.86(m，1H)，5.27(s，2H)，4.16(s，2H)，3.59(s，2H)；^{19}F NMR(282MHz，DMSO-d_6)δ-112.64，-112.92；MS(ES+)：424.3(M+1)；446.3(M+Na)；(ES-)：422.3(M-1)，458.3(M+Cl)。

[1222] 方案76

[1223]



[1224] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸

(76f)的制备

[1225] 步骤1:2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-7-碘苯并呋喃-5-甲酸甲酯(76a)的制备

[1226] 根据方案55的步骤1中报道的程序,由在吡啶(10mL)中的4-羟基-3,5-二碘苯甲酸甲酯(55a)(5g,12.38mmol),使用叔丁基二甲基(丙-2-炔基氧基)硅烷(2.11g,12.38mmol;CAS#76782-82-6)和氧化铜(I)(0.89g,6.19mmol)制备化合物76a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(80g),用己烷中的EtOAc从0-70%洗脱]纯化后得到2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-7-碘苯并呋喃-5-甲酸甲酯(76a)(3.2g,58%收率),为透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.13(d,J=1.6Hz,1H),8.07(d,J=1.6Hz,1H),6.95(s,1H),4.72(s,2H),3.74(s,3H),0.76(s,9H),-0.00(s,6H);MS(ES+):469.1(M+Na)。

[1227] 步骤2:(2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-7-碘苯并呋喃-5-基)甲醇(76b)的制备

[1228] 在-78℃下向2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-7-碘苯并呋喃-5-甲酸甲酯(76a)(12g,26.9mmol)在THF(150mL)中的溶液中添加$LiBH_4$(26.9mL,53.8mmol,在THF中的2M溶液)和MeOH(2.2mL,53.8mmol)。将反应混合物在室温下搅拌24h,用饱和NH_4Cl水溶液淬灭,并用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,干燥,过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法[二氧化硅(80g),用己烷中的EtOAc从0-60%洗脱]纯化得到的残留物,得到(2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-7-碘苯并呋喃-5-基)甲醇(76b)(10.4g,92%收率),为透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.62(d,J=1.5Hz,1H),7.52(d,J=1.4Hz,1H),6.92(d,J=1.2Hz,1H),5.25(t,J=5.8,1.2Hz,1H,D_2O可交换),4.81(s,2H),4.53(d,J=5.8Hz,2H),0.89(s,9H),0.12(s,6H);MS(ES+):441.2(M+Na);(ES-):417.2(M-1)。

[1229] 步骤3:2-(2-((2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(76c)的制备

[1230] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(50mL)中的(2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-7-碘苯并呋喃-5-基)甲醇(76b)(2.6g,6.22mmol),使用三苯基膦(1.79g,6.84mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(1.23g,6.84mmol)和在DCM(20mL)中的二-(4-氯苄基)偶氮二甲酸酯(DCAD,2.51g,6.84mmol)制备化合物76c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用己烷中的EtOAc从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(76c)(2.86g,79%收率),为透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.71(d,J=1.5Hz,1H),7.64(d,J=1.5Hz,1H),7.28-7.18(m,2H),7.07(d,J=8.1Hz,1H),6.96(s,1H),6.95-6.87(m,1H),5.13(s,2H),4.82(s,2H),4.01(q,J=7.1Hz,2H),3.61(s,2H),1.07(t,J=7.1Hz,3H),0.89(s,9H),0.12(s,6H)。

[1231] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(76d)的制备

[1232] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(20mL)中的2-(2-((2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(76c)(1.2g,2.07mmol),使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(0.58g,3.10mmol)、K_2CO_3(0.86g,6.20mmol)在水(4mL)中的溶液、双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.218g,0.310mmol),并在100℃

油浴中加热3h来制备化合物76d。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc/MeOH(9:1,v/v)从0-70%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(76d)(1.01g,87%收率),为白色固体;MS(ES+):560.4(M+1)。

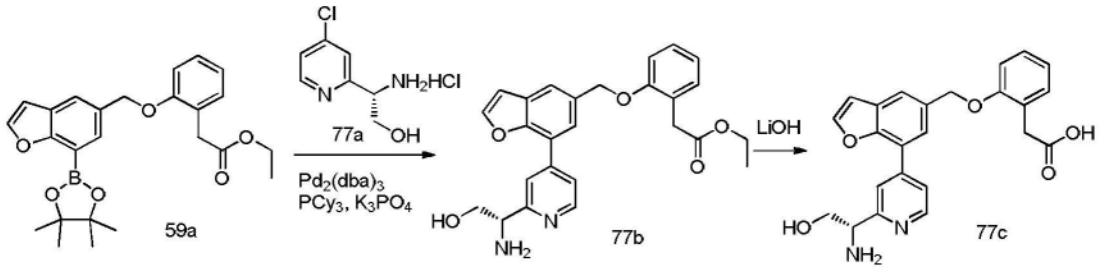
[1233] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(76e)的制备

[1234] 在0℃下向2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(76d)(175mg,0.31mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加TBAF(102mg,0.39mmol)。经1h时段使反应混合物升温至室温,并用饱和NH_4Cl水溶液淬灭。将反应混合物用EtOAc萃取,将合并的有机层干燥,过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-70%洗脱]纯化、接着采用反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化得到的残留物,得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(76e)(70mg,50%收率)HCl盐,为白色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.41(s,3H,D_2O可交换),7.98(s,1H),7.92(dt,J=7.5,1.7Hz,1H),7.66(d,J=1.6Hz,1H),7.64-7.51(m,3H),7.31-7.18(m,2H),7.11(d,J=8.1Hz,1H),6.96-6.87(m,1H),6.85(s,1H),5.55(t,J=5.9Hz,1H,D_2O可交换),5.23(s,2H),4.61(d,J=5.9Hz,2H),4.13(s,2H),3.94(q,J=7.1Hz,2H),3.63(s,2H),1.00(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):446.3(M+1);468.3(M+Na);(ES-):480.4(M+Cl)。

[1235] 步骤6:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(76f)的制备

[1236] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(30mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(76e)(700mg,1.57mmol),使用一水合氢氧化锂(165mg,3.93mmol)在水(3.0mL)中的溶液制备化合物76f。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(76f)(455mg,69%收率)HCl盐,为白色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.21(s,1H,D_2O可交换),8.61(s,3H,D_2O可交换),8.02(s,1H),7.96-7.89(m,1H),7.69(d,J=1.6Hz,1H),7.62(d,J=1.7Hz,1H),7.60-7.54(m,2H),7.28-7.18(m,2H),7.09(d,J=8.1Hz,1H),6.90(t,J=7.4Hz,1H),6.84(s,1H),5.66-5.49(m,1H,D_2O可交换),5.25(s,2H),4.62(d,J=4.2Hz,2H),4.13(s,2H),3.60(s,2H);MS(ES+):418.3(M+1);(ES-):416.3(M-1),452.3(M+Cl)。

[1237] 方案77

[1238] 

[1239] (S)-2-(2-((7-(2-(1-氨基-2-羟乙基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)

乙酸(77c)的制备

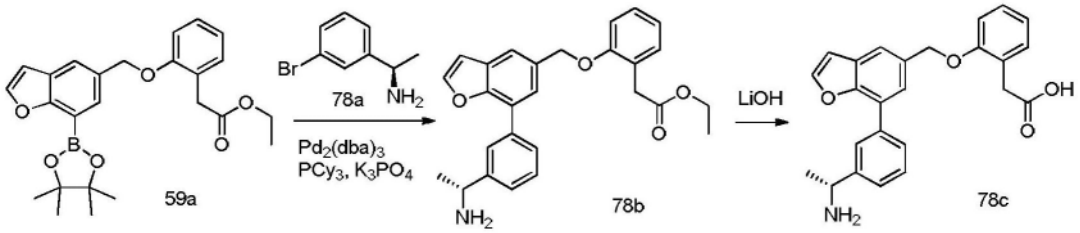
[1240] 步骤1:(S)-2-(2-((7-(2-(1-氨基-2-羟乙基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(77b)的制备

[1241] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(6mL)中的2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(59a)(400mg,0.917mmol),在Ar气氛下使用(S)-2-氨基-2-(4-氯吡啶-2-基)乙醇盐酸盐(77a)(288mg,1.38mmol;CAS#1213411-99-4)、磷酸三钾(3M水溶液,1.13mL,3.39mmol)、三环己基膦(77mg,0.28mmol)和$Pd_2(dba)_3$(84mg,0.092mmol),并在120℃微波中加热90分钟来制备化合物77b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-70%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到(S)-2-(2-((7-(2-(1-氨基-2-羟乙基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(77b)(215mg,53%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.79(d,J=5.3Hz,1H),8.64(d,J=5.4Hz,3H,D_2O可交换),8.19(d,J=2.2Hz,1H),8.15(d,J=1.6Hz,1H),8.03(dd,J=5.3,1.6Hz,1H),7.88-7.80(m,2H),7.32-7.19(m,2H),7.16-7.09(m,2H),6.92(t,J=7.4Hz,1H),5.27(s,2H),4.61-4.49(m,1H),3.99-3.82(m,4H),3.65(s,2H),0.99(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):447.3(M+1);469.3(M+Na);(ES-):481.3(M+Cl)。

[1242] 步骤2:(S)-2-(2-((7-(2-(1-氨基-2-羟乙基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(77c)的制备

[1243] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(10mL)中的(S)-2-(2-((7-(2-(1-氨基-2-羟乙基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(77b)(88mg,0.20mmol),使用一水合氢氧化锂(25mg,0.59mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物77c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到(S)-2-(2-((7-(2-(1-氨基-2-羟乙基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(77c)(31mg,38%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.77(d,J=5.3Hz,1H),8.63-8.41(m,3H,D_2O可交换),8.17(d,J=2.1Hz,1H),8.10(s,1H),8.00(dd,J=5.3,1.6Hz,1H),7.88(s,1H),7.83(d,J=1.6Hz,1H),7.28-7.19(m,2H),7.14-7.05(m,2H),6.91(t,J=7.3Hz,1H),5.29(s,2H),4.60-4.51(m,1H),3.91-3.85(m,2H),3.60(s,2H);MS(ES+):419.3(M+1);441.3(M+Na);(ES-):417.3(M-1),453.3(M+Cl)。

[1244] 方案78

[1245] 

[1246] (R)-2-(2-((7-(3-(1-氨乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(78c)的制备

[1247] 步骤1:(R)-2-(2-((7-(3-(1-氨乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(78b)的制备

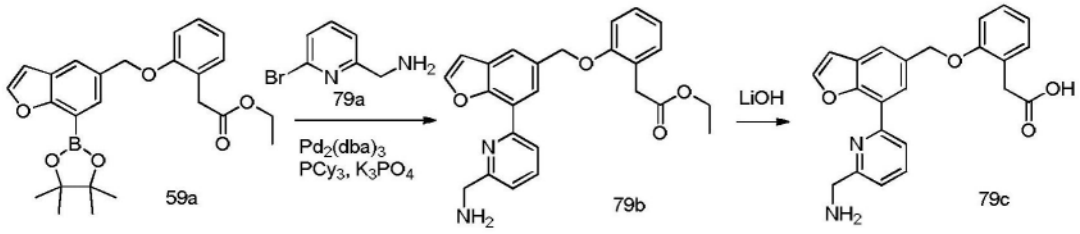
[1248] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(6mL)中的2-(2-((7-(4,4,5,5-四

甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(59a)(450mg,1.03mmol),在Ar气氛下使用(R)-1-(3-溴苯基)乙胺(78a)(351mg,1.75mmol;CAS#176707-77-0)、磷酸三钾(3M水溶液,0.58mL,1.75mmol)、三环己基膦(87mg,0.31mmol)和$Pd_2(dba)_3$(94mg,0.10mmol),并在120℃微波中加热90分钟制备化合物78b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-70%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到(R)-2-(2-((7-(3-(1-氨乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(78b)(300mg,68%收率)HCl盐,为白色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.60(s,3H,D_2O可交换),8.12(d,J=2.2Hz,1H),8.01(s,1H),7.94-7.87(m,1H),7.74(d,J=1.5Hz,1H),7.67-7.55(m,3H),7.31-7.20(m,2H),7.16-7.10(m,1H),7.08(d,J=2.2Hz,1H),6.92(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.25(s,2H),4.57-4.43(m,1H),3.93(q,J=7.1Hz,2H),3.64(s,2H),1.59(d,J=6.8Hz,3H),0.98(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):430.3(M+1);452.3(M+Na);(ES-):464.4(M+Cl)。

[1249] 步骤2:(R)-2-(2-((7-(3-(1-氨乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(78c)的制备

[1250] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(10mL)中的(R)-2-(2-((7-(3-(1-氨乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(78b)(156mg,0.36mmol),使用一水合氢氧化锂(46mg,1.09mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物78c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到(R)-2-(2-((7-(3-(1-氨乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(78c)(108mg,74%收率)HCl盐,为白色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.24(s,1H,D_2O可交换),8.62(s,3H,D_2O可交换),8.11(d,J=2.2Hz,1H),8.02(s,1H),7.95-7.88(m,1H),7.76(d,J=1.5Hz,1H),7.68(d,J=1.6Hz,1H),7.64-7.56(m,2H),7.28-7.18(m,2H),7.10(d,J=8.1Hz,1H),7.06(d,J=2.2Hz,1H),6.90(t,J=7.3Hz,1H),5.27(s,2H),4.50(q,J=5.9Hz,1H),3.60(s,2H),1.60(d,J=6.7Hz,3H);MS(ES+):402.3(M+1);(ES-):400.4(M-1),436.3(M+Cl)。

[1251] 方案79

[1252] 

[1253] 2-(2-((7-(6-(氨甲基)吡啶-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(79c)的制备

[1254] 步骤1:2-(2-((7-(6-(氨甲基)吡啶-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(79b)的制备

[1255] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(6mL)中的2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(59a)(450mg,1.03mmol),在Ar气氛下使用(6-溴吡啶-2-基)甲胺(79a)(289mg,1.55mmol;CAS#188637-63-0)、磷酸三钾(3M水溶液,0.58mL,1.75mmol)、三环己基膦(87mg,0.31mmol)和$Pd_2(dba)_3$(94mg,0.10mmol),并在120℃微波中加热45分钟来制备化合物79b。这样在后处理、通过快

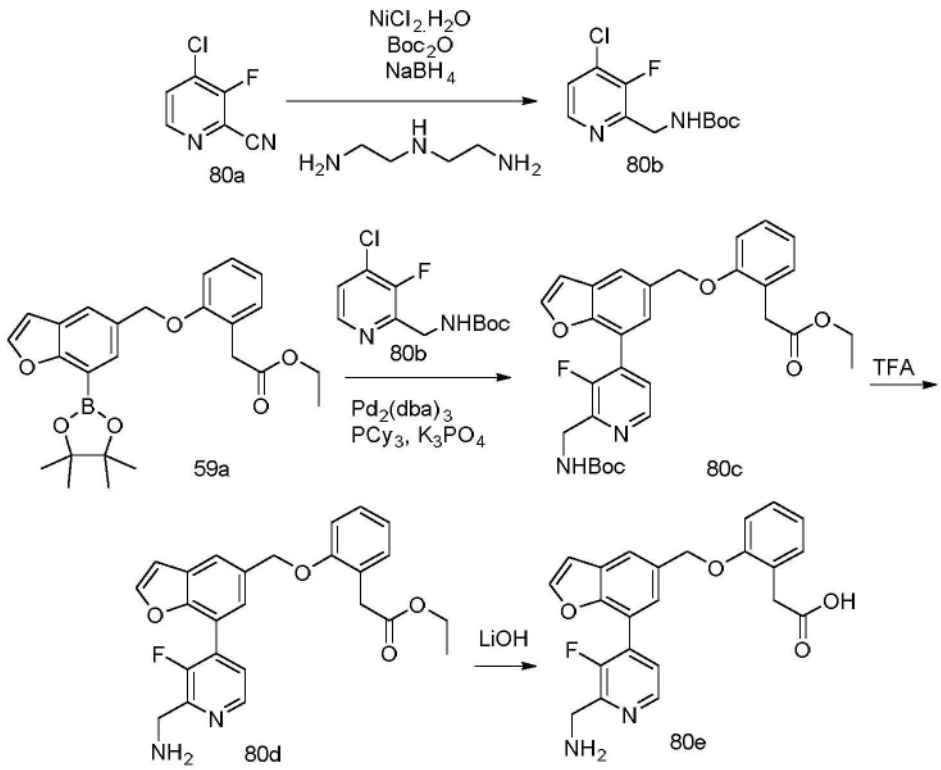
速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc从0-70%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(6-(氨甲基)吡啶-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(79b)(146mg,34%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.69(s,3H,D_2O可交换),8.50(d,J=1.6Hz,1H),8.39-8.31(m,1H),8.17(d,J=2.1Hz,1H),8.06(t,J=7.8Hz,1H),7.82(d,J=1.7Hz,1H),7.55(d,J=7.7Hz,1H),7.32-7.19(m,2H),7.17-7.06(m,2H),6.92(t,J=7.4Hz,1H),5.28(s,2H),4.30(q,J=5.9Hz,2H),3.97(q,J=7.1Hz,2H),3.64(s,2H),1.01(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):417.3(M+1);439.3(M+Na)。

[1256] 步骤2:2-(2-((7-(6-(氨甲基)吡啶-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(79c)的制备

[1257] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(10mL)中的2-(2-((7-(6-(氨甲基)吡啶-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(79b)(66mg,0.16mmol),使用一水合氢氧化锂(20mg,0.48mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物79c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(6-(氨甲基)吡啶)2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(79c)(36mg,59%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.56(s,3H,D_2O可交换),8.48(d,J=1.7Hz,1H),8.35(d,J=7.9Hz,1H),8.16(d,J=2.2Hz,1H),8.05(t,J=7.8Hz,1H),7.86(d,J=1.7Hz,1H),7.53(d,J=7.7Hz,1H),7.29-7.19(m,2H),7.14-7.05(m,2H),6.91(t,J=7.4,1.1Hz,1H),5.30(s,2H),4.35-4.28(m,2H),3.61(s,2H);MS(ES+):389.3(M+1);(ES-):387.3.3(M-1);423.3(M+Cl)。

[1258] 方案80

[1259]



[1260] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(80e)的制备

[1261] 步骤1:((4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(80b)的制备

[1262] 向4-氯-3-氟吡啶甲腈(80a)(0.26g,1.661mmol;CAS#1155847-43-0)在甲醇(15mL)中的溶液中添加BOC酸酐(0.54g,2.49mmol)、水合氯化镍(II)(0.025g,0.17mmol)。经2h时段向反应混合物中添加硼氢化钠(0.19g,4.98mmol)。将反应混合物用N1-(2-氨乙基)乙烷-1,2-二胺(0.9mL,8.30mmol)淬灭,并在室温下继续搅拌2h。将反应混合物真空浓缩,并将得到的残留物在水(60mL)与EtOAc(60mL)之间分配。分离有机层,并用EtOAc(40mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥,过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法[硅胶12g,用己烷中的EtOAc从0至60%洗脱]纯化得到的残留物,得到((4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(80b)(0.26g,60%收率),为结晶固体。

[1263] 步骤2:2-(2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(80c)的制备

[1264] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(6mL)中的2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(59a)(243mg,0.56mmol),在Ar气氛下使用((4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(80b)(145mg,0.56mmol)、磷酸三钾(3M水溶液,0.32mL,0.95mmol)、三环己基膦(47mg,0.17mmol)和$Pd_2(dba)_3$(51mg,0.056mmol),并在120℃微波中加热90分钟来制备化合物80c。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc从0-70%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(80c)(185mg,62%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.50(d,J=5.0Hz,1H),8.11(d,J=2.1Hz,1H),7.85(d,J=1.5Hz,1H),7.63(t,J=5.3Hz,1H),7.53(s,1H),7.34-7.28(m,1H),7.28-7.19(m,2H),7.15-7.08(m,2H),6.91(td,J=7.3,1.3Hz,1H),5.25(s,2H),3.95-3.86(m,2H),3.62(s,2H),3.34(s,2H),1.39(s,9H),1.00-0.92(m,3H);MS(ES+):535.4(M+1);557.4(M+Na);(ES-):534.3(M-1)。

[1265] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(80d)的制备

[1266] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(5mL)中的2-(2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(80c)(182mg,0.34mmol),使用TFA(0.26mL,3.40mmol)制备化合物80d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化、接着进行反相柱纯化[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(80d)(136mg),92%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.63(d,J=5.0Hz,4H,部分D_2O可交换),8.12(d,J=2.2Hz,1H),7.89(d,J=1.6Hz,1H),7.80(t,J=5.3Hz,1H),7.57(s,1H),7.31-7.19(m,2H),7.16-7.09(m,2H),6.92(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.27(s,2H),4.36(s,2H),3.94(q,J=7.1,1.3Hz,2H),3.63(s,2H),1.00(t,J=7.1,1.3Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-128.52;MS(ES+):435.3(M+1);(ES-):469.3(M+Cl)。

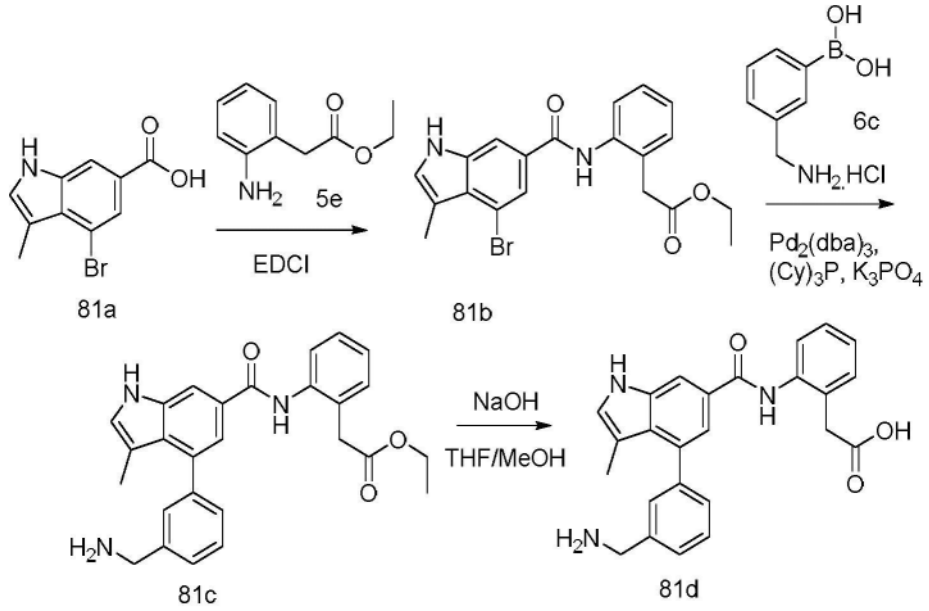
[1267] 步骤4:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(80e)的制备

[1268] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(10mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲

基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(80d)(61mg,0.14mmol),使用一水合氢氧化锂(18mg,0.42mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物80e。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(80e)(32mg,56%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.73-8.58(m,4H,部分D_2O可交换),8.11(d,J=2.1Hz,1H),7.92(d,J=1.6Hz,1H),7.80(t,J=5.3Hz,1H),7.61(s,1H),7.28-7.19(m,2H),7.14-7.06(m,2H),6.91(t,J=7.3Hz,1H),5.29(s,2H),4.39-4.33(m,2H),3.59(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-128.34;MS(ES+):407.2(M+1);429.2(M+Na);(ES-):405.3(M-1);441.3(M+Cl)。

[1269] 方案81

[1270]



[1271] 2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-3-甲基-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸(81d)的制备

[1272] 步骤1:2-(2-(4-溴-3-甲基-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(81b)的制备

[1273] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在甲醇(10mL)中的4-溴-3-甲基-1H-吲哚-6-甲酸(81a)(0.3g,1.18mmol;CAS#1360890-98-7),使用2-(2-氨基苯基)乙酸乙酯(5e)(233mg,1.30mmol)和EDCI.HCl(272mg,1.42mmol)制备化合物81b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的0-60%EtOAc/MeOH(9:1)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(4-溴-3-甲基-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(81b)(0.11g,22%收率),为灰白色固体;MS(ES+):437.1&439.1(M+Na),MS(ES-):449.2&451.1(M+Cl)。

[1274] 步骤2:2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-3-甲基-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(81c)的制备

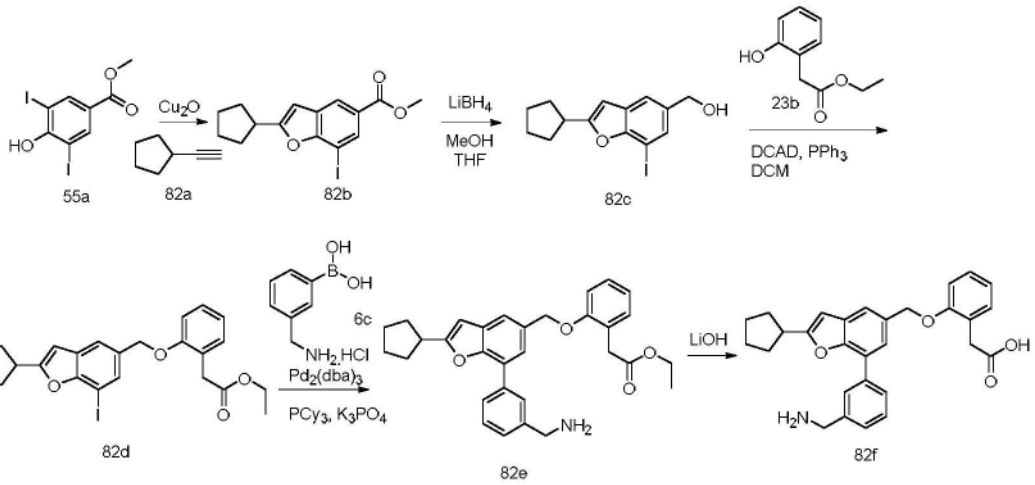
[1275] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(3mL)中的2-(2-(4-溴-3-甲基-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(81b)(60mg,0.14mmol),在Ar气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(41mg,0.22mmol)、磷酸三钾(1.3M,0.33mL,0.43mmol)、三环己基膦(12mg,0.04mmol)和$Pd_2(dba)_3$(13mg,0.01mmol),并在125℃微波中加热90分钟来制备化合物81c。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-60%洗脱]

纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-3-甲基-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(81c)(0.03g,39%收率)HCl盐,为白色固体;MS(ES+):442.3(M+1),MS(ES-):440.4(M-1)。

[1276] 步骤3:2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-3-甲基-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸(81d)的制备

[1277] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在THF/MeOH(5mL)中的2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-3-甲基-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(81c)(0.02g,0.05mmol),使用氢氧化钠(0.02g,0.45mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物81d。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-3-甲基-1H-吲哚-6-甲酰胺基)苯基)乙酸(81d)(0.01g,43%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.33(s,1H),11.38(s,1H),9.98(s,1H),8.25(bs,3H),8.06(s,1H),7.57(m,1H),7.54-7.44(m,4H),7.39-7.24(m,3H),7.21(m,1H),4.13(d,J=5.5Hz,2H),3.66(s,2H),1.85(s,3H);MS(ES+):414.3(M+1),436.3(M+Na);MS(ES-):412.4(M-1),448.3(M+Cl)。HPLC纯度:97.98%。

[1278] 方案82

[1279] 

[1280] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-环戊基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(82f)的制备

[1281] 步骤1:2-环戊基-7-碘苯并呋喃-5-甲酸甲酯(82b)的制备

[1282] 根据方案55的步骤1中报道的程序,由在吡啶(20mL)中的4-羟基-3,5-二碘苯甲酸甲酯(55a)(6g,14.85mmol),使用乙炔基环戊烷(82a)(1.4g,14.85mmol;CAS#930-51-8)和氧化铜(I)(1.063g,7.43mmol)制备化合物82b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(120g),用己烷中的EtOAc从0-15%洗脱]纯化后得到2-环戊基-7-碘苯并呋喃-5-甲酸甲酯(82b)(5.1g,93%收率),为透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.16(d,J=1.5Hz,1H),8.14(d,J=1.6Hz,1H),6.90(d,J=1.0Hz,1H),3.86(s,3H),3.33-3.24(m,1H),2.19-1.56(m,8H)。

[1283] 步骤2:(2-环戊基-7-碘苯并呋喃-5-基)甲醇(82c)的制备

[1284] 根据方案76的步骤2中报道的程序,由在THF(30mL)中的2-环戊基-7-碘苯并呋喃-5-甲酸甲酯(82b)(4.48g,12.10mmol),使用$LiBH_4$(18.15mL,36.3mmol,THF中的2M溶液)和

MeOH(1.47mL,36.3mmol)制备化合物82c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用己烷中的EtOAc从0-60%洗脱]纯化后得到(2-环戊基-7-碘苯并呋喃-5-基)甲醇(82c)(3.4g,82%收率),为透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.55(d,J=1.5Hz,1H),7.44(d,J=1.4Hz,1H),6.72(d,J=1.0Hz,1H),5.27(t,J=5.8Hz,1H,D_2O可交换),4.52(d,J=5.8Hz,2H),3.31-3.18(m,1H),2.11-2.00(m,2H),1.79-1.64(m,6H)。

[1285] 步骤3:2-(2-((2-环戊基-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(82d)的制备

[1286] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(15mL)中的(2-环戊基-7-碘苯并呋喃-5-基)甲醇(82c)(3.4g,9.94mmol),使用三苯基膦(2.87g,10.93mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(1.970g,10.93mmol)和DCM(20mL)中的二-(4-氯苄基)偶氮二甲酸酯(DCAD,4.01g,10.93mmol)制备化合物82d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用己烷中的EtOAc从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((2-环戊基-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(82d)(3.2g,64%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.64(d,J=1.5Hz,1H),7.56(d,J=1.5Hz,1H),7.28-7.19(m,2H),7.06(d,J=8.0Hz,1H),6.91(td,J=7.4,1.0Hz,1H),6.76(d,J=1.0Hz,1H),5.12(s,2H),4.03(q,J=7.1Hz,2H),3.61(s,2H),3.31-3.20(m,1H),2.12-1.98(m,2H),1.80-1.64(m,6H),1.09(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):527.2(M+Na);(ES-):503.3(M-1)。

[1287] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-环戊基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(82e)的制备

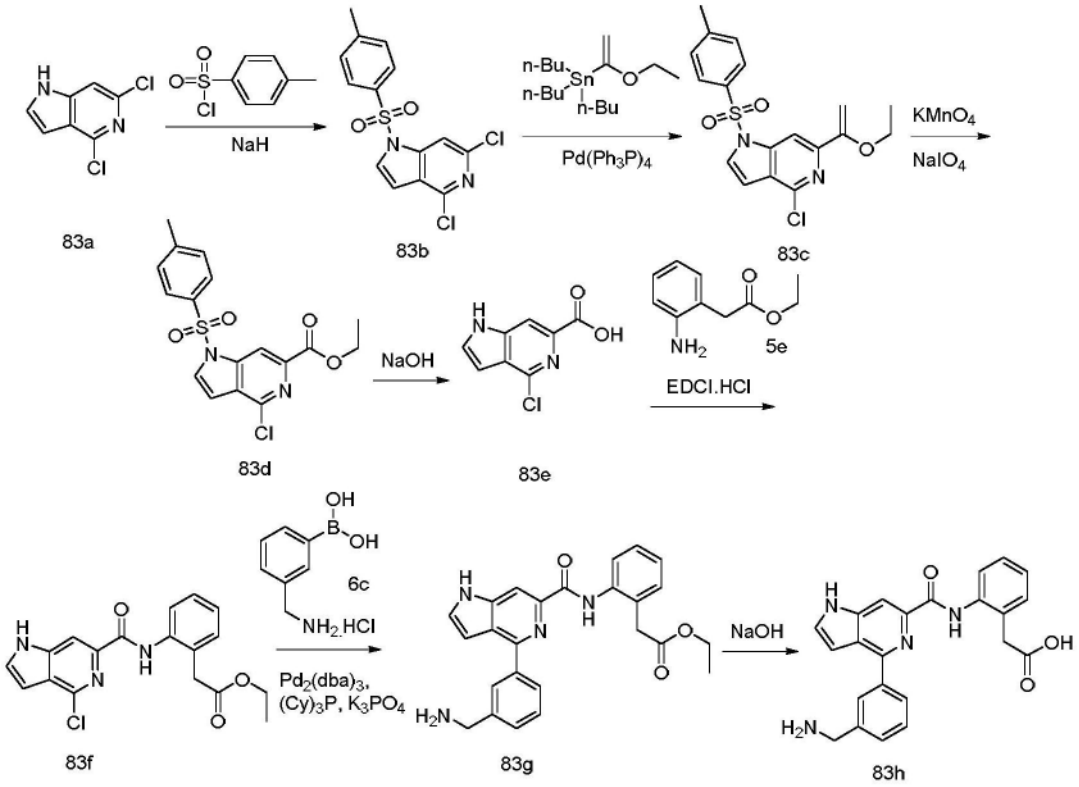
[1288] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(20mL)中的2-(2-((2-环戊基-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(82d)(500mg,0.99mmol),使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(279mg,1.49mmol)、磷酸三钾在水(1mL)中的3M溶液(1.223mL,3.67mmol)、三环己基膦(83mg,0.30mmol)和$Pd_2(dba)_3$(91mg,0.1mmol),并在125℃微波中加热60分钟来制备化合物82e。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-70%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-环戊基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(82e)(223mg,47%收率)HCl盐,为灰白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.47(s,3H,D_2O可交换),7.99-7.95(m,1H),7.92(dt,J=7.3,1.8Hz,1H),7.63-7.51(m,4H),7.29-7.18(m,2H),7.11(d,J=8.1Hz,1H),6.91(t,J=7.3Hz,1H),6.71-6.66(m,1H),5.22(s,2H),4.12(s,2H),3.95(q,J=7.1Hz,2H),3.62(s,2H),2.13-1.98(m,2H),1.85-1.59(m,7H),1.01(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):484.4(M+1)。

[1289] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-环戊基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(82f)的制备

[1290] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(10mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-环戊基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(82e)(150mg,0.31mmol),使用一水合氢氧化锂(39mg,0.93mmol)在水(1.0mL)中的溶液制备化合物82f。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-环戊基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(82f)(52mg,37%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.13(s,1H,D_2O可交换),8.40(s,2H,D_2O可交换),

7.98-7.89(m,2H),7.64-7.60(m,1H),7.60-7.50(m,3H),7.22(d,J＝7.4Hz,2H),7.08(d,J＝8.1Hz,1H),6.90(t,J＝7.3Hz,1H),6.68(s,1H),5.23(s,2H),4.13(s,2H),3.59(s,2H),2.50-2.49(m,1H),2.13-1.98(m,2H),1.83-1.61(m,6H);MS(ES+):456.3(M+1);(ES-):454.3(M-1);490.3(M+Cl)。

[1291] 方案83

[1292] 

[1293] 2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-甲酰胺基)苯基)乙酸(83h)的制备

[1294] 步骤1:4,6-二氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(83b)的制备

[1295] 根据方案40的步骤1中报道的程序,由在DMF(30mL)中的4,6-二氯-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(83a)(4g,21.39mmol;CAS#67139-79-1),使用NaH(在矿物油中60％,2.14g,53.5mmol)和甲苯磺酰氯(4.89g,25.7mmol)制备化合物83b。这样在后处理后得到4,6-二氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(83b)(6.8g,93％收率),为褐色固体,其不经进一步纯化用于下一步。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ8.11(d,J＝3.8Hz,1H),8.09-8.02(d,J＝8.4Hz,2H),7.98(s,1H),7.46(d,J＝8.2Hz,2H),6.96(d,J＝3.8Hz,1H),2.36(s,3H)。

[1296] 步骤2:4-氯-6-(1-乙氧基乙烯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(83c)的制备

[1297] 根据方案1的步骤1中报道的程序,由在DMF(20mL)中的4,6-二氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(83b)(3g,8.79mmol),在氩气氛下使用1-乙氧基乙烯基三正丁基锡(3.89mL,11.43mmol)和$Pd(Ph_3P)_4$(1.02g,0.88mmol),并在110℃下加热2h制备化合物83c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(80g),用己烷中的EtOAc从0-50％洗脱]纯化后得到4-氯-6-(1-乙氧基乙烯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(83c)(1.6g,48％收率),为白色固体;MS(ES+):377.2(M+1),399.2(M+Na)。

[1298] 步骤3:4-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-甲酸乙酯(83d)的制备

[1299] 根据方案1的步骤2中报道的程序,由在1,4-二噁烷(100mL)中的4-氯-6-(1-乙氧基乙烯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶(83c)(1g,2.65mmol),使用在水(10mL)中的高碘酸钠溶液(1.14g,5.31mmol)和$KMnO_4$(0.252g,1.592mmol,且12h后第二次给料为0.25g,1.59mmol)制备化合物83d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用己烷中的EtOAc从0-60%洗脱]纯化后得到4-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-甲酸乙酯(83d)(0.21g,21%收率),为黄色固体;MS(ES+):379.1(M+1),401.2(M+Na)。

[1300] 步骤4:4-氯-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-甲酸(83e)的制备

[1301] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在THF/MeOH(5mL)中的4-氯-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-甲酸乙酯(83d)(0.2g,0.53mmol),使用在水(2mL)中的氢氧化钠(0.13g,3.17mmol)制备化合物83e。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到4-氯-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-甲酸(83e)(0.07g,63%收率)HCl盐,为黄色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.22(s,1H),11.93(s,1H),7.66(s,2H),6.97(s,1H)。MS(ES-):195.1(M-1),231.1(M+Cl)。

[1302] 步骤5:2-(2-(4-氯-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(83f)的制备

[1303] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在MeOH(5mL)中的4-氯-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-甲酸(83e)(0.06g,0.31mmol),使用2-(2-氨基苯基)乙酸乙酯(5e)(0.06g,0.34mmol)和EDCI.HCl(0.07g,0.37mmol)制备化合物83f。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc从0-60%洗脱]纯化后得到2-(2-(4-氯-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(83f)(0.02g,18%收率),为灰白色固体;MS(ES+):358.3(M+1),380.2(M+Na);MS(ES-):356.2(M-1),392.3(M+Cl)。

[1304] 步骤6:2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(83g)的制备

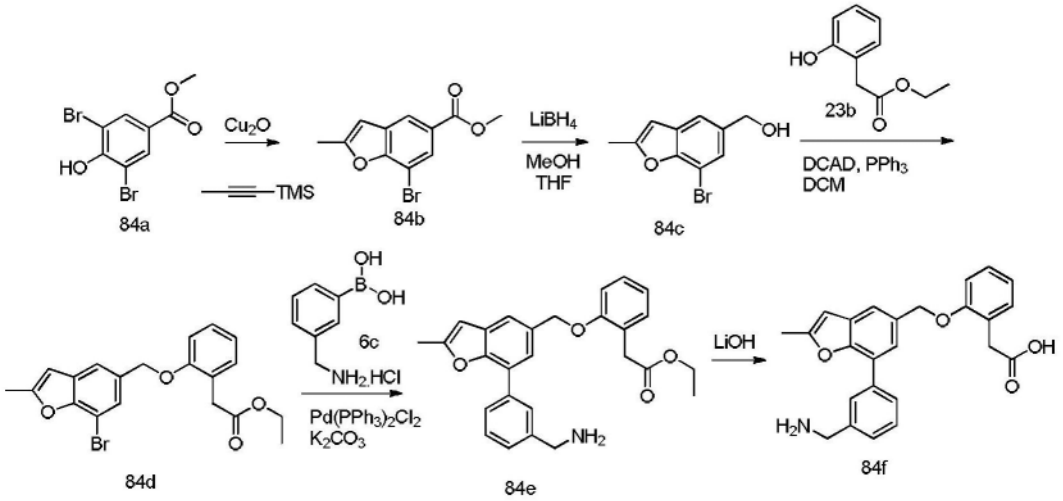
[1305] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(2-(4-氯-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(83f)(0.02g,0.06mmol),在Ar气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(0.02g,0.08mmol)、磷酸三钾(1.3M,0.03mL,0.10mmol)、三环己基膦(5mg,0.02mmol)和$Pd_2(dba)_3$(5mg,5.59μmol),并在125℃微波中加热90分钟来制备化合物83g。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用乙酸乙酯中的己烷从0-70%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(83g)(0.02g,84%收率),为白色固体;MS(ES+):429.3(M+1);MS(ES-):427.4(M-1),463.5(M+Cl)。

[1306] 步骤7:2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-甲酰胺基)苯基)乙酸(83h)的制备

[1307] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH/THF(5mL)中的2-(2-(4-(3-(氨甲基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(83g)(0.02g,0.05mmol),使用NaOH在水(2mL)中的溶液(0.15mL,0.37mmol,2.5M)制备化合物83h。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(4-

(3-(氨甲基)苯基)-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-6-甲酰胺基)苯基)乙酸(83h)(0.01g,59%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.24(s,1H),10.80(s,1H),8.69(s,3H),8.47(s,1H),8.26(t,J=5.0Hz,1H),8.23(s,1H),8.05(d,J=7.9Hz,1H),7.68(t,J=2.7Hz,1H),7.55(m,2H),7.37(m,2H),7.23(s,1H),7.18(t,J=7.3Hz,1H),4.15(d,J=5.8Hz,2H),3.80(s,2H);MS(ES+):401.3(M+1),423.3(M+Na);MS(ES-):399.4(M-1),435.3(M+Cl)。HPLC纯度:98.19%。

[1308] 方案84

[1309] 

[1310] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(84f)的制备

[1311] 步骤1:7-溴-2-甲基苯并呋喃-5-甲酸甲酯(84b)的制备

[1312] 根据方案55的步骤1中报道的程序,由在吡啶(500mL)中的3,5-二溴-4-羟基苯甲酸甲酯(84a)(150g,484mmol;CAS#41727-47-3),使用1-(三甲基甲硅烷基)-1-丙炔(54.3g,484mmol;CAS#6224-91-5)和氧化铜(I)(69.3g,484mmol)制备化合物84b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(330g),用己烷中的EtOAc从0-70%洗脱]纯化后得到7-溴-2-甲基苯并呋喃-5-甲酸甲酯(84b)(76g,58%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.18(d,J=1.5Hz,1H),7.97(d,J=1.5Hz,1H),6.85(d,J=1.3Hz,1H),3.88(s,3H),2.52(s,3H)。

[1313] 步骤2:(7-溴-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲醇(84c)的制备

[1314] 根据方案76的步骤2中报道的程序,由在THF(500mL)中的7-溴-2-甲基苯并呋喃-5-甲酸甲酯(84b)(67g,249mmol),使用$LiBH_4$(在THF中2M,311mL,622mmol)和MeOH(25.2mL,622mmol)制备化合物84c。这样在后处理后得到(7-溴-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲醇(84c)(60g,100%收率),为透明油状物,其在室温下搁置后变成白色固体。此化合物不经进一步纯化用于下一步;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.46(d,J=1.4Hz,1H),7.39(d,J=1.5Hz,1H),6.68(d,J=1.3Hz,1H),5.31(t,J=5.8Hz,1H),4.55(d,J=5.7Hz,2H),2.48(s,3H)。

[1315] 步骤3:2-(2-((7-溴-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(84d)的制备

[1316] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(15mL)中的(7-溴-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲醇(84c)(2.2g,9.13mmol),使用三苯基膦(2.87g,10.93mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(1.81g,10.04mmol)和在DCM(20mL)中的二-(4-氯苄基)偶氮二甲酸酯(DCAD,

3.69g,10.04mmol)制备化合物84d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用己烷中的EtOAc从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-溴-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(84d)(2.2g,60%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.50-7.43(m,2H),7.31-7.19(m,2H),7.03-6.91(m,2H),6.49-6.41(m,1H),5.12(s,2H),4.15(q,J=7.1Hz,2H),3.69(s,2H),2.53(d,J=1.1Hz,3H),1.22(t,J=7.1Hz,3H)。

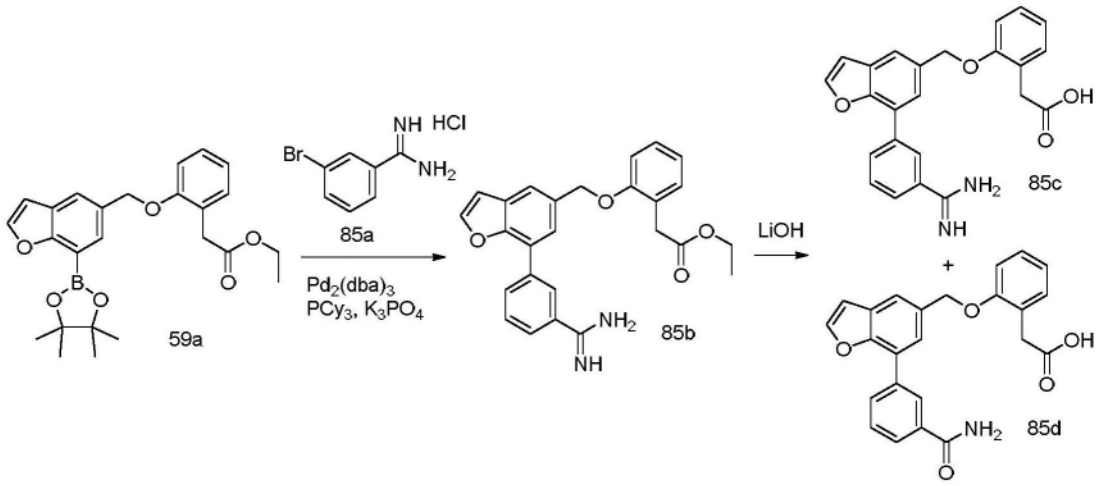
[1317] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(84e)的制备

[1318] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(15mL)中的2-(2-((7-溴-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(84d)(500mg,1.24mmol),使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(302mg,1.61mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(131mg,0.186mmol)、K_2CO_3(514mg,3.72mmol)在水(3mL)中的溶液,并在氩气氛下在100℃油浴上加热3h来制备化合物84e。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(84e)(160mg,30%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.45(s,3H,D_2O可交换),7.99-7.93(m,1H),7.93-7.85(m,1H),7.62-7.53(m,3H),7.52-7.48(m,1H),7.30-7.19(m,2H),7.17-7.07(m,1H),6.97-6.86(m,1H),6.67(d,J=1.4Hz,1H),5.21(s,2H),4.13(s,2H),3.95(q,J=7.1Hz,2H),3.69(s,2H),2.49(s,3H),1.01(t,J=7.1,1.6Hz,3H);MS(ES+):430.3(M+1)。

[1319] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(84f)的制备

[1320] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(10mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(84e)(46mg,0.11mmol),使用一水合氢氧化锂(14mg,0.32mmol)在水(1.0mL)中的溶液制备化合物84f。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(84f)(17mg,40%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.21(s,1H,D_2O可交换),8.40(s,3H,D_2O可交换),8.02-7.86(m,2H),7.65-7.50(m,4H),7.29-7.17(m,2H),7.09(d,J=8.1Hz,1H),6.90(t,J=7.4Hz,1H),6.66(s,1H),5.23(s,2H),4.14(s,2H),3.59(s,2H),2.50(s,3H);MS(ES+):402.3(M+1);(ES-):400.4(M-1),436.3(M+Cl)。

[1321] 方案85

[1322] 

[1323] 2-(2-((7-(3-甲脒基苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(85c)和2-(2-((7-(3-氨甲酰基苯基)苯并呋喃-5-)甲氧基)苯基)乙酸(85d)的制备

[1324] 步骤1:2-(2-((7-(3-甲脒基苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(85b)的制备

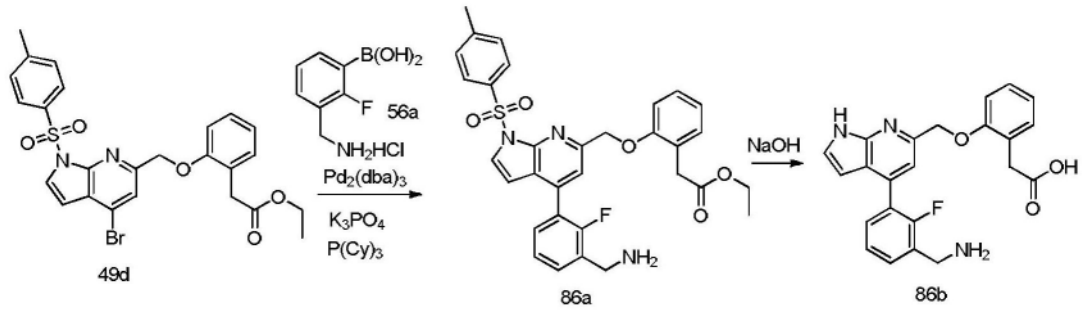
[1325] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(6mL)中的2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(59a)(400mg,0.92mmol),在Ar气氛下使用3-溴苯甲脒盐酸盐(85a)(367mg,1.56mmol;CAS#16796-52-4)、磷酸三钾(3M水溶液,0.92mL,2.75mmol)、三环己基膦(77mg,0.28mmol)和$Pd_2(dba)_3$(84mg,0.092mmol),并在120℃微波中加热90分钟来制备化合物85b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc从0-70%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-甲脒基苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(85b)(120mg,31%收率),为黄色固体;MS(ES+):429.3(M+1)。

[1326] 步骤2:2-(2-((7-(3甲脒基苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(85c)和2-(2-((7-(3-氨甲酰基苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(85d)的制备

[1327] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(10mL)中的2-(2-((7-(3-甲脒基苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(85b)(120mg,0.28mmol),使用一水合氢氧化锂(35mg,0.84mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物85c和85d。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到:2-(2-((7-(3-甲脒基苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(85c)(10mg,9%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.20(s,1H,D_2O可交换),9.45(s,2H,D_2O可交换),9.19(s,2H,D_2O可交换),8.35-8.21(m,2H),8.12(d,J=2.2Hz,1H),7.92-7.83(m,1H),7.83-7.74(m,3H),7.29-7.17(m,2H),7.16-7.03(m,2H),6.91(t,J=7.3Hz,1H),5.29(s,2H),3.60(s,2H);MS(ES+):401.3(M+1);423.3(M+Na);(ES-):435.4(M+Cl);和2-(2-((7-(3-氨甲酰基苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(85d)(37mg,33%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.19(s,1H,D_2O可交换),8.38(t,J=1.8Hz,1H),8.11(d,J=2.2Hz,1H),8.09-8.02(m,2H,D_2O可交换,1H),7.97-7.88(m,1H),7.77(d,J=1.6Hz,1H),7.69(d,J=1.6Hz,1H),7.62(t,J=7.8Hz,1H),7.47(s,1H),7.28-7.17(m,2H),7.11(d,J=8.0Hz,1H),7.05(d,J=2.2Hz,1H),6.96-6.84(m,1H),5.28(s,2H),3.60(s,2H);MS(ES^+)402.2(M+1);424.3(M+Na);(ES-)

400.3(M-1),436.3(M+Cl)。

[1328] 方案86

[1329] 

[1330] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(86b)的制备

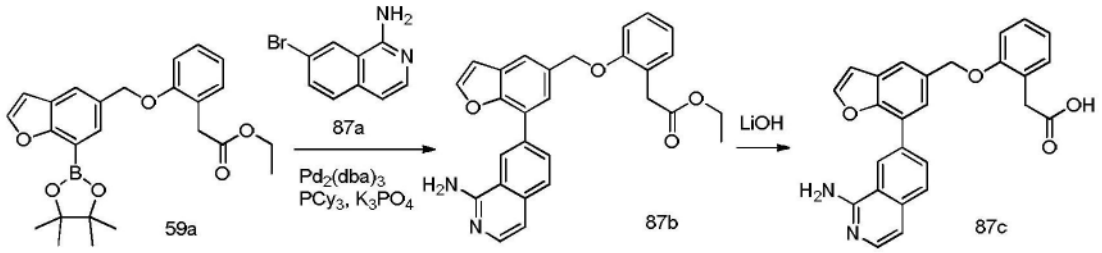
[1331] 步骤1:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(86a)的制备

[1332] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(2-((4-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(49d)(0.08g,0.15mmol),在Ar气氛下使用3-(氨甲基)-2-氟苯基硼酸盐酸盐(56a)(0.045g,0.221mmol)、磷酸三钾(1.3M溶液,0.08mL,0.25mmol)、三环己基膦(0.01g,0.04mmol)和$Pd_2(dba)_3$(0.01g,0.02mmol),并在125℃微波中加热90分钟来制备化合物86a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-60%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(86a)(0.06g,71%收率),为白色固体,其原样用于下一步。

[1333] 步骤2:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(86b)的制备

[1334] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH/THF(6mL,1:1)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(86a)(0.06g,0.10mmol),使用氢氧化钠在水(1mL)中的溶液(0.41mL,1.02mmol,2.5M)制备化合物86b。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(86b)(0.02g,44%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.89(s,1H),8.55(s,3H),7.67(m,2H),7.56(t,J=2.9Hz,1H),7.44(m,1H),7.34(s,1H),7.21(m,2H),7.09(m,1H),6.90(t,J=7.3Hz,1H),6.45(q,J=2.7Hz,1H),5.29(s,2H),4.16(q,J=5.9Hz,2H),3.60(s,2H).;^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.12;MS(ES+):406.3(M+1);MS(ES-):404.3(M-1),440.3(M+Cl)。HPLC纯度:98.61%。

[1335] 方案87

[1336] 

[1337] 2-(2-((7-(1-氨基异喹啉-7-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(87c)的制备

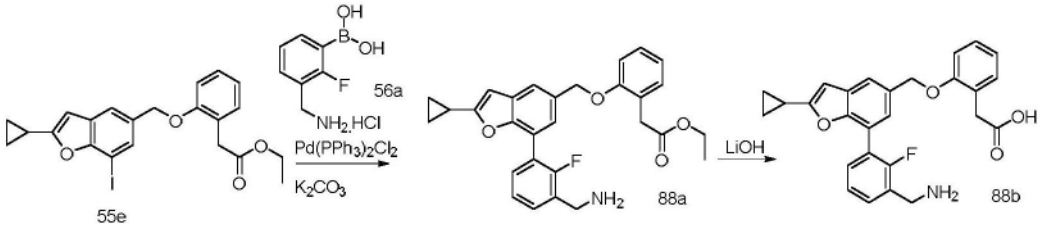
[1338] 步骤1:2-(2-((7-(1-氨基异喹啉-7-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(87b)的制备

[1339] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(3mL)中的2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(59a)(400mg,0.92mmol),在Ar气氛下使用7-溴异喹啉-1-胺(87a)(307mg,1.38mmol;CAS#215453-53-5)、磷酸三钾(3M水溶液,0.52mL,1.56mmol)、三环己基膦(77mg,0.28mmol)和$Pd_2(dba)_3$(84mg,0.092mmol),并在120℃微波中加热60分钟来制备化合物87b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc从0-70%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(1-氨基异喹啉-7-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(87b)(154mg,37%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.39(s,1H,D_2O可交换),9.21(s,2H,D_2O可交换),9.05(d,J=1.7Hz,1H),8.50(dd,J=8.5,1.6Hz,1H),8.17-8.09(m,2H),7.84-7.78(m,2H),7.75(d,J=6.8Hz,1H),7.31(d,J=6.8Hz,1H),7.29-7.20(m,2H),7.14(d,J=8.5Hz,1H),7.12-7.10(m,1H),6.92(t,J=7.4,1.1Hz,1H),5.29(s,2H),3.90(q,J=7.1,1.5Hz,2H),3.65(s,2H),0.94(t,J=7.1,1.4Hz,3H);MS(ES+):453.3(M+1);(ES-):487.3(M+Cl)。

[1340] 步骤2:2-(2-((7-(1-氨基异喹啉-7-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(87c)的制备

[1341] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(10mL)中的2-(2-((7-(1-氨基异喹啉-7-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(87b)(114mg,0.25mmol),使用一水合氢氧化锂(32mg,0.76mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物87c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(1-氨基异喹啉-7-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(87c)(32mg,30%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.28(s,1H,D_2O可交换),12.20(s,1H,D_2O可交换),9.10(s,2H,D_2O可交换),9.02(s,1H),8.49(dd,J=8.4,1.6Hz,1H),8.17-8.06(m,2H),7.86-7.78(m,2H),7.74(d,J=6.9Hz,1H),7.34-7.26(m,1H),7.23(d,J=7.6Hz,2H),7.17-7.06(m,2H),6.91(t,J=7.2Hz,1H),5.31(s,2H),3.61(s,2H);MS(ES+):425.3(M+1);(ES-):423.3(M-1),459.3(M+Cl)。

[1342] 方案88

[1343] 

[1344] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-环丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(88b)的制备

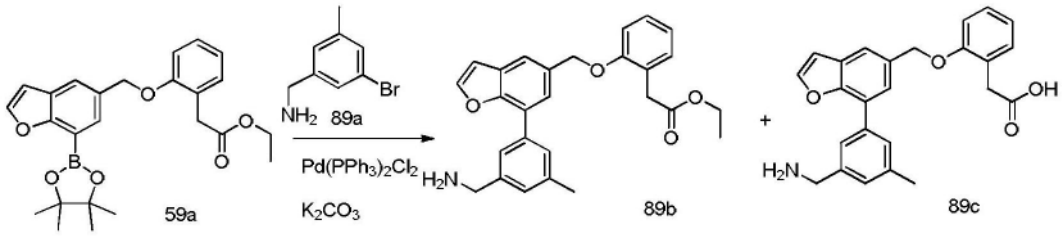
[1345] 步骤1:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-环丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(88a)的制备

[1346] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(15mL)中的2-(2-((2-环丙基-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(55e)(500mg,1.05mmol),在Ar气氛下使用3-(氨甲基)-2-氟苯基硼酸盐酸盐(56a)(345mg,1.68mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(111mg,0.16mmol)和K_2CO_3(435mg,3.15mmol)在水(3mL)中的溶液,并在100℃油浴上加热3h来制备化合物88a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-环丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(88a)(299mg,60%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.57(s,3H,D_2O可交换),7.73-7.57(m,3H),7.42(t,J=7.7Hz,1H),7.31(s,1H),7.28-7.17(m,2H),7.10(d,J=8.2Hz,1H),6.91(t,J=7.4Hz,1H),6.65(s,1H),5.20(s,2H),4.17(s,2H),3.94(q,J=7.1Hz,2H),3.61(s,2H),2.15-2.03(m,1H),1.07-0.93(m,5H),0.89-0.81(m,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.85;MS(ES+):474.3(M+1)。

[1347] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-环丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(88b)的制备

[1348] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(10mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-环丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(88a)(185mg,0.39mmol),使用一水合氢氧化锂(49mg,1.17mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物88b。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-环丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(88b)(135mg,78%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.66(s,2H,D_2O可交换),7.73-7.59(m,3H),7.42(t,J=7.6Hz,1H),7.34(d,J=1.4Hz,1H),7.26-7.17(m,2H),7.07(d,J=8.0Hz,1H),6.89(t,J=7.4,1.1Hz,1H),6.63(s,1H),5.21(s,2H),4.17(s,2H),3.57(s,2H),2.14-2.06(m,1H),1.06-0.93(m,2H),0.89-0.80(m,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.64;MS(ES+):446.3(M+1);468.3(M+Na);(ES-):444.4(M-1),480.3(M+Cl)。

[1349] 方案89

[1350] 

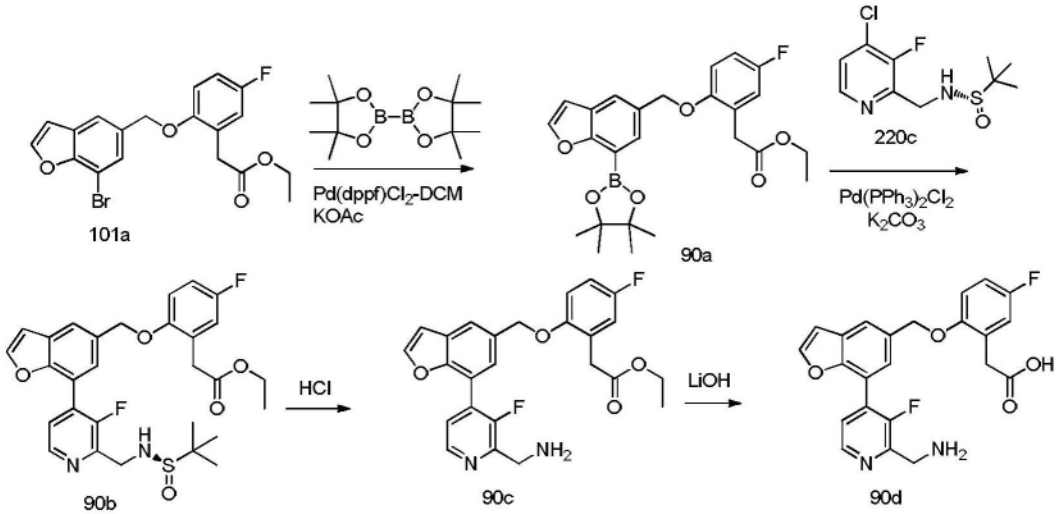
[1351] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-5-甲基苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(89c)的制备

[1352] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(15mL)中的2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(59a)(327mg,0.75mmol),在Ar气氛下使用(3-溴-5-甲基苯基)甲胺(89a)(150mg,0.75mmol;CAS#

1177558-42-7)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(79mg,0.112mmol)、K_2CO_3(311mg,2.25mmol)在水(3mL)中的溶液,并在100℃油浴上加热13h来制备化合物89c。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-5-甲基苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(89b)(83mg,26%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.46(s,3H,D_2O可交换),8.10(d,J=2.3Hz,1H),7.80(d,J=1.9Hz,1H),7.72(d,J=1.7Hz,2H),7.60(d,J=1.7Hz,1H),7.39(s,1H),7.29-7.18(m,2H),7.15-7.08(m,1H),7.08-7.03(m,1H),6.96-6.85(m,1H),5.24(s,2H),4.08(s,2H),3.95(q,J=7.1Hz,2H),3.63(s,2H),2.43(s,3H),1.01(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):430.3(M+1);和2-(2-((7-(3-(氨甲基)-5-甲基苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(89c)(18mg,6%收率)HCl盐,为白色固体:^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.19(s,1H,D_2O可交换),8.25(s,3H,D_2O可交换),8.11-8.07(m,1H),7.82-7.77(m,1H),7.77-7.71(m,2H),7.65-7.59(m,1H),7.36(s,1H),7.22(d,J=7.4Hz,2H),7.14-7.07(m,1H),7.07-7.02(m,1H),6.95-6.85(m,1H),5.26(s,2H),4.09(s,2H),3.60(s,2H),2.43(s,3H);MS(ES+):402.3(M+1);425.3(M+Na);(ES-):400.3(M-1);436.3(M+Cl)。

[1353] 方案90

[1354]



[1355] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(90d)的制备

[1356] 步骤1:2-(5-氟-2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(90a)的制备

[1357] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(101a)(0.2g,0.49mmol),在Ar气氛下使用双(频哪醇合)二硼(0.19g,0.74mmol)、乙酸钾(0.10g,0.98mmol)和在无水二噁烷(5mL)中的Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2(0.06g,0.07mmol),并在100℃下加热过夜制备化合物90a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用已烷中的EtOAc/MeOH=9:1从0-10%洗脱]纯化后得到2-(5-氟-2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(90a)(0.21g,94%收率),为白色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.06(d,J=2.2Hz,1H),7.82(d,J=1.9Hz,1H),7.64(d,J=1.8Hz,1H),7.16-7.06(m,3H),6.97(d,J=2.2Hz,

1H),5.15(s,2H),4.01(q,J＝7.1Hz,2H),3.61(s,2H),1.34(s,12H),1.08-1.04(m,3H);MS(ES-):453.2(M-1)。

[1358] 步骤2:(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(90b)的制备

[1359] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(5-氟-2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(90a)(0.21g,0.46mmol),在Ar气氛下使用(S)-N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(220c)(0.18g,0.69mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.05g,0.07mmol)和K_2CO_3(0.16g,1.16mmol)在水(0.5mL)中的溶液,并在90℃油浴上加热3h来制备化合物90b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的MeOH从0-50%洗脱]纯化后得到(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(90b)(0.2g,78%收率),为白色固体;MS(ES+):557.2(M+1);MS(ES-):555.2(M-1)。

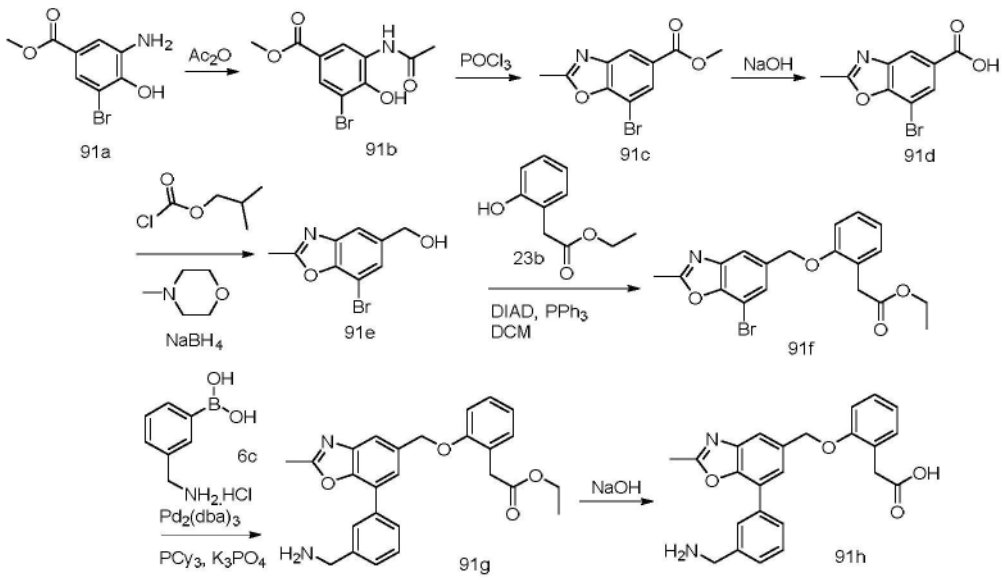
[1360] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(90c)的制备

[1361] 根据方案220的步骤5中报道的程序,由在甲醇(5mL)中的(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(90b)(0.2g,0.36mmol),使用盐酸(在1,4-二噁烷中4M,0.27mL,1.08mmol)制备化合物90c。这样在后处理后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(90c)(0.15g,92%收率),为白色固体;MS(ES+):453.2(M+1);MS(ES-):451.0(M-1)。

[1362] 步骤4:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(90d)的制备

[1363] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各4mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(90c)(0.19g,0.42mmol),使用在水(1mL)中的水合氢氧化锂(0.14g,3.36mmol)制备化合物90d。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(90d)(0.06g,31%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.63(d,J＝5.0Hz,1H),8.57(s,3H),8.12(d,J＝2.2Hz,1H),7.90(d,J＝1.6Hz,1H),7.80(t,J＝5.3Hz,1H),7.58(d,J＝1.4Hz,1H),7.17-7.01(m,4H),5.26(s,2H),4.38(d,J＝5.9Hz,2H),3.60(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-128.36,124.02;MS(ES+):425.1(M+1);MS(ES-):423.0(M-1)。

[1364] 方案91

[1365] 

[1366] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-甲基苯并[d]噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(91h)的制备

[1367] 步骤1:3-乙酰胺基-5-溴-4-羟基苯甲酸甲酯(91b)的制备

[1368] 向3-氨基-5-溴-4-羟基苯甲酸甲酯(91a)(0.3g,1.22mmol;CAS#260249-10-3)在THF(5mL)中的溶液中添加乙酸酐(0.14mL,1.46mmol)。将所得混合物在室温下搅拌3h,用水稀释并用EtOAc萃取。分离有机层,用水、盐水洗涤,过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用乙酸乙酯中的己烷从0-70%洗脱]纯化得到的残留物,得到3-乙酰胺基-5-溴-4-羟基苯甲酸甲酯(91b)(0.12g,34%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.91(s,1H),8.06(d,J=2.1Hz,1H),7.85(d,J=2.1Hz,1H),7.32-7.19(m,1H),3.81(s,3H),2.13(s,3H);MS(ES-):286.1&288.2(M-1)。

[1369] 步骤2:7-溴-2-甲基苯并[d]噁唑-5-甲酸甲酯(91c)的制备

[1370] 向配有冷凝器和无水$CaCl_2$干燥管的50mL烧瓶中添加3-乙酰胺基-5-溴-4-羟基苯甲酸甲酯(91b)(0.28g,0.97mmol)、三氯氧磷(1.81mL,19.44mmol)和$CHCl_3$(5mL)。将反应混合物在90℃下加热40h,冷却到室温,用EtOAc(10mL)和冰水(10mL)稀释。用NaOH水溶液将反应混合物碱化至pH 8,并用EtOAc(3x 100mL)萃取。将有机层合并,干燥,过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc/MeOH(9:1)从0-50%洗脱]纯化得到的残留物,得到7-溴-2-甲基苯并[d]噁唑-5-甲酸甲酯(91c)(0.1g,38%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.17(s,1H),8.09(s,1H),3.89(s,3H),2.69(s,3H);MS(ES+):270.0&272.0(M+1)。

[1371] 步骤3:7-溴-2-甲基苯并[d]噁唑-5-甲酸(91d)的制备

[1372] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH/THF(5mL)中的7-溴-2-甲基苯并[d]噁唑-5-甲酸甲酯(91c)(0.1g,0.37mmol),使用氢氧化钠在水(2mL)中的溶液(1.48mL,3.70mmol,2.5M)制备化合物91d。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到7-溴-2-甲基苯并[d]噁唑-5-甲酸(91d)(0.08g,79%收率),为白色固体;MS(ES-):254.1(M-1)。

[1373] 步骤4:(7-溴-2-甲基苯并[d]噁唑-5-基)甲醇(91e)的制备

[1374] 根据方案23的步骤1中报道的程序,由7-溴-2-甲基苯并[d]噁唑-5-甲酸(91d)

(0.12g,0.46mmol),使用在THF(10mL)中的N-甲基吗啉(0.06mL,0.55mmol)、氯甲酸异丁酯(0.07mL,0.55mmol)和在水(0.8mL)中的$NaBH_4$(0.05g,1.37mmol)制备化合物91e。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc从0-100%洗脱]纯化后得到(7-溴-2-甲基苯并[d]噁唑-5-基)甲醇(91e)(0.08g,68%收率),为透明油状物;MS(ES+):242.0&244.1(M+1)。

[1375] 步骤5:2-(2-((7-溴-2-甲基苯并[d]噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(91f)的制备

[1376] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(10mL)中的(7-溴-2-甲基苯并[d]噁唑-5-基)甲醇(91e)(0.12g,0.50mmol),使用三苯基膦(0.17g,0.64mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(0.12g,0.64mmol)和二-(4-氯苄基)偶氮二甲酸酯(DIAD,0.24g,0.64mmol)制备化合物91f。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-溴-2-甲基苯并[d]噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(91f)(0.07g,32%收率),为无色油状物;MS(ES+):426.1&428.1(M+Na)。

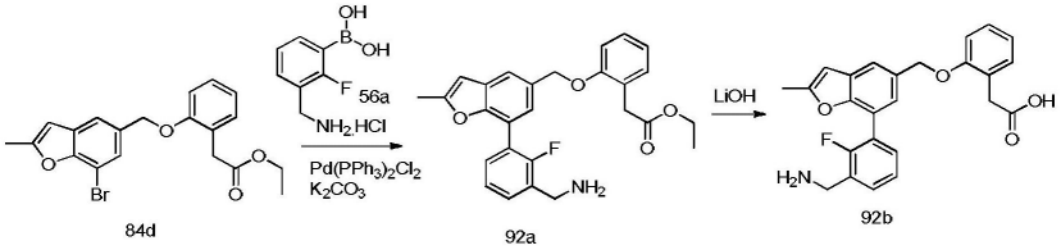
[1377] 步骤6:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-甲基苯并[d]噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(91g)的制备

[1378] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(2-((7-溴-2-甲基苯并[d]噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(91f)(0.06g,0.15mmol),在Ar气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(0.04g,0.22mmol)、磷酸三钾(3M水溶液,0.19mL,0.25mmol)、三环己基膦(0.01g,0.05mmol)和$Pd_2(dba)_3$(0.01g,0.02mmol),并在125℃微波中加热90分钟来制备化合物91g。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-甲基苯并[d]噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(91g)(0.02g,31%收率),为白色固体;MS(ES+):431.2(M+1)。

[1379] 步骤7:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-甲基苯并[d]噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(91h)的制备

[1380] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH/THF(4mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-甲基苯并[d]噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(91g)(0.02g,0.05mmol),使用氢氧化钠在水(1mL)中的溶液(0.15mL,0.37mmol,2.5M)制备化合物91h。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-甲基苯并[d]噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(91h)(0.01g,32%收率),为白色固体;^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.37(s,3H),8.00(s,1H),7.94(d,J=7.5Hz,1H),7.75(s,1H),7.72(s,1H),7.62(m,1H),7.56(m,1H),7.23(m,2H),7.08(d,J=8.0Hz,1H),6.91(t,J=7.4Hz,1H),5.28(s,2H),4.15(d,J=5.8Hz,2H),3.60(s,2H),2.66(s,3H);MS(ES+):403.3(M+1),425.3(M+Na);MS(ES-):401.3(M-1)。HPLC纯度:87.37%。

[1381] 方案92

[1382] 

[1383] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(92b)的制备

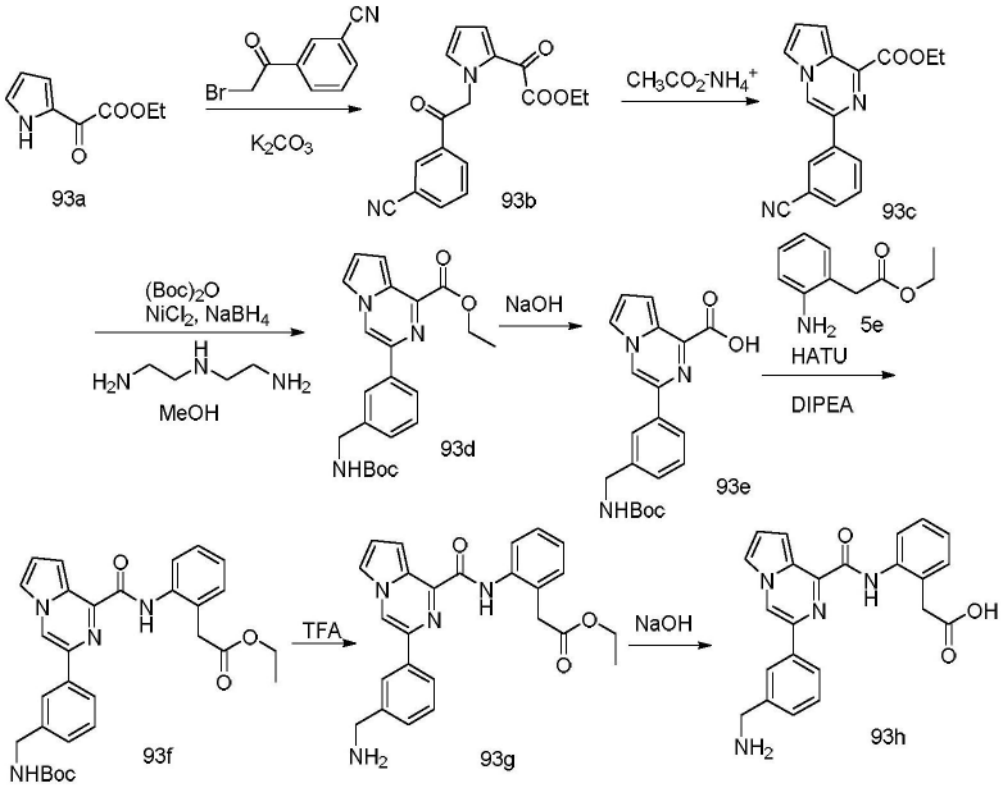
[1384] 步骤1:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(92a)的制备

[1385] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(15mL)中的2-(2-((7-溴-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(84d)(500mg,1.24mmol),使用3-(氨甲基)-2-氟苯基硼酸盐酸盐(56a)(331mg,1.61mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(131mg,0.186mmol)、K_2CO_3(514mg,3.72mmol)在水(3mL)中的溶液,并在氩气氛下在100℃油浴上加热3h来制备化合物92a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(92a)(336mg,61%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.74-8.30(m,3H,D_2O可交换),7.76-7.57(m,3H),7.42(t,J=7.7Hz,1H),7.31(s,1H),7.29-7.18(m,2H),7.11(d,J=8.1Hz,1H),6.91(t,J=7.4Hz,1H),6.67(s,1H),5.20(s,2H),4.16(s,2H),3.94(q,J=7.1Hz,2H),3.61(s,2H),2.43(s,3H),1.01(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.71;MS(ES+):448.3(M+1)。

[1386] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(92b)的制备

[1387] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(10mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(92a)(256mg,0.57mmol),使用一水合氢氧化锂(72.0mg,1.72mmol)在水(1.0mL)中的溶液制备化合物92b。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(92b)(123mg,51%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.04(s,1H,D_2O可交换),8.58(s,3H,D_2O可交换),7.76-7.58(m,3H),7.41(t,J=7.7Hz,1H),7.36(s,1H),7.27-7.18(m,2H),7.09(d,J=8.0Hz,1H),6.90(t,J=7.4Hz,1H),6.66(t,J=1.1Hz,1H),5.22(s,2H),4.17(s,2H),3.57(s,2H),2.43(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.56;MS(ES+):420.3(M+1);(ES-):418.3(M-1),456.3(M+Cl);HPLC纯度:100%。

[1388] 方案93

[1389] 

[1390] 2-(2-(3-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-甲酰胺基)苯基)乙酸(93h)的制备

[1391] 步骤1:2-(1-(2-(3-氰基苯基)-2-氧代乙基)-1H-吡咯-2-基)-2-氧代乙酸乙酯(93b)的制备

[1392] 向2-氧代-2-(1H-吡咯-2-基)乙酸乙酯(93a)(1g,5.98mmol;CAS#27472-43-1)、3-(2-溴乙酰基)苄腈(1.608g,7.18mmol)在乙腈(20mL)中的溶液中添加碳酸钾(1.240g,8.97mmol),并将悬浮液在室温下搅拌6h。将反应混合物用EtOAc(30mL)稀释,经硅藻土垫过滤,用EtOAc(2x 15mL)洗涤垫,并将滤液真空浓缩。通过快速柱色谱法[硅胶24g,用己烷中的EtOAc从0至60%洗脱]纯化得到的残留物,得到2-(1-(2-(3-氰基苯基)-2-氧代乙基)-1H-吡咯-2-基)-2-氧代乙酸乙酯(93b)(900mg,49%收率),为灰白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.19(t,J=1.8Hz,1H),8.04(d,J=7.8Hz,1H),7.98-7.91(m,1H),7.58(t,J=7.9Hz,1H),7.43(t,J=2.0Hz,1H),7.25(dd,J=4.3,1.6Hz,1H),6.37(dd,J=4.3,2.4Hz,1H),5.93(s,2H),4.30(q,J=7.2Hz,2H),1.28(t,J=7.1Hz,3H)。

[1393] 步骤2:3-(3-氰基苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-甲酸乙酯(93c)的制备

[1394] 向2-(1-(2-(3-氰基苯基)-2-氧代乙基)-1H-吡咯-2-基)-2-氧代乙酸乙酯(93b)(0.7g,2.26mmol)在乙醇(30mL)中的溶液中添加乙酸铵(1.74g,22.56mmol),并在90℃下搅拌16h。将反应混合物在水(100mL)与EtOAc(80mL)之间分配,并分离各层。将水层用EtOAc(60mL)萃取,并将合并的有机物用盐水洗涤,干燥,过滤,真空浓缩。通过快速柱色谱法[硅胶24g,用己烷中的EtOAc从0至60%洗脱]纯化得到的残留物,得到3-(3-氰基苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-甲酸乙酯(93c)(250mg,38%收率),为浅橙色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.37(s,1H),8.44(d,J=1.7Hz,1H),8.38(dt,J=8.1,1.5Hz,1H),7.95(dd,J=2.6,1.3Hz,1H),7.87(dt,J=7.7,1.4Hz,1H),7.74(t,J=7.8Hz,1H),7.29(d,J=4.2Hz,1H),

7.14(dd,J＝4.1,2.6Hz,1H),4.48(q,J＝7.1Hz,2H),1.42(t,J＝7.1Hz,3H);MS(ES+):292.2(M+1),314.2(M+Na)。

[1395] 步骤3:3-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-甲酸乙酯(93d)的制备

[1396] 根据方案80的步骤1中报道的程序,由在甲醇(20mL)、THF(5mL)中的3-(3-氰基苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-甲酸乙酯(93c)(210mg,0.721mmol),使用BOC酸酐(0.251mL,1.08mmol)、氯化镍(II)(9mg,0.072mmol)、硼氢化钠(82mg,2.16mmol)和N1-(2-氨乙基)乙烷-1,2-二胺(372mg,3.60mmol)制备化合物93d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用己烷中的EtOAc从0至65％洗脱]纯化后得到3-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-甲酸乙酯(93d)(80mg,28％收率),为白色固体。

[1397] 步骤4:3-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-甲酸(93e)的制备

[1398] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在THF(5mL)中的3-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-甲酸乙酯(93d)(75mg,0.19mmol),使用NaOH的水溶液(0.759mL,0.759mmol,1M)制备化合物93e。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DCM-80洗脱]纯化后得到3-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-甲酸(93e)(40mg,57％收率),为无色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.11(s,1H),8.04-7.84(m,3H),7.44(t,J＝7.7Hz,2H),7.25(t,J＝5.8Hz,2H),7.06(dd,J＝4.1,2.6Hz,1H),4.22(d,J＝6.1Hz,2H),1.40(d,J＝4.9Hz,9H);MS(ES+):390.3(M+Na),(ES-):366.3(M-1)。

[1399] 步骤5:2-(2-(3-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(93f)的制备

[1400] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF(2mL)中的3-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-甲酸(93e)(34mg,0.093mmol),使用2-(2-氨基苯基)乙酸乙酯(5e)(25mg,0.14mmol)、DIPEA(0.05mL,0.278mmol)和HATU(53mg,0.14mmol)制备化合物93f。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的0-60％EtOAc洗脱]纯化后得到2-(2-(3-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(93f)(34mg,70％收率),为半固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.58(s,1H),9.18(s,1H),8.06(d,J＝9.8Hz,2H),7.97(dd,J＝2.6,1.3Hz,1H),7.89(d,J＝8.5Hz,1H),7.51(d,J＝4.1Hz,1H),7.45(t,J＝7.6Hz,1H),7.39(dd,J＝5.5,1.8Hz,3H),7.31-7.16(m,2H),7.11(dd,J＝4.2,2.5Hz,1H),4.25(d,J＝6.1Hz,2H),3.98(q,J＝7.2Hz,2H),3.87(s,2H),1.39(s,9H),0.97(t,J＝7.1Hz,3H);MS(ES+):551.3(M+Na)。

[1401] 步骤6:2-(2-(3-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(93g)的制备

[1402] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(2mL)中的2-(2-(3-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(93f)(30mg,0.057mmol),使用TFA(0.044mL,0.568mmol)制备化合物93g。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-50％洗脱]纯化后得到2-(2-(3-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(93g)(25mg,103％收率)TFA盐,为棕

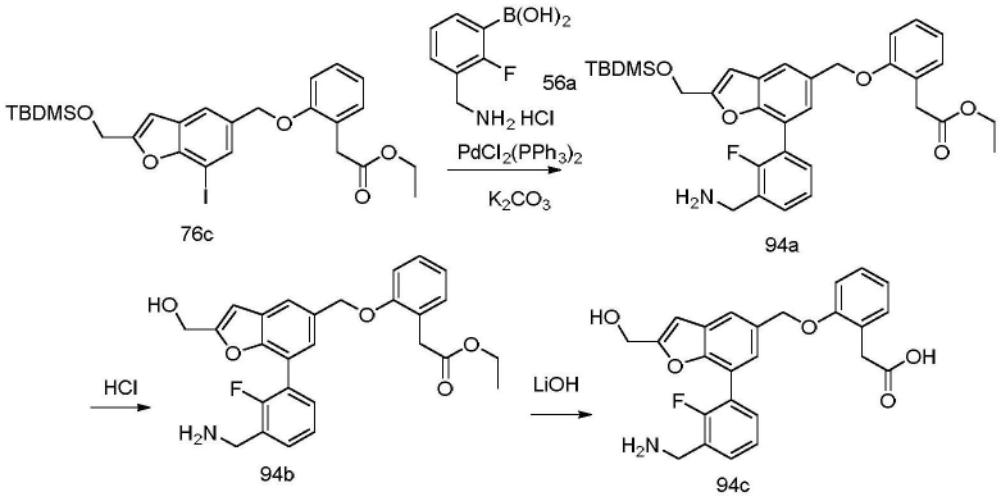
色糖浆状物。其不经进一步纯化用于下一反应;MS(ES+):429.3(M+1),451.3(M+Na)。

[1403] 步骤7:2-(2-(3-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-甲酰胺基)苯基)乙酸(93h)的制备

[1404] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在THF(5mL)中的2-(2-(3-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(93g)(25mg,0.057mmol),使用NaOH的水溶液(0.114mL,0.228mmol,2M)制备化合物93h。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(3-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[1,2-a]吡嗪-1-甲酰胺基)苯基)乙酸(93h)(14mg,61%收率)盐酸盐,为白色固体;1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.67(s,1H,D_2O可交换),9.26(s,1H),8.51-8.24(m,4H,3H D_2O可交换),8.16(d,J=7.5Hz,1H),8.01-7.97(m,1H),7.94(d,J=8.2Hz,1H),7.63-7.47(m,4H),7.43-7.34(m,2H),7.27-7.18(m,1H),7.16-7.10(m,1H),4.15(q,J=5.9Hz,2H),3.79(s,2H);MS(ES+):401.3(M+1),423.3(M+Na),(ES-):399.3(M-1);HPLC纯度:97.62%。

[1405] 方案94

[1406]



[1407] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(94c)的制备

[1408] 步骤1:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(94a)的制备

[1409] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(50mL)中的2-(2-((2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(76c)(7.2g,12.40mmol),使用3-(氨甲基)-2-氟苯基硼酸盐酸盐(56a)(3.82g,18.60mmol)、K_2CO_3(5.14g,37.2mmol)在水(10mL)中的溶液、双(三苯基膦)氯化钯(II)(1.31g,1.86mmol),并在100℃油浴上加热3h制备化合物94a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(80g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(94a)(5.4g,75%收率),为透明油状物;1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.64(d,J=1.7Hz,1H),7.58-7.49(m,3H),7.41-7.35(m,1H),7.33(s,1H),7.27-7.13(m,3H),7.06(d,J=8.1Hz,1H),6.89-6.79(m,2H),5.15(s,2H),4.71(s,2H),3.84(q,J=7.1Hz,2H),3.77(s,2H),3.56(s,2H),0.92(t,J=7.1,2.3Hz,3H),0.80(s,9H),0.00(s,6H)。

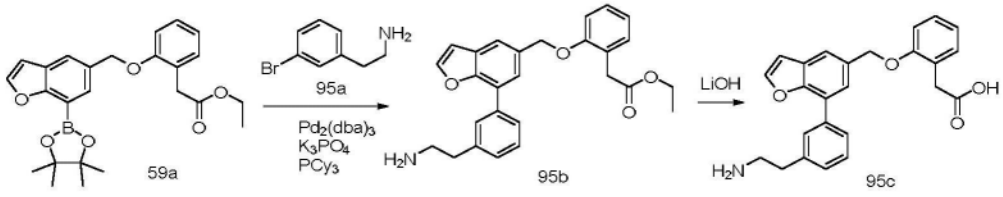
[1410] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(94b)的制备

[1411] 向2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(94a)(700mg,1.21mmol)在THF(10mL)中的溶液中添加HCl(2N水溶液)(1.82mL,3.63mmol)。将所得混合物在室温下搅拌12h,真空浓缩至干,并得到残留物。TLC显示反应完成后,则移除有机溶剂,通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从01-00%洗脱]纯化残留物,得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(94b)(173mg,31%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.62(s,3H,D_2O可交换),7.75-7.69(m,2H),7.69-7.61(m,1H),7.44(d,J=7.6Hz,1H),7.40-7.35(m,1H),7.30-7.18(m,2H),7.15-7.07(m,1H),6.91(t,J=7.4,1.2Hz,1H),6.85(s,1H),5.50(t,J=5.8Hz,1H,D_2O可交换),5.22(s,2H),4.55(d,J=4.8Hz,2H),4.16(s,2H),3.94(q,J=7.1Hz,2H),3.62(s,2H),1.01(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.74;MS(ES+):464.3(M+1);(ES-):498.3(M+Cl)。

[1412] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(94c)的制备

[1413] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(10mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(94b)(420mg,0.73mmol),使用一水合氢氧化锂(92mg,2.18mmol)在水(1.0mL)中的溶液制备化合物94c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(94c)(249mg,79%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.21(s,1H,D_2O可交换),8.63(s,3H,D_2O可交换),7.75(d,J=1.6Hz,1H),7.73-7.62(m,2H),7.46-7.37(m,2H),7.28-7.17(m,2H),7.09(d,J=8.1Hz,1H),6.90(t,J=7.4Hz,1H),6.84(s,1H),5.24(s,2H),4.55(s,2H),4.16(d,J=5.7Hz,2H),3.58(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.57;MS(ES+):436.3(M+1);(ES-):470.3(M+Cl)。

[1414] 方案95

[1415] 

[1416] 2-(2-((7-(3-(2-氨乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(95c)的制备

[1417] 步骤1:2-(2-((7-(3-(2-氨乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(95b)的制备

[1418] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(6mL)中的2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(59a)(450mg,1.03mmol),在Ar气氛下使用3-溴苯乙胺(95a)(351mg,1.75mmol;CAS#58971-11-2)、磷酸三钾(3M,0.584mL,1.75mmol)、三环己基膦(87mg,0.31mmol)和$Pd_2(dba)_3$(94mg,0.10mmol),并在120℃微波中加热90分钟来制备化合物95b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅

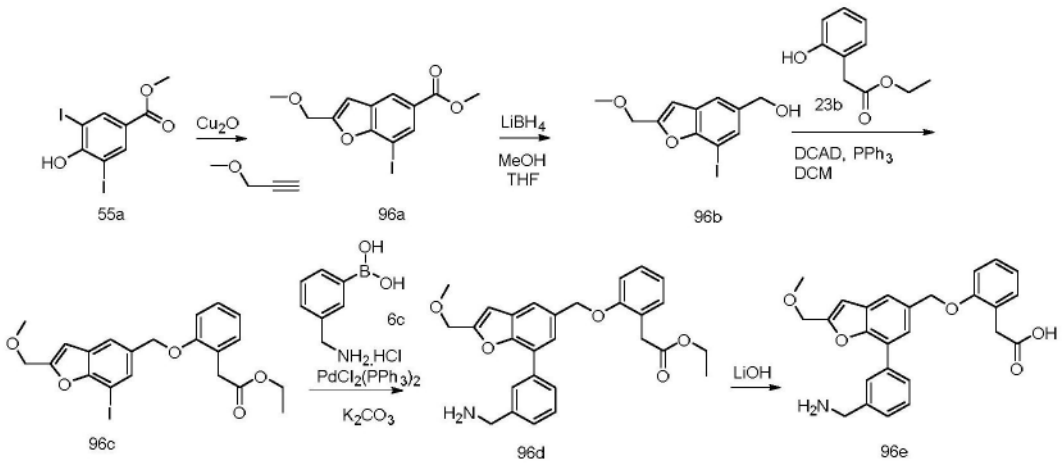
(12g),用DCM中的DMA80从0-70%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(2-氨乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(95b)(252mg,57%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.27-7.92(m,4H,部分D_2O可交换),7.81-7.73(m,2H),7.72(d,J=1.5Hz,1H),7.60(d,J=1.6Hz,1H),7.51(t,J=7.6Hz,1H),7.34(d,J=7.6Hz,1H),7.30-7.19(m,2H),7.12(d,J=8.1Hz,1H),7.08-7.02(m,1H),6.91(t,J=7.4Hz,1H),5.25(s,2H),3.93(q,J=7.1Hz,2H),3.63(s,2H),3.18-3.05(m,2H),3.05-2.96(m,2H),0.99(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):430.3(M+1);(ES-):464.3(M+Cl)。

[1419] 步骤2:2-(2-((7-(3-(2-氨乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(95c)的制备

[1420] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(10mL)中的2-(2-((7-(3-(2-氨乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(95b)(160mg,0.37mmol),使用一水合氢氧化锂(47mg,1.12mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物95c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(2-氨乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(95c)(82mg,55%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.18(s,1H,D_2O可交换),8.16-7.96(m,4H,D_2O可交换),7.83-7.72(m,3H),7.64(d,J=1.7Hz,1H),7.50(t,J=7.6Hz,1H),7.37-7.29(m,1H),7.28-7.20(m,2H),7.13-7.06(m,1H),7.04(d,J=2.2Hz,1H),6.90(t,J=7.4,1.1Hz,1H),5.27(s,2H),3.60(s,2H),3.18-3.06(m,2H),3.06-2.94(m,2H);MS(ES+):402.3(M+1);(ES-):400.3(M-1),436.3(M+Cl)。

[1421] 方案96

[1422]



[1423] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(96e)的制备

[1424] 步骤1:7-碘-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-甲酸甲酯(96a)的制备

[1425] 根据方案55的步骤1中报道的程序,由在吡啶(15mL)中的4-羟基-3,5-二碘苯甲酸甲酯(55a)(7g,17.33mmol),使用甲基炔丙基醚(1.22g,17.33mmol)和氧化铜(I)(1.24g,8.66mmol)制备化合物96a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用己烷中的EtOAc从0-70%洗脱]纯化后得到7-碘-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-甲酸甲酯(96a)(3.45g,58%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.27(d,J=1.5Hz,1H),8.22(d,

J＝1.5Hz,1H),7.18(d,J＝0.8Hz,1H),4.60(s,2H),3.88(s,3H),3.36(s,3H)。

[1426] 步骤2:(7-碘-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲醇(96b)的制备

[1427] 根据方案76的步骤2中报道的程序,由在THF(60mL)中的7-碘-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-甲酸甲酯(96a)(3.45g,9.97mmol),使用$LiBH_4$(14.95mL,29.9mmol,THF中的2M溶液)和MeOH(0.96g,29.9mmol)制备化合物96b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用己烷中的EtOAc从0-60％洗脱]纯化后得到(7-碘-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲醇(96b)(2.94g,93％收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.66-7.62(m,1H),7.56-7.51(m,1H),7.02(t,J＝0.9Hz,1H),5.26(t,J＝5.8,1.1Hz,1H),4.58-4.50(m,4H),3.33(s,3H)。

[1428] 步骤3:2-(2-((7-碘-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(96c)的制备

[1429] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(180mL)中的(7-碘-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲醇(96b)(2.94g,9.24mmol),使用三苯基膦(2.67g,10.17mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(1.83g,10.17mmol)和在DCM(20mL)中的二-(4-氯苄基)偶氮二甲酸酯(DCAD,3.73g,10.17mmol)制备化合物96c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用己烷中的EtOAc从0-50％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-碘-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(96c)(3.92g,88％收率),为透明油状物,其在室温下搁置后变为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.74(d,J＝1.5Hz,1H),7.67(d,J＝1.5Hz,1H),7.29-7.18(m,2H),7.10-7.04(m,2H),6.91(t,J＝7.4Hz,1H),5.14(s,2H),4.56(s,2H),4.03(q,J＝7.1Hz,2H),3.61(s,2H),3.34(s,3H),1.09(t,J＝7.1Hz,3H)。

[1430] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(96d)的制备

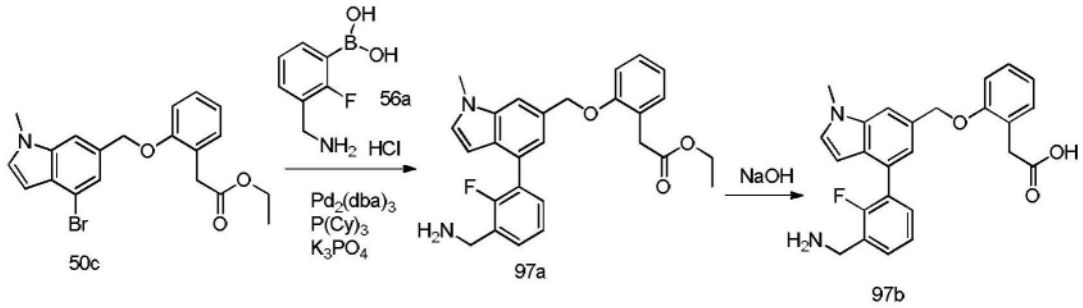
[1431] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(15mL)中的2-(2-((7-碘-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(96c)(500mg,1.04mmol),使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(254mg,1.35mmol)、K_2CO_3(432mg,3.12mmol)在水(3mL)中的溶液、双(三苯基膦)氯化钯(II)(110mg,0.16mmol),并在100℃油浴上加热3h来制备化合物96d。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-50％洗脱]纯化、接着通过反相色谱法柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(96d)(262mg,55％收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.61(s,3H,D_2O可交换),7.98(s,1H),7.95-7.85(m,1H),7.70(d,J＝1.6Hz,1H),7.66-7.56(m,3H),7.30-7.18(m,2H),7.15-7.09(m,1H),7.00(s,1H),6.92(t,J＝7.4,1.1Hz,1H),5.24(s,2H),4.59(s,2H),4.12(s,2H),3.95(q,J＝7.2Hz,2H),3.57(s,2H),3.33(s,3H),1.00(t,J＝7.1,1.4Hz,3H);MS(ES+):460.3(M+1);(ES-):494.3(M+Cl)。

[1432] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(96e)的制备

[1433] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(10mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(96d)(152mg,0.33mmol),使用一水合氢氧化锂(42mg,0.99mmol)在水(1.0mL)中的溶液制备化合物96e。

这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(96e)(95mg,67%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.22(s,1H,D_2O可交换),8.53(s,3H,D_2O可交换),7.97(s,1H),7.95-7.88(m,1H),7.75-7.70(m,1H),7.64(d,J=1.7Hz,1H),7.61-7.53(m,2H),7.27-7.17(m,2H),7.10(d,J=8.1Hz,1H),6.99(s,1H),6.90(t,J=7.3Hz,1H),5.26(s,2H),4.58(s,2H),4.13(s,2H),3.60(s,2H),3.33(s,3H);MS(ES+):432.3(M+1);(ES-):430.3(M-1),466.3(M+Cl)。

[1434] 方案97

[1435] 

[1436] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(97b)的制备

[1437] 步骤1:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(97a)的制备

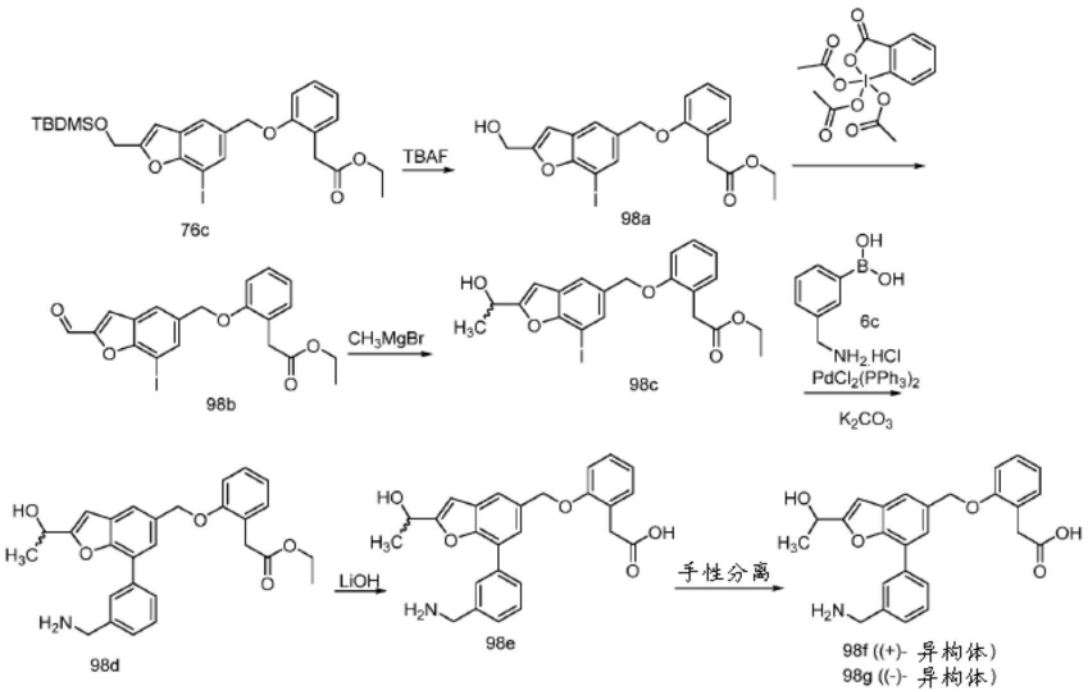
[1438] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((4-溴-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(50c)(0.5g,1.24mmol),在Ar气氛下使用3-(氨甲基)-2-氟苯基硼酸盐酸盐(56a)(0.38g,1.86mmol)、磷酸三钾(3M水溶液,0.70mL,2.11mmol)、三环己基膦(0.11g,0.37mmol)和$Pd_2(dba)_3$(0.11g,0.12mmol),并在125℃微波中加热90分钟来制备化合物97a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用乙酸乙酯中的己烷从0-70%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(97a)(0.26g,47%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.44(s,3H),7.68-7.54(m,3H),7.44-7.34(m,2H),7.29-7.18(m,2H),7.18-7.10(m,2H),6.90(t,J=7.4Hz,1H),6.35(t,J=2.9Hz,1H),5.25(s,2H),4.16(s,2H),3.93(q,J=7.0Hz,2H),3.85(s,3H),3.63(s,2H),1.00(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.88;MS(ES+):447.3(M+1);MS(ES-):481.3(M+Cl)。HPLC纯度:98.44%。

[1439] 步骤2:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(97b)的制备

[1440] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH/THF(4mL)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(97a)(0.08g,0.18mmol),使用氢氧化钠在水(1mL)中的溶液(0.57mL,1.43mmol,2.5M)制备化合物97b。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(97b)(0.02g,21%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.17(s,1H),8.41(s,4H),7.64

(s,1H),7.63-7.54(m,1H),7.45-7.35(m,2H),7.29-7.15(m,3H),7.11(d,J＝8.1Hz,1H),6.95-6.86(m,1H),6.34(t,J＝3.0Hz,1H),5.27(s,2H),4.17(s,2H),3.84(s,3H),3.60(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.79;MS(ES+):419.3(M+1);MS(ES-):417.4(M-1),453.3(M+Cl)。HPLC纯度:94.07%。

[1441] 方案98

[1442] 

[1443] 外消旋2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(1-羟乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(98e)、(+)-异构体(98f)和(-)-异构体(98g)的制备

[1444] 步骤1:2-(2-((2-(羟甲基)-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(98a)的制备

[1445] 根据方案76的步骤5中报道的程序,由在THF(60mL)中的2-(2-((2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(76c)(4g,6.89mmol),使用添加的TBAF(2.25g,8.61mmol)制备化合物98a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用己烷中的EtOAc从0-70%洗脱]纯化后得到2-(2-((2-(羟甲基)-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(98a)(2.5g,78%收率),为透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.70(d,J＝1.6Hz,1H),7.63(d,J＝1.5Hz,1H),7.29-7.18(m,2H),7.07(d,J＝8.1Hz,1H),6.95-6.87(m,2H),5.54(t,J＝5.9Hz,1H),5.14(s,2H),4.60(d,J＝5.9Hz,2H),4.04(q,J＝7.1Hz,2H),3.61(s,2H),1.09(t,J＝7.1Hz,3H);MS(ES+):489.1(M+Na)。

[1446] 步骤2:2-(2-((2-甲酰基-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(98b)的制备

[1447] 向2-(2-((2-(羟甲基)-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(98a)(500mg,1.07mmol)在DCM(20mL)中的溶液中添加戴斯-马丁高碘烷(Dess-MartinPeriodinane)(546mg,1.29mmol)。将所得混合物在室温下搅拌3h,用二氯甲烷稀释,用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,干燥,过滤并真空蒸发。通过快速柱色谱法[硅胶(24g)]纯化

粗产物，得到2-(2-((2-甲酰基-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(98b)(410mg，82％收率)，为白色固体；^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.88(s,1H)，8.12(s,1H)，8.02(d,J＝1.6Hz,1H)，7.93(d,J＝1.6Hz,1H)，7.31-7.18(m,2H)，7.08(d,J＝8.0Hz,1H)，6.93(t,J＝7.4,1.1Hz,1H)，5.20(s,2H)，4.03(q,J＝7.1,1.7Hz,2H)，3.63(s,2H)，1.09(t,J＝7.1,1.7Hz,3H)。

[1448] 步骤3：2-(2-((2-(1-羟乙基)-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(98c)的制备

[1449] 在-78℃下向2-(2-((2-甲酰基-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(98b)(410mg，0.88mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加甲基溴化镁(在THF中1.4M)(0.63mL，0.88mmol)。将所得混合物在-78℃下搅拌1h，用饱和NH_4Cl溶液淬灭，并用EtOAc(3x)萃取。将合并的有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤，干燥，过滤并真空蒸发。通过快速柱色谱法[硅胶(24g)，用己烷中的EtOAc从0-60％洗脱]纯化粗产物，得到2-(2-((2-(1-羟乙基)-7-碘苯并呋喃)-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(98c)(290mg，68％收率)，为黄色半固体；^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.69(d,J＝1.5Hz,1H)，7.62(d,J＝1.6Hz,1H)，7.29-7.18(m,2H)，7.06(d,J＝8.0Hz,1H)，6.91(t,J＝7.3Hz,2H)，6.85(s,1H)，5.61-5.53(m,1H)，5.13(s,2H)，4.92-4.80(m,1H)，4.03(q,J＝7.1Hz,2H)，3.61(s,2H)，1.47(d,J＝6.6Hz,3H)，1.10(t,J＝7.1Hz,3H)；MS(ES+)：503.2(M+Na)。

[1450] 步骤4：2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(1-羟乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(98d)的制备

[1451] 根据方案1的步骤3中报道的程序，由在二噁烷(15mL)中的2-(2-((2-(1-羟乙基)-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(98c)(285mg，0.59mmol)，使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(145mg，0.77mmol)、K_2CO_3(246mg，1.78mmol)在水(3mL)中的溶液、双(三苯基膦)氯化钯(II)(63mg，0.089mmol)，并在100℃油浴上加热3h来制备化合物98d。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g)，用DCM中的DMA80从0-50％洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g)，用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(1-羟乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(98d)(156mg，57％收率)，为白色固体；^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.51(s,3H,D_2O可交换)，8.01(d,J＝2.3Hz,1H)，7.97-7.88(m,1H)，7.65(d,J＝1.7Hz,1H)，7.61-7.52(m,3H)，7.31-7.18(m,2H)，7.11(d,J＝8.1Hz,1H)，6.96-6.85(m,1H)，6.79(s,1H)，5.58(s,1H,D_2O可交换)，5.23(s,2H)，4.88(d,J＝6.9Hz,1H)，4.13(s,2H)，3.95(q,J＝7.1Hz,2H)，3.63(s,2H)，1.49(d,J＝6.5Hz,3H)，1.01(t,J＝7.1,1.5Hz,3H)；MS(ES+)：460.3(M+1)；(ES-)：494.3(M+Cl)。

[1452] 步骤5：外消旋2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(1-羟乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(98e)的制备

[1453] 根据方案1的步骤6中报道的程序，由在MeOH/THF(10mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(1-羟乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(98d)(92mg，0.20mmol)，使用一水合氢氧化锂(25mg，0.6mmol)在水(1.0mL)中的溶液制备化合物98e。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g)，用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到外消旋2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(1-羟乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(98e)(53mg，61％收率)HCl盐，为白色固体；^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.10(s,1H,D_2O可交换)，8.49(s,

3H,D_2O可交换),8.05-7.90(m,2H),7.73-7.66(m,1H),7.64-7.52(m,3H),7.27-7.18(m,2H),7.13-7.05(m,1H),6.90(t,J=7.4Hz,1H),6.78(s,1H),5.26(s,2H),4.88(q,J=6.6Hz,1H),4.13(d,J=5.9Hz,2H),3.60(s,2H),1.49(d,J=6.6Hz,3H);MS(ES+):432.3(M+1);(ES-):430.4(M-1),466.3(M+Cl)。

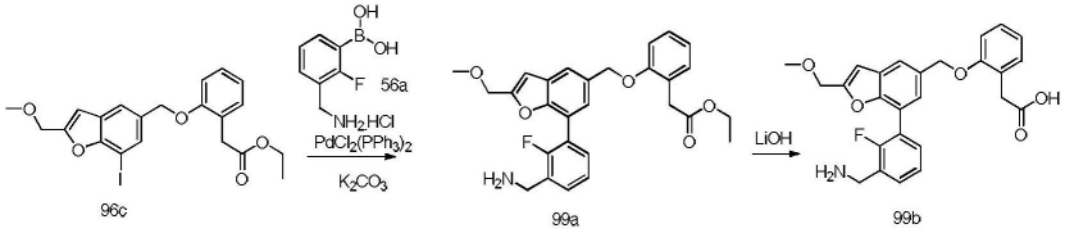
[1454] 步骤6:(+)-异构体2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(1-羟乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(98f)和(-)-异构体2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(1-羟乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(98g)的制备

[1455] 使用手性柱(CHIRALPAK IBN),用已烷/乙醇/TEA(85/15/0.1)洗脱,对外消旋化合物2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(1-羟乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(98e)(30mg)进行手性分离,得到:

[1456] 1.峰-1(17.2mg),为白色蜡状物。将来自手性分离的此样品溶解在乙腈和水中并冻干至干,得到(+)-2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(1-羟乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(98f)(9mg),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.35-8.28(m,1H),8.12(d,J=7.9Hz,1H),7.87(d,J=1.7Hz,1H),7.61(d,J=1.6Hz,1H),7.50(t,J=7.7Hz,1H),7.36(d,J=7.8Hz,1H),7.15-7.05(m,2H),6.95(d,J=8.0Hz,1H),6.85-6.76(m,2H),5.59(s,1H,D_2O可交换),5.25(s,2H),4.88(q,J=6.5Hz,1H),4.02(s,2H),3.40(s,2H),1.49(d,J=6.5Hz,3H);MS(ES+):432.2(M+1),MS(ES-):430.2(M-1);对映异构体纯度:(%ee)=93.7%;旋光度:$[\alpha]_D$=(+)28.0[DMSO/CH_3OH(1:1),0.05]。

[1457] 2.峰-2(71.3mg),为黄色蜡状物。将来自手性分离的此样品溶解在乙腈和水中并冻干至干,得到(-)-2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(1-羟乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(98g)(26mg);将其通过反相柱色谱法[EZ-PREP,C-18柱,50g,用在水中0.1%的HCl水溶液和乙腈从0-100%洗脱]进一步纯化,得到(-)-2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(1-羟乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(98g)(2.1mg)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.23(s,1H,D_2O可交换),8.31(bs,3H,D_2O可交换),8.00-7.91(m,2H),7.68(d,J=1.6Hz,1H),7.64-7.57(m,2H),7.56-7.49(m,1H),7.23(s,1H),7.21(s,1H),7.08(d,J=8.1Hz,1H),6.90(t,J=7.3Hz,1H),6.79(d,J=0.9Hz,1H),5.58(s,1H,D_2O可交换),5.25(s,2H),4.95-4.82(m,1H),4.29-4.05(m,2H),3.59(s,2H),1.49(d,J=6.6Hz,3H);MS(ES+):432.3(M+1),MS(ES-):430.3(M-1);对映异构体纯度:(%ee)=70.85;旋光度:$[\alpha]_D$=(-)24.0[DMSO/CH_3OH(1:1),0.05]。

[1458] 方案99

[1459] 

[1460] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(99b)的制备

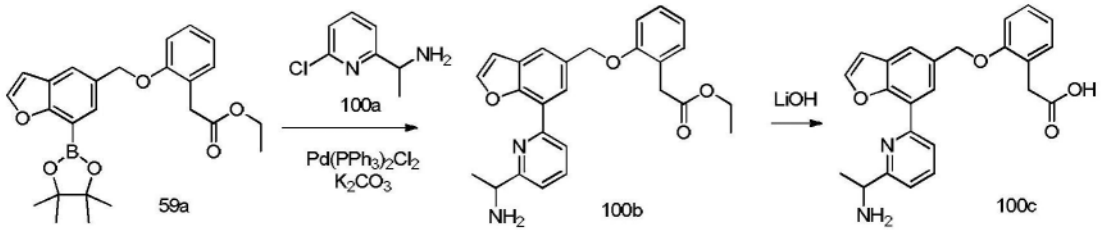
[1461] 步骤1:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(99a)的制备

[1462] 根据方案1的步骤3中报道的程序，由在二噁烷(15mL)中的2-(2-((7-碘-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(96c)(500mg，1.04mmol)，使用3-(氨甲基)-2-氟苯基硼酸盐酸盐(56a)(278mg，1.35mmol)、K_2CO_3(432mg，3.12mmol)在水(3mL)中的溶液、双(三苯基膦)氯化钯(II)(110mg，0.16mmol)，并在100℃油浴上加热3h来制备化合物99a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g)，用DCM中的DMA80从0-50％洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g)，用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(99a)(386mg，78％收率)HCl盐，为白色固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ8.66(s，3H，D_2O可交换)，7.79-7.69(m，2H)，7.69-7.59(m，1H)，7.49-7.38(m，2H)，7.31-7.18(m，2H)，7.15-7.07(m，1H)，7.02(s，1H)，6.91(t，J＝7.4，1.0Hz，1H)，5.23(s，2H)，4.52(s，2H)，4.16(s，2H)，3.92(q，J＝7.1Hz，2H)，3.62(s，2H)，3.28(s，3H)，0.99(t，J＝7.1Hz，3H)；MS(ES+)：478.3(M+1)；(ES-)：512.3(M+Cl)。

[1463] 步骤2：2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(99b)的制备

[1464] 根据方案1的步骤6中报道的程序，由在MeOH/THF(10mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(99a)(120mg，0.251mmol)，使用一水合氢氧化锂(32mg，0.75mmol)在水(1.0mL)中的溶液制备化合物99b。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g)，用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(99b)(63mg，56％收率)HCl盐，为白色固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ12.17(s，1H，D_2O可交换)，8.60(s，3H，D_2O可交换)，7.79(d，J＝1.6Hz，1H)，7.75-7.62(m，2H)，7.48-7.39(m，2H)，7.28-7.18(m，2H)，7.09(d，J＝8.1Hz，1H)，7.00(s，1H)，6.90(t，J＝7.3，1.0Hz，1H)，5.25(s，2H)，4.52(s，2H)，4.16(s，2H)，3.58(s，2H)，3.29(s，3H)；^{19}F NMR(282MHz，DMSO-d_6)δ-118.67；MS(ES+)：450.3(M+1)；472.3(M+Na)；(ES-)：448.3(M-1)，484.3(M+Cl)。

[1465] 方案100

[1466] 

[1467] 2-(2-((7-(6-(1-氨乙基)吡啶-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(100c)的制备

[1468] 步骤1：2-(2-((7-(6-(1-氨乙基)吡啶-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(100b)的制备

[1469] 根据方案1的步骤3中报道的程序，由在二噁烷(6mL)中的2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(59a)(300mg，0.69mmol)，在Ar气氛下使用1-(6-氯吡啶-2-基)乙胺(100a)(108mg，0.69mmol；CAS#1060811-97-3)、碳酸钾(190mg，1.38mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(97mg，0.14mmol)，并在100℃油浴上加热90分钟来制备化合物100b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧

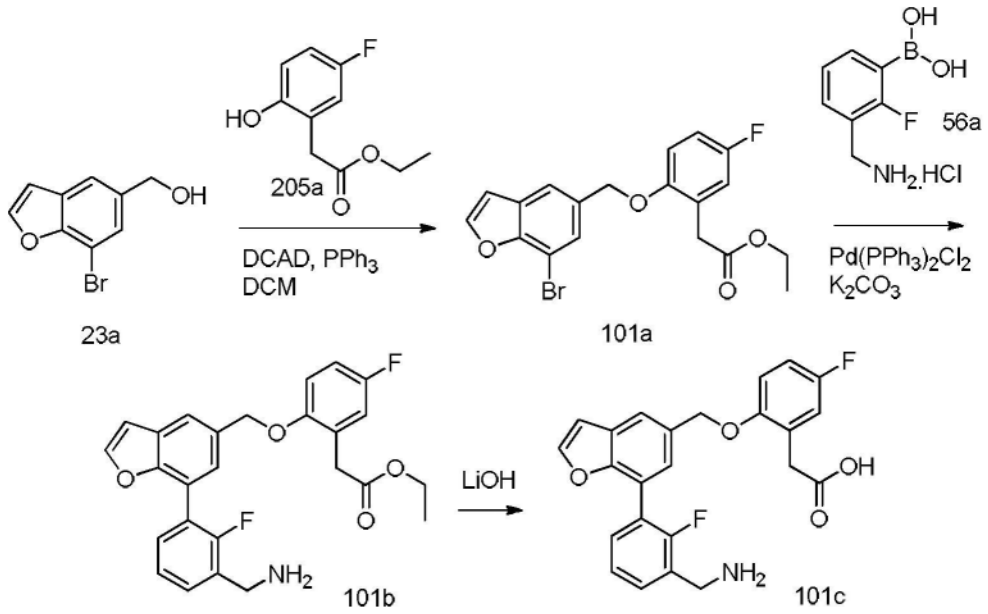
化硅(12g)，用DCM中的DMA80从0-50％洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g)，用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(6-(1-氨乙基)吡啶-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(100b)(82mg，28％收率)，为白色固体；MS(ES+)：431.3(M+1)。

[1470] 步骤2：2-(2-((7-(6-(1-氨乙基)吡啶-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(100c)的制备

[1471] 根据方案1的步骤6中报道的程序，由在MeOH/THF(10mL)中的2-(2-((7-(6-(1-氨乙基)吡啶-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(100b)(82mg，0.19mmol)，使用一水合氢氧化锂(24mg，0.57mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物100c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g)，用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(6-(1-氨乙基)吡啶-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(100c)(29mg，38％收率)，为白色固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ8.68(s，3H，D_2O可交换)，8.53(d，J＝1.6Hz，1H)，8.35(d，J＝7.9Hz，1H)，8.16(d，J＝2.2Hz，1H)，8.07(t，J＝7.9Hz，1H)，7.86(d，J＝1.6Hz，1H)，7.58(d，J＝7.7Hz，1H)，7.23(d，J＝7.4Hz，2H)，7.16-7.06(m，2H)，6.91(t，J＝7.4Hz，1H)，5.32(s，2H)，4.70-4.54(m，1H)，3.61(s，2H)，1.62(d，J＝6.8Hz，3H)；MS(ES+)：403.3(M+1)；425.3(M+Na)；(ES-)：401.3(M-1)，437.3(M+Cl)。

[1472] 方案101

[1473]



[1474] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(101c)的制备

[1475] 步骤1：2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(101a)的制备

[1476] 根据方案23的步骤2中报道的程序，由在DCM(30mL)中的(7-溴苯并呋喃-5-基)甲醇(23a)(2g，8.81mmol)，使用三苯基膦(3.00g，11.45mmol)、2-(5-氟-2-羟苯基)乙酸乙酯(205a)(2.27g，11.45mmol)和二-(4-氯苄基)偶氮二甲酸酯(DCAD，4.20g，11.45mmol)在DCM(20mL)中的溶液制备化合物101a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g)，用己烷中的EtOAc/MeOH(9:1)从0-50％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(101a)(1.04g，29％收率)，为白色固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ

8.15(d,J＝2.2Hz,1H),7.70(d,J＝1.5Hz,1H),7.59(d,J＝1.5Hz,1H),7.20-7.02(m,4H),5.16(s,2H),4.02(q,J＝7.1Hz,2H),3.64(s,2H),1.08(t,J＝7.1Hz,3H);MS(ES-):406.9(M-1)。

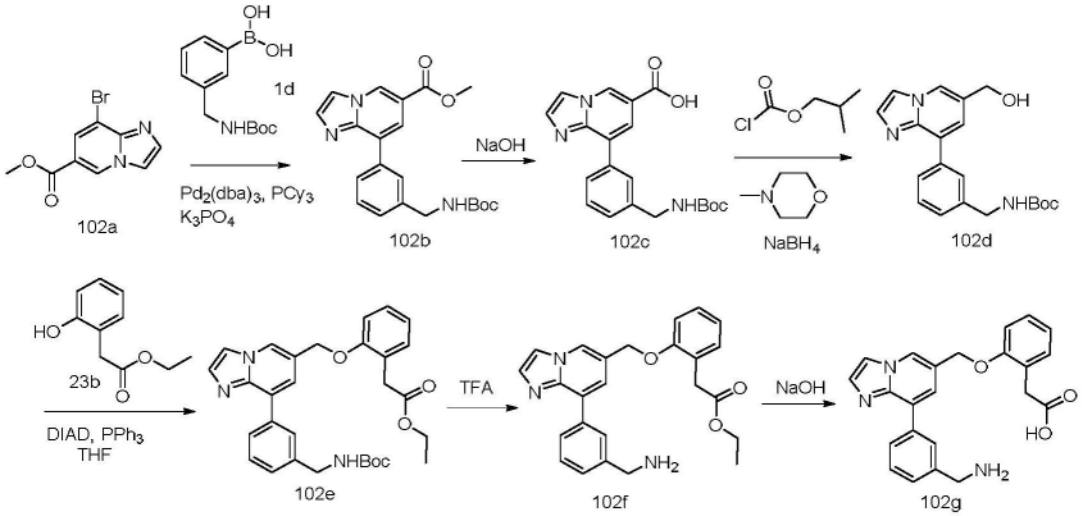
[1477] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(101b)的制备

[1478] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(101a)(0.3g,0.74mmol),使用(3-(氨甲基)-2-氟苯基)硼酸盐酸盐(56a)(0.23g,1.11mmol)、K_2CO_3(0.20g,1.47mmol)在水(0.5mL)中的溶液、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(0.08g,0.11mmol),并在Ar气氛和90℃下加热3h来制备化合物101b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的MeOH从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(101b)(0.21g,63%收率),为白色固体;然后通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]对其进行纯化,得到化合物101b HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.51(s,3H),8.06(d,J＝2.2Hz,1H),7.78(d,J＝1.6Hz,1H),7.74-7.62(m,2H),7.47-7.39(m,2H),7.17-7.04(m,4H),5.22(s,2H),4.17(s,2H),3.93(q,J＝7.1Hz,2H),3.64(s,2H),1.00(t,J＝7.1Hz,3H).;^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.53,124.00;MS(ES+):452.9(M+1);MS(ES-):450.9(M-1)。

[1479] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(101c)的制备

[1480] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/甲醇(各6mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(101b)(0.16g,0.35mmol),使用水合氢氧化锂(0.12g,2.84mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物101c。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(101c)(0.08g,53%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.54(s,3H),8.06(d,J＝2.2Hz,1H),7.81(d,J＝1.6Hz,1H),7.68(td,J＝7.1,5.1Hz,2H),7.48-7.38(m,2H),7.12(dd,J＝7.6,2.2Hz,1H),7.11-7.07(m,2H),7.06(d,J＝2.2Hz,1H),5.24(s,2H),4.17(s,2H),3.60(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.40,124.07;MS(ES+):424.9(M+1);MS(ES-):422.9(M-1)。

[1481] 方案102

[1482] 

[1483] 2-(2-((8-(3-(氨甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(102g)的制备

[1484] 步骤1:8-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯(102b)的制备

[1485] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(20mL)中的8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯(102a)(1.00g,3.92mmol;CAS#1234616-08-0),在氮气氛下使用3-((叔丁氧羰基氨基)甲基)苯基硼酸(1d)(0.984g,3.92mmol)、在水(1mL)中的磷酸三钾(2.222mL,6.66mmol;3M溶液)、三环己基膦(0.220g,0.784mmol)和$Pd_2(dba)_3$(0.197g,0.216mmol),并在90℃油浴上加热12h来制备化合物102b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用己烷中的EtOAc/甲醇(9:1)从0-100%洗脱]纯化后得到8-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯(102b)(1.289g,86%收率),为淡黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ9.38(d,J=1.6Hz,1H),8.24-8.21(m,1H),8.05(d,J=7.7Hz,1H),7.91(s,1H),7.81-7.68(m,2H),7.59-7.41(m,2H),7.32(d,J=7.6Hz,1H),4.30-4.13(m,2H),3.92(s,3H),1.41(s,9H);MS(ES+):382.3(M+1)。

[1486] 步骤2:8-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(102c)的制备

[1487] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在THF(10mL)和甲醇(20mL)中的8-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯(102b)(1.25g,3.28mmol),使用氢氧化钠(2M水溶液)(6.55mL,13.11mmol)制备化合物102c。这样在后处理后得到8-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(102c)(1.06g,88%收率),为灰白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.50(s,1H),9.36(d,J=1.6Hz,1H),8.27(s,1H),8.00(d,J=7.8Hz,1H),7.93-7.77(m,3H),7.57-7.43(m,2H),7.34(d,J=7.6Hz,1H),4.23(d,J=6.1Hz,2H),1.40(s,9H)。

[1488] 步骤3:3-(6-(羟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(102d)的制备

[1489] 根据方案23的步骤1中报道的程序,由8-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(102c)(0.60g,1.633mmol),使用在THF(20mL)中的N-甲基吗啉(0.215mL,1.960mmol)、氯甲酸异丁酯(0.257mL,1.960mmol)和在水(3mL)中的$NaBH_4$

(0.185g,4.90mmol)制备化合物102d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用己烷中的EtOAc/MeOH(9:1)从0-40%洗脱]纯化后得到3-(6-(羟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(102d)(0.443g,77%收率),为淡黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.52-8.44(m,1H),8.08-7.99(m,2H),7.95(s,1H),7.59(d,J=1.2Hz,1H),7.53-7.37(m,3H),7.28(d,J=7.6Hz,1H),5.40(t,J=5.6Hz,1H),4.57(d,J=5.6,1.1Hz,2H),4.21(d,J=6.2Hz,2H),1.40(s,9H);MS(ES+):354.3(M+1),376.3(M+Na);MS(ES-):352.3(M-1)。

[1490] 步骤4:2-(2-((8-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(102e)的制备

[1491] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在THF(25mL)中的3-(6-(羟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(102d)(0.300g,0.849mmol),使用三苯基膦(0.289g,1.104mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(0.199g,1.104mmol)和DIAD(0.215mL,1.104mmol)制备化合物102e。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用己烷中的EtOAc从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((8-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(102e)(0.328g,75%收率),为淡黄色固体;MS(ES+):516.4(M+1),538.3(M+Na);MS(ES-):514.5(M-1),550.4(M+Cl)。

[1492] 步骤5:2-(2-((8-(3-(氨甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(102f)的制备

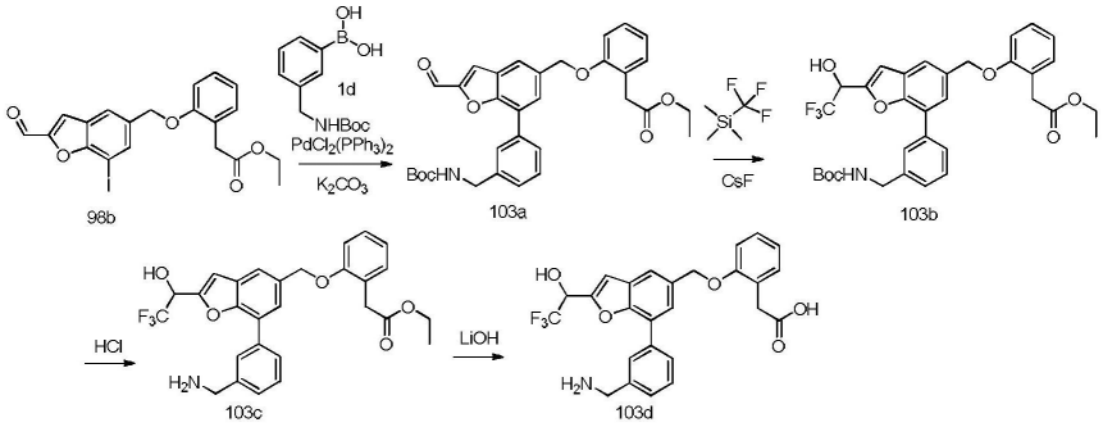
[1493] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(10mL)中的2-(2-((8-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(102e)(0.318g,0.617mmol),使用TFA(0.713mL,9.25mmol)制备化合物102f。这样在后处理并通过反相柱[C18(30g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((8-(3-(氨甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(102f)(0.172g,67%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.01(s,1H),8.65(s,3H),8.53-8.45(m,1H),8.18(s,1H),8.09-7.97(m,2H),7.89-7.76(m,1H),7.73-7.64(m,2H),7.35-7.22(m,2H),7.18(d,J=8.1Hz,1H),6.97(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.32(s,2H),4.24-4.07(m,2H),3.90(q,J=7.1Hz,2H),3.68(s,2H),0.97(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):416.3(M+1);MS(ES-):450.3(M+Cl)。

[1494] 步骤6:2-(2-((8-(3-(氨甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(102g)的制备

[1495] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在THF(4mL)和甲醇(8mL)中的2-(2-((8-(3-(氨甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(102f)(0.055g,0.132mmol),使用氢氧化钠(0.265mL,0.530mmol,2M水溶液)制备化合物102g。这样在后处理并通过反相柱[C18(30g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((8-(3-(氨甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(102g)(0.023g,45%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.30(s,1H,D_2O可交换),9.01(s,1H),8.66(s,3H,D_2O可交换),8.55-8.44(m,1H),8.17(s,1H),8.04(d,J=6.1Hz,2H),7.89-7.77(m,1H),7.72-7.62(m,2H),7.34-7.21(m,2H),7.15(d,J=8.1Hz,1H),6.96(t,J=7.4Hz,1H),5.34(s,2H),4.15(q,J=5.9Hz,2H),3.64(s,2H);MS(ES+):388.3(M+1);MS(ES-):386.3(M-

1),422.3(M+Cl),773.5(2M-1);HPLC纯度:98.95%

[1496] 方案103

[1497] 

[1498] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(2,2,2-三氟-1-羟乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(103d)的制备

[1499] 步骤1:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-甲酰基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(103a)的制备

[1500] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(15mL)中的2-(2-((2-甲酰基-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(98b)(2.2g,4.74mmol),使用(3-((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基硼酸(1d)(1.79g,7.11mmol)、K_2CO_3(1.965g,14.22mmol)在水(3mL)中的溶液、双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.50g,0.71mmol),并在100℃油浴上加热3h来制备化合物103a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-甲酰基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(103a)(1.52g,59%收率),为棕色半固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.90(s,1H),8.07(d,J=1.3Hz,1H),7.93(d,J=1.6Hz,1H),7.81-7.71(m,3H),7.52(t,J=7.7Hz,1H),7.49-7.39(m,1H),7.35(d,J=7.6Hz,1H),7.30-7.20(m,2H),7.12(d,J=8.2Hz,1H),6.92(t,J=7.4Hz,1H),5.28(s,2H),4.24(d,J=6.2Hz,2H),3.92(q,J=7.1Hz,2H),3.64(s,2H),1.38(s,9H),0.97(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):566.3(M+Na);(ES-)542.5(M-1)。

[1501] 步骤2:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(2,2,2-三氟-1-羟乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(103b)的制备

[1502] 在室温和Ar下将三甲基(三氟甲基)硅烷(CAS#:81290-20-2)(283mg,1.99mmol)和CsF(233mg,1.53mmol)添加到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-甲酰基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(103a)(833mg,1.53mmol)在无水THF(20mL)中的溶液中,并将混合物声处理20分钟以引发反应。将混合物在室温下搅拌12h,之后添加HCl水溶液(1M,15mL),并将混合物再搅拌15分钟。将混合物用EtOAc萃取,用饱和$NaHCO_3$、盐水洗涤,干燥并真空蒸发。通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用EtOAc/己烷7:3)洗脱]纯化得到的残留物,得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(2,2,2-三氟-1-羟乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(103b)(312mg,33%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.81-7.69(m,3H),7.60(d,J=1.6Hz,1H),7.55-7.41(m,2H),7.36-7.18(m,4H),7.17-7.07(m,2H),6.91(t,J=7.4,1.1Hz,1H),5.56-5.42(m,1H),5.24(s,2H),4.23(d,J=6.1Hz,2H),3.91(q,J=7.1Hz,2H),3.62(s,2H),1.39(s,9H),0.96(t,J=

7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-75.90;MS(ES+):636.3(M+Na)。

[1503] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(2,2,2-三氟-1-羟乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(103c)的制备

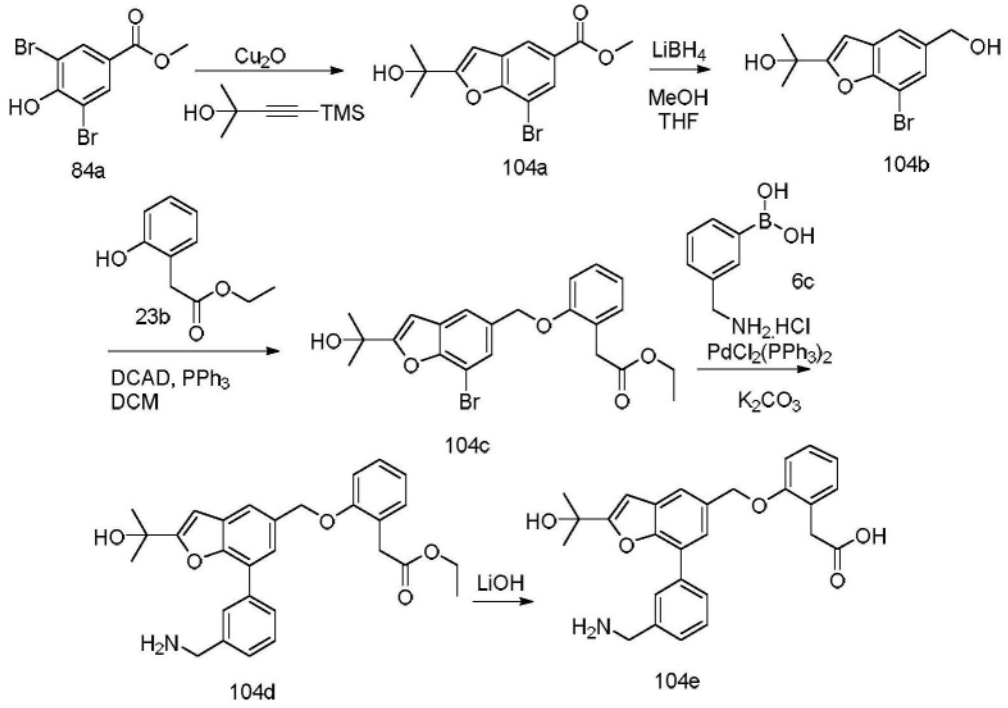
[1504] 根据方案94的步骤2中报道的程序,由在THF(10mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(2,2,2-三氟-1-羟乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(103b)(300mg,0.49mmol),使用盐酸(2.45mL,4.89mmol)并在60℃下加热2h来制备化合物103c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(12g),用DCM中的DMA80从0-60%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(2,2,2-三氟-1-羟乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(103c)(109mg,43%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.38(s,3H,D_2O可交换),7.98(s,1H),7.94(d,J=7.4Hz,1H),7.75(d,J=1.6Hz,1H),7.67(d,J=1.6Hz,1H),7.65-7.52(m,2H),7.34-7.27(m,1H),7.27-7.19(m,2H),7.16(s,1H),7.11(d,J=8.3Hz,1H),6.91(t,J=7.3Hz,1H),5.53(p,J=6.9Hz,1H),5.24(s,2H),4.12(s,2H),3.92(q,J=7.1Hz,2H),3.63(s,2H),0.97(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-75.83;MS(ES+):514.3(M+1);(ES-):512.3(M+1);548.3(M+Cl)。

[1505] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(2,2,2-三氟-1-羟乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(103d)的制备

[1506] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(10mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(2,2,2-三氟-1-羟乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(103c)(78mg,0.15mmol),使用一水合氢氧化锂(19mg,0.46mmol)在水(1.0mL)中的溶液制备化合物103d。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(2,2,2-三氟-1-羟乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(103d)(39mg,53%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.20(s,1H,D_2O可交换),8.41(s,2H,D_2O可交换),8.03-7.92(m,2H),7.78(d,J=1.5Hz,1H),7.71(d,J=1.6Hz,1H),7.65-7.53(m,2H),7.31(d,J=6.5Hz,1H),7.28-7.19(m,2H),7.15(s,1H),7.09(d,J=8.1Hz,1H),6.91(t,J=7.3Hz,1H),5.60-5.47(m,1H),5.27(s,2H),4.13(s,2H),3.60(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-75.81;MS(ES+):486.3(M+1);(ES-):484.3(M-1),520.3(M+Cl)。

[1507] 方案104

[1508]



[1509] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(2-羟基丙烷-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(104e)的制备

[1510] 步骤1:7-溴-2-(2-羟基丙烷-2-基)苯并呋喃-5-甲酸甲酯(104a)的制备

[1511] 根据方案55的步骤1中报道的程序,由在吡啶(20mL)中的3,5-二溴-4-羟基苯甲酸甲酯(84a)(7g,22.59mmol),使用2-甲基-4-(三甲基甲硅烷基)丁-3-炔-2-醇(3.53g,22.59mmol;CAS#:5272-33-3)和氧化铜(I)(3.23g,22.59mmol)制备化合物104a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用己烷中的EtOAc从0-70%洗脱]纯化后得到7-溴-2-(2-羟基丙烷-2-基)苯并呋喃-5-甲酸甲酯(104a)(5g,71%收率),为黄色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.25(d,J=1.6Hz,1H),8.01(d,J=1.6Hz,1H),6.95(d,J=0.9Hz,1H),5.56(s,1H,D_2O可交换),3.89(s,3H),1.55(s,6H)。

[1512] 步骤2:2-(7-溴-5-(羟甲基)苯并呋喃-2-基)丙-2-醇(104b)的制备

[1513] 根据方案76的步骤2中报道的程序,由在THF(60mL)中的7-溴-2-(2-羟基丙烷-2-基)苯并呋喃-5-甲酸甲酯(104a)(4g,12.77mmol),使用$LiBH_4$(19.16mL,38.3mmol,在THF中的2M溶液)和MeOH(1.23g,38.3mmol)制备化合物104b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用己烷中的EtOAc从0-60%洗脱]纯化后得到2-(7-溴-5-(羟甲基)苯并呋喃-2-基)丙-2-醇(104b)(2.86g,79%收率),为透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.50(d,J=1.2Hz,1H),7.42(d,J=1.4Hz,1H),6.77(d,J=1.1Hz,1H),5.44(s,1H,D_2O可交换),5.28(t,J=5.8,1.1Hz,1H,D_2O可交换),4.55(d,J=5.8Hz,2H),1.53(s,6H)。

[1514] 步骤3:2-(2-((7-溴-2-(2-羟基丙烷-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(104c)的制备

[1515] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(180mL)中的2-(7-溴-5-(羟甲基)苯并呋喃-2-基)丙-2-醇(104b)(2.82g,9.89mmol),使用三苯基膦(2.85g,10.88mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(1.87g,10.38mmol)和在DCM(20mL)中的二-(4-氯苄基)偶氮二甲酸酯(DCAD,3.99g,10.88mmol)制备化合物104c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化

硅(40g),用己烷中的EtOAc从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-溴-2-(2-羟基丙烷-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(104c)(1.8g,41%收率),为透明油状物,其经搁置变为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.63(d,J=1.4Hz,1H),7.53(d,J=1.4Hz,1H),7.28-7.18(m,2H),7.06(d,J=8.1Hz,1H),6.91(t,J=7.4Hz,1H),6.80(s,1H),5.47(d,J=1.1Hz,1H),5.16(s,2H),4.03(q,J=7.1Hz,3H),1.53(s,6H),1.09(t,J=7.1Hz,3H)。

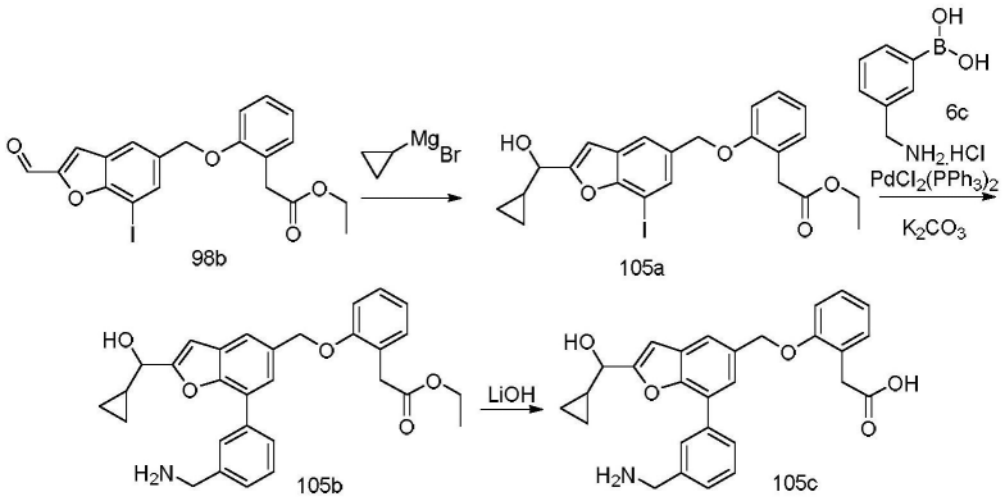
[1516] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(2-羟基丙烷-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯((104d)的制备

[1517] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(25mL)中的2-(2-((7-溴-2-(2-羟基丙烷-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(104c)(700mg,1.57mmol),使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(381mg,2.03mmol)、K_2CO_3(649mg,4.69mmol)在水(3mL)中的溶液、双(三苯基膦)氯化钯(II)(165mg,0.24mmol),并在100℃油浴上加热3h来制备化合物104d。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(2-羟基丙烷-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(104d)(585mg,79%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.46(s,3H,D_2O可交换),8.01-7.93(m,2H),7.64(d,J=1.6Hz,1H),7.62-7.53(m,3H),7.29-7.19(m,2H),7.11(d,J=8.0Hz,1H),6.91(t,J=7.2Hz,1H),6.76(s,1H),5.48(s,1H,D_2O可交换),5.23(s,2H),4.13(d,J=5.7Hz,2H),3.94(q,J=7.1Hz,2H),3.63(s,2H),1.55(s,6H),1.00(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):474.3(M+1);(ES-):508.3(M+Cl)

[1518] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(2-羟基丙烷-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(104e)的制备

[1519] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(5mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(2-羟基丙烷-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(104d)(70mg,0.15mmol),使用一水合氢氧化锂(12.41mg,0.30mmol)在水(1.0mL)中的溶液制备化合物104e。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(4g),用DCM中的DMA80从0-80%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(2-羟基丙烷-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(104e)(20mg,30%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.35(s,1H),8.15(d,J=8.0Hz,1H),7.89(s,1H),7.60(s,1H),7.50(t,J=7.7Hz,1H),7.35(d,J=7.5Hz,1H),7.15-7.03(m,2H),6.93(d,J=8.1Hz,1H),6.88-6.67(m,2H),5.50(s,1H,D_2O可交换),5.25(s,2H),4.01(s,2H),3.39(s,2H),1.55(s,6H);^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.25-8.13(m,2H),7.89(s,1H),7.55-7.40(m,2H),7.29(d,J=7.6Hz,1H),7.16(t,J=7.8Hz,2H),6.96(d,J=8.1Hz,1H),6.87(t,J=7.4Hz,1H),6.70(s,1H),5.21(s,2H),4.09(s,2H),3.59(s,2H),1.64(s,6H);MS(ES+):446.3(M+1);(ES-):444.4(M-1),480.3(M+Cl)。

[1520] 方案105

[1521] 

[1522] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(环丙基(羟基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(105c)的制备

[1523] 步骤1:2-(2-((2-(环丙基(羟基)甲基)-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(105a)的制备

[1524] 根据方案98的步骤3中报道的程序,在-78℃下由在THF(20mL)中的2-(2-((2-甲酰基-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(98b)(500mg,1.08mmol),使用环丙基溴化镁(在THF中1.0M,1.185mL,1.185mmol)制备化合物105a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(12g),用己烷中的EtOAc从0-60%洗脱]纯化后得到2-(2-((2-(环丙基(羟基)甲基)-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(105a)(227mg,42%收率),为透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.69(s,1H),7.63(s,1H),7.29-7.16(m,2H),7.06(d,J=8.1Hz,1H),6.97-6.80(m,2H),5.64(d,J=5.5Hz,1H),5.14(s,2H),4.16(t,J=6.6Hz,1H),4.03(q,J=7.2Hz,2H),3.61(s,2H),1.34-1.18(m,1H),1.09(t,J=7.0Hz,3H),0.59-0.28(m,4H)。

[1525] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(环丙基(羟基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(105b)的制备

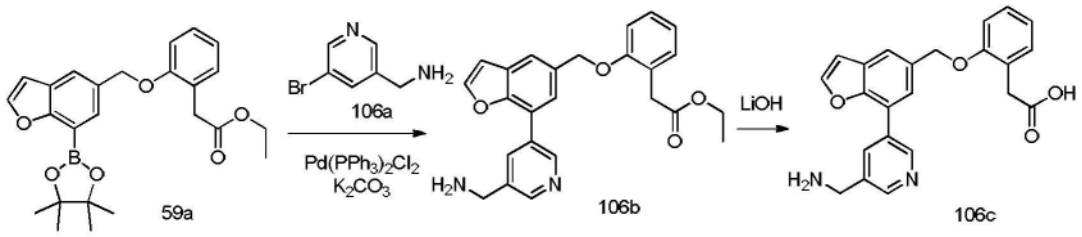
[1526] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(15mL)中的2-(2-((2-(环丙基(羟基)甲基)-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(105a)(227mg,0.45mmol),使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(109mg,0.58mmol)、K_2CO_3(186mg,1.35mmol)在水(3mL)中的溶液、双(三苯基膦)氯化钯(II)(47mg,0.067mmol),并在100℃油浴上加热3h来制备化合物105b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(环丙基(羟基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(105b)(150mg,69%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.86(s,1H),7.77(dt,J=7.5,1.5Hz,1H),7.62(d,J=1.5Hz,1H),7.55(d,J=1.6Hz,1H),7.47(t,J=7.5Hz,1H),7.39(d,J=7.6Hz,1H),7.30-7.19(m,2H),7.11(d,J=8.1Hz,1H),6.94-6.86(m,1H),6.81(s,1H),5.55(s,1H),5.23(s,2H),4.16(d,J=7.6Hz,1H,D_2O可交换),3.94(q,J=7.1Hz,2H),3.82(s,2H),3.63(s,2H),1.32-1.16(m,1H),1.00(t,J=7.1Hz,3H),0.58-0.48(m,2H),0.48-0.37(m,2H);MS(ES+):486.3(M+1);(ES$^-$):484.3(M-1),520.4(M+Cl)。

[1527] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(环丙基(羟基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲

氧基)苯基)乙酸(105c)的制备

[1528] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(10mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(环丙基(羟基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(105b)(96mg,0.20mmol),使用一水合氢氧化锂(25mg,0.6mmol)在水(1.0mL)中的溶液制备化合物105c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(环丙基(羟基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(105c)(50mg,55%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.34(s,1H),8.15(d,J=7.8Hz,1H),7.89(s,1H),7.62(s,1H),7.49(t,J=7.7Hz,1H),7.35(d,J=7.6Hz,1H),7.13-7.05(m,2H),6.94(d,J=8.1Hz,1H),6.87-6.77(m,2H),5.26(s,2H),4.17(d,J=7.6Hz,2H),4.01(s,2H),3.40(s,2H),1.33-1.21(m,1H),0.59-0.48(m,2H),0.48-0.33(m,2H);MS(ES+):458.3(M+1);480.3(M+Na);(ES-):456.4(M-1),492.3(M+Cl)。

[1529] 方案106

[1530] 

[1531] 2-(2-((7-(5-(氨甲基)吡啶-3-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(106c)的制备

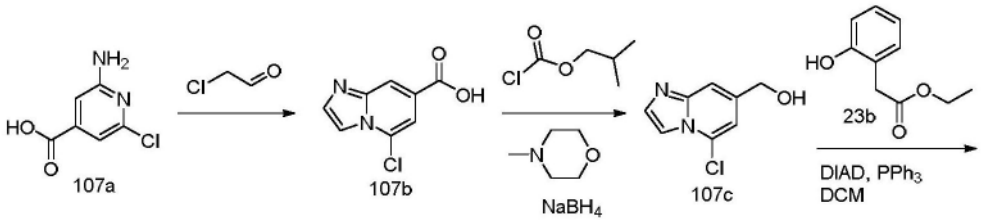
[1532] 步骤1:2-(2-((7-(5-(氨甲基)吡啶-3-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(106b)的制备

[1533] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(59a)(382mg,0.88mmol),在Ar气氛下使用(5-溴吡啶-3-基)甲胺(106a)(246mg,1.31mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(92mg,0.13mmol)和K_2CO_3(363mg,2.63mmol)在水(1mL)中的溶液,并在95℃油浴上加热2h来制备化合物106b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-70%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(5-(氨甲基)吡啶-3-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(106b)(112mg,31%收率),为白色固体;MS(ES+):417.3(M+1)。

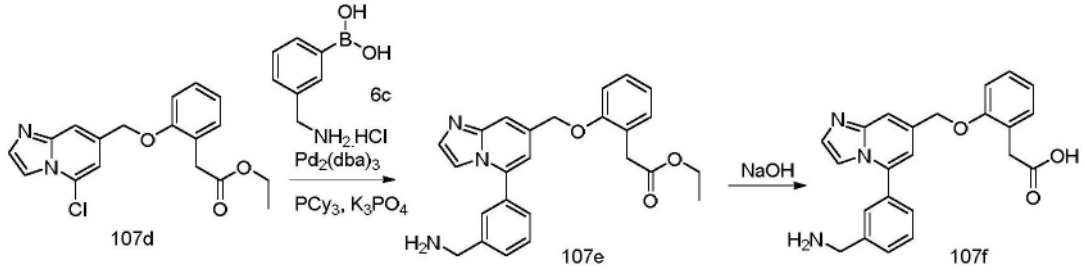
[1534] 步骤2:2-(2-((7-(5-(氨甲基)吡啶-3-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(106c)的制备

[1535] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(10mL)中的2-(2-((7-(5-(氨甲基)吡啶-3-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(106b)(112mg,0.27mmol),使用一水合氢氧化锂(34mg,0.81mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物106c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(5-(氨甲基)吡啶-3-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(106c)(55mg,53%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.26(d,J=1.8Hz,1H),8.72(s,1H),8.58(d,J=1.7Hz,1H),8.15(t,J=1.7Hz,1H),7.90(s,1H),7.76(d,J=1.5Hz,1H),7.16-7.06(m,3H),6.98(d,J=8.1Hz,1H),6.86-6.77(m,1H),5.29(s,2H),4.07(s,2H),3.43(s,2H);MS(ES+):389.3(M+1);411.2(M+Na);(ES-):387.3(M-1),423.3(M+Cl)。

[1536] 方案107



[1537]



[1538] 2-(2-((5-(3-(氨甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)甲氧基)苯基)乙酸(107f)的制备

[1539] 步骤1:5-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸(107b)的制备

[1540] 向2-氨基-6-氯异烟酸(107a)(0.5g,2.90mmol;CAS#6313-55-9)在EtOH(20mL)中的溶液中添加2-氯乙醛(1.47mL,11.59mmol)并回流加热过夜。将反应混合物冷却到室温,用EtOAc稀释,用水、盐水洗涤,干燥,过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-100%洗脱]纯化得到的残留物,得到5-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸(107b)(0.45g,79%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.03(s,1H),7.95(s,1H),7.77(d,J=1.3Hz,1H),7.50(d,J=1.2Hz,1H);MS(ES+):197.0&199.1(M+1);MS(ES-):195.1&197.1(M-1)。

[1541] 步骤2:(5-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)甲醇(107c)的制备

[1542] 根据方案23的步骤1中报道的程序,由5-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-7-甲酸(107b)(0.6g,3.05mmol),使用在THF(50mL)中的N-甲基吗啉(0.40mL,3.66mmol)、氯甲酸异丁酯(0.48mL,3.66mmol)和在水(0.8mL)中的$NaBH_4$(0.35g,9.16mmol)制备化合物107c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到(5-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)甲醇(107c)(0.3g,54%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.96(s,1H),7.67(s,1H),7.51(s,1H),7.12(s,1H),5.51(t,J=5.8Hz,1H),4.55(dd,J=5.8,1.1Hz,2H);MS(ES+):183.1(M+1)。

[1543] 步骤3:2-(2-((5-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(107d)的制备

[1544] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(10mL)中的(5-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)甲醇(107c)(0.15g,0.82mmol),使用三苯基膦(0.28g,1.07mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(0.19g,1.07mmol)和二-(4-氯苄基)偶氮二甲酸酯(DIAD,0.39g,1.07mmol)制备化合物107d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用已烷中的EtOAc从0-60%洗脱]纯化后得到2-(2-((5-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(107d)(0.2g,71%收率),为无色油状物;MS(ES-):343.2(M-1)。

[1545] 步骤4:2-(2-((5-(3-(氨甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)甲氧基)苯基)乙

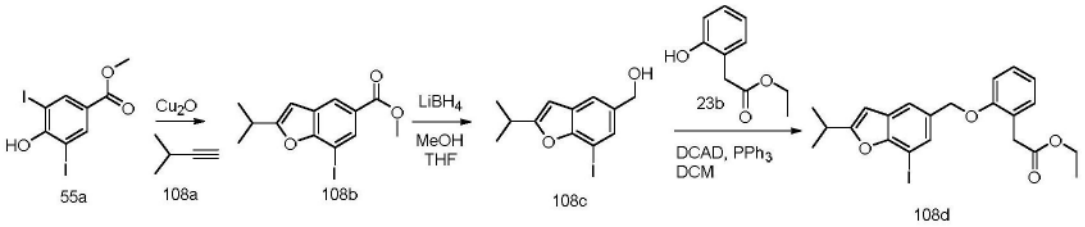
酸乙酯(107e)的制备

[1546] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(2-((5-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(107d)(0.15g,0.44mmol),在Ar气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(0.12g,0.65mmol)、磷酸三钾(3M水溶液,0.25mL,0.74mmol)、三环己基膦(0.04g,0.13mmol)和$Pd_2(dba)_3$(0.04g,0.04mmol),并在125℃微波中加热120分钟来制备化合物107e。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((5-(3-(氨甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(107e)(0.08g,44%收率),为白色固体;MS(ES+):416.3(M+1)。

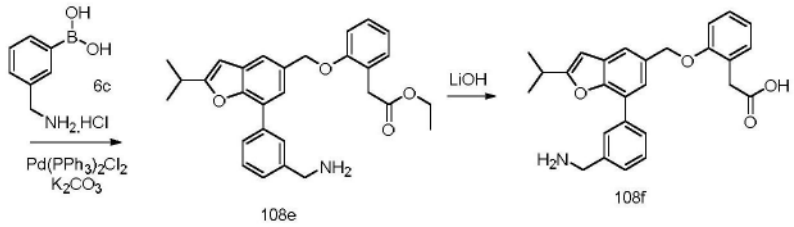
[1547] 步骤5:2-(2-((5-(3-(氨甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)甲氧基)苯基)乙酸(107f)的制备

[1548] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH/THF(4mL)中的2-(2-((5-(3-(氨甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(107e)(0.07g,0.17mmol),使用氢氧化钠在水(1mL)中的溶液(0.61mL,1.52mmol,2.5M)制备化合物107f。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((5-(3-(氨甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-7-基)甲氧基)苯基)乙酸(107f)(0.01g,9%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.89(s,1H),8.55(s,3H),7.67(dt,J=14.6,6.9Hz,2H),7.56(t,J=2.9Hz,1H),7.44(dt,J=15.3,7.7Hz,1H),7.34(s,1H),7.21(d,J=7.3Hz,2H),7.09(d,J=8.4Hz,1H),6.90(t,J=7.3Hz,1H),6.45(q,J=2.7Hz,1H),5.29(s,2H),4.16(q,J=5.9Hz,2H),3.60(s,2H);MS(ES+):388.3(M+1);MS(ES-):386.3(M-1),422.3(M+Cl)。HPLC纯度:95.72%。

[1549] 方案108



[1550]



[1551] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-异丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(108f)的制备

[1552] 步骤1:7-碘-2-异丙基苯并呋喃-5-甲酸甲酯(108b)的制备

[1553] 根据方案55的步骤1中报道的程序,由在吡啶(10mL)中的4-羟基-3,5-二碘苯甲酸甲酯(55a)(10g,24.76mmol),使用3-甲基丁-1-炔(108a)(1.69g,24.76mmol;CAS#:598-23-2)和氧化铜(I)(1.77g,12.38mmol)制备化合物108b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(80g),用己烷中的EtOAc从0-70%洗脱]纯化后得到7-碘-2-异丙基苯并呋喃-5-甲酸甲酯(108b)(5.77g,68%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.18(d,J=

1.6Hz,1H),8.15(d,J=1.6Hz,1H),6.86(d,J=1.1Hz,1H),3.87(s,3H),3.20-3.07(m,1H),1.32(d,J=6.9Hz,6H)。

[1554] 步骤2:(7-碘-2-异丙基苯并呋喃-5-基)甲醇(108c)的制备

[1555] 根据方案76的步骤2中报道的程序,由在THF(200mL)中的7-碘-2-异丙基苯并呋喃-5-甲酸甲酯(108b)(4.77g,13.86mmol),使用$LiBH_4$(13.86mL,27.7mmol,THF中的2M溶液)和MeOH(1.12mL,27.7mmol)制备化合物108c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用己烷中的EtOAc从0-60%洗脱]纯化后得到(7-碘-2-异丙基苯并呋喃-5-基)甲醇(108c)(2.7g,62%收率),为透明油状物;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.56(d,J=1.5Hz,1H),7.46(d,J=1.5Hz,1H),6.69(d,J=1.1Hz,1H),5.27(t,J=5.8Hz,1H),4.52(d,J=5.8Hz,2H),3.16-3.00(m,1H),1.30(d,J=6.9Hz,6H)。

[1556] 步骤3:2-(2-((7-碘-2-异丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(108d)的制备

[1557] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(50mL)中的(7-碘-2-异丙基苯并呋喃-5-基)甲醇(108c)(2.7g,8.54mmol),使用三苯基膦(2.46g,9.39mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(1.69g,9.39mmol)和在DCM(20mL)中的二-(4-氯苄基)偶氮二甲酸酯(DCAD,3.45g,9.39mmol)制备化合物108d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用己烷中的EtOAc从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-碘-2-异丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(108d)(2.8g,69%收率),为透明油状物;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.65(d,J=1.5Hz,1H),7.58(d,J=1.5Hz,1H),7.28-7.17(m,2H),7.06(d,J=8.1Hz,1H),6.91(t,J=7.4Hz,1H),6.73(d,J=1.0Hz,1H),5.13(s,2H),4.03(q,J=7.1Hz,2H),3.61(s,2H),3.18-2.99(m,1H),1.29(s,7H),1.09(t,J=7.1Hz,3H)。

[1558] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-异丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(108e)的制备

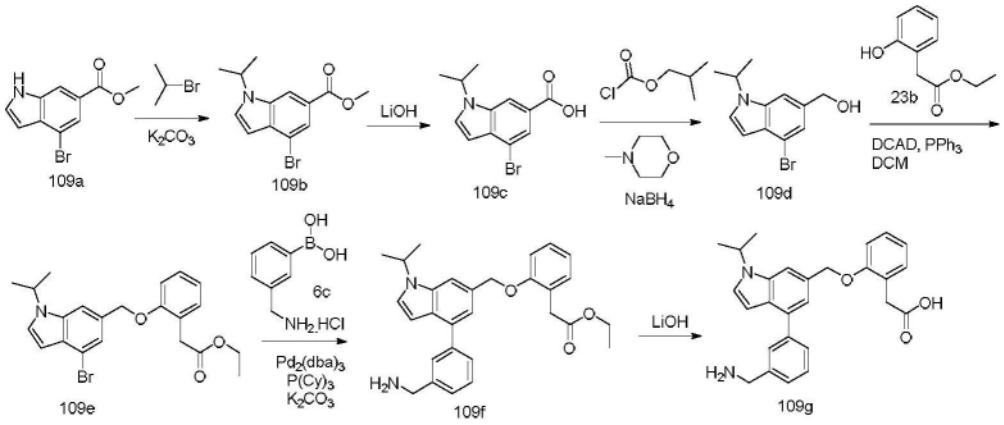
[1559] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(20mL)中的2-(2-((7-碘-2-异丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(108d)(850mg,1.78mmol),使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(433mg,2.31mmol)、K_2CO_3(737mg,5.33mmol)在水(5mL)中的溶液、双(三苯基膦)氯化钯(II)(187mg,0.27mmol),并在100℃油浴上加热3h来制备化合物108e。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-异丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(108e)(468mg,58%收率)HCl盐,为白色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.44(s,3H,D_2O可交换),7.97(d,J=2.3Hz,1H),7.93(dt,J=7.4,1.7Hz,1H),7.65-7.59(m,2H),7.59-7.56(m,1H),7.54(d,J=1.7Hz,1H),7.29-7.19(m,2H),7.10(d,J=8.1Hz,1H),6.91(td,J=7.4,1.0Hz,1H),6.67(d,J=1.0Hz,1H),5.22(s,2H),4.13(s,2H),3.94(q,J=7.1Hz,2H),3.63(s,2H),3.18-3.04(m,1H),1.32(d,J=6.9Hz,6H),1.00(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):458.3(M+1);(ES-):492.3(M+Cl)。

[1560] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-异丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(108f)的制备

[1561] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(10mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲

基)苯基)-2-异丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(108e)(225mg,0.49mmol),使用一水合氢氧化锂(62mg,1.48mmol)在水(1.0mL)中的溶液制备化合物108f。这样在后处理后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-异丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(108f)(165mg,78%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.16(s,3H,D_2O可交换),8.01(d,J=1.9Hz,1H),7.96(d,J=7.8Hz,1H),7.64-7.62(m,1H),7.62-7.55(m,2H),7.55-7.49(m,1H),7.23-7.16(m,2H),7.06(d,J=8.3Hz,1H),6.89(t,J=7.3Hz,1H),6.66(d,J=1.0Hz,1H),5.24(s,2H),4.12(s,2H),3.57(s,2H),3.19-3.06(m,1H),1.33(d,J=6.9Hz,6H);MS(ES+):430.3(M+1);(ES-):428.4(M+1);464.4(M+Cl)。

[1562] 方案109

[1563] 

[1564] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(109g)的制备

[1565] 步骤1:4-溴-1-异丙基-1H-吲哚-6-甲酸甲酯(109b)的制备

[1566] 向4-溴-1H-吲哚-6-甲酸甲酯(109a)(1.5g,5.90mmol;CAS#882679-96-1)在DMF(10mL)中的溶液中添加2-溴丙烷(1.3mL,14.76mmol)、碳酸钾(2.86g,20.66mmol),并在60℃下加热3天。将反应混合物用EtOAc(100mL)稀释,用水(3x)、盐水洗涤,干燥,过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc从0-60%洗脱]纯化得到的残留物,得到4-溴-1-异丙基-1H-吲哚-6-甲酸甲酯(109b)(0.85g,49%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.20(s,1H),7.90(d,J=3.2Hz,1H),7.79(s,1H),6.54(d,J=3.2Hz,1H),4.92(m Hz,1H),3.88(s,3H),1.47(d,J=6.6Hz,6H);MS(ES+):297.4(M+1)。

[1567] 步骤2:4-溴-1-异丙基-1H-吲哚-6-甲酸(109c)的制备

[1568] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(20mL)中的4-溴-1-异丙基-1H-吲哚-6-甲酸甲酯(109b)(0.8g,2.70mmol),使用水合氢氧化锂(0.68g,16.21mmol)在水(3mL)中的溶液制备化合物109c。这样在后处理后得到4-溴-1-异丙基-1H-吲哚-6-甲酸(109c)(0.7g,92%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.96(s,1H),8.17(s,1H),7.88(d,J=3.3Hz,1H),7.77(s,1H),6.52(d,J=3.2Hz,1H),4.90(m,1H),1.47(d,J=6.6Hz,6H);MS(ES-):282.2(M-1)。

[1569] 步骤3:(4-溴-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲醇(109d)的制备

[1570] 根据方案23的步骤1中报道的程序,由4-溴-1-异丙基-1H-吲哚-6-甲酸(109c)(0.75g,2.66mmol),使用在THF(100mL)中的N-甲基吗啉(0.35mL,3.19mmol)、氯甲酸异丁酯(0.42mL,3.19mmol)和在水(0.8mL)中的$NaBH_4$(0.30g,7.97mmol)制备化合物109d。这样在

后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用已烷中的EtOAc/MeOH=9:1从0-100%洗脱]纯化后得到(4-溴-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲醇(109d)(0.65g,91%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.58(d,J=3.3Hz,1H),7.47(s,1H),7.21(s,1H),6.37(d,J=3.3Hz,1H),5.24(t,J=5.8Hz,1H),4.73(m,1H),4.58(d,J=5.8Hz,2H),1.45(d,J=6.7Hz,6H)。

[1571] 步骤4:2-(2-((4-溴-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(109e)的制备

[1572] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(10mL)中的(4-溴-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲醇(109d)(0.65g,2.42mmol),使用三苯基膦(0.83g,3.15mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(0.57g,3.15mmol)和二-(4-氯苄基)偶氮二甲酸酯(DCAD,1.16g,3.15mmol)制备化合物109e。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用已烷中的EtOAc/MeOH(9:1)从0-60%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-溴-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(109e)(0.12g,12%收率),为无色油状物;MS(ES-):428.3&430.2(M-1)。

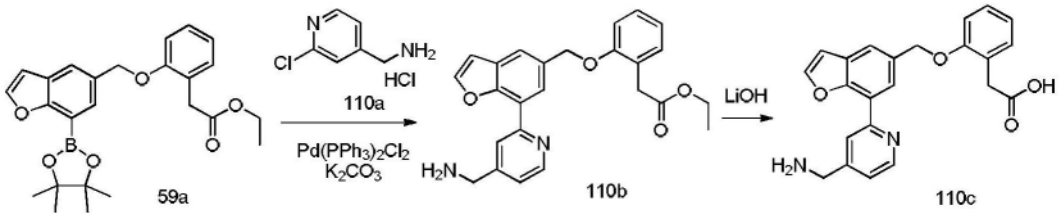
[1573] 步骤5:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(109f)的制备

[1574] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(15mL)中的2-(2-((4-溴-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(109e)(0.3g,0.70mmol),在Ar气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(0.2g,1.05mmol)、在水(2mL)中的K_2CO_3(0.29g,2.09mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.07g,0.11mmol),并在100℃油浴中加热4h来制备化合物109f。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的MeOH从0-20%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(109f)(0.25g,79%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.29(s,3H),7.80(d,J=1.7Hz,1H),7.67(dt,J=7.7,1.4Hz,1H),7.64(s,1H),7.61(d,J=3.3Hz,1H),7.56(t,J=7.6Hz,1H),7.48(d,J=7.7Hz,1H),7.27-7.20(m,2H),7.19(d,J=1.2Hz,1H),7.13(d,J=8.2Hz,1H),6.90(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.67(d,J=3.3Hz,1H),5.25(s,2H),4.81(p,J=6.7Hz,1H),4.13(s,2H),3.92(q,J=7.1Hz,2H),3.63(s,2H),1.50(d,J=6.6Hz,6H),0.98(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):457.5(M+1);MS(ES-):491.6(M+Cl)。HPLC纯度:97.55%。

[1575] 步骤6:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(109g)的制备

[1576] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(4mL)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(109f)(0.04g,0.09mmol),使用水合氢氧化锂(0.02g,0.53mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物109g。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(109g)(0.02g,56%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.21(s,1H),8.33(s,4H),7.80(s,1H),7.68(m,2H),7.61(d,J=3.3Hz,1H),7.55(t,J=7.6Hz,1H),7.48(d,J=7.6Hz,1H),7.25-7.20(m,3H),7.11(m,1H),6.94-6.86(m,1H),6.67(d,J=3.3Hz,1H),5.27(s,2H),4.81(p,J=6.8Hz,1H),4.13(s,2H),3.60(s,2H),1.49(d,J=6.6Hz,6H);MS(ES-):427.5(M-1)。

[1577] 方案110

[1578] 

[1579] 2-(2-((7-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(110c)的制备

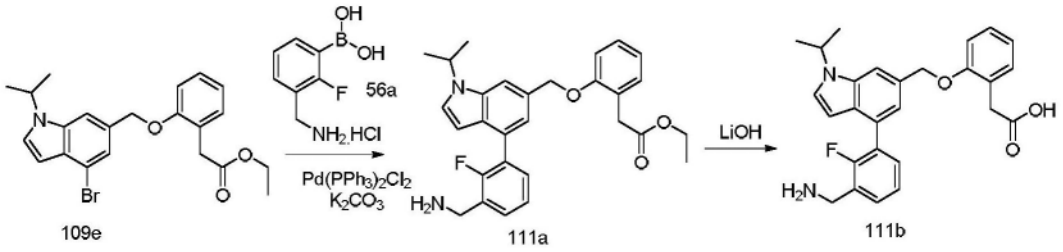
[1580] 步骤1:2-(2-((7-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(110b)的制备

[1581] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(59a)(330mg,0.76mmol),在Ar气氛下使用(2-氯吡啶-4-基)甲胺盐酸盐(110a)(203mg,1.14mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(80mg,0.11mmol)和K_2CO_3(314mg,2.27mmol)在水(1mL)中的溶液,并在100℃油浴上加热3h来制备化合物110b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-70%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(110b)(220mg,70%收率)HCl盐,为灰白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.82(d,J=5.1Hz,1H),8.73(s,3H,D_2O可交换),8.41(s,1H),8.18(d,J=2.2Hz,1H),8.14(d,J=1.7Hz,1H),7.84(d,J=1.6Hz,1H),7.63(dd,J=5.2,1.5Hz,1H),7.32-7.18(m,2H),7.17-7.10(m,2H),6.92(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.27(s,2H),4.23(q,J=6.0Hz,2H),3.97(q,J=7.1Hz,2H),3.62(s,2H),1.00(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):417.3(M+1);(ES-):451.4(M+Cl)。

[1582] 步骤2:2-(2-((7-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(110c)的制备

[1583] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(20mL)中的2-(2-((7-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(110b)(133mg,0.32mmol),使用一水合氢氧化锂(27mg,0.64mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物110c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(110c)(72mg,58%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.83(d,J=5.1Hz,1H),8.68(s,3H,D_2O可交换),8.39(d,J=1.5Hz,1H),8.17(d,J=2.2Hz,1H),8.14(d,J=1.7Hz,1H),7.87(d,J=1.6Hz,1H),7.63(dd,J=5.3,1.5Hz,1H),7.26-7.19(m,2H),7.14-7.06(m,2H),6.90(t,J=7.4Hz,1H),5.30(s,2H),4.23(q,J=5.9Hz,2H),3.59(s,2H);MS(ES+):389.3(M+1);(ES-):387.3(M-1);423.3(M+Cl)。

[1584] 方案111

[1585] 

[1586] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(111b)的制备

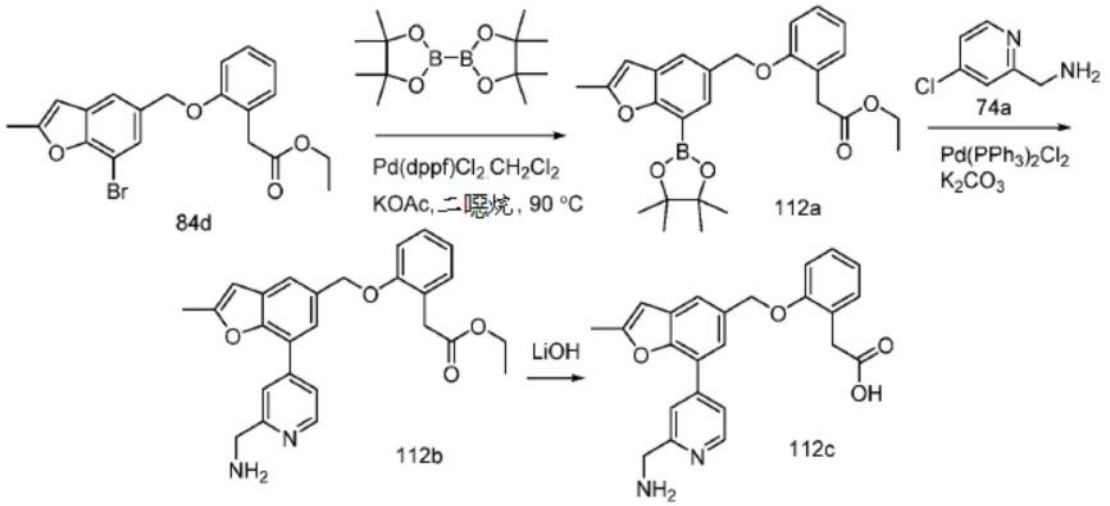
[1587] 步骤1:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(111a)的制备

[1588] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(15mL)中的2-(2-((4-溴-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(109e)(0.4g,0.93mmol),在Ar气氛下使用3-(氨甲基)-2-氟苯基硼酸盐酸盐(56a)(0.29g,1.39mmol)、在水(2mL)中的K_2CO_3(0.39g,2.79mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.10g,0.14mmol),并在100℃油浴中加热2h来制备化合物111a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的MeOH从0-20%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(111a)(0.31g,70%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.44(s,4H),7.68(s,1H),7.62-7.55(m,3H),7.39(t,J=7.6Hz,1H),7.29-7.17(m,2H),7.16-7.10(m,2H),6.90(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.38(t,J=3.0Hz,1H),5.24(s,2H),4.81(m,1H),4.16(s,2H),3.91(q,J=7.1Hz,2H),3.62(s,2H),1.49(d,J=6.6Hz,6H),0.98(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.90;MS(ES+):475.4(M+1);MS(ES-):509.5(M+Cl)。HPLC纯度:91.15%。

[1589] 步骤2:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(111b)的制备

[1590] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(8mL)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(111a)(0.15g,0.32mmol),使用水合氢氧化锂(0.066g,1.58mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物111b。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(111b)(0.03g,23%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.20(s,1H),8.46(s,4H),7.71(s,1H),7.66-7.56(m,3H),7.38(t,J=7.6Hz,1H),7.25-7.19(m,2H),7.17-7.08(m,2H),6.90(t,J=7.4Hz,1H),6.37(t,J=3.0Hz,1H),5.26(s,2H),4.82(m,1H),4.16(d,J=5.7Hz,2H),3.59(s,2H),1.49(d,J=6.6Hz,6H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.84;MS(ES+):447.3(M+1);MS(ES-):445.4(M-1),481.4(M+Cl)。HPLC纯度:90.91%。

[1591] 方案112

[1592] 

[1593] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(112c)的制备

[1594] 步骤1:2-(2-((2-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(112a)的制备

[1595] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由2-(2-((7-溴-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(84d)(5g,12.40mmol),在Ar气氛下使用双(频哪醇合)二硼(4.72g,18.60mmol,CAS#:73183-34-3)、乙酸钾(3.65g,37.2mmol)和在无水二噁烷(100mL)中的Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2(1.01g,1.240mmol),并在90℃下加热过夜来制备化合物112a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用己烷中的EtOAc从0-40%洗脱]纯化后得到2-(2-((2-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(112a)(5.2g,93%收率),为透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.69(d,J=1.8Hz,1H),7.55(d,J=1.8Hz,1H),7.29-7.17(m,2H),7.09(d,J=8.1Hz,1H),6.96-6.85(m,1H),6.58(d,J=1.3Hz,1H),5.13(s,2H),4.00(q,J=7.2Hz,2H),3.59(s,2H),2.47(s,3H),1.33(s,12H),1.06(t,J=7.1Hz,3H)。

[1596] 步骤2:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(112b)的制备

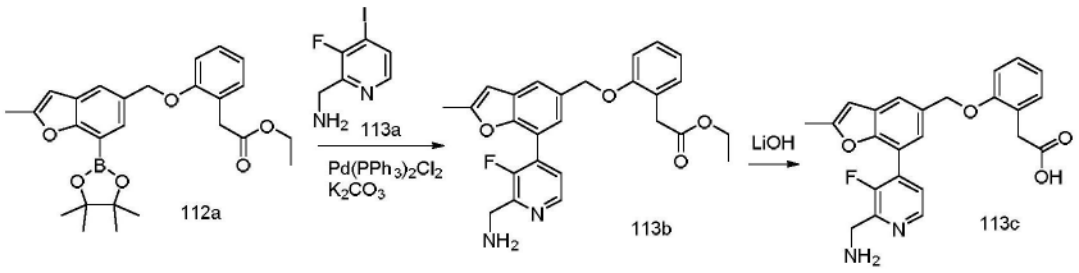
[1597] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(30mL)中的2-(2-((2-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(112a)(1.5g,3.33mmol),在Ar气氛下使用(4-氯吡啶-2-基)甲胺(74a)(0.71g,5.00mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.35g,0.500mmol)和K_2CO_3(1.38g,9.99mmol)在水(5mL)中的溶液,并在100℃油浴上加热2h来制备化合物112b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用DCM中的DMA80从0-70%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(112b)(616mg,43%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.77(d,J=5.2Hz,1H),8.59(s,3H,D_2O可交换),8.09-8.03(m,1H),7.96(dd,J=5.3,1.7Hz,1H),7.72-7.65(m,2H),7.30-7.19(m,2H),7.14-7.08(m,1H),6.92(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.73(d,J=1.3Hz,1H),5.24(s,2H),4.36-4.23(m,2H),3.95(q,J=7.1Hz,2H),3.64(s,2H),2.52(s,3H),1.00(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):431.3(M+1);(ES-):

465.4(M+Cl)

[1598] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(112c)的制备

[1599] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(10mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(112b)(332mg,0.77mmol),使用一水合氢氧化锂(65mg,1.54mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物112c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(112c)(278mg,90%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.73(d,J=5.2Hz,1H),8.13(s,1H),8.01(dd,J=5.4,1.6Hz,1H),7.78(d,J=1.6Hz,1H),7.71(d,J=1.5Hz,1H),7.26-7.16(m,2H),7.04(d,J=8.4Hz,1H),6.88(t,J=7.4Hz,1H),6.72(s,1H),5.25(s,2H),4.25(s,2H),3.54(s,2H),2.52(s,3H);MS(ES+):403.3(M+1);(ES-):401.3(M-1),437.3(M+Cl)。

[1600] 方案113

[1601] 

[1602] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(113c)的制备

[1603] 步骤1:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(113b)的制备

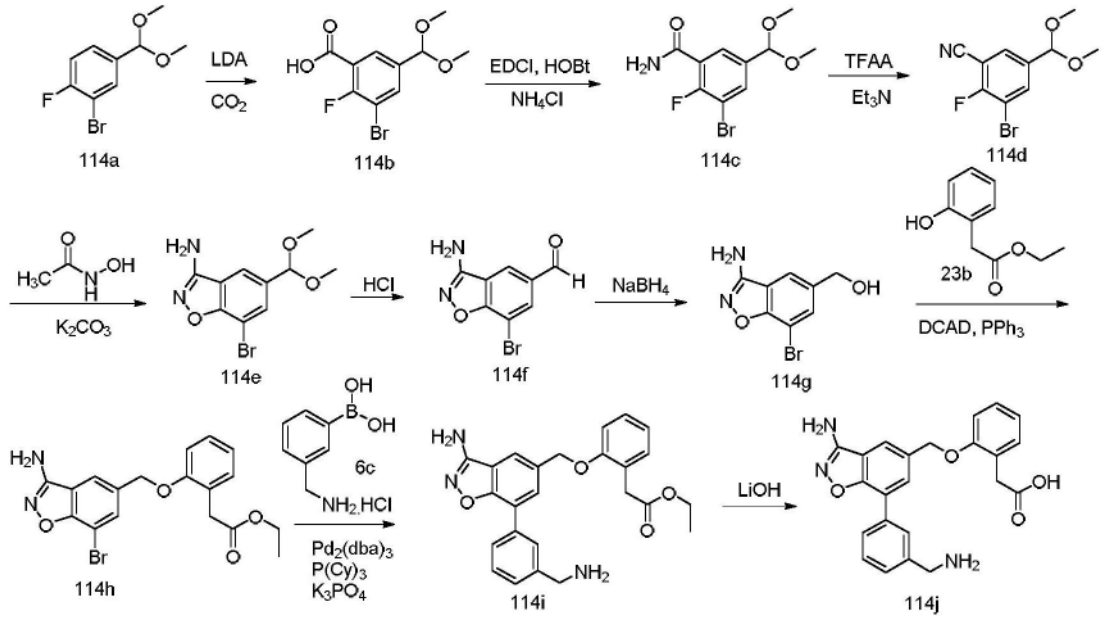
[1604] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(8mL)中的2-(2-((2-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(112a)(500mg,1.11mmol),在Ar气氛下使用(3-氟-4-碘吡啶-2-基)甲胺(113a)(200mg,0.79mmol;CAS#1805589-86-9)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(83mg,0.12mmol)和K_2CO_3(329mg,2.38mmol)在水(2mL)中的溶液,并在100℃油浴上加热1h来制备化合物113b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用DCM中的DMA80从0-70%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(113b)(170mg,48%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.63(d,J=5.0Hz,1H),8.58(s,3H,D_2O可交换),7.78(t,J=5.3Hz,1H),7.74(d,J=1.6Hz,1H),7.44(s,1H),7.29-7.18(m,2H),7.11(d,J=8.0Hz,1H),6.91(td,J=7.3,1.0Hz,1H),6.73(d,J=1.3Hz,1H),5.22(s,2H),4.37(s,2H),3.93(q,J=7.1Hz,2H),3.62(s,2H),2.45(s,4H),1.00(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-128.74;MS(ES+):449.3(M+1);(ES-):483.3(M+Cl)。

[1605] 步骤2:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(113c)的制备

[1606] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(10mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲

基)-3-氟吡啶-4-基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(113b)(112mg,0.25mmol),使用一水合氢氧化锂(21mg,0.50mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物113c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(113c)(67mg,64%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.28(s,1H,D_2O可交换),8.69-8.54(m,4H,部分D_2O可交换),7.82-7.74(m,2H),7.49(s,1H),7.28-7.19(m,2H),7.09(d,J=8.1Hz,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.72(d,J=1.3Hz,1H),5.25(s,2H),4.45-4.28(m,2H),3.58(s,2H),2.45(s,4H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-128.55;MS(ES+):421.3(M+1);(ES-):455.3(M+Cl)。

[1607] 方案114

[1608] 

[1609] 2-(2-((3-氨基-7-(3-(氨甲基)苯基)苯并[d]异噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(114j)的制备

[1610] 步骤1:3-溴-5-(二甲氧基甲基)-2-氟苯甲酸(114b)的制备

[1611] 向冷却到-78℃的二异丙基氨基锂(7.23mL,14.45mmol)在THF(30mL)中的溶液中添加在THF(10mL)中的2-溴-4-(二甲氧基甲基)-1-氟苯(114a)(3g,12.04mmol;CAS#81358-65-8),并在-78℃下搅拌25分钟。将反应混合物用干冰淬灭,在-78℃下搅拌1h,并使其经0.5h时段升温至室温。将反应混合物用水(50mL)、乙酸乙酯(100mL)稀释,并用4N HCl酸化至pH 4。分离水层并用乙酸乙酯(75mL)萃取。将有机层合并,用盐水(75mL)洗涤,干燥,过滤并真空浓缩,得到3-溴-5-(二甲氧基甲基)-2-氟苯甲酸(114b)(2.56g,73%收率),为黄色固体,其原样用于下一步;MS(ES-):291.1&293.1(M-1)。

[1612] 步骤2:3-溴-5-(二甲氧基甲基)-2-氟苯甲酰胺(114c)的制备

[1613] 向3-溴-5-(二甲氧基甲基)-2-氟苯甲酸(114b)(2.4g,8.19mmol)、氯化铵(1.314g,24.57mmol)和1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇(0.111g,0.819mmol)在DMF(35mL)中的悬浮液中添加N1-((乙基亚氨基)亚甲基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺盐酸盐(2.355g,12.28mmol)、N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(2.85mL,16.38mmol),并在室温下搅拌15h。将反应混合物用乙酸乙酯(150mL)稀释,用水(2x 75mL)、盐水(75mL)洗涤,干燥,过滤并真空浓缩。

通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷/乙酸乙酯(1:0至1:1)洗脱]纯化得到的残留物,得到3-溴-5-(二甲氧基甲基)-2-氟苯甲酰胺(114c)(435mg,18%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.89(s,1H),7.78-7.70(m,2H),7.60(dd,J=6.2,2.1Hz,1H),5.42(s,1H),3.27(d,J=0.7Hz,6H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-108.83;MS(ES-):326.1&328.1(M+Cl)。

[1614] 步骤3:3-溴-5-(二甲氧基甲基)-2-氟苄腈(114d)的制备

[1615] 向冷却到0℃的3-溴-5-(二甲氧基甲基)-2-氟苯甲酰胺(114c)(418mg,1.431mmol)和三乙胺(0.598mL,4.29mmol)在DCM(20mL)中的溶液中滴加2,2,2-三氟乙酸酐(0.298mL,2.147mmol),并在0℃下搅拌2h。将反应混合物用二氯甲烷(75mL)稀释,用1NNaHCO3(50mL)、盐水(50mL)洗涤,干燥,过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷/乙酸乙酯(1:0至3:1)洗脱]纯化得到的残留物,得到3-溴-5-(二甲氧基甲基)-2-氟苄腈(114d)(366mg,93%),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.01(dd,J=6.7,2.0Hz,1H),7.90(dd,J=5.8,2.0Hz,1H),5.43(s,1H),3.28(s,6H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d6)δ-103.08。

[1616] 步骤4:7-溴-5-(二甲氧基甲基)苯并[d]异噁唑-3-胺(114e)的制备

[1617] 向3-溴-5-(二甲氧基甲基)-2-氟苄腈(114d)(350mg,1.277mmol)在DMF(12mL)中的溶液中添加N-羟基乙酰胺(288mg,3.83mmol)、碳酸钾(529mg,3.83mmol),并在90℃下加热5h。将反应混合物冷却到室温,用乙酸乙酯(100mL)稀释,并用水(50mL)洗涤。将水相用乙酸乙酯(50mL)萃取。将有机层合并,用盐水洗涤,干燥,过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷/乙酸乙酯(1:0至2:1)洗脱]纯化得到的残留物,得到7-溴-5-(二甲氧基甲基)苯并[d]异噁唑-3-胺(114e)(162mg,44%),为灰白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.95(d,J=1.3Hz,1H),7.72(d,J=1.3Hz,1H),6.65(s,2H),5.51(s,1H),3.26(s,6H);MS(ES-):321.1(M+Cl)。

[1618] 步骤5:3-氨基-7-溴苯并[d]异噁唑-5-甲醛(114f)的制备

[1619] 向7-溴-5-(二甲氧基甲基)苯并[d]异噁唑-3-胺(114e)(155mg,0.540mmol)在THF(4mL)中的溶液中添加浓盐酸(0.112mL,1.350mmol),并在室温下搅拌6h。添加另外的浓HCl(0.25mL),并在室温下继续搅拌反应24h。将反应混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释,用1NNaHCO3(40mL)、盐水(40mL)洗涤,干燥,过滤并真空浓缩,得到3-氨基-7-溴苯并[d]异噁唑-5-甲醛(114f)(137mg),为灰白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.99(s,1H),8.49(d,J=1.3Hz,1H),8.32(d,J=1.3Hz,1H),6.90(s,2H);MS(ES-):239.1(M-1)。

[1620] 步骤6:(3-氨基-7-溴苯并[d]异噁唑-5-基)甲醇(114g)的制备

[1621] 向冷却到0℃的3-氨基-7-溴苯并[d]异噁唑-5-甲醛(114f)(135mg,0.560mmol)在THF(15mL)中的溶液中添加硼氢化钠(42.4mg,1.120mmol),并在室温下搅拌21h。将反应混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释,用水(40mL)、盐水(40mL)洗涤,干燥,过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷/乙酸乙酯(1:0至0:1)洗脱]纯化得到的残留物,得到(3-氨基-7-溴苯并[d]异噁唑-5-基)甲醇(114g)(101mg,78%产率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.81(s,1H),7.69(s,1H),6.57(s,2H),5.42(t,J=5.6Hz,1H),4.57(d,J=5.4Hz,2H);MS(ES-):241.2(M-1)。

[1622] 步骤7:2-(2-((3-氨基-7-溴苯并[d]异噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(114h)

的制备

[1623] 根据方案23的步骤2中报道的程序，由在DCM(5mL)中的(3-氨基-7-溴苯并[d]异噁唑-5-基)甲醇(114g)(95mg，0.39mmol)，使用三苯基膦(154mg，0.59mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(176mg，0.98mmol)和二-(4-氯苄基)偶氮二甲酸酯(DCAD，215mg，0.59mmol)制备化合物114h。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g)，用己烷/乙酸乙酯(1:0至2:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((3-氨基-7-溴苯并[d]异噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(114h)(189mg)，为白色固体；MS(ES-):439.2(M+Cl)。

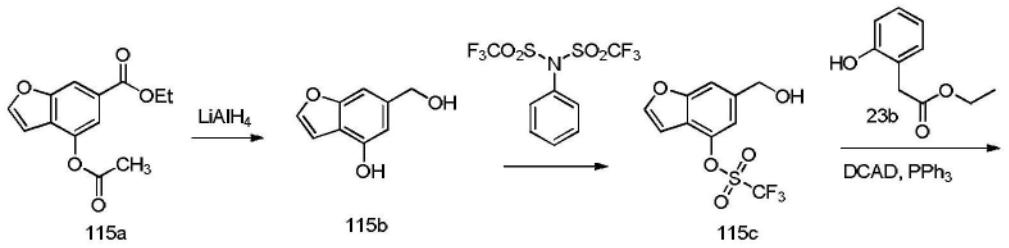
[1624] 步骤8：2-(2-((3-氨基-7-(3-(氨甲基)苯基)苯并[d]异噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(114i)的制备

[1625] 根据方案1的步骤3中报道的程序，由在二噁烷(3mL)中的2-(2-((3-氨基-7-溴苯并[d]异噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(114h)(100mL，0.25mmol)，使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(69mg，0.37mmol)、三环己基膦(41.5mg，0.148mmol)、磷酸三钾溶液(0.14mL，0.42mmol，3M)、水(0.1mL)和$Pd_2(dba)_3$(68mg，0.074mmol)，并在Ar气氛下在125℃微波中加热2h来制备化合物114i。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g)，用二氯甲烷/甲醇(1:0至9:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((3-氨基-7-(3-(氨甲基)苯基)苯并[d]异噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(114i)(5mg，5％收率)，为白色固体；MS(ES+):432.3(M+1)&454.3(M+Na)。

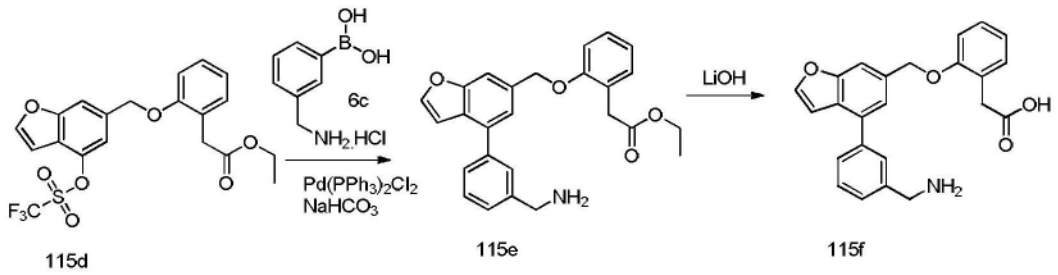
[1626] 步骤9：2-(2-((3-氨基-7-(3-(氨甲基)苯基)苯并[d]异噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(114j)的制备

[1627] 根据方案1的步骤6中报道的程序，由在THF(3mL)和MeOH(3mL)中的2-(2-((3-氨基-7-(3-(氨甲基)苯基)苯并[d]异噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(114i)(5mg，0.012mmol)，使用水合氢氧化锂(5mg，0.12mmol)在水(3mL)中的溶液制备化合物114j。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶，用二氯甲烷/DMA 80(1:0至1:2)洗脱]纯化后得到2-(2-((3-氨基-7-(3-(氨甲基)苯基)苯并[d]异噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(114j)(3mg，64％)，为白色固体；^1H NMR(300MHz，甲醇-d_4)δ8.26(s，1H)，8.19(s，1H)，8.14(d，J＝8.0Hz，1H)，7.76(s，1H)，7.51(t，J＝7.7Hz，1H)，7.39(d，J＝7.6Hz，1H)，7.24-7.14(m，2H)，7.00(d，J＝8.4Hz，1H)，6.90(t，J＝7.3Hz，1H)，5.27(s，2H)，4.21(s，2H)，3.61(s，2H)；MS(ES+):404.2(M+1)；HPLC纯度：91.21％。

[1628] 方案115



[1629]



[1630] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(115f)的制备

[1631] 步骤1:6-(羟甲基)苯并呋喃-4-醇(115b)的制备

[1632] 向冷却到0℃的4-乙酰氧基苯并呋喃-6-甲酸乙酯(115a)(2g,8.06mmol;根据Yang,Xinye等人在WO2017036404(A1)-2017-03-09中报道的程序制备)在THF(30mL)中的溶液中添加氢化铝锂(0.612g,16.11mmol),并在室温下搅拌24h。将反应混合物用20%的Na2SO4水溶液(20mL)、水(100mL)小心地淬灭,并用乙酸乙酯(150和100mL)萃取。将合并的有机层用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,干燥,过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷/乙酸乙酯(1:0至1:1)洗脱]纯化得到的残留物,得到6-(羟甲基)苯并呋喃-4-醇(115b)(883mg,67%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.85(s,1H),7.76(d,J=2.2Hz,1H),6.96(p,J=0.9Hz,1H),6.89(dd,J=2.2,1.0Hz,1H),6.60-6.58(m,1H),5.17(bs,1H),4.49(bs,2H);MS(ES-):163.1(M-1)。

[1633] 步骤2:三氟甲磺酸6-(羟甲基)苯并呋喃-4-基酯(115c)的制备

[1634] 向6-(羟甲基)苯并呋喃-4-醇(115b)(860mg,5.24mmol)在DMF(20mL)中的溶液中添加1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基磺酰基)甲磺酰胺(1910mg,5.24mmol)、三乙胺(1.460mL,10.48mmol),并在室温下搅拌14h。将反应混合物用乙酸乙酯(150mL)稀释,用水(2x 60mL)、盐水(60mL)洗涤,干燥,过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷/乙酸乙酯(1:0至3:1)洗脱]纯化得到的残留物,得到三氟甲磺酸6-(羟甲基)苯并呋喃-4-基酯(115c)(1.239g,80%收率),为浅棕色油状物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.16(d,J=2.3Hz,1H),7.71(p,J=0.9Hz,1H),7.36(bs,1H),7.02(dd,J=2.3,0.9Hz,1H),5.58-5.47(m,1H),4.68-4.62(m,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-72.88;MS(ES-):331.1(M+Cl)。

[1635] 步骤3:2-(2-((4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(115d)的制备

[1636] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(30mL)中的三氟甲磺酸6-(羟甲基)苯并呋喃-4-基酯(115c)(1.18g,3.98mmol),使用三苯基膦(1.567g,5.98mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(1.077g,5.98mmol)和二-(4-氯苄基)偶氮二甲酸酯(DCAD,2.194g,5.98mmol)制备化合物115d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷/乙酸乙酯(1:0至5:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)苯并呋喃-6-

基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(115d)(1.624g,89%收率),为浅棕色胶状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ8.23(d,J=2.3Hz,1H),7.86(s,1H),7.50(s,1H),7.24(d,J=7.6Hz,2H),7.10-7.01(m,2H),6.96-6.89(m,1H),5.29(s,2H),4.00(q,J=7.1Hz,2H),3.66(s,2H),1.07(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d6)δ-72.74;(ES+):481.2(M+Na)。

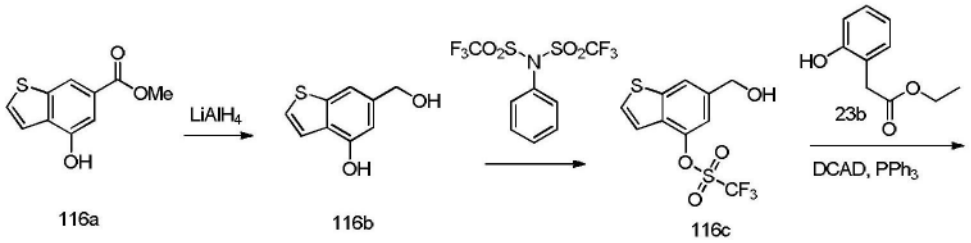
[1637] 步骤4:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(115e)的制备

[1638] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的2-(2-((4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(115d)(500mg,1.091mmol),使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(307mg,1.636mmol)、碳酸氢钠(275mg,3.27mmol)在水(1mL)中的溶液、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(230mg,0.327mmol),并在Ar气氛和100℃下加热3h来制备化合物115e。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用二氯甲烷/甲醇(1:0至9:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(115e)(295mg,65%收率),为棕色胶状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.10(d,J=2.2Hz,1H),7.66(s,2H),7.56-7.33(m,4H),7.30-7.18(m,2H),7.13-7.06(m,2H),6.91(t,J=7.4Hz,1H),5.28(s,2H),3.95(q,J=7.1Hz,2H),3.84(s,2H),3.65(s,2H),1.02(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):416.3(M+1)。

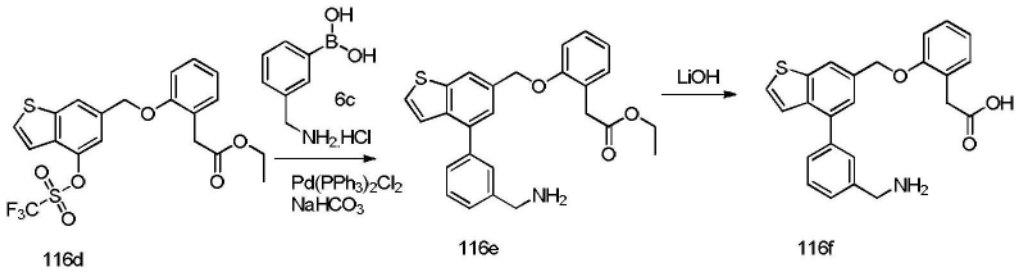
[1639] 步骤5:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(115f)的制备

[1640] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(10mL)和MeOH(10mL)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(115e)(200mg,0.48mmol),使用水合氢氧化锂(124mg,2.89mmol)在水(10mL)中的溶液制备化合物115f。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用二氯甲烷/甲醇(1:0至9:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(115f)(125mg,收率:67%),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.17(s,1H),8.09(d,J=2.2Hz,1H),7.75-7.67(m,3H),7.48(t,J=7.6Hz,1H),7.36(d,J=7.6Hz,1H),7.15-7.14(m,1H),7.12-7.05(m,2H),6.96(d,J=8.0Hz,1H),6.83-6.77(m,1H),5.28(s,2H),4.00(s,2H),3.39(s,2H);MS(ES+):388.3(M+1),410.3(M+Na);MS(ES-):386.3(M-1),422.2(M+Cl);HPLC纯度:99.26%。

[1641] 方案116



[1642]



[1643] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(116f)的制备

[1644] 步骤1:6-(羟甲基)苯并[b]噻吩-4-醇(116b)的制备

[1645] 根据方案115的步骤1中报道的程序,由在THF(15中的4-羟基苯并[b]噻吩-6-甲酸甲酯(116a)(950mg,4.56mmol;CAS#314725-14-9),使用氢化铝锂(260mg,6.84mmol)制备化合物116b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,己烷/乙酸乙酯(1:0至1:1)洗脱]纯化后得到6-(羟甲基)苯并[b]噻吩-4-醇(116b)(545mg,66%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.92(s,1H),7.50(d,J=5.5Hz,1H),7.40(dd,J=5.5,0.8Hz,1H),7.33-7.30(m,1H),6.72-6.70(m,1H),5.20(t,J=5.8Hz,1H),4.53-4.49(m,2H);MS(ES+):181.05(M+1),203.05(M+Na);MS(ES-):179.10(M-1)。

[1646] 步骤2:三氟甲磺酸6-(羟甲基)苯并[b]噻吩-4-基酯(116c)的制备

[1647] 根据方案116的步骤2中报道的程序,由在DMF(12mL)中的6-(羟甲基)苯并[b]噻吩-4-醇(116b)(535mg,2.97mmol),使用1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基磺酰基)甲磺酰胺(1082mg,2.97mmol)和三乙胺(0.828mL,5.94mmol)制备化合物116c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷/乙酸乙酯(1:0至3:1)洗脱]纯化后得到三氟甲磺酸6-(羟甲基)苯并[b]噻吩-4-基酯(116c)(720mg,78%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ8.09(m,1H),7.99(d,J=5.6Hz,1H),7.45(d,J=1.1Hz,1H),7.41(dd,J=5.6,0.8Hz,1H),5.54(t,J=5.8Hz,1H),4.67(d,J=5.7Hz,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d6)δ-73.06;MS(ES+):MS(ES-):311.10(M-1)。

[1648] 步骤3:2-(2-((4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(116d)的制备

[1649] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(4mL)中的三氟甲磺酸6-(羟甲基)苯并[b]噻吩-4-基酯(116c)(110mg,0.352mmol),使用三苯基膦(139mg,0.53mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(95mg,0.53mmol)和二-(4-氯苄基)偶氮二甲酸酯(DCAD,194mg,0.53mmol)制备化合物116d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷/乙酸乙酯(1:0至1:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(116d)(115mg,69%收率),为无色油状物。^{1}H NMR

(300MHz,DMSO-d_6)δ8.23(s,1H),8.06(d,J=5.6Hz,1H),7.58(s,1H),7.46(d,J=5.6Hz,1H),7.31-7.19(m,2H),7.08(d,J=8.1Hz,1H),6.93(t,J=7.4Hz,1H),5.30(s,2H),4.00(q,J=7.1Hz,2H),3.66(s,2H),1.06(t,J=7.1Hz,3H);^{1}9F NMR(282MHz,DMSO-d6)δ-72.96;MS(ES+):497.1(M+Na);MS(ES-):473.1(M-1)。

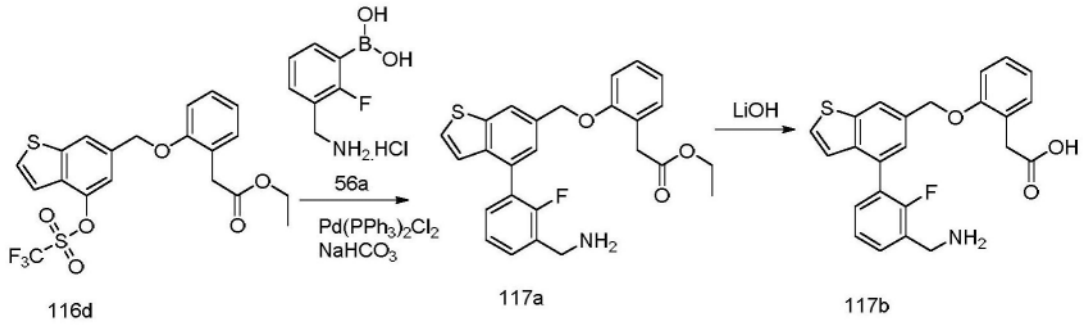
[1650] 步骤4:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(116e)的制备

[1651] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(2-((4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(116d)(172mg,0.363mmol),使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(102mg,0.544mmol)、碳酸氢钠(91mg,1.088mmol)在水(1mL)中的溶液、Pd(PPh_3)$_2$$Cl_2$(76mg,0.109mmol),并在Ar气氛和95℃下加热3h来制备化合物116e。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用二氯甲烷/甲醇(1:0至9:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(116e)(38mg,24%收率),为无色胶状物;MS(ES+):432.2(M+1)。

[1652] 步骤5:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(116f)的制备

[1653] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(4mL)和MeOH(4mL)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(116e)(35mg,0.081mmol),使用水合氢氧化锂(21mg,0.49mmol)在水(4mL)中的溶液制备化合物116f。这样在后处理后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(116f)(24mg,74%收率),为灰白色固体^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.07(s,1H),7.92(s,1H),7.80(d,J=5.5Hz,1H),7.67-7.63(m,1H),7.61(d,J=1.4Hz,1H),7.55-7.48(m,2H),7.42(d,J=7.6Hz,1H),7.16-7.09(m,2H),6.99(d,J=8.3Hz,1H),6.83(t,J=7.3Hz,1H),5.28(s,2H),4.06(s,2H),3.45(s,2H);MS(ES+):404.3(M+1),426.3(M+Na);MS(ES-):402.3(M-1);HPLC纯度:90.05%。

[1654] 方案117

[1655] 

[1656] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(117b)的制备

[1657] 步骤1:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(117a)的制备

[1658] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(8mL)中的2-(2-((4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(116d)(300mg,0.632mmol),使用(3-(氨甲基)-2-氟苯基)硼酸盐酸盐(56a)(195mg,0.95mmol)、碳酸氢钠(159mg,1.9mmol)

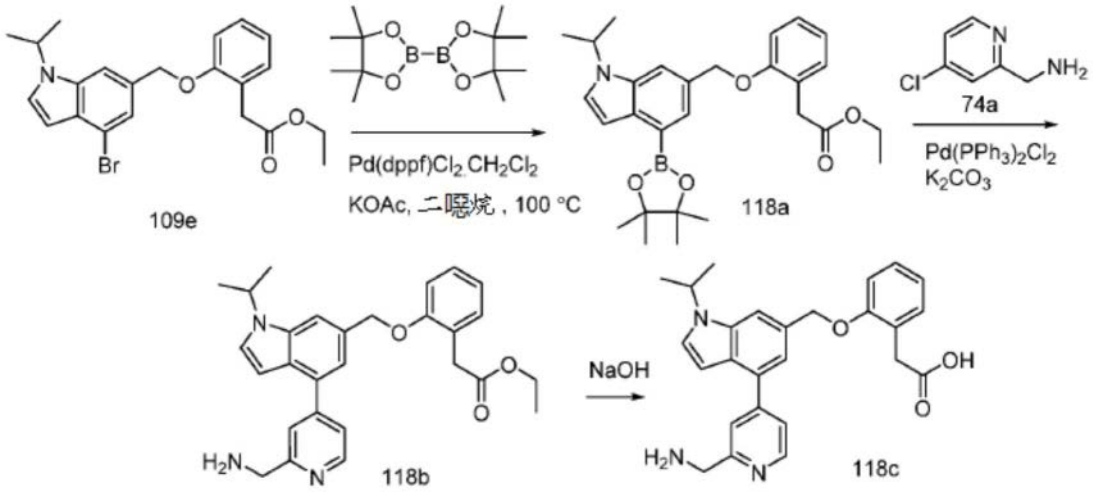
在水(0.8mL)中的溶液、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(133mg,0.19mmol),并在氮气氛和100℃下加热3h来制备化合物117a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用二氯甲烷/甲醇(1:0至19:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(117a)(225mg,79%收率),为棕色胶状物;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.11-8.08(m,1H),7.80(d,J=5.6Hz,1H),7.59(td,J=7.0,2.5Hz,1H),7.41-7.39(m,1H),7.38-7.19(m,4H),7.18-7.08(m,2H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.27(s,2H),3.91(q,J=7.1Hz,2H),3.83(s,2H),3.64(s,2H),1.00(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-122.29;MS(ES+):450.20(M+1)。

[1659] 步骤2:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(117b)的制备

[1660] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(10mL)和MeOH(10mL)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(117a)(200mg,0.445mmol),使用水合氢氧化锂(114mg,2.67mmol)在水(10mL)中的溶液制备化合物117b。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(117b)(91mg,43%收率)HCl盐,为白色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.61(s,3H),8.17(s,1H),7.83(d,J=5.5Hz,1H),7.69(td,J=7.3,1.9Hz,1H),7.56(td,J=7.4,1.8Hz,1H),7.47-7.36(m,2H),7.29-7.18(m,3H),7.08(d,J=8.1Hz,1H),6.91(t,J=7.3Hz,1H),5.31(s,2H),4.16(s,2H),3.60(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.48;MS(ES+):422.1(M+1);HPLC纯度:99.60%;$C_{24}H_{20}FNO_3S.1.0HCl.1.0H_2O$的分析计算值:C,60.56;H,4.87;N,2.94;Cl,7.45;实测值:C,60.69;H,4.66;N,2.95;Cl,7.22。

[1661] 方案118

[1662]



[1663] 2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(118c)的制备

[1664] 步骤1:2-(2-((1-异丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(118a)的制备

[1665] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由2-(2-((4-溴-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(109e)(0.9g,2.09mmol),在Ar气氛下使用双(频哪醇合)二硼(0.80g,

3.14mmol,CAS#:73183-34-3)、乙酸钾(0.62g,6.27mmol)和在无水二噁烷(30mL)中的Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2(0.26g,0.31mmol),并在100℃下加热过夜制备化合物118a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc/MeOH 9:1从0-10%洗脱]纯化后得到2-(2-((1-异丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(118a)(0.6g,60%收率),为透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.70(s,1H),7.53(d,J=3.2Hz,1H),7.46(d,J=1.3Hz,1H),7.29-7.17(m,2H),7.11(d,J=8.1Hz,1H),6.89(t,J=7.4Hz,1H),6.76(d,J=3.3Hz,1H),5.18(s,2H),4.76(p,J=6.7Hz,1H),4.00(q,J=7.1Hz,2H),3.60(s,2H),1.44(d,J=6.6Hz,6H),1.32(d,J=2.0Hz,12H),1.04(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+)479.4(M+1)。

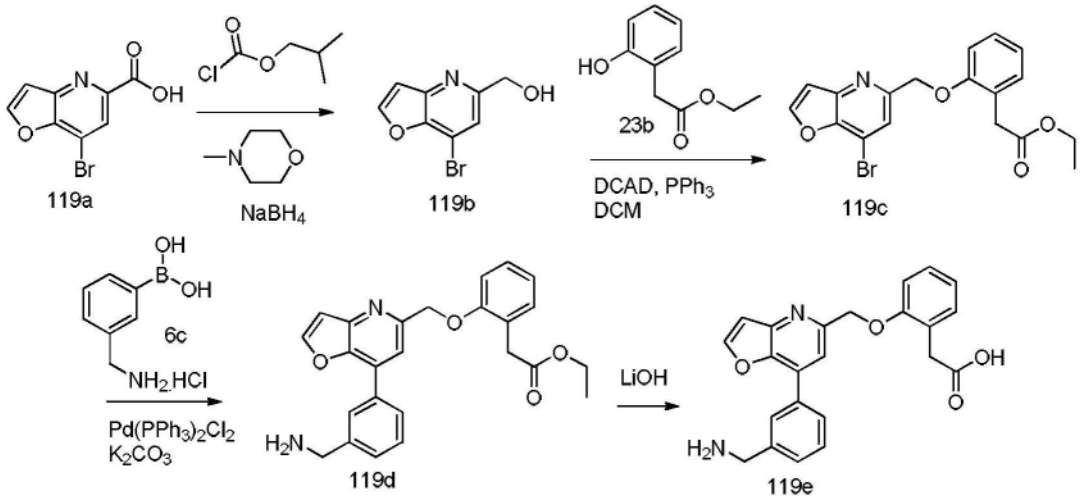
[1666] 步骤2:2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(118b)的制备

[1667] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的2-(2-((1-异丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(118a)(0.6g,1.26mmol),在Ar气氛下使用(4-氯吡啶-2-基)甲胺(74a)(0.216mL,1.885mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.13g,0.19mmol)和K_2CO_3(0.43g,3.14mmol)在水(1mL)中的溶液,并在100℃油浴上加热2h来制备化合物118b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的MeOH从0-50%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(118b)(0.3g,52%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.72(d,J=5.2Hz,1H),8.38(s,3H),7.83(s,1H),7.75(s,1H),7.72(d,J=5.2Hz,1H),7.69(d,J=3.3Hz,1H),7.33(s,1H),7.28-7.20(m,2H),7.13(d,J=8.2Hz,1H),6.91(t,J=7.4Hz,1H),6.73(d,J=3.3Hz,1H),5.27(s,2H),4.92-4.77(m,1H),4.30(q,J=6.0Hz,2H),3.92(q,J=7.1Hz,2H),3.64(s,2H),1.50(d,J=6.7Hz,6H),0.97(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):458.5(M+1);MS(ES-):492.5(M+Cl)。HPLC纯度:96.70%。

[1668] 步骤3:2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(118c)的制备

[1669] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH/THF(6mL)中的2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(118b)(0.15g,0.33mmol),使用氢氧化钠(0.07g,1.64mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物118c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(118c)(0.04g,27%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.72(d,J=5.2Hz,1H),8.44(s,3H),7.86(d,J=1.6Hz,1H),7.78(s,1H),7.74(dd,J=5.2,1.7Hz,1H),7.68(d,J=3.3Hz,1H),7.37(d,J=1.2Hz,1H),7.27-7.21(m,2H),7.12(d,J=8.1Hz,1H),6.90(td,J=7.3,1.0Hz,1H),6.74(d,J=3.2Hz,1H),5.29(s,2H),4.84(p,J=6.6Hz,1H),4.30(s,2H),3.61(s,2H),1.50(d,J=6.6Hz,6H).;MS(ES+):430.5(M+1);MS(ES-):428.5(M-1),464.5(M+Cl)。HPLC纯度:96.70%。

[1670] 方案119

[1671] 

[1672] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(119e)的制备

[1673] 步骤1:(7-溴呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基)甲醇(119b)的制备

[1674] 根据方案23的步骤1中报道的程序,由7-溴呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸(119a)(800mg,3.31mmol,购自PharmaBlock,PB95208),使用在THF(10mL)中的N-甲基吗啉(0.44mL,3.97mmol)、氯甲酸异丁酯(0.52mL,3.97mmol)和在水(5mL)中的$NaBH_4$(375mg,9.92mmol)制备化合物119b。这样在后处理后得到7-溴呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基)甲醇(119b)(580mg,77%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.41(d,J=2.3Hz,1H),7.66(s,1H),7.20(d,J=2.3Hz,1H),5.59(t,J=6.0Hz,1H,D_2O可交换),4.64(d,J=6.0Hz,2H);MS(ES-):226.0,227.0(M-1)。

[1675] 步骤2:2-(2-((7-溴呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(119c)的制备

[1676] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(15mL)中的(7-溴呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基)甲醇(119b)(380mg,1.67mmol),使用三苯基膦(481mg,1.83mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(330mg,1.83mmol)和在DCM(20mL)中的二-(4-氯苄基)偶氮二甲酸酯(DCAD,673mg,1.83mmol)制备化合物119c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用己烷中的EtOAc从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-溴呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(119c)(450mg,69%收率),为透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.48(d,J=2.3Hz,1H),7.70(s,1H),7.28(d,J=2.2Hz,1H),7.25(d,J=7.3Hz,2H),7.07(d,J=8.4Hz,1H),6.94(t,J=7.4Hz,1H),5.26(s,2H),4.05(q,J=7.1Hz,2H),3.68(s,2H),1.11(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):412.1,414.1(M+Na)。

[1677] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(119d)的制备

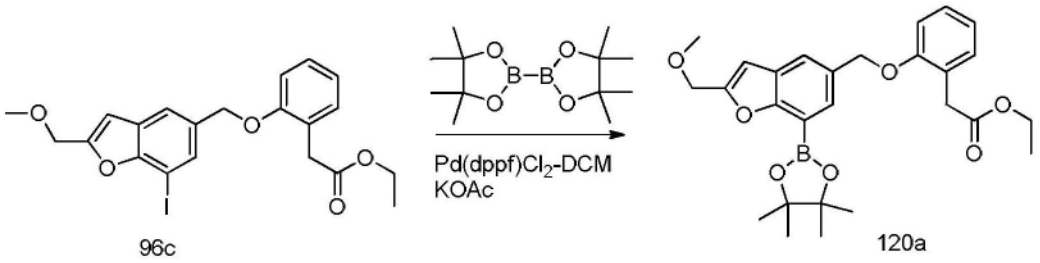
[1678] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-溴呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(119c)(110mg,0.28mmol),在Ar气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(79mg,0.42mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(39.6mg,0.056mmol)和在水(1mL)中的K_2CO_3(117mg,0.85mmol),并在100℃油浴上加热3h来制备化合物119d。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-50%洗

脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(119d)(95mg,81%收率)HCl盐,为灰白色固体;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.45(d,J=2.3Hz,1H),8.37(s,3H,D_2O可交换),8.13(s,1H),8.06-8.00(m,1H),7.73(s,1H),7.68-7.63(m,2H),7.27-7.21(m,3H),7.10(d,J=8.1Hz,1H),6.92(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.31(s,2H),4.15(q,J=5.8Hz,2H),3.93(q,J=7.1Hz,2H),3.69(s,2H),0.96(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):417.2(M+1);(ES-):415.3(M-1);451.2(M+Cl)。

[1679] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(119e)的制备

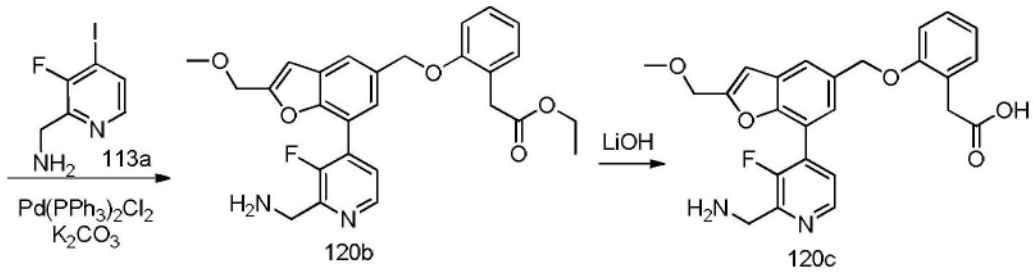
[1680] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(6mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(119d)(60mg,0.14mmol),使用一水合氢氧化锂(15mg,0.36mmol)在水(1.0mL)中的溶液制备化合物119e。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(119e)(36mg,64%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.52-8.34(m,4H,部分D_2O可交换),8.14(s,1H),8.06(dt,J=6.6,2.0Hz,1H),7.79(s,1H),7.69-7.62(m,2H),7.27-7.20(m,3H),7.08(d,J=8.1Hz,1H),6.92(td,J=7.4,1.0Hz,1H),5.34(s,2H),4.16(q,J=5.9Hz,2H),3.66(s,2H);MS(ES+):389.4(M+1);(ES-):387.4(M-1);423.4(M+Cl)。

[1681] 方案120



96c 120a

[1682]



120b 120c

[1683] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(120c)的制备

[1684] 步骤1:2-(2-((2-(甲氧基甲基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(120a)的制备

[1685] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由2-(2-((7-碘-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(96c)(3g,6.25mmol),在Ar气氛下使用双(频哪醇合)二硼(2.38g,9.37mmol)、乙酸钾(1.84g,18.74mmol)和在无水二噁烷(30mL)中的Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2(0.77g,0.94mmol),并在100℃下加热过夜制备化合物120a。这样在后处理并通过快

速柱色谱法[二氧化硅(40g),用己烷中的EtOAc从0-40%洗脱]纯化后得到2-(2-((2-(甲氧基甲基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(120a)(1.8g,60%收率),为透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.96(s,1H),7.80(d,J=1.8Hz,1H),7.65(d,J=1.8Hz,1H),7.29-7.18(m,2H),7.09(d,J=7.8Hz,1H),6.92-6.90(m,1H),5.16(s,2H),4.55(s,2H),4.04-3.98(m,2H),3.59(s,2H),3.33(s,3H),1.34(s,12H),1.05-1.01(m,3H);MS(ES+):503.4(M+Na)。

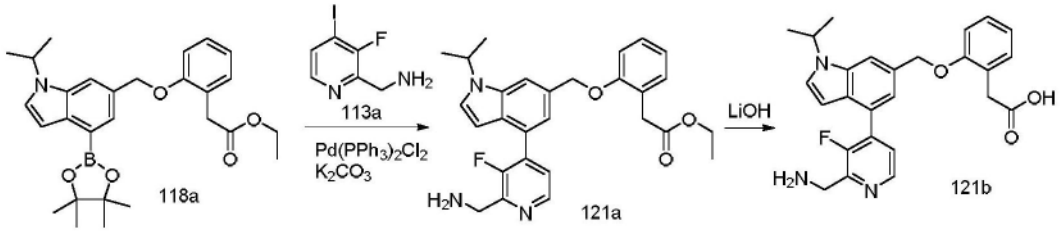
[1686] 步骤2:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(120b)的制备

[1687] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的2-(2-((2-(甲氧基甲基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(120a)(1334mg,2.78mmol),在Ar气氛下使用(3-氟-4-碘吡啶-2-基)甲胺(113a)(500mg,1.99mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(209mg,0.30mmol)和K_2CO_3(823mg,5.95mmol)在水(3mL)中的溶液,并在100℃油浴上加热3h来制备化合物120b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(80g),用DCM中的DMA80从0-70%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(120b)(455mg,48%收率),为灰白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.65(d,J=4.9Hz,1H),8.56(s,3H,D_2O可交换),7.86(d,J=1.6Hz,1H),7.79(t,J=5.3Hz,1H),7.54(d,J=1.5Hz,1H),7.31-7.19(m,2H),7.15-7.09(m,1H),7.07(s,1H),6.92(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.25(s,2H),4.54(s,2H),4.38(d,J=6.1Hz,2H),3.93(q,J=7.1Hz,2H),3.63(s,2H),3.30(s,3H),0.99(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(339MHz,DMSO)δ-128.76;MS(ES+):479.2(M+1);501.2(M+Na);(ES-):477.3(M-1)。

[1688] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(120c)的制备

[1689] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(8mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(120b)(255mg,0.53mmol),使用一水合氢氧化锂(56mg,1.33mmol)在水(1.0mL)中的溶液制备化合物120c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(120c)(140mg,58%收率),为白色固体;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.17(s,1H,D_2O可交换),8.63(dd,J=4.9,1.3Hz,1H),8.49(s,3H,D_2O可交换),7.88(d,J=1.7Hz,1H),7.79(t,J=5.3Hz,1H),7.57(s,1H),7.27-7.18(m,2H),7.09(d,J=8.1Hz,1H),7.04(d,J=1.4Hz,1H),6.90(t,J=7.4Hz,1H),5.27(s,2H),4.53(s,2H),4.37(d,J=5.9Hz,2H),3.58(s,2H),3.29(s,3H);^{19}F NMR(339MHz,DMSO)δ-128.57;MS(ES+):451.2(M+1);(ES-):449.3(M-1)。

[1690] 方案121

[1691] 

[1692] 2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(121b)的制备

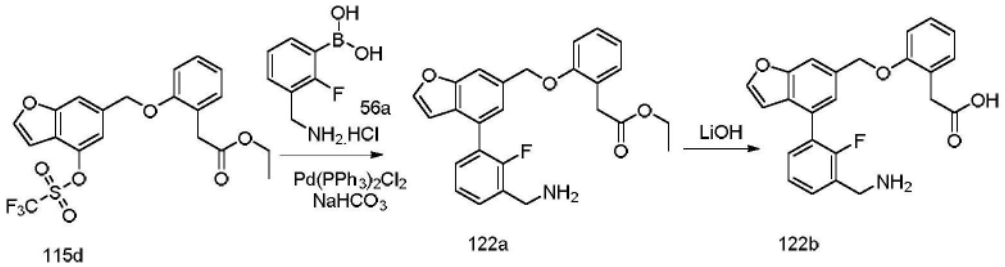
[1693] 步骤1:2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(121a)的制备

[1694] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的2-(2-((1-异丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(118a)(0.85g,1.79mmol),在Ar气氛下使用(3-氟-4-碘吡啶-2-基)甲胺(113a)(0.3g,1.19mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.13g,0.18mmol)和K_2CO_3(0.41g,2.98mmol)在水(1.0mL)中的溶液,并在100℃油浴上加热2h来制备化合物121a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用DCM中的MeOH从0-50%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(121a)(0.1g,18%收率),为黄色固体;MS(ES+):475.5(M+1);MS(ES-):474.5(M-1)。

[1695] 步骤2:2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(121b)的制备

[1696] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(4mL)中的2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(121a)(0.1g,0.210mmol),使用一水合氢氧化锂(44mg,1.05mmol)在水(1.0mL)中的溶液制备化合物121b。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(121b)(0.04g,43%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.57(d,J=4.9Hz,1H),8.52-8.46(bs,3H),7.81(s,1H),7.69(t,J=5.3Hz,1H),7.65(d,J=3.3Hz,1H),7.27(s,1H),7.26-7.20(m,2H),7.12(d,J=8.1Hz,1H),6.90(td,J=7.3,1.1Hz,1H),6.40(t,J=3.0Hz,1H),5.28(s,2H),4.84(p,J=6.7Hz,1H),4.36(m,2H),3.59(s,2H),1.49(d,J=6.6Hz,6H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-129.76;MS(ES+):448.5(M+1);MS(ES-):446.5(M-1),482.5(M+Cl)。HPLC纯度:95.70%。

[1697] 方案122

[1698] 

[1699] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(122b)的

制备

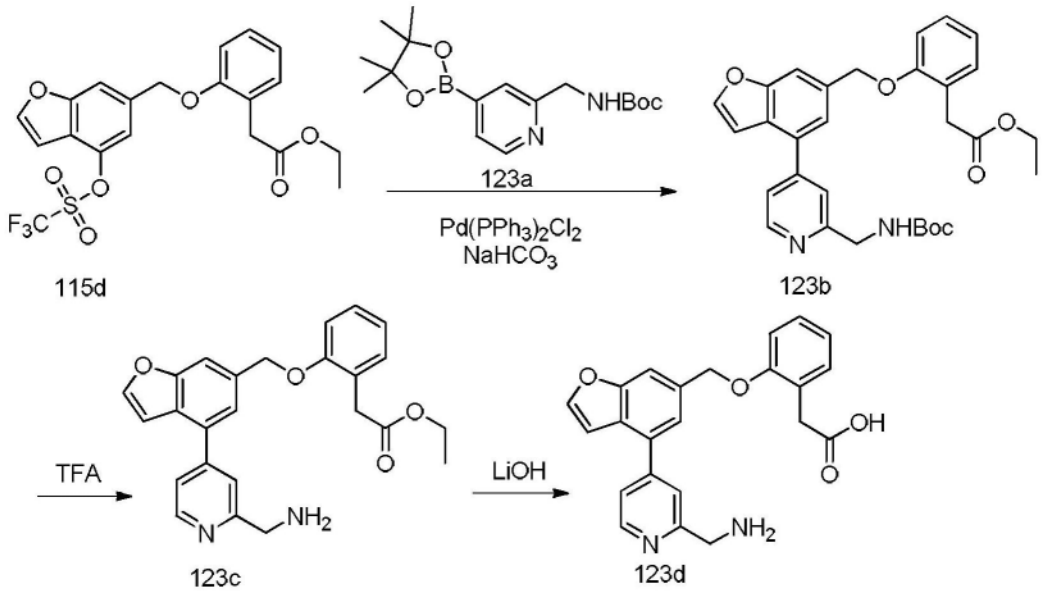
[1700] 步骤1:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(122a)的制备

[1701] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的2-(2-((4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(115d)(500mg,1.091mmol),使用(3-(氨甲基)-2-氟苯基)硼酸盐酸盐(56a)(336mg,1.636mmol)、碳酸氢钠(275mg,3.27mmol)在水(1mL)中的溶液和双(三苯基膦)氯化钯(II)(230mg,0.327mmol),并在氮气氛和95℃下加热3h来制备化合物122a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用二氯甲烷/甲醇(1:0至9:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(122a)(147mg),为黄色胶状物(147mg,31%)。9MS(ES+):434.4(M+1)。

[1702] 步骤2:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(122b)的制备

[1703] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(7mL)和MeOH(7mL)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(122a)(147mg,0.339mmol),使用水合氢氧化锂(87mg,2.04mmol)在水(7mL)中的溶液制备化合物122b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用二氯甲烷/甲醇(1:0至9:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃)-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(122b)(44mg,32%收率),为白色固体^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.06(d,J=2.2Hz,1H),7.72(s,1H),7.55(t,J=7.2Hz,1H),7.48(s,1H),7.47-7.43(m,1H),7.32(t,J=7.6Hz,1H),7.25-7.18(m,2H),7.06(d,J=8.3Hz,1H),6.92-6.86(m,1H),6.86-6.82(m,1H),5.30(s,2H),3.89(s,2H),3.56(s,2H);MS(ES+):406.4(M+1),428.4(M+Na);MS(ES-):404.5(M-1);HPLC纯度:96.40%。

[1704] 方案123

[1705] 

[1706] 2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(123d)的制备

[1707] 步骤1:2-(2-((4-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-6-基)甲

氧基)苯基)乙酸乙酯(123b)的制备

[1708] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的2-(2-((4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(115d)(500mg,1.09mmol),使用(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)吡啶-2-基)甲基氨基甲酸叔丁酯(123a)(547mg,1.64mmol;CAS#1425334-54-8)、碳酸氢钠(275mg,3.27mmol)在水(1mL)中的溶液和双(三苯基膦)氯化钯(II)(230mg,0.327mmol),并在氮气氛和95℃下加热3h来制备化合物123b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用己烷/乙酸乙酯(1:0至1:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(123b)(177mg,31%),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ8.62(dd,J=5.0,0.9Hz,1H),8.18(d,J=2.3Hz,1H),7.79-7.77(m,1H),7.59-7.49(m,4H),7.31-7.19(m,2H),7.15-7.06(m,2H),6.92(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.29(s,2H),4.32(d,J=6.1Hz,2H),3.93(q,J=7.1Hz,2H),3.65(s,2H),1.40(s,9H),0.99(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):539.5(M+Na);MS(ES-):515.5(M-1)。

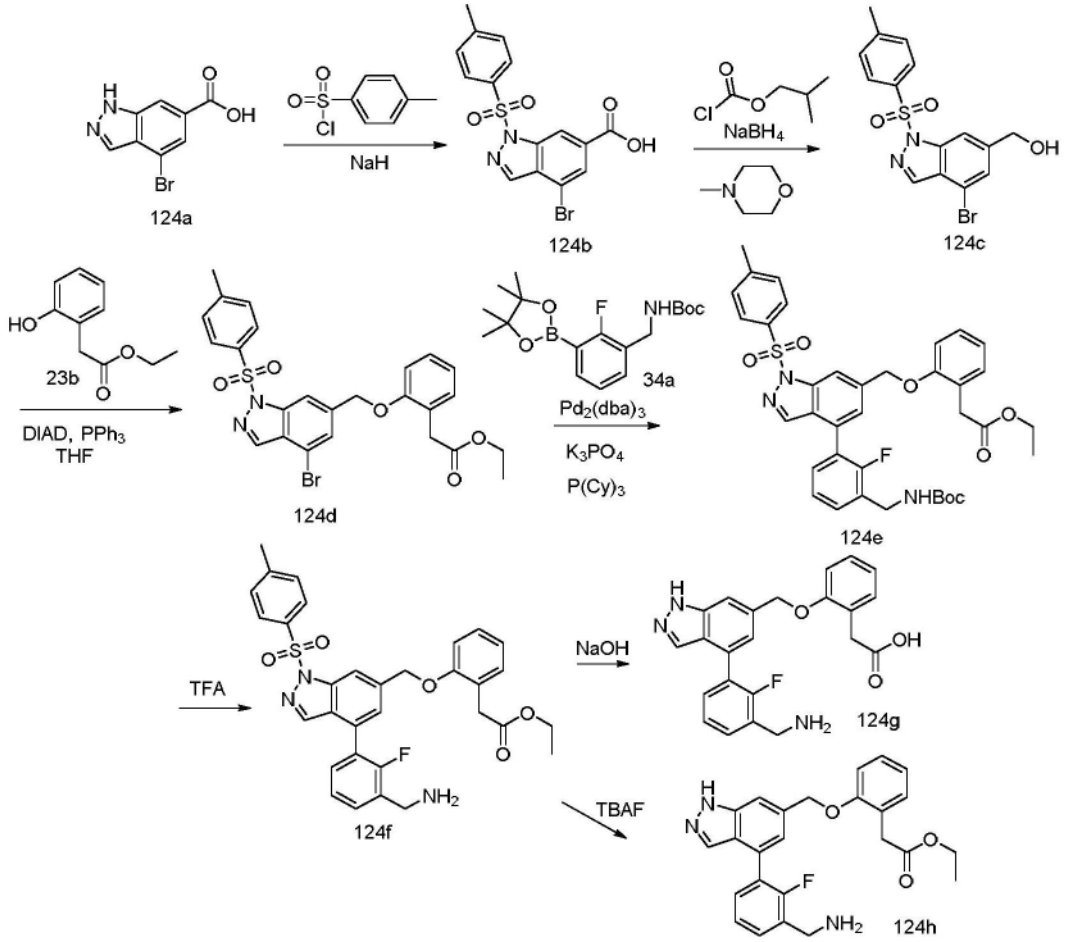
[1709] 步骤2:2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(123c)的制备

[1710] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由DCM(10mL)中的2-(2-((4-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(123b)(160mg,0.31mmol),使用TFA(0.24mL,3.10mmol)制备化合物123c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM/甲醇(1:0至9:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(123c)(136mg,83%收率),为浅棕色胶状物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.76(d,J=5.1Hz,1H),8.36(s,3H),8.21(d,J=2.3Hz,1H),7.82(d,J=5.8Hz,2H),7.74(dd,J=5.2,1.7Hz,1H),7.61(d,J=1.3Hz,1H),7.33-7.18(m,3H),7.10(d,J=8.1Hz,1H),6.95-6.88(m,1H),5.30(s,2H),4.33(s,2H),3.96(q,J=7.1Hz,2H),3.66(s,2H),1.02(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):417.4(M+1)。

[1711] 步骤3:2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(123d)的制备

[1712] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(6mL)和MeOH(6mL)中的2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(123c)(100mg,0.19mmol),使用水合氢氧化锂(62mg,1.44mmol)在水(7mL)中的溶液制备化合物123d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用二氯甲烷/甲醇(1:0至9:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(123d)(25mg,33%收率),为灰白色固体。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.62(d,J=5.2Hz,1H),8.16(d,J=2.3Hz,1H),8.15(s,1H),7.81(d,J=13.5Hz,2H),7.72(dd,J=5.1,1.7Hz,1H),7.26-7.25(m,1H),7.15-7.10(m,2H),6.99(d,J=8.1Hz,1H),6.83(t,J=7.3Hz,1H),5.31(s,2H),4.09(s,2H),3.45(s,2H);MS(ES+):389.4(M+1);MS(ES-):387.3(M-1),423.3(M+Cl)。

[1713] 方案124

[1714] 

[1715] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(124g)和2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(124h)的制备

[1716] 步骤1:4-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吲唑-6-甲酸(124b)的制备

[1717] 根据方案40的步骤1中报道的程序,由在DMF(25mL)中的4-溴-1H-吲唑-6-甲酸(124a)(1.00g,4.15mmol;CAS#885523-43-3),使用NaH(在矿物油中60%,0.332g,8.30mmol)、甲苯磺酰氯(0.870g,4.56mmol)制备化合物124b。这样在后处理后得到4-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吲唑-6-甲酸(124b)(1.292g,79%收率),为白色固体;MS(ES+):395.0,397.0(M+2)。

[1718] 步骤2:(4-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吲唑-6-基)甲醇(124c)的制备

[1719] 根据方案23的步骤1中报道的程序,由4-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吲唑-6-甲酸(124b)(1.28g,3.24mmol),使用在THF(30mL)中的N-甲基吗啉(0.427mL,3.89mmol)、氯甲酸异丁酯(0.51mL,3.89mmol)和在水(3mL)中的$NaBH_4$(0.368g,9.72mmol)制备化合物124c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶24g,用己烷中的乙酸乙酯从0-100%洗脱]纯化后得到(4-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吲唑-6-基)甲醇(124c)(0.438g,36%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.49(d,J=0.9Hz,1H),8.16-8.09(m,1H),7.88-7.77(m,2H),7.59(d,J=1.0Hz,1H),7.49-7.36(m,2H),5.64(t,J=5.8Hz,1H),4.71(d,J=5.8Hz,2H),2.34(s,3H);MS(ES+):403.1,405.1(M+Na);MS(ES-):479.1,481.1(M+Cl),415.1,417.1(M+Cl)。

[1720] 步骤3:2-(2-((4-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(124d)的制备

[1721] 根据方案23的步骤2中报道的程序，由在THF(25mL)中的(4-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吲唑-6-基)甲醇(124c)(0.422g,1.107mmol)，使用三苯基膦(0.377g,1.439mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(0.259g,1.439mmol)和DIAD(0.280mL,1.439mmol)制备化合物124d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶25g，用己烷中的乙酸乙酯从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-((4-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(124d)(0.406g，68％收率)，为淡黄色固体;MS(ES+):543.1,545.1(M+2)。

[1722] 步骤4:2-(2-((4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(124e)的制备

[1723] 根据方案1的步骤3中报道的程序，由在二噁烷(6mL)中的2-(2-((4-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(124d)(400mg,0.74mmol)，在Ar气氛下使用2-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(34a)(0.388g，1.104mmol)、磷酸三钾(1.3M溶液,0.736mL,2.208mmol)、三环己基膦(0.062g,0.221mmol)和$Pd_2(dba)_3$(0.067g,0.074mmol)，并在125℃微波中加热45分钟来制备化合物124e。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶，25g，用DCM中的甲醇从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(124e)(0.175g,35％收率)，为黄色固体;MS(ES+):710.3(M+Na);MS(ES-):722.2(M+Cl)。

[1724] 步骤5:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(124f)的制备

[1725] 根据方案1的步骤5中报道的程序，由在DCM(10mL)中的2-(2-((4-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(124e)(0.17g,0.247mmol)，使用TFA(0.29mL,3.71mmol)制备化合物124f。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g)，用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(124f)(0.061g,42％收率)HCl盐，为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.52(d,J＝3.4Hz,1H),8.43-8.10(m,3H),7.84(d,J＝8.3Hz,2H),7.71-7.57(m,2H),7.53(s,1H),7.45(d,J＝7.7Hz,1H),7.39(d,J＝8.3Hz,2H),7.32-7.21(m,2H),7.12(d,J＝8.0Hz,1H),6.96(t,J＝7.4Hz,1H),5.42(s,2H),4.14(s,2H),3.91(q,J＝7.1Hz,2H),3.69(s,2H),2.34(s,3H),0.94(t,J＝7.1Hz,3H);MS(ES+):588.3(M+1);MS(ES-):622,4(M+Cl)。

[1726] 步骤6:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(124g)的制备

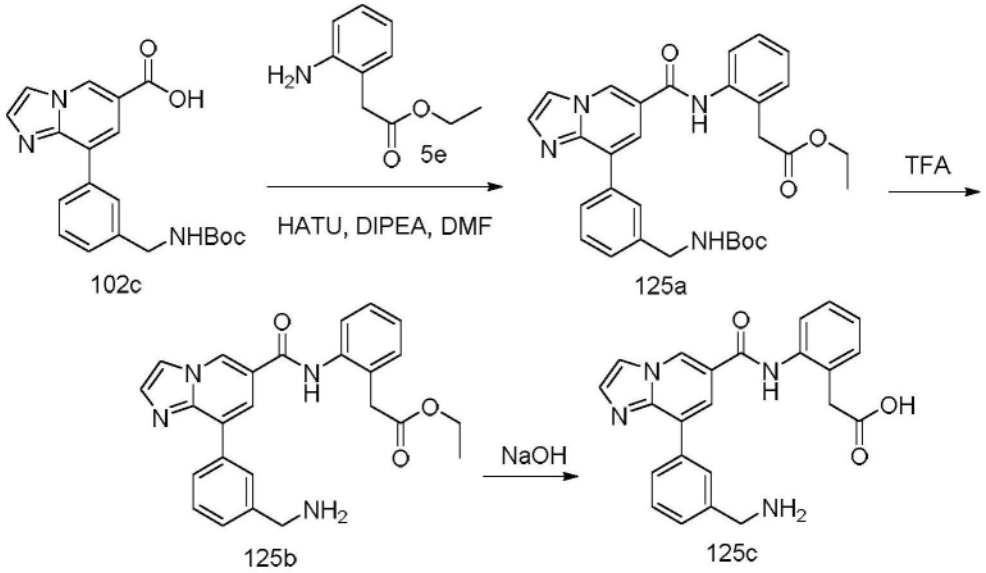
[1727] 根据方案4的步骤4中报道的程序，由在THF(3mL)和甲醇(6mL)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(124f)(0.058g,0.099mmol)，使用氢氧化钠溶液(2M水溶液,0.493mL,0.987mmol)制备化合物124g。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g)，用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(124g)(0.027g,68％收率)HCl盐，为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.30(s,1H),8.39(s,3H),8.05(d,J＝3.1Hz,1H),7.70(s,1H),7.69-7.61(m,2H),7.43(t,J＝7.7Hz,1H),7.28(s,1H),7.25-7.19(m,2H),7.09(d,J＝8.2Hz,1H),6.91(t,J＝7.4Hz,1H),5.33(s,2H),

4.25-4.13(m,2H),3.60(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.45;MS(ES+):406.3(M+1),811.4(2M+1);MS(ES-):404.4(M-1),440.3(M+Cl),809.5(2M-1);HPLC纯度:92.19%。

[1728] 步骤7:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(124h)的制备

[1729] 根据方案58的步骤1中报道的程序,由在THF(20mL)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(124f),使用四丁基氟化铵(1.415g,5.41mmol)制备化合物124h。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(124h)(0.014g,6%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.32(s,1H,D_2O可交换),8.38(s,4H,D_2O可交换,3H),8.06(d,J=3.0Hz,1H),7.71-7.61(m,3H),7.44(t,J=7.6Hz,1H),7.28-7.20(m,3H),7.12(d,J=8.2Hz,1H),6.92(t,J=7.3Hz,1H),5.30(s,2H),4.31-4.10(m,2H),3.93(q,J=7.1Hz,2H),3.64(s,2H),0.98(t,J=7.1Hz,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.55;MS(ES+):434.4(M+1);456.3(M+Na);MS(ES-):468.4(M+Cl);901.6(2M+Cl)。

[1730] 方案125

[1731] 

[1732] 2-(2-(8-(3-(氨甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺基)苯基)乙酸(125c)的制备

[1733] 步骤1:2-(2-(8-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(125a)的制备

[1734] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF(10mL)中的8-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(102c)(0.350g,0.953mmol),使用2-(2-氨基苯基)乙酸乙酯(5e)(0.205g,1.143mmol)、DIPEA(0.830mL,4.76mmol)和HATU(0.543g,1.429mmol)制备化合物125a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用DCM中的甲醇从0-20%洗脱)纯化后得到2-(2-(8-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(125a)(0.388g,77%收率,为黄色糖浆状物;MS(ES-):527.4(M-1)。

[1735] 步骤2:2-(2-(8-(3-(氨甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺基)苯基)乙酸

乙酯(125b)的制备

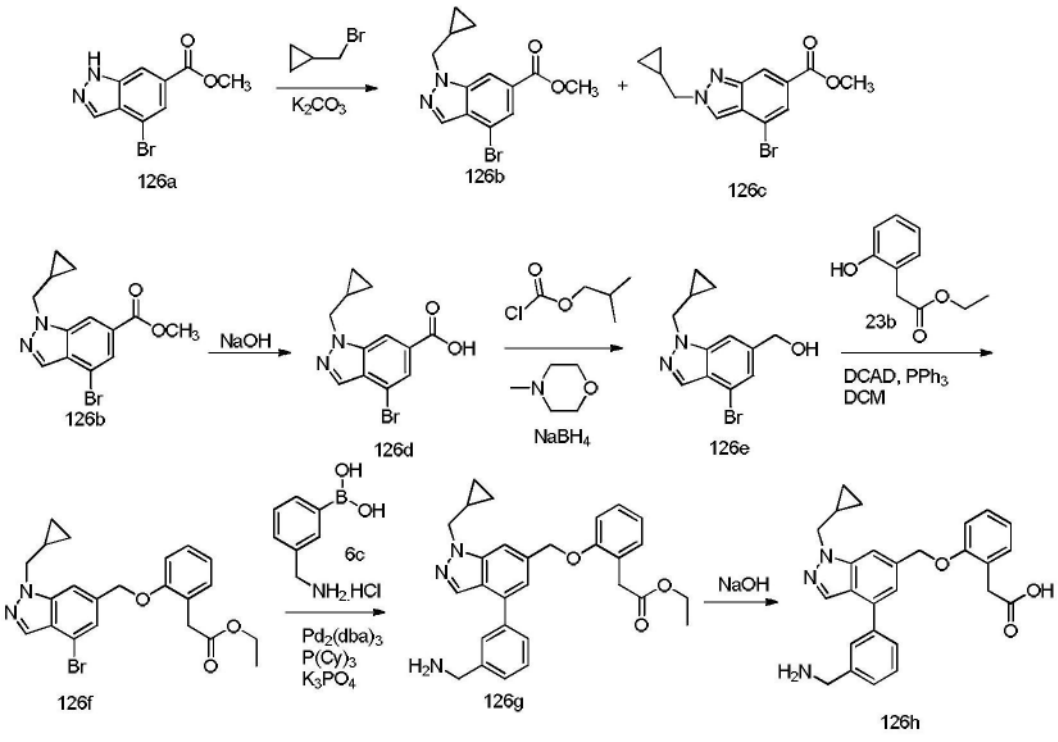
[1736] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(10mL)中的2-(2-(8-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(125a)(0.371g,0.702mmol),使用TFA(0.811mL,10.53mmol)制备化合物125b。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(8-(3-(氨甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(125b)(0.138g,46%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.67(s,1H),9.54(s,1H),8.63(s,3H),8.57-8.50(m,2H),8.25-8.12(m,2H),8.07-7.92(m,1H),7.76-7.61(m,2H),7.43-7.27(m,4H),4.25-4.12(m,2H),3.96(q,J=7.1Hz,2H),3.80(s,2H),1.01(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):429.4(M+1);MS(ES-):463.3(M+Cl)。

[1737] 步骤3:2-(2-(8-(3-(氨甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺基)苯基)乙酸(125c)的制备

[1738] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在THF(3mL)和甲醇(6mL)中的2-(2-(8-(3-(氨甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(125b)(0.065g,0.152mmol),使用氢氧化钠溶液(2M水溶液,0.379mL,0.758mmol)制备化合物125c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(8-(3-(氨甲基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酰胺基)苯基)乙酸(125c)(0.027g,44%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.3(bs,1H,D_2O可交换),10.61(s,1H,D_2O可交换),9.52(s,1H),8.61(s,3H,D_2O可交换),8.52(s,1H),8.48(s,1H),8.17(s,1H),8.14(s,1H),8.01(s,1H),7.75-7.62(m,2H),7.48-7.22(m,4H),4.24-4.13(m,2H),3.72(s,2H);MS(ES+):401.3(M+1);801.5(2M+1);MS(ES-):399.3(M-1);799.5(2M-1);HPLC纯度:98.60%。

[1739] 方案126

[1740]



[1741] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(126h)的制备

[1742] 步骤1:4-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲唑-6-甲酸甲酯(126b)和4-溴-2-(环丙基甲基)-2H-吲唑-6-甲酸甲酯(126c)的制备

[1743] 根据方案109的步骤1中报道的程序,由在DMF中的4-溴-1H-吲唑-6-甲酸甲酯(126a)(2.103g,8.24mmol;CAS#885518-47-8),使用(溴甲基)环丙烷(1.201mL,12.37mmol)和碳酸钾(2.279g,16.49mmol)制备化合物126b和126c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,40g,用己烷中的EtOAc从0-50%洗脱]纯化后得到:4-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲唑-6-甲酸甲酯(126b)(0.952g,37%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.43(s,1H),8.18(d,J=1.0Hz,1H),7.83(d,J=1.0Hz,1H),4.46(d,J=7.0Hz,2H),3.92(s,3H),1.39-1.21(m,1H),0.56-0.36(m,4H);和4-溴-2-(环丙基甲基)-2H-吲唑-6-甲酸甲酯(126c)(0.821g,32%收率),为灰白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.61(d,J=0.9Hz,1H),8.31(d,J=1.0Hz,1H),7.73(d,J=1.1Hz,1H),4.37(d,J=7.3Hz,2H),3.90(s,3H),1.55-1.32(m,1H),0.67-0.44(m,4H)。

[1744] 步骤2:4-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲唑-6-甲酸(126d)的制备

[1745] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在THF(5mL)和甲醇(10mL)中的4-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲唑-6-甲酸甲酯(126b)(0.930g,3.01mmol),使用氢氧化钠溶液(2M水溶液,6.02mL,12.03mmol)制备化合物126d。这样在后处理后得到4-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲唑-6-甲酸(126d)(0.839g,95%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.43(s,1H),8.40(d,J=1.2Hz,1H),8.16(d,J=0.9Hz,1H),7.82(d,J=1.0Hz,1H),4.44(d,J=7.1Hz,2H),1.39-1.19(m,1H),0.56-0.45(m,2H),0.45-0.35(m,2H);MS(ES+):293.2(M-2)。

[1746] 步骤3:(4-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲唑-6-基)甲醇(126e)的制备

[1747] 根据方案23的步骤1中报道的程序,由4-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲唑-6-甲酸(126d)(0.821g,2.78mmol),使用在THF(20mL)中的N-甲基吗啉(0.367mL,3.34mmol)、氯甲酸异丁酯(0.438mL,3.34mmol)和在水(2mL)中的$NaBH_4$(0.316g,8.35mmol)制备化合物126e。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶24g,用己烷中的乙酸乙酯从0-100%洗脱]纯化后得到(4-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲唑-6-基)甲醇(126e)(0.735g,94%收率),为稠黄色糖浆状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.00-7.94(m,1H),7.68-7.62(m,1H),7.36-7.29(m,1H),5.44(t,J=5.8Hz,1H),4.62(dd,J=5.8,0.9Hz,2H),4.30(d,J=7.0Hz,2H),1.33-1.21(m,1H),0.53-0.43(m,2H),0.42-0.34(m,2H);MS(ES+):303.1(M+Na)。

[1748] 步骤4:2-(2-((4-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(126f)的制备

[1749] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(30mL)中的(4-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲唑-6-基)甲醇(126e)(0.722g,2.57mmol),使用三苯基膦(0.741g,2.82mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(0.509g,2.82mmol)和在DCM(20mL)中的二-(4-氯苄基)偶氮二甲酸酯(1.037g,2.82mmol)制备化合物126f。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,40g,用己烷中的EtOAc从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(126f)(1.01g,89%收率),为白色固体;MS(ES+):465.2,467.2(M+Na)。

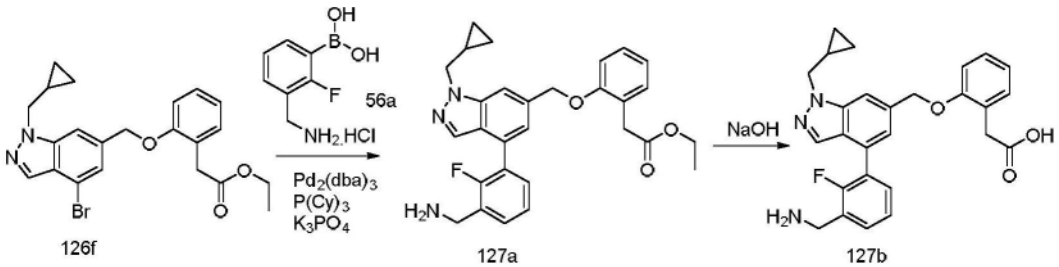
[1750] 步骤5:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(126g)的制备

[1751] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(6mL)中的2-(2-((4-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(126f)(0.500g,1.128mmol),在氮气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(0.255g,1.692mmol)、磷酸三钾(1.3M,2.60mL,3.38mmol)、三环己基膦(0.190g,0.677mmol)和$Pd_2(dba)_3$(0.207g,0.226mmol),并在125℃微波中加热45分钟来制备化合物126g。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用DCM中的MeOH从0-40%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(126g)(119mg,79%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.38(s,3H,D_2O可交换),8.33-8.27(m,1H),7.91(s,1H),7.80(s,1H),7.78-7.72(m,1H),7.65-7.51(m,2H),7.36-7.30(m,1H),7.26-7.20(m,2H),7.11(d,J=7.9Hz,1H),6.96-6.86(m,1H),5.32(s,2H),4.35(d,J=6.9Hz,2H),4.21-4.09(m,2H),4.02-3.87(m,2H),3.67(s,2H),1.41-1.20(m,1H),1.06-0.93(m,3H),0.56-0.34(m,4H);MS(ES+):470.4(M+1);939.6(2M+1);MS(ES-):504.4(M+Cl),973.7(2M+Cl);$C_{29}H_{31}N_3O_3$·HCl·1.25H_2O的分析计算值:C,65.90;H,6.58;Cl,6.71;N,7.95;实测值C,65.92;H,6.46;Cl,7.14;N,7.94。

[1752] 步骤6:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(126h)的制备

[1753] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在THF(3mL)和甲醇(6mL)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(126g)(0.056g,0.119mmol),使用氢氧化钠溶液(2M水溶液,0.298mL,0.596mmol)制备化合物126h。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(126h)(0.016g,30%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.1(bs,1H,D_2O可交换),8.42-8.29(m,3H,D_2O可交换),8.30(s,1H),7.91(s,1H),7.82(s,1H),7.77(d,J=7.4Hz,1H),7.60(t,J=7.5Hz,1H),7.54(d,J=7.6Hz,1H),7.36(s,1H),7.29-7.19(m,2H),7.13-7.06(m,1H),6.92(t,J=7.4Hz,1H),5.34(s,2H),4.35(d,J=6.9Hz,2H),4.22-4.06(m,2H),3.64(s,2H),1.40-1.20(m,1H),0.53-0.35(m,4H);MS(ES+):442.3(M+1);883.5(2M+1);MS(ES-):440.4(M-1);476.3(M+Cl),881.7(2M-1);HPLC纯度:94.67%。

[1754] 方案127

[1755] 

[1756] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(127b)的制备

[1757] 步骤1:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(127a)的制备

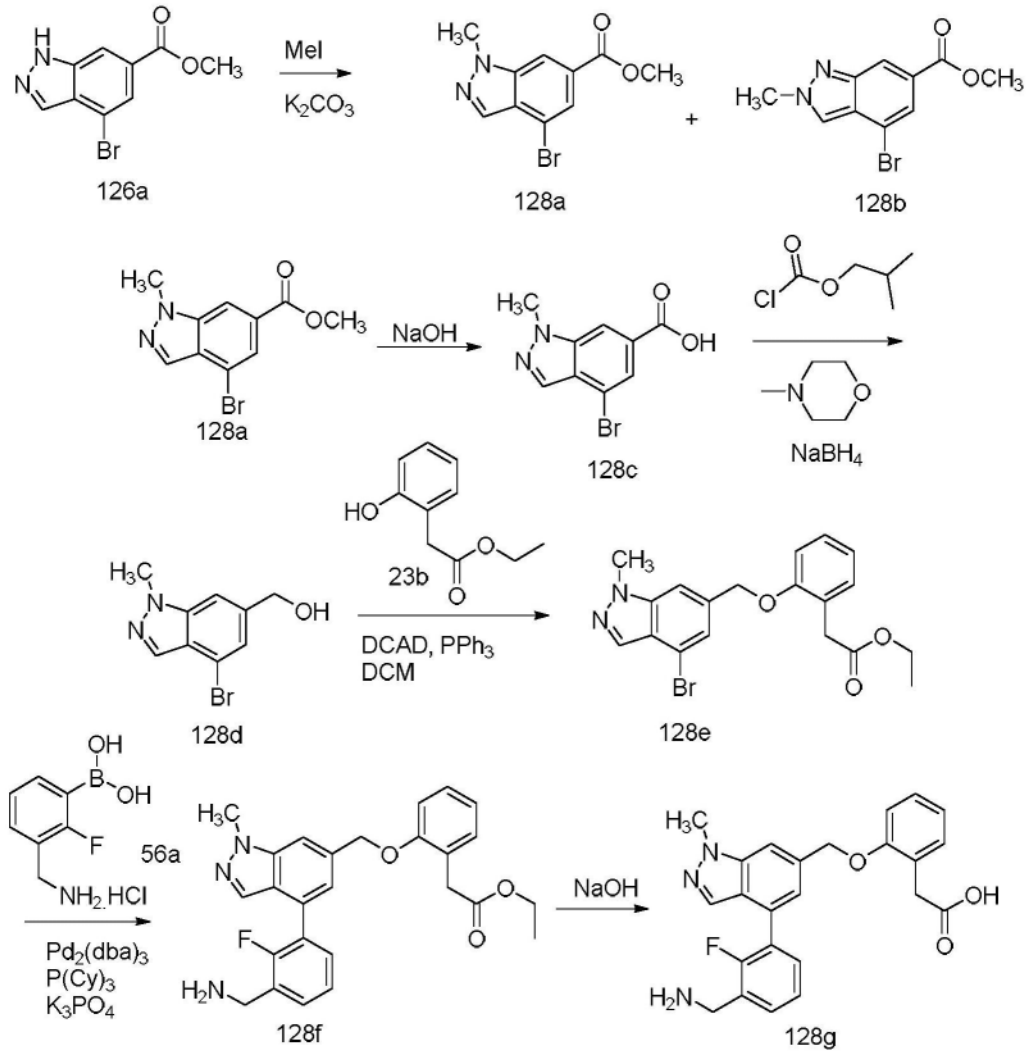
[1758] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(6mL)中的2-(2-((4-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(126f)(0.45g,1.015mmol),在氮气氛下使用3-(氨甲基)-2-氟苯基硼酸(56a)(0.257g,1.523mmol)、磷酸三钾(1.3M,2.342mL,3.05mmol)、三环己基膦(0.171g,0.609mmol)和$Pd_2(dba)_3$(0.186g,0.203mmol),并在125℃微波中加热45分钟来制备化合物127a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用DCM中的MeOH从0-40%洗脱]纯化后得到化合物127a(0.255g,52%收率),为游离碱,对120mg此游离碱进行反相柱色谱法[C18(30g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱],得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(127a)(44mg,37%)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.43(s,3H,D_2O可交换),8.02(d,J=2.9Hz,1H),7.85(s,1H),7.66(t,J=7.4Hz,2H),7.43(t,J=7.7Hz,1H),7.31-7.17(m,3H),7.11(d,J=8.0Hz,1H),6.92(t,J=7.4Hz,1H),5.32(s,2H),4.35(d,J=7.0Hz,2H),4.24-4.12(m,2H),3.93(q,J=7.1Hz,2H),3.66(s,2H),1.39-1.21(m,1H),0.99(t,J=7.1Hz,3H),0.56-0.36(m,4H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.61;MS(ES+):488.3(M+1);975.6(2M+1);MS(ES-):522.4(M+Cl);HPLC纯度:99.48%;$C_{29}H_{30}FN_3O_3 \cdot 2.0H_2O \cdot 1.0HCl$的分析计算值:C,62.19;H,6.30;N,7.50;实测值:C,62.22;H,6.23;N,7.54。

[1759] 步骤2:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(127b)的制备

[1760] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在THF(3mL)和甲醇(6mL)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(127a)(0.132g,0.271mmol),使用氢氧化钠溶液(2M水溶液,0.677mL,1.354mmol)制备化合物127b。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(127b)(0.050g,40%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.2(bs,1H,D_2O可交换),8.44(s,3H,D_2O可交换),8.01(d,J=2.9Hz,1H),7.87(s,1H),7.74-7.61(m,2H),7.43(t,J=7.7Hz,1H),7.31-7.20(m,3H),7.09(d,J=8.4Hz,1H),6.92(t,J=7.3Hz,1H),5.33(s,2H),4.34(d,J=7.0Hz,2H),4.27-4.08(m,2H),3.63(s,2H),1.41-1.17(m,1H),0.59-0.33(m,4H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.56;MS(ES+):460.3(M+1);919.5(2M+1);MS(ES-):458.4(M-1);494.3(M+Cl),917.7(2M-1);HPLC纯度:98.97%。

[1761] 方案128

[1762]



[1763] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(128g)的制备

[1764] 步骤1:4-溴-1-甲基-1H-吲唑-6-甲酸甲酯(128a)和4-溴-2-甲基-2H-吲唑-6-甲酸甲酯(128b)的制备

[1765] 根据方案109的步骤1中报道的程序,由在DMF中的4-溴-1H-吲唑-6-甲酸甲酯(126a)(2.00g,8.30mmol),使用碘甲烷(1.291mL,20.74mmol)和碳酸钾(4.01g,29.0mmol)制备化合物128a和128b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,40g,用己烷中的EtOAc从0-60%洗脱]纯化后得到:4-溴-1-甲基-1H-吲唑-6-甲酸甲酯(128a)(1.003g,45%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.38-8.33(m,1H),8.17-8.11(m,1H),7.86-7.81(m,1H),4.16(s,3H),3.92(s,3H);和4-溴-2-甲基-2H-吲唑-6-甲酸甲酯(128b)(0.591g,27%收率),为灰白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.55(s,1H),8.35-8.22(m,1H),7.71(d,J=1.1Hz,1H),4.25(s,3H),3.89(s,3H)。

[1766] 步骤2:4-溴-1-甲基-1H-吲唑-6-甲酸(128c)的制备

[1767] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在THF(15mL)和甲醇(30mL)中的4-溴-1-甲基-1H-吲唑-6-甲酸甲酯(128a)(1.655g,6.15mmol),使用氢氧化钠溶液(2M水溶液,12.30mL,24.60mmol)制备化合物128c。这样在后处理后得到4-溴-1-甲基-1H-吲唑-6-甲酸

(128c)(1.479g,94%收率),为灰白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.36(s,1H),8.32(s,1H),8.12(s,1H),7.82(s,1H),4.15(s,3H);MS(ES-):255.1,253.0(M-2)。

[1768] 步骤3:(4-溴-1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲醇(128d)的制备

[1769] 根据方案23的步骤1中报道的程序,由4-溴-1-甲基-1H-吲唑-6-甲酸(128c)(1.43g,5.61mmol),使用在THF(20mL)中的N-甲基吗啉(0.74mL,6.73mmol)、氯甲酸异丁酯(0.883mL,6.73mmol)和在水(20mL)中的$NaBH_4$(0.636g,16.82mmol)制备化合物128d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶40g,用己烷中的乙酸乙酯从0-100%洗脱]纯化后得到(4-溴-1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲醇(128d)(1.21g,5.02mmol,90%收率),为黄色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.99-7.91(m,1H),7.63-7.53(m,1H),7.36-7.30(m,1H),5.41(td,J=5.8,1.0Hz,1H),4.63(d,J=5.7Hz,2H),4.04(s,3H);MS(ES-):241.1,239.1(M-2)。

[1770] 步骤4:2-(2-((4-溴-1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(128e)的制备

[1771] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(30mL)中的(4-溴-1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲醇(128d)(1.2g,4.98mmol),使用三苯基膦(1.436g,5.48mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(0.987g,5.48mmol)和在DCM(10mL)中的二-(4-氯苄基)偶氮二甲酸酯(DCAD,2.010g,5.48mmol)制备化合物128e。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,40g,用己烷中的EtOAc从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-溴-1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(128e)(1.22g,3.03mmol,60.8%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.09-7.94(m,1H),7.81-7.70(m,1H),7.46-7.35(m,1H),7.32-7.20(m,2H),7.08(d,J=8.0Hz,1H),6.93(td,J=7.4,1.0Hz,1H),5.24(s,2H),4.10-3.99(m,5H),3.67(s,2H),1.08(t,3H);MS(ES+):425.1(M+Na);MS(ES-):401.2(M-2)。

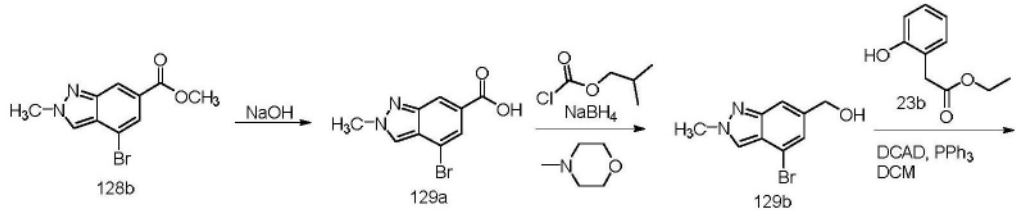
[1772] 步骤5:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(128f)的制备

[1773] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(6mL)中的2-(2-((4-溴-1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(128e)(0.609g,1.510mmol),在氮气氛下使用(3-(氨甲基)-2-氟苯基)硼酸盐酸盐(56a)(0.383g,2.265mmol)、磷酸三钾(1.3M,3.48mL,4.53mmol)、三环己基膦(0.254g,0.906mmol)和$Pd_2(dba)_3$(0.277g,0.302mmol),并在125℃微波中加热45分钟来制备化合物128f。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用DCM中的MeOH从0-40%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(128f)(0.358g,53%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.50-8.36(m,3H),8.02(d,J=3.0Hz,1H),7.80(s,1H),7.66(t,J=7.1Hz,2H),7.43(t,J=7.7Hz,1H),7.32-7.19(m,3H),7.12(d,J=8.1Hz,1H),6.92(t,J=7.3Hz,1H),5.32(s,2H),4.22-4.15(m,2H),4.10(s,3H),3.93(q,J=7.1Hz,2H),3.67(s,2H),0.99(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.62;MS(ES+):448.3(M+1);MS(ES-):482.3(M+Cl);HPLC纯度:98.19%;$C_{26}H_{26}FN_3O_3 \cdot 0.25H_2O \cdot 1.0HCl$的分析计算值:C,63.93;H,5.67;Cl,7.26;N,8.60;实测值:C,63.81;H,5.77;Cl,7.11;N,8.62。

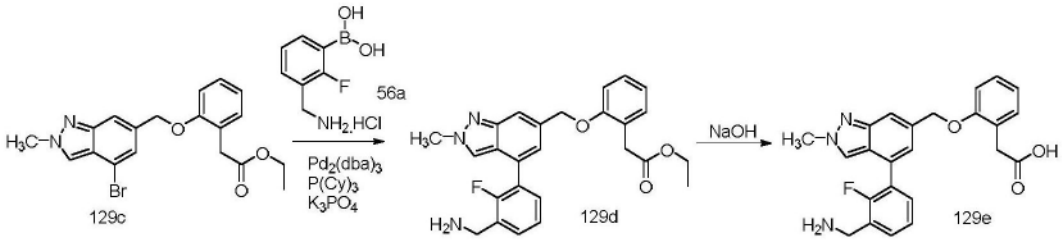
[1774] 步骤6:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(128g)的制备

[1775] 根据方案4的步骤4中报道的程序，由在THF(3mL)和甲醇(6mL)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(128f)(0.179g，0.40mmol)，使用氢氧化钠溶液(2M水溶液，1.0mL，2.0mmol)制备化合物128g。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g)，用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(128g)(0.079g，47%收率)，为白色固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ12.2(bs，1H，D_2O可交换)，8.44(s，3H，D_2O可交换)，8.02(d，J＝3.0Hz，1H)，7.83(s，1H)，7.66(t，J＝7.3Hz，2H)，7.42(t，J＝7.6Hz，1H)，7.29(s，1H)，7.24(d，J＝7.2Hz，2H)，7.10(d，J＝8.4Hz，1H)，6.92(t，J＝7.4Hz，1H)，5.34(s，2H)，4.24-4.13(m，2H)，4.09(s，3H)，3.63(s，2H)；^{19}F NMR(282MHz，DMSO-d_6)δ-118.58；MS(ES+)：420.3(M+1)；839.5(2M+1)；MS(ES-)：418.3(M-1)；454.3(M+Cl)，837.6(2M-1)；HPLC纯度：98.76%；$C_{24}H_{22}FN_3O_3 \cdot 2.0H_2O \cdot 1.05HCl$的分析计算值：C，58.38；H，5.52；Cl，7.54；N，8.51；实测值：C，58.32；H，5.45；Cl，7.76；N，8.56。

[1776] 方案129



[1777]



[1778] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-甲基-2H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(129e)的制备

[1779] 步骤1：4-溴-2-甲基-2H-吲唑-6-甲酸(129a)的制备

[1780] 根据方案4的步骤4中报道的程序，由在THF(15mL)和甲醇(30mL)中的4-溴-2-甲基-2H-吲唑-6-甲酸甲酯(128b)(1.2g，4.46mmol)，使用氢氧化钠溶液(2M水溶液，8.92mL，17.84mmol)制备化合物129a。这样在后处理后得到4-溴-2-甲基-2H-吲唑-6-甲酸(129a)(1.06g，93%收率)，为灰白色固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ13.15(s，1H)，8.53(s，1H)，8.25(s，1H)，7.77-7.61(m，1H)，4.24(s，3H)。

[1781] 步骤2：(4-溴-2-甲基-2H-吲唑-6-基)甲醇(129b)的制备

[1782] 根据方案23的步骤1中报道的程序，由4-溴-2-甲基-2H-吲唑-6-甲酸(129a)(1.00g，3.92mmol)，使用在THF(20mL)中的N-甲基吗啉(0.517mL，4.70mmol)、氯甲酸异丁酯(0.618mL，4.70mmol)和在水(20mL)中的$NaBH_4$(0.445g，11.76mmol)制备化合物129b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶24g，用己烷中的乙酸乙酯从0-100%洗脱]纯化后得到4-溴-2-甲基-2H-吲唑-6-基)甲醇(129b)(0.684g，72%收率)，为灰白色固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ8.48-8.24(m，1H)，7.65-7.38(m，1H)，7.32-7.15(m，1H)，5.43-5.22(m，1H)，4.55(d，J＝5.5Hz，2H)，4.34-4.02(m，3H)。

[1783] 步骤3:2-(2-((4-溴-2-甲基-2H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(129c)的制备

[1784] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(30mL)中的(4-溴-2-甲基-2H-吲唑-6-基)甲醇(129b)(0.670g,2.78mmol),使用三苯基膦(0.802g,3.06mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(0.551g,3.06mmol)和在DCM(20mL)中的二-(4-氯苄基)偶氮二甲酸酯(1.122g,3.06mmol)制备化合物129c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶24g,用已烷中的EtOAc从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-溴-2-甲基-2H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(129c)(0.681g,61%收率),为白色蜡状固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.39(s,1H),7.73-7.65(m,1H),7.30-7.28(m,1H),7.26-7.21(m,2H),7.07(d,J=8.0Hz,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.17(s,2H),4.18(d,J=1.4Hz,3H),4.05(q,J=7.1Hz,2H),3.64(s,2H),1.12(t,J=7.2Hz,3H);MS(ES+):425.2,427.2(M+Na)。

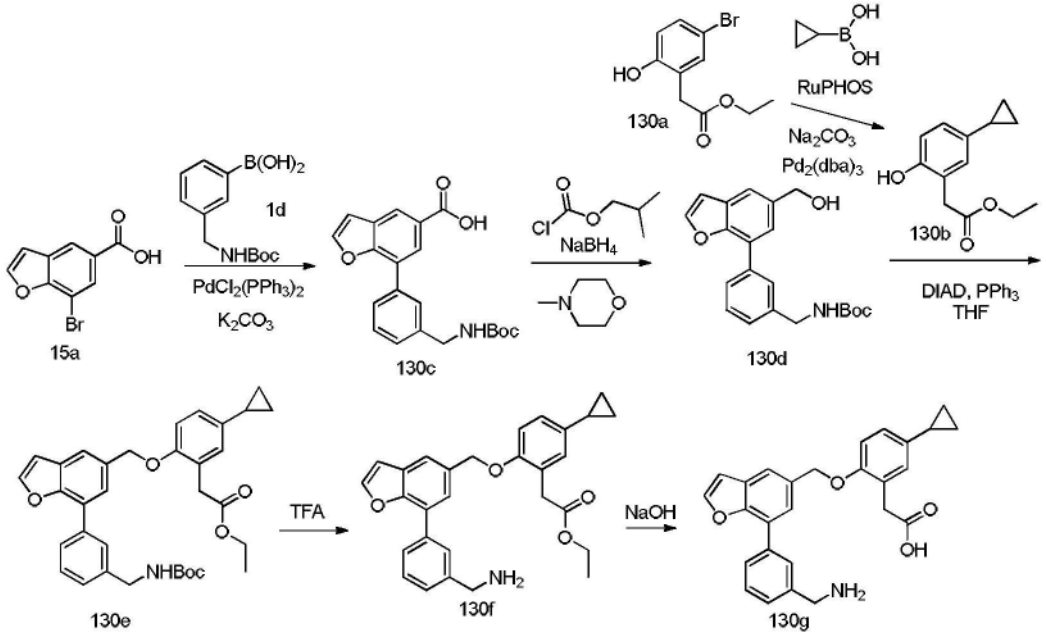
[1785] 步骤4:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-甲基-2H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(129d)的制备

[1786] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(6mL)中的2-(2-((4-溴-2-甲基-2H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(129c)(0.655g,1.624mmol),在氮气氛下使用(3-(氨甲基)-2-氟苯基)硼酸盐酸盐(56a)(0.412g,2.436mmol)、磷酸三钾(1.3M,3.75mL,4.87mmol)、三环己基膦(0.273g,0.975mmol)和$Pd_2(dba)_3$(0.297g,0.325mmol),并在125℃微波中加热45分钟来制备化合物129d。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用DCM中的MeOH从0-40%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-甲基-2H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(129d)(0.458g,63%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.54(s,3H,D_2O可交换),8.43-8.35(m,1H),7.73(s,1H),7.73-7.51(m,2H),7.41(t,J=7.7Hz,1H),7.29-7.18(m,2H),7.16(s,1H),7.11(d,J=8.2Hz,1H),6.96-6.85(m,1H),5.24(s,2H),4.17(s,5H),3.95(q,J=7.1Hz,2H),3.68-3.59(m,2H),1.03(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.09;MS(ES+):448.3(M+1),895.6(2M+1);MS(ES-):482.3(M+Cl);$C_{26}H_{26}FN_3O_3 \cdot 1.75H_2O \cdot 1.25HCl$的分析计算值:C,59.53;H,5.91;Cl,8.45;N,8.01;实测值:C,59.50;H,5.69;Cl,9.05;N,8.01。

[1787] 步骤5:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-甲基-2H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(129e)的制备

[1788] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在THF(4mL)和甲醇(8mL)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-甲基-2H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(129d)(0.219g,0.489mmol),使用氢氧化钠溶液(2M水溶液,1.223mL,2.447mmol)制备化合物129e。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-甲基-2H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(129e)(0.060g,29%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.68-8.49(m,3H,D_2O可交换),8.44-8.38(m,1H),7.74(s,1H),7.71-7.59(m,2H),7.40(t,J=7.6Hz,1H),7.28-7.18(m,3H),7.09(d,J=8.1Hz,1H),6.90(t,J=7.4Hz,1H),5.25(s,2H),4.27-4.08(m,5H),3.59(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-117.96;MS(ES+):420.3(M+1);839.5(2M+1);MS(ES-):454.3(M+Cl),837.7(2M-1),873.5(2M+Cl);HPLC纯度:98.12%。

[1789] 方案130

[1790] 

[1791] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-环丙基苯基)乙酸(130g)的制备

[1792] 步骤1:2-(5-环丙基-2-羟苯基)乙酸乙酯(130b)的制备

[1793] 在氮气氛下向2-(5-溴-2-羟苯基)乙酸乙酯(130a)(0.5g,1.93mmol;CAS#220801-65-0)在甲苯(20mL)中的溶液中添加环丙基硼酸(0.249g,2.89mmol)、二环己基(2',6'-二异丙氧基联苯-2-基)膦(RuPHOS)(0.090g,0.193mmol)、$Pd_2(dba)_3$(0.088g,0.096mmol)和Na_2CO_3(0.82g,7.72mmol)在水(2mL)中的溶液,并在100℃下加热2.5h。将反应混合物冷却到室温,用EtOAc(100mL)稀释,用盐水(50mL)洗涤,干燥,过滤并蒸发至干。通过快速柱色谱法[硅胶24g,用己烷中的EtOAc从0-40%洗脱]纯化得到的残留物,得到2-(5-环丙基-2-羟苯基)乙酸乙酯(130b)(0.256g,1.162mmol,收率60.2%),为稠黄色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.17(s,1H),6.86-6.73(m,2H),6.66(d,J=8.2Hz,1H),4.05(q,J=8.8,8.0Hz,2H),3.48(s,2H),1.86-1.70(m,1H),1.17(t,J=7.1Hz,3H),0.91-0.74(m,2H),0.62-0.42(m,2H)。

[1794] 步骤2:7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-甲酸(130c)的制备

[1795] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(100mL)中的7-溴苯并呋喃-5-甲酸(15a)(3g,12.45mmol),使用(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基硼酸(1d)(4.38g,17.42mmol)、碳酸钾(5.16g,37.3mmol)在水(10mL)中的溶液和双(三苯基膦)氯化钯(II)(1.310g,1.867mmol),并在氮气氛下在100℃油浴上加热3h来制备化合物130c。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-甲酸(130c)(2.7g,7.35mmol,59.0%收率),为透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.22(d,J=1.5Hz,1H),8.12-8.05(m,2H),7.76-7.68(m,2H),7.56-7.43(m,2H),7.29(d,J=7.6Hz,1H),7.10(d,J=2.2Hz,1H),4.23(d,J=6.2Hz,2H),1.39(s,9H);MS(ES-)366.3(M-1)。

[1796] 步骤3:3-(5-(羟甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(130d)的制备

[1797] 根据方案23的步骤1中报道的程序，由7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-甲酸(130c)(1.7g,4.63mmol)，使用在THF(40mL)中的N-甲基吗啉(0.610mL,5.55mmol)、氯甲酸异丁酯(0.729mL,5.55mmol)和在水(5mL)中的$NaBH_4$(0.525g,13.88mmol)制备化合物130d。这样在后处理后得到3-(5-(羟甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(130d)(1.1g,3.11mmol,67.3%收率)，为白色固体；^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.02(d,J=2.2Hz,1H),7.73(m,2H),7.59(d,J=1.6Hz,1H),7.52-7.38(m,3H),7.28(d,J=7.6Hz,1H),7.01(d,J=2.1Hz,1H),5.23(t,J=5.7Hz,1H),4.64(d,J=5.7Hz,2H),4.22(d,J=6.2Hz,2H),1.40(s,9H)。

[1798] 步骤4:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-环丙基苯基)乙酸乙酯(130e)的制备

[1799] 根据方案23的步骤2中报道的程序，由在THF(15mL)中的3-(5-(羟甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(130d)(0.400g,1.132mmol)，使用三苯基膦(0.327g,1.245mmol)、2-(5-环丙基-2-羟苯基)乙酸乙酯(130b)(0.249g,1.132mmol)和DIAD(0.252g,1.245mmol)制备化合物130e。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶24g,用己烷中的乙酸乙酯从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-环丙基苯基)乙酸乙酯(130e)(0.113mmol,10%收率)，为淡黄色蜡状固体；^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.06(d,J=2.2Hz,1H),7.79-7.64(m,3H),7.56-7.40(m,3H),7.30(d,J=7.7Hz,1H),7.04(d,J=2.2Hz,1H),6.99-6.91(m,3H),5.18(s,2H),4.22(d,J=6.1Hz,2H),3.92(q,J=7.1Hz,2H),3.58(s,2H),1.91-1.77(m,1H),1.39(s,9H),0.98(t,J=7.1Hz,3H),0.91-0.81(m,2H),0.66-0.50(m,2H);MS(ES+):578.4(M+Na);MS(ES-):590.4(M+Cl)。

[1800] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-环丙基苯基)乙酸乙酯(130f)的制备

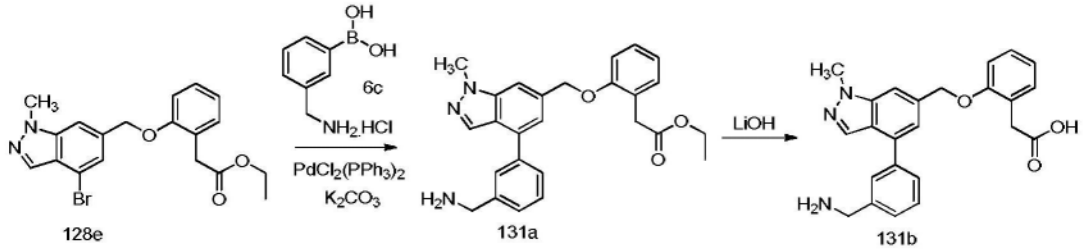
[1801] 根据方案1的步骤5中报道的程序，由在DCM(5mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-环丙基苯基)乙酸乙酯(130e)(0.062g,0.112mmol)，使用TFA(0.172mL,2.232mmol)制备化合物130f。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶12g,用DCM中的甲醇从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-环丙基苯基)乙酸乙酯(130f)(0.031g,61%收率)，为白色固体;MS(ES+):456.3(M+1)。

[1802] 步骤6:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-环丙基苯基)乙酸(130g)的制备

[1803] 根据方案4的步骤4中报道的程序，由在THF(3mL)和甲醇(6mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-环丙基苯基)乙酸乙酯(130f)(0.030g,0.066mmol)，使用氢氧化钠溶液(2M水溶液,0.165mL,0.329mmol)制备化合物130g。这样在后处理并通过反相柱[C18(30g)，用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-环丙基苯基)乙酸(130g)(0.008g,28%收率)HCl盐，为白色固体；^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.2(bs,1H,D_2O可交换),8.36(bs,3H,D_2O可交换),8.13-8.05(m,1H),7.99(s,1H),7.97-7.89(m,1H),7.75(s,1H),7.69-7.50(m,3H),7.05(t,J=1.8Hz,1H),7.02-6.88(m,3H),5.22(s,2H),4.14(s,2H),3.56(s,

2H),1.93-1.76(m,1H),0.94-0.80(m,2H),0.69-0.46(m,2H);MS(ES+):428.3(M+1),855.5(2M+1);MS(ES-):426.4(M-1),462.3(M+Cl)。

[1804] 方案131

[1805] 

[1806] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(131b)的制备

[1807] 步骤1:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(131a)的制备

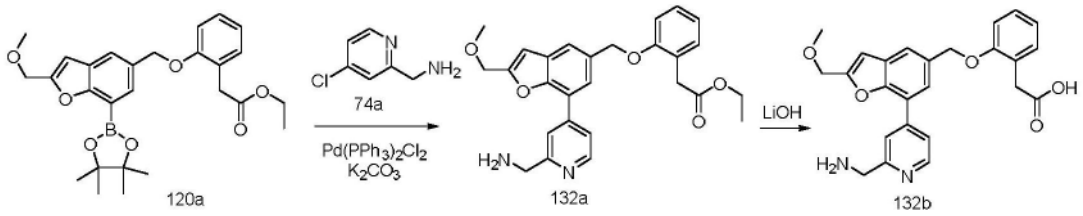
[1808] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(30mL)中的2-(2-((4-溴-1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(128e)(0.750g,1.860mmol),在氮气氛下使用(3-(氨甲基)苯基)硼酸盐酸盐(6c)(0.453g,2.418mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($PdCl_2(PPh_3)_2$,0.196g,0.279mmol)和碳酸钾(0.771g,5.58mmol)在水(5mL)中的溶液,并在100℃油浴上加热3h来制备化合物131a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用DCM中的MeOH从0-100%洗脱]纯化后得到化合物131a(0.395g,49%收率)游离碱,为灰白色固体。通过反相柱色谱法[C18(100g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]对游离碱(216mg)进行进一步纯化,得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(131a)(0.215mg,89%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.35(bs,3H,D_2O可交换),8.31(s,1H),7.93-7.86(m,1H),7.78-7.72(m,2H),7.60(t,J=7.6Hz,1H),7.57-7.52(m,1H),7.35(d,J=1.2Hz,1H),7.29-7.20(m,2H),7.15-7.09(m,1H),6.92(td,J=7.4,1.0Hz,1H),5.32(s,2H),4.15(q,J=5.8Hz,2H),4.10(s,3H),3.94(q,J=7.1Hz,2H),3.67(s,2H),0.98(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):430.4(M+1),859.9(2M+1);MS(ES-):464.4(M+Cl);HPLC纯度:98.8%。

[1809] 步骤2:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(131b)的制备

[1810] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(2mL)和甲醇(4mL)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(131a)(0.175g,0.407mmol),使用一水合氢氧化锂(0.051g,1.22mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物131b。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(131b)(0.102g,62%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.24(bs,1H,D_2O可交换),8.37(bs,3H,D_2O可交换),8.30(s,1H),7.90(s,1H),7.80-7.74(m,2H),7.59(t,J=7.6Hz,1H),7.56-7.52(m,1H),7.38(d,J=1.1Hz,1H),7.29-7.20(m,2H),7.10(d,J=8.4Hz,1H),6.92(t,J=7.4Hz,1H),5.34(s,2H),4.15(q,J=5.9Hz,2H),4.10(s,3H),3.64(s,2H);MS(ES+):402.2(M+1),803.8(2M+1);MS(ES-):400.5(M-1),436.4(M+Cl),801.8

(2M-1);HPLC纯度:97.33%;$C_{24}H_{23}N_3O_3 \cdot 2H_2O \cdot 1.25HCl$的分析计算值:C,59.67;H,5.89;Cl,9.17;N,8.70;实测值:C,59.63;H,5.53;Cl,9.64;N,8.76。

[1811] 方案132

[1812] 

[1813] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(132b)的制备

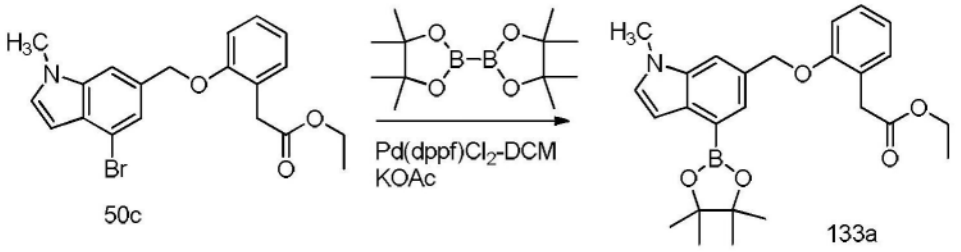
[1814] 步骤1:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(132a)的制备

[1815] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(6mL)中的2-(2-((2-(甲氧基甲基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(120a)(600mg,1.25mmol),在Ar气氛下使用(4-氯吡啶-2-基)甲胺(74a)(267mg,1.874mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(132mg,0.19mmol)和K_2CO_3(432mg,3.12mmol)在水(3mL)中的溶液,并在100℃油浴上加热2h来制备化合物132a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用DCM中的DMA80从0-70%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(132a)(223mg,39%收率)HCl盐,为黄色固体;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.79(d,J=5.3Hz,1H),8.51(s,3H,D_2O可交换),8.05(d,J=1.6Hz,1H),7.97(dd,J=5.4,1.7Hz,1H),7.81(d,J=1.6Hz,1H),7.77(d,J=1.6Hz,1H),7.28-7.19(m,2H),7.11(d,J=8.1Hz,1H),7.06(s,1H),6.91(t,J=7.3Hz,1H),5.25(s,2H),4.60(s,2H),4.30(q,J=5.9Hz,2H),3.94(q,J=7.1Hz,2H),3.64(s,2H),3.33(s,3H),0.99(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):461.5(M+1);(ES-):495.5(M+Cl)。

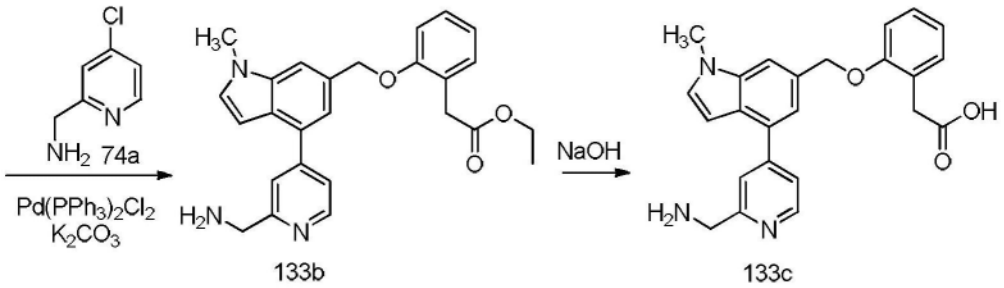
[1816] 步骤2:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(132b)的制备

[1817] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(10mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(132a)(156mg,0.34mmol),使用一水合氢氧化锂(43mg,1.02mmol)在水(2.0mL)中的溶液制备化合物132b。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(132b)(105mg,72%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.79(d,J=5.3Hz,1H),8.47(s,3H,D_2O可交换),8.04(s,1H),7.98(dd,J=5.2,1.7Hz,1H),7.84(d,J=1.7Hz,1H),7.80(d,J=1.7Hz,1H),7.26-7.20(m,2H),7.09(d,J=8.1Hz,1H),7.05(s,1H),6.91(td,J=7.3,1.0Hz,1H),5.28(s,2H),4.61(s,2H),4.33-4.29(m,2H),3.61(s,2H),3.34(s,3H);MS(ES+):433.2(M+1);(ES-):431.3(M-1)。

[1818] 方案133



[1819]



[1820] 2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(133c)的制备

[1821] 步骤1:2-(2-((1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(133a)的制备

[1822] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由2-(2-((4-溴-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(50c)(0.78g,1.94mmol),在Ar气氛下使用双(频哪醇合)二硼(0.74g,2.91mmol)、乙酸钾(0.57g,5.82mmol)和在无水二噁烷(12mL)中的Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2(0.24g,0.29mmol),并在100℃下加热过夜来制备化合物133a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc/MeOH(9:1)从0-10%洗脱]纯化后得到2-(2-((1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(133a)(0.58g,67%收率),为透明油状物;MS(ES+):450.4(M+1),472.5(M+Na)。

[1823] 步骤2:2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(133b)的制备

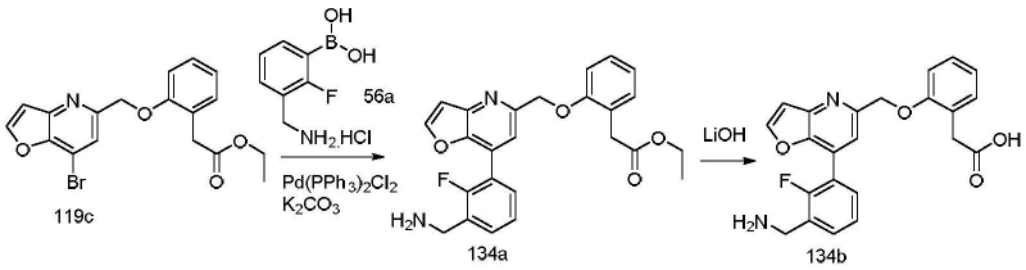
[1824] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(6mL)中的2-(2-((1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(133a)(0.65g,1.45mmol),在Ar气氛下使用(4-氯吡啶-2-基)甲胺(74a)(0.22mL,1.88mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.15g,0.22mmol)和K_2CO_3(0.50g,3.62mmol)在水(0.8mL)中的溶液,并在100℃油浴上加热2h来制备化合物133b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用DCM中的MeOH从0-50%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(133b)(0.1g,16%收率),为黄色固体;MS(ES+):430.5(M+1);MS(ES-):428.5(M-1)。

[1825] 步骤3:2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(133c)的制备

[1826] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(4mL)中的2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(133b)(0.1g,0.23mmol),使用一水合氢氧化锂(0.05g,1.16mmol)在水(0.8mL)中的溶液制备化合物133c。这样在后

处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(133c)(0.04g,39%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.71(d,J=5.1Hz,1H),8.35(s,3H),7.83(d,J=1.5Hz,1H),7.73(dd,J=5.2,1.7Hz,1H),7.70(s,1H),7.52(d,J=3.1Hz,1H),7.39(d,J=1.3Hz,1H),7.26-7.21(m,2H),7.11(d,J=8.0Hz,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.70(dd,J=3.1,0.9Hz,1H),5.30(s,2H),4.30(s,2H),3.86(s,3H),3.61(s,2H);MS(ES+):402.4(M+1);MS(ES-):400.5(M-1),436.4(M+Cl)。HPLC纯度:98.98%。

[1827] 方案134

[1828] 

[1829] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(134b)的制备

[1830] 步骤1:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(134a)的制备

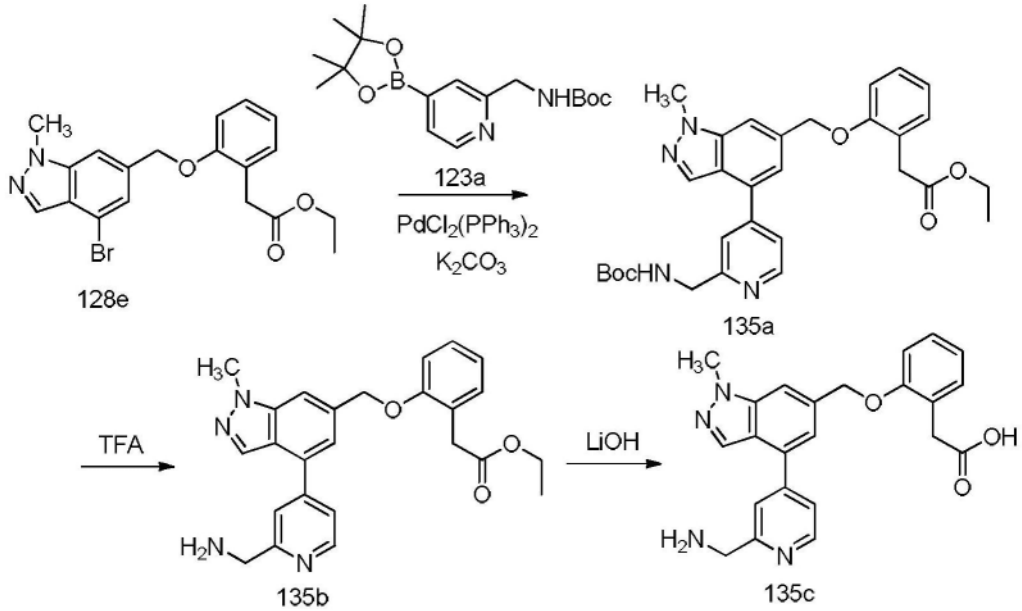
[1831] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-溴呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(119c)(120mg,0.31mmol),在Ar气氛下使用(3-(氨甲基)-2-氟苯基)硼酸盐酸盐(56a)(95mg,0.46mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(43mg,0.062mmol)和在水(1mL)中的K_2CO_3(127mg,0.92mmol),并在100℃油浴上加热3h来制备化合物134a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化、接着通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(134a)(102mg,76%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.55(s,3H,D_2O可交换),8.42(d,J=2.3Hz,1H),7.83-7.72(m,2H),7.55(s,1H),7.50(t,J=7.7Hz,1H),7.29-7.19(m,3H),7.11(dd,J=8.3,1.1Hz,1H),6.93(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.33(s,2H),4.24-4.12(m,2H),3.90(q,J=7.1Hz,2H),3.66(s,2H),0.96(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-117.89;MS(ES+):435.2(M+1);(ES-):433.3(M-1)。

[1832] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(134b)的制备

[1833] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(6mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(134a)(60mg,0.14mmol),使用一水合氢氧化锂(15mg,0.36mmol)在水(1.0mL)中的溶液制备化合物134b。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(134b)(50mg,89%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.17(s,1H,D_2O可交换),8.46-8.34(m,4H,D_2O可交换,3H),7.78-7.71(m,2H),7.61-7.58(m,1H),7.47(t,J=

7.7Hz,1H),7.26-7.24(m,1H),7.23(d,J＝1.7Hz,1H),7.21(s,1H),7.09-7.05(m,1H),6.91(td,J＝7.4,1.1Hz,1H),5.34(s,2H),4.19(q,J＝5.9Hz,2H),3.60(s,2H);MS(ES+):407.2(M+1);(ES-):405.3(M-1)。

[1834] 方案135

[1835] 

[1836] 2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(135c)的制备

[1837] 步骤1:2-(2-((4-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(135a)的制备

[1838] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(30mL)中的2-(2-((4-溴-1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(128e)(700mg,1.736mmol),使用(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)吡啶-2-基)甲基氨基甲酸叔丁酯(123a)(1.160g,3.47mmol)、在水(5mL)中的K_2CO_3(0.720g,5.21mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.183g,0.260mmol),并在氮气氛下在100℃油浴上加热3h来制备化合物135a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用DCM中的甲醇从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(135a)(0.539g,59%收率),为白色固体;MS(ES+):553.5(M+Na);MS(ES-):529.6(M-1)。

[1839] 步骤2:2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(135b)的制备

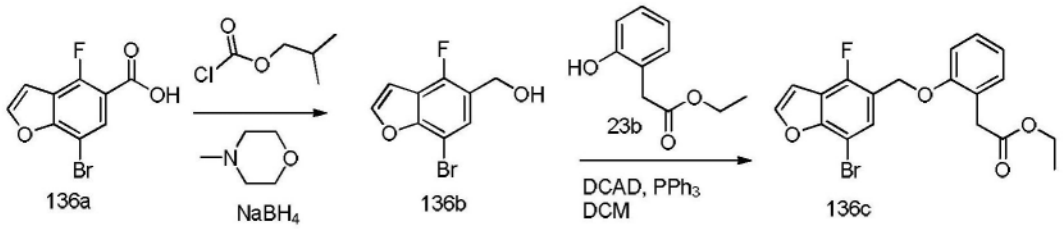
[1840] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(30mL)中的2-(2-((4-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(135a)(0.523g,0.986mmol),使用TFA(0.759mL,9.86mmol)制备化合物135b。这样在后处理后得到化合物135b(0.537g,100%收率)TFA盐,为黄色蜡状固体。通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]对135b的此TFA盐239mg进行纯化,得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(135b)(0.073g,43%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.80-8.74(m,1H),8.43(s,3H,D_2O可交换),8.38-8.35(m,1H),7.93(s,1H),7.87(s,1H),7.80(dd,J＝5.2,1.7Hz,1H),7.51

(s,1H),7.31-7.22(m,2H),7.12(d,J＝8.0Hz,1H),6.98-6.88(m,1H),5.34(s,2H),4.34(t,J＝5.9Hz,2H),4.13(s,3H),3.94(q,J＝7.1Hz,2H),3.68(s,2H),0.98(t,J＝7.1Hz,3H);MS(ES+):431.4(M+1),861.8(2M+1);MS(ES-):465.5(M+Cl);HPLC纯度:97.33%。

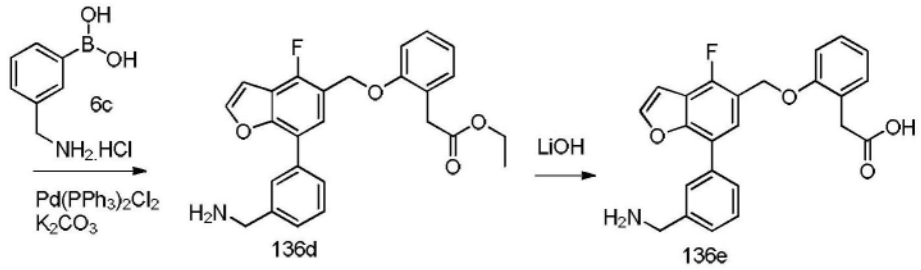
[1841] 步骤3:2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(135c)的制备

[1842] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(4mL)和MeOH(8mL)中的2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(135b)(0.238g,0.437mmol),使用水合氢氧化锂(0.092g,2.185mmol)在水(4mL)中的溶液制备化合物135c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用DCM中的甲醇从0-100%洗脱]、接着进行反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(135c)(0.092g,0.229mmol,52.3%收率)HCl盐,为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.2(bs,1H,D_2O可交换),8.81-8.72(m,1H),8.44(s,3H,D_2O可交换),8.37(d,J＝1.0Hz,1H),7.95-7.92(m,1H),7.92-7.88(m,1H),7.81(dd,J＝5.2,1.7Hz,1H),7.54(d,J＝1.2Hz,1H),7.30-7.19(m,2H),7.14-7.05(m,1H),6.92(t,J＝7.3Hz,1H),5.36(s,2H),4.38-4.30(m,2H),4.12(s,3H),3.65(s,2H);MS(ES+):403.4(M+1),805.7(2M+1);MS(ES-):401.4(M-1),437.4(M+Cl),803.7(2M-1);HPLC纯度:94.73%;$C_{23}H_{22}N_4O_3 \cdot 2.0H_2O \cdot 2.0HCl$的分析计算值:C,54.02;H,5.52;Cl,13.87;N,10.96;实测值:C,53.79;H,5.52;Cl,13.62;N,10.90。

[1843] 方案136



[1844]



[1845] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(136e)的制备

[1846] 步骤1:(7-溴-4-氟苯并呋喃-5-基)甲醇(136b)的制备

[1847] 根据方案23的步骤1中报道的程序,由7-溴-4-氟苯并呋喃-5-甲酸(136a)(900mg,3.47mmol,购自PharmaBlock,PB95207),使用在THF(10mL)中的N-甲基吗啉(0.44mL,3.97mmol)、氯甲酸异丁酯(0.55mL,4.17mmol)和在水(5mL)中的$NaBH_4$(394mg,10.42mmol)制备化合物136b。这样在后处理并通过快速色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc从0-60%洗脱]纯化后得到(7-溴-4-氟苯并呋喃-5-基)甲醇(136b)(760mg,89%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.17(dt,J＝2.2,0.5Hz,1H),7.60(dt,J＝6.4,0.6Hz,1H),

7.21(d,J＝2.2Hz,1H),5.39(t,J＝5.8Hz,1H),4.65-4.57(m,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-126.62。

[1848] 步骤2:2-(2-((7-溴-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(136c)的制备

[1849] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(15mL)中的(7-溴-4-氟苯并呋喃-5-基)甲醇(136b)(760mg,3.10mmol),使用三苯基膦(895mg,3.41mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(615mg,3.41mmol)和在DCM(20mL)中的二-(4-氯苄基)偶氮二甲酸酯(DCAD,1253mg,3.41mmol)制备化合物136c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用已烷中的EtOAc从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-溴-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(136c)(758mg,60%收率),为透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.22(d,J＝2.2Hz,1H),7.71(d,J＝6.1Hz,1H),7.30-7.25(m,2H),7.22(dd,J＝7.5,1.7Hz,1H),7.15(dd,J＝8.3,1.1Hz,1H),6.94(td,J＝7.4,1.1Hz,1H),5.21(d,J＝1.4Hz,2H),3.96(q,J＝7.1Hz,2H),3.57(s,2H),1.02(t,J＝7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-124.63;MS(ES+):407.0和409.0(M+1)。

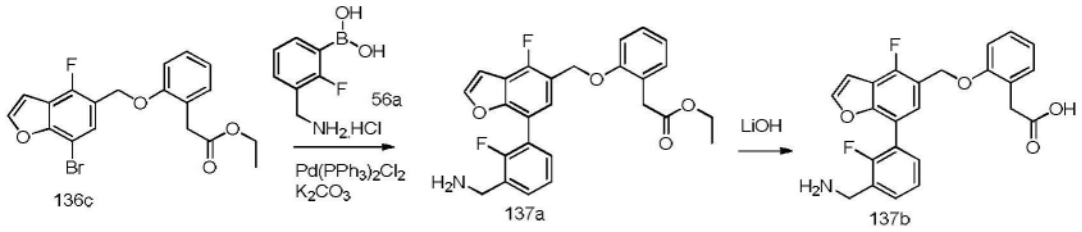
[1850] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(136d)的制备

[1851] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-溴-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(136c)(120mg,0.29mmol),在Ar气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(83mg,0.44mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(41mg,0.059mmol)和在水(1mL)中的K_2CO_3(122mg,0.88mmol),并在100℃油浴上加热3h来制备化合物136d。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(136d)(98mg,77%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.32(s,3H,D_2O可交换),8.19(d,J＝2.3Hz,1H),7.96(s,1H),7.90-7.85(m,1H),7.70(d,J＝6.8Hz,1H),7.64-7.57(m,1H),7.57-7.51(m,1H),7.33-7.16(m,4H),6.93(td,J＝7.3,1.2Hz,1H),5.27(s,2H),4.18-4.07(m,2H),3.86(q,J＝7.1Hz,2H),3.57(s,2H),0.91(t,J＝7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-124.64;MS(ES+):434.1(M+1)。

[1852] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(136e)的制备

[1853] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(6mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(136d)(60mg,0.14mmol),使用一水合氢氧化锂(15mg,0.36mmol)在水(1.0mL)中的溶液制备化合物136e。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(136e)(28mg,50%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.21(s,1H,D_2O可交换),8.42(s,3H,D_2O可交换),8.19(d,J＝2.2Hz,1H),7.97(d,J＝1.9Hz,1H),7.89(dt,J＝7.1,1.8Hz,1H),7.74(d,J＝6.8Hz,1H),7.64-7.50(m,2H),7.33-7.13(m,4H),6.92(td,J＝7.3,1.2Hz,1H),5.30(s,2H),4.22-4.03(m,2H),3.55(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-124.69;MS(ES+):406.2(M+1);(ES-):404.2(M-1)。

[1854] 方案137

[1855] 

[1856] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(137b)的制备

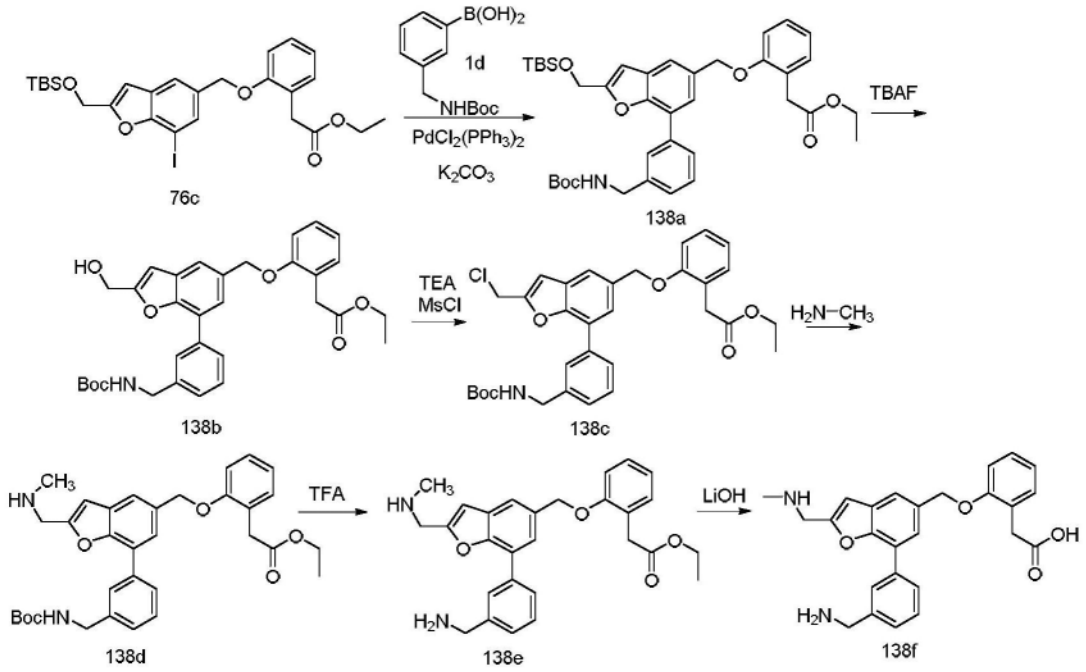
[1857] 步骤1:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(137a)的制备

[1858] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-溴-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(136c)(140mg,0.34mmol),在Ar气氛下使用(3-(氨甲基)-2-氟苯基)硼酸盐酸盐(56a)(106mg,0.52mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(48mg,0.069mmol)和在水(1mL)中的K_2CO_3(143mg,1.03mmol),并在100℃油浴上加热3h来制备化合物137a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(137a)(112mg,72%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ300MHz,DMSO-d_6)δ8.55(s,3H,D_2O可交换),8.15(d,J=2.3Hz,1H),7.76-7.68(m,1H),7.65(td,J=7.5,1.8Hz,1H),7.54(d,J=6.7Hz,1H),7.44(t,J=7.7Hz,1H),7.34-7.25(m,1H),7.25-7.16(m,3H),6.93(td,J=7.4,1.2Hz,1H),5.27(s,2H),4.17(s,2H),3.85(q,J=7.1Hz,2H),3.56(s,2H),0.92(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.67,-123.58;MS(ES+):452.2(M+1);HPLC纯度:96.40%。

[1859] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(137b)的制备

[1860] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(6mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(137a)(75mg,0.17mmol),使用一水合氢氧化锂(17mg,0.42mmol)在水(2.0mL)中的溶液制备化合物137b。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(137b)(41mg,58%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.16(s,1H,D_2O可交换),8.55(s,3H,D_2O可交换),8.14(d,J=2.3Hz,1H),7.74-7.61(m,2H),7.58(d,J=6.7Hz,1H),7.42(t,J=7.7Hz,1H),7.30-7.12(m,4H),6.92(td,J=7.3,1.2Hz,1H),5.29(s,2H),4.16(s,2H),3.52(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.47,-123.58;MS(ES+):424.2(M+1);(ES-):422.2(M-1)。

[1861] 方案138

[1862] 

[1863] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((甲基氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(138f)的制备

[1864] 步骤1:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(138a)的制备

[1865] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(80mL)中的2-(2-((2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(76c)(9.2g,15.85mmol),使用(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)硼酸(1d)(7.92g,23.77mmol)、碳酸钾(6.57g,47.5mmol)在水(30mL)中的溶液和双(三苯基膦)氯化钯(II)(1.11g,1.59mmol),并在氮气氛下在100℃油浴上加热3h来制备化合物138a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(80g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(138a)(9.1g,13.79mmol,87%收率),为黄色油状物。

[1866] 步骤2:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(138b)的制备

[1867] 根据方案58的步骤1中报道的程序,由在THF(60mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(138a)(9.1g,13.79mmol),使用TBAF(在THF中1M)(17.2mL,17.24mmol)制备化合物138b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(80g),用已烷中的EtOAc从0-70%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(138b)(5.58g,74%收率),为半固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.78-7.68(m,2H),7.64(d,J=1.6Hz,1H),7.53-7.43(m,3H),7.34-7.25(m,2H),7.25-7.17(m,1H),7.11(dd,J=8.2,1.1Hz,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.84(s,1H),5.51(t,J=5.9Hz,1H),5.22(s,2H),4.60(dd,J=5.9,0.8Hz,2H),4.23(d,J=6.2Hz,2H),3.92(q,J=7.1Hz,2H),3.62(s,2H),1.39(s,9H),0.98(t,J=7.1Hz,3H)。

[1868] 步骤3:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(氯甲基)苯并呋喃-5-

基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(138c)的制备

[1869] 在0℃下向2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(138b)(2.39g,4.38mmol)在DCM(50mL)中的溶液中添加甲磺酰氯(0.38mL,4.82mmol)和TEA(0.92mL,6.57mmol)。将混合物在0℃下搅拌1h,使其升温至室温并搅拌2天。将反应混合物用DCM稀释,用盐水(2x)洗涤,干燥,过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用已烷中的EtOAc从0-100%洗脱]纯化得到的残留物,得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(氯甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(138c)(2.2g,89%收率),为白色固体;1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.79-7.66(m,3H),7.57(d,J=1.7Hz,1H),7.53-7.44(m,2H),7.35-7.28(m,1H),7.28-7.18(m,2H),7.14-7.06(m,2H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.23(s,2H),5.02(s,2H),4.23(d,J=6.1Hz,2H),3.91(q,J=7.1Hz,2H),3.62(s,2H),1.39(s,9H),0.97(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):586.3(M+Na)。

[1870] 步骤4:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-((甲基氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(138d)的制备

[1871] 将2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(氯甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(138c)(400mg,0.71mmol)和甲胺(在THF中2M,7.0mL,14.18mmol)的溶液在80℃下加热4h。将反应混合物冷却到室温并真空浓缩。通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化得到的残留物,得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-((甲基氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(138d)(320mg,81%收率),为透明油状物;1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.79-7.69(m,2H),7.62(d,J=1.6Hz,1H),7.52-7.44(m,3H),7.33-7.25(m,2H),7.25-7.19(m,1H),7.14-7.07(m,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.80(s,1H),5.21(s,2H),4.23(d,J=6.2Hz,2H),3.92(q,J=7.2Hz,2H),3.83(s,2H),3.62(s,2H),2.34(s,3H),1.39(s,9H),0.97(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):559.3(M+1)。

[1872] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((甲基氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(138e)的制备

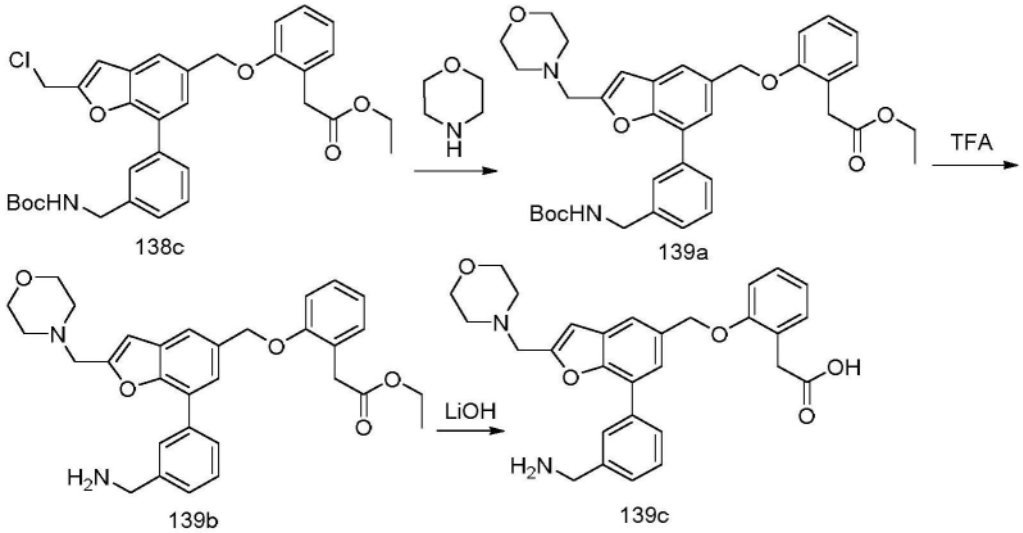
[1873] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(10mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-((甲基氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(138d)(320mg,0.57mmol),使用TFA(0.88mL,11.46mmol)制备化合物138e。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶24g,用DCM中的甲醇从0-100%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((甲基氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(138e)(220mg,84%收率)HCl盐,为白色固体;1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.68(s,2H,D_2O可交换),8.57(s,3H,D_2O可交换),8.24(d,J=1.8Hz,1H),7.95(dt,J=7.3,1.8Hz,1H),7.76(d,J=1.6Hz,1H),7.68(d,J=1.7Hz,1H),7.63-7.52(m,2H),7.30-7.18(m,3H),7.11(dd,J=8.3,1.1Hz,1H),6.92(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.26(s,2H),4.43(s,2H),4.18(s,2H),3.94(q,J=7.1Hz,2H),3.64(s,2H),2.62(s,3H),1.01(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):459.2(M+1);(ES-):457.3(M-1)。

[1874] 步骤6:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((甲基氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧

基)苯基)乙酸(138f)的制备

[1875] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(6mL)和甲醇(6mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((甲基氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(138e)(144mg,0.31mmol),使用一水合氢氧化锂(33mg,0.79mmol)在水(2.0mL)中的溶液制备化合物138f。这样在后处理并通过反相柱[C18(30g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((甲基氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(138f)(69mg,51%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.26(s,1H,D_2O可交换),9.83(s,2H,D_2O可交换),8.65(s,3H,D_2O可交换),8.26(s,1H),8.01-7.89(m,1H),7.78(d,J=1.6Hz,1H),7.74-7.67(m,1H),7.61-7.48(m,2H),7.29-7.14(m,3H),7.14-7.03(m,1H),6.90(t,J=7.3Hz,1H),5.27(s,2H),4.42(s,2H),4.17(s,2H),3.60(s,2H),2.60(s,3H);MS(ES+):431.2(M+1);(ES-):429.3(M-1)。

[1876] 方案139

[1877] 

[1878] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(吗啉代甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(139c)的制备

[1879] 步骤1:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(吗啉代甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(139a)的制备

[1880] 根据方案138的步骤4中报道的程序,由在ACN(10mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(氯甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(138c)(500mg,0.89mmol)和吗啉(0.77mL,8.86mmol)制备化合物139a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(吗啉代甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(139a)(400mg,73%收率),为透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ7.76-7.70(m,2H),7.63(d,J=1.6Hz,1H),7.53-7.44(m,3H),7.33-7.19(m,3H),7.14-7.08(m,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.87(s,1H),5.21(s,2H),4.22(d,J=6.2Hz,2H),3.91(q,J=7.1Hz,2H),3.72(s,2H),3.62(s,2H),3.61-3.55(m,4H),2.49-2.43(m,4H),1.39(s,9H),0.97(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):615.3(M+1)。

[1881] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(吗啉代甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯

基)乙酸乙酯(139b)的制备

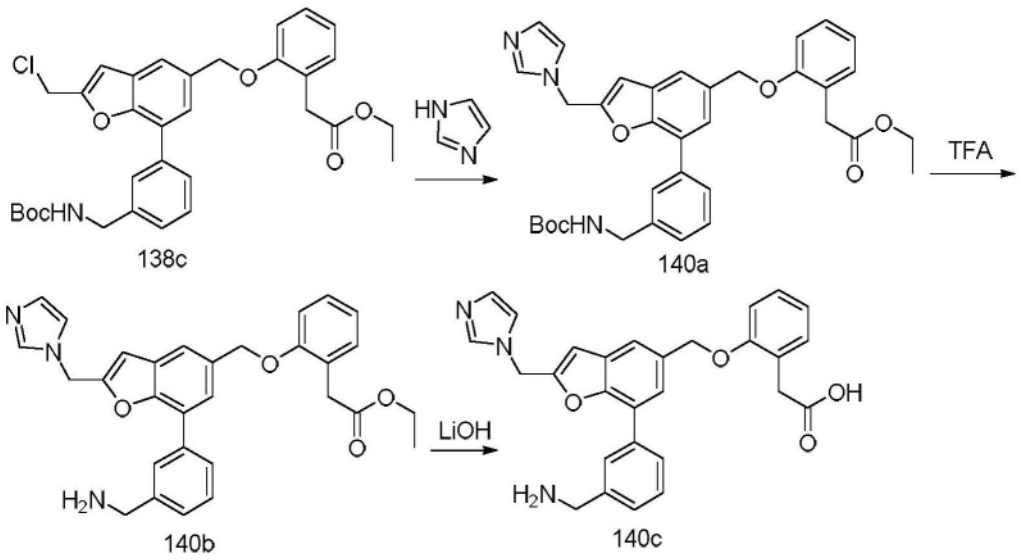
[1882] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(10mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(吗啉代甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(139a)(400mg,0.65mmol),使用TFA(1.0mL,13.01mmol)制备化合物139b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶24g,用DCM中的甲醇从0-100%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(吗啉代甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(139b)(202mg,60%收率)HCl盐,为灰白色固体;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.14(s,1H,D_2O可交换),8.70(s,3H,D_2O可交换),8.29(s,1H),8.00-7.89(m,1H),7.77(d,J=1.6Hz,1H),7.71(d,J=1.7Hz,1H),7.57(d,J=4.7Hz,2H),7.33(s,1H),7.28-7.18(m,2H),7.11(d,J=8.1Hz,1H),6.91(t,J=7.3Hz,1H),5.26(s,2H),4.69(s,2H),4.17(q,J=5.8Hz,2H),4.01-3.85(m,6H),3.64(s,2H),3.43-3.35(m,2H),3.31-3.13(m,2H),1.01(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):515.3(M+1);(ES-):513.3(M-1)。

[1883] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(吗啉代甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(139c)的制备

[1884] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由THF(6mL)和甲醇(6mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(吗啉代甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(139b)(154mg,0.30mmol),使用一水合氢氧化锂(32mg,0.75mmol)在水(2.0mL)中的溶液制备化合物139c。这样在后处理并通过反相柱[C18(30g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(吗啉代甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(139c)(70mg,48%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.05(s,1H,D_2O可交换),8.62(s,3H,D_2O可交换),8.27(d,J=1.8Hz,1H),7.97(dt,J=6.7,2.1Hz,1H),7.80(d,J=1.6Hz,1H),7.74(d,J=1.6Hz,1H),7.64-7.51(m,2H),7.31(s,1H),7.27-7.17(m,2H),7.12-7.04(m,1H),6.90(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.28(s,2H),4.68(s,2H),4.18(q,J=5.8Hz,2H),4.06-3.77(m,4H),3.60(s,2H),3.45-3.35(m,2H),3.31-3.11(m,2H);MS(ES+):487.2(M+1);(ES-):485.3(M-1)。

[1885] 方案140

[1886]



[1887] 2-(2-((2-((1H-咪唑-1-基)甲基)-7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(140c)的制备

[1888] 步骤1:2-(2-((2-((1H-咪唑-1-基)甲基)-7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(140a)的制备

[1889] 根据方案138的步骤4中报道的程序,由在ACN(10mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(氯甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(138c)(350mg,0.62mmol)和咪唑(211mg,3.10mmol)制备化合物140a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((2-((1H-咪唑-1-基)甲基)-7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(140a)(280mg,76%收率),为黄色油状物;MS(ES+):596.3(M+1)。

[1890] 步骤2:2-(2-((2-((1H-咪唑-1-基)甲基)-7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(140b)的制备

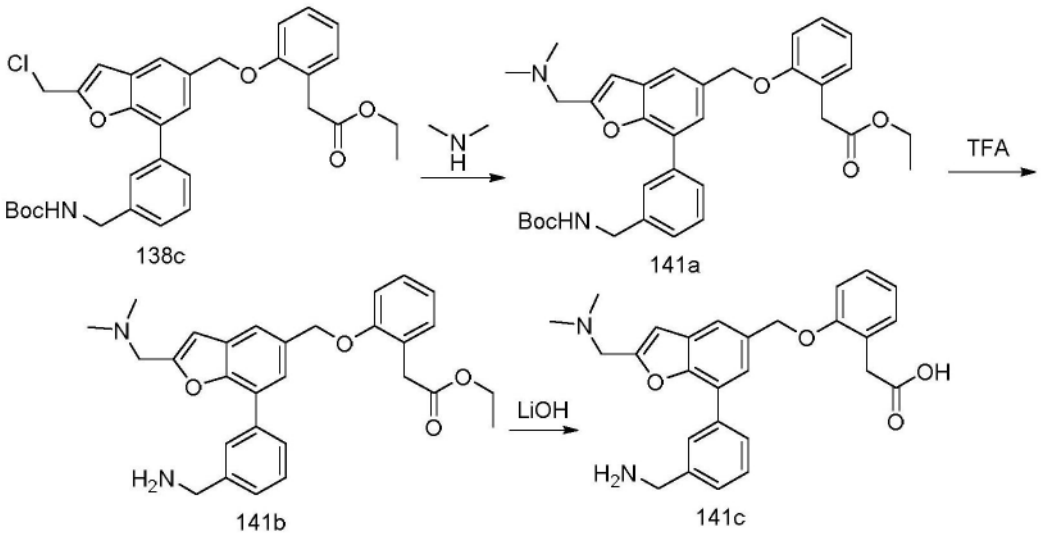
[1891] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由DCM(10mL)中的2-(2-((2-((1H-咪唑-1-基)甲基)-7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(140a)(280mg,0.47mmol),使用TFA(0.72mL,9.40mmol)制备化合物140b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶24g,用DCM中的甲醇从0-100%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((2-((1H-咪唑-1-基)甲基)-7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(140b)(133mg,57%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ15.11(s,1H,D_2O可交换),9.55(t,J=1.5Hz,1H),8.82(s,3H,D_2O可交换),8.08(d,J=1.8Hz,1H),7.96(t,J=1.7Hz,1H),7.86(dt,J=6.7,1.9Hz,1H),7.78-7.71(m,2H),7.69(d,J=1.6Hz,1H),7.64-7.51(m,2H),7.29-7.16(m,3H),7.14-7.07(m,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.87(s,2H),5.25(s,2H),4.18-4.08(m,2H),3.95(q,J=7.1Hz,2H),3.64(s,2H),1.00(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):496.2(M+1);(ES-):494.3(M-1)。

[1892] 步骤3:2-(2-((2-((1H-咪唑-1-基)甲基)-7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(140c)的制备

[1893] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由THF(6mL)和甲醇(6mL)中的2-(2-((2-((1H-咪唑-1-基)甲基)-7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(140b)(85mg,0.17mmol),使用一水合氢氧化锂(18mg,0.43mmol)在水(2.0mL)中的溶液制备化合物140c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((2-((1H-咪唑-1-基)甲基)-7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(140c)(37mg,46%收率)HCl盐,为灰白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ15.00(s,1H,D_2O可交换),9.50(t,J=1.5Hz,1H),8.72(s,3H,D_2O可交换),8.09-8.02(m,1H),7.94(t,J=1.7Hz,1H),7.92-7.83(m,1H),7.80-7.69(m,3H),7.62-7.52(m,2H),7.27-7.19(m,2H),7.17(s,1H),7.12-7.04(m,1H),6.95-6.79(m,1H),5.84(s,2H),5.27(s,2H),4.13(q,J=6.0Hz,3H),3.60(s,2H);MS(ES+):468.2(M+1);(ES-):466.3(M-1)。

[1894] 方案141

[1895]



[1896] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((二甲氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(141c)的制备

[1897] 步骤1:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-((二甲氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(141a)的制备

[1898] 根据方案138的步骤4中报道的程序,由在ACN(10mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(氯甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(138c)(350mg,0.62mmol)和二甲胺(在THF中2M,1.6mL,3.10mmol)制备化合物141a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用己烷中的EtOAc/MeOH(9:1)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-((二甲氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(141a)(260mg,73%收率),为透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.77-7.68(m,2H),7.65-7.59(m,1H),7.53-7.39(m,3H),7.33-7.25(m,2H),7.25-7.18(m,1H),7.11(dd,J=8.3,1.1Hz,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.84(s,1H),5.21(s,2H),4.22(d,J=6.1Hz,2H),3.92(t,J=7.1Hz,2H),3.63(d,J=8.0Hz,4H),2.23(s,6H),1.39(s,9H),0.96(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):573.3(M+1)。

[1899] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((二甲氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(141b)的制备

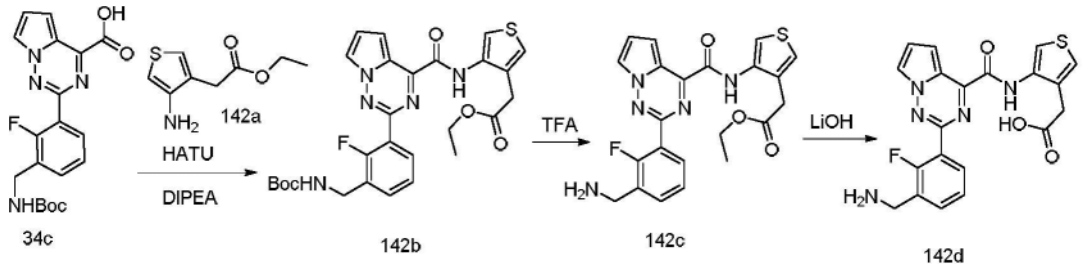
[1900] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(10mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-((二甲氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(141a)(260mg,0.45mmol),使用TFA(0.70mL,9.08mmol)制备化合物141b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶24g,用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((二甲氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(141b)(215mg,87%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ300MHz,DMSO-d_6)δ11.49(s,1H,D_2O可交换),8.67(s,3H,D_2O可交换),8.25(q,J=1.2Hz,1H),7.99-7.90(m,1H),7.78(d,J=1.6Hz,1H),7.71(d,J=1.6Hz,1H),7.62-7.53(m,2H),7.31(s,1H),7.28-7.19(m,2H),7.12(dd,J=8.3,1.1Hz,1H),6.92(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.26(s,2H),4.62(s,2H),4.25-4.10(m,2H),3.95(q,J=7.1Hz,2H),3.64(s,2H),2.81(s,6H),1.01(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):

473.3(M+1);(ES-):471.3(M-1)。

[1901] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((二甲氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(141c)的制备

[1902] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(6mL)和甲醇(6mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((二甲氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(141b)(155mg,0.33mmol),使用一水合氢氧化锂(34mg,0.82mmol)在水(2.0mL)中的溶液制备化合物141c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((二甲氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(141c)(89mg,61%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.46(s,1H,D_2O可交换),8.63(s,3H,D_2O可交换),8.23(d,J=1.8Hz,1H),8.00-7.92(m,1H),7.81(d,J=1.6Hz,1H),7.74(d,J=1.6Hz,1H),7.61-7.51(m,2H),7.29(s,1H),7.22(d,J=7.4Hz,2H),7.13-7.04(m,1H),6.90(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.28(s,2H),4.62(d,J=4.4Hz,2H),4.17(q,J=5.8Hz,2H),3.60(s,2H),2.81(d,J=4.3Hz,6H);MS(ES+):445.2(M+1);(ES-):443.3(M-1)。

[1903] 方案142

[1904] 

[1905] 2-(4-(2-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)噻吩-3-基)乙酸(142d)的制备

[1906] 步骤1:2-(4-(2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)噻吩-3-基)乙酸乙酯(142b)的制备

[1907] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF(8mL)中的2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]-三嗪-4-甲酸(34c)(150mg,0.388mmol),使用2-(4-氨基噻吩-3-基)乙酸乙酯(142a)(223mg,根据Kenda,Benoit等人在2008年11月06日的PCT国际申请2008132139中报道的程序制备;CAS#1076191-69-6)、DIPEA(0.338mL,1.941mmol)和HATU(369mg,0.971mmol)制备化合物142b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷/乙酸乙酯(1:0至3:1)洗脱]纯化后得到2-(4-(2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)噻吩-3-基)乙酸乙酯(142b)(180mg,84%收率),为黄色胶状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ10.77(s,1H),8.43-8.39(m,1H),8.25-8.15(m,1H),7.92(d,J=3.4Hz,1H),7.61(dd,J=4.6,1.4Hz,1H),7.56-7.43(m,3H),7.36(t,J=7.6Hz,1H),7.30(dd,J=4.6,2.6Hz,1H),4.28(d,J=6.0Hz,2H),4.03(q,J=7.1Hz,2H),3.84(s,2H),1.41(s,9H),1.06(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-119.38;MS(ES+):576.4(M+Na);MS(ES-):552.4(M-1)。

[1908] 步骤2:2-(4-(2-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)噻吩-3-基)乙酸乙酯(142c)的制备

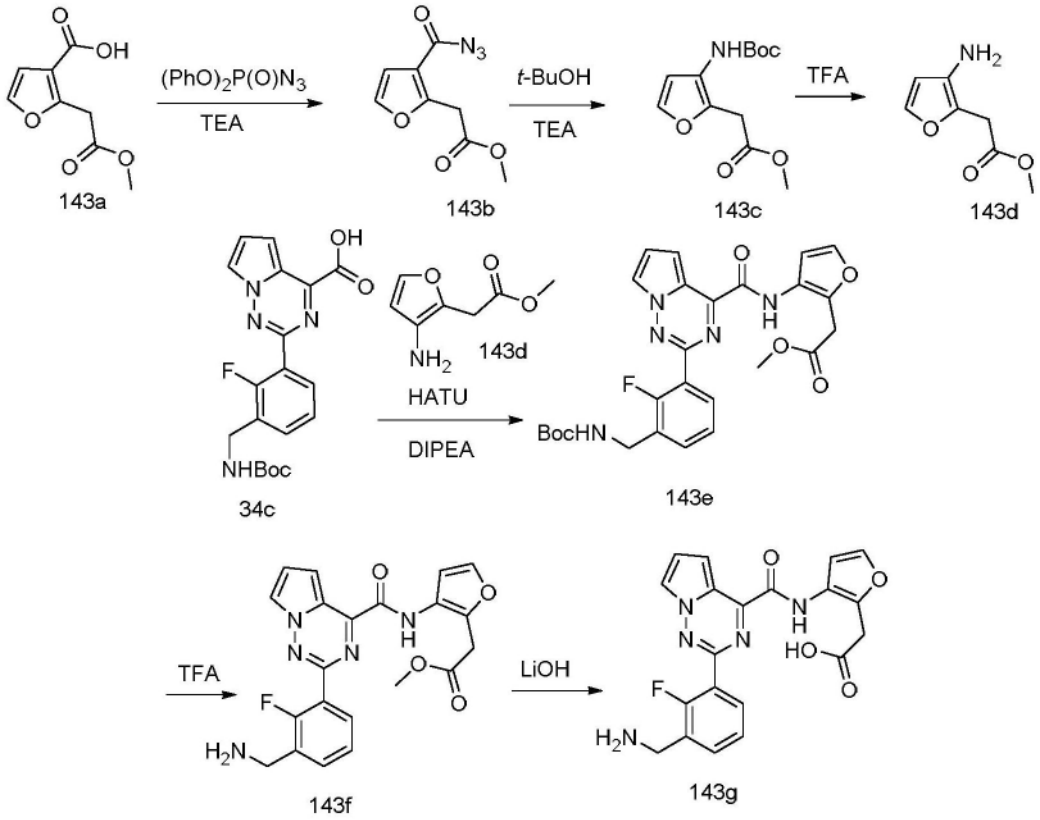
[1909] 根据方案1的步骤5中报道的程序，由在DCM(15mL)中的2-(4-(2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)噻吩-3-基)乙酸乙酯(142b)(170mg,0.307mmol)，使用TFA(0.95mL,12.28mmol)制备化合物142c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g)，用二氯甲烷/甲醇(1:0至9:1)洗脱]纯化后得到2-(4-(2-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)噻吩-3-基)乙酸乙酯(142c)(152mg)，为黄色固体；^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.80(s,1H),8.48-8.41(m,1H),8.39(dd,J＝2.6,1.3Hz,1H),8.28(s,3H),7.92(d,J＝3.4Hz,1H),7.75-7.68(m,1H),7.63(dd,J＝4.6,1.3Hz,1H),7.52-7.43(m,2H),7.33(dd,J＝4.6,2.6Hz,1H),4.22(s,2H),4.05(q,J＝7.1Hz,2H),3.85(s,2H),1.08(t,J＝7.1Hz,3H)；^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-116.62;MS(ES+):454.3(M+1)&476.3(M+Na)。

[1910] 步骤3:2-(4-(2-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)噻吩-3-基)乙酸(142d)的制备

[1911] 根据方案1的步骤6中报道的程序，由在THF/MeOH(20mL,1:1)中的2-(4-(2-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)噻吩-3-基)乙酸乙酯(142c)(110mg,0.243mmol)，使用在水(10mL)中的水合氢氧化锂(62mg,1.455mmol)制备化合物142d。这样在后处理后得到2-(4-(2-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)噻吩-3-基)乙酸(142d)(35mg,两步37％)，为黄色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.72(s,1H),8.41(dd,J＝2.6,1.4Hz,1H),8.18(t,J＝7.5Hz,1H),7.88(d,J＝3.4Hz,1H),7.73-7.61(m,2H),7.42(t,J＝7.7Hz,1H),7.34-7.25(m,2H),4.12(s,2H),3.55(s,2H)；^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-114.80;MS(ES+):426.2(M+1);MS(ES-):424.3(M-1);HPLC纯度:99.74％。

[1912] 方案143

[1913]



[1914] 2-(3-(2-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)呋喃-2-基)乙酸(143g)的制备

[1915] 步骤1:2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)呋喃-2-基)乙酸甲酯(143c)的制备

[1916] 向2-(2-甲氧基-2-氧代乙基)呋喃-3-甲酸(143a)(900mg,4.64mmol;CAS# 1479004-17-5)在THF(30mL)中的溶液中添加三乙胺(0.647mL,4.64mmol)和叠氮磷酸二苯酯(1.035mL,4.64mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜并真空浓缩,得到2-(3-(叠氮基羰基)呋喃-2-基)乙酸甲酯(143b)(970mg),其原样用于下一步。将2-(3-(叠氮基羰基)呋喃-2-基)乙酸甲酯(143b)(970mg,4.64mmol)在甲苯(30mL)中的溶液回流0.5h。将反应混合物冷却到室温并添加2-甲基丙-2-醇(2.66mL,27.8mmol)、三乙胺(1.293mL,9.28mmol),接着回流加热2h。将反应混合物冷却到室温,并用乙酸乙酯(150mL)和水(75mL)稀释。将有机层分离,并用乙酸乙酯(75mL)萃取水层。将合并的萃取物用盐水(75mL)洗涤,干燥,过滤并真空浓缩。通过用己烷/乙酸乙酯(1:0至4:1,然后1:1)的硅胶快速柱色谱法纯化得到的残留物,得到2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)呋喃-2-基)乙酸甲酯(143c)(756mg,两步64%),为黄色胶状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.90(s,1H),7.43(d,J=2.0Hz,1H),6.67(s,1H),3.78(s,2H),3.60(s,3H),1.44(s,9H);MS(ES-):254.3(M-1)。

[1917] 步骤2:2-(3-氨基呋喃-2-基)乙酸甲酯(143d)的制备

[1918] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(25mL)中的2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)呋喃-2-基)乙酸甲酯(143c)(400mg,1.567mmol),使用TFA(2.415mL,31.3mmol)制备化合物143d。这样在后处理后得到2-(3-氨基呋喃-2-基)乙酸甲酯(143d)(614mg),为深棕色胶状物,其原样用于下一步。

[1919] 步骤3:2-(3-(2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,

4]三嗪-4-甲酰胺基)呋喃-2-基)乙酸甲酯(143e)的制备

[1920] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF(6mL)中的2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]-三嗪-4-甲酸(34c)(115mg,0.298mmol),使用2-(3-氨基呋喃-2-基)乙酸甲酯(143d)(175mg)、DIPEA(0.259mL,1.488mmol)和HATU(283mg,0.744mmol)制备化合物143e。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷/乙酸乙酯(1:0至2:1)洗脱]纯化后得到2-(3-(2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)呋喃-2-基)乙酸甲酯(143e)(18mg,12%),为黄色胶状物;MS(ES+):524.4(M+1)&546.3(M+Na);MS(ES-):522.3(M-1)&558.4(M+Cl)。

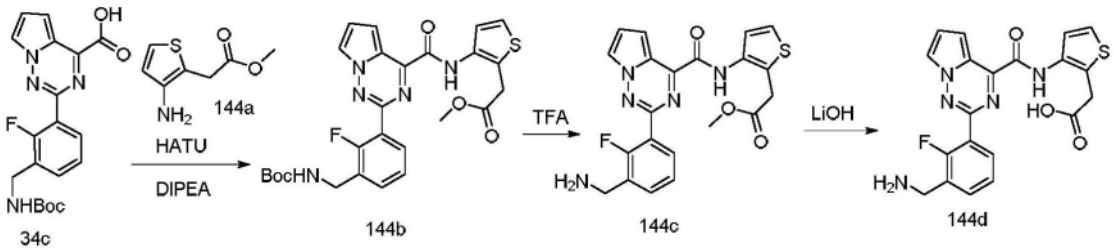
[1921] 步骤4:2-(3-(2-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)呋喃-2-基)乙酸甲酯(143f)的制备

[1922] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(6mL)中的2-(3-(2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)呋喃-2-基)乙酸甲酯(143e)(18mg,0.034mmol),使用TFA(0.318mL,4.13mmol)制备化合物143f。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用二氯甲烷/甲醇(1:0至9:1)洗脱]纯化后得到2-(3-(2-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)呋喃-2-基)乙酸甲酯(143f)(14mg,96%),为黄色胶状物;MS(ES+):424.2(M+1)&446.3(M+Na)。

[1923] 步骤5:2-(3-(2-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)呋喃-2-基)乙酸(143g)的制备

[1924] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各4mL)中的2-(3-(2-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)呋喃-2-基)乙酸甲酯(143f)(14mg,0.033mmol),使用在水(10mL)中的水合氢氧化锂(9mg,0.198mmol)制备化合物143g。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用二氯甲烷/甲醇(1:0至9:1)]纯化后得到2-(3-(2-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)呋喃-2-基)乙酸(143g)(11mg,81%),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.44(s,1H),8.40(s,1H),8.17-8.03(m,1H),7.71-7.64(m,1H),7.61(d,J=4.5Hz,1H),7.46(s,1H),7.42-7.31(m,1H),7.30-7.23(m,1H),7.11(s,1H),4.05(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-113.61;MS(ES+):410.27(M+1)&432.28(M+Na);MS(ES-):408.34(M-1);HPLC纯度:92.67%。

[1925] 方案144

[1926] 

[1927] 2-(3-(2-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)噻吩-2-基)乙酸(144d)的制备

[1928] 步骤1:2-(3-(2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)噻吩-2-基)乙酸甲酯(144b)的制备

[1929] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF(8mL)中的2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)

甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]-三嗪-4-甲酸(34c)(140mg,0.362mmol),使用2-(3-氨基噻吩-2-基)乙酸甲酯(144a)(120mg,0.701mmol,根据Kenda,Benoit等人在2008年11月06日的PCT国际申请2008132139中报道的程序制备;CAS#22288-78-4)、DIPEA(0.244mL,1.402mmol)和HATU(266mg,0.701mmol)制备化合物144b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷/乙酸乙酯(1:0至3:1)洗脱]纯化后得到2-(3-(2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)噻吩-2-基)乙酸甲酯(144b)(102mg,52%),为黄色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ10.67(s,1H),8.41-8.37(m,1H),8.29-8.18(m,1H),7.57-7.40(m,5H),7.37(t,J=7.8Hz,1H),7.28(dd,J=4.5,2.6Hz,1H),4.28(d,J=6.1Hz,2H),3.96(s,2H),3.61(s,3H),1.40(s,9H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d6)δ-119.32;MS(ES+):540.3(M+1),MS(ES-):538.4(M-1)

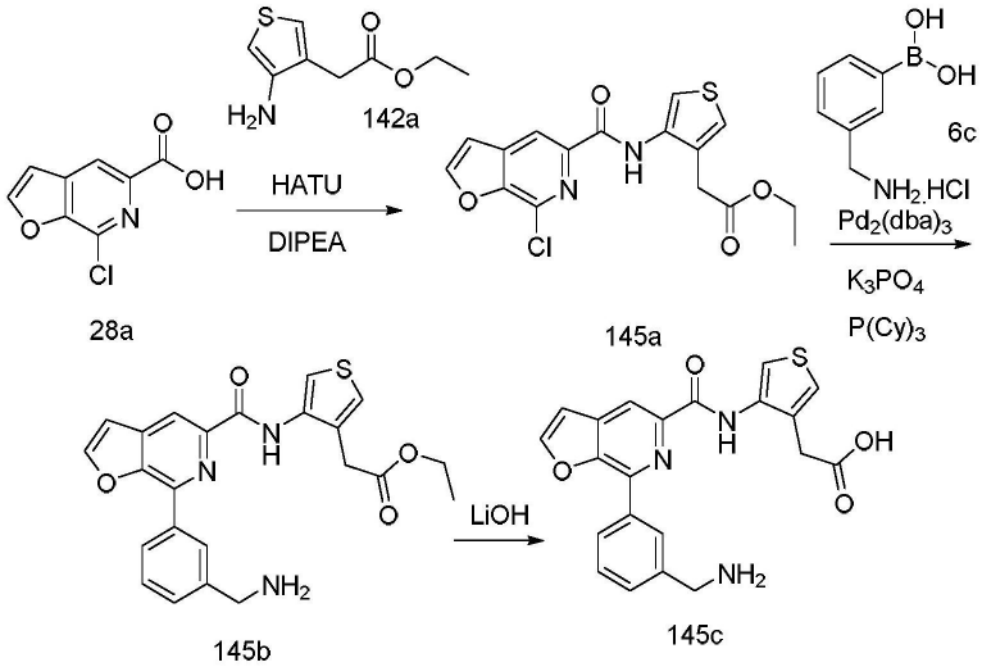
[1930] 步骤2:2-(3-(2-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)噻吩-2-基)乙酸甲酯(144c)的制备

[1931] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(8mL)中的2-(3-(2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)噻吩-2-基)乙酸甲酯(144b)(85mg,0.158mmol),使用TFA(0.485mL,6.30mmol)制备化合物144c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用二氯甲烷/甲醇(1:0至9:1)洗脱]纯化后得到2-(3-(2-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)噻吩-2-基)乙酸甲酯(144c)(109mg),为黄色固体;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ10.67(s,1H),8.47(td,J=7.6,1.8Hz,1H),8.37(dd,J=2.6,1.3Hz,1H),8.32(s,3H),7.75-7.70(m,1H),7.56(dd,J=4.6,1.3Hz,1H),7.51(d,J=5.4Hz,1H),7.48(t,J=7.8Hz,1H),7.42(d,J=5.4Hz,1H),7.31(dd,J=4.6,2.5Hz,1H),4.22(s,2H),3.97(s,2H),3.62(s,3H);MS(ES+):440.3(M+1)&462.3(M+Na)。

[1932] 步骤3:2-(3-(2-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)噻吩-2-基)乙酸(144d)的制备

[1933] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各8mL)中的2-(3-(2-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)噻吩-2-基)乙酸甲酯(144c)(79mg,0.180mmol),使用在水(8mL)中的水合氢氧化锂(46mg,1.08mmol)制备化合物144d。这样在后处理后得到2-(3-(2-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)噻吩-2-基)乙酸(144d)(43mg,两步89%),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.37(s,1H),8.42(dd,J=2.6,1.4Hz,1H),7.96(td,J=7.4,1.7Hz,1H),7.68-7.59(m,3H),7.37(t,J=7.6Hz,1H),7.31-7.27(m,2H),4.05(s,2H),3.43(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-112.88;MS(ES+):426.2(M+1);HPLC纯度:95.25%。

[1934] 方案145

[1935] 

[1936] 2-(4-(7-(3-(氨甲基)苯基)呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺基)噻吩-3-基)乙酸(145c)的制备

[1937] 步骤1:2-(4-(7-氯呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺基)噻吩-3-基)乙酸乙酯(145a)的制备

[1938] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF中的7-氯呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酸(28a)(140mg,0.673mmol),使用2-(4-氨基噻吩-3-基)乙酸乙酯(142a)(387mg)、DIPEA(0.586mL,3.37mmol)和HATU(640mg,1.683mmol)制备化合物145a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷/乙酸乙酯(1:0至3:1)洗脱]纯化后得到2-(4-(7-氯呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺基)噻吩-3-基)乙酸乙酯(145a)(168mg,68%),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.31(s,1H),8.54(s,1H),8.50(d,J=2.1Hz,1H),7.83(d,J=3.5Hz,1H),7.44(d,J=3.5Hz,1H),7.37(d,J=2.1Hz,1H),4.15(q,J=7.1Hz,2H),3.81(s,2H),1.18(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):387.1&389.1(M+Na),MS(ES-):363.2&365.2(M-1)。

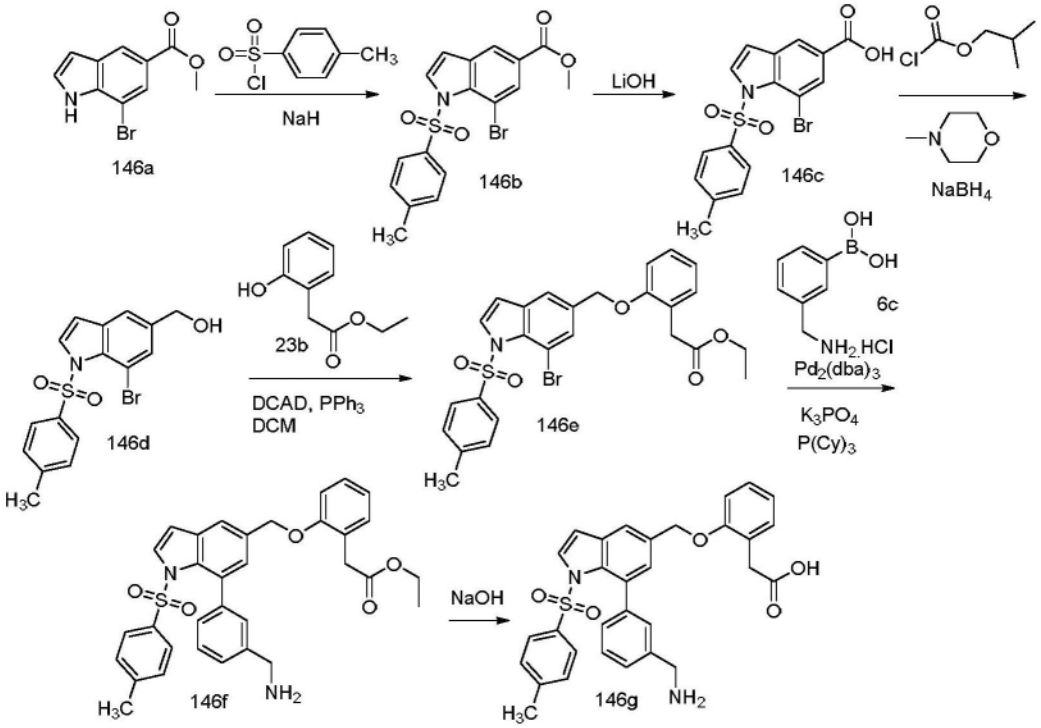
[1939] 步骤2:2-(4-(7-(3-(氨甲基)苯基)呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺基)噻吩-3-基)乙酸乙酯(145b)的制备

[1940] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(4-(7-氯呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺基)噻吩-3-基)乙酸乙酯(145a)(100mg,0.274mmol),在Ar气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(77mg,0.411mmol)、磷酸三钾(1.3M溶液,0.155mL,0.466mmol)、三环己基膦(46mg,0.164mmol)和$Pd_2(dba)_3$(75mg,0.082mmol),并在125℃微波中加热2h来制备化合物145b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用二氯甲烷/甲醇(1:0至9:1)洗脱]纯化后得到2-(4-(7-(3-(氨甲基)苯基)呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺基)噻吩-3-基)乙酸乙酯(145b)(52mg,44%),为棕色胶状物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.76(s,1H),8.53-8.51(m,1H),8.51(s,1H),8.48(d,J=2.2Hz,1H),8.41-8.32(m,1H),7.92(d,J=3.5Hz,1H),7.54(d,J=4.8Hz,2H),7.47(d,J=3.5Hz,1H),7.34(d,J=2.2Hz,1H),4.01(q,J=7.1Hz,2H),3.90(s,2H),3.87(s,2H),1.01(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):436.3(M+1),MS(ES-):434.3(M-1)。

[1941] 步骤3:2-(4-(7-(3-(氨甲基)苯基)呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺基)噻吩-3-基)乙酸(145c)的制备

[1942] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各5mL)中的2-(4-(7-(3-(氨甲基)苯基)呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺基)噻吩-3-基)乙酸乙酯(145b)(52mg,0.119mmol),使用在水(5mL)中的水合氢氧化锂(31mg,0.72mmol)制备化合物145c。这样在后处理后得到2-(4-(7-(3-(氨甲基)苯基)呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺基)噻吩-3-基)乙酸(145c)(47mg,97%),为灰白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.69(s,1H),9.29(s,1H),8.55(d,J=7.7Hz,1H),8.48-8.44(m,3H),7.76(d,J=3.4Hz,1H),7.61-7.44(m,2H),7.32(d,J=2.2Hz,1H),7.13(d,J=3.4Hz,1H),4.04(s,2H),3.37(s,2H);MS(ES+):408.2(M+1)&430.2(M+Na);HPLC纯度:94.80%。

[1943] 方案146

[1944] 

[1945] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(146g)的制备

[1946] 步骤1:7-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-5-甲酸甲酯(146b)的制备

[1947] 根据方案40的步骤1中报道的程序,由在DMF(9.5mL)中的7-溴-1H-吲哚-5-甲酸甲酯(146a)(0.6g,2.361mmol;CAS#885523-35-3),使用NaH(在矿物油中60%,0.236g,5.90mmol)和甲苯磺酰氯(0.540g,2.83mmol)制备化合物146b。这样在后处理后得到7-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-5-甲酸甲酯(146b)(0.83g,86%收率),为褐色固体,其原样用于下一步;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.31(d,J=1.6Hz,1H),8.12(d,J=3.8Hz,1H),7.97(d,J=1.7Hz,1H),7.78(d,J=8.4Hz,2H),7.43(d,J=8.2Hz,2H),7.12(d,J=3.9Hz,1H),3.86(s,3H),2.37(s,3H)。

[1948] 步骤2:7-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-5-甲酸(146c)的制备

[1949] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各30mL)中的7-溴-1-甲苯磺酰

基-1H-吲哚-5-甲酸甲酯(146b)(800mg,1.960mmol),使用水合氢氧化锂(329mg,7.84mmol)在水(30mL)中的溶液制备化合物146c。这样在后处理后得到7-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-5-甲酸(146c)(738mg,96%),为灰白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.27(s,1H),8.27(d,J=1.6Hz,1H),8.11(d,J=3.8Hz,1H),7.96(d,J=1.6Hz,1H),7.82-7.72(m,2H),7.43(d,J=8.2Hz,2H),7.10(d,J=3.8Hz,1H),2.38(s,3H);MS(ES-):392.1&394.1(M-1)。

[1950] 步骤3:(7-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-5-基)甲醇(146d)的制备

[1951] 根据方案23的步骤1中报道的程序,由7-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-5-甲酸(146c)(218mg,0.553mmol),使用在THF(10mL)中的N-甲基吗啉(0.073mL,0.664mmol)、氯甲酸异丁酯(0.087mL,0.664mmol)和在水(0.8mL)中的$NaBH_4$(63mg,1.659mmol)制备化合物146d。这样在后处理后得到(7-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-5-基)甲醇(146d)(251mg),为无色胶状物,其原样用于下一步;MS(ES+):402.1(M+Na),MS(ES-):378.2&380.2(M-1)。

[1952] 步骤4:2-(2-((7-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(146e)的制备

[1953] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(5mL)中的(7-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-5-基)甲醇(146d)(179mg,0.995mmol),使用三苯基膦(189mg,0.719mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(0.739g,4.1mmol)和二-(4-氯苄基)偶氮二甲酸酯(264mg,0.719mmol)在DCM(5mL)中的溶液制备化合物146e。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷/乙酸乙酯(1:0至2:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((7-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(146e)(190mg,两步63%),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.02(d,J=3.9Hz,1H),7.76-7.68(m,3H),7.56-7.50(m,1H),7.42(d,J=8.1Hz,2H),7.28-7.16(m,2H),7.03(d,J=8.1Hz,1H),6.96(d,J=3.8Hz,1H),6.90(t,J=7.4Hz,1H),5.12(s,2H),3.97(q,J=7.1Hz,2H),3.60(s,2H),2.37(s,3H),1.01(t,J=7.1Hz,3H)。

[1954] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(146f)的制备

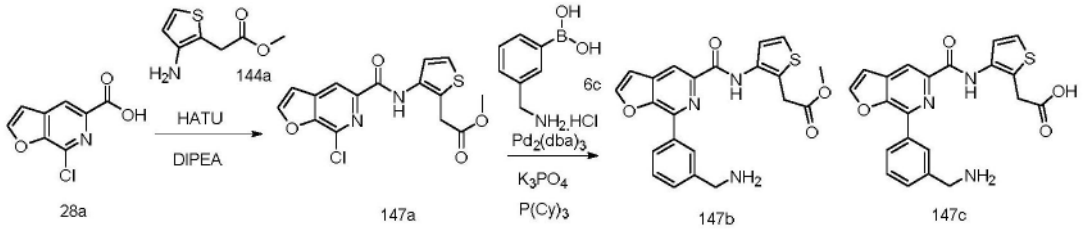
[1955] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(2-((7-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(146e)(180mL,0.332mmol),在Ar气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(93mg,0.498mmol)、磷酸三钾(1.3M溶液,0.188mL,0.564mmol)、三环己基膦(55.8mg,0.199mmol)和$Pd_2(dba)_3$(91mg,0.100mmol),并在125℃微波中加热2h来制备化合物146f。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用二氯甲烷/甲醇(1:0至9:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(146f)(74mg,39%),为无色胶状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.79(d,J=3.8Hz,1H),7.59(s,1H),7.36-6.99(m,12H),6.95-6.83(m,2H),5.13(s,2H),3.85(q,J=7.1Hz,2H),3.67(s,2H),3.58(s,2H),2.31(s,3H),0.96(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):569.3(M+1),MS(ES-):567.5(M-1)。

[1956] 步骤6:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(146g)的制备

[1957] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH(10mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(146f)(37mg,0.065mmol),使用氢氧化钠在水(3mL)中的溶液(0.325mL,0.651mmol,2M水溶液)制备化合物146g。这样在后

处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用二氯甲烷/甲醇(1:0至9:1,然后3:2)洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(146g)(12mg,34%),为灰白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.78(s,1H),7.70(d,J=3.8Hz,1H),7.48(d,J=8.2Hz,2H),7.37(d,J=7.2Hz,1H),7.31-7.00(m,8H),6.92-6.86(m,2H),6.80(t,J=7.3Hz,1H),5.15(s,2H),3.95(s,2H),3.34(s,2H),2.29(s,3H);MS(ES+):541.3(M+1)。

[1958] 方案147

[1959] 

[1960] 2-(3-(7-(3-(氨甲基)苯基)呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺基)噻吩-2-基)乙酸(147c)的制备

[1961] 步骤1:2-(3-(7-氯呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺基)噻吩-2-基)乙酸甲酯(147a)的制备

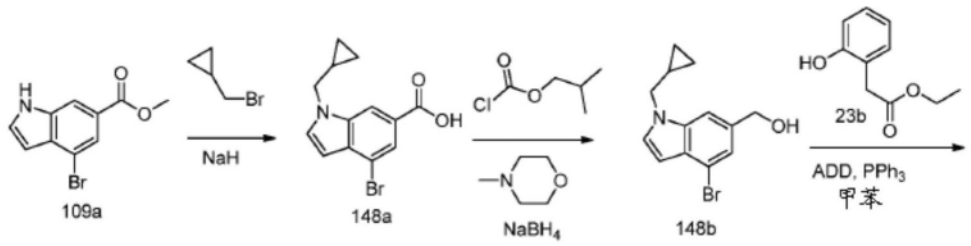
[1962] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF(10mL)中的7-氯呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酸(28a)(100mg,0.481mmol),使用2-(3-氨基噻吩-2-基)乙酸甲酯(144a)(140mg,0.817mmol)、DIPEA(0.335mL,1.923mmol)和HATU(366mg,0.962mmol)制备化合物147a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷/乙酸乙酯(1:0至2:1)洗脱]纯化后得到2-(3-(7-氯呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺基)噻吩-2-基)乙酸甲酯(147a)(112mg,66%),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.28(s,1H),8.50(s,1H),8.48(d,J=2.1Hz,1H),7.44(d,J=5.4Hz,1H),7.38-7.34(m,2H),3.91(s,2H),3.67(s,3H);MS(ES+):373.1(M+Na),MS(ES-):349.1(M-1)。

[1963] 步骤2:2-(3-(7-(3-(氨甲基)苯基)呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺基)噻吩-2-基)乙酸(147c)的制备

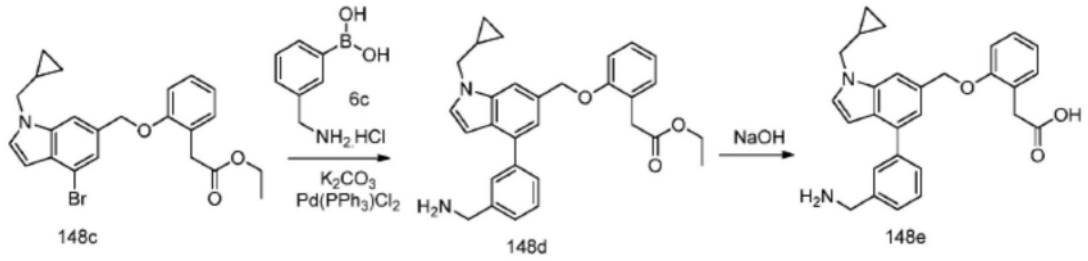
[1964] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(6mL)中的2-(3-(7-氯呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺基)噻吩-2-基)乙酸甲酯(147a)(0.108g,0.308mmol),在Ar气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(0.070g,0.462mmol)、磷酸三钾(1.3M溶液,0.711mL,0.924mmol)、三环己基膦(0.052g,0.185mmol)和$Pd_2(dba)_3$(0.056g,0.062mmol),并在125℃微波中加热45分钟来制备化合物147c。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶8g,用DCM中的甲醇从0-40%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到:2-(3-(7-(3-(氨甲基)苯基)呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺基)噻吩-2-基)乙酸甲酯(147b)(0.027g,0.064mmol,21%收率);MS(ES+):422.2(M+1);MS(ES-):456.3(M+Cl);和2-(3-(7-(3-(氨甲基)苯基)呋喃并[2,3-c]吡啶-5-甲酰胺基)噻吩-2-基)乙酸(147c)(0.012g,10%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.78(s,1H,D_2O可交换),10.60(s,1H,D_2O可交换),8.73(s,1H),8.63-8.56(m,1H),8.52(s,1H),8.48(d,J=2.2Hz,1H),8.50-8.37(m,3H,D_2O可交换),7.74-7.63(m,2H),7.56(d,J=5.5Hz,1H),7.46(d,J=5.4Hz,1H),7.35(d,J=2.2Hz,1H),4.31-4.10(m,2H),3.89(s,2H);MS(ES

+):408.2(M+1);MS(ES-):406.3(M-1);442.2(M+Cl),813.4(2M-1)。

[1965] 方案148



[1966]



[1967] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(148e)的制备

[1968] 步骤1:4-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-甲酸(148a)的制备

[1969] 根据方案40的步骤1中报道的程序,由在DMF(50mL)中的4-溴-1H-吲哚-6-甲酸甲酯(109a)(15g,59.0mmol),使用NaH(在矿物油中60%)(5.90g,148mmol)和(溴甲基)环丙烷(16.69mL,177mmol)制备化合物148a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(80g),用己烷中的EtOAc/MeOH=9:1从0-50%洗脱]纯化后得到4-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-甲酸(148a)(10g,58%收率),为白色固体;MS(ES-):292.2,294.2(M-1)。

[1970] 步骤2:(4-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)甲醇(148b)的制备

[1971] 根据方案23的步骤1中报道的程序,由4-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-甲酸(148a)(15g,51.0mmol),使用在THF(100mL)中的N-甲基吗啉(6.73mL,61.2mmol)、氯甲酸异丁酯(8.04mL,61.2mmol)和在水(8mL)中的$NaBH_4$(5.79g,153mmol)制备化合物148b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(80g),用己烷中的EtOAc/MeOH=9:1从0-100%洗脱]纯化后得到4-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)甲醇(148b)(9.7g,68%收率),为无色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ7.51(d,J=3.2Hz,1H),7.48(t,J=1.0Hz,1H),7.22(d,J=1.1Hz,1H),6.35(dd,J=3.1,0.9Hz,1H),5.24(t,J=5.7Hz,1H),4.58(d,J=4.3Hz,2H),4.04(d,J=7.0Hz,2H),1.33-1.11(m,1H),0.57-0.32(m,4H);MS(ES+):280.1(M+1)。

[1972] 步骤3:2-(2-((4-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(148c)的制备

[1973] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在甲苯(30mL)中的((4-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)甲醇(148b)(2.51g,13.92mmol),使用三苯基膦(3.65g,13.92mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(2.51g,13.92mmol)和(E)-二氮烯-1,2-二基双(哌啶-1-基甲酮)(3.51g,13.92mmol)在甲苯(20mL)中的溶液制备化合物148c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用己烷中的EtOAc/MeOH(9:1)从0-10%洗脱40分钟,然后10%-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(148c)(1.68g,36%收率),为无色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ7.65(t,J=1.0Hz,

1H),7.57(dd,J＝5.3,3.2Hz,1H),7.30(d,J＝1.1Hz,1H),7.28-7.19(m,2H),7.08(dd,J＝8.3,1.1Hz,1H),6.90(td,J＝7.4,1.1Hz,1H),6.39(td,J＝3.2,0.8Hz,1H),5.19(s,2H),4.09-4.01(m,4H),3.63(s,2H),1.31-1.21(m,1H),1.08(t,J＝7.1Hz,3H),0.54-0.34(m,4H);MS(ES+):442.3,444.3(M+1);MS(ES-):440.1,442.0(M-1)。

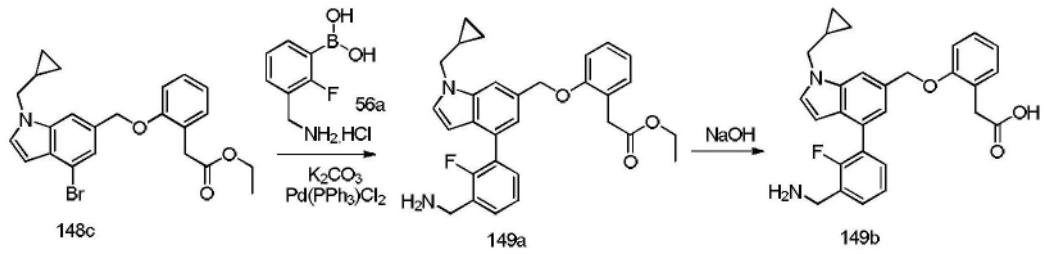
[1974] 步骤4:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(148d)的制备

[1975] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(7mL)中的2-(2-((4-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(148c)(0.64g,1.45mmol),在Ar气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(0.41g,2.17mmol)、在水(2mL)中的K_2CO_3(0.60g,4.34mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.15g,0.22mmol),并在100℃油浴中加热4h来制备化合物148d。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的MeOH从0-20%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(148d)(0.26g,38%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.35(s,3H),7.81(s,1H),7.72-7.63(m,2H),7.60-7.52(m,2H),7.52-7.45(m,1H),7.28-7.18(m,3H),7.16-7.09(m,1H),6.89(td,J＝7.4,1.1Hz,1H),6.66(dd,J＝3.2,0.8Hz,1H),5.26(s,2H),4.18-4.05(m,4H),3.93(q,J＝7.1Hz,2H),3.63(s,2H),1.37-1.13(m,1H),0.99(t,J＝7.1Hz,3H),0.56-0.34(m,4H).;MS(ES+):469.5(M+1);MS(ES-):503.4(M+Cl)。

[1976] 步骤5:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(148e)的制备

[1977] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在THF/MeOH(各4mL)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(148d)(0.16g,0.34mmol),使用氢氧化钠(0.07g,1.71mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物148e。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(148e)(0.07g,47%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.44(s,3H),7.82(s,1H),7.75-7.64(m,2H),7.62-7.46(m,3H),7.29-7.17(m,3H),7.11(d,J＝8.2Hz,1H),6.95-6.85(m,1H),6.65(d,J＝3.2Hz,1H),5.27(s,2H),4.17-4.04(m,4H),3.60(s,2H),1.36-1.19(m,1H),0.57-0.29(m,4H).;MS(ES+):441.4(M+1);MS(ES-):439.4(M-1),475.4(M+Cl)。HPLC纯度:88.53%。

[1978] 方案149

[1979] 

[1980] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(149b)的制备

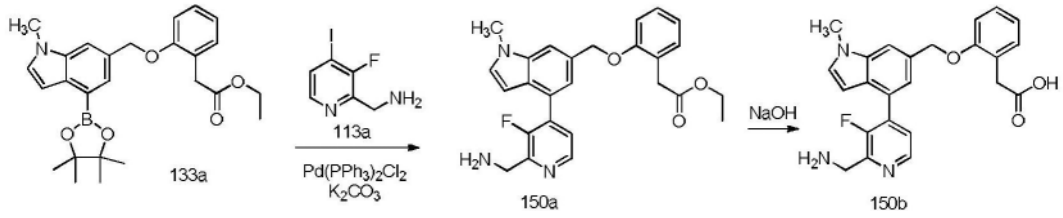
[1981] 步骤1:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(149a)的制备

[1982] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(7mL)中的2-(2-((4-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(148c)(0.64g,1.45mmol),在Ar气氛下使用(3-(氨甲基)-2-氟苯基)硼酸盐酸盐(56a)(0.45g,2.17mmol)、在水(0.7mL)中的K_2CO_3(0.60g,4.34mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.15g,0.22mmol),并在100℃油浴中加热2h来制备化合物149a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用DCM中的MeOH从0-20%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(149a)(0.36g,51%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.38(s,3H),7.69(s,1H),7.65-7.55(m,2H),7.52(d,J=3.2Hz,1H),7.39(t,J=7.6Hz,1H),7.29-7.17(m,2H),7.16-7.09(m,2H),6.90(td,J=7.3,1.1Hz,1H),6.35(t,J=2.7Hz,1H),5.25(s,2H),4.17(s,2H),4.10(d,J=7.0Hz,2H),3.92(q,J=7.1Hz,2H),3.63(s,2H),1.34-1.21(m,1H),0.99(t,J=7.1Hz,3H),0.57-0.35(m,4H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.84;MS(ES+):487.4(M+1);MS(ES-):521.5(M+Cl)。HPLC纯度:96.57%。

[1983] 步骤2:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(149b)的制备

[1984] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在THF/MeOH(各4mL)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(149a)(0.24g,0.49mmol),使用氢氧化钠(0.10g,2.47mmol)在水(0.8mL)中的溶液制备化合物149b。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(149b)(0.08g,35%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.79(s,3H),7.71(s,1H),7.66-7.54(m,2H),7.52(d,J=3.2Hz,1H),7.38(t,J=7.6Hz,1H),7.23(t,J=7.7Hz,2H),7.19-7.07(m,2H),6.89(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.35(t,J=2.9Hz,1H),5.27(s,2H),4.16(s,2H),4.09(d,J=7.0Hz,2H),3.59(s,2H),1.35-1.19(m,1H),0.56-0.34(m,4H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.79;MS(ES+):459.4(M+1);MS(ES-):457.3(M-1),493.4(M+Cl)。HPLC纯度:92.06%。

[1985] 方案150

[1986] 

[1987] 2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(150b)的制备

[1988] 步骤1:2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(150a)的制备

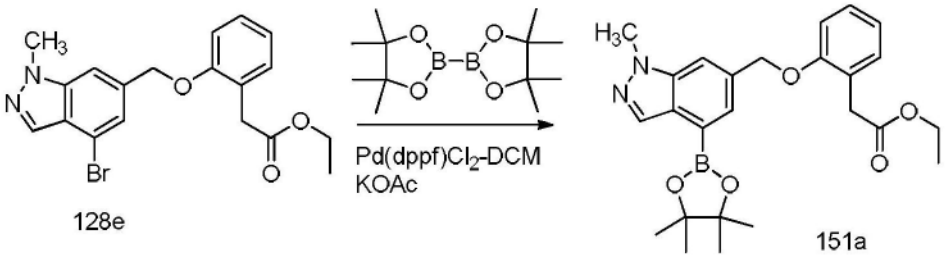
[1989] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(6mL)中的2-(2-((1-甲基-4-(4,4,

5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(133a)(0.65g,1.45mmol),在Ar气氛下使用(3-氟-4-碘吡啶-2-基)甲胺(113a)(0.30g,1.21mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.13g,0.18mmol)和K_2CO_3(0.42g,3.01mmol)在水(1.0mL)中的溶液,并在100℃油浴上加热2h来制备化合物150a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用DCM中的MeOH从0-50%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(150a)(0.12g,22%收率),为黄色固体;MS(ES+):448.5(M+1)。

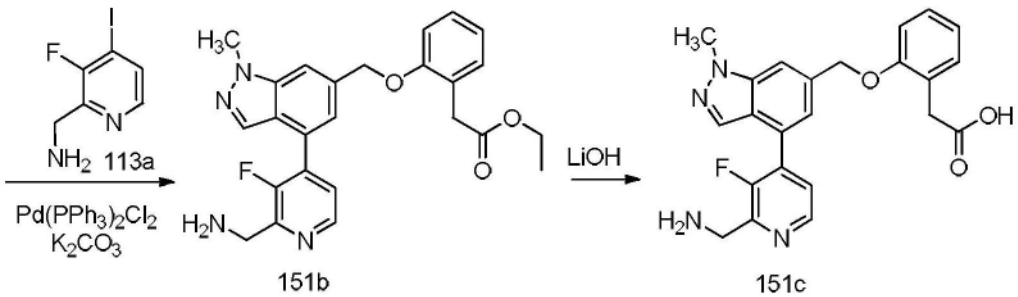
[1990] 步骤2:2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(150b)的制备

[1991] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH/THF(各4mL)中的2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(150a)(0.12g,0.27mmol),使用氢氧化钠(0.05g,1.34mmol)在水(0.8mL)中的溶液制备化合物150b。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(150b)(0.03g,23%收率)HCl盐,为黄色固体;^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.57(d,J=4.9Hz,1H),8.46(bs,4H),7.73(s,1H),7.68(t,J=5.3Hz,1H),7.48(d,J=3.1Hz,1H),7.29(s,1H),7.27-7.20(m,2H),7.11(d,J=8.1Hz,1H),6.90(m,1H),6.37(t,J=3.0Hz,1H),5.29(s,2H),4.37(d,J=6.0Hz,2H),3.86(s,3H),3.60(s,2H);MS(ES+):420.4(M+1),442.3(M+Na);MS(ES-):418.4(M-1),454.4(M+Cl)。HPLC纯度:92.20%。

[1992] 方案151



[1993]



[1994] 2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(151c)的制备

[1995] 步骤1:2-(2-((1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(151a)的制备

[1996] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由2-(2-((4-溴-1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲氧

基)苯基)乙酸乙酯(128e)(2.00g,4.96mmol),在Ar气氛下使用双(频哪醇合)二硼(1.889g,7.44mmol)、乙酸钾(1.460g,14.88mmol)和在无水二噁烷(30mL)中的Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2(0.608g,0.744mmol),并在100℃下加热过夜来制备化合物151a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,40g,用己烷中的EtOAc从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(151a)(1.105g,50%收率),为白色固体;MS(ES+):451.5(M+1),473.5(M+Na)。

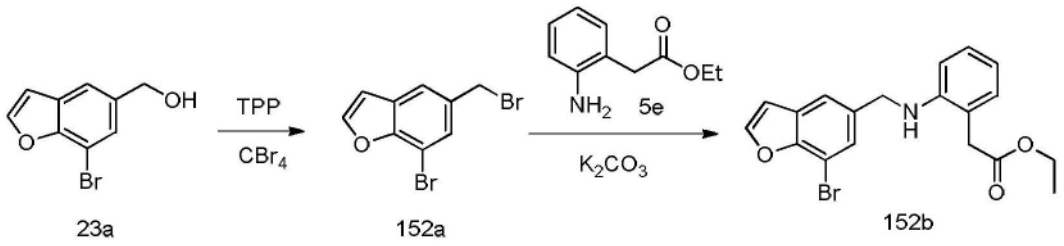
[1997] 步骤2:2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(151b)的制备

[1998] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(30mL)中的2-(2-((1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(151a)(0.7g,1.554mmol),在Ar气氛下使用(3-氟-4-碘吡啶-2-基)甲胺(113a)(0.47g,1.865mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.164g,0.233mmol)和K_2CO_3(0.644g,4.66mmol)在水(5mL)中的溶液,并在100℃油浴上加热3h来制备化合物151b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用DCM中的MeOH从0-40%洗脱]纯化后得到化合物151b(0.219g,31%收率)游离碱,为黄色蜡状固体。通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]进一步纯化105mg游离碱,得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(151b)(0.060g,57%收率)HCl盐,为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.62(d,J=4.9Hz,1H),8.49(s,3H,D_2O可交换),8.06(dd,J=3.1,1.0Hz,1H),7.91(s,1H),7.76(t,J=5.3Hz,1H),7.40(s,1H),7.31-7.21(m,2H),7.17-7.08(m,1H),6.93(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.33(s,2H),4.47-4.31(m,2H),4.12(s,3H),3.93(q,J=7.1Hz,2H),3.67(s,2H),0.98(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-128.80;MS(ES+):449.2(M+1);MS(ES-):447.3(M-1);HPLC纯度:89.52%。

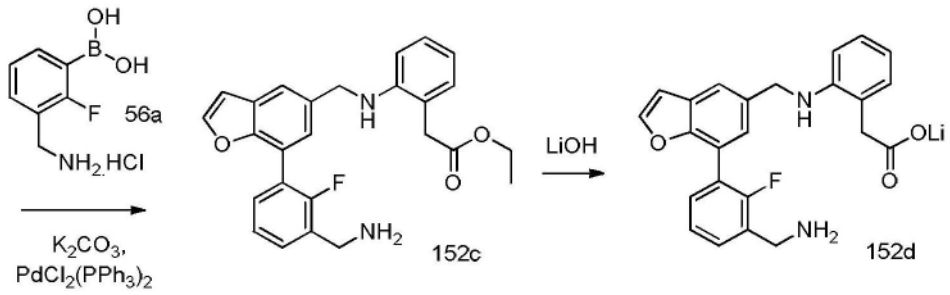
[1999] 步骤3:2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(151c)的制备

[2000] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(4mL)和MeOH(8mL)中的2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(151b)(0.107g,0.239mmol),使用2M LiOH(0.596mL,1.193mmol)制备化合物151c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(151c)(0.052g,52%收率)HCl盐,为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.2(bs,1H,D_2O可交换),8.61(d,J=5.0Hz,1H),8.55(bs,3H,D_2O可交换),8.06(dd,J=3.2,1.0Hz,1H),7.97-7.90(m,1H),7.76(t,J=5.3Hz,1H),7.43(s,1H),7.30-7.20(m,2H),7.14-7.05(m,1H),6.96-6.88(m,1H),5.35(s,2H),4.46-4.30(m,2H),4.11(s,3H),3.64(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-128.67;MS(ES+):421.3(M+1),841.6(2M+1);MS(ES-):419.4(M-1),455.3(M+Cl),839.6(2M-1);HPLC纯度:94.47%。

[2001] 方案152



[2002]



[2003] 2-(2-(((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲基)氨基)苯基)乙酸锂(152d)的制备

[2004] 步骤1:7-溴-5-(溴甲基)苯并呋喃(152a)的制备

[2005] 在0℃下经15分钟时段向(7-溴苯并呋喃-5-基)甲醇(23a)(3.00g,13.21mmol)、CBr_4(8.76g,26.4mmol)在DCM(100mL)中的溶液中添加三苯基膦(6.93g,26.4mmol)在DCM(50mL)中的溶液,并在0℃下搅拌2h。将反应混合物用水(200mL)稀释,并用DCM(2x 150mL)萃取。将合并的有机层干燥,过滤并蒸发至干。通过快速柱色谱法[硅胶40g,用己烷中的乙酸乙酯从0-100%洗脱]纯化得到的残留物,得到7-溴-5-(溴甲基)苯并呋喃(152a)(2.38g,62%收率),为淡黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ8.16(d,J=2.2Hz,1H),7.78(d,J=1.6Hz,1H),7.68(d,J=1.6Hz,1H),7.12(d,J=2.2Hz,1H),4.84(s,2H)。

[2006] 步骤2:2-(2-(((7-溴苯并呋喃-5-基)甲基)氨基)苯基)乙酸乙酯(152b)的制备

[2007] 向2-(2-氨基苯基)乙酸乙酯(5e)(1.125g,6.28mmol)在DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加K_2CO_3(4.34g,31.4mmol),接着添加7-溴-5-(溴甲基)苯并呋喃(152a)(1.82g,6.28mmol)。将所得混合物在室温下搅拌12h,并用EtOAc(100mL)和盐水(100mL)稀释。将有机层干燥,过滤,蒸发至干。通过快速柱色谱法[硅胶40g,用己烷中的乙酸乙酯从0-100%洗脱]纯化得到的残留物,得到2-(2-(((7-溴苯并呋喃-5-基)甲基)氨基)苯基)乙酸乙酯(152b)(1.9g,4.89mmol,78%收率),为稠黄色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.08(d,J=2.2Hz,1H),7.63(d,J=1.4Hz,1H),7.56(d,J=1.4Hz,1H),7.04(d,J=2.2Hz,1H),7.02-6.93(m,2H),6.52(td,J=7.4,1.2Hz,1H),6.45(dd,J=8.1,1.1Hz,1H),5.83(t,J=5.9Hz,1H),4.42(d,J=5.9Hz,2H),4.11(q,J=7.1Hz,2H),3.65(s,2H),1.20(t,J=7.1Hz,3H)。

[2008] 步骤3:2-(2-(((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲基)氨基)苯基)乙酸乙酯(152c)的制备

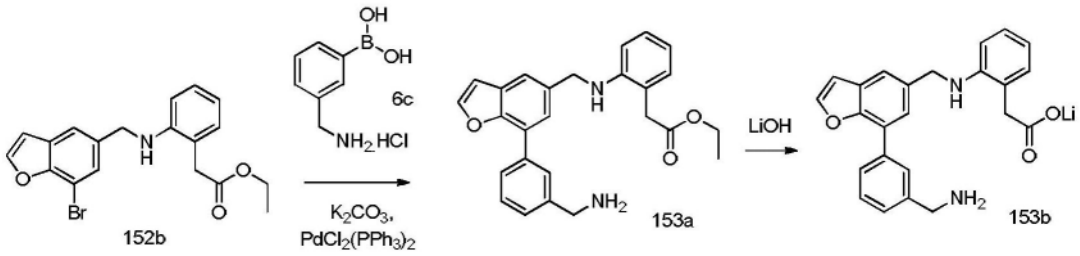
[2009] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(30mL)中的2-(2-(((7-溴苯并呋喃-5-基)甲基)氨基)苯基)乙酸乙酯(152b)(0.700g,1.803mmol),在Ar气氛下使用(3-(氨甲基)-2-氟苯基)硼酸盐酸盐(56a)(0.481g,2.344mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($PdCl_2(PPh_3)_2$)(0.190g,0.270mmol)和在水(3mL)中的K_2CO_3(0.748g,5.41mmol),并在125℃油浴上加热3h来制备化合物152c。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶40g,用DCM中的甲醇

从0-40％洗脱]纯化后得到2-(2-(((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲基)氨基)苯基)乙酸乙酯(152c)(0.503g,65％收率),为油状灰白色固体;MS(ES+):433.2(M+1)。

[2010] 步骤4:2-(2-(((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲基)氨基)苯基)乙酸锂(152d)的制备

[2011] 向2-(2-(((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲基)氨基)苯基)乙酸乙酯(152c)(0.165g,0.382mmol)在THF(10mL)和MeOH(20mL)中的溶液中添加一水合氢氧化锂(2M,0.954mL,1.908mmol)。将所得混合物在室温下搅拌12h并真空蒸发。通过快速柱色谱法[硅胶40g,用DCM中的甲醇从0-100％洗脱]纯化残留物,并将产物冻干,得到2-(2-(((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲基)氨基)苯基)乙酸锂(152d)(0.033g,0.080mmol,21.08％收率),为灰白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.98(s,1H),7.69(s,1H),7.62-7.47(m,3H),7.37-7.21(m,1H),7.06-6.84(m,3H),6.58-6.39(m,2H),4.45(s,2H),3.89(s,2H),3.41(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-119.51;MS(ES+):405.2(M+1);MS(ES-):403.3(M-1);HPLC纯度:87.33％;$C_{24}H_{20}FLiN_2O_3 \cdot 0.75H_2O$的分析计算值:C,68.00;H,5.11;N,6.61;实测值:C,67.69;H,5.44;N,6.48。

[2012] 方案153

[2013] 

[2014] 2-(2-(((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲基)氨基)苯基)乙酸锂(153b)的制备

[2015] 步骤1:2-(2-(((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲基)氨基)苯基)乙酸乙酯(153a)的制备

[2016] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(30mL)中的2-(2-(((7-溴苯并呋喃-5-基)甲基)氨基)苯基)乙酸乙酯(152b)(0.600g,1.545mmol),在Ar气氛下使用(3-(氨甲基)苯基)硼酸盐酸盐(6c)(0.377g,2.009mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($PdCl_2(PPh_3)_2$)(0.163g,0.232mmol)和在水(3mL)中的K_2CO_3(0.641g,4.64mmol),并在125℃油浴上加热3h来制备化合物153a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶40g,用DCM中的甲醇从0-40％洗脱]纯化后得到2-(2-(((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲基)氨基)苯基)乙酸乙酯(153a)(0.531g,1.281mmol,83％收率),为蜡状灰白色固体;MS(ES+):415.2(M+1)。

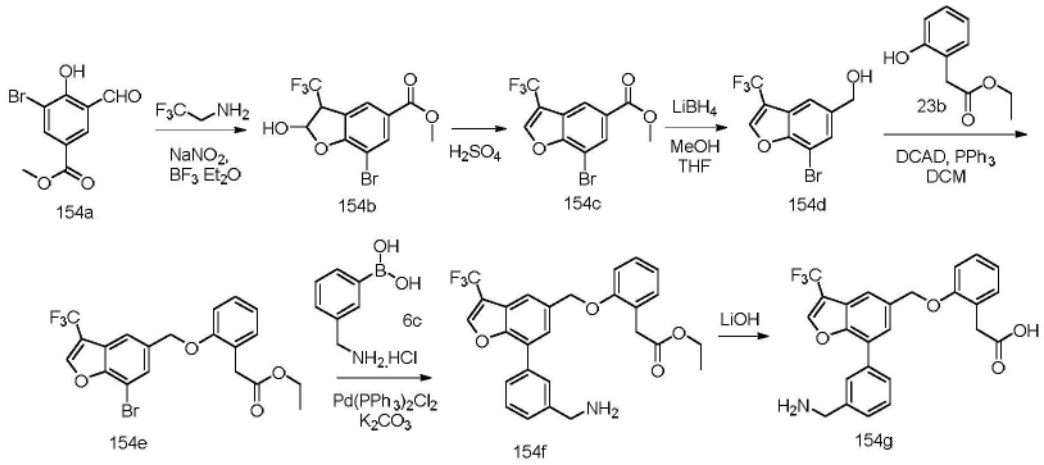
[2017] 步骤2:2-(2-(((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲基)氨基)苯基)乙酸锂(153b)的制备

[2018] 向2-(2-(((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲基)氨基)苯基)乙酸乙酯(153a)(0.251g,0.606mmol)在THF(10mL)和MeOH(20mL)中的溶液中添加一水合氢氧化锂(1.514mL,3.03mmol)。将所得混合物在室温下搅拌12h并蒸发至干。通过快速柱色谱法[硅胶40g,用DCM中的甲醇从0-100％洗脱]纯化残留物,并将产物冻干,得到2-(2-(((7-(3-(氨

甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲基)氨基)苯基)乙酸锂(153b)(0.051g,22%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.28(s,1H),8.14-8.08(m,1H),8.05(d,J=2.2Hz,1H),7.98(d,J=1.7Hz,1H),7.67(d,J=1.5Hz,1H),7.46(t,J=7.7Hz,1H),7.36-7.28(m,1H),7.01(d,J=2.2Hz,1H),6.89(dd,J=7.3,1.6Hz,1H),6.80(td,J=7.7,1.6Hz,1H),6.51-6.35(m,2H),4.51(d,J=5.8Hz,2H),4.02(s,2H),3.33(s,2H);MS(ES+):387.3(M+1);MS(ES-):385.4(M-1);HPLC纯度:92.66%;$C_{24}H_{21}LiN_2O_3$·0.25H_2O的分析计算值:C,72.63;H,5.46;N,7.06;实测值:C,72.62;H,5.45;N,6.95。

[2019] 方案154

[2020]



[2021] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(154g)的制备

[2022] 步骤1:7-溴-2-羟基-3-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酸甲酯(154b)的制备

[2023] 在0℃下向2,2,2-三氟乙胺HCl(1.71g,17.26mmol;CAS#373-88-6)在DCM(15mL)中的溶液中添加亚硝酸钠(1.27g,18.41mmol)在水(1.5mL)中的溶液。将混合物在冰浴中保持1h,冷却到-78℃,并添加3-溴-5-甲酰基-4-羟基苯甲酸甲酯(154a)(0.522g,2.015mmol;CAS#706820-79-3),并添加三氟化硼醚合物(1.2mL,9.47mmol)。将混合物在-78℃下搅拌12h,经12h时段升温至室温。用甲醇(8mL)淬灭反应,用饱和$NaHCO_3$水溶液稀释,并用乙酸乙酯萃取。将有机层合并,用盐水洗涤,干燥,过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用乙酸乙酯/己烷,0-30%洗脱]纯化得到的残留物,得到7-溴-2-羟基-3-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酸甲酯(154b)(503mg,73%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.60(d,J=6.0Hz,1H),8.11(dd,J=1.7,0.6Hz,1H),7.91(dt,J=1.8,0.9Hz,1H),6.28(dd,J=5.9,2.4Hz,1H),4.67-4.46(m,1H),3.85(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-69.45。

[2024] 步骤2:7-溴-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-甲酸甲酯(154c)的制备

[2025] 将7-溴-2-羟基-3-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-甲酸甲酯(154b)(495mg,1.451mmol)在硫酸(5mL,94mmol)中的溶液在室温下搅拌30分钟。将混合物倒入冰水中,并通过过滤收集得到的白色固体,真空干燥,得到7-溴-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-甲酸甲酯(154c)(462mg,99%收率)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.11(t,J=1.7Hz,1H),8.23(d,J=1.5Hz,1H),8.20(dt,J=1.5,0.9Hz,1H),3.92(s,3H)。

[2026] 步骤3:(7-溴-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲醇(154d)的制备

[2027] 根据方案76的步骤2中报道的程序,由在THF(12mL)中的7-溴-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-甲酸甲酯(154c)(927mg,2.87mmol),使用$LiBH_4$(2.20mL,8.80mmol,在THF中的2M溶液)和MeOH(385μl,9.52mmol)制备化合物154d。这样在后处理后得到(7-溴-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲醇(154d)(836mg,99%收率),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.41(d,J=1.7Hz,1H),7.61(q,J=1.6Hz,2H),4.69(s,2H)。

[2028] 步骤4:2-(2-((7-溴-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(154e)的制备

[2029] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(6mL)中的(7-溴-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲醇(154d)(80mg,0.271mmol),使用三苯基膦(82mg,0.313mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(74mg,0.411mmol)和在DCM(2mL)中的二-(4-氯苄基)偶氮二甲酸酯(117mg,0.319mmol)制备化合物154e。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用乙酸乙酯/己烷,0-40%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-溴-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(154e)(67mg,54%收率),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.97(q,J=1.6Hz,1H),7.81(s,2H),7.37-7.17(m,2H),7.08(dd,J=8.3,1.1Hz,1H),6.93(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.25(s,2H),4.01(q,J=7.1Hz,2H),3.63(s,2H),1.07(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-58.25。

[2030] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(154f)的制备

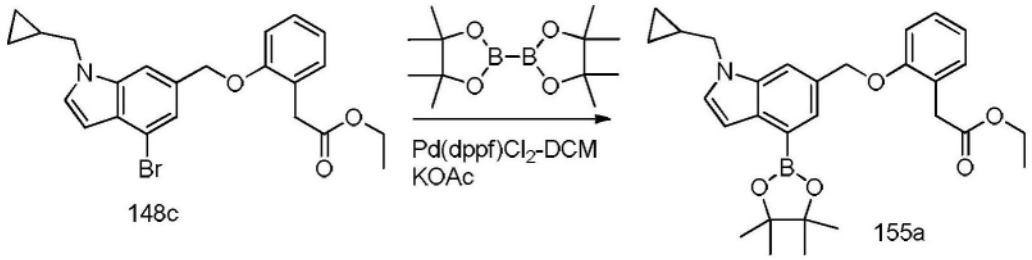
[2031] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-溴-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(154e)(220mg,0.481mmol),使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(111mg,0.735mmol)、K_2CO_3(206mg,1.491mmol)在水(0.5mL)中的溶液、双(三苯基膦)氯化钯(II)(60mg,0.085mmol),并在100℃油浴上加热3h来制备化合物154f。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(154f)(145mg,62%收率),为深色油状物。通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]进一步纯化,由此得到分析样品,得到化合物154fHCl盐,为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d4)δ8.47(q,J=1.6Hz,1H),8.07-7.89(m,2H),7.88-7.74(m,2H),7.71-7.45(m,2H),7.34-7.14(m,2H),7.09(dd,J=8.3,1.1Hz,1H),6.94(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.29(s,2H),4.25(s,2H),3.96(q,J=7.1Hz,2H),3.67(s,2H),1.02(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):484.2(M+1);(ES-):482.3(M-1);HPLC纯度98.43%。

[2032] 步骤6:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(154g)的制备

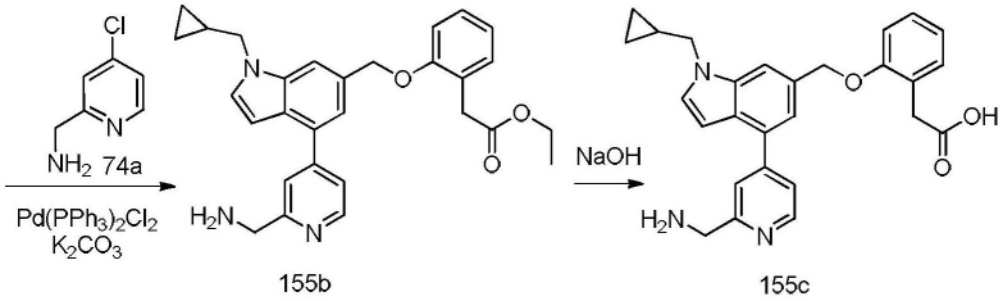
[2033] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各6mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(154f)(96mg,0.199mmol),使用一水合氢氧化锂(40mg,1.670mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物154g。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(154g)(67mg,74%收率)HCl盐,为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.45(q,J=

1.6Hz,1H),8.05-7.96(m,2H),7.81(dd,J＝9.7,1.6Hz,2H),7.61(t,J＝7.9Hz,1H),7.53(dt,J＝7.7,1.5Hz,1H),7.30-7.19(m,2H),7.06(d,J＝8.0Hz,1H),6.93(td,J＝7.4,1.1Hz,1H),5.30(s,2H),4.23(s,2H),3.70(s,2H);MS(ES+):456.1(M+1);MS(ES-):454.2(M-1)。HPLC纯度97.47%。$C_{25}H_{20}F_3NO_4$.HCl的分析计算值:C,61.04;H,4.30;Cl,7.21;N,2.85;实测值:C,60.83;H,4.63;Cl,7.61;N,2.65。

[2034] 方案155



[2035]



[2036] 2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(155c)的制备

[2037] 步骤1:2-(2-((1-(环丙基甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(155a)的制备

[2038] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由2-(2-((4-溴-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(148c)(3.5g,7.91mmol),在Ar气氛下使用双(频哪醇合)二硼(3.01g,11.87mmol)、乙酸钾(2.33g,23.74mmol)和在无水二噁烷(50mL)中的Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2(0.97g,1.19mmol),并在100℃下加热过夜制备化合物155a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,40g,用已烷中的EtOAc/MeOH＝9:1从0-10%洗脱]纯化后得到2-(2-((1-(环丙基甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(155a)(1.9g,49%收率),为黄色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.71(q,J＝1.7,1.0Hz,1H),7.53-7.41(m,2H),7.22(ddd,J＝7.2,3.6,1.6Hz,2H),7.09(dd,J＝8.3,1.1Hz,1H),6.89(td,J＝7.4,1.1Hz,1H),6.73(dd,J＝3.1,0.8Hz,1H),5.19(s,2H),4.12-3.94(m,4H),3.60(s,2H),1.33(s,12H),1.26-1.18(m,1H),1.05(t,J＝7.1Hz,3H),0.52-0.28(m,4H);MS(ES+):490.3(M+1)。

[2039] 步骤2:2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(155b)的制备

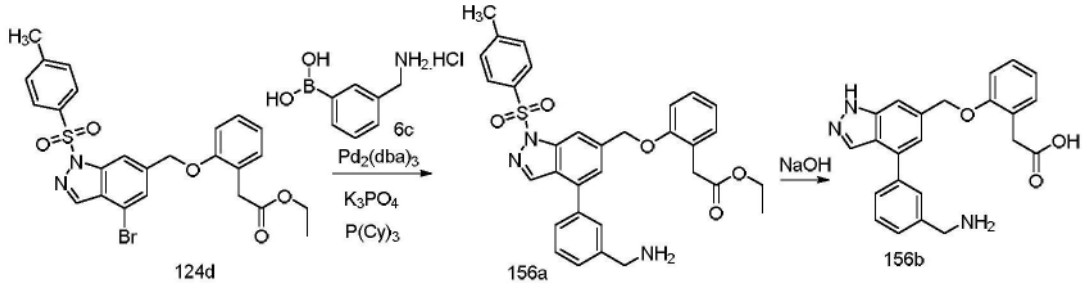
[2040] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(6mL)中的2-(2-((1-(环丙基甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(155a)(0.7g,1.43mmol),在Ar气氛下使用(4-氯吡啶-2-基)甲胺(74a)(0.13mL,1.10mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.12g,0.17mmol)和K_2CO_3(0.38g,2.75mmol)在水

(0.7mL)中的溶液,并在100℃油浴上加热2h来制备化合物155b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(155b)(0.07g,14%收率)HCl盐,为黄色固体;MS(ES+):470.2(M+1)。

[2041] 步骤3:2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(155c)的制备

[2042] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在THF(3mL)和MeOH(3mL)中的2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(155b)(0.07g,0.15mmol),使用在水(0.6mL)中的氢氧化钠(0.02g,0.45mmol)制备化合物155c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(155c)(0.05g,70%收率)HCl盐,为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.72(d,J=5.2Hz,1H),8.40(s,3H),7.85(d,J=1.5Hz,1H),7.78(s,1H),7.74(dd,J=5.2,1.6Hz,1H),7.63(d,J=3.2Hz,1H),7.37(d,J=1.3Hz,1H),7.22(d,J=7.4Hz,2H),7.11(d,J=8.1Hz,1H),6.94-6.86(m,1H),6.71(d,J=3.2Hz,1H),5.29(s,2H),4.31(s,2H),4.12(d,J=7.0Hz,2H),3.60(s,2H),1.34-1.20(m,1H),0.57-0.33(m,4H);MS(ES-):440.3(M-1)。HPLC纯度:98.99%。

[2043] 方案156

[2044] 

[2045] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(156b)的制备

[2046] 步骤1:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(156a)的制备

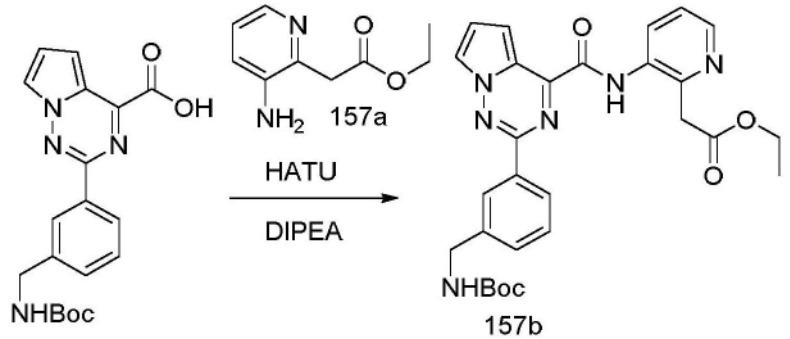
[2047] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(6mL)中的2-(2-((4-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(124d)(0.335g,0.616mmol),在氮气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(0.140g,0.925mmol)、磷酸三钾(1.3M溶液,1.423mL,1.849mmol)、三环己基膦(0.052g,0.185mmol)和$Pd_2(dba)_3$(0.056g,0.062mmol),并在125℃微波中加热45分钟来制备化合物156a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶,25g,用DCM中的甲醇从0-40%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(156a)(0.266g,76%收率),为灰白色固体;MS(ES+):570.3(M+Na)。

[2048] 步骤2:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(156b)的制备

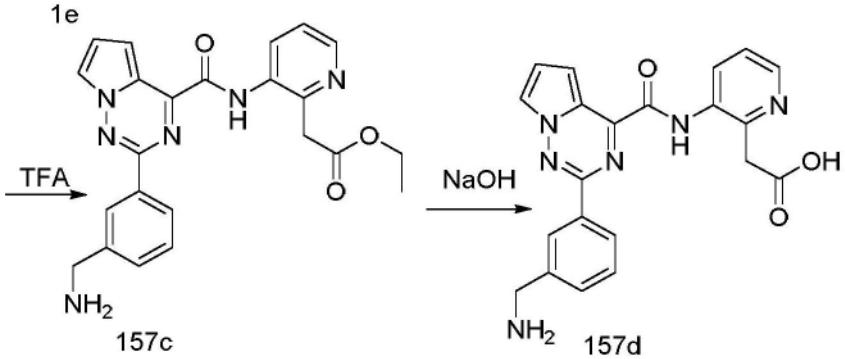
[2049] 向2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲苯磺酰基-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙

酸乙酯(156a)(0.075g,0.132mmol)在THF(3.0mL)和甲醇(6.0mL)中的溶液中添加氢氧化钠(2M水溶液)(0.658mL,1.317mmol),在室温下搅拌6h并真空浓缩以移除THF/MeOH。将水层用冷的2N HCl水溶液酸化,并通过反相柱色谱法[C-18柱,50g,用在水中0.1%的HCl水溶液和乙腈从0-100%洗脱]纯化残留物,经冻干得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(156b)(0.034g,0.088mmol,66.7%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.31(s,1H,D_2O可交换),8.44-8.22(m,4H,D_2O可交换,3H),7.91(s,1H),7.77(d,J=7.6Hz,1H),7.65(s,1H),7.60(t,J=7.5Hz,1H),7.56-7.50(m,1H),7.40-7.33(m,1H),7.28-7.19(m,2H),7.09(d,J=8.4Hz,1H),6.91(t,J=7.4Hz,1H),5.33(s,2H),4.24-4.09(m,2H),3.62(s,2H);MS(ES+):388.3(M+1);775.5(2M+1);MS(ES-):386.3(M-1);422.4(M+Cl);773.6(2M-1);HPLC纯度:93.41%;$C_{23}H_{21}N_3O_3$·2.25H_2O·2.0HCl的分析计算值:C,55.15;H,5.53;N,8.39;实测值:C,54.94;H,5.34;N,8.00。

[2050] 方案157



[2051]



[2052] 2-(3-(2-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)吡啶-2-基)乙酸(157d)的制备

[2053] 步骤1:2-(3-(2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)吡啶-2-基)乙酸乙酯(157b)的制备

[2054] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF(2mL)中的2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸(1e)(0.144g,0.391mmol),使用2-(3-氨基吡啶-2-基)乙酸乙酯(157a)(0.13g,0.469mmol;根据Mikami,Satoshi等人在Journal ofMedicinal Chemistry,60(18),7677-7702;2017中报道的程序制备)、DIPEA(0.341mL,1.954mmol)和HATU(0.781g,0.469mmol)制备化合物157b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅12g,用已烷中的MeOH:EtOAc(9:1)从0至100%洗脱]纯化后得到2-(3-(2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)吡啶-2-基)乙酸乙酯(157b)(0.15g,0.283mmol,72.3%收率),为橙色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ

10.90(s,1H),8.50-8.41(m,2H),8.41-8.32(m,2H),8.15(dd,J＝8.2,1.6Hz,1H),7.59-7.39(m,4H),7.26(dd,J＝4.6,2.5Hz,1H),4.27(d,J＝6.2Hz,2H),4.10-3.97(m,4H),1.41(s,9H),1.02(t,J＝7.1Hz,3H);MS(ES+):531.4(M+1),553.4(M+Na)。

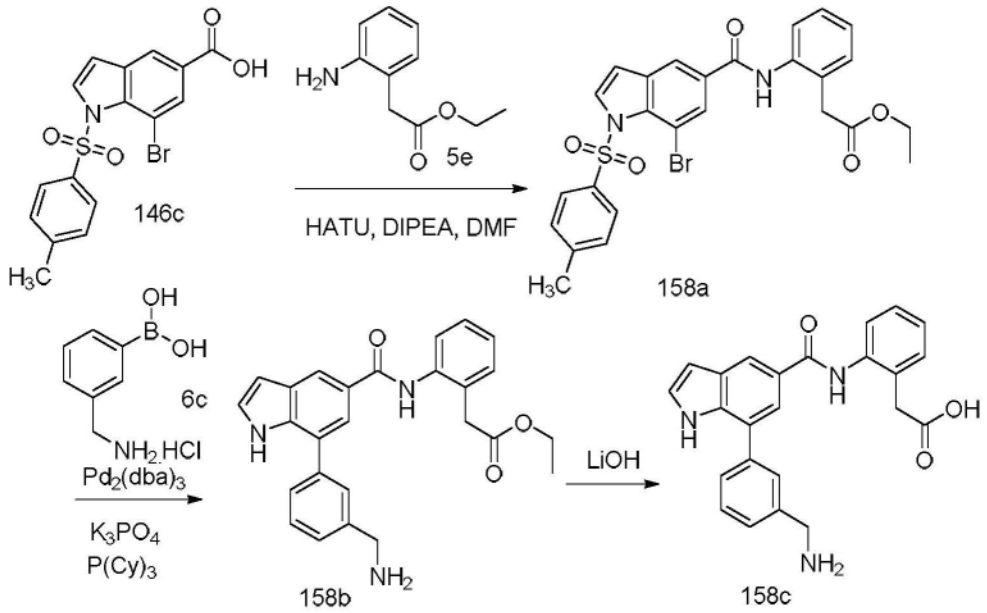
[2055] 步骤2:2-(3-(2-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)吡啶-2-基)乙酸乙酯(157c)的制备

[2056] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(4mL)中的2-(3-(2-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)吡啶-2-基)乙酸乙酯(157b)(0.15g,0.283mmol),使用TFA(0.218mL,2.83mmol)制备化合物157c。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C-18柱,30g,用0.1%HCl水溶液和乙腈从0-100%洗脱]纯化后得到2-(3-(2-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)吡啶-2-基)乙酸乙酯(157c)(0.028g,23%收率),为HCl盐;MS(ES+):431.4(M+1)。

[2057] 步骤3:2-(3-(2-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)吡啶-2-基)乙酸(157d)的制备

[2058] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在THF(3mL)和甲醇(3mL)中的2-(3-(2-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)吡啶-2-基)乙酸乙酯(157c)(0.1g,0.232mmol),使用氢氧化钠(2M,0.348mL,0.697mmol)制备化合物157d。这样在后处理并通过反相柱[C18(30g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]、接着进行快速柱色谱法[硅胶12g,用DCM中的甲醇从0-100%洗脱]纯化后得到2-(3-(2-(3-(氨甲基)苯基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)吡啶-2-基)乙酸(157d)(0.007g,8%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.61(s,1H,D_2O可交换),9.33(s,1H),9.15(s,3H,D_2O可交换),8.42-8.36(m,1H),8.34-8.22(m,3H),7.62(dd,J＝4.6,1.3Hz,1H),7.56(d,J＝4.8Hz,2H),7.35(dd,J＝8.1,4.7Hz,1H),7.26(dd,J＝4.6,2.6Hz,1H),4.14(s,2H),3.74(s,2H);MS(ES+):403.3(M+1),425.3(M+Na);MS(ES-):401.4(M-1),803.5(2M-1);HPLC纯度:90.71%。

[2059] 方案158

[2060] 

[2061] 2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)-1H-吲哚-5-甲酰胺基)苯基)乙酸(158c)的制备

[2062] 步骤1:2-(2-(7-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(158a)的制备

[2063] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF(15mL)中的7-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-5-甲酸(146c)(200mg,0.507mmol),使用2-(2-氨基苯基)乙酸乙酯(5e)(182mg,1.015mmol)、DIPEA(0.353mL,2.029mmol)和HATU(386mg,1.015mmol)制备化合物158a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅12g,用己烷/乙酸乙酯(1:0至2:1)洗脱]纯化后得到2-(2-(7-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(158a)(102mg),为棕色胶状物MS(ES+):555.10&557.10(M+1);MS(ES-):553.20&555.20(M-1)。

[2064] 步骤2:2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)-1H-吲哚-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(158b)的制备

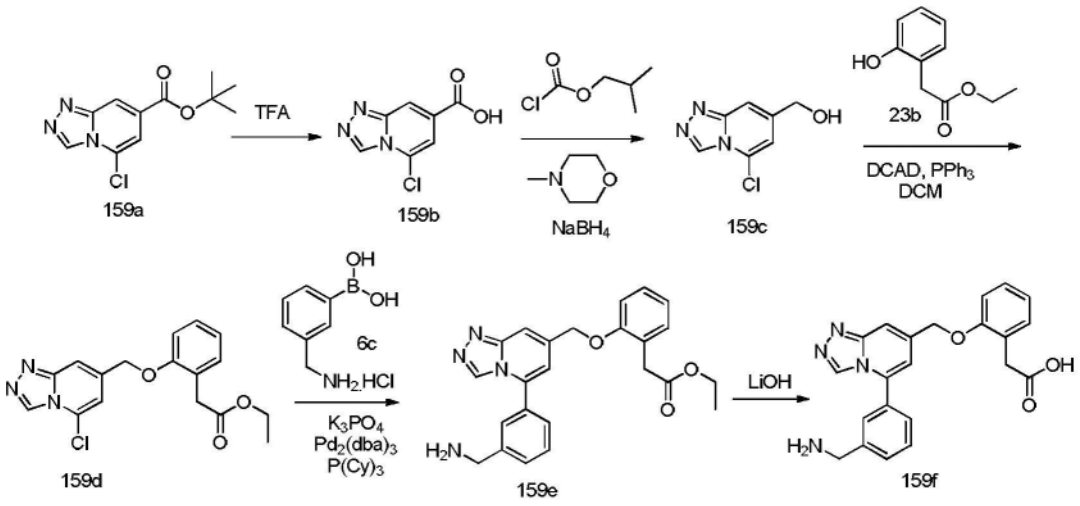
[2065] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(2-(7-溴-1-甲苯磺酰基-1H-吲哚-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(158a)(90mg,0.162mmol),在氮气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(46mg,0.243mmol)、磷酸三钾(1.3M溶液,0.092mL,0.275mmol)、三环己基膦(0.027g,0.097mmol)和$Pd_2(dba)_3$(0.045g,0.049mmol),并在125℃微波中加热2h来制备化合物158b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶,25g,用二氯甲烷/甲醇(1:0至9:1)洗脱]纯化后得到2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)-1H-吲哚-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(158b)(5mg,两步3%),为白色固体。MS(ES+):428.3(M+1)&450.3(M+Na);MS(ES^-):426.5(M-1)&462.4(M+Cl)。

[2066] 步骤3:2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)-1H-吲哚-5-甲酰胺基)苯基)乙酸(158c)的制备

[2067] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(2mL)和甲醇(2mL)中的2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)-1H-吲哚-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(158b)(5mg,0.012mmol),使用在水(2mL)中的水合氢氧化锂(5.01mg,0.117mmol)制备化合物158c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用二氯甲烷/甲醇(1:0至3:1)洗脱]纯化后得到2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)-1H-吲哚-5-甲酰胺基)苯基)乙酸(158c)(4mg,86%),为浅棕色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.54(s,1H),11.44(s,1H),8.27(s,1H),8.22(s,1H),8.13(s,1H),8.02(d,J=7.9Hz,1H),7.87(d,J=7.7Hz,1H),7.54(t,J=7.6Hz,1H),7.49-7.38(m,2H),7.25-7.15(m,2H),7.01(t,J=7.4Hz,1H),6.71(s,1H),4.10(s,2H),3.47(s,2H);MS(ES-):398.4(M-1)。

[2068] 方案159

[2069]



[2070] 2-(2-((5-(3-(氨甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)甲氧基)苯基)乙酸(159f)的制备

[2071] 步骤1:5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-甲酸(159b)的制备

[2072] 向5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-甲酸叔丁酯(159a)(950mg,3.67mmol;CAS#1246759-50-1)在CH_2Cl_2(30mL)中的溶液中添加2,2,2-三氟乙酸(4.24mL,55.0mmol),并在室温下搅拌17h。将反应混合物浓缩至干,得到5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-甲酸(159b),其原样用于下一步。MS(ES-):196.1&198.1(M-1)。

[2073] 步骤2:(5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)甲醇(159c)的制备

[2074] 根据方案23的步骤1中报道的程序,由5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-甲酸(159b)(1.84mmol),使用在THF(30mL)中的N-甲基吗啉(0.726mL,6.61mmol)、氯甲酸异丁酯(0.868mL,6.61mmol)和在水(1mL)中的$NaBH_4$(278mg,7.34mmol)制备化合物159c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用二氯甲烷/甲醇(1:0至19:1)洗脱]纯化后得到(5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)甲醇(159c)(84mg,两步25%),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ9.36(s,1H),7.68-7.62(m,1H),7.16(s,1H),5.60(t,J=5.7Hz,1H),4.59-4.53(m,2H)。

[2075] 步骤3:2-(2-((5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(159d)的制备

[2076] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(5mL)和THF(5mL)中的(5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)甲醇(159c)(80mg,0.436mmol),使用三苯基膦(149mg,0.566mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(2.51g,13.92mmol)和二-(4-氯苄基)偶氮二甲酸酯(DCAD,208mg,0.566mmol)在DCM(5mL)中的溶液制备化合物159d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷/乙酸乙酯中的10%甲醇(1:0至1:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(159d)(140mg,93%),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ9.45(s,1H),7.83(s,1H),7.53-7.22(m,3H),7.04(d,J=8.4Hz,1H),6.95(t,J=7.4Hz,1H),5.22(s,2H),4.06(q,J=7.1Hz,2H),3.71(s,2H),1.15(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):368.1&370.1(M+Na);MS(ES-):344.2(M-1)。

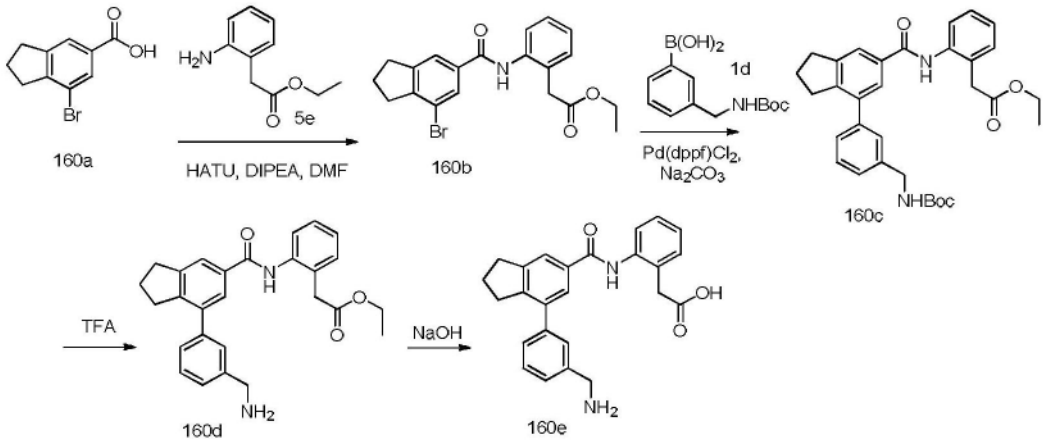
[2077] 步骤4:2-(2-((5-(3-(氨甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(159e)的制备

[2078] 根据方案1的步骤3中报道的程序，由在二噁烷(3mL)中的2-(2-((5-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(159d)(116mg，0.335mmol)，在Ar气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(94mg，0.503mmol)、磷酸三钾(0.190mL，0.570mmol，3M溶液)、水(0.05mL)和$Pd_2(dba)_3$(92mg，0.101mmol)，并在125℃微波中加热2h来制备化合物159e。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g)，用二氯甲烷/DMA 80(1:0至1:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((5-(3-(氨甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(159e)(25mg，18％)，为无色胶状物；MS(ES+)：417.3(M+1)&439.3(M+Na)；MS(ES-)：451.4(M+Cl)。

[2079] 步骤5：2-(2-((5-(3-(氨甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)甲氧基)苯基)乙酸(159f)的制备

[2080] 根据方案1的步骤6中报道的程序，由在THF/MeOH(各4mL)中的2-(2-((5-(3-(氨甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(159e)(25mg，0.060mmol)，使用水合氢氧化锂(15mg，0.36mmol)在水(4mL)中的溶液制备化合物159f。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g)，用二氯甲烷/甲醇(1:0至3:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((5-(3-(氨甲基)苯基)-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)甲氧基)苯基)乙酸(159f)(12mg，52％)，为白色固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ9.40(s，1H)，8.05(s，1H)，7.88(s，1H)，7.85-7.79(m，1H)，7.69-7.60(m，2H)，7.27-7.19(m，2H)，7.16(bs，1H)，7.04(d，J＝8.5Hz，1H)，6.91(t，J＝7.3Hz，1H)，5.28(s，2H)，4.11(s，2H)，3.58(s，2H)；MS(ES+)：389.3(M+1)&411.3(M+Na)；MS(ES-)：387.2(M-1)&423.2(M+Cl)。

[2081] 方案160

[2082] 

[2083] 2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-5-甲酰胺基)苯基)乙酸(160e)的制备

[2084] 步骤1：2-(2-(7-溴-2,3-二氢-1H-茚-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(160b)的制备

[2085] 根据方案1的步骤4中报道的程序，由在DMF(40mL)中的7-溴-2,3-二氢-1H-茚-5-甲酸(160a)(2.0g，8.29mmol；根据Johansson，Anders和Persson，Joachim在2004年12月23日的PCT国际申请2004110344中报道的程序制备)，使用2-(2-氨基苯基)乙酸乙酯(5e)(1.78g，9.95mmol)、DIPEA(3.21g，24.88mmol)和HATU(3.78g，9.95mmol)制备化合物160b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅，用正己烷中的乙酸乙酯(0-20％洗脱])纯化后得到2-(2-(7-溴-2,3-二氢-1H-茚-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(160b)(1.2g，36％)，为

白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.00(s,1H),7.90(d,J=1.5Hz,1H),7.78(s,1H),7.33(dd,J=8.2,1.7Hz,1H),7.09-6.87(m,1H),6.65(dd,J=7.8,1.3Hz,1H),6.51(td,J=7.4,1.3Hz,1H),4.87(s,2H),4.08(t,J=7.1Hz,2H),3.49(s,2H),3.06(t,J=7.5Hz,3H),:MS(ES+)404.0(M+1);(ES-)401.9(M-1)。

[2086] 步骤2:2-(2-(7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(160c)的制备

[2087] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(3mL)中的2-(2-(7-溴-2,3-二氢-1H-茚-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(160b)(0.5g,1.24mmol),在氮气氛下使用(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)硼酸(1d)(0.37g,1.49mmol)、Na_2CO_3(0.39g,3.72mmol)和Pd(dppf)Cl_2(0.10g,0.12mmol),并在60℃油浴中加热6h来制备化合物160c。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶,用正己烷中的0-30%EtOAc洗脱]纯化后得到2-(2-(7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(160c)(0.15g,22.90%),为油状物;^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.60(s,1H),7.96(dd,J=8.2,1.3Hz,1H),7.83-7.67(m,2H),7.44-7.26(m,4H),7.26-7.17(m,1H),7.06(td,J=7.5,1.3Hz,1H),4.89(s,1H),4.30(d,J=5.9Hz,2H),4.10(q,J=7.1Hz,2H),3.60(s,2H),2.96(dt,J=10.4,7.4Hz,4H),2.10-1.91(m,2H),1.39(s,9H),1.24-1.06(m,3H)。

[2088] 步骤3:2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(160d)的制备

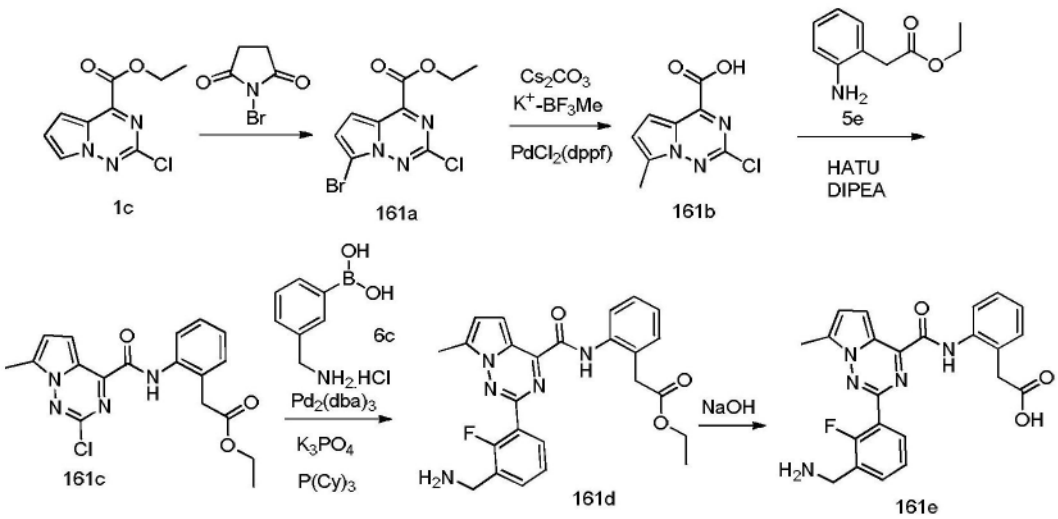
[2089] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(3mL)中的2-(2-(7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(160c)(0.070g,0.132mmol),使用TFA(0.204mL,2.65mmol)制备化合物160d。这样在后处理后得到2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(160d)(0.057g,100%收率)TFA盐,为黄色固体;MS(ES+):429.3(M+1)。

[2090] 步骤4:2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-5-甲酰胺基)苯基)乙酸(160e)的制备

[2091] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在THF(2mL)和甲醇(4mL)中的2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(160d)(.056g,0.131mmol),使用氢氧化钠(2M水溶液,0.457mL,0.915mmol)制备化合物160e。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C-18柱,30g,用0.1%HCl水溶液和乙腈从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-5-甲酰胺基)苯基)乙酸(160e)(0.012g,23%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.35(s,1H,D_2O可交换),10.04(s,1H,D_2O可交换),8.34(bs,3H,D_2O可交换),7.89-7.81(m,2H),7.69(s,1H),7.62-7.42(m,4H),7.37-7.26(m,2H),7.21(td,J=7.5,1.5Hz,1H),4.12(s,2H),3.66(s,2H),3.01(t,J=7.3Hz,4H),2.15-1.98(m,2H);MS(ES+):401.3(M+1),801.5(2M+1);MS(ES-):399.4(M-1),799.6(2M-1);HPLC纯度:99.35%。

[2092] 方案161

[2093]



[2094] 2-(2-(2-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-7-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸(161e)的制备

[2095] 步骤1:7-溴-2-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸乙酯(161a)的制备

[2096] 在0℃下向2-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸乙酯(1c)(1.5g,6.65mmol)在乙腈(30mL)中的溶液中添加在乙腈(10mL)中的NBS(1.302g,7.31mmol),并在室温下搅拌16h。将反应混合物真空浓缩,并通过快速柱色谱法(硅胶,25g,用乙酸乙酯和己烷洗脱)纯化得到的残留物,得到7-溴-2-氯吡咯[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸乙酯(161a)(650mg,32%收率),为橙色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.55(d,J=5.0Hz,1H),7.48(d,J=5.1Hz,1H),4.48(q,J=7.1Hz,2H),1.40(t,J=7.1Hz,3H)。

[2097] 步骤2:2-氯-7-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸(161b)的制备

[2098] 向7-溴-2-氯吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸乙酯(161a)(0.5g,1.642mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的溶液中添加碳酸铯(1.605g,4.93mmol)在水(1mL)中的溶液、三氟(甲基)硼酸钾(0.400g,3.28mmol)、$PdCl_2$(dppf)(0.120g,0.164mmol),并伴随搅拌在100℃下加热16h。将反应混合物冷却到室温,在水(100mL)与EtOAc(80mL)之间分配。将水层用EtOAc(40mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,干燥,过滤,真空浓缩。通过快速柱色谱法[硅胶24g,用己烷中的EtOAc 0至60%洗脱]纯化得到的残留物,得到2-氯-7-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸(161b)(410mg),为深棕色固体;MS(ES-):210.1(M-1)。

[2099] 步骤3:2-(2-(2-氯-7-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(161c)的制备

[2100] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF(5mL)中的2-氯-7-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酸(161b)(400mg,1.890mmol),使用2-(2-氨基苯基)乙酸乙酯(5e)(508mg,2.84mmol)、DIPEA(0.990mL,5.67mmol)和HATU(1078mg,2.84mmol)制备化合物161c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅24g,用己烷中的EtOAc/MeOH(9:1)从0-60%洗脱]纯化后得到2-(2-(2-氯-7-甲基吡咯)[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(161c)(125mg,18%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.44(s,1H),7.72-7.62(m,1H),7.59(d,J=4.7Hz,1H),7.40-7.31(m,2H),7.23(m,2H),4.07(q,J=7.1Hz,2H),3.78(s,2H),2.60(s,3H),1.13(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+)395.2(M+Na)。

[2101] 步骤4:2-(2-(2-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-7-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-

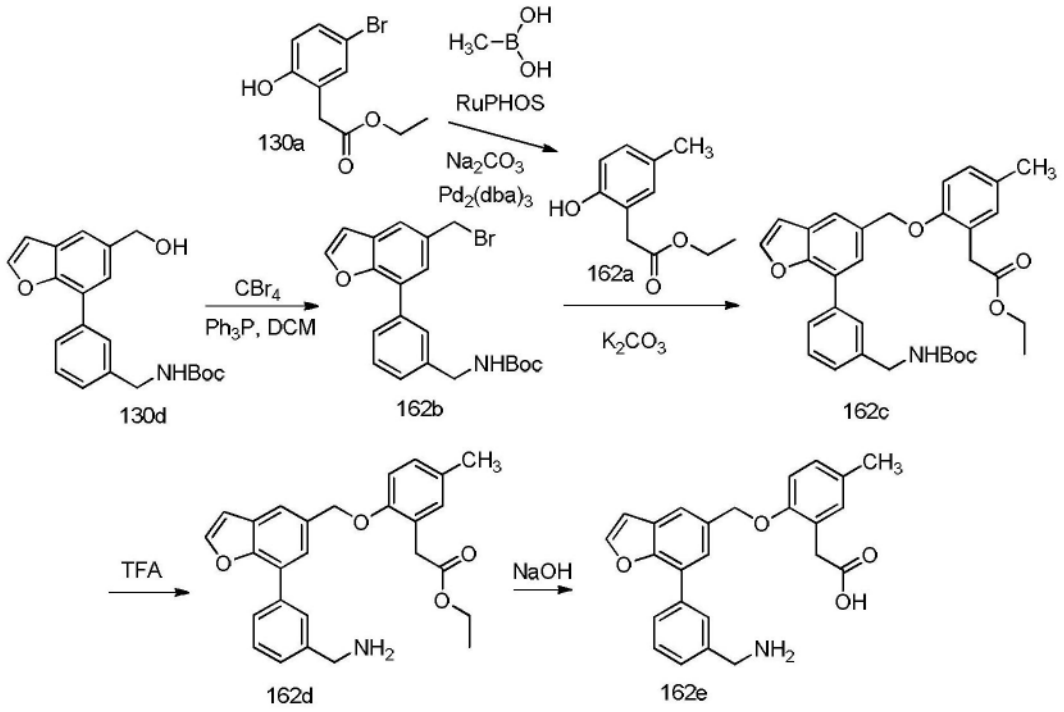
甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(161d)的制备

[2102] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(3mL)中的2-(2-(2-氯-7-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(161c)(60mg,0.161mmol),在氮气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(50mg,0.241mmol)、磷酸三钾(1.3M溶液,0.134mL,0.402mmol)、三环己基膦(0.014g,0.048mmol)和$Pd_2(dba)_3$(0.015g,0.016mmol),并在125℃微波中加热90分钟来制备化合物161d。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶,25g,用己烷中的乙酸乙酯(0至40至100%)洗脱]纯化后得到2-(2-(2-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-7-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(161d)(25mg,34%收率),为粘性物质;1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.62(s,1H),8.23-8.10(m,1H),7.83(d,J=8.2Hz,1H),7.74-7.63(m,1H),7.57(m,1H),7.38(m,3H),7.26(d,J=7.1Hz,1H),7.17(d,J=4.5Hz,1H),3.96(q,J=6.9Hz,2H),3.87(d,J=4.1Hz,2H),3.83(s,2H),2.65(s,3H),0.99(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):462.3(M+1)。

[2103] 步骤5:2-(2-(2-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-7-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸(161e)的制备

[2104] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在THF(2mL)和乙醇(1mL)中的2-(2-(2-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-7-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(161d)(24mg,0.052mmol),使用在水(1mL)中的氢氧化钠(2.5M水溶液)制备化合物161e。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(2-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-7-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-甲酰胺基)苯基)乙酸(161e)(22mg,98%收率)HCl盐,为浅橙色固体;1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.77(s,1H,D2O可交换),8.42(t,J=7.6Hz,1H),7.92-7.83(m,1H),7.75(t,J=7.0Hz,1H),7.61(d,J=4.5Hz,1H),7.47(t,J=7.7Hz,1H),7.42-7.34(m,2H),7.25(d,J=7.4Hz,1H),7.20(d,J=4.7Hz,1H),4.21(s,2H),3.74(s,2H),2.66(s,3H);MS(ES+):434.3(M+1),456.2(M+Na),(ES-):432.4(M-1)。

[2105] 方案162

[2106] 

[2107] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-甲基苯基)乙酸(162e)的制备

[2108] 步骤1:2-(2-羟基-5-甲基苯基)乙酸乙酯(162a)的制备

[2109] 根据方案130的步骤1中报道的程序,由在甲苯(20mL)中的2-(5-溴-2-羟苯基)乙酸乙酯(130a)(0.750g,2.89mmol),在氮气氛下使用甲基硼酸(0.260g,4.34mmol)、二环己基(2',6'-二异丙氧基联苯-2-基)膦(RuPHOS)(0.135g,0.289mmol)、$Pd_2(dba)_3$(0.133g,0.145mmol)和Na_2CO_3(1.23g,11.58mmol)在水(2mL)中的溶液,并在100℃下加热1.5h来制备化合物162a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶24g,用己烷中的EtOAc从0-30%洗脱]纯化后得到2-(2-羟基-5-甲基苯基)乙酸乙酯(162a)(0.242g,43%收率),为稠透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.16(s,1H),6.92-6.82(m,2H),6.67(d,J=8.0Hz,1H),4.05(q,J=7.0Hz,2H),3.48(s,2H),2.17(s,3H),1.17(t,J=7.1Hz,3H)。

[2110] 步骤2:3-(5-(溴甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(162b)的制备

[2111] 根据方案152的步骤1中报道的程序,由在DCM(10mL)中的3-(5-(羟甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(130d)(0.398g,1.126mmol),使用CBr_4(0.747g,2.252mmol)和三苯基膦(0.591g,2.252mmol)制备化合物162b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶12g,用己烷中的乙酸乙酯从0-30%洗脱]纯化后得到3-(5-(溴甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(162b)(0.328g,70%收率),为稠淡黄色糖浆状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.08(d,J=2.2Hz,1H),7.79-7.68(m,3H),7.58(d,J=1.8Hz,1H),7.48(t,J=7.6Hz,1H),7.31(d,J=7.7Hz,1H),7.09-7.02(m,1H),4.90(s,2H),4.23(d,J=6.1Hz,2H),1.40(s,9H)。

[2112] 步骤3:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-甲基苯基)乙酸乙酯(162c)的制备

[2113] 根据方案152的步骤2中报道的程序,由在DMF(10mL)中的3-(5-(溴甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(162b)(0.309g,0.742mmol),使用碳酸钾(0.256g,

1.856mmol)和2-(2-羟基-5-甲基苯基)乙酸乙酯(162a)(0.144g,0.742mmol)制备化合物162c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶24g,用己烷中的乙酸乙酯从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-甲基苯基)乙酸乙酯(162c)(0.228g,58%收率),为白色固体;MS(ES+):552.3(M+Na);MS(ES-):528.4(M-1)。

[2114] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-甲基苯基)乙酸乙酯(162d)的制备

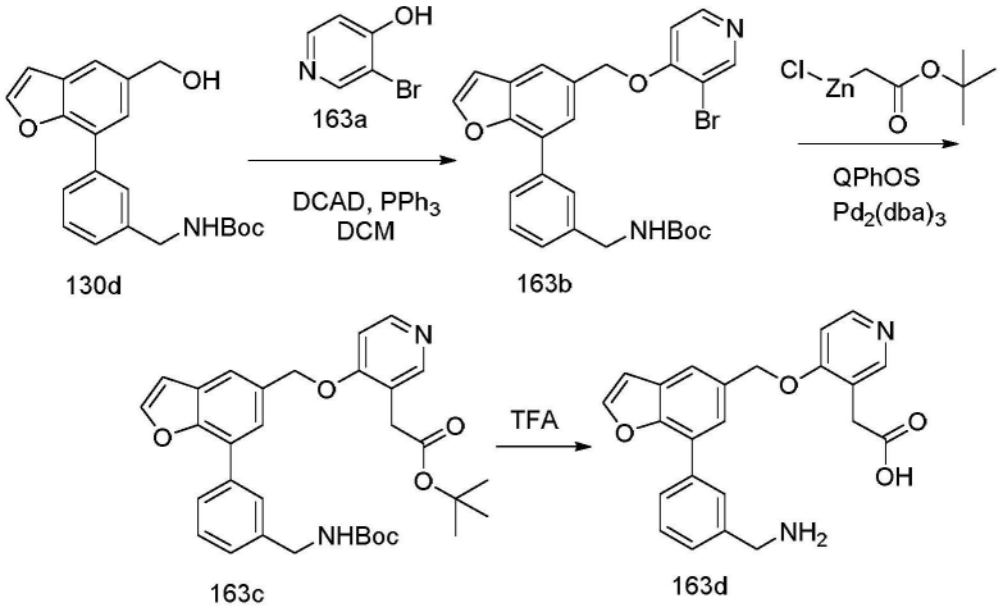
[2115] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(10mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-甲基苯基)乙酸乙酯(162c)(0.223g,0.421mmol),使用TFA(0.649mL,8.42mmol)制备化合物162d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶12g,用DCM中的甲醇从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-甲基苯基)乙酸乙酯(162d)(0.221g,97%收率)TFA盐,为黄色蜡状物;MS(ES+):430.3(M+1),452.3(M+Na)。

[2116] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-甲基苯基)乙酸(162e)的制备

[2117] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在THF(5mL)和甲醇(10mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-甲基苯基)乙酸乙酯(162d)(0.108g,0.199mmol),使用氢氧化钠溶液(2M水溶液,0.497mL,0.994mmol)制备化合物162e。这样在后处理并通过反相柱[C18(30g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-甲基苯基)乙酸(162e)(0.005g,6%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.23(s,1H,D_2O可交换),8.28(s,3H,D_2O可交换),8.11(d,J=2.2Hz,1H),7.98(s,1H),7.95-7.89(m,1H),7.75(d,J=1.6Hz,1H),7.62(dd,J=6.8,5.0Hz,2H),7.55(t,J=8.5Hz,1H),7.06(d,J=2.2Hz,1H),7.05-6.95(m,3H),5.23(s,2H),4.15(s,2H),3.55(s,2H),2.22(s,3H);MS(ES+):402.3(M+1),803.5(2M+1);MS(ES-):400.3(M-1),436.3(M+Cl)。

[2118] 方案163

[2119]



[2120] 2-(4-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)吡啶-3-基)乙酸(163d)的制备

[2121] 步骤1:3-(5-(((3-溴吡啶-4-基)氧基)甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(163b)的制备

[2122] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(30mL)中的3-(5-(羟甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(130d)(0.5g,1.415mmol),使用三苯基膦(0.408g,1.556mmol)、3-溴吡啶-4-醇(163a)(0.295g,1.698mmol;CAS#36953-41-0)和二-(4-氯苄基)偶氮二甲酸酯(DCAD,0.571g,1.556mmol)在DCM(20mL)中的溶液制备化合物163b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶24g,用己烷中的乙酸乙酯从0-100%洗脱]纯化后得到3-(5-(((3-溴吡啶-4-基)氧基)甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(163b)(320mg,44%收率),为白色蜡状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.60(s,1H),8.43(d,J=5.6Hz,1H),8.09(d,J=2.2Hz,1H),7.78(d,J=1.7Hz,1H),7.74(m,2H),7.63(d,J=1.7Hz,1H),7.47(m,2H),7.35(d,J=5.7Hz,1H),7.31(d,J=7.7Hz,1H),7.09(d,J=2.2Hz,1H),5.46(s,2H),4.23(d,J=6.1Hz,2H),1.39(s,9H);MS(ES+):531.2,533.2(M+Na)。

[2123] 步骤2:2-(4-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)吡啶-3-基)乙酸叔丁酯(163c)的制备

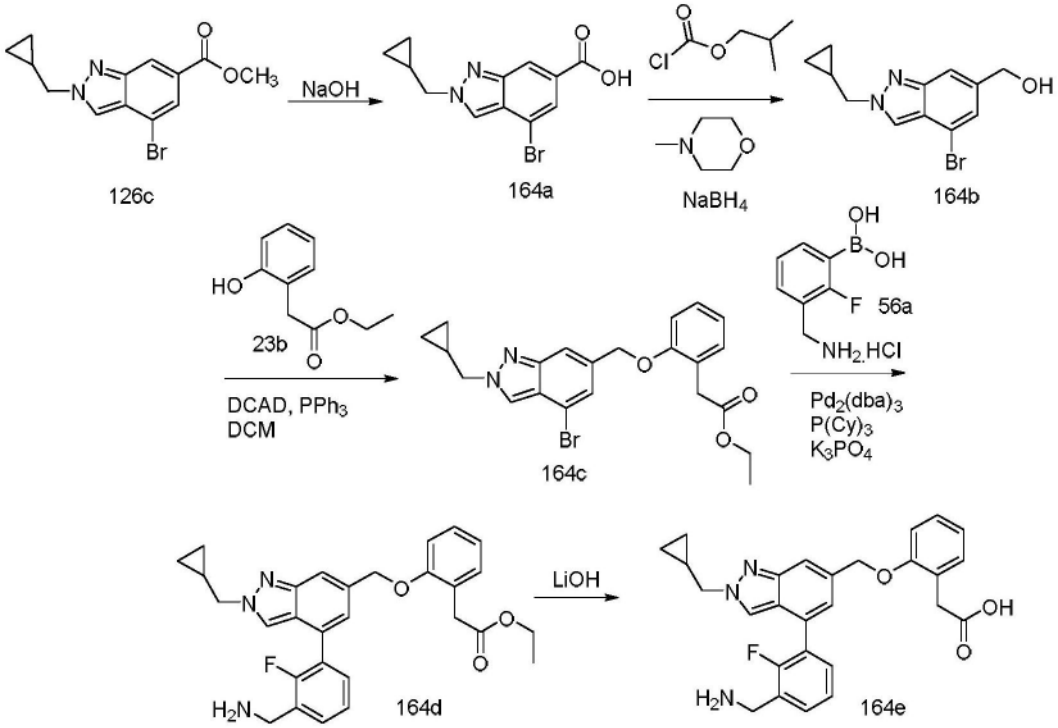
[2124] 向3-(5-(((3-溴吡啶-4-基)氧基)甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(163b)(150mg,0.294mmol)在THF(4mL)中的搅拌溶液中添加$Pd_2(dba)_3$(27.0mg,0.029mmol)、Q-Phos(20.93mg,0.029mmol)、(2-叔丁氧基-2-氧代乙基)氯化锌(II)(在乙醚中的0.5M溶液)(1.178mL,0.589mmol),脱气4分钟并在70℃下加热4h。将反应物冷却到室温,用乙酸乙酯(30mL)和盐水(5mL)稀释。将混合物搅拌10分钟,并通过小硅藻土垫过滤。分离水层,并用乙酸乙酯(50mL)萃取。将有机层合并,用盐水(25mL)洗涤,干燥,过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法[硅胶24g,用己烷中的乙酸乙酯(0-40至100%)洗脱]纯化得到的粗残留物,得到2-(4-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)吡啶-3-基)乙酸叔丁酯(163c)(100mg,62%收率),为粘性物质;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.38(d,J=5.6Hz,1H),8.26(s,1H),8.09(d,J=2.2Hz,1H),7.84-7.66(m,3H),7.58(s,1H),7.49(m,1H),7.30(d,J=7.5Hz,1H),7.16(d,J=5.8Hz,1H),7.04(d,J=2.3Hz,1H),5.34(s,2H),4.22(d,J=6.2Hz,2H),3.55(s,2H),1.39(s,9H),1.22(s,9H);MS(ES+):545.5(M+1),567.3(M+Na),(ES-):579.5(M+Cl)。

[2125] 步骤3:2-(4-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)吡啶-3-基)乙酸(163d)的制备

[2126] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(5mL)中的2-(4-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)吡啶-3-基)乙酸叔丁酯(163c)(100mg,0.184mmol),使用TFA(0.424mL,5.51mmol)制备化合物163d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶12g,用DCM中的DMA80从0-100%洗脱]、接着进行反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(4-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)吡啶-3-基)乙酸(163d)(32mg,45%收率)HCl盐,为灰白色固体;1H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ8.83(d,J=6.8Hz,1H),8.75(s,1H),8.62(bs,3H),8.14(d,J=2.2Hz,1H),8.03(s,1H),7.97-7.87(m,1H),7.83-7.75(m,2H),7.71(d,J=1.6Hz,1H),7.59(s,

1H),7.58(s,1H),7.09(d,J＝2.2Hz,1H),5.66(s,2H),4.12(q,J＝5.8Hz,2H),3.81(s,2H);MS(ES+):389.2(M+1),411.3(M+Na),(ES-):387.3(M-1),423.3(M+Cl)。

[2127] 方案164

[2128] 

[2129] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(环丙基甲基)-2H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(164e)的制备

[2130] 步骤1:4-溴-2-(环丙基甲基)-2H-吲唑-6-甲酸(164a)的制备

[2131] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在THF(10mL)和甲醇(20mL)中的4-溴-2-(环丙基甲基)-2H-吲唑-6-甲酸甲酯(126c)(0.802g,2.59mmol),使用氢氧化钠溶液(2M水溶液,5.19mL,10.38mmol)制备化合物164a。这样在后处理后得到4-溴-2-(环丙基甲基)-2H-吲唑-6-甲酸(164a)(0.755g,99%收率),为灰白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.24(s,1H),8.68-8.55(m,1H),8.33-8.23(m,1H),7.72(d,J＝1.1Hz,1H),4.36(d,J＝7.3Hz,2H),1.43(m,1H),0.62-0.53(m,2H),0.52-0.45(m,2H);MS(ES+):297.1,295.1(M+2);MS(ES-):295.2,293.2(M-2)。

[2132] 步骤2:(4-溴-2-(环丙基甲基)-2H-吲唑-6-基)甲醇(164b)的制备

[2133] 根据方案23的步骤1中报道的程序,由4-溴-2-(环丙基甲基)-2H-吲唑-6-甲酸(164a)(0.731g,2.477mmol),使用在THF(20mL)中的N-甲基吗啉(0.327mL,2.97mmol)、氯甲酸异丁酯(0.390mL,2.97mmol)和在水(2mL)中的$NaBH_4$(0.281g,7.43mmol)制备化合物164b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶24g,用己烷中的乙酸乙酯从0-100%洗脱]纯化后得到(4-溴-2-(环丙基甲基)-2H-吲唑-6-基)甲醇(164b)(0.377g,54%收率),为黄色糖浆状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.38(s,1H),7.58-7.42(m,1H),7.23(s,1H),5.29(t,J＝5.8Hz,1H),4.55(d,J＝5.8Hz,2H),4.28(d,J＝7.2Hz,2H),1.53-1.28(m,1H),0.64-0.51(m,2H),0.49-0.41(m,2H)。

[2134] 步骤3:2-(2-((4-溴-2-(环丙基甲基)-2H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯

(164c)的制备

[2135] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(30mL)中的(4-溴-2-(环丙基甲基)-2H-吲唑-6-基)甲醇(164b)(0.361g,1.284mmol),使用三苯基膦(0.370g,1.412mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(0.255g,1.412mmol)和在DCM(20mL)中的二-(4-氯苄基)偶氮二甲酸酯(DCAD,0.519g,1.412mmol)制备化合物164c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,24g,用己烷中的EtOAc从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-溴-2-(环丙基甲基)-2H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(164c)(0.232g,41%收率),为白色蜡状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.53-8.37(m,1H),7.80-7.56(m,1H),7.31-7.26(m,1H),7.23(d,J=7.8Hz,2H),7.06(d,J=8.1Hz,1H),6.91(t,J=7.4Hz,1H),5.18(s,2H),4.29(d,J=7.2Hz,2H),4.14-3.97(m,2H),3.64(s,2H),1.51-1.32(m,1H),1.20-1.01(m,3H),0.62-0.50(m,2H),0.50-0.39(m,2H);MS(ES+):465.2,467.1(M+Na)。

[2136] 步骤4:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(环丙基甲基)-2H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(164d)的制备

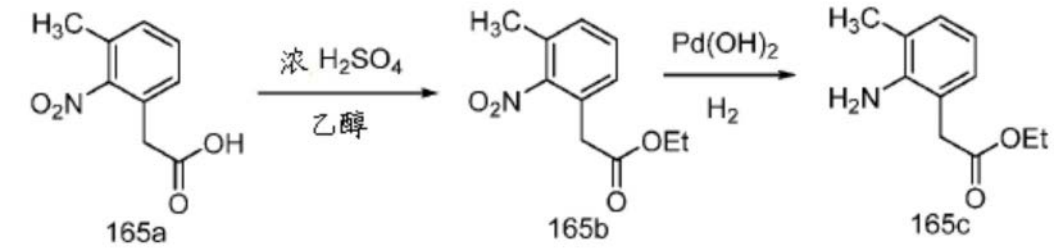
[2137] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(6mL)中的2-(2-((4-溴-2-(环丙基甲基)-2H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(164c)(0.223g,0.503mmol),在氮气氛下使用3-(氨甲基)-2-氟苯基硼酸盐酸盐(56a)(0.127g,0.755mmol)、磷酸三钾(1.3M,1.161mL,1.509mmol)、三环己基膦(0.085g,0.302mmol)和$Pd_2(dba)_3$(0.092g,0.101mmol),并在125℃微波中加热45分钟来制备化合物164d。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用DCM中的MeOH从0-40%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(环丙基甲基)-2H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(164d)(0.125g,51.0%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.54-8.37(m,4H),7.75(s,1H),7.72-7.58(m,2H),7.42(t,J=7.7Hz,1H),7.30-7.20(m,2H),7.16(s,1H),7.11(d,J=8.2Hz,1H),6.91(t,J=7.3Hz,1H),5.25(s,2H),4.28(d,J=7.2Hz,2H),4.22-4.11(m,2H),3.94(q,J=7.1Hz,2H),3.65(s,2H),1.46-1.31(m,1H),1.03(t,J=7.1Hz,3H),0.60-0.48(m,2H),0.48-0.38(m,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.24;MS(ES+):488.3(M+1);975.6(2M+1);MS(ES-):522.4(M+Cl);HPLC纯度:97.03%。

[2138] 步骤5:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(环丙基甲基)-2H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(164e)的制备

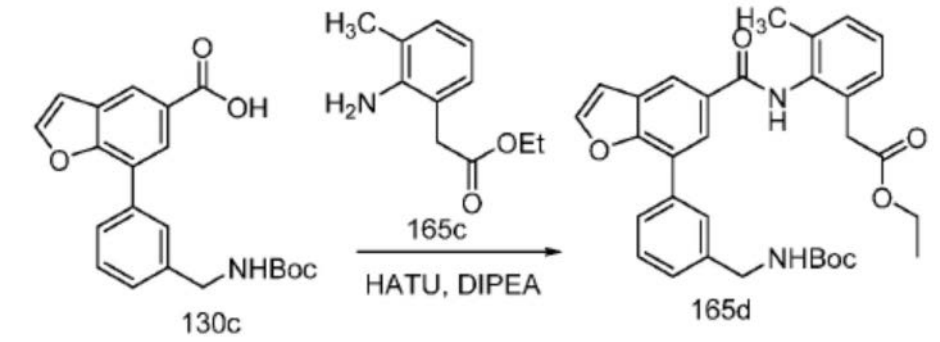
[2139] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(3mL)和甲醇(7mL)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(环丙基甲基)-2H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(164d)(0.061g,0.125mmol),使用水合氢氧化锂(0.026g,0.626mmol)在水(1.5mL)中的溶液制备化合物164e。这样在后处理并通过反相柱[C18(30g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(环丙基甲基)-2H-吲唑-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(164e)(0.037g,64%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.58-8.48(m,3H,D_2O可交换),8.48-8.41(m,1H),7.76(s,1H),7.73-7.60(m,2H),7.41(t,J=7.7Hz,1H),7.29-7.18(m,3H),7.09(d,J=8.2Hz,1H),6.98-6.83(m,1H),5.26(s,2H),4.28(d,J=7.2Hz,2H),4.21-4.12(m,2H),3.60(s,2H),1.51-1.31(m,1H),0.61-0.47(m,2H),0.48-0.40(m,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.03;MS(ES+):460.3(M+1);919.5

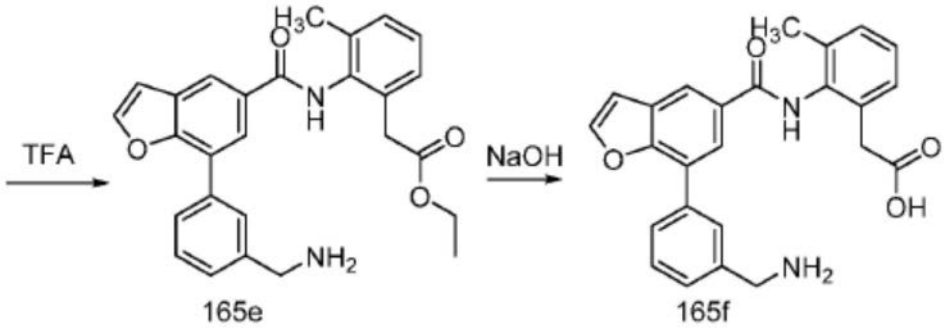
(2M+1);MS(ES-):458.4(M-1),494.3(M+Cl)。

[2140] 方案165



[2141]





[2142] 2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-甲酰胺基)-3-甲基苯基)乙酸(165f)的制备

[2143] 步骤1:2-(3-甲基-2-硝基苯基)乙酸乙酯(165b)的制备

[2144] 向2-(3-甲基-2-硝基苯基)乙酸(165a)(1.00g,5.12mmol CAS#18710-86-6)在乙醇(30mL)中的溶液中添加H_2SO_4(0.273mL,5.12mmol),并在80℃下加热16h。将反应混合物冷却到室温,并将所得残留物用饱和$NaHCO_3$水溶液稀释。将水层用EtOAc(2x 50mL)萃取,将合并的有机层经无水$MgSO_4$干燥,过滤,蒸发至干。通过快速柱色谱法[硅胶25g,用己烷中的乙酸乙酯从0-100%洗脱]纯化得到的残留物,得到2-(3-甲基-2-硝基苯基)乙酸乙酯(165b)(1.023g,89%收率),为稠黄色糖浆状物;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.54-7.47(m,1H),7.45-7.34(m,2H),4.07(q,J=7.1Hz,2H),3.77(s,2H),2.31(s,3H),1.17(t,J=7.1Hz,3H)。

[2145] 步骤2:2-(2-氨基-3-甲基苯基)乙酸乙酯(165c)的制备

[2146] 向2-(3-甲基-2-硝基苯基)乙酸乙酯(165b)(0.500g,2.240mmol)在EtOAc(15mL)中的溶液中添加氢氧化钯/碳(0.315g,2.240mmol),并在氢气氛(气囊)下搅拌3h。将反应混合物经硅藻土垫过滤,将垫用EtOAc(3x 25mL)冲洗,将合并的滤液浓缩,并在真空下干燥,得到2-(2-氨基-3-甲基苯基)乙酸乙酯(165c)(0.079g,18%收率),为黄色油状物;^1H NMR

(300MHz,DMSO-d_6)δ6.87(dd,J＝7.2,1.5Hz,1H),6.81(dd,J＝7.6,1.6Hz,1H),6.45(t,J＝7.4Hz,1H),4.61(s,2H),4.06(q,J＝7.1Hz,2H),3.53(s,2H),2.08(s,3H),1.18(t,J＝7.1Hz,3H)。

[2147] 步骤3:2-(2-(7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-甲酰胺基)-3-甲基苯基)乙酸乙酯(165d)的制备

[2148] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF(5mL)中的7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-甲酸(130c)(0.12g,0.327mmol),使用2-(2-氨基-3-甲基苯基)乙酸乙酯(165c)(0.076g,0.392mmol)、DIPEA(0.171mL,0.980mmol)和HATU(0.149g,0.392mmol)制备化合物165d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,25g,用己烷中的乙酸乙酯/甲醇(9:1)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-甲酰胺基)-3-甲基苯基)乙酸乙酯(165d)(0.142g,80%收率),为淡黄色固体;MS(ES+):565.4(M+Na);MS(ES-):577.4(M+Cl)。

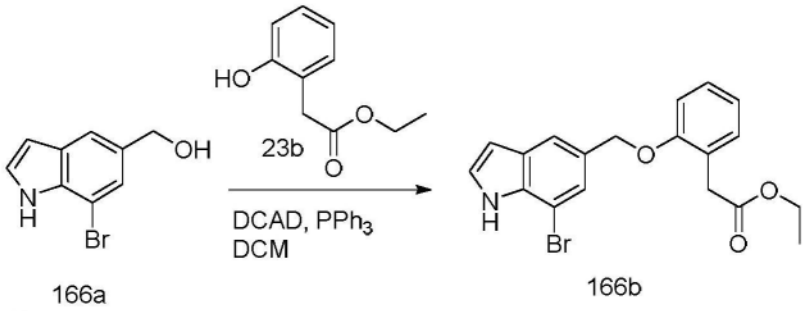
[2149] 步骤4:2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-甲酰胺基)-3-甲基苯基)乙酸乙酯(165e)的制备

[2150] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(5mL)中的2-(2-(7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-甲酰胺基)-3-甲基苯基)乙酸乙酯(165d)(0.139g,0.256mmol),使用TFA(0.395mL,5.12mmol)制备化合物165e。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶12g,用DCM中的甲醇从0-30%洗脱]纯化后得到2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-甲酰胺基)-3-甲基苯基)乙酸乙酯(165e)(0.088g,62%收率),为TFA加合物;MS(ES+):443.3(M+1);MS(ES-):477.4(M+Cl)。

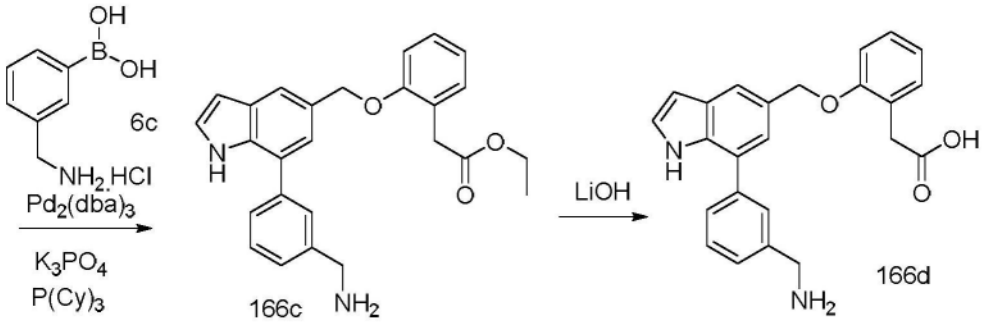
[2151] 步骤5:2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-甲酰胺基)-3-甲基苯基)乙酸(165f)的制备

[2152] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在THF(3mL)和甲醇(6mL)中的2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-甲酰胺基)-3-甲基苯基)乙酸乙酯(165e)(0.108g,0.199mmol),使用氢氧化钠溶液(2M水溶液,0.288mL,0.576mmol)制备化合物165f。这样在后处理并通过反相柱[C18(30g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-甲酰胺基)-3-甲基苯基)乙酸(165f)(0.004g,8%收率)HCl盐,为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.2(bs,1H,D_2O可交换),10.05(s,1H,D_2O可交换),8.35(d,J＝1.7Hz,1H),8.26-8.19(m,2H),8.10-8.05(m,1H),8.04-7.97(m,1H),7.69-7.53(m,2H),7.45-6.95(m,6H,D_2O可交换,2H),4.16(s,2H),3.59(s,2H),2.24(s,3H);^{1}H NMR(300MHz,DMSO-$d_6$$D_2O$)δ8.28(d,J＝1.7Hz,1H),8.17-8.08(m,2H),8.01-7.93(m,2H),7.61(t,J＝7.7Hz,1H),7.51(d,J＝7.7Hz,1H),7.26-7.13(m,4H),4.12(s,2H),3.54(s,2H),2.20(s,3H);MS(ES+):415.3(M+1),437.2(M+Na);829.4(2M+1);MS(ES-):413.3(M-1),449.3(M+Cl),827.5(2M-1);HPLC纯度:93.27%。

[2153] 方案166



[2154]



[2155] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-1H-吲哚-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(166d)的制备

[2156] 步骤1:2-(2-((7-溴-1H-吲哚-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(166b)的制备

[2157] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(20mL)中的(7-溴-1H-吲哚-5-基)甲醇(166a)(440mg,1.946mmol;根据Fairfax,David John等人在2014年5月22日的美国专利申请公开2014/0140956(以引用的方式并入)中报道的程序制备),使用三苯基膦(766mg,2.92mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(877mg,4.87mmol)和二-(4-氯苄基)偶氮二甲酸酯(1072mg,2.92mmol)在DCM(20mL)中的溶液制备化合物166b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷/乙酸乙酯(1:0至4:1,然后0:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((7-溴-1H-吲哚-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(166b)(350mg),为棕色胶状物;MS(ES+):410.1&412.1(M+Na);MS(ES-):386.2&388.2(M-1)。

[2158] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-1H-吲哚-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(166c)的制备

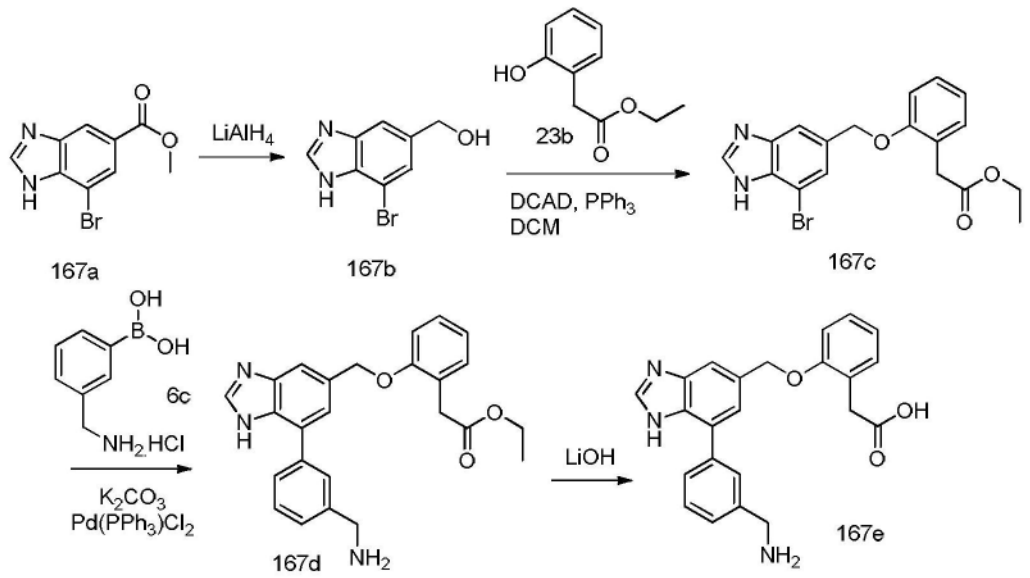
[2159] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(2-((7-溴-1H-吲哚-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(166b)(240mg,0.618mmol),在Ar气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(174mg,0.927mmol)、磷酸三钾(1.3M溶液,0.350mL,1.051mmol)、三环己基膦(104mg,0.371mmol)和$Pd_2(dba)_3$(170mg,0.185mmol),并在125℃微波中加热2h来制备化合物166c。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用二氯甲烷/甲醇(1:0至9:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-1H-吲哚-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(166c)(60mg),为棕色固体;MS(ES+):415.4(M+1)&437.3(M+Na);MS(ES-):449.3(M+Cl)。

[2160] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-1H-吲哚-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(166d)的制备

[2161] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(6mL)和MeOH(6mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-1H-吲哚-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(166c)(55mg,0.133mmol),使用水合氢氧化锂(34mg,0.796mmol)在水(6mL)中的溶液制备化合物166d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用二氯甲烷/甲醇(1:0至9:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲

基)苯基)-1H-吲哚-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(166d)(11mg,三步2.3%),为浅棕色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.10(s,1H),8.15(s,1H),7.76(d,J=7.7Hz,1H),7.59(s,1H),7.52-7.41(m,2H),7.38-7.28(m,2H),7.13-7.02(m,2H),6.97(d,J=8.2Hz,1H),6.78(t,J=7.2Hz,1H),6.52(s,1H),5.21(s,2H),3.98(s,2H),3.37(s,2H);MS(ES-):771.7(2M-1)。

[2162] 方案167

[2163] 

[2164] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(167e)的制备

[2165] 步骤1:(7-溴-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲醇(167b)的制备

[2166] 向冷却到0℃的7-溴-1H-苯并[d]咪唑-5-甲酸甲酯(167a)(300mg,1.176mmol;CAS#1354756-19-6)在THF(10mL)中的溶液中添加氢化铝锂(44.6mg,1.176mmol),并在室温下搅拌18h。添加另外的氢化铝锂(90mg),并在室温下继续搅拌反应6h。用20%的Na_2SO_4水溶液(10mL)、水(40mL)小心地淬灭反应,并用乙酸乙酯(100mL,50mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,干燥,过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法[硅胶,用二氯甲烷/甲醇(1:0至9:1)洗脱]纯化粗产物,得到(7-溴-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲醇(167b)(195mg,73%),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.69(bs,1H),8.26(s,1H),7.49(bs,1H),7.36(bs,1H),5.30(bs,1H),4.58(s,2H);MS(ES+):249.1(M+Na)。

[2167] 步骤2:2-(2-((7-溴-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(167c)的制备

[2168] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(9mL)、THF(4mL)和DMF(4mL)中的(7-溴-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲醇(167b)(180mg,0.793mmol),使用三苯基膦((312mg,1.189mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(357mg,1.982mmol)和二-(4-氯苄基)偶氮二甲酸酯(437mg,1.189mmol)在DCM(9mL)中的溶液制备化合物167c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用二氯甲烷/甲醇(1:0至19:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((7-溴-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(167c)(54mg),为浅棕色胶状物;MS(ES-):387.2&389.2(M-1)。

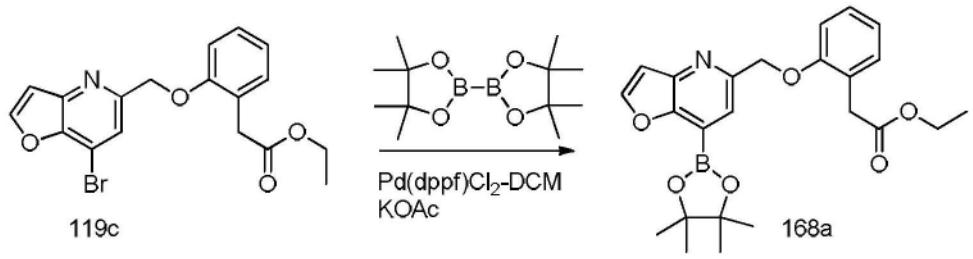
[2169] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(167d)的制备

[2170] 根据方案1的步骤3中报道的程序，由在二噁烷(4mL)中的2-(2-((7-溴-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(167c)(50mg，0.128mmol)，在Ar气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(36.1mg，0.193mmol)、$Pd(PPh_3)Cl_2$(27.0mg，0.039mmol)和在水(0.6mL)中的碳酸钾(35.5mg，0.257mmol)，并在95℃油浴中加热3h来制备化合物167d。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g)，用二氯甲烷/DMA 80(1:0至1:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(167d)(7mg，两步2%)，为无色胶状物；MS(ES+):416.2(M+1)。

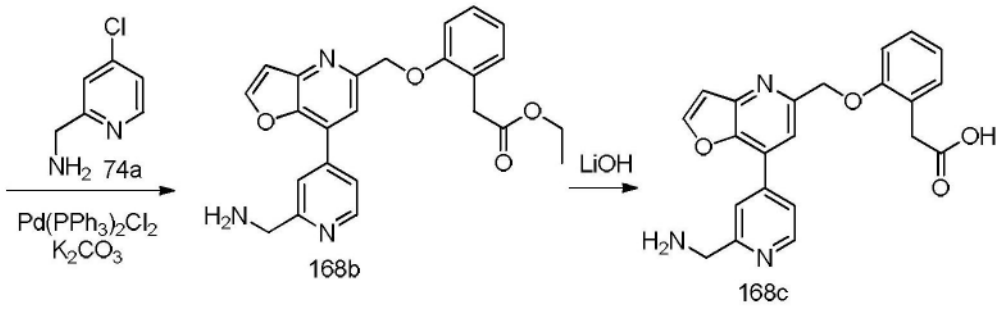
[2171] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(167e)的制备

[2172] 根据方案1的步骤6中报道的程序，由在THF(3mL)和MeOH(3mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(167d)(7mg，0.017mmol)，使用水合氢氧化锂(7.21mg，0.168mmol)在水(5mL)中的溶液制备化合物167e。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶，用二氯甲烷/DMA 50(1:0至1:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(167e)(4mg，61%)，为白色固体；^1H NMR(300MHz，甲醇-d_4)δ8.26(s，1H)，8.09(s，1H)，7.93(d，J＝7.7Hz，1H)，7.78-7.64(m，3H)，7.57(t，J＝7.7Hz，1H)，7.45(t，J＝8.9Hz，1H)，7.26-7.17(m，2H)，7.07-7.02(m，1H)，6.93-6.87(m，1H)，5.30(d，J＝3.0Hz，2H)，4.20(s，2H)，3.66(s，2H)；MS(ES+):388.3(M+1)；MS(ES-):386.3(M-1)；HPLC纯度:87.87%。

[2173] 方案168



[2174]



[2175] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(168c)的制备

[2176] 步骤1:2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(168a)的制备

[2177] 根据方案59的步骤1中报道的程序，由2-(2-((7-溴呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(119c)(430mg，1.102mmol)，在Ar气氛下使用双(频哪醇合)二硼(420mg，1.65mmol)、乙酸钾(324mg，3.31mmol)和在无水二噁烷(10mL)中的$PdCl_2(dppf)\text{-}CH_2Cl_2$(135mg，0.17mmol)，并在100℃下加热过夜制备化合物168a。这样在后处理并通过快

速柱色谱法[硅胶,40g,用己烷中的EtOAc从0-40%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(168a)(150mg,31%收率),为透明油状物;MS(ES+):460.4(M+Na)。

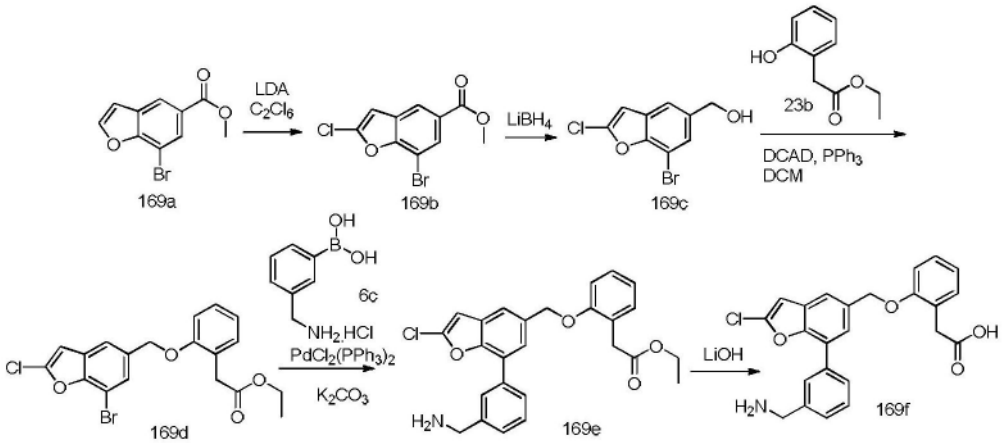
[2178] 步骤2:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(168b)的制备

[2179] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(6mL)中的2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(168a)(70mg,0.16mmol),在Ar气氛下使用(4-氯吡啶-2-基)甲胺(74a)(34mg,0.24mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(17mg,0.02mmol)和K_2CO_3(55mg,0.40mmol)在水(3mL)中的溶液,并在100℃油浴上加热3h来制备化合物168b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用DCM中的DMA80从0-70%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(168b)(21mg,31%收率),为黄色油状物;MS(ES+):418.2(M+1)。

[2180] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(168c)的制备

[2181] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各6mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(168b)(21mg,0.050mmol),使用在水(2.0mL)中的一水合氢氧化锂(12.67mg,0.30mmol)制备化合物168c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(168c)(3mg,14%收率)HCl盐,为灰白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.88(d,J=5.2Hz,1H),8.50(d,J=2.3Hz,1H),8.25-8.19(m,2H),8.17(dd,J=5.2,1.7Hz,1H),7.33-7.23(m,3H),7.11-7.04(m,1H),6.99(td,J=7.4,1.0Hz,1H),5.55(s,2H),4.45(s,2H),3.78(s,2H);MS(ES+):390.2(M+1);(ES-):388.2(M-1)。

[2182] 方案169

[2183] 

[2184] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-氯苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(169f)的制备

[2185] 步骤1:7-溴-2-氯苯并呋喃-5-甲酸甲酯(169b)的制备

[2186] 在-78℃和N_2下向7-溴苯并呋喃-5-甲酸甲酯(169a)(3.06g,12.00mmol;CAS#

286836-79-1)在无水THF(10mL)中的搅拌溶液中滴加LDA(在THF中1.5M,11mL,16.50mmol)。将混合物在-78℃下保持1.5h,接着添加全氯乙烷(4.06g,17.15mmol)在无水THF(8mL)中的溶液。将混合物缓慢升温至室温并搅拌过夜。用饱和NH_4Cl水溶液淬灭反应,并用乙酸乙酯萃取。将有机层合并,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩。通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用乙酸乙酯/己烷0-30%洗脱]纯化残留物,得到7-溴-2-氯苯并呋喃-5-甲酸甲酯(169b)(1.56g,45%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.25(d,J=1.6Hz,1H),8.07(d,J=1.6Hz,1H),7.31(s,1H),3.89(s,3H)。

[2187] 步骤2:(7-溴-2-氯苯并呋喃-5-基)甲醇(169c)的制备

[2188] 根据方案76的步骤2中报道的程序,由在THF(20mL)中的7-溴-2-氯苯并呋喃-5-甲酸甲酯(169b)(1.67g,5.77mmol),使用$LiBH_4$(4.25mL,4M,17.00mmol)和MeOH(0.7mL,17.30mmol)制备化合物169c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用己烷中的EtOAc从0-50%洗脱]纯化后得到(7-溴-2-氯苯并呋喃-5-基)甲醇(169c)(1.01g,67.0%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.53(m,2H),7.17(s,1H),5.39(t,J=5.7Hz,1H),4.56(d,J=5.6Hz,2H)。

[2189] 步骤3:2-(2-((7-溴-2-氯苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(169d)的制备

[2190] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(30mL)中的(7-溴-2-氯苯并呋喃-5-基)甲醇(169c)(1.02g,3.90mmol),使用三苯基膦(1.12g,4.27mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(862mg,4.78mmol)和在DCM(2mL)中的二-(4-氯苄基)偶氮二甲酸酯(DCAD,1.55g,4.22mmol)制备化合物169d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用己烷中的EtOAc从0-40%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-溴-2-氯苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(169d)(839mg,51%收率),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.69-7.60(m,2H),7.30-7.19(m,3H),7.06(dd,J=8.2,1.1Hz,1H),6.92(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.18(s,2H),4.02(q,J=7.1Hz,2H),3.63(s,2H),1.09(t,J=7.1Hz,3H)。

[2191] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-氯苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(169e)的制备

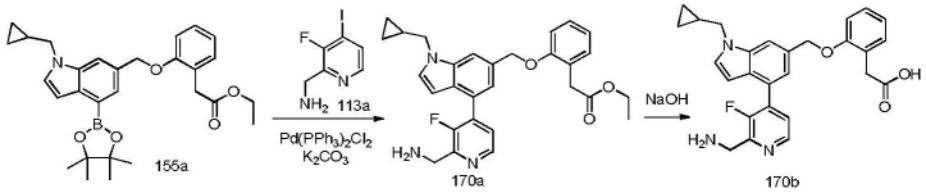
[2192] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-溴-2-氯苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(169d)(230mg,0.543mmol),使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(142mg,0.941mmol)、K_2CO_3(231mg,1.671mmol)在水(0.5mL)中的溶液、双(三苯基膦)氯化钯(II)(61mg,0.087mmol),并在100℃油浴上加热3h来制备化合物169e。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到化合物169e(160mg,66%收率),为透明油状物。通过采用反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化获得分析样品,得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-氯苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(169e)HCl盐,为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.53(s,3H),7.89(d,J=1.8Hz,1H),7.84-7.73(m,1H),7.60(d,J=1.6Hz,1H),7.58-7.50(m,3H),7.24-7.12(m,2H),7.10(s,1H),7.04(dd,J=8.2,1.1Hz,1H),6.85(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.17(s,2H),4.06(s,2H),3.87(q,J=7.1Hz,2H),3.57(s,2H),0.93(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):450.2(M+1);HPLC纯度100%。$C_{26}H_{24}ClNO_4$.HCl.H_2O的分析计算值:C,61.91;H,5.40;N,2.78;实测值:C,62.28;H,5.13;N,2.82。

[2193] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-氯苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸

(169f)的制备

[2194] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各6mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-氯苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(169e)(112mg,0.249mmol),使用一水合氢氧化锂(60mg,2.505mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物169f。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-氯苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(169f)(68mg,65%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.52(s,3H),7.95(s,1H),7.87(s,1H),7.73-7.56(m,4H),7.22(d,J=7.8Hz,2H),7.11(d,J=13.2Hz,2H),6.91(s,1H),5.26(s,2H),4.13(s,2H),3.60(s,2H);1H NMR(300MHz,DMSO-d_6,D_2O交换)δ8.01-7.78(m,2H),7.78-7.43(m,4H),7.36-7.14(m,2H),7.06(d,J=8.1Hz,2H),6.91(d,J=7.5Hz,1H),5.23(s,2H),4.12(s,2H),3.58(s,2H);MS(ES+):422.1(M+1);MS(ES-):420.2(M-1)。HPLC纯度100%。$C_{24}H_{20}ClNO_4HCl.H_2O$的分析计算值:C,60.51;H,4.87;Cl,14.89;N,2.94;实测值:C,60.81;H,4.75;Cl,14.95;N,3.04。

[2195] 方案170

[2196] 

[2197] 2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(170b)的制备

[2198] 步骤1:2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(170a)的制备

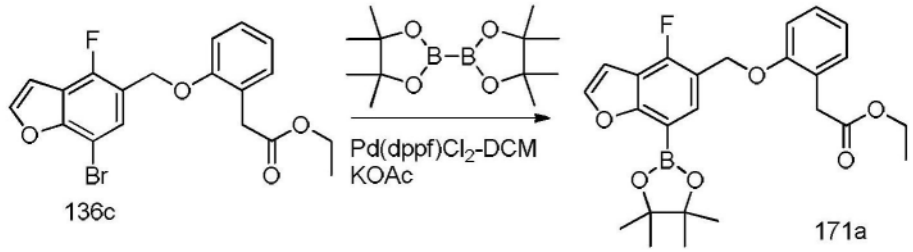
[2199] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(7mL)中的2-(2-((1-(环丙基甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(155a)(0.7g,1.43mmol),在Ar气氛下使用(3-氟-4-碘吡啶-2-基)甲胺(113a)(0.28g,1.10mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.12g,0.17mmol)和K_2CO_3(0.38g,2.75mmol)在水(0.7mL)中的溶液,并在100℃油浴上加热2h来制备化合物170a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的MeOH从0-50%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(170a)(0.1g,19%收率),为黄色固体;MS(ES+):488.3(M+1)。

[2200] 步骤2:2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(170b)的制备

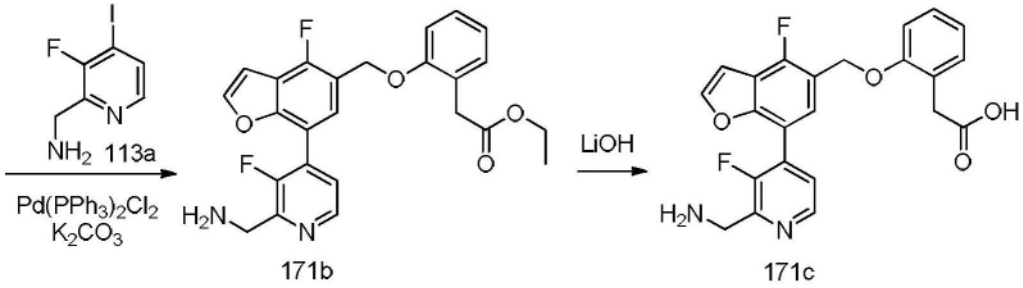
[2201] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由THF(4mL)和MeOH(4mL)中的2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(170a)(0.1g,0.21mmol),使用在水(1mL)中的氢氧化钠(0.04g,1.03mmol)制备化合物170b。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-(环丙基甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(170b)(0.01g,12%收率)HCl盐,为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.57(d,J=

4.9Hz,1H),8.50(s,3H),7.81(s,1H),7.70(t,J=5.3Hz,1H),7.59(d,J=3.2Hz,1H),7.30-7.25(m,1H),7.22(d,J=7.4Hz,2H),7.11(d,J=8.1Hz,1H),6.90(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.38(t,J=3.1Hz,1H),5.29(s,2H),4.37(d,J=5.8Hz,2H),4.11(d,J=7.0Hz,2H),3.59(s,2H),1.38-1.16(m,1H),0.58-0.31(m,4H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-128.89;MS(ES+):460.3(M+1);MS(ES-):458.3(M-1)。HPLC纯度:96.70%。

[2202] 方案171



[2203]



[2204] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(171c)的制备

[2205] 步骤1:2-(2-((4-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(171a)的制备

[2206] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由2-(2-((7-溴-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(136c)(510mg,1.25mmol),在Ar气氛下使用双(频哪醇合)二硼(477mg,1.88mmol)、乙酸钾(369mg,3.76mmol)和在无水二噁烷(10mL)中的Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2(153mg,0.19mmol),并在100℃下加热过夜制备化合物171a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,40g,用己烷中的EtOAc从0-40%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(171a)(400mg,70%收率),为白色固体;MS(ES+):477.2(M+Na);(ES-):453.3(M-1)。

[2207] 步骤2:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(171b)的制备

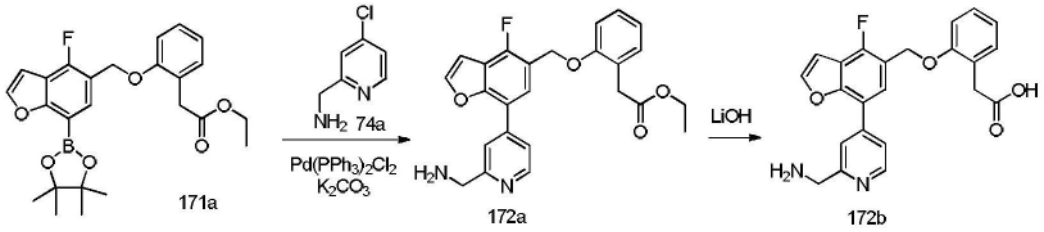
[2208] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(6mL)中的2-(2-((4-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(171a)(190mg,0.42mmol),在Ar气氛下使用(3-氟-4-碘吡啶-2-基)甲胺(113a)(137mg,0.54mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(44mg,0.063mmol)和K_2CO_3(173mg,,1.26mmol)在水(2mL)中的溶液,并在100℃油浴上加热3h来制备化合物171b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-70%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(171b)(88mg,47%收率),为白

色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.70-8.56(m,4H,部分D_2O可交换),8.21(d,J=2.3Hz,1H),7.79(t,J=5.3Hz,1H),7.70(d,J=6.6Hz,1H),7.34-7.26(m,2H),7.26-7.17(m,2H),6.94(td,J=7.3,1.2Hz,1H),5.30(s,2H),4.43-4.29(m,2H),3.86(q,J=7.1Hz,2H),3.57(s,2H),0.92(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-121.23,-128.69;MS(ES+):453.2(M+1)。

[2209] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(171c)的制备

[2210] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(6mL)和MeOH(6mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(171b)(60mg,0.13mmol),使用在水(2.0mL)中的一水合氢氧化锂(7.23mg,0.17mmol)制备化合物171c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(171c)(22mg,39%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.69-8.51(m,4H,部分D_2O可交换),8.21(d,J=2.3Hz,1H),7.79(t,J=5.3Hz,1H),7.74(d,J=6.6Hz,1H),7.30-7.15(m,4H),6.93(td,J=7.3,1.2Hz,1H),5.32(s,2H),4.42-4.30(m,2H),3.54(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-121.30,-128.46;MS(ES+):425.2(M+1);(ES-):423.3(M-1)。

[2211] 方案172

[2212] 

[2213] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(172b)的制备

[2214] 步骤1:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(172a)的制备

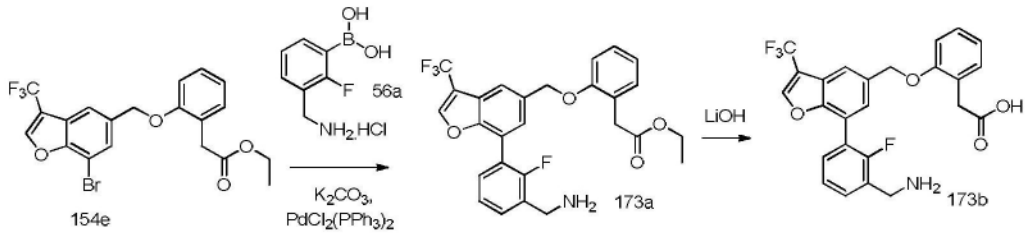
[2215] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(6mL)中的2-(2-((4-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(171a)(190mg,0.42mmol),在Ar气氛下使用(4-氯吡啶-2-基)甲胺(74a)(78mg,0.54mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(44.0mg,0.063mmol)和K_2CO_3(173mg,,1.26mmol)在水(2mL)中的溶液,并在100℃油浴上加热3h来制备化合物172a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-70%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(172a)(70mg,39%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.78(dd,J=5.3,0.7Hz,1H),8.51(s,3H,D_2O可交换),8.26(d,J=2.3Hz,1H),8.09-8.05(m,1H),7.98-7.89(m,2H),7.34-7.26(m,2H),7.25-7.17(m,2H),6.94(td,J=7.3,1.2Hz,1H),5.29(s,2H),4.30(q,J=5.7Hz,2H),3.87(q,J=7.1Hz,2H),3.58(s,2H),0.91(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-121.63;MS(ES+):435.2(M

+1)。

[2216] 步骤2:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(172b)的制备

[2217] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(6mL)和MeOH(6mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(172a)(56mg,0.13mmol),使用在水(2.0mL)中的一水合氢氧化锂(7.03mg,0.17mmol)制备化合物172b。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(172b)(15mg,27%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.80(d,J=5.3Hz,1H),8.64(s,3H,D_2O可交换),8.26(d,J=2.3Hz,1H),8.17-8.10(m,1H),8.05-7.93(m,2H),7.34-7.16(m,4H),6.94(td,J=7.3,1.2Hz,1H),5.32(s,2H),4.39-4.24(m,2H),3.57(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-121.35;MS(ES+):407.2(M+1);(ES-):405.3(M-1)。

[2218] 方案173

[2219] 

[2220] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(173b)的制备

[2221] 步骤1:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(173a)的制备

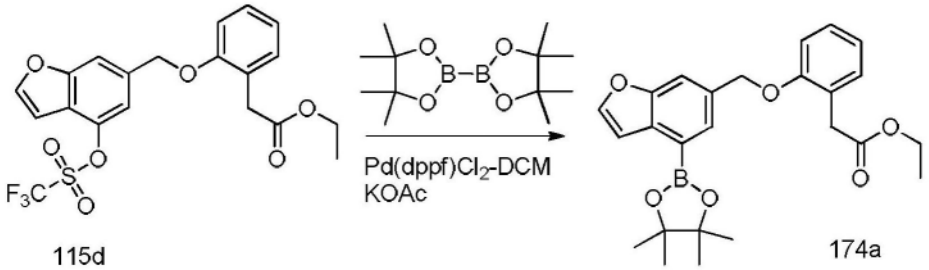
[2222] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(30mL)中的2-(2-((7-溴-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(154e)(222mg,0.486mmol),在Ar气氛下使用3-(氨甲基)-2-氟苯基硼酸盐酸盐(56a)(165mg,0.805mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($PdCl_2(PPh_3)_2$)(55mg,0.078mmol)和在水(0.5mL)中的K_2CO_3(220mg,1.592mmol),在100℃油浴上加热3h来制备化合物173a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶24g,用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到化合物173a(181mg,74%收率)游离碱,为透明油状物。通过采用反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化游离碱获得分析样品,得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(173a)HCl盐,为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.83(s,1H),8.66(s,3H),7.82(s,1H),7.73(t,J=7.4Hz,1H),7.68-7.43(m,2H),7.39(t,J=7.7Hz,1H),7.19(q,J=7.8Hz,2H),7.06(d,J=8.2Hz,1H),6.85(t,J=7.4Hz,1H),5.25(s,2H),4.10(s,2H),3.85(q,J=7.1Hz,2H),3.56(s,2H),0.91(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-58.08,-118.78。MS(ES+):502.2(M+1)。

[2223] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(173b)的制备

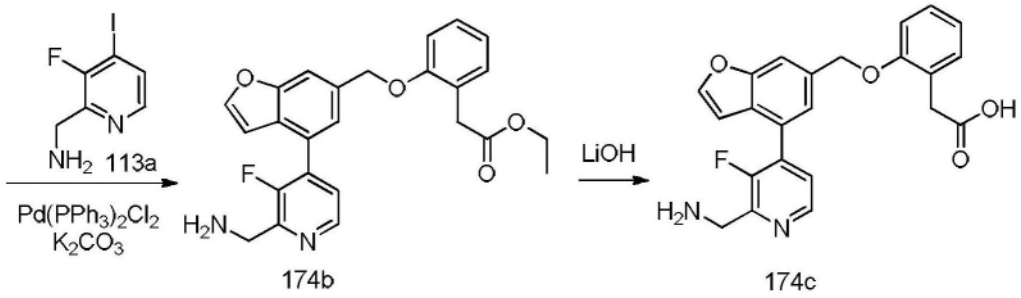
[2224] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各6mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(173a)(121mg,

0.241mmol)，使用在水(2mL)中的氢氧化锂(75mg，3.13mmol)制备化合物173b。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g)，用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(173b)(53mg，46％收率)HCl盐，为白色固体。^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ8.81(d，J＝2.0Hz，1H)，8.66(s，2H)，7.85(s，1H)，7.79-7.67(m，1H)，7.67-7.52(m，2H)，7.38(t，J＝7.7Hz，1H)，7.26-7.09(m，2H)，7.03(d，J＝8.1Hz，1H)，6.85(t，J＝7.3Hz，1H)，5.26(s，2H)，4.10(s，2H)，3.52(s，2H)；19F NMR(282MHz，DMSO-d_6)δ-58.02，-118.61。MS(ES+)：474.1(M+1)；MS(ES-)：472.2(M-1)。HPLC纯度99.28％。$C_{25}H_{19}F_4NO_4$.HCl.0.25H_2O的分析计算值：C，58.37；H，4.02；Cl，6.89；N，2.72；实测值：C，58.34；H，3.88；Cl，6.80；N，2.78。

[2225] 方案174



[2226]



[2227] 2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(174c)的制备

[2228] 步骤1：2-(2-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(174a)的制备

[2229] 根据方案59的步骤1中报道的程序，由2-(2-((4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(115d)(500mg，1.091mmol)，在Ar气氛下使用双(频哪醇合)二硼(415mg，1.636mmol)、乙酸钾(321mg，3.27mmol)和在无水二噁烷(20mL)中的Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2(134mg，0.164mmol)，并在100℃下加热15h制备化合物174a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶，24g，用己烷/乙酸乙酯(1:0至5:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(174a)(235mg)，为无色胶状物；MS(ES+)：459.4(M+Na)。

[2230] 步骤2：2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(174b)的制备

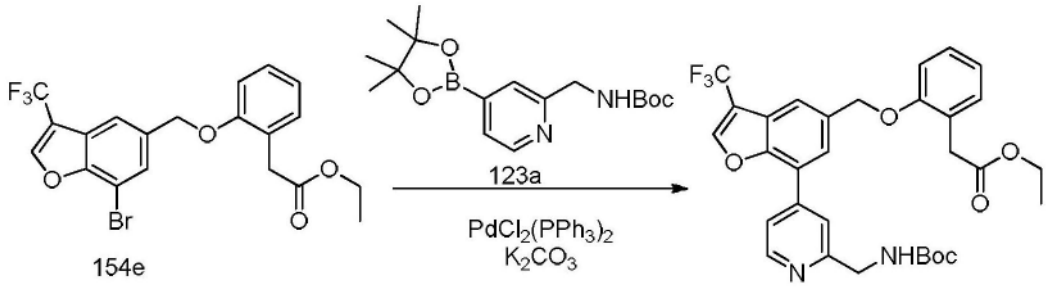
[2231] 根据方案1的步骤3中报道的程序，由在二噁烷(4mL)中的2-(2-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(174a)(220mg，0.504mmol)，在Ar气氛下使用(3-氟-4-碘吡啶-2-基)甲胺(113a)(191mg，0.756mmol)、双

(三苯基膦)氯化钯(II)(106mg,0.151mmol)和K_2CO_3(209mg,1.513mmol)在水(1mL)中的溶液,并在100℃油浴上加热3h来制备化合物174b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用二氯甲烷/甲醇(1:0至9:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(174b)(51mg),为浅棕色胶状物;MS(ES+):435.20(M+1)。

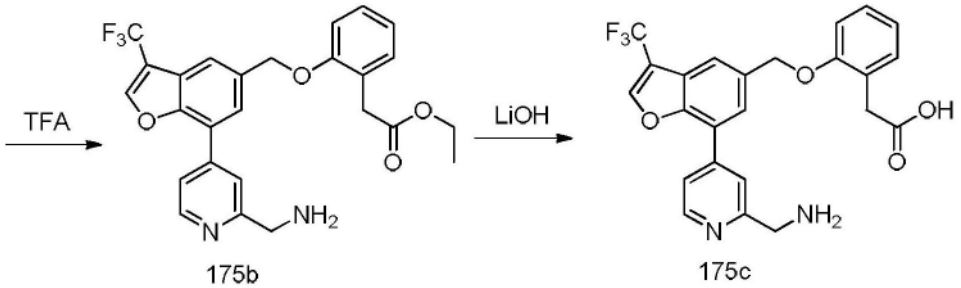
[2232] 步骤3:2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(174c)的制备

[2233] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各3mL)中的2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(174b)(48mg,0.110mmol),使用在水(3.0mL)中的一水合氢氧化锂(28mg,0.663mmol)制备化合物174c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(174c)(5mg,三步1.3%)HCl盐,为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.60(d,J=4.9Hz,1H),8.50(s,3H),8.16(d,J=2.3Hz,1H),7.87(s,1H),7.71(t,J=5.4Hz,1H),7.56(s,1H),7.28-7.19(m,2H),7.08(d,J=8.0Hz,1H),6.99-6.95(m,1H),6.94-6.87(m,1H),5.32(s,2H),4.43-4.32(m,2H),3.60(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-128.89;MS(ES+):407.2(M+1);MS(ES-):405.2(M-1);HPLC纯度:92.60%。

[2234] 方案175



[2235]



[2236] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(175c)的制备

[2237] 步骤1:2-(2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(175a)的制备

[2238] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-溴-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(154e)(229mg,0.501mmol),使用(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)吡啶-2-基)甲基氨基甲酸叔丁酯(123a)(380mg,

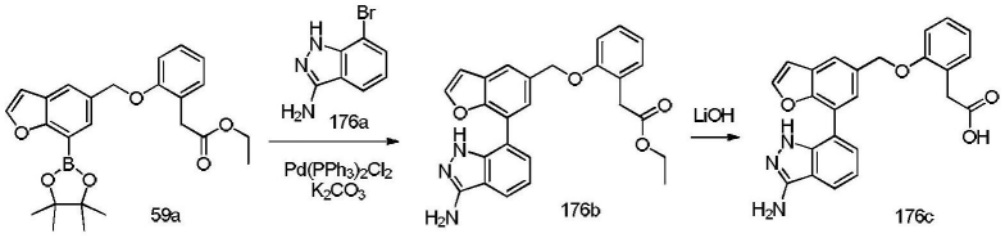
1.137mmol)、在水(0.5mL)中的K_2CO_3(245mg,1.773mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(56mg,0.080mmol),并在氮气氛下在100℃油浴上加热3h来制备化合物175a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用己烷中的乙酸乙酯从20-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(175a)(263mg,90%收率),为淡黄色油状物。MS(ES+):585.3(M+1)。步骤2:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(175b)的制备

[2239] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(6mL)中的2-(2-((7-(2-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(175a)(263mg,0.450mmol),使用TFA(0.5mL,6.49mmol)制备化合物175b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用DMA/DCM(0-80%)洗脱]纯化后得到化合物175b(205mg,94%收率)游离碱,为白色固体。通过采用反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]进一步纯化获得分析样品,得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(175b)HCl盐,为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.00(q,J=1.6Hz,1H),8.83(dd,J=5.3,0.7Hz,1H),8.68(s,3H),8.18-8.09(m,1H),8.06-7.83(m,3H),7.36-7.18(m,2H),7.13(dd,J=8.3,1.1Hz,1H),6.93(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.34(s,2H),4.32(q,J=5.8Hz,2H),3.94(q,J=7.1Hz,2H),3.66(s,2H),0.98(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):485.2(M+1)。

[2240] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(175c)的制备

[2241] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各6mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(175b)(140mg,0.289mmol),使用水合氢氧化锂(81mg,3.38mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物175c。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(175c)(71mg,54%收率),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.99(d,J=1.8Hz,1H),8.82(d,J=5.3Hz,1H),8.65(bs,3H),8.11(d,J=1.6Hz,1H),8.07-7.92(m,3H),7.34-7.18(m,2H),7.11(d,J=8.0Hz,1H),6.93(t,J=7.4Hz,1H),5.36(s,2H),4.32(d,J=5.5Hz,2H),3.62(s,2H);MS(ES+):457.2(M+1);MS(ES-):455.3(M-1)。HPLC纯度97.6%。

[2242] 方案176

[2243] 

[2244] 2-(2-((7-(3-氨基-1H-吲唑-7-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(176c)的制备

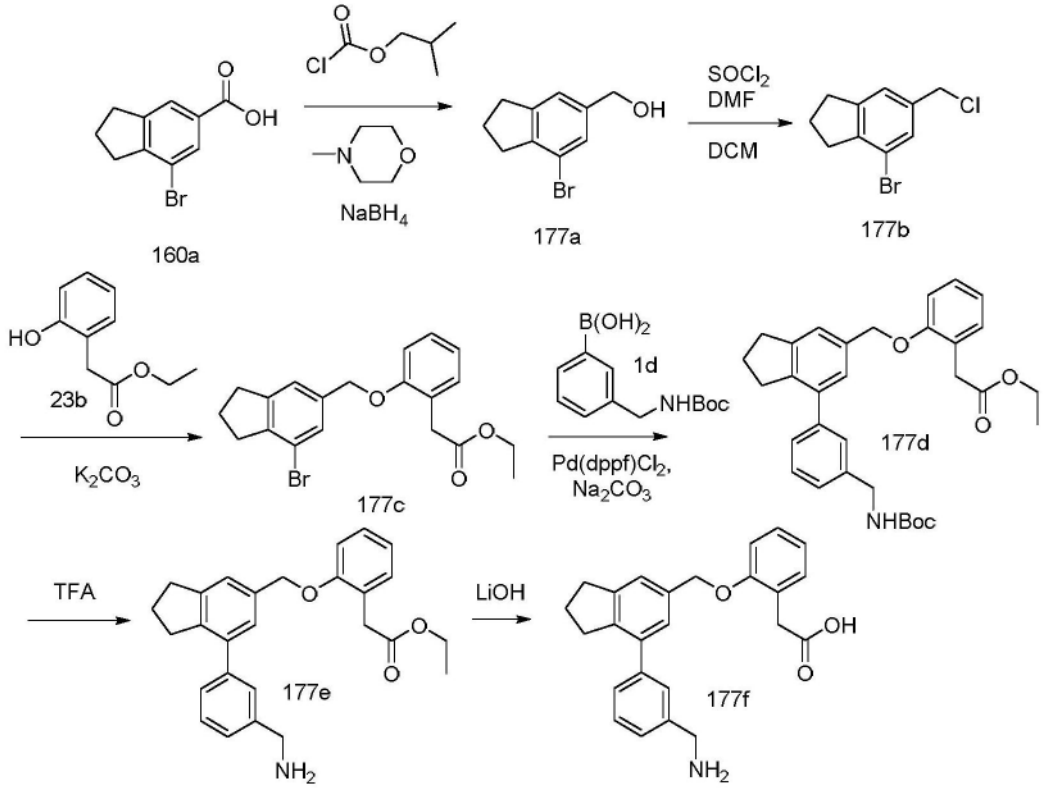
[2245] 步骤1:2-(2-((7-(3-氨基-1H-吲唑-7-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(176b)的制备

[2246] 根据方案1的步骤3中报道的程序，由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(59a)(241mg，0.552mmol)，在Ar气氛下使用7-溴-1H-吲唑-3-胺(176a)(160mg，0.755mmol；CAS#1234616-28-4)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(72mg，0.103mmol)和K_2CO_3(355mg，2.57mmol)在水(0.5mL)中的溶液，并在100℃油浴上加热3h来制备化合物176b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g)，用己烷中的乙酸乙酯从40-100％洗脱]纯化后得到化合物176b(209mg，86％收率)游离碱，为淡黄色油状物。通过采用反相柱色谱法[C18(50g)，用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化制得分析样品，得到2-(2-((7-(3-氨基-1H-吲唑-7-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(176b)HCl盐，为白色固体。^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ12.91(s，1H)，8.12(d，J＝8.2Hz，1H)，8.06(d，J＝2.2Hz，1H)，7.90-7.73(m，2H)，7.67-7.57(m，1H)，7.35(t，J＝7.7Hz，1H)，7.31-7.19(m，2H)，7.15(d，J＝8.2Hz，1H)，7.08(d，J＝2.2Hz，1H)，6.91(t，J＝7.3Hz，1H)，5.29(s，2H)，3.85(q，J＝7.1Hz，2H)，3.63(s，2H)，0.93(t，J＝7.1Hz，3H)；MS(ES+)：442.2(M+1)；MS(ES-)：440.3(M-1)。

[2247] 步骤2：2-(2-((7-(3-氨基-1H-吲唑-7-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(176c)的制备

[2248] 根据方案1的步骤6中报道的程序，由在MeOH/THF(各6mL)中的2-(2-((7-(3-氨基-1H-吲唑-7-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(176b)(159mg，0.360mmol)，使用一水合氢氧化锂(92mg，2.19mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物176c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g)，用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-氨基-1H-吲唑-7-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(176c)(79mg，53％收率)，为白色固体。^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ12.66(s，2H)，8.06-7.92(m，2H)，7.76(s，1H)，7.67(d，J＝7.1Hz，1H)，7.57(s，1H)，7.35-7.10(m，3H)，7.05(d，J＝8.2Hz，1H)，6.99(d，J＝2.2Hz，1H)，6.84(t，J＝7.4Hz，1H)，5.24(s，2H)，3.53(s，2H)；MS(ES+)：414.2(M+1)；MS(ES-)：412.2(M-1)。

[2249] 方案177

[2250] 

[2251] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(177f)的制备

[2252] 步骤1:(7-溴-2,3-二氢-1H-茚-5-基)甲醇(177a)的制备

[2253] 根据方案23的步骤1中报道的程序,由7-溴-2,3-二氢-1H-茚-5-甲酸(160a)(5.0g,20.74mmol),使用在THF(50mL)中的N-甲基吗啉(2.30g,22.81mmol)、氯甲酸异丁酯(3.11g,22.81mmol)和在水(6.5mL)中的$NaBH_4$(1.17g,31.11mmol)制备化合物177a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用正己烷中的0-30%乙酸乙酯洗脱]纯化后得到(7-溴-2,3-二氢-1H-茚-5-基)甲醇(177a)(1.9g,42%),为灰白色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ 7.26(s,1H),7.14(s,1H),5.26(t,J=5.7Hz,1H),4.44(d,J=5.1Hz,2H),2.95(t,J=7.5Hz,2H),2.83(t,J=7.4Hz,2H),2.10-1.96(m,2H)。

[2254] 步骤2:4-溴-6-(氯甲基)-2,3-二氢-1H-茚(177b)的制备

[2255] 在0℃下向(7-溴-2,3-二氢-1H-茚-5-基)甲醇(177a)(2.0g,8.80mmol)在DCM(40.0mL)中的搅拌溶液中添加亚硫酰氯(3.1g,26.42mmol)、DMF液滴,并在室温下搅拌2h。在真空下浓缩反应混合物,得到4-溴-6-(氯甲基)-2,3-二氢-1H-茚(177b)(1.93g,89%),为无色油状物。

[2256] 步骤3:2-(2-((7-溴-2,3-二氢-1H-茚-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(177c)的制备

[2257] 在室温下向4-溴-6-(氯甲基)-2,3-二氢-1H-茚(177b)(来自上面的步骤的粗物质,1.9g,7.73mmol)在DMF(19.0mL)中的搅拌溶液中添加碳酸钾(5.3g,38.69mmol)和2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(2.0g,11.59mmol),搅拌14h并用水(100mL)淬灭。将反应混合物用乙酸乙酯(2x 200.0mL)萃取,并将合并的有机萃取物用盐水(100mL)洗涤,干燥,过滤并在真空下浓缩。通过快速柱色谱法,用正己烷中的0-20%乙酸乙酯洗脱,由此纯化得到的残留

物,得到2-(2-((7-溴-2,3-二氢-1H-茚-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(177c)(1.4g,49.12%),为油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.37(s,1H),7.24(m,3H),7.02(d,J=8.1Hz,1H),6.91(t,J=7.4Hz,1H),5.04(s,2H),4.03(m,2H),3.57(s,2H),2.98(m,2H),2.85(t,J=7.5Hz,2H),2.04(p,J=7.7Hz,2H),1.12(t,J=7.1Hz,3H)。

[2258] 步骤4:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(177d)的制备

[2259] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在乙腈(14mL)、二噁烷(6mL)中的2-(2-((7-溴-2,3-二氢-1H-茚-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(177c)(0.5g,1.28mmol),在氮气氛下使用(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)硼酸(1d)(0.48g,1.92mmol)、Na_2CO_3(0.40g,3.85mmol)和Pd(dppf)Cl_2(0.10g,0.12mmol),并在90℃油浴中加热14h制备化合物177d。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶,用正己烷中的0-20%EtOAc洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(177d)(0.13g,20%),为无色液体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.45(m,1H),7.35(m,2H),7.29-7.17(m,6H),7.07(d,J=8.1Hz,1H),6.90(t,J=7.4Hz,1H),5.09(s,2H),4.18(d,J=6.2Hz,2H),3.92(q,J=7.1Hz,2H),3.60(s,2H),3.03-2.82(m,4H),2.00(t,J=7.3Hz,2H),1.39(s,9H),1.03(t,J=7.0Hz,3H)。

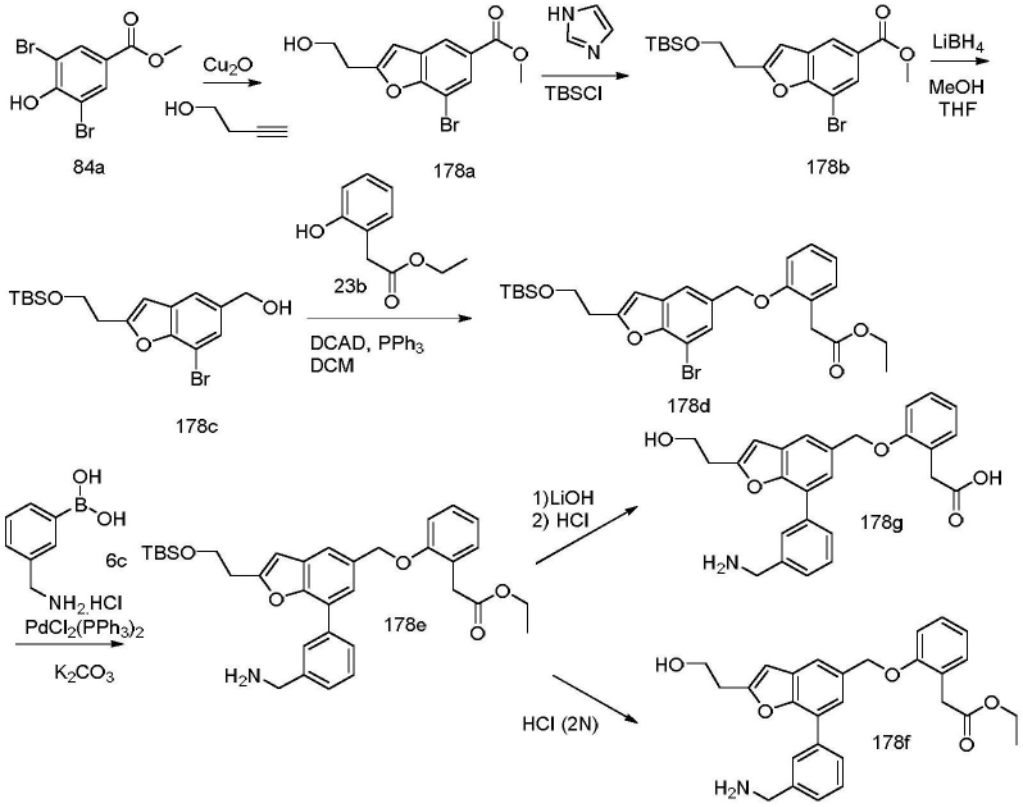
[2260] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(177e)的制备

[2261] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(7mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(177d)(0.1g,0.194mmol),使用TFA(0.223mL,2.91mmol)制备化合物177e。这样在后处理后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(177e)(0.103g,100%收率)TFA盐,为固体;MS(ES+):416.3(M+1)。

[2262] 步骤6:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(177f)的制备

[2263] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/甲醇(3:1mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(177e)(0.194mmol),使用在水(3.9mL,1N)中的水合氢氧化锂(163mg,3.88mmol)制备化合物177f。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C-18柱,30g,用0.1%HCl水溶液和乙腈从0-100%洗脱]和[C18(12g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-60%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(177f)(1mg,1.2%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.61(s,1H),7.53-7.49(m,2H),7.48-7.41(m,1H),7.34(s,1H),7.28(s,1H),7.26-7.18(m,2H),7.04(d,J=8.1Hz,1H),6.89(t,J=7.2Hz,1H),5.13(s,2H),4.10(s,2H),3.56(s,2H),2.93(t,J=7.2Hz,4H),2.01(t,J=7.3Hz,2H);MS(ES+):388.2(M+1);(ES-):386.30(M-1)。

[2264] 方案178

[2265] 

[2266] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(2-羟乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(178g)的制备

[2267] 步骤1:7-溴-2-(2-羟乙基)苯并呋喃-5-甲酸甲酯(178a)的制备

[2268] 根据方案55的步骤1中报道的程序,由在吡啶(500mL)中的3,5-二溴-4-羟基苯甲酸甲酯(84a)(15g,48.4mmol),使用丁-3-炔-1-醇(3.39g,48.4mmol)和氧化铜(I)(3.46g,24.20mmol)制备化合物178a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(80g),用己烷中的EtOAc从0-80%洗脱]纯化后得到7-溴-2-(2-羟乙基)苯并呋喃-5-甲酸甲酯(178a)(8.1g,56%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.21(d,J=1.6Hz,1H),7.99(d,J=1.6Hz,1H),6.94-6.90(m,1H),4.95-4.82(m,1H,D_2O可交换),3.88(s,3H),3.78(t,J=6.5Hz,2H),2.99(td,J=6.4,1.0Hz,2H);MS(ES+):299.0(M+1)。

[2269] 步骤2:7-溴-2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯并呋喃-5-甲酸甲酯(178b)的制备

[2270] 在0℃下向7-溴-2-(2-羟乙基)苯并呋喃-5-甲酸甲酯(178a)(6g,20.06mmol)和咪唑(1.37g,20.06mmol)在无水DCM(120mL)中的溶液中添加TBS-Cl(3.02g,20.06mmol)。将混合物在0℃下搅拌2小时,并在室温下搅拌过夜。将反应物用DCM和水稀释。分离水层并用DCM(2x)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥,过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法[二氧化硅(80g),用己烷中的EtOAc从0-50%洗脱]纯化得到的残留物,得到7-溴-2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯并呋喃-5-甲酸甲酯(178b)(7.5g,90%收率),为透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.19(d,J=1.6Hz,1H),7.96(d,J=1.5Hz,1H),6.93-6.86(m,1H),3.94(t,J=6.1Hz,2H),3.86(s,3H),3.02(t,J=6.1Hz,2H),0.77(s,9H),-0.05(s,6H)。

[2271] 步骤3:(7-溴-2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯并呋喃-5-基)甲醇

(178c)的制备

[2272] 根据方案76的步骤2中报道的程序,由在THF(60mL)中的7-溴-2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯并呋喃-5-甲酸甲酯(178b)(7.32g,17.71mmol),使用$LiBH_4$(17.71mL,53.1mmol,THF中的3M溶液)和MeOH(2.2mL,53.1mmol)制备化合物178c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用己烷中的EtOAc从0-60%洗脱]纯化后得到(7-溴-2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯并呋喃-5-基)甲醇(178c)(6.36g,93%收率),为透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.49-7.45(m,1H),7.40-7.37(m,1H),6.75-6.71(m,1H),5.29(t,J=5.8Hz,1H,D_2O可交换),4.54(d,J=5.8Hz,2H),3.94(t,J=6.1Hz,2H),2.98(t,J=6.1Hz,2H),0.79(s,9H),-0.04(s,6H);MS(ES+)387.1(M+1)。

[2273] 步骤4:2-(2-((7-溴-2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(178d)的制备

[2274] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(100mL)中的(7-溴-2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯并呋喃-5-基)甲醇(178c)(6.11g,15.85mmol),使用三苯基膦(4.16g,15.85mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(2.86g,15.85mmol)和在DCM(20mL)中的二-(4-氯苄基)偶氮二甲酸酯(DCAD,5.82g,15.85mmol)制备化合物178d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用己烷中的EtOAc从0-20%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-溴-2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(178d)(6.5g,75%收率),为透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.63(s,1H),7.53(s,1H),7.32-7.22(m,2H),7.10(d,J=8.1Hz,1H),6.94(t,J=7.4Hz,1H),6.81(s,1H),5.18(s,2H),4.12-3.90(m,4H),3.65(s,2H),3.03(t,J=6.1Hz,2H),1.11(t,J=7.0Hz,3H),0.83(d,J=0.9Hz,9H),0.00(s,6H);

[2275] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(178e)的制备

[2276] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(20mL)中的2-(2-((7-溴-2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(178d)(650mg,1.19mmol),使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(334mg,1.78mmol)、K_2CO_3(492mg,3.56mmol)在水(3mL)中的溶液、双(三苯基膦)氯化钯(II)(125mg,0.18mmol),并在100℃油浴上加热3h来制备化合物178e。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用DCM中的DMA80从0-70%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(178e)(441mg,65%收率),为透明油状物;MS(ES+):574.3(M+1)。

[2277] 步骤6:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(2-羟乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(178f)的制备

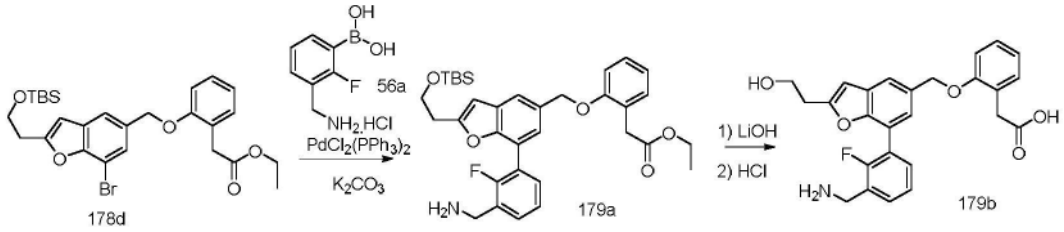
[2278] 向2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(178e)(200mg,0.349mmol)在THF(10mL)中的溶液中添加HCl(2N,1.5mL),在室温下搅拌3h并真空浓缩。将残留物用EtOAc吸收,并用水和盐水洗涤。将有机层干燥,过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用DCM中的DMA80从0-70%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱)]进一步纯化得到的残留物,得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(2-羟乙基)

苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(178f)(114mg,65%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.49(s,3H,D_2O可交换),7.98(t,J=1.6Hz,1H),7.91(dt,J=7.1,1.9Hz,1H),7.65-7.48(m,4H),7.31-7.18(m,2H),7.14-7.05(m,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.72(s,1H),5.22(s,2H),4.89(t,J=5.4Hz,1H,D_2O可交换),4.12(s,2H),3.94(q,J=7.1Hz,2H),3.84-3.71(m,2H),3.63(s,2H),2.96(t,J=6.6Hz,2H),1.01(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):460.3(M+1)。

[2279] 步骤7:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(2-羟乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(178g)的制备

[2280] 向2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(178e)(212mg,0.369mmol)在MeOH/THF(各6mL)中的溶液中添加在水(2.0mL)中的一水合氢氧化锂(20mg,0.480mmol)。将所得混合物在室温下搅拌12h,并酸化至PH～4。通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化得到的残留物,得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(2-羟乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(178g)(120mg,75%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.25(s,1H,D_2O可交换),8.48(s,3H,D_2O可交换),8.01-7.96(m,1H),7.93(dt,J=7.2,1.8Hz,1H),7.66-7.60(m,1H),7.60-7.52(m,3H),7.27-7.18(m,2H),7.08(d,J=8.1Hz,1H),6.90(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.72(s,1H),5.24(s,2H),4.88(t,J=5.4Hz,1H),4.13(s,2H),3.78(q,J=6.1Hz,2H),3.59(s,2H),2.96(t,J=6.6Hz,2H);MS(ES+):432.2(M+1);(ES-):430.3(M-1)。

[2281] 方案179

[2282] 

[2283] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(2-羟乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(179b)的制备

[2284] 步骤1:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(179a)的制备

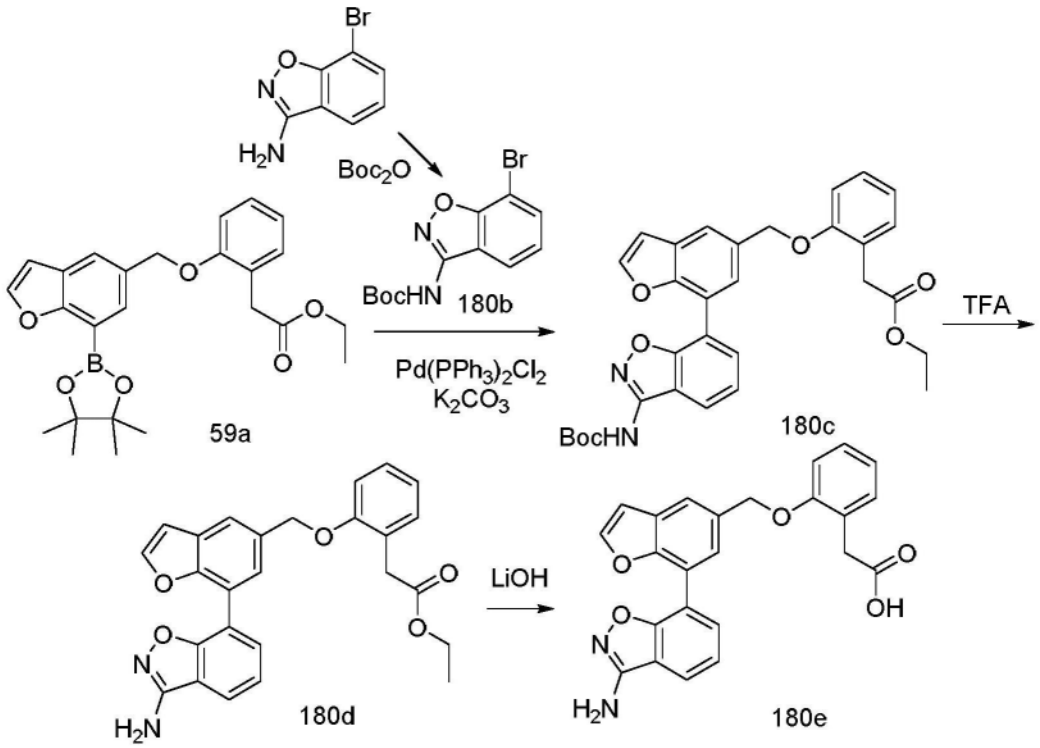
[2285] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-溴-2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(178d)(225mg,1.10mmol),使用3-(氨甲基)-2-氟苯基硼酸盐酸盐(56a)(225mg,1.10mmol)、K_2CO_3(303mg,2.19mmol)在水(1mL)中的溶液、双(三苯基膦)氯化钯(II)(103mg,0.15mmol),并在100℃油浴上加热3h制备化合物179a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用DCM中的DMA80从0-70%洗脱]纯化、接着采用反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]进一步纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(179a)(330mg,76%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.70-7.58(m,3H),7.48(td,J=7.4,1.8Hz,1H),7.38-7.32(m,2H),7.32-7.23(m,2H),7.18-7.12(m,1H),6.95(td,J=7.4,

1.1Hz,1H),5.24(s,2H),3.98-3.90(m,4H),3.87(s,2H),3.65(s,2H),2.98(t,J＝6.2Hz,2H),1.03(t,J＝7.1Hz,3H),0.83(s,9H),0.00(s,6H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-121.84;MS(ES+):592.4(M+1)。

[2286] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(2-羟乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(179b)的制备

[2287] 根据方案178的步骤7中报道的程序,由在MeOH/THF(各6mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(179a)(175mg,0.30mmol),使用在水(2.0mL)中的一水合氢氧化锂(50mg,1.18mmol)制备化合物179b。这样在后处理、通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(2-羟乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(179b)(80mg,60%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.12(s,1H,D_2O可交换),8.54(s,2H,D_2O可交换),7.74-7.62(m,3H),7.42(t,J＝7.7Hz,1H),7.39-7.33(m,1H),7.27-7.16(m,2H),7.08(d,J＝7.9Hz,1H),6.89(td,J＝7.4,1.1Hz,1H),6.76-6.67(m,1H),5.23(s,2H),4.85(t,J＝5.4Hz,1H,D_2O可交换),4.17(s,2H),3.72(q,J＝6.3Hz,2H),3.57(s,2H),2.95-2.82(m,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.65;MS(ES+):450.2(M+1);(ES-):448.3(M-1)。

[2288] 方案180

[2289] 

[2290] 2-(2-((7-(3-氨基苯并[d]异噁唑-7-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(180e)的制备

[2291] 步骤1:(7-溴苯并[d]异噁唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯(180b)的制备

[2292] 将7-溴苯并[d]异噁唑-3-胺(90mg,0.422mmol;CAS#1260860-32-9)、Boc_2O(0.298mL,1.283mmol)、DMAP(17mg,0.139mmol)在THF(3mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。在真空下移除溶剂,并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用已烷中的EtOAc从0-25%洗

脱]纯化得到的残留物,得到(7-溴苯并[d]异噁唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯(180b)(132mg,100%收率),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.06(dd,J=8.1,1.0Hz,1H),7.90(dd,J=8.1,1.0Hz,1H),7.35-7.26(m,1H),1.51(s,9H)。

[2293] 步骤2:2-(2-((7-(3-((叔丁氧羰基)氨基)苯并[d]异噁唑-7-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(180c)的制备

[2294] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(59a)(153mg,0.351mmol),在Ar气氛下使用(7-溴苯并[d]异噁唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯(180b)(130mg,0.415mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(41mg,0.058mmol)和K_2CO_3(162mg,1.172mmol)在水(0.5mL)中的溶液,并在100℃油浴上加热3h来制备化合物180c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的乙酸乙酯从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-((叔丁氧羰基)氨基)苯并[d]异噁唑-7-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(180c)(168mg,0.310mmol,88%收率),为淡黄色油状物;MS(ES+):543.2(M+1)。

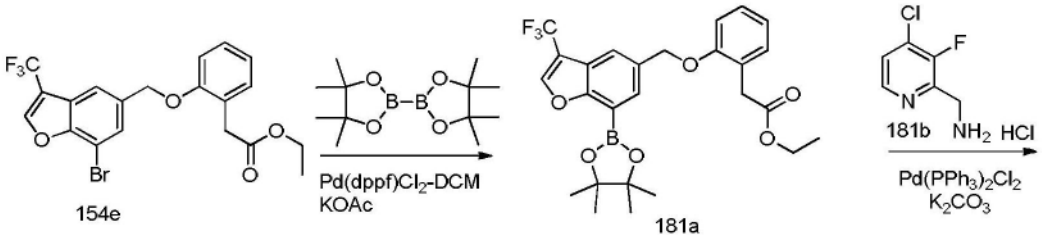
[2295] 步骤3:2-(2-((7-(3-氨基苯并[d]异噁唑-7-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(180d)的制备

[2296] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(5mL)中的2-(2-((7-(3-((叔丁氧羰基)氨基)苯并[d]异噁唑-7-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(180c)(168mg,0.310mmol),使用TFA(0.3mL,3.89mmol)制备化合物180d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc从40-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-氨基苯并[d]异噁唑-7-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(180d)(55mg,40%收率),为淡黄色油状物。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ8.14(dd,J=7.4,1.1Hz,1H),7.95(d,J=1.6Hz,1H),7.74(d,J=1.6Hz,1H),7.70(d,J=2.2Hz,1H),7.59-7.51(m,1H),7.36(t,J=7.6Hz,1H),7.32-7.22(m,2H),7.05-6.92(m,2H),6.85(d,J=2.2Hz,1H),5.26(s,2H),4.51(s,2H),4.08(q,J=7.2Hz,2H),3.74(s,2H),1.13(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):443.2(M+1)。

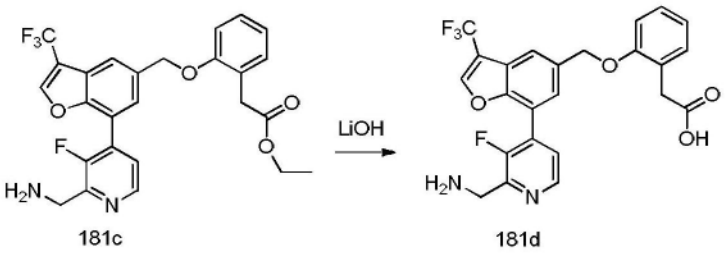
[2297] 步骤3:2-(2-((7-(3-氨基苯并[d]异噁唑-7-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(180e)的制备

[2298] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各6mL)中的2-(2-((7-(3-氨基苯并[d]异噁唑-7-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(180d)(55mg,0.124mmol),使用一水合氢氧化锂(31mg,0.74mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物180e。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-氨基苯并[d]异噁唑-7-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(180e)(26mg,51%收率),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6,D_2O交换)δ8.01(d,J=2.2Hz,1H),7.91(dd,J=7.4,1.2Hz,1H),7.85(dd,J=7.9,1.1Hz,1H),7.79-7.69(m,2H),7.37(t,J=7.6Hz,1H),7.22-7.10(m,2H),7.09-7.01(m,1H),7.00(d,J=2.2Hz,1H),6.84(td,J=7.3,1.1Hz,1H),5.22(s,2H),3.53(s,2H);MS(ES+):415.1(M+1);MS(ES-):413.2(M-1)。

[2299] 方案181



[2300]



[2301] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(181d)的制备

[2302] 步骤1:2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(181a)的制备

[2303] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由2-(2-((7-溴-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(154e)(250mg,0.547mmol),在Ar气氛下使用双(频哪醇合)二硼(212mg,0.835mmol)、乙酸钾(175mg,1.783mmol)和在无水二噁烷(6mL)中的Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2(51mg,0.062mmol),并在90℃下加热过夜制备化合物181a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,(12g),用已烷中的乙酸乙酯从0-40%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(181a)(146mg,53%收率),为淡黄色油状物。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ8.09(q,J=1.6Hz,1H),7.95-7.87(m,2H),7.32-7.19(m,2H),7.03-6.93(m,2H),5.19(s,2H),4.13(p,J=7.1Hz,3H),3.69(s,2H),1.44(s,12H),1.16(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,氯仿-d)δ-59.32。

[2304] 步骤2:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(181c)的制备

[2305] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(181a)(142mg,0.282mmol),在Ar气氛下使用(4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲胺盐酸盐(181b)(80mg,0.404mmol;CAS#1646565-99-2)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(35mg,0.050mmol)和K_2CO_3(220mg,1.592mmol)在水(0.5mL)中的溶液,并在100℃油浴上加热4h来制备化合物181c。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶(12g),用DMA80/DCM从0-80%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(181c)(147mg,72%收率),为淡黄色油状物。MS(ES+):503.2(M+1)。

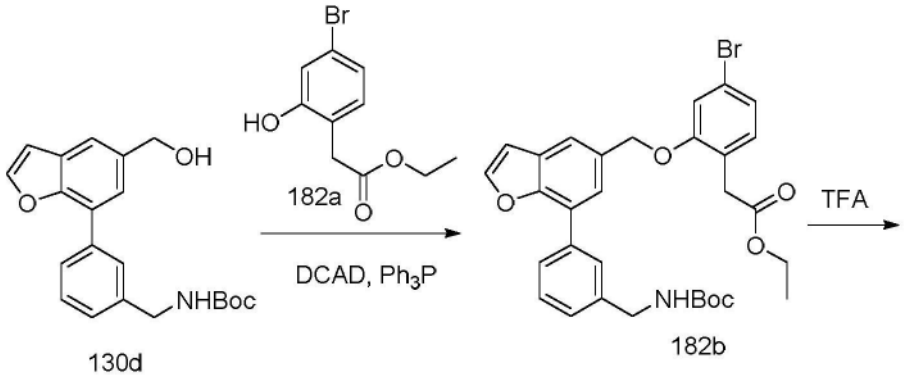
[2306] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(181d)的制备

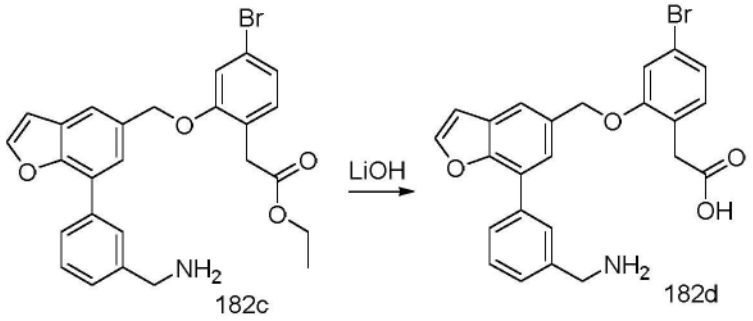
[2307] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各6mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲

基)-3-氟吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(181c)(147mg,0.293mmol),使用在水(2mL)中的一水合氢氧化锂(65mg,1.55mmol)制备化合物181d。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(181d)(14mg,10%收率)HCl盐,为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6,D_2O交换)δ8.84(d,J=1.9Hz,1H),8.60(d,J=5.0Hz,1H),7.94(s,1H),7.75(dd,J=10.5,5.2Hz,2H),7.25-7.13(m,2H),7.05(d,J=8.1Hz,1H),6.87(t,J=7.3Hz,1H),5.28(s,2H),4.33(s,2H),3.53(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-58.02,-128.49。MS(ES+):475.2(M+1);MS(ES-):473.3(M-1)。

[2308] 方案182

[2309]





[2310] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-溴苯基)乙酸(182d)的制备

[2311] 步骤1:2-(4-溴-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(182b)的制备

[2312] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(20mL)中的3-(5-(羟甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(130d)(1.910g,5.40mmol),使用三苯基膦(1.559g,5.94mmol)、2-(4-溴-2-羟苯基)乙酸乙酯(182a)(1.4g,5.40mmol)和E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,2.182g,5.94mmol)制备化合物182b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶80g,用己烷中的乙酸乙酯从0-100%洗脱]纯化后得到2-(4-溴-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(182b)(1.97g,61%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.09(d,J=2.2Hz,1H),7.78-7.66(m,3H),7.54(d,J=1.7Hz,1H),7.55-7.43(m,1H),7.35(d,J=1.8Hz,1H),7.31(dt,J=7.6,1.3Hz,1H),7.23-7.17(m,1H),7.16-7.10(m,1H),7.07(d,J=2.2Hz,1H),5.27(s,2H),4.23(d,J=6.2Hz,2H),3.90(q,J=7.1Hz,2H),3.60(s,2H),1.39(s,9H),0.95(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):

494.10,496.10(M+2,Boc失去)。

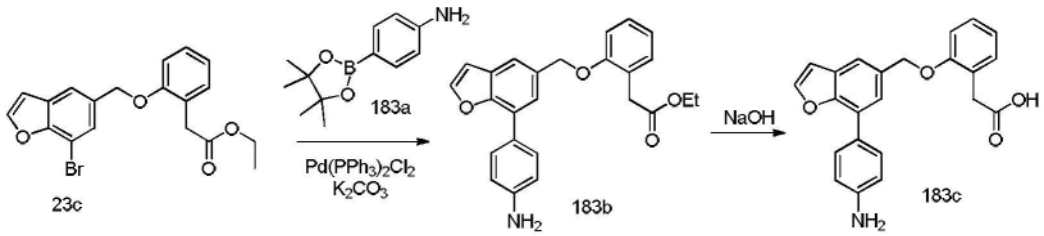
[2313] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-溴苯基)乙酸乙酯(182c)的制备

[2314] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(10mL)中的2-(4-溴-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(182b)(0.250g,0.421mmol),使用TFA(0.324mL,4.21mmol)制备化合物182c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶12g,用DCM中的甲醇从0-40%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-溴苯基)乙酸乙酯(182c)(0.126g,49%收率)TFA盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.25(s,3H,D_2O可交换),8.12(d,J=2.2Hz,1H),8.00-7.96(m,1H),7.91(dt,J=7.7,1.5Hz,1H),7.73(d,J=1.6Hz,1H),7.65-7.51(m,3H),7.35(d,J=1.8Hz,1H),7.23-7.18(m,1H),7.16-7.11(m,1H),7.10(d,J=2.2Hz,1H),5.28(s,2H),4.16(s,2H),3.92(q,J=7.1Hz,2H),3.61(s,2H),0.97(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):496.10,494.10(M+2);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-73.47;MS(ES-):494.20,492.20(M-2);HPLC纯度:84.72%。

[2315] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-溴苯基)乙酸(182d)的制备

[2316] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(4mL)和甲醇(8mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-溴苯基)乙酸乙酯(182c)(0.100g,0.202mmol),使用2M LiOH(0.506mL,1.011mmol)制备化合物182d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶12g,用DCM中的甲醇从0-100%洗脱]、接着进行反相柱色谱法[C18(30g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-溴苯基)乙酸(182d)(0.076g,81%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.34(bs,1H,D_2O可交换),8.33(bs,3H,D_2O可交换),8.12(d,J=2.2Hz,1H),8.01-7.97(m,1H),7.97-7.87(m,1H),7.75(d,J=1.6Hz,1H),7.65-7.62(m,1H),7.61-7.52(m,2H),7.32(d,J=1.8Hz,1H),7.24-7.17(m,1H),7.12(dd,J=8.0,1.8Hz,1H),7.08(d,J=2.2Hz,1H),5.30(s,2H),4.24-4.06(m,2H),3.57(s,2H);MS(ES+):468.10,466.10(M+2);MS(ES-):466.15,464.20(M-2);HPLC纯度:90.92%。

[2317] 方案183

[2318] 

[2319] 2-(2-((7-(4-氨基苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(183c)的制备

[2320] 步骤1:2-(2-((7-(4-氨基苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(183b)的制备

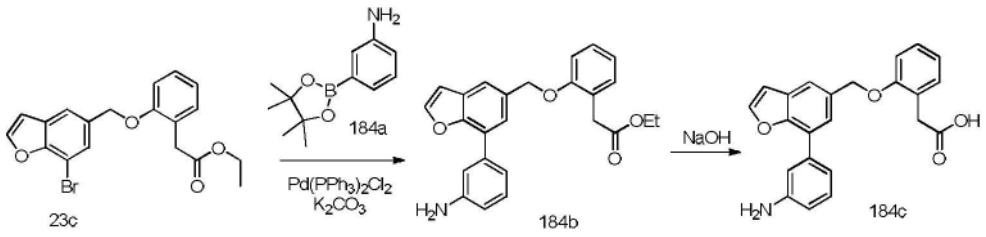
[2321] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(23c)(500mg,1.285mmol),在氮气氛下使用4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯胺(183a)(310mg,1.413mmol;CAS#214360-73-3)、双

(三苯基膦)氯化钯(II)(90mg,0.128mmol)和K_2CO_3(533mg,3.85mmol),并在80℃油浴上加热16h来制备化合物183b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷中的0-30%EtOAc洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(4-氨基苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(183b)(0.38g,74%收率),为黄色油状物。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.81-7.67(m,3H),7.59(d,J=1.7,0.8Hz,1H),7.48(d,J=1.7Hz,1H),7.34-7.19(m,2H),7.06-6.92(m,2H),6.92-6.80(m,3H),5.22(s,2H),4.07(q,J=7.1Hz,2H),3.70(s,2H),1.13(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):402(M+1)。

[2322] 步骤2:2-(2-((7-(4-氨基苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(183c)的制备

[2323] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在THF(1mL)和MeOH(各2mL)中的2-(2-((7-(4-氨基苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(183b)(0.22g,0.548mmol),使用在水(1mL)中的NaOH(0.088g,2.192mmol)制备化合物183c。这样在后处理并通过反相柱[C18(100g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(4-氨基苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(183c)(73mg,36%收率)HCl盐,为灰白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.10(d,J=2.2Hz,1H),8.00-7.86(m,2H),7.73(d,J=1.6Hz,1H),7.62(d,J=1.6Hz,1H),7.41-7.30(m,2H),7.24(t,J=7.7Hz,2H),7.10(d,J=8.0Hz,1H),7.04(d,J=2.2Hz,1H),6.90(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.26(s,2H),3.59(s,2H);HPLC纯度:98.9;MS(ES-):372(M-1)。

[2324] 方案184

[2325] 

[2326] 2-(2-((7-(3-氨基苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(184c)的制备

[2327] 步骤1:2-(2-((7-(3-氨基苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(184b)的制备

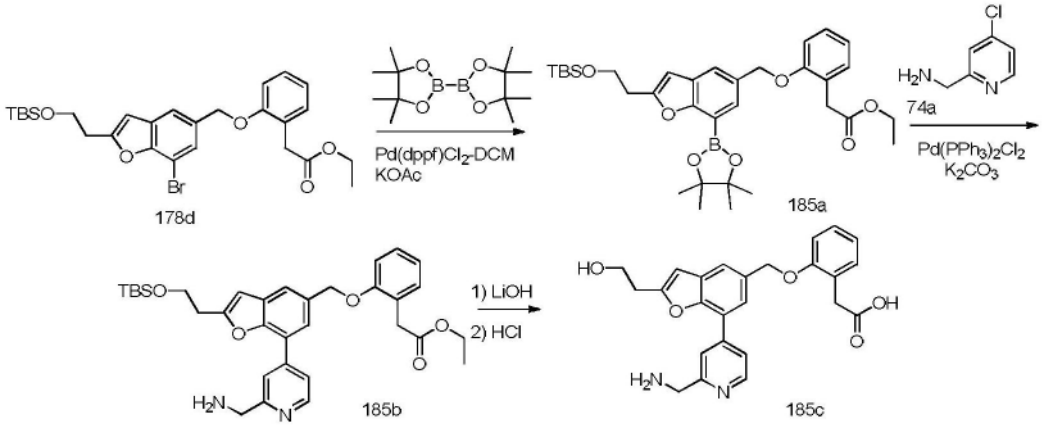
[2328] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由在二噁烷(2mL)中的2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(23c)(200mg,0.514mmol),在氮气氛下使用3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯胺(184a)(124mg,0.565mmol;CAS#210907-84-9)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(36mg,0.051mmol)和在水(1mL)中的K_2CO_3(213mg,1.541mmol),并在80℃油浴上加热16h来制备化合物184b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷中的0-30%EtOAc洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-氨基苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(184b)(134mg,65.0%收率),为稠的不透明黄色油状物。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.72(d,J=2.2Hz,1H),7.64(d,1H),7.52(d,J=1.7Hz,1H),7.37-7.21(m,6H),7.04-6.93(m,2H),6.84(d,J=2.2Hz,1H),6.82-6.74(m,1H),5.23(s,2H),4.07(q,J=7.1Hz,2H),3.71(s,2H),1.13(t,J=7.1Hz,7H);MS(ES+):424(M+Na)。

[2329] 步骤2:2-(2-((7-(3-氨基苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(184c)的制备

[2330] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在THF(1mL)和MeOH(各2mL)中的2-(2-((7-(3-氨基苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(184b)(130mg,0.324mmol),使用在

水(1mL)中的NaOH(52mg,1.295mmol)制备化合物184c。这样在后处理并通过反相柱[C18(100g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-氨基苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(184c)(34mg,28%收率)HCl盐,为灰白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.12(d,J=2.2Hz,1H),7.77(d,J=1.6Hz,1H),7.75-7.65(m,2H),7.61(d,J=1.6Hz,1H),7.55(t,J=7.8Hz,1H),7.23(dd,J=8.4,6.9Hz,3H),7.14-7.04(m,2H),6.90(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.27(s,2H),3.59(s,2H);MS(ES-):372(M-1)。

[2331] 方案185

[2332] 

[2333] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-(2-羟乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(185c)的制备

[2334] 步骤1:2-(2-((2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(185a)的制备

[2335] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由2-(2-((7-溴-2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(178d)(1.4g,2.56mmol),在Ar气氛下使用双(频哪醇合)二硼(0.97g,3.84mmol)、乙酸钾(0.75g,7.67mmol)和在无水二噁烷(20mL)中的Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2(0.31g,0.38mmol),并在100℃下加热过夜制备化合物185a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(40g),用己烷中的乙酸乙酯从0-40%洗脱]纯化后得到2-(2-((2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(185a)(1.04g,68%收率),为透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.72(d,J=1.9Hz,1H),7.57(d,J=1.9Hz,1H),7.31-7.20(m,2H),7.11(dd,J=8.3,1.1Hz,1H),6.92(td,J=7.3,1.1Hz,1H),6.67-6.62(m,1H),5.15(s,2H),4.07-3.93(m,4H),3.61(s,2H),3.01(t,J=6.2Hz,2H),1.19(s,12H),1.07(t,J=7.1Hz,3H),0.82(s,9H),0.00(s,6H)。

[2336] 步骤2:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(185b)的制备

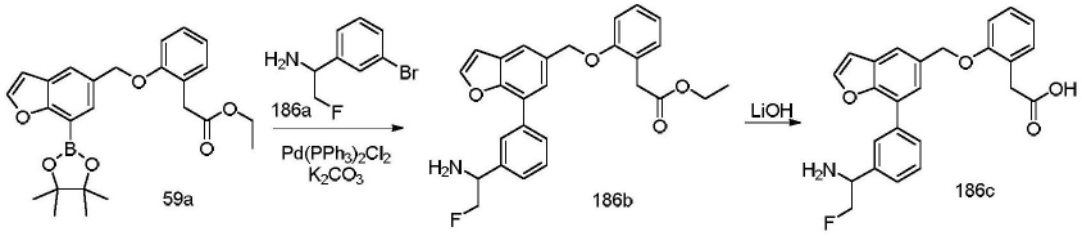
[2337] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(6mL)中的2-(2-((2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(185a)(500mg,0.84mmol),在Ar气氛下使用(4-氯吡啶-2-基)甲胺(74a)(180mg,1.26mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(89mg,0.13mmol)和K_2CO_3(291mg,2.10mmol)在水(3mL)中的溶液,并在100℃油浴上加热3h来制备化合物185b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶(40g),用DMA80/DCM从0-70%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-

(氨甲基)吡啶-4-基)-2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(185b)(320mg,66%收率),为透明油状物;MS(ES+):575.4(M+1)。

[2338] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-(2-羟乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(185c)的制备

[2339] 根据方案178的步骤7中报道的程序,由在THF/MeOH(各6mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(185b)(212mg,0.37mmol),使用在水(2mL)中的一水合氢氧化锂(20mg,0.48mmol)制备化合物185c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-(2-羟乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(185c)(28mg,2步18%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.82(d,J=5.5Hz,1H),8.75(s,3H,D_2O可交换),8.26(s,1H),8.13(dd,J=5.5,1.7Hz,1H),7.82-7.75(m,2H),7.28-7.17(m,2H),7.12-7.04(m,1H),6.90(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.78(d,J=1.0Hz,1H),5.26(s,2H),4.43-4.28(m,2H),3.80(t,J=6.5Hz,2H),3.60(s,2H),3.00(t,J=6.5Hz,2H);MS(ES+):433.2(M+1);(ES-):431.3(M-1)。

[2340] 方案186

[2341] 

[2342] 2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(186c)的制备

[2343] 步骤1:2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(186b)的制备

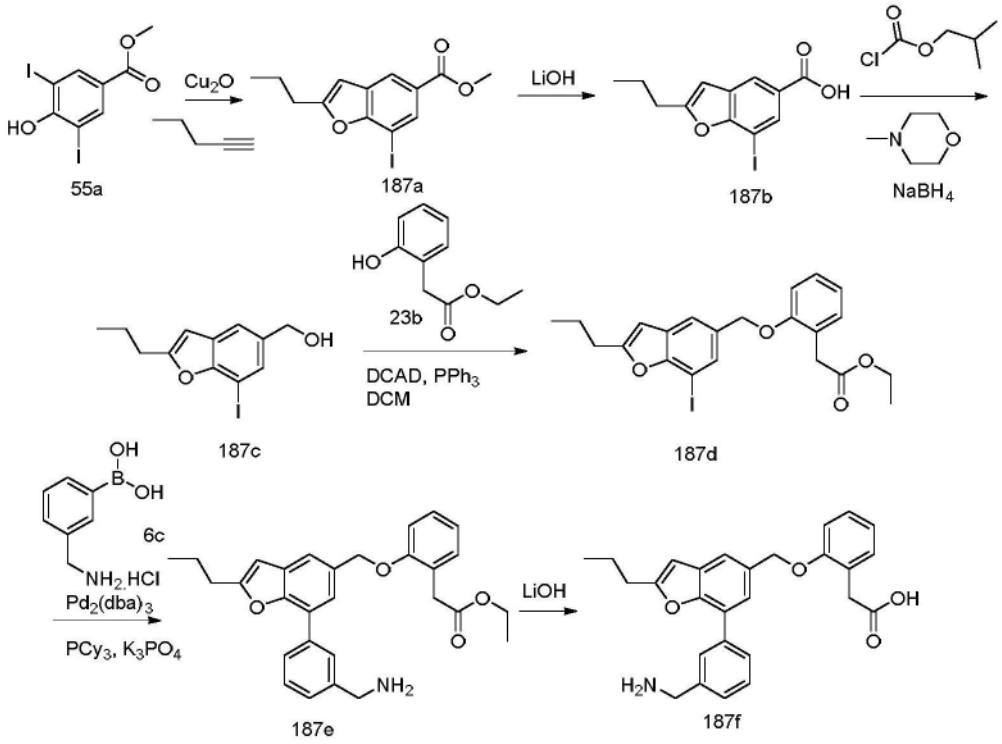
[2344] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(59a)(400mg,0.92mmol),在Ar气氛下使用1-(3-溴苯基)-2-氟乙胺(186a)(180mg,1.26mmol;CAS#929972-40-7)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(97mg,0.14mmol)和K_2CO_3(380mg,2.75mmol)在水(3mL)中的溶液,并在100℃油浴上加热3h来制备化合物186b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶(24g),用DMA80/DCM从0-70%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(186b)(246mg,60%收率),为透明油状物;MS(ES+):448.2(M+1)。

[2345] 步骤2:2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(186c)的制备

[2346] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各6mL)中的2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(186b)(166mg,0.37mmol),使用在水(2mL)中的一水合氢氧化锂(31mg,0.74mmol)制备化合物186c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-

(1-氨基-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(186c)(110mg,71%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.29(s,2H,D_2O可交换),8.11(d,J=2.2Hz,1H),8.08(s,1H),7.98(dt,J=6.6,1.9Hz,1H),7.77(d,J=1.5Hz,1H),7.71-7.60(m,3H),7.28-7.18(m,2H),7.13-7.08(m,1H),7.07(d,J=2.2Hz,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.28(s,2H),4.99-4.90(m,1H),4.89-4.72(m,2H),3.61(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-222.55;MS(ES+):420.2(M+1);(ES-):418.3(M-1)。

[2347] 方案187

[2348] 

[2349] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(187f)的制备

[2350] 步骤1:7-碘-2-丙基苯并呋喃-5-甲酸甲酯(187a)的制备

[2351] 根据方案55的步骤1中报道的程序,由在吡啶(30mL)中的4-羟基-3,5-二碘苯甲酸甲酯(55a)(12.00g,29.71mmol),使用1-戊炔(2.93mL,29.71mmol)和氧化铜(I)(2.13g,14.85mmol)制备化合物187a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷中的EtOAc从0-10%洗脱]纯化后得到7-碘-2-丙基苯并呋喃-5-甲酸甲酯(187a)(3.36g,33%收率)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.18(d,J=1.6Hz,1H),8.15(d,J=1.6Hz,1H),6.89(s,1H),3.86(s,3H),2.81(t,J=7.4Hz,2H),1.84-1.57(m,2H),0.98(t,J=7.4Hz,3H)。

[2352] 步骤2:7-碘-2-丙基苯并呋喃-5-甲酸(187b)的制备

[2353] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各20mL)中的7-碘-2-丙基苯并呋喃-5-甲酸甲酯(187a)(3.30g,9.59mmol),使用水合氢氧化锂(805mg,19.18mmol)在水(3mL)中的溶液制备化合物187b。这样在后处理后得到7-碘-2-丙基苯并呋喃-5-甲酸(187b)(3.08g,97%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.05(s,1H),8.15(d,J=1.6Hz,1H),8.13(d,J=1.6Hz,1H),6.88(s,1H),2.80(t,J=7.4Hz,2H),1.87-1.55(m,2H),0.98(t,J=7.4Hz,3H);MS(ES$^-$):329.1(M-1)。

[2354] 步骤3:(7-碘-2-丙基苯并呋喃-5-基)甲醇(187c)的制备

[2355] 根据方案23的步骤1中报道的程序,由7-碘-2-丙基苯并呋喃-5-甲酸(187b)(2.50g,7.57mmol),使用在THF(50mL)中的N-甲基吗啉(1.00mL,9.09mmol)、氯甲酸异丁酯(1.18mL,9.09mmol)和在水(4.0mL)中的$NaBH_4$(860mg,22.72mmol)制备化合物187c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷中的EtOAc从0-20%洗脱]纯化后得到(7-碘-2-丙基苯并呋喃-5-基)甲醇(187c)(1.65g,69%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.54(d,J=1.4Hz,1H),7.44(d,J=1.4Hz,1H),6.72(s,1H),5.26(t,J=5.8Hz,1H),4.51(d,J=5.8Hz,2H),2.76(t,J=7.4Hz,2H),1.86-1.53(m,2H),0.97(t,J=7.4Hz,3H)。

[2356] 步骤4:2-(2-((7-碘-2-丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(187d)的制备

[2357] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(20mL)中的(7-碘-2-丙基苯并呋喃-5-基)甲醇(187c)(1.60g,5.06mmol),使用三苯基膦(1.86g,7.08mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(1.28g,7.08mmol)和在DCM(40mL)中的二-(4-氯苄基)偶氮二甲酸酯(DCAD,2.60g,7.08mmol)制备化合物187d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷中的EtOAc从0-15%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-碘-2-丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(187d)(2.10g,87%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.64(d,J=1.5Hz,1H),7.57(d,J=1.5Hz,1H),7.33-7.17(m,2H),7.06(d,J=8.1Hz,1H),6.95-6.86(m,1H),6.76(s,1H),5.12(s,2H),4.02(q,J=7.1Hz,2H),3.60(s,2H),2.78(t,J=7.4Hz,2H),1.86-1.57(m,2H),1.08(t,J=7.1Hz,3H),0.97(t,J=7.4Hz,3H);MS(ES+):501.2(M+Na)。

[2358] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(187e)的制备

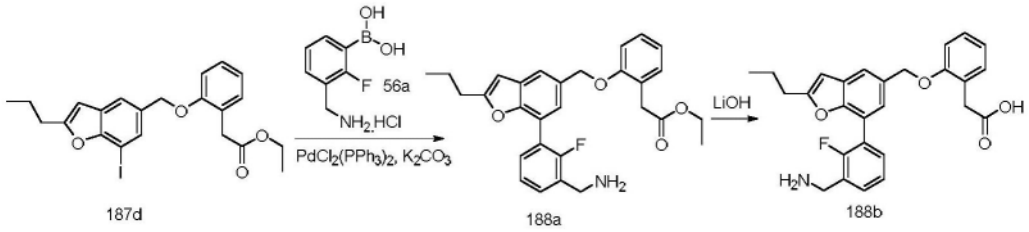
[2359] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-碘-2-丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(187d)(500mg,1.05mmol),在Ar气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(294mg,1.57mmol)、在水(0.6mL)中的磷酸三钾(378mg,1.78mmol)、三环己基膦(92mg,0.35mmol)和$Pd_2(dba)_3$(96mg,0.105mmol),并在125℃微波中加热45分钟来制备化合物187e。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶,用DCM中的0至10%甲醇洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(187e)(32mg,7%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.80(s,1H),7.71(d,J=7.8Hz,1H),7.56(d,J=1.6Hz,1H),7.50-7.42(m,2H),7.38(d,J=7.7Hz,1H),7.30-7.18(m,2H),7.11(d,J=8.2Hz,1H),6.90(t,J=7.7Hz,1H),6.67(s,1H),5.21(s,2H),3.93(q,J=7.1Hz,2H),3.80(s,2H),3.62(s,2H),2.78(t,J=7.4Hz,2H),1.84-1.64(m,2H),1.02-0.93(m,6H);MS(ES+):458.3(M+1)。

[2360] 步骤6:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(187f)的制备

[2361] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各12mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(187e)(30mg,0.066mmol),使用水合氢氧化锂(10mg,0.238mmol)在水(4mL)中的溶液制备化合物187f。这样在后处理并快速柱色谱法(硅胶,用DCM中的0至10%MeOH洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(187f)(17mg,60%收率),为白色固体;^{1}H

NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.32(s,1H),8.08(d,J＝7.8Hz,1H),7.83(d,J＝1.6Hz,1H),7.56(d,J＝1.5Hz,1H),7.48(t,J＝7.7Hz,1H),7.34(d,J＝7.5Hz,1H),7.16-7.00(m,2H),6.94(d,J＝8.1Hz,1H),6.81(t,J＝7.3Hz,1H),6.68(s,1H),5.24(s,2H),4.00(s,2H),3.38(s,2H),2.79(t,J＝7.4Hz,2H),1.83-1.62(m,2H),0.98(t,J＝7.4Hz,3H);MS(ES+):430.3(M+1);MS(ES-):464.3(M+Cl);HPLC纯度:98.33%。

[2362] 方案188

[2363] 

[2364] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(188b)的制备

[2365] 步骤1:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(188a)的制备

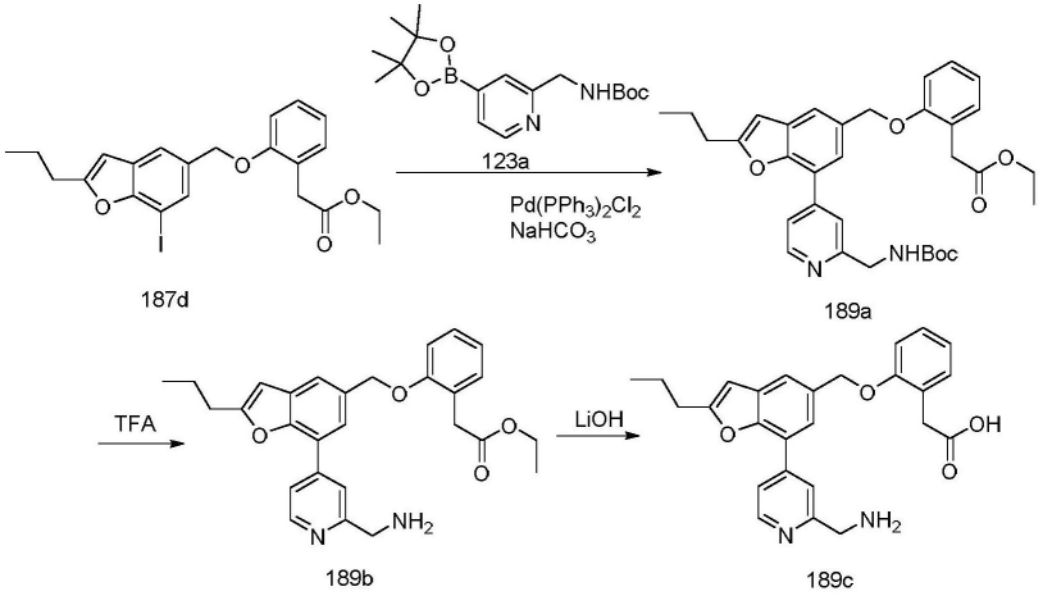
[2366] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(30mL)中的2-(2-((7-碘-2-丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(187d)(2.00g,4.18mmol),使用3-(氨甲基)-2-氟苯基硼酸盐酸盐(56a)(1.41g,6.88mmol)、K_2CO_3(1.90g,13.75mmol)在水(5mL)中的溶液、双(三苯基膦)氯化钯(II)(484mg,0.69mmol),并在100℃油浴上加热3h来制备化合物188a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶,用DCM中的甲醇从0-10%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(188a)(1.85g);MS(ES+):476.4(M+1)。

[2367] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(188b)的制备

[2368] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各30mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(188a)(880mg,2.03mmol),使用在水(7mL)中的一水合氢氧化锂(341mg,8.12mmol)制备化合物188b。这样在后处理、通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(188b)(220mg,两步25%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.35(s,3H),7.74-7.61(m,3H),7.42(t,J＝7.7Hz,1H),7.37(t,J＝1.3Hz,1H),7.28-7.15(m,2H),7.08(d,J＝8.0Hz,1H),6.89(td,J＝7.4,1.1Hz,1H),6.69-6.67(m,1H),5.23(s,2H),4.16(s,2H),3.57(s,2H),2.73(t,J＝7.4Hz,2H),1.69(h,J＝7.4Hz,2H),0.95(t,J＝7.4Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.66;MS(ES+):448.4(M+1);MS(ES-):446.3(M-1)&482.4(M+Cl);HPLC纯度:99.20%。

[2369] 方案189

[2370]



187d 189a 189b 189c

[2371] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(189c)的制备

[2372] 步骤1:2-(2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-2-丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(189a)的制备

[2373] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(30mL)中的2-(2-((7-碘-2-丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(187d)(844mg,1.76mmol),使用(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)吡啶-2-基)甲基氨基甲酸叔丁酯(123a)(1.18g,3.53mmol)、在水(5mL)中的K_2CO_3(732mg,5.30mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(186mg,0.265mmol),并在氮气氛下在100℃油浴上加热3.5h来制备化合物189a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶,用DCM中的0至2.5%甲醇洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-2-丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(189a)(597mg,61%收率);^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.62(dd,J=5.2,0.8Hz,1H),7.82(s,1H),7.75(dd,J=5.2,1.7Hz,1H),7.68(d,J=1.6Hz,1H),7.65-7.53(m,1H),7.49(t,J=6.2Hz,1H),7.33-7.17(m,2H),7.13-7.08(m,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.73-6.72(m,1H),5.22(s,2H),4.32(d,J=6.1Hz,2H),3.91(q,J=7.1Hz,2H),3.62(s,2H),2.80(t,J=7.4Hz,2H),1.76(h,J=7.3Hz,2H),1.39(s,9H),1.04-0.90(m,6H);MS(ES+):559.3(M+1)。

[2374] 步骤2:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(189b)的制备

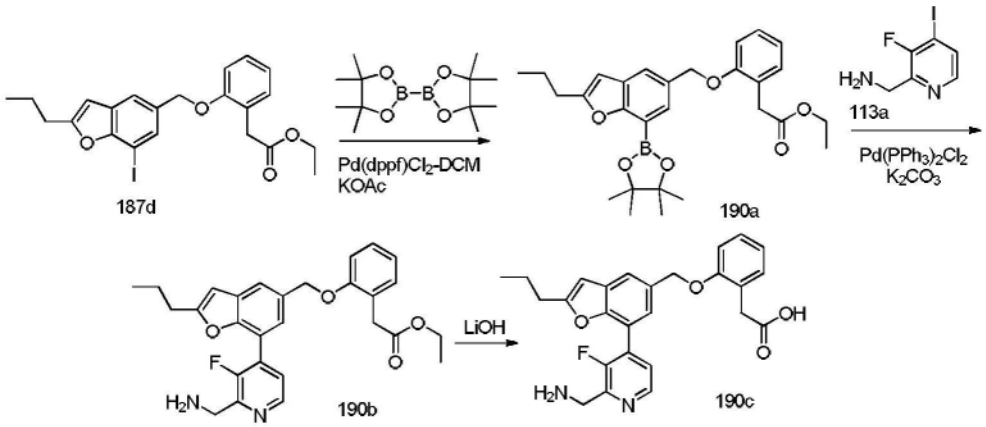
[2375] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(30mL)中的2-(2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-2-丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(189a)(575mg,1.029mmol),使用TFA(0.8mL,10.29mmol)制备化合物189b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用DCM中的0-10%甲醇洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(189b)(402mg,85%收率)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.78(dd,J=5.2,0.8Hz,1H),8.36(s,3H),8.02-8.00(m,1H),7.97(dd,J=5.3,1.7Hz,1H),7.70(dd,J=13.0,1.6Hz,2H),7.32-7.18(m,2H),7.10(d,J=8.2Hz,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.75(d,J=1.0Hz,1H),5.23(s,2H),4.40-4.23(m,2H),3.94(q,J

=7.1Hz,2H),3.63(s,2H),2.82(t,J=7.4Hz,2H),1.76(h,J=7.4Hz,2H),1.02-0.95(m,6H);MS(ES+):459.2(M+1)。

[2376] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(189c)的制备

[2377] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各10mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(189b)(385mg,0.840mmol),使用水合氢氧化锂(141mg,3.36mmol)在水(10mL)中的溶液制备化合物189c。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(189c)(123mg,34%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.79(d,J=5.3Hz,1H),8.63(s,3H),8.13(s,1H),8.04(dd,J=5.4,1.7Hz,1H),7.75(s,2H),7.31-7.17(m,2H),7.11-7.04(m,1H),6.90(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.75-6.73(m,1H),5.26(s,2H),4.40-4.27(m,2H),3.60(s,2H),2.82(t,J=7.4Hz,2H),1.76(h,J=7.4Hz,2H),0.99(t,J=7.4Hz,3H);MS(ES+):431.2(M+1);MS(ES-):429.3(M-1);HPLC纯度:96.66%。

[2378] 方案190

[2379] 

[2380] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(190c)的制备

[2381] 步骤1:2-(2-((2-丙基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(190a)的制备

[2382] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由2-(2-((7-碘-2-丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(187d)(5.00g,10.45mmol),在Ar气氛下使用双(频哪醇合)二硼(3.98g,15.68mmol)、乙酸钾(3.08g,31.36mmol)和在无水二噁烷(120mL)中的Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2(761mg,1.04mmol),并在90℃下加热14h来制备化合物190a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷中的乙酸乙酯从0-10%洗脱]纯化后得到2-(2-((2-丙基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(190a)(1.84g,不是很纯,原样用于下一步)。

[2383] 步骤2:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(190b)的制备

[2384] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(30mL)中的2-(2-((2-丙基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(190a)

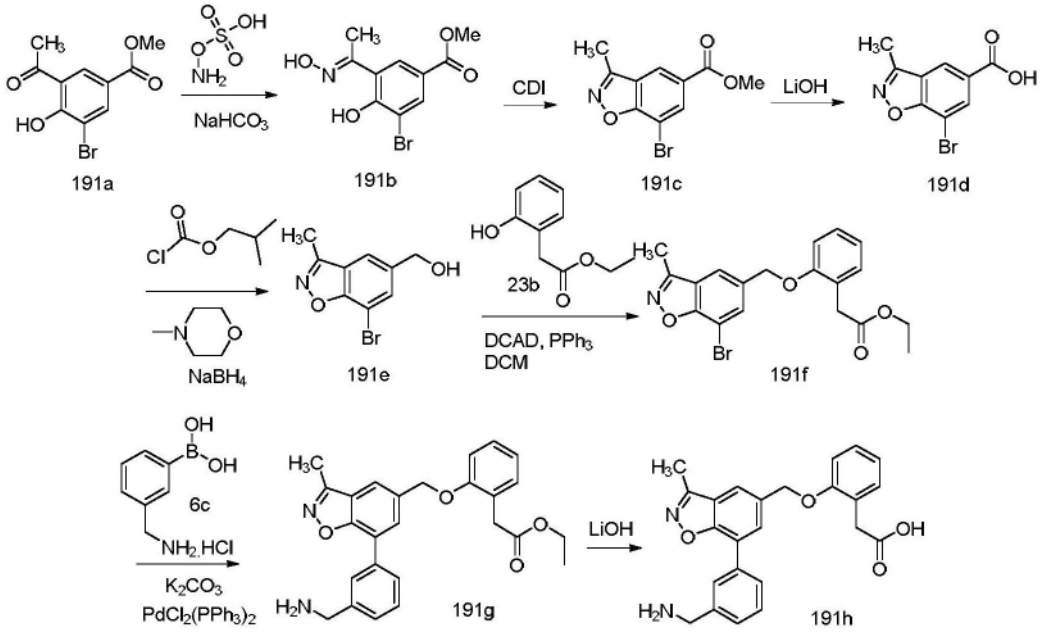
(1.162g,2.428mmol),在Ar气氛下使用(3-氟-4-碘吡啶-2-基)甲胺(113a)(0.510g,2.024mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(245mg,0.304mmol)和K_2CO_3(839mg,6.07mmol)在水(5mL)中的溶液,并在100℃油浴上加热3.5h来制备化合物190b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶,用DCM中的DMA80从0-20%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(190b)(70mg,两步2.7%);^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.52(d,J=5.0Hz,1H),7.72(d,J=1.6Hz,1H),7.60(t,J=5.3Hz,1H),7.44-7.42(m,1H),7.34-7.19(m,2H),7.13-7.09(m,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.73-6.71(m,1H),5.22(s,2H),3.99-3.87(m,4H),3.61(s,2H),2.75(t,J=7.3Hz,2H),1.70(h,J=7.3Hz,2H),1.02-0.88(m,6H);MS(ES+):477.25(M+1)。

[2385] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(190c)的制备

[2386] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各3mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(190b)(23mg,0.546mmol),使用在水(3mL)中的一水合氢氧化锂(20mg,0.48mmol)制备化合物190c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-丙基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(190c)(2mg,3.27%)HCl盐,为蓬松的白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.63(d,J=5.0Hz,1H),8.42(s,3H),7.84-7.74(m,2H),7.49(s,1H),7.27-7.17(m,2H),7.09(d,J=8.1Hz,1H),6.90(t,J=7.3Hz,1H),6.73(s,1H),5.25(s,2H),4.46-4.32(m,2H),3.57(s,2H),2.78-2.73(m,2H),1.86-1.56(m,2H),0.95(t,J=7.4Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-128.55;449.2(M+1);HPLC纯度:91.91%。

[2387] 方案191

[2388]



[2389] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-甲基苯并[d]异噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(191h)的制备

[2390] 步骤1:(E/Z)-3-溴-4-羟基-5-(1-(羟基亚氨基)乙基)苯甲酸甲酯(191b)的制备

[2391] 在室温下向3-乙酰基-5-溴-4-羟基苯甲酸甲酯(191a)(1g,3.66mmol;CAS# 160753-84-4)在乙醇(30mL)和二氯甲烷(30mL)中的溶液中添加氨基氧基磺酸(0.621g,5.49mmol)并搅拌24h。将反应混合物用碳酸氢钠(1.538g,18.31mmol)在水(20mL)中的溶液淬灭,并在室温下搅拌6h。将反应混合物过滤以移除分离的固体,并将滤液用乙酸乙酯(3x 50mL)萃取。将有机层合并,用水、盐水洗涤,干燥,过滤并真空浓缩,得到(E/Z)-3-溴-4-羟基-5-(1-(羟基亚氨基)乙基)苯甲酸甲酯(191b)(700mg,66.4%收率),其不经进一步纯化原样用于下一步;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.48(s,1H),12.16(d,J=19.2Hz,1H),8.07(d,J=2.0Hz,1H),8.06(s,1H),3.84(s,3H),2.33(s,3H);MS(ES+):290.00,288.00(M+1),(ES-):288.10,286.10(M-1)。

[2392] 步骤2:7-溴-3-甲基苯并[d]异噁唑-5-甲酸甲酯(191c)的制备

[2393] 将(E/Z)-3-溴-4-羟基-5-(1-(羟基亚氨基)乙基)苯甲酸甲酯(191b)(640mg,2.221mmol)和碳基二咪唑(720mg,4.44mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液回流加热90分钟。将反应混合物冷却到室温,在EtOAc与水之间分配,并用浓HCl酸化。将溶液用EtOAc萃取三次。将有机层合并,用水、盐水洗涤,干燥,过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法[硅胶(40g),用乙酸乙酯和己烷洗脱]纯化得到的残留物,得到7-溴-3-甲基苯并[d]异噁唑-5-甲酸甲酯(191c)(369mg,62%收率),为白色固体;1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.52(d,J=1.4Hz,1H),8.35(d,J=1.4Hz,1H),3.91(s,3H),2.63(s,3H)。

[2394] 步骤3:7-溴-3-甲基苯并[d]异噁唑-5-甲酸(191d)的制备

[2395] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各10mL)中的7-溴-3-甲基苯并[d]异噁唑-5-甲酸甲酯(191c)(340mg,1.259mmol),使用水合氢氧化锂(90mg,3.78mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物191d。这样在后处理后得到7-溴-3-甲基苯并[d]异噁唑-5-甲酸(191d)(313mg,97%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ13.48(s,1H),8.45(d,J=1.4Hz,1H),8.31(d,J=1.4Hz,1H),2.62(s,3H)。

[2396] 步骤4:(7-溴-3-甲基苯并[d]异噁唑-5-基)甲醇(191e)的制备

[2397] 根据方案23的步骤1中报道的程序,由7-溴-3-甲基苯并[d]异噁唑-5-甲酸(191d)(300mg,1.172mmol),使用在THF(10mL)中的N-甲基吗啉(0.155mL,1.406mmol)、氯甲酸异丁酯(0.185mL,1.406mmol)和在水(1mL)中的$NaBH_4$(133mg,3.51mmol)制备化合物191e。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(25g),用DCM中的甲醇从0-100%洗脱]纯化后得到(7-溴-3-甲基苯并[d]异噁唑-5-基)甲醇(191e)(190mg,67%收率),为白色固体;1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.83(m,1H),7.78(m,1H),5.47(t,J=5.7Hz,1H),4.62(dt,J=5.7,0.8Hz,2H),2.56(s,3H)。

[2398] 步骤5:2-(2-((7-溴-3-甲基苯并[d]异噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(191f)的制备

[2399] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(15mL)中的(7-溴-3-甲基苯并[d]异噁唑-5-基)甲醇(191e)(180mg,0.744mmol),使用三苯基膦(215mg,0.818mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(167mg,0.929mmol)和在DCM(15mL)中的二-(4-氯苄基)偶氮二甲酸酯(DCAD,300mg,0.818mmol)制备化合物191f。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷中的EtOAc从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-溴-3-甲基苯并[d]异噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(191f)(190mg,63%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.94

(s,2H),7.31-7.19(m,2H),7.08(dd,J＝8.2,1.1Hz,1H),6.93(td,J＝7.4,1.1Hz,1H),5.23(s,2H),4.01(q,J＝7.1Hz,2H),3.64(s,2H),2.58(s,3H),1.06(t,J＝7.1Hz,3H);MS(ES+):406.10,404.05(M+1)。

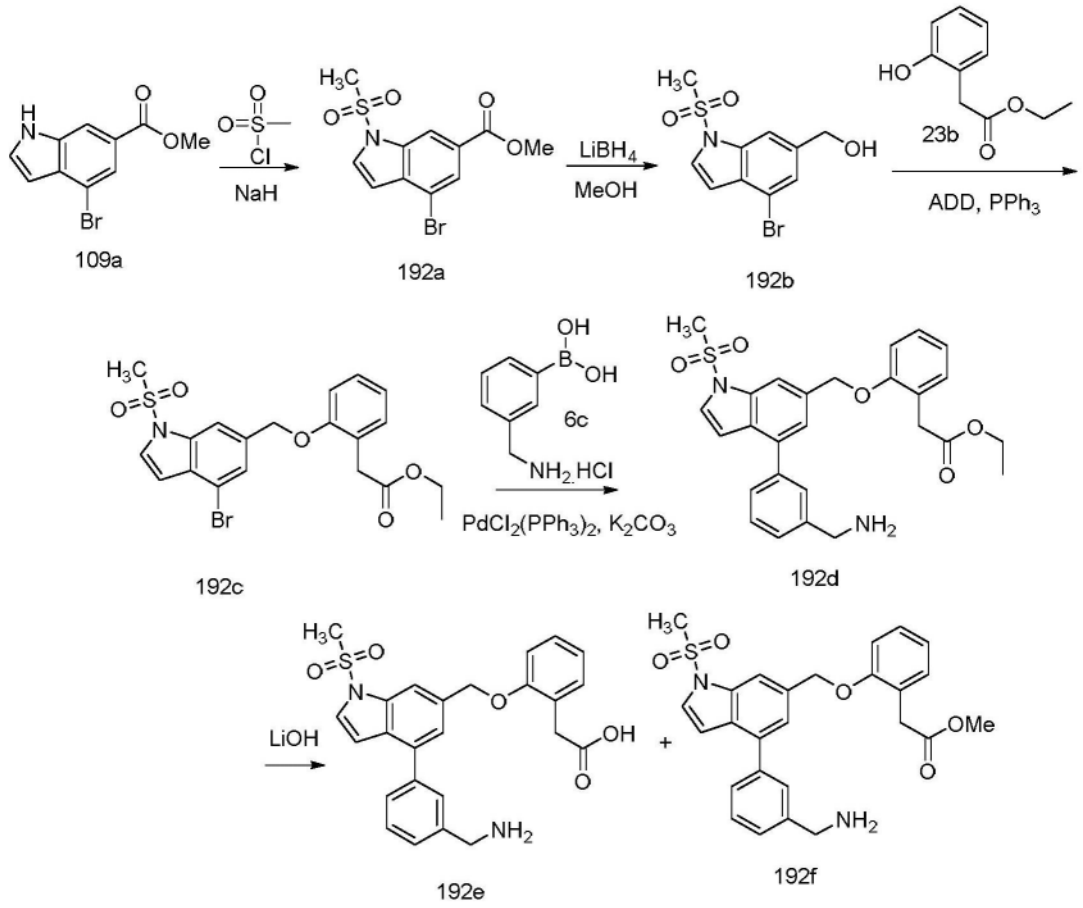
[2400] 步骤6:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-甲基苯并[d]异噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(191g)的制备

[2401] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的2-(2-((7-溴-3-甲基苯并[d]异噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(191f)(187mg,0.463mmol),在Ar气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(139mg,0.740mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(48.7mg,0.069mmol)和在水(1mL)中的碳酸钾(192mg,1.388mmol),并在100℃油浴中加热5h来制备化合物191g。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶(25g),用DCM中的DMA80从0-50％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-甲基苯并[d]异噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(191g)(30mg,15％收率);MS(ES+):431.20(M+1)。

[2402] 步骤7:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-甲基苯并[d]异噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(191h)的制备

[2403] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各5mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-甲基苯并[d]异噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(191g)(25mg,0.058mmol),使用水合氢氧化锂(6mg,0.232mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物191h。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-甲基苯并[d]异噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(191h)(8mg,34％收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.31(bs,3H),8.06(d,J＝1.8Hz,1H),7.97(m,3H),7.69-7.53(m,2H),7.25(m,2H),7.10(d,J＝8.0Hz,1H),6.92(td,J＝7.4,1.1Hz,1H),5.32(s,2H),4.16(s,2H),3.62(s,2H),2.61(s,3H);MS(ES+):403.2(M+1),(ES-):401.3(M-1)。

[2404] 方案192

[2405] 

[2406] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(192e)的制备

[2407] 步骤1:4-溴-1-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-6-甲酸甲酯(192a)的制备

[2408] 根据方案40的步骤1中报道的程序,由在DMF(15mL)中的4-溴-1H-吲哚-6-甲酸甲酯(109a)(2g,7.87mmol),使用NaH(在矿物油中60%,0.94g,23.61mmol)和甲磺酰氯(1.83mL,23.61mmol)制备化合物192a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc/MeOH=9:1从0-50%洗脱]纯化后得到4-溴-1-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-6-甲酸甲酯(192a)(1.4g,54%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.48(t,J=1.0Hz,1H),8.04(d,J=1.3Hz,1H),7.96(d,J=3.7Hz,1H),6.90(dd,J=3.7,0.9Hz,1H),3.91(s,3H),3.59(s,3H);MS(ES-):334.0,332.1(M-1)。

[2409] 步骤2:(4-溴-1-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲醇(192b)的制备

[2410] 根据方案76的步骤2中报道的程序,由在THF(8mL)中的4-溴-1-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-6-甲酸甲酯(192a)(0.8g,2.41mmol),使用$LiBH_4$(2.41mL,7.23mmol)和MeOH(0.29mL,7.23mmol)制备化合物192b。这样在后处理后得到(4-溴-1-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲醇(192b)(0.57g,78%收率),为透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.84(p,J=0.9Hz,1H),7.67(d,J=3.7Hz,1H),7.50(d,J=1.2Hz,1H),6.74(dd,J=3.7,0.8Hz,1H),5.42(t,J=5.8Hz,1H),4.63(d,J=5.7Hz,2H),3.48(s,3H)。

[2411] 步骤3:2-(2-((4-溴-1-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(192c)的制备

[2412] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在甲苯(8mL)中的(4-溴-1-(甲基磺酰基)-

1H-吲哚-6-基)甲醇(192b)(0.57g,1.87mmol),使用三苯基膦(0.639g,2.436mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(0.44g,2.44mmol)和在甲苯(5mL)中的(E)-二氮烯-1,2-二基双(哌啶-1-基甲酮)(0.62g,2.44mmol)制备化合物192c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用已烷中的EtOAc/MeOH(9:1)从0-10%洗脱40分钟,然后10%-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-溴-1-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(192c)(0.68g,78%收率),为黄色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.95(t,J=1.0Hz,1H),7.74(d,J=3.7Hz,1H),7.61(d,J=1.2Hz,1H),7.30-7.19(m,2H),7.10(dd,J=8.2,1.1Hz,1H),6.92(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.78(dd,J=3.7,0.8Hz,1H),5.24(s,2H),4.03(q,J=7.1Hz,2H),3.63(s,2H),3.52(s,3H),1.08(t,J=7.1Hz,3H)。MS(ES-):466.1,464.2(M-1)。

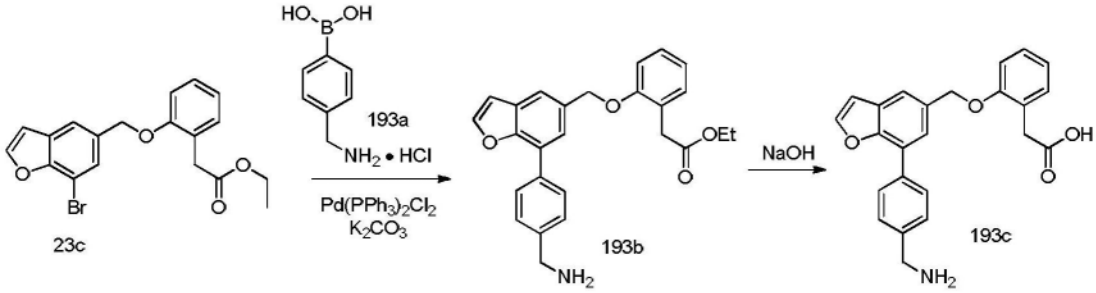
[2413] 步骤4:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(192d)的制备

[2414] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(2-((4-溴-1-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(192c)(0.23g,0.49mmol),在Ar气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(0.14g,0.74mmol)、在水(2mL)中的K_2CO_3(0.10g,0.74mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.05g,0.07mmol),并在90℃油浴上加热2h来制备化合物192d。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的MeOH从0-20%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(192d)(0.04g,15%收率),为白色固体;MS(ES+):493.2(M+1)。

[2415] 步骤5:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(192e)的制备

[2416] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(3mL,1:1)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(192d)(0.04g,0.08mmol),使用水合氢氧化锂(3mg,0.08mmol)在水(0.5mL)中的溶液制备化合物192e。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(4g),用DCM中的MeOH从0-50%洗脱]纯化后得到:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(192e)(0.02g,43%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.12(s,1H),7.94(s,1H),7.73(s,1H),7.72-7.64(m,2H),7.49(t,J=7.5Hz,1H),7.38(d,J=7.9Hz,1H),7.15-7.05(m,2H),7.02(s,1H),6.97(m,1H),6.81(t,J=7.2Hz,1H),5.31(s,2H),4.01(s,2H),3.51(s,3H),3.40(s,2H);MS(ES+):465.2(M+1),MS(ES-):463.2(M-1);和2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(192f)(0.02g,58%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.95(s,1H),7.70-7.65(m,3H),7.55-7.49(m,2H),7.49-7.40(m,1H),7.30-7.19(m,2H),7.17-7.12(m,1H),6.96-6.87(m,2H),5.30(s,2H),3.92(s,2H),3.66(s,2H),3.50(s,3H),3.45(s,3H);MS(ES+)479.2(M+1)。

[2417] 方案193

[2418] 

[2419] 2-(2-((7-(4-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(193c)的制备

[2420] 步骤1:2-(2-((7-(4-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(193b)的制备

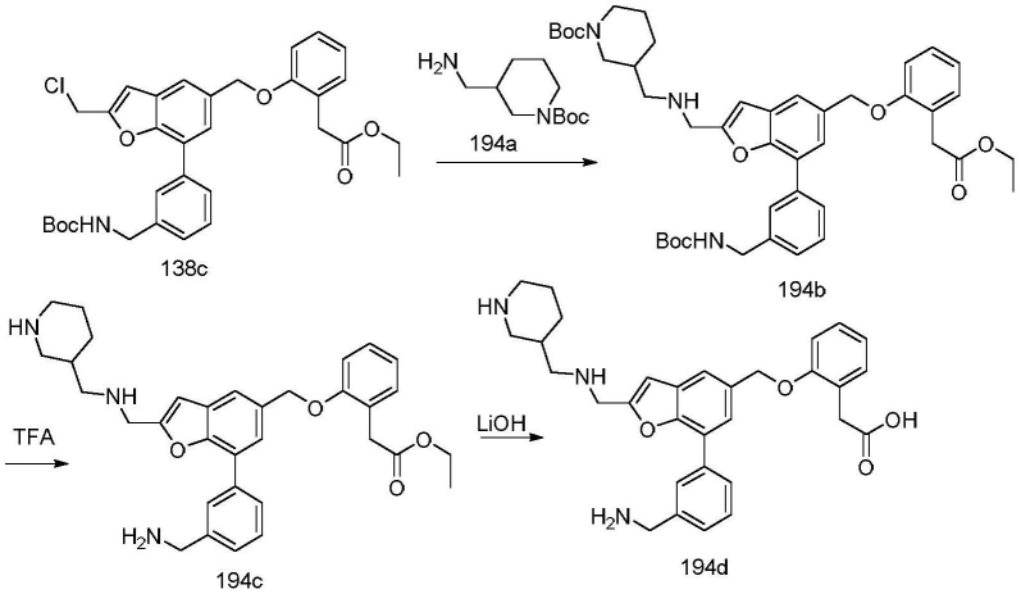
[2421] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由在二噁烷(2mL)和H_2O(1mL)中的2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(23c)(200mg,0.514mmol),在氮气氛下使用(4-(氨甲基)苯基)硼酸盐酸盐(193a)(106mg,0.565mmol;CAS#75705-21-4)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(36.1mg,0.051mmol)和K_2CO_3(213mg,1.541mmol),并在80℃油浴上加热16h来制备化合物193b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶,用DCM中的0-15%MeOH洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(4-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(193b)(73mg,34%收率),为淡黄色半固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.09(d,J=2.2Hz,1H),7.86-7.79(m,2H),7.68(d,J=1.7Hz,1H),7.57(d,J=1.7Hz,1H),7.49(d,J=8.0Hz,2H),7.32-7.19(m,2H),7.12(d,J=8.1Hz,1H),7.04(d,J=2.2Hz,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.24(s,2H),3.93(q,J=7.1Hz,2H),3.79(s,2H),3.63(s,2H),0.99(t,J=7.1Hz,3H)。MS(ES+):416(M+1),438(M+Na)。

[2422] 步骤2:2-(2-((7-(4-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(193c)的制备

[2423] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在THF(1mL)和MeOH(2mL)中的2-(2-((7-(4-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(193b)(70mL,0.168mmol),使用在水(1mL)中的NaOH(34mg,0.842mmol)制备化合物193c。这样在后处理并通过反相柱[C18(100g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(4-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(193c)(50mg,77%收率),为灰白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.45(s,3H),8.10(d,J=2.2Hz,1H),8.02-7.89(m,2H),7.75(d,J=1.6Hz,1H),7.69-7.59(m,3H),7.31-7.18(m,2H),7.10(d,J=7.8Hz,1H),7.05(d,J=2.2Hz,1H),6.90(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.27(s,2H),4.11(s,2H),3.59(s,2H)。MS(ES+):388(M+1)。

[2424] 方案194

[2425]



[2426] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(((哌啶-3-基甲基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(194d)的制备

[2427] 步骤1:3-((((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-5-((2-(2-乙氧基-2-氧代乙基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)甲基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(194b)的制备

[2428] 根据方案138的步骤4中报道的程序,由在ACN(5mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(氯甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸酯(138c)(400mg,0.71mmol)和3-(氨甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(194a)(608mg,2.84mmol;CAS#162167-97-7)制备化合物194b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到3-((((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-5-((2-(2-乙氧基-2-氧代乙基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)甲基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(194b)(330mg,63%收率),为透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.78-7.71(m,2H),7.62-7.59(m,1H),7.52-7.43(m,3H),7.32-7.19(m,3H),7.13-7.08(m,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.78(s,1H),5.21(s,2H),4.22(d,J=6.2Hz,2H),3.96-3.83(m,5H),3.77-3.68(m,1H),3.62(s,2H),2.82-2.70(m,1H),2.46-2.40(m,2H),2.33-2.21(m,1H),1.79-1.68(m,1H),1.61-1.48(m,2H),1.37(d,J=8.7Hz,18H),1.32-1.20(m,2H),1.17-1.04(m,1H),0.98(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):742.4(M+1)。

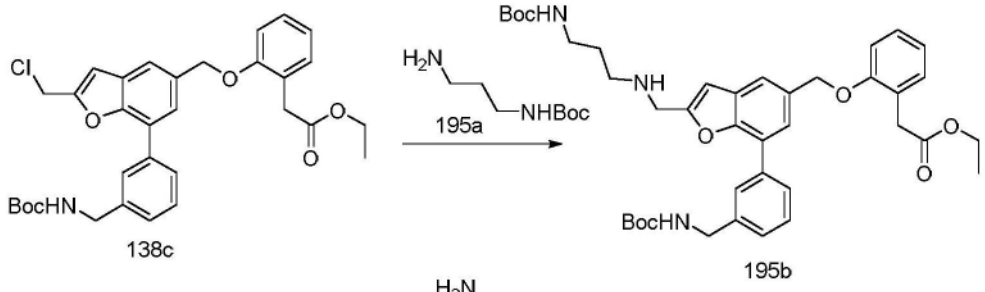
[2429] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(((哌啶-3-基甲基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(194c)的制备

[2430] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(10mL)中的3-((((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-5-((2-(2-乙氧基-2-氧代乙基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-基)甲基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(194b)(320mg,0.43mmol),使用TFA(0.332mL,4.31mmol)制备化合物194c。这样在后处理后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(((哌啶-3-基甲基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(194c)(211mg,90%收率),为黄色油状物;MS(ES+):542.4(M+1)。

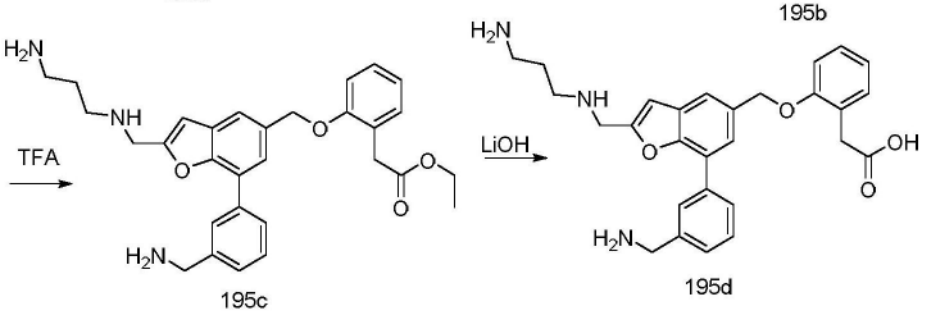
[2431] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(((哌啶-3-基甲基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(194d)的制备

[2432] 根据方案1的步骤6中报道的程序，由在THF(6mL)和甲醇(6mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(((哌啶-3-基甲基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(194c)(169mg，0.31mmol)，使用一水合氢氧化锂(17mg，0.41mmol)在水(2.0mL)中的溶液制备化合物194d。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g)，用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(((哌啶-3-基甲基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(194d)(58mg，36％收率)，为白色固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ12.26(s，1H，D_2O可交换)，10.03(s，2H，D_2O可交换)，9.40-9.26(m，1H，D_2O可交换)，9.23-9.04(m，1H，D_2O可交换)，8.66(s，3H，D_2O可交换)，8.30-8.22(m，1H)，7.97(dt，J＝6.8，2.1Hz，1H)，7.78(d，J＝1.6Hz，1H)，7.72(d，J＝1.6Hz，1H)，7.61-7.52(m，2H)，7.28-7.17(m，3H)，7.09(d，J＝8.1Hz，1H)，6.90(td，J＝7.4，1.1Hz，1H)，5.28(s，2H)，4.44(s，2H)，4.17(d，J＝5.8Hz，2H)，3.60(s，2H)，3.47(d，J＝10.9Hz，2H)，3.15(d，J＝12.1Hz，1H)，3.07-2.87(m，2H)，2.79-2.64(m，2H)，2.45-2.29(m，1H)，1.95-1.85(m，1H)，1.83-1.60(m，2H)，1.36-1.17(m，1H)；MS(ES+)：514.3(M+1)；(ES-)：512.4(M-1)。

[2433] 方案195



[2434]



[2435] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(((3-氨基丙基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(195d)的制备

[2436] 步骤1：2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(((3-((叔丁氧羰基)氨基)丙基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(195b)的制备

[2437] 根据方案138的步骤4中报道的程序，由在ACN(5mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(氯甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸酯(138c)(400mg，0.71mmol)和(3-氨丙基)氨基甲酸叔丁酯(195a)(494mg，2.84mmol；CAS#75178-96-0)制备化合物195b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g)，用DCM中的DMA80从0-50％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(((3-((叔丁氧羰基)氨基)丙基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(195b)(368mg，74％收率)，为透明油状物；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ7.78-7.70(m，2H)，7.60(s，1H)，7.52-7.43(m，3H)，7.32-7.24(m，2H)，7.24-7.18(m，1H)，7.11(d，J＝8.0Hz，1H)，6.95-6.87(m，1H)，6.82-6.75(m，2H)，5.76(s，1H)，5.21(s，2H)，4.22(d，J＝6.2Hz，2H)，3.92(q，J＝7.1Hz，

2H),3.84(s,2H),3.62(s,2H),2.96(q,J＝6.5Hz,2H),2.61-2.52(m,2H),1.55(q,J＝6.9Hz,2H),1.39(s,9H),1.34(s,9H),0.98(t,J＝7.1Hz,3H);MS(ES+):702.4(M+1)。

[2438] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(((3-氨丙基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(195c)的制备

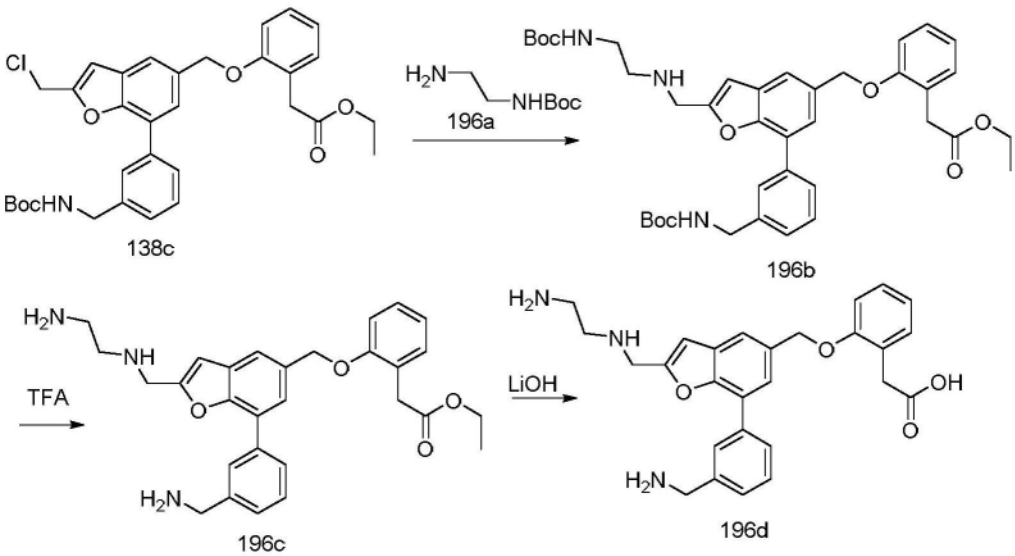
[2439] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(10mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(((3-((叔丁氧羰基)氨基)丙基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(195b)(365mg,0.52mmol),使用TFA(0.40mL,5.20mmol)制备化合物195c。这样在后处理后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(((3-氨丙基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(195c),为透明油状物,其原样用于下一步;MS(ES+)502.3(M+1)。

[2440] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(((3-氨丙基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(195d)的制备

[2441] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(6mL)和甲醇(6mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(((3-氨丙基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(195c)(266mg,0.53mmol),使用一水合氢氧化锂(28.9mg,0.69mmol)在水(2.0mL)中的溶液制备化合物195d。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(((3-氨丙基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(195d)(138mg,55%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.26(s,1H,D_2O可交换),9.82(s,2H,D_2O可交换),8.52(s,3H,D_2O可交换),8.16-8.13(m,1H,D_2O可交换),8.12-7.98(m,3H),7.79(d,J＝1.6Hz,1H),7.71(d,J＝1.6Hz,1H),7.65-7.47(m,2H),7.29-7.18(m,3H),7.12-7.03(m,1H),6.91(td,J＝7.4,1.1Hz,1H),5.28(s,2H),4.46(s,2H),4.18(d,J＝5.1Hz,2H),3.60(s,2H),3.10(s,2H),2.98-2.81(m,2H),2.07-1.93(m,2H);MS(ES+):474.3(M+1);(ES-):472.4(M-1)。

[2442] 方案196

[2443]



[2444] 2-(2-((2-(((2-氨乙基)氨基)甲基)-7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(196d)的制备

[2445] 步骤1:2-(2-((2-(((2-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)氨基)甲基)-7-(3-(((叔丁氧

羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(196b)的制备

[2446] 根据方案138的步骤4中报道的程序,由在ACN(5mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(氯甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸酯(138c)(400mg,0.709mmol)和(2-氨乙基)氨基甲酸叔丁酯(196a)(454mg,2.84mmol;CAS#57260-73-8)制备化合物196b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((2-(((2-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)氨基)甲基)-7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(196b)(323mg,66%收率),为透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.79-7.70(m,2H),7.61(d,J=1.6Hz,1H),7.52-7.43(m,3H),7.32-7.25(m,2H),7.25-7.19(m,1H),7.11(dd,J=8.3,1.1Hz,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.83-6.72(m,2H),5.21(s,2H),4.23(d,J=6.2Hz,2H),3.99-3.79(m,4H),3.62(s,2H),3.04(q,J=6.2Hz,2H),2.61(t,J=6.4Hz,2H),2.29(s,1H),1.39(s,9H),1.34(s,9H),0.98(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):688.4(M+1)。

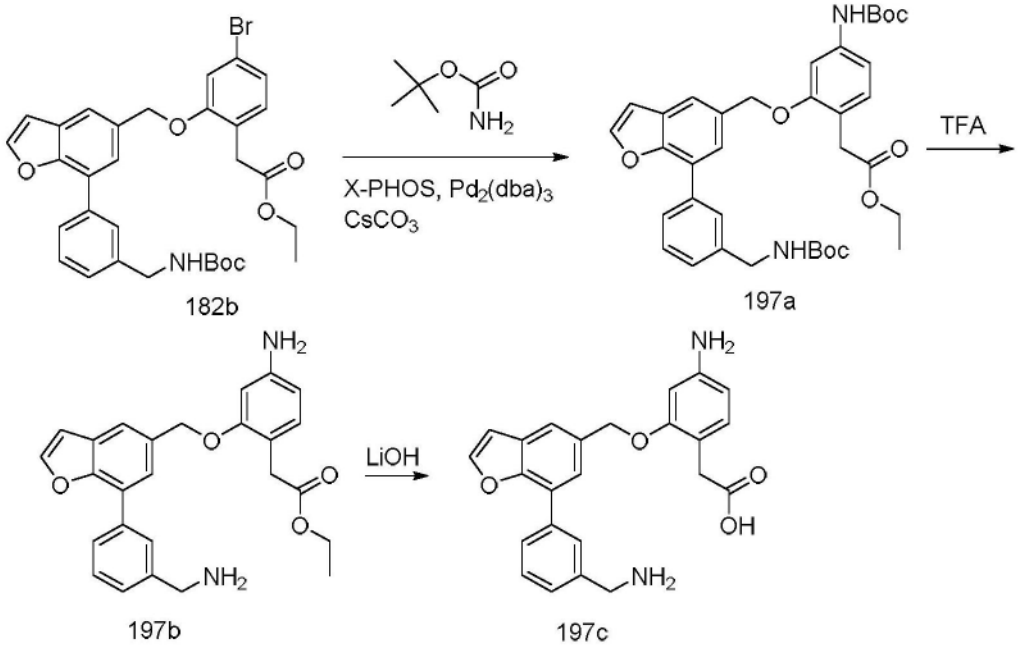
[2447] 步骤2:2-(2-((2-(((2-氨乙基)氨基)甲基)-7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(196c)的制备

[2448] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(10mL)中的2-(2-((2-(((2-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)氨基)甲基)-7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(196b)(318mg,0.46mmol),使用TFA(0.36mL,4.62mmol)制备化合物196c。这样在后处理后得到2-(2-((2-(((2-氨乙基)氨基)甲基)-7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(196c)(224mg,99%收率),为透明油状物;MS(ES+):488.3(M+1)。

[2449] 步骤3:2-(2-((2-(((2-氨乙基)氨基)甲基)-7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(196d)的制备

[2450] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(6mL)和甲醇(6mL)中的2-(2-((2-(((2-氨乙基)氨基)甲基)-7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(196c)(185mg,0.38mmol),使用一水合氢氧化锂(20.70mg,0.49mmol)在水(2.0mL)中的溶液制备化合物196d。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((2-(((2-氨乙基)氨基)甲基)-7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(196d)(90mg,52%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.29(s,1H,D_2O可交换),10.45(s,2H,D_2O可交换),8.61(d,J=30.3Hz,6H,D_2O可交换),8.31(d,J=1.9Hz,1H),8.03-7.93(m,1H),7.79(d,J=1.6Hz,1H),7.73(d,J=1.6Hz,1H),7.63-7.51(m,2H),7.28-7.20(m,3H),7.09(d,J=8.1Hz,1H),6.90(td,J=7.4,1.0Hz,1H),5.28(s,2H),4.54(s,2H),4.21(q,J=5.7Hz,2H),3.61(s,2H),3.33(s,4H);MS(ES+):460.2(M+1);(ES-):458.4(M-1)。

[2451] 方案197

[2452] 

[2453] 2-(4-氨基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(197c)的制备

[2454] 步骤1:2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(197a)的制备

[2455] 向2-(4-溴-2-((7-(3-((叔丁氧羰基氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(182b)(0.250g,0.421mmol)在甲苯(10mL)中的脱气溶液中添加二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦(X-PHOS,0.020g,0.042mmol)、氨基甲酸叔丁酯(0.074g,0.631mmol)、$Pd_2(dba)_3$(0.019g,0.021mmol)、碳酸铯(0.137g,0.421mmol),并将混合物在95℃下加热16h。将反应物冷却到室温,用EtOAc(50mL)稀释,经硅藻土垫过滤,用EtOAc(2x 50mL)冲洗硅藻土垫。将合并的有机层干燥,过滤并蒸发至干。通过快速柱色谱法[硅胶24g,用己烷中的乙酸乙酯从0-100%洗脱]纯化得到的残留物,得到2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(197a)(0.221g,83%收率),为淡棕色蜡状物;MS(ES+):531.3(M+1,-Boc)。

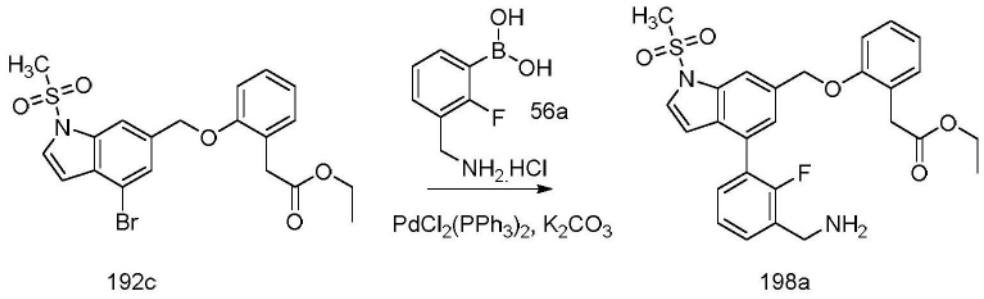
[2456] 步骤2:2-(4-氨基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(197b)的制备

[2457] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(10mL)中的2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(197a)(0.201g,0.319mmol),使用TFA(0.491mL,6.37mmol)制备化合物197b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶12g,用DCM中的甲醇从0-100%洗脱]纯化后得到2-(4-氨基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(197b)(0.102g,59%收率)淡黄色固体,为TFA盐;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.25(bs,3H,D_2O可交换),8.12(d,J=2.2Hz,1H),8.02-7.97(m,1H),7.95-7.88(m,1H),7.73(d,J=1.6Hz,1H),7.67-7.49(m,3H),7.08(d,J=2.2Hz,1H),6.96(d,J=8.0Hz,1H),6.53(s,1H),6.32(d,J=8.0Hz,1H),5.16(s,2H),4.16(d,J=5.7Hz,2H),3.92(q,J=7.1Hz,2H),3.49(s,2H),0.99(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-73.82;MS(ES+):431.20(M+1)。

[2458] 步骤3:2-(4-氨基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(197c)的制备

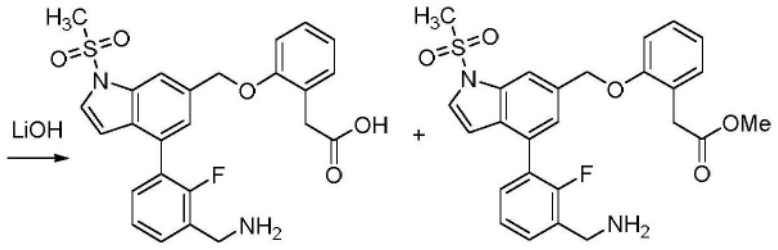
[2459] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(4mL)和甲醇(8mL)中的2-(4-氨基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(197b)(0.090g,0.209mmol),使用2M LiOH(0.523mL,1.045mmol)制备化合物197c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶12g,用DCM中的甲醇从0-100%洗脱]、接着进行反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(4-氨基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(197c)(0.036g,43%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.32(bs,1H,D_2O可交换),10.12(bs,2H,D_2O可交换),8.53(s,3H,D_2O可交换),8.11(d,J=2.2Hz,1H),8.09-8.02(m,1H),7.99-7.90(m,1H),7.77(d,J=1.6Hz,1H),7.67(d,J=1.7Hz,1H),7.63-7.53(m,2H),7.29(d,J=8.0Hz,1H),7.11(d,J=2.0Hz,1H),7.06(d,J=2.2Hz,1H),6.86(dd,J=7.9,1.9Hz,1H),5.27(s,2H),4.14(q,J=5.8Hz,2H),3.61(s,2H);MS(ES+):403.2(M+1);MS(ES-):401.3(M-1);HPLC纯度:99.34%。

[2460] 方案198



192c 198a

[2461]



198b 198c

[2462] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(198b)的制备

[2463] 步骤1:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(198a)的制备

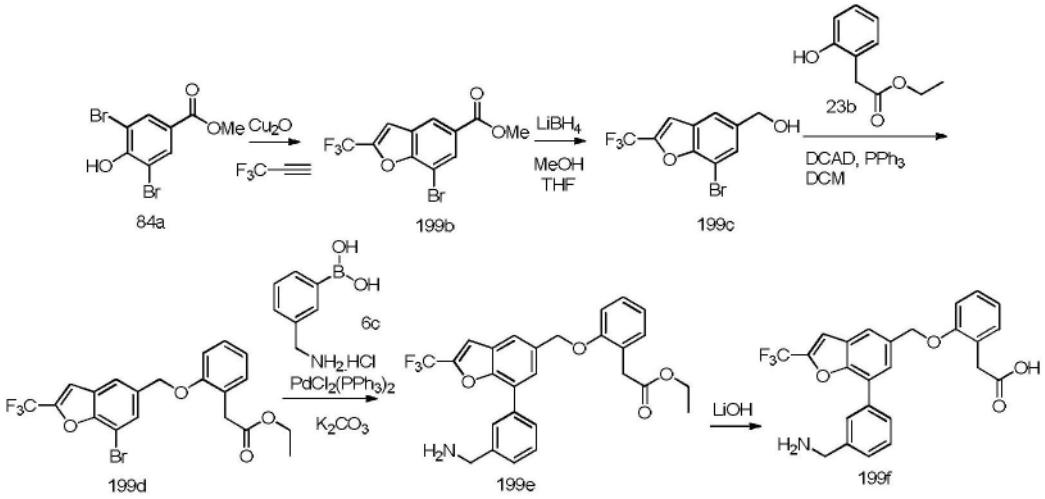
[2464] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(2-((4-溴-1-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(192c)(0.23g,0.49mmol),在Ar气氛下使用(3-(氨甲基)-2-氟苯基)硼酸盐酸盐(56a)(0.15g,0.74mmol)、在水(2mL)中的K_2CO_3(0.10g,0.74mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.05g,0.07mmol),并在85℃油浴上加热2h来制备化合物198a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的MeOH从0-20%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(198a)(0.17g,67%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ

7.99(s,1H),7.64(d,J＝3.7Hz,1H),7.58(t,J＝7.4Hz,1H),7.41(s,1H),7.38-7.09(m,5H),6.95-6.85(m,1H),6.61(t,J＝3.3Hz,1H),5.29(s,2H),3.93-3.78(m,4H),3.61(s,2H),3.51(s,3H),0.95(t,J＝7.1Hz,3H);MS(ES+):511.2(M+1);MS(ES-):509.3(M-1)。

[2465] 步骤2:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(198b)的制备

[2466] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(4mL,1:1)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(198a)(0.13g,0.25mmol),使用水合氢氧化锂(0.02g,0.50mmol)在水(1.0mL)中的溶液制备化合物198b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(4g),用DCM中的MeOH从0-50%洗脱]纯化后得到:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(198b)(0.05g,40%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.00(s,1H),7.66(d,J＝3.7Hz,1H),7.58(t,J＝7.3Hz,1H),7.52(s,1H),7.48(t,J＝7.2Hz,1H),7.34(t,J＝7.6Hz,1H),7.20(d,J＝7.6Hz,2H),7.09(d,J＝8.0Hz,1H),6.89(t,J＝7.3Hz,1H),6.68(s,1H),5.32(s,2H),3.97(s,2H),3.54(s,2H),3.51(s,3H).;^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-120.18;MS(ES^+)483.2(M+1),MS(ES^-)481.3(M-1);和2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(198c)(0.03g,22%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.00(s,1H),7.67(d,J＝3.7Hz,1H),7.61(t,J＝7.0Hz,1H),7.49(t,J＝6.7Hz,1H),7.41(s,1H),7.37(d,J＝7.6Hz,1H),7.31-7.19(m,2H),7.18-7.10(m,1H),6.96-6.87(m,1H),6.67(t,J＝3.4Hz,1H),5.30(s,2H),4.03(s,2H),3.65(s,2H),3.52(s,3H),3.44(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-120.43;MS(ES+):497.2(M+1)。

[2467] 方案199

[2468] 

[2469] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(199f)的制备

[2470] 步骤1:7-溴-2-(三氟甲基)苯并呋喃-5-甲酸甲酯(199b)的制备

[2471] 根据方案55的步骤1中报道的程序,由在吡啶(100mL)中的3,5-二溴-4-羟基苯甲酸甲酯(84a)(25g,81mmol;CAS:41727-47-3),使用3,3,3-三氟丙-1-炔(8g,85mmol;CAS#661-54-1)和氧化铜(I)(11.5g,80mmol)制备化合物199b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(220g),用己烷中的EtOAc从0-40%洗脱]纯化后得到7-溴-2-(三氟甲基)苯并

呋喃-5-甲酸甲酯(199b)(9.4g,36%收率),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.45(d,J=1.5Hz,1H),8.25(d,J=1.6Hz,1H),8.03(m,1H),3.92(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-63.74。

[2472] 步骤2:(7-溴-2-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲醇(199c)的制备

[2473] 根据方案76的步骤2中报道的程序,由在THF(36mL)中的7-溴-2-(三氟甲基)苯并呋喃-5-甲酸甲酯(199b)(3g,9.29mmol),使用$LiBH_4$(7mL,4M,28.0mmol)和MeOH(1.12mL,27.7mmol)制备化合物199c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(80g),用己烷中的EtOAc从10-60%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(150g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到(7-溴-2-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲醇(199c)(1.85g,68%收率),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.92(q,J=1.2Hz,1H),7.76(d,J=1.3Hz,1H),7.73(d,J=1.4Hz,1H),5.47(s,1H),4.62(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-63.49。

[2474] 步骤3:2-(2-((7-溴-2-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(199d)的制备

[2475] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(35mL)中的(7-溴-2-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲醇(199c)(1.80g,6.10mmol),使用三苯基膦(1.67g,6.37mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(1.40g,7.77mmol)和在DCM(8mL)中的二-(4-氯苄基)偶氮二甲酸酯(DCAD,2.53g,6.89mmol)制备化合物199d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用己烷中的EtOAc从0-40%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-溴-2-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(199d)(2.28g,82%收率),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.97(q,J=1.2Hz,1H),7.88(d,J=1.4Hz,1H),7.85(d,J=1.4Hz,1H),7.32-7.20(m,2H),7.08(dd,J=8.2,1.1Hz,1H),6.93(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.24(s,2H),4.03(q,J=7.1Hz,2H),3.64(s,2H),1.08(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-63.53。

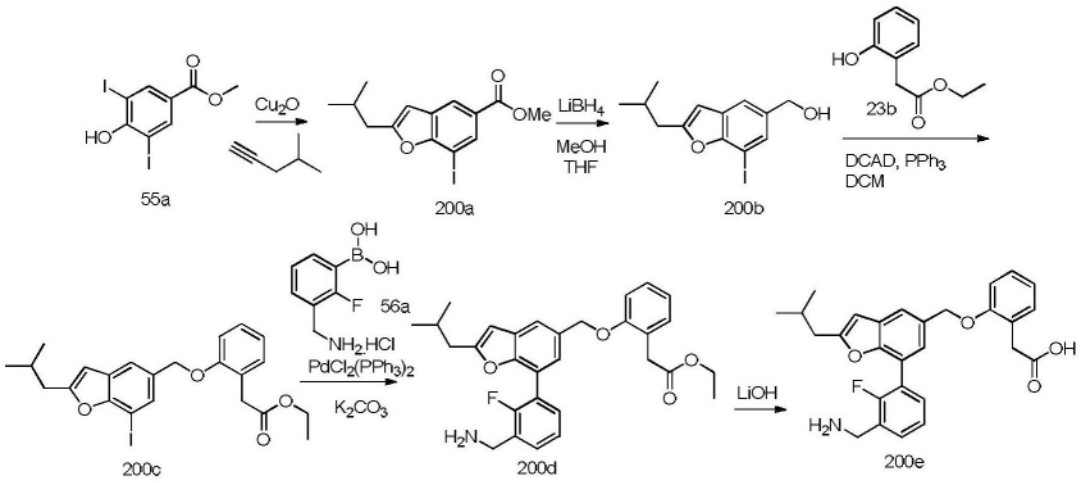
[2476] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(199e)的制备

[2477] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-溴-2-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(199d)(360mg,0.787mmol),使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(159mg,1.053mmol)、K_2CO_3(345mg,2.496mmol)在水(0.5mL)中的溶液、双(三苯基膦)氯化钯(II)(84mg,0.120mmol),并在100℃油浴上加热3h来制备化合物199e。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用DCM中的DMA80从0-70%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(199e)(297mg,78%收率),为淡黄色油状物。通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]进一步纯化获得分析样品,得到化合物199e HCl盐,为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.46(s,3H),7.90(q,J=1.2Hz,1H),7.87-7.79(m,3H),7.76(d,J=1.6Hz,1H),7.62-7.54(m,2H),7.25-7.12(m,2H),7.05(dd,J=8.2,1.1Hz,1H),6.86(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.23(s,2H),4.07(s,2H),3.87(q,J=7.1Hz,2H),3.58(s,2H),0.92(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-63.34。MS(ES+):484.2(M+1)。

[2478] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(199f)的制备

[2479] 根据方案1的步骤6中报道的程序，由在MeOH/THF(各6mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(199e)(200mg，0.414mmol)，使用一水合氢氧化锂(84mg，2.0mmol)在水(2.0mL)中的溶液制备化合物199f。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g)，用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(199f)(43mg，23％收率)HCl盐，为白色固体。^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ12.13(s，1H)，8.66(s，3H)，7.98(s，1H)，7.95-7.83(m，4H)，7.71-7.56(m，2H)，7.28-7.19(m，2H)，7.09(d，J＝8.3Hz，1H)，6.91(t，J＝7.3Hz，1H)，5.31(s，2H)，4.13(s，2H)，3.62(s，2H)；^{19}F NMR(282MHz，DMSO-d_6)δ-63.37。MS(ES+)：456.2(M+1)；MS(ES-)：454.3(M-1)。

[2480] 方案200

[2481] 

[2482] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-异丁基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(200e)的制备

[2483] 步骤1：7-碘-2-异丁基苯并呋喃-5-甲酸甲酯(200a)的制备

[2484] 根据方案55的步骤1中报道的程序，由在吡啶(50mL)中的4-羟基-3,5-二碘苯甲酸甲酯(55a)(16.80g，41.6mmol)，使用4-甲基戊-1-炔(4.90mL，41.6mmol)和氧化铜(I)(2.98g，20.8mmol)制备化合物200a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶，用己烷中的EtOAc从0-10％洗脱]纯化后得到7-碘-2-异丁基苯并呋喃-5-甲酸甲酯(200a)(6.57g，44％收率)；^{1}H NMR(500MHz，DMSO-d_6)δ8.19(d，J＝1.6Hz，1H)，8.15(d，J＝1.6Hz，1H)，6.91-6.88(m，1H)，3.87(s，3H)，2.73-2.70(m，2H)，2.13-1.95(m，1H)，0.97(d，J＝6.7Hz，6H)。

[2485] 步骤2：(7-碘-2-异丁基苯并呋喃-5-基)甲醇(200b)的制备

[2486] 根据方案76的步骤2中报道的程序，由在THF(60mL)中的7-碘-2-异丁基苯并呋喃-5-甲酸甲酯(200a)(6.28g，17.53mmol)，使用$LiBH_4$(17.53mL，35.1mmol)和MeOH(1.419mL，35.1mmol)制备化合物200b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶，用己烷中的EtOAc从0至25％洗脱]纯化后得到(7-碘-2-异丁基苯并呋喃-5-基)甲醇(200b)(5.73g，99％收率)，为透明油状物。^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ7.56-7.51(m，1H)，7.46-7.44(m，1H)，6.73-6.72(m，1H)，5.25(t，J＝5.8Hz，1H)，4.51(d，J＝5.7Hz，2H)，2.66(dd，J＝7.0，0.8Hz，2H)，2.12-1.94(m，1H)，0.95(d，J＝6.7Hz，6H)。

[2487] 步骤3：2-(2-((7-碘-2-异丁基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(200c)的

制备

[2488] 根据方案23的步骤2中报道的程序，由在DCM(100mL)中的(7-碘-2-异丁基苯并呋喃-5-基)甲醇(200b)(5.60g,16.96mmol)，使用三苯基膦(6.23g,23.75mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(4.28g,23.75mmol)和在DCM(10mL)中的二-(4-氯苄基)偶氮二甲酸酯(DCAD,8.72g,23.75mmol)制备化合物200c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶，用己烷中的EtOAc从0-20％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-碘-2-异丁基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(200c)(6.17g,74％收率)，为灰白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.64(d,J＝1.5Hz,1H),7.57(d,J＝1.5Hz,1H),7.32-7.17(m,2H),7.06(d,J＝8.1Hz,1H),6.91(td,J＝7.3,1.0Hz,1H),6.76(s,1H),5.12(s,2H),4.01(q,J＝7.1Hz,2H),3.60(s,2H),2.68(d,J＝7.0Hz,2H),2.13-1.95(m,1H),1.07(t,J＝7.1Hz,3H),0.96(d,J＝6.6Hz,6H)；MS(ES+):515.1(M+Na)。

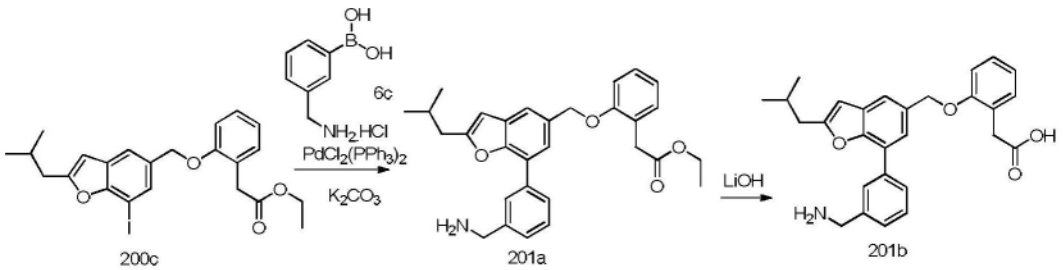
[2489] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-异丁基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(200d)的制备

[2490] 根据方案1的步骤3中报道的程序，由在二噁烷(20mL)中的2-(2-((7-碘-2-异丁基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(200c)(750mg,1.523mmol)，使用3-(氨甲基)-2-氟苯基硼酸盐酸盐(56a)(469mg,2.285mmol)、K_2CO_3(632mg,4.57mmol)在水(5mL)中的溶液、双(三苯基膦)氯化钯(II)(1.231g,1.523mmol)，并在100℃油浴上加热3.5h来制备化合物200d。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶，用DCM中的DMA80从0-20％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-异丁基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(200d)(79mg)。MS(ES+):490.3(M+1)。

[2491] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-异丁基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(200e)的制备

[2492] 根据方案1的步骤6中报道的程序，由在MeOH/THF(各5mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-异丁基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(200d)(70mg,0.143mmol)，使用一水合氢氧化锂(24mg,0.572mmol)在水(5mL)中的溶液制备化合物200e。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g)，用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-异丁基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(200e)(16mg,两步2.5％)HCl盐，为蓬松的白色固体；^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.22(s,3H),7.72-7.60(m,3H),7.42(t,J＝7.7Hz,1H),7.37(s,1H),7.28-7.16(m,2H),7.08(d,J＝8.0Hz,1H),6.90(td,J＝7.4,1.1Hz,1H),6.69(s,1H),5.23(s,2H),4.15(s,2H),3.57(s,2H),2.63(d,J＝7.0Hz,2H),2.16-1.87(m,1H),0.93(d,J＝6.6Hz,6H)；^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.68;MS(ES+):462.2(M+1)；HPLC纯度:99.57％。

[2493] 方案201

[2494] 

[2495] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-异丁基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(201b)的制备

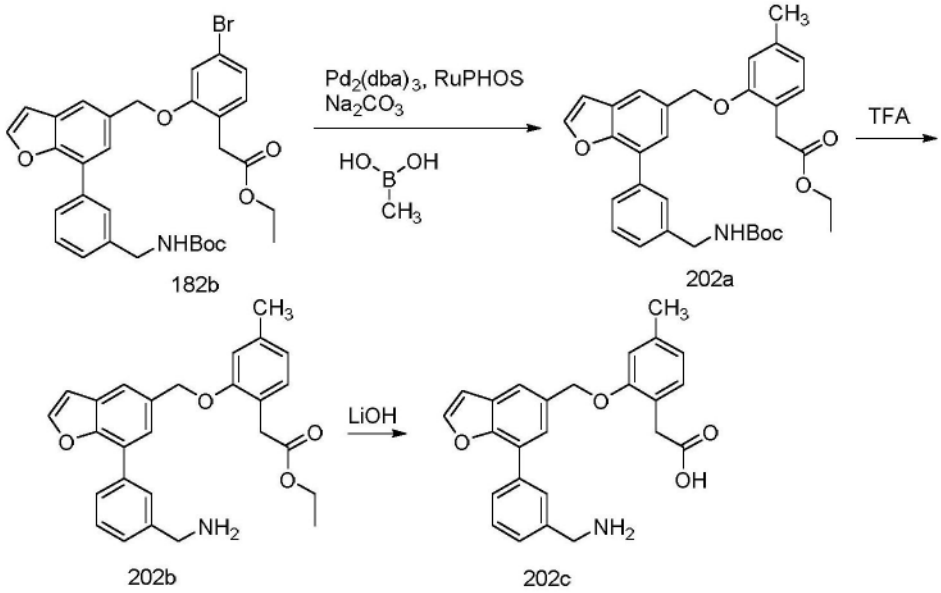
[2496] 步骤1:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-异丁基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(201a)的制备

[2497] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(20mL)中的2-(2-((7-碘-2-异丁基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(200c)(1.0g,2.031mmol),使用(3-(氨甲基)苯基)硼酸盐酸盐(6c)(0.571g,3.05mmol)、K_2CO_3(0.842g,6.09mmol)在水(5mL)中的溶液、双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.214g,0.305mmol),并在100℃油浴上加热3h来制备化合物201a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶(40g),用DCM中的10%MeOH洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-异丁基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(201a)(610mg),为棕色油状物;MS(ES+):472.3(M+1)。

[2498] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-异丁基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(201b)的制备

[2499] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各10mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-异丁基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(201a)(560mg,1.187mmol),使用一水合氢氧化锂(199mg,4.75mmol)在水(10mL)中的溶液制备化合物201b。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-异丁基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(201b)(93mg,两步11%)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.25(s,1H),8.55(s,3H),7.99-7.95(m,1H),7.92(dt,J=6.6,2.2Hz,1H),7.63(d,J=1.6Hz,1H),7.62-7.53(m,3H),7.28-7.17(m,2H),7.11-7.07(m,1H),6.90(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.69(s,1H),5.24(s,2H),4.12(s,2H),3.60(s,2H),2.70(d,J=7.0Hz,2H),2.20-1.89(m,1H),0.96(d,J=6.6Hz,6H);MS(ES+):444.3(M+1),MS(ES-):442.3(M-1);HPLC纯度:99.80%。

[2500] 方案202

[2501] 

[2502] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(202c)的制备

[2503] 步骤1:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(202a)的制备

[2504] 将2-(4-溴-2-((7-(3-((叔丁氧羰基氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(182b)(0.306g,0.515mmol)、甲基硼酸(0.046g,0.772mmol)、二环己基(2',6'-二异丙氧基联苯-2-基)膦(RuPHOS)(0.024g,0.051mmol)、$Pd_2(dba)_3$(0.024g,0.026mmol)在甲苯(20mL)中的混合物和Na_2CO_3(0.214g,2.02mmol)在水(2mL)中的溶液脱气,并用氮气填充。将反应混合物在100℃下加热10h,冷却到室温,用EtOAc(100mL)和盐水(50mL)稀释。将水层分离,干燥,过滤并蒸发至干。通过快速柱色谱法[硅胶24g,用己烷中的EtOAc从0-100%洗脱]纯化得到的残留物,得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(202a)(0.183g,67%收率),为淡黄色蜡状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.08(d,J=2.2Hz,1H),7.79-7.66(m,3H),7.54(d,J=1.6Hz,1H),7.54-7.42(m,1H),7.30(d,J=7.6Hz,1H),7.08(d,J=7.5Hz,1H),7.06(d,J=2.2Hz,1H),7.00-6.93(m,1H),6.77-6.68(m,1H),5.21(s,2H),4.23(d,J=6.2Hz,2H),3.90(q,J=7.1Hz,2H),3.56(s,2H),2.30(s,3H),1.39(s,9H),0.95(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):430.2(M+1,-Boc)。

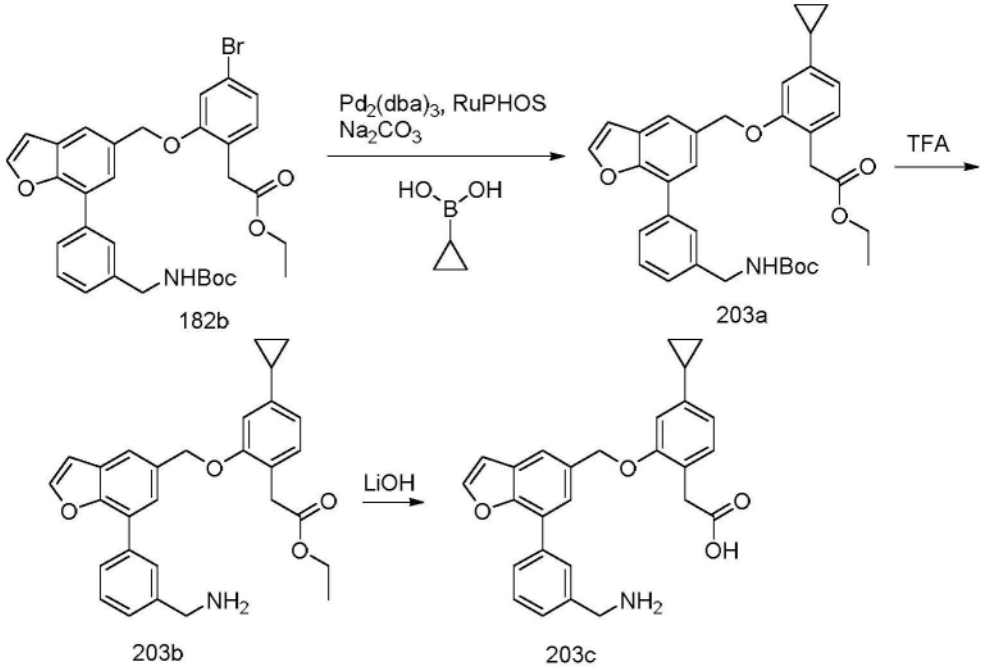
[2505] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(202b)的制备

[2506] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(20mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(202a)(0.172g,0.325mmol),使用TFA(0.5mL,6.5mmol)制备化合物202b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶12g,用DCM中的甲醇从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(202b)(0.053g,0.123mmol,38.0%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.11(d,J=2.2Hz,1H),7.99-7.87(m,2H),7.73(d,J=1.6Hz,1H),7.61-7.57(m,2H),7.56-7.50(m,1H),7.13-7.05(m,2H),6.98-6.94(m,1H),6.74(d,J=7.5Hz,1H),5.22(s,2H),4.13(s,2H),3.91(q,J=7.1Hz,2H),3.57(s,2H),2.30(s,3H),0.97(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):430.25(M+1);MS(ES-):428.30(M-1)。

[2507] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(202c)的制备

[2508] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(4mL)和甲醇(8mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(202b)(0.05g,0.116mmol),使用LiOH(2M,0.582mL,1.164mmol)制备化合物202c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶12g,用DCM中的甲醇从0-100%洗脱]、接着进行反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(202c)(0.022g,47%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.37(bs,3H,D_2O可交换),8.11(d,J=2.2Hz,1H),8.05-7.98(m,1H),7.93(dt,J=7.6,1.6Hz,1H),7.76(d,J=1.6Hz,1H),7.65(d,J=1.7Hz,1H),7.63-7.51(m,2H),7.15-7.03(m,2H),6.94(d,J=1.5Hz,1H),6.72(d,J=7.4Hz,1H),5.24(s,2H),4.14(s,2H),3.53(s,2H),2.29(s,3H);MS(ES+):402.20(M+1);MS(ES-):400.30(M-1)。

[2509] 方案203

[2510] 

[2511] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-环丙基苯基)乙酸(203c)的制备

[2512] 步骤1:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-环丙基苯基)乙酸乙酯(203a)的制备

[2513] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在甲苯(20mL)中的2-(4-溴-2-((7-(3-((叔丁氧羰基氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(182b)(0.250g,0.421mmol)和Na_2CO_3(0.178g,1.682mmol)在水(2mL)中的溶液,使用环丙基硼酸(0.054g,0.631mmol)、二环己基(2',6'-二异丙氧基联苯-2-基)膦(RuPHOS)(0.020g,0.042mmol)、$Pd_2(dba)_3$(0.019g,0.021mmol),并在100℃下加热10h来制备化合物203a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶24g,用己烷中的EtOAc从0-70%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-环丙基苯基)乙酸乙酯(203a)(0.208g,89%收率),为蜡状白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.08(d,J=2.2Hz,1H),7.77-7.73(m,2H),7.73-7.69(m,1H),7.55(d,J=1.7Hz,1H),7.54-7.43(m,1H),7.30(d,J=7.6Hz,1H),7.11-7.01(m,2H),6.82(d,J=1.6Hz,1H),6.62(dd,J=7.7,1.6Hz,1H),5.22(s,2H),4.22(d,J=6.2Hz,2H),3.89(q,J=7.1Hz,2H),3.55(s,2H),1.97-1.81(m,1H),1.39(s,9H),1.22-1.13(m,3H),0.95-0.89(m,2H),0.73-0.64(m,2H);MS(ES+):456.30(M+1,Boc失去)。

[2514] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-环丙基苯基)乙酸乙酯(203b)的制备

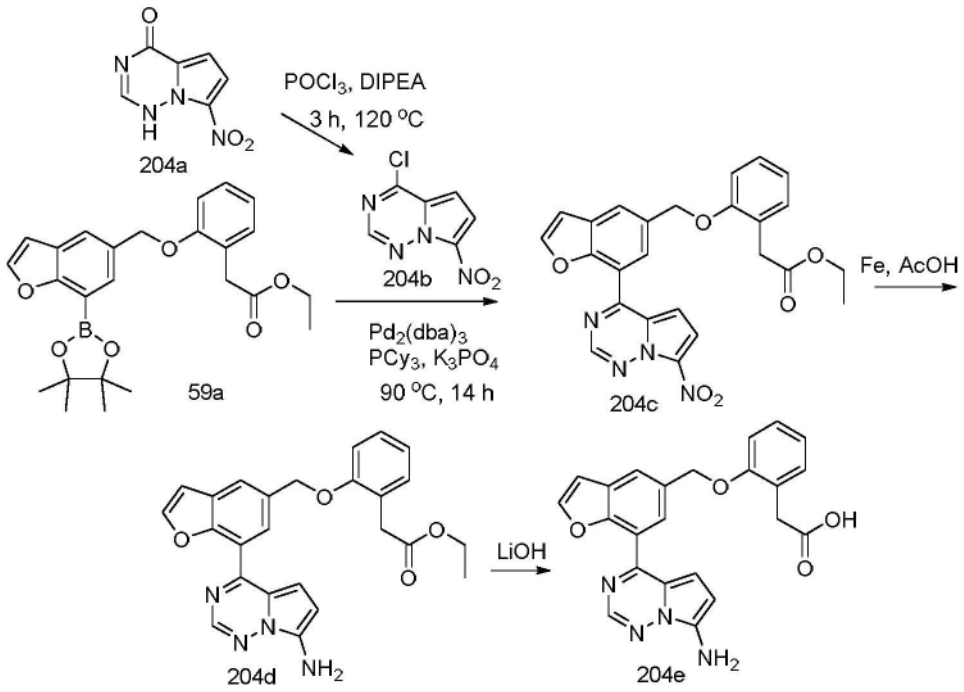
[2515] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(20mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-环丙基苯基)乙酸乙酯(203a)(0.200g,0.360mmol),使用TFA(0.555mL,7.20mmol)制备化合物203b。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C-18柱,30g,用0.1%HCl水溶液和乙腈从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-环丙基苯基)乙酸乙酯(203b)(0.102g,62%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.31(bs,3H,D_2O可交换),8.11(d,J=2.2Hz,

1H),7.99(s,1H),7.94-7.88(m,1H),7.73(d,J＝1.6Hz,1H),7.66-7.50(m,3H),7.11-7.04(m,2H),6.82(d,J＝1.6Hz,1H),6.63(dd,J＝7.8,1.6Hz,1H),5.23(s,2H),4.14(s,2H),3.91(q,J＝7.1Hz,2H),3.55(s,2H),1.96-1.82(m,1H),1.02-0.87(m,5H),0.73-0.62(m,2H);MS(ES+):456.27(M+1),MS(ES-):454.20(M-1);HPLC纯度:93.97%。

[2516] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-环丙基苯基)乙酸(203c)的制备

[2517] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(4mL)和甲醇(8mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-环丙基苯基)乙酸乙酯(203b)(0.083g,0.182mmol),使用2M LiOH(0.455mL,0.911mmol)制备化合物203c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶12g,用DCM中的甲醇从0-50%洗脱]、接着进行反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-环丙基苯基)乙酸(203c)(0.003g,3.85%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.31(s,1H),8.14-8.06(m,2H),7.89(s,1H),7.69(s,1H),7.49(t,J＝7.7Hz,1H),7.37(d,J＝7.6Hz,1H),7.07(d,J＝2.2Hz,1H),6.95(d,J＝7.5Hz,1H),6.73-6.63(m,1H),6.52(d,J＝7.5Hz,1H),5.25(s,2H),4.01(s,2H),3.33(s,2H),1.90-1.75(m,1H),0.94-0.80(m,2H),0.67-0.57(m,2H);MS(ES+):428.2(M+1);MS(ES-):426.30(M-1)。

[2518] 方案204

[2519] 

[2520] 2-(2-((7-(7-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(204e)的制备

[2521] 步骤1:4-氯-7-硝基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪(204b)的制备

[2522] 向7-硝基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4(1H)-酮(204a)(1.0g,5.55mmol,CAS#1620778-25-7;根据Kumar,Pradeep等人在PCT国际申请2014115171中报道的程序制备)在甲苯(20.0mL)中的搅拌溶液中添加$POCl_3$(3.0mL)、DIPEA(6.0mL),并在120℃下加热3h。将

反应混合物冷却到室温，倒入冰水(20mL)中，并用EtOAc(2x 100mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和$NaHCO_3$溶液(50.0mL)洗涤，干燥，过滤并在真空下浓缩。通过快速柱色谱法[硅胶，用正己烷中的(0-20％)EtOAc洗脱]纯化得到的残留物，得到4-氯-7-硝基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪(204b)(0.63g,57％)，为灰白色固体；^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.24(d,J＝1.8Hz,1H),8.72(s,1H),7.76(d,J＝1.9Hz,1H)。

[2523] 步骤2:2-(2-((7-(7-硝基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(204c)的制备

[2524] 根据方案1的步骤3中报道的程序，由在二噁烷(20mL)中的2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(59a)(1.0g,2.29mmol)，在氮气氛下使用4-氯-7-硝基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪(204b)(0.54g,2.75mmol;CAS#58971-11-2)、磷酸三钾(0.9g,4.58mmol)在DMW 2.0mL)中的溶液、三环己基膦(0.12g,0.45mmol)和$Pd_2(dba)_3$(0.31g,0.34mmol)，在90℃密封管中加热14h来制备化合物204c。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶，用正己烷中的EtOAc(0-20％)洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(7-硝基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(204c)(0.135g,13％)，为灰白色固体；^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.21(d,J＝1.8Hz,1H),9.00(s,1H),8.20(d,J＝2.2Hz,1H),8.04(d,J＝1.6Hz,1H),7.99(d,J＝1.7Hz,1H),7.60(d,J＝1.8Hz,1H),7.33-7.20(m,2H),7.20-7.11(m,2H),6.93(td,J＝7.4,1.1Hz,1H),5.34(s,2H),3.90(q,J＝7.1Hz,2H),3.64(s,2H),0.95(t,J＝7.1Hz,3H);MS(ES+):473.2(M+1)。

[2525] 步骤3:2-(2-((7-(7-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(204d)的制备

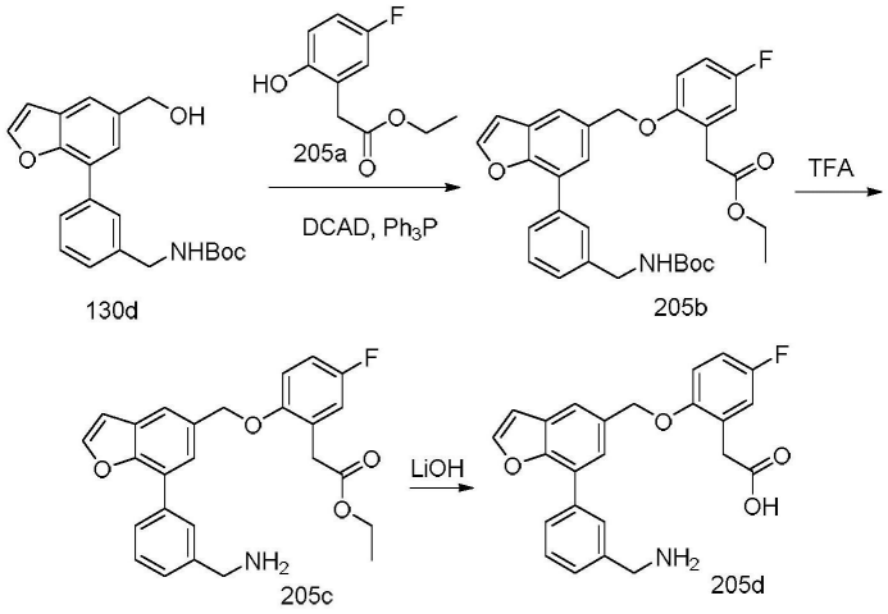
[2526] 在0℃下向2-(2-((7-(7-硝基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(204c)(19mg,0.04mmol)在AcOH(1mL)中的溶液中添加铁粉(19mg,0.34mmol)。将混合物升温至室温并搅拌两小时。将混合物倒入饱和$NaHCO_3$水溶液中，用乙酸乙酯萃取。将有机层合并，干燥并浓缩。通过色谱法[二氧化硅(12g)，用DMA/DCM,0-30％洗脱]纯化粗残留物，得到2-(2-((7-(7-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(204d)(8mg,45％)，为黄色泡沫状物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.32(s,1H),7.91-7.78(m,3H),7.66(d,J＝1.7Hz,1H),7.30-7.16(m,2H),7.07(dd,J＝8.3,1.2Hz,1H),6.98(d,J＝2.2Hz,1H),6.96-6.88(m,1H),6.28(d,J＝1.7Hz,1H),5.25(s,2H),3.91(q,J＝7.1Hz,2H),3.65(s,2H),0.98(t,J＝7.1Hz,3H);MS(ES+):443.2(M+1)。

[2527] 步骤4:2-(2-((7-(7-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(204e)的制备

[2528] 根据方案1的步骤6中报道的程序，由在MeOH/THF(各6mL)中的2-(2-((7-(7-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(204d)(94mg,0.212mmol)，使用一水合氢氧化锂(51mg,2.13mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物204e。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g)，用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(7-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(204e)(17mg,9％收率)HCl盐，为橙色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6,D_2O交换)δ8.72(s,1H),8.15(d,J＝22.3Hz,2H),7.96(d,J＝42.4Hz,2H),7.36-6.99(m,4H),6.91(t,J＝

7.4Hz,1H),6.68(s,1H),5.30(s,2H),3.58(s,2H);^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.75(s,1H),8.19(s,2H),8.16(s,1H),8.03(s,1H),7.91(s,1H),7.34-7.19(m,3H),7.16-7.05(m,2H),6.91(t,J=7.5Hz,1H),6.71(s,1H),5.32(s,2H),3.59(s,2H);MS(ES+):415.1(M+1);MS(ES-):413.2(M-1)。HPLC纯度:97.4%。

[2529] 方案205

[2530] 

[2531] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(205d)的制备

[2532] 步骤1:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(205b)的制备

[2533] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(8mL)中的3-(5-(羟甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(130d)(250mg,0.707mmol),使用三苯基膦(195mg,0.743mmol)、2-(5-氟-2-羟苯基)乙酸乙酯(205a)(147mg,0.743mmol)和E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,273mg,0.743mmol)制备化合物205b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶40g,用己烷中的乙酸乙酯从0-40%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(205b)(220mg,58%收率),为带棕色的固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.08(d,J=2.2Hz,1H),7.76-7.67(m,3H),7.53(d,J=1.7Hz,1H),7.52-7.44(m,2H),7.30(d,J=7.6Hz,1H),7.17-7.08(m,3H),7.05(d,J=2.2Hz,1H),5.21(s,2H),4.22(d,J=6.2Hz,2H),3.92(q,J=7.1Hz,2H),3.64(s,2H),1.39(s,9H),0.97(t,J=7.1Hz,3H)。

[2534] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(205c)的制备

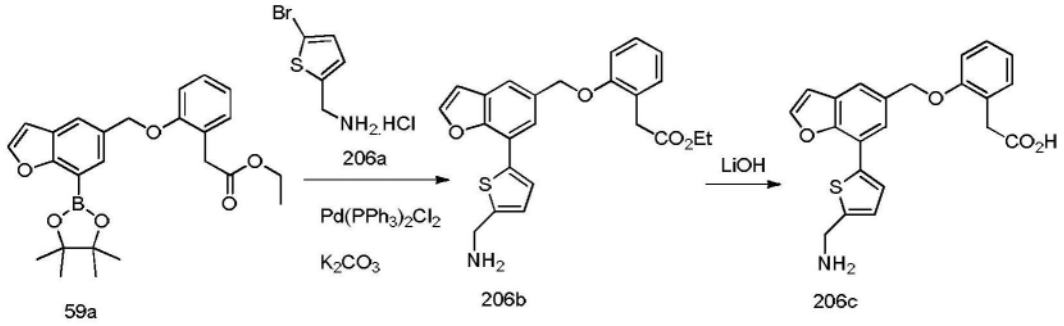
[2535] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(5mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(205b)(140mg,0.262mmol),使用TFA(121μl,1.574mmol)制备化合物205c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶12g,用DCM中的甲醇从0-40%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(205c)(0.14g,98%收率)TFA盐,为固体;^{1}H

NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.24(s,3H),8.12(d,J=2.2Hz,1H),8.01-7.94(m,1H),7.91(dt,J=7.8,1.5Hz,1H),7.73(d,J=1.6Hz,1H),7.66-7.47(m,3H),7.20-7.03(m,4H),5.23(s,2H),4.15(s,2H),3.94(q,J=7.1Hz,2H),3.65(s,2H),0.99(t,J=7.1Hz,3H)。

[2536] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(205d)的制备

[2537] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(3mL)和甲醇(2.25mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(205c)(0.14g,0.256mmol),使用在水(3.00mL)中的水合氢氧化锂(107mg,2.56mmol)制备化合物205d。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(205d)(60mg,0.136mmol,53.1%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.35(s,1H),8.35(s,3H),8.11(d,J=2.2Hz,1H),7.99(s,1H),7.92(dt,J=7.5,1.6Hz,1H),7.75(d,J=1.6Hz,1H),7.63(d,J=1.8Hz,1H),7.58(d,J=7.5Hz,1H),7.56-7.50(m,1H),7.16-7.07(m,3H),7.06(d,J=2.2Hz,1H),5.25(s,2H),4.14(s,2H),3.61(s,2H);MS(ES+):406.2(M+1);(ES-):404.3(M-1)。

[2538] 方案206

[2539] 

[2540] 2-(2-((7-(5-(氨甲基)噻吩-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(206c)的制备

[2541] 步骤1:2-(2-((7-(5-(氨甲基)噻吩-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(206b)的制备

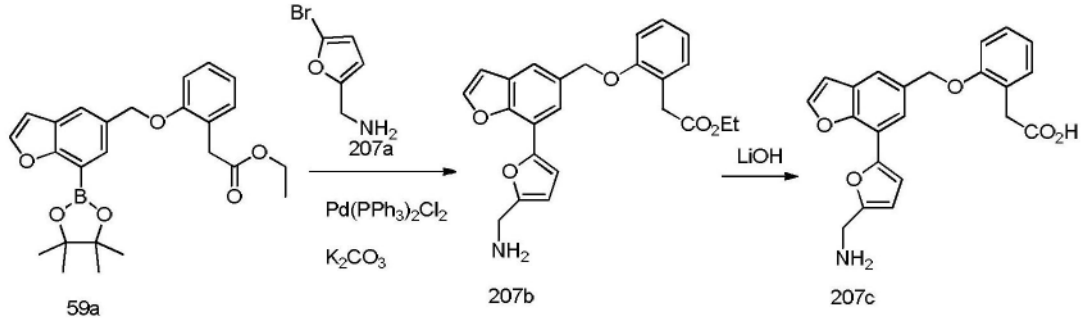
[2542] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(9mL)中的2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(59a)(520mg,1.192mmol),在Ar气氛下使用(5-溴噻吩-2-基)甲胺盐酸盐(206a)(300mg,1.311mmol;CAS#1001414-56-7)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(125mg,0.179mmol)、K_2CO_3(659mg,4.77mmol)在水(1mL)中的溶液,并在90℃油浴上加热14h来制备化合物206b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用己烷中的EtOAc从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(5-(氨甲基)噻吩-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(206b)(250mg,50%收率),为带棕色的油状残留物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.60(s,3H),8.18(d,J=2.2Hz,1H),7.76(d,J=3.7Hz,1H),7.72(d,J=1.6Hz,1H),7.68(d,J=1.5Hz,1H),7.38(d,J=3.7Hz,1H),7.30-7.19(m,2H),7.11(dd,J=8.3,1.1Hz,1H),7.08(d,J=2.2Hz,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.23(s,2H),4.30(s,2H),3.96(q,J=7.1Hz,2H),3.63(s,2H),1.01(t,J=7.1Hz,3H)。

[2543] 步骤2:2-(2-((7-(5-(氨甲基)噻吩-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸

(206c)的制备

[2544] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各5mL)中的2-(2-((7-(5-(氨甲基)噻吩-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(206b)(150mg,0.356mmol),使用一水合氢氧化锂(149mg,3.56mmol)在水(3mL)中的溶液制备化合物206c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(5-(氨甲基)噻吩-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(206c)(118mg,46%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.17(d,J=2.2Hz,1H),7.78(d,J=3.7Hz,1H),7.76(d,J=1.6Hz,1H),7.71(d,J=1.5Hz,1H),7.33(d,J=3.8Hz,1H),7.27-7.18(m,2H),7.10(d,J=1.1Hz,1H),7.07(d,J=2.2Hz,1H),6.91(td,J=7.6,0.9Hz,1H),5.26(s,2H),4.32(s,2H),3.60(s,2H);MS(ES-):392.2(M-1)。

[2545] 方案207

[2546] 

[2547] 2-(2-((7-(5-(氨甲基)呋喃-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(207c)的制备

[2548] 步骤1:2-(2-((7-(5-(氨甲基)呋喃-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(207b)的制备

[2549] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(9mL)中的2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(59a)(458mg,1.050mmol),在Ar气氛下使用(5-溴呋喃-2-基)甲胺(207a)(194mg,1.102mmol;CAS#263169-37-5)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(111mg,0.157mmol)、K_2CO_3(450mg,3.25mmol)在水(1mL)中的溶液,并在90℃油浴上加热14h来制备化合物207b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用己烷中的EtOAc从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(5-(氨甲基)呋喃-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(207b)(200mg,47.0%收率),为黄色泡沫状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.13(d,J=2.2Hz,1H),7.72(d,J=1.7Hz,1H),7.62(d,J=1.7Hz,1H),7.30-7.20(m,2H),7.13-7.06(m,2H),7.04(d,J=2.2Hz,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.45-6.42(m,1H),5.22(s,2H),3.99(q,J=7.1Hz,2H),3.78(s,2H),3.62(s,2H),1.02(t,J=7.1Hz,3H)。

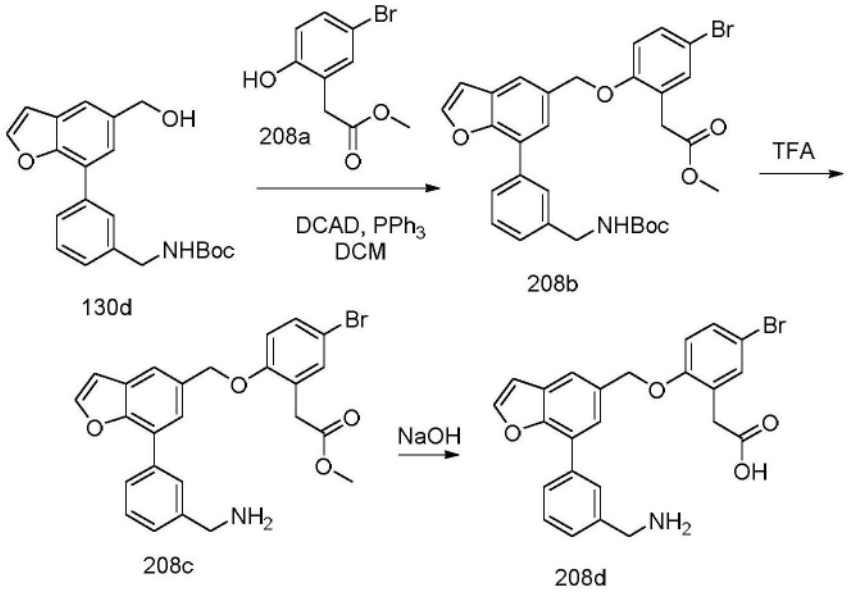
[2550] 步骤2:2-(2-((7-(5-(氨甲基)呋喃-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(207c)的制备

[2551] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各3mL)中的2-(2-((7-(5-(氨甲基)呋喃-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(207b)(200mg,0.493mmol),使用一水合氢氧化锂(207mg,4.93mmol)在水(3mL)中的溶液制备化合物207c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(5-

(氨甲基)呋喃-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(207c)(6mg,3%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.38(s,3H),8.16(d,J=2.2Hz,1H),7.83(d,J=1.7Hz,1H),7.73(d,J=1.6Hz,1H),7.27-7.19(m,2H),7.17(d,J=3.4Hz,1H),7.10-7.05(m,2H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.77(d,J=3.3Hz,1H),5.25(s,2H),4.23(s,2H),3.60(s,2H)。

[2552] 方案208

[2553]



[2554] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-溴苯基)乙酸(208d)的制备

[2555] 步骤1:2-(5-溴-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(208b)的制备

[2556] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(10mL)中的3-(5-(羟甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(130d)(1167mg,3.30mmol),使用三苯基膦(953mg,3.63mmol)、2-(5-环丙基-2-羟苯基)乙酸甲酯(208a)(850mg,3.47mmol)和二-(4-氯苄基)偶氮二甲酸酯(1334mg,3.63mmol)制备化合物208b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶40g,用己烷中的乙酸乙酯从0-40%洗脱]纯化后得到2-(5-溴-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(208b)(950mg,1.637mmol,49.5%收率),为带棕色的非晶形固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.08(d,J=2.2Hz,1H),7.76-7.70(m,2H),7.68(d,J=1.6Hz,1H),7.50(dd,J=13.0,2.1Hz,2H),7.47-7.41(m,2H),7.34-7.27(m,1H),7.13-7.08(m,1H),7.07(d,J=2.2Hz,1H),5.25(s,2H),4.23(d,J=6.2Hz,2H),3.67(s,2H),3.47(s,3H),1.39(s,9H)。

[2557] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-溴苯基)乙酸甲酯(208c)的制备

[2558] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(5mL)中的2-(5-溴-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(208b)(400mg,0.689mmol),使用TFA(531μl,6.89mmol)制备化合物208c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶24g,用DCM中的甲醇从0-20%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并

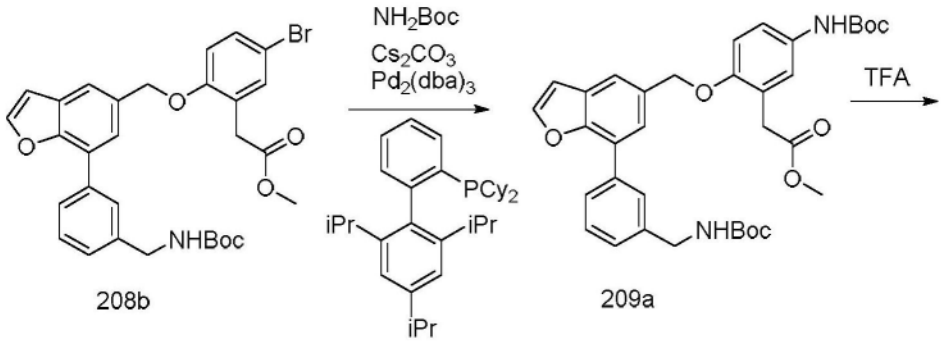
呋喃-5-基)甲氧基)-5-溴苯基)乙酸甲酯(208c)(0.32g,78%收率),为固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.22(s,3H),8.11(d,J=2.2Hz,1H),7.97(t,J=1.7Hz,1H),7.90(dt,J=7.7,1.5Hz,1H),7.71(d,J=1.6Hz,1H),7.61(t,J=7.7Hz,1H),7.57-7.50(m,2H),7.47-7.41(m,2H),7.11-7.04(m,2H),5.26(s,2H),4.15(s,2H),3.67(s,2H),3.48(d,J=1.3Hz,3H)。

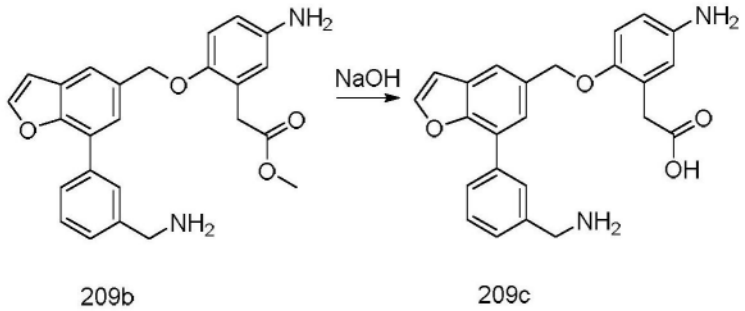
[2559] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-溴苯基)乙酸(208d)的制备

[2560] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(4mL)和甲醇(3mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-溴苯基)乙酸甲酯(208c)(350mg,0.589mmol),使用水合氢氧化锂(173mg,4.12mmol)的水(4.0mL)溶液制备化合物208d。这样在后处理并通过反相柱[C18(30g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-溴苯基)乙酸(208d)(200mg,73%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.35(s,1H),8.39(s,3H),8.11(d,J=2.2Hz,1H),7.99(s,1H),7.92(dt,J=7.5,1.6Hz,1H),7.74(d,J=1.6Hz,1H),7.62(d,J=1.8Hz,1H),7.60-7.52(m,2H),7.45-7.38(m,2H),7.09-7.04(m,2H),5.27(s,2H),4.14(s,2H),3.61(s,2H)。

[2561] 方案209

[2562]





[2563] 2-(5-氨基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(209c)的制备

[2564] 步骤1:2-(5-((叔丁氧羰基)氨基)-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(209a)的制备

[2565] 向2-(5-溴-2-((7-(3-((叔丁氧羰基氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(208b)(400mg,0.689mmol)在甲苯(6mL)中的混合物中添加二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦(X-PHOS,0.032g,0.067mmol)、氨基甲酸叔丁酯(121mg,1.034mmol)和碳酸铯(225mg,0.689mmol),并用氮气吹扫脱气15分钟。添加$Pd_2(dba)_3$

(31.6mg,0.034mmol),并将混合物再脱气10分钟。伴随搅拌将混合物在95℃下加热16h,冷却到室温,用EtOAc(50mL)稀释,并经硅藻土垫过滤。用EtOAc(2x 50mL)冲洗硅藻土垫,将滤液干燥并真空浓缩。通过快速柱色谱法[硅胶24g,用已烷中的乙酸乙酯从0-100%洗脱]纯化得到的残留物,得到2-(5-((叔丁氧羰基)氨基)-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(209a)(0.300g,71%收率),为淡棕色泡沫状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.15(s,1H),8.07(d,J=2.2Hz,1H),7.77-7.70(m,2H),7.67(d,J=1.6Hz,1H),7.52(d,J=1.7Hz,1H),7.51-7.43(m,1H),7.37-7.21(m,3H),7.06(d,J=2.2Hz,1H),7.02(d,J=8.9Hz,1H),5.18(s,2H),4.22(d,J=6.2Hz,2H),3.60(s,2H),3.47(s,3H),1.45(s,9H),1.39(s,9H)。

[2566] 步骤2:2-(5-氨基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(209b)的制备

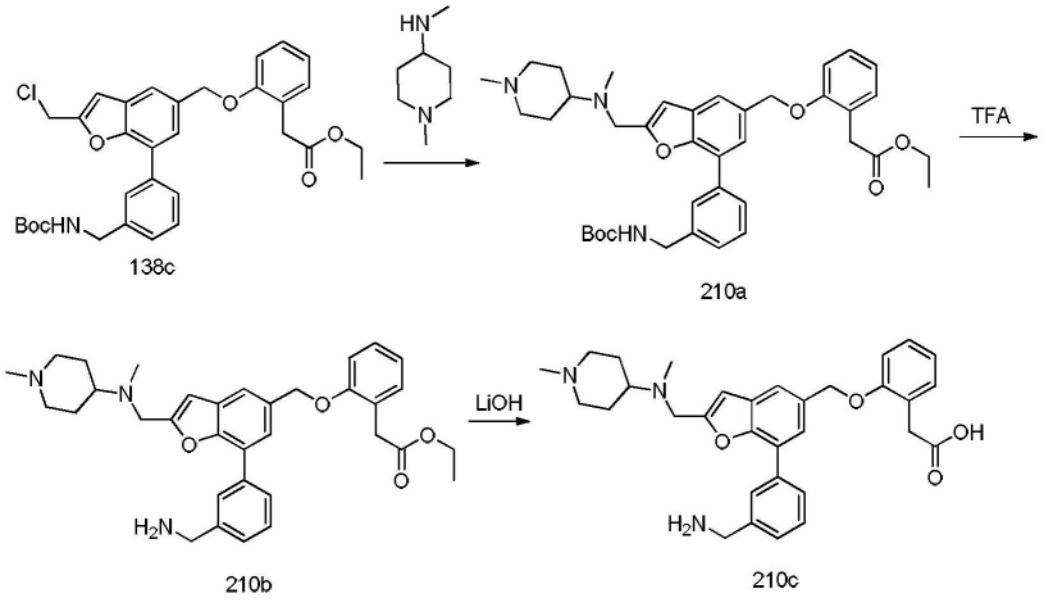
[2567] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(5mL)中的2-(5-((叔丁氧羰基)氨基)-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(209a)(300mg,0.486mmol),使用TFA(0.375mL,4.86mmol)制备化合物209b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶12g,用DCM中的甲醇从0-20%洗脱]纯化后得到2-(5-氨基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(209b)(0.23g,73%收率),为固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.79(s,3H),8.28(s,3H),8.11(d,J=2.2Hz,1H),7.98(t,J=1.7Hz,1H),7.90(dt,J=7.8,1.5Hz,1H),7.71(d,J=1.6Hz,1H),7.65-7.50(m,3H),7.16-6.99(m,4H),5.22(s,2H),4.16(s,2H),3.67(s,2H),3.48(s,3H)。

[2568] 步骤3:2-(5-氨基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(209c)的制备

[2569] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(3mL)和甲醇(2mL)中的2-(5-氨基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(209b)(220mg,0.341mmol),使用水合氢氧化锂(143mg,3.41mmol)在水(3mL)中的溶液制备化合物209c。这样在后处理并通过反相柱[C18(30g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(5-氨基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(209c)(130mg,80%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.38(s,1H),9.85(s,3H),8.39(s,3H),8.11(d,J=2.2Hz,1H),8.00(s,1H),7.92(dt,J=7.4,1.7Hz,1H),7.75(d,J=1.6Hz,1H),7.67-7.51(m,3H),7.19(d,J=2.7Hz,3H),7.06(d,J=2.2Hz,1H),5.29(s,2H),4.14(d,J=5.6Hz,2H),3.65(s,2H)。

[2570] 方案210

[2571]



[2572] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((甲基(1-甲基哌啶-4-基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(210c)的制备

[2573] 步骤1:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-((甲基(1-甲基哌啶-4-基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(210a)的制备

[2574] 根据方案138的步骤4中报道的程序,由在ACN(10mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(氯甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(138c)(450mg,0.80mmol)和N,1-二甲基哌啶-4-胺(113mg,0.88mmol)制备化合物210a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-((甲基(1-甲基哌啶-4-基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(210a)(230mg,44%收率),为透明油状物;MS(ES+):656.4(M+1)。

[2575] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((甲基(1-甲基哌啶-4-基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(210b)的制备

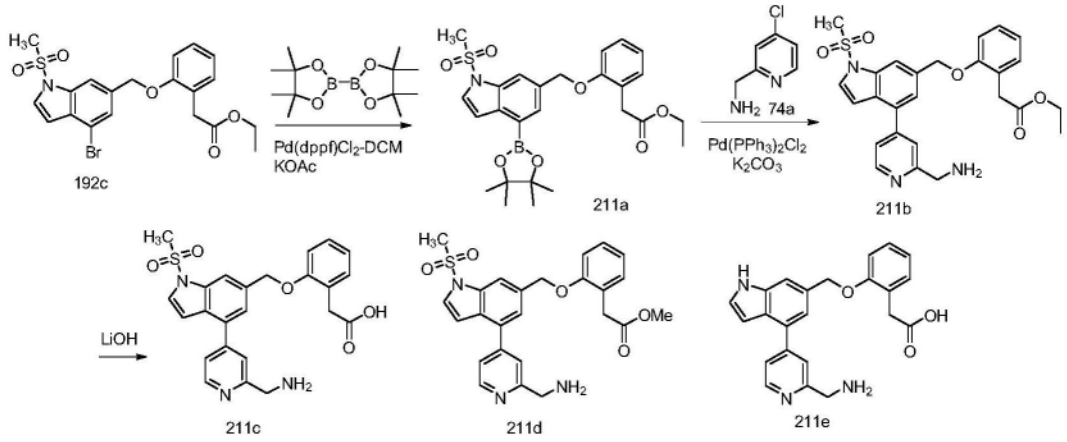
[2576] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(10mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-((甲基(1-甲基哌啶-4-基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(210a)(223mg,0.34mmol),使用TFA(0.26mL,3.40mmol)制备化合物210b。这样在后处理后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((甲基(1-甲基哌啶-4-基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(210b)(122mg,65%收率),为透明油状物;MS(ES+):556.4(M+1)。

[2577] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((甲基(1-甲基哌啶-4-基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(210c)的制备

[2578] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(6mL)和甲醇(6mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((甲基(1-甲基哌啶-4-基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(210b)(120mg,0.22mmol),使用一水合氢氧化锂(21mg,0.86mmol)在水(2.0mL)中的溶液制备化合物210c。这样在后处理并通过反相柱[C18(30g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((甲基(1-甲基哌啶-4-基)氨

基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(210c)(30mg,26%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.27(s,1H,D_2O可交换),11.90(s,1H,D_2O可交换),10.92(s,1H,D_2O可交换),8.65(s,3H,D_2O可交换),8.23(s,1H),8.01-7.93(m,1H),7.81(d,J=1.6Hz,1H),7.75(d,J=1.7Hz,1H),7.62-7.53(m,2H),7.39(s,1H),7.27-7.19(m,2H),7.10(d,J=8.1Hz,1H),6.96-6.86(m,1H),5.29(s,2H),4.71(s,2H),4.24-4.09(m,2H),3.62-3.48(m,6H),3.08-2.90(m,2H),2.87-2.77(m,3H),2.71(d,J=4.2Hz,3H),2.42-2.32(m,1H),2.30-2.13(m,2H);MS(ES+):528.3(M+1);(ES-):526.3(M-1)。

[2579] 方案211

[2580] 

[2581] 2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(211c)和2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(211e)的制备

[2582] 步骤1:2-(2-((1-(甲基磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(211a)的制备

[2583] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由2-(2-((4-溴-1-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(192c)(0.23g,0.49mmol),在Ar气氛下使用双(频哪醇合)二硼(0.19g,0.74mmol)、乙酸钾(0.01g,0.99mmol)和在无水二噁烷(5mL)中的Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2(0.06g,0.07mmol),并在100℃下加热过夜制备化合物211a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,24g,用已烷中的EtOAc/MeOH=9:1从0-10%洗脱]纯化后得到2-(2-((1-(甲基磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(211a)(0.23g,91%收率),为黄色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.05(dd,J=1.5,0.8Hz,1H),7.95(s,1H),7.71(d,J=1.5Hz,1H),7.66(d,J=3.6Hz,1H),7.31-7.19(m,1H),7.15-7.10(m,1H),7.08(dd,J=3.7,0.8Hz,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.22(s,2H),4.00(q,J=7.1Hz,2H),3.59(s,2H),3.41(s,3H),1.11-0.98(m,15H);MS(ES-):512.3(M-1)。

[2584] 步骤2:2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(211b)的制备

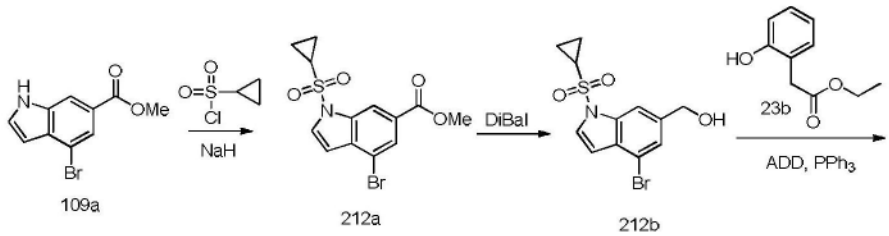
[2585] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((1-(甲基磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(211a)(0.22g,0.43mmol),在Ar气氛下使用(4-氯吡啶-2-基)甲胺(74a)(0.07mL,

0.64mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.05g,0.06mmol)和K_2CO_3(0.09g,0.64mmol)在水(0.5mL)中的溶液,并在85℃油浴上加热2h来制备化合物211b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(211b)(0.07g,33%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.41(d,J=5.4Hz,1H),8.06(t,J=1.0Hz,1H),7.71(s,1H),7.61(d,J=3.8Hz,1H),7.58-7.47(m,3H),7.32(dd,J=5.4,2.0Hz,1H),7.25-7.12(m,2H),7.02(dd,J=8.3,1.1Hz,1H),6.93(dd,J=3.8,0.9Hz,1H),6.87(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.22(s,2H),3.97-3.88(m,4H),3.61(s,2H),3.25(s,3H),0.99(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):494.2(M+1)。

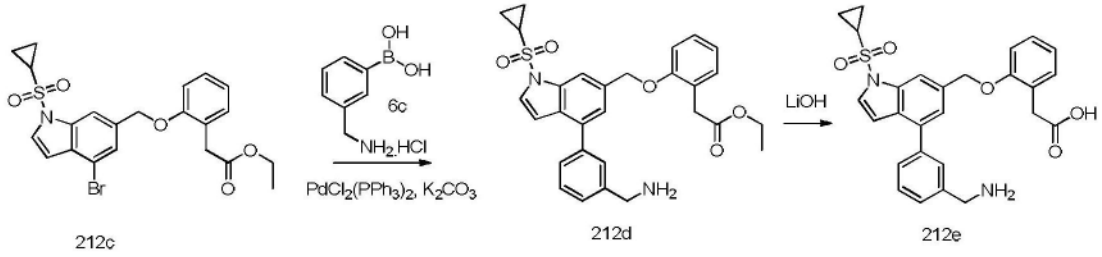
[2586] 步骤3:2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(211c)和2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(211e)的制备

[2587] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(3mL)和MeOH(3mL)中的2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(211b)(0.07g,0.14mmol),使用在水(0.5mL)中的水合氢氧化锂(0.01g,0.28mmol)制备化合物211c和211e。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到:2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(211c)(0.02g,35%收率)HCl盐,为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.75(d,J=5.2Hz,1H),8.36(s,3H),8.09(s,1H),7.78(d,J=3.9Hz,2H),7.70(d,J=4.7Hz,1H),7.63(s,1H),7.29-7.19(m,2H),7.13(d,J=7.9Hz,1H),7.04(d,J=3.8Hz,1H),6.92(t,J=7.5Hz,1H),5.34(s,2H),4.32(s,2H),3.60(s,2H),3.53(s,3H).;MS(ES+):466.2(M+1),MS(ES-):464.3(M-1)。HPLC纯度:99.48%;2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-(甲基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(211d)(0.01g,9%收率)HCl盐,为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.77(d,J=5.1Hz,1H),8.42(s,3H),8.07(s,1H),7.83-7.74(m,2H),7.70(d,J=5.3Hz,1H),7.59(s,1H),7.34-7.19(m,2H),7.14(d,J=8.2Hz,1H),7.05(d,J=3.8Hz,1H),6.92(t,J=7.4Hz,1H),5.33(s,2H),4.31(d,J=5.8Hz,2H),3.65(s,2H),3.53(s,3H),3.46(s,3H);MS(ES+):480.2(M+1),接着是2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(211e)(0.004g,7%收率)HCl盐,为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.49(s,1H),8.71(d,J=5.2Hz,1H),8.35(s,3H),7.84(d,J=1.6Hz,1H),7.74(d,J=5.4Hz,1H),7.61(s,1H),7.53(t,J=2.8Hz,1H),7.36(d,J=1.4Hz,1H),7.22(d,J=7.4Hz,2H),7.11(d,J=8.2Hz,1H),6.96-6.85(m,1H),6.72(s,1H),5.27(s,2H),4.31(s,2H),3.59(s,2H);MS(ES+):388.2(M+1)。

[2588] 方案212



[2589]



[2590] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-(环丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(212e)的制备

[2591] 步骤1:4-溴-1-(环丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-甲酸甲酯(212a)的制备

[2592] 根据方案40的步骤1中报道的程序,由在DMF(15mL)中的4-溴-1H-吲哚-6-甲酸甲酯(109a)(2g,7.87mmol),使用NaH(在矿物油中60%,0.94g,23.61mmol)和环丙烷磺酰氯(2.41mL,23.61mmol)制备化合物212a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用已烷中的EtOAc/MeOH=9:1从0-50%洗脱]纯化后得到4-溴-1-(环丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-甲酸甲酯(212a)(2.52g,89%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.51(t,J=1.0Hz,1H),8.04(d,J=1.2Hz,1H),8.01(d,J=3.7Hz,1H),6.91(dd,J=3.7,0.9Hz,1H),3.91(s,3H),3.32-3.19(m,1H),1.38-1.04(m,4H);MS(ES$^+$)358.0,360.0(M+1);MS(ES$^-$)358.1,356.1(M-1)。

[2593] 步骤2:(4-溴-1-(环丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲醇(212b)的制备

[2594] 向冷却到-78℃的4-溴-1-(环丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-甲酸甲酯(212a)(0.5g,1.40mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中缓慢添加二异丁基氢化铝(二氯甲烷中的1M溶液)(3.49mL,3.49mmol),并使其逐渐升温到0至5℃。10分钟后通过添加甲醇(75mL)淬灭反应。用另外的二氯甲烷(100mL)稀释混合物,并剧烈搅拌约1小时。将有机相用盐水(100mL)洗涤,干燥并在减压下浓缩,得到(4-溴-1-(环丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲醇(212b)(0.37g,80%收率),为白色结晶固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.89(p,J=0.9Hz,1H),7.70(d,J=3.7Hz,1H),7.49(dd,J=1.2,0.6Hz,1H),6.75(dd,J=3.7,0.8Hz,1H),5.44(t,J=5.9Hz,1H),4.63(dt,J=5.9,0.8Hz,2H),3.14-3.05(m,1H),1.33-1.04(m,4H);MS(ES-):364.1,366.1(M+Cl)。

[2595] 步骤3:2-(2-((4-溴-1-(环丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(212c)的制备

[2596] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在甲苯(15mL)中的(4-溴-1-(环丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲醇(212b)(1.2g,3.63mmol),使用三苯基膦(1.24g,4.72mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(0.85g,4.72mmol)和在甲苯(15mL)中的(E)-二氮烯-1,2-二基双(哌啶-1-基甲酮)(1.19g,4.72mmol)制备化合物212c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用已烷中的EtOAc/MeOH(9:1)从0-10%洗脱40分钟,然后10%-50%洗脱]

纯化后得到2-(2-((4-溴-1-(环丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(212c)(1.2g,67%收率),为黄色油状物;^{1}H NMR(300M Hz,DMSO-d_6):δ7.99(t,J=1.0Hz,1H),7.77(d,J=3.7Hz,1H),7.60(d,J=1.1Hz,1H),7.30-7.19(m,2H),7.09(dd,J=8.0,1.0Hz,1H),6.92(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.79(dd,J=3.7,0.8Hz,1H),5.26(s,2H),4.03(q,J=7.1Hz,2H),3.63(s,2H),3.15-3.09(m,1H),1.33-1.24(m,2H),1.13-1.06(m,5H);MS(ES-):491.1,493.2(M-1)。

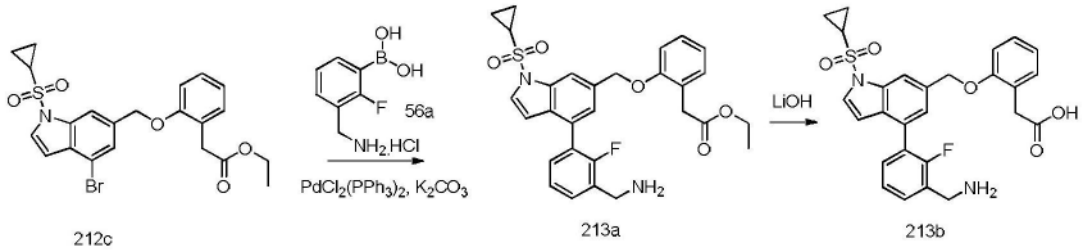
[2597] 步骤4:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-(环丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(212d)的制备

[2598] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((4-溴-1-(环丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(212c)(0.6g,1.22mmol),在Ar气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(0.34g,1.83mmol)、在水(2mL)中的K_2CO_3(0.34g,2.44mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.13g,0.18mmol),并在90℃油浴上加热2h来制备化合物212d。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-(环丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(212d)(0.28g,44%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.33(s,3H),8.03(s,1H),7.78(d,J=2.0Hz,1H),7.74(d,J=3.7Hz,1H),7.69-7.61(m,1H),7.61-7.50(m,2H),7.47(d,J=1.3Hz,1H),7.31-7.18(m,2H),7.17-7.09(m,1H),7.01(dd,J=3.7,0.8Hz,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.31(s,2H),4.14(s,2H),3.91(q,J=7.1Hz,2H),3.63(s,2H),3.20-3.03(m,1H),1.34-1.03(m,4H),0.97(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):519.2(M+1),MS(ES-):517.3(M-1)。

[2599] 步骤5:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-(环丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(212e)的制备

[2600] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(4mL,1:1)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-(环丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(212d)(0.21g,0.41mmol),使用水合氢氧化锂(0.14g,3.24mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物212e。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-(环丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(212e)(0.09g,45%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.19(s,1H),8.35(s,3H),8.04(s,1H),7.78(s,1H),7.73(d,J=3.7Hz,1H),7.70-7.63(m,1H),7.59(t,J=7.5Hz,1H),7.56-7.48(m,2H),7.24(t,J=7.9Hz,2H),7.12(d,J=8.0Hz,1H),7.01(dd,J=3.8,0.8Hz,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.33(s,2H),4.14(d,J=5.9Hz,2H),3.60(s,2H),3.20-3.05(m,1H),1.35-1.00(m,4H);MS(ES+):491.2(M+1),MS(ES-):489.3(M-1)。

[2601] 方案213

[2602] 

[2603] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-(环丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(213b)的制备

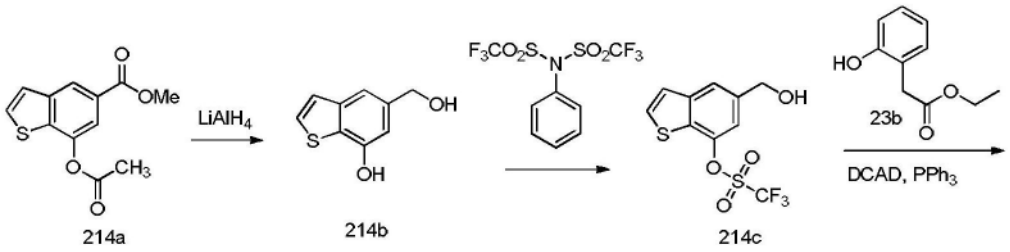
[2604] 步骤1:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-(环丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(213a)的制备

[2605] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((4-溴-1-(环丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(212c)(0.6g,1.22mmol),在Ar气氛下使用3-(氨甲基)-2-氟苯基硼酸盐酸盐(56a)(0.38g,1.83mmol)、在水(2mL)中的K_2CO_3(0.34g,2.44mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.13g,0.18mmol),并在85℃油浴上加热2h来制备化合物213a。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-(环丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(213a)(0.35g,54%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.53(s,3H),8.06(t,J=1.0Hz,1H),7.71(d,J=3.8Hz,1H),7.69-7.64(m,1H),7.59(td,J=7.5,1.8Hz,1H),7.47-7.39(m,2H),7.30-7.19(m,2H),7.14(dd,J=8.3,1.1Hz,1H),6.91(td,J=7.3,1.1Hz,1H),6.78-6.73(m,1H),5.31(s,2H),4.16(s,2H),3.90(q,J=7.1Hz,2H),3.62(s,2H),3.22-3.06(m,1H),1.34-1.03(m,4H),0.97(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.66;MS(ES+):537.2(M+1),MS(ES-):535.3(M-1)。

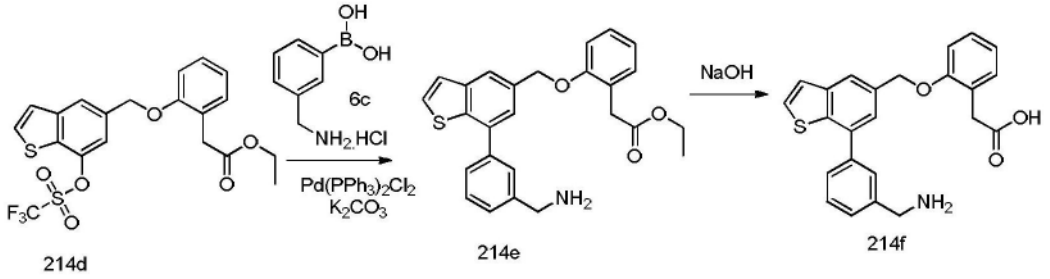
[2606] 步骤2:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-(环丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(213b)的制备

[2607] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(4mL,1:1)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-(环丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(213a)(0.24g,0.45mmol),使用水合氢氧化锂(0.15g,3.58mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物213b。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-(环丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(213b)(0.11g,46%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.44(s,3H),8.08(d,J=1.2Hz,1H),7.70(d,J=3.7Hz,1H),7.69-7.61(m,1H),7.58(dd,J=7.4,1.7Hz,1H),7.45(d,J=1.5Hz,1H),7.41(d,J=7.6Hz,1H),7.29-7.18(m,2H),7.15-7.08(m,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.74(t,J=3.5Hz,1H),5.33(s,2H),4.17(s,2H),3.59(s,2H),3.21-3.07(m,1H),1.36-1.01(m,4H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.54;MS(ES+):509.2(M+1),MS(ES-):507.3(M-1)。

[2608] 方案214



[2609]



[2610] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并[b]噻吩-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(214f)的制备

[2611] 步骤1:5-(羟甲基)苯并[b]噻吩-7-醇(214b)的制备

[2612] 根据方案115的步骤1中报道的程序,由在THF(10mL)中的7-乙酰氧基苯并[b]噻吩-5-甲酸甲酯(214a)(0.66g,2.64mmol;根据Shimizu,Kazuo等人由2010年4月22日的PCT国际申请2010044404报道的程序制备),使用氢化铝锂(0.300g,7.91mmol)制备化合物214b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用DCM中的0-3%MeOH洗脱]纯化后得到5-(羟甲基)苯并[b]噻吩-7-醇(214b)(350mg,74%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.23(s,1H),7.65(d,J=5.3Hz,1H),7.35(d,J=5.3Hz,1H),7.27(d,J=1.2Hz,1H),6.76(s,1H),5.18(t,J=5.7Hz,1H),4.52(d,J=4.9Hz,2H);MS(ES-):179(M-1)。

[2613] 步骤2:三氟甲磺酸5-(羟甲基)苯并[b]噻吩-7-基酯(214c)的制备

[2614] 根据方案115的步骤2中报道的程序,由在THF(3mL)、DMF(5mL)中的5-(羟甲基)苯并[b]噻吩-7-醇(214b)(340mg,1.887mmol),使用1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基磺酰基)甲磺酰胺(674mg,1.887mmol)和三乙胺(0.526mL,3.77mmol)制备化合物214c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷中的0-40%EtOAc洗脱]纯化后得到三氟甲磺酸5-(羟甲基)苯并[b]噻吩-7-基酯(214c)(430mg,1.377mmol,73.0%收率),为淡黄色稠油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.01-7.90(m,2H),7.61(d,J=5.3Hz,1H),7.47(d,J=1.2Hz,1H),5.53(s,1H),4.68(s,2H);MS(ES-):311(M-1)。

[2615] 步骤3:2-(2-((7-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)苯并[b]噻吩-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(214d)的制备

[2616] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(10mL)中的三氟甲磺酸5-(羟甲基)苯并[b]噻吩-7-基酯(214c)(420mg,1.345mmol),使用三苯基膦(388mg,1.479mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(267mg,1.479mmol)和二-(4-氯苄基)偶氮二甲酸酯(DCAD,543mg,1.479mmol)制备化合物214d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅,用己烷中的0-15%EtOAc洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)苯并[b]噻吩-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(214d)(0.46g,72%收率),为稠透明无色油状物,其经搁置变为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.09(d,J=3.2Hz,1H),8.01(dd,J=5.6,3.2Hz,1H),7.63

(dt,J＝10.4,3.4Hz,2H),7.40-7.16(m,2H),7.10(dd,J＝8.2,3.2Hz,1H),6.94(td,J＝7.5,2.9Hz,1H),5.31(d,J＝3.2Hz,2H),4.00(qd,J＝7.1,3.3Hz,2H),3.66(d,J＝3.3Hz,2H),1.05(td,J＝7.2,3.4Hz,3H);MS(ES+):475(M+1)。

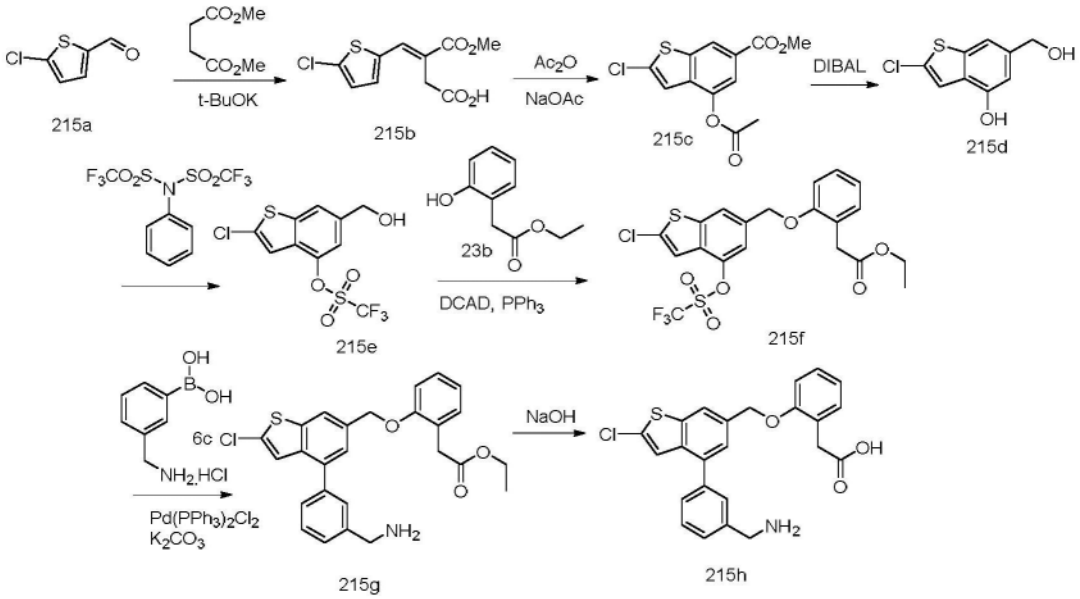
[2617] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并[b]噻吩-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(214e)的制备

[2618] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(2mL)中的2-(2-((7-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)苯并[b]噻吩-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(214d)(103mg,0.217mmol),使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(49mg,0.261mmol)、K_2CO_3(90mg,0.651mmol)在水(1mL)中的溶液、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(15.24mg,0.022mmol),并在Ar气氛和100℃下加热16h来制备化合物214e。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,用DCM中的0-15%MeOH洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并[b]噻吩-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(214e),为淡黄色油状物,其原样进入下一步。

[2619] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并[b]噻吩-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(214f)的制备

[2620] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在THF(1mL)和MeOH(2mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并[b]噻吩-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(214e)(来自上面的步骤),使用NaOH(87mg,2.171mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物214f。这样在后处理并通过反相柱色谱法(C18,100g,含0.1%HCl的H_2O中的0-60%MeCN)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并[b]噻吩-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(214f)(28mg,32%收率)HCl盐,为白色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.00(d,J＝1.5Hz,1H),7.91-7.78(m,3H),7.67-7.51(m,4H),7.23(dd,J＝8.0,6.4Hz,2H),7.09(d,J＝8.2Hz,1H),6.90(t,J＝7.3Hz,1H),5.31(s,2H),4.14(s,2H),3.59(s,2H);MS(ES+):404(M+1);(ES-):402(M-1)。

[2621] 方案215

[2622] 

[2623] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-2-氯苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(215h)的制备

[2624] 步骤1:(E)-4-(5-氯噻吩-2-基)-3-(甲氧羰基)丁-3-烯酸(215b)的制备

[2625] 将叔丁醇钾(1.148g,10.23mmol)悬浮在t-BuOH(10mL)中,接着滴加在t-BuOH(5mL)中的琥珀酸二甲酯(1.994g,13.64mmol)。将混合物在80℃下搅拌30分钟,在此期间其变为混浊的黄色。然后添加在t-BuOH(5mL)中的5-氯噻吩-2-甲醛(215a)(1.0g,6.82mmol;CAS#7283-96-7)。将混合物在110℃下搅拌3h,在此期间其变为深黑色。将反应混合物真空浓缩,并将残留物用EtOAc(25mL)和6M HCl(50mL)稀释。搅拌15分钟后,将两层分离,并用EtOAc(25mL x 2)萃取水层。将合并的有机萃取物H_2O(25mL x 2)、盐水(25mL)洗涤,干燥,过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法(SiO_2,用己烷中的0-40%EtOAc洗脱)纯化得到的残留物,得到(E)-4-(5-氯噻吩-2-基)-3-(甲氧羰基)丁-3-烯酸(215b)(0.82g,46%收率),为稠橙色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.86(d,J=0.7Hz,1H),7.46(dd,J=4.0,0.7Hz,1H),7.28(d,J=4.0Hz,1H),3.74(s,3H),3.55(s,2H);MS(ES+):261/263(M+1)。

[2626] 步骤2:4-乙酰氧基-2-氯苯并[b]噻吩-6-甲酸甲酯(215c)的制备

[2627] 向(E)-4-(5-氯噻吩-2-基)-3-(甲氧羰基)丁-3-烯酸(215b)(0.82g,3.15mmol)在乙酸酐(10mL)中的溶液中添加NaOAc(1.032g,12.58mmol)。将橙色混合物在180℃下搅拌5h,在此期间其变为深黑色,添加另外的乙酸酐(10mLx 2)以补充蒸发的乙酸酐。蒸发冷却的黑色溶液以移除乙酸酐。用15%的Na_2CO_3水溶液(50mL)使浓缩物略呈碱性(pH 8),用EtOAc(25mL)稀释并搅拌15分钟。将两层分离。用EtOAc(25mLx 2)萃取水层。将合并的有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,干燥,过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法(SiO_2,己烷中的0-15%EtOAc)纯化得到的残留物,得到4-乙酰氧基-2-氯苯并[b]噻吩-6-甲酸甲酯(215c)(0.47g,53%收率),为黄色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.59(s,1H),7.70(s,2H),3.89(s,3H),2.40(s,3H);MS(ES+):285/287(M+1)。

[2628] 步骤3:2-氯-6-(羟甲基)苯并[b]噻吩-4-醇(215d)的制备

[2629] 根据方案212的步骤2中报道的程序,由在DCM(10mL)中的4-乙酰氧基-2-氯苯并[b]噻吩-6-甲酸甲酯(215c)(0.47g,1.651mmol),使用在DCM中的1M DIBAL-H(8.01mL,8.01mmol)制备化合物215d。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用DCM中的0-3%MeOH洗脱)纯化后得到2-氯-6-(羟甲基)苯并[b]噻吩-4-醇(215d)(140mg,40%收率),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.11(s,1H),7.39(d,J=2.4Hz,1H),7.25(s,1H),6.74(dd,J=2.4,1.2Hz,1H),5.25(s,1H),4.50(s,2H);MS(ES-):213/215(M-1)。

[2630] 步骤4:三氟甲磺酸2-氯-6-(羟甲基)苯并[b]噻吩-4-基酯(215e)的制备

[2631] 根据方案116的步骤2中报道的程序,由在DMF(2mL)和THF(3mL)中的2-氯-6-(羟甲基)苯并[b]噻吩-4-醇(215d)(140mg,0.652mmol),使用1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基磺酰基)甲磺酰胺(233mg,0.652mmol)和三乙胺(132mg,1.304mmol)制备化合物215e。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用己烷中的0-20%EtOAc洗脱)纯化后得到三氟甲磺酸2-氯-6-(羟甲基)苯并[b]噻吩-4-基酯(215e)(163mg,72%收率),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.06(s,1H),7.49(s,1H),7.48(s,1H),5.58(t,J=5.8Hz,1H),4.65(d,J=5.8,0.8Hz,2H)。MS(ES-):345(M-1)。

[2632] 步骤5:2-(2-((2-氯-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(215f)的制备

[2633] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(10mL)中的三氟甲磺酸2-氯-6-(羟甲基)苯并[b]噻吩-4-基酯(215e)(163mg,0.470mmol),使用三苯基膦(136mg,0.517mmol)、2-

(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(93mg,0.517mmol)和二-(4-氯苄基)偶氮二甲酸酯(DCAD,190mg,0.517mmol)制备化合物215f。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,己烷中的0-15%EtOAc)纯化后得到2-(2-((2-氯-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(215f)(190mg,79%收率),为稠透明无色油状物,其经搁置变为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.18(s,1H),7.62(d,J=1.2Hz,1H),7.56(s,1H),7.31-7.20(m,2H),7.07(d,J=8.0Hz,1H),6.93(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.28(s,2H),3.99(q,J=7.1Hz,2H),3.66(s,2H),1.06(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+)509/511(M+1)。

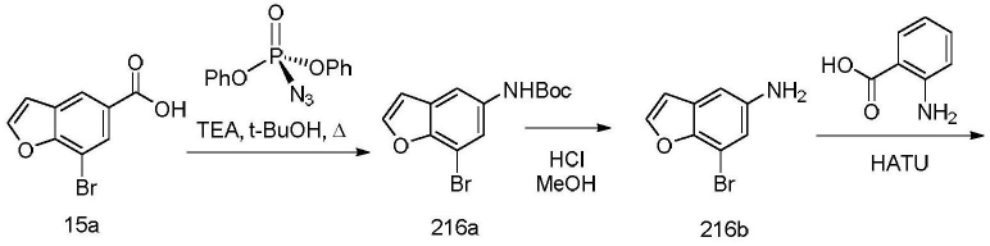
[2634] 步骤6:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-2-氯苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(215g)的制备

[2635] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(2mL)中的2-(2-((2-氯-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(215f)(100mg,0.196mmol),使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(44mg,0.236mmol)、K_2CO_3(81mg,0.589mmol)在水(1mL)中的溶液、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(14mg,0.020mmol),并在Ar气氛和100℃下加热16h来制备化合物215g。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用DCM中的0-10%MeOH洗脱)纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-2-氯苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(215g),为淡黄色油状物,其原样用于下一步。

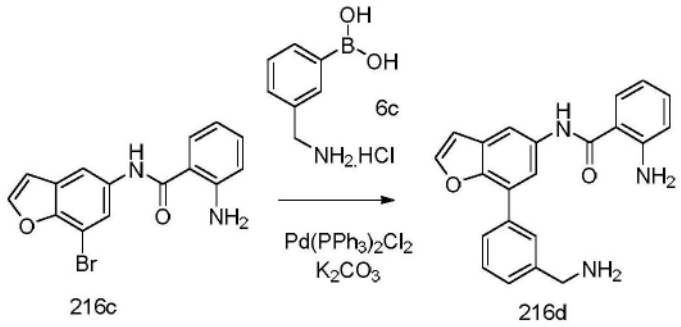
[2636] 步骤7:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-2-氯苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(215h)的制备

[2637] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在THF(1mL)和MeOH(2mL)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-2-氯苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(215g)(来自上面的步骤),使用NaOH(39.3mg,0.982mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物215h。这样在后处理并通过反相柱(C18,100g,含0.1%HCl的H_2O中的0-60%MeCN)纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-2-氯苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(215h)(32mg,37%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.05(s,1H),7.74(s,1H),7.65-7.45(m,5H),7.28-7.17(m,2H),7.06(d,J=8.3Hz,1H),6.97-6.84(m,1H),5.29(s,2H),4.14(s,2H),3.60(s,2H)。HPLC纯度:96.8%;MS(ES+):438/440,(ES-):436/438(M-1)。

[2638] 方案216



[2639]



[2640] 2-氨基-N-(7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)苯甲酰胺(216d)的制备

[2641] 步骤1:(7-溴苯并呋喃-5-基)氨基甲酸叔丁酯(216a)的制备

[2642] 在室温下将在二噁烷(3mL)中的二苯基磷酰基叠氮化物(1.256g,4.56mmol)添加到7-溴苯并呋喃-5-甲酸(15a)(1.0g,4.15mmol)、TEA(0.504g,4.98mmol)和t-BuOH(9.84mL,104mmol)在二噁烷(17mL)中的悬浮液中。将混合物在80℃下加热16h,冷却到室温并蒸发至干。将浓缩物用H_2O稀释,并用EtOAc(25mL x 3)萃取。将萃取物用H_2O(25mL)和盐水(25mL)洗涤,干燥,过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法(硅胶,用己烷中的0-5%EtOAc洗脱)纯化得到的残留物,得到(7-溴苯并呋喃-5-基)氨基甲酸叔丁酯(216a)(1.03g),为透明无色油状物,其经搁置变为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.68(d,J=2.2Hz,1H),7.66-7.59(m,1H),7.48(d,J=2.0Hz,1H),6.80(d,J=2.2Hz,1H),6.50(s,1H),1.55(s,9H);MS(ES-):310/312(M-1)。

[2643] 步骤2:7-溴苯并呋喃-5-胺盐酸盐(216b)的制备

[2644] 将(7-溴苯并呋喃-5-基)氨基甲酸叔丁酯(216a)(来自上面)在1M甲醇HCl(24.89mL,24.89mmol)中的溶液在60℃下加热2h,在此期间白色沉淀物形成。将反应混合物冷却到室温并蒸发至干。将得到的残留物与丙酮一起研磨,并通过过滤收集固体,得到7-溴苯并呋喃-5-胺(216b)(0.7g,80%收率)HCl盐,为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.17(d,J=2.2Hz,1H),7.53(d,J=2.0Hz,1H),7.43(d,J=2.0Hz,1H),7.14(d,J=2.2Hz,1H)。MS(ES+):212/214(M+1)。

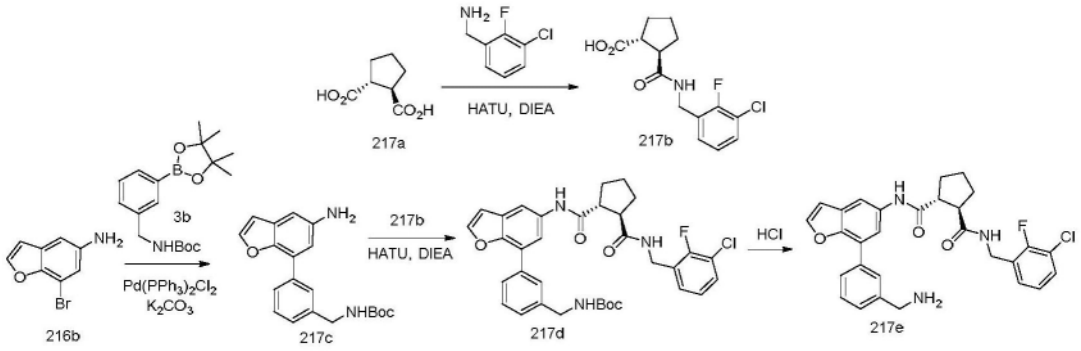
[2645] 步骤3:2-氨基-N-(7-溴苯并呋喃-5-基)苯甲酰胺(216c)的制备

[2646] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由7-溴苯并呋喃-5-胺盐酸盐(216b)(0.30g,1.207mmol),使用2-氨基苯甲酸(0.174g,1.268mmol)、DIPEA(0.468g,3.62mmol)和在DCM(10mL)中的HATU(0.551g,1.449mmol)制备化合物216c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用己烷中的0-20%EtOAc洗脱)纯化后得到2-氨基-N-(7-溴苯并呋喃-5-基)苯甲酰胺(216c)(290mg,73%收率),为淡黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.13(s,1H),8.10(d,J=2.1Hz,1H),8.05(d,J=1.9Hz,1H),7.92(d,J=1.9Hz,1H),7.64(dd,J=8.0,1.5Hz,1H),7.26-7.16(m,1H),7.11(d,J=2.2Hz,1H),6.76(dd,J=8.3,1.2Hz,1H),6.67-6.54(m,1H),6.35(s,2H)。MS(ES+):331/333(M+1);(ES-):329/331(M-1)。

[2647] 步骤4:2-氨基-N-(7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)苯甲酰胺(216d)的制备

[2648] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-氨基-N-(7-溴苯并呋喃-5-基)苯甲酰胺(216c)(100mg,0.302mmol),使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(68mg,0.362mmol)、K_2CO_3(125mg,0.906mmol)在水(1mL)中的溶液、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(21.19mg,0.030mmol),并在Ar气氛和100℃下加热16h来制备化合物216d。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用DCM中的0-10%MeOH洗脱)纯化、接着通过反相柱色谱法(C18,100g,含0.1%HCl的H_2O中的0-60%MeCN)纯化后得到2-氨基-N-(7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)苯甲酰胺(216d)(82mg,76%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.19(s,1H),8.35(s,3H),7.99(dd,J=9.0,2.1Hz,2H),7.88(s,1H),7.80(dd,J=8.9,1.9Hz,2H),7.67(dd,J=8.0,1.5Hz,1H),7.60-7.46(m,2H),7.21(t,J=7.6Hz,1H),7.02(d,J=2.3Hz,1H),6.81(d,J=8.2Hz,1H),6.68(t,J=7.5Hz,1H),5.70(d,J=1.0Hz,1H),4.07(q,J=5.9Hz,2H)。8MS(ES+):358(M+1);(ES-):356(M-1)。

[2649] 方案217

[2650] 

[2651] (反)-N1-(7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)-N2-(3-氯-2-氟苄基)环戊烷-1,2-二甲酰胺(217e)的制备

[2652] 步骤1:(反)-2-((3-氯-2-氟苄基)氨甲酰基)环戊烷甲酸(217b)的制备

[2653] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由(1R,2R)-环戊烷-1,2-二甲酸(217a)(1.00g,6.32mmol;CAS#17224-73-6),使用(3-氯-2-氟苯基)甲胺(1.009g,6.32mmol)、DIEA(3.31mL,18.97mmol)和在DCM(10mL)中的HATU(2.89g,7.59mmol)制备化合物217b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用己烷中的0-50%EtOAc洗脱)纯化后得到如通过^{1}H NMR所证实的单酰胺和二酰胺产物的混合物,为淡黄色固体。将粗固体悬浮在1M NaOH(20mL)中并搅拌20分钟。将混合物用EtOAc(25mLx 2)洗涤。将水层分离,并用浓HCl酸化至pH 1。将酸化的水层用EtOAc(25mLx 2)萃取,用H_2O(20mLx 2)、盐水(20mL)洗涤,干燥,过滤并浓缩至干,得到(反)-2-((3-氯-2-氟苄基)氨甲酰基)环戊烷甲酸(217b)(0.55g,1.835mmol,29.0%收率),为淡黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.36(ddd,J=8.6,7.1,1.7Hz,1H),7.26(m,1H),7.08(td,J=7.9,1.2Hz,1H),6.31(s,1H),4.55(d,2H),3.10(q,J=8.7Hz,1H),2.91(q,J=8.7Hz,1H),2.14-1.96(m,3H),1.96-1.66(m,3H)。MS(ES+):300/302(M+1);(ES-):298/300(M-1)。

[2654] 步骤2:3-(5-氨基苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(217c)的制备

[2655] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(2mL)中的7-溴苯并呋喃-5-胺(216b)(0.3g,1.207mmol),使用3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(3b)(0.483g,1.449mmol)、K_2CO_3(0.501g,3.62mmol)在水(2mL)中的溶液、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(0.085g,0.121mmol),并在Ar气氛和100℃下加热16h来制备化合物217c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用己烷中的0-40%EtOAc洗脱)纯化后得到3-(5-氨基苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(217c)(0.37g,91%收率),为淡黄色半固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.83(d,J=2.2Hz,1H),7.62(dd,J=7.0,1.4Hz,2H),7.52-7.39(m,2H),7.25(d,J=7.6Hz,1H),6.76(dd,J=10.1,2.2Hz,3H),4.94(s,2H),4.20(d,J=6.2Hz,2H),1.40(s,9H)。MS(ES+):339(M+1)。

[2656] 步骤3:3-(5-((反)-2-((3-氯-2-氟苄基)氨甲酰基)环戊烷甲酰胺基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(217d)的制备

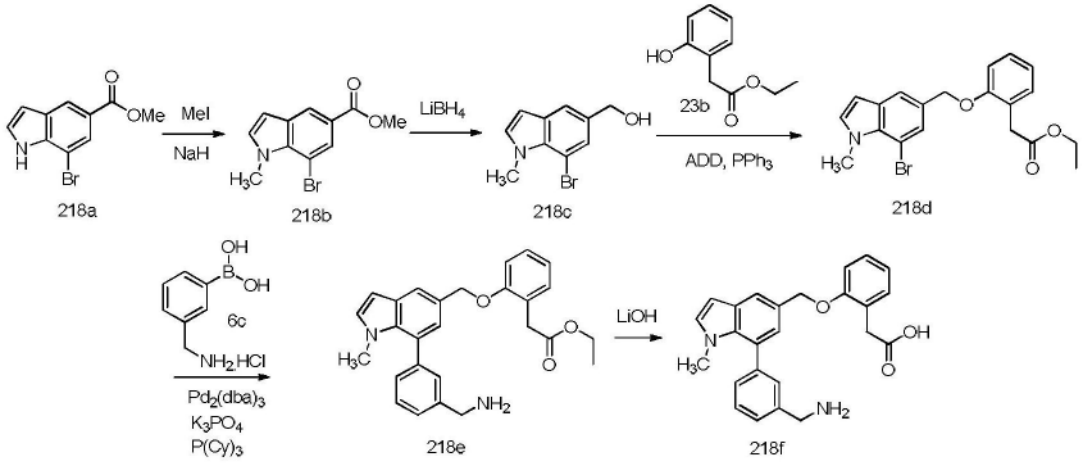
[2657] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由3-(5-氨基苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(217c)(119mg,0.350mmol),使用(反)-2-((3-氯-2-氟苄基)氨甲酰基)环戊烷甲酸(217b)(100mg,0.334mmol)、DIEA(129mg,1.0mmol)和在DCM(10mL)中的HATU(152mg,

0.4mmol)制备化合物217d。这样在后处理后得到3-(5-((反)-2-((3-氯-2-氟苄基)氨甲酰基)环戊烷甲酰胺基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(217d),其原样用于下一步。

[2658] 步骤4:(反)-N1-(7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)-N2-(3-氯-2-氟苄基)环戊烷-1,2-二甲酰胺(217e)的制备

[2659] 将来自步骤3的粗中间体化合物217d悬浮在1.5M甲醇HCl(25.6mL,38.4mmol)中,并在60℃下搅拌1h,直到固体完全溶解。蒸发溶液以移除大部分MeOH,并通过反相柱(C18,100g,含0.1%HCl的H_2O中的0-60%MeCN)纯化,得到(反)-N1-(7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)-N2-(3-氯-2-氟苄基)环戊烷-1,2-二甲酰胺(217e)(124mg,72%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.14(s,1H),8.54(t,J=5.9Hz,1H),8.26(s,3H),8.05(d,J=2.2Hz,1H),7.99-7.86(m,2H),7.86-7.74(m,2H),7.68-7.51(m,2H),7.47-7.34(m,1H),7.21(t,J=7.3Hz,1H),7.05(dd,J=2.2,0.6Hz,1H),6.98(t,J=7.9Hz,1H),4.45-4.23(m,2H),4.13(s,2H),3.11(dt,J=16.2,8.1Hz,1H),2.14-1.93(m,2H),1.72(m,5H);HPLC纯度:98.5%;MS(ES+):520(M+1);(ES-):518(M-1)。

[2660] 方案218

[2661] 

[2662] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲基-1H-吲哚-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(218f)的制备

[2663] 步骤1:7-溴-1-甲基-1H-吲哚-5-甲酸甲酯(218b)的制备

[2664] 根据方案40的步骤1中报道的程序,由在DMF(5mL)中的7-溴-1H-吲哚-5-甲酸甲酯(218a)(400mg,1.574mmol;CAS#885523-35-3),使用NaH(在矿物油中60%,157mg,3.94mmol)和碘甲烷(0.245mL,3.94mmol)制备化合物218b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷/乙酸乙酯(1:0至6:1)洗脱]纯化后得到7-溴-1-甲基-1H-吲哚-5-甲酸甲酯(218b)(401mg,95%),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.23(d,J=1.5Hz,1H),7.85(d,J=1.5Hz,1H),7.52(d,J=3.2Hz,1H),6.68(d,J=3.2Hz,1H),4.15(s,3H),3.85(s,3H)。

[2665] 步骤2:(7-溴-1-甲基-1H-吲哚-5-基)甲醇(218c)的制备

[2666] 根据方案76的步骤2中报道的程序,由在THF(12mL)中的7-溴-1-甲基-1H-吲哚-5-甲酸甲酯(218b)(380mg,1.417mmol),使用$LiBH_4$(3.54mL,7.09mmol)和MeOH(0.287mL,7.09mmol)制备化合物218c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷/乙酸乙酯(1:0至5:1)洗脱]纯化后得到(7-溴-1-甲基-1H-吲哚-5-基)甲醇(218c)(196mg,58%),为

白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.46-7.44(m,1H),7.34(d,J=3.1Hz,1H),7.28-7.27(m,1H),6.43(d,J=3.1Hz,1H),5.16(t,J=5.8Hz,1H),4.52-4.49(m,2H),4.08(s,3H)。

[2667] 步骤3:2-(2-((7-溴-1-甲基-1H-吲哚-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(218d)的制备

[2668] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(10mL)中的(7-溴-1-甲基-1H-吲哚-5-基)甲醇(218c)(185mg,0.771mmol),使用三苯基膦(303mg,1.156mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(347mg,1.926mmol)和在DCM(10mL)中的(E)-二氮烯-1,2-二基双(哌啶-1-基甲酮)(424mg,1.156mmol)制备化合物218d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷/乙酸乙酯(1:0至5:1)洗脱纯化后得到2-(2-((7-溴-1-甲基-1H-吲哚-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(218d)(112mg),为黄色胶状物;MS(ES-):400.4&402.3(M-1)。

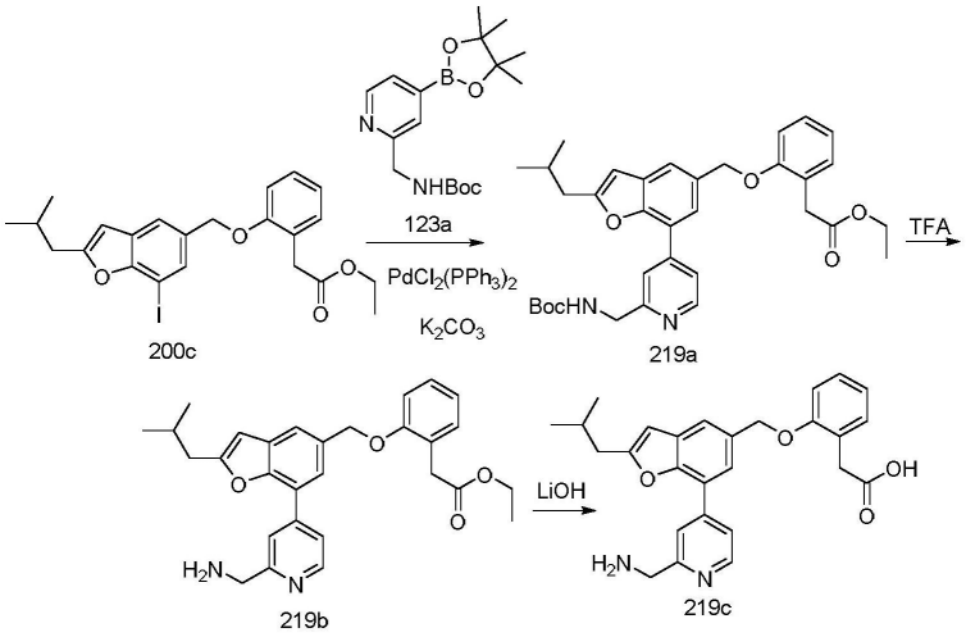
[2669] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲基-1H-吲哚-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(218e)的制备

[2670] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(3mL)中的2-(2-((7-溴-1-甲基-1H-吲哚-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(218d)(108mg,0.268mmol),在氩气氛中使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(75mg,0.403mmol)、磷酸三钾(0.152mL,0.456mmol)在水(0.1mL)中的溶液、三环己基膦(45.2mg,0.161mmol)和$Pd_2(dba)_3$(74mg,0.081mmol),并在125℃微波中加热60分钟来制备化合物218e。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用二氯甲烷/甲醇(1:0至9:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲基-1H-吲哚-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(218e)(12mg),为黄色固体;MS(ES+):429.20(M+1)。

[2671] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲基-1H-吲哚-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(218f)的制备

[2672] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(3mL,1:1)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲基-1H-吲哚-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(218e)(12mg,0.028mmol),使用水合氢氧化锂(8mg,0.17mmol)在水(3mL)中的溶液制备化合物218f。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲基-1H-吲哚-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(218f)(2.0mg,三步18%),为粉红色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6,D_2O交换)δ7.65(d,J=1.6Hz,1H),7.56-7.39(m,4H),7.28(d,J=3.1Hz,1H),7.25-7.12(m,2H),7.07(d,J=8.1Hz,1H),6.98(d,J=1.6Hz,1H),6.90-6.84(m,1H),6.50(d,J=3.1Hz,1H),5.16(s,2H),4.09(s,2H),3.53(s,2H),3.27(s,3H);MS(ES-):399.30(M-1)&435.20(M+Cl)。

[2673] 方案219

[2674] 

[2675] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-异丁基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(219c)的制备

[2676] 步骤1:2-(2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-2-异丁基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(219a)的制备

[2677] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(30mL)中的2-(2-((7-碘-2-异丁基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(200c)(750mg,1.523mmol),使用((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(123a)(1018mg,3.05mmol)、K_2CO_3(632mg,4.57mmol)在水(5mL)中的溶液、双(三苯基膦)氯化钯(II)(160mg,0.228mmol),并在100℃油浴上加热3.5h来制备化合物219a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶(24g),用DCM中的甲醇从0-5%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-2-异丁基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(219a)(208mg,24%),为棕色胶状固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.63(dd,J=5.2,0.8Hz,1H),7.81(s,1H),7.76-7.73(m,1H),7.69(d,J=1.6Hz,1H),7.61-7.59(m,1H),7.47(t,J=6.1Hz,1H),7.31-7.19(m,2H),7.13-7.09(m,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.73(s,1H),5.21(s,2H),4.32(d,J=6.0Hz,2H),3.91(q,J=7.1Hz,2H),3.61(s,2H),2.71(d,J=7.1Hz,2H),2.19-1.99(m,1H),1.39(s,9H),1.00-0.91(m,9H);MS(ES+):573.3(M+1)。

[2678] 步骤2:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-异丁基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(219b)的制备

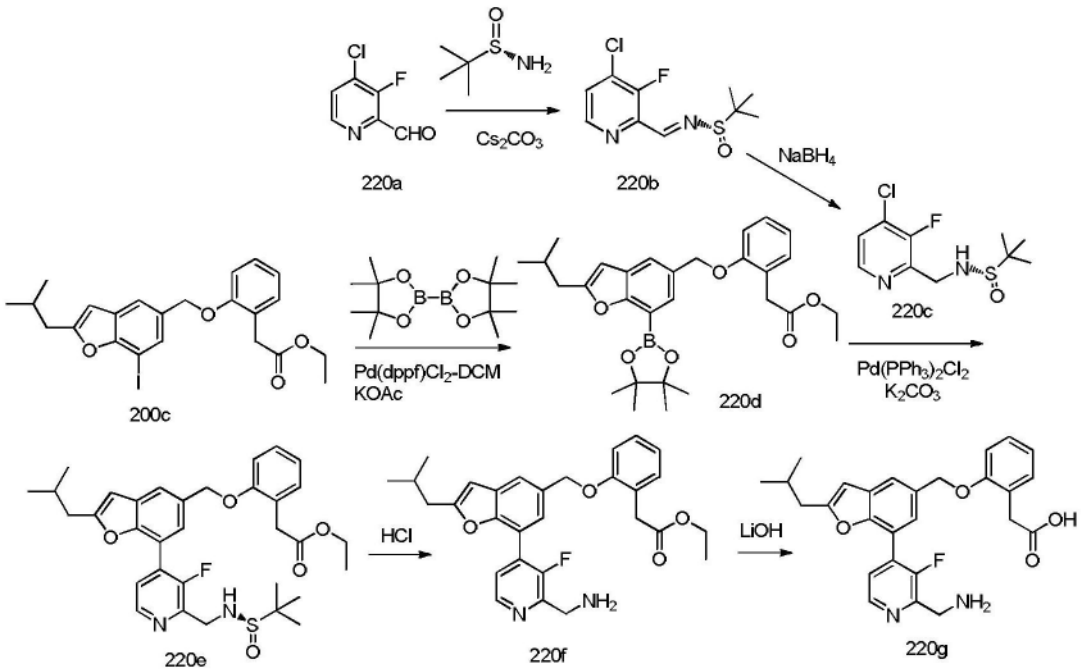
[2679] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(20mL)中的2-(2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-2-异丁基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(219a)(200mg,0.349mmol),使用TFA(0.269mL,3.49mmol)制备化合物219b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶12g,用DCM中的甲醇从0-10%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-异丁基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(219b)(145mg,88%收率),为透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.78(dd,J=5.3,0.8Hz,1H),8.35(s,3H),8.01-7.99(m,1H),7.97(dd,J=5.2,1.7Hz,1H),7.73(d,J=1.6Hz,1H),7.68(d,J=1.6Hz,1H),

7.31-7.19(m,2H),7.11(dd,J＝8.2,1.1Hz,1H),6.92(td,J＝7.4,1.1Hz,1H),6.76(d,J＝0.8Hz,1H),5.24(s,2H),4.32(s,2H),3.94(q,J＝7.1Hz,2H),3.63(s,2H),2.73(d,J＝6.9Hz,2H),2.19-1.93(m,1H),1.05-0.87(m,9H);MS(ES+):473.3(M+1)。

[2680] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-异丁基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(219c)的制备

[2681] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各10mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-异丁基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(219b)(620mg,1.312mmol),使用一水合氢氧化锂(220mg,5.25mmol)在水(10mL)中的溶液制备化合物219c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-异丁基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(219c)(167mg,86%)HCl盐,为蓬松的白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.79(d,J＝5.3Hz,1H),8.59(s,3H),8.09(s,1H),8.02(dd,J＝5.3,1.7Hz,1H),7.75(d,J＝2.3Hz,2H),7.30-7.17(m,2H),7.09(d,J＝8.1Hz,1H),6.90(t,J＝7.4Hz,1H),6.74(s,1H),5.26(s,2H),4.41-4.20(m,2H),3.60(s,2H),2.73(d,J＝7.0Hz,2H),2.20-1.95(m,1H),0.97(d,J＝6.6Hz,6H);MS(ES+):445.2(M+1)。

[2682] 方案220

[2683] 

[2684] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-异丁基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(220g)的制备

[2685] 步骤1:(S)-N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(220b)的制备

[2686] 向4-氯-3-氟吡啶-2-甲醛(220a)(6.73g,42.2mmol;CAS#1260878-78-1)和Cs_2CO3(27.5g,84mmol)在DCM(350mL)中的溶液中添加(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(5.88g,48.5mmol),并在室温下搅拌1h。将反应混合物用DCM稀释,并用盐水(3x 200mL)洗涤。将有机层干燥,过滤并真空浓缩,得到(S)-N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(220b)(11.08g,100%收率),其不经进一步纯化用于下一反应;^{1}H NMR(300MHz,

DMSO-d_6)δ8.59(d,J＝5.1Hz,1H),8.56(s,1H),7.97(dd,J＝5.6,5.0Hz,1H),1.21(s,9H)。

[2687] 步骤2:(+)-(S)-N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(220c)的制备

[2688] 在0℃下向(S)-N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(220b)(11.08g,42.2mmol)在甲醇(211mL)中的溶液中添加$NaBH_4$(1.595g,42.2mmol)并搅拌0.5h。用丙酮(20mL)淬灭反应并真空浓缩。将残留物溶于EtOAc和饱和NH_4Cl水溶液。将有机层分离,用盐水洗涤,干燥,过滤并在真空下浓缩。通过快速柱色谱法[硅胶(120g),用己烷中的乙酸乙酯和甲醇的9:1混合物洗脱]纯化得到的残留物,得到(+)-(S)-N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(220c)(9.34g,84%收率),为稠透明糖浆状物;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.36(d,J＝5.2Hz,1H),7.72-7.62(m,1H),5.86(t,J＝5.9Hz,1H),4.34(dd,J＝5.9,2.2Hz,2H),1.09(s,9H);旋光度[α]D＝+53.88(c＝0.49,MeOH)。

[2689] 步骤3:2-(2-((2-异丁基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(220d)的制备

[2690] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由2-(2-((7-碘-2-异丁基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(200c)(750mg,1.523mmol),在Ar气氛下使用双(频哪醇合)二硼(580mg,2.285mmol)、乙酸钾(449mg,4.57mmol)和在无水二噁烷(25mL)中的$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2(373mg,0.457mmol),并在100℃下加热过夜制备化合物220d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,40g,用己烷中的EtOAc从0-10%洗脱]纯化后得到2-(2-((2-异丁基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(220d)(370mg),为灰白色固体。

[2691] 步骤4:(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-异丁基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(220e)的制备

[2692] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(8mL)中的2-(2-((2-异丁基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(220d)(350mg,0.711mmol),在Ar气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(220c)(282mg,1.066mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(150mg,0.213mmol)和K_2CO_3(295mg,2.132mmol)在水(0.8mL)中的溶液,并在100℃油浴上加热3h来制备化合物220e。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶,用乙酸乙酯中的己烷/10%甲醇(1:0至1:1)洗脱]纯化后得到(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-异丁基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(220e)(196mg),为浅棕色胶状物。

[2693] 步骤5:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-异丁基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(220f)的制备

[2694] 向冷却到0℃的(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-异丁基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(220e)(186mg,0.313mmol)在乙醇(5mL)中的溶液中添加盐酸(在1,4-二噁烷中4M,0.235mL,0.938mmol),并在室温下搅拌1h。将反应混合物浓缩至干,得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-异丁基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(220f),其原样用于下一步;MS(ES+):491.3(M+1)&513.2(M+Na)。

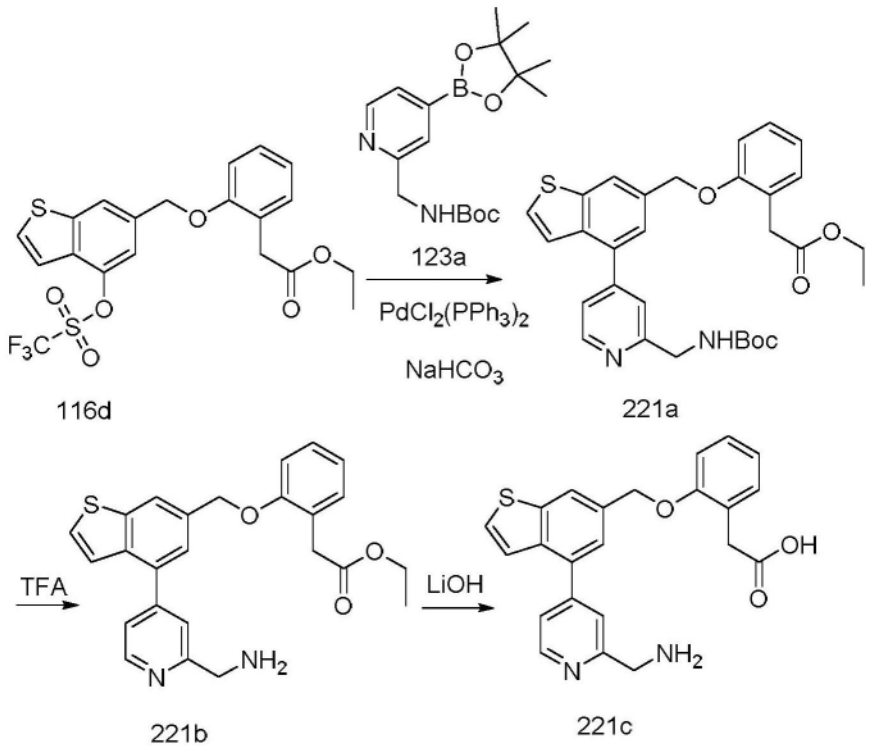
[2695] 步骤6;2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-异丁基苯并呋喃-5-基)甲氧

基)苯基)乙酸(220g)的制备

[2696] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(8mL)和MeOH(8mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-异丁基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(220f)(154mg,0.313mmol),使用在水(8mL)中的水合氢氧化锂(134mg,3.13mmol)制备化合物220g。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-异丁基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(220g)(34mg,4步5.4%),为浅黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.22(s,1H),8.63(d,J=5.0Hz,1H),8.57-8.46(m,3H),7.82-7.75(m,2H),7.51-7.49(m,1H),7.29-7.18(m,2H),7.09(d,J=8.0Hz,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.74(s,1H),5.25(s,2H),4.46-4.30(m,2H),3.58(s,2H),2.66(d,J=7.0Hz,2H),2.18-1.82(m,1H),0.94(d,J=6.6Hz,6H);19F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-128.52;MS(ES$^+$):463.2(M+1),MS(ES-):461.3(M-1);HPLC纯度:95.28%。

[2697] 方案221

[2698]



[2699] 2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(221c)的制备

[2700] 步骤1:2-(2-((4-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(221a)的制备

[2701] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(6mL)中的2-(2-((4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(116d)(240mg,0.506mmol),使用((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(123a)(254mg,0.759mmol)、$NaHCO_3$(127mg,1.517mmol)在水(0.6mL)中的溶液、双(三苯基膦)氯化钯(II)(107mg,0.152mmol),并在100℃油浴上加热3h来制备化合物221a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷/乙酸乙酯(1:0至1:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((4-

(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(221a)(195mg,72%),为无色胶状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.63(dd,J=5.0,0.9Hz,1H),8.17-8.15(m,1H),7.89(d,J=5.5Hz,1H),7.57-7.44(m,5H),7.30-7.18(m,2H),7.13-7.09(m,1H),6.95-6.89(m,1H),5.29(s,2H),4.32(d,J=6.2Hz,2H),3.90(q,J=7.1Hz,2H),3.64(s,2H),1.39(s,9H),0.97(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):533.2(M+1)。

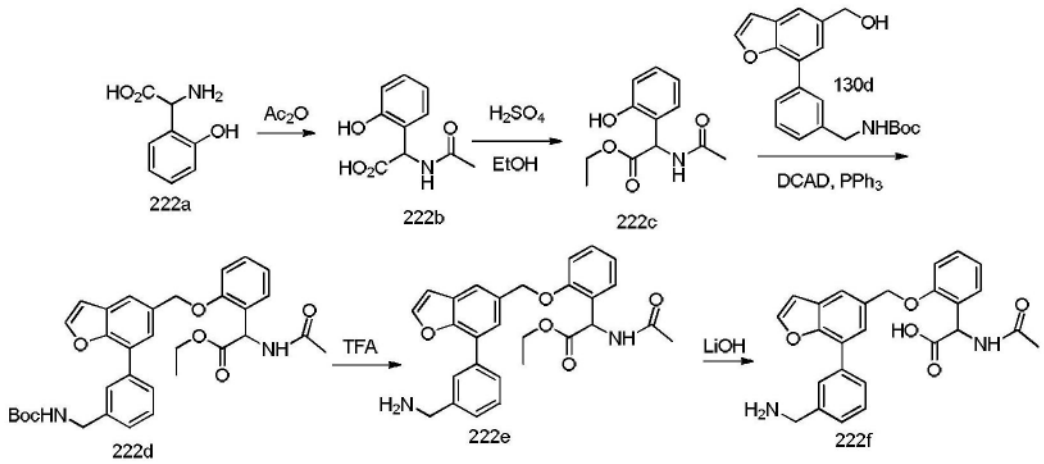
[2702] 步骤2:2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(221b)的制备

[2703] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(10mL)中的2-(2-((4-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(221a)(185mg,0.347mmol),使用TFA(0.268mL,3.47mmol)制备化合物221b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用二氯甲烷/DMA 80(1:0至2:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(221b)(131mg,87%),为无色胶状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.61(d,J=5.1Hz,1H),8.14(s,1H),7.89(d,J=5.6Hz,1H),7.71-7.69(m,1H),7.55-7.41(m,3H),7.31-7.17(m,2H),7.11(dd,J=8.2,1.1Hz,1H),6.92(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.30(s,2H),4.01-3.86(m,4H),3.65(s,2H),1.00(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):433.2(M+1)。

[2704] 步骤3:2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(221c)的制备

[2705] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各7mL)中的2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(221b)(120mg,0.277mmol),使用一水合氢氧化锂(71mg,1.67mmol)在水(8mL)中的溶液制备化合物221c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(221c)(43mg,38%),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.78-8.75(m,1H),8.52(s,3H),8.22-8.20(m,1H),7.93(d,J=5.6Hz,1H),7.82-7.80(m,1H),7.68(dd,J=5.2,1.7Hz,1H),7.63-7.52(m,2H),7.28-7.17(m,2H),7.13-7.04(m,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.32(s,2H),4.35-4.26(m,2H);MS(ES+):405.15(M+1);MS(ES-):403.30(M-1);HPLC纯度:89.53%。

[2706] 方案222

[2707] 

[2708] 2-乙酰胺基-2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸

(222f)的制备

[2709] 步骤1:2-乙酰胺基-2-(2-羟苯基)乙酸(222b)的制备

[2710] 向2-氨基-2-(2-羟苯基)乙酸(222a)(1g,5.98mmol;CAS#25178-38-5)在水(20mL)中的溶液中添加氢氧化钠(0.502g,12.56mmol)、乙酸酐(1.411mL,14.96mmol),并在室温下搅拌30分钟。将溶液用3N HCl酸化,并用乙酸乙酯(3x 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,干燥,过滤并真空浓缩,得到2-乙酰胺基-2-(2-羟苯基)乙酸(222b)(1.1g,88%收率),为白色固体;MS(ES+)210.10(M+1),(ES-)208.20(M-1)。

[2711] 步骤2:2-乙酰胺基-2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(222c)的制备

[2712] 向2-乙酰胺基-2-(2-羟苯基)乙酸(222b)(1.06g,5.07mmol)在乙醇(20mL)中的溶液中添加硫酸(0.270mL,5.07mmol),并加热至回流2h。将反应物冷却到室温,用碳酸氢钠中和,并真空浓缩以移除过量的乙醇。将残留物用水(30mL)和乙酸乙酯(100mL)稀释。将有机层分离,并用乙酸乙酯(2x 50mL)萃取水层。将合并的有机层用水(2x20mL)、盐水(20mL)洗涤,干燥,过滤并真空浓缩,得到2-乙酰胺基-2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(222c)(700mg,58%收率),为稠糖浆状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.79(s,1H),8.38(d,J=7.5Hz,1H),7.21-7.07(m,2H),6.93-6.69(m,2H),5.63(d,J=7.5Hz,1H),4.18-3.91(m,2H),1.86(s,3H),1.11(t,J=7.1Hz,3H)。

[2713] 步骤3:2-乙酰胺基-2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(222d)的制备

[2714] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(15mL)中的3-(5-(羟甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(130d)(0.453g,1.283mmol),使用三苯基膦(0.370g,1.411mmol)、2-乙酰胺基-2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(222c)(0.35g,1.475mmol)和二-(4-氯苄基)偶氮二甲酸酯(DCAD,0.518g,1.411mmol)制备化合物222d。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶40g,用己烷中的乙酸乙酯从0-50%洗脱)纯化后得到2-乙酰胺基-2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(222d)(480mg,65%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.54(d,J=7.8Hz,1H),8.08(d,J=2.2Hz,1H),7.81-7.70(m,3H),7.61(d,J=1.6Hz,1H),7.48(t,J=7.4Hz,2H),7.36-7.23(m,3H),7.22-7.10(m,1H),7.04(d,J=2.2Hz,1H),7.01-6.92(m,1H),5.82(d,J=7.8Hz,1H),5.31(s,2H),4.22(d,J=6.2Hz,2H),4.07-3.97(m,2H),1.86(d,J=0.8Hz,3H),1.39(s,9H),0.97(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):473.25(M+1-Boc),(ES-)571.40(M-1)。

[2715] 步骤4:2-乙酰胺基-2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(222e)的制备

[2716] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(10mL)中的2-乙酰胺基-2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(222d)(100mg,0.175mmol),使用TFA(0.135mL,1.746mmol)制备化合物222e。这样在后处理后得到2-乙酰胺基-2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(222e)(83mg,100%收率),其不经进一步纯化用于下一步;MS(ES+):473.25(M+1)。

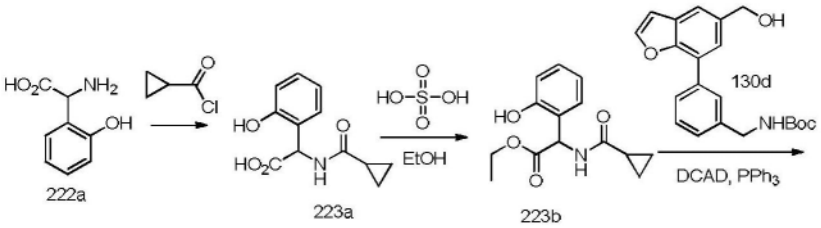
[2717] 步骤5:2-乙酰胺基-2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(222f)的制备

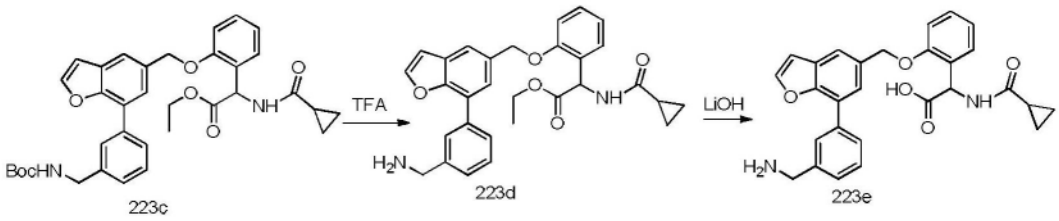
[2718] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(5mL)和甲醇(5mL)中的2-乙酰胺基-2-

(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(222e)(83mg,0.176mmol),使用一水合氢氧化锂(21mg,0.878mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物222f。这样在后处理并通过反相柱[C18(30g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-乙酰胺基-2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(222f)(43mg,55%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.71(s,1H),8.56(d,J=7.9Hz,1H),8.38(s,3H),8.11(d,J=2.2Hz,1H),8.01(d,J=1.8Hz,1H),7.95(dt,J=7.5,1.7Hz,1H),7.78(d,J=1.6Hz,1H),7.70(d,J=1.6Hz,1H),7.63-7.52(m,2H),7.32(td,J=7.4,6.8,1.8Hz,2H),7.21-7.13(m,1H),7.06(d,J=2.2Hz,1H),6.98(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.87(d,J=7.9Hz,1H),5.32(s,2H),4.16(d,J=5.8Hz,2H),1.86(s,3H);MS(ES+):445.2(M+1),(ES-):443.3(M-1)。

[2719] 方案223

[2720]





[2721] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)-2-(环丙烷甲酰胺基)乙酸(223e)的制备

[2722] 步骤1:2-(环丙烷甲酰胺基)-2-(2-羟苯基)乙酸(223a)的制备

[2723] 向冷却到0℃的2-氨基-2-(2-羟苯基)乙酸(222a)(1g,5.98mmol;CAS#25178-38-5)在水(20mL)/THF(10mL)中的溶液中添加碳酸氢钠(2.010g,23.93mmol)、环丙烷碳酰氯(1.629mL,17.95mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液,并使其升温至室温。将溶液用3N HCl酸化,并用乙酸乙酯(3x 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,干燥,过滤并真空浓缩,得到2-(环丙烷甲酰胺基)-2-(2-羟苯基)乙酸(223a)(2.03g),为稠糖浆状物,其不经进一步纯化用于下一步;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.51(d,J=7.8Hz,1H),7.31-7.05(m,2H),6.93-6.60(m,2H),5.62(d,J=7.8Hz,1H),1.84-1.69(m,1H),0.71-0.58(m,4H);MS(ES+):236.1(M+1),(ES-):270.3(M+Cl)。

[2724] 步骤2:2-(环丙烷甲酰胺基)-2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(223b)的制备

[2725] 根据方案222的步骤2中报道的程序,由在乙醇(30mL)中的2-(环丙烷甲酰胺基)-2-(2-羟苯基)乙酸(223a)(2.03g,8.63mmol),使用硫酸(0.920mL,17.26mmol)制备化合物223b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶)纯化后得到2-(环丙烷甲酰胺基)-2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(223b)(585mg,26%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.80(s,1H),8.59(d,J=7.5Hz,1H),7.22-7.04(m,2H),6.92-6.68(m,2H),5.66(d,J=7.5Hz,1H),4.13-4.02(m,2H),1.82-1.65(m,1H),1.11(t,J=7.1Hz,3H),0.74-0.51(m,4H)。

[2726] 步骤3:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)-2-(环丙烷甲酰胺基)乙酸乙酯(223c)的制备

[2727] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(15mL)中的3-(5-(羟甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(130d)(642mg,1.816mmol),使用三苯基膦(548mg,2.089mmol)、2-(环丙烷甲酰胺基)-2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(223b)(550mg,2.089mmol)和二-(4-氯苄基)偶氮二甲酸酯(DCAD,800mg,2.180mmol)制备化合物223c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶40g,用己烷中的乙酸乙酯从0-50%洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)-2-(环丙烷甲酰胺基)乙酸乙酯(223c)(1.15g,106%收率),为透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.76(d,J=8.0Hz,1H),8.08(d,J=2.2Hz,1H),7.84-7.69(m,3H),7.62(d,J=1.6Hz,1H),7.52-7.42(m,2H),7.42-7.34(m,1H),7.34-7.25(m,2H),7.22-7.14(m,1H),7.03(d,J=2.2Hz,1H),6.98(td,J=7.5,1.1Hz,1H),5.87(d,J=7.9Hz,1H),5.31(s,2H),4.22(d,J=6.2Hz,2H),3.98(dd,J=7.1,5.3Hz,2H),1.76(m,1H),1.39(s,9H),0.98(t,J=7.1Hz,3H),0.63(m,4H);MS(ES+):499.20(M+1-Boc),599.25(M+1)。

[2728] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)-2-(环丙烷甲酰胺基)乙酸乙酯(223d)的制备

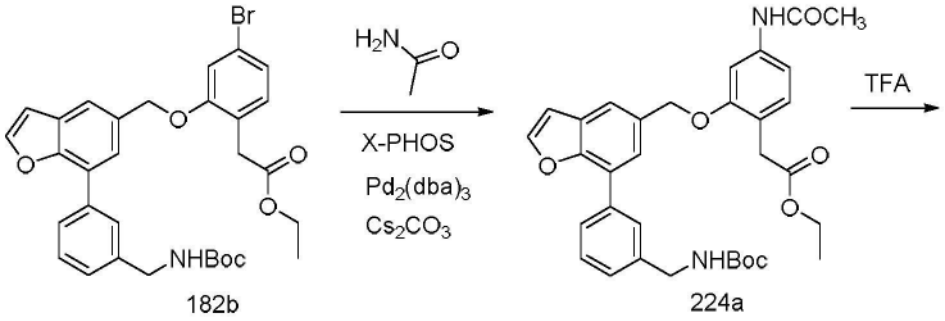
[2729] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(15mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)-2-(环丙烷甲酰胺基)乙酸乙酯(223c)(1g,1.670mmol),使用TFA(1.287mL,16.70mmol)制备化合物223d。这样在后处理后得到化合物223d(840mg,101%收率),为TFA盐。通过反相柱[C18(30g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化100mg此物质,得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)-2-(环丙烷甲酰胺基)乙酸乙酯(223d)盐酸盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.79(d,J=7.9Hz,1H),8.29(s,3H),8.11(d,J=2.2Hz,1H),8.00(s,1H),7.92(d,J=7.5Hz,1H),7.77(d,J=1.6Hz,1H),7.66(d,J=1.6Hz,1H),7.63-7.51(m,2H),7.38-7.26(m,2H),7.20(d,J=8.2Hz,1H),7.06(d,J=2.2Hz,1H),6.99(t,J=7.5Hz,1H),5.88(d,J=7.9Hz,1H),5.31(s,2H),4.14(s,2H),3.99(qd,J=7.1,4.0Hz,2H),1.76(p,J=6.5Hz,1H),0.99(t,J=7.1Hz,3H),0.64(dt,J=18.0,6.9Hz,4H);MS(ES+):499.3(M+1),521.2(M+Na)。

[2730] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)-2-(环丙烷甲酰胺基)乙酸(223e)的制备

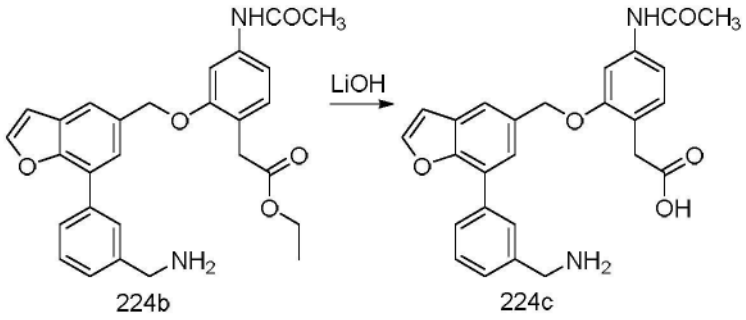
[2731] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(10mL)和甲醇(5mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)-2-(环己烷甲酰胺基)乙酸乙酯(223d)(833mg,1.67mmol),使用一水合氢氧化锂(160mg,6.68mmol)在水(3mL)中的溶液制备化合物223e。这样在后处理并通过反相柱[C18(30g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)-2-(环丙烷甲酰胺基)乙酸(223e)(250mg,32%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.73(s,1H),8.73(d,J=8.1Hz,1H),8.56(s,3H),8.11(d,J=2.2Hz,1H),8.03(q,J=1.3Hz,1H),7.93(m,1H),7.79(d,J=1.6Hz,1H),7.72(d,J=1.6Hz,1H),7.63-7.53(m,2H),7.31(ddd,J=13.0,7.6,1.7Hz,2H),7.16(dd,J=8.3,1.2Hz,1H),7.04(d,J=2.2Hz,1H),6.98

(td,J＝7.5,1.1Hz,1H),5.89(d,J＝8.0Hz,1H),5.33(s,2H),4.13(s,2H),1.76(m,1H),0.76-0.48(m,4H);MS(ES+):471.2(M+1),(ES-):469.3(M-1)。

[2732] 方案224



[2733]



[2734] 2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(224c)的制备

[2735] 步骤1:2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(224a)的制备

[2736] 将2-(4-溴-2-((7-(3-((叔丁氧羰基氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(182b)(0.300g,0.505mmol)、乙酰胺(0.089g,1.514mmol)(注:乙酰胺在使用前经P_2O_5干燥)、Cs_2CO_3(0.164g,0.505mmol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦(X-PHOS)(0.048g,0.101mmol)、$Pd_2(dba)_3$(0.046g,0.050mmol)的混合物用正氮气流吹扫10分钟,接着在正氮气流下添加无水甲苯(10mL)。将烧瓶在95℃下加热4h,冷却到室温,用乙酸乙酯(100mL)和盐水(100mL)稀释。将水层分离,并用乙酸乙酯(100mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥,过滤并蒸发至干。通过柱色谱法[硅胶12g,用DCM中的甲醇从0至40%洗脱]纯化得到的残留物,得到2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(224a)(0.233g,81%收率),为橙色糖浆状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.95(s,1H),8.08(d,J＝2.2Hz,1H),7.75(d,J＝9.1Hz,2H),7.70(d,J＝1.6Hz,1H),7.56(d,J＝1.7Hz,1H),7.54-7.42(m,2H),7.30(d,J＝7.5Hz,1H),7.15-7.08(m,2H),7.06(d,J＝2.2Hz,1H),5.17(s,2H),4.23(d,J＝6.2Hz,2H),3.91(q,J＝7.1Hz,2H),3.56(s,2H),2.03(s,3H),1.39(s,9H),0.97(t,J＝7.1Hz,3H);MS(ES+):473.3(M+1,-Boc)。

[2737] 步骤2:2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(224b)的制备

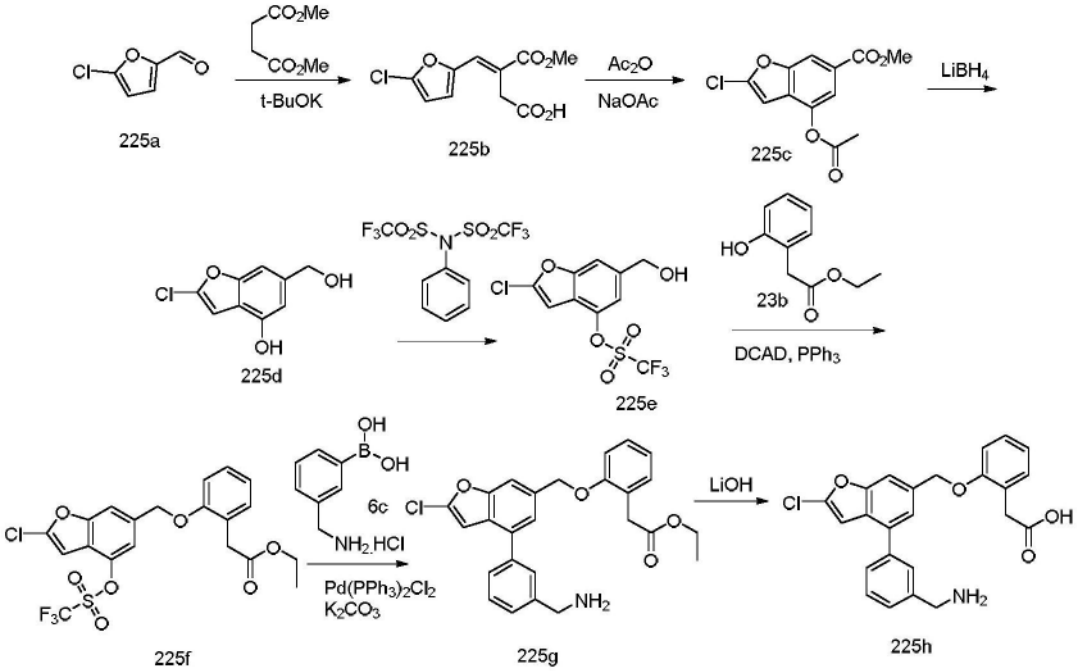
[2738] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(20mL)中的2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(224a)(0.205g,

0.358mmol)，使用TFA(0.552mL，7.16mmol)制备化合物224b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶12g，用DCM中的甲醇从0-100％洗脱]纯化后得到2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(224b)(0.133g，79％收率)，为棕色固体；MS(ES+)：473.25(M+1)；MS(ES-)：471.3(M-1)。

[2739] 步骤3：2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(224c)的制备

[2740] 根据方案1的步骤6中报道的程序，由在THF(4mL)和甲醇(8mL)中的2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(224b)(0.130g，0.275mmol)，使用2M LiOH(0.688mL，1.376mmol)制备化合物224c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶12g，用DCM中的甲醇从0-100％洗脱]、接着进行反相柱色谱法[C18(30g)，用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(224c)(0.032g，26％收率)HCl盐，为白色固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ12.21(bs，1H，D_2O可交换)，10.10(s，1H，D_2O可交换)，8.54(bs，3H，D_2O可交换)，8.11(d，J＝2.2Hz，1H)，8.08-8.04(m，1H)，7.99-7.92(m，1H)，7.76(d，J＝1.6Hz，1H)，7.67(d，J＝1.6Hz，1H)，7.60-7.56(m，2H)，7.54-7.50(m，1H)，7.14-7.09(m，2H)，7.06(d，J＝2.2Hz，1H)，5.21(s，2H)，4.13(q，J＝5.9Hz，2H)，3.53(s，2H)，2.04(s，3H)；MS(ES+)：445.2(M+1)；MS(ES-)：443.3(M-1)；HPLC纯度：86.98％；$C_{26}H_{24}N_2O_5$·HCl·1.25H_2O的分析计算值：C，62.03；H，5.51；N，5.56；实测值：C，61.88；H，5.45；N，5.51。

[2741] 方案225

[2742] 

[2743] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-2-氯苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(225h)的制备

[2744] 步骤1：4-(5-氯呋喃-2-基)-3-(甲氧羰基)丁-3-烯酸(225b)的制备

[2745] 根据方案215的步骤1中报道的程序，由在t-BuOH(5mL)中的5-氯呋喃-2-甲醛(225a)(2.47g，18.92mmol；CAS#21508-19-0)，使用在t-BuOH(20mL)中的叔丁醇钾(3.5g，30.6mmol)和琥珀酸二甲酯(7.1g，48.6mmol)制备化合物225b。这样在后处理并通过快速柱

色谱法(硅胶120g,用己烷中的0-60%乙酸乙酯洗脱)纯化后得到4-(5-氯呋喃-2-基)-3-(甲氧羰基)丁-3-烯酸(225b)(3.43g,74%收率),为黄色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.36(s,1H),7.42(s,1H),7.06(dd,J=3.6,0.5Hz,1H),6.71(d,J=3.5Hz,1H),3.73(s,3H),3.62(s,2H)。

[2746] 步骤2:4-乙酰氧基-2-氯苯并呋喃-6-甲酸甲酯(225c)的制备

[2747] 根据方案215的步骤2中报道的程序,由在乙酸酐(20mL)中的4-(5-氯呋喃-2-基)-3-(甲氧羰基)丁-3-烯酸(225b)(3.43g,14.02mmol),使用NaOAc(5.1g,62.2mmol)制备化合物225c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶40g,用己烷中的0-40%乙酸乙酯洗脱)纯化后得到4-乙酰氧基-2-氯苯并呋喃-6-甲酸甲酯(225c)(1.68g,45%收率),为黄色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.09(t,J=1.1Hz,1H),7.67(d,J=1.2Hz,1H),7.26(d,J=0.9Hz,1H),3.89(s,3H),2.38(s,3H)。

[2748] 步骤3:2-氯-6-(羟甲基)苯并呋喃-4-醇(225d)的制备

[2749] 根据方案76的步骤2中报道的程序,由在THF(20mL)中的4-乙酰氧基-2-氯苯并呋喃-6-甲酸甲酯(225c)(698mg,2.60mmol),使用$LiBH_4$(3.3mL,13.20mmol)和MeOH(0.53mL,13.10mmol)制备化合物225d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶12g,用己烷中的EtOAc从20%至75%洗脱]纯化后得到2-氯-6-(羟甲基)苯并呋喃-4-醇(225d)(274mg,53%收率),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.06(s,1H),6.95(p,J=0.9Hz,1H),6.91(d,J=0.9Hz,1H),6.65(t,J=0.9Hz,1H),5.24(t,J=5.8Hz,1H),4.49(d,J=5.5Hz,2H)。

[2750] 步骤4:三氟甲磺酸2-氯-6-(羟甲基)苯并呋喃-4-基酯(225e)的制备

[2751] 根据方案116的步骤2中报道的程序,由在DMF(15mL)中的2-氯-6-(羟甲基)苯并呋喃-4-醇(225d)(644mg,3.24mmol),使用1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基磺酰基)甲磺酰胺(1.19g,3.26mmol)和三乙胺(1mL,7.17mmol)制备化合物225e。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶24g,用己烷中的0-50%EtOAc洗脱)纯化后得到三氟甲磺酸2-氯-6-(羟甲基)苯并呋喃-4-基酯(225e)(1.01g,94%收率),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.71(t,J=1.0Hz,1H),7.42(d,J=0.9Hz,1H),7.19(d,J=0.9Hz,1H),4.66(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-72.68。

[2752] 步骤5:2-(2-((2-氯-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(225f)的制备

[2753] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(35mL)中的三氟甲磺酸2-氯-6-(羟甲基)苯并呋喃-4-基酯(225e)(970mg,2.93mmol),使用三苯基膦(778mg,2.97mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(699mg,3.88mmol)和在DCM(8mL)中的二-(4-氯苄基)偶氮二甲酸酯(1.19g,3.24mmol)制备化合物225f。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶40g,己烷中的0-40%EtOAc)纯化后得到2-(2-((2-氯-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(225f)(839mg,58%收率),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.86(t,J=1.0Hz,1H),7.56(d,J=1.1Hz,1H),7.31-7.21(m,3H),7.05(d,J=7.9Hz,1H),6.93(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.29(s,2H),4.01(q,J=7.1Hz,2H),3.66(s,2H),1.08(t,J=7.1Hz,3H)。

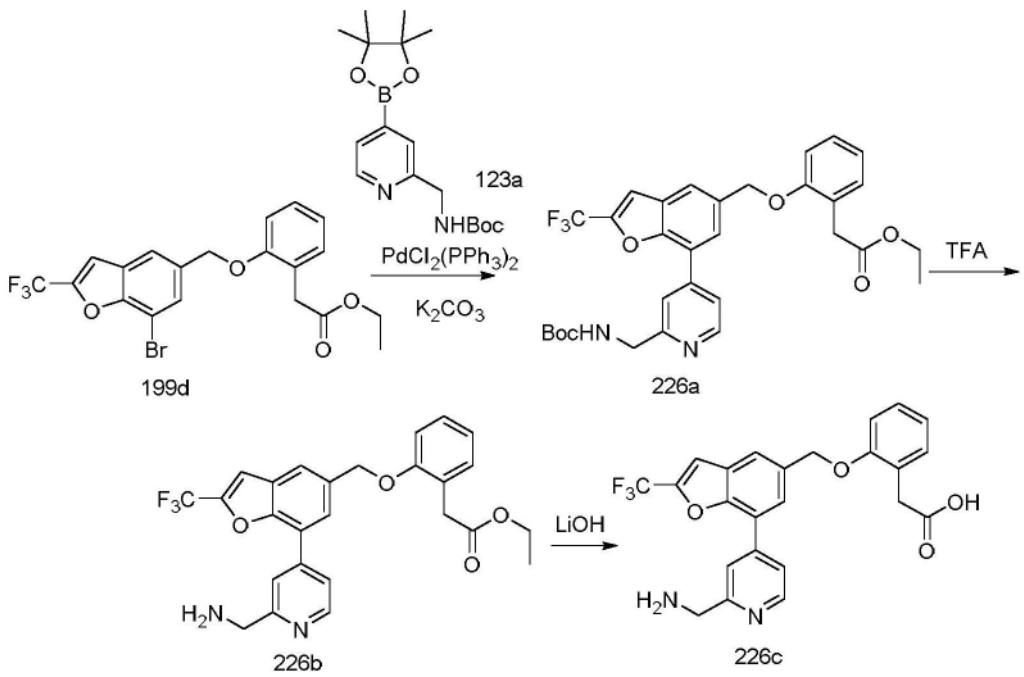
[2754] 步骤6:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-2-氯苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(225g)的制备

[2755] 根据方案1的步骤3中报道的程序，由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((2-氯-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(225f)(280mg，0.568mmol)，使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(102mg，0.676mmol)、K_2CO_3(280mg，2.026mmol)在水(0.5mL)中的溶液、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(62mg，0.088mmol)，并在Ar气氛和100℃下加热3h来制备化合物225g。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶12g，用DCM中的DMA80从0-70％洗脱)纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-2-氯苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(225g)(137mg，54％收率)，为透明油状物。^{1}H NMR(300MHz，氯仿-d)δ7.61-7.44(m，4H)，7.44-7.34(m，2H)，7.32-7.21(m，2H)，6.98(ddd，J＝8.8，5.7，1.5Hz，2H)，6.78(d，J＝1.0Hz，1H)，5.23(s，2H)，4.10(q，J＝7.1Hz，2H)，3.98(s，2H)，3.72(s，2H)，1.17(t，J＝7.1Hz，3H)；MS(ES+)：450.2(M+1)。

[2756] 步骤7：2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-2-氯苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(225h)的制备

[2757] 根据方案1的步骤6中报道的程序，由在MeOH/THF(6mL)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-2-氯苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(225g)(137mg，0.304mmol)，使用氢氧化锂(62mg，1.478mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物225h。这样在后处理并通过反相柱(C18，100g，含0.1％HCl的H_2O中的0-60％MeCN)纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-2-氯苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(225h)(51mg，40％收率)HCl盐，为白色固体。^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6，D_2O交换)δ7.74(s，1H)，7.62(d，J＝8.4Hz，2H)，7.50(s，3H)，7.27(s，1H)，7.16(d，J＝7.2Hz，2H)，7.00(d，J＝8.3Hz，1H)，6.84(t，J＝7.4Hz，1H)，5.22(s，2H)，4.07(s，2H)，3.55(s，2H)；MS(ES+)：422.1(M+1)；MS(ES-)：420.2(M-1)。

[2758] 方案226

[2759] 

[2760] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(226c)的制备

[2761] 步骤1：2-(2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(226a)的制备

[2762] 根据方案1的步骤3中报道的程序，由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-溴-2-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(199d)(229mg,0.501mmol)，使用((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(123a)(259mg,0.775mmol)、K_2CO_3(214mg,1.548mmol)在水(0.5mL)中的溶液、双(三苯基膦)氯化钯(II)(62mg,0.088mmol)，并在100℃油浴上加热3h来制备化合物226a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶(12g)，用已烷中的乙酸乙酯从20-100％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(226a)(166mg,57％收率)，为淡黄色油状物。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ8.71(dd,J＝5.3,0.9Hz,1H),7.90-7.65(m,4H),7.38-7.18(m,4H),7.07-6.86(m,2H),5.28(s,2H),4.60(d,J＝5.5Hz,2H),4.13-4.04(m,2H),3.72(s,2H),1.47(s,9H),1.15(t,J＝7.1Hz,3H)；^{19}F NMR(282MHz,氯仿-d)δ-64.74;MS(ES+):585.3(M+1)。

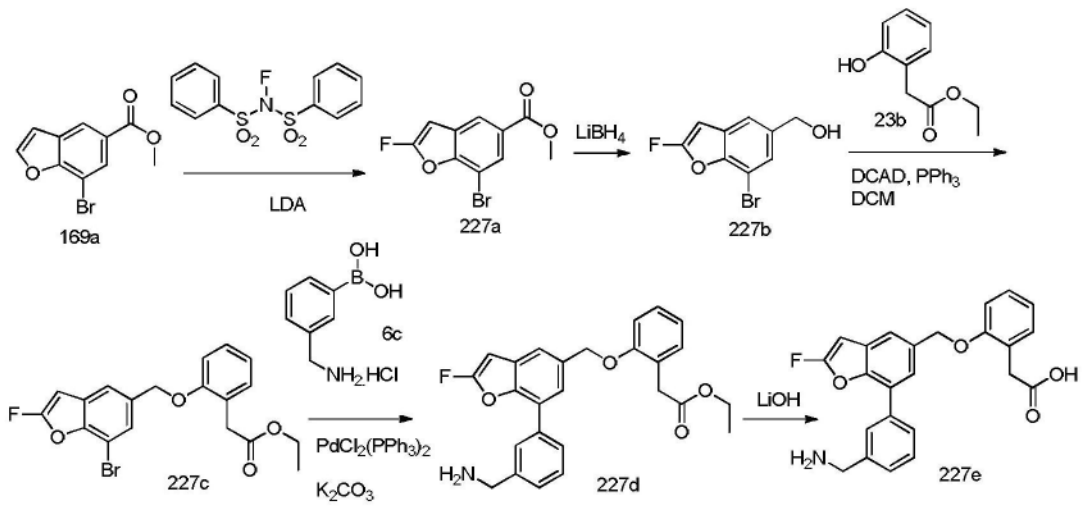
[2763] 步骤2:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(226b)的制备

[2764] 根据方案1的步骤5中报道的程序，由在DCM(5mL)中的2-(2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(226a)(166mg,0.284mmol)，使用TFA(0.3mL,3.89mmol)制备化合物226b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶12g，用DMA80/DCM从0-80％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(226b)(112mg,81％收率)，为淡黄色油状物;MS(ES+):485.2(M+1);MS(ES-):483.2(M-1)。

[2765] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(226c)的制备

[2766] 根据方案1的步骤6中报道的程序，由在MeOH/THF(各6mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(226b)(112mg,0.231mmol)，使用一水合氢氧化锂(63mg,1.50mmol)在水(2.0mL)中的溶液制备化合物226c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g)，用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(226c)(58mg,55％收率)HCl盐，为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.85(d,J＝5.3Hz,1H),8.67(s,3H),8.11(d,J＝1.7Hz,1H),8.05(s,2H),8.00(dd,J＝5.3,1.7Hz,1H),7.94(d,J＝1.4Hz,1H),7.31-7.20(m,2H),7.11(d,J＝8.0Hz,1H),7.00-6.87(m,1H),5.34(s,2H),4.34(d,J＝5.6Hz,2H),3.63(s,2H)；^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-63.34。MS(ES+):457.2(M+1);MS(ES-):455.2(M-1)。HPLC纯度99.24％。

[2767] 方案227

[2768] 

[2769] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(227e)的制备

[2770] 步骤1:7-溴-2-氟苯并呋喃-5-甲酸甲酯(227a)的制备

[2771] 在-78℃和N_2下向7-溴苯并呋喃-5-甲酸甲酯(169a)(5g,19.60mmol)在无水THF(90mL)中的搅拌溶液中滴加LDA(19.6mL,1.5M,29.4mmol)。将混合物在-78℃下保持1.5h,接着添加N-氟-N-(苯基磺酰基)苯磺酰胺(12.5g,39.6mmol)在THF(60mL)中的溶液。将混合物缓慢升温至室温并搅拌过夜。用饱和NH_4Cl水溶液淬灭反应,并用乙酸乙酯萃取。将有机层合并,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩。通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用乙酸乙酯/己烷0-40%洗脱]纯化残留物,得到7-溴-2-氟苯并呋喃-5-甲酸甲酯(227a)(453mg,9%收率),为黄色固体。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.24(d,J=1.6Hz,1H),8.06(d,J=1.6Hz,1H),6.64(d,J=6.5Hz,1H),3.89(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-109.09。

[2772] 步骤2:(7-溴-2-氟苯并呋喃-5-基)甲醇(227b)的制备

[2773] 根据方案76的步骤2中报道的程序,由在THF(15mL)中的7-溴-2-氟苯并呋喃-5-甲酸甲酯(227a)(495mg,1.813mmol),使用$LiBH_4$(1.45mL,5.80mmol)和MeOH(.225mL,5.56mmol)制备化合物227b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用已烷中的EtOAc从0-50%洗脱]纯化、接着采用反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱)纯化后得到(7-溴-2-氟苯并呋喃-5-基)甲醇(227b)(90mg,20%收率),为白色固体;^1H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.46-7.25(m,2H),5.89(d,J=6.6Hz,1H),4.65(s,2H),2.84(s,1H);^{19}F NMR(282MHz,氯仿-d)δ-109.55。

[2774] 步骤3:2-(2-((7-溴-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(227c)的制备

[2775] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(8mL)中的(7-溴-2-氟苯并呋喃-5-基)甲醇(227b)(90mg,0.367mmol),使用三苯基膦(107mg,0.408mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(91mg,0.505mmol)和在DCM(2mL)中的二-(4-氯苄基)偶氮二甲酸酯(DCAD,162mg,0.441mmol)制备化合物227c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用已烷中的EtOAc从0-40%洗脱)纯化后得到2-(2-((7-溴-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(227c)(116mg,78%收率),为白色固体。^1H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.51(p,J=0.9Hz,2H),7.28(t,J=7.6Hz,2H),7.05-6.89(m,2H),5.97(d,J=6.6Hz,1H),5.12(s,2H),4.17(q,J=7.1Hz,2H),3.71(s,2H),1.24(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,氯仿-d)δ-

109.43。

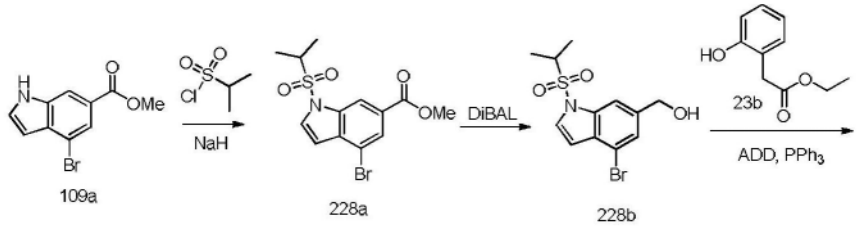
[2776] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(227d)的制备

[2777] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-溴-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(227c)(116mg,0.285mmol),使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(60mg,0.397mmol)、K_2CO_3(121mg,0.876mmol)在水(0.5mL)中的溶液、双(三苯基膦)氯化钯(II)(32mg,0.046mmol),并在100℃油浴上加热3h来制备化合物227d。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用DCM中的DMA80从0-90%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(227d)(48mg,39%收率),为淡黄色油状物。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.76-7.53(m,2H),7.39(dt,J=8.0,1.6Hz,3H),7.27(dd,J=7.1,1.8Hz,1H),7.15(m,3H),6.86(t,J=7.0Hz,2H),5.82(dd,J=6.6,1.8Hz,1H),5.09(d,J=3.0Hz,2H),4.06-3.79(m,4H),3.59(s,2H),1.02(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,氯仿-d)δ-110.82。MS(ES+):434.2(M+1)。

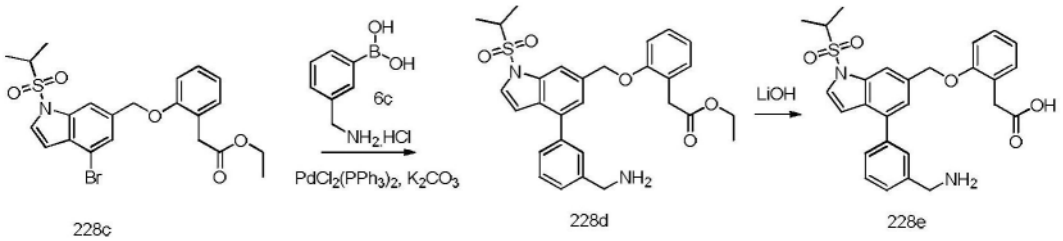
[2778] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(227e)的制备

[2779] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各4mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(227d)(48mg,0.111mmol),使用一水合氢氧化锂(32mg,0.763mmol)在水(1.6mL)中的溶液制备化合物227e。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(227e)(25mg,56%收率),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.56(s,3H),7.89(d,J=1.6Hz,1H),7.82-7.74(m,1H),7.59(dd,J=14.2,1.7Hz,2H),7.55-7.49(m,2H),7.17(dd,J=8.2,6.5Hz,2H),7.06-6.98(m,1H),6.84(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.37(d,J=6.4Hz,1H),5.19(s,2H),4.06(s,2H),3.53(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-111.56。MS(ES+):406.1(M+1);MS(ES-):404.2(M-1)。HPLC纯度97.63%。

[2780] 方案228



[2781]



[2782] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-(异丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(228e)的制备

[2783] 步骤1:4-溴-1-(异丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-甲酸甲酯(228a)的制备

[2784] 根据方案40的步骤1中报道的程序，由在DMF(25mL)中的4-溴-1H-吲哚-6-甲酸甲酯(109a)(2g，7.87mmol)，使用NaH(在矿物油中60％，0.94g，23.61mmol)和丙烷-2-磺酰氯(2.66mL，23.61mmol)制备化合物228a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g)，用己烷中的EtOAc/MeOH＝9:1从0-50％洗脱]纯化后得到4-溴-1-(异丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-甲酸甲酯(228a)(2.79g，98％收率)，为白色固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ8.46(t，J＝1.1Hz，1H)，8.04(d，J＝1.2Hz，1H)，7.99(d，J＝3.7Hz，1H)，6.91(dd，J＝3.7，0.9Hz，1H)，3.99-3.92(m，1H)，3.91(s，3H)，1.22(d，J＝6.8Hz，6H)；MS(ES+)：360.0，362.0(M+1)；MS(ES-)：358.1，360.2(M-1)。

[2785] 步骤2：(4-溴-1-(异丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲醇(228b)的制备

[2786] 根据方案212的步骤2中报道的程序，由在二氯甲烷(10mL)中的4-溴-1-(异丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-甲酸甲酯(228a)(1g，2.79mmol)，使用二异丁基氢化铝(二氯甲烷中的1M溶液)(6.98mL，6.98mmol)制备化合物228b。这样在后处理后得到(4-溴-1-(异丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲醇(228b)(0.88g，95％收率)，为白色结晶固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ7.85(p，J＝0.9Hz，1H)，7.69(d，J＝3.7Hz，1H)，7.49(dd，J＝1.2，0.6Hz，1H)，6.75(dd，J＝3.7，0.8Hz，1H)，5.43(t，J＝5.9Hz，1H)，4.62(dt，J＝5.9，0.7Hz，2H)，3.91-3.70(m，1H)，1.29-1.09(m，6H)。

[2787] 步骤3：2-(2-((4-溴-1-(异丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(228c)的制备

[2788] 根据方案23的步骤2中报道的程序，由在甲苯(15mL)中的(4-溴-1-(异丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲醇(228b)(0.88g，2.65mmol)，使用三苯基膦(0.90g，3.44mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(0.621g，3.44mmol)和在甲苯(15mL)中的(E)-二氮烯-1，2-二基双(哌啶-1-基甲酮)(0.87g，3.44mmol)制备化合物228c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g)，用己烷中的EtOAc/MeOH(9:1)从0-10％洗脱40分钟，然后10％-50％洗脱]纯化后得到2-(2-((4-溴-1-(异丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(228c)(1.15g，88％收率)，为黄色油状物；MS(ES-)：493.2，495.2(M-1)。

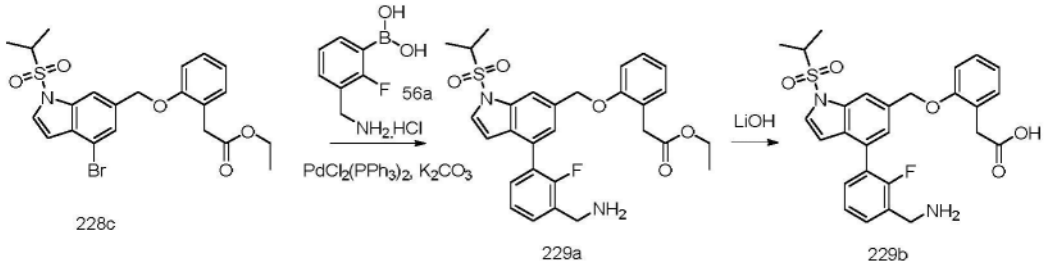
[2789] 步骤4：2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-(异丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(228d)的制备

[2790] 根据方案1的步骤3中报道的程序，由在二噁烷(4mL)中的2-(2-((4-溴-1-(异丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(228c)(0.24g，0.49mmol)，在Ar气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(0.14g，0.73mmol)、在水(2mL)中的K_2CO_3(0.13g，0.97mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.051g，0.073mmol)，并在90℃油浴上加热3h来制备化合物228d。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g)，用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-(异丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(228d)(0.12g，48％收率)HCl盐，为白色固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ8.39(s，3H)，7.98(s，1H)，7.78(s，1H)，7.72(dd，J＝3.8，0.9Hz，1H)，7.70-7.50(m，3H)，7.50-7.43(m，1H)，7.32-7.17(m，2H)，7.12(d，J＝8.2Hz，1H)，7.02(d，J＝3.8Hz，1H)，6.91(t，J＝7.3Hz，1H)，5.30(s，2H)，4.13(s，2H)，3.96-3.86(m，2H)，3.86-3.77(m，1H)，3.62(s，2H)，1.21(d，J＝6.7Hz，6H)，0.96(t，J＝7.1Hz，3H)；MS(ES+)：521.3(M+1)，MS(ES-)：519.3(M-1)。

[2791] 步骤5:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-(异丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(228e)的制备

[2792] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(4mL,1:1)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-(异丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(228d)(0.09g,0.16mmol),使用水合氢氧化锂(0.06g,1.31mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物228e。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-(异丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(228e)(0.05g,56%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.16(s,1H),8.38(s,3H),8.00(s,1H),7.79(s,1H),7.71(d,J=3.7Hz,1H),7.67(dt,J=7.4,1.7Hz,1H),7.60(d,J=7.5Hz,1H),7.58-7.54(m,1H),7.51(d,J=1.2Hz,1H),7.24(t,J=7.7Hz,2H),7.11(d,J=8.1Hz,1H),7.01(d,J=3.8Hz,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.32(s,2H),4.14(s,2H),3.83(q,J=6.8Hz,1H),3.60(s,2H),1.21(d,J=6.7Hz,6H);MS(ES+):493.2(M+1),MS(ES-):491.3(M-1)。

[2793] 方案229

[2794] 

[2795] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-(异丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(229b)的制备

[2796] 步骤1:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-(异丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(229a)的制备

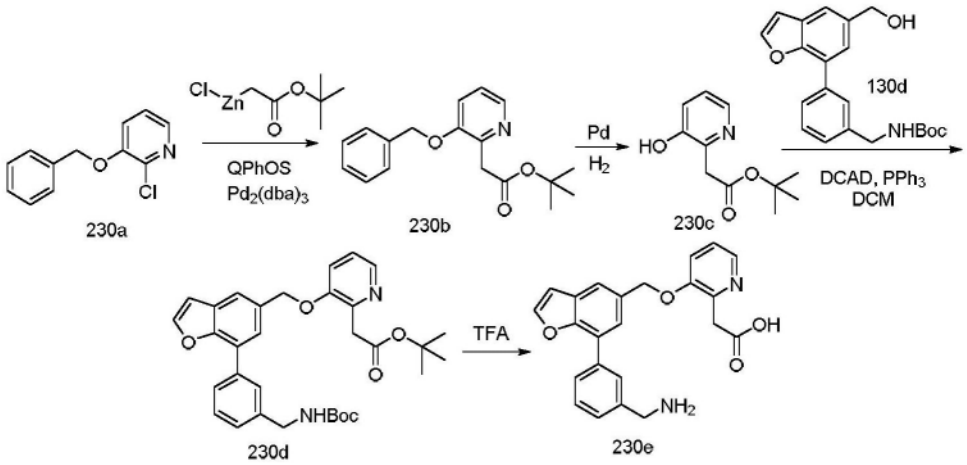
[2797] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(2-((4-溴-1-(异丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(228c)(0.24g,0.49mmol),在Ar气氛下使用(3-(氨甲基)-2-氟苯基)硼酸盐酸盐(56a)(0.15g,0.73mmol)、在水(2mL)中的K_2CO_3(0.13g,0.97mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.051g,0.073mmol),并在90℃油浴上加热3h来制备化合物229a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的MeOH从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-(异丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(229a)(0.14g,54%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.98(s,1H),7.65(d,J=3.7Hz,1H),7.58(td,J=7.2,2.0Hz,1H),7.43-7.35(m,2H),7.35-7.18(m,3H),7.13(dd,J=8.3,1.1Hz,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.61(t,J=3.3Hz,1H),5.28(s,2H),3.93-3.78(m,5H),3.61(s,2H),1.21(d,J=6.7Hz,6H),0.95(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):539.3(M+1),MS(ES-):537.3(M-1)。HPLC纯度:96.40%。

[2798] 步骤2:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-(异丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(229b)的制备

[2799] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(4mL,1:1)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-(异丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(229a)

(0.2g,0.37mmol),使用水合氢氧化锂(0.13g,2.97mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物229b。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-(异丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(229b)(0.12g,63%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.49(s,3H),8.04(t,J=1.0Hz,1H),7.69(d,J=3.7Hz,1H),7.68-7.55(m,2H),7.48-7.37(m,2H),7.28-7.18(m,2H),7.15-7.07(m,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.75(t,J=3.5Hz,1H),5.32(s,2H),4.16(s,2H),3.85(p,J=6.7Hz,1H),3.58(s,2H),1.21(d,J=6.8Hz,6H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.54;MS(ES+):511.2(M+1),MS(ES-):509.3(M-1)。

[2800] 方案230

[2801] 

[2802] 2-(3-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)吡啶-2-基)乙酸(230e)的制备

[2803] 步骤1:2-(3-(苄氧基)吡啶-2-基)乙酸叔丁酯(230b)的制备

[2804] 根据方案163的步骤2中报道的程序,由在THF(5mL)中的3-(苄氧基)-2-氯吡啶(230a)(0.3g,1.366mmol;CAS#108082-72-0),使用$Pd_2(dba)_3$(0.125g,0.137mmol)、Q-Phos(0.097g,0.137mmol)和(2-叔丁氧基-2-氧代乙基)氯化锌(II)(在乙醚中的0.5M溶液)(5.46mL,2.73mmol)制备化合物230b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶24g,用己烷中的乙酸乙酯(0-40至100%)洗脱]纯化后得到2-(3-(苄氧基)吡啶-2-基)乙酸叔丁酯(230b)(165mg,40%收率),为油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.06(dd,J=4.8,1.3Hz,1H),7.48-7.41(m,4H),7.40(d,J=0.9Hz,1H),7.38-7.32(m,1H),7.28(dd,J=8.3,4.7Hz,1H),5.16(s,2H),3.72(s,2H),1.33(s,9H);MS(ES+):300.2(M+1)。

[2805] 步骤2:2-(3-羟基吡啶-2-基)乙酸叔丁酯(230c)的制备

[2806] 向2-(3-(苄氧基)吡啶-2-基)乙酸叔丁酯(230b)(160mg,0.534mmol)在乙酸乙酯(20mL)中的溶液中添加Pd/C(在碳上10%,57mg,0.053mmol),并用气囊压力氢化3h。通过硅藻土垫过滤反应混合物并真空浓缩,得到2-(3-羟基吡啶-2-基)乙酸叔丁酯(230c)(112mg,100%收率),为浅粉红色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.93(s,1H),7.93(dd,J=4.1,2.0Hz,1H),7.18-7.03(m,2H),3.61(s,2H),1.39(s,9H);MS(ES+)210.1(M+1),(ES-)208.3(M-1)。

[2807] 步骤3:2-(3-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)

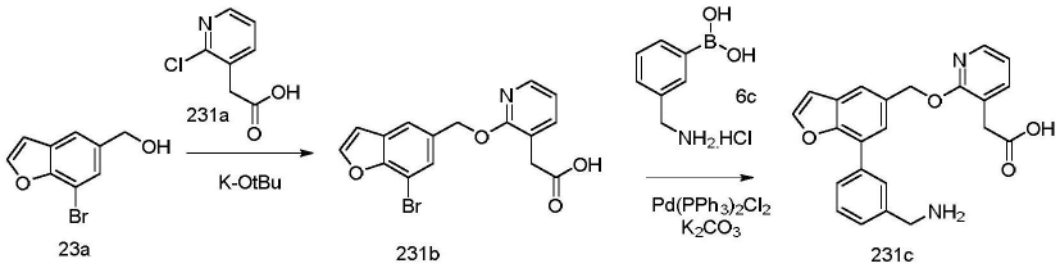
吡啶-2-基)乙酸叔丁酯(230d)的制备

[2808] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(10mL)中的3-(5-(羟甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(130d)(169mg,0.478mmol),使用三苯基膦(144mg,0.550mmol)、2-(3-羟基吡啶-2-基)乙酸叔丁酯(230c)(115mg,0.550mmol)和二-(4-氯苄基)偶氮二甲酸酯(DCAD,211mg,0.573mmol)在DCM(5mL)中的溶液制备化合物230d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶24g,用已烷中的乙酸乙酯从0-50%洗脱]纯化后得到2-(3-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)吡啶-2-基)乙酸叔丁酯(230d)(250mg,96%收率),为无色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.10-8.02(m,2H),7.76-7.70(m,3H),7.56(dd,J=13.9,1.5Hz,1H),7.52-7.42(m,3H),7.29(dd,J=8.1,4.7Hz,2H),7.04(d,J=2.2Hz,1H),5.30(s,2H),4.22(d,J=6.2Hz,2H),3.72(s,2H),1.39(d,J=1.1Hz,9H),1.24(s,9H);MS(ES+):545.3(M+1),567.3(M+Na)。

[2809] 步骤4:2-(3-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)吡啶-2-基)乙酸(230e)的制备

[2810] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(5mL)中的2-(3-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)吡啶-2-基)乙酸叔丁酯(230d)(245mg,0.450mmol),使用TFA(0.347mL,4.50mmol)制备化合物230e。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(3-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)吡啶-2-基)乙酸(230e)(200mg,96%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,甲醇-d_4)δ8.40-8.32(m,2H),8.05(s,1H),7.99(dt,J=7.7,1.5Hz,1H),7.93(dd,J=8.7,5.7Hz,1H),7.89(d,J=2.2Hz,1H),7.78(d,J=1.7Hz,1H),7.70(d,J=1.7Hz,1H),7.63-7.56(m,1H),7.55-7.49(m,1H),6.96(d,J=2.2Hz,1H),5.57(s,2H),4.29-4.12(m,4H);MS(ES+)389.20(M+1),(ES+):387.25(M-1);HPLC纯度:93.23%。

[2811] 方案231

[2812] 

[2813] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)吡啶-3-基)乙酸(231c)的制备

[2814] 步骤1:2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)吡啶-3-基)乙酸(231b)的制备

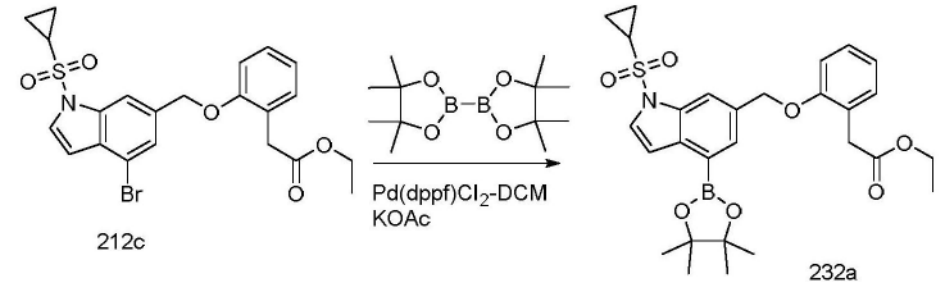
[2815] 向(7-溴苯并呋喃-5-基)甲醇(23a)(500mg,2.202mmol)和2-(2-氯吡啶-3-基)乙酸(231a)(378mg,2.202mmol;CAS#61494-55-1)在1,4-二噁烷(10mL)中的溶液中添加叔丁醇钾(741mg,6.61mmol),并在110℃下加热2h。将反应物冷却到室温,用水稀释并酸化至pH 6。将反应混合物用乙酸乙酯(3x 50mL)萃取,并将合并的有机层用盐水洗涤,干燥并真空浓缩。通过快速柱色谱法[硅胶25g,用已烷中的9:1混合物(乙酸乙酯和甲醇)(0至100%)洗脱]纯化得到的残留物,得到2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)吡啶-3-基)乙酸(231b)(380mg,48%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.40(s,1H),8.13(d,J=

2.2Hz,1H),8.07(dd,J=5.0,1.9Hz,1H),7.73(d,J=1.5Hz,1H),7.67-7.60(m,2H),7.08(d,J=2.2Hz,1H),6.98(dd,J=7.2,5.0Hz,1H),5.45(s,2H),3.59(s,2H);MS(ES+):362.00,364.00(M+1)。

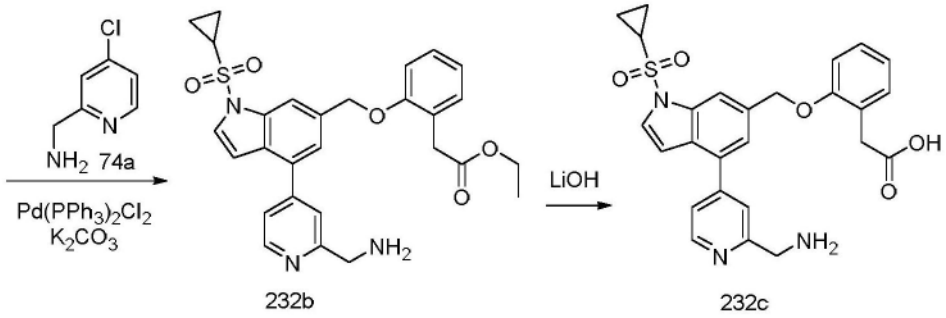
[2816] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)吡啶-3-基)乙酸(231c)的制备

[2817] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)吡啶-3-基)乙酸(231b)(300mg,0.828mmol),在氮气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(233mg,1.242mmol)、在水(2mL)中的K_2CO_3(343mg,2.485mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(87mg,0.124mmol),并在100℃油浴上加热3h来制备化合物231c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(25g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)吡啶-3-基)乙酸(231c)(102mg,32%收率),为浅黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.35(d,J=2.0Hz,1H),8.14-8.06(m,2H),7.93(dd,J=5.0,1.9Hz,1H),7.87(d,J=1.6Hz,1H),7.65(d,J=1.5Hz,1H),7.52-7.43(m,2H),7.39-7.31(m,1H),7.04(d,J=2.2Hz,1H),6.88(dd,J=7.1,5.0Hz,1H),5.55(s,2H),4.03(s,2H),3.37(s,2H);MS(ES+):389.20(M+1),(ES-):387.30(M-1)。

[2818] 方案232



[2819]



[2820] 2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-(环丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(232c)的制备

[2821] 步骤1:2-(2-((1-(环丙基磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(232a)的制备

[2822] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由2-(2-((4-溴-1-(环丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(212c)(0.9g,1.83mmol),在Ar气氛下使用双(频哪醇合)二硼(0.70g,2.74mmol)、乙酸钾(0.36g,3.66mmol)和在无水二噁烷(7mL)中的Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2(0.22g,0.27mmol),并在100℃下加热过夜制备化合物232a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,24g,用已烷中的EtOAc/MeOH=9:1从0-10%洗脱]纯化后得到2-(2-((1-

(环丙基磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(232a)(0.67g,67%收率),为黄色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.09(s,1H),7.70(d,J=1.5Hz,1H),7.67(d,J=3.6Hz,1H),7.29-7.17(m,2H),7.15-7.06(m,2H),6.91(td,J=7.3,1.1Hz,1H),5.24(s,2H),4.00(q,J=7.1Hz,2H),3.59(s,2H),3.08-2.93(m,1H),1.34(s,12H),1.25-1.11(m,2H),1.11-0.93(m,5H)。

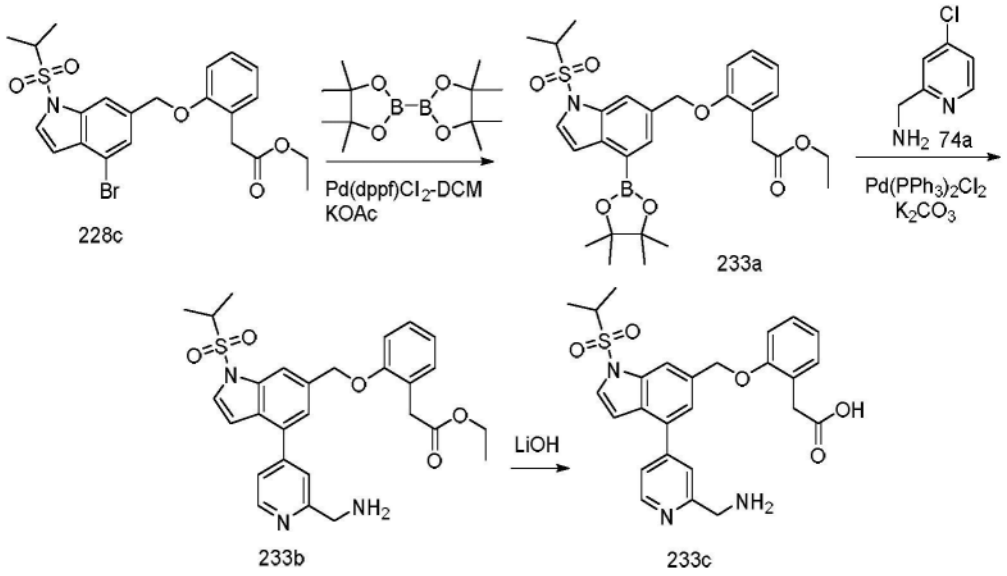
[2823] 步骤2:2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-(环丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(232b)的制备

[2824] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(2-((1-(环丙基磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(232a)(0.3g,0.56mmol),在Ar气氛下使用(4-氯吡啶-2-基)甲胺(74a)(0.10mL,0.83mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.06g,0.08mmol)和K_2CO_3(0.12g,0.83mmol)在水(0.4mL)中的溶液,并在90℃油浴上加热4h来制备化合物232b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-(环丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(232b)(0.1g,35%收率)HCl盐,为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.44(d,J=5.3Hz,1H),8.08(s,1H),7.78-7.71(m,2H),7.62-7.54(m,2H),7.36(dd,J=5.4,2.1Hz,1H),7.30-7.19(m,2H),6.99(dd,J=3.8,0.9Hz,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.32(s,2H),3.91-3.89(m,2H),3.80(s,2H),3.63(s,2H),3.16-3.06(m,1H),1.33-1.03(m,4H),0.96(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):520.2(M+1)。

[2825] 步骤3:2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-(环丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(232c)的制备

[2826] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(4mL)和MeOH(4mL)中的2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-(环丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(232b)(0.1g,0.19mmol),使用在水(0.4mL)中的水合氢氧化锂(0.07g,1.54mmol)制备化合物232c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-(环丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(232c)(0.04g,44%收率)HCl盐,为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.76(dd,J=5.2,0.7Hz,1H),8.58(s,3H),8.13(t,J=1.0Hz,1H),7.87(t,J=1.1Hz,1H),7.80(d,J=3.7Hz,1H),7.73(dd,J=5.2,1.7Hz,1H),7.64(d,J=1.3Hz,1H),7.24(dd,J=9.0,6.6Hz,2H),7.16-7.06(m,2H),6.91(td,J=7.3,1.1Hz,1H),5.35(s,2H),4.31(s,2H),3.61(s,2H),3.24-3.05(m,1H),1.37-0.99(m,4H);MS(ES+):492.2(M+1),MS(ES-):490.2(M-1)。

[2827] 方案233

[2828] 

[2829] 2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-(异丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(233c)的制备

[2830] 步骤1:2-(2-((1-(异丙基磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(233a)的制备

[2831] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由2-(2-((4-溴-1-(异丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(228c)(0.6g,1.21mmol),在Ar气氛下使用双(频哪醇合)二硼(0.46g,1.82mmol)、乙酸钾(0.24g,2.43mmol)和在无水二噁烷(7mL)中的Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2(0.15g,0.18mmol),并在100℃下加热过夜制备化合物233a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,24g,用己烷中的EtOAc/MeOH=9:1从0-10%洗脱]纯化后得到2-(2-((1-(异丙基磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(233a)(0.43g,66%收率),为黄色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.05(dd,J=1.5,0.8Hz,1H),7.70(d,J=1.5Hz,1H),7.66(d,J=3.7Hz,1H),7.28-7.18(m,2H),7.13-7.06(m,2H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.23(s,2H),4.05-3.96(m,2H),3.75(p,J=6.7Hz,1H),3.59(s,2H),1.34(s,12H),1.07(s,6H),1.03(t,J=7.2Hz,3H)。

[2832] 步骤2:2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-(异丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(233b)的制备

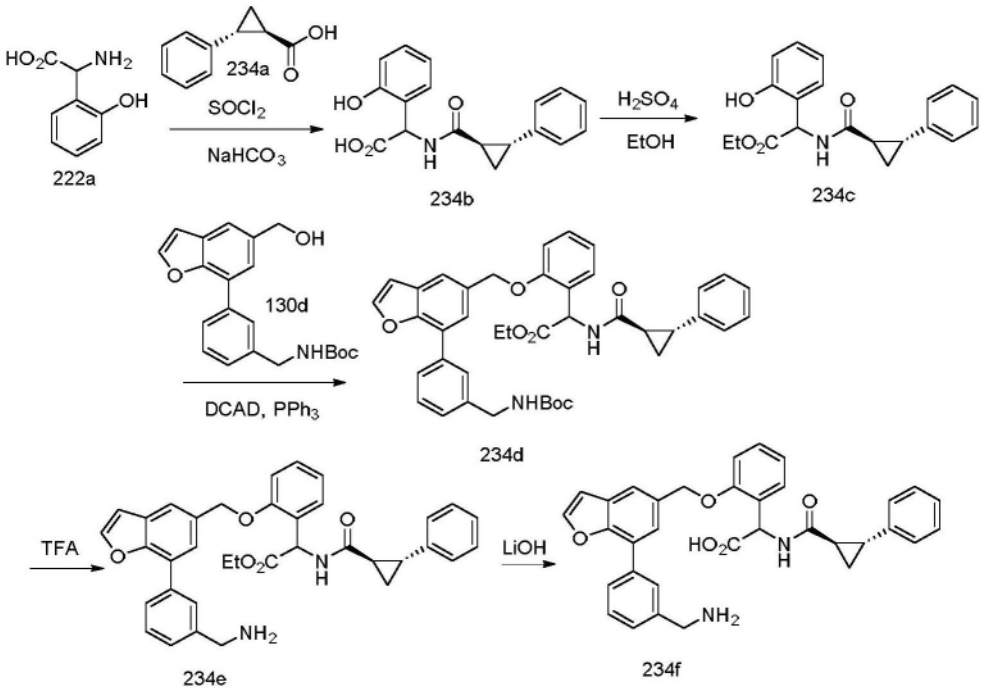
[2833] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(2-((1-(异丙基磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(233a)(0.2g,0.37mmol),在Ar气氛下使用(4-氯吡啶-2-基)甲胺(74a)(0.064mL,0.554mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.04g,0.06mmol)和K_2CO_3(0.08g,0.55mmol)在水(0.4mL)中的溶液,并在90℃油浴上加热4h来制备化合物233b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-(异丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(233b)(0.06g,29%收率)HCl盐,为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.44(d,J=5.3Hz,1H),8.04(s,1H),7.77-7.70(m,2H),7.57(dd,J=10.0,1.7Hz,2H),7.30-7.19(m,2H),7.12(dd,J=8.3,1.1Hz,1H),6.99(dd,J=3.8,0.8Hz,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.31(s,2H),3.94-

3.89(m,2H),3.88-3.82(m,1H),3.80(s,2H),3.63(s,2H),1.21(d,J＝6.8Hz,6H),0.95(t,J＝7.1Hz,3H);MS(ES+):522.2(M+1)。

[2834] 步骤3:2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-(异丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(233c)的制备

[2835] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(4mL)和MeOH(4mL)中的2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-(异丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(233b)(0.05g,0.1mmol),使用在水(0.4mL)中的水合氢氧化锂(0.03g,0.77mmol)制备化合物233c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-(异丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(233c)(0.03g,66%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.75(d,J＝5.1Hz,1H),8.50(s,3H),8.09(s,1H),7.83(d,J＝1.6Hz,1H),7.79(d,J＝3.7Hz,1H),7.71(dd,J＝5.2,1.6Hz,1H),7.63(d,J＝1.3Hz,1H),7.24(t,J＝7.6Hz,2H),7.15-7.05(m,2H),6.91(td,J＝7.4,1.1Hz,1H),5.34(s,2H),4.31(d,J＝5.7Hz,2H),3.87(p,J＝6.8Hz,1H),3.60(s,2H),1.22(d,J＝6.8Hz,6H);MS(ES+):494.1(M+1),MS(ES-):492.3(M-1)。

[2836] 方案234

[2837] 

[2838] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)-2-((1R,2R)-2-苯基环丙烷甲酰胺基)乙酸(234f)的制备

[2839] 步骤1:2-(2-羟苯基)-2-((1R,2R)-2-苯基环丙烷甲酰胺基)乙酸(234b)的制备

[2840] 向(1R,2R)-2-苯基环丙烷甲酸(234a)(1.019g,6.28mmol;CAS#939-90-2)在DCM(10mL)中的搅拌溶液中添加亚硫酰氯(0.504mL,6.91mmol)、DMF(0.02mL),并回流加热2h。将反应混合物真空浓缩,并将得到的残留物溶解在THF(20mL)中,在0℃下添加到2-氨基-2-(2-羟苯基)乙酸(0.7g,4.19mmol)和碳酸氢钠(1.759g,20.94mmol)在水(15mL)中的溶液中。使反应升温至室温并搅拌12h。将反应混合物用3N HCl酸化至pH 4,并用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(25mL)洗涤,干燥并真空浓缩。将得到的残留物与己烷

一起研磨并通过过滤进行收集，得到2-(2-羟苯基)-2-((1R,2R)-2-苯基环丙烷甲酰胺基)乙酸(234b)(1.45g,111％收率)，为白色固体。其不经进一步纯化原样用于下一步；MS(ES+):312.20(M+1)，(ES-):310.2(M-1)。

[2841] 步骤2:2-(2-羟苯基)-2-((1R,2R)-2-苯基环丙烷甲酰胺基)乙酸乙酯(234c)的制备

[2842] 根据方案222的步骤2中报道的程序，由在乙醇(30mL)中的2-(2-羟苯基)-2-((1R,2R)-2-苯基环丙烷甲酰胺基)乙酸(234b)(1.42g,4.56mmol)，使用硫酸(0.486mL,9.12mmol)制备化合物234c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶)纯化后得到2-(2-羟苯基)-2-((1R,2R)-2-苯基环丙烷甲酰胺基)乙酸乙酯(234c)(1.14g,74％收率)，为白色固体；^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.81(d,J＝2.8Hz,1H)，8.66(t,J＝7.1Hz,1H)，7.34-7.17(m,2H)，7.19-7.06(m,5H)，6.89-6.74(m,2H)，5.70(dd,J＝7.6,1.8Hz,1H)，4.14-3.99(m,2H)，2.32-2.14(m,1H)，2.20-2.08(m,1H)，1.42-1.27(m,1H)，1.27-1.12(m,1H)，1.11(m,3H)；MS(ES+):340.2(M+1)，338.3(M-1)。

[2843] 步骤3:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)-2-((1R,2R)-2-苯基环丙烷甲酰胺基)乙酸乙酯(234d)的制备

[2844] 根据方案23的步骤2中报道的程序，由在DCM(20mL)中的3-(5-(羟甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(130d)(600mg,1.698mmol)，使用三苯基膦(512mg,1.952mmol)、2-(2-羟苯基)-2-((1R,2R)-2-苯基环丙烷甲酰胺基)乙酸乙酯(234c)(663mg,1.952mmol)和二-(4-氯苄基)偶氮二甲酸酯(DCAD,748mg,2.037mmol)在DCM(15mL)中的溶液制备化合物234d。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶24g，用己烷中的乙酸乙酯从0-50％洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)-2-((1R,2R)-2-苯基环丙烷甲酰胺基)乙酸乙酯(234d)(855mg,75％收率)，为白色泡沫状物；MS(ES+):575.30(M+1-Boc)。

[2845] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)-2-((1R,2R)-2-苯基环丙烷甲酰胺基)乙酸乙酯(234e)的制备

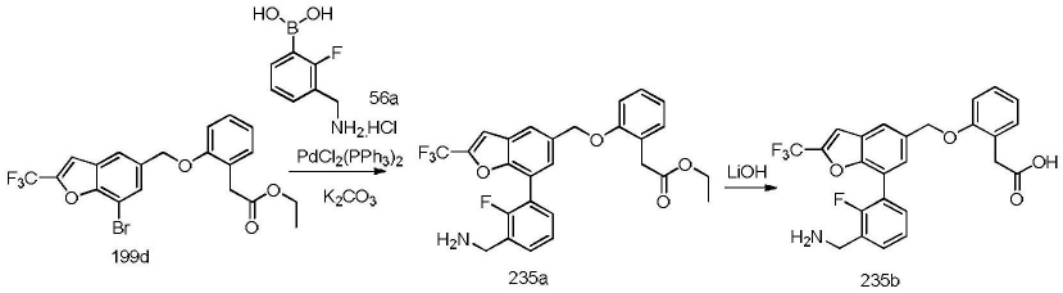
[2846] 根据方案1的步骤5中报道的程序，由在DCM(10mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)-2-((1R,2R)-2-苯基环丙烷甲酰胺基)乙酸乙酯(234d)(750mg,1.111mmol)，使用TFA(0.856mL,11.11mmol)制备化合物234e。这样在后处理后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)-2-((1R,2R)-2-苯基环丙烷甲酰胺基)乙酸乙酯(234e)(639mg,100％收率)，为TFA盐，其不经进一步纯化原样用于下一步；MS(ES+):575.30(M+1)。

[2847] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)-2-((1R,2R)-2-苯基环丙烷甲酰胺基)乙酸(234f)的制备

[2848] 根据方案1的步骤6中报道的程序，由在THF(5mL)和甲醇(5mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)-2-((1R,2R)-2-苯基环丙烷甲酰胺基)乙酸乙酯(234e)(500mg,0.870mmol)，使用一水合氢氧化锂(83mg,3.48mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物234f。这样在后处理并通过反相柱[C18(30g)，用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)-2-((1R,2R)-2-苯基环丙烷甲酰胺基)乙酸(234f)(332mg,70％收率)盐酸盐，为白色固体；^{1}H

NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.75(s,1H),8.80(dd,J＝13.2,8.1Hz,1H),8.52(s,3H),8.11(t,J＝2.3Hz,1H),8.04(d,J＝3.0Hz,1H),8.00-7.90(m,1H),7.79(dd,J＝6.7,1.6Hz,1H),7.76-7.69(m,1H),7.63-7.51(m,2H),7.30(ddd,J＝13.1,7.5,2.6Hz,3H),7.25-7.07(m,4H),7.06-6.93(m,3H),5.92(dd,J＝8.0,1.9Hz,1H),5.33(d,J＝5.5Hz,2H),4.23-4.05(m,2H),2.33-2.08(m,2H),1.43-1.04(m,2H);MS(ES+):547.2(M+1),(ES-):545.3(M-1);HPLC纯度:98.60%。

[2849] 方案235

[2850] 

[2851] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(235b)的制备

[2852] 步骤1:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(235a)的制备

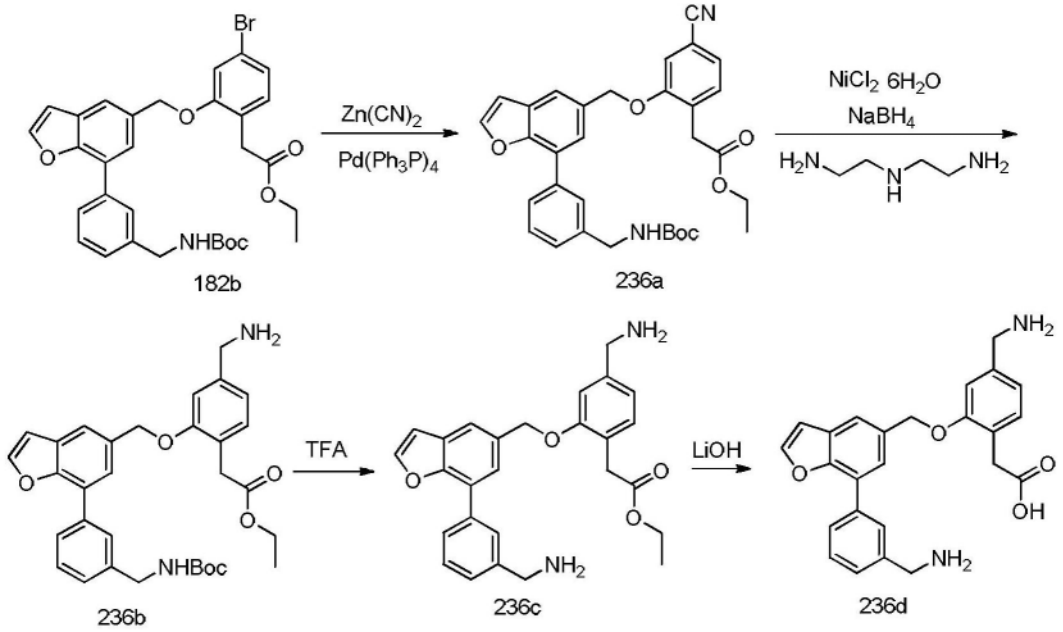
[2853] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-溴-2-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(199d)(198mg,0.433mmol),使用(3-(氨甲基)-2-氟苯基)硼酸盐酸盐(56a)(125mg,0.610mmol)、K_2CO_3(164mg,1.187mmol)在水(0.5mL)中的溶液、双(三苯基膦)氯化钯(II)(46mg,0.066mmol),并在100℃油浴上加热3h来制备化合物235a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(12g),用DCM中的DMA80从0-60%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(235a)(156mg,72%收率),为透明油状物;MS(ES+):502.2(M+1)。

[2854] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(235b)的制备

[2855] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各6mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(235a)(156mg,0.311mmol),使用一水合氢氧化锂(72mg,1.72mmol)在水(2.0mL)中的溶液制备化合物235b。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(235b)(33mg,22%收率)HCl盐,为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.61(s,2H),7.92(d,J＝1.5Hz,1H),7.81(d,J＝1.4Hz,1H),7.76-7.59(m,3H),7.40(t,J＝7.7Hz,1H),7.17(t,J＝7.6Hz,2H),7.03(d,J＝8.0Hz,1H),6.85(td,J＝7.4,1.1Hz,1H),5.25(s,2H),4.11(s,2H),3.53(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-63.41,-118.91。MS(ES+):474.1(M+1);MS(ES-):472.3(M-1)。HPLC纯度98.86%。

[2856] 方案236

[2857]



[2858] 2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(236d)的制备

[2859] 步骤1:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(236a)的制备

[2860] 将2-(4-溴-2-((7-(3-((叔丁氧羰基氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(182b)(0.600g,1.009mmol)、二氰基锌(0.142g,1.211mmol)、$Pd(Ph_3P)_4$(0.350g,0.303mmol)的混合物用氮气吹扫10分钟。添加无水DMF(6.0mL),并将悬浮液在120℃微波中加热40分钟。将反应混合物冷却到室温,用乙酸乙酯(100mL)和盐水(100mL)稀释。将水层分离,并用乙酸乙酯(100mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,干燥,过滤并蒸发至干。通过快速柱色谱法(硅胶12g,用己烷中的乙酸乙酯从0至100%洗脱)纯化得到的残留物,得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(236a)(0.435g,80%收率),为黄色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.10(d,J=2.2Hz,1H),7.73(dd,J=9.1,1.5Hz,3H),7.64(d,J=1.3Hz,1H),7.54(d,J=1.7Hz,1H),7.55-7.37(m,3H),7.30(d,J=7.6Hz,1H),7.07(d,J=2.2Hz,1H),5.31(s,2H),4.23(d,J=6.2Hz,2H),3.89(q,J=7.1Hz,2H),3.72(s,2H),1.39(s,9H),0.93(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES-):539.4(M-1)。

[2861] 步骤2:2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(236b)的制备

[2862] 经10分钟时段向冷却到0℃的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(236a)(0.150g,0.277mmol)在甲醇(10mL)中的溶液中添加六水合氯化镍(II)(0.016g,0.069mmol),接着添加硼氢化钠(0.063g,1.665mmol)并搅拌1h。将反应混合物用N1-(2-氨乙基)乙烷-1,2-二胺(0.060mL,0.555mmol)淬灭,在室温下搅拌1h并真空浓缩。将所得残留物在盐水(100mL)之间分配,并用EtOAc(2x 150mL)萃取。将合并的有机物干燥,过滤,真空浓缩。通过快速柱色谱法(硅胶24g,用DCM中的甲醇从0至40%洗脱)纯化得到的残留物,得到2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-

(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(236b)(0.138g,91%收率),为白色固体;MS(ES+):545.1(M+1);MS(ES-):579.0(M+Cl)。

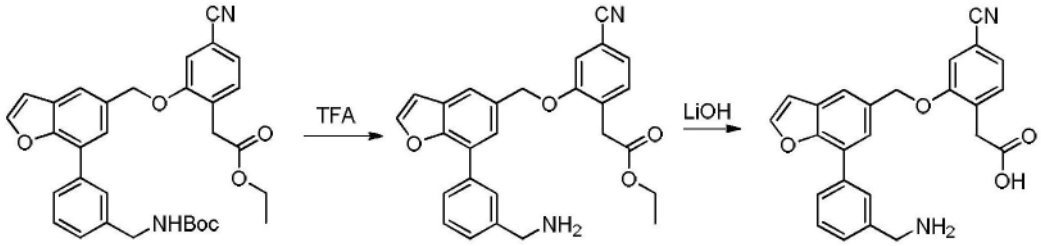
[2863] 步骤3:2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(236c)的制备

[2864] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(20mL)中的2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(236b)(0.132g,0.242mmol),使用TFA(0.373mL,4.85mmol)制备化合物236c。这样在后处理并通过反相柱色谱法(C-18柱,50g,用0.1%HCl水溶液和乙腈从0-100%洗脱)纯化后得到2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(236c)(0.068g,63%收率),为白色固体;MS(ES+):445.0(M+1)。

[2865] 步骤4:2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(236d)的制备

[2866] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(3mL)和甲醇(6mL)中的2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(236c)(0.065g,0.146mmol),使用2M LiOH(0.731mL,1.462mmol)制备化合物236d。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C-18,钢柱(250mm x 30mm),用0.1%HCl水溶液和乙腈从0-100%洗脱]纯化后得到2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(236d)(0.032g,53%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.24(s,1H,D_2O可交换),8.54(bs,6H,D_2O可交换),8.11(d,J=2.2Hz,1H),8.08-8.03(m,1H),7.99-7.90(m,1H),7.78(d,J=1.6Hz,1H),7.70(d,J=1.6Hz,1H),7.63-7.54(m,2H),7.45(d,J=1.6Hz,1H),7.25(d,J=7.6Hz,1H),7.07(d,J=2.2Hz,1H),7.02(dd,J=7.7,1.5Hz,1H),5.28(s,2H),4.14(s,2H),3.99(s,2H),3.60(s,2H);MS(ES+):417.00(M+1);MS(ES-):415.00(M-1)。

[2867] 方案237

[2868] 

236a 237a 237b

[2869] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸(237b)的制备

[2870] 步骤1:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(237a)的制备

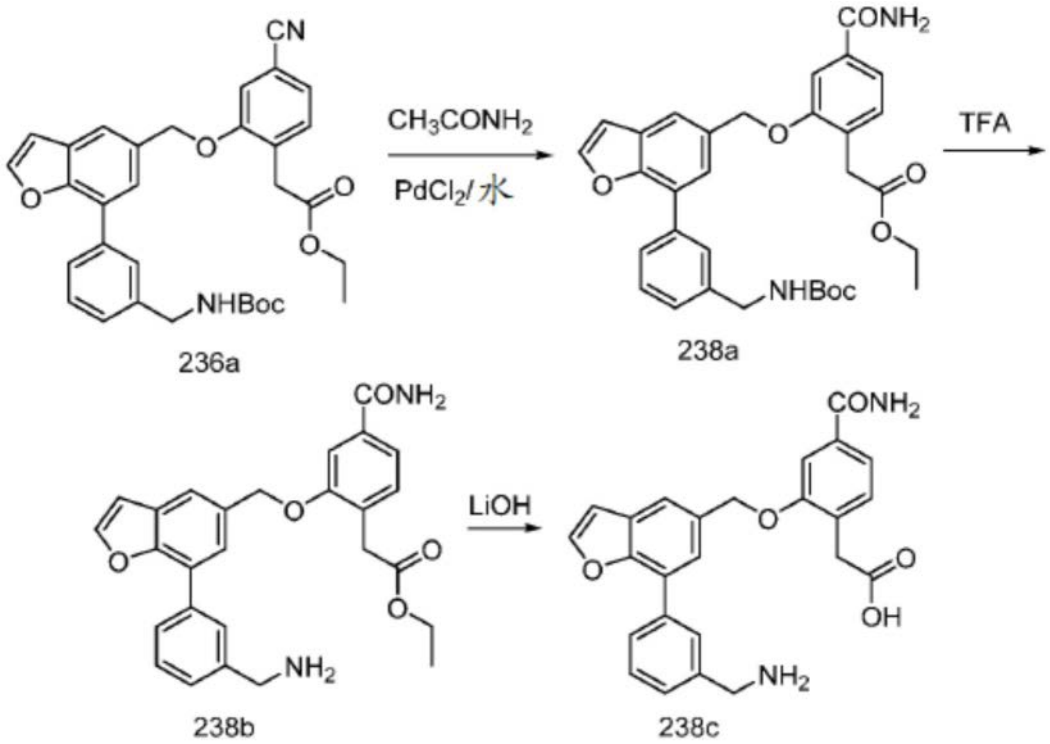
[2871] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(20mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(236a)(0.210g,0.388mmol),使用TFA(0.6mL,7.77mmol)制备化合物237a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶12g,用DCM中的甲醇从0-100%洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(237a)(0.159g,0.361mmol,93%收率),为白色固体;MS(ES+):441.2(M+1);MS(ES-):439.3(M-1)。

[2872] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸(237b)的制备

[2873] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(4mL)和甲醇(8mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(237a)(0.142g,0.322mmol,使用2M LiOH(0.806mL,1.612mmol)制备化合物237b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶12g,用DCM中的甲醇从0-100%洗脱)、接着进行反相柱色谱法[EZ-PREP,C-18柱,100g,用0.1%HCl水溶液和乙腈从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸(237b)(0.034g,0.082mmol,25.6%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.48(bs,1H,D_2O可交换),8.58(bs,3H,D_2O可交换),8.12(d,J=2.2Hz,1H),8.03-7.98(m,1H),7.92(td,J=4.5,1.8Hz,1H),7.76(d,J=1.5Hz,1H),7.66(d,J=1.6Hz,1H),7.63-7.56(m,3H),7.49-7.38(m,2H),7.08(d,J=2.2Hz,1H),5.35(s,2H),4.13(s,2H),3.70(s,2H);MS(ES+):413.2(M+1);HPLC纯度:98.84%;$C_{25}H_{20}N_2O_4 \cdot HCl \cdot 1.25H_2O$的分析计算值:C,63.69;H,5.02;N,5.94;实测值:C,63.84;H,4.96,N,5.92。

[2874] 方案238

[2875]



[2876] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸(238c)的制备

[2877] 步骤1:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸乙酯(238a)的制备

[2878] 将2-(2-((7-(3-((叔丁氧羰基氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(236a)(0.185g,0.342mmol)、乙酰胺(0.121g,2.053mmol)、氯化钯(II)(9.10mg,0.051mmol)在THF(2.00mL)和水(0.25mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用乙酸乙酯(100mL)和盐水(100mL)稀释。将水层分离,并用乙酸乙酯(100mL)萃取。

将合并的有机物用盐水洗涤，干燥，过滤并蒸发至干。通过快速柱色谱法(硅胶12g，用DCM中的甲醇从0至100％洗脱)纯化得到的残留物，得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸乙酯(238a)(0.166g，87％收率)，为白色固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ8.09(d，J＝2.2Hz，1H)，8.00(s，1H)，7.81-7.69(m，3H)，7.63(d，J＝1.5Hz，1H)，7.57(d，J＝1.6Hz，1H)，7.55-7.41(m，2H)，7.39(s，1H)，7.31(s，1H)，7.29(s，1H)，7.07(d，J＝2.2Hz，1H)，5.29(s，2H)，4.23(d，J＝6.2Hz，2H)，3.91(q，J＝7.1Hz，2H)，3.67(s，2H)，1.39(s，9H)，0.95(t，J＝7.1Hz，3H)；MS(ES+)：581.3(M+Na)；MS(ES-)：593.4(M+Cl)。

[2879] 步骤2：2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸乙酯(238b)的制备

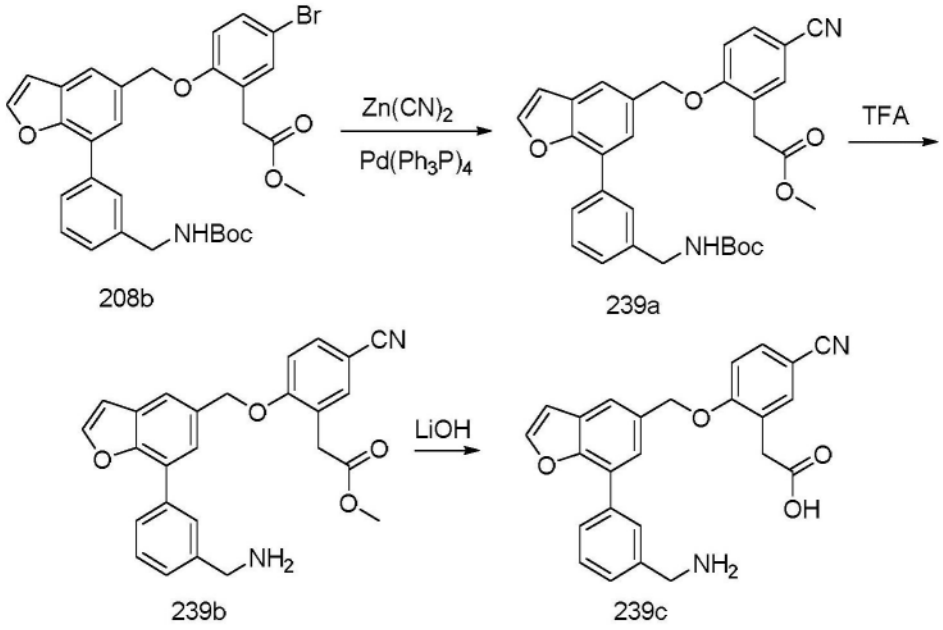
[2880] 根据方案1的步骤5中报道的程序，由在DCM(20mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸乙酯(238a)(0.162g，0.290mmol)，使用TFA(0.447mL，5.80mmol)制备化合物238b。这样在后处理并通过快速相柱色谱法(硅胶12g，用DCM中的甲醇从0-100％洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸乙酯(238b)(0.072g，43％收率)TFA盐，为透明蜡状物；MS(ES+)：459.2(M+1)；MS(ES-)：457.3(M-1)。

[2881] 步骤3：2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸(238c)的制备

[2882] 根据方案1的步骤6中报道的程序，由在THF(3mL)和甲醇(6mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸乙酯(238b)(0.070g，0.122mmol)，使用2M LiOH(0.306mL，0.611mmol)制备化合物238c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶12g，用DCM中的甲醇从0-100％洗脱)、接着进行反相柱色谱法(EZ-PREP，C-18柱，50g，用0.1％HCl水溶液和乙腈从0-100％洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸(238c)(0.034g，65％收率)HCl盐，为白色固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ12.31(s，1H，D_2O可交换)，8.42(s，3H，D_2O可交换)，8.11(d，J＝2.2Hz，1H)，8.01(t，J＝1.7Hz，2H)，7.93(dt，J＝7.3，1.8Hz，1H)，7.77(d，J＝1.5Hz，1H)，7.68(d，J＝1.6Hz，1H)，7.64-7.53(m，3H)，7.45(dd，J＝7.7，1.5Hz，1H)，7.38(s，1H)，7.30(d，J＝7.8Hz，1H)，7.07(d，J＝2.2Hz，1H)，5.33(s，2H)，4.14(s，2H)，3.65(s，2H)；MS(ES+)：431.1(M+1)；$C_{25}H_{22}N_2O_5$·HCl·$2H_2O$的分析计算值：C，59.70；H，5.41；N，5.57；实测值：C，59.80；H，5.30；N，5.70。

[2883] 方案239

[2884]



[2885] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氰基苯基)乙酸(239c)的制备

[2886] 步骤1:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氰基苯基)乙酸甲酯(239a)的制备

[2887] 根据方案236的步骤1中报道的程序,由在DMF(5mL)中的2-(5-溴-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(208b)(0.4g,0.69mmol),使用二氰基锌(0.10g,0.83mmol)、$Pd(Ph_3P)_4$(0.16g,0.14mmol),并在100℃油浴中加热3h来制备化合物239a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶12g,用己烷中的EtOAc从0至60%洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氰基苯基)乙酸甲酯(239a)(0.3g,83%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.09(d,J=2.2Hz,1H),7.95(s,2H),7.79(dd,J=8.5,2.2Hz,1H),7.76-7.70(m,2H),7.69(d,J=1.6Hz,1H),7.54(d,J=1.7Hz,1H),7.49(t,J=7.8Hz,2H),7.31(dd,J=8.2,3.5Hz,1H),7.07(d,J=2.2Hz,1H),5.36(s,2H),4.23(d,J=6.2Hz,2H),3.71(s,2H),3.46(s,3H),1.39(s,9H);MS(ES-):525.3(M-1)。

[2888] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氰基苯基)乙酸甲酯(239b)的制备

[2889] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(8mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氰基苯基)乙酸甲酯(239a)(0.3g,0.57mmol),使用TFA(0.88mL,11.39mmol)制备化合物239b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶12g,用DCM中的MeOH从0-100%洗脱)纯化后得到化合物(239b)(0.24g,100%收率),为透明蜡状物。通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]进一步纯化此样品,得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氰基苯基)乙酸甲酯(239b)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.32(s,3H),8.12(t,J=1.8Hz,1H),7.98(d,J=1.8Hz,1H),7.93-7.87(m,1H),7.80(dt,J=8.5,1.7Hz,1H),7.73(dt,J=3.6,1.5Hz,2H),7.64-7.49(m,3H),7.32(dd,J=8.6,1.3Hz,1H),7.10(t,J=

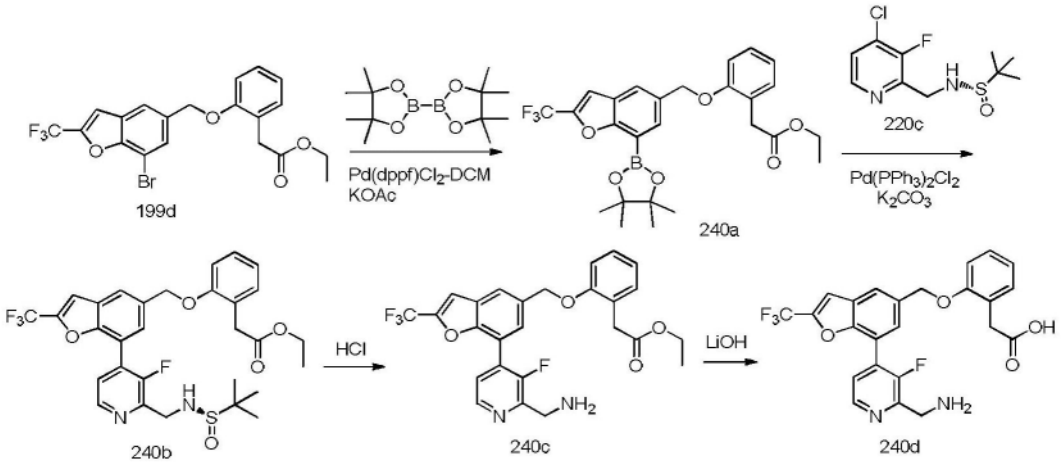
1.8Hz,1H),5.37(s,2H),4.14(d,J=5.7Hz,2H),3.71(s,2H),3.47(s,3H);MS(ES+):427.0(M+1)。

[2890] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氰基苯基)乙酸(239c)的制备

[2891] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/甲醇(各4mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氰基苯基)乙酸甲酯(239b)(0.2g,0.37mmol),使用水合氢氧化锂(0.16g,3.70mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物239c。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氰基苯基)乙酸(239c)(0.10g,65%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.45(s,1H),8.43(s,3H),8.12(d,J=2.2Hz,1H),8.00(s,1H),7.92(dt,J=7.2,1.8Hz,1H),7.80-7.69(m,3H),7.67-7.61(m,1H),7.61-7.51(m,2H),7.29(d,J=8.6Hz,1H),7.07(d,J=2.2Hz,1H),5.39(s,2H),4.13(s,2H),3.66(s,2H).;MS(ES^{+})413.2(M+1),MS(ES^{-})411.2(M-1)。

[2892] 方案240

[2893]



[2894] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(240d)的制备

[2895] 步骤1:2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-2-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(240a)的制备

[2896] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由2-(2-((7-溴-2-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(199d)(316mg,0.691mmol),在Ar气氛下使用双(频哪醇合)二硼(266mg,1.047mmol)、乙酸钾(217mg,2.211mmol)和在无水二噁烷(6mL)中的Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2(72mg,0.088mmol),并在90℃下加热过夜制备化合物240a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-2-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(240a)(326mg,94%收率),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.00(d,J=1.8Hz,1H),7.86(d,J=1.8Hz,1H),7.83-7.78(m,1H),7.30-7.19(m,2H),7.13-7.06(m,1H),6.92(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.23(s,2H),4.00(q,J=7.1Hz,2H),3.61(s,2H),1.17(s,12H),1.05(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-63.17。

[2897] 步骤2:(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-

基)-2-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(240b)的制备

[2898] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-2-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(240a)(326mg,0.646mmol),在Ar气氛下使用(S)-N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(220c)(230mg,0.869mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(73mg,0.104mmol)和K_2CO_3(309mg,2.236mmol)在水(0.5mL)中的溶液,并在100℃油浴上加热3h来制备化合物240b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DMA/DCM从0-80%洗脱]纯化后得到(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(240b)(392mg,100%收率),为淡黄色油状物。MS(ES+):607.2(M+1)。

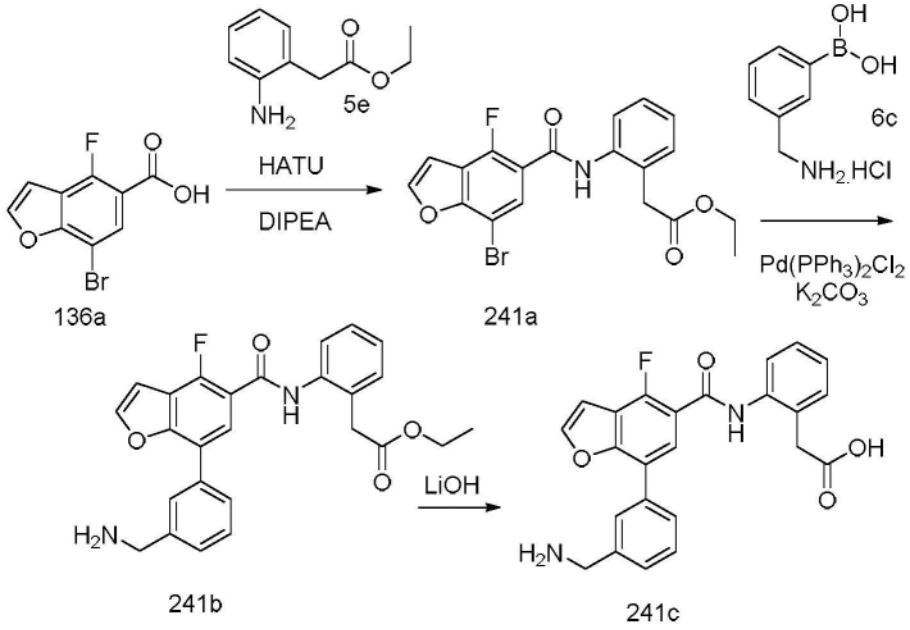
[2899] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(240c)的制备

[2900] 根据方案220的步骤5中报道的程序,由在甲醇(8mL)中的(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(240b)(392mg,0.65mmol),使用盐酸(在1,4-二噁烷中4M,0.5mL,2mmol)制备化合物240c。这样在后处理后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(240c)(324mg,100%收率)HCl盐,为黄色固体。通过采用反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]进一步纯化获得分析样品,得到化合物240c HCl盐,为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.59(q,J=6.1,5.6Hz,4H),8.03-7.95(m,1H),7.90(s,1H),7.75(d,J=10.1Hz,2H),7.22-7.13(m,2H),7.06(d,J=8.2Hz,1H),6.86(t,J=7.4Hz,1H),5.25(s,2H),4.31(d,J=5.9Hz,2H),3.87(q,J=7.1Hz,2H),3.59(d,J=8.7Hz,2H),0.92(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-63.44,-128.97。MS(ES+):503.2(M+1);MS(ES-):501.2(M-1)。

[2901] 步骤4:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(240d)的制备

[2902] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各3mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(240c)(230mg,0.458mmol),使用在水(2mL)中的水合氢氧化锂(121mg,2.88mmol)制备化合物240d。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(240d)(63mg,29.0%收率)HCl盐,为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.62(dd,J=11.0,5.4Hz,4H),8.01(d,J=1.6Hz,1H),7.86(d,J=1.4Hz,1H),7.83-7.72(m,2H),7.17(t,J=7.6Hz,2H),7.03(d,J=8.0Hz,1H),6.85(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.26(s,2H),4.40-4.25(m,2H),3.53(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-63.46,-128.80。MS(ES+):475.2(M+1);MS(ES-):473.2(M-1)。

[2903] 方案241

[2904] 

[2905] 2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)-4-氟苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸(241c)的制备

[2906] 步骤1:2-(2-(7-溴-4-氟苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(241a)的制备

[2907] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF(10mL)中的7-溴-4-氟苯并呋喃-5-甲酸(136a)(380mg,1.467mmol),使用2-(2-氨基苯基)乙酸乙酯(5e)(334mg,1.864mmol)、DIPEA(1.3mL,7.46mmol)和HATU(891mg,2.343mmol)制备化合物241a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶12g,用己烷中的乙酸乙酯从0-50%洗脱)纯化后得到2-(2-(7-溴-4-氟苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(241a)(608mg,99%收率),为黄色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.02(s,1H),8.30(d,J=2.2Hz,1H),7.84(d,J=5.9Hz,1H),7.48(d,J=7.7Hz,1H),7.40-7.30(m,3H),7.28-7.20(m,1H),4.06(qd,J=7.1,2.8Hz,2H),3.78(s,2H),1.16(dt,J=14.2,7.1Hz,3H)。

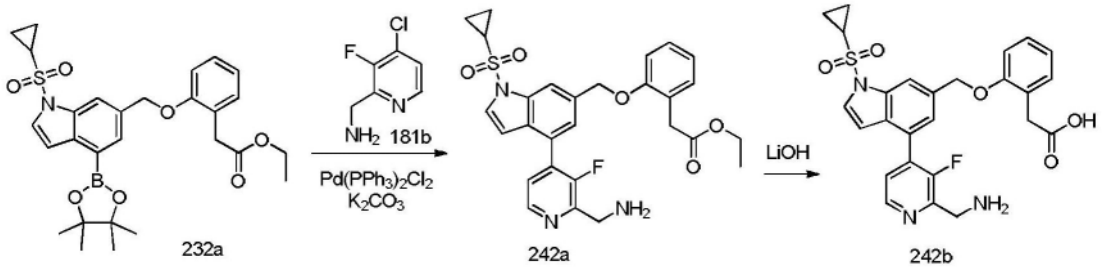
[2908] 步骤2:2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)-4-氟苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(241b)的制备

[2909] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-(7-溴-4-氟苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(241a)(125mg,0.297mmol),在Ar气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(71mg,0.379mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(35mg,0.050mmol)和K_2CO_3(148mg,1.071mmol)在水(0.5mL)中的溶液,并在100℃油浴上加热3h来制备化合物241b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶(12g),用DMA80/DCM从0-80%洗脱]纯化后得到2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)-4-氟苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(241b)(94mg,71%收率),为淡黄色油状物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.99(s,1H),8.25(d,J=2.2Hz,1H),7.82(d,J=6.6Hz,2H),7.72(d,J=7.6Hz,1H),7.48(dq,J=16.2,8.0Hz,3H),7.39-7.29(m,3H),7.29-7.19(m,1H),4.03(qd,J=7.1,2.8Hz,2H),3.81(d,J=7.0Hz,4H),1.09(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-120.55。MS(ES+):447.2(M+1)。

[2910] 步骤3:2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)-4-氟苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸(241c)的制备

[2911] 根据方案1的步骤6中报道的程序，由在MeOH/THF(各3mL)中的2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)-4-氟苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(241b)(92mg,0.206mmol)，使用水合氢氧化锂(52mg,1.24mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物241c。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g)，用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)-4-氟苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸(241c)(43mg,50%收率)，为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.04(d,J=2.2Hz,1H),8.54(s,2H),8.20(d,J=2.3Hz,1H),7.95(s,1H),7.86(dd,J=6.2,3.9Hz,2H),7.53(dd,J=5.7,3.8Hz,3H),7.32-7.21(m,3H),7.15(td,J=7.3,1.4Hz,1H),4.07(s,2H),3.67(s,2H)；^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-119.62。MS(ES+):419.0(M+1)；MS(ES-):417.9(M-1)。HPLC纯度99.53%。

[2912] 方案242

[2913] 

[2914] 2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-(环丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(242b)的制备

[2915] 步骤1:2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-(环丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(242a)的制备

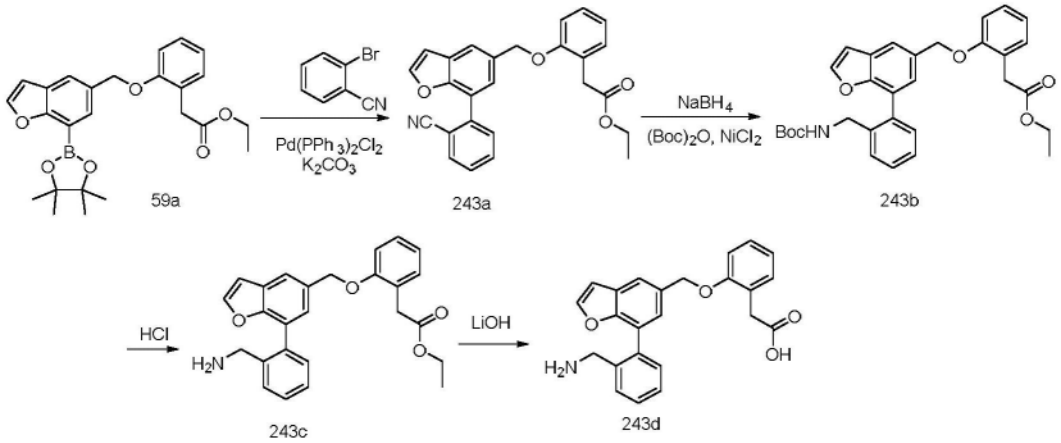
[2916] 根据方案1的步骤3中报道的程序，由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((1-(环丙基磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(232a)(0.33g,0.61mmol)，在Ar气氛下使用(4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲胺(181b)(0.15g,0.92mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.06g,0.09mmol)和K_2CO_3(0.211g,1.53mmol)在水(0.5mL)中的溶液，并在90℃油浴上加热4h来制备化合物242a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g)，用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g)，用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-(环丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(242a)(0.11g,33%收率)HCl盐，为黄色固体;MS(ES+):538.2(M+1)。

[2917] 步骤2:2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-(环丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(242b)的制备

[2918] 根据方案1的步骤6中报道的程序，由在THF/MeOH(各4mL)中的2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-(环丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(242a)(0.11g,0.21mmol)，使用在水(1mL)中的水合氢氧化锂(0.09g,2.05mmol)制备化合物242b。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g)，用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-(环丙基磺酰基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(242b)(0.01g,10%收率)HCl盐，为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.17(s,1H),8.61(d,J=5.0Hz,1H),8.46(s,3H),8.16(s,1H),7.78(d,J=3.8Hz,1H),7.70(t,J=5.3Hz,1H),7.56(s,1H),7.29-7.19(m,2H),7.12(d,J=8.1Hz,1H),6.92(dd,J=7.9,

6.8Hz,1H),6.75(t,J=3.5Hz,1H),5.35(s,2H),4.38(d,J=6.0Hz,2H),3.59(s,2H),3.25-3.07(m,1H),1.35-1.06(m,4H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-128.57;MS(ES+):510.9(M+1),MS(ES-):508.9(M-1)。HPLC纯度:96.58%。

[2919] 方案243

[2920] 

[2921] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(243d)的制备

[2922] 步骤1:2-(2-((7-(2-氰基苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(243a)的制备

[2923] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(2mL)中的2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(59a)(500mg,1.146mmol),在氮气氛下使用2-溴苄腈(229mg,1.261mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(80mg,0.115mmol)和K_2CO_3(475mg,3.44mmol)在水(1mL)中的溶液,并在100℃油浴上加热16h来制备化合物243a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用己烷中的乙酸乙酯从0-15%洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(2-氰基苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(243a)(293mg,62%收率),为淡品红色稠油状物。^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.90-7.83(m,1H),7.81-7.68(m,4H),7.58-7.49(m,2H),7.28(m,1H),7.25(d,J=7.0Hz,1H),7.04-6.94(m,2H),6.89(d,J=2.2Hz,1H),5.26(s,2H),4.07(q,J=7.1Hz,2H),3.72(s,2H),1.14(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):412(M+1)。

[2924] 步骤2:2-(2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(243b)的制备

[2925] 根据方案236的步骤2中报道的程序,由在甲醇(10mL)中的2-(2-((7-(2-氰基苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(243a)(0.28g,0.681mmol),使用Boc酸酐(0.297g,1.361mmol)、六水合氯化镍(II)(0.016g,0.068mmol)、硼氢化钠(0.180g,4.76mmol)和N1-(2-氨乙基)乙烷-1,2-二胺(0.147mL,1.361mmol)制备化合物243b。这样在后处理并通过快速柱色谱法纯化后得到2-(2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(243b)。

[2926] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(243c)的制备

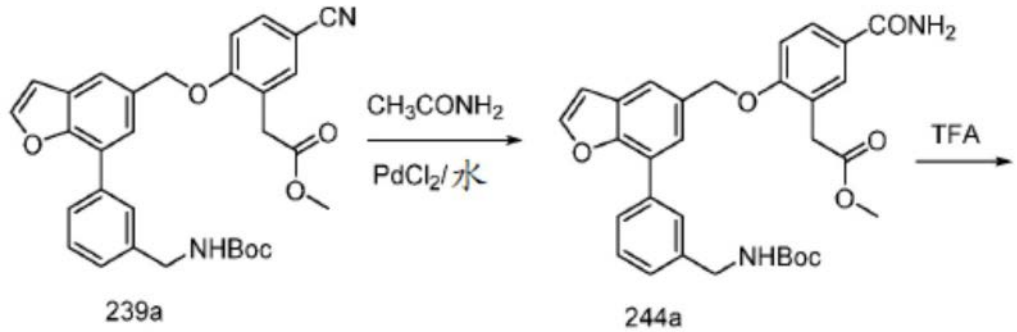
[2927] 根据方案220的步骤5中报道的程序,由在甲醇(8mL)中的2-(2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(243b)(来自步骤2),使用

盐酸(在甲醇中1.5M,24.95mL,37.4mmol)制备化合物243c。这样在后处理并通过快速柱色谱法纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(243c),为稠透明无色油状物。

[2928] 步骤4:2-(2-((7-(2-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(243d)的制备

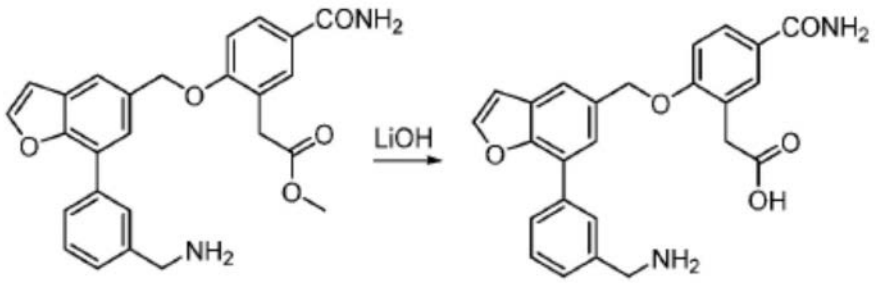
[2929] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(2mL)、THF(各1mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(243c)(来自步骤3),使用一水合氢氧化锂(0.143g,3.40mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物243d。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(243d)(75mg,3步28%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.02(d,J=2.2Hz,1H),7.82(d,J=1.6Hz,1H),7.75(d,J=7.5Hz,1H),7.64-7.43(m,3H),7.39(d,J=1.7Hz,1H),7.32-7.19(m,2H),7.15-7.02(m,2H),6.91(dd,J=7.9,6.8Hz,1H),5.26(s,2H),3.87(s,2H),3.59(s,2H)。HPLC纯度:98.7%;MS(ES+):388(M+1);MS(ES-):386(M-1);$C_{24}H_{21}NO_4$·HCl·1.5H_2O的分析计算值:C,63.93;H,5.59;N,3.11;Cl,7.86;实测值:C,64.11;H,5.33;N,3.11;Cl,8.06。

[2930] 方案244



239a 244a

[2931]



244b 244c

[2932] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氨甲酰基苯基)乙酸(244c)的制备

[2933] 步骤1:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氨甲酰基苯基)乙酸甲酯(244a)的制备

[2934] 根据方案238的步骤1中报道的程序,由2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氰基苯基)乙酸甲酯(239a)(0.32g,0.61mmol),使用乙酰胺(0.22g,3.65mmol)、在THF(4mL)和水(0.4mL)中的氯化钯(II)(0.02g,0.09mmol)制备化合物244a。这样在后处理并通过快速相柱色谱法(硅胶12g,用DCM中的甲醇从0至100%洗

脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氨甲酰基苯基)乙酸甲酯(244a)(0.18g,54%收率),为白色固体;MS(ES+):543.0(M-1)。

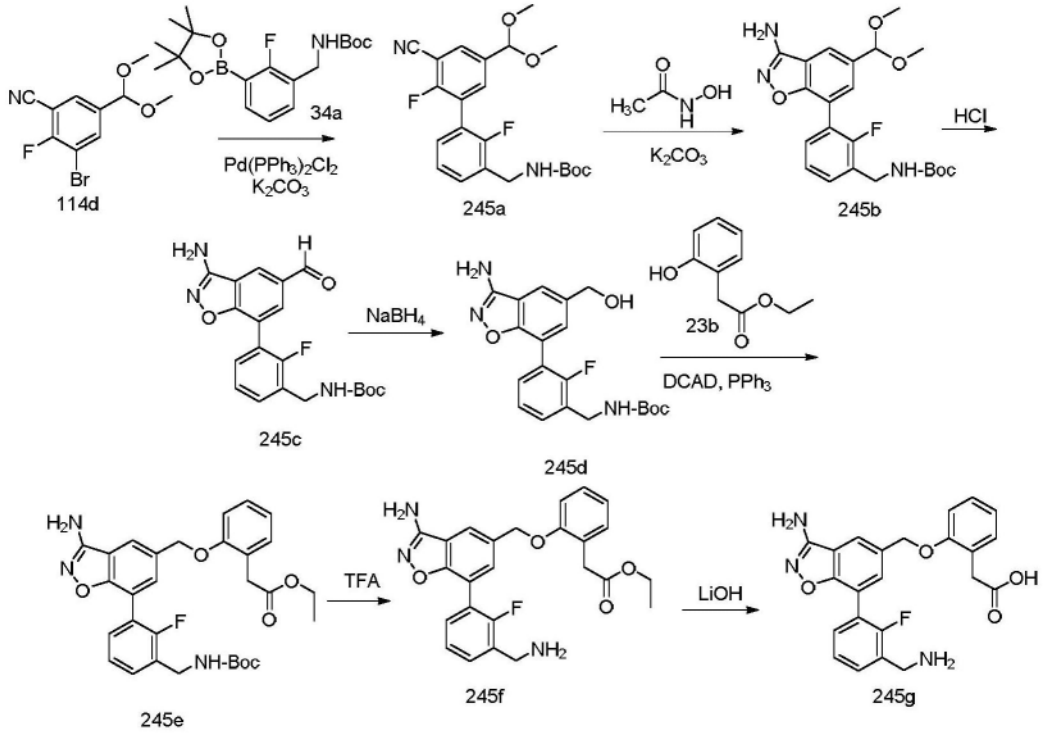
[2935] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氨甲酰基苯基)乙酸甲酯(244b)的制备

[2936] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(6mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氨甲酰基苯基)乙酸甲酯(244a)(0.18g,0.33mmol),使用TFA(0.51mL,6.61mmol)制备化合物244b。这样在后处理并通过快速相柱色谱法(硅胶12g,用DCM中的甲醇从0-50%洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氨甲酰基苯基)乙酸甲酯(244b)(0.12g,82%收率),为白色蜡状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.21(s,4H),8.12(d,J=2.2Hz,1H),7.98(d,J=1.8Hz,1H),7.91(dt,J=7.8,1.5Hz,1H),7.85-7.77(m,3H),7.74(d,J=1.6Hz,1H),7.65-7.57(m,2H),7.57-7.50(m,1H),7.24-7.14(m,2H),7.10(d,J=2.2Hz,1H),5.33(s,2H),4.15(s,2H),3.68(s,2H),3.47(s,3H);MS(ES+):445.1(M+1),MS(ES-):443.0(M-1)。

[2937] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氨甲酰基苯基)乙酸(244c)的制备

[2938] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各4mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氨甲酰基苯基)乙酸甲酯(244b)(0.11g,0.25mmol),使用水合氢氧化锂(0.10g,2.48mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物244c。这样在后处理并通过反相柱色谱法(EZ-PREP,C-18柱,50g,用0.1%HCl水溶液和乙腈从0-100%洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氨甲酰基苯基)乙酸(244c)(0.06g,58%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.35(s,1H),8.39(s,3H),8.11(d,J=2.2Hz,1H),8.00(d,J=1.9Hz,1H),7.93(dt,J=7.4,1.7Hz,1H),7.84-7.75(m,4H),7.65(d,J=1.6Hz,1H),7.63-7.52(m,2H),7.22-7.11(m,2H),7.07(d,J=2.2Hz,1H),5.35(s,2H),4.14(s,2H),3.62(s,2H);MS(ES+):431.0(M+1),MS(ES-):429.0(M-1)。HPLC纯度:99.75%。

[2939] 方案245

[2940] 

[2941] 2-(2-((3-氨基-7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并[d]异噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(245g)的制备

[2942] 步骤1:((3'-氰基-5'-(二甲氧基甲基)-2,2'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(245a)的制备

[2943] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(30mL)中的3-溴-5-(二甲氧基甲基)-2-氟苄腈(114d)(600mg,2.189mmol),在氮气氛下使用2-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(34a)(1153mg,3.28mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(307mg,0.438mmol)和K_2CO_3(908mg,6.57mmol)在水(3mL)中的溶液,并在100℃油浴上加热3h来制备化合物245a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷/乙酸乙酯(1:0至3:1)洗脱]纯化后得到((3'-氰基-5'-(二甲氧基甲基)-2,2'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(245a)(549mg,60%),为浅黄色胶状物;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.96(ddd,J=5.9,2.2,0.6Hz,1H),7.78(dd,J=7.1,2.2Hz,1H),7.53-7.28(m,4H),5.55-5.42(m,1H),4.24(d,J=6.1Hz,2H),3.29(s,6H),1.40(s,9H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-110.59(d,J=17.5Hz),-121.69(d,J=17.5Hz);MS(ES+):441.20(M+Na)。

[2944] 步骤2:3-(3-氨基-5-(二甲氧基甲基)苯并[d]异噁唑-7-基)-2-氟苄基氨基甲酸叔丁酯(245b)的制备

[2945] 根据方案114的步骤4中报道的程序,由在DMF(15mL)中的((3'-氰基-5'-(二甲氧基甲基)-2,2'-二氟-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(245a)(535mg,1.279mmol),使用N-羟基乙酰胺(297mg,3.84mmol)、碳酸钾(530mg,3.84mmol)制备化合物245b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷/乙酸乙酯(1:0至1:1)洗脱]纯化后得到3-(3-氨基-5-(二甲氧基甲基)苯并[d]异噁唑-7-基)-2-氟苄基氨基甲酸叔丁酯(245b)(382mg,69%),为白色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.98(dd,J=1.6,0.7Hz,1H),7.58-7.56(m,1H),7.54-7.45(m,2H),7.42-7.27(m,2H),6.55(s,2H),5.56(s,1H),4.25(d,

J＝6.1Hz,2H),3.29(s,6H),1.40(s,9H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-121.39;MS(ES+):432.20(M+1)&454.20(M+Na);MS(ES-):430.20(M-1)。

[2946] 步骤3:3-(3-氨基-5-甲酰基苯并[d]异噁唑-7-基)-2-氟苄基氨基甲酸叔丁酯(245c)的制备

[2947] 根据方案114的步骤5中报道的程序,由在THF(12mL)中的3-(3-氨基-5-(二甲氧基甲基)苯并[d]异噁唑-7-基)-2-氟苄基氨基甲酸叔丁酯(245b)(300mg,0.695mmol),使用浓盐酸(0.145mL,1.738mmol)制备化合物245c。这样在后处理后得到3-(3-氨基-5-甲酰基苯并[d]异噁唑-7-基)-2-氟苄基氨基甲酸叔丁酯(245c)(267mg),为白色固体,其原样用于下一步;MS(ES+):408.10(M+Na)。

[2948] 步骤4:3-(3-氨基-5-(羟甲基)苯并[d]异噁唑-7-基)-2-氟苄基氨基甲酸叔丁酯(245d)的制备

[2949] 根据方案114的步骤6中报道的程序,由在THF(20mL)中的3-(3-氨基-5-甲酰基苯并[d]异噁唑-7-基)-2-氟苄基氨基甲酸叔丁酯(245c)(264mg,0.685mmol),使用硼氢化钠(52mg,1.370mmol)制备化合物245d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用乙酸乙酯中的己烷/10%甲醇(1:0至1:1)洗脱]纯化后得到3-(3-氨基-5-(羟甲基)苯并[d]异噁唑-7-基)-2-氟苄基氨基甲酸叔丁酯(245d)(179mg,2步68%),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.86-7.83(m,1H),7.52-7.44(m,3H),7.42-7.26(m,2H),6.47(s,2H),5.37(t,J＝5.6Hz,1H),4.63(d,J＝5.6Hz,2H),4.25(d,J＝6.1Hz,2H),1.41(s,9H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-121.17;MS(ES+):388.20(M+1)&410.10(M+Na)。

[2950] 步骤5:2-(2-((3-氨基-7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)苯并[d]异噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(245e)的制备

[2951] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(12mL)和THF(12mL)中的3-(3-氨基-5-(羟甲基)苯并[d]异噁唑-7-基)-2-氟苄基氨基甲酸叔丁酯(245d)(170mg,0.439mmol),使用三苯基膦(173mg,0.658mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(198mg,1.097mmol)和二-(4-氯苄基)偶氮二甲酸酯(DCAD,242mg,0.658mmol)在DCM(12mL)中的溶液制备化合物245e。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷/乙酸乙酯(1:0至1:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((3-氨基-7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)苯并[d]异噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(245e)(240mg,100%),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.94(d,J＝1.5Hz,1H),7.65(s,1H),7.55-7.17(m,6H),7.15-7.11(m,1H),6.97-6.87(m,1H),6.52(s,2H),5.20(s,2H),4.25(d,J＝6.1Hz,2H),3.85(q,J＝7.1Hz,2H),3.61(s,2H),1.40(s,9H),0.93(t,J＝7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-120.90;MS(ES+):550.20(M+1)&572.30(M+Na)。

[2952] 步骤6:2-(2-((3-氨基-7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并[d]异噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(245f)的制备

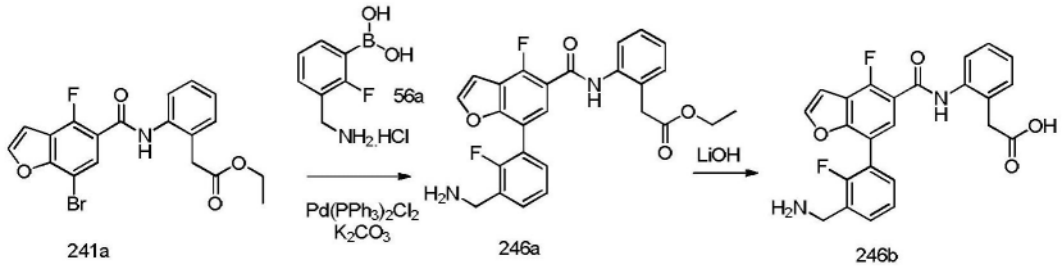
[2953] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(12mL)中的2-(2-((3-氨基-7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)苯并[d]异噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(245e)(220mg,0.400mmol),使用TFA(0.308mL,4.00mmol)制备化合物245f。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用二氯甲烷/DMA 80(1:0至3:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((3-氨基-7-(3-(氨甲基)2-氟苯基)苯并[d]异噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(245f)(125mg,

70%),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.94(d,J=1.6Hz,1H),7.67-7.57(m,2H),7.54-7.47(m,1H),7.34(t,J=7.6Hz,1H),7.30-7.19(m,2H),7.15-7.11(m,1H),6.96-6.88(m,1H),6.52(s,2H),5.20(s,2H),3.92-3.82(m,4H),3.61(s,2H),0.94(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):450.20(M+1)&472.20(M+Na)。

[2954] 步骤7:2-(2-((3-氨基-7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并[d]异噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(245g)的制备

[2955] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各6mL)中的2-(2-((3-氨基-7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并[d]异噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(245f)(85mg,0.189mmol),使用水合氢氧化锂(81mg,1.891mmol)在水(6mL)中的溶液制备化合物245g。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18柱,用水(含0.1%HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱)]纯化后得到2-(2-((3-氨基-7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并[d]异噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(245g)(54mg,68%)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.50(s,3H),7.98(d,J=1.5Hz,1H),7.74-7.63(m,3H),7.43(t,J=7.7Hz,1H),7.29-7.19(m,2H),7.13-7.08(m,1H),6.92(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.24(s,2H),4.21-4.11(m,2H),3.59(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.35;MS(ES+):422.0(M+1);MS(ES-):419.90(M-1)。

[2956] 方案246

[2957] 

[2958] 2-(2-(7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-4-氟苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸(246b)的制备

[2959] 步骤1:2-(2-(7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-4-氟苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(246a)的制备

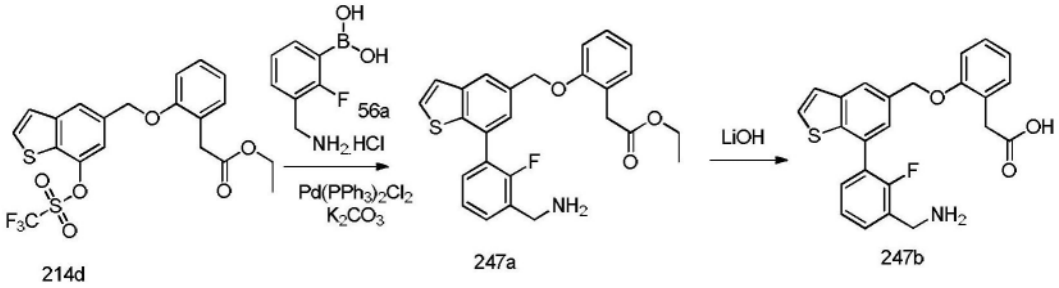
[2960] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-(7-溴-4-氟苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(241a)(125mg,0.297mmol),在Ar气氛下使用(3-(氨甲基)-2-氟苯基)硼酸盐酸盐(56a)(92mg,0.451mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(42mg,0.060mmol)和K_2CO_3(131mg,0.948mmol)在水(0.5mL)中的溶液,并在100℃油浴上加热3h来制备化合物246a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶(12g),用DMA80/DCM从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-(7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-4-氟苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(246a)(138mg,100%收率),为淡黄色油状物;MS(ES+):465.0(M+1)。

[2961] 步骤2:2-(2-(7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-4-氟苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸(246b)的制备

[2962] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各3mL)中的2-(2-(7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-4-氟苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(246a)(132mg,0.284mmol),使用水合氢氧化锂(66mg,1.57mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物246b。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-

(7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-4-氟苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸(246b)(48mg,39%收率)HCl盐,为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.40(s,1H),9.96(d,J=2.3Hz,1H),8.56(s,3H),8.16(d,J=2.3Hz,1H),7.76-7.62(m,3H),7.49(d,J=7.8Hz,1H),7.38(t,J=7.7Hz,1H),7.32-7.20(m,3H),7.20-7.11(m,1H),4.11(s,2H),3.65(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.44,-118.68。MS(ES+):437.0(M+1);MS(ES-):434.9(M-1)。HPLC纯度98.76%。

[2963] 方案247

[2964] 

[2965] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并[b]噻吩-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(247b)的制备

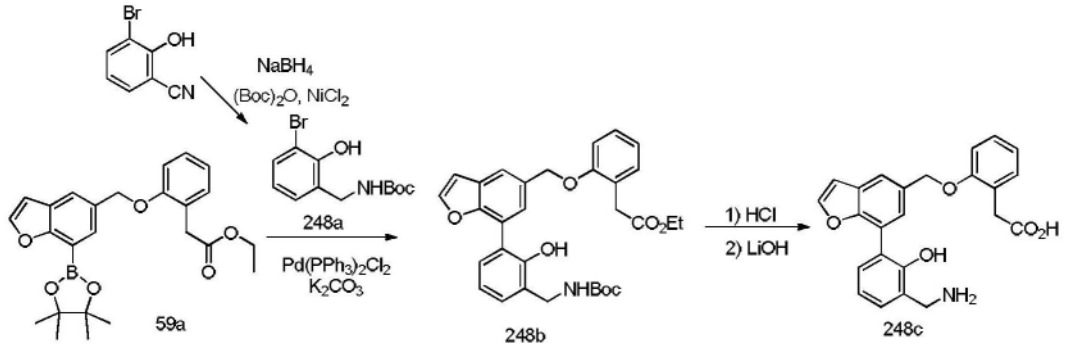
[2966] 步骤1:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并[b]噻吩-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(247a)的制备

[2967] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(2-((7-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)苯并[b]噻吩-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(214d)(104mg,0.219mmol),使用(3-(氨甲基)-2-氟苯基)硼酸盐酸盐(56a)(54.0mg,0.263mmol)、K_2CO_3(91mg,0.658mmol)在水(1mL)中的溶液、Pd(PPh_3)$_2Cl_2$(15mg,0.022mmol),并在Ar气氛和100℃下加热16h来制备化合物247a。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并[b]噻吩-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(247a),为透明淡黄色油状物;MS(ES+):450(M+1);472(M+Na)。

[2968] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并[b]噻吩-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(247b)的制备

[2969] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(1mL)和MeOH(2mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并[b]噻吩-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(247a)(来自上面的步骤),使用LiOH·H_2O(28mg,0.658mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物247b。这样在后处理并通过反相柱色谱法(C18,100g,含0.1%HCl的H_2O中的0-60%MeCN)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并[b]噻吩-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(247b)(53mg,57%收率)HCl盐,为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.97(d,J=5.4Hz,1H),7.77(q,J=5.6,5.0Hz,1H),7.62(dt,J=9.6,5.1Hz,2H),7.49(q,J=5.6,5.0Hz,1H),7.37(q,J=7.1,6.3Hz,2H),7.15(dd,J=8.4,5.0Hz,2H),7.02(t,J=6.8Hz,1H),6.83(q,J=7.1Hz,1H),5.22(d,J=5.3Hz,2H),4.10(d,J=5.4Hz,2H),3.51(d,J=5.5Hz,2H)。MS(ES+):422(M+1);(ES-):420(M-1);$C_{24}H_{20}FNO_3S$·HCl·H_2O的分析计算值:C,60.56;H,4.87;Cl,7.45;N,2.94;实测值:C,60.24;H,4.81;Cl:7.68;N:2.98。

[2970] 方案248

[2971] 

[2972] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-羟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(248c)的制备

[2973] 步骤1:3-溴-2-羟基苄基氨基甲酸叔丁酯(248a)的制备

[2974] 根据方案236的步骤2中报道的程序,由在甲醇(10mL)中的3-溴-2-羟基苄腈(500mg,2.53mmol;CAS#13073-28-4),使用Boc酸酐(1102mg,5.05mmol)、六水合氯化镍(II)(60mg,0.253mmol)、硼氢化钠(669mg,17.68mmol)和N1-(2-氨乙基)乙烷-1,2-二胺(0.147mL,1.361mmol)制备化合物248a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(SiO_2,己烷中的0-15%EtOAc)纯化后得到3-溴-2-羟基苄基氨基甲酸叔丁酯(248a)(541mg,71%收率),为稠透明无色油状物;MS(ES-):300(M-1)。

[2975] 步骤2:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-羟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(248b)的制备

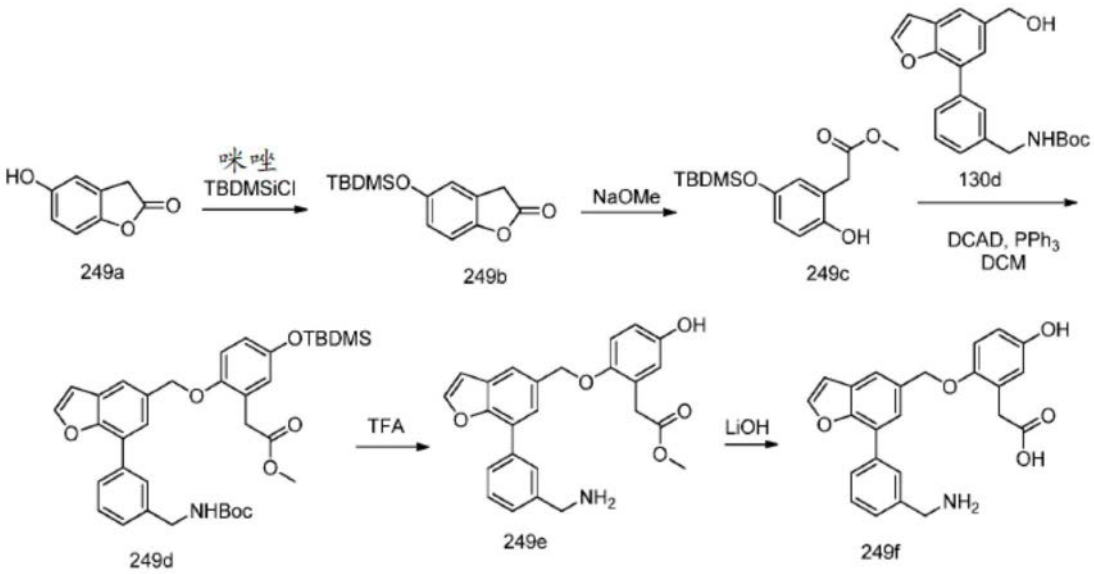
[2976] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(59a)(918mg,2.104mmol),在氮气氛下使用3-溴-2-羟基苄基氨基甲酸叔丁酯(248a)(763mg,2.52mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(148mg,0.210mmol)和K_2CO_3(872mg,6.31mmol)在水(1mL)中的溶液,并在100℃油浴上加热16h来制备化合物248b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(SiO_2,己烷中的0-20%EtOAc)纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-羟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(248b),为透明淡黄色油状物;MS(ES+)554(M+Na),(ES-):530(M-1)。

[2977] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-羟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(248c)的制备

[2978] 将在1.5M HCl中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-羟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(248b)(来自步骤2)在MeOH中的溶液(21.04mL,42.1mmol)在60℃下加热1h并真空浓缩。通过快速柱色谱法(SiO_2,DCM中的0-10%MeOH)纯化残留物,得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-羟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯,为稠透明无色油状物。将油状物和$LiOH \cdot H_2O$(353mg,8.42mmol)悬浮在MeOH(2mL)、THF(1mL)和水(1mL)中,并在室温下搅拌16h。然后将溶液真空浓缩,并通过反相柱色谱法(C18,100g,含0.1%HCl的H_2O中的0-60%MeCN)纯化残留物,得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-羟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(248c)(183mg,2步22%收率)HCl盐,为白色固体。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.25(s,4H),7.98(d,J=2.2Hz,1H),7.75(d,J=1.6Hz,1H),7.43(dd,J=7.6,1.7Hz,1H),7.40-7.29(m,2H),7.29-7.16(m,2H),7.10(d,J=8.0Hz,1H),7.07-6.95

(m,2H),6.90(td,J＝7.3,1.1Hz,1H),5.24(s,2H),4.09(s,2H),3.58(s,2H)。HPLC纯度:98.1%;MS(ES+):404(M+1)。

[2979] 方案249

[2980] 

[2981] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-羟苯基)乙酸(249f)的制备

[2982] 步骤1:5-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)苯并呋喃-2(3H)-酮(249b)的制备

[2983] 向5-羟基苯并呋喃-2(3H)-酮(249a)(1g,6.66mmol;CAS#2688-48-4)在DMF(10mL)中的溶液中添加1H-咪唑(0.45g,6.66mmol)和叔丁基氯二甲基硅烷(1.21g,7.99mmol)。将混合物在室温下搅拌8h,用EtOAc稀释,并用水和盐水洗涤。将有机层干燥,浓缩,并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc从0-50%洗脱]纯化得到的残留物,得到5-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)苯并呋喃-2(3H)-酮(249b)(1.13g,64%收率),为浅黄色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.05(dd,J＝8.6,0.5Hz,1H),6.90-6.84(m,1H),6.76(m,1H),3.88(q,J＝0.9Hz,2H),0.95(s,9H),0.17(s,6H);MS(ES-):263.3(M-1)。

[2984] 步骤2:2-(5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-羟苯基)乙酸甲酯(249c)的制备

[2985] 在0℃下向5-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)苯并呋喃-2(3H)-酮(249b)(0.5g,1.89mmol)在MeOH(10mL)中的溶液中添加甲醇钠(0.11g,2.08mmol)。将混合物在0℃下搅拌1h并真空浓缩。将残留物溶解在水中,并使用AcOH将pH调节至6。将混合物用DCM稀释,并用水和盐水洗涤。将有机层干燥,过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc从0-50%洗脱]纯化得到的残留物,得到2-(5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-羟苯基)乙酸甲酯(249c)(0.31g,55%收率),为浅黄色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.06(s,1H),6.68-6.59(m,2H),6.55(dd,J＝8.5,3.0Hz,1H),3.58(s,3H),3.50(s,2H),0.93(s,9H),0.13(s,6H);MS(ES+):297.2(M+1),MS(ES-):295.2(M-1)。

[2986] 步骤3:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)苯基)乙酸甲酯(249d)的制备

[2987] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(10mL)中的3-(5-(羟甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(130d)(0.28g,0.78mmol),使用三苯基膦(0.27g,1.01mmol)、2-(5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-羟苯基)乙酸甲酯(249c)(0.3g,1.01mmol)和二-

(4-氯苄基)偶氮二甲酸酯二-(4-氯苄基)偶氮二甲酸酯(0.37g,1.01mmol)制备化合物249d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶12g柱,用己烷中的EtOAc/MeOH＝9:1从0-30％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)苯基)乙酸甲酯(249d)(0.24g,49％收率),为带棕色的非晶形固体;MS(ES-):530.8(M-Boc-1)。

[2988] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-羟苯基)乙酸甲酯(249e)的制备

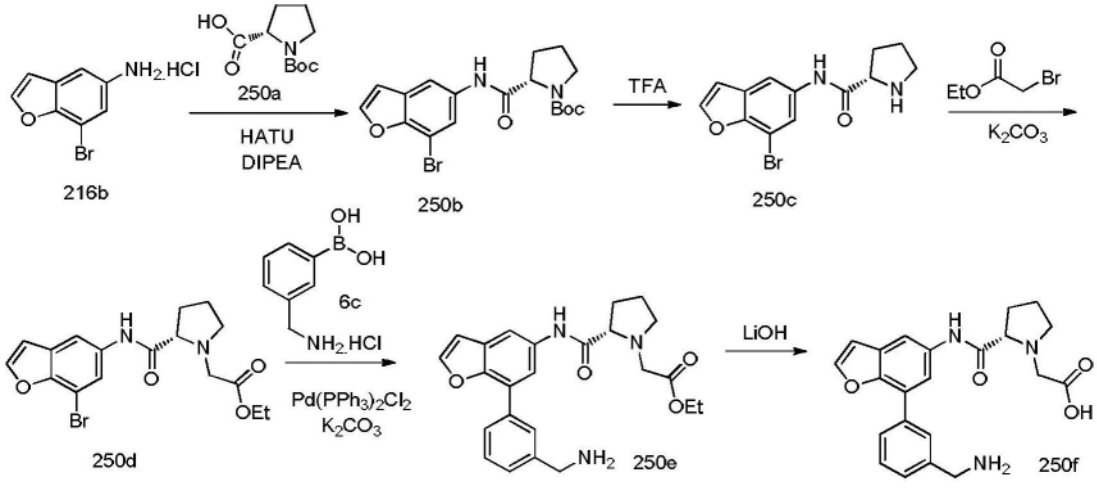
[2989] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(6mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)苯基)乙酸甲酯(249d)(0.24g,0.38mmol),使用TFA(0.59mL,7.60mmol)制备化合物249e。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶12g,用DCM中的MeOH从0-50％洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-羟苯基)乙酸甲酯(249e)(0.13g,82％收率),为白色蜡状物;MS(ES+):418.1(M+1)。

[2990] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-羟苯基)乙酸(249f)的制备

[2991] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/甲醇(各4mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-羟苯基)乙酸甲酯(249e)(0.13g,0.31mmol),使用水合氢氧化锂(0.13g,3.11mmol)在水(4mL)中的溶液制备化合物249f。这样在后处理并通过反相柱[C18(30g),用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-羟苯基)乙酸(249f)(0.01g,10％收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.23(s,1H),8.96(s,1H),8.35(s,3H),8.09(dd,J＝4.2,2.2Hz,1H),7.98(t,J＝1.7Hz,1H),7.97-7.89(m,2H),7.74(d,J＝1.6Hz,1H),7.62(d,J＝1.9Hz,1H),7.60-7.56(m,1H),7.06(d,J＝2.2Hz,1H),6.90(d,J＝8.7Hz,1H),6.66(d,J＝2.9Hz,1H),6.60(dd,J＝8.7,3.0Hz,1H),5.14(s,2H),4.14(d,J＝5.8Hz,2H),3.51(s,2H);MS(ES+):404.0(M+1),MS(ES-):402.0(M-1)。HPLC纯度:97.78％。

[2992] 方案250

[2993]



[2994] (S)-2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)乙酸(250f)的制备

[2995] 步骤1：(S)-2-((7-溴苯并呋喃-5-基)氨甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(250b)的制备

[2996] 根据方案1的步骤4中报道的程序，由7-溴苯并呋喃-5-胺盐酸盐(216b)(450mg，1.811mmol)，使用(S)-1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-2-甲酸(250a)(487mg，2.264mmol)、DIPEA(1.262mL，7.24mmol)和在DMF(20mL)中的HATU(1033mg，2.72mmol)制备化合物250b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶，用己烷/乙酸乙酯(1:0至2:1)洗脱]纯化后得到(S)-2-((7-溴苯并呋喃-5-基)氨甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(250b)(687mg，93％)，为白色固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d6)δ10.13(s，1H)，8.08(d，J＝2.2Hz，1H)，7.95-7.89(m，1H)，7.84-7.78(m，1H)，7.12-7.05(m，1H)，4.30-4.12(m，1H)，3.49-3.35(m，2H)，2.31-2.10(m，1H)，1.97-1.74(m，3H)，1.40(s，3H)，1.27(s，6H)；MS(ES-)：407.1&409.10(M-1)。

[2997] 步骤2：(S)-N-(7-溴苯并呋喃-5-基)吡咯烷-2-甲酰胺(250c)的制备

[2998] 根据方案1的步骤5中报道的程序，由在DCM(25mL)中的(S)-2-((7-溴苯并呋喃-5-基)氨甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(250b)(650mg，1.588mmol)，使用TFA(1.224mL，15.88mmol)制备化合物250c。这样在后处理后得到(S)-N-(7-溴苯并呋喃-5-基)吡咯烷-2-甲酰胺(250c)，为棕色胶状物，其原样用于下一步。MS(ES+)：308.95&310.90(M+1)。

[2999] 步骤3：(S)-2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)乙酸乙酯(250d)的制备

[3000] 在室温下向(S)-N-(7-溴苯并呋喃-5-基)吡咯烷-2-甲酰胺(250c)(491mg，1.588mmol)在DMF(12mL)中的溶液中添加碳酸钾(1097mg，7.94mmol)、2-溴乙酸乙酯(0.264mL，2.382mmol)，并在室温下搅拌15h。将反应混合物用乙酸乙酯(110mL)稀释，用水(60mL)、盐水(60mL)洗涤，干燥，过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法[硅胶，用己烷/乙酸乙酯(1:0至2:1)洗脱]纯化粗产物，得到(S)-2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)乙酸乙酯(250d)(466mg，2步74％)，为无色胶状物；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ10.09(s，1H)，8.08(d，J＝2.2Hz，1H)，8.00(d，J＝1.9Hz，1H)，7.86(dd，J＝1.9，0.5Hz，1H)，7.09(d，J＝2.2Hz，1H)，4.11(q，J＝7.1Hz，2H)，3.74-3.42(m，3H)，3.25-3.10(m，1H)，2.68(td，J＝9.0，6.6Hz，1H)，2.25-2.06(m，1H)，1.96-1.65(m，3H)，1.18(t，J＝7.1Hz，3H)；MS(ES+)：394.90&396.95(M+1)。

[3001] 步骤4：(S)-2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)乙酸乙酯(250e)的制备

[3002] 根据方案1的步骤3中报道的程序，由在二噁烷(16mL)中的(S)-2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)乙酸乙酯(250d)(460mg，1.164mmol)，使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(327mg，1.746mmol)、K_2CO_3(483mg，3.49mmol)在水(1.6mL)中的溶液、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(163mg，0.233mmol)，并在Ar气氛和100℃下加热3h来制备化合物250e。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶，用DCM中的(1:0至9:1)MeOH洗脱]纯化后得到(S)-2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)乙酸乙酯(250e)(321mg，65％)，为浅棕色胶状物；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ10.06(s，1H)，8.06(d，J＝2.1Hz，1H)，8.04(d，J＝2.1Hz，1H)，7.80-7.75(m，1H)，7.71-7.65(m，2H)，7.51-7.36(m，2H)，7.03(d，J＝2.2Hz，1H)，4.11(q，J＝7.1Hz，2H)，3.81(s，2H)，3.75-3.44(m，3H)，3.24-3.17(m，1H)，2.69(td，J＝8.9，6.6Hz，1H)，2.29-1.63(m，4H)，1.18(t，J＝7.1Hz，3H)；MS(ES+)：422.00(M

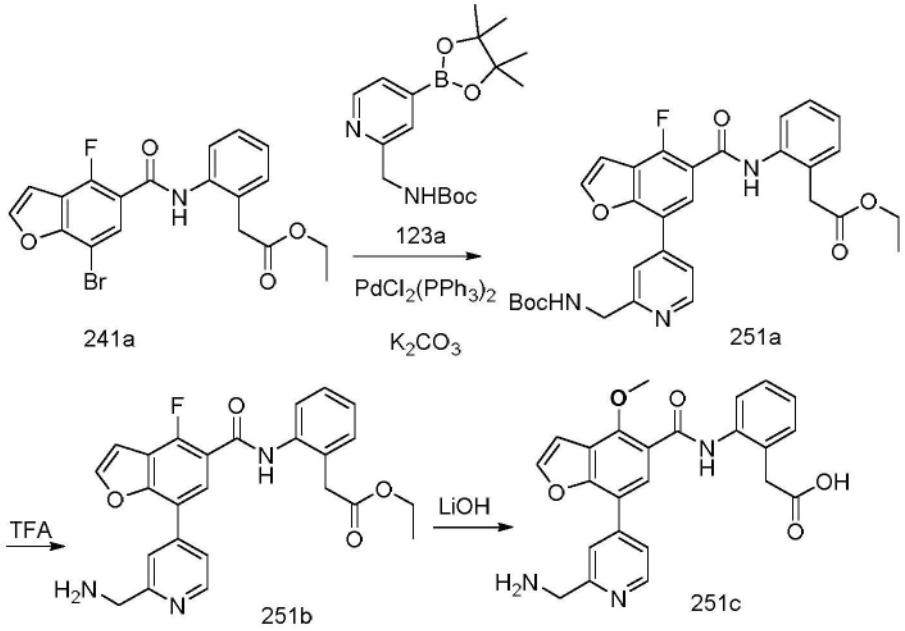
+1)。

[3003] 步骤5:(S)-2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)乙酸(250f)的制备

[3004] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/甲醇(各15mL)中的(S)-2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)乙酸乙酯(250e)(300mg,0.712mmol),使用水合氢氧化锂(183mg,4.27mmol)在水(15mL)中的溶液制备化合物250f。这样在后处理并通过反相柱[C18(30g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到(S)-2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)乙酸(250f)(248mg,89%),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ11.18(s,1H),8.58(s,3H),8.08(d,J=2.2Hz,1H),8.02(d,J=2.0Hz,1H),7.92(s,1H),7.85-7.76(m,2H),7.65-7.54(m,2H),7.08(d,J=2.2Hz,1H),4.49(bs,1H),4.40-4.03(m,4H),3.69(bs,1H),2.67-2.55(m,1H),2.16-2.01(m,3H),2.00-1.86(m,1H);MS(ES+):394.00(M+1)。

[3005] 方案251

[3006]



[3007] 2-(2-(7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-4-甲氧基苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸(251c)的制备

[3008] 步骤1:2-(2-(7-(2-(((叔丁氧碳基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(251a)的制备

[3009] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-(7-溴-4-氟苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(241a)(153mg,0.364mmol),使用((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(123a)(241mg,0.721mmol)、K_2CO_3(159mg,1.150mmol)在水(0.5mL)中的溶液、双(三苯基膦)氯化钯(II)(42mg,0.060mmol),并在100℃油浴上加热3h来制备化合物251a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶(12g),用乙酸乙酯中的己烷从30-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(251a)(182mg,91%收率),为黄色泡沫状物。MS(ES+):548.0(M+1)。

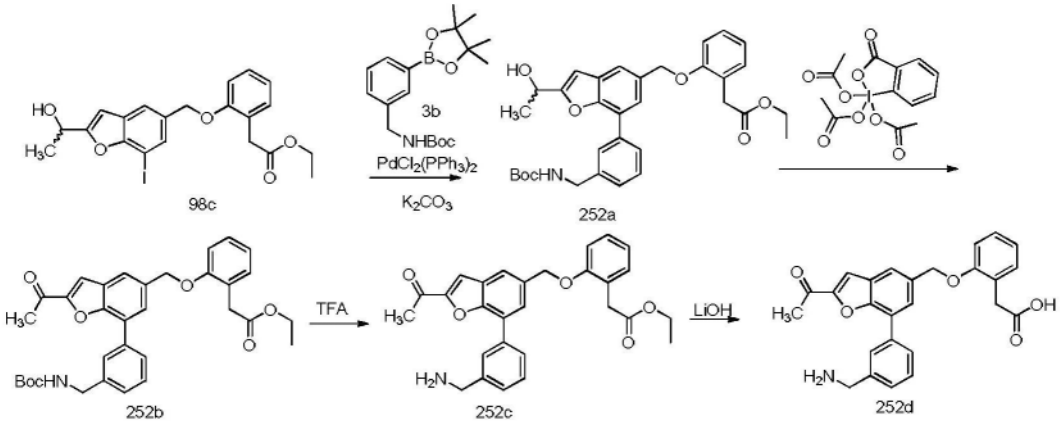
[3010] 步骤2:2-(2-(7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(251b)的制备

[3011] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(8mL)中的2-(2-(7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(251a)(180mg,0.329mmol),使用TFA(0.3mL,3.89mmol)制备化合物251b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶12g,用DCM中的DMA-80从0-100%洗脱)纯化后得到2-(2-(7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(251b)(109mg,74%收率),为淡黄色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.03(s,1H),8.65(s,1H),8.30(s,1H),7.99(s,2H),7.78(s,1H),7.53(s,1H),7.35(s,2H),4.06-4.02(m,2H),3.92(s,2H),3.80(s,2H),1.22-1.13(m,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-117.94。MS(ES+):448.0(M+1)。

[3012] 步骤3:2-(2-(7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-4-甲氧基苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸(251c)的制备

[3013] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各6mL)中的2-(2-(7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(251b)(107mg,0.239mmol),使用一水合氢氧化锂(86mg,2.05mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物251c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-4-甲氧基苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸(251c)(75mg,73%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.00(s,1H),8.97-8.58(m,4H),8.36-8.18(m,3H),8.12(dd,J=5.6,1.8Hz,1H),7.77(d,J=7.9Hz,1H),7.59(d,J=2.4Hz,1H),7.34(t,J=7.5Hz,2H),7.26-7.06(m,1H),4.36(d,J=8.6Hz,5H),3.75(s,2H);MS(ES+):432.0(M+1);MS(ES-):430.0(M-1)。

[3014] 方案252

[3015] 

[3016] 2-(2-((2-乙酰基-7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(252d)的制备

[3017] 步骤1:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(1-羟乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(252a)的制备

[3018] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(40mL)中的2-(2-((2-(1-羟乙基)-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(98c)(1.5g,3.12mmol),使用3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(3b)(1.732g,4.68mmol)、K_2CO_3(1.295g,9.37mmol)在水(4mL)中的溶液、双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.438g,0.625mmol),

并在100℃油浴上加热3h来制备化合物252a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶,用乙酸乙酯中的己烷(1:0至2:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(1-羟乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(252a)(1.115g),为黄色胶状物MS(ES+):582.00(M+Na);

[3019] 步骤2:2-(2-((2-乙酰基-7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(252b)的制备

[3020] 在室温下向2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(1-羟乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(252a)(500mg,0.893mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加戴斯-马丁高碘烷(798mg,1.787mmol),并在室温下搅拌8h。将反应混合物用DCM(100mL)稀释,用1M NaHCO3(50mL)、水(50mL)洗涤,干燥,过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷/乙酸乙酯(1:0至2:1)洗脱]纯化粗产物,得到2-(2-((2-乙酰基-7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(252b)(490mg,2步63%),为棕色胶状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ7.97(s,1H),7.87(d,J=1.6Hz,1H),7.81-7.73(m,3H),7.58-7.44(m,2H),7.37-7.31(m,1H),7.30-7.19(m,2H),7.14-7.10(m,1H),6.92(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.27(s,2H),4.24(d,J=6.2Hz,2H),3.91(q,J=7.1Hz,2H),3.63(s,2H),2.60(s,3H),1.38(s,9H),0.96(t,J=7.1Hz,3H)。

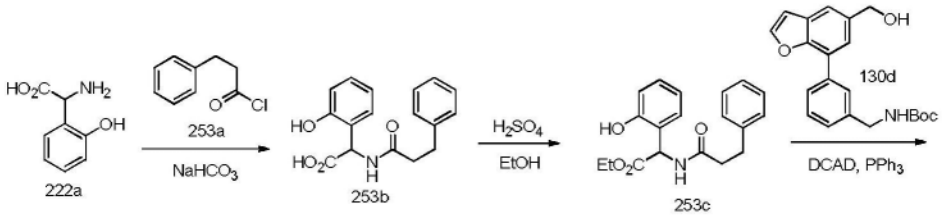
[3021] 步骤3:2-(2-((2-乙酰基-7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(252c)的制备

[3022] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(25mL)中的2-(2-((2-乙酰基-7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(252b)(470mg,0.843mmol),使用TFA(0.649mL,8.43mmol)制备化合物252c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用DCM/甲醇(1:0至9:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((2-乙酰基-7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(252c)(445mg),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ8.28(s,3H),8.02(s,1H),7.99-7.94(m,2H),7.91(d,J=1.6Hz,1H),7.80(d,J=1.7Hz,1H),7.69-7.60(m,1H),7.57(dt,J=7.8,1.5Hz,1H),7.31-7.20(m,2H),7.12(dd,J=8.3,1.1Hz,1H),6.93(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.28(s,2H),4.22-4.09(m,2H),3.93(q,J=7.1Hz,2H),3.64(s,2H),2.60(s,3H),0.98(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):458.00(M+1)。

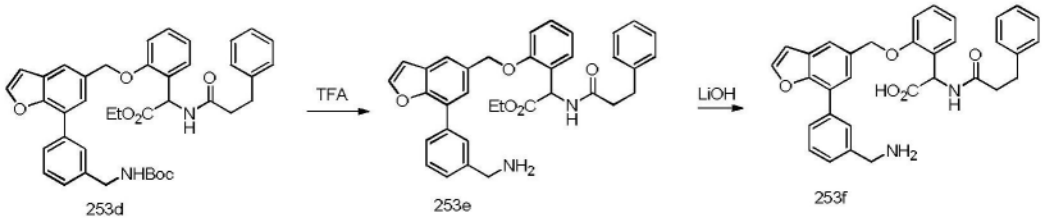
[3023] 步骤4:2-(2-((2-乙酰基-7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(252d)的制备

[3024] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各16mL)中的2-(2-((2-乙酰基-7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(252c)(400mg,0.874mmol),使用一水合氢氧化锂(225mg,5.25mmol)在水(16mL)中的溶液制备化合物252d。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((2-乙酰基-7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(252d)(51mg,2步16%)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ12.21(s,1H),8.54(s,3H),8.05-8.01(m,1H),8.00-7.95(m,2H),7.93(d,J=1.6Hz,1H),7.87(d,J=1.7Hz,1H),7.69-7.56(m,2H),7.30-7.19(m,2H),7.13-7.07(m,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.30(s,2H),4.14(s,2H),3.61(s,2H),2.60(s,3H)。MS(ES+):430.0(M+1)。

[3025] 方案253



[3026]



[3027] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)-2-(3-苯基丙酰胺基)乙酸(253f)的制备

[3028] 步骤1:2-(2-羟苯基)-2-(3-苯基丙酰胺基)乙酸(253b)的制备

[3029] 在0℃下向2-氨基-2-(2-羟苯基)乙酸(222a)(1g,5.98mmol)和碳酸氢钠(2.010g,23.93mmol)在水(20mL)/THF(10mL)中的搅拌溶液中添加在四氢呋喃(10mL)中的3-苯基丙酰氯(253a)(3.03g,17.95mmol)。使反应混合物升温至室温,搅拌12h,并真空浓缩以移除THF。将反应混合物用3N HCl酸化至pH 4,并用乙酸乙酯(3x 100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,干燥并真空浓缩,得到2-(2-羟苯基)-2-(3-苯基丙酰胺基)乙酸(253b)(2.03g,113%收率),为稠糖浆状物。粗物质不经进一步纯化原样用于下一反应。MS(ES+):322.00(M+Na),(ES-):299.00(M-1)。

[3030] 步骤2:2-(2-羟苯基)-2-(3-苯基丙酰胺基)乙酸乙酯(253c)的制备

[3031] 根据方案222的步骤2中报道的程序,由在乙醇(30mL)中的2-(2-羟苯基)-2-(3-苯基丙酰胺基)乙酸(253b)(2.5g,8.35mmol),使用硫酸(1.113mL,20.88mmol)制备化合物253c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶)纯化后得到2-(2-羟苯基)-2-(3-苯基丙酰胺基)乙酸乙酯(253c)(345mg,13%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.79(s,1H),8.40(d,J=7.4Hz,1H),7.35-7.07(m,7H),6.91-6.72(m,2H),5.66(d,J=7.4Hz,1H),4.14-3.93(m,2H),2.80(t,J=7.9Hz,2H),2.48-2.40(m,2H),1.11(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):328.00(M+1),(ES-):326.00(M-1)。

[3032] 步骤3:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)-2-(3-苯基丙酰胺基)乙酸乙酯(253d)的制备

[3033] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(20mL)中的3-(5-(羟甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(130d)(300mg,0.849mmol),使用三苯基膦(256mg,0.976mmol)、2-(2-羟苯基)-2-(3-苯基丙酰胺基)乙酸乙酯(253c)(320mg,0.976mmol)和二-(4-氯苄基)偶氮二甲酸酯(DCAD,374mg,1.019mmol)在DCM(15mL)中的溶液制备化合物253d。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用己烷中的乙酸乙酯从0-50%洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)-2-(3-苯基丙酰胺基)乙酸乙酯(253d)(365mg,0.551mmol,64.9%收率),为白色泡沫状物;MS(ES+):563.00(M+1-Boc)。

[3034] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)-2-(3-苯基丙

酰胺基)乙酸乙酯(253e)的制备

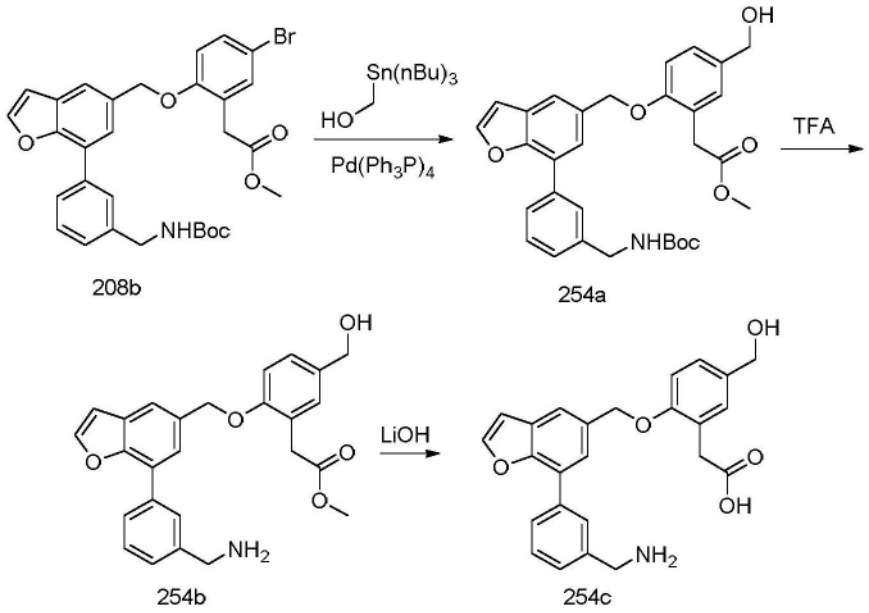
[3035] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(10mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)-2-(3-苯基丙酰胺基)乙酸乙酯(253d)(350mg,0.528mmol),使用TFA(0.407mL,5.28mmol)制备化合物253e。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶25g,用DCM中的DMA 80洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)-2-(3-苯基丙酰胺基)乙酸乙酯(253e)(160mg,54%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)δ8.55(d,J=7.8Hz,1H),8.09(d,J=2.2Hz,1H),7.86(d,J=1.8Hz,1H),7.80-7.69(m,2H),7.64(d,J=1.7Hz,1H),7.51-7.27(m,3H),7.26-7.07(m,7H),7.02(d,J=2.2Hz,1H),6.97-6.91(m,1H),5.83(d,J=7.8Hz,1H),5.30(s,2H),4.02-3.89(m,2H),3.85(s,2H),2.77(dd,J=9.1,6.4Hz,2H),2.51-2.39(m,2H),0.98(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):563.25(M+1)。

[3036] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)-2-(3-苯基丙酰胺基)乙酸(253f)的制备

[3037] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各3mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)-2-(3-苯基丙酰胺基)乙酸乙酯(253e)(160mg,0.284mmol),使用一水合氢氧化锂(21mg,0.85mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物253f。这样在后处理并通过反相柱[C18(30g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)-2-(3-苯基丙酰胺基)乙酸(253f)(100mg,66%收率)盐酸盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.72(s,1H),8.54(d,J=7.8Hz,1H),8.42(s,3H),8.11(d,J=2.2Hz,1H),8.02(s,1H),7.95(dt,J=6.9,2.1Hz,1H),7.79(d,J=1.6Hz,1H),7.71(d,J=2.0Hz,1H),7.57(d,J=6.6Hz,2H),7.36-7.23(m,2H),7.23-7.10(m,6H),7.04(d,J=2.2Hz,1H),6.96(t,J=7.5Hz,1H),5.87(d,J=7.9Hz,1H),5.32(s,2H),4.14(s,2H),2.82-2.66(m,2H),2.54-2.39(m,2H);MS(ES+):535.2(M+1),(ES-):533.10(M-1)。

[3038] 方案254

[3039]



[3040] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-(羟甲基)苯基)乙酸

(254c)的制备

[3041] 步骤1:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-(羟甲基)苯基)乙酸甲酯(254a)的制备

[3042] 根据方案236的步骤1中报道的程序,由在DMF(4mL)中的2-(5-溴-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(208b)(0.1g,0.17mmol),使用(三丁基甲锡烷基)甲醇(0.08g,0.26mmol)、$Pd(Ph_3P)_4$(0.04g,0.03mmol),并在80℃油浴中加热16h来制备化合物254a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶12g,用DCM中的MeOH从0至60%洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-(羟甲基)苯基)乙酸甲酯(254a)(0.04g,39%收率),为白色固体;MS(ES+):554.2(M+Na)。MS(ES-):530.2(M-1)。

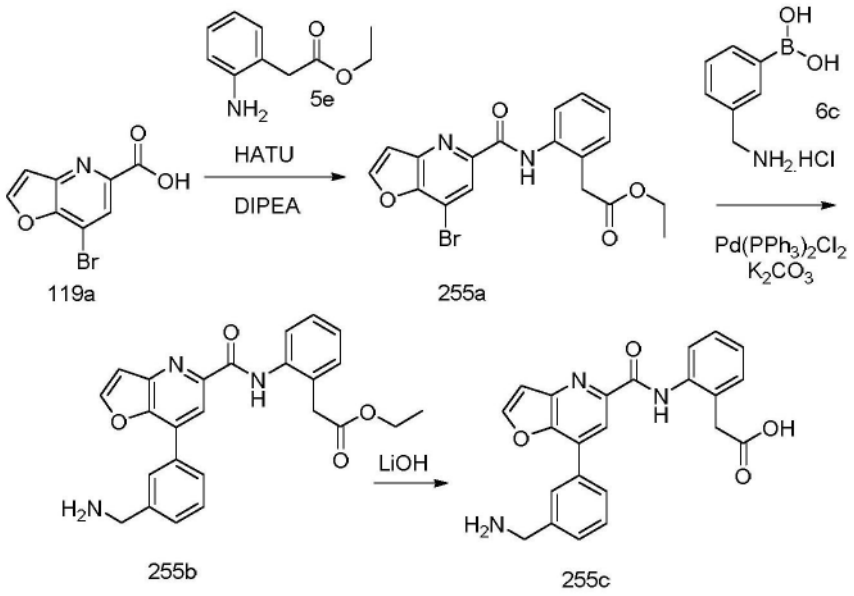
[3043] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-(羟甲基)苯基)乙酸甲酯(254b)的制备

[3044] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(3mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-(羟甲基)苯基)乙酸甲酯(254a)(0.04g,0.07mmol),使用TFA(0.10mL,1.35mmol)制备化合物254b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶12g,用DCM中的MeOH从0-50%洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-(羟甲基)苯基)乙酸甲酯(254b)(0.03g,99%收率),为透明蜡状物,其原样用于下一步。

[3045] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-(羟甲基)苯基)乙酸(254c)的制备

[3046] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/甲醇(各4mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-(羟甲基)苯基)乙酸甲酯(254b)(0.03g,0.07mmol),使用水合氢氧化锂(0.02g,0.54mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物254c。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-(羟甲基)苯基)乙酸(254c)(0.004g,14%收率)HCl盐,为白色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.22(s,3H),8.10(d,J=2.2Hz,1H),7.98(s,1H),7.93(d,J=8.0Hz,1H),7.76(d,J=1.6Hz,1H),7.62(s,1H),7.59(d,J=7.7Hz,1H),7.52(d,J=7.7Hz,1H),7.16(d,J=6.8Hz,2H),7.08-7.00(m,2H),5.26(s,2H),5.12-4.99(m,1H),4.40(d,J=4.2Hz,2H),4.15(d,J=5.5Hz,2H),3.58(s,2H);MS(ES+):418.1(M+1);MS(ES-):416.0(M-1)。

[3047] 方案255

[3048] 

[3049] 2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酰胺基)苯基)乙酸(255c)的制备

[3050] 步骤1:2-(2-(7-溴呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(255a)的制备

[3051] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF(6mL)中的7-溴呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸(119a)(223mg,0.921mmol),使用2-(2-氨基苯基)乙酸乙酯(5e)(246mg,1.373mmol)、DIPEA(0.65mL,3.73mmol)和HATU(546mg,1.436mmol)制备化合物255a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶12g,用己烷中的乙酸乙酯从0-50%洗脱)纯化后得到2-(2-(7-溴呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(255a)(322mg,87%收率),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.45(s,1H),8.64(d,J=2.3Hz,1H),8.31(s,1H),7.69(dd,J=8.3,1.3Hz,1H),7.46-7.30(m,3H),7.22(td,J=7.4,1.4Hz,1H),4.04(q,J=7.1Hz,2H),3.79(s,2H),1.07(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):402.9(M+1)。

[3052] 步骤2:2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(255b)的制备

[3053] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-(7-溴呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(255a)(120mg,0.298mmol),在Ar气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(73mg,0.390mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(40mg,0.057mmol)和K_2CO_3(137mg,0.991mmol)在水(0.5mL)中的溶液,并在100℃油浴上加热3h来制备化合物255b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶(12g),用DMA80/DCM从0-80%洗脱]纯化后得到2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(255b)(47mg,37%收率),为淡黄色油状物。MS(ES+):430.0(M+1)。

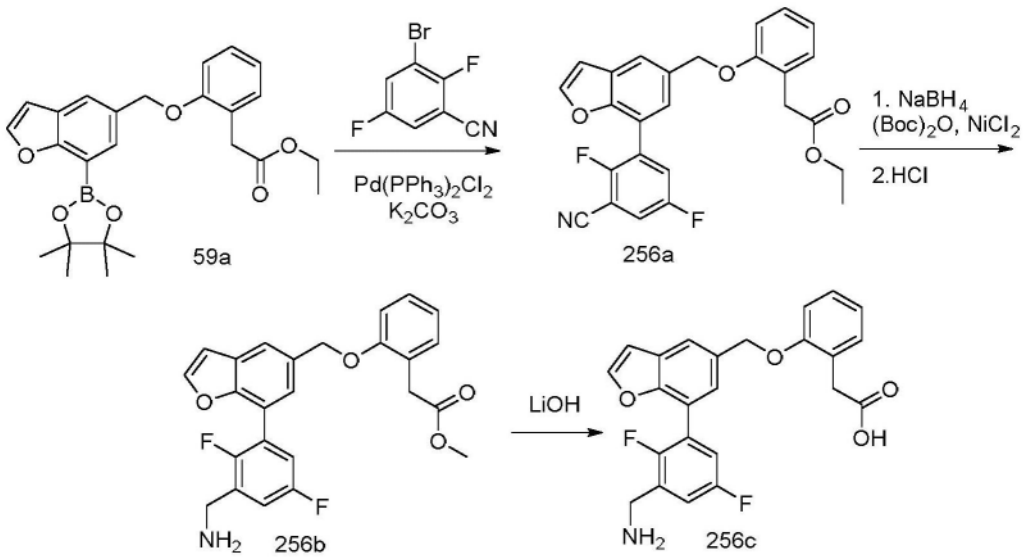
[3054] 步骤3:2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酰胺基)苯基)乙酸(255c)的制备

[3055] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各6mL)中的2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(255b)(46mg,0.107mmol),使用水合氢氧化锂(42mg,1.0mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物255c。这样在后处理并通过

反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酰胺基)苯基)乙酸(255c)(24mg,56%收率)HCl盐,为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.63(s,1H),10.55(s,1H),8.77-8.43(m,4H),8.36(s,1H),8.19-7.98(m,2H),7.75(d,J=7.9Hz,1H),7.70-7.49(m,2H),7.42-7.20(m,3H),7.14(t,J=7.4Hz,1H),4.11(d,J=5.7Hz,2H),3.67(s,2H)。MS(ES+):402.0(M+1);MS(ES-):400.0(M-1)。

[3056] 方案256

[3057]



[3058] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2,5-二氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(256c)的制备

[3059] 步骤1:2-(2-((7-(3-氰基-2,5-二氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(256a)的制备

[3060] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(2mL)中的2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(59a)(500mg,1.146mmol),在氮气氛下使用3-溴-2,5-二氟苄腈(250mg,1.146mmol;CAS#1638487-41-8)、Pd(PPh_3)$_2Cl_2$(80mg,0.115mmol)和K_2CO_3(475mg,3.44mmol)在水(1mL)中的溶液,并在100℃油浴上加热16h来制备化合物256a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶12g,用己烷中的乙酸乙酯从0-15%洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-氰基-2,5-二氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(256a)(0.26g,51%收率),为透明无色稠油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.17-8.09(m,2H),8.03(ddd,J=8.9,5.7,3.2Hz,1H),7.86(d,J=1.6Hz,1H),7.55(s,1H),7.33-7.19(m,2H),7.16-7.08(m,2H),6.92(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.25(s,2H),3.94(q,J=7.1Hz,2H),3.64(s,2H),1.01(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):447.9(M+1)。

[3061] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2,5-二氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(256b)的制备

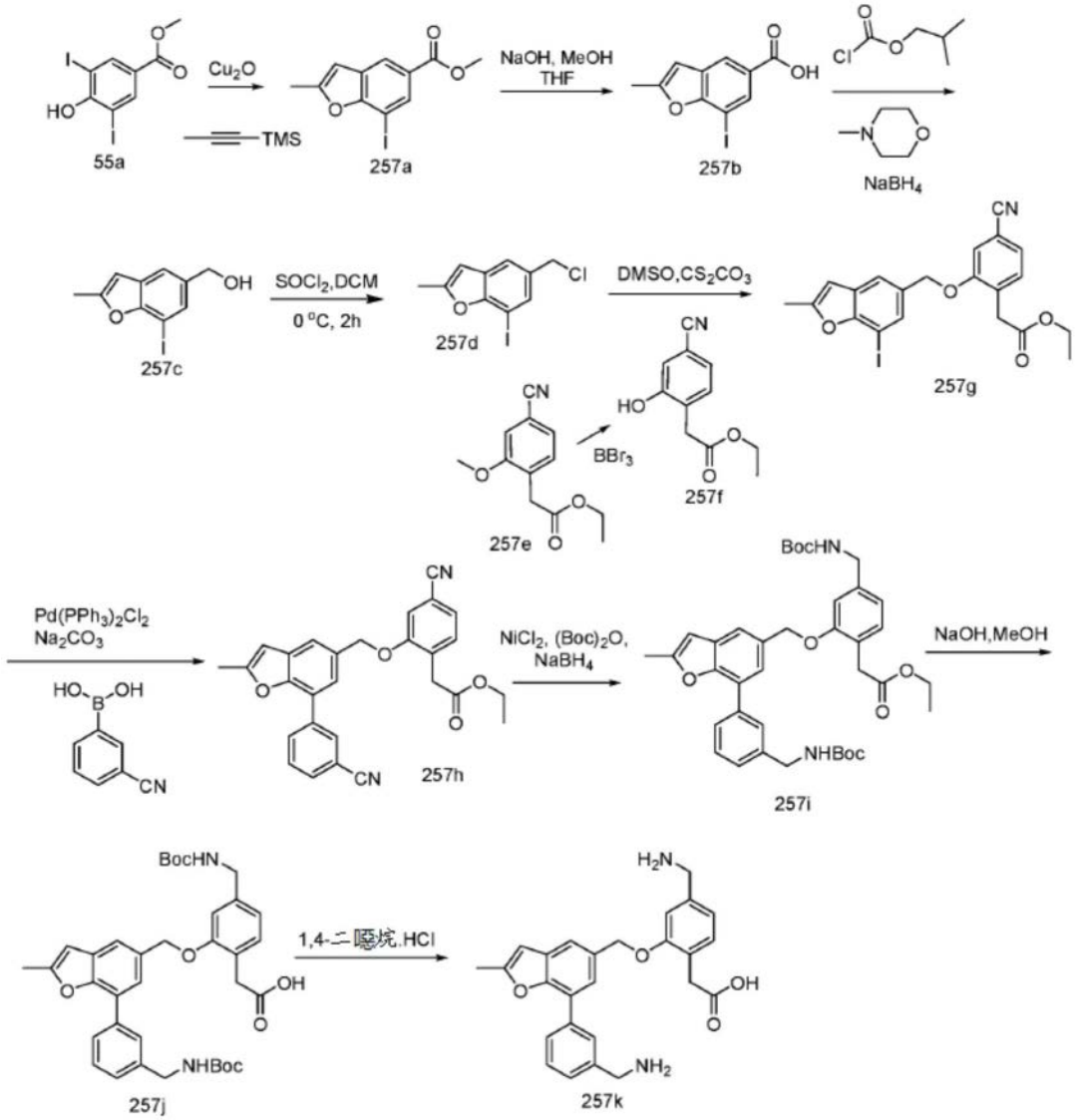
[3062] 在0℃下向2-(2-((7-(3-氰基-2,5-二氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(256a)(0.26g,0.581mmol)、Boc酸酐(0.254g,1.162mmol)和$NiCl_2 \cdot 6H_2O$(0.014g,0.058mmol)在MeOH(10mL)中的混合物中分次添加$NaBH_4$(0.154g,4.07mmol)。然后将所得黑色混合物在室温下搅拌16h,用二亚乙基三胺(0.126mL,1.162mmol)淬灭,并在室温下继续

再搅拌15分钟。将溶液真空浓缩以移除MeOH，并将得到的残留物用饱和$NaHCO_3$(25mL)稀释，并用EtOAc(20mLx 3)萃取。将合并的有机萃取物用H_2O(20mL)、盐水(20mL)洗涤，干燥，过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法(SiO_2，12g，用已烷中的0-20％EtOAc洗脱)纯化残留物。将得到的产物溶解在MeOH中的2M HCl(0.212g，5.81mmol)中，其是通过在0℃下向冷MeOH中滴加乙酰氯而新鲜制备的。将溶液在60℃下搅拌1h并真空浓缩。通过快速柱色谱法(SiO_2，12g，用DCM中的0-10％MeOH洗脱)纯化得到的残留物，得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2,5-二氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(256b)(0.13g)，为稠透明无色油状物；MS(ES+):437.9(M+1)，(ES-):435.9(M-1)。

[3063] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2,5-二氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(256c)的制备

[3064] 根据方案1的步骤6中报道的程序，由在MeOH(2mL)、THF(各1mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2,5-二氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(256b)(来自步骤2)，使用一水合氢氧化锂(0.073g，1.743mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物256c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g)，用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2,5-二氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(256c)(12mg，两步5％收率)HCl盐，为白色固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ8.58(s,3H)，8.08(d,J＝2.2Hz,1H)，7.85(d,J＝1.6Hz,1H)，7.69-7.53(m,2H)，7.51(s,1H)，7.23(dd,J＝8.8,7.0Hz,2H)，7.15-7.01(m,2H)，6.91(t,J＝7.3Hz,1H)，5.26(s,2H)，4.15(s,2H)，3.58(s,2H)。

[3065] 方案257



[3066]

[3067] 2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(257k)的制备

[3068] 步骤1:7-碘-2-甲基苯并呋喃-5-甲酸甲酯(257a)的制备

[3069] 根据方案55的步骤1中报道的程序,由在吡啶(30mL)中的4-羟基-3,5-二碘苯甲酸甲酯(55a)(3g,7.42mmol),使用1-(三甲基甲硅烷基)-1-丙炔(0.83g,7.42mmol)和氧化铜(I)(0.53g,3.71mmol)制备化合物257a。这样在后处理并通过从正庚烷中结晶而纯化后得到7-碘-2-甲基苯并呋喃-5-甲酸甲酯(257a)(1.1g,46%),为灰白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.22-8.05(m,2H),6.86(d,J=1.3Hz,1H),3.86(s,3H),2.51(s,3H)。

[3070] 步骤2:7-碘-2-甲基苯并呋喃-5-甲酸(257b)的制备

[3071] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在THF(40mL)MeOH(120mL)中的7-碘-2-甲基苯并呋喃-5-甲酸甲酯(257a)(4.0g,12.65mmol),使用氢氧化钠(1015g,37.96mmol)在水(40mL)中的溶液制备化合物257b。这样在后处理后得到7-碘-2-甲基苯并呋喃-5-甲酸(257b)(3.0g,79%),为灰白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.06(s,1H),8.14(s,2H),6.86(d,J=1.3Hz,1H),2.51(s,3H)。

[3072] 步骤3:(7-碘-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲醇(257c)的制备

[3073] 根据方案23的步骤1中报道的程序，由7-碘-2-甲基苯并呋喃-5-甲酸(257b)(3.0g,9.93mmol)，使用在THF(90mL)中的N-甲基吗啉(1.2g,11.91mmol)、氯甲酸异丁酯(1.62g,11.91mmol)和在水(10mL)中的$NaBH_4$(1.12g,29.79mmol)制备化合物257c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶，用正庚烷中的0-30％EtOAc洗脱)纯化后得到(7-碘-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲醇(257c)(1.9g,66％)，为糖浆状物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.54(s,1H)，7.43(s,1H)，6.70(s,1H)，5.25(t,J＝5.8Hz,1H)，4.51(d,J＝5.7Hz,2H)，2.46(s,3H)。

[3074] 步骤4:5-(氯甲基)-7-碘-2-甲基苯并呋喃(257d)的制备

[3075] 在0℃下向(7-碘-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲醇(257c)(1.5g,5.20mmol)在DCM(30.0mL)中的搅拌溶液中添加$SOCl_2$(1.23g,10.40mmol)。将所得反应混合物在0℃下搅拌2h，倒进$NaHCO_3$的饱和溶液(200mL)中，并用DCM(2x 100mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤，干燥，过滤并真空浓缩，得到5-(氯甲基)-7-碘-2-甲基苯并呋喃(257d)(1.5g,94％)，为稠油状物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.65(m,2H)，6.73(d,J＝7.2Hz,1H)，4.83(m,2H)，2.48(s,3H)。

[3076] 步骤5:2-(4-氰基-2-羟苯基)乙酸乙酯(257f)的制备

[3077] 向冷却到-78℃的2-(4-氰基-2-甲氧基苯基)乙酸乙酯(257e)(1.9g,8.67mmol；CAS#1261674-45-6)在二氯甲烷(35mL)中的溶液中添加三溴化硼(3.28mL,34.7mmol)，并使其升温至室温过夜。将反应混合物倒入用乙醇(20mL)处理的冰/水中，并真空浓缩至干。将残留物再次用乙醇(20mL)处理并浓缩至干。将残留物溶解在乙酸乙酯(150mL)中，用水(2x 60mL)、盐水(60mL)洗涤，干燥，过滤并真空浓缩至干。通过快速柱色谱法[硅胶，用己烷/乙酸乙酯(1:0至3:1)洗脱]纯化得到的残留物，得到2-(4-氰基-2-羟苯基)乙酸乙酯(257f)(1.25g,70％)，为灰白色固体；^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.39(s,1H)，7.34(d,J＝7.8Hz,1H)，7.22(dd,J＝7.7,1.6Hz,1H)，7.10(d,J＝1.6Hz,1H)，4.06(q,J＝7.1Hz,2H)，3.64(s,2H)，1.17(t,J＝7.1Hz,3H)。

[3078] 步骤6:2-(4-氰基-2-((7-碘-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(257g)的制备

[3079] 在室温下向5-(氯甲基)-7-碘-2-甲基苯并呋喃(257d)(1.5g,4.89mmol)在DMSO(15.0mL)中的搅拌溶液中添加2-(4-氰基-2-羟苯基)乙酸乙酯(257f)(1.00g,4.89mmol)、Cs_2CO_3(4.87g,14.68mmol)，并在室温下搅拌18h。将反应混合物倒进水(150mL)中，并用乙酸乙酯(2x 50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤，干燥，过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法(硅胶，用正庚烷中的0-10％EtOAc洗脱)纯化得到的残留物，得到2-(4-氰基-2-((7-碘-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(257g)(0.5g,22％)，为灰白色固体；^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.66-7.49(m,3H)，7.51-7.34(m,2H)，6.75(d,J＝1.2Hz,1H)，5.19(s,2H)，4.01(q,J＝7.1Hz,2H)，3.70(s,2H)，2.48-2.47(s,3H)，1.06(t,J＝7.1Hz,3H)。

[3080] 步骤7:2-(4-氰基-2-((7-(3-氰基苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(257h)的制备

[3081] 根据方案1的步骤3中报道的程序，由在乙腈(50mL)中的2-(4-氰基-2-((7-碘-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(257g)(1g,2.1mmol)，使用(3-氰基苯基)硼酸(0.206g,1.40mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(0.221g,0.104mmol)和Na_2CO_3(0.668g,6.31mmol)在水

(5.0mL)中的溶液,并在氮气氛下在90℃油浴上加热4h来制备化合物257h。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,用正庚烷中的0-40%EtOAc洗脱)纯化后得到2-(4-氰基-2-((7-(3-氰基苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(257h)(800mg,84%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.29(t,J=1.6Hz,1H),8.24(dt,J=7.7,1.5Hz,1H),7.90(dt,J=7.8,1.4Hz,1H),7.76(t,J=7.8Hz,1H),7.62(dd,J=7.9,1.5Hz,2H),7.57(d,J=1.6Hz,1H),7.49-7.38(m,2H),6.70(d,J=1.3Hz,1H),5.29(s,2H),3.93(q,J=7.1Hz,2H),3.73(s,2H),2.49(s,3H),0.97(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):430.3(M+1)。

[3082] 步骤8:2-(4-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(257i)的制备

[3083] 根据方案256的步骤2中报道的程序,由在甲醇(20mL)中的2-(4-氰基-2-((7-(3-氰基苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基乙酸乙酯(257h),使用Boc酸酐(1.55g,7.10mmol)、六水合氯化镍(II)(0.21g,0.88mmol)和硼氢化钠(0.58g,14.2mmol)制备化合物257i。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,用正庚烷中的0-30%EtOAc洗脱)纯化后得到2-(4-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(257i)(0.5g,43%),为油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.71(s,1H),7.64-7.53(m,2H),7.52-7.34(m,2H),7.28(d,J=7.6Hz,1H),7.14(d,J=7.5Hz,1H),7.01(s,1H),6.78(d,J=7.6Hz,1H),6.65(s,1H),5.16(s,2H),4.22(d,J=6.1Hz,2H),4.11(d,J=6.2Hz,2H),3.90(q,J=7.1Hz,2H),3.57(s,2H),2.48(s,3H),1.46-1.27(m,18H),0.96(t,J=7.1Hz,3H)。

[3084] 步骤9:2-(4-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(257j)的制备

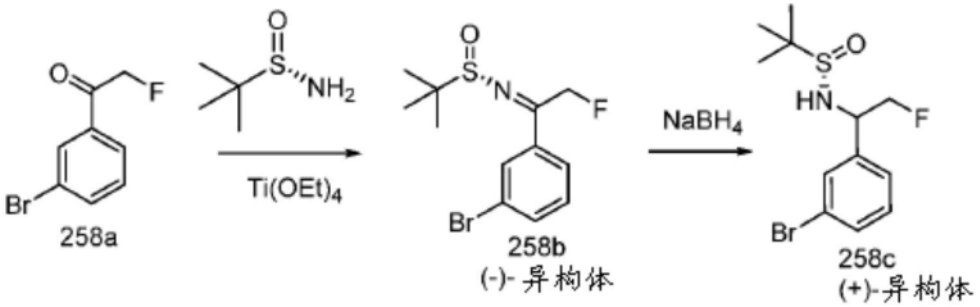
[3085] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH(10mL)中的2-(4-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(257i)(0.3g,0.44mmol),使用NaOH(54mg,1.32mmol)在水(5mL)中的溶液制备化合物257j。这样在后处理后得到2-(4-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(257j)(0.2g,69.47%),为灰白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.78-7.69(m,2H),7.65-7.56(m,1H),7.54-7.40(m,2H),7.40-7.23(m,1H),7.14(d,J=7.6Hz,1H),7.00(s,1H),6.77(d,J=7.6Hz,1H),6.66(s,1H),5.18(s,2H),4.23(d,J=6.2Hz,1H),4.09(d,J=6.2Hz,1H),4.02(q,J=7.1Hz,2H),3.54(s,2H),2.47(s,3H),1.38(d,J=5.5Hz,18H),1.17(t,J=7.1Hz,3H)。

[3086] 步骤10:2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(257k)的制备

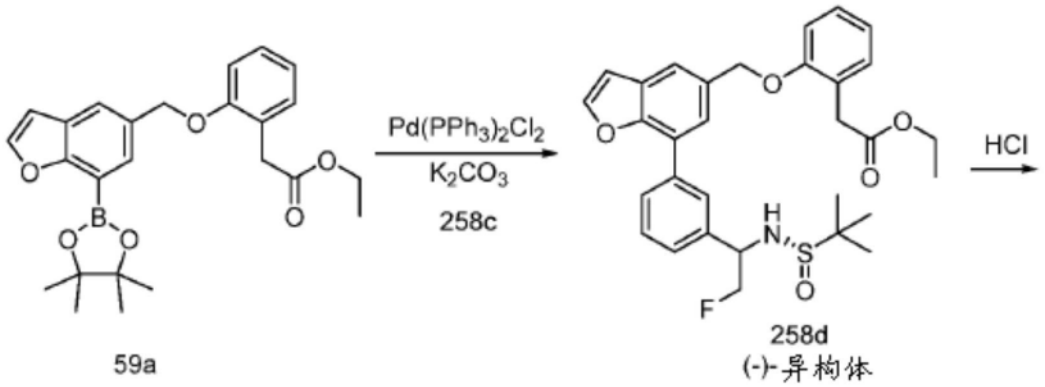
[3087] 在室温下向2-(4-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(257j)(0.2g,0.31mmol)在1,4-二噁烷(2.0mL)中的搅拌溶液中添加1,4-二噁烷.HCl(28%,2.0mL)并搅拌2h。通过过滤收集得到的固体,干燥并通过反相柱色谱法[C-18,钢柱(250mm x 30mm),用0.1%HCl水溶液和乙腈从0-100%洗脱]纯化,得到2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(257k)(0.045g),为灰白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ

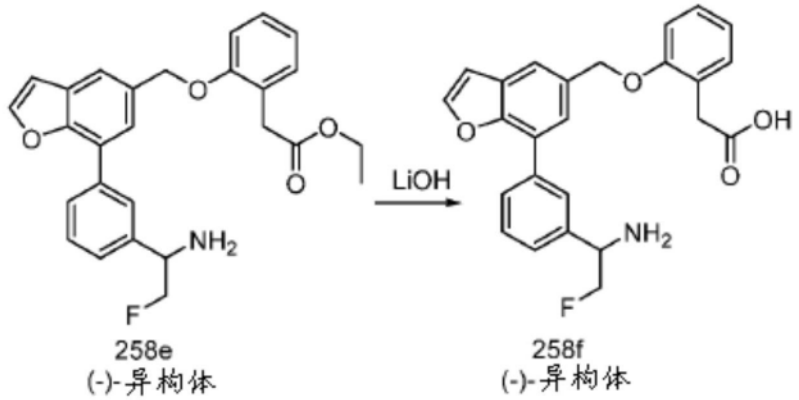
8.48(s,5H),8.01(s,1H),7.93(dt,J＝7.3,1.8Hz,1H),7.65-7.50(m,4H),7.41(s,1H),7.25(d,J＝7.6Hz,1H),7.01(dd,J＝7.6,1.5Hz,1H),6.67(d,J＝1.3Hz,1H),5.24(s,2H),4.14(s,2H),3.99(s,2H),3.59(s,2H),2.49(s,3H);MS(ES+):431.20(M+1);(ES-)429.20(M-1);$C_{26}H_{26}N_2O_4$.2HCl.2.75H_2O的分析计算值:C,56.47;H,6.11;Cl,12.82;N,5.07;实测值:C,56.61;H,5.93;Cl,12.79;N,5.11。

[3088] 方案258



[3089]





[3090] (-)-2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(258f)的制备

[3091] 步骤1:(-)-(S)-N-(1-(3-溴苯基)-2-氟亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(258b)的制备

[3092] 向1-(3-溴苯基)-2-氟乙酮(258a)(3g,13.82mmol;CAS#1219632-64-0)和(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(3.35g,27.6mmol)在四氢呋喃(50mL)中的溶液中添加四乙氧基钛(6.31g,27.6mmol),并在室温下搅拌过夜。用盐水(20mL)淬灭反应并搅拌20分钟。通过过滤器移除分离出的固体,并用乙酸乙酯(200mL)洗涤滤饼。将有机层分离,用盐水(2x 20mL)洗

涤，干燥并真空浓缩。通过快速柱色谱法[(硅胶，40g，用己烷中的乙酸乙酯(0至20％)洗脱]纯化粗残留物，得到(-)-(S)-N-(1-(3-溴苯基)2-氟亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(258b)(2.456g，7.67mmol，56％收率)，为棕色糖浆状物；MS(ES+)320.0，322.0(M+1)；旋光度$[\alpha]_D$=-2.43(c=1.65，MeOH)。

[3093] 步骤2：(+)-(S)-N-(1-(3-溴苯基)-2-氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(258c)的制备

[3094] 在-56℃以下经2分钟时段向(-)-(S)-N-(1-(3-溴苯基)-2-氟亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(258b)(2.4g，7.49mmol)在四氢呋喃(50mL)和水(1mL)中的溶液中分次添加硼氢化钠(0.851g，22.48mmol)。然后在相同温度下搅拌反应30分钟，并经30分钟时段使其升温至-12℃。将反应混合物用丙酮(3mL)淬灭并搅拌10分钟，用水稀释，并真空浓缩以移除有机溶剂。用乙酸乙酯(2x 100mL)萃取水层，并用(2x 50mL)、盐水(50mL)洗涤合并的有机层，干燥并真空浓缩，得到透明油状物。通过快速柱色谱法[(硅胶，80g，用己烷中的乙酸乙酯(0至100％)洗脱]纯化粗残留物，得到(+)-(S)-N-(1-(3-溴苯基)-2-氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(258c)(1.25g，52％收率)，为白色固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ7.71(t，J=1.8Hz，1H)，7.53-7.43(m，2H)，7.32(t，J=7.8Hz，1H)，6.04(d，J=8.9Hz，1H)，4.68-4.53(m，2H)，4.42(d，J=6.3Hz，1H)，1.12(s，9H)；^{19}F NMR(282MHz，DMSO-d_6)δ-217.83；旋光度$[\alpha]_D$=+5.26(c=0.69，MeOH)。

[3095] 步骤3：(-)-2-(2-((7-(3-(1-((S)-1，1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(258d)的制备

[3096] 根据方案1的步骤3中报道的程序，由在二噁烷(10mL)中的2-(2-((7-(4，4，5，5-四甲基-1，3，2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(59a)(500mg，1.146mmol)，在氮气氛下使用(+)-(S)-N-(1-(3-溴苯基)-2-氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(258c)(443mg，1.375mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(121mg，0.172mmol)和K_2CO_3(475mg，3.44mmol)在水(1mL)中的溶液，并在100℃油浴上加热5h来制备化合物258d。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶，40g，用己烷中的乙酸乙酯和甲醇的9:1混合物洗脱)纯化后得到(-)-2-(2-((7-(3-(1-((S)-1，1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(258d)(392mg，62％收率)，为透明油状物；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ8.09(d，J=2.2Hz，1H)，7.93(s，1H)，7.83(td，J=4.6，1.7Hz，1H)，7.72(d，J=1.6Hz，1H)，7.67-7.56(m，1H)，7.56-7.50(m，2H)，7.25(ddd，J=16.0，8.1，1.7Hz，2H)，7.17-7.09(m，1H)，7.06(d，J=2.2Hz，1H)，6.91(td，J=7.3，1.1Hz，1H)，6.05(d，J=8.3Hz，1H)，5.24(s，2H)，4.76-4.63(m，2H)，4.52(d，J=6.3Hz，1H)，3.96-3.86(m，2H)，3.63(s，2H)，1.13(s，9H)，0.97(t，J=7.1Hz，3H)；^{19}F NMR(282MHz，DMSO-d_6)δ-216.98；MS(ES+)：552.2(M+1)；旋光度$[\alpha]_D$=-1.78(c=0.23，MeOH)。

[3097] 步骤4：(-)-2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(258e)的制备

[3098] 根据方案257的步骤10中报道的程序，由在THF(10mL)中的(-)-2-(2-((7-(3-(1-((S)-1，1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(258d)(450mg，0.82mmol)，使用HCl(在1，4-二噁烷中4M)(0.408mL，1.63mmol)并搅拌30分钟来制备化合物258e。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶，25g，用二氯甲烷中的

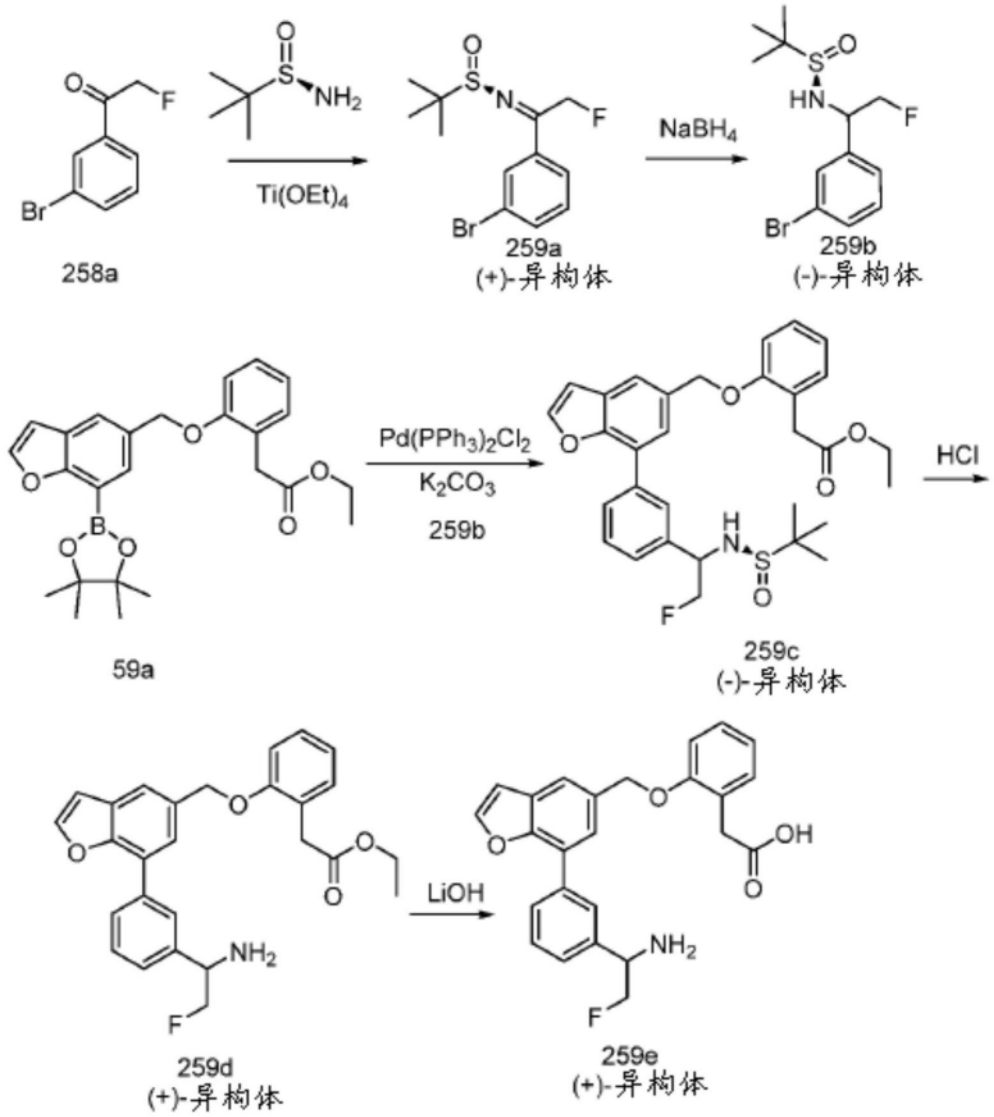
DMA80洗脱)纯化后得到(-)-2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(258e)(260mg,71%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.10(d,J=2.2Hz,1H),7.89(d,J=2.1Hz,1H),7.82-7.75(m,1H),7.70(d,J=1.6Hz,1H),7.59(d,J=1.7Hz,1H),7.51-7.46(m,2H),7.29-7.19(m,2H),7.12(dd,J=8.3,1.1Hz,1H),7.05(d,J=2.2Hz,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.25(s,2H),3.92(q,J=7.1Hz,2H),3.75-3.66(m,1H),3.63(s,2H),2.09(s,2H),0.97(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):448.0(M+1);旋光度$[\alpha]_D$=-37.78(c=0.09,MeOH)。

[3099] 步骤5:(-)-2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(258f)的制备

[3100] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(5mL)、THF(5mL)中的(-)-2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(258e)(250mg,0.56mmol),使用一水合氢氧化锂(54mg,2.24mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物258f。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到(-)-2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(258f)(115mg,49%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.11(d,J=2.2Hz,1H),8.04(s,1H),8.00-7.95(m,1H),7.77(d,J=1.6Hz,1H),7.68-7.63(m,2H),7.63-7.56(m,1H),7.24(t,J=7.6Hz,2H),7.10(d,J=8.1Hz,1H),7.07(d,J=2.2Hz,1H),6.94-6.87(m,1H),5.27(s,2H),4.95-4.83(m,1H),4.83-4.69(m,2H),3.60(s,2H);MS(ES+):420.1(M+1),(ES-):418.1(M-1);旋光度$[\alpha]_D$=-11.76(c=0.51;MeOH);手性HPLC:AD-H柱;溶剂:80/20(庚烷中的0.1%DEA/乙醇中的0.1%DEA);流速:1.0mL/分钟;UV检测271nm;运行时间=15分钟;温度40℃;R_t=10.033[峰1化合物(258f),96.90%];R_t=11.44]峰2;化合物(259e)3.10%]93.80%ee。

[3101] 方案259

[3102]



[3103] (+)-2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(259e)的制备

[3104] 步骤1:(+)-(R)-N-(1-(3-溴苯基)-2-氟亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(259a)的制备

[3105] 根据方案258的步骤1中报道的程序,由在四氢呋喃(50mL)中的1-(3-溴苯基)-2-氟乙酮(258a)(3g,13.82mmol;CAS#1219632-64-0)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(3.35g,27.6mmol),使用四乙氧基钛(6.31g,27.6mmol)制备化合物259a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[(硅胶,40g,用已烷中的乙酸乙酯(0至20%)洗脱]纯化后得到(+)-(R)-N-(1-(3-溴苯基)-2-氟亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(259a)(2.08g,47%收率),为棕色糖浆状物;MS(ES+):320.0,322.0(M+1);旋光度$[\alpha]_D$=+2.76(c=1.02,MeOH)。

[3106] 步骤2:(-)-(R)-N-(1-(3-溴苯基)-2-氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(259b)的制备

[3107] 根据方案258的步骤2中报道的程序,由在四氢呋喃(40mL)和水(1mL)中的(+)-(R)-N-(1-(3-溴苯基)-2-氟亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(259a)(2.0g,6.25mmol),使用硼氢化钠(0.709g,18.74mmol)制备化合物259b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[(硅

胶,80g,用己烷中的乙酸乙酯(0至100%)洗脱]纯化后得到(-)-(R)-N-(1-(3-溴苯基)-2-氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(259b)(1.5g,75%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.71(t,J=1.9Hz,1H),7.56-7.41(m,2H),7.33(t,J=7.8Hz,1H),6.05(d,J=8.9Hz,1H),4.65-4.50(m,2H),4.42(d,J=6.3Hz,1H),1.13(s,9H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-217.83;旋光度[α]D=-7.16(c=1.01,MeOH)。

[3108] 步骤3:(-)-2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(259c)的制备

[3109] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(59a)(500mg,1.146mmol),在氮气氛下使用(-)-(R)-N-(1-(3-溴苯基)-2-氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(259b)(443mg,1.375mmol)、Pd(PPh_3)$_2$$Cl_2$(121mg,0.172mmol)和$K_2CO_3$(475mg,3.44mmol)在水(1mL)中的溶液,并在100℃油浴上加热5h来制备化合物259c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用己烷中的乙酸乙酯和甲醇的9:1混合物洗脱)纯化后得到(-)-2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(259c)(392mg,0.711mmol,62.0%收率),为透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.09(d,J=2.2Hz,1H),7.93(s,1H),7.83(td,J=4.6,1.7Hz,1H),7.72(d,J=1.6Hz,1H),7.67-7.56(m,1H),7.56-7.50(m,2H),7.25(ddd,J=16.0,8.1,1.7Hz,2H),7.17-7.09(m,1H),7.06(d,J=2.2Hz,1H),6.91(td,J=7.3,1.1Hz,1H),6.05(d,J=8.3Hz,1H),5.24(s,2H),4.76-4.63(m,2H),4.52(d,J=6.3Hz,1H),3.96-3.86(m,2H),3.63(s,2H),1.13(s,9H),0.97(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-216.98;MS(ES+):552.2(M+1);旋光度$[\alpha]_D$=-6.40(c=0.13,MeOH)。

[3110] 步骤4:(+)-2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(259d)的制备

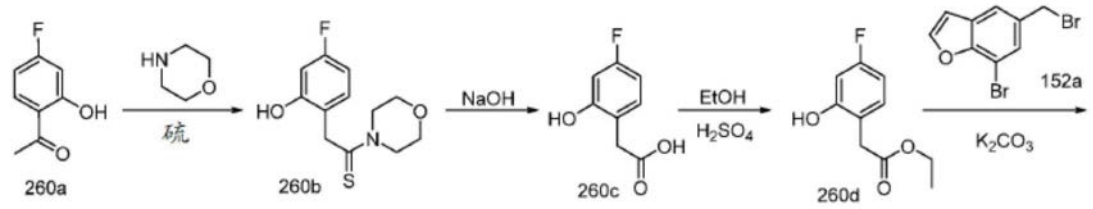
[3111] 根据方案257的步骤10中报道的程序,由在THF(10mL)中的(-)-2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(259c)(370mg,0.67mmol),使用HCl(在1,4-二噁烷中4M)(0.335mL,1.34mmol)并搅拌30分钟来制备化合物259d。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,25g,用二氯甲烷中的DMA80洗脱)纯化后得到(+)-2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(259d)(245mg,82%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.10(d,J=2.2Hz,1H),7.89(d,J=2.1Hz,1H),7.82-7.75(m,1H),7.71(d,J=1.6Hz,1H),7.59(d,J=1.7Hz,1H),7.54-7.43(m,2H),7.32-7.19(m,2H),7.12(dd,J=8.2,1.1Hz,1H),7.05(d,J=2.2Hz,1H),6.91(td,J=7.3,1.1Hz,1H),5.25(s,2H),3.92(q,J=7.1Hz,2H),3.63(s,2H),3.34(s,1H),2.09(s,2H),0.97(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):448.0(M+1);旋光度$[\alpha]_D$=+10.57(c=0.44,MeOH)。

[3112] 步骤5:(+)-2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(259e)的制备

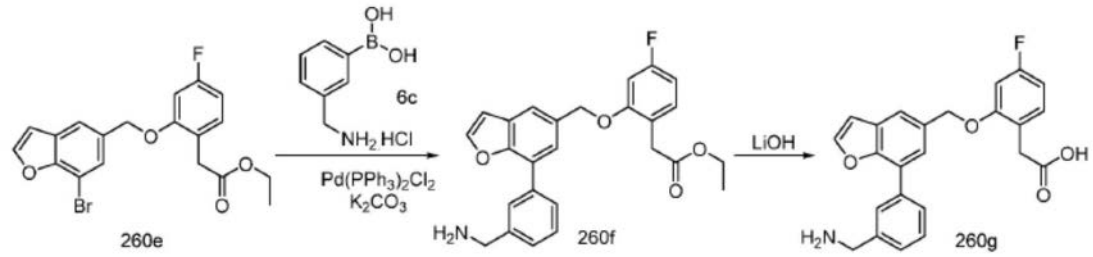
[3113] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(5mL)、THF(5mL)中的(+)-2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(259d)(235mg,0.53mmol),使用一水合氢氧化锂(50mg,2.1mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物259e。这

样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到(+)-2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(259e)(70mg,0.167mmol,31.8%收率),为白色盐酸盐;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.11(d,J=2.2Hz,1H),8.04(s,1H),7.97(dt,J=7.3,1.7Hz,1H),7.77(d,J=1.5Hz,1H),7.67-7.63(m,2H),7.65-7.55(m,1H),7.24(t,J=7.6Hz,2H),7.09(d,J=7.9Hz,1H),7.07(d,J=2.2Hz,1H),6.95-6.84(m,1H),5.27(s,2H),4.94-4.85(m,1H),4.88-4.68(m,2H),3.60(s,2H);MS(ES+):420.1(M+1),(ES-):418.1(M-1);旋光度[α]$_D$=+11.83(c=0.49,MeOH);手性HPLC:AD-H柱;溶剂:80/20(庚烷中的0.1%DEA/乙醇中的0.1%DEA);流速:1.0mL/分钟;UV检测271nm;运行时间=15分钟;温度40℃;R_t=10.05[峰1化合物(258f),6.56%];R_t=11.36]峰2;化合物(259e)93.44%]86.88%ee。

[3114] 方案260



[3115]



[3116] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(260g)的制备

[3117] 步骤1:2-(4-氟-2-羟苯基)-1-吗啉代乙硫酮(260b)的制备

[3118] 根据方案265的步骤1中报道的程序,由在N-甲基-2-吡咯烷酮(150mL)中的1-(4-氟-2-羟苯基)乙酮(260a)(25g,162mmol;CAS#1481-27-2),使用硫粉(10.40g,324mmol)、吗啉(28.0mL,324mmol),并在100℃下加热1.5h来制备化合物260b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(220g),用己烷中的0至50%乙酸乙酯洗脱]纯化后得到2-(4-氟-2-羟苯基)-1-吗啉代乙硫酮(260b)(21.29g,51%收率)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.20(s,1H),7.16(dd,J=9.4,6.8Hz,1H),6.72-6.54(m,2H),4.24(dd,J=5.7,4.2Hz,2H),4.06(s,2H),3.68-3.61(m,4H),3.45(dd,J=5.7,4.0Hz,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-114.69。

[3119] 步骤2:2-(4-氟-2-羟苯基)乙酸(260c)的制备

[3120] 根据方案265的步骤2中报道的程序,由在乙醇(200mL)和水(50mL)中的2-(4-氟-2-羟苯基)-1-吗啉代乙硫酮(260b)(25.39g,99mmol),使用氢氧化钠(15.91g,398mmol)并回流加热9h来制备化合物260c。这样在后处理后得到2-(4-氟-2-羟苯基)乙酸(260c)(15.5g,92%收率),其不经进一步纯化用于下一反应。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.23-6.96(m,1H),6.62-6.45(m,2H),3.44(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-114.71。

[3121] 步骤3:2-(4-氟-2-羟苯基)乙酸乙酯(260d)的制备

[3122] 根据方案265的步骤3中报道的程序,由在乙醇(150mL)中的2-(4-氟-2-羟苯基)乙

酸(260c)(15.5g,91mmol),使用硫酸(5.34mL,100mmol)并回流加热6h来制备化合物260d。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,120g,用0至20%乙酸乙酯和己烷洗脱)纯化后得到2-(4-氟-2-羟苯基)乙酸乙酯(260d)(13.94g,77%收率)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.99(s,1H),7.29-6.96(m,1H),6.71-6.37(m,2H),4.05(q,J=7.1Hz,2H),3.51(s,2H),1.17(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-114.38。

[3123] 步骤4:2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(260e)的制备

[3124] 根据方案152的步骤2中报道的程序,由7-溴-5-(溴甲基)苯并呋喃(152a)(2.63g,9.08mmol),使用2-(4-氟-2-羟苯基)乙酸乙酯(260d)(1.8g,9.08mmol)、在DMF(10mL)中的K_2CO_3(3.77g,27.2mmol),并在室温下搅拌12h来制备化合物260e。这样在后处理并通过快速柱色谱法(SiO_2,40g,用己烷中的0至50%EtOAc洗脱)纯化后得到2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(260e)(3.224g,87%收率),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.15(d,J=2.2Hz,1H),7.72(d,J=1.5Hz,1H),7.60(d,J=1.5Hz,1H),7.25(dd,J=8.3,6.9Hz,1H),7.12(d,J=2.2Hz,1H),7.02(dd,J=11.3,2.5Hz,1H),6.75(td,J=8.5,2.5Hz,1H),5.20(s,2H),4.01(q,J=7.1Hz,2H),3.60(s,2H),1.07(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-112.61。

[3125] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(260f)的制备

[3126] 根据方案1中的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(260e)(200mg,0.491mmol),在氩气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(89mg,0.589mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(52mg,0.074mmol)、在水(0.5mL)中的碳酸钾(204mg,1.473mmol),在100℃油浴上加热3h来制备化合物260f。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用DCM中的DMA-80从0-50%洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(260f)(147mg,69%收率),为透明油状物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.10(d,J=2.2Hz,1H),7.88-7.78(m,1H),7.78-7.65(m,2H),7.57(d,J=1.7Hz,1H),7.51-7.33(m,2H),7.25(dd,J=8.3,6.9Hz,1H),7.12-6.97(m,2H),6.74(td,J=8.5,2.5Hz,1H),5.26(s,2H),3.92(q,J=7.1Hz,2H),3.82(s,2H),3.60(s,2H),0.97(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-112.66。MS(ES+):434.2(M+1)。

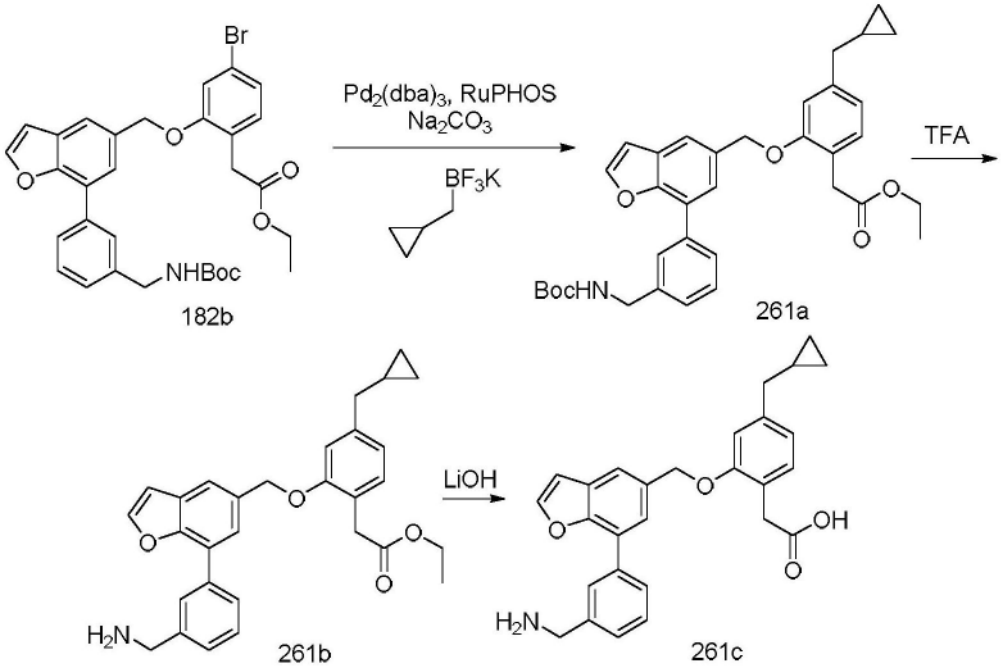
[3127] 步骤6:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(260g)的制备

[3128] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(5mL)、THF(5mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(260f)(145mg,0.335mmol),使用1N氢氧化锂(1.004mL,1.004mmol)制备化合物260g。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(260g)(127mg,94%收率)盐酸盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.11(d,J=2.2Hz,1H),7.99(t,J=1.8Hz,1H),7.93(dt,J=7.6,1.6Hz,1H),7.76(d,J=1.6Hz,1H),7.63(d,J=1.6Hz,1H),7.61-7.52(m,2H),7.25(dd,J=8.4,6.9Hz,1H),7.07(d,J=2.2Hz,1H),7.02(dd,J=11.4,2.5Hz,1H),6.74(td,J=8.5,2.5Hz,1H),5.29(s,2H),4.14(s,2H),3.57(s,2H).^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-

113.00;MS(ES+):406.1(M+1);(ES-):404.1(M-1);$C_{24}H_{20}FNO_4$.HCl的分析计算值:C,65.23;H,4.79;Cl,8.02;N,3.17;实测值:C,65.11;H,4.89;Cl,7.79;N,3.10。

[3129] 方案261

[3130]



[3131] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(环丙基甲基)苯基)乙酸(261c)的制备

[3132] 步骤1:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(环丙基甲基)苯基)乙酸乙酯(261a)的制备

[3133] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在甲苯(20mL)和水(2mL)中的2-(4-溴-2-((7-(3-((叔丁氧羰基氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(182b)(0.6g,1.01mmol),使用(环丙基甲基)三氟硼酸钾(0.245g,1.514mmol)、二环己基(2',6'-二异丙氧基联苯-2-基)膦(RuPHOS)(0.047g,0.101mmol)、$Pd_2(dba)_3$(0.046g,0.050mmol)、碳酸钠(0.43g,4.04mmol),并在100℃下加热10h来制备化合物261a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,24g,用己烷中的EtOAc从0-70%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(环丙基甲基)苯基)乙酸乙酯(261a)(0.381g,66%收率),为蜡状白色固体。MS(ES+):470.2(M+1-Boc)。

[3134] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(环丙基甲基)苯基)乙酸乙酯(261b)的制备

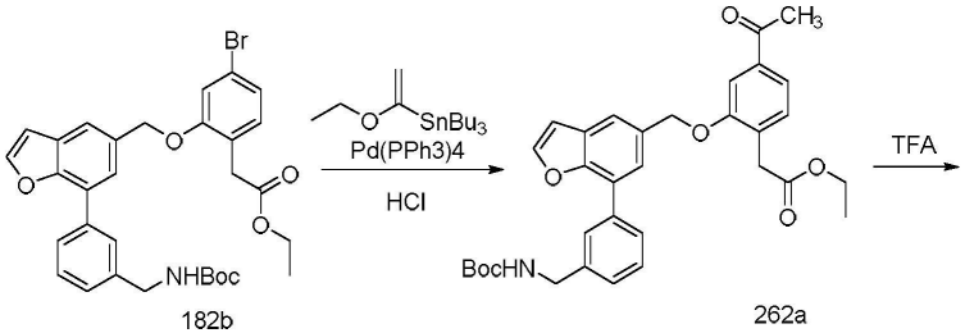
[3135] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(20mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(环丙基甲基)苯基)乙酸乙酯(261a)(0.371g,0.651mmol),使用TFA(0.502mL,6.51mmol)制备化合物261b。这样在后处理后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(环丙基甲基)苯基)乙酸乙酯(261b)(0.38g,100%收率),为黄色蜡状物;MS(ES+):470.10(M+1);MS(ES-):468.15(M-1)。

[3136] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(环丙基甲基)苯基)乙酸(261c)的制备

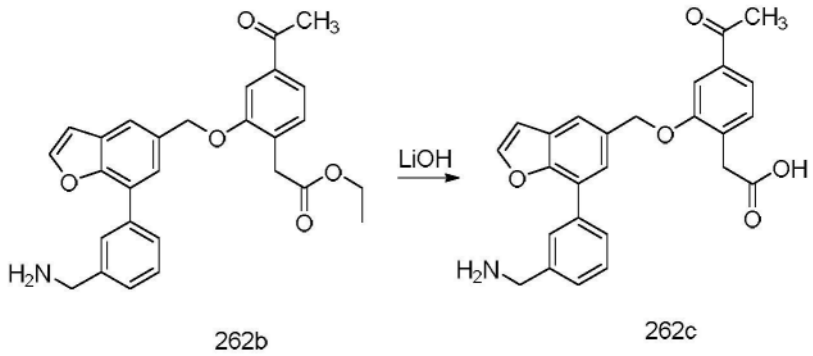
[3137] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(10mL)和甲醇(20mL)中的2-(2-((7-

(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(环丙基甲基)苯基)乙酸乙酯(261b)(0.37g,0.634mmol),使用2M LiOH水溶液(3.17mL,6.34mmol)制备化合物261c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶12g,用DCM中的甲醇从0-50%洗脱]、接着进行反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(环丙基甲基)苯基)乙酸(261c)(0.021g,8%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.39-8.29(m,1H),8.12-8.08(m,2H),7.95-7.89(m,1H),7.73-7.68(m,1H),7.48(t,J=7.7Hz,1H),7.42-7.31(m,1H),7.06(d,J=2.2Hz,1H),7.04-6.96(m,1H),6.91-6.82(m,1H),6.74-6.62(m,1H),5.25(s,2H),4.00(s,2H),3.36(s,2H),2.42(d,J=7.0Hz,2H),0.99-0.84(m,1H),0.47-0.26(m,2H),0.21-0.02(m,2H);MS(ES+):442.10(M+1);MS(ES-):440.10(M-1)。

[3138] 方案262



[3139]



[3140] 2-(4-乙酰基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(262c)的制备

[3141] 步骤1:2-(4-乙酰基-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(262a)的制备

[3142] 向2-(4-溴-2-((7-(3-((叔丁氧羰基氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(182b)(0.5g,0.841mmol)在甲苯(150mL)中的溶液中添加三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(0.38g,1.05mmol)和Pd(Ph_3P)$_4$(0.097g,0.084mmol),将所得混合物在120℃和氮气下搅拌31h。将反应混合物冷却到室温,用EtOAc(500mL)稀释,用6N HCl水溶液(0.421mL,2.52mmol)淬灭并搅拌10分钟。将反应混合物用水(500mL)稀释,通过硅藻土垫过滤,用乙酸乙酯(500mL)冲洗。将有机层分离,干燥,过滤并蒸发至干。通过快速柱色谱法[硅胶,120g,用己烷中的乙酸乙酯从0-100%洗脱]纯化得到的残留物两次,得到2-(4-乙酰基-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(262a)(0.309g,66%收率),为黄色固体;MS(ES+):558.10(M+1)。

[3143] 步骤2:2-(4-乙酰基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(262b)的制备

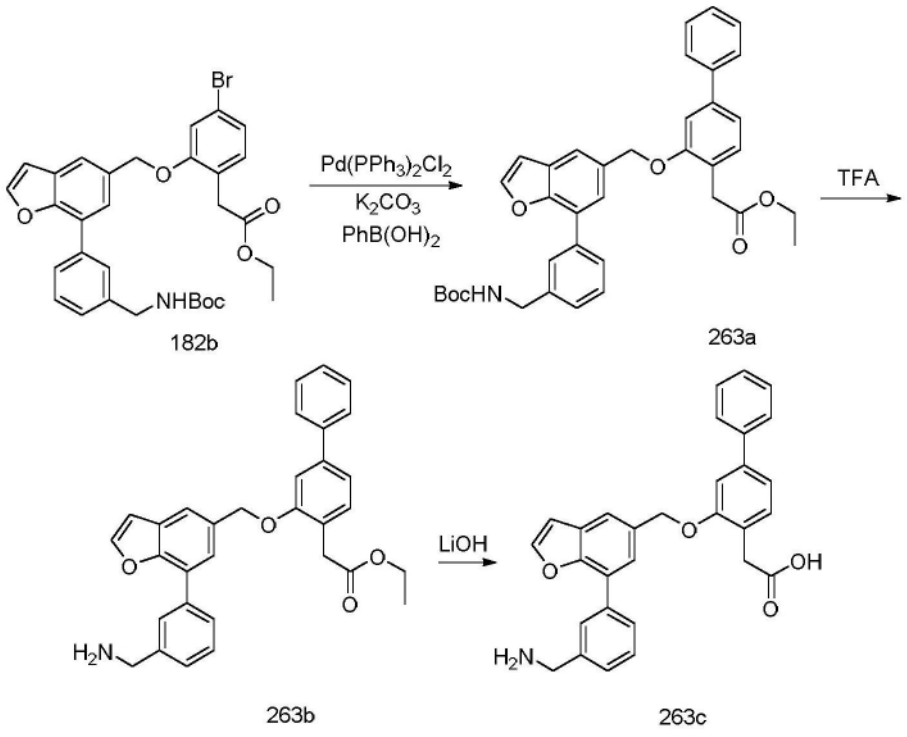
[3144] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(20mL)中的2-(4-乙酰基-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(262a)(0.302g,0.542mmol),使用TFA(0.834mL,10.83mmol)制备化合物262b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,12g,用DCM中的甲醇从0至100%洗脱)纯化后得到2-(4-乙酰基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(262b)(0.239g,77%收率),为黄色油性蜡状物;MS(ES+):458.2(M+1)。

[3145] 步骤3:2-(4-乙酰基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(262c)的制备

[3146] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(5mL)和甲醇(10mL)中的2-(4-乙酰基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(262b)(0.23g,0.4mmol),使用2M LiOH水溶液(2mL,4mmol)制备化合物262c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶12g,用DCM中的甲醇从0-50%洗脱]、接着进行反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(4-乙酰基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(262c)(0.059g,34%收率)HCl盐,为灰白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.41(bs,1H,D_2O可交换),8.41(bs,3H,D_2O可交换),8.12(d,J=2.2Hz,1H),8.01(d,J=1.8Hz,1H),7.94(dt,J=7.3,1.7Hz,1H),7.79(d,J=1.6Hz,1H),7.68(d,J=1.6Hz,1H),7.65-7.52(m,4H),7.40(d,J=7.6Hz,1H),7.08(d,J=2.2Hz,1H),5.37(s,2H),4.14(s,2H),3.70(s,2H),2.58(s,3H);MS(ES+):430.1(M+1);MS(ES-):428.1(M-1);$C_{26}H_{23}NO_5$.HCl.1.5H_2O的分析计算值:C,63.35;H,5.52;Cl,7.19;N,2.84;实测值:C,63.32;H,5.28;Cl,7.35;N,2.82。

[3147] 方案263

[3148]



[3149] 2-(3-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸(263c)的制备

[3150] 步骤1:2-(3-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸乙酯(263a)的制备

[3151] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(20mL)中的2-(4-溴-2-((7-(3-((叔丁氧羰基氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(182b)(530mg,1.248mmol),在氮气氛下使用苯基硼酸(0.152g,1.248mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(63mg,0.089mmol)和K_2CO_3(370mg,2.67mmol)在水(2mL)中的溶液,并在90℃油浴上加热10h来制备化合物263a。这样在后处理后得到2-(3-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸乙酯(263a)(0.358g,68%收率),为黄色固体;MS(ES+):492.2(M+1,-Boc)。

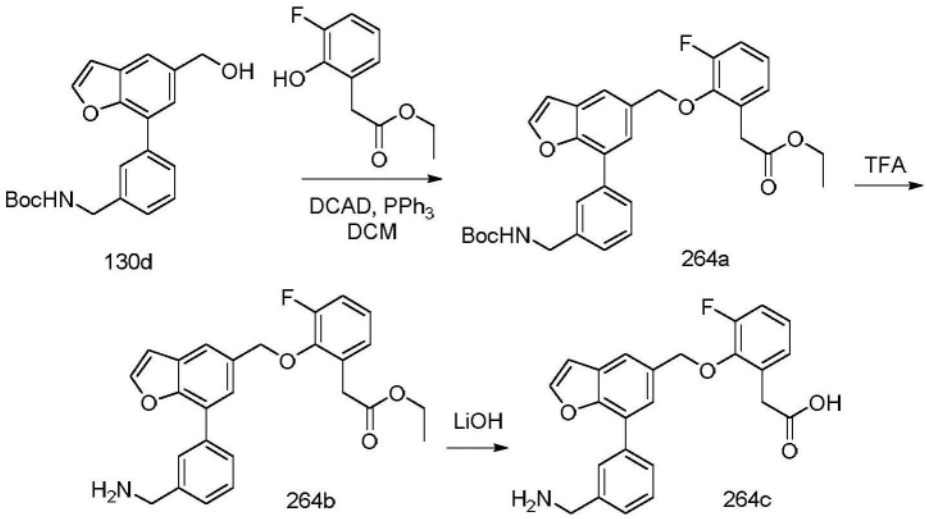
[3152] 步骤2:2-(3-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸乙酯(263b)的制备

[3153] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(20mL)中的2-(3-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸乙酯(263a)(0.345g,0.583mmol),使用TFA(0.898mL,11.66mmol)制备化合物263b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,12g,用DCM中的甲醇从0至100%洗脱)纯化后得到2-(3-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸乙酯(263b)(0.149g,42%收率),为白色固体;MS(ES+):492.2(M+1)。

[3154] 步骤3:2-(3-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸(263c)的制备

[3155] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(5mL)和甲醇(10mL)中的2-(3-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸乙酯(263b)(0.143g,0.236mmol),使用2M LiOH水溶液(1.181mL,2.361mmol)制备化合物263c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,25g,用DCM中的甲醇从0-100%洗脱]、接着进行反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(3-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸(263c)(0.049g,45%收率)HCl盐,为灰白色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.39-8.33(m,1H),8.15-8.05(m,2H),7.94(d,J=1.7Hz,1H),7.73(d,J=1.6Hz,1H),7.68-7.60(m,2H),7.54-7.41(m,3H),7.34(dt,J=9.2,7.2Hz,2H),7.24(d,J=1.6Hz,1H),7.22-7.16(m,1H),7.11(dd,J=7.7,1.6Hz,1H),7.07(d,J=2.2Hz,1H),5.39(s,2H),4.03(s,2H),3.44(s,2H);MS(ES+):464.1(M+1);MS(ES-):462.2(M-1);$C_{30}H_{25}NO_4 \cdot HCl \cdot 0.75H_2O$的分析计算值:C,70.17;H,5.40;Cl,6.90;N,2.73;实测值:C,70.33;H,5.03;Cl,6.98;N,2.78。

[3156] 方案264

[3157] 

[3158] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-氟苯基)乙酸(264c)的制备

[3159] 步骤1:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-氟苯基)乙酸乙酯(264a)的制备

[3160] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(50mL)中的3-(5-(羟甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(130d)(1.07g,3.303mmol),使用三苯基膦(0.73g,2.78mmol)、2-(3-氟-2-羟苯基)乙酸乙酯(0.500g,2.52mmol;CAS#1261451-84-6)和(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,1.019g,2.78mmol)在DCM(5mL)中的溶液制备化合物264a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,25g,用己烷中的乙酸乙酯从0-70%洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-氟苯基)乙酸乙酯(264a)(0.719g,53%收率),为黄色糖浆状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.09(d,J=2.2Hz,1H),7.78-7.67(m,3H),7.57-7.43(m,2H),7.36-7.20(m,2H),7.13-7.06(m,3H),5.19(s,2H),4.23(d,J=6.2Hz,2H),3.92(q,J=7.1Hz,2H),3.65(s,2H),1.40(s,9H),1.00(t,J=7.1Hz,3H)。

[3161] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-氟苯基)乙酸乙酯(264b)的制备

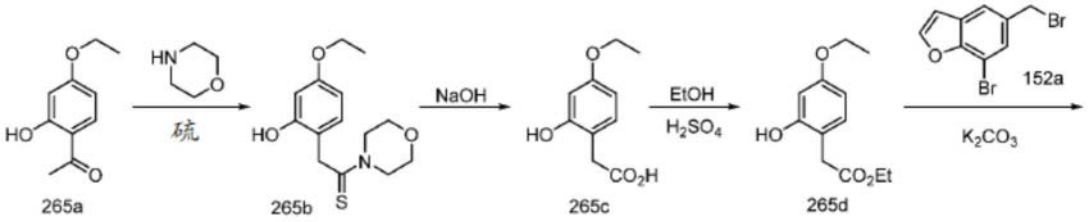
[3162] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(30mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-氟苯基)乙酸乙酯(264a)(0.709g,1.33mmol),使用TFA(1.024mL,13.29mmol)制备化合物264b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,25g,用DCM中的甲醇从0-100%洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-氟苯基)乙酸乙酯(264b)(0.259g,45.0%收率),为白色固体;MS(ES+):434.1(M+1)。

[3163] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-氟苯基)乙酸(264c)的制备

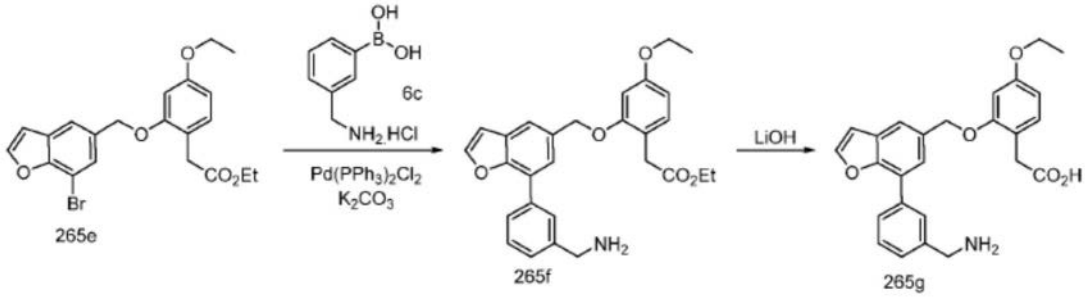
[3164] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(20mL)、THF(10mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-氟苯基)乙酸乙酯(264b)(0.256g,0.591mmol),使用氢氧化锂的2M水溶液(4.43mL,8.86mmol)制备化合物264c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,25g,用DCM中的甲醇从0至100%洗脱)、接着进行反相柱色谱法[C18(50g),

用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-氟苯基)乙酸(264c)(0.021g,9%收率),为灰白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.12(d,J=2.2Hz,1H),8.01-7.97(m,1H),7.96-7.89(m,1H),7.78-7.74(m,1H),7.67-7.63(m,1H),7.62-7.51(m,2H),7.27-7.17(m,1H),7.13-7.06(m,3H),5.19(s,2H),4.15(s,2H),3.61(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-129.84;MS(ES+):406.10(M+1);MS(ES-):404.1(M-1)。

[3165] 方案265



[3166]



[3167] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙氧基苯基)乙酸(265g)的制备

[3168] 步骤1:2-(4-乙氧基-2-羟苯基)-1-吗啉代乙硫酮(265b)的制备

[3169] 将1-(4-乙氧基-2-羟苯基)乙酮(265a)(2.0g,11.10mmol;CAS#37470-42-1)、硫粉(0.712g,22.20mmol)和吗啉(1.934g,22.20mmol)的悬浮液在130℃下加热16h。将所得黑色混合物用H_2O(25mL)淬灭,并用EtOAc(3x 25mL)萃取。将合并的有机萃取物用H_2O(4x 25mL)、盐水(25mL)洗涤,干燥,过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法(SiO_2,24g,用己烷中的0-30%EtOAc洗脱)纯化得到的残留物,得到2-(4-乙氧基-2-羟苯基)-1-吗啉代乙硫酮(265b)(1.61g,52%收率),为稠深红色半固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.73(s,1H),7.07(d,J=8.3Hz,1H),6.46-6.30(m,2H),4.23(t,J=5.7,4.1Hz,2H),4.04(s,2H),3.92(q,J=6.9Hz,2H),3.63(dd,J=5.9,3.4Hz,4H),3.40(t,J=5.5,4.0Hz,2H),1.29(t,J=7.0Hz,3H);MS(ES+):282(M+1),(ES-):280(M-1)。

[3170] 步骤2:2-(4-乙氧基-2-羟苯基)乙酸(265c)的制备

[3171] 向2-(4-乙氧基-2-羟苯基)-1-吗啉代乙硫酮(265b)(1.61g,5.72mmol)在EtOH(20mL)中的溶液中添加4M NaOH水溶液(4.29mL,17.17mmol),并在85℃下加热16h。浓缩所得混合物以移除EtOH。将浓缩物悬浮在H_2O(10mL)中,冷却到0℃,并用3M HCl水溶液酸化,直到pH=1,在此期间有半固体形成。将混合物用EtOAc(3x 25mL)萃取。将合并的有机萃取物用H_2O(25mL)、盐水(25mL)洗涤,干燥,过滤并真空浓缩,得到2-(4-乙氧基-2-羟苯基)乙酸(265c)(1.27g),为纯度可接受的稠黄色油状物,其不经进一步纯化用于下一步;MS(ES-):195(M-1)。

[3172] 步骤3:2-(4-乙氧基-2-羟苯基)乙酸乙酯(265d)的制备

[3173] 向2-(4-乙氧基-2-羟苯基)乙酸(265c)(1.27g,6.47mmol)在乙醇(22.68mL,388mmol)中的溶液中添加硫酸(1.943g,19.42mmol),并在80℃下加热16h。将反应混合物冷却到室温并真空浓缩。将得到的残留物用水稀释,并用DCM(3x 25mL)萃取。将合并的有机萃取物用饱和$NaHCO_3$(25mL)、H_2O(25mL)、盐水(25mL)洗涤,干燥,过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法(SiO_2,24g,用已烷中的0-15%EtOAc洗脱)纯化得到的残留物,得到2-(4-乙氧基-2-羟苯基)乙酸乙酯(265d)(0.85g,59%收率),为稠黄色油状物;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.48(s,1H),6.96(d,J=8.2Hz,1H),6.35(d,J=2.4Hz,1H),6.31(dd,J=8.2,2.5Hz,1H),4.04(q,J=7.1Hz,2H),3.92(q,J=7.0Hz,2H),3.44(s,2H),1.29(t,J=7.0Hz,3H),1.16(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):225(M+1),(ES-):223(M-1)。

[3174] 步骤4:2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙氧基苯基)乙酸乙酯(265e)的制备

[3175] 根据方案152的步骤2中报道的程序,由在DMF(20mL)中的7-溴-5-(溴甲基)苯并呋喃(152a)(1.099g,3.79mmol),使用2-(4-乙氧基-2-羟苯基)乙酸乙酯(265d)(0.85g,3.79mmol)和K_2CO_3(1.572g,11.37mmol)制备化合物265e。这样在后处理并通过快速柱色谱法(SiO_2,24g,用已烷中的0-10%EtOAc洗脱)纯化后得到2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙氧基苯基)乙酸乙酯(265e)(1.37g,83%收率),为白色固体。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.15(d,J=2.2Hz,1H),7.71(d,J=1.4Hz,1H),7.59(d,J=1.5Hz,1H),7.17-7.06(m,2H),6.64(d,J=2.4Hz,1H),6.47(dd,J=8.2,2.3Hz,1H),5.17(s,2H),4.07-3.95(m,4H),3.54(s,2H),1.31(t,J=7.0Hz,3H),1.08(dd,J=7.4,6.7Hz,3H)。MS(ES+):433/435(M+1)。

[3176] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙氧基苯基)乙酸乙酯(265f)的制备

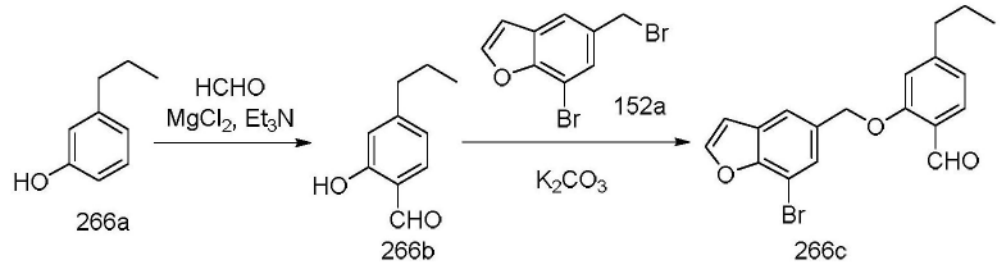
[3177] 根据方案1中的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙氧基苯基)乙酸乙酯(265e)(160mg,0.369mmol),在N_2气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(104mg,0.554mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(38.9mg,0.055mmol)和3.3M K_2CO_3水溶液(0.336mL,1.108mmol),在100℃油浴上加热16h来制备化合物265f。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶12g,用DCM中的甲醇从0-5%洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙氧基苯基)乙酸乙酯(265f)(104mg,61%收率),为透明无色油状物。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.10(d,J=2.2Hz,1H),7.82(d,J=1.8Hz,1H),7.71(dt,J=7.7,1.7Hz,1H),7.68(d,J=1.6Hz,1H),7.57(d,J=1.7Hz,1H),7.46(t,J=7.5Hz,1H),7.40(dt,J=7.6,1.5Hz,1H),7.09(d,J=8.3Hz,1H),7.05(d,J=2.2Hz,1H),6.68(d,J=2.4Hz,1H),6.46(dd,J=8.2,2.4Hz,1H),5.23(s,2H),4.01(q,J=7.0Hz,2H),3.92(q,J=7.1Hz,2H),3.81(s,2H),3.54(s,2H),1.31(t,J=7.0Hz,3H),0.99(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):460(M+1)。

[3178] 步骤6:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙氧基苯基)乙酸(265g)的制备

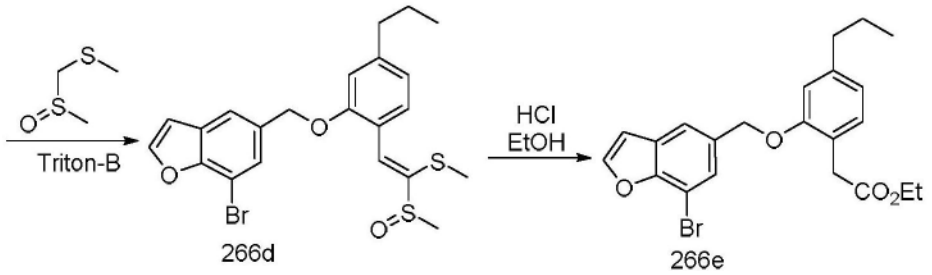
[3179] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(3mL)、THF(10mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙氧基苯基)乙酸乙酯(265f)(104mg,0.226mmol),使用氢氧化锂的2M水溶液(0.566mL,1.132mmol)制备化合物265g。这样在后处

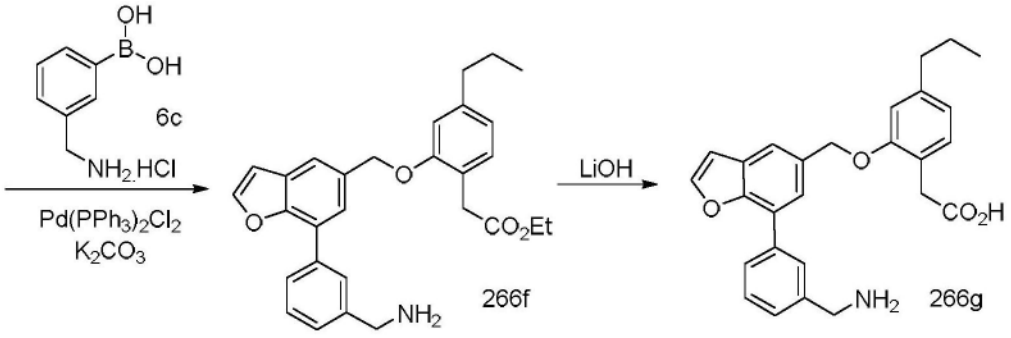
理并通过反相柱[C18(100g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙氧基苯基)乙酸(265g)(70mg,72%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.11(d,J=2.2Hz,1H),8.01(d,J=1.9Hz,1H),7.93(dt,J=7.4,1.7Hz,1H),7.75(d,J=1.6Hz,1H),7.65(d,J=1.6Hz,1H),7.60(t,J=7.5Hz,1H),7.57-7.52(m,1H),7.09(d,J=8.3Hz,1H),7.07(d,J=2.2Hz,1H),6.65(d,J=2.4Hz,1H),6.46(dd,J=8.3,2.3Hz,1H),5.26(s,2H),4.13(s,2H),4.00(q,J=7.0Hz,2H),3.50(s,2H),1.30(t,J=7.0Hz,3H);MS(ES+):432(M+1),(ES-):430(M-1);$C_{26}H_{25}NO_5$·HCl·0.5H_2O的分析计算值:C,65.47;H,5.71;Cl,7.43;N,2.94;实测值:C,65.63;H,5.46;Cl,7.03;N,2.87。

[3180] 方案266



[3181]





[3182] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-丙基苯基)乙酸(266g)的制备

[3183] 步骤1:2-羟基-4-丙基苯甲醛(266b)的制备

[3184] 在室温下向3-丙基苯酚(266a)(2.0g,14.69mmol;CAS#621-27-2)和$MgCl_2$(2.097g,22.03mmol)在无水MeCN(20mL)中的悬浮液中添加Et_3N(3.34g,33.0mmol)。将反应混合物在室温下搅拌30分钟,并添加多聚甲醛(2.205g,73.4mmol)。将所得混合物在85℃下搅拌16h,冷却到室温,用H_2O(20mL)和EtOAc(30mL)稀释。剧烈搅拌反应混合物,伴随滴加1.2M HCl水溶液,直到过量的多聚甲醛固体溶解,产生双相溶液。将有机层分离,并用EtOAc(25mLx 2)萃取水层。将合并的有机萃取物用H_2O(2x 25mL)、盐水(25mL)洗涤,干燥,过滤并

真空浓缩。通过快速柱色谱法(SiO_2,24g,用己烷中的0-10%EtOAc洗脱)纯化得到的残留物,得到2-羟基-4-丙基苯甲醛(266b)(1.23g,51.0%收率),为淡黄色油状物;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.16(s,1H),7.66-7.52(m,1H),6.89-6.77(m,2H),2.60-2.52(m,2H),1.71-1.49(m,2H),0.89(t,J=7.3Hz,3H)。

[3185] 步骤2:2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-丙基苯甲醛(266c)的制备

[3186] 根据方案152的步骤2中报道的程序,由7-溴-5-(溴甲基)苯并呋喃(152a)(2.03g,7.0mmol),使用2-羟基-4-丙基苯甲醛(266b)(1.150g,7.0mmol)和在DMF(20mL)中的K_2CO_3(2.90g,21.0mmol)制备化合物266c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(SiO_2,24g,用己烷中的0-5%EtOAc洗脱)纯化后得到2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-丙基苯甲醛(266c)(1.84g,70%收率),为淡黄色固体。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.36(d,J=0.8Hz,1H),8.15(d,J=2.2Hz,1H),7.85(d,J=1.5Hz,1H),7.74(d,J=1.5Hz,1H),7.63(d,J=7.8Hz,1H),7.20(d,J=1.4Hz,1H),7.13(d,J=2.2Hz,1H),6.94(d,J=7.9Hz,1H),5.37(s,2H),2.62(dd,J=8.4,6.7Hz,2H),1.74-1.53(m,2H),0.87(t,J=7.3Hz,3H);MS(ES+):395/397(M+Na)。

[3187] 步骤3:(E)-7-溴-5-((2-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)-5-丙基苯氧基)甲基)苯并呋喃(266d)的制备

[3188] 在室温下向2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-丙基苯甲醛(266c)(1.00g,2.68mmol)、甲基(甲基亚磺酰基甲基)硫烷(0.533g,4.29mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加Triton-B(在甲醇中40重量%)(0.605mL,1.340mmol),并在70℃下加热16h。将所得黑色溶液冷却到室温,用H_2O(30mL)和EtOAc(30mL)稀释。搅拌30分钟后,将两层分离。用EtOAc(2x 25mL)萃取水层。将合并的有机萃取物用H_2O(30mL)、盐水(30mL)洗涤,干燥,过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法(SiO_2,24g,用己烷中的0-40%EtOAc洗脱)纯化得到的残留物,得到(E)-7-溴-5-((2-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)-5-丙基苯氧基)甲基)苯并呋喃(266d)(0.98g,76%收率),为淡黄色油状物;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.14(d,J=2.2Hz,1H),7.97(d,1H),7.83(s,1H),7.75(d,J=1.5Hz,1H),7.65(d,J=1.5Hz,1H),7.10(d,J=2.2Hz,1H),7.08(d,J=1.5Hz,1H),6.90(d,1H),5.29(s,2H),2.71(s,3H),2.57(t,J=8.5,6.6Hz,2H),2.27(s,3H),1.71-1.50(m,2H),0.87(t,J=7.3Hz,3H);MS(ES+):479/481(M+1)。

[3189] 步骤4:2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-丙基苯基)乙酸乙酯(266e)的制备

[3190] 向(E)-7-溴-5-((2-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)-5-丙基苯氧基)甲基)苯并呋喃(266d)(0.98g,2.044mmol)在EtOH(20mL)中的溶液中添加在二噁烷中的4M HCl(1.533mL,6.13mmol),并在80℃下加热16h。将冷却的黄色溶液蒸发以移除EtOH。将浓缩物用饱和$NaHCO_3$(20mL)和EtOAc(20mL)稀释。搅拌30分钟后,将两层分离。用EtOAc(2x 20mL)萃取水层。将合并的有机萃取物用H_2O(30mL)、盐水(30mL)洗涤,干燥,过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法(SiO_2,24g,用己烷中的0-40%EtOAc洗脱)纯化得到的残留物,得到2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-丙基苯基)乙酸乙酯(266e)(0.59g,67%收率),为透明无色油状物。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.14(d,J=2.1Hz,1H),7.72(t,J=1.1Hz,1H),7.60(d,J=1.4Hz,1H),7.19-7.03(m,2H),6.96-6.88(m,1H),6.74(dd,J=7.6,1.5Hz,1H),

5.16(s,2H),4.01(qd,J=7.1,0.8Hz,2H),3.57(s,2H),2.54(d,J=7.2Hz,2H),1.68-1.48(m,2H),1.07(td,J=7.1,0.7Hz,3H),0.95-0.81(m,3H);MS(ES+):431/433(M+1)。

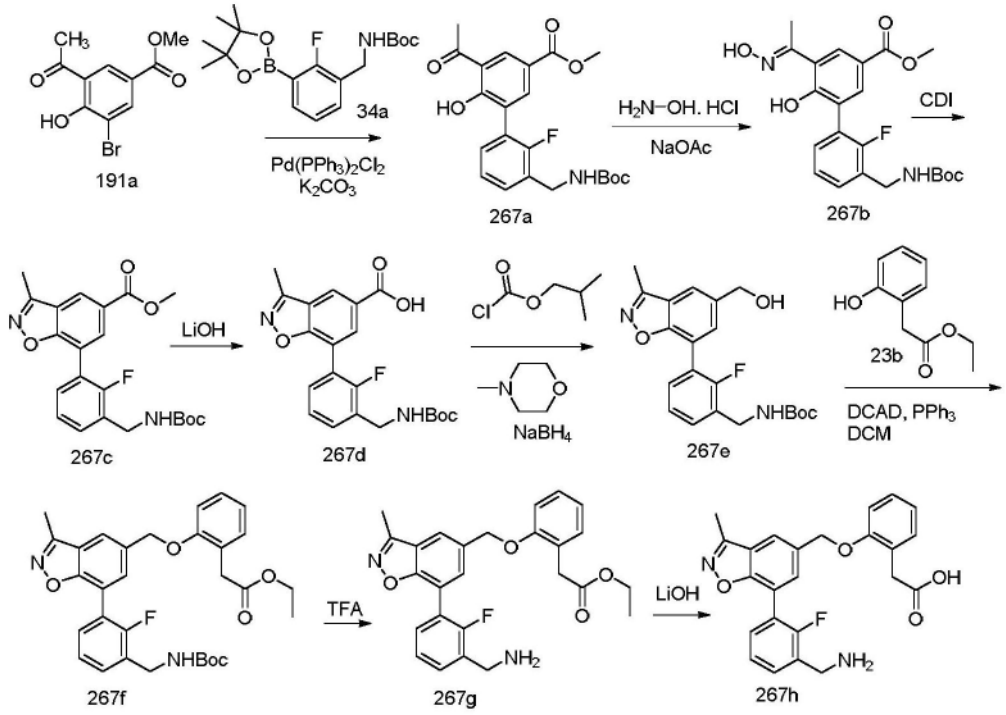
[3191] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-丙基苯基)乙酸乙酯(266f)的制备

[3192] 根据方案1中的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-丙基苯基)乙酸乙酯(266e)(160mg,0.371mmol),在N_2气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(174mg,0.93mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(39mg,0.056mmol)和3.3M K_2CO_3水溶液(0.337mL,1.113mmol),在100℃油浴上加热16h来制备化合物266f。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,12g,用DCM中的甲醇从0-5%洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-丙基苯基)乙酸乙酯(266f)(140mg,82%收率),为透明无色油状物;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.10(d,J=2.2Hz,1H),7.82(d,J=1.7Hz,1H),7.77-7.66(m,2H),7.58(d,J=1.7Hz,1H),7.47(t,J=7.6Hz,1H),7.40(dt,J=7.6,1.5Hz,1H),7.10(d,J=7.6Hz,1H),7.05(d,J=2.2Hz,1H),6.98(d,J=1.5Hz,1H),6.73(dd,J=7.6,1.5Hz,1H),5.22(s,2H),3.91(q,J=7.1Hz,2H),3.82(s,2H),3.57(s,2H),2.54(t,J=5.3Hz,2H),1.69-1.50(m,2H),0.98(t,J=7.1Hz,3H),0.88(t,J=7.3Hz,3H);MS(ES+):458(M+1)。

[3193] 步骤6:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-丙基苯基)乙酸(266g)的制备

[3194] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(3mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-丙基苯基)乙酸乙酯(266f)(135mg,0.295mmol),使用氢氧化锂的2M水溶液(0.738mL,1.475mmol)制备化合物266g。这样在后处理并通过反相柱[C18(100g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-丙基苯基)乙酸(266g)(78mg,62%收率)HCl盐,为白色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.11(d,J=2.2Hz,1H),8.01(d,J=1.7Hz,1H),7.94(dt,J=7.5,1.6Hz,1H),7.76(d,J=1.6Hz,1H),7.67(d,J=1.7Hz,1H),7.60(t,J=7.6Hz,1H),7.54(dt,J=7.7,1.6Hz,1H),7.10(d,J=7.6Hz,1H),7.07(d,J=2.2Hz,1H),6.95(d,J=1.6Hz,1H),6.73(dd,J=7.6,1.5Hz,1H),5.25(s,2H),4.13(s,2H),3.53(s,2H),2.57-2.52(m,2H),1.68-1.48(m,2H),0.87(t,J=7.3Hz,3H);MS(ES+):430(M+1),(ES-):428(M-1)。

[3195] 方案267

[3196] 

[3197] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-3-甲基苯并[d]异噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(267h)的制备

[3198] 步骤1:5-乙酰基-3'-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2'-氟-6-羟基-[1,1'-联苯]-3-甲酸甲酯(267a)的制备

[3199] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(40mL)中的3-乙酰基-5-溴-4-羟基苯甲酸甲酯(191a)(1g,3.66mmol),在氮气氛下使用2-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(34a)(2.06g,5.86mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(0.386g,0.549mmol)和K_2CO_3(1.518g,10.99mmol)在水(4mL)中的溶液,并在100℃油浴上加热5h来制备化合物267a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用乙酸乙酯和己烷0-50%洗脱)纯化后得到5-乙酰基-3'-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2'-氟-6-羟基-[1,1'-联苯]-3-甲酸甲酯(267a)(1.25g,82%收率),为白色泡沫状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.14(s,1H),8.54(s,1H),8.04(dd,J=2.1,0.6Hz,1H),7.58-7.13(m,4H),4.22(d,J=6.1Hz,2H),3.87(s,3H),2.80(s,3H),1.41(s,9H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-120.83;MS(ES+):440.10(M+Na),(ES-):416.10(M-1)。

[3200] 步骤2:(E)-3'-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2'-氟-6-羟基-5-(1-(羟基亚氨基)乙基)-[1,1'-联苯]-3-甲酸甲酯(267b)的制备

[3201] 向5-乙酰基-3'-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2'-氟-6-羟基-[1,1'-联苯]-3-甲酸甲酯(267a)(1.14g,2.73mmol)在甲醇(20mL)中的搅拌溶液中添加盐酸羟胺(0.759g,10.92mmol)和乙酸钠(0.896g,10.92mmol)。将混合物回流加热1h,冷却到室温并真空浓缩。将水(25mL)添加到残留物中并研磨。通过过滤收集分离的固体并干燥,得到(E)-3'-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2'-氟-6-羟基-5-(1-(羟基亚氨基)乙基)-[1,1'-联苯]-3-甲酸甲酯(267b)(1.15g,97%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.00(s,1H),11.95(s,1H),8.14(d,J=2.2Hz,1H),7.79(d,J=2.1Hz,1H),7.46(t,J=6.2Hz,1H),7.27(dq,J=14.9,7.8Hz,3H),4.22(d,J=6.1Hz,2H),3.84(s,3H),2.38(s,3H),1.41(s,9H);^{19}F NMR

(282MHz,DMSO-d_6)δ-120.79。

[3202] 步骤3:7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)-3-甲基苯并[d]异噁唑-5-甲酸甲酯(267c)的制备

[3203] 根据方案191的步骤2中报道的程序,由在THF(20mL)中的(E)-3'-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2'-氟-6-羟基-5-(1-(羟基亚氨基)乙基)-[1,1'-联苯]-3-甲酸甲酯(267b)(1g,2.312mmol),使用羰基二咪唑(750mg,4.62mmol),并回流加热90分钟来制备化合物267c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(40g),用乙酸乙酯和己烷洗脱]纯化后得到7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)-3-甲基苯并[d]异噁唑-5-甲酸甲酯(267c)(560mg,58%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.56(d,J=1.6Hz,1H),8.24(t,J=1.3Hz,1H),7.60(td,J=7.3,1.9Hz,1H),7.50(q,J=5.6,5.1Hz,1H),7.47-7.39(m,1H),7.37(t,J=7.6Hz,1H),4.27(d,J=6.1Hz,2H),3.93(s,3H),2.67(s,3H),1.41(s,9H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-121.39。

[3204] 步骤4:7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)-3-甲基苯并[d]异噁唑-5-甲酸(267d)的制备

[3205] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各10mL)中的7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)-3-甲基苯并[d]异噁唑-5-甲酸甲酯(267c)(500mg,1.206mmol),使用水合氢氧化锂(116mg,4.83mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物267d。这样在后处理后得到7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)-3-甲基苯并[d]异噁唑-5-甲酸(267d)(509mg),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.35(s,1H),8.53(d,J=1.6Hz,1H),8.23(t,J=1.3Hz,1H),7.60(td,J=7.3,2.0Hz,1H),7.51(t,J=6.0Hz,1H),7.48-7.39(m,1H),7.37(t,J=7.6Hz,1H),4.28(d,J=6.1Hz,2H),2.66(s,3H),1.41(s,9H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-121.35;MS(ES-):399.0(M-1)。

[3206] 步骤5:2-氟-3-(5-(羟甲基)-3-甲基苯并[d]异噁唑-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(267e)的制备

[3207] 根据方案23的步骤1中报道的程序,由7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)-3-甲基苯并[d]异噁唑-5-甲酸(267d)(500mg,1.249mmol),使用在THF(10mL)中的N-甲基吗啉(0.165mL,1.499mmol)、氯甲酸异丁酯(0.197mL,1.499mmol)和在水(1mL)中的$NaBH_4$(142mg,3.75mmol)制备化合物267e。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(25g),用己烷中的乙酸乙酯和甲醇的9:1混合物0-100%洗脱)纯化后得到2-氟-3-(5-(羟甲基)-3-甲基苯并[d]异噁唑-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(267e)(420mg,87%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.82(dd,J=1.6,0.8Hz,1H),7.65(t,J=1.2Hz,1H),7.52(td,J=7.3,2.2Hz,2H),7.46-7.37(m,1H),7.34(t,J=7.5Hz,1H),5.43(t,J=5.7Hz,1H),4.68(d,J=5.6Hz,2H),4.27(d,J=6.1Hz,2H),2.59(s,3H),1.41(s,9H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-121.14;MS(ES+):387.00(M+1),409.00(M+Na)。

[3208] 步骤6:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)-3-甲基苯并[d]异噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(267f)的制备

[3209] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(10mL)中的2-氟-3-(5-(羟甲基)-3-甲基苯并[d]异噁唑-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(267e)(400mg,1.035mmol),使用三苯基膦(339mg,1.294mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(233mg,1.294mmol)和(E)-双(4-氯苄

基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,532mg,1.449mmol)的DCM(5mL)溶液制备化合物267f。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶25g,用己烷中的EtOAc从0-50%洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)-3-甲基苯并[d]异噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(267f)(550mg,97%收率),为无色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.97(d,J=1.5Hz,1H),7.76(d,J=1.4Hz,1H),7.53(ddt,J=10.8,7.9,3.9Hz,2H),7.38(dt,J=11.5,8.1Hz,2H),7.31-7.20(m,2H),7.13(dd,J=8.3,1.1Hz,1H),6.92(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.28(s,2H),4.27(d,J=6.1Hz,2H),3.88(q,J=7.1Hz,2H),3.63(s,2H),2.60(s,3H),1.41(s,9H),0.95(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-120.88。

[3210] 步骤7:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-3-甲基苯并[d]异噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(267g)的制备

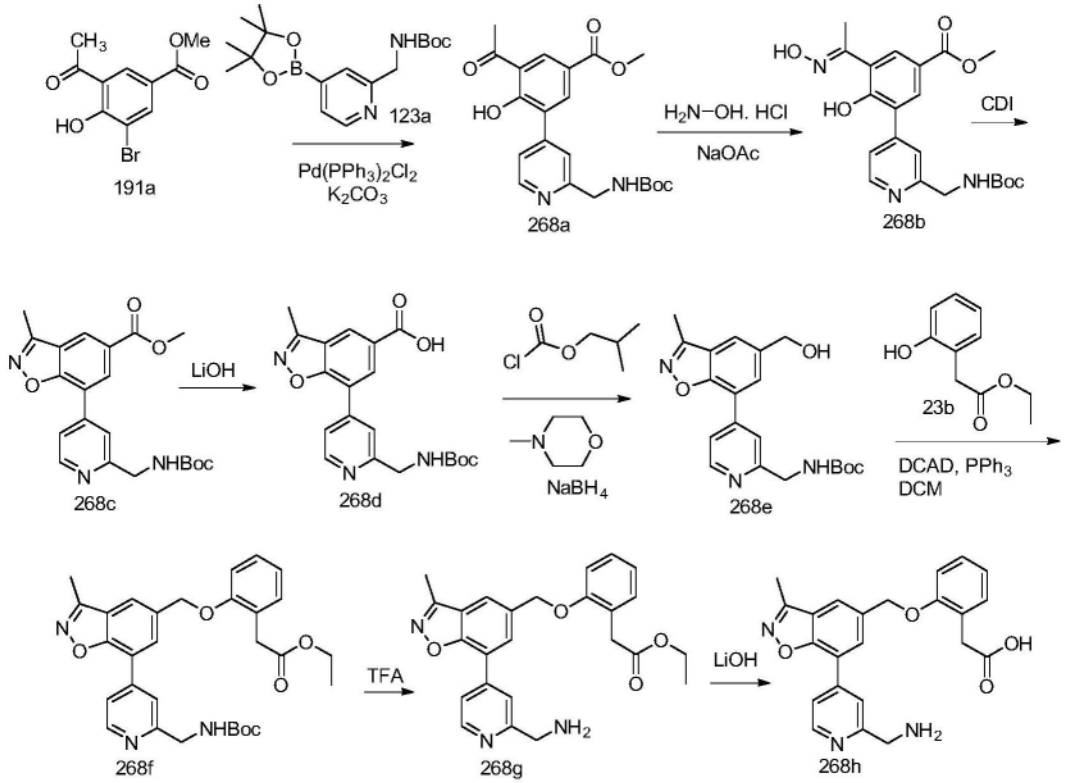
[3211] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(5mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)-3-甲基苯并[d]异噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(267f)(525mg,0.957mmol),使用TFA(0.737mL,9.57mmol)制备化合物267g。这样在后处理后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-3-甲基苯并[d]异噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(267g)(429mg,收率100%),其不经进一步纯化用于下一反应;MS(ES+):449.1(M+1)。

[3212] 步骤8:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-3-甲基苯并[d]异噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(267h)的制备

[3213] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各10mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-3-甲基苯并[d]异噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(267g)(429mg,0.957mmol),使用水合氢氧化锂(229mg,9.57mmol)在水(3mL)中的溶液制备化合物267h。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18柱,50g,用水(含0.1%HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-3-甲基苯并[d]异噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(267h)(250mg,62%收率)盐酸盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.04(d,J=1.5Hz,1H),7.80(d,J=1.2Hz,1H),7.71(td,J=7.2,1.6Hz,2H),7.46(t,J=7.7Hz,1H),7.29-7.19(m,2H),7.13-7.07(m,1H),6.92(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.32(s,2H),4.19(s,2H),3.60(s,2H),2.61(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.31;MS(ES+):421.1(M+1),(ES-):419.1(M-1);$C_{24}H_{21}FN_2O_4$.1.05HCl.H_2O的分析计算值:C,60.47;H,5.08;Cl,7.81;N,5.88;实测值:C,60.50;H,4.78;Cl,8.10;N,5.71。

[3214] 方案268

[3215]



[3216] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-3-甲基苯并[d]异噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(268h)的制备

[3217] 步骤1:3-乙酰基-5-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-4-羟基苯甲酸甲酯(268a)的制备

[3218] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的3-乙酰基-5-溴-4-羟基苯甲酸甲酯(191a)(0.5g,1.831mmol),在氮气氛下使用((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(123a)(0.734g,2.19mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(0.193g,0.275mmol)和K_2CO_3(.759g,5.49mmol)在水(2mL)中的溶液,并在100℃油浴上加热5h来制备化合物268a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用乙酸乙酯和己烷0-50%洗脱)纯化后得到3-乙酰基-5-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-4-羟基苯甲酸甲酯(268a)(406mg,1.014mmol,55.4%收率),为白色泡沫状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.43(s,1H),8.57(d,J=0.8Hz,1H),8.55(d,J=2.0Hz,1H),8.15(d,J=2.1Hz,1H),7.55-7.42(m,3H),4.28(d,J=6.1Hz,2H),3.88(s,3H),2.80(s,3H),1.40(s,9H);MS(ES+):401.00(M+1)。

[3219] 步骤2:(E)-3-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-4-羟基-5-(1-(羟基亚氨基)乙基)苯甲酸甲酯(268b)的制备

[3220] 根据方案267的步骤2中报道的程序,由在甲醇(20mL)中的3-乙酰基-5-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-4-羟基苯甲酸甲酯(268a)(0.4g,1.0mmol),使用盐酸羟胺(278mg,4.0mmol)、乙酸钠(328mg,4.0mmol),并在油浴上回流加热1h来制备化合物268b。这样在后处理后得到(E)-3-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-4-羟基-5-(1-(羟基亚氨基)乙基)苯甲酸甲酯(268b)(370mg,89%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.31(s,1H),12.02(s,1H),8.53(dd,J=5.2,0.8Hz,1H),8.15(d,J=2.1Hz,1H),7.90

(d,J＝2.1Hz,1H),7.50(dd,J＝5.1,1.7Hz,2H),7.44(s,1H),4.28(d,J＝6.2Hz,2H),3.85(s,3H),2.38(s,3H),1.40(s,9H)。

[3221] 步骤3:7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-3-甲基苯并[d]异噁唑-5-甲酸甲酯(268c)的制备

[3222] 根据方案191的步骤2中报道的程序,由在THF(10mL)中的(E)-3-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-4-羟基-5-(1-(羟基亚氨基)乙基)苯甲酸甲酯(268b)(360mg,0.867mmol),使用羰基二咪唑(703mg,4.33mmol)并回流加热90分钟来制备化合物268c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(40g),用乙酸乙酯和己烷洗脱]纯化后得到7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-3-甲基苯并[d]异噁唑-5-甲酸甲酯(268c)(413mg),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.68(dd,J＝5.1,0.9Hz,1H),8.60(d,J＝1.5Hz,1H),8.47(d,J＝1.5Hz,1H),7.84(dd,J＝7.1,1.9Hz,2H),7.67-7.55(m,1H),4.33(d,J＝6.2Hz,2H),3.95(s,3H),2.68(s,3H),1.43(s,9H)。

[3223] 步骤4:7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-3-甲基苯并[d]异噁唑-5-甲酸(268d)的制备

[3224] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各10mL)中的7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-3-甲基苯并[d]异噁唑-5-甲酸甲酯(268c)(400mg,1.006mmol),使用水合氢氧化锂(96mg,4.03mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物268d。这样在后处理后得到7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-3-甲基苯并[d]异噁唑-5-甲酸(268d)(320mg,83％收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.76(d,J＝5.5Hz,1H),8.61(d,J＝1.5Hz,1H),8.55(d,J＝1.5Hz,1H),8.08-7.96(m,2H),7.67(t,J＝6.0Hz,1H),4.40(d,J＝6.0Hz,2H),2.68(s,3H),1.42(s,9H);MS(ES+):384.2(M+1)。

[3225] 步骤5:((4-(5-(羟甲基)-3-甲基苯并[d]异噁唑-7-基)吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(268e)的制备

[3226] 根据方案23的步骤1中报道的程序,由7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-3-甲基苯并[d]异噁唑-5-甲酸(268d)(300mg,0.782mmol),使用在THF(10mL)中的N-甲基吗啉(0.103mL,0.939mmol)、氯甲酸异丁酯(0.123mL,0.939mmol)和在水(1mL)中的$NaBH_4$(89mg,2.347mmol)制备化合物268e。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(25g),用己烷中的乙酸乙酯和甲醇的9:1混合物0-100％洗脱]纯化后得到((4-(5-(羟甲基)-3-甲基苯并[d]异噁唑-7-基)吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(268e)(131mg,45％收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.65(dd,J＝5.2,0.8Hz,1H),7.98(d,J＝1.5Hz,1H),7.88(d,J＝1.4Hz,1H),7.86(s,1H),7.80(dd,J＝5.2,1.8Hz,1H),7.56(t,J＝6.1Hz,1H),5.47(t,J＝5.6Hz,1H),4.71(d,J＝5.2Hz,2H),4.32(d,J＝6.2Hz,2H),2.61(s,3H),1.42(s,9H);MS(ES+):370.1(M+1)。

[3227] 步骤6:2-(2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-3-甲基苯并[d]异噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(268f)的制备

[3228] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(5mL)中的((4-(5-(羟甲基)-3-甲基苯并[d]异噁唑-7-基)吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(268e)(125mg,0.338mmol),使用三苯基膦(111mg,0.423mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(76mg,0.423mmol)和(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,174mg,0.474mmol)在DCM(3mL)中的溶液制备化合

物268f。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,25g,用已烷中的EtOAc从0-50%洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-3-甲基苯并[d]异噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(268f)(110mg,61%收率),为无色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.67(dd,J=5.2,0.8Hz,1H),8.10(d,J=1.5Hz,1H),8.03(d,J=1.5Hz,1H),7.91(s,1H),7.81(dd,J=5.2,1.8Hz,1H),7.54(t,J=6.1Hz,1H),7.32-7.19(m,2H),7.19-7.08(m,1H),6.93(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.30(s,2H),4.33(d,J=6.2Hz,2H),3.91(q,J=7.1Hz,2H),3.65(s,2H),2.63(s,3H),1.41(s,9H),0.94(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):532.2(M+1)。

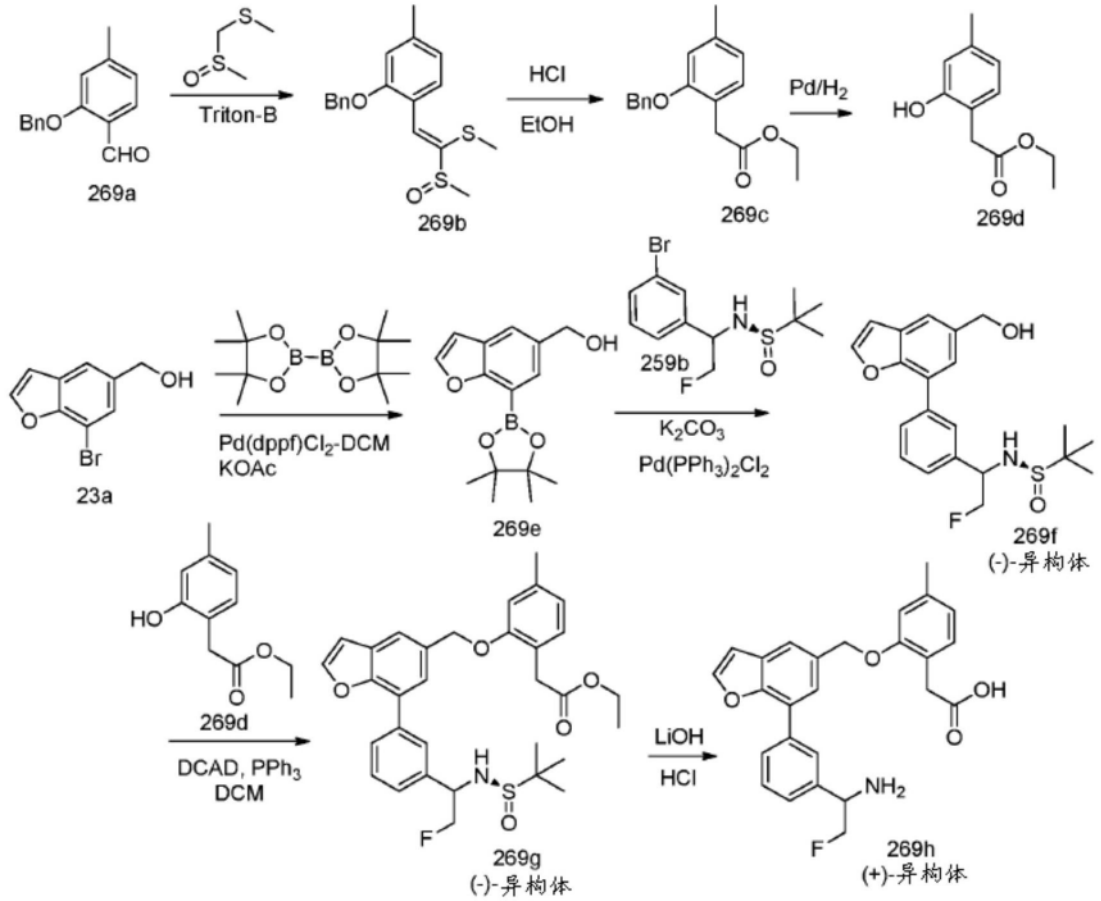
[3229] 步骤7:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-3-甲基苯并[d]异噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(268g)的制备

[3230] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(2mL)中的2-(2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-3-甲基苯并[d]异噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(268f)(110mg,0.207mmol),使用TFA(0.159mL,2.064mmol)制备化合物268g。这样在后处理后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-3-甲基苯并[d]异噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(268g)(90mg),其不经进一步纯化原样用于下一步;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.82(dd,J=5.3,0.8Hz,1H),8.37(s,3H),8.16(d,J=1.6Hz,1H),8.12-8.05(m,2H),8.01(dd,J=5.2,1.7Hz,1H),7.32-7.21(m,2H),7.16-7.08(m,1H),6.93(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.32(s,2H),4.35(q,J=5.8Hz,2H),3.93(q,J=7.1Hz,2H),3.66(s,2H),2.63(s,3H),0.96(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):432.20(M+1)。

[3231] 步骤8:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-3-甲基苯并[d]异噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(268h)的制备

[3232] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各2mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-3-甲基苯并[d]异噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(268g)(89mg,0.207mmol),使用水合氢氧化锂(20mg,0.828mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物268h。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18柱,50g,用水(含0.1%HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-氨甲基)吡啶-4-基)-3-甲基苯并[d]异噁唑-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(268h)(50mg,60%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.81(dd,J=5.3,0.7Hz,1H),8.55(s,3H),8.20(d,J=1.5Hz,1H),8.17-8.11(m,1H),8.10(s,1H),8.03(dd,J=5.3,1.7Hz,1H),7.26(t,J=7.5Hz,2H),7.11(d,J=8.1Hz,1H),6.93(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.34(s,2H),4.33(d,J=5.7Hz,2H),3.64(s,2H),2.64(s,3H);MS(ES+):404.1(M+1),(ES-):402.1(M-1)。

[3233] 方案269

[3234] 

[3235] (+)-2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(269h)的制备

[3236] 步骤1:(2-(2-(苄氧基)-4-甲基苯基)-1-(甲基亚磺酰基)乙烯基)(甲基)硫烷(269b)的制备

[3237] 根据方案266的步骤3中报道的程序,由在THF(20mL)中的2-(苄氧基)-4-甲基苯甲醛(269a)(2g,8.84mmol;CAS#154478-35-0),使用甲基(甲基亚磺酰基甲基)硫烷(2.196g,17.68mmol)、Triton-B(40%甲醇溶液)(2.009mL,4.42mmol),并回流加热12h来制备化合物269b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,80g,用己烷中的乙酸乙酯和甲醇的9:1混合物洗脱)纯化后得到(E)-(2-(2-(苄氧基)-4-甲基苯基)-1-(甲基亚磺酰基)乙烯基)(甲基)硫烷(269b)(2.32g,79%收率),为稠糖浆状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.99(d,J=7.9Hz,1H),7.84(s,1H),7.51-7.31(m,5H),7.05(t,J=1.1Hz,1H),6.88(ddt,J=8.0,1.5,0.7Hz,1H),5.19(s,2H),2.70(s,3H),2.33(s,3H),2.27(s,3H)。

[3238] 步骤2:2-(2-(苄氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(269c)的制备

[3239] 根据方案266的步骤4中报道的程序,由在乙醇(10mL)中的(E)-(2-(2-(苄氧基)-4-甲基苯基)-1-(甲基亚磺酰基)乙烯基)(甲基)硫烷(269b)(1g,3.01mmol),使用HCl(乙醇中的1.25M溶液,9.62mL,12.03mmol)并回流加热2h来制备化合物269c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用己烷中的乙酸乙酯和甲醇洗脱)纯化后得到2-(2-(苄氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(269c)(511mg,60%收率),为无色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.46-7.28(m,5H),7.08(d,J=7.5Hz,1H),6.89(t,J=1.1Hz,1H),6.72(ddd,J=7.5,1.6,0.8Hz,1H),5.07(s,2H),3.99(q,J=7.1Hz,2H),3.56(s,2H),2.28(s,3H),1.10(t,J=

7.1Hz,3H);MS(ES+):285.1(M+1)。

[3240] 步骤3:2-(2-羟基-4-甲基苯基)乙酸乙酯(269d)的制备

[3241] 向2-(2-(苄氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(269c)(500mg,1.758mmol)在乙醇(30mL)中的溶液中添加Pd/C(187mg,0.176mmol)并氢化(气囊压力)4h。将反应混合物经硅藻土垫过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法(硅胶)纯化得到的残留物,得到2-(2-羟基-4-甲基苯基)乙酸乙酯(269d)(285mg,83%收率),为无色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.33(s,1H),6.95(d,J=7.6Hz,1H),6.62-6.57(m,1H),6.54(ddd,J=7.5,1.8,0.8Hz,1H),4.04(q,J=7.1Hz,2H),3.47(s,2H),2.19(s,3H),1.16(t,J=7.1Hz,3H)。

[3242] 步骤4:(7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲醇(269e)的制备

[3243] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由(7-溴苯并呋喃-5-基)甲醇(23a)(6.5g,28.6mmol),在氩气氛下使用双(频哪醇合)二硼(10.9g,42.9mmol)、乙酸钾(8.43g,86mmol)和在无水二噁烷(200mL)中的Pd(dppf)Cl_2-DCM(2.34g,2.86mmol),并在90℃下加热18h来制备化合物269e。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(120g),用己烷中的EtOAc从0-60%洗脱]纯化后得到(7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2基)苯并呋喃-5-基)甲醇(269e)(6.81g,87%收率),为灰白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.01(d,J=2.2Hz,1H),7.71(dd,J=1.8,0.9Hz,1H),7.59(d,J=2.2Hz,1H),6.93(d,J=2.2Hz,1H),5.22(t,J=5.8Hz,1H),4.58(dt,J=5.8,0.7Hz,2H),1.34(s,12H)。

[3244] 步骤5:(-)-(R)-N-(2-氟-1-(3-(5-(羟甲基)苯并呋喃-7-基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(269f)的制备

[3245] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(40mL)中的(7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲醇(269e)(3g,10.94mmol),在N_2气氛下使用(-)-(S)-N-(1-(3-溴苯基)-2-氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(259b)(4.23g,13.13mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($PdCl_2(PPh_3)_2$)(1.152g,1.642mmol)和K_2CO_3(4.54g,32.8mmol)在水(8mL)中的溶液,在100℃油浴上加热5h来制备化合物269f。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用己烷中的乙酸乙酯和甲醇的9:1混合物洗脱)纯化后得到(-)-(R)-N-(2-氟-1-(3-(5-(羟甲基)苯并呋喃-7-基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(269f)(2.8g,66%收率),为透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.04(d,J=2.2Hz,1H),7.90(s,1H),7.81(ddd,J=5.5,3.7,1.8Hz,1H),7.61(d,J=1.7Hz,1H),7.55-7.44(m,3H),7.03(d,J=2.2Hz,1H),6.07(d,J=8.3Hz,1H),5.28(t,J=5.7Hz,1H),4.71-4.62(m,4H),4.51(d,J=6.3Hz,1H),1.14(s,9H);MS(ES+):412.1(M+Na),(ES-):388.1(M-1);旋光度$[\alpha]_D$=-1.10(c=0.95,MeOH)。

[3246] 步骤6:(-)-2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(269g)的制备

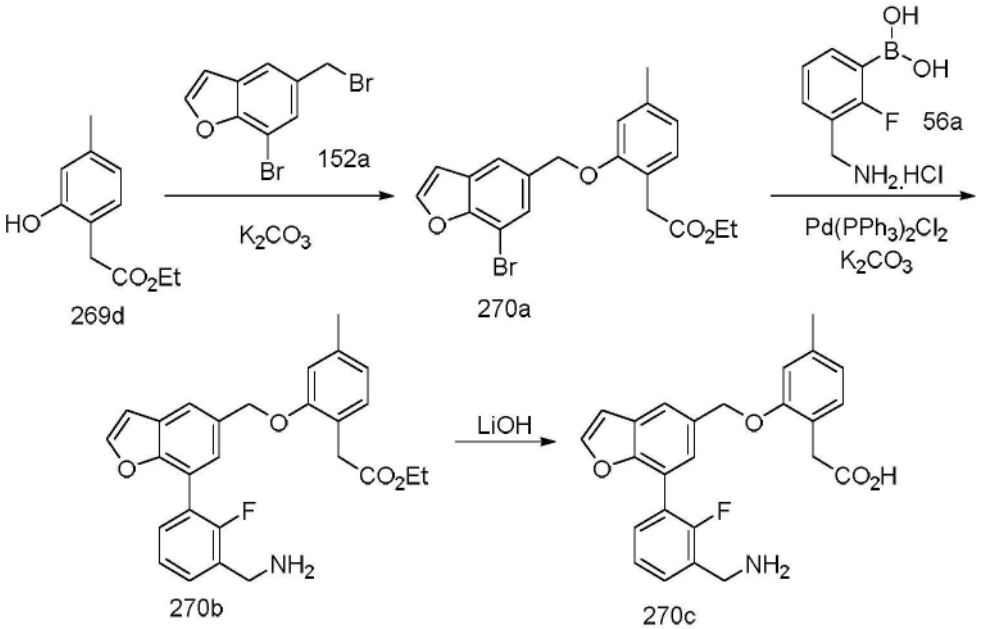
[3247] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(15mL)中的(-)-(R)-N-(2-氟-1-(3-(5-(羟甲基)苯并呋喃-7-基)(苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(269f)(400mg,1.027mmol),使用三苯基膦(337mg,1.284mmol)、2-(2-羟基-4-甲基苯基)乙酸乙酯(269d)(249mg,1.284mmol)和(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,528mg,1.438mmol)在DCM(10mL)中的溶液制备化合物269g。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,25g,用

己烷中的乙酸乙酯从0-50%洗脱)纯化后得到(-)-2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(269g)(340mg,59%收率),为无色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.10(d,J=2.2Hz,1H),7.92(s,1H),7.83(td,J=4.5,1.7Hz,1H),7.71(d,J=1.6Hz,1H),7.59(d,J=1.7Hz,1H),7.53(d,J=4.7Hz,2H),7.12-7.02(m,2H),7.01-6.88(m,1H),6.78-6.66(m,1H),6.05(d,J=8.2Hz,1H),5.21(s,2H),4.68(s,2H),4.52(d,J=6.3Hz,1H),3.90(q,J=7.1Hz,2H),3.57(s,2H),2.30(s,3H),1.13(s,9H),0.96(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):566.2(M+1),568.2(M+Na),(ES-):564.2(M-1);旋光度[α]$_D$=-2.29(c=0.18,MeOH)。

[3248] 步骤7:(+)-2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(269h)的制备

[3249] 向(-)-2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(269g)(331mg,0.585mmol)在THF(5mL)、甲醇(5mL)和水(2mL)中的搅拌溶液中添加氢氧化锂(70.1mg,2.93mmol)并搅拌12h。浓缩反应物以移除有机溶剂,悬浮在1:1THF水混合物(10mL)中,添加HCl(在水中3N)(2.93mL,8.78mmol),并在室温下搅拌2h。浓缩反应混合物以移除有机溶剂。通过反相柱色谱法(C18,50g,含0.1%HCl的H_2O中的0-60%MeCN)纯化混合物,得到(+)-2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(269h)(25mg,10%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.11(d,J=2.2Hz,1H),8.04(d,J=1.8Hz,1H),7.98(dd,J=7.4,1.7Hz,1H),7.77(d,J=1.6Hz,1H),7.69-7.63(m,2H),7.63-7.55(m,2H),7.12-7.05(m,2H),6.95(d,J=1.5Hz,1H),6.73(d,J=7.5Hz,1H),5.24(s,2H),4.94-4.83(m,1H),4.77(q,J=3.8Hz,1H),3.54(s,2H),2.29(s,3H);MS(ES+):434.1(M+1),(ES-):432.1(M-1);旋光度[α]$_D$=+15.69(c=0.26,MeOH)。

[3250] 方案270

[3251] 

[3252] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(270c)的制备

[3253] 步骤1:2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(270a)的制备

[3254] 根据方案152的步骤2中报道的程序,由7-溴-5-(溴甲基)苯并呋喃(152a)(0.6g,2.069mmol),使用2-(2-羟基-4-甲基苯基)乙酸乙酯(269d)(0.442g,2.276mmol)、在丙酮(10mL)中的K_2CO_3(0.858g,6.21mmol),并回流加热2h来制备化合物270a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(SiO_2,40g,用己烷中的EtOAc洗脱)纯化后得到2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(270a)(628mg,75%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.15(d,J=2.2Hz,1H),7.71(d,J=1.4Hz,1H),7.60(d,J=1.5Hz,1H),7.12(d,J=2.2Hz,1H),7.09(d,J=7.5Hz,1H),6.94-6.91(m,1H),6.73(ddd,J=7.4,1.6,0.8Hz,1H),5.15(s,2H),4.00(q,J=7.1Hz,2H),3.56(s,2H),2.29(s,3H),1.07(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):403.00,405.00(M,M+2)。

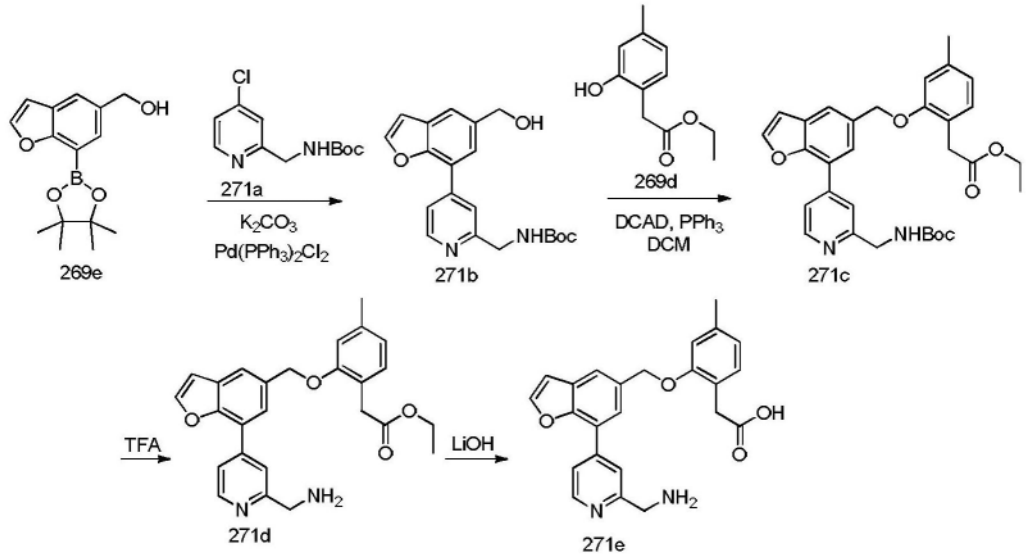
[3255] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(270b)的制备

[3256] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(270a)(600mg,1.488mmol),在氩气氛下使用(3-(氨甲基)-2-氟苯基)硼酸盐酸盐(56a)(489mg,2.381mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(Pd(PPh_3)$_2Cl_2$)(157mg,0.223mmol)和在水(3mL)中的碳酸钾(617mg,4.46mmol),在100℃油浴上加热3h来制备化合物270b。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用DCM中的DMA80从0-50%洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(270b)(565mg,85%收率),为无色糖浆状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.04(d,J=2.2Hz,1H),7.75(d,J=1.7Hz,1H),7.67-7.54(m,1H),7.45(td,J=7.4,1.9Hz,1H),7.40(d,J=1.3Hz,1H),7.31(t,J=7.6Hz,1H),7.08(d,J=7.5Hz,1H),7.05(d,J=2.2Hz,1H),6.97(d,J=1.5Hz,1H),6.72(ddd,J=7.5,1.6,0.8Hz,1H),5.20(s,2H),3.89(q,J=7.1Hz,2H),3.83(s,2H),3.55(s,2H),2.30(s,3H),1.93(s,2H),0.97(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-121.75;MS(ES+):448.2(M+1)。

[3257] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(270c)的制备

[3258] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(10mL)、THF(10mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(270b)(550mg,1.229mmol),使用氢氧化锂(118mg,4.92mmol)在水(5mL)中的溶液制备化合物270c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(270c)(187mg,36%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.06(d,J=2.2Hz,1H),7.82(d,J=1.6Hz,1H),7.67(td,J=7.2,2.8Hz,2H),7.46(s,1H),7.42(d,J=7.6Hz,1H),7.11-7.04(m,2H),6.94(s,1H),6.72(d,J=7.5Hz,1H),5.23(s,2H),4.18(s,2H),3.52(s,2H),2.29(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.38;MS(ES+):420.1(M+1),(ES-):418.1(M-1)。

[3259] 方案271

[3260] 

[3261] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(271e)的制备

[3262] 步骤1:((4-(5-(羟甲基)苯并呋喃-7-基)吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(271b)的制备

[3263] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的(7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲醇(269e)(0.5g,1.824mmol),在N_2气氛下使用((4-氯吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(271a)(0.531g,2.189mmol;CAS#96628-86-3)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(0.192g,0.274mmol)和K_2CO_3(0.756g,5.47mmol)在水(2mL)中的溶液,在100℃油浴上加热5h来制备化合物271b。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用己烷中的乙酸乙酯和甲醇的9:1混合物洗脱)纯化后得到((4-(5-(羟甲基)苯并呋喃-7-基)吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(271b)(313mg,48%收率),为白色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.68-8.55(m,1H),8.07(d,J=2.2Hz,1H),7.77(d,J=4.9Hz,2H),7.71(d,J=1.5Hz,1H),7.59(d,J=1.6Hz,1H),7.53(t,J=6.2Hz,1H),7.07(d,J=2.2Hz,1H),5.33(t,J=5.7Hz,1H),4.65(d,J=5.7Hz,2H),4.31(d,J=6.1Hz,2H),1.42(s,9H);MS(ES+):355.1(M+1)。

[3264] 步骤2:2-(2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(271c)的制备

[3265] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(15mL)中的((4-(5-(羟甲基)苯并呋喃-7-基)吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(271b)(330mg,0.931mmol),使用三苯基膦(305mg,1.164mmol)、2-(2-羟基-4-甲基苯基)乙酸乙酯(269d)(226mg,1.164mmol)和(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,479mg,1.304mmol)在DCM(10mL)中的溶液制备化合物271c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,25g,用己烷中的乙酸乙酯从0-50%洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(271c)(450mg,91%收率),为无色油状物;MS(ES+):531.2(M+1)。

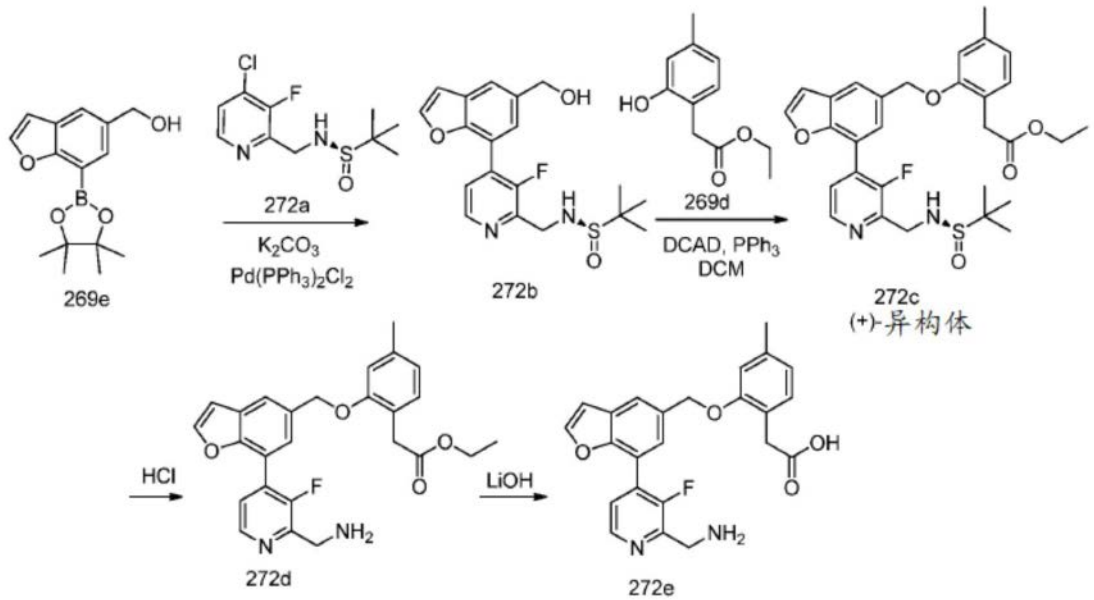
[3266] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(271d)的制备

[3267] 根据方案1的步骤5中报道的程序，由在DCM(5mL)中的2-(2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(271c)(450mg，0.848mmol)，使用TFA(1.307mL，16.96mmol)制备化合物271d。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶，25g，用己烷中的乙酸乙酯和甲醇的9:1混合物洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(271d)(189mg，52％收率)，为白色固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ8.75(d，J＝5.2Hz，1H)，8.17(d，J＝2.2Hz，1H)，8.09-7.97(m，1H)，7.92(dd，J＝5.2，1.7Hz，1H)，7.84(d，J＝1.6Hz，1H)，7.76(d，J＝1.6Hz，1H)，7.13(d，J＝2.2Hz，1H)，7.10(d，J＝7.5Hz，1H)，6.97(d，J＝1.6Hz，1H)，6.74(dd，J＝7.4，1.4Hz，1H)，5.24(s，2H)，4.22(s，2H)，3.92(q，J＝7.1Hz，2H)，3.58(s，2H)，2.30(s，3H)，0.97(t，J＝7.1Hz，3H)；MS(ES(+)：431.2(M+1)。

[3268] 步骤4：2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(271e)的制备

[3269] 根据方案1的步骤6中报道的程序，由在THF/MeOH(各5mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(271d)(185mg，0.430mmol)，使用水合氢氧化锂(41mg，1.719mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物271e。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18柱，50g，用水(含0.1％HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(271e)(84mg，49％收率)盐酸盐，为浅黄色固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ8.79(d，J＝5.3Hz，1H)，8.53(s，3H)，8.18(d，J＝2.2Hz，1H)，8.11(s，1H)，8.01(s，1H)，7.88(d，J＝1.6Hz，1H)，7.83(s，1H)，7.12(d，J＝2.2Hz，1H)，7.10(d，J＝7.5Hz，1H)，6.95(d，J＝1.6Hz，1H)，6.73(dd，J＝7.4，1.5Hz，1H)，5.27(s，2H)，4.32(d，J＝4.8Hz，2H)，3.55(s，2H)，2.29(s，3H)；MS(ES+)：403.1(M+1)，(ES-)：401.1(M-1)；$C_{24}H_{22}N_2O_4$.1.75HCl.1.75H_2O的分析计算值：C，57.91；H，5.52；Cl，12.46；N，5.63；实测值：C，57.83；H，5.28；Cl，12.81；N，5.70。

[3270] 方案272

[3271] 

[3272] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(272e)的制备

[3273] 步骤1:(R)-N-((3-氟-4-(5-(羟甲基)苯并呋喃-7-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(272b)的制备

[3274] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的(7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲醇(269e)(0.5g,1.824mmol),在N_2气氛下使用(-)-(R)-N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(272a)(0.579g,2.189mmol;根据方案220中针对使用(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺由化合物220a制备化合物220c报道的程序制备)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(0.192g,0.274mmol)和K_2CO_3(0.756g,5.47mmol)在水(2mL)中的溶液,在100℃油浴上加热5h来制备化合物272b。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶40g,用己烷中的乙酸乙酯和甲醇的9:1混合物洗脱)纯化后得到(R)-N-((3-氟-4-(5-(羟甲基)苯并呋喃-7-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(272b)(435mg,63%收率),为稠糖浆状物;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.50(dd,J=4.9,0.7Hz,1H),8.04(d,J=2.2Hz,1H),7.74(dt,J=1.6,0.8Hz,1H),7.65(dd,J=5.6,4.9Hz,1H),7.42(s,1H),7.06(d,J=2.2Hz,1H),5.86(t,J=5.8Hz,1H),5.33(t,J=5.7Hz,1H),4.72-4.54(m,2H),4.40(dd,J=5.7,2.1Hz,2H),1.11(s,9H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-128.15;MS(ES+):377.2(M+1)。

[3275] 步骤2:(+)-(R)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(272c)的制备

[3276] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(20mL)中的(R)-N-((3-氟-4-(5-(羟甲基)苯并呋喃-7-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(272b)(430mg,1.142mmol),使用三苯基膦(374mg,1.428mmol)、2-(2-羟基-4-甲基苯基)乙酸乙酯(269d)(277mg,1.428mmol)和(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,587mg,1.599mmol)在DCM(10mL)中的溶液制备化合物272c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,25g,用己烷中的乙酸乙酯从0-50%洗脱)纯化后得到(+)-(R)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(272c)(300mg,48%收率),为无色油状物;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.52(d,J=4.9Hz,1H),8.09(d,J=2.2Hz,1H),7.85(d,J=1.6Hz,1H),7.67(t,J=5.2Hz,1H),7.52(s,1H),7.12-7.05(m,2H),6.97(s,1H),6.73(d,J=7.5Hz,1H),5.86(t,J=5.8Hz,1H),5.22(s,2H),4.48-4.35(m,2H),3.89(q,J=7.1Hz,2H),3.56(s,2H),2.30(s,3H),1.11(s,9H),0.96(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-127.99;MS(ES+):553.2(M+1);旋光度$[\alpha]_D$=+17.14(c=0.11,MeOH)。

[3277] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(272d)的制备

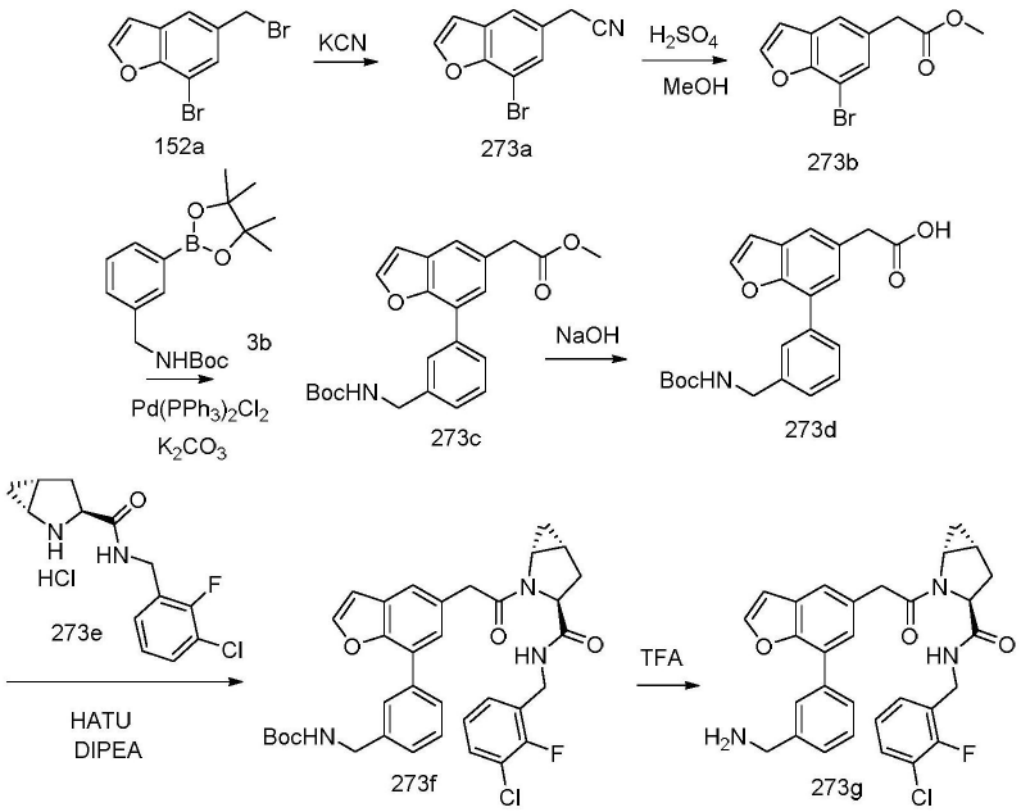
[3278] 在室温下向(+)-(R)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(272c)(300mg,0.543mmol)在THF(5mL)中的搅拌溶液中添加3N HCl水溶液(0.543mL,1.628mmol)并搅拌2h。将反应物真空浓缩,得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(272d)(263mg,0.543mmol,100%收率)HCl盐,为白色固体,其不经进一步纯化原样使用;MS(ES+):449.2(M+1)。

[3279] 步骤4:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基

苯基)乙酸(272e)的制备

[3280] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各5mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(272d)(260mg,0.536mmol),使用水合氢氧化锂(51mg,2.145mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物272e。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18柱,50g,用水(含0.1%HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(272e)(200mg,89%)盐酸盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.63(d,J=5.0Hz,1H),8.58(t,J=6.1Hz,3H),8.12(d,J=2.2Hz,1H),7.91(d,J=1.6Hz,1H),7.81(d,J=5.3Hz,1H),7.60(s,1H),7.11(d,J=2.2Hz,1H),7.08(d,J=7.5Hz,1H),6.95(d,J=1.5Hz,1H),6.73(d,J=8.3Hz,1H),5.25(s,2H),4.44-4.33(m,2H),3.52(s,2H),2.29(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-128.36;MS(ES+):421.10(M+1),(ES-):419.10(M-1);$C_{24}H_{21}FN_2O_4$.1.0HCl.1.5H_2O的分析计算值:C,59.57;H,5.21;N,5.79;Cl,7.33;实测值:C,59.41;H,5.09;N,5.77;Cl,7.54。

[3281] 方案273

[3282] 

[3283] (1R,3S,5R)-2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)乙酰基)-N-(3-氯-2-氟苄基)-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺(273g)的制备

[3284] 步骤1:2-(7-溴苯并呋喃-5-基)乙腈(273a)的制备

[3285] 向7-溴-5-(溴甲基)苯并呋喃(152a)(2g,6.90mmol)在乙腈(40mL)中的搅拌溶液中添加氰化钾(0.431g,6.62mmol),并在室温下搅拌48h。将反应物用盐水稀释,并用乙酸乙酯萃取。将乙酸乙酯层用盐水洗涤,干燥并浓缩。通过快速柱色谱法纯化粗残留物,得到纯的2-(7-溴苯并呋喃-5-基)乙腈(273a)(845mg,52%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.16(d,J=2.2Hz,1H),7.68(dt,J=1.6,0.7Hz,1H),7.56(dd,J=1.7,0.5Hz,

1H),7.13(d,J=2.2Hz,1H),4.14(d,J=0.7Hz,2H)。

[3286] 步骤2:2-(7-溴苯并呋喃-5-基)乙酸甲酯(273b)的制备

[3287] 向2-(7-溴苯并呋喃-5-基)乙腈(273a)(800mg,3.39mmol)在甲醇(15mL)中的搅拌溶液中添加浓硫酸(1.806mL,33.9mmol),并回流加热12h。将反应物冷却到室温并浓缩以移除甲醇。将残留物溶于乙酸乙酯(200mL),用水、盐水洗涤,干燥并真空浓缩。通过快速柱色谱法纯化粗残留物,得到2-(7-溴苯并呋喃-5-基)乙酸甲酯(273b)(410mg,45%收率),为浅棕色糖浆状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.11(d,J=2.2Hz,1H),7.56(d,J=1.5Hz,1H),7.48(d,J=1.5Hz,1H),7.07(d,J=2.2Hz,1H),3.80(s,2H),3.62(s,3H)。

[3288] 步骤3:2-(7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)乙酸甲酯(273c)的制备

[3289] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的2-(7-溴苯并呋喃-5-基)乙酸甲酯(273b)(400mg,1.486mmol),在N_2气氛下使用3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(3b)(594mg,1.784mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(157mg,0.223mmol)和K_2CO_3(616mg,4.46mmol)在水(2mL)中的溶液,在100℃油浴上加热7h来制备化合物273c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用己烷中的乙酸乙酯从0-100%洗脱)纯化后得到2-(7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)乙酸甲酯(273c)(470mg,80%收率),为无色糖浆状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.05(d,J=2.2Hz,1H),7.77-7.67(m,2H),7.55(d,J=1.7Hz,1H),7.53-7.43(m,2H),7.38(d,J=1.7Hz,1H),7.29(d,J=7.6Hz,1H),7.02(d,J=2.2Hz,1H),4.22(d,J=6.3Hz,2H),3.84(s,2H),3.63(s,3H),1.40(s,9H)。

[3290] 步骤4:2-(7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)乙酸(273d)的制备

[3291] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在THF(5mL)MeOH(5mL)中的2-(7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)乙酸甲酯(273c)(460mg,1.163mmol),使用氢氧化钠(140mg,3.49mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物273d。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,25g,用己烷中的乙酸乙酯和甲醇的9:1混合物洗脱)纯化后得到2-(7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)乙酸(273d)(340mg,77%收率),为稠糖浆状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.37(s,1H),8.04(d,J=2.2Hz,1H),7.71(dt,J=9.6,1.8Hz,2H),7.54(d,J=1.7Hz,1H),7.48(td,J=7.6,7.1,3.6Hz,2H),7.37(d,J=1.7Hz,1H),7.28(d,J=7.6Hz,1H),7.02(d,J=2.2Hz,1H),4.22(d,J=6.2Hz,2H),3.72(s,2H),1.40(s,9H)。

[3292] 步骤5:3-(5-(2-((1R,3S,5R)-3-((3-氯-2-氟苄基)氨甲酰基)-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-基)-2-氧代乙基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(273f)的制备

[3293] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF(4mL)中的2-(7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)乙酸(273d)(200mg,0.524mmol),使用(1R,3S,5R)-N-(3-氯-2-氟苄基)-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺盐酸盐(273e)(200mg,0.655mmol;根据Wiles,Jason Allan等人在2017年3月2日的PCT国际申请2017035349中报道的程序制备)、DIPEA(0.365mL,2.097mmol)和HATU(299mg,0.787mmol)制备化合物273f。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的0至100%EtOAc/MeOH=9:1洗脱]纯化后得

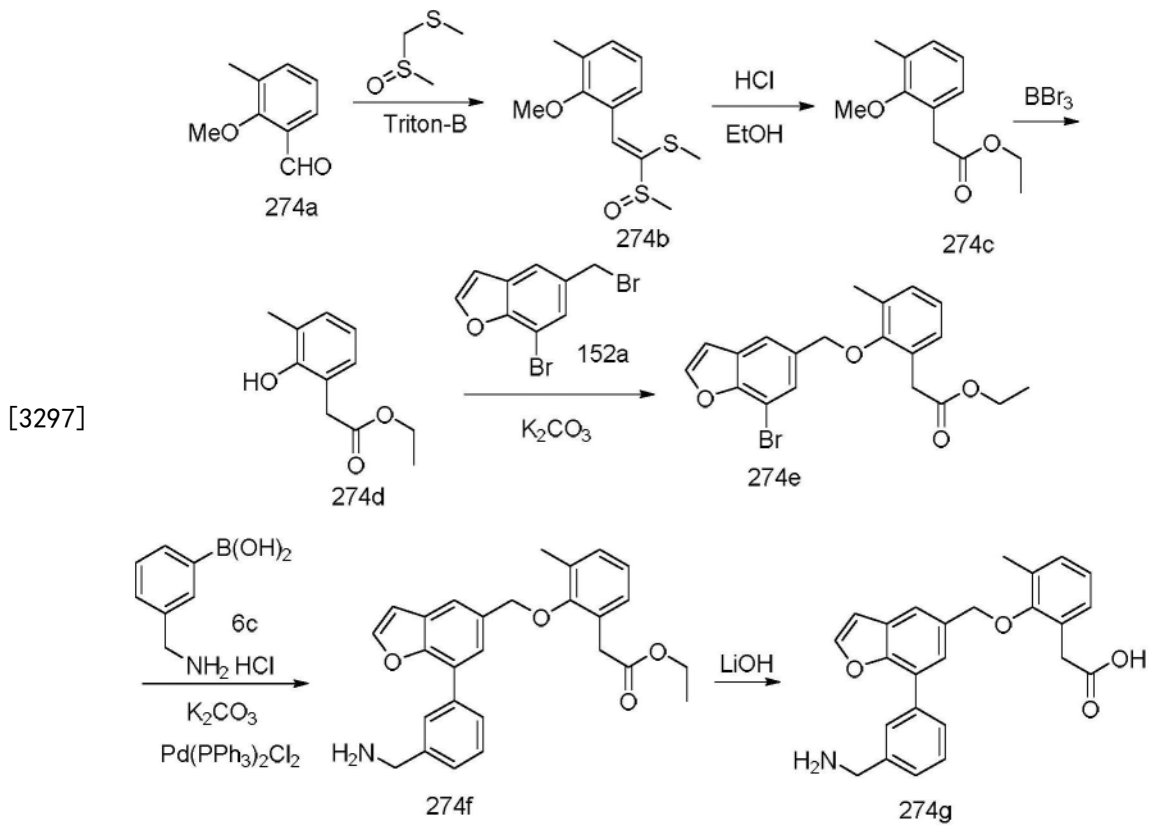
到3-(5-(2-((1R,3S,5R)-3-((3-氯-2-氟苄基)氨甲酰基)-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-基)-2-氧代乙基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(273f)(410mg),为透明糖浆状物。MS(ES+):532.2(M-Boc),(ES-):631.2(M-1)。

[3294] 步骤6:(1R,3S,5R)-2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)乙酰基)-N-(3-氯-2-氟苄基)-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺(273g)的制备

[3295] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(10mL)中的3-(5-(2-((1R,3S,5R)-3-((3-氯-2-氟苄基)氨甲酰基)-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-基)-2-氧代乙基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(273f)(410mg,0.649mmol),使用TFA(0.5mL,6.49mmol)制备化合物273g。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到(1R,3S,5R)-2-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)乙酰基)-N-(3-氯-2-氟苄基)-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺(273g)(210mg,61%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.48(t,J=6.0Hz,1H),8.38(s,3H),8.06(d,J=2.2Hz,1H),7.97(s,1H),7.88(dt,J=7.2,1.8Hz,1H),7.61-7.56(m,2H),7.56-7.51(m,1H),7.47(d,J=4.8Hz,1H),7.45-7.39(m,1H),7.28(t,J=7.6Hz,1H),7.10(td,J=7.9,1.1Hz,1H),7.03(d,J=2.2Hz,1H),4.34(q,J=8.1,7.0Hz,2H),4.23(dd,J=9.1,4.9Hz,1H),4.12(s,2H),4.07-3.92(m,2H),3.71-3.62(m,1H),2.30-2.01(m,2H),1.77(p,J=6.8Hz,1H),0.93(dt,J=9.1,5.3Hz,1H),0.50(dd,J=5.2,2.4Hz,1H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-121.77;MS(ES+):532.10,534.10(M+1),(ES-):530.20,532.20(M-1);$C_{30}H_{27}ClFN_3O_3$.HCl.1.25H2O的分析计算值:C,60.97;H,5.20;Cl,12.00;N,7.11;实测值:C,60.91;H,5.01;Cl,11.81;N,7.04。

[3296] 方案274

[3297]



[3298] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-甲基苯基)乙酸(274g)的制备

[3299] 步骤1:(2-(2-甲氧基-3-甲基苯基)-1-(甲基亚磺酰基)乙烯基)(甲基)硫烷(274b)的制备

[3300] 根据方案266的步骤3中报道的程序,由在THF(50mL)中的2-甲氧基-3-甲基苯甲醛(274a)(5g,33.3mmol),使用甲基(甲基亚磺酰基甲基)硫烷(6.62g,53.3mmol)、Triton-B(40%甲醇溶液)(7.57mL,16.65mmol),并回流加热12h来制备化合物274b。这样在后处理后得到(2-(2-甲氧基-3-甲基苯基)-1-(甲基亚磺酰基)乙烯基)(甲基)硫烷(274b)(8.54g,100%收率),为浅棕色糖浆状物;MS(ES+):257.0(M+1),279.0(M+Na)。

[3301] 步骤2:2-(2-甲氧基-3-甲基苯基)乙酸乙酯(274c)的制备

[3302] 根据方案266的步骤4中报道的程序,由在乙醇(100mL)中的(2-(2-甲氧基-3-甲基苯基)-1-(甲基亚磺酰基)乙烯基)(甲基)硫烷(274b)(8.54g,33.3mmol),使用浓HCl(13.88mL,167mmol),并回流加热12h来制备化合物274c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶)纯化后得到2-(2-甲氧基-3-甲基苯基)乙酸乙酯(274c)(2.65g,38%收率),为稠糖浆状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.16-7.03(m,2H),6.97(t,J=7.5Hz,1H),4.08(q,J=7.1Hz,2H),3.63(s,3H),3.62(s,2H),2.23(s,3H),1.18(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):231.1(M+Na)。

[3303] 步骤3:2-(2-羟基-3-甲基苯基)乙酸乙酯(274d)的制备

[3304] 根据方案257的步骤5中报道的程序,由在二氯甲烷(30mL)中的2-(2-甲氧基-3-甲基苯基)乙酸乙酯(274c)(2.6g,12.48mmol),使用三溴化硼(4.72mL,49.9mmol)制备化合物274d。这样在后处理后得到2-(2-羟基-3-甲基苯基)乙酸乙酯(274d)(0.6g,25%收率),为透明糖浆状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.41(s,1H),7.01-6.90(m,2H),6.68(t,J=7.4Hz,1H),4.06(q,J=7.1Hz,2H),3.57(s,2H),2.16(s,3H),1.18(t,J=7.1Hz,3H)。

[3305] 步骤4:2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-甲基苯基)乙酸乙酯(274e)的制备

[3306] 根据方案152的步骤2中报道的程序,由7-溴-5-(溴甲基)苯并呋喃(152a)(0.411g,1.416mmol),使用2-(2-羟基-3-甲基苯基)乙酸乙酯(274d)(0.275g,1.416mmol)、在DMF(5mL)中的K_2CO_3(0.587g,4.25mmol),并在室温下搅拌2h来制备化合物274e。这样在后处理并通过快速柱色谱法(SiO_2,40g,用己烷中的EtOAc洗脱)纯化后得到2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-甲基苯基)乙酸乙酯(274e)(465mg,81%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.16(d,J=2.2Hz,1H),7.77(d,J=1.5Hz,1H),7.65(d,J=1.5Hz,1H),7.22-7.08(m,3H),7.03(t,J=7.4Hz,1H),4.87(s,2H),4.01(q,J=7.1Hz,2H),3.66(s,2H),2.30(s,3H),1.10(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):403.00,405.00(M,M+2),425.0,427.0(M+Na)。

[3307] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-甲基苯基)乙酸乙酯(274f)的制备

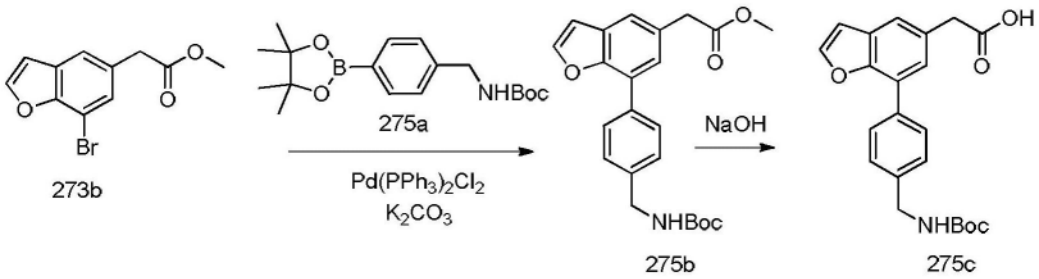
[3308] 根据方案1中的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-甲基苯基)乙酸乙酯(274e)(450mg,1.116mmol),在N_2气氛下使用(3-(氨甲基)苯基)硼酸盐酸盐(6c)(335mg,1.785mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(Pd(PPh_3)

$_2Cl_2$)(117mg,0.167mmol)和K_2CO_3(463mg,3.35mmol)在水(3mL)中的溶液,在100℃油浴上加热6h来制备化合物274f。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶40g,用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(100g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-甲基苯基)乙酸乙酯(274f)(242mg,51%收率),为无色糖浆状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.10(d,J=2.2Hz,1H),7.80(d,J=1.8Hz,1H),7.75(d,J=1.6Hz,1H),7.70(dt,J=7.5,1.6Hz,1H),7.58(d,J=1.7Hz,1H),7.47(t,J=7.6Hz,1H),7.43-7.38(m,1H),7.20-7.16(m,1H),7.15-7.10(m,1H),7.08(d,J=2.2Hz,1H),7.03(t,J=7.5Hz,1H),4.94(s,2H),3.98(q,J=7.1Hz,2H),3.82(s,2H),3.68(s,2H),2.33(s,3H),1.05(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):430.2(M+1)。

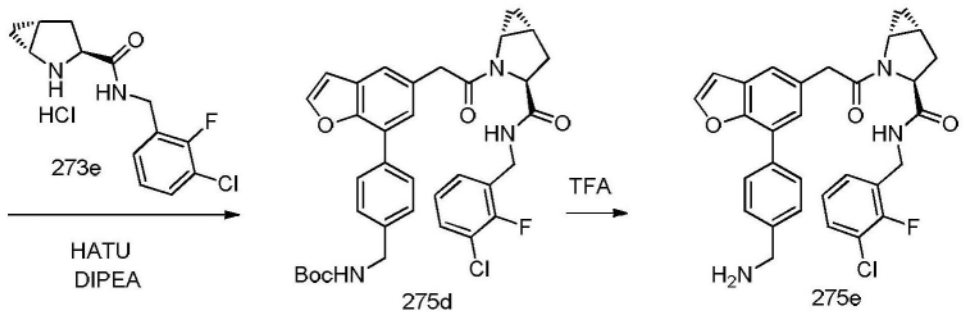
[3309] 步骤6:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-甲基苯基)乙酸(274g)的制备

[3310] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(5mL)、THF(5mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-甲基苯基)乙酸乙酯(274f)(245mg,0.570mmol),使用氢氧化锂(55mg,2.282mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物274g。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-甲基苯基)乙酸(274g)(225mg,90%收率)HCl盐,为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.12(d,J=2.2Hz,1H),8.00(d,J=2.2Hz,1H),7.92(dt,J=6.6,2.2Hz,1H),7.81(d,J=1.6Hz,1H),7.68(d,J=1.6Hz,1H),7.59(d,J=6.5Hz,2H),7.19-7.11(m,2H),7.10(d,J=2.2Hz,1H),7.02(t,J=7.5Hz,1H),4.94(s,2H),4.14(s,2H),3.64(s,2H),2.32(s,3H);MS(ES+):402.20(M+1),(ES-):400.10(M-1);C25H23NO4.HCl的分析计算值:C,68.57;H,5.52;Cl,8.10;N,3.20;实测值C,68.40;H,5.51;Cl,7.97;N,3.25。

[3311] 方案275



[3312]



[3313] (1R,3S,5R)-2-(2-(7-(4-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)乙酰基)-N-(3-氯-2-氟苄基)-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺(275e)的制备

[3314] 步骤1:2-(7-(4-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)乙酸甲酯(275b)的制备

[3315] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的2-(7-溴苯并呋喃-5-基)乙酸甲酯(273b)(200mg,0.743mmol),在N_2气氛下使用4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(275a)(297mg,0.892mmol;CAS#330794-35-9)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(78mg,0.111mmol)和K_2CO_3(308mg,2.230mmol)在水(2mL)中的溶液,在100℃油浴上加热7h来制备化合物275b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用己烷中的乙酸乙酯从0-100%洗脱)纯化后得到2-(7-(4-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)乙酸甲酯(275b)(140mg,48%收率),为无色糖浆状物;MS(ES+):418.1(M+Na)。

[3316] 步骤2:2-(7-(4-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)乙酸(275c)的制备

[3317] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在THF(5mL)MeOH(5mL)中的2-(7-(4-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)乙酸甲酯(275b)(140mg,0.354mmol),使用氢氧化钠(42mg,1.062mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物275c。这样在后处理后得到2-(7-(4-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)乙酸(275c)(132mg,98%收率),为稠糖浆状物;MS(ES+):404.1(M+Na),(ES-)380.1(M-1)。

[3318] 步骤3:4-(5-(2-((1R,3S,5R)-3-((3-氯-2-氟苄基)氨甲酰基)-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-基)-2-氧代乙基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(275d)的制备

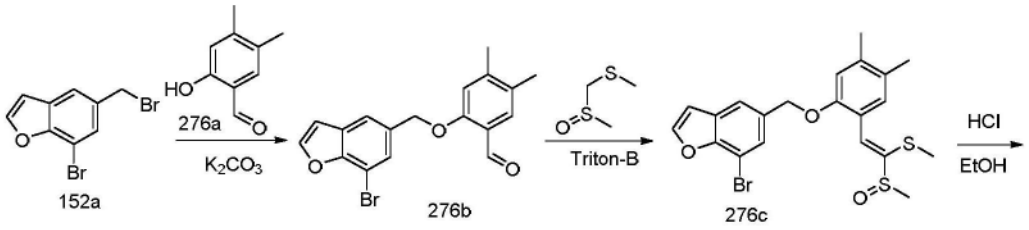
[3319] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF(4mL)中的2-(7-(4-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)乙酸(275c)(132mg,0.346mmol),使用(1R,3S,5R)-N-(3-氯-2-氟苄基)-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺盐酸盐(273e)(132mg,0.433mmol)、DIPEA(0.241mL,1.384mmol)和HATU(197mg,0.519mmol)制备化合物275d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的0至100%EtOAc/MeOH=9:1洗脱]纯化后得到4-(5-(2-((1R,3S,5R)-3-((3-氯-2-氟苄基)氨甲酰基)-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-基)-2-氧代乙基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(275d)(160mg,73%收率),为透明糖浆状物;MS(ES+):654.2,655.2(M+Na)。

[3320] 步骤4:(1R,3S,5R)-2-(2-(7-(4-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)乙酰基)-N-(3-氯-2-氟苄基)-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺(275e)的制备

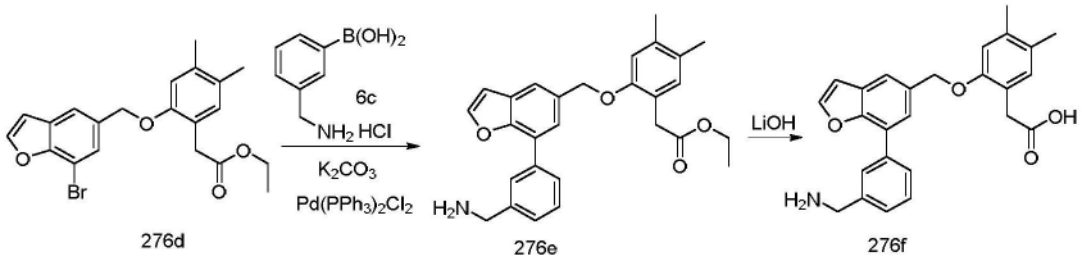
[3321] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(5mL)中的4-(5-(2-((1R,3S,5R)-3-((3-氯-2-氟苄基)氨甲酰基)-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-2-基)-2-氧代乙基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(275d)(150mg,0.237mmol),使用TFA(0.183mL,2.375mmol)制备化合物275e。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到(1R,3S,5R)-2-(2-(7-(4-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)乙酰基)-N-(3-氯-2-氟苄基)-2-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺(275e)(65mg,0.122mmol,51.4%收率)HCl盐,为白色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.46(t,J=6.0Hz,1H),8.36(s,3H),8.05(d,J=2.2Hz,1H),7.90(d,J=8.1Hz,2H),7.62(d,J=8.1Hz,2H),7.57(d,J=1.6Hz,1H),7.47(d,J=1.7Hz,1H),7.43(d,J=7.5Hz,1H),7.29(t,J=7.2Hz,1H),7.10(t,J=7.9Hz,1H),7.01(d,J=2.2Hz,1H),4.37-4.28(m,2H),4.23(dd,J=9.1,5.0Hz,1H),4.10

(s,2H),4.00(d,J=9.1Hz,2H),3.73-3.60(m,1H),2.30-2.15(m,1H),2.09(dt,J=12.9,5.9Hz,1H),1.77(s,1H),0.92(dt,J=9.3,5.3Hz,1H),0.50(s,1H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-121.79;MS(ES+):532.3,533.0,(ES-):530.2,532.0(M-1);$C_{30}H_{27}ClFN_3O_3$.HCl.2.25H_2O的分析计算值:C,59.17;H,5.38;Cl,11.64;N,6.90;实测值:C,58.96;H,4.99;Cl,11.54;N,7.30。

[3322] 方案276



[3323]



[3324] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4,5-二甲基苯基)乙酸(276f)的制备

[3325] 步骤1:2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4,5-二甲基苯甲醛(276b)的制备

[3326] 根据方案152的步骤2中报道的程序,由7-溴-5-(溴甲基)苯并呋喃(152a)(1.931g,6.66mmol),使用2-羟基-4,5-二甲基苯甲醛(276a)(1g,6.66mmol)、在DMF(10mL)中的K_2CO_3(2.76g,19.98mmol),并在室温下搅拌12h来制备化合物276b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(SiO_2,40g,用己烷中的EtOAc洗脱)纯化后得到2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4,5-二甲基苯甲醛(276b)(1.96g,82%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.33(s,1H),8.14(d,J=2.2Hz,1H),7.82(d,J=1.5Hz,1H),7.71(d,J=1.5Hz,1H),7.47(s,1H),7.18(s,1H),7.12(d,J=2.2Hz,1H),5.32(s,2H),2.29(s,3H),2.19(s,3H);MS(ES+):381.00,383.00(M+Na)。

[3327] 步骤2:7-溴-5-((4,5-二甲基-2-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)苯氧基)甲基)苯并呋喃(276c)的制备

[3328] 根据方案266的步骤3中报道的程序,由在THF(40mL)中的2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4,5-二甲基苯甲醛(276b)(1.9g,5.29mmol),使用甲基(甲基亚磺酰基甲基)硫烷(1.051g,8.46mmol)、Triton-B(40%甲醇溶液)(1.202mL,2.64mmol),并回流加热12h来制备化合物276c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(SiO_2,40g,用己烷中的EtOAc洗脱)纯化后得到7-溴-5-((4,5-二甲基-2-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)苯氧基)甲基)苯并呋喃(276c)(1.62g,66%收率),为浅黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.14(d,J=2.2Hz,1H),7.82(s,1H),7.80(s,1H),7.73(d,J=1.5Hz,1H),7.62(d,J=1.6Hz,1H),7.09(d,J=2.2Hz,1H),7.05(s,1H),5.24(s,2H),2.70(s,3H),2.27(s,3H),2.24(s,3H),2.19(s,3H);MS(ES+):465.0,467.0(M,M+2)。

[3329] 步骤3:2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4,5-二甲基苯基)乙酸乙酯(276d)的制备

[3330] 根据方案266的步骤4中报道的程序,由在乙醇(50mL)中的7-溴-5-((4,5-二甲基-2-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)苯氧基)甲基)苯并呋喃(276c)(1.6g,3.44mmol),使用HCl(在1,4-二噁烷中4M,3.44mL,13.75mmol),并回流加热12h来制备化合物276d。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用乙酸乙酯和己烷洗脱)纯化后得到2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4,5-二甲基苯基)乙酸乙酯(276d)(1.2g,84%收率),为透明糖浆状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.14(d,J=2.2Hz,1H),7.70(d,J=1.4Hz,1H),7.58(d,J=1.5Hz,1H),7.11(d,J=2.2Hz,1H),6.96(s,1H),6.89(s,1H),5.12(s,2H),4.00(q,J=7.1Hz,2H),3.53(s,2H),2.19(s,3H),2.13(s,3H),1.08(t,J=7.1Hz,3H)。

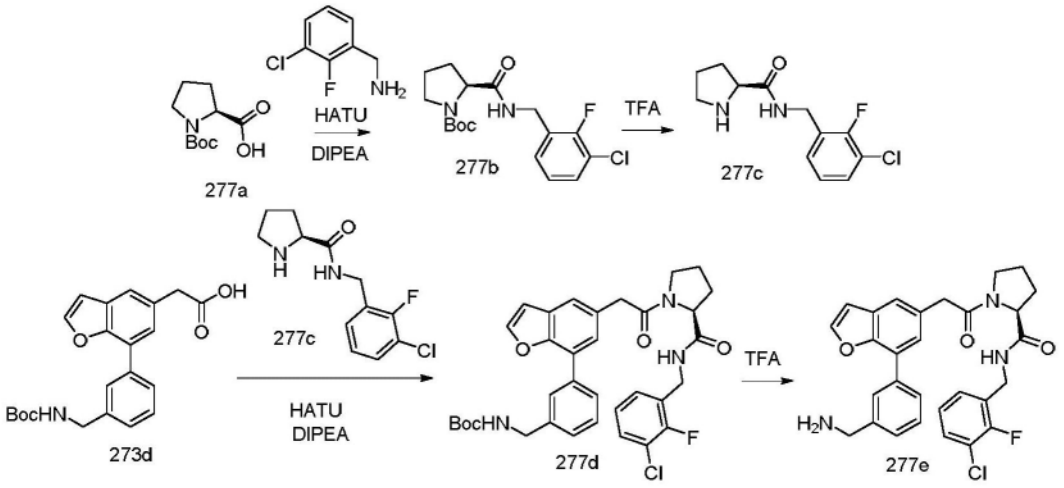
[3331] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4,5-二甲基苯基)乙酸乙酯(276e)的制备

[3332] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4,5-二甲基苯基)乙酸乙酯(276d)(403mg,0.966mmol),在N_2气氛下使用(3-(氨甲基)苯基)硼酸盐酸盐(6c)(290mg,1.545mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(Pd(PPh_3)$_2Cl_2$)(102mg,0.145mmol)和K_2CO_3(400mg,2.90mmol)在水(3mL)中的溶液,在100℃油浴上加热6h来制备化合物276e。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶40g,用DCM中的DMA80从0-50%洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4,5-二甲基苯基)乙酸乙酯(276e)(315mg,74%收率),为无色糖浆状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.09(d,J=2.2Hz,1H),7.82(td,J=1.8,0.7Hz,1H),7.71(dt,J=7.5,1.6Hz,1H),7.68(d,J=1.6Hz,1H),7.56(d,J=1.6Hz,1H),7.46(t,J=7.5Hz,1H),7.39(dt,J=7.7,1.5Hz,1H),7.04(d,J=2.2Hz,1H),6.95(s,1H),6.94(s,1H),5.19(s,2H),3.92(q,J=7.1Hz,2H),3.81(s,2H),3.54(s,2H),2.20(s,3H),2.13(s,3H),0.99(t,J=7.1Hz,3H);(MS(ES+):444.2(M+1),442.18(M-1)。

[3333] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4,5-二甲基苯基)乙酸(276f)的制备

[3334] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(5mL)、THF(5mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4,5-二甲基苯基)乙酸乙酯(276e)(300mg,0.676mmol),使用氢氧化锂(65mg,2.71mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物276f。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4,5-二甲基苯基)乙酸(276f)(150mg,53%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.59(s,3H),8.10(d,J=2.2Hz,1H),8.02(s,1H),7.93(td,J=4.5,1.7Hz,1H),7.74(d,J=1.5Hz,1H),7.66(d,J=1.6Hz,1H),7.58(d,J=4.6Hz,2H),7.06(d,J=2.2Hz,1H),6.96(s,1H),6.92(s,1H),5.21(s,2H),4.13(s,2H),3.51(s,2H),2.19(s,3H),2.12(s,3H);MS(ES+):416.20(M+1),(ES-):414.2(M-1),HPLC t=2.42min,(97.03%);$C_{26}H_{25}NO_4$.HCl.0.75H_2O的分析计算值:C,67.09;H,5.96;Cl,7.62;N,3.01;实测值:C,67.17;H,5.77;Cl,7.58;N,3.03。

[3335] 方案277

[3336] 

[3337] (S)-1-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)乙酰基)-N-(3-氯-2-氟苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(277e)的制备

[3338] 步骤1:(S)-2-((3-氯-2-氟苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(277b)的制备

[3339] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF(40mL)中的(S)-1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-2-甲酸(277a)(3g,13.94mmol)和(3-氯-2-氟苯基)甲胺(1.927mL,15.33mmol),使用HATU(7.95g,20.91mmol)和DIPEA(9.71mL,55.8mmol),并在室温下搅拌16h来制备化合物277b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用DCM中的0至50%DMA 80洗脱)纯化后得到(S)-2-((3-氯-2-氟苄基)氨甲酰基)吡咯烷1-甲酸叔丁酯(277b)(4.08g,82%收率),为浅棕色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.53-8.36(m,1H),7.52-7.41(m,1H),7.36-7.27(m,1H),7.23-7.09(m,1H),4.46-4.21(m,2H),4.17-4.03(m,1H),3.45-3.22(m,2H),2.23-2.02(m,1H),1.86-1.69(m,3H),1.40和1.25(2s,9H)。

[3340] 步骤2:(S)-N-(3-氯-2-氟苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(277c)的制备

[3341] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(40mL)中的(S)-2-((3-氯-2-氟苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(277b)(4g,11.21mmol),使用TFA(8.64mL,112mmol)制备化合物277c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用在DCM中的0至50%MeOH洗脱)纯化后得到(S)-N-(3-氯-2-氟苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(277c)(2.0g,7.79mmol,69.5%收率),为棕色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.11(t,J=5.7Hz,1H),7.52(ddd,J=8.9,7.3,1.8Hz,1H),7.33(ddd,J=8.4,6.8,1.8Hz,1H),7.22(td,J=7.8,1.0Hz,1H),4.42(d,J=5.7Hz,2H),4.28-4.16(m,1H),3.30-3.09(m,3H),2.38-2.20(m,1H),1.99-1.73(m,3H)。

[3342] 步骤3:(S)-3-(5-(2-(2-((3-氯-2-氟苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)苯并呋喃-7基)苄基氨基甲酸叔丁酯(277d)的制备

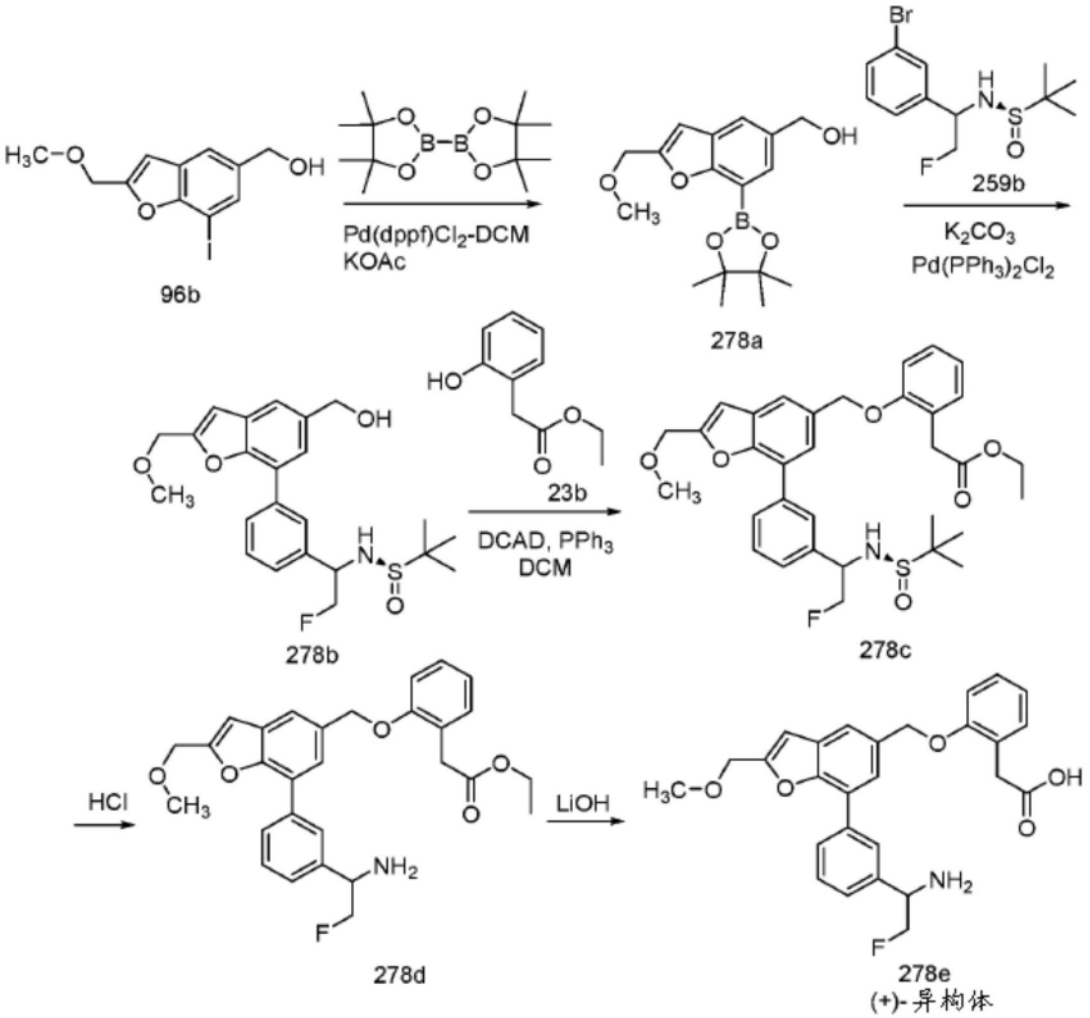
[3343] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF(4mL)中的2-(7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)乙酸(273d)(200mg,0.524mmol),使用(S)-N-(3-氯-2-氟苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(277c)(243mg,0.655mmol)、DIPEA(0.365mL,2.097mmol)和HATU(299mg,0.787mmol)制备化合物277d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用已烷中的0至100%EtOAc/MeOH=9:1洗脱]纯化后得到(S)-3-(5-(2-(2-((3-氯-2-氟苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(277d)(375mg),为透明糖浆状物;MS(ES+):642.2,644.2(M+Na),(ES-):618.2,620.2(M,M-2)。

[3344] 步骤4:(S)-1-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)乙酰基)-N-(3-氯-2-氟苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(277e)的制备

[3345] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(10mL)中的(S)-3-(5-(2-(2-((3-氯-2-氟苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(277d)(375mg,0.605mmol),使用TFA(0.466mL,6.05mmol)制备化合物277e。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到(S)-1-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)乙酰基)-N-(3-氯-2-氟苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(277e)(142mg,45%收率),为白色固体;MS(ES+):520.1(M+1),(ES-):518.2(M-1)。

[3346] 方案278

[3347]



[3348] (+)-2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(278e)的制备

[3349] 步骤1:(2-(甲氧基甲基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲醇(278a)的制备

[3350] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由(7-碘-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲醇(96b)(2g,6.29mmol),在氮气氛下使用双(频哪醇合)二硼(2.395g,9.43mmol)、乙酸钾(1.851g,18.86mmol)和在无水二噁烷(35mL)中的Pd(dppf)Cl_2-DCM(0.770g,0.943mmol),并在100℃下加热43h来制备化合物278a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅

(120g),用己烷/乙酸乙酯(1:0至1:1)洗脱]纯化后得到(2-(甲氧基甲基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲醇(278a)(1.32g),为棕色胶状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.67(d,1H),7.59(d,J=1.8Hz,1H),6.87(s,1H),5.20(t,J=5.8Hz,1H),4.56(d,J=5.7,0.7Hz,2H),4.53(s,2H),3.33(s,3H),1.34(s,12H)。

[3351] 步骤2:(R)-N-(2-氟-1-(3-(5-(羟甲基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-7-基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(278b)的制备

[3352] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的(2-(甲氧基甲基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲醇(278a)(0.5g,1.571mmol),在N_2气氛下使用(-)-(R)-N-(1-(3-溴苯基)-2-氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(259b)(0.608g,1.886mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(0.165g,0.236mmol)和K_2CO_3(0.652g,4.71mmol)在水(2mL)中的溶液,在100℃油浴上加热5h来制备化合物278b。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用己烷中的乙酸乙酯和甲醇的9:1混合物洗脱)纯化后得到(R)-N-(2-氟-1-(3-(5-(羟甲基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-7-基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(278b)(200mg,29%收率),为无色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.87(s,1H),7.85-7.75(m,1H),7.59-7.55(m,1H),7.54-7.48(m,2H),7.46(d,J=1.6Hz,1H),6.96(s,1H),6.06(d,J=8.3Hz,1H),5.76(s,2H),5.27(t,J=5.7Hz,1H),4.66(d,J=8.8Hz,2H),4.55(s,2H),4.51(d,J=6.2Hz,1H),3.32(s,3H),1.14(s,9H);MS(ES+)456.1(M+Na),(ES-)432.2(M-1)。

[3353] 步骤3:2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-2-氟乙基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(278c)的制备

[3354] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(10mL)中的(R)-N-(2-氟-1-(3-(5-(羟甲基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-7-基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(278b)(200mg,0.461mmol),使用三苯基膦(151mg,0.577mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(104mg,0.577mmol)和(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,237mg,0.646mmol)在DCM(5mL)中的溶液制备化合物278c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,25g,用己烷中的乙酸乙酯从0-50%洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-2-氟乙基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(278c)(425mg),为无色油状物;MS(ES+):596.2(M+1),618.2(M+Na)。

[3355] 步骤4:2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(278d)的制备

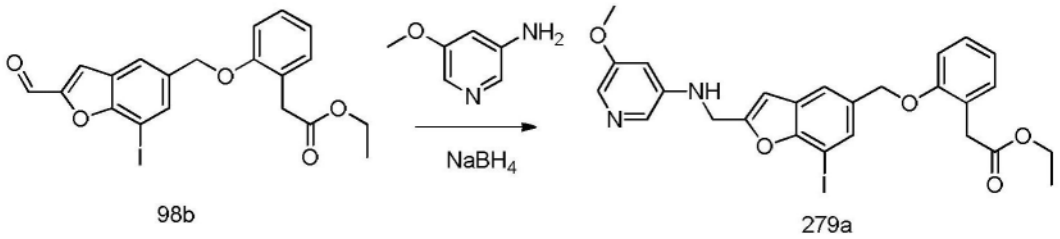
[3356] 在室温下向2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-2-氟乙基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(278c)(400mg,0.671mmol)在THF(10mL)和乙醇(2mL)中的搅拌溶液中添加3N HCl水溶液(0.895mL,2.69mmol),并搅拌30分钟。将反应物真空浓缩,并通过快速柱色谱法(硅胶)纯化残留物,得到2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(278d)(40mg,12%收率),为白色固体;MS(ES+):492.2(M+1)。

[3357] 步骤5:(+)-2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(278e)的制备

[3358] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各2.5mL)中的2-(2-((7-(3-(1-

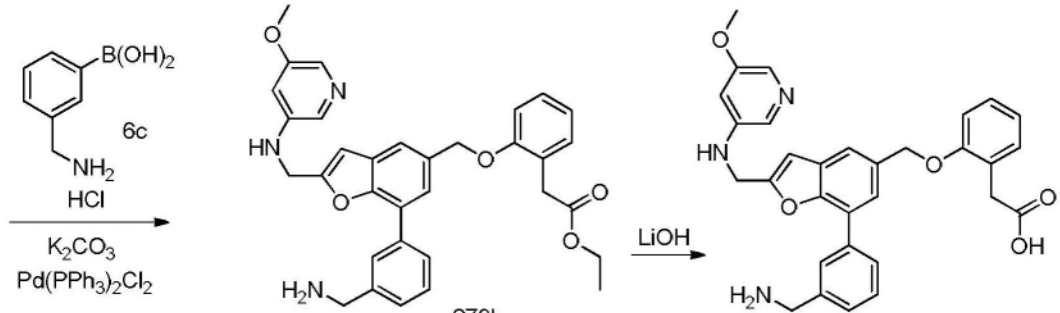
氨基-2-氟乙基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(278d)(40mg,0.081mmol),使用水合氢氧化锂(6mg,0.244mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物278e。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18柱,50g,用水(含0.1%HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱]纯化后得到(+)-2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(278e)(18mg,0.039mmol,47.7%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.02-7.99(m,1H),7.96(dt,J=7.6,1.5Hz,1H),7.74(s,1H),7.68-7.55(m,3H),7.28-7.18(m,2H),7.09(d,J=8.0Hz,1H),7.00(s,1H),6.90(t,J=7.4Hz,1H),5.26(s,2H),4.94-4.71(m,3H),4.58(s,2H),3.59(s,2H),3.32(s,3H);MS(ES+):464.20(M+1),(ES-):462.20(M-1);旋光度[α]$_D$=+16.84(c=0.19,MeOH)。

[3359] 方案279



98b 279a

[3360]



279b 279c

[3361] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(((5-甲氧基吡啶-3-基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(279c)的制备

[3362] 步骤1:2-(2-((7-碘-2-(((5-甲氧基吡啶-3-基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(279a)的制备

[3363] 向2-(2-((2-甲酰基-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(98b)(400mg,0.862mmol)在乙醇(10mL)中的搅拌悬浮液中添加5-甲氧基吡啶-3-胺(118mg,0.948mmol),并在室温下搅拌1h。将反应物回流加热30分钟,冷却到室温,添加硼氢化钠(65.2mg,1.723mmol),并在室温下搅拌1h。将反应物真空浓缩,用水稀释,用乙酸乙酯(200mL)萃取。将乙酸乙酯层用水(2x 25mL)、盐水(30mL)洗涤,干燥,过滤并浓缩。通过快速柱色谱法纯化粗残留物,得到2-(2-((7-碘-2-(((5-甲氧基吡啶-3-基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(279a)(290mg,59%收率),为胶状物质;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.71(d,J=2.4Hz,1H),7.69(d,J=1.6Hz,1H),7.61(d,J=1.6Hz,1H),7.53(t,J=2.8Hz,1H),7.26-7.17(m,2H),7.06(dd,J=8.3,1.1Hz,1H),6.93(d,J=1.0Hz,1H),6.91-6.85(m,1H),6.67-6.56(m,2H),5.12(s,2H),4.53(d,J=6.2Hz,2H),4.09-3.91(m,2H),3.74(s,3H),3.60(s,2H),1.05(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):573.1(M+1)。

[3364] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(((5-甲氧基吡啶-3-基)氨基)甲基)苯并

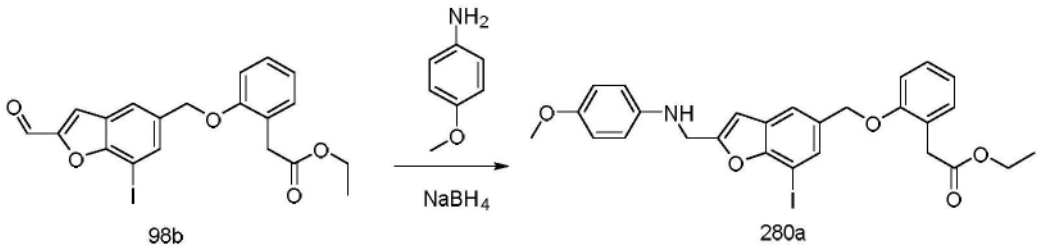
呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(279b)的制备

[3365] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的2-(2-((7-碘-2-(((5-甲氧基吡啶-3-基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(279a)(290mg,0.507mmol),在N_2气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(152mg,0.811mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(53.3mg,0.076mmol)和K_2CO_3(210mg,1.52mmol)在水(3mL)中的溶液,在100℃油浴上加热6h来制备化合物279b。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用DCM中的DMA80从0-50%洗脱)纯化、接着通过反相快速柱色谱法[C18(100g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(((5-甲氧基吡啶-3-基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(279b)(210mg,75%收率),为无色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.77(s,1H),7.72(d,J=2.3Hz,1H),7.71-7.66(m,1H),7.60(d,J=1.6Hz,1H),7.52(dd,J=4.5,2.1Hz,2H),7.46-7.34(m,2H),7.34-7.24(m,1H),7.27-7.18(m,2H),7.14-7.07(m,1H),6.90(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.85(s,1H),6.65(t,J=2.4Hz,1H),6.58(t,J=6.2Hz,1H),5.21(s,2H),4.52(d,J=6.1Hz,2H),3.91(q,J=7.1Hz,2H),3.79(s,2H),3.72(s,3H),3.70(s,1H),3.61(s,2H),0.96(t,J=7.1Hz,3H)。

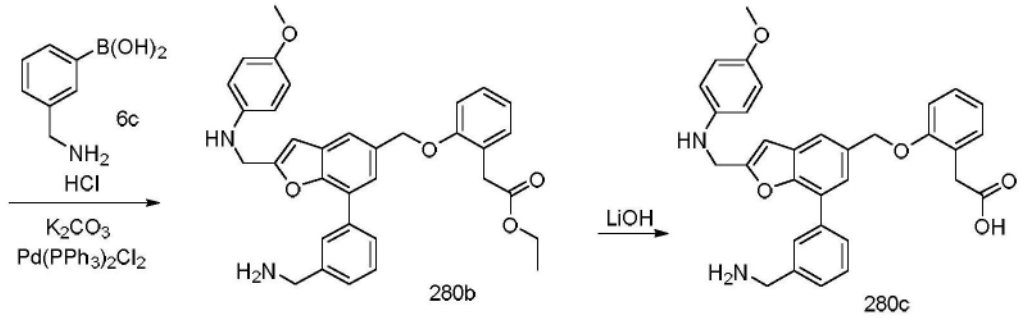
[3366] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(((5-甲氧基吡啶-3-基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(279c)的制备

[3367] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各3mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(((5-甲氧基吡啶-3-基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(279b)(210mg,0.381mmol),使用水合氢氧化锂(37mg,1.523mmol)在水(2mL)的溶液制备化合物279c。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18柱,50g,用水(含0.1%HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(((5-甲氧基吡啶-3-基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(279c)(155mg,78%收率)盐酸盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.23(s,1H),8.53(s,3H),8.02(s,1H),7.95(d,J=2.2Hz,1H),7.88(ddd,J=5.6,3.6,1.7Hz,1H),7.85(s,1H),7.79(s,1H),7.69(d,J=1.6Hz,1H),7.61(d,J=1.6Hz,1H),7.56-7.51(m,2H),7.35(d,J=2.2Hz,1H),7.23(dd,J=8.1,6.5Hz,2H),7.07(d,J=7.9Hz,1H),6.94(s,1H),6.93-6.85(m,1H),5.24(s,2H),4.70(s,2H),4.13(d,J=5.7Hz,2H),3.87(s,3H),3.58(s,2H);MS(ES+):524.20(M+1),(ES-):522.2(M-1)。

[3368] 方案280



[3369]



[3370] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(((4-甲氧基苯基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(280c)的制备

[3371] 步骤1:2-(2-((7-碘-2-(((4-甲氧基苯基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(280a)的制备

[3372] 根据方案279的步骤1中报道的程序,由在乙醇(10mL)中的2-(2-((2-甲酰基-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(98b)(400mg,0.862mmol),使用4-甲氧基苯胺(118mg,0.948mmol)和硼氢化钠(130mg,3.45mmol)制备化合物280a。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶)纯化后得到2-(2-((7-碘-2-(((4-甲氧基苯基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(280a)(255mg,52%收率),为棕色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.67(t,J=1.4Hz,1H),7.59(d,J=1.5Hz,1H),7.25(d,J=7.7Hz,1H),7.25-7.16(m,1H),7.05(dd,J=8.2,1.1Hz,1H),6.91(dd,J=7.4,1.1Hz,1H),6.84(d,J=1.0Hz,1H),6.74-6.68(m,2H),6.68-6.61(m,2H),5.90(t,J=6.2Hz,1H),5.11(s,2H),4.41(d,J=6.2Hz,2H),4.00(q,J=7.1Hz,2H),3.62(s,3H),1.06(t,J=7.1Hz,3H)。

[3373] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(((4-甲氧基苯基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(280b)的制备

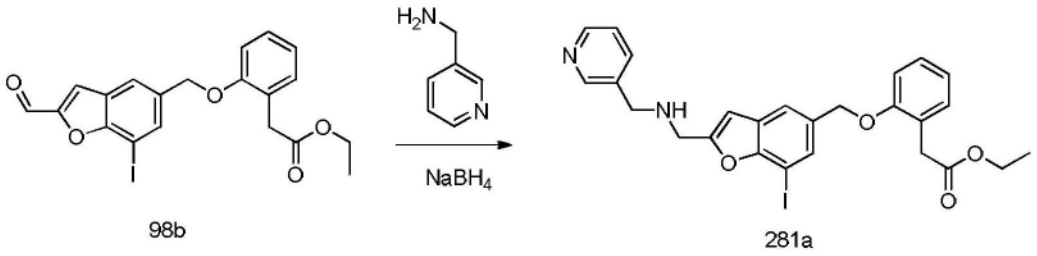
[3374] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的2-(2-((7-碘-2-(((4-甲氧基苯基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(280a)(250mg,0.438mmol),在N_2气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(131mg,0.700mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(46.1mg,0.066mmol)和K_2CO_3(181mg,1.313mmol)在水(3mL)中的溶液,在100℃油浴上加热6h来制备化合物280b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用DCM中的DMA80从0-50%洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(((4-甲氧基苯基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(280b)(155mg,64%收率),为无色粘性胶状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.78(s,1H),7.74-7.66(m,1H),7.57(d,J=1.6Hz,1H),7.50(d,J=1.7Hz,1H),7.44(t,J=7.5Hz,1H),7.38(d,J=7.5Hz,1H),7.26(d,J=7.4Hz,1H),7.21(dd,J=7.5,1.7Hz,1H),7.12-7.06(m,1H),6.90(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.76(s,1H),6.76-6.68(m,2H),6.71-6.61(m,2H),5.85(t,J=6.4Hz,1H),5.20(s,2H),4.41(d,J=6.3Hz,2H),3.91(q,J=7.2Hz,2H),3.80(s,2H),3.62(s,3H),3.61

(s,2H),0.97(t,J＝7.1Hz,3H);MS(ES+):552.2(M+1),573.2(M+Na)。

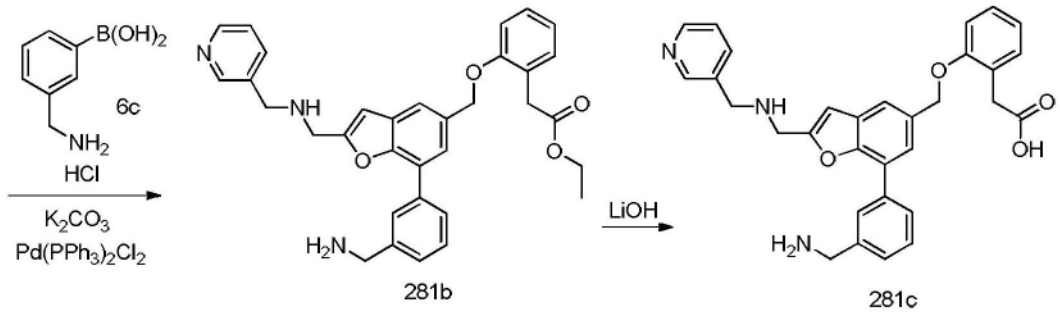
[3375] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(((4-甲氧基苯基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(280c)的制备

[3376] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各3mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(((4-甲氧基苯基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(280b)(150mg,0.272mmol),使用水合氢氧化锂(26mg,1.09mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物280c。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18柱,50g,用水(含0.1%HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(((4-甲氧基苯基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(280c)(110mg,77%收率)HCl盐,为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.44-8.33(m,3H),8.01(s,1H),7.88(d,J＝7.0Hz,1H),7.67(d,J＝1.6Hz,1H),7.60(d,J＝1.7Hz,1H),7.58(d,J＝7.7Hz,1H),7.54(d,J＝1.9Hz,2H),7.24(d,J＝7.4Hz,2H),7.20(s,1H),7.07(d,J＝8.1Hz,1H),6.99-6.76(m,5H),5.23(s,2H),4.54(s,2H),4.15(d,J＝5.8Hz,2H),3.66(s,3H),3.59(s,2H);MS(ES+):523.20(M+1),(ES-):521.3(M-1);$C_{32}H_{30}N_2O_5$.1.75HCl.2H_2O的分析计算值:C,61.75;H,5.79;Cl,9.97;N,4.50;实测值:C,61.68;H,5.48;Cl,9.96;N,4.62。

[3377] 方案281



[3378]



[3379] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(((吡啶-3-基甲基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(281c)的制备

[3380] 步骤1:2-(2-((7-碘-2-(((吡啶-3-基甲基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(281a)的制备

[3381] 根据方案279的步骤1中报道的程序,由在乙醇(10mL)中的2-(2-((2-甲酰基-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(98b)(400mg,0.862mmol),使用吡啶-3-基甲胺(102mg,0.948mmol)和硼氢化钠(130mg,3.45mmol)制备化合物281a。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶)纯化后得到2-(2-((7-碘-2-(((吡啶-3-基甲基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(281a)(190mg,40%收率),为粘性物质;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.55(dd,J＝2.3,0.9Hz,1H),8.44(dd,J＝4.8,1.7Hz,1H),7.78(dt,J＝7.8,

2.0Hz,1H),7.68(d,J＝1.5Hz,1H),7.61(d,J＝1.5Hz,1H),7.34(ddd,J＝7.8,4.8,0.9Hz,1H),7.29-7.19(m,2H),7.07(d,J＝8.1Hz,1H),6.94-6.86(m,2H),5.13(s,2H),4.03(q,J＝7.1Hz,2H),3.86(s,2H),3.79(s,2H),3.61(s,2H),2.93(s,1H),1.09(t,J＝7.1Hz,3H);MS(ES+):557.1(M+1)。

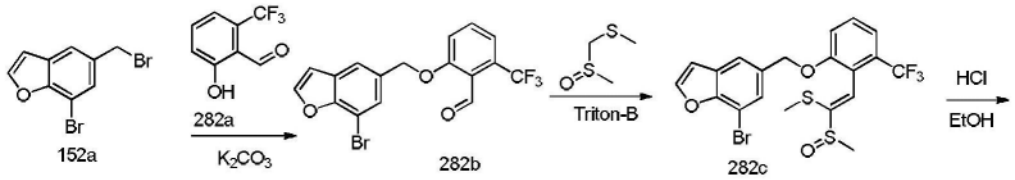
[3382] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(((吡啶-3-基甲基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(281b)的制备

[3383] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的2-(2-((7-碘-2-(((吡啶-3-基甲基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(281a)(190mg,0.341mmol),在氩气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(102mg,0.546mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(36mg,0.051mmol)和K_2CO_3(142mg,1.024mmol)在水(3mL)中的溶液,在100℃油浴上加热6h来制备化合物281b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶40g,用DCM中的DMA80从0-50%洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(((吡啶-3-基甲基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(281b)(124mg,68%收率),为无色粘性胶状物;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.55(dd,J＝2.3,0.9Hz,1H),8.44(dd,J＝4.8,1.7Hz,1H),7.81(s,1H),7.80-7.71(m,2H),7.61(d,J＝1.6Hz,1H),7.52(d,J＝1.7Hz,1H),7.46(t,J＝7.6Hz,1H),7.38(d,J＝7.7Hz,1H),7.33(ddd,J＝7.8,4.8,0.9Hz,1H),7.29-7.24(m,1H),7.24-7.18(m,1H),7.14-7.09(m,1H),6.91(td,J＝7.4,1.1Hz,1H),6.82(d,J＝0.9Hz,1H),5.22(s,2H),3.94(q,J＝7.1Hz,2H),3.86(s,2H),3.80(d,J＝3.1Hz,4H),3.63(s,2H),1.00(t,J＝7.1Hz,3H);MS(ES+):536.2(M+1),558.2(M+Na)。

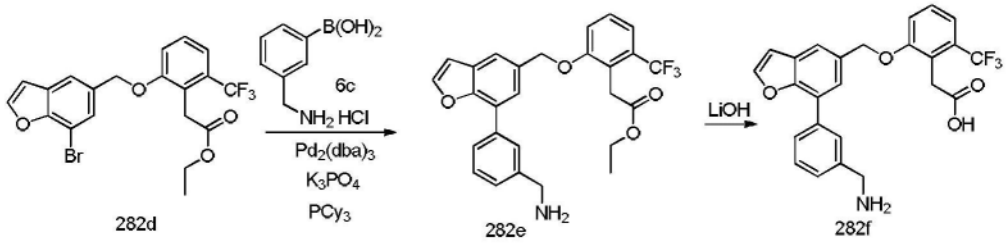
[3384] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(((吡啶-3-基甲基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(281c)的制备

[3385] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各3mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(((吡啶-3-基甲基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(281b)(120mg,0.224mmol),使用水合氢氧化锂(22mg,0.896mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物281c。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18柱,50g,用水(含0.1%HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(((吡啶-3-基甲基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(281c)(55mg,49%收率)HCl盐,为白色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.67-10.46(m,1H),9.04(s,1H),8.81(dd,J＝5.4,1.5Hz,1H),8.58(d,J＝7.6Hz,4H),8.27(s,1H),7.97(dt,J＝7.0,1.9Hz,1H),7.85(dd,J＝8.0,5.3Hz,1H),7.78(d,J＝1.6Hz,1H),7.72(d,J＝1.7Hz,1H),7.61-7.47(m,2H),7.28-7.20(m,3H),7.09(d,J＝8.0Hz,1H),6.90(td,J＝7.4,1.1Hz,1H),5.28(s,2H),4.52(s,2H),4.45(s,2H),4.23-4.12(m,2H),3.60(s,2H);MS(ES+):508.20(M+1),(ES-):506.2(M-1);$C_{31}H_{29}N_3O_4.3HCl3.5H_2O$的分析计算值:C,54.75;H,5.78;Cl,15.64;N,6.18;实测值:C,54.66;H,5.50;Cl,15.72;N,6.09。

[3386] 方案282



[3387]



[3388] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)苯基)乙酸(282f)的制备

[3389] 步骤1:2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)苯甲醛(282b)的制备

[3390] 根据方案152的步骤2中报道的程序,由7-溴-5-(溴甲基)苯并呋喃(152a)(0.6613g,2.281mmol),使用2-羟基-6-(三氟甲基)苯甲醛(282a)(0.434g,2.281mmol)、在DMF(7.5mL)中的K_2CO_3(0.946g,6.84mmol),并在室温下搅拌3h来制备化合物282b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用己烷中的0至20%乙酸乙酯洗脱)纯化后得到2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)苯甲醛(282b)(150mg,16%收率),为淡黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.24(d,J=0.7Hz,1H),8.18(d,J=2.2Hz,1H),8.16-8.05(m,2H),7.81(d,J=1.5Hz,1H),7.72(d,J=1.5Hz,1H),7.57(t,J=7.8Hz,1H),7.17(d,J=2.2Hz,1H),5.23(s,2H)。

[3391] 步骤2:7-溴-5-((2-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)-3-(三氟甲基)苯氧基)甲基)苯并呋喃(282c)的制备

[3392] 根据方案266的步骤3中报道的程序,由在THF(40mL)中的2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)苯甲醛(282b)(145mg,0.363mmol),使用甲基(甲基亚磺酰基甲基)硫烷(72.2mg,0.581mmol)、Triton-B(40%甲醇溶液)(0.083mL,0.182mmol),并回流加热2h来制备化合物282c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,12g,用己烷中的0-100%EtOAc洗脱)纯化后得到7-溴-5-((2-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)-3-(三氟甲基)苯氧基)甲基)苯并呋喃(282c)(105mg,57%收率);^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.26(d,J=7.8Hz,1H),8.17(d,J=2.2Hz,1H),7.84-7.75(m,2H),7.71(d,J=1.5Hz,1H),7.50(t,J=7.9Hz,1H),7.16(d,J=2.2Hz,1H),5.76(s,1H),4.93(d,J=1.7Hz,2H),2.79(s,3H),2.37(s,3H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-59.48。

[3393] 步骤3:2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)苯基)乙酸乙酯(282d)的制备

[3394] 根据方案266的步骤4中报道的程序,由在乙醇(10mL)中的7-溴-5-((2-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)-3-(三氟甲基)苯氧基)甲基)苯并呋喃(282c)(100mg,0.198mmol),使用HCl(在1,4-二噁烷中4M,0.247mL,0.989mmol),并回流加热2h来制备化合物282d。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,12g,用0至100%乙酸乙酯和己烷洗脱)纯化后得到2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)苯基)乙酸乙酯(282d)

(37mg,41%收率);^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.18(d,J=2.2Hz,1H),7.76(d,J=1.5Hz,1H),7.72-7.61(m,3H),7.38(t,J=7.7Hz,1H),7.18(d,J=2.2Hz,1H),4.98(s,2H),4.04(q,J=7.1Hz,2H),3.86(s,2H),1.10(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO)δ-59.01。

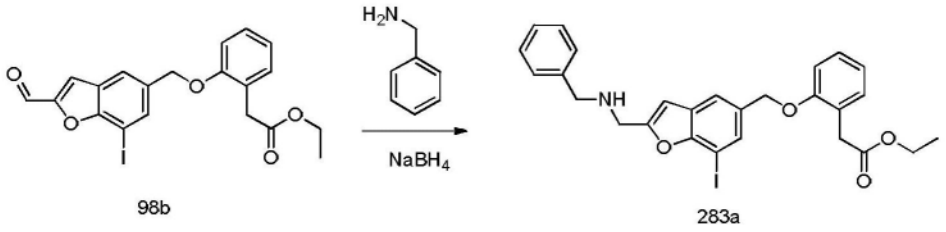
[3395] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)苯基)乙酸乙酯(282e)的制备

[3396] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(2mL)中的2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)苯基)乙酸乙酯(282d)(35mg,0.077mmol),在氮气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(17.33mg,0.115mmol)、磷酸三钾(1.3M,0.177mL,0.230mmol)、三环己基膦(6.44mg,0.023mmol)和$Pd_2(dba)_3$(7mg,7.65μmol),并在125℃微波中加热45分钟来制备化合物282e。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(4g),DCM中的0至100%DMA80洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)苯基)乙酸乙酯(282e)(22mg,59%收率);^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.90-7.81(m,1H),7.78(dt,J=7.7,1.5Hz,1H),7.72(dd,J=6.6,2.0Hz,2H),7.61(d,J=4.1Hz,1H),7.62-7.51(m,2H),7.55-7.43(m,1H),7.43-7.30(m,1H),7.25(td,J=7.7,0.9Hz,1H),6.83(dd,J=15.6,2.2Hz,1H),5.07(s,2H),4.14(q,J=7.1Hz,2H),4.00(s,2H),3.77(s,2H),1.19(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,$CDCl_3$)δ-60.20.MS(ES+):484.2(M+1)。

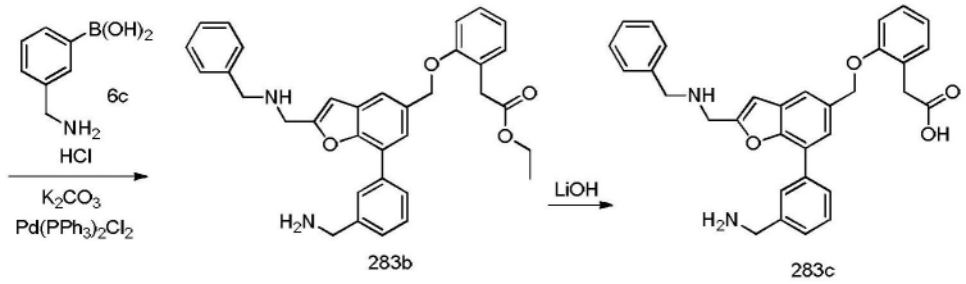
[3397] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)苯基)乙酸(282f)的制备

[3398] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(1mL)、THF(1mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)乙酸乙酯(282e)(20mg,0.041mmol),使用氢氧化锂(4mg,0.165mmol)在水(0.2mL)中的溶液制备化合物282f。这样在后处理并通过反相柱[C18(15g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-6-(三氟甲基)苯基)乙酸(282f)(11mg,58%收率)盐酸盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.58(s,1H),8.54(s,3H),8.14(d,J=2.2Hz,1H),8.00-7.98(m,1H),7.96-7.85(m,1H),7.81(d,J=1.6Hz,1H),7.74-7.57(m,5H),7.37(t,J=7.7Hz,1H),7.14(d,J=2.2Hz,1H),5.05(s,2H),4.14(s,2H),3.83(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-58.91;MS(ES+):456.1(M+1),(ES-):454.1(M-1)。

[3399] 方案283



[3400]



[3401] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((苄氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(283c)的制备

[3402] 步骤1:2-(2-((2-((苄氨基)甲基)-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(283a)的制备

[3403] 根据方案279的步骤1中报道的程序,由在DCM(10mL)中的2-(2-((2-甲酰基-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(98b)(400mg,0.862mmol),使用苄胺(0.104mL,0.948mmol)和在乙醇(2mL)中的硼氢化钠(65mg,1.723mmol)制备化合物283a。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,用乙酸乙酯和己烷洗脱)纯化后得到2-(2-((2-((苄氨基)甲基)-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(283a)(334mg,70%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.68(d,J=1.5Hz,1H),7.61(d,J=1.5Hz,1H),7.39-7.27(m,4H),7.27-7.18(m,3H),7.07(d,J=8.1Hz,1H),6.95-6.87(m,2H),5.13(s,2H),4.03(q,J=7.1Hz,2H),3.84(s,2H),3.77(s,2H),3.61(s,2H),1.09(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):556.1(M+1),578.00M+Na)。

[3404] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((苄氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(283b)的制备

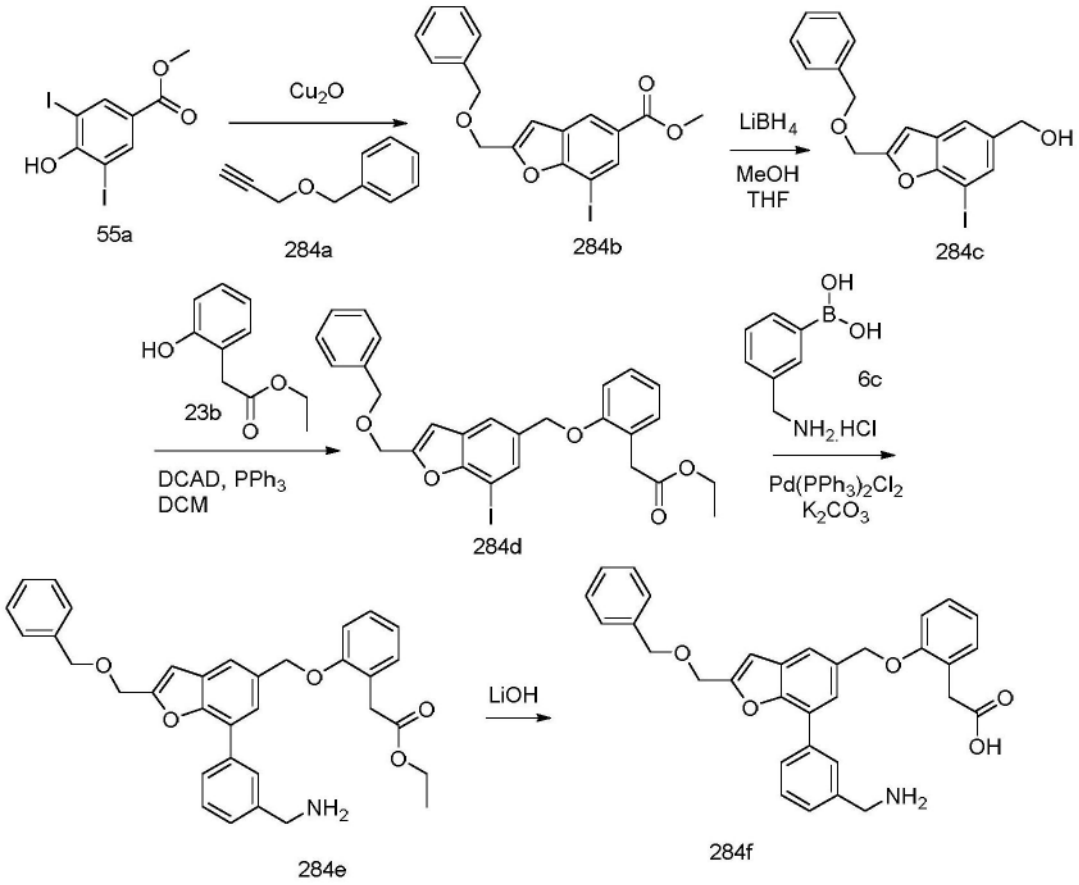
[3405] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的2-(2-((2-((苄氨基)甲基)-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(283a)(322mg,0.580mmol),在氩气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(174mg,0.928mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(Pd(PPh_3)$_2$$Cl_2$)(61.0mg,0.087mmol)和$K_2CO_3$(240mg,1.739mmol)在水(3mL)中的溶液,在100℃油浴上加热6h来制备化合物283b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用DCM中的DMA80从0-50%洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((苄氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(283b)(210mg,68%收率),为无色粘性胶状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.81(d,J=1.8Hz,1H),7.74(dt,J=7.5,1.6Hz,1H),7.61(d,J=1.6Hz,1H),7.52(d,J=1.7Hz,1H),7.46(t,J=7.5Hz,1H),7.41-7.27(m,6H),7.27-7.18(m,3H),7.11(dd,J=8.3,1.2Hz,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.81(s,1H),5.22(s,2H),3.94(q,J=7.1Hz,2H),3.84(s,2H),3.81(s,2H),3.77(s,2H),3.63(s,2H),1.00(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):535.3(M+1),(ES-):557.2(M+Na)。

[3406] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((苄氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(283c)的制备

[3407] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各10:4mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((苄氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(283b)(200mg,0.374mmol)的溶液,使用水合氢氧化锂(36mg,1.496mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物283c。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18柱,50g,用水(含0.1%HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((苄氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(283c)(145mg,77%收率)盐酸盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ 12.22(s,1H),10.07(s,2H),8.51(s,3H),8.20(s,1H),7.99(d,J=7.4Hz,1H),7.78(d,J=1.6Hz,1H),7.71(d,J=1.7Hz,1H),7.65-7.57(m,3H),7.57-7.51(m,1H),7.42(dd,J=5.0,1.9Hz,3H),7.24(s,1H),7.21(s,1H),7.20(s,1H),7.09(d,J=8.1Hz,1H),6.94-6.86(m,1H),5.27(s,2H),4.42(s,2H),4.26(s,2H),4.17(s,2H),3.60(s,2H);MS(ES+):507.20(M+1),(ES-):505.30(M-1);$C_{32}H_{30}N_2O_4$.2HCl.2H_2O的分析计算值:C,62.44;H,5.90;Cl,11.52;N,4.55;实测值:C,62.61;H,5.70;Cl,11.25;N,4.60。

[3408] 方案284

[3409]



[3410] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((苄氧基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(284f)的制备

[3411] 步骤1:2-((苄氧基)甲基)-7-碘苯并呋喃-5-甲酸甲酯(284b)的制备

[3412] 根据方案55的步骤1中报道的程序,由在吡啶(8mL)中的4-羟基-3,5-二碘苯甲酸甲酯(55a)(2g,4.95mmol),使用((丙-2-炔-1-基氧基)甲基)苯(284a)(0.724mmol,

4.95mmol)、氧化铜(I)(0.354g,2.476mmol),并在50℃油浴上加热18h来制备化合物284b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用己烷中的EtOAc从0-40%洗脱]纯化后得到2-((苄氧基)甲基)-7-碘苯并呋喃-5-甲酸甲酯(284b)(1.481g,71%收率),为灰白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.28(d,J=1.6Hz,1H),8.23(d,J=1.6Hz,1H),7.41-7.35(m,4H),7.35-7.26(m,1H),7.21(d,J=0.7Hz,1H),4.71(d,J=0.7Hz,2H),4.61(s,2H),3.87(s,3H)。

[3413] 步骤2:(2-((苄氧基)甲基)-7-碘苯并呋喃-5-基)甲醇(284c)的制备

[3414] 根据方案76的步骤2中报道的程序,由在THF(20mL)中的2-((苄氧基)甲基)-7-碘苯并呋喃-5-甲酸甲酯(284b)(1g,2.368mmol),使用$LiBH_4$(2.072mL,8.29mmol,THF中的2M溶液)和MeOH(0.335mL,8.29mmol)制备化合物284c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用己烷中的EtOAc洗脱]纯化后得到(2-((苄氧基)甲基)-7-碘苯并呋喃-5-基)甲醇(284c)(900mg,96%收率),为透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.69-7.62(m,1H),7.55(dd,J=1.5,0.8Hz,1H),7.42-7.25(m,5H),7.06(s,1H),5.28(t,J=5.8Hz,1H),4.68-4.65(m,2H),4.59(s,2H),4.54(dt,J=5.9,0.7Hz,2H)。

[3415] 步骤3:2-(2-((2-((苄氧基)甲基)-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(284d)的制备

[3416] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(30mL)中的(2-((苄氧基)甲基)-7-碘苯并呋喃-5-基)甲醇(284c)(600mg,1.522mmol),使用三苯基膦(479mg,1.826mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(274mg,1.522mmol)和在DCM(10mL)中的双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,754mg,2.055mmol)制备化合物284d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用己烷中的EtOAc从0-40%洗脱]纯化后得到2-(2-((2-((苄氧基)甲基)-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(284d)(358mg,42%收率),为透明糖浆状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.75(d,J=1.5Hz,1H),7.67(d,J=1.5Hz,1H),7.43-7.17(m,7H),7.14-7.02(m,2H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.15(s,2H),4.69(s,2H),4.60(s,2H),4.03(q,J=7.2Hz,2H),3.62(s,2H),1.09(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):579.0(M+Na)。

[3417] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((苄氧基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(284e)的制备

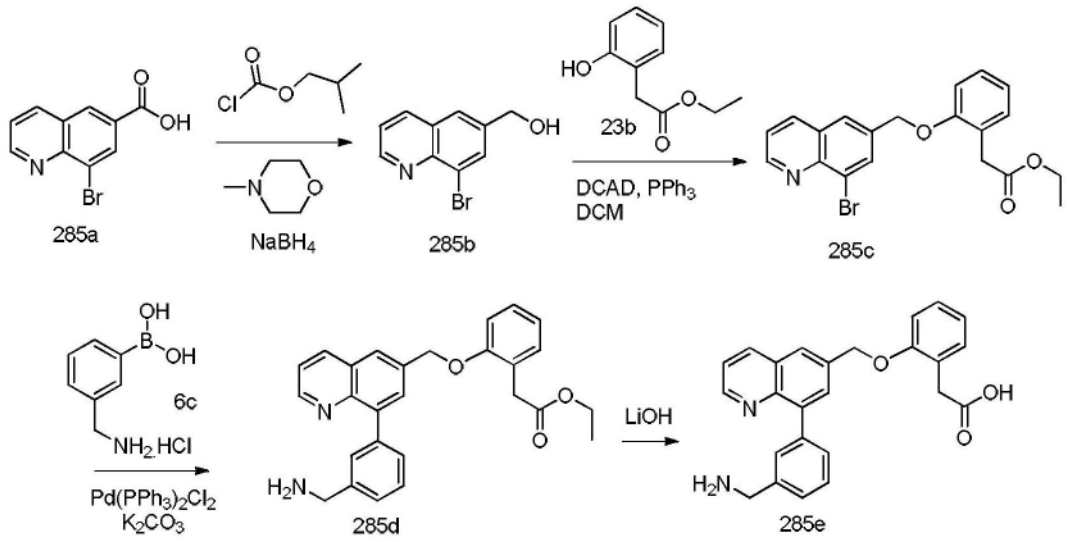
[3418] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的2-(2-((2-((苄氧基)甲基)-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(284d)(350mg,0.629mmol),使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(118mg,0.629mmol)、K_2CO_3(261mg,1.887mmol)在水(2mL)中的溶液、双(三苯基膦)氯化钯(II)(66mg,0.094mmol),并在100℃油浴上加热12h来制备化合物284e。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用DCM中的DMA80从0-90%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((苄氧基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(284e)(185mg,55%收率),为粘性物质;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.81(d,J=1.7Hz,1H),7.72(dt,J=7.6,1.6Hz,1H),7.66(d,J=1.6Hz,1H),7.57(d,J=1.7Hz,1H),7.47(t,J=7.6Hz,1H),7.43-7.38(m,1H),7.40-7.31(m,4H),7.33-7.27(m,1H),7.27-7.20(m,2H),7.12(dd,J=8.3,1.1Hz,1H),7.01(s,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.24(s,2H),4.69(s,2H),4.60(s,2H),3.93(q,J=7.1Hz,2H),3.81(s,2H),3.63(s,2H),0.99(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):536.2(M+1)。

[3419] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((苄氧基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(284f)的制备

[3420] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(2/10mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((苄氧基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(284e)(180mg,0.336mmol),使用一水合氢氧化锂(24mg,1.008mmol)在水(2.0mL)中的溶液制备化合物284f。这样在后处理并通过反相柱色谱法[EZ-PREP,C-18柱,50g,用0.1%HCl水溶液和乙腈从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((苄氧基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(284f)(29mg,17%收率)盐酸盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.74-8.02(m,3H),7.94(dd,J=7.4,1.5Hz,2H),7.74(d,J=1.6Hz,1H),7.63(d,J=1.8Hz,1H),7.60(d,J=7.8Hz,1H),7.56-7.51(m,1H),7.36(d,J=4.4Hz,4H),7.33-7.25(m,1H),7.24(s,1H),7.21(s,1H),7.09(d,J=8.1Hz,1H),7.03(s,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.26(s,2H),4.70(s,2H),4.60(s,2H),4.14(s,2H),3.60(s,2H);MS(ES+)508.20(M+1),(ES-)506.20(M-1);$C_{32}H_{29}NO_5$.1.2HCl.1.5H_2O的分析计算值:C,C,66.45;H,5.79;Cl,7.36;N,2.42;实测值,C,66.80;H,5.76;Cl,7.00;N,2.46。

[3421] 方案285

[3422]



[3423] 2-(2-((8-(3-(氨甲基)苯基)喹啉-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(285e)的制备

[3424] 步骤1:(8-溴喹啉-6-基)甲醇(285b)的制备

[3425] 根据方案23的步骤1中报道的程序,由8-溴喹啉-6-甲酸(285a)(1g,3.97mmol;CAS#791632-21-8),使用在THF(20mL)中的N-甲基吗啉(0.523mL,4.76mmol)、氯甲酸异丁酯(0.625mL,4.76mmol)和在水(1mL)中的$NaBH_4$(0.450g,11.90mmol)制备化合物285b。这样在后处理后得到(8-溴喹啉-6-基)甲醇(285b)(660mg,70%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.97(dd,J=4.2,1.7Hz,1H),8.42(dd,J=8.3,1.7Hz,1H),8.09(d,J=1.8Hz,1H),7.93(q,J=1.2Hz,1H),7.62(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),5.52(t,J=5.8Hz,1H),4.69(dt,J=5.8,0.7Hz,2H);MS(ES+):240.0,238.0(M,M+2)。

[3426] 步骤2:2-(2-((8-溴喹啉-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(285c)的制备

[3427] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(35mL)中的(8-溴喹啉-6-基)甲醇(285b)(650mg,2.73mmol),使用三苯基膦(859mg,3.28mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)

(541mg,3.0mmol)和在DCM(20mL)中的双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,1353mg,3.69mmol)制备化合物285c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用己烷中的EtOAc从0-40%洗脱]纯化后得到2-(2-((8-溴喹啉-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(285c)(690mg,63%收率),为透明糖浆状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.02(dd,J=4.2,1.7Hz,1H),8.41(dd,J=8.4,1.7Hz,1H),8.17(d,J=1.8Hz,1H),8.06(d,J=1.7Hz,1H),7.66(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),7.29-7.21(m,2H),7.14-7.05(m,1H),6.93(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.31(s,2H),4.03(q,J=7.1Hz,2H),3.68(s,2H),1.06(t,J=7.1Hz,3H)。

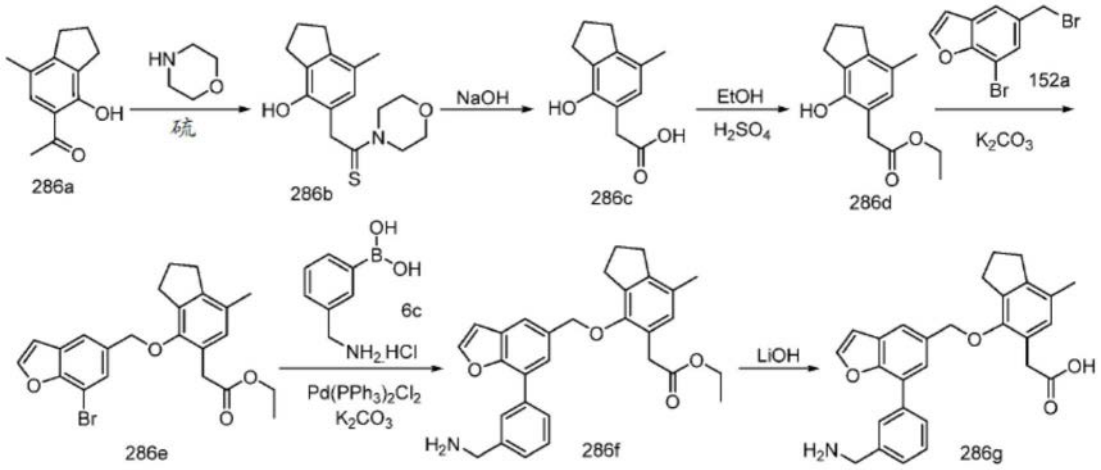
[3428] 步骤3:2-(2-((8-(3-(氨甲基)苯基)喹啉-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(285d)的制备

[3429] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的2-(2-((8-溴喹啉-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(285c)(680mg,1.699mmol),使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(509mg,2.72mmol)、K_2CO_3(704mg,5.10mmol)在水(3mL)中的溶液、双(三苯基膦)氯化钯(II)(179mg,0.255mmol),并在100℃油浴上加热8h来制备化合物285d。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((8-(3-(氨甲基)苯基)喹啉-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(285d)(290mg,40%收率),为无色糖浆状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.91(dd,J=4.1,1.7Hz,1H),8.53-8.42(m,1H),8.35(s,3H),8.10(s,1H),7.86(d,J=1.9Hz,1H),7.78(s,1H),7.72(d,J=4.6Hz,1H),7.62(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),7.54(d,J=4.7Hz,2H),7.24(d,J=7.1Hz,2H),7.11(d,J=8.4Hz,1H),6.92(t,J=7.3Hz,1H),5.39(s,2H),4.21-4.06(m,2H),3.64(s,2H);MS(ES+):427(M+1)。

[3430] 步骤4:2-(2-((8-(3-(氨甲基)苯基)喹啉-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(285e)的制备

[3431] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(3/10mL)中的2-(2-((8-(3-(氨甲基)苯基)喹啉-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(285d)(280mg,0.656mmol),使用一水合氢氧化锂(63mg,2.63mmol)在水(3mL)中的溶液制备化合物285e。这样在后处理并通过反相柱色谱法[EZ-PREP,C-18柱,50g,用0.1%HCl水溶液和乙腈从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((8-(3-(氨甲基)苯基)喹啉-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(285e)(5mg,2%收率)盐酸盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.91(dd,J=4.2,1.7Hz,1H),8.45(dd,J=8.4,1.8Hz,1H),8.35(s,3H),8.10(d,J=1.9Hz,1H),7.86(d,J=2.0Hz,1H),7.78(s,1H),7.75-7.70(m,1H),7.62(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),7.57-7.50(m,2H),7.25(dh,J=7.6,1.8Hz,2H),7.15-7.07(m,1H),6.92(t,J=7.3Hz,1H),5.39(s,2H),4.12(q,J=6.0,5.5Hz,2H),3.64(s,2H);MS(ES+):399.10(M+1),(ES-):397.20(M-1)。

[3432] 方案286

[3433] 

[3434] 2-(4-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-7-甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)乙酸(286g)的制备

[3435] 步骤1:2-(4-羟基-7-甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-1-吗啉代乙硫酮(286b)的制备

[3436] 根据方案265的步骤1中报道的程序,由在N-甲基-2-吡咯烷酮(3mL)中的1-(4-羟基-7-甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)乙-1-酮(286a)(1g,5.26mmol;CAS#175136-13-7),使用硫粉(0.337g,10.51mmol)、吗啉(0.907mL,10.51mmol),并在130℃下加热10h来制备化合物286b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶)纯化后得到2-(4-羟基-7-甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-1-吗啉代乙硫酮(286b)(1.15g,75%收率),为浅黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.53(s,1H),6.76(s,1H),4.28-4.18(m,2H),4.10(s,2H),3.74-3.59(m,4H),3.43(dd,J=5.7,4.0Hz,2H),2.79(t,J=7.4Hz,2H),2.72(t,J=7.4Hz,2H),2.11-2.05(m,3H),2.03-1.91(m,2H);MS(ES+):292.1(M+1),314.1(M+Na),(ES-):290.1(M-1)。

[3437] 步骤2:2-(4-羟基-7-甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)乙酸(286c)的制备

[3438] 根据方案265的步骤2中报道的程序,由在乙醇(20mL)和水(5mL)中的2-(4-羟基-7-甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)-1-吗啉代乙硫酮(286b)(1.14g,3.91mmol),使用氢氧化钠(0.806g,20.15mmol),并回流加热12h来制备化合物286c。这样在后处理后得到2-(4-羟基-7-甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)乙酸(286c)(704mg,87%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.02(s,1H),8.33(s,1H),6.67(s,1H),3.41(s,2H),2.74(dt,J=18.2,7.4Hz,4H),2.08(s,3H),1.97(p,J=7.5Hz,2H);MS(ES+):207.1(M+1),229.1(M+Na),(ES-):205.1(M-1)。

[3439] 步骤3:2-(4-羟基-7-甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)乙酸乙酯(286d)的制备

[3440] 根据方案265的步骤3中报道的程序,由在乙醇(20mL)中的2-(4-羟基-7-甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)乙酸(286c)(700mg,3.39mmol),使用硫酸(0.208mL,3.90mmol),并回流加热4h来制备化合物286d。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用乙酸乙酯和己烷洗脱)纯化后得到2-(4-羟基-7-甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)乙酸乙酯(286d)(685mg,86%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.35(s,1H),6.68(d,J=1.1Hz,1H),4.04(q,J=7.1Hz,2H),3.49(s,2H),2.77(t,J=7.6Hz,2H),2.71(t,J=7.6Hz,2H),2.08(d,J=0.7Hz,3H),2.03-1.91(m,2H),1.17(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):234.1(M+1),257.1(M+Na)。

[3441] 步骤4:2-(4-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-7-甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)乙酸乙酯(286e)的制备

[3442] 根据方案152的步骤2中报道的程序,由7-溴-5-(溴甲基)苯并呋喃(152a)(842mg,2.90mmol),使用2-(4-羟基-7-甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)乙酸乙酯(286d)(680mg,2.90mmol)、在DMF(5mL)中的K_2CO_3(1203mg,8.71mmol),并在室温下搅拌12h来制备化合物286e。这样在后处理并通过快速柱色谱法(SiO_2,40g,用己烷中的EtOAc洗脱)纯化后得到2-(4-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-7-甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)乙酸乙酯(286e)(700mg,54%收率),为白色泡沫状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.14(d,J=2.2Hz,1H),7.72(d,J=1.5Hz,1H),7.61(d,J=1.5Hz,1H),7.12(d,J=2.2Hz,1H),6.83(s,1H),4.93(s,2H),3.97(q,J=7.1Hz,2H),3.54(s,2H),2.97(t,J=7.4Hz,2H),2.77(t,J=7.4Hz,2H),2.21-2.11(m,3H),2.09-1.94(m,2H),1.09(t,J=7.1Hz,3H););MS(ES+):443.1,445.1(M,M+2),465.0,467.0(M+Na)。

[3443] 步骤5:2-(4-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-7-甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)乙酸乙酯(286f)的制备

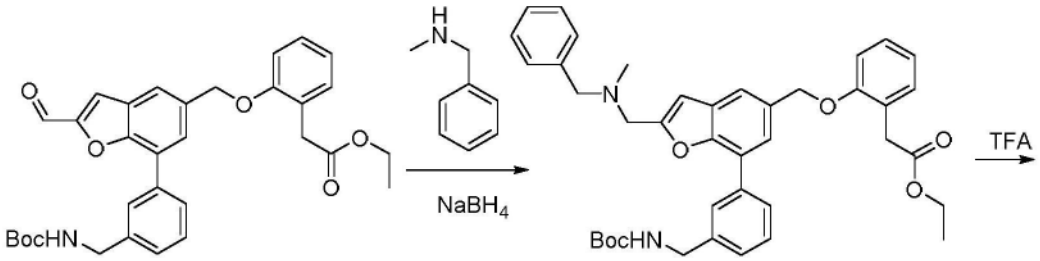
[3444] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的2-(4-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-7-甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)乙酸乙酯(286e)(690mg,1.556mmol),在氩气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(467mg,2.490mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(164mg,0.233mmol)、在水(3mL)中的碳酸钾(645mg,4.67mmol),在100℃油浴上加热8h来制备化合物286f。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用DCM中的DMA-80从0-50%洗脱)纯化后得到2-(4-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-7-甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)乙酸乙酯(286f)(590mg,81%收率),为无色糖浆状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.09(d,J=2.2Hz,1H),7.79(d,J=1.7Hz,1H),7.69(tt,J=3.3,1.6Hz,2H),7.55(d,J=1.7Hz,1H),7.47(t,J=7.6Hz,1H),7.43-7.36(m,1H),7.06(d,J=2.2Hz,1H),6.84(s,1H),5.00(s,2H),3.94(q,J=7.1Hz,2H),3.82(s,2H),3.56(s,2H),3.00(t,J=7.4Hz,2H),2.78(t,J=7.4Hz,2H),2.16(s,3H),2.09-1.97(m,2H),1.03(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):470.2(M+1)。

[3445] 步骤6:2-(4-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-7-甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)乙酸(286g)的制备

[3446] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(3mL)、THF(15mL)中的2-(4-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-7-甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)乙酸乙酯(286f)(583mg,1.242mmol),使用在水(3mL)中的一水合氢氧化锂(119mg,4.97mmol)制备化合物286g。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(4-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-7-甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)乙酸(286g)(320mg,58%收率)盐酸盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.11(d,J=2.2Hz,1H),7.98(d,J=1.7Hz,1H),7.92(dt,J=7.4,1.7Hz,1H),7.76(d,J=1.6Hz,1H),7.64(d,J=1.7Hz,1H),7.60(t,J=7.6Hz,1H),7.55(dt,J=7.7,1.6Hz,1H),7.09(d,J=2.2Hz,1H),6.85(s,1H),5.00(s,2H),4.14(s,2H),3.51(s,2H),2.99(t,J=7.4Hz,2H),2.77(t,J=7.4Hz,2H),2.16(s,3H),2.08-1.95(m,2H);MS(ES+):442.02(M+1),(ES-):440.2(M-1);$C_{28}H_{27}NO_4HCl.075H_2O$的分析计算值:C,68.43;H,6.05;Cl,7.21;N,2.85;

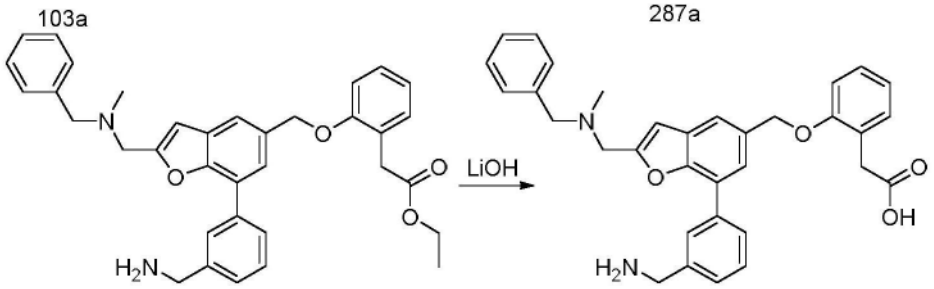
实测值C,68.54;H,6.11;Cl,7.21;N,2.84。

[3447] 方案287



103a 287a

[3448]



287b 287c

[3449] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((苄基(甲基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(287c)的制备

[3450] 步骤1:2-(2-((2-((苄基(甲基)氨基)甲基)-7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(287a)的制备

[3451] 根据方案279的步骤1中报道的程序,由在THF(20mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-甲酰基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(103a)(500mg,0.920mmol),使用N-甲基-1-苯基甲胺(139mg,1.150mmol)和在乙醇(4mL)中的硼氢化钠(87mg,2.299mmol)制备化合物287a。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶)纯化后得到2-(2-((2-((苄基(甲基)氨基)甲基)-7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(287a)(330mg,55%收率),为浅棕色糖浆状物;MS(ES+):649.3(M+1)。

[3452] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((苄基(甲基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(287b)的制备

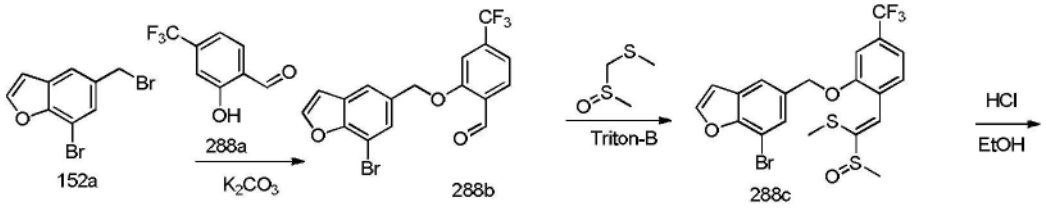
[3453] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(10mL)中的2-(2-((2-((苄基(甲基)氨基)甲基)-7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(287a)(330mg,0.509mmol),使用TFA(0.392mL,5.09mmol)制备化合物287b。这样在后处理后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((苄基(甲基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(287b)(337mg,100%收率),为棕色糖浆状物。MS(ES+):549.2(M+1)

[3454] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((苄基(甲基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(287c)的制备

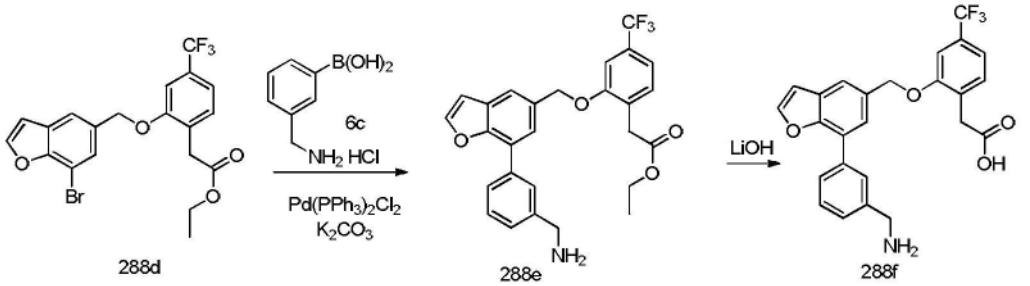
[3455] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各10:2mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((苄基(甲基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(287b)(337mg,0.509mmol),使用水合氢氧化锂(49mg,2.034mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物287c。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18柱,50g,用水(含0.1%HCl)/乙腈(1:0

至0:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((苄基(甲基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(287c)(174mg,66%收率)盐酸盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.27(s,1H),11.75(s,1H),8.66(s,3H),8.24(s,1H),7.98(ddd,J=5.7,3.2,1.8Hz,1H),7.80(d,J=1.6Hz,1H),7.74(d,J=1.6Hz,1H),7.70(d,J=5.4Hz,2H),7.61-7.53(m,2H),7.45(h,J=1.9Hz,3H),7.34(s,1H),7.24(t,J=7.4Hz,2H),7.13-7.07(m,1H),6.90(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.28(s,2H),4.59(s,2H),4.54-4.29(m,2H),4.16(d,J=5.7Hz,2H),3.60(s,2H),2.69(s,3H);MS(ES+):521.20(M+1),(ES-):519.20(M-1);$C_{33}H_{32}N_2O_4$.2HCl.2H_2O的分析计算值:C,62.96;H,6.08;Cl,11.26;N,4.45;实测值:C,62.59;H,5.74;Cl,11.27;N,4.31。

[3456] 方案288



[3457]



[3458] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(三氟甲基)苯基)乙酸(288f)的制备

[3459] 步骤1:2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醛(288b)的制备

[3460] 根据方案152的步骤2中报道的程序,由7-溴-5-(溴甲基)苯并呋喃(152a)(1.525g,5.26mmol),使用2-羟基-4-(三氟甲基)苯甲醛(288a)(1g,5.26mmol)、在DMF(5mL)中的K_2CO_3(2.181g,15.78mmol),并在室温下搅拌12h来制备化合物288b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用己烷中的乙酸乙酯洗脱)纯化后得到2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醛(288b)(2.1g,100%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.44(d,J=0.8Hz,1H),8.15(d,J=2.2Hz,1H),7.90(dt,J=8.2,1.1Hz,1H),7.87(d,J=1.5Hz,1H),7.77(d,J=1.5Hz,1H),7.71(d,J=1.5Hz,1H),7.49-7.43(m,1H),7.14(d,J=2.2Hz,1H),5.48(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-61.74(d,J=4.8Hz)。

[3461] 步骤2:7-溴-5-((2-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)-5-(三氟甲基)苯氧基)甲基)苯并呋喃(288c)的制备

[3462] 根据方案266的步骤3中报道的程序,由在THF(20mL)中的2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(三氟甲基)苯甲醛(288b)(2g,5.01mmol),使用甲基(甲基亚磺酰基甲基)硫烷(0.996g,8.02mmol)、Triton-B(40%甲醇溶液,1.139mL,2.505mmol),并回流加热12h来制备化合物288c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用己烷中的EtOAc洗脱)纯化后得到7-溴-5-((2-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)-5-(三氟甲基)苯氧基)甲

基)苯并呋喃(288c)(1.35g,53%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.15(d,J=2.2Hz,1H),7.84-7.75(m,2H),7.70(d,J=1.5Hz,1H),7.43(d,J=1.7Hz,1H),7.40-7.26(m,1H),7.13(d,J=2.2Hz,1H),6.75(s,1H),5.33(s,2H),2.41(s,3H),2.32(s,3H)。

[3463] 步骤3:2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(三氟甲基)苯基)乙酸乙酯(288d)的制备

[3464] 根据方案266的步骤4中报道的程序,由在乙醇(50mL)中的7-溴-5-((2-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)-5-(三氟甲基)苯氧基)甲基)苯并呋喃(288c)(1.34g,2.65mmol),使用HCl(在1,4-二噁烷中4M,1.326mL,5.30mmol),并回流加热15h来制备化合物288d。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶40g,用乙酸乙酯和己烷洗脱)纯化后得到2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(三氟甲基)苯基)乙酸乙酯(288d)(961mg,79%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.15(d,J=2.2Hz,1H),7.73(d,J=1.5Hz,1H),7.62(d,J=1.5Hz,1H),7.47(d,J=7.8Hz,1H),7.41(d,J=1.7Hz,1H),7.35-7.25(m,1H),7.13(d,J=2.2Hz,1H),5.28(s,2H),4.01(q,J=7.1Hz,2H),3.72(s,2H),1.06(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-60.77;MS(ES+):480.9(M+Na)。

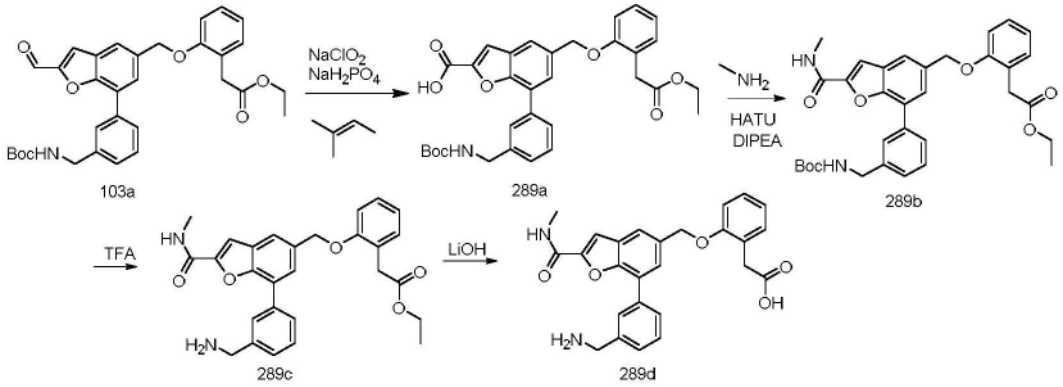
[3465] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(三氟甲基)苯基)乙酸乙酯(288e)的制备

[3466] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(20mL)中的2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(三氟甲基)苯基)乙酸乙酯(288d)(0.95g,2.078mmol),在氩气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(0.623g,3.32mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(0.219g,0.312mmol)、在水(3mL)中的碳酸钾(0.861g,6.23mmol),在100℃油浴上加热12h来制备化合物288e。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用DCM中的DMA-80从0-50%洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(三氟甲基)苯基)乙酸乙酯(288e)(910mg,91%收率),为无色糖浆状物;MS(ES+):484-2(M+1)

[3467] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(三氟甲基)苯基)乙酸(288f)的制备

[3468] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(2mL)、THF(10mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(三氟甲基)苯基)乙酸乙酯(288e)(910mg,1.882mmol),使用氢氧化锂(180mg,7.53mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物288f。这样在后处理并通过反相柱[C18(100g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(三氟甲基)苯基)乙酸(288f)(450mg,53%收率)盐酸盐,为黄白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.51(s,3H),8.12(d,J=2.2Hz,1H),8.01(d,J=1.8Hz,1H),7.96-7.87(m,1H),7.78(d,J=1.6Hz,1H),7.68(d,J=1.7Hz,1H),7.64-7.54(m,2H),7.47(d,J=7.8Hz,1H),7.43(d,J=1.7Hz,1H),7.33-7.27(m,1H),7.08(d,J=2.2Hz,1H),5.37(s,2H),4.13(s,2H),3.70(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-60.72;MS(ES+):456.10(M+1);$C_{25}H_{20}F_3NO_4$.HCl.0.75H_2O的MF分析计算值:C,59.41;H,4.49;Cl,7.01;N,2.77;实测值:C,59.20;H,4.54;Cl,6.94;N,2.75。

[3469] 方案289

[3470] 

[3471] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲基氨甲酰基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(289d)的制备

[3472] 步骤1:7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-5-((2-(2-乙氧基-2-氧代乙基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-甲酸(289a)的制备

[3473] 向2-(2-((7-(3-((叔丁氧羰基氨基)甲基)苯基)-2-甲酰基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(103a)(1.5g,2.76mmol)在乙腈(10mL)和t-BuOH(60mL)中的溶液中添加水(5mL)、磷酸二氢钠(0.662g,5.52mmol)和2-甲基-2-丁烯(2.92mL,27.6mmol)。将反应混合物用冰水浴冷却,并添加在水(5mL)中的亚氯酸钠(1.560g,13.80mmol),并且冷搅拌1h。将反应混合物用盐水(50mL)和乙酸乙酯(200mL)稀释。通过硅藻土过滤浆料并分离各层。用乙酸乙酯(2x 150mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水(2x 60mL)洗涤,干燥,过滤并真空浓缩,得到7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-5-((2-(2-乙氧基-2-氧代乙基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-甲酸(289a)(650mg,42%收率),为白色固体;MS(ES+):582.2(M+Na),(ES-):558.2(M-1)。

[3474] 步骤2:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(甲基氨甲酰基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(289b)的制备

[3475] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF(3mL)中的7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-5-((2-(2-乙氧基-2-氧代乙基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-甲酸(289a)(200mg,0.357mmol)和甲胺(14mg,0.447mmol),使用HATU(204mg,0.536mmol)和DIPEA(0.249mL,1.430mmol),并在室温下搅拌16h来制备化合物288b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,12g,用己烷中的0至100%EtOAc/MeOH=9:1洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(甲基氨甲酰基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(289b)(148mg,72%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.95(s,2H),7.86-7.77(m,3H),7.69(d,J=1.7Hz,1H),7.58(s,1H),7.48(dt,J=14.7,6.9Hz,2H),7.39-7.19(m,3H),7.12(d,J=8.1Hz,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.25(s,2H),4.26(d,J=6.1Hz,2H),3.91(q,J=7.1Hz,2H),3.63(s,2H),2.83(d,J=4.6Hz,3H),1.37(d,J=2.1Hz,9H),0.96(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):595.3(M+Na)。

[3476] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲基氨甲酰基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(289c)的制备

[3477] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(10mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(甲基氨甲酰基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(289b)(148mg,0.258mmol),使用TFA(0.199mL,2.58mmol)制备化合物289c。这样在后处理后得到

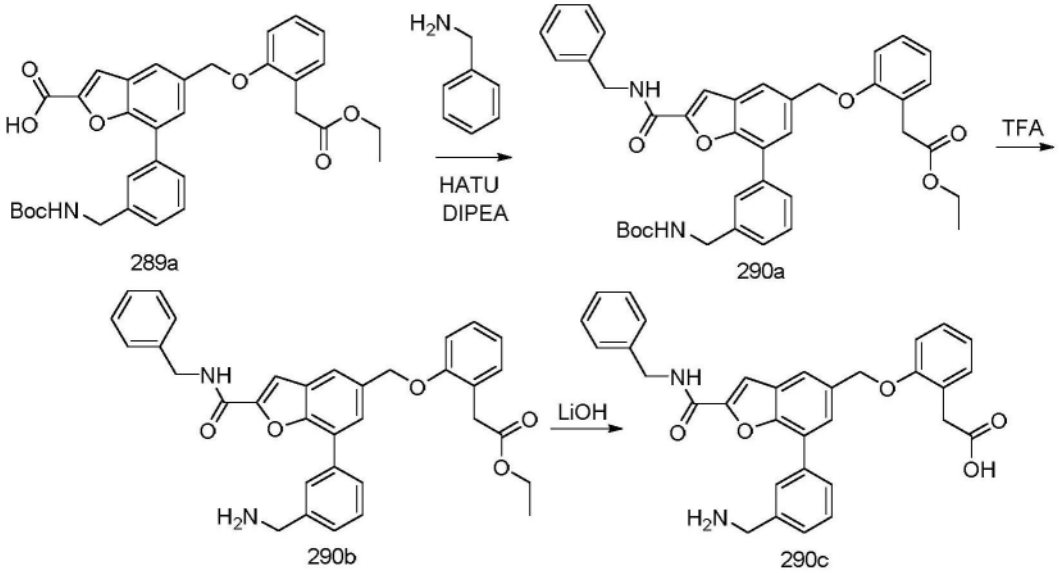
2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲基氨甲酰基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(289c)(152mg),为棕色糖浆状物;MS(ES+):473.2(M+1)。

[3478] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲基氨甲酰基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(289d)的制备

[3479] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各10:2mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲基氨甲酰基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(289c)(152mg,0.259mmol),使用水合氢氧化锂(25mg,1.037mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物289d。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18柱,50g,用水(含0.1%HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲基氨甲酰基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(289d)(52mg,45%收率)盐酸盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.23(s,1H),8.59(d,J=4.8Hz,1H),8.39(s,3H),8.07(s,1H),7.98(dd,J=7.4,1.7Hz,1H),7.85(d,J=1.6Hz,1H),7.77(d,J=1.6Hz,1H),7.68-7.52(m,3H),7.23(d,J=7.5Hz,2H),7.10(d,J=8.1Hz,1H),6.97-6.86(m,1H),5.28(s,2H),4.17(d,J=5.7Hz,2H),3.60(s,2H),2.83(d,J=4.6Hz,3H);MS(ES+):445.20(M+1),(ES-):443.10(M-1)。

[3480] 方案290

[3481]



[3482] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(苄基氨甲酰基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(290c)的制备

[3483] 步骤1:2-(2-((2-(苄基氨甲酰基)-7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(290a)的制备

[3484] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF(3mL)中的7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-5-((2-(2-乙氧基-2-氧代乙基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-2-甲酸(289a)(200mg,0.357mmol)和苯基甲胺(47.9mg,0.447mmol),使用HATU(204mg,0.536mmol)和DIPEA(0.249mL,1.430mmol),并在室温下搅拌16h来制备化合物290a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,12g,用己烷中的0至100%EtOAc/MeOH=9:1洗脱)纯化后得到2-(2-((2-(苄基氨甲酰基)-7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(290a)(520mg),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.12(t,J=6.1Hz,1H),7.95(s,3H),7.86-7.76(m,3H),7.69(d,J=1.7Hz,1H),7.67(s,1H),7.56-7.39(m,

1H),7.37-7.20(m,6H),7.12(d,J＝8.1Hz,1H),6.97-6.87(m,1H),5.25(s,2H),4.52(d,J＝6.1Hz,2H),4.24(d,J＝6.1Hz,2H),3.92(q,J＝7.1Hz,2H),3.63(s,2H),1.38(d,J＝3.6Hz,9H),0.97(t,J＝7.1Hz,3H)。

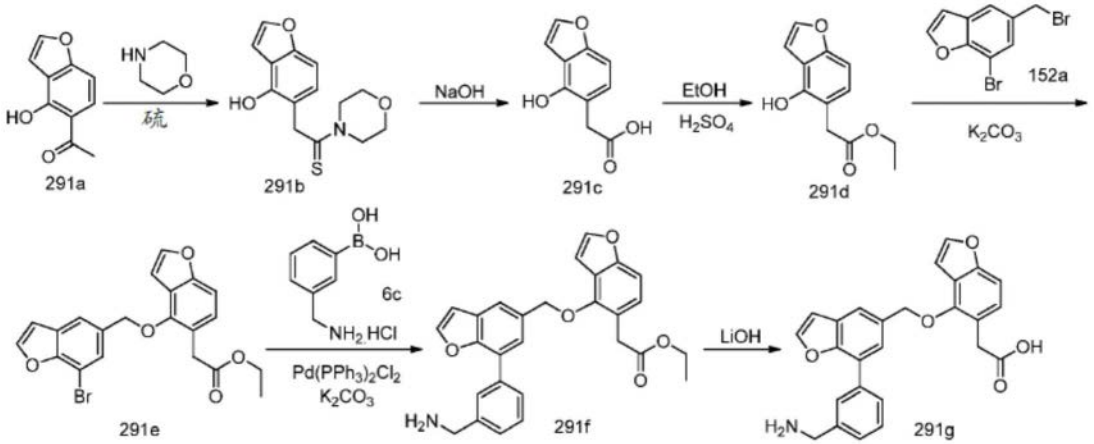
[3485] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(苄基氨甲酰基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(290b)的制备

[3486] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(10mL)中的2-(2-((2-(苄基氨甲酰基)-7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(290a)(520g,802mmol),使用TFA(618mL,8.015mmol)制备化合物290b。这样在后处理后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(苄基氨甲酰基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(290b)(531g),为棕色糖浆状物;MS(ES+):549.3(M+1)。

[3487] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(苄基氨甲酰基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(290c)的制备

[3488] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各10:3mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(苄基氨甲酰基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(290b)(531mg,0.801mmol),使用水合氢氧化锂(77mg,3.21mmol)在水(3mL)中的溶液制备化合物290c。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18柱,100g,用水(含0.1%HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(苄基氨甲酰基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(290c)(110mg,26%收率)盐酸盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.23(t,J＝6.2Hz,1H),8.36(s,3H),8.08(s,1H),8.01(d,J＝7.7Hz,1H),7.87(d,J＝1.6Hz,1H),7.79(d,J＝1.6Hz,1H),7.69(s,1H),7.61(t,J＝7.6Hz,1H),7.54(d,J＝7.7Hz,1H),7.38-7.30(m,4H),7.29-7.18(m,3H),7.10(d,J＝8.0Hz,1H),6.96-6.87(m,1H),5.29(s,2H),4.52(d,J＝6.1Hz,2H),4.16(s,2H),3.60(s,2H);MS(ES+):521.20(M+1),(ES-):519.20(M-1)。

[3489] 方案291

[3490] 

[3491] 2-(4-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯并呋喃-5-基)乙酸(291g)的制备

[3492] 步骤1:2-(4-羟基苯并呋喃-5-基)-1-吗啉代乙硫酮(291b)的制备

[3493] 根据方案265的步骤1中报道的程序,由在N-甲基-2-吡咯烷酮(3mL)中的1-(4-羟基苯并呋喃-5-基)乙酮(291a)[(1g,5.68mmol;CAS#69722-46-9;根据Satyavani,Susarla

R.等人在Medicinal Chemistry Research,24(2),842-850;2015中报道的程序制备)],使用硫粉(0.364g,11.35mmol)、吗啉(0.979mL,11.35mmol),并在130℃下加热10h来制备化合物291b。这样在后处理后得到2-(4-羟基苯并呋喃-5-基)-1-吗啉代乙硫酮(291b)(1.85g),为浅黄色固体;MS(ES+):278.0(M+1),276.1(M-1)。

[3494] 步骤2:2-(4-羟基苯并呋喃-5-基)乙酸(291c)的制备

[3495] 根据方案265的步骤2中报道的程序,由在乙醇(50mL)和水(10mL)中的2-(4-羟基苯并呋喃-5-基)-1-吗啉代乙硫酮(291b)(1.85g,6.67mmol),使用氢氧化钠(1.467g,36.7mmol),并回流加热10h来制备化合物291c。这样在后处理后得到2-(4-羟基苯并呋喃-5-基)乙酸(291c)(1.2g,94%收率),为白色固体;MS(ES-):190.1(M-1)。

[3496] 步骤3:2-(4-羟基苯并呋喃-5-基)乙酸乙酯(291d)的制备

[3497] 根据方案265的步骤3中报道的程序,由在乙醇(25mL)中的2-(4-羟基苯并呋喃-5-基)乙酸(291c)(1.18g,6.14mmol),使用硫酸(0.393mL,7.37mmol)并回流加热12h来制备化合物291d。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用乙酸乙酯和己烷洗脱)纯化后得到2-(4-羟基苯并呋喃-5-基)乙酸乙酯(291d)(285mg,21%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.77(s,1H),7.79(d,J=2.3Hz,1H),7.08-7.03(m,2H),6.99(dd,J=8.3,0.9Hz,1H),4.06(q,J=7.1Hz,2H),3.64(s,2H),1.18(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):243.0(M+Na)。

[3498] 步骤4:2-(4-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯并呋喃-5-基)乙酸乙酯(291e)的制备

[3499] 根据方案152的步骤2中报道的程序,由7-溴-5-(溴甲基)苯并呋喃(152a)(424mg,1.462mmol),使用2-(4-羟基苯并呋喃-5-基)乙酸乙酯(291d)(280mg,1.271mmol)、在DMF(5mL)中的K_2CO_3(527mg,3.81mmol),并在室温下搅拌12h来制备化合物291e。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用乙酸乙酯和己烷洗脱)纯化后得到2-(4-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯并呋喃-5-基)乙酸乙酯(291e)(407mg,75%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.15(d,J=2.2Hz,1H),7.98(d,J=2.4Hz,1H),7.78(d,J=1.5Hz,1H),7.69(d,J=1.5Hz,1H),7.31-7.24(m,2H),7.18(d,J=8.4Hz,1H),7.13(d,J=2.2Hz,1H),5.37(s,2H),3.98(q,J=7.1Hz,2H),3.68(s,2H),1.07(t,J=7.1Hz,3H)。

[3500] 步骤5:2-(4-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯并呋喃-5-基)乙酸乙酯(291f)的制备

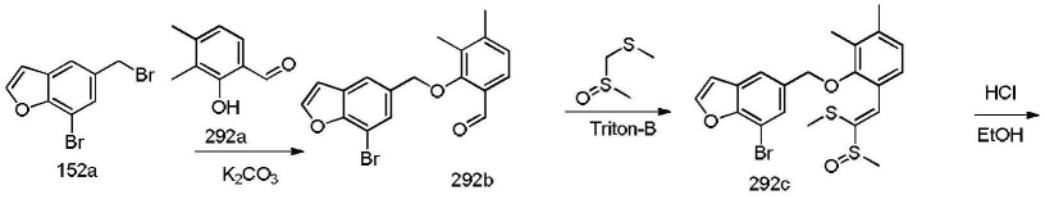
[3501] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(15mL)中的2-(4-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯并呋喃-5-基)乙酸乙酯(291e)(395mg,0.920mmol),在氩气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(276mg,1.472mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(97mg,0.138mmol)、在水(3mL)中的碳酸钾(382mg,2.76mmol),在100℃油浴上加热12h来制备化合物291f。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用DCM中的DMA-80从0-50%洗脱)纯化后得到2-(4-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯并呋喃-5-基)乙酸乙酯(291f)(322mg,77%收率),为无色糖浆状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.10(d,J=2.2Hz,1H),7.98(d,J=2.3Hz,1H),7.81(d,J=1.9Hz,1H),7.75(d,J=1.7Hz,1H),7.72(dt,J=7.6,1.6Hz,1H),7.63(d,J=1.7Hz,1H),7.47(t,J=7.5Hz,1H),7.40(dt,J=7.7,1.5Hz,1H),7.29(d,J=1.7Hz,1H),7.26(d,J=0.9Hz,1H),7.18(d,J=8.3Hz,1H),7.06(d,

J＝2.2Hz,1H),5.45(s,2H),3.91(q,J＝7.1Hz,2H),3.82(s,2H),3.69(s,2H),3.32(s,2H),0.99(t,J＝7.1Hz,3H);MS(ES+):456.2(M+1),478.1(M+Na)。

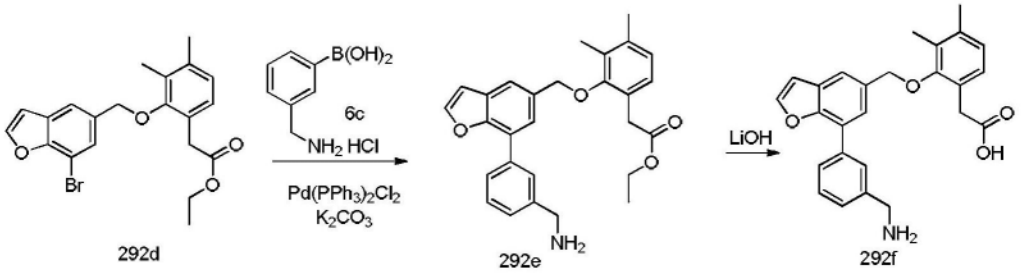
[3502] 步骤6:2-(4-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯并呋喃-5-基)乙酸(291g)的制备

[3503] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(3mL)、THF(15mL)中的2-(4-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯并呋喃-5-基)乙酸乙酯(291f)(315mg,0.692mmol),使用在水(3mL)中的一水合氢氧化锂(66mg,2.77mmol)制备化合物291g。这样在后处理并通过反相柱[C18(100g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(4-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯并呋喃-5-基)乙酸(291g)(124mg,42%收率)盐酸盐白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.26(s,1H),8.42(s,3H),8.12(d,J＝2.2Hz,1H),8.01(d,J＝1.9Hz,1H),7.98(d,J＝2.3Hz,1H),7.93(dt,J＝7.3,1.8Hz,1H),7.82(d,J＝1.6Hz,1H),7.72(d,J＝1.6Hz,1H),7.65-7.53(m,2H),7.31-7.24(m,2H),7.19(d,J＝8.4Hz,1H),7.09(d,J＝2.2Hz,1H),5.42(s,2H),4.14(q,J＝5.8Hz,2H),3.65(s,2H);MS(ES+):428.20(M+1),(ES-):426.10(M-1);$C_{26}H_{21}NO_5$.HCl.$2H_2O$的分析计算值:C,62.46;H,5.24;Cl,7.09;N,2.80;实测值:C,62.60;H,5.00;Cl,7.38;N,2.81。

[3504] 方案292



[3505]



[3506] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3,4-二甲基苯基)乙酸(292f)的制备

[3507] 步骤1:2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3,4-二甲基苯甲醛(292b)的制备

[3508] 根据方案152的步骤2中报道的程序,由7-溴-5-(溴甲基)苯并呋喃(152a)(1.931g,6.66mmol),使用2-羟基-3,4-二甲基苯甲醛(292a)(1g,6.66mmol)、在DMF(10mL)中的K_2CO_3(2.76g,19.98mmol),并在室温下搅拌12h来制备化合物292b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用已烷中的乙酸乙酯洗脱)纯化后得到2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3,4-二甲基苯甲醛(292b)(2.31g,97%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.13(d,J＝0.8Hz,1H),8.16(d,J＝2.2Hz,1H),7.80(d,J＝1.5Hz,1H),7.70(d,J＝1.5Hz,1H),7.52(d,J＝7.9Hz,1H),7.17(d,J＝8.0Hz,1H),7.14(d,J＝2.2Hz,1H),5.04(s,2H),2.34(s,3H),2.24(s,3H)。

[3509] 步骤2:7-溴-5-((2,3-二甲基-6-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)苯氧基)甲基)苯并呋喃(292c)的制备

[3510] 根据方案266的步骤3中报道的程序，由在THF(20mL)中的2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3,4-二甲基苯甲醛(292b)(2.3g,6.40mmol)，使用甲基(甲基亚磺酰基甲基)硫烷(1.273g,10.24mmol)、Triton-B(40％甲醇溶液,1.455mL,3.20mmol)，并回流加热12h来制备化合物292c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用己烷中的EtOAc洗脱)纯化后得到7-溴-5-((2,3-二甲基-6-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)苯氧基)甲基)苯并呋喃(292c)(2.24g,75％收率)，为白色固体；^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.15(d,J＝2.2Hz,1H),7.88(d,J＝7.9Hz,1H),7.83-7.77(m,2H),7.69(d,J＝1.5Hz,1H),7.15-7.05(m,2H),4.89-4.70(m,2H),2.70(s,3H),2.30(s,3H),2.26(s,3H),2.23(s,3H)；MS(ES+):465.00,467.00(M,M+2)。

[3511] 步骤3:2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3,4-二甲基苯基)乙酸乙酯(292d)的制备

[3512] 根据方案266的步骤4中报道的程序，由在乙醇(50mL)中的7-溴-5-((2,3-二甲基-6-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)苯氧基)甲基)苯并呋喃(292c)(2.2g,4.73mmol)，使用HCl(在1,4-二噁烷中4M,2.363mL,9.45mmol)，并回流加热12h来制备化合物292d。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶40g,用乙酸乙酯和己烷洗脱)纯化后得到2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3,4-二甲基苯基)乙酸乙酯(292d)(645mg,33％收率)，为白色固体；^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.16(d,J＝2.2Hz,1H),7.77(d,J＝1.5Hz,1H),7.65(d,J＝1.5Hz,1H),7.14(d,J＝2.2Hz,1H),7.05-6.88(m,2H),4.81(s,2H),4.01(q,J＝7.1Hz,2H),3.62(s,2H),2.23(s,3H),2.19(s,3H),1.10(t,J＝7.1Hz,3H)；MS(ES+):417.00,419.00(M,M+2)。

[3513] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3,4-二甲基苯基)乙酸乙酯(292e)的制备

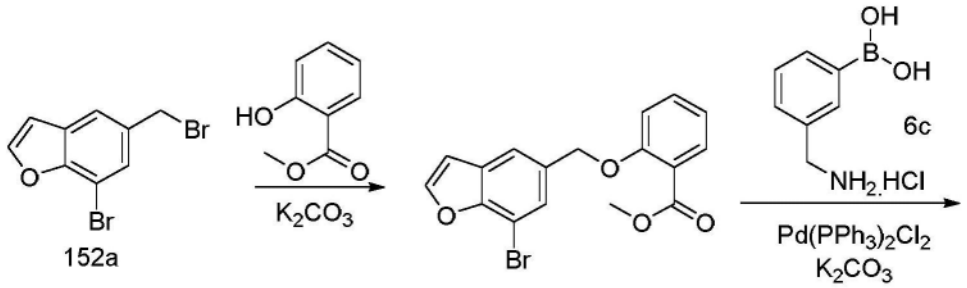
[3514] 根据方案1的步骤3中报道的程序，由在二噁烷(15mL)中的2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3,4-二甲基苯基)乙酸乙酯(292d)(635mg,1.522mmol)，在氩气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(456mg,2.435mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(Pd(PPh_3)$_2Cl_2$)(160mg,0.228mmol)、在水(3mL)中的碳酸钾(631mg,4.57mmol)，在100℃油浴上加热6h来制备化合物292e。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用DCM中的DMA-80从0-50％洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3,4-二甲基苯基)乙酸乙酯(292e)(450mg,67％收率)，为无色糖浆状物；^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.10(d,J＝2.1Hz,1H),7.81(d,J＝1.8Hz,1H),7.75(d,J＝1.6Hz,1H),7.70(dt,J＝7.5,1.7Hz,1H),7.58(d,J＝1.7Hz,1H),7.48(t,J＝7.6Hz,1H),7.41(d,J＝7.4Hz,1H),7.08(d,J＝2.2Hz,1H),7.02(d,J＝7.7Hz,1H),6.94(d,J＝7.7Hz,1H),4.88(s,2H),4.09-3.94(m,2H),3.82(s,2H),3.64(s,2H),2.24(s,3H),2.22(s,3H),1.04(t,J＝7.1Hz,3H)；MS(ES+):444.2(M+1)。

[3515] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3,4-二甲基苯基)乙酸(292f)的制备

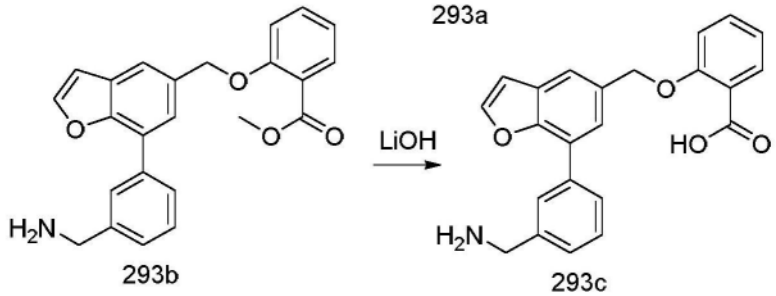
[3516] 根据方案1的步骤6中报道的程序，由在MeOH(5mL)、THF(10mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3,4-二甲基苯基)乙酸乙酯(292e)(420mg,0.947mmol)，使用氢氧化锂(91mg,3.79mmol)的在水(2mL)中的溶液制备化合物292f。这样

在后处理并通过反相柱[C18(100g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3,4-二甲基苯基)乙酸(292f)(295mg,75%收率)盐酸盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.28(s,1H),8.41(s,3H),8.12(d,J=2.2Hz,1H),7.99(t,J=1.7Hz,1H),7.92(dt,J=7.3,1.8Hz,1H),7.81(d,J=1.6Hz,1H),7.66(d,J=1.6Hz,1H),7.64-7.53(m,2H),7.11(d,J=2.2Hz,1H),7.03(d,J=7.7Hz,1H),6.94(d,J=7.8Hz,1H),4.89(s,2H),4.15(d,J=5.5Hz,2H),3.60(s,2H),2.24(s,3H),2.22(s,3H);MS(ES+):416.10(M+1),(ES-):414.10(M-1);$C_{26}H_{25}NO_4$.HCl.0.25H_2O的分析计算值:C,68.42;H,5.85;Cl,7.77;N,3.07;实测值:C,68.23;H,5.84;Cl,7.90;N,3.24。

[3517] 方案293



[3518]



[3519] 2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯甲酸(293c)的制备

[3520] 步骤1:2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯甲酸甲酯(293a)的制备

[3521] 根据方案152的步骤2中报道的程序,由7-溴-5-(溴甲基)苯并呋喃(152a)(0.953g,3.29mmol),使用2-羟基苯甲酸甲酯(0.5g,3.29mmol)、在DMF(5mL)中的K_2CO_3(1.363g,9.86mmol),并在室温下搅拌12h来制备化合物293a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用乙酸乙酯和己烷洗脱)纯化后得到2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯甲酸甲酯(293a)(979mg,82%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.14(d,J=2.2Hz,1H),7.78(d,J=1.4Hz,1H),7.72(d,J=1.1Hz,1H),7.69(d,J=1.8Hz,1H),7.54(ddd,J=8.5,7.2,1.7Hz,1H),7.26(dd,J=8.5,1.0Hz,1H),7.14(d,J=2.2Hz,1H),7.05(td,J=7.5,1.0Hz,1H),5.30(s,2H),3.83(s,3H)。

[3522] 步骤2:2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯甲酸甲酯(293b)的制备

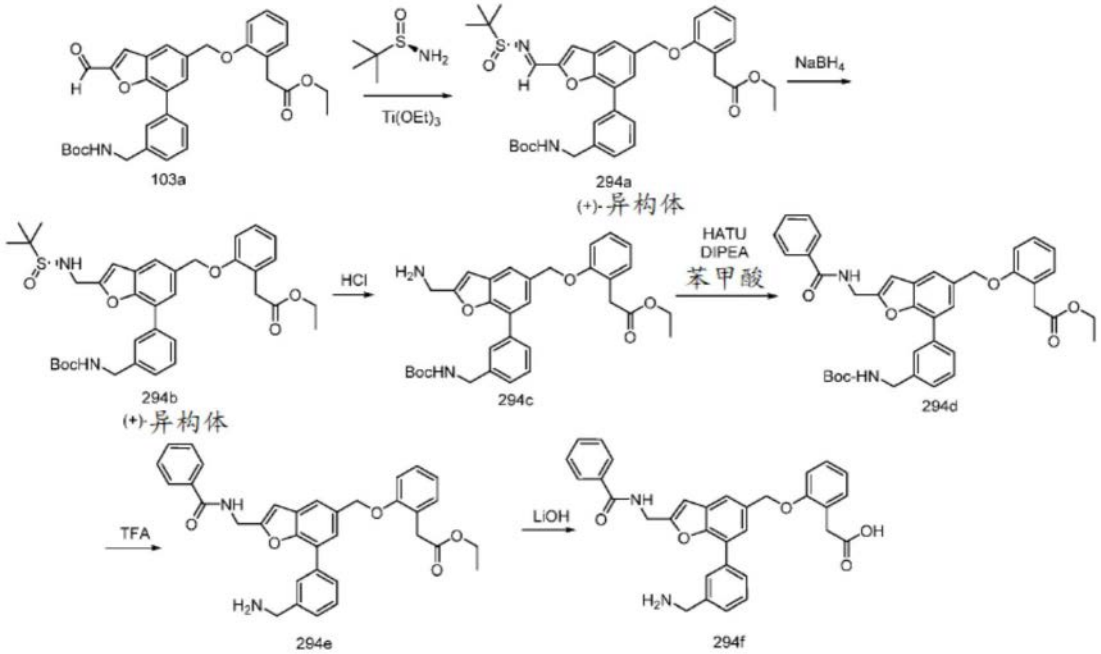
[3523] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(20mL)中的2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯甲酸甲酯(293a)(945mg,2.62mmol),在氩气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(785mg,4.19mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(Pd(PPh_3)$_2Cl_2$)(275mg,0.392mmol)、在水(3mL)中的碳酸钾(1085mg,7.85mmol),在100℃油浴上加热6h来制备化合

物293b。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用DCM中的DMA-80从0-50%洗脱)纯化后得到2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯甲酸甲酯(293b)(750mg,74%收率),为无色糖浆状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.09(d,J=2.2Hz,1H),7.83(td,J=1.8,0.7Hz,2H),7.76(d,J=1.6Hz,1H),7.77-7.62(m,4H),7.59-7.48(m,1H),7.46(d,J=7.5Hz,1H),7.42-7.36(m,1H),7.30(dd,J=8.5,1.0Hz,1H),7.09-6.98(m,2H),5.36(s,2H),3.82(s,2H),3.80(s,3H);MS(ES+):388.1(M+1)。

[3524] 步骤3:2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯甲酸(293c)的制备

[3525] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(5mL)、THF(10mL)中的2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯甲酸甲酯(293b)(750mg,1.936mmol),使用在水(5mL)中的一水合氢氧化锂(185mg,7.74mmol)制备化合物293c。这样在后处理并通过反相柱[C18(100g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯甲酸(293c)(540mg,75%收率)盐酸盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.33(s,4H),8.11(d,J=2.2Hz,1H),7.99(d,J=1.9Hz,1H),7.91(dt,J=7.6,1.6Hz,1H),7.81(d,J=1.6Hz,1H),7.73(d,J=1.7Hz,1H),7.66(dd,J=7.6,1.8Hz,1H),7.60(t,J=7.6Hz,1H),7.56-7.52(m,1H),7.52-7.46(m,1H),7.29-7.24(m,1H),7.08(d,J=2.2Hz,1H),7.02(td,J=7.5,1.0Hz,1H),5.34(s,2H),4.14(s,2H);MS(ES+):374.10(M+1),(ES-):372.10(M-1);$C_{23}H_{19}NO_4$.HCl.0.25H_2O的分析计算值:C,66.67;H,4.99;Cl,8.56;N,3.38;实测值:C,66.96;H,4.96;Cl,8.47;N,3.38。

[3526] 方案294

[3527] 

[3528] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(苯甲酰胺甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(294f)的制备

[3529] 步骤1:(+)-(R,E)-2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(294a)的制备

[3530] 根据方案258的步骤1中报道的程序,由在四氢呋喃(30mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-甲酰基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯

(103a)(2.00g,3.68mmol),使用(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.557g,4.60mmol)、四乙氧基钛(1.543mL,7.36mmol),并回流加热16h来制备化合物294a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[(硅胶,120g,用己烷中的乙酸乙酯(0至35%)洗脱]纯化后得到(+)-(R,E)-2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(294a)(2.24g,96%收率);^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.57(s,1H),7.89(s,1H),7.87-7.81(m,2H),7.81-7.72(m,2H),7.57-7.39(m,2H),7.36-7.28(m,1H),7.28-7.19(m,2H),7.12(d,J=8.1Hz,1H),6.92(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.27(s,2H),4.22(d,J=6.2Hz,2H),4.03(q,J=7.1Hz,2H),3.64(s,2H),1.38(s,9H),1.20(s,9H),0.98(t,J=7.1Hz,3H);旋光度[α]$_D$=+112.50(c=0.72,MeOH)。

[3531] 步骤2:(+)-(R)-2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(294b)的制备

[3532] 根据方案258的步骤2中报道的程序,由在四氢呋喃(25mL)和甲醇(10mL)中的(+)-(R,E)-2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(294a)(1.78g,2.75mmol),使用硼氢化钠(0.312g,8.26mmol)制备化合物294b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[(硅胶,40g,用己烷中的乙酸乙酯和甲醇的9:1混合物(0至100%)洗脱]纯化后得到(+)-(R)-2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(294b)(1.45g,81%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.76(d,J=7.4Hz,2H),7.63(d,J=1.6Hz,1H),7.54-7.38(m,3H),7.33-7.18(m,3H),7.11(d,J=8.1Hz,1H),6.95-6.81(m,2H),5.96(t,J=5.8Hz,1H),5.21(s,2H),4.35(d,J=5.6Hz,2H),4.22(d,J=6.2Hz,2H),3.92(q,J=7.1Hz,2H),3.62(s,2H),1.39(s,9H),1.15(s,9H),0.98(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):671.3(M+Na);旋光度[α]$_D$=+4.0(c=0.10,MeOH)。

[3533] 步骤3:2-(2-((2-(氨甲基)-7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(294c)的制备

[3534] 在室温下向(+)-(R)-2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(294b)(1.45g,2.235mmol)在四氢呋喃(100mL)中的搅拌溶液中添加HCl 3N水溶液(0.745mL,2.235mmol),并搅拌30分钟。通过添加饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应。将THF层分离,用盐水洗涤,干燥,过滤并浓缩。通过快速柱色谱法(硅胶,40g)纯化粗残留物,得到2-(2-((2-(氨甲基)-7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(294c)(1.217g,100%收率),为棕色糖浆状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.74(dd,J=6.4,1.4Hz,2H),7.60(d,J=1.6Hz,1H),7.51-7.41(m,3H),7.32-7.24(m,2H),7.22(dd,J=7.8,1.6Hz,2H),7.11(dd,J=8.3,1.2Hz,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.75(d,J=1.0Hz,1H),5.21(s,2H),4.23(d,J=6.2Hz,2H),3.93(q,J=7.1Hz,2H),3.86(s,2H),3.62(s,2H),1.39(s,9H),0.99(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):567.2(M+Na)。

[3535] 步骤4:2-(2-((2-(苯甲酰胺甲基)-7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(294d)的制备

[3536] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF(3mL)中的2-(2-((2-(氨甲基)-7-(3-

(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(294c)(250mg,0.459mmol)和苯甲酸(84mg,0.689mmol),使用HATU(262mg,0.689mmol)和DIPEA(0.320mL,1.836mmol),并在室温下搅拌16h来制备化合物294d。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用己烷中的0至100%EtOAc洗脱)纯化后得到2-(2-((2-(苯甲酰胺甲基)-7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(294d)(174mg,58%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.15(t,J=5.7Hz,1H),7.97-7.85(m,2H),7.84-7.70(m,2H),7.62(d,J=1.6Hz,1H),7.59-7.38(m,5H),7.32-7.16(m,4H),7.14-7.06(m,1H),6.90(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.82(d,J=0.9Hz,1H),5.21(s,2H),4.67(d,J=5.6Hz,2H),4.20(d,J=6.2Hz,2H),3.91(q,J=7.1Hz,2H),3.61(s,2H),1.39(s,9H),0.97(t,J=7.1Hz,3H)。

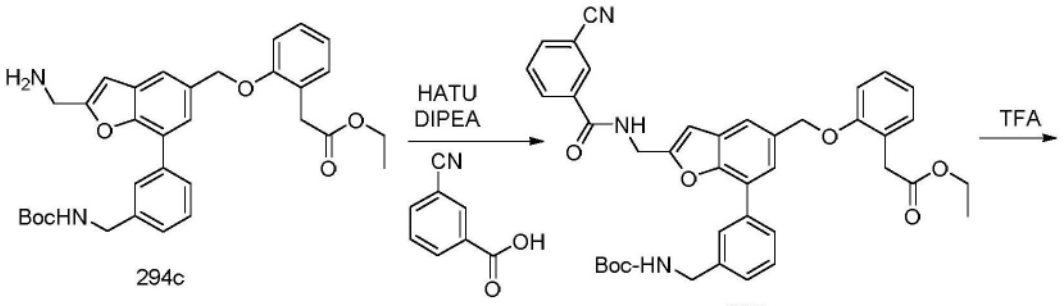
[3537] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(苯甲酰胺甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(294e)的制备

[3538] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(15mL)中的2-(2-((2-(苯甲酰胺甲基)-7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(294d)(175mg,0.270mmol),使用TFA(0.208mL,2.70mmol)制备化合物294e。这样在后处理后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(苯甲酰胺甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(294e)(148mg),为浅棕色糖浆状物。MS(ES+):549.2(M+1)。

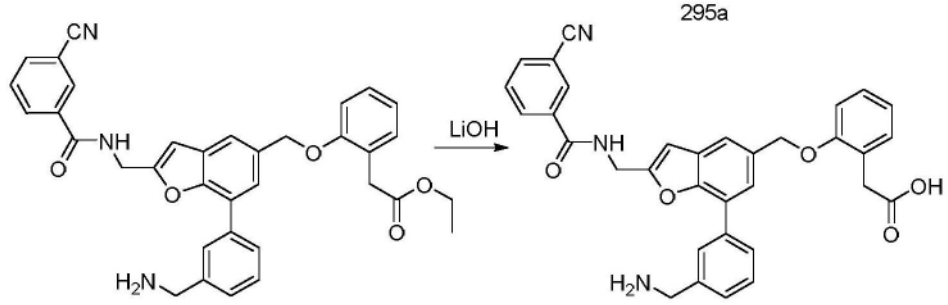
[3539] 步骤6:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(苯甲酰胺甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(294f)的制备

[3540] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(2mL)、THF(15mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(苯甲酰胺甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(294e)(148mg,0.270mmol),使用一水合氢氧化锂(26mg,1.079mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物294f。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(苯甲酰胺甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(294f)(25mg,18%收率)盐酸盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.24(s,1H),9.26(t,J=5.7Hz,1H),8.46(s,3H),8.03(d,J=2.1Hz,1H),7.94(dt,J=6.7,1.6Hz,3H),7.68(d,J=1.6Hz,1H),7.61(d,J=1.6Hz,1H),7.59-7.44(m,5H),7.21(d,J=7.5Hz,2H),7.08(d,J=8.1Hz,1H),6.89(t,J=7.4Hz,1H),6.83(s,1H),5.24(s,2H),4.68(d,J=5.6Hz,2H),4.11(p,J=6.2Hz,2H),3.58(s,2H);MS(ES+):522.20(M+1),(ES-):519.20(M-1)。

[3541] 方案295



[3542]



[3543] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((3-氰基苯甲酰胺基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(295c)的制备

[3544] 步骤1:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-((3-氰基苯甲酰胺基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(295a)的制备

[3545] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF(3mL)中的2-(2-((2-(氨甲基)-7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(294c)(250mg,0.459mmol)和3-氰基苯甲酸(101mg,0.689mmol),使用HATU(262mg,0.689mmol)和DIPEA(0.320mL,1.836mmol),并在室温下搅拌16h来制备化合物295a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶)纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-((3-氰基苯甲酰胺基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(295a)(243mg,79%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.36(t,J=5.6Hz,1H),8.34(t,J=1.6Hz,1H),8.25-8.17(m,1H),8.03(dt,J=7.7,1.3Hz,1H),7.95(s,1H),7.79-7.67(m,3H),7.63(d,J=1.6Hz,1H),7.51(s,1H),7.45(t,J=7.5Hz,2H),7.31-7.24(m,2H),7.24-7.18(m,1H),7.10(d,J=8.1Hz,1H),6.94-6.85(m,2H),5.22(s,2H),4.69(d,J=5.5Hz,2H),4.20(d,J=6.1Hz,2H),3.92(q,J=7.1Hz,2H),3.61(s,2H),1.38(s,9H),0.97(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):574.2(M+1-100)。

[3546] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((3-氰基苯甲酰胺基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(295b)的制备

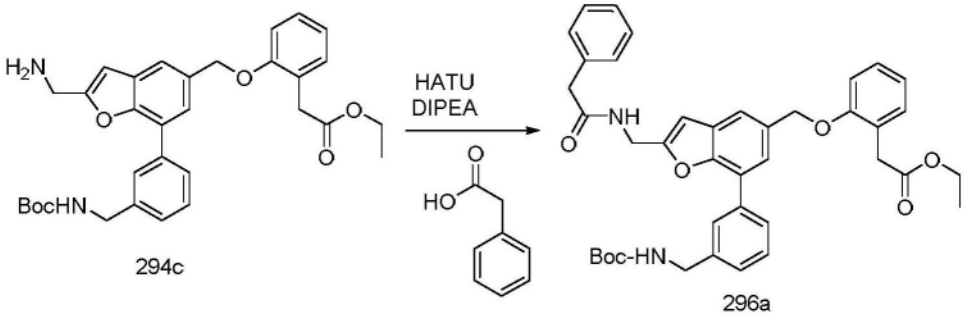
[3547] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(15mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-((3-氰基苯甲酰胺基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(295a)(240mg,0.356mmol),使用TFA(0.326mL,4.23mmol)制备化合物295b。这样在后处理后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((3-氰基苯甲酰胺基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(295b)(204mg),其不经进一步纯化原样用于下一步;MS(ES+):574.2(M+1),(ES-):572.2(M-1)。

[3548] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((3-氰基苯甲酰胺基)甲基)苯并呋喃-5-

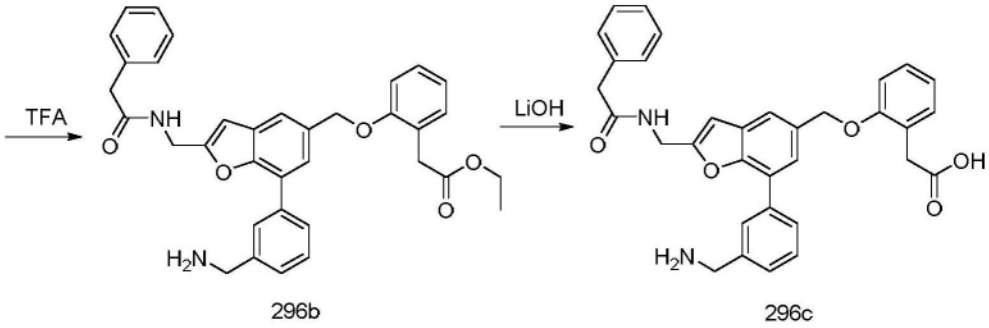
基)甲氧基)苯基)乙酸(295c)的制备

[3549] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(2mL)、THF(15mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((3-氰基苯甲酰胺基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(295b)(204mg,0.356mmol),使用一水合氢氧化锂(34mg,1.423mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物295c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((3-氰基苯甲酰胺基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(295c)(30mg,16%收率)盐酸盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.19(s,1H),9.46(t,J=5.6Hz,1H),8.35(t,J=1.7Hz,1H),8.23(dt,J=7.9,1.5Hz,1H),8.04(dt,J=7.7,1.4Hz,1H),8.00(d,J=1.6Hz,1H),7.95(dt,J=7.4,1.7Hz,1H),7.74(d,J=7.9Hz,1H),7.70-7.66(m,1H),7.63-7.48(m,3H),7.23(t,J=7.5Hz,2H),7.08(d,J=8.1Hz,1H),6.95-6.84(m,2H),5.25(s,2H),4.70(d,J=5.5Hz,2H),4.13(s,2H),3.58(s,2H);MS(ES+):546.20(M+1),(ES-):544.20(M-1)。

[3550] 方案296



[3551]



[3552] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((2-苯基乙酰胺基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(296c)的制备

[3553] 步骤1:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-((2-苯基乙酰胺基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(296a)的制备

[3554] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF(3mL)中的2-(2-((2-(氨甲基)-7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(294c)(250mg,0.459mmol)和2-苯基乙酸(94mg,0.689mmol),使用HATU(262mg,0.689mmol)和DIPEA(0.320mL,1.836mmol),并在室温下搅拌16h来制备化合物296a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶)纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-((2-苯基乙酰胺基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(296a)(300mg,99%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.69(t,J=5.6Hz,1H),7.95(s,1H),7.79-7.71(m,2H),7.60(d,J=1.7Hz,1H),7.55-7.40(m,3H),7.34-7.17(m,8H),7.10(dd,J=8.3,1.1Hz,1H),

6.91(td,J＝7.4,1.1Hz,1H),6.72(d,J＝0.9Hz,1H),5.21(s,2H),4.46(d,J＝5.6Hz,2H),4.23(d,J＝6.2Hz,2H),3.92(q,J＝7.1Hz,2H),3.62(s,2H),3.50(s,2H),1.38(s,9H),0.97(t,J＝7.1Hz,3H);MS(ES+):585.2(M-100+Na)。

[3555] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((2-苯基乙酰胺基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(296b)的制备

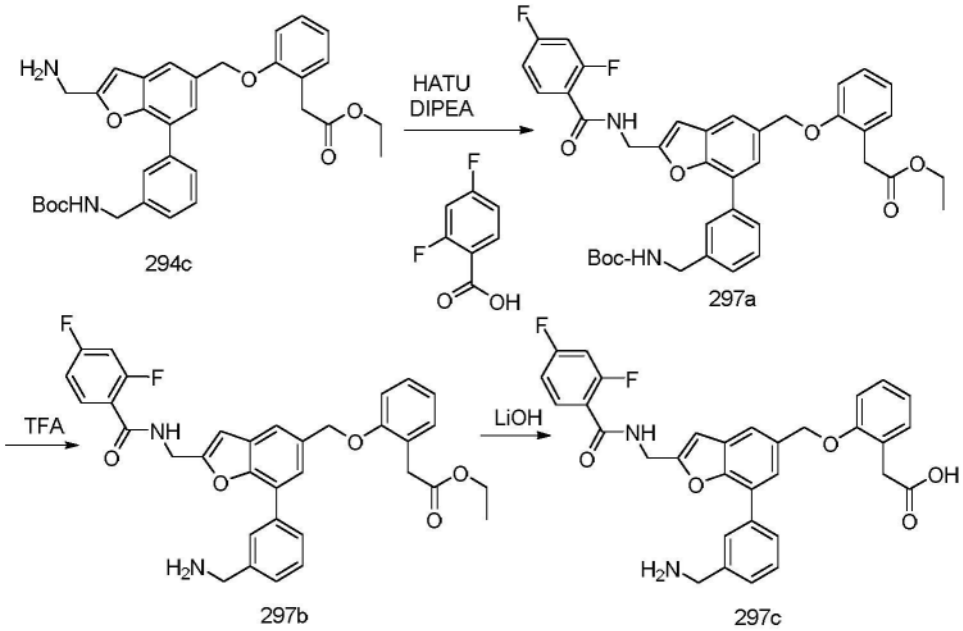
[3556] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(15mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-((2-苯基乙酰胺基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(296a)(245mg,0.370mmol),使用TFA(0.285mL,3.70mmol)制备化合物296b。这样在后处理后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((2-苯基乙酰胺基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(296b)(200mg),其不经进一步纯化原样用于下一步;MS(ES+):563.2(M+1)。

[3557] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((2-苯基乙酰胺基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(296c)的制备

[3558] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(2mL)、THF(15mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((2-苯基乙酰胺基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(296b)(200mg,0.355mmol),使用一水合氢氧化锂(34mg,1.423mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物296c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((2-苯基乙酰胺基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(296c)(70mg,37%收率)盐酸盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.23(s,1H),8.81(t,J＝5.6Hz,1H),8.36(s,3H),8.00(s,1H),7.95-7.87(m,1H),7.67(d,J＝1.6Hz,1H),7.60(d,J＝1.8Hz,1H),7.59-7.49(m,2H),7.31-7.25(m,4H),7.22(dd,J＝8.1,1.8Hz,3H),7.08(d,J＝8.1Hz,1H),6.94-6.86(m,1H),6.75(d,J＝0.9Hz,1H),5.24(s,2H),4.47(d,J＝5.6Hz,2H),4.12(s,2H),3.59(s,2H),3.52(s,2H);MS(ES+):535.20(M+1),(ES-):533.20(M-1)。

[3559] 方案297

[3560]



[3561] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((2,4-二氟苯甲酰胺基)甲基)苯并呋喃-5-基)

甲氧基)苯基)乙酸(297c)的制备

[3562] 步骤1:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-((2,4-二氟苯甲酰胺基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(297a)的制备

[3563] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF(3mL)中的2-(2-((2-(氨甲基)-7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(294c)(250mg,0.459mmol)和2,4-二氟苯甲酸(109mg,0.689mmol),使用HATU(262mg,0.689mmol)和DIPEA(0.320mL,1.836mmol),并在室温下搅拌16h来制备化合物297a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶)纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-((2,4-二氟苯甲酰胺基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(297a)(312mg,99%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.02(t,J=5.2Hz,1H),7.75(td,J=9.0,7.0Hz,3H),7.63(d,J=1.6Hz,1H),7.55-7.33(m,4H),7.33-7.14(m,4H),7.10(d,J=8.2Hz,1H),6.90(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.83(s,1H),5.22(s,2H),4.65(d,J=5.7Hz,2H),4.21(d,J=6.2Hz,2H),3.92(q,J=7.1Hz,2H),3.62(s,2H),1.39(s,9H),0.98(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-106.29(d,J=9.3Hz),-109.33(d,J=9.3Hz)。

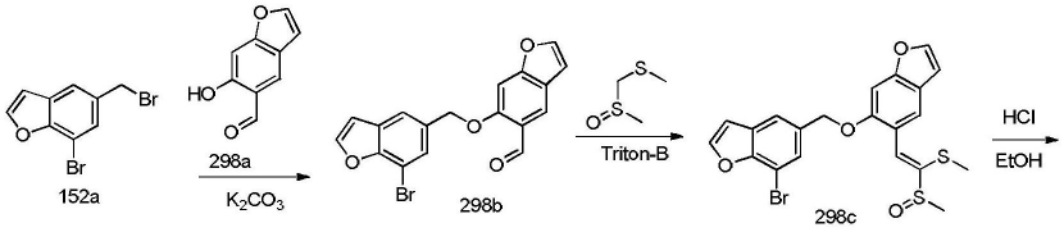
[3564] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((2,4-二氟苯甲酰胺基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(297b)的制备

[3565] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(15mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-((2,4-二氟苯甲酰胺基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(297a)(305mg,0.445mmol),使用TFA(0.343mL,4.45mmol)制备化合物297b。这样在后处理后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((2,4-二氟苯甲酰胺基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(297b)(260mg),其不经进一步纯化原样用于下一步;MS(ES+):585.2(M+1),(ES-):583.2(M-1)。

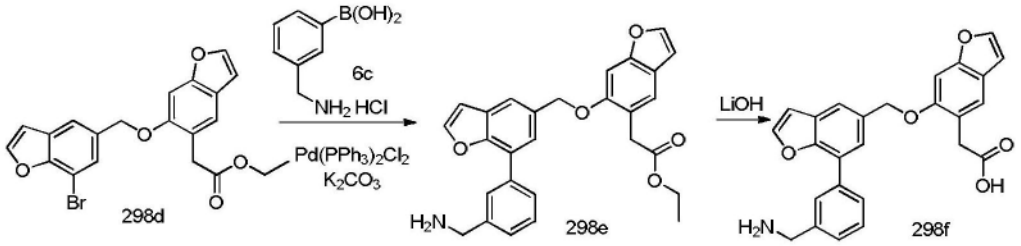
[3566] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((2,4-二氟苯甲酰胺基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(297c)的制备

[3567] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(2mL)、THF(15mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((2,4-二氟苯甲酰胺基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(297b)(148mg,0.253mmol),使用一水合氢氧化锂(24mg,1.013mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物297c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((2,4-二氟苯甲酰胺基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(297c)(15mg,11%收率)盐酸盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.13-9.01(m,1H),8.01(d,J=2.2Hz,1H),7.97(dt,J=7.6,1.6Hz,1H),7.75(td,J=8.6,6.7Hz,1H),7.69(d,J=1.6Hz,1H),7.62-7.48(m,3H),7.45-7.35(m,1H),7.26-7.16(m,3H),7.08(d,J=8.1Hz,1H),6.94-6.86(m,1H),6.85(s,1H),5.25(s,2H),4.67(d,J=5.8Hz,2H),4.13(s,2H),3.58(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-106.16(d,J=10.2Hz),-109.33;MS(ES+):557.20(M+1),(ES-):555.20(M-1)。

[3568] 方案298



[3569]



[3570] 2-(6-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯并呋喃-5-基)乙酸(298f)的制备

[3571] 步骤1:6-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯并呋喃-5-甲醛(298b)的制备

[3572] 根据方案152的步骤2中报道的程序,由7-溴-5-(溴甲基)苯并呋喃(152a)(1.413g,4.87mmol),使用6-羟基苯并呋喃-5-甲醛(298a)(790mg,4.87mmol;CAS#20073-22-7;根据Sairam,Mudulkar等人在Tetrahedron Letters,56(11),1338-1343;2015中报道的程序制备)、在DMF(10mL)中的K_2CO_3(2.021g,14.62mmol),并在室温下搅拌12h来制备化合物298b。这样在后处理后得到6-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯并呋喃-5-甲醛(298b)(1.73g,96%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.45(s,1H),8.16(d,J=2.2Hz,1H),8.05(s,1H),8.02(d,J=2.3Hz,1H),7.88(d,J=1.5Hz,1H),7.77(d,J=1.5Hz,1H),7.62(d,J=0.9Hz,1H),7.14(d,J=2.2Hz,1H),7.02(dd,J=2.2,0.9Hz,1H),5.42(s,2H)。

[3573] 步骤2:7-溴-5-(((5-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)苯并呋喃-6-基)氧基)甲基)苯并呋喃(298c)的制备

[3574] 根据方案266的步骤3中报道的程序,由在THF(40mL)中的6-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯并呋喃-5-甲醛(298b)(1.70g,4.58mmol),使用甲基(甲基亚磺酰基甲基)硫烷(0.910g,7.33mmol)、Triton-B(40%甲醇溶液,1.041mL,2.290mmol),并回流加热12h制备化合物298c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用己烷中的EtOAc洗脱)纯化后得到7-溴-5-(((5-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)苯并呋喃-6-基)氧基)甲基)苯并呋喃(298c)(1.78g,81%收率),为浅黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.27(s,1H),8.14(d,J=2.2Hz,1H),7.94(d,J=2.2Hz,1H),7.91(d,J=0.6Hz,1H),7.78(d,J=1.5Hz,1H),7.67(d,J=1.5Hz,1H),7.51(d,J=0.9Hz,1H),7.10(d,J=2.2Hz,1H),6.98(dd,J=2.2,0.9Hz,1H),5.35(s,2H),2.74(s,3H),2.28(s,3H)。

[3575] 步骤3:2-(6-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯并呋喃-5-基)乙酸乙酯(298d)的制备

[3576] 根据方案266的步骤4中报道的程序,由在乙醇(50mL)中的7-溴-5-(((5-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)苯并呋喃-6-基)氧基)甲基)苯并呋喃(298c)(1.7g,3.56mmol),使用HCl(在1,4-二噁烷中4M,3.56mL,14.24mmol),并回流加热12h来制备化合

物298d。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用乙酸乙酯和己烷洗脱)纯化后得到2-(6-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯并呋喃-5-基)乙酸乙酯(298d)(1.06g,69%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.15(d,J=2.2Hz,1H),7.87(d,J=2.2Hz,1H),7.74(d,J=1.4Hz,1H),7.62(d,J=1.5Hz,1H),7.49(s,1H),7.38(d,J=1.0Hz,1H),7.12(d,J=2.2Hz,1H),6.87(dd,J=2.2,0.9Hz,1H),5.23(s,2H),4.02(q,J=7.1Hz,2H),3.69(s,2H),1.07(t,J=7.1Hz,3H)。

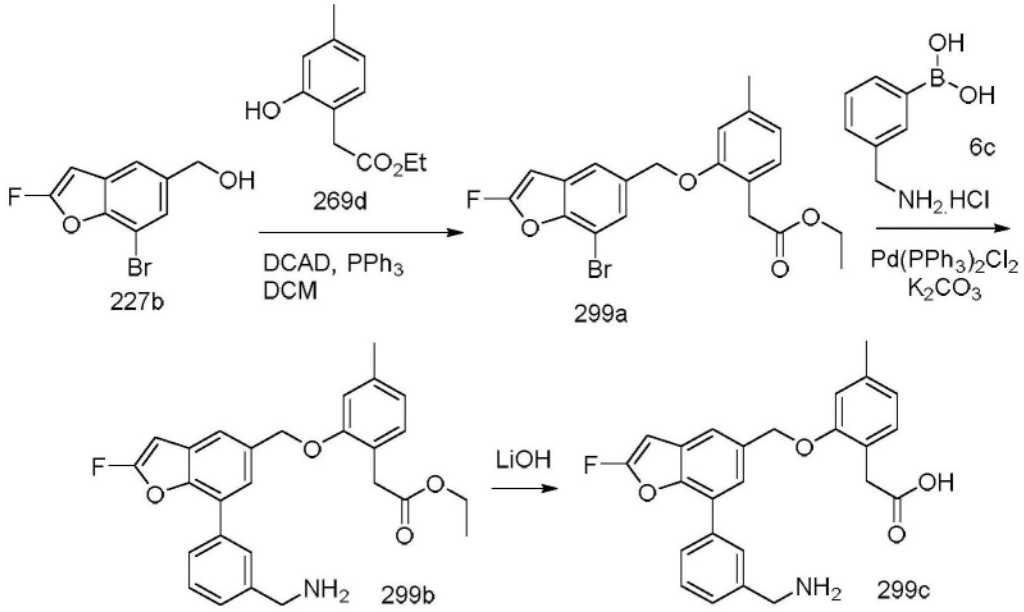
[3577] 步骤4:2-(6-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯并呋喃-5-基)乙酸乙酯(298e)的制备

[3578] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(15mL)中的2-(6-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯并呋喃-5-基)乙酸乙酯(298d)(475mg,1.107mmol),在氩气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(259mg,1.383mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(Pd(PPh_3)$_2Cl_2$)(117mg,0.166mmol)、在水(3mL)中的碳酸钾(459mg,3.32mmol),在100℃油浴上加热12h来制备化合物298e。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶24g,用DCM中的DMA-80从0-50%洗脱)纯化后得到2-(6-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯并呋喃-5-基)乙酸乙酯(298e)(450mg,89%收率),为粘性物质;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.10(d,J=2.2Hz,1H),7.86(d,J=2.2Hz,1H),7.83(d,J=1.7Hz,1H),7.72(tt,J=3.6,1.6Hz,2H),7.60(d,J=1.7Hz,1H),7.50-7.43(m,2H),7.42-7.37(m,2H),7.06(d,J=2.2Hz,1H),6.86(dd,J=2.2,0.9Hz,1H),5.29(s,2H),3.92(q,J=7.1Hz,2H),3.81(s,2H),3.70(s,2H),0.97(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):456.1(M+1)。

[3579] 步骤5:2-(6-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯并呋喃-5-基)乙酸(298f)的制备

[3580] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(5mL)、THF(10mL)中的2-(6-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯并呋喃-5-基)乙酸乙酯(298e)(450mg,0.988mmol),使用氢氧化锂(95mg,3.95mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物298f。这样在后处理并通过反相柱[C18(150g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(6-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯并呋喃-5-基)乙酸(298f)(250mg,59%收率)盐酸盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.46(s,3H),8.11(d,J=2.2Hz,1H),8.01(d,J=1.9Hz,1H),7.93(dt,J=7.2,1.8Hz,1H),7.85(d,J=2.2Hz,1H),7.79(d,J=1.6Hz,1H),7.68(d,J=1.6Hz,1H),7.63-7.51(m,2H),7.48(s,1H),7.37(d,J=0.9Hz,1H),7.07(d,J=2.2Hz,1H),6.86(dd,J=2.2,0.8Hz,1H),5.32(s,2H),4.14(s,2H),3.67(s,2H);MS(ES+):428.10(M+1),(ES-):426.10(M-1);$C_{26}H_{21}NO_5$.HCl.H_2O的分析计算值:C,64.80;H,5.02;Cl,7.36;N,2.91;实测值:C,65.00;H,4.91;Cl,7.40;N,3.01。

[3581] 方案299

[3582] 

[3583] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(299c)的制备

[3584] 步骤1:2-(2-((7-溴-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(299a)的制备

[3585] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(35mL)中的(7-溴-2-氟苯并呋喃-5-基)甲醇(227b)(600mg,2.449mmol),使用三苯基膦(771mg,2.94mmol)、2-(2-羟基-4-甲基苯基)乙酸乙酯(269d)(523mg,2.69mmol)和在DCM(20mL)中的(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,1214mg,3.31mmol)制备化合物299a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用己烷中的EtOAc从0-40%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-溴-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(299a)(425mg,1.009mmol,41.2%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.63(d,J=1.5Hz,1H),7.58(d,J=1.5Hz,1H),7.09(d,J=7.5Hz,1H),6.91(t,J=1.1Hz,1H),6.73(ddd,J=7.4,1.6,0.8Hz,1H),6.54(d,J=6.4Hz,1H),5.14(s,2H),4.01(q,J=7.1Hz,2H),3.56(s,2H),2.29(s,3H),1.08(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-110.46;MS(ES+):421.00,423.00(M,M+2)。

[3586] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(299b)的制备

[3587] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的2-(2-((7-溴-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(299a)(412mg,0.978mmol),使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(211mg,1.125mmol)、K_2CO_3(406mg,2.93mmol)在水(2mL)中的溶液、双(三苯基膦)氯化钯(II)(103mg,0.147mmol),并在100℃油浴上加热7h来制备化合物299b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(299b)(245mg,56%收率),为淡黄色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.76(d,J=1.9Hz,1H),7.65(dt,J=7.5,1.7Hz,1H),7.61(d,J=1.7Hz,1H),7.55(d,J=1.7Hz,1H),7.47(t,J=7.5Hz,1H),7.44-7.38(m,1H),7.09(d,J=7.5Hz,1H),6.99-6.91(m,1H),6.77-6.69(m,1H),6.44(d,J=6.4Hz,1H),5.20(s,2H),3.91(q,J=7.1Hz,2H),3.81(s,2H),3.57(s,2H),

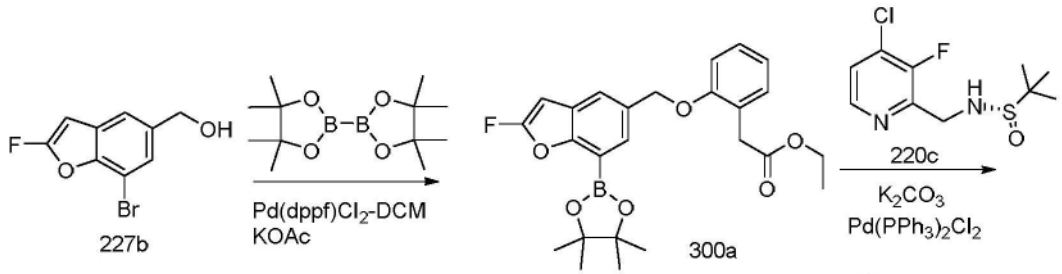
2.29(s,3H),0.98(t,J＝7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-111.74;MS(ES+):448.2(M+1),(ES-):446.1(M-1)。

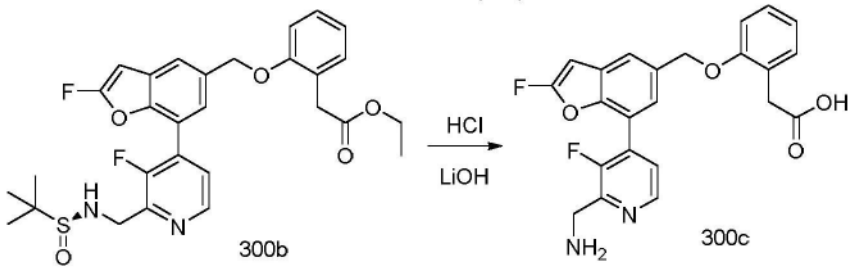
[3588] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(299c)的制备

[3589] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(2/10mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(299b)(230mg,0.514mmol),使用一水合氢氧化锂(49mg,2.056mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物299c。这样在后处理并通过反相柱色谱法(C-18柱,150g,用0.1%HCl水溶液和乙腈从0-100%洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(299c)(160mg,74%收率)盐酸盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.94(d,J＝1.7Hz,1H),7.86(dt,J＝7.2,1.8Hz,1H),7.68(d,J＝1.6Hz,1H),7.62(d,J＝1.8Hz,1H),7.61-7.53(m,2H),7.09(d,J＝7.6Hz,1H),6.93(d,J＝1.5Hz,1H),6.72(d,J＝7.3Hz,1H),6.45(d,J＝6.4Hz,1H),5.22(s,2H),4.14(s,2H),3.53(s,2H),2.28(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-111.57;MS(ES+):420.10(M+1),(ES-):418.10(M-1);$C_{25}H_{22}FNO_4$.HCl.H_2O的分析计算值:C,63.36;H,5.32;Cl,7.48;N,2.96;实测值:C,63.79;H,5.57;Cl,7.04;N,3.03。

[3590] 方案300

[3591]





[3592] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(300c)的制备

[3593] 步骤1:2-(2-((2-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(300a)的制备

[3594] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由(7-溴-2-氟苯并呋喃-5-基)甲醇(227b)(1.00g,2.456mmol),在氮气氛下使用双(频哪醇合)二硼(0.935g,3.68mmol)、乙酸钾(0.723g,7.37mmol)和在无水二噁烷(25mL)中的Pd(dppf)Cl_2-DCM(0.201g,0.246mmol),并在90℃下加热18h来制备化合物300a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用己烷中的EtOAc从0-20%洗脱]纯化后得到2-(2-((2-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(300a)(910mg,82%收率),为浅

棕色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.75(d,J=1.9Hz,1H),7.62(d,J=1.9Hz,1H),7.31-7.16(m,2H),7.08(dd,J=8.3,1.1Hz,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.35(d,J=6.3Hz,1H),5.15(s,2H),4.00(q,J=7.1Hz,2H),3.59(s,2H),1.33(s,12H),1.06(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-111.69。

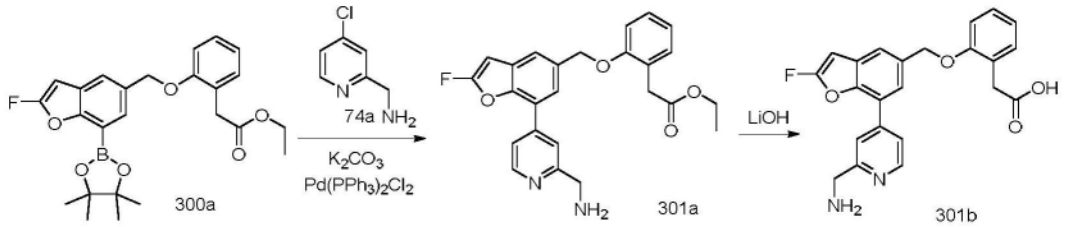
[3595] 步骤2:2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(300b)的制备

[3596] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的2-(2-((2-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(300a)(450mg,0.991mmol),在氩气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(220c)(315mg,1.189mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(Pd(PPh_3)$_2Cl_2$)(104mg,0.149mmol)和K_2CO_3(411mg,2.97mmol)在水(1mL)中的溶液,在100℃油浴上加热3h来制备化合物300b。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用MeOH/DCM从0-15%洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(300b)(410mg,73.6%),为棕色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.53(d,J=4.9Hz,1H),7.78(d,J=1.7Hz,1H),7.66(t,J=5.2Hz,1H),7.55-7.48(m,1H),7.31-7.20(m,2H),7.11(dd,J=8.3,1.1Hz,1H),6.92(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.51(d,J=6.4Hz,1H),5.88(t,J=5.8Hz,1H),5.24(s,2H),4.41(dd,J=5.9,2.0Hz,2H),3.92(q,J=7.1Hz,2H),3.63(s,2H),1.11(s,9H),0.99(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-111.33,-127.78;MS(ES+):557.2(M+1),580.2(M+Na)。

[3597] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(300c)的制备

[3598] 向2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(300b)(400mg,0.719mmol)在四氢呋喃(10mL)中的搅拌溶液中添加在1-4-二噁烷中的4M HCl(0.359mL,1.437mmol),并在室温下搅拌30分钟。将反应物浓缩至干。将残留物溶解在四氢呋喃(10mL)、乙腈(2mL)、水(2mL)中,添加一水合氢氧化锂(86mg,3.59mmol),并在室温下继续搅拌48h。将反应物浓缩,用水(5mL)稀释,并用1M HCl酸化至pH 4。通过过滤收集分离出的固体,并通过反相柱色谱法(C-18柱,150g,用0.1% HCl水溶液和乙腈从0-100%洗脱)纯化,得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(300c)(125mg,41.0%收率)盐酸盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.64(d,J=5.0Hz,1H),8.56(s,4H),7.84(d,J=1.6Hz,1H),7.80(t,J=5.3Hz,1H),7.59(d,J=1.4Hz,1H),7.24(dd,J=9.1,6.6Hz,2H),7.08(d,J=8.0Hz,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.51(d,J=6.4Hz,1H),5.27(s,2H),4.38(d,J=5.3Hz,2H),3.58(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-111.17,-128.47;MS(ES+):425.10(M+1),(ES-):423.10(M-1);$C_{23}H_{18}F_2N_2O_4$.1.25HCl.1.5H_2O的分析计算值:C,55.58;H,4.51;Cl,8.92;N,5.64;实测值:C,55.62;H,4.49;Cl,8.83;N,5.69。

[3599] 方案301

[3600] 

[3601] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(301b)的制备

[3602] 步骤1:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(301a)的制备

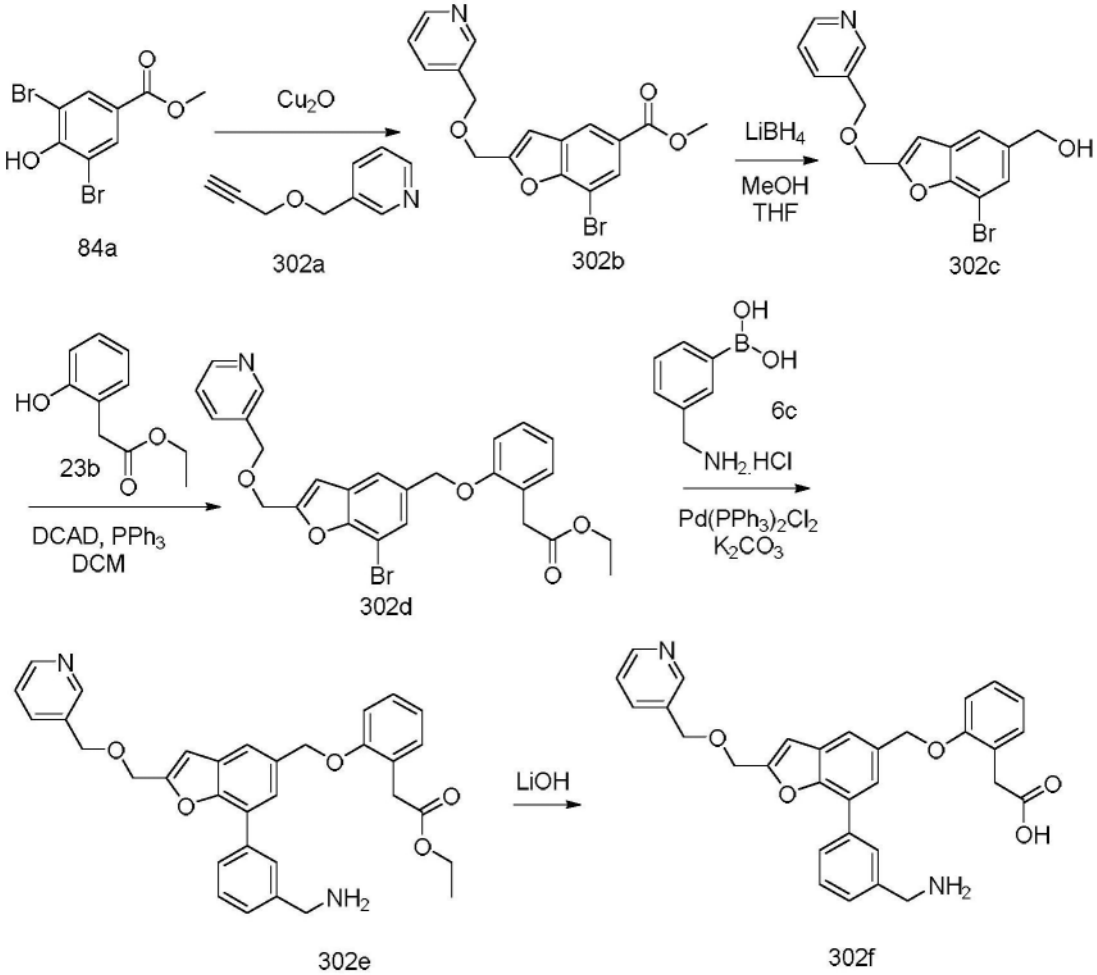
[3603] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(20mL)中的2-(2-((2-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(300a)(840mg,1.849mmol),在氩气氛下使用(4-氯吡啶-2-基)甲胺(74a)(316mg,2.219mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(195mg,0.277mmol)和K_2CO_3(767mg,5.55mmol)在水(2mL)中的溶液,在100℃油浴上加热3h来制备化合物301a。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶24g,用MeOH/DCM从0-15%洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(301a)(324mg,0.746mmol,40.3%收率),为稠糖浆状物;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.64(d,J=5.2Hz,1H),7.91(d,J=1.7Hz,1H),7.71(td,J=5.7,1.7Hz,3H),7.25(ddd,J=14.3,7.3,1.7Hz,2H),7.10(d,J=8.1Hz,1H),6.92(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.50(d,J=6.4Hz,1H),5.25(s,2H),3.94(dd,J=14.1,6.9Hz,4H),3.64(s,2H),1.00(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-111.27;MS(ES+):435.1(M+1)。

[3604] 步骤2:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(301b)的制备

[3605] 根据方案300的步骤3中报道的程序,由在THF(10mL)、ACN(2mL)、水(2mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(301a)(320mg,0.737mmol),使用一水合氢氧化锂(71mg,2.95mmol),并在室温下搅拌48h来制备化合物301b。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C-18柱,150g,用0.1%HCl水溶液和乙腈从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(301b)(88mg,29%收率)盐酸盐,为浅黄色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.82-8.72(m,1H),8.54(s,3H),8.07-7.95(m,1H),7.92(dd,J=5.3,1.9Hz,1H),7.83-7.74(m,2H),7.24(dd,J=8.1,6.5Hz,2H),7.13-7.04(m,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.50(d,J=6.4Hz,1H),5.27(s,2H),4.31(d,J=5.7Hz,2H),3.60(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-111.13(d,J=3.1Hz);MS(ES+):407.10(M+1),(ES-):405.10(M-1);$C_{23}H_{19}FN_2O_4.1.65HCl.2H_2O$的分析计算值:C,54.96;H,4.94;Cl,11.64;N,5.57;实测值:C,54.90;H,5.02;Cl,11.73;N,5.54。

[3606] 方案302

[3607]



[3608] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((吡啶-3-基甲氧基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(302f)的制备

[3609] 步骤1:7-溴-2-((吡啶-3-基甲氧基)甲基)苯并呋喃-5-甲酸甲酯(302b)的制备

[3610] 根据方案55的步骤1中报道的程序,由在吡啶(20mL)3,5-二溴-4-羟基苯甲酸甲酯(84a)(4.2g,13.55mmol),使用3-((丙-2-炔-1-基氧基)甲基)吡啶(302a)(2.194g,14.91mmol;CAS#72421-08-0;根据Fu,Boqiao等人在2015年9月30日的发明专利申请104945456中报道的程序制备)、氧化铜(I)(0.970g,6.78mmol),并在50℃油浴上加热18h来制备化合物302b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用已烷中的EtOAc从0-40%洗脱]纯化后得到7-溴-2-((吡啶-3-基甲氧基)甲基)苯并呋喃-5-甲酸甲酯(302b)(3.2g,63%收率),为浅棕色糖浆状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.57(s,1H),8.51(d,J=4.8Hz,1H),8.30(d,J=1.5Hz,1H),8.06(d,J=1.6Hz,1H),7.82-7.75(m,1H),7.39(ddd,J=7.8,4.8,0.8Hz,1H),7.22(d,J=0.7Hz,1H),4.76(d,J=0.7Hz,2H),4.65(s,2H),3.88(s,3H);MS(ES+):376.0,378.0(M,M+2)。

[3611] 步骤2:(7-溴-2-((吡啶-3-基甲氧基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲醇(302c)的制备

[3612] 根据方案76的步骤2中报道的程序,由在THF(30mL)中的7-溴-2-((吡啶-3-基甲氧基)甲基)苯并呋喃-5-甲酸甲酯(302b)(1.5g,3.99mmol),使用$LiBH_4$(6.98mL,13.96mmol,在THF中的2M溶液)和MeOH(0.565mL,13.96mmol)制备化合物302c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用已烷中的EtOAc洗脱]纯化后得到(7-溴-2-((吡啶-3-基甲

氧基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲醇(302c)(935mg,67％收率),为白色半固体;MS(ES+):348.0,350.0(M,M+2)。

[3613] 步骤3:2-(2-((7-溴-2-((吡啶-3-基甲氧基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(302d)的制备

[3614] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(20mL)中的(7-溴-2-((吡啶-3-基甲氧基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲醇(302c)(450mg,1.292mmol),使用三苯基膦(407mg,1.551mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(279mg,1.551mmol)和在DCM(10mL)中的(E)-双(4-氯苄基)-二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,641mg,1.745mmol)制备化合物302d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用己烷中的EtOAc从0-40％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-溴-2-((吡啶-3-基甲氧基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(302d)(179mg,27％收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.58(s,1H),8.51(d,J＝5.7Hz,1H),8.13(d,J＝7.9Hz,1H),7.75-7.64(m,2H),7.60(d,J＝1.5Hz,1H),7.29-7.19(m,2H),7.12(s,1H),7.09-7.04(m,1H),6.91(td,J＝7.4,1.1Hz,1H),5.18(s,2H),4.78(s,2H),4.73(s,2H),4.02(q,J＝7.1Hz,2H),3.62(s,2H),1.08(t,J＝7.1Hz,3H)。

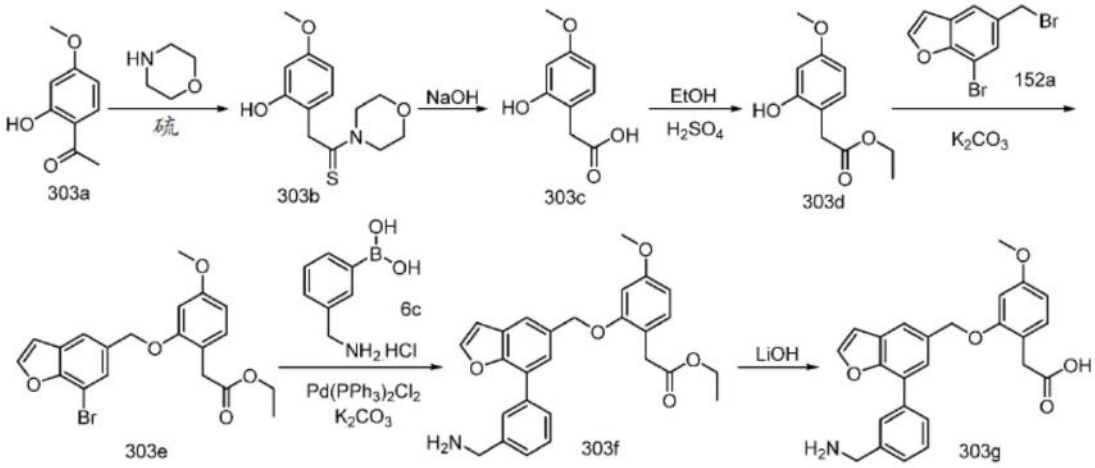
[3615] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((吡啶-3-基甲氧基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(302e)的制备

[3616] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的2-(2-((7-溴-2-((吡啶-3-基甲氧基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(302d)(170mg,0.333mmol),使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(62mg,0.333mmol)、K_2CO_3(138mg,1.0mmol)在水(2mL)中的溶液、双(三苯基膦)氯化钯(II)(35mg,0.050mmol),并在100℃油浴上加热12h来制备化合物302e。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用DCM中的DMA80从0-90％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((吡啶-3-基甲氧基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(302e)(25mg,1y％收率),为油状物;MS(ES+):537.3(M+1),579.2(M+Na)。

[3617] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((吡啶-3-基甲氧基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(302f)的制备

[3618] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(1/5mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((吡啶-3-基甲氧基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(302e)(25mg,0.047mmol),使用一水合氢氧化锂(5mg,0.186mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物302f。这样在后处理并通过反相柱色谱法(C-18柱,30g,用0.1％HCl水溶液和乙腈从0-100％洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((吡啶-3-基甲氧基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(302f)(1.5mg)盐酸盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.36-8.16(m,4H),7.94(d,J＝1.4Hz,2H),7.95-7.83(m,2H),7.74(d,J＝1.6Hz,1H),7.67-7.57(m,2H),7.58-7.46(m,2H),7.24(t,J＝7.5Hz,2H),7.08(d,J＝12.1Hz,2H),6.91(t,J＝7.4Hz,1H),5.26(s,2H),4.75(s,2H),4.67(s,2H),4.15(d,J＝5.8Hz,2H),3.60(s,2H);MS(ES+):509.2(M+1),(ES-):507.1(M-1)。

[3619] 方案303

[3620] 

[3621] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(303g)的制备

[3622] 步骤1:2-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-1-吗啉代乙硫酮(303b)的制备

[3623] 根据方案265的步骤1中报道的程序,由在N-甲基-2-吡咯烷酮(6mL)中的1-(2-羟基-4-甲氧基苯基)乙酮(303a)(2g,12.04mmol),使用硫粉(0.772g,24.07mmol)、吗啉(2.076mL,24.07mmol),并在130℃下加热10h来制备化合物303b。这样在后处理后得到2-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-1-吗啉代乙硫酮(303b)(1.8g,56%收率),为深色糖浆状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.75-9.64(m,1H),7.08(d,J=8.0Hz,1H),6.38(d,J=7.9Hz,2H),4.22(dd,J=5.7,4.2Hz,2H),4.05-4.01(m,2H),3.67(s,3H),3.64(dt,J=6.0,4.3Hz,4H),3.44-3.37(m,2H);MS(ES+):268.1(M+1),(ES-):266.1(M+Na)

[3624] 步骤2:2-(2-羟基-4-甲氧基苯基)乙酸(303c)的制备

[3625] 根据方案265的步骤2中报道的程序,由在乙醇(20mL)和水(5mL)中的2-(2-羟基-4-甲氧基苯基)-1-吗啉代乙硫酮(303b)(1.79g,6.70mmol),使用氢氧化钠(1.379g,34.5mmol)并回流加热10h来制备化合物303c。这样在后处理后得到2-(2-羟基-4-甲氧基苯基)乙酸(303c)(1.1g,90%收率),为无色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.00(s,1H),9.43(s,1H),6.97(d,J=8.2Hz,1H),6.36(d,J=2.5Hz,1H),6.32(dd,J=8.2,2.6Hz,1H),3.67(s,3H),3.37(s,2H)。

[3626] 步骤3:2-(2-羟基-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(303d)的制备

[3627] 根据方案265的步骤3中报道的程序,由在乙醇(20mL)中的2-(2-羟基-4-甲氧基苯基)乙酸(303c)(1.1g,6.04mmol),使用硫酸(0.354mL,6.64mmol),并回流加热4h来制备化合物303d。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用乙酸乙酯和己烷洗脱)纯化后得到2-(2-羟基-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(303d)(1.01g,80%收率),为无色油状物。

[3628] 步骤4:2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(303e)的制备

[3629] 根据方案152的步骤2中报道的程序,由7-溴-5-(溴甲基)苯并呋喃(152a)(1.379g,4.76mmol),使用2-(2-羟基-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(303d)(1g,4.76mmol)、在DMF(10mL)中的K_2CO_3(1.972g,14.27mmol),并在室温下搅拌12h来制备化合物303e。这样在后处理后得到2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(303e)(1.95g,98%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.14(d,J=2.2Hz,1H),7.71(d,

J＝1.5Hz,1H),7.59(d,J＝1.5Hz,1H),7.17-7.04(m,2H),6.66(d,J＝2.4Hz,1H),6.49(dd,J＝8.3,2.4Hz,1H),5.17(s,2H),4.01(q,J＝7.1Hz,2H),3.74(s,3H),3.53(s,2H),1.07(t,J＝7.1Hz,3H)。

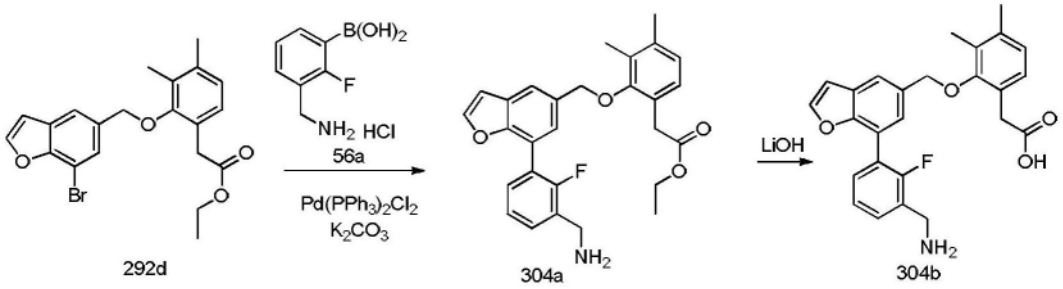
[3630] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(303f)的制备

[3631] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(60mL)中的2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(303e)(1.94g,4.63mmol),在氮气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(1.301g,6.94mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(0.487g,0.694mmol)、在水(10mL)中的碳酸钾(1.918g,13.88mmol),在100℃油浴上加热3h来制备化合物303f。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用DCM中的DMA-80从0-50%洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(303f)(1.276g,62%收率),为棕色糖浆状物;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.09(d,J＝2.2Hz,1H),7.82(d,J＝2.0Hz,1H),7.77-7.65(m,2H),7.57(d,J＝1.7Hz,1H),7.46(t,J＝7.6Hz,1H),7.42-7.36(m,1H),7.11(d,J＝8.3Hz,1H),7.05(d,J＝2.2Hz,1H),6.70(d,J＝2.4Hz,1H),6.48(dd,J＝8.3,2.4Hz,1H),5.23(s,2H),3.92(q,J＝7.1Hz,2H),3.81(s,2H),3.74(s,3H),3.54(s,2H),1.94(s,2H),0.99(t,J＝7.1Hz,3H);MS(ES+):446.2(M+1)。

[3632] 步骤6:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(303g)的制备

[3633] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(10mL)、THF(15mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(303f)(1.26g,2.83mmol),使用在水(4mL)中的一水合氢氧化锂(0.271g,11.31mmol)制备化合物303g。这样在后处理并通过反相柱[C18(250g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(303g)(952mg,81%收率)盐酸盐,为白色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.46(s,3H),8.10(d,J＝2.2Hz,1H),8.00(d,J＝1.8Hz,1H),7.93(dt,J＝7.1,1.9Hz,1H),7.76(d,J＝1.6Hz,1H),7.65(d,J＝1.7Hz,1H),7.62-7.52(m,2H),7.11(d,J＝8.3Hz,1H),7.06(d,J＝2.2Hz,1H),6.67(s,1H),6.48(dd,J＝8.3,2.4Hz,1H),5.26(s,2H),4.13(s,2H),3.73(s,3H),3.51(s,2H);MS(ES+):518.10(M+1),(ES-):416.10(M-1);$C_{25}H_{23}NO_5$.HCl.1.5H_2O的分析计算值:C,62.43;H,5.66;N,2.91;实测值:C,62.56;H,5.53;N,2.90。

[3634] 方案304

[3635] 

292d 304a 304b

[3636] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3,4-二甲基苯基)乙酸(304b)的制备

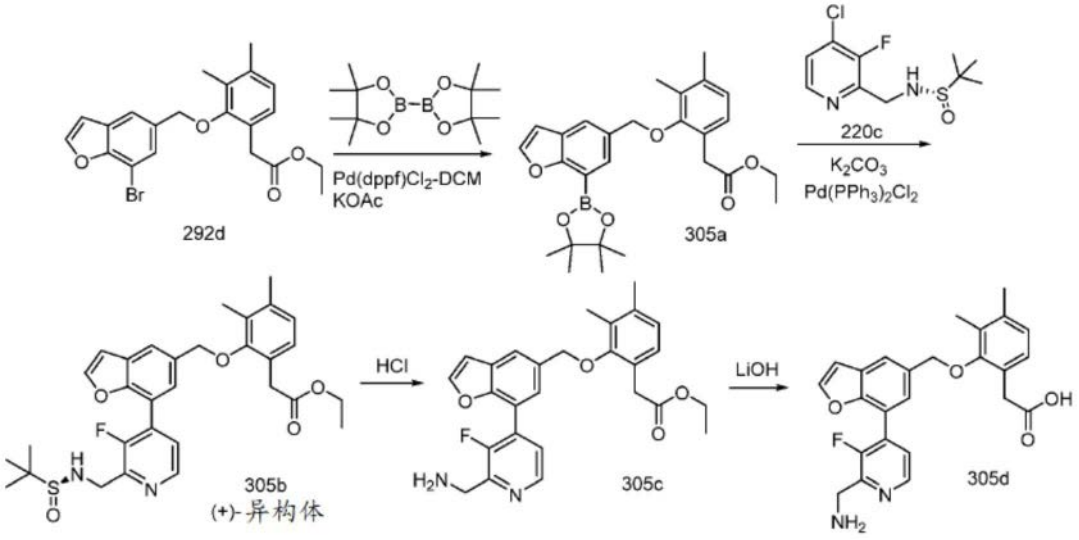
[3637] 步骤1:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3,4-二甲基苯基)乙酸乙酯(304a)的制备

[3638] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3,4-二甲基苯基)乙酸乙酯(292d)(390mg,0.935mmol),在氩气氛下使用(3-(氨甲基)-2-氟苯基)硼酸盐酸盐(56a)(307mg,1.495mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(98mg,0.140mmol)、在水(3mL)中的碳酸钾(387mg,2.80mmol),在100℃油浴上加热6h来制备化合物304a。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶40g,用DCM中的DMA-80从0-50%洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3,4-二甲基苯基)乙酸乙酯(304a)(268mg,62%收率),为无色糖浆状物;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.05(d,J=2.2Hz,1H),7.81(d,J=1.7Hz,1H),7.61(td,J=7.4,2.0Hz,1H),7.52-7.39(m,2H),7.32(t,J=7.6Hz,1H),7.08(d,J=2.2Hz,1H),7.01(d,J=7.7Hz,1H),6.93(d,J=7.7Hz,1H),4.86(s,2H),3.97(q,J=7.1Hz,2H),3.84(s,2H),3.64(s,2H),2.23(s,3H),2.21(s,3H),1.91(d,J=13.0Hz,2H),1.03(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-121.90;MS(ES+):462.2(M+1),(ES-):460.1(M-1)。

[3639] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3,4-二甲基苯基)乙酸(304b)的制备

[3640] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(2mL)、THF(10mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3,4-二甲基苯基)乙酸乙酯(304a)(260mg,0.563mmol),使用氢氧化锂(54.0mg,2.253mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物304b。这样在后处理并通过反相柱[C18(40g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3,4-二甲基苯基)乙酸(304b)(210mg,86%收率)盐酸盐,为白色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.68-8.89(m,4H),8.08(d,J=2.2Hz,1H),7.87(d,J=1.6Hz,1H),7.70(dtd,J=10.9,7.4,1.8Hz,2H),7.51(t,J=1.3Hz,1H),7.44(t,J=7.7Hz,1H),7.11(d,J=2.2Hz,1H),7.02(d,J=7.7Hz,1H),6.93(d,J=7.7Hz,1H),4.88(s,2H),4.18(s,2H),3.59(s,2H),2.23(s,3H),2.21(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.60(t,J=7.1Hz);MS(ES+):434.2.10(M+1),(ES-):432.2(M-1);$C_{26}H_{24}FNO_4$.HCl.0.75H_2O的分析计算值:C,64.60;H,5.53;Cl,7.33;N,2.90;实测值:C,64.75;H,5.34;Cl,7.38;N,2.94。

[3641] 方案305

[3642] 

[3643] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3,4-二甲基苯基)乙酸(305d)的制备

[3644] 步骤1:2-(3,4-二甲基-2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(305a)的制备

[3645] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3,4-二甲基苯基)乙酸乙酯(292d)(1.00g,2.396mmol),在氩气氛下使用双(频哪醇合)二硼(0.913g,3.59mmol)、乙酸钾(0.706g,7.19mmol)和在无水二噁烷(15mL)中的Pd(dppf)Cl_2-DCM(0.098g,0.120mmol),并在90℃下加热18h来制备化合物305a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用已烷中的EtOAc从0-60%洗脱]纯化后得到2-(3,4-二甲基-2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(305a)(430mg,39%),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.07(d,J=2.2Hz,1H),7.90(d,J=1.9Hz,1H),7.69(d,J=1.8Hz,1H),7.04-6.89(m,3H),4.82(s,2H),4.02(q,J=7.1Hz,2H),3.62(s,2H),2.24(s,3H),2.20(s,3H),1.35(s,12H),1.11(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):487.2(M+Na)。

[3646] 步骤2:(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3,4-二甲基苯基)乙酸乙酯(305b)的制备

[3647] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(20mL)中的2-(3,4-二甲基-2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(305a)(400mg,0.861mmol),在氮气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(220c)(342mg,1.292mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(Pd(PPh_3)$_2Cl_2$)(91mg,0.129mmol)和K_2CO_3(357mg,2.58mmol)在水(2.4mL)中的溶液,在100℃油浴上加热20h来制备化合物305b。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用MeOH/DCM从0-15%洗脱)纯化后得到(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3,4-二甲基苯基)乙酸乙酯(305b)(410mg,74%),为棕色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.52(dd,J=4.9,0.7Hz,1H),8.36(d,J=5.2Hz,1H),8.10(d,J=2.2Hz,1H),7.91(d,J=1.6Hz,1H),7.72-7.63(m,1H),7.56(d,J=1.5Hz,1H),7.13(d,J=2.2Hz,1H),7.01(d,J=7.7Hz,1H),6.94(d,J=7.7Hz,1H),4.88(s,2H),

4.42(dd,J＝5.8,2.0Hz,2H),3.96(q,J＝7.1Hz,2H),3.63(s,2H),2.23(s,3H),2.21(s,3H),1.09(s,9H),1.03(t,J＝7.1Hz,3H);MS(ES+):467.2(M+1);旋光度[α]D＝+40.0(c＝0.33,MeOH)。

[3648] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3,4-二甲基苯基)乙酸乙酯(305c)的制备

[3649] 向(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3,4-二甲基苯基)乙酸乙酯(305b)(420mg,0.741mmol)在THF(13mL)中的溶液中添加HCl(3M水溶液)(0.741mL,2.223mmol),并在室温下搅拌5h。将反应物浓缩至干,并通过快速柱色谱法(硅胶,25g,用二氯甲烷中的DMA 80洗脱)纯化得到的残留物,得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3,4-二甲基苯基)乙酸乙酯(305c)(120mg,35%收率),为棕色糖浆状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.52(d,J＝4.9Hz,1H),8.10(d,J＝2.2Hz,1H),7.90(d,J＝1.7Hz,1H),7.64-7.52(m,2H),7.12(d,J＝2.2Hz,1H),7.01(d,J＝7.7Hz,1H),6.93(d,J＝7.7Hz,1H),4.88(s,2H),4.06-3.90(m,4H),3.63(s,2H),2.22(d,J＝7.5Hz,6H),2.03(s,2H),1.98(s,0H),1.02(t,J＝7.1Hz,3H);MS(ES+):463.2(M+1)。

[3650] 步骤4:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3,4-二甲基苯基)乙酸(305d)的制备

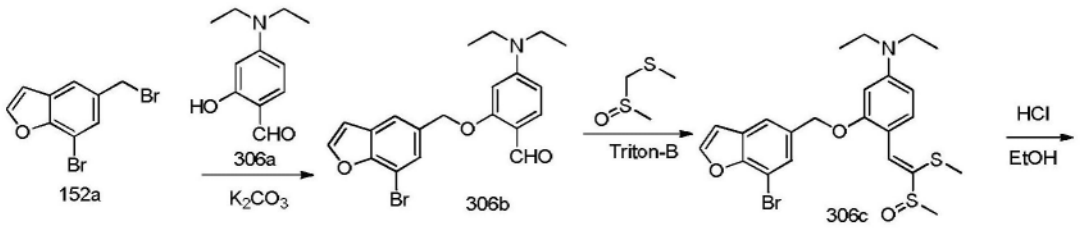
[3651] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(5mL)、THF(5mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3,4-二甲基苯基)乙酸乙酯(305c)(120mg,0.259mmol),使用氢氧化锂(67mg,1.557mmol)在水(5mL)中的溶液制备化合物305d。这样在后处理并通过反相柱[C18(150g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3,4-二甲基苯基)乙酸(305d)(56mg,50%收率)盐酸盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.64(d,J＝5.0Hz,1H),8.57(s,4H),8.13(d,J＝2.2Hz,1H),7.96(d,J＝1.6Hz,1H),7.82(t,J＝5.3Hz,1H),7.63(t,J＝1.3Hz,1H),7.15(d,J＝2.2Hz,1H),7.02(d,J＝7.7Hz,1H),6.93(d,J＝7.8Hz,1H),4.90(s,2H),4.48-4.29(m,2H),3.58(s,2H),2.23(s,3H),2.21(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-128.57;MS(ES+):435.2(M+1),(ES-):433.2(M-1);$C_{25}H_{23}FN_2O_4$.1.25HCl.1.75H_2O的分析计算值:C,58.70;H,5.47;Cl,8.66;N,5.48;实测值:C,58.60;H,5.35;Cl,8.93;N,5.51。

[3652] 步骤4:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3,4-二甲基苯基)乙酸(305d)的制备

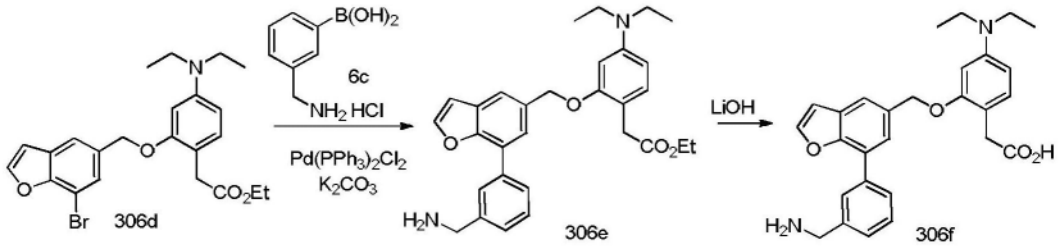
[3653] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(5mL)、THF(5mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3,4-二甲基苯基)乙酸乙酯(305c)(120mg,0.259mmol),使用氢氧化锂(67mg,1.557mmol)在水(5mL)中的溶液制备化合物305d。这样在后处理并通过反相柱[C18(150g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3,4-二甲基苯基)乙酸(305d)(56mg,50%收率)盐酸盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.64(d,J＝5.0Hz,1H),8.57(s,4H),8.13(d,J＝2.2Hz,1H),7.96(d,J＝1.6Hz,1H),7.82(t,J＝5.3Hz,1H),7.63(t,J＝1.3Hz,1H),7.15(d,J＝2.2Hz,1H),7.02(d,J＝7.7Hz,1H),

6.93(d,J＝7.8Hz,1H),4.90(s,2H),4.48-4.29(m,2H),3.58(s,2H),2.23(s,3H),2.21(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-128.57;MS(ES+):435.2(M+1),(ES-):433.2(M-1);$C_{25}H_{23}FN_2O_4$.1.25HCl.1.75H_2O的分析计算值:C,58.70;H,5.47;Cl,8.66;N,5.48;实测值:C,58.60;H,5.35;Cl,8.93;N,5.51。

[3654] 方案306



[3655]



[3656] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(二乙基氨基)苯基)乙酸(306f)的制备

[3657] 步骤1:2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(二乙基氨基)苯甲醛(306b)的制备

[3658] 根据方案152的步骤2中报道的程序,由7-溴-5-(溴甲基)苯并呋喃(152a)(1.5g,5.17mmol),使用4-(二乙基氨基)-2-羟基苯甲醛(306a)(1.0g,5.17mmol;CAS#17754-90-4)、在DMF(20mL)中的K_2CO_3(2.146g,15.52mmol),并在室温下搅拌16h来制备化合物306b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用己烷中的0-20%EtOAc洗脱)纯化后得到2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(二乙氨基)苯甲醛(306b)(1.79g,86%收率),为油性淡黄色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.08(s,1H),8.14(d,J＝2.2Hz,1H),7.82(d,J＝1.5Hz,1H),7.72(d,J＝1.5Hz,1H),7.51(d,J＝9.0Hz,1H),7.12(dd,J＝2.2,0.7Hz,1H),6.35(dd,J＝9.0,2.2Hz,1H),6.24(d,J＝2.2Hz,1H),5.36(s,2H),3.41(q,J＝7.0Hz,4H),1.06(t,J＝7.0Hz,6H);MS(ES+):402/404(M+1)。

[3659] 步骤2:3-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-N,N-二乙基-4-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)苯胺(306c)的制备

[3660] 根据方案266的步骤3中报道的程序,由在THF(40mL)中的2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(二乙基氨基)苯甲醛(306b)(1.79g,4.45mmol),使用甲基(甲基亚磺酰基甲基)硫烷(2.211g,17.80mmol)、Triton-B(40%甲醇溶液,1.005mL,2.225mmol),并回流加热3天制备化合物306c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用己烷中的0-40%EtOAc洗脱)纯化后得到3-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-N,N-二乙基-4-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)苯胺(306c)(1.24g),为稠黄色油状物;MS(ES+)508/510(M+1)。

[3661] 步骤3:2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(二乙基氨基)苯基)乙酸乙酯(306d)的制备

[3662] 根据方案266的步骤4中报道的程序,由在乙醇(20mL)中的3-((7-溴苯并呋喃-5-

基)甲氧基)-N,N-二乙基-4-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)苯胺(306c)(1.24g,来自步骤2),使用HCl(在1,4-二噁烷中4M,5.56mL,22.25mmol),并回流加热3天制备化合物306d。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用0-8%乙酸乙酯和己烷洗脱)纯化后得到2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(二乙基氨基)苯基)乙酸乙酯(306d)(96mg,5%收率),为透明无色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.14(d,J=2.2Hz,1H),7.72(d,J=1.5Hz,1H),7.61(d,J=1.5Hz,1H),7.10(d,J=2.2Hz,1H),6.93(d,J=8.4Hz,1H),6.27(d,J=2.4Hz,1H),6.16(dd,J=8.3,2.3Hz,1H),5.18(s,2H),4.02(q,J=7.1Hz,2H),3.46(s,2H),3.29(q,J=7.8,7.0Hz,4H),1.10(t,J=7.1Hz,3H),1.02(t,J=6.9Hz,6H);MS(ES+):460/462(M+1)。

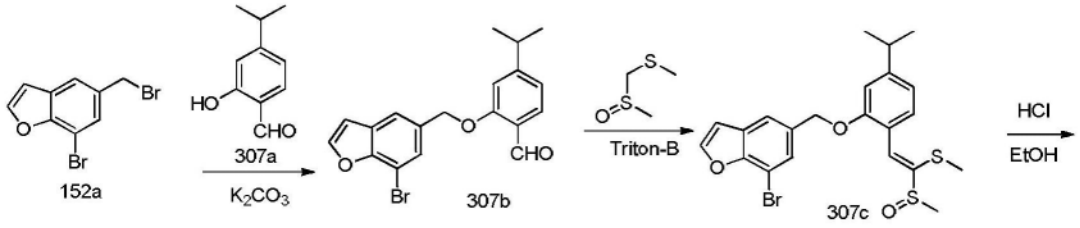
[3663] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(二乙基氨基)苯基)乙酸乙酯(306e)的制备

[3664] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(二乙基氨基)苯基)乙酸乙酯(306d)(92mg,0.200mmol),在氮气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(94mg,0.500mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(Pd(PPh_3)$_2Cl_2$)(21.04mg,0.030mmol)、在水(1mL)中的碳酸钾(0.182mL,0.600mmol),在100℃油浴上加热16h来制备化合物306e。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,12g,用DCM中的0-5%MeOH洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(二乙基氨基)苯基)乙酸乙酯(306e)(48mg,49%收率),为透明无色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.09(d,J=2.2Hz,1H),7.82(d,J=1.8Hz,1H),7.76-7.67(m,2H),7.59(d,J=1.7Hz,1H),7.46(t,J=7.5Hz,1H),7.43-7.37(m,1H),7.04(d,J=2.2Hz,1H),6.93(d,J=8.3Hz,1H),6.33(d,J=2.3Hz,1H),6.16(dd,J=8.4,2.4Hz,1H),5.23(s,2H),3.94(q,J=7.1Hz,2H),3.81(s,2H),3.46(s,2H),3.31-3.28(m,4H),1.06-0.99(m,9H);MS(ES+):487(M+1)。

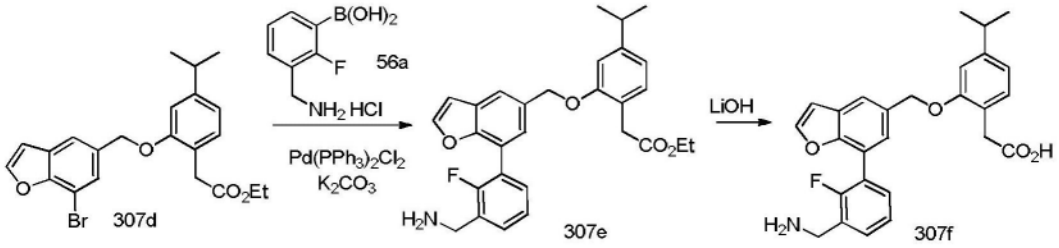
[3665] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(二乙基氨基)苯基)乙酸(306f)的制备

[3666] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(3mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(二乙氨基)苯基)乙酸乙酯(306e)(48mg,0.099mmol),使用氢氧化锂的2M水溶液(0.247mL,0.493mmol)制备化合物306f。这样在后处理并通过反相柱[C18(100g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(二乙基氨基)苯基)乙酸(306f)(19mg,42%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6+D_2O)δ8.05(d,J=2.2Hz,1H),7.97(d,J=1.8Hz,1H),7.93(dt,J=7.8,1.4Hz,1H),7.80(d,J=1.6Hz,1H),7.69-7.58(m,2H),7.54(dt,J=7.7,1.4Hz,1H),7.42(d,J=8.2Hz,1H),7.31-7.22(m,1H),7.12-6.98(m,2H),5.35(s,2H),4.16(s,2H),3.66(s,2H),3.55(q,J=7.1Hz,4H),0.97(t,J=7.1Hz,6H);MS(ES+):459(M+1),(ES-):457(M-1)。

[3667] 方案307



[3668]



[3669] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-异丙基苯基)乙酸(307f)的制备

[3670] 步骤1:2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-异丙基苯甲醛(307b)的制备

[3671] 根据方案152的步骤2中报道的程序,由7-溴-5-(溴甲基)苯并呋喃(152a)(1.766g,6.09mmol),使用2-羟基-4-异丙基苯甲醛(307a)(1.0g,6.09mmol;CAS#536-23-3)、在DMF(20mL)中的K_2CO_3(2.53g,18.27mmol),并在室温下搅拌16h来制备化合物307b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用己烷中的0-5%EtOAc洗脱)纯化后得到2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-异丙基苯甲醛(307b)(2.00g,88%收率),为淡黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.35(d,J=0.9Hz,1H),8.14(dd,J=2.2,0.9Hz,1H),7.86(t,J=1.2Hz,1H),7.75(d,J=1.2Hz,1H),7.65(dd,J=7.9,0.9Hz,1H),7.23(s,1H),7.13(dd,J=2.2,0.9Hz,1H),7.00(d,J=8.0Hz,1H),5.38(s,2H),2.96(p,J=6.9Hz,1H),1.22(dd,J=6.9,0.9Hz,6H);MS(ES+):395/397(M+Na)。

[3672] 步骤2:7-溴-5-((5-异丙基-2-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)苯氧基)甲基)苯并呋喃(307c)的制备

[3673] 根据方案266的步骤3中报道的程序,由在THF(20mL)中的2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-异丙基苯甲醛(307b)(970mg,2.60mmol),使用甲基(甲基亚磺酰基甲基)硫烷(517mg,4.16mmol)、Triton-B(40%甲醇溶液,0.587mL,1.299mmol),并回流加热16h来制备化合物307c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用己烷中的0-30%EtOAc洗脱)纯化后得到7-溴-5-((5-异丙基-2-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)苯氧基)甲基)苯并呋喃(307c)(0.97g),为稠黄色糖浆状物;MS(ES+):479/481(M+1)。

[3674] 步骤3:2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-异丙基苯基)乙酸乙酯(307d)的制备

[3675] 根据方案266的步骤4中报道的程序,由在乙醇(20mL)中的7-溴-5-((5-异丙基-2-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)苯氧基)甲基)苯并呋喃(307c)(0.97g,来自步骤2),使用HCl(在1,4-二噁烷中4M,1.949mL,7.80mmol),并回流加热16h来制备化合物307d。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用0-5%乙酸乙酯和己烷洗脱)纯化后得到2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-异丙基苯基)乙酸乙酯(307d)(0.63g,56%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.14(t,J=2.2Hz,1H),7.73(d,J=1.5Hz,1H),7.62

(d,J＝1.6Hz,1H),7.18-7.06(m,2H),6.98(d,J＝1.7Hz,1H),6.79(dd,J＝7.6,1.6Hz,1H),5.18(s,2H),4.01(qd,J＝7.2,1.9Hz,2H),3.56(s,2H),2.86(p,J＝6.9Hz,1H),1.21(d,J＝1.8Hz,3H),1.19(d,J＝1.9Hz,3H),1.07(td,J＝7.1,1.8Hz,3H);MS(ES+)431/433(M+1)。

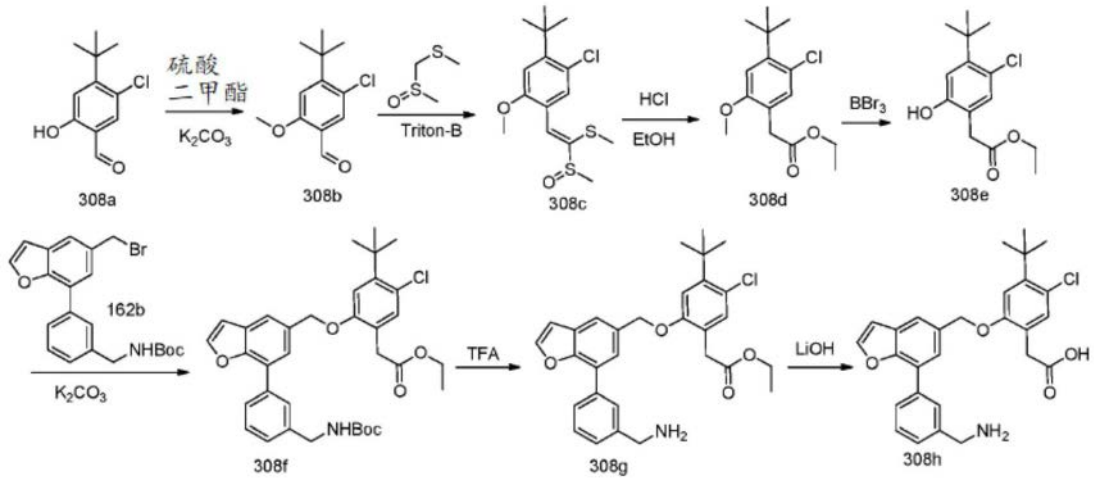
[3676] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-异丙基苯基)乙酸乙酯(307e)的制备

[3677] 根据方案1中的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-异丙基苯基)乙酸乙酯(307d)(150mg,0.348mmol),在氮气氛下使用(3-(氨甲基)-2-氟苯基)硼酸盐酸盐(56a)(107mg,0.522mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(24mg,0.035mmol)、2M K_2CO_3水溶液(0.522mL,1.043mmol),在100℃油浴上加热16h来制备化合物307e。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶12g,用DCM中的0-3%MeOH洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-异丙基苯基)乙酸乙酯(307e)(101mg),为透明无色油状物;MS(ES+):476(M+1)。

[3678] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-异丙基苯基)乙酸(307f)的制备

[3679] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(3mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-异丙基苯基)乙酸乙酯(307e)(101mg,来自上面的步骤4),使用氢氧化锂的2M水溶液(0.422mL,1.391mmol)制备化合物307f。这样在后处理并通过反相柱[C18(100g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-异丙基苯基)乙酸(307f)(76mg,49%收率)HCl盐,为白色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.06(d,J＝2.2Hz,1H),7.84(d,J＝1.6Hz,1H),7.67(t,J＝7.3Hz,2H),7.49(t,J＝1.3Hz,1H),7.43(t,J＝7.7Hz,1H),7.11(d,J＝7.7Hz,1H),7.07(d,J＝2.2Hz,1H),7.00(d,J＝1.6Hz,1H),6.78(dd,J＝7.8,1.6Hz,1H),5.25(s,2H),4.17(s,2H),3.52(s,2H),2.94-2.80(m,1H),1.21(s,3H),1.18(s,3H)。^{19}FNMR(300MHz,DMSO-d_6)δ-118.44;MS(ES+):448(M+1),(ES-):446(M-1);$C_{27}H_{26}FNO_4$·HCl·0.75H_2O的分析计算值:C,65.19;H,5.77;Cl,7.13;N,2.82;实测值:C,65.36;H,5.61;Cl,7.46;N,2.99。

[3680] 方案308

[3681] 

[3682] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(叔丁基)-5-氯苯基)乙

酸(308h)的制备

[3683] 步骤1:4-(叔丁基)-5-氯-2-甲氧基苯甲醛(308b)的制备

[3684] 向4-叔丁基-5-氯-2-羟基苯甲醛(308a)(1g,4.70mmol)、硫酸二甲酯(0.491mL,5.17mmol)在丙酮(10mL)中的溶液中添加K_2CO_3(3.90g,28.2mmol),并回流加热2h。将反应物浓缩以移除丙酮,并用乙酸乙酯(50mL)稀释,用水(2x20mL)、盐水(20mL)洗涤,干燥,过滤并浓缩。通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用乙酸乙酯和己烷洗脱)纯化粗残留物,得到4-(叔丁基)-5-氯-2-甲氧基苯甲醛(308b)(298mg,28%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.24(s,1H),7.59(s,1H),7.19(s,1H),3.33(s,3H),1.48(s,9H)。MS(ES+):227.1(M+1)。

[3685] 步骤2:(2-(4-(叔丁基)-5-氯-2-甲氧基苯基)-1-(甲基亚磺酰基)乙烯基)(甲基)硫烷(308c)的制备

[3686] 根据方案266的步骤3中报道的程序,由在THF(20mL)中的4-(叔丁基)-5-氯-2-甲氧基苯甲醛(308b)(295mg,1.301mmol),使用甲基(甲基亚磺酰基甲基)硫烷(259mg,2.082mmol)、Triton-B(40%甲醇溶液)(0.296mL,0.651mmol),并回流加热12h来制备化合物308c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用乙酸乙酯和己烷洗脱)纯化后得到(2-(4-(叔丁基)-5-氯-2-甲氧基苯基)-1-(甲基亚磺酰基)乙烯基)(甲基)硫烷(308c)(237mg,55%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.03(s,1H),7.64(s,1H),7.07(s,1H),3.88(s,3H),2.74(s,3H),2.32(s,3H),1.47(s,9H)。

[3687] 步骤3:2-(4-(叔丁基)-5-氯-2-甲氧基苯基)乙酸乙酯(308d)的制备

[3688] 根据方案266的步骤4中报道的程序,由在乙醇(10mL)中的(2-(4-(叔丁基)-5-氯-2-甲氧基苯基)-1-(甲基亚磺酰基)乙烯基)(甲基)硫烷(308c)(290mg,0.871mmol),使用HCl(在1,4-二噁烷中4M)(0.871mL,3.48mmol),并回流加热12h来制备化合物308d。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用乙酸乙酯和己烷洗脱)纯化后得到2-(4-(叔丁基)-5-氯-2-甲氧基苯基)乙酸乙酯(308d)(170mg,69%收率),为透明糖浆状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.22(s,1H),6.96(s,1H),4.06(q,J=7.1Hz,2H),3.77(s,3H),3.54(s,2H),1.45(s,9H),1.17(t,J=7.1Hz,3H)。

[3689] 步骤4:2-(4-(叔丁基)-5-氯-2-羟苯基)乙酸乙酯(308e)的制备

[3690] 根据方案257的步骤5中报道的程序,由在二氯甲烷(5mL)中的2-(4-(叔丁基)-5-氯-2-甲氧基苯基)乙酸乙酯(308d)(170mg,0.597mmol),使用三溴化硼(0.226mL,2.388mmol)来备化合物308e。这样在后处理后得到2-(4-(叔丁基)-5-氯-2-羟苯基)乙酸乙酯(308e)(84mg,52%收率),为透明糖浆状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.64(s,1H),7.12(s,1H),6.93(s,1H),4.06(q,J=7.1Hz,2H),3.50(s,2H),1.39(s,9H),1.17(t,J=7.1Hz,3H)。MS(ES+):271.1(M+1)。

[3691] 步骤5:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(叔丁基)-5-氯苯基)乙酸乙酯(308f)的制备

[3692] 根据方案152的步骤2中报道的程序,由3-(5-(溴甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(162b)(135mg,0.325mmol),使用2-(4-(叔丁基)-5-氯-2-羟苯基)乙酸乙酯(308e)(80mg,0.295mmol)、在DMF(5mL)中的K_2CO_3(123mg,0.886mmol),并在室温下搅拌12h来制备化合物308f。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶12g,用己烷中的EtOAc从0-

50％洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(叔丁基)-5-氯苯基)乙酸乙酯(308f)(141mg,79％收率),为透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.09(d,J＝2.2Hz,1H),7.76-7.68(m,3H),7.56-7.44(m,3H),7.34-7.23(m,2H),7.13(s,1H),7.07(d,J＝2.2Hz,1H),5.27(s,2H),4.22(d,J＝6.2Hz,2H),3.92(q,J＝7.1Hz,2H),3.59(s,2H),1.43(s,9H),1.39(s,9H),0.98(t,J＝7.1Hz,3H)。

[3693] 步骤6:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(叔丁基)-5-氯苯基)乙酸乙酯(308g)的制备

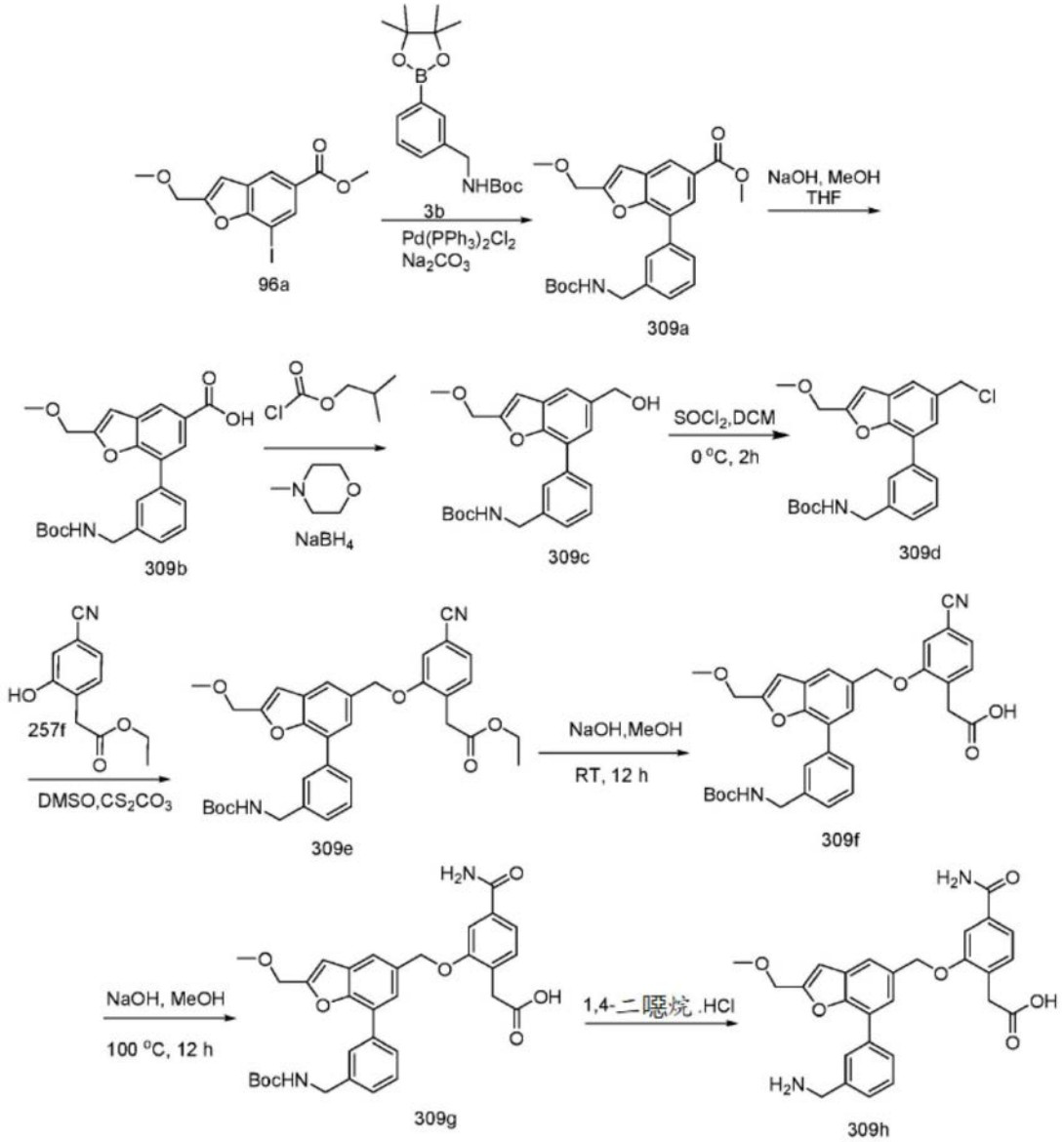
[3694] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(5mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(叔丁基)-5-氯苯基)乙酸乙酯(308f)(135mg,0.223mmol),使用TFA(0.343mL,4.45mmol)制备化合物308g。这样在后处理后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(叔丁基)-5-氯苯基)乙酸乙酯(308g)(113mg);MS(ES+):506.2(M+1)。

[3695] 步骤7:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(叔丁基)-5-氯苯基)乙酸(308h)的制备

[3696] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(2mL)、THF(2mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(叔丁基)-5-氯苯基)乙酸乙酯(308g)(113mg,0.223mmol),使用氢氧化锂(22mg,0.893mmol)在水(0.4mL)中的溶液制备化合物308h。这样在后处理并通过反相柱[C18(15g),用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(叔丁基)-5-氯苯基)乙酸(308h)(30mg,28％收率)盐酸盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.33(s,1H),8.41(s,2H),8.12(d,J＝2.2Hz,1H),8.00(s,1H),7.92(d,J＝7.2Hz,1H),7.77(s,1H),7.66(s,1H),7.66-7.51(m,2H),7.26(s,1H),7.14-7.04(m,2H),5.30(s,2H),4.14(s,2H),3.57(s,2H),1.42(s,9H);MS(ES+):478.1(M+1),(ES-):476.1(M-1);$C_{28}H_{28}ClNO_4$.1.25H_2O.HCl的分析计算值:C,62.63;H,5.91;N,2.61;实测值:C,62.59;H,5.85;N,2.70。

[3697] 方案309

[3698]



[3699] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸(309h)的制备

[3700] 步骤1:7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-甲酸甲酯(309a)的制备

[3701] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在1,4-二噁烷(10.0mL)中的7-碘-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-甲酸甲酯(96a)(500mg,1.44mmol),使用3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(3b)(625mg,1.87mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(0.15g,0.216mmol)、K_3PO_4(919mg,4.33mmol),并在氮气氛下在90℃油浴上加热12h来制备化合物309a。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,用正庚烷中的0-30%EtOAc洗脱)纯化后得到7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-甲酸甲酯(309a)(200mg,32%),为灰白色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.29(d,J=1.7Hz,1H),8.03(d,J=1.7Hz,1H),7.75(d,J=7.7Hz,1H),7.67(s,1H),7.51(t,J=7.5Hz,2H),7.33(d,J=7.6Hz,1H),7.13(s,1H),4.59(s,2H),4.23(d,J=6.2Hz,2H),3.90(s,3H),3.33(s,3H),1.40(s,9H)。

[3702] 步骤2:7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-甲酸(309b)的制备

[3703] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在THF(13mL)、MeOH(39mL)中的7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-甲酸甲酯(309a)(1.3g,3.05mmol),使用氢氧化钠的水溶液(13.0mL,0.36g,9.16mmol)制备化合物309b。这样在后处理后得到7-(3-((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-甲酸(309b)(1.2g,95.45%),为灰白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.01(s,1H),8.26(d,J=1.7Hz,1H),8.05(d,J=1.7Hz,1H),7.76(d,J=7.7Hz,1H),7.68(s,1H),7.50(dd,J=8.7,6.7Hz,2H),7.32(d,J=7.6Hz,1H),7.11(s,1H),4.59(s,2H),4.23(d,J=6.2Hz,2H),3.33(s,3H),1.40(s,9H)。

[3704] 步骤3:3-(5-(羟甲基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(309c)的制备

[3705] 根据方案23的步骤1中报道的程序,由7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-甲酸(309b)(1.2g,2.91mmol),使用在THF(24mL)中的N-甲基吗啉(0.35g,3.49mmol)、氯甲酸异丁酯(0.47g,3.49mmol)和在水(10mL)中的$NaBH_4$(0.33g,8.74mmol)制备化合物309c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用正庚烷中的0-30%EtOAc洗脱)纯化后得到3-(5-(羟甲基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(309c)(1.0g,86%),为油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.72(d,J=7.9Hz,1H),7.67(s,1H),7.59-7.53(m,1H),7.53-7.39(m,3H),7.28(d,J=7.7Hz,1H),6.96(s,1H),5.28(t,J=5.7Hz,1H),4.63(d,J=5.5Hz,2H),4.55(s,2H),4.31-4.18(m,2H),3.32(s,3H),1.40(s,9H)。

[3706] 步骤4:3-(5-(氯甲基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(309d)的制备

[3707] 根据方案257的步骤4中报道的程序,由在DCM(16mL)中的3-(5-(羟甲基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(309c)(0.8g,2.01mmol),使用$SOCl_2$(0.47g,4.02mmol),并在0℃下搅拌2h来制备化合物309d。这样在后处理后得到3-(5-(氯甲基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(309d)(0.8g,96%,为油状物);^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.72(d,J=7.9Hz,1H),7.67(s,1H),7.56(d,J=1.6Hz,1H),7.53-7.39(m,3H),7.28(d,J=7.7Hz,1H),6.96(s,1H),4.63(d,J=5.5Hz,2H),4.55(s,2H),4.22(d,J=6.3Hz,2H),3.32(s,3H),1.40(s,9H)。

[3708] 步骤5:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(309e)的制备

[3709] 根据方案257的步骤6中报道的程序,由在DMSO(7mL)中的3-(5-(氯甲基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(309d)(0.7g,1.68mmol),使用2-(4-氰基-2-羟苯基)乙酸乙酯(257f)(0.35g,1.7mmol)、Cs_2CO_3(0.58g,1.68mmol),并在室温下搅拌24h来制备化合物309e。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用正庚烷中的0-10%EtOAc洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(309e)(0.5g,51%),为油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.81-7.59(m,4H),7.59-7.25(m,6H),7.10-6.93(m,1H),5.30(s,2H),4.66-4.44

(m,2H),4.24(s,2H),3.89(m,2H),3.72(dm,2H),3.37(s,3H),1.40(s,9H),0.95(t,3H)。

[3710] 步骤6:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸(309f)的制备

[3711] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH(5mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(309e)(0.5g,0.85mmol),使用NaOH(0.102g,2.56mmol)在水(5mL)中的溶液,并在100℃下加热保持12h来制备化合物309f。这样在后处理后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸(309f)(0.32g,67%),为灰白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.77-7.67(m,3H),7.58(d,J=9.8Hz,2H),7.53-7.36(m,4H),7.30(d,J=7.7Hz,1H),6.99(s,1H),5.32(s,2H),4.57(s,2H),4.23(d,J=6.2Hz,2H),3.68(s,2H),3.33(s,3H),1.38(s,9H);MS(ES-):555.2(M-1)。

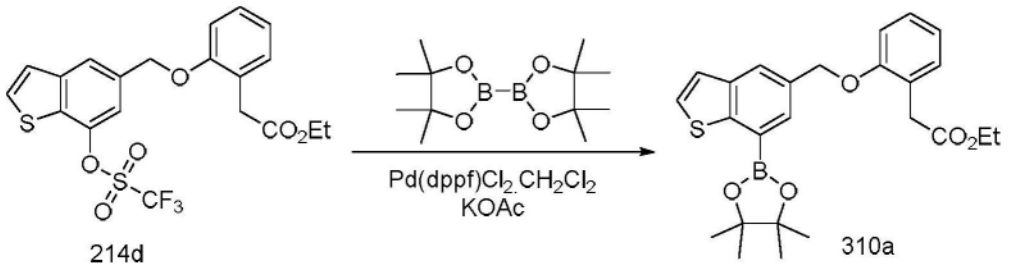
[3712] 步骤7:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸(309g)的制备

[3713] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH(3mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸(309f)(0.3g,0.53mmol),使用NaOH(0.043g,1.70mmol)在水(3mL)中的溶液,并在100℃下加热12h来制备化合物309g。这样在后处理后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸(309g)(0.19g,61%),为灰白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.98(s,1H),7.72(s,3H),7.61(s,2H),7.54-7.23(m,6H),6.98(s,1H),5.31(s,2H),4.57(s,2H),4.23(s,2H),3.70-3.59(m,2H),3.33(s,3H),1.39(s,9H)。

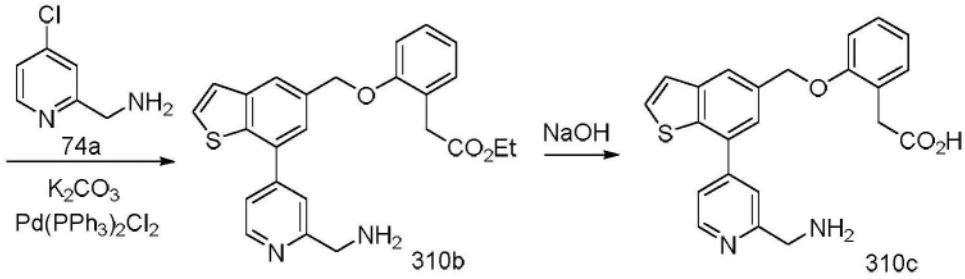
[3714] 步骤8:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸(309h)的制备

[3715] 根据方案257的步骤10中报道的程序,由在1,4-二噁烷(1.8mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸(309g)((0.18g,0.31mmol)制备化合物309h,在室温下添加1,4-二噁烷.HCl(28%,1.8mL)并搅拌2h。这样在后处理后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸(309h)(0.025g,16%),为灰白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.24(s,3H),8.02-7.89(m,3H),7.74(s,1H),7.66-7.26(m,7H),7.01(s,1H),5.31(s,2H),4.58(s,2H),4.20-4.08(m,2H),3.64(s,2H),3.32(s,3H)。将此通过反相柱色谱法[C18钢柱,250mm x 30mm,用水中的ACN(含0.1%TFA)从0-100%洗脱]纯化,得到化合物309h 14mg,为TFA盐;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.32(s,1H),8.20(s,3H),7.98(s,1H),7.96-7.91(m,2H),7.74(d,J=1.6Hz,1H),7.66-7.58(m,3H),7.53(d,J=7.7Hz,1H),7.48-7.43(m,1H),7.37(s,1H),7.30(d,J=7.8Hz,1H),5.31(s,2H),4.58(s,2H),4.15(d,J=5.8Hz,2H),3.64(s,2H),3.32(s,3H);MS(ES+):475.20(M+1)。

[3716] 方案310



[3717]



[3718] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并[b]噻吩-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(310c)的制备

[3719] 步骤1:2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并[b]噻吩-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(310a)的制备

[3720] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由2-(2-((7-(三氟甲基磺酰氧基)苯并[b]噻吩-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(214d)(200mg,0.422mmol),在氮气氛下使用双(频哪醇合)二硼(161mg,0.632mmol)、乙酸钾(124mg,1.265mmol)和在无水二噁烷(5mL)中的Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2(34mg,0.042mmol),并在100℃下加热16h来制备化合物310a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(24g),用己烷中的EtOAc从0-10%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并[b]噻吩-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(310a)(118mg,62%收率),为无色油状物;^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ8.00(dd,J=1.8,0.9Hz,1H),7.83(d,J=1.7Hz,1H),7.50(dd,J=5.6,0.5Hz,1H),7.33(d,J=5.5Hz,1H),7.25-7.19(m,2H),7.00-6.90(m,2H),5.20(s,2H),4.11(q,J=7.1Hz,2H),3.68(s,2H),1.41(s,12H),1.16(t,J=7.1Hz,3H)。

[3721] 步骤2:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并[b]噻吩-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(310b)的制备

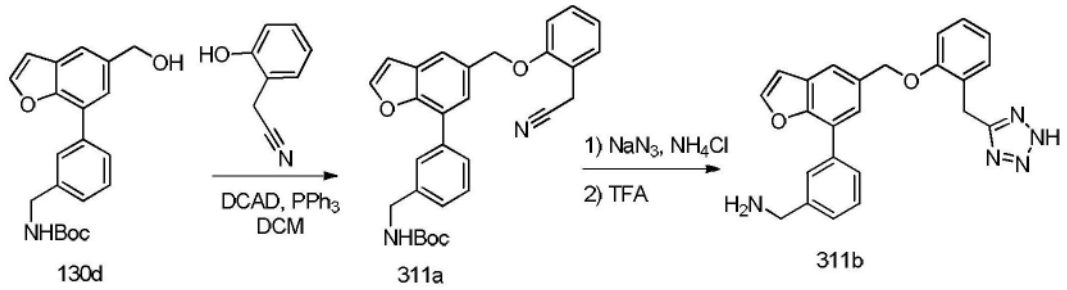
[3722] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并[b]噻吩-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(310a)(118mg,0.261mmol),在氮气氛下使用(4-氯吡啶-2-基)甲胺(74a)(41mg,0.287mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(Pd(PPh_3)$_2Cl_2$)(18mg,0.026mmol)和K_2CO_3(108mg,0.783mmol)在水(1.0mL)中的溶液,在100℃油浴上加热16h来制备化合物310b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(12g),用DCM中的0-10%MeOH洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并[b]噻吩-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(310b)(47mg),为淡黄色油状物;MS(ES+):433(M+1)。

[3723] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并[b]噻吩-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(310c)的制备

[3724] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在甲醇(3mL)、水(1mL)中的2-(2-((7-(2-(氨

甲基)吡啶-4-基)苯并[b]噻吩-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(310b)(47mg,来自上面的步骤2),使用NaOH(52mg,1.304mmol)制备化合物310c。这样在后处理并通过反相柱[C18(100g),用乙腈中的水0-60%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并[b]噻吩-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(310c)(30mg,28%收率)HCl盐,为淡绿色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.81(d,J=5.1Hz,1H),8.55-8.30(m,3H),8.09(d,J=1.5Hz,1H),7.95-7.88(m,2H),7.84(dd,J=5.1,1.8Hz,1H),7.65(d,J=1.6Hz,1H),7.61(d,J=5.5Hz,1H),7.25(dd,J=8.1,6.6Hz,2H),7.15-7.05(m,1H),6.98-6.86(m,1H),5.33(s,2H),4.41-4.26(m,2H),3.61(s,2H);MS(ES+):405(M+1),(ES-):403(M-1)。

[3725] 方案311

[3726] 

130d 311a 311b

[3727] (3-(5-((2-((2H-四唑-5-基)甲基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-7-基)苯基)甲胺(311b)的制备

[3728] 步骤1:3-(5-((2-(氰甲基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(311a)的制备

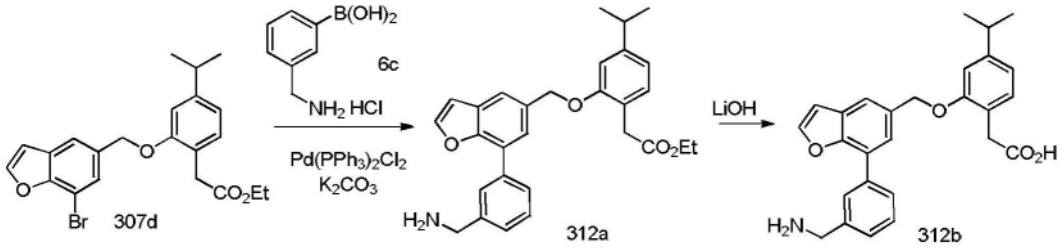
[3729] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(15mL)中的3-(5-(羟甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(130d)(500mg,1.415mmol),使用三苯基膦(408mg,1.556mmol)、2-(2-羟苯基)乙腈(188mg,1.415mmol)和在DCM(20mL)中的双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,571mg,1.556mmol)制备化合物311a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(40g),用己烷中的EtOAc从0-50%洗脱]纯化后得到3-(5-((2-(氰甲基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(311a)(740mg),为透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.09(d,J=2.2Hz,1H),7.82(d,J=1.6Hz,1H),7.79-7.73(m,2H),7.67(d,J=1.7Hz,1H),7.51-7.44(m,2H),7.39-7.33(m,2H),7.33-7.28(m,1H),7.21(dd,J=8.3,1.2Hz,1H),7.06(d,J=2.2Hz,1H),6.98(td,J=7.5,1.1Hz,1H),5.34(s,2H),4.23(d,J=6.2Hz,2H),3.92(s,2H),1.40(s,9H);MS(ES+)491.2(M+Na);

[3730] 步骤2:(3-(5-((2-((2H-四唑-5-基)甲基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-7-基)苯基)甲胺(311b)的制备

[3731] 向3-(5-((2-(氰甲基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(311a)(740mg,1.58mmol)在DMF(15mL)中的溶液中添加氯化铵(211mg,3.95mmol)、叠氮化钠(308mg,4.74mmol),并在氮气和100℃下加热6h。将反应混合物冷却到室温,用水(30mL)稀释,并用2M盐酸将pH调节至5。将反应混合物用EtOAc(3x)萃取,并将合并的有机层用盐水洗涤,干燥,过滤并真空浓缩,得到粗的3-(5-((2-((2H-四唑-5-基)甲基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯。将此粗物质溶于DCM(20mL)中,添加TFA(2.43mL,31.6mmol)并在室温下搅拌4h。将反应混合物真空浓缩,并通过快速柱色谱法[硅胶(24g),用DCM中的DMA80从0-100%洗脱]、接着采用制备型反相柱色谱法[C18钢柱,用水中的ACN

(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化得到的残留物,得到(3-(5-((2-((2H-四唑-5-基)甲基)苯氧基)甲基)苯并呋喃-7-基)苯基)甲胺(311b)(25mg,4%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.43(s,3H,D_2O可交换),8.10(d,J=2.2Hz,1H),7.99-7.95(m,1H),7.90(dt,J=7.1,1.9Hz,1H),7.61-7.51(m,4H),7.32-7.22(m,2H),7.14(dd,J=8.2,1.2Hz,1H),7.04(d,J=2.2Hz,1H),6.94(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.25(s,2H),4.28(s,2H),4.21-4.11(m,2H);MS(ES+):412.1(M+1);(ES-):410.1(M-1)。

[3732] 方案312

[3733] 

[3734] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-异丙基苯基)乙酸(312b)的制备

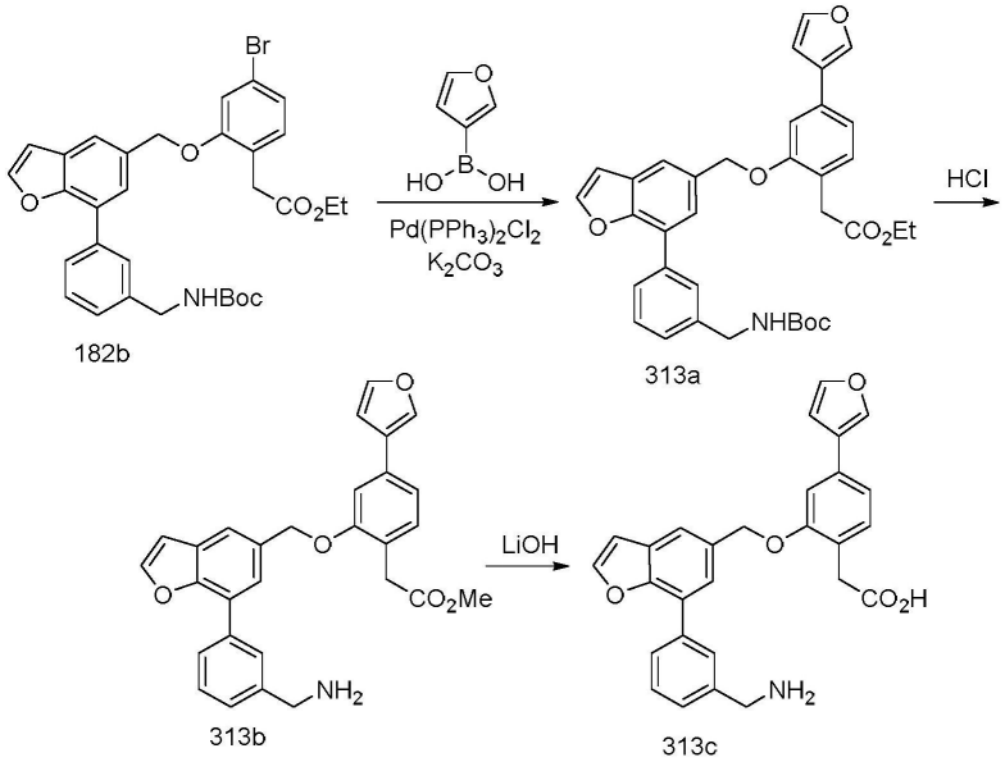
[3735] 步骤1:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-异丙基苯基)乙酸乙酯(312a)的制备

[3736] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-异丙基苯基)乙酸乙酯(307d)(150mg,0.348mmol),在氮气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(98mg,0.522mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(24mg,0.035mmol),2M K_2CO_3水溶液(0.522mL,1.043mmol),在100℃油浴上加热16h来制备化合物312a。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,12g,用DCM中的0-3%MeOH洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-异丙基苯基)乙酸乙酯(312a)(115mg),其不经进一步纯化用于下一反应;MS(ES+):458(M+1)。

[3737] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-异丙基苯基)乙酸(312b)的制备

[3738] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(3mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-异丙基苯基)乙酸乙酯(312a)(115mg,来自上面的步骤4),使用2.5M LiOH(0.417mL,1.043mmol)制备化合物312b。这样在后处理并通过反相柱[C18(100g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-60%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-异丙基苯基)乙酸(312b)(70mg,47%收率)HCl盐,为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.11(d,J=2.2Hz,1H),8.01(d,J=1.8Hz,1H),7.94(dt,J=7.6,1.5Hz,1H),7.78(d,J=1.6Hz,1H),7.67(d,J=1.7Hz,1H),7.60(t,J=7.6Hz,1H),7.54(dt,J=7.8,1.5Hz,1H),7.11(d,J=7.7Hz,1H),7.08(s,1H),7.00(d,J=1.6Hz,1H),6.78(dd,J=7.7,1.5Hz,1H),5.26(s,2H),4.14(s,2H),3.53(s,2H),2.86(p,J=7.0Hz,1H),1.21(s,3H),1.19(s,3H);MS(ES+):430(M+1),(ES-):428(M-1)。

[3739] 方案313

[3740] 

[3741] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(呋喃-3-基)苯基)乙酸(313c)的制备

[3742] 步骤1:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(呋喃-3-基)苯基)乙酸乙酯(313a)的制备

[3743] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)、水(1mL)中的2-(4-溴-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(182b)(211mg,0.355mmol),在氮气氛下使用呋喃-3-基硼酸(59.6mg,0.532mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(25mg,0.035mmol)和2M K_2CO_3水溶液(0.532mL,1.065mmol),并在100℃油浴上加热16h来制备化合物313a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,12g,用已烷中的0-15%乙酸乙酯洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(呋喃-3-基)苯基)乙酸乙酯(313a)(159mg),为透明无色油状物;MS(ES+):604(M+Na)。

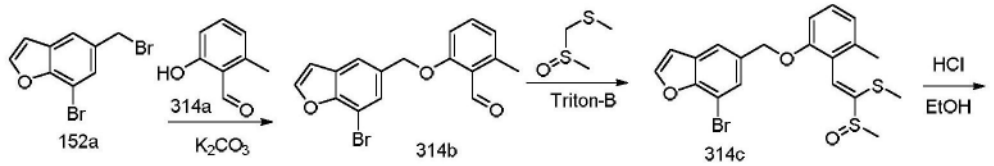
[3744] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(呋喃-3-基)苯基)乙酸甲酯(313b)的制备

[3745] 根据方案257的步骤10中报道的程序,由在甲醇(5mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(呋喃-3-基)苯基)乙酸乙酯(313a)(159mg,来自步骤1),使用HCl(在1,4-二噁烷中4M,0.266mL,1.065mmol),并在室温下搅拌16h来制备化合物313b。这样在后处理后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(呋喃-3-基)苯基)乙酸甲酯和2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(呋喃-3-基)苯基)乙酸乙酯的混合物(313b),其原样用于下一步;MS(ES+)468(甲酯)和482(乙酯)(M+1)。

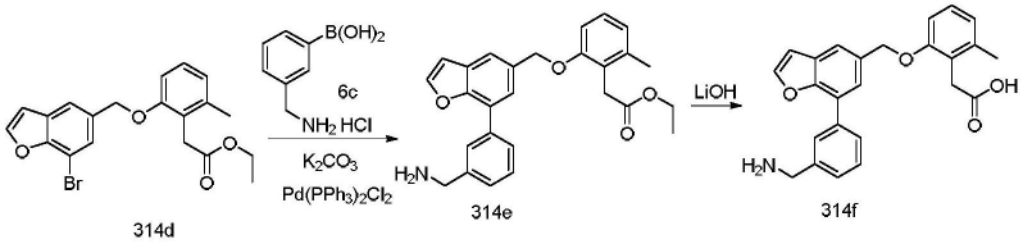
[3746] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(呋喃-3-基)苯基)乙酸(313c)的制备

[3747] 根据方案1的步骤6中报道的程序，由在MeOH(3mL)、水(1mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(呋喃-3-基)苯基)乙酸甲酯和2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(呋喃-3-基)苯基)乙酸乙酯的混合物(313b)(来自上面的步骤2)，使用2.5M LiOH水溶液(0.710mL，1.775mmol)，并在室温下搅拌16h来制备化合物313c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g)，用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-60％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(呋喃-3-基)苯基)乙酸(313c)(45mg，28.0％收率)HCl盐，为白色固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ8.21(dd，J＝1.6，0.9Hz，1H)，8.11(d，J＝2.2Hz，1H)，8.01(t，J＝1.7Hz，1H)，7.94(dt，J＝7.6，1.6Hz，1H)，7.80(d，J＝1.6Hz，1H)，7.75(t，J＝1.7Hz，1H)，7.69(d，J＝1.6Hz，1H)，7.60(t，J＝7.6Hz，1H)，7.54(dt，J＝7.7，1.5Hz，1H)，7.36(d，J＝1.5Hz，1H)，7.22(d，J＝7.8Hz，1H)，7.16(dd，J＝7.6，1.4Hz，1H)，7.08(d，J＝2.2Hz，1H)，6.98(dd，J＝1.9，0.9Hz，1H)，5.34(s，2H)，4.14(s，2H)，3.58(s，2H)；MS(ES+)：454(M+1)，(ES-)：452(M-1)。

[3748] 方案314



[3749]



[3750] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-6-甲基苯基)乙酸(314f)的制备

[3751] 步骤1：2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-6-甲基苯甲醛(314b)的制备

[3752] 根据方案152的步骤2中报道的程序，由7-溴-5-(溴甲基)苯并呋喃(152a)(2.13g，7.34mmol)，使用2-羟基-6-甲基苯甲醛(314a)(1g，7.34mmol)、在DMF(10mL)中的K_2CO_3(3.05g，22.03mmol)，并在室温下搅拌12h来制备化合物314b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶，40g，用己烷中的EtOAc洗脱)纯化后得到2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-6-甲基苯甲醛(314b)(1.06g，42％收率)，为白色固体；MS(ES+)：367.0，369.0(M+Na)。

[3753] 步骤2：7-溴-5-((3-甲基-2-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)苯氧基)甲基)苯并呋喃(314c)的制备

[3754] 根据方案266的步骤3中报道的程序，由在THF(20mL)中的2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-6-甲基苯甲醛(314b)(1.0g，2.90mmol)，使用甲基(甲基亚磺酰基甲基)硫烷(0.576g，4.64mmol)、Triton-B(40％甲醇溶液)(0.658mL，1.448mmol)，并回流加热12h来制备化合物314c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶，40g，用己烷中的EtOAc洗脱)纯化后得到7-溴-5-((3-甲基-2-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)苯氧基)甲基)苯并呋喃(314c)(579mg，44％收率)，为白色固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ8.13(d，J＝2.2Hz，

1H),7.71(d,J＝1.5Hz,1H),7.61(d,J＝1.5Hz,1H),7.44(s,1H),7.24(t,J＝7.9Hz,1H),7.09(d,J＝2.2Hz,1H),6.99(d,J＝8.2Hz,1H),6.89(d,J＝7.6Hz,1H),5.18(s,2H),3.33(s,3H),2.66(s,3H),2.20(s,3H);MS(ES+):451.00,452.90(M+1)。

[3755] 步骤3:2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-6-甲基苯基)乙酸乙酯(314d)的制备

[3756] 根据方案266的步骤4中报道的程序,由在乙醇(40mL)中的7-溴-5-((3-甲基-2-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)苯氧基)甲基)苯并呋喃(314c)(550mg,1.218mmol),使用HCl(在1,4-二噁烷中4M,1.218mL,4.87mmol)并回流加热12h来制备化合物314d。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用乙酸乙酯和己烷洗脱)纯化后得到2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-6-甲基苯基)乙酸乙酯(314d)(350mg,71%收率),为油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.15(d,J＝2.2Hz,1H),7.72(d,J＝1.5Hz,1H),7.60(d,J＝1.5Hz,1H),7.17-7.09(m,2H),6.93(dd,J＝8.5,3.5Hz,1H),6.84-6.79(m,1H),5.17(s,2H),4.03(q,J＝7.1Hz,2H),3.67(s,2H),2.24(s,3H),1.10(t,J＝7.1Hz,3H)。

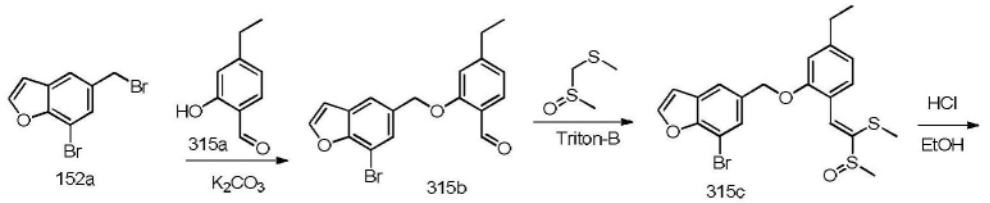
[3757] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-6-甲基苯基)乙酸乙酯(314e)的制备

[3758] 根据方案1中的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-6-甲基苯基)乙酸乙酯(314d)(340mg,0.843mmol),在氩气氛下使用(3-(氨甲基)苯基)硼酸盐酸盐(6c)(253mg,1.349mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(Pd(PPh_3)$_2Cl_2$)(89mg,0.126mmol)和K_2CO_3(350mg,2.53mmol)在水(3mL)中的溶液,在100℃油浴上加热6h来制备化合物314e。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-6-甲基苯基)乙酸乙酯(314e)(197mg,54%收率),为无色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.09(d,J＝2.2Hz,1H),7.81(d,J＝1.7Hz,1H),7.71(dt,J＝7.8,1.6Hz,2H),7.58(d,J＝1.7Hz,1H),7.46(t,J＝7.5Hz,1H),7.42-7.36(m,1H),7.13(t,J＝7.9Hz,1H),7.04(d,J＝2.2Hz,1H),6.97(d,J＝8.2Hz,1H),6.80(d,J＝7.5Hz,1H),5.23(s,2H),3.95(q,J＝7.5Hz,2H),3.81(s,2H),3.68(s,2H),2.23(s,3H),1.02(t,J＝7.1Hz,3H);MS(ES+):430.2(M+1)。

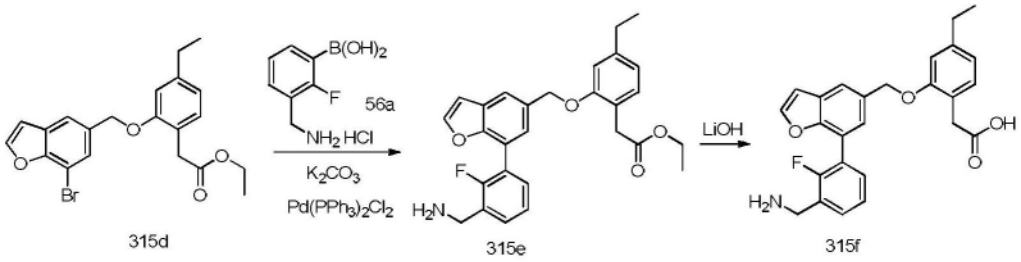
[3759] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-6-甲基苯基)乙酸(314f)的制备

[3760] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(5mL)、THF(5mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-6-甲基苯基)乙酸乙酯(314e)(190mg,0.442mmol),使用氢氧化锂(42mg,1.769mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物314f。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-6-甲基苯基)乙酸(314f)(120mg,68%收率)盐酸盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.11(d,J＝2.2Hz,1H),8.00(d,J＝1.8Hz,1H),7.93(dt,J＝7.5,1.7Hz,1H),7.76(d,J＝1.6Hz,1H),7.64(d,J＝1.7Hz,1H),7.63-7.50(m,2H),7.11(t,J＝7.9Hz,1H),7.06(d,J＝2.2Hz,1H),6.94(d,J＝8.2Hz,1H),6.80(d,J＝7.5Hz,1H),5.25(s,2H),4.14(s,2H),3.64(s,2H),2.23(s,3H);MS(ES+):402.10(M+1),(ES-):400.10(M-1);$C_{25}H_{23}NO_4$.HCl.0.75H_2O的分析计算值:C,66.52;H,5.69;Cl,7.85;N,3.10;实测值C,66.68;H,5.99;Cl,7.73;N,3.17。

[3761] 方案315



[3762]



[3763] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸(315f)的制备

[3764] 步骤1:2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯甲醛(315b)的制备

[3765] 根据方案152的步骤2中报道的程序,由7-溴-5-(溴甲基)苯并呋喃(152a)(819mg,2.82mmol),使用4-乙基-2-羟基苯甲醛(314a)(424mg,2.82mmol;CAS#161876-64-8)、在DMF(20mL)中的K_2CO_3(1171mg,8.47mmol),并在室温下搅拌16h来制备化合物315b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用己烷中的0-7%EtOAc洗脱)纯化后得到2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯甲醛(315b)(615mg,61%收率),为淡黄色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.35(d,J=0.7Hz,1H),8.15(d,J=2.2Hz,1H),7.90-7.80(m,1H),7.74(d,J=1.5Hz,1H),7.64(d,J=7.9Hz,1H),7.22(s,1H),7.14(dd,J=2.2,0.6Hz,1H),6.96(d,1H),5.37(s,2H),2.67(q,J=7.6Hz,2H),1.20(t,J=7.9,7.3Hz,3H);MS(ES+):381/383(M+Na)。

[3766] 步骤2:7-溴-5-((5-乙基-2-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)苯氧基)甲基)苯并呋喃(315c)的制备

[3767] 根据方案266的步骤3中报道的程序,由在THF(20mL)中的2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯甲醛(315b)(608mg,1.693mmol),使用甲基(甲基亚磺酰基甲基)硫烷(336mg,2.71mmol)、Triton-B(40%甲醇溶液)(0.382mL,0.846mmol),并回流加热16h来制备化合物315c。这样在后处理后得到7-溴-5-((5-乙基-2-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)苯氧基)甲基)苯并呋喃(315c)(880mg),为淡绿色油状物;MS(ES+):465/467(M+1)。

[3768] 步骤3:2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸乙酯(315d)的制备

[3769] 根据方案266的步骤4中报道的程序,由在乙醇(20mL)中的7-溴-5-((5-乙基-2-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)苯氧基)甲基)苯并呋喃(315c)(880mg;来自上面的步骤2),使用HCl(在1,4-二噁烷中4M,2.116mL,8.46mmol),并回流加热16h来制备化合物315d。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用0-5%乙酸乙酯和己烷洗脱)纯化后得到2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸乙酯(315d)(460mg,65%收率),为黄色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.14(d,J=2.2Hz,1H),7.72(t,J=1.1Hz,1H),7.63-7.59(m,1H),7.15-7.07(m,2H),6.97-6.93(m,1H),6.76(dt,J=7.5,1.0Hz,1H),5.17(s,

2H),4.00(q,J＝7.1,0.7Hz,2H),3.57(s,2H),2.59(q,J＝7.6Hz,2H),1.18(t,3H),1.07(t,J＝7.1,0.7Hz,3H);MS(ES+):417/419(M+1)。

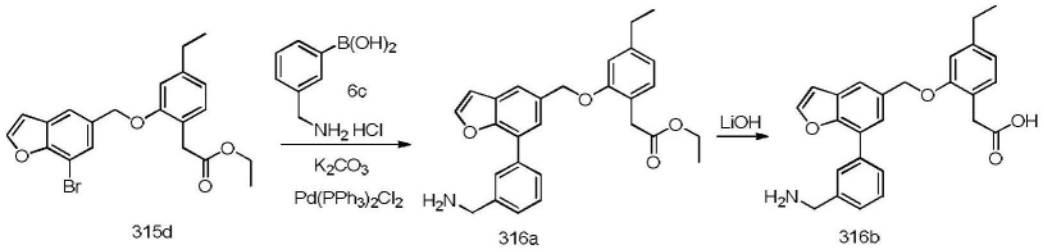
[3770] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸乙酯(315e)的制备

[3771] 根据方案1中的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)和水(1mL)中的2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸乙酯(315d)(257mg,0.616mmol),在氮气氛下使用(3-(氨甲基)-2-氟苯基)硼酸盐酸盐(56a)(190mg,0.924mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(43mg,0.062mmol)和3.3M K_2CO_3水溶液(0.560mL,1.848mmol),在100℃油浴上加热16h来制备化合物315e。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,12g,用DCM中的甲醇从0-3%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸乙酯(315e)(159mg),为无色油状物;MS(ES+):462(M+1)。

[3772] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸(315f)的制备

[3773] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(3mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸乙酯(315e)(159mg,来自上面的步骤4),使用2.5M LiOH水溶液(0.985mL,2.463mmol)制备化合物315f。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-60%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸(315f)(113mg,42%收率)HCl盐,为白色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.04(d,J＝2.2Hz,1H),7.83(d,J＝1.6Hz,1H),7.73-7.60(m,2H),7.44(dd,J＝13.9,6.3Hz,2H),7.17-7.02(m,2H),6.97(d,J＝1.6Hz,1H),6.82-6.71(m,1H),5.24(s,2H),4.18(s,2H),3.53(s,2H),2.59(q,2H),1.18(t,J＝7.6Hz,3H);MS(ES+):434(M+1),(ES-):432(M-1);$C_{26}H_{24}FNO_4 \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$的分析计算值:C,65.20;H,5.47;Cl,7.40;N,2.92;实测值:C,65.21;H,5.43;Cl,7.18;N,2.91。

[3774] 方案316

[3775] 

[3776] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸(316b)的制备

[3777] 步骤1:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸乙酯(316a)的制备

[3778] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)和水(1mL)中的2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸乙酯(315d)(200mg,0.479mmol),在氮气氛下使用(3-(氨甲基)苯基)硼酸盐酸盐(6c)(117mg,0.623mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(34mg,0.048mmol)和2M K_2CO_3水溶液(0.719mL,1.438mmol),并在100℃油浴上加热16h来制备化合物316a。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,12g,用DCM中的甲醇

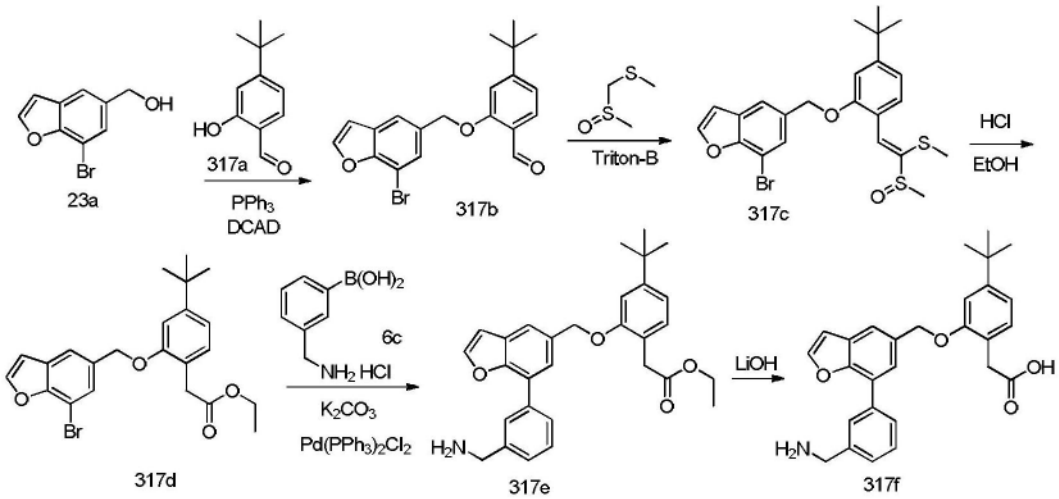
从0-5%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸乙酯(316a)(165mg),为透明无色油状物;MS(ES+):444(M+1)。

[3779] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸(316b)的制备

[3780] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(3mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸乙酯(316a)(165mg,来自上面的步骤1),使用2.5M LiOH水溶液(0.767mL,1.917mmol)制备化合物316b。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-60%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸(316b)(120mg,60%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.10(d,J=2.2Hz,1H),8.02(t,J=1.7Hz,1H),7.94(dt,J=7.5,1.6Hz,1H),7.76(dd,J=5.6,1.6Hz,1H),7.66(dd,J=5.7,1.7Hz,1H),7.63-7.51(m,2H),7.14-7.03(m,2H),6.98(s,1H),6.75(dd,J=7.6,1.5Hz,1H),5.24(s,2H),4.13(s,2H),3.55(s,2H),2.60(t,J=7.6Hz,2H),1.30-1.13(m,3H);MS(ES+):416(M+1),414(M-1);$C_{26}H_{25}NO_4$·HCl·0.75H_2O的分析计算值:C,67.09;H,5.96;Cl,7.62;N,3.01;实测值:C,67.20;H,5.92;Cl,7.58;N,3.03。

[3781] 方案317

[3782]



[3783] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(叔丁基)苯基)乙酸(317f)的制备

[3784] 步骤1:2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(叔丁基)苯甲醛(317b)的制备

[3785] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(20mL)中的(7-溴苯并呋喃-5-基)甲醇(23a)(1.09g,4.80mmol),使用三苯基膦(1.637g,6.24mmol)、4-(叔丁基)-2-羟基苯甲醛(317a)(0.898g,5.04mmol;CAS#66232-34-6)和在DCM(15mL)中的(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,2.292g,6.24mmol)制备化合物317b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用己烷中的EtOAc从0-5%洗脱)纯化后得到2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(叔丁基)苯甲醛(317b)(554mg,30%收率),为油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.36(d,J=0.8Hz,1H),8.14(d,J=2.2Hz,1H),7.86(d,J=1.5Hz,1H),7.76(d,J=1.5Hz,1H),7.65(d,J=8.2Hz,1H),7.30(d,J=1.7Hz,1H),7.19-7.08(m,2H),5.42(s,2H),1.30(s,9H);MS(ES+):409/411(M+Na)。

[3786] 步骤2:7-溴-5-((5-(叔丁基)-2-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)苯氧基)甲基)苯并呋喃(317c)的制备

[3787] 根据方案266的步骤3中报道的程序,由在THF(20mL)中的2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(叔丁基)苯甲醛(317b)(554mg,1.431mmol),使用甲基(甲基亚磺酰基甲基)硫烷(284mg,2.289mmol)、Triton-B(40%甲醇溶液)(0.323mL,0.715mmol),并回流加热16h来制备化合物317c。这样在后处理后得到7-溴-5-((5-(叔丁基)-2-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)苯氧基)甲基)苯并呋喃(317c),为淡绿色油状物,其不经进一步纯化用于下一步;MS(ES+)493/495(M+1)。

[3788] 步骤3:2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(叔丁基)苯基)乙酸乙酯(317d)的制备

[3789] 根据方案266的步骤4中报道的程序,由在乙醇(20mL)中的7-溴-5-((5-(叔丁基)-2-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)苯氧基)甲基)苯并呋喃(317c)(来自上面的步骤2的粗物质),使用HCl(在1,4-二噁烷中4M,1.431mL,5.72mmol),并回流加热16h来制备化合物317d。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用0-5%乙酸乙酯和己烷洗脱)纯化后得到2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(叔丁基)苯基)乙酸乙酯(317d)(440mg,69%收率),为黄色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.14(d,J=2.2Hz,1H),7.74(d,J=1.5Hz,1H),7.63(d,J=1.5Hz,1H),7.19-7.05(m,3H),6.92(dd,J=7.8,1.8Hz,1H),5.20(s,2H),4.02(dd,J=7.9,6.4Hz,2H),3.56(s,2H),1.27(s,9H),1.08(td,J=7.2,1.3Hz,3H);MS(ES+)445/447(M+1)。

[3790] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(叔丁基)苯基)乙酸乙酯(317e)的制备

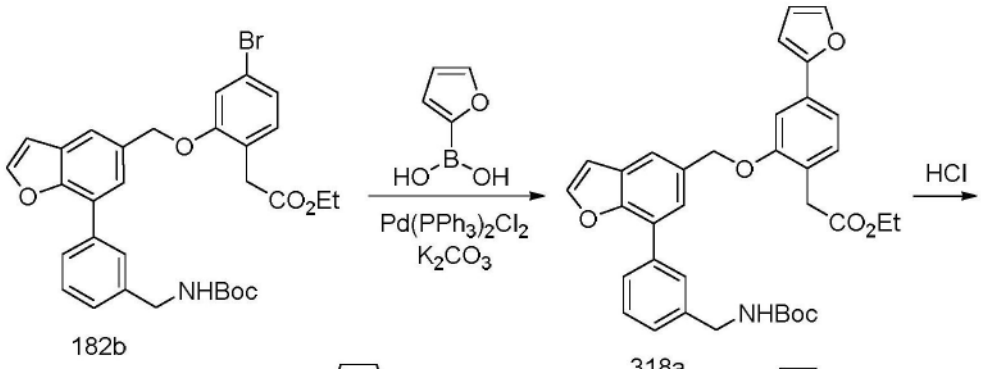
[3791] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)和水(1mL)中的2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(叔丁基)苯基)乙酸乙酯(317d)(166mg,0.373mmol),在氮气氛下使用(3-(氨甲基)苯基)硼酸盐酸盐(6c)(91mg,0.485mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(26mg,0.037mmol)和2M K_2CO_3水溶液(0.559mL,1.118mmol),在100℃油浴上加热16h来制备化合物317e。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,12g,用DCM中的甲醇从0-5%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(叔丁基)苯基)乙酸乙酯(317e)(124mg),为透明无色油状物;MS(ES+):472(M+1)。

[3792] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(叔丁基)苯基)乙酸(317f)的制备

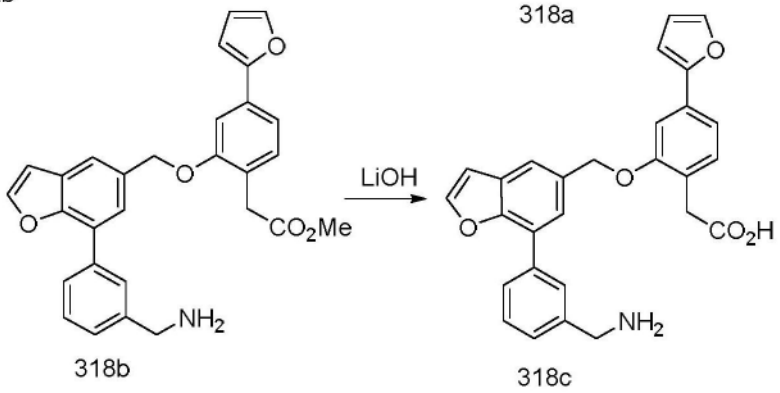
[3793] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(3mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(叔丁基)苯基)乙酸乙酯(317e)(来自上面的步骤4),使用2.5M LiOH水溶液(0.596mL,1.491mmol)制备化合物317f。这样在后处理并通过反相柱[C18(100g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-60%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(叔丁基)苯基)乙酸(317f)(80mg,48%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.10(d,J=2.2Hz,1H),8.02(d,J=1.9Hz,1H),7.93(dt,J=7.0,2.0Hz,1H),7.79(d,J=1.6Hz,1H),7.68(d,J=1.7Hz,1H),7.65-7.51(m,2H),7.15-7.09(m,2H),7.07(d,J=2.2Hz,1H),6.91(dd,J=7.8,1.7Hz,1H),5.28(s,2H),4.13(s,2H),3.54(s,2H),1.27(s,9H);MS(ES+):444(M+1),442(M-1);$C_{28}H_{29}NO_4$·HCl·H_2O的分析计

算值:C,67.53;H,6.48;Cl,7.12;N,2.81;实测值:C,67.55;H,6.43;Cl,6.97;N,2.89。

[3794] 方案318



[3795]



[3796] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(呋喃-2-基)苯基)乙酸(318c)的制备

[3797] 步骤1:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(呋喃-2-基)苯基)乙酸乙酯(318a)的制备

[3798] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)、水(1mL)中的2-(4-溴-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(182b)(304mg,0.511mmol),在氮气氛下使用呋喃-2-基硼酸(86mg,0.767mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(36mg,0.051mmol)和2M K_2CO_3溶液(0.767mL,1.534mmol),并在100℃油浴上加热16h来制备化合物318a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶12g,用己烷中的0-20%乙酸乙酯洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(呋喃-2-基)苯基)乙酸乙酯(318a)(230mg),为透明无色油状物;MS(ES+):604(M+Na)。

[3799] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(呋喃-2-基)苯基)乙酸甲酯(318b)的制备

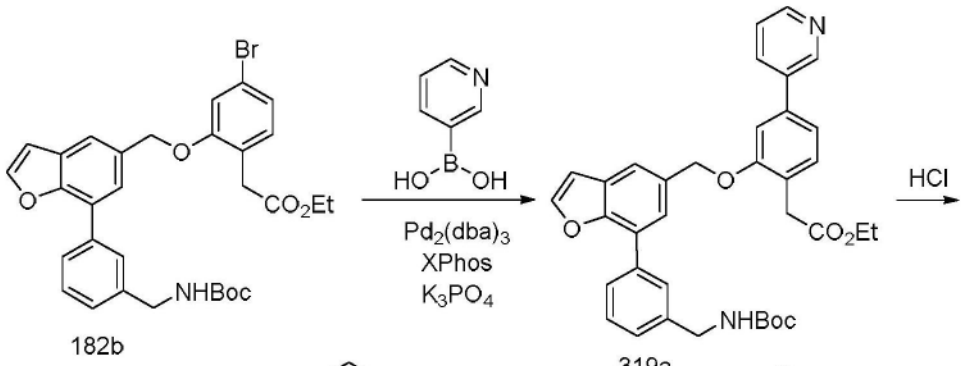
[3800] 根据方案257的步骤10中报道的程序,由在甲醇(5mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(呋喃-2-基)苯基)乙酸乙酯(318a)(230mg,来自步骤1),使用HCl(在1,4-二噁烷中4M,0.767mL,3.07mmol),并在室温下搅拌16h来制备化合物318b。这样在后处理后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(呋喃-2-基)苯基)乙酸酯的甲酯和乙酯的混合物(318b),其原样用于下一步;MS(ES+):468(甲酯)和482(乙酯)(M+1)。

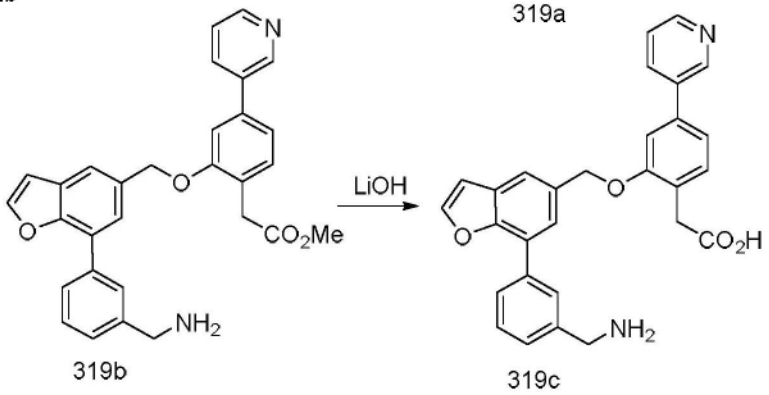
[3801] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(呋喃-2-基)苯基)乙酸(318c)的制备

[3802] 根据方案1的步骤6中报道的程序，由在MeOH(3mL)、水(1mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(呋喃-2-基)苯基)乙酸甲酯和2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(呋喃-2-基)苯基)乙酸乙酯的混合物(318b)(来自上面的步骤2)，使用2.5M LiOH水溶液(1.023mL，2.56mmol)，并在室温下搅拌16h来制备化合物318c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g)，用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-60％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(呋喃-2-基)苯基)乙酸(318c)(107mg，46％收率)HCl盐，为白色固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ8.11(d，J＝2.2Hz，1H)，8.01(d，J＝1.7Hz，1H)，7.94(dt，J＝7.4，1.5Hz，1H)，7.80(d，J＝1.6Hz，1H)，7.74(dd，J＝1.8，0.7Hz，1H)，7.69(d，J＝1.7Hz，1H)，7.60(t，J＝7.6Hz，1H)，7.54(dt，J＝7.8，1.5Hz，1H)，7.42(s，1H)，7.27(d，J＝0.8Hz，2H)，7.08(d，J＝2.2Hz，1H)，6.96(dd，J＝3.4，0.8Hz，1H)，6.60(dd，J＝3.4，1.8Hz，1H)，5.36(s，2H)，4.14(s，2H)，3.60(s，2H)；MS(ES+)：454(M+1)，452(M-1)；$C_{28}H_{23}NO_5$·HCl·H_2O的分析计算值：C，66.21；H，5.16；Cl，6.98；N，2.76；实测值：C，66.50；H，5.00；Cl，6.57；N，2.69。

[3803] 方案319

[3804]





[3805] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(吡啶-3-基)苯基)乙酸(319c)的制备

[3806] 步骤1：2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(吡啶-3-基)苯基)乙酸乙酯(319a)的制备

[3807] 将在闪烁小瓶中的2-(4-溴-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(182b)(240mg，0.404mmol)、吡啶-3-基硼酸(74.4mg，0.606mmol)、$Pd_2(dba)_3$(37.0mg，0.040mmol)、XPhos(38.5mg，0.081mmol)和1.27M K_3PO_4水溶液(0.636mL，0.807mmol)在n-BuOH(4mL)中的溶液在氮气氛和100℃下加热16h。过滤所得深红色混合物，并用EtOAc(50mL)洗涤固体。将滤液真空浓缩干燥以移除n-BuOH。将残留物

溶溶于EtOAc(50mL)中,用H_2O(2x25mL)、盐水(25mL)洗涤,干燥,过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用己烷中的0-40%EtOAc洗脱)纯化得到的残留物,得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(吡啶-3-基)苯基)乙酸乙酯(319a)(90mg),为淡黄色油状物;MS(ES+):593(M+1)。

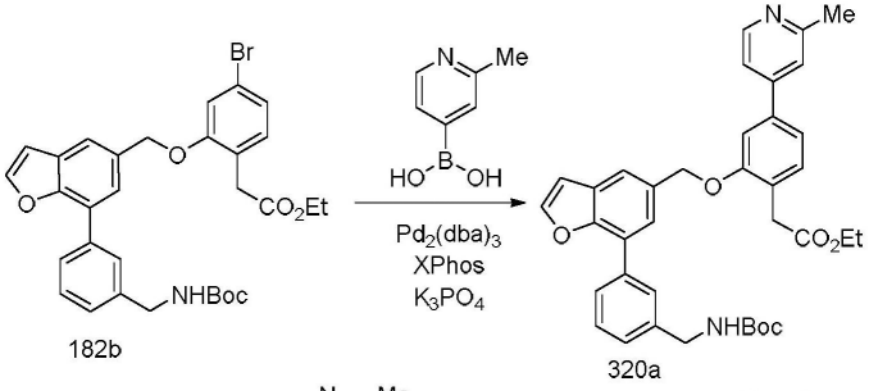
[3808] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(吡啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(319b)的制备

[3809] 根据方案257的步骤10中报道的程序,由在甲醇(5mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(吡啶-3-基)苯基)乙酸乙酯(319a)(90mg,来自步骤1),使用HCl(在1,4-二噁烷中4M,0.505mL,2.019mmol),并在40℃下搅拌1h来制备化合物319b。这样在后处理后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(吡啶-3-基)苯基)乙酸酯的甲酯和乙酯的混合物(319b);MS(ES+):479(甲酯,M+1),493(乙酯,M+1)。

[3810] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(吡啶-3-基)苯基)乙酸(319c)的制备

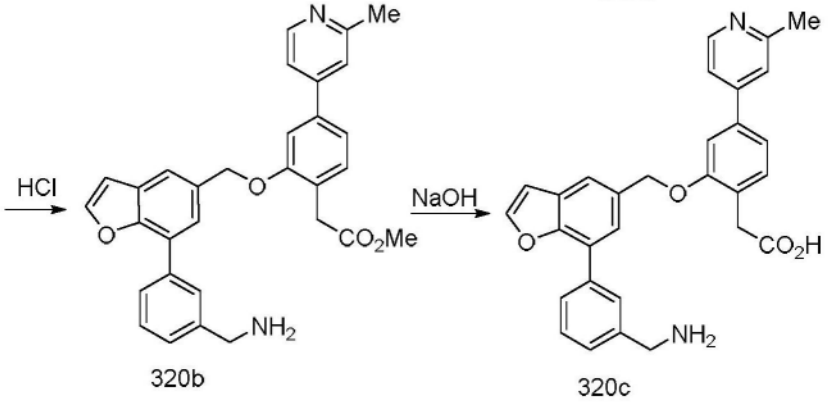
[3811] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(3mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(吡啶-3-基)苯基)乙酸酯的甲酯和乙酯的混合物(319b)(来自上面的步骤2),使用2.5M LiOH水溶液(0.646mL,1.615mmol),并在室温下搅拌16h来制备化合物319c。这样在后处理并通过反相柱[C18(100g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-60%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(吡啶-3-基)苯基)乙酸(319c)(55mg,29%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.13(d,J=2.1Hz,1H),8.74(d,J=5.2Hz,1H),8.51(d,1H),8.38(s,3H),8.11(d,J=2.2Hz,1H),8.01(s,1H),7.93(dd,J=7.7,1.9Hz,1H),7.87-7.76(m,2H),7.70(d,J=1.6Hz,1H),7.66-7.52(m,3H),7.45-7.35(m,2H),7.08(d,J=2.2Hz,1H),5.43(s,2H),4.15(q,J=5.9Hz,2H),3.67(s,2H);MS(ES+):465(M+1);$C_{29}H_{24}N_2O_4$·2HCl·3.75H_2O的分析计算值:C,57.57;H,5.58;Cl,11.72;N,4.63;实测值:C,57.68;H,5.33;Cl,11.01;N,4.72。

[3812] 方案320



182b 320a

[3813]



320b 320c

[3814] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙酸(320c)的制备

[3815] 步骤1:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙酸乙酯(320a)的制备

[3816] 根据方案319的步骤1中报道的程序,在闪烁小瓶中由2-(4-溴-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(182b)(290mg,0.488mmol),使用(2-甲基吡啶-4-基)硼酸(100mg,0.732mmol)、$Pd_2(dba)_3$(45mg,0.049mmol)、XPhos(47mg,0.098mmol)和在n-BuOH(4mL)中的1.27M K_3PO_4水溶液(0.768mL,0.976mmol),并在氮气和100℃下加热16h来制备化合物320a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用已烷中的0-60%EtOAc洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙酸乙酯(320a)(126mg),为淡黄色油状物;MS(ES+):607(M+1)。

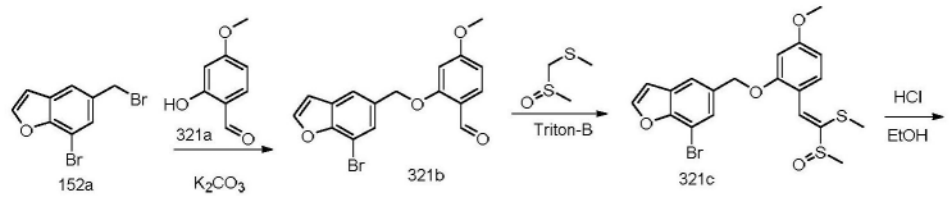
[3817] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙酸甲酯(320b)的制备

[3818] 根据方案257的步骤10中报道的程序,由在甲醇(5mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙酸乙酯(320a)(126mg,来自步骤1),使用HCl(在1,4-二噁烷中4M,0.610mL,2.439mmol),并在40℃下搅拌1h来制备化合物320b。这样在后处理后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙酸酯的甲酯和乙酯的混合物(320b);MS(ES+):493(甲酯,M+1),507(乙酯,M+1)。

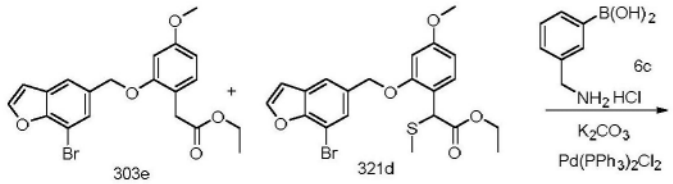
[3819] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙酸(320c)的制备

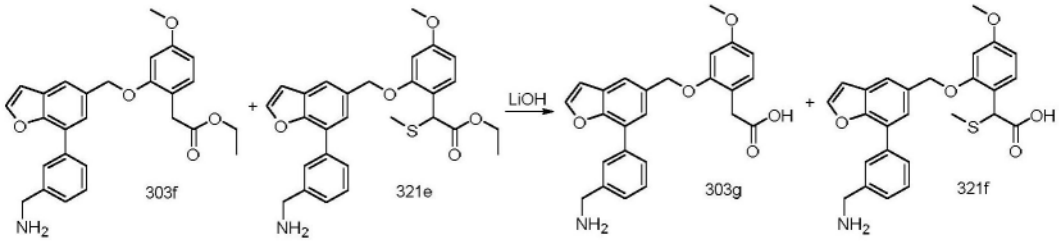
[3820] 根据方案4的步骤4中报道的程序，由在MeOH(3mL)和水(1mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙酸酯的甲酯和乙酯的混合物(320b)(来自上面的步骤2)，使用NaOH(58.5mg，1.463mmol)，并在室温下搅拌16h来制备化合物320c。这样在后处理并通过反相柱[C18(100g)，用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-60％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)乙酸(320c)(90mg，39％收率)HCl盐，为白色固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ8.80(d，J＝6.3Hz，1H)，8.74-8.48(m，3H)，8.36(s，1H)，8.31-8.20(m，1H)，8.12(d，J＝2.2Hz，1H)，8.05(s，1H)，7.94(t，J＝4.7Hz，1H)，7.87-7.70(m，3H)，7.69-7.55(m，3H)，7.48(d，J＝7.9Hz，1H)，7.08(d，J＝2.2Hz，1H)，5.46(s，2H)，4.14(p，J＝6.4Hz，2H)，3.72(s，2H)，2.79(s，3H)；MS(ES+)：479(M+1)；$C_{30}H_{26}N_2O_4$·2HCl·3H_2O的分析计算值：C，59.51；H，5.66；Cl，11.71；N，4.63；实测值：C，59.25；H，5.73；Cl，11.94；N，4.66。

[3821] 方案321



[3822]





[3823] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)-2-(甲硫基)乙酸(321f)的制备

[3824] 步骤1：2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯甲醛(321b)的制备

[3825] 根据方案152的步骤2中报道的程序，由7-溴-5-(溴甲基)苯并呋喃(152a)(1.5g，5.17mmol)，使用2-羟基-4-甲氧基苯甲醛(321a)(0.866g，5.69mmol)、在DMF(15mL)中的K_2CO_3(2.145g，15.52mmol)，并在室温下搅拌过夜制备化合物321b。这样在后处理后得到2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯甲醛(321b)(1.739g，93％收率)，为白色固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ10.24(d，J＝0.8Hz，1H)，8.15(d，J＝2.2Hz，1H)，7.84(d，J＝1.5Hz，1H)，7.73(d，J＝1.5Hz，1H)，7.69(d，J＝8.7Hz，1H)，7.13(d，J＝2.2Hz，1H)，6.83(d，J＝2.3Hz，1H)，6.68(ddd，J＝8.7，2.3，0.8Hz，1H)，5.37(s，2H)，3.86(s，3H)。

[3826] 步骤2：7-溴-5-((5-甲氧基-2-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)苯氧基)甲基)苯并呋喃(321c)的制备

[3827] 根据方案266的步骤3中报道的程序，由在THF(25mL)中的2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯甲醛(321b)(1.73g,4.79mmol)，使用甲基(甲基亚磺酰基甲基)硫烷(1.19g,9.58mmol)、Triton-B(40％甲醇溶液)(1.088mL,2.395mmol)，并回流加热10h来制备化合物321c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用己烷中的乙酸乙酯洗脱)纯化后得到7-溴-5-((5-甲氧基-2-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)苯氧基)甲基)苯并呋喃(321c)(1.92g,86％收率)，为油状物；^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.15(d,J＝0.8Hz,1H),8.14-8.10(m,1H),7.81(s,1H),7.76(d,J＝1.5Hz,1H),7.65(d,J＝1.5Hz,1H),7.10(d,J＝2.2Hz,1H),6.77(d,J＝2.4Hz,1H),6.67(dd,J＝8.7,2.4Hz,1H),5.30(s,2H),3.80(s,3H),2.68(s,3H),2.27(s,3H)。

[3828] 步骤3:2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(303e)和2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)-2-(甲硫基)乙酸乙酯(321d)的制备

[3829] 根据方案266的步骤4中报道的程序，由在乙醇(50mL)中的7-溴-5-((5-甲氧基-2-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)苯氧基)甲基)苯并呋喃(321c)(1.9g,4.07mmol)，使用HCl(在1,4-二噁烷中4M,4.07mL,16.26mmol)，并回流加热10h来制备化合物303e和321d。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用己烷中的乙酸乙酯洗脱)纯化后得到2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(303e)和2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)-2-(甲硫基)乙酸乙酯(321d)(1.002g,59％收率)，为不可分离的混合物，其原样进入下一步。

[3830] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(303f)和2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)-2-(甲硫基)乙酸乙酯(321e)的制备

[3831] 根据方案1的步骤3中报道的程序，由在二噁烷(15mL)和水(1mL)中的由上面的步骤3得到的2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(303e)和2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)-2-(甲硫基)乙酸乙酯(321d)的混合物(1.00g,2.385mmol)，在氮气氛下使用(3-(氨甲基)苯基)硼酸盐酸盐(6c)(0.671g,3.58mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(Pd(PPh_3)$_2Cl_2$)(0.251g,0.358mmol)和在水(3mL)中的K_2CO_3(0.989g,7.16mmol)，在100℃油浴上加热11h来制备化合物303f和321e。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,用DCM中的DMA80从0-50％洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(303f)和2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)-2-(甲硫基)乙酸乙酯(321e)的不可分离的混合物(800mg,75％收率)，为棕色油状物;MS(ES+):492.1(M+1),(ES-):490.1(M-1)。

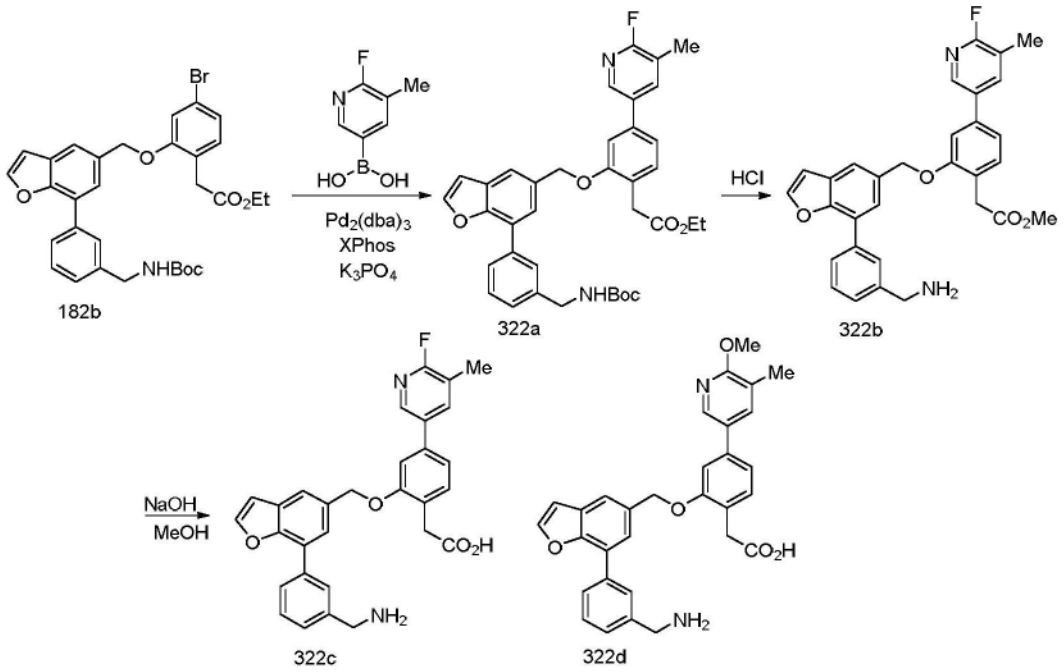
[3832] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)-2-(甲硫基)乙酸(321f)的制备

[3833] 根据方案1的步骤6中报道的程序，由在MeOH(10mL)、THF(10mL)、水(4mL)中的含有2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(303f)和2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)-2-(甲硫基)乙酸乙酯(321e)的混合物(883mg,1.796mmol;来自上面的步骤4)，使用一水合氢氧化锂(129mg,5.39mmol)制备化合物321f。这样在后处理并通过反相柱[C18(250g)，用水中的ACN(含

0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(303g)(50mg,0.120mmol,7%收率)和2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)-2-(甲硫基)乙酸(321f)(190mg,23%收率)盐酸盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.72(s,1H),8.32(s,3H),8.11(d,J=2.2Hz,1H),8.00(s,1H),7.97-7.90(m,1H),7.79(d,J=1.6Hz,1H),7.69(d,J=1.6Hz,1H),7.60(t,J=7.6Hz,1H),7.54(d,J=7.7Hz,1H),7.34(d,J=8.5Hz,1H),7.09(d,J=2.2Hz,1H),6.72(d,J=2.4Hz,1H),6.56(dd,J=8.5,2.4Hz,1H),5.31(s,2H),4.85(s,1H),4.14(s,2H),3.74(s,3H),2.00(s,3H);MS(ES+):464.20(M+1),(ES-):462.10(M-1);$C_{26}H_{25}NO_5S.HCl.1.5H_2O$的分析计算值:C,59.25;H,5.55;Cl,6.73;N,2.66;实测值:C,59.38;H,5.18;Cl,7.06;N,2.76。

[3834] 方案322

[3835]



[3836] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)苯基)乙酸(322c)和2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)苯基)乙酸(322d)的制备

[3837] 步骤1:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)苯基)乙酸乙酯(322a)的制备

[3838] 根据方案319的步骤1中报道的程序,在闪烁小瓶中由2-(4-溴-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(182b)(290mg,0.488mmol),使用6-氟-5-甲基吡啶-3-基硼酸(113mg,0.732mmol)、$Pd_2(dba)_3$(45mg,0.049mmol)、XPhos(47mg,0.098mmol)和在n-BuOH(4mL)中的1.27M K_3PO_4水溶液(0.768mL,0.976mmol),并在氮气和100℃下加热16h来制备化合物322a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用己烷中的0-20%EtOAc洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)苯基)乙酸乙酯(322a)(159mg),为淡黄色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.40(t,J=1.6Hz,1H),8.19(ddd,J=9.6,2.6,0.9Hz,1H),8.09(d,J=2.2Hz,1H),7.73(dt,J=7.0,2.0Hz,3H),7.59

(d,J＝1.7Hz,1H),7.54-7.42(m,3H),7.37-7.28(m,2H),7.26(dd,J＝7.7,1.6Hz,1H),7.07(d,J＝2.2Hz,1H),5.37(s,2H),4.23(d,J＝6.2Hz,2H),3.92(q,J＝7.1Hz,2H),3.67(s,2H),2.31(s,3H),1.39(s,9H),0.97(t,J＝7.1Hz,3H)。

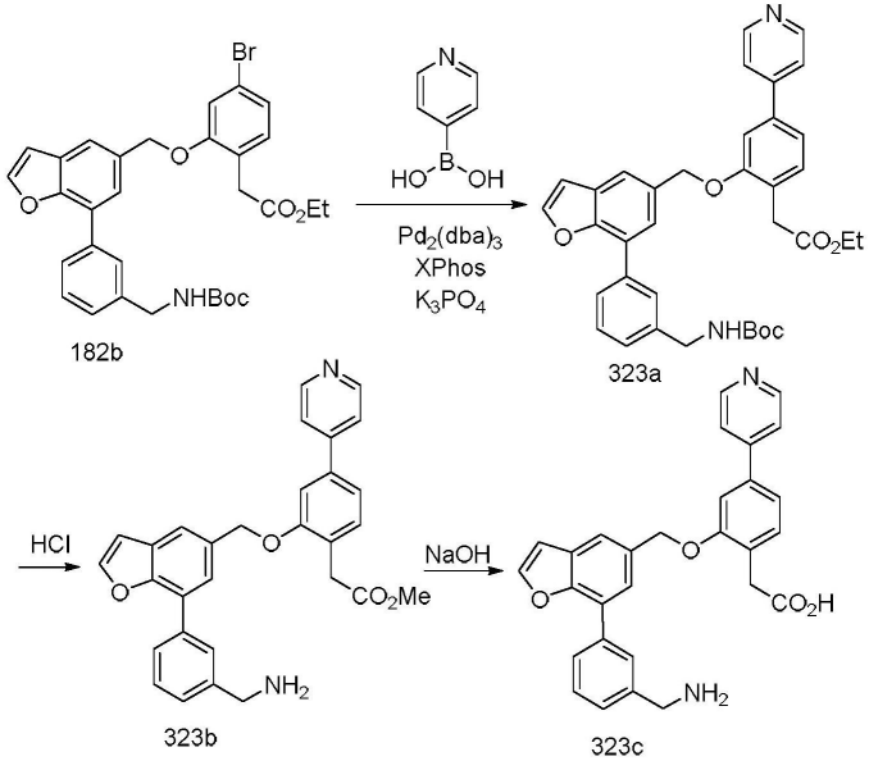
[3839] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)苯基)乙酸甲酯(322b)的制备

[3840] 根据方案257的步骤10中报道的程序,由在甲醇(5mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)苯基)乙酸乙酯(322a)(159mg,来自步骤1),使用HCl(在1,4-二噁烷中4M,0.610mL,2.439mmol),并在40℃下搅拌1h来制备化合物322b。这样在后处理后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)苯基)乙酸酯的甲酯和乙酯的混合物(322b);MS(ES+):511(甲酯,M+1),525(乙酯,M+1)。

[3841] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)苯基)乙酸(322c)和2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)苯基)乙酸(322d)的制备

[3842] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH(3mL)和水(1mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)苯基)乙酸酯的甲酯和乙酯的混合物(322b)(来自上面的步骤2),使用NaOH(58.5mg,1.463mmol),并在室温下搅拌16h来制备化合物322c和322d。这样在后处理并通过反相柱[C18(100g),用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-60％洗脱]纯化后得到:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)苯基)乙酸(322c)(55mg,23％收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.70-8.42(m,3H),8.39(d,J＝2.5Hz,1H),8.19(dd,J＝9.6,2.5Hz,1H),8.11(d,J＝2.2Hz,1H),8.03(s,1H),7.94(dt,J＝5.5,2.4Hz,1H),7.85-7.75(m,1H),7.75-7.68(m,1H),7.59(d,J＝5.2Hz,2H),7.51-7.41(m,1H),7.34(d,J＝7.8Hz,1H),7.26(dd,J＝7.6,1.5Hz,1H),7.08(d,J＝2.3Hz,1H),5.41(s,2H),4.14(q,J＝5.8Hz,2H),3.65(s,2H),2.32(s,3H)。^{19}F NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ-75.59;MS(ES+):497(M+1),(ES-):495(M-1);和2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(6-甲氧基-5-甲基吡啶-3-基)苯基)乙酸(322d)(16mg,7％收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.51(s,3H),8.33(d,J＝2.4Hz,1H),8.11(d,J＝2.2Hz,1H),8.02(s,1H),7.93(dt,J＝5.7,2.3Hz,1H),7.88(d,J＝2.4Hz,1H),7.80(d,J＝1.6Hz,1H),7.70(dd,J＝5.6,1.6Hz,1H),7.65-7.55(m,2H),7.38(d,J＝1.7Hz,1H),7.30(d,J＝7.7Hz,1H),7.24-7.17(m,1H),7.08(d,J＝2.2Hz,1H),5.38(d,J＝8.2Hz,2H),4.17-4.11(m,2H),3.92(s,3H),3.63(s,2H),2.21(s,3H);MS(ES+):509(M+1),(ES-):507(M-1)。

[3843] 方案323

[3844] 

[3845] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(吡啶-4-基)苯基)乙酸(323c)的制备

[3846] 步骤1:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(吡啶-4-基)苯基)乙酸乙酯(323a)的制备

[3847] 根据方案319的步骤1中报道的程序,在闪烁小瓶中由2-(4-溴-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(182b)(323mg,0.543mmol),使用吡啶-4-基硼酸(100mg,0.815mmol)、$Pd_2(dba)_3$(50mg,0.054mmol)、XPhos(52mg,0.109mmol)和在n-BuOH(4mL)中的1.27M K_3PO_4水溶液(0.856mL,1.087mmol),并在氮气和100℃下加热16h来制备化合物323a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用己烷中的0-60%EtOAc洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(吡啶-4-基)苯基)乙酸乙酯(323a)(137mg),为淡黄色油状物;MS(ES+):593(M+1)。

[3848] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(吡啶-4-基)苯基)乙酸甲酯(323b)的制备

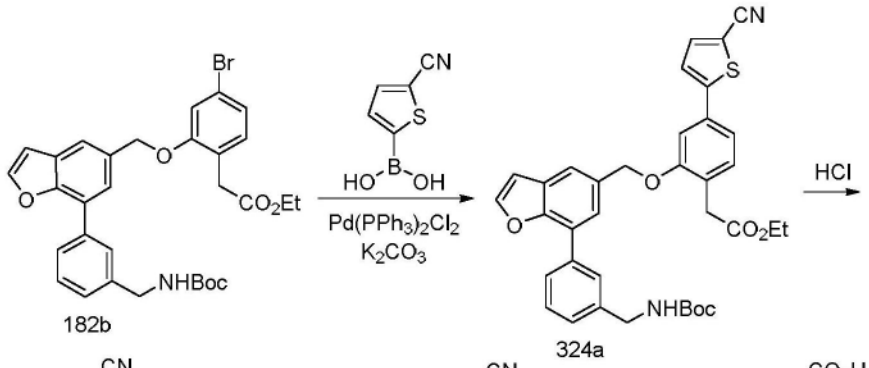
[3849] 根据方案257的步骤10中报道的程序,由在甲醇(5mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(吡啶-4-基)苯基)乙酸乙酯(323a)(137mg,来自步骤1),使用HCl(在1,4-二噁烷中4M,0.679mL,2.72mmol),并在40℃下搅拌1h来制备化合物323b。这样在后处理后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(吡啶-4-基)苯基)乙酸酯的甲酯和乙酯的混合物(323b);MS(ES+):479((甲酯,M+1),493((乙酯,M+1)。

[3850] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(吡啶-4-基)苯基)乙酸(323c)的制备

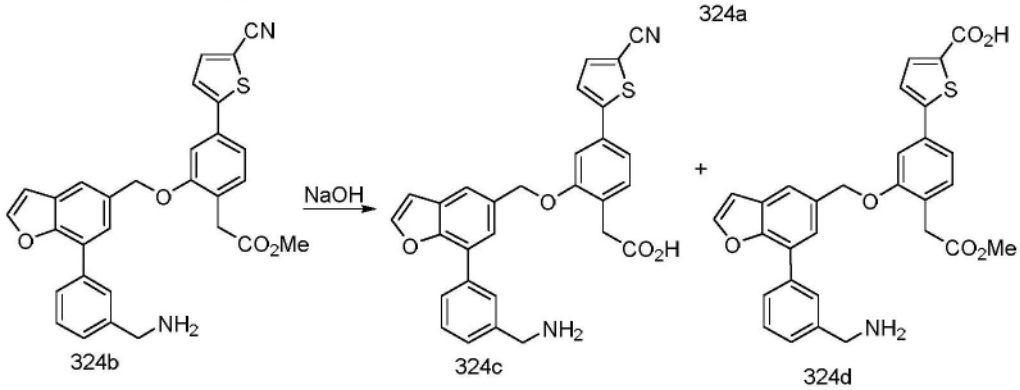
[3851] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH(3mL)和水(1mL)中的2-(2-((7-(3-

(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(吡啶-4-基)苯基)乙酸酯的甲酯和乙酯的混合物(323b)(来自上面的步骤2),使用NaOH(87mg,2.173mmol),并在室温下搅拌16h来制备化合物323c。这样在后处理并通过反相柱[C18(100g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-60%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(吡啶-4-基)苯基)乙酸(323c)(55mg,22%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.92(d,J=5.9Hz,2H),8.52(s,3H),8.36(d,J=5.9Hz,2H),8.12(d,J=2.2Hz,1H),8.03(s,1H),7.93(dt,J=6.4,2.2Hz,1H),7.81(d,J=1.6Hz,1H),7.72(dd,J=7.3,1.7Hz,2H),7.67-7.54(m,3H),7.48(d,J=7.8Hz,1H),7.09(d,J=2.2Hz,1H),5.46(s,2H),4.14(q,J=5.9Hz,2H),3.71(s,2H);MS(ES+):465(M+1);$C_{29}H_{24}N_2O_4$·2.25HCl·2.5H_2O的分析计算值:C,58.88;H,5.32;Cl,13.48;N,4.74;实测值:C,58.90;H,5.13;Cl,13.64;N,4.75。

[3852] 方案324



[3853]



[3854] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(5-氰基噻吩-2-基)苯基)乙酸(324c)的制备

[3855] 步骤1:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(5-氰基噻吩-2-基)苯基)乙酸乙酯(324a)的制备

[3856] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(4-溴-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(182b)(312mg,0.525mmol),在氮气氛下使用(5-氰基噻吩-2-基)硼酸(88mg,0.577mmol)、Pd$(PPh_3)_2Cl_2$(37mg,0.052mmol)和2M K_2CO_3水溶液(0.787mL,1.574mmol),并在100℃油浴上加热16h来制备化合物324a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用己烷中的0-25%EtOAc洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(5-氰基噻吩-2-基)苯基)乙酸乙酯(324a)(148mg),为透明无色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.09(d,J=2.2Hz,1H),8.02(d,J=4.0Hz,1H),7.74(dd,J=5.1,3.6Hz,4H),

7.59(d,J＝1.6Hz,1H),7.56-7.43(m,3H),7.39-7.28(m,3H),7.07(d,J＝2.2Hz,1H),5.36(s,2H),4.23(d,J＝6.2Hz,2H),3.92(q,J＝7.1Hz,2H),3.67(s,2H),1.39(s,9H),0.96(t,J＝7.1Hz,3H)。

[3857] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(5-氰基噻吩-2-基)苯基)乙酸甲酯(324b)的制备

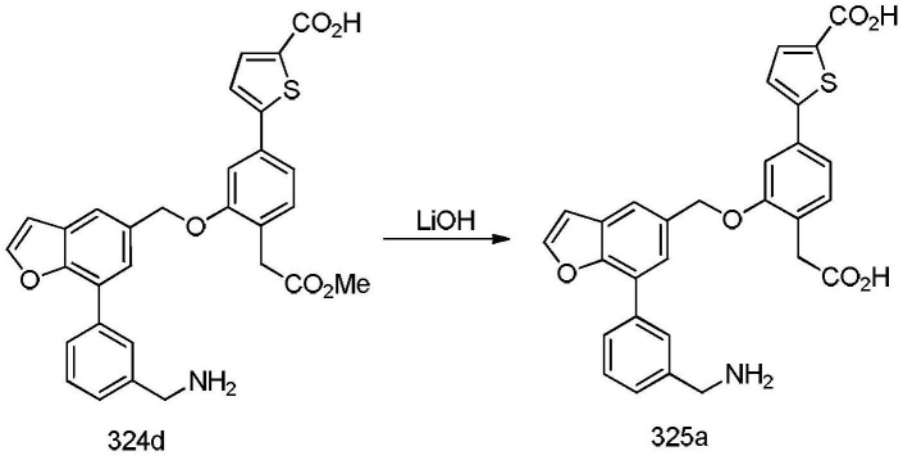
[3858] 根据方案257的步骤10中报道的程序,由在甲醇(5mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(5-氰基噻吩-2-基)苯基)乙酸乙酯(324a)(148mg,来自步骤1),使用HCl(在1,4-二噁烷中4M,0.656mL,2.62mmol),并在室温下搅拌16h来制备化合物324b。这样在后处理后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(5-氰基噻吩-2-基)苯基)乙酸甲酯(324b);MS(ES+):509(M+1),(ES-):507(M-1)。

[3859] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(5-氰基噻吩-2-基)苯基)乙酸(324c)的制备

[3860] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH(3mL)和水(1mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(5-氰基噻吩-2-基)苯基)乙酸甲酯(324b)(来自上面的步骤2),使用NaOH(105mg,2.62mmol),并在室温下搅拌16h来制备化合物324c。这样在后处理并通过反相柱[C18(100g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-60%洗脱]纯化后得到:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(5-氰基噻吩-2-基)苯基)乙酸(324c)(20mg,8%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.11(d,J＝2.2Hz,1H),8.01(d,J＝3.9Hz,2H),7.94(dt,J＝7.7,1.5Hz,1H),7.80(d,J＝1.6Hz,1H),7.73(d,J＝4.0Hz,1H),7.69(d,J＝1.6Hz,1H),7.61(t,J＝7.6Hz,1H),7.57-7.52(m,1H),7.47(d,J＝1.5Hz,1H),7.39-7.26(m,2H),7.09(d,J＝2.2Hz,1H),5.40(s,2H),4.15(s,2H),3.64(s,2H);MS(ES+):495(M+1);和5-(3-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(2-甲氧基-2-氧代乙基)苯基)噻吩-2-甲酸(324d)(65mg,24%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.11(d,J＝2.2Hz,1H),8.01(d,J＝2.3Hz,1H),7.94(dt,J＝7.6,1.6Hz,1H),7.86-7.78(m,2H),7.69(d,J＝1.6Hz,1H),7.64(d,J＝4.0Hz,1H),7.59(d,J＝7.5Hz,1H),7.54(d,J＝7.8Hz,1H),7.46(s,1H),7.31(d,J＝0.9Hz,2H),7.08(d,J＝2.2Hz,1H),5.40(s,2H),4.14(s,2H),3.84(s,3H),3.63(s,2H);MS(ES+):528(M+1)。

[3861] 方案325

[3862]



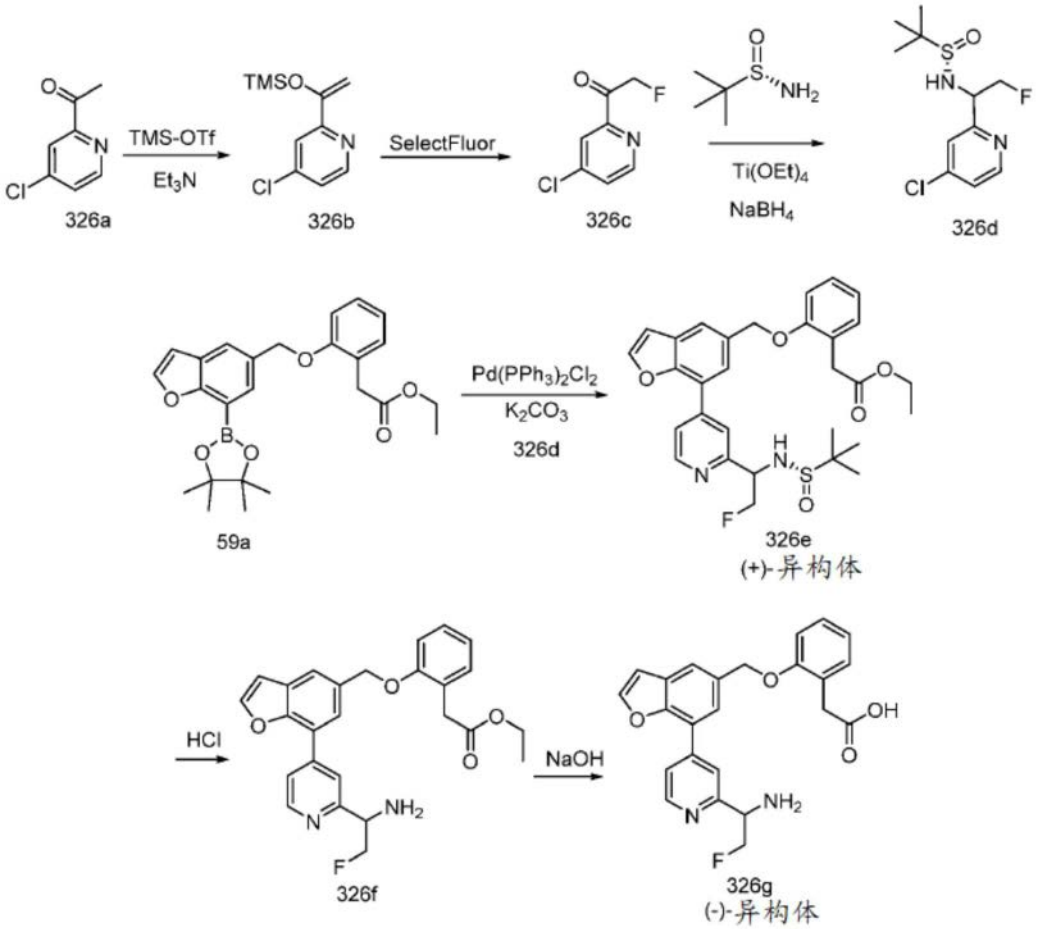
324d 325a

[3863] 5-(3-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(羧甲基)苯基)噻吩-2-甲酸(325a)的制备

[3864] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(3mL)中的5-(3-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(2-甲氧基-2-氧代乙基)苯基)噻吩-2-甲酸(324d)(60mg,0.114mmol),使用2.5M LiOH水溶液(0.455mL,1.137mmol),并在室温下搅拌16h来制备化合物325a。这样在后处理并通过反相柱[C18(100g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-60%洗脱]纯化后得到5-(3-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(羧甲基)苯基)噻吩-2-甲酸(325a)(38mg,65%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.11(d,J=2.1Hz,1H),8.01(t,J=1.7Hz,1H),7.94(dt,J=7.5,1.5Hz,1H),7.80(d,J=1.6Hz,1H),7.75-7.67(m,2H),7.66-7.51(m,3H),7.44(s,1H),7.35-7.25(m,2H),7.08(d,J=2.2Hz,1H),5.40(s,2H),4.14(s,2H),3.63(s,2H);MS(ES+):514(M+1),(ES-):512(M-1)。

[3865] 方案326

[3866]



[3867] (-)-2-(2-((7-(2-(1-氨基-2-氟乙基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(326g)的制备

[3868] 步骤1:4-氯-2-(1-((三甲基甲硅烷基)氧基)乙烯基)吡啶(326b)的制备

[3869] 在氮气氛和0℃下向1-(4-氯吡啶-2-基)乙酮(326a)(5.0g,32.1mmol;CAS#60159-37-7)和Et_3N(9.76g,96mmol)在DCM(15mL)中的溶液中滴加在DCM(2mL)中的TMS-OTf(14.29g,64.3mmol),并在0℃下搅拌2h。将溶液用H_2O(25mL)和盐水(25mL)洗涤,干燥,过滤并真空浓缩,得到4-氯-2-(1-((三甲基甲硅烷基)氧基)乙烯基)吡啶(326b),为橙色油状

物,其无需纯化即原样用于下一步;MS(ES+):228/230(M+1)。

[3870] 步骤2:1-(4-氯吡啶-2-基)-2-氟乙酮(326c)的制备

[3871] 向4-氯-2-(1-((三甲基甲硅烷基)氧基)乙烯基)吡啶(326b)(来自上面的步骤1)在MeCN(20mL)中的溶液中添加SelectFluor(14.80g,41.8mmol),并在室温下搅拌2h。将反应混合物用EtOAc(30mL)和H_2O(30mL)稀释,并继续搅拌15分钟。将有机层分离并用EtOAc(2x 25)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,干燥,过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法(硅胶,80g,用己烷中的0-2%EtOAc洗脱)纯化得到的残留物,得到1-(4-氯吡啶-2-基)-2-氟乙酮(326c)(1.80g,10.37mmol,32.3%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.69(dd,J=5.3,0.6Hz,1H),8.01(dt,J=2.2,0.5Hz,1H),7.89(dd,J=5.3,2.1Hz,1H),6.00(s,1H),5.85(s,1H).^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-235.43;MS(ES+):174/176(M+1)。

[3872] 步骤3:(S)-N-(1-(4-氯吡啶-2-基)-2-氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(326d)的制备

[3873] 向1-(4-氯吡啶-2-基)-2-氟乙酮(326c)(600mg,3.46mmol)、(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(838mg,6.91mmol)的溶液中添加在THF(20mL)中的$Ti(OEt)_4$(2366mg,10.37mmol),并在氮气和65℃下加热16h。将所得深红色溶液冷却到-48℃,并在-48℃下滴加到$NaBH_4$(436mg,11.52mmol)在THF(5mL)中的溶液中,并在-48℃下搅拌16h。将反应混合物用MeOH小心地淬灭,倒入盐水(20mL)中,并剧烈搅拌30分钟。通过过滤移除固体残留物,用EtOAc(50mL)洗涤滤饼,并将有机层分离。将有机层用盐水(20mL)洗涤,干燥,过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用己烷中的0-40%EtOAc洗脱)纯化得到的残留物,得到(S)-N-(1-(4-氯吡啶-2-基)-2-氟乙基)2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(326d)(127mg,13%收率),为橙色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.54(d,J=5.4Hz,1H),7.79(d,J=2.0Hz,1H),7.50(dd,J=5.3,2.0Hz,1H),6.05(d,J=8.7Hz,1H),4.92-4.48(m,3H),1.15(s,9H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-222.53;MS(ES+)279/281(M+1)。

[3874] 步骤4:(+)-2-(2-((7-(2-(1-((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-2-氟乙基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(326e)的制备

[3875] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(9mL)中的2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(59a)(219mg,0.501mmol),在氮气氛下使用(S)-N-(1-(4-氯吡啶-2-基)-2-氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(326d)(127mg,0.456mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(48mg,0.068mmol)和K_2CO_3(189mg,1.367mmol)在水(1mL)中的溶液,并在100℃油浴上加热16h来制备化合物326e。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用己烷中的0-50%乙酸乙酯洗脱)纯化后得到(+)-2-(2-((7-(2-(1-((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-2-氟乙基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(326e)(98mg),为无色油状物;MS(ES+)553(M+1);旋光度$[\alpha]_D$=+40.0(c=0.01,MeOH)

[3876] 步骤5:2-(2-((7-(2-(1-氨基-2-氟乙基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(326f)的制备

[3877] 根据方案257的步骤10中报道的程序,由在MeOH(5mL)中的(+)-2-(2-((7-(2-(1-((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-2-氟乙基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)

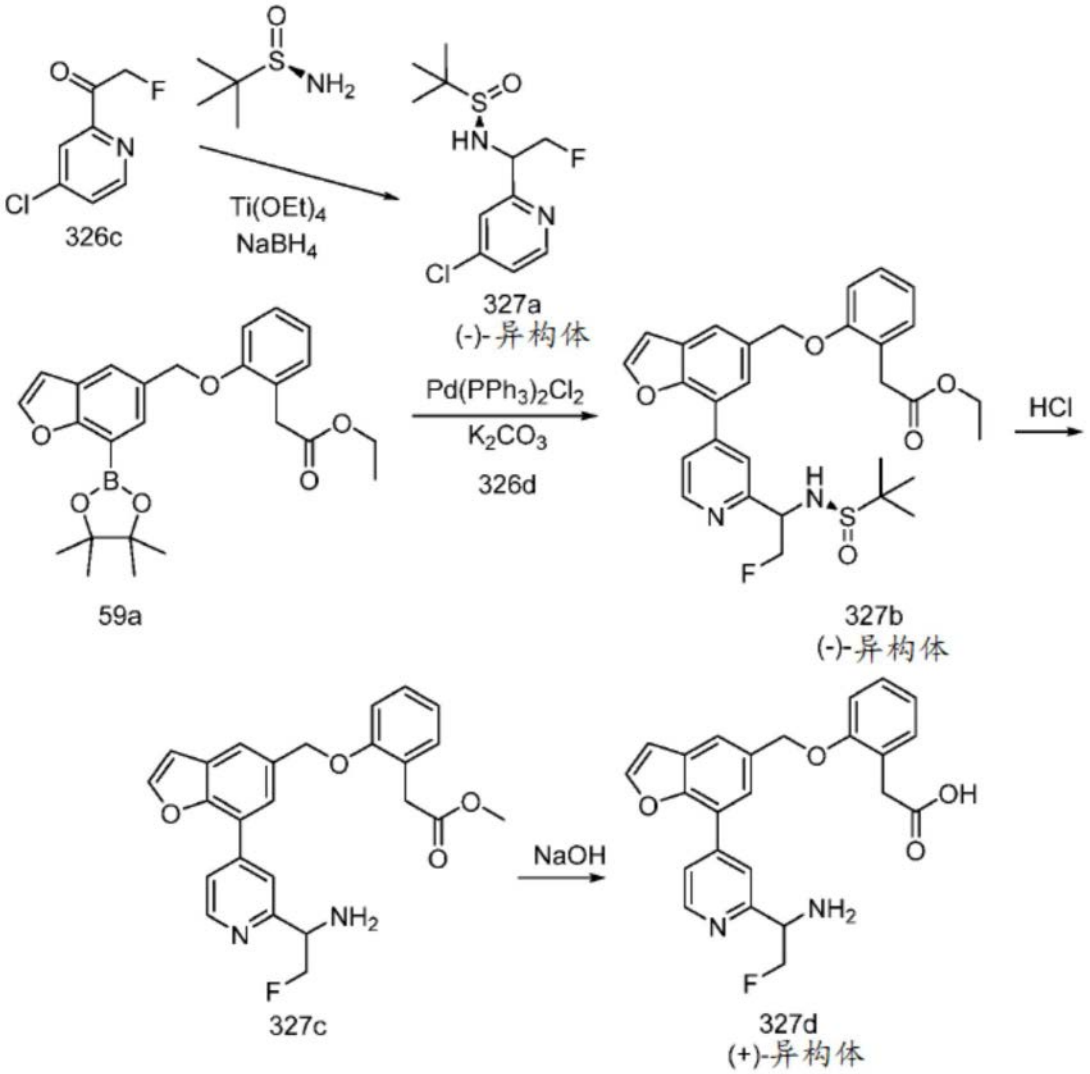
乙酸乙酯(326e)(98mg;来自上面的步骤4),使用HCl(在1,4-二噁烷中4M;0.569mL,2.278mmol),并在40℃下搅拌1h来制备化合物326f。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,25g,用二氯甲烷中的DMA 80洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(2-(1-氨基-2-氟乙基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(326f),其原样用于下一步;MS(ES+):435(M+1)。

[3878] 步骤6:(-)-2-(2-((7-(2-(1-氨基-2-氟乙基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(326g)的制备

[3879] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH(3mL)、水(1mL)中的2-(2-((7-(2-(1-氨基-2-氟乙基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(326f)(来自上面的步骤5),使用NaOH(55mg,1.367mmol)制备化合物326g。这样在后处理并通过反相柱[C18(100g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-60%洗脱]纯化后得到(-)-2-(2-((7-(2-(1-氨基-2-氟乙基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(326g)(15mg,8%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.95(s,3H),8.80(d,J=5.2Hz,1H),8.19(dd,J=9.9,1.9Hz,2H),8.05(dd,J=5.2,1.7Hz,1H),7.87(dd,J=12.0,1.6Hz,2H),7.25(dd,J=8.1,6.4Hz,2H),7.15-7.07(m,2H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.30(s,2H),5.13-4.79(m,3H),3.62(s,2H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-226.50;MS(ES+):421(M+1),(ES-):419(M-1);旋光度$[\alpha]_D$=-9.23(c=0.13,MeOH)。

[3880] 方案327

[3881]



[3882] (+)-2-(2-((7-(2-(1-氨基-2-氟乙基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(327d)的制备

[3883] 步骤1:(-)-N-(1-(4-氯吡啶-2-基)-2-氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(327a)的制备

[3884] 根据方案326的步骤3中报道的程序,由1-(4-氯吡啶-2-基)-2-氟乙酮(326c)(500mg,2.88mmol)、(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(367mg,3.02mmol),使用$Ti(OEt)_4$(1314mg,5.76mmol)在THF(20mL)中的溶液,并在65℃和氮气下加热16h,接着使用$NaBH_4$(436mg,11.52mmol)在THF(5mL)中的溶液还原得到的亚胺,并在-48℃下搅拌16h来制备化合物327a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用己烷中的0-40%EtOAc洗脱)纯化后得到(-)-N-(1-(4-氯吡啶-2-基)-2-氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(327a)(82mg,10%收率),为橙色油状物;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.54(d,J=5.3Hz,1H),7.80(d,J=2.0Hz,1H),7.50(dd,J=5.3,2.0Hz,1H),6.05(d,J=8.8Hz,1H),4.88-4.50(m,3H),1.16(s,9H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-222.53;MS(ES+):279/281(M+1);旋光度$[\alpha]_D$=-40.00(c=0.03,MeOH)

[3885] 步骤2:(-)-2-(2-((7-(2-(1-(1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-2-氟乙基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(327b)的制备

[3886] 根据方案1的步骤3中报道的程序，由在二噁烷(9mL)中的2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(59a)(141mg，0.324mmol)，在氮气氛下使用(-)-N-(1-(4-氯吡啶-2-基)-2-氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(327a)(82mg，0.294mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(31mg，0.044mmol)和K_2CO_3(122mg，0.882mmol)在水(1mL)中的溶液，并在100℃油浴上加热16h来制备化合物327b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶，40g，用己烷中的0-50％乙酸乙酯洗脱)纯化后得到(-)-2-(2-((7-(2-(1-(1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-2-氟乙基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(327b)(72mg)，为透明无色油状物；MS(ES+)：553(M+1)；旋光度$[\alpha]_D$＝-22.82(c＝0.035，MeOH)

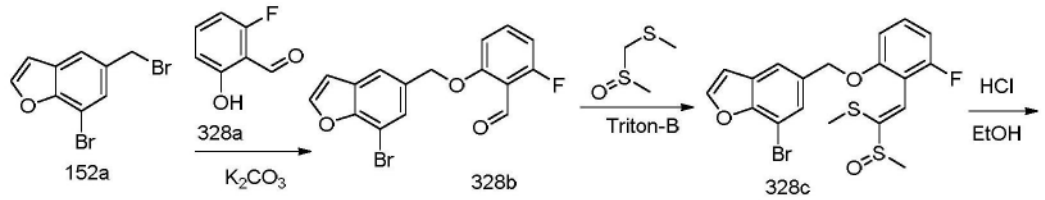
[3887] 步骤3：2-(2-((7-(2-(1-氨基-2-氟乙基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸酯的甲酯和乙酯(327c)的制备

[3888] 根据方案257的步骤10中报道的程序，由在MeOH(5mL)中的(-)-2-(2-((7-(2-(1-(1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-2-氟乙基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(327b)(72mg；来自上面的步骤2)，使用HCl(在1,4-二噁烷中4M；0.588mL，2.353mmol)，并在40℃下搅拌1h来制备化合物327c。这样在后处理后得到2-(2-((7-(2-(1-氨基-2-氟乙基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸酯的甲酯和乙酯的混合物(327c)；MS(ES+)：435(甲酯，M+1)，449(乙酯，M+1)。

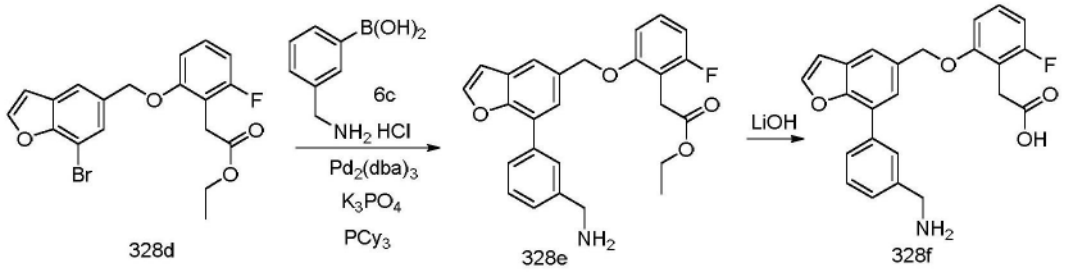
[3889] 步骤4：(+)-2-(2-((7-(2-(1-氨基-2-氟乙基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(327d)的制备

[3890] 根据方案4的步骤4中报道的程序，由在MeOH(3mL)、水(1mL)中的2-(2-((7-(2-(1-氨基-2-氟乙基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸酯的甲酯和乙酯的混合物(327c)(来自上面的步骤3)，使用NaOH(47mg，1.177mmol)制备化合物327d。这样在后处理并通过反相柱[C18(100g)，用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-60％洗脱]纯化后得到(+)-2-(2-((7-(2-(1-氨基-2-氟乙基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(327d)(19mg，16％收率)HCl盐，为白色固体；^1H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ8.89(s，3H)，8.80(dd，J＝5.3，0.7Hz，1H)，8.19(dd，J＝1.8，0.8Hz，1H)，8.17(d，J＝2.2Hz，1H)，8.04(dd，J＝5.2，1.7Hz，1H)，7.89(d，J＝1.6Hz，1H)，7.84(d，J＝1.6Hz，1H)，7.24(dd，J＝8.1，6.6Hz，2H)，7.17-7.05(m，2H)，6.91(td，J＝7.4，1.1Hz，1H)，5.30(s，2H)，5.08-4.79(m，3H)，3.61(s，2H)。^{19}F NMR(282MHz，DMSO-d_6)δ-226.26；MS(ES+)：421(M+1)，419(M-1)；旋光度[α]D＝+10.73(c＝0.205，MeOH)。

[3891] 方案328



[3892]



[3893] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-6-氟苯基)乙酸(328f)的制备

[3894] 步骤1:2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-6-氟苯甲醛(328b)的制备

[3895] 根据方案152的步骤2中报道的程序,由7-溴-5-(溴甲基)苯并呋喃(152a)(2.069g,7.14mmol),使用2-氟-6-羟基苯甲醛(328a)(1g,7.14mmol)、在DMF(10mL)中的K_2CO_3(2.96g,21.41mmol),并在室温下搅拌12h来制备化合物328b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,40g,己烷中的用0至50%乙酸乙酯洗脱)纯化后得到2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-6-氟苯甲醛(328b)(2.05g,82%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.38(dd,J=1.3,0.6Hz,1H),8.16(d,J=2.1Hz,1H),7.84(d,J=1.5Hz,1H),7.74(d,J=1.6Hz,1H),7.67(td,J=8.5,6.5Hz,1H),7.22-7.10(m,2H),6.92(ddt,J=10.8,8.4,0.7Hz,1H),5.38(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-115.52;MS(ES+):370.9(M+Na)。

[3896] 步骤2:7-溴-5-((3-氟-2-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)苯氧基)甲基)苯并呋喃(328c)的制备

[3897] 根据方案266的步骤3中报道的程序,由在THF(30mL)中的2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-6-氟苯甲醛(328b)(2g,5.73mmol),使用甲基(甲基亚磺酰基甲基)硫烷(1.139g,9.17mmol)、Triton-B(40%甲醇溶液,0.521mL,2.86mmol),并回流加热2h来制备化合物328c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用己烷中的0-100%EtOAc洗脱)纯化后得到7-溴-5-((3-氟-2-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)苯氧基)甲基)苯并呋喃(328c)(795mg,31%收率),为无色凝胶;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.14(d,J=2.2Hz,1H),7.73(d,J=1.5Hz,1H),7.63(d,J=1.5Hz,1H),7.48-7.34(m,2H),7.10(d,J=2.2Hz,1H),7.05(d,J=8.4Hz,1H),6.91(t,J=8.8Hz,1H),5.28(s,2H),2.73(s,3H),2.19(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO)δ-110.68。

[3898] 步骤3:2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-6-氟苯基)乙酸乙酯(328d)的制备

[3899] 根据方案266的步骤4中报道的程序,由在乙醇(20mL)中的7-溴-5-((3-氟-2-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)苯氧基)甲基)苯并呋喃(328c)(790mg,1.735mmol),使用HCl(在1,4-二噁烷中4M,2.169mL,8.67mmol),并回流加热来2h来制备化合物328d。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,12g,用0至100%乙酸乙酯和己烷洗脱)纯化后得到2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-6-氟苯基)乙酸乙酯(328d)(626mg,89%收率)。^{1}H

NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.15(d,J=2.2Hz,1H),7.73(d,J=1.5Hz,1H),7.61(d,J=1.5Hz,1H),7.31(td,J=8.4,7.0Hz,1H),7.12(d,J=2.2Hz,1H),7.02-6.93(m,1H),6.84(ddd,J=9.3,8.3,0.9Hz,1H),5.23(s,2H),4.04(q,J=7.1Hz,2H),3.64(s,2H),1.09(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-116.82。

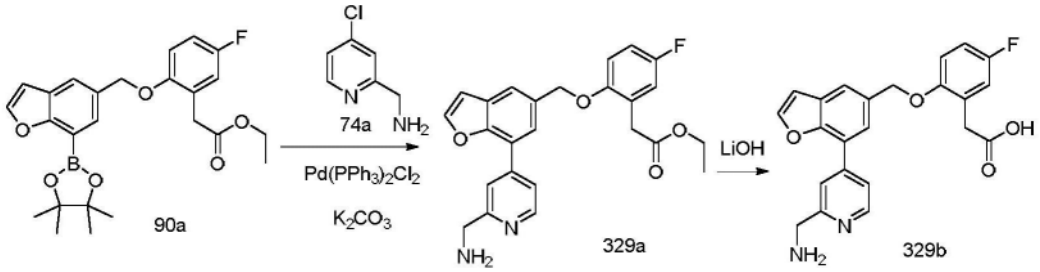
[3900] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-6-氟苯基)乙酸乙酯(328e)的制备

[3901] 根据方案1中的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-6-氟苯基)乙酸乙酯(328d)(300mg,0.737mmol),在氮气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(167mg,1.105mmol)、磷酸三钾(1.3M,1.7mL,2.21mmol)、三环己基膦(62mg,0.221mmol)和$Pd_2(dba)_3$(68mg,0.074mmol),并在125℃微波中加热60分钟来制备化合物328e。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),DCM中的0至100%DMA80洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-6-氟苯基)乙酸乙酯(328e)(176mg,55%收率)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.10(d,J=2.2Hz,1H),7.82(s,1H),7.76-7.67(m,2H),7.58(d,J=1.7Hz,1H),7.47(t,J=7.6Hz,1H),7.40(d,J=7.6Hz,1H),7.31(td,J=8.3,6.9Hz,1H),7.09-6.97(m,2H),6.83(t,J=8.7Hz,1H),5.29(s,2H),3.96(q,J=7.1Hz,2H),3.81(s,2H),3.65(s,2H),1.01(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO)δ-116.84;MS(ES+):434.1(M+1)。

[3902] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-6-氟苯基)乙酸(328f)的制备

[3903] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(4mL)、THF(4mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-6-氟苯基)乙酸乙酯(328e)(175mg,0.404mmol),使用2N氢氧化锂(0.807mL,1.615mmol)制备化合物328f。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-6-氟苯基)乙酸(328f)(57mg,35%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.47(s,3H),8.12(d,J=2.2Hz,1H),8.04-7.98(m,1H),7.92(dt,J=7.0,2.0Hz,1H),7.77(d,J=1.6Hz,1H),7.65(d,J=1.7Hz,1H),7.63-7.53(m,2H),7.36-7.22(m,1H),7.07(d,J=2.2Hz,1H),7.00(d,J=8.3Hz,1H),6.82(t,J=8.7Hz,1H),5.31(s,2H),4.14(s,2H),3.61(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-116.60;MS(ES+):406.1(M+1);$C_{24}H_{20}FNO_4$.HCl.1.25H_2O的分析计算值:C,62.07;H,5.10;N,3.02;实测值:C,62.26;H,4.88;N,3.07。

[3904] 方案329

[3905] 

[3906] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(329b)的制备

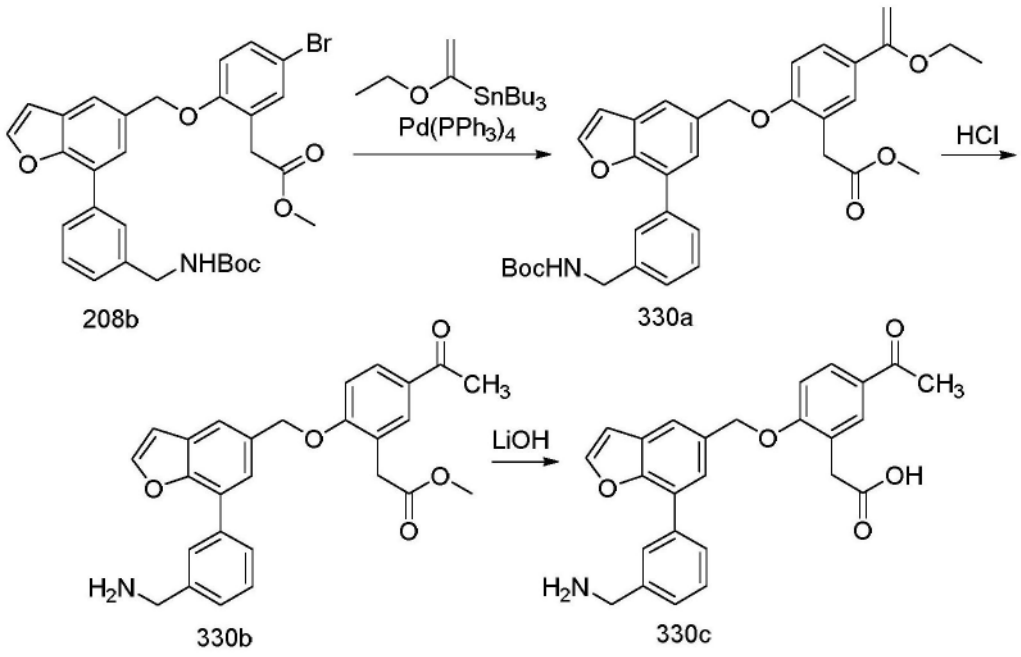
[3907] 步骤1:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(329a)的制备

[3908] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(5-氟-2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(90a)(0.21g,0.46mmol),在Ar气氛下使用(4-氯吡啶-2-基)甲胺(74a)(0.10g,o.69mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.05g,0.07mmol)和K_2CO_3(0.16g,1.16mmol)在水(0.5mL)中的溶液,并在90℃油浴上加热3h来制备化合物329a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的甲醇从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(329a)(0.12g,59%收率),为白色固体;MS(ES+):435.2(M+1);MS(ES-):433.2(M-1)。

[3909] 步骤2:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(329b)的制备

[3910] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(4mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(329a)(0.12g,0.27mmol),使用一水合氢氧化锂(0.09g,2.17mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物329b。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(329b)(0.07g,59%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.78(dd,J=5.3,0.7Hz,1H),8.52(s,3H),8.17(d,J=2.2Hz,1H),8.09(t,J=1.2Hz,1H),7.99(dd,J=5.3,1.7Hz,1H),7.86(d,J=1.6Hz,1H),7.81(d,J=1.6Hz,1H),7.21-7.01(m,4H),5.27(s,2H),4.31(d,J=5.7Hz,2H),3.62(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-124.05;MS(ES+):407.9(M+1);$C_{23}H_{19}FN_2O_4$.1.75HCl.1.5H_2O的分析计算值:C,55.56;H,4.81;Cl,12.48;N,5.63;实测值:C,55.22;H,4.58;Cl,12.48;N,5.67。

[3911] 方案330

[3912] 

[3913] 2-(5-乙酰基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸

(330c)的制备

[3914] 步骤1:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-(1-乙氧基乙烯基)苯基)乙酸甲酯(330a)的制备

[3915] 向2-(5-溴-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(208b)(0.2g,0.35mmol)在DMF(4mL)中的溶液中添加三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(0.153mL,0.45mmol)和$Pd(PPh_3)_4$(0.04g,0.03mmol),将所得混合物在氩气氛和100℃下搅拌2h。将反应混合物冷却到室温,用EtOAc(100mL)稀释,用水(2x50mL)、盐水(50mL)洗涤,干燥,过滤并蒸发至干。通过快速柱色谱法[硅胶,12g,用己烷中的乙酸乙酯从0-50%洗脱]纯化得到的残留物,得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-(1-乙氧基乙烯基)苯基)乙酸甲酯(330a)(0.05g,25%收率),为白色固体;MS(ES+):494.9(M-Boc+Na)。

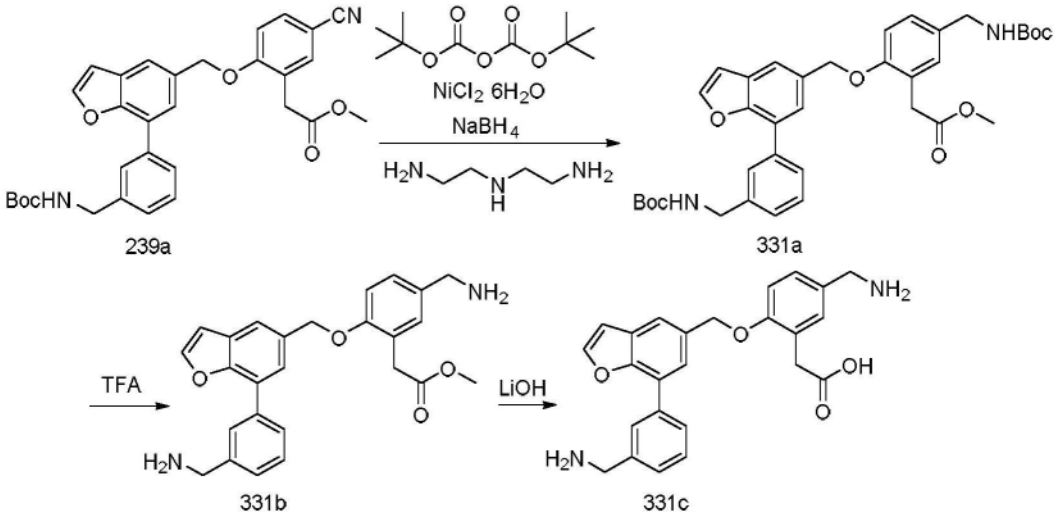
[3916] 步骤2:2-(5-乙酰基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(330b)的制备

[3917] 根据方案257的步骤10中报道的程序,由在甲醇(3mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-(1-乙氧基乙烯基)苯基)乙酸甲酯(330a)(0.05g,0.09mmol),使用盐酸(在1,4-二噁烷中4M,0.66mL,2.62mmol)制备化合物330b。这样在后处理后得到2-(5-乙酰基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(330b)(0.04g,100%收率),为黄色固体;MS(ES+):440.0(M+1)。

[3918] 步骤3:2-(5-乙酰基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(330c)的制备

[3919] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(4mL)和甲醇(4mL)中的2-(5-乙酰基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(330b)(0.05g,0.11mmol),使用在水(1mL)中的水合氢氧化锂(0.04g,0.90mmol)制备化合物330c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,12g,用DCM中的甲醇从0-50%洗脱]、接着进行反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(5-乙酰基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(330c)(0.02g,41%收率)HCl盐,为白色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.35(s,1H),8.28(s,3H),8.11(d,J=2.2Hz,1H),7.99(s,1H),7.97-7.83(m,3H),7.77(d,J=1.6Hz,1H),7.64(d,J=1.6Hz,1H),7.60(t,J=7.7Hz,1H),7.53(d,J=7.7Hz,1H),7.21(d,J=8.6Hz,1H),7.07(d,J=2.2Hz,1H),5.39(s,2H),4.14(s,2H),3.67(s,2H),2.51(s,3H);MS(ES+):430.0(M+1)。

[3920] 方案331

[3921] 

[3922] 2-(5-(氨甲基)-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(331c)的制备

[3923] 步骤1:2-(5-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(331a)的制备

[3924] 根据方案256的步骤2中报道的程序,由在无水甲醇(5mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氰基苯基)乙酸甲酯(239a)(0.06g,0.11mmol),使用六水合氯化镍(II)(7mg,0.03mmol)、二碳酸二叔丁酯[$(Boc)_2O$](0.08g,0.34mmol)、硼氢化钠(0.03g,0.68mmol),并用N1-(2-氨乙基)乙烷-1,2-二胺(0.03mL,0.23mmol)淬灭来制备化合物331a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,4g,用乙酸乙酯/己烷从0至60%洗脱)纯化后得到2-(5-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(331a)(0.03g,47%收率),为淡黄色蜡状物;MS(ES+):531.0(M-Boc+1)。

[3925] 步骤2:2-(5-(氨甲基)-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(331b)的制备

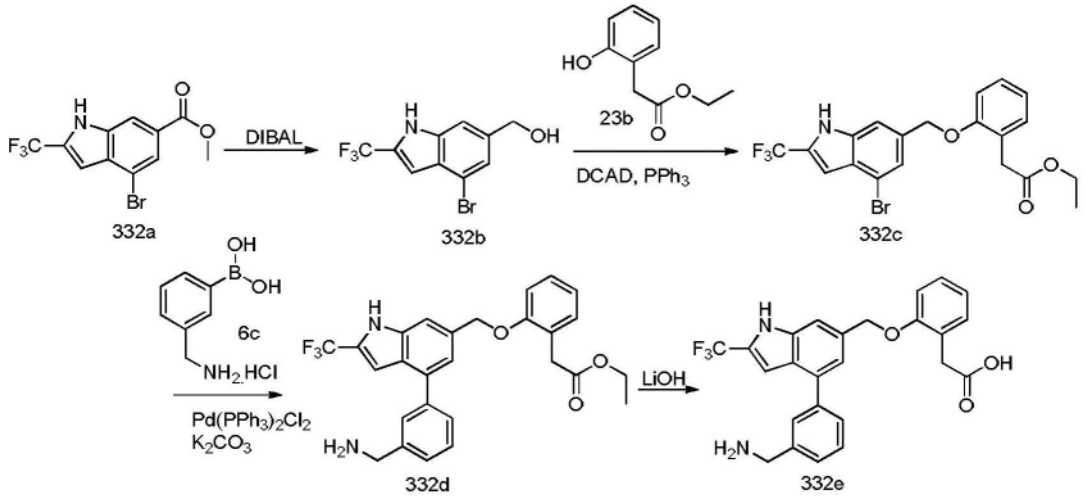
[3926] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(3mL)中的2-(5-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(331a)(0.03g,0.05mmol),使用TFA(0.08mL,1.08mmol)制备化合物331b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,12g,用DCM中的MeOH从0-50%洗脱]纯化后得到2-(5-(氨甲基)-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(331b)(0.02g,100%收率),为透明蜡状物;MS(ES+):431.1(M+1)。

[3927] 步骤3:2-(5-(氨甲基)-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(331c)的制备

[3928] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(4mL)和甲醇(4mL)中的2-(5-(氨甲基)-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(331b)(0.04g,0.09mmol),使用水合氢氧化锂(0.03g,0.74mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物331c。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C-18,50g,用0.1%HCl水溶液和乙腈从0-100%洗脱]纯化后得到2-(5-(氨甲基)-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(331c)(0.02g,47%收率)HCl盐,为白色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.33(s,1H),8.45

(s,3H),8.26(s,3H),8.11(d,J＝2.2Hz,1H),8.01(d,J＝2.1Hz,1H),7.92(dt,J＝7.1,1.9Hz,1H),7.75(d,J＝1.6Hz,1H),7.65(d,J＝1.7Hz,1H),7.63-7.58(m,1H),7.57(d,J＝2.0Hz,1H),7.40-7.27(m,2H),7.14(d,J＝8.4Hz,1H),7.06(d,J＝2.2Hz,1H),5.31(s,2H),4.13(s,2H),3.92(s,2H),3.60(s,2H);MS(ES+):417.2(M+1);MS(ES-):415.1(M-1);$C_{25}H_{24}N_2O_4$.3HCl.2H_2O的分析计算值:C,55.25;H,5.94;Cl,13.05;N,5.15;实测值:C,54.92;H,5.64;Cl,13.41;N,5.17。

[3929] 方案332

[3930] 

[3931] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-2-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(332e)的制备

[3932] 步骤1:(4-溴-2-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲醇(332b)的制备

[3933] 根据方案212的步骤2中报道的程序,由在DCM(25mL)中的4-溴-2-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-甲酸甲酯(332a)(1.29g,4.01mmol;CAS#2089041-22-3;根据Yang,Xinye等人在2017年3月08日的发明专利申请106478500中报道的程序制备),使用在DCM中的1M DIBAL-H(10.01mL,10.01mmol)制备化合物332b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,12g,用己烷中的0-50%EtOAc洗脱)纯化后得到(4-溴-2-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲醇(332b)(1.05g,89%收率),为棕色固体;MS(ES-):293.0&291.9(M-1)。

[3934] 步骤2:2-(2-((4-溴-2-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(332c)的制备

[3935] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(20mL)中的(4-溴-2-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲醇(332b)(0.5g,1.70mmol),使用三苯基膦(0.58g,2.21mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(0.40g,2.21mmol)和在DCM(15mL)中的(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,0.81g,2.21mmol)制备化合物332c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶12g柱,用己烷中的EtOAc/MeOH＝9:1从0-30%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-溴-2-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(332c)(0.15g,19%收率),为白色油状物;MS(ES-):456.0&454.0(M-1)。

[3936] 步骤3:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-2-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(332d)的制备

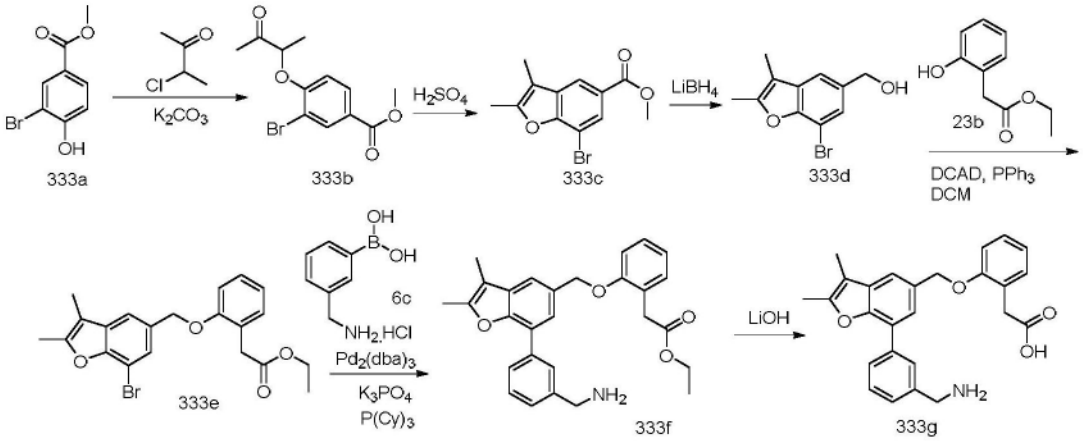
[3937] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(2-((4-溴-2-(三氟甲

基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(332c)(0.15g,0.33mmol),使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(0.09g,0.49mmol)、K_2CO_3(0.46g,0.99mmol)在水(2mL)中的溶液、Pd$(PPh_3)_2Cl_2$(0.04g,0.05mmol),并在Ar气氛和90℃下加热2h来制备化合物332d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的MeOH从0-30%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-2-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(332d)(0.1g,63%收率),为白色固体;MS(ES+):483.2(M+1)。

[3938] 步骤4:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-2-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(332e)的制备

[3939] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(4mL)和MeOH(4mL)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-2-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(332d)(0.1g,0.21mmol),使用水合氢氧化锂(0.04g,0.83mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物332e。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-2-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(332e)(3mg,3%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.56(s,1H),12.18(s,1H),8.23(s,3H),7.82(s,1H),7.70(d,J=7.5Hz,1H),7.62-7.55(m,2H),7.51(d,J=7.7Hz,1H),7.34(s,1H),7.23(t,J=7.0Hz,2H),7.17(s,1H),7.09(d,J=9.0Hz,1H),6.90(t,J=7.4Hz,1H),5.31(s,2H),4.16(d,J=5.8Hz,2H),3.60(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO)δ-58.73;MS(ES+):455.1(M+1);MS(ES-):453.1(M-1)。

[3940] 方案333

[3941] 

[3942] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2,3-二甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(333g)的制备

[3943] 步骤1:3-溴-4-((3-氧代丁烷-2-基)氧基)苯甲酸甲酯(333b)的制备

[3944] 向3-氯-4-羟基苯甲酸甲酯(333a)(50g,216mmol)和3-氯丁-2-酮(21.86mL,216mmol)在无水丙酮(240mL)中的溶液中添加K_2CO_3(90g,649mmol),并回流加热24h。将反应混合物冷却到室温,并通过过滤移除得到的固体。将滤液真空浓缩,并将得到的残留物从丙酮-己烷混合物中重结晶。通过过滤收集固体,并通过快速柱色谱法[(硅胶,320g,用乙酸乙酯/己烷从0至30%洗脱)]纯化母液,得到3-溴-4-((3-氧代丁烷-2-基)氧基)苯甲酸甲酯(333b)(56.1g,86%收率)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.11(d,J=2.1Hz,1H),7.88(dd,J=8.7,2.2Hz,1H),7.07(d,J=8.8Hz,1H),5.20(q,J=6.9Hz,1H),3.83(s,3H),2.24(s,3H),

1.50(d,J＝6.8Hz,3H)。

[3945] 步骤2:7-溴-2,3-二甲基苯并呋喃-5-甲酸甲酯(333c)的制备

[3946] 在冰冷的温度下向3-溴-4-((3-氧代丁烷-2-基)氧基)苯甲酸甲酯(333b)(56g,186mmol)中添加硫酸(41.7mL,744mmol)。将反应混合物在室温下搅拌一小时,并在50℃下加热1h。将混合物从EtOH中重结晶,得到7-溴-2,3-二甲基苯并呋喃-5-甲酸甲酯(333c)(29.5g,56％收率)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.11(d,J＝1.6Hz,1H),7.98(d,J＝1.5Hz,1H),3.88(s,3H),2.45(d,J＝1.0Hz,3H),2.19(d,J＝1.0Hz,3H)。

[3947] 步骤3:(7-溴-2,3-二甲基苯并呋喃-5-基)甲醇(333d)的制备

[3948] 根据方案76的步骤2中报道的程序,由在THF(150mL)中的7-溴-2,3-二甲基苯并呋喃-5-甲酸甲酯(333c)(10g,35.3mmol),使用$LiBH_4$(17.66mL,70.6mmol)和MeOH(2.86mL,70.6mmol)制备化合物333d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(80g),用己烷中的乙酸乙酯从0-60％洗脱]纯化后得到(7-溴-2,3-二甲基苯并呋喃-5-基)甲醇(333d)(7.05g,78％收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.44-7.35(m,2H),5.29(t,J＝5.8Hz,1H),4.56(dt,J＝5.8,0.7Hz,2H),2.41(d,J＝1.0Hz,3H),2.13(d,J＝0.9Hz,3H)。

[3949] 步骤4:2-(2-((7-溴-2,3-二甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(333e)的制备

[3950] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(10mL)中的(7-溴-2,3-二甲基苯并-5-基)甲醇(333d)(1g,3.92mmol),使用三苯基膦(1.131g,4.31mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(0.777g,4.31mmol)和在DCM(10mL)中的(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,1.583g,4.31mmol)制备化合物333e。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用己烷中的乙酸乙酯从0-50％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-溴-2,3-二甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(333e)(704mg,43％收率),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.55(d,J＝1.5Hz,1H),7.49(d,J＝1.5Hz,1H),7.32-7.18(m,2H),7.12-7.03(m,1H),6.91(td,J＝7.4,1.1Hz,1H),5.16(s,2H),4.02(q,J＝7.1Hz,2H),3.62(s,2H),2.42(d,J＝1.0Hz,3H),2.14(d,J＝1.0Hz,3H),1.08(t,J＝7.1Hz,3H)。

[3951] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2,3-二甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(333f)的制备

[3952] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的2-(2-((7-溴-2,3-二甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(333e)(300mg,0.719mmol),在氮气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(163mg,1.078mmol)、磷酸三钾(1.3M,1.7mL,2.2mmol)、三环己基膦(61mg,0.216mmol)和$Pd_2(dba)_3$(66mg,0.072mmol),并在125℃微波中加热60分钟来制备化合物333f。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶,24g,用DCM/DMA80洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2,3-二甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(333f)(164mg,51％收率)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.78(s,1H),7.75-7.66(m,1H),7.52(d,J＝1.7Hz,1H),7.50-7.40(m,2H),7.37(d,J＝7.7Hz,1H),7.32-7.20(m,1H),7.26-7.17(m,1H),7.16-7.07(m,1H),6.90(td,J＝7.4,1.1Hz,1H),5.22(s,2H),3.93(q,J＝7.1Hz,2H),3.80(s,2H),3.63(s,2H),2.41(d,J＝1.0Hz,3H),2.17(d,J＝1.0Hz,3H),0.99(t,J＝7.1Hz,3H);MS(ES+):444.2(M+1)。

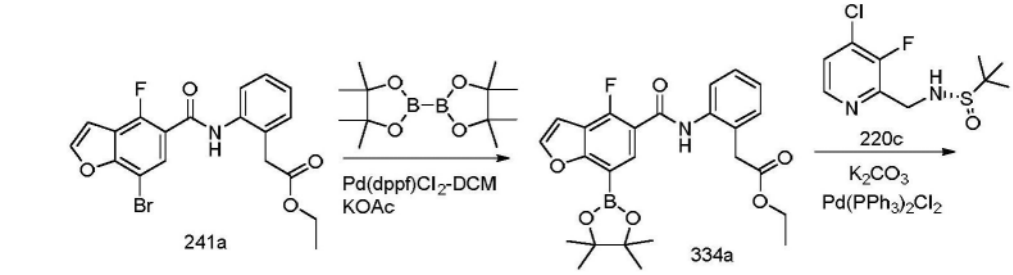
[3953] 步骤6:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2,3-二甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)

乙酸(333g)的制备

[3954] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各5mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2,3-二甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(333f)(160mg,0.361mmol),使用1N氢氧化锂水溶液(1.082mL,1.082mmol)制备化合物333g。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用ACN/水(含0.1%HCl)0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2,3-二甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(333g)(120mg,80%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.00-7.87(m,2H),7.64-7.47(m,4H),7.30-7.18(m,2H),7.09(d,J=8.0Hz,1H),6.90(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.25(s,2H),4.13(s,2H),3.60(s,2H),2.42(s,3H),2.18(s,3H);MS(ES+):416.2(M+1);(ES-):414.0(M-1);$C_{26}H_{25}NO_4$.HCl.0.75H_2O的分析计算值:C,67.09;H,5.96;Cl,7.62;N,3.01;实测值:C,67.03;H,5.89;Cl,7.53;N,3.04。

[3955] 方案334

[3956]



[3957] 2-(2-(7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-甲氧基苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸(334d)的制备

[3958] 步骤1:2-(2-(4-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(334a)的制备

[3959] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由2-(2-(7-溴-4-氟苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(241a)(193mg,0.459mmol),在氩气氛下使用双(频哪醇合)二硼(178mg,0.701mmol)、乙酸钾(165mg,1.681mmol)和在无水二噁烷(6mL)中的Pd(dppf)Cl_2-DCM(66mg,0.081mmol),并在90℃下加热过夜制备化合物334a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-(4-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(334a)(128mg,60%收率),为淡黄色油状物。MS(ES+):468.0(M+1)。

[3960] 步骤2:2-(2-(7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(334b)的制备

[3961] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-(4-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(334a)

(128mg,0.274mmol),在氩气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(220c)(82mg,0.310mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(45mg,0.064mmol)和K_2CO_3(134mg,0.970mmol)在水(0.5mL)中的溶液,在100℃油浴上加热3h来制备化合物334b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DMA/DCM从0-80%洗脱]纯化后得到2-(2-(7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(334b)(156mg,100%收率),为黄色油状物;MS(ES+):570.1(M+1)。

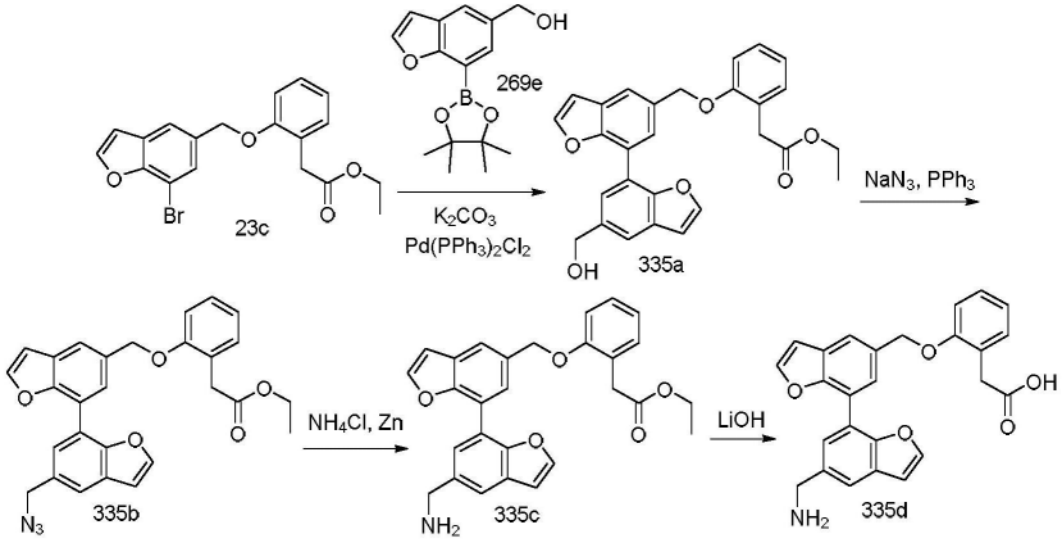
[3962] 步骤3:2-(2-(7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(334c)的制备

[3963] 根据方案305的步骤3中报道的程序,由在甲醇(8mL)中的2-(2-(7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(334b)(156mg,0.274mmol),使用HCl(在二噁烷中4M;0.3mL,1.200mmol),并在室温下搅拌30分钟来制备化合物334c。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DMA80/DCM从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(334c)(31mg,25%收率),为淡黄色油状物。MS(ES+):452.1(M+1)。

[3964] 步骤4:2-(2-(7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-甲氧基苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸(334d)的制备

[3965] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(6mL)、THF(6mL)中的2-(2-(7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸乙酯(334c)(31mg,0.069mmol),使用氢氧化锂(46mg,1.10mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物334d。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-(7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-甲氧基苯并呋喃-5-甲酰胺基)苯基)乙酸(334d)(11mg,36%收率)HCl盐,为白色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.91(s,1H),8.55(d,J=5.0Hz,1H),8.49(s,3H),8.12(d,J=2.4Hz,1H),7.98(d,J=1.0Hz,1H),7.76(t,J=5.3Hz,1H),7.68(d,J=7.7Hz,1H),7.50(d,J=2.3Hz,1H),7.26(t,J=7.6Hz,2H),7.18-7.02(m,1H),4.31(d,J=6.0Hz,2H),4.28(s,3H),3.66(s,2H);MS(ES+):450.1(M+1);MS(ES-):448.1(M-1)。

[3966] 方案335

[3967] 

[3968] 2-(2-((5'-(氨甲基)-[7,7'-联苯并呋喃]-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(335d)的制备

[3969] 步骤1:2-(2-((5'-(羟甲基)-[7,7'-联苯并呋喃]-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(335a)的制备

[3970] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(23c)(464mg,1.192mmol)的溶液,在氩气氛下使用(7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲醇(269e)(329mg,1.200mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(111mg,0.158mmol)和K_2CO_3(530mg,3.83mmol)在水(0.5mL)中的溶液,在100℃油浴上加热3h来制备化合物335a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的乙酸乙酯从10-80%洗脱]纯化后得到2-(2-((5'-(羟甲基)-[7,7'-联苯并呋喃]-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(335a)(357mg,66%收率),为淡黄色油状物。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.08(d,J=2.2Hz,1H),8.02(d,J=2.2Hz,1H),7.78(d,J=1.6Hz,1H),7.72(d,J=1.7Hz,1H),7.68(d,J=1.7Hz,1H),7.63(d,J=1.5Hz,1H),7.31-7.18(m,2H),7.14(d,J=8.1Hz,1H),7.08(d,J=2.2Hz,1H),7.05(d,J=2.2Hz,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.30(t,J=5.7Hz,3H),4.66(d,J=5.7Hz,2H),3.85(q,J=7.1Hz,2H),3.62(s,2H),0.92(t,J=7.1Hz,3H)。

[3971] 步骤2:2-(2-((5'-(叠氮基甲基)-[7,7'-联苯并呋喃]-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(335b)的制备

[3972] 向2-(2-((5'-(羟甲基)-[7,7'-联苯并呋喃]-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(335a)(352mg,0.771mmol)在CCl_4(8mL)、DMF(2mL)中的溶液中添加NaN_3(82mg,1.261mmol)和PPh_3(486mg,1.853mmol),并在90℃下加热3h。将混合物冷却到室温,用水(10mL)淬灭并搅拌10分钟。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,并用水洗涤,干燥,过滤并真空浓缩至干。通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DMA/DCM从0-50%洗脱]纯化得到的残留物,得到2-(2-((5'-(叠氮基甲基)-[7,7'-联苯并呋喃]-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(335b)(253mg,68%收率),为无色油状物;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.14-8.04(m,2H),7.87-7.67(m,4H),7.34-7.18(m,2H),7.18-7.05(m,3H),6.97-6.86(m,1H),5.27(s,2H),4.97(s,1H),4.63(s,1H),3.83(q,J=7.1,1.9Hz,2H),3.62(s,2H),0.90(t,J=7.1,2.6Hz,3H)。

[3973] 步骤3:2-(2-((5'-(氨甲基)-[7,7'-联苯并呋喃]-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(335c)的制备

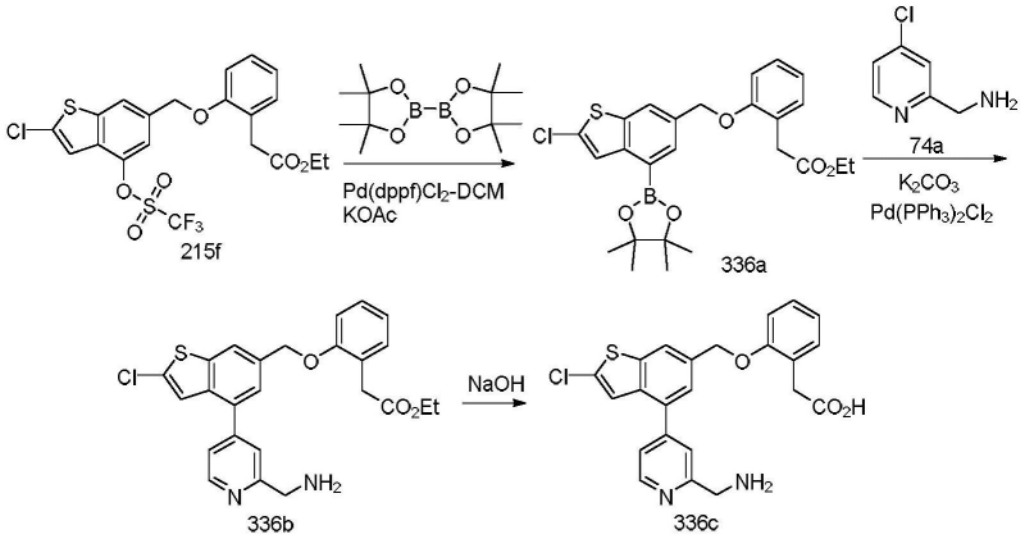
[3974] 向2-(2-((5'-(叠氮基甲基)-[7,7'-联苯并呋喃]-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(335b)(195mg,0.405mmol)在EtOH(8mL)、水(3mL)中的溶液中添加氯化铵(113mg,2.112mmol)、锌(90mg,1.376mmol)并回流加热90分钟。在室温下搅拌反应并真空浓缩以移除乙醇。将残留物溶解在乙酸乙酯中,用盐水洗涤,干燥,过滤并真空浓缩至干。通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-70%洗脱]纯化得到的残留物,得到2-(2-((5'-(氨甲基)-[7,7'-联苯并呋喃]-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(335c)(72mg,39.0%收率),为无色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.07(d,J=2.2Hz,1H),8.02(d,J=2.2Hz,1H),7.78(d,J=1.7Hz,1H),7.72(d,J=1.7Hz,1H),7.70(d,J=1.7Hz,1H),7.66(d,J=1.7Hz,1H),7.31-7.18(m,2H),7.18-7.11(m,1H),7.07(dd,J=8.0,2.2Hz,2H),6.91(td,J=7.3,1.1Hz,1H),5.27(s,2H),3.97(s,2H),3.86(q,J=7.1Hz,2H),3.63(s,2H),0.93(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):456.2(M+1)。

[3975] 步骤4:2-(2-((5'-(氨甲基)-[7,7'-联苯并呋喃]-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(335d)的制备

[3976] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(6mL)、THF(6mL)中的2-(2-((5'-(氨甲基)-[7,7'-联苯并呋喃]-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(335c)(70mg,0.154mmol),使用水合氢氧化锂(68mg,1.62mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物335d。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((5'-(氨甲基)-[7,7'-联苯并呋喃]-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(335d)(51mg,78%收率)HCl盐,为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.50(s,2H),8.02(dd,J=7.3,2.2Hz,2H),7.82(d,J=1.7Hz,1H),7.78(d,J=1.7Hz,1H),7.73(d,J=1.8Hz,1H),7.67(d,J=1.7Hz,1H),7.25-7.10(m,2H),7.10-6.97(m,3H),6.84(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.22(s,2H),4.13(s,2H),3.54(s,2H);MS(ES+):428.2(M+1);MS(ES-):426.1(M-1);$C_{26}H_{21}NO_5$.HCl.H_2O的分析计算值:C,64.80;H,5.02;Cl,7.36;N,2.91;实测值:C,64.54;H,4.84;Cl,7.59;N,2.89。

[3977] 方案336

[3978]



[3979] 2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-氯苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸

(336c)的制备

[3980] 步骤1:2-(2-((2-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(336a)的制备

[3981] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由2-(2-((2-氯-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(215f)(200mg,0.393mmol),在氩气氛下使用双(频哪醇合)二硼(150mg,0.589mmol)、乙酸钾(116mg,1.179mmol)和在无水二噁烷(5mL)中的Pd(dppf)Cl_2-DCM(32mg,0.039mmol),并在100℃下加热16h来制备化合物336a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的0-4%EtOAc洗脱]纯化后得到2-(2-((2-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(336a)(117mg,61%收率),为无色油状物;^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.90(dq,J=1.5,0.8Hz,1H),7.83(dd,J=5.0,1.2Hz,2H),7.25-7.20(m,2H),6.99-6.89(m,2H),5.17(s,2H),4.12(q,J=7.1Hz,2H),3.68(s,2H),1.40(s,12H),1.19(t,J=7.1Hz,3H)。

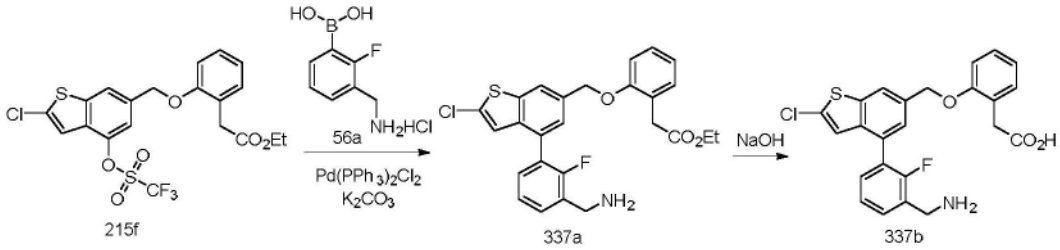
[3982] 步骤2:2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-氯苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(336b)的制备

[3983] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(2-((2-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(336a)(154mg,0.316mmol),在氮气氛下使用(4-氯吡啶-2-基)甲胺(74a)(50mg,0.348mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(Pd(PPh_3)$_2$$Cl_2$)(22mg,0.032mmol)和$K_2CO_3$(131mg,0.949mmol)在水(1mL)中的溶液,在100℃油浴上加热16h来制备化合物336b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的0-4%MeOH洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-氯苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(336b)(23mg),为淡黄色油状物;MS(ES+):467/469(M+1)。

[3984] 步骤3:2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-氯苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(336c)的制备

[3985] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH(3mL)中的2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-氯苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(336b)(23mg,来自上面的步骤2),使用NaOH(63.3mg,1.582mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物336c。这样在后处理并通过反相柱(C18,100g,含0.1%HCl的H_2O中的0-60%MeCN)纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-氯苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(336c)(14mg,10%收率)HCl盐,为淡绿色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.76(dd,J=5.2,0.8Hz,1H),8.46(s,3H),8.15(dd,J=1.5,0.8Hz,1H),7.77(dd,J=1.8,0.8Hz,1H),7.65(dd,J=5.2,1.7Hz,1H),7.62(t,J=1.3Hz,2H),7.32-7.17(m,2H),7.14-7.01(m,1H),6.92(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.30(s,2H),4.32(t,J=5.5Hz,2H),3.61(s,2H)。HPLC纯度:100%;MS(ES+):439/441(M+1),(ES-):437/439(M-1)。

[3986] 方案337

[3987] 

[3988] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-氯苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(337b)的制备

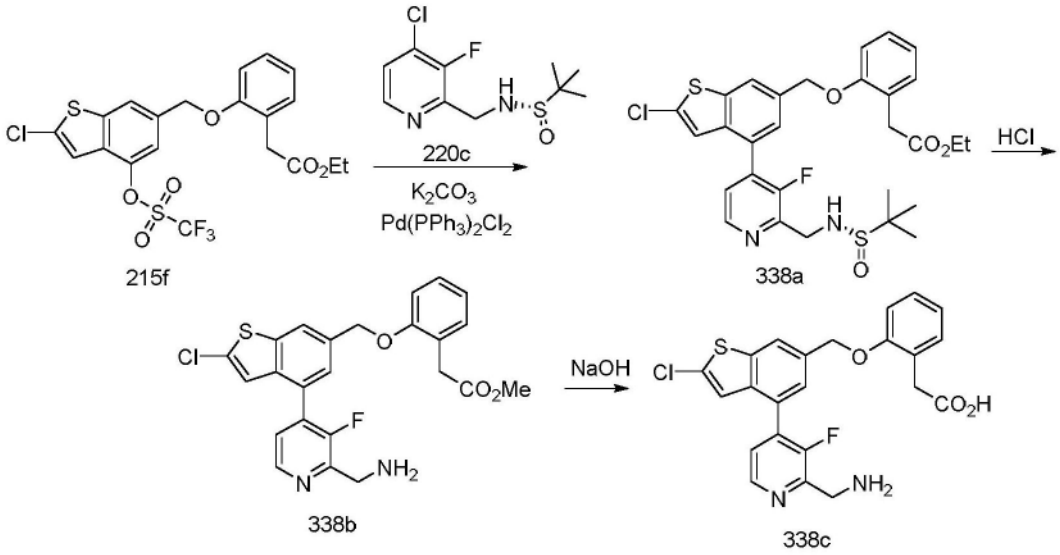
[3989] 步骤1:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-氯苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(337a)的制备

[3990] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(2-((2-氯-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(215f)(143mg,0.281mmol),在氮气氛下使用(3-(氨甲基)-2-氟苯基)硼酸盐酸盐(56a)(64mg,0.309mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(20mg,0.028mmol)和K_2CO_3(117mg,0.843mmol)在水(1mL)中的溶液,在100℃油浴上加热16h来制备化合物337a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的0-4%MeOH洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-氯苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(337a)(62mg),为透明淡黄色油状物(62mg);MS(ES+):484/486(M+1)。

[3991] 步骤2:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-氯苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(337b)的制备

[3992] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH(3mL)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-氯苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(337a)(62mg,来自上面的步骤1),使用NaOH(23mg,0.562mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物337b。这样在后处理并通过反相柱(C18,100g,含0.1%HCl的H_2O中的0-60%MeCN)纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-氯苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(337b)(45mg,35%收率)HCl盐,为白色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.10(dd,J=1.5,0.8Hz,1H),7.66(td,J=7.1,1.7Hz,1H),7.55(td,J=7.5,2.0Hz,1H),7.49(d,J=1.5Hz,1H),7.42(t,J=7.6Hz,1H),7.30(dd,J=3.3,0.7Hz,1H),7.23(t,J=7.5Hz,2H),7.11-7.03(m,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.29(s,2H),4.16(s,2H),3.59(s,2H);MS(ES+):456/458(M+1);(ES-):454/456(M-1)。

[3993] 方案338

[3994] 

[3995] 2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-氯苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(338c)的制备

[3996] 步骤1:(+)-(S)-2-(2-((2-氯-4-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(338a)的制备

[3997] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(2-((2-氯-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(215f)(117mg,0.240mmol),在氮气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(220c)(70.0mg,0.264mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(17mg,0.024mmol)和K_2CO_3(100mg,0.721mmol)在水(1mL)中的溶液,在100℃油浴上加热16h来制备化合物338a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶(12g),用DCM中的0-2%MeOH洗脱]纯化后得到(+)-(S)-2-(2-((2-氯-4-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(338a)(145mg),为淡黄色油状物(145mg);MS(ES+)589/591;旋光度$[\alpha]_D$=+20.0(c=0.03,MeOH)

[3998] 步骤2:2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-氯苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(338b)的制备

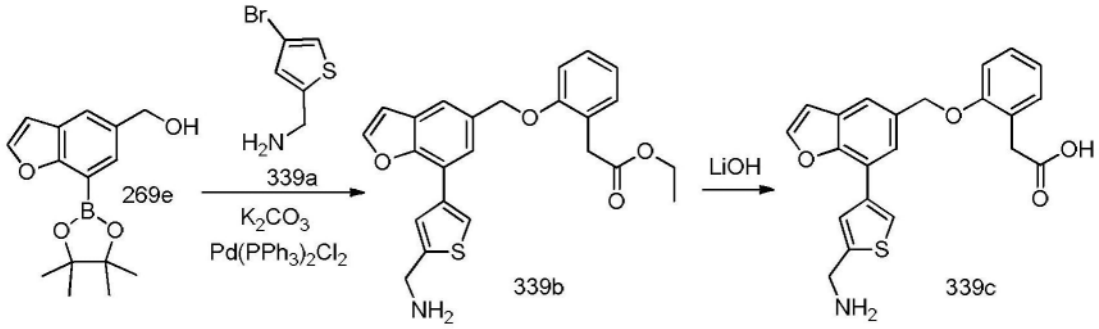
[3999] 根据方案305的步骤3中报道的程序,由在甲醇(5mL)中的(+)-(S)-2-(2-((2-氯-4-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(338a)(145mg,来自上面的步骤1),使用HCl(在二噁烷中4M;0.18mL,0.721mmol),并在60℃下加热1h来制备化合物338b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的0-6%MeOH洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-氯苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(338b)(25mg),为淡黄色油状物;MS(ES+):471/473(甲酯,M+1)。

[4000] 步骤3:2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-氯苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(338c)的制备

[4001] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH(2mL)、THF(1mL)中的2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-氯苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(338b)(25mg,来自上面的步骤2),使用NaOH(28.8mg,0.721mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物338c。这

样在后处理并通过反相柱[C18(100g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-60%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-氯苯并[b]噻吩-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(338c)(13mg,12%收率)HCl盐,为淡绿色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.61(d,J=4.9Hz,1H),8.19(d,J=1.4Hz,1H),7.66(t,J=5.3Hz,1H),7.59(d,J=1.4Hz,1H),7.38(d,J=3.2Hz,1H),7.23(d,J=7.5Hz,2H),7.07(d,J=8.1Hz,1H),6.96-6.88(m,1H),5.30(s,2H),4.37(d,J=1.8Hz,2H),3.60(s,2H);MS(ES+):457/459,(ES-):455/457。

[4002] 方案339

[4003] 

[4004] 2-(2-((7-(5-(氨甲基)噻吩-3-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(339c)的制备

[4005] 步骤1:2-(2-((7-(5-(氨甲基)噻吩-3-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(339b)的制备

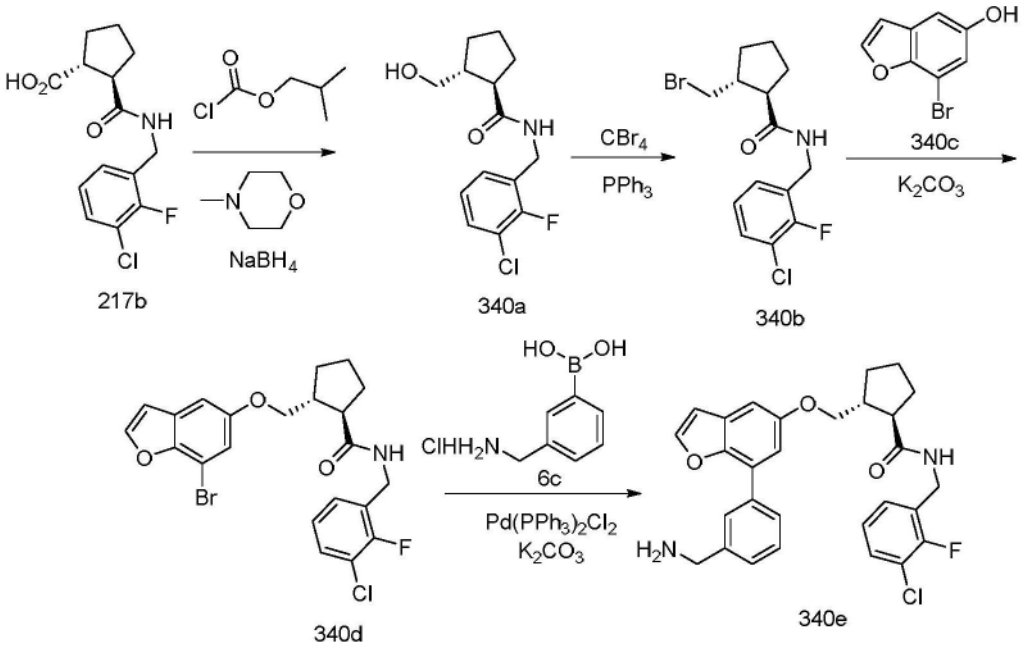
[4006] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的(4-溴噻吩-2-基)甲胺(339a)(300mg,1.562mmol;CAS#479090-38-5),在氩气氛下使用(7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲醇(269e)(496mg,1.137mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(127mg,0.181mmol)和K_2CO_3(498mg,3.60mmol)在水(0.5mL)中的溶液,在100℃油浴上加热3h来制备化合物339b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用MeOH/DCM从0-20%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(5-(氨甲基)噻吩-3-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(339b)(475mg,99%收率),为黄色油状物。MS(ES+):422.1(M+1),MS(ES-):420.1(M-1)。

[4007] 步骤2:2-(2-((7-(5-(氨甲基)噻吩-3-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(339c)的制备

[4008] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(6mL)、THF(6mL)中的2-(2-((7-(5-(氨甲基)噻吩-3-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(339b)(380mg,0.902mmol),使用水合氢氧化锂(152mg,3.62mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物339c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(5-(氨甲基)噻吩-3-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(339c)(155mg,44%收率)HCl盐,为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6/D_2O)δ8.20(d,J=1.5Hz,1H),8.13(d,J=2.2Hz,1H),7.98(d,J=1.5Hz,1H),7.80-7.64(m,2H),7.31-7.18(m,2H),7.15-7.02(m,2H),6.92(t,J=7.4Hz,1H),5.26(s,2H),4.34(s,2H),3.63(s,2H);MS(ES+):394.1(M+1);MS(ES-):392.1(M-1);$C_{22}H_{19}NO_4S.HCl.1.25H_2O$的分析计算值:C,58.40;H,5.01;Cl,7.84;N,3.10;实测值:C,58.52;H,5.07;Cl,8.09,N,3.20。

[4009] 方案340

[4010]



[4011] (反)-2-(((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)氧基)甲基)-N-(3-氯-2-氟苄基)环戊烷甲酰胺(340e)的制备

[4012] 步骤1:(反)-N-(3-氯-2-氟苄基)-2-(羟甲基)环戊烷甲酰胺(340a)的制备

[4013] 根据方案23的步骤1中报道的程序,由(反)-2-((3-氯-2-氟苄基)氨甲酰基)环戊烷甲酸(217b)(1.2g,2.91mmol),使用在THF(15mL)中的N-甲基吗啉(0.202g,2.002mmol)、氯甲酸异丁酯(0.262mL,2.002mmol)和在水(2mL)中的$NaBH_4$(0.189g,5.0mmol)制备化合物340a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,12g,用DCM中的0-3%MeOH洗脱)纯化后得到(反)-N-(3-氯-2-氟苄基)-2-(羟甲基)环戊烷甲酰胺(340a)(0.30g,63%收率),为无色油状物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.41(t,J=5.9Hz,0H),7.47(td,J=7.5,1.9Hz,1H),7.35-7.08(m,2H),4.42-4.21(m,2H),3.34(qd,J=10.6,6.4Hz,2H),2.35(q,J=7.8Hz,1H),2.16(h,J=7.3Hz,1H),1.93-1.43(m,4H),1.33(dq,J=13.6,7.2Hz,1H).^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-121.75;MS(ES+):286/288(M+1)。

[4014] 步骤2:(反)-2-(溴甲基)-N-(3-氯-2-氟苄基)环戊烷甲酰胺(340b)的制备

[4015] 根据方案152的步骤1中报道的程序,由在DCM(10mL)中的(反)-N-(3-氯-2-氟苄基)-2-(羟甲基)环戊烷甲酰胺(340a)(0.30g,1.050mmol),使用三苯基膦(0.303g,1.155mmol)、CBr_4(0.383g,1.155mmol),并在室温下搅拌2h来制备化合物340b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,12g,用己烷中的0-20%EtOAc洗脱)纯化后得到(反)-2-(溴甲基)-N-(3-氯-2-氟苄基)环戊烷甲酰胺(340b)(0.21g,57%收率),为无色油状物;MS(ES+):348/350(M+1)。

[4016] 步骤3:(反)-2-(((7-溴苯并呋喃-5-基)氧基)甲基)-N-(3-氯-2-氟苄基)环戊烷甲酰胺(340d)的制备

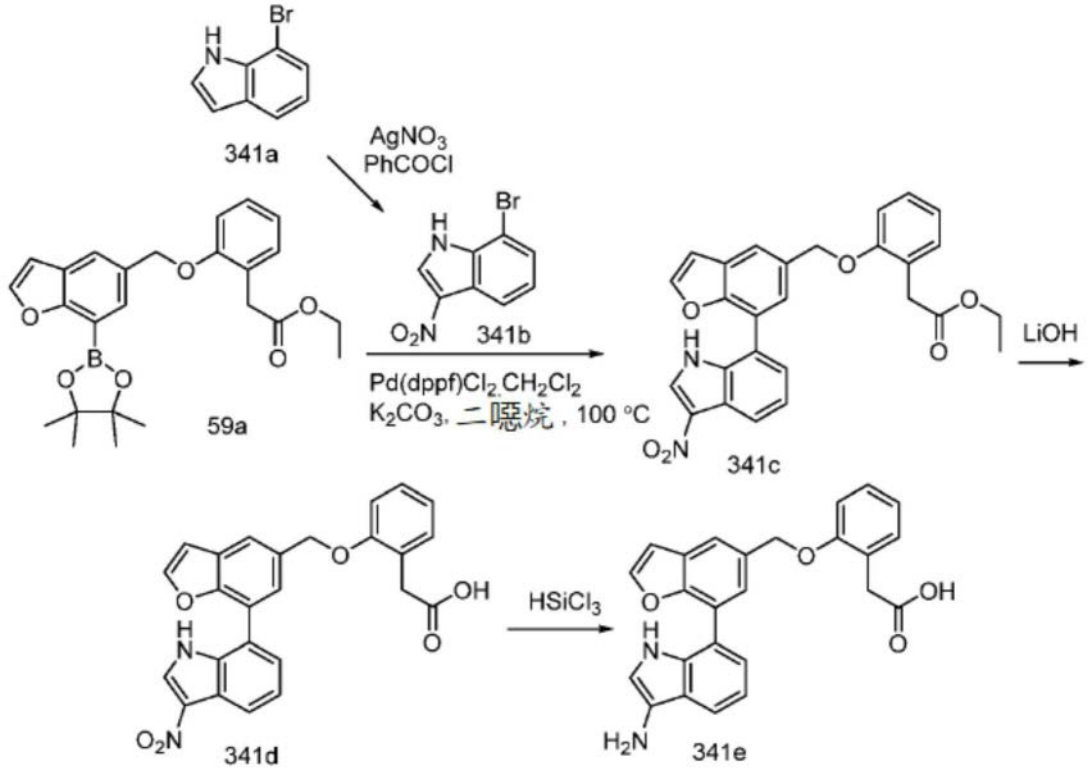
[4017] 根据方案152的步骤2中报道的程序,由(反)-2-(溴甲基)-N-(3-氯-2-氟苄基)环戊烷甲酰胺(340b)(0.21g,0.602mmol),使用7-溴苯并呋喃-5-醇(340c)(0.128g,0.602mmol;CAS#603311-31-5)、在MeCN(10mL)中的K_2CO_3(0.250g,1.807mmol),并在80℃下加热5h来制备化合物340d。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,12g,用己烷中的0-

30％EtOAc洗脱)纯化后得到(反)-2-(((7-溴苯并呋喃-5-基)氧基)甲基)-N-(3-氯-2-氟苄基)环戊烷甲酰胺(340d)(150mg,52％收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.41(t,J＝5.8Hz,1H),8.06(dd,J＝2.1,0.5Hz,1H),7.47(ddd,J＝7.9,7.2,1.8Hz,1H),7.27(ddd,J＝7.7,6.7,1.7Hz,1H),7.19-7.10(m,2H),7.07(dd,J＝2.4,0.5Hz,1H),6.99(d,J＝2.2Hz,1H),4.48-4.24(m,2H),4.01-3.84(m,2H),1.97-1.78(m,2H),1.78-1.54(m,4H),1.45(dt,J＝13.0,7.0Hz,1H).^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-121.58;MS(ES+):480/482(M+1),(ES-):478/480(M-1)。

[4018] 步骤4:(反)-2-(((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)氧基)甲基)-N-(3-氯-2-氟苄基)环戊烷甲酰胺(340e)的制备

[4019] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的(反)-2-(((7-溴苯并呋喃-5-基)氧基)甲基)-N-(3-氯-2-氟苄基)环戊烷甲酰胺(340d)(150mg,0.312mmol),在氮气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(64mg,0.343mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(22mg,0.031mmol)和在水(1mL)中的K_2CO_3(129mg,0.936mmol),在100℃油浴上加热16h来制备化合物340e。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶,用DCM中的甲醇洗脱]纯化、接着通过反相快速柱色谱法(C18,100g,含0.1％HCl的H_2O中的0-60％MeCN)纯化后得到(反)-2-(((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)氧基)甲基)-N-(3-氯-2-氟苄基)环戊烷甲酰胺(340e)(108mg,68％收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.50(t,J＝5.8Hz,1H),8.40(s,3H),8.04(d,J＝2.2Hz,1H),7.98(d,J＝1.9Hz,1H),7.91(dt,J＝7.2,1.8Hz,1H),7.62-7.49(m,2H),7.43(ddd,J＝8.0,7.1,1.7Hz,1H),7.32-7.23(m,1H),7.19-7.05(m,3H),6.96(d,J＝2.2Hz,1H),4.35(d,J＝5.8Hz,2H),4.13(s,2H),4.06-3.90(m,2H),2.56(t,J＝5.3Hz,2H),1.92(t,J＝6.4Hz,1H),1.81-1.59(m,4H),1.51(dt,J＝12.8,6.8Hz,1H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-121.60;MS(ES+):507/509(M+1),(ES-):505/507(M-1)。

[4020] 方案341

[4021] 

[4022] 2-(2-((7-(3-氨基-1H-吲哚-7-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(341e)的制备

[4023] 步骤1:7-溴-3-硝基-1H-吲哚(341b)的制备

[4024] 在0℃下向7-溴-1H-吲哚(341a)(2.0g,10.20mmol;CAS#:51417-51-7)、$AgNO_3$(1.9g,11.18mmol)在乙腈(16mL)中的溶液中添加苯甲酰氯(1.35mL,11.63mmol),并在0℃下搅拌45分钟。将混合物用水稀释,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液、2MHCl溶液洗涤,干燥,过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用己烷中的乙酸乙酯从0-60%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(150g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化得到的残留物,得到7-溴-3-硝基-1H-吲哚(341b)(547mg,22%收率),为黄色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ13.00(s,1H),8.69(s,1H),8.11(dd,J=8.0,1.0Hz,1H),7.61(dd,J=7.8,1.0Hz,1H),7.32(t,J=7.9Hz,1H)。

[4025] 步骤2:2-(2-((7-(3-硝基-1H-吲哚-7-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(341c)的制备

[4026] 向2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯溶液(59a)(377mg,0.864mmol)在二噁烷(5mL)中的脱气溶液中添加7-溴-3-硝基-1H-吲哚(341b)(202mg,0.838mmol)、Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2加合物(109mg,0.133mmol)和在水(0.5mL)中的K_2CO_3(380mg,2.75mmol)。将混合物脱气,并用氩气填充,然后在100℃下加热过夜。将反应混合物冷却到室温,用EA稀释,用水和盐水洗涤。将有机层干燥,过滤并浓缩。通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用EA/hex从0-60%洗脱]纯化得到的残留物,得到2-(2-((7-(3-硝基-1H-吲哚-7-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(341c)(394mg,100%收率),为黄色糖浆状物。MS(ES+):471.1(M+1),MS(ES-):469.1(M-1)。

[4027] 步骤3:2-(2-((7-(3-硝基-1H-吲哚-7-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸

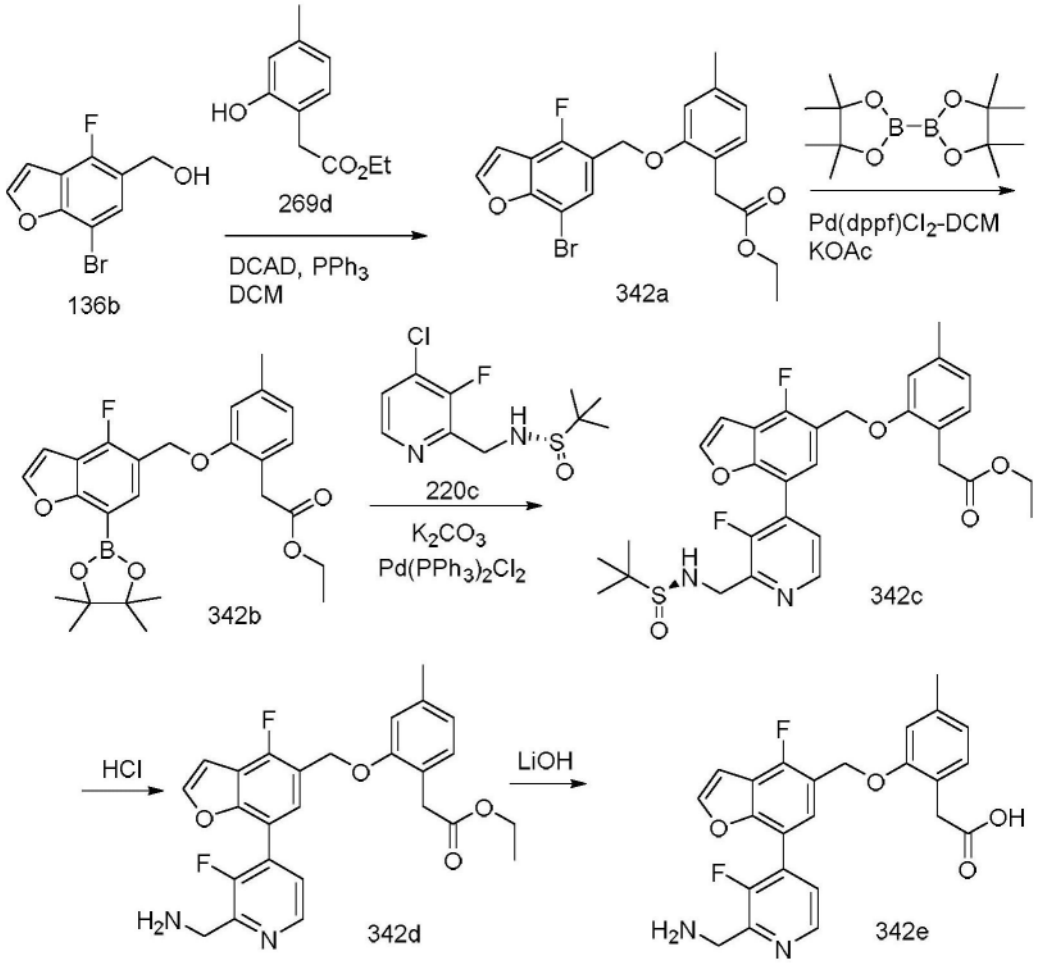
(341d)的制备

[4028] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(3mL)、THF(3mL)中的2-(2-((7-(3-硝基-1H-吲哚-7-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(341c)(50mg,0.106mmol),使用水合氢氧化锂(15mg,0.357mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物341d。这样在后处理后得到2-(2-((7-(3-硝基-1H-吲哚-7-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(341d)(47mg,100%收率),为黄色固体。MS(ES+):443.1(M+1);MS(ES-):441.1(M-1)。

[4029] 步骤4:2-(2-((7-(3-氨基-1H-吲哚-7-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(341e)的制备

[4030] 在0℃下向2-(2-((7-(3-硝基-1H-吲哚-7-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(341d)(44mg,0.099mmol)、DIEA(0.128mL,0.735mmol)在无水乙腈(3mL)中的溶液中添加三氯硅烷(0.13mL,1.267mmol),并使其升温至室温过夜。将反应混合物浓缩至干,并通过反相快速柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化得到的残留物,得到2-(2-((7-(3-氨基-1H-吲哚-7-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(341e)(8mg,20%收率)HCl盐,为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.99(d,J=2.9Hz,1H),10.22(s,2H),7.94(d,J=2.2Hz,1H),7.76(d,J=1.6Hz,1H),7.68(d,J=7.9Hz,1H),7.50(d,J=1.7Hz,1H),7.40-7.29(m,2H),7.26-7.10(m,3H),7.10-7.01(m,1H),6.99(d,J=2.2Hz,1H),6.83(td,J=7.3,1.1Hz,1H),5.23(s,2H),3.52(s,2H);MS(ES+):413.1(M+1);MS(ES-):411.1(M-1)。

[4031] 方案342

[4032] 

[4033] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(342e)的制备

[4034] 步骤1:2-(2-((7-溴-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(342a)的制备

[4035] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(40mL)中的(7-溴-4-氟苯并呋喃-5-基)甲醇(136b)(1.0g,4.08mmol),使用三苯基膦(1.177g,4.49mmol)、2-(2-羟基-4-甲基苯基)乙酸乙酯(269d)(0.951g,4.90mmol)和在DCM(15mL)中的(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,1.648g,4.49mmol)制备化合物342a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用己烷中的EtOAc从0-40%洗脱)纯化后得到2-(2-((7-溴-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(342a)(972mg,57%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.22(d,J=2.3Hz,1H),7.70(d,J=6.0Hz,1H),7.28(d,J=2.3Hz,1H),7.08(d,J=7.5Hz,1H),7.00(d,J=1.3Hz,1H),6.75(ddd,J=7.5,1.6,0.8Hz,1H),5.18(d,J=1.4Hz,2H),3.95(q,J=7.1Hz,2H),3.51(s,2H),2.31(s,3H),1.01(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-124.72。

[4036] 步骤2:2-(2-((4-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(342b)的制备

[4037] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由2-(2-((7-溴-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(342a)(472mg,1.120mmol),在氩气氛下使用双(频哪醇合)二硼

(427mg,1.681mmol)、乙酸钾(330mg,3.36mmol)和在无水二噁烷(10mL)中的Pd(dppf)Cl_2-DCM(137mg,0.168mmol),并在90℃下加热过夜制备化合物342b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(24g),用己烷中的EtOAc从0-40%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(342b)(466mg,89%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.14(d,J=2.3Hz,1H),7.74(d,J=7.7Hz,1H),7.13(d,J=2.3Hz,1H),7.10-6.97(m,2H),6.74(d,J=7.6Hz,1H),5.17(s,2H),3.91(q,J=7.1Hz,2H),3.45(s,2H),2.31(s,3H),1.33(s,12H),0.96(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-119.10。

[4038] 步骤3:2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(342c)的制备

[4039] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((4-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(342b)(460mg,0.982mmol),在氩气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(220c)(312mg,1.179mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(Pd(PPh_3)$_2Cl_2$)(103mg,0.147mmol)和K_2CO_3(407mg,2.95mmol)在水(0.5mL)中的溶液,在100℃油浴上加热3h来制备化合物342c。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶(24g),用MeOH/DCM从0-15%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(342c)(561mg,100%收率),为棕色油状物。MS(ES+):571.2(M+1)。

[4040] 步骤4:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(342d)的制备

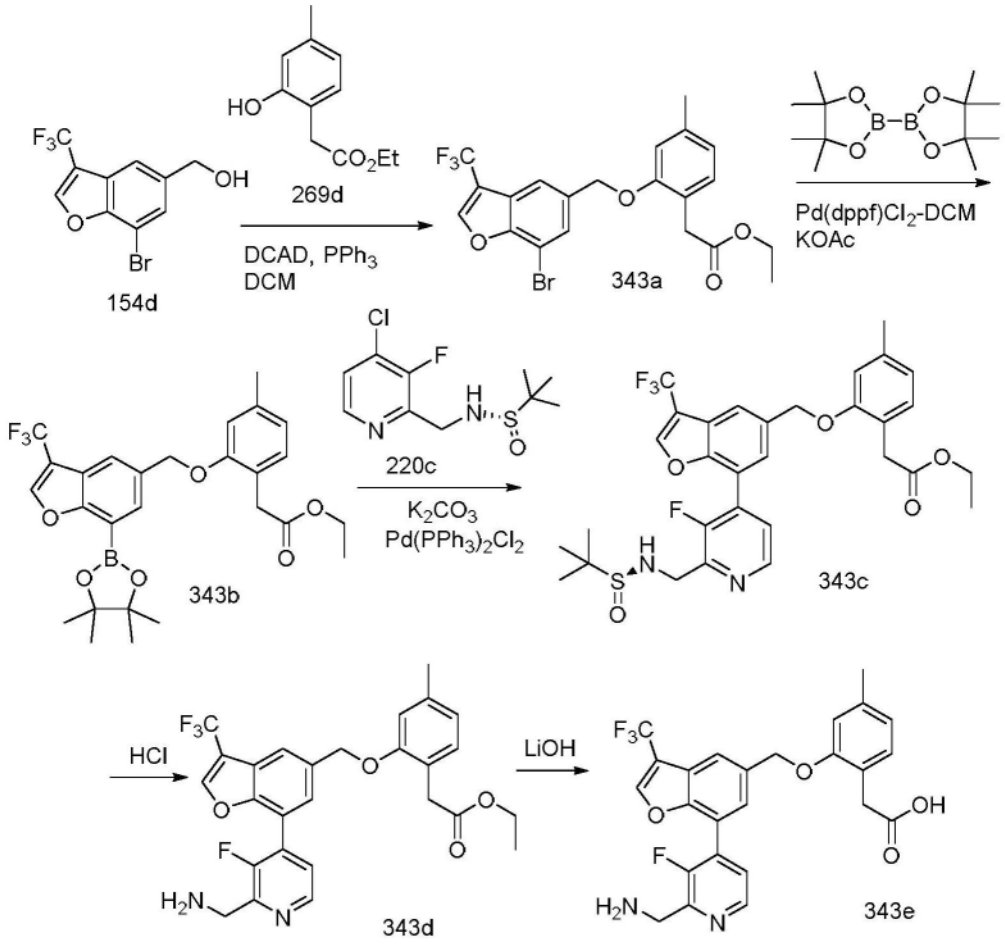
[4041] 根据方案305的步骤3中报道的程序,由在甲醇(10mL)中的2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(342c)(555mg,0.973mmol),使用HCl(在二噁烷中4M;1mL,4.00mmol),并在室温下搅拌1h来制备化合物342d。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DMA80/DCM从0-70%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(342d)(268mg,59%收率),为淡黄色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.52(d,J=4.9Hz,1H),8.18(d,J=2.2Hz,1H),7.66(d,J=6.7Hz,1H),7.63-7.52(m,1H),7.25(d,J=2.3Hz,1H),7.15-6.99(m,2H),6.75(d,J=7.5Hz,1H),5.26(d,J=3.0Hz,2H),3.94(d,J=2.1Hz,2H),3.86-3.78(m,2H),3.51(s,2H),2.32(s,3H),0.90(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-122.08,-130.74.MS(ES+):467.2(M+1)。

[4042] 步骤5:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(342e)的制备

[4043] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(6mL)、THF(6mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(342d)(263mg,0.564mmol),使用氢氧化锂(89mg,2.121mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物342e。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲

基苯基)乙酸(342e)(166mg,67%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.94(s,1H),8.73(t,J=5.8Hz,3H),8.63(d,J=4.9Hz,1H),8.21(d,J=2.3Hz,1H),7.85-7.67(m,2H),7.27(d,J=2.3Hz,1H),7.09(d,J=7.5Hz,1H),7.03(d,J=1.6Hz,1H),6.82-6.65(m,1H),5.29(s,2H),4.36(d,J=5.8Hz,2H),3.49(s,2H),2.31(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-121.44,-128.49;MS(ES+):439.1(M+1);MS(ES-):437.1(M-1);$C_{24}H_{20}F_2N_2O_4$.1.1HCl.0.25H_2O的分析计算值:C,59.68;H,4.51;Cl,8.07;N,5.80;实测值:C,59.61;H,4.19;Cl,8.21;N,5.87。

[4044] 方案343

[4045] 

[4046] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(343e)的制备

[4047] 步骤1:2-(2-((7-溴-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(343a)的制备

[4048] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(20mL)中的(7-溴-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲醇(154d)(1.4g,4.74mmol),使用三苯基膦(1.369g,5.22mmol)、2-(2-羟基-4-甲基苯基)乙酸乙酯(269d)(1.106g,5.69mmol)和在DCM(5mL)中的(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,1.916g,5.22mmol)制备化合物343a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用(EtOAc:MeOH 9:1)/己烷从0-40%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-溴-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(343a)(953mg,43%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.96(d,J=1.7Hz,1H),7.80(d,J=2.2Hz,2H),7.10(d,J=

7.5Hz,1H),6.93(s,1H),6.74(d,J=7.3Hz,1H),5.22(s,2H),3.99(q,J=7.1Hz,2H),3.57(s,2H),2.29(s,3H),1.06(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-58.24。

[4049] 步骤2:2-(4-甲基-2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(343b)的制备

[4050] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由2-(2-((7-溴-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(343a)(493mg,1.046mmol),在氩气氛下使用双(频哪醇合)二硼(398mg,1.569mmol)、乙酸钾(308mg,3.14mmol)和在无水二噁烷(10mL)中的Pd(dppf)Cl_2-DCM(128mg,0.157mmol),并在90℃下加热过夜制备化合物343b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(24g),用己烷中的EtOAc从0-40%洗脱]纯化后得到2-(4-甲基-2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(343b)(534mg,98%收率),为无色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.85(q,J=1.7Hz,1H),7.92(d,J=1.7Hz,1H),7.81(d,J=1.8Hz,1H),7.08(d,J=7.5Hz,1H),6.97(d,J=1.6Hz,1H),6.81-6.67(m,1H),5.21(s,2H),3.97(q,J=7.1Hz,2H),3.53(s,2H),2.30(s,3H),1.35(s,12H),1.02(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-57.99。

[4051] 步骤3:2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(343c)的制备

[4052] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(6mL)中的2-(4-甲基-2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(343b)(513mg,0.990mmol),在氩气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(220c)(314mg,1.188mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(Pd(PPh_3)$_2$$Cl_2$)(104mg,0.148mmol)和$K_2CO_3$(410mg,2.97mmol)在水(0.6mL)中的溶液,在100℃油浴上加热3h来制备化合物343c。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶(24g),用MeOH/DCM从0-15%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(343c)(614mg,100%收率),为棕色油状物。MS(ES+):621.2(M+1)。

[4053] 步骤4:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(343d)的制备

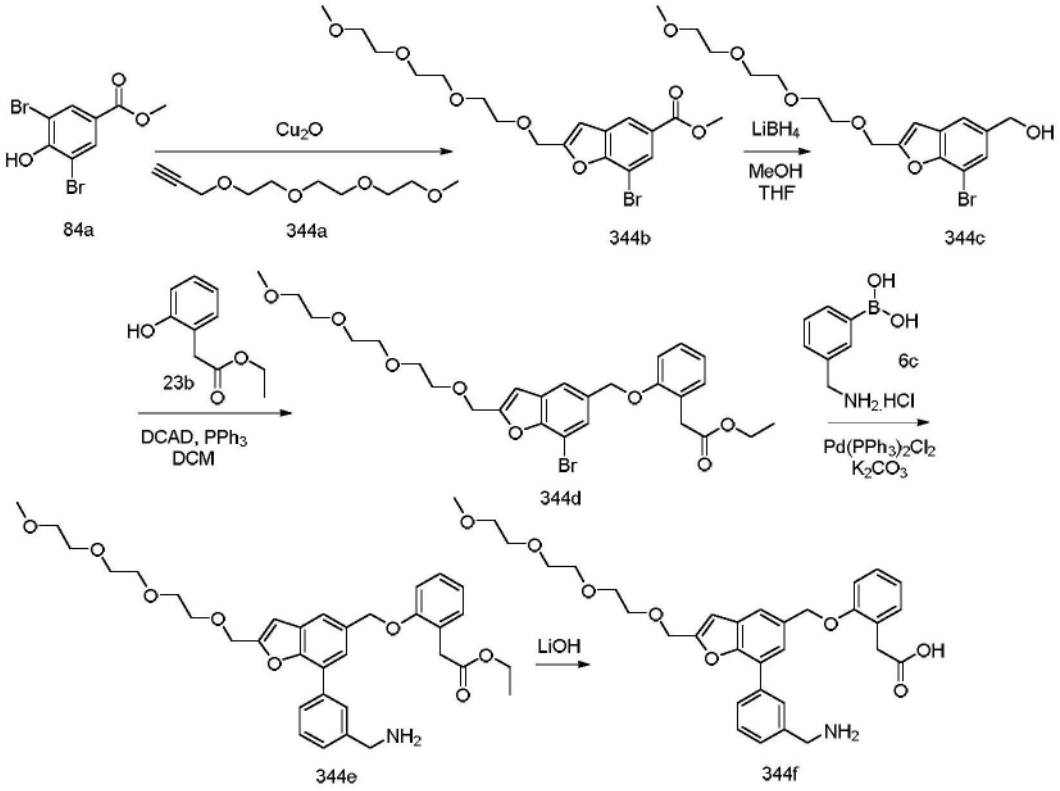
[4054] 根据方案305的步骤3中报道的程序,由在甲醇(10mL)中的2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(343c)(610mg,0.983mmol),使用HCl(在二噁烷中4M;1mL,4.00mmol),并在室温下搅拌1h来制备化合物343d。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DMA80/DCM从0-70%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(343d)(302mg,60%收率),为淡黄色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.91(d,J=1.9Hz,1H),8.55(d,J=4.9Hz,1H),7.93(s,1H),7.72(s,1H),7.62(q,J=4.9Hz,1H),7.09(d,J=7.6Hz,1H),6.98(s,1H),6.74(d,J=7.4Hz,1H),5.29(s,2H),3.96-3.85(m,4H),3.57(s,2H),2.30(s,3H),1.02-0.88(m,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-58.09,-130.71;MS(ES+):517.2(M+1)。

[4055] 步骤5:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)

甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(343e)的制备

[4056] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(6mL)、THF(6mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(343d)(300mg,0.581mmol),使用氢氧化锂(97mg,2.323mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物343e。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(343e)(165mg,58%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.94(q,J=1.6Hz,1H),8.66(d,J=4.9Hz,1H),8.62(d,J=5.9Hz,3H),8.01(s,1H),7.83(t,J=5.3Hz,1H),7.79(s,1H),7.09(d,J=7.5Hz,1H),6.97(d,J=1.6Hz,1H),6.74(d,J=7.5Hz,1H),5.32(s,2H),4.47-4.29(m,2H),3.53(s,2H),2.30(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-58.03,-128.51;MS(ES+):489.1(M+1);MS(ES-):487.1(M-1);$C_{25}H_{20}F_4N_2O_4$.1.3HCl.H_2O的分析计算值:C,54.22;H,4.24;Cl,8.32;N,5.06;实测值:C,54.29;H,4.12;Cl,8.50,N,5.05。

[4057] 方案344

[4058] 

[4059] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(2,5,8,11-四氧杂十二烷基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(344f)的制备

[4060] 步骤1:7-溴-2-(2,5,8,11-四氧杂十二烷基)苯并呋喃-5-甲酸甲酯(344b)的制备

[4061] 根据方案55的步骤1中报道的程序,由在吡啶(150mL)中的3,5-二溴-4-羟基苯甲酸甲酯(84a)(7.66g,24.72mmol),使用2,5,8,11-四氧杂十四-13-炔(344a)(5g,24.72mmol)、氧化铜(I)(1.769g,12.36mmol),并在350mL密封烧瓶中在120℃油浴上加热3h来制备化合物344b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(80g),用己烷中的EtOAc从0-80%洗脱]纯化后得到7-溴-2-(2,5,8,11-四氧杂十二烷基)苯并呋喃-5-甲酸甲酯

(344b)(7.5g,70%收率),为透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.30(d,J=1.5Hz,1H),8.06(d,J=1.5Hz,1H),7.17(s,1H),4.73-4.67(m,2H),3.87(s,3H),3.68-3.63(m,2H),3.60-3.55(m,2H),3.53-3.48(m,6H),3.44-3.39(m,2H),3.22(s,3H)。

[4062] 步骤2:(7-溴-2-(2,5,8,11-四氧杂十二烷基)苯并呋喃-5-基)甲醇(344c)的制备

[4063] 根据方案76的步骤2中报道的程序,由在THF(40mL)中的7-溴-2-(2,5,8,11-四氧杂十二烷基)苯并呋喃-5-甲酸甲酯(344b)(3.7g,8.58mmol),使用$LiBH_4$(6.43mL,25.7mmol,THF中的4M溶液)和MeOH(1.041mL,25.7mmol)制备化合物344c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用己烷中的0-60%EtOAc洗脱]纯化后得到(7-溴-2-(2,5,8,11-四氧杂十二烷基)苯并呋喃-5-基)甲醇(344c)(3.1g,90%收率),为透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.56(dd,J=1.5,0.8Hz,1H),7.48(dd,J=1.5,0.7Hz,1H),7.01(s,1H),5.32(t,J=5.8Hz,1H),4.66-4.61(m,2H),4.56(d,J=5.4Hz,2H),3.65-3.60(m,2H),3.60-3.54(m,2H),3.52-3.47(m,6H),3.43-3.38(m,2H),3.22(s,3H);MS(ES+):436.2(M+Na)。

[4064] 步骤3:2-(2-((7-溴-2-(2,5,8,11-四氧杂十二烷基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(344d)的制备

[4065] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(50mL)中的(7-溴-2-(2,5,8,11-四氧杂十二烷基)苯并呋喃-5-基)甲醇(344c)(1.85g,4.59mmol),使用三苯基膦(1.32g,5.05mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(0.91g,5.05mmol)和在DCM(20mL)中的(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,1.85g,5.05mmol)制备化合物344d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用己烷中的EtOAc/MeOH(9:1)从0-80%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-溴-2-(2,5,8,11-四氧杂十二烷基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(344d)(1.3g,50%收率),为透明油状物;MS(ES+):587.1和589.1(M+Na)。

[4066] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(2,5,8,11-四氧杂十二烷基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(344e)的制备

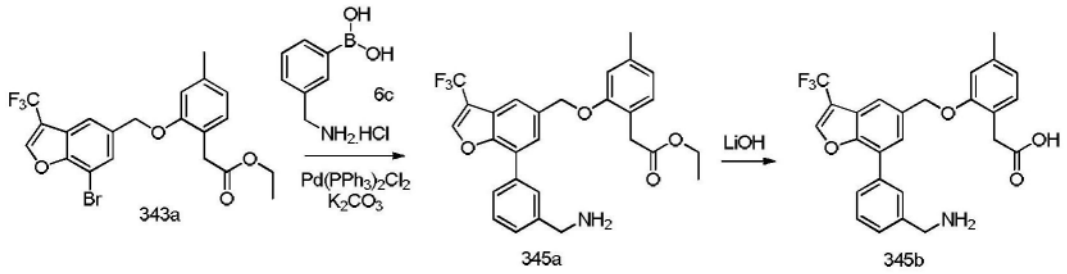
[4067] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(15mL)中的2-(2-((7-溴-2-(2,5,8,11-四氧杂十二烷基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(344d)(500mg,0.88mmol),使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(298mg,1.592mmol)、K_2CO_3(367mg,2.65mmol)在水(3mL)中的溶液、双(三苯基膦)氯化钯(II)(93mg,0.13mmol),并在100℃油浴上加热3h来制备化合物344e。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(2,5,8,11-四氧杂十二烷基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(344e)(186mg,36%收率),为透明油状物,MS(ES+):592.3(M+1)。

[4068] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(2,5,8,11-四氧杂十二烷基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(344f)的制备

[4069] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各6mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(2,5,8,11-四氧杂十二烷基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(344e)(93mg,0.157mmol),使用一水合氢氧化锂(111mg,2.65mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物344f。这样在后处理并通过反相柱色谱法[EZ-PREP,C-18柱,30g,用0.1%HCl水溶液/乙腈从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(2,5,8,11-四氧杂十二烷

基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(344f)(80mg,85%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.25(s,1H,D_2O可交换),8.50(s,3H,D_2O可交换),7.97(d,J=1.9Hz,1H),7.93(dt,J=6.7,2.1Hz,1H),7.72(d,J=1.6Hz,1H),7.64(d,J=1.7Hz,1H),7.61-7.55(m,2H),7.24(dd,J=8.4,6.5Hz,2H),7.14-7.06(m,1H),6.99(s,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.26(s,2H),4.67(s,2H),4.13(q,J=5.8Hz,2H),3.66-3.58(m,4H),3.58-3.53(m,2H),3.52-3.46(m,6H),3.41-3.39(m,2H),3.20(s,3H);MS(ES+):564.3(M+1);(ES-):562.2(M-1);$C_{32}H_{37}NO_8$.HCl.H_2O的分析计算值:C,62.18;H,6.52;Cl,5.74;N,2.27;实测值:C,61.84;H,6.47;Cl,5.89;N,2.37。

[4070] 方案345

[4071] 

[4072] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(345b)的制备

[4073] 步骤1:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(345a)的制备

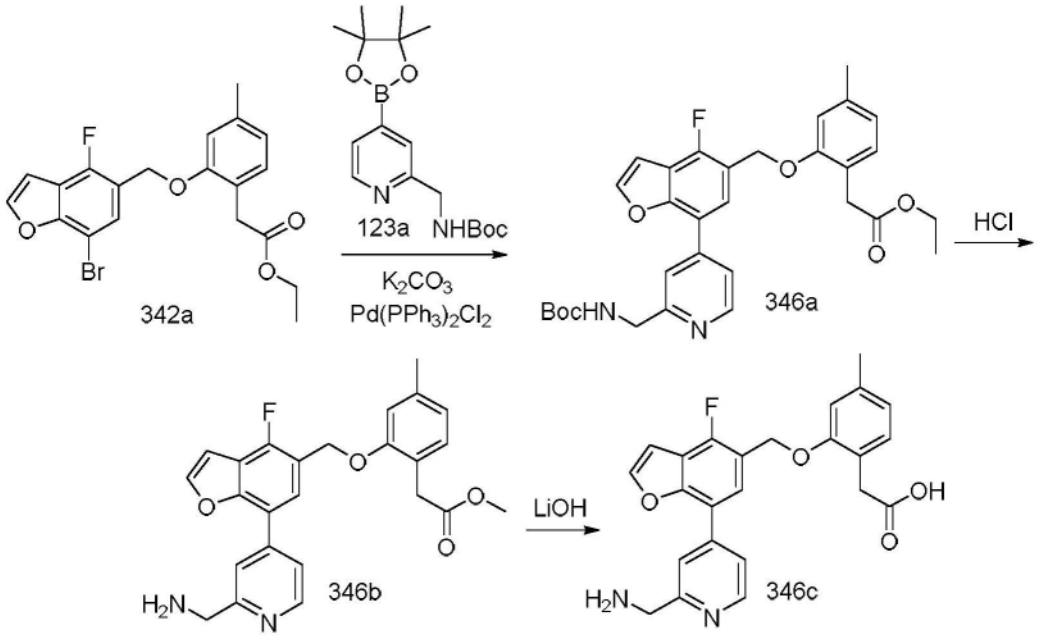
[4074] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-溴-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(343a)(147mg,0.312mmol),使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(71mg,0.468mmol)、K_2CO_3(129mg,0.936mmol)在水(.5mL)中的溶液、双(三苯基膦)氯化钯(II)(33mg,0.047mmol),并在100℃油浴上加热3h来制备化合物345a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用DCM中的DMA80从0-70%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(345a)(104mg,67%收率),为深色油状物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.89(q,J=1.6Hz,1H),7.86-7.66(m,4H),7.55-7.41(m,2H),7.09(d,J=7.5Hz,1H),6.98(d,J=1.4Hz,1H),6.74(dd,J=7.5,1.4Hz,1H),5.28(s,2H),3.90(q,J=7.1Hz,2H),3.82(s,2H),3.57(s,2H),2.30(s,3H),0.96(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-58.08.MS(ES+):498.1(M+1)。

[4075] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(345b)的制备

[4076] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各6mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(345a)(101mg,0.203mmol),使用一水合氢氧化锂(60mg,1.43mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物345b。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C-18柱,50g,用0.1%HCl水溶液和乙腈从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(345b)(69mg,72%收率)HCl盐,为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.00(s,1H),8.83(q,J=1.7Hz,1H),8.49(s,2H),7.94(d,J=2.0Hz,1H),7.85(ddd,J=5.0,

3.2,1.8Hz,1H),7.81-7.71(m,2H),7.62-7.49(m,2H),7.03(d,J＝7.5Hz,1H),6.90(d,J＝1.5Hz,1H),6.67(d,J＝7.6Hz,1H),5.23(s,2H),4.07(s,2H),3.48(s,2H),2.22(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-58.01;MS(ES+):470.1(M+1);MS(ES-):468.1(M-1);$C_{26}H_{22}F_3NO_4$.HCl.0.25H_2O的分析计算值:C,61.18;H,4.64;Cl,6.95;N,2.74;实测值:C,61.17;H,4.48;Cl,6.91;N,2.72。

[4077] 方案346

[4078] 

[4079] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(346c)的制备

[4080] 步骤1:2-(2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(甲基苯基)乙酸乙酯(346a)的制备

[4081] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-溴-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(342a)(186mg,0.442mmol),在氩气氛下使用((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(123a)(221mg,0.662mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(47mg,0.066mmol)和K_2CO_3(183mg,1.325mmol)在水(0.5mL)中的溶液,在100℃油浴上加热3h来制备化合物346a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶(24g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(346a)(242mg,100%收率),为深色油状物。MS(ES+):549.2(M+1)。

[4082] 步骤2:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸甲酯(346b)的制备

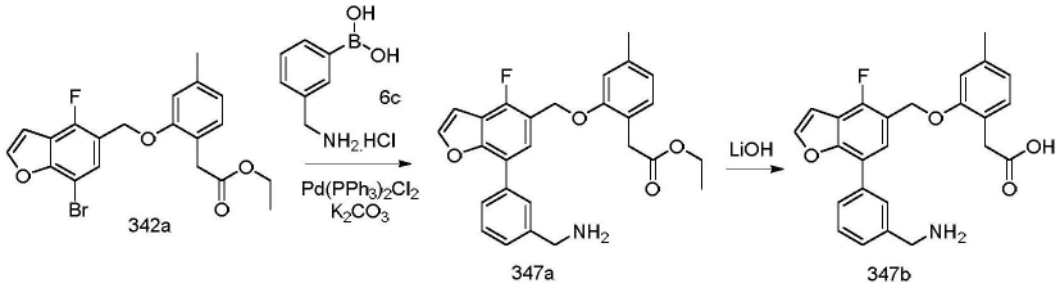
[4083] 根据方案305的步骤3中报道的程序,由在甲醇(6mL)中的2-(2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(346a)(240mg,0.437mmol),使用HCl(在二噁烷中4M;0.6mL,2.4mmol),并在室温下搅拌过夜制备化合物346b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DMA80/DCM从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基

苯基)乙酸甲酯(346b)(152mg,80%收率),为透明油状物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.63(d,J=5.2Hz,1H),8.22(d,J=2.3Hz,1H),8.00-7.94(m,1H),7.87(d,J=6.8Hz,1H),7.75(dd,J=5.2,1.8Hz,1H),7.26(d,J=2.3Hz,1H),7.09(d,J=7.5Hz,1H),7.05(d,J=1.5Hz,1H),6.80-6.65(m,1H),5.27(d,J=1.3Hz,2H),3.93(s,2H),3.55(s,2H),3.40(s,3H),2.32(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO)δ-122.71.MS(ES+):435.2(M+1)。

[4084] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(346c)的制备

[4085] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(6mL)、THF(6mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸甲酯(346b)(150mg,0.334mmol),使用氢氧化锂(88mg,2.097mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物346c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(346c)(128mg,91%收率)HCl盐,为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.75(d,J=5.5Hz,1H),8.69(s,3H),8.18(dd,J=4.1,2.0Hz,2H),8.01(dd,J=5.5,1.7Hz,1H),7.95(d,J=6.7Hz,1H),7.21(d,J=2.3Hz,1H),7.02(d,J=7.5Hz,1H),6.96(d,J=1.6Hz,1H),6.76-6.60(m,1H),5.22(s,2H),4.28(s,2H),3.45(s,2H),2.24(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-120.99;MS(ES+):421.1(M+1);MS(ES-):419.1(M-1);$C_{24}H_{21}FN_2O_4$.1.9HCl.1.25H_2O的分析计算值:C,56.28;H,5.00;Cl,13.15;N,5.47;实测值:C,56.15;H,4.64;Cl,13.06;N,5.31。

[4086] 方案347

[4087] 

[4088] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(347b)的制备

[4089] 步骤1:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(347a)的制备

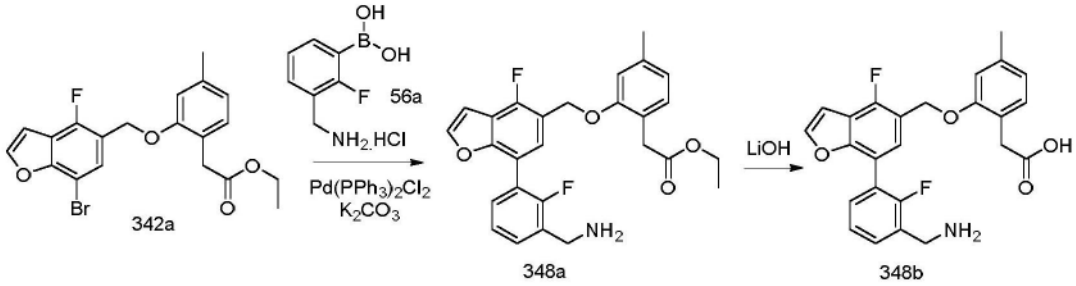
[4090] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-溴-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(342a)(147mg,0.349mmol),使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(79mg,0.523mmol)、K_2CO_3(145mg,1.047mmol)在水(0.5mL)中的溶液、双(三苯基膦)氯化钯(II)(37mg,0.052mmol),并在100℃油浴上加热3h来制备化合物347a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-70%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(347a)(102mg,65%收率),为深色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.17(d,J=2.3Hz,1H),7.79(s,1H),7.72-7.63(m,2H),7.46(t,J=7.5Hz,1H),7.40(d,J=7.7Hz,1H),7.20(d,J=2.3Hz,1H),7.08(d,J=7.5Hz,1H),7.04(d,J=1.5Hz,1H),6.74(d,J=7.5Hz,1H),5.25(s,2H),3.90-3.76(m,4H),3.51(s,2H),2.32(s,3H),0.90(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR

(282MHz,DMSO-d_6)δ-125.59.MS(ES+):448.2(M+1)。

[4091] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(347b)的制备

[4092] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各6mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(347a)(100mg,0.223mmol),使用一水合氢氧化锂(52mg,1.239mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物347b。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C-18柱,50g,用0.1%HCl水溶液和乙腈从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(347b)(76mg,81%收率)HCl盐,为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6,D_2O交换)δ8.09(d,J=2.3Hz,1H),7.92(d,J=1.8Hz,1H),7.88(dd,J=7.6,1.6Hz,1H),7.69(d,J=6.8Hz,1H),7.64-7.45(m,2H),7.17(d,J=2.3Hz,1H),7.06(d,J=7.5Hz,1H),6.99(d,J=1.5Hz,1H),6.73(d,J=7.5Hz,1H),5.23(s,2H),4.11(s,2H),3.47(s,2H),2.28(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-124.86;MS(ES+):420.1(M+1);MS(ES-):418.1(M-1);$C_{25}H_{22}FNO_4$.HCl.0.25H_2O的分析计算值:C,65.22;H,5.14;Cl,7.70;N,3.04;实测值:C,65.15;H,5.10;Cl,7.85;N,3.09。

[4093] 方案348

[4094] 

[4095] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(348b)的制备

[4096] 步骤1:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(348a)的制备

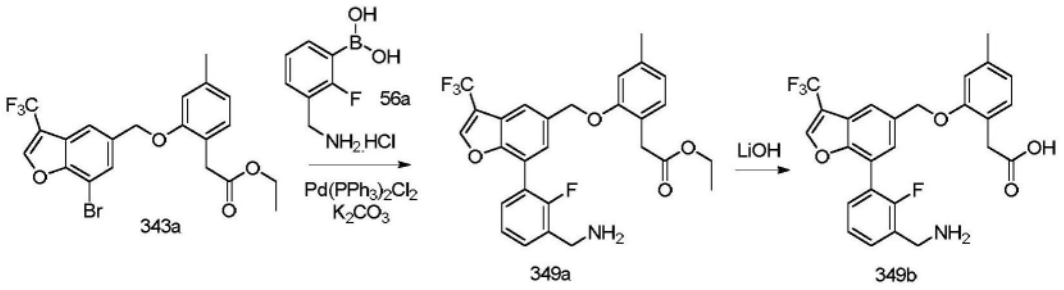
[4097] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-溴-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(342a)(150mg,0.356mmol),使用(3-(氨甲基)-2-氟苯基)硼酸盐酸盐(56a)(110mg,0.534mmol)、K_2CO_3(148mg,1.068mmol)在水(0.5mL)中的溶液、双(三苯基膦)氯化钯(II)(38mg,0.053mmol),并在100℃油浴上加热3h来制备化合物348a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-70%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(348a)(132mg,80%收率),为深色油状物。MS(ES+):466.1(M+1)。

[4098] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(348b)的制备

[4099] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各6mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(348a)(129mg,0.277mmol),使用一水合氢氧化锂(75mg,1.787mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物348b。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C-18柱,50g,用0.1%HCl水溶液和乙腈从0-100%洗

脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(348b)(56mg,46%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6,D_2O交换)δ8.09(d,J=2.3Hz,1H),7.67(qd,J=7.8,1.8Hz,2H),7.58(d,J=6.7Hz,1H),7.45(t,J=7.7Hz,1H),7.21(d,J=2.3Hz,1H),7.08(d,J=7.5Hz,1H),7.03(d,J=1.6Hz,1H),6.83-6.67(m,1H),5.27(s,2H),4.19(s,2H),3.48(s,2H),2.31(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.52,-123.72.MS(ES+):438.1(M+1);MS(ES-):436.1(M-1);$C_{25}H_{21}F_2NO_4$.HCl.0.75H_2O的分析计算值:C,61.60;H,4.86;Cl,7.27;N,2.87;实测值:C,61.59;H,4.85;Cl,7.40;N,2.91。

[4100] 方案349

[4101] 

[4102] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(349b)的制备

[4103] 步骤1:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(349a)的制备

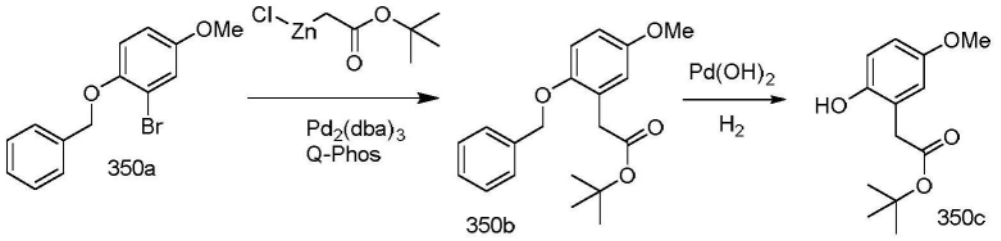
[4104] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-溴-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(343a)(154mg,0.327mmol),使用(3-(氨甲基)-2-氟苯基)硼酸盐酸盐(56a)(101mg,0.490mmol)、K_2CO_3(135mg,0.98mmol)在水(0.5mL)中的溶液、双(三苯基膦)氯化钯(II)(34mg,0.049mmol),并在100℃油浴上加热3h来制备化合物349a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-70%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(349a)(145mg,86%收率),为深色油状物。MS(ES+):516.2(M+1)。

[4105] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(349b)的制备

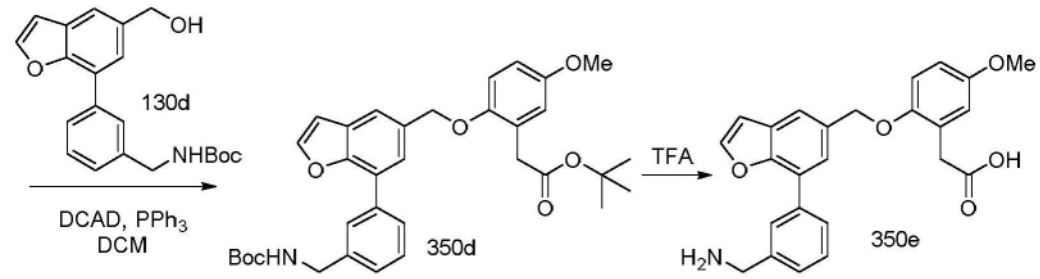
[4106] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各6mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(349a)(142mg,0.275mmol),使用一水合氢氧化锂(105mg,2.502mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物349b。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C-18柱,50g,用0.1%HCl水溶液和乙腈从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(349b)(61mg,45%收率)HCl盐,为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6,D_2O交换)δ8.78(t,J=1.8Hz,1H),7.93(s,1H),7.79-7.63(m,3H),7.48(t,J=7.7Hz,1H),7.10(d,J=7.5Hz,1H),6.98(d,J=1.5Hz,1H),6.77(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),5.30(s,2H),4.21(s,2H),3.54(s,2H),2.30(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-58.02,-118.61.MS(ES+):488.1(M+1);MS(ES-):486.1(M-1);$C_{26}H_{21}F_4NO_4$.HCl.0.5H_2O的分析计算

值:C,58.60;H,4.35;Cl,6.65;N,2.63;实测值:C,58.81;H,4.37;Cl,6.49;N,2.64。

[4107] 方案350



[4108]



[4109] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-甲氧基苯基)乙酸(350e)的制备

[4110] 步骤1:2-(2-(苄氧基)-5-甲氧基苯基)乙酸叔丁酯(350b)的制备

[4111] 向1-(苄氧基)-2-溴-4-甲氧基苯(350a)(0.5g,1.71mmol;CAS#151039-11-1)、$Pd_2(dba)_3$(0.16g,0.17mmol)和Q-Phos(0.12g,0.17mmol)在THF(10mL)中的搅拌悬浮液中添加(2-叔丁氧基-2-氧代乙基)氯化锌(II)(乙醚中的0.5M溶液;6.82mL,3.41mmol),并在氩气氛和70℃下加热2h。将反应物冷却到室温,用乙酸乙酯(30mL)和盐水(5mL)稀释。将混合物搅拌10分钟,并通过硅藻土小垫过滤。将有机层分离,并用乙酸乙酯(50mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水(25mL)洗涤,干燥并浓缩。通过快速柱色谱法(硅胶,12g,用已烷中的乙酸乙酯从0-50%洗脱)纯化得到的粗残留物,得到2-(2-(苄氧基)-5-甲氧基苯基)乙酸叔丁酯(350b)(0.5g,89%收率),为油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.49-7.30(m,5H),6.95(d,J=8.7Hz,1H),6.82(d,J=3.0Hz,1H),6.78(dd,J=8.7,3.1Hz,1H),5.03(s,2H),3.69(s,3H),3.51(s,2H),1.33(s,9H)。MS(ES+):351.1(M+Na)。

[4112] 步骤2:2-(2-羟基-5-甲氧基苯基)乙酸叔丁酯(350c)的制备

[4113] 向2-(2-(苄氧基)-5-甲氧基苯基)乙酸叔丁酯(350b)(0.5g,1.52mmol)在MeOH(15mL)中的溶液中添加碳载氢氧化钯,20重量%负载量(干基)、基质碳、湿载体(0.107g,0.152mmol),并在大气压下氢化18h。将反应混合物通过硅藻土过滤以移除催化剂并真空浓缩,得到2-(2-羟基-5-甲氧基苯基)乙酸叔丁酯(350c)(0.25g,69%收率),为浅红色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.97-8.95(m,1H),6.72-6.66(m,2H),6.66-6.60(m,1H),3.64(s,3H),3.41(s,2H),1.39(s,9H)。MS(ES+):261.1(M+Na)。

[4114] 步骤3:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-甲氧基苯基)乙酸叔丁酯(350d)的制备

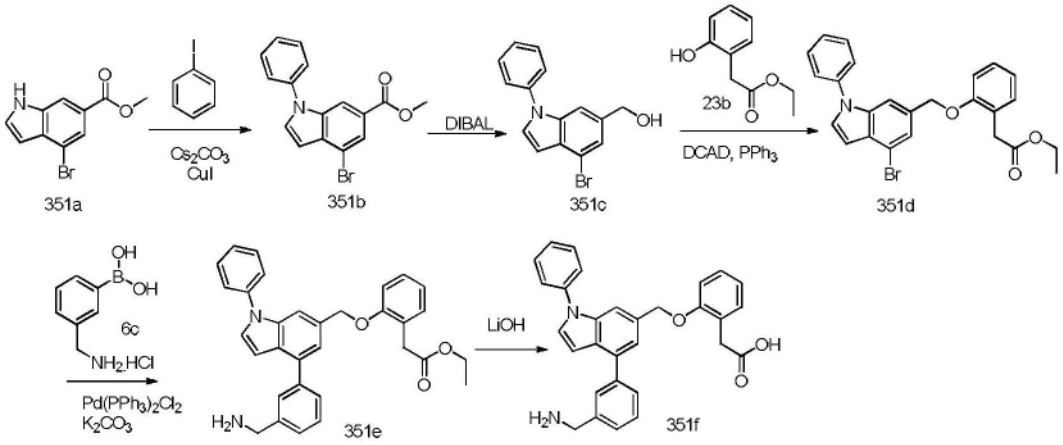
[4115] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(5mL)中的3-(5-(羟甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(130d)(0.18g,0.51mmol),使用三苯基膦(0.17g,0.66mmol)、2-(2-羟基-5-甲氧基苯基)乙酸叔丁酯(350c)(0.16g,0.66mmol)和在DCM(5mL)中的(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,0.24g,0.66mmol)制备化合物350d。这样在后处理

并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc从0-30%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-甲氧基苯基)乙酸叔丁酯(350d)(0.1g,34%收率),为白色油状物。MS(ES+)474.2(M-Boc+1),596.2(M+Na)。

[4116] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-甲氧基苯基)乙酸(350e)的制备

[4117] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(3mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-甲氧基苯基)乙酸叔丁酯(350d)(0.1g,0.17mmol),使用TFA(0.27mL,3.49mmol),并在室温下搅拌12h来制备化合物350e。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-甲氧基苯基)乙酸(350e)(0.03g,43%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.26(s,1H),8.34(s,3H),8.10(d,J=2.2Hz,1H),7.99(s,1H),7.97-7.88(m,1H),7.74(d,J=1.6Hz,1H),7.67-7.50(m,3H),7.06(d,J=2.2Hz,1H),7.03(s,1H),6.85(d,J=3.1Hz,1H),6.79(dd,J=8.8,3.1Hz,1H),5.19(s,2H),4.14(s,2H),3.69(s,3H),3.57(s,2H);MS(ES+):418.1(M+1);MS(ES-):416.1(M-1);$C_{25}H_{23}NO_5$.HCl.H_2O的分析计算值:C,63.63;H,5.55;Cl,7.51;N,2.97;实测值:C,63.68;H,5.30;Cl,7.78;N,3.00。

[4118] 方案351

[4119] 

[4120] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-苯基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(351f)的制备

[4121] 步骤1:4-溴-1-苯基-1H-吲哚-6-甲酸甲酯(351b)的制备

[4122] 向4-溴-1H-吲哚-6-甲酸甲酯(351a)(0.8g,3.15mmol;CAS#882679-96-1)和碘苯(0.77g,3.78mmol)在DMF(10mL)中的溶液中添加碳酸铯(1.54g,4.72mmol)和碘化铜(I)(0.15g,0.79mmol)。在微波条件下将混合物在140℃下加热60分钟。将混合物冷却到室温,用水稀释并用乙酸乙酯(3x 100mL)萃取。将合并的有机层用水(50mL)、盐水(30mL)洗涤,干燥并浓缩。通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用己烷中的EtOAc从0-50%洗脱)纯化得到的残留物,得到4-溴-1-苯基-1H-吲哚-6-甲酸甲酯(351b)(0.23g,23%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.07-8.01(m,2H),7.90(d,J=1.2Hz,1H),7.75-7.58(m,4H),7.58-7.47(m,1H),6.78(dd,J=3.2,0.9Hz,1H),3.85(d,J=2.5Hz,3H);MS(ES+):330.0&332.0(M+1)。

[4123] 步骤2:(4-溴-1-苯基-1H-吲哚-6-基)甲醇(351c)的制备

[4124] 根据方案212的步骤2中报道的程序,由在DCM(10mL)中的4-溴-1-苯基-1H-吲哚-6-甲酸甲酯(351b)(0.38g,1.15mmol),使用在DCM中的1M DIBAL-H(2.88mL,2.88mmol)制备化合物351c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶12g,用己烷中的0-50%EtOAc洗脱)纯化后得到(4-溴-1-苯基-1H-吲哚-6-基)甲醇(351c)(0.3g,86%收率),为白色固体;MS(ES+):303.9(M+1)。

[4125] 步骤3:2-(2-((4-溴-1-苯基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(351d)的制备

[4126] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(10mL)中的(4-溴-1-苯基-1H-吲哚-6-基)甲醇(351c)(0.3g,0.99mmol),使用三苯基膦(0.34g,1.29mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(0.23g,1.29mmol)和在DCM(10mL)中的(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,0.47g,1.29mmol)制备化合物351d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶12g,用己烷中的EtOAc从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-溴-1-苯基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(351d)(0.21g,46%收率),为无色油状物;MS(ES+):487.1(M+Na);MS(ES-):463.1&465.0(M-1)。

[4127] 步骤4:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-苯基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(351e)的制备

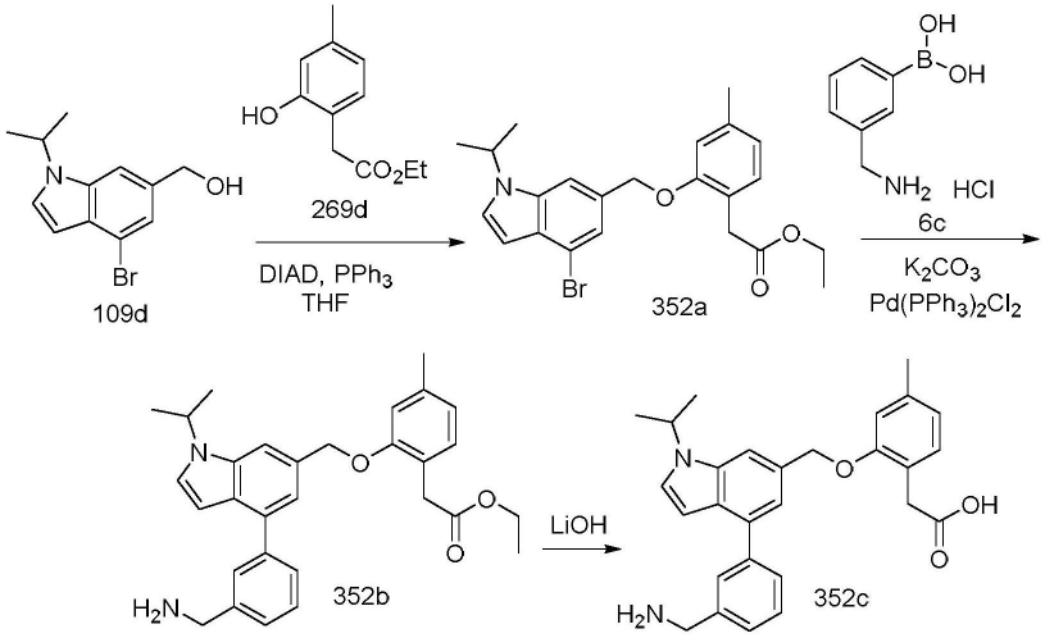
[4128] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((4-溴-1-苯基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(351d)(0.2g,0.43mmol),使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(0.12g,0.65mmol)、K_2CO_3(0.18g,1.29mmol)在水(2mL)中的溶液、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(0.05g,0.07mmol),并在100℃和Ar气氛下加热2h来制备化合物351e。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的MeOH从0-20%洗脱]、接着进行反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-苯基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(351e)(0.15g,71%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.74(d,J=3.3Hz,1H),7.68(q,J=1.5Hz,1H),7.63(q,J=3.2Hz,5H),7.55-7.41(m,3H),7.41-7.34(m,1H),7.32-7.17(m,3H),7.11(dd,J=8.3,1.2Hz,1H),6.89(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.82(dd,J=3.4,0.8Hz,1H),5.24(s,2H),3.82(d,J=2.8Hz,2H),3.80-3.72(m,2H),3.58(s,2H),0.90(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):491.2(M+1)。

[4129] 步骤5:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-苯基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(351f)的制备

[4130] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(6mL)和MeOH(6mL)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-苯基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(351e)(0.15g,0.31mmol),使用水合氢氧化锂(0.10g,2.45mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物351f。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-苯基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(351f)(0.04g,27%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.85(d,J=1.8Hz,1H),7.79(d,J=3.3Hz,1H),7.75-7.68(m,2H),7.67-7.60(m,4H),7.60-7.50(m,2H),7.46(dtd,J=6.8,4.9,3.2Hz,1H),7.36(d,J=1.3Hz,1H),7.22(dd,J=8.9,6.5Hz,2H),7.09(d,J=8.1Hz,

1H),6.94-6.85(m,2H),5.26(s,2H),4.14(s,2H),3.56(s,2H);MS(ES+):925.3(2M+1);MS(ES-):461.2(M-1);$C_{30}H_{26}N_2O_3$.HCl.1.5H_2O的分析计算值:C,68.50;H,5.75;N,5.33;实测值:C,68.54;H,5.59;N,5.49。

[4131] 方案352

[4132] 

[4133] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(352c)的制备

[4134] 步骤1:2-(2-((4-溴-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(352a)的制备

[4135] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在THF(8mL)中的(4-溴-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲醇(109d)(200mg,0.75mmol),使用三苯基膦(489mg,1.87mmol)、2-(2-羟基-4-甲基苯基)乙酸乙酯(269d)(362mg,1.87mmol)和DIAD(0.36mL,1.87mmol)制备化合物352a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷中的EtOAc/甲醇(9:1)从0-40%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-溴-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(352a)(140mg,42%收率),为浅黄色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.64(d,J=3.3Hz,2H),7.28(d,J=1.1Hz,1H),7.08(d,J=7.5Hz,1H),6.94(d,J=1.5Hz,1H),6.74-6.67(m,1H),6.43-6.38(m,1H),5.16(s,2H),4.76(p,J=6.7Hz,1H),4.01(q,J=7.1Hz,2H),3.56(s,2H),2.29(s,3H),1.47(d,J=6.6Hz,6H),1.06(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):444.1&446.1(M+1)。

[4136] 步骤2:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(352b)的制备

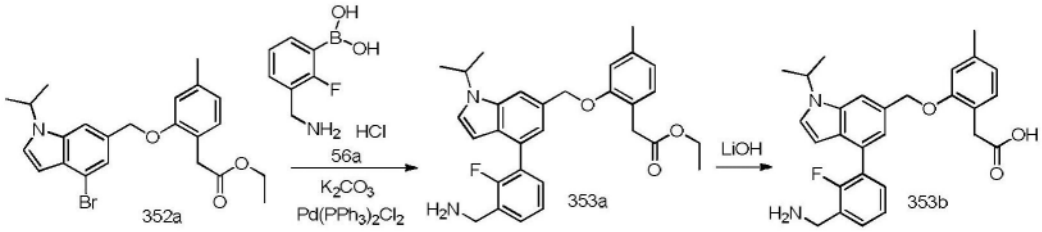
[4137] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((4-溴-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(352a)(140mg,0.32mmol),在氩气氛下使用(3-(氨甲基)苯基)硼酸盐酸盐(6c)(71mg,0.47mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(Pd(PPh_3)$_2Cl_2$)(33mg,0.05mmol)和K_2CO_3(131mg,0.95mmol)在水(0.5mL)中的溶液,在90℃油浴上加热3h来制备化合物352b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶,12g,用DCM中的DMA80从

0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(352b)(70mg,47%收率),为黄色糖浆状物;δ7.63(s,1H),7.60(s,1H),7.57(d,J=3.3Hz,1H),7.49(d,J=7.4Hz,1H),7.42(t,J=7.4Hz,1H),7.33(d,J=7.2Hz,1H),7.16(d,J=1.3Hz,1H),7.07(d,J=7.5Hz,1H),6.99(s,1H),6.71(d,J=7.4Hz,1H),6.58(d,J=3.3Hz,1H),5.22(s,2H),4.80(p,J=6.5Hz,1H),3.90(dt,J=8.1,6.6Hz,2H),3.79(s,2H),3.56(s,2H),2.29(s,3H),1.50(d,J=6.6Hz,6H),0.97(td,J=7.1,1.0Hz,3H);MS(ES+):471.2(M+1)。

[4138] 步骤3:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(352c)的制备

[4139] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(4mL)、THF(4mL)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(352b)(140mg,0.30mmol),使用氢氧化锂(100mg,2.38mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物352c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(352c)(78mg,59%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.41(s,2H),7.81(s,1H),7.68(d,J=7.6Hz,2H),7.60(d,J=3.3Hz,1H),7.56(t,J=7.6Hz,1H),7.48(d,J=7.5Hz,1H),7.22(d,J=1.2Hz,1H),7.08(d,J=7.5Hz,1H),6.99-6.96(m,1H),6.71(d,J=7.6Hz,1H),6.67(d,J=3.2Hz,1H),5.24(s,2H),4.82(p,J=6.6Hz,1H),4.12(s,2H),3.53(s,2H),2.29(s,3H),1.49(d,J=6.6Hz,6H);MS(ES+):885.4(2M+1),MS(ES-):441.2(M-1);$C_{28}H_{30}N_2O_3$.HCl.H_2O的分析计算值:C,67.66;H,6.69;Cl,7.13;N,5.64;实测值:C,67.90;H,6.47;Cl,7.29;N,5.66。

[4140] 方案353

[4141] 

[4142] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(353b)的制备

[4143] 步骤1:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(353a)的制备

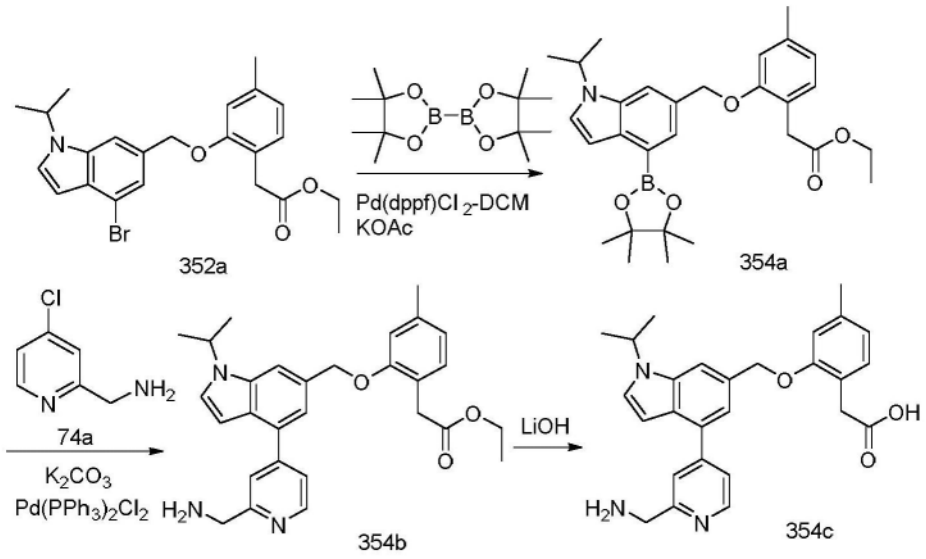
[4144] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((4-溴-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(352a)(200mg,0.45mmol),在氮气氛下使用(3-(氨甲基)-2-氟苯基)硼酸盐酸盐(56a)(139mg,0.68mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(47mg,0.07mmol)和K_2CO_3(187mg,1.35mmol)在水(1mL)中的溶液,在90℃油浴上加热2h来制备化合物353a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶,12g,用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(353a)(160mg,73%收率),为黄色糖浆状物;MS(ES+):489.2(M+1)。

[4145] 步骤2:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(353b)的制备

[4146] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(4mL)、THF(4mL)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(353a)(160mg,0.33mmol),使用氢氧化锂(110mg,2.62mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物353b。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(353b)(95mg,63%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.27(s,2H),7.72(s,1H),7.65(td,J=7.3,1.8Hz,1H),7.61-7.49(m,2H),7.37(t,J=7.6Hz,1H),7.15(s,1H),7.08(d,J=7.5Hz,1H),6.97(d,J=1.6Hz,1H),6.74-6.66(m,1H),6.38(t,J=3.0Hz,1H),5.24(s,2H),4.82(p,J=6.6Hz,1H),4.14(s,2H),3.53(s,2H),2.29(s,3H),1.49(d,J=6.6Hz,6H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.93;MS(ES-):459.2(M-1);$C_{28}H_{29}FN_2O_3$.HCl.H_2O的分析计算值:C,65.30;H,6.26;Cl,6.88;N,5.44;实测值:C,65.48;H,6.19;Cl,6.76;N,5.49。

[4147] 方案354

[4148]



[4149] 2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(354c)的制备

[4150] 步骤1:2-(2-((1-异丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(354a)的制备

[4151] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由2-(2-((4-溴-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(352a)(510mg,1.15mmol),在氩气氛下使用双(频哪醇合)二硼(437mg,1.72mmol)、乙酸钾(338mg,3.44mmol)和在无水二噁烷(10mL)中的Pd(dppf)Cl_2-DCM(141mg,0.17mmol),并在100℃下加热过夜制备化合物354a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(24g),用己烷中的EtOAc/甲醇(9:1)从0-10%洗脱]纯化后得到2-(2-((1-异丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(354a)(310mg,55%收率),为黄色固体;MS(ES$^+$)514.2(M+Na)。

[4152] 步骤2:2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-

甲基苯基)乙酸乙酯(354b)的制备

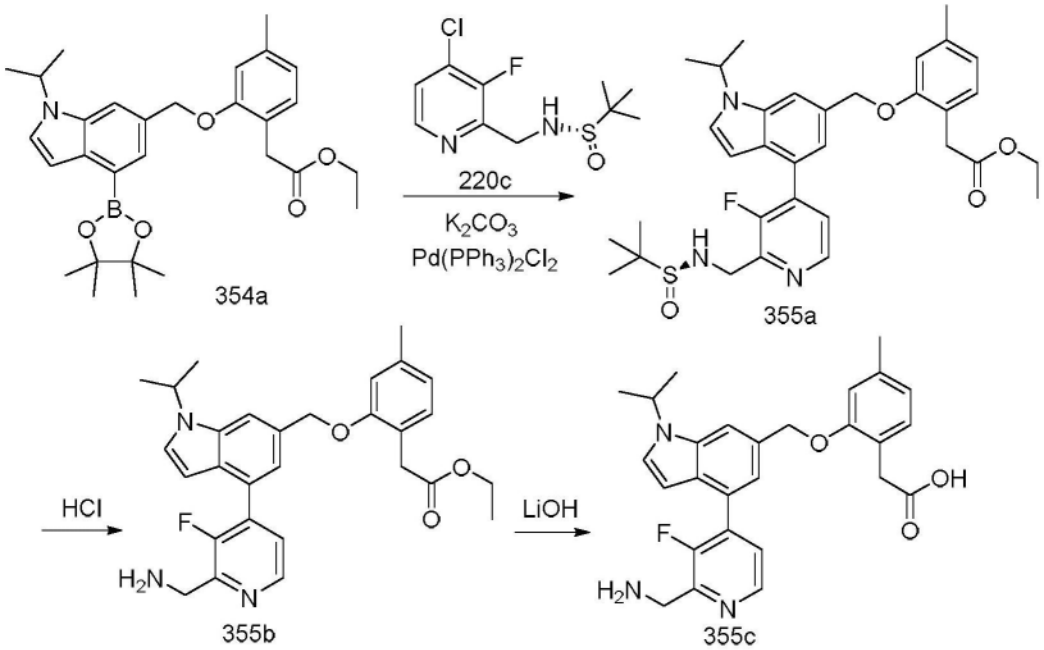
[4153] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(2-((1-异丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(354a)(150mg,0.31mmol),在氮气氛下使用(4-氯吡啶-2-基)甲胺(74a)(131mg,0.92mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(32mg,0.05mmol)和K_2CO_3(127mg,0.26mmol)在水(1mL)中的溶液,在90℃油浴上加热2h来制备化合物354b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶(12g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(354b)(30mg,21%收率),为黄色糖浆状物;MS(ES+):472.2(M+1)。

[4154] 步骤3:2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(354c)的制备

[4155] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(2mL)、THF(2mL)中的2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(354b)(30mg,0.06mmol),使用氢氧化锂(22mg,0.51mmol)在水(0.5mL)中的溶液制备化合物354c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(354c)(7mg,25%收率),为白色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.65(d,J=5.2Hz,1H),7.97(s,1H),7.78-7.70(m,2H),7.67(d,J=3.3Hz,1H),7.45(d,J=1.2Hz,1H),7.04(d,J=7.5Hz,1H),6.91(s,1H),6.72(d,J=3.3Hz,1H),6.71-6.63(m,1H),5.26(s,2H),4.84(p,J=6.6Hz,1H),4.19(s,2H),3.46(s,2H),2.27(s,3H),1.50(d,J=6.6Hz,6H);MS(ES+):444.2(M+1),MS(ES-):442.2(M-1)。

[4156] 方案355

[4157]



[4158] 2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(355c)的制备

[4159] 步骤1:2-(2-((4-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-

异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(355a)的制备

[4160] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(2-((1-异丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(354a)(190mg,0.39mmol),在氩气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(220c)(205mg,0.77mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(41mg,0.06mmol)和K_2CO_3(160mg,1.16mmol)在水(1mL)中的溶液,在90℃油浴上加热3h来制备化合物355a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶(24g),用MeOH/DCM从0-15%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(355a)(100mg,44%收率),为黄色油状物;MS(ES+):594.3(M+1)。

[4161] 步骤2:2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(355b)的制备

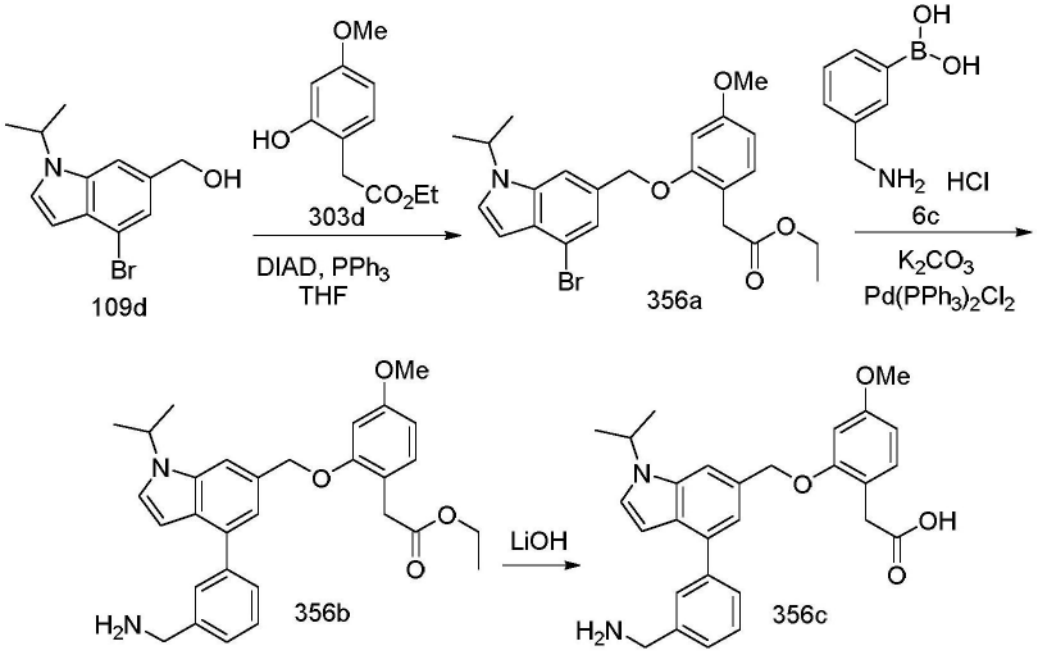
[4162] 根据方案305的步骤3中报道的程序,由在DCM(5mL)中的2-(2-((4-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(355a)(150mg,0.25mmol),使用HCl(在二噁烷中4M;0.19mL,0.76mmol),并在室温下搅拌1h来制备化合物355b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DMA80/DCM从0-70%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(355b)(95mg,77%收率),为淡黄色油状物;MS(ES+):490.3(M+1)。

[4163] 步骤3:2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基乙酸(355c)的制备

[4164] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(4mL)、THF(4mL)中的2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(355b)(90mg,0.18mmol),使用氢氧化锂(62mg,1.47mmol)在水(0.5mL)中的溶液制备化合物355c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(355c)(30mg,35%收率)游离碱,为白色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.46(d,J=4.9Hz,1H),7.77(s,1H),7.61(d,J=3.3Hz,1H),7.51(t,J=5.3Hz,1H),7.27(s,1H),7.07(d,J=7.5Hz,1H),6.95(s,1H),6.70(d,J=7.5Hz,1H),6.37(d,J=2.6Hz,1H),5.25(s,2H),4.83(p,J=6.7Hz,1H),3.97(s,2H),3.51(s,2H),2.28(s,3H),1.49(d,J=6.5Hz,6H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-130.86;MS(ES+):462.2(M+1),MS(ES-):460.2(M-1);$C_{27}H_{28}FN_3O_3$.H2O的分析计算值:C,67.62;H,6.31;N,8.76;实测值:C,67.63;H,6.21;N,8.80。

[4165] 方案356

[4166]



[4167] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(356c)的制备

[4168] 步骤1:2-(2-((4-溴-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(356a)的制备

[4169] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在THF(15mL)中的(4-溴-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲醇(109d)(0.8g,2.98mmol),使用三苯基膦(1.57g,5.97mmol)、2-(2-羟基-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(303d)(1.25g,5.97mmol)和DIAD(1.16mL,5.97mmol)制备化合物356a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷中的EtOAc/甲醇(9:1)从0-40%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-溴-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(356a)(0.53g,39%收率),为浅黄色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.68-7.61(m,2H),7.29(d,J=1.1Hz,1H),7.11(d,J=8.3Hz,1H),6.67(d,J=2.4Hz,1H),6.48(dt,J=8.3,2.9Hz,1H),6.41(dd,J=3.2,0.8Hz,1H),5.17(s,2H),4.74(h,J=6.7Hz,1H),4.04-3.97(m,2H),3.74(s,3H),3.54(s,2H),1.47(d,J=6.6Hz,6H),1.07(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES^+)460.1&462.1(M+1);482.1&484.1(M+Na);MS(ES^+)458.1&460.1(M-1)。

[4170] 步骤2:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(356b)的制备

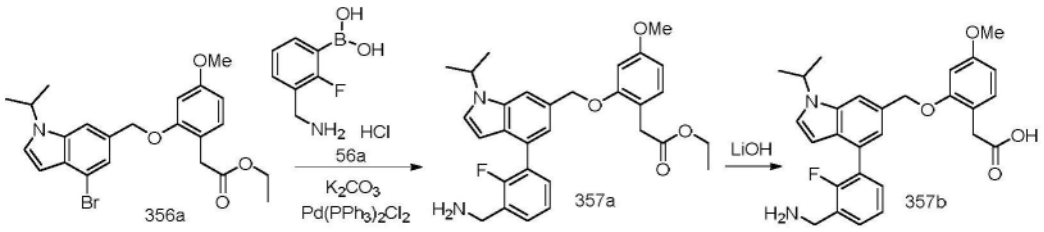
[4171] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((4-溴-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(356a)(0.27g,0.59mmol),在氮气氛下使用(3-(氨甲基)苯基)硼酸盐酸盐(6c)(0.13g,0.88mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(Pd(PPh_3)$_2Cl_2$)(0.06g,0.09mmol)和K_2CO_3(0.24g,1.76mmol)在水(1mL)中的溶液,在90℃油浴上加热3h来制备化合物356b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶(24g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(356b)(0.13g,46%收率),为黄色糖浆状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.63(s,1H),7.59(s,1H),7.57(d,J=3.3Hz,1H),7.51-7.46(m,1H),7.42(t,J=7.5Hz,1H),7.33(d,J=7.6Hz,1H),7.16(d,J=1.3Hz,1H),7.10(d,J=8.3Hz,

1H),6.71(d,J＝2.5Hz,1H),6.58(d,J＝3.3Hz,1H),6.47(dd,J＝8.3,2.4Hz,1H),5.24(s,2H),4.80(p,J＝6.7Hz,1H),3.91(q,J＝7.1Hz,2H),3.80(s,2H),3.74(s,3H),3.54(s,2H),1.49(d,J＝6.7Hz,6H),0.98(t,J＝7.1Hz,3H);MS(ES+):487.3(M+1)。

[4172] 步骤3:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(356c)的制备

[4173] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(2mL)、THF(2mL)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(356b)(120mg,0.28mmol),使用氢氧化锂(83mg,1.97mmol)在水(0.5mL)中的溶液制备化合物356c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(356c)(60mg,53%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.08(d,J＝1.8Hz,1H),7.74(dt,J＝7.9,1.4Hz,1H),7.62(s,1H),7.57(d,J＝3.3Hz,1H),7.48-7.39(m,2H),7.30(dt,J＝7.7,1.3Hz,1H),7.00(d,J＝8.2Hz,1H),6.63(dd,J＝3.3,0.7Hz,1H),6.59(d,J＝2.4Hz,1H),6.38(dd,J＝8.2,2.4Hz,1H),5.25(s,2H),4.80(p,J＝6.6Hz,1H),3.97(s,2H),3.69(s,3H),3.32(s,2H),1.50(d,J＝6.6Hz,6H);MS(ES+):459.2(M+1),917.4(2M+1),MS(ES-):457.2(M-1);$C_{28}H_{30}N_2O_4$.0.5HCl.0.25H_2O的分析计算值:C,70.55;H,6.61;Cl,1.86;N,5.88;实测值:C,70.78;H,6.44;Cl,1.76;N,6.03。

[4174] 方案357

[4175] 

[4176] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(357b)的制备

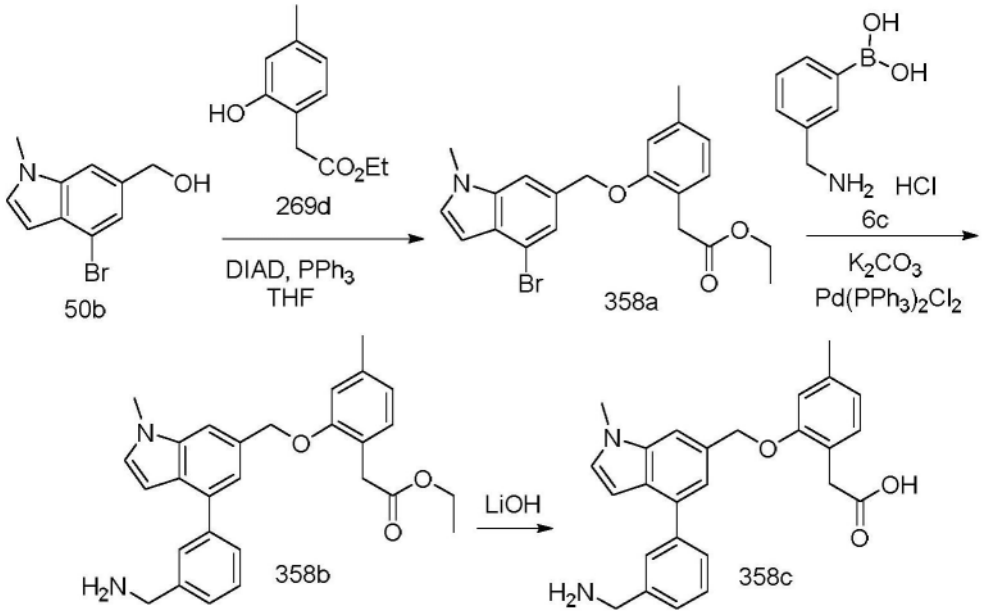
[4177] 步骤1:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(357a)的制备

[4178] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((4-溴-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(356a)(0.27g,0.59mmol),在氮气氛下使用(3-(氨甲基)-2-氟苯基)硼酸盐酸盐(56a)(0.18g,0.88mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(Pd(PPh_3)$_2$$Cl_2$)(0.06g,0.09mmol)和$K_2CO_3$(0.24g,1.76mmol)在水(1mL)中的溶液,在90℃油浴上加热2h来制备化合物357a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶,12g,用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(357a)(0.22g,74%收率),为黄色糖浆状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.63(s,1H),7.54(d,J＝3.2Hz,1H),7.53-7.48(m,1H),7.37(td,J＝7.0,2.6Hz,1H),7.26(t,J＝7.5Hz,1H),7.12-7.07(m,2H),6.71(d,J＝2.4Hz,1H),6.47(dt,J＝8.3,2.5Hz,1H),6.28(t,J＝2.8Hz,1H),5.23(s,2H),4.80(p,J＝6.7Hz,1H),3.89(q,J＝7.1Hz,2H),3.82(s,2H),3.74(s,3H),3.53(s,2H),1.49(d,J＝6.6Hz,6H),0.97(t,J＝7.1Hz,3H);MS(ES+):505.2(M+1);527.2(M+Na)。

[4179] 步骤2:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(357b)的制备

[4180] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(2mL)、THF(2mL)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(357a)(0.22g,0.44mmol),使用氢氧化锂(0.15g,3.49mmol)在水(0.5mL)中的溶液制备化合物357b。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(357b)(65mg,31%收率)游离碱,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.66(s,1H),7.54(d,J=3.3Hz,1H),7.51-7.38(m,2H),7.27(t,J=7.6Hz,1H),7.19(d,J=1.5Hz,1H),7.09(d,J=8.3Hz,1H),6.67(d,J=2.4Hz,1H),6.46(dd,J=8.3,2.4Hz,1H),6.30(t,J=2.7Hz,1H),5.25(s,2H),4.80(p,J=6.7Hz,1H),3.85(s,2H),3.73(s,3H),3.47(s,2H),1.49(d,J=6.6Hz,6H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-121.69;MS(ES+):477.2(M+1),MS(ES-):475.2(M-1);$C_{28}H_{29}FN_2O_4$.0.5H_2O的分析计算值:C,69.26;H,6.23;N,5.77;实测值:C,69.13;H,6.24;N,5.67。

[4181] 方案358

[4182] 

[4183] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(358c)的制备

[4184] 步骤1:2-(2-((4-溴-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(358a)的制备

[4185] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在THF(30mL)中的(4-溴-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲醇(50b)(1.3g,5.41mmol),使用三苯基膦(2.13g,8.12mmol)、2-(2-羟基-4-甲基苯基)乙酸乙酯(269d)(1.58g,8.12mmol)和DIAD(1.58mL,8.12mmol)制备化合物358a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,40g,用己烷中的EtOAc/MeOH(9:1)从0-40%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-溴-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(358a)(1.4g,62%收率),为浅黄色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.56(t,J=1.1Hz,1H),7.47(d,J=3.1Hz,1H),7.30(d,J=1.2Hz,1H),7.08(d,J=7.5Hz,1H),6.97(s,1H),6.72(ddd,J=7.5,

1.6,0.8Hz,1H),6.38(dd,J=3.1,0.8Hz,1H),5.16(s,2H),4.03-3.99(m,2H),3.57(s,2H),3.47(s,3H),2.29(s,3H),1.07(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):417.1&419.0(M+1);439.0&441.1(M+Na);MS(ES-):414.1&416.1(M-1)。

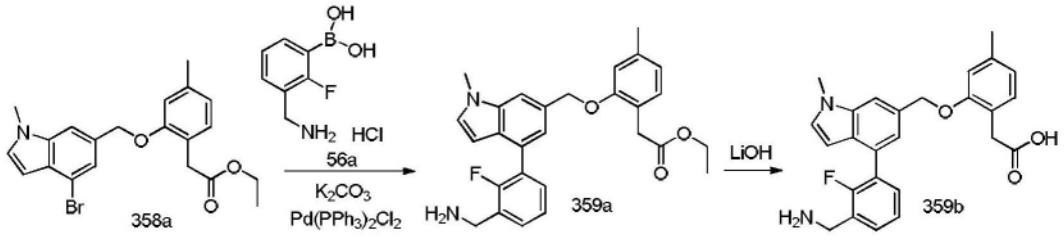
[4186] 步骤2:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(358b)的制备

[4187] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((4-溴-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(358a)(250mg,0.60mmol),在氮气氛下使用(3-(氨甲基)苯基)硼酸盐酸盐(6c)(118mg,0.78mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(63mg,0.09mmol)和K_2CO_3(249mg,1.80mmol)在水(1mL)中的溶液,在90℃油浴上加热3h来制备化合物358b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶(24g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(358b)(130mg,49%收率),为黄色糖浆状物;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.66-7.62(m,1H),7.53-7.47(m,2H),7.43-7.39(m,2H),7.33(d,J=7.5Hz,1H),7.19(d,J=1.3Hz,1H),7.08(d,J=7.5Hz,1H),6.98(d,J=1.6Hz,1H),6.72(dd,J=7.5,1.4Hz,1H),6.56(dd,J=3.2,0.9Hz,1H),5.22(s,2H),3.91(q,J=7.1Hz,2H),3.84(s,3H),3.57(s,2H),3.32(s,2H),2.30(s,3H),0.97(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):443.2(M+1)

[4188] 步骤3:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(358c)的制备

[4189] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(4mL)、THF(4mL)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(358b)(130mg,0.29mmol),使用氢氧化锂(99mg,2.35mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物358c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(358c)(70mg,58%收率)游离碱,为白色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.12(t,J=1.8Hz,1H),7.75(dt,J=7.9,1.4Hz,1H),7.50(s,2H),7.48-7.37(m,2H),7.29(dt,J=7.5,1.4Hz,1H),6.97(d,J=7.5Hz,1H),6.82(d,J=1.6Hz,1H),6.62(dd,J=6.9,2.2Hz,2H),5.24(s,2H),3.96(s,2H),3.85(s,3H),3.34(s,2H),2.24(s,3H);MS(ES-):413.2(M-1);$C_{26}H_{26}N_2O_3.H_2O$的分析计算值:C,72.20;H,6.53;N,6.48;实测值:C,72.19;H,6.52;N,6.50。

[4190] 方案359

[4191] 

[4192] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(359b)的制备

[4193] 步骤1:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(359a)的制备)

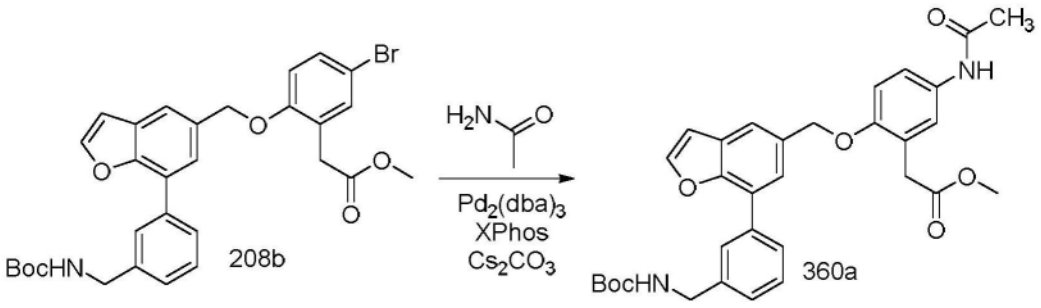
[4194] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((4-溴-1-甲基-

1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(358a)(250mg,0.60mmol),在氮气氛下使用(3-(氨甲基)-2-氟苯基)硼酸盐酸盐(56a)(160mg,0.78mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(63mg,0.09mmol)和K_2CO_3(249mg,1.80mmol)在水(1mL)中的溶液,在90℃油浴上加热3h来制备化合物359a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶(12g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(359a)(160mg,58%收率),为黄色糖浆状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.55(q,J=2.5,1.8Hz,1H),7.53-7.50(m,1H),7.38(d,J=3.2Hz,1H),7.27(t,J=7.5Hz,2H),7.13(q,J=1.6Hz,1H),7.10-7.04(m,1H),7.01-6.95(m,1H),6.71(ddd,J=7.5,1.6,0.8Hz,1H),6.25(ddd,J=3.2,2.3,0.9Hz,1H),5.21(s,2H),3.91(t,J=7.1Hz,2H),3.84(s,3H),3.56(s,2H),3.17(d,J=4.5Hz,2H),2.30(s,3H),0.97(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):461.2(M+1)。

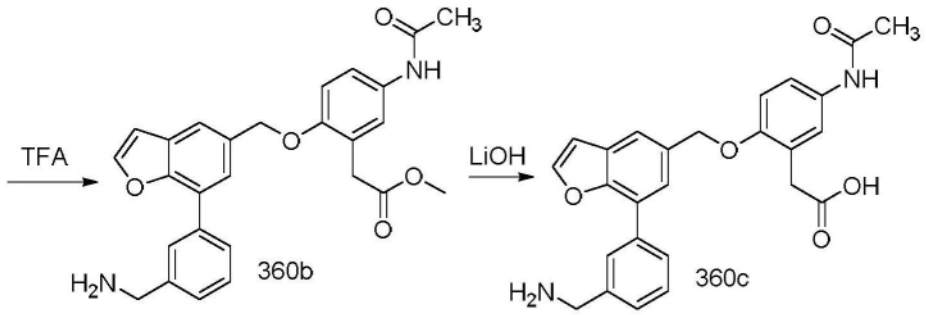
[4195] 步骤2:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(359b)的制备

[4196] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(4mL)、THF(4mL)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(359a)(160mg,0.35mmol)的溶液,使用氢氧化锂(117mg,2.78mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物359b。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(359b)(80mg,53%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.62(d,J=1.2Hz,1H),7.50(td,J=7.3,1.9Hz,1H),7.40(td,J=7.4,1.9Hz,1H),7.36(d,J=3.1Hz,1H),7.26(t,J=7.6Hz,1H),7.19(t,J=1.4Hz,1H),7.05(d,J=7.5Hz,1H),6.91(d,J=1.6Hz,1H),6.70-6.65(m,1H),6.29-6.23(m,1H),5.22(s,2H),3.84(s,2H),3.83(s,3H),3.45(s,2H),2.27(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-121.94;MS(ES+):433.2(M-1);MS(ES-):431.2(M-1);$C_{26}H_{25}FN_2O_3$.1.75H_2O的分析计算值:C,67.30;H,6.19;N,6.04;实测值:C,67.35;H,5.91;N,6.16。

[4197] 方案360



[4198]



[4199] 2-(5-乙酰胺基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(360c)的制备

[4200] 步骤1:2-(5-乙酰胺基-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(360a)的制备

[4201] 根据方案224的步骤1中报道的程序,由在无水甲苯(3mL)中的2-(5-溴-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(208b)(0.3g,0.505mmol),使用乙酰胺(0.05g,0.86mmol)、Cs_2CO_3(0.17g,0.517mmol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦(X-PHOS)(0.02g,0.03mmol)、$Pd_2(dba)_3$(0.02g,0.03mmol),并在120℃微波中加热90分钟来制备化合物360a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,12g,用己烷中的EtOAc从0至50%洗脱]纯化后得到2-(5-乙酰胺基-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(360a)(0.01g,11%收率),为橙色糖浆状物;MS(ES+):459.2(M-Boc+1),581.2(M+Na);MS(ES-):557.2(M-1)。

[4202] 步骤2:2-(5-乙酰胺基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(360b)的制备

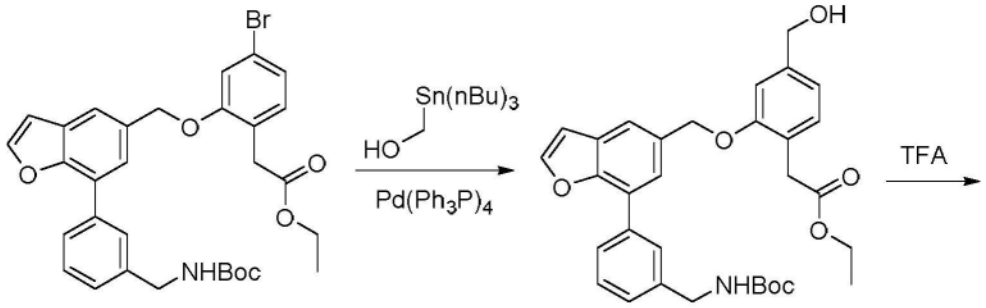
[4203] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(3mL)中的2-(5-乙酰胺基-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(360a)(0.04g,0.07mmol),使用TFA(0.11mL,1.36mmol)制备化合物360b。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(5-乙酰胺基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(360b)(0.03g,100%收率),为白色固体;MS(ES+):459.2(M+1);MS(ES-):457.1(M-1)。

[4204] 步骤3:2-(5-乙酰胺基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(360c)的制备

[4205] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(4mL)和甲醇(4mL)中的2-(5-乙酰胺基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(360b)(0.03g,0.07mmol)的溶液,使用水合氢氧化锂(0.02g,0.41mmol)的水(1mL)溶液制备化合物360c。

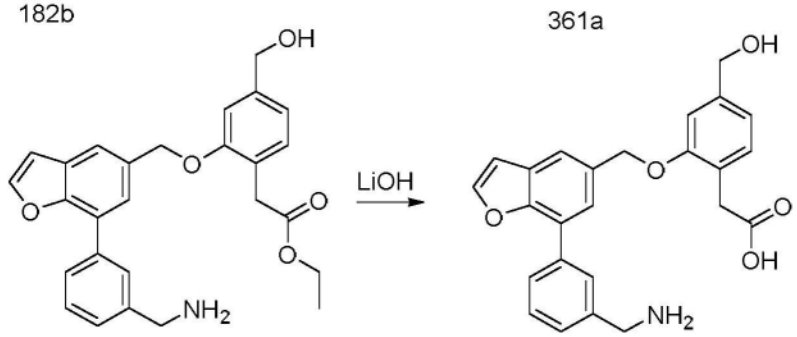
这样在后处理并通过反相柱[C18(30g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(5-乙酰胺基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(360c)(0.01g,43%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.27(s,1H),9.81(s,1H),8.32(s,3H),8.11(d,J=2.2Hz,1H),7.98(d,J=1.7Hz,1H),7.93(dt,J=7.6,1.6Hz,1H),7.75(d,J=1.6Hz,1H),7.66-7.50(m,3H),7.48-7.37(m,2H),7.06(d,J=2.2Hz,1H),7.03(d,J=8.8Hz,1H),5.22(s,2H),4.19-4.10(m,2H),3.56(s,2H),1.99(s,3H);MS(ES+):445.1(M+1),889.3(2M+1);MS(ES-):443.1(M-1),887.3(2M-1)。

[4206] 方案361



182b 361a

[4207]



361b 361c

[4208] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(羟甲基)苯基)乙酸(361c)的制备

[4209] 步骤1:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(羟甲基)苯基)乙酸乙酯(361a)的制备

[4210] 根据方案236的步骤1中报道的程序,由在DMF(4mL)中的2-(4-溴-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(182b)(0.05g,0.084mmol),使用(三丁基甲锡烷基)甲醇(0.04g,0.13mmol)、$Pd(Ph_3P)_4$(0.02g,0.02mmol),并在120℃微波中加热1h来制备化合物361a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,12g,用DCM中的MeOH从0至60%洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(羟甲基)苯基)乙酸乙酯(361a)(0.03g,65%收率),为白色固体;MS(ES+):446.2(M-Boc+1),568.2(M+Na);MS(ES-):544.2(M-1)。

[4211] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(羟甲基)苯基)乙酸乙酯(361b)的制备

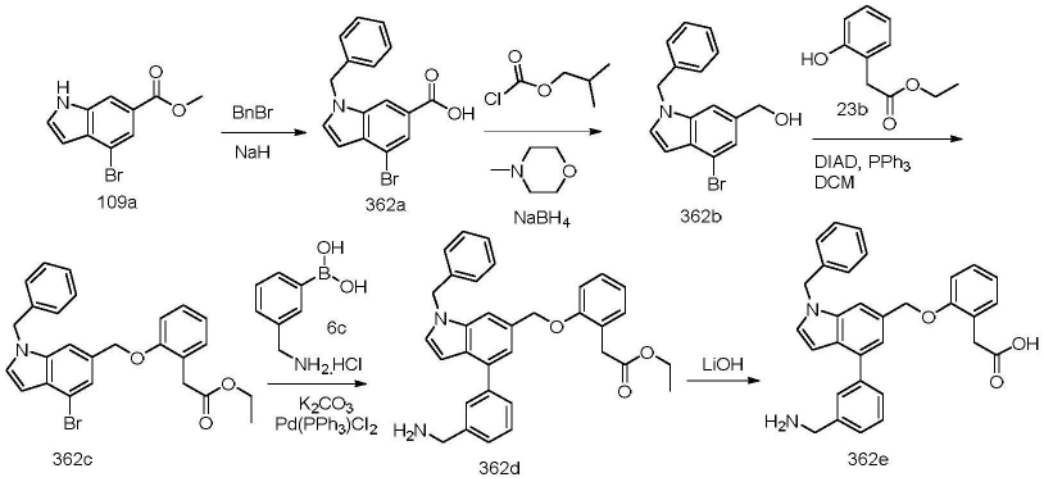
[4212] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(3mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(羟甲基)苯基)乙酸乙酯(361a)(0.09g,0.17mmol),使用TFA(0.25mL,3.30mmol)制备化合物361b。这样在后处理并通过反相柱色谱

法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(羟甲基)苯基)乙酸乙酯(361b)(0.07g,100%收率),为白色固体;MS(ES+):446.2(M+1);MS(ES-):444.1(M-1)。

[4213] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(羟甲基)苯基)乙酸(361c)的制备

[4214] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/甲醇(各4mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(羟甲基)苯基)乙酸乙酯(361b)(73mg,0.16mmol),使用水合氢氧化锂(83mg,1.97mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物361c。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(羟甲基)苯基)乙酸(361c)(0.03g,42%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.19(s,1H),8.36(s,3H),8.11(d,J=2.2Hz,1H),8.00(d,J=1.7Hz,1H),7.94(dt,J=7.5,1.6Hz,1H),7.77(d,J=1.6Hz,1H),7.66(d,J=1.6Hz,1H),7.60(t,J=7.6Hz,1H),7.54(dt,J=7.7,1.6Hz,1H),7.16(d,J=7.6Hz,1H),7.09(d,J=1.5Hz,1H),7.07(d,J=2.2Hz,1H),6.86(dd,J=7.5,1.4Hz,1H),5.25(s,2H),5.21(t,J=5.7Hz,1H),4.47(d,J=5.4Hz,2H),4.14(s,2H),3.57(s,2H);MS(ES+):418.2(M+1),835.3(2M+1);MS(ES-):416.1(M-1);$C_{25}H_{23}NO_5$.1HCl.1.25H_2O的分析计算值:C,63.02;H,5.61;Cl,7.44;N,2.94;实测值:C,63.16;H,5.35;Cl,7.63;N,3.00。

[4215] 方案362

[4216] 

[4217] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-苄基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(362e)的制备

[4218] 步骤1:1-苄基-4-溴-1H-吲哚-6-甲酸(362a)的制备

[4219] 根据方案40的步骤1中报道的程序,由在DMF(25mL)中的4-溴-1H-吲哚-6-甲酸甲酯(109a)(2g,7.87mmol),使用NaH(在矿物油中60%)(0.94g,23.61mmol)和(溴甲基)苯(1.40mL,11.81mmol)制备化合物362a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用己烷中的EtOAc从0-100%洗脱]纯化后得到1-苄基-4-溴-1H-吲哚-6-甲酸(362a)(2.5g,96%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.94(s,1H),8.10(t,J=1.0Hz,1H),7.89(d,J=3.1Hz,1H),7.78(d,J=1.2Hz,1H),7.38-7.22(m,3H),7.22-7.13(m,2H),6.56(dd,J=3.1,0.9Hz,1H),5.58(s,2H);MS(ES+):331.0&333.0(M+1);MS(ES-):329.0&331.0(M-1)。

[4220] 步骤2:(1-苄基-4-溴-1H-吲哚-6-基)甲醇(362b)的制备

[4221] 根据方案23的步骤1中报道的程序,由1-苄基-4-溴-1H-吲哚-6-甲酸(362a)(2g,6.06mmol),使用在THF(50mL)中的N-甲基吗啉(0.80mL,7.27mmol)、氯甲酸异丁酯(0.955mL,7.27mmol)和在水(0.8mL)中的$NaBH_4$(0.69g,18.17mmol)制备化合物362b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc从0-100%洗脱]纯化后得到(1-苄基-4-溴-1H-吲哚-6-基)甲醇(362b)(1.58g,82%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.59(d,J=3.2Hz,1H),7.44-7.41(m,1H),7.35-7.21(m,4H),7.19-7.12(m,2H),6.43(dd,J=3.2,0.9Hz,1H),5.44(s,2H),5.24(t,J=5.8Hz,1H),4.54(d,J=5.7Hz,2H)。MS(ES+):339.1&341.0(M+Na);MS(ES-):314.0&316.1(M-1)。

[4222] 步骤3:2-(2-((1-苄基-4-溴-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(362c)的制备

[4223] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(20mL)中的(1-苄基-4-溴-1H-吲哚-6-基)甲醇(362b)(1g,3.16mmol),使用三苯基膦(1.08g,4.11mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(0.74g,4.11mmol)和(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,1.51g,4.11mmol)在DCM(20mL)中的溶液制备化合物362c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((1-苄基-4-溴-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(362c)(0.28g,18%收率),为白色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.66(d,J=3.2Hz,1H),7.62(t,J=1.0Hz,1H),7.34-7.16(m,8H),7.03(dd,J=8.8,1.1Hz,1H),6.90(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.45(dd,J=3.2,0.8Hz,1H),5.44(s,2H),5.15(s,2H),3.98(q,J=7.1Hz,2H),3.60(s,2H),1.04(t,J=7.1Hz,3H)。MS(ES+):478.1&480.0(M+1)。

[4224] 步骤4:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-苄基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(362d)的制备

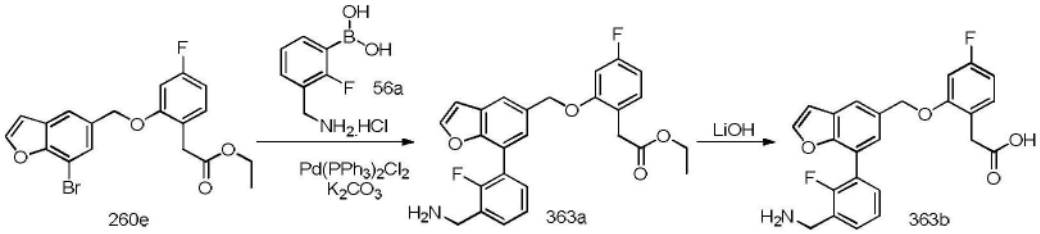
[4225] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((1-苄基-4-溴-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(362c)(0.27g,0.56mmol),在Ar气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(0.16g,0.85mmol)、在水(2mL)中的K_2CO_3(0.23g,1.69mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.06g,0.09mmol),并在100℃油浴上加热3h来制备化合物362d。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的MeOH从0-20%洗脱]纯化、接着通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化两次后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-苄基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(362d)(0.17g,58%收率)HCl盐,为白色固体;MS(ES+)505.2(M+1);527.2(M+Na)。

[4226] 步骤5:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-苄基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(362e)的制备

[4227] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各6mL)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-苄基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(362d)(0.16g,0.32mmol),使用水合氢氧化锂(0.11g,2.54mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物362e。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-苄基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(362e)(0.04g,25%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.24(s,1H),8.34(s,3H),7.81(d,J=1.8Hz,

1H),7.67(ddd,J=12.2,7.7,2.4Hz,3H),7.60-7.45(m,2H),7.36-7.15(m,8H),7.06(d,J=8.1Hz,1H),6.94-6.85(m,1H),6.70(d,J=3.2Hz,1H),5.46(s,2H),5.24(s,2H),4.12(s,2H),3.59(s,2H);MS(ES+):953.4(2M+1);MS(ES-):475.2(M-1);$C_{31}H_{28}N_2O_3$.1.25HCl.1.25H_2O的分析计算值:C,68.36;H,5.88;N,5.14;实测值:C,68.57;H,6.00;N,5.22。

[4228] 方案363

[4229] 

[4230] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(363b)的制备

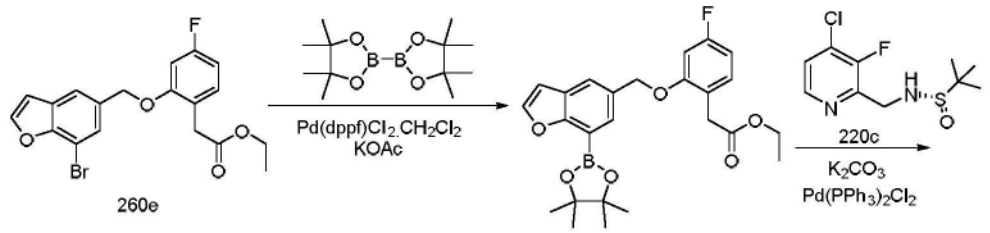
[4231] 步骤1:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(363a)的制备

[4232] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(260e)(200mg,0.491mmol),在氩气氛下使用(3-(氨甲基)-2-氟苯基)硼酸盐酸盐(56a)(125mg,0.610mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(Pd(PPh_3)$_2Cl_2$)(52mg,0.074mmol)、在水(0.5mL)中的碳酸钾(204mg,1.473mmol),在100℃油浴上加热3h来制备化合物363a。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用DCM中的DMA-80从0-50%洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(363a)(179mg,81%收率),为透明油状物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.05(d,J=2.2Hz,1H),7.75(d,J=1.7Hz,1H),7.66-7.55(m,1H),7.51-7.18(m,4H),7.13-6.97(m,2H),6.74(td,J=8.5,2.5Hz,1H),5.24(s,2H),3.90(q,J=7.1Hz,2H),3.84(s,2H),3.59(s,2H),0.97(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-112.63,-121.77.MS(ES+):452.1(M+1)。

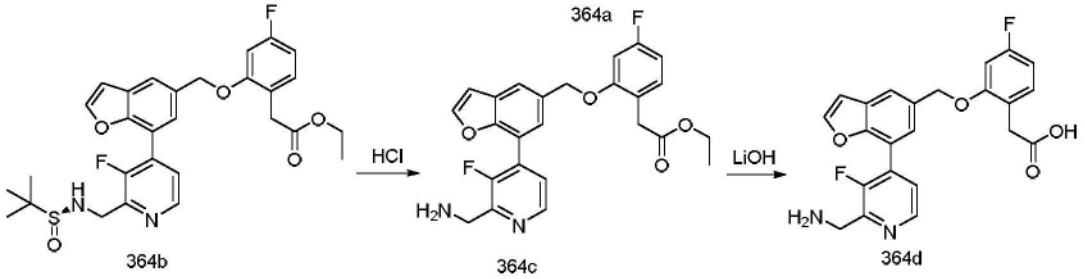
[4233] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(363b)的制备

[4234] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(5.5mL)、THF(5.5mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟化苯基)乙酸乙酯(363a)(175mg,0.388mmol),使用1N氢氧化锂(1.163mL,1.163mmol)制备化合物363b。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(363b)(120mg,73%收率)盐酸盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.06(d,J=2.2Hz,1H),7.82(d,J=1.6Hz,1H),7.68(t,J=7.4Hz,2H),7.50-7.39(m,2H),7.24(dd,J=8.4,6.9Hz,1H),7.07(d,J=2.2Hz,1H),7.02(dd,J=11.4,2.5Hz,1H),6.74(td,J=8.5,2.5Hz,1H),5.28(s,2H),4.18(s,2H),3.55(s,2H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO)δ-112.98,-118.38.MS(ES+):424.1(M+1);(ES-):422.1(M-1);$C_{24}H_{19}F_2NO_4$.HCl.0.5H_2O的分析计算值:C,61.48;H,4.51;Cl,7.56;N,2.99;实测值:C,61.67;H,4.54;Cl,7.38;N,2.98。

[4235] 方案364



[4236]



[4237] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(364d)的制备

[4238] 步骤1:2-(4-氟-2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(364a)的制备

[4239] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(260e)(1.5g,3.68mmol),在氩气氛下使用双(频哪醇合)二硼(1.403g,5.53mmol)、乙酸钾(1.084g,11.05mmol)和在无水二噁烷(50mL)中的Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2(0.301g,0.368mmol),并在90℃下加热过夜制备化合物364a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(40g),用己烷中的EtOAc从0-40%洗脱]纯化后得到2-(4-氟-2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(364a)(1.44g,86%收率),为透明油状物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.07(d,J=2.2Hz,1H),7.83(d,J=1.9Hz,1H),7.65(d,J=1.9Hz,1H),7.24(dd,J=8.4,6.9Hz,1H),7.03(dd,J=11.4,2.5Hz,1H),6.97(d,J=2.2Hz,1H),6.74(td,J=8.5,2.5Hz,1H),5.19(s,2H),3.98(q,J=7.1Hz,2H),3.57(d,J=1.7Hz,2H),1.34(s,12H),1.04(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-112.67。

[4240] 步骤2:2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(364b)的制备

[4241] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(4-氟-2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(364a)(300mg,0.660mmol),在氩气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(220c)(175mg,0.660mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(Pd(PPh_3)$_2Cl_2$)(70mg,0.099mmol)和K_2CO_3(274mg,1.981mmol)在水(0.5mL)中的溶液,在100℃油浴上加热3h来制备化合物364b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶(24g),用DCM中的DMA80从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(364b)(355mg,97%收率),为棕色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.52(dd,J=4.9,0.7Hz,1H),8.09(d,J=2.2Hz,1H),7.86(d,J=1.6Hz,1H),7.70-7.67(m,1H),7.55-7.49(m,1H),7.25(dd,J=8.3,6.9Hz,1H),7.10(d,

J＝2.2Hz,1H),7.06(dd,J＝11.3,2.5Hz,1H),6.75(td,J＝8.5,2.5Hz,1H),5.93-5.75(m,1H),5.27(s,2H),4.41(dd,J＝5.9,2.1Hz,2H),3.91(q,J＝7.1Hz,2H),3.60(s,2H),1.11(s,9H),0.97(t,J＝7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-112.59,-128.04.MS(ES+):557.2(M+1)。

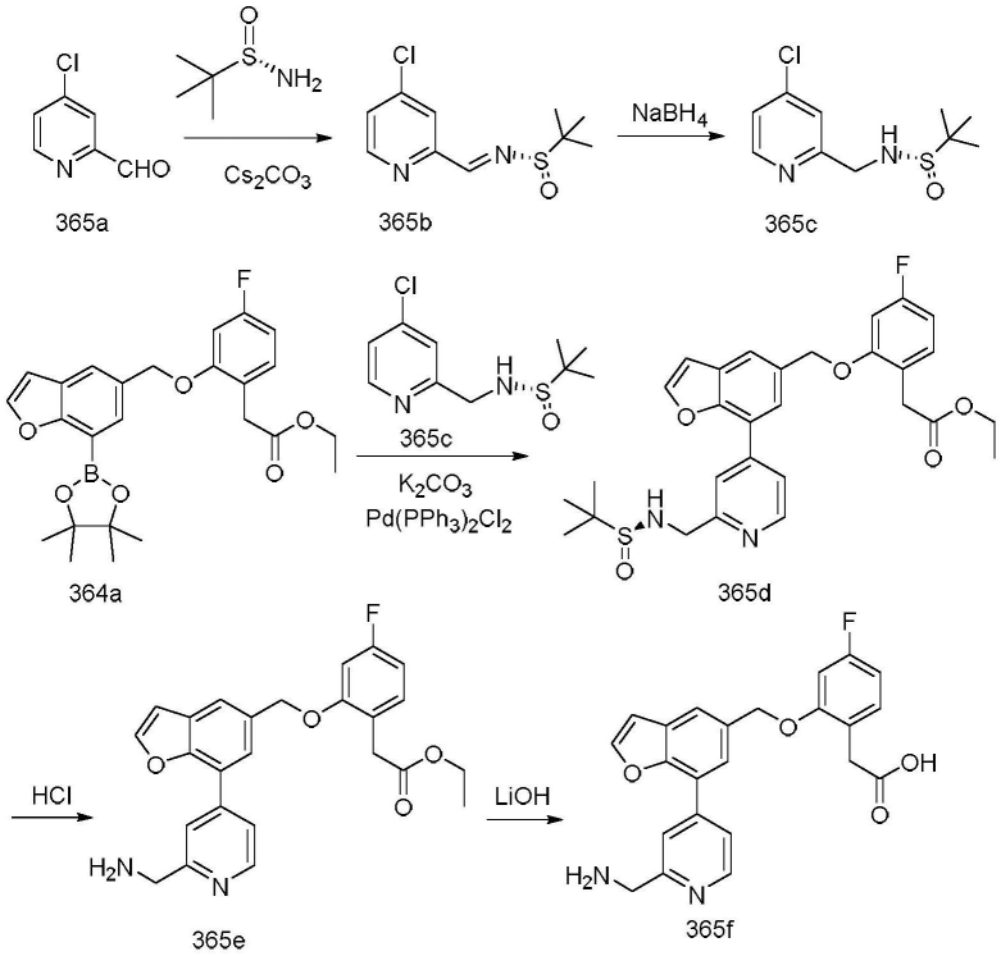
[4242] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(364c)的制备

[4243] 根据方案305的步骤3中报道的程序,由在甲醇(10mL)中的2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(364b)(355mg,0.638mmol),使用HCl(在二噁烷中4M;0.478mL,1.913mmol),并在室温下搅拌30分钟来制备化合物364c。这样在后处理后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(364c)(270mg,94％收率),为黄色油状物,其不经进一步纯化用于下一反应。MS(ES+):453.1(M+1)。

[4244] 步骤4:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(364d)的制备

[4245] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(10mL)、THF(10mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(364c)(270mg,0.597mmol)的溶液,使用1N氢氧化锂(3.58mL,3.58mmol)制备化合物364d。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用0.1％HCl水溶液和乙腈从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(364d)(94mg,0.221mmol,37.1％收率)盐酸盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.63(d,J＝5.0Hz,1H),8.12(d,J＝2.2Hz,1H),7.91(d,J＝1.6Hz,1H),7.81(t,J＝5.3Hz,1H),7.59(d,J＝1.5Hz,1H),7.25(dd,J＝8.4,6.9Hz,1H),7.12(d,J＝2.2Hz,1H),7.03(dd,J＝11.3,2.5Hz,1H),6.74(td,J＝8.5,2.5Hz,1H),5.30(s,2H),4.41-4.32(m,2H),3.56(s,2H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO)δ-112.95,-128.35.MS(ES+):425.1(M+1);(ES-):423.1(M-1);$C_{23}H_{18}F_2N_2O_4$.HCl.0.5H_2O的分析计算值:C,58.79;H,4.29;Cl,7.55;N,5.96;实测值:C,58.94;H,4.24;Cl,7.91;N 6.17。

[4246] 方案365

[4247] 

[4248] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(365f)的制备

[4249] 步骤1:N-((4-氯吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(365b)的制备

[4250] 根据方案220的步骤1中报道的程序,由在DCM(100mL)中的4-氯-2-吡啶甲醛(4-chloropicolinaldehyde)(365a)(15g,106mmol),使用Cs_2CO_3(51.8g,159mmol)、(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(14.77g,122mmol),并在室温下搅拌1h来制备化合物365b。这样在后处理后得到N-((4-氯吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(365b)(25.9g,106mmol,100%收率),其原样用于下一步;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.75(dd,J=5.3,0.6Hz,1H),8.48(s,1H),8.13(dd,J=2.1,0.6Hz,1H),7.76(dd,J=5.3,2.1Hz,1H),1.22(s,9H)。

[4251] 步骤2:(+)-(S)-N-((4-氯吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(365c)的制备

[4252] 根据方案220的步骤2中报道的程序,由在甲醇(300mL)中的N-((4-氯吡啶-2-基)亚甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(365b)(18.5g,76mmol),使用$NaBH_4$(2.86g,76mmol)制备化合物365c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(120g),用己烷中的乙酸乙酯和甲醇的9:1混合物洗脱]纯化后得到(+)-(S)-N-((4-氯吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(365c)(15.7g,84%),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.48(dd,J=5.3,0.6Hz,1H),7.58(dd,J=2.1,0.7Hz,1H),7.43(dd,J=5.4,2.1Hz,1H),5.97(t,J=6.3Hz,1H),4.29(dd,J=6.3,3.3Hz,2H),1.16(s,9H);旋光度$[\alpha]_D$=+45.4(0.81,MeOH)

[4253] 步骤3:2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-

5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(365d)的制备

[4254] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(4-氟-2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(364a)(300mg,0.660mmol),在氩气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(365c)(163mg,0.660mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(70mg,0.099mmol)和K_2CO_3(274mg,1.981mmol)在水(0.5mL)中的溶液,在100℃油浴上加热3h来制备化合物365d。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶(24g),用DCM中的DMA80从0-40%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(365d)(355mg,100%收率),为棕色油状物;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.65(dd,J=5.2,0.8Hz,1H),8.12(d,J=2.2Hz,1H),8.06(dd,J=1.8,0.9Hz,1H),7.83-7.75(m,2H),7.72(d,J=1.6Hz,1H),7.25(dd,J=8.4,6.9Hz,1H),7.11(d,J=2.2Hz,1H),7.05(dd,J=11.3,2.5Hz,1H),6.75(td,J=8.5,2.5Hz,1H),5.96(t,J=6.1Hz,1H),5.27(s,2H),4.40-4.33(m,2H),3.93-3.87(m,2H),3.60(s,2H),1.07(s,9H),0.95(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-112.62.MS(ES+):539.2(M+1)。

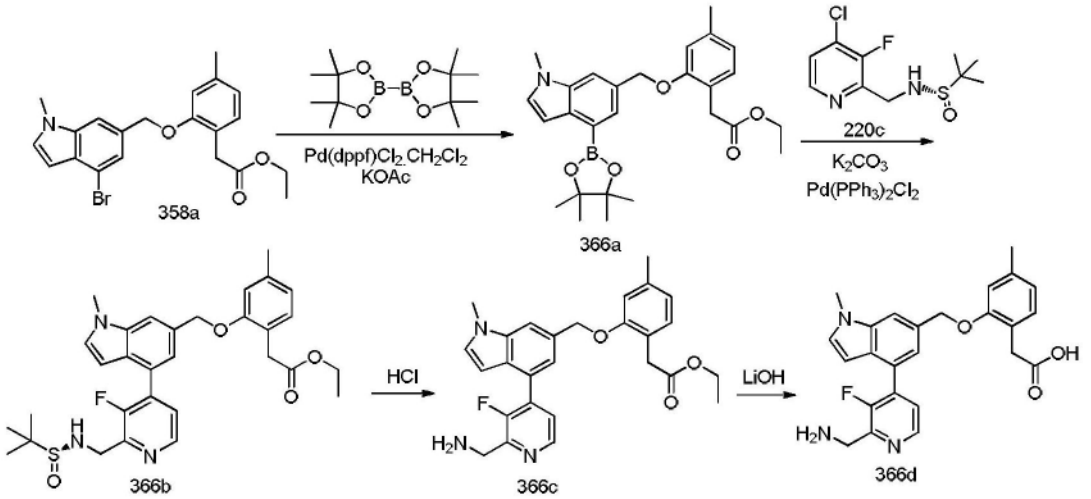
[4255] 步骤4:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(365e)的制备

[4256] 根据方案305的步骤3中报道的程序,由在甲醇(10mL)中的2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(365d)(355mg,0.659mmol),使用HCl(在二噁烷中4M;0.494mL,1.977mmol),并在室温下搅拌30分钟来制备化合物365e。这样在后处理后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(365e)(270mg,94%收率),为黄色油状物,其不经进一步纯化原样用于下一步。MS(ES+):435.1(M+1)。

[4257] 步骤5:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(365f)的制备

[4258] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(12mL)、THF(12mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(365e)(270mg,0.621mmol),使用1N氢氧化锂(2.486mL,2.486mmol)制备化合物365f。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用0.1%HCl水溶液和乙腈从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(365f)(162mg,64%收率)盐酸盐,为淡黄色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.78(dd,J=5.2,0.8Hz,1H),8.41(s,3H,D_2O可交换),8.17(d,J=2.2Hz,1H),8.06(d,J=1.6Hz,1H),7.98(dd,J=5.3,1.7Hz,1H),7.87(d,J=1.6Hz,1H),7.80(d,J=1.7Hz,1H),7.25(dd,J=8.3,6.9Hz,1H),7.12(d,J=2.2Hz,1H),7.03(dd,J=11.3,2.5Hz,1H),6.74(td,J=8.5,2.5Hz,1H),5.31(s,2H),4.32(d,J=5.4Hz,2H),3.57(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-112.92;MS(ES+):407.1(M+1);(ES-):405.1(M-1);$C_{23}H_{19}FN_2O_4.1.35HCl.1.25H_2O$的分析计算值:C,57.77;H,4.82;Cl,10.01;N,5.86;实测值:C,57.46;H,4.74;Cl,10.18;N,5.81。

[4259] 方案366

[4260] 

[4261] 2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(366d)的制备

[4262] 步骤1:2-(4-甲基-2-((1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(366a)的制备

[4263] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由2-(2-((4-溴-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(358a)(1.05g,2.52mmol),在氩气氛下使用双(频哪醇合)二硼(0.96g,3.78mmol)、乙酸钾(0.74g,7.57mmol)和在无水二噁烷(15mL)中的Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2(0.309g,0.378mmol),并在100℃下加热过夜制备化合物366a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(24g),用己烷中的EtOAc/MeOH(9:1)从0-10%洗脱]纯化后得到2-(4-甲基-2-((1-甲基-4-(4.4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(366a)(450mg,39%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.63(d,J=1.3Hz,1H),7.47(d,J=1.4Hz,1H),7.37(d,J=3.1Hz,1H),7.07(d,J=7.5Hz,1H),6.96(d,J=2.0Hz,1H),6.73(d,J=0.9Hz,1H),6.59(d,J=1.2Hz,1H),5.15(s,2H),3.99(m,2H),3.80(s,3H),3.47(s,2H),1.29(s,3H),1.17(s,12H),1.03(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):464.3(M+1);MS(ES+):486.2(M+Na)。

[4264] 步骤2:2-(2-((4-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(366b)的制备

[4265] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(4-甲基-2-((1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(366a)(200mg,0.432mmol),在氩气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(220c)(137mg,0.518mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(Pd(PPh_3)$_2Cl_2$)(45mg,0.065mmol)和K_2CO_3(179mg,1.295mmol)在水(1.0mL)中的溶液,在90℃油浴上加热3h来制备化合物366b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(12g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(366b)(240mg,98%收率),为黄色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.47(d,J=4.9Hz,1H),8.36(d,J=5.2Hz,1H),7.63(dd,J=2.1,1.2Hz,1H),7.60-7.58(m,1H),7.46(d,J=3.2Hz,1H),7.23(s,1H),7.08(d,J=7.5Hz,1H),6.98(s,1H),6.72(d,J=7.4Hz,1H),6.35(t,J=2.7Hz,1H),5.24

(s,2H),4.44-4.37(m,2H),4.10(q,J＝5.3Hz,2H),3.93(s,2H),3.86(s,3H),3.57(s,9H),2.30(s,3H),0.96(t,J＝7.1Hz,3H);MS(ES+):566.3(M+1)。

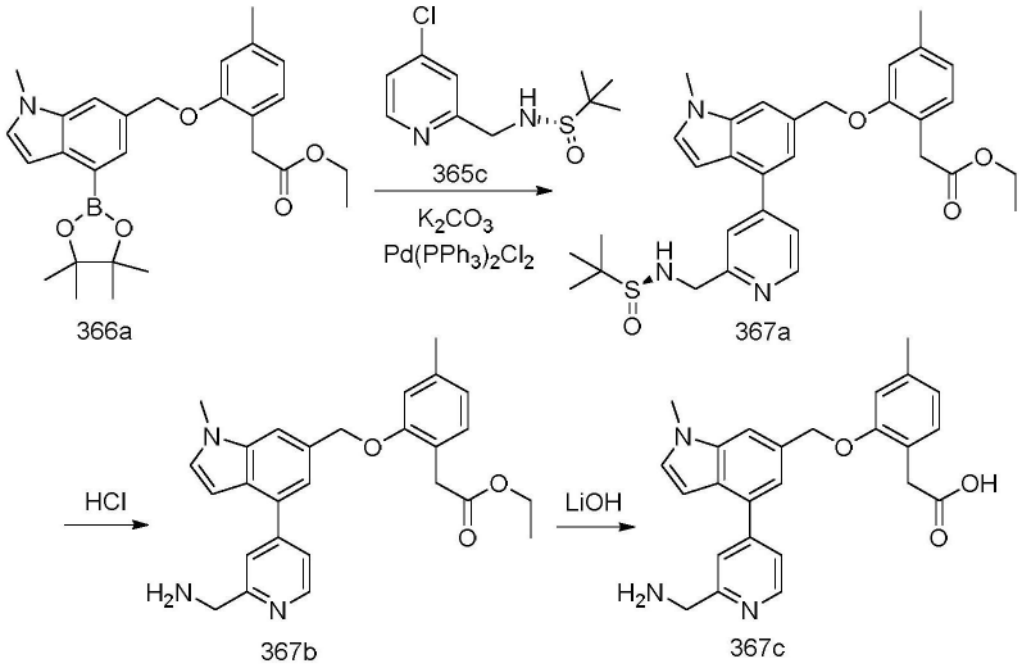
[4266] 步骤3:2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(366c)的制备

[4267] 根据方案305的步骤3中报道的程序,由在DCM(5mL)中的2-(2-((4-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(366b)(240mg,0.42mmol),使用HCl(在二噁烷中4M;0.32mL,1.27mmol),并在室温下搅拌1h来制备化合物366c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DMA80/DCM从0-70%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(366c)(40mg,20%收率),为淡黄色油状物;MS(ES+):462.2(M+1)。

[4268] 步骤4:2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(366d)的制备

[4269] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(4mL)、THF(4mL)中的2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(366c)(40mg,0.09mmol),使用在水(1mL)中的水合氢氧化锂(29mg,0.69mmol)制备化合物366d。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用乙腈中的水从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(366d)(23mg,61%收率)游离碱,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.46(d,J＝4.9Hz,1H),7.69(s,1H),7.50(t,J＝5.3Hz,1H),7.44(d,J＝3.1Hz,1H),7.28(d,J＝1.5Hz,1H),7.07(d,J＝7.5Hz,1H),6.94(d,J＝1.5Hz,1H),6.70(d,J＝7.6Hz,1H),6.34(t,J＝2.8Hz,1H),5.25(s,2H),3.96(d,J＝2.1Hz,2H),3.85(s,3H),3.60(s,2H),2.28(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO)δ-130.86;MS(ES+):434.2(M+1);MS(ES-):432.1(M-1);$C_{25}H_{24}FN_3O_3.1.75H_2O$的分析计算值:C,64.57;H,5.96;N,9.04;实测值:C,64.56;H,5.62;N,9.09。

[4270] 方案367

[4271] 

[4272] 2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(367c)的制备

[4273] 步骤1:2-(2-((4-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(367a)的制备

[4274] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(4-甲基-2-((1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(366a)(230mg,0.50mmol),在氩气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(365c)(147mg,0.60mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(52mg,0.07mmol)和K_2CO_3(206mg,1.49mmol)在水(1.0mL)中的溶液,在90℃油浴上加热3h来制备化合物367a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(12g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(367a)(266mg,98%收率),为黄色油状物;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.63-8.53(m,1H),8.48(dd,J=5.3,0.6Hz,1H),7.84(s,1H),7.63(s,1H),7.58(dd,J=2.1,0.6Hz,2H),7.49(d,J=3.2Hz,1H),7.44(dd,J=5.4,2.1Hz,1H),7.30(d,J=1.3Hz,1H),7.08(d,J=7.5Hz,1H),6.98(s,1H),5.24(s,2H),4.36(q,J=5.1Hz,2H),3.95-3.87(m,2H),3.86(s,3H),3.57(s,2H),2.30(s,3H),1.16(s,9H),0.95(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):548.3(M+1)。

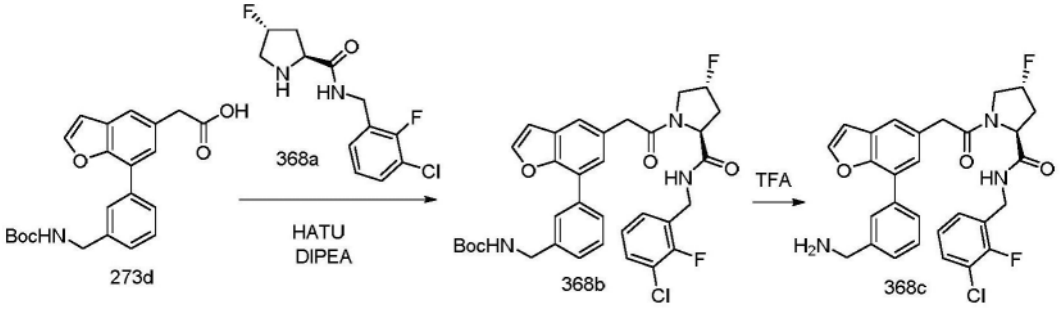
[4275] 步骤2:2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(367b)的制备

[4276] 根据方案305的步骤3中报道的程序,由在DCM(5mL)中的2-(2-((4-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(367a)(266mg,0.49mmol),使用HCl(在二噁烷中4M;0.36mL,1.46mmol),并在室温下搅拌2h来制备化合物367b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DMA80/DCM从0-70%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(367b)(40mg,19%收率),为淡黄色油状物;MS(ES+):444.2(M+1)。

[4277] 步骤3:2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(367c)的制备

[4278] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(4mL)、THF(4mL)中的2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(367b)(40mg,0.09mmol),使用在水(1mL)中的水合氢氧化锂(30mg,0.72mmol)制备化合物367c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用乙腈中的水从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-甲基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(367c)(26mg,69%收率)游离碱,为白色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.58(d,J=5.2Hz,1H),8.10(s,1H),7.73(dd,J=5.2,1.6Hz,1H),7.62(s,1H),7.58(d,J=1.3Hz,1H),7.49(d,J=3.2Hz,1H),7.00(d,J=7.5Hz,1H),6.85(d,J=1.5Hz,1H),6.70(d,J=3.1Hz,1H),6.67-6.61(m,1H),5.27(s,2H),4.07(s,2H),3.86(s,3H),3.39(s,2H),2.25(s,3H);MS(ES+):416.2(M+1);MS(ES-):414.1(M-1);$C_{25}H_{25}N_3O_3.2H_2O$的分析计算值:C,66.50;H,6.47;N,9.31;实测值:C,66.95;H,6.10;N,9.21。

[4279] 方案368

[4280] 

[4281] (2S,4R)-1-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)乙酰基)-N-(3-氯-2-氟苄基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺(368c)的制备

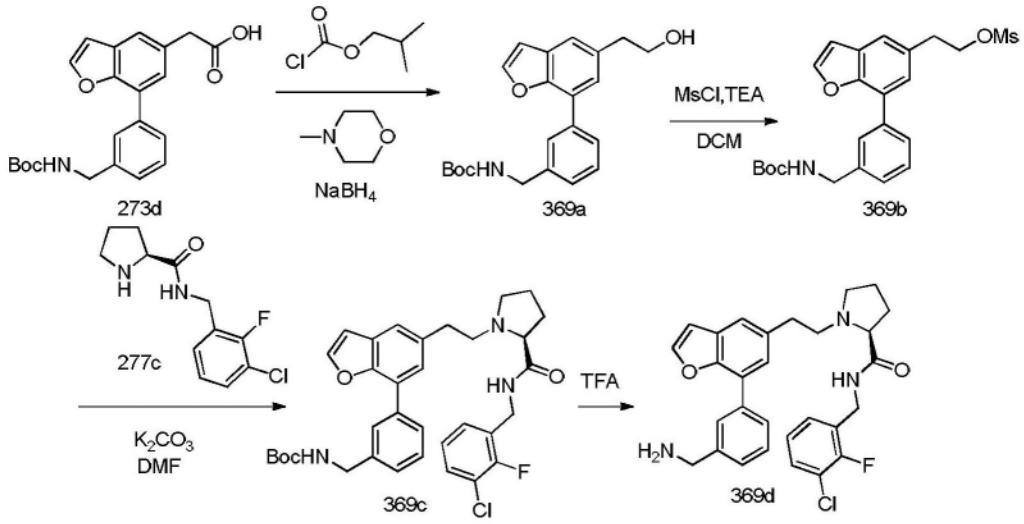
[4282] 步骤1:3-(5-(2-((2S,4R)-2-((3-氯-2-氟苄基)氨甲酰基)-4-氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(368b)的制备

[4283] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF(1mL)中的2-(7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)乙酸(273d)(50mg,0.13mmol),使用(2S,4R)-N-(3-氯-2-氟苄基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺(368a)(43.2mg,0.16mmol;根据Altmann,Eva等人在2012年7月12日的PCT国际申请2012093101中报道的程序制备)、DIPEA(0.09mL,0.52mmol)和HATU(74.8mg,0.20mmol)制备化合物368b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用0至50%DMA80/DCM洗脱]纯化后得到3-(5-(2-((2S,4R)-2-((3-氯-2-氟苄基)氨甲酰基)-4-氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(368b)(60mg,72%收率),为白色固体;MS(ES+):538.1&540.1(M-Boc+1),660.3(M+Na);MS(ES-):636.2&638.3(M-1)。

[4284] 步骤2:(2S,4R)-1-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)乙酰基)-N-(3-氯-2-氟苄基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺(368c)的制备

[4285] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(5mL)中的3-(5-(2-((2S,4R)-2-((3-氯-2-氟苄基)氨甲酰基)-4-氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(368b)(60mg,0.09mmol),使用TFA(0.15mL,1.88mmol)制备化合物368c。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到(2S,4R)-1-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)乙酰基)-N-(3-氯-2-氟苄基)-4-氟吡咯烷-2-甲酰胺(368c)(35mg,69%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.18和8.72(2t,J=5.9Hz,1H),8.46(s,3H),8.06(dd,J=2.3,1.0Hz,1H),7.96(d,J=8.7Hz,1H),7.87(td,J=6.3,5.5,3.0Hz,1H),7.63-7.49(m,3H),7.49-7.27(m,3H),7.19-6.96(m,2H),5.53-5.15(m,1H),4.52-4.24(m,3H),4.24-3.94(m,3H),3.93-3.63(m,3H),2.75-2.53(m,1H),2.46-1.85(m,1H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-121.47;MS(ES+):538.2(M+1);$C_{29}H_{26}ClF_2N_3O_3$.HCl.1.5H_2O的分析计算值:C,57.91;H,5.03;Cl,11.79;N,6.99;实测值:C,57.74;H,5.08;Cl,11.94;N,7.07。

[4286] 方案369

[4287] 

[4288] (S)-1-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)乙基)-N-(3-氯-2-氟苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(369d)的制备

[4289] 步骤1:3-(5-(2-羟乙基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(369a)的制备

[4290] 根据方案23的步骤1中报道的程序,由2-(7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)乙酸(273d)(0.2g,0.52mmol),使用在THF(8mL)中的N-甲基吗啉(0.07mL,0.63mmol)、氯甲酸异丁酯(0.08mL,0.63mmol)和在水(0.5mL)中的$NaBH_4$(0.06g,1.57mmol)制备化合物369a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(12g),用己烷中的EtOAc/MeOH=9:1从0-100%洗脱]纯化后得到3-(5-(2-羟乙基)苯并呋喃)-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(369a)(0.12g,62%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.00(d,J=2.2Hz,1H),7.71(dt,J=9.5,1.7Hz,2H),7.52-7.41(m,3H),7.32(d,J=1.7Hz,1H),7.27(dt,J=7.7,1.4Hz,1H),6.98(d,J=2.2Hz,1H),4.67(t,J=5.2Hz,1H),4.22(d,J=6.2Hz,2H),3.67(td,J=7.0,5.1Hz,2H),2.86(t,J=7.0Hz,2H),1.40(s,9H);MS(ES+):390.2(M+Na)。

[4291] 步骤2:甲磺酸2-(7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)乙酯(369b)的制备

[4292] 在0℃下向3-(5-(2-羟乙基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(369a)(110mg,0.30mmol)在DCM(3mL)中的搅拌溶液中添加甲磺酰氯(0.03mL,0.33mmol)、三乙胺(0.063mL,0.449mmol),并在0℃下搅拌30分钟。将反应混合物用DCM稀释,用盐水洗涤,干燥,过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc/MeOH=9:1从0-100%洗脱]纯化得到的残留物,得到甲磺酸2-(7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)乙酯(369b)(116mg,87%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.04(d,J=2.2Hz,1H),7.77-7.69(m,2H),7.58(d,J=1.7Hz,1H),7.52-7.41(m,3H),7.32-7.24(m,1H),7.02(d,J=2.2Hz,1H),4.49(t,J=6.8Hz,2H),4.22(d,J=6.2Hz,2H),3.18-3.14(m,2H),3.13(s,3H),1.40(s,9H);MS(ES+):468.10(M+Na)

[4293] 步骤3:(S)-3-(5-(2-(2-((3-氯-2-氟苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)乙基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(369c)的制备

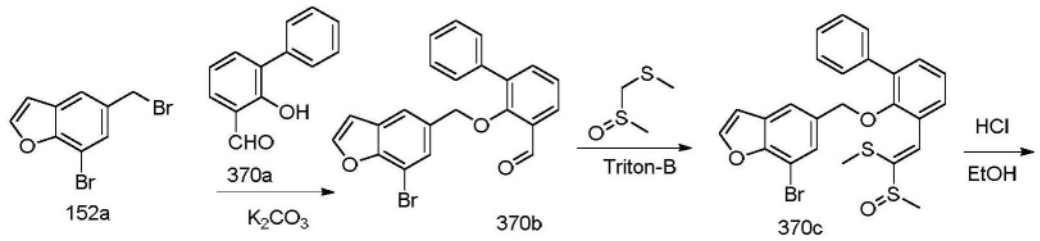
[4294] 根据方案152的步骤2中报道的程序,由甲磺酸2-(7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)乙酯(369b)(110mg,0.29mmol),使用(S)-N-(3-氯-2-氟苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(277c)(146mg,0.57mmol)、在DMF(2mL)中的K_2CO_3(118mg,0.86mmol),并在65

℃下搅拌12h来制备化合物369c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用乙酸乙酯和己烷洗脱)纯化后得到(S)-3-(5-(2-(2-((3-氯-2-氟苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)乙基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(369c)(35mg,20%收率),为白色固体;MS(ES+):606.3&608.3(M+1);MS(ES-):640.3&642.2(M+Cl)。

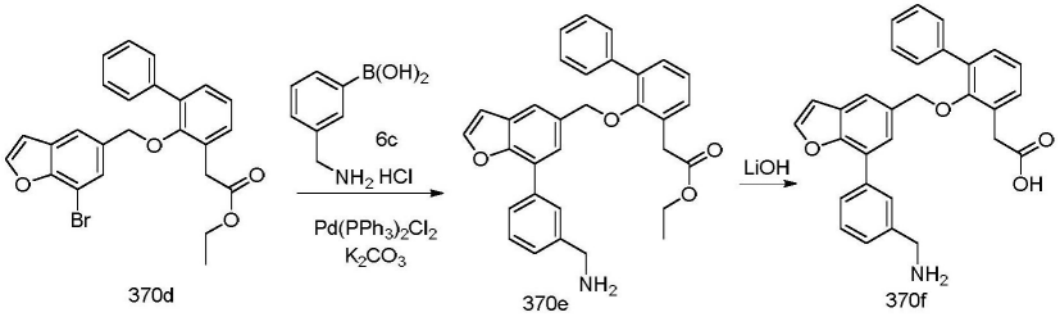
[4295] 步骤4:(S)-1-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)乙基)-N-(3-氯-2-氟苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(369d)的制备

[4296] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(5mL)中的(S)-3-(5-(2-(2-((3-氯-2-氟苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)乙基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(369c)(30mg,0.05mmol)的溶液,使用TFA(0.08mL,0.99mmol)制备化合物369d。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到(S)-1-(2-(7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)乙基)-N-(3-氯-2-氟苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(369d)(9mg,36%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.76(s,1H),9.41(s,1H),8.48(s,3H),8.09(d,J=2.2Hz,1H),8.05(s,1H),7.90(d,J=7.3Hz,1H),7.64-7.45(m,5H),7.36(t,J=7.8Hz,1H),7.19(t,J=7.8Hz,1H),7.04(d,J=2.3Hz,1H),4.45(t,J=6.5Hz,2H),4.41-4.25(m,1H),4.13(d,J=5.1Hz,2H),3.76-3.62(m,1H),3.62-3.43(m,2H),3.15-2.98(m,2H),2.33-2.20(m,1H),2.14-2.01(m,2H),1.98-1.80(m,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-121.07;MS(ES+):506.2,508.2(M+1)。

[4297] 方案370



[4298]



[4299] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酸(370f)的制备

[4300] 步骤1:2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-甲醛(370b)的制备

[4301] 根据方案152的步骤2中报道的程序,由7-溴-5-(溴甲基)苯并呋喃(152a)(1.053g,3.63mmol),使用2-羟基-[1,1'-联苯]-3-甲醛(370a)(0.72g,3.63mmol;CAS#14562-10-8)、在DMF(20mL)中的K_2CO_3(1.506g,10.90mmol),并在室温下搅拌16h来制备化合物370b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用己烷中的0-5%乙酸乙酯洗脱)纯化后得到2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-甲醛(370b)(1.38g,93%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.30(t,J=0.8Hz,1H),8.12(d,J=2.1Hz,1H),7.76

(ddt,J＝9.4,7.6,1.4Hz,2H),7.64-7.55(m,2H),7.55-7.38(m,4H),7.35(d,J＝1.5Hz,1H),7.17(d,J＝1.5Hz,1H),7.05(dd,J＝2.2,0.8Hz,1H),4.70(s,2H);MS(ES+):429/431(M+Na)。

[4302] 步骤2:7-溴-5-(((3-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)-[1,1'-联苯]-2-基)氧基)甲基)苯并呋喃(370c)的制备

[4303] 根据方案266的步骤3中报道的程序,由在THF(20mL)中的2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-甲醛(370b)(2g,5.01mmol),使用甲基(甲基亚磺酰基甲基)硫烷(0.674g,5.42mmol)、Triton-B(40％甲醇溶液,0.765mL,1.694mmol),并回流加热16h来制备化合物370c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用己烷中的0-40％EtOAc洗脱)纯化后得到7-溴-5-(((3-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)-[1,1'-联苯]-2-基)氧基)甲基)苯并呋喃(370c)(1.06g,61％收率),为不透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.10(d,J＝2.2Hz,1H),8.06(ddd,J＝7.7,1.8,0.6Hz,1H),7.86(s,1H),7.62-7.54(m,2H),7.53-7.42(m,4H),7.36(td,J＝7.7,0.5Hz,1H),7.32(d,J＝1.5Hz,1H),7.20-7.14(m,1H),7.02(d,J＝2.2Hz,1H),4.62-4.39(m,2H),2.73(s,3H),2.28(s,3H);MS(ES+):513/515(M+1)。

[4304] 步骤3:2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酸乙酯(370d)的制备

[4305] 根据方案266的步骤4中报道的程序,由在乙醇(20mL)中的7-溴-5-(((3-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)-[1,1'-联苯]-2-基)氧基)甲基)苯并呋喃(370c)(1.06g,2.064mmol),使用HCl(在1,4-二噁烷中4M,2.58mL,10.32mmol)并回流加热16h来制备化合物370d。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用0-5％乙酸乙酯和己烷洗脱)纯化后得到2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酸乙酯(370d)(0.59g,61％收率),为不透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.11(d,J＝2.2Hz,1H),7.61-7.53(m,2H),7.52-7.40(m,3H),7.36-7.27(m,3H),7.22(dd,J＝8.3,6.6Hz,1H),7.17(d,J＝1.5Hz,1H),7.07(dd,J＝2.2,0.7Hz,1H),4.42(s,2H),4.03(q,2H),3.74(s,2H),1.12(t,J＝7.1,0.7Hz,3H);MS(ES+):465/467(M+1)。

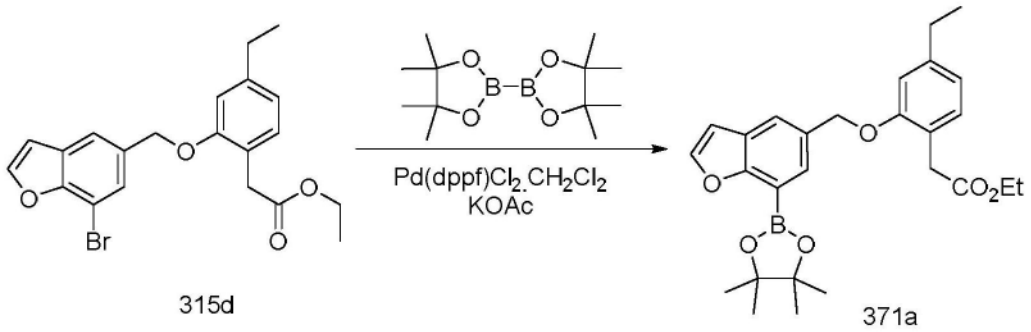
[4306] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酸乙酯(370e)的制备

[4307] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)、水(1mL)中的2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酸乙酯(370d)(100mg,0.215mmol),在氩气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(60mg,0.322mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(Pd(PPh_3)$_2$$Cl_2$)(15.08mg,0.021mmol)、3.3M K_2CO_3水溶液(0.195mL,0.645mmol),在100℃油浴上加热16h来制备化合物370e。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,12g,用DCM中的0-5％MeOH洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酸乙酯(370e)(74mg,70％收率),为透明无色油状物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.07(d,J＝2.2Hz,1H),7.75-7.69(m,1H),7.62(dt,J＝8.2,1.8Hz,3H),7.49(ddd,J＝10.8,6.6,3.1Hz,3H),7.44-7.37(m,2H),7.33(ddd,J＝6.0,4.3,2.4Hz,3H),7.27-7.18(m,1H),7.14(d,J＝1.7Hz,1H),7.01(dd,J＝2.2,0.7Hz,1H),4.48(s,2H),4.01(q,J＝7.1Hz,2H),3.83(s,2H),3.75(s,2H),1.15-0.97(m,3H);MS(ES+):492(M+1)。

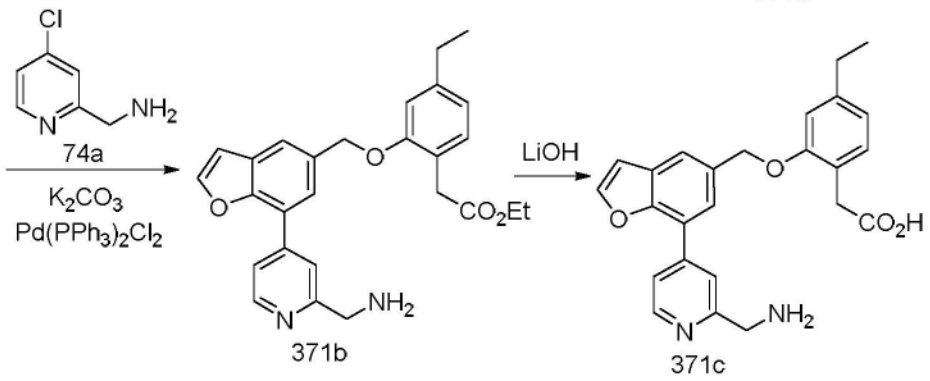
[4308] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酸(370f)的制备

[4309] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(3mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酸乙酯(370e)(74mg,0.151mmol),使用氢氧化锂的2M水溶液(0.376mL,0.753mmol)来制备化合物370f。这样在后处理并通过反相柱[C18(100g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-60%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酸(370f)(57mg,82%收率)HCl盐,其冻干后为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.08(d,J=2.2Hz,1H),7.89(d,J=1.8Hz,1H),7.81(dt,J=7.4,1.7Hz,1H),7.68-7.53(m,4H),7.53-7.44(m,2H),7.44-7.36(m,1H),7.36-7.28(m,3H),7.27-7.18(m,2H),7.03(d,J=2.2Hz,1H),4.50(s,2H),4.15(s,2H),3.70(s,2H)。HPLC纯度:99.4%;MS(ES+):464(M+1),(ES-):462(M-1);$C_{30}H_{25}NO_4$·HCl·1.25H_2O的分析计算值:C,68.96;H,5.50;Cl,6.79;N,2.68;实测值:C,69.01;H,5.56;Cl,6.94;N,2.82。

[4310] 方案371



[4311]



[4312] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸(371c)的制备

[4313] 步骤1:2-(4-乙基-2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(371a)的制备

[4314] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸乙酯(315d)(0.51g,1.222mmol),在氮气氛下使用双(频哪醇合)二硼(0.466g,1.833mmol)、乙酸钾(0.360g,3.67mmol)和在无水二噁烷(5mL)中的Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2(0.1g,0.122mmol),并在100℃下加热16h来制备化合物371a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(24g),用己烷中的EtOAc从0-10%洗脱]纯化后得到2-(4-乙基-2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(371a)

(0.45g,79%收率),为无色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.06(d,J=2.2Hz,1H),7.84(d,J=1.9Hz,1H),7.66(d,J=1.8Hz,1H),7.09(d,J=7.6Hz,1H),6.98(d,J=1.6Hz,1H),6.97(dd,J=2.3,0.5Hz,1H),6.75(dd,J=7.6,1.5Hz,1H),5.16(s,2H),3.99(q,J=7.1Hz,2H),3.53(s,2H),2.58(q,J=7.6Hz,2H),1.34(s,12H),1.19(t,3H),1.05(t,3H);MS(ES+):487(M+Na)。

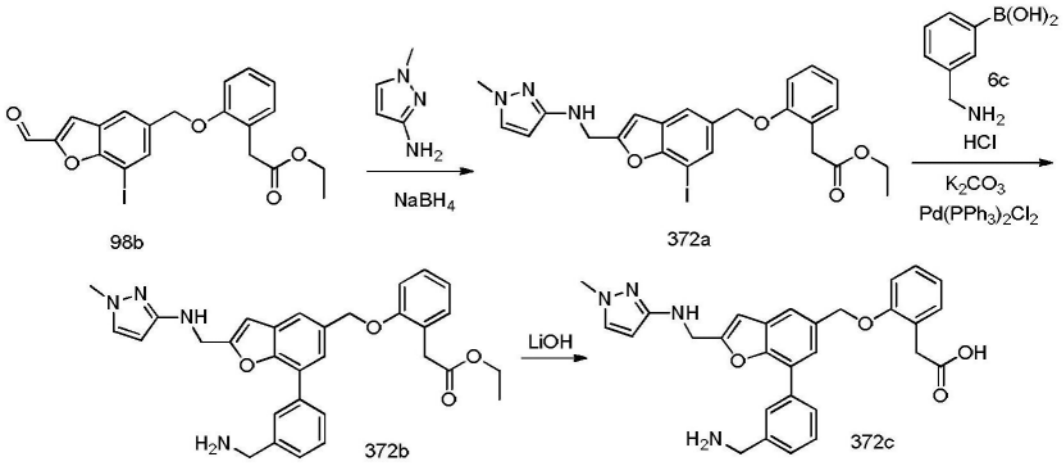
[4315] 步骤2:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸乙酯(371b)的制备

[4316] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(4-乙基-2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(371a)(209mg,0.45mmol),在氮气氛下使用(4-氯吡啶-2-基)甲胺(74a)(96mg,0.675mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(Pd(PPh_3)$_2$$Cl_2$)(31.6mg,0.045mmol)和$K_2CO_3$(0.409mL,1.35mmol)在水(1.0mL)中的溶液,在100℃油浴上加热16h来制备化合物371b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(12g),用DCM中的0-8%MeOH洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸乙酯(371b)(38mg),为淡黄色油状物,其原样用于下一步;MS(ES+):445(M+1)。

[4317] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸(371c)的制备

[4318] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(3mL)、THF(4mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸乙酯(371b)(38mg,0.085mmol),使用2.0M LiOH水溶液(0.214mL,0.427mmol)制备化合物371c。这样在后处理并通过反相柱[C18(100g),用乙腈中的水从0-60%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃)-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸(371c)(14mg,39%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.78(d,J=5.3Hz,1H),8.62-8.34(m,3H),8.17(d,J=2.2Hz,1H),8.09(d,J=1.7Hz,1H),7.99(dd,J=5.3,1.7Hz,1H),7.88(d,J=1.5Hz,1H),7.83(d,J=1.7Hz,1H),7.16-7.06(m,2H),6.98(d,J=1.6Hz,1H),6.76(dd,J=7.6,1.5Hz,1H),5.28(s,2H),4.31(q,J=5.7,5.3Hz,2H),3.55(s,2H),2.59(q,J=7.7Hz,2H),1.18(t,J=7.6Hz,3H);MS(ES+):417(M+1),(ES-):415(M-1)。

[4319] 方案372

[4320] 

[4321] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)甲基)苯并呋

喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(372c)的制备

[4322] 步骤1:2-(2-((7-碘-2-(((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(372a)的制备

[4323] 根据方案279的步骤1中报道的程序,由在乙醇(5mL)中的2-(2-((2-甲酰基-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(98b)(200mg,0.431mmol),使用1-甲基-1H-吡唑-3-胺(46.0mg,0.474mmol)、硼氢化钠(32.6mg,0.862mmol)制备化合物372a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,25g,用DCM中的DMA80洗脱)纯化后得到2-(2-((7-碘-2-(((1-甲基-1H-吡唑3-基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(372a)(165mg,70%收率),为棕色固体;MS(ES+):546.1(M+1)。

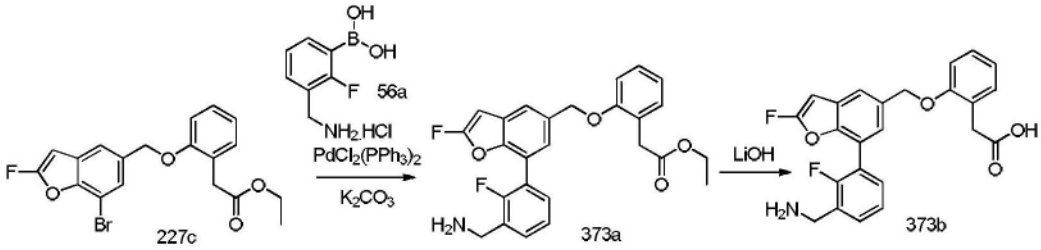
[4324] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(372b)的制备

[4325] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的2-(2-((7-碘-2-(((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(372a)(160mg,0.293mmol),在N_2气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(88mg,0.469mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(31mg,0.044mmol)和K_2CO_3(122mg,0.880mmol)在水(3mL)中的溶液,在100℃油浴上加热6h来制备化合物372b。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用DCM中的DMA80从0-50%洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(372b)(45mg,29%收率),为无色胶状物;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.80(d,J=1.8Hz,1H),7.72(dt,J=7.6,1.6Hz,1H),7.58(d,J=1.7Hz,1H),7.50(d,J=1.7Hz,1H),7.48-7.35(m,2H),7.32(d,J=2.2Hz,1H),7.22(td,J=7.6,1.8Hz,2H),7.14-7.02(m,1H),6.90(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.73(s,1H),5.78(t,J=6.3Hz,1H),5.51(d,J=2.2Hz,1H),5.21(s,2H),4.38(d,J=6.3Hz,2H),3.92(q,J=7.1Hz,2H),3.80(s,2H),3.62(s,2H),3.59(s,3H),0.98(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):525.2(M+1)。

[4326] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(372c)的制备

[4327] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各2.5mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(372b)(45mg,0.086mmol),使用水合氢氧化锂(7mg,0.257mmol)在水(0.5mL)中的溶液制备化合物372c。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18柱,50g,用水(含0.1%HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(372c)(30mg,70%收率)盐酸盐,为白色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.53(s,3H),8.03(s,1H),7.91(tt,J=4.9,4.1,1.8Hz,1H),7.67(q,J=2.0Hz,2H),7.61(d,J=1.6Hz,1H),7.60-7.52(m,2H),7.28-7.19(m,2H),7.20(s,1H),7.07(d,J=8.1Hz,1H),6.91(dd,J=7.6,0.9Hz,1H),6.91-6.84(m,1H),5.77(d,J=2.6Hz,1H),5.24(s,2H),4.55(s,2H),4.19-4.08(m,2H),3.59(s,2H),2.54(s,3H);MS(ES+):497.2(M+1),(ES-):495.2(M-1);$C_{29}H_{27}ClFN_3O_3.HCl.1.5H_2O$的分析计算值:C,59.70;H,5.36;Cl,12.15;N,7.20;实测值C,59.62;H,5.25;Cl,11.96;N,7.15。

[4328] 方案373

[4329] 

[4330] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(373b)的制备

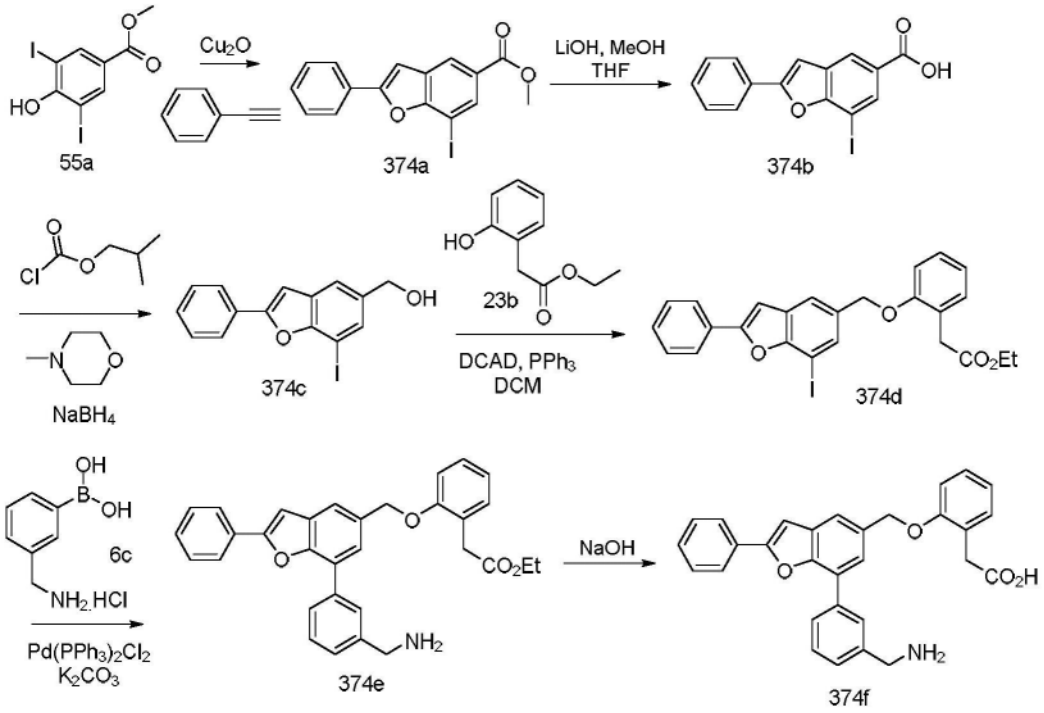
[4331] 步骤1:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(373a)的制备

[4332] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的2-(2-((7-溴-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(227c)(420mg,1.031mmol),使用(3-(氨甲基)-2-氟苯基)硼酸盐酸盐(56a)(244mg,1.186mmol)、K_2CO_3(428mg,3.09mmol)在水(2mL)中的溶液、双(三苯基膦)氯化钯(II)(109mg,0.155mmol),并在100℃油浴上加热7h来制备化合物373a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用DCM中的DMA80从0-90%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(373a)(342mg,74%收率),为淡黄色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.68(d,J=1.7Hz,1H),7.65-7.55(m,1H),7.49-7.38(m,2H),7.33(d,J=7.6Hz,1H),7.30-7.19(m,2H),7.10(dd,J=8.2,1.1Hz,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.45(d,J=6.4Hz,1H),5.21(s,2H),3.91(q,J=7.1Hz,2H),3.83(s,2H),3.62(s,2H),0.99(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-111.69,-121.98;MS(ES+):452.2(M+1)。

[4333] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(373b)的制备

[4334] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各2/10mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(373a)(330mg,0.731mmol),使用一水合氢氧化锂(70.0mg,2.92mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物373b。这样在后处理并通过反相柱[C18(150g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(373b)(210mg,68%收率)盐酸盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.75(d,J=1.6Hz,1H),7.71(dd,J=7.8,1.7Hz,1H),7.66(d,J=6.9Hz,1H),7.49-7.40(m,2H),7.23(t,J=7.9Hz,2H),7.08(d,J=8.0Hz,1H),6.90(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.45(d,J=6.5Hz,1H),5.25(s,2H),4.18(s,2H),3.58(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-111.58,-118.50;MS(ES+)420.10(M+1),(ES-)418.10(M-1);MS(ES+):424.10(M+1),(ES-):422.10(M-1);$C_{24}H_{19}F_2NO_4$.HCl.0.75H_2O的分析计算值:C,60.89;H,4.58;Cl,7.49;N,2.96;实测值:C,60.82;H,4.55;Cl,7.19;N,2.98。

[4335] 方案374

[4336] 

[4337] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-苯基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(374f)的制备

[4338] 步骤1:7-碘-2-苯基苯并呋喃-5-甲酸甲酯(374a)的制备

[4339] 根据方案55的步骤1中报道的程序,由在吡啶(20mL)中的4-羟基-3,5-二碘苯甲酸甲酯(55a)(6g,14.85mmol),使用乙炔基苯(1.52g,14.85mmol)和氧化铜(I)(1.06g,7.43mmol)制备化合物374a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,120g,用己烷中的0-10%EtOAc洗脱)纯化后得到7-碘-2-苯基苯并呋喃-5-甲酸甲酯(374a)(1.6g,57%),为灰白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.29(d,J=1.6Hz,1H),8.23(d,J=1.6Hz,1H),7.97-7.91(m,2H),7.70(s,1H),7.61-7.41(m,3H),3.89(s,3H)。

[4340] 步骤2:7-碘-2-苯基苯并呋喃-5-甲酸(374b)的制备

[4341] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(10mL)、MeOH(10mL)中的7-碘-2-苯基苯并呋喃-5-甲酸甲酯(374a)(1.6g,4.23mmol),使用水合氢氧化锂(355g,8.46mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物374b。这样在后处理后得到7-碘-2-苯基苯并呋喃-5-甲酸(374b)(1.4g,91%),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.23(s,1H),8.14(s,1H),7.93(d,J=7.7Hz,2H),7.62(d,J=1.2Hz,1H),7.58-7.40(m,3H)。

[4342] 步骤3:(7-碘-2-苯基苯并呋喃-5-基)甲醇(374c)的制备

[4343] 根据方案23的步骤1中报道的程序,由7-碘-2-苯基苯并呋喃-5-甲酸(374b)(1.4g,3.84mmol),使用在THF(50mL)中的N-甲基吗啉(0.466g,4.61mmol)、氯甲酸异丁酯(0.63g,4.61mmol)和在水(1mL)中的$NaBH_4$(0.436g,11.53mmol)制备化合物374c。这样在后处理并从乙酸乙酯中结晶后得到(7-碘-2-苯基苯并呋喃-5-基)甲醇(374c)(1.04g,77%),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.89(d,J=1.5Hz,1H),7.86(s,1H),7.62(d,J=1.5Hz,1H),7.58-7.38(m,5H),4.52(s,2H)。

[4344] 步骤4:2-(2-((7-碘-2-苯基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(374d)的制备

[4345] 根据方案23的步骤2中报道的程序，由在DCM(10mL)中的(7-碘-2-苯基苯并呋喃-5-基)甲醇(374c)(0.3g,0.857mmol)，使用三苯基膦(0.247g,0.942mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(0.170g,0.942mmol)和在DCM(10mL)中的双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,0.346g,0.942mmol)制备化合物374d。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶，用己烷中的EtOAc从0-10％洗脱)纯化后得到2-(2-((7-碘-2-苯基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(374d)(0.206g,47％收率)，为无色固体；^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.93-7.90(m,1H),7.89(t,J＝1.4Hz,1H),7.70(d,J＝1.5Hz,1H),7.59(dd,J＝1.5,0.8Hz,1H),7.52-7.44(m,2H),7.43-7.36(m,1H),7.25-7.19(m,2H),7.11(s,1H),7.00-6.91(m,2H),5.12(s,2H),4.14(q,J＝7.1Hz,2H),3.68(d,J＝2.1Hz,2H),1.20(t,J＝7.1Hz,3H)；MS(ES+):535(M+23),(ES-):511(M-1)。

[4346] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-苯基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(374e)的制备

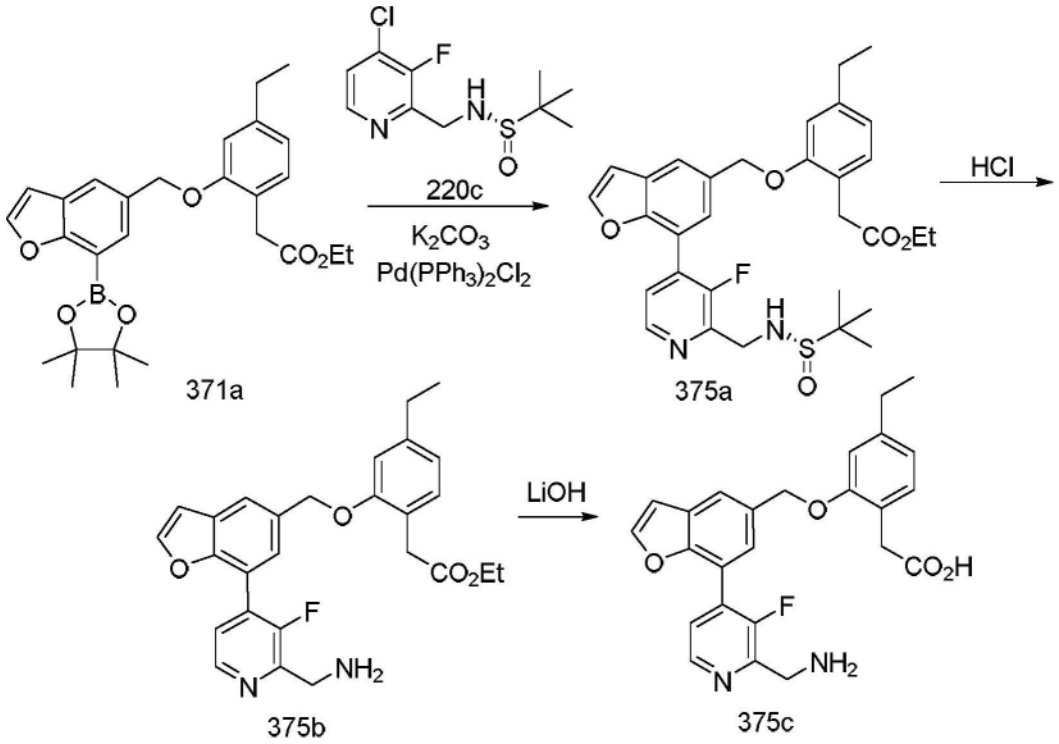
[4347] 根据方案1的步骤3中报道的程序，由在二噁烷(4mL)中的2-(2-((7-碘-2-苯基-苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(374d)(200mg,0.390mmol)，使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(80mg,0.429mmol)、K_2CO_3(162mg,1.171mmol)在水(mL)中的溶液、双(三苯基膦)氯化钯(II)(27mg,0.039mmol)，并在100℃油浴上加热8h来制备化合物374e。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g)，用DCM中的甲醇从0-4％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-苯基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(374e)(146mg)，为无色油状物；MS(ES+)492(M+1)。

[4348] 步骤6:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-苯基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(374f)的制备

[4349] 根据方案4的步骤4中报道的程序，由在MeOH(3mL)、水(1mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-苯基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(374e)(146mg，来自上面的步骤5)，使用氢氧化钠(47mg,1.171mmol)制备化合物374f。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C-18柱，100g，用0.1％HCl水溶液和乙腈从0-60％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-苯基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(374f)(115mg,64％收率)HCl盐，为白色固体；^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.09(d,J＝1.7Hz,1H),8.04(dt,J＝7.7,1.5Hz,1H),8.01-7.92(m,2H),7.77(d,J＝1.6Hz,1H),7.71-7.62(m,2H),7.62-7.49(m,4H),7.49-7.39(m,1H),7.25(t,J＝7.6Hz,2H),7.11(d,J＝8.1Hz,1H),6.91(td,J＝7.4,1.1Hz,1H),5.29(s,2H),4.18(s,2H),3.62(s,2H)；MS(ES+):464(M+1),(ES-):462(M-1)。

[4350] 方案375

[4351]



[4352] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸(375c)的制备

[4353] 步骤1:2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸乙酯(375a)的制备

[4354] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(4-乙基-2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(371a)(224mg,0.482mmol),在氮气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(220c)(192mg,0.724mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(34mg,0.048mmol)和K_2CO_3(0.439mL,1.447mmol)在水(1.0mL)中的溶液,在100℃油浴上加热16h来制备化合物375a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(12g),用DCM中的甲醇从0-4%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸乙酯(375a)(189mg),为淡黄色油状物;MS(ES+):567(M+1)。

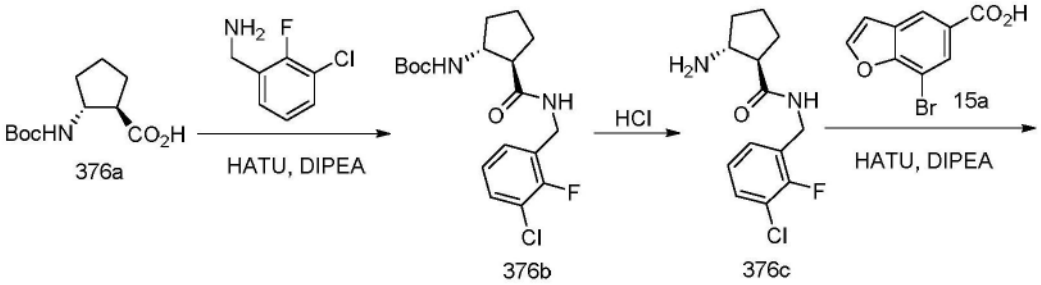
[4355] 步骤2:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸乙酯(375b)的制备

[4356] 根据方案305的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸乙酯(375a)(189mg,0.334mmol),使用HCl(在二噁烷中4M;0.250mL,1.001mmol),并在室温下搅拌16h来制备化合物375b。这样在后处理后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸乙酯(375b),其无需纯化原样用于下一步;MS(ES+):463(M+1)。

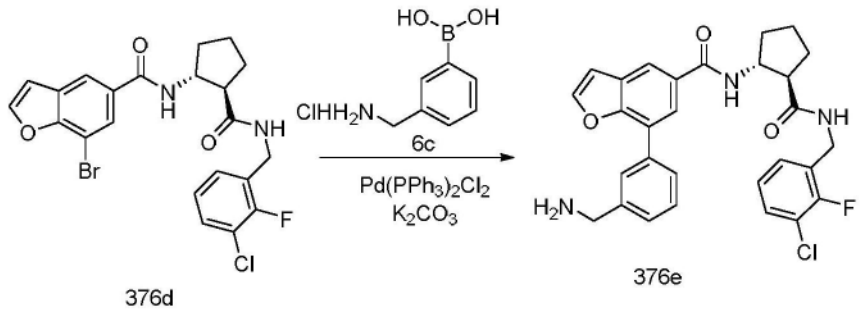
[4357] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸(375c)的制备

[4358] 根据方案1的步骤6中报道的程序，由在MeOH(3mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸乙酯(375b)(来自上面的步骤2)，使用2.0M LiOH水溶液(0.649mL，1.297mmol)制备化合物375c。这样在后处理并通过反相柱[C18(100g)，用乙腈中的水从0-60％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸(375c)(26mg，23％收率)HCl盐，其冻干后为淡黄色固体。^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ8.64(d，J＝5.0Hz，1H)，8.60-8.40(m，3H)，8.12(d，J＝2.2Hz，1H)，7.92(d，J＝1.6Hz，1H)，7.81(t，J＝5.3Hz，1H)，7.61(s，1H)，7.18-7.04(m，2H)，6.98(d，J＝1.6Hz，1H)，6.76(dd，J＝7.5，1.5Hz，1H)，5.27(s，2H)，4.47-4.27(m，2H)，3.55(s，2H)，2.57(q，J＝7.6Hz，2H)，1.18(t，J＝7.6Hz，3H)。^{19}F NMR(282MHz，DMSO-d_6)δ-128.37；MS(ES+)：435(M+1)，(ES-)：433(M-1)；$C_{25}H_{23}FN_2O_4$ • 1.35HCl • 1.75H_2O的分析计算值：C，58.28；H，5.45；Cl，9.29；N，5.44；实测值：C，58.38；H，5.16；Cl，9.38；N，5.40。

[4359] 方案376



[4360]



[4361] 7-(3-(氨甲基)苯基)-N-((反)-2-((3-氯-2-氟苄基)氨甲酰基)环戊基)苯并呋喃-5-甲酰胺(376e)的制备

[4362] 步骤1：((反)-2-((3-氯-2-氟苄基)氨甲酰基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯(376b)的制备

[4363] 根据方案1的步骤4中报道的程序，由在DCM(10mL)中的(反)-2-((叔丁氧羰基)氨基)环戊烷甲酸(376a)(0.46g，2.006mmol；CAS#245115-25-7)，使用(3-氯-2-氟苯基)甲胺(0.336g，2.107mmol)、DIPEA(1.051mL，6.02mmol)和HATU(0.915g，2.408mmol)制备化合物376b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶，用己烷中的0至30％EtOAc洗脱)纯化后得到((反)-2-((3-氯-2-氟苄基)氨甲酰基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯(376b)，为不透明油状物；MS(ES+)：371/373(M+1)。

[4364] 步骤2：(反)-2-氨基-N-(3-氯-2-氟苄基)环戊烷甲酰胺(376c)的制备

[4365] 根据方案305的步骤3中报道的程序，由在甲醇(10mL)中的((反)-2-((3-氯-2-氟苄基)氨甲酰基)环戊基)氨基甲酸叔丁酯(376b)(来自上面的步骤1)，使用HCl(在二噁烷中4M；10.03mL，40.1mmol)，并在40℃下搅拌1h来制备化合物376c。这样在后处理并通过快速

柱色谱法(硅胶,用DCM中的0-10%MeOH洗脱)纯化后得到(反)-2-氨基-N-(3-氯-2-氟苄基)环戊烷甲酰胺(376c)(60mg,11%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.77(t,J=5.8Hz,1H),8.25(s,3H),7.49(ddd,J=8.0,7.2,1.7Hz,1H),7.40-7.27(m,1H),7.20(td,J=7.8,1.1Hz,1H),4.35(qd,J=15.2,5.7Hz,2H),3.70(dt,J=7.4,5.7Hz,1H),2.91-2.76(m,1H),2.08(td,J=11.5,9.9,4.9Hz,1H),2.03-1.87(m,1H),1.85-1.50(m,4H);MS(ES+):271/273(M+1)。

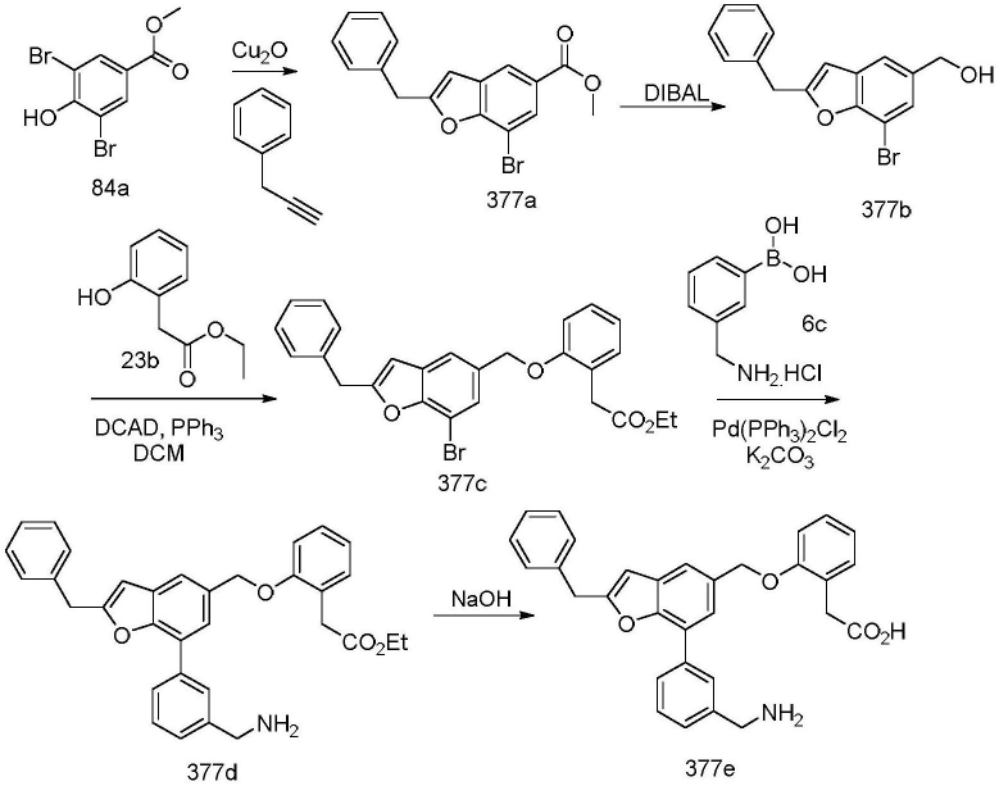
[4366] 步骤3:7-溴-N-((反)-2-((3-氯-2-氟苄基)氨甲酰基)环戊基)苯并呋喃-5-甲酰胺(376d)的制备

[4367] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DCM(10mL)中的(反)-2-氨基-N-(3-氯-2-氟苄基)环戊烷甲酰胺(376c)(60mg,0.222mmol),使用7-溴苯并呋喃-5-甲酸(15a)(59mg,0.244mmol)、DIPEA(0.116mL,0.665mmol)和HATU(101mg,0.266mmol)制备化合物376d。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用己烷中的0至30%EtOAc洗脱)纯化后得到7-溴-N-((反)-2-((3-氯-2-氟苄基)氨甲酰基)环戊基)苯并呋喃-5-甲酰胺(376d)(90mg,82%收率);^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.53(d,J=7.8Hz,1H),8.41(t,J=5.9Hz,1H),8.20(dd,J=6.0,1.9Hz,2H),8.05(d,J=1.6Hz,1H),7.41(td,J=7.6,1.7Hz,1H),7.30-7.17(m,2H),7.02(td,J=7.9,1.1Hz,1H),4.54-4.19(m,3H),2.76(td,J=7.7,5.2Hz,1H),2.09-1.85(m,2H),1.83-1.55(m,4H);MS(ES+):493/495(M+1);(ES-):491/493(M-1)。

[4368] 步骤4:7-(3-(氨甲基)苯基)-N-((反)-2-((3-氯-2-氟苄基)氨甲酰基)环戊基)苯并呋喃-5-甲酰胺(376e)的制备

[4369] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(2mL)中的-溴-N-((反)-2-((3-氯-2-氟苄基)氨甲酰基)环戊基)苯并呋喃-5-甲酰胺(376d)(77mg,0.156mmol),使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(32mg,0.172mmol)、K_2CO_3(65mg,0.468mmol)在水(1mL)中的溶液、双(三苯基膦)氯化钯(II)(11mg,0.016mmol),并在氩气氛下在100℃油浴上加热16h来制备化合物376e。这样在后处理、通过反相柱色谱法(C18,100g,用含0.1%HCl的H_2O中的0-60%MeCN洗脱)纯化后得到7-(3-(氨甲基)苯基)-N-((反)-2-((3-氯-2-氟苄基)氨甲酰基)环戊基)苯并呋喃-5-甲酰胺(376e)(62mg,76%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.61(d,J=7.7Hz,1H),8.53(t,J=5.9Hz,1H),8.38(s,3H),8.22(d,J=1.7Hz,1H),8.18(d,J=2.2Hz,1H),8.13(d,J=1.7Hz,1H),8.08(d,J=1.9Hz,1H),7.97(dt,J=7.6,1.6Hz,1H),7.66-7.52(m,2H),7.37(ddd,J=8.0,7.1,1.7Hz,1H),7.30-7.21(m,1H),7.17(d,J=2.2Hz,1H),6.95(td,J=7.9,1.1Hz,1H),4.55-4.22(m,3H),4.16(q,J=5.5Hz,2H),2.90(q,J=8.1Hz,1H),2.12-1.85(m,2H),1.85-1.52(m,4H).;MS(ES+):520/522(M+1),(ES-):518/520;$C_{29}H_{27}ClFN_3O_3$·HCl·1.5H_2O的分析计算值:C,59.70;H,5.36;Cl,12.15;N,7.20;实测值:C,59.38;H,5.09;Cl,12.20;N,7.13。

[4370] 方案377

[4371] 

[4372] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-苄基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(377e)的制备

[4373] 步骤1:2-苄基-7-溴苯并呋喃-5-甲酸甲酯(377a)的制备

[4374] 根据方案55的步骤1中报道的程序,由在吡啶(17mL)中的3,5-二溴-4-羟基苯甲酸甲酯(84a)(2.0g,6.45mmol),使用丙-2-炔-1-基苯(0.825g,7.10mmol)和氧化铜(I)(0.462g,3.23mmol)制备化合物377a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用己烷中的0-3%EtOAc洗脱)纯化后得到2-苄基-7-溴苯并呋喃-5-甲酸甲酯(377a)(0.93g,42%收率),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ8.11(s,2H),7.41-7.27(m,5H),6.43(t,J=1.1Hz,1H),4.16(d,J=1.1Hz,2H),3.92(s,3H);MS(ES+):345/347(M+1)。

[4375] 步骤2:(2-苄基-7-溴苯并呋喃-5-基)甲醇(377b)的制备

[4376] 根据方案212的步骤2中报道的程序,由在DCM(10mL)中的2-苄基-7-溴苯并呋喃-5-甲酸甲酯(377a)(0.93g,2.69mmol),使用在DCM中的1M DIBAL-H(6.74mL,6.74mmol)制备化合物377b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用己烷中的0-20%EtOAc洗脱)纯化后得到(2-苄基-7-溴苯并呋喃-5-基)甲醇(377b)(0.73g,85%收率),为淡黄色油状物;^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.43-7.26(m,8H),6.34(t,J=1.1Hz,1H),4.70(d,J=4.9Hz,2H),4.14(d,J=1.1Hz,2H);MS(ES+):339/341(M+Na)。

[4377] 步骤3:2-(2-((2-苄基-7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(377c)的制备

[4378] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(20mL)中的(2-苄基-7-溴苯并呋喃-5-基)甲醇(377b)(0.73g,2.302mmol),使用三苯基膦(0.905g,3.45mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(0.622g,3.45mmol)和双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,1.268g,3.45mmol)制备化合物377c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用己烷中的EtOAc从

0-10%洗脱)纯化后得到2-(2-((2-苄基-7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(377c)(0.81g,73%收率),为淡黄色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.60(d,J=1.5Hz,1H),7.51(d,J=1.5Hz,1H),7.40-7.18(m,7H),7.06(dd,J=8.3,1.1Hz,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.72(d,J=0.9Hz,1H),5.15(s,2H),4.20(s,2H),4.01(q,J=7.1Hz,2H),3.61(s,2H),1.07(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):501/503(M+Na),(ES-):477/479(M-1)。

[4379] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-苄基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(377d)的制备

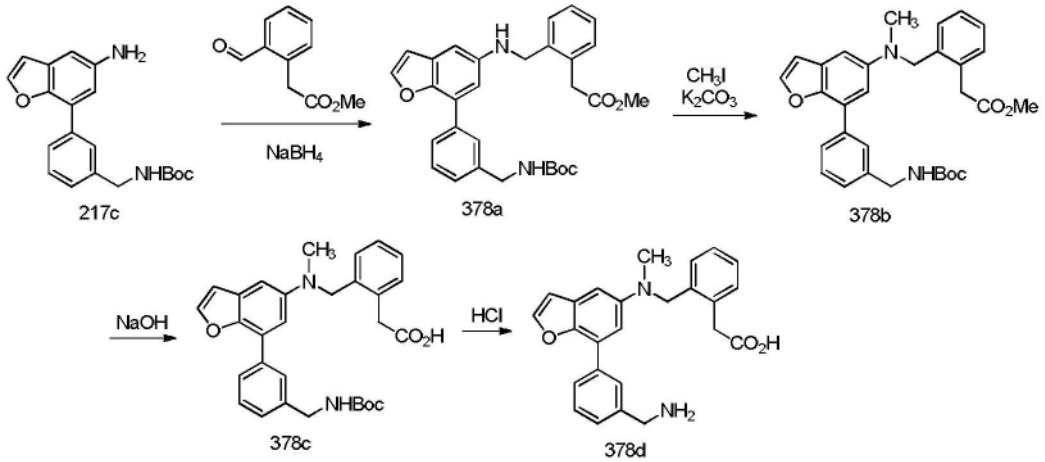
[4380] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(2-((2-苄基-7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(377c)(85mg,0.177mmol),使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(37mg,0.195mmol)、K_2CO_3(74mg,0.532mmol)在水(1mL)中的溶液、双(三苯基膦)氯化钯(II)(13mg,0.018mmol),并在100℃油浴上加热16h来制备化合物377d。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的甲醇从0-6%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-苄基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(377d)(48mg),为无色油状物;MS(ES+):506(M+1)。

[4381] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-苄基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(377e)的制备

[4382] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH(3mL)、水(1mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-苄基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(377d)(48mg,来自上面的步骤4),使用氢氧化钠(22mg,0.532mmol)制备化合物377e。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C-18柱,100g,用0.1%HCl水溶液和乙腈从0-60%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-苄基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(377e)(41mg,48%收率)HCl盐,为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.97-7.85(m,2H),7.64(d,J=1.6Hz,1H),7.62-7.48(m,3H),7.35(d,J=4.4Hz,4H),7.29-7.16(m,3H),7.13-7.03(m,1H),6.89(td,J=7.3,1.1Hz,1H),6.65(s,1H),5.23(s,2H),4.20(s,2H),4.11(s,2H),3.58(s,2H);MS(ES+):478(M+1),(ES-):476(M-1);$C_{31}H_{27}NO_4$·HCl·H_2O的分析计算值:C,69.98;H,5.68;N,2.63;Cl,6.66;实测值:C,69.81;H,5.33;N,2.65;Cl,7.01。

[4383] 方案378

[4384]



[4385] 2-(2-(((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)(甲基)氨基)甲基)苯基)乙酸(378d)的制备

[4386] 步骤1:2-(2-(((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)氨基)甲基)苯基)乙酸甲酯(378a)的制备

[4387] 根据方案279的步骤1中报道的程序,由在DCM(10mL)中的3-(5-氨基苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(217c)(104mg,0.307mmol),使用2-(2-甲酰基苯基)乙酸甲酯(66mg,0.369m mmol;CAS#63969-83-5)和硼氢化钠(58mg,1.537mmol)制备化合物378a。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,12g,用己烷中的0-20%EtOAc洗脱)纯化后得到2-(2-(((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)氨基)甲基)苯基)乙酸甲酯(378a)(117mg),为无色油状物;MS(ES+)501(M+1)。

[4388] 步骤2:2-(2-(((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)(甲基)氨基)甲基)苯基)乙酸甲酯(378b)的制备

[4389] 向2-(2-(((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)氨基)甲基)苯基)乙酸甲酯(378a)(117mg,来自上面的步骤1)在MeCN(10mL)中的溶液中添加碘甲烷(218mg,1.537mmol)、K_2CO_3(85mg,0.615mmol),并在40℃下加热48h。将反应混合物冷却并蒸发至干。将残留物溶于水(25mL)中,并用EtOAc(3x 25mL)萃取。将合并的有机层用H_2O(25mL)、盐水(25mL)洗涤,干燥,过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法(硅胶,12g,用己烷中的0-20%EtOAc洗脱)纯化得到的残留物,得到2-(2-(((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)(甲基)氨基)甲基)苯基)乙酸甲酯(378b)(67mg),为无色油状物;MS(ES+):515(M+1)。

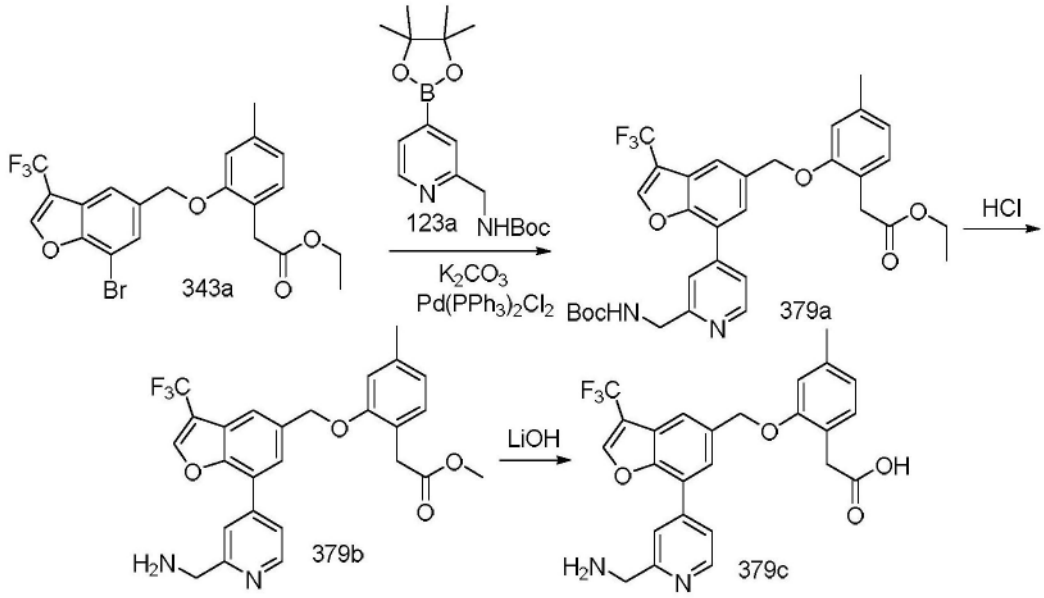
[4390] 步骤3:2-(2-(((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)(甲基)氨基)甲基)苯基)乙酸(378c)的制备

[4391] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH(3mL)、水(1mL)中的2-(2-(((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)(甲基)氨基)甲基)苯基)乙酸甲酯(378b)(67mg,来自上面的步骤2),使用NaOH(36.9mg,0.922mmol)制备化合物378c。这样在后处理后得到2-(2-(((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)(甲基)氨基)甲基)苯基)乙酸(378c),其原样用于下一步;MS(ES+):501(M+1),(ES-):499(M-1)。

[4392] 步骤4:2-(2-(((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)(甲基)氨基)甲基)苯基)乙酸(378d)的制备

[4393] 根据方案305的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-(((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)(甲基)氨基)甲基)苯基)乙酸(378c)(来自上面的步骤3),使用HCl(在二噁烷中4M;0.768mL,3.07mmol),并在60℃下搅拌1h来制备化合物378d。这样在后处理并通过反相柱色谱法(C18,100g,含0.1%HCl的H_2O中的0-60%MeCN)纯化后得到2-(2-(((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)(甲基)氨基)甲基)苯基)乙酸(378d)(50mg,41%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6+D_2O)δ7.94(d,J=2.2Hz,1H),7.89(s,1H),7.83(d,J=7.6Hz,1H),7.57(t,J=7.6Hz,1H),7.50(d,J=7.7Hz,1H),7.23(m,3H),7.14(d,J=6.9Hz,1H),7.05(d,J=4.2Hz,2H),6.90(d,J=2.2Hz,1H),4.65(s,2H),4.12(t,J=5.6Hz,2H),3.73(s,2H),3.11(s,3H);MS(ES+):401(M+1),(ES-):399(M-1)。

[4394] 方案379

[4395] 

[4396] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(379c)的制备

[4397] 步骤1:2-(2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(379a)的制备

[4398] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-溴-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(343a)(141mg,0.299mmol),在氩气氛下使用((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(123a)(150mg,0.449mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(32mg,0.045mmol)和K_2CO_3(124mg,0.898mmol)在水(0.5mL)中的溶液,在100℃油浴上加热3h来制备化合物379a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶(24g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(379a)(179mg,100%收率),为深色油状物;MS(ES+):599.3(M+1)。

[4399] 步骤2:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸甲酯(379b)的制备

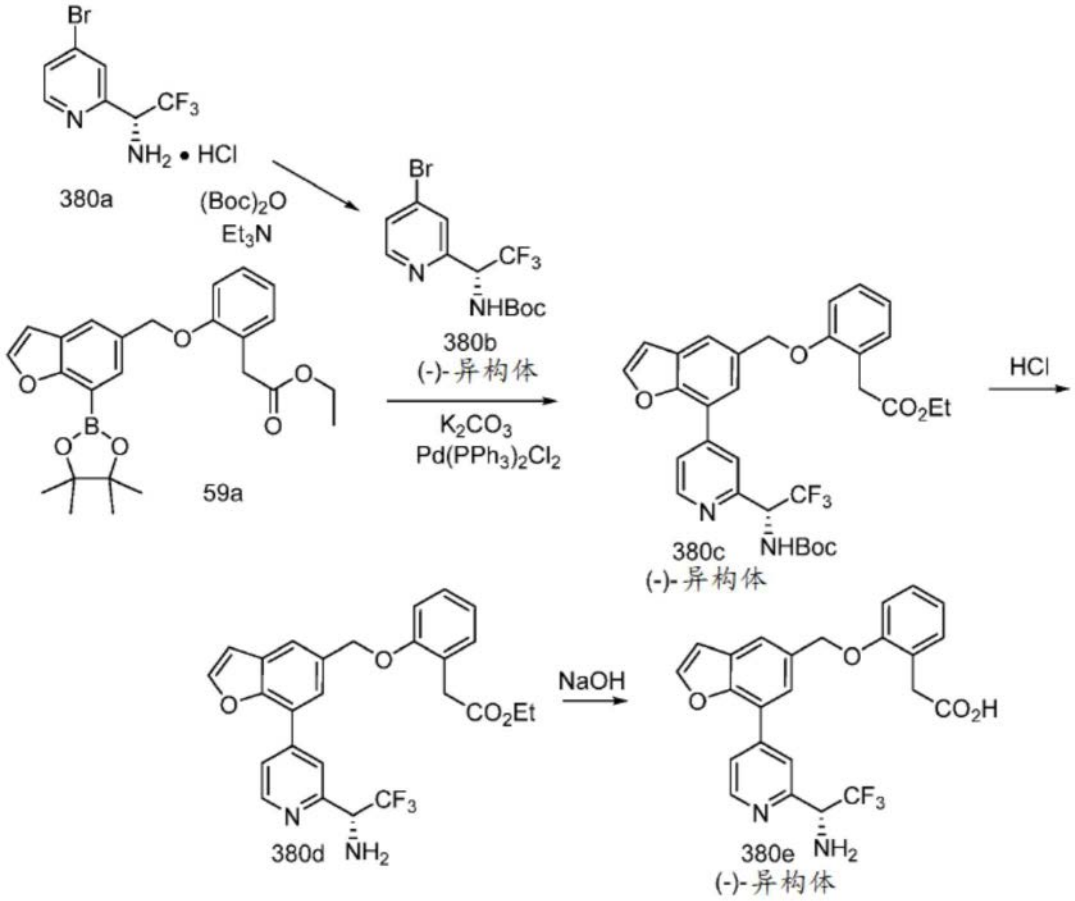
[4400] 根据方案305的步骤3中报道的程序,由在甲醇(6mL)中的2-(2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(379a)(175mg,0.292mmol),使用HCl(在二噁烷中4M;0.6mL,2.4mmol),并在室温下搅拌过夜制备化合物379b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DMA80/DCM从0-80%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸甲酯(379b)(91mg,64%收率),为透明油状物;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.95(q,J=1.7Hz,1H),8.66(d,J=5.2Hz,1H),7.96(s,1H),7.93-7.84(m,2H),7.80-7.70(m,1H),7.11(d,J=7.5Hz,1H),6.98(d,J=1.6Hz,1H),6.81-6.67(m,1H),5.31(s,2H),3.92(s,2H),3.61(s,2H),3.46(s,3H),2.30(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-58.07.MS(ES+):485.1(M+1)。

[4401] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧

基)-4-甲基苯基)乙酸(379c)的制备

[4402] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各6mL)、THF(6mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸甲酯(379b)(89mg,0.184mmol),使用氢氧化锂(61mg,1.454mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物379c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(379c)(51mg,59%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.98(q,J=1.6Hz,1H),8.81(d,J=5.3Hz,1H),8.61(s,3H),8.08(d,J=1.7Hz,1H),7.97(t,J=2.7Hz,3H),7.10(d,J=7.5Hz,1H),6.97(d,J=1.5Hz,1H),6.74(d,J=7.3Hz,1H),5.33(s,2H),4.32(d,J=5.5Hz,2H),3.56(d,J=2.4Hz,2H),2.30(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-57.99.MS(ES+):471.1(M+1);MS(ES-):469.1(M-1);$C_{25}H_{21}F_3N_2O_4$.1.25HCl.1.5H_2O的分析计算值:C,55.29;H,4.69;N,5.16,Cl,8.16;实测值:C,55.20;H,4.71;N,5.20,Cl,8.08。

[4403] 方案380

[4404] 

[4405] (R)-2-(2-((7-(2-(1-氨基-2,2,2-三氟乙基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(380e)的制备

[4406] 步骤1:(R)-(1-(4-溴吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)氨基甲酸叔丁酯(380b)的制备

[4407] 向(R)-1-(4-溴吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙胺盐酸盐(380a)(200mg,0.686mmol;CAS#1213120-39-8)在DCM(10mL)中的溶液中添加Boc酸酐(449mg,2.058mmol)、Et_3N

(208mg,2.058mmol),并在室温下搅拌16h。将反应物用DCM(20mL)稀释,用H_2O(2x 25mL)、盐水(25mL)洗涤,干燥,过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法[硅胶,用DCM中的甲醇从0-5%洗脱]纯化得到的残留物,得到产物(R)-(1-(4-溴吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)氨基甲酸叔丁酯(380b)(120mg,49%收率),为黄色油状物;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.50(d,J=5.3Hz,1H),8.23(d,J=10.0Hz,1H),8.04(d,J=1.9Hz,1H),7.77(dd,J=5.3,1.8Hz,1H),5.53(p,J=8.7Hz,1H),1.41(s,9H);旋光度$[\alpha]_D$=-65(c=0.04,MeOH)。

[4408] 步骤2:(R)-2-(2-((7-(2-(1-((叔丁氧羰基)氨基)-2,2,2-三氟乙基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(380c)的制备

[4409] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(59a)(134mg,0.307mmol),在氮气氛下使用(R)-(1-(4-溴吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)氨基甲酸叔丁酯(380b)(120mg,0.338mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(22mg,0.031mmol)和K_2CO_3(127mg,0.922mmol)在水(1mL)中的溶液,在100℃油浴上加热16h来制备化合物380c。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷中的0-15%EtOAc洗脱]纯化后得到(R)-2-(2-((7-(2-(1-((叔丁氧羰基)氨基)-2,2,2-三氟乙基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(380c)(97mg,54.0%收率),为淡绿色油状物;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.76(d,1H),8.35-8.13(m,3H),8.01(dd,J=5.2,1.7Hz,1H),7.85(d,J=1.6Hz,1H),7.76(d,J=1.6Hz,1H),7.32-7.19(m,2H),7.13(dd,J=7.3,1.7Hz,2H),6.92(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.60(t,J=8.9Hz,1H),5.27(s,2H),3.89(q,J=7.1Hz,2H),3.63(s,2H),1.41(s,9H),0.92(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):585(M+1);旋光度$[\alpha]_D$=-40(c=0.015,MeOH)。

[4410] 步骤3:(R)-2-(2-((7-(2-(1-氨基-2,2,2-三氟乙基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(380d)的制备

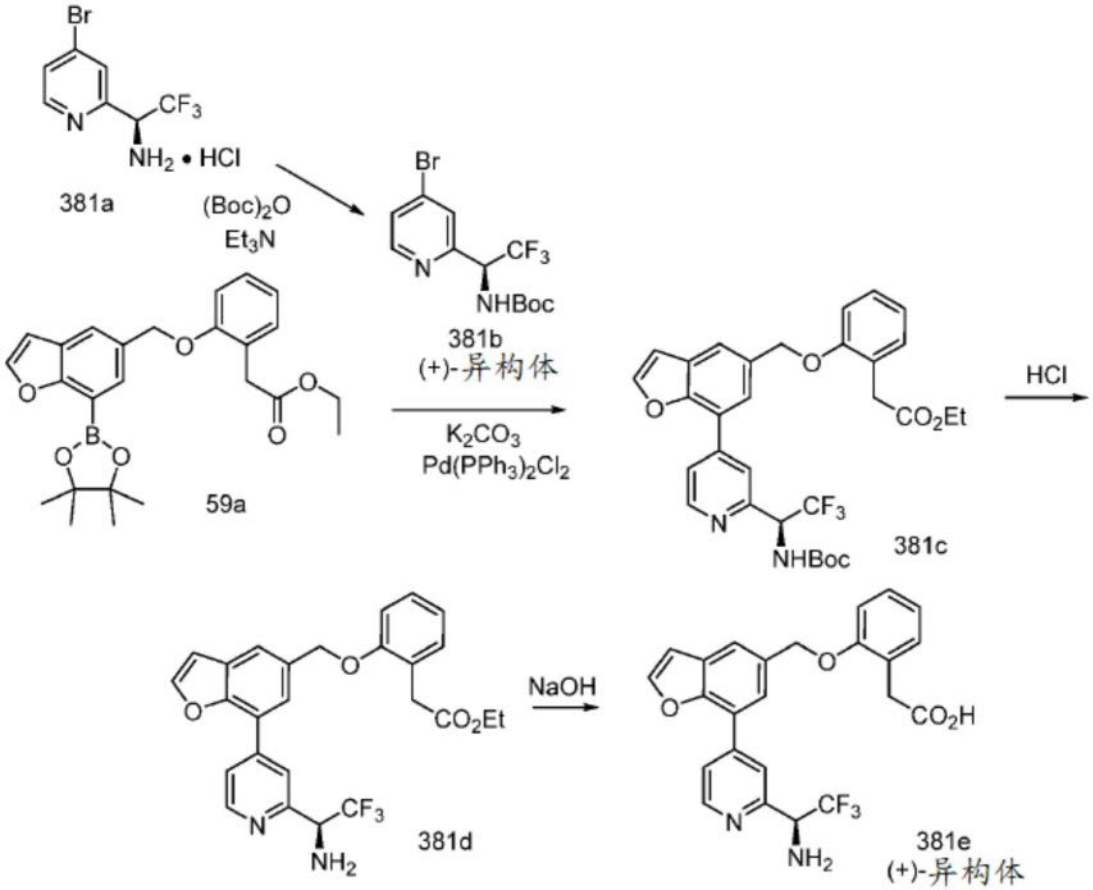
[4411] 根据方案305的步骤3中报道的程序,由在甲醇(5mL)中的(R)-2-(2-((7-(2-(1-((叔丁氧羰基)氨基)-2,2,2-三氟乙基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(380c)(97mg,0.166mmol),使用HCl(在二噁烷中4M;0.830mL,3.32mmol),并在60℃下搅拌1h来制备化合物380d。这样在后处理后得到(R)-2-(2-((7-(2-(1-氨基-2,2,2-三氟乙基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(380d)(80mg),为淡黄色油状物;MS(ES+):485(M+1)。

[4412] 步骤4:(R)-2-(2-((7-(2-(1-氨基-2,2,2-三氟乙基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(380e)的制备

[4413] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH(4mL)、水(1mL)中的(R)-2-(2-((7-(2-(1-氨基-2,2,2-三氟乙基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(380d)(80mg,来自上面的步骤4),使用1N NaOH水溶液(0.498mL,0.498mmol)制备化合物380e。这样在后处理并通过反相柱(C18,100g,含0.1%HCl的H_2O中的0-60%MeCN)纯化后得到(R)-2-(2-((7-(2-(1-氨基-2,2,2-三氟乙基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(380e)(65mg,86%收率)HCl盐,为淡绿色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.89(d,J=5.2Hz,1H),8.29(d,J=1.7Hz,1H),8.19(d,J=2.2Hz,1H),8.13(dd,J=5.2,1.7Hz,1H),7.91(d,J=1.5Hz,1H),7.83(d,J=1.6Hz,1H),7.30-7.18(m,2H),7.17-7.07(m,2H),6.92(t,1H),5.84(q,J=7.6Hz,1H),5.31(s,2H),3.61(s,2H);MS(ES+):457(M+1),(ES-):455

(M-1)；$C_{24}H_{19}F_3N_2O_4$ • 1.15HCl • 2H2O的分析计算值：C,53.94；H,4.56；Cl,7.63；N,5.24；实测值：C,53.97；H,4.30；Cl,7.96；N,5.17；旋光度$[\alpha]_D$＝-2.62(c＝0.305,MeOH)。

[4414] 方案381

[4415] 

[4416] (S)-2-(2-((7-(2-(1-氨基-2,2,2-三氟乙基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(381e)的制备

[4417] 步骤1：(S)-(1-(4-溴吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)氨基甲酸叔丁酯(381b)的制备

[4418] 根据方案380的步骤1中报道的程序，由在DCM(10mL)中的(S)-1-(4-溴吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙胺盐酸盐(381a)(200mg,0.686mmol;CAS#1213859-26-7)，使用Boc酸酐(449mg,2.058mmol)、Et_3N(208mg,2.058mmol)，并在室温下搅拌16h来制备化合物381b。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶，DCM中的0-5％MeOH)纯化后得到(S)-(1-(4-溴吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)氨基甲酸叔丁酯(381b)(70mg,29％收率)，为淡黄色油状物；^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.50(d,J＝5.3Hz,1H),8.21(d,J＝10.0Hz,1H),8.04(d,J＝1.9Hz,1H),7.77(dd,J＝5.3,1.9Hz,1H),5.66-5.34(m,1H),1.41(s,9H)；旋光度$[\alpha]_D$＝+36(c＝0.05,MeOH)。

[4419] 步骤2：(S)-2-(2-((7-(2-(1-((叔丁氧羰基)氨基)-2,2,2-三氟乙基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(381c)的制备

[4420] 根据方案1的步骤3中报道的程序，由在二噁烷(4mL)中的2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(59a)(80mg,0.183mmol)，在氮气氛下使用(S)-(1-(4-溴吡啶-2-基)-2,2,2-三氟乙基)氨基甲酸叔丁酯

(381b)(72mg,0.202mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(13mg,0.018mmol)和K_2CO_3(76mg,0.550mmol)在水(1mL)中的溶液,在100℃油浴上加热16h来制备化合物381c。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷中的0-15%EtOAc洗脱]纯化后得到(S)-2-(2-((7-(2-(1-((叔丁氧羰基)氨基)-2,2,2-三氟乙基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(381c),为淡绿色稠油状物;MS(ES+):585(M+1)。

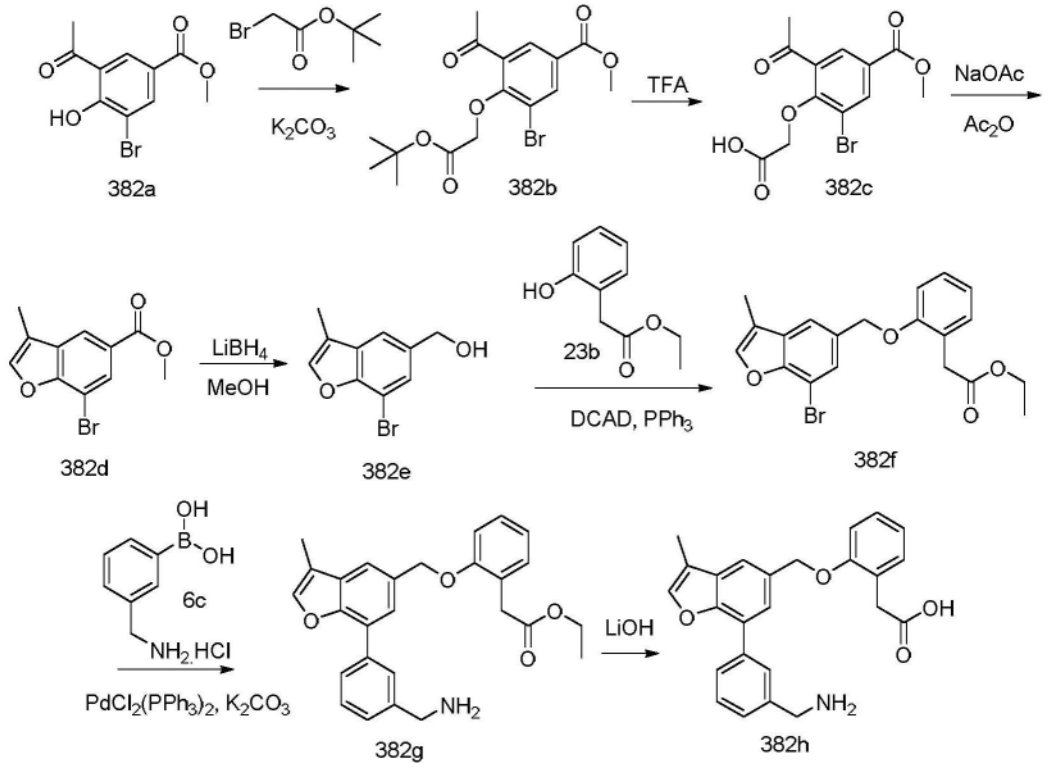
[4421] 步骤3:(S)-2-(2-((7-(2-(1-氨基-2,2,2-三氟乙基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(381d)的制备

[4422] 根据方案305的步骤3中报道的程序,由在甲醇(5mL)中的(S)-2-(2-((7-(2-(1-((叔丁氧羰基)氨基)-2,2,2-三氟乙基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(381c)(来自上面的步骤2),使用HCl(在二噁烷中4M;0.458mL,1.834mmol),并在60℃下搅拌1h来制备化合物381d。这样在后处理后得到(S)-2-(2-((7-(2-(1-氨基-2,2,2-三氟乙基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(381d)(20mg),为淡黄色油状物;MS(ES+):485(M+1)。

[4423] 步骤4:(S)-2-(2-((7-(2-(1-氨基-2,2,2-三氟乙基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(381e)的制备

[4424] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH(4mL)、水(1mL)中的(S)-2-(2-((7-(2-(1-氨基-2,2,2-三氟乙基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(381d)(20mg,来自上面的步骤3),使用NaOH(22.00mg,0.550mmol)制备化合物381e。这样在后处理并通过反相柱(C18,100g,含0.1%HCl的H_2O中的0-60%MeCN)纯化后得到(S)-2-(2-((7-(2-(1-氨基-2,2,2-三氟乙基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(381e)(15mg,18%收率)HCl盐,为淡绿色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.64(s,3H,D_2O可交换),8.89(d,J=5.2Hz,1H),8.30(s,1H),8.19(d,J=2.2Hz,1H),8.13(dd,J=5.2,1.7Hz,1H),7.90(d,J=1.6Hz,1H),7.83(d,J=1.7Hz,1H),7.27-7.20(m,2H),7.15-7.08(m,2H),6.91(td,J=8.2,7.7,1.1Hz,2H),5.94-5.80(m,1H),5.30(s,2H),3.60(s,2H);MS(ES+):457(M+1),(ES-):455(M-1);旋光度$[\alpha]_D$=+3.56(c=0.225,MeOH)。

[4425] 方案382

[4426] 

[4427] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(382h)的制备

[4428] 步骤1:3-乙酰基-5-溴-4-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基)苯甲酸甲酯(382b)的制备

[4429] 将3-乙酰基-5-溴-4-羟基苯甲酸甲酯(382a)(1.03g,3.77mmol)、2-溴乙酸叔丁酯(1.1g,5.64mmol;CAS#160753-84-4)和K_2CO_3(1.26g,9.12mmol)在丙酮(30mL)中的混合物回流加热过夜。将反应混合物冷却到室温,并通过过滤移除固体。将滤液真空浓缩,并通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用己烷中的EtOAc从0-35%洗脱]纯化得到的残留物,得到3-乙酰基-5-溴-4-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基)苯甲酸甲酯(382b)(1.39g,95%收率),为淡黄色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.27(d,J=2.1Hz,1H),8.13(d,J=2.2Hz,1H),4.68(s,2H),3.88(s,3H),2.63(s,3H),1.43(s,9H)。

[4430] 步骤2:2-(2-乙酰基-6-溴-4-(甲氧羰基)苯氧基)乙酸(382c)的制备根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(20mL)中的3-乙酰基-5-溴-4-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙氧基)苯甲酸甲酯(382b)(1.38g,3.56mmol),使用TFA(10.98mL,143mmol)制备化合物382c。这样在后处理并在己烷中研磨残留物后得到2-(2-乙酰基-6-溴-4-(甲氧羰基)苯氧基)乙酸(382c)(1.18g,100%收率),为灰色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.27(d,J=2.2Hz,1H),8.12(d,J=2.1Hz,1H),4.72(s,2H),3.88(s,3H),2.63(s,3H)。

[4431] 步骤3:7-溴-3-甲基苯并呋喃-5-甲酸甲酯(382d)的制备

[4432] 将2-(2-乙酰基-6-溴-4-(甲氧羰基)苯氧基)乙酸(382c)(1.1g,3.32mmol)和无水NaOAc(1.090g,13.29mmol)在Ac_2O(25mL,265mmol)中的混合物回流加热过夜。将反应混合物冷却到室温,用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将有机层用饱和$NaHCO_3$水溶液、盐水洗涤,干燥,过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用己烷中的乙酸乙酯0-35%洗

脱]纯化得到的残留物,得到7-溴-3-甲基苯并呋喃-5-甲酸甲酯(382d)(424mg,47%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.25(d,J=1.6Hz,1H),8.08(d,J=1.5Hz,1H),8.04(d,J=1.4Hz,1H),3.90(s,3H),2.27(d,J=1.3Hz,3H)。

[4433] 步骤4:(7-溴-3-甲基苯并呋喃-5-基)甲醇(382e)的制备

[4434] 根据方案76的步骤2中报道的程序,由在THF(15mL)中的7-溴-3-甲基苯并呋喃-5-甲酸甲酯(382d)(420mg,1.561mmol),使用$LiBH_4$(1.8mL,7.20mmol)和MeOH(0.27mL,6.67mmol)制备化合物382e。这样在后处理后得到(7-溴-3-甲基苯并呋喃-5-基)甲醇(382e)(376mg,100%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.87(d,J=1.4Hz,1H),7.57-7.52(m,1H),7.49(dd,J=1.4,0.6Hz,1H),5.33(t,J=5.8Hz,1H),4.58(t,J=5.8,0.7Hz,2H),2.20(s,3H)。

[4435] 步骤5:2-(2-((7-溴-3-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(382f)的制备

[4436] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(20mL)中的(7-溴-3-甲基苯并呋喃-5-基)甲醇(382e)(370mg,1.535mmol),使用三苯基膦(443mg,1.688mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(332mg,1.842mmol)和在DCM(5mL)中的(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(620mg,1.688mmol)制备化合物382f。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc从0-40%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-溴-3-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(382f)(299mg,48%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.93(d,J=1.4Hz,1H),7.69(d,J=1.5Hz,1H),7.59(d,J=1.5Hz,1H),7.25(ddd,J=14.1,7.3,1.7Hz,2H),7.12-7.04(m,1H),6.92(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.19(s,2H),4.02(q,J=7.1Hz,2H),3.63(s,2H),2.22(d,J=1.3Hz,3H),1.07(t,J=7.1Hz,3H)。

[4437] 步骤6:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(382g)的制备

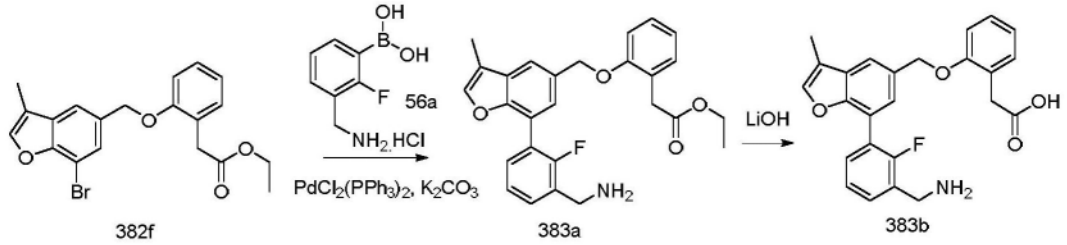
[4438] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-溴-3-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(382f)(157mg,0.389mmol),在Ar气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(88mg,0.584mmol)、在水(0.5mL)中的K_2CO_3(161mg,1.168mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(41mg,0.058mmol),并在100℃油浴上加热3h来制备化合物382g。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用DCM中的DMA80从0-70%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(382g)(167mg,100%收率),为深色油状物。MS(ES+):430.2(M+1)。

[4439] 步骤7:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(382h)的制备

[4440] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各6mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(382g)(163mg,0.38mmol),使用水合氢氧化锂(70mg,1.668mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物382h。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(382h)(78mg,51%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.11(s,1H),8.56(s,2H),8.01(s,1H),7.97-7.83(m,2H),7.74(s,1H),7.67(s,1H),7.63-7.49(m,2H),7.34-7.17(m,2H),7.11(d,

J＝8.1Hz,1H),6.91(t,J＝7.3Hz,1H),5.28(s,2H),4.13(s,2H),3.62(s,2H),2.27(s,3H);MS(ES+):402.2(M+1);MS(ES-):400.2(M-1);$C_{25}H_{23}NO_4$.HCl.H_2O的分析计算值:C,65.86;H,5.75;Cl,7.78;N,3.07;实测值:C,66.12;H,5.75;Cl,7.61,N,3.10。

[4441] 方案383

[4442] 

[4443] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-3-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(383b)的制备

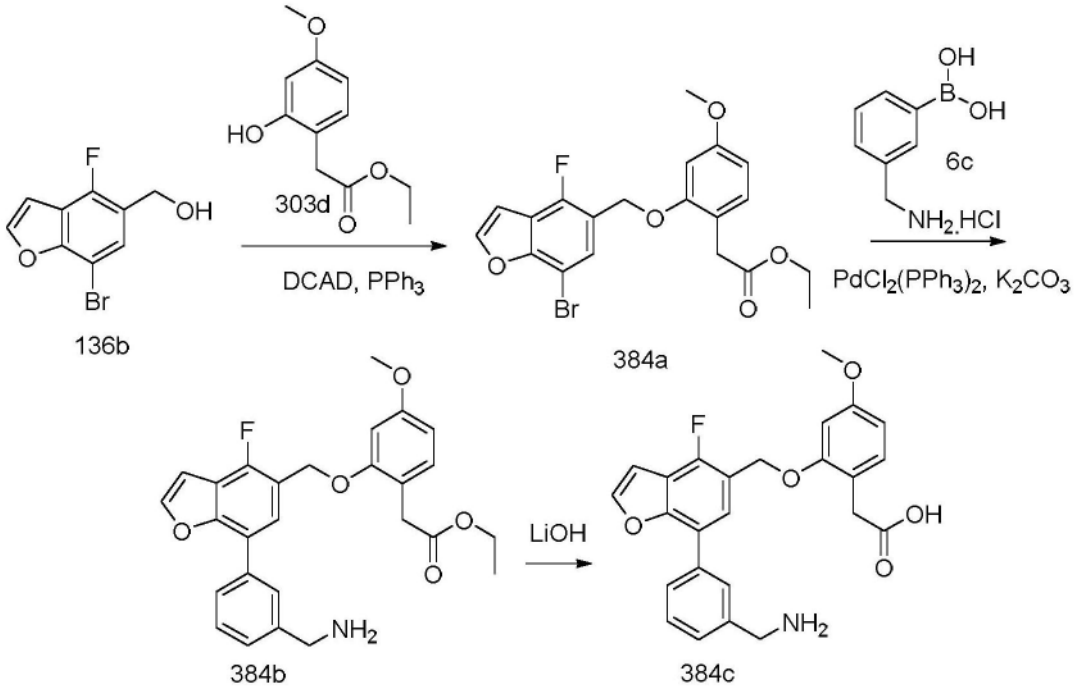
[4444] 步骤1:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-3-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(383a)的制备

[4445] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-溴-3-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(382f)(139mg,0.345mmol),在Ar气氛下使用3-(氨甲基)-2-氟苯基硼酸(56a)(106mg,0.517mmol)、在水(0.5mL)中的K_2CO_3(143mg,1.034mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(36mg,0.052mmol),并在100℃油浴上加热45分钟来制备化合物383a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用DCM中的DMA80从0-70%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-3-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(383a)(154mg,100%收率),为深色油状物。MS(ES+):448.2(M+1)。

[4446] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-3-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(383b)的制备

[4447] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各6mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-3-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(383a)(154mg,0.344mmol),使用水合氢氧化锂(79mg,1.883mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物383b。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-3-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(383b)(85mg,59%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.76(s,2H),7.89-7.77(m,2H),7.73(t,J＝6.9Hz,1H),7.66(t,J＝7.7Hz,1H),7.51-7.35(m,2H),7.30-7.17(m,2H),7.10(d,J＝8.0Hz,1H),6.91(t,J＝7.3Hz,1H),5.27(s,2H),4.16(s,2H),3.60(s,2H),2.26(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.51;MS(ES+):420.1(M+1);MS(ES-):418.1(M-1);$C_{25}H_{22}FNO_4$.HCl.H_2O的分析计算值:C,63.36;H,5.32;Cl,7.48;N,2.96;实测值:C,63.51;H,5.38;Cl,7.79,N,3.28。

[4448] 方案384

[4449] 

[4450] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(384c)的制备

[4451] 步骤1:2-(2-((7-溴-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(384a)的制备

[4452] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(75mL)中的(7-溴-4-氟苯并呋喃-5-基)甲醇(136b)(594mg,2.424mmol),使用三苯基膦(699mg,2.67mmol)、2-(2-羟基-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(303d)(612mg,2.91mmol)和在DCM(20mL)中的(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,979mg,2.67mmol)制备化合物384a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用已烷中的EtOAc从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-溴-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(384a)(703mg,66%收率),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.22(d,J=2.2Hz,1H),7.70(d,J=6.1Hz,1H),7.28(d,J=2.3Hz,1H),7.11(d,J=8.3Hz,1H),6.74(d,J=2.4Hz,1H),6.51(dd,J=8.3,2.4Hz,1H),5.20(d,J=1.4Hz,2H),3.95(q,J=7.1Hz,2H),3.76(s,3H),3.48(s,2H),1.01(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-124.53。

[4453] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(384b)的制备

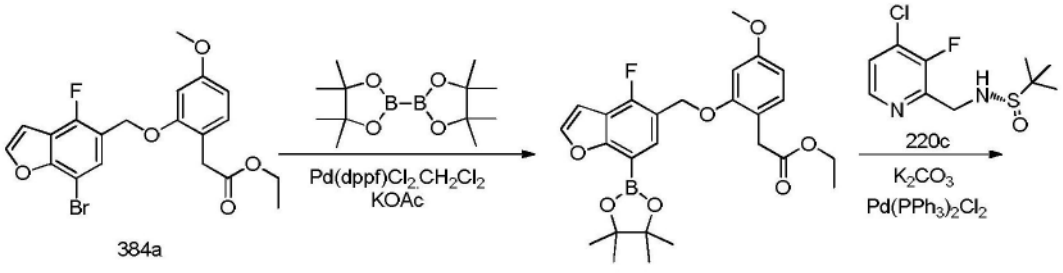
[4454] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-溴-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(384a)(150mg,0.343mmol),在Ar气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(78mg,0.515mmol)、在水(0.5mL)中的K_2CO_3(142mg,1.029mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(36mg,0.051mmol),并在100℃油浴上加热3h来制备化合物384b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-70%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(384b)(109mg,69%收率),为无色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.17(d,J=2.2Hz,1H),7.82-7.75(m,1H),7.72-7.62(m,2H),7.46(t,J=7.5Hz,1H),7.42-7.36

(m,1H),7.21(d,J＝2.3Hz,1H),7.10(d,J＝8.3Hz,1H),6.77(d,J＝2.4Hz,1H),6.50(dd,J＝8.3,2.4Hz,1H),5.26(s,2H),3.86(q,J＝7.1Hz,2H),3.81(s,2H),3.76(s,3H),3.48(s,2H),0.91(t,J＝7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-125.43.MS(ES+):464.2(M+1)。

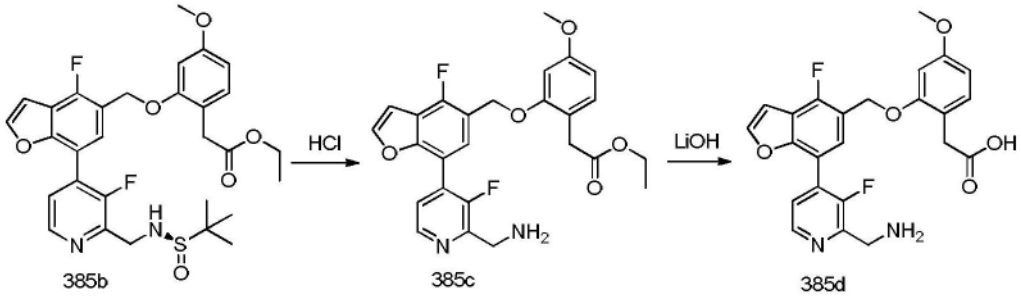
[4455] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(384c)的制备

[4456] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各6mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(384b)(105mg,0.227mmol),使用水合氢氧化锂(38mg,0.906mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物384c。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(384c)(79mg,80%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.04(s,1H),8.91-8.18(m,3H),8.18-8.01(m,1H),7.91(s,1H),7.82(t,J＝4.6Hz,1H),7.68(d,J＝6.7Hz,1H),7.51(d,J＝4.6Hz,2H),7.23-7.10(m,1H),7.04(d,J＝8.3Hz,1H),6.68(s,1H),6.52-6.34(m,1H),5.22(s,2H),4.05(s,2H),3.69(s,3H),3.39(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO)δ-124.69;MS(ES+):436.1(M+1);MS(ES-):434.2(M-1);$C_{25}H_{22}FNO_5$.HCl,0.25H_2O的分析计算值:C,63.03;H,4.97;Cl,7.44;N,2.94;实测值:C,63.25;H,4.82;Cl,7.19;N,2.92。

[4457] 方案385



[4458]



[4459] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(385d)的制备

[4460] 步骤1:2-(2-((4-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(385a)的制备

[4461] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由2-(2-((7-溴-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(384a)(250mg,0.572mmol),在氩气氛下使用双(频哪醇合)二硼(218mg,0.858mmol)、乙酸钾(168mg,1.715mmol)和在无水二噁烷(6mL)中的Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2(70mg,0.086mmol),并在95℃下加热过夜制备化合物385a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(24g),用己烷中的EtOAc从0-40%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-氟-7-

(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(385a)(189mg,68%收率),为无色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.14(d,J=2.3Hz,1H),7.75(d,J=7.8Hz,1H),7.13(d,J=2.3Hz,1H),7.08(d,J=8.3Hz,1H),6.77(d,J=2.4Hz,1H),6.49(dd,J=8.3,2.4Hz,1H),5.19(s,2H),3.92(q,J=7.1Hz,2H),3.77(s,3H),3.42(s,2H),1.33(s,12H),0.97(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.86。

[4462] 步骤2:2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(385b)的制备

[4463] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((4-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(385a)(185mg,0.382mmol),在氩气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(220c)(121mg,0.458mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(40mg,0.057mmol)和K_2CO_3(158mg,1.146mmol)在水(0.5mL)中的溶液,在100℃油浴上加热3h来制备化合物385b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(12g),用DCM中的MeOH从0-15%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(385b)(224mg,100%收率),为淡黄色油状物。MS(ES+):587.2(M+1)。

[4464] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(385c)的制备

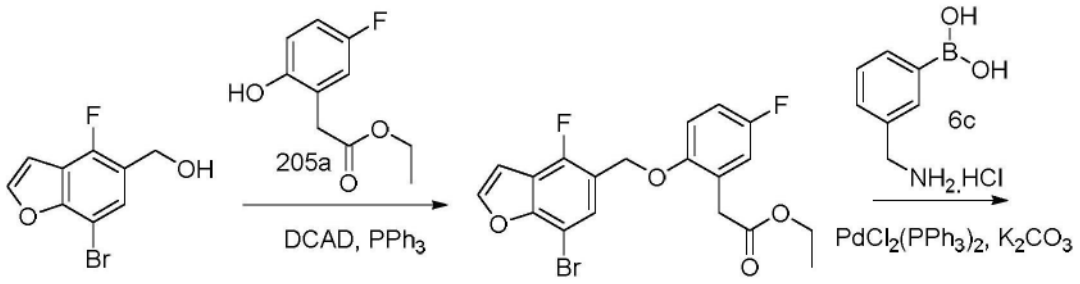
[4465] 根据方案305的步骤3中报道的程序,由在MeOH(8mL)中的2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(385b)(224mg,0.382mmol)的溶液,使用HCl(在二噁烷中4M;0.5mL,2.0mmol),并在室温搅拌1.5h来制备化合物385c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DMA80/DCM从0-70%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(385c)(79mg,43%收率),为淡黄色油状物。MS(ES+):483.1(M+1)。

[4466] 步骤4:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(385d)的制备

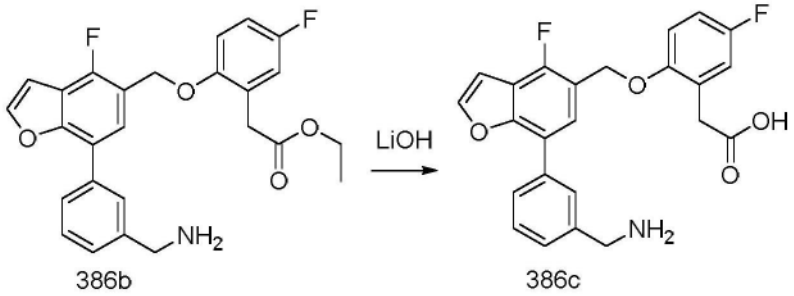
[4467] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各6mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(385c)(75mg,0.155mmol),使用在水(2mL)中的水合氢氧化锂(50mg,1.192mmol)制备化合物385d。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用乙腈中的水从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(385d)(42mg,60%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.00(s,1H),8.63(d,J=5.5Hz,4H),8.20(d,J=2.3Hz,1H),7.79(t,J=5.3Hz,1H),7.74(d,J=6.6Hz,1H),7.27(d,J=2.3Hz,1H),7.11(d,J=8.3Hz,1H),6.76(d,J=2.4Hz,1H),6.51(dd,J=8.3,2.4Hz,1H),5.31(s,2H),4.36(d,J=5.5Hz,2H),3.76(s,3H),3.45(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-121.26,-128.47.MS(ES+):455.1(M+1);MS(ES-):453.1(M-1);$C_{24}H_{20}F_2N_2O_5$.HCl.2.5H_2O的分析计算值:C,53.79;H,4.89;Cl,6.62;N,5.23;实测值:C,

53.73;H,4.77;Cl,6.83;N,5.37。

[4468] 方案386



[4469]



[4470] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(386c)的制备

[4471] 步骤1:2-(2-((7-溴-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(386a)的制备

[4472] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(35mL)中的(7-溴-4-氟苯并呋喃-5-基)甲醇(136b)(0.98g,4.00mmol),使用三苯基膦(1.154g,4.40mmol)、2-(5-氟-2-羟苯基)乙酸乙酯(205a)(0.951g,4.80mmol)和在DCM(15mL)中的(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,1.615g,4.40mmol)制备化合物386a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用已烷中的EtOAc从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-溴-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(386a)(1.65g,97%收率),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.23(d,J=2.3Hz,1H),7.70(d,J=6.2Hz,1H),7.28(d,J=2.3Hz,1H),7.21-7.07(m,3H),5.19(s,2H),3.97(q,J=7.1Hz,2H),3.59(s,2H),1.02(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-123.58,-124.55。

[4473] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(386b)的制备

[4474] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-溴-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(386a)(150mg,0.353mmol),在Ar气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(80mg,0.529mmol)、在水(0.5mL)中的K_2CO_3(146mg,1.058mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(37mg,0.053mmol),并在100℃油浴上加热3h来制备化合物386b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-70%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(386b)(127mg,80%收率),为无色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.17(d,J=2.2Hz,1H),7.78(d,J=1.7Hz,1H),7.67(ddd,J=6.7,3.9,2.1Hz,2H),7.46(t,J=

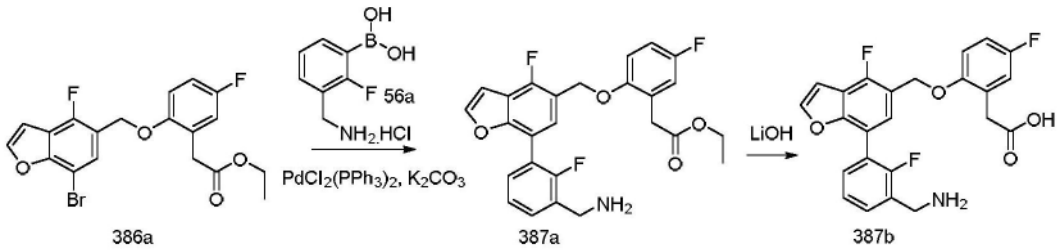
7.5Hz,1H),7.42-7.36(m,1H),7.22-7.17(m,2H),7.12(dd,J＝8.8,2.3Hz,2H),5.25(d,J＝1.3Hz,2H),3.87(q,J＝7.1Hz,2H),3.80(s,2H),3.59(s,2H),0.92(t,J＝7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-123.74,-125.46.MS(ES+):452.1(M+1)。

[4475] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(386c)的制备

[4476] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各6mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(386b)(123mg,0.272mmol),使用水合氢氧化锂(60mg,1.430mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物386c。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(386c)(103mg,89%收率)HCl盐,为白色固体。

[4477] ^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.19(s,1H),8.46(s,2H),8.11(d,J＝2.3Hz,1H),7.91(s,1H),7.82(dq,J＝7.3,3.0,2.1Hz,1H),7.67(d,J＝6.8Hz,1H),7.57-7.44(m,2H),7.20-7.08(m,2H),7.08-6.96(m,2H),5.21(s,2H),4.05(s,2H),3.50(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO)δ-123.66,-124.66;MS(ES+):424.1(M+1);MS(ES-):422.1(M-1);$C_{24}H_{19}F_2NO_4$.HCl.H_2O的分析计算值:C,60.32;H,4.64;Cl,7.42;N,2.93;实测值:C,60.08;H,4.80;Cl,7.32;N,2.96。

[4478] 方案387

[4479] 

[4480] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(387b)的制备

[4481] 步骤1:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(387a)的制备

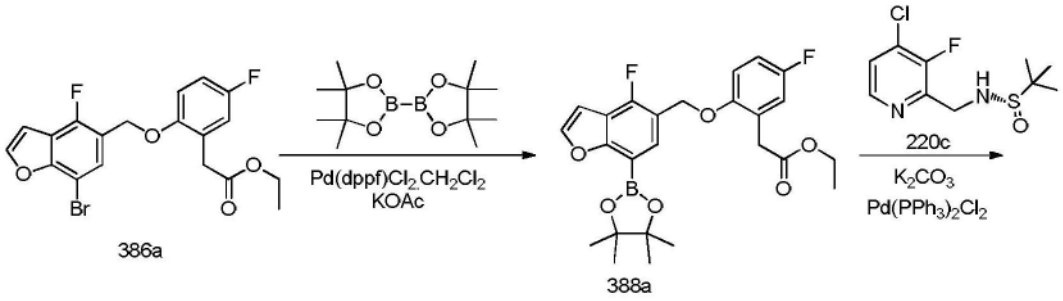
[4482] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-溴-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(386a)(156mg,0.367mmol),在Ar气氛下使用(3-(氨甲基)-2-氟苯基)硼酸盐酸盐(56a)(93mg,0.550mmol)、在水(0.5mL)中的K_2CO_3(152mg,1.101mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(39mg,0.055mmol),并在100℃油浴上加热3h来制备化合物387a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-70%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(387a)(153mg,89%收率),为无色油状物;MS(ES+):470.1(M+1)。

[4483] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(387b)的制备

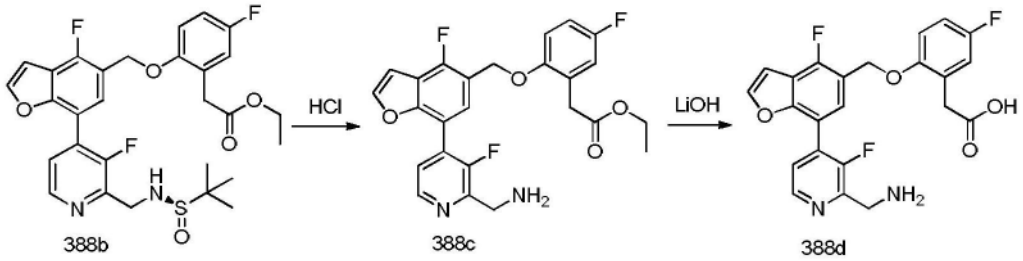
[4484] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各6mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(387a)(153mg,

0.326mmol)，使用水合氢氧化锂(61mg，1.454mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物387b。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g)，用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(387b)(57mg，40％收率)HCl盐，为白色固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ12.09(s，1H)，8.84(s，2H)，8.06(d，J＝2.3Hz，1H)，7.70-7.54(m，2H)，7.50(d，J＝6.7Hz，1H)，7.35(t，J＝7.7Hz，1H)，7.15(d，J＝2.3Hz，1H)，7.13-7.08(m，1H)，7.08-6.97(m，2H)，5.20(s，2H)，4.10(s，2H)，3.48(s，2H)；^{19}F NMR(282MHz，DMSO)δ-118.49，-123.53，-123.60；MS(ES+)：442.1(M+1)，MS(ES-)：440.1(M-1)；$C_{24}H_{18}F_3NO_4$.HCl.0.75H_2O的分析计算值：C，58.66；H，4.21；Cl，7.22；N，2.85；实测值：C，58.74；H，4.24；Cl，7.38；N，2.97。

[4485] 方案388



[4486]



[4487] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(388d)的制备

[4488] 步骤1：2-(5-氟-2-((4-氟-7-(4，4，5，5-四甲基-1，3，2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(388a)的制备

[4489] 根据方案59的步骤1中报道的程序，由2-(2-((7-溴-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(386a)(630mg，1.482mmol)，在氩气氛下使用双(频哪醇合)二硼(564mg，2.222mmol)、乙酸钾(436mg，4.44mmol)和在无水二噁烷(12mL)中的Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2(181mg，0.222mmol)，并在95℃下加热过夜制备化合物388a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(24g)，用己烷中的EtOAc从0-40％洗脱]纯化后得到2-(5-氟-2-((4-氟-7-(4，4，5，5-四甲基-1，3，2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(388a)(596mg，85％收率)，为白色固体。^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ8.14(d，J＝2.3Hz，1H)，7.73(d，J＝7.8Hz，1H)，7.19(dd，J＝9.8，4.8Hz，1H)，7.11(qd，J＝4.2，3.8，1.7Hz，3H)，5.17(d，J＝1.2Hz，2H)，3.95(q，2H)，3.53(s，2H)，1.33(s，12H)，0.98(t，J＝7.1Hz，3H)；^{19}F NMR(282MHz，DMSO)δ-118.98，-123.68。

[4490] 步骤2：2-(2-((7-(2-((1，1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(388b)的制备

[4491] 根据方案1的步骤3中报道的程序，由在二噁烷(5mL)中的2-(5-氟-2-((4-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(388a)(252mg，0.534mmol)，在氩气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(220c)(184mg，0.694mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(40mg，0.057mmol)和K_2CO_3(221mg，1.601mmol)在水(0.5mL)中的溶液，在100℃油浴上加热3h来制备化合物388b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(12g)，用DCM中的MeOH从0-15％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(388b)(307mg，100％收率)，为深色油状物，其不经进一步纯化用于下一步。MS(ES+):575.2(M+1)。

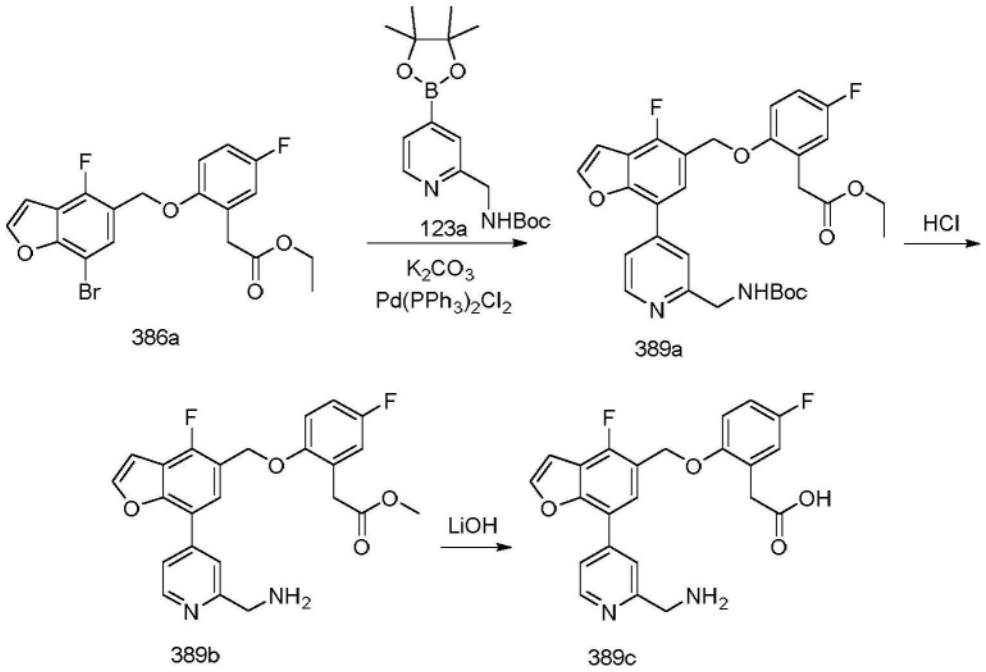
[4492] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(388c)的制备

[4493] 根据方案305的步骤3中报道的程序，由在MeOH(8mL)中的2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(388b)(307mg，0.534mmol)，使用HCl(在二噁烷中4M；0.6mL，2.40mmol)，并在室温下搅拌1h来制备化合物388c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g)，用DMA80/DCM从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸甲酯和2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯的混合物(388c)，为无色油状物。MS(ES+):471.1(M+1)。

[4494] 步骤4:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(388d)的制备

[4495] 根据方案1的步骤6中报道的程序，由在MeOH(6mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(388c)(138mg，0.293mmol)，使用在水(2mL)中的水合氢氧化锂(71mg，1.692mmol)制备化合物388d。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g)，用乙腈中的水(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(388d)(91mg，70％收率)HCl盐，为白色固体。^1H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ12.28(s，1H)，8.63(d，J＝5.7Hz，4H)，8.20(d，J＝2.3Hz，1H)，7.79(t，J＝5.3Hz，1H)，7.73(d，J＝6.6Hz，1H)，7.27(d，J＝2.3Hz，1H)，7.20(dd，J＝8.7，4.7Hz，1H)，7.16-7.05(m，2H)，5.30(s，2H)，4.37(s，2H)，3.56(s，2H)；^{19}F NMR(282MHz，DMSO-d_6)δ-121.24，-123.56，-128.49；MS(ES+):443.1(M+1)；MS(ES-):441.1(M-1)；$C_{23}H_{17}F_3N_2O_4.HCl.0.5H_2O$的分析计算值：C，56.62；H，3.93；Cl，7.27；N，5.74；实测值：C，56.53；H，3.81；Cl，7.25；N，5.79。

[4496] 方案389

[4497] 

[4498] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(389c)的制备

[4499] 步骤1:2-(2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(389a)的制备

[4500] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-溴-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(386a)(240mg,0.564mmol),在氩气氛下使用(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)吡啶-2-基)甲基氨基甲酸叔丁酯(123a)(264mg,0.790mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(59mg,0.085mmol)和K_2CO_3(234mg,1.693mmol)在水(0.5mL)中的溶液,在100℃油浴上加热3h来制备化合物389a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(12g),用DCM中的DMA-80从0-70%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(389a)(288mg,92%收率),为深色油状物。MS(ES+):553.2(M+1)。

[4501] 步骤2:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸甲酯(389b)的制备

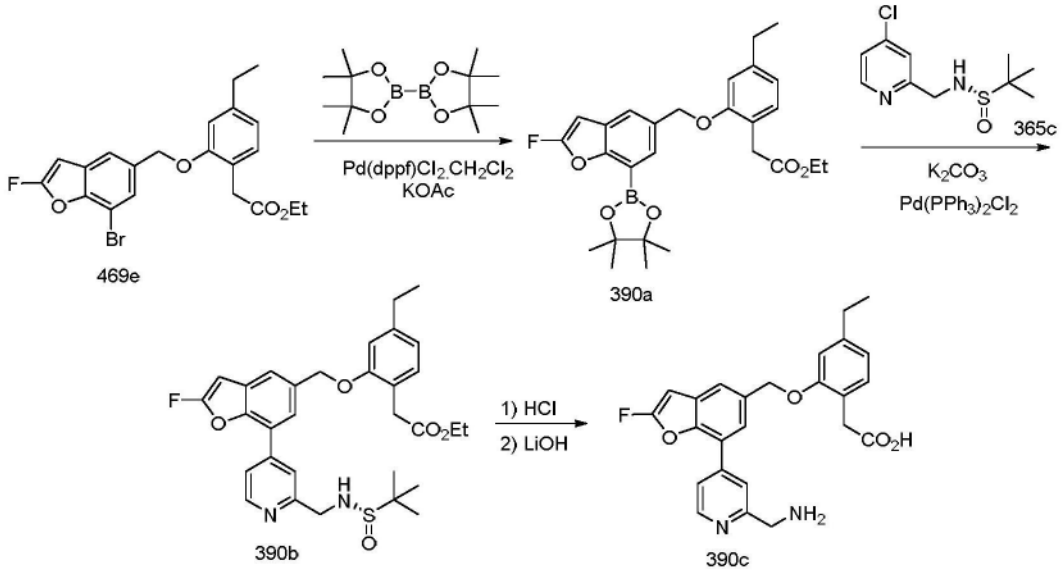
[4502] 根据方案305的步骤3中报道的程序,由在MeOH(6mL)中的2-(2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(389a)(288mg,0.521mmol),使用HCl(在二噁烷中4M;1mL,4.0mmol),并在室温下搅拌过夜制备化合物389b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DMA80/DCM从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸甲酯(389b)(229mg,100%收率),为白黄色固体,其不经进一步纯化用于下一步。MS(ES+):439.1(M+1)。

[4503] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(389c)的制备

[4504] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(6mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸甲酯(389b)(229mg,0.506mmol),

使用在水(2mL)中的水合氢氧化锂(111mg,2.65mmol)制备化合物389c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(389c)(132mg,62%收率)HCl盐,为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.81(d,J=5.4Hz,1H),8.70(s,3H),8.26(d,J=2.3Hz,1H),8.18(d,J=1.7Hz,1H),8.04(dd,J=5.4,1.7Hz,1H),7.98(d,J=6.7Hz,1H),7.28(d,J=2.3Hz,1H),7.21(dd,J=8.8,4.7Hz,1H),7.17-7.01(m,2H),5.30(s,2H),4.34(d,J=5.2Hz,2H),3.59(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO)δ-121.10,-123.60;MS(ES+):425.1(M+1);MS(ES-):423.1(M-1);$C_{23}H_{18}F_2N_2O_4$.2HCl.H_2O的分析计算值:C,53.61;H,4.30;Cl,13.76;N,5.44;实测值:C,53.54;H,4.13;Cl,13.45;N,5.43。

[4505] 方案390

[4506] 

[4507] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸(390c)的制备

[4508] 步骤1:2-(4-乙基-2-((2-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(390a)的制备

[4509] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由2-(2-((7-溴-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸乙酯(469e)(350mg,0.804mmol),在氮气氛下使用双(频哪醇合)二硼(306mg,1.206mmol)、乙酸钾(237mg,2.412mmol)和在无水二噁烷(5mL)中的$PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2(66mg,0.080mmol),并在100℃下加热16h来制备化合物390a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用己烷中的EtOAc从0-5%洗脱]纯化后得到2-(4-乙基-2-((2-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(390a)(326mg,84%收率),为不透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.75(s,1H),7.63(s,1H),7.09(d,J=7.5Hz,1H),6.97(s,1H),6.75(d,J=7.6Hz,1H),6.35(d,J=6.4Hz,1H),5.15(s,2H),3.99(q,J=7.1Hz,2H),3.53(s,2H),2.58(q,J=7.7Hz,2H),1.19-1.13(m,15H),1.05(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-111.75;MS(ES+):505.2(M+Na)。

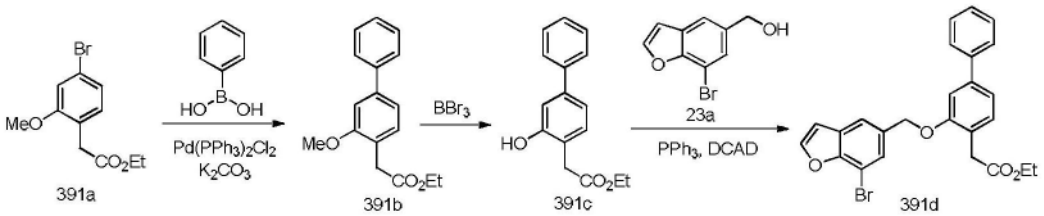
[4510] 步骤2:(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸乙酯(390b)的制备根据方案1的步骤3中报道的

程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(4-乙基-2-((2-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(390a)(156mg,0.323mmol),在氮气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(365c)(88mg,0.356mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$(23mg,0.032mmol)和K_2CO_3(134mg,0.970mmol)在水(0.3mL)中的溶液,在100℃油浴上加热16h来制备化合物390b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶(12g),用DCM中的MeOH从0-3%洗脱]纯化后得到(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸乙酯(390b)(111mg,61%收率),为橙色油状物;MS(ES+):567.2(M+1)。

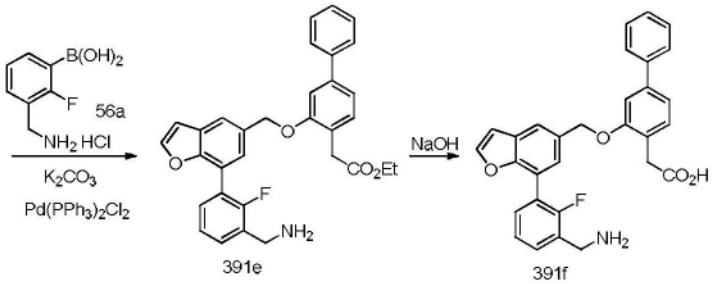
[4511] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸(390c)的制备

[4512] 由在THF(4mL)中的(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸乙酯(390b)(111mg,0.196mmol),使用在二噁烷中的4M HCl(0.147mL,0.588mmol),并在室温下搅拌16h来制备化合物390c。添加2.0M LiOH溶液(0.378mL,0.757mmol),并在40℃下搅拌16h。这样在后处理并通过反相柱[C-18柱,100g,用水中的乙腈(含0.1%HCl)从0-60%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸(390c)(11mg,17%收率),为白色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.79(d,J=5.3Hz,1H),8.37(s,3H,D_2O可交换),7.98(s,1H),7.90(d,1H),7.79(d,2H),7.12(d,J=7.5Hz,1H),6.97(s,1H),6.76(d,J=7.9,1.4Hz,1H),6.50(d,1H),5.26(s,2H),4.37-4.26(m,2H),3.54(s,2H),2.60(q,2H),1.18(t,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-111.21;LC,2.069min,98.3%;MS(ES+):435.2(M+1);(ES-):433.1(M-1)。

[4513] 方案391



[4514]



[4515] 2-(3-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸(391f)的制备

[4516] 步骤1:2-(3-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸乙酯(391b)的制备

[4517] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(8mL)中的2-(4-溴-2-甲氧基苯基)乙酸乙酯(391a)(0.95g,3.48mmol;CAS#1261570-38-0),在N_2气氛下使用苯基硼酸(0.467g,3.83mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(0.244g,0.348mmol)和K_2CO_3

(1.442g,10.43mmol)在水(2mL)中的溶液,在100℃油浴上加热16h来制备化合物391b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用己烷中的乙酸乙酯从0-5%洗脱]纯化后得到2-(3-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸乙酯(391b)(0.67g,71%收率),为透明无色稠油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.69(d,2H),7.47(tq,J=6.8,0.9Hz,2H),7.42-7.33(m,1H),7.27(d,J=7.6Hz,1H),7.24-7.16(m,2H),4.07(q,2H),3.85(s,3H),3.61(s,2H),1.19(t,J=7.1,0.8Hz,3H);MS(ES+):293(M+Na)。

[4518] 步骤2:2-(3-羟基-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸乙酯(391c)的制备

[4519] 根据方案257的步骤5中报道的程序,由在二氯甲烷(10mL)中的2-(3-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸乙酯(391b)(0.67g,2.479mmol),使用三溴化硼(4.96mL,4.96mmol,DCM中的1M溶液)制备化合物391c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用己烷中的0-10%EtOAc洗脱)纯化后得到2-(3-羟基-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸乙酯(391c)(0.46g,72%收率),为淡黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.71(s,1H),7.63-7.51(m,2H),7.45(dd,J=8.5,6.7Hz,2H),7.40-7.29(m,1H),7.19(d,J=7.5Hz,1H),7.03(d,J=7.5Hz,2H),4.08(q,J=7.1Hz,2H),3.58(s,2H),1.19(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):257(M+1)。

[4520] 步骤3:2-(3-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸乙酯(391d)的制备

[4521] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(10mL)中的(7-溴苯并呋喃-5-基)甲醇(23a)(0.448g,1.974mmol)的溶液,使用三苯基膦(0.941g,3.59mmol)、2-(3-羟基-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸乙酯(391c)(0.46g,1.795mmol)和在DCM(25mL)中的(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,1.318g,3.59mmol)制备化合物391d。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用己烷中的EtOAc从0-10%洗脱)纯化后得到2-(3-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸乙酯(391d)(0.69g,83%收率),为淡绿色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.15(d,J=2.2Hz,1H),7.75(d,J=1.5Hz,1H),7.70(d,J=1.5Hz,1H),7.67(d,J=1.1Hz,1H),7.64(d,J=1.5Hz,1H),7.52-7.44(m,2H),7.41-7.34(m,2H),7.31(d,J=7.8Hz,1H),7.22(dd,J=7.7,1.6Hz,1H),7.13(d,J=2.2Hz,1H),5.31(s,2H),4.03(q,J=7.1Hz,2H),3.67(s,2H),1.09(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):487/489(M+Na)。

[4522] 步骤4:2-(3-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸乙酯(391e)的制备

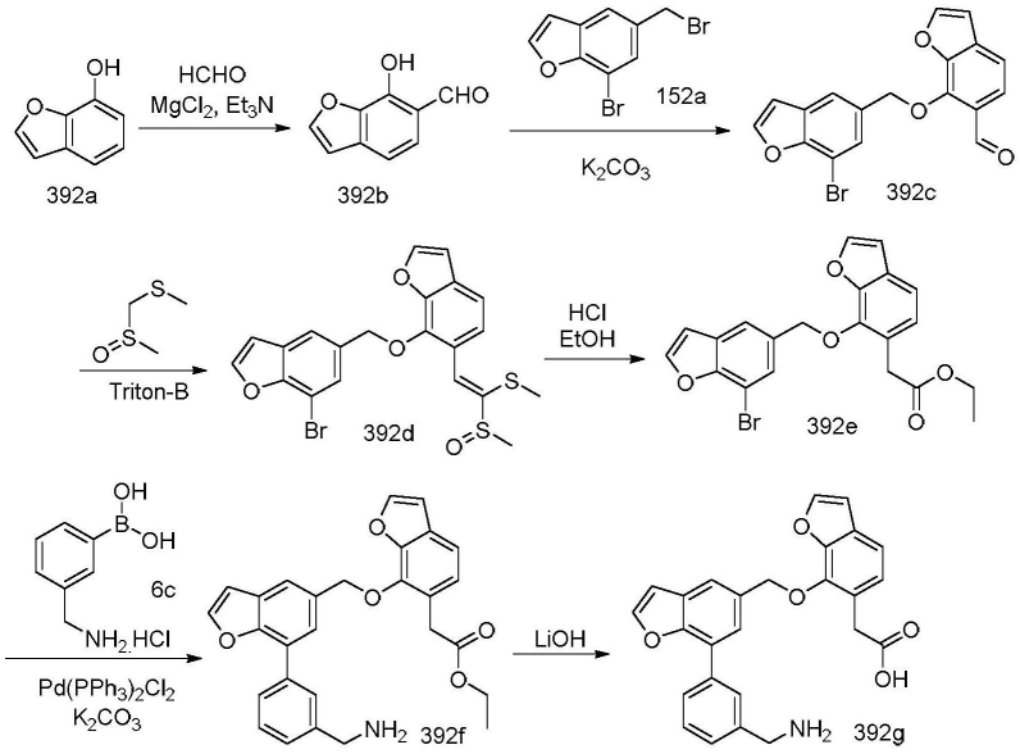
[4523] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(3-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸乙酯(391d)(135mg,0.290mmol),在N_2气氛下使用3-(氨甲基)-2-氟苯基硼酸盐酸盐(56a)(66mg,0.319mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(20mg,0.029mmol)和K_2CO_3(120mg,0.870mmol)在水(1mL)中的溶液,在100℃油浴上加热16h来制备化合物391e。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,用DCM中的MeOH从0-5%洗脱]纯化后得到2-(3-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸乙酯(391e)(65mg),为透明淡黄色油状物;MS(ES+):510(M+1)。

[4524] 步骤5:2-(3-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸(391f)的制备

[4525] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH(3mL)中的2-(3-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸乙酯(391e)(65mg,来自上面的

步骤4)，使用氢氧化钠(23mg，0.58mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物391f。这样在后处理并通过反相柱[C18(100g)，用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-60％洗脱]纯化后得到2-(3-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸(391f)(50mg，36％收率)HCl盐，为白色固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ8.06(d，J＝2.2Hz，1H)，7.86(d，J＝1.6Hz，1H)，7.74-7.61(m，4H)，7.52(d，J＝1.6Hz，1H)，7.50-7.41(m，3H)，7.41-7.33(m，2H)，7.31(d，J＝7.8Hz，1H)，7.20(dd，J＝7.7，1.6Hz，1H)，7.08(d，J＝2.2Hz，1H)，5.40(s，2H)，4.18(s，2H)，3.62(s，2H)；MS(ES+)：482(M+1)，(ES-)：480(M-1)；$C_{30}H_{24}FNO_4$·HCl·2H_2O的分析计算值：C，65.04；H，5.28；Cl，6.40；N，2.53；实测值：C，65.04；H，5.00；Cl，6.74；N，2.61。

[4526] 方案392

[4527] 

[4528] 2-(7-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯并呋喃-6-基)乙酸(392g)的制备

[4529] 步骤1：7-羟基苯并呋喃-6-甲醛(392b)的制备

[4530] 根据方案266的步骤1中报道的程序，由苯并呋喃-7-醇(392a)(500mg，3.73mmol；CAS#4790-81-2)，使用$MgCl_2$(532mg，5.59mmol)、Et_3N(1.975mL，14.17mmol)、在无水MeCN(25mL)中的多聚甲醛(2.239g，74.6mmol)制备化合物392b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶，25g，用乙酸乙酯和己烷洗脱)纯化后得到7-羟基苯并呋喃-6-甲醛(392b)(133mg，22.00％收率)，为白色固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ11.50(s，1H)，10.27(d，J＝0.5Hz，1H)，8.25(d，J＝2.1Hz，1H)，7.55(d，J＝8.2Hz，1H)，7.24(dd，J＝8.2，0.5Hz，1H)，7.06(d，J＝2.1Hz，1H)。

[4531] 步骤2：7-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯并呋喃-6-甲醛(392c)的制备

[4532] 根据方案152的步骤2中报道的程序，由7-溴-5-(溴甲基)苯并呋喃(152a)(125mg，0.771mmol)，使用7-羟基苯并呋喃-6-甲醛(392b)(224mg，0.771mmol)和在DMF(5mL)中的

K_2CO_3(320mg,2.313mmol)制备化合物392c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用己烷中的EtOAc洗脱)纯化后得到7-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯并呋喃-6-甲醛(392c)(255mg,89%),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.34(d,J=0.8Hz,1H),8.34(d,J=2.1Hz,1H),8.14(d,J=2.2Hz,1H),7.82(d,J=1.5Hz,1H),7.74(d,J=1.5Hz,1H),7.58(d,J=8.2Hz,1H),7.44(dd,J=8.2,0.8Hz,1H),7.13(dd,J=5.5,2.2Hz,2H),5.72(s,2H)。

[4533] 步骤3:(E)-7-溴-5-(((6-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)苯并呋喃-7-基)氧基)甲基)苯并呋喃(392d)的制备

[4534] 根据方案266的步骤3中报道的程序,由7-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯并呋喃-6-甲醛(392c)(250mg,0.674mmol),使用甲基(甲基亚磺酰基甲基)硫烷(134mg,1.078mmol)、在THF(10mL)中的Triton-B(40%甲醇溶液)(0.153mL,0.337mmol),并在70℃下加热12h来制备化合物392d。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用己烷中的0-40%EtOAc洗脱)纯化后得到(E)-7-溴-5-(((6-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)苯并呋喃-7-基)氧基)甲基)苯并呋喃(392d)(322mg,100%收率),为黄色糖浆状物;MS(ES+):477.0,479.9(M,M+2)。

[4535] 步骤4:2-(7-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯并呋喃-6-基)乙酸乙酯(392e)的制备

[4536] 根据方案266的步骤4中报道的程序,由在乙醇(20mL)中的(E)-7-溴-5-(((6-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)苯并呋喃-7-基)氧基)甲基)苯并呋喃(392d)(322mg,0.674mmol),使用HCl(在1,4-二噁烷中4M,0.674mL,2.70mmol),并回流加热12h来制备化合物392e。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用乙酸乙酯和己烷洗脱)纯化后得到2-(7-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯并呋喃-6-基)乙酸乙酯(392e)(135mg,47%收率),为稠糖浆状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.15(d,J=2.2Hz,1H),8.05(d,J=2.1Hz,1H),7.75(d,J=1.5Hz,1H),7.65(d,J=1.5Hz,1H),7.30(d,J=7.9Hz,1H),7.14-7.07(m,2H),6.99(d,J=2.2Hz,1H),5.45(s,2H),3.99(q,J=7.1Hz,2H),3.71(s,2H),1.09(t,J=7.1Hz,3H)。

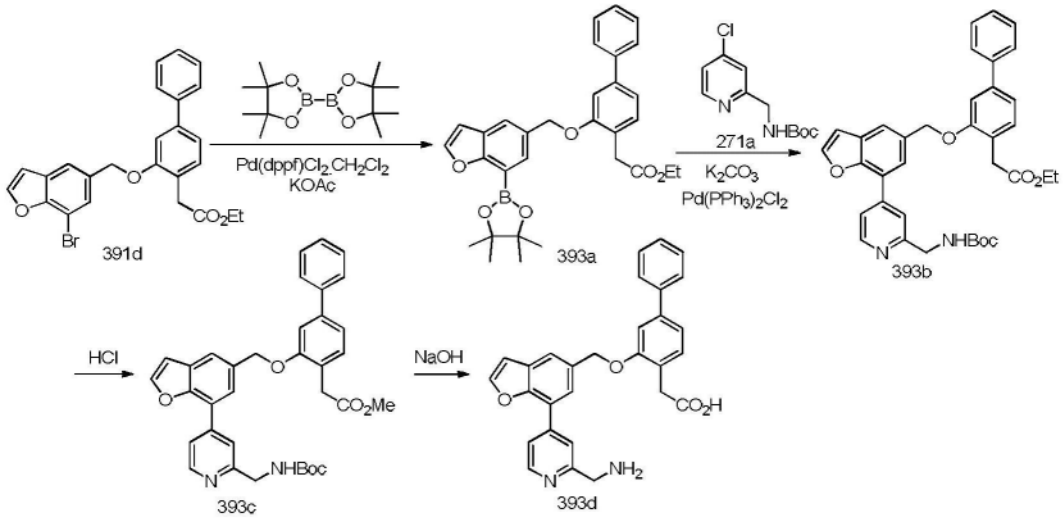
[4537] 步骤5:2-(7-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯并呋喃-6-基)乙酸乙酯(392f)的制备

[4538] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(8mL)中的2-(7-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯并呋喃-6-基)乙酸乙酯(392e)(125mg,0.291mmol),在N_2气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(68mg,0.364mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(Pd(PPh_3)$_2Cl_2$)(31mg,0.044mmol)和在水(2mL)中的K_2CO_3(121mg,0.894mmol),在100℃油浴上加热12h来制备化合物392f,这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用DCM中的DMA80从0-90%洗脱)纯化后得到2-(7-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯并呋喃-6-基)乙酸乙酯(392f)(70mg,53%收率),为油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.09(d,J=2.2Hz,1H),8.06(d,J=2.2Hz,1H),7.80(d,J=2.0Hz,1H),7.70(dt,J=9.1,1.7Hz,2H),7.59(d,J=1.7Hz,1H),7.46(t,J=7.6Hz,1H),7.42-7.37(m,1H),7.29(d,J=7.9Hz,1H),7.10(d,J=7.9Hz,1H),7.05(d,J=2.2Hz,1H),6.99(d,J=2.2Hz,1H),5.53(s,2H),3.93(q,J=7.1Hz,2H),3.82(s,2H),3.71(s,2H),1.01(t,J=7.1Hz,3H;MS(ES+):456.1(M+1)。

[4539] 步骤6:2-(7-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯并呋喃-6-基)乙酸(392g)的制备

[4540] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(10mL)、MeOH(2mL)中的2-(7-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯并呋喃-6-基)乙酸乙酯(392f)(68mg,0.149mmol),使用氢氧化锂(14mg,0.597mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物392g。这样在后处理并通过反相柱[C18(100g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(7-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯并呋喃-6-基)乙酸(392g)(52mg,81%收率)盐酸盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.31(s,1H),8.50(s,3H),8.11(d,J=2.2Hz,1H),8.06(d,J=2.2Hz,1H),7.99(s,1H),7.97-7.87(m,1H),7.80(s,1H),7.68(d,J=1.7Hz,1H),7.65-7.50(m,2H),7.30(d,J=7.9Hz,1H),7.19-7.04(m,2H),6.99(d,J=2.2Hz,1H),5.52(s,2H),4.14(s,2H),3.68(s,2H);MS(ES+):428.10(M+1),(ES-):426.10(M-1);$C_{26}H_{21}NO_5$.HCl.1.25H_2O的分析计算值:C,64.20;H,5.08;Cl,7.29;N,2.88;实测值:C,64.27;H,5.17;Cl,7.35;N,2.89。

[4541] 方案393

[4542] 

[4543] 2-(3-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸(393d)的制备

[4544] 步骤1:2-(3-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸乙酯(393a)的制备

[4545] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由2-(3-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸乙酯(391d)(328mg,0.705mmol),在氩气氛下使用双(频哪醇合)二硼(268mg,1.057mmol)、乙酸钾(208mg,2.115mmol)和在无水二噁烷(5mL)中的Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2(58mg,0.070mmol),并在100℃下加热16h来制备化合物393a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(12g),用己烷中的EtOAc从0-10%洗脱]纯化后得到2-(3-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸乙酯(393a)(331mg,92%收率),为无色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.07(d,J=2.2Hz,1H),7.87(d,J=1.9Hz,1H),7.76-7.65(m,3H),7.53-7.43(m,2H),7.42-7.33(m,2H),7.30(d,J=7.8Hz,1H),7.20(dd,J=7.7,1.6Hz,1H),6.98(d,J=2.3Hz,1H),5.31(s,2H),4.02(q,J=7.1Hz,2H),3.63(s,2H),1.34(s,12H),1.07(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):535(M+Na)。

[4546] 步骤2:2-(3-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸乙酯(393b)的制备

[4547] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(3-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸乙酯(393a)(145mg,0.283mmol),在氩气氛下使用(4-氯吡啶-2-基)甲基氨基甲酸叔丁酯(271a)(76mg,0.311mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(20mg,0.028mmol)和K_2CO_3(117mg,0.849mmol)在水(1mL)中的溶液,在100℃油浴上加热16h来制备化合物393b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(12g),用己烷中的0-30%EtOAc洗脱]纯化后得到2-(3-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸乙酯(393b)(35mg),为淡黄色油状物;MS(ES+):593(M+1)。

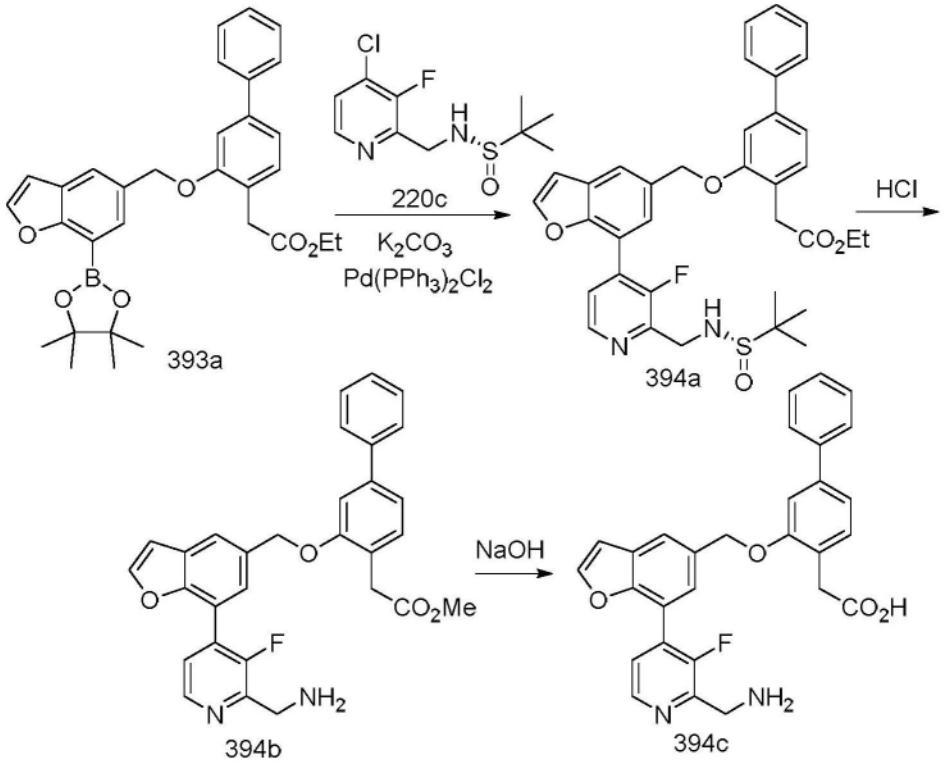
[4548] 步骤3:2-(3-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸甲酯(393c)的制备

[4549] 根据方案305的步骤3中报道的程序,由在MeOH(5mL)中的2-(3-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸乙酯(393b)(35mg,来自上面的步骤2),使用HCl(在二噁烷中4M;1.415mL,5.66mmol),并在60℃下搅拌1h来制备化合物393c。这样在后处理后得到2-(3-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸甲酯(393c);MS(ES+):479(M+1)。

[4550] 步骤4:2-(3-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸(393d)的制备

[4551] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH(3mL)中的2-(3-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸甲酯(393c)(来自上面的步骤3),使用在水(1mL)中的NaOH(34.0mg,0.849mmol)制备化合物393d。这样在后处理并通过反相柱(C18,100g,用含0.1%HCl的H_2O中的0-60%MeCN洗脱)纯化后得到2-(3-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸(393d)(10mg,8%收率)HCl盐,为淡绿色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.79(d,J=5.3Hz,1H),8.48-8.32(m,3H),8.18(d,J=2.2Hz,1H),8.07(s,1H),7.99(dd,J=5.0,1.7Hz,1H),7.91(d,J=1.6Hz,1H),7.86(d,J=1.6Hz,1H),7.71-7.64(m,2H),7.46(dt,J=8.4,6.7Hz,2H),7.42-7.28(m,3H),7.21(dd,J=7.6,1.5Hz,1H),7.13(d,J=2.2Hz,1H),5.42(s,2H),4.41-4.27(m,2H),3.65(s,2H);MS(ES+):465(M+1),463(M-1)。

[4552] 方案394

[4553] 

[4554] 2-(3-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸(394c)的制备

[4555] 步骤1:(S)-2-(3-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸乙酯(394a)的制备

[4556] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(3-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸乙酯(393a)(202mg,0.394mmol),在氩气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(220c)(115mg,0.434mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(28mg,0.039mmol)和K_2CO_3(163mg,1.183mmol)在水(1mL)中的溶液,在100℃油浴上加热16h来制备化合物394a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(12g),用DCM中的0-4%MeOH洗脱]纯化后得到(S)-2-(3-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸乙酯(394a)(100mg),为淡黄色油状物;MS(ES+)615(M+1)。

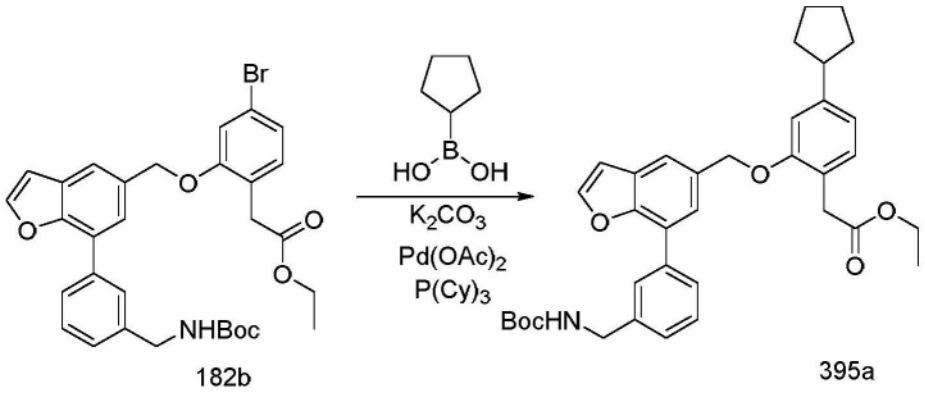
[4557] 步骤2:2-(3-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸甲酯(394b)的制备

[4558] 根据方案305的步骤3中报道的程序,由在MeOH(4mL)中的(S)-2-(3-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸乙酯(394a)(100mg,来自上面的步骤1),使用HCl(在二噁烷中4M;1.971mL,7.88mmol),并在60℃下搅拌1h来制备化合物394b。这样在后处理后得到2-(3-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸甲酯(394b);MS(ES+):497(M+1)。

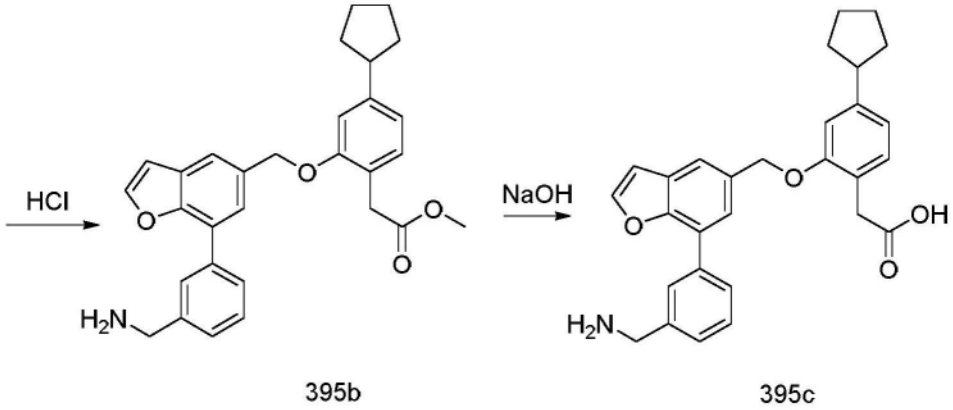
[4559] 步骤3:2-(3-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸(394c)的制备

[4560] 根据方案4的步骤4中报道的程序，由在MeOH(3mL)中的2-(3-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)[1,1'-联苯]-4-基)乙酸甲酯(394b)(来自上面的步骤2)，使用在水(1mL)中的NaOH(47mg，1.183mmol)制备化合物394c。这样在后处理并通过反相柱(C18，100g，用含0.1％HCl的H_2O中的0-60％MeCN洗脱)纯化后得到2-(3-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸(394c)(60mg，32％收率)HCl，为淡绿色固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ8.64(d，J＝5.0Hz，1H)，8.57-8.39(m，3H)，8.12(d，J＝2.2Hz，1H)，7.95(d，J＝1.6Hz，1H)，7.81(t，J＝5.3Hz，1H)，7.72-7.63(m，3H)，7.47(dt，J＝8.3，6.6Hz，2H)，7.41-7.33(m，2H)，7.31(d，J＝7.8Hz，1H)，7.21(dd，J＝7.7，1.6Hz，1H)，7.13(d，J＝2.2Hz，1H)，5.41(s，2H)，4.40(h，J＝4.7Hz，2H)，3.63(s，2H)；MS(ES+)483(M+1)，481(M-1)；$C_{29}H_{23}FN_2O_4$·1.15HCl·H_2O的分析计算值：C，64.21；H，4.86；Cl，7.52；N，5.16；实测值：C，64.34；H，4.85；Cl，7.40；N，5.18。

[4561] 方案395



[4562]



[4563] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-环戊基苯基)乙酸(395c)的制备

[4564] 步骤1：2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-环戊基苯基)乙酸乙酯(395a)的制备

[4565] 根据方案1的步骤3中报道的程序，由在PhMe(10mL)中的2-(4-溴-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(182b)(202mg，0.394mmol)，在氮气氛下使用环戊基硼酸(84mg，0.740mmol)、$Pd(OAc)_2$(8.31mg，0.037mmol)、$P(Cy)_3$(20.76mg，0.074mmol)和K_2CO_3(169mg，1.221mmol)在水(1mL)中的溶液，在100℃油浴上加热16h来制备化合物395a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(12g)，用己烷中的0-15％EtOAc洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲

基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-环戊基苯基)乙酸乙酯(395a)(57mg),为无色油状物;MS(ES+):606(M+Na)。

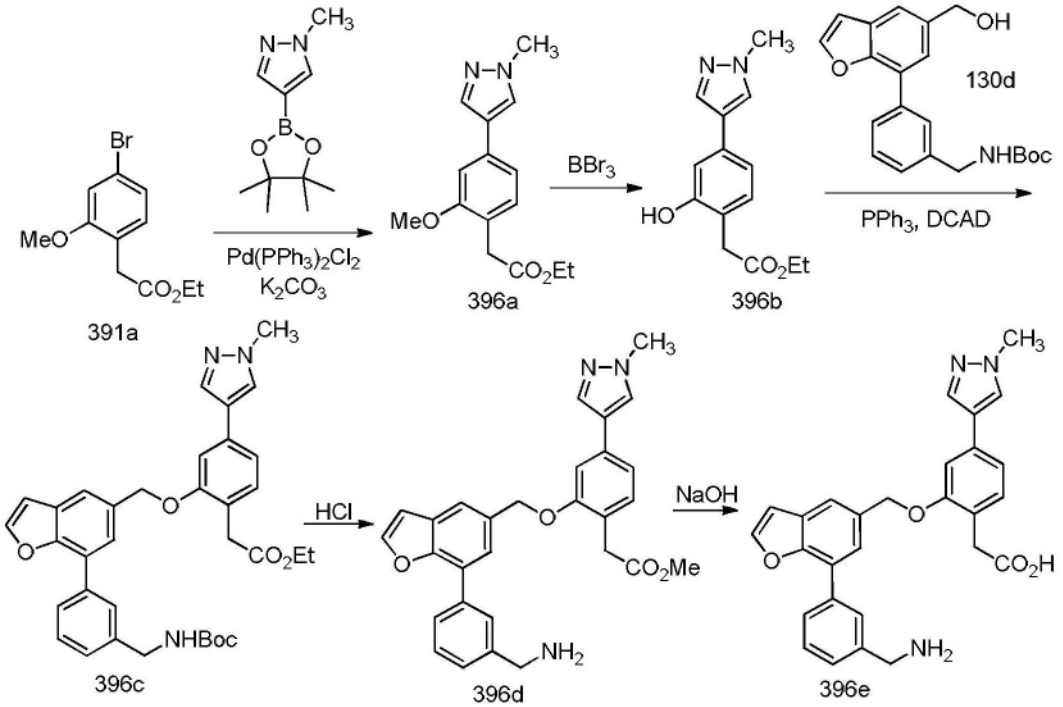
[4566] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-环戊基苯基)乙酸甲酯(395b)的制备

[4567] 根据方案305的步骤3中报道的程序,由在MeOH(5mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-环戊基苯基)乙酸乙酯(395a)(57mg,来自上面的步骤1),使用HCl(在二噁烷中4M;0.463mL,1.850mmol),并在40℃下搅拌1h来制备化合物395b。这样在后处理后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-环戊基苯基)乙酸甲酯(395b);MS(ES+)470(M+1)。

[4568] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-环戊基苯基)乙酸(395c)的制备

[4569] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH(3mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-环戊基苯基)乙酸甲酯(395b)(来自上面的步骤2),使用在水(1mL)中的NaOH(44mg,1.11mmol)制备化合物395c。这样在后处理并通过反相柱(C18,100g,用含0.1%HCl的H_2O中的0-60%MeCN洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-环戊基苯基)乙酸(395c)(20mg,12%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.10(d,J=2.2Hz,1H),8.00(d,J=1.7Hz,1H),7.93(dt,J=7.6,1.5Hz,1H),7.77(d,J=1.6Hz,1H),7.66(d,J=1.7Hz,1H),7.60(t,J=7.6Hz,1H),7.56-7.50(m,1H),7.12-7.03(m,2H),6.99(d,J=1.6Hz,1H),6.79(dd,J=7.4,1.6Hz,1H),5.26(s,2H),4.14(s,2H),3.53(s,2H),2.94(t,J=8.1Hz,1H),1.98(s,2H),1.75(dd,J=5.4,2.7Hz,2H),1.69-1.49(m,4H);MS(ES+):456(M+1),454(M-1)。

[4570] 方案396

[4571] 

[4572] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙酸(396e)的制备

[4573] 步骤1:2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙酸乙酯(396a)的制备

[4574] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(8mL)中的2-(4-溴-2-甲氧基苯基)乙酸乙酯(391a)(406mg,1.486mmol),在N_2气氛下使用1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吡唑(340mg,1.634mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(104mg,0.149mmol)和K_2CO_3(616mg,4.46mmol)在水(2mL)中的溶液,在100℃油浴上加热16h来制备化合物396a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用已烷中的乙酸乙酯从0-40%洗脱]纯化后得到2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙酸乙酯(396a)(250mg,61%收率),为无色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.15(d,J=0.8Hz,1H),7.88(d,J=0.8Hz,1H),7.21-7.04(m,3H),4.06(q,J=7.1Hz,2H),3.86(s,3H),3.80(s,3H),3.54(s,2H),1.17(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):275(M+1)。

[4575] 步骤2:2-(2-羟基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙酸乙酯(396b)的制备

[4576] 根据方案257的步骤5中报道的程序,由在二氯甲烷(10mL)中的2-(2-甲氧基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙酸乙酯(396a)(243mg,0.886mmol),使用三溴化硼(1.772mL,1.772mmol,DCM中的1M溶液)制备化合物396b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用已烷中的乙酸乙酯从0-50%洗脱)纯化后得到2-(2-羟基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙酸乙酯(396b)(81mg,35%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.51(s,1H),7.99(s,1H),7.71(d,J=0.8Hz,1H),7.07(d,J=7.6Hz,1H),6.97-6.86(m,2H),4.05(q,2H),3.85(s,3H),3.51(s,2H),1.17(t,J=7.1,0.7Hz,3H);MS(ES+):261(M+1),(ES-):259(M-1)。

[4577] 步骤3:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙酸乙酯(396c)的制备

[4578] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(10mL)中的3-(5-(羟甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(130d)(121mg,0.342mmol),使用三苯基膦(163mg,0.622mmol)、2-(2-羟基-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙酸乙酯(396b)(81mg,0.311mmol)和(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,229mg,0.622mmol)制备化合物396c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用已烷中的EtOAc从0-50%洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙酸乙酯(396c)(138mg),为淡黄色油状物;MS(ES+)596(M+1)。

[4579] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙酸甲酯(396d)的制备

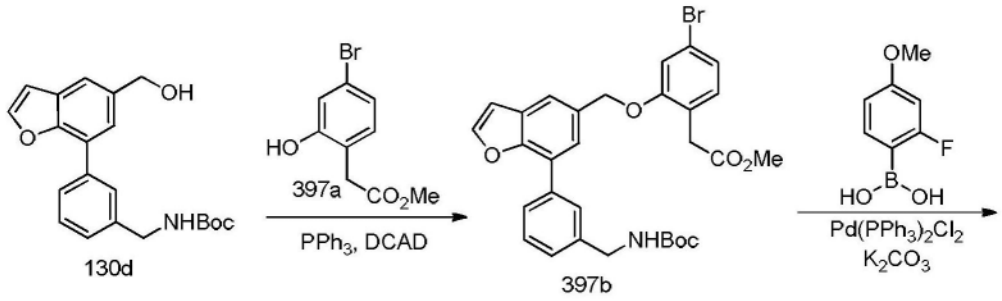
[4580] 根据方案305的步骤3中报道的程序,由在MeOH(4mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙酸乙酯(396c)(138mg,来自上面的步骤3),使用HCl(在二噁烷中4M;0.778mL,3.11mmol),并在60℃下搅拌1h来制备化合物396d。这样在后处理后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙酸甲酯(396d);MS(ES+):482(M+1)。

[4581] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙酸(396e)的制备

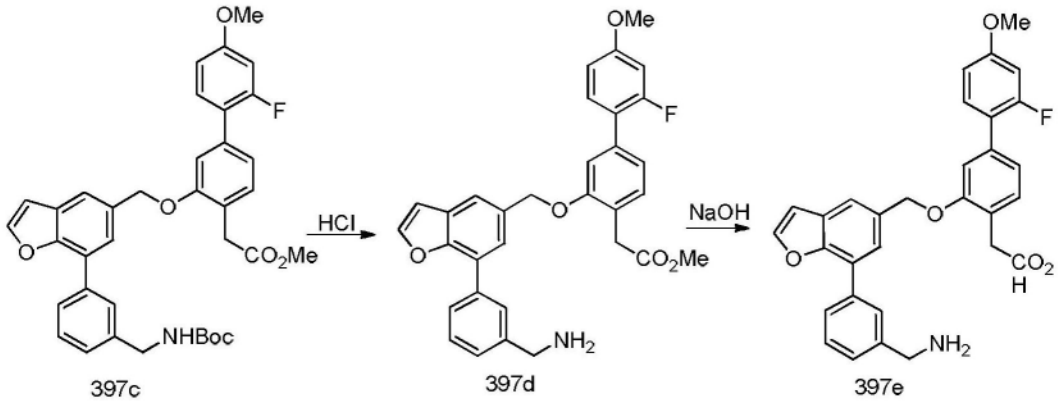
[4582] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH(3mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙酸甲酯(396d)(来自上面

的步骤4)，使用氢氧化钠(25mg，0.622mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物396e。这样在后处理并通过反相柱[C18(100g)，用水中的ACN(含0.1％HCl)从0-60％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)乙酸(396e)(80mg，55％收率)HCl盐，为白色固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ8.44-8.22(m，3H)，8.15(s，1H)，8.11(d，J＝2.2Hz，1H)，8.00(d，J＝1.7Hz，1H)，7.94(dt，J＝7.6，1.6Hz，1H)，7.88(d，J＝0.8Hz，1H)，7.80(d，J＝1.6Hz，1H)，7.68(d，J＝1.7Hz，1H)，7.61(t，J＝7.6Hz，1H)，7.57-7.51(m，1H)，7.33(d，J＝1.6Hz，1H)，7.18(d，J＝7.7Hz，1H)，7.14-7.05(m，2H)，5.33(s，2H)，4.15(q，J＝5.8Hz，2H)，3.86(s，3H)，3.57(s，2H)；MS(ES+)：468(M+1)，466(M-1)；$C_{28}H_{25}N_3O_4$.1.5HCl.3H_2O的分析计算值：C，58.36；H，5.68；Cl，9.23；N，7.29；实测值：C，58.20；H，5.48；Cl，9.32；N，7.26。

[4583] 方案397



[4584]



[4585] 2-(3-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-2'-氟-4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸(397e)的制备

[4586] 步骤1：2-(4-溴-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(397b)的制备

[4587] 根据方案23的步骤2中报道的程序，由在DCM(20mL)中的3-(5-(羟甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(130d)(0.920g，2.60mmol)，使用三苯基膦(1.241g，4.73mmol)、2-(4-溴-2-羟苯基)乙酸甲酯(397a)(0.58g，2.367mmol)和(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1，2-二甲酸酯(DCAD，1.738g，4.73mmol)制备化合物397b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶，用己烷中的乙酸乙酯从0-20％洗脱)纯化后得到2-(4-溴-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(397b)(1.08g，79％收率)，为白色固体。^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ8.09(d，J＝2.2Hz，1H)，7.81-7.66(m，3H)，7.58-7.43(m，3H)，7.35(d，J＝1.9Hz，1H)，7.33-7.27(m，1H)，7.20(d，J＝8.0Hz，1H)，7.12(dd，J＝

8.0,1.8Hz,1H),7.08(d,J＝2.2Hz,1H),5.28(s,2H),4.23(d,J＝6.2Hz,2H),3.63(s,2H),3.45(s,3H),1.39(s,9H);MS(ES+):602/604(M+Na)。

[4588] 步骤2:2-(3-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-2'-氟-4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸甲酯(397c)的制备

[4589] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(4-溴-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(397b)(200mg,0.345mmol),在N_2气氛下使用(2-氟-4-甲氧基苯基)硼酸(59mg,0.345mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(24mg,0.034mmol)和K_2CO_3(143mg,1.034mmol)在水(1mL)中的溶液,在100℃油浴上加热16h来制备化合物397c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用已烷中的乙酸乙酯从0-20%洗脱)纯化后得到2-(3-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-2'-氟-4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸甲酯(397c)(120mg),为透明无色油状物;MS(ES+)648(M+Na)。

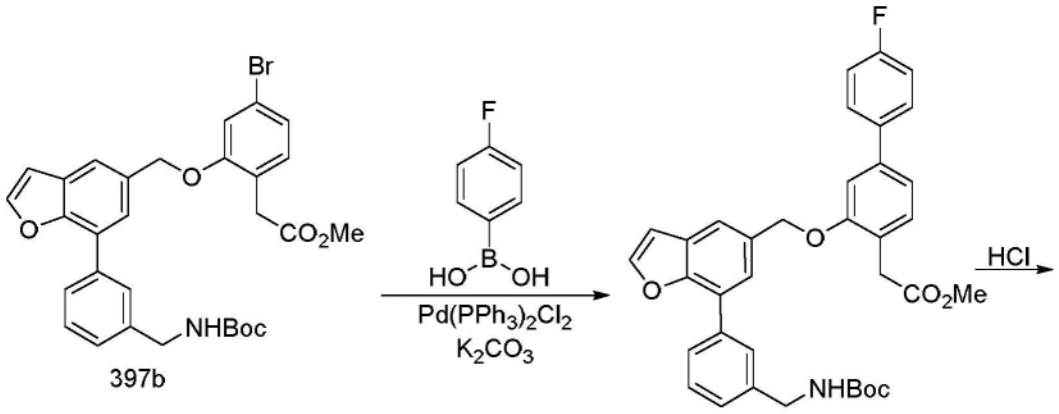
[4590] 步骤3:2-(3-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-2'-氟-4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸甲酯(397d)的制备

[4591] 根据方案305的步骤3中报道的程序,由在MeOH(5mL)中的2-(3-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-2'-氟-4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸甲酯(397c)(120mg,来自上面的步骤2),使用HCl(在二噁烷中4M;0.861mL,3.45mmol),并在40℃下搅拌1h来制备化合物397d。这样在后处理后得到2-(3-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-2'-氟-4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸甲酯(397d);MS(ES+):526(M+1)。

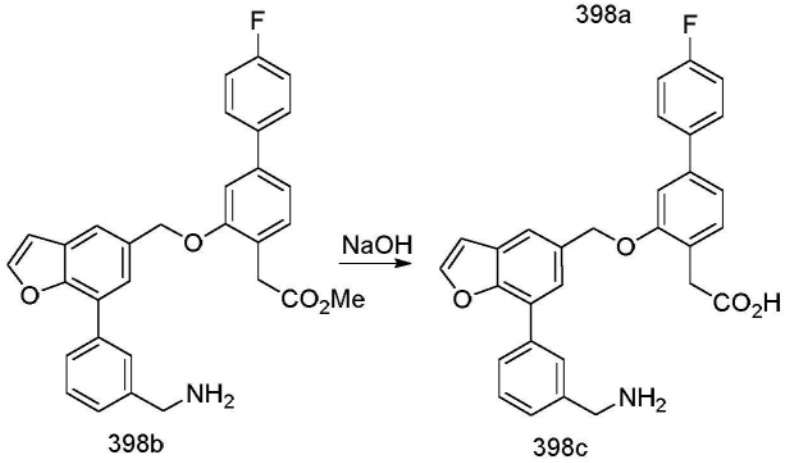
[4592] 步骤4:2-(3-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-2'-氟-4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸(397e)的制备

[4593] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH(3mL)中的2-(3-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-2'-氟-4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸甲酯(397d)(来自上面的步骤3),使用氢氧化钠(41mg,1.034mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物397e。这样在后处理并通过反相柱[C18(100g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-60%洗脱]纯化后得到2-(3-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-2'-氟-4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸(397e)(76mg,43%收率)HCl盐,为白色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.11(d,J＝2.2Hz,1H),8.00(d,J＝1.7Hz,1H),7.94(dt,J＝7.6,1.5Hz,1H),7.78(d,J＝1.6Hz,1H),7.67(d,J＝1.6Hz,1H),7.60(t,J＝7.6Hz,1H),7.53(dt,J＝7.7,1.5Hz,1H),7.46(dd,J＝9.3,8.5Hz,1H),7.29(d,J＝7.8Hz,1H),7.22(t,J＝1.4Hz,1H),7.11-7.01(m,2H),6.93(dd,J＝12.9,2.5Hz,1H),6.90-6.84(m,1H),5.33(s,2H),4.14(s,2H),3.81(s,3H),3.63(s,2H);MS(ES+):512(M+1),511(M-1);$C_{31}H_{26}FNO_5$·HCl·1.25H_2O的分析计算值:C,65.26;H,5.21;Cl,6.21;N,2.46;实测值:C,65.26;H,5.03;Cl:6.19;N,2.62。

[4594] 方案398



[4595]



[4596] 2-(3-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸(398c)的制备

[4597] 步骤1:2-(3-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸甲酯(398a)的制备

[4598] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(4-溴-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(397b)(193mg,0.332mmol),在N_2气氛下使用4-氟苯基硼酸(56mg,0.399mmol;CAS#1765-93-1)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(23mg,0.033mmol)和K_2CO_3(138mg,0.997mmol)在水(1mL)中的溶液,在100℃油浴上加热16h来制备化合物398a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,12g,用己烷中的乙酸乙酯从0-20%洗脱)纯化后得到2-(3-((7-(3-叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸甲酯(398a)(140mg),为透明无色油状物;MS(ES+):618(M+Na)。

[4599] 步骤2:2-(3-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸甲酯(398b)的制备

[4600] 根据方案305的步骤3中报道的程序,由在MeOH(4mL)中的2-(3-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸甲酯(398a)(140mg,来自上面的步骤1),使用HCl(在二噁烷中4M;0.831mL,3.32mmol),并在40℃下搅拌1h来制备化合物398b。这样在后处理后得到2-(3-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸甲酯(398b);MS(ES+):496(M+1)。

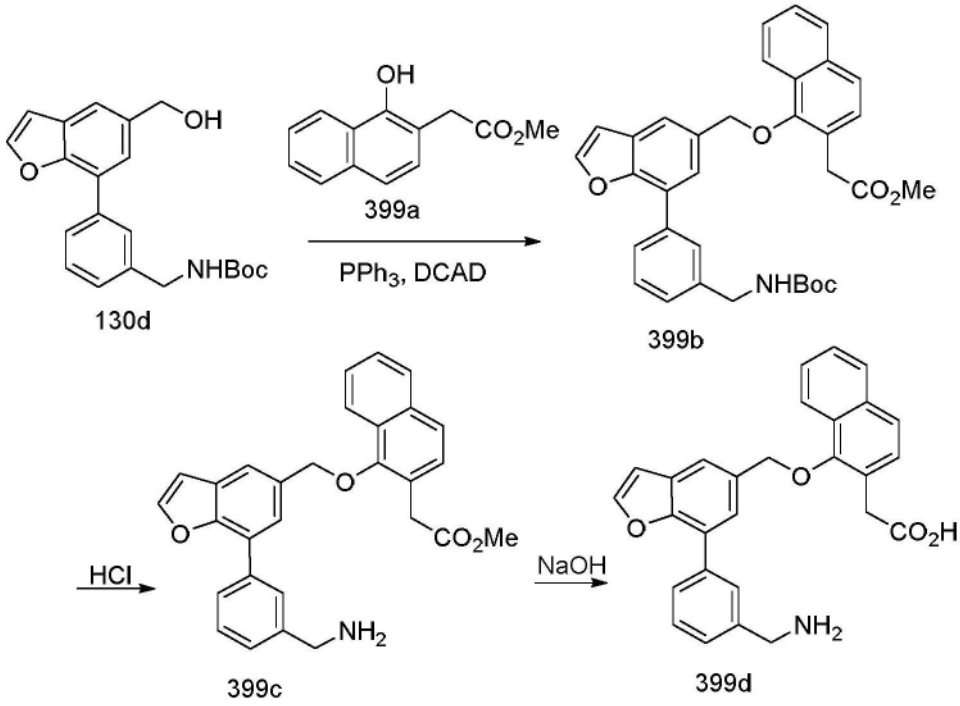
[4601] 步骤3:2-(3-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4'-氟-[1,1'-联

苯]-4-基)乙酸(398c)的制备

[4602] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH(3mL)中的2-(3-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸甲酯(398b)(来自上面的步骤2),使用氢氧化钠(40mg,0.997mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物398c。这样在后处理并通过反相柱[C18(100g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-60%洗脱]纯化后得到2-(3-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)乙酸(398c)(41mg,26%收率)HCl盐,为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.11(d,J=2.2Hz,1H),8.01(t,J=1.6Hz,1H),7.94(dt,J=7.6,1.5Hz,1H),7.80(d,J=1.6Hz,1H),7.77-7.67(m,3H),7.61(t,J=7.6Hz,1H),7.54(dt,J=7.9,1.6Hz,1H),7.36(d,J=1.7Hz,1H),7.34-7.24(m,3H),7.19(dd,J=7.7,1.6Hz,1H),7.08(d,J=2.2Hz,1H),5.39(s,2H),4.15(s,2H),3.63(s,2H)。^{19}F NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ-115.49;MS(ES+):482(M+1),480(M-1);$C_{30}H_{24}FNO_4$·HCl·H_2O的分析计算值:C,67.23;H,5.08;Cl,6.61;N,2.61;实测值:C,66.94;H,4.91;Cl,7.09;N,2.69。

[4603] 方案399

[4604]



[4605] 2-(1-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)萘-2-基)乙酸(399d)的制备

[4606] 步骤1:2-(1-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)萘-2-基)乙酸甲酯(399b)的制备

[4607] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(20mL)中的3-(5-(羟甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(130d)(426mg,1.206mmol),使用三苯基膦(431mg,1.644mmol)、2-(1-羟基萘-2-基)乙酸甲酯(399a)(237mg,1.096mmol;CAS#888739-82-0)和E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,604mg,1.644mmol)制备化合物399b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用己烷中的乙酸乙酯从0-20%洗脱)纯化后得到2-(1-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)萘-2-基)乙酸甲酯(399b)

(75mg),为无色油状物;MS(ES+)574(M+Na)。

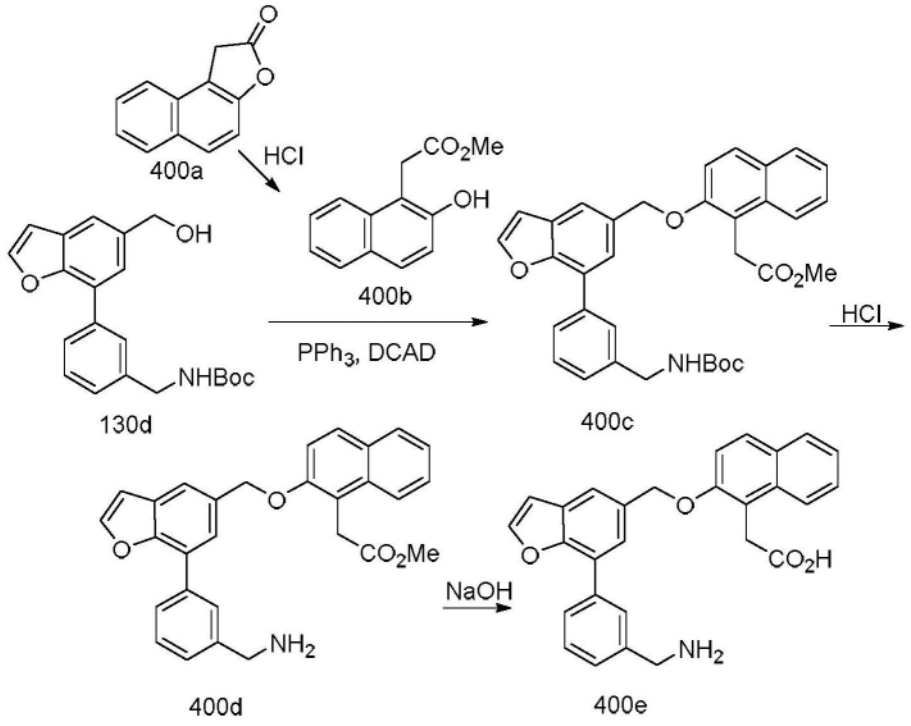
[4608] 步骤2:2-(1-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)萘-2-基)乙酸甲酯(399c)的制备

[4609] 根据方案305的步骤3中报道的程序,由在MeOH(5mL)中的2-(1-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)萘-2-基)乙酸甲酯(399b)(75mg,来自上面的步骤1),使用HCl(在二噁烷中4M;1.096mL,4.38mmol),并在40℃下搅拌1h来制备化合物399c。这样在后处理后得到2-(1-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)萘-2-基)乙酸甲酯(399c);MS(ES+):452(M+1)。

[4610] 步骤3:2-(1-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)萘-2-基)乙酸(399d)的制备

[4611] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH(3mL)中的2-(1-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)萘-2-基)乙酸甲酯(399c)(来自上面的步骤2),使用氢氧化钠(132mg,3.29mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物399d。这样在后处理并通过反相柱[C18(100g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-60%洗脱]纯化后得到2-(1-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)萘-2-基)乙酸(399d)(18mg,4%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.19-8.07(m,2H),8.05-8.00(m,1H),8.00-7.87(m,3H),7.79-7.67(m,2H),7.67-7.51(m,4H),7.47(dd,J=8.4,2.5Hz,1H),7.13(d,J=2.3Hz,1H),5.17(s,2H),4.16(s,2H),3.84(s,2H);MS(ES+):438(M+1),436(M-1)。

[4612] 方案400

[4613] 

[4614] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)萘-1-基)乙酸(400e)的制备

[4615] 步骤1:2-(2-羟基萘-1-基)乙酸甲酯(400b)的制备

[4616] 根据方案305的步骤3中报道的程序,由在MeOH(10mL)中的萘并[2,1-b]呋喃-2

(1H)-酮(400a)(170mg,0.923mmol;CAS#4352-63-0),使用HCl(在二噁烷中4M;2.307mL,9.23mmol),并在60℃下搅拌1h来制备化合物400b。这样在后处理后得到2-(2-羟基萘-1-基)乙酸甲酯(400b)(200mg,100%收率),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.82(s,1H),7.78(td,J=7.2,6.6,1.2Hz,2H),7.71(d,J=8.8Hz,1H),7.44(ddd,J=8.4,6.8,1.4Hz,1H),7.28(ddd,J=8.0,6.8,1.0Hz,1H),7.19(d,J=8.8Hz,1H),4.03(s,2H),3.59(s,3H)。

[4617] 步骤2:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)萘-1-基)乙酸甲酯(400c)的制备

[4618] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(15mL)中的3-(5-(羟甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(130d)(345mg,0.977mmol),使用三苯基膦(349mg,1.332mmol)、2-(2-羟基萘-1-基)乙酸甲酯(400b)(192mg,0.888mmol)和E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,489mg,1.332mmol)制备化合物400c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用己烷中的乙酸乙酯从0-20%洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)萘-1-基)乙酸甲酯(400c),为无色油状物;MS(ES+)574(M+Na)。

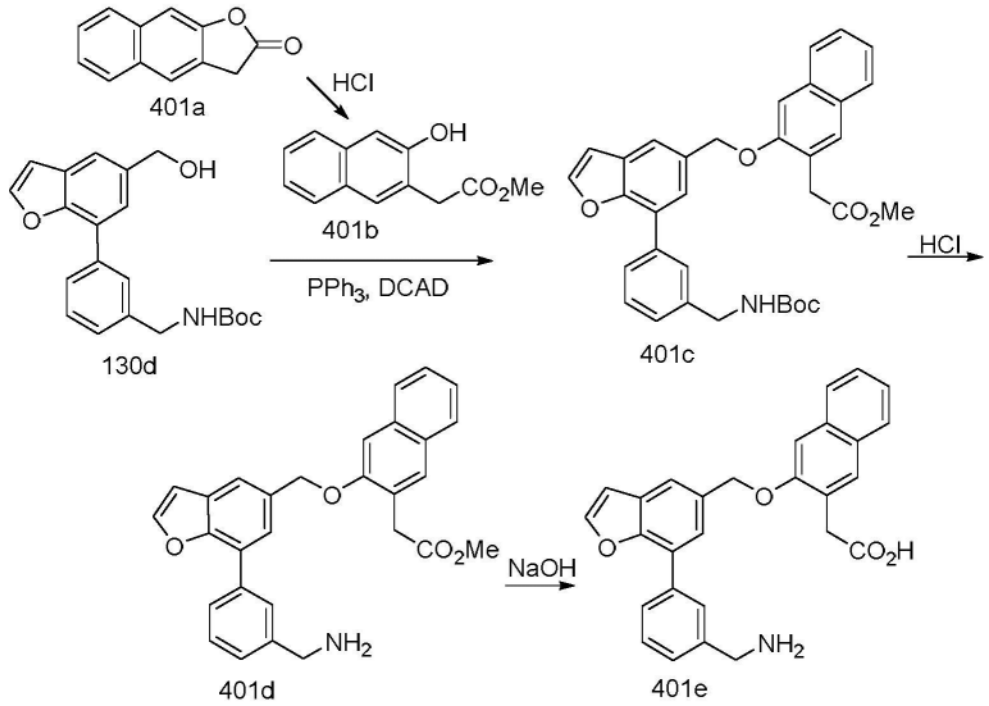
[4619] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)萘-1-基)乙酸甲酯(400d)的制备

[4620] 根据方案305的步骤3中报道的程序,由在MeOH(5mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)萘-1-基)乙酸甲酯(400c)(来自上面的步骤2),使用HCl(在二噁烷中4M;1.110mL,4.44mmol),并在40℃下搅拌1h来制备化合物400d。这样在后处理后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)萘-1-基)乙酸甲酯(400d);MS(ES+)452(M+1)。

[4621] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)萘-1-基)乙酸(400e)的制备

[4622] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH(3mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)萘-1-基)乙酸甲酯(400d)(来自上面的步骤3),使用氢氧化钠(107mg,2.66mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物400e。这样在后处理并通过反相柱[C18(100g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-60%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)萘-1-基)乙酸(400e)(53mg,14%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.10(d,J=2.2Hz,1H),8.00(d,J=1.8Hz,1H),7.97-7.84(m,4H),7.81(d,J=1.6Hz,1H),7.70(d,J=1.7Hz,1H),7.64-7.46(m,4H),7.37(ddd,J=8.0,6.8,1.1Hz,1H),7.07(d,J=2.2Hz,1H),5.44(s,2H),4.14(s,2H),4.08(s,2H);MS(ES+):438(M+1),436(M-1);$C_{28}H_{23}NO_4$·HCl·1.25H_2O的分析计算值:C,67.74;H,5.38;Cl,7.14;N,2.82;实测值:C,67.54;H,5.31;Cl,7.20;N,2.93。

[4623] 方案401

[4624] 

[4625] 2-(3-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)萘-2-基)乙酸(401e)的制备

[4626] 步骤1:2-(3-羟基萘-2-基)乙酸甲酯(401b)的制备

[4627] 根据方案305的步骤3中报道的程序,由在MeOH(10mL)中的萘并[2,3-b]呋喃-2(3H)-酮(401a)(100mg,0.543mmol;CAS#4420-43-3),使用HCl(在二噁烷中4M;1.357mL,5.43mmol),并在60℃下搅拌1h来制备化合物401b。这样在后处理后得到2-(3-羟基萘-2-基)乙酸甲酯(401b)(114mg,97%收率),为品红色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.97(s,1H),7.76-7.61(m,3H),7.36(ddd,J=8.1,6.8,1.4Hz,1H),7.25(ddd,J=8.1,6.8,1.3Hz,1H),7.12(s,1H),3.74(s,2H),3.61(s,3H)。

[4628] 步骤2:2-(3-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)萘-2-基)乙酸甲酯(401c)的制备

[4629] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(20mL)中的3-(5-(羟甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(130d)(205mg,0.580mmol),使用三苯基膦(207mg,0.791mmol)、2-(3-羟基萘-2-基)乙酸甲酯(401b)(114mg,0.527mmol)和E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,290mg,0.791mmol)制备化合物401c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用己烷中的乙酸乙酯从0-20%洗脱)纯化后得到2-(3-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)萘-2-基)乙酸甲酯(401c)(108mg),为无色油状物;MS(ES+)574(M+Na)。

[4630] 步骤3:2-(3-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)萘-2-基)乙酸甲酯(401d)的制备

[4631] 根据方案305的步骤3中报道的程序,由在MeOH(5mL)中的2-(3-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)萘-2-基)乙酸甲酯(401c)(108mg,来自上面的步骤2),使用HCl(在二噁烷中4M;0.659mL,2.64mmol),并在40℃下搅拌1h来制备化合物401d。这样在后处理后得到2-(3-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)萘-2-

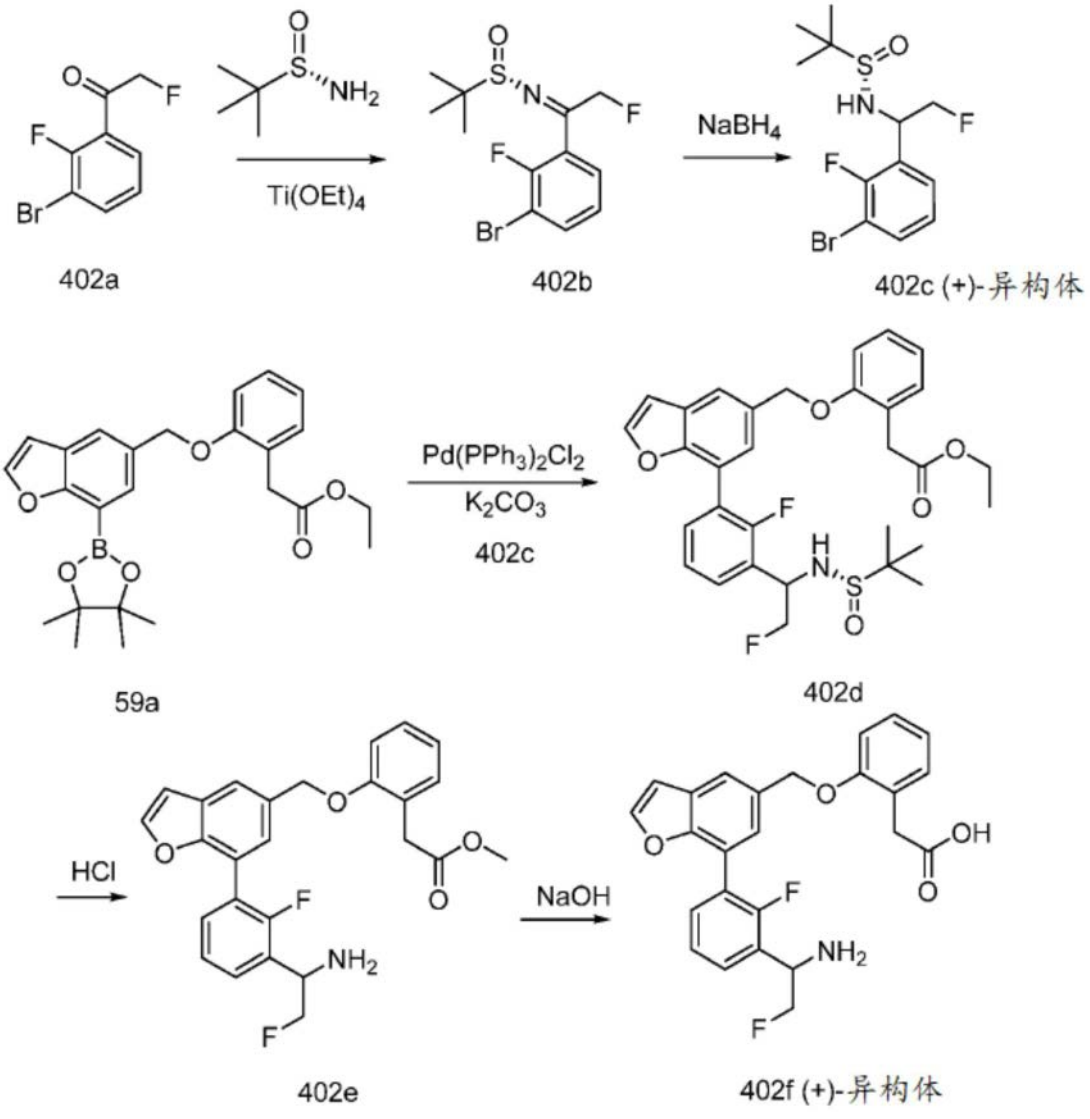
基)乙酸甲酯(401d);MS(ES+)452(M+1)。

[4632] 步骤4:2-(3-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)萘-2-基)乙酸(401e)的制备

[4633] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH(3mL)中的2-(3-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)萘-2-基)乙酸甲酯(401d)(来自上面的步骤3),使用氢氧化钠(63mg,1.582mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物401e。这样在后处理并通过反相柱[C18(100g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-60%洗脱]纯化后得到2-(3-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)萘-2-基)乙酸(401e)(49mg,21%收率)HCl盐,为淡黄色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.12(d,J=2.2Hz,1H),8.02(d,J=1.7Hz,1H),7.96(dt,J=7.5,1.5Hz,1H),7.85-7.80(m,2H),7.80-7.75(m,2H),7.71(d,J=1.7Hz,1H),7.61(t,J=7.7Hz,1H),7.53(dt,J=7.5,1.4Hz,1H),7.50-7.40(m,2H),7.35(ddd,J=8.0,6.9,1.3Hz,1H),7.08(d,J=2.2Hz,1H),5.40(s,2H),4.15(s,2H),3.77(s,2H);MS(ES+):438(M+1),436(M-1);$C_{28}H_{23}NO_4$.HCl.1.5H_2O的分析计算值:C,67.13;H,5.43;Cl,7.08;N,2.80;实测值:C,67.24;H,5.24;Cl,7.18;N,2.90。

[4634] 方案402

[4635]



[4636] (+)-2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(402f)的制备

[4637] 步骤1:(S)-N-(1-(3-溴-2-氟苯基)-2-氟亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(402b)的制备

[4638] 根据方案258的步骤1中报道的程序,由在四氢呋喃(15mL)中的1-(3-溴-2-氟苯基)-2-氟乙酮(402a)(250mg,1.064mmol;CAS#1646556-83-3;根据Belanger,David B.等人在2015年1月22日的PCT国际申请2015009977中报道的方法制备)和(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(258mg,2.127mmol),使用四乙氧基钛(728mg,3.19mmol),并在65℃下加热16h来制备化合物402b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用己烷中的乙酸乙酯0至10%洗脱)纯化后得到(S)-N-(1-(3-溴-2-氟苯基)-2-氟亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(402b)(80mg),为黄色油状物;MS(ES+):360/362(M+Na)。

[4639] 步骤2:(+)-(S)-N-(1-(3-溴-2-氟苯基)-2-氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(402c)的制备

[4640] 根据方案258的步骤2中报道的程序,由在四氢呋喃(5mL)中的(S)-N-(1-(3-溴-2-氟苯基)-2-氟亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(402b)(80mg,来自上面的步骤1),使用硼氢化钠(80mg,2.127mmol)制备化合物402c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用己烷中的乙酸乙酯0至40%洗脱)纯化后得到(+)-(S)-N-(1-(3-溴-2-氟苯基)-2-氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(402c)(53mg,15%收率),为橙色油状物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.67(ddt,J=8.2,6.8,1.4Hz,1H),7.57(dtd,J=15.9,7.2,6.5,1.6Hz,1H),7.21(tt,J=7.8,1.6Hz,1H),6.01(dd,J=58.3,8.1Hz,1H),4.94-4.77(m,1H),4.77-4.41(m,2H),1.10(d,J=5.4Hz,9H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-112.79,-218.57;MS(ES+)340/342(M+1);旋光度$[\alpha]_D$=+24(c=0.025,MeOH)

[4641] 步骤3:2-(2-((7-(3-(1-((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-2-氟乙基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(402d)的制备

[4642] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(59a)(75mg,0.171mmol),在氮气氛下使用(+)-(S)-N-(1-(3-溴-2-氟苯基)-2-氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(402c)(53mg,0.156mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(11mg,0.016mmol)和K_2CO_3(65mg,0.467mmol)在水(1mL)中的溶液,并在100℃油浴上加热16h来制备化合物402d。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,12g,用己烷中的0-40%EtOAc洗脱纯化后得到2-(2-((7-(3-(1-((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-2-氟乙基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(402d)(53mg),为无色油状物;MS(ES+):570(M+1)。

[4643] 步骤4:2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(402e)的制备

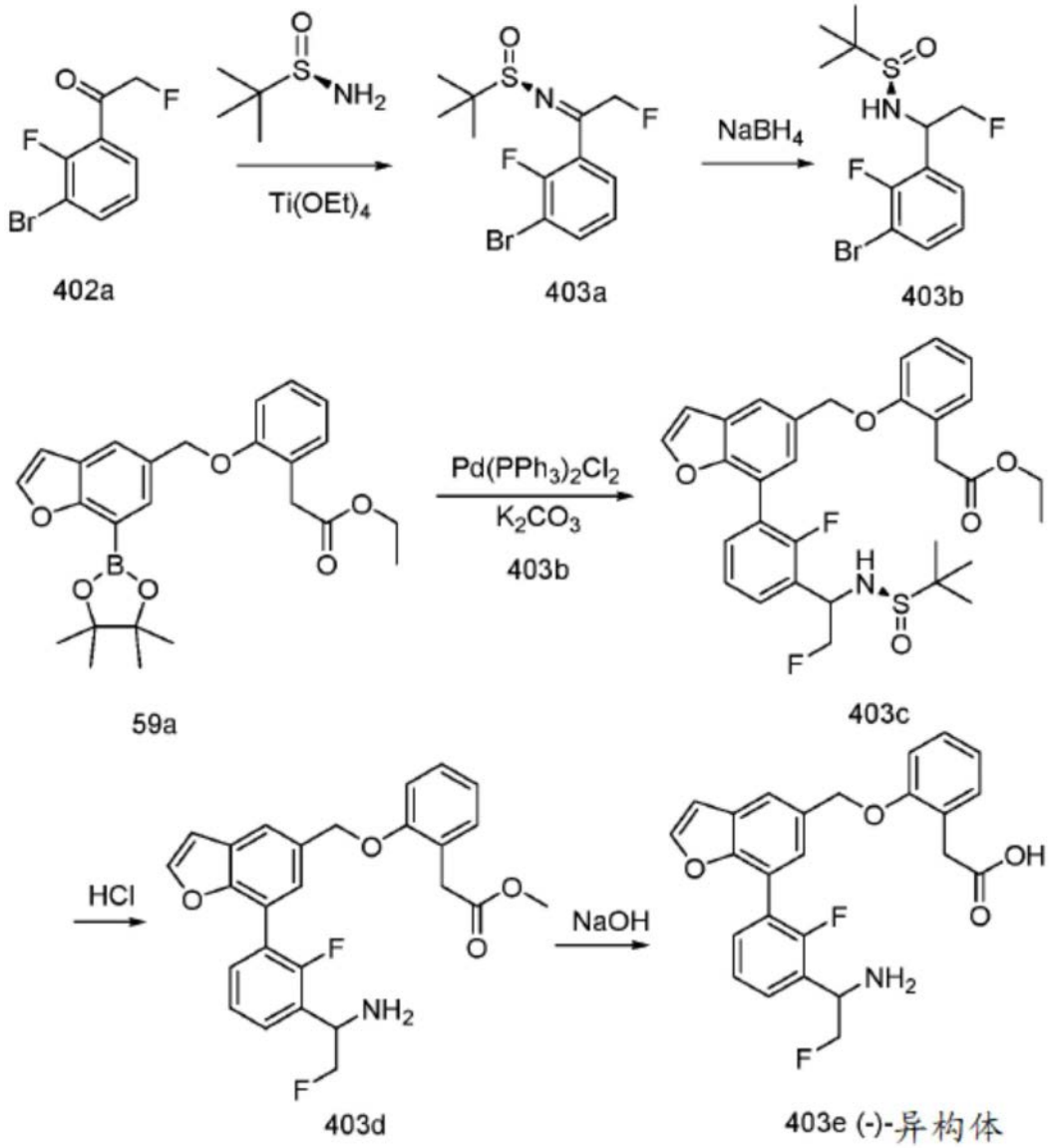
[4644] 根据方案257的步骤10中报道的程序,由在MeOH(5mL)中的2-(2-((7-(3-(1-((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-2-氟乙基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(402d)(53mg,来自上面的步骤3),使用HCl(在1,4-二噁烷中4M,0.389mL,1.558mmol),并在40℃下加热1h来制备化合物402e。这样在后处理后得到2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(402e);MS(ES+)452(M+1);

[4645] 步骤5:(+)-2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(402f)的制备

[4646] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH(3mL)中的2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(402e)(来自上面的步骤4),使用NaOH(18.69mg,0.467mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物402f。这样在后处理并通过反相柱(C18,100g,含0.1%HCl的H_2O中的0-60%MeCN)纯化后得到(+)-2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(402f)(31mg,46%收率)HCl盐,为白色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.06(d,J=2.2Hz,1H),7.83(d,J=1.6Hz,1H),7.80-7.69(m,2H),7.53-7.45(m,2H),7.28-7.18(m,2H),7.14-7.04(m,2H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.27(s,2H),5.07-4.89(m,2H),4.83-4.74(m,1H),3.58(s,2H);MS(ES+):438(M+1),436(M-1);$C_{25}H_{21}F_2NO_4$·1.15HCl·$2H_2O$的分析计算值:C,58.26;H,5.11;Cl,7.91;N,2.72;实测值:C,58.52;H,4.85;Cl,7.76;N,2.73;旋光度$[\alpha]_D$=+3.02(c=0.265,MeOH)。

[4647] 方案403

[4648]



[4649] (-)-2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(403e)的制备

[4650] 步骤1:(R)-N-(1-(3-溴-2-氟苯基)-2-氟亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(403a)的制备

[4651] 根据方案258的步骤1中报道的程序,由在四氢呋喃(15mL)中的1-(3-溴-2-氟苯基)-2-氟乙酮(402a)(729mg,3.10mmol;CAS#1646556-83-3;根据Belanger,David B.等人在2015年1月22日的PCT国际申请2015009977中报道的方法制备)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(752mg,6.20mmol),使用四乙氧基钛(2123mg,9.31mmol),并在65℃下加热16h来制备化合物403a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用己烷中的乙酸乙酯0至10%洗脱)纯化后得到(R)-N-(1-(3-溴-2-氟苯基)-2-氟亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(403a),为黄色油状物;MS(ES+):360/362(M+Na)。

[4652] 步骤2:(R)-N-(1-(3-溴-2-氟苯基)-2-氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(403b)的制备

[4653] 根据方案258的步骤2中报道的程序,由在四氢呋喃(15mL)中的(R)-N-(1-(3-溴-2-氟苯基)-2-氟亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(403a)(来自上面的步骤1),使用硼氢化钠(235mg,6.20mmol)制备化合物403b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用己烷中的乙酸乙酯0至40%洗脱)纯化后得到(R)-N-(1-(3-溴-2-氟苯基)-2-氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(403b)(202mg,19%收率),为橙色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.67(ddt,J=8.1,6.7,1.3Hz,1H),7.57(dddd,J=15.8,8.3,6.6,1.6Hz,1H),7.21(tdd,J=7.8,1.9,1.0Hz,1H),6.01(dd,J=58.4,8.0Hz,1H),4.86(dt,J=14.7,6.6Hz,1H),4.77-4.40(m,2H),1.10(dd,J=5.5,0.7Hz,9H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-112.78,-218.58;MS(ES+):340/342(M+1)。

[4654] 步骤3:2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-2-氟乙基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(403c)的制备

[4655] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(59a)(130mg,0.297mmol),在氮气氛下使用(R)-N-(1-(3-溴-2-氟苯基)-2-氟乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(403b)(92mg,0.270mmol)、Pd(PPh_3)$_2Cl_2$(19mg,0.027mmol)和K_2CO_3(112mg,0.811mmol)在水(1mL)中的溶液,并在100℃油浴上16h来制备化合物403c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,12g,用己烷中的0-20%EtOAc洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-2-氟乙基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(403c)(103mg),为无色油状物;MS(ES+)592(M+Na)。

[4656] 步骤4:2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(403d)的制备

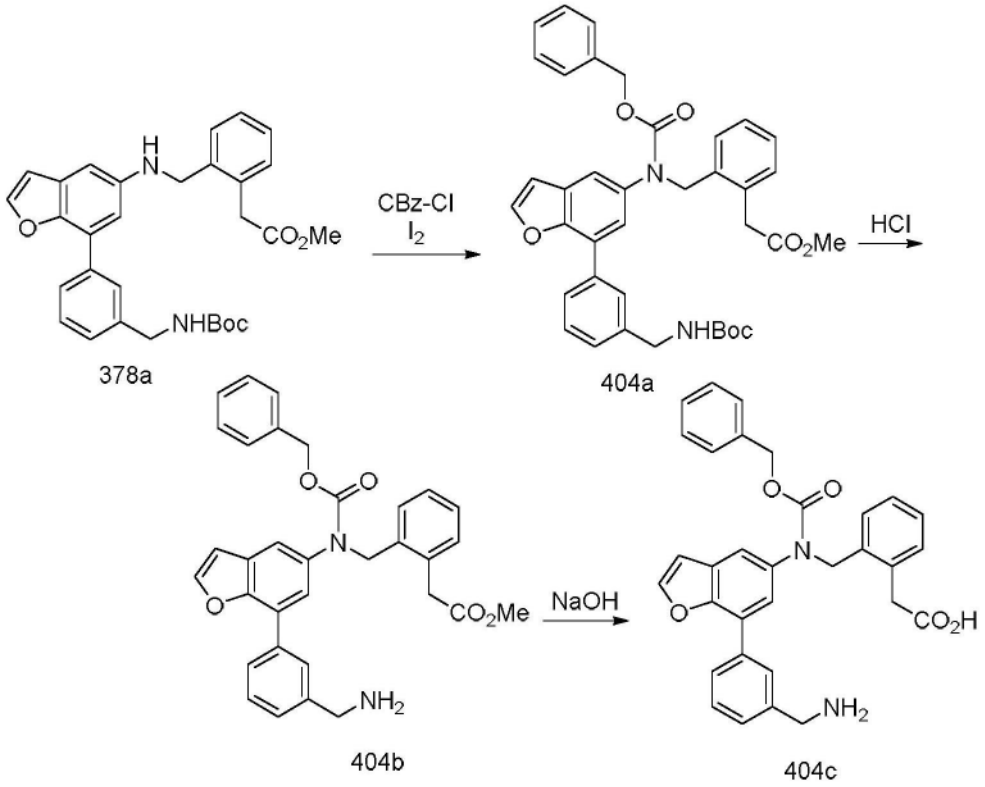
[4657] 根据方案257的步骤10中报道的程序,由在MeOH(5mL)中的2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-2-氟乙基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(403c)(103mg,来自上面的步骤3),使用HCl(在1,4-二噁烷中4M,0.676mL,2.70mmol),并在40℃下加热1h来制备化合物403d。这样在后处理后得到2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(403d);MS(ES+)452(M+1)。

[4658] 步骤5:(-)-2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(403e)的制备

[4659] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH(3mL)中的2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(403d)(来自上面的步骤4),使用NaOH(32mg,0.811mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物403e。这样在后处理并通过反相柱(C18,100g,含0.1%HCl的H_2O中的0-60%MeCN)纯化后得到(-)-2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(403e)(73mg,62%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.06(d,J=2.2Hz,1H),7.83(d,J=1.6Hz,1H),7.75(dtd,J=12.4,7.5,1.7Hz,2H),7.55-7.43(m,2H),7.29-7.18(m,2H),7.14-7.03(m,2H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.27(s,2H),5.09-4.87(m,2H),4.86-4.71(m,1H),3.58(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.21,-223.44;MS(ES+):438(M+1),(ES-):436(M-1);$C_{25}H_{21}F_2NO_4$·HCl·1.75H_2O的分析计算值:C,59.41;H,5.09;Cl,7.01;N,2.77;实测值:C,59.46;H,4.93;Cl,7.12;N,2.76;旋光度$[\alpha]_D$=-1.724(c=0.58,MeOH)。

[4660] 方案404

[4661]



[4662] 2-(2-(((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)((苄氧基)羰基)氨基)甲基)苯基)乙酸(404c)的制备

[4663] 步骤1:2-(2-((((苄氧基)羰基)(7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)氨基)甲基)苯基)乙酸甲酯(404a)的制备

[4664] 向2-(2-(((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)氨基)甲基)苯基)乙酸甲酯(378a)(320mg,0.64mmol)在DCM(10mL)中的溶液中添加在PhMe中的30%CBz-Cl(0.757mL,1.279mmol)和碘(3.24mg,0.013mmol),并在室温下搅拌16h。将反应物用DCM(20mL)稀释,用饱和$Na_2S_2O_3$(25mL)、H_2O(25mL)、盐水(25mL)洗涤,干燥,过滤并真空浓

缩,得到2-(2-((((苄氧基)羰基)(7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)氨基)甲基)苯基)乙酸甲酯(404a)(175mg),为无色油状物。

[4665] 步骤2:2-(2-(((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)((苄氧基)羰基)氨基)甲基)苯基)乙酸甲酯(404b)的制备

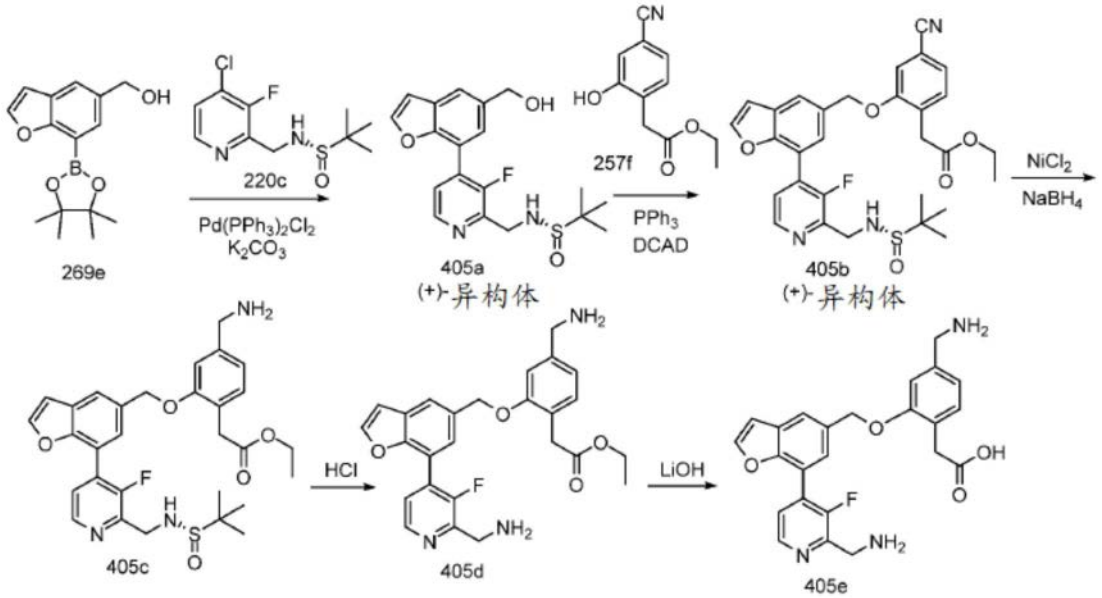
[4666] 根据方案305的步骤3中报道的程序,由在甲醇(5mL)中的2-(2-((((苄氧基)羰基)(7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)氨基)甲基)苯基)乙酸甲酯(404a)(175mg,来自上面的步骤1),使用HCl(在二噁烷中4M;0.160mL,0.639mmol),并在40℃下搅拌1h来制备化合物404b。这样在后处理后得到2-(2-(((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)((苄氧基)羰基)氨基)甲基)苯基)乙酸甲酯(404b)。

[4667] 步骤3:2-(2-(((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)((苄氧基)羰基)氨基)甲基)苯基)乙酸(404c)的制备

[4668] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH(3mL)、水(1mL)中的2-(2-(((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)((苄氧基)羰基)氨基)甲基)苯基)乙酸甲酯(404b)(来自上面的步骤2),使用NaOH(26mg,0.639mmol)制备化合物404c。这样在后处理并通过反相柱色谱法(C18,100g,含0.1%HCl的H_2O中的0-60%MeCN)纯化后得到2-(2-(((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)((苄氧基)羰基)氨基)甲基)苯基)乙酸(404c)(85mg,26%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.11(d,J=2.2Hz,1H),8.01(t,J=1.6Hz,1H),7.94(dt,J=7.6,1.5Hz,1H),7.80(d,J=1.6Hz,1H),7.77-7.67(m,3H),7.61(t,J=7.6Hz,1H),7.54(dt,J=7.9,1.6Hz,1H),7.36(d,J=1.7Hz,1H),7.34-7.24(m,3H),7.19(dd,J=7.7,1.6Hz,1H),7.08(d,J=2.2Hz,1H),5.39(s,2H),4.15(s,2H),3.63(s,2H);MS(ES+):521(M+1),519(M-1)。

[4669] 方案405

[4670]



[4671] 2-(4-(氨甲基)-2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(405e)的制备

[4672] 步骤1:(+)-(S)-N-((3-氟-4-(5-(羟甲基)苯并呋喃-7-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(405a)的制备

[4673] 根据方案1的步骤3中报道的程序，由在二噁烷(50mL)中的(7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲醇(269e)(2.5g,9.12mmol)，在N_2气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(220c)(2.90g,10.94mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(0.960g,1.368mmol)和K_2CO_3(3.78g,27.4mmol)在水(6mL)中的溶液，在100℃油浴上加热11.5h来制备化合物405a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶，用己烷中的乙酸乙酯和甲醇的9:1混合物(1:0至1:2)洗脱]纯化后得到(+)-(S)-N-((3-氟-4-(5-(羟甲基)苯并呋喃-7-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(405a)(1.51g,44%)，为黄色固体；^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.50(dd,J=4.9,0.7Hz,1H)，8.04(d,J=2.2Hz,1H)，7.74(dd,J=1.7,0.8Hz,1H)，7.65(t,J=5.3Hz,1H)，7.42(s,1H)，7.06(d,J=2.2Hz,1H)，5.85(t,J=5.8Hz,1H)，5.33(t,J=5.7Hz,1H)，4.64(d,J=5.7Hz,2H)，4.40(dd,J=5.8,2.1Hz,2H)，1.11(s,9H)；旋光度$[\alpha]_D$=+35.56(c=0.315,MeOH)

[4674] 步骤2：(+)-(S)-2-(4-氰基-2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(405b)的制备

[4675] 根据方案23的步骤2中报道的程序，由在DCM(12mL)中的(+)-(S)-N-((3-氟-4-(5-(羟甲基)苯并呋喃-7-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(405a)(440mg,1.170mmol)，使用三苯基膦(460mg,1.754mmol)、2-(4-氰基-2-羟苯基)乙酸乙酯(257f)(240mg,1.170mmol)和(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,644mg,1.754mmol)在DCM(12mL)中的溶液制备化合物405b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶，用己烷中的乙酸乙酯和甲醇的9:1混合物(1:0至1:1)洗脱]纯化后得到(+)-(S)-2-(4-氰基-2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(405b)(594mg,90%)，为黄色胶状物；^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.52(d,J=4.9Hz,1H)，8.10(d,J=2.2Hz,1H)，7.86(d,J=1.6Hz,1H)，7.67(t,J=5.2Hz,1H)，7.64(d,J=1.3Hz,1H)，7.52(s,1H)，7.47-7.39(m,2H)，7.11(d,J=2.2Hz,1H)，5.86(t,J=5.7Hz,1H)，5.32(s,2H)，4.41(dd,J=5.9,2.0Hz,2H)，3.90(q,J=7.1Hz,2H)，3.72(s,2H)，1.11(s,9H)，0.95(t,J=7.1Hz,3H)；MS(ES+):564.20(M+1)；旋光度$[\alpha]_D$=+25.12(c=0.43,MeOH)

[4676] 步骤3：(S)-2-(4-(氨甲基)-2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(405c)的制备

[4677] 根据方案256的步骤2中报道的程序，由在甲醇(25mL)中的(+)-(S)-2-(4-氰基-2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(405b)(500mg,0.887mmol)，使用六水合氯化镍(II)(52.7mg,0.222mmol)和硼氢化钠(201mg,5.32mmol)，使用N1-(2-氨乙基)乙烷-1,2-二胺(0.192mL,1.774mmol)进行淬灭制备化合物405c。这样在通过快速柱色谱法[硅胶，用氯仿/DMA80(1:0至0:1)洗脱]纯化后处理后得到(S)-2-(4-(氨甲基)-2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(405c)(124mg,25%)。MS(ES+):568.20(M+1)。

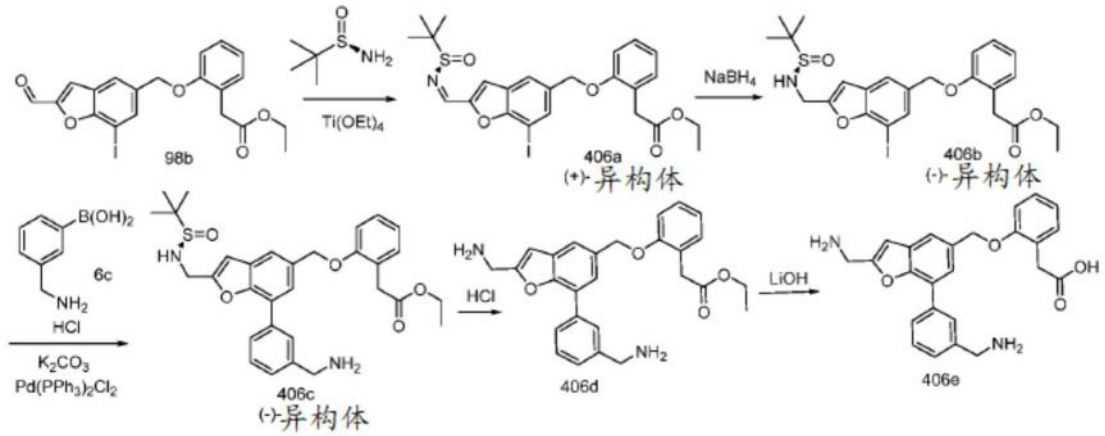
[4678] 步骤4:2-(4-(氨甲基)-2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(405d)的制备

[4679] 在室温下向(S)-2-(4-(氨甲基)-2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(405c)(120mg,0.211mmol)在四氢呋喃(4mL)中的溶液中添加3N HCl水溶液(0.211mL,0.634mmol),并搅拌2h。将反应混合物浓缩至干,得到2-(4-(氨甲基)-2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(405d),其原样用于下一步。

[4680] 步骤5:2-(4-(氨甲基)-2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(405e)的制备

[4681] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(5mL)中的2-(4-(氨甲基)-2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(405d)(0.211mmol,来自上面的步骤4),使用水合氢氧化锂(72.3mg,1.688mmol)在水(5mL)中的溶液制备化合物405e。这样在后处理并通过反相柱(C18,100g,用含0.1%HCl的H_2O中的(1:0至0:1)MeCN洗脱)纯化后得到2-(4-(氨甲基)-2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(405e)(59mg,3步16%)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.67-8.54(m,4H),8.47(s,3H),8.13(d,J=2.2Hz,1H),7.94(d,J=1.6Hz,1H),7.82(t,J=5.3Hz,1H),7.62(s,1H),7.42(d,J=1.6Hz,1H),7.25(d,J=7.7Hz,1H),7.11(d,J=2.2Hz,1H),7.02(dd,J=7.7,1.5Hz,1H),5.29(s,2H),4.45-4.30(m,2H),4.03-3.94(m,2H),3.59(s,2H);^{19}FNMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-128.35;MS(ES+):436.10(M+1);MS(ES-):434.10(M-1);$C_{24}H_{22}FN_3O_4$.3.0HCl.2.75H_2O的分析计算值:C,48.50;H,5.17;N,7.07;实测值:C,48.71;H,5.55;N,6.53。

[4682] 方案406

[4683] 

[4684] 2-(2-((2-(氨甲基)-7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(406e)的制备

[4685] 步骤1:(+)-(R,Z)-2-(2-((2-(((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)甲基)-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(406a)的制备

[4686] 根据方案258的步骤1中报道的程序,由在四氢呋喃(15mL)中的2-(2-((2-甲酰基-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(98b)(1.2g,2.58mmol)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(0.394g,3.23mmol),使用四乙氧基钛(1.084mL,5.17mmol),并回流加热14h来制备化合物406a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷中的乙酸乙酯(1:0至2:1)洗脱]纯化后得到(+)-(R,Z)-2-(2-((2-(((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)甲基)-7-碘苯并呋

喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(406a)(965mg,66%),为黄色胶状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.55(s,1H),7.96(s,1H),7.93(d,J=1.5Hz,1H),7.85(d,J=1.5Hz,1H),7.30-7.18(m,2H),7.07(dd,J=8.3,1.1Hz,1H),6.92(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.18(s,2H),4.15-3.94(m,2H),3.63(s,2H),1.21(s,9H),1.09(t,J=7.1Hz,3H);旋光度[α]$_D$=+61.76(c=0.34,MeOH)

[4687] 步骤2:(-)-(R)-2-(2-((2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(406b)的制备

[4688] 根据方案258的步骤2中报道的程序,由在四氢呋喃(25mL)中的(+)-(R,Z)-2-(2-((2-(((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)甲基)-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(406a)(0.92g,1.621mmol),使用硼氢化钠(0.125g,3.24mmol)制备化合物406b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用乙酸乙酯中的己烷/10%甲醇(1:0至1:1)洗脱]纯化后得到(-)-(R)-2-(2-((2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(406b)(722mg,78%),为无色胶状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.69(d,J=1.6Hz,1H),7.63(d,J=1.5Hz,1H),7.30-7.17(m,2H),7.06(d,J=8.4Hz,1H),6.97-6.86(m,2H),5.99(t,J=5.7Hz,1H),5.13(s,2H),4.48-4.23(m,2H),4.02(q,J=7.1Hz,2H),3.61(s,2H),1.15(s,9H),1.08(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):570.00(M+1);旋光度[α]$_D$=-10.34(c=0.29,MeOH)

[4689] 步骤3:(-)-(R)-2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(406c)的制备

[4690] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(15mL)中的(-)-(R)-2-(2-((2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(406b)(500mg,0.878mmol),在氮气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(247mg,1.317mmol)、Pd(PPh$_3$)$_2$Cl$_2$(123mg,0.176mmol)和K$_2$CO$_3$(364mg,2.63mmol)在水(1.8mL)中的溶液,并在100℃油浴上加热3h来制备化合物406c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用二氯甲烷/甲醇(1:0至4:1)洗脱]纯化后得到(-)-(R)-2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(406c)(340mg,71%),为无色胶状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.86(s,1H),7.78-7.72(m,1H),7.63(d,J=1.6Hz,1H),7.54(d,J=1.7Hz,1H),7.49-7.36(m,2H),7.29-7.17(m,2H),7.14-7.05(m,1H),6.93-6.87(m,1H),6.86(s,1H),5.97(t,J=5.4Hz,1H),5.22(s,2H),4.35(d,J=5.6Hz,3H),3.93(q,J=7.1Hz,2H),3.82(s,2H),3.62(s,2H),1.15(s,9H),0.99(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):549.20(M+1);旋光度[α]$_D$=-21.33(c=0.15,MeOH)

[4691] 步骤4:2-(2-((2-(氨甲基)-7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(406d)的制备

[4692] 根据方案257的步骤10中报道的程序,由在THF(5mL)中的(-)-(R)-2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(406c)(310mg,0.565mmol),使用3N HCl水溶液(0.565mL,1.695mmol),并在室温下搅拌3h来制备化合物406d。这样在后处理后得到2-(2-((2-(氨甲基)-7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(406d),其不经进一步纯化原样用于下一步。

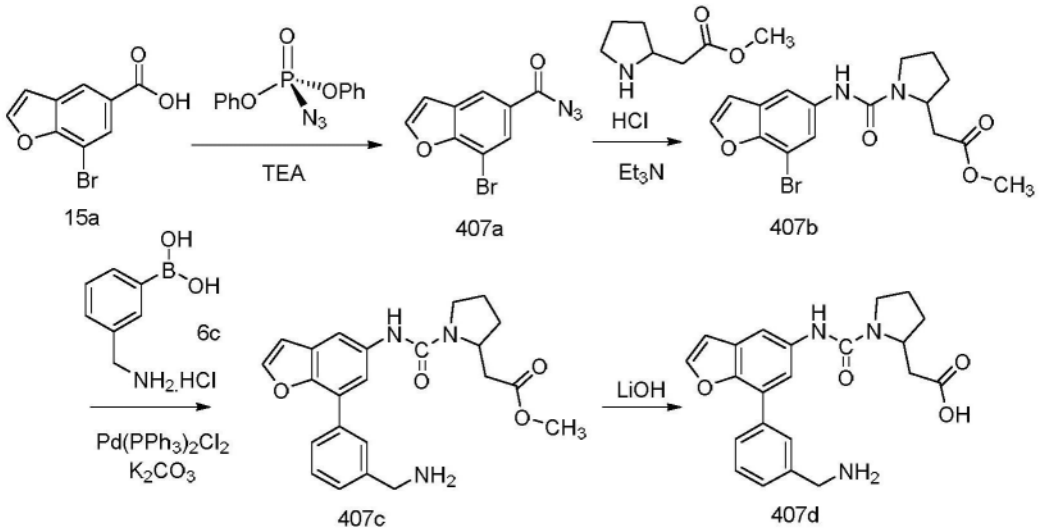
[4693] 步骤5:2-(2-((2-(氨甲基)-7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)

乙酸(406e)的制备

[4694] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各10mL)中的2-(2-((2-(氨甲基)-7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(406d)(0.565mmol,来自上面的步骤4),使用水合氢氧化锂(194mg,4.52mmol)在水(10mL)中的溶液,并在室温下搅拌15h来制备化合物406e。这样在后处理并通过反相柱[C18,100g,用含0.1%HCl的H_2O中的MeCN(1:0至0:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((2-(氨甲基)-7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(406e)(115mg,81%)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ 8.67(s,6H),8.20-8.17(m,1H),7.98(dt,J=7.3,1.8Hz,1H),7.76(d,J=1.6Hz,1H),7.70(d,J=1.6Hz,1H),7.62-7.51(m,2H),7.23(s,1H),7.21(s,1H),7.11-7.05(m,2H),6.94-6.87(m,1H),5.27(s,2H),4.31(s,2H),4.16(s,2H),3.60(s,2H);MS(ES+):417.10(M+1);MS(ES-):415.20(M-1);$C_{25}H_{24}N_2O_4$.1.95HCl.1.5H_2O的分析计算值:C,58.35;H,5.67;Cl,13.43;N,5.44;实测值:C,58.27;H,5.37;N,5.33;Cl,13.13。

[4695] 方案407

[4696]



[4697] 2-(1-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)氨甲酰基)吡咯烷-2-基)乙酸(407d)的制备

[4698] 步骤1:7-溴苯并呋喃-5-羰基叠氮化物(407a)的制备

[4699] 将二苯基磷酰基叠氮化物(0.461mL,2.074mmol)添加到7-溴苯并呋喃-5-甲酸(15a)(500mg,2.074mmol)、TEA(0.289mL,2.074mmol)在THF(40mL)中的悬浮液中,在室温下搅拌18h。将反应混合物真空浓缩,得到7-溴苯并呋喃-5-羰基叠氮化物(407a),其原样用于下一步。

[4700] 步骤2:2-(1-((7-溴苯并呋喃-5-基)氨甲酰基)吡咯烷-2-基)乙酸甲酯(407b)的制备

[4701] 将7-溴苯并呋喃-5-羰基叠氮化物(407a)(2.074mmol,来自上面的步骤1)在甲苯(60mL)中的悬浮液回流加热0.5h。将反应混合物冷却到室温,并添加三乙胺(0.442mL,3.17mmol)、2-(吡咯烷-2-基)乙酸甲酯盐酸盐(120mg,0.635mmol;CAS#1263378-78-4),并回流加热2h。将反应混合物冷却到室温,用乙酸乙酯(120mL)稀释,用水(75mL)、盐水(75mL)洗涤,干燥,过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷/乙酸乙酯(1:0至1:1)洗脱]

纯化得到的残留物，得到2-(1-((7-溴苯并呋喃-5-基)氨甲酰基)吡咯烷-2-基)乙酸甲酯(407b)(241mg，2步30％收率)，为白色固体。^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ8.29(s，1H)，8.03(d，J＝2.2Hz，1H)，7.80(d，J＝1.9Hz，1H)，7.72(dd，J＝2.0，0.5Hz，1H)，7.03(d，J＝2.2Hz，1H)，4.30-4.16(m，1H)，3.59(s，3H)，3.53-3.25(m，2H)，2.79(dd，J＝15.3，4.0Hz，1H)，2.39(dd，J＝15.3，9.5Hz，1H)，2.13-1.57(m，4H)；MS(ES+)：381.00&382.00(M+1)。

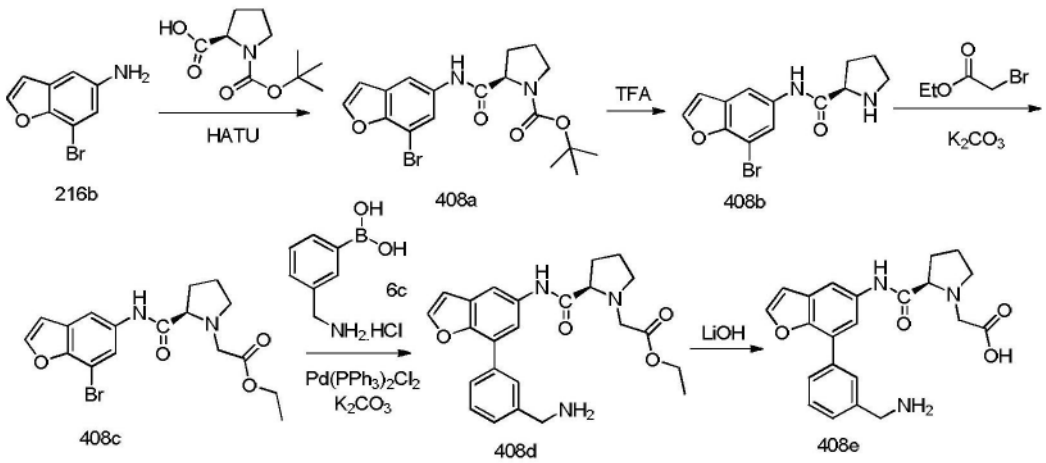
[4702] 步骤3：2-(1-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)氨甲酰基)吡咯烷-2-基)乙酸甲酯(407c)的制备

[4703] 根据方案1的步骤3中报道的程序，由在二噁烷(12mL)中的2-(1-((7-溴苯并呋喃-5-基)氨甲酰基)吡咯烷-2-基)乙酸甲酯(407b)(235mg，0.616mmol)，使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(173mg，0.925mmol)、K_2CO_3(256mg，1.849mmol)在水(1.2mL)中的溶液、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(87mg，0.123mmol)，并在氮气氛和100℃下加热3h来制备化合物407c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶，用二氯甲烷/甲醇(1:0至4:1)洗脱]纯化后得到2-(1-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)氨甲酰基)吡咯烷-2-基)乙酸甲酯(407c)(66mg，26％收率)，为白色固体；MS(ES+)：408.20(M+1)。

[4704] 步骤4：2-(1-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)氨甲酰基)吡咯烷-2-基)乙酸(407d)的制备

[4705] 根据方案1的步骤6中报道的程序，由在MeOH/THF(各4mL)中的2-(1-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)氨甲酰基)吡咯烷-2-基)乙酸甲酯(407c)(63mg，0.155mmol)，使用水合氢氧化锂(40mg，0.928mmol)在水(4mL)中的溶液，并在室温下搅拌19h来制备化合物407d。这样在后处理并通过反相柱[C18，100g，用含0.1％HCl的H_2O中的MeCN(1:0至0:1)洗脱]纯化后得到2-(1-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)氨甲酰基)吡咯烷-2-基)乙酸(407d)(10mg，16％)HCl盐，为白色固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ12.25(s，1H)，8.31(s，1H)，8.00(d，J＝2.2Hz，1H)，7.93-7.90(m，1H)，7.84(dt，J＝7.5，1.6Hz，1H)，7.76(d，J＝2.1Hz，1H)，7.71(d，J＝2.1Hz，1H)，7.63-7.50(m，2H)，7.00(d，J＝2.2Hz，1H)，4.30-4.18(m，1H)，4.18-4.06(m，2H)，3.57-3.45(m，2H)，2.79(dd，J＝15.7，3.6Hz，1H)，2.29(dd，J＝15.6，9.8Hz，1H)，2.10-1.65(m，4H)；MS(ES+)：394.10(M+1)；MS(ES-)：392.15(M-1)。

[4706] 方案408

[4707] 

[4708] (R)-2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)乙酸(408e)的制备

[4709] 步骤1:((R)-2-((7-溴苯并呋喃-5-基)氨甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(408a)的制备

[4710] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF(12mL)中的7-溴苯并呋喃-5-胺盐酸盐(216b)(240mg,0.966mmol),使用(R)-1-(叔丁氧羰基)吡咯烷-2-甲酸(260mg,1.207mmol)、DIPEA(0.673mL,3.86mmol)和HATU(551mg,1.449mmol),并在室温下搅拌19h来制备化合物408a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅,用己烷/乙酸乙酯(1:0至2:1)洗脱]纯化后得到((R)-2-((7-溴苯并呋喃-5-基)氨甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(408a)(342mg,87%),为无色胶状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.13(s,1H),8.08(d,J=2.2Hz,1H),7.96-7.89(m,1H),7.84-7.77(m,1H),7.11-7.06(m,1H),4.31-4.12(m,1H),3.50-3.27(m,2H),2.29-2.06(m,1H),1.95-1.72(m,3H),1.40(s,3H),1.27(s,6H);MS(ES-):406.90(M-1)。

[4711] 步骤2:(R)-N-(7-溴苯并呋喃-5-基)吡咯烷-2-甲酰胺(408b)的制备

[4712] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由((R)-2-((7-溴苯并呋喃-5-基)氨甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(408a)(330mg,0.806mmol),使用在DCM(15mL)中的TFA(0.621mL,8.06mmol)制备化合物408b。这样在后处理后得到(R)-N-(7-溴苯并呋喃-5-基)吡咯烷-2-甲酰胺(408b),其原样用于下一步。

[4713] 步骤3:(R)-2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)乙酸乙酯(408c)的制备

[4714] 根据方案382的步骤1中报道的程序,使用(R)-N-(7-溴苯并呋喃-5-基)吡咯烷-2-甲酰胺(408b)(249mg,0.806mmol)、2-溴乙酸乙酯(0.134mL,1.209mmol)、在DMF(8mL)中的K_2CO_3(557mg,4.03mmol),并在室温下搅拌18h来制备化合物408c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷/乙酸乙酯(1:0至2:1)洗脱]纯化后得到(R)-2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)乙酸乙酯(408c)(234mg,两步74%),为无色胶状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.09(s,1H),8.08(d,J=2.2Hz,1H),8.00(d,J=1.9Hz,1H),7.86(d,J=1.9Hz,1H),7.09(d,J=2.2Hz,1H),4.11(q,J=7.1Hz,2H),3.72-3.44(m,3H),3.24-3.09(m,1H),2.78-2.59(m,1H),2.30-2.06(m,1H),1.96-1.67(m,3H),1.19(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):395.00(M+1)。

[4715] 步骤4:(R)-2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)乙酸乙酯(408d)的制备

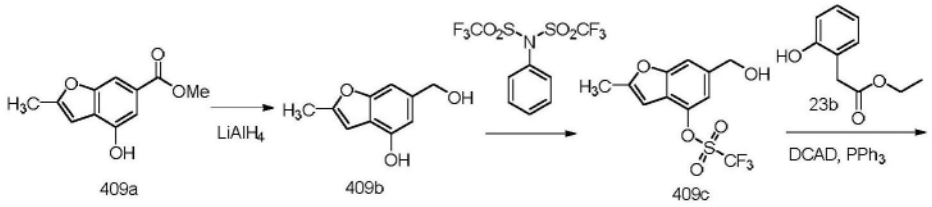
[4716] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的(R)-2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)乙酸乙酯(408c)(220mg,0.557mmol),在氮气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(156mg,0.835mmol)、在水(1mL)中的K_2CO_3(231mg,1.670mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(78mg,0.111mmol),并在100℃油浴上加热3h来制备化合物408d。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶,用二氯甲烷/甲醇(1:0至9:1)洗脱]纯化后得到(R)-2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)乙酸乙酯(408d)(97mg,41%),为无色胶状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.06(s,1H),8.06(d,J=2.1Hz,1H),8.04(d,J=2.1Hz,1H),7.79-7.76(m,1H),7.72-7.65(m,2H),7.47(t,J=7.5Hz,1H),7.43-7.36(m,1H),7.03(d,J=2.2Hz,1H),4.11(q,J=7.1Hz,2H),3.82(s,2H),3.74-3.44(m,3H),3.26-3.13(m,1H),2.79-2.62(m,1H),2.30-2.09(m,1H),1.98-1.64

(m,3H),1.18(t,J＝7.1Hz,3H);MS(ES+):422.100(M+1)。

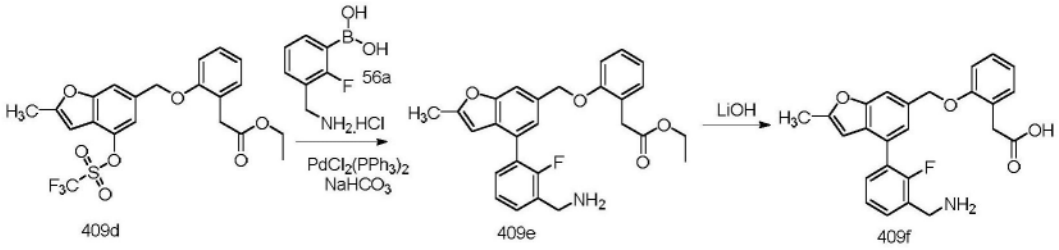
[4717] 步骤5:(R)-2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)乙酸(408e)的制备

[4718] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各5mL)中的(R)-2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)乙酸乙酯(408d)(90mg,0.214mmol),使用水合氢氧化锂(54.9mg,1.281mmol)在水(5mL)中的溶液制备化合物408e。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的(1:0至0:1)ACN(含0.1%HCl)洗脱]纯化后得到(R)-2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)氨甲酰基)吡咯烷-1-基)乙酸(408e)(14mg,17%)HCl盐,为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.12(s,1H),8.51(s,3H),8.09(d,J＝2.2Hz,1H),8.01(d,J＝2.0Hz,1H),7.92(s,1H),7.84-7.78(m,1H),7.76(d,J＝2.1Hz,1H),7.64-7.56(m,2H),7.09(d,J＝2.2Hz,1H),4.50(s,1H),4.43-4.02(m,4H),3.72(s,2H),2.67-2.56(m,1H),2.20-2.03(m,2H),1.96(s,1H);MS(ES+):394.20(M+1);MS(ES-):392.10(M-1)。

[4719] 方案409



[4720]



[4721] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-甲基苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(409f)的制备

[4722] 步骤1:6-(羟甲基)-2-甲基苯并呋喃-4-醇(409b)的制备

[4723] 根据方案115的步骤1中报道的程序,由在THF(40mL)中的4-羟基-2-甲基苯并呋喃-6-甲酸甲酯(409a)(2.4g,11.64mmol;CAS#314725-17-2),使用氢化铝锂(0.663g,17.46mmol),并在室温下搅拌21h来制备化合物409b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷/乙酸乙酯(1:0至1:1)洗脱]纯化后得到6-(羟甲基)-2-甲基苯并呋喃-4-醇(409b)(1.40g,68%),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.66(s,1H),6.87-6.84(m,1H),6.55-6.52(m,1H),6.51-6.49(m,1H),5.12(t,J＝5.8Hz,1H),4.46(d,J＝5.8Hz,2H),2.38(d,J＝1.2Hz,3H);MS(ES+):201.20(M+1)。

[4724] 步骤2:三氟甲磺酸6-(羟甲基)-2-甲基苯并呋喃-4-基酯(409c)的制备

[4725] 根据方案115的步骤2中报道的程序,由在DMF(25mL)中的6-(羟甲基)-2-甲基苯并呋喃-4-醇(409b)(1.37g,7.69mmol),使用1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基磺酰基)甲磺酰胺(2.80g,7.69mmol)、三乙胺(2.143mL,15.38mmol),并在室温下搅拌16h来制备化合物409c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷/乙酸乙酯(1:0至4:1)洗脱]纯化后

得到三氟甲磺酸6-(羟甲基)-2-甲基苯并呋喃-4-基酯(409c)(1.747g,73%),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.62-7.56(m,1H),7.28(d,J=1.0Hz,1H),6.66(t,J=1.2Hz,1H),5.50(s,1H),4.62(s,2H),2.48(d,J=1.2Hz,3H);MS(ES-):309.80(M-1)。

[4726] 步骤3:2-(2-((2-甲基-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(409d)的制备

[4727] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(40mL)中的三氟甲磺酸6-(羟甲基)-2-甲基苯并呋喃-4-基酯(409c)(1.7g,5.48mmol),使用三苯基膦(2.156g,8.22mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(1.481g,8.22mmol)和(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,3.02g,8.22mmol)制备化合物409d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷/乙酸乙酯(1:0至5:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((2-甲基-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(409d)(2.09g,81%),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.74(t,J=1.0Hz,1H),7.42(d,J=1.1Hz,1H),7.31-7.18(m,2H),7.09-7.01(m,1H),6.92(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.74-6.67(m,1H),5.26(s,2H),4.04-3.96(m,2H),3.65(s,2H),2.50(d,J=1.0Hz,3H),1.08(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):473.00(M+1)。

[4728] 步骤4:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-甲基苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(409e)的制备

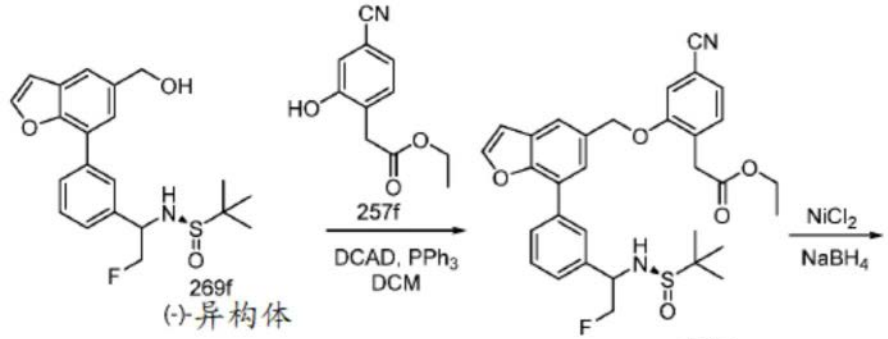
[4729] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(12mL)中的2-(2-((2-甲基-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(409d)(600mg,1.270mmol),使用3-(氨甲基)-2-氟苯基硼酸盐酸盐(56a)(391mg,1.905mmol)、碳酸氢钠(320mg,3.81mmol)在水(1.2mL)中的溶液、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(267mg,0.381mmol),并在氮气氛和100℃下加热3h来制备化合物409e。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶,用二氯甲烷/甲醇(1:0至19:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-甲基苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(409e)(208mg,37%),为棕色胶状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.63-7.50(m,2H),7.37(td,J=7.4,2.0Hz,1H),7.32-7.17(m,4H),7.11-7.07(m,1H),6.90(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.44(dt,J=2.3,1.1Hz,1H),5.23(s,2H),3.93(q,J=7.1Hz,2H),3.83(s,2H),3.63(s,2H),2.45(d,J=1.1Hz,3H),1.92(s,2H),1.01(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):448.20(M+1)。

[4730] 步骤5:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-甲基苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(409f)的制备

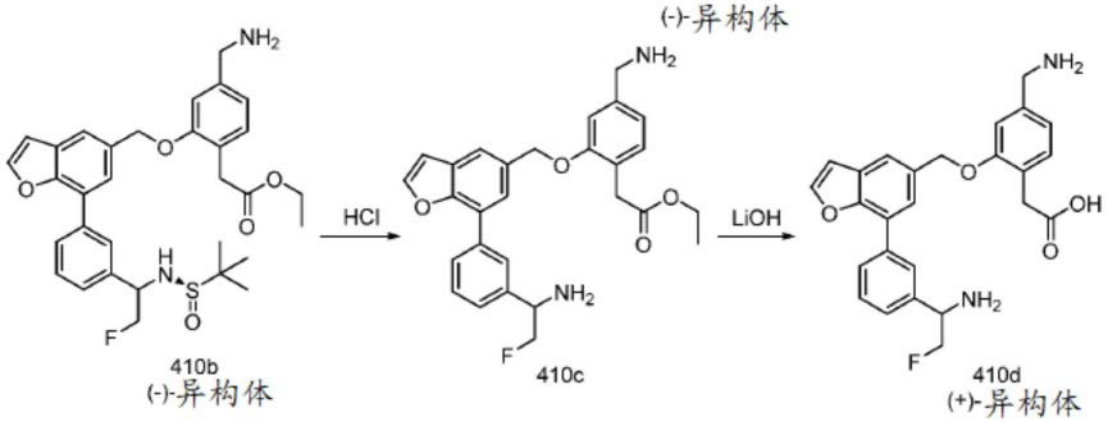
[4731] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各8mL)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-甲基苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(409e)(180mg,0.402mmol),使用水合氢氧化锂(101mg,2.413mmol)在水(8mL)中的溶液,并在室温下搅拌19h来制备化合物409f。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18柱,水(含0.1%HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-甲基苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(409f)(128mg,70%)HCl盐,为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.67-7.64(m,1H),7.64-7.54(m,2H),7.40(t,J=7.7Hz,1H),7.36(s,1H),7.23(s,1H),7.20(s,1H),7.07(d,J=8.0Hz,1H),6.93-6.87(m,1H),6.58-6.54(m,1H),5.27(s,2H),4.16(s,2H),3.58(s,2H),2.46(d,J=1.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.94;MS

(ES+):420.10(M+1);MS(ES-):418.10(M-1);$C_{25}H_{22}FNO_4$.1.0HCl的分析计算值:C,65.86;H,5.08;N,3.07;Cl,7.78;实测值:C,65.42;H,4.80;N,3.15;Cl,7.89。

[4732] 方案410



[4733]



[4734] (+)-2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(氨甲基)苯基)乙酸(410d)的制备

[4735] 步骤1:(-)-2-(4-氰基-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(410a)的制备

[4736] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(12mL)中的(-)-(R)-N-(2-氟-1-(3-(5-(羟甲基)苯并呋喃-7-基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(269f)(547mg,1.403mmol),使用三苯基膦(460mg,1.754mmol)、2-(4-氰基-2-羟苯基)乙酸乙酯(257f)(240mg,1.170mmol)和(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,644mg,1.754mmol)在DCM(12mL)中的溶液制备化合物410a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷中的乙酸乙酯和甲醇的9:1混合物(1:0至1:1)洗脱]纯化后得到(-)-2-(4-氰基-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(410a)(661mg),为白色固体;MS(ES+):577.20(M+1);旋光度$[\alpha]_D$=-3.12(c=0.685,MeOH)

[4737] 步骤2:(-)-2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(410b)的制备

[4738] 根据方案256的步骤2中报道的程序,由在甲醇(22mL)中的(-)-2-(4-氰基-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(410a)(420mg,0.728mmol),使用六水合氯化镍(II)(43mg,0.182mmol)和硼氢化钠(165mg,4.37mmol),使用N1-(2-氨乙基)乙烷-1,2-二胺(0.157mL,1.457mmol)进行淬灭

制备化合物410b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用氯仿/甲醇(1:0至6:1)洗脱]纯化后得到(-)-2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(410b)(128mg),为白色固体;MS(ES+):581.30(M+1);旋光度$[\alpha]_D$=-2.20(c=0.27,MeOH)

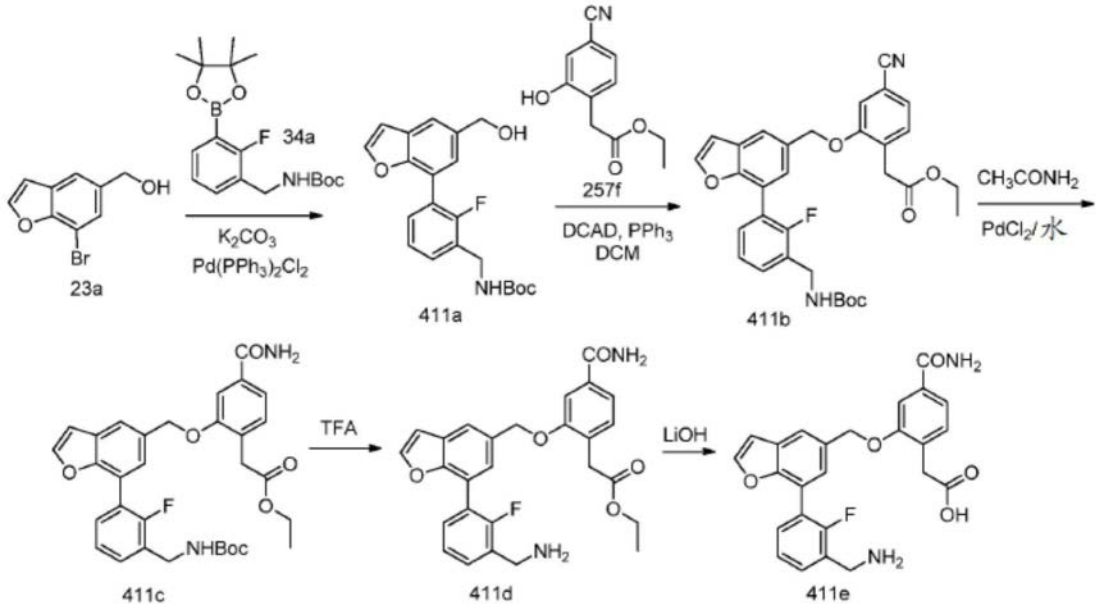
[4739] 步骤3:2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(氨甲基)苯基)乙酸乙酯(410c)的制备

[4740] 根据方案405的步骤4中报道的程序,由在四氢呋喃(4mL)中的(-)-2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(410b)(120mg,0.207mmol),使用3N HCl水溶液(0.207mL,0.620mmol),并在室温下搅拌3h来制备化合物410c。这样在后处理后得到2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(氨甲基)苯基)乙酸乙酯(410c),其原样用于下一步。MS(ES+):477.10(M+1)。

[4741] 步骤4:(+)-2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(氨甲基)苯基)乙酸(410d)的制备

[4742] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(5mL)中的2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(氨甲基)苯基)乙酸乙酯(410c)(0.099g,0.207mmol),使用水合氢氧化锂(0.071 g,1.656mmol)在水(5mL)中的溶液,并在室温下搅拌20h来制备化合物410d。这样在后处理并通过反相柱(C18,100g,用含0.1%HCl的(1:0至0:1)H_2O中的MeCN洗脱)纯化后得到(+)-2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-(氨甲基)苯基)乙酸(410d)(43mg,4步13%)HCl盐,为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.27(s,1H),9.01(s,3H),8.46(s,3H),8.13-8.10(m,2H),8.04-7.90(m,1H),7.78(d,J=1.6Hz,1H),7.70(d,J=1.7Hz,1H),7.66-7.60(m,2H),7.42(d,J=1.6Hz,1H),7.25(d,J=7.7Hz,1H),7.07(d,J=2.2Hz,1H),7.02(dd,J=7.7,1.5Hz,1H),5.28(s,2H),4.98-4.72(m,3H),4.07-3.93(m,2H),3.60(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-222.72;MS(ES+):449.10(M+1);MS(ES-):447.10(M-1);$C_{26}H_{25}FN_2O_4$.1.85HCl.3H_2O的分析计算值:C,54.79;H,5.81;N,4.91;Cl,11.51;实测值:C,54.41;H,5.64;N,4.71;Cl,11.15;旋光度$[\alpha]_D$=+20.69(c=0.145,MeOH)。

[4743] 方案411

[4744] 

[4745] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸(411e)的制备

[4746] 步骤1:2-氟-3-(5-(羟甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(411a)的制备

[4747] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(150mL)中的(7-溴苯并呋喃-5-基)甲醇(23a)(4.1g,18.06mmol),使用2-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(34a)(6.34g,18.06mmol)、碳酸钾(7.49g,54.2mmol)在水(15mL)中的溶液、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(1.901g,2.71mmol),并在氮气氛和100℃下加热3h来制备化合物411a。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,120g,用己烷中的0至35%乙酸乙酯洗脱)纯化后得到2-氟-3-(5-(羟甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(411a)(3.14g,47%收率),为浅棕色胶状固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.99(d,J=2.2Hz,1H),7.65(dd,J=1.7,0.9Hz,1H),7.52-7.24(m,4H),7.01(d,J=2.2Hz,1H),5.28(t,J=5.8Hz,1H),4.68-4.58(m,2H),4.26(d,J=6.1Hz,2H),1.41(s,9H);^{19}FNMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-120.94。

[4748] 步骤2:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(411b)的制备

[4749] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(12mL)中的2-氟-3-(5-(羟甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(411a)(434mg,1.170mmol),使用三苯基膦(460mg,1.754mmol)、2-(4-氰基-2-羟苯基)乙酸乙酯(257f)(240mg,1.170mmol)和(E)-双(4氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,644mg,1.754mmol)在DCM(12mL)中的溶液制备化合物411b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用己烷中的30%乙酸乙酯洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(411b)(527mg,81%收率),为透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.06(d,J=2.2Hz,1H),7.77(d,J=1.6Hz,1H),7.63(d,J=1.3Hz,1H),7.54-7.29(m,7H),7.07(d,J=2.2Hz,1H),5.30(s,2H),4.26(d,J=6.1Hz,2H),3.88(q,J=7.1Hz,2H),3.71(s,2H),1.41(s,9H),0.94(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-120.79;MS(ES+):581.20(M+Na)。

[4750] 步骤3:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲

氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸乙酯(411c)的制备

[4751] 根据方案238的步骤1中报道的程序,由在THF(9mL)和水(0.8mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(411b)(200mg,0.358mmol),使用乙酰胺(127mg,2.148mmol)、氯化钯(II)(19mg,0.107mmol),并在室温下搅拌18h来制备化合物411c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,12g,用DCM中的甲醇从0至5%洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸乙酯(411c)(130mg,63.0%),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.06(d,J=2.2Hz,1H),7.99(s,1H),7.78(d,J=1.6Hz,1H),7.63(d,1H),7.55-7.26(m,8H),7.06(d,J=2.2Hz,1H),5.28(s,2H),4.26(d,J=6.1Hz,2H),3.89(q,J=7.1Hz,2H),3.66(s,2H),1.41(s,9H),0.96(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-120.70;MS(ES+):599.20(M+Na)。

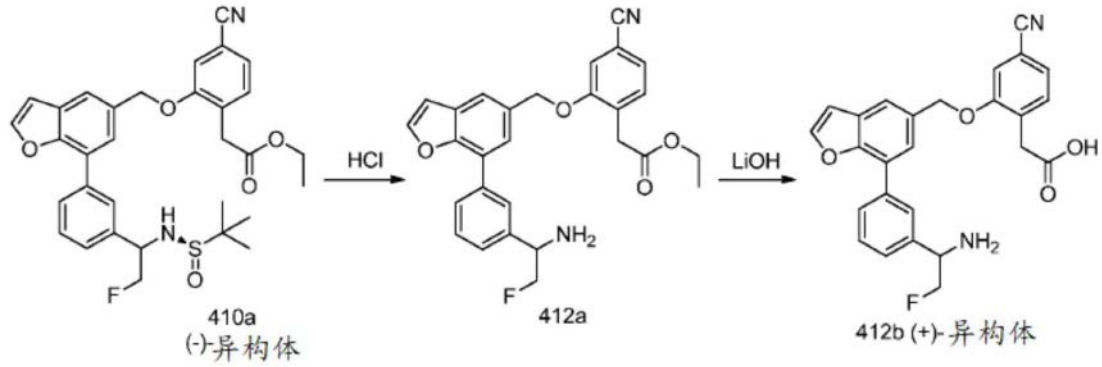
[4752] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸乙酯(411d)的制备

[4753] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(8mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸乙酯(411c)(120mg,0.208mmol),使用TFA(0.309mL,4.16mmol)制备化合物411d。这样在后处理后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸乙酯(411d),其原样用于下一步。MS(ES+):477.20(M+1)。

[4754] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸(411e)的制备

[4755] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/甲醇(5mL,各1:1)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸乙酯(411d)(0.208mmol,来自上面的步骤4),使用水合氢氧化锂(0.071g,1.664mmol)在水(5mL)中的溶液,并在室温下搅拌15h来制备化合物411e。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C-18柱,用水(含0.1%HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸(411e)(56mg,2步60%)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.30(s,1H),8.48(s,3H),8.06(d,J=2.2Hz,1H),8.00(s,1H),7.84(d,J=1.6Hz,1H),7.69(t,J=7.4Hz,2H),7.61(d,J=1.6Hz,1H),7.49(s,1H),7.47-7.35(m,3H),7.29(d,J=7.8Hz,1H),7.07(d,J=2.2Hz,1H),5.32(s,2H),4.23-4.12(m,2H),3.63(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.26;MS(ES+):449.10(M+1);$C_{25}H_{21}FN_2O_4$.HCl.2H_2O的分析计算值:C,57.64;H,5.03;N,5.38;Cl,6.81;实测值:C,57.38;H,4.84;N,5.31;Cl,6.55。

[4756] 方案412

[4757] 

[4758] (+)-2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸(412b)的制备

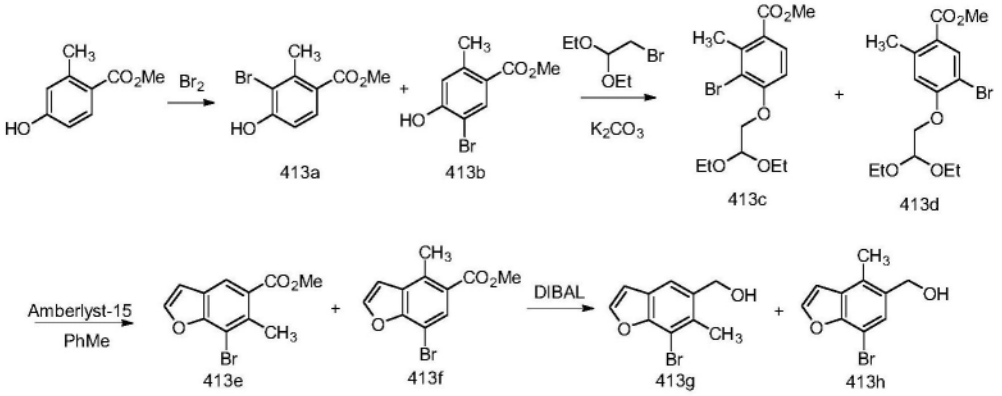
[4759] 步骤1:2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(412a)的制备

[4760] 根据方案405的步骤4中报道的程序,由在THF(4mL)中的(-)-2-(4-氰基-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(410a)(88mg,0.153mmol),使用3NHCl水溶液(0.153mL,0.458mmol),并在室温下搅拌4h来制备化合物412a。这样在后处理后得到2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(412a),其原样用于下一步。MS(ES+):473.20(M+1)。

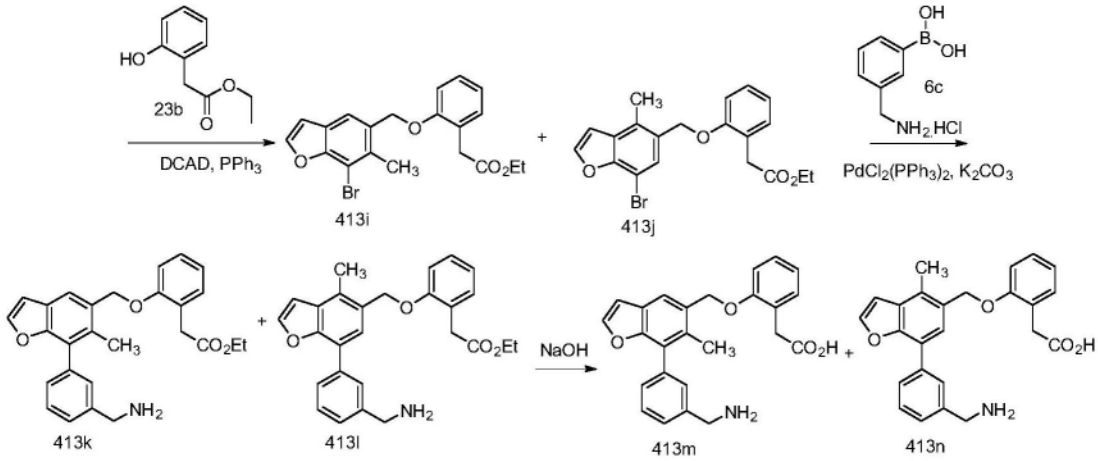
[4761] 步骤2:(+)-2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸(412b)的制备

[4762] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各4mL)中的2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(412a)(0.153mmol;来自上面的步骤1),使用水合氢氧化锂(0.052g,1.224mmol)在水(4mL)中的溶液,并在室温下搅拌16h来制备化合物412b。这样在后处理并通过反相柱[C18柱,用水(含0.1%HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱]纯化后得到(+)-2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸(412b)HCl盐(30mg,2步44%收率)HCl,为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.12(d,J=2.2Hz,1H),8.05-8.02(m,1H),7.97(dt,J=7.3,1.7Hz,1H),7.77(d,J=1.6Hz,1H),7.68-7.56(m,4H),7.48-7.38(m,2H),7.08(d,J=2.2Hz,1H),5.35(s,2H),4.94-4.69(m,3H),3.69(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-222.51;MS(ES+):445.10(M+1);$C_{26}H_{21}FN_2O_4$.HCl.1.75H_2O的分析计算值:C,60.94;H,5.02;N,5.47;实测值:C,61.00;H,4.96;N,5.45;旋光度$[\alpha]_D$=+16.521(c=0.115,MeOH)。

[4763] 方案413



[4764]



[4765] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-6-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(413m)和2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-4-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(413n)的制备

[4766] 步骤1:3-溴-4-羟基-2-甲基苯甲酸甲酯(413a)和5-溴-4-羟基-2-甲基苯甲酸甲酯(413b)的制备

[4767] 在0℃下经1h时段向4-羟基-2-甲基苯甲酸甲酯(2.0g,12.04mmol;CAS#57556-31-7)在DCM(10mL)中的溶液中滴加在DCM(5mL)中的溴(2.116g,13.24mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h,用冰(30g)淬灭。将有机层分离,用H_2O(25mL)、盐水(25mL)洗涤,干燥,过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用己烷中的0-10%EtOAc洗脱)纯化得到的残留物,得到5-溴-4-羟基-2-甲基苯甲酸甲酯(413b)和3-溴-4-羟基-2-甲基苯甲酸甲酯(413a)的不可分离的1:1混合物(2.90g,98%收率),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d6)11.28-10.81(m,2H),7.97(d,J=1.0Hz,1H),7.68(dd,J=8.6,1.0Hz,1H),6.94-6.76(m,2H),3.77(dd,J=3.2,1.0Hz,6H),2.59(s,3H),2.43(s,3H)。LC-MS:t=2.38-2.41min;MS(ES-):243/245。

[4768] 步骤2:3-溴-4-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基苯甲酸甲酯(413c)和5-溴-4-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基苯甲酸甲酯(413d)的制备

[4769] 根据方案382的步骤1中报道的程序,由含有3-溴-4-羟基-2-甲基苯甲酸甲酯(413a)和5-溴-4-羟基-2-甲基苯甲酸甲酯(413b)的混合物(2.90g,11.83mmol;来自上面的步骤1)、溴乙醛缩二乙醇(3.50g,17.75mmol)、在DMF(10mL)中的K_2CO_3(3.27g,23.67mmol),并在80℃下加热16h来制备化合物413c和413d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用己烷中的EtOAc从0-15%洗脱]纯化后得到3-溴-4-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-

甲基苯甲酸甲酯(413c)和5-溴-4-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基苯甲酸甲酯(413d)的不可分离的1:1.2混合物(3.08g,72.1%收率),为透明无色油状物:^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6,对于纯化合物413d)δ8.01(s,1H),7.15(s,1H),4.85(t,J=5.3Hz,1H),4.10(d,J=5.3Hz,2H),3.79(s,3H),3.78-3.55(m,4H),2.51(s,3H),1.15(t,J=7.0Hz,6H);MS(ES+):383/385。

[4770] 步骤3:7-溴-6-甲基苯并呋喃-5-甲酸甲酯(413e)和7-溴-4-甲基苯并呋喃-5-甲酸甲酯(413f)的制备

[4771] 根据方案390的步骤2中报道的程序,由在无水PhMe(30mL)中的含有3-溴-4-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基苯甲酸甲酯(413c)和5-溴-4-(2,2-二乙氧基乙氧基)-2-甲基苯甲酸甲酯(413d)的混合物(3.08g,8.53mmol;来自上面的步骤2),使用Amberlyst 15(0.869g,8.53mmol),并在130℃下加热16h,伴随使用迪安-斯塔克(Dean-Stark)装置移除水制备化合物413e和413f。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用己烷中的EtOAc从0-11%洗脱]纯化后得到7-溴-6-甲基苯并呋喃-5-甲酸甲酯(413e)和7-溴-4-甲基苯并呋喃-5-甲酸甲酯(413f)的不可分离的1:1.8混合物(0.59g,26%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6;1:1.8混合物)δ8.21(d,J=2.1Hz,0.65H),8.16(d,J=2.2Hz,0.35H),8.11(d,J=4.0Hz,0.35H),7.98(s,0.65H),7.37(dd,J=2.3,1.2Hz,0.65H),7.16(dd,J=2.2,1.3Hz,0.35H),3.86(s,1.05H),3.85(3,1.95H),2.69(s,1.95H),2.65(s,0.35H)。

[4772] 步骤4:(7-溴-6-甲基苯并呋喃-5-基)甲醇(413g)和(7-溴-4-甲基苯并呋喃-5-基)甲醇(413h)的制备

[4773] 根据方案212的步骤2中报道的程序,由在DCM(10mL)中的含有7-溴-6-甲基苯并呋喃-5-甲酸甲酯(413e)和7-溴-4-甲基苯并呋喃-5-甲酸甲酯(413f)的混合物(0.47g,1.747mmol),使用在DCM中的1M DIBAL-H(4.02mL,4.02mmol)制备化合物413g和413h。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用己烷中的0-20%EtOAc洗脱)纯化后得到(7-溴-6-甲基苯并呋喃-5-基)甲醇(413g)和(7-溴-4-甲基苯并呋喃-5-基)甲醇(413h)的不可分离的1:1.8混合物(0.38g,90%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6对于纯化合物413h)δ8.06(d,J=2.2Hz,1H),7.52(s,1H),7.18(dd,J=2.3,0.6Hz,1H),5.22(t,J=5.4Hz,1H),4.57(d,J=5.0Hz,2H),2.39(s,3H)。

[4774] 步骤5:2-(2-((7-溴-6-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(413i)和2-(2-((7-溴-4-甲基苯并呋喃)-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(413j)的制备

[4775] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(10mL)中的含有(7-溴-6-甲基苯并呋喃-5-基)甲醇(413g)和(7-溴-4-甲基苯并呋喃-5-基)甲醇(413h)的混合物(380mg,1.576mmol),使用三苯基膦(827mg,3.15mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(369mg,2.049mmol)和(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,1158mg,3.15mmol)制备化合物413i和413j。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用己烷中的EtOAc从0-15%洗脱)纯化后得到2-(2-((7-溴-6-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(413i)和2-(2-((7-溴-4-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(413j)的不可分离的1:1.8混合物(500mg,1.240mmol,79%收率),为无色油状物,其在空气中经搁置固化;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6对于纯化合物413j)δ8.08(d,J=2.2Hz,1H),7.73(s,1H),7.29(dd,J=8.8,7.1Hz,

1H),7.25-7.19(m,1H),7.19-7.13(m,1H),7.06(dd,J=2.3,1.6Hz,1H),6.93(dd,J=7.9,6.8Hz,1H),5.19(s,2H),3.91(q,J=7.1Hz,2H),3.57(s,2H),1.03-0.99(m,3H)。LC-MS:t=2.97min;MS(ES+):425/427(M+Na)。

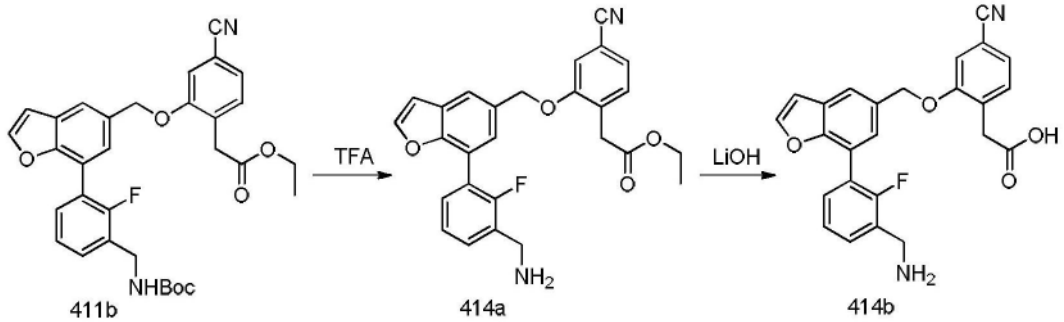
[4776] 步骤6:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-6-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(413k)和2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-4-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(4131)的制备

[4777] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的含有2-(2-((7-溴-6-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(413i)和2-(2-((7-溴-4-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(413j)的混合物(290mg,0.719mmol),在Ar气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(162mg,0.863mmol)、在水(1mL)中的K_2CO_3(298mg,2.157mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(51mg,0.072mmol),并在100℃油浴上加热16h来制备化合物413k和4131。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶,用DCM中的0-5%MeOH洗脱]纯化后得到化合物413k和4131的不可分离的混合物(272mg),为淡无色油状物(272mg);MS(ES+):430(M+1)。

[4778] 步骤7:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-6-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(413m)和2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-4-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(413n)的制备

[4779] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH(4mL)中的含有2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-6-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(413k)和2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-4-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(4131)的混合物(272mg,来自上面的步骤6),使用在水(1mL)中的NaOH(86mg,2.157mmol)制备化合物413m和413n。这样在后处理并通过反相柱色谱法(C18100 g,用含0.1%HCl的H_2O中的0-60%MeCN洗脱)纯化后得到:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-6-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(413m)(12mg,0.030mmol,4%收率)HCl盐,为白色固体:^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.89(d,J=2.2Hz,1H),7.79(s,1H),7.63-7.49(m,3H),7.41(dt,J=6.9,1.8Hz,1H),7.31-7.14(m,3H),6.97(d,J=2.2Hz,1H),6.92(td,J=7.4,1.2Hz,1H),5.22(s,2H),4.13(s,2H),3.56(s,2H),2.24(s,3H);MS(ES+):402(M+1),(ES-):400(M-1);和2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-4-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(413n)(40mg,14%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.10(d,J=2.3Hz,1H),8.00(t,J=1.8Hz,1H),7.93(dt,J=7.9,1.5Hz,1H),7.70(s,1H),7.57(t,J=7.6Hz,1H),7.50(dt,J=7.7,1.5Hz,1H),7.32-7.14(m,4H),6.92(td,J=7.3,1.2Hz,1H),5.24(s,2H),4.13(s,2H),3.54(s,2H),2.54(s,3H);MS(ES+):402(M+1)(ES-):400(M-1)。

[4780] 方案414

[4781] 

[4782] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸(414b)的制备

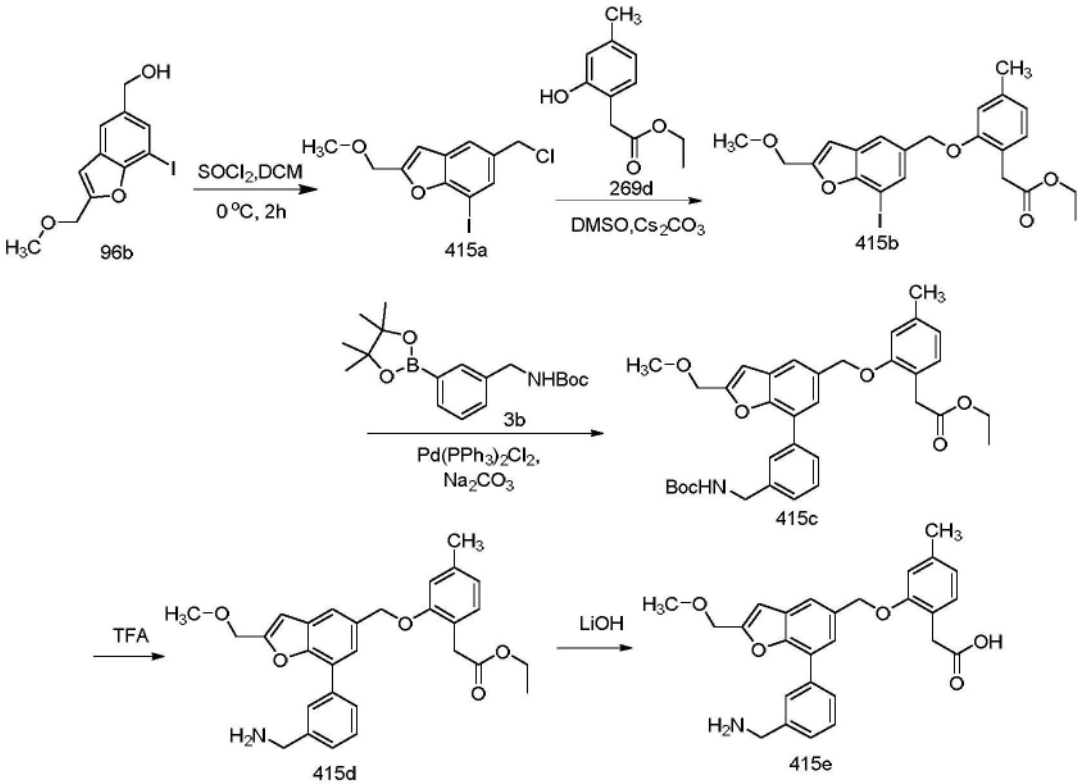
[4783] 步骤1:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(414a)的制备

[4784] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(10mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(411b)(200mg,0.358mmol),使用TFA(0.532mL,7.16mmol)制备化合物414a。这样在后处理后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(414a),其原样用于下一步。MS(ES+):459.15(M+1)。

[4785] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸(414b)的制备

[4786] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(5mL,各1:1)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(414a)(0.358mmol;来自上面的步骤1),使用水合氢氧化锂(123mg,2.86mmol)在水(5mL)中的溶液,并在室温下搅拌16h来制备化合物414b。这样在后处理并通过反相柱[C18柱,用水(含0.1%HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸(414b)(74mg,48%收率)(74mg,48%)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.65(s,3H),8.07(d,J=2.2Hz,1H),7.82(d,J=1.6Hz,1H),7.77-7.63(m,2H),7.60(d,J=1.4Hz,1H),7.49-7.31(m,4H),7.07(d,J=2.2Hz,1H),5.34(s,2H),4.17(s,2H),3.68(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.46;MS(ES+):446.20(M+1);MS(ES-):431.10(M-1);$C_{25}H_{19}FN_2O_4$.HCl.1.25H_2O的分析计算值:C,61.35;H,4.63;N,5.72;实测值:C,61.22;H,4.47;N,5.60。

[4787] 方案415

[4788] 

[4789] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(415e)的制备

[4790] 步骤1:5-(氯甲基)-7-碘-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃(415a)的制备

[4791] 根据方案257的步骤4中报道的程序,由在DCM(10mL)中的(7-碘-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲醇(96b)(1.0g,3.14mmol),在0℃下添加$SOCl_2$(0.748g,6.28mmol)制备化合物415a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用正庚烷中的1-2%EtOAc洗脱)纯化后得到5-(氯甲基)-7-碘-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃(415a)(0.90g,85.71%),为灰白色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.79(d,J=1.6Hz,1H),7.72(d,J=1.6Hz,1H),7.08(s,1H),4.85(s,2H),4.56(s,2H),3.34(s,3H)。

[4792] 步骤2:2-(2-((7-碘-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(415b)的制备

[4793] 根据方案257的步骤6中报道的程序,由5-(氯甲基)-7-碘-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃(415a)(0.5g,1.48mmol),使用2-(2-羟基-4-甲基苯基)乙酸乙酯(269d)(0.431g,2.22mmol)、在DMSO(5mL)中的Cs_2CO_3(0.482g,1.48mmol),并在室温下搅拌24h来制备化合物415b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用正庚烷中的1-3%EtOAc洗脱)纯化后得到2-(2-((7-碘-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(415b)(0.5g,68.49%),为灰白色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.73(s,1H),7.66(s,1H),7.09(d,J=7.0Hz,2H),6.92(s,1H),6.73(d,J=7.6Hz,1H),5.12(s,2H),4.56(s,2H),4.07-3.94(m,2H),3.55(s,2H),3.35(s,3H),2.29(s,3H),1.07(t,J=7.1Hz,3H)。

[4794] 步骤3:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(415c)的制备

[4795] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在乙腈(12.5mL)中的2-(2-((7-碘-2-(甲氧

基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(415b)(0.5g,1.01mmol),使用3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(3b)(0.505g,1.51mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(0.070g,0.10mmol)和Na_2CO_3(0.32g,3.03mmol)在水(4mL)中的溶液,并在氮气氛下在90℃油浴上加热2h来制备化合物415c。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,用正庚烷中的1-3%EtOAc洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(415c)(0.30g,513%),为灰白色半固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.78-7.65(m,3H),7.58-7.43(m,3H),7.31(d,J=7.6Hz,1H),7.09(d,J=7.5Hz,1H),6.98(d,J=9.7Hz,2H),6.73(d,J=7.5Hz,1H),5.20(s,2H),4.57(s,2H),4.23(d,J=6.3Hz,2H),3.90(q,J=7.2Hz,2H),3.56(s,2H),3.33(s,3H),2.30(s,3H),1.39(s,9H),0.96(t,J=7.1Hz,3H)。

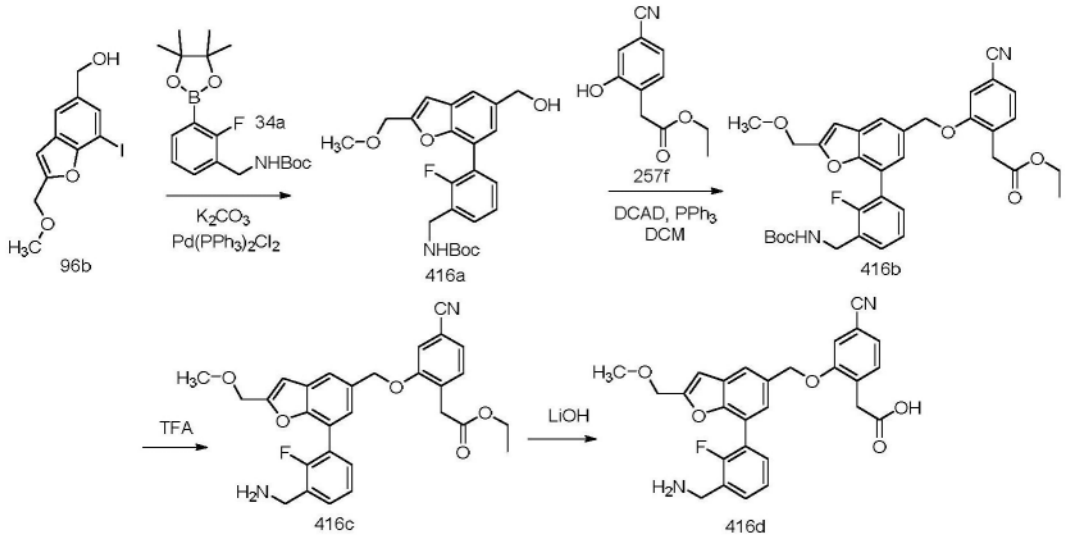
[4796] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(415d)的制备

[4797] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(10mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(415c)(150mg,0.261mmol),使用TFA(0.388mL,5.23mmol)制备化合物415d。这样在后处理后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(415d),其原样用于下一步。MS(ES+):474.20(M+1)。

[4798] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(415e)的制备

[4799] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各5mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(415d)(0.262mmol;来自上面的步骤4),使用水合氢氧化锂(90mg,2.095mmol)在水(5mL)中的溶液,并在室温下搅拌16h来制备化合物415e。这样在后处理并通过反相柱[C18柱,用水(含0.1%HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(415e)(33mg,28%)HCl盐,为白色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.19(s,1H),8.45(s,3H),7.96(t,J=1.5Hz,1H),7.92(dt,J=7.3,1.7Hz,1H),7.72(d,J=1.6Hz,1H),7.63(d,J=1.6Hz,1H),7.61-7.52(m,2H),7.09(d,J=7.5Hz,1H),7.00(s,1H),6.94(d,J=1.6Hz,1H),6.72(ddd,J=7.5,1.5,0.8Hz,1H),5.23(s,2H),4.58(s,2H),4.13(s,2H),3.54(s,2H),3.33(s,3H),2.29(s,3H);MS(ES+):446.20(M+1);MS(ES-):444.10(M-1);$C_{27}H_{27}NO_5.HCl.H_2O$的分析计算值:C,64.86;H,6.05;N,2.80;实测值:C,64.48;H,5.85;N,2.82。

[4800] 方案416

[4801] 

[4802] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸(416d)的制备

[4803] 步骤1:2-氟-3-(5-(羟甲基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(416a)的制备

[4804] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(75mL)中的(7-碘-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲醇(96b)(4.0g,12.57mmol),使用2-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(34a)(4.42g,12.57mmol)、碳酸钾(5.21g,37.7mmol)在水(9mL)中的溶液、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(1.324g,1.886mmol),并在氮气氛和100℃下加热3h来制备化合物416a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,120g,用己烷中的0至50%乙酸乙酯洗脱)纯化后得到2-氟-3-(5-(羟甲基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(416a)(3.54g,68%收率),为浅棕色胶状固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.61(d,J=1.6Hz,1H),7.53-7.23(m,5H),6.96(s,1H),5.27(t,J=5.7Hz,1H),4.62(d,J=5.7Hz,2H),4.50(s,2H),4.26(d,J=6.0Hz,2H),3.28(s,3H),1.41(s,9H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-121.16。

[4805] 步骤2:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(416b)的制备

[4806] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(20mL)中的2-氟-3-(5-(羟甲基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(416a)(875mg,2.105mmol),使用三苯基膦(690mg,2.63mmol)、2-(4-氰基-2-羟苯基)乙酸乙酯(257f)(360mg,1.754mmol)和在DCM(20mL)中的(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,966mg,2.63mmol)制备化合物416b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用己烷中的0至30%乙酸乙酯洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(416b)(1.41g),为灰白色蜡状固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.29(s,1H),7.73(d,J=1.6Hz,1H),7.63(d,J=1.3Hz,1H),7.52-7.29(m,6H),7.01(s,1H),5.29(s,2H),4.52(s,2H),4.26(d,J=6.1Hz,2H),3.88(q,J=7.1Hz,2H),3.71(s,2H),3.29(s,3H),1.41(s,9H),0.95(t,J=7.1Hz,3H)。

[4807] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧

基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(416c)的制备

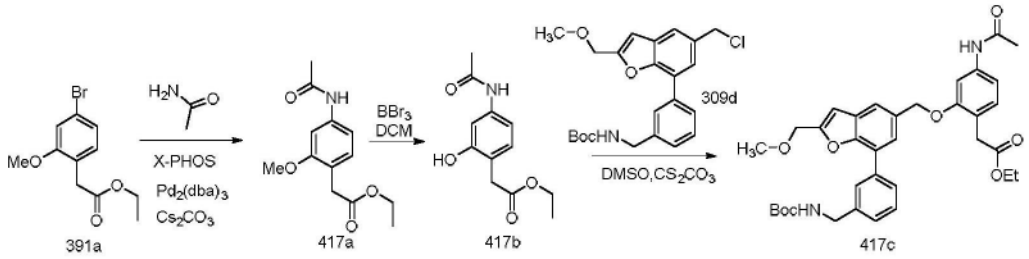
[4808] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(15mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(416b)(230mg,0.382mmol),使用TFA(0.567mL,7.63mmol)制备化合物416c。这样在后处理后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(416c),其原样用于下一步。MS(ES+):503.20(M+1)。

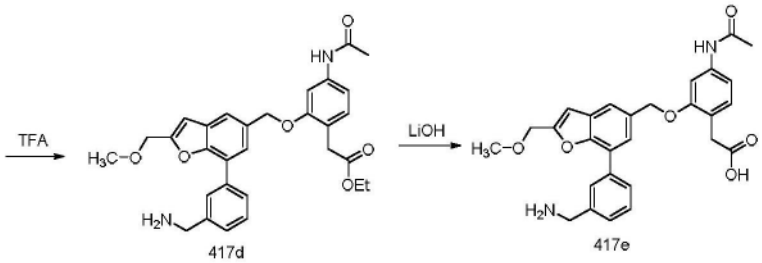
[4809] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸(416d)的制备

[4810] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/甲醇(7mL,各1:1)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(416c)(0.382mmol,来自上面的步骤3),使用水合氢氧化锂(128mg,3.06mmol)在水(7mL)中的溶液,并在室温下搅拌20h来制备化合物416d。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C-18柱,用水(含0.1%HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸(416d)(54mg,30%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.60(s,3H),7.79(d,J=1.6Hz,1H),7.75-7.62(m,2H),7.59(d,J=1.4Hz,1H),7.48-7.29(m,4H),7.02(s,1H),5.33(s,2H),4.52(s,2H),4.17(s,2H),3.68(s,2H),3.29(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.72;MS(ES+):475.20(M+1);$C_{27}H_{23}FN_2O_5$.HCl.1.75H_2O的分析计算值:C,59.78;H,5.11;N,5.16;Cl,6.54;实测值:C,59.58;H,4.73;N,4.94;Cl,6.83。

[4811] 方案417

[4812]





[4813] 2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(417e)的制备

[4814] 步骤1:2-(4-乙酰胺基-2-甲氧基苯基)乙酸乙酯(417a)的制备

[4815] 根据方案224的步骤1中报道的程序,由在二噁烷(52.5mL)中的2-(4-溴-2-甲氧基苯基)乙酸乙酯(391a)(3.5g,12.81mmol),使用乙酰胺(1.53g,25.90mmol)(注:乙酰胺在使用前经P_2O_5干燥)、Cs_2CO_3(12.52g,38.42mmol)、二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦(X-PHOS)(2.74g,5.74mmol)、$Pd_2(dba)_3$(1.76g,1.92mmol),并在105-110℃下加热6h来制

备化合物417a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用正庚烷中的25%EtOAc洗脱)纯化后得到2-(4-乙酰胺基-2-甲氧基苯基)乙酸乙酯(417a)(2.5g,78%),为黄色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.93(s,1H),7.30(s,1H),7.07(s,1H),4.04(q,J=7.1,Hz,2H),3.70(s,3H),3.50(s,2H),2.01(s,3H),1.17(t,J=7.1,Hz,3H);MS(ES+):252.1(M+1);(ES-)250.1(M-1)。

[4816] 步骤2:2-(4-乙酰胺基-2-羟苯基)乙酸乙酯(417b)的制备

[4817] 根据方案257的步骤5中报道的程序,由在二氯甲烷(7mL)中的2-(4-乙酰胺基-2-甲氧基苯基)乙酸乙酯(417a)(350mg,1.39mmol),使用三溴化硼(0.6mL,1.395g,5.57mmol)制备化合物417b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用正庚烷中的25%EtOAc洗脱)纯化后得到2-(4-乙酰胺基-2-羟苯基)乙酸乙酯(417b)(240mg,73%),为油性块。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.78(s,1H),9.50(s,1H),7.28(d,J=2.0Hz,1H),6.97(d,J=8.2Hz,1H),6.83(dd,J=8.2,2.1Hz,1H),4.04(q,J=7.1Hz,2H),3.45(s,2H),2.01(s,3H),1.27-1.11(t,3H)。

[4818] 步骤3:2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(417c)的制备

[4819] 根据方案257的步骤6中报道的程序,由在DMSO(4.5mL)中的3-(5-(氯甲基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(309d)(0.45g,1.08mmol),使用2-(4-乙酰胺基-2-羟苯基)乙酸乙酯(417b)(0.385g,1.62mmol)、Cs_2CO_3(0.351g,1.08mmol),并在室温下搅拌16h来制备化合物417c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用正庚烷中的70-75%EtOAc洗脱)纯化后得到2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(417c)(0.3g,46%),为稠糖浆状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.94(s,1H),7.74(d,J=8.2Hz,2H),7.67(d,J=1.6Hz,1H),7.57-7.41(m,4H),7.30(d,J=7.8Hz,1H),7.16-7.03(m,2H),6.99(s,1H),5.16(s,2H),4.57(s,2H),4.23(d,J=6.2Hz,2H),3.91(q,J=7.1Hz,2H),3.55(s,3H),3.33(s,2H),2.03(s,3H),1.39(s,9H),0.97(t,J=7.1Hz,3H)。MS(ES+):617.2(M+1),(ES-):615.2(M-1)。

[4820] 步骤4:2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(417d)的制备

[4821] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(15mL)中的2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(417c)(250mg,0.405mmol),使用TFA(0.602mL,8.11mmol)制备化合物417d。这样在后处理后得到2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(417d),其不经进一步纯化用于下一步;MS(ES+):517.20(M+1)。

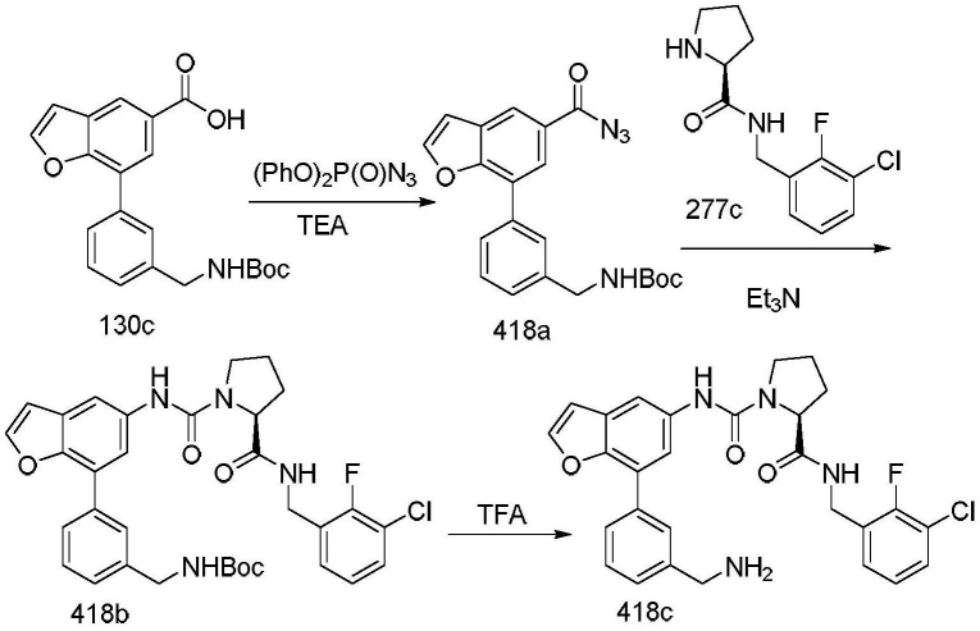
[4822] 步骤5:2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(417e)的制备

[4823] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各5mL)中的2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(417d)(0.381mmol;来自上面的步骤4),使用水合氢氧化锂(131mg,3.05mmol)在水(5mL)中的溶液,并在室温下搅拌16h来制备化合物417e。这样在后处理并通过反相柱[C18柱,用水(含0.1%HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱]纯化后得到2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-

2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(417e)(32mg,17%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.96(s,1H),7.99-7.91(m,2H),7.73(d,J=1.6Hz,1H),7.63(d,J=1.8Hz,1H),7.59(d,J=7.6Hz,1H),7.56-7.49(m,2H),7.11(d,J=8.1Hz,1H),7.03(dd,J=8.2,1.8Hz,1H),7.00(s,1H),5.19(s,2H),4.58(s,2H),4.14(s,2H),3.52(s,2H),3.33(s,3H),2.03(s,3H);MS(ES+):489.20(M+1);MS(ES-):487.15(M-1);$C_{28}H_{28}N_2O_6$.HCl.3H_2O的分析计算值:C,58.08;H,6.09;N,4.84;Cl,6.12;实测值:C,58.19;H,5.89;N,4.88;Cl,6.37。

[4824] 方案418

[4825]



[4826] (S)-N1-(7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)-N2-(3-氯-2-氟苄基)吡咯烷-1,2-二甲酰胺(418c)的制备

[4827] 步骤1:3-(5-(叠氮基羰基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(418a)的制备

[4828] 根据方案143的步骤1中报道的程序,由在甲苯(15mL)中的7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-甲酸(130c)(1g,2.72mmol),使用三乙胺(0.379μ,2.72mmol)、叠氮磷酸二苯酯(0.607mL,2.72mmol),并在室温下搅拌25h来制备化合物418a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,4g,用DCM洗脱)纯化后得到3-(5-(叠氮基羰基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(418a)(0.8g,75%收率);^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.35(d,J=1.8Hz,1H),8.23(d,J=2.2Hz,1H),8.06(d,J=1.8Hz,1H),7.79-7.68(m,2H),7.47(q,J=1.1Hz,1H),7.36(t,J=1.2Hz,1H),7.23(d,J=2.2Hz,1H),5.76(s,1H),4.24(d,J=6.2Hz,2H),1.41(s,9H)。

[4829] 步骤2:(S)-3-(5-(2-((3-氯-2-氟苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-甲酰胺基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(418b)的制备

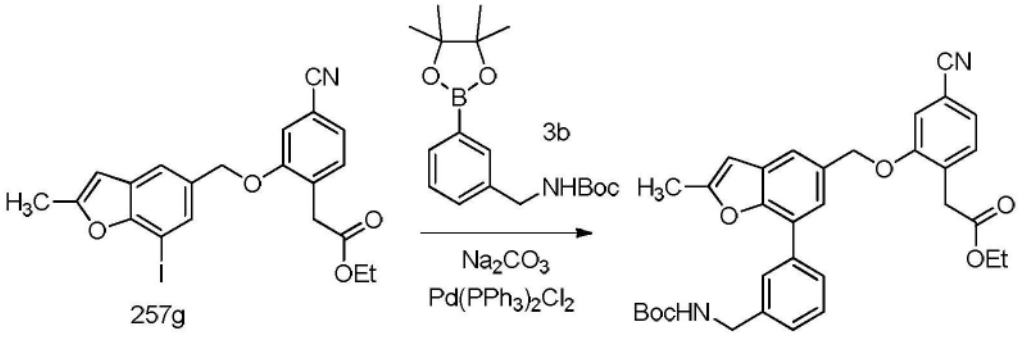
[4830] 将3-(5-(叠氮基羰基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(418a)(80mg,0.204mmol)在甲苯(10mL)中的溶液回流加热1.5h,冷却到室温,并添加(S)-N-(3-氯-2-氟苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(277c)(52mg,0.204mmol)在THF(5mL)中的溶液、三乙胺(0.057mL,0.408mmol),并在室温下搅拌3h。将反应混合物真空浓缩,并通过快速柱色谱法[二氧化硅

(24g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化得到的残留物,得到(S)-3-(5-(2-((3-氯-2-氟苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-甲酰胺基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(418b)(117mg,0.188mmol,92%收率);^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.49(t,J=6.0Hz,1H),8.34(s,1H),7.98(d,J=2.2Hz,1H),7.85(d,J=2.1Hz,1H),7.72-7.62(m,3H),7.53-7.21(m,5H),7.20-7.06(m,1H),6.99(d,J=2.2Hz,1H),4.44-4.29(m,3H),4.22(d,J=6.2Hz,2H),3.74-3.58(m,1H),3.50(q,J=8.5,7.9Hz,1H),2.19-2.03(m,1H),2.03-1.79(m,3H),1.40(s,9H);MS(ES+):643.2(M+Na)。

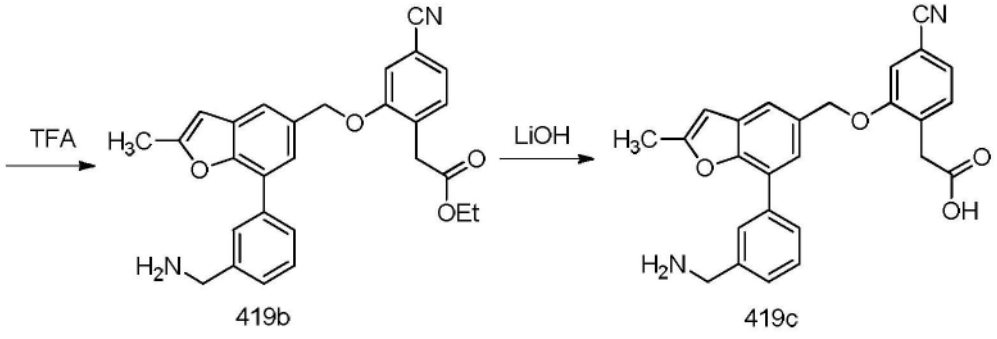
[4831] 步骤3:(S)-N1-(7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)-N2-(3-氯-2-氟苄基)吡咯烷-1,2-二甲酰胺(418c)的制备

[4832] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(3mL)中的(S)-3-(5-(2-((3-氯-2-氟苄基)氨甲酰基)吡咯烷-1-甲酰胺基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(418b)(117mg,0.188mmol),使用TFA(0.290mL,3.77mmol)制备化合物418c。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到(S)-N1-(7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)-N2-(3-氯-2-氟苄基)吡咯烷-1,2-二甲酰胺(418c)(45mg,46%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.52(t,J=5.9Hz,1H),8.37(s,1H),8.31(s,3H,D_2O可交换),8.01(d,J=2.2Hz,1H),7.92(s,1H),7.85-7.78(m,2H),7.74(d,J=2.1Hz,1H),7.60(t,J=7.6Hz,1H),7.54(d,J=7.6Hz,1H),7.47-7.41(m,1H),7.39-7.29(m,1H),7.14-7.06(m,1H),7.01(d,J=2.2Hz,1H),4.44-4.24(m,3H),4.14(s,2H),3.66(dt,J=11.1,5.7Hz,1H),3.55-3.44(m,1H),2.14(dd,J=11.3,7.6Hz,1H),2.01-1.80(m,3H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-121.77.MS(ES+):521.2(M+1);(ES-):519.1(M-1),555.1(M+Cl);$C_{28}H_{26}ClFN_4O_3$.HCl.$2H_2O$的分析计算值:C,56.67;H,5.26;Cl,11.95;N,9.44;实测值:C,56.67;H,5.08;Cl,11.95;N,9.34。

[4833] 方案419



[4834]



[4835] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸(419c)的制备

[4836] 步骤1:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(419a)的制备

[4837] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在乙腈(24mL)中的2-(4-氰基-2-((7-碘-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(257g)(1.2g,2.52mmol),使用3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(3b)(1.0g,3.02mmol)、Na_2CO_3(0.668g,6.31mmol)在水(1.2mL)中的溶液、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(0.265g,0.378mmol),并在氮气氛和90℃下加热4h来制备化合物419a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用己烷中的40%乙酸乙酯洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(419a)(550mg,40%),为油状物;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.75-7.68(m,2H),7.61(d,J=1.4Hz,1H),7.56(d,J=1.6Hz,1H),7.54-7.37(m,4H),7.29(d,J=7.7Hz,1H),6.67(d,J=1.2Hz,1H),5.27(s,2H),4.23(d,J=6.2Hz,2H),3.90(q,J=7.1Hz,2H),3.71(s,2H),2.48(s,3H),1.39(s,9H),0.95(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):(553.2);(ES-):(M-1)。

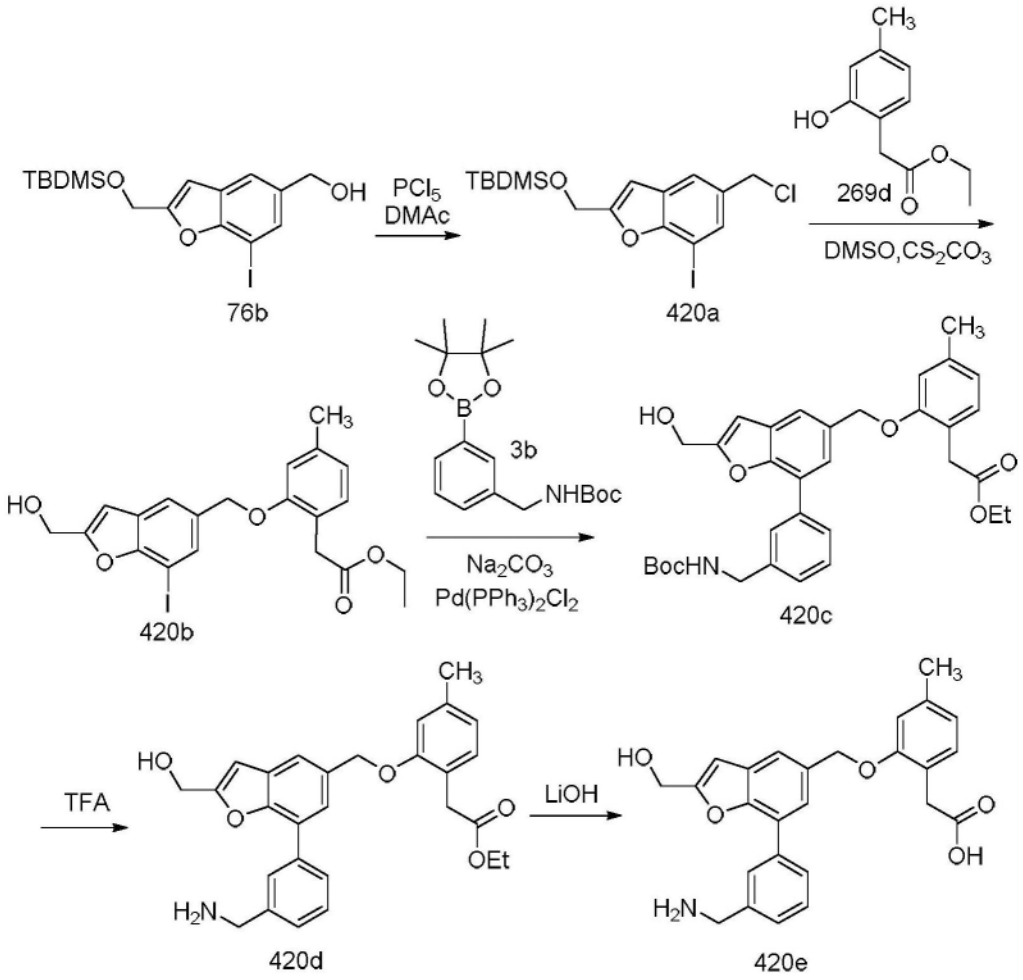
[4838] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(419b)的制备

[4839] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(15mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(419a)(320mg,0.577mmol),使用TFA(0.857mL,11.54mmol)制备化合物419b。这样在后处理后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(419b),其不经进一步纯化用于下一步;MS(ES+):455.20(M+1)

[4840] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸(419c)的制备

[4841] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各5mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(419b)(0.577mmol;来自上面的步骤3),使用水合氢氧化锂(198mg,4.62mmol)在水(5mL)中的溶液,并在室温下搅拌16h来制备化合物419c。这样在后处理并通过反相柱[C18柱,用水(含0.1%HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸(419c)(11mg,4%)HCl盐,为白色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6,D_2O交换)δ7.95-7.88(m,2H),7.62-7.55(m,3H),7.53-7.48(m,2H),7.44(d,J=7.7Hz,1H),7.39(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),6.67(d,J=1.2Hz,1H),5.30(s,2H),4.13(s,2H),3.67(s,2H),2.48(d,J=1.0Hz,3H);MS(ES+):427.10(M+1)。

[4842] 方案420

[4843] 

[4844] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(420e)的制备

[4845] 步骤1:叔丁基((5-(氯甲基)-7-碘苯并呋喃-2-基)甲氧基)二甲基硅烷(420a)的制备

[4846] 向冷却到0℃的(2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-7-碘苯并呋喃-5-基)甲醇(76b)(11.5g,27.49mmol)在DMAc(396mL)中的溶液中添加PCl_5(8.58g,41.21mmol),并在0℃下搅拌1h。将反应混合物倒入用饱和$NaHCO_3$水溶液(200mL)碱化的冰水(200mL)中。用乙酸乙酯(2x 200mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,干燥,真空浓缩。通过快速柱色谱法(正庚烷中的5%EtOAc)纯化得到的残留物,得到叔丁基((5-(氯甲基)-7-碘苯并呋喃-2-基)甲氧基)二甲基硅烷(420a)(6.0g,75%),为无色油状物;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.64(d,J=1.7Hz,1H),7.57(d,J=1.6Hz,1H),6.85(s,1H),4.71(s,2H),4.70(s,2H),0.76(s,9H),0.00(s,6H)。

[4847] 步骤2:2-(2-((2-(羟甲基)-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(420b)的制备

[4848] 根据方案257的步骤6中报道的程序,由叔丁基((5-(氯甲基)-7-碘苯并呋喃-2-基)甲氧基)二甲基硅烷(420a)(1.09g,3.379mmol),使用2-(2-羟基-4-甲基苯基)乙酸乙酯(269d)(0.78g,4.01mmol)、在DMSO(21mL)中的Cs_2CO_3(2.20g,6.75mmol),并在室温下搅拌18h来制备化合物420b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用正庚烷中的15%EtOAc

洗脱)纯化后得到2-(2-((2-(羟甲基)-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(420b)(1.0g,65.53%),为黄色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.69(d,J=1.4Hz,1H),7.63(s,1H),7.08(d,J=7.5Hz,1H),6.91(s,2H),6.73(d,J=7.5Hz,1H),5.57(t,J=5.8Hz,1H),5.11(s,2H),4.60(d,J=5.9Hz,2H),4.01(q,J=7.1Hz,2H),3.55(s,2H),2.29(s,3H),1.08(t,J=7.1Hz,3H)。

[4849] 步骤3:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(420c)的制备

[4850] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在乙腈(25mL)中的2-(2-((2-(羟甲基)-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(420b)(1.0g,2.08mmol),使用3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(3b)(1.03g,3.12mmol)、Na_2CO_3(0.66g,6.24mmol)在水(1.2mL)中的溶液、Pd(PPh_3)$_2Cl_2$(0.14g,0.20mmol),并在氮气氛和90℃下加热过夜制备化合物420c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用庚烷中的40%乙酸乙酯洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙乙酯(420c)(570mg,49%),为黄色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.82-7.68(m,2H),7.63(d,J=1.6Hz,1H),7.54-7.43(m,3H),7.30(d,J=7.6Hz,1H),7.08(d,J=7.5Hz,1H),6.96(s,1H),6.84(s,1H),6.73(d,J=7.5Hz,1H),5.51(t,J=5.9Hz,1H),5.19(s,2H),4.60(d,J=5.9Hz,2H),4.23(d,J=6.2Hz,2H),3.90(q,J=7.1Hz,2H),3.56(s,2H),2.30(s,3H),1.39(s,9H),0.97(t,J=7.1Hz,3H)。

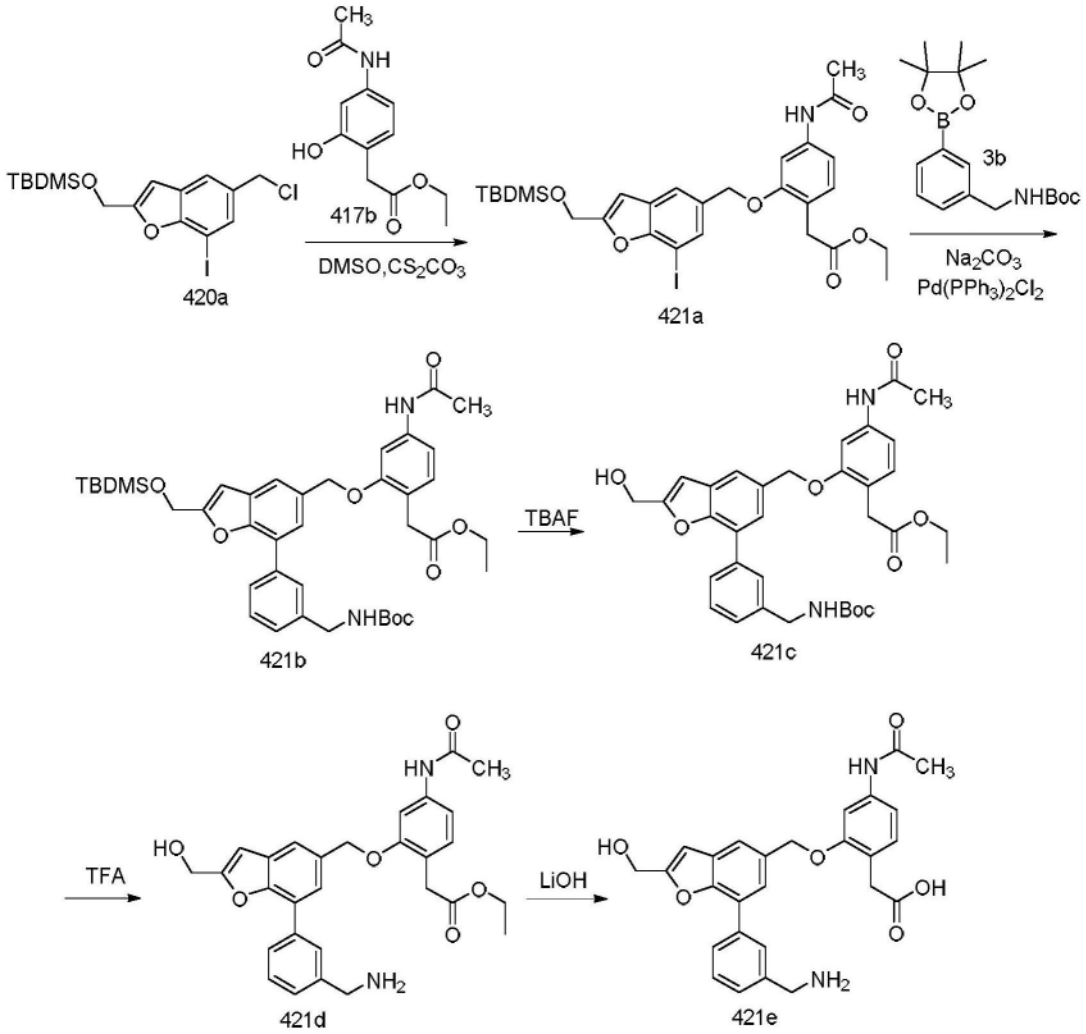
[4851] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(420d)的制备

[4852] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(15mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(420c)(390mg,0.697mmol),使用TFA(1.035mL,13.94mmol)制备化合物420d。这样在后处理后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(420d),其不经进一步纯化用于下一步;MS(ES+):460.20(M+1)。

[4853] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(420e)的制备

[4854] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各5mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(420d)(0.680mmol;来自上面的步骤4),使用水合氢氧化锂(233mg,5.44mmol)在水(5mL)中的溶液,并在室温下搅拌16h来制备化合物420e。这样在后处理并通过反相柱[C18柱,用水(含0.1%HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(420e)(69mg,24%)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.16(s,1H),8.45(s,3H),7.99(d,J=1.6Hz,1H),7.94(dt,J=7.3,1.7Hz,1H),7.69(d,J=1.6Hz,1H),7.63-7.52(m,3H),7.09(d,J=7.5Hz,1H),6.94(d,J=1.6Hz,1H),6.85(s,1H),6.77-6.68(m,1H),5.55(s,1H),5.22(s,2H),4.61(s,2H),4.14(d,J=5.8Hz,2H),3.54(s,2H),2.29(s,3H);MS(ES+):432.20(M+1);MS(ES-):430.15(M-1);$C_{26}H_{25}NO_5$.HCl.H_2O的分析计算值:C,63.09;H,5.91;N,2.83;Cl,7.09;实测值:C,63.00;H,5.79;N,2.88;Cl,7.09。

[4855] 方案421

[4856] 

[4857] 2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(421e)的制备

[4858] 步骤1:2-(4-乙酰胺基-2-((2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(421a)的制备

[4859] 根据方案257的步骤6中报道的程序,由叔丁基((5-(氯甲基)-7-碘苯并呋喃-2-基)甲氧基)二甲基硅烷(420a)(0.215g,0.492mmol),使用2-(4-乙酰胺基-2-羟苯基)乙酸乙酯(417b)(0.13g,0.55mmol)、在DMSO(2mL)中的Cs_2CO_3(0.24g,0.736mmol),并在室温下搅拌过夜制备化合物421a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用正庚烷中的25%EtOAc洗脱)纯化后得到2-(4-乙酰胺基-2-((2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(421a)0.24g,0.736mmol(0.12g,38%),为深棕色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.94(s,1H),7.71(s,1H),7.65(s,1H),7.39(s,1H),7.10(s,2H),6.96(s,1H),5.07(s,2H),4.83(s,2H),4.00(q,J=7.1Hz,2H),3.54(s,2H),2.03(s,3H),1.07(t,J=7.1Hz,3H),0.90(s,9H),0.13(s,6H)。

[4860] 步骤2:2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(421b)的制备

[4861] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在乙腈(3mL)中的2-(4-乙酰胺基-2-((2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯

(421a)(0.12g,0.22mmol),使用3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(3b)(0.09g,0.34mmol)、Na_2CO_3(0.07g,0.68mmol)在水(2mL)中的溶液、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(0.016g,0.022mmol),并在氮气氛和90℃下加热12h来制备化合物421b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用己烷中的50%乙酸乙酯洗脱)纯化后得到2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(421b)(101mg,93%),为浅棕色油状物;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.94(s,1H),7.74(s,2H),7.65(s,1H),7.53(s,1H),7.46(d,J=7.9Hz,2H),7.30(d,J=7.4Hz,1H),7.09(d,J=3.8Hz,2H),6.88(s,1H),5.15(s,2H),4.83(s,2H),4.23(d,J=6.3Hz,2H),3.91(q,J=7.1Hz,2H),3.55(s,3H),2.03(s,3H),1.39(s,9H),0.97(t,J=7.1Hz,3H),0.89(s,9H),0.10(s,6H)。

[4862] 步骤3:2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(421c)的制备

[4863] 在0℃下向2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(421b)(90mg,0.126mmol)在THF(10mL)中的溶液中添加TBAF(在THF中1M)(0.157mL,0.157mmol),并经1.5h时段使其升温至室温。将反应混合物用饱和NH_4Cl溶液(20mL)稀释,并用乙酸乙酯(2x100mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥,过滤并蒸发至干。通过快速柱色谱法[硅胶,4g,用己烷中的乙酸乙酯/MeOH(9:1)从0至50%洗脱]纯化所得粗产物,得到2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(421c)(61mg,81%收率),为透明油状物;MS(ES+):625.25(M+Na)。

[4864] 步骤4:2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(421d)的制备

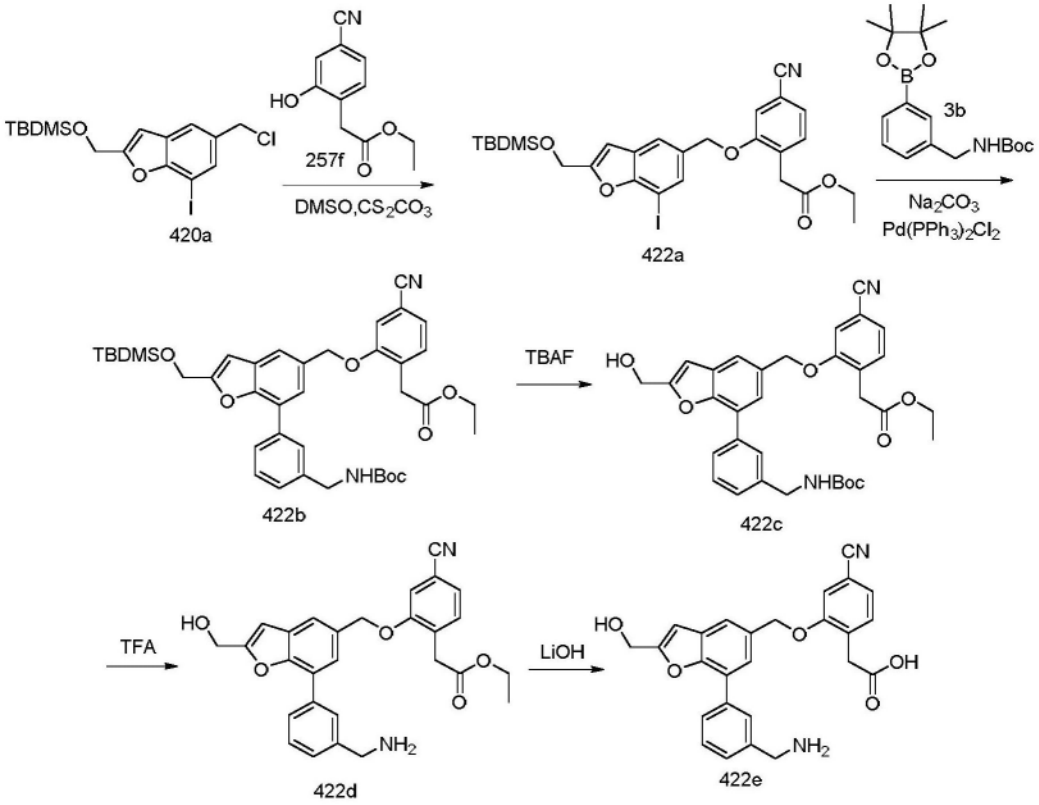
[4865] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(7mL)中的2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(421c)(55mg,0.091mmol),使用TFA(0.136mL,1.825mmol)制备化合物421d。这样在后处理后得到2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(421d),其不经进一步纯化用于下一步;MS(ES+):503.20(M+1)。

[4866] 步骤5:2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(421e)的制备

[4867] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各3mL)中的2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(421d)(0.084mmol;来自上面的步骤4),使用水合氢氧化锂(29mg,0.627mmol)在水(3mL)中的溶液,并在室温下搅拌16h来制备化合物421e。这样在后处理并通过反相柱[C18柱,用水(含0.1%HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱]纯化后得到2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(421e)(12mg,30%)HCl盐,为白色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.97(s,1H),8.33(s,3H),8.00-7.98(m,1H),7.96(dt,J=7.5,1.6Hz,1H),7.69(d,J=1.6Hz,1H),7.63-7.56(m,2H),7.55-7.50(m,2H),7.11(d,J=8.2Hz,1H),7.04(dd,J=8.1,1.8Hz,1H),6.84(s,1H),5.53(t,J=5.9Hz,1H),5.18(s,2H),4.61(d,J=5.7Hz,2H),4.14(s,2H),3.52(s,2H),2.03(s,3H);MS(ES+):475.20(M+1);MS

(ES-):473.20(M-1)。

[4868] 方案422

[4869] 

[4870] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸(422e)的制备

[4871] 步骤1:2-(2-((2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(422a)的制备

[4872] 根据方案257的步骤6中报道的程序,由叔丁基((5-(氯甲基)-7-碘苯并呋喃-2-基)甲氧基)二甲基硅烷(420a)(4.0g,9.16mmol),使用2-(4-氰基-2-羟苯基)乙酸乙酯(257f)(2.82g,13.74mmol)、在DMSO(40mL)中的Cs_2CO_3(8.95g,27.48mmol),并在室温下搅拌18h来制备化合物422a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用正庚烷中的15%EtOAc洗脱)纯化后得到2-(2-((2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(422a)(1.0g,13.36%),为浅黄色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.58(d,J=1.5Hz,1H),7.52(s,1H),7.45(s,1H),7.35-7.26(m,2H),6.85(s,1H),5.08(s,2H),4.70(s,2H),3.88(q,J=7.1Hz,2H),3.58(s,2H),0.92(t,J=7.1Hz,3H),0.76(s,9H),0.00(s,6H);MS(ES+):605.5(M+1),(ES-):604.5(M-1)。

[4873] 步骤2:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(422b)的制备

[4874] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在乙腈(25mL)中的2-(2-((2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(422a)(1.0g,1.65mmol),使用3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(3b)(1.03g,3.12mmol)、Na_2CO_3(0.66g,6.24mmol)在水(5mL)中的溶液、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(0.14g,0.20mmol),并在氮气氛和90℃下加热过夜制备化合物422b。这样在后处理并通过

快速柱色谱法(硅胶,用正庚烷中的40%乙酸乙酯洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(422b)(620mg,54.86%),为浅黄色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.77-7.69(m,2H),7.64(dd,J=8.1,1.5Hz,2H),7.55-7.40(m,4H),7.30(d,J=7.6Hz,1H),6.90(s,1H),5.29(s,2H),4.83(s,2H),4.25-4.16(m,2H),3.89(q,J=7.1Hz,2H),3.72(s,2H),1.38(s,9H),0.93(t,J=7.1Hz,3H),0.89(s,9H),0.10(s,6H)。

[4875] 步骤3:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(422c)的制备

[4876] 根据方案421的步骤3中报道的程序,由在THF(10mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(422b)(220mg,0.321mmol),使用TBAF(在THF中1M)(0.402mL,0.402mmol)制备化合物422c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,4g,用己烷中的0至50%乙酸乙酯洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(422c)(151mg,82%收率),为无色油状物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.79-7.67(m,2H),7.64(d,J=1.6Hz,1H),7.62(d,J=1.3Hz,1H),7.52-7.38(m,5H),7.30(d,J=7.7Hz,1H),6.85(d,J=0.8Hz,1H),5.51(t,J=5.7Hz,1H),5.29(s,2H),4.60(d,J=5.3Hz,2H),4.23(d,J=6.2Hz,2H),3.90(q,J=7.1Hz,2H),3.72(s,2H),1.38(s,9H),0.94(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):593.20(M+Na)。

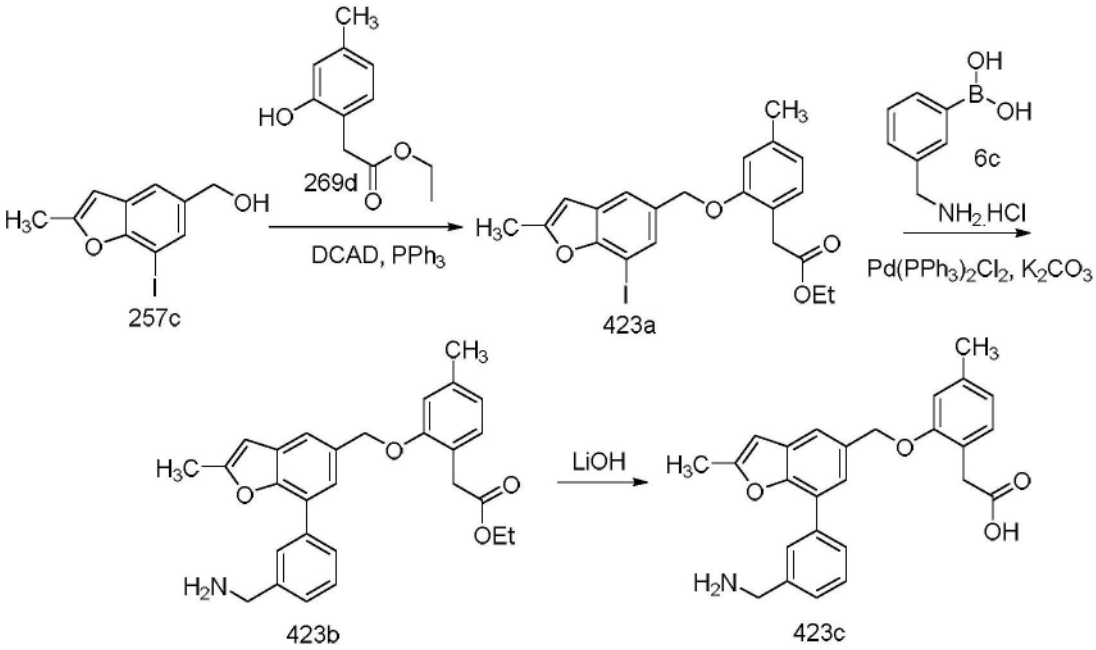
[4877] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(422d)的制备

[4878] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(7mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(422c)(130mg,0.228mmol),使用TFA(0.338mL,4.56mmol)制备化合物422d。这样在后处理后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(422d),其不经进一步纯化用于下一步;MS(ES+):471.20(M+1)。

[4879] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸(422e)的制备

[4880] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各5mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(422d)(0.228mmol;来自上面的步骤4),使用水合氢氧化锂(69mg,1.6mmol)在水(5mL)中的溶液,并在室温下搅拌16h来制备化合物422e。这样在后处理并通过反相柱[C18柱,用水(含0.1%HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸(422e)(41mg,41%)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.99-7.97(m,1H),7.94(dt,J=7.7,1.5Hz,1H),7.69(d,J=1.6Hz,1H),7.64-7.50(m,4H),7.47-7.37(m,2H),6.86(s,1H),5.53(t,J=5.8Hz,1H),5.33(s,2H),4.61(d,J=5.6Hz,2H),4.14(s,2H),3.68(s,2H);MS(ES+):443.10(M+1);$C_{26}H_{22}N_2O_5$.HCl.0.9H_2O的分析计算值:C,63.07;H,5.05;N,5.66;Cl,7.16;实测值:C,63.12;H,4.85;N,5.50;Cl,6.97。

[4881] 方案423

[4882] 

[4883] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(423c)的制备

[4884] 步骤1:2-(2-((7-碘-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(423a)的制备

[4885] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(40mL)中的(7-碘-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲醇(257c)(1.5g,5.21mmol),使用三苯基膦(1.775g,6.77mmol)、2-(2-羟基-4-甲基苯基)乙酸乙酯(269d)(1.315g,6.77mmol)和(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,2.485g,6.77mmol)制备化合物423a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用己烷中的EtOAc从0-8%洗脱)纯化后得到2-(2-((7-碘-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(423a)(1.85g,77%收率)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.63(d,J=1.5Hz,1H),7.55(d,J=1.5Hz,1H),7.07(d,1H),6.91(d,J=1.4Hz,1H),6.76-6.70(m,2H),5.09(s,2H),4.01(q,J=7.1Hz,2H),3.55(s,2H),2.48(d,J=1.1Hz,3H),2.29(s,3H),1.08(t,J=7.1Hz,3H);MS:487.00(M+Na)。

[4886] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(423b)的制备

[4887] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(25mL)中的2-(2-((7-碘-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(423a)(1.8g,3.88mmol),在Ar气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(1.09g,5.82mmol)、在水(4mL)中的K_2CO_3(1.607g,11.63mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(0.408g,0.582mmol),并在100℃油浴上加热3h来制备化合物423b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶,用DCM中的0-5%MeOH洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(423b)(1.05g,61%收率),为黄色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.81-7.77(m,1H),7.71(dt,J=7.6,1.6Hz,1H),7.54(d,J=1.6Hz,1H),7.52-7.34(m,3H),7.08(d,J=7.5Hz,1H),6.96-6.94(m,1H),6.72(ddd,J=7.4,1.6,0.8Hz,1H),6.67-6.63(m,1H),5.18(s,2H),3.92(q,J=7.1Hz,2H),3.82(s,2H),3.56(s,2H),2.47(d,J=1.1Hz,3H),2.29(s,3H),0.99

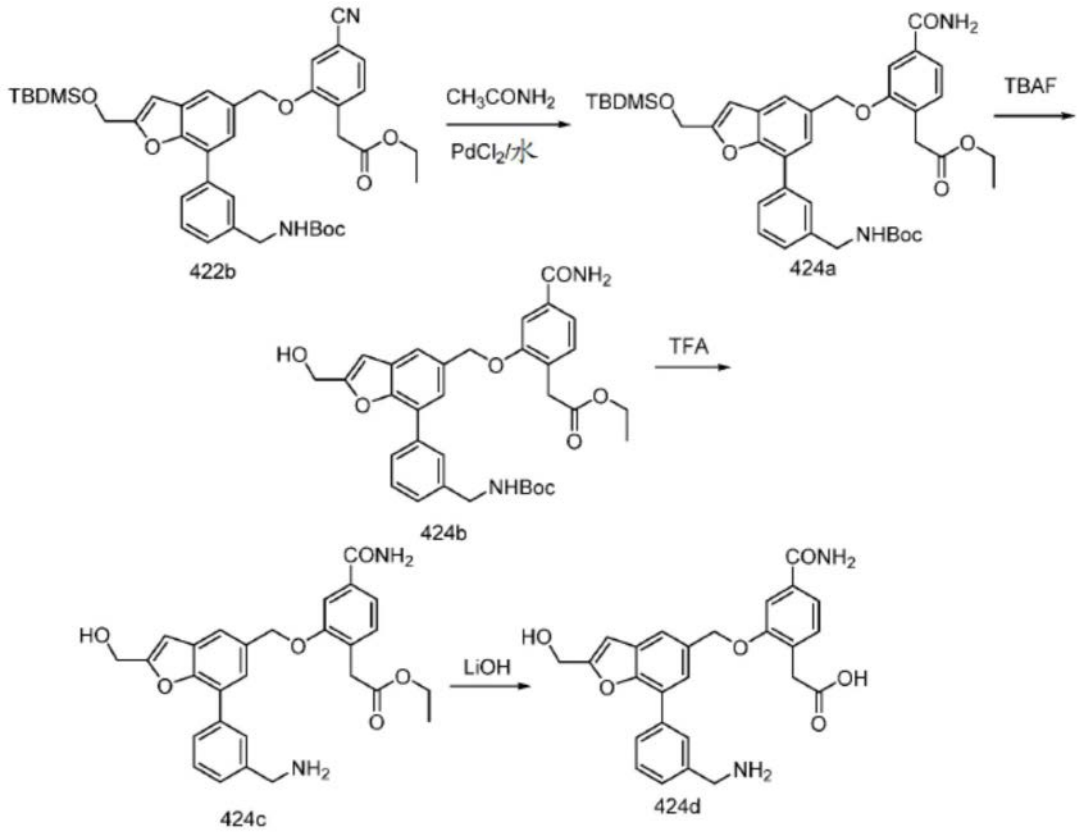
(t,J＝7.1Hz,3H);MS(ES+):444.20(M+1)。

[4888] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(423c)的制备

[4889] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(10mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(423b)(500mg,1.127mmol),使用水合氢氧化锂(386mg,9.02mmol)在水(10mL)中的溶液,并搅拌16h来制备化合物423c。这样在后处理并通过反相柱色谱法(C18100 g,用含0.1%HCl的H_2O中的0-60%MeCN洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(423c)(408mg,87%)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.99-7.94(m,1H),7.92(dt,J＝7.4,1.7Hz,1H),7.61(d,J＝1.5Hz,1H),7.60-7.47(m,3H),7.08(d,J＝7.5Hz,1H),6.93(d,J＝1.6Hz,1H),6.75-6.69(m,1H),6.67(d,J＝1.2Hz,1H),5.20(s,2H),4.13(s,2H),3.53(s,2H),2.49(s,3H),2.28(s,3H);MS(ES+):416.20(M+1);MS(ES-):414.20(M-1);$C_{26}H_{25}NO_4$.HCl.0.5H_2O的分析计算值:C,67.75;H,5.90;N,3.04;Cl,7.69;实测值:C,67.66;H,6.04;N,3.01;Cl,7.53。

[4890] 方案424

[4891]



[4892] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸(424d)的制备

[4893] 步骤1:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸乙酯(424a)的制备

[4894] 根据方案238的步骤1中报道的程序,由在THF(15mL)和水(1.2mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苯并呋

喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(422b)(300mg,0.438mmol),使用乙酰胺(155mg,2.63mmol)、氯化钯(II)(23mg,0.131mmol),并在室温下搅拌18h来制备化合物424a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,12g,用DCM中的甲醇从0至5%洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸乙酯(424a)(76mg,25%收率),为无色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.98(s,1H),7.80-7.71(m,2H),7.66(d,J=1.6Hz,1H),7.64-7.63(m,1H),7.55(d,J=1.7Hz,1H),7.51-7.39(m,3H),7.37(s,1H),7.32-7.31(m,1H),7.30-7.27(m,1H),6.90-6.89(m,1H),5.27(s,2H),4.83(s,2H),4.22(d,J=6.2Hz,2H),3.90(q,J=7.1Hz,2H),3.67(s,2H),1.39(s,9H),0.95(t,J=7.1Hz,3H),0.89(s,9H),0.10(s,6H)。

[4895] 步骤2:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸乙酯(424b)的制备

[4896] 根据方案421的步骤3中报道的程序,由在THF(10mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸乙酯(424a)(70mg,0.100mmol),使用TBAF(33mg,0.124mmol)制备化合物424b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,4g,用二氯甲烷中的0至50%甲醇洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸乙酯(424b)(58mg,99%收率),为无色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.98(s,1H),7.79-7.69(m,2H),7.65(d,J=1.6Hz,1H),7.63-7.62(m,1H),7.51(d,J=1.8Hz,1H),7.49-7.42(m,3H),7.37(s,1H),7.31(s,1H),7.28(s,1H),6.85-6.83(m,1H),5.50(t,J=5.9Hz,1H),5.26(d,J=1.6Hz,2H),4.60(d,J=6.0Hz,2H),4.23(d,J=6.2Hz,2H),3.91(q,J=7.1Hz,2H),3.67(s,2H),1.39(s,9H),1.02-0.93(m,3H);MS:611.20(M+Na)。

[4897] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸乙酯(424c)的制备

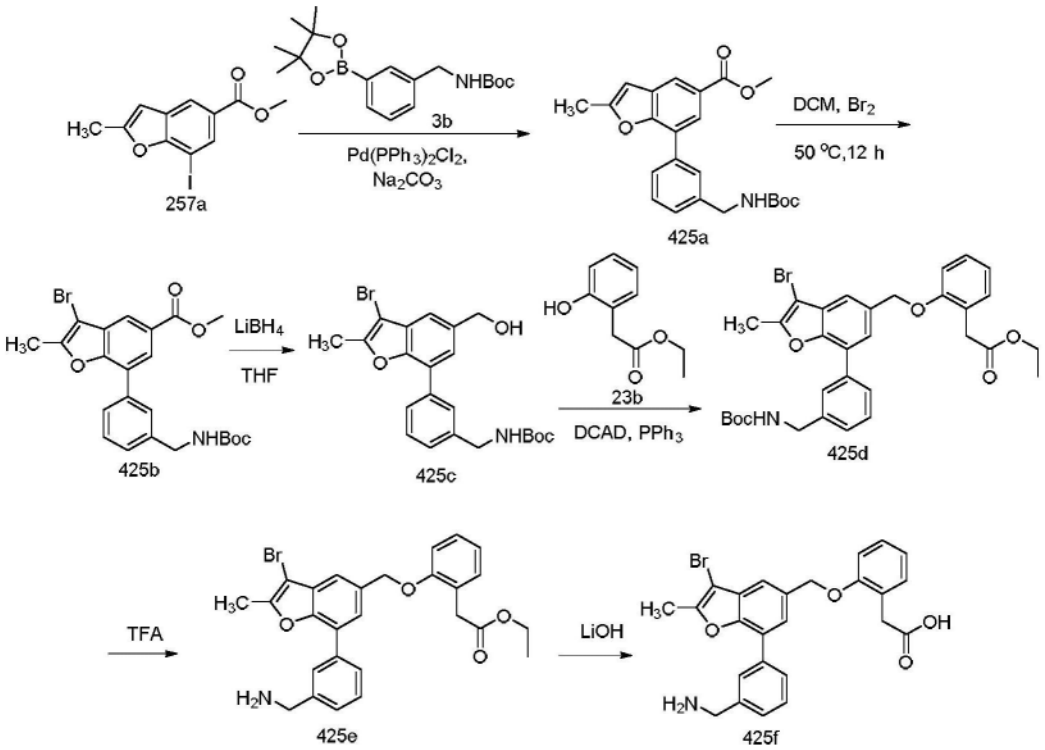
[4898] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(7mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸乙酯(424b)(52mg,0.088mmol),使用TFA(0.131mL,1.767mmol)制备化合物424c。这样在后处理后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸乙酯(424c)(92mg),其不经进一步纯化原样用于下一步;MS(ES+):489.10(M+1)。

[4899] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸(424d)的制备

[4900] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各5mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸乙酯(424c)(0.08mmol;来自上面的步骤3),使用水合氢氧化锂(27mg,0.640mmol)在水(5mL)中的溶液,并在室温下搅拌16h来制备化合物424d。这样在后处理并通过反相柱[C18柱,用水(含0.1%HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸(424d)(3mg,7%)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.02-7.93(m,3H),7.69(s,1H),7.66-7.55(m,3H),7.54-7.47(m,1H),

7.44(d,J＝7.9Hz,1H),6.85(s,1H),7.35(s,1H),7.28(d,J＝7.6Hz,1H),5.51(t,J＝5.8Hz,1H),5.30(s,2H),4.64-4.58(m,2H),4.14(s,2H),3.62(s,2H);MS(ES+):461.10(M+1)。

[4901] 方案425

[4902] 

[4903] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-溴-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(425f)的制备

[4904] 步骤1:7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-甲酸甲酯(425a)的制备

[4905] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在乙腈(60mL)中的7-碘-2-甲基苯并呋喃-5-甲酸甲酯(257a)(3.0g,9.49mmol),使用3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(3b)(3.79g,11.38mmol)、Na_2CO_3(3.01g,28.47mmol)在水(6.0mL)中的溶液、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(1.33g,1.89mmol),并在氮气氛和90℃下加热12h来制备化合物425a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用正庚烷中的0至40％乙酸乙酯洗脱)纯化后得到7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-甲酸甲酯(425a)(2.1g,56％),为油状物;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.26-8.11(m,1H),8.04-7.90(m,1H),7.82-7.65(m,2H),7.49(dd,J＝13.2,6.4Hz,2H),7.41-7.25(m,1H),6.80(td,J＝6.1,1.2Hz,1H),4.37-4.09(m,2H),3.88(s,3H),2.50(s,3H),1.39(s,9H)。

[4906] 步骤2:3-溴-7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-甲酸甲酯(425b)的制备

[4907] 在室温下向7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-甲酸甲酯(425a)(10.0g,25.28mmol)在DCM(300mL)中的溶液中添加Br_2(4.04g,25.28mmol),并在50℃下加热12h。将反应混合物冷却到室温,倒入饱和硫代硫酸钠水溶液(300mL)中,并用DCM(2x500mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(500mL)洗涤,干燥,过滤并真空浓缩。通过

快速柱色谱法(硅胶,用正庚烷中的0至40%乙酸乙酯洗脱)纯化得到的残留物,得到3-溴-7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-甲酸甲酯(425b)(4.0g,34%),为油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.06(d,J=1.7Hz,1H),7.98(d,J=1.7Hz,1H),7.74(d,J=7.7Hz,1H),7.68(s,1H),7.51(t,J=7.5Hz,2H),7.35(d,J=7.7Hz,1H),4.24(d,J=6.2Hz,2H),3.92(s,3H),2.53(s,3H),1.40(s,9H)。

[4908] 步骤3:3-(3-溴-5-(羟甲基)-2-甲基苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(425c)的制备

[4909] 根据方案76的步骤2中报道的程序,由在THF(160mL)中的3-溴-7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-甲酸甲酯(425b)(10.0g,25.28mmol),使用$LiBH_4$(4.04g,25.28mmol)制备化合物425c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用正庚烷中的40%EtOAc洗脱]纯化后得到3-(3-溴-5-(羟甲基)-2-甲基苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(425c)(3.3g,87%),为油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.76-7.61(m,2H),7.57-7.43(m,3H),7.41-7.36(m,1H),7.30(d,J=7.6Hz,1H),5.35(t,J=5.8Hz,1H),4.66(d,J=5.6Hz,2H),4.22(d,J=6.2Hz,2H),2.52(s,3H),1.40(s,9H)。

[4910] 步骤4:2-(2-((3-溴-7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(425d)的制备

[4911] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(75mL)中的3-(3-溴-5-(羟甲基)-2-甲基苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(425c)(3.3g,7.39mmol),使用三苯基膦(2.52g,9.61mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(1.732g,9.61mmol)和在DCM(60mL)中的(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,3.53g,9.61mmol)制备化合物425d。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用己烷中的0至20%乙酸乙酯洗脱)纯化后得到2-(2-((3-溴-7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(425d)(3.40g,76%收率)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.78-7.65(m,2H),7.57(d,J=1.7Hz,1H),7.54-7.42(m,3H),7.34-7.28(m,1H),7.28-7.19(m,2H),7.12(dd,J=8.0,1.1Hz,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.26(s,2H),4.23(d,J=6.2Hz,2H),3.93(q,J=7.1Hz,2H),3.62(s,2H),2.51-2.49(m,3H),1.39(s,9H),0.97(t,J=7.1Hz,3H)。

[4912] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-溴-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(425e)的制备

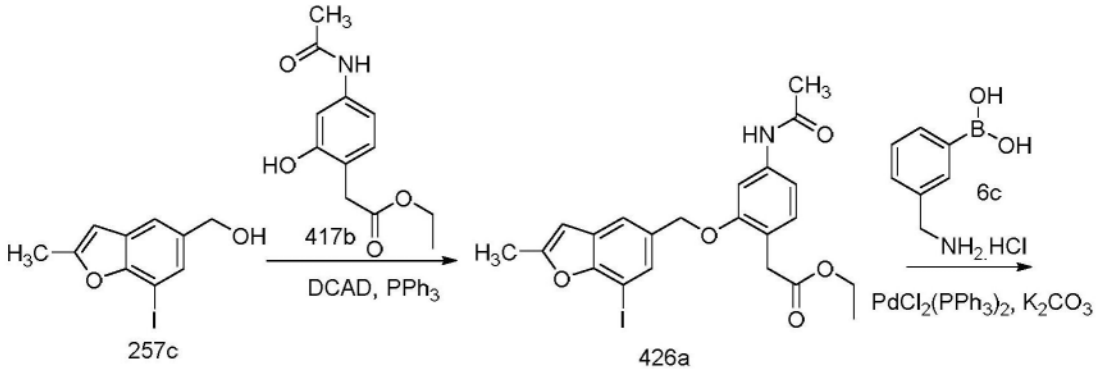
[4913] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(10mL)中的2-(2-((3-溴-7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(425d)(250mg,0.411mmol),使用TFA(0.61mL,8.22mmol)制备化合物425e。这样在后处理后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-溴-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(425e),其原样用于下一步;MS(ES+):509.10(M+1)。

[4914] 步骤6:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-溴-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(425f)的制备

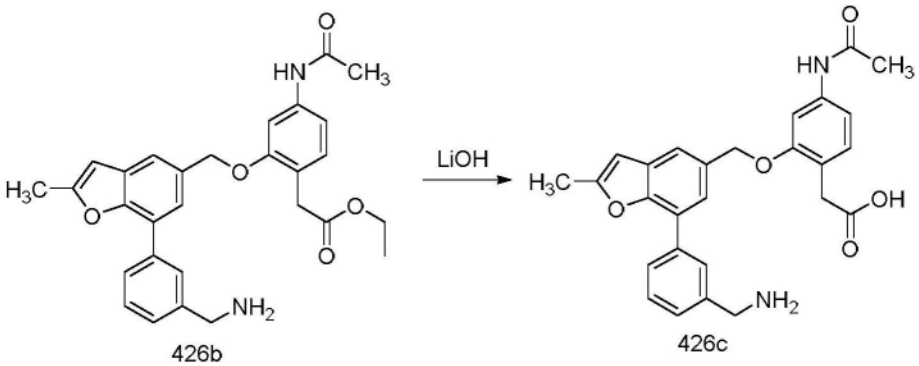
[4915] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/甲醇(各7mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-溴-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(425e)(0.411mmol,来自上面的步骤5),使用水合氢氧化锂(141mg,3.29mmol)在水(7mL)中的溶液,并在室温下搅拌16h来制备化合物425f。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C-18柱,用水(含0.1%HCl)/乙

腈(1:0至0:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-溴-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(425f)(91mg,46%)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.41(s,3H),7.98-7.93(m,1H),7.90(dt,J=7.4,1.7Hz,1H),7.66(d,J=1.7Hz,1H),7.60(t,J=7.5Hz,1H),7.57-7.53(m,2H),7.24(s,1H),7.21(s,1H),7.09(d,J=8.1Hz,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.30(s,2H),4.14(s,2H),3.60(s,2H),2.52(s,3H);MS(ES+):480.10(M+1);MS(ES-):478.05(M-1);$C_{25}H_{22}BrNO_4$.HCl.H_2O的分析计算值:C,56.14;H,4.71;N,2.62;Cl,6.63;实测值:C,56.17;H,4.67;N,2.58;Cl,6.49。

[4916] 方案426



[4917]



[4918] 2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(426c)的制备

[4919] 步骤1:2-(4-乙酰胺基-2-((7-碘-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(426a)的制备

[4920] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(20mL)中的(7-碘-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲醇(257c)(486mg,1.686mmol),使用三苯基膦(575mg,2.192mmol)、2-(4-乙酰胺基-2-羟苯基)乙酸乙酯(417b)(400mg,1.686mmol)和在DCM(15mL)中的(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,805mg,2.192mmol)制备化合物426a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,80g,用己烷中的0至100%乙酸乙酯洗脱)纯化后得到2-(4-乙酰胺基-2-((7-碘-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(426a)(472mg,55%收率)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.92(s,1H),7.63(d,J=1.6Hz,1H),7.55(d,J=1.5Hz,1H),7.38(s,1H),7.11-7.09(m,2H),6.73(d,J=1.2Hz,1H),5.05(s,2H),4.01(q,J=7.1Hz,2H),3.54(s,2H),2.48(d,J=1.3Hz,3H),2.02(s,3H),1.08(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):508.00(M+1)。

[4921] 步骤2:2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧

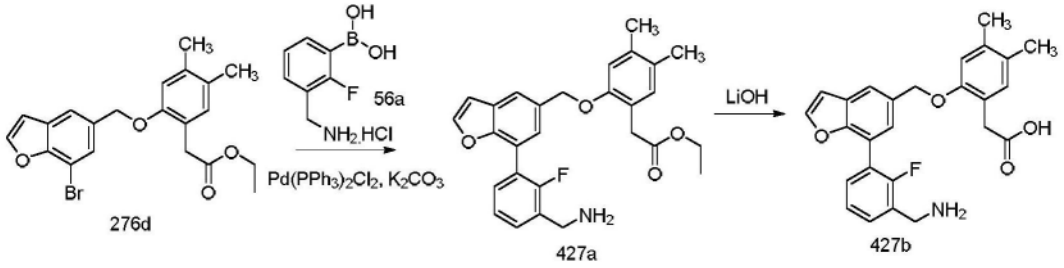
基)苯基)乙酸乙酯(426b)的制备

[4922] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(15mL)中的2-(4-乙酰胺基-2-((7-碘-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(426a)(450mg,0.887mmol),在氮气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(249mg,1.331mmol)、在水(4mL)中的K_2CO_3(368mg,2.66mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(93mg,0.133mmol),并在100℃油浴上加热3h来制备化合物426b。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用二氯甲烷中的0至12%甲醇洗脱)纯化后得到2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(426b)(258mg,60%收率),为浅黄色油状物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.92(s,1H),7.80(s,1H),7.75-7.70(m,1H),7.54(d,1H),7.49-7.34(m,4H),7.14-7.05(m,2H),6.65(d,J=1.2Hz,1H),5.14(s,2H),3.93(q,J=7.2Hz,2H),3.82(s,2H),3.55(s,2H),2.48(d,3H),2.03(s,3H),1.00(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):487.20(M+1)。

[4923] 步骤3:2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(426c)的制备

[4924] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(10mL)中的2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基苯基)乙酸乙酯(426b)(240mg,0.493mmol),使用水合氢氧化锂(169mg,3.95mmol)在水(10mL)中的溶液,并搅拌16h来制备化合物426c。这样在后处理并通过反相柱色谱法(C-18,用含0.1%HCl的H_2O中的0-100%MeCN洗脱)纯化后得到2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(426c)(157mg,69%)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6,D_2O交换)δ10.00(s,1H),7.98-7.88(m,2H),7.62-7.54(m,2H),7.53-7.46(m,3H),7.10(d,J=8.2Hz,1H),7.02(dd,J=8.0,1.8Hz,1H),6.65(d,J=1.2Hz,1H),5.16(s,2H),4.13(s,2H),3.51(s,2H),2.46(d,J=1.1Hz,3H),2.02(s,3H);MS(ES+):459.20(M+1);MS(ES-):457.15(M-1);$C_{27}H_{26}N_2O_5$.HCl.1.25H_2O的分析计算值:C,62.67;H,5.75;N,5.41;Cl,6.85;实测值:C,62.86;H,5.58;N,5.28;Cl,6.79。

[4925] 方案427

[4926] 

[4927] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4,5-二甲基苯基)乙酸(427b)的制备

[4928] 步骤1:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4,5-二甲基苯基)乙酸乙酯(427a)的制备

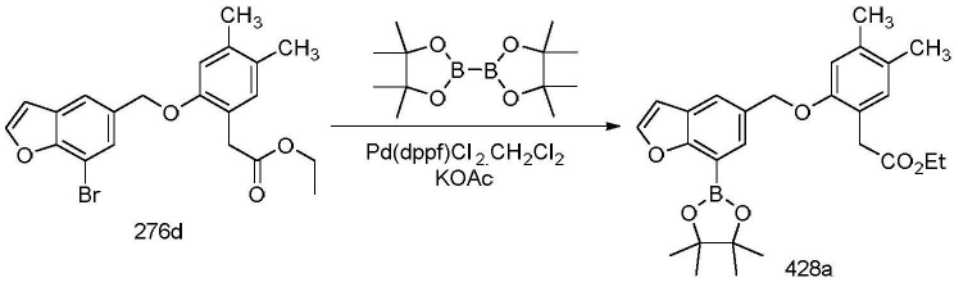
[4929] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4,5-二甲基苯基)乙酸乙酯(276d)(400mg,0.959mmol),在氮气氛下使用(3-(氨甲基)-2-氟苯基)硼酸盐酸盐(56a)(295mg,1.438mmol)、在水(0.5mL)中的K_2CO_3(397mg,2.88mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(101mg,0.144mmol),并在100℃油浴上加热3h来制

备化合物427a。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用DCM中的DMA80从0-30%洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4,5-二甲基苯基)乙酸乙酯(427a)(232mg,52%收率),为透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.03(d,J=2.2Hz,1H),7.74(d,J=1.7Hz,1H),7.59(td,J=7.4,1.9Hz,1H),7.45(td,J=7.4,1.9Hz,1H),7.41-7.39(m,1H),7.31(t,J=7.6Hz,1H),7.04(d,J=2.2Hz,1H),6.94(d,J=2.7Hz,2H),5.17(s,2H),3.90(q,J=7.1Hz,2H),3.84(s,2H),3.53(s,2H),2.20(s,3H),2.13(s,3H),0.98(t,J=7.1Hz,3H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-121.77;MS:362.20(M+1)。

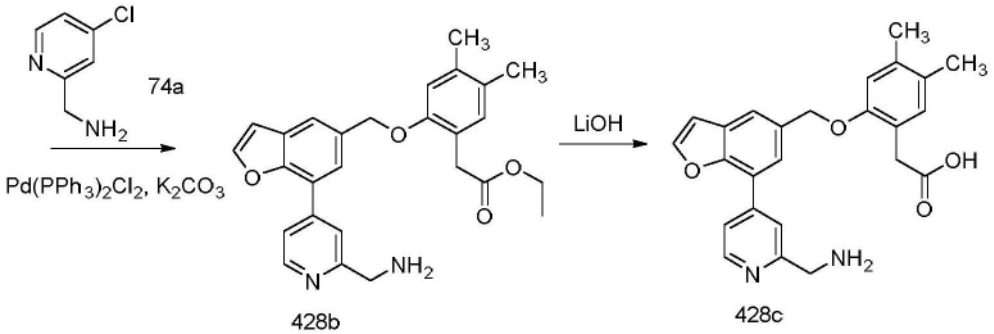
[4930] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4,5-二甲基苯基)乙酸(427b)的制备

[4931] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各10mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4,5-二甲基苯基)乙酸乙酯(427a)(210mg,0.455mmol),使用水合氢氧化锂(117mg,2.73mmol)在水(10mL)中的溶液并搅拌16h来制备化合物427b。这样在后处理并通过反相柱色谱法(C-18,用含0.1%HCl的H_2O中的0-100%MeCN洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4,5-二甲基苯基)乙酸(427b)(91mg,46%)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.32(s,3H),8.05(d,J=2.2Hz,1H),7.81(d,J=1.6Hz,1H),7.73(td,J=7.4,1.7Hz,1H),7.67(td,J=7.5,1.7Hz,1H),7.47(s,1H),7.42(t,J=7.7Hz,1H),7.05(d,J=2.2Hz,1H),6.95(s,1H),6.92(s,1H),5.20(s,2H),4.16(s,2H),3.49(s,2H),2.19(s,3H),2.12(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.49;MS(ES+):434.20(M+1);MS(ES-):432.20(M-1);$C_{26}H_{24}FNO_4$.HCl.0.75H_2O的分析计算值:C,64.59;H,5.53;N,2.90;Cl,7.33;实测值:C,64.93;H,5.31;N,2.81;Cl,6.99。

[4932] 方案428



[4933]



[4934] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4,5-二甲基苯基)乙酸(428c)的制备

[4935] 步骤1:2-(4,5-二甲基-2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯

并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(428a)的制备

[4936] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4,5-二甲基苯基)乙酸乙酯(276d)(1.00g,2.396mmol),在氮气氛下使用双(频哪醇合)二硼(0.913g,3.59mmol)、乙酸钾(0.706g,7.19mmol)和在无水二噁烷(25mL)中的Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2(0.196g,0.240mmol),并在90℃下加热18h来制备化合物428a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(40g),用己烷中的EtOAc从0-12%洗脱]纯化后得到2-(4,5-二甲基-2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(428a)(939mg,84%收率),为浅棕色油状物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.05(d,J=2.2Hz,1H),7.81(d,J=1.8Hz,1H),7.64(d,J=1.9Hz,1H),6.96(d,J=2.2Hz,1H),6.94(s,1H),6.92(s,1H),5.11(s,2H),4.07-3.94(m,2H),3.50(s,2H),2.19(s,3H),2.13(s,3H),1.34(s,12H),1.05(t,J=7.1Hz,3H);MS:(ES+):487.20(M+Na)。

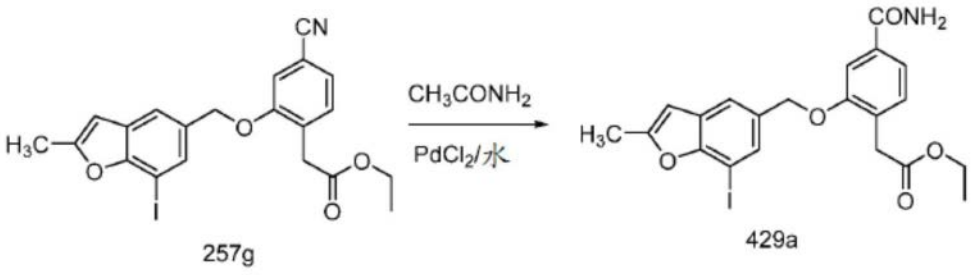
[4937] 步骤2:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4,5-二甲基苯基)乙酸乙酯(428b)的制备

[4938] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的2-(4,5-二甲基-2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(428a)(450mg,0.969mmol),在氮气氛下使用(4-氯吡啶-2-基)甲胺(74a)(138mg,0.969mmol)、在水(1mL)中的K_2CO_3(402mg,2.91mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(102mg,0.145mmol),并在100℃油浴上加热16h来制备化合物428b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷中的乙酸乙酯(0至100%)、然后二氯甲烷/DMA 80(0至25%)洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4,5-二甲基苯基)乙酸乙酯(428b)(50mg,12%收率)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.62(d,J=5.2Hz,1H),8.14(d,J=2.2Hz,1H),7.97(s,1H),7.79(d,J=1.6Hz,1H),7.78-7.71(m,2H),7.09(d,J=2.2Hz,1H),6.96(s,1H),6.94(s,1H),5.21(s,2H),4.00-3.85(m,4H),3.55(s,2H),2.20(s,3H),2.13(s,3H),0.99(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):445.15(M+1)

[4939] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4,5-二甲基苯基)乙酸(428c)的制备

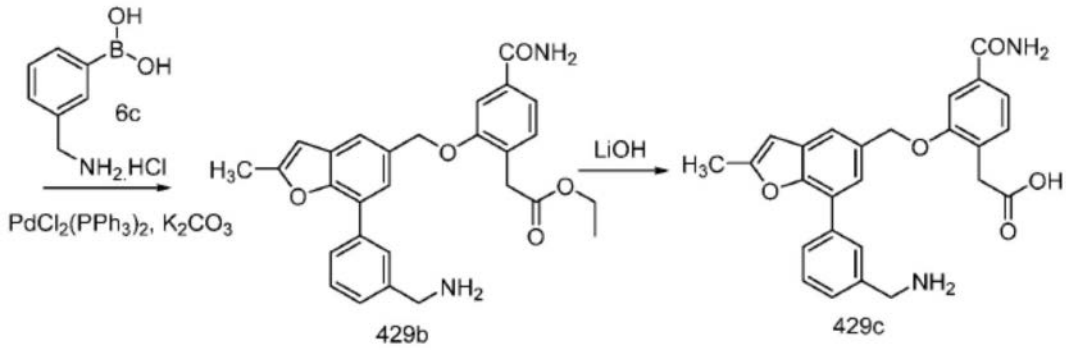
[4940] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/甲醇(各5mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4,5-甲基苯基)乙酸乙酯(428b)(45mg,0.101mmol),使用水合氢氧化锂(26.0mg,0.607mmol)在水(5mL)中的溶液,并在室温下搅拌16h来制备化合物428c。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C-18柱,用水(含0.1%HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4,5-二甲基苯基)乙酸(428c)(21mg,50%)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6,D_2O交换)δ8.75(dd,J=5.3,0.8Hz,1H),8.09(d,J=2.2Hz,1H),8.03-7.98(m,1H),7.96(dd,J=5.3,1.8Hz,1H),7.84(d,J=1.6Hz,1H),7.76(d,J=1.6Hz,1H),7.08(d,J=2.2Hz,1H),6.94(s,1H),6.90(s,1H),5.20(s,2H),4.29(s,2H),3.49(s,2H),2.16(s,3H),2.10(s,3H);MS(ES+):417.15(M+1);MS(ES-):415.20(M-1)。

[4941] 方案429



257g 429a

[4942]



429b 429c

[4943] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸(429c)的制备

[4944] 步骤1:2-(4-氨甲酰基-2-((7-碘-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(429a)的制备

[4945] 根据方案238的步骤1中报道的程序,由在THF(20mL)和水(1.5mL)中的2-(4-氰基-2-((7-碘-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(257g)(500mg,1.052mmol),使用乙酰胺(373mg,6.31mmol)、氯化钯(II)(56.0mg,0.316mmol),并在室温下搅拌16h来制备化合物429a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用DCM中的甲醇从0至6%洗脱)纯化后得到2-(4-氨甲酰基-2-((7-碘-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(429a)(468mg,90%收率),为灰白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.98(s,1H),7.65(d,J=1.5Hz,1H),7.60-7.53(m,2H),7.45(dd,J=7.7,1.5Hz,1H),7.39(s,1H),7.29(d,J=7.8Hz,1H),6.75(d,J=1.2Hz,1H),5.17(s,2H),4.02(q,J=7.1Hz,2H),3.66(s,2H),2.48(d,3H),1.08(t,J=7.1Hz,3H);MS:516.00(M+Na)。

[4946] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸乙酯(429b)的制备

[4947] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(20mL)中的2-(4-氨甲酰基-2-((7-碘-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(429a)(450mg,0.912mmol),在氮气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(256mg,1.368mmol)、在水(4mL)中的K_2CO_3(378mg,2.74mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(96mg,0.137mmol),并在100℃油浴上加热3h来制备化合物429b。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用二氯甲烷中的0至10%甲醇洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸乙酯(429b)(262mg,61%收率)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.99(s,1H),7.81-7.78(m,1H),7.75-7.70(m,1H),7.62(d,J=1.6Hz,1H),7.56(d,J=1.6Hz,1H),7.51-7.35(m,5H),7.29(d,J=7.8Hz,1H),6.66(d,J=1.2Hz,1H),5.26(s,2H),3.93(q,J=7.1Hz,2H),3.84(s,2H),3.67(s,2H),2.48(d,J=1.1Hz,3H),0.98(t,J=7.1Hz,3H);MS:473.20(M

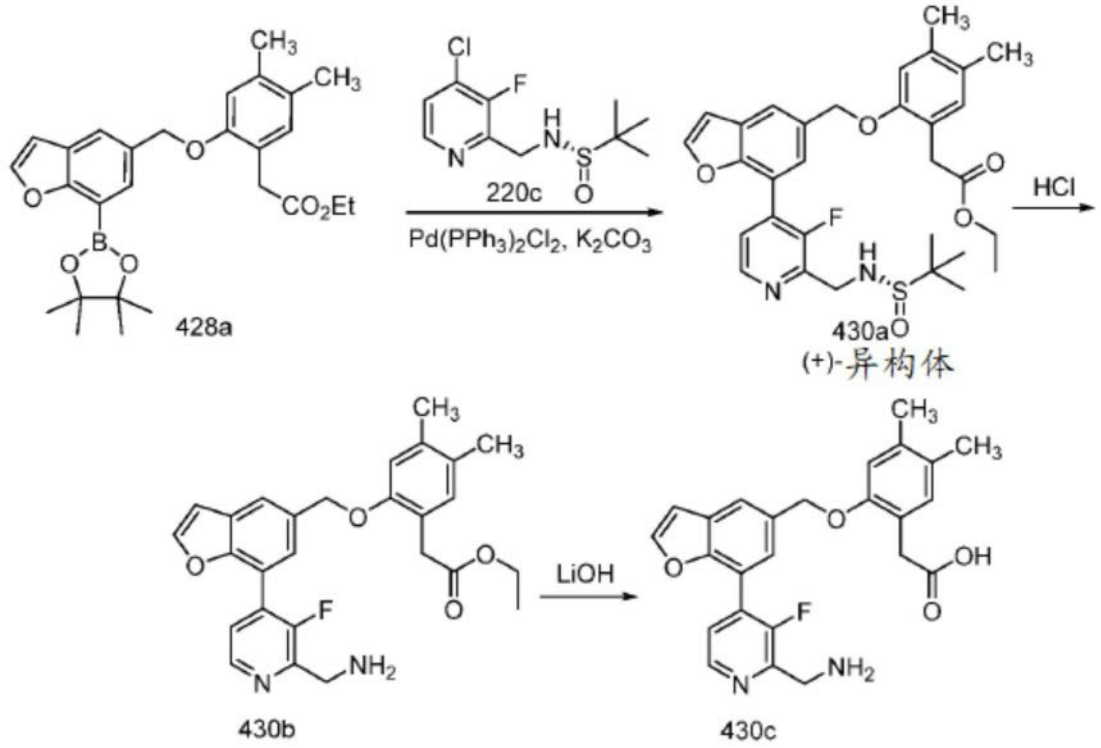
+1)。

[4948] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸(429c)的制备

[4949] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各10mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸乙酯(429b)(250mg,0.529mmol),使用水合氢氧化锂(136mg,3.17mmol)在水(10mL)中的溶液,并搅拌16h来制备化合物429c。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18柱色谱法,用水(含0.1%HCl)/乙腈(1:0至0:1)]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸(429c)(151mg,64%)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6,D_2O交换)δ7.94-7.87(m,2H),7.61-7.55(m,3H),7.53-7.47(m,2H),7.42(dd,J=7.7,1.5Hz,1H),7.28(d,J=7.8Hz,1H),6.65(d,J=1.3Hz,1H),5.27(s,2H),4.12(s,2H),3.62(s,2H),2.46(d,J=1.0Hz,3H);MS(ES+):445.15(M+1);$C_{26}H_{24}N_2O_5$.1.45HCl.1.5H_2O的分析计算值:C,59.55;H,5.47;Cl,9.80;N,5.34;实测值:C,59.42;H,5.53;Cl,9.59;N,5.37。

[4950] 方案430

[4951]



[4952] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4,5-二甲基苯基)乙酸(430c)的制备

[4953] 步骤1:(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4,5-二甲基苯基)乙酸乙酯(430a)的制备

[4954] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(15mL)中的2-(4,5-二甲基-2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(428a)(430mg,0.926mmol),在N_2气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(220c)(294mg,1.111mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(Pd(PPh_3)$_2Cl_2$)(97mg,0.139mmol)和K_2CO_3(384mg,2.78mmol)在水(1.2mL)中的溶液,在100℃油浴上

加热16h来制备化合物430a。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用DCM中的0至3%甲醇洗脱)纯化后得到(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4,5-二甲基苯基)乙酸乙酯(430a)(448mg,85%收率);MS:567.30(M+1);旋光度$[\alpha]_D$=+36.667(c=0.06,MeOH)。

[4955] 步骤2:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4,5-二甲基苯基)乙酸乙酯(430b)的制备

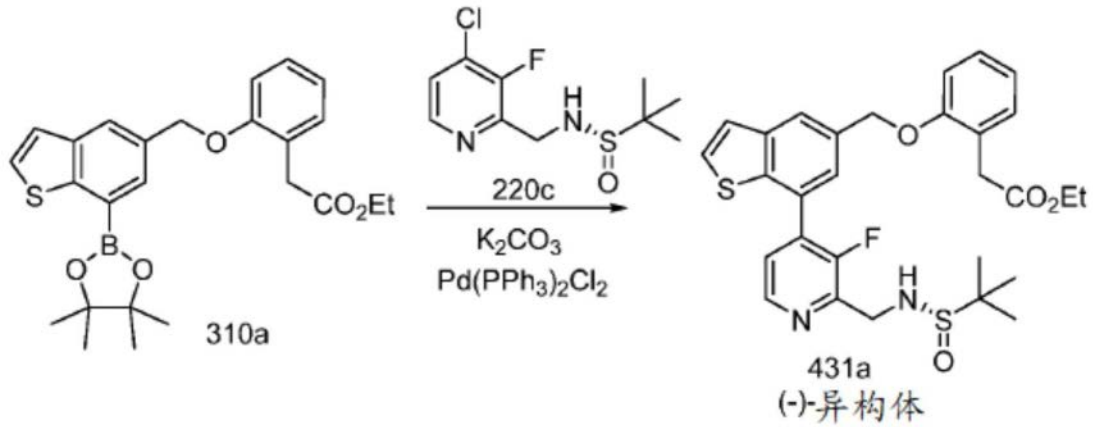
[4956] 在室温下向(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4,5-二甲基苯基)乙酸乙酯(430a)(420mg,0.741mmol)在四氢呋喃(15mL)中的溶液中添加浓HCl(0.741mL,2.223mmol),并搅拌2h。将反应混合物浓缩至干,得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4,5-二甲基苯基)乙酸乙酯(430b);MS(ES+):463.20(M+1)。

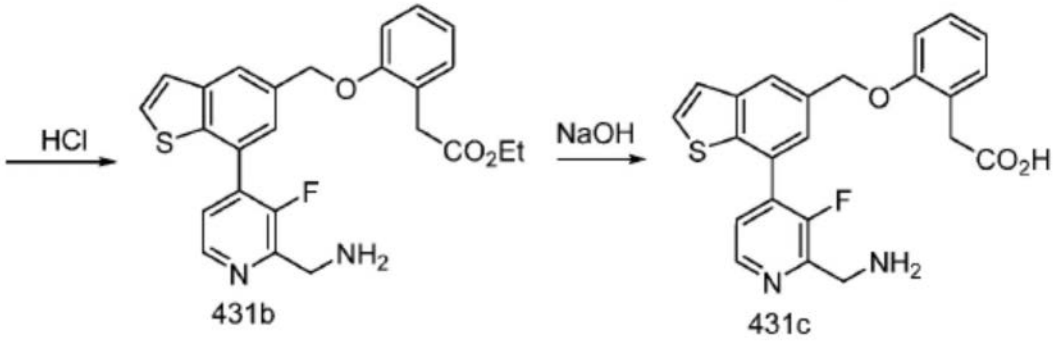
[4957] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4,5-二甲基苯基)乙酸(430c)的制备

[4958] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各7mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4,5-二甲基苯基)乙酸乙酯(430b)(0.741mmol,来自上面的步骤2),使用水合氢氧化锂(254mg,5.93mmol)在水(7mL)中的溶液制备化合物430c。这样在后处理并通过反相柱(C18,用含0.1%HCl的(1:0至0:1)H_2O中的MeCN洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4,5-二甲基苯基)乙酸(430c)(83mg,26%)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ 12.14(s,1H),8.63(d,J=5.0Hz,1H),8.61-8.51(m,3H),8.11(d,J=2.2Hz,1H),7.90(d,J=1.6Hz,1H),7.80(t,J=5.3Hz,1H),7.60(d,J=1.4Hz,1H),7.10(d,J=2.2Hz,1H),6.95(s,1H),6.92(s,1H),5.22(s,2H),4.44-4.31(m,2H),3.49(s,2H),2.19(s,3H),2.12(s,3H);^{19}FNMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-128.43;MS(ES+):435.20(M+1);MS(ES-):433.10(M-1);$C_{25}H_{23}FN_2O_4$.HCl.1.25H_2O的分析计算值:C,60.85;H,5.41;N,5.68;Cl,7.18;实测值:C,60.63;H,5.15;N,5.65;Cl,6.94。

[4959] 方案431

[4960]





[4961] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并[b]噻吩-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(431c)的制备

[4962] 步骤1:(-)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并[b]噻吩-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(431a)的制备

[4963] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并[b]噻吩-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(310a)(100mg,0.221mmol),在氮气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(220c)(64mg,0.243mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(16mg,0.022mmol)和K_2CO_3(92mg,0.663mmol)在水(1.0mL)中的溶液,在100℃油浴上加热16h来制备化合物431a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(12g),用DCM中的0-5%MeOH洗脱]纯化后得到(-)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并[b]噻吩-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(431a),为淡黄色油状物;MS(ES+):555(M+1);旋光度$[\alpha]_D$=-8.00(c=0.05,MeOH)。

[4964] 步骤2:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并[b]噻吩-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(431b)的制备

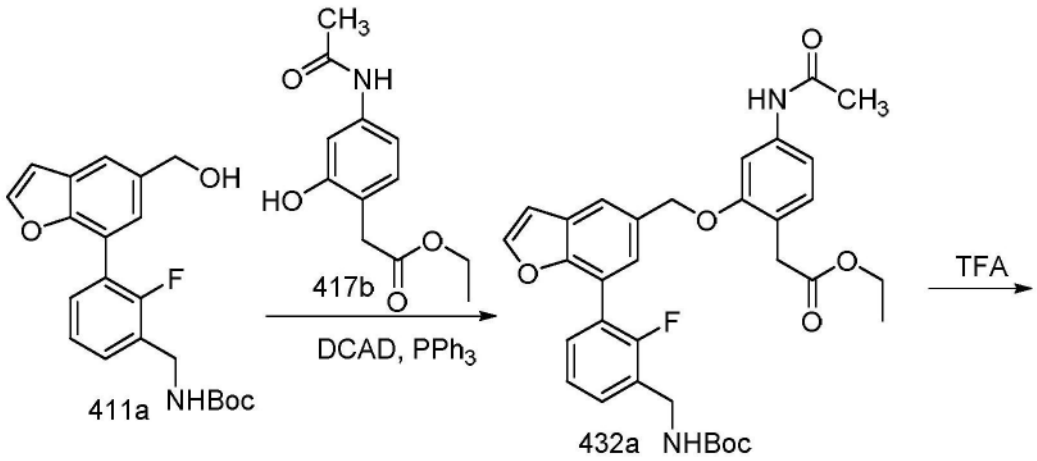
[4965] 在室温下向(-)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并[b]噻吩-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(431a)(81mg;来自上面的步骤1)在MeOH(2mL)中的溶液中添加在二噁烷中的4M HCl(0.553mL,2.211mmol)并搅拌1h。将反应混合物浓缩至干,并通过快速柱色谱法(硅胶,12g,用DCM中的0-8%MeOH洗脱)纯化,得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并[b]噻吩-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(431b)(55mg),为淡黄色油状物;MS(ES+):451.00(M+1)。

[4966] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并[b]噻吩-5-基)甲氧基)苯

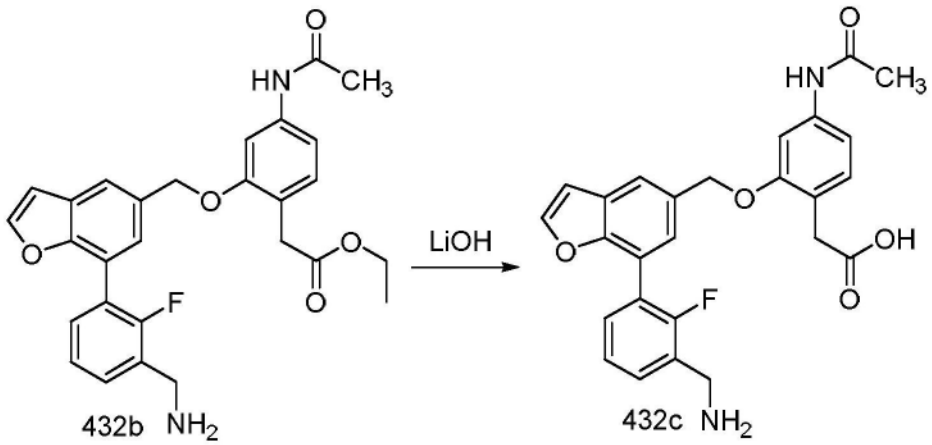
基)乙酸(431c)的制备

[4967] 根据方案4的步骤4中报道的程序,由在MeOH(3mL)水(1mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并[b]噻吩-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(431b)(55mg,来自上面的步骤2),使用NaOH(44mg,1.105mmol)制备化合物431c。这样在后处理并通过反相柱[C18(100g),用乙腈中的水从0-60%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并[b]噻吩-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(431c)(15mg,16%收率)HCl盐,为淡绿色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.66(d,J=5.0Hz,1H),8.50(d,J=5.9Hz,3H),8.13(d,J=1.5Hz,1H),7.90(d,J=5.5Hz,1H),7.83(t,J=5.3Hz,1H),7.64-7.54(m,2H),7.29-7.19(m,2H),7.10(d,J=7.8Hz,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.32(s,2H),4.47-4.33(m,2H),3.59(s,2H);MS(ES+):423(M+1),(ES-):422(M-1)。

[4968] 方案432



[4969]



[4970] 2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(432c)的制备

[4971] 步骤1:2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(432a)的制备

[4972] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(8mL)中的2-氟-3-(5-(羟甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(411a)(352mg,0.948mmol),使用三苯基膦(249mg,0.948mmol)、2-(4-乙酰胺基-2-羟苯基)乙酸乙酯(417b)(150mg,0.632mmol)和在DCM(8mL)中的(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,348mg,0.948mmol)制备化合物432a。

这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷/乙酸乙酯(1:0至2:1)、然后己烷/乙酸乙酯中的10%甲醇(1:1)洗脱]纯化后得到2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(432a)(309mg),为浅棕色胶状物;MS(ES+):613.20(M+1)。

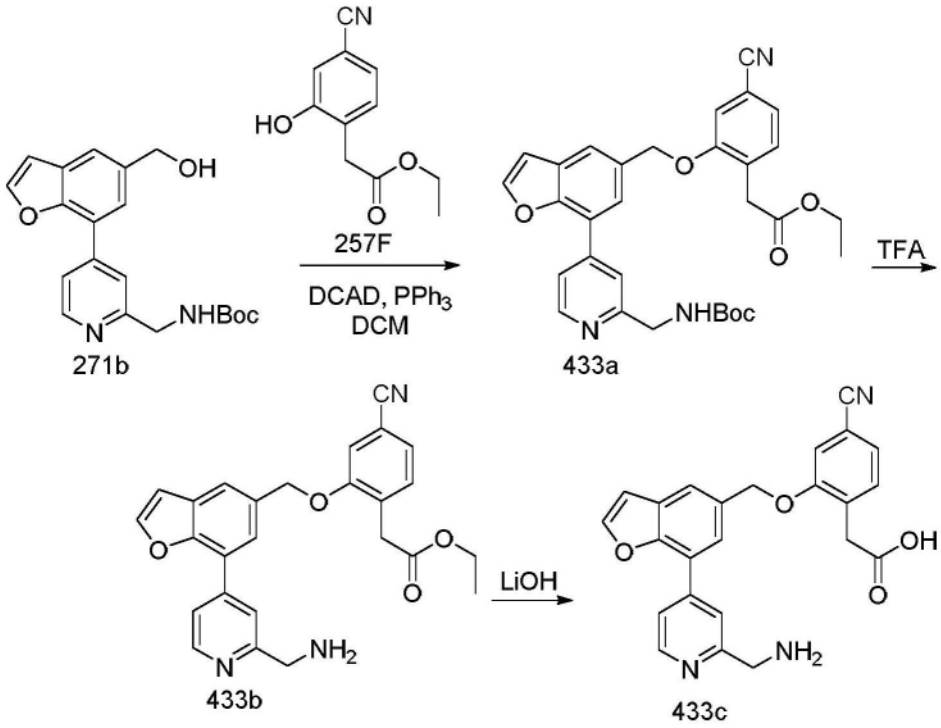
[4973] 步骤2:2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(432b)的制备

[4974] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(15mL)中的2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(432a)(290mg,0.491mmol),使用TFA(0.729mL,9.82mmol)制备化合物432b。这样在后处理后得到2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(432b),其原样用于下一步。MS(ES+):491.20(M+1)。

[4975] 步骤3:2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(432c)的制备

[4976] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各10mL)中的2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(432b)(0.491mmol;来自上面的步骤2),使用水合氢氧化锂(0.168g,3.93mmol)在水(10mL)中的溶液,并搅拌21h来制备化合物432c。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C-18,用水(含0.1%HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱]纯化后得到2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(432c)(45mg,17%)HCl盐,为灰白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.17(s,1H),9.99(s,1H),8.46(s,3H),8.06(d,J=2.2Hz,1H),7.82(d,J=1.7Hz,1H),7.74-7.63(m,2H),7.49(d,J=1.8Hz,1H),7.48-7.38(m,2H),7.14-7.02(m,3H),5.19(s,2H),4.25-4.07(m,2H),3.51(s,2H),2.03(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.20;MS(ES+):463.10(M+1);MS(ES-):461.15(M-1);$C_{26}H_{23}FN_2O_5$.HCl.2.25H_2O的分析计算值:C,57.89;H,5.32;N,5.19;Cl,6.57;实测值:C,57.81;H,5.27;N,5.07;Cl,6.30。

[4977] 方案433

[4978] 

[4979] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸(433c)的制备

[4980] 步骤1:2-(2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(433a)的制备

[4981] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(15mL)中的((4-(5-(羟甲基)苯并呋喃-7-基)吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(271b)(518mg,1.462mmol),使用三苯基膦(575mg,2.193mmol)、2-(4-氰基-2-羟苯基)乙酸乙酯(257f)(300mg,1.462mmol)和(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,805mg,2.193mmol)在DCM(15mL)中的溶液制备化合物433a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷/乙酸乙酯(1:0至1:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(433a)(332mg,42%),为浅粉红色胶状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ 8.65-8.62(m,1H),8.13(d,J=2.2Hz,1H),7.85-7.78(m,2H),7.77-7.74(m,1H),7.69-7.68(m,1H),7.64-7.63(m,1H),7.56-7.35(m,3H),7.12(d,J=2.2Hz,1H),5.32(s,2H),4.32(d,J=6.1Hz,2H),3.89(q,J=7.1Hz,2H),3.72(s,2H),1.39(s,9H),0.91(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):542.20(M+1)。

[4982] 步骤2:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(433b)的制备

[4983] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(10mL)中的2-(2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(433a)(110mg,0.203mmol),使用TFA(0.302mL,4.06mmol)制备化合物433b。这样在后处理后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(433b),其原样用于下一步;MS(ES+):442.20(M+1)。

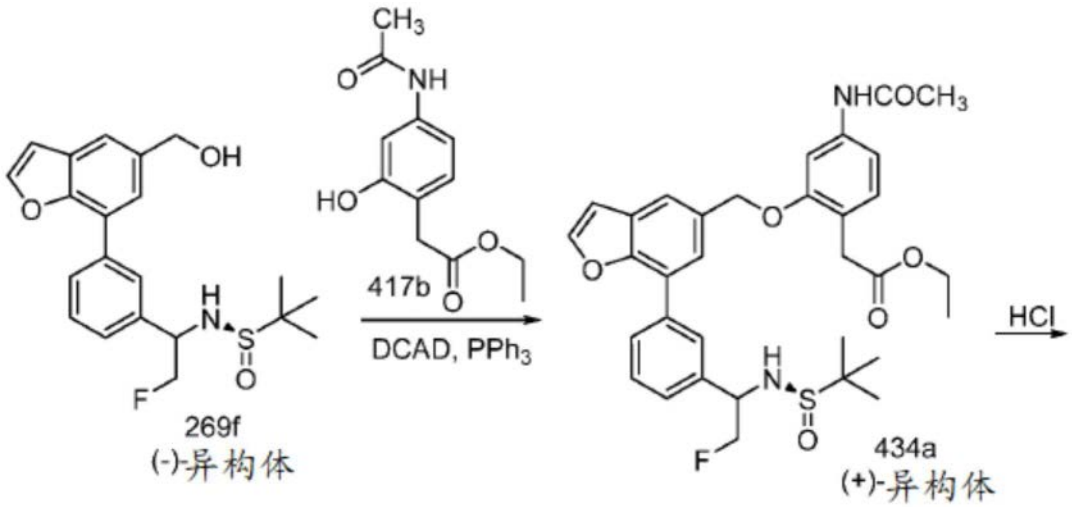
[4984] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)

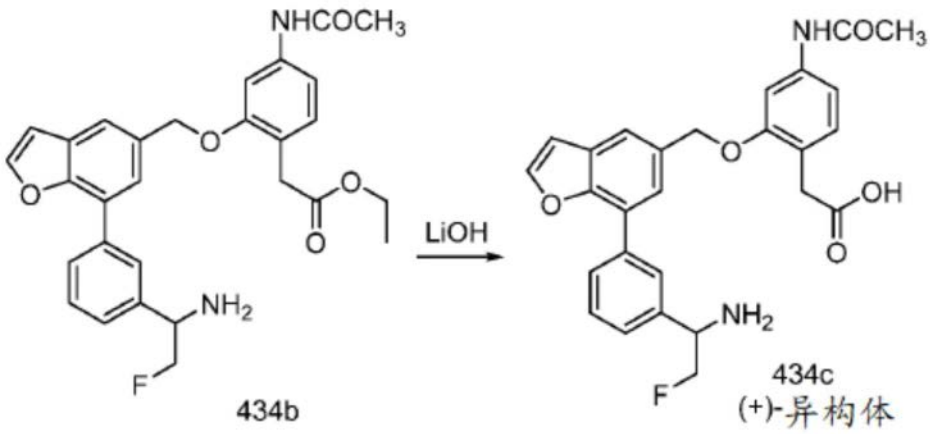
乙酸(433c)的制备

[4985] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各5mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(433b)(0.203mmol;来自上面的步骤2),使用水合氢氧化锂(0.070g,1.624mmol)在水(6mL)中的溶液,并在室温下搅拌19h来制备化合物433c。这样在后处理并通过反相柱[C-18柱,用水(含0.1%HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸(433c)(51mg,61%)HCl盐,为灰白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.80-8.77(m,1H),8.43(s,3H),8.18(d,J=2.2Hz,1H),8.08-8.03(m,1H),7.98(dd,J=5.3,1.7Hz,1H),7.87(d,J=1.6Hz,1H),7.80(d,J=1.7Hz,1H),7.60(d,J=1.4Hz,1H),7.49-7.39(m,2H),7.13(d,J=2.2Hz,1H),5.37(s,2H),4.39-4.24(m,2H),3.70(s,2H);MS(ES+):414.10(M+1);$C_{24}H_{19}N_3O_4$.1.75HCl.2.5H_2O的分析计算值:C,55.19;H,4.97;N,8.05;Cl,11.88;实测值:C,54.88;H,4.67;N,7.91;Cl,11.92。

[4986] 方案434

[4987]





[4988] (+)-2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(434c)的制备

[4989] 步骤1:(+)-2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(434a)的制备

[4990] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(8mL)中的(-)-(R)-N-(2-氟-1-(3-

(5-(羟甲基)苯并呋喃-7-基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(269f)(260mg,0.668mmol),使用三苯基膦(219mg,0.835mmol)、2-(4-乙酰胺基-2-羟苯基)乙酸乙酯(417b)(132mg,0.556mmol)和(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,306mg,0.835mmol)在DCM(8mL)中的溶液制备化合物434a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,25g,用己烷/乙酸乙酯(1:0至2:1)、然后己烷/乙酸乙酯中的10%甲醇(1:1)洗脱]纯化后得到(+)-2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(434a)(150mg,44%),为浅黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.95(s,1H),8.10(d,J=2.2Hz,1H),7.94(s,1H),7.87-7.80(m,1H),7.71(d,J=1.6Hz,1H),7.60(d,J=1.7Hz,1H),7.56-7.47(m,3H),7.14-7.07(m,2H),7.06(d,J=2.2Hz,1H),6.04(d,J=8.2Hz,1H),5.18(s,2H),4.79-4.47(m,3H),3.91(q,J=7.1Hz,2H),3.56(s,2H),2.03(s,3H),1.14(s,9H),0.97(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-216.97;MS(ES+):609.20(M+1);旋光度$[\alpha]_D$=+1.9(c=0.21,MeOH)。

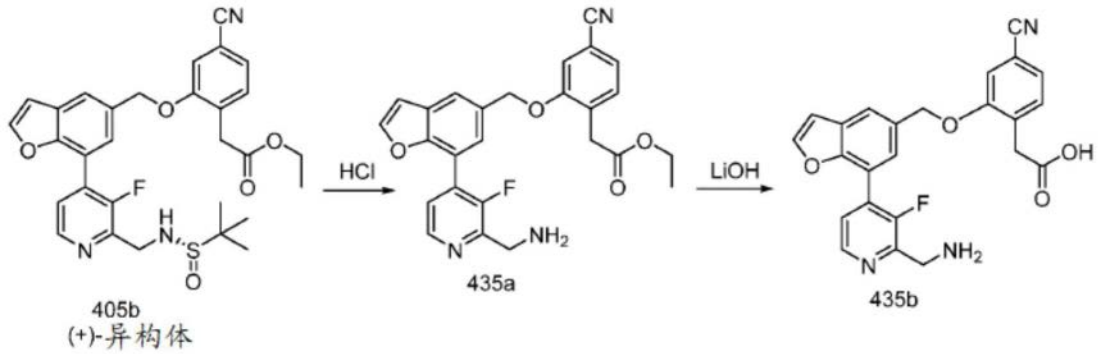
[4991] 步骤2:2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(434b)的制备

[4992] 根据方案405的步骤4中报道的程序,由在THF(7mL)中的(+)-2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(434a)(140mg,0.230mmol),使用3N HCl水溶液(0.230mL,0.690mmol),并在室温下搅拌3h来制备化合物434b。这样在后处理后得到2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(434b),其原样用于下一步。MS(ES+):505.20(M+1)。

[4993] 步骤3:(+)-2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(434c)的制备

[4994] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各5mL)中的2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(434b)(0.23mmol;来自上面的步骤2),使用水合氢氧化锂(0.079g,1.840mmol)在水(5mL)中的溶液,并在室温下搅拌19h来制备化合物434c。这样在后处理并通过反相柱[C18柱,用水(含0.1%HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱]纯化后得到(+)-2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(434c)(38mg,35%)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.01(s,1H),8.89(s,3H),8.11(d,J=2.2Hz,1H),8.10-8.05(m,1H),8.00(dt,J=7.1,1.8Hz,1H),7.77(d,J=1.6Hz,1H),7.67-7.60(m,3H),7.53(d,J=1.9Hz,1H),7.13-7.01(m,3H),5.21(s,2H),4.97-4.66(m,3H),3.53(s,2H),2.03(s,3H);^{19}FNMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-222.45;MS(ES+):477.15(M+1);MS(ES-):475.10(M-1);$C_{27}H_{25}FN_2O_5$.HCl.2.25H_2O的分析计算值:C,58.59;H,5.55;N,5.06;Cl,6.41;实测值:C,58.54;H,5.51;N,5.01;Cl,6.58;旋光度$[\alpha]_D$=+11.11(c=0.27,MeOH)。

[4995] 方案435

[4996] 

[4997] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸(435b)的制备

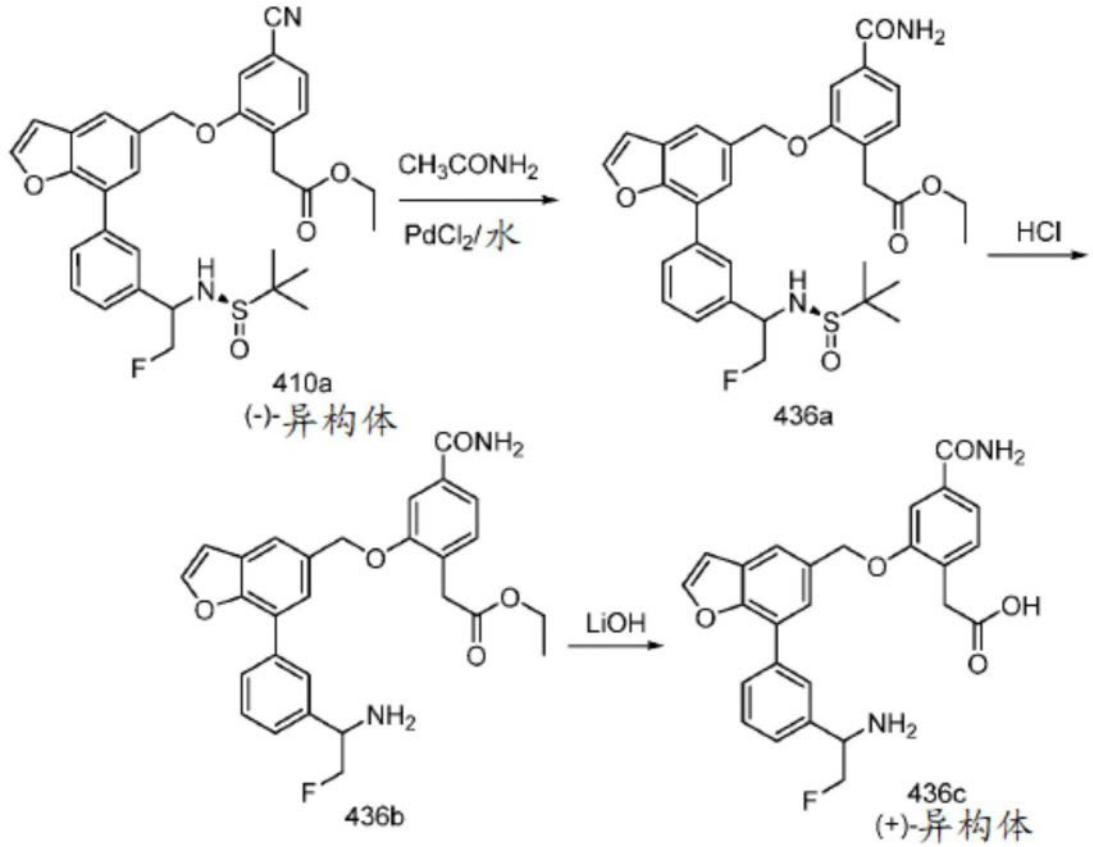
[4998] 步骤1:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(435a)的制备

[4999] 在室温下向(+)-(S)-2-(4-氰基-2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(405b)(215mg,0.381mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中添加3NHCl水溶液(0.381mL,1.144mmol),并搅拌5h。将反应混合物浓缩至干,得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(435a),其原样用于下一步。MS(ES+):460.20(M+1)。

[5000] 步骤2:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸(435b)的制备

[5001] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各8mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(435a)(0.381mmol,来自上面的步骤1),使用水合氢氧化锂(0.131g,3.05mmol)在水(12mL)中的溶液制备化合物435b。这样在后处理并通过反相柱(C18,100g,用含0.1%HCl的(1:0至0:1)H_2O中的MeCN洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸(435b)(112mg,68%)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.63(d,J=5.0Hz,1H),8.60-8.49(m,3H),8.13(d,J=2.2Hz,1H),7.91(d,J=1.6Hz,1H),7.81(t,J=5.3Hz,1H),7.62-7.59(m,2H),7.48-7.37(m,2H),7.12(d,J=2.2Hz,1H),5.36(s,2H),4.44-4.30(m,2H),3.68(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-128.40;MS(ES+):432.10(M+1);$C_{24}H_{18}FN_3O_4$.1.5HCl.2.0H_2O的分析计算值:C,55.21;H,4.54;N,8.05;Cl,10.18;实测值:C,54.97;H,4.33;N,7.93;Cl,10.32。

[5002] 方案436

[5003] 

[5004] (+)-2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸(436c)的制备

[5005] 步骤1:2-(4-氨甲酰基-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(436a)的制备

[5006] 根据方案238的步骤1中报道的程序,由在THF(9mL)和水(0.8mL)中的(-)-2-(4-氰基-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(410a)(200mg,0.347mmol),使用乙酰胺(123mg,2.081mmol)、氯化钯(II)(19mg,0.104mmol),并在室温下搅拌18h来制备化合物436a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,12g,用已烷中的9:1EtOAc/MeOH从0至50%洗脱)纯化后得到2-(4-氨甲酰基-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(436a)(73mg,35%),为透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.10(d,J=2.2Hz,1H),8.00(s,1H),7.93(s,1H),7.86-7.81(m,1H),7.74-7.72(m,1H),7.64-7.62(m,1H),7.62-7.60(m,1H),7.54(s,1H),7.52(s,1H),7.48-7.43(m,1H),7.39(s,1H),7.30(d,J=7.8Hz,1H),7.07(d,J=2.2Hz,1H),6.05(d,J=8.2Hz,1H),5.29(s,2H),4.80-4.43(m,3H),3.91(q,J=7.1Hz,2H),3.68(s,2H),1.13(s,9H),0.95(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-217.01;MS(ES+):595.20(M+1)。

[5007] 步骤2:2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸乙酯(436b)的制备

[5008] 在室温下向2-(4-氨甲酰基-2-((7-(3-(1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(436a)(65mg,0.109mmol)在THF(4mL)中的溶液中添加3N HCl水溶液(0.109mL,0.328mmol),并搅拌2h。将反应混合物浓缩

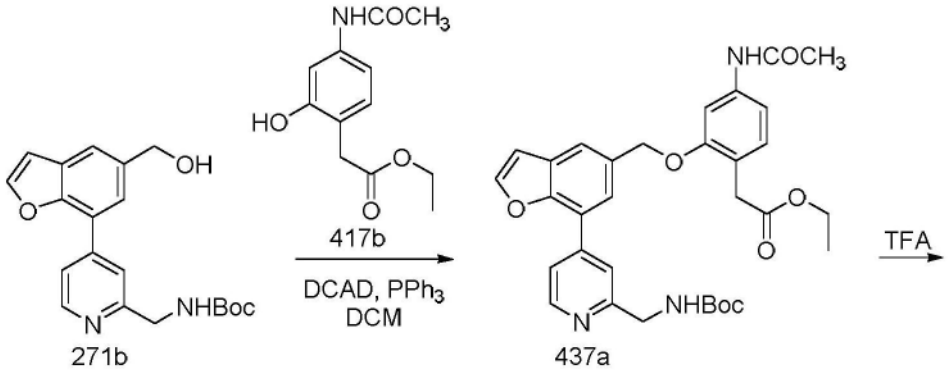
至干,得到2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸乙酯(436b),其原样用于下一步。MS(ES+):491.20(M+1)。

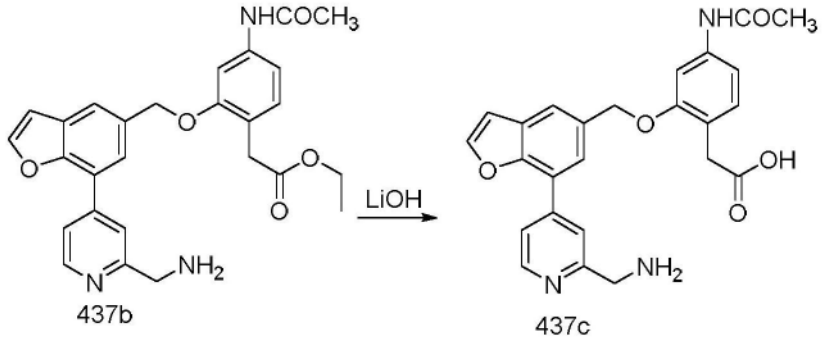
[5009] 步骤3:(+)-2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸(436c)的制备

[5010] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各3mL)中的2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸乙酯(436b)(0.109mmol,来自上面的步骤2),使用水合氢氧化锂(37mg,0.872mmol)在水(3mL)中的溶液制备化合物436c。这样在后处理并通过反相柱(C18,100g,用含0.1%HCl的(1:0至0:1)H_2O中的MeCN洗脱)纯化后得到(+)-2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸(436c)(18mg,36%)HCl盐,为浅黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.34(s,1H),8.88(s,3H),8.11(d,J=2.2Hz,1H),8.08-8.03(m,1H),8.02-7.94(m,2H),7.78(d,J=1.6Hz,1H),7.67(d,J=1.8Hz,1H),7.63(d,J=7.3Hz,3H),7.45(dd,J=7.8,1.5Hz,1H),7.37(s,1H),7.30(d,J=7.8Hz,1H),7.07(d,J=2.2Hz,1H),5.33(s,2H),4.97-4.68(m,3H),3.65(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-222.61;MS(ES+):463.15(M+1);旋光度$[\alpha]_D$=+7.75(c=0.155,MeOH)。

[5011] 方案437

[5012]





[5013] 2-(4-乙酰胺基-2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(437c)的制备

[5014] 步骤1:2-(4-乙酰胺基-2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(437a)的制备

[5015] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(9mL)中的((4-(5-(羟甲基)苯并呋喃-7-基)吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(271b)(269mg,0.759mmol),使用三苯基膦(249mg,0.948mmol)、2-(4-乙酰胺基-2-羟苯基)乙酸乙酯(417b)(150mg,0.632mmol)和

(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,348mg,0.948mmol)在DCM(9mL)中的溶液制备化合物437a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷/乙酸乙酯中的10%甲醇(1:0至1:1)洗脱]纯化后得到2-(4-乙酰胺基-2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(437a)(178mg,49%),为无色胶状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.95(s,1H),8.63(dd,J=5.2,0.8Hz,1H),8.12(d,J=2.2Hz,1H),7.83(s,1H),7.81(d,J=1.5Hz,1H),7.77(dd,J=5.2,1.7Hz,1H),7.70(d,J=1.6Hz,1H),7.54-7.42(m,2H),7.16-7.02(m,3H),5.19(s,2H),4.32(d,J=6.1Hz,2H),3.91(q,J=7.1Hz,2H),3.56(s,2H),2.03(s,3H),1.40(s,9H),0.95(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):574.20(M+1)。

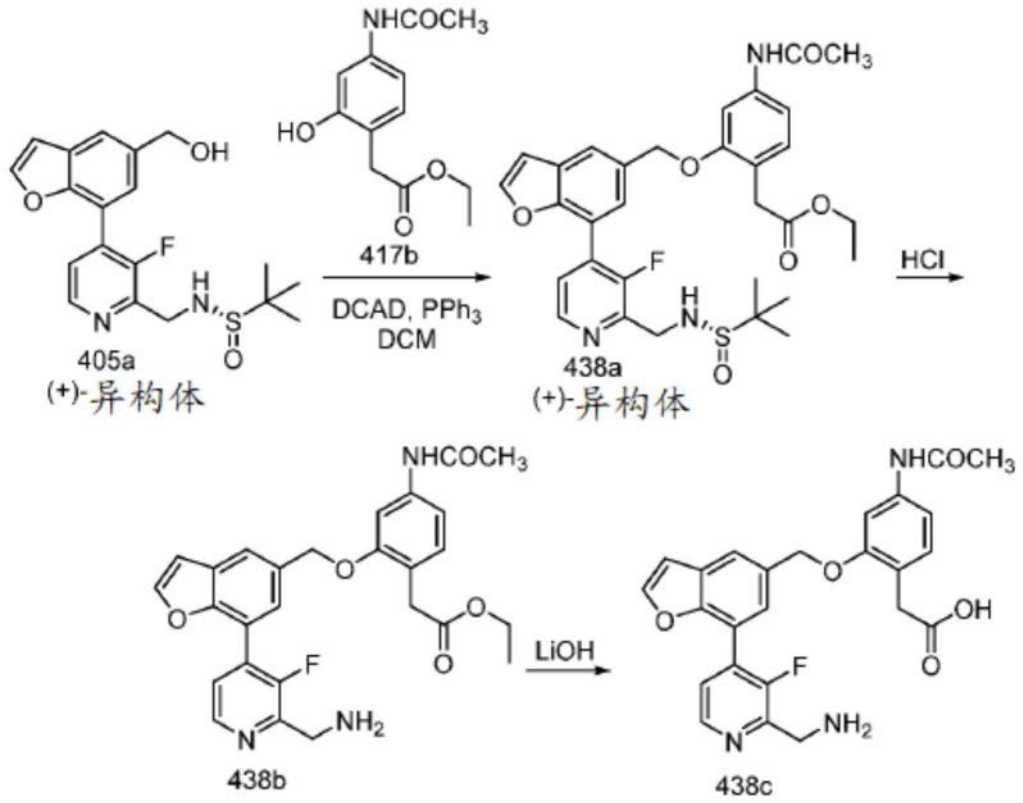
[5016] 步骤2:2-(4-乙酰胺基-2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(437b)的制备

[5017] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(15mL)中的2-(4-乙酰胺基-2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(437a)(165mg,0.288mmol),使用TFA(0.427mL,5.75mmol)制备化合物437b。这样在后处理后得到2-(4-乙酰胺基-2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(437b),其原样用于下一步。MS(ES+):474.20(M+1)。

[5018] 步骤3:2-(4-乙酰胺基-2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(437c)的制备

[5019] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各6mL)中的2-(4-乙酰胺基-2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(437b)(0.288mmol;来自上面的步骤2),使用水合氢氧化锂(99mg,2.304mmol)在水(6mL)中的溶液制备化合物437c。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18柱,50g,用水(含0.1%HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱]纯化后得到2-(4-乙酰胺基-2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(437c)(61mg,48%)HCl盐,为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.02(s,1H),8.78(d,J=5.3Hz,1H),8.47(s,3H),8.17(d,J=2.2Hz,1H),8.13-8.07(m,1H),8.01(dd,J=5.3,1.7Hz,1H),7.88(d,J=1.5Hz,1H),7.83(d,J=1.6Hz,1H),7.54(d,J=1.9Hz,1H),7.14-7.01(m,3H),5.23(s,2H),4.37-4.26(m,2H),3.54(s,2H),2.03(s,3H);MS(ES+):446.20(M+1);MS(ES-):444.10(M-1);$C_{25}H_{23}N_3O_5$.2HCl.3H_2O的分析计算值:C,52.45;H,5.46;N,7.34;Cl,12.39;实测值:C,52.43;H,5.44;N,7.23;Cl,12.18。

[5020] 方案438

[5021] 

[5022] 2-(4-乙酰胺基-2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(438c)的制备

[5023] 步骤1:(+)-(S)-2-(4-乙酰胺基-2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(438a)的制备

[5024] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(9mL)/THF(3.5mL)中的(+)-(S)-N-((3-氟-4-(5-(羟甲基)苯并呋喃-7-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(405a)(286mg,0.759mmol),使用三苯基膦(249mg,0.948mmol)、2-(4-乙酰胺基-2-羟苯基)乙酸乙酯(417b)(150mg,0.632mmol)和(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,348mg,0.948mmol)在DCM(9mL)中的溶液制备化合物438a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷中的乙酸乙酯和甲醇的9:1混合物(1:0至0:1)洗脱]纯化后得到(+)-(S)-2-(4-乙酰胺基-2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(438a)(85mg,23%),为灰白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ 9.95(s,1H),8.52(d,J=4.9Hz,1H),8.09(d,J=2.2Hz,1H),7.85(d,J=1.6Hz,1H),7.68(t,J=5.2Hz,1H),7.53(s,1H),7.47(d,J=1.7Hz,1H),7.16-6.98(m,3H),5.86(t,J=5.8Hz,1H),5.18(s,2H),4.43-4.38(m,2H),3.90(q,J=7.1Hz,2H),3.55(s,2H),2.03(s,3H),1.11(s,9H),0.97(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-127.79;MS(ES+):596.20(M+1);旋光度$[\alpha]_D$=+36.67(c=0.24,MeOH)。

[5025] 步骤2:2-(4-乙酰胺基-2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(438b)的制备

[5026] 在室温下向(+)-(S)-2-(4-乙酰胺基-2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(438a)(80mg,0.134mmol)在四氢呋喃(5mL)中的溶液中添加3N HCl水溶液(0.134mL,0.403mmol),并搅拌2h。将反应

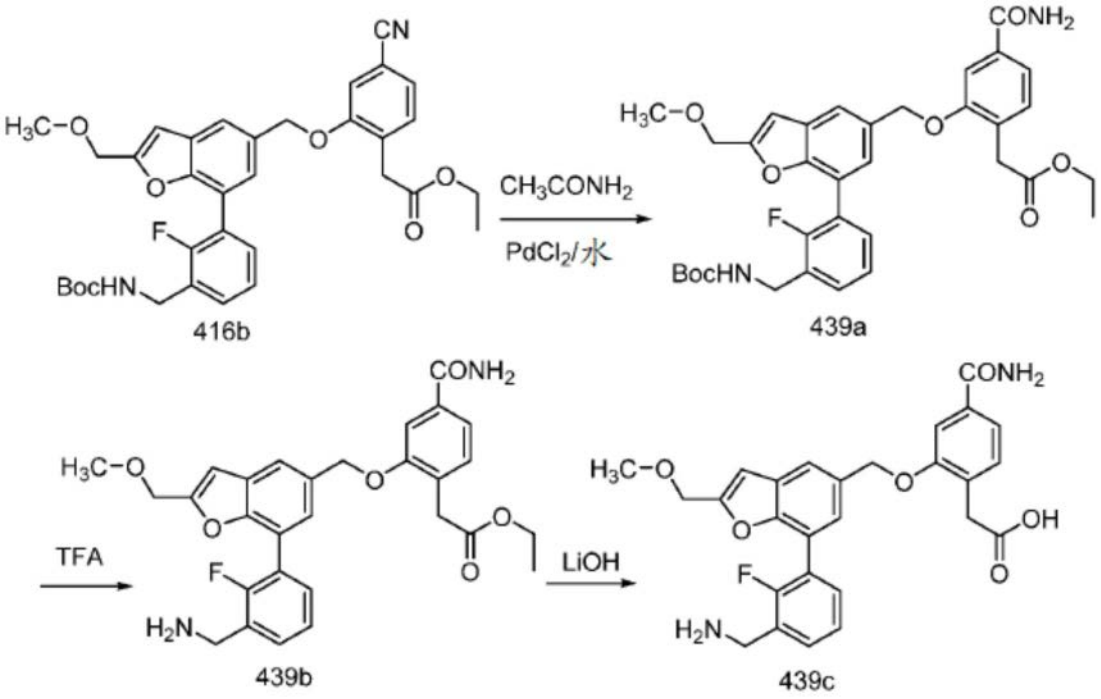
混合物浓缩至干,得到2-(4-乙酰胺基-2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(438b),其原样用于下一步。MS(ES+):492.10(M+1)。

[5027] 步骤3:2-(4-乙酰胺基-2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(438c)的制备

[5028] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各4mL)中的2-(4-乙酰胺基-2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(438b)(0.134mmol,来自上面的步骤2),使用水合氢氧化锂(46mg,1.072mmol)在水(4mL)中的溶液制备化合物438c。这样在后处理并藉由反相柱[C18,100g,用水(含0.1%HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱]纯化后得到2-(4-乙酰胺基-2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(438c)(72mg,94%)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ 10.00(s,1H),8.63(d,J=5.0Hz,1H),8.57-8.49(m,3H),8.12(d,J=2.2Hz,1H),7.92(d,J=1.6Hz,1H),7.82(t,J=5.3Hz,1H),7.61-7.59(m,1H),7.51(d,J=1.8Hz,1H),7.16-7.00(m,3H),5.21(s,2H),4.46-4.26(m,2H),3.52(s,2H),2.03(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-128.15;MS(ES+):464.15(M+1);MS(ES-):462.15(M-1);$C_{25}H_{22}FN_3O_5$.1.5HCl.3H_2O的分析计算值:C,52.48;H,5.20;N,7.34;Cl,9.29;实测值:C,52.56;H,5.02;N,7.31;Cl,8.98。

[5029] 方案439

[5030]



[5031] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸(439c)的制备

[5032] 步骤1:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸乙酯(439a)的制备

[5033] 根据方案238的步骤1中报道的程序,由在THF(9mL)和水(0.8mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(416b)(300mg,0.498mmol),使用乙酰胺(176mg,2.99mmol)、氯化钯(II)(27mg,0.149mmol),并在室温下搅拌18h来制备化合物439a。这样在后处理并通过快速

柱色谱法(硅胶,24g,用己烷中的9:1EtOAc/MeOH从0至60%洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸乙酯(439a)(214mg,69%),为灰白色蜡油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.99(s,1H),7.74(d,J=1.6Hz,1H),7.62(d,1H),7.55-7.25(m,8H),7.00(s,1H),5.27(s,2H),4.52(s,2H),4.26(d,J=6.1Hz,2H),3.89(q,J=7.1Hz,2H),3.66(s,2H),3.29(s,3H),1.41(s,9H),0.96(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.72。

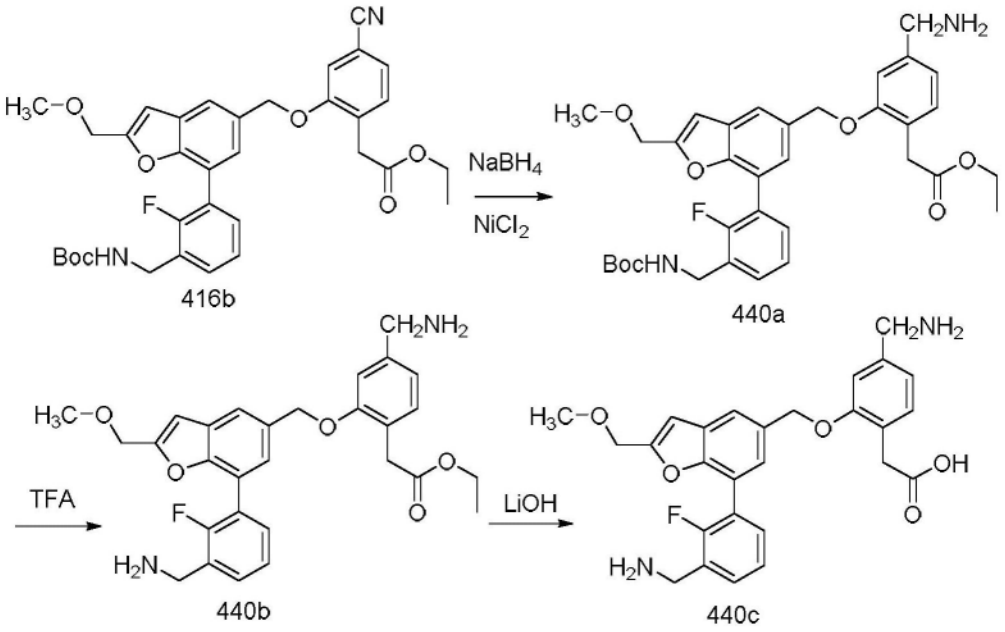
[5034] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸乙酯(439b)的制备

[5035] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(15mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸乙酯(439a)(180mg,0.290mmol),使用TFA(0.431mL,5.80mmol)制备化合物439b。这样在后处理后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸乙酯(439b),其原样用于下一步。MS(ES+):521.20(M+1)。

[5036] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸(439c)的制备

[5037] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各6mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸乙酯(439b)(0.29mmol,来自上面的步骤2),使用水合氢氧化锂(0.099g,2.320mmol)在水(6mL)中的溶液制备化合物439c。这样在后处理并通过反相柱[C18,用水(含0.1%HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氨甲酰基苯基)乙酸(439c)(80mg,56%)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.29(s,1H),8.45(s,3H),7.99(s,1H),7.80(d,J=1.6Hz,1H),7.74-7.63(m,2H),7.61(d,J=1.5Hz,1H),7.49-7.41(m,3H),7.37(s,1H),7.29(d,J=7.8Hz,1H),7.01(s,1H),5.30(s,2H),4.52(s,2H),4.18(s,2H),3.62(s,2H),3.29(s,3H);MS(ES+):493.10(M+1);$C_{27}H_{25}FN_2O_6$.HCl.$3H_2O$的分析计算值:C,55.62;H,5.53;N,4.81;Cl,6.08;实测值:C,55.89;H,5.15;N,4.72;Cl,6.15。

[5038] 方案440

[5039] 

[5040] 2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(440c)的制备

[5041] 步骤1:2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(440a)的制备

[5042] 根据方案256的步骤2中报道的程序,由在甲醇(20mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(416b)(400mg,0.664mmol),使用六水合氯化镍(II)(39mg,0.166mmol)和硼氢化钠(151mg,3.98mmol),使用N1-(2-氨乙基)乙烷-1,2-二胺(0.143mL,1.327mmol)进行淬灭制备化合物440a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用氯仿/甲醇(1:0至9:1)洗脱]纯化后得到2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(440a)(166mg),为无色胶状物;MS(ES+):607.30(M+1)。

[5043] 步骤2:2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(440b)的制备

[5044] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(12mL)中的2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(440a)(150mg,0.247mmol),使用TFA(0.367mL,4.94mmol)制备化合物440b。这样在后处理后得到2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(440b),其原样用于下一步。MS(ES+):507.20(M+1)。

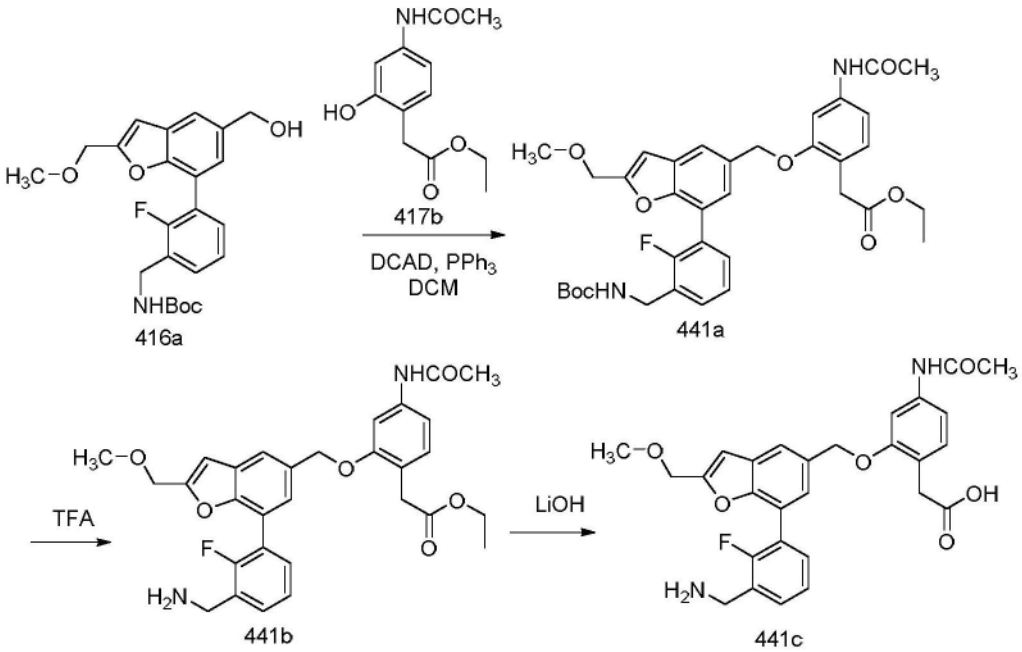
[5045] 步骤3:2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(440c)的制备

[5046] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各6mL)中的2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(440b)(0.247mmol,来自上面的步骤2),使用水合氢氧化锂(85mg,1.976mmol)在水(6mL)中的溶液,在室温下搅拌16h来制备化合物440c。这样在后处理并通过反相柱[C18,用水(含

0.1%HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱]纯化后得到2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(440c)(88mg,75%)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.56(s,6H),7.81(d,J=1.6Hz,1H),7.75-7.61(m,2H),7.51-7.38(m,3H),7.24(d,J=7.7Hz,1H),7.04-6.99(m,2H),5.26(s,2H),4.52(s,2H),4.17(s,2H),3.99(s,2H),3.58(s,2H),3.29(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.70;MS(ES+):479.20(M+1);MS(ES-):477.20(M-1);$C_{27}H_{27}FN_2O_5$.2HCl.2.5H_2O的分析计算值:C,54.37;H,5.75;N,4.70;Cl,11.89;实测值:C,54.24;H,5.70;N,4.76;Cl,11.94。

[5047] 方案441

[5048]



[5049] 2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(441c)的制备

[5050] 步骤1:2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(441a)的制备

[5051] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(9mL)/THF(3.5mL)中的2-氟-3-(5-(羟甲基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(416a)(360mg,0.867mmol),使用三苯基膦(257mg,0.980mmol)、2-(4-乙酰胺基-2-羟苯基)乙酸乙酯(417b)(155mg,0.653mmol)和(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,360mg,0.980mmol)在DCM(9mL)中的溶液制备化合物441a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用0至50%的9:1乙酸乙酯/己烷中的甲醇洗脱)纯化后得到2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(441a)(195mg,47%),为透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.95(s,1H),7.73(d,J=1.7Hz,1H),7.55-7.27(m,6H),7.10(s,2H),7.00(s,1H),5.15(s,2H),4.52(s,2H),4.26(d,J=6.4Hz,2H),3.89(q,J=7.0Hz,2H),3.54(s,2H),3.29(s,3H),2.03(s,3H),1.41(s,9H),0.97(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):657.25(M+Na)。

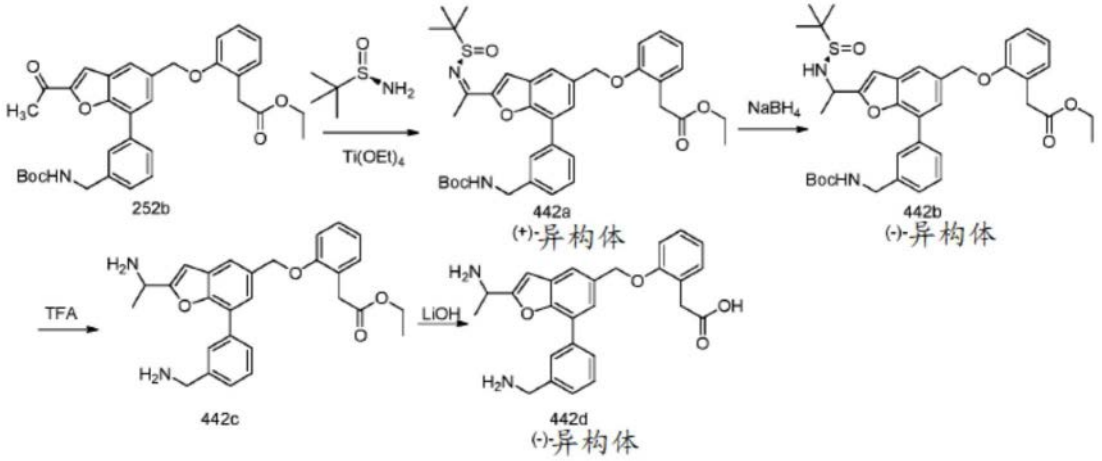
[5052] 步骤2:2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(441b)的制备

[5053] 根据方案1的步骤5中报道的程序，由在DCM(10mL)中的2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(441a)(100mg，0.158mmol)，使用TFA(0.234mL，3.15mmol)制备化合物441b。这样在后处理后得到2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(441b)，其原样用于下一步。MS(ES+):535.20(M+1)。

[5054] 步骤3:2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(441c)的制备

[5055] 根据方案1的步骤6中报道的程序，由在THF/甲醇(4mL，各1:1)中的2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(441b)(0.158mmol，来自上面的步骤2)，使用水合氢氧化锂(54mg，1.264mmol)在水(4mL)中的溶液，并在室温下搅拌17.5h来制备化合物441c。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C-18柱，用水(含0.1%HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱]纯化后得到2-(4-乙酰胺基-2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(441c)(72mg，90%)HCl盐，为白色固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ12.16(s,1H)，9.97(s,1H)，8.44(s,3H)，7.79(d,J＝1.6Hz,1H)，7.74-7.61(m,2H)，7.49(d,J＝1.8Hz,1H)，7.47-7.39(m,2H)，7.15-7.03(m,2H)，7.00(s,1H)，5.18(s,2H)，4.52(s,2H)，4.23-4.10(m,2H)，3.50(s,2H)，3.29(s,3H)，2.03(s,3H)；^{19}F NMR(282MHz，DMSO-d_6)δ-118.48；MS(ES+):507.20(M+1)；MS(ES-):505.20(M-1)；$C_{28}H_{27}FN_2O_6$.HCl.2.5H_2O的分析计算值：C,57.19；H,5.66；N,4.76；Cl,6.03；实测值：C,57.04；H,5.22；N,4.71；Cl,5.89。

[5056] 方案442

[5057] 

[5058] (-)-2-(2-((2-(1-氨乙基)-7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(442d)的制备

[5059] 步骤1:(+)-(R,Z)-2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(1-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(442a)的制备

[5060] 根据方案258的步骤1中报道的程序，由在四氢呋喃(10mL)中的2-(2-((2-乙酰基-7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(252b)(500mg，0.897mmol)和(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(137mg，1.121mmol)，使用四乙氧基钛(0.376mL，1.793mmol)，并回流加热16h来制备化合物442a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶，用己烷/乙酸乙酯(1:0至2:1)洗脱]纯化后得到(+)-(R,Z)-2-(2-((7-(3-(((叔

丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(1-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(442a)(391mg,66%),为黄色胶状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.92-7.78(m,4H),7.78-7.76(m,1H),7.54-7.40(m,2H),7.36-7.19(m,3H),7.14-7.09(m,1H),6.92(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.26(s,2H),4.22(d,J=6.2Hz,2H),3.92(q,J=7.1Hz,2H),3.63(s,2H),2.73(s,3H),1.38(s,9H),1.26(s,9H),0.96(t,J=7.1Hz,3H);旋光度$[\alpha]_D$=+48.00(c=0.3,MeOH)。

[5061] 步骤2:(-)-2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(442b)的制备

[5062] 根据方案258的步骤2中报道的程序,由在四氢呋喃(12mL)中的(+)-(R,Z)-2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(1-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(442a)(350mg,0.530mmol),使用硼氢化钠(41mg,1.059mmol),并在室温下搅拌10h来制备化合物442b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷/乙酸乙酯中的10%甲醇(1:0至1:1)洗脱]纯化后得到(-)-2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(442b)(215mg,61%),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.87(s,1H),7.78(d,J=7.7Hz,1H),7.64(d,J=1.6Hz,1H),7.55-7.40(m,3H),7.31-7.17(m,3H),7.10(d,J=8.1Hz,1H),6.94-6.83(m,2H),5.92(d,J=8.0Hz,1H),5.22(s,2H),4.67-4.45(m,1H),4.23(d,J=6.3Hz,2H),3.92(q,J=7.1Hz,2H),3.62(s,2H),1.56(d,J=6.9Hz,3H),1.38(s,9H),1.14(s,9H),0.98(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):685.20(M+Na);旋光度$[\alpha]_D$=-26.67(c=0.06,MeOH)。

[5063] 步骤3:2-(2-((2-(1-氨乙基)-7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(442c)的制备

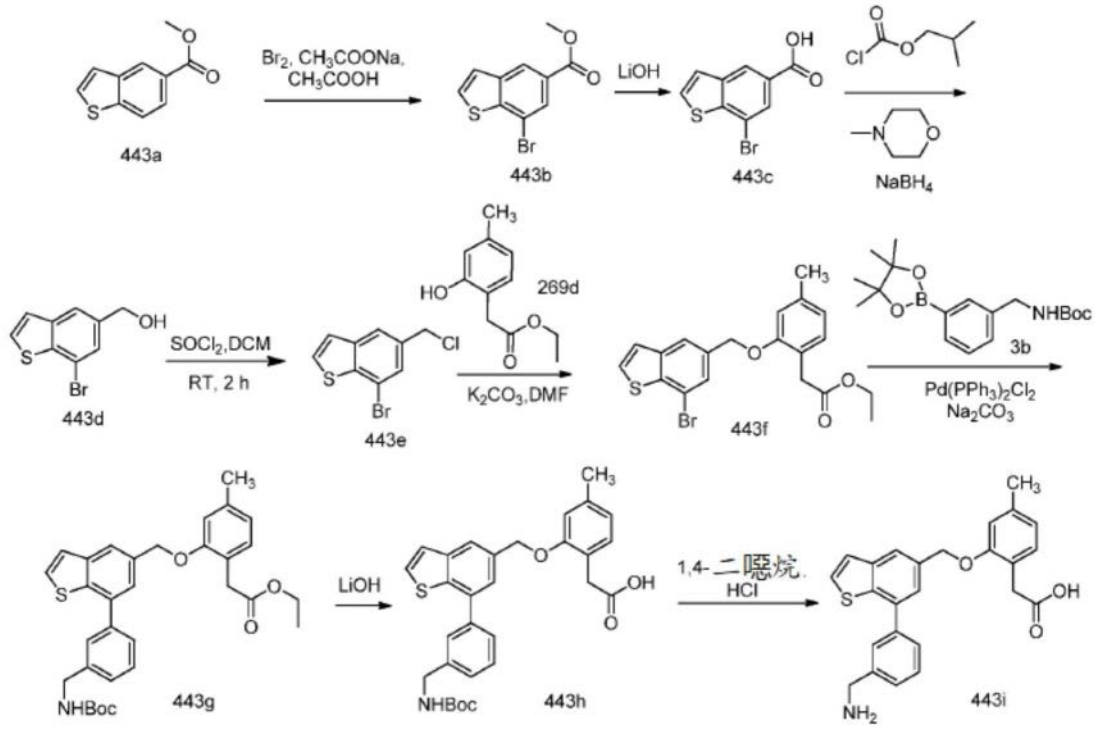
[5064] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(15mL)中的(-)-2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(442b)(200mg,0.302mmol),使用TFA(0.448mL,6.03mmol),并在室温下搅拌19h来制备化合物442c。这样在后处理后得到2-(2-((2-(1-氨乙基)-7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(442c),其原样用于下一步。MS(ES+):459.20(M+1)。

[5065] 步骤4:(-)-2-(2-((2-(1-氨乙基)-7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(442d)的制备

[5066] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(6mL;1:1)中的2-(2-((2-(1-氨乙基)-7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(442c)(0.302mmol,来自上面的步骤3),使用水合氢氧化锂(0.103g,2.416mmol)在水(6mL)中的溶液,并在室温下搅拌20h来制备化合物442d。这样在后处理并通过反相柱[C18,100g,用含0.1%HCl的H_2O中的乙腈(1:0至0:1)洗脱]纯化后得到(-)-2-(2-((2-(1-氨乙基)-7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(442d)(40mg,31%)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.96-8.70(m,3H),8.52(s,3H),8.27-8.11(m,1H),7.99(dt,J=7.4,1.7Hz,1H),7.76(d,J=1.6Hz,1H),7.70(d,J=1.7Hz,1H),7.63-7.51(m,2H),7.28-7.19(m,2H),7.11-7.06(m,2H),6.90(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.27(s,2H),4.82-4.65(m,1H),4.23-4.08(m,

2H),3.59(s,2H),1.66(d,J=6.8Hz,3H);MS(ES+):431.10(M+1);MS(ES-):429.20(M-1);$C_{26}H_{26}N_2O_4$.HCl.0.5CF_3COOH.3.0H_2O的分析计算值:C,56.10;H,5.84;N,4.85;Cl,6.13;实测值:C,56.22;H,5.89;N,4.61;Cl,6.09;手性HPLC89.06%ee;[方法:乙醇/庚烷90:10[庚烷中的0.1%DEA:乙醇中的0.1%DEA],温度:15℃,UV检测:=242nM;流速:1mL/min;运行时间:70分钟;化合物(452d)(R_t=45.273分钟,5.47%)化合物(442d)(R_t=51.833分钟;94.53%)];旋光度$[\alpha]_D$=-8.0(c=0.05,MeOH)。

[5067] 方案443

[5068] 

[5069] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并[b]噻吩-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(443i)的制备

[5070] 步骤1:7-溴苯并[b]噻吩-5-甲酸甲酯(443b)的制备

[5071] 在室温下向苯并[b]噻吩-5-甲酸甲酯(443a)(1.00g,5.20mmol)在AcOH(20.0mL)中的搅拌溶液中添加乙酸钠(1.70g,20.71mmol)、Br_2(1.66g,10.38mmol),并在室温下搅拌2h。将反应混合物倒入水(100mL)中,并用EtOAc(2x 100mL)萃取。将合并的有机层干燥,过滤并真空浓缩。将得到的残留物经Na_2SO_4纯化并浓缩,得到粗产物,将其通过快速柱色谱法(硅胶,用正庚烷中的1%EtOAc洗脱)纯化,得到7-溴苯并[b]噻吩-5-甲酸甲酯(443b)(0.80g,57%),为灰白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.26(d,J=1.6Hz,1H),8.19(d,J=8.5Hz,1H),8.11(s,1H),7.95(dd,J=8.5,1.6Hz,1H),3.86(s,3H)。

[5072] 步骤2:7-溴苯并[b]噻吩-5-甲酸(443c)的制备

[5073] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各6.6mL)中的7-溴苯并[b]噻吩-5-甲酸甲酯(443b)(2.20g,8.11mmol),使用LiOH(0.680g,16.20mmol)在水(6.6mL)中的溶液制备化合物443c。这样在后处理后得到7-溴苯并[b]噻吩-5-甲酸(443c)(2.00g,96%),为灰白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.32(s,1H),8.21(d,J=8.4Hz,1H),8.14(s,1H),8.00(d,J=8.5Hz,1H)。

[5074] 步骤3:(7-溴苯并[b]噻吩-5-基)甲醇(443d)的制备

[5075] 根据方案23的步骤1中报道的程序,由7-溴苯并[b]噻吩-5-甲酸(443c)(2.00g,7.77mmol),使用在THF(20mL)中的N-甲基吗啉(0.868g,8.55mmol)、氯甲酸异丁酯(1.168g,8.55mmol)和$NaBH_4$(0.441g,11.65mmol)制备化合物443d。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用正庚烷中的2-4%EtOAc洗脱)纯化后得到(7-溴苯并[b]噻吩-5-基)甲醇(443d)(1.10g,58%),为灰白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.02(d,J=8.3Hz,2H),7.74(s,1H),7.46-7.37(m,1H),5.40(t,J=5.8Hz,1H),4.67(d,J=5.8Hz,2H)。

[5076] 步骤4:7-溴-5-(氯甲基)苯并[b]噻吩(443e)的制备

[5077] 根据方案257的步骤4中报道的程序,由在DCM(30mL)中的(7-溴苯并[b]噻吩-5-基)甲醇(443d)(3.0g,12.34mmol),使用$SOCl_2$(2.93g,24.62mmol)、DMF(0.5mL),并在室温下搅拌反应2h来制备化合物443e。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用正庚烷中的1-2%EtOAc洗脱)纯化后得到7-溴-5-(氯甲基)苯并[b]噻吩(443e)(2.90g,90%),为灰白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.15-7.92(m,2H),7.89-7.78(m,1H),7.60-7.42(m,1H),4.98(s,2H)。

[5078] 步骤5:2-(2-((7-溴苯并[b]噻吩-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(443f)的制备

[5079] 根据方案152的步骤2中报道的程序,由7-溴-5-(氯甲基)苯并[b]噻吩(443e)(1.0g,3.82mmol),使用在DMF(20mL)中的2-(2-羟基-4-甲基苯基)乙酸乙酯(269d)(1.85g,9.55mmol),使用K_2CO_3(0.792g,5.73mmol),并在室温下搅拌24h来制备化合物443f。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用正庚烷中的1-3%EtOAc洗脱)纯化后得到2-(2-((7-溴苯并[b]噻吩-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(443f)(1.14g,71%),为灰白色固体;^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ7.84-7.60(m,2H),7.42(dd,J=8.4,1.7Hz,1H),7.19(s,1H),7.03(d,J=7.5Hz,1H),6.76-6.66(m,2H),5.13(d,J=5.9Hz,2H),4.02(q,J=7.1Hz,2H),3.57(s,2H),2.27(s,3H),1.08(t,J=7.1Hz,3H)。

[5080] 步骤6:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并[b]噻吩-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(443g)的制备

[5081] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在乙腈(25mL)中的2-(2-((7-溴苯并[b]噻吩-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(443f)(1.0g,2.38mmol),使用3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(3b)(1.18g,3.57mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(0.167g,0.237mmol)和Na_2CO_3(0.756g,7.14mmol)在水(8mL)中的溶液,并在氮气氛下在90℃油浴上加热2h来制备化合物443g。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,用正庚烷中的1-3%EtOAc洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并[b]噻吩-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(443g)(1.0g,77%),为灰白色半固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.10(d,J=8.3Hz,1H),7.97(s,1H),7.82(s,1H),7.53-7.43(m,5H),7.31(d,J=4.4Hz,1H),7.07(d,J=7.5Hz,1H),6.94(s,1H),6.77-6.68(m,1H),5.19(s,2H),4.23(d,J=6.2Hz,2H),3.84(q,J=7.1Hz,2H),3.53(s,2H),2.28(s,3H),1.37(s,9H),0.97(t,J=7.1Hz,3H)。

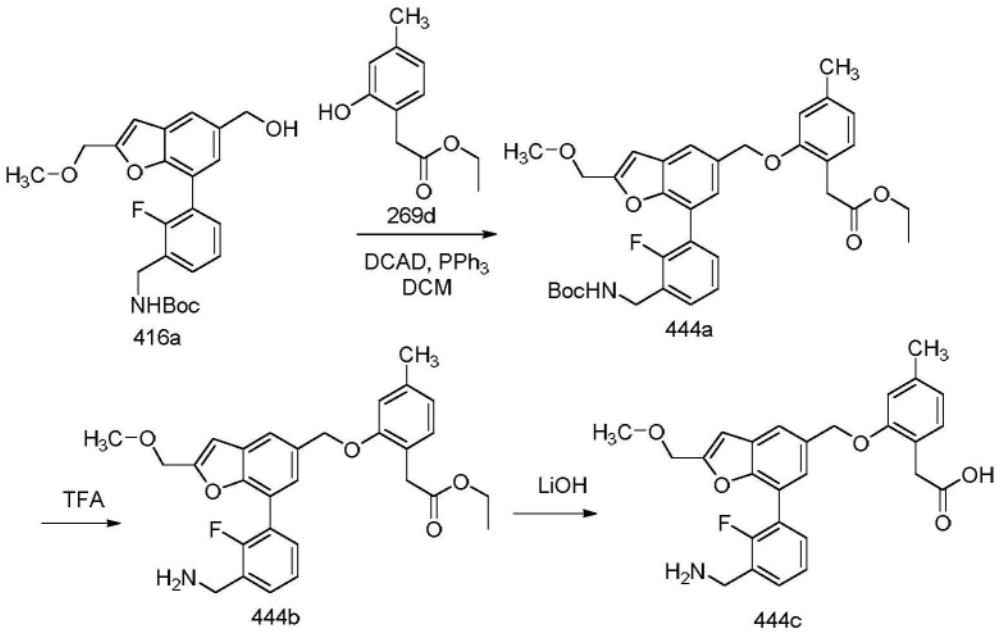
[5082] 步骤7:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并[b]噻吩-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(443h)的制备

[5083] 根据方案1的步骤6中报道的程序，由在MeOH/THF(4.5mL，各1:1)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并[b]噻吩-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(443g)(0.9g，1.64mmol)，使用水合氢氧化锂(0.173g，4.12mmol)在水(4.5mL)中的溶液，并在室温下搅拌2h来制备化合物443h。这样在后处理后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并[b]噻吩-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(443h)(0.7g，82%)，为灰白色固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ12.06(s，1H)，8.08(d，J＝8.3Hz，1H)，7.98(s，1H)，7.82(s，1H)，7.57-7.41(m，5H)，7.31(t，J＝4.6Hz，1H)，7.07(d，J＝7.5Hz，1H)，6.92(s，1H)，6.71(d，J＝7.5Hz，1H)，5.21(s，2H)，4.23(d，J＝6.2Hz，2H)，3.50(s，2H)，2.27(s，3H)，1.38(s，9H)。

[5084] 步骤8:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并[b]噻吩-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(443i)的制备

[5085] 根据方案257的步骤10中报道的程序，由在1,4-二噁烷(35mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并[b]噻吩-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(443h)(0.7g，1.35mmol)，使用1,4-二噁烷.HCl(28%，3.5mL)的溶液，并在室温下搅拌4h来制备化合物443i。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C-18，用水(含0.1%HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并[b]噻吩-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(443i)(22mg)HCl盐，为白色固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ8.10(d，J＝8.3Hz，1H)，8.03(s，1H)，7.87(s，1H)，7.77(s，1H)，7.67-7.49(m，4H)，7.07(d，J＝7.5Hz，1H)，6.92(s，1H)，6.71(d，J＝7.5Hz，1H)，5.22(s，2H)，4.14(s，2H)，3.48(s，2H)，2.27(s，3H)；MS(ES+):418.10(M+1)；MS(ES-):416.10(M-1)。

[5086] 方案444

[5087] 

[5088] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(444c)的制备

[5089] 步骤1:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(444a)的制备

[5090] 根据方案23的步骤2中报道的程序，由在DCM(10mL)中的2-氟-3-(5-(羟甲基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(416a)(513mg，1.236mmol)，使用三苯基膦(405mg，1.545mmol)、2-(2-羟基-4-甲基苯基)乙酸乙酯(269d)(200mg，1.03mmol)和(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD，567mg，1.545mmol)在DCM(10mL)中的溶液制备化合物444a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶，40g，用己烷/乙酸乙酯(1:0至3:1至1:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(444a)(413mg，68％)，为无色胶状物；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ7.72(d，J＝1.6Hz，1H)，7.56-7.27(m，5H)，7.08(d，J＝7.5Hz，1H)，7.00(s，1H)，6.96(d，J＝1.4Hz，1H)，6.75-6.69(m，1H)，5.19(s，2H)，4.52(s，2H)，4.26(d，J＝6.1Hz，2H)，3.88(q，J＝7.1Hz，2H)，3.55(s，2H)，3.29(s，3H)，2.30(s，3H)，1.41(s，9H)，0.96(t，J＝7.1Hz，3H)；^{19}F NMR(282MHz，DMSO-d_6)δ-121.01；MS(ES+)：614.20(M+Na)。

[5091] 步骤2：2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(444b)的制备

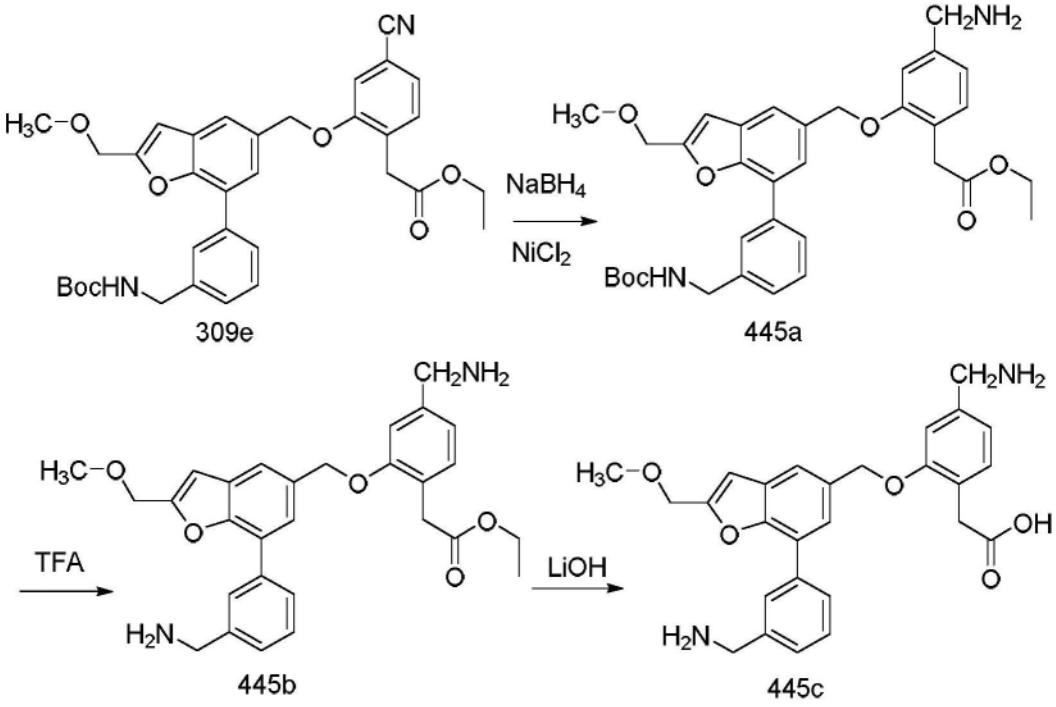
[5092] 根据方案1的步骤5中报道的程序，由在DCM(20mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(444a)(395mg，0.668mmol)，使用TFA(0.992mL，13.35mmol)制备化合物444b。这样在后处理后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(444b)，其原样用于下一步。MS(ES+)：492.20(M+1)。

[5093] 步骤3：2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(444c)的制备

[5094] 根据方案1的步骤6中报道的程序，由在THF/甲醇(10mL，各1:1)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(444b)(0.668mmol，来自上面的步骤2)，使用水合氢氧化锂(0.229g，5.34mmol)在水(10mL)中的溶液，并在室温下搅拌14h来制备化合物444c。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C-18柱，用水(含0.1％HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(444c)(165mg，53％)HCl盐，为白色固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ8.69(s，3H)，7.78(d，J＝1.6Hz，1H)，7.73(td，J＝7.4，1.7Hz，1H)，7.66(td，J＝7.5，1.7Hz，1H)，7.49-7.37(m，2H)，7.08(d，J＝7.5Hz，1H)，7.00(s，1H)，6.95-6.93(m，1H)，6.74-6.70(m，1H)，5.22(s，2H)，4.52(s，2H)，4.16(s，2H)，3.52(s，2H)，3.29(s，3H)，2.28(s，3H)；^{19}F NMR(282MHz，DMSO-d_6)δ-118.73；MS(ES+)：464.20(M+1)；MS(ES-)：462.20(M-1)；$C_{27}H_{26}FNO_5$.HCl.H_2O的分析计算值：C，62.61；H，5.64；N，2.70；Cl，6.84；实测值：C，62.31；H，5.53；N，2.86；Cl，7.08。

[5095] 方案445

[5096]



[5097] 2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(445c)的制备

[5098] 步骤1:2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(445a)的制备

[5099] 根据方案256的步骤2中报道的程序,由在甲醇(15mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(309e)(300mg,0.513mmol),使用六水合氯化镍(II)(31mg,0.128mmol)和硼氢化钠(116mg,3.08mmol),使用N1-(2-氨乙基)乙烷-1,2-二胺(0.111mL,1.026mmol)进行淬灭制备化合物445a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用氯仿/甲醇(1:0至19:1)洗脱]纯化后得到2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(445a)(117mg);MS(ES+):589.30(M+1)。

[5100] 步骤2:2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(445b)的制备

[5101] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(10mL)中的2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(445a)(110mg,0.187mmol),使用TFA(0.278mL,3.74mmol)制备化合物445b。这样在后处理后得到2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(445b),其原样用于下一步。MS(ES+):489.20(M+1)。

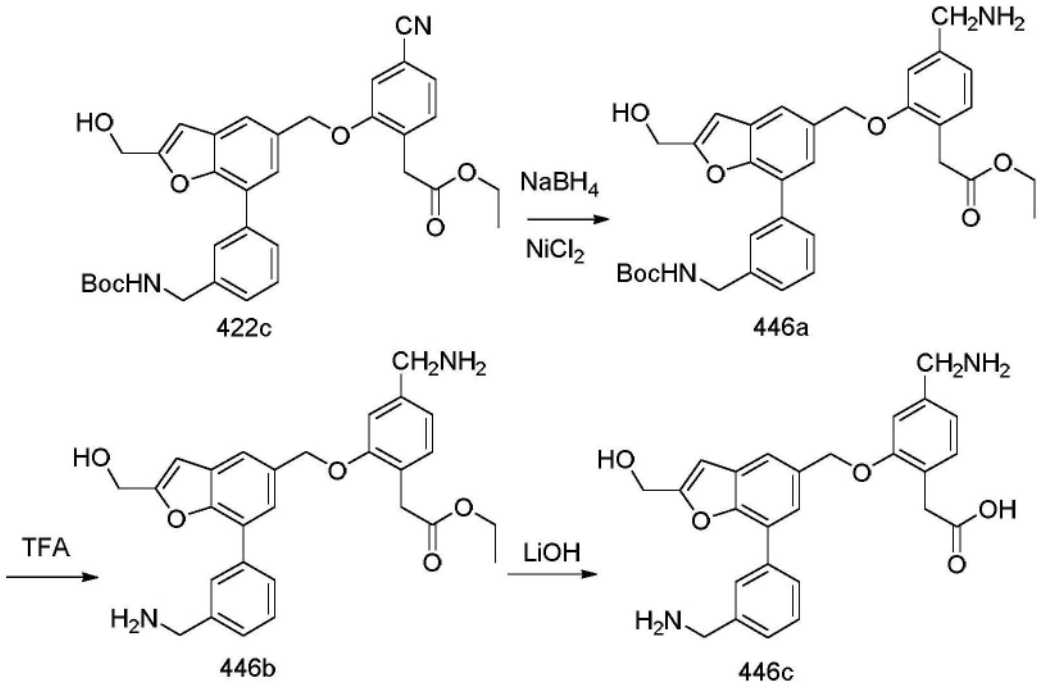
[5102] 步骤3:2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(445c)的制备

[5103] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各4mL)中的2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(445b)(0.187mmol,来自上面的步骤2),使用水合氢氧化锂(0.064g,1.496mmol)在水(6mL)中的溶液,在室温下搅拌19h来制备化合物445c。这样在后处理并通过反相柱[C18,用水(含0.1%

HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱]纯化后得到2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(445c)(53mg,三步24%)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.46(s,6H),8.02-7.99(m,1H),7.93(dt,J=7.4,1.7Hz,1H),7.74(d,J=1.6Hz,1H),7.67(d,J=1.7Hz,1H),7.63-7.53(m,2H),7.40(d,J=1.6Hz,1H),7.25(d,J=7.6Hz,1H),7.05-6.96(m,2H),5.27(s,2H),4.59(s,2H),4.14(s,2H),4.00(s,2H),3.60(s,2H),3.33(s,3H);MS(ES+):461.20(M+1);MS(ES-):460.20(M-1);$C_{27}H_{28}N_2O_5$.2.0HCl.2.6H_2O的分析计算值:C,55.88;H,6.11;N,4.83;Cl,12.22;实测值:C,55.84;H,5.84;N,4.79;Cl,12.00。

[5104] 方案446

[5105]



[5106] 2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(446c)的制备

[5107] 步骤1:2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(446a)的制备

[5108] 根据方案256的步骤2中报道的程序,由在甲醇(15mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(422c)(320mg,0.561mmol),使用六水合氯化镍(II)(33mg,0.140mmol)和硼氢化钠(127mg,3.36mmol),使用N1-(2-氨乙基)乙烷-1,2-二胺(0.111mL,1.026mmol)进行淬灭制备化合物446a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用氯仿/甲醇(1:0至19:1)洗脱]纯化后得到2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(446a)(84mg),为无色胶状物。

[5109] 步骤2:2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(446b)的制备

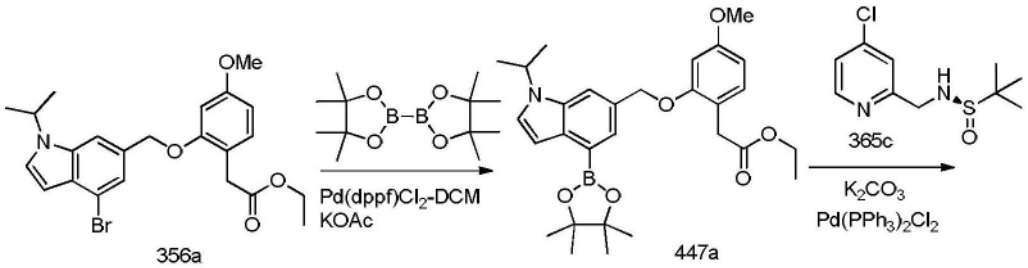
[5110] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(10mL)中的2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯

(446a)(80mg,0.139mmol),使用TFA(0.207mL,2.78mmol),并在室温下搅拌20h来制备化合物446b。这样在后处理后得到2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(446b),其原样用于下一步。

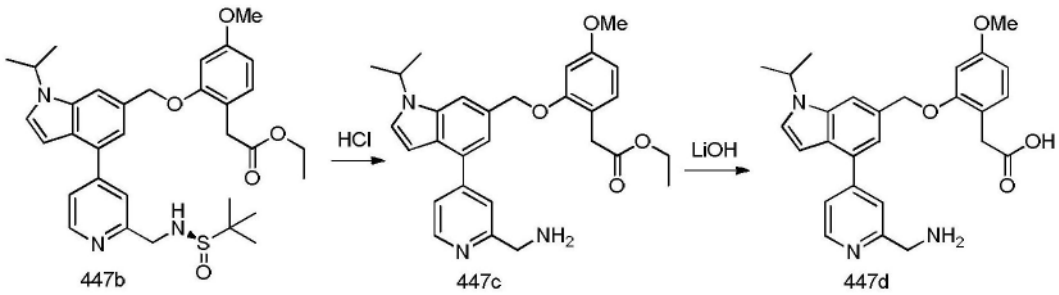
[5111] 步骤3:2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(446c)的制备

[5112] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各4mL)中的2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(446b)(0.139mmol,来自上面的步骤2),使用水合氢氧化锂(0.048g,1.112mmol)在水(6mL)中的溶液,在室温下搅拌19h来制备化合物446c。这样在后处理并通过反相柱[C18,用水(含0.1%HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱]纯化后得到2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(446c)(32mg,52%)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.27(s,1H),8.44(s,6H),8.04-8.02(m,1H),7.95(dt,J=7.4,1.7Hz,1H),7.70(d,J=1.6Hz,1H),7.63(d,J=1.7Hz,1H),7.62-7.51(m,2H),7.39(d,J=1.6Hz,1H),7.25(d,J=7.7Hz,1H),7.01(dd,J=7.7,1.5Hz,1H),6.85(s,1H),5.56(t,J=5.9Hz,1H),5.26(s,2H),4.62(d,J=5.7Hz,2H),4.14(s,2H),4.00(s,2H),3.60(s,2H);MS(ES+):447.10(M+1);MS(ES-):445.10(M-1);$C_{26}H_{26}N_2O_5$.2HCl.1.5H_2O的分析计算值:C,57.15;H,5.72;N,5.13;Cl,12.98;实测值:C,57.12;H,5.44;N,5.13;Cl,12.74。

[5113] 方案447



[5114]



[5115] 2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(447d)的制备

[5116] 步骤1:2-(2-((1-异丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(447a)的制备

[5117] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由2-(2-((4-溴-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(356a)(0.85g,1.85mmol),在氩气氛下使用双(频哪醇合)二硼(0.70g,2.77mmol)、乙酸钾(0.54g,5.54mmol)和在无水二噁烷(15mL)中的Pd(dppf)Cl_2-DCM(0.23g,0.28mmol),并在100℃下加热过夜制备化合物447a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(24g),用己烷中的EtOAc/甲醇(9:1)从0-10%洗脱]纯化后得到2-(2-

((1-异丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(447a)(0.7g,75%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.70(d,J=1.4Hz,1H),7.53(d,J=3.2Hz,1H),7.47(d,J=1.4Hz,1H),7.09(d,J=8.3Hz,1H),6.76(dd,J=3.1,0.7Hz,1H),6.70(d,J=2.4Hz,1H),6.46(dd,J=8.3,2.4Hz,1H),5.17(s,2H),4.76(p,J=6.6Hz,1H),4.00(q,J=7.1Hz,2H),3.74(s,3H),3.51(s,2H),1.45(d,J=6.7Hz,6H),1.32(s,12H),1.05(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):508.2(M+1);530.2(M+Na)。

[5118] 步骤2:2-(2-((4-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(447b)的制备

[5119] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(2-((1-异丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(447a)(350mg,0.69mmol),在氮气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(365c)(204mg,0.83mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(73mg,0.10mmol)和K_2CO_3(286mg,2.07mmol)在水(1mL)中的溶液,在90℃油浴上加热3h来制备化合物447b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(12g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(447b)(300mg,74%收率),为黄色油状物;MS(ES+):592.3(M+1)。

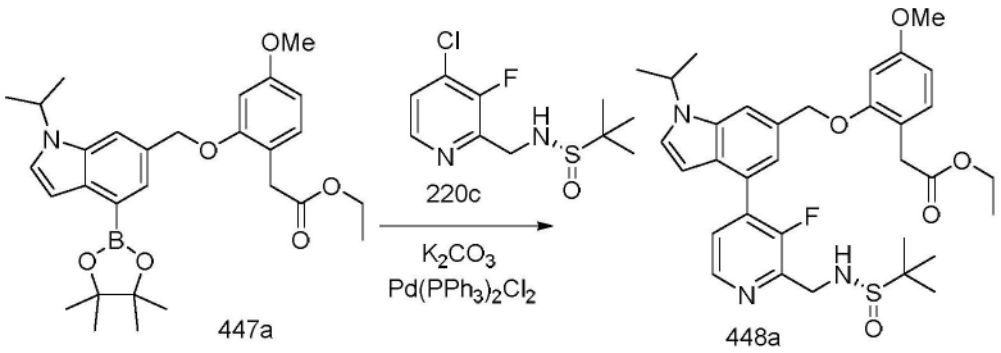
[5120] 步骤3:2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(447c)的制备

[5121] 根据方案305的步骤3中报道的程序,由在DCM(5mL)中的2-(2-((4-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(447b)(300mg,0.51mmol),使用HCl(在二噁烷中4M;0.380mL,1.52mmol),并在室温下搅拌1h来制备化合物447c。通过快速柱色谱法[硅胶(12g),用DCM中的DMA80从0-70%洗脱]纯化,得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(447c)(170mg,69%收率),为淡黄色油状物;MS(ES+):488.3(M+1)。

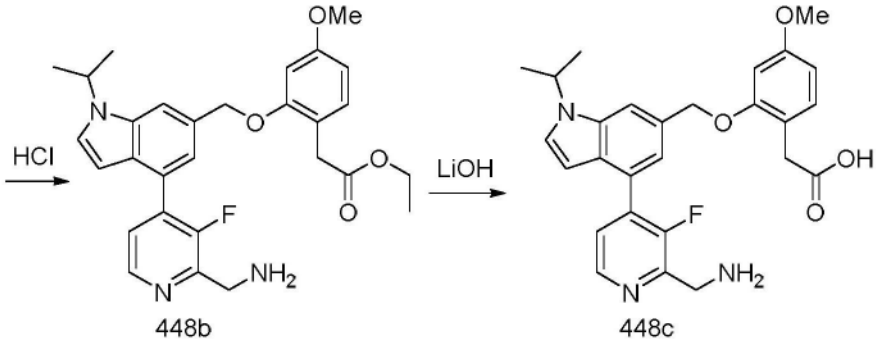
[5122] 步骤4:2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(447d)的制备

[5123] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各4mL)中的2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(447c)(170mg,0.35mmol),使用氢氧化锂(117mg,2.79mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物447d。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(447d)(105mg,66%收率)游离碱,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.58(d,J=5.1Hz,1H),8.13-8.07(m,1H),7.72(d,J=3.5Hz,2H),7.64(d,J=3.3Hz,1H),7.54(d,J=1.2Hz,1H),7.02(d,J=8.2Hz,1H),6.74-6.70(m,1H),6.60(d,J=2.4Hz,1H),6.40(dd,J=8.2,2.4Hz,1H),5.27(s,2H),4.83(p,J=6.6Hz,1H),4.05(s,2H),3.70(s,3H),3.36(s,2H),1.50(d,J=6.6Hz,6H);MS(ES+):460.2(M+1);MS(ES-):458.2(M-1);$C_{27}H_{29}N_3O_4.H_2O$的分析计算值:C,67.91;H,6.54;N,8.80;实测值:C,68.04;H,6.46;N,8.80。

[5124] 方案448



[5125]



[5126] 2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(448c)的制备

[5127] 步骤1:2-(2-((4-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(448a)的制备

[5128] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(2-((1-异丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(447a)(350mg,0.69mmol),在氮气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(220c)(219mg,0.83mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(73mg,0.10mmol)和K_2CO_3(286mg,2.07mmol)在水(1mL)中的溶液,在90℃油浴上加热3h来制备化合物448a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(12g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(448a)(300mg,71%收率),为黄色油状物;MS(ES+):610.3(M+1);622.3(M+Na)。

[5129] 步骤2:2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(448b)的制备

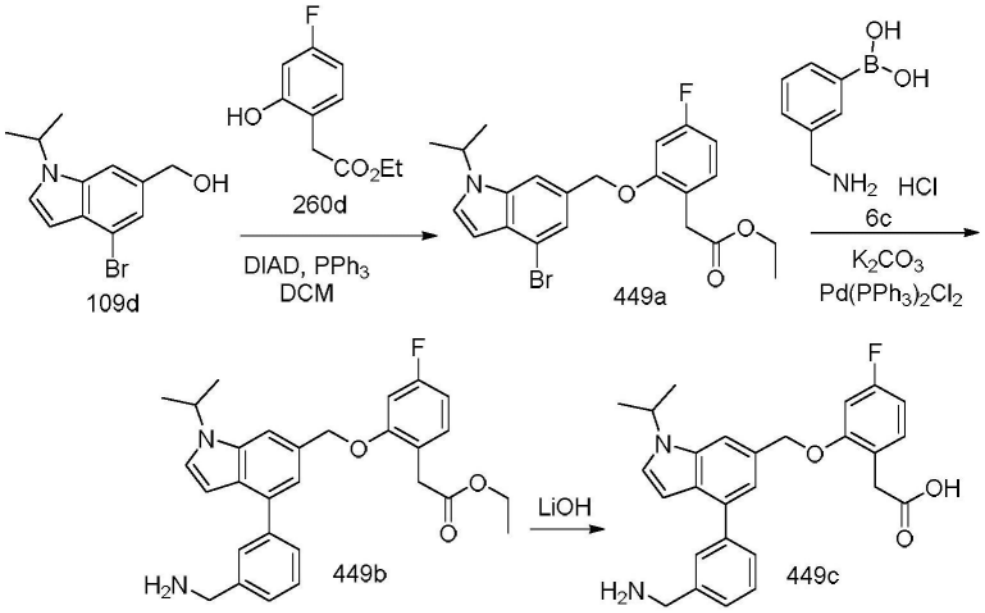
[5130] 根据方案305的步骤3中报道的程序,由在DCM(5mL)中的2-(2-((4-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(448a)(300mg,0.49mmol),使用HCl(在二噁烷中4M;0.37mL,1.48mmol),并在室温下搅拌1h来制备化合物448b。通过快速柱色谱法[硅胶(12g),用DCM中的DMA80从0-70%洗脱]纯化,得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(448b)(240mg,96%收率),为淡黄色油状物;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.46(d,J=4.9Hz,1H),8.35(d,J=5.2Hz,1H),7.74(s,1H),7.48(t,J

=5.3Hz,1H),7.21(t,J=1.3Hz,1H),7.10(d,J=8.3Hz,1H),6.71(d,J=2.4Hz,1H),6.47(dd,J=8.3,2.4Hz,1H),6.36(t,J=3.0Hz,1H),5.25(s,2H),4.82(p,J=6.7Hz,1H),3.95-3.92(m,2H),3.91-3.86(m,2H),3.54(s,2H),3.17(s,3H),1.50(d,J=6.7Hz,6H),0.97(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):506.2(M+1)。

[5131] 步骤3:2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(448c)的制备

[5132] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各4mL)中的2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(448b)(170mg,0.35mmol),使用氢氧化锂(159mg,3.80mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物448c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(448c)(135mg,60%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.46(d,J=5.0Hz,1H),7.77(s,1H),7.61(d,J=3.3Hz,1H),7.51(t,J=5.3Hz,1H),7.27(t,J=1.3Hz,1H),7.09(d,J=8.3Hz,1H),6.68(d,J=2.4Hz,1H),6.46(dd,J=8.3,2.4Hz,1H),6.37(t,J=2.9Hz,1H),5.26(s,2H),4.82(h,J=6.6Hz,1H),3.98(d,J=2.1Hz,2H),3.73(s,3H),3.47(s,2H),1.49(d,J=6.6Hz,6H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO)δ-130.79;MS(ES+):478.2(M+1);MS(ES-):476.2(M-1);$C_{27}H_{28}FN_3O_4$.0.5H_2O的分析计算值:C,66.65;H,6.01;N,8.64;实测值:C,66.45;H,5.96;N,8.57。

[5133] 方案449

[5134] 

[5135] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(449c)的制备

[5136] 步骤1:2-(2-((4-溴-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(449a)的制备

[5137] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在THF中的(4-溴-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲醇(109d)(1.56g,5.82mmol),使用三苯基膦(1.68g,6.40mmol)、2-(4-氟-2-羟苯基)乙酸乙酯(260d)(1.27g,6.40mmol)和DIAD(1.24mL,6.40mmol)制备化合物449a。这样在后处理

并通过快速柱色谱法[硅胶,40g,用己烷中的EtOAc/甲醇(9:1)从0-30%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-溴-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(449a)(1g,38%收率),为浅黄色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.66-7.63(m,2H),7.28(d,J=1.1Hz,1H),7.24(dd,J=8.4,6.9Hz,1H),7.02(dd,J=11.4,2.5Hz,1H),6.73(td,J=8.5,2.5Hz,1H),6.42(dd,J=3.3,0.8Hz,1H),5.20(s,2H),4.75(h,J=6.6Hz,1H),4.02(q,J=7.1Hz,2H),3.60(s,2H),1.47(d,J=6.6Hz,6H),1.07(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):449.1(M+1);MS(ES-):447.0(M-1)。

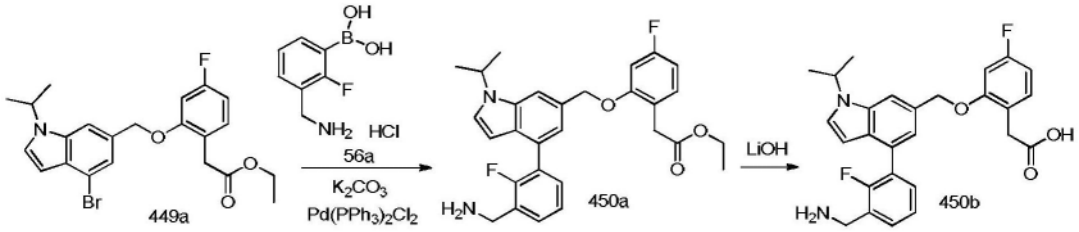
[5138] 步骤2:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(449b)的制备

[5139] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((4-溴-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(449a)(150mg,0.34mmol),在氩气氛下使用(3-(氨甲基)苯基)硼酸盐酸盐(6c)(82mg,0.44mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(35.2mg,0.05mmol)和K_2CO_3(139mg,1.00mmol)在水(1.0mL)中的溶液,在90℃油浴上加热3h来制备化合物449b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶,12g,用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(449b)(110mg,69%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.63(s,1H),7.61-7.56(m,2H),7.48(d,J=7.7Hz,1H),7.42(t,J=7.4Hz,1H),7.33(d,J=7.5Hz,1H),7.23(dd,J=8.3,6.9Hz,1H),7.16(d,J=1.3Hz,1H),7.05(dd,J=11.4,2.6Hz,1H),6.72(td,J=8.4,2.5Hz,1H),6.59(d,J=3.3Hz,1H),5.26(s,2H),4.80(p,J=6.6Hz,1H),3.90(q,J=7.1Hz,2H),3.80(s,2H),3.60(s,2H),1.49(d,J=6.6Hz,6H),0.97(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):475.2(M+1)。

[5140] 步骤3:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(449c)的制备

[5141] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(4mL)、THF(4mL)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(449b)(110mg,0.23mmol),使用氢氧化锂(78mg,1.85mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物449c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(449c)(70mg,68%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.12(t,J=1.8Hz,1H),7.76(dt,J=7.8,1.4Hz,1H),7.62(s,1H),7.57(d,J=3.2Hz,1H),7.47-7.39(m,2H),7.29(dt,J=7.6,1.4Hz,1H),7.09(dd,J=8.3,7.1Hz,1H),6.88(dd,J=11.5,2.5Hz,1H),6.66-6.55(m,2H),5.28(s,2H),4.81(hept,J=6.5Hz,1H),3.97(s,2H),3.38(s,2H),1.50(d,J=6.6Hz,6H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-115.20;MS(ES-):445.2(M-1);$C_{27}H_{27}FN_2O_3.0.5H_2O$的分析计算值:C,71.19;H,6.20;N,6.15;实测值:C,71.04;H,6.29;N,6.12。

[5142] 方案450

[5143] 

[5144] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(450b)的制备

[5145] 步骤1:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(450a)的制备

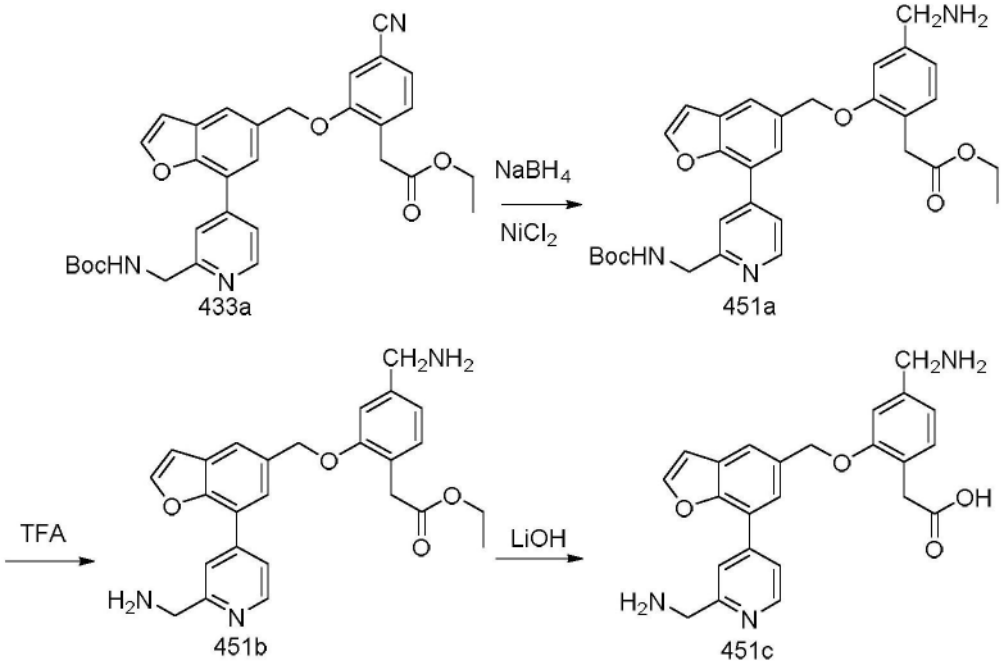
[5146] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((4-溴-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(449a)(150mg,0.34mmol),在氩气氛下使用3-(氨甲基)-2-氟苯基硼酸盐酸盐(56a)(89mg,0.44mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(35mg,0.05mmol)和K_2CO_3(139mg,1.00mmol)在水(1.0mL)中的溶液,在90℃油浴上加热3h来制备化合物450a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶,12g,用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(450a)(130mg,79%收率),为黄色糖浆状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.60-7.57(m,1H),7.56-7.53(m,2H),7.37(td,J=7.4,2.0Hz,1H),7.30-7.19(m,2H),7.10(t,J=1.3Hz,1H),7.05(dd,J=11.4,2.5Hz,1H),6.72(td,J=8.5,2.5Hz,1H),6.31-6.26(m,1H),5.25(s,2H),4.80(p,J=6.7Hz,1H),3.89(q,J=7.1Hz,2H),3.83(s,2H),3.59(s,2H),1.49(d,J=6.6Hz,6H),0.97(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-112.71,122.60;MS(ES+):493.2(M+1)。

[5147] 步骤2:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(450b)的制备

[5148] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(4mL)、THF(4mL)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(450a)(130mg,0.26mmol),使用氢氧化锂(89mg,2.11mmol)在水(1mL)中的溶液制备化合物450b。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(450b)(105mg,86%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.66(d,J=3.1Hz,1H),7.54(d,J=3.3Hz,1H),7.53-7.41(m,2H),7.30-7.16(m,3H),6.98(dd,J=11.4,2.5Hz,1H),6.68(td,J=8.5,2.5Hz,1H),6.32(dd,J=3.3,1.9Hz,1H),5.27(s,2H),4.81(h,J=6.6Hz,1H),3.88(s,2H),3.49(s,2H),1.48(d,J=6.6Hz,6H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO)δ-113.77,121.06;MS(ES+):465.2(M+1);MS(ES-):463.2(M-1);$C_{27}H_{26}F_2N_2O_3.0.25H_2O$的分析计算值:C,69.14;H,5.70;N,5.97;实测值:C,69.33;H,5.66;N,5.67。

[5149] 方案451

[5150]



[5151] 2-(4-(氨甲基)-2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(451c)的制备

[5152] 步骤1:2-(4-(氨甲基)-2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(451a)的制备

[5153] 根据方案256的步骤2中报道的程序,由在甲醇(20mL)中的2-(2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(433a)(350mg,0.646mmol),使用六水合氯化镍(II)(38mg,0.162mmol)和硼氢化钠(147mg,3.88mmol),使用N1-(2-氨乙基)乙烷-1,2-二胺(0.140mL,1.292mmol)进行淬灭制备化合物451a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用氯仿/甲醇(1:0至4:1)洗脱]纯化后得到2-(4-(氨甲基)-2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(451a)(83mg),为无色胶状物。

[5154] 步骤2:2-(4-(氨甲基)-2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(451b)的制备

[5155] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(8mL)中的2-(4-(氨甲基)-2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(451a)(83mg,0.152mmol),使用TFA(0.226mL,3.04mmol),并在室温下搅拌22h来制备化合物451b。这样在后处理后得到2-(4-(氨甲基)-2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(451b),其原样用于下一步。MS(ES+):446.20(M+1)。

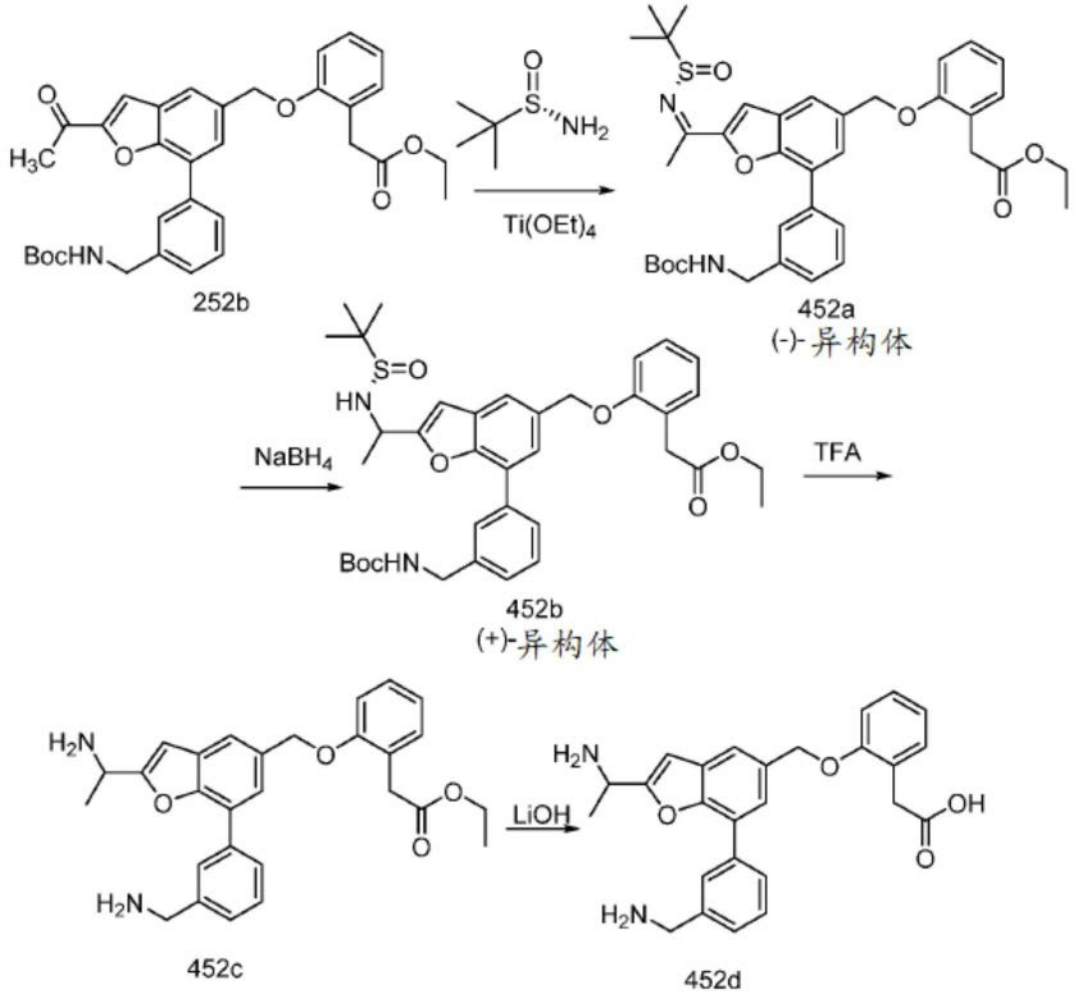
[5156] 步骤3:2-(4-(氨甲基)-2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(451c)的制备

[5157] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各4mL)中的2-(4-(氨甲基)-2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(451b)(0.068g,0.152mmol),使用水合氢氧化锂(0.052g,1.216mmol)在水(4mL)中的溶液,在室温下搅拌17h来制备化合物451c。这样在后处理并通过反相柱[C18,用水(含0.1%HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱]纯化后得到2-(4-(氨甲基)-2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲

氧基)苯基)乙酸(451c)(38mg,3步14%)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.78(d,J=5.3Hz,1H),8.51(2s,6H),8.18(d,J=2.2Hz,1H),8.14-8.12(m,1H),8.02(dd,J=5.3,1.7Hz,1H),7.93-7.82(m,2H),7.43(d,J=1.6Hz,1H),7.25(d,J=7.6Hz,1H),7.12(d,J=2.2Hz,1H),7.02(dd,J=7.6,1.5Hz,1H),5.30(s,2H),4.37-4.26(m,2H),4.04-3.93(m,2H),3.60(s,2H);MS(ES+):418.10(M+1);MS(ES-):416.10(M-1);$C_{24}H_{23}N_3O_4$.2.75HCl.3H_2O的分析计算值:C,50.41;H,5.60;N,7.35;Cl,17.05;实测值:C,50.07;H,5.53;N,7.22;Cl,17.01。

[5158] 方案452

[5159]



[5160] 2-(2-((2-(1-氨乙基)-7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(452d)的制备

[5161] 步骤1:(-)-(S,Z)-2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(1-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(452a)的制备

[5162] 根据方案258的步骤1中报道的程序,由在四氢呋喃(10mL)中的2-(2-((2-乙酰基-7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(252b)(500mg,0.897mmol)和(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(136mg,1.121mmol),使用四乙氧基钛(0.376mL,1.793mmol),并回流加热16h来制备化合物452a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷/乙酸乙酯(1:0至2:1)洗脱]纯化后得到(-)-(S,Z)-2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(1-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧

基)苯基)乙酸乙酯(452a)(319mg,64%),为黄色胶状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.92-7.74(m,5H),7.52-7.39(m,2H),7.34-7.20(m,3H),7.15-7.07(m,1H),6.96-6.88(m,1H),5.27(s,2H),4.22(d,J=6.2Hz,2H),3.93(q,J=7.1Hz,2H),3.64(s,2H),2.73(s,3H),1.38(s,9H),1.26(s,9H),0.97(t,J=7.1Hz,3H);旋光度$[\alpha]_D$=-45.13(c=0.195,MeOH)。

[5163] 步骤2:(+)-2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(1-((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(452b)的制备

[5164] 根据方案258的步骤2中报道的程序,由在四氢呋喃(10mL)中的(-)-(S,Z)-2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(1-((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(452a)(300mg,0.454mmol),使用硼氢化钠(35mg,0.908mmol),并在室温下搅拌18h来制备化合物452b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷/乙酸乙酯中的10%甲醇(1:0至1:1)洗脱]纯化后得到(+)-2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(1-((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(452b)(160mg,53%),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.87(s,1H),7.78(d,J=7.8Hz,1H),7.64(d,J=1.6Hz,1H),7.56-7.40(m,3H),7.33-7.24(m,2H),7.21(dd,J=6.2Hz,1H),7.11(d,J=8.1Hz,1H),6.94-6.85(m,2H),5.91(d,J=8.1Hz,1H),5.22(s,2H),4.64-4.48(m,1H),4.23(d,J=6.2Hz,2H),3.93(q,J=7.1Hz,2H),3.62(s,2H),1.56(d,J=6.9Hz,3H),1.38(s,9H),1.14(s,9H),0.99(t,J=7.1Hz,3H);旋光度$[\alpha]_D$=+14.4(c=0.125,MeOH)。

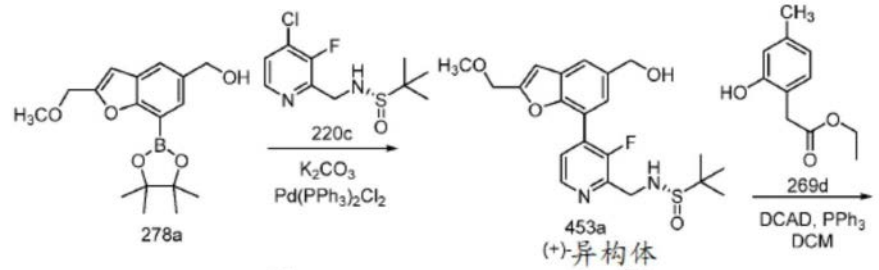
[5165] 步骤3:2-(2-((2-(1-氨乙基)-7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(452c)的制备

[5166] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(12mL)中的(+)-2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(1-((S)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)乙基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(452b)(150mg,0.226mmol),使用TFA(0.336mL,4.53mmol),并在室温下搅拌18h来制备化合物452c。这样在后处理后得到2-(2-((2-(1-氨乙基)-7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(452c),其原样用于下一步。MS(ES+):459.20(M+1)。

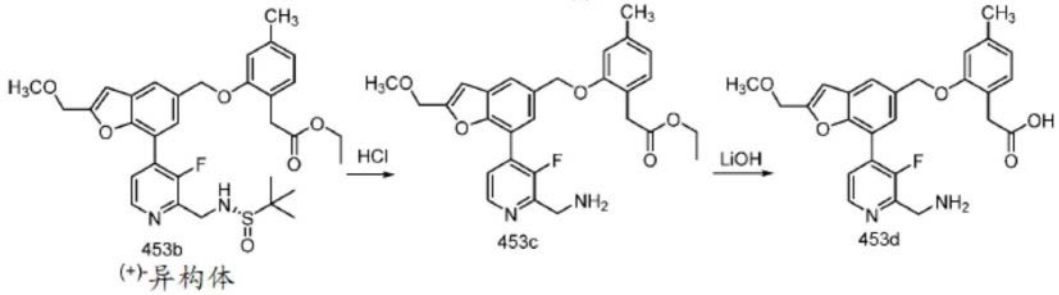
[5167] 步骤4:2-(2-((2-(1-氨乙基)-7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(452d)的制备

[5168] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各5mL)中的2-(2-((2-(1-氨乙基)-7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(452c)(0.226mmol,来自上面的步骤3),使用水合氢氧化锂(77mg,1.808mmol)在水(5mL)中的溶液,并在室温下搅拌16h来制备化合物452d。这样在后处理并通过反相柱[C18,100g,用含0.1%HCl的H_2O中的MeCN(1:0至0:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((2-(1-氨乙基)-7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(452d)(20mg,21%)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.21(s,1H),8.92-8.82(m,3H),8.66-8.48(m,3H),8.22-8.19(m,1H),7.98(dt,J=7.3,1.8Hz,1H),7.76(d,J=1.6Hz,1H),7.70(d,J=1.7Hz,1H),7.62-7.51(m,2H),7.23(s,1H),7.21(s,1H),7.11-7.05(m,2H),6.90(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.27(s,2H),4.86-4.61(m,1H),4.27-4.06(m,2H),3.59(s,2H),1.66(d,J=6.9Hz,3H);MS(ES+):431.20(M+1);MS(ES-):429.15(M-1)。

[5169] 方案453



[5170]



[5171] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(453d)的制备

[5172] 步骤1:(+)-(S)-N-((3-氟-4-(5-(羟甲基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-7-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(453a)的制备

[5173] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(25mL)中的(2-(甲氧基甲基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲醇(278a)(1.5g,4.71mmol),在氩气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(220c)(1.248g,4.71mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(0.496g,0.707mmol)和K_2CO_3(1.955g,14.14mmol)在水(3mL)中的溶液,在100℃油浴上加热18h来制备化合物453a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷/乙酸乙酯中的10%甲醇(1:0至1:2)洗脱]纯化后得到(+)-(S)-N-((3-氟-4-(5-(羟甲基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-7-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(453a)(517mg,26%),为棕色胶状物;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.50(dd,J=4.9,0.7Hz,1H),7.71-7.69(m,1H),7.63(dd,J=5.6,4.9Hz,1H),7.39(t,J=1.4Hz,1H),7.00(s,1H),5.83(t,J=5.8Hz,1H),5.31(t,J=5.7Hz,1H),4.63(d,J=5.7Hz,2H),4.51(s,2H),4.40(dd,J=5.8,2.1Hz,2H),3.29(s,3H),1.11(s,9H);^{19}FNMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-128.27;MS(ES+):421.10(M+1);旋光度$[\alpha]_D$=+35.56(c=0.045,MeOH)。

[5174] 步骤2:(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(453b)的制备

[5175] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(10mL)中的(+)-(S)-N-((3-氟-4-(5-(羟甲基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-7-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(453a)(476mg,1.133mmol),使用三苯基膦(405mg,1.545mmol)、2-(2-羟基-4-甲基苯基)乙酸乙酯(269d)(200mg,1.030mmol)和在DCM(10mL)中的(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,567mg,1.545mmol)制备化合物453b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷/乙酸乙酯中的10%甲醇(1:0至1:1)洗脱]纯化后得到(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧

基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(453b)(215mg,35%),为无色胶状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.52(d,J=5.0Hz,1H),7.81(d,J=1.6Hz,1H),7.65(t,J=5.2Hz,1H),7.50(s,1H),7.08(d,J=7.6Hz,1H),7.04(s,1H),6.98-6.95(m,1H),6.75-6.71(m,1H),5.84(t,J=5.7Hz,1H),5.21(s,2H),4.52(s,2H),4.43-4.39(m,2H),3.90(q,J=7.1Hz,2H),3.56(s,2H),3.30(s,3H),2.30(s,3H),1.11(s,9H),0.97(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-128.11;MS(ES+):597.20(M+1);旋光度[α]$_D$=+34.78(c=0.115,MeOH)。

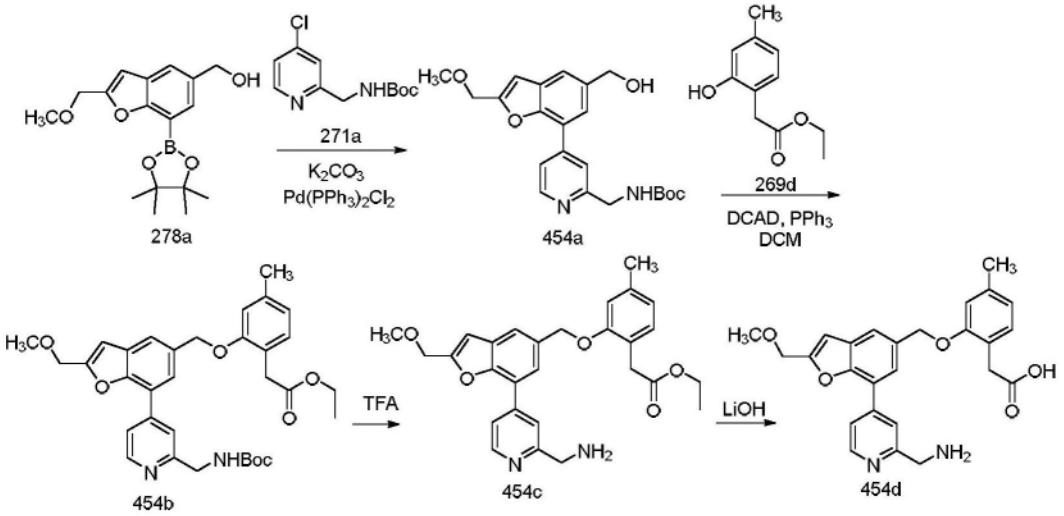
[5176] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(453c)的制备

[5177] 根据方案305的步骤3中报道的程序,由在THF(7mL)中的(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(453b)(205mg,0.344mmol),使用HCl(3M水溶液;0.344mL,1.031mmol),并在室温下搅拌2h来制备化合物453c。这样在后处理后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(453c),其原样用于下一步。MS(ES+):493.20(M+1)。

[5178] 步骤4:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(453d)的制备

[5179] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(7mL)、THF(7mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(453c)(0.344mmol;来自上面的步骤3),使用氢氧化锂(0.118g,2.75mmol)在水(7mL)中的溶液,并在室温下搅拌16h来制备化合物453d。这样在后处理并通过反相柱[C18柱,用水(含0.1%HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(453d)(81mg,51%)HCl盐,为浅黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.64(d,J=5.0Hz,1H),8.60-8.53(m,3H),7.87(d,J=1.6Hz,1H),7.79(t,J=5.3Hz,1H),7.59-7.57(m,1H),7.08(d,J=7.6Hz,1H),7.05(s,1H),6.94(s,1H),6.75-6.70(m,1H),5.24(s,2H),4.54(s,2H),4.42-4.32(m,2H),3.52(s,2H),3.30(s,3H),2.29(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-128.62;MS(ES+):465.10(M+1);MS(ES-):463.10(M-1);$C_{26}H_{25}FN_2O_5$.1.25HCl.1.75H_2O的分析计算值:C,57.66;H,5.54;N,5.17;Cl,8.18;实测值:C,57.68;H,5.40;N,5.12;Cl,8.19。

[5180] 方案454

[5181] 

[5182] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(454d)的制备

[5183] 步骤1:((4-(5-(羟甲基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-7-基)吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(454a)的制备

[5184] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(20mL)中的(2-(甲氧基甲基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲醇(278a)(1241mg,3.90mmol),在氮气氛下使用((4-氯吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(271a)(885mg,3.65mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(384mg,0.547mmol)和K_2CO_3(1512mg,10.94mmol)在水(2.4mL)中的溶液,在100℃油浴上加热18h来制备化合物454a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶,用二氯甲烷/甲醇(1:0至19:1)洗脱]纯化后得到((4-(5-(羟甲基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-7-基)吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(454a)(941mg),为棕色胶状物;MS(ES+):399.20(M+1)。

[5185] 步骤2:2-(2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(454b)的制备

[5186] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(20mL)中的((4-(5-(羟甲基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-7-基)吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(454a)(900mg,2.259mmol),使用三苯基膦(889mg,3.39mmol)、2-(2-羟基-4-甲基苯基)乙酸乙酯(269d)(570mg,2.94mmol)和在DCM(20mL)中的(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,1244mg,3.39mmol)制备化合物454b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷/乙酸乙酯中的10%甲醇(1:0至1:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(454b)(374mg,两步19%),为无色胶状物;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.64(dd,J=5.2,0.8Hz,1H),7.85-7.52(m,4H),7.45(t,J=6.0Hz,1H),7.09(d,J=7.5Hz,1H),7.04(s,1H),6.96(s,1H),6.73(d,J=7.4Hz,1H),5.21(s,2H),4.59(s,2H),4.33(d,J=6.1Hz,2H),3.90(q,J=7.1Hz,2H),3.56(s,2H),3.34(s,3H),2.30(s,3H),1.39(s,9H),0.95(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):447.20(M+1)。

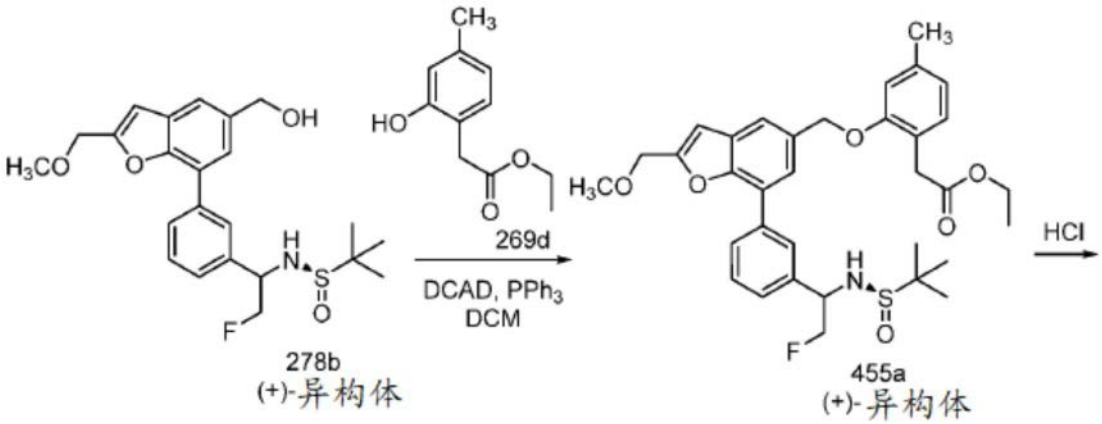
[5187] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(454c)的制备

[5188] 根据方案1的步骤5中报道的程序，由在DCM(25mL)中的2-(2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(454b)(360mg，0.626mmol)，使用TFA(0.931mL，12.53mmol)，并在室温下搅拌20h来制备化合物454c。这样在后处理后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(454c)，其原样用于下一步。MS(ES+):475.20(M+1)。

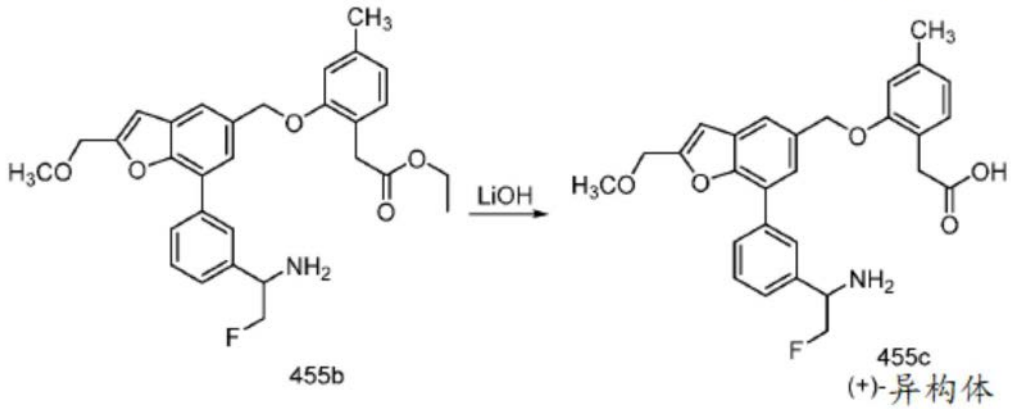
[5189] 步骤4:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(454d)的制备

[5190] 根据方案1的步骤6中报道的程序，由在MeOH(10mL)、THF(10mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(454c)(0.626mmol;来自上面的步骤3)，使用氢氧化锂(214mg，5.01mmol)在水(10mL)中的溶液，并在室温下搅拌19h来制备化合物454d。这样在后处理并通过反相柱[C18柱，用水(含0.1%HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(454d)(161mg，58%)HCl盐，为浅黄色固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ8.79(d，J＝5.3Hz，1H)，8.54(s，3H)，8.06-8.04(m，1H)，7.99(dd，J＝5.3，1.7Hz，1H)，7.83(d，J＝1.5Hz，1H)，7.80(d，J＝1.6Hz，1H)，7.09(d，J＝7.5Hz，1H)，7.05(s，1H)，6.94(s，1H)，6.73(d，J＝7.5Hz，1H)，5.25(s，2H)，4.61(s，2H)，4.41-4.20(m，2H)，3.55(s，2H)，3.34(s，3H)，2.29(s，3H)；MS(ES+):447.20(M+1)；MS(ES-):445.20(M-1)；$C_{26}H_{26}N_2O_5$.1.25HCl.1.75H_2O的分析计算值：C，59.64；H，5.92；N，5.35；Cl，8.46；实测值：C，59.67；H，5.70；N，5.30；Cl，8.67。

[5191] 方案455



[5192]



[5193] (+)-2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(455c)的制备

[5194] 步骤1:(+)-2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-2-氟乙基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(455a)的制备

[5195] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(20mL)中的(+)-(R)-N-(2-氟-1-(3-(5-(羟甲基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-7-基)苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(278b)(1.0g,2.307mmol),使用三苯基膦(0.907g,3.46mmol)、2-(2-羟基-4-甲基苯基)乙酸乙酯(269d)(0.582g,3.00mmol)和(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,1.270g,3.46mmol)在DCM(20mL)中的溶液制备化合物455a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷中的乙酸乙酯(1:0至1:1)洗脱]纯化后得到(+)-2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-2-氟乙基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(455a)(556mg,40%),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.90(s,1H),7.85-7.77(m,1H),7.67(d,J=1.6Hz,1H),7.57(d,J=1.7Hz,1H),7.55-7.50(m,2H),7.09(d,J=7.5Hz,1H),6.99(s,1H),6.97(s,1H),6.75-6.70(m,1H),6.02(d,J=8.1Hz,1H),5.21(s,2H),4.78-4.46(m,5H),3.90(q,J=7.1Hz,2H),3.57(s,2H),3.32(s,3H),2.30(s,3H),1.14(s,9H),0.96(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-217.17;MS(ES+):632.30(M+Na);旋光度$[\alpha]_D$=+4.66(c=0.815,MeOH)。

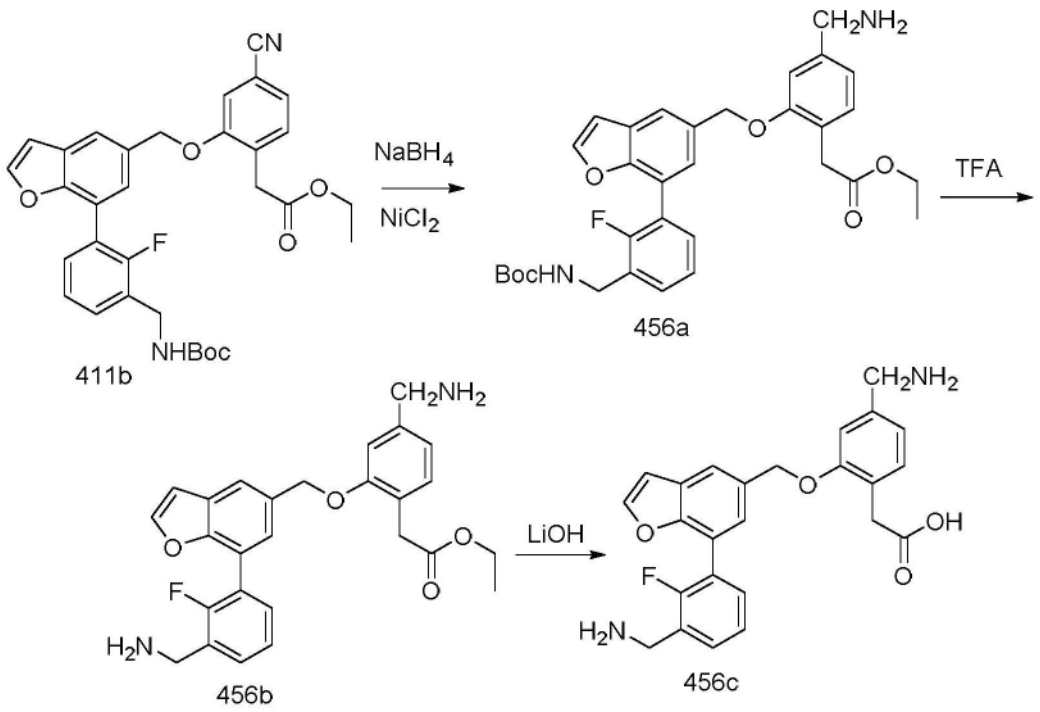
[5196] 步骤2:2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(455b)的制备

[5197] 在室温下向(+)-2-(2-((7-(3-(1-((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)-2-氟乙基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(455a)(470mg,0.771mmol)在THF(15mL)中的搅拌溶液中添加3N HCl水溶液(0.771mL,2.312mmol),并搅拌3h。将反应物真空浓缩至干,得到2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(455b),其原样用于下一步。MS(ES+):506.20(M+1)。

[5198] 步骤3:(+)-2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(455c)的制备

[5199] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各10mL)中的2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(455b)(0.771mmol;来自上面的步骤2),使用水合氢氧化锂(0.264g,6.17mmol)在水(10mL)中的溶液制备化合物455c。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18柱,用水(含0.1%HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱]纯化后得到(+)-2-(2-((7-(3-(1-氨基-2-氟乙基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(455c)(168mg,57%)HCl盐,为浅黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.04(s,1H),7.97(td,J=4.4,1.7Hz,1H),7.73(d,J=1.6Hz,1H),7.68-7.59(m,3H),7.09(d,J=7.5Hz,1H),7.00(s,1H),6.96-6.94(m,1H),6.72(ddd,J=7.5,1.6,0.8Hz,1H),5.23(s,2H),4.99-4.72(m,3H),4.58(s,2H),3.54(s,2H),3.33(s,3H),2.29(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-222.70;MS(ES+):478.20(M+1);MS(ES-):476.20(M-1);$C_{28}H_{28}FNO_5$.0.95HCl.1.75H_2O的分析计算值:C,61.86;H,6.02;N,2.58;Cl,6.19;实测值:C,61.91;H,5.71;N,2.53;Cl,6.07;旋光度$[\alpha]_D$=+14.58(c=0.48,MeOH)。

[5200] 方案456

[5201] 

[5202] 2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(456c)的制备

[5203] 步骤1:2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(456a)的制备

[5204] 根据方案256的步骤2中报道的程序,由在甲醇中的2-(2-((7-(3-((叔丁氧羰基氨基)甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(411b)(310mg,0.555mmol),使用六水合氯化镍(II)(33mg,0.139mmol)和硼氢化钠(126mg,3.33mmol),使用N1-(2-氨乙基)乙烷-1,2-二胺(0.12mL,1.110mmol)进行淬灭制备化合物456a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用氯仿/甲醇(1:0至4:1)洗脱]纯化后得到2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(456a)(141mg),为白色固体;MS(ES+):563.30(M+1)。

[5205] 步骤2:2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(456b)的制备

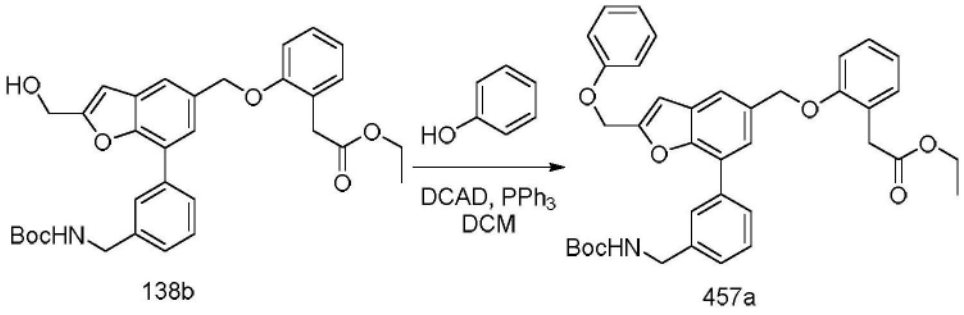
[5206] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(8mL)中的2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(456a)(135mg,0.240mmol),使用TFA(0.356mL,4.80mmol),并在室温下搅拌20h来制备化合物456b。这样在后处理后得到2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(456b),其原样用于下一步;MS(ES+):463.20(M+1)。

[5207] 步骤3:2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(456c)的制备

[5208] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各5mL)中的2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(456b)(0.111g,0.240mmol),使用水合氢氧化锂(0.082g,1.920mmol)在水(5mL)中的溶液,在室温下搅拌

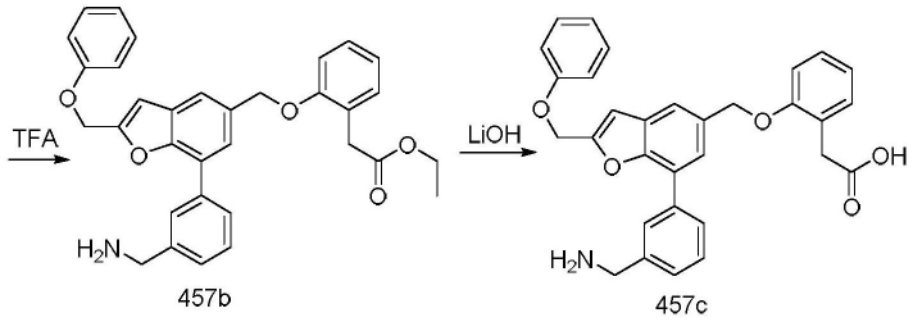
20h来制备化合物456c。这样在后处理并通过反相柱[C18,用水(含0.1%HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱]纯化后得到2-(4-(氨甲基)-2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(456c)(69mg,3步30%)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ 12.25(s,1H),8.57(s,3H),8.50(s,3H),8.07(d,J=2.2Hz,1H),7.85(d,J=1.6Hz,1H),7.75-7.64(m,2H),7.49(s,1H),7.47-7.38(m,2H),7.24(d,J=7.6Hz,1H),7.07(d,J=2.2Hz,1H),7.04-6.98(m,1H),5.27(s,2H),4.17(s,2H),3.99(s,2H),3.58(s,2H);MS(ES+):435.10(M+1);MS(ES-):433.20(M-1);$C_{25}H_{23}FN_2O_4$.2HCl.1.25H_2O的分析计算值:C,56.66;H,5.23;N,5.29;Cl,13.38;实测值:C,56.69;H,4.98;N,5.16;Cl,12.84。

[5209] 方案457



138b 457a

[5210]



457b 457c

[5211] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(苯氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(457c)的制备

[5212] 步骤1:2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(苯氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(457a)的制备

[5213] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(8mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(羟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(138b)(300mg,0.550mmol),使用三苯基膦(216mg,0.825mmol)、苯酚(67.3mg,0.715mmol)和(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,303mg,0.825mmol)在DCM(8mL)中的溶液制备化合物457a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷中的乙酸乙酯(1:0至3:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(苯氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(457a)(202mg,59%),为无色胶状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ 7.75-7.67(m,3H),7.55(d,J=1.7Hz,1H),7.51-7.38(m,2H),7.35-7.19(m,5H),7.13-7.05(m,4H),7.01-6.94(m,1H),6.94-6.88(m,1H),5.30(s,2H),5.22(s,2H),4.22(d,J=6.3Hz,2H),3.91(q,J=7.1Hz,2H),3.62(s,2H),1.38(s,9H),0.96(t,J=7.1Hz,3H)。

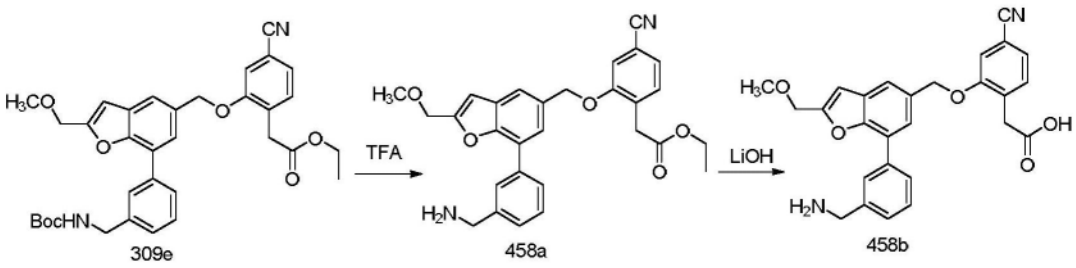
[5214] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(苯氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(457b)的制备

[5215] 根据方案1的步骤5中报道的程序，由在DCM(15mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(苯氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(457a)(190mg，0.306mmol)，使用TFA(0.454mL，6.11mmol)，并在室温下搅拌18h来制备化合物457b。这样在后处理后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(苯氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(457b)，其原样用于下一步；MS(ES+)：522.20(M+1)。

[5216] 步骤3：2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(苯氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(457c)的制备

[5217] 根据方案1的步骤6中报道的程序，由在THF/MeOH(各5mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(苯氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(457b)(0.306mmol；来自上面的步骤2)，使用水合氢氧化锂(105mg，2.448mmol)在水(5mL)中的溶液制备化合物457c。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18柱，用水(含0.1％HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(苯氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(457c)(20mg，13％)HCl盐，为灰白色固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ8.38(s，3H)，7.97-7.94(m，1H)，7.91(dt，J＝7.4，1.7Hz，1H)，7.75(d，J＝1.6Hz，1H)，7.65(d，J＝1.6Hz，1H)，7.62-7.51(m，2H)，7.36-7.28(m，2H)，7.22(d，J＝7.4Hz，2H)，7.13(s，1H)，7.12-7.04(m，3H)，7.02-6.95(m，1H)，6.94-6.85(m，1H)，5.32(s，2H)，5.26(s，2H)，4.12(s，2H)，3.59(s，2H)；MS(ES+)：494.15(M+1)；MS(ES-)：492.20(M-1)。

[5218] 方案458

[5219] 

[5220] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸(458b)的制备

[5221] 步骤1：2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(458a)的制备

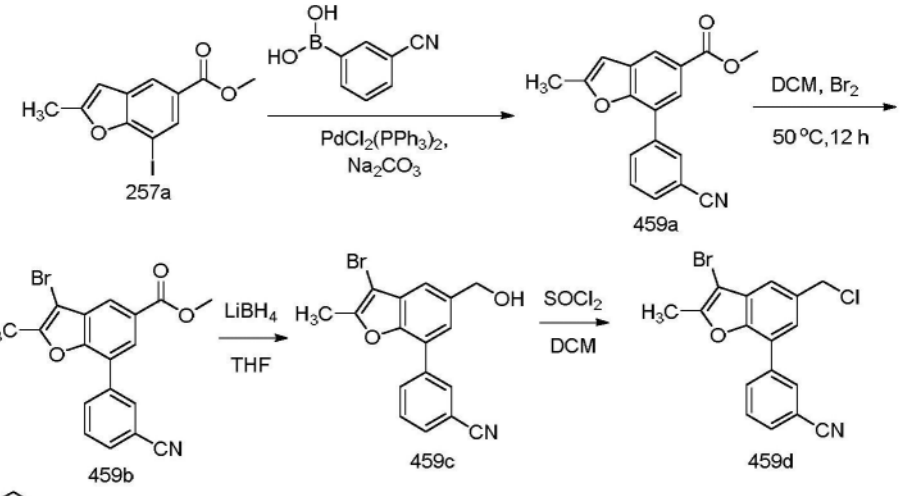
[5222] 根据方案1的步骤5中报道的程序，由在DCM(7.5mL)中的2-(2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(309e)(0.250g，0.427mmol)，使用TFA(7.5mL)制备化合物458a。这样在后处理后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(458a)(0.1g，48％)，为灰白色固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ7.91-7.80(m，2H)，7.69(s，1H)，7.63(s，1H)，7.55(d，J＝8.5Hz，2H)，7.46(dd，J＝12.7，5.6Hz，3H)，7.02(s，1H)，5.31(s，2H)，4.58(s，2H)，4.02(s，2H)，3.92(q，J＝7.1Hz，2H)，3.73(s，2H)，3.33(s，3H)，0.96(t，J＝7.1Hz，3H)。

[5223] 步骤2：2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸(458b)的制备

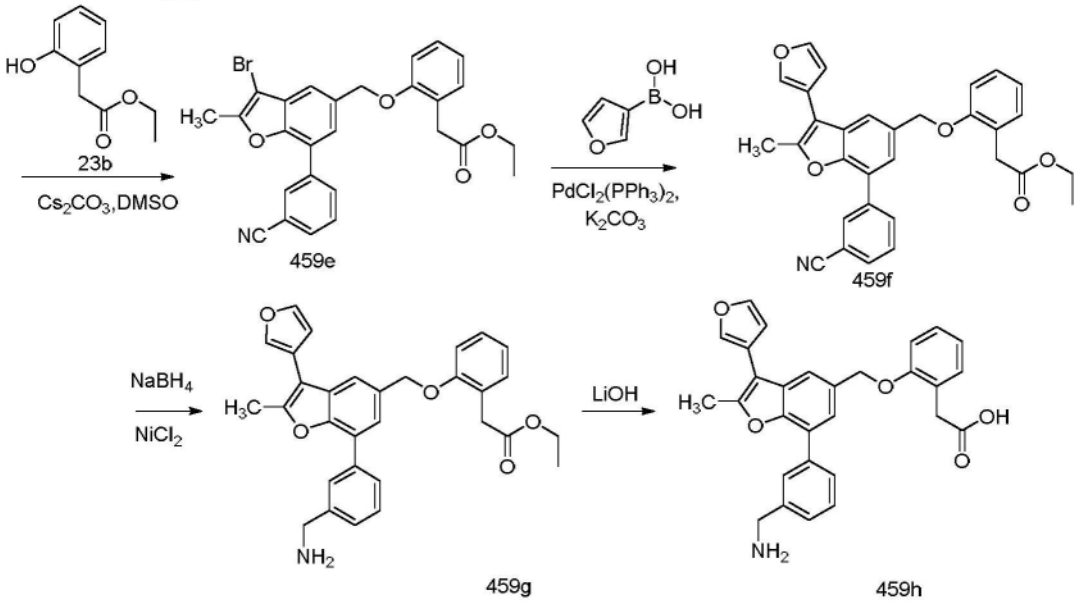
[5224] 根据方案1的步骤6中报道的程序，由在THF/MeOH(各7.5mL)中的2-(2-((7-(3-(氨

甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸乙酯(458a)(0.1g,0.206mmol),使用水合氢氧化锂(0.0173g,0.412mmol)在水(7.5mL)中的溶液,在室温下搅拌2h来制备化合物458b。这样在后处理后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氰基苯基)乙酸(458b)(0.015g,17%)HCl盐,为灰白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.12(s,1H),8.00(d,J=7.9Hz,1H),7.72(d,J=6.0Hz,2H),7.60-7.53(m,1H),7.50(s,1H),7.48-7.42(m,1H),7.36(s,2H),7.02(s,1H),5.34(s,2H),4.58(s,2H),4.09(s,2H),3.58(s,2H),3.33(s,3H)。

[5225] 方案459



[5226]



[5227] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-(呋喃-3-基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(459h)的制备

[5228] 步骤1:7-(3-氰基苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-甲酸甲酯(459a)的制备

[5229] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在乙腈(60mL)中的7-碘-2-甲基苯并呋喃-5-甲酸甲酯(257a)(10g,31.63mmol),使用(3-氰基苯基)硼酸(5.57g,37.96mmol)、Na_2CO_3(310.5g,94.90mmol)在水(20.0mL)中的溶液、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(4.44g,6.32mmol),并在氮气氛和90℃下加热12h来制备化合物459a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用正庚烷中的0至40%乙酸乙酯洗脱)纯化后得到7-(3-氰基苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-甲酸甲酯

(459a)(6.0g,65%),为油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.34-8.27(m,1H),8.24-8.19(m,2H),8.04(d,J=1.7Hz,1H),7.97-7.90(m,1H),7.82-7.71(m,1H),6.91-6.74(m,1H),3.90(s,3H),2.52(s,3H)。

[5230] 步骤2:3-溴-7-(3-氰基苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-甲酸甲酯(459b)的制备

[5231] 根据方案425的步骤2中报道的程序,由在DCM(30mL)中的7-(3-氰基苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-甲酸甲酯(459a)(1.0g,3.43mmol),使用Br_2(540mg,3.43mmol),并在50℃下加热12h来制备化合物459b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用正庚烷中的0至40%乙酸乙酯洗脱)纯化后得到3-溴-7-(3-氰基苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-甲酸甲酯(459b)(1.2g,34%),为灰白色固体;^{1}H NMR(300MHz,氯仿-d)δ8.16-8.05(m,3H),7.99(ddd,J=7.8,1.9,1.3Hz,1H),7.65(dt,J=7.7,1.4Hz,1H),7.56(td,J=7.7,0.6Hz,1H),3.92(s,3H),2.48(s,3H)。

[5232] 步骤3:3-(3-溴-5-(羟甲基)-2-甲基苯并呋喃-7-基)苄腈(459c)的制备

[5233] 根据方案76的步骤2中报道的程序,由在THF(30mL)中的3-溴-7-(3-氰基苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-甲酸甲酯(459b)(1.0g,2.70mmol),使用$LiBH_4$(0.472g,21.60mmol),并在室温下搅拌12h来制备化合物459c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用正庚烷中的40%EtOAc洗脱]纯化后得到3-(3-溴-5-(羟甲基)-2-甲基苯并呋喃-7-基)苄腈(459c)(0.6g,65%),为灰白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.30-8.23(m,1H),8.25-8.12(m,1H),7.91(dt,J=7.8,1.3Hz,1H),7.76(td,J=7.8,0.6Hz,1H),7.57(d,J=1.6Hz,1H),7.45(d,J=1.6Hz,1H),5.37(t,J=5.8Hz,1H),4.68(d,J=5.6Hz,2H),2.50(s,3H)。

[5234] 步骤4:3-(3-溴-5-(氯甲基)-2-甲基苯并呋喃-7-基)苄腈(459d)的制备

[5235] 根据方案257的步骤4中报道的程序,由在DCM(64mL)中的3-(3-溴-5-(羟甲基)-2-甲基苯并呋喃-7-基)苄腈(459c)(3.2g,9.35mmol),使用$SOCl_2$(2.22g,18.70mmol),并在0℃下搅拌反应2h来制备化合物459d。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用正庚烷中的10%EtOAc洗脱)纯化后得到3-(3-溴-5-(氯甲基)-2-甲基苯并呋喃-7-基)苄腈(459d)(3.2g,95%),为灰白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.33-8.26(m,1H),8.26-8.16(m,1H),7.97-7.88(m,1H),7.83-7.71(m,2H),7.63-7.56(m,1H),4.97(s,2H),2.52(s,3H)。

[5236] 步骤5:2-(2-((3-溴-7-(3-氰基苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(459e)的制备

[5237] 根据方案257的步骤6中报道的程序,由3-(3-溴-5-(氯甲基)-2-甲基苯并呋喃-7-基)苄腈(459d)(3.2g,8.87mmol),使用在DMF(32mL)中的2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(1.59g,8.87mmol),使用Cs_2CO_3(2.89g,8.87mmol),并在室温下搅拌12h来制备化合物459e。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用正庚烷中的20%EtOAc洗脱)纯化后得到2-(2-((3-溴-7-(3-氰基苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(459e)(3.2g,72%),为灰白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.30(t,J=1.7Hz,1H),8.23(dt,J=8.0,1.4Hz,1H),7.93(dt,J=7.8,1.4Hz,1H),7.77(t,J=7.8Hz,1H),7.71(d,J=1.6Hz,1H),7.56(d,J=1.6Hz,1H),7.33-7.19(m,2H),7.11(d,J=8.1Hz,1H),6.96-6.85(m,1H),5.28(s,2H),3.96(q,J=7.1Hz,2H),3.64(s,2H),2.52(s,3H),1.00(t,J=7.1Hz,3H)。

[5238] 步骤6:2-(2-((7-(3-氰基苯基)-3-(呋喃-3-基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(459f)的制备

[5239] 根据方案1的步骤3中报道的程序，由在1,4-二噁烷(20mL)中的2-(2-((3-溴-7-(3-氰基苯基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(459e)(504mg,1mmol)，使用呋喃-3-基硼酸(168mg,1.500mmol)、K_2CO_3(415mg,3.00mmol)在水(20.0mL)中的溶液、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(140mg,0.2mmol)，并在氮气氛和100℃下加热16h来制备化合物459f。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶，用己烷/乙酸乙酯(1:0至9:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-氰基苯基)-3-(呋喃-3-基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(459f)(368mg,75%)，为黄色胶状物；^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.35-8.31(m,1H),8.29-8.25(m,1H),8.19-8.17(m,1H),7.95-7.88(m,2H),7.82(d,1H),7.78(t,J＝7.8Hz,1H),7.67-7.65(m,1H),7.30-7.17(m,2H),7.12(d,J＝8.1Hz,1H),6.95(dd,J＝1.8,0.9Hz,1H),6.93-6.86(m,1H),5.27(s,2H),3.88(q,J＝7.1Hz,2H),3.63(s,2H),2.61(s,3H),0.94(t,J＝7.1Hz,3H)。

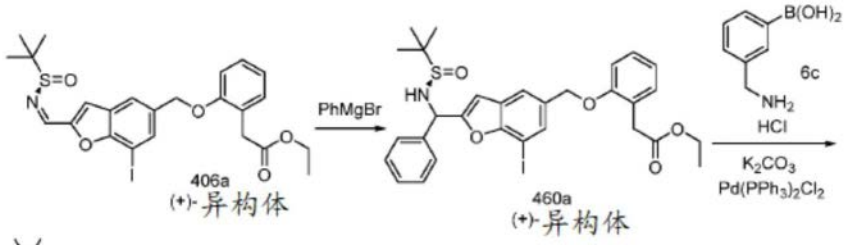
[5240] 步骤7:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-(呋喃-3-基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(459g)的制备

[5241] 根据方案256的步骤2中报道的程序，由在甲醇(20mL)中的2-(2-((7-(3-氰基苯基)-3-(呋喃-3-基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(459f)(350mg,0.712mmol)，使用六水合氯化镍(II)(42mg,0.178mmol)和硼氢化钠(162mg,4.27mmol)，使用N1-(2-氨乙基)乙烷-1,2-二胺(0.154mL,1.424mmol)进行淬灭制备化合物459g。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶，用氯仿/甲醇(1:0至9:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-(呋喃-3-基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(459g)(31mg)，为浅黄色固体；MS(ES+):496.20(M+1)。

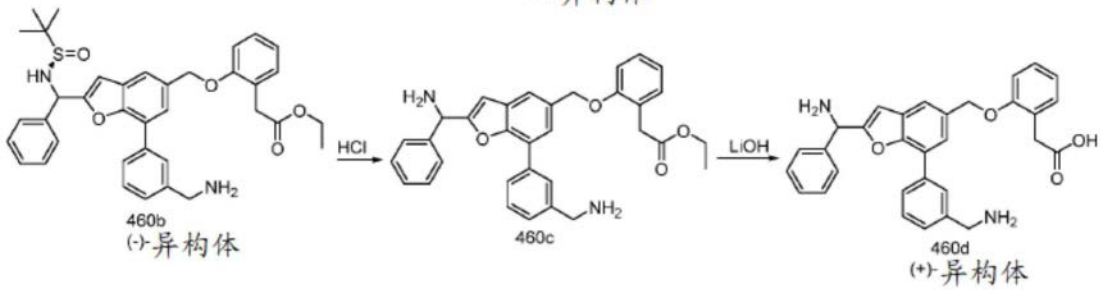
[5242] 步骤8:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-(呋喃-3-基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(459h)的制备

[5243] 根据方案1的步骤6中报道的程序，由在THF/甲醇(各3mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-(呋喃-3-基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(459g)(29mg,0.059mmol)，使用水合氢氧化锂(15mg,0.351mmol)在水(3mL)中的溶液，并在室温下搅拌17h来制备化合物459h。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C-18柱，用水(含0.1%HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-(呋喃-3-基)-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(459h)(12mg,44%)HCl盐，为白色固体；^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.20(s,1H),8.32(s,3H),8.20-8.17(m,1H),7.99-7.96(m,1H),7.96-7.92(m,1H),7.89(t,J＝1.7Hz,1H),7.82-7.80(m,1H),7.66-7.50(m,3H),7.29-7.18(m,2H),7.10(d,J＝8.0Hz,1H),6.95(dd,J＝1.8,0.9Hz,1H),6.93-6.87(m,1H),5.28(s,2H),4.15(s,2H),3.60(s,2H),2.60(s,3H);MS(ES+):468.10(M+1);MS(ES-):466.10(M-1)。

[5244] 方案460



[5245]



[5246] (+)-2-(2-((2-(氨基(苯基)甲基)-7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(460d)的制备

[5247] 步骤1:(+)-2-(2-((2-(((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)(苯基)甲基)-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(460a)的制备

[5248] 向冷却到-8℃的(+)-(R,Z)-2-(2-((2-(((叔丁基亚磺酰基)亚氨基)甲基)-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(406a)(1.4g,2.467mmol)在甲苯(30mL)中的溶液中添加苯基溴化镁(2.467mL,2.467mmol),在-8℃下搅拌2h,并经14h时段使其升温至室温。将反应混合物用饱和NH_4Cl水溶液(60mL)、水(30mL)淬灭,并用乙酸乙酯(120mL)萃取。将有机层用盐水(60mL)洗涤,干燥,过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷/乙酸乙酯(1:0至1:1)洗脱]纯化得到的残留物,得到(+)-2-(2-((2-(((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)(苯基)甲基)-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(460a)(717mg,45%),为无色胶状物;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.68(d,J=1.6Hz,1H),7.62(d,J=1.5Hz,1H),7.59-7.50(m,2H),7.44-7.29(m,3H),7.28-7.16(m,2H),7.05(d,J=8.1Hz,1H),6.90(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.85(d,J=0.8Hz,1H),6.32(d,J=6.5Hz,1H),5.78(d,J=6.4Hz,1H),5.11(s,2H),4.10-3.89(m,2H),3.59(s,2H),1.18(s,9H),1.06(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):646.10(M+1);旋光度$[\alpha]_D$=+5.52(c=0.905,MeOH)。

[5249] 步骤2:(-)-2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)(苯基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(460b)的制备

[5250] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(20mL)中的(+)-2-(2-((2-(((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)(苯基)甲基)-7-碘苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(460a)(480mg,0.744mmol),在氮气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(209mg,1.115mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(104mg,0.149mmol)和K_2CO_3(308mg,2.231mmol)在水(2mL)中的溶液,并在100℃油浴上加热3h来制备化合物460b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用氯仿/甲醇(1:0至9:1)洗脱]纯化后得到(-)-2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)(苯基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(460b)(301mg,65%),为无色胶状物;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.81-7.79(m,1H),7.73-7.68(m,1H),7.61(d,J=1.7Hz,1H),7.55(dt,J=5.6,1.7Hz,3H),7.47-7.18(m,7H),7.11-7.07(m,1H),6.89(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.75(d,J=0.8Hz,1H),6.38(d,J=6.8Hz,1H),5.78(d,J

＝6.7Hz,1H),5.20(s,2H),3.91(q,J＝7.1Hz,2H),3.79(s,2H),3.61(s,2H),1.15(s,9H),0.96(t,J＝7.1Hz,3H);MS(ES+):625.30(M+1);旋光度$[\alpha]_D$＝-12.17(c＝0.115,MeOH)。

[5251] 步骤3:2-(2-((2-(氨基(苯基)甲基)-7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(460c)的制备

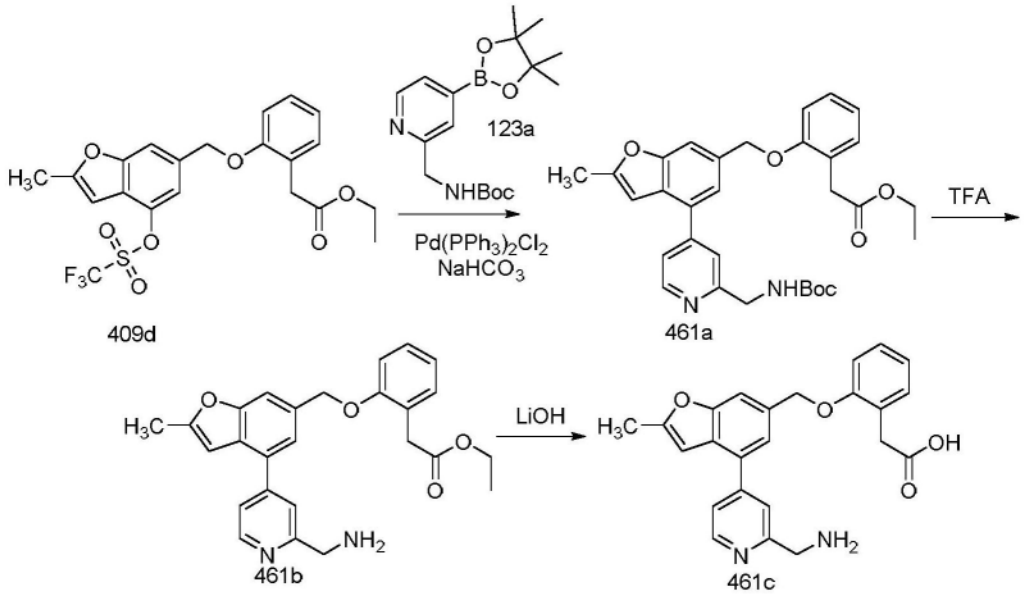
[5252] 根据方案257的步骤10中报道的程序,由在THF(5mL)中的(-)-2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(((R)-1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基(苯基)甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(460b)(280mg,0.448mmol),使用3N HCl水溶液(0.448mL,1.344mmol),并在室温下搅拌4h来制备化合物460c。这样在后处理后得到2-(2-((2-(氨基(苯基)甲基)-7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(460c),其原样用于下一步。

[5253] 步骤4:(+)-2-(2-((2-(氨基(苯基)甲基)-7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(460d)的制备

[5254] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各5mL)中的2-(2-((2-(氨基(苯基)甲基)-7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(460c)(0.448mmol,来自上面的步骤3),使用水合氢氧化锂(123mg,2.87mmol)在水(5mL)中的溶液,并在室温下搅拌18h来制备化合物460d。这样在后处理并通过反相柱[C18,用水(含0.1%HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱]纯化后得到(+)-2-(2-((2-(氨基)苯基)甲基)-7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(460d)(129mg,59%)HCl盐,为白色物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.60(s,3H),8.66(s,3H),8.18(s,1H),7.98-7.87(m,1H),7.79-7.67(m,4H),7.56(d,J＝4.8Hz,2H),7.52-7.39(m,3H),7.27-7.16(m,2H),7.10-7.03(m,1H),6.97(s,1H),6.89(td,J＝7.4,1.1Hz,1H),5.99(s,1H),5.26(s,2H),4.15(s,2H),3.59(s,2H);MS(ES-):491.20(M-1);$C_{31}H_{28}N_2O_4$.2HCl.H_2O的分析计算值:C,63.81;H,5.53;N,4.80;Cl,12.15;实测值:C,63.89;H,5.29;N,4.71;Cl,12.02;旋光度$[\alpha]_D$＝+16.07(c＝0.56,MeOH)。

[5255] 方案461

[5256]



[5257] 2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-甲基苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(461c)的制备

[5258] 步骤1:2-(2-((4-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-2-甲基苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(461a)的制备

[5259] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的2-(2-((2-甲基-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(409d)(515mg,1.090mmol),使用(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)吡啶-2-基)甲基氨基甲酸叔丁酯(123a)(546mg,1.635mmol)、碳酸氢钠(275mg,3.27mmol)在水(1mL)中的溶液、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(230mg,0.327mmol),并在氮气氛和100℃下加热3.5h来制备化合物461a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用DCM中的0-5%甲醇洗脱)、(硅胶,24g,用己烷中的0-50%乙酸乙酯洗脱)纯化两次后得到2-(2-((4-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-2-甲基苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(461a)(404mg,70%收率),为微黄色固体。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.60(dd,J=5.0,0.9Hz,1H),7.66(t,J=1.1Hz,1H),7.58-7.51(m,3H),7.49(d,J=1.3Hz,1H),7.29-7.19(m,2H),7.11-7.07(m,1H),6.91(td,J=7.4,1.1Hz,1H),6.77-6.74(m,1H),5.25(s,2H),4.31(d,J=6.1Hz,2H),3.93(q,J=7.1Hz,2H),3.63(s,2H),2.48(d,J=1.0Hz,3H),1.41(s,9H),0.99(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):531.30(M+1)。

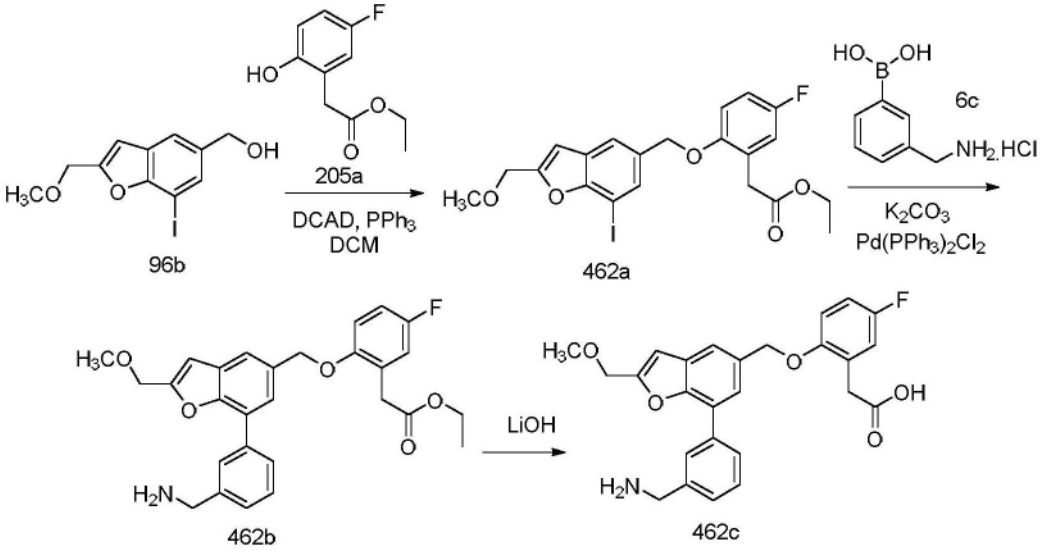
[5260] 步骤2:2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-甲基苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(461b)的制备

[5261] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(25mL)中的2-(2-((4-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-2-甲基苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(461a)(390mg,0.735mmol),使用TFA(0.566mL,7.35mmol)制备化合物461b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的甲醇从0-10%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-甲基苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(461b)(290mg,92%收率),为透明油状物;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.73(d,J=5.1Hz,1H),8.08(s,3H),7.80(s,1H),7.72-7.67(m,2H),7.54(s,1H),7.30-7.20(m,2H),7.09(d,J=8.1Hz,1H),6.95-6.87(m,2H),5.27(s,2H),4.29(s,2H),3.95(q,J=7.1Hz,2H),3.64(s,2H),2.51(s,3H),1.02(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):431.15(M+1)。

[5262] 步骤3:2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-甲基苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(461c)的制备

[5263] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各8mL)中的2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-甲基苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(461b)(280mg,0.650mmol),使用水合氢氧化锂(109mg,2.60mmol)在水(8mL)中的溶液,并在室温下搅拌18h来制备化合物461c。这样在后处理并通过反相柱色谱法(C-18,50g柱,用0.1%HCl/水中的0至100%乙腈洗脱)纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-甲基苯并呋喃-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(461c)(125mg,48%收率)HCl盐,为白色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.73(dd,J=5.2,0.8Hz,1H),8.47(s,3H),7.85-7.82(m,1H),7.75-7.70(m,2H),7.59(d,J=1.3Hz,1H),7.27-7.19(m,2H),7.09-7.04(m,1H),6.94(t,J=1.1Hz,1H),6.90(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.29(s,2H),4.36-4.21(m,2H),3.60(s,2H),2.50(s,3H);$C_{24}H_{22}N_2O_4.1.75HCl.H_2O$的分析计算值:C,59.52;H,5.36;Cl,12.81;N,5.78;实测值:C,59.51;H,5.21;Cl,12.45;N,5.83。

[5264] 方案462

[5265] 

[5266] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(462c)的制备

[5267] 步骤1:2-(5-氟-2-((7-碘-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(462a)的制备

[5268] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(60mL)中的(7-碘-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲醇(96b)(2.00g,6.29mmol),使用三苯基膦(1.786g,6.81mmol)、2-(5-氟-2-羟苯基)乙酸乙酯(205a)(1.038g,5.24mmol)和(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,2.501g,6.81mmol)在DCM(60mL)中的溶液制备化合物462a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,120g,用己烷中的0至20%乙酸乙酯洗脱)纯化后得到2-(5-氟-2-((7-碘-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(462a)(2.18g,84%收率),为透明油状物,其经搁置固化。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.73(d,J=1.6Hz,1H),7.65(d,J=1.5Hz,1H),7.16-7.04(m,4H),5.12(s,2H),4.59-4.52(m,2H),4.03(qd,J=7.1,0.6Hz,2H),3.63(s,2H),3.33(s,3H),1.08(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-123.93;MS(ES+):521.00(M+Na)。

[5269] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(462b)的制备

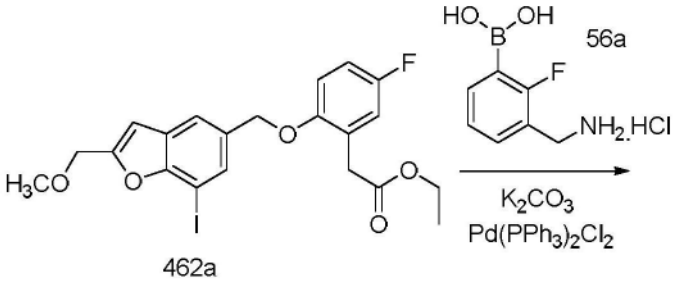
[5270] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(15mL)中的2-(5-氟-2-((7-碘-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(462a)(400mg,0.803mmol),使用(3-(氨甲基)苯基)硼酸盐酸盐(6c)(226mg,1.204mmol)、碳酸钾(333mg,2.408mmol)在水(1.8mL)中的溶液、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(113mg,0.161mmol),并在氮气氛和100℃下加热3h来制备化合物462b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,12g,用DCM中的0至5%甲醇洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(462b)(70mg,19%收率);^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.78(d,J=1.8Hz,1H),7.71(dt,J=7.6,1.6Hz,1H),7.64(d,J=1.6Hz,1H),7.55(d,J=1.7Hz,1H),7.47(t,J=7.6Hz,1H),7.43-7.37(m,1H),7.17-7.03(m,3H),6.98(s,1H),5.21(s,2H),4.57(s,2H),3.94(q,J=7.1Hz,2H),3.81(s,2H),3.64(s,2H),3.32(s,3H),0.99(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F

NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-124.07;MS(ES+):478.20(M+1)。

[5271] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(462c)的制备

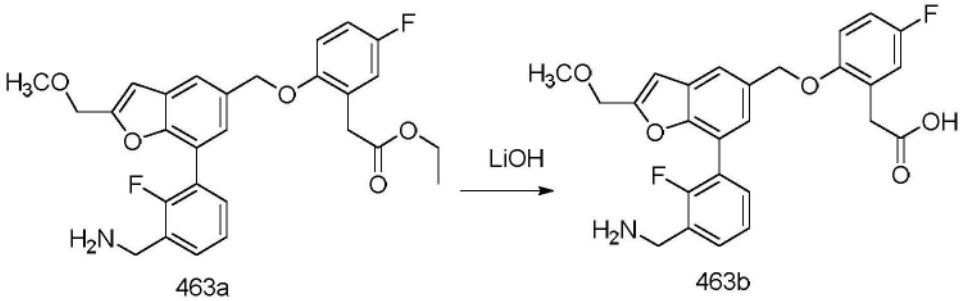
[5272] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/甲醇(各5mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(462b)(66mg,0.138mmol),使用水合氢氧化锂(36mg,0.829mmol)在水(5mL)中的溶液,并在室温下搅拌16h来制备化合物462c。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C-18柱,用水(0.1%HCl)/乙腈从0至70%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(462c)(30mg,48%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.40(s,3H),7.95(d,J=1.7Hz,1H),7.93-7.87(m,1H),7.71(d,J=1.6Hz,1H),7.65-7.51(m,3H),7.15-7.05(m,3H),7.00(s,1H),5.23(s,2H),4.58(s,2H),4.13(s,2H),3.61(s,2H),3.32(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-124.07;MS(ES+):450.2(M+1);$C_{26}H_{24}FNO_5$.HCl.H_2O的分析计算值:C,61.97;H,5.40;Cl,7.04;N,2.78;实测值:C,62.00;H,5.27;Cl,6.91;N,2.84。

[5273] 方案463



462a

[5274]



463a 463b

[5275] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(463b)的制备

[5276] 步骤1:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(463a)的制备

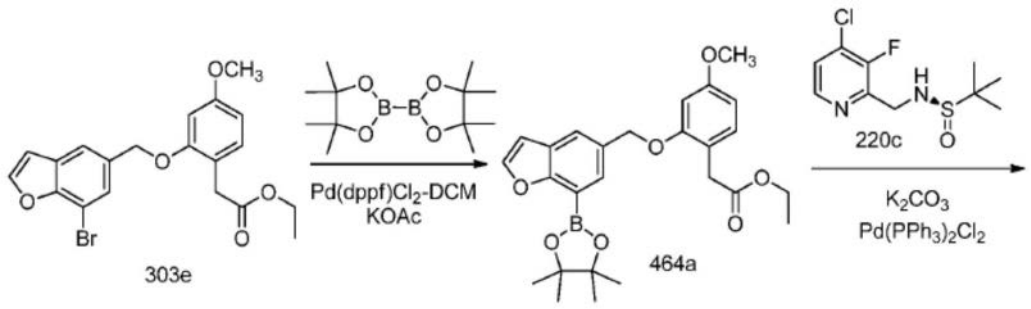
[5277] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(15mL)中的2-(5-氟-2-((7-碘-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(462a)(400mg,0.803mmol),使用3-(氨甲基)-2-氟苯基硼酸盐酸盐(56a)(136mg,0.803mmol)、碳酸钾(333mg,2.408mmol)在水(1.8mL)中的溶液、Pd(PPh_3)$_2$$Cl_2$(113mg,0.161mmol),并在氮气氛和100℃下加热3h来制备化合物463a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用DCM中的0-7%甲醇洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(463a)(127mg,32%收率),为棕色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.70

(d,J＝1.7Hz,1H),7.60(t,J＝7.2Hz,1H),7.44(t,J＝6.5Hz,1H),7.38(s,1H),7.32(t,J＝7.6Hz,1H),7.15-7.07(m,3H),6.99(s,1H),5.19(s,2H),4.51(s,2H),3.91(q,J＝7.1Hz,2H),3.83(s,2H),3.63(s,2H),3.32(s,3H),0.99(t,J＝7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-121.95,-124.03;MS(ES+):496.10(M+1)。

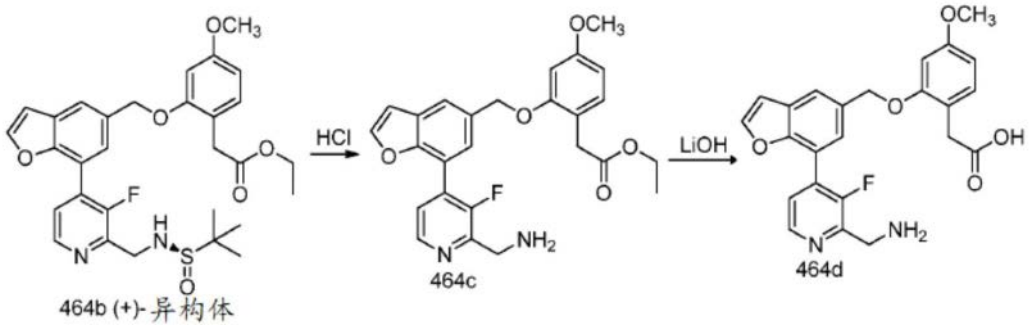
[5278] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(463b)的制备

[5279] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/甲醇(各5mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(463a)(120mg,0.242mmol),使用水合氢氧化锂(62mg,1.453mmol)在水(5mL)中的溶液,并在室温下搅拌16h来制备化合物463b。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C-18柱,用水(0.1%HCl)/乙腈从0至70%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(463b)(84mg,74%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.61(s,3H),7.77(d,J＝1.6Hz,1H),7.74-7.62(m,2H),7.47-7.38(m,2H),7.15-7.02(m,3H),7.00(s,1H),5.22(s,2H),4.52(s,2H),4.17(s,2H),3.59(s,2H),3.29(s,3H);^{19}FNMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.68,-124.03;MS(ES+):468.10(M+1);$C_{26}H_{23}F_2NO_5$.HCl.1.25H_2O的分析计算值:C,59.32;H,5.07;Cl,6.73;N,2.66;实测值:C,59.55;H,4.93;N,2.74;Cl,6.81。

[5280] 方案464



[5281]



[5282] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(464d)的制备

[5283] 步骤1:2-(4-甲氧基-2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(464a)的制备

[5284] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(303e)(4.0g,9.54mmol),在氮气氛下使用双(频哪醇合)二硼(3.63g,14.31mmol)、乙酸钾(2.81g,28.6mmol)和在无水二噁烷(100mL)中的Pd(dppf)Cl_2-DCM

(0.779g,0.954mmol),并在90℃下加热12h来制备化合物464a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,120g,用己烷中的0至15%乙酸乙酯洗脱)纯化后得到2-(4-甲氧基-2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(464a)(3.61g,81%收率);^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.06(d,J=2.2Hz,1H),7.83(d,J=1.9Hz,1H),7.65(d,J=1.9Hz,1H),7.10(d,J=8.3Hz,1H),6.97(d,J=2.3Hz,1H),6.68(d,J=2.4Hz,1H),6.48(dd,J=8.3,2.4Hz,1H),5.16(s,2H),3.99(q,J=7.1Hz,2H),3.74(s,3H),3.50(s,2H),1.34(s,12H),1.10-1.00(m,3H)。

[5285] 步骤2:(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(464b)的制备

[5286] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(30mL)中的2-(4-甲氧基-2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(464a)(1.00g,2.144mmol),在氮气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(220c)(0.681g,2.57mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(Pd(PPh_3)$_2Cl_2$)(0.226g,0.322mmol)和K_2CO_3(0.889g,6.43mmol)在水(3mL)中的溶液,在90℃油浴上加热3h来制备化合物464b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用DCM中的0至3.5%甲醇洗脱)纯化后得到(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(464b)(689mg,57%收率),为胶状浅棕色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.52(d,J=4.9Hz,1H),8.09(d,J=2.2Hz,1H),7.85(d,J=1.6Hz,1H),7.67(t,J=5.2Hz,1H),7.52(s,1H),7.16-7.02(m,2H),6.70(d,J=2.4Hz,1H),6.49(dd,J=8.3,2.4Hz,1H),5.86(t,J=5.8Hz,1H),5.24(s,2H),4.41(dd,J=5.9,2.0Hz,2H),3.90(q,J=7.1Hz,2H),3.74(s,3H),3.53(s,2H),1.11(s,9H),0.97(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-127.99;MS(ES+):569.20(M+1);旋光度$[\alpha]_D$=+28.27(c=0.375,MeOH)。

[5287] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(464c)的制备

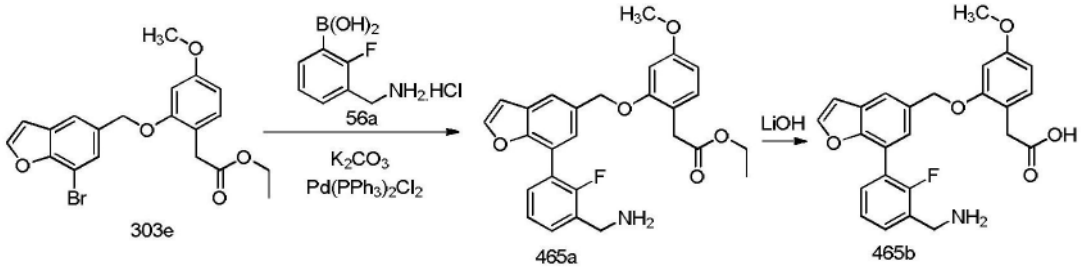
[5288] 根据方案305的步骤3中报道的程序,由在THF(15mL)中的(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(464b)(650mg,1.143mmol),使用HCl(3M水溶液;1.143mL,3.43mmol),并在室温下搅拌2h来制备化合物464c。这样在后处理后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(464c),其原样用于下一步;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.68-8.52(m,5H),8.12(d,J=2.2Hz,1H),7.88(d,J=1.6Hz,1H),7.80(t,J=5.3Hz,1H),7.55(d,J=1.6Hz,1H),7.16-7.07(m,2H),6.69(d,J=2.4Hz,1H),6.49(dd,J=8.3,2.4Hz,1H),5.25(s,2H),3.91(q,J=7.1Hz,2H),3.74(s,3H),3.53(s,2H),0.98(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-128.55;MS(ES+):465.15(M+1)。

[5289] 步骤4:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(464d)的制备

[5290] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各10mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(464c)(1.143mmol;来自上面的步骤3),使用氢氧化锂(392mg,9.14mmol)在水(10mL)中的溶液制

备化合物464d。这样在后处理并通过反相柱[C18柱,用水(含0.1%HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(464d)(353mg,71%)HCl盐,为浅黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.23(s,1H),8.66-8.59(m,4H),8.12(d,J=2.2Hz,1H),7.91(d,J=1.6Hz,1H),7.80(t,J=5.3Hz,1H),7.61-7.58(m,1H),7.15-7.06(m,2H),6.68(d,J=2.4Hz,1H),6.48(dd,J=8.3,2.4Hz,1H),5.27(s,2H),4.44-4.24(m,2H),3.73(s,3H),3.50(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-128.40;MS(ES+):437.10(M+1);MS(ES-):435.10(M-1);$C_{24}H_{21}FN_2O_5$.1.1HCl.1.25H_2O的分析计算值:C,57.76;H,4.97;N,5.61;Cl,7.81;实测值:C,57.56;H,5.09;N,5.64;Cl,7.95。

[5291] 方案465

[5292] 

[5293] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(465b)的制备

[5294] 步骤1:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(465a)的制备

[5295] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(303e)(300mg,0.716mmol),在氮气氛下使用3-(氨甲基)-2-氟苯基硼酸盐酸盐(56a)(220mg,1.073mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(Pd(PPh_3)$_2Cl_2$)(75mg,0.107mmol)和K_2CO_3(297mg,2.147mmol)在水(0.5mL)中的溶液,在90℃油浴上加热3h来制备化合物465a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用DCM中的0至5%甲醇洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(465a)(138mg,42%收率),为透明油状物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.05(d,J=2.2Hz,1H),7.75(d,J=1.7Hz,1H),7.63-7.56(m,1H),7.45(td,J=7.4,1.9Hz,1H),7.40(s,1H),7.31(t,J=7.6Hz,1H),7.10(d,J=8.3Hz,1H),7.05(d,J=2.2Hz,1H),6.70(d,J=2.4Hz,1H),6.48(dd,J=8.3,2.4Hz,1H),5.22(s,2H),3.89(q,J=7.1Hz,2H),3.83(s,2H),3.74(s,3H),3.52(s,2H),0.97(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-121.75;MS(ES+):464.10(M+1)。

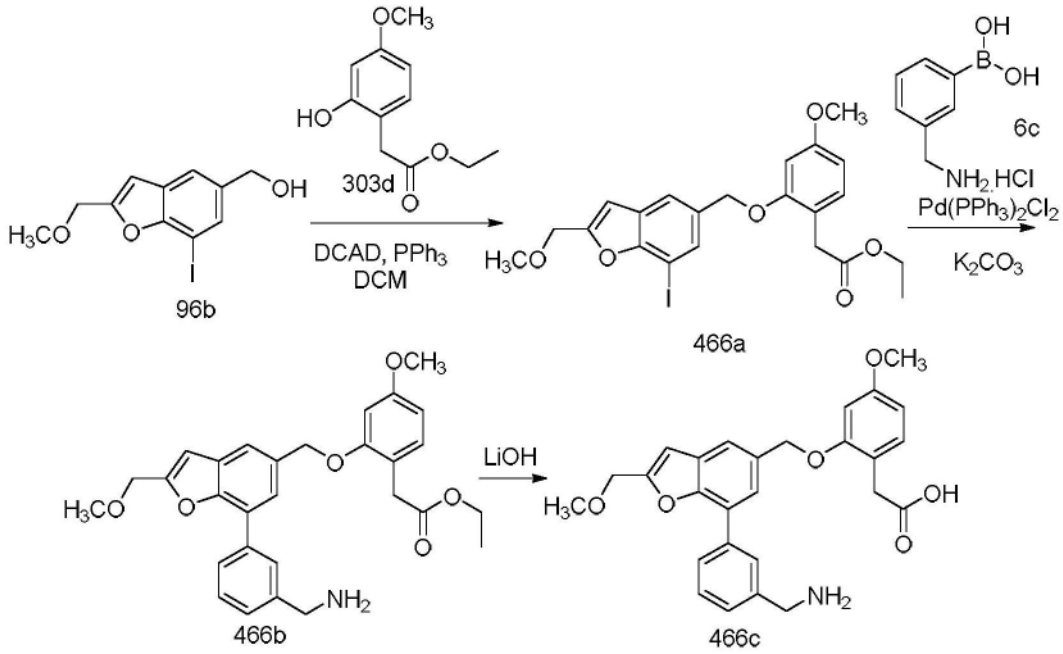
[5296] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(465b)的制备

[5297] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各5mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(465a)(125mg,0.270mmol),使用氢氧化锂(69mg,1.618mmol)在水(5mL)中的溶液制备化合物465b。这样在后处理并通过反相柱[C18柱,用水(含0.1%HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(465b)(104mg,

89％收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.03(s,3H),8.06(d,J＝2.2Hz,1H),7.82(d,J＝1.6Hz,1H),7.75-7.62(m,2H),7.47-7.45(m,1H),7.42(t,J＝7.7Hz,1H),7.10(d,J＝8.3Hz,1H),7.06(d,J＝2.2Hz,1H),6.67(d,J＝2.4Hz,1H),6.48(dd,J＝8.3,2.4Hz,1H),5.25(s,2H),4.17(s,2H),3.73(s,3H),3.49(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.42;MS(ES+):436.10(M+1);$C_{25}H_{22}FNO_5$.HCl.0.75H_2O的分析计算值:C,61.86;H,5.09;Cl,7.30;N,2.89;实测值:C,61.53;H,5.23;N,2.92;Cl,7.62。

[5298] 方案466

[5299]



[5300] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(466c)的制备

[5301] 步骤1:2-(2-((7-碘-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(466a)的制备

[5302] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(60mL)中的(7-碘-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲醇(96b)(2.00g,6.29mmol),使用三苯基膦(1.786g,6.81mmol)、2-(2-羟基-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(303d)(1.101g,5.24mmol)和(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,2.501g,6.81mmol)在DCM(60mL)中的溶液制备化合物466a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,120g,用己烷中的0至20％乙酸乙酯洗脱)纯化后得到2-(2-((7-碘-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(466a)(2.24g,84％收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.73(d,J＝1.5Hz,1H),7.66(d,J＝1.5Hz,1H),7.11(d,J＝8.3Hz,1H),7.07(s,1H),6.65(d,J＝2.4Hz,1H),6.48(dd,J＝8.3,2.4Hz,1H),5.13(s,2H),4.56(s,2H),4.07-3.94(m,2H),3.74(s,3H),3.52(s,2H),3.33(s,3H),1.08(t,J＝7.1Hz,3H);MS(ES+):511.00(M+1)。

[5303] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(466b)的制备

[5304] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(15mL)中的2-(2-((7-碘-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(466a)(500mg,0.980mmol),使

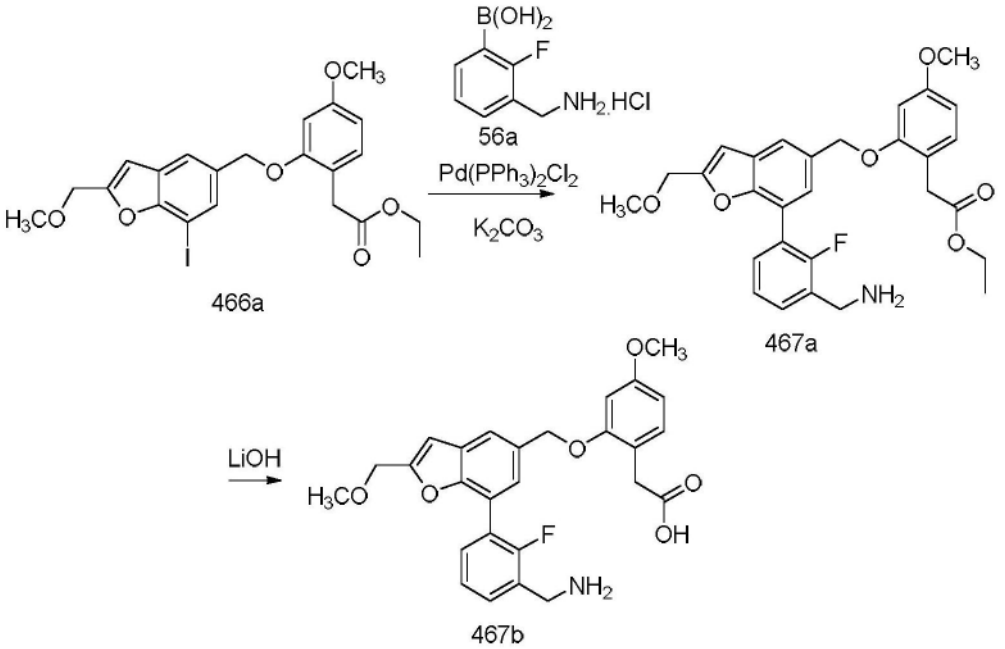
用(3-(氨甲基)苯基)硼酸盐酸盐(6c)(275mg,1.470mmol)、碳酸钾(406mg,2.94mmol)在水(1.8mL)中的溶液、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(138mg,0.196mmol),并在氮气氛和100℃下加热3h来制备化合物466b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用DCM中的0至10%甲醇洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(466b)(375mg,78%收率),为棕色油状物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ 7.78(d,J=1.9Hz,1H),7.71(dt,J=7.6,1.6Hz,1H),7.65(d,J=1.6Hz,1H),7.56(d,J=1.7Hz,1H),7.47(t,J=7.6Hz,1H),7.40(d,J=7.8Hz,1H),7.11(d,J=8.3Hz,1H),6.99(s,1H),6.69(d,J=2.4Hz,1H),6.48(dd,J=8.3,2.4Hz,1H),5.76(s,2H),5.22(s,2H),4.57(s,2H),3.92(q,J=7.1Hz,2H),3.81(s,3H),3.74(s,3H),3.54(s,2H),0.98(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):490.20(M+1)。

[5305] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(466c)的制备

[5306] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/甲醇(5mL,各1:1)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(466b)(350mg,0.715mmol),使用水合氢氧化锂(184mg,4.29mmol)在水(5mL)中的溶液,并在室温下搅拌16h来制备化合物466c。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C-18柱,用水(含0.1% HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(466c)(175mg,53.0%收率)HCl盐,为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.72(s,3H),7.99-7.96(m,1H),7.95-7.88(m,1H),7.72(d,J=1.6Hz,1H),7.64(d,J=1.7Hz,1H),7.62-7.54(m,2H),7.11(d,J=8.3Hz,1H),7.00(s,1H),6.67(d,J=2.4Hz,1H),6.48(dd,J=8.3,2.4Hz,1H),5.25(s,2H),4.58(s,2H),4.12(s,2H),3.73(s,3H),3.51(s,2H),3.33(s,3H);MS(ES+):462.10(M+1);MS(ES-):460.20(M-1);$C_{27}H_{27}NO_6$.HCl.0.5H_2O的分析计算值:C,63.97;H,5.77;N,2.76;Cl,6.99;实测值:C,63.90;H,5.65;N,2.74;Cl,6.84。

[5307] 方案467

[5308]



[5309] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(467b)的制备

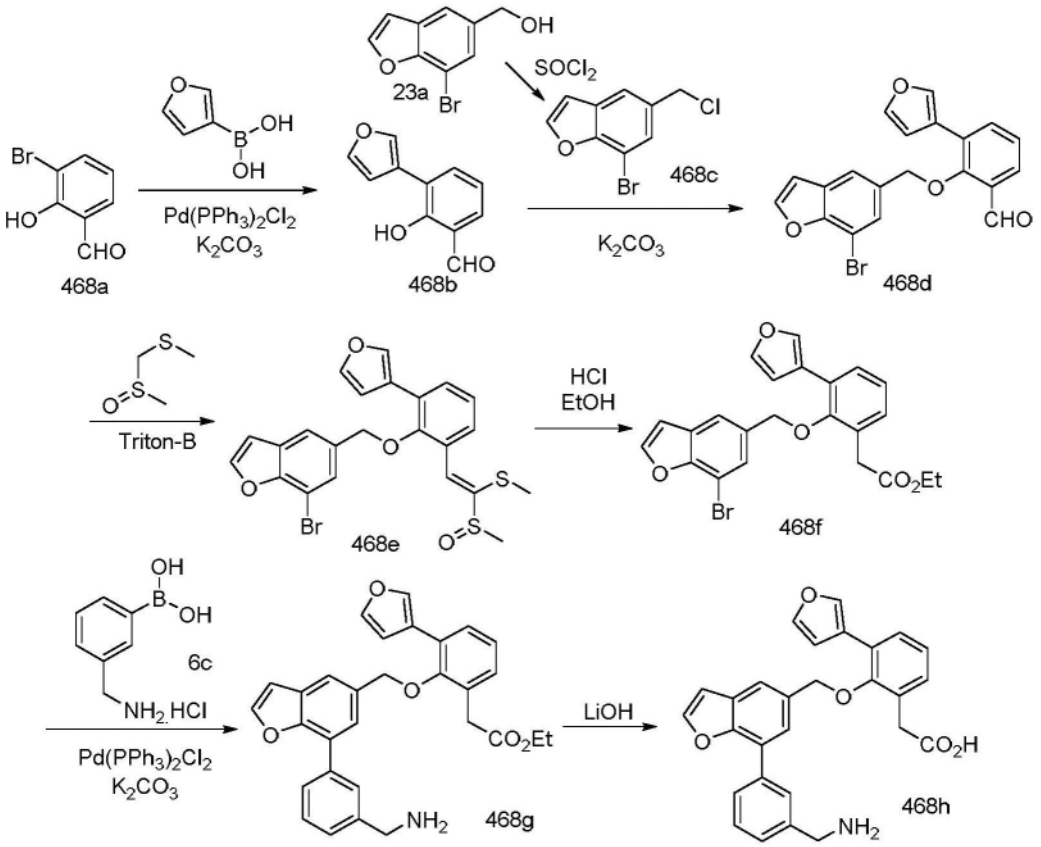
[5310] 步骤1:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(467a)的制备

[5311] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(15mL)中的2-(2-((7-碘-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(466a)(500mg,0.980mmol),使用3-(氨甲基)-2-氟苯基硼酸盐酸盐(56a)(166mg,0.980mmol)、碳酸钾(406mg,2.94mmol)在水(1.8mL)中的溶液、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(138mg,0.196mmol),并在氮气氛和100℃下加热3h来制备化合物467a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用DCM中的0-7%甲醇洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(467a)(227mg,46%收率),为棕色油状物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.71(d,J=1.7Hz,1H),7.63-7.54(m,1H),7.44(td,J=7.4,1.9Hz,1H),7.39(t,J=1.3Hz,1H),7.31(t,J=7.6Hz,1H),7.10(d,J=8.3Hz,1H),6.98(s,1H),6.70(d,J=2.4Hz,1H),6.48(dd,J=8.3,2.4Hz,1H),5.21(s,2H),4.52(s,2H),3.90(q,J=7.1Hz,2H),3.83(s,2H),3.74(s,3H),3.52(s,2H),3.29(s,3H),0.99(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-121.97;MS(ES+):508.20(M+1)。

[5312] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(467b)的制备

[5313] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/甲醇(各5mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(467a)(200mg,0.394mmol),使用水合氢氧化锂(101mg,2.364mmol)在水(5mL)中的溶液,并在室温下搅拌16h来制备化合物467b。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C-18柱,用水(含0.1%HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(467b)(76mg,40%收率)的HCl盐,为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.87(s,3H),7.78(d,J=1.6Hz,1H),7.73-7.61(m,2H),7.51-7.37(m,2H),7.10(d,J=8.3Hz,1H),7.00(s,1H),6.67(d,J=2.4Hz,1H),6.48(dd,J=8.3,2.4Hz,1H),5.24(s,2H),4.52(s,2H),4.17(s,2H),3.73(s,3H),3.49(s,2H),3.29(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.66;MS(ES+):480.20(M+1);MS(ES-):478.20(M-1);$C_{27}H_{26}FNO_6$.HCl.0.5H_2O的分析计算值:C,61.77;H,5.38;N,2.67;Cl,6.75;实测值:C,61.67;H,5.37;N,2.64;Cl,6.66。

[5314] 方案468

[5315] 

[5316] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-(呋喃-3-基)苯基)乙酸(468h)的制备

[5317] 步骤1:3-(呋喃-3-基)-2-羟基苯甲醛(468b)的制备

[5318] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(15mL)中的3-溴-2-羟基苯甲醛(468a)(1.0g,4.97mmol;CAS#1829-34-1),在N_2气氛下使用呋喃-3-基硼酸(0.835g,7.46mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(0.349g,0.497mmol)和3.3M K_2CO_3水溶液(4.52mL,14.92mmol),在100℃油浴上加热16h来制备化合物468b。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用己烷中的0-1%EtOAc洗脱)纯化后得到3-(呋喃-3-基)-2-羟基苯甲醛(468b)(0.69g,74%收率),为透明黄色油状物,其经在真空下干燥固化;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ11.78(s,1H),10.06(s,1H),8.25(dd,J=1.6,0.8Hz,1H),7.98(dd,J=7.7,1.7Hz,1H),7.78(t,J=1.7Hz,1H),7.73(dd,J=7.7,1.7Hz,1H),7.16(t,J=7.7Hz,1H),7.09(dd,J=2.0,0.9Hz,1H)。

[5319] 步骤3:7-溴-5-(氯甲基)苯并呋喃(468c)的制备

[5320] 根据方案257的步骤4中报道的程序,由在DCM(100mL)中的(7-溴苯并呋喃-5-基)甲醇(23a)(5.00g,22.02mmol),使用$SOCl_2$(3.21mL,44.0mmol)、DMF(0.3mL),并在室温下搅拌反应5h来制备化合物468c。这样在后处理后得到7-溴-5-(氯甲基)苯并呋喃(468c)(4.88g,90%收率),为灰白色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.16(d,J=2.2Hz,1H),7.77(d,J=1.6Hz,1H),7.66(d,J=1.6Hz,1H),7.12(d,J=2.2Hz,1H),4.88(s,2H)。

[5321] 步骤3:2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-(呋喃-3-基)苯甲醛(468d)的制备

[5322] 根据方案152的步骤2中报道的程序,由3-(呋喃-3-基)-2-羟基苯甲醛(468b)(0.69g,3.67mmol),使用7-溴-5-(氯甲基)苯并呋喃(468c)(0.9g,3.67mmol)和在DMF

(20mL)中的K_2CO_3(1.52g,11.0mmol),并在室温下搅拌16h来制备化合物468d。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用己烷中的0-5%EtOAc洗脱)纯化后得到2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-(呋喃-3-基)苯甲醛(468d)(0.82g,56%收率),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.19(d,J=0.8Hz,1H),8.23-8.09(m,2H),7.95(dd,J=7.7,1.8Hz,1H),7.82(t,J=1.7Hz,1H),7.76-7.63(m,2H),7.56(d,J=1.5Hz,1H),7.39(td,J=7.7,0.8Hz,1H),7.11(d,J=2.2Hz,1H),7.02(dd,J=1.9,0.8Hz,1H),4.99(s,2H);MS(ES+):397/399(M+1)。

[5323] 步骤4:7-溴-5-((2-(呋喃-3-基)-6-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)苯氧基)甲基)苯并呋喃(468e)的制备

[5324] 根据方案266的步骤3中报道的程序,由在THF(20mL)中的2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-(呋喃-3-基)苯甲醛(468d)(0.82g,2.064mmol),使用甲基(甲基亚磺酰基甲基)硫烷(0.410g,3.30mmol)、Triton-B(在甲醇中40重量%)(0.432g,1.032mmol),并在70℃下加热16h来制备化合物468e。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用己烷中的0-40%EtOAc洗脱)纯化后得到7-溴-5-((2-(呋喃-3-基)-6-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)苯氧基)甲基)苯并呋喃(468e)(0.67g,65%收率),为淡黄色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.14(d,J=2.2Hz,1H),8.11(dt,J=1.6,0.9Hz,1H),7.97(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),7.85(s,1H),7.82-7.77(m,1H),7.73-7.64(m,2H),7.59(d,J=1.4Hz,1H),7.33(t,J=7.7Hz,1H),7.10(dd,J=2.2,0.9Hz,1H),7.00(dd,J=1.9,0.9Hz,1H),4.83-4.71(m,2H),2.71(d,J=0.9Hz,3H),2.28(d,J=0.9Hz,3H);MS(ES+):503/505(M+1)。

[5325] 步骤5:2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-(呋喃-3-基)苯基)乙酸乙酯(468f)的制备

[5326] 根据方案266的步骤4中报道的程序,由在EtOH(20mL)中的7-溴-5-((2-(呋喃-3-基)-6-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)苯氧基)甲基)苯并呋喃(468e)(0.67g,1.331mmol),使用在二噁烷中的4M HCl(1.664mL,6.65mmol),并在80℃下加热16h来制备化合物468f。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用己烷中的0-5%EtOAc洗脱)纯化后得到2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-(呋喃-3-基)苯基)乙酸乙酯(468f)(474mg,78%收率),为无色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.15(d,J=2.1Hz,1H),8.08-8.02(m,1H),7.77(t,J=1.7Hz,1H),7.65(d,J=1.5Hz,1H),7.58-7.49(m,2H),7.26(dd,J=7.6,1.9Hz,1H),7.19(t,J=7.5Hz,1H),7.13(d,J=2.2Hz,1H),6.94(dd,J=1.9,0.8Hz,1H),4.74(s,2H),4.04(q,J=7.1Hz,2H),3.73(s,2H),1.11(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):455/457(M+1)。

[5327] 步骤6:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-(呋喃-3-基)苯基)乙酸乙酯(468g)的制备

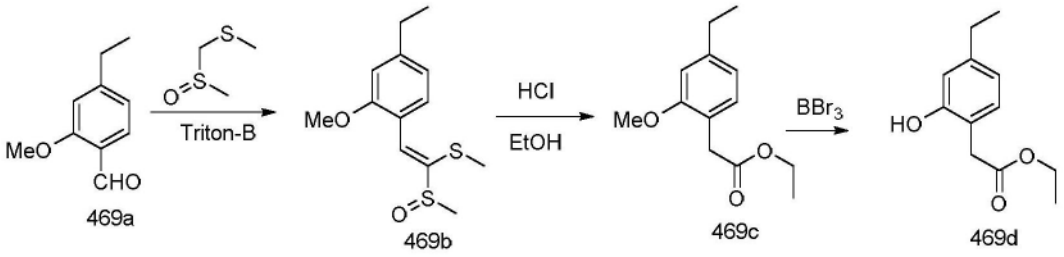
[5328] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)/水(1mL)中的2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-(呋喃-3-基)苯基)乙酸乙酯(468f)(109mg,0.239mmol),在N_2气氛下使用3-(氨甲基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(67mg,0.359mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(17mg,0.024mmol)和3.3M K_2CO_3水溶液(0.218mL,0.718mmol),在100℃油浴上加热16h来制备化合物468g。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶12g,用DCM中的甲醇从0-6%洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-(呋喃-

3-基)苯基)乙酸乙酯(468g)(81mg,70%收率),为无色油状物,其原样用于下一反应;MS(ES+):482(M+1)。

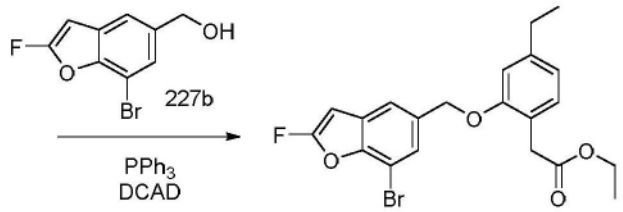
[5329] 步骤7:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-(呋喃-3-基)苯基)乙酸(468h)的制备

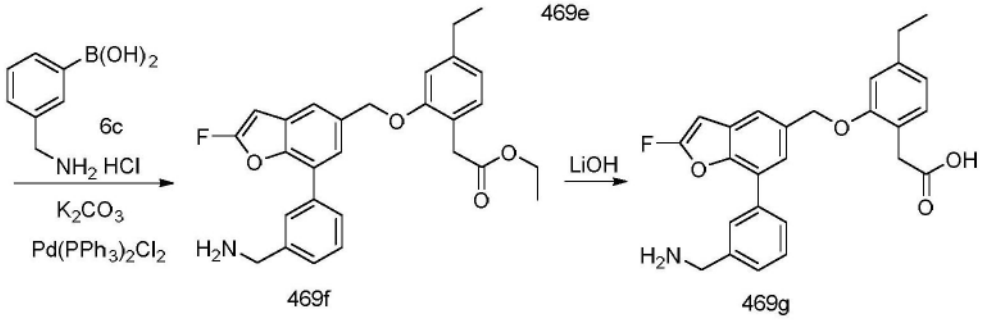
[5330] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(3mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-(呋喃-3-基)苯基)乙酸乙酯(468g)(81mg,0.168mmol),使用氢氧化锂的2M水溶液(0.421mL,0.841mmol)制备化合物468h。这样在后处理并通过反相柱[C18(100g),用含0.1%HCl的H_2O中的0-60%MeCN洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-(呋喃-3-基)苯基)乙酸(468h)(70mg,92%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.12(d,J=2.2Hz,1H),8.09(dd,J=1.6,0.8Hz,1H),7.97(d,J=1.8Hz,1H),7.90(dt,J=7.6,1.6Hz,1H),7.78(t,J=1.7Hz,1H),7.71(d,J=1.6Hz,1H),7.62(t,J=7.6Hz,1H),7.58-7.49(m,3H),7.27(dd,J=7.6,1.9Hz,1H),7.19(t,J=7.5Hz,1H),7.10(d,J=2.2Hz,1H),6.99(dd,J=1.9,0.8Hz,1H),4.82(s,2H),4.15(s,2H),3.70(s,2H);MS(ES+):454(M+1),(ES-):452(M-1);$C_{28}H_{23}NO_5$·HCl·1.5H_2O的分析计算值:C,65.05;H,5.26;Cl,6.86;N,2.71;实测值:C,65.11;H,5.21;Cl,6.99;N,2.78。

[5331] 方案469



[5332]





[5333] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸(469g)的制备

[5334] 步骤1:(2-(4-乙基-2-甲氧基苯基)-1-(甲基亚磺酰基)乙烯基)(甲基)硫烷(469b)的制备

[5335] 根据方案266的步骤3中报道的程序,由在THF(20mL)中的4-乙基-2-甲氧基苯甲醛

(469a)(1.82g,11.08mmol;CAS#142224-35-9),使用甲基(甲基亚磺酰基甲基)硫烷(2.203g,17.73mmol)、Triton-B(40%甲醇溶液;2.317g,5.54mmol),并在70℃下加热16h来制备化合物469b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用已烷中的0-40%EtOAc洗脱)纯化后得到(2-(4-乙基-2-甲氧基苯基)-1-(甲基亚磺酰基)乙烯基)(甲基)硫烷(469b)(2.66g,89%收率),为淡黄色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.01(d,J=7.9Hz,1H),7.75(s,1H),6.95(d,J=1.6Hz,1H),6.93-6.83(m,1H),3.84(s,3H),2.71(s,3H),2.64(q,J=7.6Hz,2H),2.28(s,3H),1.22(t,J=7.6Hz,3H);MS(ES+):271(M+1)。

[5336] 步骤2:2-(4-乙基-2-甲氧基苯基)乙酸乙酯(469c)的制备根据方案266的步骤4中报道的程序,由在乙醇(20mL)中的(2-(4-乙基-2-甲氧基苯基)-1-(甲基亚磺酰基)乙烯基)(甲基)硫烷(469b)(2.66g,9.84mmol),使用在二噁烷中的4M HCl(12.30mL,49.2mmol),并在80℃下加热16h来制备化合物469c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用已烷中的0-2%EtOAc洗脱)纯化后得到2-(4-乙基-2-甲氧基苯基)乙酸乙酯(469c)(1.61g,74%收率),为无色液体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.06(d,J=7.5Hz,1H),6.82(d,J=1.6Hz,1H),6.73(dd,J=7.5,1.6Hz,1H),4.05(q,J=7.1Hz,2H),3.74(s,3H),3.51(s,2H),2.58(q,J=7.6Hz,2H),1.22-1.13(m,6H);MS(ES+):245(M+Na)。

[5337] 步骤3:2-(4-乙基-2-羟苯基)乙酸乙酯(469d)的制备

[5338] 根据方案257的步骤5中报道的程序,由在二氯甲烷(15mL)中的2-(4-乙基-2-甲氧基苯基)乙酸乙酯(469c)(1.61g,7.24mmol),使用三溴化硼(14.49mL,14.49mmol;在DCM中的1M溶液),并在0℃下搅拌2h来制备化合物469d。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用已烷中的0-10%EtOAc洗脱)纯化后得到产物2-(4-乙基-2-羟苯基)乙酸乙酯(469d)(472mg,2.266mmol,收率31%),为黄色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.32(s,1H),6.98(d,J=7.6Hz,1H),6.62(d,J=1.7Hz,1H),6.58(dd,J=7.6,1.7Hz,1H),4.05(q,J=7.1Hz,2H),3.48(s,2H),2.49-2.43(m,2H),1.15(dt,J=10.4,7.3Hz,6H);MS(ES+):209(M+1)。

[5339] 步骤4:2-(2-((7-溴-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸乙酯(469e)的制备

[5340] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(20mL)中的(7-溴-2-氟苯并呋喃-5-基)甲醇(227b)(555mg,2.266mmol),使用三苯基膦(892mg,3.40mmol)、2-(4-乙基-2-羟苯基)乙酸乙酯(469d)(472mg,2.266mmol)和(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,1248mg,3.40mmol)在DCM(20mL)中的溶液来制备化合物469e。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用已烷中的0至5%乙酸乙酯洗脱)纯化后得到2-(2-((7-溴-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸乙酯(469e)(575mg,58%收率),为淡黄色油状物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.64(d,J=1.5Hz,1H),7.60(d,J=1.5Hz,1H),7.11(d,J=7.5Hz,1H),6.94(d,J=1.6Hz,1H),6.76(dd,J=7.6,1.5Hz,1H),6.54(d,J=6.4Hz,1H),5.16(s,2H),4.01(q,J=7.1Hz,2H),3.57(s,2H),2.58(q,J=7.7Hz,2H),1.18(t,J=7.6Hz,3H),1.08(t,J=7.1Hz,3H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-110.50;MS(ES+):435/437(M+1)。

[5341] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸乙酯(469f)的制备

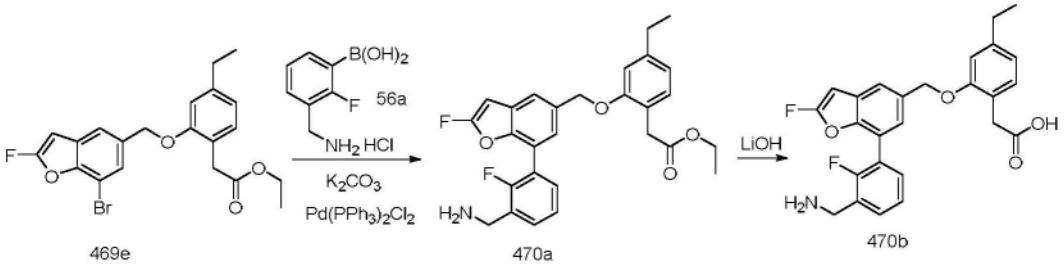
[5342] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(2-((7-溴-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸乙酯(469e)(100mL,0.230mmol),在N_2气氛下使用

(3-(氨甲基)苯基)硼酸盐酸盐(6c)(52mg,0.276mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(16mg,0.023mmol)和K_2CO_3(0.209mL,0.689mmol)在水(1mL)中的溶液,在100℃油浴上加热16h来制备化合物469f。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,12g,用DCM中的0-6%MeOH洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸乙酯(469f)(55mg,52%收率),为透明无色油状物。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.76(s,1H),7.68-7.59(m,2H),7.56(d,J=1.8Hz,1H),7.51-7.37(m,2H),7.10(dd,J=7.8,2.0Hz,1H),6.99(d,J=1.8Hz,1H),6.75(d,1H),6.44(dd,J=6.5,1.6Hz,1H),5.21(s,2H),3.91(q,J=7.2,1.9Hz,2H),3.81(s,2H),3.57(s,2H),2.59(q,J=7.6Hz,2H),1.18(t,3H),0.98(t,J=7.9,7.5,2.1Hz,3H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-111.77;MS(ES+):462(M+1)。

[5343] 步骤6:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸(469g)的制备

[5344] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(3mL)和H_2O(1mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸乙酯(469f)(55mg,0.119mmol),使用2.0M LiOH水溶液(0.596mL,1.192mmol)制备化合物469g。这样在后处理并通过反相柱[C18柱,100g,用含0.1%HCl的H_2O中的0-60%MeCN洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸(469g)(31mg,60%收率)HCl盐,为白色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.53(s,3H),7.96(d,J=1.5Hz,1H),7.85(m,1H),7.69(d,J=1.6Hz,1H),7.64(d,J=1.7Hz,1H),7.62-7.54(m,2H),7.11(d,J=7.6Hz,1H),6.97(d,J=1.6Hz,1H),6.76(dd,J=7.6,1.5Hz,1H),6.45(d,J=6.4Hz,1H),5.23(s,2H),4.13(s,2H),3.54(s,2H),2.58(q,J=7.6Hz,2H),1.18(t,J=7.6Hz,3H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-111.61;MS(ES+):434(M+1),(ES-):432(M-1);$C_{26}H_{24}FNO_4$·HCl·$2H_2O_2$的分析计算值:C,61.72;H,5.78;Cl,7.01;N,2.77;实测值:C,61.60;H,5.63;Cl,7.40;N,2.89。

[5345] 方案470

[5346] 

[5347] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸(470b)的制备

[5348] 步骤1:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸乙酯(470a)的制备

[5349] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(2-((7-溴-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸乙酯(469e)(100mg,0.230mmol),在N_2气氛下使用3-(氨甲基)-2-氟苯基硼酸盐酸盐(56a)(57mg,0.276mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(16mg,0.023mmol)和K_2CO_3(0.209mL,0.689mmol)在水(1mL)中的溶液,在100℃

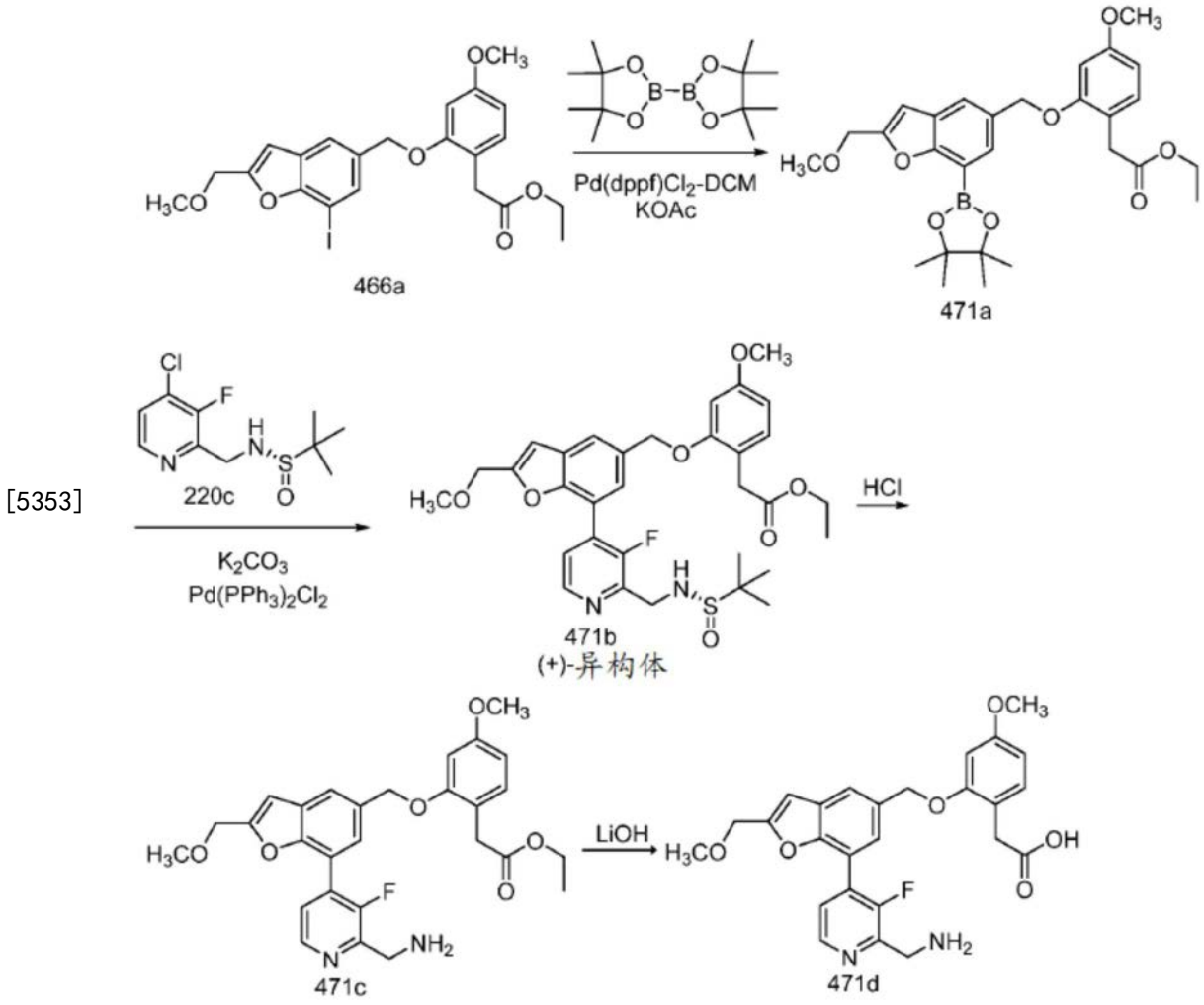
油浴上加热16h来制备化合物470a。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,12g,用DCM中的0-3%MeOH洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸乙酯(470a)(38mg,34.5%收率),为无色油状物;MS(ES+):480(M+1)。

[5350] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸(470b)的制备

[5351] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(3mL)和H_2O(1mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸乙酯(470a)(38mg,0.079mmol),使用2.0M LiOH水溶液(0.198mL,0.396mmol),并在40℃下搅拌16h来制备化合物470b。这样在后处理并通过反相柱[C18柱,100g,用含0.1%HCl的H_2O中的0-60%MeCN洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-乙基苯基)乙酸(470b)(20mg,56%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.16(s,1H),8.64(s,3H),7.82-7.70(m,2H),7.67(td,J=7.4,1.8Hz,1H),7.54-7.38(m,2H),7.11(d,J=7.6Hz,1H),6.97(d,J=1.5Hz,1H),6.76(dd,J=7.6,1.5Hz,1H),6.45(d,J=6.4Hz,1H),5.23(s,2H),4.17(s,2H),3.53(s,2H),2.58(q,J=7.6Hz,2H),1.18(t,J=7.6Hz,3H)。^{19}FNMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-111.63,-118.62;MS(ES+):452(M+1),(ES-):450(M-1)。

[5352] 方案471

[5353]



[5354] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(471d)的制备

[5355] 步骤1:2-(4-甲氧基-2-((2-(甲氧基甲基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(471a)的制备

[5356] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由2-(2-((7-碘-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(466a)(1.01g,1.979mmol),在氮气氛下使用双(频哪醇合)二硼(0.754g,2.97mmol)、乙酸钾(0.583g,5.94mmol)和在无水二噁烷(20mL)中的Pd(dppf)Cl_2-DCM(0.242g,0.297mmol),并在90℃下加热18h来制备化合物471a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷/乙酸乙酯(1:0至2:1)洗脱]纯化后得到2-(4-甲氧基-2-((2-(甲氧基甲基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(471a)(1.05g),为棕色胶状物;MS(ES+):533.20(M+Na)。

[5357] 步骤2:(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(471b)的制备

[5358] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(20mL)中的2-(4-甲氧基-2-((2-(甲氧基甲基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(471a)(500mg,0.980mmol),在氮气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(220c)(311mg,1.176mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(103mg,0.147mmol)和K_2CO_3(406mg,2.94mmol)在水(2.4mL)中的溶液,在100℃油浴上加热19h来制备化合物471b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷/乙酸乙酯中的10%甲醇(1:0至1:2)洗脱]纯化后得到(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(471b)(113mg,2步20%),为浅黄色胶状物;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.52(d,J=4.9Hz,1H),7.81(d,J=1.6Hz,1H),7.65(t,J=5.2Hz,1H),7.50(s,1H),7.11(d,J=8.3Hz,1H),7.04(s,1H),6.70(d,J=2.4Hz,1H),6.49(dd,J=8.2,2.4Hz,1H),5.84(t,J=5.7Hz,1H),5.23(s,2H),4.52(s,2H),4.44-4.36(m,2H),3.90(q,J=7.1Hz,2H),3.74(s,3H),3.53(s,2H),3.30(s,3H),1.11(s,9H),0.98(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-128.10;MS(ES+):613.30(M+1);旋光度$[\alpha]_D$=+26.67(c=0.09,MeOH)。

[5359] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(471c)的制备

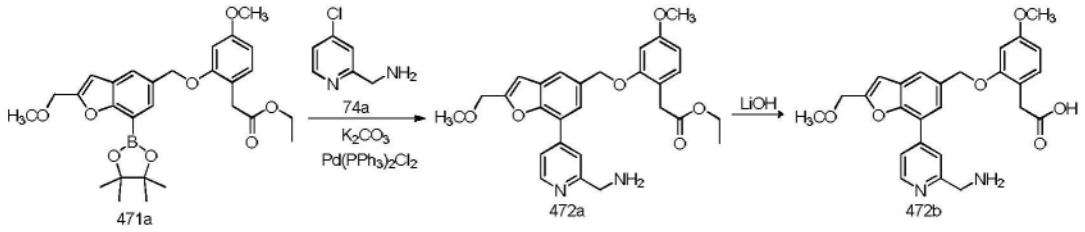
[5360] 根据方案305的步骤3中报道的程序,由在THF(5mL)中的(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(471b)(105mg,0.171mmol),使用HCl(3M水溶液;0.171mL,0.514mmol),并在室温下搅拌3h来制备化合物471c。这样在后处理后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(471c),其原样用于下一步。MS(ES+):509.20(M+1)。

[5361] 步骤4:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(471d)的制备

[5362] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各3mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯

(471c)(0.171mmol;来自上面的步骤3),使用氢氧化锂(59mg,1.368mmol)在水(3mL)中的溶液制备化合物471d。这样在后处理并通过反相柱[C18柱,用水(含0.1%HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(471d)(36mg,2步44%)HCl盐,为浅黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.63(d,J=5.0Hz,1H),8.62-8.54(m,3H),7.87(d,J=1.6Hz,1H),7.79(t,J=5.3Hz,1H),7.58(t,J=1.4Hz,1H),7.11(d,J=8.3Hz,1H),7.05(s,1H),6.67(d,J=2.4Hz,1H),6.49(dd,J=8.3,2.4Hz,1H),5.26(s,2H),4.54(s,2H),4.44-4.25(m,2H),3.73(s,3H),3.49(s,2H),3.30(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-128.61;MS(ES+):481.20(M+1);MS(ES^-):479.20(M-1);$C_{26}H_{25}FN_2O_6$.1.15HCl.1.25H_2O的分析计算值:C,57.31;H,5.30;Cl,7.48;F,3.49;N,5.14;实测值:C,57.32;H,5.07;N,5.15;Cl,7.52。

[5363] 方案472

[5364] 

[5365] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(472b)的制备

[5366] 步骤1:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(472a)的制备

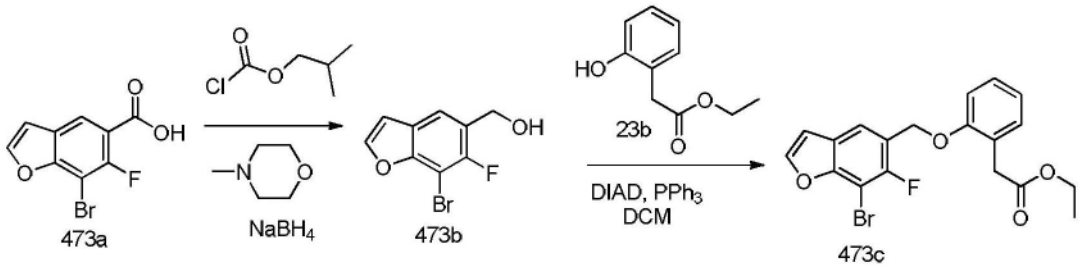
[5367] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(20mL)中的2-(4-甲氧基-2-((2-(甲氧基甲基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(471a)(510mg,0.999mmol),在氮气氛下使用(4-氯吡啶-2-基)甲胺(74a)(171mg,1.199mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(140mg,0.200mmol)和K_2CO_3(414mg,3.00mmol)在水(2.4mL)中的溶液,在100℃油浴上加热19h来制备化合物472a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用二氯甲烷/DMA 80(1:0至3:1)洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(472a)(104mg),为浅黄色胶状物;MS(ES+):613.30(M+1)。

[5368] 步骤2:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(472b)的制备

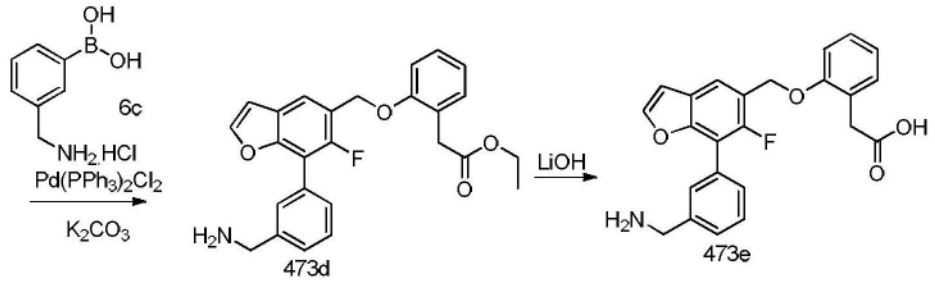
[5369] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各3mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(472a)(100mg,0.204mmol),使用氢氧化锂(52mg,1.223mmol)在水(3mL)中的溶液制备化合物472b。这样在后处理并通过反相柱[C18柱,用水(含0.1%HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(472b)(12mg,2步3%)HCl盐,为浅黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.85-8.74(m,1H),8.42(s,3H),8.02(s,1H),7.97(dd,J=5.2,1.7Hz,1H),7.83(d,J=1.6Hz,1H),7.78(d,J=1.7Hz,1H),7.12(d,J=8.3Hz,1H),7.05(s,1H),6.67(d,J=2.4Hz,1H),6.49(dd,J=8.3,2.4Hz,1H),5.27(s,2H),4.61(s,2H),4.35-4.27(m,2H),3.73(s,

3H),3.51(s,2H),3.34(s,3H);MS(ES+):463.20(M+1);MS(ES-):461.10(M-1)。

[5370] 方案473



[5371]



[5372] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-6-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(473e)的制备

[5373] 步骤1:(7-溴-6-氟苯并呋喃-5-基)甲醇(473b)的制备

[5374] 根据方案23的步骤1中报道的程序,由7-溴-6-氟苯并呋喃-5-甲酸(473a)(200mg,0.772mmol),使用在THF(6mL)中的N-甲基吗啉(0.102mL,0.927mmol)、氯甲酸异丁酯(0.122mL,0.927mmol)和在水(2mL)中的$NaBH_4$(88mg,2.316mmol)制备化合物473b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用已烷中的EtOAc从0-50%洗脱]纯化后得到(7-溴-6-氟苯并呋喃-5-基)甲醇(473b)(179mg,95%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.12(d,J=2.2Hz,1H),7.71(dt,J=6.9,0.9Hz,1H),7.12(d,J=2.2Hz,1H),5.39(t,J=5.7Hz,1H),4.63(ddd,J=5.8,1.6,0.8Hz,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-121.17。

[5375] 步骤2:2-(2-((7-溴-6-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(473c)的制备

[5376] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(8mL)中的(7-溴-6-氟苯并呋喃-5-基)甲醇(473b)(175mg,0.714mmol),使用三苯基膦(206mg,0.786mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(167mg,0.928mmol)和(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DIAD,288mg,0.786mmol),并在室温下搅拌1h来制备化合物473c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用已烷中的EtOAc从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-溴-6-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(473c)(244mg,84%收率),为淡黄色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.17(d,J=2.2Hz,1H),7.81(d,J=6.7Hz,1H),7.31-7.03(m,4H),6.93(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.23(t,J=0.9Hz,2H),3.95(q,J=7.1Hz,2H),3.57(s,2H),1.01(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-119.47。

[5377] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-6-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(473d)的制备

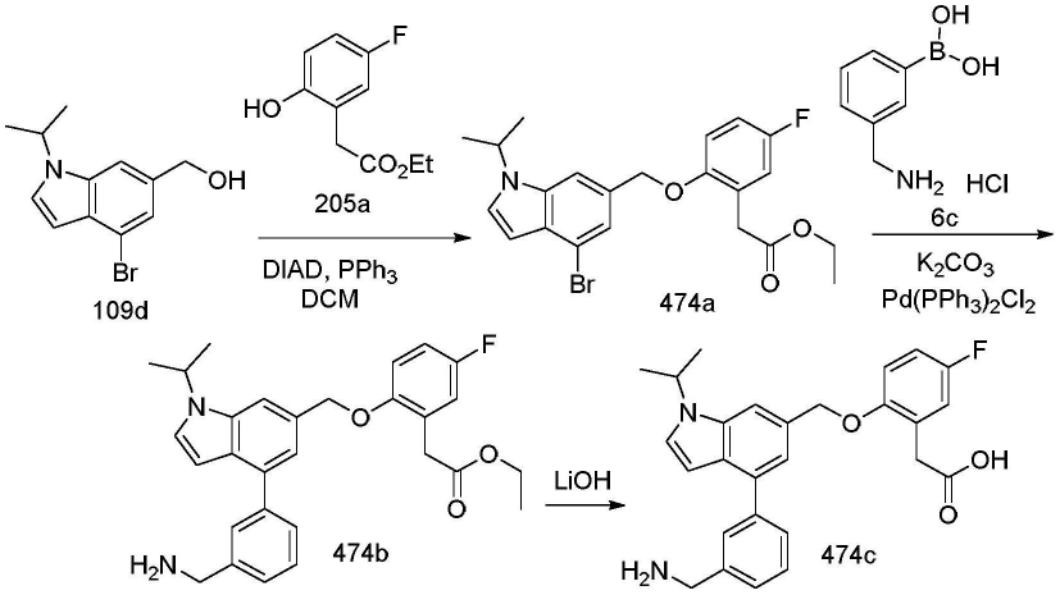
[5378] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-溴-6-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(473c)(240mg,0.589mmol),在Ar气氛下使用3-(氨甲

基)苯基硼酸盐酸盐(6c)(133mg,0.884mmol)、$Pd(Ph_3)_2Cl_2$(62mg,0.088mmol)和K_2CO_3(244mg,1.768mmol)在水(0.5mL)中的溶液,并在100℃下加热3h来制备化合物473d。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-6-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(473d)(255mg,100%收率),为黄色油状物,其不经进一步纯化用于下一步。MS(ES+):434.1(M+1)。

[5379] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-6-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(473e)的制备

[5380] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(6mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-6-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(473d)(255mg,0.588mmol),使用氢氧化锂(99mg,2.353mmol)在水(2mL)中的溶液制备化合物473e。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-6-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(473e)(77mg,32%收率)HCl盐,为白色固体。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.52(s,2H),8.00(d,J=2.2Hz,1H),7.78(d,J=6.8Hz,1H),7.73(s,1H),7.66-7.48(m,3H),7.23-7.12(m,2H),7.07(d,J=8.1Hz,1H),6.99(d,J=2.3Hz,1H),6.86(td,J=7.3,1.1Hz,1H),5.21(s,2H),4.05(s,2H),3.50(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-128.50;MS(ES+):406.1(M+1);MS(ES-):404.1(M-1);$C_{24}H_{20}FNO_4$.HCl.1.25H_2O的分析计算值:C,62.07;H,5.10;Cl,7.63;N,3.02;实测值:C,62.02;H,5.12;Cl,7.87,N,3.20。

[5381] 方案474

[5382] 

[5383] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(474c)的制备

[5384] 步骤1:2-(2-((4-溴-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(474a)的制备

[5385] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在甲苯(20mL)中的(4-溴-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲醇(109d)(0.62g,2.312mmol),使用三苯基膦(1.213g,4.62mmol)、2-(5-氟-2-羟苯基)乙酸乙酯(205a)(0.458g,2.312mmol)和DIAD(0.935g,4.62mmol)制备化合物474a。

这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,24g,用己烷中的0-5%EtOAc洗脱]纯化后得到2-(2-((4-溴-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(474a)(0.58g,56%收率),为淡黄色油状物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.69-7.60(m,2H),7.28(d,J=0.8Hz,1H),7.17-7.04(m,3H),6.42(d,J=3.2Hz,1H),5.16(s,2H),4.75(hept,J=6.7Hz,1H),4.02(q,2H),3.64(s,2H),1.48(s,3H),1.45(s,3H),1.07(t,J=7.1Hz,3H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-124.07;MS(ES+):448/450。

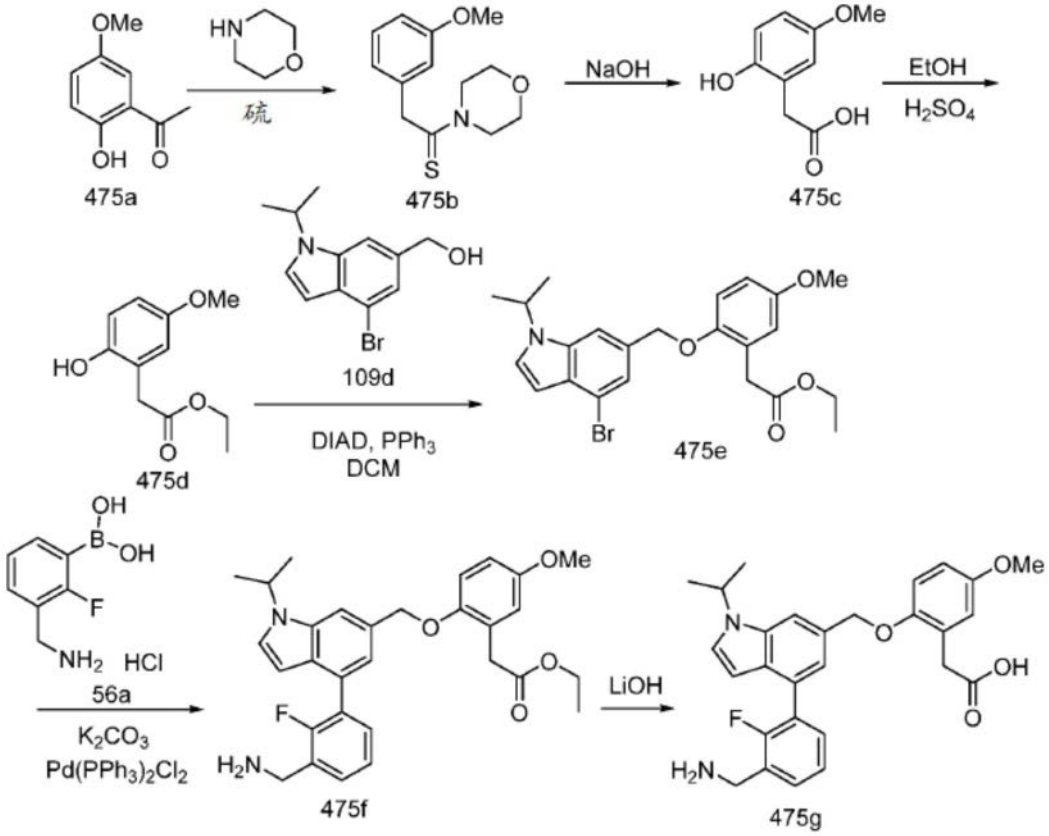
[5386] 步骤2:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(474b)的制备

[5387] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)/水(1mL)中的2-(2-((4-溴-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(474a)(104mg,0.232mmol),在氮气氛下使用(3-(氨甲基)苯基)硼酸盐酸盐(6c)(65mg,0.348mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(16mg,0.023mmol)和3.3M K_2CO_3水溶液(0.211mL,0.696mmol),在100℃油浴上加热16h来制备化合物474b。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,12g,用DCM中的0-6%MeOH洗脱)纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(474b)(72mg,65%收率),为无色油状物;MS(ES+)475(M+1)。

[5388] 步骤3:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(474c)的制备

[5389] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(3mL)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(474b)(72mg,0.152mmol),使用氢氧化锂的2M水溶液(0.379mL,0.759mmol),并在室温下搅拌16h来制备化合物474c。这样在后处理并通过反相柱[C18(100g),用H_2O中的0-60%MeCN洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(474c)(54mg,80%收率)HCl盐,为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.96(d,J=1.8Hz,1H),7.76-7.69(m,1H),7.62(s,1H),7.59(d,J=3.3Hz,1H),7.50(t,J=7.6Hz,1H),7.43-7.36(m,1H),7.32(d,J=1.3Hz,1H),7.00(dtt,J=20.0,8.5,3.9Hz,3H),6.65(d,J=3.3Hz,1H),5.24(s,2H),4.81(hept,J=6.9Hz,1H),4.06(s,2H),3.50(s,2H),1.51(s,3H),1.48(s,3H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-124.84;MS(ES+):447(M+1),(ES-):445(M-1);$C_{27}H_{27}FN_2O_3$.0.65HCl.1.25H_2O的分析计算值:C,65.81;H,6.17;Cl,4.68;N,5.69;实测值:C,66.19;H,6.05;Cl,4.67;N,5.73。

[5390] 方案475

[5391] 

[5392] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-甲氧基苯基)乙酸(475g)的制备

[5393] 步骤1:2-(3-甲氧基苯基)-1-吗啉代乙硫酮(475b)的制备

[5394] 根据方案265的步骤1中报道的程序,由在N-甲基-2-吡咯烷酮(6mL)中的1-(2-羟基-5-甲氧基苯基)乙酮(475a)(2g,12.04mmol;CAS#705-15-7),使用硫粉(0.772g,24.07mmol)、吗啉(2.097g,24.07mmol),并在130℃下加热16h来制备化合物475b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用0-30%乙酸乙酯和己烷洗脱)纯化后得到2-(3-甲氧基苯基)-1-吗啉代乙硫酮(475b)(1.30g,40%收率),为红色半固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.22(s,1H),6.79(d,J=3.0Hz,1H),6.75(d,J=8.7Hz,1H),6.67(dd,J=8.7,3.0Hz,1H),4.28-4.18(m,2H),4.10(s,2H),3.68-3.61(m,7H),3.45-3.36(m,2H);MS(ES+)268(M+1)。

[5395] 步骤2:2-(2-羟基-5-甲氧基苯基)乙酸(475c)的制备

[5396] 根据方案265的步骤2中报道的程序,由在乙醇(20mL)中的2-(3-甲氧基苯基)-1-吗啉代乙硫酮(475b)(1.30g,4.86mmol),使用4M NaOH水溶液(3.65mL,14.59mmol),并回流加热16h来制备化合物475c。这样在后处理后得到2-(2-羟基-5-甲氧基苯基)乙酸(475c)(0.87g,98%收率),为黑色半固体,其不经进一步纯化用于下一步。

[5397] 步骤3:2-(2-羟基-5-甲氧基苯基)乙酸乙酯(475d)的制备

[5398] 根据方案265的步骤3中报道的程序,由在乙醇(20mL)中的2-(2-羟基-5-甲氧基苯基)乙酸(475c)(0.87g,4.78mmol),使用硫酸(1mL),并回流加热16h来制备化合物475d。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用己烷中的0-20%乙酸乙酯洗脱)纯化后得到2-(2-羟基-5-甲氧基苯基)乙酸乙酯(475d)(0.49g,49%收率),为橙色油状物;^{1}H NMR

(300MHz,DMSO-d_6)δ8.98(s,1H),6.77-6.60(m,3H),4.06(q,J=7.1Hz,2H),3.65(s,3H),3.51(s,2H),1.17(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):211(M+1)。

[5399] 步骤4:2-(2-((4-溴-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-甲氧基苯基)乙酸乙酯(475e)的制备

[5400] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在甲苯(5mL)中的(4-溴-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲醇(109d)(0.688g,2.56mmol),使用三苯基膦(1.223g,4.66mmol)、2-(2-羟基-5-甲氧基苯基)乙酸乙酯(475d)(0.49g,2.331mmol)和在甲苯(20mL)中的DIAD(0.943g,4.66mmol),并在室温下搅拌16h来制备化合物475e。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,24g,用己烷中的0-10%EtOAc洗脱]纯化后得到2-(2-((4-溴-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-甲氧基苯基)乙酸乙酯(475e)(455mg,42%收率),为橙色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.68-7.59(m,2H),7.28(d,J=1.1Hz,1H),7.01(d,J=8.8Hz,1H),6.85(d,J=3.1Hz,1H),6.80(dd,J=8.8,3.1Hz,1H),6.41(d,J=3.2Hz,1H),5.11(s,2H),4.75(hept,J=6.7Hz,1H),4.03(q,2H),3.69(s,3H),3.61(s,2H),1.48(s,3H),1.46(s,3H),1.09(t,J=7.1,0.7Hz,3H);MS(ES+):482/484(M+Na)。

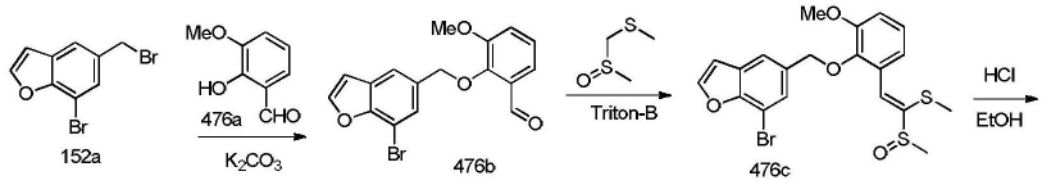
[5401] 步骤5:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-甲氧基苯基)乙酸乙酯(475f)的制备

[5402] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)、水(1mL)中的2-(2-((4-溴-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-甲氧基苯基)乙酸乙酯(475e)(100mg,0.217mmol),在氮气氛下使用3-(氨甲基)-2-氟苯基硼酸盐酸盐(56a)(66.9mg,0.326mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(Pd(PPh_3)$_2$$Cl_2$)(15mg,0.022mmol)和3.3M K_2CO_3水溶液(0.197mL,0.652mmol),在100℃油浴上加热16h来制备化合物475f。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,12g,用DCM中的0-6%MeOH洗脱)纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-甲氧基苯基)乙酸乙酯(475f)(73mg,67%收率),为透明无色油状物;MS(ES+):505(M+1)。

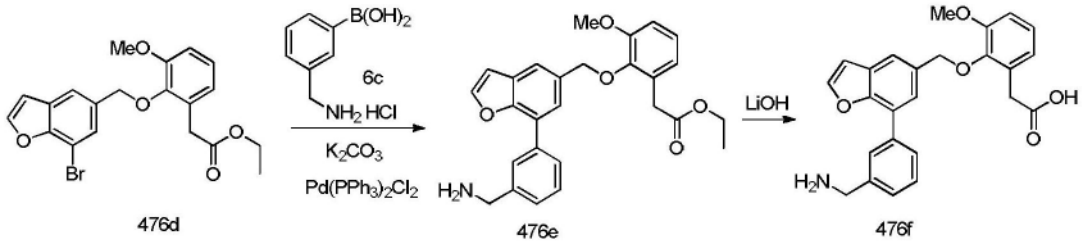
[5403] 步骤6:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-甲氧基苯基)乙酸(475g)的制备

[5404] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(3mL)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-甲氧基苯基)乙酸乙酯(475f)(73mg,0.145mmol),使用2.0M LiOH水溶液(0.362mL,0.723mmol),并在室温下搅拌16h来制备化合物475g。这样在后处理并通过反相柱[C18(100g),用H_2O中的0-60%MeCN洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-甲氧基苯基)乙酸(475g)(42mg,61%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.64(s,1H),7.51(dd,J=11.6,2.5Hz,2H),7.42(td,J=7.4,1.8Hz,1H),7.26(t,J=7.6Hz,1H),7.19(d,J=1.5Hz,1H),7.00(d,J=8.8Hz,1H),6.81(d,J=3.1Hz,1H),6.75(dd,J=8.8,3.1Hz,1H),6.31(d,J=2.7Hz,1H),5.18(s,2H),4.80(hept,J=6.6Hz,1H),3.86(s,2H),3.68(s,3H),3.52(s,2H),1.49(s,3H),1.47(s,3H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-121.45;MS(ES+):477(M+1),(ES-):475(M-1);$C_{28}H_{29}FN_2O_4$·H2O的分析计算值:C,66.78;H,6.41;N,5.56;实测值:C,66.87;H,6.16;N,5.62。

[5405] 方案476



[5406]



[5407] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-甲氧基苯基)乙酸(476f)的制备

[5408] 步骤1:2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-甲氧基苯甲醛(476b)的制备

[5409] 根据方案152的步骤2中报道的程序,由7-溴-5-(溴甲基)苯并呋喃(152a)(2.0g,8.15mmol),使用2-羟基-3-甲氧基苯甲醛(476a)(1.239g,8.15mmol;CAS#148-53-8)、在DMF(20mL)中的K_2CO_3(3.38g,24.44mmol),并在室温下搅拌4h来制备化合物476b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用己烷中的0-10%EtOAc洗脱)纯化后得到2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-甲氧基苯甲醛(476b)(2.32g,79%收率),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.16(d,J=0.6Hz,1H),8.14(d,J=2.2Hz,1H),7.73(d,J=1.5Hz,1H),7.66(d,J=1.5Hz,1H),7.44(dd,J=6.4,3.3Hz,1H),7.26-7.21(m,2H),7.11(d,J=2.2Hz,1H),5.24(s,2H),3.94(s,3H);MS(ES+):383/385(M+Na)。

[5410] 步骤2:7-溴-5-((2-甲氧基-6-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)苯氧基)甲基)苯并呋喃(476c)的制备

[5411] 根据方案266的步骤3中报道的程序,由在THF(20mL)中的2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-甲氧基苯甲醛(476b)(2.32g,6.42mmol),使用甲基(甲基亚磺酰基甲基)硫烷(1.277g,10.28mmol)、Triton-B(40%甲醇溶液;1.451mL,3.21mmol),并回流加热16h来制备化合物476c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶24g,用己烷中的0-40%EtOAc洗脱)纯化后得到7-溴-5-((2-甲氧基-6-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)苯氧基)甲基)苯并呋喃(476c)(2.00g,67%收率),为淡黄色油状物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.12(d,J=2.2Hz,1H),7.71(s,1H),7.67(d,J=1.5Hz,1H),7.66-7.58(m,1H),7.56(d,J=1.5Hz,1H),7.18(d,J=1.5Hz,1H),7.16(s,1H),7.07(d,J=2.2Hz,1H),5.14-5.00(m,2H),3.90(s,3H),2.64(s,3H),2.13(s,3H);MS(ES+):467/469(M+1)。

[5412] 步骤3:2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯(476d)的制备

[5413] 根据方案266的步骤4中报道的程序,由在乙醇(20mL)中的7-溴-5-((2-甲氧基-6-(2-(甲基亚磺酰基)-2-(甲硫基)乙烯基)苯氧基)甲基)苯并呋喃(476c)(2.00g,4.28mmol),使用HCl(在1,4-二噁烷中4M,5.35mL,21.40mmol),并回流加热16h来制备化合物476d。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶24g,用乙酸乙酯和己烷洗脱)纯化后得到2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯(476d)(0.74g,41%收率),

为透明无色油状物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.14(d,J＝2.1Hz,1H),7.70(d,J＝1.5Hz,1H),7.61(d,J＝1.4Hz,1H),7.12(d,J＝2.2Hz,1H),7.04(d,J＝2.9Hz,1H),7.03(s,1H),6.83(dd,J＝5.9,3.2Hz,1H),5.01(s,2H),3.97(q,J＝7.1Hz,2H),3.86(s,3H),3.58(s,2H),1.08(t,J＝7.1Hz,3H);MS(ES+):419/421(M+1)。

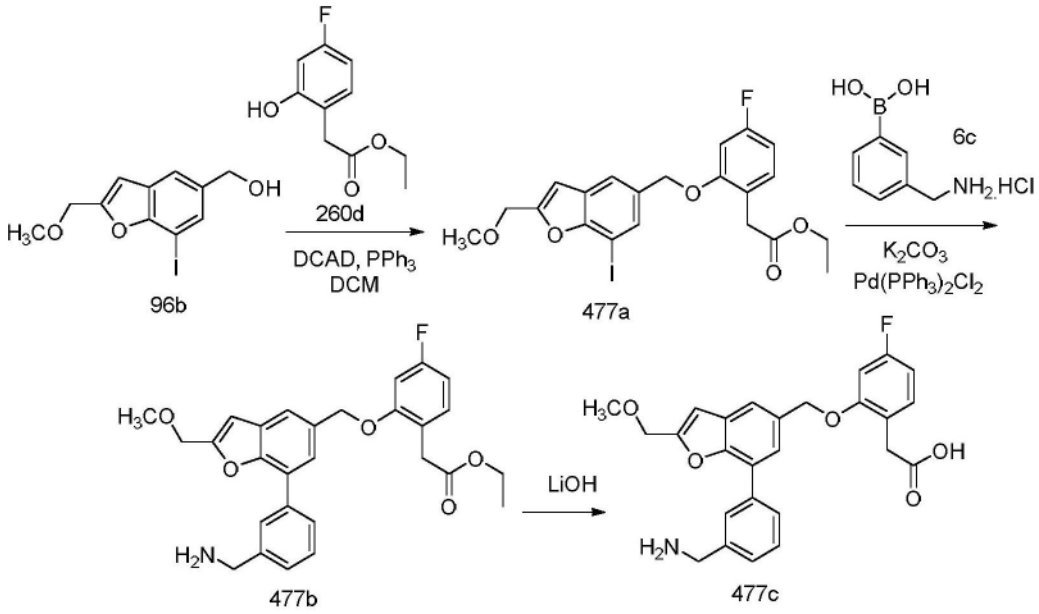
[5414] 步骤4:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯(476e)的制备

[5415] 根据方案1中的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)、水(1mL)中的2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯(476d)(109mg,0.260mmol),在N_2气氛下使用(3-(氨甲基)苯基)硼酸盐酸盐(6c)(59mg,0.312mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(Pd(PPh_3)$_2$$Cl_2$)(18mg,0.026mmol)和3.3M K_2CO_3水溶液(0.236mL,0.780mmol),在100℃油浴上加热16h来制备化合物476e。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,12g,用DCM中的0-6%MeOH洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯(476e)(92mg,79%收率),为透明无色油状物;MS(ES+):446(M+1)。

[5416] 步骤5:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-甲氧基苯基)乙酸(476f)的制备

[5417] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(3mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯(476e)(92mg,0.207mmol),使用2.0M LiOH水溶液(0.516mL,1.033mmol),并在室温下搅拌16h来制备化合物476f。这样在后处理并通过反相柱[C18(100g),用含0.1%HCl的H_2O中的0-60%MeCN洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-甲氧基苯基)乙酸(476f)(68mg,79%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.40(s,3H),8.10(d,J＝2.2Hz,1H),7.97(d,J＝1.7Hz,1H),7.91(dt,J＝7.4,1.7Hz,1H),7.75(d,J＝1.6Hz,1H),7.66-7.52(m,3H),7.08(d,J＝2.2Hz,1H),7.06-6.99(m,2H),6.84(dd,J＝6.0,3.2Hz,1H),5.09(s,2H),4.15(s,2H),3.87(s,3H),3.54(s,2H);MS(ES+):418(M+1),(ES-):416(M-1);$C_{25}H_{23}NO_5$.HCl.1.75H_2O的分析计算值:C,61.85;H,5.71;Cl,7.30;N,2.89;实测值:C,62.03;H,5.48;Cl,7.35;N,2.98。

[5418] 方案477

[5419] 

[5420] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(477c)的制备

[5421] 步骤1:2-(4-氟-2-((7-碘-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(477a)的制备

[5422] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(60mL)中的(7-碘-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲醇(96b)(2.00g,6.29mmol),使用三苯基膦(1.786g,6.81mmol)、2-(4-氟-2-羟苯基)乙酸乙酯(260d)(1.038g,5.24mmol)和(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,2.501g,6.81mmol)在DCM(60mL)中的溶液制备化合物477a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,120g,用己烷中的0至25%乙酸乙酯洗脱)纯化后得到2-(4-氟-2-((7-碘-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃)-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(477a)(2.15g,82%收率),为透明油状物,其经搁置固化成白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.73(d,J=1.6Hz,1H),7.66(d,J=1.5Hz,1H),7.25(dd,J=8.4,6.9Hz,1H),7.08(s,1H),7.00(dd,J=11.3,2.5Hz,1H),6.74(td,J=8.5,2.5Hz,1H),5.15(s,2H),4.56(s,2H),4.02(q,J=7.1Hz,2H),3.59(s,2H),3.33(s,3H),1.07(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-112.64;MS:521.00(M+Na)。

[5423] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(477b)的制备

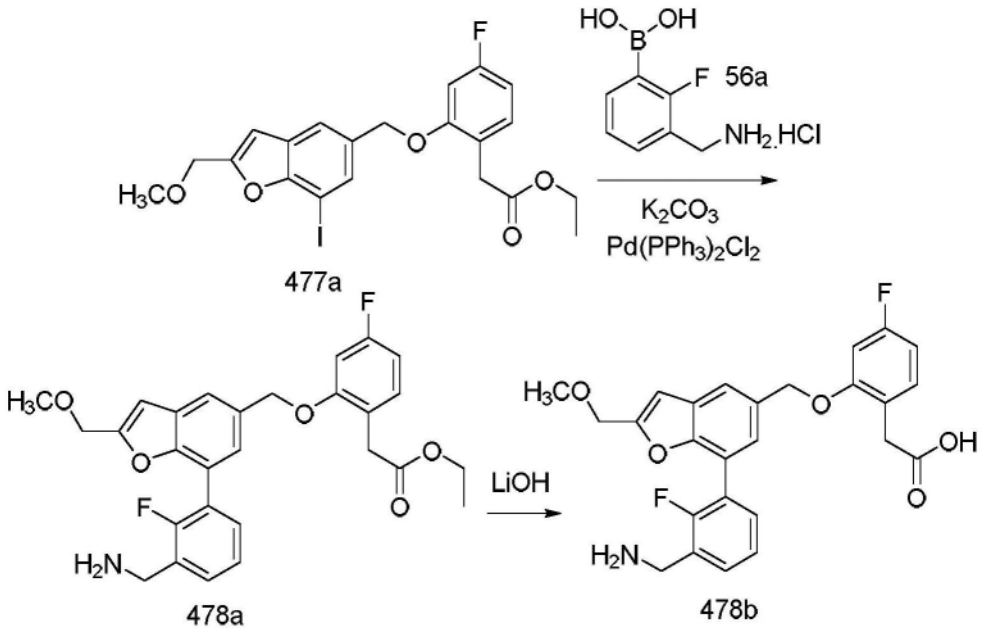
[5424] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(15mL)中的2-(4-氟-2-((7-碘-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(477a)(400mg,0.803mmol),使用(3-(氨甲基)苯基)硼酸盐酸盐(6c)(226mg,1.204mmol)、碳酸钾(333mg,2.408mmol)在水(1.8mL)中的溶液、Pd(PPh_3)$_2Cl_2$(113mg,0.161mmol),并在氮气氛和100℃下加热3h来制备化合物477b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,12g,用DCM中的0至5%甲醇洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(477b)(176mg,46%收率)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.80-7.77(m,1H),7.71(dt,J=7.6,1.6Hz,1H),7.65(d,J=1.6Hz,1H),7.55(d,J=1.7Hz,1H),7.47(t,J=7.6Hz,1H),7.42-7.36(m,1H),7.24(dd,J=8.3,6.9Hz,1H),7.04(dd,J=11.3,2.5Hz,1H),6.99

(s,1H),6.74(td,J＝8.5,2.5Hz,1H),5.24(s,2H),4.57(s,2H),3.92(q,J＝7.1Hz,2H),3.81(s,2H),3.60(s,2H),3.33(s,3H),0.97(t,J＝7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-112.65;MS:478.20(M+1)。

[5425] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(477c)的制备

[5426] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/甲醇(5mL,各1:1)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(477b)(160mg,0.335mmol),使用水合氢氧化锂(86mg,2.010mmol)在水(5mL)中的溶液,并在室温下搅拌16h来制备化合物477c。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C-18柱,用水(0.1%HCl)/乙腈从0至70%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(477c)(137mg,91%收率)HCl盐,为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.98-7.94(m,1H),7.92(dt,J＝7.4,1.7Hz,1H),7.72(d,J＝1.6Hz,1H),7.62(d,J＝1.8Hz,1H),7.61-7.52(m,2H),7.24(dd,J＝8.4,6.9Hz,1H),7.05-6.97(m,2H),6.73(td,J＝8.5,2.5Hz,1H),5.27(s,2H),4.58(s,2H),4.13(s,2H),3.56(s,2H),3.33(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-113.00;MS(ES+):450.20(M+1);$C_{26}H_{24}FNO_5$.HCl.1.5H_2O的分析计算值:C,60.88;H,5.50;N,2.73;Cl,6.91;实测值:C,60.72;H,5.36;N,2.72;Cl,6.95。

[5427] 方案478

[5428] 

[5429] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(478b)的制备

[5430] 步骤1:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(478a)的制备

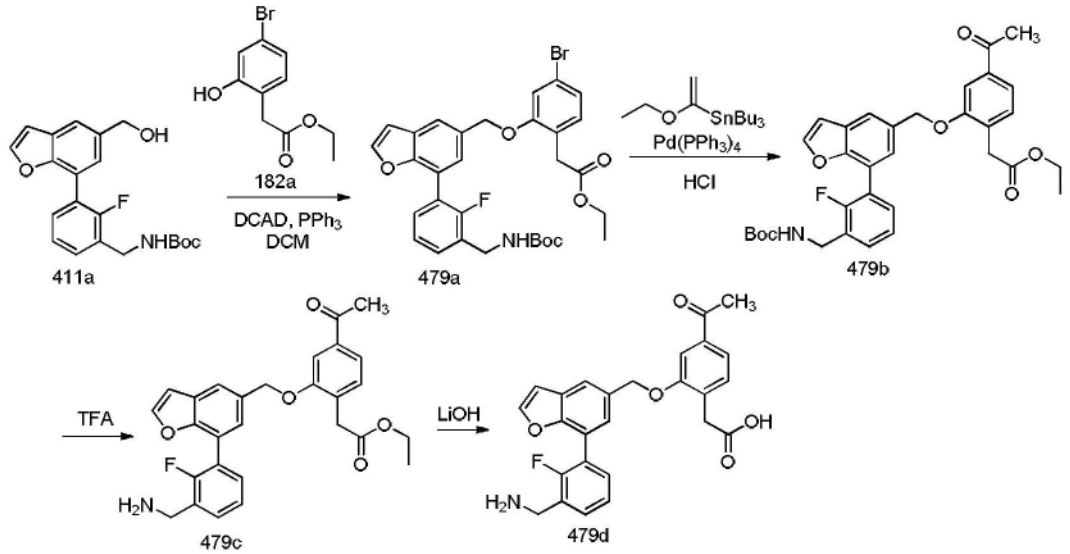
[5431] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(15mL)中的2-(4-氟-2-((7-碘-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(477a)(400mg,0.803mmol),使用3-(氨甲基)-2-氟苯基硼酸盐酸盐(56a)(136mg,0.803mmol)、碳酸钾(333mg,2.408mmol)在水

(1.8mL)中的溶液、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(113mg,0.161mmol),并在氮气氛和100℃下加热3h来制备化合物478a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,12g,用DCM中的0至5%甲醇洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(478a)(260mg,65%收率),为棕色油状物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.71(d,J=1.7Hz,1H),7.64-7.56(m,1H),7.44(td,J=7.3,1.9Hz,1H),7.39(t,J=1.3Hz,1H),7.32(t,J=7.6Hz,1H),7.24(dd,J=8.4,6.9Hz,1H),7.04(dd,J=11.3,2.5Hz,1H),6.99(s,1H),6.74(td,J=8.5,2.5Hz,1H),5.23(s,2H),4.52(s,2H),3.89(q,J=7.1Hz,2H),3.83(s,2H),3.58(s,2H),3.29(s,3H),1.99(s,2H),0.97(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-112.65,-121.98;MS(ES+):496.15(M+1)。

[5432] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(478b)的制备

[5433] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/甲醇(5mL,各1:1)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(478a)(245mg,0.494mmol),使用水合氢氧化锂(127mg,2.97mmol)在水(5mL)中的溶液,并在室温下搅拌16h来制备化合物478b。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C-18柱,用水(0.1%HCl)/乙腈从0至70%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(478b)(138mg,60%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.78(d,J=1.6Hz,1H),7.74-7.62(m,2H),7.48-7.38(m,2H),7.24(dd,J=8.4,6.9Hz,1H),7.05-6.97(m,2H),6.73(td,J=8.5,2.5Hz,1H),5.27(s,2H),4.52(s,2H),4.17(s,2H),3.55(s,2H),3.29(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-113.00,-118.72;MS(ES+):468.10(M+1);$C_{26}H_{23}F_2NO_5$.HCl.0.25H_2O的分析计算值:C,61.42;H,4.86;N,2.75;Cl,6.97;实测值:C,61.45;H,4.96;N,2.71;Cl,6.85。

[5434] 方案479

[5435] 

[5436] 2-(4-乙酰基-2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(479d)的制备

[5437] 步骤1:2-(4-溴-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(479a)的制备

[5438] 根据方案23的步骤2中报道的程序，由在DCM(30mL)中的2-氟-3-(5-(羟甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(411a)(1.00g，2.69mmol)，使用三苯基膦(0.835g，3.18mmol)、2-(4-溴-2-羟苯基)乙酸乙酯(182a)(0.634g，2.448mmol)和(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD，1.168g，3.18mmol)在DCM(30mL)中的溶液制备化合物479a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶，80g，用已烷中的0至25％乙酸乙酯洗脱)纯化后得到2-(4-溴-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(479a)(760mg，51％收率)，为浅棕色油状物；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ8.05(d，J＝2.2Hz，1H)，7.75(d，J＝1.6Hz，1H)，7.53-7.44(m，2H)，7.43-7.27(m，4H)，7.19(d，J＝8.0Hz，1H)，7.12(dd，J＝8.0，1.8Hz，1H)，7.06(d，J＝2.2Hz，1H)，5.26(s，2H)，4.26(d，J＝6.1Hz，2H)，3.88(q，J＝7.1Hz，2H)，3.59(s，2H)，1.41(s，9H)，0.96(t，J＝7.1Hz，3H)；^{19}F NMR(282MHz，DMSO-d_6)δ-120.76。

[5439] 步骤2：2-(4-乙酰基-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(479b)的制备

[5440] 根据方案262的步骤1中报道的程序，由在甲苯(15mL)中的2-(4-溴-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(479a)(400mg，0.653mmol)，使用三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(0.291mL，0.816mmol)和Pd(PPh_3)$_4$(75mg，0.065mmol)，并在氮气氛下回流加热24h，接着使用3N HCl水溶液(0.653mL，1.959mmol)进行水解制备化合物479b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶，24g，用已烷中的0至35％乙酸乙酯洗脱)纯化后得到2-(4-乙酰基-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(479b)(170mg，45％收率)，为透明油状物；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ8.05(d，J＝2.2Hz，1H)，7.78(d，J＝1.6Hz，1H)，7.63(d，J＝1.6Hz，1H)，7.58(dd，J＝7.7，1.5Hz，1H)，7.53-7.28(m，6H)，7.06(d，J＝2.2Hz，1H)，5.32(s，2H)，4.26(d，J＝6.1Hz，2H)，3.90(q，J＝7.1Hz，2H)，3.71(s，2H)，2.59(s，3H)，1.41(s，9H)，0.97(t，J＝7.1Hz，3H)；^{19}F NMR(282MHz，DMSO-d_6)δ-120.72。

[5441] 步骤3：2-(4-乙酰基-2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(479c)的制备

[5442] 根据方案1的步骤5中报道的程序，由在DCM(10mL)中的2-(4-乙酰基-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(479b)(160mg，0.278mmol)，使用TFA(0.413mL，5.56mmol)制备化合物479c。这样在后处理后得到2-(4-乙酰基-2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(479c)，其原样用于下一步。MS(ES+)：476.10(M+1)。

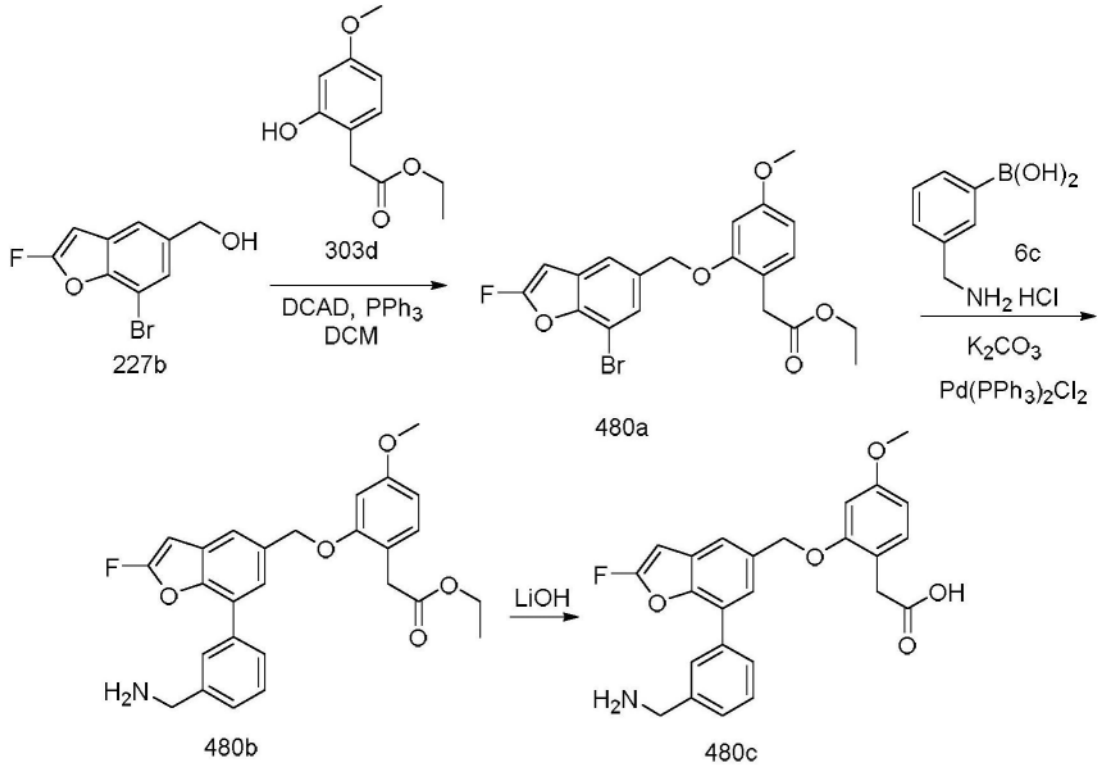
[5443] 步骤4：2-(4-乙酰基-2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(479d)的制备

[5444] 根据方案1的步骤6中报道的程序，由在THF/MeOH(各5mL)中的2-(4-乙酰基-2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(479c)(132mg，.278mmol)，使用水合氢氧化锂(95mg，2.224mmol)在水(5mL)中的溶液，并在室温下搅拌16h来制备化合物479d。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C-18柱，用水(0.1％HCl)/乙腈从0至50％洗脱]纯化后得到2-(4-乙酰基-2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(479d)(67mg，54％收率)HCl盐，为白色固体。^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ

8.63(s,3H),8.06(d,J＝2.2Hz,1H),7.85(d,J＝1.6Hz,1H),7.75-7.63(m,2H),7.61-7.55(m,2H),7.51-7.49(m,1H),7.48-7.36(m,2H),7.06(d,J＝2.2Hz,1H),5.36(s,2H),4.17(s,2H),3.67(s,2H),2.57(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.35;MS(ES+):448.20(M+1);$C_{26}H_{22}FNO_5$.HCl.1.25H_2O的分析计算值:C,61.66;H,5.08;Cl,7.00;N,2.77;实测值:C,61.56;H,5.16;Cl,7.00;N,2.81。

[5445] 方案480

[5446]



[5447] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(480c)的制备

[5448] 步骤1:2-(2-((7-溴-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(480a)的制备

[5449] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(60mL)中的(7-溴-2-氟苯并呋喃-5-基)甲醇(227b)(1.42g,5.79mmol),使用三苯基膦(1.672g,6.37mmol)、2-(2-羟基-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(303d)(1.462g,6.95mmol)和(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-甲酸酯(DCAD,2.341g,6.37mmol)在DCM(60mL)中的溶液制备化合物480a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,120g,用己烷中的0至20%乙酸乙酯洗脱)纯化后得到2-(2-((7-溴-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(480a)(1.75g,69%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.63(d,J＝1.5Hz,1H),7.58(d,J＝1.5Hz,1H),7.12(d,J＝8.3Hz,1H),6.64(d,J＝2.4Hz,1H),6.54(d,J＝6.4Hz,1H),6.49(dd,J＝8.3,2.4Hz,1H),5.16(s,2H),4.01(q,J＝7.1Hz,2H),3.74(s,3H),3.54(s,2H),1.09(t,J＝7.1Hz,3H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-110.46。

[5450] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(480b)的制备

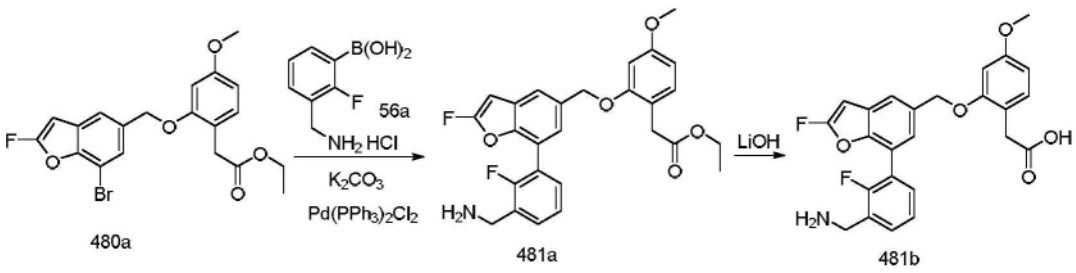
[5451] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-溴-2-氟苯并

呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(480a)(200mg,0.457mmol),在氩气氛下使用(3-(氨甲基)苯基)硼酸盐酸盐(6c)(103mg,0.549mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(Pd(PPh_3)$_2Cl_2$)(48mg,0.069mmol)和K_2CO_3(190mg,1.372mmol)在水(0.5mL)中的溶液,在100℃油浴上加热3h来制备化合物480b。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用DCM中的DMA80从0-50%洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(480b)(90mg,43%收率),为透明油状物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.77(d,J=2.2Hz,1H),7.66(dt,J=8.0,1.9Hz,1H),7.61(d,J=1.7Hz,1H),7.55(d,J=1.7Hz,1H),7.48(t,J=7.5Hz,1H),7.45-7.39(m,1H),7.11(d,J=8.3Hz,1H),6.68(d,J=2.4Hz,1H),6.49(dd,J=8.3,2.4Hz,1H),6.44(d,J=6.4Hz,1H),5.22(s,2H),3.93(q,J=7.1Hz,2H),3.83(s,2H),3.74(s,3H),3.54(s,2H),1.00(t,J=7.1Hz,3H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-111.73.MS(ES+):464.1(M+1)。

[5452] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(480c)的制备

[5453] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各3mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(480b)(89mg,0.192mmol),使用1.0M LiOH水溶液(0.576mL,0.576mmol)制备化合物480c。这样在后处理并通过反相柱[C18柱,50g,用0.1%HCl水溶液和乙腈从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(480c)(22mg,26%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.42(s,2H,D_2O可交换),7.94(s,1H),7.85(dt,J=6.9,2.0Hz,1H),7.68(d,J=1.6Hz,1H),7.62-7.56(m,3H),7.11(d,J=8.3Hz,1H),6.66(d,J=2.4Hz,1H),6.56-6.37(m,2H),5.24(s,2H),4.14(s,2H),3.73(s,3H),3.51(s,2H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-111.56.MS(ES+):436.1(M+1);(ES-):434.2(M-1)。

[5454] 方案481

[5455] 

[5456] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(481b)的制备

[5457] 步骤1:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(481a)的制备

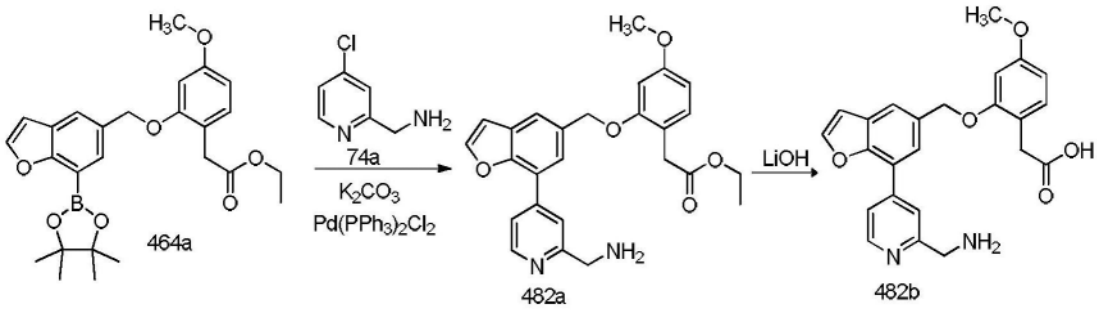
[5458] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-溴-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(480a)(200mg,0.457mmol),在氩气氛下使用(3-(氨甲基)-2-氟苯基)硼酸盐酸盐(56a)(94mg,0.457mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(Pd(PPh_3)$_2Cl_2$)(48mg,0.069mmol)和K_2CO_3(190mg,1.372mmol)在水(0.5mL)中的溶液,在100℃油浴上加热3h来制备化合物481a。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用DCM中

的DMA80从0-50％洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(481a)(80mg,36％收率),为透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.67(d,J＝1.7Hz,1H),7.62(t,J＝7.2Hz,1H),7.46(td,J＝7.3,1.9Hz,1H),7.40(d,J＝1.6Hz,1H),7.33(t,J＝7.6Hz,1H),7.11(d,J＝8.3Hz,1H),6.69(d,J＝2.4Hz,1H),6.49(dd,J＝8.3,2.4Hz,1H),6.45(d,J＝6.4Hz,1H),5.20(s,2H),3.90(q,J＝7.1Hz,2H),3.85(s,2H),3.74(s,3H),3.53(s,2H),0.99(t,J＝7.1Hz,3H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-111.68,-121.86.MS(ES+):482.2(M+1)。

[5459] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(481b)的制备

[5460] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各2.5mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(481a)(79mg,0.164mmol),使用1.0M LiOH水溶液(0.492mL,0.492mmol)制备化合物481b。这样在后处理并通过反相柱[C18柱,50g,用0.1％HCl水溶液和乙腈从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(481b)(35mg,47％收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.52(s,3H,D2O可交换),7.78-7.61(m,3H),7.51-7.38(m,2H),7.11(d,J＝8.3Hz,1H),6.66(d,J＝2.4Hz,1H),6.51-6.40(m,2H),5.24(s,2H),4.22-4.12(m,2H),3.73(s,3H),3.49(s,2H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-111.89,-118.52.MS(ES+):454.1(M+1);(ES-):452.2(M-1);$C_{25}H_{21}F_2NO_5$.1.5HCl.2H_2O的分析计算值:C,55.18;H,4.91;N,2.57;实测值:C,54.94;H,5.11;N,2.63。

[5461] 方案482

[5462] 

[5463] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(482b)的制备

[5464] 步骤1:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(482a)的制备

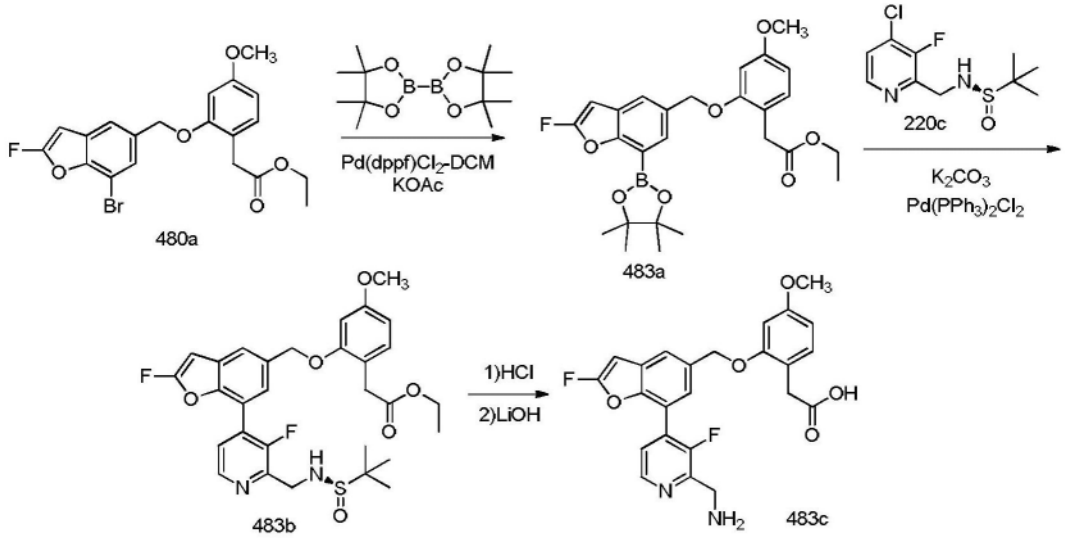
[5465] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(25mL)中的2-(4-甲氧基-2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(464a)(1.00g,2.144mmol),在氮气氛下使用(4-氯吡啶-2-基)甲胺(74a)(0.306g,2.144mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(Pd(PPh_3)$_2$$Cl_2$)(0.226g,0.322mmol)和$K_2CO_3$(0.889g,6.43mmol)在水(2.5mL)中的溶液,在100℃油浴上加热16h来制备化合物482a。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,80g,用己烷中的0至100％乙酸乙酯、然后DCM中的0至40％DMA80洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧

基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(482a)(526mg,55%收率),为黄色半固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.62(dd,J=5.3,0.8Hz,1H),8.15(d,J=2.2Hz,1H),7.98-7.96(m,1H),7.80(d,J=1.6Hz,1H),7.77-7.71(m,2H),7.14-7.08(m,2H),6.70(d,J=2.4Hz,1H),6.49(dd,J=8.3,2.4Hz,1H),5.25(s,2H),3.97-3.87(m,4H),3.74(s,3H),3.55(s,2H),0.98(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):447.20(M+1)。

[5466] 步骤2:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(482b)的制备

[5467] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各8mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(482a)(500mg,1.120mmol),使用水合氢氧化锂(288mg,6.72mmol)在水(8mL)中的溶液,并在室温下搅拌16h来制备化合物482b。这样在后处理并通过反相柱[C18柱,用水(含0.1%HCl)/乙腈(1:0至0:1)洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(482b)(254mg,54%)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.78(dd,J=5.3,0.8Hz,1H),8.49(s,3H),8.17(d,J=2.2Hz,1H),8.09-8.08(m,1H),8.00(dd,J=5.3,1.7Hz,1H),7.87(d,J=1.6Hz,1H),7.81(d,J=1.6Hz,1H),7.17-7.04(m,2H),6.67(d,J=2.4Hz,1H),6.49(dd,J=8.3,2.4Hz,1H),5.28(s,2H),4.36-4.27(m,2H),3.73(s,3H),3.52(s,2H);MS(ES+):419.10(M+1);MS(ES-):417.20(M-1);$C_{24}H_{22}N_2O_5$.1.75HCl.1.75H_2O的分析计算值:C,56.11;H,5.35;N,5.45;Cl,12.08;实测值:C,56.30;H,5.29;N,5.51;Cl,11.94。

[5468] 方案483

[5469] 

[5470] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(483c)的制备

[5471] 步骤1:2-(2-((2-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(483a)的制备

[5472] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由2-(2-((7-溴-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(480a)(1.15g,2.63mmol),在氩气氛下使用双(频哪醇合)二硼(1.002g,3.95mmol)、乙酸钾(0.774g,7.89mmol)和在无水二噁烷(35mL)中的Pd(dppf)

Cl_2-DCM(0.215g,0.263mmol),并在90℃下加热过夜制备化合物483a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用己烷中的EtOAc从0-40%洗脱]纯化后得到2-(2-((2-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(483a)(1.10g,86%收率),为透明油状物;1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.75(d,J=1.9Hz,1H),7.62(d,J=1.9Hz,1H),7.10(d,J=8.3Hz,1H),6.67(d,J=2.4Hz,1H),6.48(dd,J=8.3,2.4Hz,1H),6.35(d,J=6.4Hz,1H),5.15(s,2H),4.06-3.91(m,2H),3.74(s,3H),3.51(s,2H),1.34(s,12H),1.06(t,J=7.1Hz,3H)。

[5473] 步骤2:(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(483b)的制备

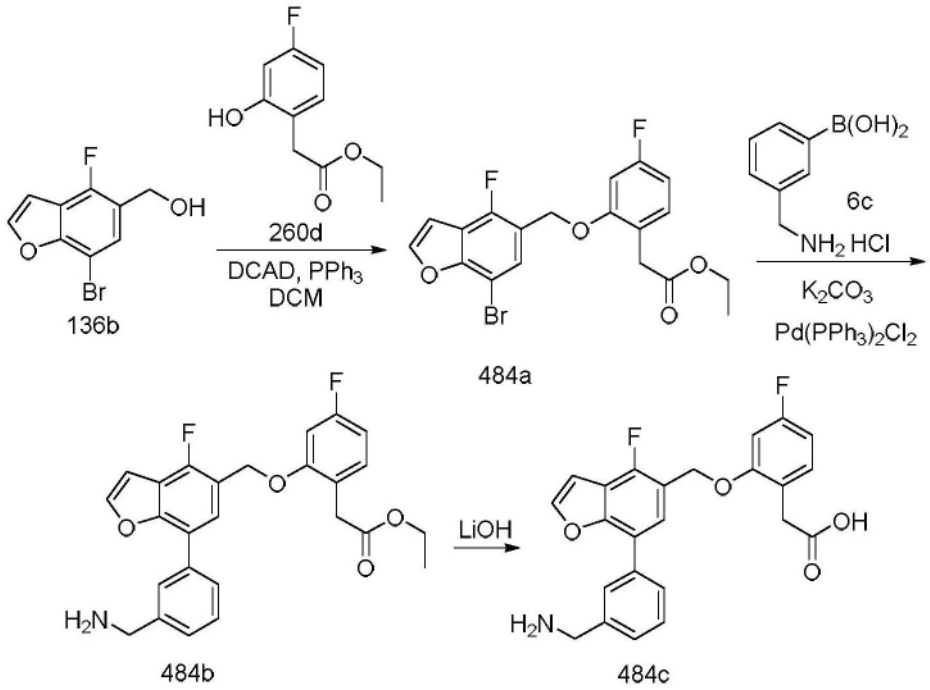
[5474] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的2-(2-((2-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(483a)(260mg,0.537mmol),在氮气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(220c)(142mg,0.537mmol)、Pd(PPh_3)$_2Cl_2$(57mg,0.081mmol)和K_2CO_3(223mg,1.611mmol)在水(1mL)中的溶液,在100℃油浴上加热15h来制备化合物483b。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(483b)(165mg,52%收率),为棕色胶状物;1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.53(d,J=4.9Hz,1H),7.77(d,J=1.6Hz,1H),7.66(t,J=5.2Hz,1H),7.53-7.50(m,1H),7.11(d,J=8.3Hz,1H),6.69(d,J=2.4Hz,1H),6.54-6.45(m,2H),5.86(t,J=5.8Hz,1H),5.23(s,2H),4.41(dd,J=5.8,2.1Hz,2H),3.91(q,J=7.1Hz,2H),3.74(s,3H),3.54(s,2H),1.11(s,9H),0.99(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):587.2(M+1)。

[5475] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(483c)的制备

[5476] 向(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(483b)(165mg,0.281mmol)在THF(5mL)中的搅拌溶液中添加盐酸(在1-4-二噁烷中4.M,0.141mL,0.563mmol),在室温下搅拌30分钟,并真空浓缩至干。将得到的残留物溶解在THF(5mL)、乙腈(1mL)和水(1mL)中,并添加一水合氢氧化锂(59.0mg,1.406mmol)。将反应混合物在室温下搅拌48h,并浓缩以移除THF和乙腈。将反应物用水(2mL)稀释,并使用1M HCl酸化至pH 4。倾析分离出的固体,并通过反相柱色谱法[C-18柱,50g,用0.1%HCl水溶液和乙腈从0-100%洗脱]纯化,得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(483c)(79mg,62%收率)HCl盐,为淡黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.64(d,J=4.9Hz,1H),8.54(s,3H,D_2O可交换),7.83(d,J=1.6Hz,1H),7.80(t,J=5.3Hz,1H),7.58(d,J=1.4Hz,1H),7.11(d,J=8.3Hz,1H),6.67(d,J=2.4Hz,1H),6.53-6.46(m,2H),5.26(s,2H),4.39(d,J=6.0Hz,2H),3.73(s,3H),3.50(s,2H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO)δ-111.19,-128.49.MS(ES+):455.1(M+1);(ES-):453.1(M-1);$C_{24}H_{20}F_2N_2O_5$.1.2HCl.H_2O的分析计算值:C,55.84;H,4.53;Cl,8.24;F,7.36;N,5.43;实测值:C,55.72;H,4.53;Cl,8.10;N,5.29。

[5477] 方案484

[5478]



[5479] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(484c)的制备

[5480] 步骤1:2-(2-((7-溴-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(484a)的制备

[5481] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(35mL)中的(7-溴-4-氟苯并呋喃-5-基)甲醇(136b)(792mg,3.23mmol),使用三苯基膦(1017mg,3.88mmol)、2-(4-氟-2-羟苯基)乙酸乙酯(260d)(705mg,3.56mmol)和(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,1424mg,3.88mmol)在DCM(15mL)中的溶液,并在室温下搅拌1h来制备化合物484a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用已烷中的0至50%乙酸乙酯洗脱)纯化后得到2-(2-((7-溴-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(484a)(1.07g,78%收率),为淡黄色油状物,其经搁置固化;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.22(d,J=2.2Hz,1H),7.72(d,J=6.2Hz,1H),7.28(d,J=2.3Hz,1H),7.26-7.20(m,1H),7.12(dd,J=11.2,2.5Hz,1H),6.77(td,J=8.5,2.5Hz,1H),5.22(d,J=1.4Hz,2H),3.95(q,J=7.1Hz,2H),3.54(s,2H),1.01(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-112.54,-124.37。

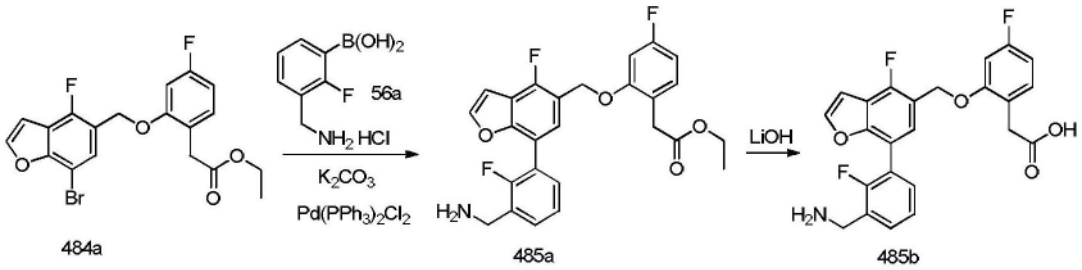
[5482] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(484b)的制备

[5483] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-溴-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(484a)(153mg,0.360mmol),在氩气氛下使用(3-(氨甲基)苯基)硼酸盐酸盐(6c)(81mg,0.540mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(37.9mg,0.054mmol)和K_2CO_3(149mg,1.079mmol)在水(0.5mL)中的溶液,在100℃油浴上加热3h来制备化合物484b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-70%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(484b)(117mg,72%收率),为深色油状物。MS(ES+):452.1(M+1)。

[5484] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(484c)的制备

[5485] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各6mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(484b)(117mg,0.259mmol),使用LiOH(65mg,1.549mmol)在水(2mL)中的溶液,并在室温下搅拌过夜制备化合物484c。这样在后处理并通过反相柱[C18柱,50g,用0.1%HCl水溶液和乙腈从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(484c)(98mg,0.231mmol,89%收率)HCl盐,为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.17(s,1H),8.39(s,2H),8.19(d,J=2.2Hz,1H),7.97(d,J=1.8Hz,1H),7.89(dt,J=7.4,1.7Hz,1H),7.74(d,J=6.8Hz,1H),7.64-7.50(m,2H),7.30-7.19(m,2H),7.13(dd,J=11.3,2.5Hz,1H),6.76(td,J=8.5,2.5Hz,1H),5.31(s,2H),4.13(s,2H),3.51(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO)δ-112.88,-124.44;MS(ES+):424.1(M+1);MS(ES-):422.1(M-1);$C_{24}H_{19}F_2NO_4$.HCl.1.75H_2O的分析计算值:C,58.66;H,4.82;Cl,7.21;N,2.85;实测值:C,58.67;H,4.38;Cl,6.88;N,2.83。

[5486] 方案485

[5487] 

[5488] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(485b)的制备

[5489] 步骤1:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(485a)的制备

[5490] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-溴-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(484a)(150mg,0.353mmol),在氩气氛下使用(3-(氨甲基)-2-氟苯基)硼酸盐酸盐(56a)(89mg,0.529mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(37mg,0.053mmol)和K_2CO_3(146mg,1.058mmol)在水(0.5mL)中的溶液,在100℃油浴上加热3h来制备化合物485a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-70%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(485a)(125mg,75%收率),为淡黄色油状物。MS(ES+):470.1(M+1)。

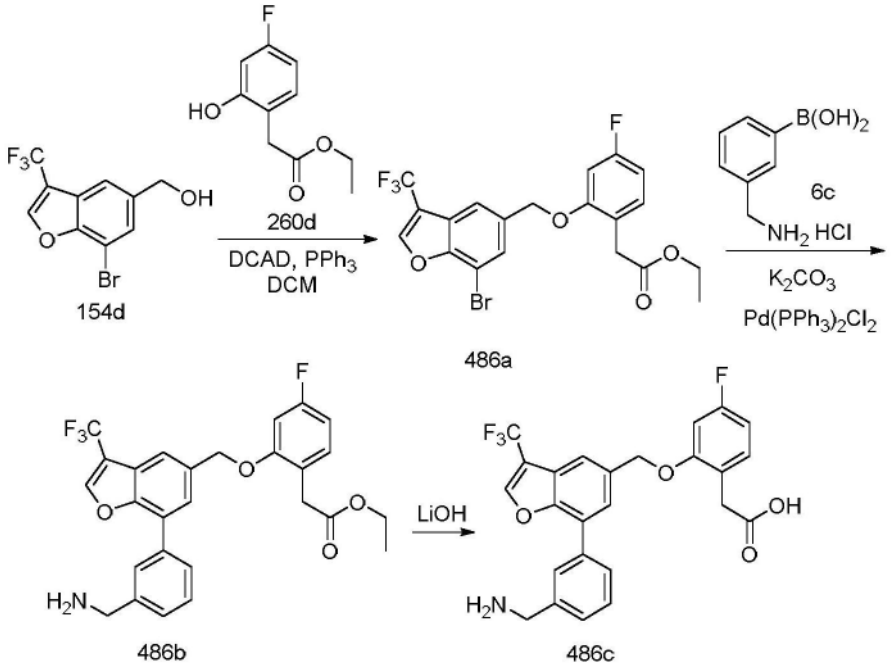
[5491] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(485b)的制备

[5492] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各6mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(485a)(125mg,0.266mmol),使用LiOH(75mg,1.787mmol)在水(2mL)中的溶液,并在室温下搅拌过夜制备化合物485b。这样在后处理并通过反相柱[C18柱,50g,用0.1%HCl水溶液和乙腈从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯

基)乙酸(485b)(98mg,83%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.18(s,1H),8.60(s,3H),8.15(d,J=2.3Hz,1H),7.79-7.62(m,2H),7.59(d,J=6.7Hz,1H),7.43(t,J=7.7Hz,1H),7.32-7.18(m,2H),7.13(dd,J=11.3,2.5Hz,1H),6.76(td,J=8.5,2.5Hz,1H),5.32(s,2H),4.17(s,2H),3.50(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO)δ-112.89,-118.53,-123.30;MS(ES+):442.1(M+1);MS(ES-):440.1(M-1);$C_{24}H_{18}F_3NO_4$.HCl的分析计算值:C,60.32;H,4.01;Cl,7.42;N,2.93;实测值:C,59.98;H,3.88;Cl,7.40;N,3.17。

[5493] 方案486

[5494]



[5495] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(486c)的制备

[5496] 步骤1:2-(2-((7-溴-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(486a)的制备

[5497] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(70mL)中的(7-溴-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲醇(154d)(2g,6.78mmol),使用三苯基膦(1.956g,7.46mmol)、2-(4-氟-2-羟苯基)乙酸乙酯(260d)(1.612g,8.13mmol)和(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,2.74g,7.46mmol)在DCM(70mL)中的溶液,并在室温下搅拌1h来制备化合物486a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,120g,用己烷中的0至20%乙酸乙酯洗脱)纯化后得到2-(2-((7-溴-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(486a)(2.3g,71%收率),为白色固体;1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.97(q,J=1.6Hz,1H),7.93-7.60(m,2H),7.26(dd,J=8.3,6.9Hz,1H),7.02(dd,J=11.3,2.5Hz,1H),6.76(td,J=8.5,2.5Hz,1H),5.26(s,2H),4.01(q,J=7.1Hz,2H),3.61(s,2H),1.07(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-58.24,-112.61。

[5498] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(486b)的制备

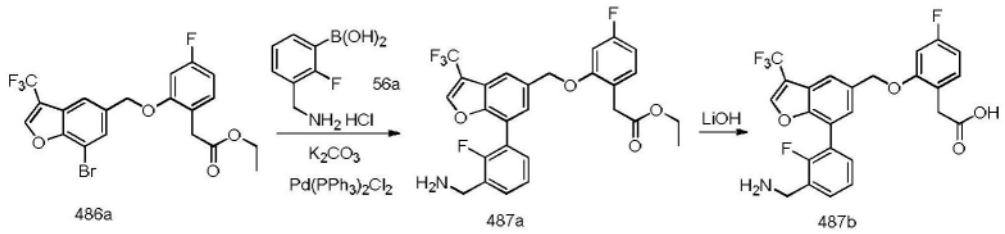
[5499] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(8mL)中的2-(2-((7-溴-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(486a)(220mg,0.463mmol),在氩气氛下

使用(3-(氨甲基)苯基)硼酸盐酸盐(6c)(104mg,0.556mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(49mg,0.069mmol)和K_2CO_3(192mg,1.389mmol)在水(0.8mL)中的溶液,在100℃油浴上加热4h来液制备化合物486b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶(24g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(486b)(192mg,83%收率),为透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.89(q,J=1.6Hz,1H),7.84-7.79(m,1H),7.78-7.75(m,1H),7.75(s,2H),7.54-7.41(m,2H),7.26(dd,J=8.4,6.9Hz,1H),7.06(dd,J=11.3,2.5Hz,1H),6.75(td,J=8.4,2.5Hz,1H),5.32(s,2H),3.91(q,J=7.1Hz,2H),3.82(s,2H),3.61(s,2H),0.96(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-58.08,-112.60;MS(ES+):502.1(M+1)。

[5500] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(486c)的制备

[5501] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(2mL)、乙腈(1mL)和水(1mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(486b)(0.192g,0.383mmol),使用一水合氢氧化锂(0.048g,1.149mmol),并在室温下搅拌过夜制备化合物486c。这样在后处理并通过反相柱[C18柱,50g,用0.1%HCl水溶液和乙腈从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(486c)(135mg,75%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.18(s,1H,D_2O可交换),8.91(q,J=1.6Hz,1H),8.41(s,3H,D_2O可交换),7.98(s,1H),7.91(dt,J=6.9,2.0Hz,1H),7.85(s,1H),7.81-7.78(m,1H),7.67-7.55(m,2H),7.25(dd,J=8.4,6.9Hz,1H),7.03(dd,J=11.3,2.5Hz,1H),6.75(td,J=8.5,2.5Hz,1H),5.35(s,2H),4.14(s,2H),3.57(s,2H);^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6/D_2O)δ8.72(d,J=1.9Hz,1H),7.94-7.85(m,2H),7.80(s,1H),7.73(d,J=1.6Hz,1H),7.60(t,J=7.6Hz,1H),7.51(d,J=7.8Hz,1H),7.21(dd,J=8.4,6.9Hz,1H),6.96(dd,J=11.2,2.5Hz,1H),6.72(td,J=8.5,2.5Hz,1H),5.29(s,2H),4.11(s,3H),3.54(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-57.99,-112.97.MS(ES+):474.1(M+1);(ES-):472.1(M-1);LC,2.18min,99.83%;$C_{25}H_{19}F_4NO_4$.HCl.0.25H_2O的分析计算值:C,58.37;H,4.02;Cl,6.89;N,2.72;实测值:C,58.47;H,3.80;Cl,7.06;N,2.82。

[5502] 方案487

[5503] 

486a 487a 487b

[5504] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(487b)的制备

[5505] 步骤1:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(487a)的制备

[5506] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(8mL)中的2-(2-((7-溴-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(486a)(220mg,0.463mmol),在氩气氛下

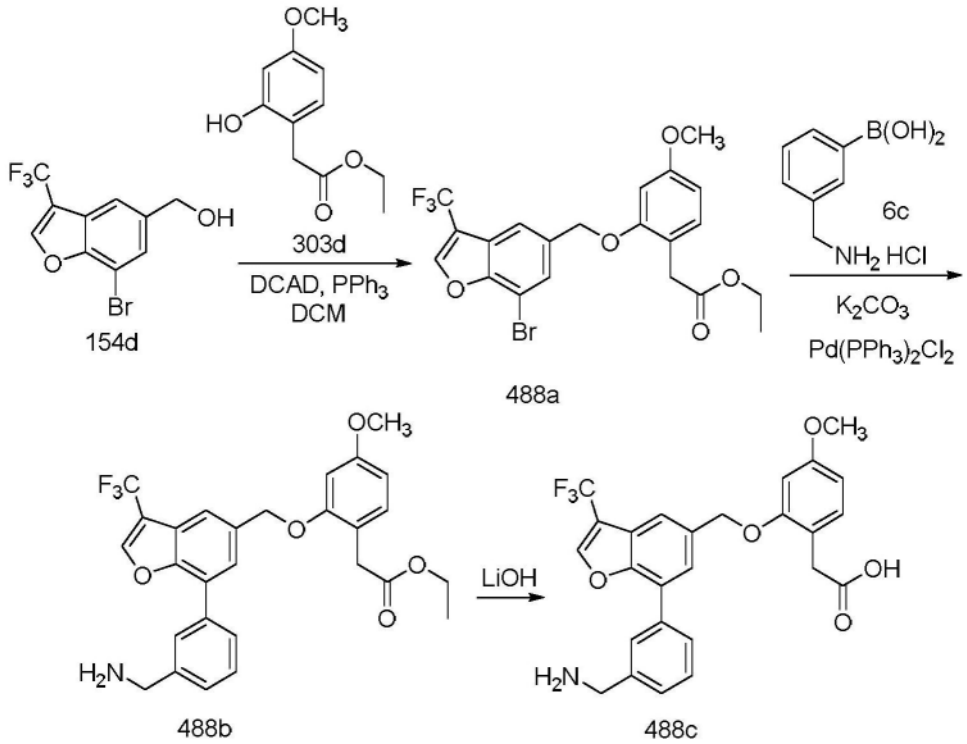
使用(3-(氨甲基)-2-氟苯基)硼酸盐酸盐(56a)(114mg,0.556mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(49mg,0.069mmol)和K_2CO_3(192mg,1.389mmol)在水(0.5mL)中的溶液,在100℃油浴上加热4h来制备化合物487a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶(24g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(487a)(158mg,66%收率),为透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.86(q,J=1.6Hz,1H),7.87-7.80(m,1H),7.68-7.57(m,2H),7.48(td,J=7.4,1.9Hz,1H),7.35(t,J=7.6Hz,1H),7.25(dd,J=8.3,6.9Hz,1H),7.06(dd,J=11.3,2.5Hz,1H),6.75(td,J=8.5,2.5Hz,1H),5.31(s,2H),3.94-3.79(m,4H),3.59(s,2H),0.96(t,J=7.1Hz,3H););^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-58.09,-112.59,-121.93;MS(ES+):520.1(M+1)。

[5507] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(487b)的制备

[5508] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(2mL)、乙腈(1mL)、水(1mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(487a)(0.158g,0.304mmol),使用一水合氢氧化锂(0.038g,0.912mmol),并在室温下搅拌过夜制备化合物487b。这样在后处理并通过反相柱[C18柱,50g,用0.1%HCl水溶液和乙腈从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(487b)(121mg,81%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.88(q,J=1.7Hz,1H),7.97-7.88(m,1H),7.77-7.67(m,2H),7.67-7.63(m,1H),7.46(t,J=7.7Hz,1H),7.25(dd,J=8.4,6.9Hz,1H),7.03(dd,J=11.3,2.5Hz,1H),6.75(td,J=8.5,2.5Hz,1H),5.35(s,2H),4.19(s,2H),3.55(s,2H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-58.01,-112.91,-118.55.MS(ES+):492.1(M+1);(ES-):490.1(M-1);$C_{25}H_{18}F_5NO_4$.HCl的分析计算值:C,56.88;H,3.63;Cl,6.72;N,2.65;实测值:C,56.87;H,3.48;Cl,7.01;N,2.78。

[5509] 方案488

[5510]



[5511] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(488c)的制备

[5512] 步骤1:2-(2-((7-溴-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(488a)的制备

[5513] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(70mL)中的(7-溴-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲醇(154d)(2g,6.78mmol),使用三苯基膦(1.956g,7.46mmol)、2-(2-羟基-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(303d)(1.710g,8.13mmol)和(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,2.74g,7.46mmol)在DCM(70mL)中的溶液,并在室温下搅拌1h来制备化合物488a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,120g,用己烷中的0至20%乙酸乙酯洗脱)纯化后得到2-(2-((7-溴-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(488a)(1.738g,53%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.96(q,J=1.6Hz,1H),7.85-7.72(m,2H),7.12(d,J=8.3Hz,1H),6.67(d,J=2.4Hz,1H),6.50(dd,J=8.3,2.4Hz,1H),5.24(s,2H),4.01(q,J=7.1Hz,2H),3.74(s,3H),3.54(s,2H),1.07(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-58.25。

[5514] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(488b)的制备

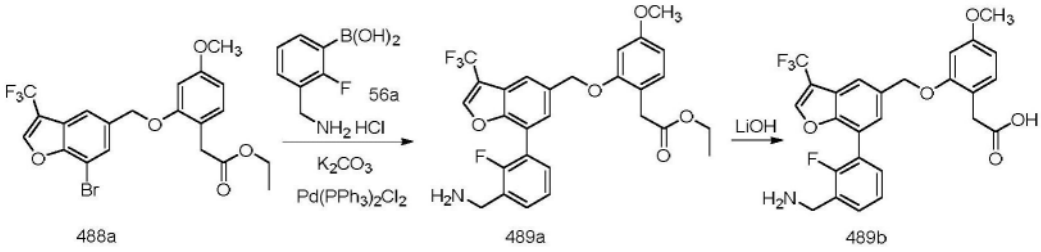
[5515] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(8mL)中的2-(2-((7-溴-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(488a)(225mg,0.462mmol),在氩气氛下使用(3-(氨甲基)苯基)硼酸盐酸盐(6c)(104mg,0.554mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(49mg,0.069mmol)和K_2CO_3(191mg,1.385mmol)在水(0.8mL)中的溶液,在100℃油浴上加热4h来制备化合物488b。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶(24g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(488b)(135mg,57%收率),为透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ

8.89(q,J＝1.7Hz,1H),7.87-7.63(m,4H),7.54-7.38(m,2H),7.12(d,J＝8.3Hz,1H),6.71(d,J＝2.4Hz,1H),6.49(dd,J＝8.3,2.4Hz,1H),5.30(s,2H),3.91(q,J＝7.1Hz,2H),3.83(s,2H),3.75(s,3H),3.55(s,2H),0.97(t,J＝7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-58.08;MS(ES+):514.1(M+1)。

[5516] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(488c)的制备

[5517] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(1.54mL)、乙腈(0.77mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(488b)(0.132g,0.257mmol),使用1N的一水合氢氧化锂水溶液(0.771mL,0.771mmol),并在室温下搅拌过夜制备化合物488c。这样在后处理并通过反相柱[C18柱,50g,用0.1%HCl水溶液和乙腈从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(488c)(117mg,94%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.10(s,1H,D_2O可交换),8.91(q,J＝1.6Hz,1H),8.37(s,3H,D_2O可交换),7.98(d,J＝1.8Hz,1H),7.91(dt,J＝7.2,1.8Hz,1H),7.85(s,1H),7.80(d,J＝1.6Hz,1H),7.68-7.54(m,2H),7.12(d,J＝8.3Hz,1H),6.69(d,J＝2.4Hz,1H),6.49(dd,J＝8.3,2.4Hz,1H),5.32(s,2H),4.15(s,2H),3.74(s,3H),3.51(s,2H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-58.10.MS(ES+):486.1(M+1);(ES-):484.1(M-1);$C_{26}H_{22}F_3NO_5$.HCl.H_2O的分析计算值:C,57.84;H,4.67;Cl,6.57;N,2.59;实测值:C,58.06;H,4.41;Cl,6.59;N,2.73。

[5518] 方案489

[5519] 

488a 489a 489b

[5520] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(489b)的制备

[5521] 步骤1:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(489a)的制备

[5522] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(8mL)中的2-(2-((7-溴-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(488a)(225mg,0.462mmol),在氩气氛下使用(3-(氨甲基)-2-氟苯基)硼酸盐酸盐(56a)(114mg,0.556mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(49mg,0.069mmol)和K_2CO_3(191mg,1.385mmol)在水(0.5mL)中的溶液,在100℃油浴上加热4h来制备化合物489a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[硅胶(24g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(489a)(140mg,57%收率),为透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.85(t,J＝1.8Hz,1H),7.84(s,1H),7.62(d,J＝11.9Hz,2H),7.54-7.43(m,1H),7.34(t,J＝7.6Hz,1H),7.11(d,J＝8.3Hz,1H),6.71(d,J＝2.4Hz,1H),6.49(dd,J＝8.3,2.4Hz,1H),5.29(s,2H),3.96-3.82(m,4H),3.75(s,3H),3.53(s,2H),0.96(t,

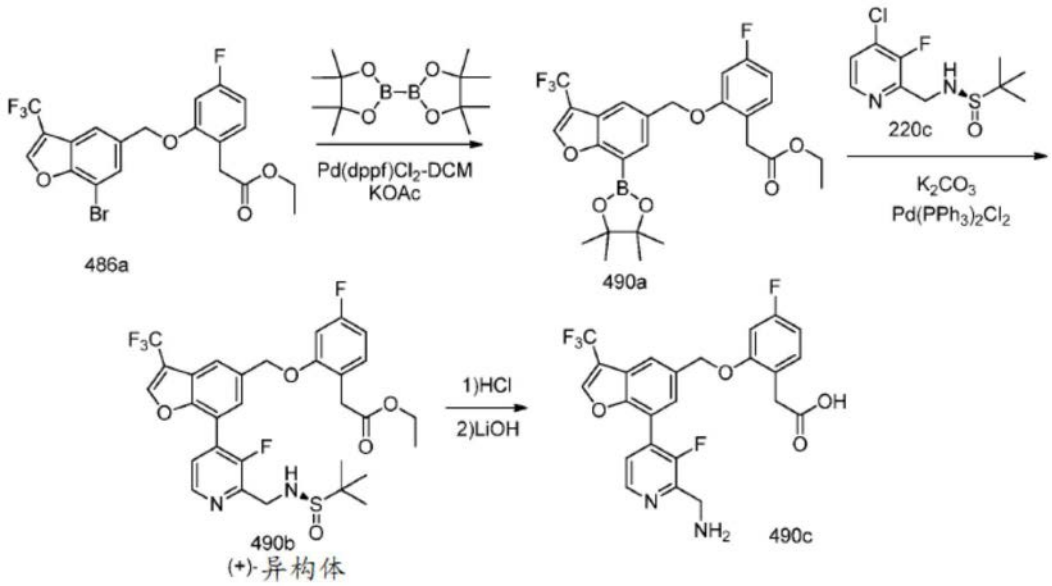
J＝7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO d_6)δ-58.10,-121.91;MS(ES+):532.2(M+1)。

[5523] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(489b)的制备

[5524] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(1.55mL)、乙腈(0.773mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(489a)(0.137g,0.258mmol),使用1N的一水合氢氧化锂水溶液(0.773mL,0.773mmol),并在室温下搅拌过夜制备化合物489b。这样在后处理并通过反相柱[C18柱,50g,用0.1%HCl水溶液和乙腈从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(489b)(115mg,89%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.87(q,J＝1.7Hz,1H),7.92(s,1H),7.76-7.66(m,2H),7.66(s,1H),7.46(t,J＝7.7Hz,1H),7.11(d,J＝8.3Hz,1H),6.69(d,J＝2.4Hz,1H),6.50(dd,J＝8.3,2.4Hz,1H),5.32(s,2H),4.19(s,2H),3.74(s,3H),3.49(s,2H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO d_6)δ-58.02,-118.53.MS(ES+):504.1(M+1);(ES-):502.1(M-1);$C_{26}H_{21}F_4NO_5$.HCl的分析计算值:C,57.84;H,4.11;Cl,6.57;N,2.59;实测值:C,57.47;H,4.02;Cl,6.53;N,2.61。

[5525] 方案490

[5526]



[5527] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(490c)的制备

[5528] 步骤1:2-(4-氟-2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(490a)的制备

[5529] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由2-(2-((7-溴-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(486a)(1.5g,3.16mmol),在氩气氛下使用双(频哪醇合)二硼(1.202g,4.73mmol)、乙酸钾(0.929g,9.47mmol)和在无水二噁烷(50mL)中的Pd(dppf)Cl_2-DCM(0.258g,0.316mmol),并在90℃下加热过夜制备化合物490a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用己烷中的EtOAc从0-40%洗脱]纯化后得到2-(4-氟-2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧

基)苯基)乙酸乙酯(490a)(1.46g,89%收率),为透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.86(q,J=1.6Hz,1H),7.93(dd,J=1.9,1.0Hz,1H),7.82(d,J=1.8Hz,1H),7.25(dd,J=8.3,6.9Hz,1H),7.05(dd,J=11.3,2.5Hz,1H),6.75(td,J=8.5,2.5Hz,1H),5.26(s,2H),3.99(q,J=7.0Hz,2H),3.57(s,2H),1.35(s,12H),1.03(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-57.99,-112.64。

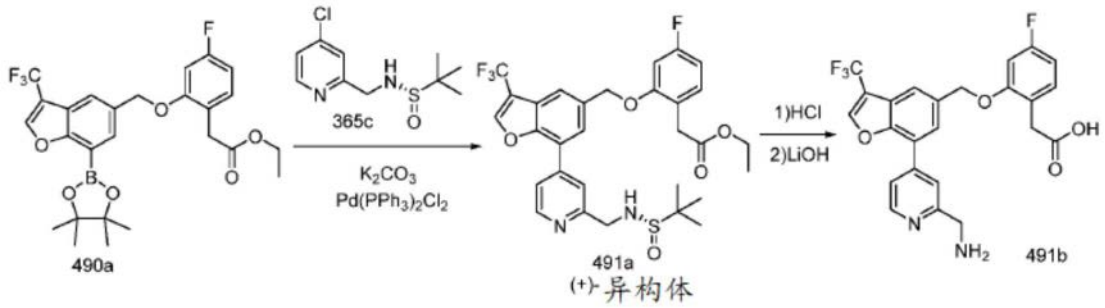
[5530] 步骤2:(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(490b)的制备

[5531] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的2-(4-氟-2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(490a)(280mg,0.536mmol),在氮气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(220c)(142mg,0.536mmol)、Pd(PPh_3)$_2Cl_2$(56mg,0.080mmol)和K_2CO_3(222mg,1.608mmol)在水(1mL)中的溶液,在100℃油浴上加热6h来制备化合物490b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(24g),用DCM中的DMA80从0-30%洗脱]纯化后得到(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(490b)(282mg,84%收率),为棕色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.92(q,J=1.6Hz,1H),8.56(d,J=4.9Hz,1H),7.94(s,1H),7.74-7.68(m,2H),7.25(dd,J=8.4,6.9Hz,1H),7.06(dd,J=11.3,2.5Hz,1H),6.76(td,J=8.5,2.5Hz,1H),5.92-5.79(m,1H),5.34(s,2H),4.42(dd,J=5.8,2.0Hz,2H),3.90(q,J=7.1Hz,2H),3.60(s,2H),1.11(s,9H),0.96(t,J=7.1Hz,3H)。;MS(ES+):625.1(M+1);)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-58.07,-112.54,-128.19;旋光度$[\alpha]_D$=+24(c=0.1,MeOH)。

[5532] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(490c)的制备

[5533] 向(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(490b)(280mg,0.448mmol)在THF(7.5mL)中的搅拌溶液中添加盐酸(在1-4-二噁烷中4.M,0.224mL,0.897mmol),在室温下搅拌30分钟,并真空浓缩至干。将得到的残留物溶解在THF(5mL)、乙腈(2.5mL)和水(2.5mL)中,并添加一水合氢氧化锂(105mg,2.501mmol)。将反应混合物在室温下搅拌21h,并浓缩以移除THF和乙腈。将反应物用水(2mL)稀释,并使用1MHCl酸化至pH4。倾析分离出的固体,并通过反相柱色谱法[C-18柱,50g,用0.1%HCl水溶液和乙腈从0-100%洗脱]纯化,得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(490c)(51mg,23%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.18(s,1H,D_2O可交换),8.95(q,J=1.6Hz,1H),8.67(d,J=5.0Hz,1H),8.52(s,3H,D_2O可交换),8.12-7.95(m,1H),7.83(t,J=5.3Hz,1H),7.78(s,1H),7.25(dd,J=8.4,6.9Hz,1H),7.04(dd,J=11.3,2.5Hz,1H),6.76(td,J=8.5,2.5Hz,1H),5.37(s,2H),4.39(s,2H),3.56(s,2H)。^{19}FNMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-58.02,-112.91,-128.49.MS(ES+):493.1(M+1);(ES-):491.1(M-1);$C_{24}H_{17}F_5N_2O_4$.HCl.0.5H_2O的分析计算值:C,53.59;H,3.56;Cl,6.59;N,5.21;实测值:C,53.53;H,3.43;Cl,6.62;N,5.30。

[5534] 方案491

[5535] 

[5536] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(491b)的制备

[5537] 步骤1:(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(491a)的制备

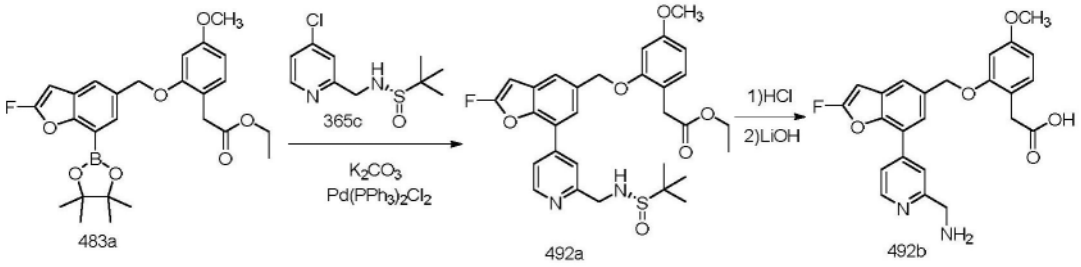
[5538] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的2-(4-氟-2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(490a)(280mg,0.536mmol),在氮气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(365c)(132mg,0.536mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(56mg,0.080mmol)和K_2CO_3(222mg,1.608mmol)在水(1mL)中的溶液,在100℃油浴上加热6h来制备化合物491a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(24g),用DCM中的DMA80从0-30%洗脱]纯化后得到(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(491a)(235mg,72%收率),为棕色油状物;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.94(q,J=1.6Hz,1H),8.68(dd,J=5.2,0.8Hz,1H),8.01(s,1H),7.93-7.84(m,2H),7.78(dd,J=5.2,1.7Hz,1H),7.26(dd,J=8.3,6.9Hz,1H),7.06(dd,J=11.3,2.5Hz,1H),6.76(td,J=8.5,2.5Hz,1H),5.96(t,J=6.0Hz,1H),5.34(s,2H),4.38(dd,J=6.1,4.1Hz,2H),3.92-3.86(m,2H),3.61(s,2H),1.17(s,9H),0.95(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):607.2(M+1);旋光度$[\alpha]_D$=+10(c=0.15,MeOH)。

[5539] 步骤2:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(491b)的制备

[5540] 向(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(491a)(231mg,0.381mmol)在THF(6mL)中的搅拌溶液中添加盐酸(在1-4-二噁烷中4.M,0.190mL,0.762mmol),在室温下搅拌30分钟,并真空浓缩至干。将得到的残留物溶解在THF(4mL)、乙腈(2mL)和水(2mL)中,并添加一水合氢氧化锂(84mg,1.999mmol)。将反应混合物在室温下搅拌21h,并浓缩以移除THF和乙腈。将反应物用水(2mL)稀释,并使用1M HCl酸化至pH 4。倾析分离出的固体,并通过反相柱色谱法[C-18柱,50g,用0.1%HCl水溶液和乙腈从0-100%洗脱]纯化,得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(491b)(93mg,52%收率)HCl盐,为白色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.98(q,J=1.6Hz,1H),8.81(dd,J=5.3,0.8Hz,1H),8.48(s,3H),8.04(dd,J=1.7,0.8Hz,1H),7.99-7.90(m,3H),7.26(dd,J=8.4,6.9Hz,1H),7.03(dd,J=11.3,2.5Hz,1H),6.76(td,J=8.5,2.5Hz,1H),5.37(s,2H),4.32(d,J=5.7Hz,2H),3.59(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-57.80,-112.92.MS(ES+):475.1(M+1);(ES-):473.1(M-1);$C_{24}H_{18}F_4N_2O_4$·1.25HCl·1.5H_2O的分析计

算值:C,52.70;H,4.10;Cl,8.10;N,5.12;实测值:C,52.50;H,3.92;Cl,8.50;N,5.06。

[5541] 方案492

[5542] 

[5543] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(492b)的制备

[5544] 步骤1:(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(492a)的制备

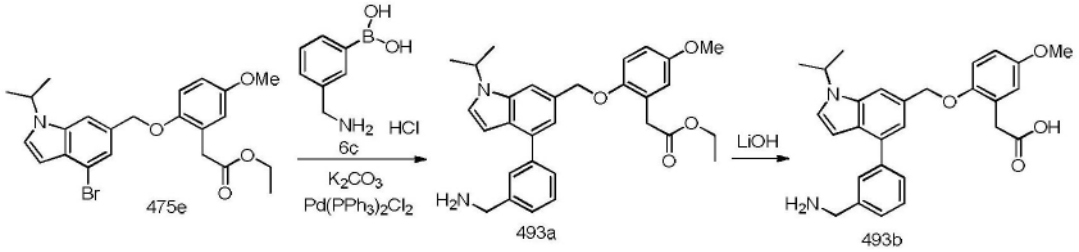
[5545] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的2-(2-((2-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(483a)(260mg,0.537mmol),在氩气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(365c)(132mg,0.537mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(57mg,0.081mmol)和K_2CO_3(223mg,1.611mmol)在水(1mL)中的溶液,在100℃油浴上加热15h来制备化合物492a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(24g),用DCM中的DMA80从0-30%洗脱]纯化后得到(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(492a)(168mg,55%收率),为棕色油状物;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.76(dd,J=22.9,5.3Hz,1H),8.36(s,1H),8.03(d,J=31.6Hz,1H),7.93-7.81(m,1H),7.78-7.69(m,2H),7.12(dd,J=8.3,1.9Hz,1H),6.68(t,J=2.0Hz,1H),6.56-6.43(m,2H),5.24(s,2H),4.37(dd,J=29.3,4.9Hz,2H),3.93(qd,J=7.1,3.9Hz,2H),3.74(s,3H),3.55(d,J=1.7Hz,2H),1.18(s,9H),1.02-0.93(m,3H);MS(ES+):569.2(M+1)。

[5546] 步骤2:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(492b)的制备

[5547] 向(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(492a)(168mg,0.295mmol)在THF(5mL)中的搅拌溶液中添加盐酸(在1-4-二噁烷中4.M,0.148mL,0.591mmol),在室温下搅拌30分钟,并真空浓缩至干。将得到的残留物溶解在THF(5mL)、乙腈(1mL)和水(1mL)中,并添加一水合氢氧化锂(62mg,1.477mmol)。将反应混合物在室温下搅拌48h,并浓缩以移除THF和乙腈。将反应物用水(2mL)稀释,并使用1M HCl酸化至pH 4。倾析分离出的固体,并通过反相柱色谱法[C-18柱,50g,用0.1%HCl水溶液和乙腈从0-100%洗脱]纯化,得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(492b)(77mg,60%收率)HCl盐,为淡黄色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.79(dd,J=5.2,0.8Hz,1H),8.39(s,3H,D_2O可交换),7.98(s,1H),7.90(dd,J=5.2,1.7Hz,1H),7.79-7.74(m,2H),7.12(d,J=8.3Hz,1H),6.66(d,J=2.4Hz,1H),6.53-6.45(m,2H),5.26(s,2H),4.32(d,J=5.7Hz,2H),3.73(s,3H),3.51(s,2H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO)δ-111.16.MS(ES+):437.1(M+1);(ES-):

435.1(M-1);$C_{24}H_{21}FN_2O_5$.1.75HCl.2H2O的分析计算值:C,53.75;H,5.03;Cl,11.57;N,5.22;实测值,53.83;H,4.80;Cl,11.84;N,5.19。

[5548] 方案493

[5549] 

[5550] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-甲氧基苯基)乙酸(493b)的制备

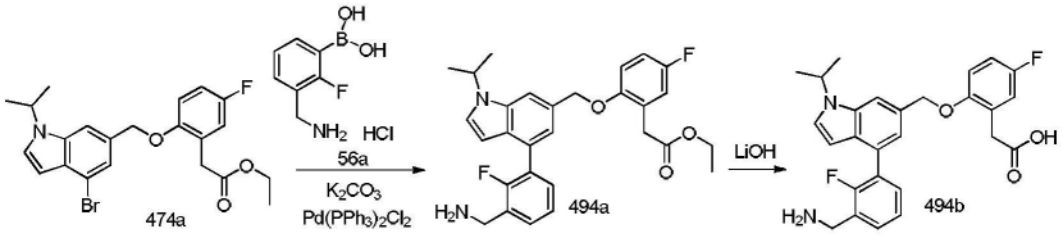
[5551] 步骤1:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-甲氧基苯基)乙酸乙酯(493a)的制备

[5552] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)、水(1mL)中的2-(2-((4-溴-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-甲氧基苯基)乙酸乙酯(475e)(100mg,0.217mmol),在氮气氛下使用(3-(氨甲基)苯基)硼酸盐酸盐(6c)(61mg,0.326mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(15mg,0.022mmol)和3.3M K_2CO_3水溶液(0.197mL,0.652mmol),在100℃油浴上加热16h来制备化合物493a。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,12g,用DCM中的0-6%MeOH洗脱)纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-甲氧基苯基)乙酸乙酯(493a)(83mg,79%收率),为无色油状物;MS(ES+):487(M+1)。

[5553] 步骤2:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-甲氧基苯基)乙酸(493b)的制备

[5554] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(3mL)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-甲氧基苯基)乙酸乙酯(493a)(83mg,0.171mmol),使用2.0M LiOH水溶液(0.426mL,0.853mmol),并在室温下搅拌16h来制备化合物493b。这样在后处理并通过反相柱[C18(100g),用H_2O中的0-60%MeCN洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-甲氧基苯基)乙酸(493b)(60mg,77%收率)游离碱,为白色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.13(s,1H),7.75(d,J=7.8Hz,1H),7.58(s,1H),7.56(d,J=3.3Hz,1H),7.46(d,J=1.4Hz,1H),7.42(d,J=7.6Hz,1H),7.30(d,J=7.6Hz,1H),6.88(d,J=8.9Hz,1H),6.70(d,J=3.1Hz,1H),6.66-6.57(m,2H),5.20(s,2H),4.81(p,J=6.6Hz,1H),3.98(s,2H),3.66(s,3H),3.36(s,2H),1.50(d,J=6.6Hz,6H);MS(ES+):459(M+1),(ES-):457(M-1)。

[5555] 方案494

[5556] 

[5557] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(494b)的制备

[5558] 步骤1:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(494a)的制备

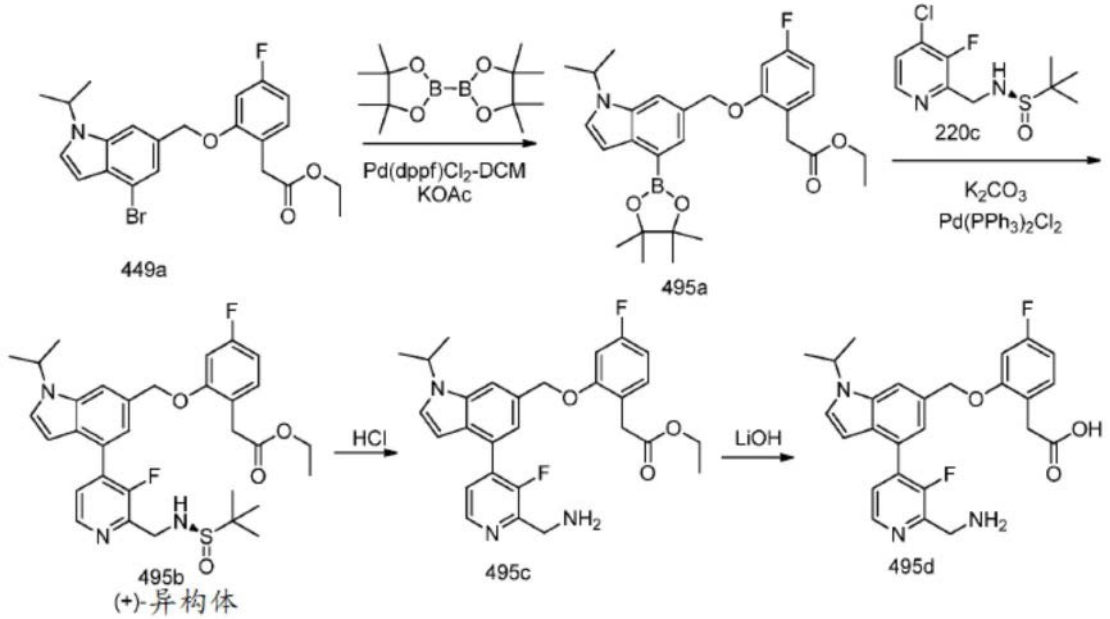
[5559] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)/水(1mL)中的2-(2-((4-溴-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(474a)(110mg,0.245mmol),在氮气氛下使用(3-(氨甲基)-2-氟苯基)硼酸盐酸盐(56a)(76mg,0.368mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)($Pd(PPh_3)_2Cl_2$)(17mg,0.025mmol)和3.3M K_2CO_3水溶液(0.223mL,0.736mmol),在100℃油浴上加热16h来制备化合物494a。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,12g,用DCM中的0-3%MeOH洗脱)纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(494a)(86mg,71%收率),为无色油状物;MS(ES+):493(M+1)。

[5560] 步骤2:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(494b)的制备

[5561] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(3mL)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(494a)(86mg,0.175mmol),使用氢氧化锂的2M水溶液(0.436mL,0.873mmol),并在室温下搅拌16h来制备化合物494b。这样在后处理并通过反相柱[C18(100g),用H_2O中的0-60%MeCN洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(494b)(63mg,78%收率)游离碱,为白色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.70(s,1H),7.58-7.46(m,2H),7.40(td,J=7.3,1.9Hz,1H),7.26(t,J=7.6Hz,1H),7.15(s,1H),7.08-6.97(m,2H),6.95-6.85(m,1H),6.28(t,J=2.6Hz,1H),5.19(s,2H),4.83(p,J=6.6Hz,1H),3.83(s,2H),3.34(s,2H),1.47(d,J=6.6Hz,6H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-122.06,-124.61;MS(ES+):465(M+1),(ES-):463(M-1)。

[5562] 方案495

[5563]



[5564] 2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-

氟苯基)乙酸(495d)的制备

[5565] 步骤1:2-(4-氟-2-((1-异丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(495a)的制备

[5566] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由2-(2-((4-溴-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(449a)(0.7g,1.56mmol),在氮气氛下使用双(频哪醇合)二硼(0.60g,2.34mmol)、乙酸钾(0.46g,4.68mmol)和在无水二噁烷(15mL)中的Pd(dppf)Cl_2-DCM(0.19g,0.23mmol),并在100℃下加热过夜制备化合物495a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,24g,用已烷中的EtOAc/MeOH=9:1从0-10%洗脱]纯化后得到2-(4-氟-2-(1-异丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(495a)(0.6g,78%收率),为黄色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.70(d,J=1.3Hz,1H),7.54(d,J=3.2Hz,1H),7.46(d,J=1.4Hz,1H),7.23(dd,J=8.3,6.9Hz,1H),7.03(dd,J=11.4,2.6Hz,1H),6.78-6.66(m,2H),5.19(s,2H),4.76(p,J=6.6Hz,1H),4.00(q,J=7.1Hz,2H),3.57(s,2H),1.45(d,J=6.6Hz,6H),1.33(s,12H),1.04(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):496.2(M+1)。

[5567] 步骤2:(+)-(S)-2-(2-((4-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(495b)的制备

[5568] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(4-氟-2-((1-异丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(495a)(300mg,0.61mmol),在氮气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(220c)(192mg,0.73mmol)、Pd$(PPh_3)_2Cl_2$(32mg,0.045mmol)和K_2CO_3(251mg,1.82mmol)在水(1mL)中的溶液,在90℃油浴上加热3h来制备化合物495b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,12g,用DCM中的DMA80从0-50%洗脱)纯化后得到(+)-(S)-2-(2-((4-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(495b)(300mg,83%收率),为黄色油状物;MS(ES+)598.3(M+1);旋光度$[\alpha]_D$=+22(c=0.1,MeOH)。

[5569] 步骤3:2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(495c)的制备

[5570] 根据方案305的步骤3中报道的程序,由在DCM(4mL)中的(+)-(S)-2-(2-((4-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(495b)(300mg,0.50mmol),使用在二噁烷中的4M HCl(0.38mL,1.51mmol),并在室温下搅拌1h来制备化合物495c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DMA80/DCM从0-70%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(495c)(200mg,81%收率),为淡黄色油状物;MS(ES+):494.2(M+1)。

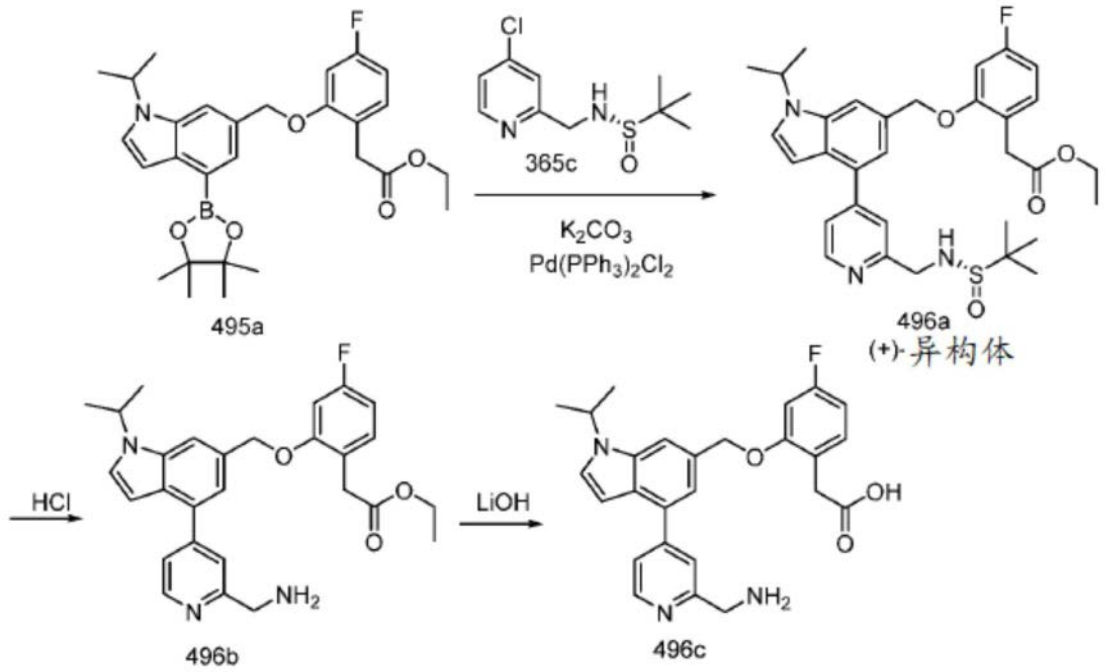
[5571] 步骤4:2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(495d)的制备

[5572] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各8mL)中的2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(495c)(200mg,0.41mmol),使用水合氢氧化锂(136mg,3.24mmol)在水(2mL)中的溶液,并在室温下

搅拌16h来制备化合物495d。这样在后处理并通过反相柱[C-18,50g,柱用水中的乙腈0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(495d)(140mg,74%收率),为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.45(d,J=4.9Hz,1H),7.76(s,1H),7.62(d,J=3.3Hz,1H),7.51(t,J=5.4Hz,1H),7.26(s,1H),7.21(t,J=7.7Hz,1H),7.00(dd,J=11.6,2.5Hz,1H),6.70(td,J=8.6,2.5Hz,1H),6.37(t,J=2.9Hz,1H),5.28(s,2H),4.83(p,J=6.7Hz,1H),3.97(s,2H),3.52(s,2H),1.49(d,J=6.6Hz,6H);^{19}FNMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-113.44,-130.73;MS(ES+):466.20(M+1);(ES-):464.20(M-1)。

[5573] 方案496

[5574]



[5575] 2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(496c)的制备

[5576] 步骤1:(+)-(S)-2-(2-((4-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(496a)的制备

[5577] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(4-氟-2-((1-异丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(495a)(300mg,0.61mmol),在氮气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(365c)(179mg,0.73mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(64mg,0.09mmol)和K_2CO_3(251mg,1.82mmol)在水(1mL)中的溶液,在90℃油浴上加热3h来制备化合物496a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,12g,用DCM中的DMA80从0-50%洗脱)纯化后得到(+)-(S)-2-(2-((4-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(496a)(300mg,85%收率),为黄色油状物;MS(ES+):580.3(M+1);旋光度$[\alpha]_D$=+21(c=0.1,MeOH)。

[5578] 步骤2:2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(496b)的制备

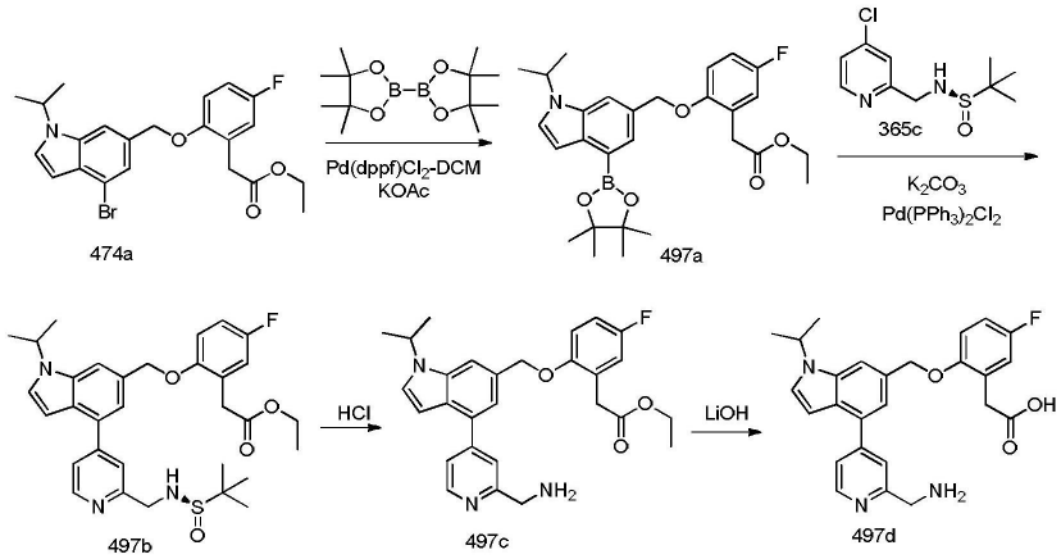
[5579] 根据方案305的步骤3中报道的程序，由在DCM(5mL)中的(+)-(S)-2-(2-((4-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(496a)(300mg，0.52mmol)，使用在二噁烷中的4M HCl(0.39mL，1.55mmol)，并在室温下搅拌1h来制备化合物496b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g)，用DMA80/DCM从0-70％洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(496b)(200mg，81％收率)，为淡黄色油状物；MS(ES+)：476.2(M+1)。

[5580] 步骤3：2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(496c)的制备

[5581] 根据方案1的步骤6中报道的程序，由在THF/MeOH(各8mL)中的2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(496b)(200mg，0.42mmol)，使用水合氢氧化锂(141mg，3.36mmol)在水(2mL)中的溶液，并在室温下搅拌16h来制备化合物496c。这样在后处理并通过反相柱[C-18(50g)，柱用水中的乙腈0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(496c)(140mg，74％收率)游离碱，为白色固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ8.57(d，J＝5.2Hz，1H)，8.16(s，1H)，7.74(d，J＝7.9Hz，2H)，7.65(d，J＝3.3Hz，1H)，7.55(s，1H)，7.11(t，J＝7.7Hz，1H)，6.90(dd，J＝11.5，2.5Hz，1H)，6.73(d，J＝3.3Hz，1H)，6.62(td，J＝8.3，2.4Hz，1H)，5.30(s，2H)，4.83(p，J＝6.6Hz，1H)，4.06(s，2H)，3.38(s，2H)，1.51(d，J＝6.6Hz，6H)；^{19}F NMR(282MHz，DMSO-d_6)δ-114.91；MS(ES+)：448.20(M+1)；(ES-)：446.15(M-1)。

[5582] 方案497

[5583]



[5584] 2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(497d)的制备

[5585] 步骤1：2-(5-氟-2-((1-异丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(497a)的制备

[5586] 根据方案59的步骤1中报道的程序，由2-(2-((4-溴-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(474a)(0.57g，1.271mmol)，在氮气氛下使用双(频哪醇合)二硼

(0.484g,1.907mmol)、乙酸钾(0.374g,3.81mmol)和在无水二噁烷(5mL)中的Pd(dppf)Cl_2-DCM(0.104g,0.127mmol),并在100℃下加热16h来制备化合物497a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用己烷中的乙酸乙酯0-6%洗脱)纯化后得到2-(5-氟-2-((1-异丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(497a)(471mg,75%收率),为淡黄色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.68(d,J=1.4Hz,1H),7.53(dd,J=3.2,0.8Hz,1H),7.45(t,J=1.1Hz,1H),7.17-7.01(m,3H),6.76(d,J=3.2Hz,1H),5.16(s,2H),4.85-4.67(m,1H),4.01(qd,J=7.1,0.8Hz,2H),3.62(s,2H),1.46(s,3H),1.44(s,3H),1.33(s,12H),1.06(d,J=7.1Hz,3H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-124.26;LC-MS:t=3.23min;MS(ES+):496(M+1)。

[5587] 步骤2:(+)-(S)-2-(2-((4-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(497b)的制备

[5588] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(5-氟-2-((1-异丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(497a)(224mg,0.452mmol),在氮气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(365c)(145mg,0.588mmol)、Pd(PPh_3)$_2Cl_2$(32mg,0.045mmol)和3.3M K_2CO_3水溶液(0.411mL,1.357mmol),在100℃油浴上加热16h来制备化合物497b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,12g,用DCM中的0-3%MeOH洗脱)纯化后得到(+)-(S)-2-(2-((4-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(497b)(255mg,97%收率),为橙色油状物;MS(ES+)580(M+1);旋光度$[\alpha]_D$=+40(c=0.01,MeOH)。

[5589] 步骤3:2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(497c)的制备

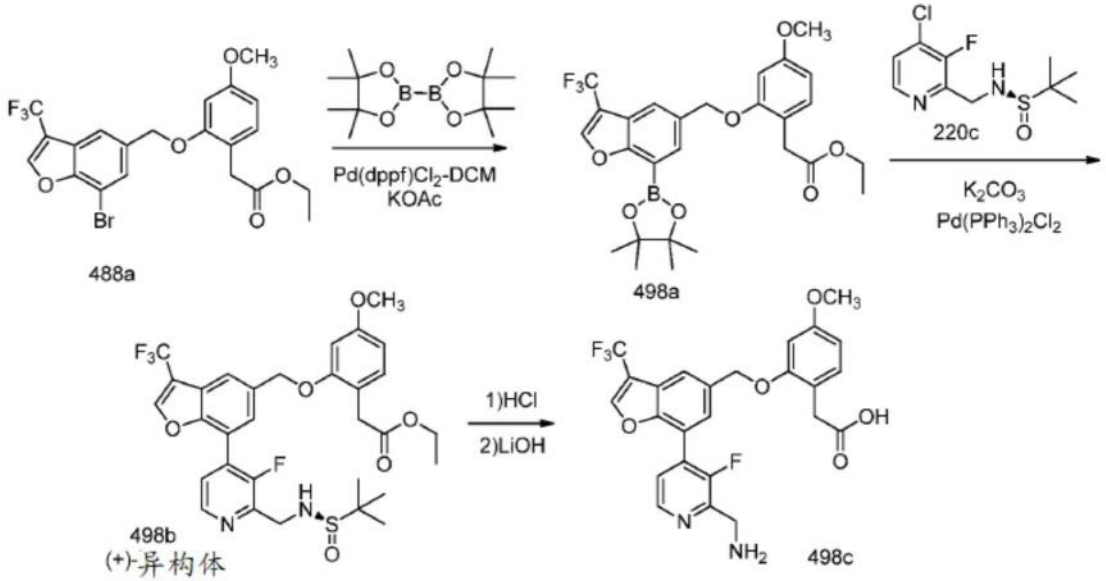
[5590] 根据方案305的步骤3中报道的程序,由在DCM(4mL)中的(+)-(S)-2-(2-((4-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(497b)(255mg,0.440mmol),使用在二噁烷中的4M HCl(0.275mL,1.100mmol),并在室温下搅拌3h来制备化合物497c。这样在后处理后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(497c)(148mg,71%收率),为黄色半固体;MS(ES+):476(M+1)。

[5591] 步骤4:2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(497d)的制备

[5592] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(3mL)中的2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(497c)(148mg,0.311mmol),使用2.0M LiOH水溶液(0.778mL,1.556mmol),并在室温下搅拌16h来制备化合物497d。这样在后处理并通过反相柱(C-18,100g,柱用水中的乙腈0-60%洗脱)纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(497d)(50mg,36%收率)游离碱,为淡黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.58(d,J=5.2Hz,1H),8.17(s,1H),7.79-7.73(m,1H),7.71(s,1H),7.65(d,J=3.3Hz,1H),7.56(s,1H),7.02-6.86(m,3H),6.73(d,J=3.2Hz,1H),5.27(s,2H),4.91-4.75(m,1H),4.08(s,2H),3.41(s,2H),1.52(s,3H),1.50(s,3H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-125.21;MS(ES+):

448(M+1),(ES-):446(M-1);$C_{26}H_{26}FN_3O_3.0.75H_2O$的分析计算值:C,67.74;H,6.01;N,9.11;实测值:C,67.54;H,5.99;N,9.13。

[5593] 方案498

[5594] 

[5595] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(498c)的制备

[5596] 步骤1:2-(4-甲氧基-2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(498a)的制备

[5597] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由2-(2-((7-溴-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(488a)(0.9g,1.847mmol),在氩气氛下使用双(频哪醇合)二硼(0.704g,2.77mmol)、乙酸钾(0.544g,5.54mmol)和在无水二噁烷(50mL)中的Pd(dppf)Cl_2-DCM(0.151g,0.185mmol),并在90℃下加热过夜制备化合物498a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用己烷中的EtOAc从0-40%洗脱]纯化后得到2-(4-甲氧基-2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(498a)(797mg,81%收率),为透明油状物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.85(q,J=1.7Hz,1H),7.93(dd,J=2.0,1.0Hz,1H),7.82(d,J=1.8Hz,1H),7.11(d,J=8.3Hz,1H),6.71(d,J=2.4Hz,1H),6.49(dd,J=8.3,2.4Hz,1H),5.24(s,2H),4.05-3.97(m,2H),3.75(s,3H),3.51(s,2H),1.35(s,12H),1.04(t,J=7.1Hz,3H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-57.99。

[5598] 步骤2:(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(498b)的制备

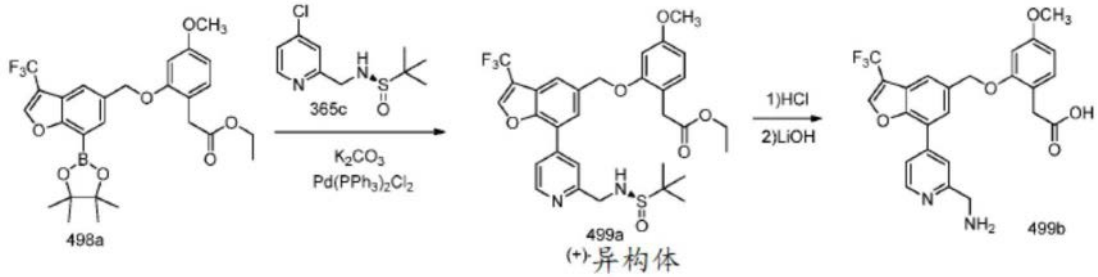
[5599] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的2-(4-甲氧基-2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(498a)(265mg,0.496mmol),在氮气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(220c)(131mg,0.496mmol)、Pd$(PPh_3)_2Cl_2$(52.2mg,0.074mmol)和K_2CO_3(206mg,1.488mmol)在水(1mL)中的溶液,在100℃油浴上加热4h来制备化合物498b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(24g),用DCM中的DMA80从0-30%洗

脱]纯化后得到(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(498b)(203mg,64%收率),为棕色油状物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.95-8.87(m,1H),8.55(d,J=4.9Hz,1H),7.95(s,1H),7.71(s,1H),7.66-7.64(m,1H),7.12(d,J=8.3Hz,1H),6.72(d,J=2.4Hz,1H),6.50(dd,J=8.3,2.4Hz,1H),5.84(q,J=6.3Hz,1H),5.31(s,2H),4.42(dd,J=5.9,2.0Hz,2H),3.92-3.85(m,2H),3.75(s,3H),3.54(s,2H),1.11(s,9H),0.97(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-58.08,-128.17;MS(ES+):637.2(M+1);旋光度$[\alpha]_D$=+25.10(c=0.255,MeOH)。

[5600] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(498c)的制备

[5601] 向(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(498b)(200mg,0.314mmol)在THF(5.25mL)中的搅拌溶液中添加盐酸(在1-4-二噁烷中4.M,0.157mL,0.628mmol),在室温下搅拌30分钟,并真空浓缩至干。将得到的残留物溶解在THF(3.5mL)、乙腈(1.75mL)和水(1.75mL)中,并添加一水合氢氧化锂(73mg,1.75mmol)。将反应混合物在室温下搅拌21h,并浓缩以移除THF和乙腈。将反应物用水(2mL)稀释,并使用1MHCl酸化至pH4。倾析分离出的固体,并通过反相柱色谱法[C-18柱,50g,用0.1%HCl水溶液和乙腈从0-100%洗脱]纯化,得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(498c)(22mg,14%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.94(d,J=1.8Hz,1H),8.66(d,J=5.0Hz,1H),8.01(s,1H),7.82(t,J=5.3Hz,1H),7.78(s,1H),7.12(d,J=8.2Hz,1H),6.70(d,J=2.4Hz,1H),6.50(dd,J=8.3,2.3Hz,1H),5.34(s,2H),4.39(s,2H),3.74(s,3H),3.50(s,2H);^{19}FNMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-58.03,-128.47;MS(ES+):505.1(M+1);(ES-):503.1(M-1);$C_{25}H_{20}F_4N_2O_5$.HCl.1.75H_2O的分析计算值:C,52.46;H,4.31;Cl,6.19;N,4.89;实测值:C,52.52;H,4.00;Cl,6.36;N,5.16。

[5602] 方案499

[5603] 

[5604] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(499b)的制备

[5605] 步骤1:(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(499a)的制备

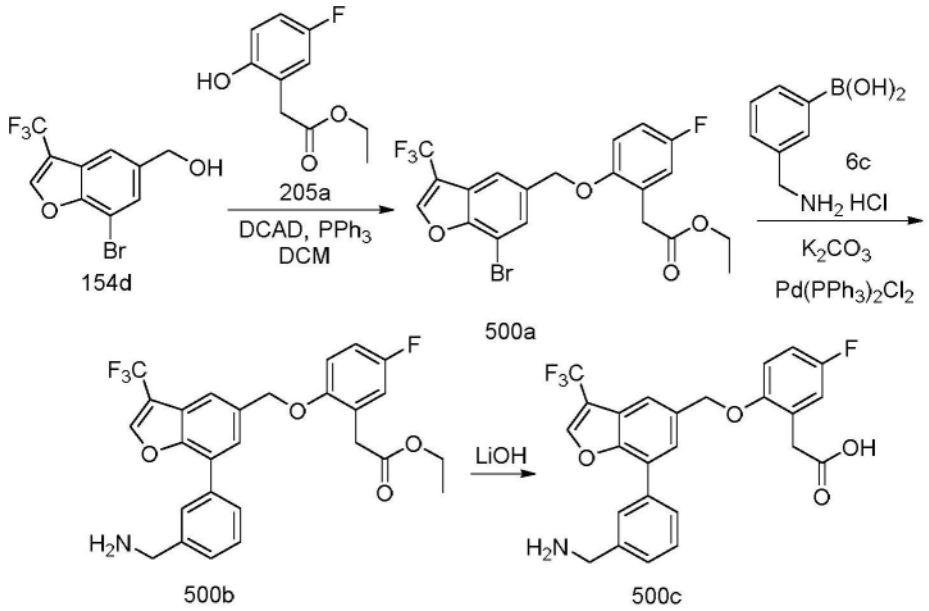
[5606] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的2-(4-甲氧基-2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(498a)(265mg,0.496mmol),在氮气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯吡啶-2-基)甲

基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(365c)(122mg,0.496mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(52.2mg,0.074mmol)和K_2CO_3(206mg,1.488mmol)在水(1mL)中的溶液,在100℃油浴上加热4h来制备化合物499a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(24g),用DCM中的DMA80从0-30%洗脱]纯化后得到(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(499a)(147mg,48%收率),为棕色油状物。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.93(d,J=1.7Hz,1H),8.68(dd,J=5.2,0.8Hz,1H),8.04-7.98(m,1H),7.92-7.83(m,2H),7.78(dd,J=5.2,1.8Hz,1H),7.12(d,J=8.3Hz,1H),6.71(d,J=2.4Hz,1H),6.50(dd,J=8.3,2.4Hz,1H),5.95(t,J=5.9Hz,1H),5.31(s,2H),4.38(dd,J=6.1,4.2Hz,2H),3.92-3.86(m,2H),3.74(s,3H),3.55(s,2H),1.07(s,9H),0.96(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-58.05;MS(ES+):619.2(M+1);旋光度$[\alpha]_D$=+16.84(c=0.095,MeOH)。

[5607] 步骤2:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(499b)的制备

[5608] 向(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸乙酯(499a)(140mg,0.226mmol)在THF(3.75mL)中的搅拌溶液中添加盐酸(在1-4-二噁烷中4.0M,0.113mL,0.453mmol),在室温下搅拌30分钟,并真空浓缩至干。将得到的残留物溶解在THF(2.5mL)、乙腈(1.25mL)和水(1.25mL)中,并添加一水合氢氧化锂(52.5mg,1.25mmol)。将反应混合物在室温下搅拌21h,并浓缩以移除THF和乙腈。将反应物用水(2mL)稀释,并使用1M HCl酸化至pH 4。倾析分离出的固体,并通过反相柱色谱法[C-18柱,50g,用0.1%HCl水溶液和乙腈从0-100%洗脱]纯化,得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲氧基苯基)乙酸(499b)(67mg,61%收率)HCl盐,为淡黄色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.97(s,1H),8.81(d,J=5.2Hz,1H),8.43(s,3H,D_2O可交换),8.03(s,1H),7.96(d,J=5.2Hz,3H),7.13(d,J=8.2Hz,1H),6.69(d,J=2.3Hz,1H),6.55-6.44(m,1H),5.35(s,2H),4.32(d,J=5.7Hz,2H),3.74(s,3H),3.52(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-58.00;MS(ES+):487.1(M+1);(ES-):485.1(M-1);$C_{25}H_{21}F_3N_2O_5.1.5HCl.3H_2O$的分析计算值:C,50.45;H,4.83;Cl,8.94;N,4.71;实测值:C,50.32;H,4.63;Cl,8.70;N,4.38。

[5609] 方案500

[5610] 

[5611] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(500c)的制备

[5612] 步骤1:2-(2-((7-溴-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(500a)的制备

[5613] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(35mL)中的(7-溴-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲醇(154d)(1g,3.39mmol),使用三苯基膦(0.978g,3.73mmol)、2-(5-氟-2-羟苯基)乙酸乙酯(205a)(0.806g,4.07mmol)和(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,1.369g,3.73mmol)在DCM(35mL)中的溶液,并在室温下搅拌1h来制备化合物500a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用己烷中的0至20%乙酸乙酯洗脱)纯化后得到2-(2-((7-溴-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(500a)(1.16g,72.0%收率),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.97(q,J=1.6Hz,1H),7.79(s,2H),7.23-6.98(m,3H),5.23(s,2H),4.02(q,J=7.1Hz,2H),3.65(s,2H),1.07(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-58.23,-123.71。

[5614] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(500b)的制备

[5615] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(8mL)中的2-(2-((7-溴-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(500a)(225mg,0.473mmol),在氩气氛下使用(3-(氨甲基)苯基)硼酸盐酸盐(6c)(106mg,0.568mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(49.8mg,0.071mmol)和K_2CO_3(196mg,1.420mmol)在水(0.8mL)中的溶液,在100℃油浴上加热4h来制备化合物500b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(24g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(500b)(135mg,57%收率),为透明油状物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.97-8.82(m,1H),7.81(s,1H),7.75(d,J=6.4Hz,2H),7.70(d,J=7.2Hz,1H),7.52-7.41(m,2H),7.18-7.08(m,3H),5.28(s,2H),3.91(t,J=7.1Hz,2H),3.82(s,2H),3.65(s,2H),0.97(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):502.1(M+1)。

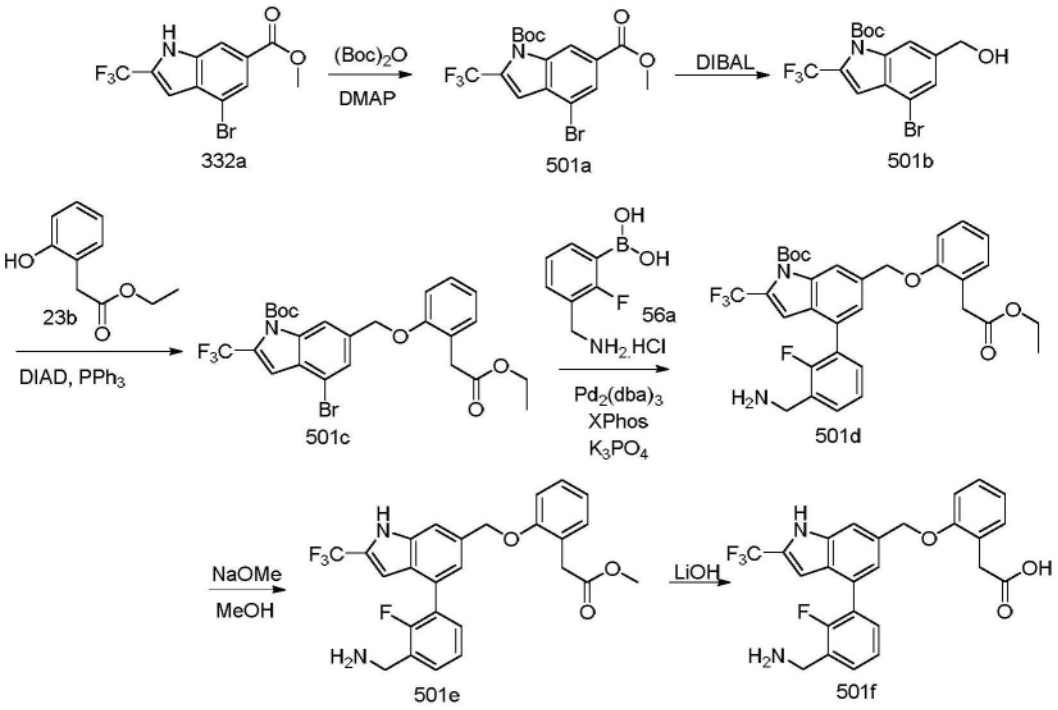
[5616] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-

氟苯基)乙酸(500c)的制备

[5617] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(1.6mL)、乙腈(0.8mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(500b)(0.13g,0.259mmol),使用1N的一水合氢氧化锂水溶液(0.8mL,0.8mmol),并在室温下搅拌24小时来制备化合物500c。这样在后处理并通过反相柱[C18柱,50g,用0.1%HCl水溶液和乙腈从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(500c)(85mg,69%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.91(s,1H),8.00(s,1H),7.95-7.86(m,1H),7.83(s,1H),7.81(s,1H),7.67-7.55(m,2H),7.18-7.01(m,3H),5.31(s,2H),4.14(s,2H),3.62(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-57.98,-123.90;MS(ES+):474.1(M+1);(ES-):472.1(M-1);$C_{25}H_{19}F_4NO_4$.HCl.0.5H_2O的分析计算值:C,57.87;H,4.08;Cl,6.83;N,2.70;实测值:C,58.06;H,3.96;Cl,6.62;N,2.72。

[5618] 方案501

[5619]



[5620] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(501f)的制备

[5621] 步骤1:4-溴-2-(三氟甲基)-1H-吲哚-1,6-二甲酸1-叔丁6-甲酯(501a)的制备

[5622] 在室温下向4-溴-2-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-甲酸甲酯(332a)(1.05g,3.26mmol)和$(Boc)_2O$(1.067g,4.89mmol)在DCM(20mL)中的悬浮液中添加DMAP(0.040g,0.326mmol),在室温下搅拌1h,并用饱和NH_4Cl水溶液(25mL)淬灭。将有机层分离,用盐水(25mL)洗涤,干燥,过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法(硅胶,24g柱,用己烷中的0-3%EtOAc洗脱)纯化得到的残留物,得到4-溴-2-(三氟甲基)-1H-吲哚-1,6-二甲酸1-叔丁6-甲酯(501a)(1.31g,95%收率),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.86-8.76(m,1H),8.00(dt,J=43.0,0.9Hz,1H),7.51(d,J=36.8Hz,1H),3.93(s,3H),1.65(s,9H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-57.51。

[5623] 步骤2:4-溴-6-(羟甲基)-2-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(501b)的制备

[5624] 根据方案212的步骤2中报道的程序,由在DCM(15mL)中的4-溴-2-(三氟甲基)-1H-吲哚-1,6-二甲酸1-叔丁6-甲酯(501a)(1.31g,3.10mmol),使用在DCM中的1M DIBAL-H(7.76mL,7.76mmol)制备化合物501b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用己烷中的0-15%EtOAc洗脱)纯化后得到4-溴-6-(羟甲基)-2-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(501b)(0.89g,73%收率),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.19(d,1H),7.52(d,1H),7.38(d,1H),5.50(t,J=5.8Hz,1H),4.65(d,J=5.7Hz,2H),1.64(s,9H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-57.06;MS(ES-):292/294(M-Boc-1)。

[5625] 步骤3:4-溴-6-((2-(2-乙氧基-2-氧代乙基)苯氧基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(501c)的制备

[5626] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在甲苯(20mL)中的4-溴-6-(羟甲基)-2-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(501b)(0.89g,2.258mmol),使用三苯基膦(1.184g,4.52mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(0.407g,2.258mmol)和在甲苯(5mL)中的DIAD(0.913g,4.52mmol)制备化合物501c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,24g柱,用己烷中的EtOAc从0-5%洗脱)纯化后得到4-溴-6-((2-(2-乙氧基-2-氧代乙基)苯氧基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(501c)(0.84g,67%收率),为无色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.24(d,J=12.4Hz,1H),7.61(dd,J=44.2,1.2Hz,1H),7.42(d,J=34.6Hz,1H),7.31-7.20(m,2H),7.09(dd,J=8.3,1.1Hz,1H),6.93(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.27(s,2H),4.02(qd,J=7.1,1.1Hz,2H),3.64(s,2H),1.63(s,9H),1.07(t,J=7.1Hz,3H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-57.18;MS(ES-):454/456(M-Boc-1)。

[5627] 步骤4:4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-6-((2-(2-乙氧基-2-氧代乙基)苯氧基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(501d)的制备

[5628] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的4-溴-6-((2-(2-乙氧基-2-氧代乙基)苯氧基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(501c)(193mg,0.347mmol),使用3-(氨甲基)-2-氟苯基硼酸盐酸盐(56a)(107mg,0.520mmol)、1.27M K_3PO_4水溶液(0.546mL,0.694mmol)、$Pd_2(dba)_3$(32mg,0.035mmol)、XPhos(33mg,0.069mmol),并在氮气氛和100℃下加热16h来制备化合物501d。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的MeOH从0-3%洗脱]纯化后得到4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-6-((2-(2-乙氧基-2-氧代乙基)苯氧基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(501d)(220mg,106%收率),为淡黄色油状物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.32(s,1H),7.61(td,J=7.1,2.3Hz,1H),7.47(t,J=1.1Hz,1H),7.36(dt,J=9.3,6.3Hz,2H),7.31-7.18(m,2H),7.17-7.09(m,2H),6.92(td,J=7.4,1.1Hz,1H),5.31(s,2H),3.96-3.76(m,4H),3.62(s,2H),1.64(s,9H),0.95(t,J=7.1Hz,3H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-56.88,-122.89;MS(ES+):601(M+1)。

[5629] 步骤5:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(501e)的制备

[5630] 向4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-6-((2-(2-乙氧基-2-氧代乙基)苯氧基)甲基)-2-(三氟甲基)-1H-吲哚-1-甲酸叔丁酯(501d)(220mg,0.366mmol)在MeOH(5mL)中的溶液中添加NaOMe(在MeOH中25重量%)(0.251mL,1.099mmol),在室温下搅拌16h并蒸发至干,得到2-

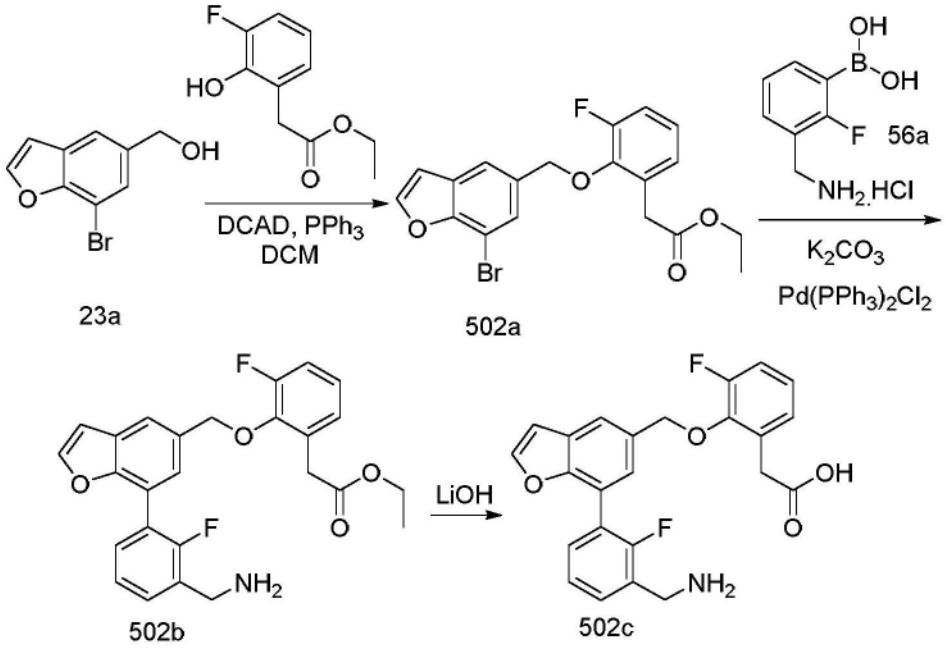
(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(501e)(134mg,75%收率),为淡黄色油状物,其不经进一步纯化原样用于下一步;MS(ES+):487(M+1),(ES-):485(M-1)。

[5631] 步骤6:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(501f)的制备

[5632] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(3mL)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸甲酯(501e)(134mg,0.275mmol),使用2.0M LiOH水溶液(0.413mL,0.826mmol),并在室温下搅拌16h来制备化合物501f。这样在后处理并通过反相柱[C18(100g),用水中的0-60%乙腈洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(501f)(50mg,38%收率)锂盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6+D_2O)δ7.83(s,1H),7.59-7.49(m,1H),7.49-7.41(m,1H),7.35(d,J=7.6Hz,1H),7.29(s,1H),7.18(d,J=7.2Hz,1H),7.10(t,J=7.7Hz,1H),6.96(d,J=7.8Hz,1H),6.84(dd,J=14.4,6.9Hz,2H),5.30(s,2H),3.89(s,2H),3.39(s,2H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-58.88,-121.66;MS(ES+):472(M+1),(ES-):471(M-1)。

[5633] 方案502

[5634]



[5635] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-氟苯基)乙酸(502c)的制备

[5636] 步骤1:2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-氟苯基)乙酸乙酯(502a)的制备

[5637] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(8mL)中的(7-溴苯并呋喃-5-基)甲醇(23a)(699mg,3.08mmol),使用三苯基膦(801mg,3.05mmol)、2-(3-氟-2-羟苯基)乙酸乙酯(604mg,3.05mmol;CAS#1261451-84-6)和(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,1.15g,3.13mmol)在DCM(2mL)中的溶液,并在室温下搅拌1h来制备化合物502a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用己烷中的0至50%乙酸乙酯洗脱)纯化后得到2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-氟苯基)乙酸乙酯(502a)(633mg,51%收率),为无色油

状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.15(d,J=2.3Hz,1H),7.72(d,J=1.5Hz,1H),7.62(d,J=1.5Hz,1H),7.23(ddd,J=11.8,6.1,3.8Hz,1H),7.16-7.06(m,3H),5.20-5.05(m,2H),3.98(q,J=7.1Hz,2H),3.66(s,2H),1.08(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-129.82。

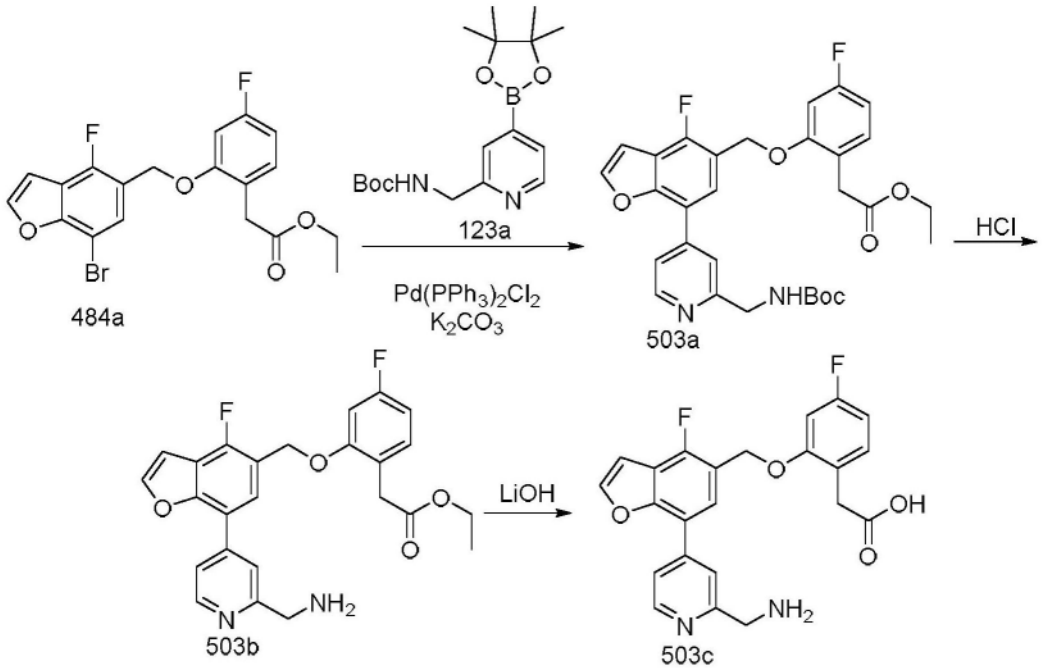
[5638] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-氟苯基)乙酸乙酯(502b)的制备

[5639] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-氟苯基)乙酸乙酯(502a)(150mg,0.368mmol),在氩气氛下使用(3-(氨甲基)-2-氟苯基)硼酸盐酸盐(56a)(93mg,0.553mmol)、Pd(PPh_3)$_2Cl_2$(39mg,0.055mmol)和K_2CO_3(153mg,1.105mmol)在水(0.5mL)中的溶液,在100℃油浴上加热3h来制备化合物502b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,12g,用DCM中的DMA80从0-70%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-氟苯基)乙酸乙酯(502b)(149mg,90%收率),为黄色油状物。MS(ES+):452.2(M+1)。

[5640] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-氟苯基)乙酸(502c)的制备

[5641] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/乙腈(各6mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-氟苯基)乙酸乙酯(502b)(149mg,0.330mmol),使用一水合氢氧化锂(82mg,1.954mmol)在水(2mL)中的溶液,并在室温下搅拌过夜制备化合物502c。这样在后处理并通过反相柱[C18柱,50g,用0.1%HCl水溶液和乙腈从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-氟苯基)乙酸(502c)(79mg,57%收率)HCl盐,为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.07(s,2H),8.11-8.02(m,1H),7.82(s,1H),7.77-7.58(m,2H),7.52-7.35(m,2H),7.28-7.14(m,1H),7.14-6.98(m,3H),5.17(s,2H),4.17(s,2H),3.61(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO)δ-118.58,-129.89.MS(ES+):424.1(M+1);MS(ES-):422.1(M-1);$C_{24}H_{19}F_2NO_4$.1.1HCl.1.25H_2O的分析计算值:C,59.31;H,4.69;Cl,8.02;N,2.88;实测值:C,59.32;H,4.59;Cl,7.94;N,3.06。

[5642] 方案503

[5643] 

[5644] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(503c)的制备

[5645] 步骤1:2-(2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(503a)的制备

[5646] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-溴-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(484a)(177mg,0.416mmol),在氩气氛下使用((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(123a)(145mg,0.434mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(44mg,0.062mmol)和K_2CO_3(173mg,1.249mmol)在水(0.5mL)中的溶液,在100℃油浴上加热3h来制备化合物503a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,12g,用DCM中的DMA80从0-70%洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(503a)(193mg,84%收率),为深色油状物;MS(ES+):553.2(M+1)。

[5647] 步骤2:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(503b)的制备

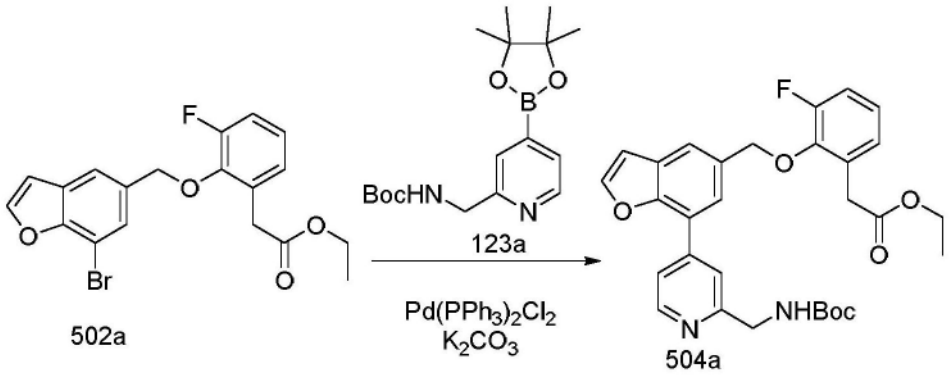
[5648] 根据方案305的步骤3中报道的程序,由在乙醇(6mL)中的2-(2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(503a)(193mg,0.349mmol),使用在二噁烷中的4M HCl(0.873mL,3.49mmol),并在室温下搅拌过夜制备化合物503b。这样在后处理后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(503b)(127mg,80%收率),为黄色固体。MS(ES+):453.2(M+1)。

[5649] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(503c)的制备

[5650] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各6mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(503b)(127mg,0.281mmol),使用LiOH(78mg,1.859mmol)在水(2mL)中的溶液,并在室温下搅拌过夜制备化

合物503c。这样在后处理并通过反相柱[C-18柱,50g,用水中的乙腈(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(503c)(78mg,66%收率)HCl盐,为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.80(d,J=5.4Hz,1H),8.66(s,3H),8.31-8.21(m,1H),8.16(s,1H),8.07-7.92(m,2H),7.31-7.21(m,2H),7.14(dd,J=11.2,2.5Hz,1H),6.77(td,J=8.4,2.4Hz,1H),5.34(s,2H),4.33(d,J=5.6Hz,2H),3.54(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-112.82,-121.04.MS(ES+):425.1(M+1);MS(ES-):423.1(M-1);$C_{23}H_{18}F_2N_2O_4$.1.9HCl.2H_2O的分析计算值:C,52.15;H,4.55;Cl,12.72;N,5.29;实测值:C,52.50;H,4.26;Cl,12.88;N,5.45。

[5651] 方案504

[5652] 

[5653] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-氟苯基)乙酸(504c)的制备

[5654] 步骤1:2-(2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-氟苯基)乙酸乙酯(504a)的制备

[5655] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-氟苯基)乙酸乙酯(502a)(163mg,0.4mmol),在氩气氛下使用((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(123a)(169mg,0.506mmol)、Pd(PPh_3)$_2Cl_2$(42mg,0.06mmol)和K_2CO_3(166mg,1.201mmol)在水(0.5mL)中的溶液,在100℃油浴上加热3h来制备化合物504a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,12g,用DCM中的DMA80从0-70%洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-氟苯基)乙酸乙酯(504a)(214mg,100%收率),为深色油状物;MS(ES+):535.2(M+1)。步骤2:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-氟苯基)乙酸乙酯(504b)的制备

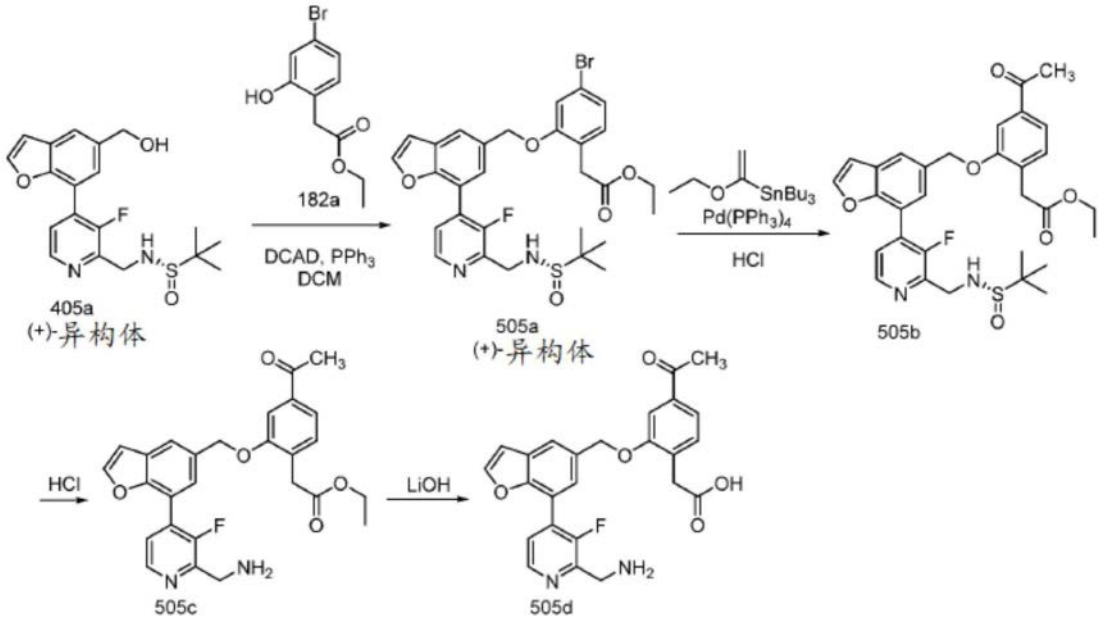
[5656] 根据方案305的步骤3中报道的程序,由在乙醇(6mL)中的2-(2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-氟苯基)乙酸乙酯(504a)(214mg,

0.4mmol)，使用在二噁烷中的4M HCl(1.0mL，4mmol)，并在室温下搅拌72h来制备化合物504b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g)，用DCM中的DMA80从0-90％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-氟苯基)乙酸乙酯(504b)(70mg，40％收率)，为无色油状物；MS(ES+)：435.1(M+1)。

[5657] 步骤3：2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-氟苯基)乙酸(504c)的制备

[5658] 根据方案1的步骤6中报道的程序，由在MeOH/THF(各6mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-氟苯基)乙酸乙酯(504b)(70mg，0.161mmol)，使用LiOH(65mg，1.549mmol)在水(2mL)中的溶液，并在室温下搅拌过夜制备化合物504c。这样在后处理并通过反相柱[C-18柱，50g，用水中的乙腈(含0.1％HCl)从0-100％洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-氟苯基)乙酸(504c)(45mg，69％收率)HCl盐，为白色固体。^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ8.80(d，J＝5.3Hz，1H)，8.61(s，3H)，8.19(d，J＝2.2Hz，1H)，8.13(s，1H)，8.02(d，J＝5.4Hz，1H)，7.89(s，1H)，7.83(s，1H)，7.30-7.18(m，1H)，7.18-6.99(m，3H)，5.21(s，2H)，4.33(s，2H)，3.64(s，2H)；^{19}F NMR(282MHz，DMSO-d_6)δ-129.81.MS(ES+)：407.1(M+1)；MS(ES-)：405.2(M-1)；$C_{23}H_{19}FN_2O_4$.1.9HCl.1.5H_2O的分析计算值：C，54.95；H，4.79；Cl，13.40；N，5.57；实测值：C，54.86；H，4.56；Cl，13.21；N，5.60。

[5659] 方案505

[5660] 

[5661] 2-(4-乙酰基-2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(505d)的制备

[5662] 步骤1：(+)-(S)-2-(4-溴-2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(505a)的制备

[5663] 根据方案23的步骤2中报道的程序，由在DCM(30mL)中的(+)-(S)-N-((3-氟-4-(5-(羟甲基)苯并呋喃-7-基)吡啶-2-基)甲氧基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(405a)(900mg，2.391mmol)，使用三苯基膦(776mg，2.96mmol)、2-(4-溴-2-羟苯基)乙酸乙酯(182a)(590mg，2.277mmol)和(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1，2-二甲酸酯(DCAD，1087mg，2.96mmol)

在DCM(30mL)中的溶液制备化合物505a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,80g,用己烷中的0至50％乙酸乙酯洗脱)纯化后得到(+)-(S)-2-(4-溴-2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(505a)(710mg,51％收率),为浅微黄色胶状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.52(dd,J＝4.9,0.7Hz,1H),8.09(d,J＝2.2Hz,1H),7.85(d,J＝1.6Hz,1H),7.68-7.64(m,1H),7.52(q,J＝1.6Hz,1H),7.35(d,J＝1.8Hz,1H),7.23-7.05(m,3H),5.84(t,J＝5.8Hz,1H),5.28(s,2H),4.41(dd,J＝5.8,2.1Hz,2H),3.90(q,J＝7.1Hz,2H),3.60(s,2H),1.11(s,9H),0.96(t,J＝7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-128.02;MS(ES+):617.20;旋光度[α]$_D$＝+19.78(c＝0.445,MeOH)。

[5664] 步骤2:(S)-2-(4-乙酰基-2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(505b)的制备

[5665] 根据方案262的步骤1中报道的程序,由在甲苯(15mL)中的(+)-(S)-2-(4-溴-2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(505a)(650mg,1.053mmol),使用三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(0.469mL,1.316mmol)和Pd(PPh$_3$)$_4$(122mg,0.105mmol),并在氮气氛下回流加热24h,接着使用3N HCl水溶液(1.053mL,3.16mmol)进行水解制备化合物505b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用己烷中的9:1乙酸乙酯/甲醇按0％至50％至100％洗脱)纯化后得到(S)-2-(4-乙酰基-2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(505b)(32mg,5％);MS(ES+):581.20(M+1)。

[5666] 步骤3:2-(4-乙酰基-2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(505c)的制备

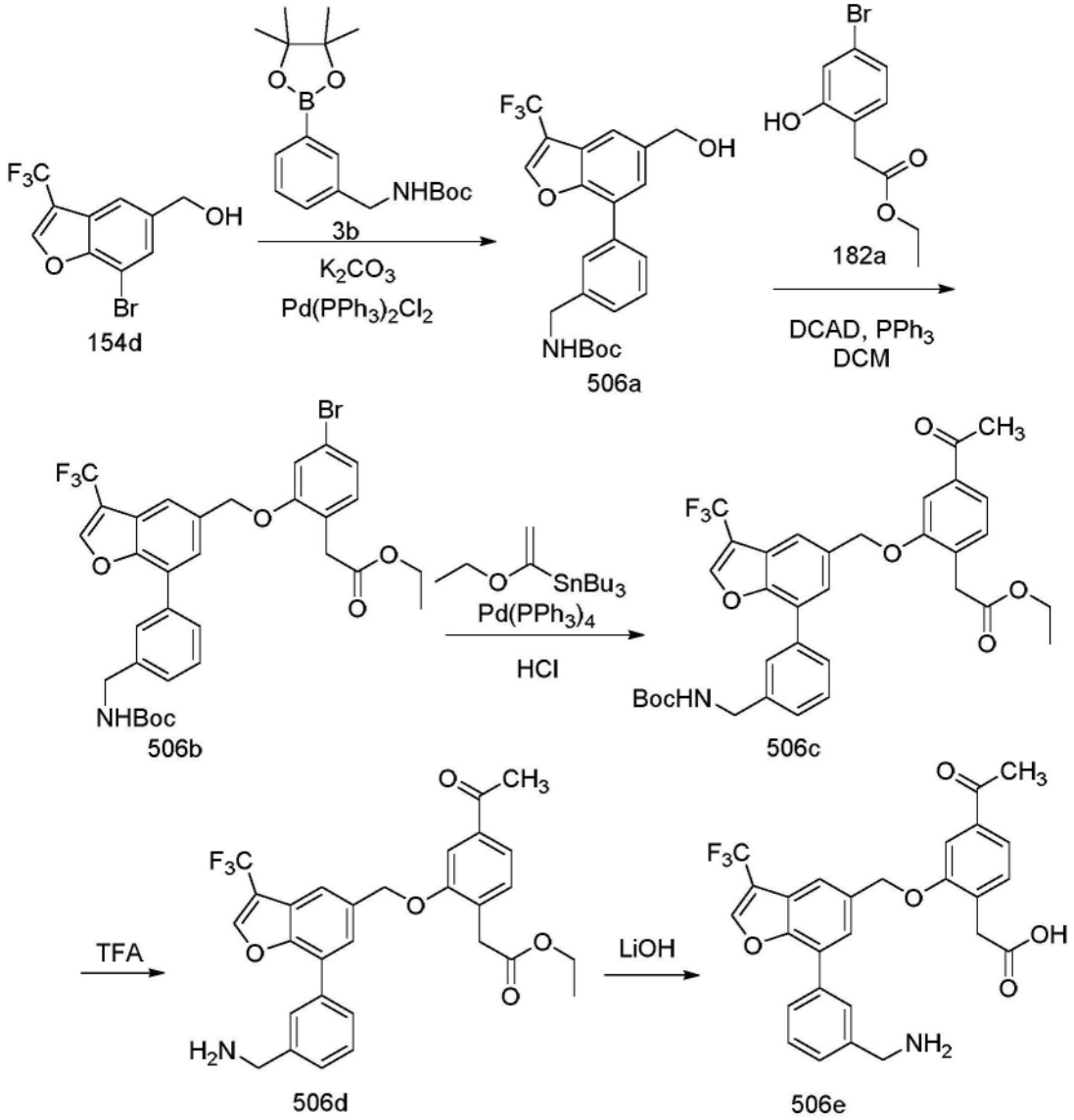
[5667] 在室温下向(S)-2-(4-乙酰基-2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(505b)(30mg,0.052mmol)在四氢呋喃(5mL)中的溶液中添加3N HCl(0.052mL,0.155mmol),并搅拌2h。将反应混合物浓缩至干,得到2-(4-乙酰基-2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(505c),其不经进一步纯化原样用于下一步。

[5668] 步骤4:2-(4-乙酰基-2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(505d)的制备

[5669] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各5mL)中的2-(4-乙酰基-2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(505c)(25mg,0.052mmol),使用水合氢氧化锂(18mg,0.416mmol)在水(5mL)中的溶液,并在室温下搅拌16h来制备化合物505d。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C-18柱,用水(0.1％HCl)/乙腈从0至50％洗脱]纯化后得到2-(4-乙酰基-2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(505d)(4mg,19％收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.64(d,J＝5.0Hz,1H),8.43(s,3H),8.13-8.09(m,1H),7.94(s,1H),7.81(t,J＝5.5Hz,1H),7.65-7.53(m,3H),7.39(d,J＝7.5Hz,1H),7.12-7.10(m,1H),5.38(s,2H),4.45-4.34(m,2H),3.68(s,2H),2.57(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-128.28;MS(ES+):449.15(M+1)。

[5670] 方案506

[5671]



[5672] 2-(4-乙酰基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(506e)的制备

[5673] 步骤1:3-(5-(羟甲基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(506a)的制备

[5674] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(30mL)中的(7-溴-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲醇(154d)(1.0g,3.39mmol),在氮气氛下使用3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(3b)(1.129g,3.39mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(357mg,0.508mmol)和K_2CO_3(1.405g,10.17mmol)在水(3mL)中的溶液,在100℃油浴上加热3h来制备化合物506a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(40g),用己烷中的0至35%乙酸乙酯洗脱]纯化后得到3-(5-(羟甲基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(506a)(1.05g,74%收率),为浅棕色胶状固体。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.83(q,J=1.6Hz,1H),7.77-7.66(m,2H),7.65(s,1H),7.59(s,1H),7.47(dq,J=12.6,7.0,6.2Hz,2H),7.40-7.23(m,1H),5.40(t,J=5.7Hz,1H),4.69(d,J=5.7Hz,2H),4.23(d,J=6.2Hz,2H),1.40(s,9H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-58.10;MS(ES+):444.1(M+Na)。

[5675] 步骤2:2-(4-溴-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-3-(三氟甲基)苯并

呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(506b)的制备

[5676] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(20mL)中的3-(5-(羟甲基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(506a)(550mg,1.305mmol),使用三苯基膦(445mg,1.697mmol)、2-(4-溴-2-羟苯基)乙酸乙酯(182a)(338mg,1.305mmol)和(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,623mg,1.697mmol)在DCM(20mL)中的溶液制备化合物506b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用己烷中的0至25%乙酸乙酯洗脱)纯化后得到2-(4-溴-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(506b)(695mg,80%收率),为浅棕色油状物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.95-8.78(m,1H),7.78(s,1H),7.75-7.68(m,3H),7.57-7.42(m,2H),7.39-7.31(m,2H),7.24-7.10(m,2H),5.33(s,2H),4.23(d,J=6.2Hz,2H),3.89(q,J=7.1Hz,2H),3.60(s,2H),1.39(s,9H),0.93(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-58.07。

[5677] 步骤3:2-(4-乙酰基-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(506c)的制备

[5678] 根据方案262的步骤1中报道的程序,由在甲苯(20mL)中的2-(4-溴-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(506b)(570mg,0.860mmol),使用三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(0.383mL,1.075mmol)和Pd(PPh_3)$_4$(99mg,0.086mmol),并在氮气氛下回流加热24h,接着使用3N HCl水溶液(0.86mL,2.58mmol)进行水解制备化合物506c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用己烷中的乙酸乙酯从0-35%洗脱)纯化后得到2-(4-乙酰基-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(506c)(290mg,5%收率),为透明油状物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.89(s,1H),7.83(s,1H),7.78-7.71(m,3H),7.68-7.32(m,6H),5.40(s,2H),4.24(d,J=6.2Hz,2H),3.91(q,J=7.1Hz,2H),3.72(s,2H),2.59(s,3H),1.39(s,9H),0.95(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO)δ-58.08。

[5679] 步骤4:2-(4-乙酰基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(506d)的制备

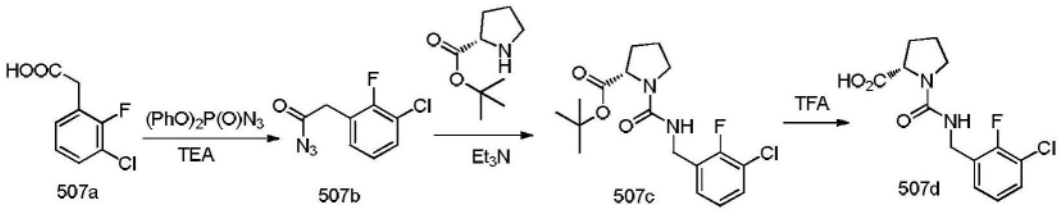
[5680] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(6.5mL)中的2-(4-乙酰基-2-((7-(3-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(506c)(270mg,0.432mmol),使用TFA(0.665mL,8.63mmol)制备化合物506d。这样在后处理后得到2-(4-乙酰基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(506d)(225mg,99%收率)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.92(q,J=1.7Hz,1H),8.25(s,2H),7.97(s,1H),7.91(d,J=7.5Hz,1H),7.86(s,1H),7.79(s,1H),7.66-7.58(m,2H),7.41(d,J=7.7Hz,1H),7.26-7.16(m,2H),5.42(s,2H),4.16(d,J=5.9Hz,2H),3.93(q,J=7.1Hz,2H),3.74(s,2H),2.59(s,3H),0.97(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-58.06;MS(ES+):526.2(M+1)。

[5681] 步骤5:2-(4-乙酰基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(506e)的制备

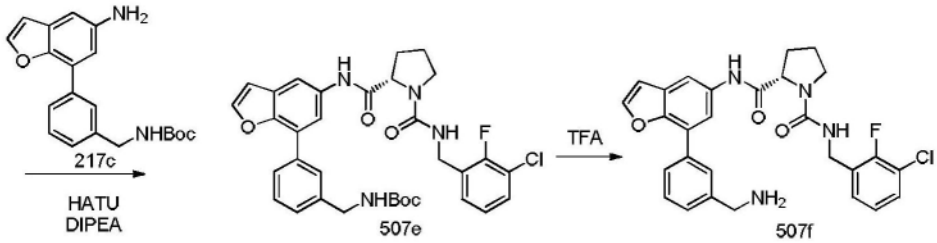
[5682] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(2.5mL)、乙腈(1.25mL)中的2-(4-乙酰基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(506d)(220mg,0.419mmol),使用1N的一水合氢氧化锂水溶液(1.25mL,1.25mmol),并搅拌

反应24h来制备化合物506e。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C-18柱,用水(0.1%HCl)/乙腈从0至100%洗脱]纯化后得到2-(4-乙酰基-2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-3-(三氟甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(506e)(167mg,80%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.92(s,1H),8.02(s,1H),7.96-7.80(m,3H),7.68-7.54(m,4H),7.41(d,J=7.6Hz,1H),5.43(s,2H),4.14(s,2H),3.70(s,2H),2.51(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-58.01;MS(ES+):498.2(M+1)。

[5683] 方案507



[5684]



[5685] (S)-N2-(7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)-N1-(3-氯-2-氟苄基)吡咯烷-1,2-二甲酰胺(507f)的制备

[5686] 步骤1:2-(3-氯-2-氟苯基)乙酰基叠氮化物(507b)的制备

[5687] 将二苯基磷酰基叠氮化物(1.182mL,5.30mmol)添加到2-(3-氯-2-氟苯基)乙酸(507a)(1g,5.30mmol)、TEA(0.739mL,5.30mmol)在甲苯(15mL)中的悬浮液中,在室温下搅拌18h。将反应混合物真空浓缩,然后通过快速的硅胶(4g,DCM)柱色谱法纯化,得到2-(3-氯-2-氟苯基)乙酰基叠氮化物(507b)(1.1g,97%收率)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.57-7.50(m,1H),7.37-7.31(m,1H),7.22-7.18(m,1H),3.92(s,2H)。

[5688] 步骤2:(S)-1-((3-氯-2-氟苄基)氨甲酰基)吡咯烷-2-甲酸叔丁酯(507c)的制备

[5689] 将2-(3-氯-2-氟苯基)乙酰基叠氮化物(507b)(1.1g,5.15mmol)在甲苯(20mL)中的悬浮液回流加热1.5h。将反应混合物冷却到室温,并添加三乙胺(1.436mL,10.30mmol)、在THF(10mL)中的(S)-吡咯烷-2-甲酸叔丁酯(882mg,5.15mmol),接着在室温下搅拌1.5h。将混合物浓缩,通过色谱法[二氧化硅,(40g),用己烷/乙酸乙酯中的10%甲醇(1:0至1:1)洗脱]纯化得到的残留物,得到(S)-1-((3-氯-2-氟苄基)氨甲酰基)吡咯烷-2-甲酸叔丁酯(507c)(1.45g,4.06mmol,79%收率),为淡黄色油状物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.44(t,J=7.5Hz,1H),7.29(q,J=6.8,6.3Hz,1H),7.17(t,J=7.8Hz,1H),6.89(t,J=5.9Hz,1H),4.37-4.18(m,2H),4.13(dd,J=8.7,2.9Hz,1H),3.45-3.32(m,2H),2.19-2.03(m,1H),1.94-1.67(m,3H),1.36(d,J=1.1Hz,9H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-122.15;MS(ES+):379.1(M+Na)。

[5690] 步骤3:(S)-1-((3-氯-2-氟苄基)氨甲酰基)吡咯烷-2-甲酸(507d)的制备

[5691] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(30mL)中的(S)-1-((3-氯-2-氟苄基)

氨甲酰基)吡咯烷-2-甲酸叔丁酯(507c)(1.42g,3.98mmol),使用TFA(4.60mL,59.7mmol)制备化合物507d。这样在后处理后得到(S)-1-((3-氯-2-氟苄基)氨甲酰基)吡咯烷-2-甲酸(507d)(1.19g,99%收率),为无色泡沫状物,其原样用于下一步。MS(ES+):301.1(M+1)。

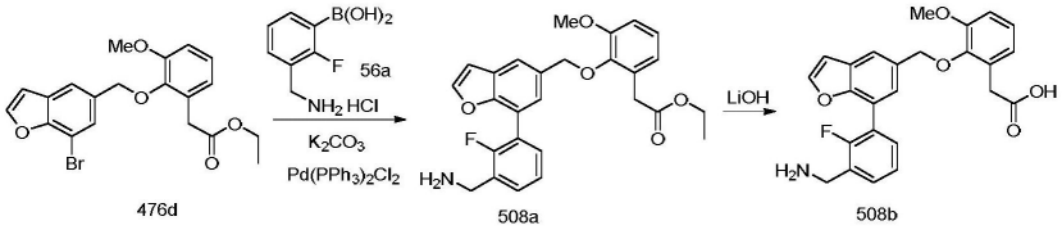
[5692] 步骤4:(S)-3-(5-(1-((3-氯-2-氟苄基)氨甲酰基)吡咯烷-2-甲酰胺基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(507e)的制备

[5693] 根据方案1的步骤4中报道的程序,由在DMF(1mL)中的(S)-1-((3-氯-2-氟苄基)氨甲酰基)吡咯烷-2-甲酸(507d)(80mg,0.266mmol),使用3-(5-氨基苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(217c)(90mg,0.266mmol)、DIPEA(0.185mL,1.064mmol)和HATU(152mg,0.399mmol)制备化合物507e。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用0至50%乙酸乙酯/己烷洗脱)纯化后得到(S)-3-(5-(1-((3-氯-2-氟苄基)氨甲酰基)吡咯烷-2-甲酰胺基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(507e)(22mg,13%收率),为浅棕色胶状物。MS(ES+):643.2(M+Na)。

[5694] 步骤5:(S)-N2-(7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)-N1-(3-氯-2-氟苄基)吡咯烷-1,2-二甲酰胺(507f)的制备

[5695] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在DCM(0.6mL)中的(S)-3-(5-(1-((3-氯-2-氟苄基)氨甲酰基)吡咯烷-2-甲酰胺基)苯并呋喃-7-基)苄基氨基甲酸叔丁酯(507e)(21mg,0.034mmol),使用TFA(0.052mL,0.676mmol)制备化合物507f。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到(S)-N2-(7-(3-(氨甲基)苯基)苯并呋喃-5-基)-N1-(3-氯-2-氟苄基)吡咯烷-1,2-二甲酰胺(507f)(9mg,51%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.07(s,1H),8.28(s,3H,D_2O可交换),8.04(t,J=1.6Hz,1H),7.92-7.85(m,2H),7.85-7.74(m,2H),7.58(dt,J=15.5,7.7Hz,2H),7.42(t,J=7.6Hz,1H),7.35(t,J=7.3Hz,1H),7.15(t,J=7.9Hz,1H),7.04(t,J=1.7Hz,1H),6.99(t,J=5.9Hz,1H,D_2O可交换),4.53-4.04(m,5H),3.63-3.36(m,2H),2.21-1.88(m,4H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-122.16;MS(ES+):521.2(M+1);(ES-):519.1(M-1),555.1(M+Cl)。

[5696] 方案508

[5697] 

[5698] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-甲氧基苯基)乙酸(508b)的制备

[5699] 步骤1:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯(508a)的制备

[5700] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)、水(1mL)中的2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯(476d)(160mg,0.382mmol),在N_2气氛下使用(3-(氨甲基)-2-氟苯基)硼酸盐酸盐(56a)(118mg,0.572mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(27mg,0.038mmol)和3.3M K_2CO_3水溶液(0.347mL,1.145mmol),在100℃油浴上加热16h来制备化合

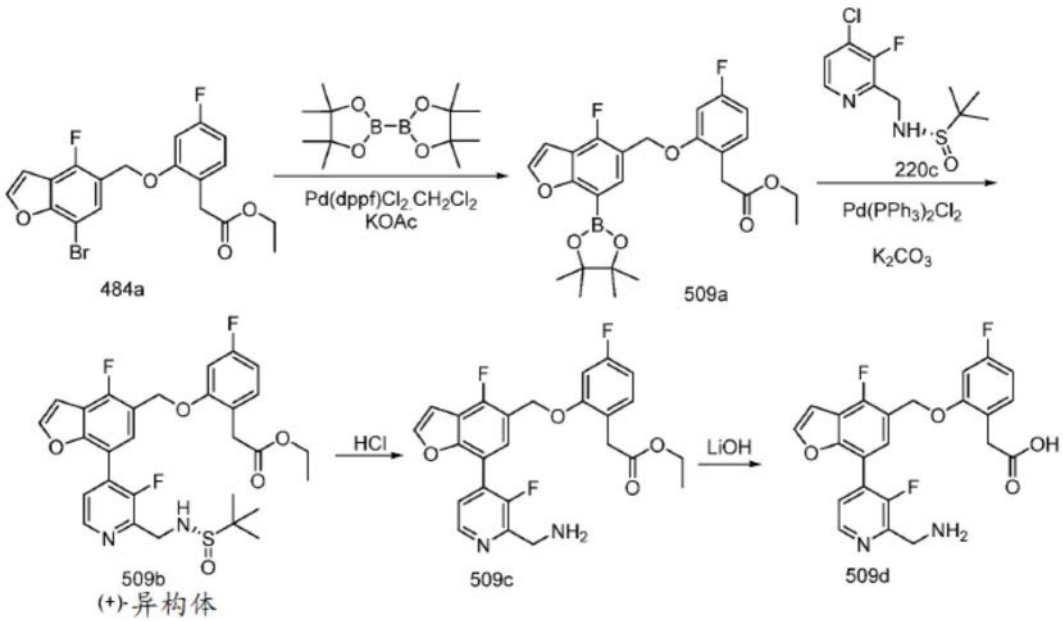
物508a。这样在后处理、通过快速柱色谱法(硅胶,12g,用DCM中的0-3%MeOH洗脱)纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯(508a)(127mg,72%收率),为无色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.03(t,J=1.7Hz,1H),7.73(d,J=1.7Hz,1H),7.67-7.55(m,1H),7.50-7.38(m,2H),7.31(t,J=7.7Hz,1H),7.13-7.00(m,3H),6.82(t,J=4.3Hz,1H),5.06(s,2H),3.97-3.88(m,2H),3.86(s,3H),3.84(s,2H),3.58(s,2H),1.01(d,J=7.1Hz,3H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-121.88;LC-MS:t=2.16min;MS(ES+):464(M+1)。

[5701] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-甲氧基苯基)乙酸(508b)的制备

[5702] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(3mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯(508a)(127mg,0.274mmol),使用2.0M LiOH水溶液(0.685mL,1.370mmol),并在室温下搅拌16h来制备化合物508b。这样在后处理并通过反相柱[C18(100g),用含0.1%HCl的H_2O中的0-60%MeCN洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-甲氧基苯基)乙酸(508b)(60mg,50%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.62(s,2H),8.06(d,J=2.1Hz,1H),7.80(s,1H),7.76-7.60(m,2H),7.52-7.36(m,2H),7.08(d,J=2.1Hz,1H),7.06-6.97(m,2H),6.83(dd,J=6.5,2.7Hz,1H),5.07(s,2H),4.18(s,2H),3.86(s,3H),3.54(s,2H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-118.58;MS(ES+):436(M+1),(ES-):434(M-1);$C_{25}H_{22}FNO_5$.1.1HCl.H_2O的分析计算值:C,60.84;H,5.13;Cl,7.90;N,2.84;实测值:C,61.09;H,4.94;Cl,7.78;N,3.15。

[5703] 方案509

[5704]



[5705] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(509d)的制备

[5706] 步骤1:2-(4-氟-2-((4-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(509a)的制备

[5707] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由2-(2-((7-溴-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧

基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(484a)(299mg,0.703mmol),在氩气氛下使用双(频哪醇合)二硼(268mg,1.055mmol)、乙酸钾(207mg,2.109mmol)和在无水二噁烷(12mL)中的Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2(86mg,0.105mmol),并在95℃下加热过夜制备化合物509a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc从0-40%洗脱]纯化后得到2-(4-氟-2-((4-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(509a)(265mg,80%收率),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.14(d,J=2.3Hz,1H),7.74(d,J=7.8Hz,1H),7.23(dd,J=8.4,6.9Hz,1H),7.16-7.06(m,2H),6.75(td,J=8.5,2.5Hz,1H),5.26-5.13(m,2H),3.91(q,J=7.1Hz,2H),3.48(s,2H),1.33(s,12H),0.95(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-112.65,-118.76。

[5708] 步骤2:(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(509b)的制备

[5709] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(4-氟-2-((4-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(509a)(262mg,0.555mmol),在氮气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(220c)(191mg,0.721mmol)、Pd(PPh_3)$_2Cl_2$(58mg,0.083mmol)和K_2CO_3(230mg,1.664mmol)在水(0.5mL)中的溶液,在100℃油浴上加热3h来制备化合物509b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(12g),用DCM中的甲醇从0-15%洗脱]纯化后得到(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(509b)(319mg,100%收率),为深色油状物;MS(ES+):575.2(M+1);旋光度[α]$_D$=+18.56(c=0.485,MeOH)。

[5710] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(509c)的制备

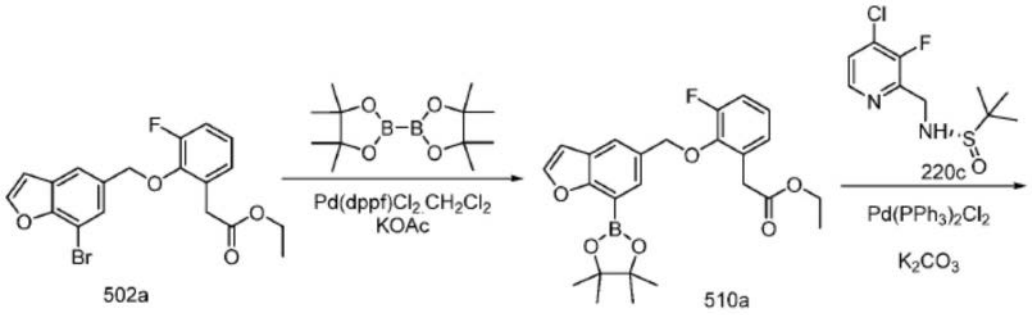
[5711] 根据方案305的步骤3中报道的程序,由在乙醇(8mL)中的(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(509b)(310mg,0.539mmol),使用在二噁烷中的4M HCl(0.8mL,3.20mmol),并在室温下搅拌1h来制备化合物509c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(12g),用DMA-80/DCM从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(509c)(143mg,56%收率),为淡黄色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.52(d,J=4.9Hz,1H),8.18(d,J=1.9Hz,1H),7.67(d,J=6.6Hz,1H),7.59(t,J=5.3Hz,1H),7.30-7.19(m,2H),7.15(dd,J=11.4,2.5Hz,1H),6.76(td,J=9.7,9.0,2.4Hz,1H),5.29(s,2H),3.94(s,2H),3.84(q,J=7.1Hz,2H),3.53(s,2H),0.90(t,J=7.7,6.5Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-112.55,-121.74,-130.73.MS(ES+):471.2(M+1)。

[5712] 步骤4:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(509d)的制备

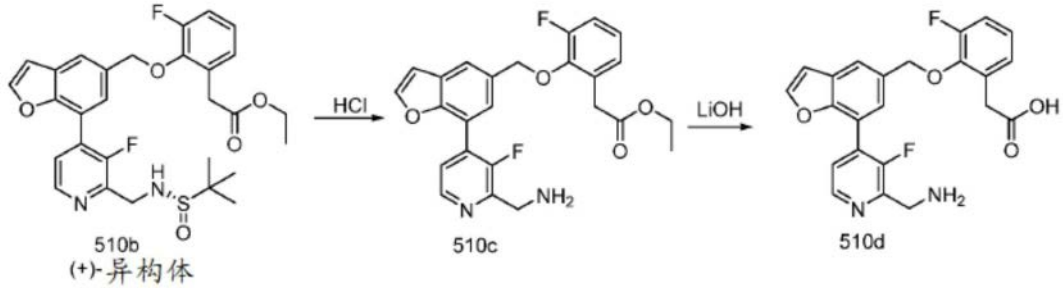
[5713] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各3mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(509c)(140mg,0.298mmol),使用在水(2mL)中的LiOH(60mg,1.430mmol),并在室温下搅拌过夜制备化合物509d。这样在后处理并通过反相柱[C-18柱,50g,用水中的乙腈(含0.1%HCl)从0-100%洗

脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-4-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(509d)(89mg,68%收率)HCl盐,为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.06(s,1H),8.84-8.48(m,4H),8.29-8.11(m,1H),7.91-7.66(m,2H),7.31-7.19(m,2H),7.14(dd,J=11.4,2.5Hz,1H),6.77(td,J=8.4,2.4Hz,1H),5.34(s,2H),4.36(d,J=5.9Hz,2H),3.51(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-112.87,-121.02,-128.52;MS(ES+):443.1(M+1);MS(ES-):441.1(M-1)。

[5714] 方案510



[5715]



[5716] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-氟苯基)乙酸(510d)的制备

[5717] 步骤1:2-(3-氟-2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(510a)的制备

[5718] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-氟苯基)乙酸乙酯(502a)(338mg,0.830mmol),在氩气氛下使用双(频哪醇合)二硼(316mg,1.245mmol)、乙酸钾(244mg,2.490mmol)和在无水二噁烷(12mL)中的Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2(102mg,0.124mmol),并在95℃下加热过夜制备化合物510a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc从0-40%洗脱]纯化后得到2-(3-氟-2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(510a)(305mg,81%收率),为透明的油状物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.07(d,J=2.2Hz,1H),7.83(d,J=1.9Hz,1H),7.67(d,J=1.9Hz,1H),7.23(ddd,J=11.7,6.1,3.8Hz,1H),7.08(td,J=3.3,2.4Hz,2H),6.99(d,J=2.2Hz,1H),5.11(s,2H),4.00(q,J=7.1Hz,2H),3.63(s,2H),1.34(s,12H),1.09(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-129.76。

[5719] 步骤2:(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-氟苯基)乙酸乙酯(510b)的制备

[5720] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(3-氟-2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(510a)

(300mg,0.660mmol),在氮气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(220c)(227mg,0.858mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(70mg,0.099mmol)和K_2CO_3(274mg,1.981mmol)在水(0.5mL)中的溶液,在100℃油浴上加热3h来制备化合物510b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(12g),用DCM中的甲醇从0-15%洗脱]纯化后得到(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-氟苯基)乙酸乙酯(510b)(368mg,100%收率),为深色油状物;MS(ES+):557.2(M+1);旋光度$[\alpha]_D$=+18.69(c=0.76,MeOH)。

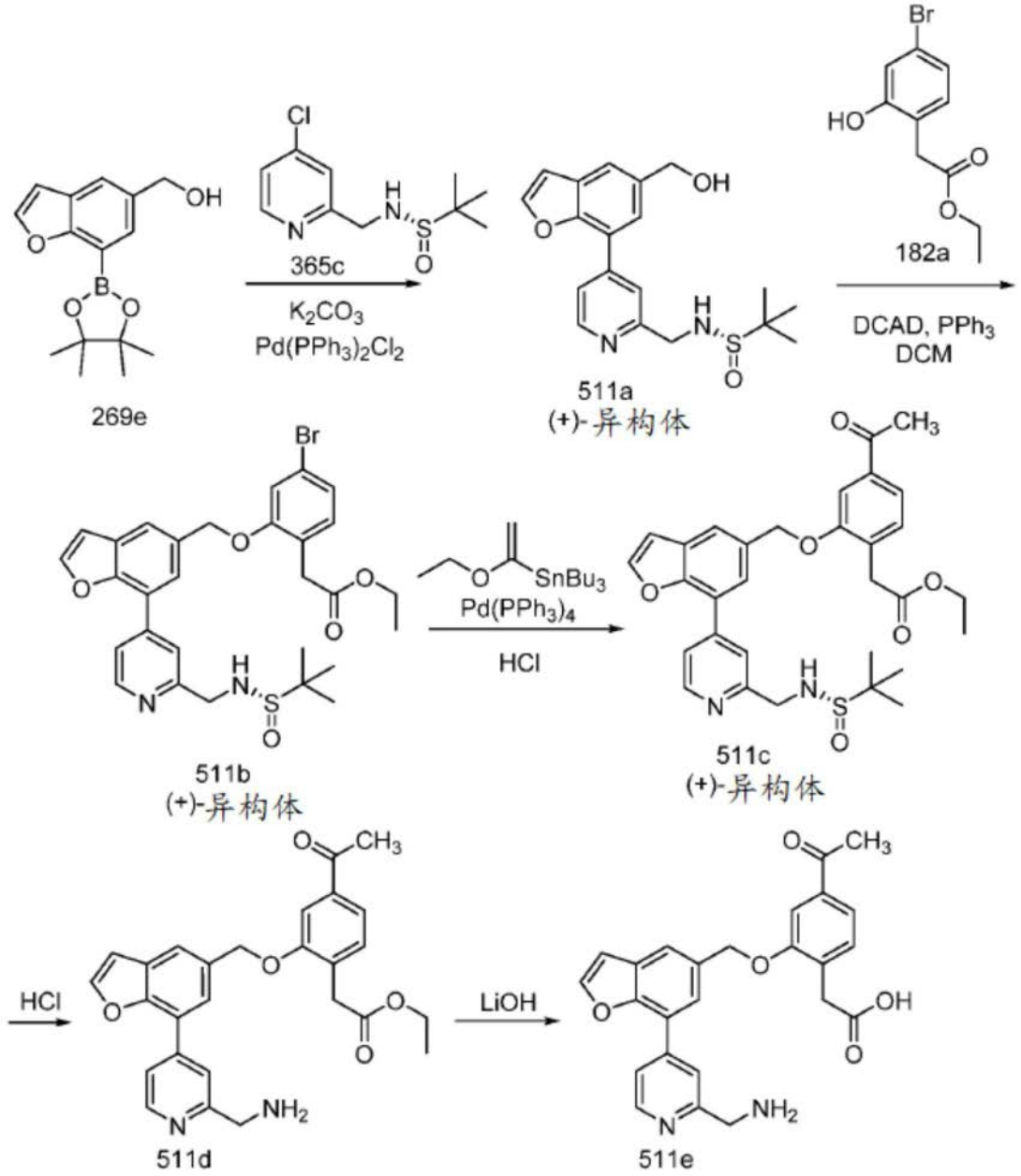
[5721] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-氟苯基)乙酸乙酯(510c)的制备

[5722] 根据方案305的步骤3中报道的程序,由在乙醇(8mL)中的(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-氟苯基)乙酸乙酯(510b)(360mg,0.647mmol),使用在二噁烷中的4M HCl(0.8mL,3.20mmol),并在室温下搅拌1h来制备化合物510c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(12g),用DMA-80/DCM从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-氟苯基)乙酸乙酯(510c)(180mg,62%收率),为淡黄色油状物;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.54(d,J=5.0Hz,1H),8.15-8.06(m,1H),7.86(s,1H),7.62(t,J=5.3Hz,1H),7.54(s,1H),7.30-7.16(m,1H),7.16-7.01(m,3H),5.20(s,2H),4.02(s,2H),3.94(q,2H),3.66(s,2H),1.01(t,J=7.1,1.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-129.75,-130.33.MS(ES+):553.2(M+1)。

[5723] 步骤4:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-氟苯基)乙酸(510d)的制备

[5724] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各3mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-氟苯基)乙酸乙酯(510c)(175mg,0.387mmol),使用在水(2mL)中的LiOH(83mg,1.978mmol),并在室温下搅拌过夜制备化合物510d。这样在后处理并通过反相柱[C-18柱,50g,用水中的乙腈(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-氟苯基)乙酸(510d)(115mg,70%收率)HCl盐,为白色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.63(s,3H),8.56(d,J=5.0Hz,1H),8.12-8.03(m,1H),7.85(s,1H),7.73(t,J=5.3Hz,1H),7.54(s,1H),7.22-7.10(m,1H),7.10-6.95(m,3H),5.13(s,2H),4.30(d,J=5.9Hz,2H),3.55(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-128.52,-129.88.MS(ES+):425.1(M+1);MS(ES-):423.1(M-1)。

[5725] 方案511

[5726] 

[5727] 2-(4-乙酰基-2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(511e)的制备

[5728] 步骤1:(+)-(S)-N-((4-(5-(羟甲基)苯并呋喃-7-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(511a)的制备

[5729] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(60mL)中的(7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲醇(269e)(1.5g,5.47mmol),在氮气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(365c)(1.620g,6.57mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(0.576g,0.821mmol)和碳酸钾(2.269g,16.42mmol)在水(7mL)中的溶液,在100℃油浴上加热16h来制备化合物511a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(80g),用DCM中的甲醇从0-7%洗脱]纯化后得到(+)-(S)-N-((4-(5-(羟甲基)苯并呋喃-7-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(511a)(875mg,45%收率),为灰白色胶状固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.63(dd,J=5.2,0.8Hz,1H),8.07(d,J=2.2Hz,1H),8.04-

8.03(m,1H),7.78(dd,J=5.2,1.8Hz,1H),7.72-7.69(m,1H),7.62(d,J=1.6Hz,1H),7.07(d,J=2.2Hz,1H),5.98(t,J=6.1Hz,1H),5.31(t,J=5.7Hz,1H),4.65(dt,J=5.7,0.7Hz,2H),4.45-4.28(m,2H),1.19(s,9H);MS(ES+):359.10(M+1);旋光度$[\alpha]_D$=+32.77(c=0.47,MeOH)。

[5730] 步骤2:(+)-(S)-2-(4-溴-2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(511b)的制备

[5731] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(25mL)中的(+)-(S)-N-((4-(5-(羟甲基)苯并呋喃-7-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(511a)(750mg,2.092mmol),使用三苯基膦(713mg,2.72mmol)、2-(4-溴-2-羟苯基)乙酸乙酯(182a)(542mg,2.092mmol)和(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,999mg,2.72mmol)在DCM(25mL)中的溶液制备化合物511b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用DCM中的0至5%甲醇洗脱)纯化后得到(+)-(S)-2-(4-溴-2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(511b)(906mg,72%收率),为透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.65(dd,J=5.2,0.8Hz,1H),8.12(d,J=2.2Hz,1H),8.07-8.04(m,1H),7.81(d,J=1.6Hz,1H),7.78(dd,J=5.3,1.8Hz,1H),7.72(d,J=1.6Hz,1H),7.35(d,J=1.8Hz,1H),7.20(d,J=8.0Hz,1H),7.15-7.10(m,2H),5.96(t,J=6.1Hz,1H),5.28(s,2H),4.47-4.28(m,2H),3.95-3.86(m,2H),3.61(s,2H),1.18(s,9H),0.94(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):599.10(M+1);旋光度$[\alpha]_D$=+18.6(c=0.5,MeOH)。

[5732] 步骤3:(+)-(S)-2-(4-乙酰基-2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(511c)的制备

[5733] 根据方案262的步骤1中报道的程序,由在甲苯(25mL)中的(+)-(S)-2-(4-溴-2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(511b)(800mg,1.334mmol),使用三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(0.594mL,1.668mmol)和Pd(PPh_3)$_4$(154mg,0.133mmol),并在氮气氛下回流加热24h,接着使用3N HCl水溶液(1.334mL,4.00mmol)进行水解制备化合物511c。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,24g,用DCM中的0-5%甲醇洗脱)纯化后得到(+)-(S)-2-(4-乙酰基-2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(511c)(211mg,28%收率),为透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.65(d,J=5.2Hz,1H),8.14-8.10(m,1H),8.07(s,1H),7.84(s,1H),7.81-7.74(m,2H),7.62(s,1H),7.59(d,J=7.9Hz,1H),7.40(d,J=7.7Hz,1H),7.12-7.10(m,1H),5.95(t,J=6.1Hz,1H),5.35(s,2H),4.48-4.25(m,2H),3.99-3.85(m,2H),3.73(s,2H),2.58(s,3H),1.18(s,9H),0.96(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):563.30(M+1);旋光度$[\alpha]_D$=+25(c=0.04,MeOH)。

[5734] 步骤4:2-(4-乙酰基-2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(511d)的制备

[5735] 在室温下向(+)-(S)-2-(4-乙酰基-2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(511c)(195mg,0.347mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中添加3N HCl(0.347mL,1.040mmol),并搅拌2h。将反应混合物浓缩至干,得到2-(4-乙酰基-2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(511d)(232mg),其不经进一步纯化原样用于下一步;MS(ES+):459.20(M+1);(ES-)

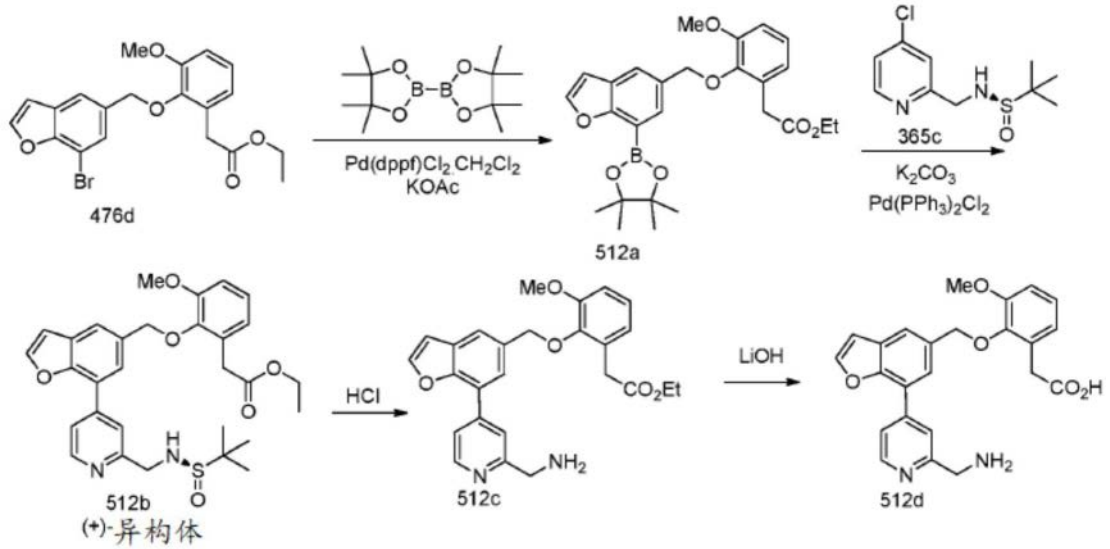
457.20(M-1)。

[5736] 步骤5:2-(4-乙酰基-2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(511e)的制备

[5737] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各5mL)中的2-(4-乙酰基-2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(511d)(159mg,0.347mmol),使用水合氢氧化锂(119mg,2.78mmol)在水(5mL)中的溶液,并在室温下搅拌16h来制备化合物511e。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C-18柱,用水(0.1%HCl)/乙腈从0至50%洗脱]纯化后得到2-(4-乙酰基-2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(511e)(84mg,56%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.78(d,J=5.2Hz,1H),8.37(s,3H),8.17(s,1H),8.06(s,1H),7.98(d,J=5.1Hz,1H),7.90(s,1H),7.84(s,1H),7.63-7.56(m,2H),7.41(d,J=7.6Hz,1H),7.12(s,1H),5.39(s,2H),4.38-4.26(m,2H),3.70(s,2H),2.57(s,3H);MS(ES+):431.10(M+1)。

[5738] 方案512

[5739]



[5740] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-甲氧基苯基)乙酸(512d)的制备

[5741] 步骤1:2-(3-甲氧基-2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(512a)的制备

[5742] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由2-(2-((7-溴苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯(476d)(600mg,1.431mmol),在氩气氛下使用双(频哪醇合)二硼(545mg,2.147mmol)、乙酸钾(421mg,4.29mmol)和在无水二噁烷(5mL)中的Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2(117mg,0.143mmol),并在100℃下加热16h来制备化合物512a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用已烷中的EtOAc从0-15%洗脱]纯化后得到2-(3-甲氧基-2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(512a)(670mg,100%收率),为无色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.05(t,J=1.7Hz,1H),7.82(d,J=1.8Hz,1H),7.69(d,J=1.7Hz,1H),7.06-7.00(m,2H),6.98(t,J=1.7Hz,1H),6.82(dd,J=5.6,3.6Hz,1H),5.00(s,2H),3.99(q,J=7.1Hz,2H),3.87(s,3H),3.57(s,2H),1.35(s,12H),1.12-1.05(m,3H);MS(ES+):489(M+Na)。

[5743] 步骤2:(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯(512b)的制备

[5744] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(3-甲氧基-2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(512a)(325mg,0.697mmol),在氮气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(365c)(189mg,0.767mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(49mg,0.070mmol)和3.3M K_2CO_3水溶液(0.634mL,2.091mmol),在100℃油浴上加热16h来制备化合物512b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(12g),用DCM中的甲醇从0-3%洗脱]纯化后得到(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯(512b)(273mg,71%收率),为橙色油状物;MS(ES+)551(M+1);旋光度$[\alpha]_D$=+24(c=0.05,MeOH)。

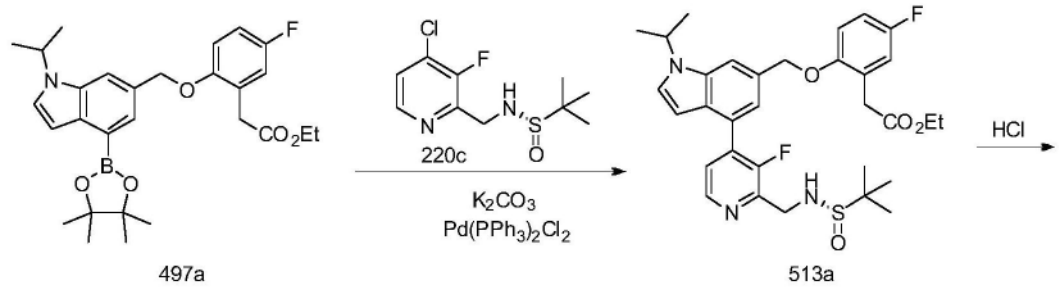
[5745] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯(512c)的制备

[5746] 根据方案305的步骤3中报道的程序,由在乙醇(4mL)中的(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯(512b)(273mg,0.496mmol),使用在二噁烷中的4M HCl(0.372mL,1.487mmol),并在室温下搅拌1h来制备化合物512c。这样在后处理后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯(512c)(200mg,90%收率),为淡橙色油状物,其原样用于下一反应;MS(ES+)447(M+1)。

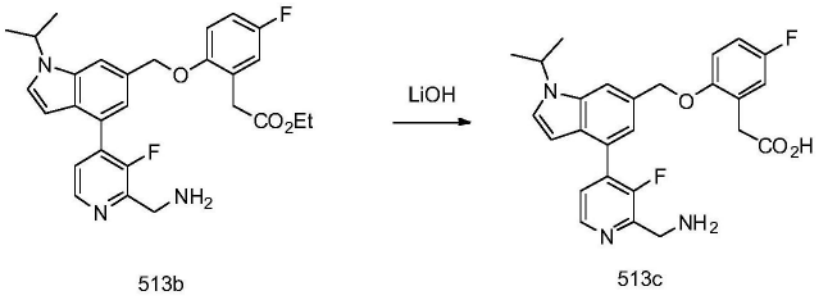
[5747] 步骤4:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-甲氧基苯基)乙酸(512d)的制备

[5748] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在乙醇(3mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯(512c)(200mg,0.448mmol),使用2.0M LiOH水溶液(1.12mL,2.24mmol),并在室温下搅拌16h来制备化合物512d。这样在后处理并通过反相柱[C-18柱,100g,用水中的乙腈(含0.1%HCl)从0-60%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-甲氧基苯基)乙酸(512d)(145mg,77%收率)HCl盐,为淡绿色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.79(d,J=5.3Hz,1H),8.65-8.29(m,3H),8.17(d,J=2.0Hz,1H),8.07(s,1H),7.98(d,J=5.6Hz,1H),7.87(s,1H),7.79(s,1H),7.13(d,J=2.0Hz,1H),7.04(d,J=3.5Hz,2H),6.91-6.78(m,1H),5.11(s,2H),4.32(q,J=5.2Hz,2H),3.87(s,3H),3.55(s,2H);MS(ES+):419(M+1),(ES-):417(M-1)。

[5749] 方案513



[5750]



[5751] 2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(513c)的制备

[5752] 步骤1-(S)-2-(2-((4-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(513a)的制备

[5753] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(5-氟-2-((1-异丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(497a)(270mg,0.545mmol),在氮气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(220c)(188mg,0.709mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(38.3mg,0.055mmol)和3.3M K_2CO_3水溶液(0.495mL,1.635mmol),在100℃油浴上加热16h来制备化合物513a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(12g),用DCM中的甲醇从0-3%洗脱]纯化后得到(S)-2-(2-((4-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(513a)(407mg,125%收率),为橙色油状物;MS(ES+)598(M+1)。

[5754] 步骤2:2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(513b)的制备

[5755] 根据方案305的步骤3中报道的程序,由(S)-2-(2-((4-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(513a)(407mg,0.681mmol),在二噁烷中的4M HCl(0.426mL,1.7mmol),在二噁烷(4mL)和水(1mL)中并在室温下搅拌1h来制备化合物513b。这样在后处理后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(513b),为淡橙色油状物,其原样用于下一反应;MS(ES+):505(M+1)。

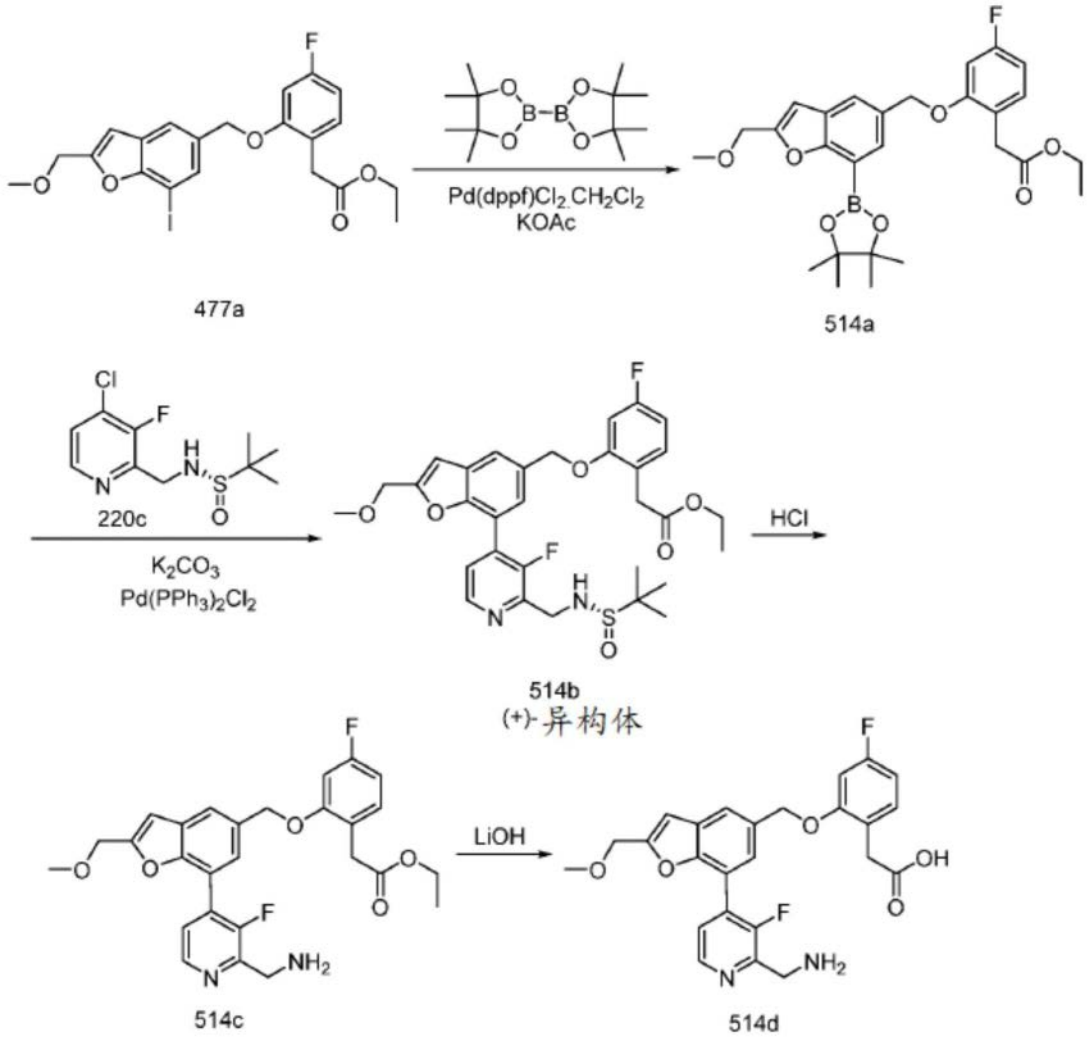
[5756] 步骤3:2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(513c)的制备

[5757] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH(5mL)中的2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(513b)(176mg,

0.357mmol)，使用氢氧化锂的2.0M水溶液(0.892mL，1.783mmol)，并在室温下搅拌16h来制备化合物513c。这样在后处理并通过反相柱[C-18柱，50g，用水中的乙腈0-60％洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-异丙基-1H-吲哚-6-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(513c)(17mg，10％收率)游离碱，为白色固体；^{1}H NMR(300MHz，DMSO-d_6)δ8.44(d，J＝4.9Hz，1H)，7.78(s，1H)，7.70-7.56(m，1H)，7.51(t，J＝5.4Hz，1H)，7.25(s，1H)，7.11-7.00(m，2H)，7.00-6.74(m，1H)，6.36(s，1H)，5.22(s，2H)，4.98-4.73(m，1H)，3.94(s，2H)，3.44(s，2H)，1.47(d，J＝6.6Hz，6H)；^{19}F NMR(282MHz，DMSO-d_6)δ-124.42，-130.91；MS(ES+)：466.1(M+1)，(ES-)：464.1(M-1)。

[5758] 方案51

[5759]



[5760] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(514d)的制备

[5761] 步骤1.2-(4-氟-2-((2-(甲氧基甲基)-7-(4，4，5，5-四甲基-1，3，2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(514a)的制备

[5762] 根据方案59的步骤1中报道的程序，由2-(4-氟-2-((7-碘-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(477a)(1.2g，2.408mmol)，在氩气氛下使用双(频哪醇合)二硼(1.835g，7.22mmol)、乙酸钾(0.709g，7.22mmol)和在无水二噁烷(25mL)中的Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2(0.295g，0.361mmol)，并在100℃下加热16h来制备化合物514a。这样在后处理并

通过快速柱色谱法(硅胶,用己烷中的EtOAc从0-25%洗脱)纯化后得到2-(4-氟-2-((2-(甲氧基甲基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(514a)(1.05g,87%收率),为棕色胶状物;MS(ES+):521(M+Na)。

[5763] 步骤2-(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(514b)的制备

[5764] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(20mL)中的2-(4-氟-2-((2-(甲氧基甲基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(514a)(450mg,0.903mmol),在氮气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(220c)(287mg,1.084mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(95mg,0.135mmol)和K_2CO_3(374mg,2.71mmol)在水(2.4mL)中的溶液,在100℃油浴上加热15h来制备化合物514b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用己烷/乙酸乙酯中的10%甲醇(比率1:0至1:1)洗脱]纯化后得到(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(514b)(215mg,40%收率),为无色胶状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.52(d,J=4.9Hz,1H),7.81(s,1H),7.65(t,J=5.2Hz,1H),7.50(s,1H),7.24(t,J=7.6Hz,1H),7.09-7.00(m,2H),6.78-6.70(m,1H),5.84(t,J=5.7Hz,1H),5.25(s,2H),4.52(s,2H),4.40(d,J=5.8Hz,2H),3.90(q,J=7.1Hz,2H),3.59(s,2H),3.30(s,3H),1.11(s,9H),0.97(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-112.62,-128.12;MS(ES+)601.2(M+1);旋光度$[\alpha]_D$=+28.57(c=0.105,MeOH)。

[5765] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(514c)的制备

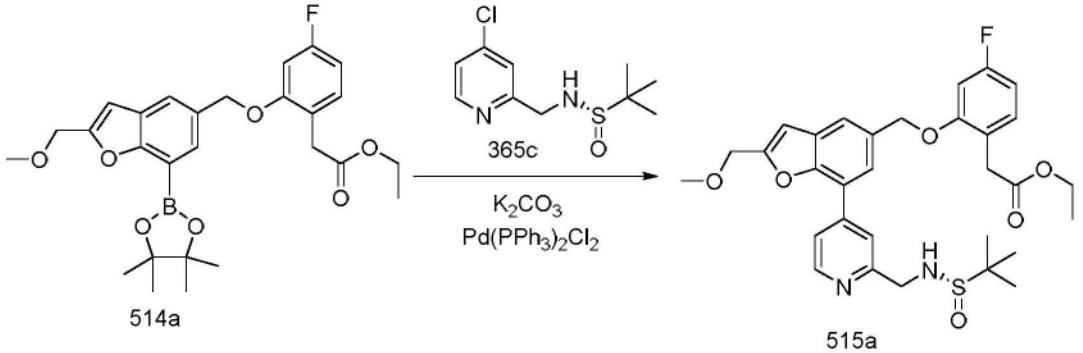
[5766] 根据方案305的步骤3中报道的程序,由在THF(10mL)中的(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(514b)(205mg,0.341mmol),使用3M HCl水溶液(0.341mL,1.024mmol),并在室温下搅拌6h来制备化合物514c。这样在后处理后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(514c),其原样用于下一反应;MS(ES+)497.2(M+1)。

[5767] 步骤4:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(514d)的制备

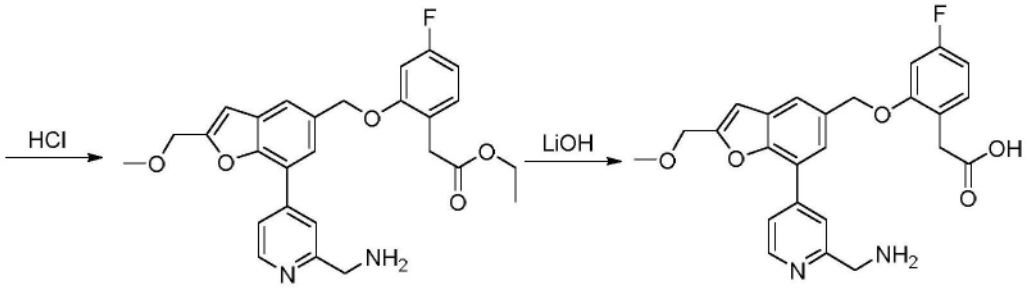
[5768] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(6mL)和MeOH(6mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(514c)(0.341mmol),使用LiOH(117mg,2.73mmol)在水(6mL)中的溶液,并在室温下搅拌19h来制备化合物514d。这样在后处理并通过反相柱[C-18柱,100g,用水中的乙腈(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(514d)(49mg,两步31%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.23(s,1H),8.64(d,J=5.0Hz,1H),8.61-8.43(m,3H),7.88(s,1H),7.79(t,J=5.3Hz,1H),7.57(s,1H),7.24(t,J=7.6Hz,1H),7.10-6.95(m,2H),6.81-6.62(m,1H),5.29(s,2H),4.54(s,2H),4.44-4.31(m,2H),3.56(s,2H),3.30(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-112.98,-128.63;MS(ES+)469.1(M+1);$C_{25}H_{22}F_2N_2O_5$.HCl.0.5H_2O

的分析计算值:C,58.43;H,4.71;Cl,6.90;N,5.45;实测值:C,58.37;H,4.72;Cl,7.14;N,5.44。

[5769] 方案515



[5770]



[5771] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(515c)的制备

[5772] 步骤1-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(515a)的制备

[5773] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(20mL)中的2-(4-氟-2-((2-(甲氧基甲基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(514a)(495mg,0.993mmol),在氮气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(365c)(294mg,1.192mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(105mg,0.149mmol)和K_2CO_3(412mg,2.98mmol)在水(2.4mL)中的溶液,在100℃油浴上加热13h来制备化合物515a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷/乙酸乙酯中的10%甲醇(比率1:0至1:1)洗脱]纯化后得到(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(515a)(135mg,23%收率),为无色胶状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.65(d,J=5.2Hz,1H),8.01(s,1H),7.79-7.73(m,2H),7.68(s,1H),7.25(t,J=7.6Hz,1H),7.10-6.99(m,2H),6.79-6.70(m,1H),5.95(t,J=6.1Hz,1H),5.25(s,2H),4.58(s,2H),4.46-4.27(m,2H),3.91(q,J=7.1Hz,2H),3.60(s,2H),3.32(s,3H),1.17(s,9H),0.98-0.92(m,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-112.61;MS(ES+):583.2(M+1)。

[5774] 步骤2:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(515b)的制备

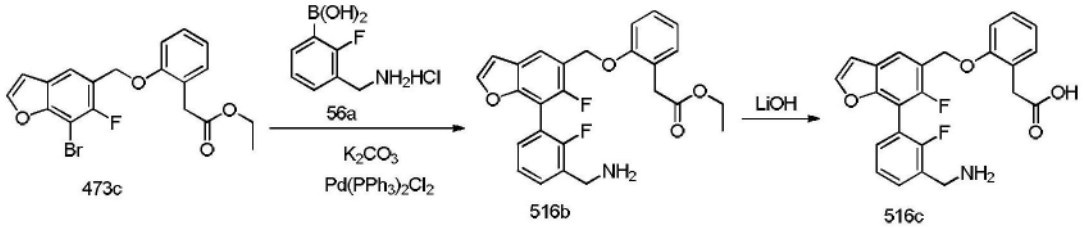
[5775] 根据方案305的步骤3中报道的程序,由在THF(10mL)中的(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-

氟苯基)乙酸乙酯(515a)(130mg,0.223mmol),使用3M HCl水溶液(0.223mL,0.669mmol),并在室温下搅拌6h来制备化合物515b。这样在后处理后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(515b),其原样用于下一反应;MS(ES+):479.2(M+1)。

[5776] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(515c)的制备

[5777] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(4mL)和MeOH(4mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(515b)(0.223mmol),使用LiOH(76mg,1.784mmol)在水(4mL)中的水溶液,并在室温下搅拌19h来制备化合物515c。这样在后处理并通过反相柱[C-18柱,100g,用水中的乙腈(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(515c)(49mg,两步31%收率)HCl盐,为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.79(d,J=5.2Hz,1H),8.43(s,3H),8.02(s,1H),7.97(d,J=5.4Hz,1H),7.83(s,1H),7.78(s,1H),7.25(t,J=7.6Hz,1H),7.06(s,1H),7.02(dd,J=11.6,2.5Hz,1H),6.78-6.70(m,1H),5.29(s,2H),4.61(s,2H),4.39-4.19(m,2H),3.57(s,2H),3.34(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-112.95;MS(ES+)451.1(M+1);$C_{25}H_{23}FN_2O_5$.1.45HCl.H_2O的分析计算值:C,57.60;H,5.11;Cl,9.86;N,5.37;实测值:C,57.46;H,5.10;Cl,9.60;N,5.36。

[5778] 方案516

[5779] 

[5780] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-6-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(516c)的制备

[5781] 步骤1:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-6-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(516b)的制备

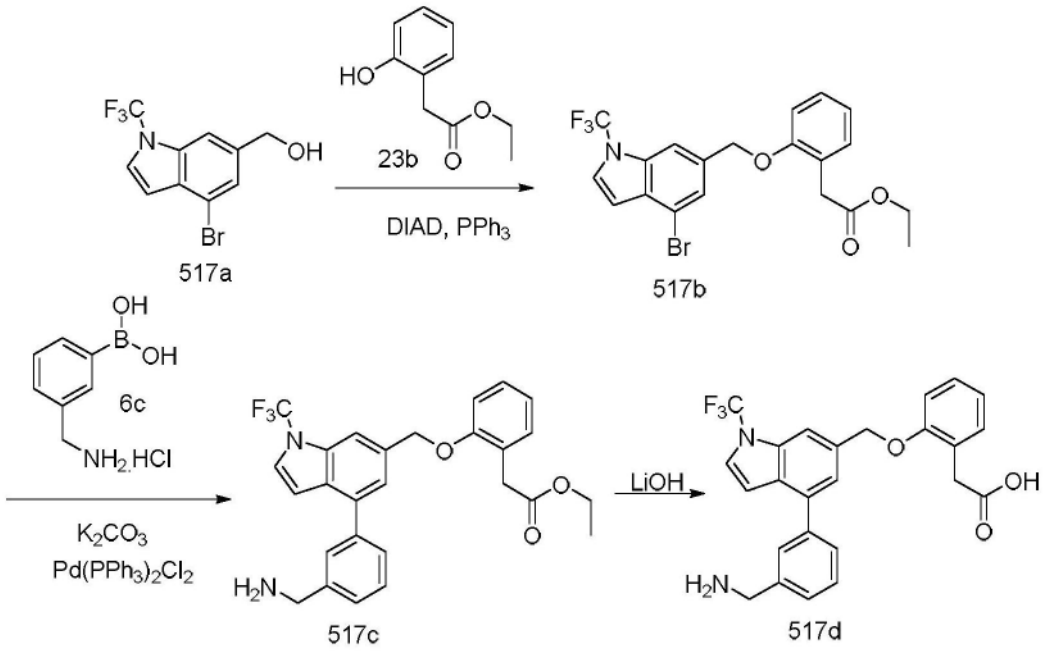
[5782] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-溴-6-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(473c)(150mg,0.368mmol),在Ar气氛下使用(3-(氨甲基)-2-氟苯基)硼酸盐酸盐(56a)(93mg,0.553mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(38.8mg,0.055mmol)和K_2CO_3(153mg,1.105mmol)在水(0.5mL)中的溶液,并在100℃下加热3h来制备化合物516b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-70%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-6-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(516b)(101mg,61%收率),为无色油状物,其不经进一步纯化用于下一步。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.09-7.99(m,1H),7.85(d,J=6.8Hz,1H),7.65(t,J=7.4Hz,1H),7.43(t,J=7.0Hz,1H),7.37-7.13(m,4H),7.10-7.03(m,1H),6.93(t,J=7.4Hz,1H),5.25(s,2H),3.93(q,J=7.1Hz,2H),3.83(s,2H),3.60(s,2H),1.00(t,J=7.6,6.5Hz,3H).MS(ES+):452.1(M+1)。

[5783] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-6-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(516c)的制备

[5784] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在乙腈/THF(6mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-6-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(516b)(98mg,0.217mmol),使用氢氧化锂(72mg,1.716mmol)在水(2mL)中的溶液来制备化合物516c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-6-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(516c)(70mg,76%收率)HCl盐,为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.06(s,1H),7.93(d,J=6.8Hz,1H),7.79(t,J=7.4Hz,1H),7.65(t,J=7.2Hz,1H),7.46(t,1H),7.33-7.19(m,2H),7.15(d,J=8.0Hz,1H),7.07(s,1H),6.93(t,J=7.5Hz,1H),5.28(s,2H),4.18(s,2H),3.57(s,2H).^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-117.07,-125.48;MS(ES+):424.1(M+1);MS(ES-):422.1(M-1);$C_{24}H_{19}F_2NO_4$的分析计算值:C,60.32;H,4.64;Cl,7.42;N,2.93;实测值:C,60.06;H,4.49;Cl,7.46;N,3.04。

[5785] 方案517

[5786]



[5787] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(517d)的制备

[5788] 步骤1:2-(2-((4-溴-1-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(517b)的制备

[5789] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由(4-溴-1-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲醇(517a)(0.4g,1.360mmol),使用三苯基膦(0.464g,1.768mmol)、2-(2-羟苯基)乙酸乙酯(23b)(0.319g,1.768mmol)和在THF(15mL)中的DIAD(0.358mg,1.768mmol)制备化合物517b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,40g,用己烷中的EtOAc/MeOH(9:1)从0-40%洗脱)纯化后得到2-(2-((4-溴-1-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(517b)(0.4g,65%收率),为浅黄色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.92(d,J=3.7Hz,1H),7.75(s,1H),7.60(s,1H),7.31-7.19(m,2H),7.07(d,J=8.1Hz,1H),6.92(t,J=

7.4Hz,1H),6.79(d,J=3.7Hz,1H),5.25(s,2H),4.07-3.94(m,2H),3.63(s,2H),1.06(td,J=7.1,1.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-55.23;MS(ES+):479(M+Na)。

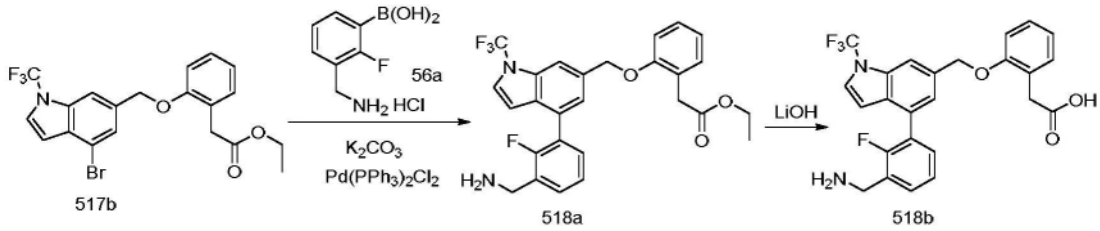
[5790] 步骤2:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(517c)的制备

[5791] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((4-溴-1-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(517b)(200mg,0.438mmol),使用(3-(氨甲基)苯基)硼酸盐酸盐(6c)(79mg,0.526mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(46.2mg,0.066mmol)和K_2CO_3(182mg,1.315mmol)在水(1mL)中的溶液,在氮气氛和90℃下加热4h来制备化合物517c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(517c)(212mg,71%收率),为淡黄色油状物。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.83(d,J=3.8Hz,1H),7.71(s,1H),7.62(s,1H),7.51-7.42(m,3H),7.42-7.34(m,1H),7.30-7.18(m,2H),7.12(d,J=8.1Hz,1H),6.95-6.85(m,2H),5.30(s,2H),3.90(q,J=7.1Hz,2H),3.81(s,2H),3.63(s,2H),1.03-0.88(m,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-55.14;MS(ES+):483.10(M+1)。

[5792] 步骤3:2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(517d)的制备

[5793] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各6mL)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(517c)(150mg,0.311mmol),使用LiOH(104mg,2.487mmol)在水(2mL)中的溶液,并在室温下搅拌16h来制备化合物517d。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的乙腈从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)苯基)-1-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(517d)(105mg,74%收率)游离碱,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.14(s,1H),7.83(d,J=3.7Hz,1H),7.77-7.66(m,3H),7.47(t,J=7.6Hz,1H),7.35(d,J=7.5Hz,1H),7.09(t,J=6.9Hz,2H),7.00-6.93(m,2H),6.80(t,J=7.3Hz,1H),5.32(s,2H),3.98(s,2H),3.38(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-55.10;MS(ES+):455.2(M+1),(ES-):453.10(M-1);$C_{25}H_{21}F_3N_2O_3$.0.75H_2O的分析计算值:C,64.17;H,4.85;N,5.99;实测值:C,63.92;H,4.75;N,6.00。

[5794] 方案518

[5795] 

[5796] 2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(518b)的制备

[5797] 步骤1:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(518a)的制备

[5798] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((4-溴-1-(三氟甲

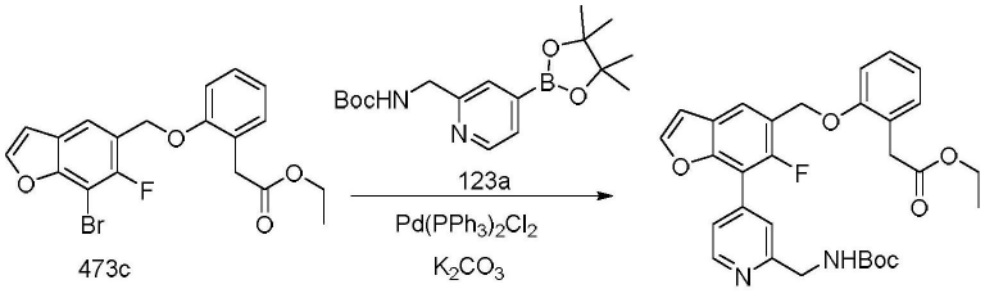
基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(517b)(200mg,0.438mmol),使用(3-(氨甲基)-2-氟苯基)硼酸盐酸盐(56a)(117mg,0.57mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(46.2mg,0.066mmol)和K_2CO_3(182mg,1.315mmol)在水(1mL)中的溶液,在氮气氛和90℃下加热3h来制备化合物518a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(518a)(180mg,82%收率),为黄色糖浆状物;^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-55.09,-122.64;MS(ES+):501.20(M+1)。

[5799] 步骤2:2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(518b)的制备

[5800] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF/MeOH(各8mL)中的2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(518a)(180mg,0.360mmol),使用LiOH(121mg,2.88mmol)在水(2mL)中的溶液,并在室温下搅拌16h来制备化合物518b。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的乙腈从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-1-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(518b)(135mg,79%收率)游离碱,为白色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.82-7.75(m,2H),7.59-7.50(m,2H),7.43(t,J=7.5Hz,1H),7.30(t,J=7.5Hz,1H),7.24-7.15(m,2H),7.06(d,J=8.4Hz,1H),6.88(t,J=7.4Hz,1H),6.67-6.63(m,1H),5.32(s,2H),3.87(s,2H),3.53(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-55.05,-121.11;MS(ES+):473.1(M+1),(ES-):471.1(M-1);$C_{25}H_{20}F_4N_2O_3.0.5H_2O$的分析计算值:C,62.37;H,4.40;N,5.82;实测值:C,62.33;H,4.32;N,5.89。

[5801] 方案519

[5802]



[5803] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-6-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(519c)的制备

[5804] 步骤1:2-(2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-6-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(519a)的制备

[5805] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((7-溴-6-氟苯并

呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(473c)(154mg,0.378mmol),使用(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)吡啶-2-基)甲基氨基甲酸叔丁酯(123a)(171mg,0.512mmol)、K_2CO_3(157mg,1.134mmol)在水(0.5mL)中的溶液、双(三苯基膦)氯化钯(II)(39.8mg,0.057mmol),并在氮气氛下在100℃油浴上加热3h来制备化合物519a。这样在后处理、通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用DCM中的甲醇从0-15%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-6-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(519a)(202mg,100%收率),为深色油状物;MS(ES+):535.20(M+1)。

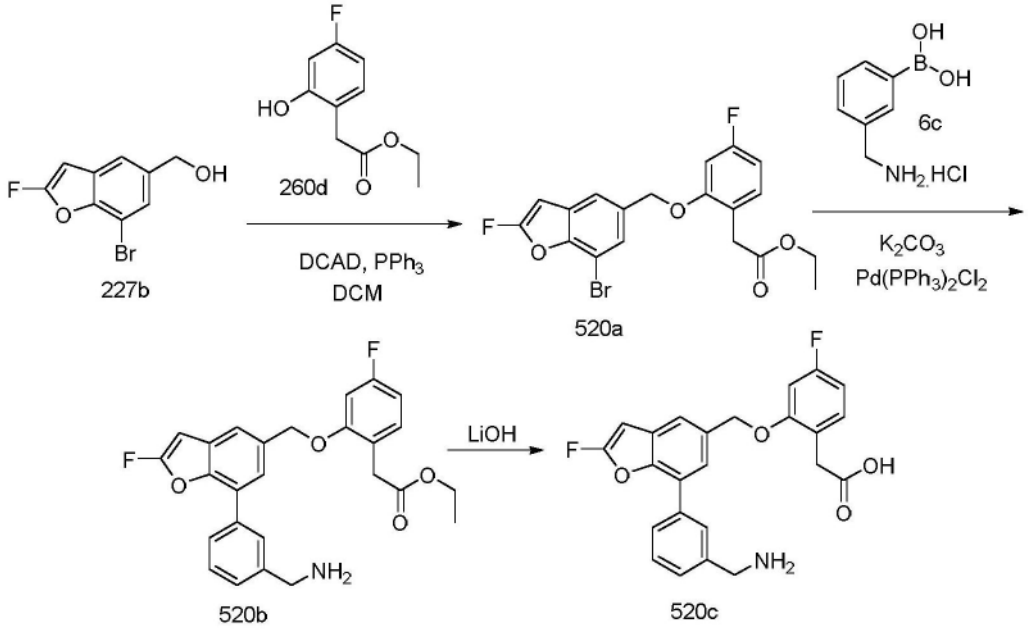
[5806] 步骤2:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-6-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(519b)的制备

[5807] 根据方案1的步骤5中报道的程序,由在乙醇(6mL)中的2-(2-((7-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-4-基)-6-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(519a)(202mg,0.378mmol),使用在二噁烷中的4M HCl(0.945mL,3.78mmol),接着在室温下搅拌36h来制备化合物519b。这样在后处理后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-6-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(519b)(164mg,100%收率)HCl盐,为棕色固体,其原样用于下一步骤3;MS(ES+):435.15(M+1)。

[5808] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-6-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(519c)的制备

[5809] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(3mL)和乙腈(3mL)中的2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-6-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(519b)(164mg,0.377mmol),使用水合氢氧化锂(72mg,1.716mmol)在水(2mL)中的溶液来制备化合物519c。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C18(50g),用水中的ACN(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-6-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(519c)(48mg,31%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.82(d,J=5.2Hz,1H),8.63(s,3H),8.12(s,1H),8.01-7.86(m,2H),7.79(d,J=5.2Hz,1H),7.32-7.18(m,2H),7.15(d,J=8.1Hz,1H),7.10(s,1H),6.93(t,J=7.3Hz,1H),5.29(s,2H),4.40-4.23(m,2H),3.56(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-127.48;MS(ES+):407.1(M+1);MS(ES-):405.1(M-1);$C_{23}H_{19}FN_2O_4$.1.75HCl.2.5H_2O的分析计算值:C,53.61;H,5.04;Cl,12.04;N,5.44;实测值:C,53.53;H,4.86;Cl,11.89;N,5.42。

[5810] 方案520

[5811] 

[5812] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(520c)的制备

[5813] 步骤1:2-(2-((7-溴-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(520a)的制备

[5814] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(60mL)中的(7-溴-2-氟苯并呋喃-5-基)甲醇(227b)(1.3g,5.31mmol),使用三苯基膦(1.531g,5.84mmol)、2-(4-氟-2-羟苯基)乙酸乙酯(260d)(1.262g,6.37mmol)和(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD,2.143g,5.84mmol)在DCM(30mL)中的溶液来制备化合物520a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,80g,用己烷中的乙酸乙酯从0至25%洗脱)纯化后得到2-(2-((7-溴-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(520a)(1.44g,63.8%收率),为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.64(s,1H),7.58(s,1H),7.25(t,J=7.6Hz,1H),7.00(dd,J=11.3,2.5Hz,1H),6.75(td,J=8.4,2.4Hz,1H),6.54(d,J=6.4,1.1Hz,1H),5.18(s,2H),4.03(q,2H),3.60(s,2H),1.08(t,J=7.1,1.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-110.37,-110.39;MS(ES+):448.9(M+1)。

[5815] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(520b)的制备

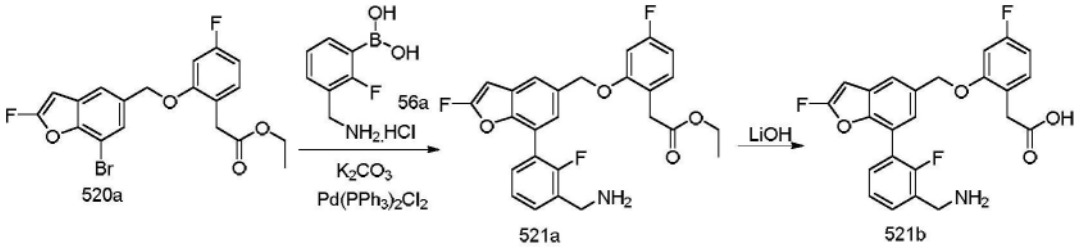
[5816] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(8mL)中的2-(2-((7-溴-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(520a)(220mg,0.475mmol),使用(3-(氨甲基)苯基)硼酸盐酸盐(6c)(107mg,0.570mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(50.0mg,0.071mmol)和K_2CO_3(197mg,1.425mmol)在水(0.8mL)中的溶液,并在氩气氛和100℃下加热4h来制备化合物520b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(520b)(197mg,92%收率),为透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.76(s,1H),7.67-7.59(m,2H),7.55(s,1H),7.45(dt,J=14.3,7.5Hz,2H),7.25(t,J=7.6Hz,1H),7.03(dd,J=11.3,2.5Hz,1H),6.74(td,J=8.5,2.6Hz,1H),6.44(d,J=6.4Hz,1H),5.24(s,2H),3.92(q,J=

7.1Hz,2H),3.81(s,2H),3.60(s,2H),0.99(t,3H).;^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-111.64,-112.65;MS(ES+):452.20(M+1)。

[5817] 步骤3:2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(520c)的制备

[5818] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(2.60mL)和乙腈(1.3mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(520b)(195mg,0.432mmol),使用1N LiOH水溶液(1.296mL,1.296mmol),并在室温下搅拌35h来制备化合物520c。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的乙腈(0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(520c)(101mg,55%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.25(s,1H,D_2O可交换),8.40(s,3H,D_2O可交换),7.94(s,1H),7.85(dd,J=7.2,2.3Hz,1H),7.68(s,1H),7.65-7.54(m,3H),7.25(t,J=7.6Hz,1H),7.01(dd,J=11.2,2.5Hz,1H),6.74(td,J=8.6,2.5Hz,1H),6.45(d,J=6.4Hz,1H),5.27(s,2H),4.14(s,2H),3.57(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-111.46,-112.93;MS(ES+):424.1(M+1),(ES-):422.1(M-1);$C_{24}H_{19}F_2NO_4$.HCl.H_2O的分析计算值:C,60.32;H,4.64;Cl,7.42;N,2.93;实测值:C,60.41;H,4.62;Cl,7.28;N,2.92。

[5819] 方案521

[5820] 

[5821] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(521b)的制备

[5822] 步骤1:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(521a)的制备

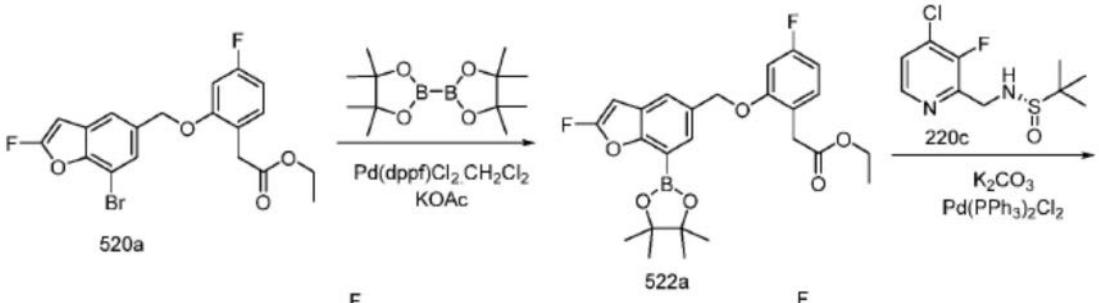
[5823] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(8mL)中的2-(2-((7-溴-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(520a)(202mg,0.475mmol),使用(3-(氨甲基)-2-氟苯基)硼酸盐酸盐(56a)(117mg,0.570mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(50.0mg,0.071mmol)和K_2CO_3(197mg,1.425mmol)在水(0.8mL)中的溶液,在氩气氛和100℃下加热4h来制备化合物521a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(521a)(220mg,99%收率),为透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.64-7.60(m,2H),7.45(t,J=7.4Hz,1H),7.40(s,1H),7.32(t,J=7.6Hz,1H),7.24(t,J=7.6Hz,1H),7.10-6.95(m,1H),6.74(td,J=8.5,2.4Hz,1H),6.52-6.38(m,1H),5.23(s,2H),3.95-3.86(m,2H),3.84(s,2H),3.59(s,2H),0.98(td,J=7.1,1.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-111.61,-112.65,-122.02;MS(ES+):470.1(M+1)。

[5824] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯

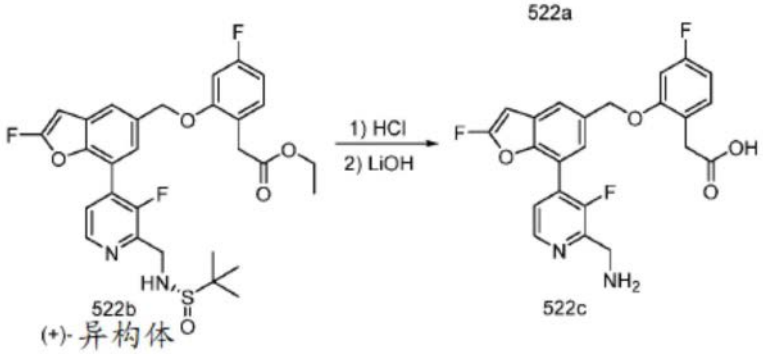
基)乙酸(521b)的制备

[5825] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在THF(2.8mL)和乙腈(1.4mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(521a)(217mg,0.462mmol),使用1N LiOH水溶液(1.387mL,1.387mmol),并在室温下搅拌35h来制备化合物521b。这样在后处理并通过反相柱[C18(50g),用水中的乙腈(0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(521b)(101mg,55%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.77-7.62(m,3H),7.47(s,1H),7.43(t,J=7.7Hz,1H),7.24(t,J=7.6Hz,1H),7.01(dd,J=11.3,2.5Hz,1H),6.74(td,J=8.5,2.5Hz,1H),6.46(d,J=6.5,1.1Hz,1H),5.27(s,2H),4.15(s,2H),3.55(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-111.51,-113.03,-118.73;MS(ES+):442.1(M+1),(ES-):440.1(M-1);$C_{24}H_{18}F_3NO_4$.0.85HCl.H_2O的分析计算值:C,58.78;H,4.29;Cl,6.14;N,2.86;实测值:C,59.07;H,4.39;Cl,6.42;N,2.85。

[5826] 方案522



[5827]



[5828] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(522c)的制备

[5829] 步骤1.2-(4-氟-2-((2-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(522a)的制备

[5830] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由2-(2-((7-溴-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(520a)(0.84g,1.975mmol),在氩气氛下使用双(频哪醇合)二硼(0.752g,2.96mmol)、乙酸钾(0.582g,5.93mmol)和在无水二噁烷(25mL)中的Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2(0.161g,0.198mmol),并在90℃下加热16h来制备化合物522a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用己烷中的EtOAc从0-40%洗脱]纯化后得到2-(4-氟-2-((2-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(522a),为无色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.75(s,1H),7.61(s,1H),7.24(t,J=7.6Hz,1H),7.02(dd,J=10.3,2.1Hz,1H),6.74(td,J=8.4Hz,1H),6.36(d,J=6.3Hz,

1H),5.17(s,2H),4.00(q,J=7.1Hz,2H),3.57(s,2H),1.34(s,12H),1.05(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-111.63,-112.69。

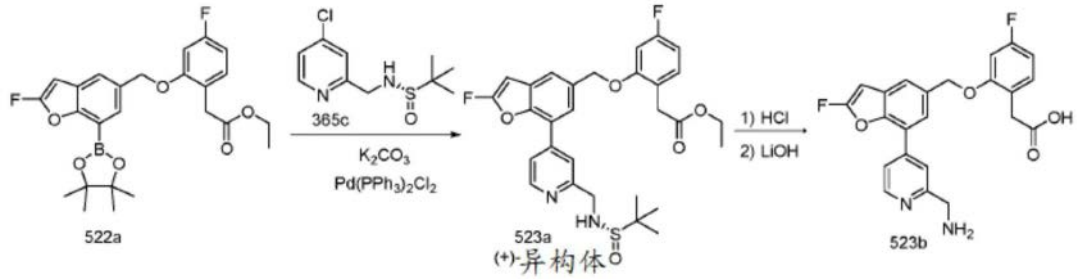
[5831] 步骤2-(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(522b)的制备

[5832] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的2-(4-氟-2-((2-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(522a)(220mg,0.466mmol),在氮气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(220c)(123mg,0.466mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(49mg,0.070mmol)和K_2CO_3(193mg,1.397mmol)在水(1mL)中的溶液,在100℃油浴上加热4h来制备化合物522b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(24g),用DCM中的DMA80从0-30%洗脱]纯化后得到(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(522b)(160mg,60%收率),为棕色油状物;MS(ES+)575.2(M+1);旋光度$[\alpha]_D$=+18.46(c=0.065,MeOH)。

[5833] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(522c)的制备

[5834] 根据方案499的步骤2中报道的程序,由在THF(4.50mL)中的(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(522b)(155mg,0.27mmol),使用在1,4-二噁烷中的4M HCl(0.135mL,0.539mmol),并在室温下搅拌30分钟来制备化合物522c。将反应物真空浓缩至干。将得到的残留物溶解在THF(3.0mL)和乙腈(1.5mL)中,添加1N LiOH水溶液(1.5mL,1.5mmol),并在室温下搅拌48h。这样在后处理并通过反相柱[C-18柱,50g,用水中的乙腈(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(522c)(43mg,36%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.64(d,J=5.0Hz,1H),8.59-8.49(m,3H,D2O可交换),7.86-7.76(m,2H),7.58(s,1H),7.25(t,J=7.6Hz,1H),7.02(dd,J=11.5,2.5Hz,1H),6.74(td,J=8.5,2.5Hz,1H),6.51(d,J=6.3Hz,1H),5.29(s,2H),4.51-4.20(m,2H),3.56(s,2H);^{19}FNMR(282MHz,DMSO)δ-111.11,-112.90,-128.53;MS(ES+):443.1(M+1);(ES-):441.1(M-1);$C_{23}H_{17}F_3N_2O_4$.HCl.1.5H_2O的分析计算值:C,54.61;H,4.18;Cl,7.01;N,5.54;实测值:C,54.87;H,4.17;Cl,6.94;N,5.50。

[5835] 方案523

[5836] 

[5837] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(523b)的制备

[5838] 步骤1-(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)-

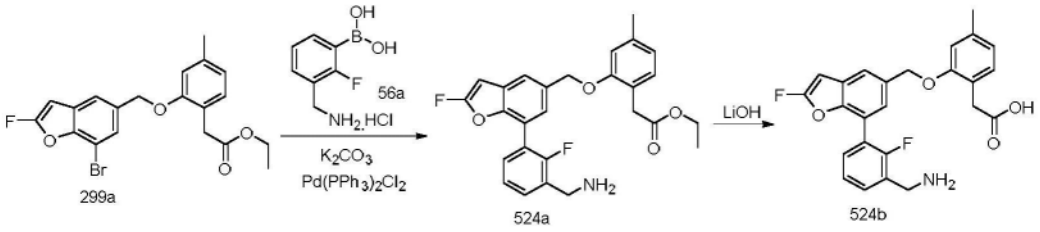
2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(523a)的制备

[5839] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的2-(4-氟-2-((2-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(522a)(220mg,0.466mmol),在氮气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(365c)(115mg,0.466mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(49mg,0.070mmol)和K_2CO_3(193mg,1.397mmol)在水(1mL)中的溶液,在100℃油浴上加热4h来制备化合物523a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(24g),用DCM中的DMA80从0-30%洗脱]纯化后得到(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(523a)(140mg,54%收率),为棕色油状物;MS(ES+)557.2(M+1);旋光度$[\alpha]_D$=+27.69(c=0.065,MeOH)。

[5840] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(523b)的制备

[5841] 根据方案499的步骤2中报道的程序,由在THF(3.75mL)中的(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸乙酯(523a)(135mg,0.243mmol),使用在1,4-二噁烷中的4M HCl(0.121mL,0.485mmol),并在室温下搅拌30分钟来制备化合物523b。将反应物真空浓缩至干。将得到的残留物溶解在THF(2.5mL)和乙腈(1.25mL)中,添加1N LiOH水溶液(1.25mL,1.250mmol),并在室温下搅拌48h。这样在后处理并通过反相柱[C-18柱,50g,用水中的乙腈(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-氟苯基)乙酸(523b)(53mg,52%收率)HCl盐,为白色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ 8.79(d,J=5.3Hz,1H),8.47(s,3H,D_2O可交换),8.00(s,1H),7.90(d,J=5.3Hz,1H),7.77(d,J=8.6Hz,2H),7.25(t,J=7.6Hz,1H),7.01(dd,J=11.3,2.5Hz,1H),6.75(td,J=8.5,2.5Hz,1H),6.51(d,J=6.4Hz,1H),5.29(s,2H),4.44-4.21(m,2H),3.57(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO)δ-111.05,-112.94;MS(ES+):425.1(M+1);(ES-):423.1(M-1);$C_{23}H_{18}F_2N_2O_4.1.5HCl.1.75H_2O$的分析计算值:C,54.10;H,4.54;Cl,10.41;N,5.49;实测值:C,53.72;H,4.32;Cl,10.77;N,5.49。

[5842] 方案524

[5843] 

[5844] 2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(524b)的制备

[5845] 步骤1:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(524a)的制备

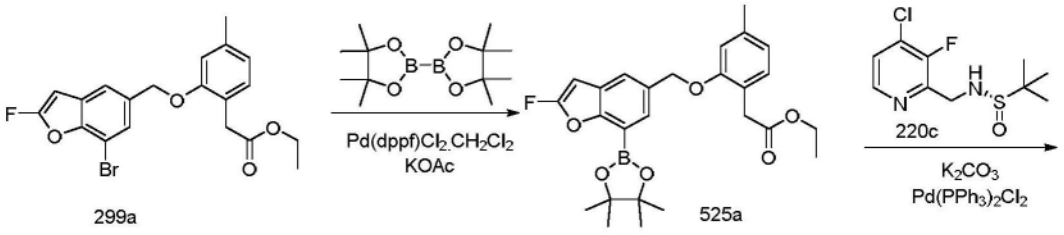
[5846] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(8mL)中的2-(2-((7-溴-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(299a)(200mg,0.475mmol),使用(3-(氨甲基)-2-氟苯基)硼酸盐酸盐(56a)(117mg,0.570mmol)、K_2CO_3(197mg,1.424mmol)在水(0.8mL)中

的溶液、双(三苯基膦)氯化钯(II)(50.0mg,0.071mmol),并在100℃油浴上加热4h来制备化合物524a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(524a)(125mg,57%收率),为透明油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.67(s,1H),7.61(t,J=7.3Hz,1H),7.45(t,J=7.3Hz,1H),7.41(s,1H),7.32(t,J=7.6Hz,1H),7.08(d,J=7.5Hz,1H),6.95(s,1H),6.73(d,J=7.5Hz,1H),6.45(d,J=6.5Hz,1H),5.19(s,2H),3.90(q,J=7.1Hz,2H),3.84(s,2H),3.56(s,2H),2.30(s,3H),0.98(t,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-111.72,-122.00;MS(ES+):466.2(M+1)。

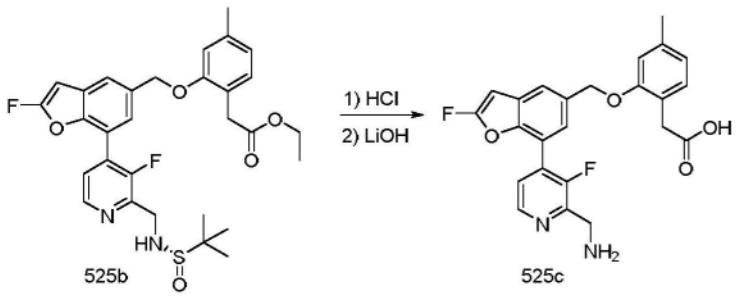
[5847] 步骤2:2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(524b)的制备

[5848] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在乙腈/THF(0.45/0.90mL)中的2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(524a)(120mg,0.258mmol),使用1N一水合氢氧化锂溶液(0.773mL,0.773mmol),并在室温下搅拌反应35h来制备化合物524b。这样在后处理并通过反相柱色谱法[C-18柱,50g,用水中的乙腈(含0.1%HCl水溶液)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(3-(氨甲基)-2-氟苯基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(524b)(90mg,80%收率)盐酸盐,为白色固体。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.77-7.61(m,3H),7.49-7.40(m,2H),7.08(d,J=7.5Hz,1H),6.94(s,1H),6.73(d,J=7.5Hz,1H),6.45(d,J=6.4Hz,1H),5.22(s,2H),4.17(s,2H),3.52(s,2H),2.29(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-111.62,-118.60;MS(ES+):438.10(M+1),(ES-):436.10(M-1);$C_{25}H_{21}F_2NO_4$.HCl.H_2O的分析计算值:C,61.04;H,4.92;Cl,7.21;F,7.72;N,2.85;实测值:C,61.05;H,4.78;Cl,7.19;N,2.93。

[5849] 方案525



[5850]



[5851] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(525c)的制备

[5852] 步骤1.2-(2-((2-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(525a)的制备

[5853] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由2-(2-((7-溴-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧

基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(299a)(1g,2.374mmol),在氩气氛下使用双(频哪醇合)二硼(0.904g,3.56mmol)、乙酸钾(0.699g,7.12mmol)和在无水二噁烷(35mL)中的Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2(0.194g,0.237mmol),并在90℃下加热16h来制备化合物525a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(40g),用己烷中的EtOAc从0-40%洗脱]纯化后得到2-(2-((2-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(525a),为无色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.74(s,1H),7.61(s,1H),7.08(d,J=7.5Hz,1H),6.93(s,1H),6.72(d,J=7.5Hz,1H),6.38-6.33(m,1H),5.13(s,2H),3.99(q,J=6.7Hz,2H),3.53(s,2H),2.29(s,3H),1.34(s,12H),1.05(t,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-111.72。

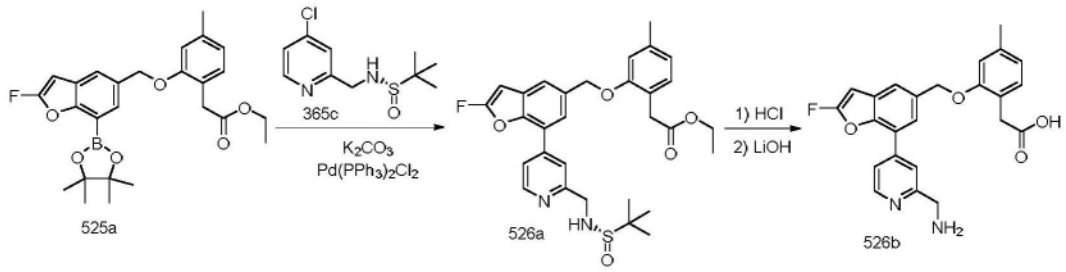
[5854] 步骤2-(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(525b)的制备

[5855] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的2-(2-((2-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(525a)(220mg,0.470mmol),在氮气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(220c)(124mg,0.470mmol)、Pd(PPh_3)$_2Cl_2$(49.5mg,0.070mmol)和K_2CO_3(195mg,1.409mmol)在水(1.0mL)中的溶液,在100℃油浴上加热4h来制备化合物525b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(24g),用DCM中的DMA80从0-30%洗脱]纯化后得到(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(525b)(230mg,86%收率),为棕色油状物;MS(ES+)571.2(M+1);旋光度[α]$_D$=+21.33(c=0.075,MeOH)。

[5856] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(525c)的制备

[5857] 根据方案499的步骤2中报道的程序,由在THF(4mL)中的(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(525b)(225mg,0.394mmol),使用在1,4-二噁烷中的4M HCl(0.197mL,0.789mmol),并在室温下搅拌30分钟来制备化合物525c。将反应物真空浓缩至干。将得到的残留物溶解在THF(4mL)和乙腈(2mL)中,添加1N LiOH水溶液(2.0mL,2.000mmol),并在室温下搅拌48h。这样在后处理并通过反相柱[C-18柱,50g,用水中的乙腈(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(525c)(53mg,31%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.64(d,J=5.0Hz,1H),8.57(s,3H,D_2O可交换),7.86-7.75(m,2H),7.59(s,1H),7.09(d,J=7.5Hz,1H),6.94(s,1H),6.73(d,J=7.5Hz,1H),6.51(d,J=6.4Hz,1H),5.24(s,2H),4.44-4.31(m,2H),3.52(s,2H),2.29(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-111.19,-128.53;MS(ES+):439.1(M+1);(ES-):437.1(M-1);$C_{24}H_{20}F_2N_2O_4$.HCl.H_2O的分析计算值:C,58.48;H,4.70;Cl,7.19;;N,5.68;实测值:C,58.18;H,4.57;Cl,6.91;N,5.67。

[5858] 方案526

[5859] 

[5860] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(526b)的制备

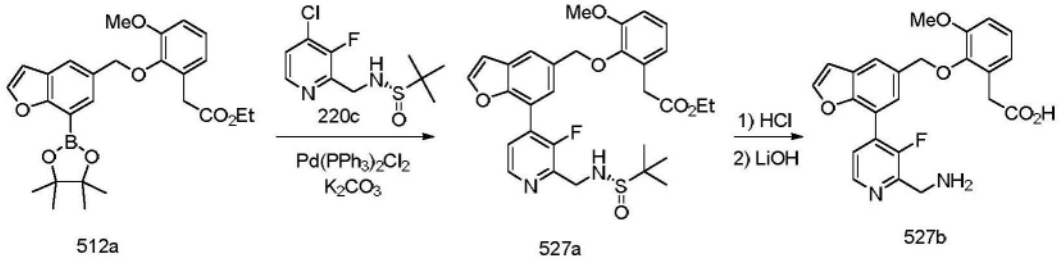
[5861] 步骤1-(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(526a)的制备

[5862] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(10mL)中的2-(2-((2-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(525a)(220mg,0.470mmol),在氮气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(365c)(116mg,0.470mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(49.5mg,0.070mmol)和K_2CO_3(195mg,1.409mmol)在水(1mL)中的溶液,在100℃油浴上加热4h来制备化合物526a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(24g),用DCM中的DMA80从0-30%洗脱]纯化后得到(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(526a)(120mg,46%收率),为棕色油状物;MS(ES+):553.2(M+1);旋光度$[\alpha]_D$=+57.14(c=0.035,MeOH)。

[5863] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(526b)的制备

[5864] 根据方案499的步骤2中报道的程序,由在THF(3.30mL)中的(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸乙酯(526a)(115mg,0.208mmol),使用在1,4-二噁烷中的4M HCl(0.104mL,0.416mmol),并在室温下搅拌30分钟来制备化合物526b。将反应物真空浓缩至干。将得到的残留物溶解在THF(2.2mL)和乙腈(1.1mL)中,添加1N LiOH水溶液(1.1mL,1.100mmol),并在室温下搅拌48h。这样在后处理并通过反相柱[C-18柱,50g,用水中的乙腈(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)-4-甲基苯基)乙酸(526b)(35mg,40%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.79(d,J=5.3Hz,1H),8.48(s,3H,D_2O可交换),8.01(s,1H),7.91(d,J=5.3Hz,1H),7.78(d,J=4.5Hz,2H),7.10(d,J=7.5Hz,1H),6.94(s,1H),6.73(d,J=7.5Hz,1H),6.51(d,J=6.4Hz,1H),5.25(s,2H),4.38-4.23(m,2H),3.55(s,2H),2.29(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO)δ-111.18;MS(ES+):421.1(M+1);(ES-):419.1(M-1);$C_{24}H_{21}FN_2O_4$.1.65HCl.1.5H_2O的分析计算值:C,56.79;H,5.09;Cl,11.52;N,5.52;实测值:C,56.45;H,4.99;Cl,11.25;N,5.64。

[5865] 方案527

[5866] 

[5867] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-甲氧基苯基)乙酸(527b)的制备

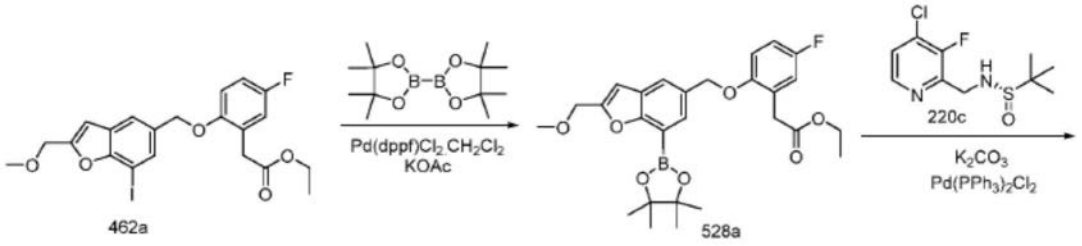
[5868] 步骤1:(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯(527a)的制备

[5869] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(4mL)中的2-(3-甲氧基-2-((7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(512a)(407mg,0.873mmol),在氮气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(220c)(254mg,0.960mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(61.3mg,0.087mmol)和K_2CO_3(362.1mg,2.62mmol)在水(0.8mL)中的溶液,在100℃油浴上加热16h来制备化合物527a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[(硅胶12g,用DCM中的MeOH从0-3%)洗脱]纯化后得到(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯(527a)(412mg,83%收率),为橙色油状物;MS(ES+)569.2(M+1);旋光度$[\alpha]_D$=+36.19(c=0.105,MeOH)。

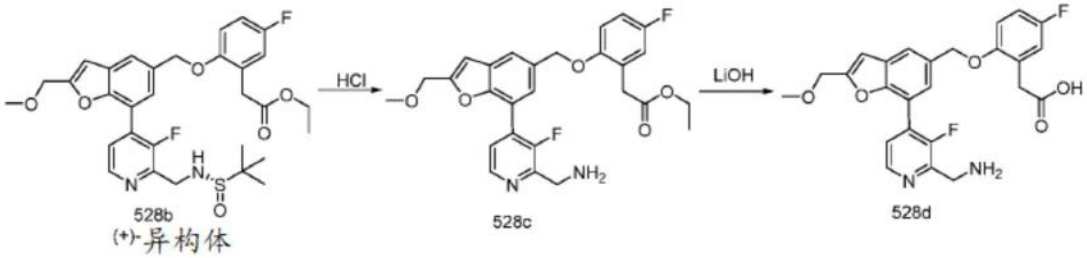
[5870] 步骤2:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-甲氧基苯基)乙酸(527b)的制备

[5871] 根据方案499的步骤2中报道的程序,由在EtOH(4mL)中的(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-甲氧基苯基)乙酸乙酯(527a)(412mg,0.725mmol),使用在二噁烷中的4M HCl(0.543mL,2.174mmol),并在室温下搅拌16h来制备化合物527b。向此反应混合物中添加EtOH(3mL)、水合氢氧化锂的2.0M溶液(1.545mL,3.09mmol),并在室温下搅拌16h。这样在后处理并通过反相柱[C-18柱,100g,用水中的乙腈(含0.1%HCl水溶液)从0-60%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-3-甲氧基苯基)乙酸(527b)(119mg,44%收率)HCl盐,为黄色固体;^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.73-8.49(m,4H,3H D_2O可交换),8.12(s,1H),7.90(s,1H),7.81(t,J=5.5Hz,1H),7.60(s,1H),7.13(s,1H),7.09-6.96(m,2H),6.91-6.77(m,1H),5.09(s,2H),4.48-4.30(m,2H),3.86(s,3H),3.54(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-128.56;MS(ES+):437.1(M+1);(ES-):435.1(M-1);$C_{24}H_{21}FN_2O_5$.1.3HCl.H_2O的分析计算值:C,57.44;H,4.88;Cl,9.18;N,5.58;实测值:C,57.22;H,4.68;Cl,9.18;N,5.62。

[5872] 方案528



[5873]



[5874] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(528c)的制备

[5875] 步骤1:2-(5-氟-2-((2-(甲氧基甲基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(528a)的制备

[5876] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由2-(5-氟-2-((7-碘-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(462a)(1.2g,2.408mmol),在氩气氛下使用双(频哪醇合)二硼(1.835g,7.22mmol)、乙酸钾(0.709g,7.22mmol)和在无水二噁烷(25mL)中的Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2(0.295g,0.361mmol),并在100℃下加热62h来制备化合物528a。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用己烷中的EtOAc从0-33%洗脱)纯化后得到2-(5-氟-2-((2-(甲氧基甲基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(528a)(898mg,75%收率),为棕色胶状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.78(d,J=1.9Hz,1H),7.64(d,J=1.9Hz,1H),7.16-7.03(m,3H),6.91(s,1H),5.14(s,2H),4.55(s,2H),4.07-3.96(m,2H),3.61(s,2H),3.33(s,3H),1.34(s,12H),1.10-1.01(m,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-124.05;MS(ES+):521.20(M+Na)。

[5877] 步骤2:(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(528b)的制备

[5878] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(18mL)中的2-(5-氟-2-((2-(甲氧基甲基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(528a)(420mg,0.843mmol),在氮气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(220c)(268mg,1.011mmol)、Pd$(PPh_3)_2Cl_2$(89mg,0.126mmol)和K_2CO_3(349mg,2.53mmol)在水(2.2mL)中的溶液,在100℃油浴上加热20h来制备化合物528b。这样在后处理并通过快速柱色谱法(硅胶,用己烷/乙酸乙酯中的10%甲醇(比率1:0至1:1)洗脱]纯化后得到(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(528b)(250mg,49%收率),为无色胶状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.52(d,J=4.9Hz,1H),7.81(d,J=1.6Hz,1H),7.65(t,J=5.2Hz,1H),7.49(s,1H),7.16-7.06(m,3H),7.04(s,1H),5.84(t,J=5.7Hz,1H),5.22(s,2H),4.52(s,2H),4.44-4.36(m,2H),3.92(q,J=7.1Hz,2H),3.64(s,2H),3.30(s,3H),1.11(s,9H),0.98(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,

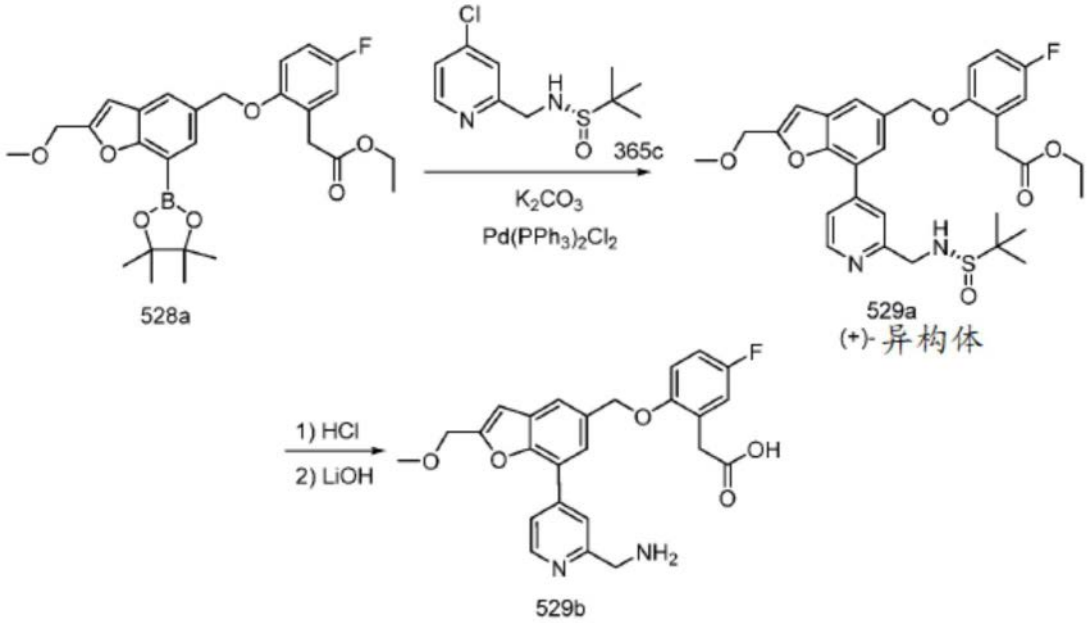
DMSO-d_6)δ-123.94,-128.08;MS(ES+):601.2(M+1);旋光度[α]$_D$=+24.24(c=0.165,MeOH)。

[5879] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(528c)的制备

[5880] 根据方案305的步骤3中报道的程序,由在THF(10mL)中的(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(528b)(245mg,0.408mmol),使用3M HCl水溶液(0.408mL,1.224mmol),并在室温下搅拌5h来制备化合物528c。将反应物真空浓缩至干。将得到的残留物溶解在THF(7mL)和MeOH(7mL)中,添加LiOH(140mg,3.26mmol)在水(7mL)中的溶液,并在室温下搅拌20h。这样在后处理并通过反相柱[C-18柱,用水中的乙腈(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(528c)(77mg,两步40%收率)HCl盐,为浅黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.72-8.59(m,4H),7.86(s,1H),7.78(t,J=5.3Hz,1H),7.57(s,1H),7.16-7.01(m,4H),5.24(s,2H),4.54(s,2H),4.42-4.30(m,2H),3.60(s,2H),3.30(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-123.98,-128.59;MS(ES+):469.1(M+1)。

[5881] 方案529

[5882]



[5883] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(529b)的制备

[5884] 步骤1:(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(529a)的制备

[5885] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(20mL)中的2-(5-氟-2-((2-(甲氧基甲基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(528a)(440mg,0.883mmol),在氮气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(365c)(261mg,1.06mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(93mg,0.132mmol)和K_2CO_3(366mg,2.65mmol)在水(2.4mL)中的溶液,在100℃油浴上加热16h来制备化合物529a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,用己烷/乙酸乙酯中的10%甲醇从0-33%洗脱]纯化后得到(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)-2-

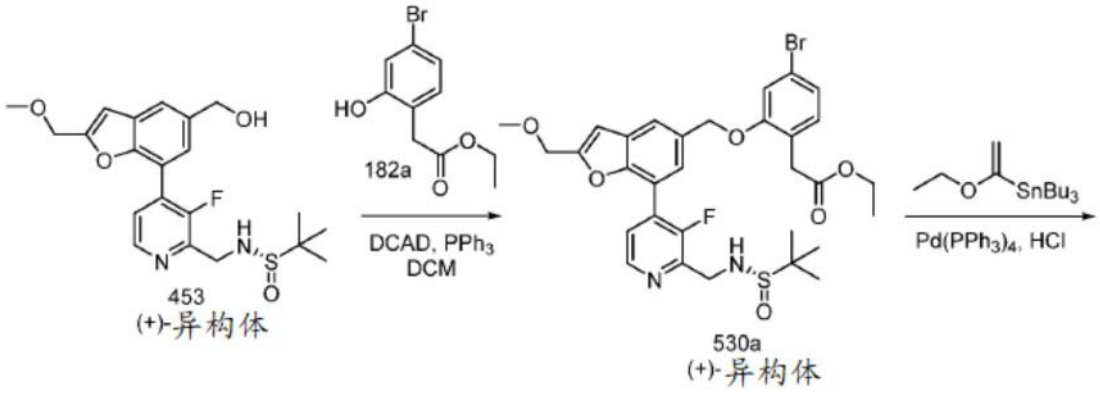
(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(529a)(278mg,54%收率),为无色胶状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.65(d,J=5.2Hz,1H),8.01(s,1H),7.79-7.74(m,2H),7.68(d,J=1.7Hz,1H),7.16-7.07(m,3H),7.04(s,1H),5.94(t,J=6.2Hz,1H),5.22(s,2H),4.58(s,2H),4.46-4.26(m,2H),3.93(q,J=7.1Hz,2H),3.65(s,2H),3.33(s,3H),1.17(s,9H),0.97(t,J=7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO)δ-123.97,MS(ES+)583.3(M+1);旋光度$[\alpha]_D$=+20.69(c=0.145,MeOH)。

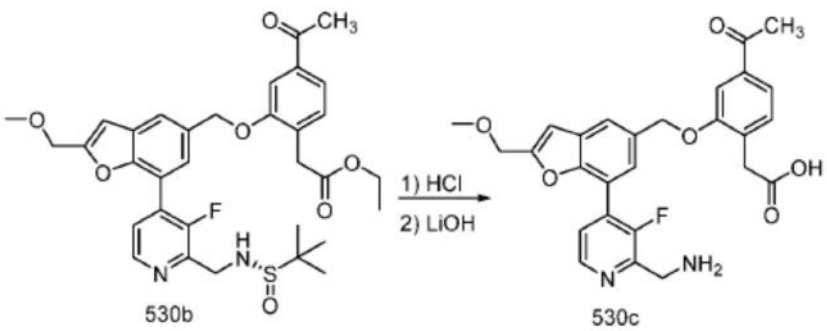
[5886] 步骤2:2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(529b)的制备

[5887] 根据方案499的步骤2中报道的程序,由在THF(10.0mL)中的(+)-(S)-2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸乙酯(529a)(250mg,0.429mmol),使用3M HCl(0.429mL,0.1.287mmol),并在室温下搅拌30分钟来制备化合物529b。将反应物真空浓缩至干。将得到的残留物溶解在THF(7mL)和甲醇(7.0mL)中,添加1N LiOH水溶液(147mg,3.43mmol),并在室温下搅拌12h。这样在后处理并通过反相柱[C-18柱,50g,用水中的乙腈(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)-5-氟苯基)乙酸(529b)(73mg,38%收率)HCl盐,为浅黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.79(d,J=5.3Hz,1H),8.53(s,3H),8.06(s,1H),7.99(d,J=5.4Hz,1H),7.83(s,1H),7.79(s,1H),7.19-7.01(m,4H),5.26(s,2H),4.61(s,2H),4.35-4.25(m,2H),3.62(s,2H),3.34(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-124.00;MS(ES+):451.15(M+1);(ES-):449.20(M-1)。

[5888] 方案530

[5889]





[5890] 2-(4-乙酰基-2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(530c)的制备

[5891] 步骤1:(+)-(S)-2-(4-溴-2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(530a)的制备

[5892] 根据方案23的步骤2中报道的程序,由在DCM(30mL)中的(+)-(S)-N-((3-氟-4-(5-(羟甲基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-7-基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(453a)(1.05g,2.497mmol),使用三苯基膦(0.851g,3.25mmol)、2-(4-溴-2-羟苯基)乙酸乙酯(182a)(0.647g,2.497mmol)和在DCM(10mL)中的(E)-双(4-氯苄基)二氮烯-1,2-二甲酸酯(DCAD)(1.192g,3.25mmol)来制备化合物530a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,40g,用己烷中的乙酸乙酯/甲醇(9:1)从0-50%洗脱]纯化后得到(+)-(S)-2-(4-溴-2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(530a)(1.33g,81%);^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.52(d,J=4.9Hz,1H),7.81(s,1H),7.65(t,J=5.3Hz,1H),7.50(s,1H),7.34(s,1H),7.19(d,J=8.3Hz,1H),7.12(d,J=7.7Hz,1H),7.05(s,1H),5.84(t,J=5.8Hz,1H),5.27(s,2H),4.52(s,2H),4.46-4.34(m,2H),3.90(q,J=7.1Hz,2H),3.60(s,2H),3.30(s,3H),1.11(s,9H),0.96(t,J=7.1Hz,3H);MS(ES+):662.1(M+1);旋光度$[\alpha]_D$=+22.35(c=0.68,MeOH)

[5893] 步骤2:(+)-(S)-2-(4-乙酰基-2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(530b)的制备

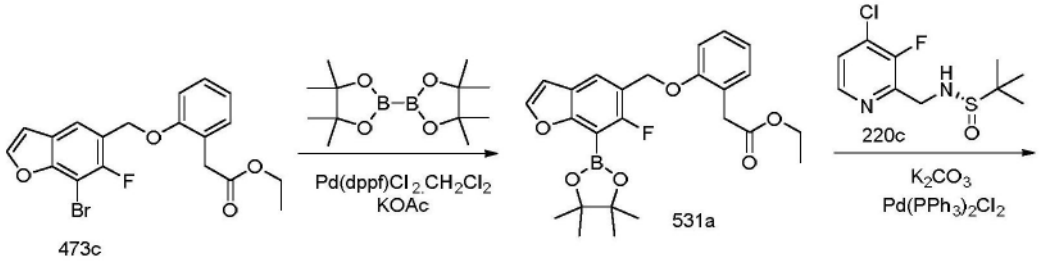
[5894] 由甲苯(10mL)中的(+)-(S)-2-(4-溴-2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(530a)(1.3g,1.965mmol),使用三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(0.875mL,2.456mmol)、Pd(PPh_3)$_4$(0.227g,0.196mmol),并在120℃下加热22h来制备化合物530b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶,40g,用己烷中的乙酸乙酯/甲醇(9:1)从0-50%洗脱]纯化后得到(+)-(S)-2-(4-乙酰基-2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(530b)(485mg,40%),为无色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.53(d,J=4.9Hz,1H),7.84(s,1H),7.65(t,J=5.3Hz,1H),7.62(s,1H),7.58(d,J=7.8Hz,1H),7.54(s,1H),7.39(d,J=7.6Hz,1H),7.05(s,1H),5.84(t,J=5.8Hz,1H),5.33(s,2H),4.52(s,2H),4.43-4.38(m,2H),3.92(q,J=7.1Hz,2H),3.71(s,2H),3.30(s,3H),2.58(s,3H),1.11(s,9H),1.00-0.93(m,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-128.05;MS(ES+):625.25(M+1);旋光度$[\alpha]_D$=+8(c=0.1,MeOH)。

[5895] 步骤3:2-(4-乙酰基-2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(530c)的制备

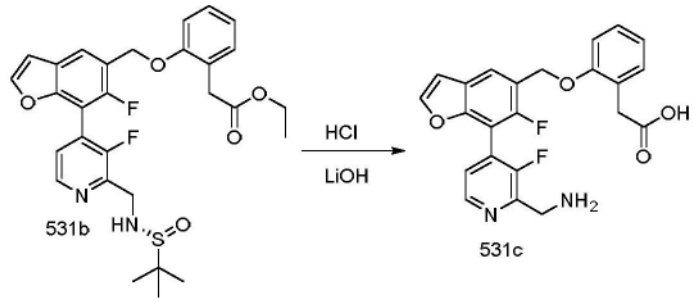
[5896] 根据方案499的步骤2中报道的程序,由在THF(15mL)中的(+)-(S)-2-(4-乙酰基-2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(530b)(450mg,0.720mmol),使用3M HCl(0.720mL,2.161mmol),并在室温下搅拌2h来制备化合物530c。将反应物真空浓缩至干。将得到的残留物溶解在THF(7mL)和甲醇(7mL)中,添加LiOH(247mg,5.76mmol)在水(7mL)中的溶液,并在室温下搅拌16h。这样在后处理并通过反相柱[C-18柱,用水中的乙腈(含0.1%HCl)从0-40%洗脱]纯化后得到2-(4-乙酰基-2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-2-(甲氧基甲基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(530c)(259mg,73%收率)HCl盐,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.64(d,J=5.0Hz,1H),8.53(t,J=5.9Hz,3H,D_2O可交换),7.90(s,

1H),7.79(t,J＝5.3Hz,1H),7.64-7.55(m,3H),7.39(d,J＝7.6Hz,1H),7.05(s,1H),5.36(s,2H),4.54(s,2H),4.44-4.31(m,2H),3.67(s,2H),3.30(s,3H),2.57(s,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-128.57;MS(ES+):493.1(M+1);(ES-)。

[5897] 方案531



[5898]



[5899] 2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-6-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(531c)的制备

[5900] 步骤1:2-(2-((6-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(531a)的制备

[5901] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由2-(2-((7-溴-6-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(473c)(314mg,0.771mmol),在氩气氛下使用双(频哪醇合)二硼(294g,1.157mmol)、乙酸钾(227mg,2.313mmol)和在无水二噁烷(12mL)中的Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2(94mg,0.116mmol),并在95℃下加热16h来制备化合物531a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(12g),用己烷中的EtOAc从0-40%洗脱]纯化后得到2-(2-((6-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(531a)(181mg,52%),为无色油状物;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.10-8.03(m,1H),7.88(d,J＝7.1Hz,1H),7.32-7.18(m,2H),7.13(d,J＝8.2Hz,1H),7.00-6.96(m,1H),6.92(t,J＝7.4Hz,1H),5.17(s,2H),3.96(q,J＝6.9Hz,2H),3.57(s,2H),1.35(s,12H),1.03(t,J＝7.1Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-111.29;

[5902] 步骤2:2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-6-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(531b)的制备

[5903] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(5mL)中的2-(2-((6-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(531a)(178mg,0.392mmol),在氮气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(220c)(156mg,0.588mmol)、Pd$(PPh_3)_2Cl_2$(41mg,0.059mmol)和K_2CO_3(162mg,1.175mmol)在水(0.5mL)中的溶液,在100℃油浴上加热3h来制备化合物531b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(12g),用甲醇/DCM从0-15%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-

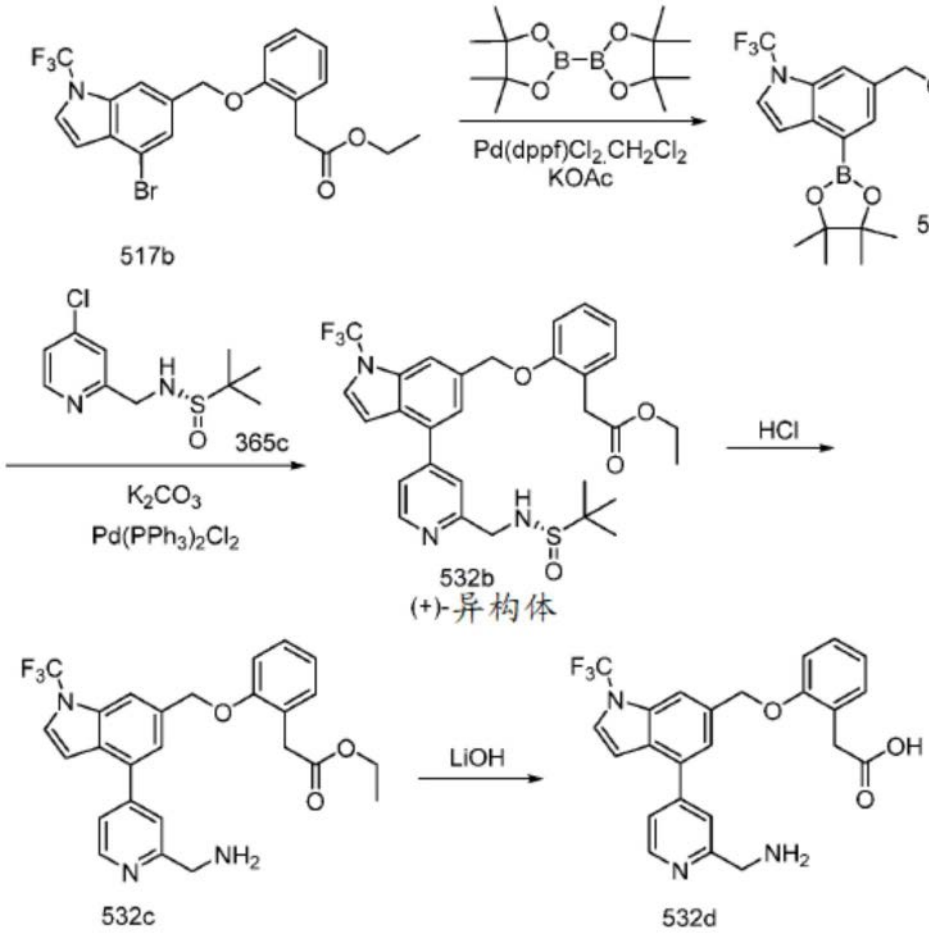
((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-6-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(531b)(218mg,100%收率),为黄色油状物;MS(ES+):557.2(M+1)。

[5904] 步骤3:2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-6-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(531c)的制备

[5905] 根据方案499的步骤2中报道的程序,由在乙醇(6mL)中的2-(2-((7-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-6-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(531b)(218mg,0.392mmol),使用在二噁烷中的4M HCl(1mL,4.0mmol),并在室温下搅拌1h来制备化合物531c。将反应物真空浓缩至干。将得到的残留物溶解在THF(3mL)和甲醇(3mL)中,添加LiOH(153mg,3.65mmol)在水(2mL)中的溶液,并在室温下搅拌16h。这样在后处理并通过反相柱[C-18柱,用水中的乙腈(含0.1%HCl)从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((7-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-6-氟苯并呋喃-5-基)甲氧基)苯基)乙酸(531c)(11mg,7%收率)HCl盐,为白黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ12.21(s,1H),8.75-8.55(m,4H),8.12(d,J=2.2Hz,1H),8.01(d,J=6.9Hz,1H),7.82(t,J=5.1Hz,1H),7.32-7.19(m,2H),7.19-7.06(m,2H),6.93(t,J=7.3Hz,1H),5.30(s,2H),4.39(d,J=5.9Hz,2H),3.57(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-124.79,-126.55;MS(ES+):425.1(M+1);MS(ES-):423.1(M-1)。

[5906] 方案532

[5907]



[5908] 2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(532d)的制备

[5909] 步骤1:2-(2-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(532a)的制备

[5910] 根据方案59的步骤1中报道的程序,由2-(2-((4-溴-1-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(517b)(0.72g,1.578mmol),在氩气氛下使用双(频哪醇合)二硼(0.601g,2.367mmol)、乙酸钾(0.465g,4.73mmol)和在无水二噁烷(15mL)中的Pd(dppf)Cl_2-CH_2Cl_2(0.193g,0.237mmol),并在100℃下加热16h来制备化合物532a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[二氧化硅(24g),用已烷中的EtOAc/MeOH(9:1)从0-10%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(532a)(0.76g,96%收率),为黄色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ7.83(s,1H),7.79(d,J=3.6Hz,1H),7.70(s,1H),7.30-7.19(m,2H),7.10(s,1H),7.08-7.05(m,1H),6.91(t,J=7.4Hz,1H),5.24(s,2H),4.03-3.94(m,2H),3.60(s,2H),1.34(s,12H),1.03(t,J=7.1,1.2Hz,3H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-54.99。

[5911] 步骤2:(+)-(S)-2-(2-((4-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)-1-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(532b)的制备

[5912] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(6mL)中的2-(2-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(532a)(0.38g,0.755mmol),在氮气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(365c)(0.186g,0.755mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(0.079g,0.113mmol)和K_2CO_3(0.313g,2.265mmol)在水(2.0mL)中的溶液,在90℃油浴上加热3h来制备化合物532b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(12g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到(+)-(S)-2-(2-((4-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)-1-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(532b)(0.4g,90%收率),为黄色油状物;^{19}F NMR(282MHz,DMSO)δ-55.10;MS(ES+):588.2(M+1);旋光度$[\alpha]_D$=+19.05(c=0.21,MeOH)。

[5913] 步骤3:2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(532c)的制备

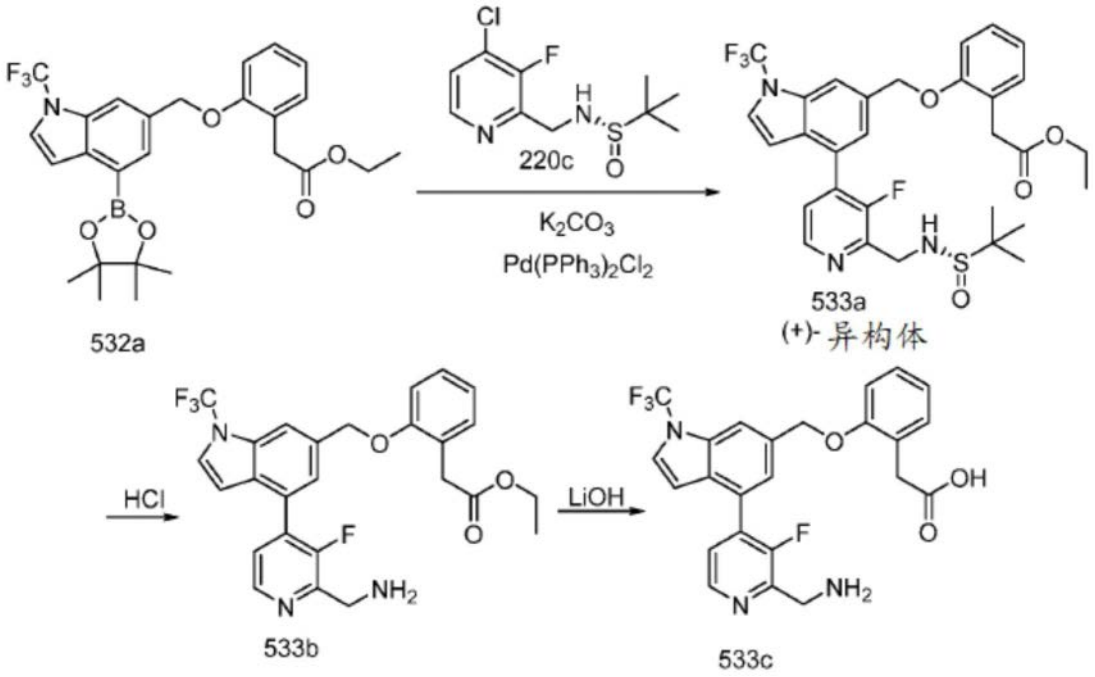
[5914] 根据方案305的步骤3中报道的程序,由在DCM(5mL)中的(+)-(S)-2-(2-((4-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)吡啶-4-基)-1-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(532b)(0.4g,0.681mmol),使用在二噁烷中的4M HCl(0.511mL,2.042mmol),并在室温下搅拌1h来制备化合物532c。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(12g),用DMA-80/DCM从0-70%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(532c)(0.3g,91%收率),为淡黄色油状物;MS(ES+):484.2(M+1)。

[5915] 步骤4:2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(532d)的制备

[5916] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各3mL)中的2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(532c)(0.3g,0.620mmol),使用水合LiOH(0.208g,4.96mmol)在水(2mL)中的溶液,并在室温下搅拌16h来制备化合物532d。这样在后处理并通过反相柱[C-18柱,50g,用水中的乙腈从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)吡啶-4-基)-1-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯

基)乙酸(532d)(0.08g,28%收率)游离碱,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.62(d,J=5.1Hz,1H),8.14(s,1H),7.91(d,J=3.7Hz,1H),7.82(s,2H),7.70(d,J=5.2Hz,1H),7.12(dt,J=7.6,3.8Hz,2H),7.05(d,J=3.8Hz,1H),6.99(d,J=8.5Hz,1H),6.83(t,J=7.3Hz,1H),5.34(s,2H),4.07(s,2H),3.43(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-55.06;MS(ES+):456.15(M+1);(ES-):454.10(M-1)。

[5917] 方案533

[5918] 

[5919] 2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(533c)的制备

[5920] 步骤1:(+)-(S)-2-(2-((4-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(533a)的制备

[5921] 根据方案1的步骤3中报道的程序,由在二噁烷(6mL)中的2-(2-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-1-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(532a)(0.38g,0.755mmol),在氩气氛下使用(+)-(S)-N-((4-氯-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(220c)(0.200g,0.755mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(0.079g,0.113mmol)和K_2CO_3(0.313g,2.265mmol)在水(2.0mL)中的溶液,在90℃油浴上加热3h来制备化合物533a。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(12g),用DCM中的DMA80从0-50%洗脱]纯化后得到(+)-(S)-2-(2-((4-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(533a)(0.4g,87%收率),为黄色油状物;^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-55.06,-128.45;MS(ES+):606.2(M+1);(ES-):604.2(M-1);旋光度$[\alpha]_D$=+27.41(c=0.27,MeOH)。

[5922] 步骤2:2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(533b)的制备

[5923] 根据方案305的步骤3中报道的程序,由在DCM(5mL)中的(+)-(S)-2-(2-((4-(2-((1,1-二甲基乙基亚磺酰胺基)甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲

氧基)苯基)乙酸乙酯(533a)(0.4g,0.660mmol),使用在二噁烷中的4M HCl(0.495mL,1.981mmol),并在室温下搅拌1h来制备化合物533b。这样在后处理并通过快速柱色谱法[硅胶(12g),用DMA-80/DCM从0-70%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(533b)(0.3g,91%收率),为淡黄色油状物;MS(ES+):502.15(M+1)。

[5924] 步骤3:2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(533c)的制备

[5925] 根据方案1的步骤6中报道的程序,由在MeOH/THF(各3mL)中的2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸乙酯(533b)(0.3g,0.598mmol),使用水合LiOH(0.201g,4.79mmol)在水(2mL)中的溶液,并在室温下搅拌16h来制备化合物533c。这样在后处理并通过反相柱[C-18柱,50g,用水中的乙腈从0-100%洗脱]纯化后得到2-(2-((4-(2-(氨甲基)-3-氟吡啶-4-基)-1-(三氟甲基)-1H-吲哚-6-基)甲氧基)苯基)乙酸(533c)(0.1g,35%收率)游离碱,为白色固体;^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ 12.14(s,1H,D_2O可交换),8.61(d,J=4.9Hz,1H),8.51(s,3H,D_2O可交换),7.93(d,J=4.0Hz,2H),7.69(t,J=5.3Hz,1H),7.56(s,1H),7.24(t,J=8.8Hz,2H),7.10(d,J=8.1Hz,1H),6.92(t,J=7.4Hz,1H),6.77(t,J=3.5Hz,1H),5.35(s,2H),4.37(s,2H),3.59(s,2H);^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-55.06,-128.60,MS(ES+):474.15(M+1);(ES-):472.10(M-1)。

[5926] 实施例534

[5927] 根据美国专利6,653,340B1例如第74栏(以引用的方式并入)中报道的程序计算化合物的IC_{50}值(即,抑制50%的酶活性的化合物的浓度)。

[5928] 具体地,将化合物以10.0或100mM溶解在DMSO储备溶液中。将此储备溶液的一部分以最终体积为50μL添加到测定缓冲液中。对照包括单独的缓冲液和添加了DMSO的酶溶液。将底物立即或在室温下温育后添加到反应孔中。通过在405nm持续600秒生成产物,利用分光光度法测量反应速率。对于每个孔,测量在690nm的背景吸光度,并从在405nm的吸光度中减去。

[5929] 将单独的酶的反应速率与酶在抑制剂存在下的速率进行比较,并如下所示计算抑制百分比:

[5930] 抑制百分比=[无抑制剂时的速率-有抑制剂时的速率)/(无抑制剂时的速率)]×100

[5931] 因子D酯解测定:

[5932] 采用确立用于测量因子D活性和抑制因子D活性的酯解测定法(Kam,C.M.;McRae,B.J.;Harper,J.W.;Niemann,M.A.;Volanakis,J.E.;Powers,J.C.Human complement proteins D,C2,and B Active site mapping with peptide thioester substrates.J Biol.Chem.1987,262,3444-3451)。对于此测定法,Z-Lys-SBzl,1.29mM(Kim,S.;Narayana,S.V.L;Volanakis,J.E.Mutational analysis of the substrate binding site of human complement Factor D.Biochemistry.1994,33,14393-14399.)用作因子D(104mM)的底物。因子D对此化合物的水解释放出游离的巯基,其然后与5,5'-二硫代双(2硝基苯甲酸)反应,产生强烈的黄颜色(Habeeb,A.F.S.A.Reaction of protein sulfhydryl groups with Ellman's Reagent.Methods in Enzymol.1976,25,457-464.)。在96孔微量滴定板中

进行测定,并在Biotek Synergy H1读板仪上在405nm监测水解速率。以mOD/min的变化报告水解速率。以最终体积为每孔50μL在含有10%DMSO的100mM HEPES,500mM NaCl,pH 7.5中进行测定。

[5933] 计算IC_{50},即抑制50%的酶活性的化合物浓度。实施例中的化合物被测试最少三次。在下表中,三个加号(+++)用于表示IC_{50}值小于1微摩尔的化合物;两个加号(++)表示IC_{50}值在1微摩尔与10微摩尔之间的化合物;且一个加号(+)表示IC_{50}值大于10微摩尔的化合物。

[5934] 表1.对化合物测量的Ki(IC_{50})值。

[5935] 三个(+++)用于表示IC_{50}值小于1微摩尔浓度的化合物;两个(++)表示IC_{50}值在1微摩尔浓度与10微摩尔浓度之间的化合物;一个(+)表示IC_{50}值大于10微摩尔浓度的化合物。

[5936]

化合物	IC_{50}	化合物	IC_{50}	化合物	IC_{50}
1h	+++	16i	+++	39d	+++
2e	+	17c	+	40e	+++
2f	+++	18f	+++	41d	+++
3i	+++	19c	+++	36h	+++
4e	+++	20e	+	37c	+++
5g	+++	21d	+++	42d	+++
6e	++	23e	+++	44c	+++
7d	+++	25c	++	45e	+++
8e	+++	26d	+++	71e	+++
9d	+++	27f	+	46g	++
10d	+++	28d	+++	47f	++
13c	++	29d	++	48h	++
11a	+	30d	+	157d	+
11b	+++	31f	+++	49f	+++

14c	+	32h	+++	50e	+++
14d	++	33f	+++	51c	+++
15c	+	34f	+++	102g	+++
15d	+++	35f	++	52a	+++

[5937]

化合物	IC_{50}	化合物	IC_{50}	化合物	IC_{50}
53d	+++	68c	+++	158c	++
124g	+++	70a	+++	146g	++
54d	+	72c	+++	82f	+++
55g	+++	73c	+++	83h	+++
56c	+++	143g	+	147c	+++
57c	+++	144d	+++	84f	+++
59d	+++	74c	+++	85d	++
60c	+++	156b	+++	85c	+++
142d	+++	75c	+++	93h	+++
61f	++	76f	+++	86b	+++
62c	+++	77c	+++	87c	+
58b	+++	78c	+++	88b	+++
125c	+	145c	+++	128g	+++
63c	+++	79c	+++	89c	+++
64f	+++	126h	+++	160e	+++
65c	+++	80e	+++	129e	+++
66c	+++	81d	+	161e	+++
67c	+++	127b	+++	91h	+++

化合物	IC_{50}	化合物	IC_{50}	化合物	IC_{50}
92b	+++	108f	+++	131b	+++
94c	+++	187f	+++	132b	+++

[5938]

95c	+++	109g	+++	123d	+++
96e	+++	165f	+++	133c	+++
97b	+++	110c	+++	134b	+++
98e	+++	111b	+++	135c	+++
130g	+++	166d	+++	136e	+++
99b	+++	112c	+++	137b	+++
159f	++	113c	+++	138f	+++
100c	++	114j	+++	139c	+++
162e	+++	115f	+++	140c	+++
103d	+++	167e	+++	141c	+++
163d	+++	116f	+++	148e	+++
164e	+++	118c	+++	149b	+++
104e	+++	119e	+++	150b	+++
105c	+++	120c	+++	151c	+++
106c	++	121b	+++	168c	+++
107f	+++	122b	+++	153b	+++

化合物	IC_{50}	化合物	IC_{50}	化合物	IC_{50}
188b	+++	176c	++	198b	+++
154g	+++	178g	+++	201b	+++
155c	+++	179b	+++	199f	+++
204e	+	180e	+++	202c	+++
169f	+++	181d	+++	203c	+++
43d	+++	182d	+++	222f	+++
69e	+++	200e	+++	206c	+++
170b	+++	183c	+	211c	+++
189c	+++	184c	++	210c	+++
171c	+++	185c	+++	218f	+

172b	+++	186c	+++	214f	+++
152d	+++	191h	+++	207c	+++
173b	+++	192e	+++	208d	+++
174c	+++	193c	++	209c	+++
190c	+++	194d	+++	223e	+++
117b	+++	195d	+++	205d	+++
175c	+++	196d	+++	215h	+++
177f	+++	197c	+++	217e	+++

[5939]

化合物	IC_{50}	化合物	IC_{50}	化合物	IC_{50}
224c	+++	238c	+++	12c	+++
237b	+++	234f	+++	22a	+++
225h	+++	98f	+++	256c	+++
212e	+++	235b	+++	24b	+++
213b	+++	239c	+++	38f	+++
211e	+++	98g	+++	101c	+++
226c	+++	240d	+++	251c	++
227e	+++	241c	+++	252d	+++
228e	+++	242b	+++	255c	++
229b	+++	243d	+	253f	+++
219c	+++	244c	++	90d	+++
220g	+++	245g	+++	254c	+++
221c	+++	250f	++		
216d	+	246b	+++		
230e	++	247b	+++		
231c	+++	248c	+++		
232c	+++	249f	+++		
233c	+++	236d	+++		

[5940]

化合物	IC_{50}	化合物	IC_{50}	化合物	IC_{50}
334d	++	261c	+++	377e	+++
329b	+++	262c	+++	270c	+++
330c	+++	263c	+++	271e	+++
258f	+++	431c	+++	272e	+++
259e	+++	310c	+++	309h	+++
331c	+++	361c	+++	380e	+
260g	+++	407d	+	406e	+++
409f	+++	339c	+++	405e	+++
267h	+++	303g	+++	451c	+++
332e	+++	341e	+++	456c	+++
335d	+	376e	+++	410d	+++
350e	+++	336c	+++	273g	+++
408e	+	338c	+++	411e	+++
337b	+++	362e	+++	412b	+++
340e	++	264c	+++	436c	+++
360c	+++	351f	+++	390c	+++
268h	+++	374f	+++	257k	+++
461c	+++	269h	+++	414b	+++

化合物	IC_{50}	化合物	IC_{50}	化合物	IC_{50}
432c	+++	328f	+++	442d	+++
274g	+++	278e	+++	444c	+++
391f	+++	277e	+++	404c	+++
282f	+++	372c	+++	445c	+++
378d	+++	439c	+++	397e	+++
381e	+	440c	+++	398c	+++
314f	+++	458b	+++	283c	+++
435b	+++	413m	+++	446c	+++

434c	+++	396e	+++	423c	+++
275e	++	413n	+++	284f	+++
276f	+++	321f	+++	400e	+++
433c	+++	279c	+++	452d	+++
308h	+++	443i	+++	453d	+++
437c	+++	441c	+++	429c	+++
438c	+++	415e	+++	417e	+++
393d	+++	280c	+++	421e	+++
394c	+++	281c	+++	399d	+++
416d	+++	420e	+++	401e	+++

[5941]

化合物	IC_{50}	化合物	IC_{50}	化合物	IC_{50}
454d	+++	322c	+++	318c	+++
419c	+++	322d	+++	316b	+++
402f	+++	287c	+++	293c	+++
457c	+++	288f	+++	379c	+++
395c	+++	320c	+++	426c	+++
455c	+++	324c	+++	427b	+++
403e	+++	289d	+++	294f	+++
286g	+++	290c	+++	295c	+++
285e	+++	291g	+++	296c	+++
342e	+++	333g	+++	313c	+++
326g	++	347b	+++	312b	+++
327d	+++	319c	+++	297c	+++
422e	+++	325a	+++	428c	+++
424d	+++	292f	+++	311b	+
343e	+++	349b	+++	307f	+++
323c	+++	348b	+++	298f	+++
345b	+++	317f	+++	315f	+++
346c	+++	425f	+++	383b	+++

化合物	IC_{50}	化合物	IC_{50}	化合物	IC_{50}

[5942]

382h	+++	459h	+++	385d	+++
368c	+++	460d	+++	386c	+++
369d	+++	467b	+++	387b	+++
299c	+++	356c	+++	344f	+++
373b	+++	384c	+++	365f	+++
301b	+++	466c	+++	471d	+++
300c	+++	392g	+++	472b	+++
306f	+++	357b	+++	462c	+++
266g	+++	355c	+++	463b	+++
265g	+++	370f	+++	389c	+++
430c	+++	305d	+++	388d	+++
352c	+++	363b	+++	366d	+++
353b	+++	364d	+++	367c	+++
482b	+++	304b	+++	477c	+++
354c	+++	375c	+++	478b	+++
464d	+++	371c	+++	447d	+++
465b	+++	358c	+++	448c	+++
302f	+++	359b	+++	473e	+++

化合物	IC_{50}	化合物	IC_{50}	化合物	IC_{50}
480c	+++	492b	+++	507f	++
481b	+++	484c	+++	508b	+++
449c	+++	485b	+++	509d	+++
450b	+++	493b	+++	510d	+++
468h	+++	494b	+++	511e	+++
469g	+++	418c	+++	512d	+++
470b	+++	497d	+++	513c	+++
479d	+++	496c	+++	514d	+++

474c	+++	495d	+++	515c	+++
475g	+++	498c	+++	520c	+++
476f	+++	499b	+++	521b	+++
486c	+++	500c	+++	522c	+++
487b	+++	501f	+++	523b	+++
488c	+++	502c	+++	527b	+++
489b	+++	503c	+++	524b	+++
490c	+++	504c	+++	525c	+++
491b	+++	505d	+++	526b	+++
483c	+++	506e	+++	517d	+++

[5943]

化合物	IC_{50}
518b	+++
516c	+++
519c	+++
530c	+++
529b	+++
528d	+++
531c	+++
532d	+++
533c	+++

[5944] 以引用的方式并入

[5945] 本文引用的所有美国专利以及美国和PCT公开的专利申请特此以引用的方式并入。

[5946] 等效方案

[5947] 前述的书面说明书被认为足以能够使本领域技术人员实施本发明。本发明的范围不受所提供的实施例的限制,因为这些实施例旨在作为本发明的一个方面的单一说明,并且其它在功能上等效的实施方案也在本发明的范围内。本领域技术人员根据前面的描述将显而易见本发明除了在本文中所示和描述以外的各种修改,并且这些属于所附权利要求的范围以内。本发明的优点和目标不一定被本发明的每个实施方案所涵盖。