



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114315552 B

(45) 授权公告日 2024.08.02

(21) 申请号 202111152827.0 *C07D 213/85* (2006.01)

(22) 申请日 2021.09.29 *C07D 221/16* (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号 *C07D 311/94* (2006.01)
申请公布号 CN 114315552 A *C07D 213/65* (2006.01)

(43) 申请公布日 2022.04.12 *A61K 31/122* (2006.01)

(66) 本国优先权数据 *A61K 31/085* (2006.01)
202011061364.2 2020.09.30 CN *A61K 31/277* (2006.01)

(73) 专利权人 江西济民可信集团有限公司 *A61K 31/44* (2006.01)
地址 330096 江西省南昌市南昌高新技术 *A61K 31/435* (2006.01)
产业开发区艾溪湖北路688号中兴南 *A61K 31/473* (2006.01)
昌软件园产业园14栋 *A61K 31/366* (2006.01)
专利权人 上海济煜医药科技有限公司 *A61K 31/37* (2006.01)
A61K 31/4406 (2006.01)

(72) 发明人 别平彦 牟剑锋 张健民 陈喆 *A61P 35/00* (2006.01)
俞清方 叶艳 彭建彪 郭海兵 *A61P 1/00* (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(74) 专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283
专利代理师 王卫彬 何敏清

(51) Int. Cl.
C07C 49/755 (2006.01)
C07C 43/295 (2006.01)
C07C 255/54 (2006.01)
C07C 251/44 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 113874350 A, 2021.12.31
CN 115485262 A, 2022.12.16
WO 2020214853 A1, 2020.10.22
Registry.《STN》.2002,

审查员 吕嘉敏

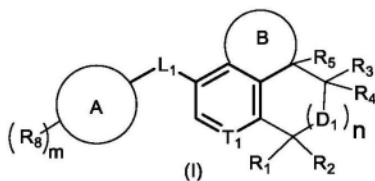
权利要求书2页 说明书57页

(54) 发明名称

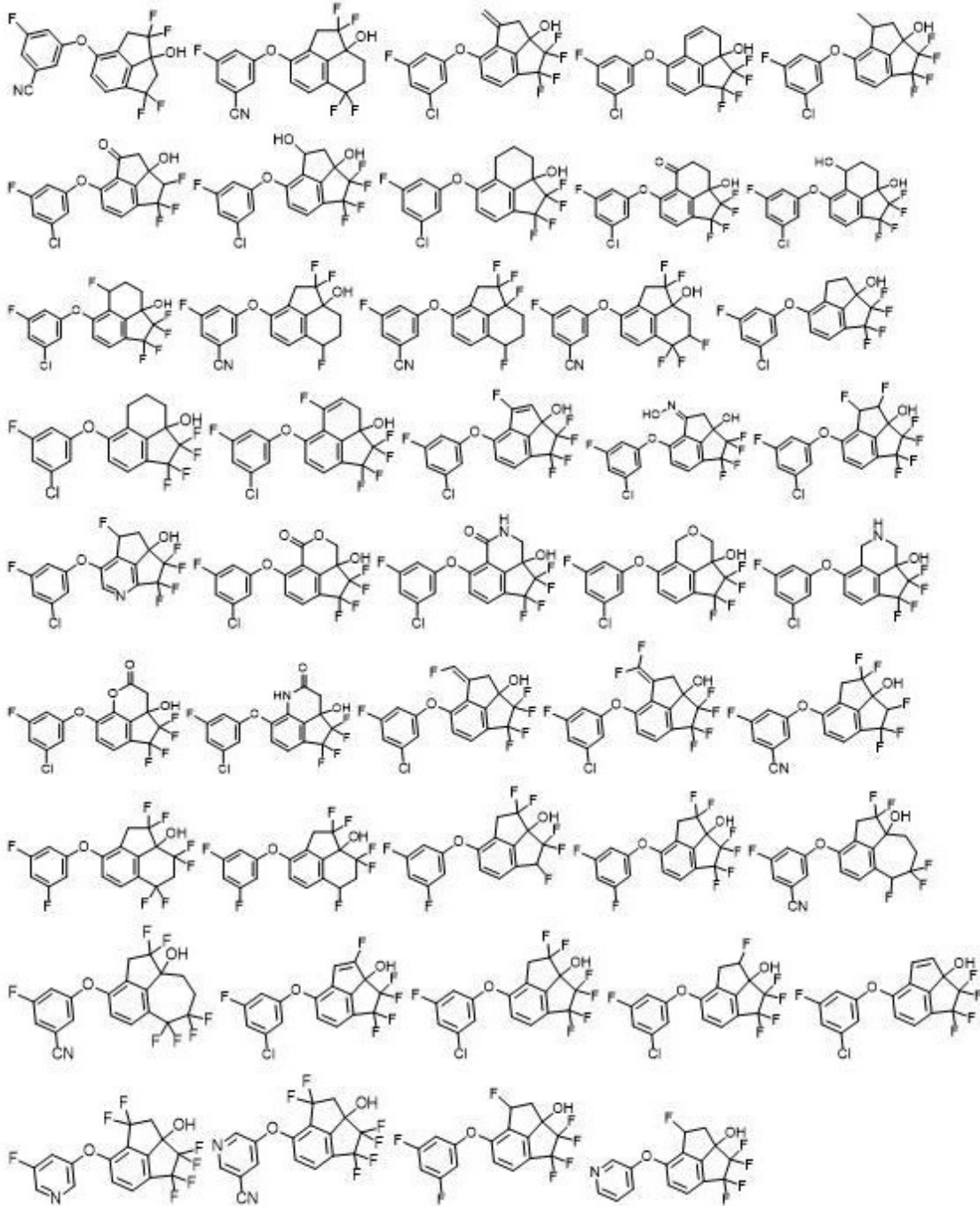
三并环类化合物及其制备方法和应用

(57) 摘要

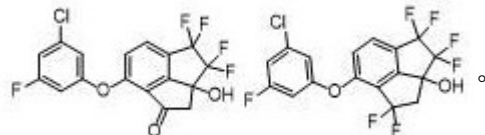
本发明涉及三并环类化合物及其制备方法和应用。具体地,本发明涉及式(I)所示化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,以及该化合物作为HIF2 α 抑制剂的应用。



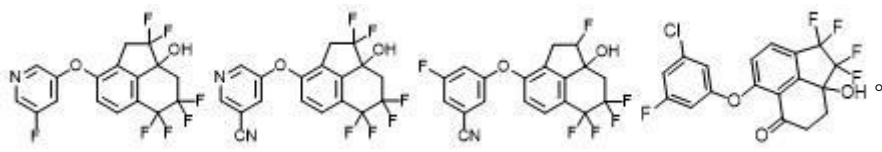
1. 下式化合物或其药学上可接受的盐,其选自:



2. 下式化合物或其药学上可接受的盐,其选自:



3. 下式化合物或其药学上可接受的盐,其选自:



4. 一种药物组合物,其中,所述药物组合物包含如权利要求1~3任意一项所述化合物或其药学上可药用盐。

5. 根据权利要求1~3任意一项所述化合物或其可药用盐或根据权利要求4所述的药物组合物在制备用于预防或治疗HIF2 α 介导的疾病的药物的用途。

6. 根据权利要求5所述的用途,其中,所述HIF2 α 介导的疾病选自肾癌、脑胶质瘤、Von Hippel-Lindau综合征、肺癌、卵巢癌、乳腺癌、宫颈癌、胃癌、甲状腺癌、多发性骨髓瘤、肝癌、胰腺导管癌、结肠癌、血管瘤、肺动脉高压和炎症性肠病。

7. 根据权利要求1~3任意一项所述化合物或其可药用盐或根据权利要求4所述的药物组合物与免疫检查点抑制剂联合在制备用于预防或治疗HIF2 α 介导的疾病的药物的用途。

8. 根据权利要求7所述的用途,其中,所述HIF2 α 介导的疾病选自肾癌、脑胶质瘤、Von Hippel-Lindau综合征、肺癌、卵巢癌、乳腺癌、宫颈癌、胃癌、甲状腺癌、多发性骨髓瘤、肝癌、胰腺导管癌、结肠癌、血管瘤、肺动脉高压和炎症性肠病。

9. 根据权利要求7所述的用途,其中,所述免疫检查点抑制剂选自CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、TIM-3抑制剂、VISTA抑制剂、LAG3抑制剂、TIGIT抑制剂、A2AR抑制剂或VTCN1抑制剂。

三并环类化合物及其制备方法和应用

技术领域

[0001] 本发明涉及式(I)所示化合物、其光学异构体及其药效上可接受的盐,以及该化合物作为HIF2 α 抑制剂的应用。

背景技术

[0002] 肾癌约占成人恶性肿瘤的2%~3%,占成人肾脏恶性肿瘤的80%~90%。据统计,全世界在2018年有40.3万新确诊肾癌患者,并且有17.5万人因此去世。我国肾癌目前发病率在4.0/10万左右,而城市的发病率在6.0/10万左右。据此计算得到我国每年肾癌新增患者约5.2-7.8万人,肾癌病人总数预计46万以上。胶质瘤占颅脑肿瘤的40-50%,是最常见的颅内恶性肿瘤。恶性胶质瘤源自神经胶质,具有组织学异质性和侵袭性,预后差。由于肾细胞癌对放疗、化疗均不敏感,近年来靶向治疗成为晚期肾癌的主要治疗手段,使得肾癌患者,尤其是转移性晚期肾癌患者的生存期显著延长。但是接受靶向疗法的几乎所有病人都会发生耐药和肿瘤复发,而且也有明显的副作用。因此需要针对不同信号通路,不同耐药机理,开发靶向不同致癌基因的药物,供临床上在用药顺序,用药组合上进行选择。逐步做到针对不同的病人,不同疾病亚型和疾病进展阶段精准用药,最大程度的控制病情,降低副作用,提高病人生活质量。

[0003] VHL/HIF2 α 途径主导大部分肾癌发生。VHL是负责蛋白降解的E3连接酶靶蛋白结合亚基。VHL基因是典型的抑癌基因,功能失调可引起中枢神经系统血管瘤、肾癌/肾囊肿,视网膜血管瘤、嗜铬细胞瘤、胰腺肿瘤等。在肾细胞癌中,尤其是透明细胞癌中VHL/HIF2 α 信号通路异常占90%以上。VHL基因突变,染色体缺失以及基因水平甲基化修饰均可导致VHL基因的失活或活性降低,HIF2 α 不能及时降解,发生累积并进入细胞核内跟HIF1 β 形成复合体,导致一系列下游基因的转录,例如血管生成因子(VEGF),血小板源性生长因子(PDGF),细胞周期蛋白D(Cyclin D),葡萄糖转运(GLUT1),氧气转运和代谢,细胞增殖和迁移等,最终导致肿瘤的发生和转移。因此,开发靶向VHL/HIF2 α 途径的药物,可以为肾癌患者提供新的有效治疗手段。其中Peloton公司的HIF2a抑制剂PT2977用于治疗肾癌已经进入III期临床试验阶段。而根据其作用机制,HIF2a抑制剂在罕见疾病VHL综合征的治疗上也备受期待。

[0004] 脑胶质瘤是指起源于脑神经胶质细胞的肿瘤,占颅脑肿瘤的40-50%,是最常见的原发性颅内肿瘤。我国脑胶质瘤年发病率为5-8/10万,5年病死率在全身肿瘤中仅次于胰腺癌和肺癌,而其中胶质母细胞瘤(GBM)是成人最常见、最致命的原发性恶性脑瘤。目前主要治疗手段是手术治疗,术后辅以放疗和化疗,但总体治疗效果不理想。接受标准护理治疗后的新诊断患者中位生存期仅15个月,其复发率高,复发后中位生存期仅5-7个月。临床上发现胶质母细胞瘤中HIF2 α 的高表达患者预后更差。体外细胞学实验发现HIF2 α 的表达与胶质瘤细胞的致癌性密切相关。PT2977治疗胶质母细胞瘤目前处于临床II期,证明了HIF2a抑制剂在该类肿瘤患者中具有一定效果,可为这部分治疗手段及其有限的病人提供新的治疗策略

[0005] HIF2 α 抑制剂也可用于其他肿瘤的治疗。由于抑制HIF-2a蛋白能降低与血管新生

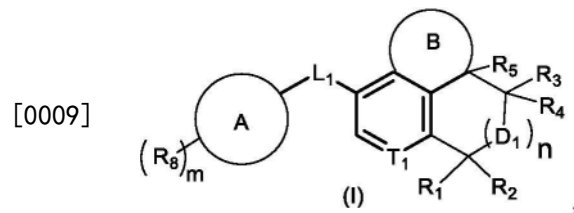
相关的因子,包括血管内皮生长因子(VEGF)、血小板源性生长因子(PDGF)、表皮生长因子(EGF)等的转录以及表达,从而可以抑制肿瘤新生血管的形成,具有抗血管生成药物的作用机制,因此其单用或者与免疫检查点抑制剂药物的联合用药也可以拓展到现有抗血管生成药物的多个适应症肿瘤中,除肾癌外,还包括肺癌、结直肠癌、卵巢癌、乳腺癌、宫颈癌、胃癌、肝癌、甲状腺癌以及多发性骨髓瘤等。此外,研究表明HIF2 α 抑制剂作用于肿瘤微环境中的免疫细胞群,可以通过提高T细胞对肿瘤的杀伤作用或者降低具有免疫抑制功能细胞的效应,起到抑制肿瘤生长的作用。提示HIF2 α 抑制剂单用或者与其他药物联用可能对肝癌、胰腺导管癌、肺鳞状细胞癌、结肠癌等有治疗效应。另外,HIF2 α 抑制剂在血管瘤治疗中的应用等也值得关注。

[0006] 最后,HIF2 α 在非肿瘤领域如肺动脉高压、反流性食管炎、炎症性肠病等疾病的发生发展中也具有重要作用,HIF2 α 抑制剂的成功开发也将能为这些患者提供新的治疗选择。

发明内容

[0007] 本发明提出了一类新的三环类化合物,本发明化合物在荧光素酶实验及VEGF ELISA实验中表现出很好的抑制效果,可以用于肾癌、恶性胶质瘤等多种与HIF2 α 相关疾病的治疗。

[0008] 在本发明的一方面,本发明提出了式(I)所示化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐,



[0010] 其中,环A选自C₄₋₆环烷基、4-6元杂环烷基、苯基和5-6元杂芳基;

[0011] 环B选自C₅₋₆环烷基、5-6元杂环基和5-6元环烯基,所述C₅₋₆环烷基、5-6元杂环基或5-6元环烯基任选被1、2、3或4个R取代;

[0012] L₁选自单键、-O-、-S-和-N(R)-;

[0013] T₁选自-C(R)-和-N-;

[0014] D₁独立地选自-C(R)₂-和-N(R)-;

[0015] R₁、R₂、R₃、R₄分别独立地选自H、F、Cl、Br和I;

[0016] R₅选自H、OH、F和NH₂;

[0017] R₈独立地选自H、F、Cl、Br、I、CN、C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基,所述C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基任选被1、2或3个R取代;

[0018] R分别独立地选自H、卤素、OH、NH₂、CN、 $\text{C}=\text{N}-\text{OH}$ 、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基和C₂₋₆烯基,所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基或C₂₋₆烯基任选被1、2或3个R'取代;

[0019] R'独立地选自H、卤素、OH、NH₂、CN和C₁₋₆烷基;

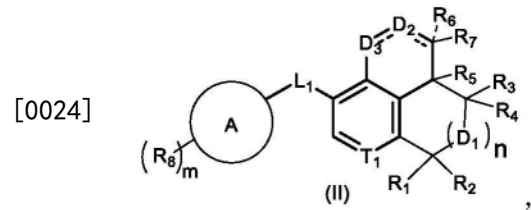
[0020] m独立地为0、1、2、3或4;

[0021] n独立地为0、1、2或3;

[0022] 所述4-6元杂环烷基、5~6元杂环基或5-6元杂芳基包含1、2或3个独立选自-O-、-

NH-、-S-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-S(=O)-、-S(=O)2-和N的杂原子或杂原子团。

[0023] 在本发明的另一方面,本发明还提出了式(II)所示化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐,



[0025] 其中,环A选自C₄₋₆环烷基、4-6元杂环烷基、苯基和5-6元杂芳基;

[0026] L₁选自单键、-O-、-S-和-N(R)-;

[0027] T₁选自-C(R)-和-N-;

[0028] D₁独立地选自-C(R)₂-和-N(R)-;

[0029] 当 $D_3 \begin{array}{c} \diagup D_2 \\ \diagdown R_7 \end{array} \begin{array}{c} R_6 \\ \diagdown \end{array}$ 为 $D_3 \begin{array}{c} \diagup D_2 \\ \diagdown R_7 \end{array} \begin{array}{c} R_6 \\ \diagdown \end{array}$ 时, D₂和D₃分别独立地选自单键、-O-、-N(R)-、-C(R)₂-、-C(=O)-和-C(=NR)-, R₆、R₇分别独立地选自H、F、Cl、Br和I;

[0030] 当 $D_3 \begin{array}{c} \diagup D_2 \\ \diagdown R_7 \end{array} \begin{array}{c} R_6 \\ \diagdown \end{array}$ 为 $D_3 \begin{array}{c} \diagup D_2 \\ \diagdown R_7 \end{array} \begin{array}{c} R_6 \\ \diagdown \end{array}$ 时, D₂和D₃分别独立地选自-C(R)-和N, R₆、R₇分别独立地选自H、F、Cl、Br和I;

[0031] 当 $D_3 \begin{array}{c} \diagup D_2 \\ \diagdown R_7 \end{array} \begin{array}{c} R_6 \\ \diagdown \end{array}$ 为 $D_3 \begin{array}{c} \diagup D_2 \\ \diagdown R_7 \end{array} \begin{array}{c} R_6 \\ \diagdown \end{array}$ 时, D₂独立地选自-C(R)-和N, D₃独立地选自单键、-O-、-N(R)-、-C(R)₂-、-C(=O)-和-C(=NR)-, R₇独立地选自H、F、Cl、Br和I;

[0032] R₁、R₂、R₃、R₄分别独立地选自H、F、Cl、Br和I;

[0033] R₅选自H、OH、F和NH₂;

[0034] R₈独立地选自H、F、Cl、Br、I、CN、C₁₋₆烷基和C₁₋₆烷氧基,所述C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基任选被1、2或3个R取代;

[0035] R分别独立地选自H、卤素、OH、NH₂、CN、 $\begin{array}{c} \diagup N-OH \\ \diagdown \end{array}$ 、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基和C₂₋₆烯基,所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基或C₂₋₆烯基任选被1、2或3个R'取代;

[0036] R'独立地选自H、卤素、OH、NH₂、CN和C₁₋₆烷基;

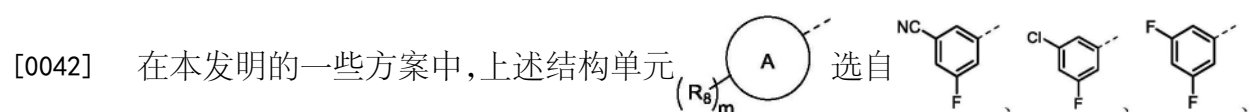
[0037] m独立地为0、1、2、3或4;

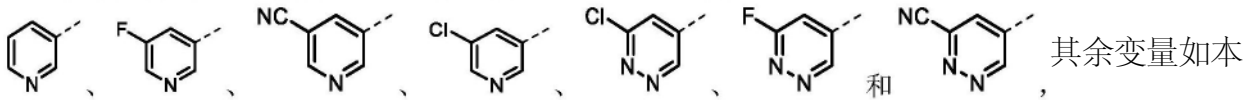
[0038] n独立地为0、1、2或3;

[0039] 所述4-6元杂环烷基或5-6元杂芳基包含1、2或3个独立选自-O-、-NH-、-S-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-S(=O)-、-S(=O)2-和N的杂原子或杂原子团。

[0040] 在本发明的一些方案中,上述R₈选自H、F、Cl、Br、I和CN,其余变量如本发明所定义。

[0041] 在本发明的一些方案中,上述环A选自苯基、吡啶基、哒嗪基、环丁基、环戊基和环己基,其余变量如本发明所定义。

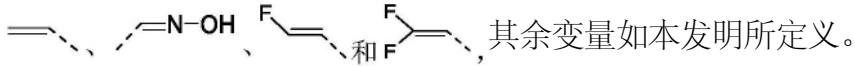




其余变量如本

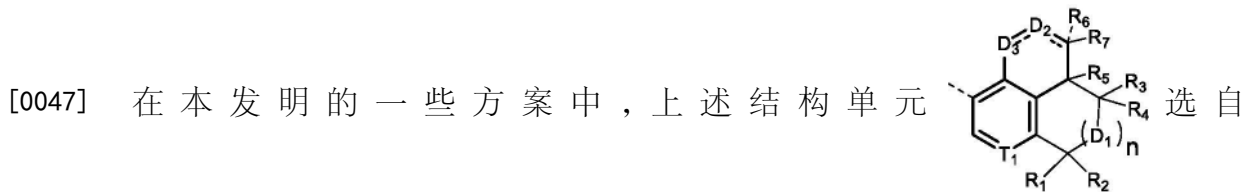
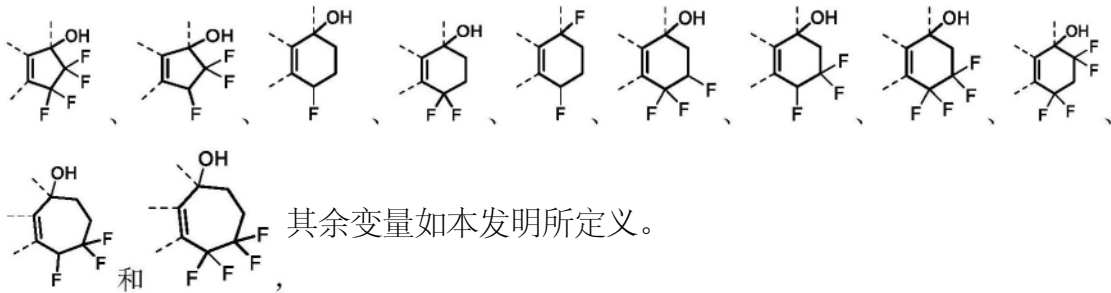
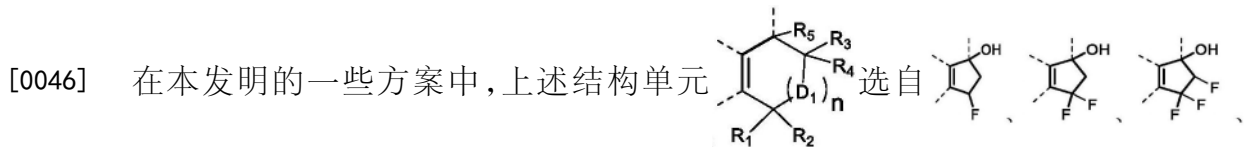
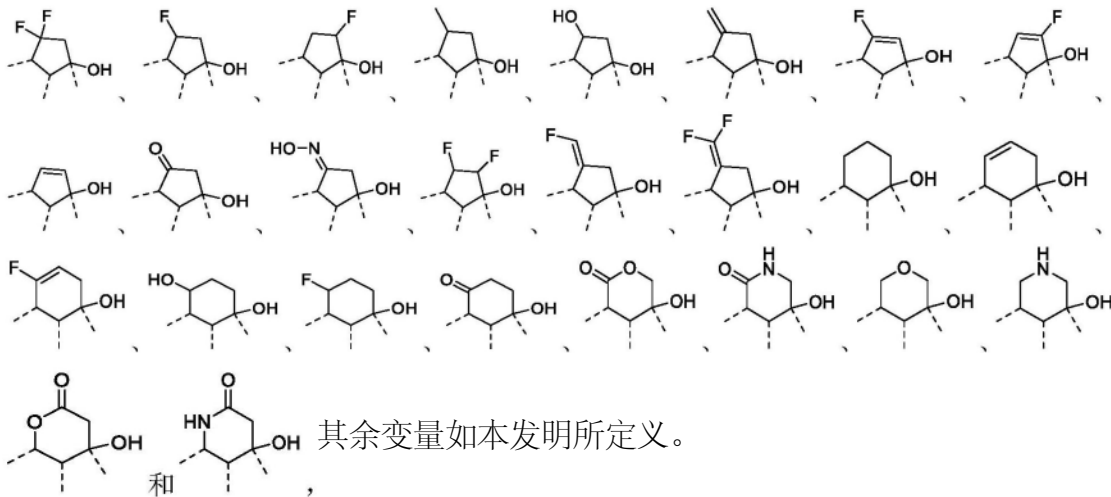
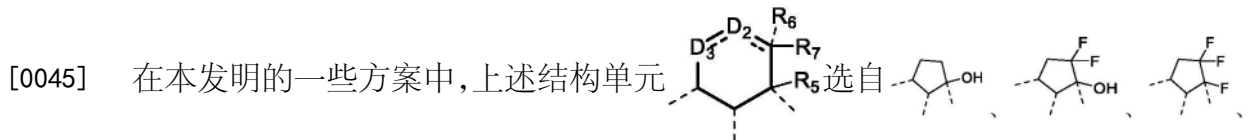
发明所定义。

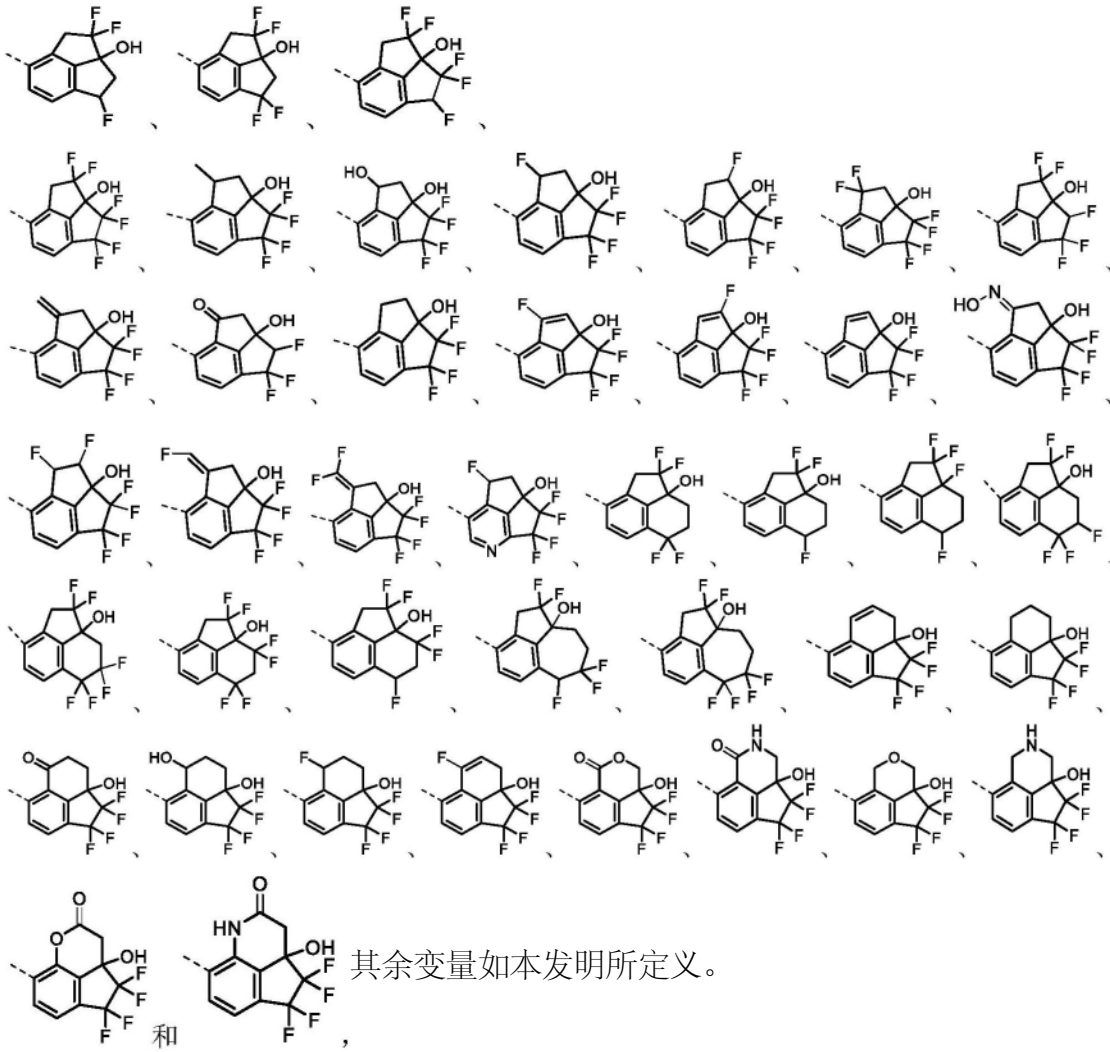
[0043] 在本发明的一些方案中,上述R独立地选自H、F、Cl、Br、I、CN、OH、



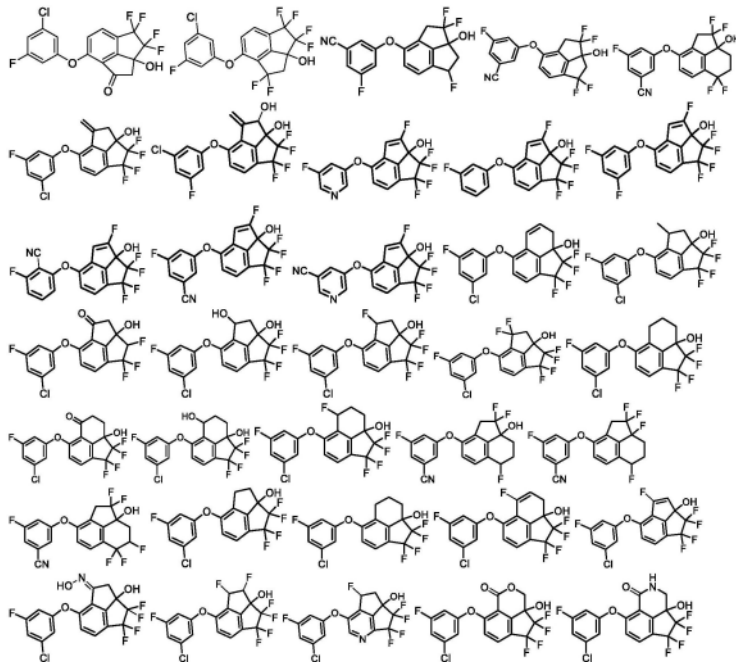
其余变量如本发明所定义。

[0044] 在本发明的一些方案中,上述环B选自环戊烷基、环戊烯基、环己烷基、环己烯基、环己酮基、四氢-2H-吡喃-2-酮基、哌啶-2-酮基、四氢-2H-吡喃基和哌啶基,所述环戊烷基、环戊烯基、环己烷基、环己烯基、环己酮基、四氢-2H-吡喃-2-酮基、哌啶-2-酮基、四氢-2H-吡喃基或哌啶基任选被1、2、3或4个R取代,其余变量如本发明所定义。

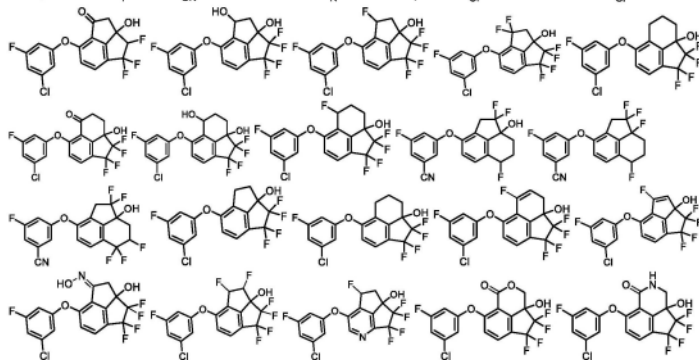


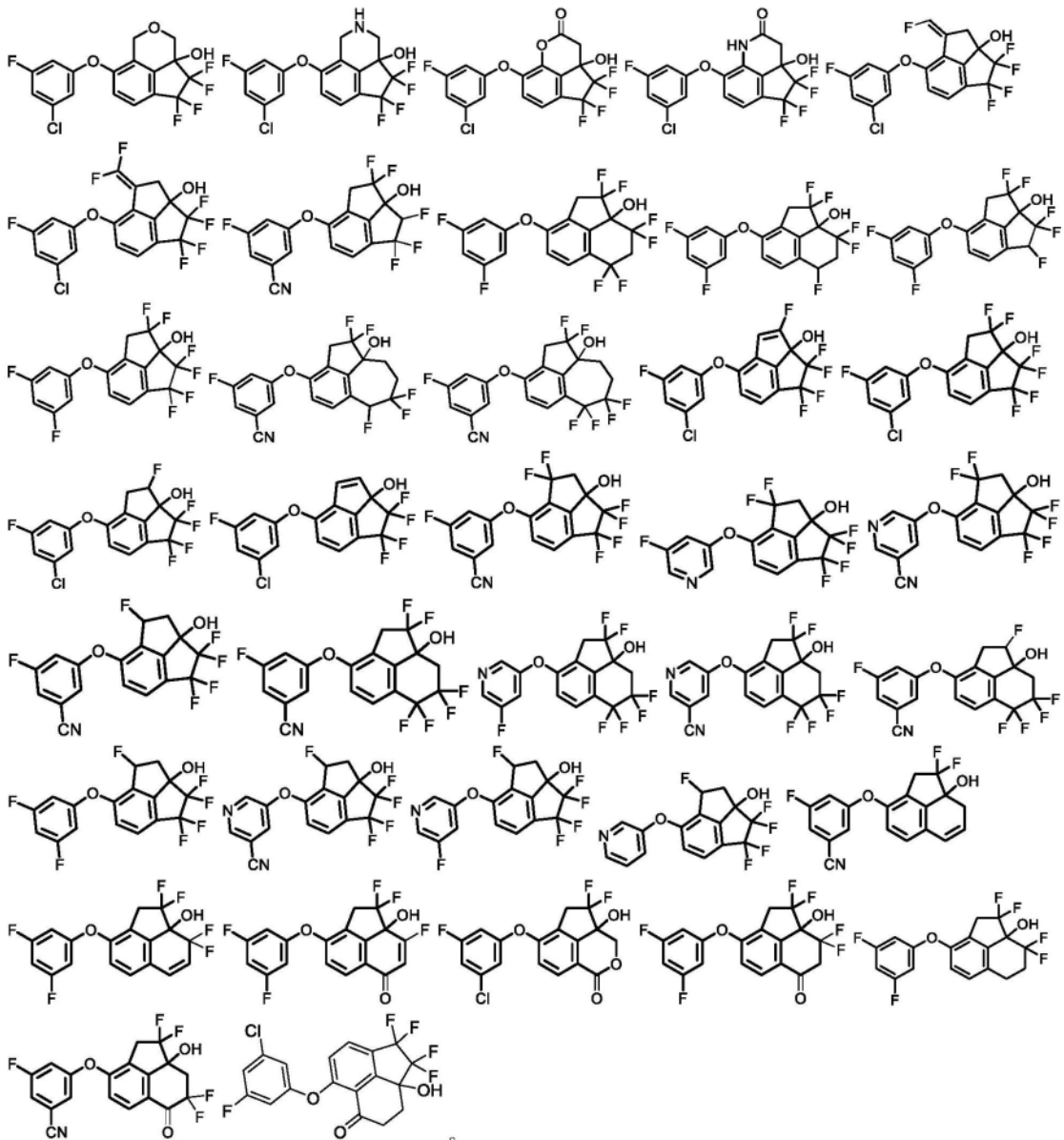


[0048] 在本发明的再一方面,本发明还提出了下式化合物、其光学异构体或其药学上可接受的盐,其选自:



[0049]





[0050]

[0051] 本发明还提供了一种药物组合物,其中,所述药物组合物包含上述化合物或其药学上可药用盐。

[0052] 本发明还提供了上述化合物或其可药用盐或上述的药物组合物在制备用于预防或治疗HIF2 α 介导的疾病的药物的用途。

[0053] 本发明还提供了上述化合物或其可药用盐或上述的药物组合物与免疫检查点抑制剂联合在制备用于预防或治疗HIF2 α 介导的疾病的药物的用途。

[0054] 本发明的一些方案中,上述HIF2 α 介导的疾病包括选自肾癌、脑胶质瘤、Von Hippel-Lindau (VHL) 综合征、肺癌、结直肠癌、卵巢癌、乳腺癌、宫颈癌、胃癌、肝癌、甲状腺癌、多发性骨髓瘤、肝癌、胰腺导管癌、肺鳞状细胞癌、结肠癌、血管瘤、肺动脉高压和炎症性肠病 (IBD)。

[0055] 本法的一些方案中,上述免疫检查点抑制剂选自CTLA-4抑制剂、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、TIM-3抑制剂、VISTA抑制剂、LAG3抑制剂、TIGIT抑制剂、A2AR抑制剂或VTCN1抑制剂。

[0056] 本发明的一些方案中,上述PD-1抑制剂选自sintilimab、cemiplimab、JS-001、nivolumab、tislelizumab、pembrolizumab、AK-103、dostarlimab、PD1-PIK、GLS-010、genolimzumab、BI-754091、spartalizumab、MGA-012、PF-06801591、XmAb-20717、CS-1003、Sym-021、AGEN-2034、MEDI-5752、MGD-013、AK-105、AK-104、BCD-100、PF-06753512、HLX-10、AMP-224、LZM-009。

[0057] 本发明的一些方案中,上述PD-L1抑制剂选自avelumab、atezolizumab、durvalumab、CS-1001、M-7824、KL-A167、CX-072、BGB-A333、GNS-1480、CA-170、BMS-936559。

[0058] 本发明的一些方案中,上述CTLA-4抑制剂选自ipilimumab、tremelimumab、AGEN-1884、CS-1002、XmAb-20717、REGN-4659、BCD-145、MEDI-5752、AK-104、MK-1308、BMS-986249、BMS-986218、PF-06753512。

[0059] 定义和说明

[0060] 除非另有说明,本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的,而应该按照普通的含义去理解。当本文中出現商品名时,意在指代其对应的商品或其活性成分。

[0061] 这里所采用的术语“药学上可接受的”,是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言,它们在可靠的医学判断的范围之内,适用于与人类和动物的组织接触使用,而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症,与合理的利益/风险比相称。

[0062] 术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐,由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时,可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机胺或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时,可以通过在溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐,所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸,碳酸氢根,磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸等;以及有机酸盐,所述有机酸包括如乙酸、丙酸、异丁酸、三氟乙酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的酸;还包括氨基酸(如精氨酸等)的盐,以及如葡萄糖醛酸等有机酸的盐。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团,从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

[0063] 本发明的药学上可接受的盐可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下,这样的盐的制备方法是:在水或有机溶剂或两者的混合物中,经由游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的适当的碱或酸反应来制备。

[0064] 本发明的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本发明设想所有的这类化合物,包括顺式和反式异构体、(-) - 和 (+) - 对映体、(R) - 和 (S) - 对映体、非对映异构体、(D) - 异构体、(L) - 异构体,及其外消旋混合物和其他混合物,例如对映异构体或非对映体富集的混合物,所有这些混合物都属于本发明的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物,均包括在本发明的范围之内。

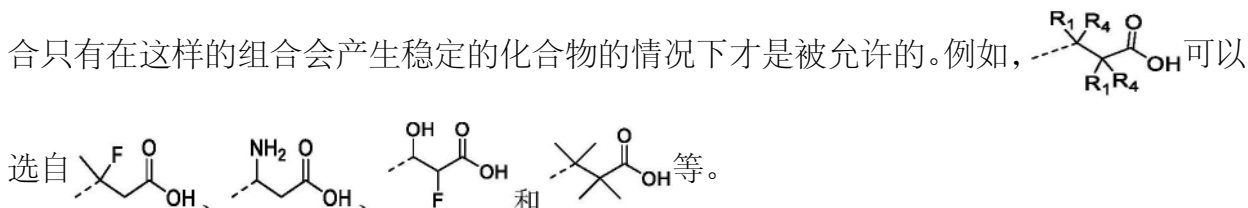
[0065] 本发明的化合物可以存在特定的。除非另有说明,术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指在室温下,不同官能团异构体处于动态平衡,并能很快的相互转化。若互变异

构体是可能的(如在溶液中),则可以达到互变异构体的化学平衡。例如,质子互变异构体(proton tautomer)(也称质子转移互变异构体(prototropic tautomer))包括通过质子迁移来进行的互相转化,如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键异构体(valence tautomer)包括一些成键电子的重组来进行的相互转化。其中酮-烯醇互变异构化的具体实例是戊烷-2,4-二酮与4-羟基戊-3-烯-2-酮两个互变异构体之间的互变。

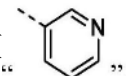
[0066] 本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如,可用放射性同位素标记化合物,比如氚(^3H),碘-125(^{125}I)或C-14(^{14}C)。又例如,可用重氢取代氢形成氘代药物,氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固,相比于未氘化药物,氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本发明的化合物的所有同位素组成的变换,无论放射性与否,都包括在本发明的范围之内。“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的,并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

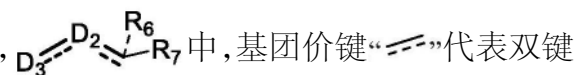

[0067] 术语“被…取代”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代,可以包括重氢和氢的变体,只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。术语“任选被…取代”是指可以被取代,也可以不被取代,除非另有规定,取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

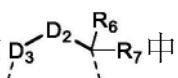
[0068] 当任何变量(例如R)在化合物的组成或结构中出现一次以上时,其在每一种情况下的定义都是独立的。因此,例如,如果一个基团被0-2个R所取代,则所述基团可以任选地至多被两个R所取代,并且每种情况下的R都有独立的选项。此外,取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。例如,

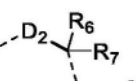


[0069] 不在两个字母或符号之间的短横(“-”)表示取代基的连接位点。例如,C₁₋₆烷基羰基-指通过羰基与分子的其余部分连接的C₁₋₆烷基。然而,当取代基的连接位点对本领域技术人员来说是显而易见的时候,例如,卤素取代基,“-”可以被省略。

[0070] 除非另有说明,当基团价键上带有虚线“- -”时,例如在  中,虚线表示该基团与分子其它部分的连接点。例外,在本发明中,

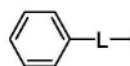
 中,基团价键“- -”代表双键“=”或单键“—”,“-R₆”代表可以存在R₆基团()或不存在R₆基团。



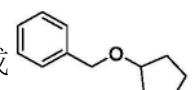
[0071] 当其中一个变量选自单键时,表示其连接的两个基团直接相连,比如  中

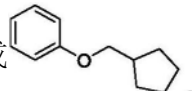
D₃代表单键时表示该结构实际上是  。

[0072] 当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到被取代的基团上时,这种取代基可以通过其任何原子相键合,例如,吡啶基作为取代基可以通过吡啶环上任意一个碳原子连接到被取代的基团上。

[0073] 当所列举的连接基团没有指明其连接方向,其连接方向是任意的,例如,



中连接基团L为,此时既可以按与从左往右的读取顺序相同的方向连接苯基和环戊基构成,也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接

苯基和环戊基构成。所述连接基团、取代基和/或其变体的组合只有在这样的

组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

[0074] 除非另有规定,环上原子的数目通常被定义为环的元数,例如,“4-6元环”是指环绕排列4-6个原子的“环”。

[0075] 除非另有规定,术语“ C_{1-6} 烷基”用于表示直链或支链的由1至6个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C_{1-6} 烷基包括 C_{1-5} 、 C_{1-4} 、 C_{2-6} 烷基等;其可以是一价(如甲基)、二价(如亚甲基)或者多价(如次甲基)。 C_{1-5} 烷基的实例包括但不限于甲基(“Me”)、乙基(“Et”)、丙基如正丙基(“n-Pr”)或异丙基(“i-Pr”)、丁基如正丁基(“n-Bu”)、异丁基(“i-Bu”)、仲丁基(“s-Bu”)或叔丁基(“t-Bu”)、戊基、己基等。

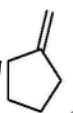
[0076] 除非另有规定,术语“ C_{1-3} 烷基”用于表示直链或支链的由1至3个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C_{1-3} 烷基包括 C_{1-2} 和 C_{2-3} 烷基等;其可以是一价(如甲基)、二价(如亚甲基)或者多价(如次甲基)。 C_{1-3} 烷基的实例包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(包括n-丙基和异丙基)等。

[0077] 除非另有规定,术语“ C_{1-6} 烷氧基”表示通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些包含1至6个碳原子的烷基基团。所述 C_{1-6} 烷氧基包括 C_{1-4} 、 C_{1-3} 、 C_{1-2} 、 C_{2-6} 、 C_{2-4} 、 C_6 、 C_5 、 C_4 和 C_3 烷氧基等。 C_{1-6} 烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基(包括正丙氧基和异丙氧基)、丁氧基(包括n-丁氧基、异丁氧基、s-丁氧基和t-丁氧基)、戊氧基(包括n-戊氧基、异戊氧基和新戊氧基)、己氧基等。

[0078] 除非另有规定,术语“ C_{1-3} 烷氧基”表示通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些包含1至3个碳原子的烷基基团。所述 C_{1-3} 烷氧基包括 C_{1-2} 、 C_{2-3} 、 C_3 和 C_2 烷氧基等。 C_{1-3} 烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基(包括正丙氧基和异丙氧基)等。

[0079] 除非另有规定,“ C_{2-6} 烯基”用于表示直链或支链的包含至少一个碳-碳双键的由2至6个碳原子组成的碳氢基团,碳-碳双键可以位于该基团的任何位置上。所述 C_{2-6} 烯基包括 C_{2-4} 、 C_{2-3} 、 C_4 、 C_3 和 C_2 烯基等;其可以是一价、二价或者多价。 C_{2-6} 烯基的实例包括但不限于乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、丁间二烯基、戊间二烯基、己间二烯基等。

[0080] 除非另有规定,“ C_{2-3} 烯基”用于表示直链或支链的包含至少一个碳-碳双键的由2至3个碳原子组成的碳氢基团,碳-碳双键可以位于该基团的任何位置上。所述 C_{2-3} 烯基包括 C_3 和 C_2 烯基;所述 C_{2-3} 烯基可以是一价、二价或者多价。 C_{2-3} 烯基的实例包括但不限于乙烯基、丙烯基等。其中,当环基团被乙烯基取代时,可以为环上的原子直接和C原子形成乙烯结构,

如环戊基被乙烯基取代,其结构为。

[0081] 除非另有规定,“ C_{4-6} 环烷基”表示由4至6个碳原子组成的饱和环状碳氢基团,其为

单环和双环体系,所述 C_{4-6} 环烷基包括 C_{4-5} 、 C_{5-6} 、 C_4 、 C_5 和 C_6 环烷基等;其可以是一价、二价或者多价。 C_{4-6} 环烷基的实例包括,但不限于,环丁基、环戊基、环己基等。

[0082] 除非另有规定,术语“4-6元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由4至6个环原子组成的饱和环状基团,其1、2、3或4个环原子为独立选自O、S和N的杂原子,其余为碳原子,其中氮原子任选地被季铵化,氮和硫杂原子可任选被氧化(即NO和S(O)_p,p是1或2)。其包括单环和双环体系,其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外,就该“4-6元杂环烷基”而言,杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述4-6元杂环烷基包括5-6元、4元、5元和6元杂环烷基等。4-6元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基(包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等)、四氢呋喃基(包括四氢呋喃-2-基等)、四氢吡喃基、哌啶基(包括1-哌啶基、2-哌啶基和3-哌啶基等)、哌嗪基(包括1-哌嗪基和2-哌嗪基等)、吗啉基(包括3-吗啉基和4-吗啉基等)、二噁烷基、二噻烷基、异噁唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噁嗪基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基、高哌嗪基或高哌啶基等。

[0083] 除非另有规定,术语“5-6元杂环基”本身或者与其他术语联合分别表示由4至6个环原子组成的饱和或不饱和环状基团,其1、2、3或4个环原子为独立选自O、S和N的杂原子,其余为碳原子,其中氮原子任选地被季铵化,氮和硫杂原子可任选被氧化(即NO和S(O)_p,p是1或2)。其包括单环和双环体系,其中双环体系包括螺环、并环和桥环。所述“5-6元杂环基”的实例包括但不限于环戊烷基、环戊烯基、环己烷基、环己烯基、环己酮基、四氢-2H-吡喃-2-酮基、哌啶-2-酮基、四氢-2H-吡喃基和哌啶基等。

[0084] 除非另有规定,本发明术语“5-6元杂芳环”和“5-6元杂芳基”可以互换使用,术语“5-6元杂芳基”表示由5至6个环原子组成的具有共轭 π 电子体系的单环基团,其1、2、3或4个环原子为独立选自O、S和N的杂原子,其余为碳原子。其中氮原子任选地被季铵化,氮和硫杂原子可任选被氧化(即NO和S(O)_p,p是1或2)。5-6元杂芳基可通过杂原子或碳原子连接到分子的其余部分。所述5-6元杂芳基包括5元和6元杂芳基。所述5-6元杂芳基的实例包括但不限于吡咯基(包括N-吡咯基、2-吡咯基和3-吡咯基等)、吡唑基(包括2-吡唑基和3-吡唑基等)、咪唑基(包括N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基和5-咪唑基等)、噁唑基(包括2-噁唑基、4-噁唑基和5-噁唑基等)、三唑基(1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基和4H-1,2,4-三唑基等)、四唑基、异噁唑基(3-异噁唑基、4-异噁唑基和5-异噁唑基等)、噻唑基(包括2-噻唑基、4-噻唑基和5-噻唑基等)、呋喃基(包括2-呋喃基和3-呋喃基等)、噻吩基(包括2-噻吩基和3-噻吩基等)、吡啶基(包括2-吡啶基、3-吡啶基和4-吡啶基等)、吡嗪基或嘧啶基(包括2-嘧啶基和4-嘧啶基等)。

[0085] 除非另有规定,本发明术语“环烯基”是指环状烯基。“ C_{5-6} 环烯基”包括 C_5 、 C_6 环烯基。环烯基的实例包括但不限于环戊烯基和环己烯基。

[0086] 除非另有规定, C_{n-n+m} 或 C_n-C_{n+m} 包括n至n+m个碳的任何一种具体情况,例如 C_{1-12} 包括 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 、 C_{10} 、 C_{11} 、和 C_{12} ,也包括n至n+m中的任何一个范围,例如 C_{1-12} 包括 C_{1-3} 、 C_{1-6} 、 C_{1-9} 、 C_{3-6} 、 C_{3-9} 、 C_{3-12} 、 C_{6-9} 、 C_{6-12} 、和 C_{9-12} 等;同理,n元至n+m元表示环上原子数为n至n+m个,例如3-12元环包括3元环、4元环、5元环、6元环、7元环、8元环、9元环、10元环、11元环、和12元环,也包括n至n+m中的任何一个范围,例如3-12元环包括3-6元环、3-9元环、5-6元环、5-7元环、6-7元环、6-8元环、和6-10元环等。

[0087] 本领域技术人员应当理解的是,一些式(I)化合物可以包含一个或多个手性中心,因此存在两个或更多个立体异构体。因此,本发明的化合物可以以单个立体异构体(例如对映异构体、非对映异构体)及其任意比例的混合物例如外消旋物的形式存在,以及在适当的情况下,可以以其互变异构体和几何异构体的形式存在。

[0088] 本文所用的术语“立体异构体”指具有相同化学构成、但在原子或基团的空间排列方面不同的化合物。立体异构体包括对映异构体、非对映异构体和构象异构体等。

[0089] 本文所用的术语“对映异构体”指化合物的彼此是不可重叠的镜像的两种立体异构体。

[0090] 本文所用的术语“非对映异构体”指具有两个或更多个手性中心并且其分子彼此不是镜像的立体异构体。非对映异构体具有不同的物理性质,例如熔点、沸点、光谱性质或生物活性。非对映异构体的混合物可以用高分辨率分析方法例如电泳和色谱例如HPLC分离。

[0091] 立体化学定义和惯例可遵循S.P.Parker编辑,McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 和Eliel, E. 和Wilen, S., “Stereochemistry of Organic Compounds”, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994。许多有机化合物以光学活性形式存在,即,它们具有旋转平面偏振光的平面的能力。在描述光学活性化合物时,前缀D和L或者R和S用于表示分子关于其手性中心的绝对构型。前缀d和l或者(+)和(-)用于表示化合物旋转平面偏振光的符号,其中(-)或l表示该化合物是左旋的。带有(+)或d的前缀的化合物是右旋的。对于给定的化学结构,除了它们彼此互为镜像之外,这些立体异构体是相同的。特定的立体异构体也可以称为对映异构体,这类异构体的混合物通常称为对映异构体混合物。对映异构体的50:50混合物被称为外消旋混合物或外消旋物,其可以出现在化学反应或方法中没有立体选择性或立体特异性的情况中。术语“外消旋混合物”和“外消旋物”指不具有光学活性的两种对映异构体的等摩尔混合物。

[0092] 外消旋混合物可以以其本身的形式使用或者拆分成单个异构体使用。通过拆分可以得到立体化学上的纯的化合物或者富集一种或多种异构体的混合物。分离异构体的方法是众所周知的(参见Allinger N.L.和Eliel E.L., “Topics in Stereochemistry”, 第6卷, Wiley Interscience, 1971), 包括物理方法, 例如使用手性吸附剂的色谱法。可以由手性前体制备得到手性形式的单个异构体。或者, 可以通过与手性酸(例如10-樟脑磺酸、樟脑酸、 α -溴樟脑酸、酒石酸、二乙酰基酒石酸、苹果酸、吡咯烷酮-5-羧酸等的单个对映异构体)形成非对映异构体盐而由混合物化学分离得到单个异构体, 将所述的盐分级结晶, 然后游离出拆分的碱中的一个或两个, 任选地重复这一过程, 从而得到一个或两个基本上不包含另一种异构体的异构体, 即光学纯度以重量计为例如至少91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或99.5%的所需的立体异构体。或者, 如本领域技术人员所熟知的, 可以将外消旋物共价连接到手性化合物(辅助物)上, 得到非对映异构体。

[0093] 本文所用的术语“互变异构体”或“互变异构形式”指经由低能量障碍可相互转化的不同能量的结构异构体。例如, 质子互变异构体(也称为质子转移互变异构体)包括通过质子迁移进行的相互转化, 例如酮-烯醇和亚胺-烯胺异构化。价键互变异构体包括通过一些键合电子的重组进行的相互转化。

[0094] 本文所用的术语“治疗”指给患有疾病或者具有所述疾病的症状的个体施用一种

或多种药物物质、特别是本文所述的式(I)化合物和/或其药学上可接受的盐,用以治愈、缓解、减轻、改变、医治、改善、改进或影响所述疾病或者所述疾病的症状。本文所用的术语“预防”指给具有易患所述疾病的体质的个体施用一种或多种药物物质、特别是本文所述的式(I)化合物和/或其药学上可接受的盐,用以防止个体罹患该疾病。当涉及化学反应时,术语“处理”、“接触”和“反应”指在适当的条件下加入或混合两种或更多种试剂,以产生所示的和/或所需的产物。应当理解的是,产生所示的和/或所需的产物的反应可能不一定直接来自最初加入的两种试剂的组合,即,在混合物中可能存在生成的一个或多个中间体,这些中间体最终导致了所示的和/或所需的产物的形成。

[0095] 本文所用的术语“有效量”指通常足以对个体产生有益效果的量。可以通过常规方法(例如建模、剂量递增研究或临床试验)结合常规影响因素(例如给药方式、化合物的药代动力学、疾病的严重程度和病程、个体的病史、个体的健康状况、个体对药物的响应程度等)来确定本发明的化合物的有效量。

[0096] 本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备,包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术人员所熟知的等同替换方式,优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

[0097] 本文所用的未具体定义的技术和科学术语具有本发明所属领域的技术人员通常理解的含义。

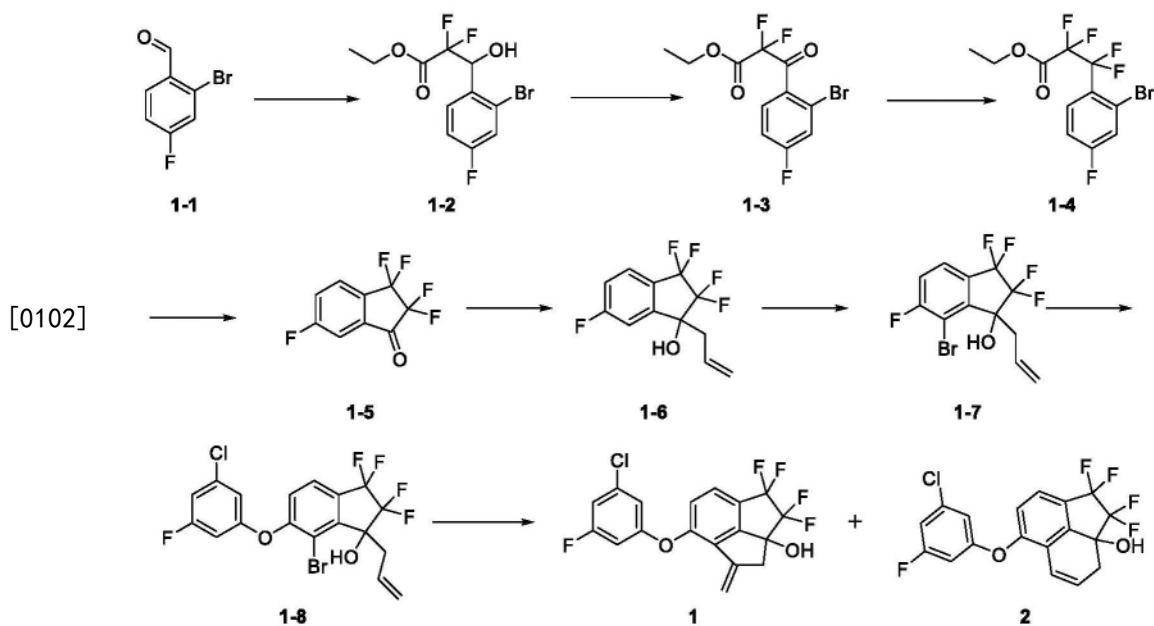
具体实施方式

[0098] 下面结合具体实施例,进一步阐述本发明。应理解,这些实施例仅用于说明本发明而并不用于限制本发明的范围。下列实施例中如未注明具体条件的实验方法,通常按照这类反应的常规条件,或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明,否则百分比和份数是重量百分比和重量份数。除非另外说明,否则液体的比为体积比。

[0099] 以下实施例中所用的实验材料和试剂如无特别说明均可从市售渠道获得。

[0100] 本发明采用下述缩略词: BAST代表双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫; DAST代表二乙胺基三氟化硫; DCM代表二氯甲烷; DMF代表N,N-二甲基甲酰胺; DMAP代表4-二甲氨基吡啶; HMPA代表六甲基磷酰胺; IBX代表2-碘酰基苯甲酸; LiHMDS代表二(三甲基硅基)氨基锂; NMP代表N-甲基吡咯烷酮; Selectfluor代表1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸)盐; TBSOTf代表叔丁基二甲硅基三氟甲磺酸酯; TMSOK代表三甲基硅醇钾; Pd₂(dba)₃代表三(二亚苄基丙酮)二钯。

[0101] 实施例1: 化合物1和2的合成



[0103] 步骤1:化合物1-2的制备

[0104] 室温下,向溶有锌粉(7.0g,106.6mmol)的四氢呋喃(200mL)溶液中加入1,2-二溴乙烷(400mg,2.1mmol)和三甲基氯硅烷(1.1g,10.3mmol),氮气氛围下向上述混合物中缓慢滴加化合物1-1(21.0g,103.4mmol)和2-溴-2,2-二氟乙酸乙酯(21.0g,103.4mmol)的四氢呋喃溶液(100mL)。升温至回流反应18h。待TLC显示反应完毕后,冷却至室温,倒入冰水中淬灭,乙酸乙酯(200mLx3)萃取,合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩后得粗品经柱层析分离纯化得化合物1-2。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ=7.66-7.63(m,1H),7.33(dd,J=8.0,2.4Hz,1H),7.15-7.09(m,1H),5.72(dd,J=16.0,6.0Hz,1H),4.38-4.35(m,2H),2.96(brs,1H),1.35(t,J=7.2Hz,3H)。

[0105] 步骤2:化合物1-3的制备

[0106] 室温下,将IBX(40.0g,142.9mmol)加入到溶有化合物1-2(22.0g,67.3mmol)的乙腈(300mL)中,升温至70℃反应18h。TLC显示反应完毕后,冷却至室温,过滤,滤液浓缩后得粗品经柱层析分离纯化得化合物1-3。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ=7.81-7.77(m,1H),7.49(dd,J=8.0,2.4Hz,1H),7.19-7.14(m,1H),4.42-4.39(m,2H),1.35(t,J=7.2Hz,3H)。

[0107] 步骤3:化合物1-4的制备

[0108] 将化合物1-3(10.0g,30.8mmol)溶解到DAST(50g,310.2mmol)中,升温至80℃反应30h。待反应完全后,反应液冷恢复至室温,缓慢倒在400mL冰水上,二氯甲烷(200mLx3)萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得粗品经柱层析分离纯化得化合物1-4。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ=7.61-7.57(m,1H),7.47(dd,J=8.0,2.4Hz,1H),7.17-7.12(m,1H),4.45-4.39(m,2H),1.35(t,J=7.2Hz,3H)。

[0109] 步骤4:化合物1-5的制备

[0110] -70℃下,向溶有化合物1-4(6.0g,17.3mmol)的四氢呋喃(100mL)中缓慢滴加正丁基锂(15mL,37.5mmol,2.5M的正己烷溶液),保持温度低于-55℃,滴加完毕后-70℃继续搅拌2h。待反应完全后,饱和氯化铵水溶液淬灭,乙酸乙酯(100mLx3)萃取,合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩后得粗品经柱层析分离纯化得化合物1-5。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ=8.01-7.97(m,1H),7.72-7.67(m,1H),7.65-7.62(m,1H)。

[0111] 步骤5:化合物1-6的制备

[0112] 向溶有化合物1-5 (2.2g, 9.9mmol) 的DMF (20mL) 中加入In (1.7g, 14.80mmol) 和烯丙基碘 (3.5g, 20.8mmol), 室温搅拌反应2h。TLC显示反应完毕后, 加入饱和磷酸二氢钠水溶液淬灭, 乙酸乙酯 (100mLx3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩后得粗品经柱层析分离纯化得化合物1-6。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=7.66-7.62 (m, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 5.99-5.90 (m, 1H), 5.27 (d, J=10.0Hz, 1H), 5.15 (dd, J=16.8, 1.2Hz, 1H), 2.87-2.82 (m, 1H), 2.47-2.41 (m, 1H)。

[0113] 步骤6:化合物1-7的制备

[0114] -70℃下, 向溶有化合物1-6 (2.5g, 9.5mmol) 的四氢呋喃 (100mL) 中缓慢滴加正丁基锂 (20mL, 50mmol, 2.5M的正己烷溶液), 保持温度低于-55℃, 滴加完后反应体系保持温度-50~-55℃继续搅拌2h。再次将反应也冷却至-70℃, 缓慢滴加溶有1,1,2,2-四溴乙烷 (15g, 43.4mmol) 的四氢呋喃 (20mL) 溶液, 保持温度低于-50℃, 滴加完毕后反应液缓慢升温至-20℃。待反应完全后, 氯化铵水溶液淬灭, 乙酸乙酯 (100mLx3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后得粗品经柱层析得到化合物1-7。

[0115] 步骤7:化合物1-8的制备

[0116] 将溶有化合物1-7 (2.0g, 5.8mmol), 3-氯-5-氟苯酚 (2.5g, 17.1mmol) 和碳酸钾 (2.5g, 18.1mmol) 的DMF (20mL) 升温至90℃反应18h。待反应完毕后, 反应液恢复至室温, 加水, 乙酸乙酯 (100mLx3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩后得粗品经柱层析分离纯化得化合物1-8。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=7.63-7.60 (m, 1H), 7.16-7.14 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.93-6.90 (m, 1H), 6.77-6.75 (m, 1H), 6.63-6.59 (m, 1H), 6.00-5.90 (m, 1H), 5.30-5.25 (m, 2H), 3.01-2.91 (m, 3H)。

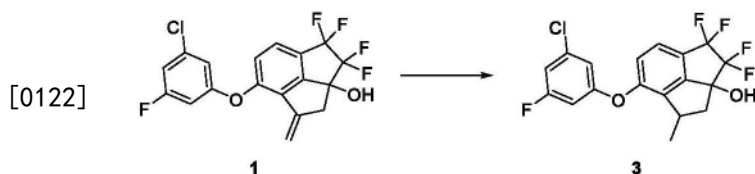
[0117] 步骤8:化合物1和2的制备

[0118] 氮气氛围下, 将溶有化合物1-8 (2.0g, 4.26mmol), Pd₂(dba)₃ (600mg, 0.66mmol), 三异丙叉丙酮基膦 (300mg, 0.92mmol) 和三乙胺 (1.2g, 11.9mmol) 的DMF (30mL) 升温至90℃反应2h。待反应完全后, 恢复至室温, 加水 (150mL), 乙酸乙酯 (100mLx 3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品经柱层析分离纯化得化合物1和2。

[0119] 化合物1:¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=7.44 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.95-6.92 (m, 1H), 6.89-6.87 (m, 1H), 6.72-6.68 (m, 1H), 5.69 (dd, J=2.8, 1.2Hz, 1H), 5.47 (d, J=2.0Hz, 1H), 3.36 (d, J=16.0Hz, 1H), 2.94 (dd, J=16.0, 1.2Hz, 1H), 2.53 (brs, 1H)。

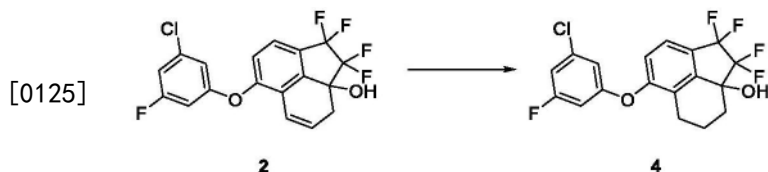
[0120] 化合物2:¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=7.53-7.51 (m, 1H), 7.11-6.98 (m, 1H), 6.91-6.87 (m, 1H), 6.82-6.76 (m, 2H), 6.66-6.61 (m, 1H), 6.22-6.13 (m, 1H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.80-2.73 (m, 1H)。

[0121] 实施例2:化合物3的合成



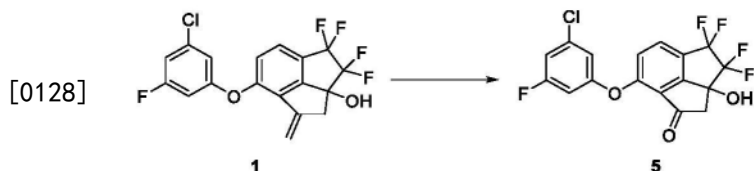
[0123] 向溶有化合物1 (20mg, 0.051mmol) 的三氟乙酸 (0.5mL) 中加入三乙基硅烷 (50mg, 0.43mmol), 60°C 搅拌1h。LCMS显示反应完全后, 冷却至室温, 减压浓缩得粗品经HPLC分离纯化得化合物3。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=7.43 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.89-6.86 (m, 1H), 6.80 (d, J=1.2Hz, 1H), 6.65-6.61 (m, 1H), 4.00-3.95 (m, 1H), 2.51-2.45 (m, 2H), 2.22-2.16 (m, 1H), 1.26 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[0124] 实施例3: 化合物4的合成



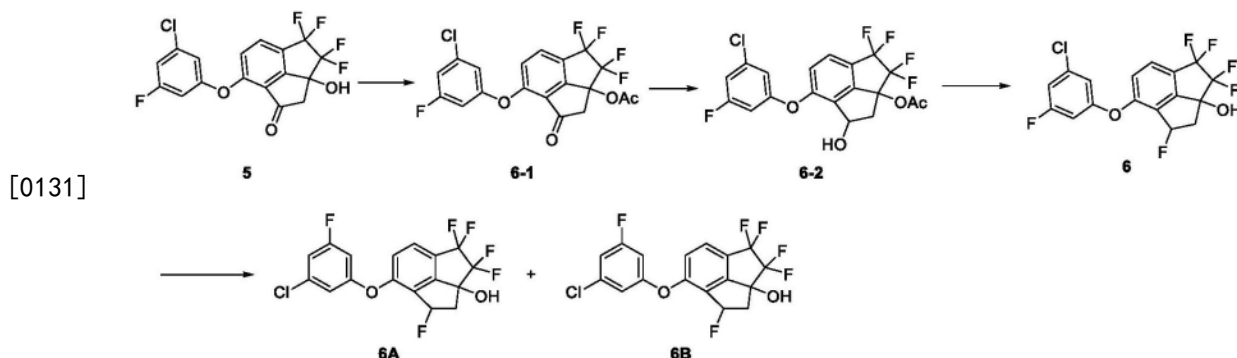
[0126] 向溶有化合物2 (20mg, 0.051mmol) 的三氟乙酸 (0.5mL) 中加入三乙基硅烷 (30mg, 0.26mmol), 60°C 下搅拌1h。LCMS显示反应完全后, 反应液冷却至室温, 减压浓缩得粗品经HPLC分离纯化得化合物4。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=7.50-7.42 (m, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.89-6.88 (m, 1H), 6.80-6.77 (m, 1H), 6.64-6.58 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.63-1.88 (m, 5H)。

[0127] 实施例4: 化合物5的合成



[0129] 向溶有化合物1 (1.0g, 2.57mmol) 的乙腈 (40mL) 和水 (10mL) 的混合溶剂中, 加入高碘酸钠 (3g, 14.0mmol) 和三氯化钨 (300mg, 1.45mmol) 室温搅拌3h。TLC显示反应完毕后, 加水, DCM (100mLx3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩后得粗品经柱层析分离纯化得化合物5。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=7.79 (dd, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.96-6.94 (m, 1H), 6.81-6.77 (m, 1H), 3.21 (d, J=17.2Hz, 1H), 2.97-2.92 (m, 1H); LCMS m/z=383.2 [M-H₂O+1]⁺。

[0130] 实施例5: 化合物6、化合物6A及化合物6B的合成



[0132] 步骤1: 化合物6-1的制备

[0133] 室温下, 将溶有化合物5 (180mg, 0.46mmol), 三乙胺 (100mg, 0.99mmol), DMAP (50mg, 0.41mmol) 的DCM (30mL) 溶有中加入乙酸酐 (100mg, 0.98mmol), 室温下搅拌反应0.5h。TLC显示反应完毕后, 减压浓缩得粗品经柱层析分离纯化得化合物6-1。

[0134] 步骤2:化合物6-2的制备

[0135] 冰浴下,向溶有化合物6-1 (40mg, 0.092mmol) 的无水乙醇 (5mL) 中加入硼氢化钠 (10mg, 0.26mmol) 并继续搅拌10min。TLC显示反应完毕后加入盐酸淬灭,DCM (20mLx3) 萃取,合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩后得粗品经柱层析分离纯化得化合物6-2。

[0136] 步骤3:化合物6、化合物6A及化合物6B的制备

[0137] -50℃下,向溶有化合物6-2 (15mg, 0.035mmol) 的DCM (2mL) 中缓慢滴加DAST (50mg, 0.31mmol), -50℃继续搅拌20min。TLC显示反应完毕后,加入饱和氯化铵淬灭,DCM (20mLx3) 萃取,合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩后所得粗品溶于DCM (5mL) 中,加入TMSOK (5mg, 0.039mmol), 室温搅拌18h。待反应完全后,减压浓缩得粗品经HPLC分离纯化得化合物6。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=7.61 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.00-6.94 (m, 2H), 6.79-6.75 (m, 1H), 5.98-5.83 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.64-2.56 (m, 1H)。

[0138] 化合物6经手性拆分得化合物6A (保留时间1.741分钟) 和化合物6B (保留时间2.029分钟)。

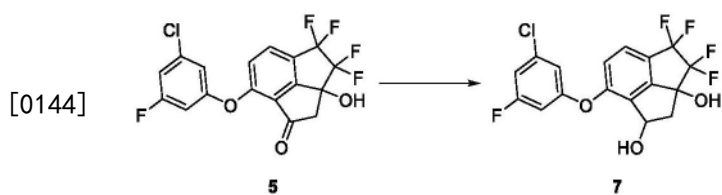
[0139] 手性拆分方法:色谱柱OM (250*25mm, 10μm); 流动相[0.1%二乙胺, 甲醇]; B%: 8%~8%。

[0140] 分析方法:色谱柱:Chiralpak OM 100*3.0mm 3μm, 流动相:A:二氧化碳B:甲醇 (0.1%二乙胺), 5%B, 流速:1.5mL/min, 柱温:35℃。

[0141] 化合物6A:¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=7.66-7.57 (m, 1H), 7.09 (dd, J=8.4, 1.2Hz, 1H), 7.00-6.93 (m, 2H), 6.77 (dt, J=9.2, 2.4Hz, 1H), 5.91 (ddd, J=52.4, 4.8, 1.2Hz, 1H), 2.86-2.68 (m, 2H), 2.64-2.56 (m, 1H), LCMS m/z=375.0 [M-HF+1]⁺。

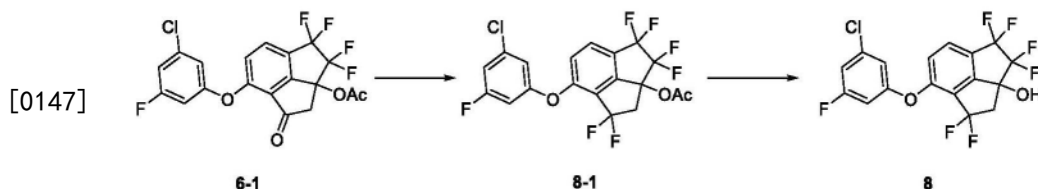
[0142] 化合物6B:¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=7.67-7.57 (m, 1H), 7.09 (dd, J=8.4, 1.2Hz, 1H), 7.00-6.93 (m, 2H), 6.77 (dt, J=9.2, 2.4Hz, 1H), 5.91 (ddd, J=52.4, 4.8, 1.2Hz, 1H), 2.87-2.68 (m, 2H), 2.64-2.56 (m, 1H), LCMS m/z=375.0 [M-HF+1]⁺。

[0143] 实施例6:化合物7的合成



[0145] 冰浴条件下,向溶有化合物5 (10mg, 0.026mmol) 的无水乙醇 (1mL) 中加入硼氢化钠 (5mg, 0.13mmol) 并搅拌10min。TLC显示反应完毕后,加入盐酸 (1M) 淬灭,DCM (20mLx3) 萃取,合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩得粗品经HPLC分离纯化得化合物7。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=7.51 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.95-6.90 (m, 2H), 6.76-6.72 (m, 1H), 5.95-5.90 (m, 1H), 2.83-2.78 (m, 1H), 2.54 (brs, 1H), 2.50-2.44 (m, 1H), 2.10 (brs, 1H)。

[0146] 实施例7:化合物8的合成



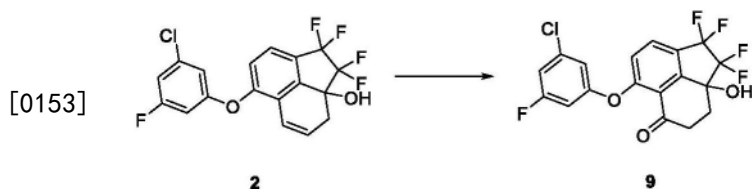
[0148] 步骤1:化合物8-1的制备

[0149] 将溶有化合物6-1 (20mg, 0.046mmol) 的BAST (200mg, 0.90mmol) 溶液升温至90℃搅拌1.5h。TLC显示反应完毕后,冷却至室温,倒入饱和氯化铵中淬灭,DCM (20mLx3) 萃取,合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩后得粗品经柱层析分离纯化得化合物8-1。

[0150] 步骤2:化合物8的制备

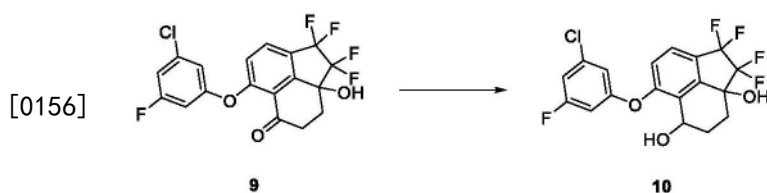
[0151] 将溶有化合物8-1 (15mg, 0.033mmol) 的DCM (8mL), 加入TMSOK (10mg, 0.078mmol), 室温搅拌18h。待反应完全后,减压浓缩得粗品经HPLC分离纯化得化合物8。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=7.68 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.00-6.93 (m, 2H), 6.79-6.76 (m, 1H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.90-2.84 (m, 2H)。

[0152] 实施例8:化合物9的合成



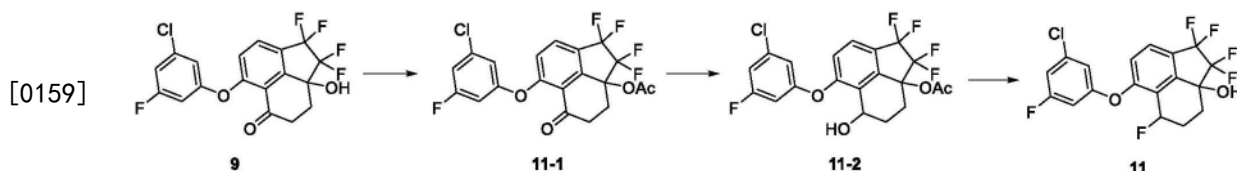
[0154] 向溶有化合物2 (300mg, 0.77mmol) 的DMF和水 (9mL, 8:1) 的混合溶剂中加入CuCl (150mg, 1.51mmol) 和PdCl₂ (100mg, 0.56mmol), 升温至65℃搅拌反应48h。TLC显示反应完毕后,反应液冷却至室温,加水 (50mL), 乙酸乙酯 (40mLx3) 萃取,合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩得粗品经柱层析分离纯化得化合物9。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=7.84 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.95-6.92 (m, 1H), 6.83-6.81 (m, 1H), 6.69-6.66 (m, 1H), 3.19-3.14 (m, 1H), 2.81-2.74 (m, 1H), 2.55-2.50 (m, 2H), 2.37-2.31 (m, 1H); LCMS m/z=404.8[M+1]⁺。

[0155] 实施例9:化合物10的合成



[0157] 向溶有化合物9 (8mg, 0.02mmol) 的无水乙醇 (1mL) 中加入硼氢化钠 (3mg, 0.079mmol), 室温搅拌10min。待反应完全后加入盐酸淬灭,DCM (30mLx3) 萃取,合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩后得粗品经HPLC分离纯化得化合物10。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=7.57 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.00-6.96 (m, 2H), 6.90-6.89 (m, 1H), 6.74-6.70 (m, 1H), 5.13 (t, J=8.0Hz, 1H), 2.94 (brs, 1H), 2.54 (brs, 1H), 2.43-2.38 (m, 2H), 2.17-2.08 (m, 2H)。

[0158] 实施例10:化合物11的合成



[0160] 步骤1:化合物11-1的制备

[0161] 将溶有化合物9 (30mg, 0.074mmol), 三乙胺 (50mg, 0.50mmol), DMAP (10mg, 0.082mmol) 和乙酸酐 (30mg, 0.29mmol) 的DCM (2mL) 室温下搅拌反应2h。TLC显示反应完毕后, 反应液减压浓缩得粗品经柱层析得化合物11-1。

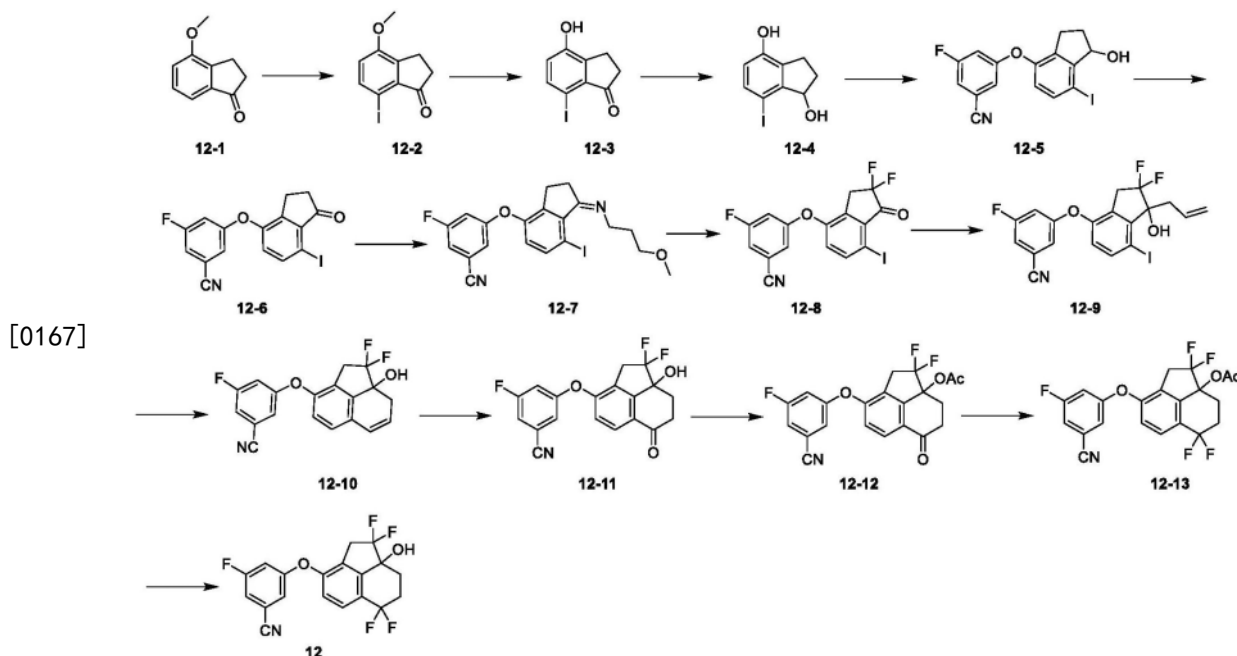
[0162] 步骤2:化合物11-2的制备

[0163] 冰浴条件下, 向溶有化合物11-1 (25mg, 0.056mmol) 的无水乙醇 (5mL) 中加入硼氢化钠 (5mg, 0.13mmol), 继续搅拌10min。TLC显示反应完毕后, 盐酸淬灭, DCM (20mLx3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩后得粗品经柱层析分离纯化得化合物11-2。

[0164] 步骤3:化合物11的制备

[0165] -70℃下, 向溶有化合物11-2 (15mg, 0.033mmol) 的DCM (1mL) 中滴加DAST (100mg, 0.62mmol), 滴加完毕后继续搅拌20min。TLC显示反应完毕后加入饱和氯化铵淬灭, DCM (20mLx3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩后所得粗品溶于DCM (5mL) 中, 再加入TMSOK (5mg, 0.039mmol), 室温搅拌18h。待反应完全后, 减压浓缩得粗品经HPLC分离纯化得化合物11。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=7.67 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.09-7.07 (m, 1H), 6.96-6.92 (m, 1H), 6.87-6.86 (m, 1H), 6.72-6.68 (m, 1H), 5.92-5.78 (m, 1H), 2.66-2.48 (m, 2H), 2.45-2.10 (m, 2H), 2.03-1.95 (m, 1H)。

[0166] 实施例11:化合物12的合成



[0168] 步骤1:化合物12-2的制备

[0169] 0℃下, 向溶有碘 (34.1g, 134mmol) 的乙腈 (1500mL) 溶液中, 加入Selectfluor (39.7g, 112mmol)。并搅拌10min, 然后加入化合物12-1 (20.0g, 123mmol), 室温下继续搅拌

12h。待反应完全后,减压浓缩,硫代硫酸钠溶液洗涤并用乙酸乙酯(100mLx3)萃取,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得粗品化合物12-2。LCMS $m/z=289.0[M+1]^+$ 。

[0170] 步骤2:化合物12-3的制备

[0171] 0℃下,将三甲基氯化铵(29.8g,312mmol)加至溶有无水三氯化铝(83.1g,625mmol)的二氯甲烷中,温度搅拌3h后,加入溶有化合物12-2(30.0g,104mmol)的二氯甲烷溶液。然后将反应液加热至50℃并搅拌12h。待反应完全后,将混合物冷却到室温并缓慢滴入冰水中,乙酸乙酯萃取,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得化合物12-3。LCMS $m/z=275.0[M+1]^+$ 。

[0172] 步骤3:化合物12-4的制备

[0173] 0℃下,将硼氢化钠(7.0g,185mmol)加至溶有化合物12-3(25.0g,91mmol)的甲醇(500mL)溶液中反应2h。待反应完全后,减压浓缩得残余物用乙酸乙酯溶解并用1M HCl洗涤,饱和食盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩后得化合物12-4。LCMS $m/z=259.0[M-H_2O+1]^+$ 。

[0174] 步骤4:化合物12-5的制备

[0175] 将化合物12-4(20.0g,72mmol),3,5-二氟苯腈(15.1g,109mmol),碳酸钾(30.0g,217mmol)溶于DMF(300mL)中并加热至110℃搅拌12h。TLC显示反应完成后,冷却至室温,将反应液倒入水中,乙酸乙酯萃取,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩得粗产品经柱层析分离纯化得化合物12-5。LCMS $m/z=395.0[M+1]^+$ 。

[0176] 步骤5:化合物12-6的制备

[0177] 室温下,将戴斯-马丁氧化剂(10.8g,25.3mmol)加至溶有化合物12-5(10.0g,25.3mmol)的二氯甲烷(100mL)溶液中并搅拌1h。TLC显示反应完成后,减压浓缩,将残余物用乙酸乙酯溶解稀释,硫代硫酸钠以及饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,饱和盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,旋干得化合物12-6。LCMS $m/z=394.0[M+1]^+$ 。

[0178] 步骤6:化合物12-7的制备

[0179] 将化合物12-6(25.0g,63.6mmol),3-甲氧基丙基胺(28.3g,318.0mmol),三氟乙酸(1.2g,12.7mmol)溶于甲苯(1.5L)中,分水器加热回流12h。待LCMS显示反应完成后,冷却至室温,减压浓缩得粗品化合物12-7直接用于下一步。LCMS $m/z=465.0[M+1]^+$ 。

[0180] 步骤7:化合物12-8的制备

[0181] 将化合物12-7(25.0g,53.9mmol)溶于乙腈(1.5L)中,加入Selectfluor(57.2g,161.7mmol),无水碳酸钠(16.9g,161.7mmol),70℃搅拌2h。TLC显示反应完成后,冷却至室温,HCl调至pH=5,并在室温下搅拌1h。水洗,乙酸乙酯萃取,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得粗产品通过柱层析得到化合物12-8。 1H NMR(400MHz,CDCl₃) $\delta=7.98$ (d,J=8.8Hz,1H),7.22-7.20(m,1H),7.10-7.09(m,1H),7.02-6.98(m,2H),3.45-3.37(m,2H);LCMS $m/z=429.8[M+1]^+$ 。

[0182] 步骤8:化合物12-9的制备

[0183] 向溶有化合物12-8(10.0g,23.3mmol)的DMF(100mL)中加入铜粒(5.3g,46.6mmol)和烯丙基碘(11.7g,69.9mmol),室温下搅拌2h。TLC监测反应完成后,加入1M HCl(50mL)淬灭,乙酸乙酯萃取,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得粗品经柱层析分离纯化得化合物12-9。 1H NMR(400MHz,CDCl₃) $\delta=7.82$ (d,J=8.4Hz,1H),7.13-7.10(m,1H),

6.96-6.94(m, 1H), 6.89-6.84(m, 1H), 6.71(d, J=8.4Hz, 1H), 5.63-5.49(m, 1H), 5.18-5.03(m, 2H), 3.25-3.16(m, 1H), 3.14-2.89(m, 3H), 2.79-2.74(m, 1H); LCMS $m/z=494.0[M+23]^+$ 。

[0184] 步骤9: 化合物12-10的制备

[0185] 将化合物12-9 (5.0g, 10.6mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1.0g, 1.1mmol), 三异丙叉丙酮基膦 (0.4g, 1.1mmol) 溶于DMF (50mL) 中, 氮气氛围下90°C下反应2h。TLC监测反应完成后, 冷却至室温, 加入乙酸乙酯, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得粗品经柱层析纯化得化合物12-10。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) $\delta=7.17$ (d, J=8.4Hz, 1H), 7.10-7.08(m, 1H), 7.03-7.01(m, 1H), 6.97(d, J=8.0Hz, 1H), 6.91(dt, J=9.6, 2.4Hz, 1H), 6.65-6.62(m, 1H), 6.13-6.08(m, 1H), 3.54-3.40(m, 1H), 3.32-3.15(m, 1H), 2.96-2.84(m, 1H), 2.68-2.61(m, 1H); LCMS $m/z=366.0[M+23]^+$ 。

[0186] 步骤10: 化合物12-11的制备

[0187] 将溶有化合物12-10 (3.0g, 8.7mmol), 碘化亚铜 (0.9g, 9.6mmol), 二氯化钡 (0.1g, 0.9mmol) 的DMF (20mL) 和水 (3mL) 的混合溶液在氧气氛围下70°C下反应12h。TLC监测反应完全后, 将反应液冷却至室温, 加入乙酸乙酯稀释, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后得粗品经柱层析纯化得化合物12-11。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) $\delta=7.88$ (d, J=8.4Hz, 1H), 7.21-7.19(m, 1H), 7.13-7.11(m, 1H), 7.03-6.99(m, 2H), 3.64-3.52(m, 1H), 3.41-3.25(m, 1H), 3.21-3.12(m, 1H), 2.79-2.73(m, 1H), 2.61-2.43(m, 1H), 2.27-2.22(m, 1H); LCMS $m/z=360.2[M+1]^+$ 。

[0188] 步骤11: 化合物12-12的制备

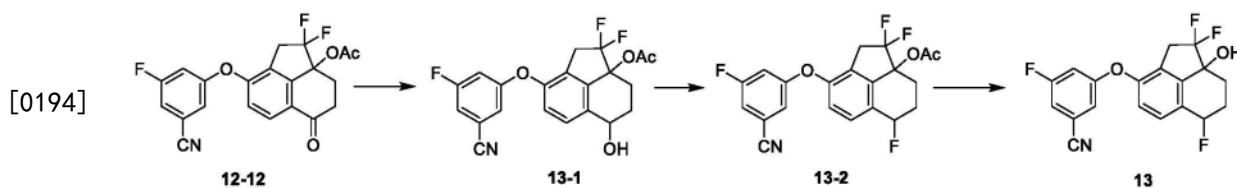
[0189] 冰浴下, 向溶有化合物12-11 (2.5g, 6.9mmol), DMAP (0.3g, 2.1mmol) 的二氯甲烷中加入三乙胺 (1.3g, 13.8mmol) 和醋酸酐 (1.3g, 13.8mmol) 并保持温度搅拌1h。TLC监测反应完全后, 加水淬灭并用二氯甲烷萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后经柱层析分离纯化得化合物12-12。LCMS $m/z=424.2[M+23]^+$ 。

[0190] 步骤12: 化合物12-13的制备

[0191] 将化合物12-12 (30.0mg, 0.07mmol) 溶于BAST (2mL) 中, 70°C下反应2h。LCMS监测反应完全后, 将反应液冷却至室温, 将反应液体滴入水中, 二氯甲烷萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后得粗品经柱层析分离纯化得化合物12-13。LCMS $m/z=456.0[M+23]^+$ 。

[0192] 步骤13: 化合物12的制备向溶有化合物12-13 (20.0mg, 0.05mmol) 的二氯甲烷中加入TMSOK (6.1mg, 0.05mmol), 室温下反应12h。TLC监测反应完全后, 减压浓缩得粗品经HPLC纯化得化合物12。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) $\delta=7.63$ (d, J=8.4Hz, 1H), 7.17-7.14(m, 1H), 7.10-7.07(d, J=8.4Hz, 2H), 6.95(dt, J=9.6, 2.4Hz, 1H), 3.59-3.46(m, 1H), 3.33-3.18(m, 1H), 2.99-2.76(m, 1H), 2.63-2.46(m, 1H), 2.44-2.28(m, 1H), 2.09-2.03(m, 1H); LCMS $m/z=361.9[M-HF+1]^+$ 。

[0193] 实施例12: 化合物13的合成



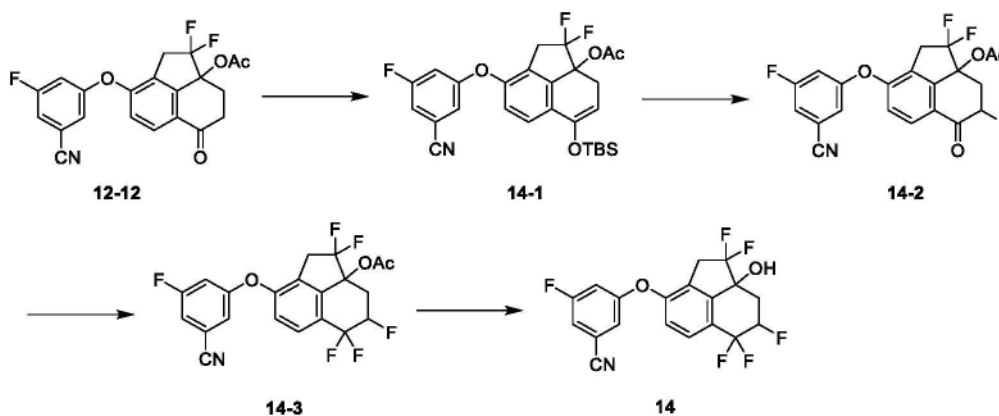
[0195] 步骤1:化合物13-1的制备

[0196] 冰浴条件下,向溶有化合物12-12(100mg,0.25mmol)的甲醇(1mL)溶液中加入硼氢化钠(9.5mg,0.25mmol)并搅拌2h。TLC监测反应完全后,向反应液中加入1M HCl(5mL)淬灭,水洗,二氯甲烷萃取,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得粗产品化合物13-1。LCMS $m/z=426.6[M+23]^+$ 。步骤2:化合物13-2的制备

[0197] -78°C 下,向溶有将化合物13-1(80.0mg,0.20mmol)的二氯甲烷(1mL)溶液中加入DAST(32mg,0.20mmol)并继续搅拌2h。LCMS监测反应完全后,加水淬灭,二氯甲烷萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得粗品经柱层析纯化得化合物13-2。LCMS $m/z=428.5[M+23]^+$ 。

[0198] 步骤3:化合物13的制备向溶有化合物13-2(50.0mg,0.14mmol)的二氯甲烷中加入TMSOK(17.9mg,0.14mmol),室温下反应12h。TLC监测反应完成后,反应液通过快速柱层析,除去TMSOK,经HPLC纯化得到化合物13。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) $\delta=7.48-7.44(\text{m}, 1\text{H}), 7.14-7.10(\text{m}, 1\text{H}), 7.07-7.02(\text{m}, 2\text{H}), 6.93(\text{dt}, J=9.6, 2.4\text{Hz}, 1\text{H}), 5.70-5.56(\text{m}, 1\text{H}), 3.55-3.42(\text{m}, 1\text{H}), 3.24-3.16(\text{m}, 1\text{H}), 2.73-2.22(\text{m}, 3\text{H}), 2.10(\text{d}, J=2.4\text{Hz}, 1\text{H}), 1.89(\text{dt}, J=14.0, 3.2\text{Hz}, 1\text{H})$; LCMS $m/z=344.0[M-\text{HF}+1]^+$ 。

[0199] 实施例13:化合物14的合成



[0201] 步骤1:化合物14-1的制备

[0202] 将化合物12-12(100mg,0.25mmol)溶于二氯甲烷(2mL)中,冷却至 -10°C ,加入三乙胺(75.0mg,0.75mmol)和TBSOTf(198mg,0.75mmol),保持该温度反应1h。TLC监测反应完成后,将反应液浓缩直接通过柱层析纯化得化合物14-1。LCMS $m/z=516.2[M+1]^+$ 。

[0203] 步骤2:化合物14-2的制备

[0204] 将化合物14-1(100mg,0.19mmol)溶于乙腈(3mL)中,加入Selectfluor(134.0mg,0.38mmol),升温至 70°C 反应2h。TLC监测反应完成后,将反应液冷却至室温,加入水,二氯甲烷萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩后经柱层析纯化得化合物14-2。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) $\delta=7.98(\text{d}, J=8.4\text{Hz}, 1\text{H}), 7.24-7.21(\text{m}, 1\text{H}), 7.15-7.13(\text{m}, 1\text{H}), 7.10(\text{d}, J=8.4\text{Hz}, 1\text{H}), 7.04(\text{dt}, J=9.2, 2.4\text{Hz}, 1\text{H}), 5.56-5.44(\text{m}, 1\text{H}), 3.82-3.58(\text{m}, 1\text{H}), 3.45-3.21(\text{m}, 2\text{H}), 2.63-2.53(\text{m}, 1\text{H}), 2.09(\text{s}, 3\text{H})$ 。

[0205] 步骤3:化合物14-3的制备

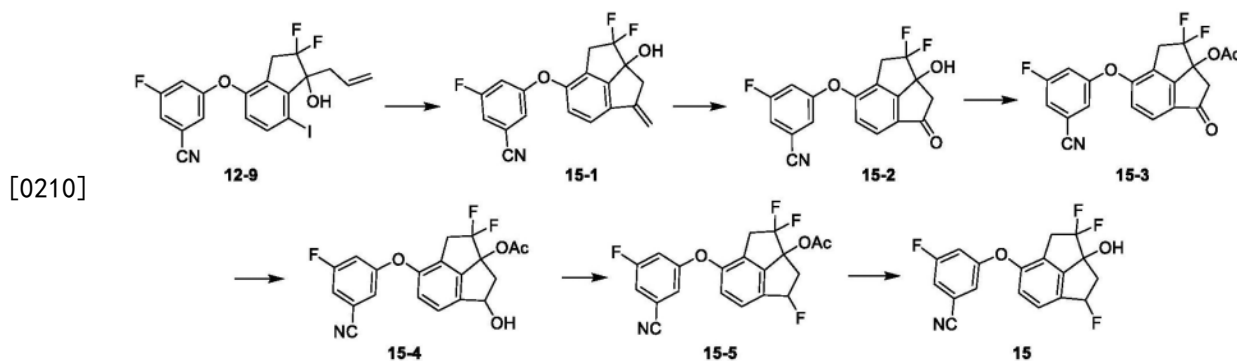
[0206] 将化合物14-2(60.0mg,0.14mmol)溶于BAST(2mL)中, 70°C 下反应2h。LCMS监测反应完成后,将反应液冷却至室温后缓慢将体系滴入水中,二氯甲烷萃取,有机相用饱和食盐

水洗涤,无水硫酸钠干燥。浓缩后经柱层析纯化得化合物14-3。LCMS $m/z=464.6[M+23]^+$ 。

[0207] 步骤4:化合物14的制备

[0208] 将化合物14-3 (50.0mg, 0.11mmol) 溶于二氯甲烷中,加入TMSOK (14.5mg, 0.11mmol), 室温下反应12h。TLC监测反应完成后,反应液浓缩后通过HPLC纯化得到化合物14。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) $\delta=7.69$ (dd, $J=8.4, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.12 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.10-7.08 (m, 1H), 7.00-6.95 (dt, $J=9.3, 2.3\text{Hz}$, 1H), 5.72-5.39 (m, 1H), 3.60-3.47 (m, 1H), 3.29 (td, $J=16.6, 1.2\text{Hz}$, 1H), 2.73-2.39 (m, 3H)。

[0209] 实施例14:化合物15的合成



[0211] 步骤1:化合物15-1的制备

[0212] 将溶有化合物12-9 (5.0g, 10.6mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.0g, 1.1mmol), 三异丙叉丙酮基膦 (0.43g, 1.1mmol) 的DMF (50mL) 中在 N_2 保护条件下加热至 90°C 下反应2h。TLC监测反应完成后,将反应液冷却至室温,加水淬灭,乙酸乙酯萃取,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩后经柱层析纯化得化合物15-1。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) $\delta=7.36$ (dd, $J=8.0, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 7.06-7.05 (m, 1H), 7.05-6.98 (m, 1H), 6.97-6.92 (m, 1H), 5.56 (dd, $J=2.8, 1.2\text{Hz}$, 1H), 5.28 (dd, $J=2.4, 1.2\text{Hz}$, 1H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.37-3.27 (m, 1H), 3.26-3.13 (m, 1H), 2.90-2.76 (m, 1H); LCMS $m/z=326.2[M-\text{H}_2\text{O}+1]^+$ 。

[0213] 步骤2:化合物15-2的制备

[0214] 将化合物15-1 (2.5g, 7.2mmol), 高碘酸钠 (1.17g, 39.6mmol) 和三氯化钨 (44.7mg, 0.22mmol) 溶于乙腈 (40mL) 与水 (8mL) 的混合溶剂中,室温下反应2h。TLC监测反应完成后,用乙酸乙酯萃取,有机相经无水硫酸钠干燥,减压浓缩后得粗品经柱层析得到化合物15-2。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) $\delta=7.62$ (dd, $J=8.0, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.22 (m, 1H), 7.18-7.17 (m, 1H), 7.11 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.06 (dt, $J=9.2, 2.4\text{Hz}$, 1H), 3.77-3.66 (m, 1H), 3.28-3.08 (m, 2H), 2.92-2.78 (m, 2H); LCMS $m/z=346.2[M+1]^+$ 。

[0215] 步骤3:化合物15-3的制备

[0216] 冰浴条件下,向溶有化合物15-2 (2.00g, 5.8mmol), DMAP (170mg, 1.74mmol) 的二氯甲烷中加入三乙胺 (1.7g, 17.4mmol), 醋酸酐 (1.7g, 17.4mmol) 并继续搅拌1h。TLC监测反应完成后,加水淬灭,二氯甲烷萃取,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩后得粗品经柱层析纯化得化合物15-3。LCMS $m/z=328.2[M-\text{AcOH}+1]^+$ 。

[0217] 步骤4:化合物15-4的制备

[0218] 冰浴条件下,向溶有化合物15-3 (100mg, 0.26mmol) 的甲醇 (1mL) 中加入硼氢化钠

(9.8mg, 0.26mmol) 并继续搅拌2h。TLC监测反应完成后,加入1M HCl (3mL), 二氯甲烷萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗产品化合物15-4。LCMS $m/z=330.2$ $[M-AcOH+1]^+$ 。

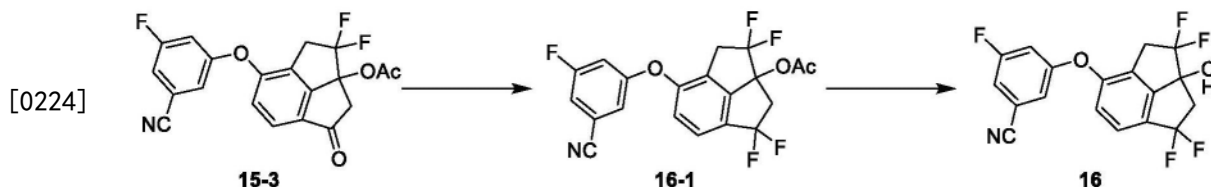
[0219] 步骤3: 化合物15-5的制备

[0220] -78℃下, 向溶有化合物15-4 (80.0mg, 0.21mmol) 的二氯甲烷 (1mL) 中加入DAST (34.3mg, 0.21mmol) 并继续反应2h。LCMS监测反应完全后, 加水, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后得粗品经柱层析纯化得化合物15-5。LCMS $m/z=332.0$ $[M-AcOH+1]^+$ 。

[0221] 步骤4: 化合物15的制备

[0222] 向溶有化合物15-5 (30.0mg, 0.076mmol) 的二氯甲烷中加入TMSOK (9.8mg, 0.076mmol), 室温下反应12h。TLC监测反应完成后, 减压浓缩得粗品经柱层析分离纯化, 再通过HPLC分离纯化得到化合物15。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) $\delta=7.33$ (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.06-6.98 (m, 2H), 6.95-6.92 (m, 1H), 6.08-6.03 (m, 1H), 3.83-3.54 (m, 1H), 3.19 (t, $J=15.6$ Hz, 1H), 2.80-2.72 (m, 1H), 2.48-2.29 (m, 2H); LCMS $m/z=330.0$ $[M-HF+1]^+$ 。

[0223] 实施例15: 化合物16的合成



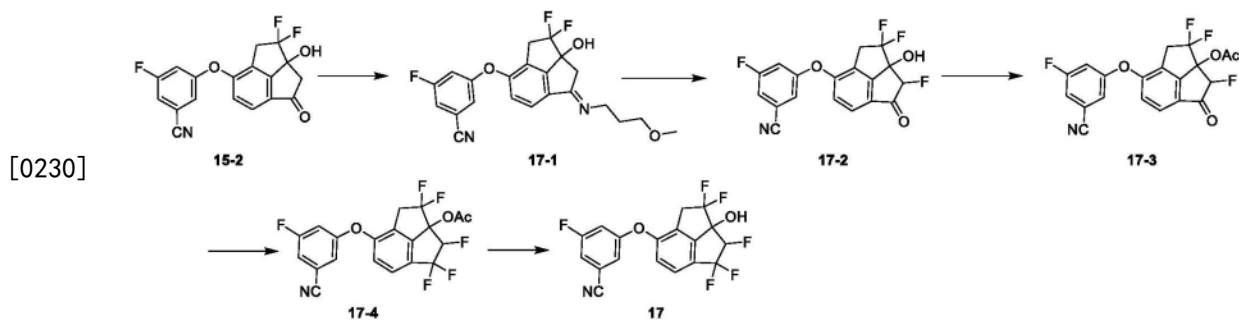
[0225] 步骤1: 化合物16-1的制备

[0226] 将化合物15-3 (50.0mg, 0.13mmol) 溶于BAST (2mL) 中, 70℃下反应2h。LCMS监测反应完成后, 冷却至室温, 将体系滴入水中, 二氯甲烷萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后得粗品经柱层析纯化得化合物16-1。

[0227] 步骤2: 化合物16的制备

[0228] 向溶有化合物16-1 (20.0mg, 0.05mmol) 的二氯甲烷中加入TMSOK (6.3mg, 0.05mmol), 室温下反应12h。TLC监测反应完成后, 反应液浓缩后通过先柱层析纯化, 再通过HPLC纯化得到化合物16。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) $\delta=7.47$ (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 2H), 6.99 (dt, $J=9.2, 2.4$ Hz, 1H), 3.76-3.58 (m, 1H), 3.28-3.12 (m, 1H), 3.07-2.96 (m, 1H), 2.85-2.72 (m, 2H); LCMS $m/z=348.2$ $[M-HF+1]^+$ 。

[0229] 实施例16: 化合物17的合成



[0231] 步骤1: 化合物17-1的制备

[0232] 将化合物15-2 (50.0mg, 0.14mmol), 3-甲氧基丙基胺 (129.0mg, 1.40mmol), 三氟乙

酸(1.4mg,0.014mmol)溶于甲苯(3mL)中,用分水器加热回流12h。LCMS显示反应完成后,冷却至室温,减压旋干得化合物17-1并将残余物直接用于下一步。LCMS $m/z=417.0[M+1]^+$ 。

[0233] 步骤2:化合物17-2的制备

[0234] 将化合物17-1(50.0mg,0.12mmol)溶于乙腈(10mL)中,加入Selectfluor(212mg,0.60mmol)、无水碳酸钠(63mg,0.60mmol),70°C下搅拌2h。TLC显示反应完成后,冷却至室温,反应混合物用1M HCl调至pH=5,并在室温下搅拌1h。减压浓缩并加入乙酸乙酯,水洗,乙酸乙酯萃取,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤旋干得粗产品通过柱层析得到化合物17-2。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) $\delta=7.73$ (dd,J=8.4,1.2Hz,1H),7.28-7.25(m,1H),7.22-7.20(m,1H),7.16(d,J=8.4Hz,1H),7.12-7.08(m,1H),5.26(d,J=52Hz,1H),3.77-3.65(m,1H),3.50(s,1H),3.33-3.23(m,1H)。

[0235] 步骤3:化合物17-3的制备

[0236] 将化合物17-2(30mg,0.08mmol),DMAP(2.4mg,0.02mmol)溶于二氯甲烷中,冰浴下加入三乙胺(16mg,0.16mmol),醋酸酐(16mg,0.16mmol)继续搅拌1h。TLC监测反应完成后,加水淬灭反应,二氯甲烷萃取,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩后经柱层析纯化得到化合物17-3。LCMS $m/z=406.0[M+1]^+$ 。

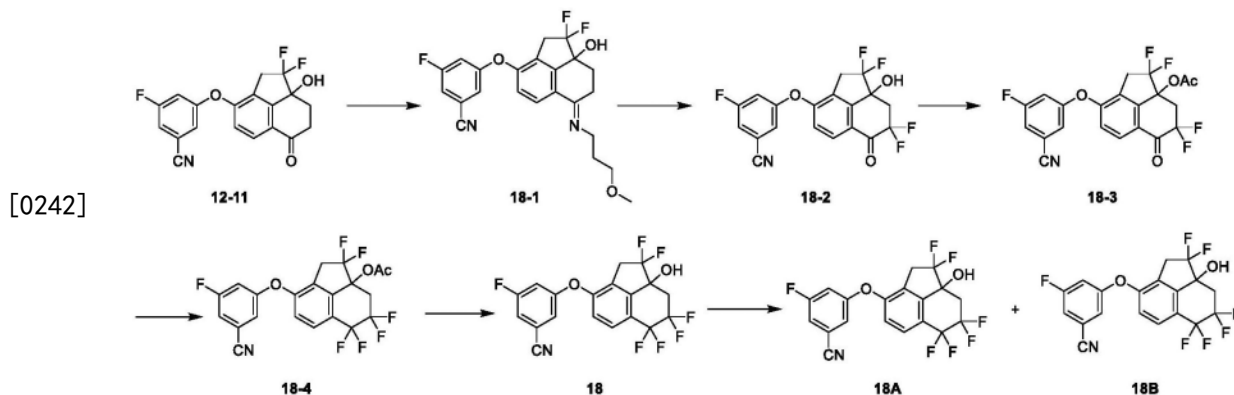
[0237] 步骤4:化合物17-4的制备

[0238] 将化合物17-3(30.0mg,0.07mmol)溶于BAST(2mL)中,70°C下反应2h。LCMS监测反应完成后,冷却至室温,将体系滴入水中,二氯甲烷萃取,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩后得粗品经柱层析纯化得化合物17-4。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) $\delta=7.59$ (d,J=8.0Hz,1H),7.23-7.14(m,3H),7.06-7.02(m,1H),5.91-5.72(m,1H),3.78-3.60(m,1H),3.38-3.27(m,1H),2.15(s,3H)。

[0239] 步骤5:化合物17的制备

[0240] 将化合物17-4(10.0mg,0.02mmol)溶于二氯甲烷中,加入TMSOK(7.6mg,0.06mmol),室温下反应12h。TLC监测反应完成后,反应液浓缩后先通过制备TLC纯化,再通过HPLC纯化得到化合物17。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) $\delta=7.57$ (d,J=8.0Hz,1H),7.21-7.18(m,1H),7.17-7.13(m,2H),7.03-7.00(m,1H),5.40-5.27(m,1H),3.72-3.59(m,1H),3.32-3.24(m,1H),2.97(s,1H);LCMS $m/z=366.0[M-HF+1]^+$ 。

[0241] 实施例17:化合物18A和18B的合成



[0243] 步骤1:化合物18-1的制备

[0244] 将化合物12-11(50.0mg,0.14mmol),3-甲氧基丙基胺(129.0mg,1.40mmol),三氟

乙酸(1.4mg,0.014mmol)溶于甲苯(3mL)中,用分水器加热回流12h。LCMS显示反应完成后,冷却至室温,将反应混合物蒸干得到化合物18-1并将残余物直接用于下一步。LCMS $m/z=431.0[M+1]^+$ 。

[0245] 步骤2:化合物18-2的制备

[0246] 将化合物18-1(50.0mg,0.12mmol)溶于乙腈(10mL)中,加入Selectfluor(254mg,0.72mmol)、无水碳酸钠(76mg,0.72mmol),70°C下搅拌2h。TLC显示反应完成后,冷却至室温,反应混合物用1M HCl调至pH=5,室温继续搅拌1h。将反应减压浓缩,加入乙酸乙酯,水洗,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤旋干,将粗产品通过柱层析得化合物18-2。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) $\delta=8.01$ (dd,J=8.4,1.2Hz,1H),7.28-7.26(m,1H),7.20-7.14(m,1H),7.10-7.02(m,2H),3.70-3.60(m,1H),3.43-3.35(m,1H),2.99-2.79(m,3H);LCMS $m/z=396.0[M+1]^+$ 。

[0247] 步骤3:化合物18-3的制备

[0248] 将化合物18-2(30mg,0.08mmol),DMAP(2.4mg,0.02mmol)溶于二氯甲烷中,冰浴下加入三乙胺(16mg,0.16mmol)和醋酸酐(16mg,0.16mmol)继续搅拌1h。TLC监测反应完成后,加水淬灭,二氯甲烷萃取,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩后经柱层析纯化得到化合物18-3。LCMS $m/z=438.0[M+1]^+$ 。

[0249] 步骤4:化合物18-4的制备

[0250] 将化合物18-3(30.0mg,0.07mmol)溶于BAST(2mL)中,70°C下反应2h。LCMS监测反应完成后,将反应液冷却至室温,将体系滴入水中,二氯甲烷萃取,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩后经柱层析纯化得化合物18-4。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) $\delta=7.74-7.67$ (m,1H),7.23-7.09(m,3H),7.01(dt,J=8.0,2.4Hz,1H),3.76-3.53(m,2H),3.40-3.33(m,1H),2.90-2.80(m,1H),2.06(s,3H)。

[0251] 步骤5:化合物18A和18B的制备

[0252] 将化合物18-4(10.0mg,0.02mmol)溶于二氯甲烷中,加入TMSOK(7.6mg,0.06mmol),室温下反应12h。TLC监测反应完成后,反应液浓缩后通过先柱层析纯化,再通过HPLC纯化得到化合物18。化合物18经手性拆分得到化合物18A(保留时间0.908分钟)和化合物18B(保留时间1.319分钟)。

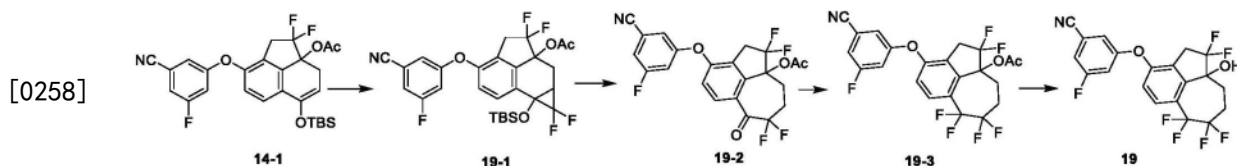
[0253] 手性拆分方法:色谱柱AS(250*25mm,10 μ m;流动相[0.1%二乙胺,甲醇];B%:25%~25%)

[0254] 分析方法:色谱柱:Chiralpak AS 100*3.0mm 3 μ m,流动相:A:二氧化碳B:甲醇(0.1%二乙胺),25%B,流速:1.5mL/min,柱温:35°C。

[0255] 化合物18A:¹H NMR(400MHz,CDCl₃) $\delta=7.69$ (d,J=8.0Hz,1H),7.22-7.18(m,1H),7.15-7.09(m,2H),7.02-6.98(m,1H),3.66-3.54(m,1H),3.31-3.27(m,1H),3.03-2.85(m,1H),2.82-2.67(m,1H);LCMS $m/z=400.2[M-H_2O+1]^+$ 。

[0256] 化合物18B:¹H NMR(400MHz,CDCl₃) $\delta=7.69$ (d,J=8.0Hz,1H),7.22-7.18(m,1H),7.15-7.09(m,2H),7.02-6.98(m,1H),3.66-3.54(m,1H),3.31-3.27(m,1H),3.03-2.85(m,1H),2.82-2.67(m,1H);LCMS $m/z=400.2[M-H_2O+1]^+$ 。

[0257] 实施例18:化合物19的合成



[0259] 步骤1:化合物19-1的制备

[0260] 将化合物14-1 (100mg, 0.19mmol) 溶于二氧六环 (5mL) 中, 依次加入 TMSCF_2Br (133mg, 0.66mmol) 和 HMPA (102mg, 0.57mmol), 室温下反应12h。LCMS 监测反应完成后, 将反应液浓缩直接通过柱层析纯化, 得到化合物19-1。LCMS $m/z = 486.4 [\text{M} - \text{AcOH} - \text{HF} + 1]^+$ 。

[0261] 步骤2:化合物19-2的制备

[0262] 将化合物19-1 (50mg, 0.09mmol) 溶于4M盐酸-二氧六环溶液 (5mL) 中, 加水 (0.1mL), 65°C 下反应2h, 恢复至室温, 加水 (5mL) 稀释, 缓慢加入饱和碳酸钠水溶液 (10mL), 二氯甲烷萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后经柱层析纯化得化合物19-2。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) $\delta = 7.65$ (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), $7.22 - 7.18$ (m, 1H), $7.13 - 7.10$ (m, 1H), $7.06 - 6.96$ (m, 2H), $3.72 - 3.57$ (m, 1H), $3.53 - 3.42$ (m, 1H), $2.89 - 2.39$ (m, 4H), 1.99 (s, 3H); LCMS $m/z = 392.2 [\text{M} - \text{AcOH} + 1]^+$ 。

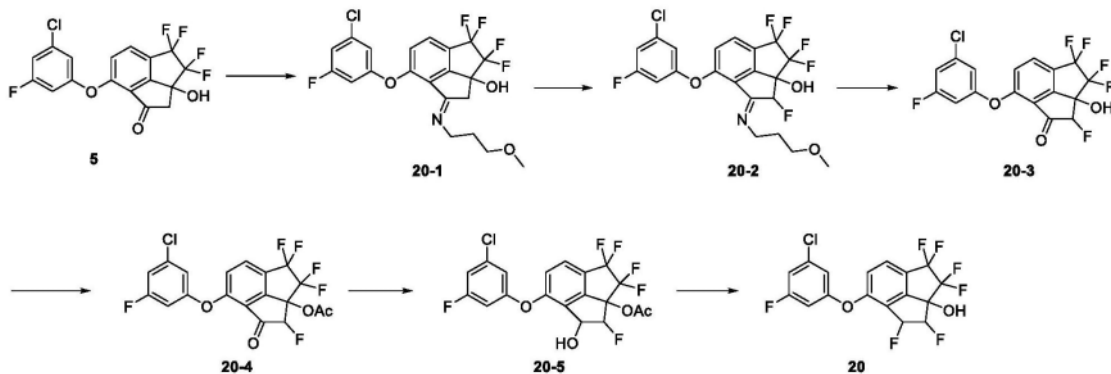
[0263] 步骤3:化合物19-3的制备

[0264] 将化合物19-2 (30.0mg, 0.07mmol) 溶于BAST (2mL) 中, 70°C 下反应2h。LCMS 监测反应完成后, 冷却至室温, 将体系滴入水中, 二氯甲烷萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后得粗品经柱层析纯化得化合物19-3。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) $\delta = 7.75 - 7.70$ (m, 1H), $7.19 - 7.14$ (m, 1H), $7.10 - 7.07$ (m, 1H), 7.03 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H), 6.96 (dt, $J = 9.2, 2.4\text{Hz}$, 1H), 3.66 (ddd, $J = 22.4, 17.2, 12.0\text{Hz}$, 1H), 3.44 (dd, $J = 21.6, 17.2\text{Hz}$, 1H), $3.15 - 2.84$ (m, 1H), $2.52 - 2.30$ (m, 2H), $2.16 - 2.03$ (s, 4H)。

[0265] 步骤4:化合物19的制备

[0266] 将化合物19-3 (10.0mg, 0.02mmol) 溶于二氯甲烷中, 加入 TMSOK (7.6mg, 0.06mmol), 室温下反应12h。TLC 监测反应完成后, 反应液浓缩后通过先制备硅胶板纯化, 再通过 HPLC 纯化得到化合物19。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) $\delta = 7.83 - 7.76$ (m, 1H), $7.24 - 7.16$ (m, 1H), $7.13 - 7.09$ (m, 1H), $7.04 - 6.98$ (m, 2H), $3.52 - 3.36$ (m, 2H), $3.13 - 2.93$ (m, 1H), $2.47 - 2.24$ (m, 3H); LCMS $m/z = 394.0 [\text{M} - \text{HF} - \text{H}_2\text{O} + 1]^+$ 。

[0267] 实施例19:化合物20的合成



[0269] 步骤1:化合物20-1的制备

[0270] 将化合物5 (70.0mg, 0.18mmol) 溶于甲苯 (3mL) 中, 依次加入3-甲氧基丙胺 (150mg,

1.68mmol)和TFA(1滴),90℃下反应18h。过滤,减压浓缩得化合物粗品20-1,直接用于下一步反应。

[0271] 步骤2:化合物20-3的制备

[0272] 将化合物20-1(粗品,120mg)溶于乙腈(5mL)中,加入碳酸钠(200mg,1.89mmol)和Selectfluor(180mg,0.51mmol),70℃下反应3.5h。待反应完全后,冷却至室温,加入2M盐酸(20mL),室温搅拌1h。二氯甲烷萃取,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,过滤,减压旋干得到化合物20-3粗品,直接用于下一步反应。LCMS $m/z=409.0[M+1]^+$ 。

[0273] 步骤3:化合物20-4的制备

[0274] 将化合物20-3(粗品,40mg)溶于二氯甲烷(20mL)中,加入DMAP(20mg,0.16mmol)和乙酸酐(50mg,0.49mmol),室温搅拌1h。TLC监测原料反应完全后,水洗,二氯甲烷萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得化合物20-4粗品,直接用于下一步反应。LCMS $m/z=391.0[M-AcOH+1]^+$ 。

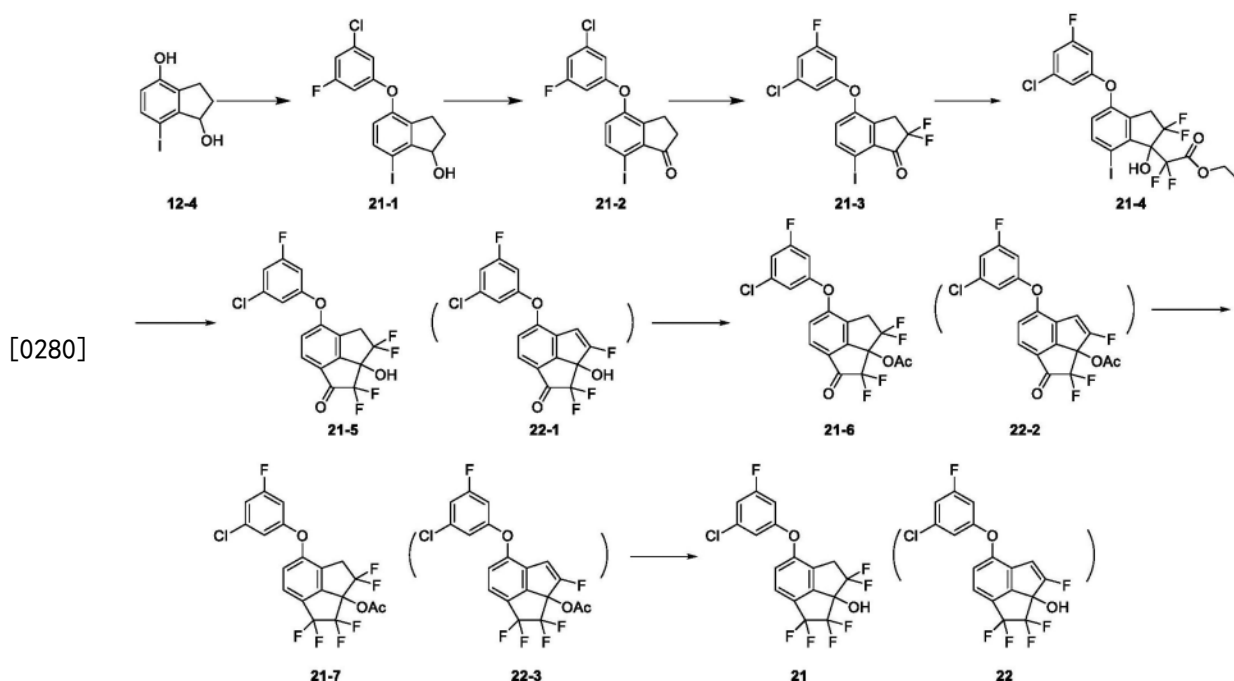
[0275] 步骤4:化合物20-5的制备

[0276] 将化合物20-4(粗品,35mg)溶于无水乙醇(5mL)中,冰浴下加入硼氢化钠(10mg,0.26mmol)并继续搅拌1h。TLC监测原料反应完全后,盐酸淬灭,二氯甲烷萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,减压蒸干得化合物20-5粗品,直接用于下一步反应。LCMS $m/z=393.2[M-AcOH+1]^+$ 。

[0277] 步骤5:化合物20的制备

[0278] -10℃下向溶有化合物20-5(粗品,30mg)的二氯甲烷(5mL)中加入DAST(50mg,0.31mmol)并继续反应1h。LCMS检测原料反应完全后,饱和氯化铵淬灭,二氯甲烷萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩的粗品。粗品溶于二氯甲烷(5mL)中并加入TMSOK(10mg,0.078mmol),室温反应18h。TLC监测反应完成后,反应液浓缩得粗品经制备HPLC纯化得到化合物20。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) $\delta=7.71(d,J=8.4Hz,1H)$, $7.16(d,J=8.0Hz,1H)$, $7.03-7.00(m,1H)$, $6.97-6.95(m,1H)$, $6.81-6.77(m,1H)$, $5.88-5.72(m,1H)$, $5.59-5.46(m,1H)$, $2.84(brs,1H)$; LCMS $m/z=393.0[M-HF+1]^+$ 。

[0279] 实施例20:化合物21和22的合成



[0281] 步骤1:化合物21-1的制备

[0282] 向溶有化合物12-4 (46.5g, 168mmol) 的DMF (500mL) 溶液中加入3,5-二氟氯苯 (37.5g, 253mmol) 和碳酸铯 (110g, 336mmol), 100℃下搅拌16小时。LCMS显示反应完毕后, 恢复至室温并加入水稀释, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩的粗品经柱层析纯化得化合物21-1。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=7.66 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.18 (dt, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 6.90-6.73 (m, 3H), 5.18 (brs, 1H), 4.91 (d, J=5.6Hz, 1H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.30-2.12 (m, 1H), 1.95-1.82 (m, 1H)。

[0283] 步骤2:化合物21-2的制备

[0284] 将戴斯-马丁氧化剂 (31.4g, 74.1mmol) 加入到溶有化合物21-1 (30g, 74.1mmol) 的DCM (300mL) 溶液中, 室温下搅拌3小时。LCMS显示反应完毕后, 减压浓缩, 加入乙酸乙酯, 依次用饱和硫代硫酸钠和饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得化合物21-2。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ=7.90 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.24 (dt, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.04-6.94 (m, 2H), 2.89-2.82 (m, 2H), 2.73-2.65 (m, 2H)。

[0285] 步骤3:化合物21-3的制备

[0286] 将化合物21-2 (25.1g, 62.35mmol), 3-甲氧基丙基胺 (36.14g, 405.2mmol), TsOH (1.6g, 9.41mmol) 溶于甲苯 (400mL) 中, 用分水器加热回流16小时。待反应完全后, 减压浓缩得粗品用MeCN (200mL) 溶解, 加入Selectfluor (77.81g, 218.2mmol) 和Na₂CO₃ (58.98g, 561.1mmol), 反应液在80℃下搅拌2h, 待反应完全后, 冷却至室温, 倒入2M盐酸水溶液 (500mL) 搅拌2小时, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得粗品通过柱层析纯化得到化合物21-3。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=7.94 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.97-6.91 (m, 1H), 6.83-6.79 (m, 1H), 6.66 (dt, J=9.2, 2.4Hz, 1H), 3.41 (t, J=12.8Hz, 2H)。

[0287] 步骤4:化合物21-4的制备

[0288] 将溶有化合物21-3 (1g, 2.28mmol) 和二氟溴乙酸乙酯 (500mg, 2.46mmol) 的THF

(10mL) 溶液中滴加锌粉 (190mg, 2.92mmol), TMSCl (50mg, 0.46mmol) 和 1,2-二溴乙烷 (20mg, 0.11mmol) 的 THF (20mL) 悬浊液, 然后将反应液升温至回流反应 20h。TLC 监测反应完全后, 恢复至室温, 减压浓缩得残余物过硅胶柱纯化得化合物 21-4。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=7.82 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.80 (dt, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 6.79-6.77 (m, 1H), 6.71 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.61 (dt, J=7.2, 2.4Hz, 1H), 4.40-4.33 (m, 2H), 3.53-3.40 (m, 2H), 1.36 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0289] 步骤5: 化合物 21-5 和 22-1 的制备

[0290] 将化合物 21-4 (200mg, 0.36mmol) 溶于四氢呋喃 (5mL) 中, 冷却至 -70°C 下加入正丁基锂 (2mL, 5.0mmol, 2.5M 正己烷溶液) 并继续反应 2h。TLC 监测反应完全后, 加入饱和氯化铵溶液淬灭, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得化合物 21-5 和 22-1 的混合物。LCMS m/z=373.0, 353.0 [M-H₂O+1]⁺。

[0291] 步骤6: 化合物 21-6 和 22-2 的制备

[0292] 将化合物 21-5 和 22-1 的混合物 (110mg) 溶于二氯甲烷 (5mL) 中, 随后加入 DMAP (50mg, 0.41mmol) 和乙酸酐 (100mg, 0.98mmol), 室温下搅拌 1h。TLC 监测原料反应完全后, 水洗, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得化合物 21-6 和 22-2 的混合物粗品, 直接用于下一步反应。LCMS m/z=433.0 [M+1]⁺, 353.0 [M-AcOH+1]⁺。

[0293] 步骤7: 化合物 21-7 和 22-3 的制备

[0294] 将化合物 21-6 和 22-2 的混合物粗品加入到 BAST (1mL) 中, 反应液升温至 90°C 反应 2h。LCMS 监测反应完全后, 恢复至室温, 倒入冰水中淬灭, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得粗品经制备 TLC 板纯化得化合物 21-7 和 22-3 的混合物, 直接用于下一步反应。LCMS m/z=395.0, 375.0 [M-AcOH+1]⁺。

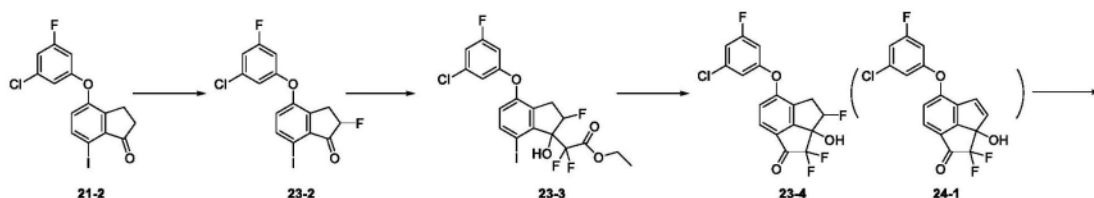
[0295] 步骤8: 化合物 21 和 22 的制备

[0296] 将化合物 21-7 和 22-3 的混合物 (40mg) 溶于二氯甲烷 (5mL) 中, 随后加入 TMSOK (20mg, 0.156mmol), 室温下反应 18h。TLC 监测反应完全后, 减压浓缩得粗品经制备 HPLC 纯化得到化合物 21 和 22。

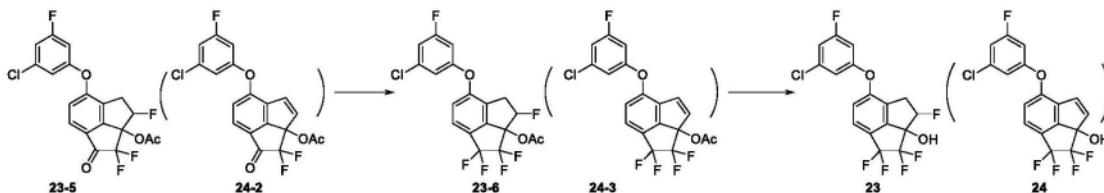
[0297] 化合物 21: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=7.57 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.97-6.94 (m, 1H), 6.87-6.86 (m, 1H), 6.71-6.68 (m, 1H), 3.74-3.62 (m, 1H), 3.33-3.25 (m, 2H)。LCMS m/z=393.0 [M-HF+1]⁺。

[0298] 化合物 22: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=7.41 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.94 (dt, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 6.89-6.87 (m, 1H), 6.71 (dt, J=9.2, 2.4Hz, 1H), 5.92-5.89 (m, 1H), 3.19 (brs, 1H)。LCMS m/z=375.0 [M-H₂O+1]⁺。

[0299] 实施例 21: 化合物 23 和 24 的合成



[0300]



[0301] 步骤1:化合物23-2的制备

[0302] 将化合物21-2 (500.0mg, 1.24mmol) 溶于甲苯 (10mL) 中, 依次加入3-甲氧基丙胺 (700mg, 7.85mmol), TFA (3滴) 和无水硫酸镁 (1g) 并加热至95°C下反应18h。待反应完全后, 恢复至室温, 过滤, 滤液减压浓缩得残余物溶于乙腈 (10mL) 中, 加入碳酸钠 (1.0g, 9.43mmol) 和Selectflour (1.0g, 2.82mmol) 在70°C下继续反应3.5h。TLC监测反应完全后, 冷却至室温, 加入2M盐酸 (10mL), 室温搅拌1h, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得化合物23-2。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 7.89 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.98-6.96 (m, 1H), 6.93-6.90 (m, 1H), 6.79-6.77 (m, 1H), 6.65-6.61 (m, 1H), 5.35-5.19 (m, 1H), 3.52-3.43 (m, 1H), 3.07-2.96 (m, 1H)。

[0303] 步骤2:化合物23-3的制备

[0304] 向溶有锌粉 (150mg, 2.31mmol) 的THF (20mL) 中依次加入TMSCl (20mg, 0.18mmol) 和1,2-二溴乙烷 (10mg, 0.05mmol), 然后向上述反应液中滴加化合物23-2 (250mg, 0.59mmol) 和二氟溴乙酸乙酯 (300mg, 1.48mmol) 的THF (10mL) 溶液, 加热回流反应18h。TLC监测反应完全后, 恢复至室温, 减压浓缩得粗品经柱层析分离纯化得化合物23-3。LCMS m/z = 545.0 [M+1]⁺。

[0305] 步骤3:化合物23-4和24-1的制备

[0306] -70°C, 向溶有化合物23-3 (250mg, 0.46mmol) 的四氢呋喃 (5mL) 中加入正丁基锂 (2mL, 5.0mmol, 2.5M正己烷溶液) 并反应1.5h。TLC监测反应完全后, 加入饱和氯化铵溶液淬灭, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得化合物23-4和24-1的混合物粗品, 直接用于下一步反应。LCMS m/z = 355.2, 335.0 [M-H₂O+1]⁺。

[0307] 步骤4:化合物23-5和24-2的制备

[0308] 将化合物23-4和24-1的混合物粗品溶于二氯甲烷 (10mL) 中, 依次加入DMAP (200mg, 1.64mmol) 和乙酸酐 (300mg, 2.94mmol), 室温搅拌1h。TLC监测原料反应完全后, 减压浓缩得化合物23-5和24-2的混合物粗品, 直接用于下一步反应。

[0309] 步骤5:化合物23-6和24-3的制备

[0310] 将化合物23-5和24-2的混合物 (110mg) 加入到BAST (0.5mL) 中, 升温至90°C反应2h。LCMS监测反应完全后, 冷却至室温, 倒入冰水中淬灭, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸干得粗品经制备TLC板纯化得化合物23-6和24-3的混合物, 直接用于下一步反应。

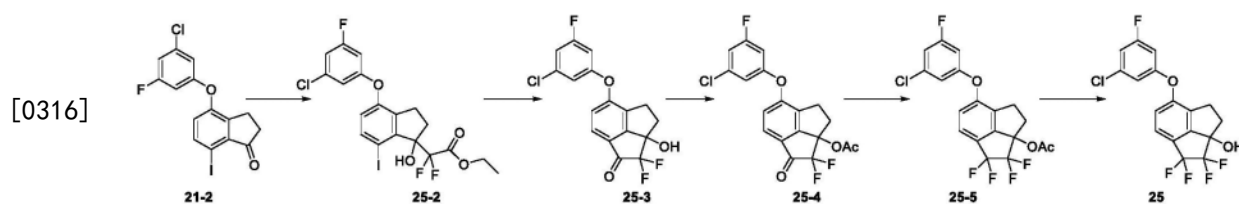
[0311] 步骤6:化合物23和24的制备

[0312] 室温下,将化合物23-6和24-3的混合物(20mg)溶于二氯甲烷(10mL)中,加入TMSOK(10mg,0.078mmol)并反应18h.TLC监测反应完全后,反应液减压浓缩得粗品经制备HPLC纯化得到化合物23和24。

[0313] 化合物23:¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ =7.50(d,J=8.4Hz,1H),7.16(d,J=8.4Hz,1H),6.94(dt,J=8.0,2.0Hz,1H),6.87-6.85(m,1H),6.69(dt,J=9.2,2.4Hz,1H),5.33(dt,J=50.4,7.6Hz,1H),3.43-3.34(m,1H),3.28-3.21(m,1H),3.16(brs,1H)。LCMS m/z=375.0[M-HF+1]⁺。

[0314] 化合物24:¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ =7.40(d,J=8.0Hz,1H),7.08(d,J=8.0Hz,1H),6.93-6.91(m,2H),6.74(dt,J=9.6,2.4Hz,1H),6.49-6.44(m,2H)。LCMS m/z=357.0[M-H₂O+1]⁺。

[0315] 实施例22:化合物25的合成



[0317] 步骤1:化合物25-2的制备

[0318] 将锌粉(200mg,3.08mmol),TMSCl(50mg,0.46mmol)和1,2-二溴乙烷(20mg,0.11mmol)的20mL THF悬浊液中滴加入溶有化合物21-2(500mg,1.24mmol)和二氟溴乙酸乙酯(500mg,2.46mmol)的THF(10mL)溶液中,随后加热回流反应18h.TLC监测反应完全后,冷却至室温,减压浓缩得粗品经硅胶柱纯化得化合物25-2。LCMS m/z=527.0[M+1]⁺。

[0319] 步骤2:化合物25-3的制备

[0320] -70℃下,向溶有化合物25-2(200mg,0.38mmol)溶于四氢呋喃(5mL)中加入正丁基锂(0.8mL,2.0mmol,2.5M正己烷溶液)反应1h.TLC监测反应完全后,加入氯化铵溶液淬灭,二氯甲烷萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得粗品化合物25-3。LCMS m/z=355.0[M+1]⁺。

[0321] 步骤3:化合物25-4的制备

[0322] 将化合物25-3(110mg,0.31mmol)溶于二氯甲烷(5mL)中,依次加入DMAP(100mg,0.82mmol)和乙酸酐(100mg,0.98mmol),室温下搅拌1h.TLC监测原料反应完全后,减压浓缩得化合物25-4粗品直接用于下一步反应。

[0323] 步骤4:化合物25-5的制备

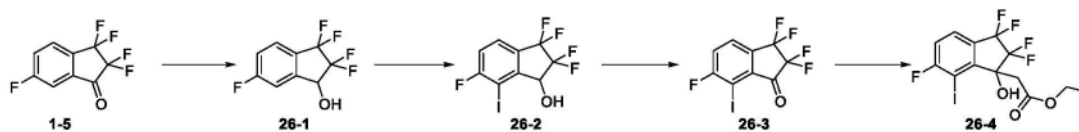
[0324] 将化合物25-4粗品(50mg,0.13mmol)加入到BAST(0.5mL)中,然后升温至90℃反应3h.LCMS监测反应完全后,恢复至室温,倒入冰水中淬灭,二氯甲烷萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,减压蒸干得粗品经制备TLC板纯化得化合物25-5。LCMS m/z=419.3[M+1]⁺。

[0325] 步骤5:化合物25的制备

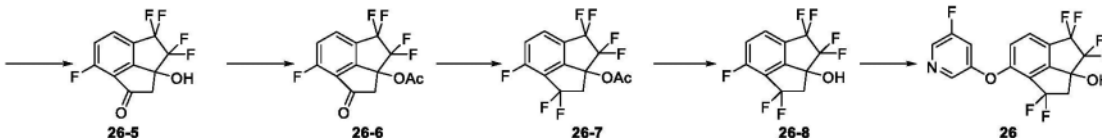
[0326] 将化合物25-5(25mg,0.06mmol)溶于二氯甲烷(10mL)中,加入TMSOK(20mg,0.156mmol)。室温下反应18h.TLC监测反应完成后,反应液浓缩后制备HPLC纯化得到化合物25。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ =7.61(d,J=8.4Hz,1H),7.31(dt,J=8.8,2.0Hz,1H),7.20(d,J=8.0Hz,1H),7.12-7.10(m,1H),7.08(dt,J=10.0,2.0Hz,1H),6.69(brs,1H),3.15-3.07(m,1H),2.74-2.67(m,1H),2.41-2.32(m,1H),2.25-2.20(m,1H);LCMS m/z=359.0[M-

$\text{H}_2\text{O}+1]^+$ 。

[0327] 实施例23:化合物26的合成



[0328]



[0329] 步骤1:化合物26-1的制备

[0330] 冰水浴下,向溶有化合物1-5 (2.0g, 9.0mmol) 的甲醇 (30mL) 中加入硼氢化钠 (600mg, 15.8mmol), 室温反应2h。TLC显示反应完毕后, 盐酸淬灭, 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到化合物26-1。

[0331] 步骤2:化合物26-2的制备

[0332] -70°C 下, 向溶有化合物26-1 (2.0g, 8.9mmol) 的四氢呋喃 (50mL) 中滴加LDA (15mL, 30mmol, 2M THF溶液), 然后升温至 -30°C 反应2h。再次降温至 -70°C , 滴加碘 (3g, 11.8mmol) 的四氢呋喃 (10mL) 溶液, 滴加完毕后, 反应液缓慢升至室温。待反应完全后, 饱和氯化铵水溶液淬灭, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩的粗品经柱层析纯化得到化合物26-2。

[0333] 步骤3:化合物26-3的制备

[0334] 室温下, 将化合物26-2 (3.0g, 8.6mmol) 溶解到乙腈 (40mL) 中并加入IBX (7.0g, 25.0mmol), 随即升温至 80°C 反应10h。待TLC显示反应完全后, 恢复至室温, 过滤, 减压浓缩得粗品经柱层析分离纯化得化合物26-3。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) $\delta=7.95-7.91$ (m, 1H), 7.61 (t, $J=8.0$, 1H)。

[0335] 步骤4:化合物26-4的制备

[0336] -70°C 下, 向溶有LiHMDS (5.5mL, 5.5mmol, 1.0M THF溶液) 的四氢呋喃 (20mL) 中缓慢滴加乙酸乙酯 (0.5g, 5.7mmol) 并继续搅拌10min。然后加入溶有化合物26-3 (900mg, 2.6mmol) 的四氢呋喃 (5mL) 溶液并继续搅拌1h。待反应完全后, 加入饱和氯化铵淬灭, 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后得粗品经柱层析得到化合物26-4。LCMS $m/z=437.0$ $[\text{M}+1]^+$ 。

[0337] 步骤5:化合物26-5的制备

[0338] -70°C 下, 向溶有化合物26-4 (1.0g, 2.3mmol) 的四氢呋喃 (30mL) 中缓慢滴加正丁基锂 (4.2mL, 10.5mmol, 2.5M正己烷溶液) 并继续搅拌30min。LCMS监测反应完全后, 加入饱和氯化铵水溶液淬灭, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后得粗品经柱层析分离纯化得化合物26-5。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) $\delta=7.90-7.86$ (m, 1H), 7.34 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), $3.25-3.20$ (d, $J=17.2$ Hz, 1H), $3.01-2.97$ (d, $J=17.6$ Hz, 1H)。LCMS $m/z=265.0$ $[\text{M}+1]^+$ 。

[0339] 步骤6:化合物26-6的制备

[0340] 向溶有化合物26-5 (250mg, 0.95mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 中依次加入DMAP (150mg, 1.23mmol) 和乙酸酐 (200mg, 1.96mmol), 0°C 搅拌40min。TLC显示反应完毕后, 减压浓缩得粗品化合物26-6。

[0341] 步骤7:化合物26-7的制备

[0342] 将化合物26-6 (200mg, 0.64mmol) 加入到BAST (0.6mL) 中, 然后反应液升温至90℃反应1.5h。LCMS监测反应完全后, 恢复至室温, 倒入冰水中淬灭, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸干得粗品经制备TLC板纯化得化合物26-7。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=7.77-7.74(m, 1H), 7.37(t, J=8.8, 1H), 3.70-3.63(m, 1H), 3.19-3.07(m, 1H), 2.15(s, 3H)。

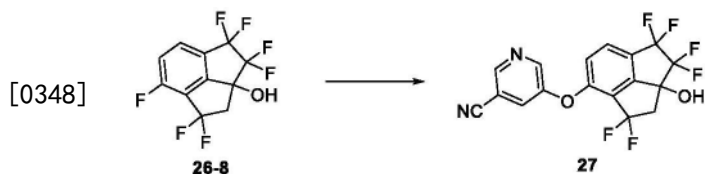
[0343] 步骤8:化合物26-8的制备

[0344] 将化合物26-7 (145mg, 0.44mmol) 溶于甲醇 (10mL) 和水 (3mL) 的混合溶剂中, 加入TMSOK (150mg, 1.23mmol), 室温下反应1h。LCMS监测反应完全后, 加水 (20mL) 洗, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得化合物26-8。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=7.75-7.71(m, 1H), 7.31(t, J=8.8, 1H), 3.10-2.99(m, 1H), 2.95-2.91(m, 1H)。

[0345] 步骤9:化合物26的制备

[0346] 将溶有化合物26-8 (10mg, 0.035mmol), Cs₂CO₃ (30mg, 0.092mmol) 和3-羟基-5-氟吡啶 (15mg, 0.13mmol) 的NMP (1mL) 溶液微波加热120℃反应10min。反应液冷却至室温, 过滤, 滤液经制备HPLC分离纯化得到化合物26。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=8.44-8.36(m, 2H), 7.73(d, J=8.0, 1H), 7.35(d, J=8.8, 1H), 7.22(d, J=8.0, 1H), 3.08-2.97(m, 1H), 2.90-2.83(m, 1H); LCMS m/z=380.0[M+1]⁺。

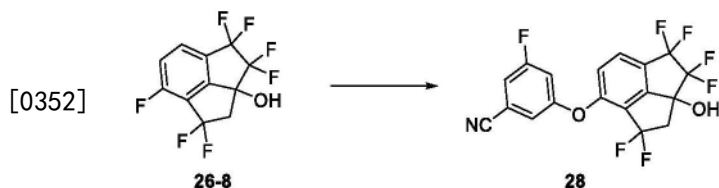
[0347] 实施例24:化合物27的合成



[0349] 步骤1:化合物27的制备

[0350] 将溶有化合物26-8 (15mg, 0.052mmol), Cs₂CO₃ (30mg, 0.092mmol) 和3-羟基-5-氟吡啶 (15mg, 0.13mmol) 的NMP (1mL) 溶液微波加热至120℃反应10min。待反应完全后, 冷却至室温, 过滤, 滤液经制备HPLC纯化得到化合物27。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=8.77-8.70(m, 2H), 7.76(d, J=8.4, 1H), 7.72-7.70(m, 1H), 7.26-7.24(m, 1H), 3.07-2.96(m, 1H), 2.88-2.81(m, 1H); LCMS m/z=387.0[M+1]⁺。

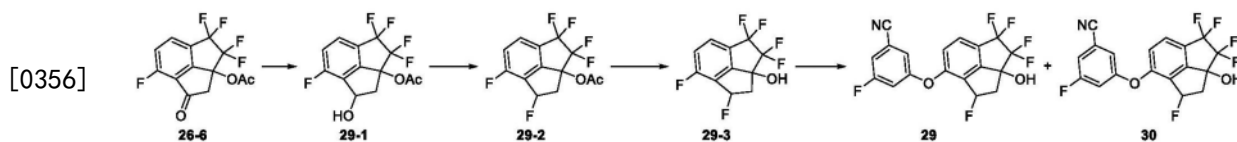
[0351] 实施例25:化合物28的合成



[0353] 步骤1:化合物28的制备

[0354] 将溶有化合物26-8 (15mg, 0.052mmol), Cs₂CO₃ (30mg, 0.092mmol) 和3-氟-5-氰基苯酚 (15mg, 0.11mmol) 的NMP (1mL) 溶液微波加热至120℃反应10min。反应液冷却至室温, 过滤, 滤液经制备HPLC纯化得到化合物28。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=7.74(d, J=8.0, 1H), 7.25-7.22(m, 1H), 7.21-7.19(m, 2H), 7.13-7.09(m, 1H), 3.05-2.96(m, 1H), 2.89-2.70(m, 2H); LCMS m/z=384.0[M-HF+1]⁺, 386.0[M-H₂O+1]⁺。

[0355] 实施例26:化合物29和30的合成



[0357] 步骤1:化合物29-1的制备

[0358] 将 NaBH_4 (396mg, 10.44mmol) 加入到溶有化合物26-6 (1.6g, 5.22mmol) 的MeOH (20mL) 溶液中, 室温下搅拌0.5h。LCMS显示反应完毕后, 加入饱和氯化铵水溶液 (4mL) 淬灭, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和食盐水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得粗品经硅胶柱分离纯化得到化合物29-1。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) $\delta=7.83-7.80$ (m, 1H), 7.53-7.49 (m, 1H), 6.17 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 5.93-5.87 (m, 1H), 3.34-3.31 (m, 1H), 2.35 (dd, $J=14.4, 7.2\text{Hz}$, 1H), 2.07 (s, 3H)。

[0359] 步骤2:化合物29-2的制备

[0360] 将溶有化合物29-1 (1.3g, 4.22mmol) 和DAST (1.36g, 8.44mmol) 的二氯甲烷 (15mL) 溶液在室温下搅拌1h。LCMS显示反应完毕后, 加入饱和的碳酸氢钠水溶液 (4mL), 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得粗品通过硅胶柱纯化得到化合物29-2。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) $\delta=8.11-8.08$ (m, 1H), 7.68 (t, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 6.30 (dd, $J=52.8, 4.8\text{Hz}$, 1H), 3.32-3.16 (m, 1H), 3.09-2.96 (m, 1H), 2.11 (s, 3H)。

[0361] 步骤3:化合物29-3的制备

[0362] 将化合物29-2 (280mg, 0.9mmol) 和TMSOK (231mg, 1.8mmol) 加入到甲醇/水 (5mL/5mL) 中, 反应液室温下搅拌1h。待LC-MS显示反应完全后, 加水 (20mL), 乙酸乙酯萃取, 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得粗品通过硅胶柱纯化得到化合物29-3。LCMS $m/z=249.1$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}-1]^-$ 。

[0363] 步骤4:化合物29和30的制备

[0364] 将溶有化合物29-3 (150mg, 0.560mmol), 3-氟-5-氰基苯酚 (153mg, 1.12mmol), 碳酸铯 (365mg, 1.12mmol) 的NMP (2mL) 反应液 120°C 下微波反应1h, LCMS显示反应完毕后, 反应液过滤, 滤液经制备HPLC和SFC得化合物29 (保留时间1.727分钟) 和化合物30 (保留时间2.074分钟)。

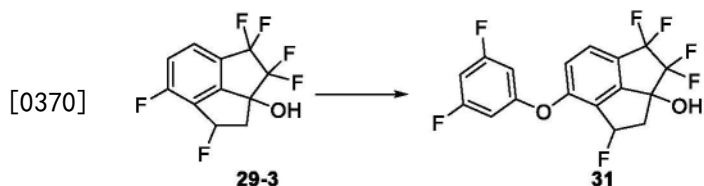
[0365] 手性拆分条件: 色谱柱: MIC (250*25mm, 10 μm); 流动相 [0.1% 二乙胺, 甲醇]; B%: 15% ~ 15%)

[0366] 分析方法: 柱子: Chiralpak MIC 100*3.0mm 3 μm , 流动相: A: 二氧化碳 B: 甲醇 (0.1% 二乙胺), 40%B, 流速: 1.5mL/min, 柱温: 35°C 。

[0367] 化合物29: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) $\delta=7.72$ (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.48-7.37 (m, 2H), 7.33 (dt, $J=9.6, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.03-5.80 (m, 1H), 2.82-2.69 (m, 1H), 2.49 (t, $J=14.4\text{Hz}$, 1H), LCMS $m/z=384.1$ $[\text{M}-1]^-$ 。

[0368] 化合物30: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) $\delta=7.72$ (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.38 (m, 2H), 7.34 (dt, $J=9.6, 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 5.91 (ddd, $J=52.8, 5.2, 1.2\text{Hz}$, 1H), 2.81-2.69 (m, 1H), 2.49 (t, $J=14.4\text{Hz}$, 1H), LCMS $m/z=384.1$ $[\text{M}-1]^-$ 。

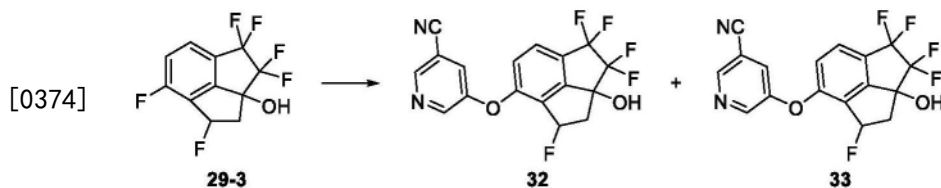
[0369] 实施例27: 化合物31的合成



[0371] 步骤1:化合物31的制备

[0372] 将溶有化合物29-3 (15mg, 0.056mmol), 3,5-二氟苯酚 (15mg, 0.112mmol), 碳酸铯 (37mg, 0.112mmol) 的NMP (0.5mL) 反应液120℃下微波反应1h, LCMS显示反应完毕, 反应液过滤, 滤液经制备HPLC纯化后得到化合物31。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=7.61 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.74-6.61 (m, 3H), 5.91 (dd, J=52.4, 4.8Hz, 1H), 2.83-2.73 (m, 2H), 2.60 (t, J=14.4Hz, 1H), LCMS m/z=377.0[M-1]⁻。

[0373] 实施例28:化合物32和33的合成



[0375] 步骤1:化合物32和33的制备

[0376] 将溶有化合物29-3 (105mg, 0.392mmol), 5-氟-3-氰基吡啶 (94mg, 0.784mmol), 碳酸铯 (259mg, 0.784mmol) 的NMP (2mL) 反应液120℃下微波反应1h。LCMS显示反应完毕后, 反应液过滤, 滤液经制备HPLC和SFC拆分得化合物32 (保留时间2.472分钟) 和化合物33 (保留时间2.728分钟)。

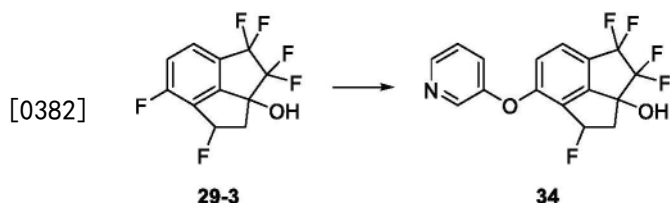
[0377] 手性拆分条件: 色谱柱: OM (250*25mm, 10μm); 流动相[0.1%二乙胺, 甲醇]; B%: 40%~40%) 分析方法: 柱子: Chiralpak OM 100*3.0mm 3μm, 流动相:A: 二氧化碳B: 甲醇 (0.1%二乙胺), 40%B,

[0378] 流速: 1.5mL/min, 柱温: 35℃。

[0379] 化合物32: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=8.75-8.71 (m, 2H), 7.74-7.64 (m, 2H), 7.16 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.86 (dd, J=52.4, 4.8Hz, 1H), 2.85-2.71 (m, 1H), 2.61 (t, J=14.4Hz, 1H), LCMS m/z=369.1[M+1]⁺。

[0380] 化合物33: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=8.75-8.72 (m, 2H), 7.74-7.64 (m, 2H), 7.15 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.96-5.70 (m, 1H), 2.92-2.70 (m, 2H), 2.60 (t, J=14.4Hz, 1H), LCMS m/z=369.1[M+1]⁺。

[0381] 实施例29:化合物34的合成

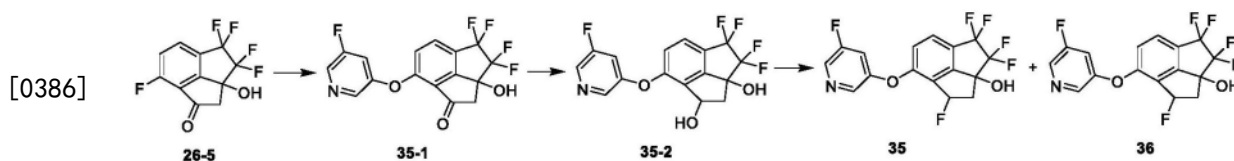


[0383] 步骤1:化合物34的制备

[0384] 将溶有化合物29-3 (15mg, 0.056mmol), 3-羟基吡啶 (11mg, 0.112mmol), 碳酸铯 (37mg, 0.112mmol) 的NMP (0.5mL) 反应液120℃下微波反应1h。待LCMS显示反应完毕后, 反应

液过滤,滤液经制备HPLC纯化后得到化合物34。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ=8.49-8.42 (m, 2H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.51 (dd, J=8.4, 4.8Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.02-5.78 (m, 1H), 2.81-2.67 (m, 1H), 2.47 (t, J=14.4Hz, 1H), LCMS m/z=344.1 [M+1]⁺。

[0385] 实施例30:化合物35和36的合成



[0387] 步骤1:化合物35-1的制备

[0388] 将溶有化合物26-5 (200mg, 0.758mmol), 3-氟-5-羟基吡啶 (171mg, 1.515mmol) 和碳酸钾 (210mg, 1.515mmol) 的DMF (2mL) 反应液90℃下搅拌2h。待LCMS显示反应完毕后,加水 (20mL), 乙酸乙酯萃取, 饱和的氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得粗品通过硅胶柱纯化得到化合物35-1。LCMS m/z=357.9 [M+1]⁺。

[0389] 步骤2:化合物35-2的制备

[0390] 冰浴下, 将硼氢化钠 (51mg, 1.344mmol) 加入到溶有化合物35-1 (240mg, 0.672mmol) 的甲醇 (5mL) 溶液中并在温下搅拌0.5h。待LCMS显示反应完毕后, 加入氯化铵水溶液淬灭, 水洗, 乙酸乙酯萃取, 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后得粗品经硅胶柱纯化得到化合物35-2。LCMS m/z=359.9 [M+1]⁺。

[0391] 步骤3:化合物35和36的制备

[0392] 0℃下, 向溶有化合物35-2 (220mg, 0.613mmol) 的乙腈 (5mL) 溶液中加入DAST (98mg, 0.613mmol) 并搅拌1h。然后在该温度下再加入DAST (98mg, 0.613mmol) 继续搅拌1h。待反应完全后, 加入碳酸氢钠水溶液 (4mL) 淬灭, 二氯甲烷萃取, 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后得粗品经硅胶柱和SFC分离纯化得到化合物35 (保留时间2.559分钟) 和化合物36 (保留时间3.454分钟)。

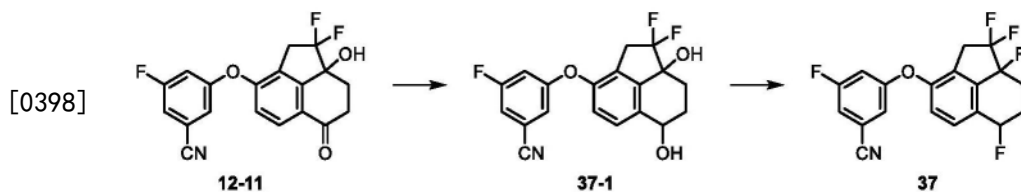
[0393] SFC分离条件: 色谱柱: 柱子IG (250*25mm, 10μm); 流动相[0.1%二乙胺, 甲醇]; B%: 30% ~ 30%)

[0394] 分析条件: 色谱柱: Chiralpak IG 100*3.0mm 3μm, 流动相:A: 二氧化碳B: 甲醇 (0.1%二乙胺), 40%B, 流速: 1.5mL/min, 柱温: 35℃。

[0395] 化合物35: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=8.45-8.36 (m, 2H), 7.63 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.11 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.89 (dd, J=52.4, 4.8Hz, 1H), 2.93 (brs, 1H), 2.85-2.70 (m, 1H), 2.60 (t, J=14.4Hz, 1H), LCMS m/z=362.1 [M+1]⁺。

[0396] 化合物36: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ=8.45-8.36 (m, 2H), 7.64 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.11 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.90 (dd, J=52.4, 4.8Hz, 1H), 2.85-2.70 (m, 1H), 2.60 (t, J=14.4Hz, 1H), LCMS m/z=362.1 [M+1]⁺。

[0397] 实施例31: 化合物37的合成



[0399] 步骤1:化合物37-1的制备

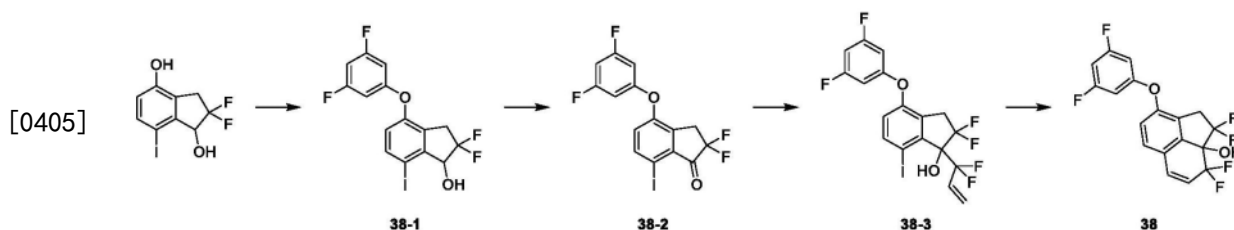
[0400] 冰浴下,向溶有化合物12-11 (60.0mg, 0.17mmol) 的甲醇(1mL) 中加入硼氢化钠(6.35mg, 0.17mmol) 并反应2h。待反应完全后,加入1M HCl (3mL) 淬灭,二氯甲烷萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得粗产品化合物37-1。LCMS $m/z=362.1[M+1]^+$ 。

[0401] 步骤2:化合物37的制备

[0402] -78°C 下,向溶有化合物37-1 (60.0mg, 0.17mmol) 的二氯甲烷(1mL) 中加入DAST (28.4mg, 0.17mmol) 。待反应完全后,加水淬灭,二氯甲烷萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩后得粗品经制备HPLC分离纯化得化合物37。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) $\delta=8.00-7.98$ (m, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.10-7.08 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 2H), 4.86-4.60 (m, 1H), 3.25-3.18 (m, 2H), 2.02-1.74 (m, 2H), 1.97-

[0403] 1.87 (m, 2H); LCMS $m/z=366.1[M+1]^+$ 。

[0404] 实施例32:化合物38的合成



[0406] 步骤1:化合物38-1的制备

[0407] 将溶有2,2-二氟-7-碘-2,3-二氢-茚-1,4-二醇 (20.0g, 72mmol), 1,3,5-三氟苯 (15.1g, 109mmol), 碳酸钾 (30.0g, 217mmol) 的DMF (300mL) 溶液加热至 110°C 并搅拌12h。TLC显示反应完成后,冷却至室温,将反应混合液倒入水中,乙酸乙酯萃取,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得粗产品通过柱层析纯化得到化合物38-1。LCMS $m/z=407.0[M-H_2O+1]^+$ 。

[0408] 步骤2:化合物38-2的制备

[0409] 室温下,将戴斯-马丁氧化剂 (10.8g, 25.3mmol) 加至溶有化合物38-1 (10.0g, 25.3mmol) 的二氯甲烷 (100mL) 溶液中并搅拌1h。TLC显示反应完成后,减压浓缩,残余物用乙酸乙酯溶解,依次用硫代硫酸钠水溶液以及饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,饱和盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得化合物38-2。LCMS $m/z=423.0[M+1]^+$ 。

[0410] 步骤3:化合物38-3的制备

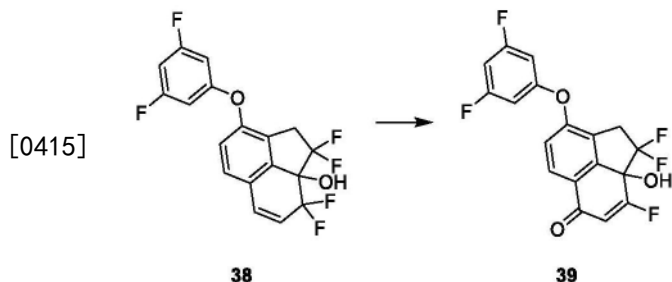
[0411] 在室温下,将化合物38-2 (450mg, 1.06mmol), 钨 (243.8mg, 2.12mmol) 加入DMF (3mL) 中搅拌2min,随后加入3-溴-3,3-二氟丙烯 (496.1mg, 3.18mmol), 保持温度反应2h。TLC显示反应完全后,向反应液中加入1M HCl (3mL), 乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得粗品经柱层析纯化得到化合物38-3。LCMS $m/z=501.0[M+1]^+$ 。

[0412] 步骤4:化合物38的制备

[0413] 将溶有化合物38-3 (50.0mg, 0.10mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (9.15mg, 0.01mmol), 三异丙叉丙酮基膦 (3.88mg, 0.01mmol) 和三乙胺 (30.0mg, 0.29mmol) 的DMF (3mL) 氮气氛围下 90°C 反应2h。TLC显示反应完毕后,恢复至室温,加水,乙酸乙酯萃取,合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩后得粗品经柱层析得化合物38。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) $\delta=7.18$ (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.99 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.56-

6.48(m, 2H), 6.96-6.90(m, 1H), 3.50-3.46(m, 1H), 3.35-3.31(m, 1H); LCMS $m/z=355.0[M-H_2O+1]^+$ 。

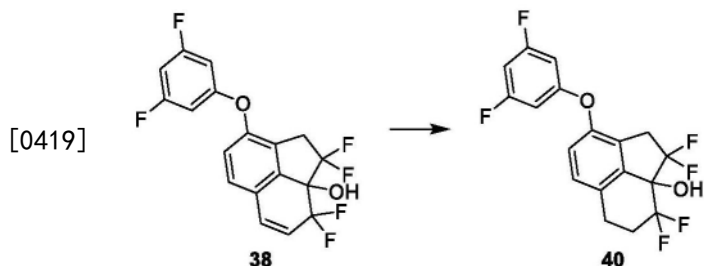
[0414] 实施例33:化合物39的合成



[0416] 步骤1:化合物39的制备

[0417] 在 O_2 氛围下,将溶有化合物42(20mg, 0.05mmol), 氯化亚铜(2.0mg, 0.02mmol), 二氯化钼(6.0mg, 0.03mmol)的DMF(2mL)与水(0.3mL)的混合溶剂在70°C下反应2h。TLC监测反应完成后,冷却至室温,乙酸乙酯萃取,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得粗品经制备TLC纯化得到化合物39。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) $\delta=7.85$ (d, $J=8.4$, 1H), 7.08(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.69(m, 1H), 6.64-6.54(m, 2H), 6.14(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.70-3.66(m, 1H), 3.40-3.36(m, 1H); LCMS $m/z=369.0[M+1]^+$ 。

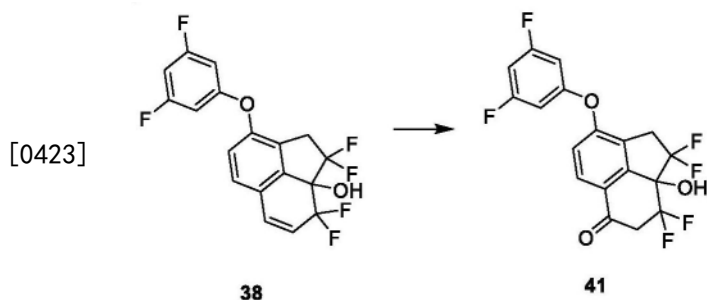
[0418] 实施例34:化合物40的合成



[0420] 步骤1:化合物40的制备

[0421] 向溶有化合物38(20mg, 0.05mmol)的三氟乙酸(0.5mL)中加入三乙基硅烷(30mg, 0.26mmol),加热至60°C下搅拌1h。HPLC显示反应完毕后,恢复至室温,减压浓缩后得粗品经HPLC分离纯化得化合物40。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) $\delta=7.17$ (d, $J=8.4$, 1H), 7.03(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.55(m, 1H), 6.51-6.41(m, 2H), 3.54-3.38(m, 1H), 3.24(m, 1H), 3.15-2.96(m, 2H), 2.88-2.67(m, 1H), 2.38-2.20(m, 1H); LCMS $m/z=357.2[M-H_2O+1]^+$

[0422] 实施例35:化合物41的合成

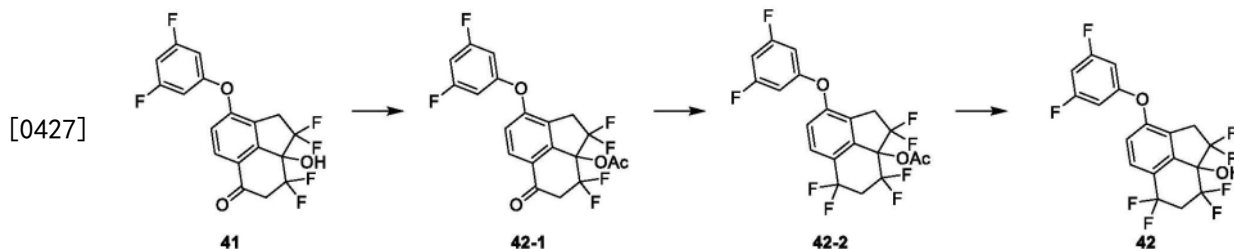


[0424] 步骤1:化合物41的制备

[0425] 将溶有化合物38(20mg, 0.05mmol), 氯化亚铜(2.0mg, 0.02mmol), 二氯化钼

(6.0mg, 0.03mmol) 的DMF (2mL) 与水 (0.3mL) 的混合溶剂在 O_2 氛围下70℃下反应2h。TLC监测反应完成后,冷却至室温,加入乙酸乙酯,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩后得粗品经制备HPLC纯化得到化合物41。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.91 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.72-6.70 (m, 1H), 6.67-6.50 (m, 2H), 3.80-3.33 (m, 4H), 3.18-3.14 (m, 1H); LCMS m/z = 389.0 $[M+1]^+$ 。

[0426] 实施例36: 化合物42的合成



[0428] 步骤1: 化合物42-1的制备

[0429] 将溶有化合物41 (180mg, 0.46mmol) 的二氯甲烷 (5mL) 中,加入三乙胺 (100mg, 0.99mmol), DMAP (50mg, 0.41mmol) 和乙酸酐 (100mg, 0.98mmol), 室温下搅拌反应0.5h。TLC显示反应完毕后,减压浓缩得粗品经柱层析分离纯化得化合物42-1。LCMS m/z = 431.0 $[M+1]^+$ 。

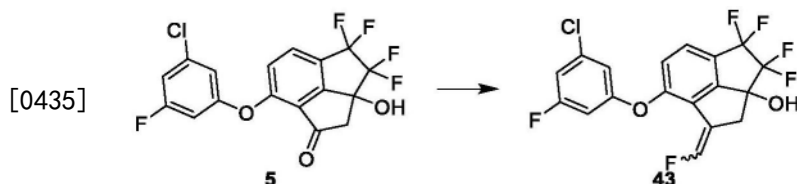
[0430] 步骤2: 化合物42-2的制备

[0431] 将溶有化合物42-1 (20mg, 0.046mmol) 的BAST (200mg, 0.90mmol) 反应液升温至90℃搅拌反应1.5h。TLC显示反应完毕后,恢复至室温,加入饱和氯化铵中淬灭,二氯甲烷萃取,合并有机相,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得粗品经柱层析分离纯化得化合物42-2。

[0432] 步骤3: 化合物42的制备

[0433] 将溶有化合物42-2 (15mg, 0.033mmol) 的二氯甲烷 (5mL) 中加入TMSOK (10mg, 0.078mmol) 并室温搅拌18h。反应液浓缩后经制备HPLC分离纯化得到化合物42。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.66 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.68-6.62 (m, 1H), 6.58-6.54 (m, 2H), 3.62-3.50 (m, 1H), 3.45-3.30 (m, 1H), 3.30-3.28 (m, 1H), 3.03-2.91 (m, 1H); LCMS m/z = 391.0 $[M-HF+1]^+$ 。

[0434] 实施例37: 化合物43的合成

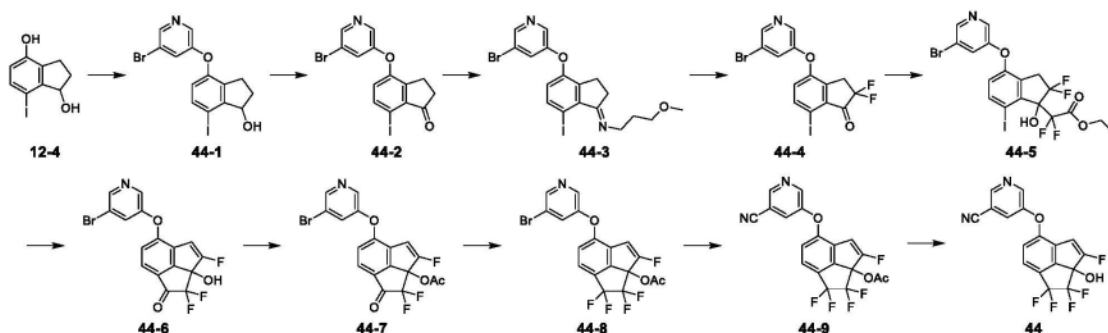


[0436] 步骤1: 化合物43的制备

[0437] -20℃且在氮气氛围下,向溶有(氟甲基)四氟硼酯三苯基磷 (29.0mg, 0.07mmol) 的THF (1mL) 中缓慢滴加NaHMDS (0.1mL, 0.15mmol, 1.5M in THF), 滴毕,保持温度搅拌15min。然后缓慢加入化合物5 (20mg, 0.05mmol) 的THF溶液,滴毕,恢复至室温反应2h。TLC显示反应完成后,向反应液中加水,二氯甲烷萃取,合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得粗品经HPLC分离纯化得化合物43。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 7.67 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.21-

7.17 (m, 2H), 6.96-6.93 (m, 1H), 6.86-6.85 (m, 1H), 6.70-6.67 (m, 1H), 2.97-2.92 (m, 2H); LCMS $m/z = 389.0 [M-H_2O+1]^+$.

[0438] 实施例38:化合物44的合成



[0439]

[0440] 步骤1:化合物44-1的制备

[0441] 将溶有化合物12-4 (20.0g, 72mmol), 5-溴-3-氟吡啶 (19.2g, 109mmol), 碳酸钾 (30.0g, 217mmol) 的DMF (300mL) 溶液加热至100℃并搅拌16h。TLC显示反应完成后,冷却至室温,将反应混合液倒入水中,乙酸乙酯萃取,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得粗产品通过柱层析纯化得到化合物44-1。LCMS $m/z = 431.9, 433.9 [M+1]^+$ 。

[0442] 步骤2:化合物44-2的制备

[0443] 在室温下,将戴斯-马丁氧化剂 (8.2g, 9.3mmol) 加至溶有化合物44-1 (8.3g, 19.3mmol) 的二氯甲烷 (90mL) 溶液中并搅拌1h。TLC显示反应完成后,减压浓缩,将残余物用乙酸乙酯溶解,依次用硫代硫酸钠水溶液以及饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得到化合物44-2。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) $\delta = 8.54$ (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.84 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.02-2.84 (m, 2H), 2.75-2.64 (m, 2H); LCMS $m/z = 429.8, 431.9 [M+1]^+$ 。

[0444] 步骤3:化合物44-3的制备

[0445] 将溶有化合物44-2 (4.5g, 10.5mmol), 3-甲氧基丙基胺 (10.4g, 116.3mmol), 对甲苯磺酸 (0.5g, 2.91mmol) 和硫酸镁 (13.8g, 116.3mmol) 的甲苯 (220mL) 用分水器加热回流16h。LCMS显示反应完成后,冷却至室温,减压浓缩得粗品化合物44-3直接用于下一步。LCMS $m/z = 536.9, 538.9 [M+1]^+$ 。

[0446] 步骤4:化合物44-4的制备

[0447] 将化合物44-3 (5.6g, 10.5mmol) 溶于乙腈 (220mL) 中,依次加入Selectfluor (20.6g, 58.1mmol)、无水碳酸钠 (9.9g, 93.0mmol), 70℃继续搅拌2h。TLC显示反应完成后,冷却至室温, HCl (约100mL) 调至pH=5并在室温下搅拌1h。减压浓缩后,加入乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,旋干,将粗产品通过柱层析分离纯化得到化合物44-4。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) $\delta = 8.60$ (brs, 2H), 7.99-7.89 (m, 1H), 7.55-7.53 (m, 1H), 6.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.45 (td, $J = 12.6, 0.9$ Hz, 2H); LCMS $m/z = 465.9, 467.9 [M+1]^+$ 。

[0448] 步骤5:化合物44-5的制备

[0449] 向溶有化合物44-4 (2.11g, 4.53mmol) 和二氟溴乙酸乙酯 (4.60g, 22.64mmol) 的THF (45mL) 溶液中加入锌粉 (1.78g, 27.17mmol) 并升温至70℃搅拌16h。TLC监测反应完全后,冷却至室温,过滤,乙酸乙酯洗涤,饱和食盐水洗,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得粗

品经硅胶柱纯化得化合物44-5。LCMS $m/z=590.0, 592.0[M+1]^+$ 。

[0450] 步骤6:化合物44-6的制备

[0451] -70°C 下,向溶有化合物44-5(1.5g, 2.5mmol)的四氢呋喃(100mL)中缓慢滴加正丁基锂(10mL, 25.0mmol, 2.5M的正己烷溶液),保持温度低于 -55°C 并继续搅拌2h。然后将反应液再次冷却至 -70°C ,滴加1,1,2,2-四溴乙烷(4.39g, 12.5mmol)的四氢呋喃溶液,保持温度低于 -50°C 。滴加完后反应液缓慢升温至 -20°C 。HPLC显示反应完毕后,加入饱和氯化铵水溶液淬灭,乙酸乙酯萃取,合并有机相用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得粗品经柱层析分离纯化得到化合物44-6。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) $\delta=8.59$ (brs, 1H), 8.45 (brs, 1H), 7.65 (t, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 5.87 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H); LCMS $m/z=479.9, 481.9[M-H_2O+1]^+$ 。

[0452] 步骤7:化合物44-7的制备

[0453] 将化合物44-6(320mg, 0.80mmol)溶于二氯甲烷(5mL)中,依次加入DMAP(50mg, 0.41mmol)和乙酸酐(100mg, 0.98mmol),室温下搅拌1h。TLC监测原料反应完全后,水洗,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得化合物44-7。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) $\delta=8.61$ (brs, 1H), 8.52 (brs, 1H), 7.65 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.09 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.08 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 2.16 (s, 3H); LCMS $m/z=439.9, 441.9[M+1]^+$ 。

[0454] 步骤8:化合物44-8的制备

[0455] 将化合物44-7(50mg, 0.11mmol)加入到BAST(1mL)中,反应液升温至 90°C 反应3h。LCMS监测反应完全后,冷却至室温,冰水淬灭,二氯甲烷萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,减压蒸干得粗品经制备TLC板分离纯化得化合物44-8。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) $\delta=8.45$ (brs, 1H), 8.34 (brs, 1H), 7.51 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.28 (m, 1H), 7.00 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.12 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 2.10 (s, 3H); LCMS $m/z=403.0, 405.0[M-\text{AcOH}+1]^+$ 。

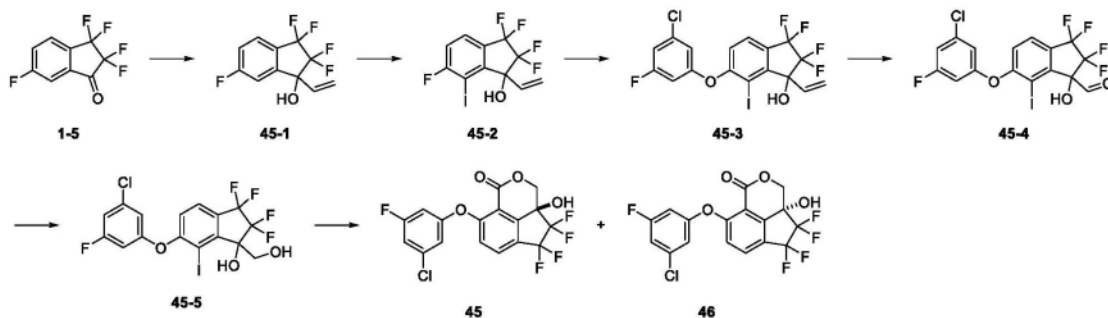
[0456] 步骤9:化合物44-9的制备

[0457] 向溶有化合物44-8(28mg, 0.06mmol),碘化亚铜(2mg, 0.01mmol),氰化亚铜(16mg, 0.18mmol)和铜粉(1mg, 0.01mmol)的NMP(0.5mL)溶液在氩气氛围下微波加热至 190°C 搅拌1h。LCMS显示反应完全后,冷却至室温,水洗,乙酸乙酯萃取,饱和盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得粗品经制备TLC板纯化得化合物44-9。LCMS $m/z=349.1[M-\text{AcOH}+1]^+$ 。

[0458] 步骤10:化合物44的制备

[0459] 将溶有化合物44-9(15mg, 0.04mmol)的二氯甲烷(0.5mL)中加入TMSOK(5mg, 0.04mmol),室温下反应18h。TLC监测反应完成后,反应液浓缩得粗品经制备HPLC分离纯化得到化合物44。 $^1\text{HNMR}$ (400MHz, CDCl_3) $\delta=8.72$ (brs, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.49-7.42 (m, 1H), 7.12 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 5.96 (s, 1H); LCMS $m/z=367.2[M-\text{HF}+1]^+$ 。

[0460] 实施例39:化合物45和46的合成



[0461]

[0462] 步骤1:化合物45-1的制备

[0463] 0℃下,向溶有化合物1-5(2.0g,9.01mmol)的THF(50mL)溶液中缓慢滴加乙烯基氯化镁(36mL,36mmol,1M的四氢呋喃溶液),室温下反应1h。待反应完全后,加水淬灭,乙酸乙酯萃取,合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤后减压蒸干得粗品经硅胶柱纯化得到化合物45-1。LCMS $m/z=233.1[M-H_2O+1]^+$ 。

[0464] 步骤2:化合物45-2的制备

[0465] -78℃氮气保护下,向溶有化合物45-1(1.8g,7.20mmol)的THF(20mL)中滴加LDA(10.8mL,21.60mmol,2M的四氢呋喃和正庚烷溶液),-30℃下搅拌2h。再将碘(4.02g,15.84mmol)的THF(15mL)溶液于-78℃下加入到反应液中,继续在搅拌1h。待反应完全后,加水淬灭,乙酸乙酯萃取,合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤后减压蒸干得粗品通过硅胶柱纯化得到化合物45-2。LCMS $m/z=418.3[M+MeCN+1]^+$ 。

[0466] 步骤3:化合物45-3的制备

[0467] 将溶有化合物45-2(2.1g,5.59mmol),3-氯-5-氟苯酚(1.6g,11.17mmol),碳酸铯(3.6g,11.17mmol)的NMP(21mL)溶液微波加热至120℃反应1.5h。LCMS显示反应完成后,恢复至室温,加水,乙酸乙酯萃取,合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤后减压蒸干得粗品经硅胶柱纯化得到化合物45-3。

[0468] 步骤4:化合物45-4的制备

[0469] 将化合物45-3(2.2g,4.37mmol)溶于DCM(20mL)中,反应液冷却到-78℃,向反应液中通入臭氧,直到反应液变蓝,LCMS显示反应完成。向反应液中通入氧气直至蓝色消失,向反应液中加入二甲硫醚(20mL)后自然升至室温,将反应液减压旋干后得到粗品化合物45-4。

[0470] 步骤5:化合物45-5的制备

[0471] 向溶有化合物45-4(500mg,0.99mmol)的甲醇(5mL)中加入硼氢化钠(75mg,1.98mmol),室温下搅拌1h。待反应完全后,减压浓缩除去部分甲醇,加水,乙酸乙酯萃取,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压蒸干得粗品经硅胶柱纯化得到化合物45-5。LCMS $m/z=541.0[M+Cl-1]^-$ 。

[0472] 步骤6:化合物45和化合物46的制备

[0473] 将溶有化合物45-5(100mg,0.20mmol),三乙胺(100mg,0.99mmol),1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦(25mg,0.04mmol),1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(32mg,0.04mmol)的乙腈(20mL)反应液在100℃一氧化碳氛围下闷罐反应16h。LCMS显示反应完成后,减压浓缩除去部分乙腈,加水,乙酸乙酯萃取,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤后减压蒸干得粗品经制备HPLC分离纯化后再经手性拆分(柱子 DAICELCHIRALPAK®IG)(250*25mm,10μ

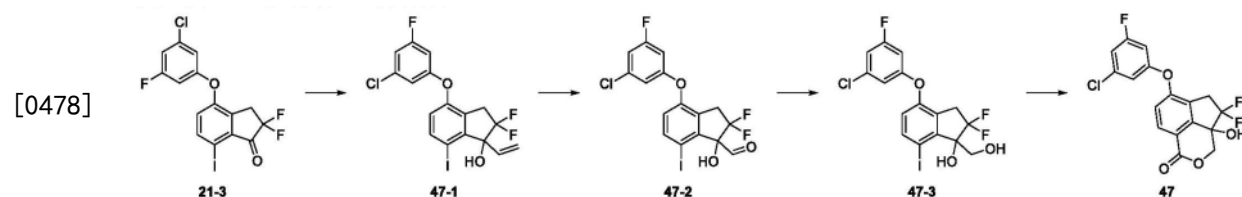
m) ;流动相[A:二氧化碳B:异丙醇(0.1%7.0mol/L氨甲醇溶液)];B%:30%~30%)得到化合物45(保留时间3.290分钟)、化合物46(保留时间3.931分钟)。

[0474] 手性拆分方法:柱子:DAICELCHIRALPAK®IG 250*3mm,3 μ m,流动相:A:二氧化碳 B:异丙醇(0.1%二乙胺),40%B,流速:1.5mL/min,柱温:35 $^{\circ}$ C。

[0475] 化合物45: ^1H NMR(400MHz,CDC1 $_3$) δ =7.87(d,J=8.8Hz,1H),7.17(d,J=8.8Hz,1H),7.02-6.97(m,1H),6.91-6.87(m,1H),6.78-6.71(m,1H),4.85-4.71(m,2H);LCMSm/z=451.0[M+HCOOH-1] $^-$ 。

[0476] 化合物46: ^1H NMR(400MHz,CDC1 $_3$) δ =7.88(d,J=8.8Hz,1H),7.19(d,J=8.8Hz,1H),7.03-6.99(m,1H),6.92-6.89(m,1H),6.78-6.73(m,1H),4.77(s,2H);LCMS m/z=451.0[M+HCOOH-1] $^-$ 。

[0477] 实施例40:化合物47的合成



[0479] 步骤1:化合物47-1的制备

[0480] 0 $^{\circ}$ C下,向溶有化合物21-3(2.2g,5.02mmol)的THF(20mL)缓慢滴加乙烯基溴化镁(10mL,10mmol,1M的四氢呋喃溶液),室温下反应2h。待反应完全后,加入氯化铵淬灭,乙酸乙酯萃取,合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压蒸干得粗品经硅胶柱纯化得到化合物47-1。LCMS m/z=233.1[M-H $_2$ O+1] $^+$ 。

[0481] 步骤2:化合物47-2的制备

[0482] -78 $^{\circ}$ C下,向溶有化合物47-1(0.5g,1.07mmol)的DCM(10mL)中通入臭氧,直到反应液变蓝,LCMS显示反应完成。向反应液中通入氧气直至蓝色消失,向反应液中加入二甲硫醚(133mg,2.142mmol)后自然升至室温。减压浓缩得粗品经硅胶柱纯化得到化合物47-2。 ^1H NMR(400MHz,DMSO-d $_6$) δ =9.91(d,J=2.0Hz,1H),7.80(d,J=8.8Hz,1H),7.31-7.24(m,2H),6.97-6.95(m,1H),6.91(d,J=8.8Hz,1H),3.47-3.31(m,2H)。

[0483] 步骤5:化合物47-3的制备

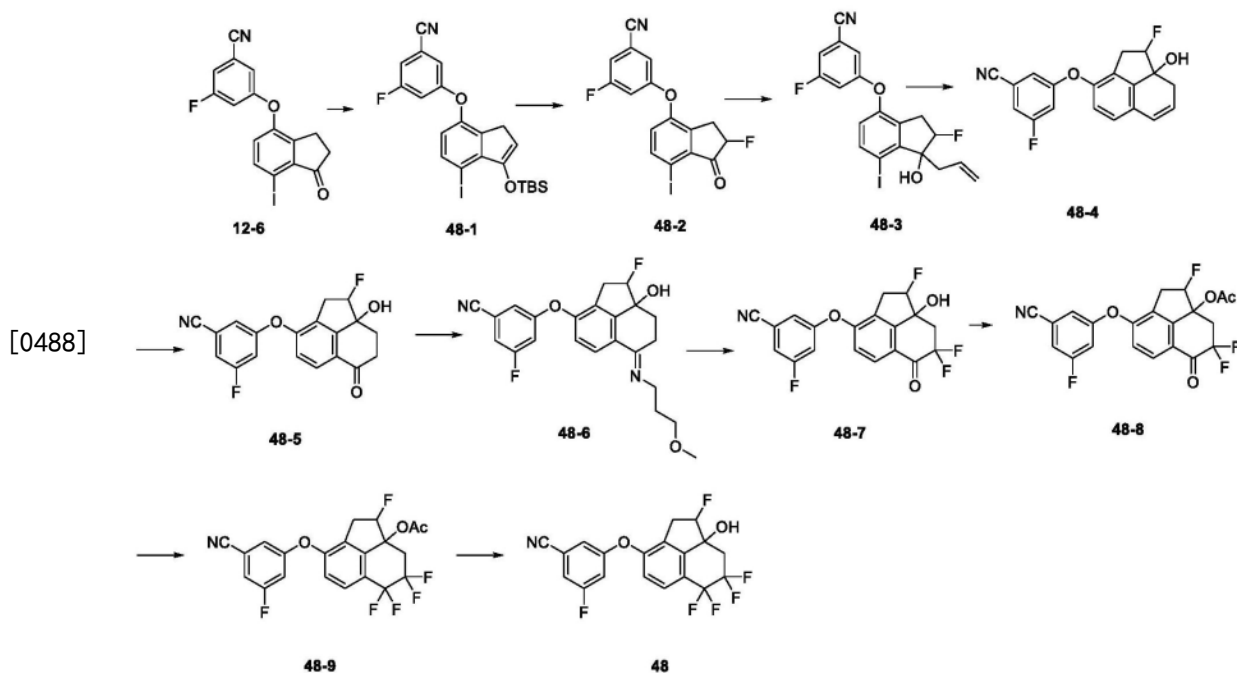
[0484] 向溶有化合物47-2(300mg,0.64mmol)的甲醇(5mL)中加入硼氢化钠(48mg,1.28mmol),室温下搅拌2h。待反应完全后,加水淬灭,乙酸乙酯萃取,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得粗品经硅胶柱分离纯化得到化合物47-3。 ^1H NMR(400MHz,DMSO-d $_6$) δ =7.80(d,J=8.4Hz,1H),7.20(dt,J=2.0,8.4Hz,1H),6.88-6.83(m,3H),6.07(d,J=1.6Hz,1H),4.98(t,J=5.6Hz,1H),3.90(dt,J=4.8,9.6Hz,1H),3.61(dd,J=6.4,10.4Hz,1H)3.21-2.91(m,2H)。

[0485] 步骤6:化合物47的制备

[0486] 将溶有化合物47-3(150mg,0.32mmol),三乙胺(161mg,1.59mmol),1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦(40mg,0.06mmol),1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(52mg,0.06mmol)的乙腈(20mL)在100 $^{\circ}$ C一氧化碳氛围下闷罐反应16h。LCMS显示反应完成后,减压浓缩得粗品经硅胶柱纯化得到化合物47。 ^1H NMR(400MHz,DMSO-d $_6$) δ =7.83(d,J=8.4Hz,1H),7.36

(dt, $J=2.0, 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.19(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.15-7.06(m, 2H), 6.88(s, 1H), 4.77(dd, $J=2.4, 11.6\text{Hz}$, 1H), 4.64(d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 3.59-3.5(m, 1H), 3.45-3.39(m, 1H)。

[0487] 实施例41:化合物48的合成



[0489] 步骤1:化合物48-1的制备

[0490] 冰浴下,向溶有化合物12-6 (10g, 25.5mmol) 和三乙胺 (11.3g, 76.5mmol) 的DCM (100mL) 加入叔丁基二甲硅基三氟甲磺酸酯 (29.7g, 76.5mmol), 温度反应2h。待TLC显示反应完全后,加水淬灭,DCM萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,减压旋干得到粗品化合物48-1。

[0491] 步骤2:化合物48-2的制备

[0492] 向溶有粗品化合物48-1 (15g, 29.5mmol) 的乙腈 (150mL) 中加入Selectfluor (27.8g, 59.1mmol), 室温下反应1h。LCMS显示反应完成后,加水,乙酸乙酯萃取,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液浓缩得粗品经柱层析得化合物48-2。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) $\delta=7.93$ (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.10-7.04 (m, 1H), 7.00-6.96 (m, 2H), 5.28 (ddd, $J=4.4, 8.0, 50.6\text{Hz}$, 1H), 3.49-3.43 (m, 1H), 3.08-2.91 (m, 1H)。

[0493] 步骤3:化合物48-3的制备

[0494] 冰浴下,向溶有化合物48-2 (4.5g, 11.0mmol) 的THF (45mL) 溶液中加入钨 (1.3g, 13.1mmol) 和烯丙基碘 (2.4g, 14.2mmol), 室温下搅拌2h。待反应完全后,乙酸乙酯稀释并加入1M稀盐酸,乙酸乙酯萃取,合并有机相并用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液浓缩后得粗品经柱层析纯化得化合物48-3。

[0495] 步骤4:化合物48-4的制备

[0496] 氮气氛围下,将溶有化合物48-3 (2.5g, 5.5mmol), Pd₂(dba)₃ (100mg, 0.55mmol), 三异丙叉丙酮基膦 (220mg, 0.83mmol) 和三乙胺 (1.9ml, 16.5mmol) 的DMF (25mL) 90℃反应3h。TLC显示反应完毕后,恢复至室温,加水,乙酸乙酯萃取,合并有机相用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液浓缩后得粗品经柱层析纯化得到化合物48-4。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) $\delta=7.12$ (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 6.96 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.91 (dt, $J=2.4, 9.6\text{Hz}$, 1H), 6.63 (dd, $J=2.8, 9.6\text{Hz}$, 1H), 6.10-6.06 (m, 1H), 5.15

(dt, $J=7.6, 52.0\text{Hz}$, 1H), 3.18-3.01 (m, 2H), 2.93 (dd, $J=6.0, 18.4\text{Hz}$, 1H), 2.54 (d, $J=18.4\text{Hz}$, 1H)。

[0497] 步骤5:化合物48-5的制备

[0498] 向溶有化合物48-4 (0.95g, 2.77mmol), 氯化铜(1.11g, 8.3mmol), 氯化钡(0.22g, 1.24mmol) 中的DMF (20mL) 溶液置换氧气后于80℃反应12h。TLC显示反应完毕后, 冷却到室温, 加水, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相并用水洗涤后用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品经柱层析分离纯化得化合物48-5。

[0499] 步骤6:化合物48-6的制备

[0500] 将溶有化合物48-5 (250mg, 0.7mmol), 3-甲氧基丙基胺 (645mg, 7.0mmol), 对甲苯磺酸一水合物(4.6mg, 0.01mmol) 和硫酸镁(843mg, 7.0mmol) 的甲苯(3mL) 溶液分水器回流加热12h。LCMS显示反应完成后, 冷却至室温, 将反应混合物减压蒸干得粗品化合物48-6并将粗品直接用于下一步。

[0501] 步骤7:化合物48-7的制备

[0502] 将化合物48-6 (250mg, 0.12mmol) 溶于乙腈(10mL) 中, 依次加入Selectfluor (254mg, 0.72mmol) 以及无水碳酸钠(76mg, 0.72mmol), 70℃下搅拌2h。TLC显示反应完成后, 冷却至室温, HCl调至pH=5, 并在室温下搅拌1h。减压浓缩后加入乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤旋干得粗品经柱层析分离纯化得化合物48-7。LCMS $m/z=399.8[M+Na]^+$ 。

[0503] 步骤8:化合物48-8的制备

[0504] 冰浴下, 向溶有化合物48-7 (60mg, 0.16mmol), DMAP(4.8mg, 0.02mmol) 的二氯甲烷(1mL) 中加入三乙胺(32mg, 0.32mmol) 和乙酸酐(32mg, 0.32mmol) 并搅拌1h。TLC显示反应完成后, 加水淬灭, 二氯甲烷萃取, 收集有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后得粗品经柱层析分离纯化后得化合物48-8。

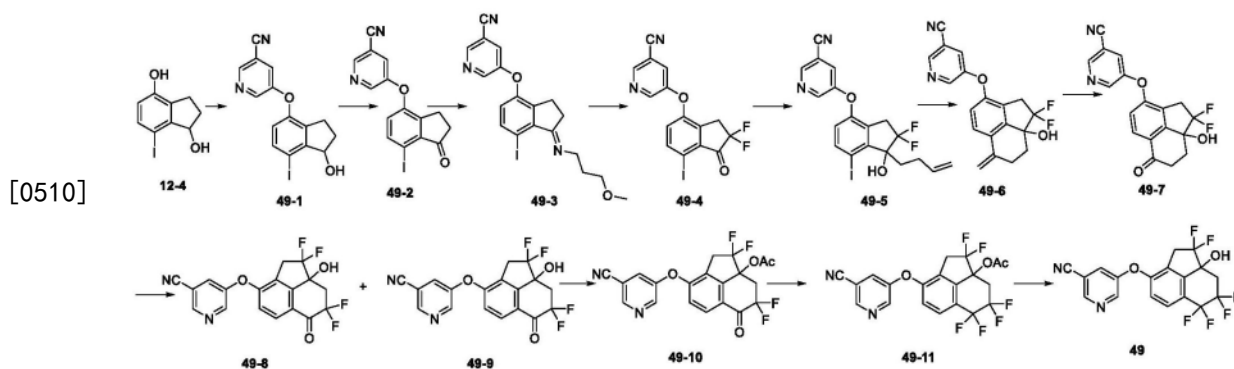
[0505] 步骤9:化合物48-9的制备

[0506] 室温下, 将化合物48-8 (40mg, 0.07mmol) 加入到BAST(2mL) 中, 随后升温至70℃反应2h。LCMS监测反应完全后, 冷却至室温, 倒入冰水中淬灭, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸干得粗品经柱层析纯化得化合物48-9。

[0507] 步骤10:化合物48的制备

[0508] 室温下, 将化合物48-9 (40mg, 0.02mmol) 溶于二氯甲烷(0.5mL) 中, 随后加入TMSOK (7.6mg, 0.06mmol) 和一滴甲醇并反应30分钟。TLC监测反应完成后, 反应液经制备TLC和制备HPLC纯化得到化合物48。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) $\delta=7.69$ (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.19 (dt, $J=2.4, 9.6\text{Hz}$, 1H), 5.13-4.94 (m, 1H), 3.20-3.02 (m, 2H), 2.95-2.63 (m, 2H); LCMS $m/z=415.9[M+H_2O-1]^-$ 。

[0509] 实施例42:化合物49的合成



[0511] 步骤1:化合物49-1的制备

[0512] 将溶有化合物12-4 (65g, 235.5mmol), 5-氟-3-氰基吡啶 (25g, 204.9mmol), 碳酸铯 (38g, 117.8mmol) 的DMF (650mL) 溶液加热至100℃并搅拌16h。TLC显示反应完成后, 冷却至室温, 将反应混合液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 粗产品经柱层析纯化得到化合物49-1。LCMS $m/z=378.8[M+1]^+$ 。

[0513] 步骤2:化合物49-2的制备

[0514] 在室温下, 将戴斯-马丁氧化剂 (85g, 201.1mmol) 加至溶有化合物49-1 (38g, 100.5mmol) 的二氯甲烷 (380mL) 溶液中并搅拌1h。TLC显示反应完成后, 减压浓缩, 并用乙酸乙酯溶解, 硫代硫酸钠水以及饱和碳酸氢钠洗涤, 饱和盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压旋干得化合物49-2。LCMS $m/z=376.8[M+1]^+$ 。

[0515] 步骤3:化合物49-3的制备

[0516] 将溶有化合物49-2 (36g, 95.7mmol), 3-甲氧基丙基胺 (55g, 612.8mmol) 和对甲苯磺酸一水合物 (2.3g, 13.4mmol) 的甲苯 (220mL) 溶液经分水回流加热16h。LCMS显示反应完成后, 冷却至室温, 将反应混合物减压浓缩得到粗品化合物49-3并将粗品直接用于下一步。LCMS $m/z=448.1[M+1]^+$ 。

[0517] 步骤4:化合物49-4的制备

[0518] 将粗品化合物49-3 (46g, 80.5mmol) 溶于乙腈 (360mL) 中, 随后加入Selectfluor (86g, 241.6mmol) 及无水碳酸钠 (26g, 241.6mmol), 70℃继续搅拌2h。TLC显示反应完成后, 冷却至室温, 反应混合物用1M HCl调至pH=5, 并在室温下搅拌1h。减压浓缩, 加入乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液, 水系, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得粗品通过柱层析分离纯化得化合物49-4。LCMS $m/z=453.8[M+MeCN+1]^+$ 。

[0519] 步骤5:化合物49-5的制备

[0520] 向溶有化合物49-4 (12.5g, 30.3mmol) 的THF (125mL) 溶液中加入氯化镧(III)双(氯化锂)络合物 (51mL, 0.84mmol, 0.6M的四氢呋喃溶液), 随即降温至-78℃并加入3-丁烯基溴化镁 (30mL, 45.5mmol, 0.5M的四氢呋喃溶液) 继续反应2h。待反应完全后, 加水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相并用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品经柱层析分离纯化得化合物49-5。LCMS $m/z=469.0[M+1]^+$ 。步骤6:化合物49-6的制备

[0521] 将溶有化合物49-5 (8.5g, 18.2mmol), 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钿 (1.3g, 1.8mmol) 和乙酸钠 (4.9g, 36.3mmol) 的DMF (85mL) 溶液在 N_2 保护条件下100℃反应3h。TLC显示反应完毕后, 恢复至室温, 加水, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后得粗品经柱层析纯化得到化合物49-6。LCMS $m/z=$

340.9[M+1]⁺。

[0522] 步骤7:化合物49-7的制备

[0523] 0℃下,向溶有化合物49-6(2.0g,5.88mmol)的乙腈(36mL)和水(6mL)的混合溶剂中加入高碘酸钠(7.6g,35.29mmol)和三氯化钨(49mg,0.24mmol)并搅拌0.5h。TLC显示反应完毕后,亚硫酸钠水溶液洗,乙酸乙酯萃取,合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩后得粗品经柱层析得到化合物49-7。LCMS m/z=343.0[M+1]⁺。

[0524] 步骤8:化合物49-8和49-9的制备

[0525] 将化合物49-7(150mg,0.44mmol),3-甲氧基丙基胺(254mg,2.85mmol),对甲苯磺酸一水合物(8mg,0.04mmol)和硫酸镁(105mg,0.88mmol)溶于甲苯(5mL)中,分水器装置加热回流2h。LCMS显示反应完成后,冷却至室温,将反应混合物减压浓缩得粗品。将粗品溶于二氧六环(5mL)中,加入Selectfluor(775mg,2.19mmol)和无水碳酸钠(232mg,2.19mmol),90℃下搅拌16h。TLC显示反应完成后,冷却至室温,反应混合物用3M HCl调至pH=5,并在室温下搅拌1h。减压浓缩,加入乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液,乙酸乙酯萃取,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并旋干得粗产品经柱层析纯化后再经手性拆分(柱子Dr.maish Reprosil Chiral-MIC (DAICELCHIRALPAK®IC) (250*25mm,10μm);流动相[A:二氧化碳B:甲醇(0.1%二乙胺)];B%:30%~30%)得到化合物49-8(保留时间3.004分钟)、化合物49-9(保留时间3.581分钟)。

[0526] 分析方法:柱子:Chiralpak AS 100*3.0mm 3μm,流动相:A:二氧化碳B:甲醇(0.1%二乙胺),25%B,流速:1.5mL/min,柱温:35℃。

[0527] 化合物49-8:LCMS m/z=479.0[M+1]⁺。

[0528] 化合物49-9:LCMS m/z=399.8[M+1]⁺。

[0529] 步骤9:化合物49-10的制备

[0530] 冰浴下,向溶有化合物49-8(100mg,0.27mmol)和DMAP(3.2mg,0.03mmol)的二氯甲烷(1mL)中加入三乙胺(53mg,0.54mmol)和乙酸酐(53mg,0.54mmol)并搅拌1h。TLC显示反应完成后,加水淬灭,二氯甲烷萃取,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得粗品经柱层析纯化后得化合物49-10。LCMS m/z=421.1[M+1]⁺。

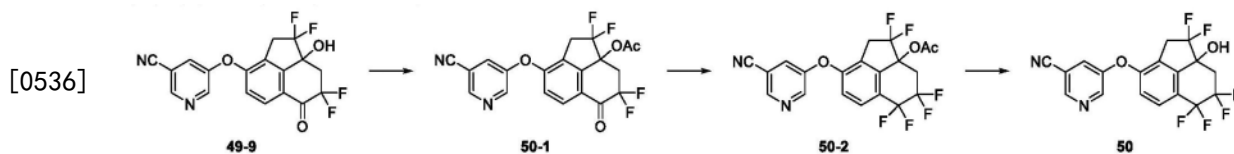
[0531] 步骤10:化合物49-11的制备

[0532] 室温下,将化合物49-10(100mg,0.24mmol)加入到BAST(2mL)中,随后升温至70℃反应2h。LCMS监测反应完全后,冷却至室温,倒入冰水中淬灭,二氯甲烷萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得粗品经柱层析纯化得化合物49-11。LCMS m/z=443.0[M+1]⁺。

[0533] 步骤11:化合物49的制备

[0534] 冰浴下,将化合物49-11(50mg,0.11mmol)溶于二氯甲烷(0.5mL)中,加入TMSOK(16mg,0.12mmol)和一滴甲醇并搅拌10分钟。TLC监测反应完成后,反应液经制备TLC纯化得到化合物49。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ=8.90(d,J=1.6Hz,1H),8.78(d,J=2.8Hz,1H),8.18(dd,J=1.6,2.8Hz,1H),7.77(d,J=8.8Hz,1H),7.29(d,J=8.8Hz,1H),6.68(s,1H),3.60-3.34(m,2H),2.95-2.65(m,2H);LCMS m/z=401.1[M+1]⁺。

[0535] 实施例43:化合物50的合成



[0537] 步骤1: 化合物50-1的制备

[0538] 将化合物49-9 (80mg, 0.21mmol) 和DMAP (2.6mg, 0.02mmol) 溶于二氯甲烷(1mL)中, 冰浴下加入三乙胺(42mg, 0.42mmol) 和乙酸酐(42mg, 0.42mmol) 并搅拌1h。TLC显示反应完成后, 加水淬灭, 二氯甲烷萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩后得粗品经柱层析纯化后得化合物50-1。LCMS $m/z=421.0[M+1]^+$ 。

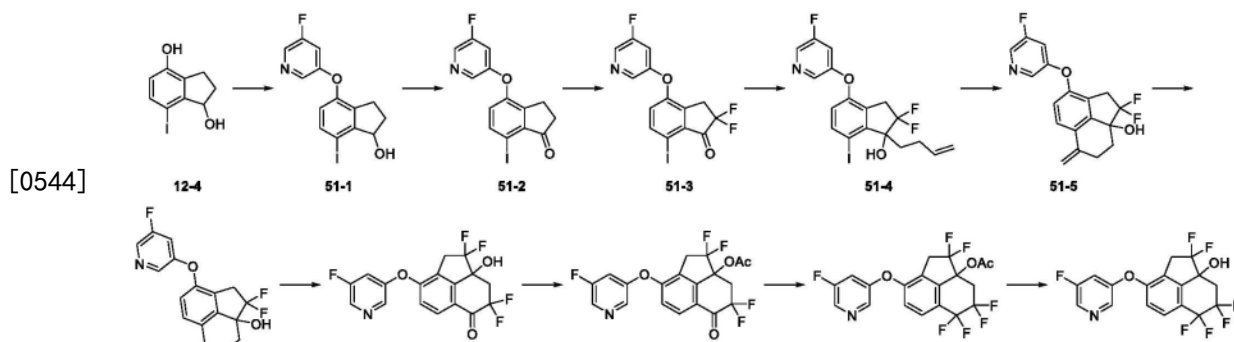
[0539] 步骤2: 化合物50-2的制备

[0540] 室温下, 将化合物50-1 (60mg, 0.14mmol) 加入到BAST(2mL) 中, 随后升温至70℃并搅拌2h。LCMS显示反应完全后, 恢复至室温, 倒入冰水中淬灭, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸干得粗品经柱层析纯化得化合物50-2。LCMS $m/z=443.0[M+1]^+$ 。

[0541] 步骤11: 化合物50的制备

[0542] 冰浴下, 向溶有化合物50-2 (40mg, 0.09mmol) 的二氯甲烷(0.5mL) 中加入TMSOK (13mg, 0.10mmol) 和一滴甲醇继续搅拌10分钟。TLC监测反应完成后, 反应液经制备TLC纯化得到化合物50。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) $\delta=8.90$ (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J=1.6, 2.8$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), $3.60-3.34$ (m, 2H), $2.95-2.65$ (m, 2H); LCMS $m/z=401.1[M+1]^+$ 。

[0543] 实施例44: 化合物51的合成



[0545] 步骤1: 化合物51-1的制备

[0546] 将溶有化合物12-4 (20.0g, 72.5mmol), 3,5-二氟吡啶 (8.34g, 72.5mmol), 碳酸铯 (23.6g, 72.5mmol) 的DMF (200mL) 加热至100℃并搅拌16h。LCMS显示反应完成后, 冷却至室温, 将反应混合液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥并浓缩得粗产品经柱层析纯化得到化合物51-1。LCMS $m/z=371.9[M+1]^+$ 。

[0547] 步骤2: 化合物51-2的制备

[0548] 在室温下, 将戴斯-马丁氧化剂 (20.6g, 48.5mmol) 加至溶有化合物51-1 (9g, 24.3mmol) 的二氯甲烷 (100mL) 溶液中, 搅拌2h。TLC显示反应完成后, 将反应混合物浓缩干, 将残余物用乙酸乙酯溶解, 硫代硫酸钠以及饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 饱和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物51-2。LCMS $m/z=369.9[M+1]^+$ 。

[0549] 步骤3: 化合物51-3的制备

[0550] 将溶有化合物51-2 (5.5g, 14.9mmol), 3-甲氧基丙基胺 (8.6g, 96.9mmol) 和对甲苯

磺酸一水合物 (256mg, 1.5mmol) 的甲苯 (60mL) 溶液用分水器加热回流16h。LCMS显示反应完成后,冷却至室温,减压浓缩得粗品溶于乙腈 (100mL) 中,依次加入Selectfluor (26.4g, 74.5mmol),无水碳酸钠 (7.9g, 74.5mmol), 70℃继续搅拌2h。TLC显示反应完成后,冷却至室温, HCl调至pH=5并在室温下继续搅拌1h。减压浓缩,加入饱和碳酸氢钠水溶液,水洗,乙酸乙酯萃取,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩得粗产品经柱层析分离纯化得到化合物51-3。LCMS $m/z=405.9[M+1]^+$ 。

[0551] 步骤4:化合物51-4的制备

[0552] -78℃下,向溶有化合物51-3 (1.8g, 4.44mmol) 和氯化镧 (III) 双(氯化锂)络合物 (7.3mL, 4.44mmol, 0.6M的四氢呋喃溶液) 的THF (20mL) 溶液中加入3-丁烯基溴化镁 (13.3mL, 6.66mmol, 0.5M的四氢呋喃溶液) 并搅拌1h。待反应完全后,加水淬灭并用乙酸乙酯萃取,合并有机相并用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩后得粗品经柱层析纯化得化合物51-4。LCMS $m/z=461.9[M+1]^+$ 。

[0553] 步骤5:化合物51-5的制备

[0554] 将溶有化合物51-4 (700mg, 1.52mmol), Pd₂(dba)₃ (70mg, 0.08mmol), 三异丙叉丙酮基磷 (46mg, 0.15mmol) 和三乙胺 (308mg, 3.04mmol) 的DMF (8mL) 在N₂保护条件下90℃反应3h。TLC显示反应完毕后,恢复至室温,加水,乙酸乙酯萃取,合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液浓缩后得粗品经柱层析纯化得到化合物51-5。LCMS $m/z=334.1[M+1]^+$ 。

[0555] 步骤6:化合物51-6的制备

[0556] -78℃下,向溶有化合物51-5 (200mg, 0.60mmol) 的DCM (5mL) 中通入臭氧,直到反应液变蓝,LCMS显示反应完成。向反应液中通入氧气直至蓝色消失,再向反应液中加入二甲硫醚 (20mL) 后自然升至室温。将反应液浓缩至干,粗品经柱层析纯化后得到化合物51-6。LCMS $m/z=336.1[M+1]^+$ 。

[0557] 步骤7:化合物51-7的制备

[0558] 将化合物51-6 (60mg, 0.18mmol), 3-甲氧基丙基胺 (104mg, 1.16mmol), 对甲苯磺酸一水合物 (2mg, 0.02mmol) 和硫酸镁 (43mg, 0.36mmol) 溶于甲苯 (20mL) 中,分水器加热回流16h。LCMS显示反应完成后,冷却至室温,将反应混合物减压浓缩干得粗品溶于乙腈 (2mL) 中,加入Selectfluor (262mg, 0.74mmol) 和无水碳酸钠 (79mg, 0.74mmol), 70℃下继续搅拌2h。TLC显示反应完成后,冷却至室温, HCl调至pH=5并在室温下搅拌1h。减压浓缩,加入饱和碳酸氢钠水溶液,水洗,乙酸乙酯萃取,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤旋干得粗产品经柱层析分离纯化后得化合物51-7。LCMS $m/z=372.0[M+1]^+$ 。

[0559] 步骤8:化合物51-8的制备

[0560] 将化合物51-7 (23mg, 0.06mmol) 和DMAP (1mg, 0.006mmol) 溶于二氯甲烷 (0.5mL) 中,冰浴下加入三乙胺 (13mg, 0.12mmol) 和乙酸酐 (13mg, 0.12mmol) 并搅拌0.5h。TLC显示反应完成后,加水淬灭,二氯甲烷萃取,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩后得粗品经制备TLC纯化后得化合物51-8。LCMS $m/z=414.0[M+1]^+$ 。

[0561] 步骤9:化合物51-9的制备

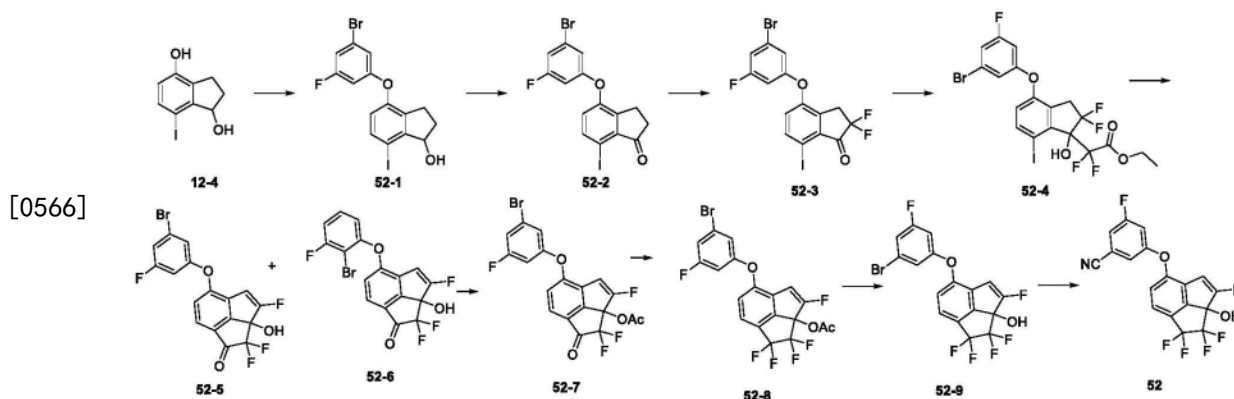
[0562] 室温下,将化合物51-8 (18mg, 0.04mmol) 加入到BAST (1mL) 中,随后升温至70℃反应2h。LCMS监测反应完全后,反冷却至室温,倒入冰水中淬灭,二氯甲烷萃取,无水硫酸钠干

燥,过滤,减压蒸干得粗品经制备TLC纯化得化合物51-9。LCMS $m/z=436.0[M+1]^+$ 。

[0563] 步骤10:化合物51的制备

[0564] 向溶有化合物51-9(9mg,0.02mmol)的甲醇(1mL)中加入TMSOK(6mg,0.04mmol),室温反应10分钟。TLC监测反应完成后,加水,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,减压蒸干得粗品经制备HPLC纯化得到化合物51。 1H NMR(400MHz, CD_3OD) $\delta=8.35$ (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.71 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.43 (dt, $J=2.4, 9.6$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), $3.66-3.37$ (m, 2H), $2.94-2.64$ (m, 2H); LCMS $m/z=394.0[M+1]^+$ 。

[0565] 实施例45:化合物52的合成



[0567] 步骤1:化合物52-1的制备

[0568] 将溶有化合物12-4(20.0g,72.5mmol),1-溴-3,5-二氟苯(14.0g,72.5mmol),碳酸铯(23.6g,72.5mmol)的DMF(200mL)溶液加热至 $100^\circ C$ 并搅拌16h。LCMS显示反应完成后,冷却至室温,将反应混合液倒入水中,乙酸乙酯萃取,饱和食盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩,粗产品通过柱层析纯化得到化合物52-1。

[0569] 步骤2:化合物52-2的制备

[0570] 在室温下,将戴斯-马丁氧化剂(20.6g,48.5mmol)加至溶有化合物52-1(10.9g,24.3mmol)的二氯甲烷(100mL)溶液中并搅拌2h。TLC显示反应完成后,减压浓缩得粗品用乙酸乙酯溶解,硫代硫酸钠水溶液以及饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,饱和盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得化合物52-2。

[0571] 步骤3:化合物52-3的制备

[0572] 将溶有化合物52-2(7.0g,15.7mmol),3-甲氧基丙基胺(14g,157.3mmol)和对甲苯磺酸一水合物(256mg,1.5mmol)的甲苯(70mL)溶液用分水器加热回流16h。LCMS显示反应完成后,冷却至室温,减压浓缩得粗品溶于乙腈(100mL)中,加入Selectfluor(28.4g,79.1mmol),无水碳酸钠(14.2g,132.1mmol), $70^\circ C$ 继续搅拌2h。TLC显示反应完成后,冷却至室温,HCl调至 $pH=5$ 并在室温下搅拌1h。减压浓缩并加入饱和碳酸氢钠水溶液,水洗,乙酸乙酯萃取,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤旋干,粗产品通过柱层析分离纯化得化合物52-3。

[0573] 步骤4:化合物52-4的制备

[0574] 向溶有化合物52-3(2.0g,4.14mmol)和二氟溴乙酸乙酯(4.5g,22.2mmol)的THF(10mL)溶液中滴加入锌粉(1.8g,27.7mmol), $TMSCl$ (50mg,0.46mmol)和1,2-二溴乙烷(20mg,0.11mmol)的THF(20mL)悬浊液, $70^\circ C$ 下反应16h。TLC监测反应完全后,冷却至室温,

减压蒸干得残余物经硅胶柱分离纯化得化合物52-4。

[0575] 步骤5:化合物52-5和52-6的制备

[0576] -70℃下,将溶有化合物52-4(800mg,1.32mmol)的四氢呋喃(20mL)溶液滴加至溶有正丁基锂(10mL,25.0mmol,2.5M正己烷溶液)的四氢呋喃(10mL)中,控制体系温度低于-50℃,-70℃继续反应1h。随后,加入四溴乙烷(8.0g,23.1mmol)的四氢呋喃(10mL)溶液,将反应液缓慢升至室温。TLC监测反应完全后,加入氯化铵溶液淬灭,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,减压蒸干得残余物经硅胶柱分离纯化得化合物52-5和化合物52-6。

[0577] 步骤6:化合物52-7的制备

[0578] 将化合物52-5(680mg,1.64mmol)溶于二氯甲烷(30mL)中,依次加入DMAP(200mg,1.64mmol)和乙酸酐(200mg,1.96mmol),室温下搅拌0.5h。TLC监测原料反应完全后,水洗,二氯甲烷萃取,无水硫酸钠干燥,过滤后减压蒸干得粗品经硅胶柱分离纯化得化合物52-7。

[0579] 步骤7:化合物52-8的制备

[0580] 室温下,将化合物52-7(580mg,1.27mmol)加入到BAST(5mL)中,升温至90℃反应2h。待反应完全后,恢复至室温,倒入冰水中淬灭,二氯甲烷萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,减压蒸干得粗品经硅胶柱分离纯化得化合物52-8。

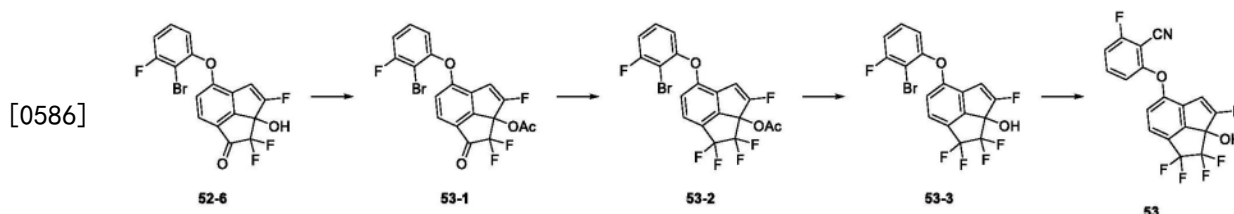
[0581] 步骤8:化合物52-9的制备

[0582] 将化合物52-8(170mg,0.35mmol)溶于二氯甲烷(10mL)中,依次加入TMSOK(100mg,0.78mmol)和甲醇(2mL),室温下反应1h。TLC监测反应完成后,反应液减压浓缩后得粗品经制备TLC纯化得到化合物52-9。

[0583] 步骤9:化合物52的制备

[0584] 在室温下,向溶有化合物52-9(90mg,0.21mmol)的NMP(8mL)溶液中加入碘化亚铜(150mg,0.79mmol)和氰化亚铜(150mg,1.67mmol),氩气氛围下微波加热至200℃搅拌10h。LCMS显示反应完全后,恢复至室温,水洗,乙酸乙酯萃取,饱和盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩得粗品经制备HPLC纯化得化合物52。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ=7.45(dd,J=1.2,8.4Hz,1H),7.22-7.18(m,1H),7.17-7.10(m,2H),7.04(dt,J=2.4,9.2Hz,1H),5.93(s,1H);LCMS m/z=366.0[M-H₂O+1]⁺。

[0585] 实施例46:化合物53的合成



[0587] 步骤1:化合物53-1的制备

[0588] 将化合物52-6(200mg,0.48mmol)溶于二氯甲烷(10mL)中,依次加入DMAP(100mg,0.82mmol)和乙酸酐(100mg,0.98mmol),室温下搅拌1h。TLC监测原料反应完全后,水洗,二氯甲烷萃取,无水硫酸钠干燥,过滤后减压蒸干得粗品化合物53-1,粗品直接用于下一步反应。

[0589] 步骤2:化合物53-2的制备

[0590] 将粗品化合物53-1(190mg)加入到BAST(2mL)中并升温至80℃反应1h。待反应完全

后,反应液冷却至室温,倒入冰水中淬灭,二氯甲烷萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,减压蒸干得粗品化合物53-2,粗品直接用于下一步反应。

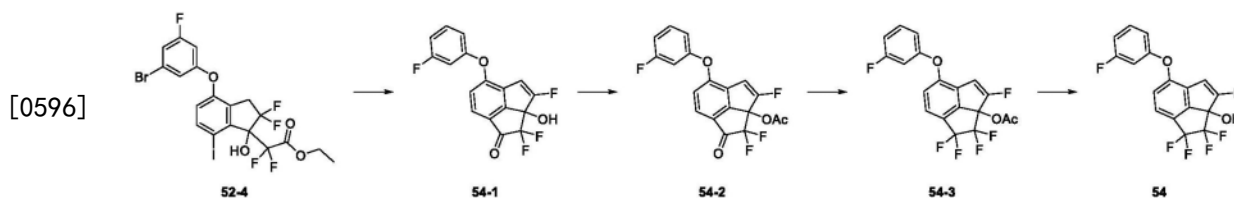
[0591] 步骤3:化合物53-3的制备

[0592] 将粗品化合物53-2(120mg)溶于二氯甲烷(3mL)中并加入TMSOK(100mg,0.78mmol)于室温下反应3h。LCMS监测反应完成后,反应液浓缩后经制备TLC纯化得到化合物53-3。

[0593] 步骤4:化合物53的制备

[0594] 室温下,向溶有化合物53-3(20mg,0.05mmol)的NMP(1mL)溶液中加入碘化亚铜(15mg,0.08mmol)和氰化亚铜(15mg,0.17mmol),氩气氛围下微波加热至200℃搅拌5h。LCMS显示反应完成后,冷却至室温,水洗,乙酸乙酯萃取,合并有机相并用饱和盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压旋干得粗品制备HPLC纯化得化合物53。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ=7.58-7.52(m,1H),7.46(dd,J=1.2,8.4Hz,1H),7.20(d,J=8.4Hz,1H),7.03(td,J=0.8,8.4Hz,1H),6.80(dt,J=0.8,8.4Hz,1H),5.97(s,1H);LCMS m/z=366.0[M-H₂O+1]⁺。

[0595] 实施例47:化合物54的合成



[0597] 步骤1:化合物54-1的制备

[0598] -70℃下,向溶有化合物52-4(500mg,1.32mmol)的四氢呋喃(40mL)溶液滴加正丁基锂(7mL,17.5mmol,2.5M正己烷溶液),控制体系温度低于-50℃,-70℃反应0.5h。待反应完全后,加入氯化铵水溶液淬灭,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,减压蒸干得粗品经硅胶柱纯化得化合物54-1。

[0599] 步骤2:化合物54-2的制备

[0600] 将化合物54-1(200mg,0.59mmol)溶于二氯甲烷(10mL)中,依次加入DMAP(100mg,0.82mmol)和乙酸酐(100mg,0.98mmol),室温下搅拌0.5h。TLC监测原料反应完全后,水洗,二氯甲烷萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,减压蒸干得粗品化合物54-2,粗品直接用于下一步反应。

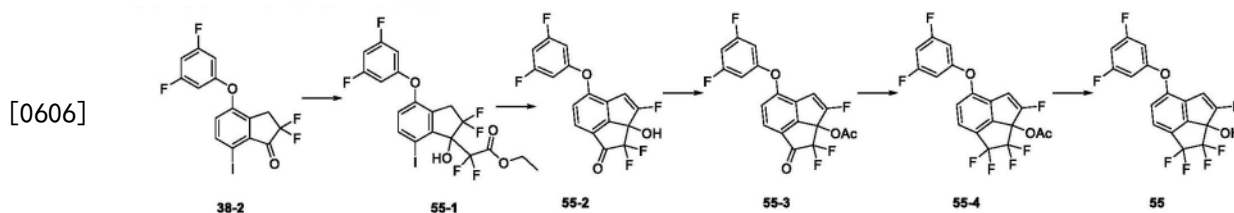
[0601] 步骤3:化合物54-3的制备

[0602] 将粗品化合物54-2(200mg)加入到BAST(1.5mL)中,反应液升温至80℃反应1h。待反应完全后,冷却至室温,倒入冰水中淬灭,二氯甲烷萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,减压蒸干得粗品经硅胶柱分离纯化后得到化合物54-3。

[0603] 步骤4:化合物54的制备

[0604] 将化合物54-3(80mg,0.20mmol)溶于二氯甲烷(10mL)中,加入TMSOK(50mg,0.39mmol)。室温下反应4h。LCMS监测反应完成后,反应液减压浓缩得粗品经HPLC纯化得到化合物54。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ=7.43-7.32(m,2H),7.10(d,J=8.4Hz,1H),6.98-6.74(m,3H),5.79(t,J=1.2Hz,1H);LCMS m/z=358.9[M+1]⁺。

[0605] 实施例48:化合物55的合成



[0607] 步骤1:化合物55-1的制备

[0608] 向溶有化合物38-2 (2.0g, 4.74mmol) 和二氟溴乙酸乙酯 (5.0g, 24.6mmol) 的THF (50mL) 溶液滴加锌粉 (1.8g, 27.7mmol), TMSCl (50mg, 0.46mmol) 和1,2-二溴乙烷 (100mg, 0.55mmol) 的THF (20mL) 悬浊液, 70°C下反应16h。TLC监测反应完全后, 冷却至室温, 减压蒸干得粗品经硅胶柱分离纯化得化合物55-1。

[0609] 步骤2:化合物55-2的制备

[0610] -70°C下, 向溶有化合物55-1 (2.2g, 4.03mmol) 的四氢呋喃 (50mL) 溶液中滴加正丁基锂 (25mL, 62.5mmol, 2.5M正己烷溶液), 控制体系温度低于-50°C, -70°C反应0.5h。待反应完全后, 加入氯化铵水溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸干得粗品经硅胶柱纯化得化合物55-2。

[0611] 步骤3:化合物55-3的制备

[0612] 向溶有化合物55-2 (400mg, 1.13mmol) 的二氯甲烷 (20mL) 中依次加入DMAP (150mg, 1.23mmol) 和乙酸酐 (150mg, 1.47mmol), 室温下搅拌1h。TLC监测原料反应完全后, 水洗, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸干得到粗品化合物55-3, 直接用于下一步反应。

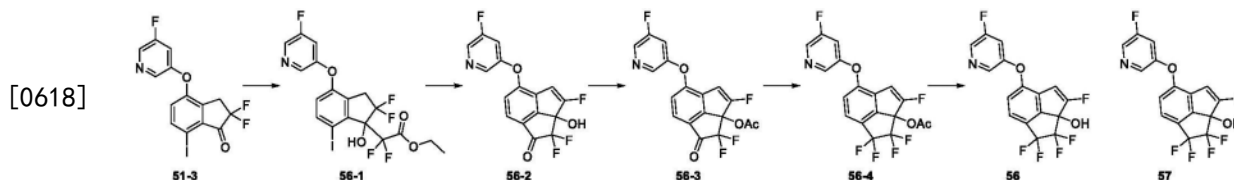
[0613] 步骤4:化合物55-4的制备

[0614] 将粗品化合物55-3 (430mg) 加入到BAST (2.5mL) 中, 升温至80°C反应1h。待反应完全后, 冷却至室温, 倒入冰水中淬灭, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压蒸干得粗品经制备TLC纯化得化合物55-4。

[0615] 步骤5:化合物55的制备

[0616] 将化合物55-4 (140mg, 0.33mmol) 溶于二氯甲烷 (10mL) 中, 加入TMSOK (120mg, 0.94mmol)。室温下反应3h。LCMS监测反应完成后, 反应液浓缩后经制备HPLC纯化得到化合物55。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ=7.46-7.35 (m, 1H), 7.13 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.74-6.50 (m, 3H), 5.90 (t, J=1.2Hz, 1H); LCMS m/z=359.2 [M-H₂O+1]⁺。

[0617] 实施例49:化合物56和化合物57的合成



[0619] 步骤1:化合物56-1的制备

[0620] 向溶有化合物51-3 (2.2g, 5.44mmol) 和二氟溴乙酸乙酯 (5.5g, 27.1mmol) 的THF (30mL) 溶液中滴加入锌粉 (1.8g, 27.7mmol), TMSCl (50mg, 0.46mmol) 和1,2-二溴乙烷 (50mg, 0.28mmol) 的THF (50mL) 悬浊液, 70°C下反应18h。TLC监测反应完全后, 冷却至室温, 减压蒸干, 残余物过硅胶柱分离纯化得化合物56-1。

[0621] 步骤2:化合物56-2的制备

[0622] -70℃下,向化合物56-1 (1.8g, 2.97mmol) 的四氢呋喃 (100mL) 溶液滴加正丁基锂 (20mL, 50.0mmol, 2.5M正己烷溶液), 控制体系温度低于-50℃, -70℃反应0.5h。待反应完全后,加入氯化铵水溶液淬灭,乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,减压蒸干得粗品化合物56-2,粗品直接用于下一步反应。

[0623] 步骤3:化合物56-3的制备

[0624] 将粗品化合物56-2 (1.6g) 溶于二氯甲烷 (100mL) 中,依次加入DMAP (500mg, 4.14mmol) 和乙酸酐 (500mg, 4.93mmol), 室温下搅拌1h。TLC监测原料反应完全后,水洗,二氯甲烷萃取,无水硫酸钠干燥,过滤后减压蒸干得到粗品化合物56-3,直接用于下一步反应。

[0625] 步骤4:化合物56-4的制备

[0626] 室温下,将粗品化合物56-3 (300mg, 0.79mmol) 加入到BAST (2.5mL) 中,升温至80℃反应1h。待反应完全后,冷却至室温,倒入冰水中淬灭,二氯甲烷萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,减压蒸干得粗品经制备TLC纯化得化合物56-4。

[0627] 步骤5:化合物56和化合物57的制备

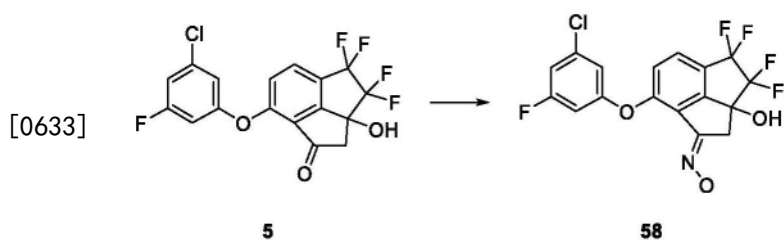
[0628] 将化合物56-4 (6mg, 0.02mmol) 溶于二氯甲烷 (5mL) 中,加入TMSOK (10mg, 0.08mmol), 室温下反应3h。LCMS监测反应完成后,减压浓缩得粗品经制备HPLC纯化和手性拆分 (柱子DAICELCHIRALPAK®IB) (250*25mm, 10μm); 流动相[A: 正己烷B: 异丙醇 (0.1% 7.0mol/L氨甲醇溶液)]; B%: 5% ~ 5%) 得到化合物57 (保留时间1.696分钟) 和化合物56 (保留时间1.866分钟)。

[0629] 分析方法:柱子:DaicelCHIRALPAK®IB 250*4.6mm 5μm, 流动相:A: 正己烷B: 异丙醇 (0.1% 二乙胺), 5%B, 流速: 1mL/min, 柱温: 25℃。

[0630] 化合物56: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ =8.36 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.43 (d, J =8.4Hz, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 7.13 (d, J =8.4Hz, 1H), 5.92 (s, 1H); LCMS m/z =359.9 $[\text{M}+1]^+$ 。(P2)

[0631] 化合物57: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ =8.36 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.43 (d, J =8.4Hz, 1H), 7.19-7.07 (m, 2H), 5.92 (s, 1H); LCMS m/z =359.9 $[\text{M}+1]^+$ 。

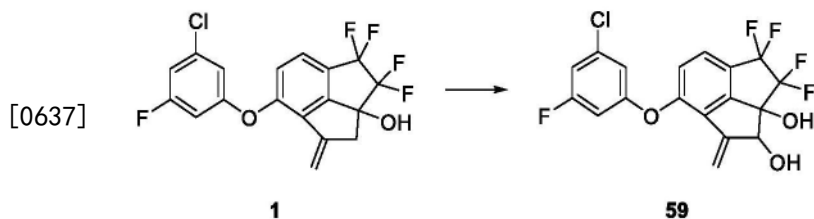
[0632] 实施例50:化合物58的合成



[0634] 步骤1:化合物58的制备

[0635] 将化合物5 (5.0mg, 0.013mmol) 溶于乙醇 (0.5mL) 中,加入盐酸羟胺 (5.0mg, 0.072mmol) 和乙酸钾 (15mg, 0.153mmol) 于70℃下反应18h。LCMS监测反应完全后,冷却至室温,过滤,减压旋干得粗品经制备HPLC分离纯化得化合物58。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ =7.61-7.54 (m, 1H), 7.05 (d, J =8.0Hz, 1H), 6.97 (dt, J =2.0, 8.0Hz, 1H), 6.94-6.89 (m, 1H), 6.75 (dt, J =2.0, 9.2Hz, 1H), 3.51-3.23 (m, 2H); LCMS m/z =406.2 $[\text{M}+1]^+$ 。

[0636] 实施例51:化合物59的合成



[0638] 步骤1:化合物59的制备

[0639] 将溶有化合物1 (200mg, 0.51mmol), 二氧化硒 (300mg, 2.70mmol) 的二氧六环 (10mL) 溶液加热至100℃反应2h。LCMS监测反应完全后, 冷却至室温, 过滤, 减压浓缩得粗品经制备TLC纯化得化合物59。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 7.53-7.50 (m, 1H), 7.04 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.96 (dt, J = 2.0, 8.0Hz, 1H), 6.92-6.90 (m, 1H), 6.74 (dt, J = 2.0, 8.8Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.07 (s, 1H)。

[0640] LCMS m/z = 405.2 [M+1]⁺。

[0641] 实验例1: 荧光素酶实验

[0642] 利用商业化慢病毒感染从ATCC购买的786-0 (ATCC®CRL-1932TM) 细胞来获得786-0-HRE-Luc细胞。筛选出合适的786-0-HRE-Luc单细胞克隆, 扩大培养并用于后续荧光素酶实验。对于荧光素酶实验, 将溶解有药物的100x DMSO储备液用实验培养基 (含2% FBS的RPMI-1640; FBS: 10099141C, Gibco; RPMI-1640: 12440053, Gibco) 配制成10x化合物的系列稀释液, 取20μL 10x化合物稀释液加到透明平底96孔板 (3599, Corning) 中。然后将180μL培养基中的约100,000个786-0-HRE-Luc细胞接种到上述96孔板中。每个孔中DMSO (D2650, Sigma) 的最终浓度为0.1%。在培养箱中培养约24小时后, 遵照制造商推荐的方法, 采用Dual-Luciferase® Reporter Assay System (E1960, Promega) 试剂确定荧光素酶活性。使用剂量-响应-抑制 (四参数) 等式通过GraphPad Prism软件计算EC₅₀值。实验结果如表1所示。

[0643] 表1. 荧光素酶实验中的选定化合物的EC₅₀值

化合物编号	荧光素酶 EC ₅₀ (nM)
化合物 1	1.0
化合物 2	25.5
化合物 3	19.2

[0644]

[0645]	化合物 4	30.7
	化合物 5	2.3
	化合物 6	0.2
	化合物 6A	0.2
	化合物 8	1.6
	化合物 10	58.3
	化合物 11	14.6
	化合物 14	9.7
	化合物 16	149
	化合物 17	21.6
	化合物 18A	2.2
	化合物 20	0.6
	化合物 21	0.5
	化合物 22	1.5
	化合物 23	1.5
	化合物 24	15.8
	化合物 28	23
	化合物 29	0.3
	化合物 31	0.1
	化合物 32	1.9
	化合物 36	3.7
	化合物 55	38.6
	PT2385	33.0

[0646] 如表1实验结果可知,本发明化合物具有优异的体外活性,能够抑制HIF应答原件(HRE)依赖表达的荧光素酶水平。

[0647] 实验例2:VEGF ELISA实验

[0648] 将溶解有药物的100x DMSO储备液用实验培养基(含2%FBS的RPMI-1640;FBS:10099141C,Gibco;RPMI-1640:12440053,Gibco)配制成10x化合物的系列稀释液,取20 μ L 10x化合物稀释液加到透明平底的96孔板(3599,Corning)中。然后将180 μ L培养基中的约40,000个786-0细胞(ATCC®CRL-1932TM)接种到上述96孔板中。每个孔中DMSO(D2650,Sigma)的最终浓度为0.1%。在培养箱中培养约48小时后,从每个孔中吸取100 μ L上层培养基置于新的96孔板(3799,Corning)中。使用ELISA试剂盒(DY293B,R&D Systems),根据酶标仪检测各孔在450nm的OD值确定VEGF浓度。使用剂量-响应-抑制(四参数)等式通过GraphPadPrism软件计算EC₅₀值。实验结果如表2所示。

[0649] 表2.VEGF ELISA实验中的选定化合物的EC₅₀值

[0650]	化合物编号	VEGF ELISA EC ₅₀ (nM)
	化合物 1	0.9
	化合物 2	7.3
	化合物 3	59.4
	化合物 4	66.6
	化合物 5	12.9
	化合物 6A	1.6
	化合物 8	0.2
	化合物 11	95.7
	化合物 14	27.2
	化合物 17	66.7
	化合物 18A	17.0
[0651]	化合物 20	4.9
	化合物 21	6.2
	化合物 22	8.5
	化合物 23	3.4
	化合物 24	7.4
	化合物 29	1.5
	化合物 31	0.2
	化合物 32	24.1
	化合物 36	30.5
	化合物 52	0.1
	化合物 55	2.4
	PT2385	47.0

[0652] 如表2实验结果可知,本发明化合物具有明显地抑制VEGF表达的活性。

[0653] 在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考,就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解,在阅读了本发明的上述讲授内容之后,本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改,这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。