



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119552120 A

(43) 申请公布日 2025. 03. 04

(21) 申请号 202411693570.3	C07D 401/04 (2006.01)
(22) 申请日 2019.06.17	C07D 401/10 (2006.01)
(30) 优先权数据	C07D 413/10 (2006.01)
62/685,742 2018.06.15 US	C07D 401/14 (2006.01)
62/687,602 2018.06.20 US	C07D 403/14 (2006.01)
(62) 分案原申请数据	C07D 403/04 (2006.01)
201980052795.1 2019.06.17	C07D 417/04 (2006.01)
(71) 申请人 里亚塔医药公司	C07D 417/14 (2006.01)
地址 美国得克萨斯州	A61K 31/416 (2006.01)
(72) 发明人 江昕 米莲恩·维斯尼克	A61K 31/4439 (2006.01)
克里斯多福·F·班德	A61K 31/4709 (2006.01)
盖瑞·伯顿 布莱德利·开普利	A61K 31/422 (2006.01)
奇塔斯·里 布莱恩·康柏格	A61K 31/506 (2006.01)
帕特里克·奥布莱恩	A61K 31/5377 (2006.01)
玛莎·R·洪德玛	A61K 31/501 (2006.01)
(74) 专利代理机构 青岛联智专利商标事务所有	A61K 31/4196 (2006.01)
限公司 37101	A61K 31/428 (2006.01)
专利代理师 阎斌斌 吕东霞	A61P 35/00 (2006.01)
(51) Int. Cl.	A61P 37/06 (2006.01)
C07D 231/54 (2006.01)	A61P 11/06 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)	A61P 25/00 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)	A61P 29/00 (2006.01)
	A61P 27/02 (2006.01)
	A61P 9/00 (2006.01)

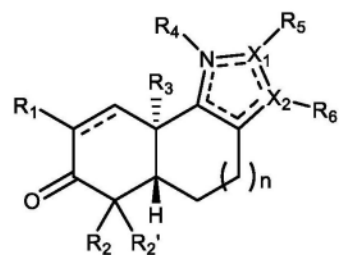
权利要求书18页 说明书288页

(54) 发明名称

用于抑制IL-17和ROR γ 的吡唑和咪唑化合物

(57) 摘要

本文中公开了下式的化合物:



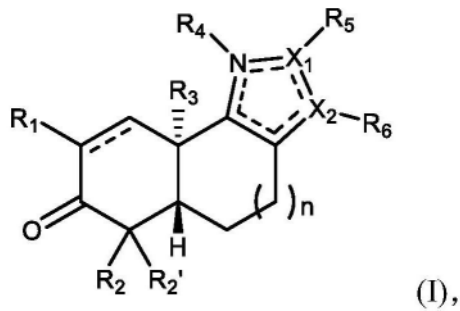
及其类似物,其

(I)

于调节IL-17和ROR γ 的活性。还提供了向有此需要的患者施用本文提供的化合物和组合物的方法,例如,为了治疗或预防与炎症有关的疾病或障碍或自身免疫障碍。

中变量如本文所定义。还提供了其药物组合物。在某些方面,本文提供的化合物和组合物可以用

1. 一种下式的化合物:



其中:

n是0、1或2;

R₁是氰基、氟、-CF₃或-C(O)R_a, 其中:

R_a是羟基或氨基;或

烷氧基_(C≤6)、烷基氨基_(C≤6)、二烷基氨基_(C≤6)或这些基团中的任一个的被取代形式;

R₂是氢;或

烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、烯基_(C≤12)、炔基_(C≤12)、芳基_(C≤18)、芳烷基_(C≤18)、

杂芳基_(C≤18)、杂芳烷基_(C≤18)或这些基团中的任一个的被取代形式;

R₂'是氢;

R₃是烷基_(C≤12)、烯基_(C≤12)、芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)或这些基团中的任一个的被取代形

式;

R₄和R₅各自独立地不存在;或

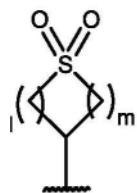
环烷基_(C≤12)、杂环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)、-芳
 烃二基_(C≤12)、-烷基_(C≤12)、-芳烃二基_(C≤12)、-芳基_(C≤12)、-芳烃二基_(C≤12)、-杂芳基_(C≤12)、-芳烃二
 基_(C≤12)、-杂环烷基_(C≤12)、-芳烃二基_(C≤12)、-环烷基_(C≤12)、

-杂芳烃二基_(C≤12)、-烷基_(C≤12)、-杂芳烃二基_(C≤12)、-芳基_(C≤12)、-杂芳烃二基_(C≤12)、-杂芳
 基_(C≤12)、-杂芳烃二基_(C≤12)、-杂环烷基_(C≤12)、-杂芳烃二基_(C≤12)、-环烷基_(C≤12)、

-杂环烷二基_(C≤12)、-芳基_(C≤12)、-杂环烷二基_(C≤12)、-杂芳基_(C≤12)或这些基团中的任一个

的被取代形式;或

下式的基团:



其中1和m各自是0、1、2或3;

R₆不存在或是氨基;或

烷基氨基_(C≤12)、二烷基氨基_(C≤12)、环烷基氨基_(C≤12)、二环烷基氨基_(C≤12)、

烷基(环烷基)氨基_(C≤12)、芳基氨基_(C≤12)、二芳基氨基_(C≤12)、烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、-烷
 二基_(C≤12)、-环烷基_(C≤12)、-烷二基_(C≤18)、-芳烷氧基_(C≤18)、杂环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤18)、-芳烃二
 基_(C≤12)、-烷基_(C≤12)、芳烷基_(C≤18)、-芳烃二基_(C≤18)、-杂环烷基_(C≤12)、

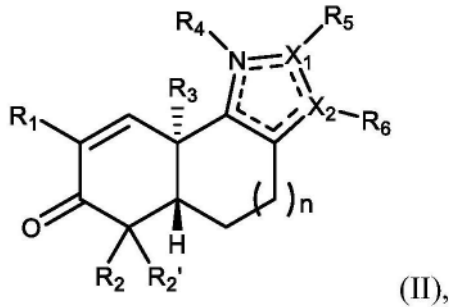
杂芳基_(C≤18)、-杂芳烃二基_(C≤12)、-烷基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤18)、酰基_(C≤12)、烷氧基_(C≤12)或

这些基团中的任一个的被取代形式;且

X_1 和 X_2 各自独立地是C或N,条件是,当 R_6 是氨基、烷基氨基_(C≤12)、二烷基氨基_(C≤12)、环烷基氨基_(C≤12)、二环烷基氨基_(C≤12)、烷基(环烷基)氨基_(C≤12)、芳基氨基_(C≤12)或二芳基氨基_(C≤12)时, X_2 是C;

或其药学上可接受的盐。

2.根据权利要求1所述的化合物,进一步定义为:



其中:

n 是0、1或2;

R_1 是氰基、氟、 $-CF_3$ 或 $-C(O)R_a$,其中

R_a 是羟基或氨基;或

烷氧基_(C≤6)、烷基氨基_(C≤6)、二烷基氨基_(C≤6)或这些基团中的任一个的被取代形式;

R_2 是氢;或

烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、烯基_(C≤12)、炔基_(C≤12)、芳基_(C≤18)、芳烷基_(C≤18)、

杂芳基_(C≤18)、杂芳烷基_(C≤18)或这些基团中的任一个的被取代形式;

R_2' 是氢;

R_3 是烷基_(C≤12)、烯基_(C≤12)、芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)或这些基团中的任一个的被取代形

式;

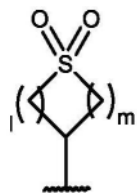
R_4 和 R_5 各自独立地不存在;或

环烷基_(C≤12)、杂环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)、-芳
 烃二基_(C≤12)、-烷基_(C≤12)、-芳烃二基_(C≤12)、-芳基_(C≤12)、-芳烃二基_(C≤12)、-杂芳基_(C≤12)、-芳烃二
 基_(C≤12)、-杂环烷基_(C≤12)、-芳烃二基_(C≤12)、-环烷基_(C≤12)、

-杂芳烃二基_(C≤12)、-烷基_(C≤12)、-杂芳烃二基_(C≤12)、-芳基_(C≤12)、-杂芳烃二基_(C≤12)、-杂芳
 基_(C≤12)、-杂芳烃二基_(C≤12)、-杂环烷基_(C≤12)、-杂芳烃二基_(C≤12)、-环烷基_(C≤12)、

-杂环烷基二基_(C≤12)、-芳基_(C≤12)、-杂环烷基二基_(C≤12)、-杂芳基_(C≤12)或这些基团中的任一个
 的被取代形式;或

下式的基团:



其中 1 和 m 各自是0、1、2或3;

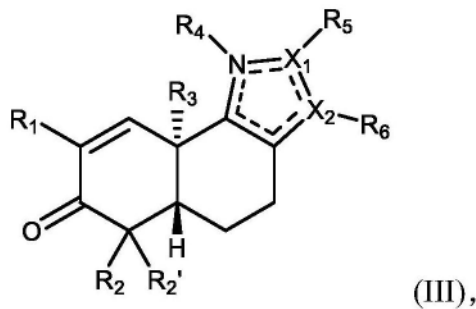
R_6 不存在或者是氨基;或

烷基氨基_(C≤12)、二烷基氨基_(C≤12)、环烷基氨基_(C≤12)、二环烷基氨基_(C≤12)、
 烷基(环烷基)氨基_(C≤12)、芳基氨基_(C≤12)、二芳基氨基_(C≤12)、烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、-烷
 二基_(C≤12)-环烷基_(C≤12)、-烷二基_(C≤18)-芳烷氧基_(C≤18)、杂环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤18)、-芳炔二
 基_(C≤12)-烷基_(C≤12)、芳烷基_(C≤18)、-芳炔二基_(C≤18)-杂环烷基_(C≤12)、
 杂芳基_(C≤18)、-杂芳炔二基_(C≤12)-烷基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤18)、酰基_(C≤12)、烷氧基_(C≤12)或
 这些基团中的任一个的被取代形式;且

X_1 和 X_2 各自独立地是C或N,条件是,当 R_6 是氨基、烷基氨基_(C≤12)、二烷基氨基_(C≤12)、环烷
 基氨基_(C≤12)、二环烷基氨基_(C≤12)、烷基(环烷基)氨基_(C≤12)、芳基氨基_(C≤12)或二芳基氨
 基_(C≤12)时, X_2 是C;

或其药学上可接受的盐。

3. 根据权利要求1或权利要求2所述的化合物,进一步定义为:



其中:

R_1 是氰基、氟、 $-CF_3$ 或 $-C(O)R_a$,其中

R_a 是羟基或氨基;或

烷氧基_(C≤6)、烷基氨基_(C≤6)、二烷基氨基_(C≤6)或这些基团中的任一个的被取代形式;

R_2 是氢;或

烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、烯基_(C≤12)、炔基_(C≤12)、芳基_(C≤18)、芳烷基_(C≤18)、

杂芳基_(C≤18)、杂芳烷基_(C≤18)或这些基团中的任一个的被取代形式;

R_2' 是氢;

R_3 是烷基_(C≤12)、烯基_(C≤12)、芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)或这些基团中的任一个的被取代形
 式;

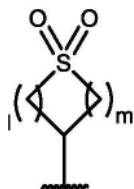
R_4 和 R_5 各自独立地不存在;或

环烷基_(C≤12)、杂环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)、-芳
 炔二基_(C≤12)-烷基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-芳基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-杂芳基_(C≤12)、-芳炔二
 基_(C≤12)-杂环烷基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-环烷基_(C≤12)、

-杂芳炔二基_(C≤12)-烷基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-芳基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-杂芳
 基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-杂环烷基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-环烷基_(C≤12)、

-杂环烷二基_(C≤12)-芳基_(C≤12)、-杂环烷二基_(C≤12)-杂芳基_(C≤12)或这些基团中的任一个
 的被取代形式;或

下式的基团:



其中1和m各自是0、1、2或3；

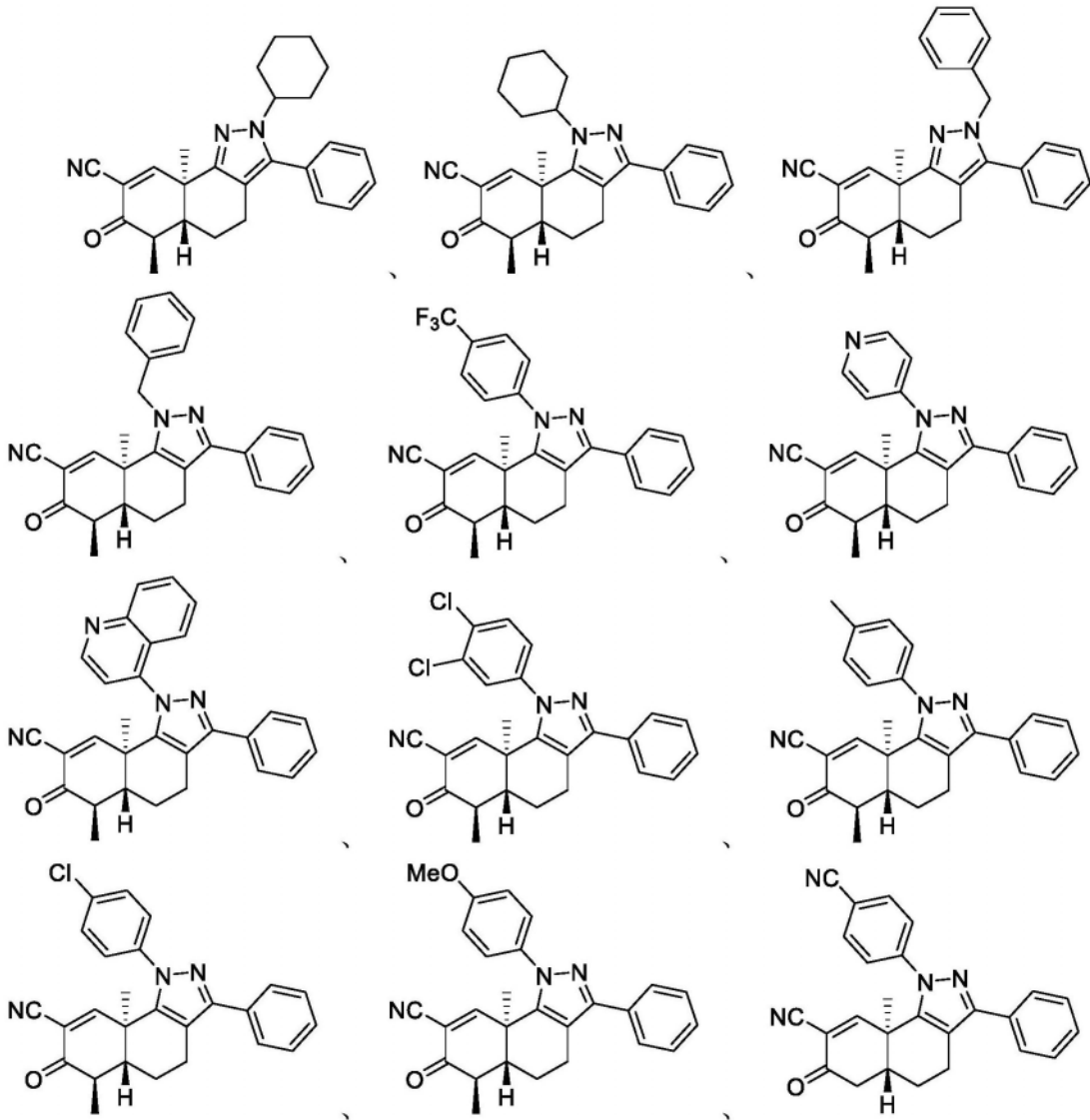
R_6 不存在或者是氨基；或

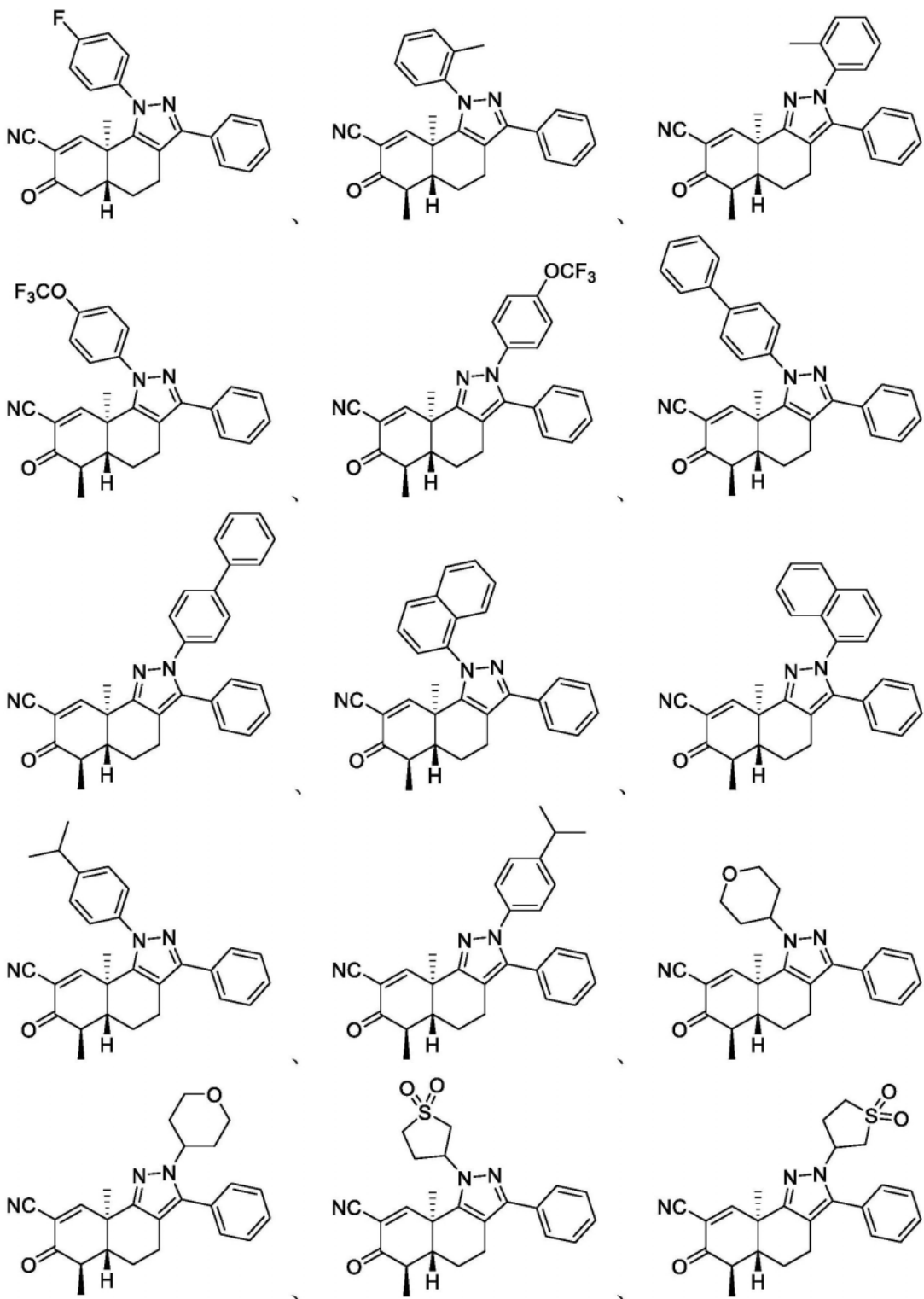
烷基氨基_(C≤12)、二烷基氨基_(C≤12)、环烷基氨基_(C≤12)、二环烷基氨基_(C≤12)、
 烷基(环烷基)氨基_(C≤12)、芳基氨基_(C≤12)、二芳基氨基_(C≤12)、烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、-烷
 二基_(C≤12)、-环烷基_(C≤12)、-烷二基_(C≤18)、-芳烷氧基_(C≤18)、杂环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤18)、-芳烃二
 基_(C≤12)、-烷基_(C≤12)、芳烷基_(C≤18)、-芳烃二基_(C≤18)、杂环烷基_(C≤12)、
 杂芳基_(C≤18)、-杂芳烃二基_(C≤12)、-烷基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤18)、酰基_(C≤12)、烷氧基_(C≤12) 或
 这些基团中的任一个的被取代形式；且

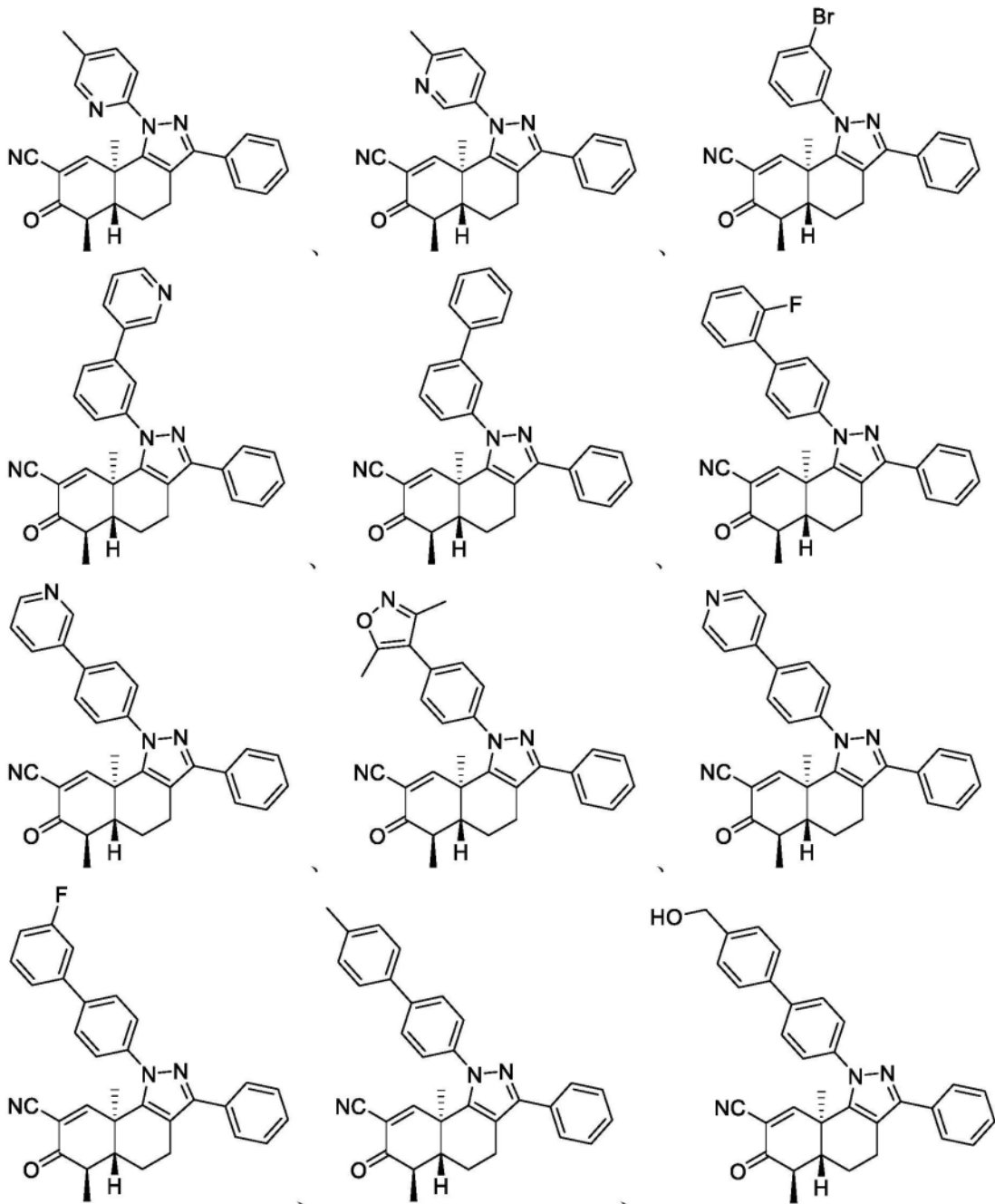
X_1 和 X_2 各自独立地是C或N,条件是,当 R_6 是氨基、烷基氨基_(C≤12)、二烷基氨基_(C≤12)、环烷
 基氨基_(C≤12)、二环烷基氨基_(C≤12)、烷基(环烷基)氨基_(C≤12)、芳基氨基_(C≤12) 或二芳基氨
 基_(C≤12)时, X_2 是C；

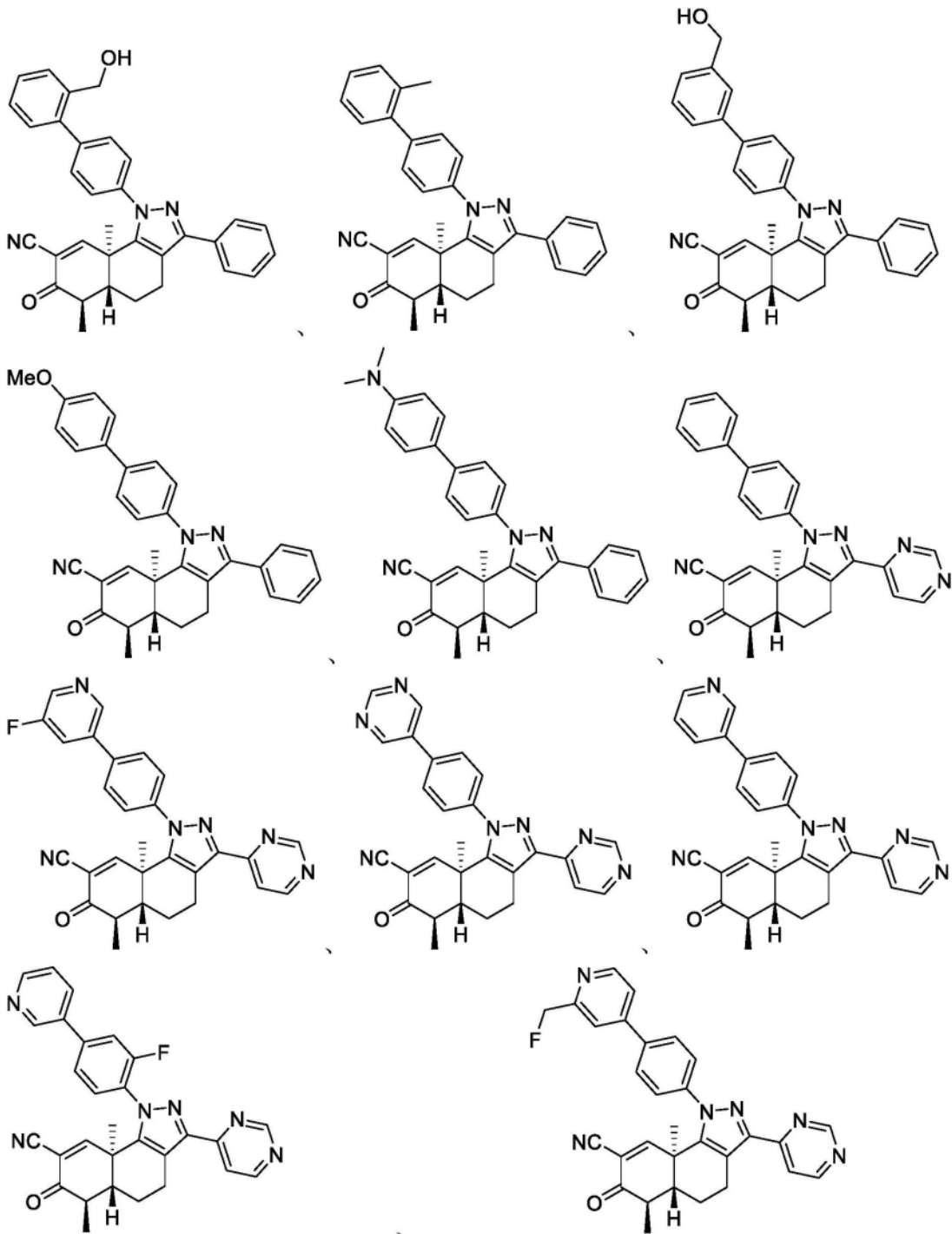
或其药学上可接受的盐。

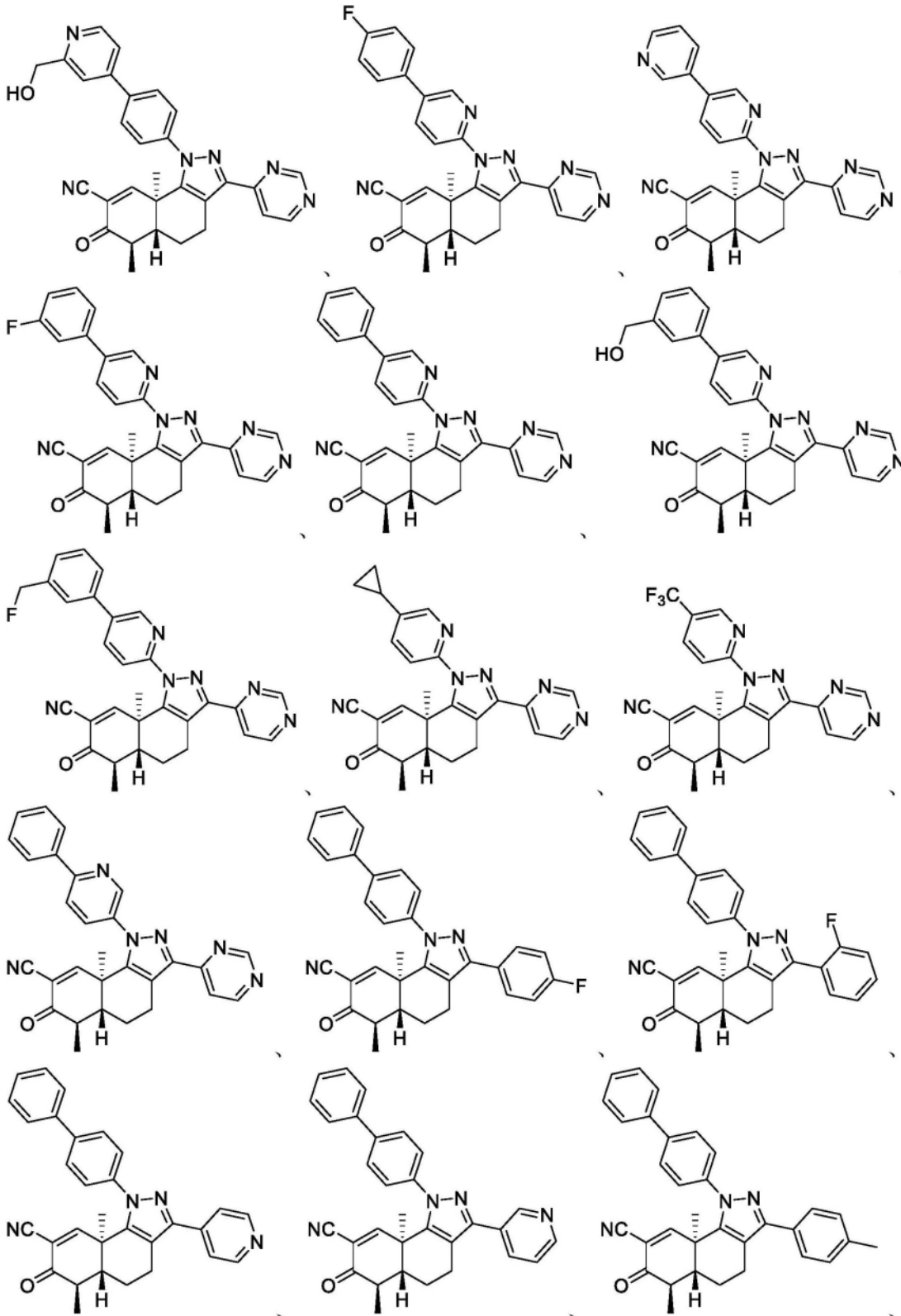
4. 根据权利要求1~3中的任一项所述的化合物,进一步定义为:

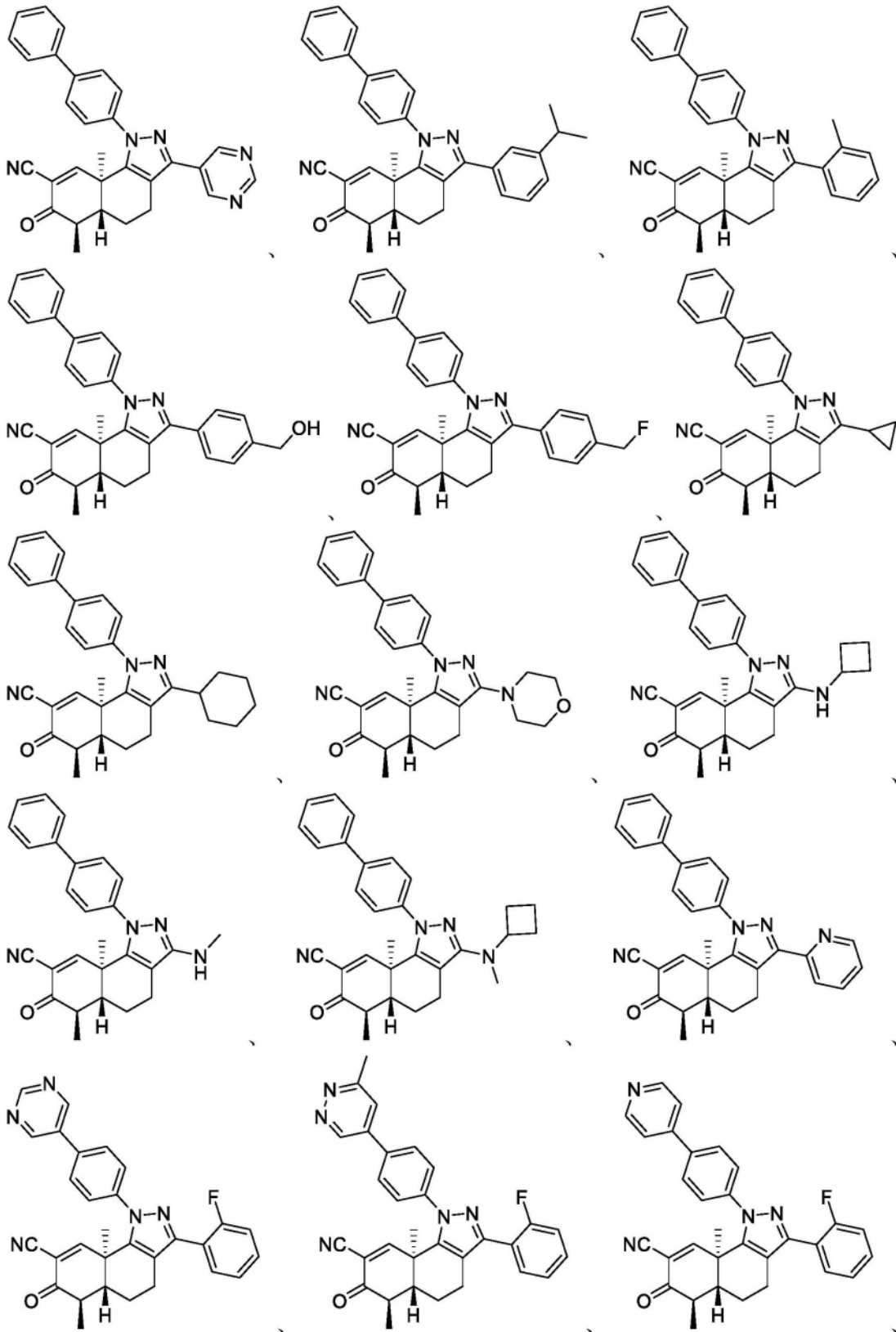


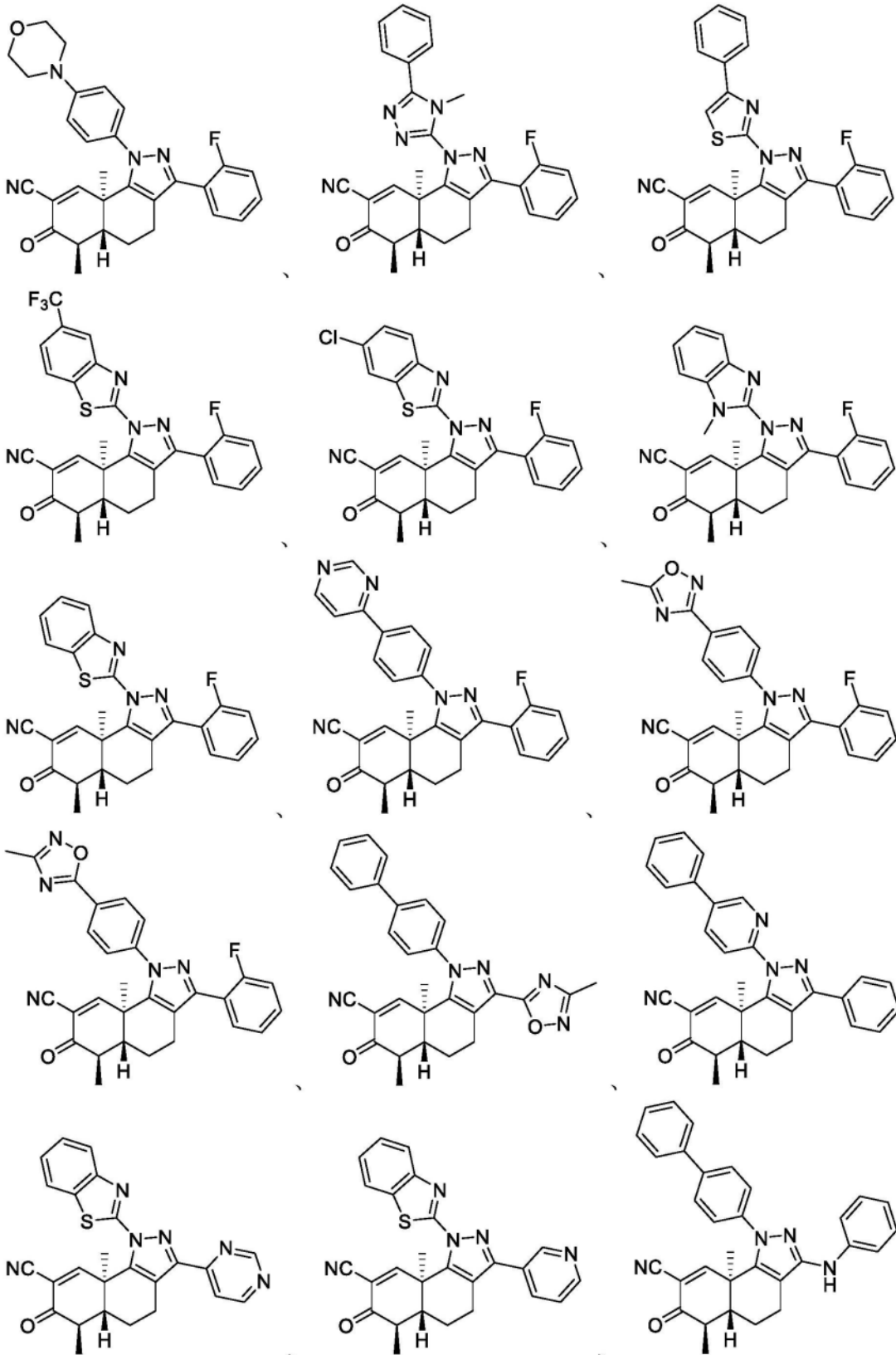


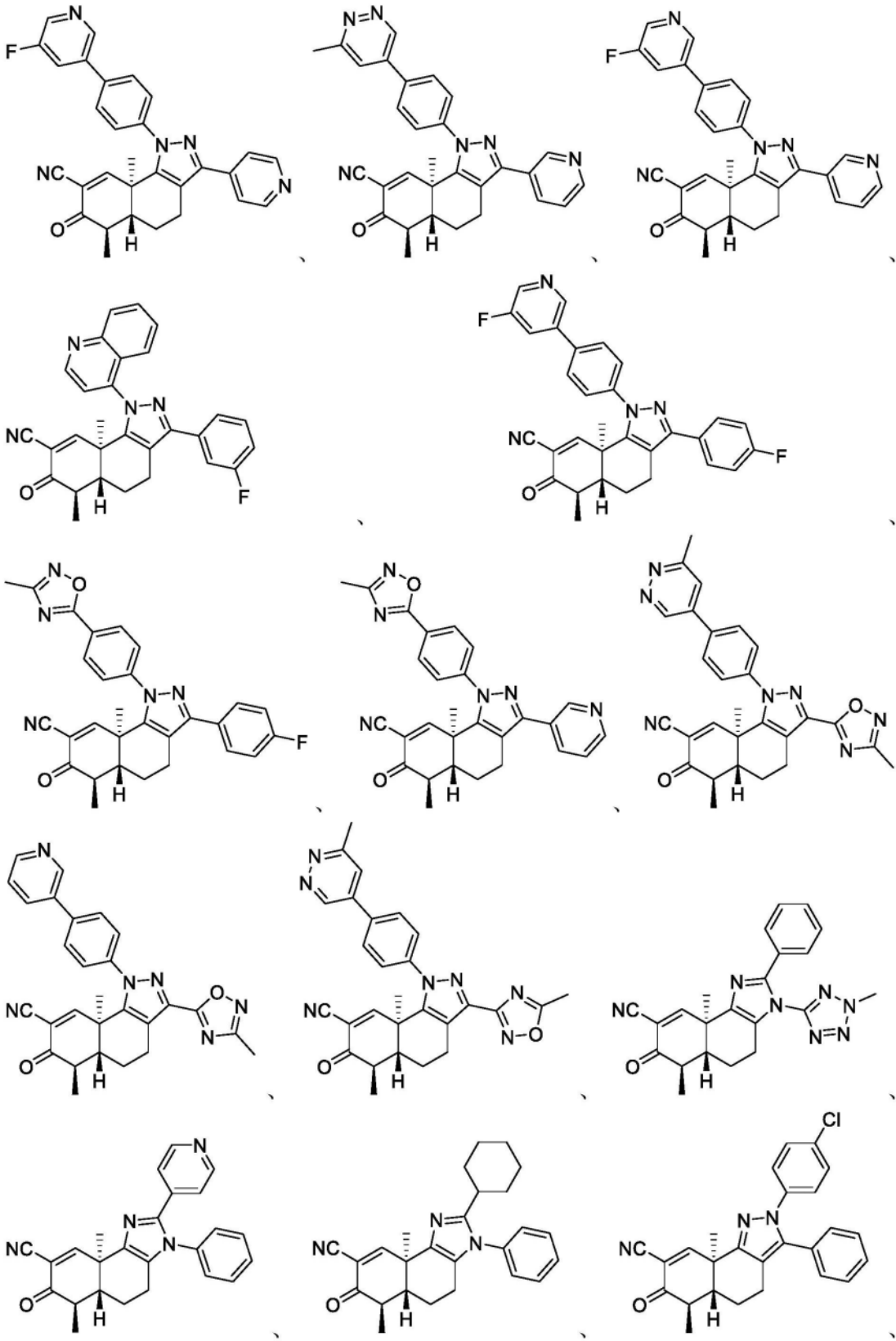


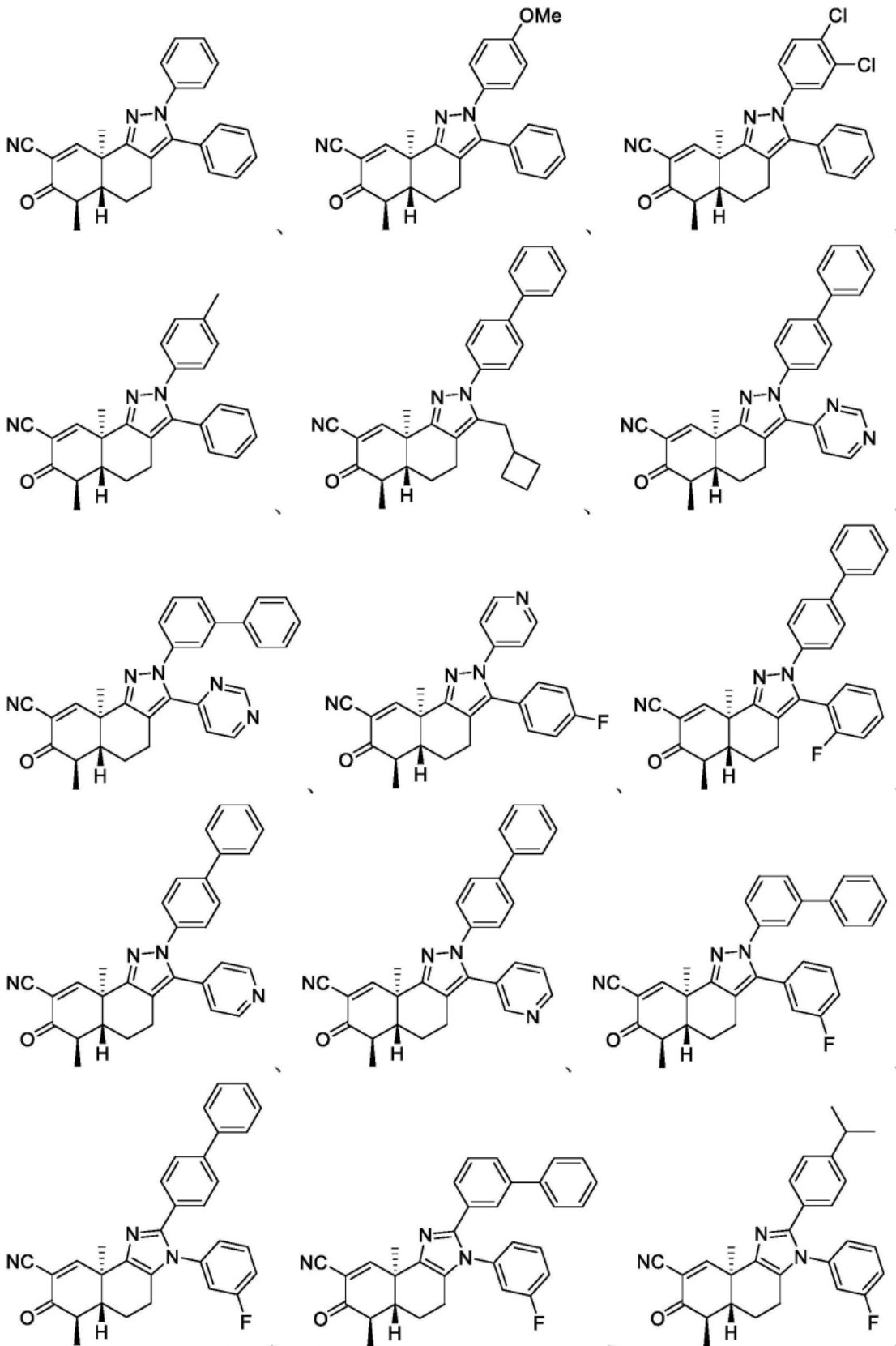


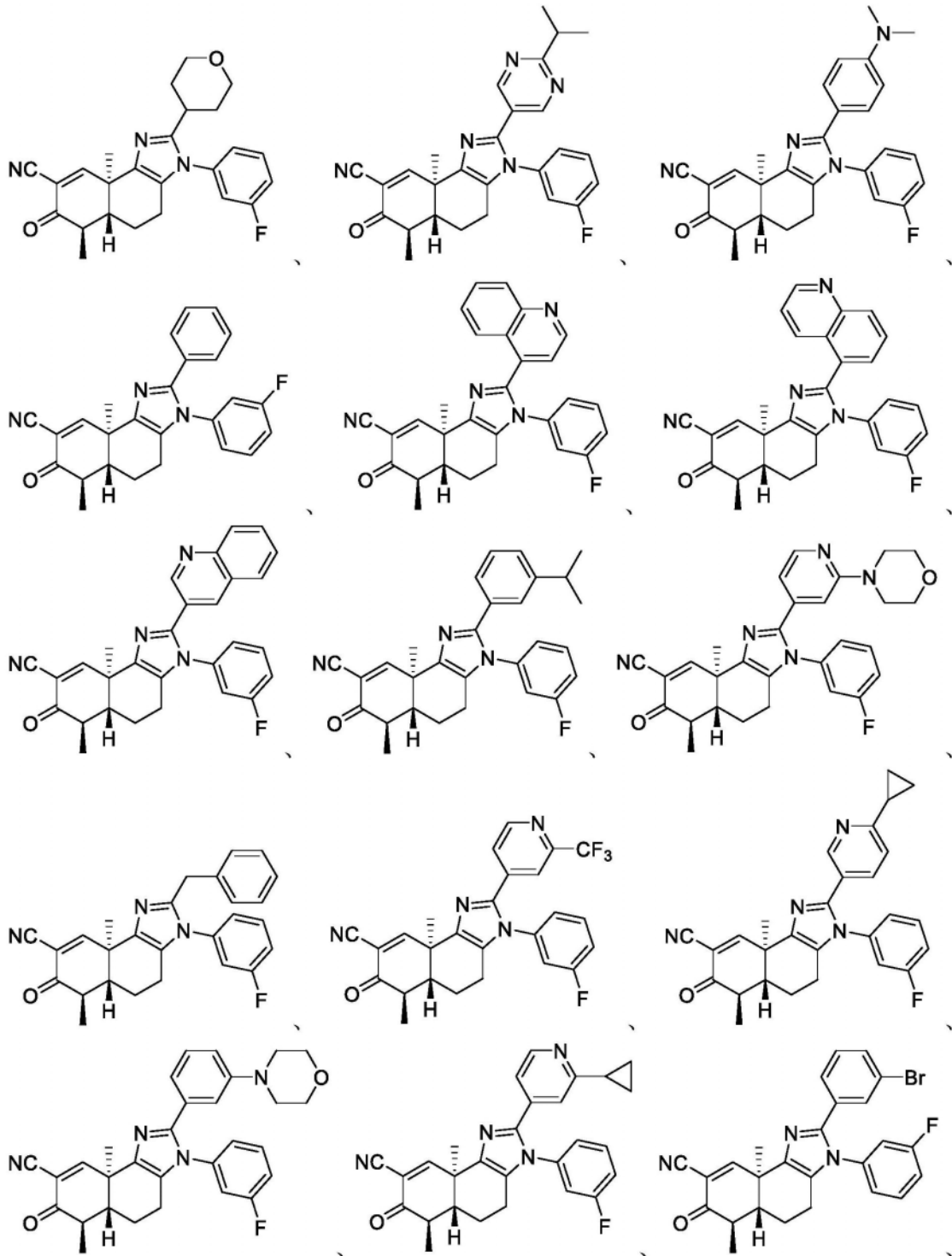


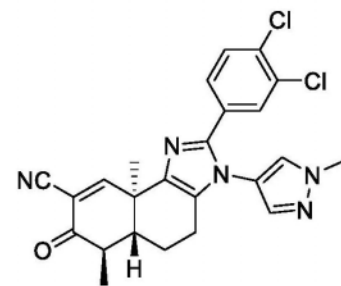
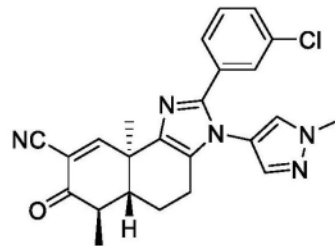
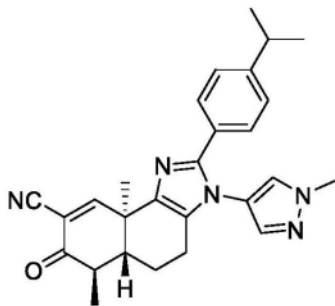
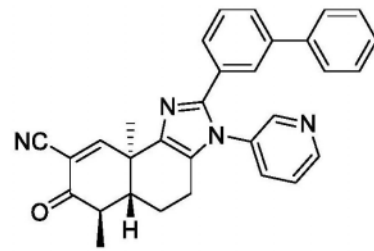
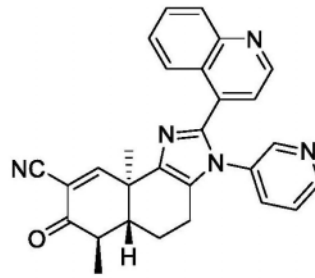
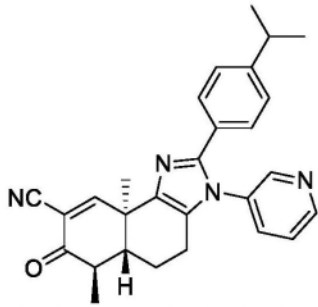
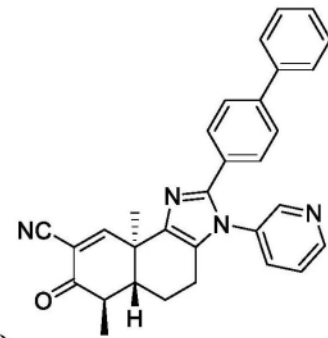
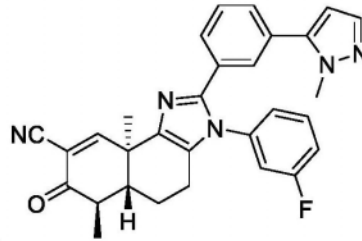
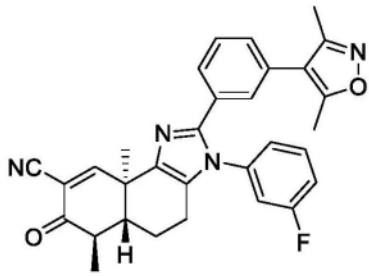
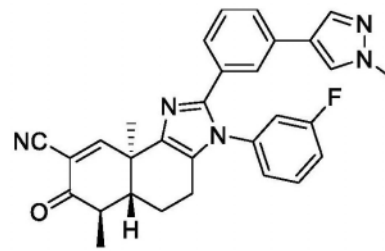
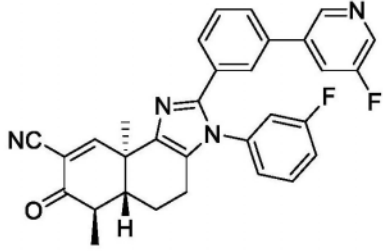
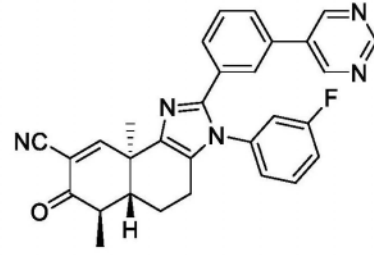
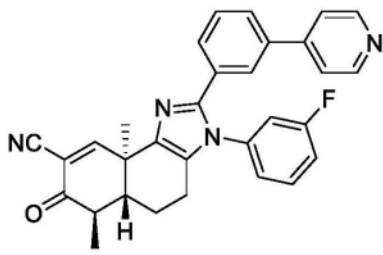


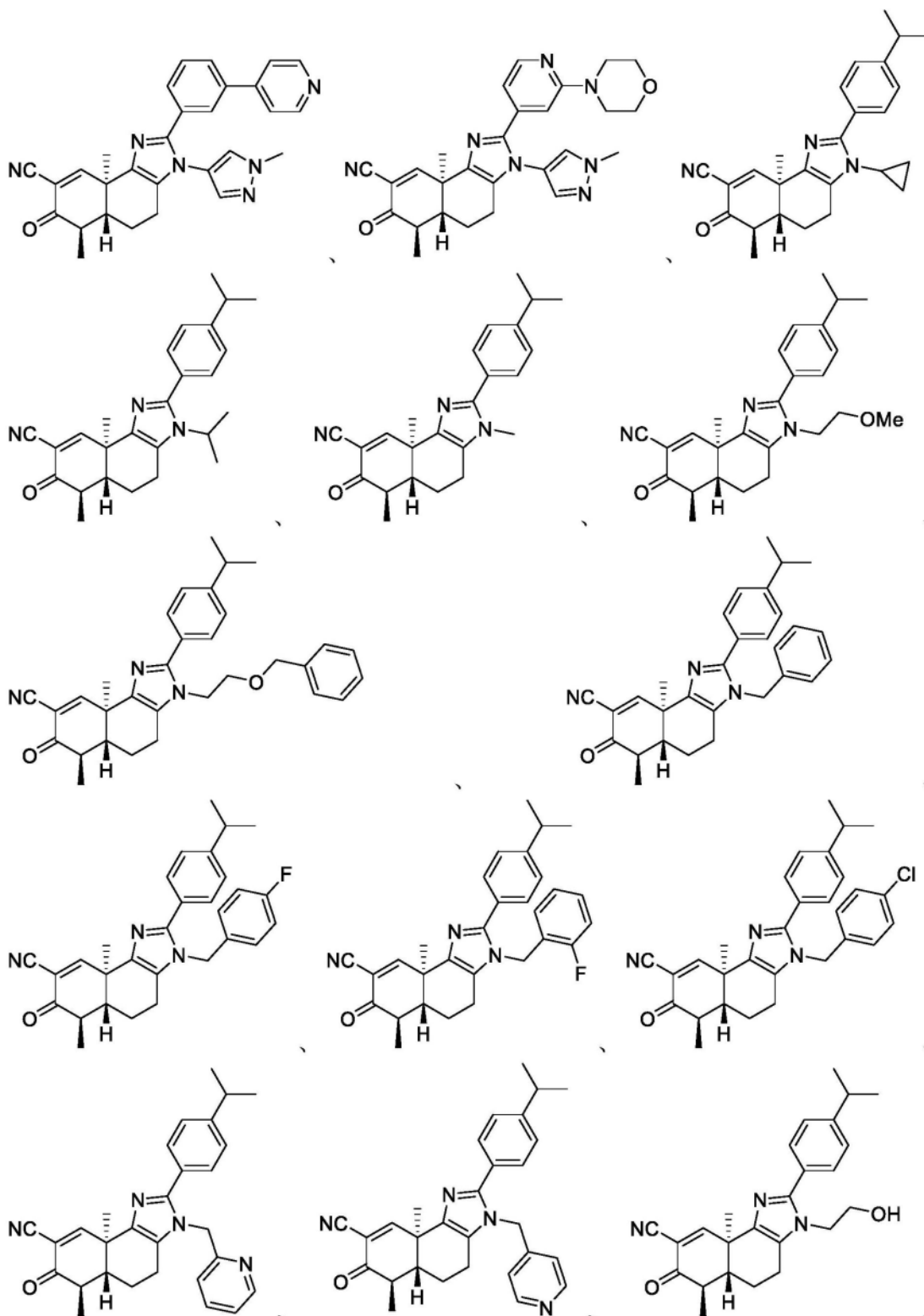


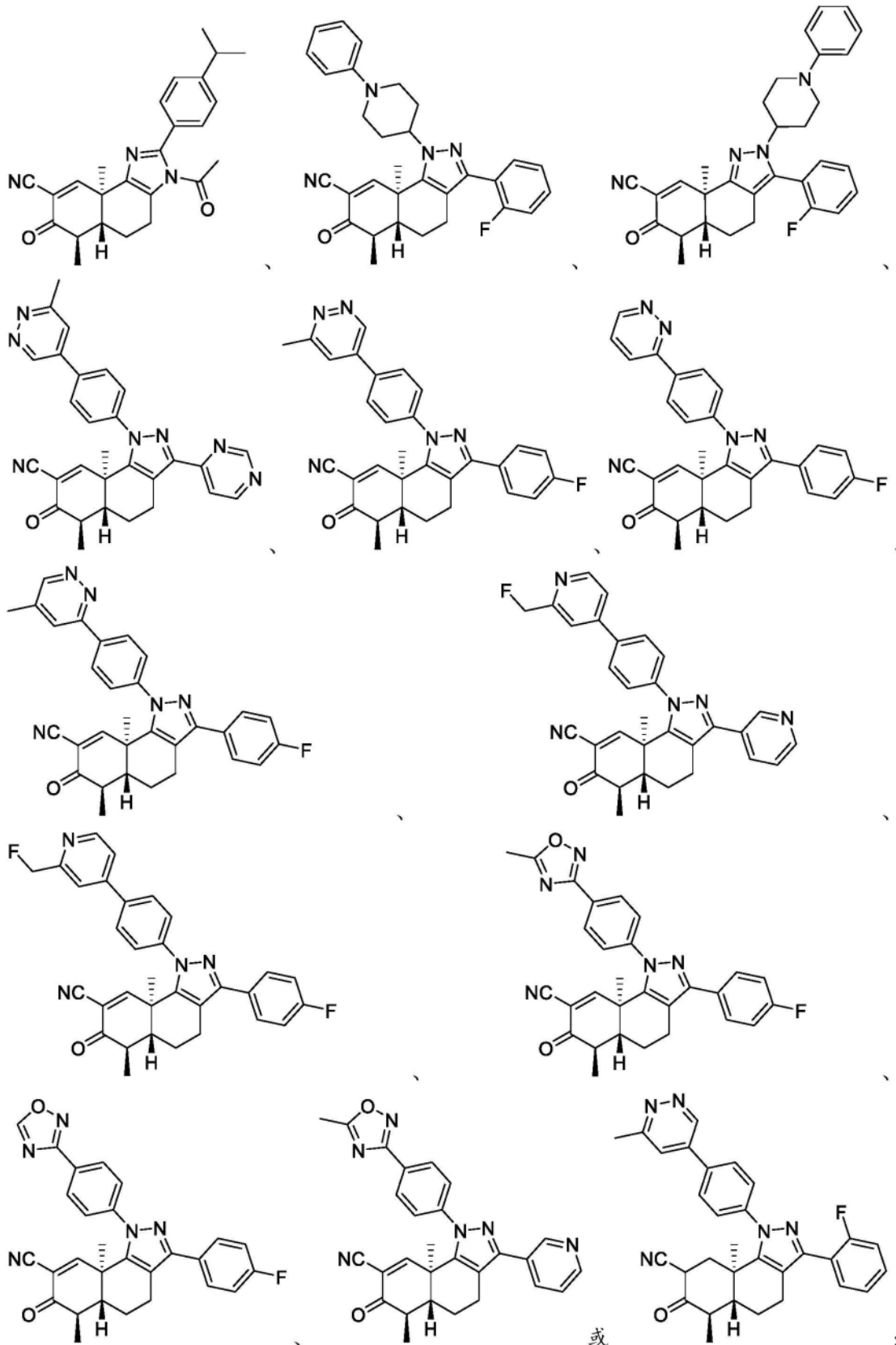












或以上式中的任一个的药学上可接受的盐。

5. 一种药物组合物, 包含:

(a) 根据权利要求1~4中的任一项所述的化合物; 和

(b) 赋形剂。

6. 根据权利要求1~5中的任一项所述的化合物或组合物在制备用于在有此需要的患者中治疗或预防疾病或障碍的药物中的用途。

7. 根据权利要求6所述的用途,其中所述疾病或障碍与增加的细胞因子IL-17的产生有关。

8. 根据权利要求6或7所述的用途,其中所述疾病或障碍与失调的血管生成有关。

9. 根据权利要求6~8中的任一项所述的用途,其中所述疾病或障碍是自身免疫病、器官排斥、哮喘、癌症、神经学障碍、精神病学障碍、神经精神病学障碍、慢性疼痛综合征、炎症病症、视网膜障碍或心血管疾病。

10. 根据权利要求6所述的用途,其中所述疾病或障碍与炎症有关。

用于抑制IL-17和ROR γ 的吡唑和咪唑化合物

[0001] 本申请是PCT申请号为PCT/US2019/037543的PCT国际申请进入中国国家阶段后,申请号为201980052795.1、申请日为2019年06月17日、发明名称为“用于抑制IL-17和ROR γ 的吡唑和咪唑化合物”的中国发明专利申请的分案申请。

[0002] 本申请要求2018年6月15日提交的美国临时申请号62/685,742和2018年6月20日提交的美国临时申请号62/687,602的权益,二者的全部内容特此通过引用并入。

技术领域

[0003] 本发明总体上涉及生物学和医学领域。更具体来说,本发明涉及治疗和预防疾病,诸如与RAR相关的孤儿受体 γ (ROR γ) 和IL-17过量产生有关的那些疾病的化合物、组合物以及方法。

背景技术

[0004] 炎症性疾病,特别是自身免疫性疾病,诸如类风湿性关节炎、骨关节炎、银屑病和多发性硬化,对身体健康和生活质量常常具有严重和长期的不良影响。在许多患者中,这些疾病会造成严重残疾,并且在一些情况下(例如,狼疮和多发性硬化),它们可能会危及生命。治疗选择方面的最新进展,诸如针对肿瘤坏死因子(TNF)的治疗性抗体的开发,已经改善了许多患者的疗效和生活质量。但是,大量患者不能通过这些疗法充分缓解症状或不能耐受这些疗法。即使在确实有应答的患者中,由于免疫抑制或其它并发症,副作用可能是显著的,并且可能会危及生命。

[0005] 最近对慢性炎症和自身免疫的研究,已经揭露了被称为Th17细胞的T淋巴细胞亚群所起的重要作用。这些细胞产生炎症性细胞因子白介素17(IL-17)。已在多种自身免疫性疾病(包括多发性硬化、类风湿性关节炎、银屑病、炎性肠病、白癫风、舍格伦(Sjögren)综合征和强直性脊柱炎)中,报道了IL-17的过高水平(Miossec和Kolls,2012;Yang等人,2014;Gaffen等人,2014)。有证据表明,IL-17在血管炎、动脉粥样硬化和炎症性肺疾病(诸如囊性纤维化和慢性阻塞性肺障碍(COPD))的病理学中也起重要作用。IL-17还牵涉于癫痫和神经退行性疾病(包括阿尔茨海默氏病、帕金森病和ALS)的病理生理学中。已经在患有精神病学和神经精神病学病症(包括精神分裂症、强迫性障碍、双相型障碍、创伤后应激障碍、重度抑郁症和孤独症)的患者中,报道了升高水平的IL-17或Th17细胞。IL-17的升高已经牵涉于涉及失调的炎症信号传导的其它病症(包括肥胖、胰岛素抗性和脂肪肝病)中。

[0006] 尽管Th17细胞不是IL-17的唯一来源,但已经报道,在经历自身免疫病(诸如关节炎)损伤的组织中,这些细胞是这种细胞因子的主要来源。并且已经报道了升高的IL-17水平会促进组织降解,例如,通过刺激基质金属蛋白酶(其为结缔组织和软骨的损伤来源)的产生,和增加NF- κ B配体的受体活化剂(RANKL)(其刺激破骨细胞活性并且促进骨损伤)的表达。

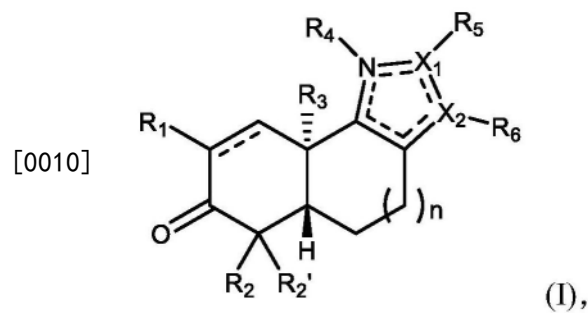
[0007] Th17细胞的不适当的活性,包括过度产生IL-17,也已经牵涉于与某些病毒和寄生虫感染有关的病理学中。例如,IL-17已经牵涉于与刚地弓形虫(*Toxoplasma gondii*)感染

有关的严重神经炎症的发展,以及与利什曼原虫 (*Leishmania*) 感染有关的病变严重程度增加中。在这些和其它情况中,IL-17似乎在延续感染、促进过度炎症应答和抑制传染原的清除方面发挥作用(Waite和Skokos,2011)。因此,预防或抑制IL-17的过量产生或以其它方式降低IL-17的循环水平的疗法,在多种疾病或障碍(包括具有与炎症性和自身免疫相关的成分的那些)中具有显著潜力。

[0008] Th17细胞的分化及其IL-17的产生,在很大程度上受到类视色素孤儿受体ROR γ t(细胞核激素受体家族的成员)的调节。ROR γ t的表达是所有类型的Th17细胞所共有的,并且在分化及其活性中起重要作用。ROR γ 还在其它类型的细胞,包括 γ δ T细胞、先天性淋巴样细胞和淋巴组织诱导细胞中调节IL-17的产生(Bronner等人,2017)。已经证实,抑制ROR γ t活性会导致IL-17表达降低。因此,对ROR γ t的小分子抑制剂的鉴定具有极大的兴趣。

发明内容

[0009] 本公开提供了新颖的化合物,包括具有抗炎和/或抗氧化性能的吡唑和咪唑衍生物,其药物组合物,它们的制备方法,和它们的使用方法。在某些实施方案中,所述化合物进一步定义为:



[0011] 其中:

[0012] n是0、1或2;

[0013] R₁是氰基、氟、-CF₃或-C(O)R_a,其中:

[0014] R_a是羟基或氨基;或

[0015] 烷氧基_(C≤6)、烷基氨基_(C≤6)、二烷基氨基_(C≤6)或这些基团中的任一个的被取代形式;

[0016] R₂和R₂'各自独立地是氢;或

[0017] 烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、烯基_(C≤12)、炔基_(C≤12)、芳基_(C≤18)、芳烷基_(C≤18)、杂芳基_(C≤18)、杂芳烷基_(C≤18)或这些基团中的任一个的被取代形式;或

[0018] R₂和R₂'在一起,并且是烷二基_(C≤8)、烯炔二基_(C≤8)或这些基团中的任一个的被取代形式;

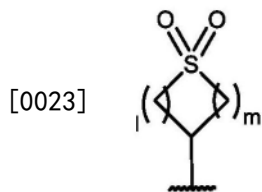
[0019] R₃是烷基_(C≤12)、烯基_(C≤12)、芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)或这些基团中的任一个的被取代形式;

[0020] R₄和R₅各自独立地不存在或者是氢;或

[0021] 烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、杂环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-烷基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-芳基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-杂芳

基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-杂环烷基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-环烷基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-烷基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-芳基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-杂芳基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-杂环烷基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-环烷基_(C≤12)、-杂环烷二基_(C≤12)-芳基_(C≤12)、-杂环烷二基_(C≤12)-杂芳基_(C≤12)或这些基团中的任一个的被取代形式;或

[0022] 下式的基团:



[0024] 其中1和m各自是0、1、2或3;

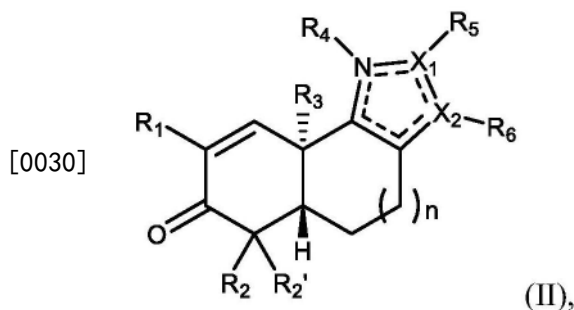
[0025] R₆不存在或者是氢或氨基;或

[0026] 烷基氨基_(C≤12)、二烷基氨基_(C≤12)、环烷基氨基_(C≤12)、二环烷基氨基_(C≤12)、烷基(环烷基)氨基_(C≤12)、芳基氨基_(C≤12)、二芳基氨基_(C≤12)、烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、-烷二基_(C≤12)-环烷基_(C≤12)、-烷二基_(C≤18)-芳烷氧基_(C≤18)、杂环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤18)、-芳炔二基_(C≤12)-烷基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤18)-杂环烷基_(C≤12)、杂芳基_(C≤18)、-杂芳炔二基_(C≤12)-烷基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤18)、酰基_(C≤12)、烷氧基_(C≤12)或这些基团中的任一个的被取代形式;且

[0027] X₁和X₂各自独立地是C或N,条件是,当R₆是氨基、烷基氨基_(C≤12)、二烷基氨基_(C≤12)、环烷基氨基_(C≤12)、二环烷基氨基_(C≤12)、烷基(环烷基)氨基_(C≤12)、芳基氨基_(C≤12)或二芳基氨基_(C≤12)时,X₂是C;

[0028] 或其药学上可接受的盐。

[0029] 在某些实施方案中,所述化合物进一步定义为:



[0031] 其中:

[0032] n是0、1或2;

[0033] R₁是氰基、氟、-CF₃或-C(O)R_a,其中

[0034] R_a是羟基或氨基;或

[0035] 烷氧基_(C≤6)、烷基氨基_(C≤6)、二烷基氨基_(C≤6)或这些基团中的任一个的被取代形式;

[0036] R₂和R₂'各自独立地是氢;或

[0037] 烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、烯基_(C≤12)、炔基_(C≤12)、芳基_(C≤18)、芳烷基_(C≤18)、杂芳基_(C≤18)、杂芳烷基_(C≤18)或这些基团中的任一个的被取代形式;或

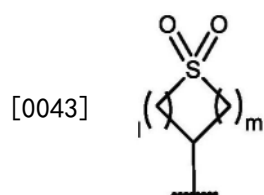
[0038] R₂和R₂'在一起,并且是烷二基_(C≤8)、烯炔二基_(C≤8)或这些基团中的任一个的被取代形式;

[0039] R_3 是烷基_(C≤12)、烯基_(C≤12)、芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)或这些基团中的任一个的被取代形式;

[0040] R_4 和 R_5 各自独立地不存在或者是氢;或

[0041] 烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、杂环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-烷基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-芳基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-杂芳基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-杂环烷基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-环烷基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-烷基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-芳基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-杂芳基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-杂环烷基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-环烷基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-芳基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-杂芳基_(C≤12)或这些基团中的任一个的被取代形式;或

[0042] 下式的基团:



[0044] 其中1和m各自是0、1、2或3;

[0045] R_6 不存在或者是氢或氨基;或

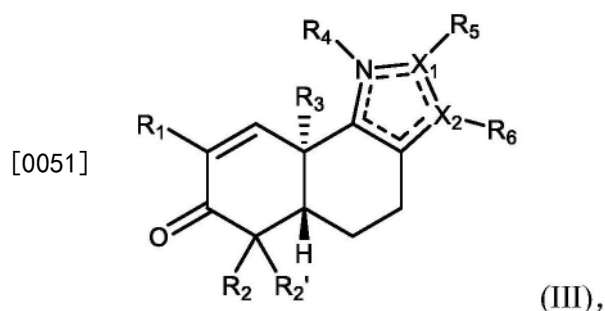
[0046] 烷基氨基_(C≤12)、二烷基氨基_(C≤12)、环烷基氨基_(C≤12)、二环烷基氨基_(C≤12)、烷基(环烷基)氨基_(C≤12)、芳基氨基_(C≤12)、二芳基氨基_(C≤12)、烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、-烷二基_(C≤12)-环烷基_(C≤12)、-烷二基_(C≤18)-芳烷氧基_(C≤18)、杂环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤18)、-芳炔二基_(C≤12)-烷基_(C≤12)、芳烷基_(C≤18)、-芳炔二基_(C≤18)-杂环烷基_(C≤12)、杂芳基_(C≤18)、-杂芳炔二基_(C≤12)-烷基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤18)、酰基_(C≤12)、烷氧基_(C≤12)或这些基团中的任一个的被取代形式;

[0047] 且

[0048] X_1 和 X_2 各自独立地是C或N,条件是,当 R_6 是氨基、烷基氨基_(C≤12)、二烷基氨基_(C≤12)、环烷基氨基_(C≤12)、二环烷基氨基_(C≤12)、烷基(环烷基)氨基_(C≤12)、芳基氨基_(C≤12)或二芳基氨基_(C≤12)时, X_2 是C;

[0049] 或其药学上可接受的盐。

[0050] 在某些实施方案中,所述化合物进一步定义为:



[0052] 其中:

[0053] R_1 是氰基、氟、 $-CF_3$ 或 $-C(O)R_a$,其中

[0054] R_a 是羟基或氨基;或

[0055] 烷氧基_(C≤6)、烷基氨基_(C≤6)、二烷基氨基_(C≤6)或这些基团中的任一个的被取代形式;

[0056] R_2 和 R_2' 各自独立地是氢;或

[0057] 烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、烯基_(C≤12)、炔基_(C≤12)、芳基_(C≤18)、芳烷基_(C≤18)、杂芳基_(C≤18)、杂芳烷基_(C≤18)或这些基团中的任一个的被取代形式;或

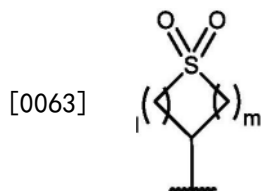
[0058] R_2 和 R_2' 在一起,并且是烷二基_(C≤8)、烯炔二基_(C≤8)或这些基团中的任一个的被取代形式;

[0059] R_3 是烷基_(C≤12)、烯基_(C≤12)、芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)或这些基团中的任一个的被取代形式;

[0060] R_4 和 R_5 各自独立地不存在或者是氢;或

[0061] 烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、杂环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-烷基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-芳基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-杂芳基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-杂环烷基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-环烷基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-烷基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-芳基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-杂芳基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-杂环烷基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-环烷基_(C≤12)、-杂环烷二基_(C≤12)-芳基_(C≤12)、-杂环烷二基_(C≤12)-杂芳基_(C≤12)或这些基团中的任一个的被取代形式;或

[0062] 下式的基团:



[0064] 其中1和m各自是0、1、2或3;

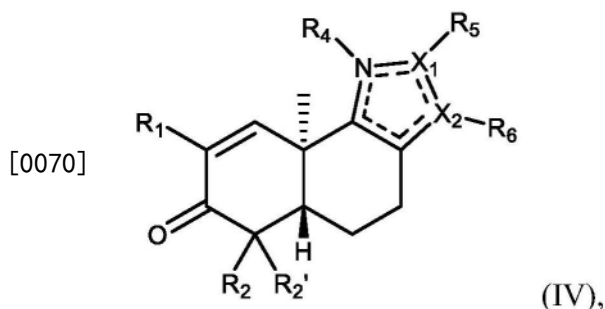
[0065] R_6 不存在或者是氢或氨基;或

[0066] 烷基氨基_(C≤12)、二烷基氨基_(C≤12)、环烷基氨基_(C≤12)、二环烷基氨基_(C≤12)、烷基(环烷基)氨基_(C≤12)、芳基氨基_(C≤12)、二芳基氨基_(C≤12)、烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、-烷二基_(C≤12)-环烷基_(C≤12)、-烷二基_(C≤18)-芳烷氧基_(C≤18)、杂环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤18)、-芳炔二基_(C≤12)-烷基_(C≤12)、芳烷基_(C≤18)、-芳炔二基_(C≤18)-杂环烷基_(C≤12)、杂芳基_(C≤18)、-杂芳炔二基_(C≤12)-烷基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤18)、酰基_(C≤12)、烷氧基_(C≤12)或这些基团中的任一个的被取代形式;且

[0067] X_1 和 X_2 各自独立地是C或N,条件是,当 R_6 是氨基、烷基氨基_(C≤12)、二烷基氨基_(C≤12)、环烷基氨基_(C≤12)、二环烷基氨基_(C≤12)、烷基(环烷基)氨基_(C≤12)、芳基氨基_(C≤12)或二芳基氨基_(C≤12)时, X_2 是C;

[0068] 或其药学上可接受的盐。

[0069] 在某些实施方案中,所述化合物进一步定义为:



[0071] 其中:

[0072] R_1 是氰基、氟、 $-CF_3$ 或 $-C(O)R_a$,其中

[0073] R_a 是羟基或氨基;或

[0074] 烷氧基_(C≤6)、烷基氨基_(C≤6)、二烷基氨基_(C≤6)或这些基团中的任一个的被取代形式;

[0075] R_2 和 R_2' 各自独立地是氢;或

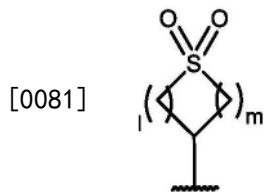
[0076] 烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、烯基_(C≤12)、炔基_(C≤12)、芳基_(C≤18)、芳烷基_(C≤18)、杂芳基_(C≤18)、杂芳烷基_(C≤18)或这些基团中的任一个的被取代形式;或

[0077] R_2 和 R_2' 在一起,并且是烷二基_(C≤8)、烯炔二基_(C≤8)或这些基团中的任一个的被取代形式;

[0078] R_4 和 R_5 各自独立地不存在或者是氢;或

[0079] 烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、杂环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-烷基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-芳基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-杂芳基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤18)-杂环烷基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-环烷基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-烷基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-芳基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-杂芳基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-杂环烷基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-环烷基_(C≤12)、-杂环烷二基_(C≤12)-芳基_(C≤12)、-杂环烷二基_(C≤12)-杂芳基_(C≤12)或这些基团中的任一个的被取代形式;或

[0080] 下式的基团:



[0082] 其中:

[0083] l 和 m 各自是0、1、2或3;

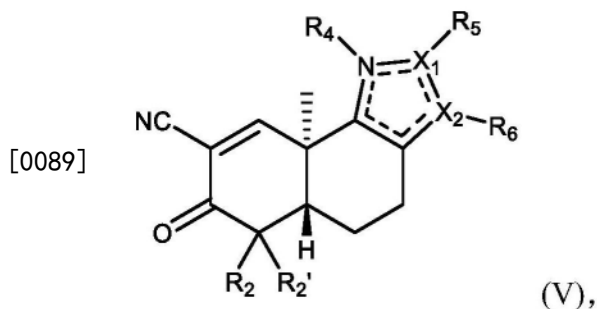
[0084] R_6 不存在或者是氢或氨基;或

[0085] 烷基氨基_(C≤12)、二烷基氨基_(C≤12)、环烷基氨基_(C≤12)、二环烷基氨基_(C≤12)、烷基(环烷基)氨基_(C≤12)、芳基氨基_(C≤12)、二芳基氨基_(C≤12)、烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、-烷二基_(C≤12)-环烷基_(C≤12)、-烷二基_(C≤18)-芳烷氧基_(C≤18)、杂环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤18)、-芳炔二基_(C≤12)-烷基_(C≤12)、芳烷基_(C≤18)、-芳炔二基_(C≤18)-杂环烷基_(C≤12)、杂芳基_(C≤18)、-杂芳炔二基_(C≤12)-烷基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤18)、酰基_(C≤12)、烷氧基_(C≤12)或这些基团中的任一个的被取代形式;且

[0086] X_1 和 X_2 各自独立地是C或N,条件是,当 R_6 是氨基、烷基氨基_(C≤12)、二烷基氨基_(C≤12)、环烷基氨基_(C≤12)、二环烷基氨基_(C≤12)、烷基(环烷基)氨基_(C≤12)、芳基氨基_(C≤12)或二芳基氨基_(C≤12)时, X_2 是C;

[0087] 或其药学上可接受的盐。

[0088] 在某些实施方案中,所述化合物进一步定义为:



[0090] 其中:

[0091] R_2 和 R_2' 各自独立地是氢;或

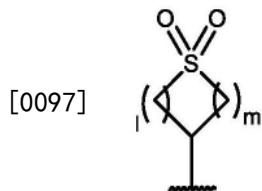
[0092] 烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、烯基_(C≤12)、炔基_(C≤12)、芳基_(C≤18)、芳烷基_(C≤18)、杂芳基_(C≤18)、杂芳烷基_(C≤18)或这些基团中的任一个的被取代形式;或

[0093] R_2 和 R_2' 在一起,并且是烷二基_(C≤8)、烯炔二基_(C≤8)或这些基团中的任一个的被取代形式;

[0094] R_4 和 R_5 各自独立地不存在或者是氢;或

[0095] 烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、杂环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-烷基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-芳基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-杂芳基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-杂环烷基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-环烷基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-烷基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-芳基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-杂芳基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-杂环烷基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-环烷基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-芳基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-杂芳基_(C≤12)或这些基团中的任一个的被取代形式;或

[0096] 下式的基团:



[0098] 其中1和m各自是0、1、2或3;

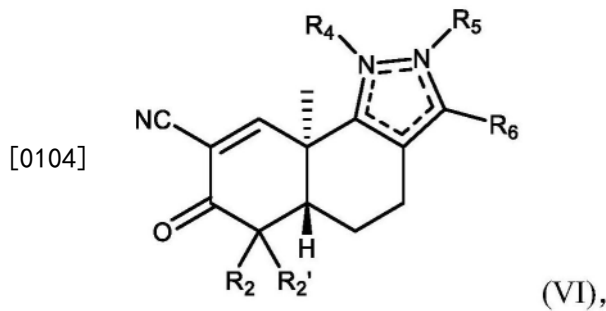
[0099] R_6 不存在或者是氢或氨基;或

[0100] 烷基氨基_(C≤12)、二烷基氨基_(C≤12)、环烷基氨基_(C≤12)、二环烷基氨基_(C≤12)、烷基(环烷基)氨基_(C≤12)、芳基氨基_(C≤12)、二芳基氨基_(C≤12)、烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、-烷二基_(C≤12)-环烷基_(C≤12)、-烷二基_(C≤18)-芳烷氧基_(C≤18)、杂环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤18)、-芳炔二基_(C≤12)-烷基_(C≤12)、芳烷基_(C≤18)、-芳炔二基_(C≤18)-杂环烷基_(C≤12)、杂芳基_(C≤18)、-杂芳炔二基_(C≤12)-烷基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤18)、酰基_(C≤12)、烷氧基_(C≤12)或这些基团中的任一个的被取代形式;且

[0101] X_1 和 X_2 各自独立地是C或N,条件是,当 R_6 是氨基、烷基氨基_(C≤12)、二烷基氨基_(C≤12)、环烷基氨基_(C≤12)、二环烷基氨基_(C≤12)、烷基(环烷基)氨基_(C≤12)、芳基氨基_(C≤12)或二芳基氨基_(C≤12)时, X_2 是C;

[0102] 或其药学上可接受的盐。

[0103] 在某些实施方案中,所述化合物进一步定义为:



[0105] 其中:

[0106] R_2 和 R_2' 各自独立地是氢;或

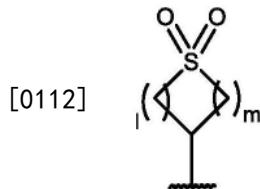
[0107] 烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、烯基_(C≤12)、炔基_(C≤12)、芳基_(C≤18)、芳烷基_(C≤18)、杂芳基_(C≤18)、杂芳烷基_(C≤18)或这些基团中的任一个的被取代形式;或

[0108] R_2 和 R_2' 在一起,并且是烷二基_(C≤8)、烯炔二基_(C≤8)或这些基团中的任一个的被取代形式;

[0109] R_4 和 R_5 各自独立地不存在或者是氢;或

[0110] 烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、杂环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-烷基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-芳基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-杂芳基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-杂环烷基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-环烷基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-烷基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-芳基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-杂芳基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-杂环烷基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-环烷基_(C≤12)、-杂环烷二基_(C≤12)-芳基_(C≤12)、-杂环烷二基_(C≤12)-杂芳基_(C≤12)或这些基团中的任一个的被取代形式;或

[0111] 下式的基团:



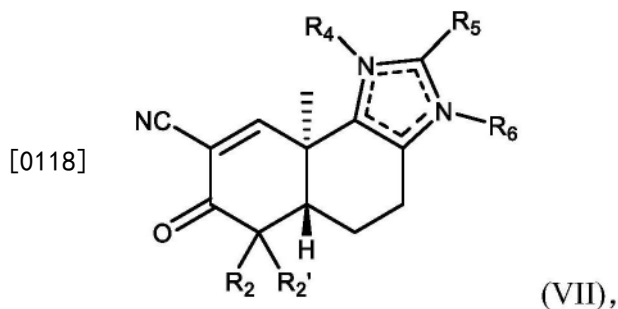
[0113] 其中1和m各自是0、1、2或3;

[0114] R_6 不存在或者是氢;或

[0115] 烷基氨基_(C≤12)、二烷基氨基_(C≤12)、环烷基氨基_(C≤12)、二环烷基氨基_(C≤12)、烷基(环烷基)氨基_(C≤12)、芳基氨基_(C≤12)、二芳基氨基_(C≤12)、烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、-烷二基_(C≤12)-环烷基_(C≤12)、-烷二基_(C≤18)-芳烷氧基_(C≤18)、杂环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤18)、-芳炔二基_(C≤12)-烷基_(C≤12)、芳烷基_(C≤18)、-芳炔二基_(C≤18)-杂环烷基_(C≤12)、杂芳基_(C≤18)、-杂芳炔二基_(C≤12)-烷基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤18)、酰基_(C≤12)、烷氧基_(C≤12)或这些基团中的任一个的被取代形式;

[0116] 或其药学上可接受的盐。

[0117] 在某些实施方案中,所述化合物进一步定义为:



[0119] 其中:

[0120] R_2 和 R_2' 各自独立地是氢;或

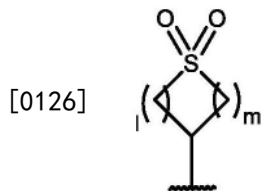
[0121] 烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、烯基_(C≤12)、炔基_(C≤12)、芳基_(C≤18)、芳烷基_(C≤18)、杂芳基_(C≤18)、杂芳烷基_(C≤18)或这些基团中的任一个的被取代形式;或

[0122] R_2 和 R_2' 在一起,并且是烷二基_(C≤8)、烯炔二基_(C≤8)或这些基团中的任一个的被取代形式;

[0123] R_4 和 R_5 各自独立地不存在或者是氢;或

[0124] 烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、杂环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-烷基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-芳基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-杂芳基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-杂环烷基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-环烷基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-烷基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-芳基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-杂芳基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-杂环烷基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-环烷基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-芳基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-杂芳基_(C≤12)或这些基团中的任一个的被取代形式;或

[0125] 下式的基团:



[0127] 其中1和m各自是0、1、2或3;且

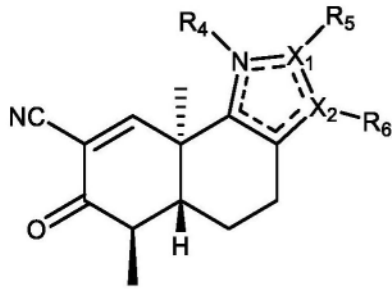
[0128] R_6 不存在或者是氢;或

[0129] 烷基氨基_(C≤12)、二烷基氨基_(C≤12)、环烷基氨基_(C≤12)、二环烷基氨基_(C≤12)、烷基(环烷基)氨基_(C≤12)、芳基氨基_(C≤12)、二芳基氨基_(C≤12)、烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、-烷二基_(C≤12)-环烷基_(C≤12)、-烷二基_(C≤18)-芳烷氧基_(C≤18)、杂环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤18)、-芳炔二基_(C≤12)-烷基_(C≤12)、芳烷基_(C≤18)、-芳炔二基_(C≤18)-杂环烷基_(C≤12)、杂芳基_(C≤18)、-杂芳炔二基_(C≤12)-烷基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤18)、酰基_(C≤12)、烷氧基_(C≤12)或这些基团中的任一个的被取代形式;其中:

[0130] 或其药学上可接受的盐。

[0131] 在某些实施方案中,所述化合物进一步定义为:

[0132]



(VIII),

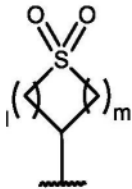
[0133] 其中:

[0134] R_4 和 R_5 各自独立地不存在或者是氢;或

[0135] 烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、杂环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-烷基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-芳基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-杂芳基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-杂环烷基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-环烷基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-烷基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-芳基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-杂芳基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-杂环烷基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-环烷基_(C≤12)、-杂环烷二基_(C≤12)-芳基_(C≤12)、-杂环烷二基_(C≤12)-杂芳基_(C≤12)或这些基团中的任一个的被取代形式;或

[0136] 下式的基团:

[0137]



[0138] 其中1和m各自是0、1、2或3;且

[0139] R_6 不存在或者是氢;或

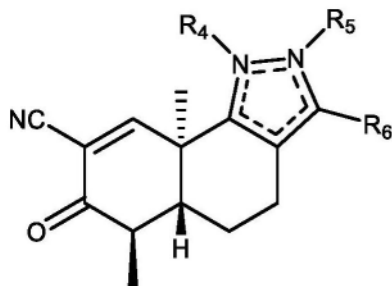
[0140] 烷基氨基_(C≤12)、二烷基氨基_(C≤12)、环烷基氨基_(C≤12)、二环烷基氨基_(C≤12)、烷基(环烷基)氨基_(C≤12)、芳基氨基_(C≤12)、二芳基氨基_(C≤12)、烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、-烷二基_(C≤12)-环烷基_(C≤12)、-烷二基_(C≤18)-芳烷氧基_(C≤18)、杂环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤18)、-芳炔二基_(C≤12)-烷基_(C≤12)、芳烷基_(C≤18)、-芳炔二基_(C≤18)-杂环烷基_(C≤12)、杂芳基_(C≤18)、-杂芳炔二基_(C≤12)-烷基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤18)、酰基_(C≤12)、烷氧基_(C≤12)或这些基团中的任一个的被取代形式;且

[0141] X_1 和 X_2 各自独立地是C或N,条件是,当 R_6 是氨基、烷基氨基_(C≤12)、二烷基氨基_(C≤12)、环烷基氨基_(C≤12)、二环烷基氨基_(C≤12)、烷基(环烷基)氨基_(C≤12)、芳基氨基_(C≤12)或二芳基氨基_(C≤12)时, X_2 是C;

[0142] 或其药学上可接受的盐。

[0143] 在其它实施方案中,所述化合物进一步定义为:

[0144]



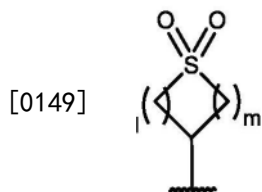
(IX),

[0145] 其中:

[0146] R_4 和 R_5 各自独立地不存在或者是氢;或

[0147] 烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、杂环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-烷基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-芳基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-杂芳基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-杂环烷基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-环烷基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-烷基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-芳基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-杂芳基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-杂环烷基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-环烷基_(C≤12)、-杂环烷二基_(C≤12)-芳基_(C≤12)、-杂环烷二基_(C≤12)-杂芳基_(C≤12)或这些基团中的任一个的被取代形式;或

[0148] 下式的基团:



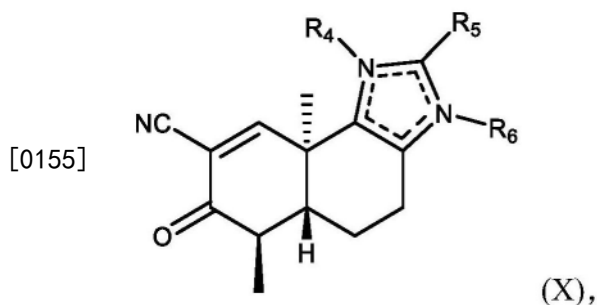
[0150] 其中1和m各自是0、1、2或3;且

[0151] R_6 不存在或者是氢;或

[0152] 烷基氨基_(C≤12)、二烷基氨基_(C≤12)、环烷基氨基_(C≤12)、二环烷基氨基_(C≤12)、烷基(环烷基)氨基_(C≤12)、芳基氨基_(C≤12)、二芳基氨基_(C≤12)、烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、-烷二基_(C≤12)-环烷基_(C≤12)、-烷二基_(C≤18)-芳烷氧基_(C≤18)、杂环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤18)、-芳炔二基_(C≤12)-烷基_(C≤12)、芳烷基_(C≤18)、-芳炔二基_(C≤18)-杂环烷基_(C≤12)、杂芳基_(C≤18)、-杂芳炔二基_(C≤12)-烷基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤18)、酰基_(C≤12)、烷氧基_(C≤12)或这些基团中的任一个的被取代形式;其中:

[0153] 或其药学上可接受的盐。

[0154] 在其它实施方案中,所述化合物进一步定义为:

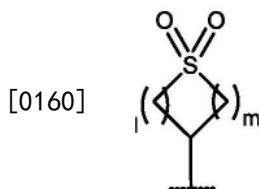


[0156] 其中:

[0157] R_4 和 R_5 各自独立地不存在或者是氢;或

[0158] 烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、杂环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤12)、芳烷基_(C≤12)、杂芳基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-烷基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-芳基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-杂芳基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-杂环烷基_(C≤12)、-芳炔二基_(C≤12)-环烷基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-烷基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-芳基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-杂芳基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-杂环烷基_(C≤12)、-杂芳炔二基_(C≤12)-环烷基_(C≤12)、-杂环烷二基_(C≤12)-芳基_(C≤12)、-杂环烷二基_(C≤12)-杂芳基_(C≤12)或这些基团中的任一个的被取代形式;或

[0159] 下式的基团:



[0161] 其中1和m各自是0、1、2或3;且

[0162] R_6 不存在或者是氢;或

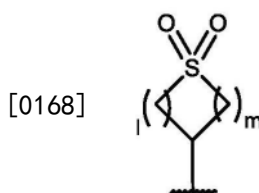
[0163] 烷基氨基_(C≤12)、二烷基氨基_(C≤12)、环烷基氨基_(C≤12)、二环烷基氨基_(C≤12)、烷基(环烷基)氨基_(C≤12)、芳基氨基_(C≤12)、二芳基氨基_(C≤12)、烷基_(C≤12)、环烷基_(C≤12)、-烷二基_(C≤12)-环烷基_(C≤12)、-烷二基_(C≤18)-芳烷氧基_(C≤18)、杂环烷基_(C≤12)、芳基_(C≤18)、-芳炔二基_(C≤12)-烷基_(C≤12)、芳烷基_(C≤18)、-芳炔二基_(C≤18)-杂环烷基_(C≤12)、杂芳基_(C≤18)、-杂芳炔二基_(C≤12)-烷基_(C≤12)、杂芳烷基_(C≤18)、酰基_(C≤12)、烷氧基_(C≤12)或这些基团中的任一个的被取代形式;

[0164] 或其药学上可接受的盐。

[0165] 在某些实施方案中, X_1 和 X_2 都是N。在其它实施方案中, X_1 和 X_2 不都是N。在其它实施方案中, X_1 或 X_2 是N。在某些实施方案中, X_1 是N。在某些实施方案中, X_2 是N。

[0166] 在某些实施方案中, R_3 是烷基_(C≤12)或被取代的烷基_(C≤12)。在某些实施方案中, R_3 是烷基_(C≤12)诸如甲基。在某些实施方案中, R_1 是氰基。在其它实施方案中, R_1 是-C(O) R_a 。在某些实施方案中, R_a 是烷氧基_(C≤6)诸如甲氧基。在其它实施方案中, R_a 是氨基。

[0167] 在某些实施方案中, R_2' 是氢。在某些实施方案中, R_2 是氢。在其它实施方案中, R_2' 和 R_2 都是氢。在其它实施方案中, R_2 是烷基_(C≤12)或被取代的烷基_(C≤12)。在某些实施方案中, R_2 是烷基_(C≤12)诸如甲基。在某些实施方案中, R_4 不存在。在其它实施方案中, R_4 是氢。在其它实施方案中, R_4 是烷基_(C≤12)或被取代的烷基_(C≤12)。在某些实施方案中, R_4 是被取代的烷基_(C≤12)诸如2,2,2-三氟乙基。在其它实施方案中, R_4 是环烷基_(C≤12)或被取代的环烷基_(C≤12)。在某些实施方案中, R_4 是环烷基_(C≤12)诸如环己基。在其它实施方案中, R_4 是杂环烷基_(C≤12)或被取代的杂环烷基_(C≤12)。在某些实施方案中, R_4 是杂环烷基_(C≤12)诸如四氢-2H-吡喃-4-基或1,1-二氧化四氢噻吩-3-基。在其它实施方案中, R_4 是:



[0169] 其中1和m各自是0、1、2或3。在某些实施方案中,1是1或2。在某些实施方案中,m是1或2。

[0170] 在其它实施方案中, R_4 是芳基_(C≤18)或被取代的芳基_(C≤18)。在某些实施方案中, R_4 是芳基_(C≤18)诸如苯基、邻甲苯基、对甲苯基、[1,1'-联苯]-4-基、4-异丙基苯基、萘-1-基、4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基或2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基。在其它实施方案中, R_4 是被取代的芳基_(C≤18)诸如4-(三氟甲基)苯基、4-氰基苯基、2-氟苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、3,4-二氯苯基、4-甲氧基苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、4-羧基苯基、4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基、4'-(二甲基氨基)-[1,1'-联苯]-4-基、2'-氟-[1,1'-联苯]-4-基、3'-氟-[1,1'-联苯]-4-基、2'-(羟基甲基)-[1,1'-联苯]-4-基、3'-(羟基甲基)-[1,1'-联苯]-4-基、4'-(羟基甲

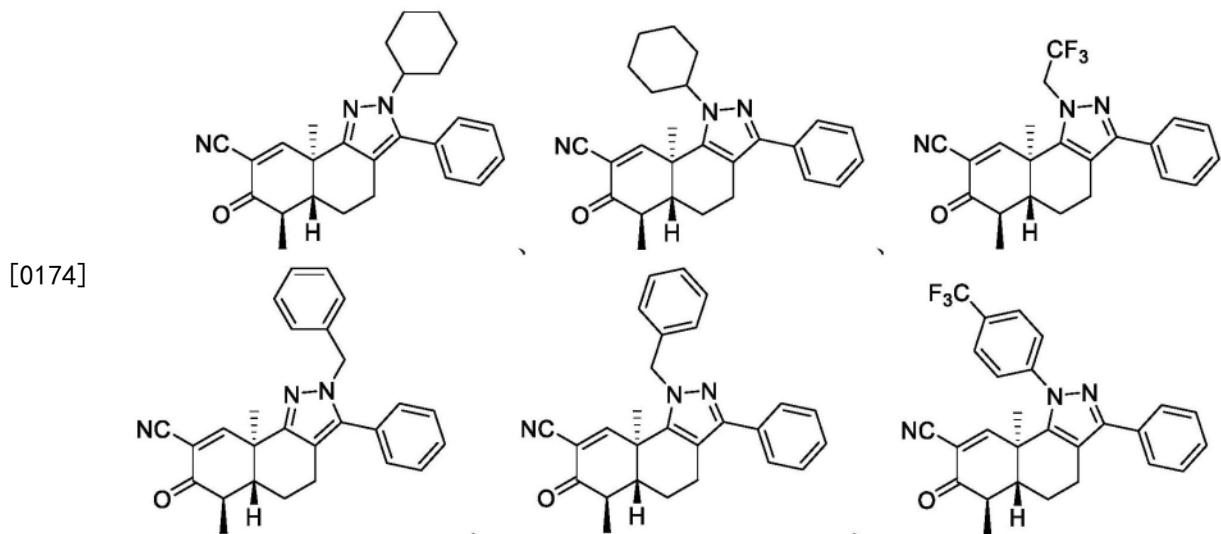
基)-[1,1'-联苯]-4-基或5-(3-(羟基甲基)苯基)。在其它实施方案中, R_4 是芳烷基($C_{\leq 18}$)或被取代的芳烷基($C_{\leq 18}$)。在某些实施方案中, R_4 是芳烷基($C_{\leq 18}$)诸如苄基。在其它实施方案中, R_4 是-芳炔二基($C_{\leq 12}$)-杂环烷基($C_{\leq 12}$)或被取代的-芳炔二基($C_{\leq 12}$)-杂环烷基($C_{\leq 12}$)。在某些实施方案中, R_4 是-芳炔二基($C_{\leq 12}$)-杂环烷基($C_{\leq 12}$)诸如4-吗啉代苯基。在其它实施方案中, R_4 是杂芳基($C_{\leq 18}$)或被取代的杂芳基($C_{\leq 18}$)。在某些实施方案中, R_4 是杂芳基($C_{\leq 18}$),诸如吡啶-4-基、喹啉-4-基、5-甲基吡啶-2-基、6-甲基吡啶-3-基、(吡啶-3-基)苯基、(吡啶-4-基)苯基、4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯基、4-(嘧啶-4-基)苯基、4-(嘧啶-5-基)苯基、4-(吡啶-3-基)苯基、4-(吡啶-4-基)苯基、5-苯基吡啶-2-基、[3,3'-联吡啶]-6-基、5-环丙基吡啶-2-基、6-苯基吡啶-3-基、4-(6-甲基哒嗪-4-基)苯基、5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基、3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基、4-甲基-5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基、1-苯基哌啶-4-基、4-苯基噁唑-2-基、4-(6-甲基哒嗪-4-基)苯基、4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基、4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基、4-(1,2,4-噁二唑-3-基)苯基、4-(哒嗪-3-基)苯基、4-(5-甲基哒嗪-3-基)苯基、1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基或苯并[d]噁唑-2-基。在其它实施方案中, R_4 是被取代的杂芳基($C_{\leq 18}$),诸如2-氟-4-(吡啶-3-基)苯基、5-(三氟甲基)吡啶-2-基、5-(3-氟苯基)吡啶-2-基、5-(4-氟苯基)吡啶-2-基、4-(2-(羟基甲基)吡啶-4-基)苯基、4-(2-(氟甲基)吡啶-4-基)苯基、5-(三氟甲基)苯并[d]噁唑-2-基、6-氯苯并[d]噁唑-2-基或4-(5-氟吡啶-3-基)苯基。

[0171] 在某些实施方案中, R_5 是氢。在其它实施方案中, R_5 是烷基($C_{\leq 12}$)或被取代的烷基($C_{\leq 12}$)。在某些实施方案中, R_5 是烷基($C_{\leq 12}$)诸如甲基。在其它实施方案中, R_5 是环烷基($C_{\leq 12}$)或被取代的环烷基($C_{\leq 12}$)。在某些实施方案中, R_5 是环烷基($C_{\leq 12}$)诸如环己基。在其它实施方案中, R_5 是杂环烷基($C_{\leq 12}$)或被取代的杂环烷基($C_{\leq 12}$)。在某些实施方案中, R_5 是杂环烷基($C_{\leq 12}$)诸如四氢-2H-吡喃-4-基。在其它实施方案中, R_5 是芳基($C_{\leq 18}$)或被取代的芳基($C_{\leq 18}$)。在某些实施方案中, R_5 是芳基($C_{\leq 18}$),诸如苯基、邻甲苯基、对甲苯基、[1,1'-联苯]-4-基、4-异丙基苯基、萘-1-基、[1,1'-联苯]-3-基或3-异丙基苯基。在其它实施方案中, R_5 是被取代的芳基($C_{\leq 18}$),诸如4-氯苯基、3,4-二氯苯基、4-甲氧基苯基、4-(三氟甲氧基)苯基、3-溴苯基、3-氯苯基、4-(二甲基氨基)苯基。在其它实施方案中, R_5 是芳烷基($C_{\leq 18}$)或被取代的芳烷基($C_{\leq 18}$)。在某些实施方案中, R_5 是芳烷基($C_{\leq 18}$)诸如苄基。在其它实施方案中, R_5 是-芳炔二基($C_{\leq 12}$)-杂环烷基($C_{\leq 12}$)或被取代的-芳炔二基($C_{\leq 12}$)-杂环烷基($C_{\leq 12}$)。在某些实施方案中, R_5 是-芳炔二基($C_{\leq 12}$)-杂环烷基($C_{\leq 12}$)诸如3-吗啉代苯基。在其它实施方案中, R_5 是杂芳基($C_{\leq 18}$)或被取代的杂芳基($C_{\leq 18}$)。在某些实施方案中, R_5 是杂芳基($C_{\leq 18}$),诸如吡啶-4-基、喹啉-4-基、喹啉-3-基、喹啉-5-基、3-(吡啶-4-基)苯基、3-(嘧啶-5-基)苯基、2-异丙基嘧啶-5-基、6-环丙基吡啶-3-基、3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯基、3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基或2-环丙基吡啶-4-基。在其它实施方案中, R_5 是被取代的杂芳基($C_{\leq 18}$),诸如2-(三氟甲基)吡啶-4-基或3-(5-氟吡啶-3-基)苯基。在其它实施方案中, R_5 是-杂芳炔二基($C_{\leq 12}$)-杂环烷基($C_{\leq 12}$)或被取代的-杂芳炔二基($C_{\leq 12}$)-杂环烷基($C_{\leq 12}$)。在某些实施方案中, R_5 是-杂芳炔二基($C_{\leq 12}$)-杂环烷基($C_{\leq 12}$)诸如2-吗啉代吡啶-4-基。

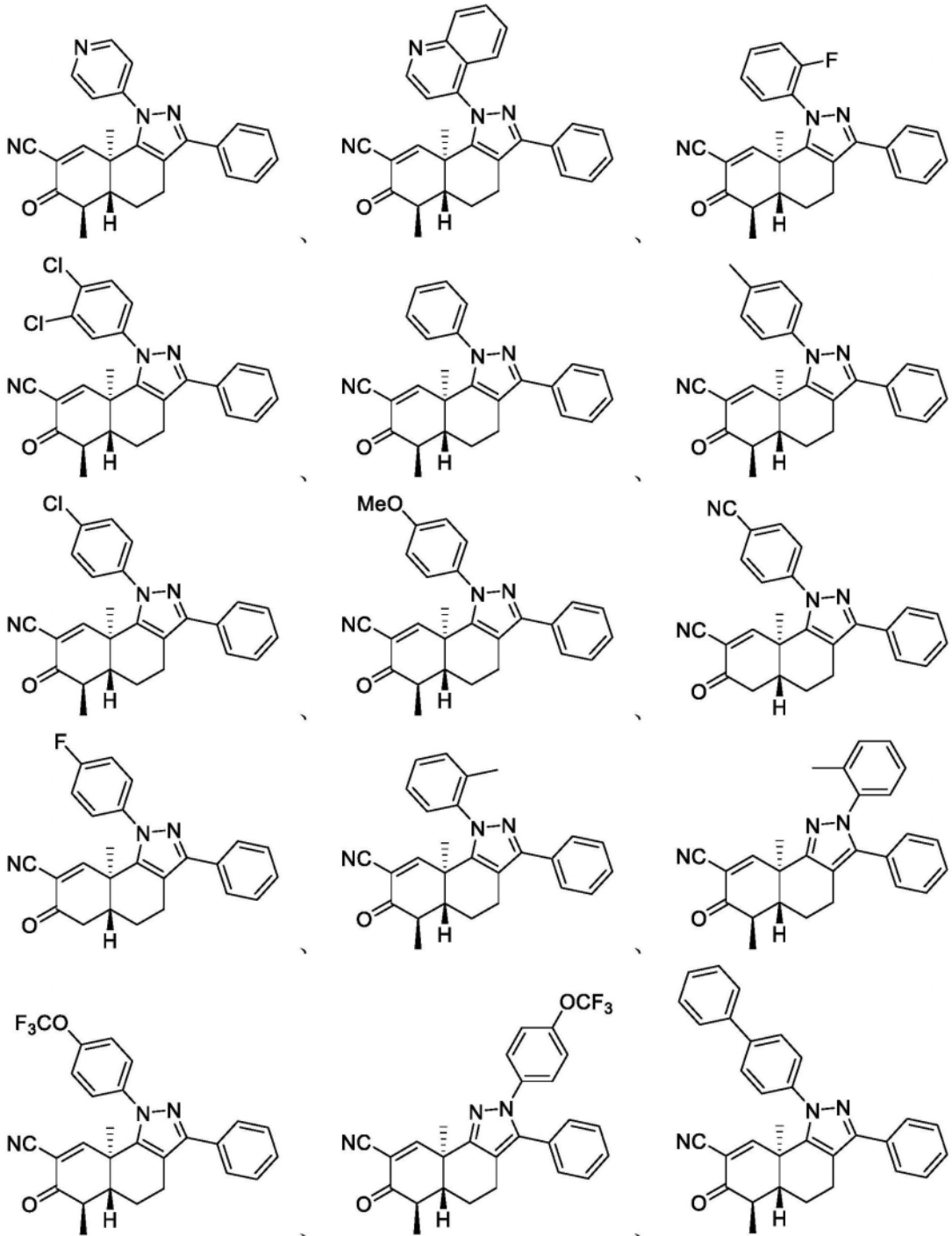
[0172] 在某些实施方案中, R_6 是氢。在其它实施方案中, R_6 是氨基。在其它实施方案中, R_6 是烷基氨基($C_{\leq 12}$)或被取代的烷基氨基($C_{\leq 12}$)。在某些实施方案中, R_6 是烷基氨基($C_{\leq 12}$)诸如甲

基氨基。在其它实施方案中, R_6 是环烷基氨基 ($C_{\leq 12}$) 或被取代的环烷基氨基 ($C_{\leq 12}$)。在某些实施方案中, R_6 是环烷基氨基 ($C_{\leq 12}$) 诸如环丁基氨基。在其它实施方案中, R_6 是烷基 (环烷基) 氨基 ($C_{\leq 12}$) 或被取代的烷基 (环烷基) 氨基 ($C_{\leq 12}$)。在某些实施方案中, R_6 是烷基 (环烷基) 氨基 ($C_{\leq 12}$) 诸如甲基 (环丁基) 氨基。在其它实施方案中, R_6 是芳基氨基 ($C_{\leq 12}$) 或被取代的芳基氨基 ($C_{\leq 12}$)。在某些实施方案中, R_6 是芳基氨基 ($C_{\leq 12}$) 诸如苯基氨基。在其它实施方案中, R_6 是烷基 ($C_{\leq 12}$) 或被取代的烷基 ($C_{\leq 12}$)。在某些实施方案中, R_6 是烷基 ($C_{\leq 12}$) 诸如甲基。在其它实施方案中, R_6 是被取代的烷基 ($C_{\leq 12}$) 诸如2-羟基乙基或2-甲氧基乙基。在其它实施方案中, R_6 是酰基 ($C_{\leq 6}$) 或被取代的酰基 ($C_{\leq 6}$)。在某些实施方案中, R_6 是酰基 ($C_{\leq 6}$) 诸如 $-C(O)CH_3$ 。在其它实施方案中, R_6 是环烷基 ($C_{\leq 12}$) 或被取代的环烷基 ($C_{\leq 12}$)。在某些实施方案中, R_6 是环烷基 ($C_{\leq 12}$) 诸如环丙基或环己基。在其它实施方案中, R_6 是-烷二基 ($C_{\leq 18}$) -环烷基 ($C_{\leq 18}$) 或被取代的-烷二基 ($C_{\leq 18}$) -环烷基 ($C_{\leq 18}$)。在某些实施方案中, R_6 是-烷二基 ($C_{\leq 18}$) -环烷基 ($C_{\leq 18}$) 诸如环丁基甲基。在其它实施方案中, R_6 是芳基 ($C_{\leq 18}$) 或被取代的芳基 ($C_{\leq 18}$)。在某些实施方案中, R_6 是芳基 ($C_{\leq 18}$) 诸如苯基、邻甲苯基、对甲苯基或3-异丙基苯基。在其它实施方案中, R_6 是被取代的芳基 ($C_{\leq 18}$) 诸如2-氟苯基、4-氟苯基、4-(羟基甲基)苯基、3-氟苯基或4-(氟甲基)苯基。在其它实施方案中, R_6 是芳烷基 ($C_{\leq 18}$) 或被取代的芳烷基 ($C_{\leq 18}$)。在某些实施方案中, R_6 是芳烷基 ($C_{\leq 18}$) 诸如苄基。在其它实施方案中, R_6 是被取代的芳烷基 ($C_{\leq 18}$) 诸如2-氟苄基、4-氟苄基或4-氯苄基。在其它实施方案中, R_6 是-芳炔二基 ($C_{\leq 18}$) -杂环烷基 ($C_{\leq 12}$) 或被取代的-芳炔二基 ($C_{\leq 18}$) -杂环烷基 ($C_{\leq 12}$)。在某些实施方案中, R_6 是-芳炔二基 ($C_{\leq 18}$) -杂环烷基 ($C_{\leq 12}$) 诸如4-吗啉代苯基。在其它实施方案中, R_6 是杂芳基 ($C_{\leq 18}$) 或被取代的杂芳基 ($C_{\leq 18}$)。在某些实施方案中, R_6 是杂芳基 ($C_{\leq 18}$) 诸如吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、2-甲基-2H-四唑-5-基、1-甲基-1H-吡唑-4-基、嘧啶-4-基、嘧啶-5-基、3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基、吡啶-2-基甲基、3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基或5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基。在其它实施方案中, R_6 是杂芳烷基 ($C_{\leq 18}$) 或杂芳烷基 ($C_{\leq 18}$)。在某些实施方案中, R_6 是杂芳烷基 ($C_{\leq 18}$) 诸如2-吡啶基甲基或4-吡啶基甲基。在其它实施方案中, R_6 是-烷二基 ($C_{\leq 18}$) -芳烷氧基 ($C_{\leq 18}$) 或被取代的-烷二基 ($C_{\leq 18}$) -芳烷氧基 ($C_{\leq 18}$)。在某些实施方案中, R_6 是-烷二基 ($C_{\leq 18}$) -芳烷氧基 ($C_{\leq 18}$) 诸如2-(苄氧基)乙基。

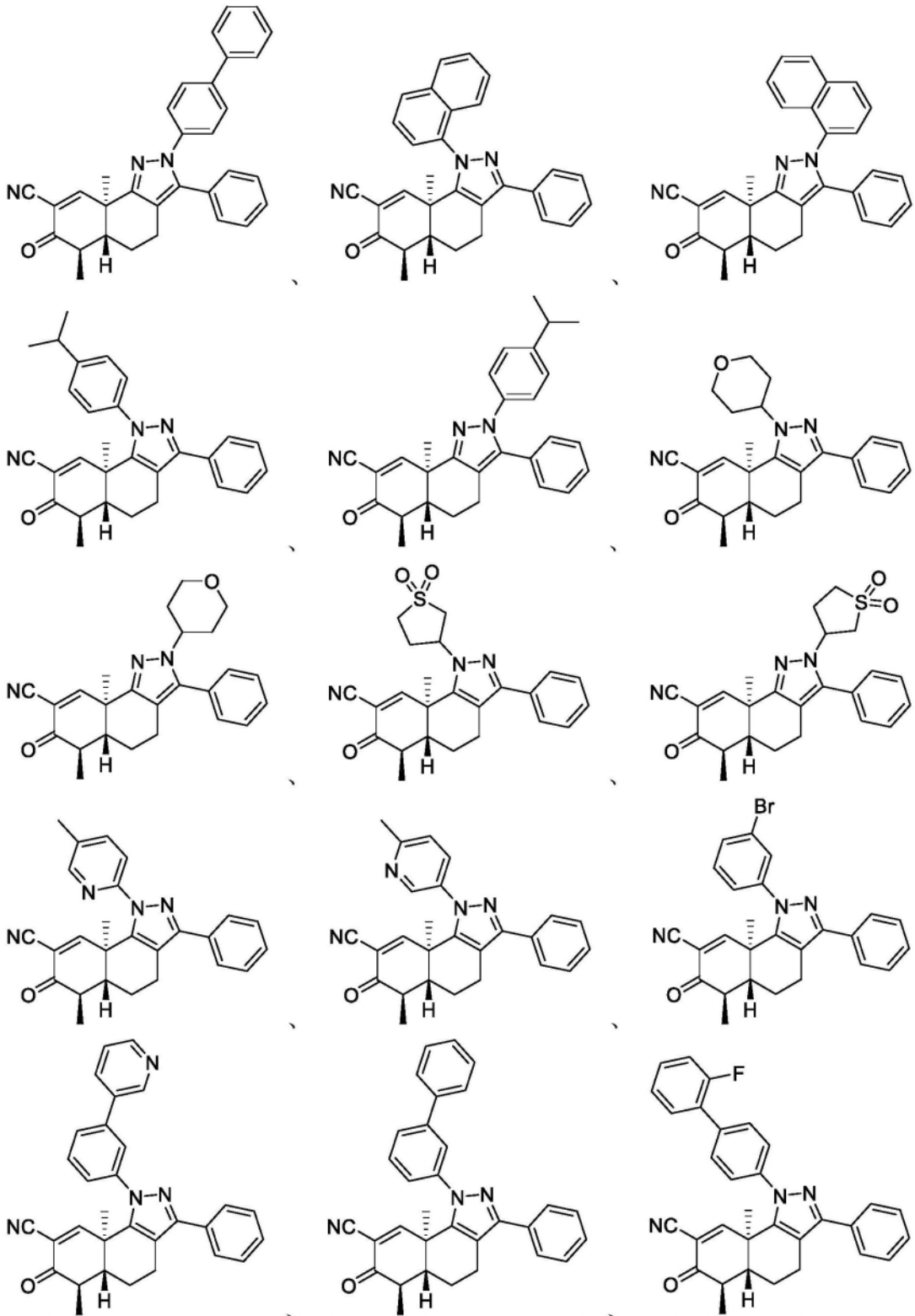
[0173] 在某些实施方案中, 所述化合物进一步定义为:

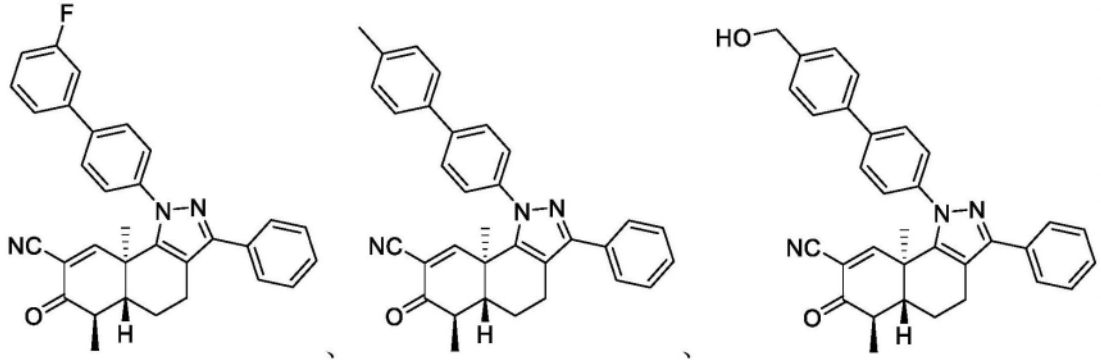
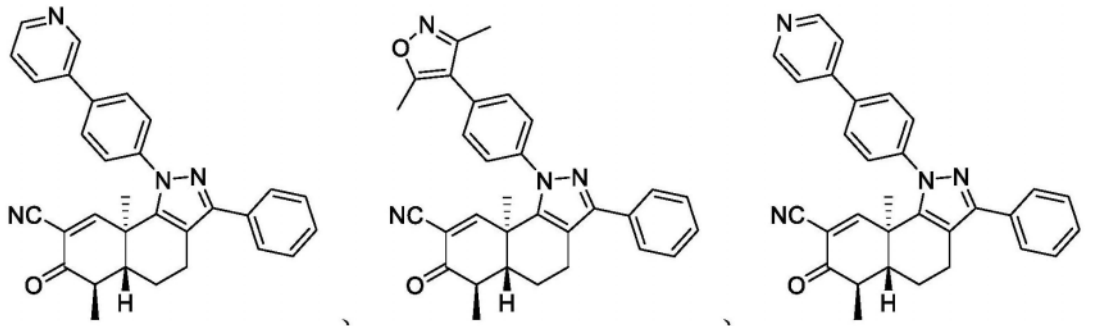


[0175]

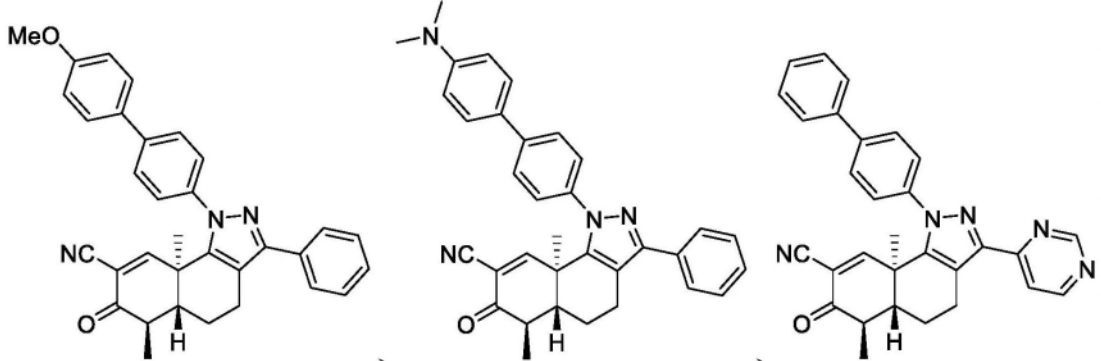
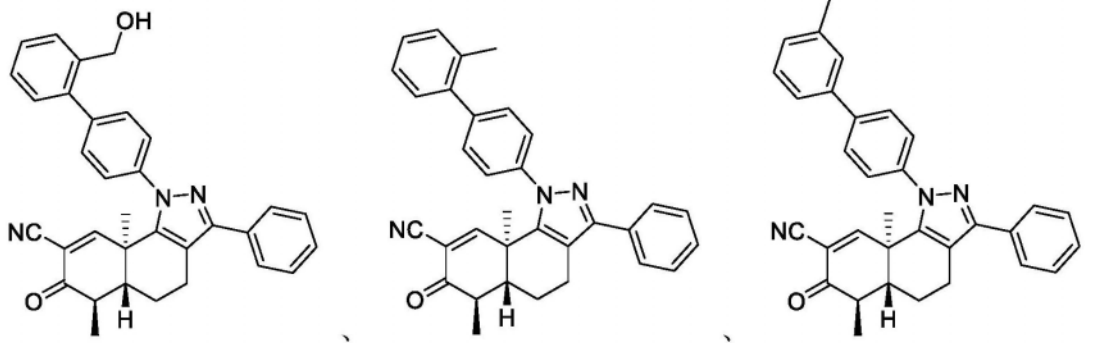


[0176]

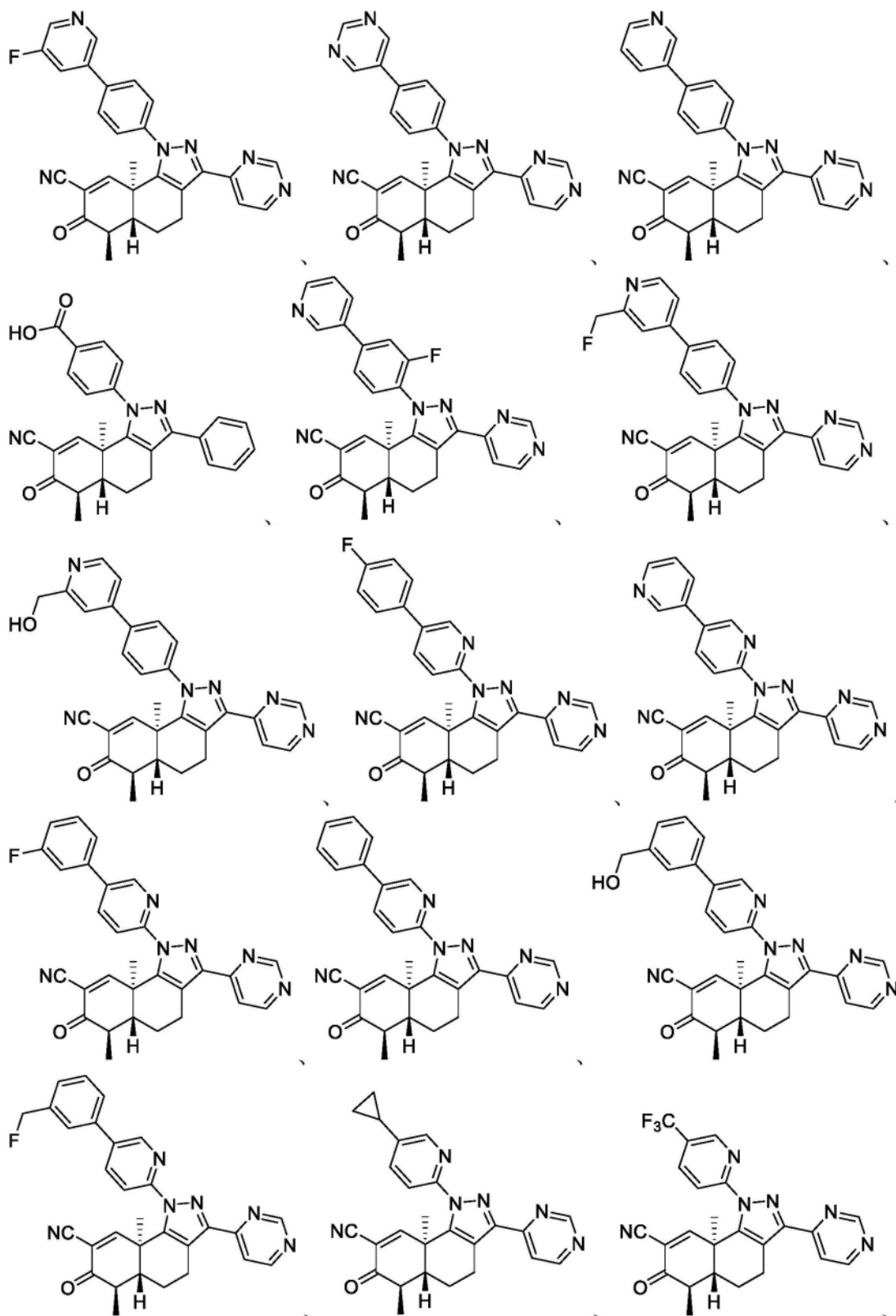




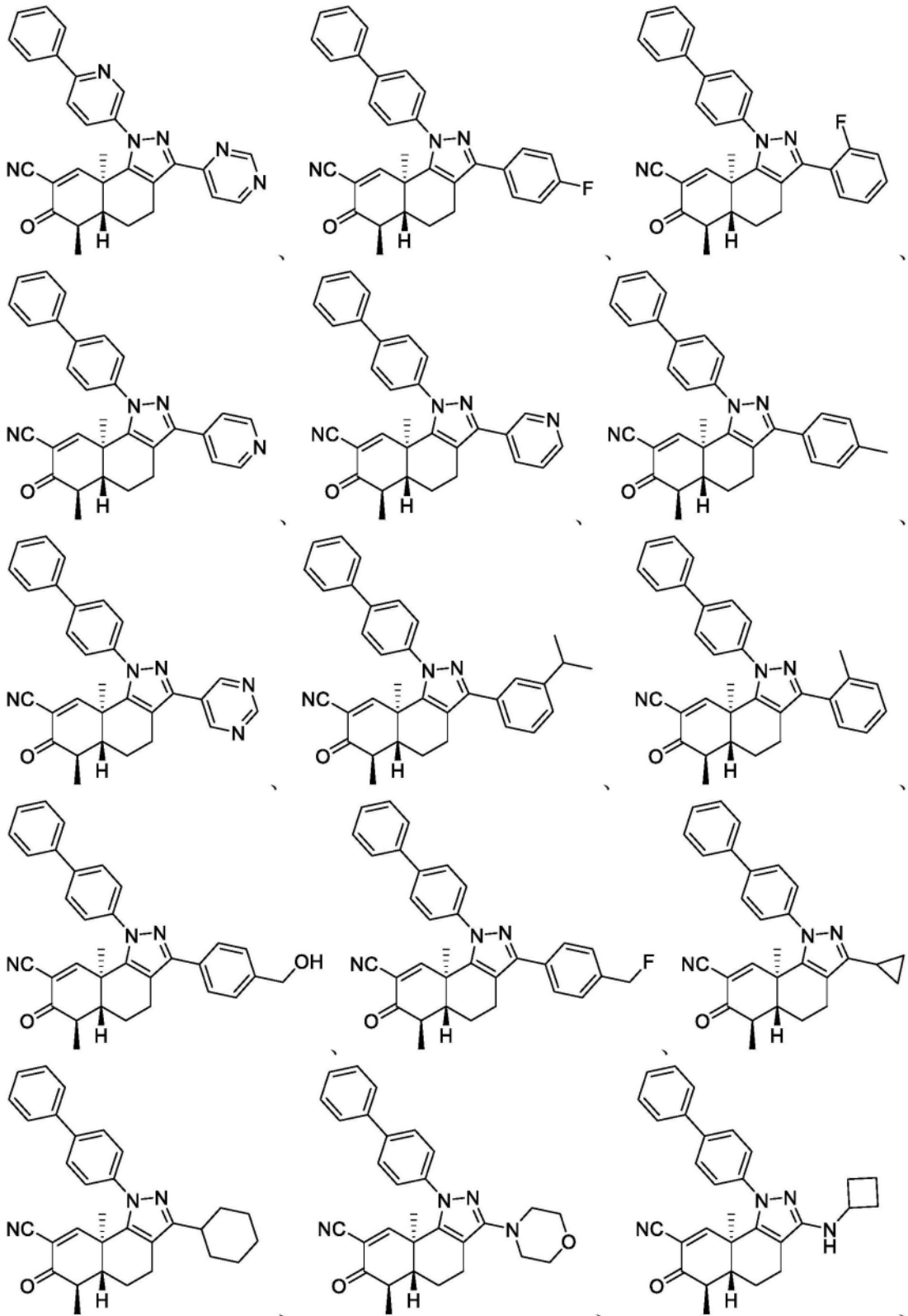
[0177]



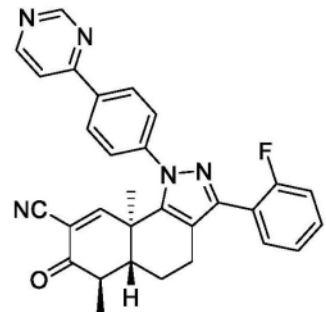
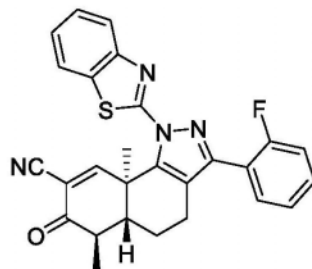
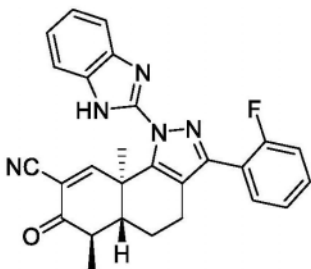
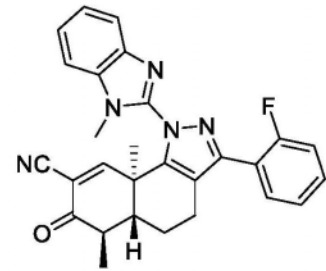
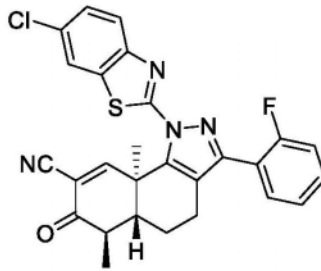
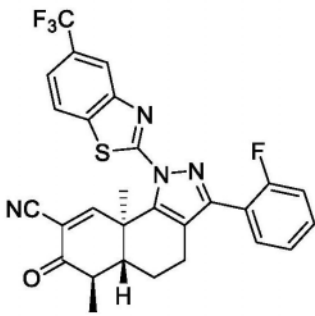
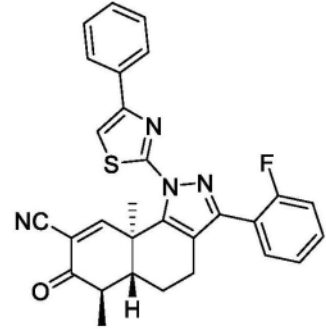
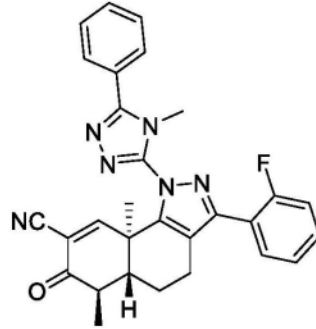
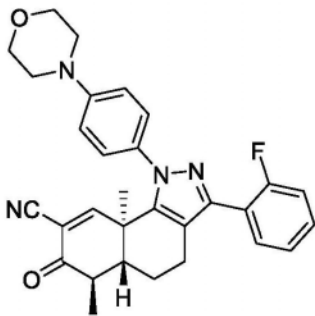
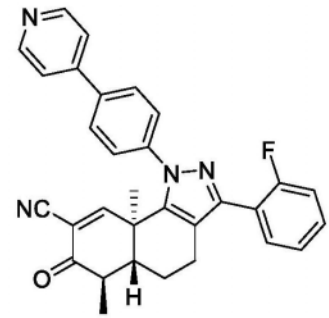
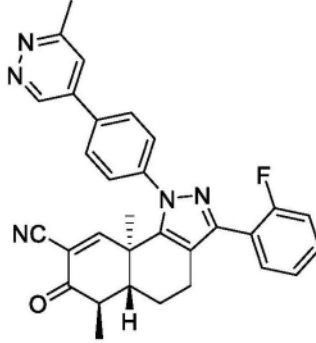
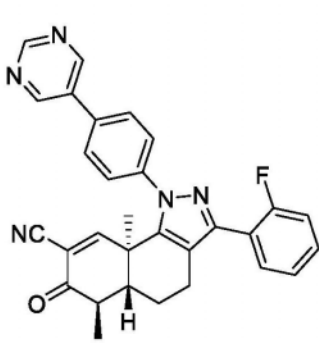
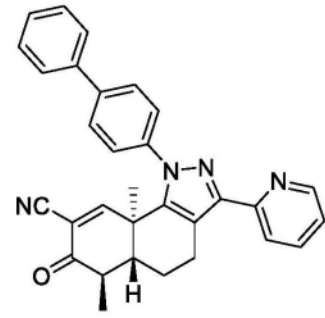
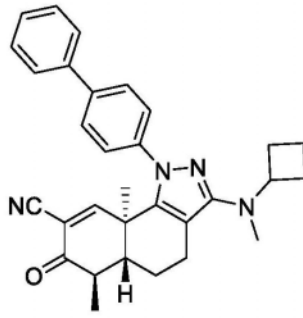
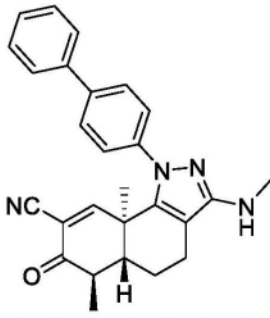
[0178]



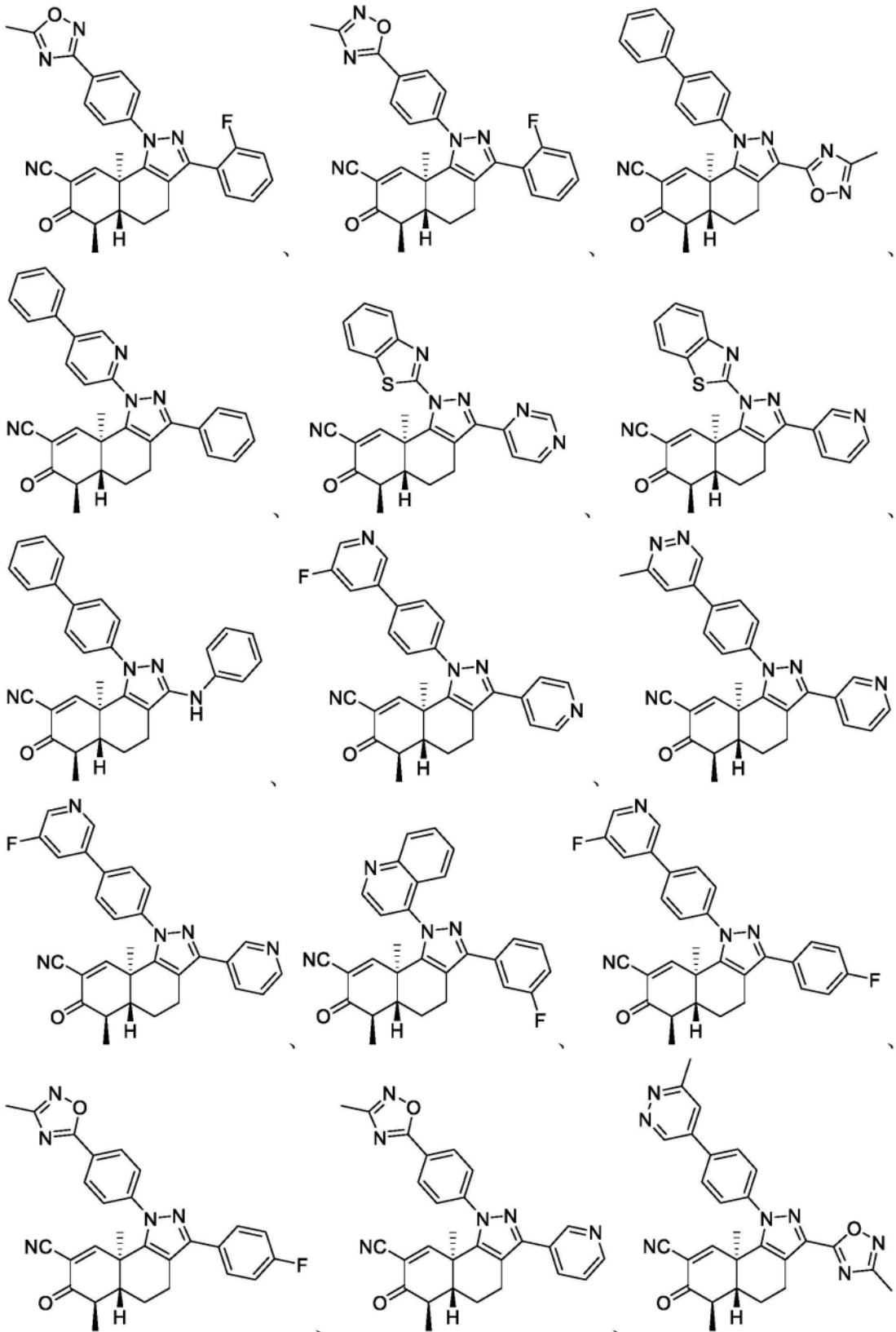
[0179]



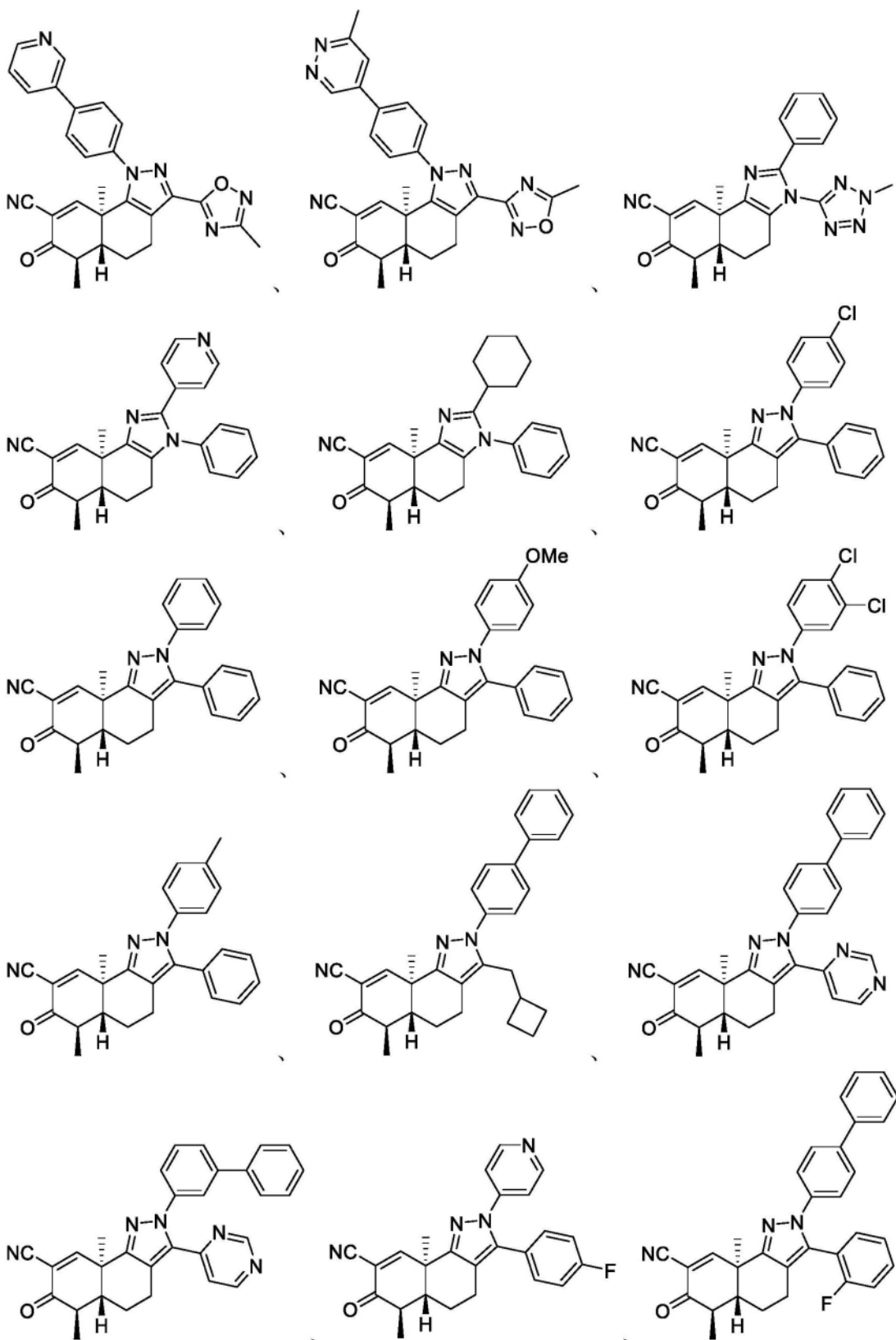
[0180]



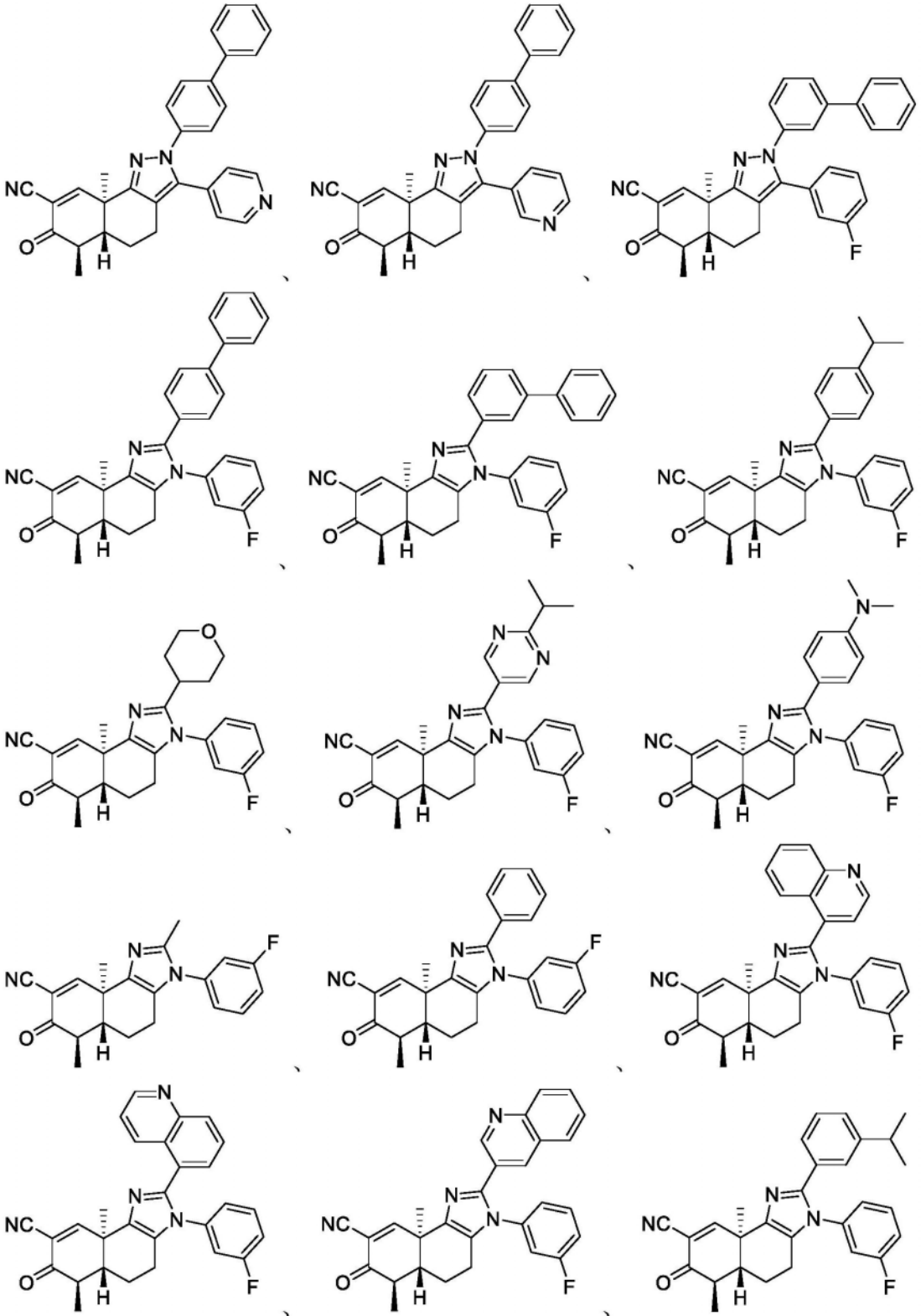
[0181]



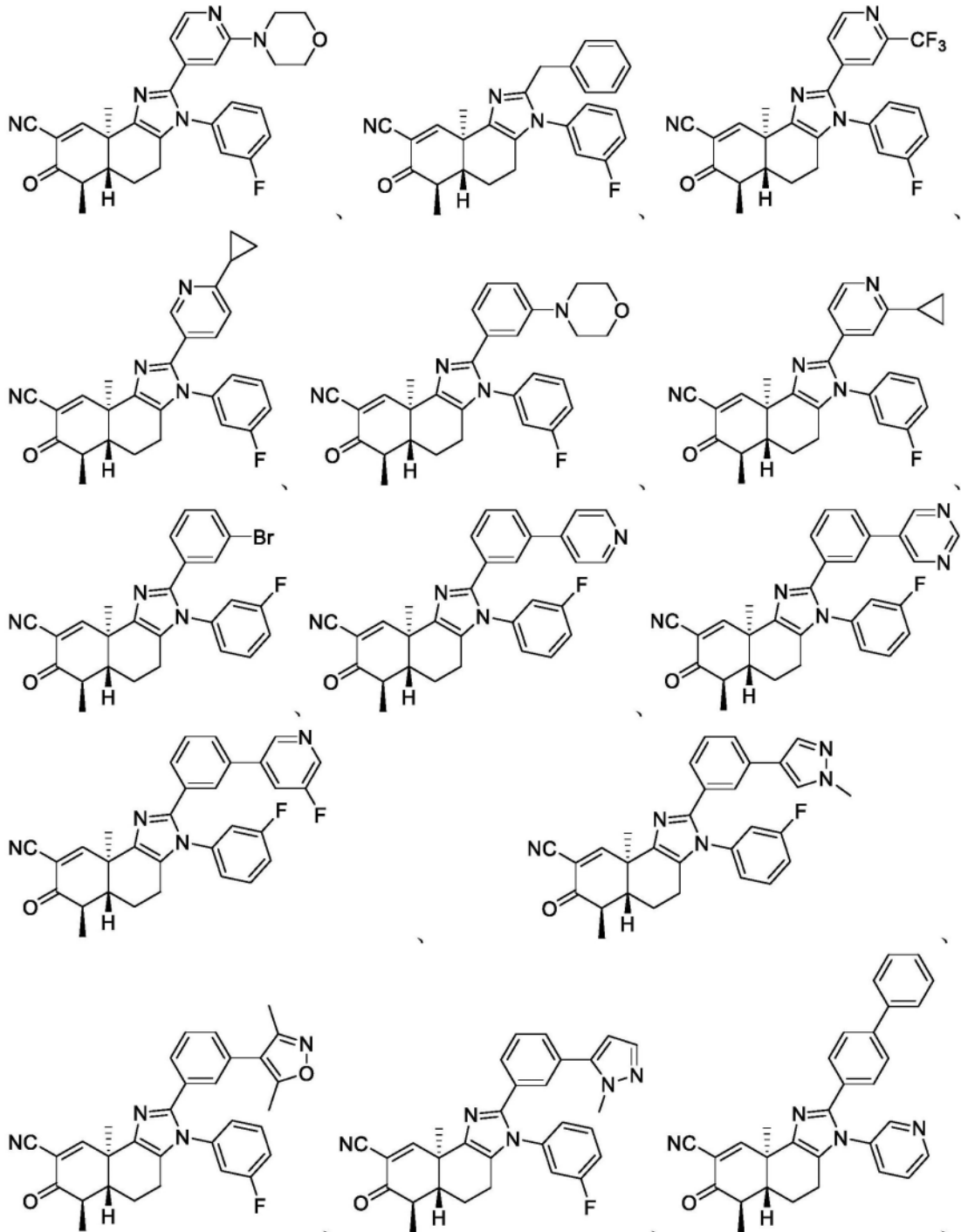
[0182]



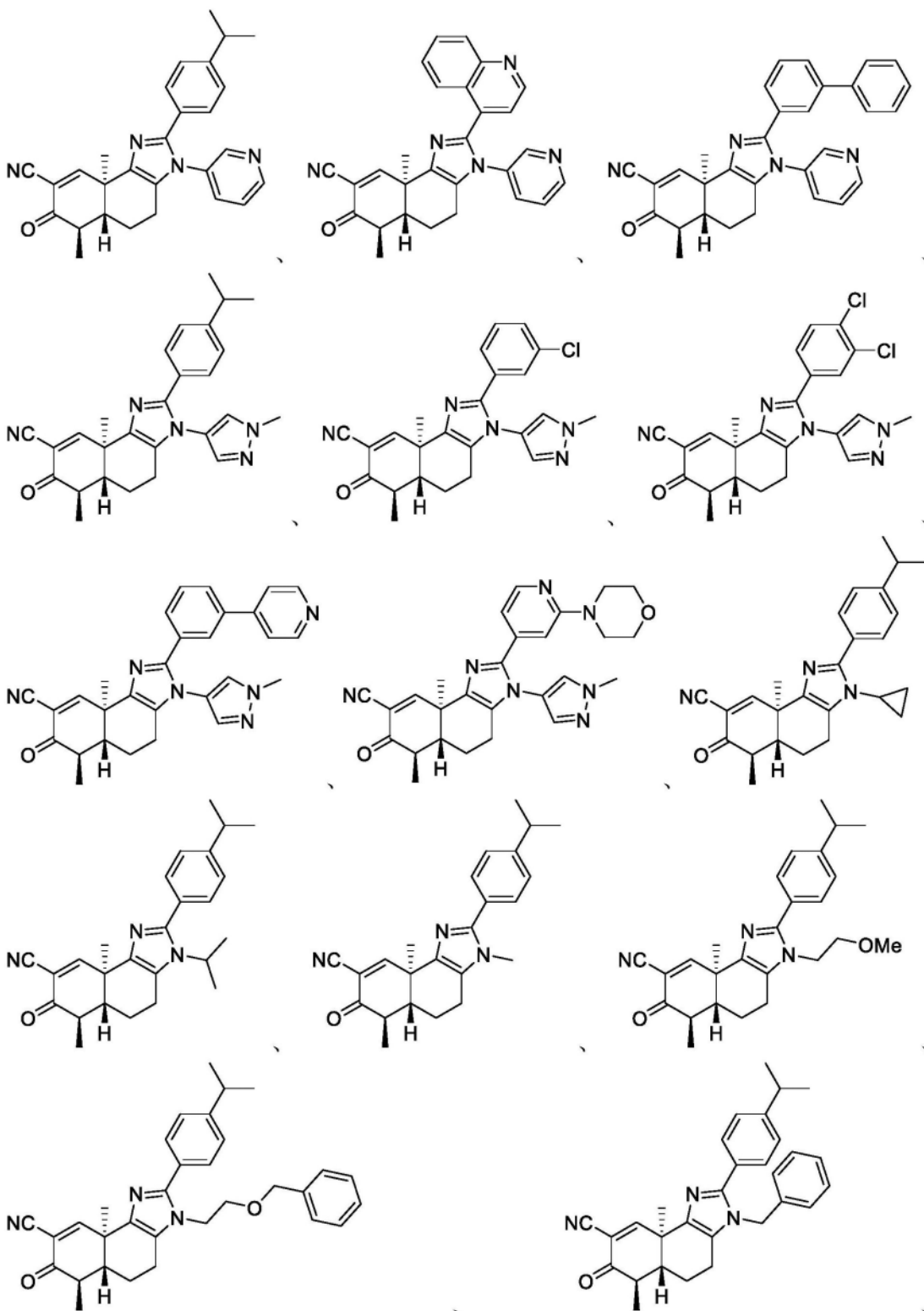
[0183]



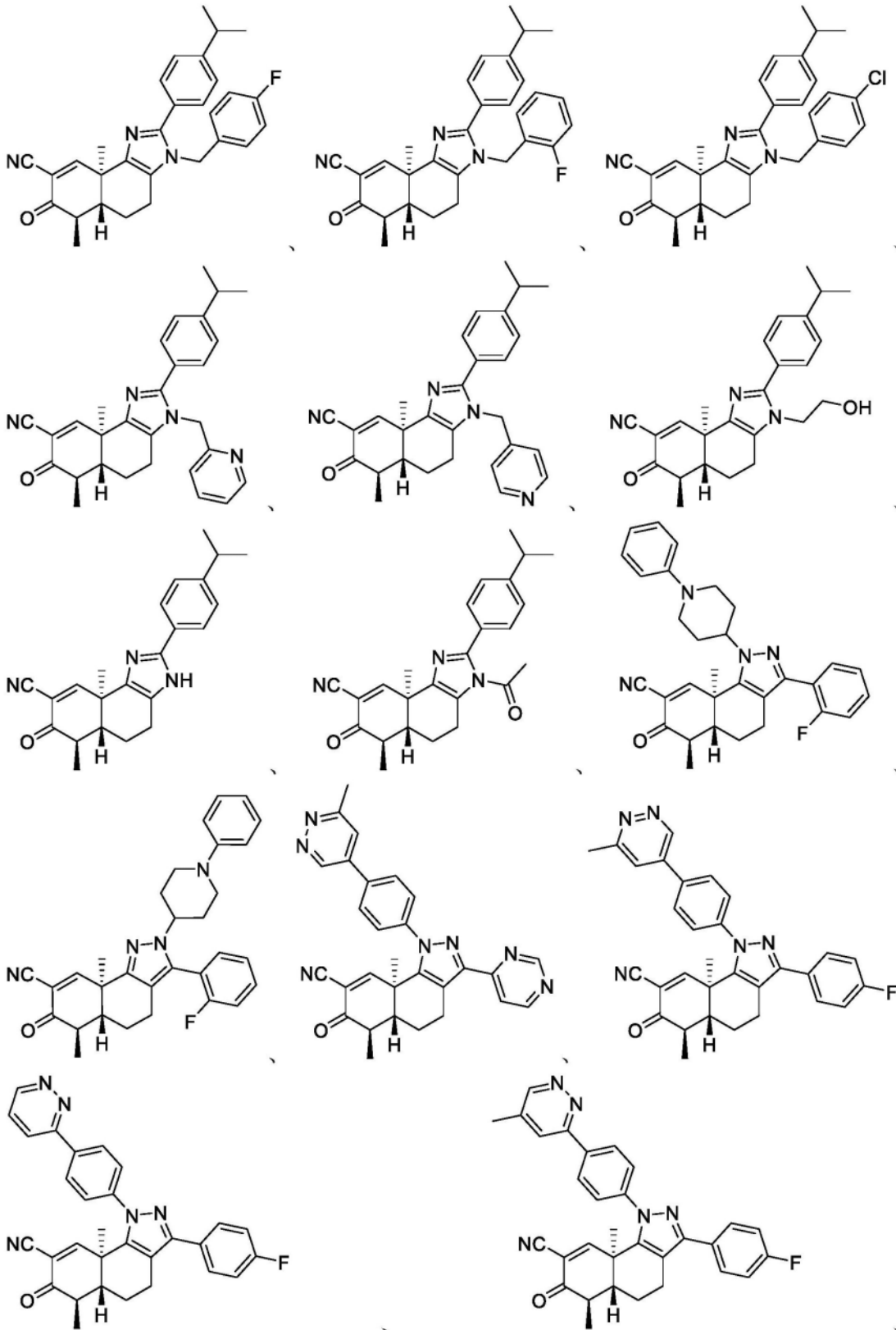
[0184]

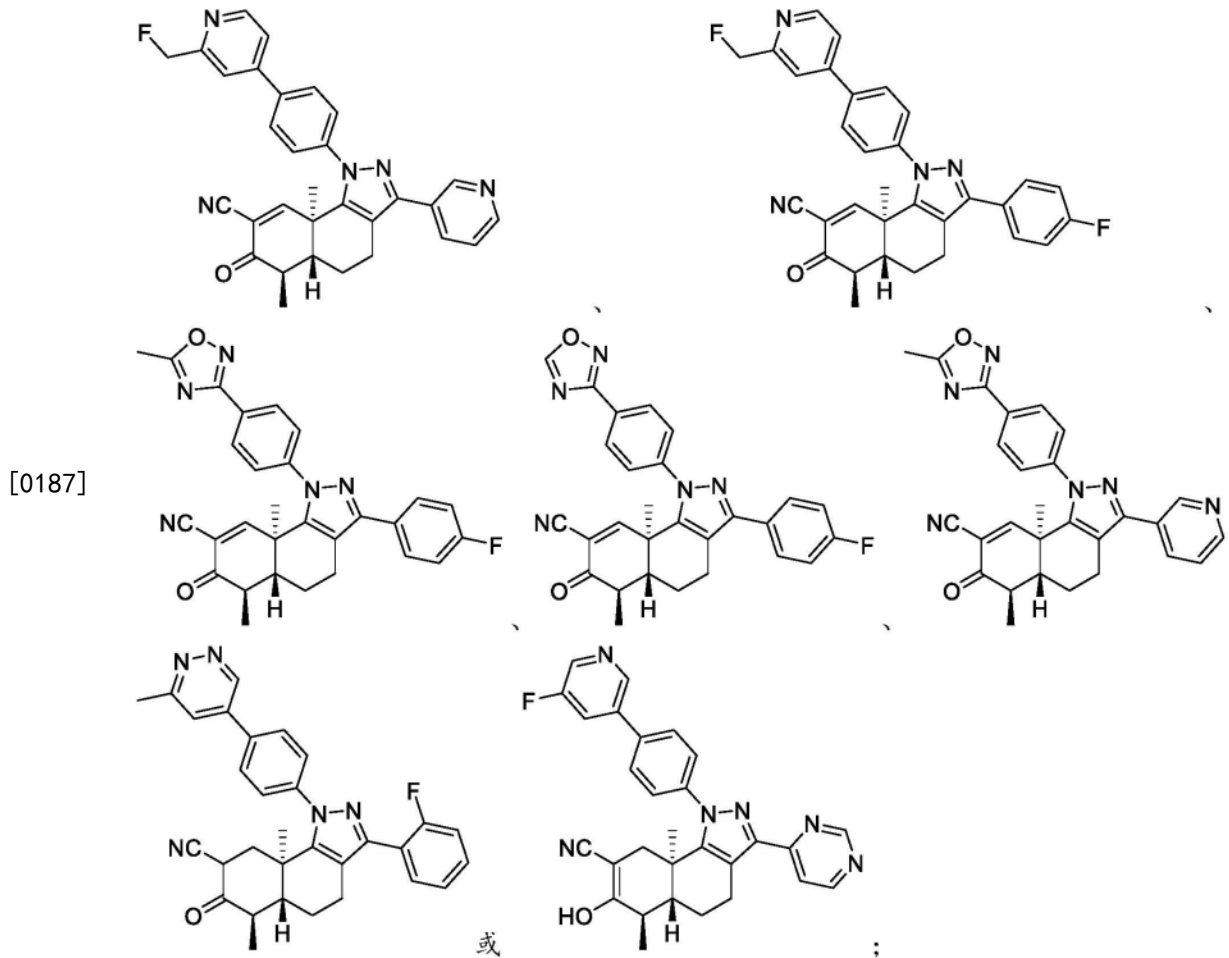


[0185]



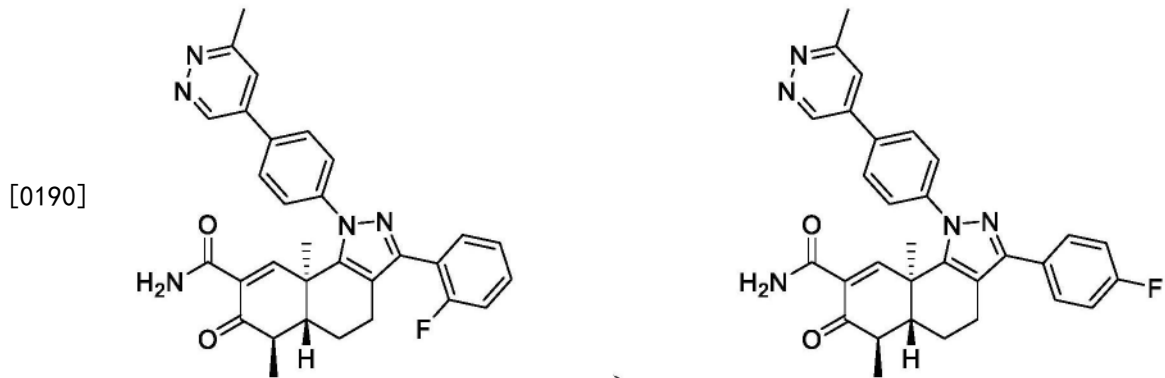
[0186]

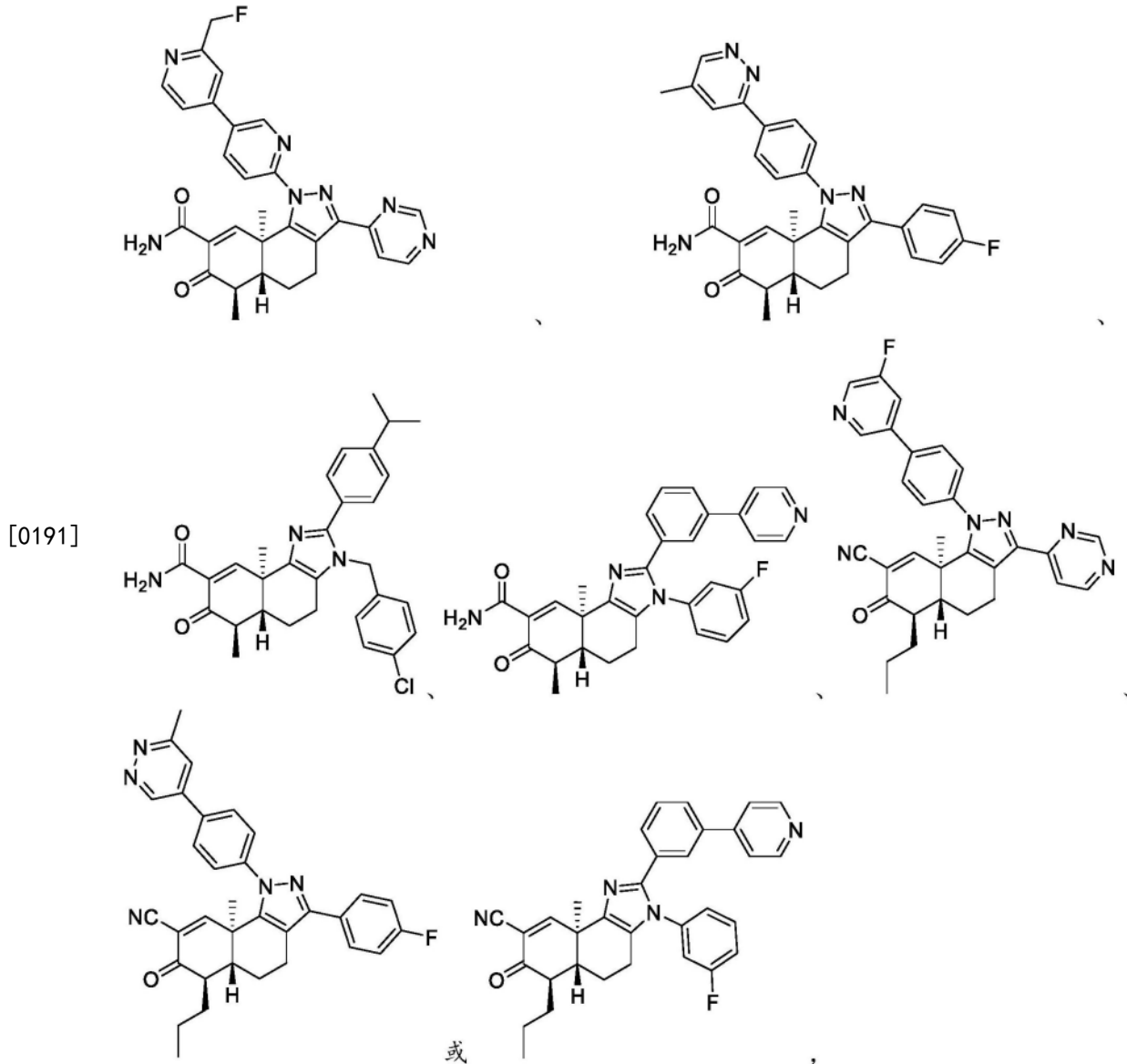




[0188] 或以上式中的任一个的药学上可接受的盐。

[0189] 在某些实施方案中,所述化合物可以进一步定义为:





[0192] 或以上式中的任一个的药学上可接受的盐。

[0193] 在某些方面,本公开提供了下式的化合物:

[0194] (5aR,6R,9aS)-2-环己基-6,9a-二甲基-7-氧代-3-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡唑-8-甲腈;

[0195] (5aR,6R,9aS)-1-环己基-6,9a-二甲基-7-氧代-3-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡唑-8-甲腈;

[0196] (5aR,6R,9aS)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-苯基-1-(2,2,2-三氟乙基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡唑-8-甲腈;

[0197] (5aR,6R,9aS)-2-苄基-6,9a-二甲基-7-氧代-3-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡唑-8-甲腈;

[0198] (5aR,6R,9aS)-1-苄基-6,9a-二甲基-7-氧代-3-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡唑-8-甲腈;

[0199] (5aR,6R,9aS)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-苯基-1-(4-(三氟甲基)苯基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡唑-8-甲腈;

- [0200] (5aR,6R,9aS) -6,9a-二甲基-7-氧代-3-苯基-1-(吡啶-4-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0201] (5aR,6R,9aS) -6,9a-二甲基-7-氧代-3-苯基-1-(喹啉-4-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0202] (5aR,6R,9aS) -1-(2-氟苯基)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0203] (5aR,6R,9aS) -1-(3,4-二氯苯基)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0204] (5aR,6R,9aS) -6,9a-二甲基-7-氧代-1,3-二苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0205] (5aR,6R,9aS) -6,9a-二甲基-7-氧代-3-苯基-1-(对甲苯基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0206] (5aR,6R,9aS) -1-(4-氯苯基)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0207] (5aR,6R,9aS) -1-(4-甲氧基苯基)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0208] (5aR,9aS) -1-(4-氰基苯基)-9a-甲基-7-氧代-3-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0209] (5aR,9aS) -1-(4-氟苯基)-9a-甲基-7-氧代-3-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0210] (5aR,6R,9aS) -6,9a-二甲基-7-氧代-3-苯基-1-(邻甲苯基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0211] (5aR,6R,9aS) -6,9a-二甲基-7-氧代-3-苯基-2-(邻甲苯基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0212] (5aR,6R,9aS) -6,9a-二甲基-7-氧代-3-苯基-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0213] (5aR,6R,9aS) -6,9a-二甲基-7-氧代-3-苯基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0214] (5aR,6R,9aS) -1-([1,1'-联苯]-4-基)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0215] (5aR,6R,9aS) -2-([1,1'-联苯]-4-基)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0216] (5aR,6R,9aS) -6,9a-二甲基-1-(萘-1-基)-7-氧代-3-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0217] (5aR,6R,9aS) -6,9a-二甲基-2-(萘-1-基)-7-氧代-3-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0218] (5aR,6R,9aS) -1-(4-异丙基苯基)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0219] (5aR,6R,9aS) -2-(4-异丙基苯基)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-苯基-4,5,5a,6,7,

9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0220] (5aR,6R,9aS)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-苯基-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0221] (5aR,6R,9aS)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-苯基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0222] (5aR,6R,9aS)-1-(1,1-二氧化四氢噻吩-3-基)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0223] (5aR,6R,9aS)-2-(1,1-二氧化四氢噻吩-3-基)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0224] (5aR,6R,9aS)-6,9a-二甲基-1-(5-甲基吡啶-2-基)-7-氧代-3-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0225] (5aR,6R,9aS)-6,9a-二甲基-1-(6-甲基吡啶-3-基)-7-氧代-3-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0226] (5aR,6R,9aS)-1-(3-溴苯基)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0227] (5aR,6R,9aS)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-苯基-1-(3-(吡啶-3-基)苯基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0228] (5aR,6R,9aS)-1-([1,1'-联苯]-3-基)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0229] (5aR,6R,9aS)-1-(2'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0230] (5aR,6R,9aS)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-苯基-1-(4-(吡啶-3-基)苯基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0231] (5aR,6R,9aS)-1-(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯基)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0232] (5aR,6R,9aS)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-苯基-1-(4-(吡啶-4-基)苯基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0233] (5aR,6R,9aS)-1-(3'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0234] (5aR,6R,9aS)-6,9a-二甲基-1-(4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)-7-氧代-3-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0235] (5aR,6R,9aS)-1-(4'-(羟基甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0236] (5aR,6R,9aS)-1-(2'-(羟基甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0237] (5aR,6R,9aS)-6,9a-二甲基-1-(2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)-7-氧代-3-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0238] (5aR,6R,9aS)-1-(3'-(羟基甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

- [0239] (5aR,6R,9aS)-1-(4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0240] (5aR,6R,9aS)-1-(4'-(二甲基氨基)-[1,1'-联苯]-4-基)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0241] (5aR,6R,9aS)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-(嘧啶-4-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0242] (5aR,6R,9aS)-1-(4-(5-氟吡啶-3-基)苯基)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-(嘧啶-4-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0243] (5aR,6R,9aS)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-(嘧啶-4-基)-1-(4-(嘧啶-5-基)苯基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0244] (5aR,6R,9aS)-6,9a-二甲基-7-氧代-1-(4-(吡啶-3-基)苯基)-3-(嘧啶-4-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0245] 4-((5aR,6R,9aS)-8-氰基-6,9a-二甲基-7-氧代-3-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-1-基)苯甲酸;
- [0246] (5aR,6R,9aS)-1-(2-氟-4-(吡啶-3-基)苯基)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-(嘧啶-4-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0247] (5aR,6R,9aS)-1-(4-(2-(氟甲基)吡啶-4-基)苯基)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-(嘧啶-4-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0248] (5aR,6R,9aS)-1-(4-(2-(羟基甲基)吡啶-4-基)苯基)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-(嘧啶-4-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0249] (5aR,6R,9aS)-1-(5-(4-氟苯基)吡啶-2-基)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-(嘧啶-4-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0250] (5aR,6R,9aS)-1-([3,3'-联吡啶]-6-基)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-(嘧啶-4-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0251] (5aR,6R,9aS)-1-(5-(3-氟苯基)吡啶-2-基)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-(嘧啶-4-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0252] (5aR,6R,9aS)-6,9a-二甲基-7-氧代-1-(5-苯基吡啶-2-基)-3-(嘧啶-4-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0253] (5aR,6R,9aS)-1-(5-(3-(羟基甲基)苯基)吡啶-2-基)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-(嘧啶-4-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0254] (5aR,6R,9aS)-1-(5-(3-(氟甲基)苯基)吡啶-2-基)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-(嘧啶-4-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0255] (5aR,6R,9aS)-1-(5-环丙基吡啶-2-基)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-(嘧啶-4-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0256] (5aR,6R,9aS)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-(嘧啶-4-基)-1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0257] (5aR,6R,9aS)-6,9a-二甲基-7-氧代-1-(6-苯基吡啶-3-基)-3-(嘧啶-4-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0258] (5aR,6R,9aS)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-3-(4-氟苯基)-6,9a-二甲基-7-氧代-4,

5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
[0259] (5aR,6R,9aS)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-3-(2-氟苯基)-6,9a-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
[0260] (5aR,6R,9aS)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-(吡啶-4-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
[0261] (5aR,6R,9aS)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-(吡啶-3-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
[0262] (5aR,6R,9aS)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-(对甲苯基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
[0263] (5aR,6R,9aS)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-(嘧啶-5-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
[0264] (5aR,6R,9aS)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-3-(3-异丙基苯基)-6,9a-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
[0265] (5aR,6R,9aS)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-(邻甲苯基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
[0266] (5aR,6R,9aS)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-3-(4-(羟基甲基)苯基)-6,9a-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
[0267] (5aR,6R,9aS)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-3-(4-(氟甲基)苯基)-6,9a-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
[0268] (5aR,6R,9aS)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-3-环丙基-6,9a-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
[0269] (5aR,6R,9aS)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-3-环己基-6,9a-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
[0270] (5aR,6R,9aS)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-6,9a-二甲基-3-吗啉代-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
[0271] (5aR,6R,9aS)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-3-(环丁基氨基)-6,9a-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
[0272] (5aR,6R,9aS)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-6,9a-二甲基-3-(甲基氨基)-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
[0273] (5aR,6R,9aS)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-3-(环丁基(甲基)氨基)-6,9a-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
[0274] (5aR,6R,9aS)-1-([1,1'-联苯]-4-基)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-(吡啶-2-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
[0275] (5aR,6R,9aS)-3-(2-氟苯基)-6,9a-二甲基-7-氧代-1-(4-(嘧啶-5-基)苯基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
[0276] (5aR,6R,9aS)-3-(2-氟苯基)-6,9a-二甲基-1-(4-(6-甲基吡嗪-4-基)苯基)-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
[0277] (5aR,6R,9aS)-3-(2-氟苯基)-6,9a-二甲基-7-氧代-1-(4-(吡啶-4-基)苯基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

- [0278] (5aR,6R,9aS) -3- (2-氟苯基) -6,9a-二甲基-1- (4-吗啉代苯基) -7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0279] (5aR,6R,9aS) -3- (2-氟苯基) -6,9a-二甲基-1- (4-甲基-5-苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基) -7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0280] (5aR,6R,9aS) -3- (2-氟苯基) -6,9a-二甲基-7-氧代-1- (4-苯基噻唑-2-基) -4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0281] (5aR,6R,9aS) -3- (2-氟苯基) -6,9a-二甲基-7-氧代-1- (5- (三氟甲基) 苯并[d]噻唑-2-基) -4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0282] (5aR,6R,9aS) -1- (6-氯苯并[d]噻唑-2-基) -3- (2-氟苯基) -6,9a-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0283] (5aR,6R,9aS) -3- (2-氟苯基) -6,9a-二甲基-1- (1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基) -7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0284] (5aR,6R,9aS) -1- (1H-苯并[d]咪唑-2-基) -3- (2-氟苯基) -6,9a-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0285] (5aR,6R,9aS) -1- (苯并[d]噻唑-2-基) -3- (2-氟苯基) -6,9a-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0286] (5aR,6R,9aS) -3- (2-氟苯基) -6,9a-二甲基-7-氧代-1- (4- (嘧啶-4-基) 苯基) -4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0287] (5aR,6R,9aS) -3- (2-氟苯基) -6,9a-二甲基-1- (4- (5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基) 苯基) -7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈
- [0288] (5aR,6R,9aS) -3- (2-氟苯基) -6,9a-二甲基-1- (4- (3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基) 苯基) -7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈
- [0289] (5aR,6R,9aS) -1- ([1,1'-联苯]-4-基) -6,9a-二甲基-3- (3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基) -7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈
- [0290] (5aR,6R,9aS) -6,9a-二甲基-7-氧代-3-苯基-1- (5-苯基吡啶-2-基) -4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0291] (5aR,6R,9aS) -1- (苯并[d]噻唑-2-基) -6,9a-二甲基-7-氧代-3- (嘧啶-4-基) -4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0292] (5aR,6R,9aS) -1- (苯并[d]噻唑-2-基) -6,9a-二甲基-7-氧代-3- (吡啶-3-基) -4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0293] (5aR,6R,9aS) -1- ([1,1'-联苯]-4-基) -6,9a-二甲基-7-氧代-3- (苯基氨基) -4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0294] (5aR,6R,9aS) -1- (4- (5-氟吡啶-3-基) 苯基) -6,9a-二甲基-7-氧代-3- (吡啶-4-基) -4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0295] (5aR,6R,9aS) -6,9a-二甲基-1- (4- (6-甲基哒嗪-4-基) 苯基) -7-氧代-3- (吡啶-3-基) -4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0296] (5aR,6R,9aS) -1- (4- (5-氟吡啶-3-基) 苯基) -6,9a-二甲基-7-氧代-3- (吡啶-3-基) -4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0297] (5aR,6R,9aS) -3- (3-氟苯基) -6,9a-二甲基-7-氧代-1- (喹啉-4-基) -4,5,5a,6,

- 7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0298] (5aR,6R,9aS) -3-(4-氟苯基)-1-(4-(5-氟吡啶-3-基)苯基)-6,9a-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0299] (5aR,6R,9aS) -3-(4-氟苯基)-6,9a-二甲基-1-(4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0300] (5aR,6R,9aS) -6,9a-二甲基-1-(4-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基)-7-氧代-3-(吡啶-3-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0301] (5aR,6R,9aS) -6,9a-二甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1-(4-(6-甲基咪嗪-4-基)苯基)-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0302] (5aR,6R,9aS) -6,9a-二甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-7-氧代-1-(4-(吡啶-3-基)苯基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0303] (5aR,6R,9aS) -6,9a-二甲基-3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)-1-(4-(6-甲基咪嗪-4-基)苯基)-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0304] (5aR,6R,9aS) -6,9a-二甲基-3-(2-甲基-2H-四唑-5-基)-7-氧代-2-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0305] (5aR,6R,9aS) -6,9a-二甲基-7-氧代-3-苯基-2-(吡啶-4-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0306] (5aR,6R,9aS) -2-环己基-6,9a-二甲基-7-氧代-3-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0307] (5aR,6R,9aS) -2-(4-氯苯基)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0308] (5aR,6R,9aS) -6,9a-二甲基-7-氧代-2,3-二苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0309] (5aR,6R,9aS) -2-(4-甲氧基苯基)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0310] (5aR,6R,9aS) -2-(3,4-二氯苯基)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0311] (5aR,6R,9aS) -6,9a-二甲基-7-氧代-3-苯基-2-(对甲苯基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0312] (5aR,6R,9aS) -2-([1,1'-联苯]-4-基)-3-(环丁基甲基)-6,9a-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0313] (5aR,6R,9aS) -2-([1,1'-联苯]-4-基)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-(噻啶-4-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0314] (5aR,6R,9aS) -2-([1,1'-联苯]-3-基)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-(噻啶-4-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0315] (5aR,6R,9aS) -3-(4-氟苯基)-6,9a-二甲基-7-氧代-2-(吡啶-4-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0316] (5aR,6R,9aS) -2-([1,1'-联苯]-4-基)-3-(2-氟苯基)-6,9a-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

- [0317] (5aR,6R,9aS) -2- ([1,1'-联苯]-4-基) -6,9a-二甲基-7-氧代-3-(吡啶-4-基) -4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]咪唑-8-甲腈;
- [0318] (5aR,6R,9aS) -2- ([1,1'-联苯]-4-基) -6,9a-二甲基-7-氧代-3-(吡啶-3-基) -4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]咪唑-8-甲腈;
- [0319] (5aR,6R,9aS) -2- ([1,1'-联苯]-3-基) -3-(3-氟苯基) -6,9a-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]咪唑-8-甲腈;
- [0320] (5aR,6R,9aS) -2- ([1,1'-联苯]-4-基) -3-(3-氟苯基) -6,9a-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0321] (5aR,6R,9aS) -2- ([1,1'-联苯]-3-基) -3-(3-氟苯基) -6,9a-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0322] (5aR,6R,9aS) -3-(3-氟苯基) -2-(4-异丙基苯基) -6,9a-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0323] (5aR,6R,9aS) -3-(3-氟苯基) -6,9a-二甲基-7-氧代-2-(四氢-2H-吡喃-4-基) -4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0324] (5aR,6R,9aS) -3-(3-氟苯基) -2-(2-异丙基嘧啶-5-基) -6,9a-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0325] (5aR,6R,9aS) -2-(4-(二甲基氨基)苯基) -3-(3-氟苯基) -6,9a-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0326] (5aR,6R,9aS) -3-(3-氟苯基) -2,6,9a-三甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0327] (5aR,6R,9aS) -3-(3-氟苯基) -6,9a-二甲基-7-氧代-2-苯基-4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0328] (5aR,6R,9aS) -3-(3-氟苯基) -6,9a-二甲基-7-氧代-2-(喹啉-4-基) -4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0329] (5aR,6R,9aS) -3-(3-氟苯基) -6,9a-二甲基-7-氧代-2-(喹啉-5-基) -4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0330] (5aR,6R,9aS) -3-(3-氟苯基) -6,9a-二甲基-7-氧代-2-(喹啉-3-基) -4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0331] (5aR,6R,9aS) -3-(3-氟苯基) -2-(3-异丙基苯基) -6,9a-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0332] (5aR,6R,9aS) -3-(3-氟苯基) -6,9a-二甲基-2-(2-吗啉代吡啶-4-基) -7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0333] (5aR,6R,9aS) -2-苄基-3-(3-氟苯基) -6,9a-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0334] (5aR,6R,9aS) -3-(3-氟苯基) -6,9a-二甲基-7-氧代-2-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基) -4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0335] (5aR,6R,9aS) -2-(6-环丙基吡啶-3-基) -3-(3-氟苯基) -6,9a-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0336] (5aR,6R,9aS) -3-(3-氟苯基) -6,9a-二甲基-2-(3-吗啉代苯基) -7-氧代-4,5,5a,

- 6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0337] (5aR,6R,9aS)-2-(2-环丙基吡啶-4-基)-3-(3-氟苯基)-6,9a-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0338] (5aR,6R,9aS)-2-(3-溴苯基)-3-(3-氟苯基)-6,9a-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0339] (5aR,6R,9aS)-3-(3-氟苯基)-6,9a-二甲基-7-氧代-2-(3-(吡啶-4-基)苯基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0340] (5aR,6R,9aS)-3-(3-氟苯基)-6,9a-二甲基-7-氧代-2-(3-(嘧啶-5-基)苯基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0341] (5aR,6R,9aS)-3-(3-氟苯基)-2-(3-(5-氟吡啶-3-基)苯基)-6,9a-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0342] (5aR,6R,9aS)-3-(3-氟苯基)-6,9a-二甲基-2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基)-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0343] (5aR,6R,9aS)-2-(3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯基)-3-(3-氟苯基)-6,9a-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0344] (5aR,6R,9aS)-3-(3-氟苯基)-6,9a-二甲基-2-(3-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基)-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0345] (5aR,6R,9aS)-2-([1,1'-联苯]-4-基)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-(吡啶-3-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0346] (5aR,6R,9aS)-2-(4-异丙基苯基)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-(吡啶-3-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0347] (5aR,6R,9aS)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-(吡啶-3-基)-2-(喹啉-4-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0348] (5aR,6R,9aS)-2-([1,1'-联苯]-3-基)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-(吡啶-3-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0349] (5aR,6R,9aS)-2-(4-异丙基苯基)-6,9a-二甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0350] (5aR,6R,9aS)-2-(3-氯苯基)-6,9a-二甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0351] (5aR,6R,9aS)-2-(3,4-二氯苯基)-6,9a-二甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0352] (5aR,6R,9aS)-6,9a-二甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-氧代-2-(3-(吡啶-4-基)苯基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0353] (5aR,6R,9aS)-6,9a-二甲基-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(2-吗啉代吡啶-4-基)-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0354] (5aR,6R,9aS)-3-环丙基-2-(4-异丙基苯基)-6,9a-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0355] (5aR,6R,9aS)-3-异丙基-2-(4-异丙基苯基)-6,9a-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;

- [0356] (5aR,6R,9aS) -2-(4-异丙基苯基)-3,6,9a-三甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0357] (5aR,6R,9aS) -2-(4-异丙基苯基)-3-(2-甲氧基乙基)-6,9a-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0358] (5aR,6R,9aS) -3-(2-(苄氧基)乙基)-2-(4-异丙基苯基)-6,9a-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0359] (5aR,6R,9aS) -3-苄基-2-(4-异丙基苯基)-6,9a-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0360] (5aR,6R,9aS) -3-(4-氟苄基)-2-(4-异丙基苯基)-6,9a-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0361] (5aR,6R,9aS) -3-(2-氟苄基)-2-(4-异丙基苯基)-6,9a-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0362] (5aR,6R,9aS) -3-(4-氯苄基)-2-(4-异丙基苯基)-6,9a-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0363] (5aR,6R,9aS) -2-(4-异丙基苯基)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-(吡啶-2-基甲基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0364] (5aR,6R,9aS) -2-(4-异丙基苯基)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-(吡啶-4-基甲基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0365] (5aR,6R,9aS) -3-(2-羟基乙基)-2-(4-异丙基苯基)-6,9a-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0366] (5aR,6R,9aS) -2-(4-异丙基苯基)-6,9a-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0367] (5aR,6R,9aS) -3-乙酰基-2-(4-异丙基苯基)-6,9a-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-3H-萘并[1,2-d]咪唑-8-甲腈;
- [0368] (5aR,6R,9aS) -3-(2-氟苄基)-6,9a-二甲基-7-氧代-1-(1-苯基哌啶-4-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0369] (5aR,6R,9aS) -3-(2-氟苄基)-6,9a-二甲基-7-氧代-2-(1-苯基哌啶-4-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-2H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0370] (5aR,6R,9aS) -6,9a-二甲基-1-(4-(6-甲基哒嗪-4-基)苯基)-7-氧代-3-(嘧啶-4-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0371] (5aR,6R,9aS) -3-(4-氟苄基)-6,9a-二甲基-1-(4-(6-甲基哒嗪-4-基)苯基)-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0372] (5aR,6R,9aS) -3-(4-氟苄基)-6,9a-二甲基-7-氧代-1-(4-(哒嗪-3-基)苯基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0373] (5aR,6R,9aS) -3-(4-氟苄基)-6,9a-二甲基-1-(4-(5-甲基哒嗪-3-基)苯基)-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0374] (5aR,6R,9aS) -1-(4-(2-(氟甲基)吡啶-4-基)苯基)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-(吡啶-3-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;
- [0375] (5aR,6R,9aS) -1-(4-(2-(氟甲基)吡啶-4-基)苯基)-3-(4-氟苄基)-6,9a-二甲

基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0376] (5aR,6R,9aS)-3-(4-氟苯基)-6,9a-二甲基-1-(4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0377] (5aR,6R,9aS)-1-(4-(1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-3-(4-氟苯基)-6,9a-二甲基-7-氧代-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0378] (5aR,6R,9aS)-6,9a-二甲基-1-(4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯基)-7-氧代-3-(吡啶-3-基)-4,5,5a,6,7,9a-六氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0379] (5aR,6R,9aS)-1-(4-(5-氟吡啶-3-基)苯基)-6,9a-二甲基-7-氧代-3-(嘧啶-4-基)-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;或

[0380] (5aR,6R,9aR)-3-(2-氟苯基)-6,9a-二甲基-1-(4-(6-甲基哒嗪-4-基)苯基)-7-氧代-4,5,5a,6,7,8,9,9a-八氢-1H-苯并[g]吡啶-8-甲腈;

[0381] 或其药学上可接受的盐。

[0382] 在再另一个方面,本公开提供了药物组合物,其包含:

[0383] (A) 本文描述的或上面显示的化合物;和

[0384] (B) 赋形剂。

[0385] 在某些实施方案中,将所述药物组合物配制,用于口服地、脂肪内地、动脉内地、关节内地、颅内地、真皮内地、病灶内地、肌肉内地、鼻内地、眼内地、心包内地、腹膜内地、胸膜内地、前列腺内地、直肠内地、鞘内地、气管内地、肿瘤内地、脐带内地、阴道内地、静脉内地、膀胱内地、玻璃体内地、以脂质体形式、局部地(locally)、粘膜地、胃肠外地、直肠地、结膜下地、皮下地、舌下地、表面局部地(topically)、经颊地、透皮地、阴道地、以乳膏(crèmes)形式、以脂质组合物形式、经由导管、经由灌洗、经由连续输注、经由输注、经由吸入、经由注射、经由局部递送或经由局部灌注地施用。在某些实施方案中,将所述药物组合物配制用于口服施用。在其它实施方案中,将所述药物组合物配制用于经由注射施用。在某些实施方案中,将所述药物组合物配制用于动脉内施用、肌肉内施用、腹膜内施用或静脉内施用。在其它实施方案中,将所述药物组合物配制用于表面局部地(topically)施用。在某些实施方案中,将所述药物组合物配制用于表面局部地施用至皮肤或眼。在某些实施方案中,将所述药物组合物配制为单位剂量。

[0386] 在另一个方面,本公开提供了在有此需要的患者中治疗或预防疾病或障碍的方法,所述方法包括给所述患者施用药学有效量的本文描述的化合物或组合物。在某些实施方案中,所述患者是哺乳动物,诸如人。在某些实施方案中,所述疾病或障碍与增加的细胞因子IL-17产生有关。在某些实施方案中,所述疾病或障碍与失调的血管生成有关。

[0387] 在某些实施方案中,所述疾病或障碍是自身免疫病、器官排斥、哮喘、癌症、神经学障碍、精神病学障碍、神经精神病学障碍、慢性疼痛综合征、炎性病症、视网膜障碍或心血管疾病。在某些实施方案中,所述疾病或障碍是癌症。在其它实施方案中,所述自身免疫病是银屑病、多发性硬化、硬皮病、类风湿性关节炎、狼疮、银屑病关节炎、强直性脊柱炎、舍格伦综合征、白癫风、葡萄膜炎、干眼综合征、系统性硬化症、I型糖尿病、重症肌无力和炎性肠病。在其它实施方案中,所述心血管疾病是血管炎、动脉粥样硬化、心肌梗塞、心肌炎、心力衰竭、肺性高血压或中风。在其它实施方案中,所述神经学障碍是癫痫、多发性硬化、脊髓损伤、格-巴二氏(Guillain-Barre)综合征,或另一种涉及失调的炎症性信号传导或氧化性应

激的神经学障碍。在其它实施方案中,所述神经退行性障碍是阿尔茨海默氏病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化或亨廷顿病。在其它实施方案中,所述炎症病症是胰腺炎、肝炎、肺纤维化、囊性纤维化、慢性阻塞性肺疾病、哮喘、皮炎、胃炎、食管炎、肠易激综合征、炎性肠病、肾炎、肌萎缩或骨关节炎。在其它实施方案中,所述慢性疼痛综合征是纤维肌痛或神经性疼痛。在某些实施方案中,所述疾病或障碍是对病原体(诸如来自脑炎、脑膜炎、幽门螺杆菌(*H. pylori*)、刚地弓形虫(*Toxoplasma gondii*)或利什曼原虫(*Leishmania spp*))的严重炎症应答。在其它实施方案中,所述疾病或障碍是肥胖或与肥胖有关的病症。在某些实施方案中,所述与肥胖有关的病症是胰岛素抗性或脂肪肝病。在某些实施方案中,所述视网膜障碍是黄斑变性或视网膜的其它障碍。

[0388] 在某些实施方案中,所述疾病或障碍与炎症有关。在某些实施方案中,所述与炎症有关的疾病或障碍是肥胖、II型糖尿病,或I型或II型糖尿病的并发症。在某些实施方案中,所述I型或II型糖尿病的并发症是神经病变(neuropathy)、降低的肾功能或慢性肾脏疾病、视网膜病变、糖尿病性溃疡或心血管疾病。在其它实施方案中,所述与炎症有关的疾病或障碍是慢性肾脏疾病。在某些实施方案中,所述慢性肾脏疾病是遗传性的。在其它实施方案中,所述慢性肾脏疾病是由于非遗传性原因。在某些实施方案中,所述方法包括施用一次所述化合物。在其它实施方案中,所述方法包括施用两次或更多次所述化合物。

[0389] 从下述详细描述,本公开的其它目的、特征和优点将变得显而易见。但是,应当理解,详细描述和具体实施例尽管表明了本发明的具体实施方案,但是仅通过举例说明来给出,因为本领域技术人员从该详细描述会明白在本发明的精神和范围内的各种变化和修改。应当指出,仅仅因为特定化合物归于一个特定通式并不意味着它不可以还属于另一个通式。

具体实施方式

[0390] 示例性实施方案的描述

[0391] 本文中公开了新的化合物和组合物,其可用于抑制ROR γ 核受体和/或IL-17的活性,因而可用于治疗多种不同的适应症,诸如自身免疫病、代谢疾病、癌症和感染。在某些实施方案中,这些化合物用于调节一种或多种下游化合物诸如白介素-17(IL-17)的表达。

[0392] I. 化合物和合成方法

[0393] 本发明的化合物(也被称作“本公开的化合物”)例如显示在上面发明内容部分中和在下面的权利要求书中。它们可以使用在实施例部分中概述的合成方法来制备。这些方法可以使用本领域技术人员所应用的有机化学的原理和技术作进一步修改和优化。这样的原理和技术教导在,例如,Smith, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (March高等有机化学-反应、机理与结构) (2013)中有教导,其通过引用并入本文。另外,可使用本领域技术人员所应用的过程化学的原理和技术,对合成方法作进一步修改和优化,以用于批量或者连续式的制备、试验-或大规模生产。这样的原理和技术教导在,例如,Anderson, Practical Process Research&Development-A Guide for Organic Chemists (实用工艺研究与开发-有机化学家指南) (2012),其通过引用并入本文。

[0394] 本发明的所有化合物在某些实施方案中可以用于预防和治疗在本文中或在别处

讨论的一种或多种疾病或障碍。在某些实施方案中,在本文中表征或举例说明的,作为中间体、代谢物和/或前药的一种或多种化合物,仍然也可以用于预防和治疗一种或多种疾病或障碍。这样,除非明确地做出相反说明,否则本发明的所有化合物均视作被用作活性药物成分(API)的“活性化合物”和“治疗性化合物”。通常使用临床试验方案和规定程序(例如由食品和药品管理局(FDA)颁布的那些)的组合,来确定对人或兽医学应用的实际适合性。在美国,FDA负责通过确保人和兽用药物、疫苗和其它生物产品和医疗装置的安全性、有效性、质量和可靠性,来保护公共卫生。

[0395] 在某些实施方案中,与现有技术中已知的化合物相比,本发明的化合物具有的优点是,无论是用于本文所述的适应症还是其它方面,它们可能更有效,毒性更小,作用时间更长,更强效,产生更少的副作用,更容易被吸收,在代谢上更稳定,更亲脂,更亲水,和/或具有更好的药代动力学特性(例如,更高的口服生物利用度和/或更低的清除率),和/或具有其它有用的药理学、物理或化学性能。

[0396] 本发明的化合物可以含有一个或多个经不对称取代的碳或氮原子,并且可以以光学活性或外消旋形式分离。因此,除非特别指出具体的立体化学或异构形式,否则意指化学式的所有手性、非对映异构、外消旋形式、差向异构形式和所有几何异构形式。化合物可以作为外消旋体和外消旋混合物、单一对映异构体、非对映异构体混合物和各非对映异构体存在。在某些实施方案中,获得单一非对映异构体。本发明的化合物的手性中心可以具有S或R构型。在某些实施方案中,本发明化合物可以含有两个或更多个具有确定的立体化学取向的原子。

[0397] 用于表示本发明化合物的化学式,通常仅显示可能的几种不同互变异构体之一。例如,已知许多类型的酮基与相应的烯醇基平衡存在。类似地,许多类型的亚胺基与烯胺基平衡存在。无论对于给定的化合物描绘了哪种互变异构体,并且无论哪个是最普遍的,均意指给定化学式的所有互变异构体。

[0398] 另外,构成本发明化合物的原子旨于包括这样的原子的所有同位素形式。本文中使用的同位素包括具有相同原子序数、但是具有不同质量数的那些原子。作为一般示例而非限制性地,氢的同位素包括氘和氚,碳的同位素包括¹³C和¹⁴C。

[0399] 在某些实施方案中,本发明的化合物作为前药起作用,或可以被衍生化以作为前药起作用。由于已知前药会增强药物的众多期望的性质(例如,溶解度、生物利用度、制造等),因此如果需要的话,在本发明的某些方法中采用的化合物可以以前药形式递送。因而,本发明预见到本发明的化合物的前药以及递送前药的方法。本发明中所用的化合物的前药,可以通过以这样的方式对存在于该化合物中的官能团进行修饰来制备:该修饰在常规操作中或在体内被裂解而形成母体化合物。因此,前药包括例如本文描述的化合物:其中羟基、氨基或羧基键合到任何基团,当给患者施用该前药时,该任何基团裂解而分别形成羟基、氨基或羧酸。

[0400] 在某些实施方案中,本发明的化合物以盐或非盐形式存在。关于盐形式,在某些实施方案中,形成本文提供的化合物的任何盐形式的一部分的特定阴离子或阳离子不是关键性的,只要该盐作为整体是药理学上可接受的即可。药学上可接受的盐的其它例子和它们的制备方法与使用方法呈现于Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (药用盐手册-性质和用途)(2002),其通过引用并入本文。

[0401] 应当理解,许多有机化合物可以与它们在其中反应或从中沉淀或结晶的溶剂形成复合物。这些复合物被称为“溶剂合物”。在溶剂是水的情况下,该复合物被称为“水合物”。还应当理解,许多有机化合物可以以超过一种固体形式存在,包括结晶形式和无定形形式。本文提供的化合物的所有固体形式,包括其任何溶剂合物,都在本发明范围内。

[0402] II. 与炎症性细胞因子IL-17有关的疾病

[0403] 各种报道已暗示,炎症性细胞因子IL-17参与到许多自身免疫疾病的发病机理中,所述自身免疫疾病包括类风湿性关节炎、银屑病和银屑病关节炎、炎性肠病(包括、但不限于克罗恩氏病)、多发性硬化、自身免疫性肾炎、自身免疫性葡萄膜炎、I型糖尿病和强直性脊柱炎。在某些实施方案中,可以将本文提供的化合物施用给患者以便治疗或预防这些疾病或障碍中的一种或多种。一种被称为Th17细胞的T淋巴细胞是IL-17的主要来源。IL-17家族有多个成员。第一个被鉴定出的成员IL-17A通常被称作IL-17。IL-17由两个单体构成,这两个单体通过二硫键连接形成同源二聚体(Miossec和Kolls,2012)。除IL-17A外,另一主要家族成员是IL-17F。一些证据表明,尽管IL-17F和IL-17A具有许多共同的作用,但它们在某些场合(诸如肺部炎症)中可能具有不同的作用。IL-17细胞因子结合位于选定细胞类型的细胞膜中的IL-17受体(IL-17R)。尽管IL-17受体有多种亚型,但是IL-17RA/IL-17RC复合物对于IL-17A和IL-17F的活性来说是必需的。IL-17RA具有独特的信号传导特性,它是通过涉及衔接蛋白(ACT1)的通路,而不是通过大多数白介素受体所采用的Janus激酶/信号转导蛋白和转录活化因子(JAK/STAT)通路进行信号传导。IL-17A与IL-17RA的结合,激活促炎症性核因子- κ B(NF- κ B)通路,和促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路的促炎症性元件诸如JUN N-端激酶(JNK)、p38和细胞外信号相关的激酶(ERK)。IL-17活性刺激间充质细胞分泌IL-6和IL-8,导致发热以及嗜中性粒细胞在血液和组织中的积累。在某些实施方案中,本文提供的化合物可以用于抑制间充质细胞的IL-6和IL-8分泌。在某些实施方案中,可以将本文提供的化合物施用给患者以便预防或抑制患者中的发热。在某些实施方案中,可以将本文提供的化合物施用给患者,以便预防嗜中性粒细胞在患者的血液或组织中的积累。

[0404] 除了其对急性炎症的贡献外,IL-17还对慢性炎症有贡献(Miossec和Kolls,2012)。在某些实施方案中,可以将本文提供的化合物施用给患者以便预防或治疗慢性炎症。IL-17刺激基质金属蛋白酶(MMP)的产生,其除了其它作用外还可以降解关节中的软骨。在某些实施方案中,可以将本文提供的化合物施用给患者,以便预防或治疗患者的软骨的降解。IL-17还会增加成骨细胞中NF- κ B配体(RANKL)的受体活化因子的表达,从而导致破骨细胞的分化和活化以及骨骼降解。在某些实施方案中,可以将本文提供的化合物施用给患者,以便预防或治疗患者的骨骼的降解。取决于暴露于IL-17的靶细胞,IL-17可能刺激IL-6、IL-8、IL-1、肿瘤坏死因子(TNF)、MMP、一氧化氮,或牵连进炎症病症的几种其它蛋白(例如,组织因子、CCL20、G-CSF和GM-CSF)的产生。在某些实施方案中,可以将本文提供的化合物施用给患者,以便抑制IL-6、IL-8、IL-1、肿瘤坏死因子(TNF)、MMP、一氧化氮或牵连进炎症病症的几种其它蛋白(例如,组织因子、CCL20、G-CSF和GM-CSF)的产生。

[0405] 尽管IL-17在对入侵病原体的免疫应答中起作用,但是过度的IL-17活性牵涉到与对感染的过度免疫应答有关的病理学中。在某些实施方案中,可以将本文提供的化合物施用给患者,以便预防或治疗对感染的过度免疫应答。例如,IL-17已经牵涉到,与刚地弓形虫感染相关的严重神经炎症和与利什曼原虫感染相关的病变严重程度增加中。在某些实施方

案中,可以将本文提供的化合物施用给患者以便治疗或预防神经炎症,例如与刚地弓形虫感染相关的神经炎症。在某些实施方案中,可以将本文提供的化合物施用给患者以便治疗或预防与利什曼原虫感染相关的病变。在这些和其它情况中,IL-17似乎在延续感染、促进过度炎症应答和抑制传染性病原体的清除方面发挥作用(Waite和Skokos,2012)。在某些实施方案中,可以将本文提供的化合物施用给患者,以便预防过度的炎症应答和/或促进传染性病原体的清除。

[0406] 靶向IL-17的药物已经进入多种炎性病症的临床试验,其中炎性病症包括银屑病、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、葡萄膜炎、贝赫切特病、银屑病关节炎、克罗恩氏病、风湿性多肌痛、干眼综合征、多发性硬化、移植物抗宿主病和哮喘。在某些实施方案中,可以将本文提供的化合物施用给患者,以便治疗或预防这些疾病或障碍中的一种或多种。临床前证据还将IL-17牵涉进I型糖尿病的病理学中,并且Th17细胞在患有成年发作型斯蒂尔氏障碍(Still's disorder)(另一种自身免疫病)的患者中升高。在某些实施方案中,可以将本文提供的化合物施用给患者以便治疗I型糖尿病。在某些实施方案中,可以将本文提供的化合物施用给患者以便治疗或预防成年发作型斯蒂尔氏障碍。Th17细胞的活性已经牵涉进,同种异体干细胞(例如,骨髓)移植之后移植物抗宿主病的发展(Fujiwara,等人,2014)。在某些实施方案中,可以将本文提供的化合物施用给患者以便治疗或预防移植物抗宿主病,例如,在同种异体干细胞(例如,骨髓)移植后。鉴于迄今为止有大量证据,减少IL-17的表达或以其它方式降低其在循环或靶组织中的水平的疗法(例如,抗-IL17单克隆抗体),可能在自身免疫疾病和其它炎性病症的治疗中具有广泛的应用。在某些实施方案中,可以将本文提供的化合物施用给患者以便减少IL-17的表达或它在循环或靶组织中的水平(例如,抗-IL17单克隆抗体)。在某些实施方案中,可以将本文提供的化合物施用给患者以便治疗自身免疫疾病或其它炎性病症。

[0407] 已经报道了,在大量病症的患者研究或动物模型中存在IL-17的过度产生或升高的Th17细胞数目,其中的病症包括自身免疫疾病、神经学障碍、心血管疾病、癌症、精神病学的和神经精神病学障碍、急性和慢性炎性病症、慢性疼痛综合征、器官排斥或移植物抗宿主病,或哮喘和其它变应性病症。在某些实施方案中,可以将本文提供的化合物施用给患者以便治疗或预防这些疾病或障碍中的一种或多种。

[0408] Th17细胞的分化及其IL-17的产生在很大程度上受到类视色素孤儿受体ROR γ t(细胞核激素受体家族的一个成员)的调节。ROR γ t的表达对于所有类型的Th17细胞都是共有的。ROR γ 还在其它细胞类型(包括 γ δ T细胞、先天性淋巴样细胞和淋巴组织诱导细胞)中调节IL-17的产生(Bronner等人,2017)。ROR γ t活性的抑制会导致IL-17表达降低。在某些实施方案中,可以将本文提供的化合物施用给患者以便抑制ROR γ t活性。

[0409] 本文提供的化合物和组合物可用于抑制人T细胞培养物中的IL-17产生,其中人T细胞暴露于已知诱导分化为Th17细胞的细胞因子的混合物。在某些实施方案中,还证明了充当ROR γ t反激动剂的能力。在不希望受任何理论约束的情况下,据信,例如,不依赖于ROR γ t的机制似乎有助于抑制IL-17的产生。因而,本文提供的化合物和组合物可以用于抑制T细胞分化成Th17细胞,以及抑制成熟Th17细胞产生IL-17。在这些实施方案中的一些中,净结果是降低IL-17的水平。在某些实施方案中,可以将本文提供的化合物施用给患者,以便抑制患者的一个或多个组织或器官中的IL-17产生。

[0410] III. 药物制剂和施用途径

[0411] 在另一个方面,为了施用给需要这种治疗的患者,药物制剂(也被称作药物制品、药物组合物、药物产品、医学产品、药品、药物或药剂)包含治疗有效量的本文中公开的化合物,所述化合物与适合于所指示的施用途径的一种或多种赋形剂和/或药物载体一起配制。在某些实施方案中,本文中公开的化合物以适于治疗人和/或兽医患者的方式配制。在某些实施方案中,配制包括将一种或多种本文公开的化合物与一种或多种以下赋形剂混合或组合:乳糖、蔗糖、淀粉粉末、链烷酸的纤维素酯、纤维素烷基酯、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、氧化镁、二氧化硅、磷酸和硫酸的钠盐和钙盐、月桂基硫酸钠、明胶、阿拉伯胶、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮和/或聚乙烯醇。在某些实施方案中,例如,对于口服施用,可以将药物制剂制成片剂或胶囊。在某些实施方案中,可以将所述化合物溶解在水、聚乙二醇、丙二醇、乙醇、玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、苯甲醇、氯化钠和/或各种缓冲液中,或在其中制浆。在某些实施方案中,可以对药物制剂进行制药操作,诸如灭菌,和/或可以含有药物载体和/或赋形剂,诸如防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、包囊剂诸如脂质、树枝状聚合物、聚合物、蛋白诸如白蛋白、核酸和缓冲液。

[0412] 药物制剂可以通过多种方法,例如口服或通过注射(例如,皮下、静脉内和腹膜内)来施用。取决于施用途径,本文中公开的化合物可以被包封在材料中,以保护化合物免受酸和可能使化合物失活的其它自然条件的作用。为了通过除胃肠外施用以外的方式施用活性化合物,可能必须用防止其失活的物质包被所述化合物,或与所述化合物一起共同施用。在某些实施方案中,所述活性化合物可以在适当的载体,例如脂质体或稀释剂中施用给患者。药学上可接受的稀释剂包括盐水和缓冲水溶液。脂质体包括水包油包水CGF乳剂以及常规脂质体。

[0413] 本文中公开的化合物也可以胃肠外地、腹膜内地、椎管内地或大脑内地施用。可以在甘油、液体聚乙二醇和其混合物中以及在油中制备分散体。在普通的储存和使用条件下,这些制剂可以含有防腐剂,以防止微生物的生长。

[0414] 适合于注射使用的药物组合物包括无菌水溶液(在水溶性的情况下)或分散体,以及用于即时制备无菌可注射溶液或分散体的无菌粉剂。所述载体可以是溶剂或分散介质,其含有例如水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)、其合适混合物和植物油。适当的流动性可以,例如,通过使用包衣剂诸如卵磷脂,通过维持所需的粒度(在分散体的情况下)和通过使用表面活性剂来维持。阻止微生物的作用可以通过各种抗细菌剂和抗真菌剂实现,例如,对羟基苯甲酸酯、三氯叔丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞等。在许多情况下,优选地是在所述组合物中包括等渗剂,例如,糖、氯化钠或多元醇诸如甘露醇和山梨醇。可注射组合物的延长吸收可以通过在组合物中包括延迟吸收的试剂(例如,单硬脂酸铝或明胶)来实现。

[0415] 本文中公开的化合物可以口服地施用,例如,与惰性稀释剂或可同化的可食用载体一起。所述化合物和其它成分也可以包封在硬壳或软壳明胶胶囊中,包囊在HPMC胶囊中,压制成片剂,或直接掺入所述患者的饮食中。对于口服治疗性施用,本文公开的化合物可以与赋形剂结合,并以可摄取的片剂、含服片剂、糖锭、胶囊剂、酞剂、混悬液、糖浆剂、糯米纸囊剂等方式使用。治疗性化合物在所述组合物和制剂中的百分比当然是可以变化的。治疗性化合物在这样的药物制剂中的量使得将获得合适的剂量。

[0416] 所述治疗性化合物也可以局部施用于皮肤、眼睛、耳朵或粘膜。治疗性化合物的局部施用可以包括作为局部溶液、洗剂、乳膏剂、软膏剂、凝胶、泡沫、透皮贴剂或酞剂的化合物制剂。当将治疗性化合物配制成用于局部施用时,所述化合物可以与一种或多种试剂组合,该试剂增加所述化合物穿过它所施用的组织的渗透性。在其它实施方案中,可以预期局部施用是施用于眼睛。可以将这样的施用应用于角膜、结膜或巩膜的表面。在不希望受任何理论约束的情况下,据信向眼睛表面的施用允许治疗性化合物到达眼睛的后部。眼科局部施用可以配制成溶液、混悬液、软膏剂、凝胶剂或乳剂。最后,局部施用还可以包括施用于粘膜如口腔内部。这样的施用可以直接施用于粘膜内的特定位置,诸如牙齿、疮或溃疡。或者,如果期望局部递送到肺,则治疗性化合物可以以干粉或气溶胶制剂的形式通过吸入来施用。

[0417] 在某些实施方案中,可能有利地是,为了容易施用和剂量均匀,以剂量单位形式配制胃肠外组合物。本文中使用的剂量单位形式表示,适合作为待治疗患者的单位剂量的物理上离散的单元;每个单元含有,经与所需药用载体联合所计算的会产生期望治疗效果的、预定量的治疗性化合物。在某些实施方案中,本发明的剂量单位形式的规格决定于且直接取决于:(a) 治疗性化合物的独特特征和要实现的特定治疗效果,和(b) 在为了治疗患者的选定病症而配制这样的治疗性化合物的领域内所固有的限制。在某些实施方案中,活性化合物以足以治疗与患者病症相关的病症的治疗有效剂量来施用。例如,化合物的效力可以在动物模型系统中进行评价,其中动物模型系统可以预测治疗人类或另一种动物中的疾病的效力。

[0418] 在某些实施方案中,可以根据多种不同动物的动物研究中确定的有效剂量,来推断治疗性化合物的有效剂量范围。在某些实施方案中,可以根据下式计算以mg/kg为单位的人等效剂量(HED)(参见,例如,Reagan-Shaw等人,FASEB J.,22(3):659-661,2008,其通过引用并入本文):

[0419] $HED(mg/kg) = \text{动物剂量}(mg/kg) \times (\text{动物}K_m / \text{人}K_m)$

[0420] 在转换中使用 K_m 因子,会产生基于体表面积(BSA)、而不仅仅基于体重的HED值。人类和各种动物的 K_m 值是众所周知的。例如,平均60kg的人(BSA为 $1.6m^2$)的 K_m 为37,而20kg儿童(BSA为 $0.8m^2$)具有25的 K_m 。一些相关动物模型的 K_m 也是众所周知的,包括:小鼠 K_m 为3(给定重量为0.02kg,BSA为0.007);仓鼠 K_m 为5(给定重量为0.08kg,BSA为0.02);大鼠 K_m 为6(给定重量为0.15kg,BSA为0.025)和猴 K_m 为12(给定重量为3kg,BSA为0.24)。

[0421] 治疗组合物的精确量取决于从业人员的判断,并且对每个个体都是特异性的。尽管如此,计算出的HED剂量仍可提供一般指导。影响剂量的其它因素包括患者的身体和临床状态、施用途径、预期的治疗目标,以及特定治疗制剂的效能、稳定性和毒性。

[0422] 施用给患者的本公开的化合物或包含本公开的化合物的组合物的实际剂量的量可以取决于身体和生理学因素,诸如治疗的动物的类型、年龄、性别、体重、病症的严重程度、所治疗的疾病的类型、先前或并行的治疗干预、患者的特发病以及施用途径。这些因素可以由技术人员确定。负责施用的从业人员通常确定组合物中的活性成分的浓度和对于患者个体的适当剂量。在任何并发症的情况下,剂量可以由个体医师来调整。

[0423] 在某些实施方案中,所述治疗有效量通常在约0.001mg/kg至约1000mg/kg、约0.01mg/kg至约750mg/kg、约100mg/kg至约500mg/kg、约1mg/kg至约250mg/kg、约10mg/kg至

约150mg/kg之间变化,每天以一剂或多剂施用,持续一天或数天(当然取决于施用模式和上文讨论的因素)。其它合适的剂量范围包括1mg至10,000mg/天,100mg至10,000mg/天,500mg至10,000mg/天,和500mg至1,000mg/天。在某些实施方案中,所述量小于10,000mg/天,具有750mg至9,000mg/天的范围。

[0424] 在某些实施方案中,药物制剂中的活性化合物的量是约1至约100重量%。在某些实施方案中,药物制剂中的活性化合物的量是约10至约90重量%、约25至约75重量%,或约50重量%。

[0425] 考虑试剂的单剂量或多剂量。递送多次剂量的期望时间间隔可以通过本领域普通技术人员采用不超过常规实验来确定。作为一个例子,可以每天以大约12小时的间隔向患者施用两剂。在某些实施方案中,所述药剂每天施用1次。

[0426] 所述药剂可以按照常规时间表来施用。本文中使用的常规时间表表示预定的指定时间段。常规时间表可以涵盖相同的时间段,或者不同长度的时间段,只要该时间表是预定的即可。例如,常规时间表可以包括每天2次、每天1次、每两天1次、每三天1次、每四天1次、每五天1次、每六天1次、每周1次、每月1次,或以之间的任何设定的天数或周数来施用。或者,预定的常规时间表可以包括第一周按每天两次施用,之后数月按每天一次施用等。在其它实施方案中,本发明规定,所述药剂可以口服施用,并且施用的时机取决于或不取决于食物摄入。因此,例如,所述药剂可以在每天早晨和/或每天夜晚服用,而不管是在患者已经进食还是将要进食。

[0427] IV. 联合疗法

[0428] 除了用作单一疗法之外,本发明的化合物还可以用于联合疗法。有效的联合疗法可以用包含两种药剂的单一组合物或药理学制剂实现,或用同时施用的两种不同的组合物或制剂实现,其中一种组合物包括本发明的化合物,且另一种组合物包括第二种药剂。或者,所述疗法可以在其它药剂治疗之前或之后,间隔从数分钟到数月。






[0429] 这样的联合疗法的非限制性例子包括一种或多种本发明的化合物与以下药剂或疗法的组合:另一种抗炎剂、化学治疗剂、辐射疗法、抗抑郁药、抗精神病药、抗惊厥药、情绪稳定剂、抗感染剂、抗高血压剂、降胆固醇剂或血脂的其它调节剂、用于促进重量减轻的药剂、抗血栓形成剂、用于治疗或预防心血管事件诸如心肌梗塞或中风的药剂、抗糖尿病剂、用于减轻移植排斥或移植物抗宿主病的药剂、抗关节炎药、镇痛药、抗哮喘药或呼吸系统疾病的其它治疗,或用于治疗或预防皮肤障碍的药剂。本发明的化合物可以与被设计成改善患者对癌症的免疫应答的药剂(包括、但不限于癌症疫苗)组合。参见Lu等人(2011),其通过引用并入本文。


[0430] V. 定义

[0431] 当在化学基团的上下文中使用时:“氢”是指-H;“羟基”是指-OH;“氧(代)”是指=O;“羰基”是指-C(=O)-;“羧基”是指-C(=O)OH(也写作-COOH或-CO₂H);“卤素”独立地是指-F、-Cl、-Br或-I;“氨基”是指-NH₂;“羟氨基”是指-NHOH;“硝基”是指-NO₂;亚氨基是指=NH;“氰基”是指-CN;“异腈基”是指-N=C=O;“叠氮(基)”是指-N₃;在单价上下文中,“磷酸酯”是指-OP(O)(OH)₂或其去质子化形式;在二价上下文中,“磷酸酯”是指-OP(O)(OH)O-或其去质子化形式;“巯基”是指-SH;且“硫代”是指=S;“磺酰基”是指-S(O)₂-;且“亚磺酰基”是指-S(O)-。

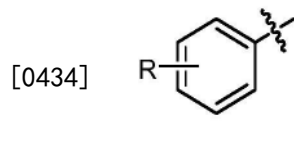
[0432] 在化学式的上下文中,符号“-”是指单键,“=”是指双键,且“≡”是指三键。符号“-----”代表任选的键,其如果存在的话是单键或双键。符号“====”代表单键或双键。因而,式



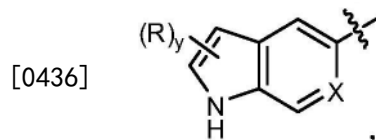
涵盖,例如, 、、、 和 。且应当理解,没有一个这样的环原子

形成超过一个双键的一部分。此外,应当指出,当连接一个或两个立体原子时,共价键符号“-”不指示任何优选的立体化学。相反,它涵盖所有立体异构体及其混合物。当垂直穿过键绘制时(例如,对于甲基, ) ,符号“~”指示该基团的连接点。应当指出,连接点通常仅对较大的基团以这种方式进行标识,以帮助读者明确标识连接点。符号“◀”是指单键,其中连接至楔的粗端的基团是“从纸面出来”的。符号“|||||”是指单键,其中连接至楔的粗端的基团是“进入纸面”的。符号“~”是指单键,在双键周围的几何形状(例如,E或Z)是未确定的。因此,两种选择以及它们的组合都是预期的。在本申请中显示的结构的原子上任何未定义的化合价,暗含地表示与该原子键合的氢原子。在碳原子上的粗体点指示,与该碳相连的氢朝向纸面之外。

[0433] 当一个变量被描述为环系上的“浮动基团”时,例如,下式中的基团“R”:



[0435] 则该变量可以替代与环原子中的任一个相连的任何氢原子,包括所描绘的、暗示的或明确定义的氢,只要形成稳定的结构即可。当一个变量被描述为稠合环系上的“浮动基团”时,例如,下式中的基团“R”:



[0437] 则该变量可以替代与稠合环中的任一环的任何环原子相连的任何氢,除非另有说明。可替换的氢包括所描绘的氢(例如,在上式中与氮连接的氢)、隐含的氢(例如,未示出但理解为存在的上式中的氢)、明确定义的氢,以及其存在取决于环原子的身份的任选的氢(例如,当X等于-CH-时,与基团X相连的氢),只要形成稳定的结构即可。在所示的例子中,R可以位于稠合环系的5元或6元环上。在上式中,在括号中的R后面紧跟着的下标字母“y”表示数字变量。除非另有说明,否则此变量可以是0、1、2或大于2的任何整数,仅受限于环或环系统的可替换氢原子的最大数目。

[0438] 对于化学基团和化合物类别,该基团或类别中的碳原子的数目如下指示:“C_n”定义了该基团/类别中的碳原子的确切数目(n)。“C_{≤n}”定义了可以在该基团/类别中的碳原子的最大数目(n),而最小数目对于所讨论的基团/类别而言尽可能小。例如,应当理解,在基团“烷基_(C≤8)”、“环烷二基_(C≤8)”、“杂芳基_(C≤8)”和“酰基_(C≤8)”中的碳原子的最小数目为1,在基团“烯基_(C≤8)”、“炔基_(C≤8)”和“杂环烷基_(C≤8)”中的碳原子的最小数目为2,在基团“环烷基_(C≤8)”中的碳原子的最小数目为3,在基团“芳基_(C≤8)”和“芳烃二基_(C≤8)”中的碳原子的最小数目为6。“C_{n-n'}”定义了基团中碳原子的最小数目(n)和最大数目(n')。因而,“烷

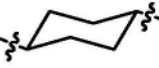
基_(C2-10)”表示具有2~10个碳原子的那些烷基。这些碳数指示符可以在其修饰的化学基团或类别之前或之后,并且它可以包封或不包封在括号中,而不表示含义的任何变化。因而,术语“C5烯烃”、“C5-烯炔”、“烯炔_(C5)”和“烯炔_{C5}”都是同义的。当本文定义的任何化学基团或化合物类别被术语“(被)取代的”修饰时,替换氢原子部分中的任何碳原子均不计算在内。因此,总共具有七个碳原子的甲氧基己基是被取代的烷基_(C1-6)的一个例子。除非另有说明,否则在权利要求书中列出的没有碳原子限制的任何化学基团或化合物类别具有小于或等于12的碳原子限制。

[0439] 当用于修饰化合物或化学基团时,术语“饱和的”是指该化合物或化学基团不具有碳-碳双键和碳-碳三键,除非如下所述。当该术语用于修饰原子时,它是指该原子不是任何双键或三键的部分。在饱和基团的被取代形式的情况下,可以存在一个或多个碳氧双键或碳氮双键。并且当这样的键存在时,则不排除可能作为酮-烯醇互变异构现象或亚胺/烯胺互变异构现象的一部分出现的碳-碳双键。当术语“饱和的”用于修饰物质的溶液时,它是指没有更多的该物质可以溶解在该溶液中。

[0440] 术语“脂族的”表示,如此修饰的化合物或化学基团是无环的或环状的、但非芳族的化合物或基团。在脂族化合物/基团中,碳原子可以以直链、支链或非芳族环(脂环族)连接在一起。脂族化合物/基团可以是饱和的,即通过单一的碳-碳键连接(烷烃/烷基),或是不饱和的,具有一个或多个碳-碳双键(烯炔/烯基)或具有一个或多个碳-碳三键(炔炔/炔基)。

[0441] 术语“芳族”表示在完全共轭的环状 π 系统中,如此修饰的化合物或化学基团具有含 $4n+2$ 个电子的原子的平面不饱和环。

[0442] 术语“烷基”表示单价饱和脂族基团,其具有碳原子作为连接点,具有直链或支链无环结构,且没有除碳和氢以外的原子。基团 $-\text{CH}_3$ (Me)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ (Et)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (n-Pr或丙基)、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (i-Pr、¹Pr或异丙基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ (n-Bu)、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ (仲丁基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (异丁基)、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (叔丁基、t-丁基、t-Bu或^tBu)和 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (新戊基)是烷基的非限制性例子。术语“烷二基”表示二价饱和脂族基团,其具有1个或2个饱和碳原子作为连接点,具有直链或支链无环结构,没有碳-碳双键或三键,且没有除碳和氢以外的原子。基团 $-\text{CH}_2-$ (亚甲基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 是烷二基的非限制性例子。术语“亚烷基”表示二价基团 $=\text{CRR}'$,其中R和R'独立地是氢、烷基、芳基或杂芳基。亚烷基的非限制性例子包括: $=\text{CH}_2$ 、 $=\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 和 $=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 。“烷炔”表示具有式H-R的化合物类别,其中R是烷基,该术语如上面所定义。

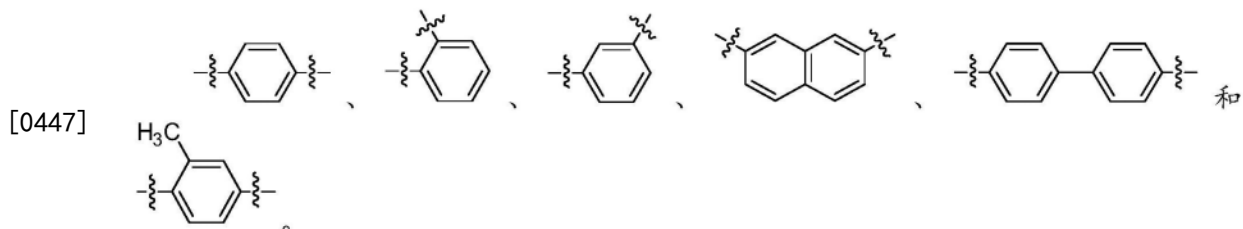
[0443] 术语“环烷基”表示具有碳原子作为连接点的单价饱和脂族基团,所述碳原子形成一个或多个非芳族环结构的一部分,没有碳-碳双键或三键,且没有除碳和氢以外的原子。非限制性例子包括: $-\text{CH}(\text{CH}_2)_2$ (环丙基)、环丁基、环戊基或环己基(Cy)。本文中使用的该术语,不排除存在与非芳族环结构的碳原子连接的一个或多个烷基(碳数限制允许)。术语“环烷二基”表示具有2个碳原子作为连接点的二价饱和脂族基团,没有碳-碳双键或三键,且没有除碳和氢以外的原子。基团是环烷二基基团的一个非限制性例子。“环烷炔”表示具有式H-R的化合物类别,其中R是环烷基,该术语如上面所定义。

[0444] 术语“烯基”表示具有碳原子作为连接点的单价不饱和脂族基团,其具有直链或支

链无环结构,至少一个非芳族碳-碳双键,没有碳-碳三键,且没有除碳和氢以外的原子。非限制性例子包括: $-\text{CH}=\text{CH}_2$ (乙烯基)、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (烯丙基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 和 $-\text{CH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$ 。术语“烯炔二基”表示二价不饱和脂族基团,其具有2个碳原子作为连接点,具有直链或支链无环结构,至少一个非芳族碳-碳双键,没有碳-碳三键,且没有除碳和氢以外的原子。基团 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 是烯炔二基基团的非限制性例子。应当指出,尽管烯炔二基基团是脂族的,但一旦在两端连接,就不排除该基团形成芳族结构的一部分。术语“烯炔”和“链烯炔”是同义的,并且表示具有式H-R的化合物类别,其中R是烯基,该术语如上面所定义。类似地,术语“末端烯炔”和“ α -烯炔”是同义的,并且表示具有刚好一个碳-碳双键的烯炔,其中该键是在分子末端处的乙烯基的一部分。

[0445] 术语“炔基”表示具有碳原子作为连接点的单价不饱和脂族基团,其具有直链或支链无环结构,至少一个碳-碳三键,且没有除碳和氢以外的原子。本文中使用的术语炔基不排除存在一个或多个非芳族碳-碳双键。基团 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ 是炔基的非限制性例子。“炔炔”表示具有式H-R的化合物类别,其中R是炔基。当这些术语中的任一个与“(被)取代的”修饰词一起使用时,一个或多个氢原子已经独立地被替换成 $-\text{OH}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 。

[0446] 术语“芳基”表示具有芳族碳原子作为连接点的单价不饱和芳族基团,所述碳原子形成一个或多个芳族环结构的一部分,每个芳族环结构均具有6个都为碳的环原子,且其中所述基团不由除碳和氢以外的原子组成。如果存在超过一个环,所述环可以是稠合的或未稠合的。未稠合的环通过共价键连接。本文中使用的术语芳基,不排除存在与第一个芳族环或存在的任何额外芳族环连接的一个或多个烷基(碳数限制允许)。芳基基团的非限制性例子包括苯基(Ph)、甲基苯基、(二甲基)苯基、 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_3$ (乙基苯基)、萘基,和从联苯衍生出的单价基团(例如,4-苯基苯基)。术语“芳炔二基”表示具有2个芳族碳原子作为连接点的二价芳族基团,所述碳原子形成一个或多个6元芳族环结构的一部分,每个芳族环结构均具有6个都为碳的环原子,且其中二价基团不由除碳和氢以外的原子组成。本文中使用的术语芳炔二基,不排除存在与第一个芳族环或存在的任何额外芳族环连接的一个或多个烷基(碳数限制允许)。如果存在超过一个环,则所述环可以是稠合的或未稠合的。未稠合的环通过共价键连接。芳炔二基基团的非限制性例子包括:



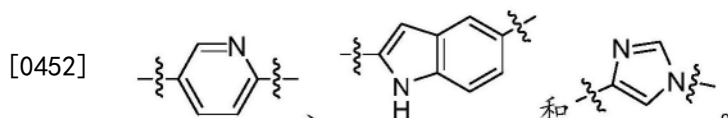
[0448] “芳炔”表示具有式H-R的化合物类别,其中R是芳基,该术语如上面所定义。苯和甲苯是芳炔的非限制性例子。

[0449] 术语“芳烷基”表示单价基团-烷基-芳基,其中术语烷基和芳基各自以与上面提供的定义一致的方式使用。非限制性例子是:苯基甲基(苄基, Bn)和2-苯基-乙基。

[0450] 术语“杂芳基”表示具有芳族碳原子或氮原子作为连接点的单价芳族基团,所述碳

原子或氮原子形成一个或多个芳族环结构的一部分,每个芳族环结构具有3~8个环原子,其中所述芳族环结构的至少一个环原子是氮、氧或硫,且其中所述杂芳基不由除碳、氢、芳族氮、芳族氧和芳族硫以外的原子组成。如果存在超过一个环,则所述环是稠合的。术语杂芳基不排除存在与一个或多个环原子连接的一个或多个烷基或芳基基团(碳数限制允许)。杂芳基的非限制性例子包括苯并噁唑基、苯并咪唑基、呋喃基、咪唑基(Im)、吡啶基、吡唑基(Im)、异噁唑基、甲基吡啶基、噁唑基、苯基吡啶基、吡啶基(吡啶基)、吡咯基、噻唑基、吡嗪基、喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、三嗪基、四唑基、噻唑基、噻吩基和三唑基。

[0451] 术语“杂芳烃二基”表示二价芳族基团,其具有2个芳族碳原子、2个芳族氮原子,或1个芳族碳原子和1个芳族氮原子作为2个连接点,所述原子形成一个或多个芳族环结构的一部分,每个芳族环结构具有3~8个环原子,其中所述芳族环结构的至少一个环原子是氮、氧或硫,且其中二价基团不由除碳、氢、芳族氮、芳族氧和芳族硫以外的原子组成。如果存在超过一个环,则所述环是稠合的;但是,术语杂芳烃二基不排除存在与一个或多个环原子连接的一个或多个烷基或芳基(碳数限制允许)。杂芳烃二基的非限制性例子包括:

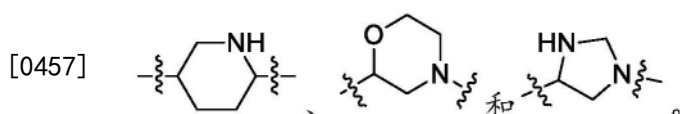


[0453] 术语“N-杂芳基”表示具有氮原子作为连接点的杂芳基。“杂芳烃”表示具有式H-R的化合物类别,其中R是杂芳基。吡啶和喹啉是杂芳烃的非限制性例子。

[0454] 术语“杂芳烷基”表示单价基团-烷二基-杂芳基,其中术语烷二基和杂芳基各自以与上面提供的定义一致的方式使用。非限制性例子是:吡啶基甲基和2-喹啉基-乙基。

[0455] 术语“杂环烷基”表示具有碳原子或氮原子作为连接点的单价非芳族基团,所述碳原子或氮原子形成一个或多个非芳族环结构的一部分,每个非芳族环结构具有3~8个环原子,其中所述非芳族环结构的至少一个环原子是氮、氧或硫,且其中所述杂环烷基不由除碳、氢、氮、氧和硫以外的原子组成。如果存在超过一个环,则所述环是稠合的。本文中使用的该术语不排除存在与一个或多个环原子连接的一个或多个烷基(碳数限制允许)。并且,该术语不排除在环或环系中存在一个或多个双键,条件是,得到的基团仍然是非芳族的。杂环烷基的非限制性例子包括氮杂环丙基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、吡喃基、氧杂环丙基和氧杂环丁基。

[0456] 术语“杂环烷二基”表示二价环状基团,其具有2个碳原子、2个氮原子,或1个碳原子和1个氮原子作为2个连接点,所述原子形成一个或多个环结构的一部分,其中所述非芳族环结构的至少一个环原子是氮、氧或硫,且其中所述二价基团不由除碳、氢、氮、氧和硫以外的原子组成。如果存在超过一个环,则所述环是稠合的。本文中使用的术语杂环烷二基不排除存在与一个或多个环原子连接的一个或多个烷基(碳数限制允许)。并且,该术语不排除在环或环系中存在一个或多个双键,条件是,得到的基团仍然是非芳族的。杂环烷二基的非限制性例子包括:



[0458] 术语“N-杂环烷基”表示具有氮原子作为连接点的杂环烷基。N-吡咯烷基是这样的

基团的一个例子。

[0459] 术语“酰基”表示基团-C(O)R,其中R是氢、烷基、环烷基或芳基,这些术语如上面所定义。基团-CHO、-C(O)CH₃(乙酰基、Ac)、-C(O)CH₂CH₃、-C(O)CH(CH₃)₂、-C(O)CH(CH₂)₂、-C(O)C₆H₅和-C(O)C₆H₄CH₃是酰基基团的非限制性例子。“硫代酰基”以类似的方式定义,但是基团-C(O)R的氧原子已经被替换成硫原子,-C(S)R。术语“醛”对应于与-CHO基团连接的如上定义的烷基。

[0460] 术语“烷氧基”表示基团-OR,其中R是烷基,该术语如上面所定义。非限制性例子包括:-OCH₃(甲氧基)、-OCH₂CH₃(乙氧基)、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂(异丙氧基)或-OC(CH₃)₃(叔丁氧基)。在没有“(被)取代的”修饰词的情况下使用时,术语“环烷氧基”、“烯基氧基”、“炔基氧基”、“芳氧基”、“芳烷氧基”、“杂芳氧基”、“杂环烷氧基”和“酰氧基”表示被定义为-OR的基团,其中R分别是环烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂环烷基和酰基。术语“烷硫基”和“酰基硫基”表示基团-SR,其中R分别是烷基和酰基。术语“醇”对应于如上定义的烷烃,其中至少一个氢原子已经被替换成羟基基团。术语“醚”对应于如上定义的烷烃,其中至少一个氢原子已经被替换成烷氧基。

[0461] 术语“烷基氨基”表示基团-NHR,其中R是烷基,该术语如上面所定义。非限制性例子包括:-NHCH₃和-NHCH₂CH₃。术语“二烷基氨基”表示基团-NRR',其中R和R'可以是相同的或不同的烷基。二烷基氨基基团的非限制性例子包括:-N(CH₃)₂和-N(CH₃)(CH₂CH₃)。在没有“(被)取代的”修饰词的情况下使用时,术语“环烷基氨基”、“烯基氨基”、“炔基氨基”、“芳基氨基”、“芳烷基氨基”、“杂芳基氨基”、“杂环烷基氨基”和“烷氧氨基”表示被定义为-NHR的基团,其中R分别是环烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂环烷基和烷氧基。芳基氨基基团的一个非限制性例子是-NHC₆H₅。术语“二环烷基氨基”、“二烯基氨基”、“二炔基氨基”、“二芳基氨基”、“二芳烷基氨基”、“二杂芳基氨基”、“二杂环烷基氨基”和“二烷氧氨基”表示被定义为-NRR'的基团,其中R和R'都分别是环烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂环烷基和烷氧基。类似地,术语烷基(环烷基)氨基表示被定义为-NRR'的基团,其中R是烷基且R'是环烷基。在没有“(被)取代的”修饰词的情况下使用时,术语“酰氨基”(酰基氨基)表示基团-NHR,其中R是酰基,该术语如上面所定义。酰氨基基团的一个非限制性例子是-NHC(O)CH₃。

[0462] 当化学基团与“(被)取代的”修饰词一起使用时,在每种情况下,一个或多个氢原子已经独立地被替换成-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-OC(O)CH₃、-NHC(O)CH₃、-S(O)₂OH或-S(O)₂NH₂。例如,下述基团是被取代的烷基的非限制性例子:-CH₂OH、-CH₂Cl、-CF₃、-CH₂CN、-CH₂C(O)OH、-CH₂C(O)OCH₃、-CH₂C(O)NH₂、-CH₂C(O)CH₃、-CH₂OCH₃、-CH₂OC(O)CH₃、-CH₂NH₂、-CH₂N(CH₃)₂和-CH₂CH₂Cl。术语“卤代烷基”是被取代的烷基的子集,其中氢原子替换限于卤代(即-F、-Cl、-Br或-I),使得不存在除碳、氢和卤素外的其它原子。基团-CH₂Cl是卤代烷基的一个非限制性例子。术语“氟代烷基”是被取代的烷基的子集,其中氢原子替换限于氟代,使得不存在除碳、氢和氟外的其它原子。基团-CH₂F、-CF₃和-CH₂CF₃是氟代烷基的非限制性例子。被取代的芳烷基的非限制性例子是:(3-氯苯基)-甲基和2-氯-2-苯基-乙-1-基。基团-C(O)CH₂CF₃、-CO₂H(羧基)、-CO₂CH₃(甲基羧基)、-CO₂CH₂CH₃、-C(O)NH₂(氨甲酰基)和-CON(CH₃)₂、是被取代的酰基基团的非限制性例子。基团-

NHC(O)OCH₃和-NHC(O)NHCH₃是被取代的酰氨基基团的非限制性例子。

[0463] 当在权利要求书和/或说明书中结合术语“包含/包括”使用时,词语“一(个)”或“一(种)”的使用可以表示“一个/种”,但它也与“一个/种或多个/种”、“至少一个/种”以及“一个/种或一个/种以上”的含义一致。

[0464] 贯穿本申请,术语“约”用于表示,数值包括用于测定所述数值的装置、方法的误差的固有变化,或在研究受试者或患者之间存在的变化。

[0465] “活性成分”(AI)或活性药物成分(API)(也被称作活性化合物、活性物质、活性剂、药学试剂、试剂、生物活性分子或治疗性化合物)是药物中在生物学上有活性的成分。

[0466] 术语“包含”、“具有”和“包括”是开放式系动词。这些动词中的一个或多个的任何形式或时态,例如“包含(comprises)”、“包含(comprising)”、“具有(has)”、“具有(having)”、“包括(includes)”和“包括(including)”,也是开放式的。例如,“包含”、“具有”或“包括”一个或多个步骤的任何方法并不限于仅具有这一个或多个步骤,而是还涵盖其它未列出的步骤。

[0467] 当在本说明书和/或权利要求书中使用时,术语“有效(的)”意指足以实现期望的、预期的或想要的结果。当在用化合物治疗患者或受试者的背景下使用时,“有效量”、“治疗有效量”或“药学有效量”意指这样的化合物的量:当为了治疗或预防疾病而施用给受试者或患者时,其是足以实现所述疾病的这样的治疗或预防的量。

[0468] “赋形剂”是与药物、药物组合物、制剂或药物递送系统的活性成分一起配制的、药学上可接受的物质。可以使用赋形剂,例如以稳定组合物,使组合物膨胀(当为此目的使用时,因此经常被称作“增量剂”、“填充剂”或“稀释剂”),或给最终剂型中的活性成分赋予治疗增强作用,例如促进药物吸收、降低粘度或提高溶解度。赋形剂包括抗粘剂、粘合剂、包衣剂、颜料、崩解剂、矫味剂、助流剂、润滑剂、防腐剂、吸附剂、甜味剂和媒介物的药学上可接受的形式。充当介质用于运输活性成分的主要赋形剂通常被称为媒介物。除了辅助体外稳定性,诸如在预期的贮存期限内防止变性或聚集之外,赋形剂还可以用在制造过程中,例如,辅助活性物质的处理,诸如通过促进粉末流动性或不粘性能来实现。赋形剂的适用性通常会取决于施用途径、剂型、活性成分以及其它因素而发生变化。

[0469] 术语“水合物”在被用作化合物的修饰语时,意指所述化合物具有与每个化合物分子(诸如,所述化合物的固体形式)结合的少于一个(例如,半水合物)、一个(例如,一水合物)或多于一个(例如,二水合物)的水分子。

[0470] 本文中使用的术语“IC₅₀”表示获得最大应答的50%的抑制剂量。该定量量度指示将给定的生物过程、生物化学过程或化学过程(或过程的组分,即酶、细胞、细胞受体或微生物)抑制一半所需的特定药物或其它物质(抑制剂)的量。

[0471] 第一化合物的“异构体”是这样的单独化合物:其中每个分子含有与所述第一化合物相同的组分原子,但其中这些原子的三维构型不同。

[0472] 本文中使用的术语“患者”或“受试者”表示活的哺乳动物生物体,诸如人、猴、牛、绵羊、山羊、狗、猫、小鼠、大鼠、豚鼠或其转基因物种。在某些实施方案中,所述患者或受试者是灵长类动物。人患者的非限制性例子是成年人、少年、婴儿和胎儿。

[0473] 本文中普遍使用的“药学上可接受的”表示这样的化合物、材料、组合物和/或剂型:其在合理的医学判断范围内,适合用于与人类和动物的组织、器官和/或体液接触,而没

有过度的毒性、刺激、变应性应答或其它问题或并发症,与合理的收益/风险比相称。药学上可接受的化合物的一个例子包括,已经被美国食品和药品管理局(US FDA)指定为具有公认为安全(GRAS)状态的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0474] “药学上可接受的盐”是指本文中公开的化合物的盐,其如上定义是药学上可接受的,并且具有期望的药理学活性。这样的盐包括与以下酸形成的酸加成盐:无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等;或有机酸诸如1,2-乙烷二磺酸、2-羟基乙磺酸、2-萘磺酸、3-苯基丙酸、4,4'-亚甲基双(3-羟基-2-烯-1-甲酸)、4-甲基二环[2.2.2]辛-2-烯-1-羧酸、乙酸、脂族单和二羧酸、脂族硫酸、芳族硫酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、碳酸、肉桂酸、柠檬酸、环戊烷丙酸、乙磺酸、富马酸、葡萄糖庚糖酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟乙酸、庚酸、己酸、羟基萘甲酸、乳酸、月桂基硫酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、粘康酸、邻-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、草酸、对氯苯磺酸、苯基-取代的链烷酸、丙酸、对甲苯磺酸、丙酮酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、叔丁基乙酸、三甲基乙酸等。药学上可接受的盐还包括碱加成盐,其可以在存在的酸性质子能够与无机碱或有机碱反应时形成。可接受的无机碱包括氢氧化钠、碳酸钠、氢氧化钾、氢氧化铝和氢氧化钙。可接受的有机碱包括乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N-甲基葡萄糖胺等。应当认识到,形成本发明的任何盐的一部分的特定阴离子或阳离子不是至关重要的,只要盐作为整体是药理学上可接受的即可。药学上可接受的盐的其它例子和它们的制备方法与使用方法呈现于Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (P.H.Stahl&C.G.Wermuth编,Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002)。

[0475] “药学上可接受的载体”、“药物载体”或简称的“载体”是与活性成分药物一起配制的药学上可接受的物质,其参与运载、递送和/或运输化学试剂。药物载体可以用于改善药物的递送和有效性,包括例如控释技术以调节药物生物利用度、降低药物代谢和/或降低药物毒性。一些药物载体可能提高药物向特定靶部位递送的有效性。载体的例子包括:脂质体、微球(例如,由聚(乳酸-乙醇酸)共聚物制成)、白蛋白微球、合成的聚合物、纳米纤维、蛋白-DNA复合物、蛋白缀合物、红细胞、病毒体和树枝状聚合物。

[0476] “药学药物”(也被称作药物、药物制品、药物组合物、药物制剂、药物产品、医学产品、药品、医药、药剂或简称药、药剂或制剂)是用于诊断、治愈、治疗或预防疾病的组合物,其包含活性药物成分(API)(如上定义),且任选地含有一种或多种无活性成分,它们也被称作赋形剂(如上定义)。

[0477] “预防(prevention)”或“预防(preventing)”包括:(1)抑制受试者或患者的疾病发作,该受试者或患者可能有患该疾病的风险和/或易患该疾病,但尚未经历或表现出该疾病的任何或所有病状或症状;和/或(2)减慢受试者或患者的疾病的病状或症状发作,该受试者或患者可能有患该疾病的风险和/或易患该疾病,但尚未经历或表现出该疾病的任何或所有病状或症状。

[0478] “前药”是指可在体内通过代谢转化成根据本发明的抑制剂的化合物。前药本身也可能对给定的靶蛋白具有或不具有活性。例如,包含羟基的化合物可以作为酯施用,该酯通过在体内水解而转化成羟基化合物。可在体内转化成羟基化合物的合适的酯的非限制性例子包括乙酸酯、柠檬酸酯、乳酸酯、磷酸酯、酒石酸酯、丙二酸酯、草酸酯、水杨酸酯、丙酸酯、琥珀酸酯、富马酸酯、马来酸酯、亚甲基-双- β -羟基萘甲酸酯、龙胆酸酯、羟乙基磺酸酯、二-

对甲苯酰基酒石酸酯、甲磺酸酯、乙磺酸酯、苯磺酸酯、对甲苯磺酸酯、环己基氨基磺酸酯、奎尼酸酯,和氨基酸的酯。类似地,包含胺基的化合物可以作为酰胺施用,该酰胺通过在体内水解而转化成胺化合物。

[0479] “立体异构体”或“光学异构体”是给定化合物的异构体,其中,相同的原子键合到相同的其它原子上,但其中这些原子的三维构型不同。“对映异构体”是给定化合物的立体异构体,其像左手和右手一样互为镜像。“非对映异构体”是给定化合物的并非对映异构体的立体异构体。手性分子含有手性中心(也被称作立构中心或立体中心),它是携带多个基团的分子中的任意点(但不一定是原子),使得任意2个基团的互换会产生立体异构体。在有机化合物中,手性中心通常是碳、磷或硫原子,但其它原子也可能成为有机和无机化合物中的立构中心。分子可以具有多个立构中心,从而产生它的许多立体异构体。在其立体异构现象可归因于四面体立体中心(例如,四面体碳)的化合物中,假定可能的立体异构体的总数不会超过 2^n ,其中n是四面体立构中心的数目。具有对称性的分子经常具有比立体异构体的最大可能数目更小的数目。对映异构体的50:50混合物被称作外消旋混合物。或者,可以对映异构地富集对映异构体的混合物,使得一种对映异构体以大于50%的量存在。通常,使用本领域已知的技术,可以拆分或分离对映异构体和/或非对映异构体。预期对于尚未定义其立体化学的任何立构中心或手性轴,该立构中心或手性轴可以以它的R形式、S形式,或作为R形式和S形式的混合物(包括外消旋混合物和非外消旋混合物)存在。本文中使用的短语“基本上不含有其它立体异构体”是指组合物含有 $\leq 15\%$ 、更优选 $\leq 10\%$ 、甚至更优选 $\leq 5\%$ 、或最优选 $\leq 1\%$ 的另外一种或多种立体异构体。

[0480] “治疗(treatment)”或“治疗(treating)”包括(1)抑制正经历或表现出疾病的病状或症状的受试者或患者的该疾病(例如,阻止该病状和/或症状的进一步发展), (2)改善正经历或表现出疾病的病状或症状的受试者或患者的该疾病(例如,逆转所述病状和/或症状),和/或(3)实现正经历或表现出疾病的病状或症状的受试者或患者的该疾病或其症状的任何可测量的减少。

[0481] 术语“单位剂量”表示化合物或组合物的制剂,使得该制剂以足以在单次施用中向患者提供单次治疗有效剂量的活性成分的方式制备。可以使用的这样的单位剂量制剂包括、但不限于,单个片剂、胶囊剂或其它口服制剂,或具有可用注射器注射的液体或其它可注射制剂的单个小瓶。

[0482] 以上定义替代在通过引用并入本文的任何参考文献中的任何有冲突的定义。但是,对某些术语加以定义的事实,不应当被认为表示未被定义的任何术语是不确定的。相反,所使用的所有术语均被认为以使得本领域普通技术人员可以明白本发明的范围并实施本发明的方式来描述本发明。

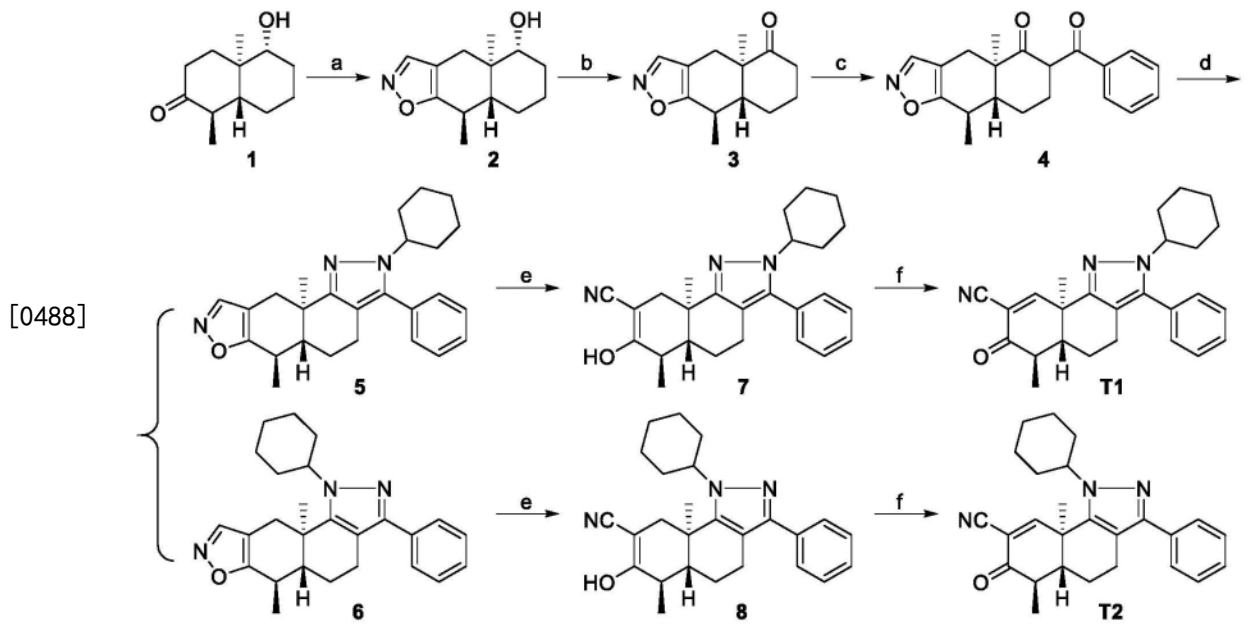
[0483] VI. 实施例

[0484] 包括以下实施例来证实本发明的优选实施方案。本领域技术人员应该理解,在以下实施例中公开的技术代表发明人发现的、在本发明的实践中起良好作用的技术,因而可以视为构成其实践的优选模式。但是,本领域技术人员考虑到本公开以后应该理解,可以在所公开的具体实施方案中做出许多改变且仍然获得类似或相似的结果,而不背离本发明的精神和范围。

[0485] 实施例1:合成和表征

[0486] i. 化合物的合成途径

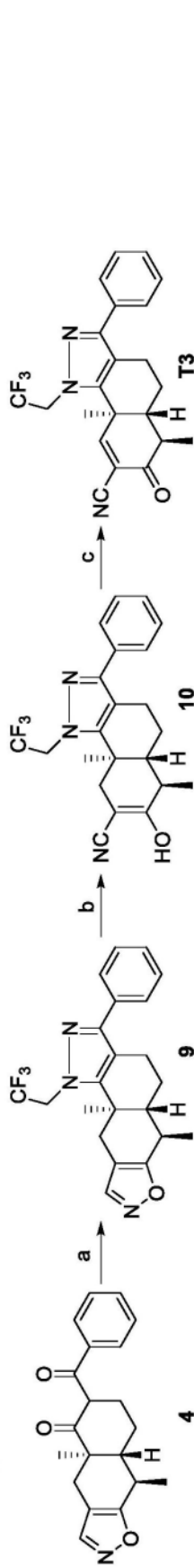
[0487] 方案1



[0489] 试剂和条件: a) i) HCO_2Et , NaOMe , MeOH , 0°C 至室温; ii) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, EtOH , H_2O , 55°C ; b) 琼斯试剂 (Jones' reagent), 丙酮, 0°C ; c) $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, DIPEA , PhCOCl , CH_2Cl_2 , 室温; d) 环己基胍盐酸盐, EtOH , 微波, 110°C ; e) NaOMe , MeOH , 55°C ; f) DDQ , 甲苯, 85°C (对于T1); 或 DBDMH , DMF , 0°C ; 吡啶, 55°C (对于T2)。

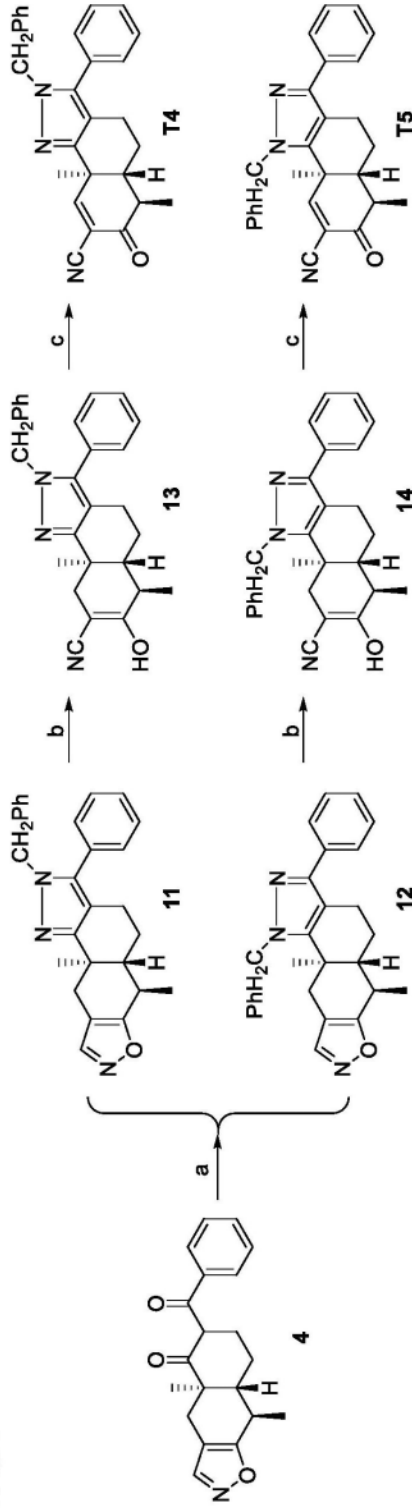
[0490]

方案 2



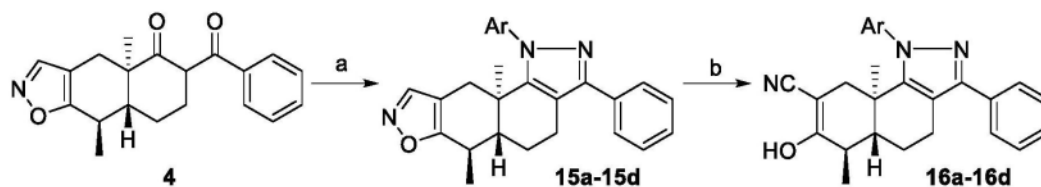
试剂和条件: a) (2,2,2-三氟乙基)肼, 12 N 的 HCl 水溶液, EtOH, 微波, 120°C; b) NaOMe, MeOH, 55°C; c) DDQ, 甲苯, 85°C.

方案 3

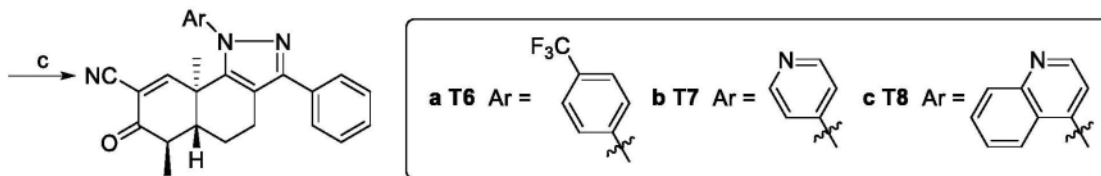


试剂和条件: a) 苄基胍二盐酸盐, EtOH, 微波, 110°C; b) NaOMe, MeOH, 55°C; c) DBDMMH, DMF, 0°C; 吡啶, 55°C.

[0491] 方案 4

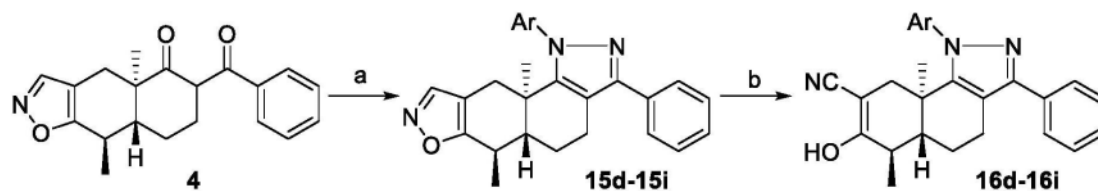


[0492]

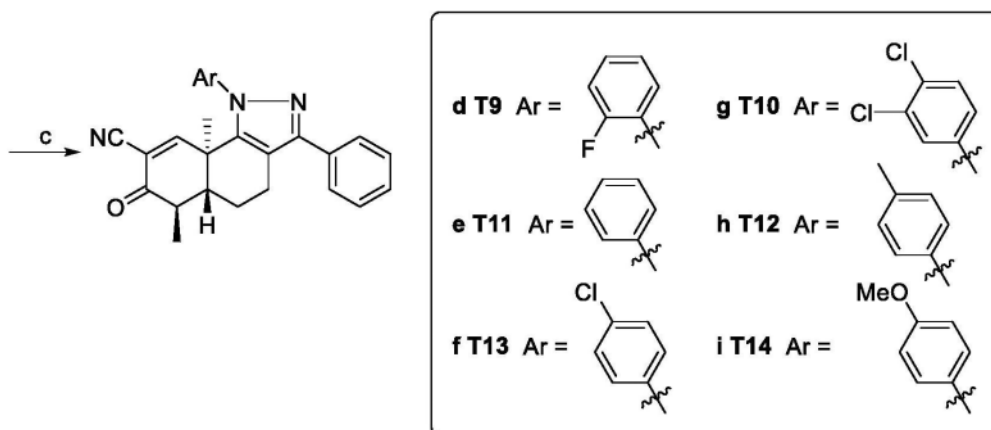


[0493] 试剂和条件:a) ArNHNH_2 和 HCl 水溶液(对于15a和15c)或 $\text{ArNHNH}_2 \cdot \text{HCl}$ (对于15B), EtOH ,微波;b) NaOMe , MeOH , 55°C ;c) 条件A(对于T6和T7): DBDMH , DMF , 0°C ;吡啶, 55°C ;或条件B(对于T8): DDQ ,苯,回流。

[0494] 方案5

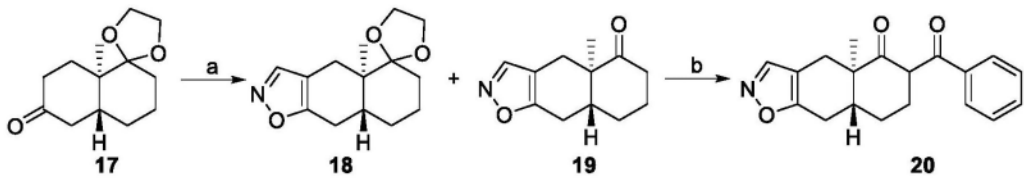


[0495]

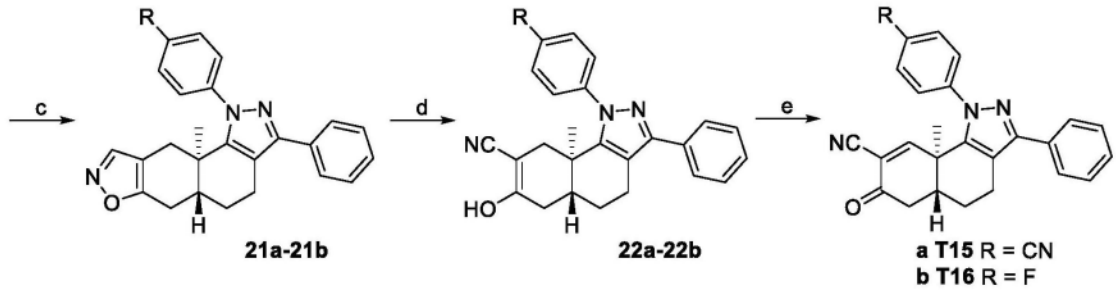


[0496] 试剂和条件:a) $\text{ArNHNH}_2 \cdot \text{HCl}$, EtOH ,微波;b) K_2CO_3 , MeOH ,室温;c) DBDMH , DMF , 0°C ;吡啶, 60°C 。

[0497] 方案6



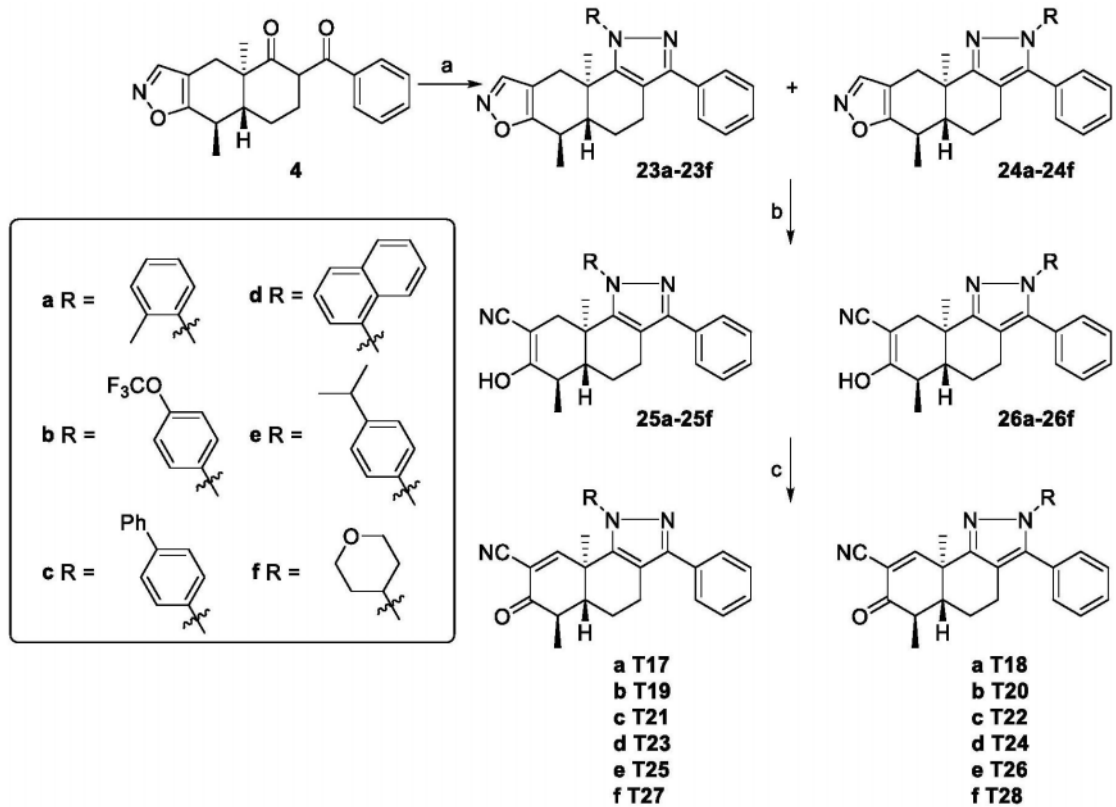
[0498]



[0499] 试剂和条件: a) i) HCO_2Et , NaOMe , MeOH , 0°C 至室温; ii) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, EtOH , H_2O , 55°C ; b) $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, DIPEA , PhCOCl , CH_2Cl_2 , 室温; c) $\text{ArNHNH}_2 \cdot \text{HCl}$, 12N的 HCl 水溶液, EtOH , 微波; d) NaOMe , MeOH , 55°C ; e) DBDMH , DMF , 0°C ; 吡啶, 55°C 。

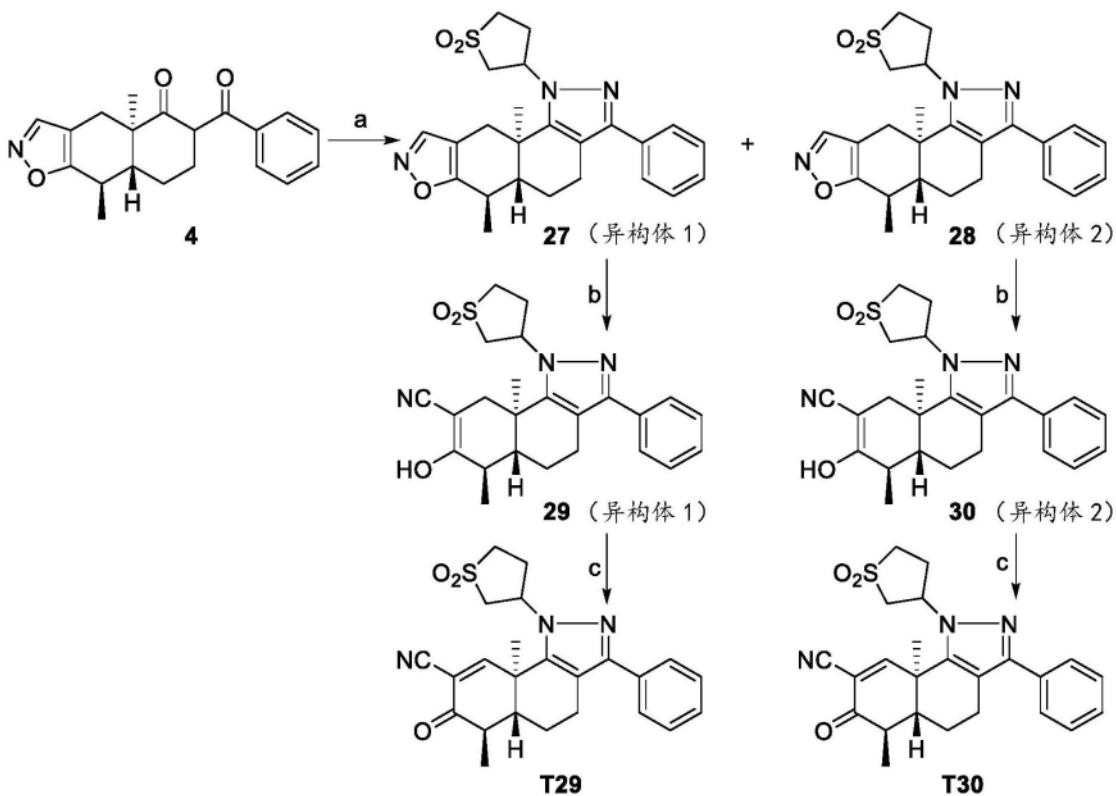
[0500] 方案7

[0501]



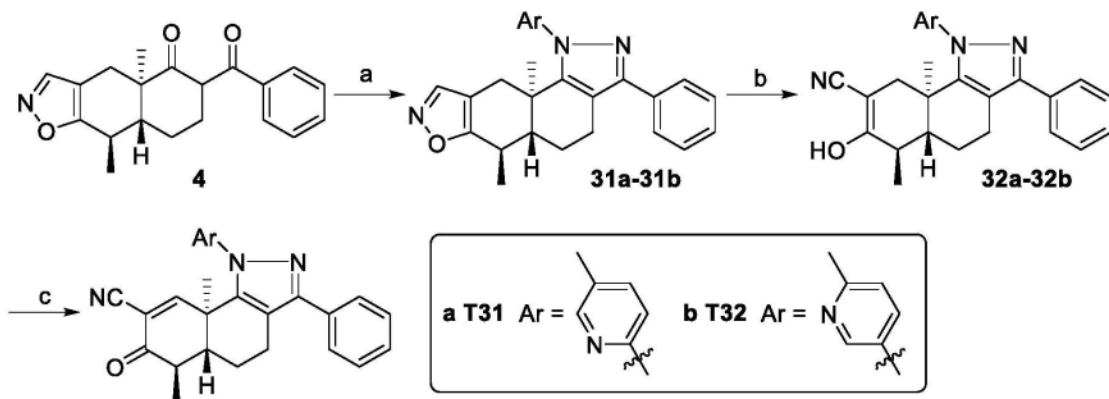
[0502] 试剂和条件: a) $\text{ArNHNH}_2 \cdot x\text{HCl}$, EtOH , 微波; b) 条件A: K_2CO_3 , MeOH , 室温; 或条件B: NaOMe , MeOH , 55°C ; c) 条件A: DBDMH , DMF , 0°C ; 吡啶, 55°C ; 或条件B: DDQ , 甲苯, 85°C 。

[0503] 方案8



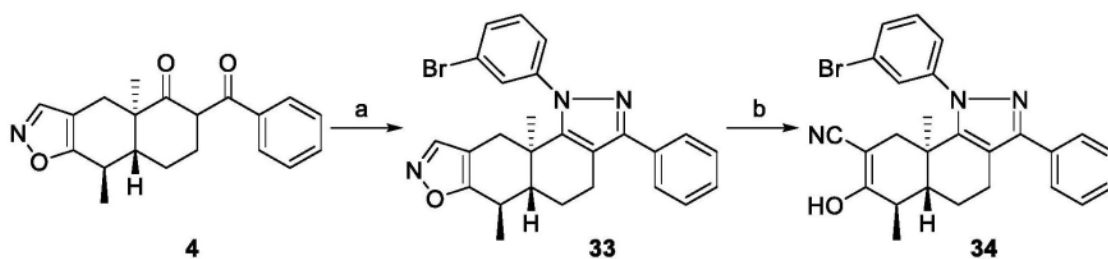
[0505] 试剂和条件: a) 3-胍基四氢噻吩1,1-二氧化物二盐酸盐, EtOH, 微波, 120°C; b) K_2CO_3 , MeOH, THF, 室温; c) DBDMH, DMF, 0°C; 吡啶, 55°C。

[0506] 方案9

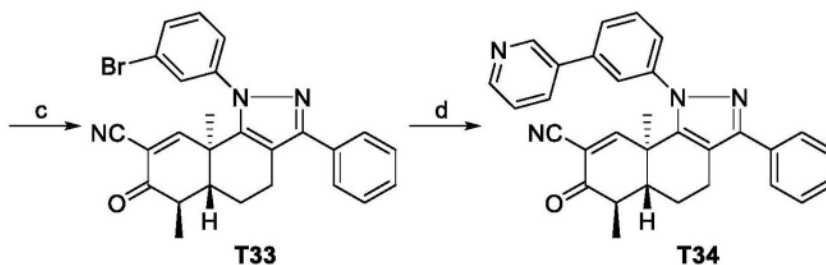


[0508] 试剂和条件: a) $ArNHNH_2 \cdot HCl$, EtOH, 微波; b) 条件A (对于32a): NaOMe, MeOH, 55°C; 或条件B (对于32b): K_2CO_3 , MeOH, 室温; c) DBDMH, DMF, 0°C; 吡啶, 55°C。

[0509] 方案10

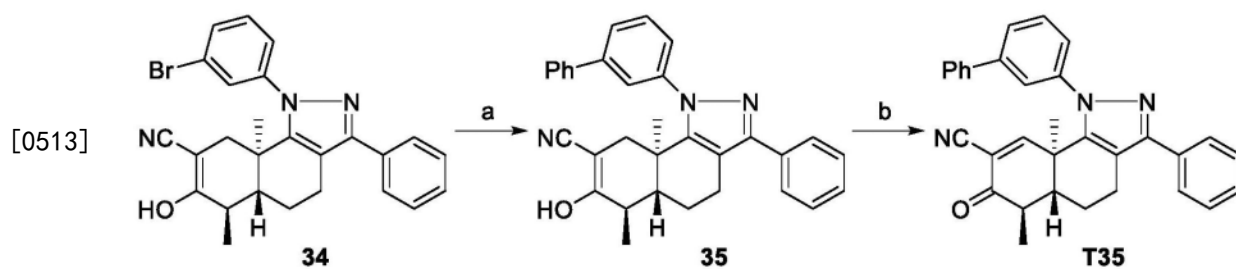


[0510]



[0511] 试剂和条件: a) 3-BrPhNHNH₂ · HCl, EtOH, 微波, 120 °C; b) NaOMe, MeOH, 55 °C; c) DBDMH, DMF, 0 °C; d) 吡啶, 55 °C; e) 3-吡啶基硼酸, K₃PO₄, Pd(PPh₃)₄, 1,4-二氧杂环己烷, DMF, 90 °C。

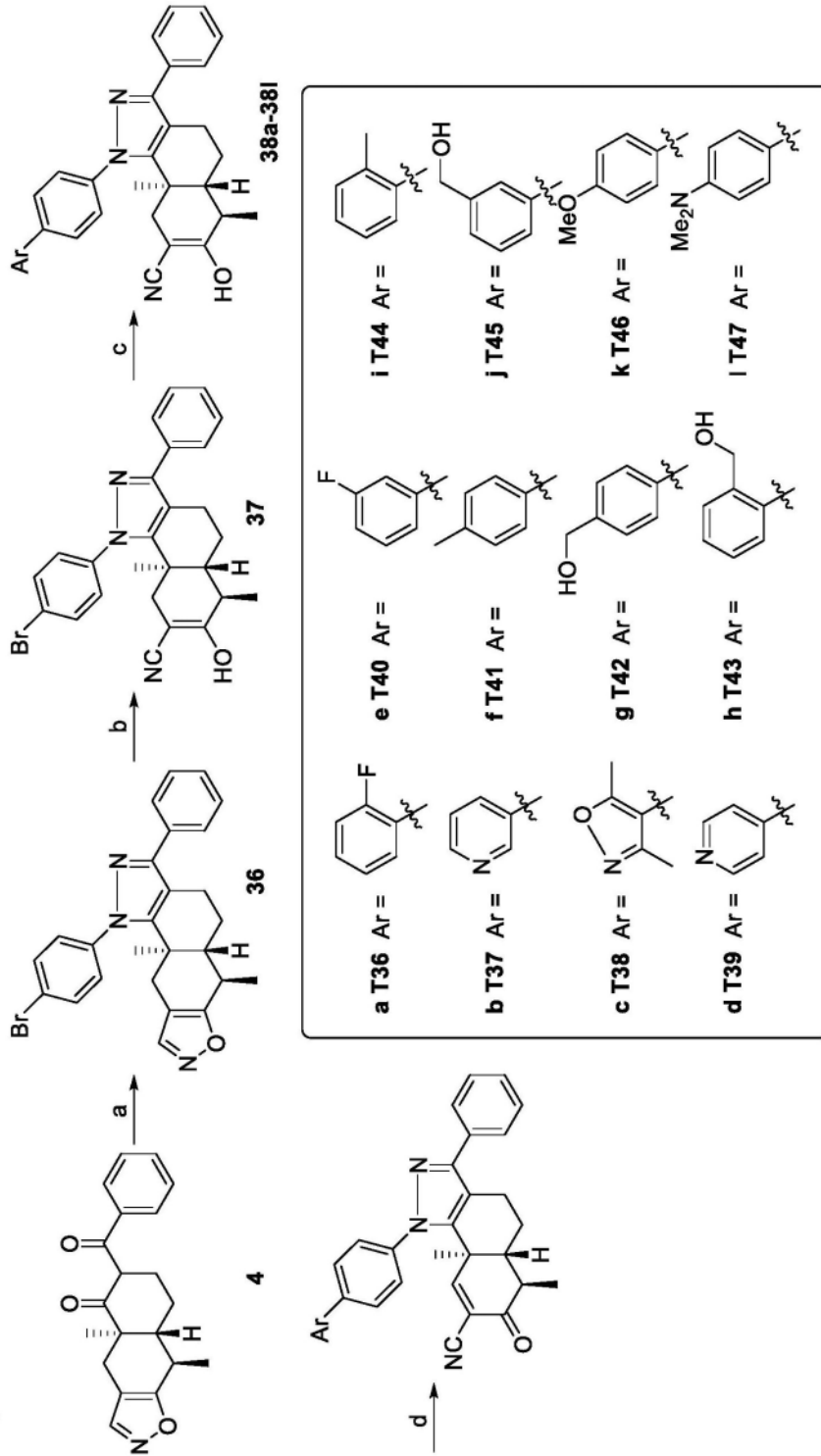
[0512] 方案11



[0514] 试剂和条件: a) PhB(OH)₂, K₃PO₄, Pd(PPh₃)₄, 1,4-二氧杂环己烷, DMF, 90 °C; b) DBDMH, DMF, 0 °C; c) 吡啶, 55 °C。

方案 12

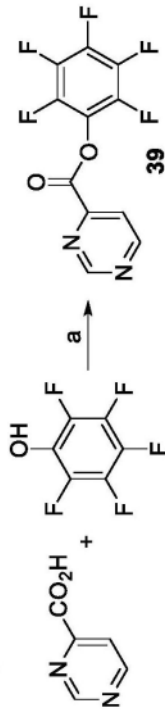
[0515]



试剂和条件: a) 4-BrPhNHNH₂·HCl, EtOH, 微波, 120°C; b) NaOMe, MeOH, 55°C; c) ArB(OH)₂, K₃PO₄, Pd(PPh₃)₄, 1,4-二氧杂环己烷, DMF, 90°C; d) DBDMH, DMF, 0°C; 吡啶, 55°C。

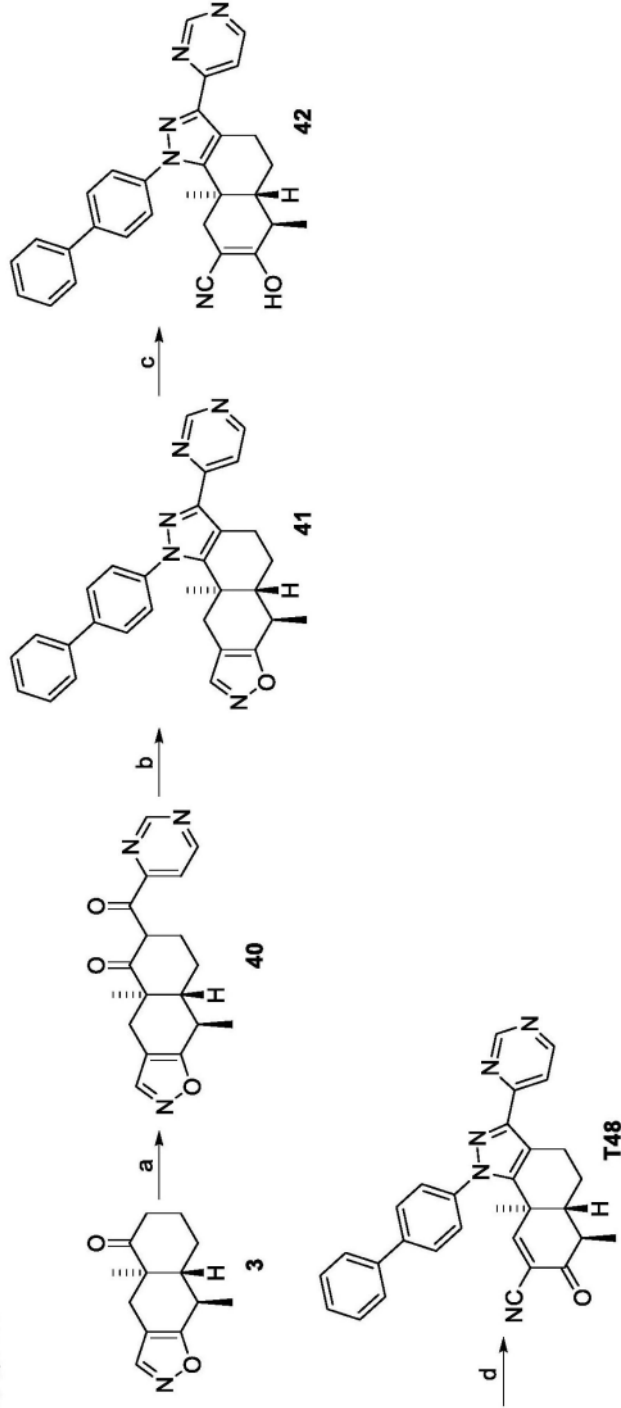
[0516]

方案 13



试剂和条件: a) DCC, 1,4-二氧杂环己烷, 室温。

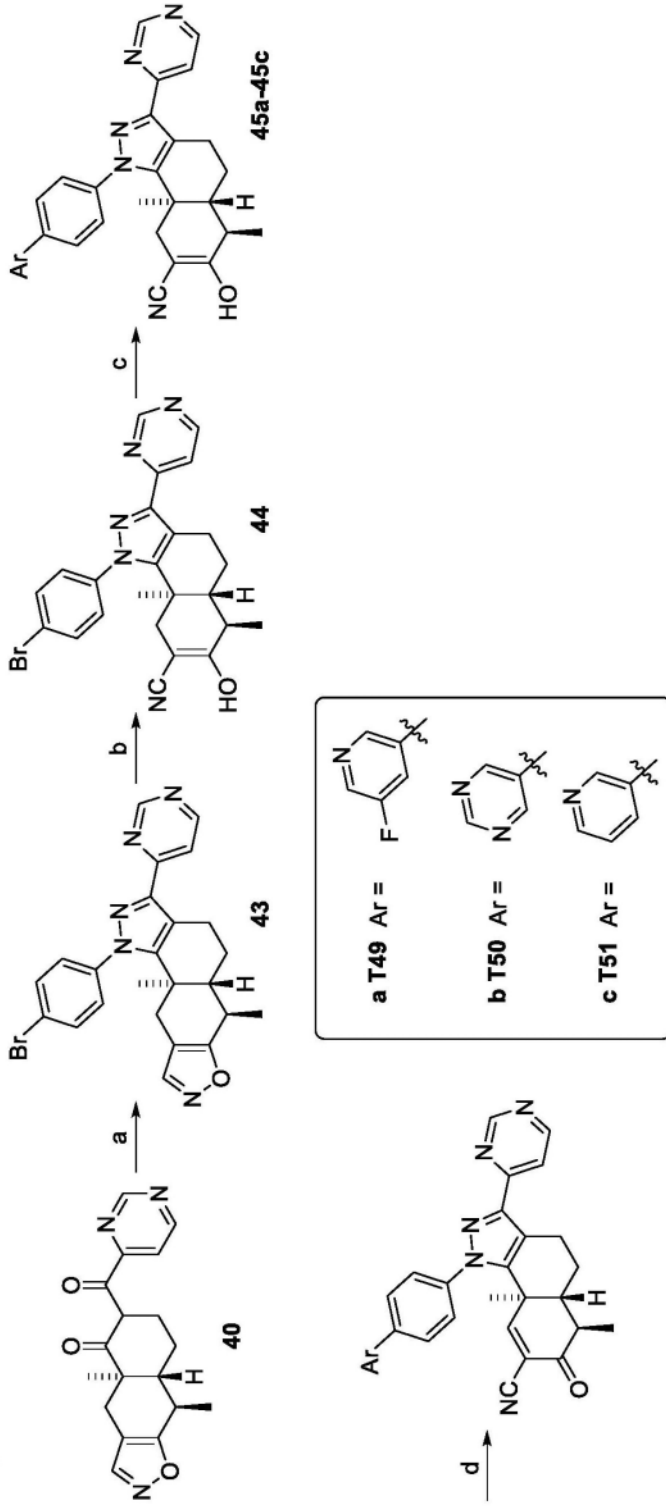
方案 14



试剂和条件: a) 39, MgBr₂·OEt₂, DIPEA, CH₂Cl₂, 室温; b) 联苯-4-基胍盐酸盐, EtOH, 微波, 120°C; c) K₂CO₃, MeOH, 室温; d) DBDMH, DMF, 0°C; 吡啶, 60°C。

[0517]

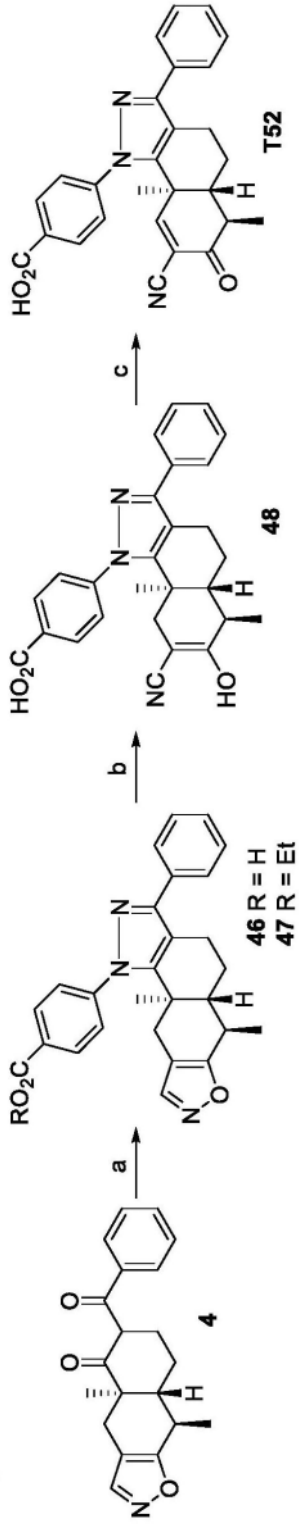
方案 15



试剂和条件: a) (4-溴苯基)脒盐酸盐, EtOH, 微波, 100°C; b) K₂CO₃, MeOH, 室温; c) ArB(OH)₂, K₃PO₄, Pd(PPh₃)₄, 1,4-二氧杂环己烷, DMF, 90°C; d) DBDMH, DMF, 0°C; 吡啶, 60°C。

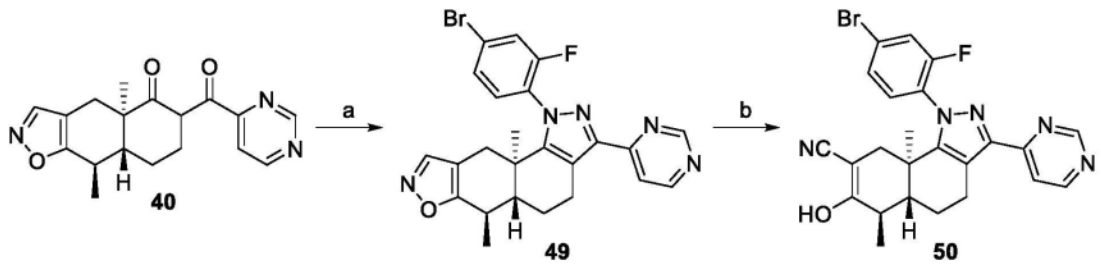
[0518]

方案 16

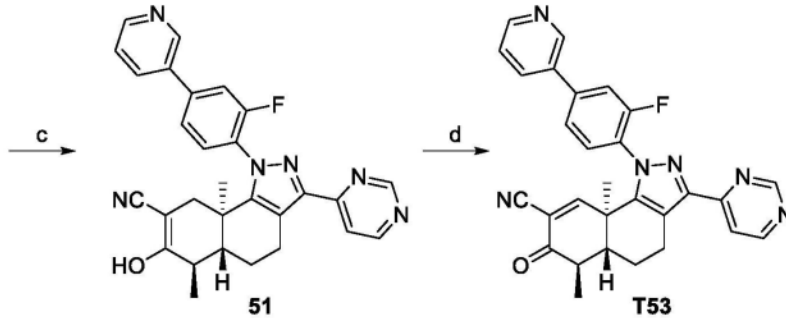


试剂和条件: a) 4-胂基苯甲酸盐酸盐, EtOH, 微波, 120°C; b) NaOMe, MeOH, 55°C; c) DBDMH, DMF, 0°C; 吡啶, 55°C。

[0519] 方案17

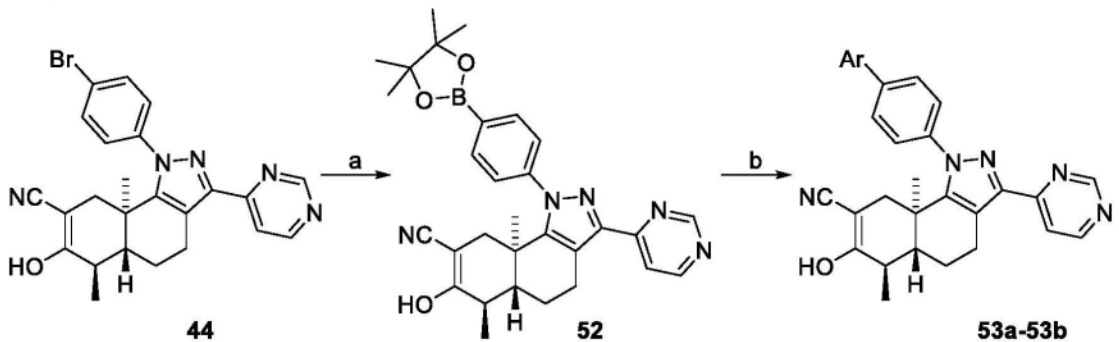


[0520]

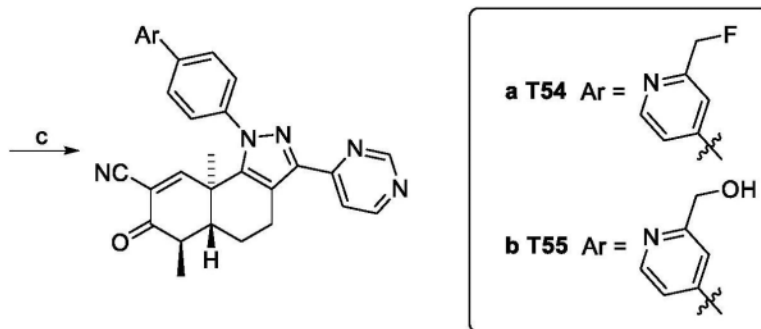


[0521] 试剂和条件: a) 4-Br-2-F-PhNHNH₂ · HCl, EtOH, 100 °C; b) K₂CO₃, MeOH, 室温; c) 吡啶-3-硼酸, K₃PO₄, Pd(PPh₃)₄, 1,4-二氧杂环己烷, DMF, 微波, 90 °C; d) DBDMH, DMF, 0 °C; 吡啶, 55 °C。

[0522] 方案18



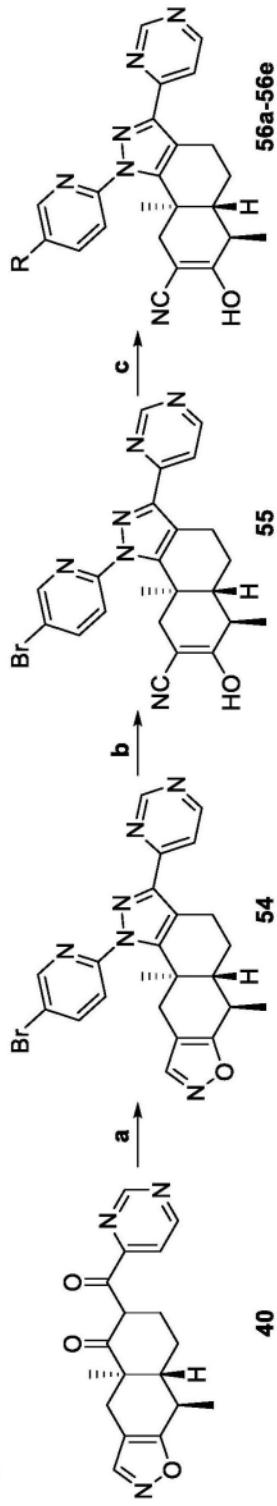
[0523]



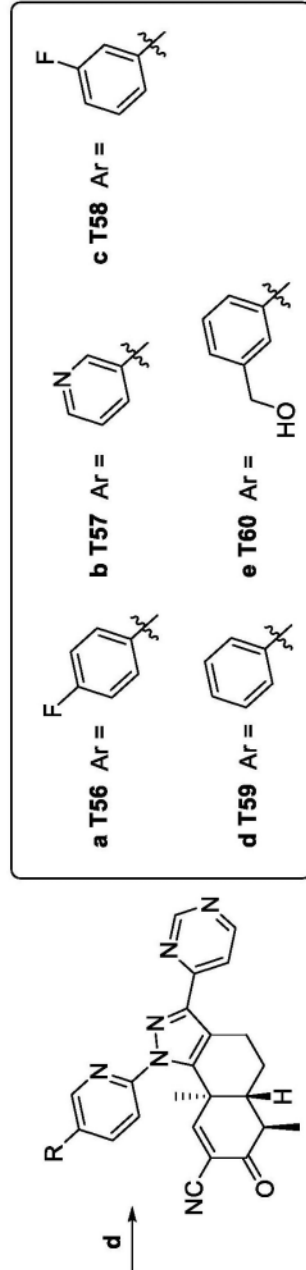
[0524] 试剂和条件: a) 双戊酰二硼, KOAc, Pd(dppf)Cl₂, 1,4-二氧杂环己烷, 100 °C; b) ArBr, K₃PO₄, Pd(PPh₃)₄, 1,4-二氧杂环己烷, DMF, 100 °C; c) DBDMH, DMF, 0 °C; 吡啶, 60 °C。

[0525]

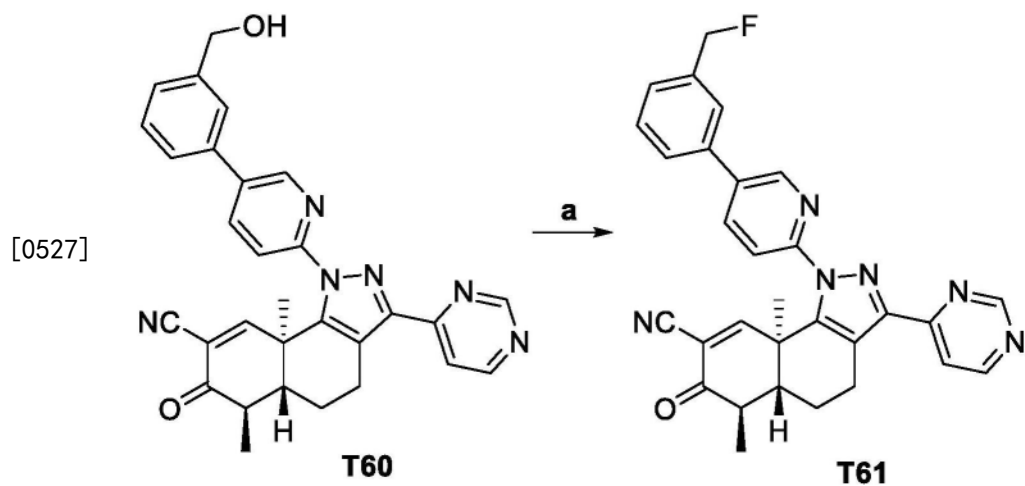
方案 19



[0526] 方案20

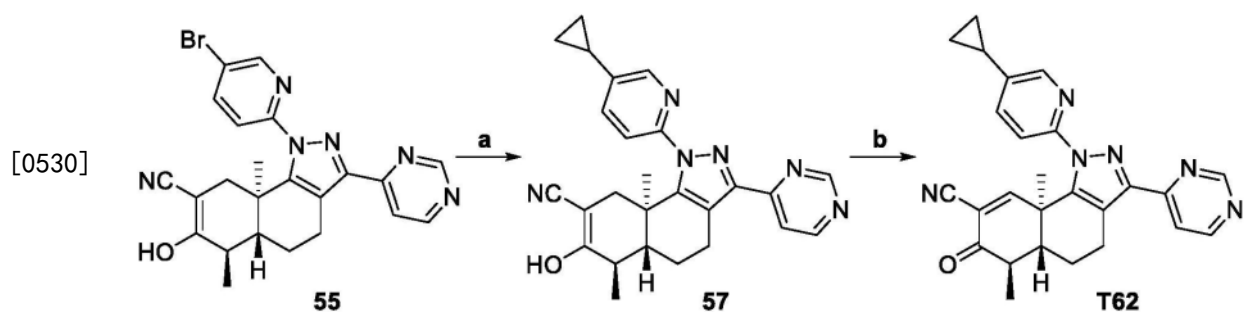


试剂和条件: a) i) 5-溴-2-胍基吡啶盐酸盐, EtOH, 微波, 100°C; b) K₂CO₃, MeOH, 室温; c) 芳基硼酸, K₃PO₄, Pd(PPh₃)₄, 1,4-二氧杂环己烷, DMF, 90°C; d) Br₂ 在 CH₂Cl₂ (对于 T56-T59) 或 DBDMH (对于 T60) 中, DMF, 0°C; 吡啶, 60°C。



[0528] 试剂和条件:a) DAST, CH_2Cl_2 , -78°C 。

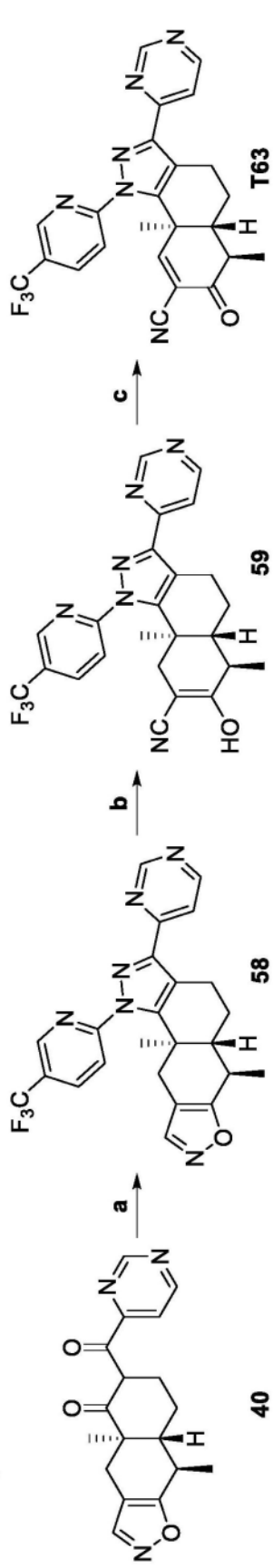
[0529] 方案21



[0531] 试剂和条件:a) 环丙基三氟硼酸钾, K_3PO_4 , RuPhos, 甲苯, 水, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 95°C ; b) DBDMH, DMF, 0°C ; 吡啶, 60°C 。

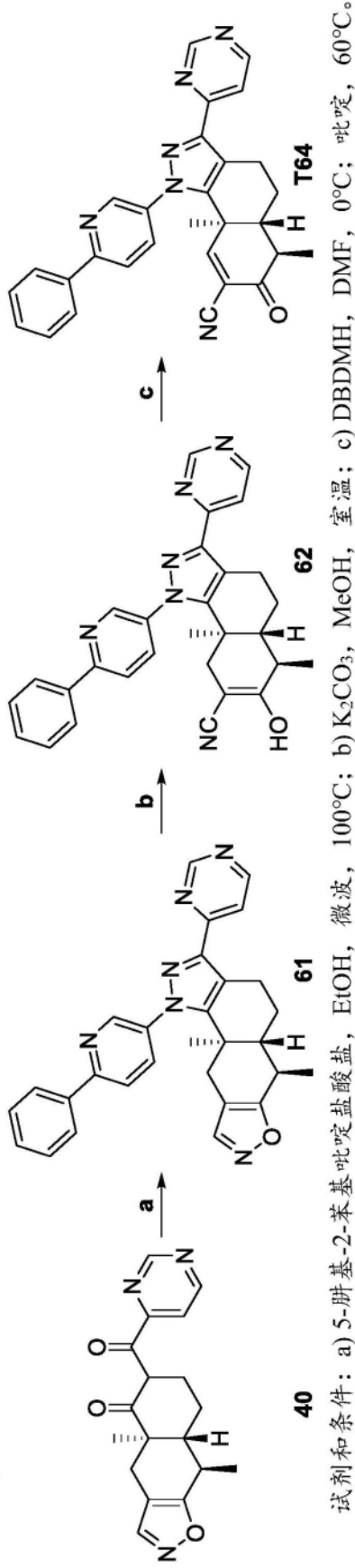
[0532]

方案 22



试剂和条件: a) 2-胍基-5-(三氟甲基)吡啶, 4 N 的 HCl 在 1,4-二氧杂环己烷中的溶液, EtOH, 微波, 100°C; b) K₂CO₃, MeOH, 室温; c) DBDMMH, DMF, 0°C; 吡啶, 60°C。

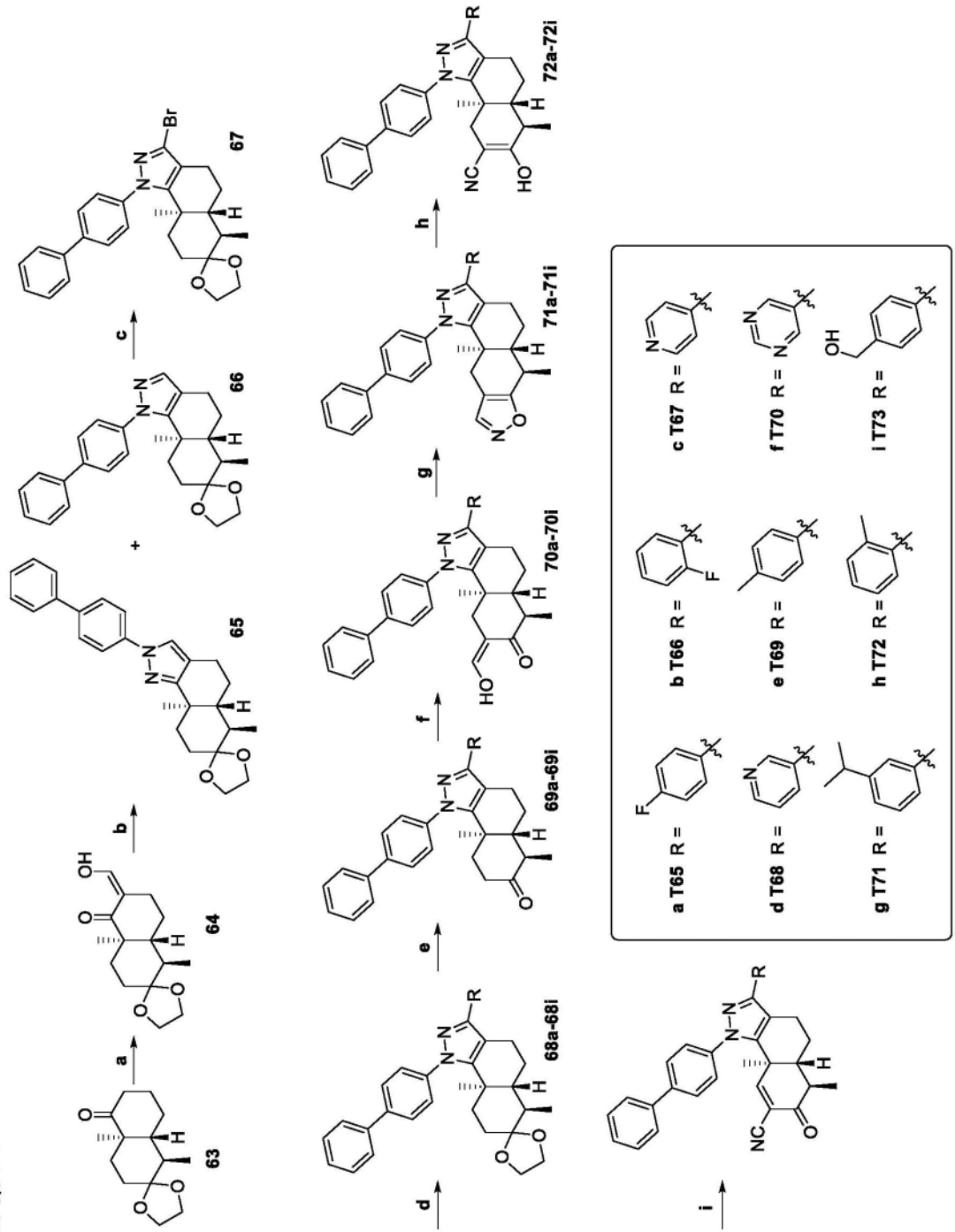
方案 23



试剂和条件: a) 5-胍基-2-苯基吡啶盐酸盐, EtOH, 微波, 100°C; b) K₂CO₃, MeOH, 室温; c) DBDMMH, DMF, 0°C; 吡啶, 60°C。

[0533]

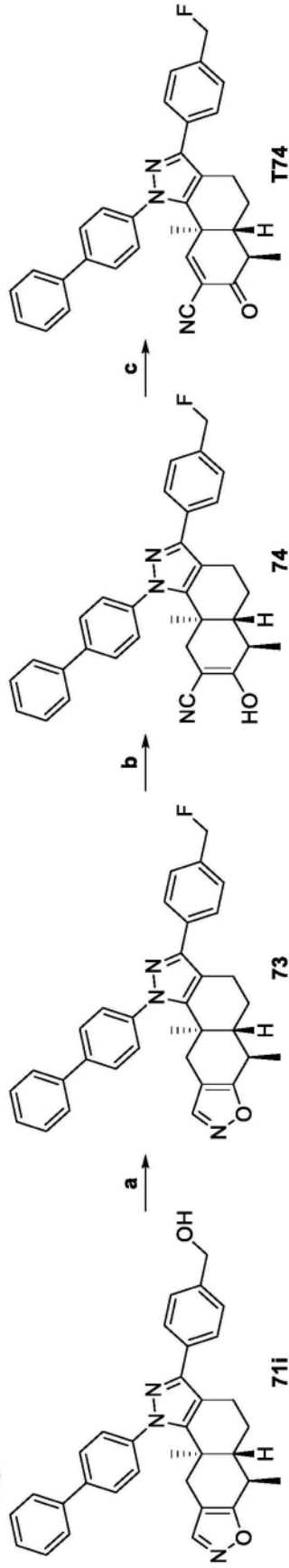
方案 24



[0534]

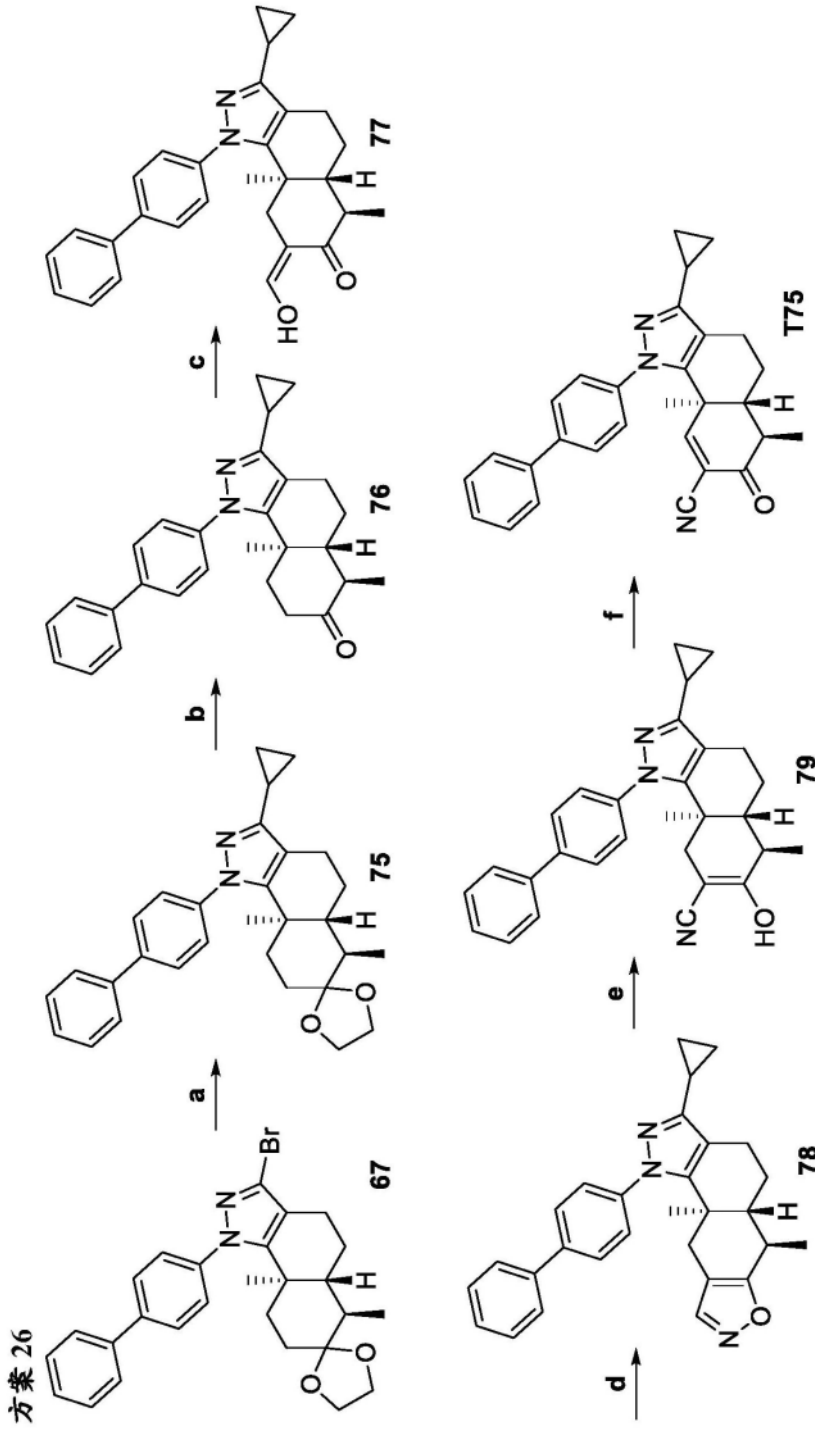
试剂和条件: a) HCO_2Et , NaOMe , MeOH , 苯, 室温; b) 联苯-4-基肼, AcOH , EtOH , 室温; c) Br_2 , Na_2CO_3 , CH_2Cl_2 , -10°C ; d) 芳基硼酸, K_3PO_4 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 1,4-二氧杂环己烷, DMF ; e) 3 N 的 HCl 水溶液, MeOH , 室温; f) HCO_2Et , NaOMe , MeOH , 室温; g) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, AcOH , EtOH , 60°C ; h) K_2CO_3 , MeOH , 室温; i) DBDMH , DMF , 0°C ; 吡啶, 60°C 。

方案 25



试剂和条件: a) DAST , CH_2Cl_2 , 0°C ; b) K_2CO_3 , MeOH , 室温; c) DBDMH , DMF , 0°C ; 吡啶, 60°C 。

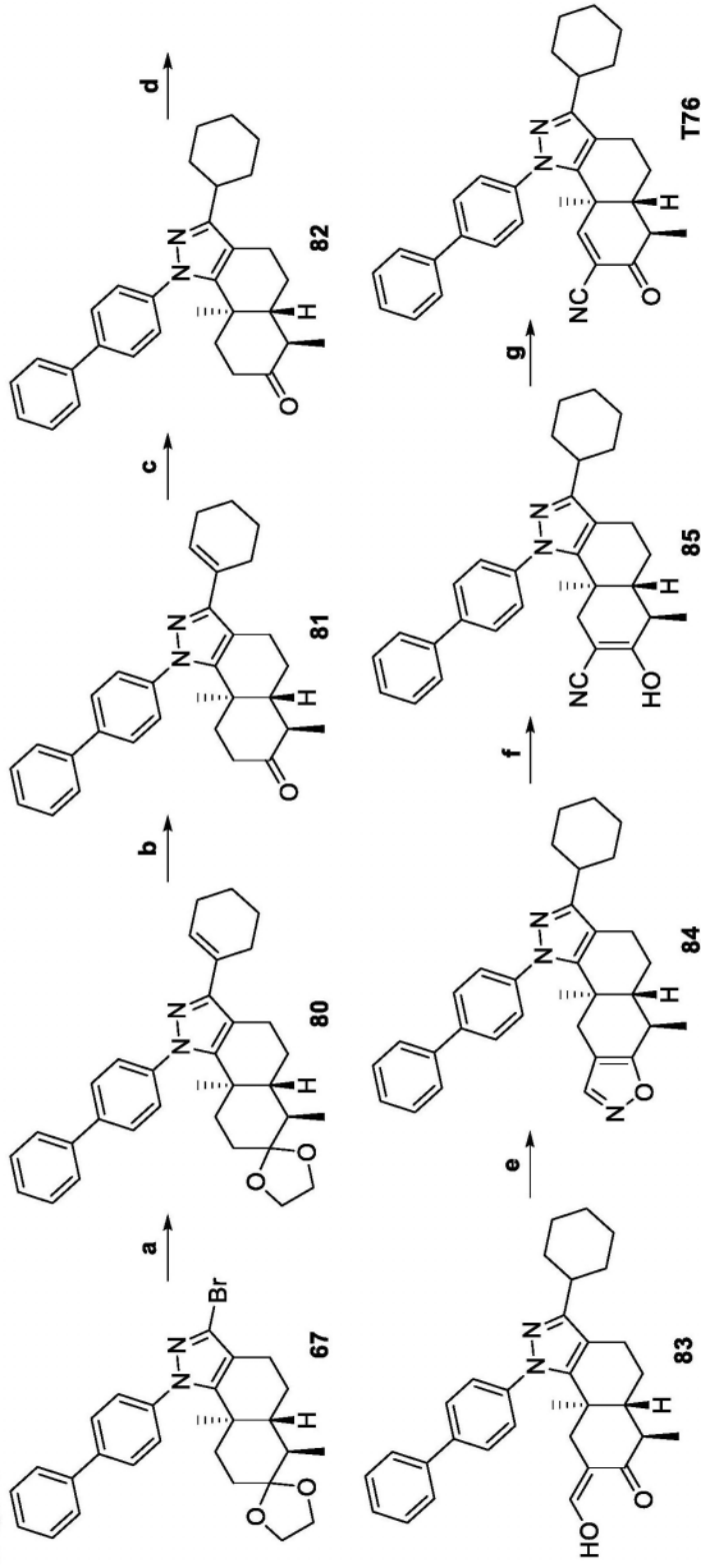
[0535]



试剂和条件: a) 环丙基三氟硼酸钾, K_3PO_4 , RuPhos, 甲苯, 水, $Pd(OAc)_2$, $125^\circ C$; b) 3 N 的 HCl 水溶液, MeOH, 室温; c) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, 室温; d) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, $60^\circ C$; e) K_2CO_3 , MeOH, 室温; f) DBDMH, DMF, $0^\circ C$; 吡啶, $60^\circ C$ 。

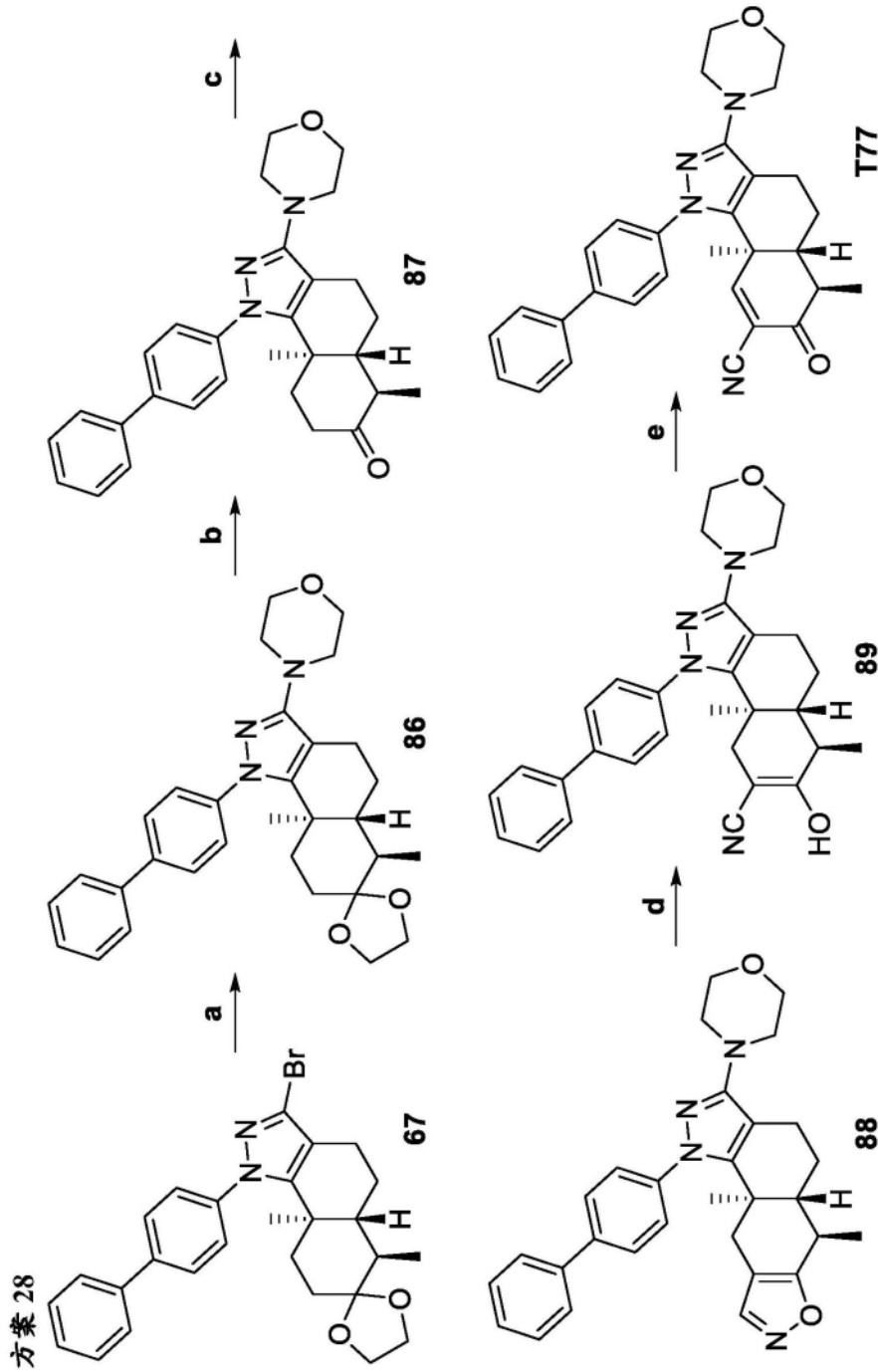
[0536]

方案 27



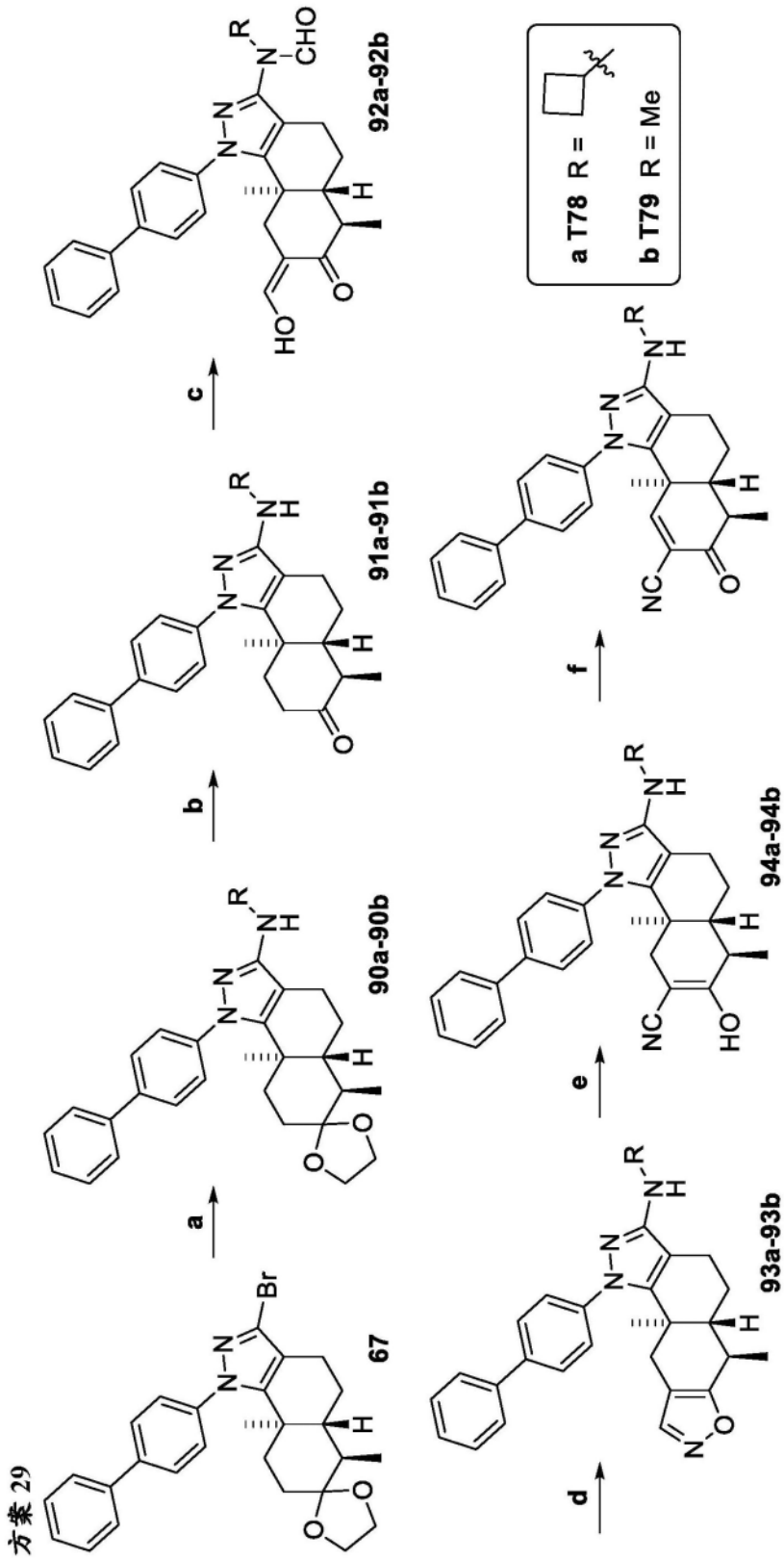
试剂和条件: a) 1-环己烯-1-基-硼酸频哪醇酯, K_3PO_4 , $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-二氧杂环己烷, $100^\circ C$; b) 3 N 的 HCl 水溶液, MeOH, 室温; c) H_2 , 10%Pd/C, EtOAc, 室温; d) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, 室温; e) $NH_2OH \cdot HCl$, AcOH, EtOH, $60^\circ C$; f) K_2CO_3 , MeOH, 室温; g) DBDMH, DMF, $0^\circ C$; 吡啶, $60^\circ C$ 。

[0537]



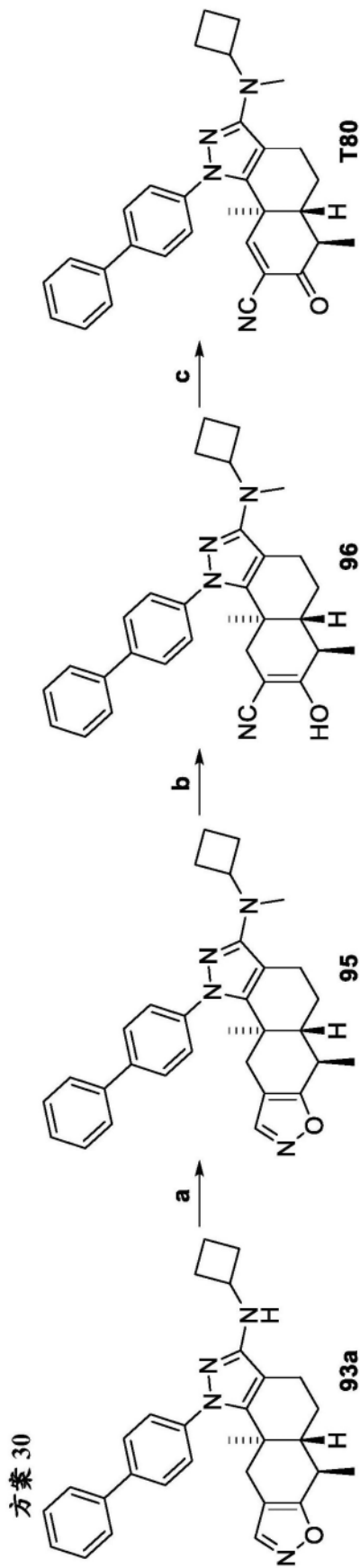
试剂和条件: a) 吗啉, *t*-BuXPhosPd-G3, XPhos, NaOBu^t, 1,4-二氧杂环己烷, 120°C; b) 3 N 的 HCl 水溶液, THF, 室温至 50°C; c) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, 室温; 6 N 的 HCl 水溶液, NH₂OH·HCl, EtOH, 55°C; d) K₂CO₃, MeOH, 室温; e) DBDMH, DMF, 0°C; 吡啶, 60°C。

[0538]



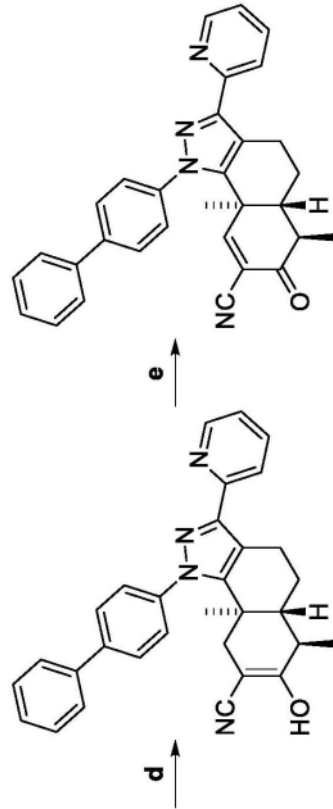
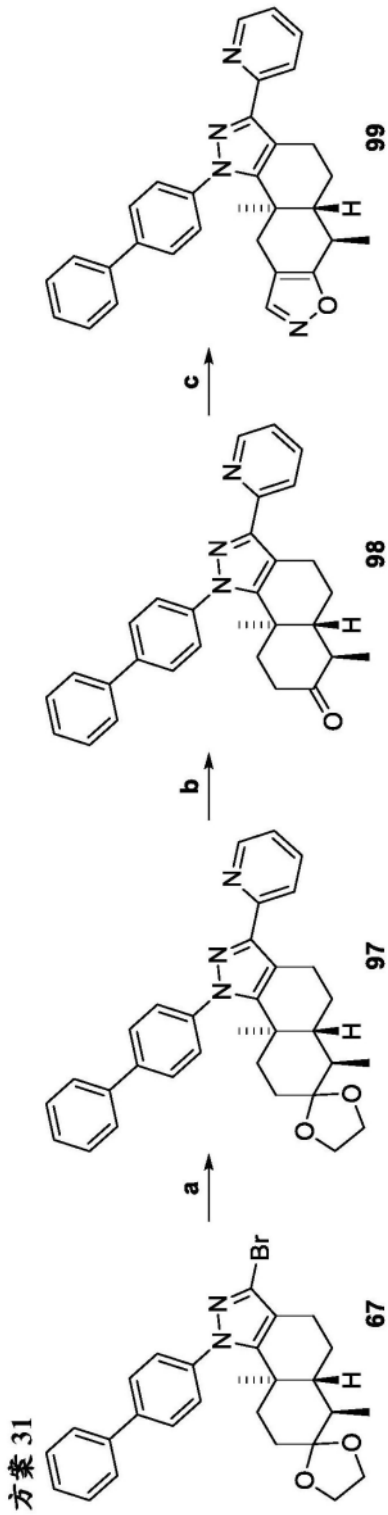
试剂和条件: a) 环丁基胺 (对于 90a) 或 MeNH₂·HCl (对于 90b) 或 MeNH₂·HCl (对于 90b), t-BuXPhosPd-G3, XPhos, NaOBu^t, 1,4-二氧杂环己烷, 120°C; b) 3 N 的 HCl 水溶液, THF, 室温; c) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, 室温; d) NH₂OH·HCl, 6 N 的 HCl 水溶液, EtOH, 55°C; e) K₂CO₃, MeOH, 室温; f) DBDMMH, DMF, 0°C; 吡啶, 60°C。

[0539]



试剂和条件: a) HCO₂H, 37%的HCHO水溶液, 1,4-二氧杂环己烷, 85°C; b) K₂CO₃, MeOH, 室温; c) DBDMH, DMF, 0°C; 吡啶, 60°C。

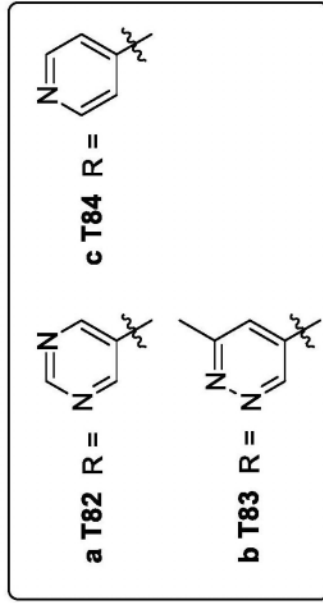
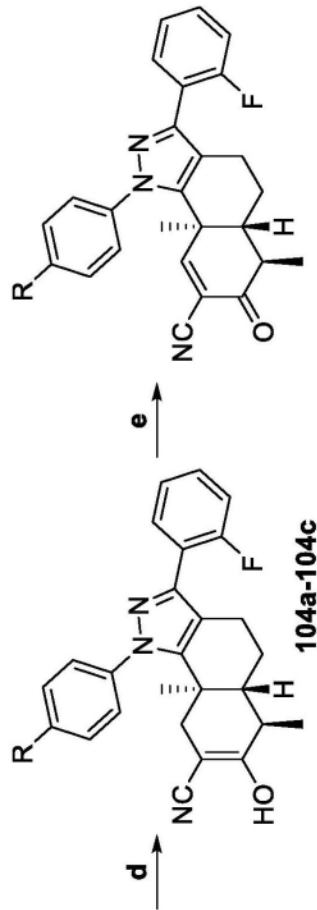
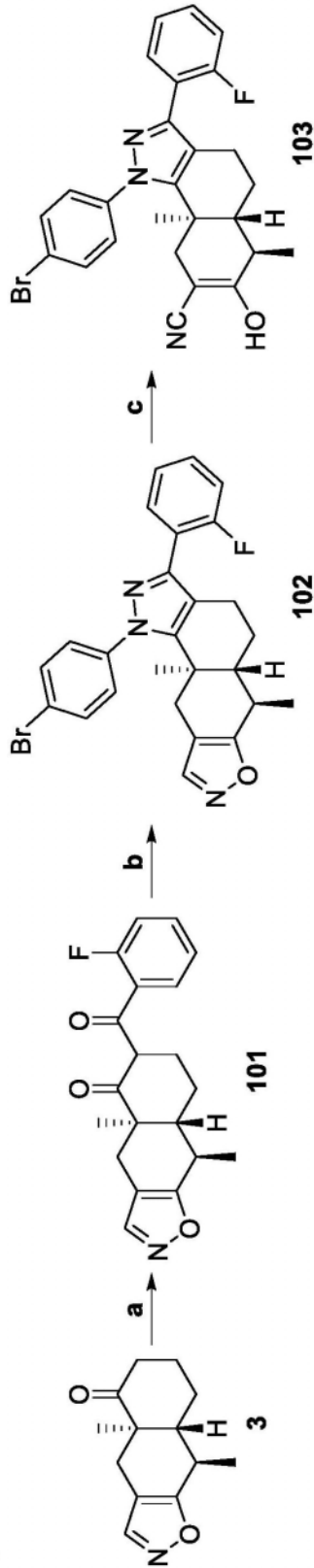
[0540]



试剂和条件: a) 2-三-正丁基锡烷基吡啶, t-BuXPhosPd-G3, XPhos, NaOBu^t, 1,4-二氧杂环己烷, 150°C; b) 3 N 的 HCl 水溶液, THF, 室温; c) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, 室温; 6 N 的 HCl 水溶液, NH₂OH·HCl, EtOH, 55°C; d) K₂CO₃, MeOH, 室温; e) DBDMH, DMF, 0°C; 吡啶, 60°C。

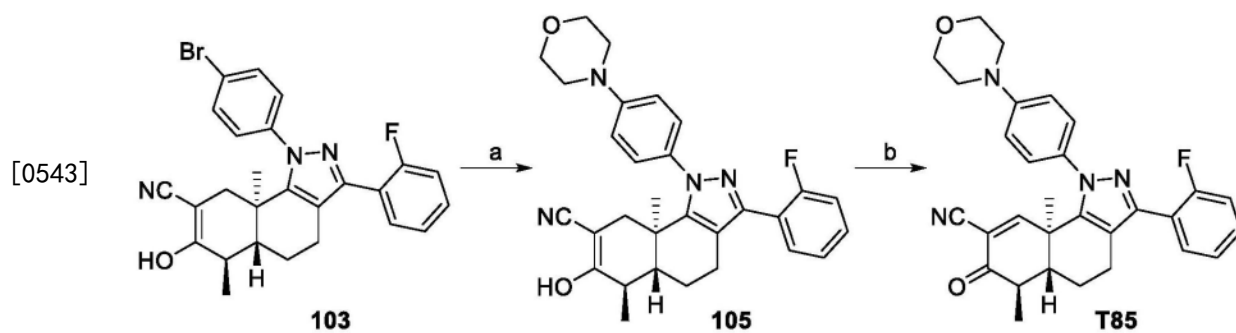
[0541]

方案 32



试剂和条件: a) 2-氟苯甲酰氯, $MgBr_2 \cdot Et_2O$, DIPEA, CH_2Cl_2 , 室温; b) 4-溴-苯基胍盐酸盐, EtOH, 微波, $120^\circ C$; c) K_2CO_3 , MeOH, 室温; d) 芳基硼酸(或芳基硼酸频哪醇酯), K_3PO_4 (或 K_2CO_3), 钨催化剂, 1,4-二氧杂环己烷/DMF, $90^\circ C$; e) Br_2 , DMF, $0^\circ C$; 吡啶, $60^\circ C$ 。

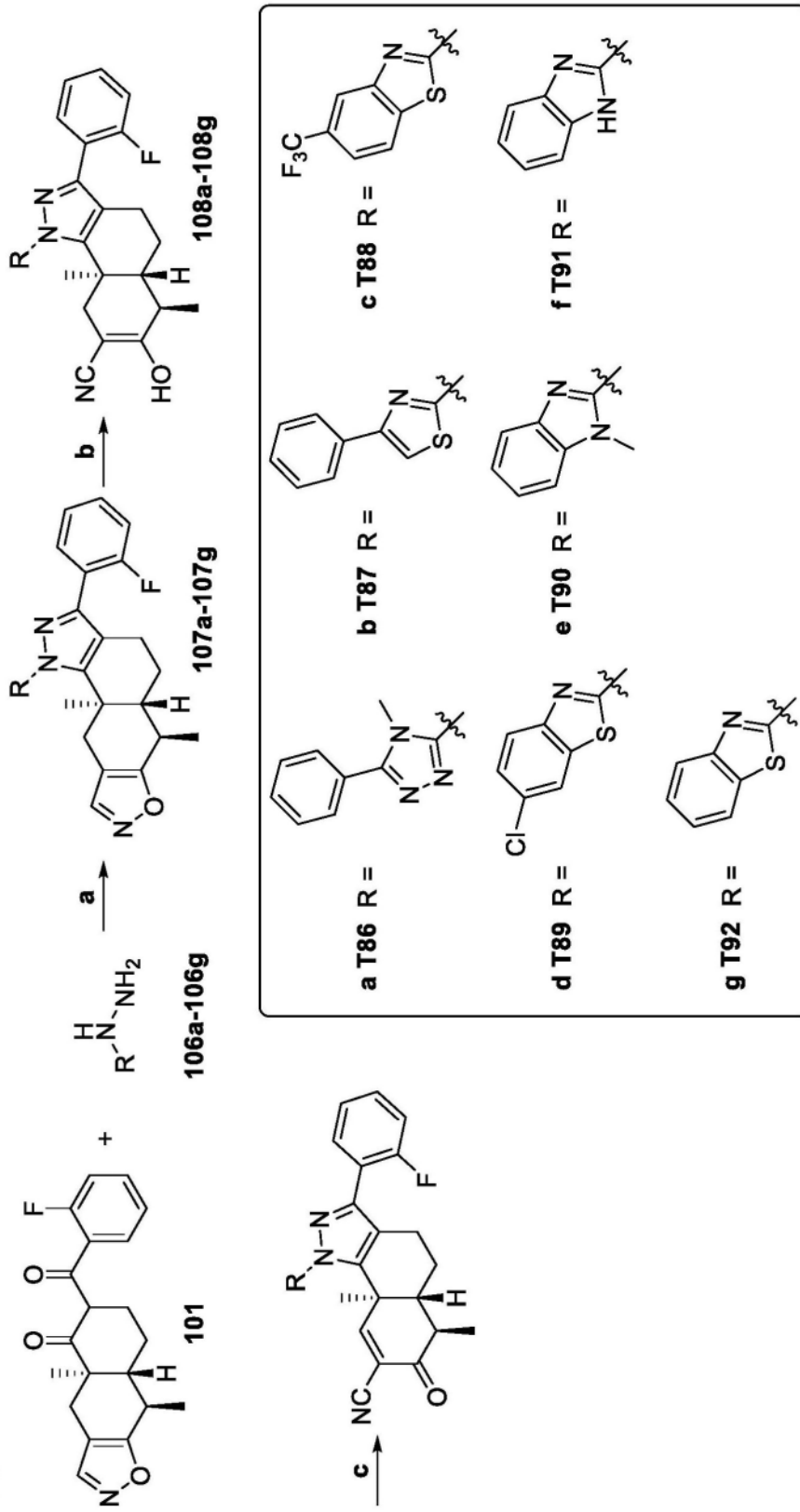
[0542] 方案33



[0544] 试剂和条件:a) 吗啉, *t*-BuXPhosPd-G3, XPhos, NaOBu^t, 1,4-二氧杂环己烷, 120°C;
b) DDQ, 甲苯, 室温。

[0545]

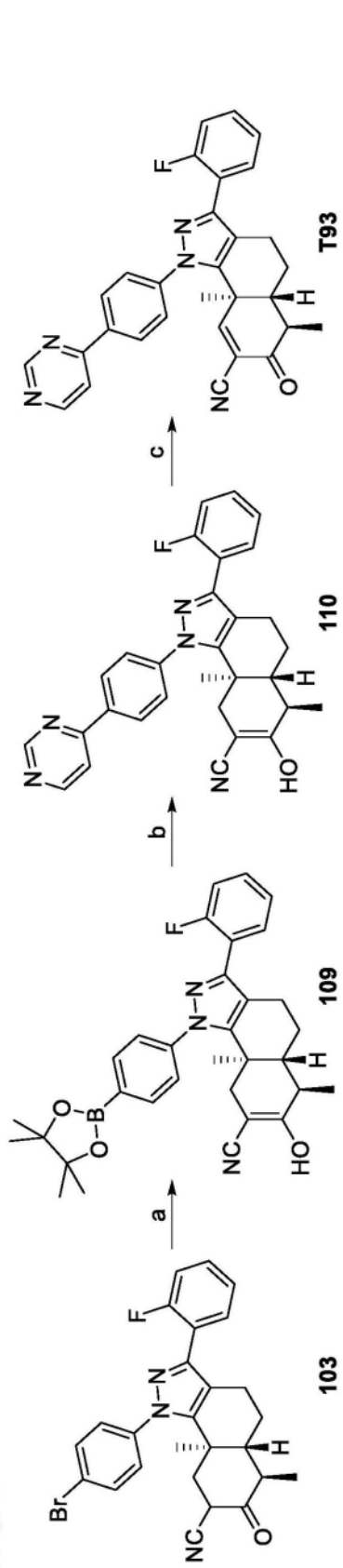
方案 34



试剂和条件: a) 12 N 的 HCl 水溶液, EtOH, 微波, 100°C; b) K₂CO₃, MeOH, 室温; c) DBDMMH, DMF, 0°C; 吡啶, 55°C.

[0546]

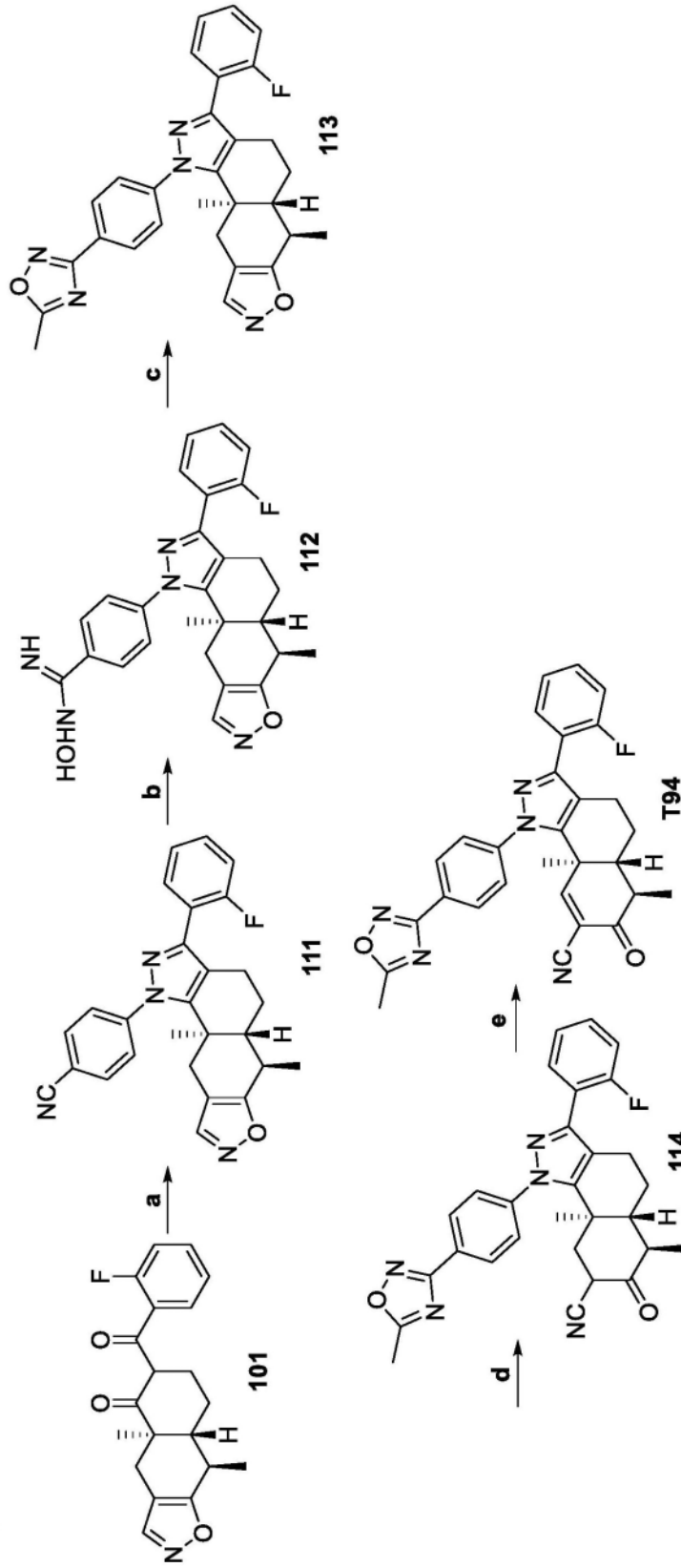
方案 35



试剂和条件: a) 双戊酰二硼, KOAc, Pd(dppf)Cl₂, 1,4-二氧杂环己烷, 100°C; b) 4-氯嘧啶, K₃PO₄, Pd(PPh₃)₄, 1,4-二氧杂环己烷, DMF, 100°C; c) DBDMH, DMF, 0°C; 吡啶, 60°C。

[0547]

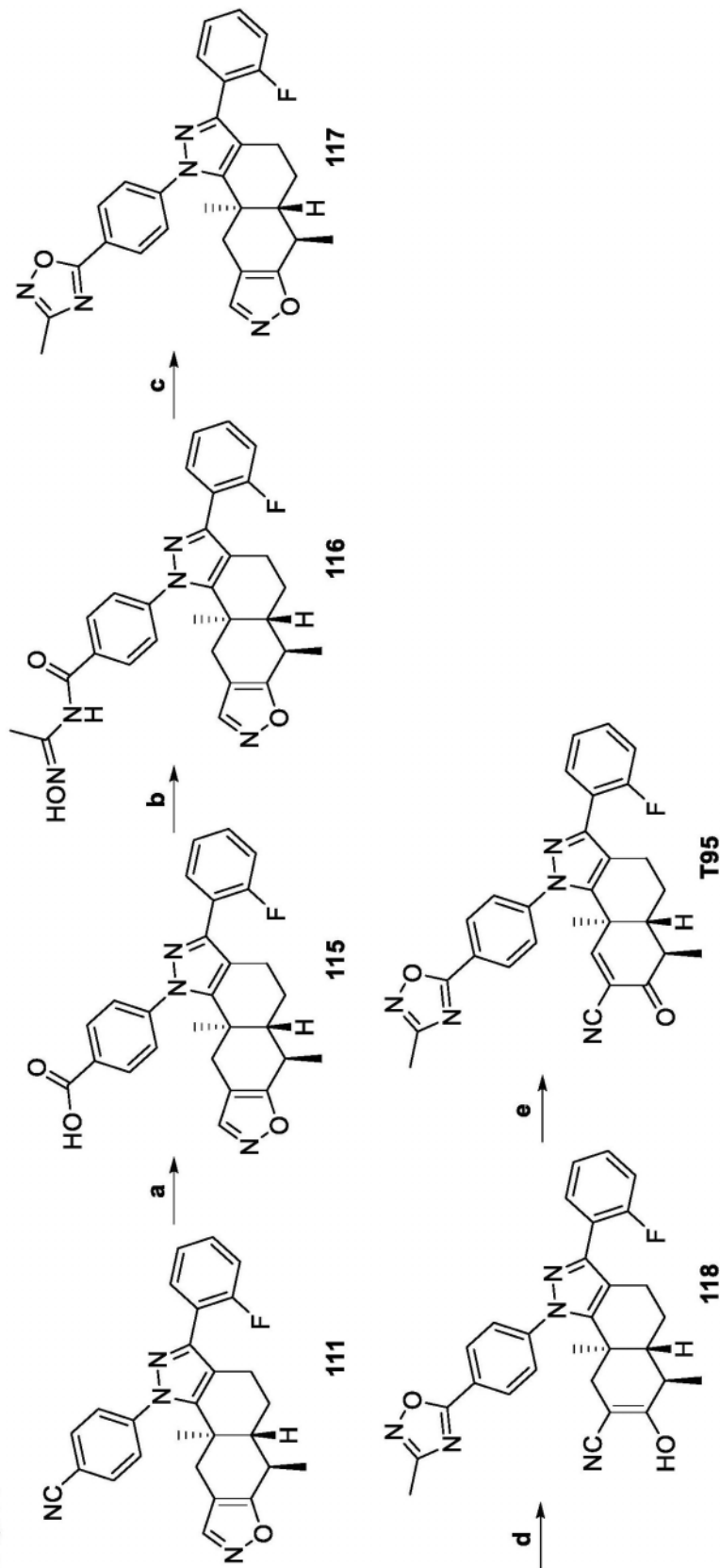
方案 36



试剂和条件: a) 4-氟基苯基胂酸盐, EtOH, 微波, 120°C; b) NH₂OH 水溶液, EtOH, 50°C; c) 二甲基乙酰胺二甲基缩醛, 1,4-二氧杂环己烷, 60°C; d) K₂CO₃, MeOH, 室温; e) Br₂, CH₂Cl₂, DMF, 0°C; 吡啶, 60°C。

[0548]

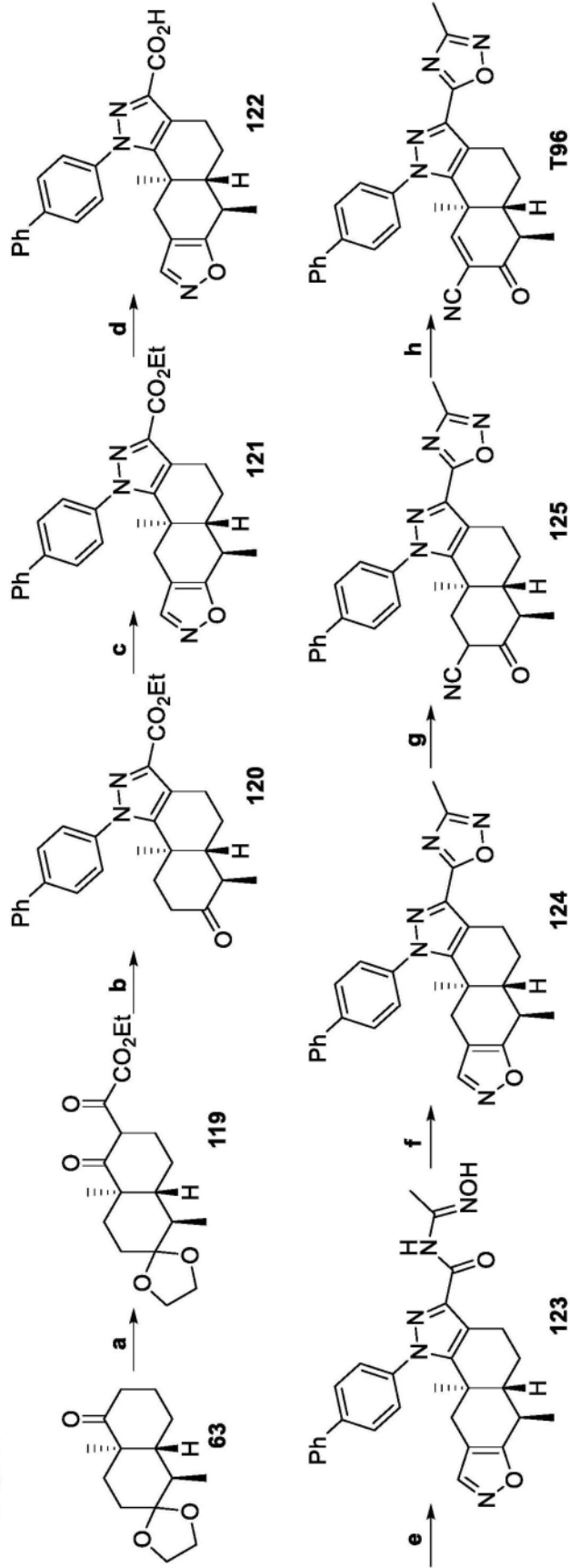
方案 37



试剂和条件: a) 50%的 H_2SO_4 水溶液, 130°C ; b) i) $(\text{COCl})_2$, CH_2Cl_2 , 0°C 至室温; ii) *N*-羟基乙脒, Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C 至室温; c) T_3P , 1,4-二氧杂环己烷, 90°C ; d) K_2CO_3 , MeOH , 室温; e) Br_2 , CH_2Cl_2 , DMF , 0°C ; 吡啶, 60°C 。

[0549]

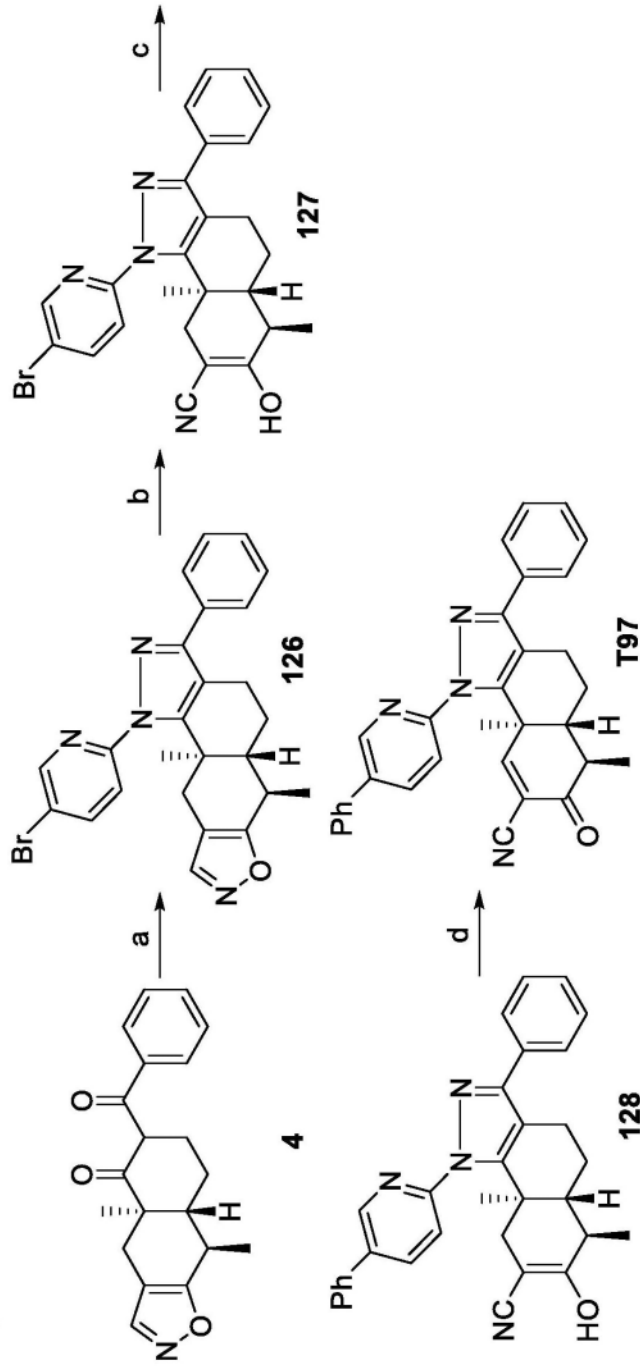
方案 38



试剂和条件: a) 草酸二乙酯, NaH, THF, 80°C; b) i) 联苯-4-基胂酸盐, EtOH, 微波, 120°C; ii) 3 N 的 HCl 水溶液, THF; c) i) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, 室温; ii) NH₂OH·HCl, EtOH, 12 N 的 HCl 水溶液, 55°C; d) 50% 的 H₂SO₄ 水溶液, 130°C; e) i) (COCl)₂, CH₂Cl₂, 0°C 至室温; ii) *N*-羟基乙脒, Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C 至室温; f) T₃P, 1,4-二氧杂环己烷, 90°C; g) K₂CO₃, MeOH, 室温; h) DBDMH, DMF, 0°C; 吡啶, 60°C。

[0550]

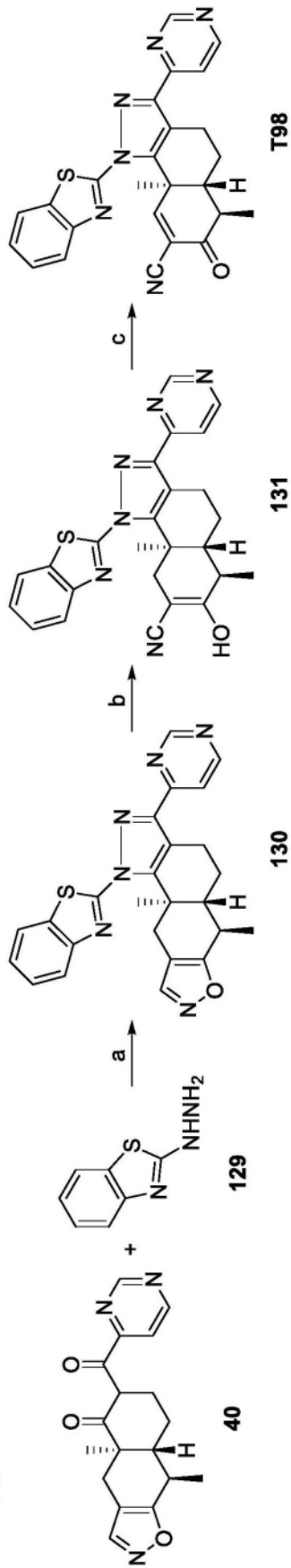
方案 39



试剂和条件: a) 5-溴-2-胍基吡啶, 6 N 的 HCl 水溶液, EtOH, 微波, 120°C; b) NaOMe, MeOH, 55°C; c) PhB(OH)₂, K₃PO₄, Pd(PPh₃)₄, 1,4-二氧杂环己烷, DMF, 90°C; d) DBDMH, DMF, 0°C; 吡啶, 55°C。

[0551]

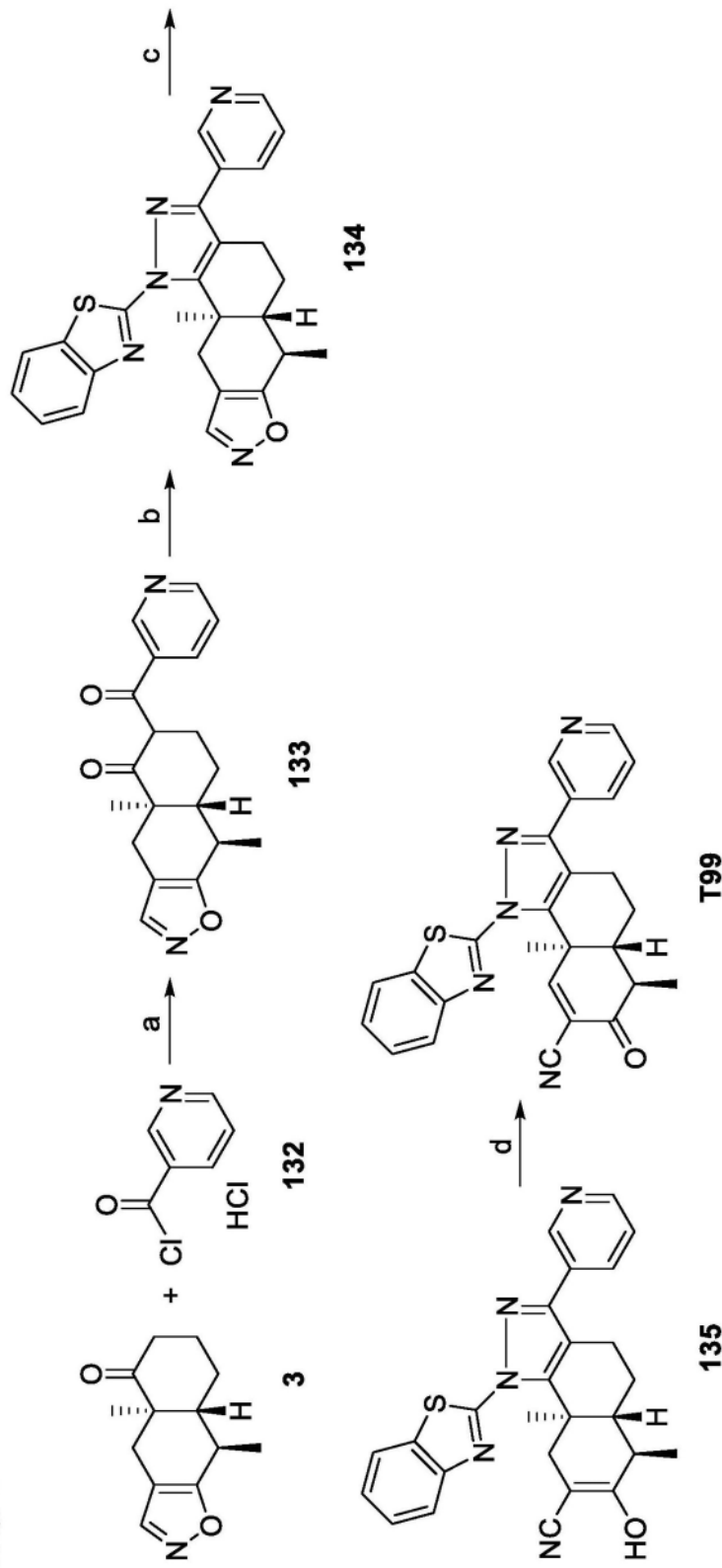
方案 40



试剂和条件: a) 12 N 的 HCl 水溶液, EtOH, 微波, 100°C; b) K₂CO₃, MeOH, 室温; c) DBDMH, DMF, 0°C; 吡啶, 55°C。

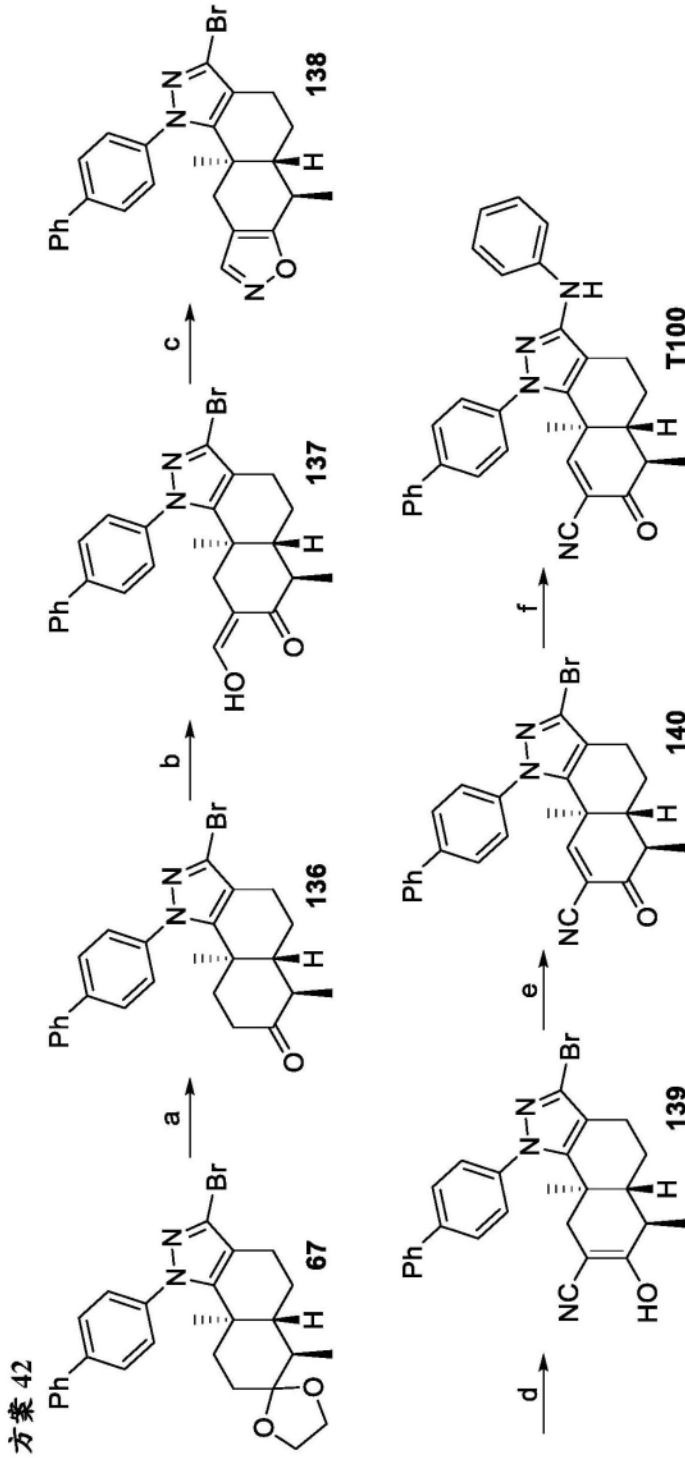
[0552]

方案 41



试剂和条件: a) $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$, DIPEA, CH_2Cl_2 , 室温; b) 12 N 的 HCl 水溶液, EtOH, 微波, 100°C ; c) K_2CO_3 , MeOH, 室温; d) DBDMH, DMF, 0°C ; 吡啶, 55°C 。

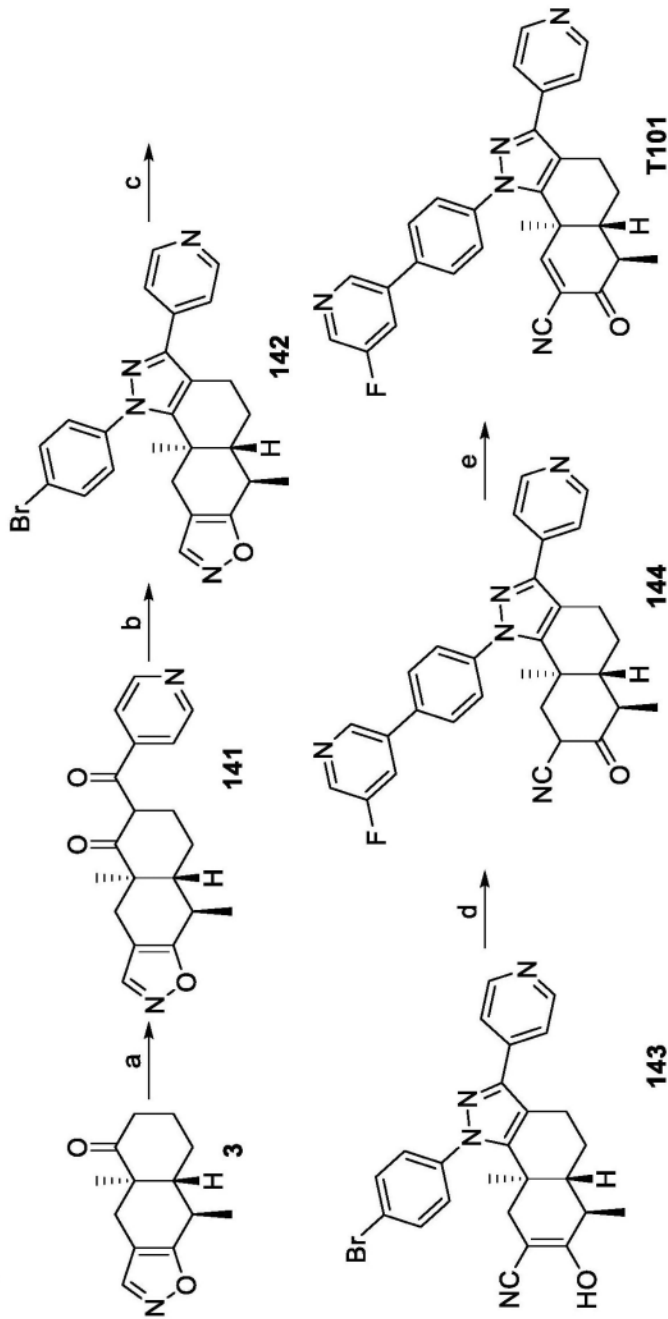
[0553]



试剂和条件: a) 6 N 的 HCl 水溶液, THF, 室温; b) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, 0°C 至室温; c) H₂NOH-HCl, 6 N 的 HCl 水溶液, EtOH, 60°C; d) K₂CO₃, MeOH, 室温; e) DBDMH, DMF, 0°C; 吡啶, 60°C; f) 苯胺, *t*-BuXPhosPd-G3, XPhos, NaOBu^t, 1,4-二氧杂环己烷, 120°C。

[0554]

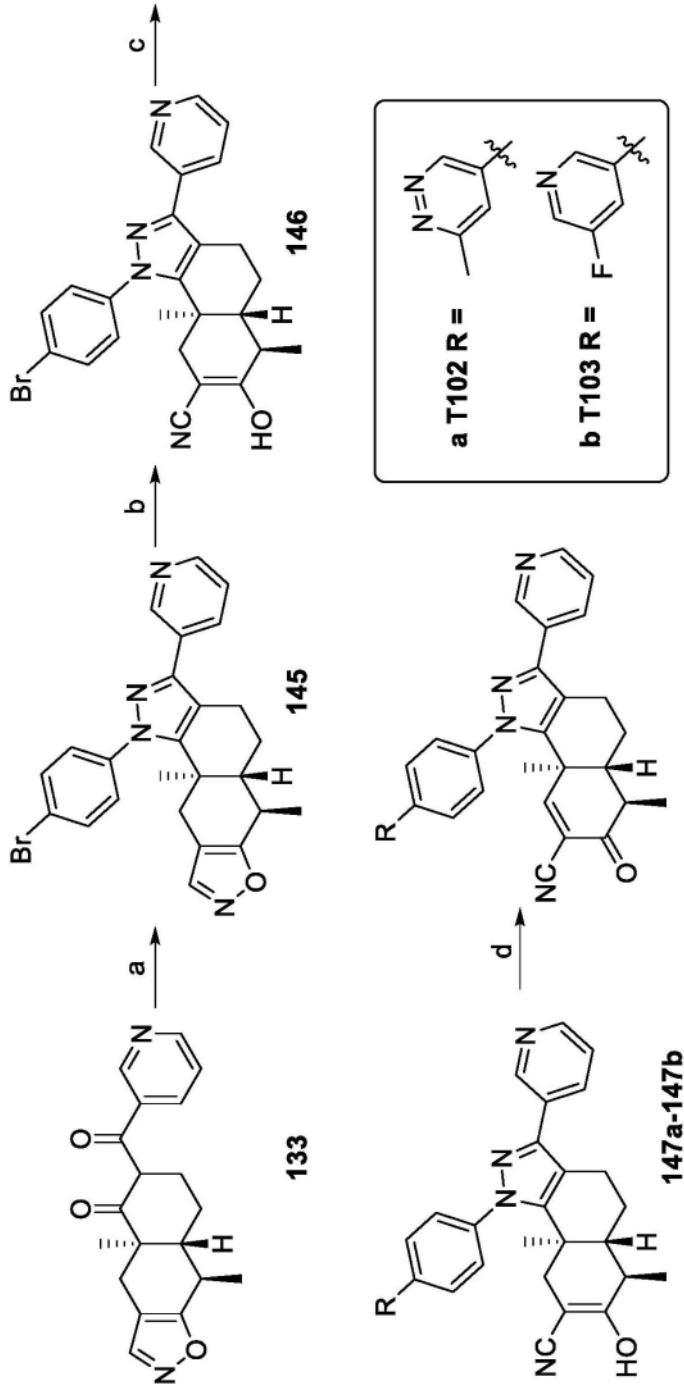
方案 43



试剂和条件: a) 异烟酰基氯酸盐, $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$, DIPEA, CH_2Cl_2 , 室温; b) (4-溴苯基)吡啶酸盐, EtOH, 微波, 120°C ; c) K_2CO_3 , MeOH, 室温; d) 5-氟吡啶-3-硼酸, K_3PO_4 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 1,4-二氧杂环己烷, DMF, 90°C ; e) DBDMH, DMF, 0°C ; 吡啶, 60°C 。

[0555]

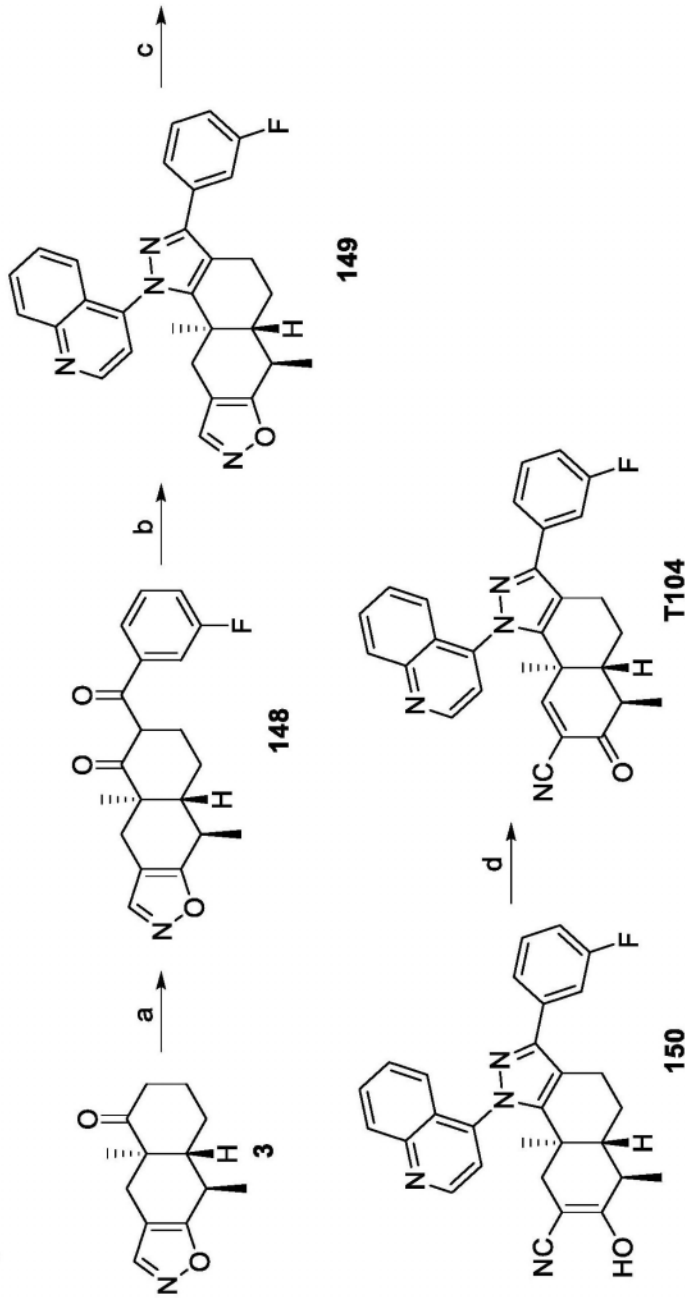
方案 44



试剂和条件: a) (4-溴苯基)胍盐酸盐, EtOH, 微波, 100°C; b) K_2CO_3 , MeOH, 室温; c) 3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡嗪, K_3PO_4 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 1,4-二氧杂环己烷, H_2O , 120°C(对于 **147a**); 5-氟吡啶-3-硼酸, K_3PO_4 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 1,4-二氧杂环己烷, DMF, 90°C(对于 **147b**); d) DBDMH, DMF, 0°C; 吡啶, 60°C。

[0556]

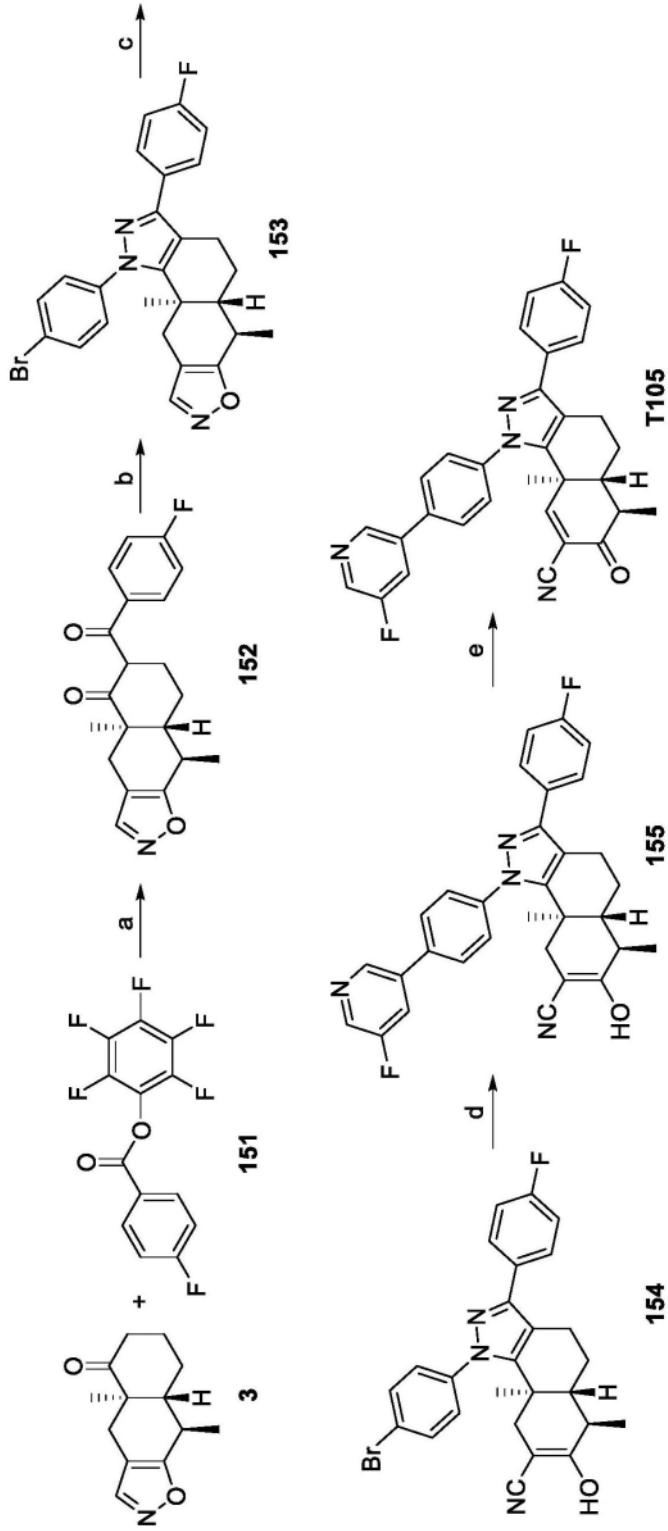
方案 45



试剂和条件: a) 3-F-PhCOCl, MgBr₂·OEt₂, DIPEA, CH₂Cl₂, 室温; b) 4-胍基喹啉盐酸盐, EtOH, 微波, 100°C; c) K₂CO₃, MeOH, 室温; d) DBDMH, DMF, 0°C; 吡啶, 60°C。

[0557]

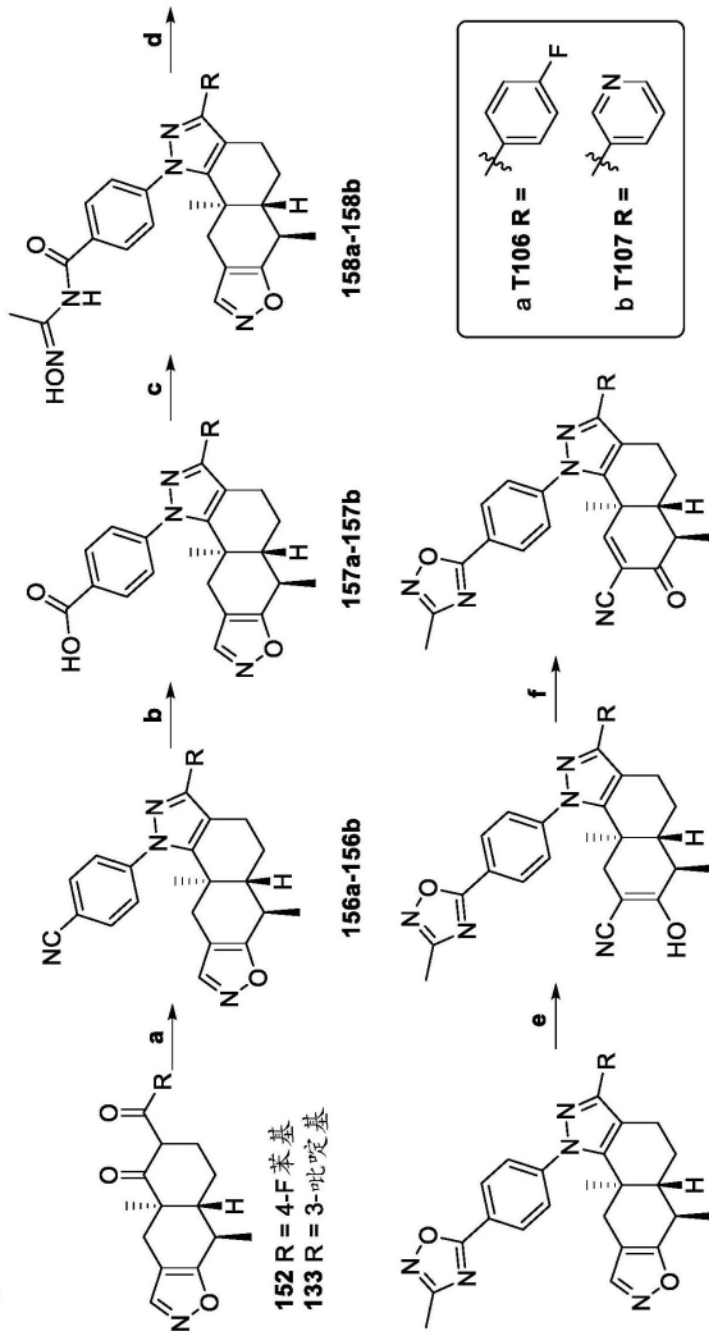
方案 46



试剂和条件: a) $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, DIPEA, CH_2Cl_2 , 室温; b) 4-溴-苯基腈盐酸盐, EtOH, 微波, 120°C ; c) K_2CO_3 , MeOH, 室温; d) 5-氟吡啶-3-硼酸, K_3PO_4 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 1,4-二氧杂环己烷/DMF, 90°C ; e) DBDMH, DMF, 0°C ; 吡啶, 60°C 。

[0558]

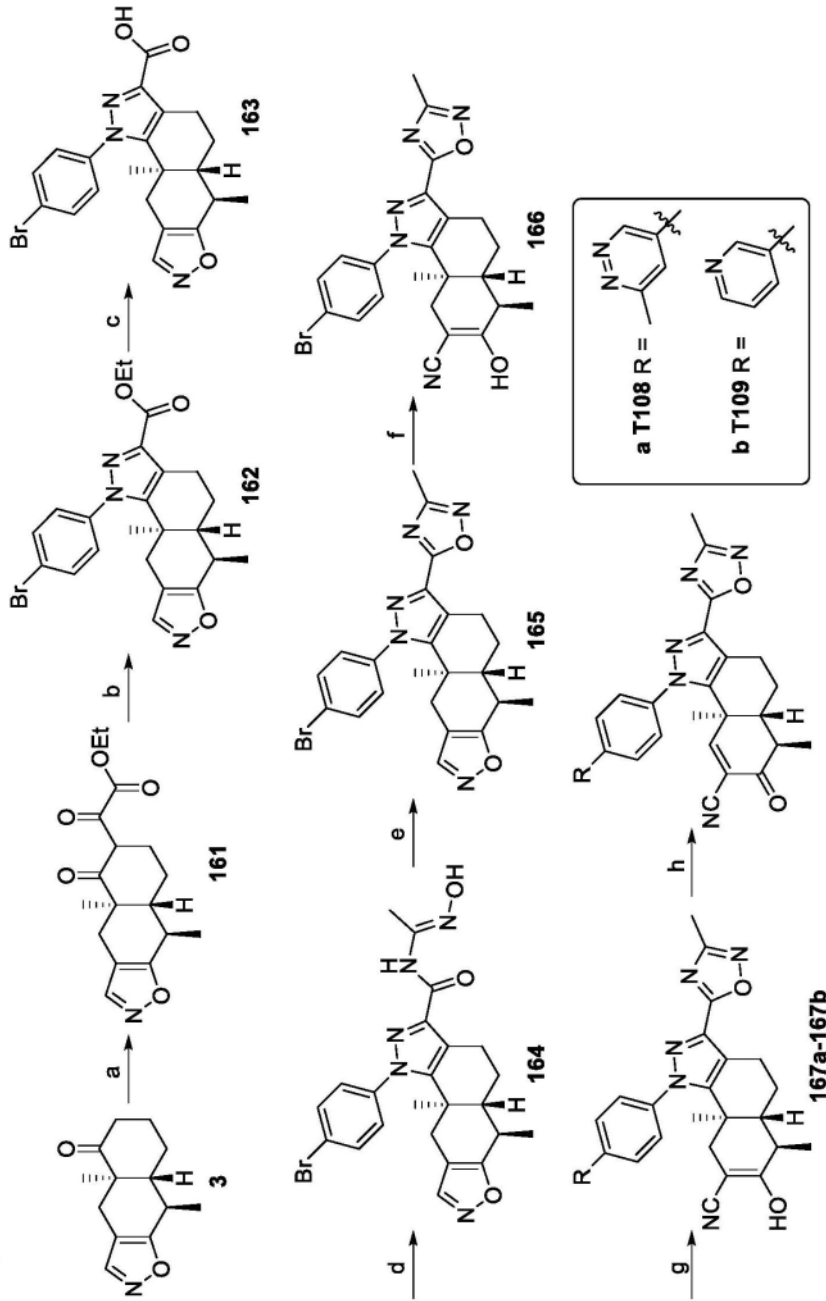
方案 47



试剂和条件: a) 4-氟苯基胍盐酸盐, EtOH, 微波, 120°C; b) 50% H₂SO₄ 水溶液, 130°C; c) i) (COCl)₂, CH₂Cl₂, 0°C至室温; ii) N-羟基乙胺, Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C至室温; d) T₃P, 1,4-二氧杂环己烷, 90°C; e) K₂CO₃, MeOH, 室温; f) DBDMH (对于 T106)或 Br₂ 在 CH₂Cl₂ 中的溶液(对于 T107), DMF, 0°C; 吡啶, 60°C。

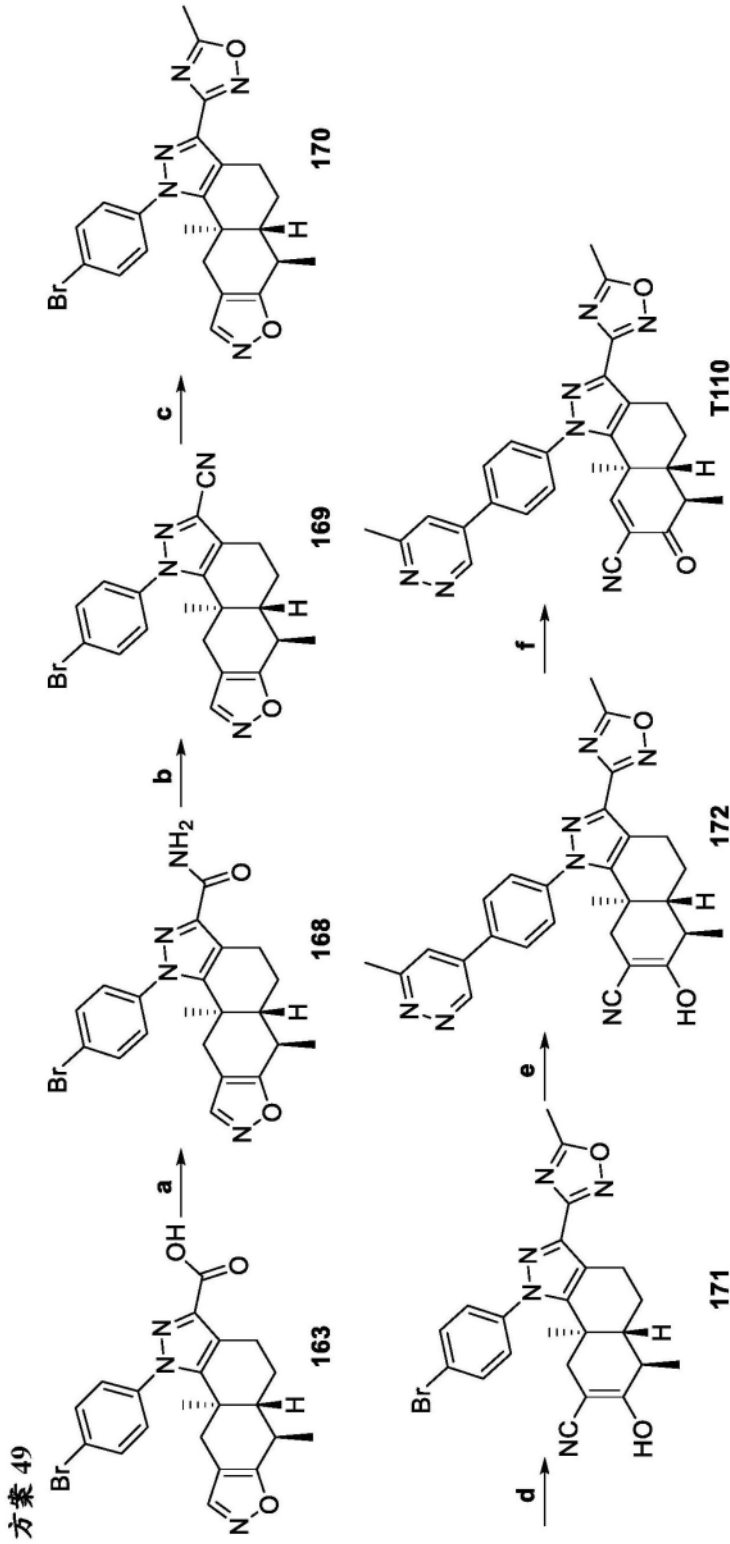
[0559]

方案 48



试剂和条件: a) 2-氯-2-氧代乙酸乙酯, $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$, DIPEA, CH_2Cl_2 , 室温; b) 4-Br-PhNHNH $_2 \cdot \text{HCl}$, EtOH, 微波, 120°C; c) 50% H_2SO_4 水溶液, 130°C; d) i) $(\text{COCl})_2$, CH_2Cl_2 , 0°C至室温; ii) *N*-羟基乙胺, Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C至室温; e) T_3P , 1,4-二氧杂环己烷, 90°C; f) K_2CO_3 , MeOH, 室温; g) 3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡嗪(对于 167a)或吡嗪(对于 167b), K_3PO_4 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 1,4-二氧杂环己烷/DMF, 90°C; h) Br_2 在 CH_2Cl_2 中的溶液, DMF, 0°C; 吡啶, 60°C。

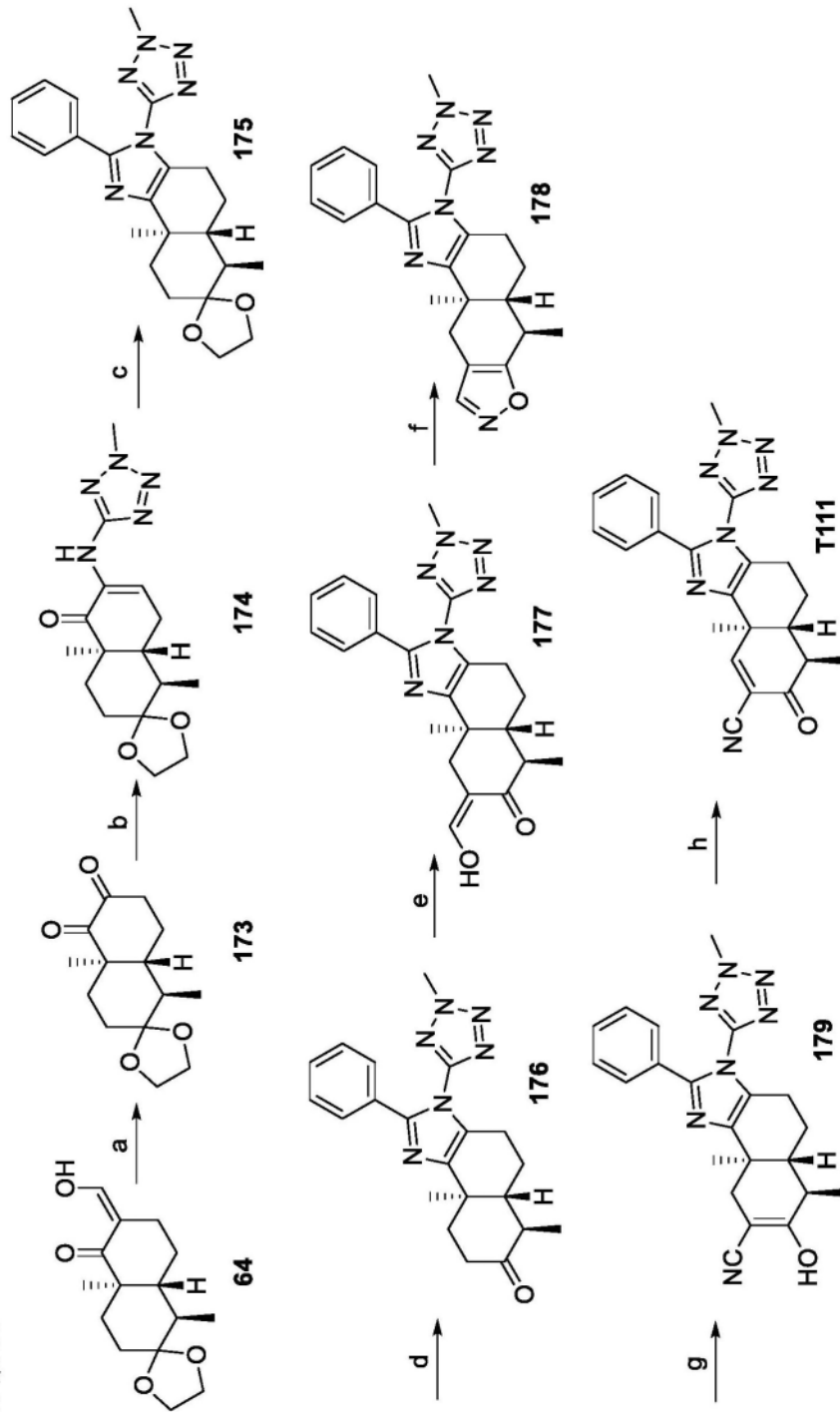
[0560]



试剂和条件: a) i) (COCl)₂, CH₂Cl₂, 0°C至室温; ii) 氨水溶液, THF, 0°C至室温; b) TFAA, Et₃N, CH₂Cl₂, 室温; c) i) NH₂OH 水溶液, EtOH, 50°C; ii) 二甲基乙酰胺二甲基缩醛, 1,4-二氧杂环己烷, 60°C; d) K₂CO₃, MeOH, 室温; e) 3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)咪唑, K₃PO₄, Pd(dppf)Cl₂, 1,4-二氧杂环己烷, DMF, 90°C; f) Br₂ 在 CH₂Cl₂ 中的溶液, DMF, 0°C; 吡啶, 60°C。

[0561]

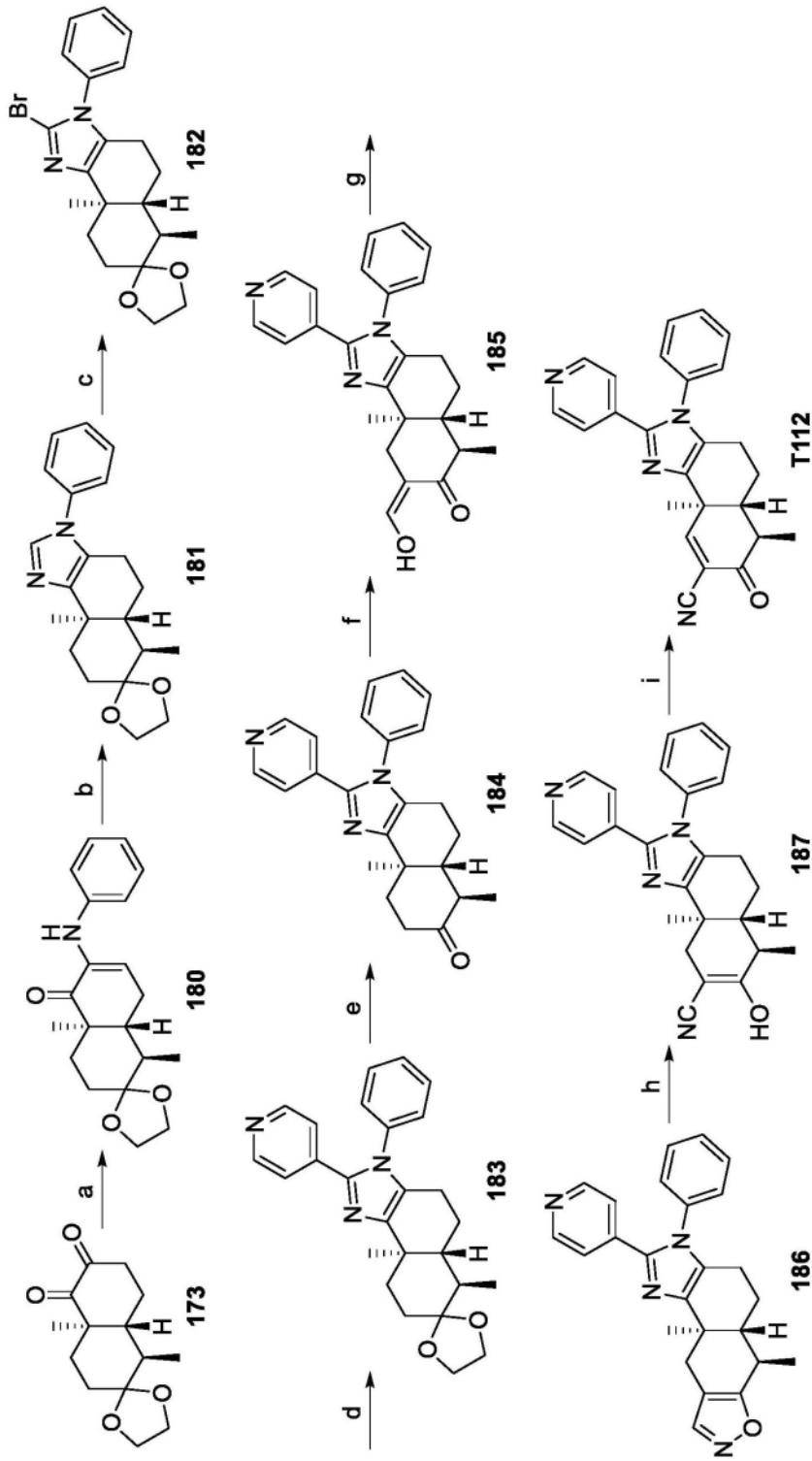
方案 50



试剂和条件: a) 臭氧, CH_2Cl_2 , -78°C ; Me_2S , 室温; b) 2-甲基-2H-四唑-5-胺, $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, 苯, 回流; c) 苯甲醛, NH_4OAc , EtOH , 80°C ; d) HCl 水溶液, MeOH , 室温; e) HCO_2Et , NaOMe , MeOH , 苯, 室温; f) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, AcOH , EtOH , 60°C 至室温; g) NaOMe , MeOH , 室温; h) DBDMH , DMF , 0°C ; 吡啶, 60°C 。

[0562]

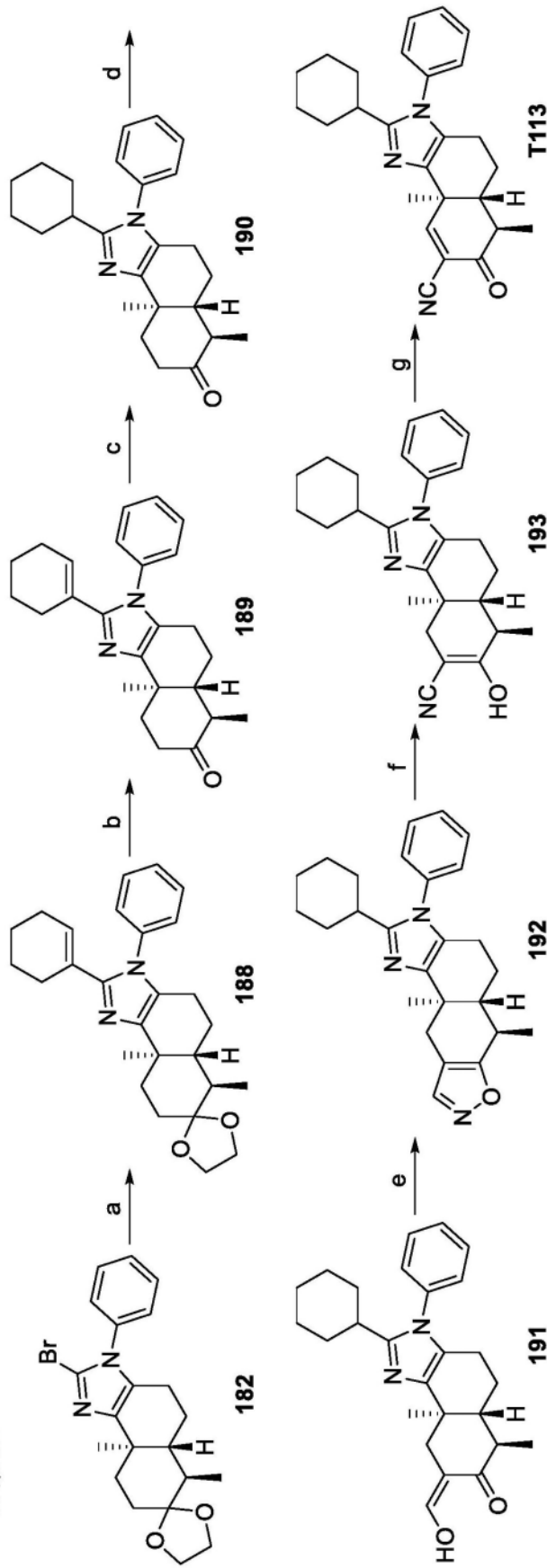
方案 51



试剂和条件: a) 苯胺, TsOH·H₂O, 苯, 回流; b) 甲醛, NH₄OAc, EtOH, H₂O, 室温; c) NBS, MeCN, 0°C至室温; d) 吡啶-4-基硼酸, K₂CO₃, Pd(dppf)Cl₂, 1,4-二氧杂环己烷, DMF, 100°C; e) 3 N 的 HCl 水溶液, THF, 室温; f) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, 室温; g) NH₂OH·HCl, EtOH, 50°C; h) NaOMe, MeOH, THF, 室温; i) Br₂ 在 CH₂Cl₂ 中的溶液, DMF, 0°C; 吡啶, 50°C。

[0563]

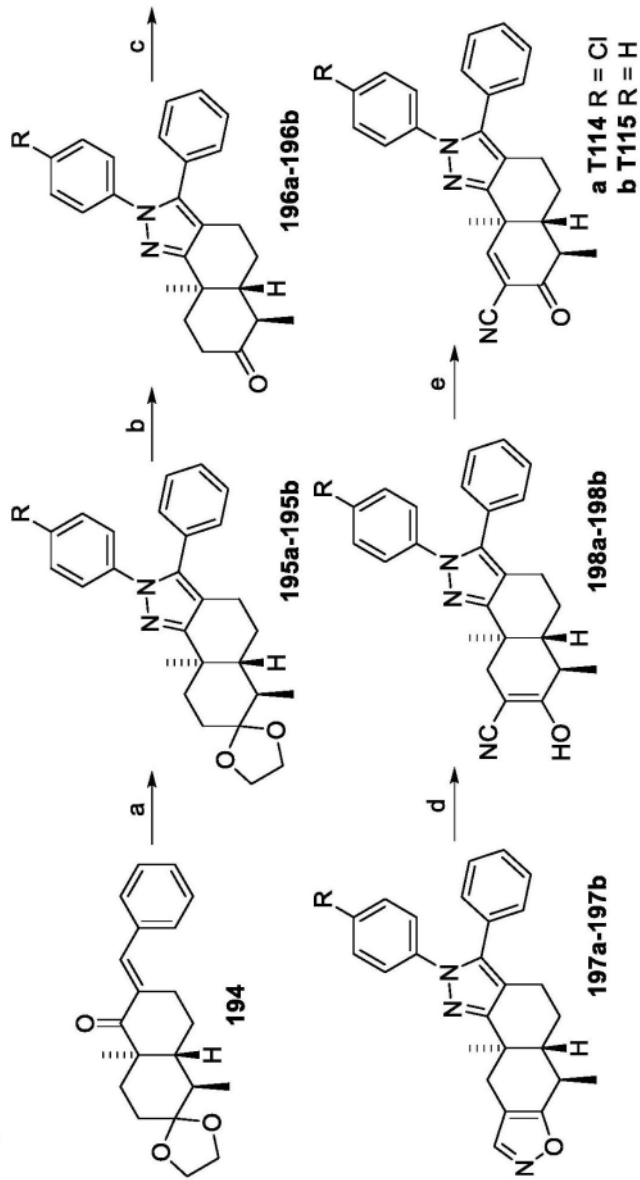
方案 52



试剂和条件: a) 1-环己烯-1-基-硼酸频哪醇酯, K_2CO_3 , $Pd(dppf)Cl_2$, 1,4-二氧杂环己烷, DMF, $100^\circ C$; b) 3 N 的 HCl 水溶液, THF, 室温; c) H_2 , 10%Pd/C, EtOAc, 室温; d) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, 室温; e) $NH_2OH \cdot HCl$, EtOH, 室温; f) NaOMe, MeOH, $50^\circ C$; g) Br_2 在 CH_2Cl_2 中的溶液, DMF, $0^\circ C$; h) 吡啶, $50^\circ C$ 。

[0564]

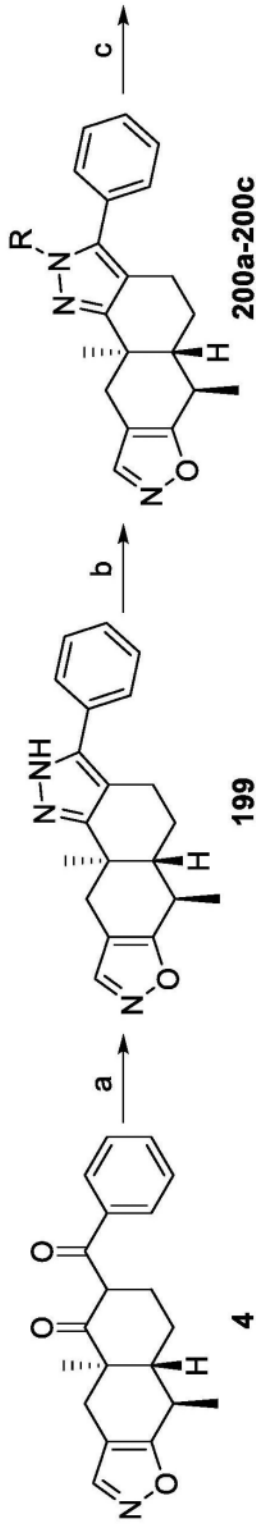
方案 53



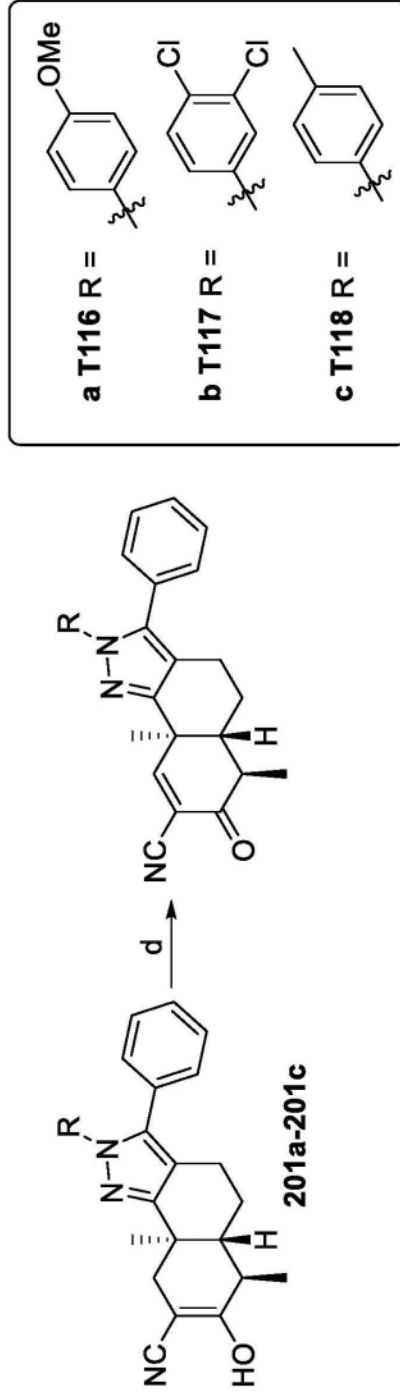
试剂和条件: a) i) 芳基肼, EtOH, HOAc, 80°C(对于 195a)或微波 150°C(对于 195b); ii) MnO₂, CH₂Cl₂; b) 3 N 的 HCl 水溶液, THF, 室温至 50°C; c) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, 0°C至室温; 6 N 的 HCl 水溶液, H₂NOH·HCl, EtOH, 55°C; d) K₂CO₃, MeOH, 室温; e) DBDMH, DMF, 0°C; 吡啶, 60°C。

[0565]

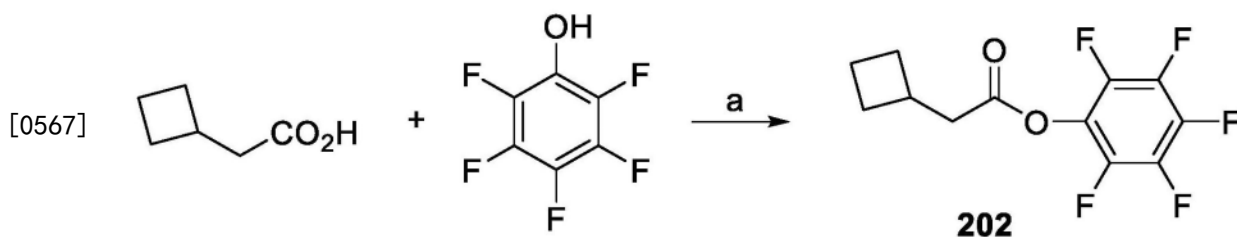
方案 54



[0566] 方案55

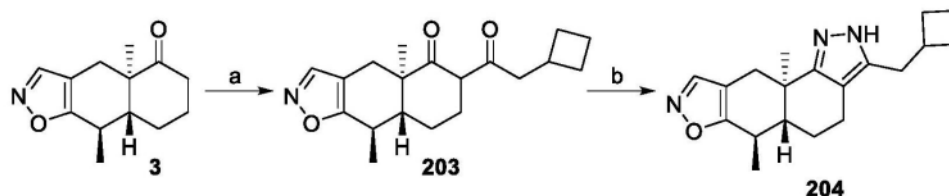


试剂和条件: a) 肼, EtOH, 60°C; b) 芳基硼酸, 3Å 分子筛, 乙酸铜(II), 吡啶, CH₂Cl₂, 室温; c) K₂CO₃, MeOH, 室温; d) DBDMMH, DMF, 0°C; 吡啶, 60°C。

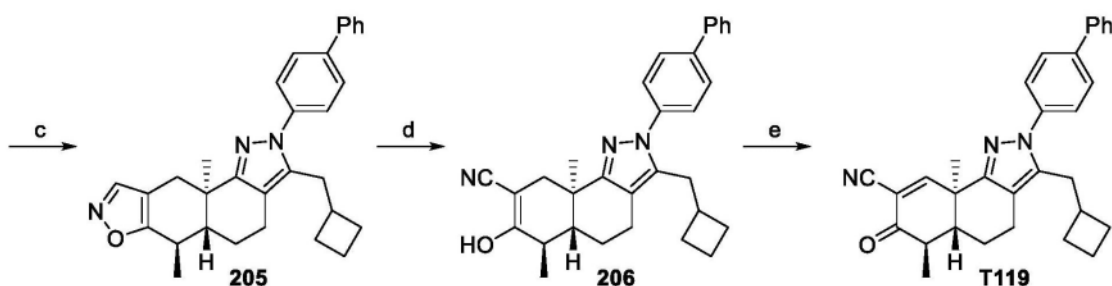


[0568] 试剂和条件:a)DCC,1,4-二氧杂环己烷,室温。

[0569] 方案56

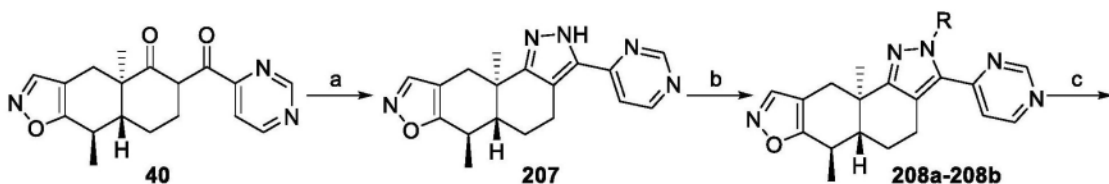


[0570]

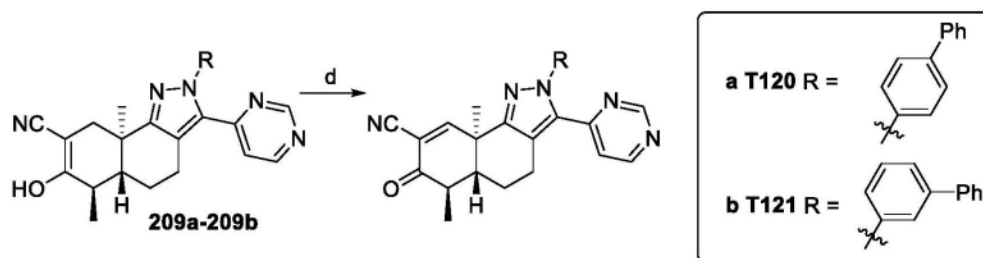


[0571] 试剂和条件:a) 202, $\text{MgBr}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, DIPEA, CH_2Cl_2 , 室温;b) 肼一水合物, EtOH, 60°C ; c) 4-联苯硼酸, 3\AA 分子筛, 乙酸铜(II), 吡啶, CH_2Cl_2 , 室温;d) K_2CO_3 , MeOH, 室温至 50°C ; e) DBDMH, DMF, 0°C ; 吡啶, 60°C 。

[0572] 方案57

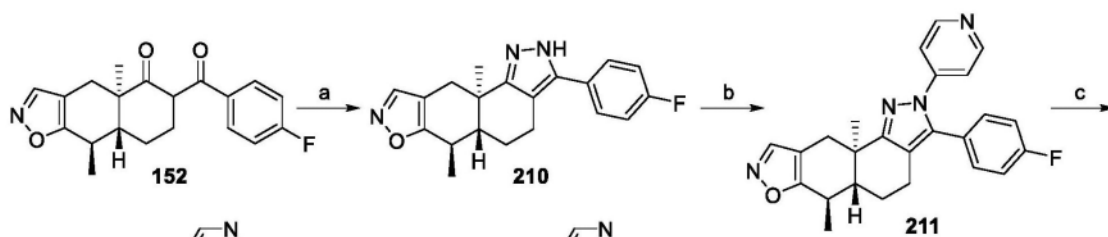


[0573]

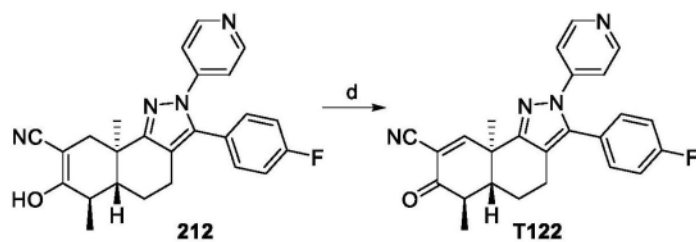


[0574] 试剂和条件:a) 肼一水合物, EtOH, 60°C ; b) 芳基硼酸, 3\AA 分子筛, 乙酸铜(II), 吡啶, CH_2Cl_2 , 室温;c) K_2CO_3 , MeOH;d) DBDMH, DMF, 0°C ; 吡啶, 60°C 。

[0575] 方案58



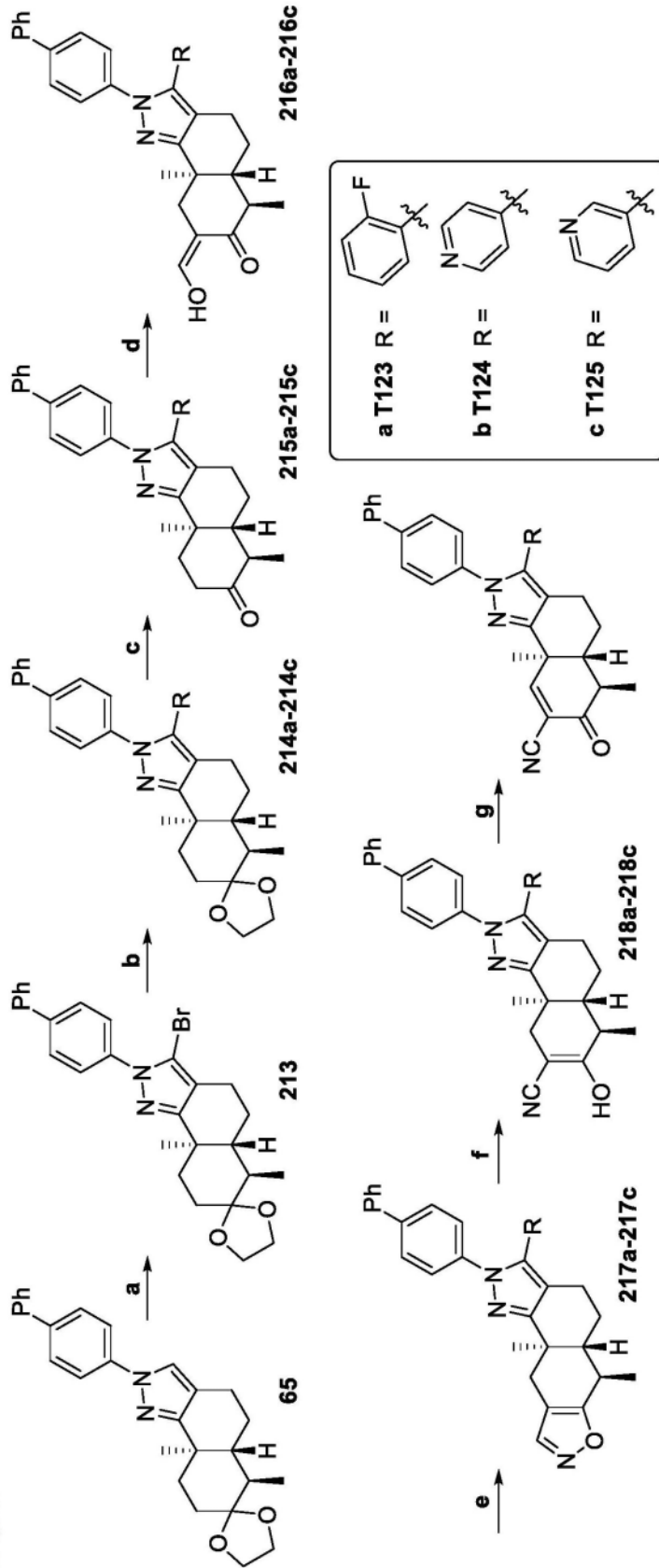
[0576]



[0577] 试剂和条件:a)肼一水合物,EtOH,60°C;b)吡啶-4-硼酸,3Å分子筛,乙酸铜(II),吡啶,DMF,85°C;c)K₂CO₃,MeOH,室温;d)DBDMH,DMF,0°C;吡啶,60°C。

[0578]

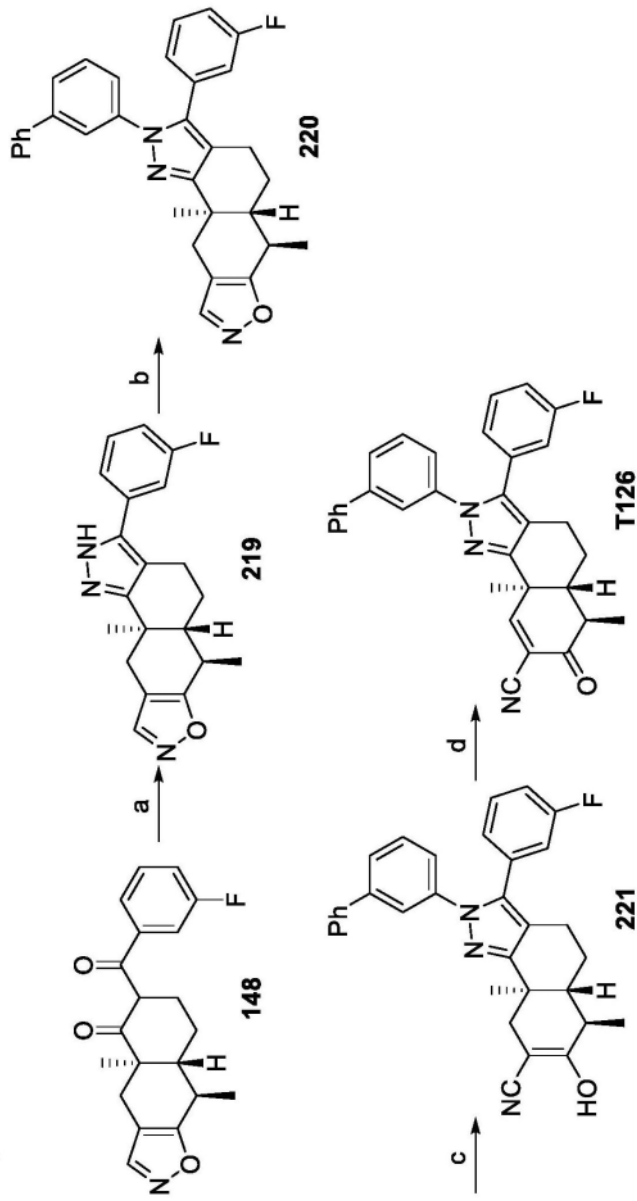
方案 59



试剂和条件: a) Br₂, Na₂CO₃, CH₂Cl₂, -10°C; b) 芳基硼酸, K₃PO₄, Pd(PPh₃)₄, 1,4-二氧杂环己烷, DMF, 90°C; c) 3 N 的 HCl 水溶液, MeOH, 室温; d) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, 室温; e) NH₂OH·HCl, AcOH, EtOH, 60°C至室温; f) K₂CO₃, MeOH, 室温; g) DBDMH, DMF, 0°C; 吡啶, 60°C。

[0579]

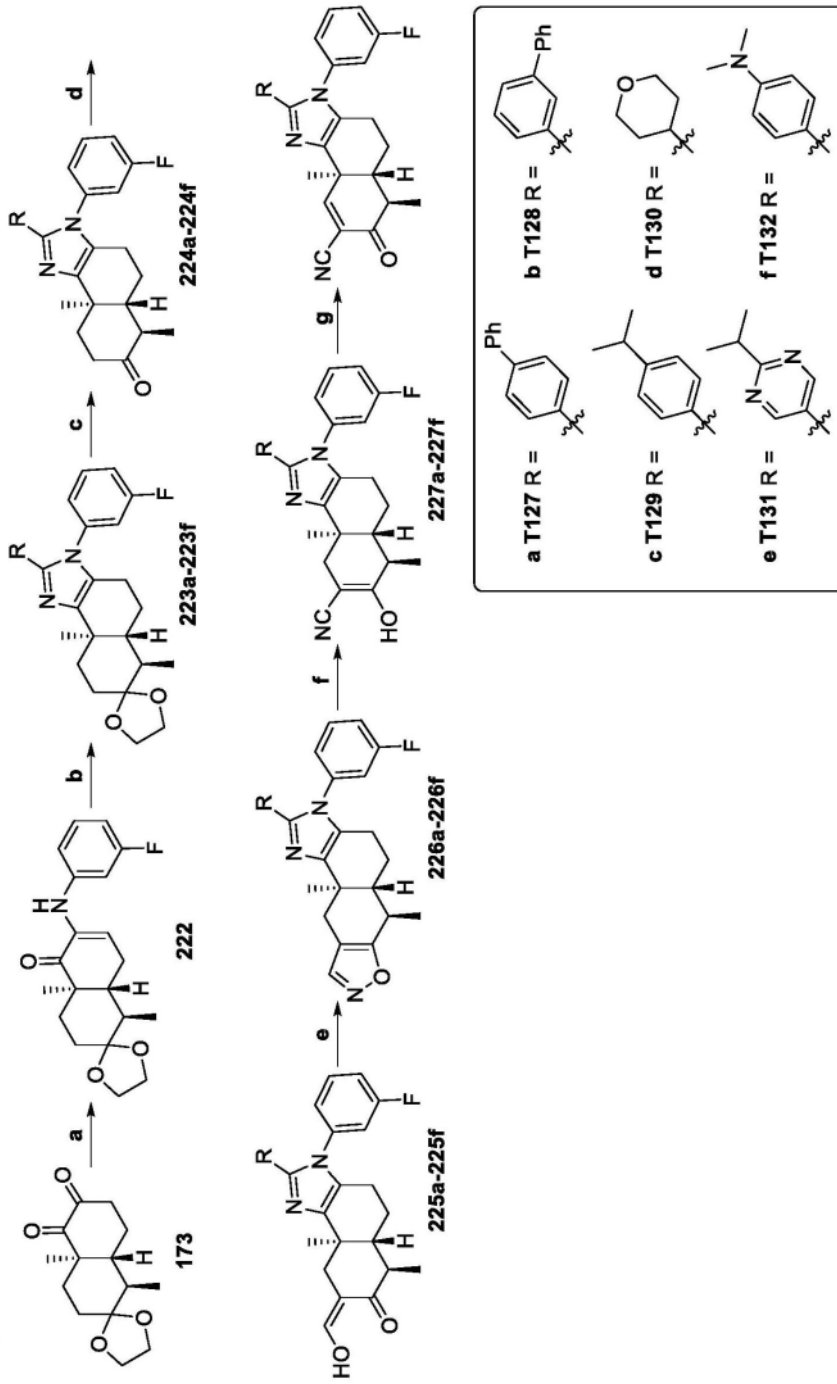
方案 60



试剂和条件: a) 肼一水合物, EtOH, 60°C; b) 3-联苯硼酸, 4Å 分子筛, 乙酸铜(II), 吡啶, CH₂Cl₂, 室温; c) K₂CO₃, MeOH, 室温; d) DBDMH, DMF, 0°C; 吡啶, 60°C。

[0580]

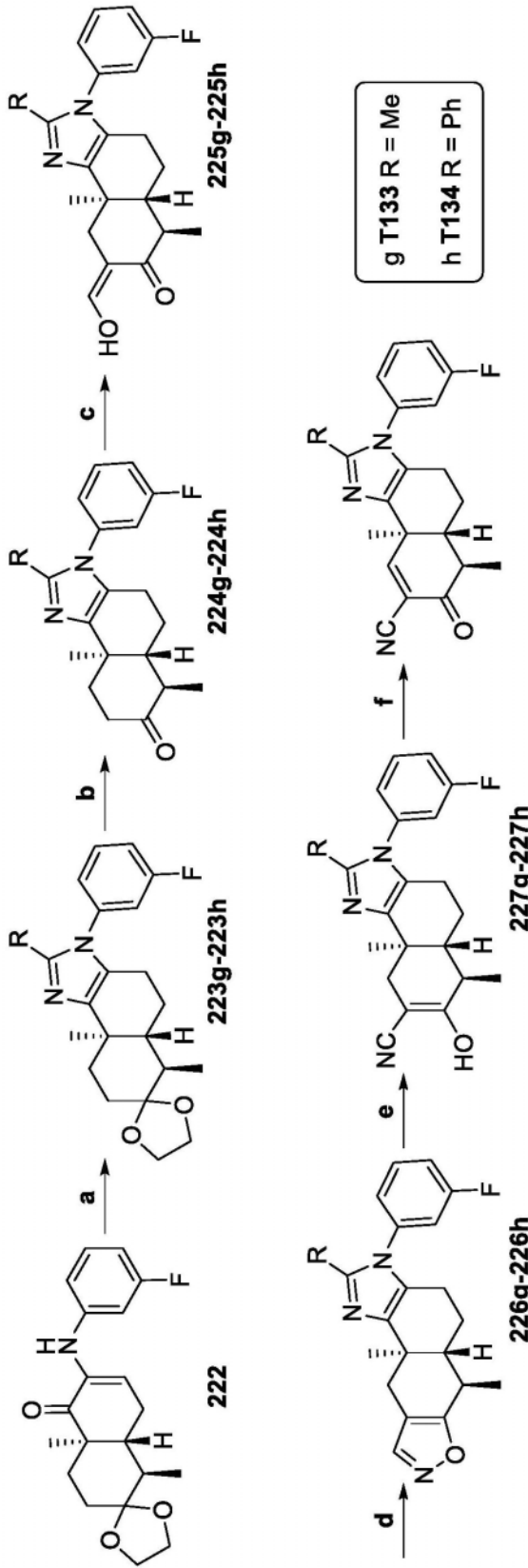
方案 61



试剂和条件: a) 3-氟苯胺, TsOH·H₂O, 苯, 回流; b) RCHO, NH₄OAc, EtOH; c) HCl 水溶液, THF, 室温; d) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, 室温; e) NH₂OH·HCl, EtOH, 50°C; f) K₂CO₃, MeOH, 室温; g) DBDMH, DMF, 0°C; 吡啶, 50°C至室温。

[0581]

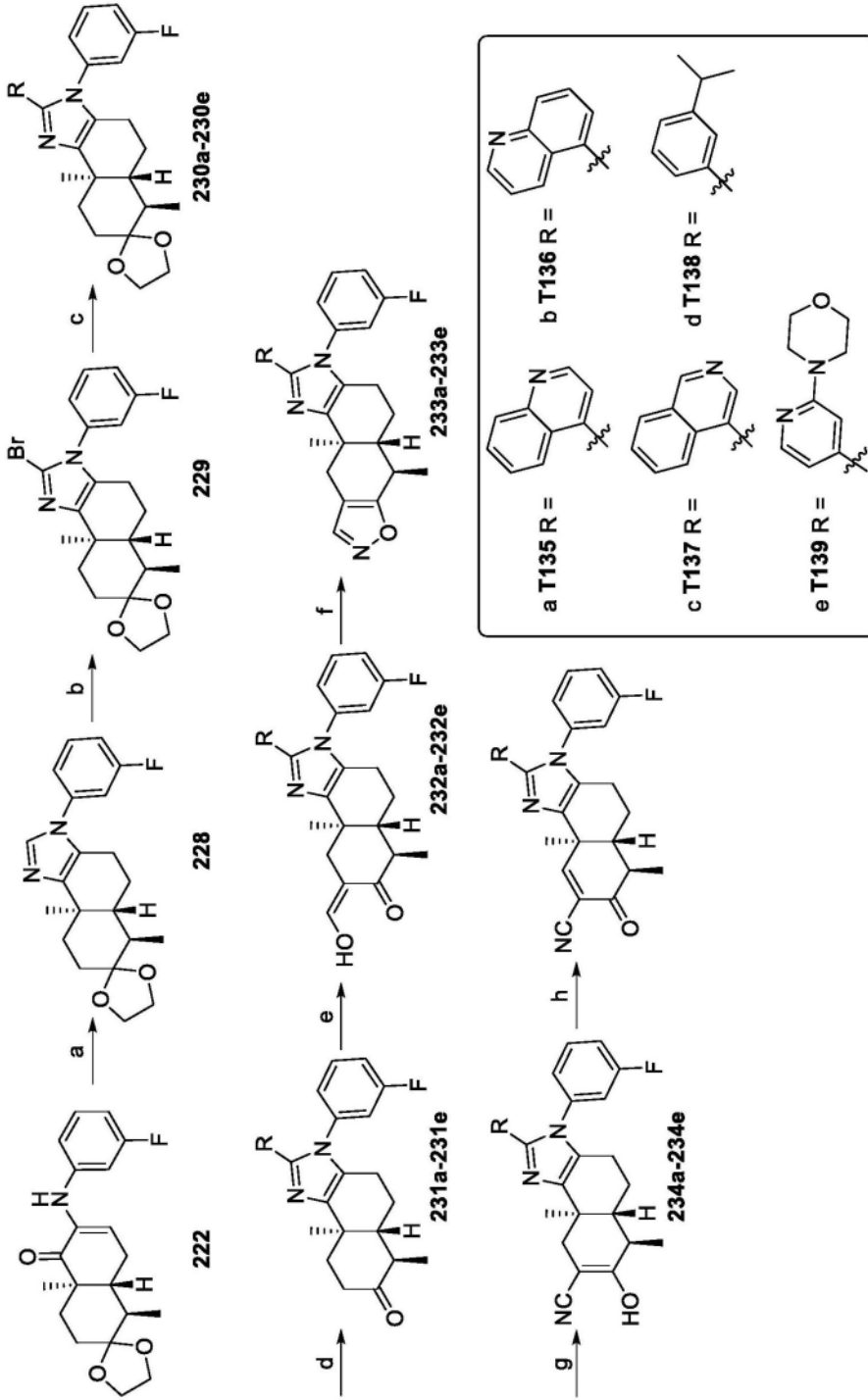
方案 62



试剂和条件: a) RCHO, NH₄OAc, EtOH, 60°C; b) HCl 水溶液, MeOH, 室温; c) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, 室温; d) NH₂OH·HCl, AcOH, EtOH, 60°C至室温; e) K₂CO₃, MeOH, 室温; f) DBDMH, DMF, 0°C; 吡啶, 60°C。

[0582]

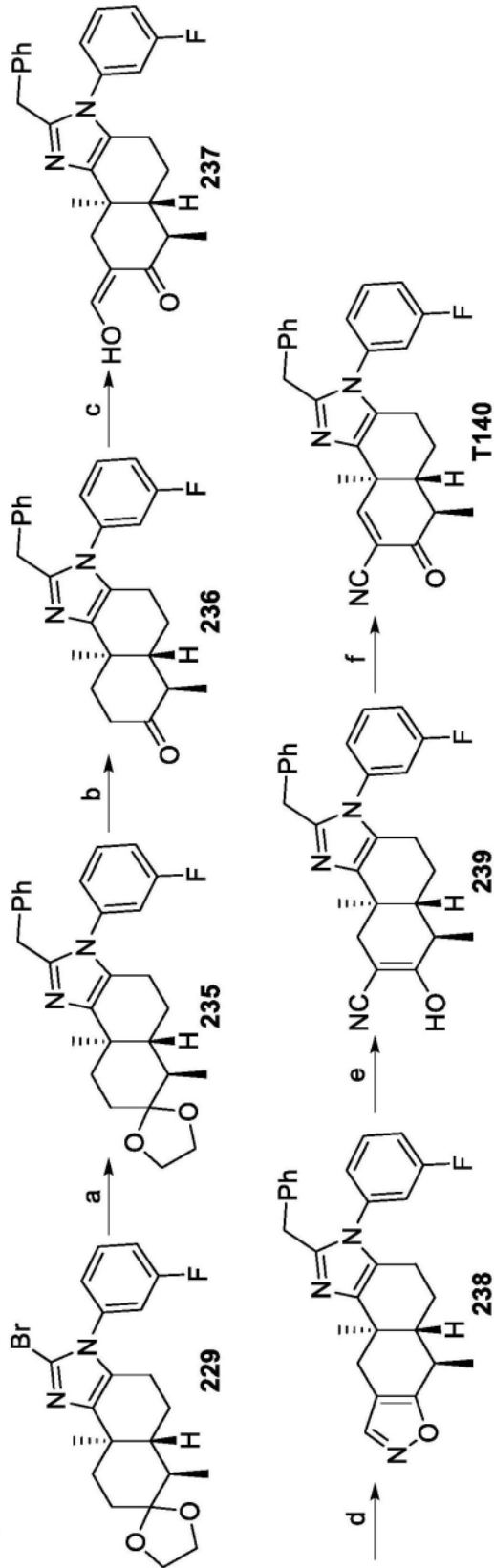
方案 63



试剂和条件: a) 37% 甲醛水溶液, NH₄OAc, EtOH, 60°C; b) NBS, CH₃CN, 0°C至室温; c) 芳基硼酸, K₂CO₃, Pd(PPh₃)₄, DME, H₂O, 90°C; d) HCl 水溶液, THF, 室温; e) HCO₂Et, NaOMe, MeOMe, MeOH, 室温; f) NH₂OH·HCl, EtOH, 50°C; g) K₂CO₃, MeOH, 室温; h) DBDMH, DMF, 0°C; 吡啶, 50°C至室温。

[0583]

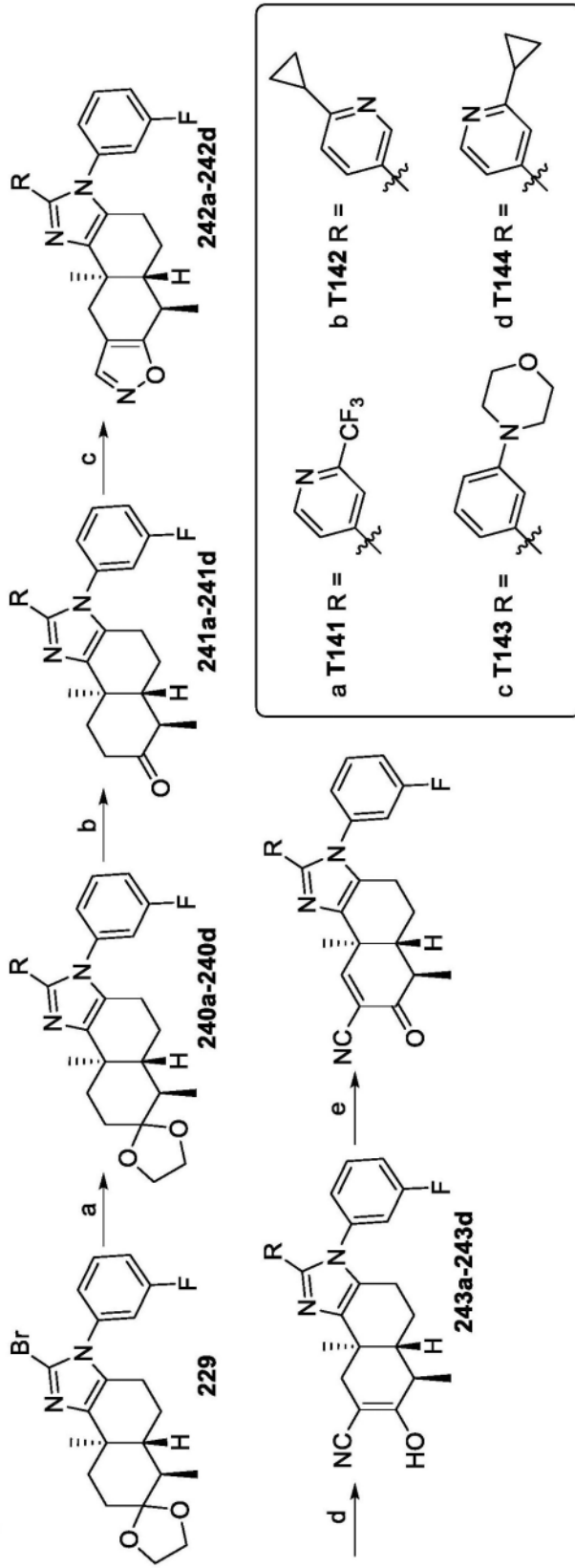
方案 64



试剂和条件: a) 苄基三氟硼酸钾, Cs_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, THF, H_2O , 80°C ; b) HCl 水溶液, MeOH, 室温; c) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, 室温; d) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, AcOH, EtOH, 60°C 至室温; e) K_2CO_3 , MeOH, 室温; f) DBDMH, DMF, 0°C ; 吡啶, 60°C 。

[0584]

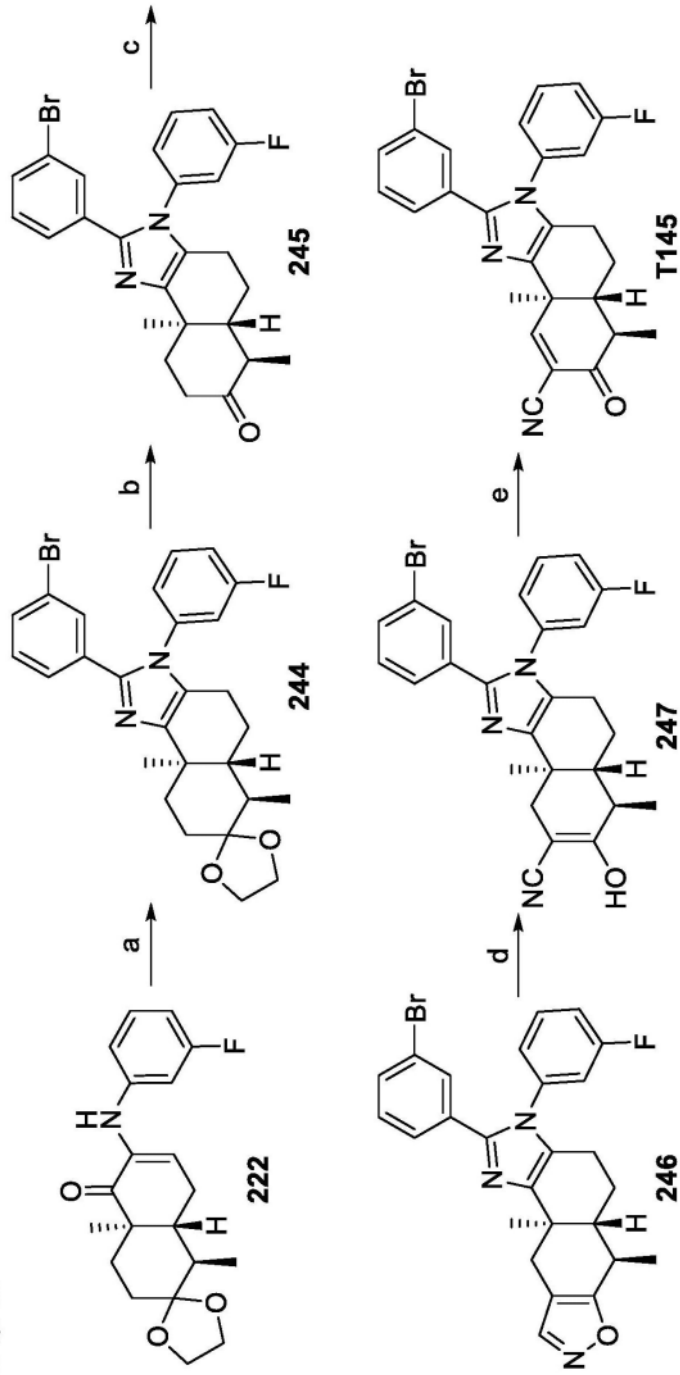
方案 65



试剂和条件: a) 芳基硼酸频哪醇酯(对于 **240a**)或 芳基硼酸(对于 **240b~240d**), K_3PO_4 , $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-二氧杂环己烷, 水, $110^\circ C$; b) HCl 水溶液, THF, 室温; c) i) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, 室温; ii) $NH_2OH \cdot HCl$, 6 N 的 HCl 水溶液, EtOH; d) K_2CO_3 , MeOH; e) 方法 A (对于 **T141**, **T142** 和 **T144**): DBDMH, DMF, $0^\circ C$; 吡啶, $60^\circ C$; 或方法 B (对于 **T143**): DDQ, 甲苯, 室温。

[0585]

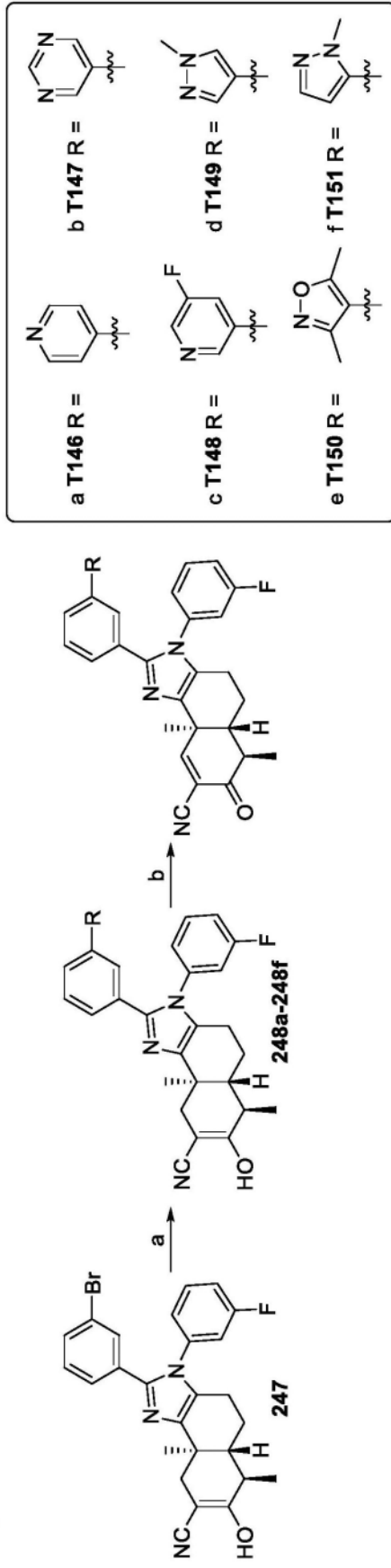
方案 66



试剂和条件: a) 3-Br-PhCHO, NH_4OAc , EtOH, 室温至回流; b) 3 N 的 HCl 水溶液, THF, 室温; c) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, 室温; 6 N 的 HCl 水溶液, $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, EtOH, 55°C; d) NaOMe, MeOH, 55°C; e) DBDMH, DMF, 0°C; 吡啶, 55°C。

[0586]

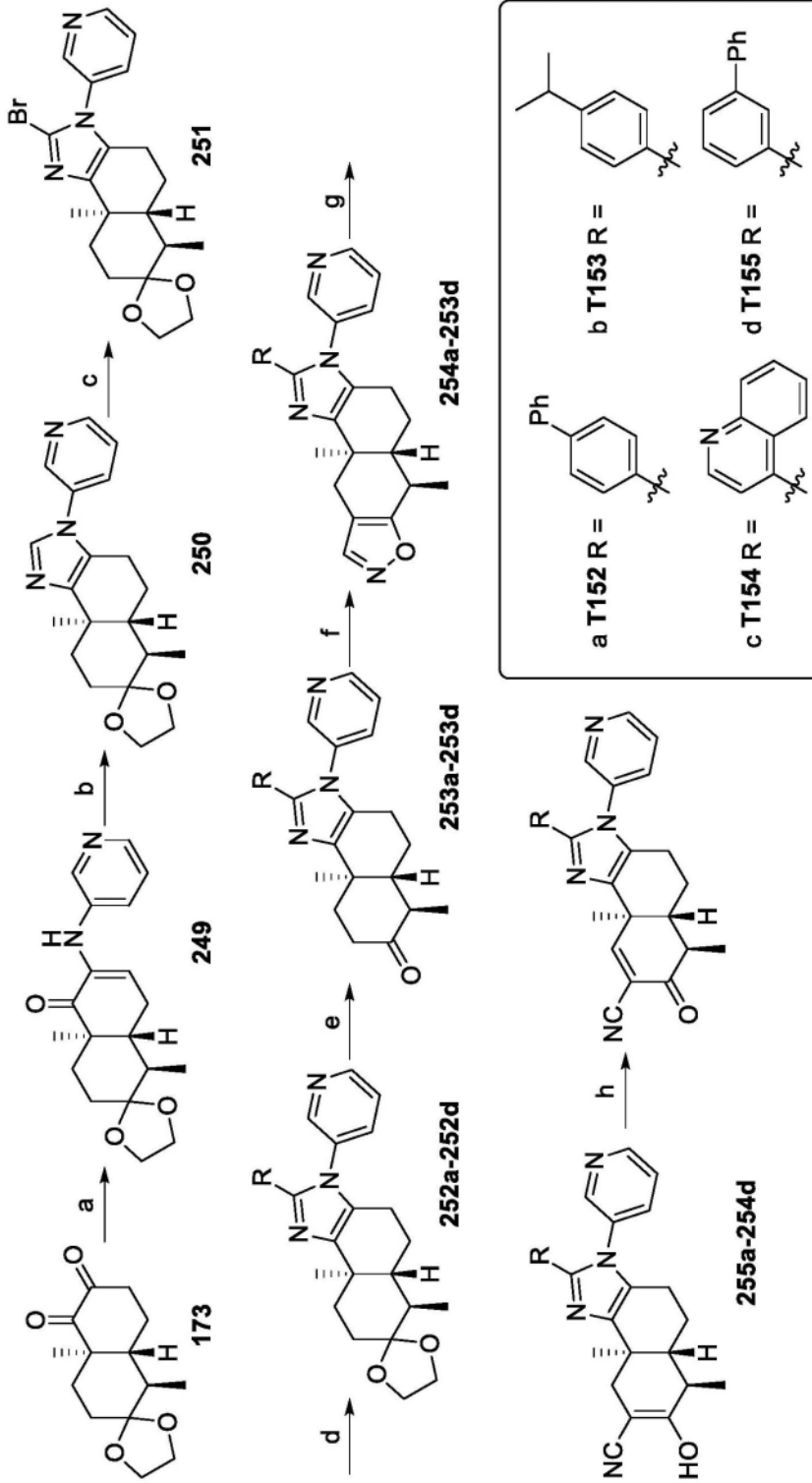
方案 67



试剂和条件: a) 芳基硼酸, K_3PO_4 , $Pd(PPh_3)_4$, 1,4-二氧杂环己烷, DMF, 90°C; b) DBDMH, DMF, 0°C; 吡啶, 55°C。

方案 68

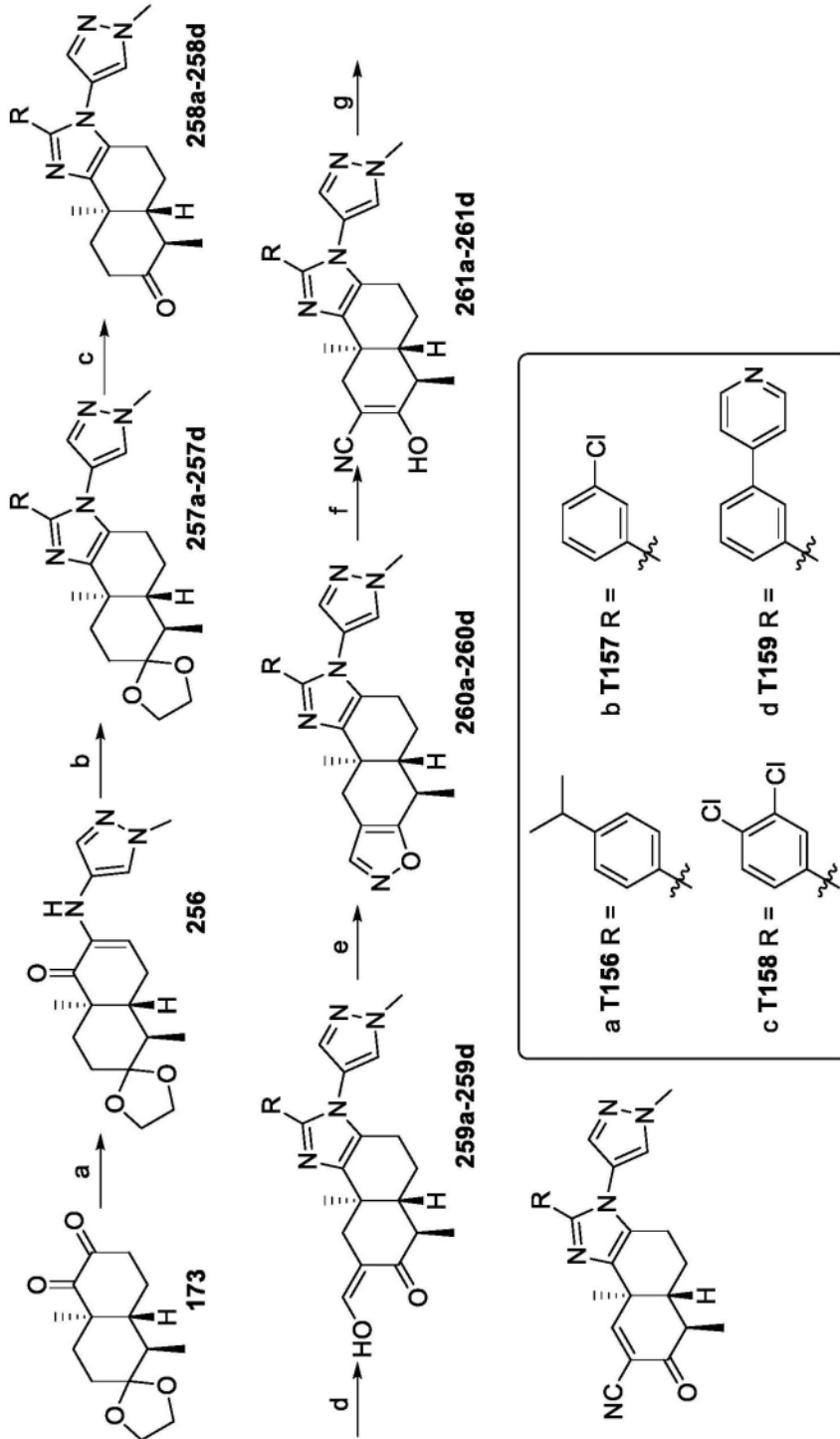
[0587]



试剂和条件: a) 3-氨基吡啶, TsOH·H₂O, 苯, 回流; b) 甲醛水溶液, NH₄OAc, EtOH, 60°C; c) NBS, MeCN, 0°C至室温; d) 芳基硼酸, K₃PO₄, Pd(PPh₃)₄, 1,4-二氧杂环己烷, H₂O; e) 3 N 的 HCl 水溶液, THF, 室温; f) i) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, 室温; ii) NH₂OH·HCl, EtOH, 60°C; g) K₂CO₃, MeOH, 室温至 55°C; h) DBDMH, DMF, 0°C; 吡啶, 60°C。

[0588]

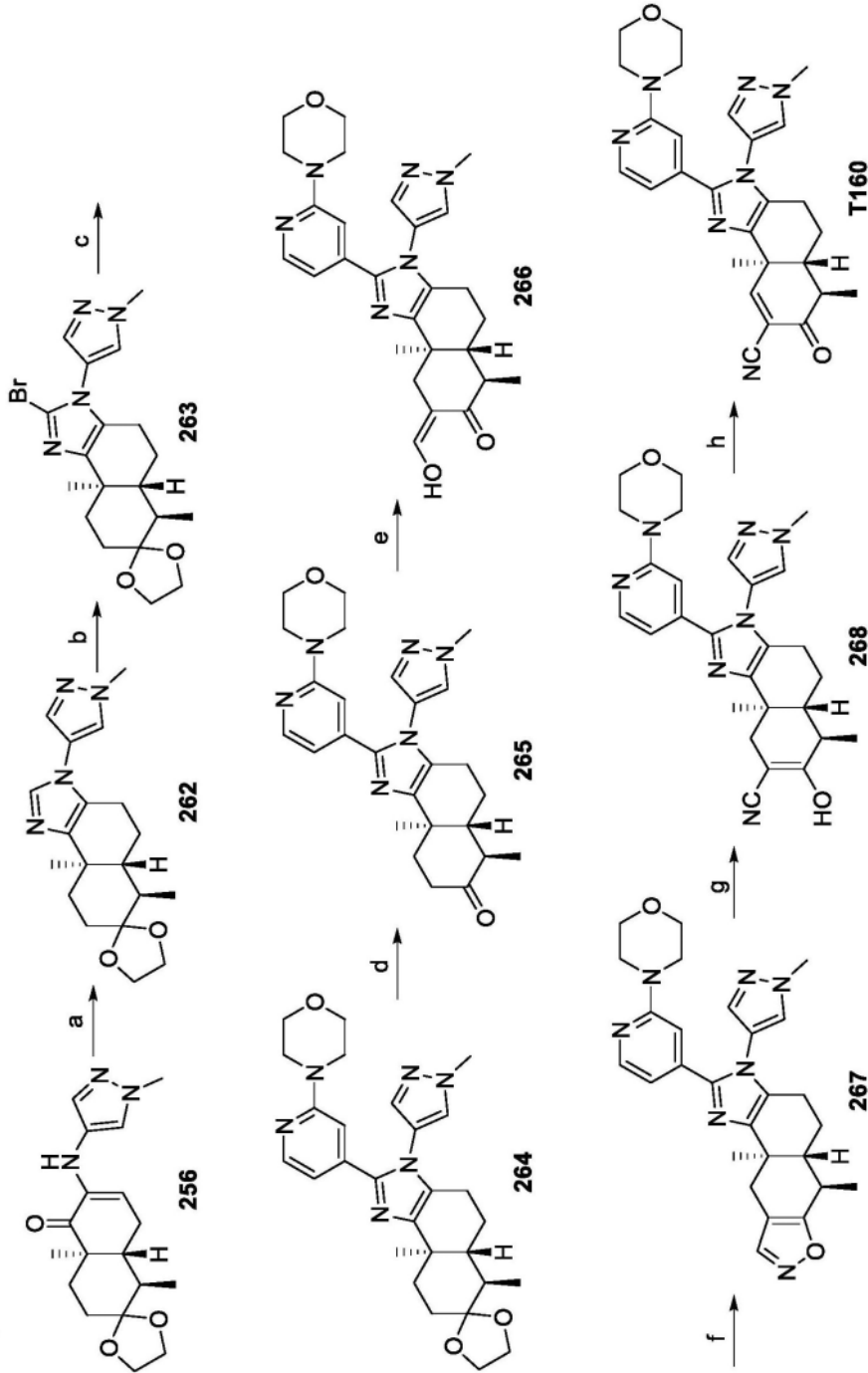
方案 69



试剂和条件: a) 1-甲基-1H-吡唑-4-胺, TsOH·H₂O, 苯, 回流; b) RCHO, NH₄OAc, EtOH, 60°C; c) 3 N 的 HCl 水溶液, THF, 室温; d) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, 室温; e) NH₂OH·HCl, EtOH, 50°C; f) K₂CO₃, MeOH, 室温; g) DBDMH, DMF, 0°C; 吡啶, 50°C 至室温。

[0589]

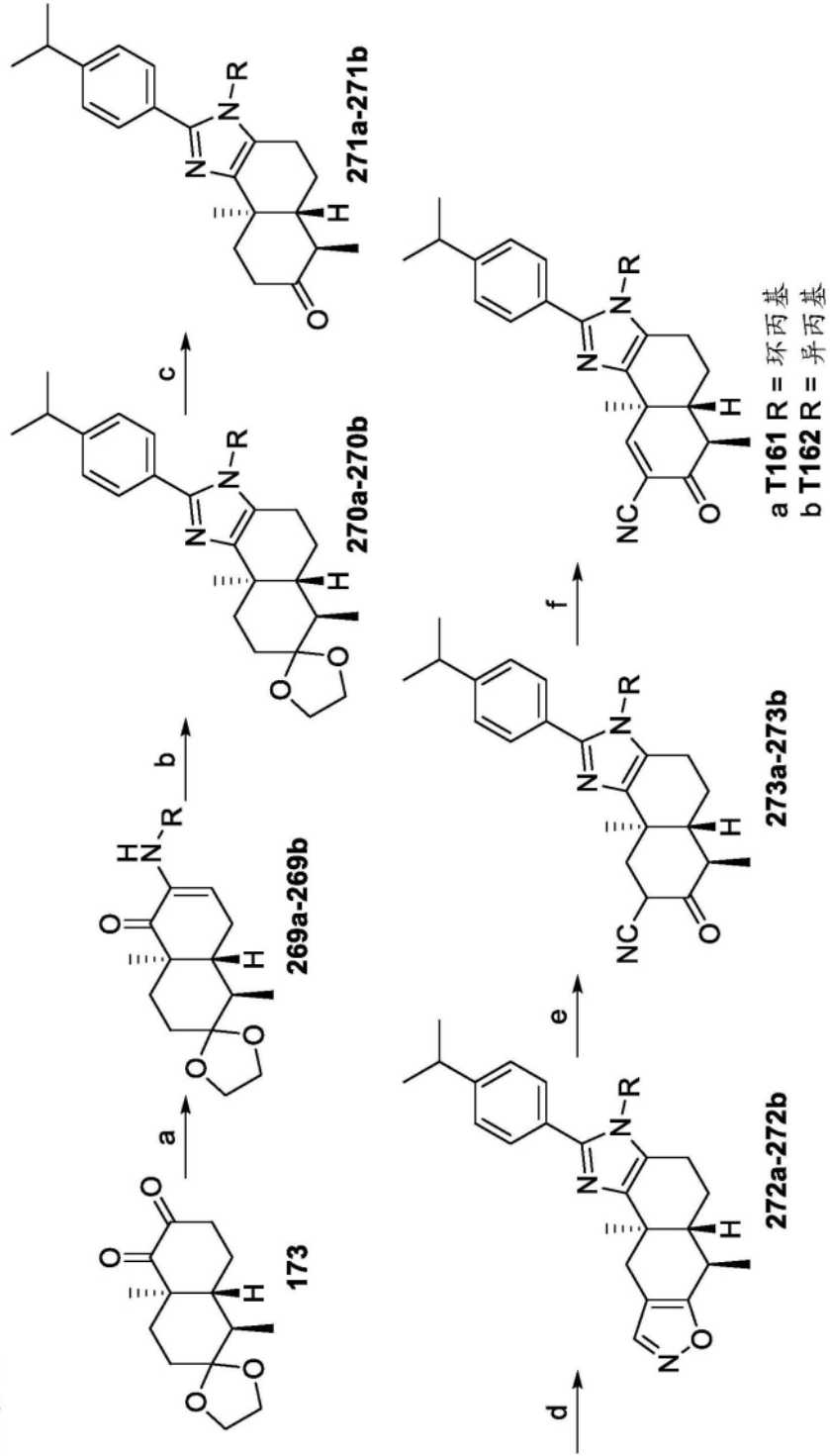
方案 70



试剂和条件: a) 甲醛水溶液, NH_4OAc , EtOH , 60°C ; b) NBS , MeCN , 0°C 至室温; c) (2-吗啉代吡啶-4-基)硼酸, K_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, DME , H_2O , 90°C ; d) 3 N 的 HCl 水溶液, THF , 室温; e) HCO_2Et , NaOMe , MeOH , 室温; f) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, EtOH , 50°C ; g) K_2CO_3 , MeOH , 室温; h) DBDMH , DMF , 0°C ; 吡啶, 50°C 至室温。

[0590]

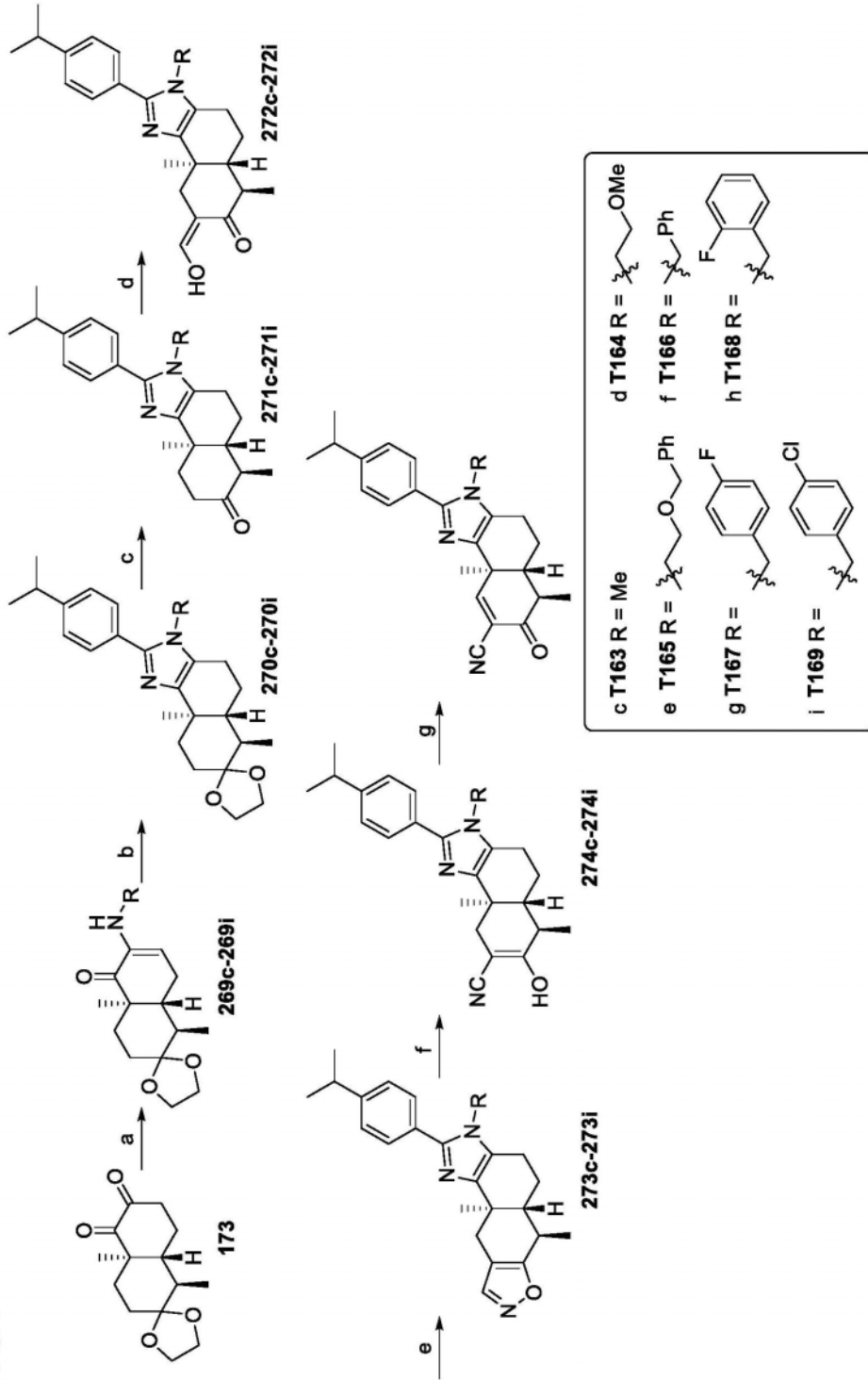
方案 71



试剂和条件: a) 环丙胺, 甲苯, 45°C(对于 269a); 异丙胺, 甲苯, 100°C(对于 269b); b) 4-异丙基苯甲醛, NH_4OAc , EtOH; c) 3 N 的 HCl 水溶液, THF, 室温; d) i) HCO_2Et , NaOMe, MeOH, 室温; ii) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, EtOH, 60°C; e) K_2CO_3 , MeOH, 室温至 50°C; f) DBDMH, DMF, 0°C; 吡啶, 60°C。

[0591]

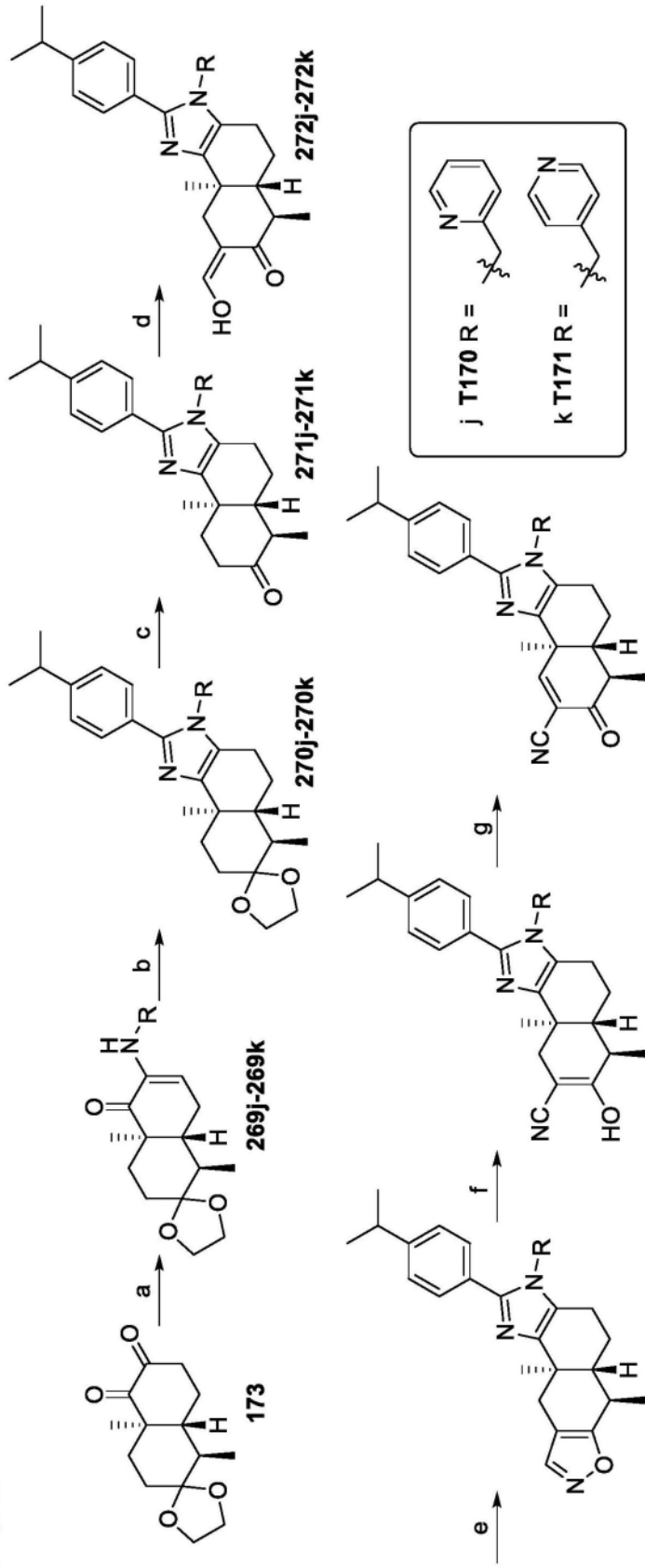
方案 72



试剂和条件: a) RNH₂, 苯, 80°C; b) 4-异丙基苯甲醛, NH₄OAc, EtOH; c) 3 N 的 HCl 水溶液, MeOH, 室温; d) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, 室温; e) NH₂OH·HCl, AcOH, EtOH, 60°C至室温; f) K₂CO₃, MeOH, 室温; g) DBDMH, DMF, 0°C; 吡啶, 60°C。

方案 73

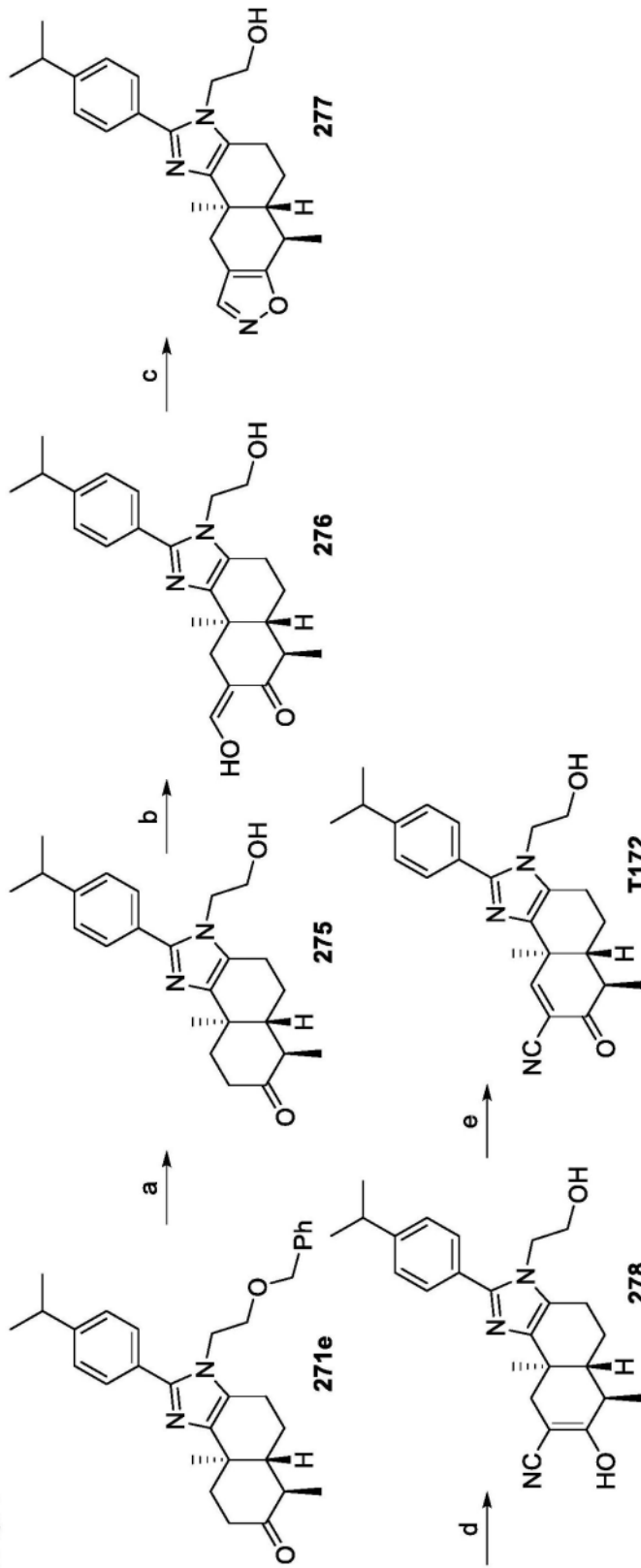
[0592]



试剂和条件: a) RNH₂, *p*-TsOH·H₂O, 甲苯, 微波, 150°C; b) 4-异丙基苯甲醛, NH₄OAc, EtOH; c) 3 N 的 HCl 水溶液, THF, 室温; d) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, 室温; e) NH₂OH·HCl, AcOH, EtOH, 60°C 至室温; f) K₂CO₃, MeOH, 室温至室温; g) DBDMH, DMF, 0°C; 吡啶, 60°C。

[0593]

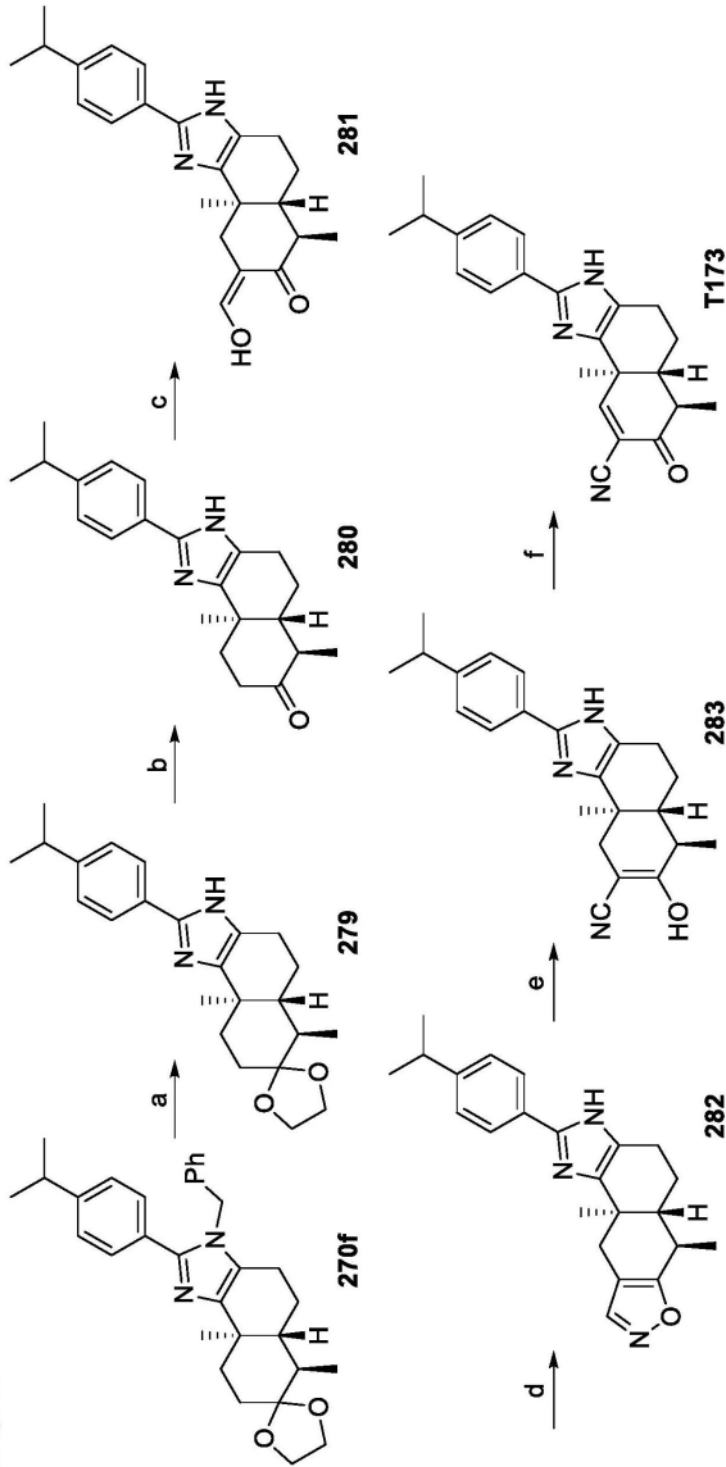
方案 74



试剂和条件: a) H₂, 10%Pd/C, EtOH, 室温; b) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, 室温; c) NH₂OH·HCl, AcOH, EtOH, 60°C至室温; d) K₂CO₃, MeOH, 室温; e) DBDMH, DMF, 0°C; 吡啶, 60°C。

[0594]

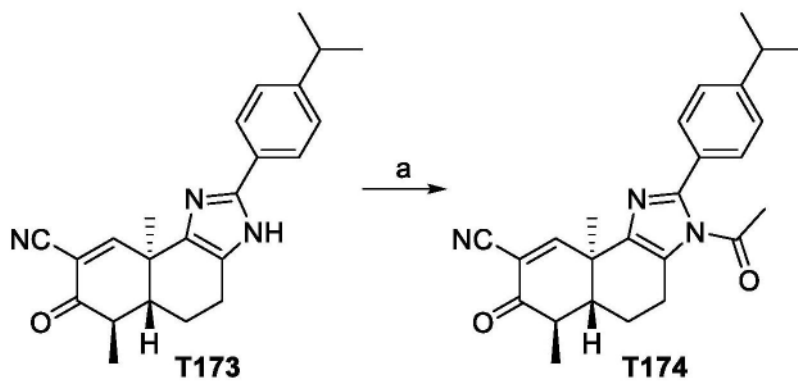
方案 75



试剂和条件: a) H₂, 10%Pd/C, EtOAc, 室温; b) 3 N 的 HCl 水溶液, MeOH, 室温; c) HCO₂Et, NaOMe, MeOH, 室温; d) NH₂OH·HCl, AcOH, EtOH, 60°C至室温; e) K₂CO₃, MeOH, 室温; f) DBDMH, DMF, 0°C; 吡啶, 60°C。

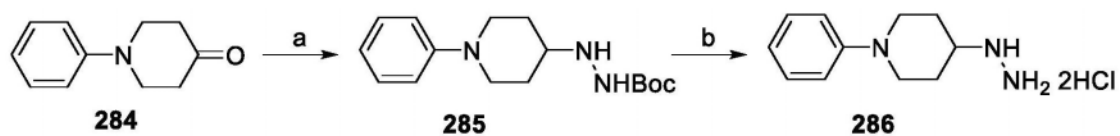
[0595] 方案76

[0596]

[0597] 试剂和条件: a) NaOAc, Ac₂O, 100°C。

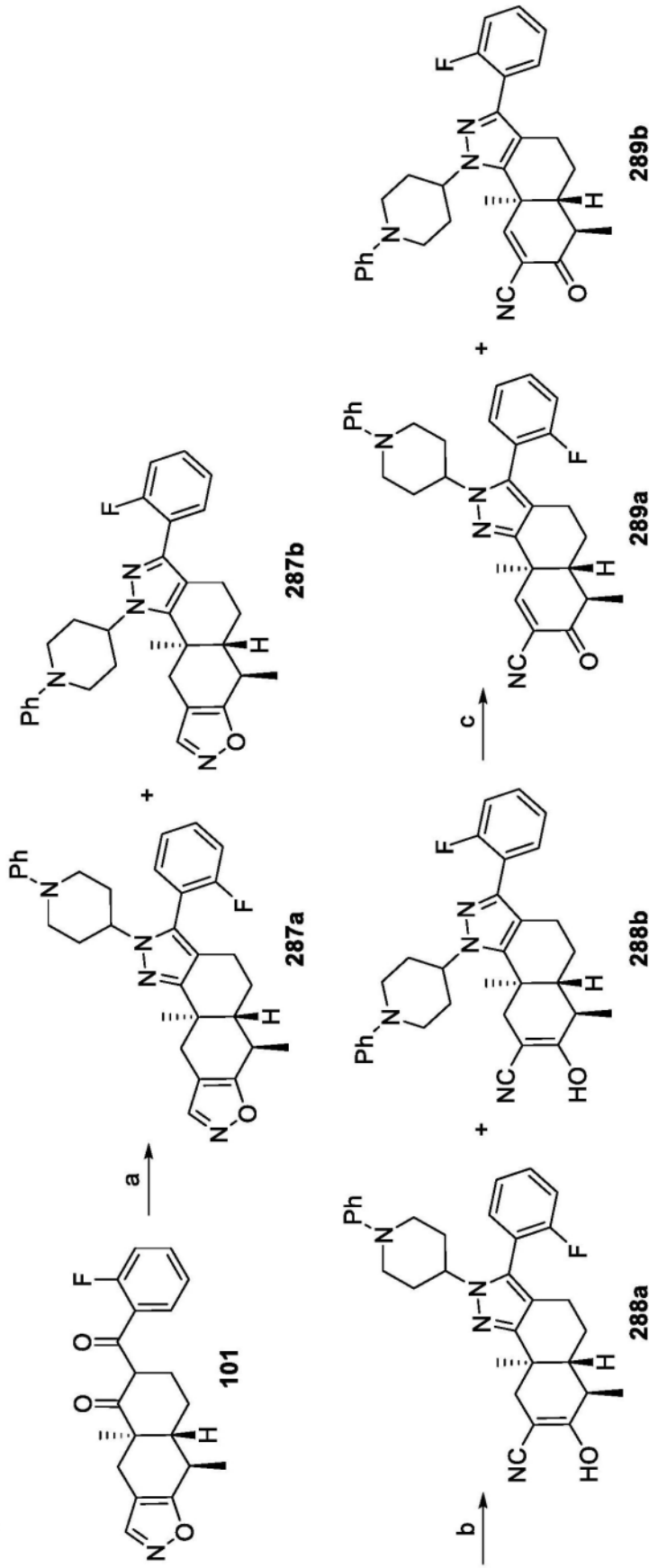
[0598] 方案77

[0599]

[0600] 试剂和条件: a) Boc-酰肼, HOAc, MeOH, 室温; NaBH₃CN, 室温; b) HCl, i-PrOH, 45°C。

[0601]

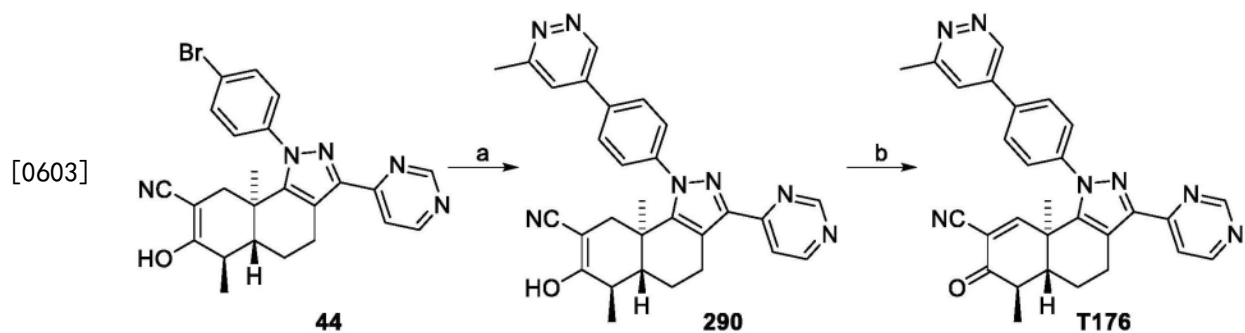
方案 78



[0602]

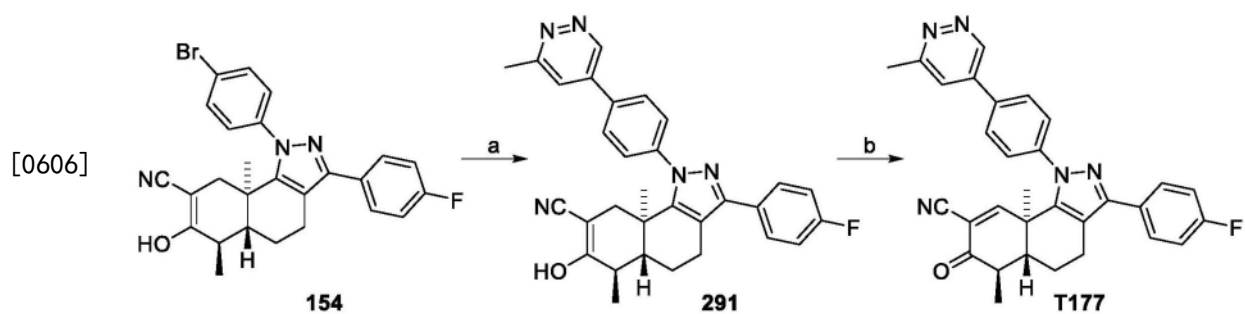
方案 79

试剂和条件: a) 286, *n*-BuOH, 110°C; b) K₂CO₃, MeOH, 室温至 50°C; c) DDQ, 甲苯, 室温。



[0604] 试剂和条件:a) 3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡嗪, K_2CO_3 ,Pd(dppf) Cl_2 ,1,4-二氧杂环己烷,DMF,100℃;b) DBDMH,DMF,0℃;吡啶,60℃。

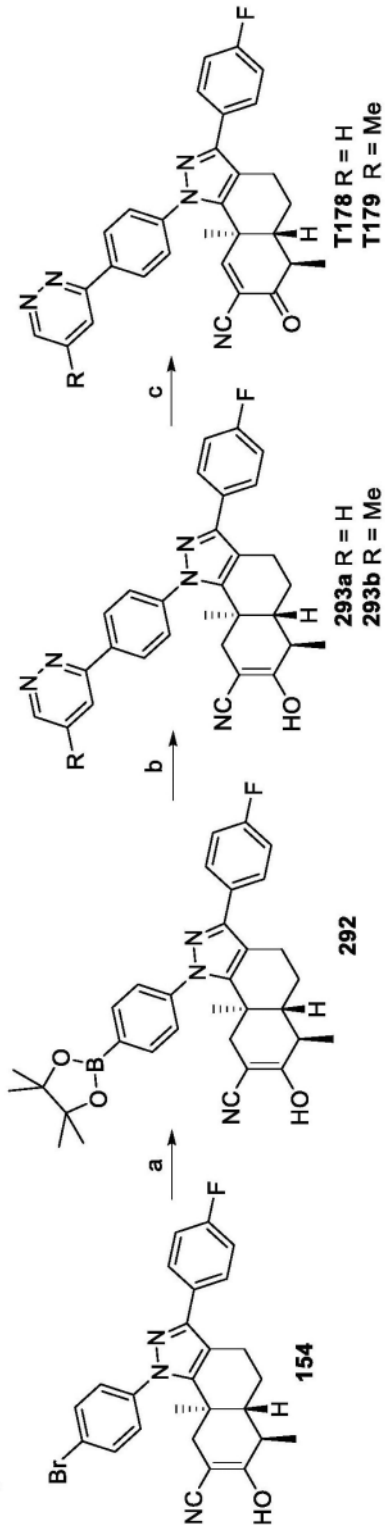
[0605] 方案80



[0607] 试剂和条件:a) 3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡嗪, K_2CO_3 ,Pd(dppf) Cl_2 ,1,4-二氧杂环己烷,DMF,100℃;b) DBDMH,DMF,0℃;吡啶,60℃。

[0608]

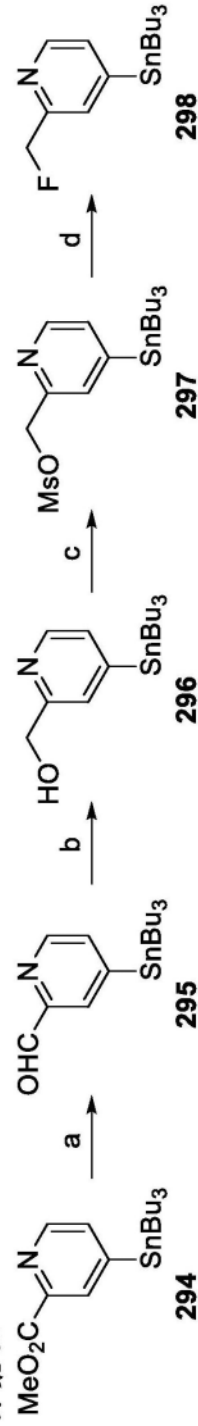
方案 81



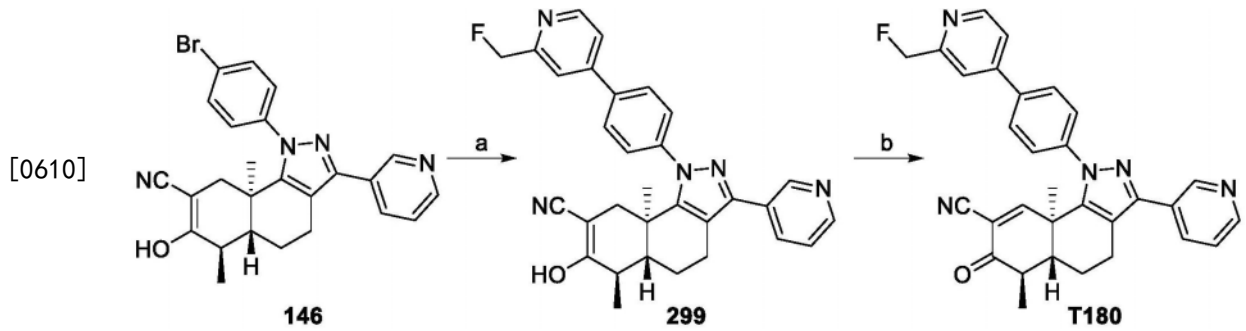
试剂和条件: a) 双戊酰二硼, KOAc, Pd(dppf)Cl₂, 1,4-二氧杂环己烷, 100°C; b) 芳基卤, K₃PO₄, Pd(PPh₃)₄, 1,4-二氧杂环己烷, DMF; c) DBDMH, DMF, 0°C; 吡啶, 60°C。

[0609] 方案83

方案 82

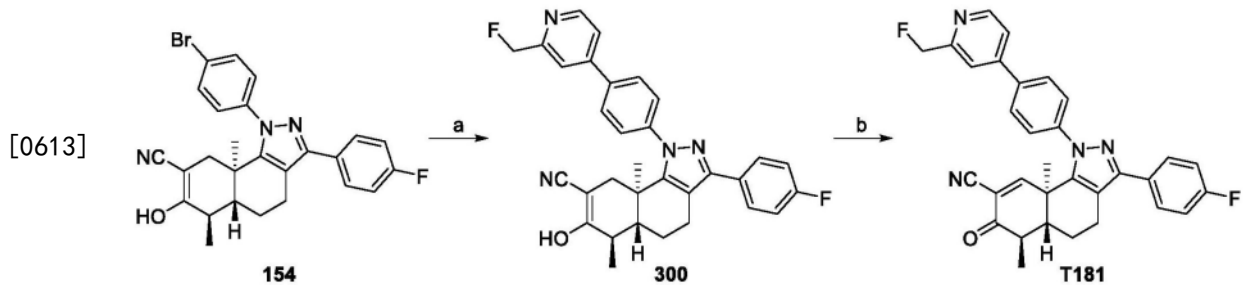


试剂和条件: a) DIBAL-H, 甲苯, CH₂Cl₂, -10°C; b) NaBH₄, MeOH, 0°C至室温; c) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0°C; d) Bu₄NF, THF, CH₃CN, 室温至 60°C。



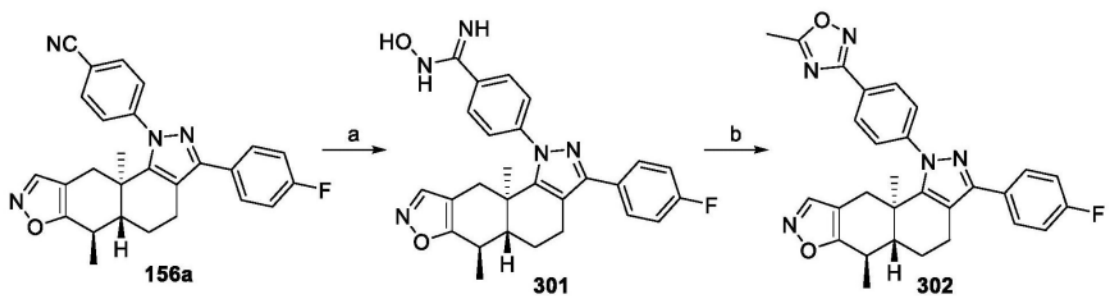
[0611] 试剂和条件:a) 298, Pd(PPh₃)₄, 1,4-二氧杂环己烷, 120℃; b) DBDMH, DMF, 0℃; 吡啶, 60℃。

[0612] 方案84

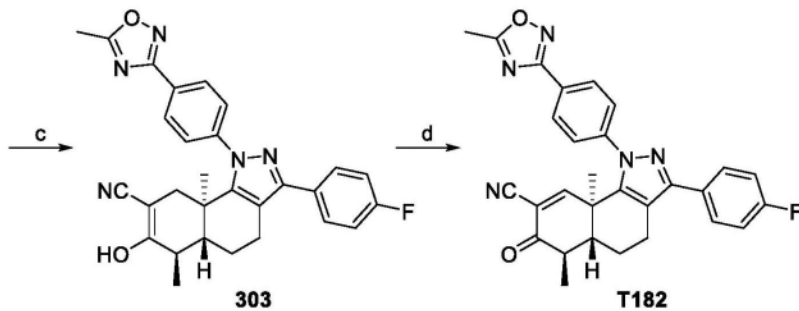


[0614] 试剂和条件:a) 298, Pd(PPh₃)₄, 1,4-二氧杂环己烷, 120℃; b) DBDMH, DMF, 0℃; 吡啶, 60℃。

[0615] 方案85

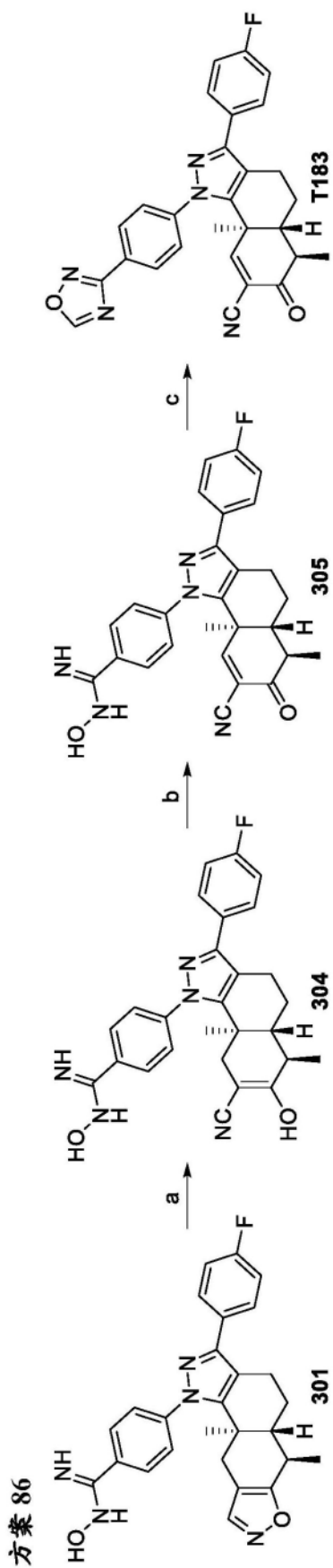


[0616]



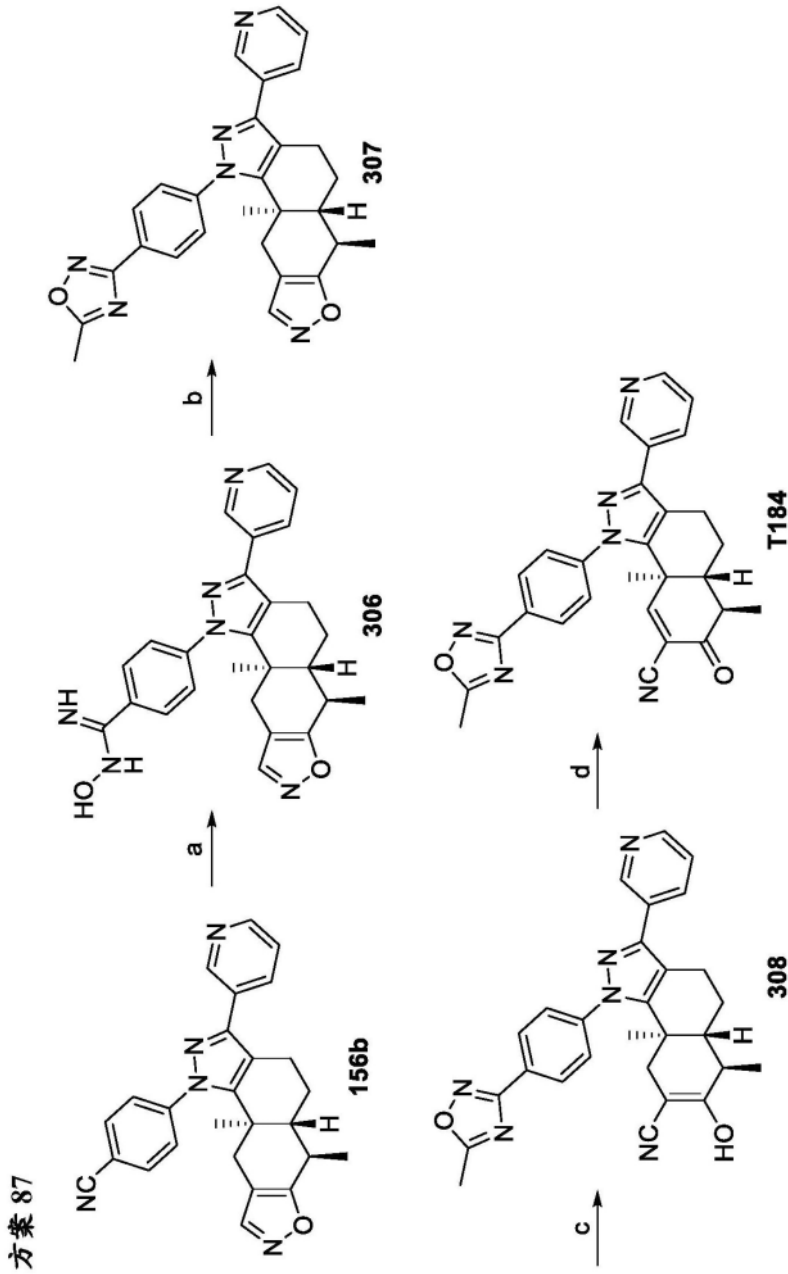
[0617] 试剂和条件:a) NH₂OH水溶液, EtOH, 80℃; b) 二甲基乙酰胺二甲基缩醛, 1,4-二氧杂环己烷, 60℃; c) K₂CO₃, MeOH, 室温; d) DBDMH, DMF, 0℃; 吡啶, 60℃。

[0618]



试剂和条件: a) K_2CO_3 , MeOH, 室温; b) DBDMH, DMF, $0^\circ C$; 吡啶, $60^\circ C$; c) 原甲酸三甲酯, $60^\circ C$ 。

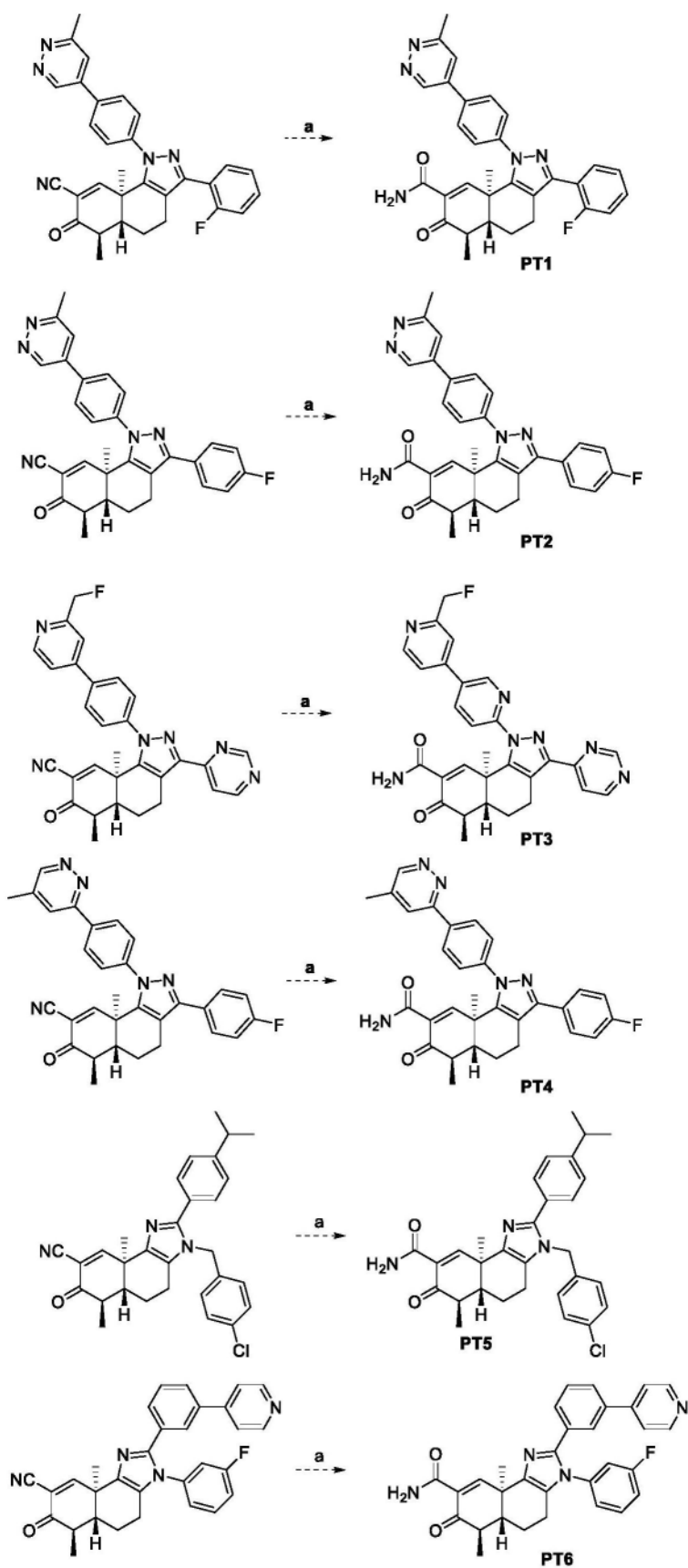
[0619]



试剂和条件: a) NH_2OH 水溶液, EtOH, 50°C ; b) 二甲基乙酰胺二甲基缩醛, 1,4-二氧杂环己烷, 60°C ; c) K_2CO_3 , MeOH, 室温; d) DBDMH, DMF, 0°C ; 吡啶, 60°C 。

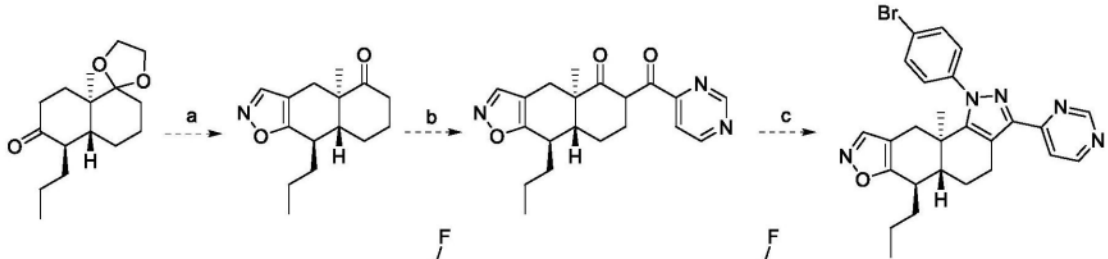
[0620] 预示性方案1

[0621]

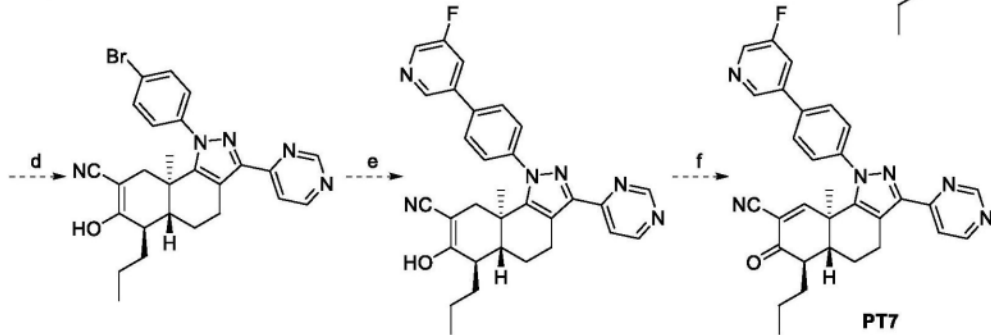


[0622] 试剂和条件:a) 氢化(二甲基三价磷酸-kP) [氢双(二甲基次磷酸-kP)] 铂(II) (hydrido(dimethylphosphinous acid-kP) [hydrogen bis(dimethylphosphinito-kP)] platinum), H_2O .

[0623] 预示性方案2

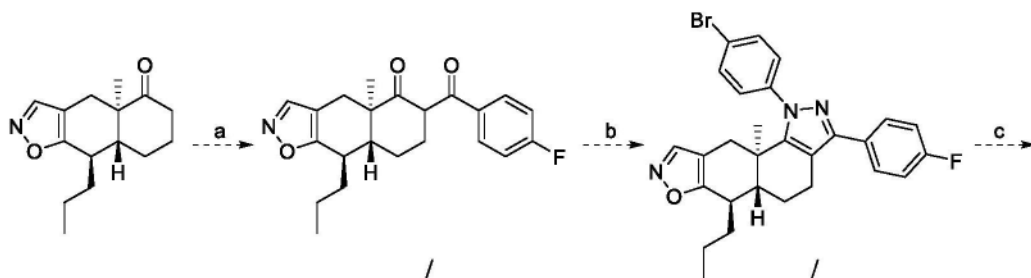


[0624]

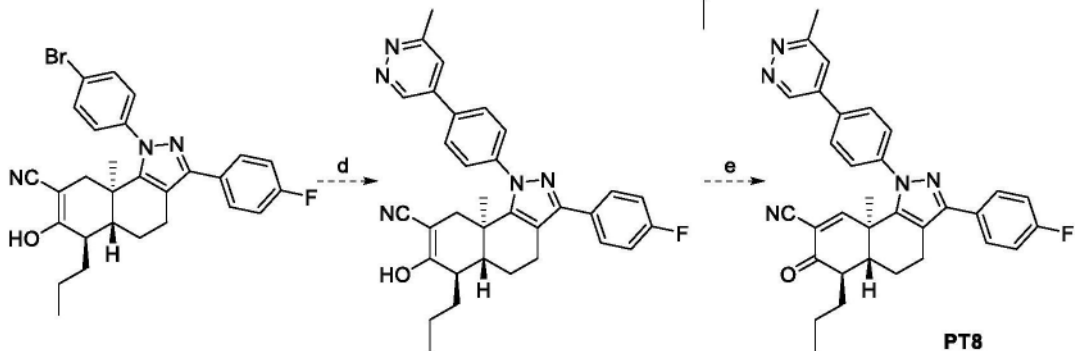


[0625] 试剂和条件:a) i) HCO_2Et , NaOMe ; ii) $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$; iii) HCl 水溶液;b) 嘧啶-4-甲酸全氟苯基酯, $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$, DIPEA ; c) (4-溴苯基)肼盐酸盐;d) K_2CO_3 ; e) (5-氟吡啶-3-基)硼酸, 铃木 (Suzuki) 偶联反应; f) DBDMH ; Py 。

[0626] 预示性方案3

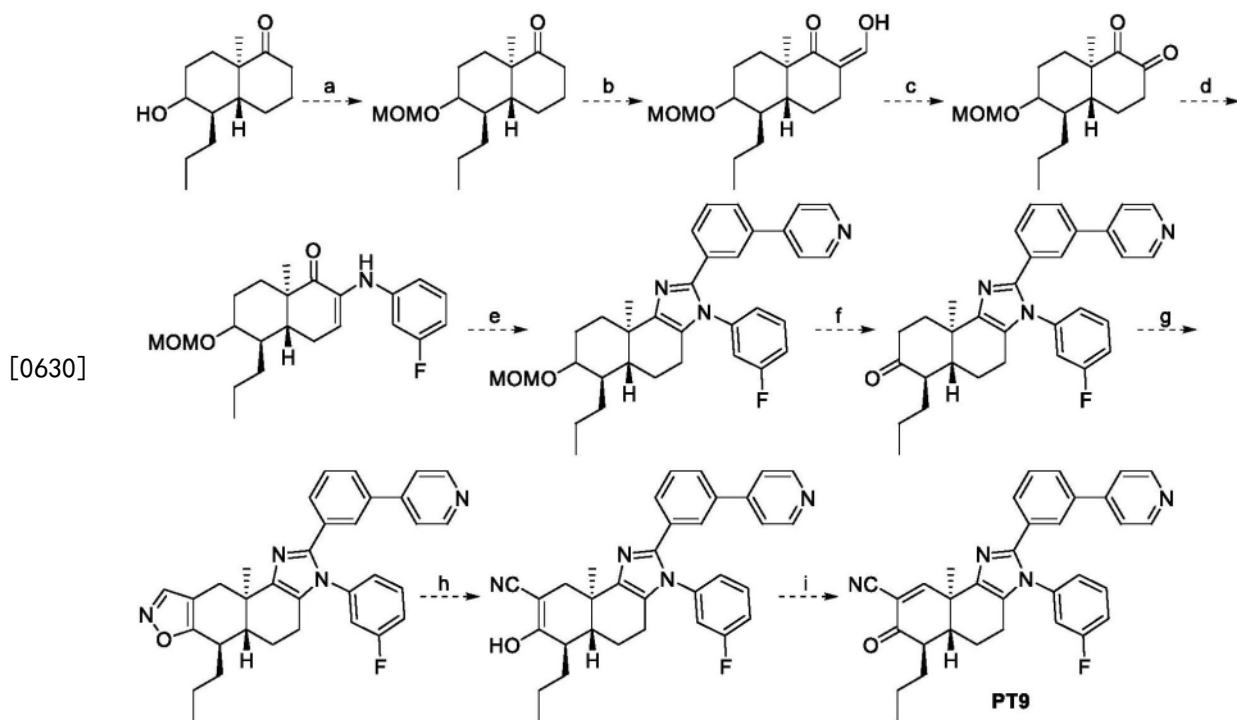


[0627]



[0628] 试剂和条件:a) 4-氟苯甲酸全氟苯基酯, $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$, DIPEA ; b) (4-溴苯基)肼盐酸盐;c) K_2CO_3 ; d) 6-甲基咪嗪-4-基硼酸频哪醇酯, Suzuki偶联反应; e) DBDMH ; Py 。

[0629] 预示性方案4



[0631] 试剂和条件: a) MOMCl, DIPEA; b) HCO₂Et, NaOMe; c) 臭氧; Me₂S; d) 3-氟苯胺; e) 3-吡啶-4-基-苯甲醛, NH₄OAc; f) i) HCl水溶液; ii) 氧化; g) i) HCO₂Et, NaOMe; ii) NH₂OH · HCl; h) K₂CO₃; i) DBDMH; Py。

[0632] ii. 合成程序和表征数据

[0633] 一般信息

[0634] 除非另有说明, 否则以接收状态使用市售试剂, 并且所有反应都在氮气氛下进行。所有溶剂为HPLC或ACS等级。在瓦里安·艾诺华(Varian Inova)-400波谱仪上, 以400MHz (¹H NMR) 或100MHz (¹³C NMR) 的工作频率, 记录核磁共振(NMR)波谱。化学位移(δ)以相对于残余溶剂(通常为氯仿, 对于¹H NMR为δ7.26ppm)的ppm给出, 以及偶合常数(J)以Hz为单位给出。将多重性列表为: s表示单峰, d表示双峰, t表示三重峰, q表示四重峰, 且m表示多重峰。在沃特世质谱仪(Waters Micromass)ZQ或安捷伦(Agilent)6120质谱仪上记录质谱图。

[0635] 化合物2: 在0℃, 向化合物1(5.0g, 25.47mmol)在甲酸乙酯(62mL, 0.76mol)中的搅拌溶液中, 加入甲醇钠(25重量%的在MeOH中的溶液, 43.7mL, 190.97mmol)。将反应混合物在室温搅拌1h, 并冷却至0℃。加入HCl水溶液(6N, 31.84mL, 191.04mmol), 以调节pH<7。将混合物在0℃搅拌20min, 然后用EtOAc萃取。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物溶解在EtOH(250mL)和水(25mL)中, 并冷却至0℃。加入盐酸羟胺(2.6g, 37.42mmol)。将混合物在55℃加热2h, 然后冷却至室温。浓缩以后, 将残余物用EtOAc萃取。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶, 用0%至50%EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化, 以得到作为白色固体的化合物2(4.0mg, 71%收率)。m/z=222(M+1)。

[0636] 化合物3: 将化合物2(4.0g, 18.08mmol)在丙酮(90mL)中的溶液, 冷却至0℃, 并用琼斯试剂逐滴处理, 直到橙色持续。将混合物在0℃搅拌30min, 然后加入i-PrOH, 直到反应混合物变绿。将混合物浓缩。将残余物用EtOAc稀释, 并将混合物用水洗涤。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 以得到作为白色固体的化合物3(3.78g, 95%收率)。m/z=220(M+1)。

[0637] 化合物4:将化合物3(246mg, 1.12mmol)溶解在 CH_2Cl_2 (12mL)中。在室温,依次加入溴化镁乙基乙醚络合物(738mg, 2.86mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.597mL, 3.42mmol)。将混合物在室温搅拌5min,并加入苯甲酰氯(0.173mL, 1.49mmol)。将混合物在室温搅拌2h,并加入饱和 NaH_2PO_4 水溶液(5mL)。将混合物用EtOAc萃取。将有机萃取物用水洗涤;经 Na_2SO_4 干燥;过滤;并浓缩,以得到作为固体的粗制化合物4(400mg, 定量收率),其不经进一步纯化地用于下一步。 $m/z=324$ (M+1)。

[0638] 化合物5和化合物6:反应A:将在EtOH(1mL)中的化合物4(100mg, 0.31mmol)和环己基胍盐酸盐(100mg, 0.66mmol),在拜泰齐(Biotage)微波中,在110℃加热5h。反应B:将在EtOH(0.5mL)中的化合物4(16mg, 0.049mmol)和环己基胍盐酸盐(15mg, 0.10mmol),在Biotage微波中,在110℃加热5h。将来自反应A和B的反应混合物合并和浓缩。将残余物溶解在EtOAc中,并用1N的HCl水溶液和饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至15%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色固体的化合物5(50mg, 35%收率)和化合物6(15mg, 10%收率)。化合物5: $m/z=402$ (M+1);化合物6: $m/z=402$ (M+1)。

[0639] 化合物7:将化合物5(48mg, 0.12mmol)溶解在MeOH(1.2mL)中。加入甲醇钠(25重量%在甲醇中, 42 μL , 0.18mmol)。将反应混合物在55℃搅拌1h,并冷却至室温。加入EtOAc,随后加入10%的 NaH_2PO_4 水溶液以调节 $\text{pH}<7$ 。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至15%的丙酮在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色固体的化合物7(38mg, 79%收率)。 $m/z=402$ (M+1)。

[0640] T1:将化合物7(38mg, 0.095mmol)溶解在甲苯(1mL)中。加入DDQ(24mg, 0.11mmol)。将混合物在85℃加热2h,并冷却至室温。将混合物用 CH_2Cl_2 和饱和 NaHCO_3 水溶液稀释,并搅拌5min。将有机相分离,并将水相用 CH_2Cl_2 萃取3次。将合并的有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至20%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到部分纯化的产物,将其再次通过柱色谱法(硅胶,用0%至15%的丙酮在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄色固体的化合物T1(15mg, 31%收率)。 $m/z=400$ (M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.57(s, 1H), 7.45(m, 3H), 7.27(m, 2H), 3.98(tt, $J=3.9, 11.5\text{Hz}$, 1H), 2.55(m, 3H), 2.13(dt, $J=2.3, 12.8\text{Hz}$, 1H), 1.84(m, 9H), 1.46(s, 3H), 1.29(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.26(m, 3H)。

[0641] 化合物8:使用与化合物7的合成所描述的相同的程序,从化合物6(15mg, 0.037mmol)合成化合物8(白色固体, 10mg, 67%收率)。 $m/z=402$ (M+1)。

[0642] T2:将化合物8(10mg, 0.025mmol)溶解在无水DMF(0.25mL)中,并将溶液冷却至0℃。加入在DMF(0.1mL)中的1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(3.6mg, 0.013mmol)。将反应物在0℃搅拌1h。加入吡啶(10 μL , 0.12mmol)。将反应物在55℃加热2h,并冷却至室温。加入EtOAc。将混合物用1N的HCl水溶液和水洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至20%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到部分纯化的产物,将其再次通过柱色谱法(硅胶,用0%至15%的丙酮在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色固体的化合物T2(5mg, 50%收率)。 $m/z=400$ (M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.13(s, 1H), 7.67(m, 2H), 7.39(m, 2H), 7.30(m, 1H), 4.00(tt, $J=3.8, 11.4\text{Hz}$, 1H), 2.81(ddd, $J=2.0, 6.0, 16.0\text{Hz}$, 1H), 2.74(m, 1H), 2.65(qd, $J=6.8, 13.6\text{Hz}$, 1H), 2.24(m,

3H), 2.00 (m, 5H), 1.79 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.45 (m, 3H), 1.36 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[0643] 化合物9:将化合物4(100mg, 0.25mmol)、(2,2,2-三氟乙基)胍(70重量%在H₂O中, 62 μ L, 0.49mmol)和12N的HCl水溶液(40 μ L, 0.048mmol)在EtOH(2.5mL)中的混合物,在Biotage微波中,在120 $^{\circ}$ C加热3h,并冷却至室温。将混合物浓缩。将残余物溶解在EtOAc中,并用水洗涤。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至20%的丙酮在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到部分纯化的产物,将其再次通过柱色谱法(硅胶,用0%至10%的EtOAc在CH₂Cl₂中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色固体的化合物9(48mg, 48%收率)。m/z=402(M+1)。

[0644] 化合物10:使用与化合物7合成所描述的相同的程序,从化合物9(45mg, 0.11mmol)合成化合物10(白色固体)。m/z=402(M+1)。

[0645] T3:使用与化合物T1合成所描述的相同的程序,从化合物10(都来自最后一步, \leq 0.11mmol)合成化合物T3(浅黄色固体, 6mg, 从化合物9算起13%收率)。m/z=400(M+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.17(s, 1H), 7.67(m, 2H), 7.42(m, 2H), 7.36(m, 1H), 4.84(dq, J=2.2, 7.7Hz, 2H), 2.84(ddd, J=1.9, 6.0, 16.0Hz, 1H), 2.77(m, 1H), 2.64(td, J=6.7, 13.5Hz, 1H), 2.31(dt, J=2.0, 12.6Hz, 1H), 2.10(m, 1H), 1.67(m, 1H), 1.54(s, 3H), 1.37(d, J=6.8Hz, 3H)。

[0646] 化合物11和化合物12:反应A:将在EtOH(2.7mL)中的化合物4(108mg, 0.33mmol)和苄基胍二盐酸盐(130mg, 0.67mmol),在Biotage微波中,在110 $^{\circ}$ C加热4h。反应B:将在EtOH(2mL)中的化合物4(80mg, 0.25mmol)和苄基胍二盐酸盐(97mg, 0.50mmol),在Biotage微波中,在110 $^{\circ}$ C加热4h。将来自反应A和B的反应混合物合并,并浓缩。将残余物溶解在EtOAc中,并用1N的HCl水溶液和饱和NaHCO₃水溶液洗涤。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至40%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色固体的化合物11(68mg, 29%收率)和化合物12(65mg, 27%收率)。化合物11:m/z=410(M+1);化合物12:m/z=410(M+1)。

[0647] 化合物13:将化合物11(68mg, 0.17mmol)溶解在MeOH(2mL)中。加入甲醇钠(25重量%在甲醇中, 57 μ L, 0.25mmol)。将反应混合物在55 $^{\circ}$ C搅拌2h,并冷却至室温。将混合物浓缩。将残余物在EtOAc和10%的NaH₂PO₄水溶液之间分配。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄色固体的化合物13(65mg, 96%收率)。m/z=410(M+1)。

[0648] T4:将化合物13(68mg, 0.17mmol)溶解在无水DMF(2mL)中,并将溶液冷却至0 $^{\circ}$ C。加入在DMF(1mL)中的1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(24mg, 0.084mmol)。将反应物在0 $^{\circ}$ C搅拌1h。加入吡啶(60 μ L, 0.74mmol)。将反应物在55 $^{\circ}$ C加热2h并在40 $^{\circ}$ C过夜。将混合物冷却至室温;用EtOAc稀释;并用水洗涤。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物T4(35mg, 52%收率)。m/z=408(M+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.54(s, 1H), 7.40(m, 3H), 7.27(m, 3H), 7.21(m, 2H), 7.00(m, 2H), 5.27(d, J=15.6Hz, 1H), 5.22(d, J=16.0Hz, 1H), 2.60(m, 3H), 2.17(dt, J=2.3, 12.8Hz, 1H), 2.01(m, 1H), 1.74(m, 1H), 1.50(s, 3H), 1.30(d, J=6.7Hz, 3H)。

[0649] 化合物14:使用与化合物13合成所描述的相同的程序,从化合物12(65mg, 0.16mmol)合成化合物14(65mg,定量收率)。m/z=410(M+1)。

[0650] T5:使用与化合物T4合成所描述的相同的程序,从化合物14(65mg,0.16mmol)合成化合物T5(31mg,48%收率)。m/z=408(M+1);8.05(s,1H),7.72(m,2H),7.43(m,2H),7.35(m,4H),7.09(m,2H),5.73(d,J=16.8Hz,1H),5.44(d,J=16.8Hz,1H),2.85(m,2H),2.57(qd,J=6.8,13.5Hz,1H),2.25(dt,J=2.0,12.7Hz,1H),2.09(m,1H),1.67(m,1H),1.46(s,3H),1.32(d,J=6.8Hz,3H)。

[0651] 化合物15a:将化合物4(43mg,0.13mmol)、(4-(三氟甲基)苯基)肼(47mg,0.27mmol)和12N的HCl水溶液(22 μ L,0.26mmol)在EtOH(1.2mL)中的混合物,在Biotage微波中,在100 $^{\circ}$ C加热2h,然后冷却至室温。将混合物浓缩。将残余物用EtOAc稀释,并用1N的HCl水溶液和水洗涤。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,0%至20%的EtOAc在己烷类中的溶液)纯化,以得到作为白色固体的化合物15a(37mg,60%收率)。m/z=464(M+1)。

[0652] 化合物16a:将化合物15a(35mg,0.076mmol)溶解在MeOH(1.5mL)中。加入甲醇钠(25重量%在甲醇中,26 μ L,0.11mmol)。将反应混合物在55 $^{\circ}$ C搅拌1h,并冷却至室温。加入EtOAc,随后加入10%的NaH₂PO₄水溶液以调节pH<7。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至25%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色固体的化合物16a(26mg,74%收率)。m/z=464(M+1)。

[0653] T6:将化合物16a(26mg,0.056mmol)溶解在无水DMF(0.36mL)中,并将溶液冷却至0 $^{\circ}$ C。加入在DMF(0.2mL)中的1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(8mg,0.028mmol)。将反应物在0 $^{\circ}$ C搅拌1h。加入吡啶(14 μ L,0.17mmol)。将反应物在55 $^{\circ}$ C加热2h,并冷却至室温。加入EtOAc。将混合物用1N的HCl水溶液和水洗涤。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至30%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色固体的化合物T6(12mg,46%收率)。m/z=462(M+1);¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ 7.88(d,J=8.2Hz,2H),7.70(m,4H),7.50(s,1H),7.42(m,2H),7.36(m,1H),2.98(m,1H),2.88(ddd,J=6.5,11.4,16.3Hz,1H),2.56(qd,J=6.7,13.4Hz,1H),2.27(dt,J=2.0,12.7Hz,1H),2.16(dd,J=6.5,13.8Hz,1H),1.81(m,1H),1.60(s,3H),1.34(d,J=6.7Hz,3H)。

[0654] 化合物15b:将在EtOH(2mL)中的化合物4(82mg,0.25mmol)和4-肼基吡啶盐酸盐(74mg,0.51mmol),在Biotage微波中在100 $^{\circ}$ C加热1h,然后冷却至室温。将混合物用EtOAc稀释,并用水洗涤。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,0%至40%的丙酮在己烷类中的溶液)纯化,以得到作为白色固体的化合物15b(51mg,51%收率)。m/z=397(M+1)。

[0655] 化合物16b:将化合物15b(48mg,0.12mol)溶解在MeOH(1.2mL)中。加入甲醇钠(25重量%在甲醇中,42 μ L,0.18mmol)。将反应混合物在55 $^{\circ}$ C搅拌1h,并冷却至室温。加入EtOAc,随后加入10%的NaH₂PO₄水溶液以调节pH<7。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,以得到作为浅黄色固体的粗制化合物16b,其不经纯化用于下一步。m/z=397(M+1)。

[0656] T7:使用与T6合成所报告的相同的程序,从化合物16b(56mg,0.14mmol)合成化合物T7。将粗产物通过柱色谱法(硅胶,用0%至60%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到部分纯化的产物,将其再次通过柱色谱法(C18,用10%至80%的乙腈在水中的溶液洗

脱)纯化,以得到作为白色固体的化合物T7 (10mg, 18%收率)。m/z = 395 (M+1); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.89 (m, 2H), 7.71 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 2.98 (ddd, J = 1.5, 6.4, 16.4Hz, 1H), 2.88 (ddd, J = 6.7, 11.5, 16.3Hz, 1H), 2.58 (qd, J = 6.8, 13.5Hz, 1H), 2.22 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.6Hz, 3H)。

[0657] 化合物15c:反应A:将化合物4 (230mg, 0.71mmol)、4-胍基喹啉 (191mg, 1.20mmol) 和12N的HCl水溶液 (0.12mL, 0.26mmol) 在EtOH (7mL) 中的混合物,在Biotage微波中,在110°C加热2h,然后冷却至室温。反应B:将化合物4 (53mg, 0.16mmol)、4-胍基喹啉 (52mg, 0.33mmol) 和12N的HCl水溶液 (27 μ L, 0.32mmol) 在EtOH (1.6mL) 中的混合物,在Biotage微波中,在110°C加热2h,然后冷却至室温。将两个反应物合并和浓缩。将残余物用EtOAc稀释,并用饱和 NaHCO_3 水溶液和水洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至70%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色固体的化合物15c (38mg, 10%收率)。m/z = 464 (M+1)。

[0658] 化合物16c:使用与化合物16b合成所描述的相同的程序,从化合物15c (65mg, 0.16mmol) 合成化合物16c。m/z = 447 (M+1)。

[0659] T8:将化合物16c (35mg, 0.078mmol) 溶解在苯 (0.8mL) 中。加入DDQ (21mg, 0.093mmol)。将混合物回流加热2h并冷却至室温。将混合物用 CH_2Cl_2 和饱和 NaHCO_3 水溶液稀释,并搅拌5min。将有机相分离,并将水相用 CH_2Cl_2 萃取3次。将合并的有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至20%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物T8 (30mg, 86%收率)。m/z = 445 (M+1); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.17 (br s, 1H), 8.29 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.61 (t, J = 7.6Hz, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.53 (td, J = 6.8, 13.1Hz, 1H), 2.35 (dd, J = 11.7, 13.7Hz, 1H), 2.20 (dd, J = 6.1, 13.7Hz, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.7Hz, 3H)。

[0660] 化合物15d:将在EtOH (4mL) 中的化合物4 (129mg, 0.40mmol) 和(2-氟苯基)胍盐酸盐 (130mg, 0.80mmol), 在Biotage微波中,在100°C加热2h,然后冷却至室温。将混合物浓缩,并将残余物用 CH_2Cl_2 稀释。将混合物用1N的HCl水溶液洗涤。将有机相分离。将水相用 CH_2Cl_2 萃取2次。将合并的有机萃取物经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至40%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色固体的化合物15d (155mg, 94%收率)。m/z = 414 (M+1)。

[0661] 化合物16d:将化合物15d (153mg, 0.37mmol) 和 K_2CO_3 (153mg, 0.37mmol) 在MeOH (3.6mL) 中的混合物,在室温搅拌16h。加入10%的 NaH_2PO_4 水溶液 (20mL)。将混合物用EtOAc (2 \times 15mL) 萃取。将合并的有机萃取物经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将粗产物与回流的MTBE一起研磨,并冷却至室温。将沉淀的固体通过过滤进行收集,用MTBE洗涤,并在空气中干燥,以得到作为白色固体的化合物16d (87mg, 57%收率)。m/z = 414 (M+1)。

[0662] T9:将化合物16d (85mg, 0.21mmol) 溶解在无水DMF (1.42mL) 中,并将溶液冷却至0°C。加入在DMF (0.58mL) 中的1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (29mg, 0.10mmol)。将反应物在0°C搅拌1h。加入吡啶 (50 μ L, 0.62mmol)。将反应物在55°C加热5.5h,并冷却至室温。加入EtOAc。将混合物用1N的HCl水溶液和水洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为

白色固体的化合物T9 (59mg, 70% 收率)。 $m/z=412$ (M+1); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.71 (m, 2H), 7.60 (m, 3H), 7.38 (m, 5H), 2.96 (ddd, $J=1.7, 6.3, 16.1\text{Hz}$, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.55 (qd, $J=6.7, 13.4\text{Hz}$, 1H), 2.32 (br t, $J=12.7\text{Hz}$, 1H), 2.15 (dd, $J=6.1, 13.8\text{Hz}$, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.33 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。

[0663] 化合物15e: 将化合物4 (100mg, 0.309mmol)、苯基胍 (61 μL , 0.618mmol) 和10.1N的HCl水溶液 (61 μL , 0.618mmol) 在EtOH (2mL) 中的混合物, 在微波合成仪中, 在100 $^\circ\text{C}$ 加热2h, 然后冷却至室温。将混合物浓缩。将残余物用EtOAc稀释, 并用1N的HCl水溶液洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 以得到作为玻璃的粗制化合物15e (130mg, 定量收率), 其不经进一步纯化地用于下一步。 $m/z=396$ (M+1)。

[0664] 化合物16e: 将化合物15e (125mg, 0.316mmol) 和碳酸钾 (87mg, 0.632mmol) 在MeOH (10mL) 中的混合物, 在氮气下, 在室温搅拌24小时。在真空中除去溶剂, 并将残余物在EtOAc和饱和 KH_2PO_4 水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤; 用 Na_2SO_4 干燥; 过滤; 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用40%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为白色固体的化合物16e (69mg, 55% 收率)。 $m/z=396$ (M+1); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ

[0665] T11: 将化合物16e (63mg, 0.159mmol) 在无水DMF (3.0mL) 中的溶液, 在氮气下冷却至0 $^\circ\text{C}$ 。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (25mg, 0.087mmol) 在无水DMF (1.0mL) 中的溶液。将混合物在0 $^\circ\text{C}$ 搅拌1h以后, 加入无水吡啶 (0.128mL, 1.59mmol)。将反应混合物在60 $^\circ\text{C}$ 加热4h, 然后冷却至室温。将反应混合物在EtOAc和饱和 KH_2PO_4 水溶液之间分配。将有机相分离。将水相用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤; 用 Na_2SO_4 干燥; 过滤; 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用30%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为白色固体的化合物T11 (33mg, 53% 收率)。 $m/z=394$ (M+1); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.73 (m, 2H), 7.59 (m, 3H), 7.51 (m, 3H), 7.41 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 2.98 (ddd, $J=1.6, 6.3, 16.2\text{Hz}$, 1H), 2.88 (ddd, $J=6.5, 11.4, 16.1\text{Hz}$, 1H), 2.54 (qd, $J=6.7, 13.4\text{Hz}$, 1H), 2.27 (dt, $J=2.1, 12.7\text{Hz}$, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.33 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H)。

[0666] 化合物15f: 使用与化合物15d合成所描述的相同的程序, 从化合物4 (100mg, 0.309mmol) 和4-氯苯基胍盐酸盐 (111mg, 0.618mmol) 合成化合物15f (橙色玻璃, 133mg, 定量收率)。将反应物在微波合成仪中, 在100 $^\circ\text{C}$ 加热3h。通过柱色谱法 (硅胶, 用20%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱), 纯化化合物15f。 $m/z=430\&432$ (M+1)。

[0667] 化合物16f: 使用与化合物16e合成所描述的相同的程序, 从化合物15f (130mg, 0.302mmol) 合成化合物16f (橙色玻璃, 67mg, 52% 收率)。将反应物在室温搅拌27h。通过柱色谱法 (硅胶, 用40%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱), 纯化化合物16f。 $m/z=430\&432$ (M+1)。

[0668] T13: 使用与化合物T11合成所描述的相同的程序, 从化合物16f (65mg, 0.151mmol) 合成化合物T13 (黄色固体, 44mg, 68% 收率)。通过柱色谱法 (硅胶, 用30%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱), 纯化T13。 $m/z=428\&430$ (M+1); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.70 (m, 2H), 7.57 (m, 3H), 7.44 (m, 4H), 7.35 (m, 1H), 2.96 (ddd, $J=1.6, 6.3, 16.2\text{Hz}$, 1H), 2.87 (ddd, $J=6.4, 11.4, 16.2\text{Hz}$, 1H), 2.55 (qd, $J=6.8, 13.4\text{Hz}$, 1H), 2.27 (dt, $J=2.1, 12.8\text{Hz}$, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.33 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H)。

[0669] 化合物15g: 使用与化合物15d合成所描述的相同的程序, 从化合物4 (121mg,

0.374mmol)和3,4-二氯苯基胍盐酸盐(159mg,0.748mmol)合成化合物15g(玻璃,139mg,80%收率)。将反应物在微波合成仪中,在100℃加热3h。通过柱色谱法(硅胶,用10%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱),纯化化合物15g。 $m/z=464\&466(M+1)$ 。

[0670] 化合物16g:使用与化合物16e合成所描述的相同的程序,从化合物15g(138mg,0.297mmol)合成化合物16g(玻璃,105mg,76%收率)。将反应物在室温搅拌24h。通过柱色谱法(硅胶,用40%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱),纯化化合物16g。 $m/z=464\&466(M+1)$ 。

[0671] T10:使用与化合物T11合成所描述的相同的程序,从化合物16g(104mg,0.223mmol)合成化合物T10。通过与MeOH一起研磨,纯化粗产物。将得到的固体与回流的50%的MeOH水溶液一起研磨。将沉淀的固体通过过滤进行收集,并在真空下干燥,以得到作为白色固体的化合物T10(37mg,36%收率)。 $m/z=462\&464(M+1)$; 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.69(m, 3H), 7.66(m, 1H), 7.58(s, 1H), 7.40(m, 4H), 2.96(ddd, $J=1.5, 6.3, 16.1$ Hz, 1H), 2.87(m, 1H), 2.57(qd, $J=6.7, 13.4$ Hz, 1H), 2.26(dt, $J=2.1, 12.7$ Hz, 1H), 2.15(dd, $J=6.4, 13.8$ Hz, 1H), 1.80(m, 1H), 1.59(s, 3H), 1.34(d, $J=6.7$ Hz, 3H)。

[0672] 化合物15h:使用与化合物15d合成所描述的相同的程序,从化合物4(100mg,0.309mmol)和4-甲基苯基胍盐酸盐(98mg,0.618mmol)合成化合物15h(玻璃,120mg,95%收率)。将反应物在微波合成仪中,在100℃加热3h。通过柱色谱法(硅胶,用20%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱),纯化化合物15h。 $m/z=410(M+1)$ 。

[0673] 化合物16h:使用与化合物16e合成所描述的相同的程序,从化合物15h(119mg,0.290mmol)合成化合物16h(玻璃,94mg,79%收率)。将反应物在室温搅拌24h。通过柱色谱法(硅胶,用30%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱),纯化化合物16h。 $m/z=410(M+1)$ 。

[0674] T12:使用与化合物T11合成所描述的相同的程序,从化合物16h(94mg,0.229mmol)合成化合物T12(黄色固体,24mg,26%收率)。通过柱色谱法(硅胶,用30%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱),纯化T12。 $m/z=408(M+1)$; 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.72(m, 2H), 7.60(s, 1H), 7.39(m, 7H), 2.96(m, 1H), 2.88(m, 1H), 2.54(qd, $J=6.7, 13.4$ Hz, 1H), 2.48(s, 3H), 2.27(td, $J=2.1, 12.7$ Hz, 1H), 2.14(dd, $J=6.3, 13.8$ Hz, 1H), 1.79(m, 1H), 1.56(s, 3H), 1.33(d, $J=6.7$ Hz, 3H)。

[0675] 化合物15i:将化合物4(100mg,0.309mmol)和4-甲氧基苯基胍盐酸盐(108mg,0.618mmol)在EtOH(2.0mL)中的混合物,在微波合成仪中,在100℃加热3h,然后在130℃再加热1h。冷却至室温以后,将残余物在EtOAc和1.0N的HCl水溶液之间分配。将有机相用 Na_2SO_4 干燥;过滤;并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用30%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄色玻璃的部分纯化的化合物15i(40mg,30%收率),其不经进一步纯化地用于下一步。 $m/z=426(M+1)$ 。

[0676] 化合物16i:使用与化合物16e合成所描述的相同的程序,从化合物15i(98mg,0.230mmol)合成化合物16i(黄色玻璃,60mg,61%收率)。将反应物在室温搅拌19h。通过柱色谱法(硅胶,用40%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱),纯化化合物16i。 $m/z=426(M+1)$ 。

[0677] T14:使用与化合物T11合成所描述的相同的程序,从化合物16i(59mg,0.138mmol)合成化合物T14。将粗产物通过柱色谱法(硅胶,用30%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,随后与MeOH一起研磨,以得到作为黄色固体的化合物T14(14mg,24%收率)。 $m/z=424(M+1)$; 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.72(m, 2H), 7.63(s, 1H), 7.41(m, 4H), 7.33(m, 1H), 7.06(m,

2H), 3.91 (s, 3H), 2.96 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.54 (qd, $J=6.8, 13.4\text{Hz}$, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.14 (dd, $J=6.4, 13.9\text{Hz}$, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.33 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H)。

[0678] 化合物19:在 0°C ,向化合物17(Coltart和Danishefsky, 2003, 2.19g, 9.77mmol)在甲酸乙酯(23mL, 285.95mmol)中的搅拌溶液中,加入甲醇钠(25重量%的在MeOH中的溶液, 35mL, 152.95mmol)。将反应混合物在室温搅拌2h,并冷却至 0°C 。加入HCl水溶液(6N, 20mL, 120mmol)以调节 $\text{pH}<7$ 。将混合物用EtOAc萃取。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物与盐酸羟胺(910mg, 13.10mmol)、EtOH(80mL)和水(8mL)混合。将混合物在 55°C 加热2h,然后冷却至室温。浓缩以后,将残余物用EtOAc萃取。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至30%的丙酮在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色固体的化合物18(453mg, 19%收率)。m/z=250 (M+1)。从该柱,得到作为无色油的化合物19(736mg, 37%收率)。m/z=206 (M+1)。

[0679] 化合物20:将化合物19(520mg, 2.53mmol)溶解在 CH_2Cl_2 (25mL)中。在室温,依次加入溴化镁乙基乙醚络合物(1.60g, 6.20mmol)和N,N-二异丙基乙胺(1.32mL, 7.56mmol)。将混合物在室温搅拌5min,并加入苯甲酰氯(0.382mL, 3.29mmol)。将混合物在室温搅拌3h;回流过夜;并冷却至室温。加入饱和 NaHCO_3 水溶液。将混合物在室温搅拌1h。将有机相分离,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至40%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为橙色油的化合物20(560mg, 71%收率)。m/z=310 (M+1)。

[0680] 化合物21a:将化合物20(200mg, 0.65mmol)、(4-氰基苯基)胍盐酸盐(219mg, 1.29mmol)和12N HCl(60 μL , 0.72mmol)在EtOH(3mL)中的混合物,在Biotage微波中,在 100°C 加热2h,然后冷却至室温。将混合物浓缩,并将残余物用EtOAc稀释,并将混合物用水洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化2次,以得到作为浅黄色固体的部分纯化的化合物21a(110mg, 42%收率)。m/z=407 (M+1)。

[0681] 化合物22a:将化合物21a(110mg, 0.27mmol)溶解在MeOH(4mL)中。加入甲醇钠(25重量%在甲醇中, 93 μL , 0.41mmol)。将反应混合物在 55°C 搅拌2h,冷却至室温,并浓缩。将残余物在EtOAc和10%的 NaH_2PO_4 水溶液之间分配,以调节 $\text{pH}<7$ 。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用65%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄色固体的化合物22a(55mg, 50%收率)。m/z=407 (M+1)。

[0682] T15:将化合物22a(55mg, 0.14mmol)在无水的DMF(2mL)中的溶液,在氮气下,冷却至 0°C 。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(19.3mg, 0.067mmol)在无水的DMF(1mL)中的溶液。将混合物在 0°C 搅拌1h以后,加入无水吡啶(60 μL , 0.74mmol)。将反应混合物在 55°C 加热2h,然后冷却至室温。将反应混合物用EtOAc稀释,并用水洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化2次,以得到作为黄色固体的化合物T15(21mg, 38%收率)。m/z=405 (M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.92 (m, 2H), 7.69 (m, 4H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (m, 3H), 2.92 (m, 2H), 2.65 (m, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.59 (s, 3H)。

[0683] 化合物21b:将化合物20(117mg, 0.38mmol)、(4-氟苯基)胍盐酸盐(123mg, 0.76mmol)和12N HCl(40 μL , 0.48mmol)在EtOH(2.5mL)中的混合物,在Biotage微波中,在 120°C 加热3h,然后冷却至室温。将混合物浓缩,并将残余物用水稀释,并用EtOAc萃取。将有

机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至40%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到部分纯化的产物,将其再次通过柱色谱法(硅胶,用0%至40%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色固体的部分纯化的化合物21b(35mg,23%收率)。m/z=400(M+1)。

[0684] 化合物22b:将化合物21b(35mg,0.088mmol)溶解在MeOH(2mL)中。加入甲醇钠(25重量%在甲醇中,30 μL ,0.13mmol)。将反应混合物在55 $^\circ\text{C}$ 搅拌2h,并冷却至室温。加入EtOAc,随后加入10%的 NaH_2PO_4 水溶液以调节pH<7。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至40%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化2次,以得到化合物22b(12mg,34%收率)。m/z=400(M+1)。

[0685] T16:将化合物22b(12mg,0.030mmol)在无水DMF(1mL)中的溶液,在氮气下,冷却至0 $^\circ\text{C}$ 。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(4.4mg,0.015mmol)在无水DMF(1mL)中的溶液。将混合物在0 $^\circ\text{C}$ 搅拌1h以后,加入无水吡啶(10 μL ,0.12mmol)。将反应混合物在55 $^\circ\text{C}$ 加热2h,然后冷却至室温。将反应混合物用EtOAc稀释,并用水洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物T16(含有11%的1,2-环氧化物,4.9mg,41%收率)。m/z=398(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.71(m,2H),7.55(s,1H),7.52(m,2H),7.36(m,5H),2.91(m,2H),2.64(m,3H),1.82(m,2H),1.53(s,3H)。

[0686] 化合物23a和24a:将在EtOH(4mL)中的化合物4(180mg,0.56mmol)和邻甲基胍盐酸盐(180mg,1.13mmol),在Biotage微波中,在120 $^\circ\text{C}$ 加热1h,然后冷却至室温。将混合物用MTBE稀释。将混合物用1N的HCl水溶液、1N的NaOH水溶液和水洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至30%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为米色固体的化合物23a(199mg,87%收率)。m/z=410(M+1)。从该柱,也得到化合物24a(13mg,6%收率)。m/z=410(M+1)。

[0687] 化合物25a:将化合物23a(111mg,0.27mmol)和 K_2CO_3 (112mg,0.81mmol)在MeOH(2.8mL)中的混合物,在室温搅拌16h。加入10%的 NaH_2PO_4 水溶液(20mL)。将混合物用EtOAc(2 \times 15mL)萃取。将合并的有机萃取物经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将粗产物与回流的MTBE一起研磨,冷却至室温,并在室温保持2h。将沉淀的固体通过过滤进行收集,并在空气中干燥,以得到作为白色固体的化合物25a(80mg,72%收率)。m/z=410(M+1)。

[0688] T17:将化合物25a(77mg,0.19mmol)溶解在无水DMF(0.5mL)中,并将溶液冷却至0 $^\circ\text{C}$ 。加入在DMF(0.5mL)中的1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(27mg,0.094mmol)。将反应物在0 $^\circ\text{C}$ 搅拌1h。加入吡啶(45 μL ,0.56mmol)。将反应物在55 $^\circ\text{C}$ 加热5.5h,并冷却至室温。加入EtOAc。将混合物用1N的HCl水溶液和水洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为灰白色固体的化合物T17(48mg,63%收率)。m/z=408(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 阻转异构体的约3/1混合物。主要异构体:7.73(m,2H),7.31-7.51(m,7H),7.22(s,1H),2.86-3.01(m,2H),2.51(qd,1H,J=6.4,13.2Hz),2.30(dt,1H,J=1.6,12.8Hz),2.15(dd,1H,J=6.4,14.0Hz),2.03(s,3H),1.80(m,1H),1.51(s,3H),1.32(d,3H,J=6.8Hz)。

[0689] 化合物26a:将化合物24a(28mg,0.068mmol)溶解在MeOH(0.7mL)中。加入甲醇钠(25重量%在甲醇中,31 μL ,0.14mmol)。将反应混合物在55 $^\circ\text{C}$ 搅拌1h,并冷却至室温。加入

10%的 NaH_2PO_4 水溶液(10mL)以调节 $\text{pH}<7$ 。将混合物用EtOAc($2\times 10\text{mL}$)萃取。将合并的有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至30%的丙酮在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色固体的化合物26a(24mg,86%收率)。m/z=410(M+1)。

[0690] T18:将化合物26a(24mg,0.059mmol)溶解在甲苯(0.6mL)中。加入DDQ(15mg,0.066mmol)。将混合物在85℃加热2.5h并冷却至室温。将混合物用 CH_2Cl_2 (10mL)和饱和 NaHCO_3 水溶液(10mL)稀释并搅拌5min。将有机相分离,并将水相用 CH_2Cl_2 ($3\times 10\text{mL}$)萃取3次。将合并的有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至30%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄色固体的化合物T18(10.8mg,45%收率)。m/z=408(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.56(s,1H),7.23(m,7H),7.08(m,2H),2.78(m,2H),2.60(m,1H),2.25(m,1H),2.10(dd,J=6.3,13.2Hz,1H),1.99(s,3H),1.81(qd,J=6.6,12.6Hz,1H),1.54(s,3H),1.34(dd,J=1.2,6.8Hz,3H)。

[0691] 化合物23b和24b:使用与化合物23a和24a合成所描述的相同的程序,从化合物4(129mg,0.40mmol)和4-(三氟甲氧基)苯基胍盐酸盐(100mg,0.44mmol),合成化合物23b和24b(131mg,67%收率)。将粗产物通过柱色谱法(硅胶,用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到化合物23b和24b的混合物。m/z=480(M+1)。

[0692] 化合物25b和26b:将化合物23b和24b(129mg,0.27mmol)和 K_2CO_3 (111mg,0.80mmol)在MeOH(2.8mL)中的混合物,在室温搅拌16h。加入10%的 NaH_2PO_4 水溶液。将混合物用EtOAc萃取。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至30%的丙酮在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到化合物25b(100mg,78%收率)和26b(14mg,11%收率)。化合物25b:白色固体;m/z=480(M+1);化合物26b:白色固体;m/z=480(M+1)。

[0693] T19:使用与化合物T17合成所描述的相同的程序,从化合物25b(98mg,0.20mmol)合成化合物T19。将粗产物通过柱色谱法(硅胶,用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化2次,以得到作为白色固体的化合物T19(78mg,80%收率)。m/z=478(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.70(m,2H),7.57(m,2H),7.51(s,1H),7.43(m,4H),7.36(m,1H),2.97(ddd,J=1.6,6.3,16.1Hz,1H),2.88(ddd,J=6.4,11.4,16.2Hz,1H),2.56(qd,J=6.7,13.4Hz,1H),2.27(dt,J=2.1,12.7Hz,1H),2.15(m,1H),1.80(tdd,J=6.3,12.1,18.9Hz,1H),1.58(s,3H),1.33(d,J=6.7Hz,3H)。

[0694] T20:将化合物26b(14mg,0.029mmol)溶解在无水DMF(0.1mL)中,并将溶液冷却至0℃。加入在DMF(0.21mL)中的1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(4.2mg,0.015mmol)。将反应物在0℃搅拌1h。加入吡啶(10 μL ,0.12mmol)。将反应物在55℃加热3h并冷却至室温。加入EtOAc(20mL)。将混合物用1N的HCl水溶液(10mL)和水($3\times 10\text{mL}$)洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至35%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色固体的化合物T20(10.1mg,72%收率)。m/z=478(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.55(s,1H),7.36(m,3H),7.28(m,2H),7.16(m,4H),2.77(m,1H),2.63(m,2H),2.18(dt,J=2.3,12.7Hz,1H),2.07(m,1H),1.79(m,1H),1.55(s,3H),1.32(d,J=6.7Hz,3H)。

[0695] 化合物23c和24c:使用与化合物23a和24a合成所描述的相同的程序,从化合物4

(129mg, 0.40mmol) 和联苯-4-基-胍盐酸盐 (176mg, 0.80mmol) 合成化合物23c和24c。将反应物在微波合成仪中, 在100℃加热2h, 然后在120℃加热3h。将粗产物通过柱色谱法(硅胶, 用40%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为黄色固体的化合物23c和24c的约9/1混合物(97mg, 52%收率)。化合物23c: $m/z=472$ (M+1); 化合物24c: $m/z=472$ (M+1)。

[0696] 化合物25c和26c: 将化合物23c和24c (95mg, 0.20mmol) 和 K_2CO_3 (84mg, 0.61mmol) 在MeOH(3mL) 中的混合物, 在室温搅拌16h。加入10%的 NaH_2PO_4 水溶液。将混合物用EtOAc萃取。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶, 用0%至30%的丙酮在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到化合物25c (56mg, 59%收率) 和化合物26c (10mg, 11%收率)。化合物25c: 白色固体; $m/z=472$ (M+1); 化合物26c: 白色固体; $m/z=472$ (M+1)。

[0697] T21: 将化合物25c (54mg, 0.11mmol) 溶解在无水DMF (0.57mL) 中, 并将溶液冷却至0℃。加入在DMF (0.57mL) 中的1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (16mg, 0.056mmol)。将反应物在0℃搅拌1h。加入吡啶 (28 μ L, 0.35mmol)。将反应物在55℃加热5.5h并冷却至室温。加入EtOAc。将混合物用1N的HCl水溶液和水洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶, 用0%至50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化。将得到的产物从EtOAc和己烷类中重结晶, 以得到作为白色固体的化合物T21 (34mg, 63%收率)。 $m/z=470$ (M+1); 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.67 (m, 3H), 7.58 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.35 (m, 1H), 2.99 (ddd, $J=1.6, 6.3, 16.4$ Hz, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.56 (qd, $J=6.7, 13.4$ Hz, 1H), 2.29 (dt, $J=2.0, 12.9$ Hz, 1H), 2.16 (dd, $J=6.4, 13.8$ Hz, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.34 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)。

[0698] T22: 将化合物26c (10mg, 0.021mmol) 溶解在无水DMF (0.1mL) 中, 并将溶液冷却至0℃。加入在DMF (0.1mL) 中的1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (3.0mg, 0.010mmol)。将反应物在0℃搅拌1h。加入吡啶 (10 μ L, 0.12mmol)。将反应物在55℃加热3h并冷却至室温。加入EtOAc。将混合物用1N的HCl水溶液和水洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶, 用0%至18%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为浅黄色固体的化合物T22 (8.4mg, 84%收率)。 $m/z=470$ (M+1); 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (s, 1H), 7.56 (m, 4H), 7.43 (m, 2H), 7.34 (m, 6H), 7.21 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.20 (dt, $J=2.3, 12.8$ Hz, 1H), 2.09 (dd, $J=7.1, 13.7$ Hz, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.33 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)。

[0699] 化合物23d和24d: 将在EtOH(4mL) 中的化合物4 (200mg, 0.62mmol) 和1-萘基胍盐酸盐 (240mg, 1.23mmol), 在Biotage微波中, 在120℃加热2h, 然后冷却至室温。将混合物浓缩。将残余物用EtOAc (20mL) 稀释。将混合物用1N的HCl水溶液 (10mL) 和水 (2 \times 10mL) 洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶, 用0%至50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为粉红色固体的化合物23d和24d的混合物 (270mg, 98%收率)。化合物23d和24d: $m/z=446$ (M+1)。

[0700] 化合物25d和26d: 将化合物23d和24d (270mg, 0.61mmol) 和 K_2CO_3 (418mg, 3.02mmol) 在MeOH(6mL) 中的混合物, 在室温搅拌16h。加入10%的 NaH_2PO_4 水溶液 (15mL)。将混合物搅拌5min, 并用EtOAc (20mL) 萃取。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶, 用0%至35%的丙酮在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为粉红色固体的化合物25d (110mg, 41%收率)。将混合级分合并, 并通过柱色谱法(硅胶, 用0%至35%的丙酮

在己烷类中的溶液洗脱)再次纯化,以得到作为白色固体的化合物26d (15mg, 6% 收率)。化合物25d: $m/z=446(M+1)$; 化合物26d: $m/z=446(M+1)$ 。

[0701] T23:使用与T21合成所描述的相同的程序,从化合物25d (109mg, 0.25mmol) 合成T23 (白色固体, 80mg, 73% 收率)。通过柱色谱法(硅胶, 用0%至35%的丙酮在己烷类中的溶液洗脱)纯化化合物T23。 $m/z=444(M+1)$; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , 阻转异构体的2:1混合物) δ [8.28 (d, $J=8.4$ Hz), 8.27 (d, $J=8.4$ Hz); 2:1; 1H], [8.17 (d, $J=8.4$ Hz), 8.14 (d, $J=8.4$ Hz); 2:1; 1H], [8.02 (d, $J=7.2$ Hz), 7.92 (d, $J=7.3$ Hz); 1:2; 1H], 5.70 (m, 5H), 7.44 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), [7.02 (d, $J=8.5$ Hz), 6.99 (d, $J=8.4$ Hz); 1:2; 1H], 6.66 (s, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.67 (tt, $J=6.8, 13.9$ Hz, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), [1.56 (s), 1.10 (s); 2:1; 3H], [1.18 (d, $J=7.2$ Hz), 1.16 (d, $J=6.8$ Hz); 1:2; 3H]。

[0702] T24:使用与T21合成所描述的相同的程序,从化合物26d (14mg, 0.31mmol) 合成T24 (白色固体, 9mg, 65% 收率)。通过柱色谱法(硅胶, 用0%至35%的丙酮在己烷类中的溶液洗脱)纯化化合物T24。 $m/z=444(M+1)$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (s, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.04 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.64 (qd, $J=6.7, 13.4$ Hz, 1H), 2.31 (dt, $J=2.2, 12.7$ Hz, 1H), 2.15 (dd, $J=6.0, 13.7$ Hz, 1H), 1.87 (dq, $J=6.9, 12.6$ Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.36 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)。

[0703] 化合物23e和24e:使用与化合物23d和24d合成所描述的相同的程序,从化合物4 (200mg, 0.62mmol) 和4-异丙基苯基胍盐酸盐 (230mg, 1.18mmol) 合成化合物23e和24e (约6/1混合物, 棕色固体, 256mg, 95% 收率)。通过柱色谱法(硅胶, 用0%至35%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化化合物23e和24e。化合物23e $m/z=438(M+1)$; 化合物24e: $m/z=438(M+1)$ 。

[0704] 化合物25e和26e:将化合物23e和24e (256mg, 0.59mmol) 溶解在MeOH (2.9mL) 中。加入甲醇钠 (25重量%在甲醇中, 267 μ L, 1.17mmol)。将反应混合物在55 $^{\circ}C$ 搅拌1h并冷却至室温。加入10%的 NaH_2PO_4 水溶液以调节pH<7。将混合物用EtOAc萃取2次。将合并的有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶, 用0%至40%的丙酮在己烷类中的溶液洗脱)纯化, 以得到作为白色固体的化合物25e (176mg, 69% 收率)。将混合级分合并, 并通过柱色谱法(硅胶, 用0%至40%的丙酮在己烷类中的溶液洗脱)再次纯化, 以得到作为白色固体的化合物26e (31mg, 12% 收率)。化合物25e: $m/z=438(M+1)$; 化合物26e: $m/z=438(M+1)$ 。

[0705] T25:将化合物25e (176mg, 0.40mmol) 溶解在无水DMF (1mL) 中, 并将溶液冷却至0 $^{\circ}C$ 。加入在DMF (1mL) 中的1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (57mg, 0.20mmol)。将反应物在0 $^{\circ}C$ 搅拌1h。加入吡啶 (162 μ L, 2.01mmol)。将反应物在55 $^{\circ}C$ 加热3h并冷却至室温。加入EtOAc。将混合物用1N的HCl水溶液和水洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将粗产物溶解在 CH_2Cl_2 (1mL) 中。加入EtOAc (3mL)。将混合物加热至回流, 以使溶剂蒸发。当体积减小约1mL时, 将混合物冷却至室温并保持2h。将沉淀的固体通过过滤进行收集, 用EtOAc洗涤, 并在真空下干燥, 以得到作为浅黄色固体的化合物T25 (110mg, 63% 收率)。 $m/z=436(M+1)$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (m, 6H), 7.34 (m, 1H), 3.05 (hept, $J=7.0$ Hz, 1H), 2.97 (ddd, $J=1.6, 6.4, 16.1$ Hz, 1H), 2.88 (ddd, $J=6.4, 11.4, 16.1$ Hz, 1H), 2.53 (qd, $J=6.7, 13.4$ Hz, 1H), 2.27 (dt, $J=2.1, 12.7$ Hz, 1H), 2.13 (ddd, $J=3.3, 5.3, 10.3$ Hz,

1H), 1.79 (m, 1H), 1.57 (m, 3H), 1.32 (d, J=7.1Hz, 6H), 1.31 (d, J=7.1Hz, 3H)。

[0706] T26: 将化合物26e (31mg, 0.071mmol) 溶解在无水DMF (0.5mL) 中, 并将溶液冷却至0℃。加入在DMF (0.2mL) 中的1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰胺 (10mg, 0.035mmol)。将反应物在0℃搅拌1h。加入吡啶 (29μL, 0.36mmol)。将反应物在55℃加热3h并冷却至室温。加入EtOAc。将混合物用1N的HCl水溶液和水洗涤。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用0%至35%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为黄色固体的化合物T26 (25mg, 81% 收率)。m/z=436 (M+1); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.60 (s, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.17 (m, 6H), 2.89 (hept, J=6.9, 1H), 2.78 (ddd, J=1.4, 6.6, 16.4Hz, 1H), 2.64 (m, 2H), 2.19 (dt, J=2.3, 12.8Hz, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.32 (d, J=6.7Hz, 3H), 1.22 (d, J=6.9Hz, 6H)。

[0707] 化合物23f和24f: 反应A: 将在EtOH (2mL) 中的化合物4 (100mg, 0.31mmol) 和氧杂环己烷-4-基胍二盐酸盐 (117mg, 0.63mmol), 在Biotage微波中, 在120℃加热2.5h, 然后冷却至室温。反应B: 将在EtOH (2mL) 中的化合物4 (100mg, 0.31mmol) 和氧杂环己烷-4-基胍二盐酸盐 (117mg, 1.13mmol), 在Biotage微波中, 在120℃加热5h, 然后冷却至室温。将两个反应物合并, 并在CH₂Cl₂ (20mL) 和水 (20mL) 之间分配。将有机相分离。将水相用CH₂Cl₂ (2×15mL) 萃取。将合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用0%至50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到化合物23f (78mg, 31% 收率) 和化合物24f (81mg, 32% 收率)。化合物23f: 白色固体; m/z=404 (M+1); 化合物24f: 白色固体; m/z=404 (M+1)。

[0708] 化合物25f: 将在MeOH (2mL) 中的化合物23f (76mg, 0.19mmol) 和K₂CO₃ (78mg, 0.56mmol), 在室温搅拌14h。加入10%的NaH₂PO₄水溶液 (20mL)。将混合物用EtOAc (2×15mL) 萃取。将合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物与回流的EtOAc (1mL) 一起研磨, 然后冷却至室温。将沉淀的固体通过过滤进行收集, 用EtOAc洗涤, 并在真空下干燥, 以得到作为白色固体的化合物25f (52mg, 68% 收率)。m/z=404 (M+1)。

[0709] T27: 将化合物25f (51mg, 0.13mmol) 溶解在无水DMF (0.6mL) 中, 并将溶液冷却至0℃。加入在DMF (0.6mL) 中的1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰胺 (18mg, 0.063mmol)。将反应物在0℃搅拌1.5h。加入吡啶 (51μL, 0.62mmol)。将反应物在55℃加热3h并冷却至室温。加入EtOAc。将混合物用1N的HCl水溶液和水洗涤。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用0%至50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为白色固体的化合物T27 (46mg, 91% 收率)。m/z=402 (M+1); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.10 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 4.23 (m, 3H), 3.63 (dt, J=2.2, 12.2Hz, 1H), 3.56 (dt, J=2.2, 12.2Hz, 1H), 2.73 (m, 5H), 2.26 (dt, J=1.9, 12.6Hz, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.83 (ddd, J=2.2, 4.3, 13.3Hz, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.37 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[0710] 化合物26f: 使用与化合物25f合成所描述的相同的程序, 从化合物24f (79mg, 0.20mmol) 合成化合物26f (白色固体, 72mg, 91% 收率)。通过柱色谱法 (硅胶, 用0%至50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化化合物26f。m/z=404 (M+1)。

[0711] T28: 使用与化合物T27合成所描述的相同的程序, 从化合物26f (79mg, 0.20mmol) 合成化合物T28 (白色固体, 42mg, 53% 收率)。通过柱色谱法 (硅胶, 用0%至50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化化合物T28。m/z=402 (M+1); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.55 (s,

1H), 7.46 (m, 3H), 7.27 (m, 2H), 4.21 (tt, J=4.2, 11.4Hz, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.37 (dtd, J=2.2, 12.0, 14.1Hz, 2H), 2.53 (m, 3H), 2.36 (pd, J=4.7, 12.0Hz, 2H), 2.12 (dt, J=2.2, 12.8Hz, 1H), 1.99 (dd, J=6.5, 13.6Hz, 1H), 1.75 (m, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.29 (d, J=6.6Hz, 3H)

[0712] 化合物27和28:反应A:将在EtOH(2mL)中的化合物4(100mg, 0.31mmol)和3-胍基四氢噻吩1,1-二氧化物二盐酸盐(115mg, 1.62mmol),在Biotage微波中,在120℃加热3h,然后冷却至室温。反应B:将在EtOH(2mL)中的化合物4(100mg, 0.31mmol)和3-胍基四氢噻吩1,1-二氧化物二盐酸盐(115mg, 1.62mmol),在Biotage微波中,在120℃加热5h,然后冷却至室温。将两个反应物合并,并在CH₂Cl₂(20mL)和水(20mL)之间分配。将有机相分离。将水相用CH₂Cl₂(2×15mL)萃取。将合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到化合物27(94mg, 35%收率)和化合物28(89mg, 33%收率)。化合物27:白色固体;m/z=438(M+1);化合物28:白色固体;m/z=438(M+1)。

[0713] 化合物29:将化合物27(92mg, 0.21mmol)和K₂CO₃(78mg, 0.63mmol)在MeOH(2mL)和THF(1mL)中的混合物,在室温搅拌14h。加入10%的NaH₂PO₄水溶液(15mL)。将混合物用EtOAc(20mL)萃取。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色固体的化合物29(69mg, 75%收率)。m/z=438(M+1)。

[0714] T29:将化合物29(69mg, 0.16mmol)溶解在无水DMF(0.4mL)中,并将溶液冷却至0℃。加入在DMF(0.4mL)中的1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(23mg, 0.080mmol)。将反应物在0℃搅拌1.5h。加入吡啶(64μL, 0.79mmol)。将反应物在55℃加热3h并冷却至室温。加入EtOAc。将混合物用1N的HCl水溶液和水洗涤。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至60%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色固体的化合物T29(34mg, 50%收率)。m/z=436(M+1);¹H NMR(400MHz, CDCN) δ8.33 (s, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 5.38 (qd, J=6.6, 8.9Hz, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.19 (dddd, J=0.9, 7.0, 7.9, 13.0Hz, 1H), 2.75 (m, 3H), 2.60 (m, 2H), 2.28 (dt, J=2.0, 12.6Hz, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.29 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[0715] 化合物30:将化合物28(80mg, 0.18mmol)和K₂CO₃(80mg, 0.58mmol)在MeOH(2mL)中的混合物,在室温搅拌18h。加入10%的NaH₂PO₄水溶液(20mL)。将混合物用EtOAc(2×15mL)萃取。将合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至60%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色固体的化合物30(65mg, 81%收率)。m/z=438(M+1)。

[0716] T30:将化合物30(65mg, 0.15mmol)溶解在无水DMF(0.75mL)中,并将溶液冷却至0℃。加入在DMF(0.75mL)中的1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(22mg, 0.077mmol)。将反应物在0℃搅拌1.5h。加入吡啶(60μL, 0.74mmol)。将反应物在55℃加热3h,并冷却至室温。加入EtOAc。将混合物用1N的HCl水溶液和水洗涤。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至60%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色固体的化合物T30(31mg, 48%收率)。m/z=436(M+1);¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.05 (s, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 5.15 (pent, J=7.3Hz, 1H), 3.79 (dt, J=

7.8, 14.0 Hz, 2H), 3.50 (dd, $J=7.7, 13.5$ Hz, 1H), 3.34 (m, 1H), 2.83 (m, 5H), 2.27 (dt, $J=1.9, 12.6$ Hz, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.37 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。

[0717] 化合物31a:将在EtOH(4mL)中的化合物4(200mg, 0.62mmol)和2-胍基-5-甲基-吡啶盐酸盐(198mg, 1.24mmol),在Biotage微波中,在120℃加热2h,然后冷却至室温。将混合物浓缩。将残余物用EtOAc稀释,并用水洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色固体的化合物31a(215mg, 85%收率)。m/z=411(M+1)。

[0718] 化合物32a:将化合物31a(215mg, 0.52mmol)溶解在MeOH(2.6mL)中。加入甲醇钠(25重量%在甲醇中, 239 μ L, 1.04mmol)。将反应混合物在55℃搅拌1h并冷却至室温。将混合物在10%的 NaH_2PO_4 水溶液(10mL)和EtOAc(20mL)之间分配。将有机萃取物用水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色固体的化合物32a(187mg, 87%收率)。m/z=411(M+1)。

[0719] T31:将化合物32a(187mg, 0.46mmol)溶解在无水DMF(1mL)中,并将溶液冷却至0℃。加入在DMF(1.3mL)中的1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(65mg, 0.23mmol)。将反应物在0℃搅拌1h。加入吡啶(183 μ L, 2.27mmol)。将反应物在55℃加热3h并冷却至室温。加入EtOAc(20mL)。将混合物用水(3 \times 15mL)洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物用甲苯稀释,并浓缩,以除去残余的吡啶。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色固体的化合物T31(145mg, 78%收率)。m/z=409(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.53(s, 1H), 8.27(td, $J=0.8, 2.5$, 1H), 7.94(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.76(m, 2H), 7.70(ddd, $J=0.7, 2.4, 8.4$ Hz, 1H), 7.45(m, 2H), 7.38(m, 1H), 2.93(ddd, $J=1.7, 6.0, 16.1$ Hz, 1H), 2.83(ddd, $J=6.2, 11.5, 16.2$, 1H), 2.65(td, $J=6.8, 13.6$ Hz, 1H), 2.42(s, 3H), 2.21(dt, $J=2.1, 12.6$ Hz, 1H), 2.10(m, 1H), 1.94(s, 3H), 1.80(m, 1H), 1.35(d, $J=6.8$ Hz, 3H)。

[0720] 化合物31b:将在EtOH(4mL)中的化合物4(200mg, 0.62mmol)和5-胍基-2-甲基吡啶盐酸盐(198mg, 1.24mmol),在Biotage微波中,在120℃加热2h,然后冷却至室温。将混合物浓缩。将残余物用EtOAc(20mL)稀释,并用水(3 \times 10mL)洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至35%的丙酮在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色固体的化合物31b(205mg, 81%收率)。m/z=411(M+1)。

[0721] 化合物32b:将化合物31b(205mg, 0.50mmol)和 K_2CO_3 (345mg, 2.50mmol)在MeOH(5mL)中的混合物,在室温搅拌15h。加入10%的 NaH_2PO_4 水溶液(15mL)。将混合物搅拌5min,并用EtOAc(20mL)萃取。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至35%的丙酮在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色固体的化合物32b(185mg, 90%收率)。m/z=411(M+1)。

[0722] T32:使用与T31合成所描述的相同的程序,从化合物32b(184mg, 0.45mmol)合成化合物T32(灰白色固体, 150mg, 82%收率)。通过柱色谱法(硅胶,用0%至35%的丙酮在己烷类中的溶液洗脱)纯化化合物T32。m/z=409(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3 , 阻转异构体的1:1混合物) δ [8.69(s), 8.69(s); 1:1; 1H], 7.74(dd, $J=2.6, 8.2$ Hz, 1H), 7.70(m, 2H), 7.52(s, 1H), 7.42(m, 3H), 7.36(m, 1H), 2.96(ddd, $J=1.6, 6.3, 16.2$ Hz, 1H), 2.87(ddd, $J=6.4, 11.4, 16.1$ Hz, 1H), 2.72(s, 3H), 2.56(qd, $J=6.7, 13.5$ Hz, 1H), 2.28(dt, $J=2.1, 12.7$ Hz,

1H), 2.15 (dd, J=6.0, 14.4Hz, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.34 (d, J=6.7Hz, 3H)。

[0723] 化合物33:将在EtOH(4mL)中的化合物4(200mg, 0.62mmol)和(3-溴苯基)胍盐酸盐(276mg, 1.23mmol),在Biotage微波中,在120℃加热4h,然后冷却至室温。将混合物用EtOAc稀释,并用1N的HCl水溶液和水洗涤。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至35%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色固体的化合物33(250mg, 85%收率)。m/z=474&476(M+1)。

[0724] 化合物34:将化合物33(247mg, 0.52mmol)溶解在MeOH(2.6mL)中。加入甲醇钠(25重量%在甲醇中, 240μL, 1.05mmol)。将反应混合物在55℃搅拌1h并冷却至室温。将混合物用10%的NaH₂PO₄水溶液(10mL)处理以调节pH<7,并用EtOAc萃取2次。将合并的有机萃取物用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色固体的化合物34(257mg, 定量收率)。m/z=474&476(M+1)。

[0725] T33:将化合物34(157mg, 0.33mmol)溶解在无水DMF(0.8mL)中,并将溶液冷却至0℃。加入在DMF(0.8mL)中的1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(47mg, 0.16mmol)。将反应物在0℃搅拌1.5h。加入吡啶(134μL, 1.66mmol)。将反应物在55℃加热3h并冷却至室温。加入EtOAc(20mL)。将混合物用1N的HCl水溶液(10mL)和水(3×15mL)洗涤。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄色固体的化合物T33(123mg, 78%收率)。m/z=472&474(M+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.72 (m, 4H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 2.96 (ddd, J=1.5, 6.3, 16.2Hz, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.56 (qd, J=6.7, 13.4Hz, 1H), 2.26 (dt, J=2.1, 12.7Hz, 1H), 2.15 (dd, J=6.5, 13.8Hz, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.33 (d, J=6.7Hz, 3H)。

[0726] T34:将在瓶中的化合物T33(73mg, 0.15mmol)、3-吡啶基硼酸(29mg, 0.24mmol)和K₃PO₄(99mg, 0.47mmol)在1,4-二氧杂环己烷(0.72mL)和DMF(0.36mL)中的混合物,用N₂鼓泡5min。加入四(三苯基膦)钯(0)(9mg, 0.008mmol)。将瓶密封,并在90℃加热3h。将混合物冷却至室温,并用EtOAc(20mL)稀释。将混合物用水(4×10mL)洗涤。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至50%的丙酮在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到部分纯化的产物,将其再次通过柱色谱法(硅胶,用0%至30%的丙酮在CH₂Cl₂中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色固体的化合物T34(22mg, 30%收率)。m/z=471(M+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.90 (dd, J=0.8, 2.5Hz, 1H), 8.66 (dd, J=1.6, 4.8Hz, 1H), 7.93 (ddd, J=1.6, 2.4, 7.9Hz, 1H), 7.81 (ddd, J=1.1, 1.8, 7.8Hz, 1H), 7.73 (m, 4H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (ddd, J=1.1, 2.1, 7.8Hz, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.36 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.90 (ddd, J=6.5, 11.4, 16.2Hz, 1H), 2.55 (qd, J=6.7, 13.4Hz, 1H), 2.29 (dt, J=2.1, 12.7Hz, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.82 (tdd, J=6.2, 12.2, 18.6Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.33 (d, J=6.7Hz, 3H)。

[0727] 化合物35:将在瓶中的化合物34(50mg, 0.11mmol)、苯基硼酸(19mg, 0.16mmol)和K₃PO₄(67mg, 0.32mmol)在1,4-二氧杂环己烷(0.5mL)和DMF(0.25mL)中的混合物,用N₂鼓泡3min。加入四(三苯基膦)钯(0)(6mg, 0.005mmol)。将瓶密封,并在90℃加热4.5h。将混合物冷却至室温,并在EtOAc(20mL)和10%的NaH₂PO₄水溶液(15mL)之间分配。将有机萃取物分

离,并用水(3×15mL)洗涤。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色固体的化合物35(39mg,78%收率)。m/z=472(M+1);¹H NMR(400MHz,CDCl₃)

[0728] T35:将化合物35(39mg,0.083mmol)溶解在无水DMF(0.4mL)中,并将溶液冷却至0℃。加入在DMF(0.4mL)中的1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰胺(12mg,0.041mmol)。将反应物在0℃搅拌1.5h。加入吡啶(34μL,0.42mmol)。将反应物在55℃加热3h并冷却至室温。加入EtOAc(20mL)。将混合物用1N的HCl水溶液(10mL)和水(3×10mL)洗涤。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄色固体的化合物T35(28mg,72%收率)。m/z=470(M+1);¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.80(m,1H),7.73(m,3H),7.64(m,4H),7.45(m,7H),2.98(m,1H),2.90(m,1H),2.55(qd,J=6.7,13.4Hz,1H),2.29(dt,J=2.1,12.7Hz,1H),2.15(dd,J=6.4,13.7Hz,1H),1.81(m,1H),1.59(s,3H),1.33(d,J=6.7Hz,3H)。

[0729] 化合物36:将在EtOH(17mL)中的化合物4(1.00g,3.09mmol)和(4-溴苯基)胍盐酸盐(1.38g,6.17mmol),在Biotage微波中,在120℃加热4h,然后冷却至室温。将混合物浓缩。将残余物用EtOAc(80mL)稀释,并用1N的HCl水溶液(2×30mL)和水(30mL)洗涤。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至35%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄色固体的化合物36(1.367g,93%收率)。通过HPLC,测得化合物36含有11%的吡啶位置异构体。m/z=474/476(M+1)。

[0730] 化合物37:将化合物36(1.365g,2.88mmol)溶解在MeOH(14mL)中。加入甲醇钠(25重量%在甲醇中,1.32mL,5.77mmol)。将反应混合物在55℃搅拌1h并冷却至室温。将混合物用10%的NaH₂PO₄水溶液(50mL)处理以调节pH<7,并用EtOAc(2×50mL)萃取。将合并的有机萃取物用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至35%的丙酮在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色固体的化合物37(1.120g,82%收率)。m/z=474/476(M+1)。

[0731] 化合物38a:将在瓶中的化合物37(90mg,0.19mmol)、2-氟苯基硼酸(40mg,0.29mmol)、K₃PO₄(121mg,0.57mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(11mg,0.010mmol)的混合物,用N₂净化。将1,4-二氧杂环己烷(1mL)和DMF(0.5mL)用N₂脱气并加入瓶中。将瓶用N₂填充并密封。将混合物在90℃加热4h,然后冷却至室温。加入EtOAc(10mL)和10%的NaH₂PO₄水溶液(6mL)。将混合物穿过Celite®垫过滤,用EtOAc(15mL)洗脱。将滤液用水(3×15mL)洗涤。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至40%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色固体的化合物38a(78mg,87%收率)。m/z=490(M+1)。

[0732] T36:将化合物38a(78mg,0.16mmol)溶解在无水DMF(0.6mL)中,并将溶液冷却至0℃。加入在DMF(0.2mL)中的1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰胺(23mg,0.080mmol)。将反应物在0℃搅拌1h。加入吡啶(64μL,0.79mmol)。将反应物在55℃加热3h并冷却至室温。加入EtOAc(20mL)。将混合物用1N的HCl水溶液(10mL)和水(3×10mL)洗涤。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至30%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物T36(57mg,73%收率)。m/z=488(M+1);¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.93(d,J=2.4Hz,1H),8.68(dd,J=1.6,4.8Hz,1H),7.97(td,J=2.1,

8.0Hz, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.65 (m, 3H), 7.43 (m, 3H), 7.36 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.57 (qd, J=6.7, 13.4Hz, 1H), 2.30 (dt, J=2.0, 12.8Hz, 1H), 2.16 (dd, J=6.2, 14.0Hz, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.34 (d, J=6.7Hz, 3H)。

[0733] 化合物38b: 使用与化合物38a合成所描述的相同的程序, 从化合物37 (90mg, 0.19mmol) 和3-吡啶基硼酸 (35mg, 0.28mmol) 合成化合物38b (白色固体, 66mg, 74% 收率)。通过柱色谱法 (硅胶, 用0% 至40% 的丙酮在己烷类中的溶液洗脱) 纯化化合物38b。 $m/z=473$ (M+1)。

[0734] T37: 将化合物38b (66mg, 0.14mmol) 溶解在无水DMF (0.5mL) 中, 并将溶液冷却至0℃。加入在DMF (0.2mL) 中的1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (20mg, 0.070mmol)。将反应物在0℃ 搅拌1.5h。加入吡啶 (56μL, 0.69mmol)。将反应物在55℃ 加热3h并冷却至室温。加入EtOAc (20mL)。将混合物用水 (4×10mL) 洗涤。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用0% 至20% 的丙酮在CH₂Cl₂中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为黄色固体的化合物T37 (52mg, 79% 收率)。 $m/z=471$ (M+1); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.93 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.68 (dd, J=1.6, 4.8Hz, 1H), 7.97 (td, J=2.1, 8.0Hz, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.65 (m, 3H), 7.43 (m, 3H), 7.36 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.57 (qd, J=6.7, 13.4Hz, 1H), 2.30 (dt, J=2.0, 12.8Hz, 1H), 2.16 (dd, J=6.2, 14.0Hz, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.34 (d, J=6.7Hz, 3H)。

[0735] 化合物38c: 使用与化合物38a合成所描述的相同的程序, 从化合物37 (90mg, 0.19mmol) 和3,5-二甲基异噁唑-4-硼酸 (40mg, 0.28mmol) 合成化合物38c (白色固体, 58mg, 62% 收率)。通过柱色谱法 (硅胶, 用0% 至25% 的EtOAc在CH₂Cl₂中的溶液洗脱) 纯化化合物38c。 $m/z=491$ (M+1)。

[0736] T38: 使用与化合物T36合成所描述的相同的程序, 从化合物38c (58mg, 0.12mmol) 合成化合物T38 (白色固体, 49mg, 85% 收率)。通过柱色谱法 (硅胶, 用0% 至50% 的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化化合物T38。 $m/z=489$ (M+1); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.73 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.56 (qd, J=6.7, 13.4Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.29 (dt, J=2.2, 12.8Hz, 1H), 2.17 (dd, J=6.7, 13.7Hz, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.61s, 3H), 1.34 (d, J=6.7Hz, 3H)。

[0737] 化合物38d: 使用与化合物38a合成所描述的相同的程序, 从化合物37 (90mg, 0.19mmol) 和4-吡啶基硼酸 (35mg, 0.28mmol) 合成化合物38d (浅黄色固体, 65mg, 72% 收率)。将反应混合物在90℃ 加热5h。通过柱色谱法 (硅胶, 用0% 至30% 的丙酮在己烷类中的溶液洗脱) 纯化化合物38d。 $m/z=473$ (M+1)。

[0738] T39: 将化合物38d (65mg, 0.14mmol) 溶解在无水DMF (0.5mL) 中, 并将溶液冷却至0℃。加入在DMF (0.2mL) 中的1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (20mg, 0.070mmol)。将反应物在0℃ 搅拌1h。加入吡啶 (55μL, 0.68mmol)。将反应物在55℃ 加热3h并冷却至室温。加入EtOAc (20mL)。将混合物用水 (4×10mL) 洗涤。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用0% 至55% 的丙酮在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到部分纯化的产物。将产物溶解在CH₂Cl₂ (1mL) 和EtOAc (2mL) 中。将混合物加热至回流, 以使溶剂蒸发。当体积减小约0.5mL时, 将混合物冷却至室温。将沉淀的固体通过过滤进行收集, 用EtOAc洗涤, 并在真空下干燥, 以得到作为浅黄色固体的化合物T39 (40mg, 62% 收率)。 $m/z=471$ (M+

1) ; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.74 (m, 2H) , 7.86 (m, 2H) , 7.73 (m, 2H) , 7.65 (m, 3H) , 7.58 (m, 2H) , 7.42 (m, 2H) , 7.36 (m, 1H) , 2.99 (ddd, $J=1.6, 6.3, 16.2\text{Hz}$, 1H) , 2.90 (m, 1H) , 2.57 (qd, $J=6.7, 13.3\text{Hz}$, 1H) , 2.29 (dt, $J=2.1, 12.8\text{Hz}$, 1H) , 2.17 (dd, $J=6.8, 13.3\text{Hz}$, 1H) , 1.82 (m, 1H) , 1.62 (s, 3H) , 1.34 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H) 。

[0739] 化合物38e: 使用与化合物38a合成所描述的相同的程序, 从化合物37 (90mg, 0.19mmol) 和(3-氟苯基)硼酸(40mg, 0.29mmol) 合成化合物38e (白色固体, 73mg, 79%收率)。将反应混合物在90℃加热3.5h。通过柱色谱法(硅胶, 用0%至35%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化化合物38e。 $m/z=490$ (M+1) 。

[0740] 化合物T40: 使用与化合物T36合成所描述的相同的程序, 从化合物38e (72mg, 0.15mmol) 合成化合物T40 (白色固体, 57mg, 79%收率)。通过柱色谱法(硅胶, 用0%至30%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化化合物T40。 $m/z=488$ (M+1) ; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.78 (m, 2H) , 7.74 (m, 2H) , 7.66 (s, 1H) , 7.60 (m, 2H) , 7.41 (m, 6H) , 7.12 (m, 1H) , 2.98 (m, 1H) , 2.90 (m, 1H) , 2.56 (qd, $J=6.7, 13.4\text{Hz}$, 1H) , 2.29 (dt, $J=2.0, 12.7\text{Hz}$, 1H) , 2.16 (m, 1H) , 1.82 (m, 1H) , 1.61 (s, 3H) , 1.34 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H) 。

[0741] 化合物38f: 使用与化合物38a合成所描述的相同的程序, 从化合物37 (90mg, 0.19mmol) 和对甲苯基硼酸(39mg, 0.29mmol) 合成化合物38f (白色固体, 79mg, 86%收率)。将反应混合物在90℃加热3.5h。通过柱色谱法(硅胶, 用0%至30%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化化合物38f。 $m/z=486$ (M+1) 。

[0742] 化合物T41: 使用与化合物T36合成所描述的相同的程序, 从化合物38f (78mg, 0.16mmol) 合成化合物T41 (白色固体, 59mg, 76%收率)。通过柱色谱法(硅胶, 用0%至30%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) , 纯化化合物T41。 $m/z=484$ (M+1) ; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.76 (m, 4H) , 7.70 (s, 1H) , 7.56 (m, 4H) , 7.42 (m, 2H) , 7.33 (m, 3H) , 2.98 (m, 1H) , 2.90 (m, 1H) , 2.56 (qd, $J=6.7, 13.4\text{Hz}$, 1H) , 2.43 (s, 3H) , 2.29 (dt, $J=2.0, 12.7\text{Hz}$, 1H) , 2.15 (m, 1H) , 1.81 (m, 1H) , 1.60 (s, 3H) , 1.34 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H) 。

[0743] 化合物38g: 使用与化合物38a合成所描述的相同的程序, 从化合物37 (90mg, 0.19mmol) 和4-羟基甲基苯基硼酸(43mg, 0.28mmol) 合成化合物38g (白色固体, 78mg, 82%收率)。将反应混合物在90℃加热3.5h。将粗产物通过柱色谱法(硅胶, 用0%至100%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到部分纯化的化合物38g。将产物溶解在 CH_2Cl_2 (1mL) 和EtOAc (2mL) 中。将混合物加热至回流, 以使溶剂蒸发。当体积减小约0.5mL时, 将混合物冷却至室温并保持2h。将沉淀的固体通过过滤进行收集, 用EtOAc洗涤, 并在真空下干燥, 以得到化合物38g。 $m/z=502$ (M+1) 。

[0744] 化合物T42: 使用与化合物T36合成所描述的相同的程序, 从化合物38g (78mg, 0.16mmol) 合成化合物T42 (黄色固体, 24mg, 31%收率)。通过柱色谱法(硅胶, 用0%至30%的丙酮在 CH_2Cl_2 中的溶液洗脱) 纯化化合物T42。 $m/z=500$ (M+1) ; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.80 (m, 2H) , 7.74 (m, 2H) , 7.69 (s, 1H) , 7.66 (m, 2H) , 7.58 (m, 2H) , 7.50 (m, 2H) , 7.42 (m, 2H) , 7.35 (m, 1H) , 4.79 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H) , 2.99 (ddd, $J=1.6, 6.5, 16.6\text{Hz}$, 1H) , 2.90 (m, 1H) , 2.56 (qd, $J=6.7, 13.4\text{Hz}$, 1H) , 2.29 (dt, $J=2.0, 12.6\text{Hz}$, 1H) , 2.15 (m, 1H) , 1.82 (tt, $J=6.3, 12.6\text{Hz}$, 1H) , 1.74 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H) , 1.61 (s, 3H) , 1.34 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H) 。

[0745] 化合物38h: 使用与化合物38a合成所描述的相同的程序, 从化合物37 (90mg,

0.19mmol) 和2-(羟基甲基)苯基硼酸(43mg, 0.28mmol) 合成化合物38h(白色固体, 67mg, 70%收率)。通过柱色谱法(硅胶, 用0%至90%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化化合物38h。 $m/z=502(M+1)$ 。

[0746] 化合物T43: 使用与化合物T36合成所描述的相同的程序, 从化合物38h(67mg, 0.13mmol) 合成化合物T43(灰白色固体, 56mg, 84%收率)。通过柱色谱法(硅胶, 用0%至50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化化合物T43。 $m/z=500(M+1)$; 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.76(m, 2H), 7.62(m, 3H), 7.57(m, 2H), 7.50(s, 1H), 7.43(m, 4H), 7.36(m, 2H), 4.65(d, $J=4.6$ Hz, 2H), 3.01(ddd, $J=1.5, 6.7, 16.5$ Hz, 1H), 2.91(m, 1H), 2.55(qd, $J=6.7, 13.4$ Hz, 1H), 2.30(dt, $J=2.1, 12.7$ Hz, 1H), 2.17(dd, $J=6.7, 13.8$ Hz, 1H), 1.91(t, $J=4.9$ Hz, 1H), 1.83(m, 1H), 1.63(s, 3H), 1.34(d, $J=6.7$ Hz, 3H)。

[0747] 化合物38i: 使用与化合物38a合成所描述的相同的程序, 从化合物37(90mg, 0.19mmol) 和邻甲苯基硼酸(39mg, 0.29mmol) 合成化合物38i(白色固体, 82mg, 89%收率)。通过柱色谱法(硅胶, 用0%至25%的丙酮在己烷类中的溶液洗脱) 纯化化合物38i。 $m/z=486(M+1)$ 。

[0748] 化合物T44: 使用与化合物T36合成所描述的相同的程序, 从化合物38i(82mg, 0.17mmol) 合成化合物T44(灰白色固体, 48mg, 59%收率)。通过柱色谱法(硅胶, 用0%至30%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化化合物T44。 $m/z=484(M+1)$; 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.75(m, 2H), 7.59(s, 1H), 7.55(m, 4H), 7.43(m, 2H), 7.32(m, 5H), 3.00(ddd, $J=1.3, 6.2, 16.1$ Hz, 1H), 2.91(m, 1H), 2.56(qd, $J=6.7, 13.4$ Hz, 1H), 2.33(s, 3H), 2.30(dt, $J=2.1, 12.7$ Hz, 1H), 2.17(dd, $J=6.5, 13.9$ Hz, 1H), 1.83(m, 1H), 1.63(s, 3H), 1.34(d, $J=6.7$ Hz, 3H)。

[0749] 化合物38j: 使用与化合物38a合成所描述的相同的程序, 从化合物37(90mg, 0.19mmol) 和3-羟基甲基苯基硼酸(43mg, 0.28mmol) 合成化合物38j(白色固体, 62mg, 65%收率)。通过柱色谱法(硅胶, 用0%至70%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化化合物38j。 $m/z=502(M+1)$ 。

[0750] T45: 将化合物38j(62mg, 0.12mmol) 溶解在无水DMF(0.6mL) 中, 并将溶液冷却至0℃。加入在DMF(0.6mL) 中的1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(18mg, 0.063mmol)。将反应物在0℃搅拌1h。加入吡啶(50 μ L, 0.62mmol)。将反应物在55℃加热4h并冷却至室温。加入EtOAc(20mL)。将混合物用1N的HCl水溶液和水(3 \times 10mL) 洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶, 用0%至35%的丙酮在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为白色固体的化合物T45(52mg, 84%收率)。 $m/z=500(M+1)$; 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.81(m, 2H), 7.74(m, 2H), 7.68(m, 2H), 7.58(m, 3H), 7.50(t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.42(m, 3H), 7.35(m, 1H), 4.81(d, $J=5.9$ Hz, 2H), 2.99(m, 1H), 2.90(m, 1H), 2.56(qd, $J=6.7, 13.4$ Hz, 1H), 2.29(dt, $J=2.0, 12.7$ Hz, 1H), 2.16(m, 1H), 1.83(m, 1H), 1.79(t, $J=6.0$ Hz, 1H), 1.61(s, 3H), 1.34(d, $J=6.7$ Hz, 3H)。

[0751] 化合物38k: 使用与化合物38a合成所描述的相同的程序, 从化合物37(64mg, 0.13mmol) 和(4-甲氧基苯基)硼酸(31mg, 0.20mmol) 合成化合物38k(白色半固体, 51mg, 75%收率)。将反应物在90℃加热3h。通过柱色谱法(硅胶, 用0%至30%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化化合物38k。 $m/z=502(M+1)$ 。

[0752] T46:使用与化合物T45合成所描述的相同的程序,从化合物38k (51mg, 0.10mmol) 合成化合物T46 (灰白色固体, 39mg, 76% 收率)。通过柱色谱法 (硅胶, 用0% 至35% 的EtOAc 在己烷类中的溶液洗脱) 纯化化合物T46。 $m/z=500 (M+1)$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (m, 4H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.55 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.98 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.56 (qd, $J=6.7, 13.4$ Hz, 1H), 2.29 (dt, $J=2.0, 12.7$ Hz, 1H), 2.15 (dd, $J=6.5, 13.9$ Hz, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.34 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)。

[0753] 化合物381:使用与化合物38a合成所描述的相同的程序,从化合物37 (32mg, 0.067mmol) 和(4-(二甲基氨基)苯基)硼酸 (17mg, 0.10mmol) 合成化合物381 (白色固体, 27mg, 78% 收率)。通过柱色谱法 (硅胶, 用0% 至35% 的丙酮在己烷类中的溶液洗脱) 纯化化合物381。 $m/z=515 (M+1)$ 。

[0754] T47:将化合物381 (26mg, 0.051mmol) 溶解在无水DMF (0.25mL) 中,并将溶液冷却至0℃。加入在DMF (0.25mL) 中的1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (7.2mg, 0.025mmol)。将反应物在0℃搅拌1h。加入吡啶 (20 μ L, 0.25mmol)。将反应物在55℃加热3h并冷却至室温。加入EtOAc (20mL)。将混合物用1N的NaOH水溶液 (10mL)、水 (3 \times 10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用0% 至40% 的EtOAc 在己烷类中的溶液洗脱) 纯化,以得到部分纯化的产物,并通过柱色谱法 (硅胶, 用0% 至30% 的丙酮在己烷类中的溶液洗脱) 再次纯化,以得到作为黄色固体的化合物T47 (6mg, 23% 收率)。 $m/z=513 (M+1)$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 (m, 5H), 7.57 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 6.83 (m, 2H), 3.03 (s, 6H), 2.98 (dd, $J=5.6, 16.0$ Hz, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.55 (qd, $J=6.7, 13.3$ Hz, 1H), 2.29 (dt, $J=2.0, 12.7$ Hz, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.33 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)。

[0755] 化合物39:在 N_2 下,将嘧啶-4-甲酸 (500mg, 4.02mmol) 和五氟苯酚 (815mg, 4.43mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (20mL) 中的搅拌溶液,用 N,N' -二环己基碳二亚胺 (914mg, 4.43mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌19h。将沉淀的脲通过过滤除去。将滤液浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用30% 的EtOAc 在己烷类中的溶液洗脱) 纯化,以得到作为黄色油的化合物39 (880mg, 69% 收率),其在静置后结晶。 $m/z=291 (M+1)$ 。

[0756] 化合物40:在室温,向化合物3 (200mg, 0.912mmol) 和溴化镁乙醚络合物 (588mg, 2.28mmol) 在 CH_2Cl_2 (12mL) 中的搅拌悬浮液中,逐滴加入 N,N -二异丙基乙胺 (0.45mL, 2.58mmol)。将混合物在室温搅拌2min,并逐滴加入39 (396mg, 1.36mmol) 在 CH_2Cl_2 (6mL) 中的溶液。将反应混合物在室温搅拌20h。加入饱和 KH_2PO_4 水溶液 (30mL)。将混合物用EtOAc (100mL) 萃取。将有机萃取物用水和盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用50% 的EtOAc 在己烷类中的溶液洗脱) 纯化,以得到作为黄色粘稠油的化合物40 (145mg, 49% 收率)。 $m/z=326 (M+1)$ 。

[0757] 化合物41:将化合物40 (145mg, 0.445mmol)、联苯-4-基胍盐酸盐 (196mg, 0.897mmol) 和EtOH (3mL) 的混合物,在Biotage微波中,在120℃加热2h,然后冷却至室温。在真空中除去溶剂,并将残余物溶解于EtOAc中。将混合物用饱和 KH_2PO_4 水溶液和盐水洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用50% 的EtOAc 在己烷类中的溶液洗脱) 纯化,以得到作为橙色玻璃的化合物41 (142mg, 67% 收率)。 $m/z=474 (M+1)$ 。

[0758] 化合物42:将41 (138mg, 0.291mmol) 在MeOH (10mL) 中的溶液,用碳酸钾 (80mg, 0.582mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌24h,然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和 KH_2PO_4 水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄色玻璃的化合物42 (113mg, 82%收率)。m/z = 474 (M+1)。

[0759] T48:在氮气下,将42 (112mg, 0.236mmol) 在无水DMF (3mL) 中的溶液冷却至0°C。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰胺 (37mg, 0.129mmol) 在无水DMF (1mL) 中的溶液。将混合物在0°C搅拌40min,然后加入无水吡啶 (0.19mL, 2.36mmol)。将反应混合物在60°C加热4h,然后冷却至室温。将反应混合物在EtOAc和饱和 KH_2PO_4 水溶液之间分配。将有机相分离。将水相用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用3%的MeOH在 CH_2Cl_2 中的溶液洗脱)纯化,以得到部分纯化的产物,并通过柱色谱法(硅胶,用30%的EtOAc在 CH_2Cl_2 中的溶液洗脱)再次纯化,然后使用第三个柱色谱法(硅胶,用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)再次纯化,以得到作为白色固体的化合物T48 (74mg, 66%收率)。m/z = 472 (M+1); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.23 (d, J = 1.4Hz, 1H), 8.71 (d, J = 5.4Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 1.4, 5.4Hz, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 3.42 (dd, J = 5.3, 18.0Hz, 1H), 2.99 (ddd, J = 6.9, 11.8, 17.3Hz, 1H), 2.56 (qd, J = 6.7, 13.4Hz, 1H), 2.27 (dt, J = 2.1, 12.7Hz, 1H), 2.17 (dd, J = 6.8, 14.0Hz, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.7Hz, 3H)。

[0760] 化合物43:将40 (200mg, 0.614mmol)、(4-溴苯基)胍盐酸盐 (274mg, 1.23mmol) 和EtOH (3mL) 的混合物,在Biotage微波中,在100°C加热2h,然后冷却至室温。在真空中除去溶剂,并将残余物溶解于EtOAc中。将混合物用饱和 KH_2PO_4 水溶液和盐水洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用40%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄色玻璃的化合物43 (261mg, 89%收率)。m/z = 476&478 (M+1)。

[0761] 化合物44:将43 (257mg, 0.539mmol) 在MeOH (15mL) 中的溶液用碳酸钾 (149mg, 1.07mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌23h,然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和 KH_2PO_4 水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色玻璃的化合物44 (205mg, 80%收率)。m/z = 476&478 (M+1)。

[0762] 化合物45a (T185):给厚壁玻璃容器装入44 (204mg, 0.428mmol)、磷酸三钾 (272mg, 1.28mmol)、四(三苯基膦)钯 (25mg, 0.021mmol)、5-氟吡啶-3-硼酸 (91mg, 0.642mmol)、无水1,4-二氧杂环己烷 (2mL) 和无水DMF (1mL)。将混合物用 N_2 鼓泡。将容器密封。将反应混合物在90°C加热21h,然后冷却至室温。将混合物用EtOAc稀释,并穿过Celite®垫过滤。将滤液用饱和 KH_2PO_4 水溶液和盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用20%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到化合物45a (149mg, 71%收率)。化合物45a被三苯基膦氧化物污染,其不经进一步纯化地用于下一步。m/z = 493 (M+1); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.22 (m, 1H), 8.75 (br s, 1H), 8.69 (m, 1H), 8.54 (m, 1H), 7.92 (dd, J = 1.4, 5.4Hz, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 3.54 (dd, J = 5.7, 13.5Hz, 1H), 3.37 (m, 1H), 2.93 (ddd, J = 6.7, 12.0, 17.7Hz, 1H), 2.53 (qd, J = 6.4, 12.8Hz, 1H), 1.98 (m, 5H), 1.59 (s, 3H), 1.26 (m, 3H)。

[0763] T49:在氮气下,将45a (148mg, 0.300mmol) 在无水DMF (3mL) 中的溶液冷却至0℃。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (47mg, 0.165mmol) 在无水DMF (1mL) 中的溶液。将混合物在0℃搅拌60min, 然后加入无水吡啶 (0.24mL, 2.97mmol)。将反应混合物在60℃加热4h, 然后冷却至室温。将反应混合物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机相分离。将水相用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶, 用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到部分纯化的产物, 将其溶解在最小量的1,4-二氧杂环己烷中, 并在5℃保持1h。将沉淀的固体通过过滤进行收集, 并在真空中干燥, 以得到作为黄色固体的化合物T49 (38mg, 26%收率)。 $m/z=491$ (M+1); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.23 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.77 (t, J=1.7Hz, 1H), 8.71 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.56 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.93 (dd, J=1.5, 5.4Hz, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.67 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.99 (ddd, J=6.9, 11.8, 18.1Hz, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.27 (dt, J=2.1, 12.7Hz, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.83 (tdd, J=6.2, 12.6, 18.7Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.34 (d, J=6.7Hz, 3H)。

[0764] 化合物45b:将化合物44 (200mg, 0.42mmol) 溶解于1,4-二氧杂环己烷 (2mL) 和DMF (1mL) 中。加入K₃PO₄ (270mg, 1.27mmol)、Pd(PPh₃)₄ (25mg, 0.021mmol) 和嘧啶-5-基硼酸 (80mg, 0.65mmol)。将混合物用N₂鼓泡10min, 然后在90℃搅拌4h。冷却至室温以后, 将反应混合物过滤。将滤液浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶, 用0%至100%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为固体的化合物45b (150mg, 75%收率)。 $m/z=476$ (M+1)。

[0765] T50:将化合物45b (150mg, 0.32mmol) 在干燥DMF (2mL) 中的溶液冷却至0℃。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (47mg, 0.16mmol) 在DMF (1mL) 中的溶液。将反应混合物在0℃搅拌2h。加入吡啶 (2mL, 24.73mmol)。将反应物在60℃加热4h, 然后浓缩。将残余物用EtOAc稀释, 并用水和盐水洗涤。将有机萃取物用MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶, 用0%至100%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为浅黄色固体的T50 (90mg, 60%收率)。 $m/z=474$ (M+1); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.31 (d, J=0.7Hz, 1H), 9.23 (d, J=1.2Hz, 1H), 9.07 (m, 2H), 8.71 (dd, J=0.7, 5.3Hz, 1H), 7.93 (td, J=1.1, 5.4Hz, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.69 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 3.42 (m, 1H), 2.99 (ddd, J=6.9, 11.8, 18.0Hz, 1H), 2.57 (qd, J=6.7, 13.4Hz, 1H), 2.27 (dt, J=2.1, 12.8Hz, 1H), 2.18 (dd, J=6.9, 13.9Hz, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.34 (d, J=6.7Hz, 3H)。

[0766] 化合物45c:使用与化合物45b合成所描述的相同的程序, 从化合物44 (200mg, 0.42mmol) 和吡啶-3-基硼酸 (80mg, 0.65mmol) 合成化合物45c (固体, 110mg, 55%收率)。将反应物在90℃加热5h。通过柱色谱法(硅胶, 用0%至100%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化化合物45c。 $m/z=475$ (M+1)。

[0767] T51:将化合物45c (110mg, 0.23mmol) 在干燥DMF (2mL) 中的溶液冷却至0℃。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (35mg, 0.12mmol) 在DMF (1mL) 中的溶液。将反应物在0℃搅拌2h。加入吡啶 (2mL, 24.73mmol)。将反应物在60℃搅拌4h, 然后浓缩。将残余物用EtOAc稀释, 并用水和盐水洗涤。将有机萃取物用MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶, 用0%至100%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为灰白色固体的T51 (75mg, 68%收率)。 $m/z=473$ (M+1); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.23 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.94 (dd, J=0.8, 2.5Hz, 1H), 8.71 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.69 (m, 1H), 7.98 (ddd, J=1.7, 2.4,

7.9Hz, 1H), 7.94 (dd, $J=1.5, 5.4$ Hz, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.45 (ddd, $J=0.8, 4.8, 7.9$ Hz, 1H), 3.42 (dd, $J=5.9, 17.6$ Hz, 1H), 2.99 (ddd, $J=6.9, 11.8, 18.0$ Hz, 1H), 2.56 (qd, $J=6.7, 13.4$ Hz, 1H), 2.27 (dt, $J=2.1, 12.8$ Hz, 1H), 2.18 (dd, $J=6.9, 14.0$ Hz, 1H), 1.83 (tt, $J=6.4, 12.7$ Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.34 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)。

[0768] 化合物46:将在EtOH (4mL) 中的化合物4 (82mg, 0.62mmol) 和4-胍基苯甲酸盐酸盐 (232mg, 1.23mmol), 在Biotage微波中, 在120°C加热4h, 然后冷却至室温。将混合物浓缩。将残余物用EtOAc (20mL) 稀释, 并用水 (2×15 mL) 洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 0%至100%的丙酮在己烷类中的溶液) 纯化, 以得到化合物46 (82mg, 30%收率) 和化合物47 (192mg, 66%收率)。化合物46: 浅黄色固体; $m/z=440$ (M+1); 化合物47: 浅黄色固体; $m/z=468$ (M+1)。

[0769] 化合物48:将化合物47 (80mg, 0.18mmol) 溶解在MeOH (1.8mL) 中。加入甲醇钠 (25重量%在甲醇中, 104 μ L, 0.45mmol)。将反应混合物在55°C搅拌2h并冷却至室温。加入10%的 NaH_2PO_4 水溶液 (15mL)。将混合物用EtOAc (2×20 mL) 萃取。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 0%至100%的丙酮在己烷类中的溶液) 纯化, 以得到作为浅黄色固体的化合物48 (49mg, 61%收率)。 $m/z=440$ (M+1)。

[0770] T52:使用与化合物T45合成所描述的相同的程序, 从化合物48 (48mg, 0.11mmol) 合成化合物T52 (棕色固体, 41mg, 85%收率)。通过柱色谱法 (硅胶, 用0%至50%的丙酮在己烷类中的溶液洗脱) 纯化化合物T52。 $m/z=438$ (M+1); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.34 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 2.99 (dd, $J=5.6, 16.6$ Hz, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.57 (qd, $J=6.6, 13.4$ Hz, 1H), 2.27 (dt, $J=2.0, 12.7$ Hz, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.34 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)。

[0771] 化合物49:给厚壁玻璃容器装入化合物40 (100mg, 0.307mmol)、4-溴-2-氟苯基胍盐酸盐 (148mg, 0.614mmol) 和EtOH (3mL)。将容器密封, 并将反应混合物在100°C加热21h。在真空中除去溶剂, 并将残余物在EtOAc和饱和 KH_2PO_4 水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 40%的EtOAc在己烷类中的溶液) 纯化, 以得到作为黄色玻璃的化合物49 (161mg, 定量收率)。 $m/z=494/496$ (M+1)。

[0772] 化合物50:将49 (155mg, 0.313mmol) 和碳酸钾 (87mg, 0.626mmol) 在MeOH (10mL) 中的混合物, 在室温搅拌21h。将反应混合物浓缩, 并将残余物在EtOAc和饱和 KH_2PO_4 水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 40%的EtOAc在己烷类中的溶液) 纯化, 以得到作为白色玻璃的化合物50 (103mg, 66%收率)。 $m/z=494/496$ (M+1)。

[0773] 化合物51:将化合物50 (102mg, 0.206mmol)、磷酸三钾 (131mg, 0.618mmol)、四(三苯基膦) 钯 (12mg, 0.0103mmol) 和吡啶-3-硼酸 (38mg, 0.309mmol) 在无水1,4-二氧杂环己烷 (2mL) 和无水DMF (1mL) 中的混合物, 用 N_2 净化。将反应釜密封, 并将混合物在Biotage微波中在90°C照射4h, 然后冷却至室温。将反应混合物用EtOAc稀释, 并穿过Celite®垫过滤。将滤液用饱和 KH_2PO_4 水溶液和盐水洗涤。将有机萃取物用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 60%至100%的EtOAc在己烷类中的溶液) 纯化, 以得到作为白色玻璃的化合物51 (69.5mg, 68%收率)。 $m/z=493$ (M+1)。

[0774] T53:在氮气下, 将51 (69mg, 0.140mmol) 在无水DMF (3mL) 中的溶液冷却至0°C。加入

在无水DMF(1mL)中的1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰胺(22mg,0.077mmol)。将混合物在0℃搅拌1h,然后加入无水吡啶(0.11mL,1.36mmol)。将混合物在60℃加热4h,然后冷却至室温。将混合物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机相分离。将水相用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,40%的EtOAc在己烷类中的溶液)纯化,以得到作为黄色固体的化合物T53(52mg,76%收率)。m/z=491(M+1);¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ9.23(d,J=1.5Hz,1H),8.94(d,J=2.4Hz,1H),8.72(m,2H),7.97(td,J=2.0,8.0Hz,1H),7.92(dd,J=1.4,5.3Hz,1H),7.63(m,4H),7.47(dd,J=4.8,7.9Hz,1H),3.43(dd,J=5.8,17.5Hz,1H),2.98(ddd,J=6.8,11.8,18.0Hz,1H),2.57(qd,J=6.7,13.4Hz,1H),2.32(t,J=12.7Hz,1H),2.18(dd,J=6.8,13.8Hz,1H),1.81(qd,J=6.0,12.5Hz,1H),1.52(s,3H),1.35(d,J=6.7Hz,3H)。

[0775] 化合物52:在可密封的瓶中,将化合物44(0.51g,1.07mmol)、双戊酰二硼(0.41g,1.61mmol)和乙酸钾(0.32g,3.26mmol)在1,4-二氧杂环己烷(11mL)中的混合物脱气,并用[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]-二氯化钡(II)(78mg,0.11mmol)处理。将混合物脱气,密封,并在100℃加热16h。将混合物冷却至室温,用EtOAc(50mL)稀释,并用饱和KH₂PO₄水溶液洗涤。将有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,50%的EtOAc在己烷类中的溶液)纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物52(0.41g,73%收率)。m/z=524(M+1)。

[0776] 化合物53a:在可密封的瓶中,将化合物52(0.30g,0.57mmol)、4-溴-2-(氟甲基)吡啶(0.11g,0.58mmol)和K₃PO₄(0.36g,1.70mmol)在1,4-二氧杂环己烷(4.8mL)和DMF(1.2mL)中的混合物脱气。加入四(三苯基膦)钯(0)(66mg,0.057mmol)。将混合物再次脱气。将瓶密封。将混合物在100℃加热16h,冷却至室温,用EtOAc(50mL)稀释,并用饱和KH₂PO₄水溶液(50mL)洗涤。将有机萃取物用盐水(50mL)洗涤;用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用5%的MeOH在CHCl₃中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物53a(0.17g,59%收率)。m/z=507(M+1)。

[0777] T54:在0℃,在N₂下,向化合物53a(0.17g,0.34mmol)在脱气的DMF(4mL)中的搅拌溶液中,逐滴加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰胺(47mg,0.16mmol)在脱气的DMF(1mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌30min,然后加入吡啶(0.27mL,3.34mmol)。将混合物在60℃加热4h,然后浓缩。将残余物在饱和KH₂PO₄水溶液(25mL)和EtOAc(25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用5%的MeOH在CHCl₃中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物T54(90mg,53%收率)。m/z=505(M+1);¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ9.23(d,J=1.4Hz,1H),8.71(m,2H),7.93(m,3H),7.77(m,1H),7.66(m,2H),7.57(s,1H),7.55(dd,J=1.8,5.1Hz,1H),5.60(d,J=46.8Hz,2H),3.42(dd,J=5.9,17.6Hz,1H),3.00(ddd,J=6.9,11.8,18.1Hz,1H),2.57(qd,J=6.7,13.4Hz,1H),2.27(dt,J=2.1,12.7Hz,1H),2.18(dd,J=7.2,14.2Hz,1H),1.83(tdd,J=6.4,13.2,19.3Hz,1H),1.63(s,3H),1.34(d,J=6.7Hz,3H)。

[0778] 化合物53b:在可密封的瓶中,将化合物52(0.22g,0.42mmol)、(4-溴吡啶-2-基)甲醇(59mg,0.31mmol)和K₃PO₄(0.20g,0.94mmol)在1,4-二氧杂环己烷(4mL)和DMF(1mL)中的混合物脱气。加入四(三苯基膦)钯(0)(36mg,0.031mmol)。将混合物再次脱气。将瓶密封。将混合物在100℃加热16h,然后冷却至室温。将混合物用10%的MeOH在CHCl₃中的溶液(25mL)

稀释,并用饱和 KH_2PO_4 水溶液(25mL)洗涤。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用5%的MeOH在 CHCl_3 中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物53b(0.10g,63%收率)。m/z=505(M+1)。

[0779] T55:在 0°C ,在 N_2 下,向化合物53b(0.10g,0.20mmol)在脱气的DMF(3mL)中的搅拌溶液中,逐滴加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(31mg,0.11mmol)在脱气的DMF(1mL)中的溶液。将混合物在 0°C 搅拌30min,然后加入吡啶(0.16mL,1.98mmol)。将混合物在 60°C 加热4h,然后浓缩。将残余物在饱和 KH_2PO_4 水溶液(25mL)和10%的MeOH在 CHCl_3 中的溶液(25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用5%的MeOH在 CHCl_3 中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物T55(26mg,26%收率)。m/z=503(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 9.23(d, J=1.4Hz, 1H), 8.71(m, 2H), 7.93(dd, J=1.5, 5.3Hz, 1H), 7.89(m, 2H), 7.65(m, 2H), 7.56(m, 2H), 7.51(dd, J=1.7, 5.2Hz, 1H), 4.89(br s, 2H), 3.64(br s, 1H), 3.42(dd, J=5.7, 17.7Hz, 1H), 2.99(ddd, J=6.9, 11.8, 18.1Hz, 1H), 2.57(qd, J=6.7, 13.4Hz, 1H), 2.27(dt, J=2.0, 12.7Hz, 1H), 2.18(dd, J=6.9, 13.8Hz, 1H), 1.84(ddd, J=6.4, 12.6, 19.8Hz, 1H), 1.62(s, 3H), 1.34(d, J=6.7Hz, 3H)。

[0780] 化合物54:将在EtOH(10mL)中的化合物40(1.31g,4.05mmol)和5-溴-2-胍基吡啶盐酸盐(1.52g,6.77mmol),在Biotage微波合成仪中,在 100°C 加热2h。将反应混合物浓缩。将残余物用饱和 NaHCO_3 水溶液稀释,并用EtOAc萃取。将有机萃取物用 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为固体的化合物54(1.4g,73%收率)。m/z=477/479(M+1)。

[0781] 化合物55:将化合物54(1.4g,2.93mmol)溶解于MeOH(30mL)中,并加入 K_2CO_3 (2.05g,14.8mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后浓缩。将残余物通过加入饱和 KH_2PO_4 水溶液进行中和,并用EtOAc萃取。将有机萃取物用盐水洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为固体的化合物55(1.29g,92%收率)。m/z=477/479(M+1)。

[0782] 化合物56a:将化合物55(260mg,0.55mmol)溶解在1,4-二氧杂环己烷(2mL)和DMF(1mL)中。加入 K_3PO_4 (350mg,1.65mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(50mg,0.043mmol)和4-氟苯基硼酸(115mg,0.82mmol)。将混合物用 N_2 鼓泡10min,然后在 90°C 搅拌16h。冷却至室温以后,将反应混合物过滤。将滤液浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为固体的化合物56a(265mg,98%收率)。m/z=493(M+1)。

[0783] T56:将化合物56a(265mg,0.54mmol)溶解在干燥DMF(3mL)中并冷却至 0°C 。加入在 CH_2Cl_2 (1mL)中的溴(95mg,0.59mmol)。将反应物在 0°C 搅拌2h。加入吡啶(2mL,24.73mmol)。将混合物在 60°C 加热4h,然后浓缩。将残余物用水稀释,并用EtOAc萃取。将有机萃取物用盐水洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅橙色固体的化合物T56(30mg,11%收率)。m/z=491(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 9.25(d, J=1.4Hz, 1H), 8.77(d, J=5.3Hz, 1H), 8.67(dd, J=0.8, 2.4Hz, 1H), 8.49(s, 1H), 8.15(dd, J=0.8, 8.6Hz, 1H), 8.10(dd, J=2.4, 8.6Hz, 1H), 8.06(dd, J=1.4, 5.3Hz, 1H), 7.63(m, 2H), 7.23(m, 2H), 3.41(dd, J=5.6, 17.6Hz, 1H),

2.96(ddd, J=6.6, 11.9, 17.9Hz, 1H), 2.68(td, J=6.7, 13.5Hz, 1H), 2.20(m, 2H), 2.00(s, 3H), 1.84(m, 1H), 1.37(d, J=6.8Hz, 3H)。

[0784] 化合物56b:将化合物55(250mg, 0.52mmol)溶解在1,4-二氧杂环己烷(2mL)和DMF(1mL)中。加入 K_3PO_4 (350mg, 1.65mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(50mg, 0.043mmol)和吡啶-3-基硼酸(115mg, 0.94mmol)。将混合物用 N_2 鼓泡10min,并在90℃搅拌16h。冷却至室温以后,将反应混合物过滤。将滤液浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为固体的化合物56b(170mg, 68%收率)。m/z=476(M+1)。

[0785] T57:将化合物56b(170mg, 0.36mmol)溶解在干燥DMF(3mL)中,并冷却至0℃。加入在 CH_2Cl_2 (1mL)中的溴(60mg, 0.38mmol)。将反应物在0℃搅拌2h。加入吡啶(2mL, 24.73mmol)。将反应混合物在60℃加热4h,然后浓缩。将残余物用水稀释,并用EtOAc萃取。将有机萃取物用盐水洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至100%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色固体的化合物T57(60mg, 35%收率)。m/z=474(M+1); 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 9.25(d, J=1.4Hz, 1H), 8.94(dd, J=0.8, 2.5Hz, 1H), 8.78(d, J=5.3Hz, 1H), 8.72(m, 2H), 8.51(s, 1H), 8.23(dd, J=0.8, 8.5Hz, 1H), 8.16(dd, J=2.4, 8.6Hz, 1H), 8.07(dd, J=1.4, 5.3Hz, 1H), 7.99(ddd, J=1.6, 2.4, 7.9Hz, 1H), 7.48(ddd, J=0.9, 4.8, 7.8Hz, 1H), 3.42(m, 1H), 2.97(ddd, J=6.6, 11.9, 17.3Hz, 1H), 2.70(qd, J=6.8, 13.6Hz, 1H), 2.22(dt, J=2.1, 12.6Hz, 1H), 2.15(dd, J=6.6, 13.7Hz, 1H), 2.01(s, 3H), 1.85(qt, J=5.8, 12.7Hz, 1H), 1.38(d, J=6.8Hz, 3H)。

[0786] 化合物56c:将化合物55(250mg, 0.52mmol)溶解在1,4-二氧杂环己烷(2mL)和DMF(1mL)中。加入 K_3PO_4 (350mg, 1.65mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(50mg, 0.043mmol)和3-氟苯基硼酸(115mg, 0.82mmol)。将混合物用 N_2 鼓泡10min,然后在90℃搅拌16h。冷却至室温以后,将反应混合物过滤。将滤液浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为固体的化合物56c(126mg, 49%收率)。m/z=493(M+1)。

[0787] T58:将化合物56c(125mg, 0.25mmol)溶解在干燥DMF(3mL)中并冷却至0℃。加入在 CH_2Cl_2 (1mL)中的溴(41mg, 0.26mmol)。将反应物在0℃搅拌2h。加入吡啶(2mL, 24.73mmol)。将反应混合物在60℃搅拌4h,然后浓缩。将残余物用水稀释,并用EtOAc萃取。将有机萃取物用盐水洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为灰白色固体的化合物T58(80mg, 64%收率)。m/z=491(M+1); 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 9.25(d, J=1.4Hz, 1H), 8.78(d, J=5.3Hz, 1H), 8.71(dd, J=0.8, 2.4Hz, 1H), 8.51(s, 1H), 8.18(dd, J=0.8, 8.6Hz, 1H), 8.12(dd, J=2.4, 8.6Hz, 1H), 8.06(dd, J=1.5, 5.3Hz, 1H), 7.48(m, 2H), 7.37(td, J=2.1, 9.6Hz, 1H), 7.16(ddt, J=1.1, 2.6, 8.2Hz, 1H), 3.42(dd, J=5.5, 17.6Hz, 1H), 2.96(ddd, J=6.6, 11.9, 17.9Hz, 1H), 2.68(td, J=6.7, 13.5Hz, 1H), 2.22(td, J=2.0, 12.6Hz, 1H), 2.14(m, 1H), 2.00(s, 3H), 1.84(qd, J=5.9, 13.0Hz, 1H), 1.37(d, J=6.8Hz, 3H)。

[0788] 化合物56d:将化合物55(260mg, 0.55mmol)溶解在1,4-二氧杂环己烷(2mL)和DMF(1mL)中。加入 K_3PO_4 (350mg, 1.65mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(50mg, 0.043mmol)和苯基硼酸(100mg, 0.82mmol)。将混合物用 N_2 鼓泡10min,然后在90℃搅拌16h。冷却至室温以后,将反应混合物过滤。将滤液浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至50%的EtOAc在己烷类

中的溶液洗脱)纯化,以得到作为固体的化合物56d (250mg, 97% 收率)。 $m/z=475 (M+1)$ 。

[0789] T59:将化合物56d (250mg, 0.53mmol) 溶解在干燥DMF (3mL) 中并冷却至0℃。加入在CH₂Cl₂ (1mL) 中的溴 (90mg, 0.56mmol)。将反应物在0℃搅拌2h。加入吡啶 (2mL, 24.73mmol)。将反应混合物在60℃搅拌4h, 然后浓缩。将残余物用水稀释, 并用EtOAc萃取。将有机萃取物用盐水洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶, 用0%至50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化, 以得到作为灰白色固体的化合物T59 (27mg, 11% 收率)。 $m/z=473 (M+1)$; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ9.25 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.77 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.72 (t, J=1.6Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.15 (d, J=1.6Hz, 2H), 8.07 (dd, J=1.5, 5.3Hz, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 3.42 (dd, J=5.5, 17.5Hz, 1H), 2.96 (ddd, J=6.6, 12.0, 18.0Hz, 1H), 2.69 (qd, J=6.8, 13.5Hz, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.37 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[0790] 化合物56e:在可密封的瓶中,将化合物55 (0.20g, 0.42mmol)、3-(羟基甲基)苯基硼酸 (0.13g, 0.86mmol) 和K₃PO₄ (0.27g, 1.27mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (4mL) 和DMF (1mL) 中的混合物脱气。加入四(三苯基膦)钯 (0) (48mg, 0.042mmol)。将混合物再次脱气。将瓶密封。将混合物在90℃加热6h, 然后在室温过夜。将混合物用EtOAc (50mL) 稀释, 并用KH₂PO₄水溶液 (50mL) 洗涤。将有机萃取物用盐水 (50mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶, 用5%的MeOH在CHCl₃中的溶液洗脱)纯化, 以得到作为浅黄色固体的化合物56e (0.14g, 66%)。 $m/z=505 (M+1)$ 。

[0791] T60:在0℃, 在N₂下, 向化合物56e (0.14g, 0.28mmol) 在脱气的DMF (4mL) 中的搅拌溶液中, 逐滴加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (44mg, 0.15mmol) 在脱气的DMF (1mL) 中的溶液。将混合物在0℃搅拌30min, 然后加入吡啶 (0.23mL, 2.84mmol)。将混合物在60℃加热4h, 然后浓缩。将残余物在饱和KH₂PO₄水溶液 (25mL) 和5%的MeOH在CHCl₃中的溶液 (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶, 用5%的MeOH在CHCl₃中的溶液洗脱)纯化。将得到的产物与Et₂O一起研磨。将固体通过过滤进行收集, 并在真空下干燥, 以得到作为浅黄色固体的化合物T60 (34mg, 24% 收率)。 $m/z=503 (M+1)$; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.26 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.93 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.87 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.45 (dd, J=2.5, 8.6Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.11 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.74 (td, J=1.5, 7.9Hz, 1H), 7.51 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.31 (t, J=5.7Hz, 1H), 4.62 (t, J=5.7Hz, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.04 (dd, J=6.5, 13.3Hz, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.80 (dq, J=5.7, 12.7Hz, 1H), 1.23 (d, J=6.7Hz, 3H)。

[0792] T61:在-78℃, 在N₂下, 向化合物T60 (30mg, 0.059mmol) 在CH₂Cl₂ (2mL) 中的搅拌溶液中, 逐滴加入二乙基氨基硫三氟化物 (14mg, 0.087mmol) 在CH₂Cl₂ (1mL) 中的溶液。搅拌2h以后, 将冷溶液倒入冷的饱和NaHCO₃水溶液 (25mL) 中。将混合物温热至室温, 并用CH₂Cl₂ (25mL) 萃取。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶, 用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化, 以得到作为灰白色固体的化合物T61 (12mg, 40% 收率)。 $m/z=505 (M+1)$; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ9.25 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.78 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.73 (dd, J=1.3, 2.0Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.16 (m, 2H), 8.07 (dd, J=1.4, 5.3Hz, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.57 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.47 (dd, J=1.6, 7.7Hz, 1H), 5.50 (d, J=47.6Hz, 2H), 3.42 (dd, J=5.5, 17.5Hz, 1H), 2.96 (ddd, J=6.6, 11.9, 18.0Hz, 1H),

2.68 (m, 1H), 2.22 (dt, $J=2.1, 12.6\text{Hz}$, 1H), 2.14 (dd, $J=6.5, 13.6\text{Hz}$, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.84 (m, 1H), 1.37 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。

[0793] 化合物57: 在可密封的瓶中, 将化合物55 (0.25g, 0.52mmol)、环丙基三氟硼酸钾 (0.23g, 1.55mmol)、 K_3PO_4 (0.33g, 1.55mmol) 和 RuPhos (24mg, 0.051mmol) 在甲苯 (3.2mL) 和水 (0.8mL) 中的混合物脱气。加入乙酸钡 (II) (6mg, 0.027mmol)。将混合物再次脱气。将瓶密封。将混合物在 95°C 加热 16h, 然后冷却至室温。将混合物浓缩。将残余物在 5% 的 MeOH 在 CHCl_3 中的溶液 (25mL) 和饱和 KH_2PO_4 水溶液 (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用 70% 的 EtOAc 在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为浅蓝色固体的化合物 57 (82mg, 36% 收率)。 $m/z=439$ (M+1)。

[0794] T62: 在 0°C , 在 N_2 下, 向化合物 57 (82mg, 0.19mmol) 在脱气的 DMF (4mL) 中的搅拌溶液中, 逐滴加入 1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (30mg, 0.10mmol) 在脱气的 DMF (1mL) 中的溶液。将混合物在 0°C 搅拌 30min, 然后加入吡啶 (0.15mL, 1.85mmol)。将混合物在 60°C 加热 4h, 然后浓缩。将残余物在饱和 KH_2PO_4 水溶液 (25mL) 和 EtOAc (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用 70% 的 EtOAc 在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为黄褐色固体的化合物 T62 (52mg, 63% 收率)。 $m/z=437$ (M+1); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.22 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 8.74 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.30 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.02 (dd, $J=1.4, 5.3\text{Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.53 (dd, $J=2.5, 8.5\text{Hz}$, 1H), 3.39 (dd, $J=5.8, 17.6\text{Hz}$, 1H), 2.94 (ddd, $J=6.6, 12.0, 18.0\text{Hz}$, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.84 (m, 1H), 1.35 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.14 (m, 2H), 0.83 (m, 2H)。

[0795] 化合物58: 将在 EtOH (2mL) 中的化合物 40 (0.25g, 0.77mmol) 和 2-胍基-5-(三氟甲基)吡啶 (275mg, 1.55mmol) 和 4N 的 HCl 在 1,4-二氧杂环己烷中的溶液 (0.4mL), 在 Biotage 微波合成仪中, 在 100°C 加热 2h。将反应混合物浓缩。将残余物用 NaHCO_3 水溶液处理, 并用 EtOAc 萃取。将有机萃取物用 MgSO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用 0% 至 35% 的 EtOAc 在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为固体的化合物 58 (350mg, 97% 收率)。 $m/z=467$ (M+1)。

[0796] 化合物59: 将在 MeOH (10mL) 中的化合物 58 (0.34g, 0.73mmol) 用 K_2CO_3 (0.5g, 3.62mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌过夜, 然后浓缩。将残余物通过加入饱和 KH_2PO_4 水溶液进行中和, 并用 EtOAc 萃取。将有机萃取物用盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用 0% 至 35% 的 EtOAc 在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为固体的化合物 59 (175mg, 51% 收率)。 $m/z=467$ (M+1)。

[0797] T63: 将化合物 59 (175mg, 0.37mmol) 溶解在干燥 DMF (2mL) 中并冷却至 0°C 。加入在 DMF (1mL) 中的 1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (58mg, 0.20mmol)。将反应物在 0°C 搅拌 2h, 然后加入吡啶 (2mL, 24.73mmol)。将混合物在 60°C 搅拌 4h, 然后浓缩。将残余物用水稀释, 并用 EtOAc 萃取。将有机萃取物用盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用 0% 至 35% 的 EtOAc 在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为白色固体的化合物 T63 (150mg, 86% 收率)。 $m/z=465$ (M+1); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.26 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 8.80 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 8.77 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.33 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 8.16 (dd, $J=2.4, 8.8\text{Hz}$, 1H), 8.06 (dd, $J=1.5, 5.3\text{Hz}$, 1H), 3.41 (m, 1H), 2.95 (ddd, $J=6.6, 12.0, 18.1\text{Hz}$,

1H), 2.69 (m, 1H), 2.21 (dt, $J=2.1, 12.5\text{Hz}$, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.82 (m, 1H), 1.37 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。

[0798] 化合物61:将化合物40 (55mg, 0.169mmol) 和5-胍基-2-苯基吡啶盐酸盐 (75mg, 0.338mmol) 在EtOH (3mL) 中的混合物,在Biotage微波合成仪中,在100℃加热5h。将混合物冷却至室温,并浓缩。将残余物在EtOAc和饱和 KH_2PO_4 水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄色玻璃的化合物61 (64mg, 80%收率)。m/z=475 (M+1)。

[0799] 化合物62:将61 (63mg, 0.132mmol) 和碳酸钾 (36mg, 0.265mmol) 在MeOH (7mL) 中的混合物,在室温搅拌20h。将反应混合物浓缩,并将残余物在EtOAc和饱和 KH_2PO_4 水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物与MeOH一起研磨,以得到作为橙色固体的化合物62 (35mg, 56%收率)。m/z=475 (M+1)。

[0800] T64:在氮气下,将62 (35mg, 0.074mmol) 在无水DMF (3mL) 中的溶液冷却至0℃。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (11.5mg, 0.040mmol) 在无水DMF (1mL) 中的溶液。将混合物在0℃搅拌1h。加入无水吡啶 (0.06mL, 0.742mmol)。将反应混合物在60℃加热4h,然后冷却至室温。将混合物在EtOAc和饱和 KH_2PO_4 水溶液之间分配。将有机相分离。将水相用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物与MeOH一起研磨,以得到作为灰白色固体的化合物T64 (21mg, 60%收率)。m/z=473 (M+1); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.24 (s, 1H), 8.86 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 8.73 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 8.11 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 8.02 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.54 (m, 4H), 3.42 (dd, $J=5.9, 17.6\text{Hz}$, 1H), 2.99 (ddd, $J=6.8, 11.6, 17.9\text{Hz}$, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.27 (t, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 2.18 (dd, $J=6.8, 14.1\text{Hz}$, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.34 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H)。

[0801] 化合物64:在室温,在 N_2 下,将化合物63 (4.31g, 18.08mmol) 在甲酸乙酯 (50mL, 0.61mol) 和苯 (50mL) 中的溶液,用甲醇钠 (30重量% MeOH, 17mL, 91mmol) 逐滴处理。将混合物在室温搅拌16h,然后浓缩。将残余物在饱和 KH_2PO_4 水溶液 (100mL) 和 Et_2O (100mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (100mL) 洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩,以得到作为浅粉红色固体的化合物64 (4.69g, 97%收率)。m/z=267 (M+1, 100%)。

[0802] 化合物65和66:将化合物64 (0.66g, 2.48mmol) 和乙酸 (1.4mL, 24.4mmol) 在EtOH (25mL) 中的溶液脱气,并冷却至0℃。加入联苯-4-基胍 (0.55g, 2.99mmol)。在 N_2 下,将混合物温热至室温过夜,然后浓缩。将残余物在饱和 NaHCO_3 水溶液 (50mL) 和EtOAc (50mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (50mL) 洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用25%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到化合物65 (0.49g, 47%收率) 和化合物66 (0.46g, 45%收率)。化合物65:橙黄色固体; m/z=415 (M+1)。化合物66:黄色固体; m/z=415 (M+1)。

[0803] 化合物67:在-10℃,在 N_2 下,向化合物66 (1.31g, 3.16mmol) 和碳酸钠 (1.67g, 15.76mmol) 在 CH_2Cl_2 (30mL) 中的搅拌悬浮液中,逐滴加入溴 (1.5g, 9.4mmol) 在 CH_2Cl_2 (10mL) 中的溶液。搅拌4h以后,通过逐滴加入饱和硫代硫酸钠水溶液 (50mL),淬灭冷的反应混合物。除去冰浴。将混合物在室温搅拌1h,然后浓缩。将残余物用EtOAc (50mL) 萃取。将有机萃取物用盐水 (50mL) 洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用25%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅橙色固体的化合物67 (1.32g,

85%收率)。m/z=493&495 (M+1)。

[0804] 化合物68a:在可密封的瓶中,将化合物67 (0.25g, 0.51mmol)、4-氟苯基硼酸 (0.14g, 1.00mmol) 和磷酸钾 (0.32g, 1.51mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (4mL) 和DMF (1mL) 中的混合物脱气,并用四(三苯基膦)钯 (0) (58mg, 0.050mmol) 处理。将混合物再次脱气。将瓶密封,并将混合物在100℃加热16h。冷却至室温以后,将混合物用EtOAc (50mL) 稀释,并用1N的NaOH水溶液 (50mL) 洗涤。将有机萃取物用盐水 (50mL) 洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用1/5/5EtOAc/CH₂Cl₂/己烷类洗脱)纯化,以得到作为黄色油的化合物68a (0.22g, 85%收率)。m/z=509 (M+1)。

[0805] 化合物69a:将化合物68a (0.22g, 0.43mmol) 和3N的HCl水溶液 (1.4mL, 4.2mmol) 在MeOH (10mL) 中的溶液,在室温,在N₂下,搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物冷却,并用10%的NH₄OH水溶液碱化至pH 9~10。将混合物用CHCl₃ (25mL) 萃取。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄色油的化合物69a (0.22g, 定量收率)。m/z=465 (M+1)。

[0806] 化合物70a:将化合物69a (0.22g, ≤0.43mmol) 在甲酸乙酯 (10mL, 0.12mol) 中的溶液,用甲醇钠 (30重量%在MeOH中, 0.40mL, 2.13mmol) 处理。将混合物在室温在N₂下搅拌过夜,然后浓缩。将残余物在EtOAc (50mL) 和饱和KH₂PO₄水溶液 (50mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (50mL) 洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为橙色固体的化合物70a (0.17g, 80%收率)。m/z=493 (M+1)。

[0807] 化合物71a:将化合物70a (0.17g, 0.34mmol)、乙酸 (0.20mL, 3.50mmol) 和盐酸羟胺 (35mg, 0.50mmol) 在EtOH (10mL) 中的溶液,在60℃搅拌2h,然后在室温搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物在饱和NaHCO₃水溶液 (25mL) 和EtOAc (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄褐色固体的化合物71a (0.17g, 定量收率)。m/z=490 (M+1)。

[0808] 化合物72a:将化合物71a (0.17g, ≤0.34mmol) 和碳酸钾 (0.24g, 1.74mmol) 在MeOH (10mL) 中的混合物,在室温,在N₂下,搅拌过夜。将混合物浓缩,并将残余物在饱和KH₂PO₄水溶液 (25mL) 和EtOAc (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄色固体的化合物72a (0.10g, 60%收率)。m/z=490 (M+1)。

[0809] T65:在0℃,在N₂下,向化合物72a (93mg, 0.19mmol) 在脱气的DMF (4mL) 中的搅拌溶液中,逐滴加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (30mg, 0.10mmol) 在脱气的DMF (1mL) 中的溶液。将混合物在0℃搅拌30min,然后加入吡啶 (0.15mL, 1.86mmol)。将混合物在60℃加热4h,然后浓缩。将残余物在饱和KH₂PO₄水溶液 (25mL) 和EtOAc (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用25%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物T65 (48mg, 52%收率)。m/z=488 (M+1); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.80 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 7.66 (m, 3H), 7.57 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.56 (qd, J=6.7, 13.4Hz, 1H), 2.28 (dt, J=2.0, 12.7Hz, 1H), 2.16 (dd, J=6.3, 13.9Hz, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.34 (d, J=6.7Hz, 3H)。

[0810] 化合物68b:使用与化合物68a相同的程序,从化合物67 (0.25g, 0.51mmol) 和2-氟

苯基硼酸 (0.14g, 1.00mmol) 合成化合物68b (黄色树胶状固体, 0.20g, 78% 收率)。通过柱色谱法 (硅胶, 用25%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化化合物68b。 $m/z=509$ (M+1)。

[0811] 化合物69b: 将化合物69b (0.20g, 0.39mmol) 和3N的HCl水溶液 (1.4mL, 4.2mmol) 在MeOH (10mL) 中的溶液, 在室温, 在 N_2 下, 搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物冷却, 并用10%的 NH_4OH 水溶液碱化至pH 9~10。将混合物用 $CHCl_3$ (25mL) 萃取。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为浅黄色固体的化合物69b (0.17g, 94% 收率)。 $m/z=465$ (M+1)。

[0812] 化合物70b: 将化合物69b (0.17g, 0.37mmol) 在甲酸乙酯 (10mL, 0.12mol) 中的溶液, 用甲醇钠 (30重量%在MeOH中, 0.34mL, 1.81mmol) 处理。将混合物, 在室温, 在 N_2 下搅拌过夜, 然后浓缩。将残余物在EtOAc (50mL) 和饱和 KH_2PO_4 水溶液 (50mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (50mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为深黄色固体的化合物70b (0.17g, 94% 收率)。 $m/z=493$ (M+1)。

[0813] 化合物71b: 将化合物70b (0.17g, 0.34mmol)、乙酸 (0.20mL, 3.50mmol) 和盐酸羟胺 (35mg, 0.50mmol) 在EtOH (10mL) 中的溶液在60°C搅拌2h, 然后在室温搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物在饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 (25mL) 和EtOAc (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并浓缩以得到作为深黄色固体的化合物71b (0.16g, 94% 收率)。 $m/z=490$ (M+1)。

[0814] 化合物72b: 将化合物71b (0.16g, 0.33mmol) 和碳酸钾 (0.23g, 1.66mmol) 在MeOH (10mL) 中的混合物, 在室温, 在 N_2 下, 搅拌过夜。将混合物浓缩, 并将残余物在饱和 KH_2PO_4 水溶液 (25mL) 和EtOAc (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为黄褐色泡沫状固体的化合物72b (0.15g, 94% 收率)。 $m/z=490$ (M+1)。

[0815] T66: 在0°C, 在 N_2 下, 向化合物72b (0.15g, 0.31mmol) 在脱气的DMF (4mL) 中的搅拌溶液中, 逐滴加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (44mg, 0.15mmol) 在脱气的DMF (1mL) 中的溶液。将混合物在0°C搅拌30min, 然后加入吡啶 (0.25mL, 3.10mmol)。将混合物在60°C加热4h, 然后浓缩。将残余物在饱和 KH_2PO_4 水溶液 (25mL) 和EtOAc (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用25%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为浅黄色固体的化合物T66 (87mg, 58% 收率)。 $m/z=488$ (M+1); 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.59 (m, 3H), 7.50 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.56 (qd, $J=6.7, 13.4$ Hz, 1H), 2.31 (dt, $J=2.1, 12.7$ Hz, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.33 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)。

[0816] 化合物68c: 使用与化合物68a相同的程序, 从化合物67 (0.25g, 0.51mmol) 和吡啶-4-硼酸 (0.12g, 0.98mmol) 合成化合物68c (黄色固体, 0.18g, 72% 收率)。将反应物在110°C加热16h。通过柱色谱法 (硅胶, 用100%EtOAc洗脱) 纯化化合物68c。 $m/z=492$ (M+1)。

[0817] 化合物69c: 将化合物68c (0.18g, 0.37mmol) 和3N的HCl水溶液 (1.3mL, 3.9mmol) 在MeOH (10mL) 中的溶液, 在室温, 在 N_2 下, 搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物冷却, 并用10%的 NH_4OH 水溶液碱化至pH 9~10。将混合物用 $CHCl_3$ (25mL) 萃取。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为黄色油的化合物69c (0.19g, 定量收率)。 $m/z=448$ (M+1)。

[0818] 化合物70c:将化合物69c (0.19g, ≤ 0.37 mmol) 在甲酸乙酯(10mL, 0.12mol) 中的溶液, 用甲醇钠(30重量% MeOH, 0.35mL, 1.86mmol) 处理。将混合物, 在室温, 在 N_2 下搅拌过夜, 然后浓缩。将残余物在EtOAc (50mL) 和饱和 KH_2PO_4 水溶液 (50mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (50mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为深黄色固体的化合物70c (0.16g, 91%收率)。 $m/z=476$ (M+1)。

[0819] 化合物71c:将化合物70c (0.16g, 0.34mmol)、乙酸 (0.20mL, 3.50mmol) 和盐酸羟胺 (35mg, 0.50mmol) 在EtOH (10mL) 中的溶液, 在60 $^{\circ}C$ 搅拌2h, 然后在室温搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物在饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 (25mL) 和EtOAc (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶, 用75%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为浅黄色泡沫状固体的化合物71c (90mg, 56%收率)。 $m/z=473$ (M+1)。

[0820] 化合物72c:将化合物71c (90mg, 0.19mmol) 和碳酸钾 (0.13g, 0.94mmol) 在MeOH (10mL) 中的混合物, 在室温, 在 N_2 下, 搅拌过夜。将混合物浓缩, 并将残余物在饱和 KH_2PO_4 水溶液 (25mL) 和EtOAc (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为灰白色固体的化合物72c (70mg, 78%收率)。 $m/z=473$ (M+1)。

[0821] T67:在0 $^{\circ}C$, 在 N_2 下, 向化合物72c (70mg, 0.15mmol) 在脱气的DMF (4mL) 中的搅拌溶液中, 逐滴加入1, 3-二溴-5, 5-二甲基乙内酰脲 (23mg, 0.080mmol) 在脱气的DMF (1mL) 中的溶液。将混合物在0 $^{\circ}C$ 搅拌30min, 然后加入吡啶 (0.12mL, 1.48mmol)。将混合物在60 $^{\circ}C$ 加热4h, 然后浓缩。将残余物在饱和 KH_2PO_4 水溶液 (25mL) 和 $CHCl_3$ (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶, 用100%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为浅黄色固体的化合物T67 (40mg, 57%收率)。 $m/z=471$ (M+1); 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (br s, 2H), 7.83 (m, 2H), 7.67 (m, 5H), 7.57 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.57 (qd, $J=6.7, 13.3$ Hz, 1H), 2.29 (dt, $J=2.1, 12.7$ Hz, 1H), 2.20 (dd, $J=6.5, 13.7$ Hz, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.35 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)。

[0822] 化合物68d:使用与化合物68a相同的程序, 从化合物67 (0.25g, 0.51mmol) 和吡啶-3-硼酸 (0.13g, 1.06mmol) 合成化合物68d (浅黄色固体, 0.19g, 76%收率)。将反应物在110 $^{\circ}C$ 加热16h。通过柱色谱法(硅胶, 用75%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化化合物68d。 $m/z=492$ (M+1)。

[0823] 化合物69d:将化合物68d (0.19g, 0.39mmol) 和3N的HCl水溶液 (1.3mL, 3.9mmol) 在MeOH (10mL) 中的溶液, 在室温, 在 N_2 下, 搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物冷却, 并用10%的 NH_4OH 水溶液碱化至pH 9~10。将混合物用 $CHCl_3$ (25mL) 萃取。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为黄色油的化合物69d (0.23g, 定量收率)。 $m/z=448$ (M+1)。

[0824] 化合物70d:将化合物69d (0.23g, ≤ 0.39 mmol) 在甲酸乙酯(10mL, 0.12mol) 中的溶液, 用甲醇钠(30重量%在MeOH中, 0.37mL, 1.97mmol) 处理。将混合物, 在室温, 在 N_2 下搅拌过夜, 然后浓缩。将残余物在EtOAc (50mL) 和饱和 KH_2PO_4 水溶液 (50mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (50mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并浓缩以得到作为黄褐色泡沫状固体的化合物70d (0.17g, 92%收率)。 $m/z=476$ (M+1)。

[0825] 化合物71d:将化合物70d (0.17g, 0.36mmol)、乙酸(0.21mL, 3.67mmol)和盐酸羟胺(38mg, 0.55mmol)在EtOH(10mL)中的溶液,在60℃搅拌2h,然后在室温搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物在饱和NaHCO₃水溶液(25mL)和EtOAc(25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄褐色泡沫状固体的化合物71d(0.15g, 88%收率)。m/z=473(M+1)。

[0826] 化合物72d:将化合物71d(0.15g, 0.32mmol)和碳酸钾(0.22g, 1.59mmol)在MeOH(10mL)中的混合物,在室温,在N₂下,搅拌过夜。将混合物浓缩,并将残余物在饱和KH₂PO₄水溶液(25mL)和EtOAc(25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用75%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物72d(99mg, 66%收率)。m/z=473(M+1)。

[0827] T68:在0℃,在N₂下,向化合物72d(99mg, 0.21mmol)在脱气的DMF(4mL)中的搅拌溶液中,逐滴加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(33mg, 0.12mmol)在脱气的DMF(1mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌30min,然后加入吡啶(0.17mL, 2.11mmol)。将混合物在60℃加热4h,然后浓缩。将残余物在饱和KH₂PO₄水溶液(25mL)和CHCl₃(25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用5%的MeOH在CHCl₃中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物T68(57mg, 58%收率)。m/z=471(M+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.98(d, J=2.0Hz, 1H), 8.59(d, J=4.0Hz, 1H), 8.08(td, J=1.9, 8.0Hz, 1H), 7.82(m, 2H), 7.67(m, 3H), 7.58(m, 2H), 7.51(m, 2H), 7.44(m, 1H), 7.35(dd, J=4.5, 7.8Hz, 1H), 2.99(m, 1H), 2.91(m, 1H), 2.57(qd, J=6.7, 13.3Hz, 1H), 2.30(dt, J=2.0, 12.7Hz, 1H), 2.19(dd, J=6.4, 13.8Hz, 1H), 1.84(m, 1H), 1.62(s, 3H), 1.34(d, J=6.7Hz, 3H)。

[0828] 化合物68e:在可密封的瓶中,将化合物67(0.21g, 0.42mmol)、4-甲基苯基硼酸(0.11g, 0.81mmol)和磷酸钾(0.27g, 1.27mmol)在1,4-二氧杂环己烷(2.6mL)和DMF(1.3mL)中的混合物脱气,并用四(三苯基膦)钯(0)(59mg, 0.051mmol)处理。将混合物再次脱气。将瓶密封,并将混合物在100℃加热48h。冷却至室温以后,将混合物用EtOAc(50mL)稀释,并用1N的NaOH水溶液(50mL)洗涤。将有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用1/10/10EtOAc/CH₂Cl₂/己烷类洗脱)纯化,以得到作为黄褐色固体的化合物68e(0.13g, 61%收率)。m/z=505(M+1)。

[0829] 化合物69e:将化合物68e(0.13g, 0.26mmol)和3N的HCl水溶液(1.0mL, 3.0mmol)在MeOH(10mL)中的溶液,在室温,在N₂下搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物冷却,并用10%的NH₄OH水溶液碱化至pH 9~10。将混合物用CHCl₃(25mL)萃取。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为灰白色固体的化合物69e(0.11g, 93%)。m/z=461(M+1)。

[0830] 化合物70e:将化合物69e(0.11g, 0.24mmol)在甲酸乙酯(10mL, 0.12mol)中的溶液,用甲醇钠(30重量%在MeOH中, 0.22mL, 1.17mmol)处理。将混合物,在室温,在N₂下搅拌过夜,然后浓缩。将残余物在EtOAc(50mL)和饱和KH₂PO₄水溶液(50mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄褐色固体的化合物70e(0.15g, 定量收率)。m/z=489(M+1)。

[0831] 化合物71e:将化合物70e(0.15g, ≤0.24mmol)、乙酸(0.14mL, 2.44mmol)和盐酸羟

胺 (25mg, 0.36mmol) 在 EtOH (10mL) 中的溶液, 在 60 °C 搅拌 2h, 然后在室温搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物在饱和 NaHCO₃ 水溶液 (25mL) 和 EtOAc (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为浅黄色固体的化合物 71e (0.12g, 定量收率)。m/z = 486 (M+1)。

[0832] 化合物 72e: 将化合物 71e (0.12g, ≤0.24mmol) 和碳酸钾 (0.17g, 1.23mmol) 在 MeOH (10mL) 中的混合物, 在室温, 在 N₂ 下, 搅拌过夜。将混合物浓缩, 并将残余物在饱和 KH₂PO₄ 水溶液 (25mL) 和 EtOAc (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为黄褐色固体的化合物 72e (0.11g, 94% 收率)。m/z = 486 (M+1)。

[0833] T69: 在 0 °C, 在 N₂ 下, 向化合物 72e (0.11g, 0.23mmol) 在脱气的 DMF (4mL) 中的搅拌溶液中, 逐滴加入 1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (32mg, 0.11mmol) 在脱气的 DMF (1mL) 中的溶液。将混合物在 0 °C 搅拌 30min, 然后加入吡啶 (0.19mL, 2.35mmol)。将混合物在 60 °C 加热 4h, 然后浓缩。将残余物在饱和 KH₂PO₄ 水溶液 (25mL) 和 EtOAc (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用 25% 的 EtOAc 在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为浅黄色固体的化合物 T69 (40mg, 37% 收率)。m/z = 484 (M+1); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.79 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.65 (m, 4H), 7.58 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.23 (d, J = 7.9Hz, 2H), 2.96 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.56 (qd, J = 6.7, 13.4Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.28 (dt, J = 2.0, 12.7Hz, 1H), 2.15 (dd, J = 6.4, 13.8Hz, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.7Hz, 3H)。

[0834] 化合物 68f: 在可密封的瓶中, 将化合物 67 (0.30g, 0.61mmol)、嘧啶-5-硼酸 (0.15g, 1.21mmol) 和磷酸钾 (0.39g, 1.84mmol) 在 1,4-二氧杂环己烷 (4mL) 和 DMF (2mL) 中的混合物脱气, 并用四(三苯基膦)钯 (0) (70mg, 0.060mmol) 处理。将混合物再次脱气。将瓶密封, 并将混合物在 100 °C 加热 48h。冷却至室温以后, 将混合物用 EtOAc (50mL) 稀释, 并用 1N 的 NaOH 水溶液 (50mL) 洗涤。将有机萃取物用盐水 (50mL) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用 50% 的 EtOAc 在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为黄褐色固体的化合物 68f (0.11g, 37% 收率)。m/z = 493 (M+1)。

[0835] 化合物 69f: 将化合物 68f (0.11g, 0.22mmol) 和 3N 的 HCl 水溶液 (0.75mL, 2.25mmol) 在 MeOH (10mL) 中的溶液, 在室温, 在 N₂ 下搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物冷却, 并用 10% 的 NH₄OH 水溶液碱化至 pH 9 ~ 10。将混合物用 CHCl₃ (25mL) 萃取。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为黄褐色固体的化合物 69f (94mg, 94% 收率)。m/z = 449 (M+1)。

[0836] 化合物 70f: 将化合物 69f (94mg, 0.21mmol) 在甲酸乙酯 (10mL, 0.12mol) 中的溶液, 用甲醇钠 (30 重量% 在 MeOH 中, 0.20mL, 1.07mmol) 处理。将混合物, 在室温, 在 N₂ 下搅拌过夜, 然后浓缩。将残余物在 EtOAc (50mL) 和饱和 KH₂PO₄ 水溶液 (50mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (50mL) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为黄褐色固体的化合物 70f (96mg, 96% 收率)。m/z = 477 (M+1)。

[0837] 化合物 71f: 将化合物 70f (96mg, 0.20mmol)、乙酸 (0.15mL, 2.62mmol) 和盐酸羟胺 (21mg, 0.30mmol) 在 EtOH (10mL) 中的溶液, 在 60 °C 搅拌 2h, 然后在室温搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物在饱和 NaHCO₃ 水溶液 (25mL) 和 EtOAc (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为深黄色固体的化合物 71f (86mg, 90%

收率)。 $m/z=474(M+1)$ 。

[0838] 化合物72f:将化合物71f (86mg, 0.18mmol) 和碳酸钾 (0.13g, 0.94mmol) 在MeOH (10mL) 中的混合物, 在室温, 在 N_2 下搅拌过夜。将混合物浓缩, 并将残余物在饱和 KH_2PO_4 水溶液 (25mL) 和EtOAc (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为黄褐色固体的化合物72f (77mg, 90%收率)。 $m/z=474(M+1)$ 。

[0839] T70:在 $0^\circ C$, 在 N_2 下, 向化合物72f (77mg, 0.16mmol) 在脱气的DMF (4mL) 中的搅拌溶液中, 逐滴加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (23mg, 0.080mmol) 在脱气的DMF (1mL) 中的溶液。将混合物在 $0^\circ C$ 搅拌30min, 然后加入吡啶 (0.13mL, 1.61mmol)。将混合物在 $60^\circ C$ 加热4h, 然后浓缩。将残余物在饱和 KH_2PO_4 水溶液 (25mL) 和 $CHCl_3$ (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用5%的MeOH在 $CHCl_3$ 中的溶液洗脱) 纯化, 以得到部分纯化的产物, 并通过柱色谱法 (硅胶, 用75%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 再次纯化, 以得到作为灰白色固体的化合物T70 (35mg, 46%收率)。 $m/z=472(M+1)$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.19 (s, 1H), 9.12 (s, 2H), 7.83 (m, 2H), 7.67 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.57 (qd, $J=6.7, 13.3$ Hz, 1H), 2.29 (dt, $J=2.1, 12.7$ Hz, 1H), 2.21 (dd, $J=6.3, 14.0$ Hz, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.35 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)。

[0840] 化合物68g:在可密封的瓶中, 将化合物67 (0.25g, 0.51mmol)、3-异丙基苯基硼酸 (0.17g, 1.04mmol) 和磷酸钾 (0.32g, 1.51mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (4mL) 和DMF (2mL) 中的混合物脱气, 并用四(三苯基膦)钯 (0) (59mg, 0.051mmol) 处理。将混合物再次脱气。将瓶密封, 并将混合物在 $100^\circ C$ 加热48h。冷却至室温以后, 将混合物用EtOAc (50mL) 稀释, 并用1N的NaOH水溶液 (50mL) 洗涤。将有机萃取物用盐水 (50mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用1/20/20EtOAc/ CH_2Cl_2 /己烷类洗脱) 纯化, 以得到作为灰白色固体的化合物68g (0.10g, 37%收率)。 $m/z=533(M+1)$ 。

[0841] 化合物69g:将化合物68g (0.10g, 0.19mmol) 和3N的HCl水溶液 (0.60mL, 1.80mmol) 在MeOH (10mL) 中的溶液, 在室温, 在 N_2 下搅拌48h。将混合物浓缩。将残余物冷却, 并用10%的 NH_4OH 水溶液碱化至pH 9~10。将混合物用 $CHCl_3$ (25mL) 萃取。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为灰白色固体的化合物69g (90mg, 98%收率)。 $m/z=489(M+1)$ 。

[0842] 化合物70g:将化合物69g (90mg, 0.18mmol) 在甲酸乙酯 (10mL, 0.12mol) 中的溶液, 用甲醇钠 (30重量%MeOH, 0.17mL, 0.91mmol) 处理。将混合物, 在室温在 N_2 下搅拌过夜, 然后浓缩。将残余物在EtOAc (50mL) 和饱和 KH_2PO_4 水溶液 (50mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (50mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为黄褐色泡沫状固体的化合物70g (90mg, 95%收率)。 $m/z=517(M+1)$ 。

[0843] 化合物71g:将化合物70g (90mg, 0.17mmol)、乙酸 (0.10mL, 1.75mmol) 和盐酸羟胺 (18mg, 0.26mmol) 在EtOH (10mL) 中的溶液, 在 $60^\circ C$ 搅拌2h, 然后在室温搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物在饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 (25mL) 和EtOAc (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为浅黄色固体的化合物71g (89mg, 定量收率)。 $m/z=514(M+1)$ 。

[0844] 化合物72g:将化合物71g (89mg, 0.17mmol) 和碳酸钾 (0.12g, 0.87mmol) 在MeOH

(10mL)中的混合物,在室温,在 N_2 下搅拌过夜。将混合物浓缩,并将残余物在饱和 KH_2PO_4 水溶液(25mL)和EtOAc(25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并浓缩,以得到作为浅黄色固体的化合物72g(91mg,定量收率)。m/z=514(M+1)。

[0845] T71:在 $0^\circ C$,在 N_2 下,向化合物72g(91mg, ≤ 0.17 mmol)在脱气的DMF(4mL)中的搅拌溶液中,逐滴加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(24mg,0.084mmol)在脱气的DMF(1mL)中的溶液。将混合物在 $0^\circ C$ 搅拌30min,然后加入吡啶(0.14mL,1.73mmol)。将混合物在 $60^\circ C$ 加热4h,然后浓缩。将残余物在饱和 KH_2PO_4 水溶液(25mL)和EtOAc(25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用25%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物T71(54mg,62%收率)。m/z=512(M+1); 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.80(m,2H),7.67(m,3H),7.60(m,3H),7.51(m,3H),7.43(m,1H),7.35(t,J=7.7Hz,1H),7.23(m,1H),2.95(m,3H),2.56(qd,J=6.7,13.4Hz,1H),2.29(dt,J=2.0,12.7Hz,1H),2.16(dd,J=6.2,13.8Hz,1H),1.81(m,1H),1.60(s,3H),1.34(d,J=6.7Hz,3H),1.28(d,J=6.9Hz,6H)。

[0846] 化合物68h:使用与化合物68g相同的程序,从化合物67(0.22g,0.44mmol)、2-甲基苯基硼酸(0.12g,0.88mmol)合成化合物68h(浅黄色固体,0.15g,67%收率)。通过柱色谱法(硅胶,用1/20/20EtOAc/ CH_2Cl_2 /己烷类洗脱)纯化化合物68h。m/z=505(M+1)。

[0847] 化合物69h:将化合物68h(0.15g,0.30mmol)和3N的HCl水溶液(1.0mL,3.0mmol)在MeOH(10mL)中的溶液,在室温,在 N_2 下搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物冷却,并用10%的 NH_4OH 水溶液碱化至pH 9~10。将混合物用 $CHCl_3$ (25mL)萃取。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并浓缩,以得到作为深黄色油的化合物69h(0.15g,定量收率)。m/z=461(M+1)。

[0848] 化合物70h:将化合物69h(0.15g, ≤ 0.30 mmol)在甲酸乙酯(10mL,0.12mol)中的溶液,用甲醇钠(30重量%在MeOH中,0.28mL,1.49mmol)处理。将混合物,在室温,在 N_2 下搅拌过夜,然后浓缩。将残余物在EtOAc(50mL)和饱和 KH_2PO_4 水溶液(50mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并浓缩,以得到作为浅黄色固体的化合物70h(0.15g,定量收率)。m/z=489(M+1)。

[0849] 化合物71h:将化合物70h(0.15g, ≤ 0.30 mmol)、乙酸(0.17mL,2.97mmol)和盐酸羟胺(31mg,0.45mmol)在EtOH(10mL)中的溶液,在 $60^\circ C$ 搅拌2h,然后在室温搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物在饱和 $NaHCO_3$ 水溶液(25mL)和EtOAc(25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并浓缩,以得到作为浅黄色泡沫状固体的化合物71h(0.15g,定量收率)。m/a=486(M+1)。

[0850] 化合物72h:将化合物11h(0.15g, ≤ 0.30 mmol)和碳酸钾(0.21g,1.52mmol)在MeOH(10mL)中的混合物,在室温,在 N_2 下搅拌过夜。将混合物浓缩,并将残余物在饱和 KH_2PO_4 水溶液(25mL)和EtOAc(25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄褐色固体的化合物72h(0.14g,96%收率)。m/z=486(M+1)。

[0851] T72:在 $0^\circ C$,在 N_2 下,向化合物72h(0.14g,0.29mmol)在脱气的DMF(4mL)中的搅拌溶液中,逐滴加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(43mg,0.15mmol)在脱气的DMF(1mL)中的溶液。将混合物在 $0^\circ C$ 搅拌30min,然后加入吡啶(0.25mL,3.09mmol)。将混合物在 $60^\circ C$ 加热4h,然后浓缩。将残余物在饱和 KH_2PO_4 水溶液(25mL)和EtOAc(25mL)之间分配。将有机萃取物

用盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用25%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物T72(91mg,65%收率)。m/z=484(M+1);¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ7.78(m,2H),7.73(s,1H),7.66(m,2H),7.58(m,2H),7.50(m,2H),7.42(m,1H),7.32(m,1H),7.28(m,2H),7.22(m,1H),2.59(m,3H),2.36(s,3H),2.29(dt,J=2.1,12.7Hz,1H),2.07(m,1H),1.80(m,1H),1.63(s,3H),1.32(d,J=6.7Hz,3H)。

[0852] 化合物68i:使用与化合物68g相同的程序,从化合物67(0.34g,0.69mmol)、4-(羟基甲基)苯基硼酸(0.21g,1.38mmol)合成化合物68i(浅黄色固体,0.28g,78%收率)。通过柱色谱法(硅胶,用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化化合物68i。m/z=521(M+1)。

[0853] 化合物69i:将化合物68i(0.28g,0.54mmol)和3N的HCl水溶液(1.8mL,5.4mmol)在MeOH(10mL)中的溶液,在室温,在N₂下搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物冷却,并用10%的NH₄OH水溶液碱化至pH 9~10。将混合物用CHCl₃(25mL)萃取。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为浅黄色固体的化合物69i(0.27g,定量收率)。m/z=477(M+1)。

[0854] 化合物70i:将化合物69i(0.27g,≤0.54mmol)在甲酸乙酯(10mL,0.12mol)中的溶液,用甲醇钠(30重量%在MeOH中,0.53mL,2.82mmol)处理。将混合物,在室温,在N₂下搅拌过夜,然后浓缩。将残余物在EtOAc(50mL)和饱和KH₂PO₄水溶液(50mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄褐色-橙色固体的化合物70i(0.28g,定量收率)。m/z=505(M+1)。

[0855] 化合物71i:将化合物70i(0.28g,≤0.54mmol)、乙酸(0.33mL,5.76mmol)和盐酸羟胺(0.10g,1.44mmol)在EtOH(10mL)中的溶液,在60℃搅拌2h,然后在室温搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物在饱和NaHCO₃水溶液(25mL)和EtOAc(25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄褐色泡沫状固体的化合物71i(0.29g,定量收率)。m/z=502(M+1)。

[0856] 化合物72i:将化合物71i(70mg,0.14mmol)和碳酸钾(0.10g,0.72mmol)在MeOH(10mL)中的混合物,在室温,在N₂下搅拌过夜。将混合物浓缩,并将残余物在饱和KH₂PO₄水溶液(25mL)和EtOAc(25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄色固体的化合物72i(59mg,84%收率)。m/z=502(M+1)。

[0857] T73:在0℃,在N₂下,向化合物72i(59mg,0.12mmol)在脱气的DMF(4mL)中的搅拌溶液中,逐滴加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(21mg,0.073mmol)在脱气的DMF(1mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌30min,然后加入吡啶(0.10mL,1.24mmol)。将混合物在60℃加热4h,然后浓缩。将残余物在饱和KH₂PO₄水溶液(25mL)和EtOAc(25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物T73(25mg,43%收率)。m/z=500(M+1);¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ7.80(d,J=8.3Hz,2H),7.75(d,J=8.0Hz,2H),7.67(m,3H),7.58(d,J=8.3Hz,2H),7.50(t,J=7.5Hz,2H),7.43(m,3H),4.74(s,2H),2.98(dd,J=5.9,16.4Hz,1H),2.90(m,1H),2.56(qd,J=6.7,13.4Hz,1H),2.29(m,1H),2.16(dd,J=6.1,13.7Hz,1H),1.83(tt,J=6.2,12.6Hz,1H),1.69(br s,1H),1.61(s,3H),1.34(d,J=6.7Hz,3H)。

[0858] 化合物73:在0℃,在N₂下,向化合物71i(0.28g,0.56mmol)在CH₂Cl₂(6mL)中的搅拌

溶液中,逐滴加入二乙基氨基硫三氟化物(0.11g,0.68mmol)在 CH_2Cl_2 (2mL)中的溶液。30min以后,将冷的反应混合物倒入冷的饱和 NaHCO_3 水溶液(25mL)中。将混合物温热至室温。将有机层分离,用盐水(25mL)洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用25%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅黄白色固体的化合物73(0.13g,46%收率)。 $m/z=504$ (M+1,100%)。

[0859] 化合物74:将化合物73(0.16g,0.32mmol)和碳酸钾(0.22g,1.59mmol)在MeOH(10mL)中的混合物,在室温,在 N_2 下搅拌过夜。将混合物浓缩,并将残余物在饱和 KH_2PO_4 水溶液(25mL)和EtOAc(25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用25%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄褐色固体的化合物74(82mg,51%收率)。 $m/z=504$ (M+1)。

[0860] T74:在 0°C ,在 N_2 下,向化合物74(79mg,0.16mmol)在脱气的DMF(4mL)中的搅拌溶液中,逐滴加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(25mg,0.087mmol)在脱气的DMF(1mL)中的溶液。将混合物在 0°C 搅拌30min,然后加入吡啶(0.13mL,1.61mmol)。将混合物在 60°C 加热4h,然后浓缩。将残余物在饱和 KH_2PO_4 水溶液(25mL)和EtOAc(25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用25%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物T74(37mg,47%收率)。 $m/z=502$ (M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.79(m,4H),7.67(m,3H),7.58(m,2H),7.50(m,2H),7.44(m,3H),5.41(d, $J_{\text{F-H}}=47.8\text{Hz}$,2H),2.94(m,2H),2.56(qd, $J=6.7,13.4\text{Hz}$,1H),2.29(dt, $J=2.1,12.8\text{Hz}$,1H),2.17(dd, $J=6.3,13.8\text{Hz}$,1H),1.82(m,1H),1.61(s,3H),1.34(d, $J=6.7\text{Hz}$,3H)。

[0861] 化合物75:在可密封的瓶中,将化合物67(0.50g,1.01mmol)、环丙基三氟硼酸钾(0.45g,3.04mmol)、磷酸钾(0.64g,3.01mmol)和RuPhos(47mg,0.10mmol)在甲苯:水(10:1,10mL)中的混合物脱气。加入乙酸钯(II)(11mg,0.049mmol)。将混合物再次脱气。将瓶密封。将混合物在 125°C 加热48h。冷却至室温以后,将混合物用EtOAc(50mL)稀释,并用1N的NaOH水溶液(50mL)洗涤。将有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用1/10/10EtOAc/ CH_2Cl_2 /己烷类洗脱)纯化,以得到作为黄褐色固体的化合物75(0.16g,35%收率)。 $m/z=455$ (M+1)。

[0862] 化合物76:将化合物75(0.14g,0.31mmol)和3N的HCl水溶液(1.0mL,3.0mmol)在MeOH(10mL)中的溶液,在室温,在 N_2 下搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物冷却,并用10%的 NH_4OH 水溶液碱化至pH 9~10。将混合物用 CHCl_3 (25mL)萃取。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄色油的化合物76(0.16g,定量收率)。 $m/z=411$ (M+1)。

[0863] 化合物77:将化合物76(0.16g, $\leq 0.31\text{mmol}$)在甲酸乙酯(10mL,0.12mol)中的溶液,用甲醇钠(30重量%在MeOH中,0.30mL,1.60mmol)处理。将混合物,在室温,在 N_2 下搅拌过夜,然后浓缩。将残余物在EtOAc(50mL)和饱和 KH_2PO_4 水溶液(50mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄色固体的化合物77(0.14g,定量收率)。 $m/z=439$ (M+1)。

[0864] 化合物78:将化合物78(0.14g, $\leq 0.31\text{mmol}$)、乙酸(0.20mL,3.50mmol)和盐酸羟胺(43mg,0.62mmol)在EtOH(10mL)中的溶液,在 60°C 搅拌2h,然后在室温搅拌过夜。将混合物

浓缩,并将残余物在饱和NaHCO₃水溶液(25mL)和EtOAc(25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄褐色固体的化合物78(0.13g,96%收率)。m/z=436(M+1)。

[0865] 化合物79:将化合物78(0.13g,0.30mmol)和碳酸钾(0.22g,1.59mmol)在MeOH(10mL)中的混合物,在室温,在N₂下搅拌过夜。将混合物浓缩,并将残余物在饱和KH₂PO₄水溶液(25mL)和EtOAc(25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄褐色固体的化合物79(0.13g,定量收率)。m/z=436(M+1)。

[0866] T75:在0℃,在N₂下,向化合物79(0.13g,0.30mmol)在脱气的DMF(4mL)中的搅拌溶液中,逐滴加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(44mg,0.15mmol)在脱气的DMF(1mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌30min,然后加入吡啶(0.25mL,3.09mmol)。将混合物在60℃加热4h,然后浓缩。将残余物在饱和KH₂PO₄水溶液(25mL)和EtOAc(25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄色固体的化合物T75(57mg,44%收率)。m/z=434(M+1);¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ7.74(m,2H),7.63(m,2H),7.61(s,1H),7.48(m,4H),7.41(m,1H),2.80(ddd,J=1.3,6.3,16.1Hz,1H),2.62(ddd,J=6.7,11.7,16.1Hz,1H),2.52(qd,J=6.8,13.4Hz,1H),2.18(dt,J=2.1,12.7Hz,1H),2.10(dd,J=6.8,13.8Hz,1H),1.76(m,2H),1.55(s,3H),1.31(d,J=6.8Hz,3H),0.90(m,4H)。

[0867] 化合物80:在可密封的瓶中,将化合物67(0.46g,0.93mmol)、1-环己烯-1-基-硼酸频哪醇酯(0.39g,1.87mmol)和磷酸钾(0.59g,2.78mmol)在1,4-二氧杂环己烷(9mL)中的混合物脱气,并用四(三苯基膦)钯(0)(0.11g,0.095mmol)处理。将混合物再次脱气。将瓶密封,并将混合物在100℃加热48h。冷却至室温以后,将混合物用EtOAc(50mL)稀释,并用1N的NaOH水溶液(50mL)洗涤。将有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用10%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为灰白色固体的化合物80(0.16g,35%收率)。m/z=495(M+1)。

[0868] 化合物81:将化合物80(0.16g,0.32mmol)和3N的HCl水溶液(1.1mL,3.3mmol)在MeOH(10mL)中的溶液,在室温,在N₂下搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物冷却,并用10%的NH₄OH水溶液碱化至pH 9~10。将混合物用CHCl₃(25mL)萃取。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄褐色固体的化合物81(0.14g,96%收率)。m/z=451(M+1)。

[0869] 化合物82:将化合物81(0.14g,0.31mmol)和10%炭载钯(50mg)在EtOAc(20mL)中的混合物,在室温氢化(气球压强)过夜。通过过滤除去催化剂。将滤液浓缩,以得到作为浅黄色油的化合物82(0.16g,定量收率)。m/z=453(M+1)。

[0870] 化合物83:将化合物82(0.16g,≤0.31mmol)在甲酸乙酯(10mL,0.12mol)中的溶液,用甲醇钠(30重量%在MeOH中,0.29mL,1.54mmol)处理。将混合物,在室温,在N₂下搅拌过夜,然后浓缩。将残余物在EtOAc(50mL)和饱和KH₂PO₄水溶液(50mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄色油的化合物83(0.15g,定量收率)。m/z=481(M+1)。

[0871] 化合物84:将化合物83(0.15g,≤0.31mmol)、乙酸(0.18mL,3.14mmol)和盐酸羟胺(33mg,0.47mmol)在EtOH(10mL)中的溶液,在60℃搅拌2h,然后在室温搅拌过夜。将混合物

浓缩,并将残余物在饱和NaHCO₃水溶液(25mL)和EtOAc(25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄褐色泡沫状固体的化合物84(0.13g,88%收率)。m/z=478(M+1)。

[0872] 化合物85:将化合物84(0.13g,0.27mmol)和碳酸钾(0.19g,1.37mmol)在MeOH(10mL)中的混合物,在室温,在N₂下搅拌过夜。将混合物浓缩,并将残余物在饱和KH₂PO₄水溶液(25mL)和EtOAc(25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄褐色泡沫状固体的化合物85(0.12g,92%收率)。m/z=478(M+1)。

[0873] T76:在0℃,在N₂下,向化合物85(0.12g,0.25mmol)在脱气的DMF(4mL)中的搅拌溶液中,逐滴加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(36mg,0.13mmol)在脱气的DMF(1mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌30min,然后加入吡啶(0.20mL,2.47mmol)。将混合物在60℃加热4h,然后浓缩。将残余物在饱和KH₂PO₄水溶液(25mL)和EtOAc(25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用25%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物T76(73mg,61%收率)。m/z=476(M+1);¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.75(m,2H),7.64(m,3H),7.49(m,4H),7.41(m,1H),2.75(m,1H),2.58(m,2H),2.19(dt,J=2.1,12.7Hz,1H),2.08(dd,J=6.5,13.7Hz,1H),1.65(m,10H),1.57(s,3H),1.35(m,2H),1.30(d,J=6.7Hz,3H)。

[0874] 化合物86:给厚壁玻璃容器装入化合物67(130mg,0.263mmol)、t-BuXPhosPd-G3(20.8mg,0.0263mmol)、XPhos(25mg,0.052mmol)、吗啉(0.034mL,0.390mmol)、叔丁醇钠(75.8mg,0.789mmol)和1,4-二氧杂环己烷(3mL)。将容器密封。将反应混合物在搅拌下,在120℃加热22h,然后冷却至室温。将反应混合物穿过Celite®柱过滤,并将滤液浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为灰白色无定形固体的化合物86(75mg,57%收率)。m/z=500(M+1)。

[0875] 化合物87:将化合物86(147mg,0.294mmol)在THF(10mL)中的溶液,用3.0N的HCl水溶液(0.98mL,2.94mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌23h。加入额外量的3.0N的HCl水溶液(0.49mL,1.47mmol)。将反应混合物在50℃加热1.5h。在真空中除去溶剂,并将残余物用饱和NaHCO₃水溶液中和。将混合物用EtOAc萃取。将有机萃取物用水和盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为玻璃的化合物87(147mg,定量收率)。m/z=456(M+1)。

[0876] 化合物88:在0℃,将化合物87(134mg,0.294mmol)在甲酸乙酯(10mL,0.12mol)中的混合物,用甲醇钠(5.4M在MeOH中,0.54mL,2.92mmol)逐滴处理。将混合物在室温搅拌2h,然后冷却至0℃。加入6.0N的HCl水溶液(0.55mL,3.30mmol),以调节pH至约2。加入EtOH(25mL)和盐酸羟胺(30.6mg,0.441mmol)。将反应混合物在55℃加热15h。在真空中除去溶剂,并将残余物在EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液之间分配。将有机相分离。将水相用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄色玻璃的化合物88(42mg,30%收率)。m/z=481(M+1)。

[0877] 化合物89:将化合物88(42mg,0.0873mmol)和碳酸钾(24mg,0.174mmol)在MeOH(10mL)中的混合物,在室温搅拌20h。将反应混合物浓缩。将残余物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色玻璃的化合物89

(15mg, 36% 收率)。 $m/z=481$ (M+1)。

[0878] T77: 在氮气下, 将化合物89 (14mg, 0.029mmol) 在无水DMF (2mL) 中的溶液冷却至0℃。加入在无水DMF (0.5mL) 中的1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (4.5mg, 0.016mmol)。将混合物在0℃搅拌1h, 然后加入无水吡啶 (0.024mL, 0.30mmol)。将反应混合物在60℃加热4h, 然后冷却至室温。将反应混合物在EtOAc和饱和 KH_2PO_4 水溶液之间分配。将有机相分离。将水相用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为黄色固体的化合物T77 (6mg, 43% 收率)。 $m/z=479$ (M+1); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.75 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.48 (m, 4H), 7.41 (m, 1H), 3.83 (m, 4H), 3.23 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.72 (dd, $J=4.8, 12.6\text{Hz}$, 1H), 2.54 (m, 2H), 2.20 (t, $J=10.1\text{Hz}$, 1H), 2.08 (dd, $J=5.3, 11.0\text{Hz}$, 1H), 1.76 (qd, $J=5.0, 10.0\text{Hz}$, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.30 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。

[0879] 化合物90a: 给厚壁玻璃容器装入化合物67 (200mg, 0.405mmol)、*t*-BuXPhosPd-G3 (32mg, 0.040mmol)、XPhos (38mg, 0.080mmol)、环丁基胺 (0.052mL, 0.609mmol)、叔丁醇钠 (116mg, 1.21mmol) 和1,4-二氧杂环己烷 (3mL)。将容器密封。将反应混合物, 在搅拌下, 在120℃加热23h, 然后冷却至室温。将反应混合物穿过 Celite® 柱过滤, 并将滤液浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用25%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为橙色玻璃的化合物90a (207mg, 定量收率)。 $m/z=484$ (M+1)。

[0880] 化合物91a: 将90a (207mg, $\leq 0.427\text{mmol}$) 在THF (30mL) 中的溶液, 用3.0N的HCl水溶液 (1.43mL, 4.27mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌20h。在真空中除去溶剂, 并将残余物用饱和 NaHCO_3 水溶液中和。将混合物用EtOAc萃取。将有机萃取物用水和盐水洗涤; 用 Na_2SO_4 干燥; 过滤; 并浓缩, 以得到作为玻璃的化合物91a (151mg, 80% 收率)。 $m/z=440$ (M+1)。

[0881] 化合物92a: 将化合物91a (150mg, 0.341mmol) 在甲酸乙酯 (15mL, 0.18mmol) 中的混合物, 用甲醇钠 (5.4M在MeOH中, 0.32mL, 1.73mmol) 逐滴处理。加入结束以后, 将反应混合物在室温搅拌20h。在真空中除去溶剂, 并将残余物在EtOAc和饱和 KH_2PO_4 水溶液之间分配。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为澄清玻璃的化合物92a (113mg, 67% 收率)。 $m/z=496$ (M+1)。

[0882] 化合物93a: 将化合物92a (112mg, 0.226mmol) 在EtOH (5mL) 中的溶液, 用6.0N的HCl水溶液 (0.38mL, 2.28mmol) 和盐酸羟胺 (23mg, 0.331mmol) 处理。将反应混合物在55℃加热16h, 然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和 NaHCO_3 水溶液之间分配。将有机层分离, 用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为黄色粘稠油的化合物93a (83mg, 79% 收率)。 $m/z=465$ (M+1)。

[0883] 化合物94a: 将化合物93a (82mg, 0.176mmol) 和碳酸钾 (49mg, 0.355mmol) 在MeOH (10mL) 中的混合物, 在室温搅拌17h。将反应混合物浓缩。将残余物在EtOAc和饱和 KH_2PO_4 水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用40%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为玻璃的化合物94a (61mg, 75% 收率)。 $m/z=465$ (M+1)。

[0884] T78: 在氮气下, 将化合物94a (60mg, 0.129mmol) 在无水DMF (3mL) 中的溶液冷却至0℃。加入在无水DMF (1mL) 中的1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (20mg, 0.070mmol)。将混合物

在0℃搅拌1h,然后加入无水吡啶(0.104mL,1.29mmol)。将反应混合物在60℃加热4h,然后冷却至室温。将反应混合物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机相分离。将水相用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用60%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到部分纯化的产物,并通过柱色谱法(硅胶,用80%的MTBE在己烷类中的溶液洗脱)再次纯化,以得到作为黄色玻璃的化合物T78(28mg,47%收率)。m/z=463(M+1);¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.72(m,2H),7.63(m,3H),7.48(m,4H),7.40(m,1H),4.18(pent,J=7.8Hz,1H),2.47(m,4H),2.12(m,2H),1.69(m,6H),1.54(s,3H),1.30(d,J=6.8Hz,3H)。

[0885] 化合物90b:给厚壁玻璃容器,装入化合物67(200mg,0.405mmol)、t-BuXPhosPd-G3(32mg,0.040mmol)、XPhos(38mg,0.080mmol)、盐酸甲胺(41mg,0.608mmol)、叔丁醇钠(183mg,1.90mmol)和1,4-二氧杂环己烷(3mL)。将容器密封。将反应混合物在搅拌下,在120℃加热21h,然后冷却至室温。将反应混合物穿过Celite®柱过滤,并将滤液浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用40%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色固体的化合物90b(119mg,66%收率)。m/z=444(M+1)。

[0886] 化合物91b:将化合物90b(140mg,0.315mmol)在THF(10mL)中的溶液,用3.0N的HCl水溶液(1.05mL,3.15mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌19h。在真空中除去溶剂,并将残余物用饱和NaHCO₃水溶液中和。将混合物用EtOAc萃取。将有机萃取物用水和盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄色粘稠油的化合物91b(126mg,定量收率)。m/z=400(M+1)。

[0887] 化合物92b:将化合物91b(125mg,0.312mmol)在甲酸乙酯(15mL,0.18mmol)中的混合物,用甲醇钠(5.4M在MeOH中,0.29mL,1.56mmol)逐滴处理。加入结束以后,将反应混合物在室温搅拌18h。在真空中除去溶剂,并将残余物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄色玻璃的化合物92b(126mg,86%收率)。m/z=456(M+1)。

[0888] 化合物93b:将化合物92b(125mg,0.274mmol)在EtOH(6mL)中的溶液,用6.0N的HCl水溶液(0.45mL,2.70mmol)和盐酸羟胺(28mg,0.403mmol)处理。将反应混合物在55℃加热17h,然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液之间分配。将有机层分离,用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄色玻璃的化合物93b(109mg,94%收率)。m/z=425(M+1)。

[0889] 化合物94b:将93b(108mg,0.254mmol)和碳酸钾(70mg,0.508mmol)在甲醇(10mL)中的混合物,在室温搅拌22h。将反应混合物浓缩。将残余物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用50%至60%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色玻璃的化合物94b(74mg,69%收率)。m/z=425(M+1)。

[0890] T79:在氮气下,将化合物94b(73mg,0.172mmol)在无水的DMF(3mL)中的溶液冷却至0℃。加入在无水的DMF(1mL)中的1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(27mg,0.098mmol)。将混合物在0℃搅拌1h,然后加入无水吡啶(0.139mL,1.72mmol)。将反应混合物在60℃加热4h,然后冷却至室温。将反应混合物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机相分离。将水相用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱

色谱法(硅胶,用MTBE洗脱)纯化,以得到作为黄色玻璃的化合物T79(41mg,56%收率)。 $m/z=423(M+1)$; 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.73(m, 2H), 7.63(m, 3H), 7.49(m, 4H), 7.40(m, 1H), 3.33(br s, 1H), 2.94(s, 3H), 2.47(m, 3H), 2.16(dt, $J=2.1, 12.6$ Hz, 1H), 2.09(m, 1H), 1.76(m, 1H), 1.55(s, 3H), 1.30(d, $J=6.7$ Hz, 3H)。

[0891] 化合物95:将化合物93a(77mg, 0.17mmol)在1,4-二氧杂环己烷(5mL)中的溶液,用37%福尔马林水溶液(0.067mL, 0.90mmol)和甲酸(88%, 0.021mL, 0.49mmol)处理。将反应混合物在85℃搅拌1h,然后冷却至室温。将混合物在EtOAc和饱和 KH_2PO_4 水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用30%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为橙色玻璃的化合物95(31mg, 39%收率)。 $m/z=479(M+1)$ 。

[0892] 化合物96:将95(30mg, 0.063mmol)和碳酸钾(17mg, 0.12mmol)在MeOH(7mL)中的混合物,在室温搅拌20h。将反应混合物浓缩,并将残余物在EtOAc和饱和 KH_2PO_4 水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用40%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为玻璃的化合物96(18mg, 60%收率)。 $m/z=479(M+1)$ 。

[0893] T80:在氮气下,将96(18mg, 0.038mmol)在无水DMF(3mL)中的溶液冷却至0℃。加入在无水DMF(0.5mL)中的1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(5.9mg, 0.021mmol)。将混合物在0℃搅拌1h,然后加入无水吡啶(0.030mL, 0.37mmol)。将反应混合物在60℃加热4h,然后冷却至室温。将反应混合物在EtOAc和饱和 KH_2PO_4 水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用MTBE洗脱)纯化,以得到作为黄色玻璃的化合物T80(11mg, 61%收率)。 $m/z=477(M+1)$; 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.72(m, 3H), 7.63(m, 2H), 7.48(m, 4H), 7.41(m, 1H), 3.98(m, 1H), 2.75(s, 3H), 2.74(m, 1H), 2.60(m, 1H), 2.51(qd, $J=6.8, 13.4$ Hz, 1H), 2.13(m, 5H), 1.68(m, 2H), 1.52(s, 3H), 1.31(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.28(m, 2H)。

[0894] 化合物97:给厚壁玻璃容器,装入化合物67(500mg, 1.01mmol)、2-三-正丁基甲锡烷基吡啶(559mg, 1.52mmol)、*t*-BuXPhosPd-G3(80mg, 0.10mmol)、XPhos(96mg, 0.20mmol)、叔丁醇钠(291mg, 3.02mmol)和1,4-二氧杂环己烷(10mL)。将容器密封,并将反应混合物在150℃加热23h。冷却至室温以后,将反应混合物用EtOAc稀释,并穿过Celite®柱过滤。将滤液浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用25%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到部分纯化的化合物97(184mg, 37%收率),将其不经进一步纯化地用于下一步。 $m/z=492(M+1)$ 。

[0895] 化合物98:将化合物97(199mg, 0.41mmol)在THF(20mL)中的溶液,用3.0N的HCl水溶液(3mL, 9mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌24h。在真空中除去溶剂,并将残余物在EtOAc和饱和 $NaHCO_3$ 水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物与少量的EtOAc混合。通过过滤除去不溶性固体。将滤液浓缩,以得到部分纯化的化合物98(64mg, 35%收率),并不经进一步纯化地使用。 $m/z=448(M+1)$ 。

[0896] 化合物99:将化合物98(63mg, 0.14mmol)在甲酸乙酯(5mL, 61mmol)中的混合物,用甲醇钠(5.4M在MeOH中, 0.26mL, 1.40mmol)逐滴处理。将混合物在室温搅拌2h,然后冷却至0℃。加入6.0N的HCl水溶液(0.26mL, 1.56mmol),以调节pH至约2。加入EtOH(15mL)和盐酸羟

胺 (15mg, 0.22mmol)。将反应混合物在55℃加热2.5h并浓缩。将残余物在EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液之间分配。将有机相分离。将水相用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到部分纯化的化合物99(67mg,定量收率),将其不经进一步纯化地使用。 $m/z=473(M+1)$ 。

[0897] 化合物100:将化合物99(67mg, ≤ 0.14 mmol)和碳酸钾(39mg, 0.28mmol)在MeOH(10mL)中的溶液,在室温搅拌28h。在真空中除去溶剂,并将残余物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤;用Na₂SO₄干燥;过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用30%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色玻璃的化合物100(17mg, 25%收率)。 $m/z=473(M+1)$ 。

[0898] T81:在氮气下,将化合物100(16mg, 0.034mmol)在无水DMF(2mL)中的溶液冷却至0℃。加入在无水DMF(0.5mL)中的1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(5.3mg, 0.019mmol)。将混合物在0℃搅拌1h,然后加入无水吡啶(0.027mL, 0.34mmol)。将反应混合物在60℃加热4h,然后冷却至室温。将反应混合物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机相分离。将水相用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用30%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄色固体的化合物T81(11mg, 69%收率)。 $m/z=471(M+1)$; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.64(td, J=1.4, 4.9Hz, 1H), 7.96(td, J=1.1, 8.0Hz, 1H), 7.81(m, 2H), 7.68(m, 4H), 7.59(m, 2H), 7.50(m, 2H), 7.43(m, 1H), 7.21(ddd, J=1.2, 4.9, 7.5Hz, 1H), 3.36(dd, J=5.9, 17.2Hz, 1H), 2.97(ddd, J=6.8, 11.8, 17.8Hz, 1H), 2.55(qd, J=6.7, 13.4Hz, 1H), 2.27(dt, J=2.1, 12.7Hz, 1H), 2.15(dd, J=6.7, 13.8Hz, 1H), 1.82(m, 1H), 1.61(s, 3H), 1.33(d, J=6.7Hz, 3H)。

[0899] 化合物101:在室温,向化合物3(1g, 4.56mmol)在CH₂Cl₂(15mL)中的溶液中,依次加入溴化镁乙基乙醚络合物(2.96g, 11.46mmol)和N,N-二异丙基乙胺(1.8g, 13.93mmol)。将混合物在室温搅拌10min,并用2-氟苯甲酰氯(0.9g, 5.68mmol)处理。将混合物在室温搅拌16h。加入饱和KH₂PO₄水溶液。将混合物用EtOAc萃取。将有机萃取物用盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至35%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为固体的化合物101(675mg, 43%收率)。 $m/z=342(M+1)$ 。

[0900] 化合物102:将在EtOH(10mL)中的化合物101(0.78g, 2.28mmol)和4-溴-苯基胍HCl盐(1.2g, 5.37mmol),在Biotage微波合成仪中,在120℃加热10h。将反应混合物浓缩。将残余物在NaHCO₃水溶液和EtOAc之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至35%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为固体的化合物102(845mg, 75%收率)。 $m/z=492/494(M+1)$ 。

[0901] 化合物103:将化合物102(0.25g, 0.51mmol)溶解于MeOH(10mL)中。加入K₂CO₃(0.35g, 2.54mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后浓缩。将残余物通过加入饱和KH₂PO₄水溶液进行中和。将混合物用EtOAc萃取。将有机萃取物用盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至35%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为固体的化合物103(225mg, 90%收率)。 $m/z=492/494(M+1)$ 。

[0902] 化合物104a:将化合物103(240mg, 0.49mmol)溶解于1,4-二氧杂环己烷(2mL)和DMF(1mL)中。加入K₃PO₄(320mg, 1.51mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(50mg, 0.043mmol)和嘧啶-

5-基硼酸(95mg, 0.77mmol)。将混合物用N₂鼓泡10min,然后在90℃搅拌16h。冷却至室温以后,将反应混合物过滤。将滤液浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至70%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为固体的化合物104a(110mg, 46%收率)。m/z=492(M+1)。

[0903] T82:将化合物104a(110mg, 0.22mmol)溶解在干燥DMF(2mL)中,并冷却至0℃。加入在CH₂Cl₂(1mL)中的溴(37mg, 0.23mmol)。将反应物在0℃搅拌2h,然后加入吡啶(2mL, 24.7mmol)。将反应物在60℃加热4h,然后浓缩。将残余物用水稀释,并用EtOAc萃取。将有机萃取物用盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至70%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物T82(30mg, 27%收率)。m/z=490(M+1);¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ9.29(s, 1H), 9.05(s, 2H), 7.82(m, 2H), 7.71(m, 2H), 7.65(s, 1H), 7.58(dt, J=1.9, 7.5Hz, 1H), 7.38(m, 1H), 7.18(m, 2H), 2.74(m, 2H), 2.58(qd, J=6.7, 13.4Hz, 1H), 2.31(dt, J=2.0, 12.6Hz, 1H), 2.11(m, 1H), 1.79(m, 1H), 1.64(s, 3H), 1.34(d, J=6.7Hz, 3H)。

[0904] 化合物104b(T186):将化合物103(200mg, 0.41mmol)溶解于1,4-二氧杂环己烷(2mL)和DMF(1mL)中。加入K₂CO₃(170mg, 1.23mmol)、Pd(dppf)Cl₂(30mg, 0.041mmol)和6-甲基咪嗪-4-基硼酸频哪醇酯(125mg, 0.57mmol)。将混合物用N₂鼓泡10min,然后在90℃搅拌16h。冷却至室温以后,将反应混合物过滤。将滤液浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至100%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为固体的化合物104b(150mg, 73%收率)。m/z=506(M+1)。

[0905] T83:将化合物104b(150mg, 0.30mmol)溶解在干燥DMF(3mL)中,并冷却至0℃。加入在CH₂Cl₂(1mL)中的溴(47mg, 0.29mmol)。将反应物在0℃搅拌2h,然后加入吡啶(2mL, 24.7mmol)。将反应物在60℃加热4h,然后浓缩。将残余物用水稀释,并用EtOAc萃取。将有机萃取物用盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至100%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物T83(68mg, 46%收率)。m/z=504(M+1);¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ9.37(d, J=2.2Hz, 1H), 7.89(m, 2H), 7.72(m, 2H), 7.62(s, 1H), 7.58(m, 2H), 7.38(m, 1H), 7.19(m, 2H), 2.84(s, 3H), 2.74(m, 2H), 2.57(qd, J=6.7, 13.4Hz, 1H), 2.31(dt, J=2.0, 12.7Hz, 1H), 2.12(m, 1H), 1.81(m, 1H), 1.64(s, 3H), 1.33(d, J=6.7Hz, 3H)。

[0906] 化合物104c:将化合物103(250mg, 0.51mmol)溶解于1,4-二氧杂环己烷(2mL)和DMF(1mL)中。加入K₂CO₃(205mg, 1.49mmol)、Pd(dppf)Cl₂(50mg, 0.068mmol)和吡啶-4-基硼酸(95mg, 0.77mmol)。将混合物用N₂鼓泡10min,然后在90℃搅拌16h。冷却至室温以后,将反应混合物过滤。将滤液浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至70%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为固体的化合物104c(105mg, 42%收率)。m/z=491(M+1)。

[0907] T84:将化合物104c(105mg, 0.21mmol)溶解在干燥DMF(3mL)中,并冷却至0℃。加入在CH₂Cl₂(1mL)中的溴(35mg, 0.22mmol)。将反应物在0℃搅拌2h,然后加入吡啶(2mL, 24.7mmol)。将反应物在60℃加热4h,然后浓缩。将残余物用水稀释,并用EtOAc萃取。将有机萃取物用盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至100%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为灰白色固体的化合物T84(44mg, 42%收率)。m/z=489(M+1);¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.74(m, 2H), 7.85(m, 2H), 7.66(m, 3H),

7.58 (m, 3H), 7.37 (dddd, $J=1.9, 5.2, 7.2, 8.2$ Hz, 1H), 7.20 (dt, $J=1.1, 7.5$ Hz, 1H), 7.15 (m, 1H), 2.74 (m, 2H), 2.57 (qd, $J=6.7, 13.4$ Hz, 1H), 2.31 (dt, $J=2.1, 12.7$ Hz, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.33 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)。

[0908] 化合物105:给厚壁玻璃容器,装入化合物103 (225mg, 0.456mmol)、*t*-BuXPhosPd-G3 (36mg, 0.045mmol)、XPhos (43mg, 0.090mmol)、吗啉 (0.059mL, 0.67mmol)、叔丁醇钠 (131mg, 1.36mmol) 和1,4-二氧杂环己烷 (4mL)。将容器密封,并将反应混合物在搅拌下,在120℃加热16h。冷却至室温以后,将反应混合物用EtOAc稀释,并穿过Celite® 柱过滤。将滤液浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色玻璃的化合物105 (139mg, 61%收率)。 $m/z=499$ (M+1)。

[0909] T85:在氮气下,将105 (138mg, 0.277mmol) 在无水甲苯 (15mL) 中的溶液,用DDQ (81mg, 0.358mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌4.5h。在真空中除去溶剂,并将残余物通过柱色谱法(硅胶,用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为淡棕色-白色固体的化合物T85 (30mg, 22%收率)。 $m/z=497$ (M+1); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.70 (s, 1H), 7.59 (dt, $J=1.8, 7.5$ Hz, 1H), 7.37 (m, 3H), 7.15 (m, 2H), 7.00 (m, 2H), 3.90 (m, 4H), 3.27 (m, 4H), 2.70 (m, 2H), 2.54 (qd, $J=6.7, 13.4$ Hz, 1H), 2.28 (dt, $J=2.0, 12.7$ Hz, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.32 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)。

[0910] 化合物107a:将化合物101 (150mg, 0.44mmol)、化合物106a (166mg, 0.88mmol) 和12N的HCl水溶液 (73 μ L, 0.88mmol) 在EtOH (4mL) 中的混合物,在Biotage微波中,在100℃加热2h。冷却至室温以后,将混合物浓缩。将残余物用EtOAc稀释,并用1N的HCl水溶液洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至40%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄色固体的化合物107a (64mg, 29%收率)。 $m/z=495$ (M+1)。

[0911] 化合物108a:将化合物107a (60mg, 0.12mmol) 在MeOH (1.2mL) 中的混合物,用碳酸钾 (25mg, 0.18mmol) 处理。将混合物在室温搅拌过夜。在真空中除去溶剂,并将残余物用EtOAc稀释。将混合物用1N的HCl水溶液洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩,以得到作为灰白色固体的化合物108a (59mg, 98%收率)。 $m/z=495$ (M+1)。

[0912] T86:在氮气下,将化合物108a (59mg, 0.12mmol) 在无水DMF (0.8mL) 中的溶液冷却至0℃。加入在无水DMF (0.4mL) 中的1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (17mg, 0.059mmol)。将混合物在0℃搅拌2h,然后加入无水吡啶 (29 μ L, 0.36mmol)。将反应混合物在55℃加热过夜,然后冷却至室温。将反应混合物用EtOAc稀释,并用1N的HCl水溶液和水洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至15%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色固体的化合物T86 (40mg, 68%收率)。 $m/z=493$ (M+1); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.57 (m, 4H), 7.44 (dddd, $J=1.8, 5.2, 7.2, 8.2$ Hz, 1H), 7.25 (dt, $J=1.2, 7.6$ Hz, 1H), 7.20 (ddd, $J=1.1, 8.3, 10.5$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.68 (m, 3H), 2.30 (dt, $J=2.1, 12.7$ Hz, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.81 (m, 1H), 1.34 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)。

[0913] 化合物107b:使用与化合物107a合成所描述的相同的程序,从化合物101 (150mg, 0.44mmol) 和化合物106b (168mg, 0.88mmol) 合成化合物107a (橙色固体, 65mg, 30%收率)。通过柱色谱法(硅胶,用0%至10%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化化合物107b。 $m/z=$

497 (M+1)。

[0914] 化合物108b:使用与化合物108a合成所描述的相同的程序,从化合物107b (60mg, 0.12mmol) 合成化合物108b (橙色固体, 59mg, 98% 收率)。后处理以后,将粗产物不经进一步纯化地用于下一步。 $m/z=497$ (M+1)。

[0915] T87:使用与化合物T86合成所描述的相同的程序,从化合物108b (59mg, 0.12mmol) 和1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (17mg, 0.059mmol) 合成化合物T87 (白色固体, 25mg, 42% 收率)。通过柱色谱法 (硅胶, 用0%至40%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化化合物T87。 $m/z=495$ (M+1); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.54 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.64 (dt, $J=1.8, 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.37 (m, 6H), 7.19 (m, 1H), 2.67 (m, 3H), 2.34 (dt, $J=2.0, 12.5\text{Hz}$, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.71 (dq, $J=5.4, 12.6\text{Hz}$, 1H), 1.39 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。

[0916] 化合物107c:将化合物101 (150mg, 0.44mmol)、化合物106c (154mg, 0.66mmol) 和12N的HCl水溶液 (73 μL , 0.88mmol) 在EtOH (4mL) 中的混合物,在Biotage微波中,在100 $^\circ\text{C}$ 加热3h。冷却至室温以后,将混合物浓缩。将残余物用EtOAc稀释,并用1N的HCl水溶液和水洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用0%至100%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化,以得到作为黄色固体的化合物107c (94mg, 40% 收率)。 $m/z=539$ (M+1)。

[0917] 化合物108c:使用与化合物108a合成所描述的相同的程序,从化合物107c (90mg, 0.17mmol) 合成化合物108c (淡黄色固体, 85mg, 94% 收率)。后处理以后,将粗产物不经进一步纯化地用于下一步。 $m/z=539$ (M+1)。

[0918] T88:使用与化合物T86合成所描述的相同的程序,从化合物108c (85mg, 0.16mmol) 和1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (23mg, 0.080mmol) 合成化合物T88 (淡黄色固体, 60mg, 71% 收率)。通过柱色谱法 (硅胶, 用0%至40%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化化合物T88。 $m/z=537$ (M+1); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.29 (s, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.94 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.47 (dddd, $J=1.8, 5.2, 7.2, 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.29 (dt, $J=1.1, 7.5\text{Hz}$, 1H), 7.20 (ddd, $J=1.1, 8.3, 10.5\text{Hz}$, 1H), 2.68 (m, 3H), 2.30 (dt, $J=1.9, 12.6\text{Hz}$, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.72 (dq, $J=5.3, 12.2\text{Hz}$, 1H), 1.38 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。

[0919] 化合物107d:将化合物101 (55mg, 0.16mmol)、化合物106d (48mg, 0.24mmol) 和12N的HCl水溶液 (20 μL , 0.24mmol) 在EtOH (2mL) 中的混合物,在Biotage微波中,在100 $^\circ\text{C}$ 加热4h。冷却至室温以后,将混合物浓缩。将残余物用EtOAc稀释,并用1N的HCl水溶液和水洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶) 纯化,以得到作为黄色固体的化合物107d (40mg, 49% 收率)。 $m/z=505$ (M+1)。

[0920] 化合物108d:将化合物107d (40mg, 0.079mmol) 在MeOH (1mL) 中的混合物,用碳酸钾 (16mg, 0.12mmol) 处理。将混合物在室温搅拌过夜。在真空中除去溶剂,并将残余物用EtOAc稀释。将混合物用1N的HCl水溶液洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩,以得到作为橙色固体的化合物108d (31mg, 78% 收率)。 $m/z=505$ (M+1)。

[0921] T89:在氮气下,将化合物108d (30mg, 0.059mmol) 在无水DMF (0.6mL) 中的溶液冷却至0 $^\circ\text{C}$ 。加入在无水DMF (0.4mL) 中的1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (8.5mg, 0.030mmol)。将混合物在0 $^\circ\text{C}$ 搅拌2h,然后加入无水吡啶 (14 μL , 0.17mmol)。将反应混合物在55 $^\circ\text{C}$ 加热过夜,然后冷却至室温。将反应混合物用EtOAc稀释,并用1N的HCl水溶液和水洗涤。将有机萃取物

用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至100%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为淡黄色固体的化合物T89(17mg,57%收率)。m/z=503(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 9.35(s,1H),7.81(m,2H),7.63(dt,J=1.7,7.4Hz,1H),7.45(m,2H),7.29(m,1H),7.19(m,1H),2.67(m,3H),2.30(dt,J=1.9,12.6Hz,1H),2.08(m,1H),1.85(s,3H),1.70(dq,J=5.5,12.5Hz,1H),1.38(d,J=6.7Hz,3H)。

[0922] 化合物107e:将化合物101(100mg,0.29mmol)、化合物106e(71mg,0.44mmol)和12N的HCl水溶液(50 μL ,0.60mmol)在EtOH(3mL)中的混合物,在Biotage微波中,在100 $^\circ\text{C}$ 加热3h。冷却至室温以后,将混合物浓缩。将残余物用EtOAc稀释,并用1N的HCl水溶液洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至70%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为灰白色固体的化合物107e(45mg,33%收率)。m/z=468(M+1)。

[0923] 化合物108e:将化合物107e(40mg,0.096mmol)在MeOH(1mL)中的混合物,用碳酸钾(20mg,0.14mmol)处理。将混合物在室温搅拌4h。在真空中除去溶剂,并将残余物用EtOAc稀释。将混合物用1N的HCl水溶液洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩,以得到作为白色固体的化合物108e(42mg,定量收率)。m/z=468(M+1)。

[0924] T90:在氮气下,将化合物108e(42mg,0.090mmol)在无水DMF(0.5mL)中的溶液,冷却至0 $^\circ\text{C}$ 。加入在无水DMF(0.5mL)中的1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(12.8mg,0.045mmol)。将混合物在0 $^\circ\text{C}$ 搅拌2h,然后加入无水吡啶(22 μL ,0.27mmol)。将反应混合物在55 $^\circ\text{C}$ 加热过夜,然后冷却至室温。将反应混合物用EtOAc稀释,并用1N的HCl水溶液和水洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至40%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到部分纯化的产物,并通过柱色谱法(硅胶,用0%至20%的EtOAc在 CH_2Cl_2 中的溶液洗脱)再次纯化,以得到作为灰白色固体的化合物T90(10mg,24%收率)。m/z=466(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.27(s,1H),7.81(m,1H),7.57(dt,J=1.8,7.5Hz,1H),7.41(m,4H),7.21(m,2H),3.86(s,3H),2.72(m,2H),2.63(qd,J=6.8,13.4Hz,1H),2.31(dt,J=2.0,12.7Hz,1H),2.10(m,1H),1.85(s,3H),1.79(m,1H),1.34(d,J=6.8Hz,3H)。

[0925] 化合物107f:使用与化合物107e合成所描述的相同的程序,从化合物101(100mg,0.29mmol)、化合物106f(65mg,0.44mmol)合成化合物107f(白色固体,100mg,75%收率)。将反应物在100 $^\circ\text{C}$ 加热4h。通过柱色谱法(硅胶,用0%至30%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化化合物107f。m/z=454(M+1)。

[0926] 化合物108f:将化合物107f(100mg,0.22mmol)在MeOH(2.2mL)中的混合物,用碳酸钾(45mg,0.33mmol)处理。将混合物在室温搅拌过夜。在真空中除去溶剂,并将残余物用EtOAc稀释。将混合物用1N的HCl水溶液洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩,以得到作为白色固体的化合物108f(100mg,定量收率)。m/z=454(M+1)。

[0927] T91:在氮气下,将化合物108f(100mg,0.22mmol)在无水DMF(1.2mL)中的溶液,冷却至0 $^\circ\text{C}$ 。加入在无水DMF(1mL)中的1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(31mg,0.11mmol)。将混合物在0 $^\circ\text{C}$ 搅拌2h,然后加入无水吡啶(54 μL ,0.67mmol)。将反应混合物在55 $^\circ\text{C}$ 加热过夜,然后冷却至室温。将反应混合物用EtOAc稀释,并用1N的HCl水溶液和水洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至30%的EtOAc在己烷类中

的溶液洗脱)纯化,以得到部分纯化的产物,将其通过柱色谱法(硅胶,用0%至10%的EtOAc在CH₂Cl₂中的溶液洗脱)再次纯化,以得到作为白色固体的化合物T91(30mg,30%收率)。m/z=452(M+1);¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ9.96(br s,1H),9.64(s,1H),7.74(m,1H),7.61(dt,J=1.8,7.5Hz,1H),7.45(m,2H),7.29(m,3H),7.21(ddd,J=1.1,8.3,10.5Hz,1H),2.69(m,3H),2.30(dt,J=1.9,12.6Hz,1H),2.08(dd,J=5.6,13.5Hz,1H),1.93(s,3H),1.73(dq,J=5.7,12.4Hz,1H),1.38(d,J=6.8Hz,3H)。

[0928] 化合物107g:使用与化合物107e合成所描述的相同的程序,从化合物101(100mg,0.29mmol)、化合物106g(72mg,0.44mmol)合成化合物107g(黄色固体,93mg,67%收率)。通过柱色谱法(硅胶,用0%至15%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化化合物107g。m/z=471(M+1)。

[0929] 化合物108g:将化合物107g(60mg,0.13mmol)在MeOH(2mL)中的混合物,用碳酸钾(35mg,0.25mmol)处理。将混合物在室温搅拌14h。在真空中除去溶剂,并将残余物用EtOAc稀释。将混合物用1N的HCl水溶液洗涤。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为白色固体的化合物108g(55mg,92%收率)。m/z=471(M+1)。

[0930] T92:在氮气下,将化合物108g(55mg,0.12mmol)在无水DMF(0.6mL)中的溶液冷却至0℃。加入在无水DMF(0.5mL)中的1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(17mg,0.059mmol)。将混合物在0℃搅拌12h,然后加入无水吡啶(28μL,0.35mmol)。将反应混合物在55℃加热过夜,然后冷却至室温。将反应混合物用EtOAc稀释,并用1N的HCl水溶液和水洗涤。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至10%的EtOAc在CH₂Cl₂中的溶液洗脱)纯化,以得到部分纯化的产物,将其通过柱色谱法(硅胶,用0%至20%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)再次纯化,以得到作为白色固体的化合物T92(30mg,55%收率)。m/z=469(M+1);¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ9.41(s,1H),7.90(ddd,J=0.6,1.2,8.2Hz,1H),7.84(ddd,J=0.6,1.3,7.9Hz,1H),7.65(dt,J=1.8,7.5Hz,1H),7.44(m,3H),7.29(dd,J=1.2,7.6Hz,1H),7.19(ddd,J=1.0,8.3,10.5Hz,1H),2.68(m,3H),2.32(dt,J=1.9,12.5Hz,1H),2.07(m,1H),1.89(s,3H),1.71(dq,J=5.5,12.4Hz,1H),1.38(d,J=6.8Hz,3H)。

[0931] 化合物109:在可密封的瓶中,将化合物103(0.52g,1.06mmol)、双戊酰二硼(0.40g,1.58mmol)和乙酸钾(0.32g,3.26mmol)在1,4-二氧杂环己烷(11mL)中的混合物脱气。加入1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-氯化钡(II)(78mg,0.11mmol)。将混合物再次脱气。将瓶密封。将混合物在100℃加热16h。冷却至室温以后,将混合物用EtOAc(50mL)稀释,并穿过Celite®垫过滤。将滤液用饱和KH₂PO₄水溶液(50mL)和饱和NaCl水溶液(50mL)洗涤。将有机萃取物用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为灰白色固体的化合物109(0.29g,51%收率)。m/z=540(M+1)。

[0932] 化合物110:在可密封的瓶中,将化合物109(0.29g,0.54mmol)、4-氯嘧啶(77mg,0.67mmol)和磷酸钾(0.34g,1.60mmol)在1,4-二氧杂环己烷(4.8mL)和DMF(1.2mL)中的混合物脱气。加入四(三苯基膦)钯(0)(62mg,0.054mmol)。将混合物再次脱气。将瓶密封。将混合物在100℃加热16h。将混合物冷却至室温,用EtOAc(50mL)稀释,并用饱和KH₂PO₄水溶液(50mL)洗涤。将有机萃取物用饱和NaCl水溶液(50mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将

残余物通过柱色谱法(硅胶,用50%至100%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物110(0.16g,61%收率)。m/z=492(M+1)。

[0933] T93:在0℃,在N₂下,向化合物110(0.16g,0.33mmol)在脱气的DMF(4mL)中的搅拌溶液中,逐滴加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(46mg,0.16mmol)在脱气的DMF(1mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌30min,然后加入吡啶(0.26mL,3.22mmol)。将混合物在60℃加热4h,然后浓缩。将残余物在饱和KH₂PO₄水溶液(25mL)和EtOAc(25mL)之间分配。将有机萃取物用饱和NaCl水溶液(25mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用5%的MeOH在CHCl₃中的溶液洗脱)纯化。将得到的不纯产物与EtOAc一起研磨。将固体通过过滤进行收集,并在真空下干燥,以得到作为灰白色固体的T93(29mg,18%收率)。m/z=490(M+1);¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ9.34(d,J=1.4Hz,1H),8.87(d,J=5.3Hz,1H),8.35(m,2H),7.83(dd,J=1.5,5.4Hz,1H),7.70(m,2H),7.59(m,2H),7.38(dddd,J=1.9,5.2,7.1,8.3Hz,1H),7.18(m,2H),2.74(m,2H),2.56(qd,J=6.7,13.4Hz,1H),2.30(dt,J=2.0,12.7Hz,1H),2.11(m,1H),1.80(m,1H),1.63(s,3H),1.33(d,J=6.7Hz,3H)。

[0934] 化合物111:将在EtOH(2mL)中的化合物101(0.18g,0.53mmol)和4-氰基苯基胍盐酸盐(220mg,1.30mmol),在Biotage微波合成仪中,在120℃加热10h。将反应混合物浓缩。将残余物在NaHCO₃水溶液和EtOAc之间分配。将有机萃取物用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至30%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为固体的化合物111(180mg,78%收率)。m/z=439(M+1)。

[0935] 化合物112:将化合物111(172mg,0.39mmol)溶解于EtOH(5mL)中。加入羟胺(50%在水中,85mg,1.29mmol)。将反应混合物在50℃搅拌过夜,然后浓缩,以得到作为固体的化合物112(180mg,97%收率)。m/z=472(M+1)。

[0936] 化合物113:将化合物112(0.18g,0.38mmol)溶解于1,4-二氧杂环己烷(10mL)中。加入二甲基乙酰胺二甲基缩醛(0.2g,1.50mmol)。将反应混合物在60℃加热2h,然后浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至35%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为固体的化合物113(120mg,63%收率)。m/z=496(M+1)。

[0937] 化合物114:将化合物113(0.12g,0.24mmol)溶解于MeOH(10mL)中,并加入K₂CO₃(0.17g,1.23mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后浓缩。将残余物通过加入饱和KH₂PO₄水溶液进行中和。将混合物用EtOAc萃取。将有机萃取物用盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至35%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为固体的化合物114(85mg,71%收率)。m/z=496(M+1)。

[0938] T94:将化合物114(85mg,0.17mmol)溶解在干燥DMF(2mL)中,并冷却至0℃。加入在CH₂Cl₂(1mL)中的溴(30mg,0.19mmol),并将反应物在0℃搅拌2h。加入吡啶(2mL,24.7mmol)。将反应混合物在60℃搅拌4h,然后浓缩。将残余物用水稀释,并用EtOAc萃取。将有机萃取物用盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至35%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为灰白色固体的化合物T94(50mg,59%收率)。m/z=494(M+1);¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.31(m,2H),7.66(m,2H),7.58(m,2H),7.37(m,1H),7.18(m,2H),2.73(m,2H),2.70(s,3H),2.56(qd,J=6.7,13.4Hz,1H),2.29(dt,J=2.0,12.7Hz,1H),2.10(m,1H),1.78(m,1H),1.62(s,3H),1.32(d,J=6.7Hz,3H)。

[0939] 化合物115:将化合物111(0.56g,1.28mmol)混合在50%的H₂SO₄水溶液(10mL)中,

并在130℃加热2h。将混合物冷却至0℃,用水(20mL)稀释,并用NaHCO₃(固体)中和至pH 5。将沉淀的固体通过过滤进行收集,并在真空中干燥,以得到化合物115(0.57g,98%收率)。m/z=458(M+1)。

[0940] 化合物116:将在CH₂Cl₂(15mL)中的化合物115(0.56g,1.22mmol)冷却至0℃。加入草酰氯(0.8g,6.30mmol)和1滴DMF。将溶液在室温搅拌2h并浓缩,以得到酰基氯。将酰基氯溶解在CH₂Cl₂(5mL)中。在0℃,将溶液加入N-羟基乙脒(145mg,1.96mmol)和Et₃N(1g,9.90mmol)在CH₂Cl₂(10mL)中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌16h,然后浓缩。将残余物用饱和NaHCO₃水溶液稀释,并用EtOAc萃取。将有机萃取物用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至100%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为固体的化合物116(0.4g,64%收率)。m/z=514(M+1)。

[0941] 化合物117:将在1,4-二氧杂环己烷(10mL)中的化合物116(0.4g,0.78mmol)用丙基膦酸酐(50重量%在EtOAc中,1.5g,2.36mmol)处理。将混合物在90℃加热16h,然后冷却并浓缩。将残余物用NaHCO₃水溶液稀释,并用EtOAc萃取。将有机萃取物用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至35%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为固体的化合物117(0.26g,67%收率)。m/z=496(M+1)。

[0942] 化合物118:将在MeOH(10mL)中的化合物117(0.26g,0.53mmol)用K₂CO₃(365mg,2.64mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后浓缩。将残余物通过加入饱和KH₂PO₄水溶液进行中和,并用EtOAc萃取。将有机萃取物用盐水洗滌,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至35%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为固体的化合物118(0.25g,96%收率)。m/z=496(M+1)。

[0943] T95:将化合物118(0.25g,0.50mmol)溶解于干燥DMF(3mL)中,并冷却至0℃。加入溴(81mg,0.51mmol)。将反应物在0℃搅拌2h,然后加入吡啶(2mL,24.7mmol)。将混合物在60℃加热4h,然后浓缩。将残余物用水稀释,并用EtOAc萃取。将有机萃取物用盐水洗滌,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至35%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色固体的化合物T95(0.17g,68%收率)。m/z=494(M+1);¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.36(m,2H),7.72(m,2H),7.57(dt,J=1.8,7.5Hz,1H),7.54(s,1H),7.38(dddd,J=1.8,5.2,7.2,8.3Hz,1H),7.21(d,J=1.2,7.6Hz,1H),7.15(m,1H),2.74(m,2H),2.56(m,1H),2.52(s,3H),2.29(dt,J=2.1,12.7Hz,1H),2.11(m,1H),1.79(m,1H),1.64(s,3H),1.33(d,J=6.7Hz,3H)。

[0944] 化合物119:将化合物63(0.8g,3.36mmol)、草酸二乙酯(5g,34.21mmol)和氢化钠(60%在矿物油中,0.55g,13.75mmol)在THF(25mL)中的混合物,在80℃加热过夜。将反应混合物冷却至室温,并用KH₂PO₄水溶液淬灭。将混合物用EtOAc萃取。将有机萃取物用盐水洗滌,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至35%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为油的化合物119(0.78g,69%收率)。m/z=339(M+1)。

[0945] 化合物120:将在EtOH(10mL)中的化合物119(365mg,1.08mmol)和联苯-4-基胍盐酸盐(0.3g,1.36mmol),在Biotage微波合成仪中,在120℃加热75min。将反应混合物浓缩。将残余物用NaHCO₃水溶液处理,并用EtOAc萃取。将有机萃取物浓缩。将残余物与THF(5mL)和3N的HCl水溶液(3mL,9mmol)混合。将混合物在室温搅拌过夜,然后浓缩。将残余物用饱和NaHCO₃水溶液中和,并用EtOAc萃取。将有机萃取物用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通

过柱色谱法(硅胶,用0%至35%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为油的化合物120(0.32g,67%收率)。m/z=443(M+1)。

[0946] 化合物121:将化合物120(0.31g,0.70mmol)溶解于甲酸乙酯(10mL,0.12mol)中。加入甲醇钠(30重量%在MeOH中,1.27g,7.05mmol)。在室温搅拌4h以后,将反应混合物用KH₂PO₄水溶液中和,并用EtOAc萃取。将有机萃取物用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将粗产物溶解在EtOH(15mL)中。加入盐酸羟胺(70mg,1.01mmol)和12N的HCl水溶液(3滴)。将反应混合物在55℃搅拌过夜,冷却至室温,并浓缩。将残余物用EtOAc稀释,并用NaHCO₃水溶液洗涤。将有机萃取物用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至30%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为固体的化合物121(125mg,38%收率)。m/z=468(M+1)。

[0947] 化合物122:将化合物121(125mg,0.27mmol)和50%的H₂SO₄水溶液(3mL)的混合物,在130℃加热2h。将混合物冷却至0℃,用水(10mL)稀释,并用NaHCO₃(固体)中和至pH 5。将沉淀的固体通过过滤进行收集,并在真空中干燥,以得到作为灰白色固体的化合物122(0.12g,定量收率)。m/z=440(M+1)。

[0948] 化合物123:将在CH₂Cl₂(5mL)中的化合物122(0.12g,0.27mmol)的溶液,冷却至0℃。加入草酰氯(175mg,1.38mmol)和1滴DMF。将溶液在室温搅拌3h并浓缩,以得到酰基氯。将酰基氯溶解在CH₂Cl₂(5mL)中。在0℃,将溶液加入N-羟基乙脒(30mg,0.40mmol)和Et₃N(250mg,2.47mmol)在CH₂Cl₂(5mL)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌16h,然后浓缩。将残余物用饱和NaHCO₃水溶液稀释,并用EtOAc萃取。将有机萃取物用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至100%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为固体的化合物123(75mg,55%收率)。m/z=496(M+1)。

[0949] 化合物124:将在1,4-二氧杂环己烷(5mL)中的化合物123(72mg,0.15mmol)用丙基膦酸酐(50重量%在EtOAc中,0.25g,0.39mmol)处理。将混合物在90℃加热16h,然后冷却并浓缩。将残余物用NaHCO₃水溶液稀释,并用EtOAc萃取。将有机萃取物用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至35%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为固体的化合物124(40mg,56%收率)。m/z=478(M+1)。

[0950] 化合物125:将化合物124(80mg,0.17mmol)在MeOH(10mL)中的混合物,用K₂CO₃(115mg,0.83mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后浓缩。将残余物通过加入饱和KH₂PO₄水溶液进行中和,并用EtOAc萃取。将有机萃取物用盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至30%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为固体的化合物125(80mg,定量收率)。m/z=478(M+1)。

[0951] T96:在0℃,将化合物125(80mg,0.17mmol)在干燥DMF(3mL)中的溶液,用1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(26mg,0.091mmol)处理。将反应物在0℃搅拌2h,然后加入吡啶(2mL,24.73mmol)。将反应混合物在60℃加热4h,然后浓缩。将残余物用水稀释,并用EtOAc萃取。将有机萃取物用盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至30%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为灰白色固体的T96(45mg,56%收率)。m/z=476(M+1);¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.82(m,2H),7.66(m,2H),7.60(s,1H),7.56(m,2H),7.51(m,2H),7.44(m,1H),3.24(dd,J=6.0,18.0Hz,1H),2.90(ddd,J=6.9,11.8,17.9Hz,1H),2.56(qd,J=6.7,13.4Hz,1H),2.48(s,3H),2.27(dt,J=2.1,

12.7Hz, 1H), 2.20 (dd, $J=7.0, 14.1$ Hz, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.34 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)。

[0952] 化合物126:将化合物4 (200mg, 0.62mmol)、5-溴-2-胍基吡啶 (232mg, 1.23mmol) 和6N的HCl水溶液 (0.21mL, 1.26mmol) 在EtOH (4mL) 中的混合物, 在Biotage微波中, 在120℃加热4h, 然后冷却至室温。将混合物浓缩。将残余物用EtOAc (20mL) 稀释并用水 (2×15 mL) 洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用0%至40%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为浅黄色固体的化合物126 (264mg, 90%收率)。m/z=475/477 (M+1)。

[0953] 化合物127:将化合物126 (164mg, 0.35mmol) 溶解在MeOH (3.4mL) 中。加入甲醇钠 (25重量%在甲醇中, 0.15mL, 0.66mmol)。将反应混合物在55℃搅拌2h, 并冷却至室温。将混合物用10%的 NaH_2PO_4 水溶液 (15mL) 处理, 并用EtOAc (2×15 mL) 萃取。将合并的有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用0%至40%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为白色固体的化合物127 (159mg, 97%收率)。m/z=475/477 (M+1)。

[0954] 化合物128:在瓶中, 将化合物127 (47mg, 0.099mmol)、苯基硼酸 (18mg, 0.15mmol)、 K_3PO_4 (63mg, 0.30mmol) 和四(三苯基膦) 钯 (0) (6mg, 0.0052mmol) 的混合物, 用 N_2 净化。将1, 4-二氧杂环己烷 (0.5mL) 和DMF (0.25mL) 用 N_2 脱气, 并加入瓶中。将瓶用 N_2 填充并密封。将混合物在90℃加热4h, 然后冷却至室温。加入EtOAc (20mL)。将混合物用水 (3×15 mL) 洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用0%至40%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为浅黄色固体的化合物128 (34mg, 73%收率)。m/z=473 (M+1)。

[0955] T97:将化合物128 (33mg, 0.070mmol) 溶解在无水DMF (0.6mL) 中, 并将溶液冷却至0℃。加入在DMF (0.1mL) 中的1, 3-二溴-5, 5-二甲基乙内酰脲 (10mg, 0.035mmol)。将反应物在0℃搅拌1h。加入吡啶 (28 μ L, 0.35mmol)。将反应物在55℃加热3h并冷却至室温。加入EtOAc (20mL)。将混合物用水 (3×10 mL) 洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。加入甲苯 (10mL), 并将混合物浓缩, 以除去残余的吡啶。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用0%至30%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为白色固体的化合物T97 (20mg, 61%收率)。m/z=471 (M+1); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.73 (s, 1H), 8.68 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.19 (m, 1H), 8.10 (dd, $J=2.5, 8.6$ Hz, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.47 (m, 6H), 2.94 (dd, $J=5.8, 16.0$ Hz, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.69 (qd, $J=6.8, 13.6$ Hz, 1H), 2.25 (dt, $J=2.0, 12.5$ Hz, 1H), 2.12 (dd, $J=6.1, 13.7$ Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.82 (tdd, $J=6.0, 12.6, 18.7$ Hz, 1H), 1.37 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。

[0956] 化合物130:将化合物40 (120mg, 0.37mmol)、化合物129 (91mg, 0.55mmol) 和12N的HCl水溶液 (0.05mL, 0.60mmol) 在EtOH (3mL) 中的混合物, 在Biotage微波中, 在100℃加热4h, 然后冷却至室温。将混合物用EtOAc稀释, 并用水洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用0%至50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为浅黄色固体的化合物130 (70mg, 42%收率)。m/z=455 (M+1)。

[0957] 化合物131:将化合物130 (70mg, 0.15mmol) 在MeOH (2mL) 中的混合物, 用 K_2CO_3 (43mg, 0.31mmol) 处理。将混合物在室温搅拌过夜, 然后浓缩。将残余物用EtOAc稀释, 并用

1N的HCl水溶液和水洗涤。将合并的有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩,以得到作为灰白色固体的化合物131(63mg,90%收率)。m/z=455(M+1)。

[0958] T98:将化合物131(63mg,0.14mmol)溶解在无水DMF(1mL)中,并将溶液冷却至0℃。加入在DMF(0.4mL)中的1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(20mg,0.069mmol)。将反应物在0℃搅拌2h。加入吡啶(34 μL ,0.42mmol)。将反应物在55℃加热过夜,然后冷却至室温。将混合物用EtOAc稀释,并用1N的HCl水溶液和水洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至50%的EtOAc在 CH_2Cl_2 中的溶液洗脱)纯化,以得到作为灰白色固体的化合物T98(26mg,41%收率)。m/z=453(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 9.30(s,1H),9.27(d,J=1.4Hz,1H),8.83(d,J=5.3Hz,1H),8.09(dd,J=1.5,5.3Hz,1H),7.93(d,J=8.2Hz,1H),7.88(d,J=7.6Hz,1H),7.52(ddd,J=1.3,7.2,8.3Hz,1H),7.44(dt,J=1.2,7.7Hz,1H),3.42(dd,J=5.2,17.6Hz,1H),2.92(ddd,J=6.3,12.0,17.9Hz,1H),2.72(qd,J=6.8,13.5Hz,1H),2.27(dt,J=1.7,12.5Hz,1H),2.15(dd,J=6.1,13.9Hz,1H),1.91(s,3H),1.77(dq,J=5.6,12.8Hz,1H),1.40(d,J=6.8Hz,3H)。

[0959] 化合物133:在室温,向化合物3(2.45g,11.17mmol)在 CH_2Cl_2 (100mL)中的搅拌悬浮液中,加入溴化镁乙醚络合物(7.21g,27.92mmol)和N,N-二异丙基乙胺(8.12mL,46.42mmol)。将混合物在室温搅拌5min,历时30min逐份加入烟酰基氯盐酸盐132(2.58g,14.52mmol)。将反应混合物在室温搅拌21h,然后用饱和 KH_2PO_4 水溶液洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥;过滤;并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用EtOAc洗脱)纯化,以得到化合物133(2.10g,58%收率)。m/z=325(M+1)。

[0960] 化合物134:将化合物133(100mg,0.31mmol)、化合物129(76mg,0.46mmol)和12N的HCl水溶液(0.051mL,0.62mmol)在EtOH(3mL)中的混合物,在Biotage微波中,在100℃加热4h,然后冷却至室温。将混合物用EtOAc稀释,并用水洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为橙色固体的化合物134(90mg,64%收率)。m/z=454(M+1)。

[0961] 化合物135:将化合物134(90mg,0.20mmol)在MeOH(2mL)中的混合物,用 K_2CO_3 (55mg,0.40mmol)处理。将混合物在室温搅拌过夜,然后浓缩。将残余物用EtOAc稀释,并用1N的HCl水溶液和水洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩,以得到作为灰白色固体的化合物135(57mg,63%收率)。m/z=454(M+1)。

[0962] T99:将化合物135(57mg,0.13mmol)溶解在无水DMF(1mL)中,并将溶液冷却至0℃。加入在DMF(0.4mL)中的1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(18mg,0.063mmol)。将反应物在0℃搅拌2h。加入吡啶(34 μL ,0.42mmol)。将反应物在55℃加热过夜,然后冷却至室温。将混合物用EtOAc稀释,并用1N的HCl水溶液和水洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至50%的丙酮在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为淡粉红色固体的化合物T99(19mg,33%收率)。m/z=452(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 9.37(s,1H),9.02(d,J=1.5Hz,1H),8.67(dd,J=1.7,4.9Hz,1H),8.13(td,J=2.0,8.0Hz,1H),7.91(d,J=8.1Hz,1H),7.86(d,J=7.9Hz,1H),7.51(ddd,J=1.3,7.3,8.2Hz,1H),7.43(m,2H),2.90(m,2H),2.72(td,J=6.7,13.5Hz,1H),2.31(dt,J=1.7,12.4Hz,1H),2.17(m,1H),1.90(s,3H),1.78(tdd,J=6.4,13.2,19.5Hz,1H),1.40(d,J=6.8Hz,3H)。

[0963] 化合物136:将化合物67(847mg,1.72mmol)在THF(50mL)中的溶液,用6.0N的HCl水

溶液(2.86mL, 17.16mmol)处理。将反应混合物在环境温度搅拌16h。在真空中除去溶剂,并将残余物在EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为粘稠油的化合物136(862mg, 定量收率),并不经进一步纯化地使用。 $m/z=449/451(M+1)$ 。

[0964] 化合物137:在0℃,将化合物136(862mg, ≤ 1.72 mmol)在甲酸乙酯(120mL, 1.49mol)中的溶液,用甲醇钠(5.4M在MeOH中, 3.53mL, 19.06mmol)逐滴处理。将混合物在环境温度搅拌2h,然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液之间分配。将有机相分离。将水层用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用30%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到化合物137(753mg, 92%收率)。 $m/z=477/479(M+1)$ 。

[0965] 化合物138:将化合物137(753mg, 1.58mmol)在EtOH(15mL)中的溶液,用6.0N的HCl水溶液(2.61mL, 15.66mmol)和盐酸羟胺(164mg, 2.36mmol)处理。将反应混合物,在氮气下,在60℃加热22h。在真空中除去溶剂,并将残余物在EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为浅棕色粘稠油的化合物138(706mg, 94%收率),其在静置后逐渐固化。将化合物138不经进一步纯化地使用。 $m/z=474/476(M+1)$ 。

[0966] 化合物139:将化合物138(706mg, 1.49mmol)在MeOH(20mL)中的溶液,用碳酸钾(411mg, 2.97mmol)处理。将反应混合物在环境温度搅拌6h。在真空中除去溶剂,并将残余物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至40%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色固体的化合物139(380mg, 54%收率)。 $m/z=474/476(M+1)$ 。

[0967] 化合物140:在氮气下,将化合物139(150mg, 0.316mmol)在无水DMF(3mL)中的溶液冷却至0℃。加入在无水DMF(1mL)中的1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(49.6mg, 0.173mmol)。将混合物在0℃搅拌1h,然后加入无水吡啶(0.25mL, 3.10mmol)。将反应混合物在60℃加热4h,然后冷却至室温。将混合物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机相分离。将水层用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至40%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄色固体的化合物140(133mg, 89%收率)。 $m/z=472/474(M+1)$ 。

[0968] T100:给厚壁玻璃容器,装入化合物140(133mg, 0.281mmol)、苯胺(0.038mL, 0.421mmol)、t-BuXPhosPd-G3(22.3mg, 0.028mmol)、XPhos(26.7mg, 0.056mmol)、叔丁醇钠(81mg, 0.843mmol)和1,4-二氧杂环己烷(4mL)。将容器密封,并将反应混合物,在搅拌下,在120℃加热22h。冷却至室温以后,将混合物用EtOAc稀释,并穿过Celite®柱过滤。将滤液浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至40%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到部分纯化的产物,将其通过柱色谱法(硅胶,用2%的EtOAc在CH₂Cl₂中的溶液洗脱)再次纯化,以得到作为橙色玻璃的化合物T100(33mg, 24%收率)。 $m/z=485(M+1)$; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.77(m, 2H), 7.66(m, 3H), 7.55(m, 2H), 7.49(m, 2H), 7.42(m, 1H), 7.25(d, J=0.7Hz, 2H), 7.24(s, 2H), 6.87(m, 1H), 5.66(br s, 1H), 2.54(m, 3H), 2.22(dt, J=2.1, 12.7Hz, 1H), 2.11(dd, J=6.5, 13.9Hz, 1H), 1.79(m, 1H), 1.60(s, 3H), 1.32(d, J=6.7Hz, 3H)。

[0969] 化合物141:在室温,向化合物3 (600mg, 2.74mmol) 在 CH_2Cl_2 (30mL) 中的溶液中,依次加入溴化镁乙醚络合物 (1.77g, 6.85mmol) 和N,N'-二异丙基乙胺 (1.99mL, 11.42mmol)。将混合物搅拌5min,并逐份加入异烟酰基氯盐酸盐 (633mg, 3.56mmol)。在室温搅拌22h以后,将反应混合物用饱和 KH_2PO_4 水溶液、水和盐水洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用EtOAc洗脱)纯化,以得到化合物141 (428mg, 48%收率)。m/z=325 (M+1)。

[0970] 化合物142:将化合物141 (428mg, 1.32mmol)、(4-溴苯基)胍盐酸盐 (590mg, 2.64mmol) 在EtOH (10mL) 中的混合物,在Biotage微波合成仪中,在120℃加热3h。将混合物冷却至室温,并浓缩。将残余物在EtOAc和饱和 KH_2PO_4 水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用EtOAc洗脱)纯化,以得到作为橙色玻璃的化合物142 (465mg, 74%收率)。m/z=475/477 (M+1)。

[0971] 化合物143:将化合物142 (459mg, 0.965mmol) 在MeOH (15mL) 中的溶液,用碳酸钾 (267mg, 1.93mmol) 处理。将反应混合物在环境温度搅拌24h,然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和 KH_2PO_4 水溶液之间分配。将不溶性固体通过过滤进行收集并干燥,以得到作为橙色固体的化合物143 (290mg, 63%收率)。将滤液用饱和 KH_2PO_4 水溶液和盐水洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用2%的MeOH在EtOAc中的溶液洗脱)纯化,以得到作为橙色玻璃的第二批化合物143 (56mg, 12%收率)。m/z=475/477 (M+1)。

[0972] 化合物144:给厚壁玻璃容器,装入化合物143 (345mg, 0.725mmol)、5-氟吡啶-3-硼酸 (153mg, 1.09mmol)、磷酸三钾 (462mg, 2.17mmol)、四(三苯基膦)钯(0) (42mg, 0.036mmol)、1,4-二氧杂环己烷 (4mL) 和DMF (2mL)。将容器用 N_2 净化并密封。将反应混合物在90℃加热22h。将混合物冷却至室温,用EtOAc稀释,并穿过 Celite® 柱过滤。将滤液用饱和 KH_2PO_4 水溶液和盐水洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用5%的MeOH在EtOAc中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色固体的化合物144 (175mg, 49%收率)。m/z=492 (M+1)。

[0973] T101:在氮气下,将化合物144 (137mg, 0.278mmol) 在无水DMF (3mL) 中的溶液冷却至0℃。加入在无水DMF (1mL) 中的1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (44mg, 0.153mmol)。将混合物在0℃搅拌1h,然后加入无水吡啶 (0.22mL, 2.73mmol)。将反应混合物在60℃加热4h,然后冷却至室温。将混合物在EtOAc和饱和 KH_2PO_4 水溶液之间分配。将有机相分离。将水层用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用5%的MeOH在EtOAc中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄色玻璃的化合物T101 (115mg, 84%收率)。m/z=490 (M+1); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.77 (t, J=1.7Hz, 1H), 8.66 (br d, J=5.2Hz, 2H), 8.56 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.70 (ddd, J=1.9, 2.7, 9.2Hz, 1H), 7.65 (m, 4H), 7.60 (s, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.57 (td, J=6.7, 13.4Hz, 1H), 2.29 (dt, J=2.1, 12.8Hz, 1H), 2.21 (dd, J=6.5, 13.9Hz, 1H), 1.85 (tdd, J=6.4, 12.8, 19.1Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.35 (d, J=6.7Hz, 3H)。

[0974] 化合物145:将化合物133 (284mg, 0.875mmol)、(4-溴苯基)胍盐酸盐 (391mg, 1.75mmol) 在EtOH (10mL) 中的混合物,在Biotage微波合成仪中,在100℃加热4h。将混合物冷却至室温,并浓缩。将残余物在EtOAc和饱和 KH_2PO_4 水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用EtOAc洗脱)纯化,以得

到作为橙色玻璃的化合物145 (349mg, 84% 收率)。 $m/z=475/477$ (M+1)。

[0975] 化合物146: 将145 (448mg, 0.942mmol) 在MeOH (15mL) 中的溶液, 用碳酸钾 (260mg, 1.88mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌24h。在真空中除去溶剂, 并将残余物在EtOAc和饱和 KH_2PO_4 水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用EtOAc洗脱) 纯化。将得到的产物与己烷类一起研磨。将沉淀的固体通过过滤进行收集, 并在真空下干燥, 以得到作为灰白色固体的化合物146 (350mg, 78% 收率)。 $m/z=475/477$ (M+1)。

[0976] 化合物147a: 给微波容器, 装入化合物146 (150mg, 0.315mmol)、3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 哒嗪 (104mg, 0.473mmol)、磷酸三钾 (200mg, 0.945mmol)、四(三苯基膦) 钯 (0) (18mg, 0.016mmol)、1,4-二氧杂环己烷 (2mL) 和水 (1mL)。将容器密封, 并将反应混合物在Biotage微波合成仪中, 在120°C 加热3h。将混合物冷却至室温, 并浓缩。将残余物在EtOAc和饱和 KH_2PO_4 水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用10%的MeOH在EtOAc中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为白色固体的化合物147a (34mg, 22% 收率)。 $m/z=489$ (M+1)。

[0977] T102: 在氮气下, 将化合物147a (34mg, 0.070mmol) 在无水DMF (3mL) 中的溶液冷却至0°C。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (10.9mg, 0.038mmol) 在无水DMF (1mL) 中的溶液。将混合物在0°C 搅拌1h, 然后加入无水吡啶 (0.056mL, 0.695mmol)。将反应混合物在60°C 加热4h, 然后冷却至室温。将混合物在EtOAc和饱和 KH_2PO_4 水溶液之间分配。将有机相分离。将水层用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用10%的MeOH在EtOAc中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为黄色固体的化合物T102 (29mg, 85% 收率)。 $m/z=487$ (M+1); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.38 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.97 (m, 1H), 8.60 (dd, J=1.7, 4.9Hz, 1H), 8.06 (ddd, J=1.7, 2.3, 8.0Hz, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.60 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.36 (ddd, J=0.9, 4.8, 8.0Hz, 1H), 3.00 (ddd, J=1.3, 6.3, 15.9Hz, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.58 (qd, J=6.7, 13.4Hz, 1H), 2.30 (dt, J=2.0, 12.7Hz, 1H), 2.20 (dd, J=6.4, 13.8Hz, 1H), 1.85 (tdd, J=6.3, 12.6Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.35 (d, J=6.7Hz, 3H)。

[0978] 化合物147b: 给厚壁玻璃容器, 装入化合物146 (150mg, 0.315mmol)、5-氟吡啶-3-硼酸 (67mg, 0.48mmol)、磷酸三钾 (200mg, 0.945mmol)、四(三苯基膦) 钯 (0) (18mg, 0.0157mmol)、1,4-二氧杂环己烷 (2mL) 和DMF (1mL)。将容器密封, 并将反应混合物在90°C 加热22h。将混合物冷却至室温, 用EtOAc稀释, 并穿过 Celite® 柱过滤。将滤液用饱和 KH_2PO_4 水溶液和盐水洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用3%的MeOH在EtOAc中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为玻璃的化合物147b (86mg, 56% 收率)。 $m/z=492$ (M+1)。

[0979] T103: 在氮气下, 将化合物147b (86mg, 0.174mmol) 在无水DMF (3mL) 中的溶液冷却至0°C。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (27.3mg, 0.095mmol) 在无水DMF (1mL) 中的溶液。将混合物在0°C 搅拌1h, 然后加入无水吡啶 (0.14mL, 1.74mmol)。将反应混合物在60°C 加热4h, 然后冷却至室温。将混合物在EtOAc和饱和 KH_2PO_4 水溶液之间分配。将有机相分离。将水层用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用EtOAc洗脱) 纯化, 以得到作为黄色固体的化合物T103 (82mg, 96% 收

率)。 $m/z=490(M+1)$; 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.97(d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.77(m, 1H), 8.60(dd, $J=1.7, 4.8$ Hz, 1H), 8.56(dd, $J=0.4, 2.7$ Hz, 1H), 8.07(ddd, $J=1.7, 2.3, 8.0$ Hz, 1H), 7.83(m, 2H), 7.70(m, 1H), 7.66(m, 2H), 7.62(s, 1H), 7.36(ddd, $J=0.9, 4.8, 7.9$ Hz, 1H), 3.00(ddd, $J=1.3, 6.2, 16.0$ Hz, 1H), 2.91(m, 1H), 2.57(m, 1H), 2.30(dt, $J=2.1, 12.6$ Hz, 1H), 2.20(dd, $J=6.3, 13.8$ Hz, 1H), 1.84(m, 1H), 1.64(s, 3H), 1.35(d, $J=6.7$ Hz, 3H)。

[0980] 化合物148:在室温,向化合物3(1.0g, 4.56mmol)在 CH_2Cl_2 (100mL)中的溶液中,依次加入溴化镁乙醚络合物(2.94g, 11.39mmol)和N,N-二异丙基乙胺(2.34mL, 13.40mmol)。将混合物在室温搅拌5min,然后逐滴加入3-氟苯甲酰氯(0.72mL, 5.93mmol)。将混合物在室温搅拌22h,然后用饱和 KH_2PO_4 水溶液、水和盐水洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩,以得到作为暗红色油的化合物148(1.96g, 定量收率),将其不经进一步纯化地使用。 $m/z=342(M+1)$ 。

[0981] 化合物149:将化合物148(716mg, 2.11mmol)、4-胍基喹啉盐酸盐(871mg, 4.47mmol)在EtOH(10mL)中的混合物,在Biotage微波中,在100°C加热2h,然后冷却至室温。将混合物浓缩。将残余物在EtOAc和饱和 NaH_2PO_4 水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用EtOAc洗脱)纯化,以得到作为黄色玻璃的化合物149(540mg, 55%)。 $m/z=465(M+1)$ 。

[0982] 化合物150:将145(534mg, 1.15mmol)在MeOH(20mL)中的溶液,用碳酸钾(318mg, 2.30mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌24h。在真空中除去溶剂,并将残余物在EtOAc和饱和 KH_2PO_4 水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用EtOAc洗脱)纯化,以得到作为黄色玻璃的化合物150(488mg, 91%收率)。 $m/z=465(M+1)$ 。

[0983] T104:在氮气下,将化合物150(487mg, 1.04mmol)在无水DMF(6mL)中的溶液冷却至0°C。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(164mg, 0.572mmol)在无水DMF(2mL)中的溶液。将混合物在0°C搅拌1h,然后加入无水吡啶(0.84mL, 10.39mmol)。将反应混合物在60°C加热4h,然后冷却至室温。将混合物用EtOAc稀释,并用饱和 KH_2PO_4 水溶液、水和盐水洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用EtOAc洗脱)纯化,以得到作为黄色固体的化合物T104(326mg, 68%收率)。 $m/z=463(M+1)$; 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 9.17(br s, 1H), 8.30(td, $J=0.9, 8.4$ Hz, 1H), 7.86(m, 1H), 7.62(m, 2H), 7.53(td, $J=1.3, 7.8$ Hz, 1H), 7.46(ddd, $J=1.7, 2.7, 10.2$ Hz, 1H), 7.39(dt, $J=5.9, 8.0$ Hz, 1H), 7.27(m, 1H), 7.06(ddt, $J=1.0, 2.6, 8.4$ Hz, 1H), 6.93(m, 1H), 2.99(m, 2H), 2.52(m, 1H), 2.34(t, $J=12.7$ Hz, 1H), 2.21(dd, $J=6.1, 14.1$ Hz, 1H), 1.85(m, 1H), 1.58(s, 3H), 1.33(d, $J=6.7$ Hz, 3H)。

[0984] 化合物152:在室温,向化合物3(500mg, 2.28mmol)和溴化镁乙醚络合物(1.47g, 5.70mmol)在 CH_2Cl_2 (20mL)中的搅拌混合物中,逐滴加入N,N-二异丙基乙胺(1.13mL, 6.49mmol)。将混合物在室温搅拌5min,然后逐滴加入化合物151(1.05g, 3.42mmol)在 CH_2Cl_2 (20mL)中的溶液。在室温搅拌23h以后,将反应混合物用饱和 KH_2PO_4 水溶液洗涤。将有机层分离。将水层用 CH_2Cl_2 萃取。将合并的有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用18%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到部分纯化的化合物152(412mg, 53%收率),其不经进一步纯化地用于下一步。 $m/z=342(M+1)$ 。

[0985] 化合物153:在可密封的微波瓶中,将化合物152(1.29g,3.78mmol)和(4-溴苯基)胍盐酸盐(1.69g,7.56mmol)在EtOH(15mL)中的混合物,用N₂冲洗。将瓶密封,并在Biotage微波合成仪中,在120℃加热10h。冷却至室温以后,将混合物浓缩。将残余物在饱和NaHCO₃水溶液(50mL)和EtOAc(50mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用25%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到部分纯化的产物,并通过柱色谱法(硅胶,用1/20/20EtOAc/CH₂Cl₂/己烷类洗脱)再次纯化,以得到作为黄褐色固体的化合物153(0.62g,33%收率)。m/z=492&494(M+1)。

[0986] 化合物154:将化合物153(0.62g,1.26mmol)和K₂CO₃(0.87g,6.29mmol)在MeOH(20mL)中的混合物,在室温,在N₂下搅拌16h,然后浓缩。将残余物在饱和KH₂PO₄水溶液(50mL)和EtOAc(50mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将产物与Et₂O一起研磨,过滤,并在真空下干燥,以得到作为灰白色固体的化合物154(0.35g,56%收率)。m/z=492&494(M+1)。

[0987] 化合物155:给厚壁玻璃容器,装入化合物154(200mg,0.406mmol)、磷酸三钾(258mg,1.21mmol)、四(三苯基-膦)钯(0)(23mg,0.020mmol)、5-氟吡啶-3-硼酸(85mg,0.60mmol)、1,4-二氧杂环己烷(2mL)和DMF(1mL)。将容器密封,并将反应混合物在90℃加热23h。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc稀释,并穿过Celite®柱过滤。将滤液用饱和KH₂PO₄水溶液和盐水洗涤。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用60%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄色玻璃的化合物155(77mg,37%收率)。m/z=509(M+1)。

[0988] T105:在氮气下,将化合物155(77mg,0.15mmol)在无水DMF(3mL)中的溶液冷却至0℃。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(23.7mg,0.083mmol)在无水DMF(1mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌1h,然后加入无水吡啶(0.12mL,1.48mmol)。将反应混合物在60℃加热4h,然后冷却至室温。将混合物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机相分离。将水层用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到部分纯化的产物,并通过柱色谱法(硅胶,用20%的EtOAc在CH₂Cl₂中的溶液洗脱)再次纯化,以得到作为橙色固体的化合物T105(39mg,51%收率)。m/z=507(M+1);¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ8.76(t,J=1.7Hz,1H),8.55(d,J=2.7Hz,1H),7.81(m,2H),7.67(m,6H),7.11(m,2H),2.96(m,1H),2.87(m,1H),2.57(qd,J=6.7,13.4Hz,1H),2.28(dt,J=2.0,12.7Hz,1H),2.17(dd,J=6.3,13.9Hz,1H),1.83(tdd,J=6.3,12.7,19.1Hz,1H),1.62(s,3H),1.34(d,J=6.7Hz,3H)。

[0989] 化合物156a:在可密封的微波瓶中,将化合物152(1.32g,3.87mmol)和(4-氰基苯基)胍盐酸盐(1.34g,7.90mmol)在EtOH(15mL)中的混合物,用N₂冲洗。将瓶密封,并在Biotage微波合成仪中,在120℃加热10h。将混合物冷却至室温,并浓缩。将残余物在饱和NaHCO₃水溶液(50mL)和EtOAc(50mL)之间分配。将有机萃取物用饱和NaCl水溶液(50mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用25%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物156a(0.98g,58%收率)。m/z=439(M+1)。

[0990] 化合物157a:将化合物156a(0.58g,1.32mmol)混合在50%的H₂SO₄水溶液(10mL)

中,并在130℃加热2h。将混合物冷却至0℃,用水(20mL)稀释,并用NaHCO₃(固体)中和至pH 5。将沉淀的固体通过过滤进行收集,并在真空下干燥,以得到化合物157a(0.59g,98%收率)。m/z=458(M+1)。

[0991] 化合物158a:将在CH₂Cl₂(10mL)中的化合物157a(0.25g,0.55mmol)冷却至0℃。加入草酰氯(0.35g,2.76mmol)和1滴DMF。将溶液在室温搅拌2h并浓缩,以得到酰基氯。将酰基氯溶解在CH₂Cl₂(5mL)中。在0℃,将溶液加入N-羟基乙脒(65mg,0.88mmol)和Et₃N(0.7g,6.93mmol)在CH₂Cl₂(10mL)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌16h,然后浓缩。将残余物用饱和NaHCO₃水溶液稀释,并用EtOAc萃取。将有机萃取物用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至100%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为固体的化合物158a(0.19g,68%收率)。m/z=514(M+1)。

[0992] 化合物159a:将在1,4-二氧杂环己烷(5mL)中的化合物158a(0.19g,0.37mmol),用丙基膦酸酐(50重量%在EtOAc中,0.5g,0.78mmol)处理。将混合物在90℃加热16h,然后冷却并浓缩。将残余物用NaHCO₃水溶液稀释,并用EtOAc萃取。将有机萃取物用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至35%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为固体的化合物159a(0.17g,92%收率)。m/z=496(M+1)。

[0993] 化合物160a:将在MeOH(10mL)中的化合物159a(0.17g,0.34mmol),用K₂CO₃(240mg,1.74mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后浓缩。将残余物通过加入饱和KH₂PO₄水溶液进行中和,并用EtOAc萃取。将有机萃取物用盐水洗滌,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至35%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为固体的化合物160a(90mg,53%收率)。m/z=496(M+1)。

[0994] T106:将化合物160a(90mg,0.18mmol)溶解于干燥DMF(2mL)中,并冷却至0℃。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(30mg,0.10mmol)在DMF(1mL)中的溶液。将反应物在0℃搅拌2h,然后加入吡啶(2mL,24.7mmol)。将混合物在60℃加热4h,然后浓缩。将残余物用水稀释,并用EtOAc萃取。将有机萃取物用盐水洗滌,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至35%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为灰白色固体的化合物T106(28mg,31%收率)。m/z=494(M+1);¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.36(m,2H),7.70(m,4H),7.51(s,1H),7.12(m,2H),2.95(dd,J=6.1,16.3Hz,1H),2.86(m,1H),2.56(m,1H),2.52(s,3H),2.26(dt,J=2.0,12.7Hz,1H),2.17(dd,J=6.6,14.0Hz,1H),1.83(tdd,J=6.5,12.8,19.2Hz,1H),1.63(s,3H),1.34(d,J=6.7Hz,3H)。

[0995] 化合物156b:在可密封的微波瓶中,将化合物133(1.17g,3.61mmol)和(4-氰基苯基)脒盐酸盐(1.22g,7.19mmol)在EtOH(10mL)中的混合物,用N₂冲洗。将瓶密封,并在Biotage微波合成仪中,在120℃加热10h。将混合物冷却至室温,并浓缩。将残余物在饱和NaHCO₃水溶液(50mL)和EtOAc(50mL)之间分配。将有机萃取物用饱和NaCl水溶液(50mL)洗滌,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用2%的MeOH在CHCl₃中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄色固体的化合物156b(1.24g,82%收率)。m/z=422(M+1)。

[0996] 化合物157b:将化合物156b(0.56g,1.33mmol)混合在50%的H₂SO₄水溶液(10mL)中,并在130℃加热2h。将混合物冷却至0℃,用水(20mL)稀释,并用NaHCO₃(固体)中和至pH 5。将沉淀的固体通过过滤进行收集,并在真空中干燥,以得到化合物157b(0.57g,97%收率)。m/z=441(M+1)。

[0997] 化合物158b:将在 CH_2Cl_2 (15mL) 中的化合物157a (0.31g, 0.70mmol) 冷却至 0°C 。加入草酰氯 (0.45g, 3.54mmol) 和1滴DMF。将溶液在室温搅拌2h并浓缩, 以得到酰基氯。将酰基氯溶解在 CH_2Cl_2 (5mL) 中。在 0°C , 将溶液加入N-羟基乙脒 (80mg, 1.08mmol) 和 Et_3N (0.85g, 8.42mmol) 在 CH_2Cl_2 (10mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌16h, 然后浓缩。将残余物用饱和 NaHCO_3 水溶液稀释, 并用EtOAc萃取。将有机萃取物用 MgSO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶, 用0%至100%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为固体的化合物158b (0.2g, 57%收率)。 $m/z = 497$ (M+1)。

[0998] 化合物159b:将在1,4-二氧杂环己烷 (5mL) 中的化合物158b (0.2g, 0.40mmol) 用丙基膦酸酐 (50重量%在EtOAc中, 515mg, 0.81mmol) 处理。将混合物在 90°C 加热16h, 然后冷却并浓缩。将残余物用 NaHCO_3 水溶液稀释, 并用EtOAc萃取。将有机萃取物用 MgSO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶, 用0%至100%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为固体的化合物159b (0.1g, 52%收率)。 $m/z = 479$ (M+1)。

[0999] 化合物160b:将在MeOH (10mL) 中的化合物159b (0.1g, 0.21mmol) 用 K_2CO_3 (145mg, 1.05mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌过夜, 然后浓缩。将残余物通过加入饱和 KH_2PO_4 水溶液进行中和, 并用EtOAc萃取。将有机萃取物用盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶, 用0%至100%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为固体的化合物160b (95mg, 95%收率)。 $m/z = 479$ (M+1)。

[1000] T107:将化合物160b (95mg, 0.20mmol) 溶解于干燥DMF (2mL) 中, 并冷却至 0°C 。加入溴 (35mg, 0.22mmol) 在 CH_2Cl_2 (1mL) 中的溶液。将反应物在 0°C 搅拌2h, 然后加入吡啶 (2mL, 24.7mmol)。将混合物在 60°C 加热4h, 然后浓缩。将残余物用水稀释, 并用EtOAc萃取。将有机萃取物用盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶, 用0%至100%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为白色固体的化合物T107 (68mg, 72%收率)。 $m/z = 477$ (M+1); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.96 (m, 1H), 8.60 (dd, $J = 1.7, 4.9\text{Hz}$, 1H), 8.38 (m, 2H), 8.06 (td, $J = 2.0, 7.9\text{Hz}$, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.36 (ddd, $J = 0.9, 4.8, 8.0\text{Hz}$, 1H), 3.00 (ddd, $J = 1.2, 6.2, 16.1\text{Hz}$, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.28 (dt, $J = 2.1, 12.7\text{Hz}$, 1H), 2.19 (dd, $J = 6.5, 13.9\text{Hz}$, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.34 (d, $J = 6.7\text{Hz}$, 3H)。

[1001] 化合物161:将化合物3 (1g, 4.56mmol) 溶解在 CH_2Cl_2 (75mL) 中。在室温, 加入溴化镁乙醚络合物 (3g, 11.62mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (2.5mL, 14.35mmol)。将混合物搅拌5min, 然后加入2-氯-2-氧代乙酸乙酯 (0.8g, 5.86mmol)。将反应混合物在室温搅拌2天, 然后用饱和 KH_2PO_4 水溶液 (75mL) 淬灭。将有机相分离。将水相用EtOAc萃取。将有机萃取物用水和盐水洗涤, 经 Mg_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶, 用0%至100%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为油的化合物161 (1.12g, 77%收率)。 $m/z = 320$ (M+1)。

[1002] 化合物162:将在EtOH (20mL) 中的化合物161 (1.12g, 3.53mmol) 和4-溴苯基胍盐酸盐 (1.1g, 4.96mmol), 在Biotage微波合成仪中, 在 120°C 加热90min。将反应混合物浓缩。将残余物在 NaHCO_3 水溶液和EtOAc之间分配。将有机萃取物用 MgSO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶, 用0%至35%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为油的化合物162 (0.85g, 52%收率)。 $m/z = 470\&472$ (M+1)。

[1003] 化合物163:将化合物162(1.2g, 2.55mmol)混合在50%的 H_2SO_4 水溶液(10mL)中,并在130℃加热2h。将混合物冷却至0℃,用水(10mL)稀释,并用 $NaHCO_3$ (固体)中和至pH 5。将沉淀的固体通过过滤进行收集,并在真空下干燥,以得到化合物163(0.92g, 82%收率)。m/z = 442&444 (M+1)。

[1004] 化合物164:将在 CH_2Cl_2 (15mL)中的化合物163(0.92g, 2.08mmol)冷却至0℃。加入草酰氯(1.3g, 10.23mmol)和3滴DMF。将溶液在室温搅拌3h并浓缩,以得到酰基氯。将酰基氯溶解在 CH_2Cl_2 (5mL)中。在0℃,将溶液加入N-羟基乙脒(230mg, 3.1mmol)和 Et_3N (1.5g, 14.85mmol)在 CH_2Cl_2 (15mL)中的溶液。将反应混合物在室温搅拌16h,然后浓缩。将残余物用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液稀释,并用EtOAc萃取。将有机萃取物用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至100%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为固体的化合物164(0.67g, 64%收率)。m/z = 498/500 (M+1)。

[1005] 化合物165:将在1,4-二氧杂环己烷(10mL)中的化合物164(0.67g, 1.34mmol)用丙基膦酸酐(50重量%在EtOAc中, 1.8g, 2.82mmol)处理。将混合物在90℃加热16h,然后冷却并浓缩。将残余物用 $NaHCO_3$ 水溶液稀释,并用EtOAc萃取。将有机萃取物用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至35%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为固体的化合物165(0.52g, 80%收率)。m/z = 480/482 (M+1)。

[1006] 化合物166:将在MeOH(15mL)中的化合物165(0.52g, 1.08mmol)用 K_2CO_3 (0.75g, 5.43mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后浓缩。将残余物通过加入饱和 KH_2PO_4 水溶液进行中和,并用EtOAc萃取。将有机萃取物用盐水洗滌,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至35%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为固体的化合物166(0.5g, 96%收率)。m/z = 480/482 (M+1)。

[1007] 化合物167a:将化合物166(250mg, 0.52mmol)溶解在1,4-二氧杂环己烷(3mL)和DMF(1mL)中。加入 K_3PO_4 (350mg, 1.65mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(50mg, 0.043mmol)和3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)哒嗪(175mg, 0.79mmol)。将混合物用 N_2 鼓泡10min,然后在90℃加热16h。冷却至室温以后,将反应混合物过滤,并将滤液浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至5%的MeOH在 $CHCl_3$ 中的溶液洗脱)纯化,以得到作为固体的化合物167a(40mg, 16%收率)。m/z = 494 (M+1)。

[1008] T108:将化合物167a(40mg, 0.081mmol)溶解于干燥DMF(2mL)中,并冷却至0℃。加入溴(15mg, 0.094mmol)在 CH_2Cl_2 (1mL)中的溶液。将反应物在0℃搅拌2h,然后加入吡啶(2mL, 24.7mmol)。将混合物在60℃加热4h,然后浓缩。将残余物用水稀释,并用EtOAc萃取。将有机萃取物用盐水洗滌,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至5%的MeOH在 $CHCl_3$ 中的溶液洗脱)纯化,以得到作为灰白色固体的化合物T108(18mg, 45%收率)。m/z = 492 (M+1); 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 9.38(d, J=2.3Hz, 1H), 7.91(m, 2H), 7.69(m, 2H), 7.60(d, J=2.3Hz, 1H), 7.52(s, 1H), 3.25(dd, J=5.9, 17.4Hz, 1H), 2.91(ddd, J=6.9, 11.8, 17.9Hz, 1H), 2.85(s, 3H), 2.58(m, 1H), 2.49(s, 3H), 2.26(m, 2H), 1.86(tdd, J=6.3, 12.9, 18.9Hz, 1H), 1.63(s, 3H), 1.35(d, J=6.7Hz, 3H)。

[1009] 化合物167b:将化合物166(250mg, 0.52mmol)溶解在1,4-二氧杂环己烷(2.7mL)和DMF(1.3mL)中。加入 K_3PO_4 (350mg, 1.65mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(50mg, 0.043mmol)和吡啶-3-基硼酸(115mg, 0.93mmol)。将混合物用 N_2 鼓泡10min,然后在90℃加热16h。冷却至室

温以后,将反应混合物过滤,并将滤液浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至100%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为固体的化合物167b(105mg,42%收率)。m/z=479(M+1)

[1010] T109:将化合物167b(105mg,0.22mmol)溶解于干燥DMF(2mL)中,并冷却至0℃。加入溴(38mg,0.24mmol)在CH₂Cl₂(1mL)中的溶液。将反应物在0℃搅拌2h,然后加入吡啶(2mL,24.7mmol)。将混合物在60℃加热4h,然后浓缩。将残余物用水稀释,并用EtOAc萃取。将有机萃取物用盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至100%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为灰白色固体的化合物T109(35mg,33%收率)。m/z=477(M+1);¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ8.94(dd,J=0.9,2.4Hz,1H),8.69(dd,J=1.6,4.8Hz,1H),7.97(ddd,J=1.6,2.4,7.9Hz,1H),7.83(m,2H),7.62(m,2H),7.57(s,1H),7.45(ddd,J=0.9,4.8,7.9Hz,1H),3.24(m,1H),2.91(ddd,J=6.9,11.8,17.9Hz,1H),2.57(qd,J=6.7,13.4Hz,1H),2.48(s,3H),2.28(dt,J=2.1,12.7Hz,1H),2.20(dd,J=7.2,13.9Hz,1H),1.85(tdd,J=6.2,12.7,18.8Hz,1H),1.62(s,3H),1.35(d,J=6.7Hz,3H)。

[1011] 化合物168:将化合物163(0.46g,1.04mmol)溶解在CH₂Cl₂(15mL)中,并冷却至0℃。加入草酰氯(0.66g,5.20mmol)和3滴DMF。将溶液在室温搅拌3h,然后浓缩以得到粗制的酰基氯。将粗制的酰基氯溶解在CH₂Cl₂(5mL)中,并在0℃,加入氨(30%在水中,625mg,11.03mmol)在THF(25mL)中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌16h,然后浓缩。将残余物用饱和NaHCO₃水溶液稀释,并用EtOAc萃取。将有机萃取物用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为固体的化合物168(0.46g,定量收率)。m/z=441&443(M+1)。

[1012] 化合物169:将化合物168(0.21g,0.48mmol)溶解在CH₂Cl₂(5mL)中。在室温,加入Et₃N(250mg,2.48mmol)和三氟乙酸酐(350mg,1.67mmol)。将混合物在室温搅拌16h,然后浓缩。将残余物用NaHCO₃水溶液稀释,并用EtOAc萃取。将有机萃取物用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至35%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为固体的化合物169(0.1g,50%收率)。m/z=423&425(M+1)。

[1013] 化合物170:将化合物169(0.82g,1.94mmol)溶解于EtOH(15mL)中。加入羟胺(50%在水中,0.4g,6.06mmol)。将反应混合物在50℃搅拌过夜,然后浓缩。将粗产物溶解在1,4-二氧杂环己烷(25mL)中。加入二甲基乙酰胺二甲基缩醛(1.2g,9.01mmol)。将反应混合物在60℃加热16h,然后浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为固体的化合物170(450mg,48%收率)。m/z=480/482(M+1)。

[1014] 化合物171:将在MeOH(10mL)中的化合物170(0.45g,0.93mmol)用K₂CO₃(0.65g,4.71mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后浓缩。将残余物通过加入饱和KH₂PO₄水溶液进行中和,并用EtOAc萃取。将有机萃取物用盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为固体的化合物171(330mg,73%收率)。m/z=480/482(M+1)。

[1015] 化合物172:将化合物171(330mg,0.68mmol)溶解在1,4-二氧杂环己烷(3.3mL)和DMF(1.7mL)中。加入K₃PO₄(350mg,1.65mmol)、Pd(dppf)Cl₂(50mg,0.068mmol)和3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)哒嗪(230mg,1.04mmol)。将混合物用N₂鼓泡10min,然后在90℃加热16h。冷却至室温以后,将反应混合物过滤。将滤液浓缩。将残余

物通过柱色谱法(硅胶,用0%至5%的MeOH在CHCl₃中的溶液洗脱)纯化,以得到作为泡沫的化合物172(135mg,40%收率)。m/z=494(M+1)。

[1016] T110:将化合物172(135mg,0.27mmol)溶解于干燥DMF(2mL)中,并冷却至0℃。加入溴(45mg,0.28mmol)在CH₂Cl₂(1mL)中的溶液。将反应物在0℃搅拌2h,然后加入吡啶(2mL,24.7mmol)。将混合物在60℃加热4h,然后浓缩。将残余物用水稀释,并用EtOAc萃取。将有机萃取物用盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至5%的MeOH在CHCl₃中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄褐色固体的化合物T110(45mg,33%收率)。m/z=492(M+1);¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ9.38(d,J=2.3Hz,1H),7.88(m,2H),7.69(m,2H),7.60(d,J=2.3Hz,1H),7.55(s,1H),3.17(dd,J=6.0,17.3Hz,1H),2.86(m,1H),2.85(s,3H),2.66(s,3H),2.57(qd,J=6.7,13.2Hz,1H),2.27(m,1H),2.19(dd,J=6.9,13.8Hz,1H),1.86(tdd,J=6.0,12.8,19.6Hz,1H),1.63(s,3H),1.34(d,J=6.7Hz,3H)。

[1017] 化合物173:将化合物64(2.841g,10.67mmol)溶解在CH₂Cl₂(140mL)中,并冷却至-78℃。用臭氧在反应混合物中鼓泡,直到化合物64完全耗尽。用氧在反应物中鼓泡10min,然后加入二甲基硫(3.92mL,53.33mmol)。除去冷浴,并将混合物在环境温度搅拌15h。将混合物浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至40%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色固体的173(2.32g,86%收率)。m/z=253(M+1)。

[1018] 化合物174:将化合物173(1.52g,6.03mmol)、5-氨基-2-甲基-2H-四唑(0.76g,7.67mmol)和对甲苯磺酸一水合物(0.11g,0.58mmol)在苯(50mL)中的溶液,在N₂下,用Dean-Stark设备回流过夜。冷却至室温以后,将混合物用EtOAc稀释,并依次用饱和NaHCO₃水溶液、饱和KH₂PO₄水溶液和盐水洗涤。将有机萃取物用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用30%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为灰白色固体的化合物174(1.15g,57%收率)。m/z=334(M+1)。

[1019] 化合物175:将化合物174(1.54g,4.62mmol)溶解在EtOH(50mL)中。加入乙酸铵(2.7g,35.03mmol)和苯甲醛(0.70mL,6.89mmol)。将反应混合物,在N₂下,在80℃加热24h。加入额外量的苯甲醛(0.70mL,6.89mmol)。将混合物在80℃再加热48h。冷却至室温以后,将反应混合物浓缩。将残余物在10%的NH₄OH水溶液(100mL)和CHCl₃(100mL)之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物175(1.40g,72%收率)。m/z=421(M+1)。

[1020] 化合物176:将化合物175(1.40g,3.34mmol)和3N的HCl水溶液(12mL,36mmol)在MeOH(25mL)中的溶液,在室温,在N₂下搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物冷却,并用10%的NH₄OH水溶液碱化至pH 9~10。将混合物用CHCl₃(2×50mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为浅黄色固体的化合物176(1.38g,定量收率),并不经纯化地用于下一步。m/z=377(M+1)。

[1021] 化合物177:在室温,在N₂下,向化合物176(1.38g,≤3.34mmol)和甲酸乙酯(26mL,319mmol)在苯(25mL)中的搅拌溶液,加入甲醇钠(30重量%在MeOH中,3.1mL,16.5mmol)。将混合物在室温搅拌16h,然后浓缩。将残余物在饱和KH₂PO₄水溶液(100mL)和EtOAc(100mL)之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄色油的化合物177(1.51g,定量收率),并不经纯化地用于下一反应中。m/z=405(M+1)。

[1022] 化合物178:将化合物177 (1.51g, ≤ 3.34 mmol)、乙酸 (1.9mL, 33.2mmol) 和盐酸羟胺 (0.35g, 5.04mmol) 在EtOH (50mL) 中的搅拌溶液, 在60°C, 在N₂下搅拌4h, 然后在室温搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物冷却, 并用饱和NaHCO₃水溶液 (100mL) 碱化。将混合物用CHCl₃ (100mL) 萃取。将有机萃取物用盐水洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为黄色固体的化合物178 (1.46g, 定量收率), 并不经纯化地用于下一反应中。 $m/z = 402$ (M+1)。

[1023] 化合物179:在室温, 在N₂下, 向化合物178 (1.46g, ≤ 3.34 mmol) 在MeOH (50mL) 中的搅拌溶液中, 加入甲醇钠 (30重量%在MeOH中, 3.1mL, 16.5mmol)。将混合物在室温搅拌过夜, 然后浓缩。将残余物在饱和KH₂PO₄水溶液 (100mL) 和CHCl₃ (100mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用100%EtOAc洗脱) 纯化, 以得到作为浅黄色固体的化合物179 (1.08g, 81%收率)。 $m/z = 402$ (M+1)。

[1024] T111:在0°C, 在N₂下, 向化合物179 (1.08g, 2.69mmol) 在DMF (10mL) 中的搅拌溶液中, 逐滴加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (0.38g, 1.33mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液。将混合物在0°C搅拌30min, 然后加入吡啶 (2.2mL, 27.2mmol)。将混合物在60°C加热4h, 然后浓缩。将残余物在饱和NaHCO₃水溶液 (50mL) 和CHCl₃ (50mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为浅黄色固体的化合物T111 (0.45g, 42%收率)。 $m/z = 400$ (M+1); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.63 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.34 (m, 3H), 4.36 (s, 3H), 2.62 (m, 3H), 2.15 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.31 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[1025] 化合物180:将化合物173的混合物 (2.4g, 9.51mmol) 溶解在苯 (125mL) 中。加入苯胺 (1.1g, 11.81mmol) 和对甲苯磺酸一水合物 (300mg, 1.58mmol)。将反应混合物回流2天, 然后冷却至室温。将反应混合物过滤, 并将滤液浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用0%至35%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为油的化合物180 (2.35g, 75%收率)。 $m/z = 328$ (M+1)。

[1026] 化合物181:将化合物180 (2.35g, 7.18mmol) 溶解在EtOH (15mL) 中。加入甲醛 (37重量%在水中, 3g, 36.99mmol) 和乙酸铵 (5.5g, 71.38mmol)。将反应混合物在室温搅拌2天, 然后浓缩。将残余物用EtOAc稀释, 并用NaHCO₃水溶液洗涤。将有机萃取物用MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用0%至10%的MeOH在EtOAc中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为油的化合物181 (2.3g, 95%收率)。 $m/z = 339$ (M+1)。

[1027] 化合物182:将化合物181 (1.94g, 5.75mmol) 溶解在无水MeCN (10mL) 中, 并将溶液冷却至0°C。加入N-溴琥珀酰亚胺 (1.2g, 6.74mmol)。将反应混合物在0°C搅拌1h, 并在室温搅拌16h。将反应混合物浓缩, 并将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用0%至35%的EtOAc在己烷中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为灰白色固体的化合物182 (1.7g, 71%收率)。 $m/z = 417/419$ (M+1)。

[1028] 化合物183:将化合物182 (730mg, 1.75mmol)、吡啶-4-基硼酸 (430mg, 3.50mmol)、K₂CO₃ (730mg, 5.29mmol) 和Pd (dppf) Cl₂ (130mg, 0.18mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (8mL) 和DMF (2mL) 中的混合物, 用N₂鼓泡10min。将反应混合物在100°C搅拌16h, 然后冷却至室温。将反应混合物过滤, 并将滤液浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用0%至10%的MeOH在EtOAc中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为固体的化合物183 (560mg, 77%收率)。 $m/z = 416$ (M+1)。

[1029] 化合物184:将化合物183(560mg, 1.35mmol)溶解在THF(10mL)中,并加入3N的HCl水溶液(5mL, 15mmol)。将混合物在室温搅拌过夜,然后浓缩。将残余物用饱和NaHCO₃水溶液中和,并将混合物用EtOAc萃取。将有机萃取物用水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为固体的化合物184(500mg, 定量收率)。m/z=372(M+1)。

[1030] 化合物185:将化合物184(500mg, 1.35mmol)在甲酸乙酯(15mL, 186.5mmol)中的混合物,用甲醇钠(30重量%在MeOH中, 950mg, 5.28mmol)处理。将混合物在室温搅拌过夜,然后用KH₂PO₄水溶液中和。将混合物用EtOAc萃取。将有机萃取物用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为固体的化合物185(525mg, 98%收率)。m/z=400(M+1)。

[1031] 化合物186:将化合物185(525mg, 1.32mmol)溶解在EtOH(10mL)中。加入盐酸羟胺(190mg, 2.73mmol)。将反应混合物在50℃搅拌过夜,冷却至室温,并浓缩。将残余物用EtOAc稀释,并用NaHCO₃水溶液洗涤。将有机萃取物用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到化合物186(485mg, 93%收率)。m/z=397(M+1)。

[1032] 化合物187:将化合物186(485mg, 1.22mmol)溶解在THF(5mL)中,并用甲醇钠(30重量%在MeOH中, 1g, 5.55mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后通过加入饱和KH₂PO₄水溶液进行中和。将混合物用EtOAc萃取。将有机萃取物用盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为油的化合物187(400mg, 82%收率)。m/z=397(M+1)。

[1033] T112:将化合物187(400mg, 1.01mmol)溶解于干燥DMF(4mL)中,并冷却至0℃。加入溴(180mg, 1.13mmol)在CH₂Cl₂(1mL)中的溶液。将反应物在0℃搅拌2h,然后加入吡啶(2mL, 24.7mmol)。将混合物在50℃加热16h,然后浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至5%的MeOH在EtOAc中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物T112(95mg, 24%收率)。m/z=395(M+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.64(s, 1H), 8.46(m, 2H), 7.51(m, 3H), 7.22(m, 4H), 2.59(td, J=6.7, 13.4Hz, 1H), 2.50(m, 2H), 2.13(m, 2H), 1.82(m, 1H), 1.52(s, 3H), 1.30(d, J=6.8Hz, 3H)。

[1034] 化合物188:将化合物182(530mg, 1.27mmol)、1-环己烯-1-基-硼酸频哪醇酯(400mg, 1.92mmol)、K₂CO₃(525mg, 3.80mmol)和Pd(dppf)Cl₂(95mg, 0.13mmol)在1,4-二氧杂环己烷(8mL)和DMF(2mL)中的混合物,用N₂鼓泡10min。将反应混合物在100℃搅拌16h,然后冷却至室温。将反应混合物过滤,并将滤液浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至30%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为油的化合物188(300mg, 57%收率)。m/z=419(M+1)。

[1035] 化合物189:将化合物188(300mg, 0.72mmol)溶解在THF(4mL)中,并加入3N的HCl水溶液(2mL, 6mmol)。将混合物在室温搅拌过夜,然后浓缩。将残余物用饱和NaHCO₃水溶液中和,并将混合物用EtOAc萃取。将有机萃取物用水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为固体的化合物189(260mg, 97%收率)。m/z=375(M+1)。

[1036] 化合物190:将化合物189(260mg, 0.69mmol)和10%Pd/C(35mg)在EtOAc(15mL)中的混合物,在氢气球下,在室温,氢化16h。将反应混合物穿过Celite®柱过滤。将滤液浓缩,以得到化合物190(230mg, 88%收率)。m/z=377(M+1)。

[1037] 化合物191:将化合物190(230mg, 0.61mmol)在甲酸乙酯(15mL, 186.5mmol)中的混合物,用甲醇钠(30重量%在MeOH中, 500mg, 2.78mmol)处理。将混合物在室温搅拌过夜,然后用KH₂PO₄水溶液中和。将混合物用EtOAc萃取。将有机萃取物用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,

以得到作为固体的化合物191 (220mg, 89% 收率)。 $m/z = 405 (M+1)$ 。

[1038] 化合物192: 将化合物191 (220mg, 0.54mmol) 溶解在EtOH (10mL) 中。加入盐酸羟胺 (80mg, 1.15mmol)。将反应混合物在50℃搅拌过夜, 冷却至室温, 并浓缩。将残余物用EtOAc稀释, 并用NaHCO₃水溶液洗涤。将有机萃取物用MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为固体的化合物192 (200mg, 92% 收率)。 $m/z = 402 (M+1)$ 。

[1039] 化合物193: 将化合物192 (200mg, 0.50mmol) 溶解在THF (5mL) 中, 并用甲醇钠 (30重量% 在MeOH中, 360mg, 2.00mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌过夜, 然后通过加入饱和KH₂PO₄水溶液进行中和。将混合物用EtOAc萃取。将有机萃取物用盐水洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为固体的化合物193 (195mg, 97% 收率)。 $m/z = 402 (M+1)$ 。

[1040] T113: 将化合物193 (195mg, 0.48mmol) 溶解于干燥DMF (2mL) 中, 并冷却至0℃。加入溴 (86mg, 0.54mmol) 在CH₂Cl₂ (1mL) 中的溶液。将反应物在0℃搅拌2h, 然后加入吡啶 (2mL, 24.7mmol)。将混合物在50℃加热16h, 然后浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用0% 至30% 的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为固体的化合物T113 (40mg, 21% 收率)。 $m/z = 400 (M+1)$; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.63 (s, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.20 (m, 2H), 2.54 (qd, J = 6.8, 13.5Hz, 1H), 2.44 (tt, J = 3.6, 11.5Hz, 1H), 2.36 (dd, J = 6.4, 11.0Hz, 1H), 2.29 (ddd, J = 1.5, 6.4, 16.4Hz, 1H), 2.09 (dt, J = 2.2, 12.8Hz, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.69 (m, 7H), 1.45 (s, 3H), 1.27 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.25 (m, 4H)。

[1041] 化合物195a: 将化合物194 (400mg, 1.23mmol)、4-氯苯基肼 (347mg, 2.43mmol) 和冰醋酸 (2滴) 在EtOH (20mL) 中的溶液, 在80℃加热43h。将反应混合物浓缩, 并将残余物在EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用3% 的EtOAc在CH₂Cl₂中的溶液洗脱) 纯化。将得到的产物溶解在CH₂Cl₂ (10mL) 中, 并用氧化锰 (IV) (88%, 940mg, 9.52mmol) 处理。将反应混合物, 在氮气下, 在室温搅拌15h, 并穿过 Celite® 柱过滤。将滤液浓缩, 以得到作为棕色玻璃的化合物195a (108mg, 20% 收率), 并不经进一步纯化地使用。 $m/z = 449 (M+1)$ 。

[1042] 化合物196a: 将化合物195a (107mg, 0.238mmol) 在THF (10mL) 中的溶液, 用3.0N的HCl水溶液 (0.79mL, 2.37mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌17h, 然后在50℃加热5h。冷却至室温以后, 将混合物浓缩。将残余物用饱和NaHCO₃水溶液中和, 并用EtOAc萃取。将有机萃取物用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为橙色玻璃的化合物196a (94mg, 98% 收率), 并不经进一步纯化地使用。 $m/z = 405 (M+1)$ 。

[1043] 化合物197a: 将化合物196a (93mg, 0.230mmol) 在甲酸乙酯 (5mL, 62mmol) 中的混合物冷却至0℃, 并用甲醇钠 (5.4M 在MeOH中, 0.42mL, 2.27mmol) 逐滴处理。将反应混合物在室温搅拌2h, 然后冷却至0℃。将混合物用6.0N的HCl水溶液 (0.43mL, 2.58mmol) 处理, 以调节pH至约2。加入EtOH (15mL) 和盐酸羟胺 (24mg, 0.345mmol)。将反应混合物在55℃加热5.5h, 然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液之间分配。将有机层分离。将水层用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为橙色玻璃的化合物197a (129mg, 定量收率), 并不经进一步纯化地使用。 $m/z = 430 (M+1)$ 。

[1044] 化合物198a: 将化合物197a (98mg, 0.228mmol) 和碳酸钾 (83mg, 0.60mmol) 在MeOH (10mL) 中的混合物, 在室温搅拌24h。将反应混合物浓缩, 并将残余物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱

色谱法(硅胶,用30%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄色玻璃的化合物198a(29mg,30%收率)。m/z=430(M+1)。

[1045] T114:将化合物198a(29mg,0.067mmol)在无水DMF(2mL)中的溶液,在氮气下,冷却至0℃。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(10.6mg,0.037mmol)在无水DMF(1mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌50min,然后加入无水吡啶(0.054mL,0.67mmol)。将混合物在60℃加热4h,然后冷却至室温。将混合物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机层分离。将水层用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用20%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄色固体的化合物T114(25mg,86%收率)。m/z=428(M+1);¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ8.56(s,1H),7.35(m,3H),7.28(m,2H),7.17(m,4H),2.77(ddd,J=1.3,6.5,16.4Hz,1H),2.62(m,2H),2.18(m,1H),2.07(dd,J=7.0,13.9Hz,1H),1.79(m,1H),1.54(s,3H),1.32(d,J=6.7Hz,3H)。

[1046] 化合物195b:将化合物194(200mg,0.612mmol)、苯基肼(0.12mL,1.22mmol)和冰醋酸(2滴)在EtOH(3mL)中的溶液,在Biotage微波合成仪中,在150℃加热2h。将反应混合物浓缩,并将残余物通过柱色谱法(硅胶,用10%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化。将得到的产物溶解在CH₂Cl₂(10mL)中,并用氧化锰(IV)(88%,471mg,4.77mmol)处理。将反应混合物,在氮气下,在室温搅拌40h,然后穿过Celite®柱过滤。将滤液浓缩,并将残余物通过柱色谱法(硅胶,用30%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为灰白色固体的化合物195b(85mg,34%收率)。m/z=415(M+1)。

[1047] 化合物196b:将化合物195b(85mg,0.205mmol)在THF(10mL)中的溶液,用3.0N的HCl水溶液(0.68mL,2.05mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌20h,然后在50℃加热5h。冷却至室温以后,将混合物浓缩。将残余物用饱和NaHCO₃水溶液中和,并用EtOAc萃取。将有机萃取物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄色玻璃的化合物196b(76mg,定量收率),并不经进一步纯化地使用。m/z=371(M+1)。

[1048] 化合物197b:将化合物196b(76mg,0.205mmol)在甲酸乙酯(10mL,124mmol)中的混合物冷却至0℃,并用甲醇钠(5.4M在MeOH中,0.38mL,2.05mmol)逐滴处理。将反应混合物在室温搅拌2h,然后冷却至0℃。将混合物用6.0N的HCl水溶液(0.38mL,2.28mmol)处理,以调节pH至约2。加入EtOH(13mL)和盐酸羟胺(21mg,0.302mmol)。将反应混合物在55℃加热4h,然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液之间分配。将有机层分离。将水层用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄色玻璃的化合物197b(81mg,定量收率),将其不经进一步纯化地使用。m/z=396(M+1)。

[1049] 化合物198b:将化合物197b(81mg,0.205mmol)和碳酸钾(57mg,0.41mmol)在MeOH(10mL)中的混合物,在室温搅拌40h。将反应混合物浓缩,并将残余物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用30%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄色玻璃的化合物198b(58mg,72%收率)。m/z=396(M+1)。

[1050] T115:将化合物198b(58mg,0.146mmol)在无水DMF(2mL)中的溶液,在氮气下冷却至0℃。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(23mg,0.080mmol)在无水DMF(1mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌45min,然后加入无水吡啶(0.12mL,1.48mmol)。将混合物在60℃加热4h,然后冷却至室温。将混合物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机层分离。将水

层用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用20%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄色固体的化合物T115(44mg,76%收率)。m/z=394(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.60(s,1H),7.29(m,8H),7.16(m,2H),2.78(ddd,J=1.5,6.6,16.5Hz,1H),2.64(m,2H),2.20(dt,J=2.3,12.8Hz,1H),2.08(dd,J=6.3,13.1Hz,1H),1.80(m,1H),1.55(s,3H),1.33(d,J=6.7Hz,3H)。

[1051] 化合物199:将化合物4(100mg,0.309mmol)在EtOH(10mL)中的溶液,用无水肼(0.065mL,2.07mmol)处理。将反应混合物在60℃加热35min,然后浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用EtOAc洗脱)纯化,以得到作为澄清玻璃的化合物199(定量收率)。m/z=320(M+1)。

[1052] 化合物200a:向化合物199(58mg,0.181mmol)在 CH_2Cl_2 (10mL)中的溶液中,加入3Å分子筛(250mg)、4-甲氧基苯基硼酸(55mg,0.362mmol)、乙酸铜(II)(49mg,0.271mmol)和无水吡啶(0.022mL,0.271mmol)。将反应混合物在室温搅拌3h,然后浓缩。将残余物用EtOAc稀释,并用10%氢氧化铵水溶液和盐水洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用40%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为澄清玻璃的化合物200a(66mg,86%收率)。m/z=426(M+1)。

[1053] 化合物201a:将化合物200a(63mg,0.148mmol)和碳酸钾(41mg,0.296mmol)在MeOH(4mL)和丙酮(1mL)中的混合物,在室温搅拌24h。将反应混合物浓缩,并将残余物在EtOAc和饱和 KH_2PO_4 水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用40%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄色玻璃的化合物201a(49mg,78%收率)。m/z=426(M+1)。

[1054] T116:将化合物201a(48mg,0.112mmol)在无水的DMF(2mL)中的溶液,在氮气下冷却至0℃。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(17.6mg,0.061mmol)在无水的DMF(1mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌2h,然后加入无水吡啶(0.09mL,1.11mmol)。将混合物在60℃加热4h,然后冷却至室温。将混合物在EtOAc和饱和 KH_2PO_4 水溶液之间分配。将有机层分离。将水层用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用30%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄色固体的化合物T116(30mg,63%收率)。m/z=424(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.59(s,1H),7.31(m,3H),7.15(m,4H),6.83(m,2H),3.80(s,3H),2.77(m,1H),2.63(m,2H),2.19(dt,J=2.3,12.8Hz,1H),2.06(m,1H),1.79(m,1H),1.54(s,3H),1.32(d,J=6.7Hz,3H)。

[1055] 化合物200b:向化合物199(100mg,0.313mmol)在 CH_2Cl_2 (15mL)中的溶液中,加入3Å分子筛(500mg)、3,4-二氯苯基硼酸(119mg,0.623mmol)、乙酸铜(II)(85mg,0.47mmol)和无水吡啶(0.037mL,0.46mmol)。将反应混合物在室温搅拌21h,然后浓缩。将残余物用EtOAc稀释,并用10%氢氧化铵水溶液和盐水洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用20%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为澄清玻璃的化合物200b(116mg,80%收率)。m/z=464(M+1)。

[1056] 化合物201b:将化合物200b(110mg,0.236mmol)和碳酸钾(65mg,0.47mmol)在MeOH(10mL)中的混合物,在室温搅拌41h。将反应混合物浓缩,并将残余物在EtOAc和饱和 KH_2PO_4 水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱

色谱法(硅胶,用30%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为澄清玻璃的化合物201b(93mg,85%收率)。m/z=464(M+1)。

[1057] T117:将化合物201b(91mg,0.195mmol)在无水DMF(3mL)中的溶液,在氮气下冷却至0℃。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(30.6mg,0.107mmol)在无水DMF(1mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌1h,然后加入无水吡啶(0.16mL,1.98mmol)。将混合物在60℃加热4h,然后冷却至室温。将混合物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机层分离。将水层用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用20%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色固体的化合物T117(71mg,78%收率)。m/z=462(M+1);¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.54(s,1H),7.49(d,J=2.4Hz,1H),7.38(m,3H),7.32(d,J=8.7Hz,1H),7.17(m,2H),6.97(dd,J=2.5,8.7Hz,1H),2.76(ddd,J=1.4,6.7,16.6Hz,1H),2.62(m,2H),2.17(dt,J=2.3,12.8Hz,1H),2.07(m,1H),1.79(m,1H),1.54(s,3H),1.32(d,J=6.7Hz,3H)。

[1058] 化合物200c:向化合物199(117mg,0.366mmol)在CH₂Cl₂(15mL)中的溶液中,加入3Å分子筛(500mg)、4-甲基苯基硼酸(99mg,0.732mmol)、乙酸铜(II)(100mg,0.549mmol)和无水吡啶(0.044mL,0.544mmol)。将反应混合物在室温搅拌21h,然后浓缩。将残余物用EtOAc稀释,并用10%氢氧化铵水溶液和盐水洗。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用20%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为澄清玻璃的化合物200c(112mg,75%收率)。m/z=410(M+1)。

[1059] 化合物201c:将化合物200c(108mg,0.263mmol)和碳酸钾(72mg,0.52mmol)在MeOH(10mL)中的混合物,在室温搅拌41h。将反应混合物浓缩,并将残余物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用30%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为澄清玻璃的化合物201c(87mg,81%收率)。m/z=410(M+1)。

[1060] T118:将化合物201c(85mg,0.207mmol)在无水DMF(3mL)中的溶液,在氮气下冷却至0℃。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(32.5mg,0.113mmol)在无水DMF(1mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌1h,然后加入无水吡啶(0.17mL,2.10mmol)。将混合物在60℃加热4h,然后冷却至室温。将混合物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机层分离。将水层用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用20%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色固体的化合物T118(66mg,78%收率)。m/z=408(M+1);¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.60(s,1H),7.32(m,4H),7.13(m,5H),2.77(ddd,J=1.5,6.6,16.5Hz,1H),2.63(m,2H),2.34(s,3H),2.19(dt,J=2.3,12.8Hz,1H),2.07(m,1H),1.79(m,1H),1.55(s,3H),1.32(d,J=6.7Hz,3H)。

[1061] 化合物202:在氮气下,将2-环丁基乙酸(367mg,3.22mmol)和五氟苯酚(652mg,3.54mmol)溶解在1,4-二氧杂环己烷(15mL)中。加入N,N'-二环己基碳二亚胺(730mg,3.54mmol)。将反应混合物在室温搅拌14h。将沉淀的脲通过过滤除去。将滤液浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用20%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为澄清油的化合物202(948mg,定量收率)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ2.74-2.87(m,3H),2.20(m,2H),1.70-2.00(m,4H)。

[1062] 化合物203:在室温,向化合物3(226mg,1.03mmol)和溴化镁乙醚络合物(665mg,

2.57mmol) 在 CH_2Cl_2 (20mL) 中的搅拌混合物中, 逐滴加入 N,N -二异丙基乙胺 (0.51mL, 2.93mmol)。将混合物在室温搅拌2min, 然后逐滴加入化合物202 (433mg, 1.54mmol) 在 CH_2Cl_2 (5mL) 中的溶液。在室温搅拌26h以后, 将反应混合物用饱和 KH_2PO_4 水溶液洗涤。将有机层分离。将水层用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶, 用10%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为澄清玻璃的部分纯化的化合物203 (99mg, 30%收率)。 $m/z=316$ (M+1)。

[1063] 化合物204: 将化合物203 (98mg, 0.31mmol) 在EtOH (5mL) 中的溶液, 用胍一水合物 (0.038mL, 0.78mmol) 处理。将反应混合物在60°C加热21h, 然后冷却至室温。在真空中除去溶剂, 并将残余物通过柱色谱法(硅胶, 用30%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱, 然后用5%的MeOH在EtOAc中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为澄清玻璃的化合物204 (47mg, 49%收率)。 $m/z=312$ (M+1)。

[1064] 化合物205: 向化合物204 (44mg, 0.14mmol) 在 CH_2Cl_2 (10mL) 中的溶液中, 加入3Å分子筛 (190mg)、4-联苯硼酸 (56mg, 0.28mmol)、乙酸铜 (II) (38mg, 0.21mmol) 和吡啶 (0.017mL, 0.21mmol)。将反应混合物在室温搅拌32h。将混合物用饱和 KH_2PO_4 水溶液洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶, 用30%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为澄清玻璃的化合物205 (42mg, 64%收率)。 $m/z=464$ (M+1)。

[1065] 化合物206: 将化合物205 (39mg, 0.084mmol) 和碳酸钾 (23mg, 0.17mmol) 在MeOH (5mL) 中的混合物, 在室温搅拌17h, 在50°C加热8h, 且在室温再搅拌23h。将反应混合物浓缩, 并将残余物在EtOAc和饱和 KH_2PO_4 水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为澄清玻璃的化合物206 (35mg, 90%收率)。 $m/z=464$ (M+1)。

[1066] T119: 将化合物206 (34mg, 0.073mmol) 在无水DMF (3mL) 中的溶液, 在氮气下冷却至0°C。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (11.5mg, 0.0402mmol) 在无水DMF (1mL) 中的溶液。将混合物在0°C搅拌1h, 然后加入无水吡啶 (0.059mL, 0.73mmol)。将混合物在60°C加热4h, 然后冷却至室温。将混合物在EtOAc和饱和 KH_2PO_4 水溶液之间分配。将有机层分离。将水层用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶, 用30%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为黄色固体的化合物T119 (29mg, 86%收率)。 $m/z=462$ (M+1); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.54 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.47 (m, 4H), 7.40 (m, 1H), 2.75 (m, 3H), 2.58 (tt, $J=6.6, 13.3\text{Hz}$, 1H), 2.44 (pent, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.75 (m, 3H), 1.55 (m, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.32 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。

[1067] 化合物207: 将化合物40 (120mg, 0.368mmol) 在EtOH (5mL) 中的溶液, 用胍一水合物 (0.045mL, 0.93mmol) 处理。将反应混合物在60°C加热15h, 然后冷却至室温。在真空中除去溶剂, 并将残余物通过柱色谱法(硅胶, 用EtOAc洗脱) 纯化, 以得到作为白色固体的化合物207 (127mg, 定量收率)。 $m/z=322$ (M+1)。

[1068] 化合物208a: 向化合物207 (125mg, 0.388mmol) 在 CH_2Cl_2 (15mL) 中的溶液中, 加入3Å分子筛 (500mg)、4-联苯硼酸 (153mg, 0.773mmol)、乙酸铜 (II) (106mg, 0.584mmol) 和吡啶 (0.047mL, 0.58mmol)。将反应混合物在室温搅拌23h, 然后浓缩。将残余物在EtOAc和10%的 NH_4OH 水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物

通过柱色谱法(硅胶,用30%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色玻璃的化合物208a(88mg,48%收率)。m/z=474(M+1)。

[1069] 化合物209a:将化合物208a(85mg,0.179mmol)和碳酸钾(49mg,0.36mmol)在MeOH(10mL)中的混合物,在室温搅拌23h。将反应混合物浓缩,并将残余物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用40%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色固体的化合物209a(77mg,91%收率)。m/z=474(M+1)。

[1070] T120:将化合物209a(76mg,0.16mmol)在无水DMF(3mL)中的溶液,在氮气下冷却至0℃。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(25mg,0.087mmol)在无水DMF(1mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌1h,然后加入无水吡啶(0.13mL,1.61mmol)。将混合物在60℃加热4h,然后冷却至室温。将混合物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机层分离。将水层用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为灰白色固体的化合物T120(59mg,78%收率)。m/z=472(M+1);¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ9.24(d,J=1.4Hz,1H),8.63(d,J=5.3Hz,1H),8.57(s,1H),7.63(m,4H),7.47(m,2H),7.38(m,3H),7.00(dd,J=1.4,5.3Hz,1H),3.11(m,1H),2.83(ddd,J=7.1,11.6,17.9Hz,1H),2.61(qd,J=6.7,13.4Hz,1H),2.18(m,2H),1.84(m,1H),1.55(s,3H),1.34(d,J=6.8Hz,3H)。

[1071] 化合物208b:向化合物207(400mg,1.24mmol)在CH₂Cl₂(40mL)中的溶液中,加入3Å分子筛(1.72g)、3-联苯硼酸(493mg、2.49mmol)、乙酸铜(II)(338mg,1.86mmol)和吡啶(0.15mL,1.86mmol)。将反应混合物,在室温,向空气敞开的情况下搅拌23h,然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用EtOAc洗脱)纯化,以得到作为白色玻璃的化合物208b(165mg,28%收率)。m/z=474(M+1)。

[1072] 化合物209b:将化合物208b(162mg,0.342mmol)在MeOH(10mL)中的混合物,用碳酸钾(95mg,0.688mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌19h,然后在50℃加热1.5h。将反应混合物浓缩,并将残余物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用60%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色固体的化合物209b(119mg,73%收率)。m/z=474(M+1)。

[1073] T121:将化合物209b(118mg,0.249mmol)在无水DMF(3mL)中的溶液,在氮气下冷却至0℃。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(39mg,0.136mmol)在无水DMF(1mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌1h,然后加入无水吡啶(0.20mL,2.47mmol)。将混合物在60℃加热4h,然后冷却至室温。将混合物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机层分离。将水层用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用MTBE洗脱)纯化,以得到作为黄色固体的化合物T121(66mg,56%收率)。m/z=472(M+1);¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ9.23(d,J=1.5Hz,1H),8.61(d,J=5.3Hz,1H),8.58(s,1H),7.63(ddd,J=1.1,1.8,7.8Hz,1H),7.48(m,7H),7.22(ddd,J=1.1,2.2,7.9Hz,1H),6.97(dd,J=1.5,5.4Hz,1H),3.13(dd,J=6.3,17.4Hz,1H),2.83(ddd,J=7.2,11.6,17.9Hz,1H),2.61(qd,J=6.7,13.4Hz,1H),2.18(m,2H),1.85(m,1H),1.55(s,3H),1.34(d,J=6.7Hz,3H)。

[1074] 化合物210:将化合物152(412mg, 1.21mmol)在EtOH(20mL)中的溶液,用胍一水合物(0.15mL, 3.09mmol)处理。将反应混合物在60℃加热6h,然后冷却至室温。在真空中除去溶剂,并将残余物通过柱色谱法(硅胶,用60%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为澄清玻璃的化合物210(211mg, 52%收率)。m/z=338(M+1)。

[1075] 化合物211:向化合物210(210mg, 0.622mmol)在DMF(7mL)中的溶液中,加入3Å分子筛(1.5g)、吡啶-4-硼酸(382mg, 3.11mmol)、乙酸铜(II)(565mg, 3.11mmol)和吡啶(0.25mL, 3.09mmol)。将反应混合物,在开放空气中,在85℃加热21h。冷却至室温以后,将混合物用EtOAc稀释,并穿过Celite®柱过滤。将滤液用10%的NH₄OH水溶液和盐水洗脱。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用90%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为玻璃的化合物211(49mg, 19%收率)。m/z=415(M+1)。

[1076] 化合物212:将化合物211(48mg, 0.12mmol)在MeOH(10mL)中的混合物,用碳酸钾(32mg, 0.23mmol)处理。将混合物在室温搅拌23h,然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗脱,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用80%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为固体的化合物212(30mg, 63%收率)。m/z=415(M+1)。

[1077] T122:将化合物212(29mg, 0.070mmol)在无水DMF(2mL)中的溶液,在氮气下,冷却至0℃。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(11mg, 0.038mmol)在无水DMF(0.5mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌1h,然后加入无水吡啶(0.056mL, 0.69mmol)。将混合物在60℃加热4h,然后冷却至室温。将混合物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机层分离。将水层用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗脱,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用60%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为灰白色固体的化合物T122(24mg, 83%收率)。m/z=413(M+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.53(m, 3H), 7.16(m, 6H), 2.72(ddd, J=1.4, 6.6, 16.7Hz, 1H), 2.58(m, 2H), 2.16(dt, J=2.3, 12.7Hz, 1H), 2.08(dd, J=7.1, 14.5Hz, 1H), 1.79(tdd, J=6.6, 12.6, 19.1Hz, 1H), 1.54(s, 3H), 1.32(d, J=6.7Hz, 3H)。

[1078] 化合物213:在-10℃,在N₂下,向化合物65(0.58g, 1.40mmol)和碳酸钠(0.74g, 6.98mmol)在CH₂Cl₂(14mL)中的搅拌悬浮液中,逐滴加入溴(0.67g, 4.19mmol)在CH₂Cl₂(5mL)中的溶液。搅拌30min以后,将冷的反应混合物用饱和硫代硫酸钠水溶液(50mL)处理。除去冷浴,并将混合物在室温搅拌1h。将混合物浓缩,并将残余物用EtOAc(50mL)萃取。将有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄色固体的化合物213(0.62g, 90%收率)。m/z=493/495(M+1)。

[1079] 化合物214a:在可密封的瓶中,将化合物213(0.29g, 0.59mmol)、2-氟苯基硼酸(0.16g, 1.14mmol)和磷酸钾(0.38g, 1.79mmol)在1,4-二氧杂环己烷(4.8mL)和DMF(1.2mL)中的混合物脱气。加入四(三苯基膦)钯(0)(69mg, 0.060mmol)。将混合物再次脱气。将瓶密封,并在90℃加热16h。将混合物冷却至室温,用EtOAc(50mL)稀释,并用1N的NaOH水溶液(50mL)洗涤。将有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用1/10/10EtOAc/CH₂Cl₂/己烷类洗脱)纯化,以得到作为黄色固体的化合物214a(92mg, 31%收率)。m/z=509(M+1)。

[1080] 化合物215a:将化合物214a(92mg, 0.18mmol)和3N的HCl水溶液(0.6mL, 1.8mmol)

在MeOH(10mL)中的溶液,在室温,在N₂下搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物冷却,并用10%的NH₄OH水溶液(25mL)碱化至pH 9~10。将混合物用CHCl₃(25mL)萃取。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为浅黄色固体的化合物215a(83mg,99%收率)。m/z=465(M+1)。

[1081] 化合物216a:将化合物215a(83mg,0.18mmol)在甲酸乙酯(10mL,124mmol)中的溶液,用甲醇钠(30重量%在MeOH中,0.17mL,0.91mmol)处理。将混合物,在室温,在N₂下搅拌过夜,然后浓缩。将残余物在EtOAc(50mL)和饱和KH₂PO₄水溶液(50mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄色固体的化合物216a(97mg,定量收率)。m/z=493(M+1)。

[1082] 化合物217a:将化合物216a(97mg,≤0.18mmol)、乙酸(0.10mL,1.75mmol)和盐酸羟胺(19mg,0.27mmol)在EtOH(10mL)中的溶液,在60℃搅拌2h,然后在室温搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物在饱和NaHCO₃水溶液(25mL)和EtOAc(25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄褐色固体的化合物217a(84mg,95%收率)。m/z=490(M+1)。

[1083] 化合物218a:将化合物217a(84mg,0.17mmol)和碳酸钾(0.12g,0.87mmol)在MeOH(10mL)中的混合物,在室温,在N₂下搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物在饱和KH₂PO₄水溶液(25mL)和EtOAc(25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为深黄色固体的化合物218a(82mg,98%收率)。m/z=490(M+1)。

[1084] T123:在0℃,在N₂下,向化合物218a(82mg,0.17mmol)在脱气的DMF(4mL)中的搅拌溶液中,逐滴加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(24mg,0.084mmol)在脱气的DMF(1mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌30min,然后加入吡啶(0.13mL,1.61mmol)。将混合物在60℃加热4h,然后浓缩。将残余物在饱和KH₂PO₄水溶液(25mL)和EtOAc(25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用25%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物T123(31mg,38%收率)。m/z=488(M+1);¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.61(s,1H),7.55(m,4H),7.37(m,6H),7.14(m,3H),2.64(m,3H),2.22(dt,J=2.3,12.9Hz,1H),2.05(m,1H),1.81(m,1H),1.57(s,3H),1.33(d,J=6.7Hz,3H)。

[1085] 化合物214b:在可密封的瓶中,将化合物213(0.30g,0.61mmol)、吡啶-4-硼酸(0.15g,1.22mmol)和磷酸钾(0.39g,1.84mmol)在1,4-二氧杂环己烷(4.8mL)和DMF(1.2mL)中的混合物脱气。加入四(三苯基膦)钯(0)(70mg,0.060mmol)。将混合物再次脱气。将瓶密封,并在90℃加热16h。将混合物冷却至室温,用EtOAc(50mL)稀释,并用1N的NaOH水溶液(50mL)洗涤。将有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用EtOAc洗脱)纯化,以得到作为灰白色固体的化合物214b(0.19g,63%收率)。m/z=492(M+1)。

[1086] 化合物215b:将化合物214b(0.19g,0.39mmol)和3N的HCl水溶液(1.3mL,3.9mmol)在MeOH(10mL)中的溶液,在室温,在N₂下搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物冷却,并用10%的NH₄OH水溶液(25mL)碱化至pH 9~10。将混合物用CHCl₃(25mL)萃取。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为浅黄色油的化合物215b(0.23g,定量收率)。m/z=448(M+1)。

[1087] 化合物216b:将化合物215b(0.23g, ≤ 0.39 mmol)在甲酸乙酯(10mL, 124mmol)中的溶液,用甲醇钠(30重量%在MeOH中, 0.40mL, 2.13mmol)处理。将混合物,在室温,在N₂下搅拌过夜,然后浓缩。将残余物在EtOAc(50mL)和饱和KH₂PO₄水溶液(50mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为深黄色固体的化合物216b(0.20g, 定量收率)。m/z=476(M+1)。

[1088] 化合物217b:将化合物216b(0.20g, ≤ 0.39 mmol)、乙酸(0.23mL, 4.02mmol)和盐酸羟胺(41mg, 0.59mmol)在EtOH(10mL)中的溶液,在60℃搅拌2h,然后在室温搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物在饱和NaHCO₃水溶液(25mL)和EtOAc(25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为深黄色固体的化合物217b(0.20g, 定量收率)。m/z=473(M+1)。

[1089] 化合物218b:将化合物217b(0.20g, ≤ 0.39 mmol)和碳酸钾(0.27g, 1.95mmol)在MeOH(10mL)中的混合物,在室温,在N₂下搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物在饱和KH₂PO₄水溶液(25mL)和EtOAc(25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用2%的MeOH在CHCl₃中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物218b(0.13g, 71%收率)。m/z=473(M+1)。

[1090] T124:在0℃,在N₂下,向化合物218b(0.13g, 0.28mmol)在脱气的DMF(4mL)中的搅拌溶液中,逐滴加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(39mg, 0.14mmol)在脱气的DMF(1mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌30min,然后加入吡啶(0.22mL, 2.72mmol)。将混合物在60℃加热4h,然后浓缩。将残余物在饱和KH₂PO₄水溶液(25mL)和EtOAc(25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用2%的MeOH在CHCl₃中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄色固体的化合物T124(90mg, 69%收率)。m/z=471(M+1); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.61(d, J=6.1Hz, 2H), 8.58(s, 1H), 7.59(m, 4H), 7.46(m, 2H), 7.38(m, 1H), 7.32(m, 2H), 7.12(m, 2H), 2.84(m, 1H), 2.73(ddd, J=6.8, 11.3, 16.7Hz, 1H), 2.62(qd, J=6.7, 3.4Hz, 1H), 2.20(dt, J=2.3, 12.8Hz, 1H), 2.13(dd, J=7.0, 14.0Hz, 1H), 1.83(tdd, J=6.6, 12.6, 19.3Hz, 1H), 1.58(s, 3H), 1.34(d, J=6.7Hz, 3H)。

[1091] 化合物214c:在可密封的瓶中,将化合物213(0.32g, 0.65mmol)、吡啶-3-硼酸(0.16g, 1.30mmol)和磷酸钾(0.41g, 1.93mmol)在1,4-二氧杂环己烷(4.8mL)和DMF(1.2mL)中的混合物脱气。加入四(三苯基膦)钯(0)(76mg, 0.066mmol)。将混合物再次脱气。将瓶密封,并在90℃加热16h。将混合物冷却至室温,用EtOAc(50mL)稀释,并用1N的NaOH水溶液(50mL)洗涤。将有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物214c(0.20g, 62%收率)。m/z=492(M+1)。

[1092] 化合物215c:将化合物214c(0.20g, 0.41mmol)和3N的HCl水溶液(1.4mL, 4.2mmol)在MeOH(10mL)中的溶液,在室温,在N₂下搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物冷却,并用10%的NH₄OH水溶液(25mL)碱化至pH 9~10。将混合物用CHCl₃(25mL)萃取。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为浅黄色固体的化合物215c(0.18g, 99%收率)。m/z=448(M+1)。

[1093] 化合物216c:将化合物215c(0.18g, 0.40mmol)在甲酸乙酯(10mL, 124mmol)中的溶液,用甲醇钠(30重量%在MeOH中, 0.40mL, 2.13mmol)处理。将混合物,在室温,在N₂下搅拌

过夜,然后浓缩。将残余物在EtOAc (50mL) 和饱和 KH_2PO_4 水溶液 (50mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (50mL) 洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄色固体的化合物216c (0.19g, 99%收率)。m/z=476 (M+1)。

[1094] 化合物217c:将化合物216c (0.19g, 0.40mmol)、乙酸 (0.25mL, 4.37mmol) 和盐酸羟胺 (43mg, 0.62mmol) 在EtOH (10mL) 中的溶液,在60℃搅拌2h,然后在室温搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物在饱和 NaHCO_3 水溶液 (25mL) 和EtOAc (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄色油的化合物217c (0.29g, 定量收率)。m/z=473 (M+1)。

[1095] 化合物218c:将化合物217c (0.29g, ≤ 0.40 mmol) 和碳酸钾 (0.28g, 2.03mmol) 在MeOH (10mL) 中的混合物,在室温,在 N_2 下搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物在饱和 KH_2PO_4 水溶液 (25mL) 和EtOAc (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物218c (0.14g, 74%收率)。m/z=473 (M+1)。

[1096] T125:在0℃,在 N_2 下,向化合物218c (0.14g, 0.30mmol) 在脱气的DMF (4mL) 中的搅拌溶液中,逐滴加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (42mg, 0.15mmol) 在脱气的DMF (1mL) 中的溶液。将混合物在0℃搅拌30min,然后加入吡啶 (0.25mL, 3.09mmol)。将混合物在60℃加热4h,然后浓缩。将残余物在饱和 KH_2PO_4 水溶液 (25mL) 和EtOAc (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用2%的MeOH在 CHCl_3 中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物T125 (95mg, 68%收率)。m/z=471 (M+1); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.58 (m, 2H), 8.55 (dd, J=0.8, 2.3Hz, 1H), 7.57 (m, 4H), 7.46 (m, 3H), 7.37 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 2.82 (ddd, J=1.4, 6.6, 16.4Hz, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.62 (qd, J=6.8, 13.4Hz, 1H), 2.21 (dt, J=2.3, 12.8Hz, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.83 (tdd, J=6.6, 12.7, 19.4Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.34 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[1097] 化合物219:将化合物148 (1.95g, 5.71mmol) 在EtOH (25mL) 中的溶液,用胍一水合物 (0.69mL, 14.22mmol) 处理。将反应混合物在60℃加热22h,然后冷却至室温。在真空中除去溶剂,并将残余物通过柱色谱法(硅胶,用EtOAc洗脱)纯化,以得到作为玻璃的化合物219 (1.34g, 70%收率)。m/z=338 (M+1)。

[1098] 化合物220:向化合物219 (500mg, 1.48mmol) 在 CH_2Cl_2 (50mL) 中的溶液中,加入4Å分子筛 (2.15g)、3-联苯硼酸 (586mg, 2.96mmol)、乙酸铜(II) (403mg, 2.22mmol) 和吡啶 (0.18mL, 2.23mmol)。将反应混合物在室温搅拌13h,然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和 KH_2PO_4 水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥;过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用20%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色玻璃的化合物220 (503mg, 69%收率)。m/z=490 (M+1)。

[1099] 化合物221:将化合物220 (500mg, 1.02mmol) 在MeOH (15mL) 中的混合物,用碳酸钾 (282mg, 2.04mmol) 处理。将混合物在室温搅拌24h,然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和 KH_2PO_4 水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用40%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为澄清玻璃的化合物221 (481mg, 96%收率)。m/z=490 (M+1)。

[1100] T126:将化合物221 (480mg, 0.980mmol) 在无水DMF (6mL) 中的溶液,在氮气下,冷却

至0℃。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰胺(154mg,0.539mmol)在无水DMF(3mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌1h,然后加入无水吡啶(0.79mL,9.77mmol)。将混合物在60℃加热4h,然后冷却至室温。将混合物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机层分离。将水层用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用30%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物T126(420mg,88%收率)。m/z=488(M+1);¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ8.60(s,1H),7.42(m,9H),7.20(ddd,J=1.1,2.2,7.9Hz,1H),7.05(ddt,J=1.0,2.6,8.4Hz,1H),6.96(m,2H),2.80(m,1H),2.65(m,2H),2.20(dt,J=2.3,12.8Hz,1H),2.10(dd,J=7.0,13.9Hz,1H),1.82(tdd,J=6.6,12.8,19.2Hz,1H),1.56(s,3H),1.33(d,J=6.7Hz,3H)。

[1101] 化合物222:将化合物173(1.73g,6.86mmol)溶解于苯(50mL)中。加入3-氟苯胺(0.94g,8.46mmol)和对甲苯磺酸一水合物(0.13g,0.68mmol)。将混合物用Dean Stark分水器回流4天,以除去水。冷却至室温以后,将混合物浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用10%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为棕色油的化合物222(1.53g,65%收率)。m/z=346(M+1)。

[1102] 化合物223a:将化合物222(0.23g,0.67mmol)溶解于无水EtOH(4mL)中,并依次用4-苯基苯甲醛(0.25g,1.37mmol)和乙酸铵(0.53g,6.87mmol)处理。将混合物在60℃搅拌过夜,冷却至室温,并浓缩。将残余物与EtOAc一起研磨并过滤。将滤饼用EtOAc洗涤。将合并的滤液和洗液浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用40%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄色固体的化合物223a(205mg,61%收率)。m/z=509(M+1)。

[1103] 化合物224a:将化合物223a(0.205g,0.403mmol)溶解于THF(8mL)中。加入3N的HCl水溶液(5mL,15mmol)。将混合物在室温搅拌过夜,然后浓缩。将残余物通过加入饱和NaHCO₃水溶液中和至pH 7。将混合物用EtOAc萃取。将有机萃取物用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄色固体的化合物224a(0.195g,定量收率)。m/z=465(M+1)。

[1104] 化合物225a:将化合物224a(0.195g,≤0.403mmol)与甲酸乙酯(12mL,149mmol)混合,并用甲醇钠(30重量%在MeOH中,0.25g,1.39mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后用饱和KH₂PO₄水溶液处理以调节pH至5。将混合物用EtOAc萃取。将有机萃取物用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为米色固体的化合物225a(0.14g,71%收率)。m/z=493(M+1)。

[1105] 化合物226a:将化合物225a(0.14g,0.28mmol)在EtOH(10mL)中的混合物,用盐酸羟胺(0.038g,0.55mmol)处理。将混合物在50℃加热过夜;冷却至室温;并浓缩。将残余物用EtOAc稀释,并用饱和NaHCO₃水溶液洗涤。将有机萃取物用MgSO₄干燥;过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用40%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄色粘稠油的化合物226a(0.104g,75%收率)。m/z=490(M+1)。

[1106] 化合物227a:将化合物226a(0.104g,0.21mmol)在MeOH(4mL)中的混合物,用碳酸钾(0.117g,0.85mmol)处理。将混合物在室温搅拌过夜,然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机萃取物用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄色固体的化合物227a(0.091g,88%收率)。m/z=490(M+1)。

[1107] T127:将化合物227a(88mg,0.18mmol)在无水DMF(3mL)中的溶液,在氮气下,冷却至0℃。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰胺(26mg,0.091mmol)在无水DMF(1mL)中的溶液。

将混合物在0℃搅拌30min,然后加入无水吡啶(0.15mL,1.86mmol)。将混合物在50℃搅拌4h,并在室温搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机萃取物用水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用20%的EtOAc在CH₂Cl₂中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄色固体的化合物T127(44mg,50%收率)。m/z=488(M+1);¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.69(s,1H),7.56(m,2H),7.50(m,2H),7.42(m,5H),7.35(m,1H),7.17(ddt,J=0.9,2.6,8.4Hz,1H),7.01(m,2H),2.57(m,3H),2.15(m,2H),1.83(tt,J=9.1,13.1Hz,1H),1.53(s,3H),1.31(d,J=6.8Hz,3H)。

[1108] 化合物223b:将化合物222(0.278g,0.80mmol)溶解于无水EtOH(4mL)中,并依次用3-苯基苯甲醛(0.29g,1.59mmol)和乙酸铵(0.61g,7.91mmol)处理。将混合物在50℃搅拌过夜,冷却至室温,并浓缩。将残余物与EtOAc一起研磨并过滤。将滤饼用EtOAc洗涤。将合并的滤液和洗液浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用40%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄色固体的化合物223b(283mg,69%收率)。m/z=509(M+1)。

[1109] 化合物224b:将化合物223b(0.280g,0.55mmol)溶解于THF(10mL)中。加入3N的HCl水溶液(6mL,18mmol)。将混合物在室温搅拌过夜,然后浓缩。将残余物通过加入饱和NaHCO₃水溶液中和至pH 7。将混合物用EtOAc萃取。将有机萃取物用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄色固体的化合物224b(0.262g,定量收率)。m/z=465(M+1)。

[1110] 化合物225b:将化合物224b(0.26g,<0.55mmol)与甲酸乙酯(15mL,186mmol)混合,并用甲醇钠(30重量%在MeOH中,0.43g,2.39mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后用饱和KH₂PO₄水溶液处理以调节pH至5。将混合物用EtOAc萃取。将有机萃取物用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为米色固体的化合物225b(0.27g,定量收率)。m/z=493(M+1)。

[1111] 化合物226b:将化合物225b(0.27g,0.55mmol)在EtOH(20mL)中的混合物,用盐酸羟胺(75mg,1.08mmol)处理。将混合物在50℃加热过夜,冷却至室温,并浓缩。将残余物用EtOAc稀释,并用饱和NaHCO₃水溶液洗涤。将有机萃取物用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用40%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄色粘稠油的化合物226b(0.151g,56%收率)。m/z=490(M+1)。

[1112] 化合物227b:将化合物226b(0.15g,0.31mmol)在MeOH(10mL)中的混合物,用碳酸钾(0.17g,1.23mmol)处理。将混合物在室温搅拌过夜,然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机萃取物用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄色固体的化合物227b(0.130g,87%收率)。m/z=490(M+1)。

[1113] T128:将化合物227b(0.13g,0.27mmol)在无水DMF(3mL)中的溶液,在氮气下,冷却至0℃。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(37mg,0.13mmol)在无水DMF(1mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌30min,然后加入无水吡啶(0.21mL,2.60mmol)。将混合物在50℃搅拌4h,并在室温搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机萃取物用水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用20%的EtOAc在CH₂Cl₂中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄色固体的化合物T128(0.11g,85%收率)。m/z=488(M+1);¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.69(s,1H),7.61(m,1H),7.51(td,J=1.9,7.0,1H),7.44(dt,J=6.1,8.2Hz,1H),7.40(m,4H),7.32(m,3H),7.19(ddt,J=0.9,2.5,8.4Hz,1H),7.03(ddd,J=0.9,2.1,7.9Hz,1H),6.99(td,J=2.2,9.1Hz,1H),2.57(m,3H),2.15(m,2H),1.85(m,1H),1.53(s,3H),1.31(d,J=6.8Hz,3H)。

[1114] 化合物223c:使用与化合物223b合成所描述的相同的程序,从化合物222(0.278g, 0.80mmol)、4-异丙基苯甲醛(0.24g, 1.62mmol)和乙酸铵(0.61g, 7.91mmol)合成化合物223c(白色固体, 263mg, 69%收率)。将反应物在60℃加热过夜。通过柱色谱法(硅胶,用40%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化化合物223c。 $m/z=475$ (M+1)

[1115] 化合物224c:使用与化合物224b合成所描述的相同的程序,从化合物223c(0.262g, 0.55mmol)和3N的HCl水溶液(6mL, 18mmol)合成化合物224c(黄色固体, 0.211g, 89%收率)。 $m/z=431$ (M+1)。

[1116] 化合物225c:使用与化合物225b合成所描述的相同的程序,从化合物224c(0.211g, 0.49mmol)、甲酸乙酯(14mL, 174mmol)和甲醇钠(30重量%在MeOH中, 0.35g, 1.94mmol)合成化合物225c(米色固体, 0.21g, 94%收率)。 $m/z=459$ (M+1)。

[1117] 化合物226c:使用与化合物226b合成所描述的相同的程序,在EtOH(15mL)中,从化合物225c(0.21g, 0.46mmol)和盐酸羟胺(64mg, 0.92mmol)合成化合物226c(黄色粘稠油, 0.134g, 64%收率)。通过柱色谱法(硅胶,用40%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化化合物226c。 $m/z=456$ (M+1)。

[1118] 化合物227c:使用与化合物227b合成所描述的相同的程序,在MeOH(10mL)中,从化合物226c(0.134g, 0.29mmol)和碳酸钾(0.162g, 1.17mmol)合成化合物227c(黄色固体, 0.145g, 定量收率)。 $m/z=456$ (M+1)。

[1119] T129:将化合物227c(0.14g, 0.31mmol)在无水DMF(3mL)中的溶液,在氮气下,冷却至0℃。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(44mg, 0.15mmol)在无水DMF(1mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌30min,然后加入无水吡啶(0.25mL, 3.09mmol)。将混合物在50℃搅拌4h,并在室温搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物在EtOAc和饱和 KH_2PO_4 水溶液之间分配。将有机萃取物用水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用5%的EtOAc在 CH_2Cl_2 中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色固体的化合物T129(82mg, 59%收率)。 $m/z=454$ (M+1); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.67 (s, 1H), 7.41 (dt, $J=6.1, 8.2\text{Hz}$, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.15 (ddd, $J=0.9, 2.6, 8.3\text{Hz}$, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.99 (ddd, $J=1.0, 2.1, 7.9\text{Hz}$, 1H), 6.94 (td, $J=2.2, 9.0\text{Hz}$, 1H), 2.85 (hept, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 2.59 (qd, $J=6.8, 13.5\text{Hz}$, 1H), 2.51 (m, 2H), 2.15 (dt, $J=2.3, 12.9\text{Hz}$, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.30 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.20 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 6H)。

[1120] 化合物223d:使用与化合物223b合成所描述的相同的程序,在无水EtOH(6mL)中,从化合物222(0.31g, 0.90mmol)、四氢-2H-吡喃-4-甲醛(0.20g, 1.75mmol)和乙酸铵(0.69g, 8.95mmol)合成化合物223d(无色油, 217mg, 55%收率)。将反应物在60℃加热过夜。通过柱色谱法(硅胶,用5%的MeOH在EtOAc中的溶液洗脱)纯化化合物223d。 $m/z=441$ (M+1)

[1121] 化合物224d:使用与化合物224b合成所描述的相同的程序,在THF(8mL)中,从化合物223d(0.215g, 0.49mmol)和3N的HCl水溶液(5mL, 15mmol)合成化合物224d(粘稠油, 0.167g, 86%收率)。 $m/z=397$ (M+1)。

[1122] 化合物225d:使用与化合物225b合成所描述的相同的程序,从化合物224d(0.165g, 0.42mmol)、甲酸乙酯(12mL, 149mmol)和甲醇钠(30重量%在MeOH中, 0.30g, 1.67mmol)合成化合物225d(米色固体, 0.156g, 88%收率)。 $m/z=425$ (M+1)。

[1123] 化合物226d:使用与化合物226b合成所描述的相同的程序,在EtOH(15mL)中,从化

合物225d (0.156g, 0.37mmol) 和盐酸羟胺 (51mg, 0.73mmol) 合成化合物226d (棕色粘稠油, 0.168g, 定量收率)。通过柱色谱法 (硅胶, 用40%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化化合物226d。 $m/z=422$ (M+1)。

[1124] 化合物227d: 使用与化合物227b合成所描述的相同的程序, 在MeOH (10mL) 中, 从化合物226d (0.165g, <0.37mmol) 和碳酸钾 (0.20g, 1.45mmol) 合成化合物227d (棕色固体, 0.151g, 97%收率)。 $m/z=422$ (M+1)。

[1125] T130: 将化合物227d (0.148g, 0.35mmol) 在无水DMF (3mL) 中的溶液, 在氮气下冷却至0°C。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (50mg, 0.17mmol) 在无水DMF (1mL) 中的溶液。将混合物在0°C搅拌30min, 然后加入无水吡啶 (0.30mL, 3.71mmol)。将混合物在50°C搅拌4h, 并在室温搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机萃取物用水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用20%的EtOAc在CH₂Cl₂中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为米色固体的化合物T130 (68mg, 46%收率)。 $m/z=420$ (M+1); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.59 (s, 1H), 7.50 (dt, J=6.1, 8.2Hz, 1H), 7.22 (ddt, J=0.9, 2.5, 8.4Hz, 1H), 7.03 (dd, J=1.5, 7.8Hz, 1H), 6.97 (td, J=2.4, 9.3Hz, 1H), 3.98 (ddt, J=2.2, 4.4, 11.2Hz, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.73 (t, J=3.9, 11.5Hz, 1H), 2.55 (qd, J=6.8, 13.5Hz, 1H), 2.41 (ddd, J=6.3, 11.0, 17.1Hz, 1H), 2.33 (ddd, J=1.4, 6.4, 16.3Hz, 1H), 2.00 (m, 4H), 1.75 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.27 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[1126] 化合物223e: 使用与化合物223b合成所描述的相同的程序, 从在无水EtOH (10mL) 中的化合物222 (0.33g, 0.96mmol)、2-异丙基嘧啶-5-甲醛 (0.25g, 1.66mmol) 和乙酸铵 (0.73g, 9.47mmol) 合成化合物223e (无色油, 105mg, 23%收率)。将反应物在60°C加热过夜。通过柱色谱法 (硅胶, 用EtOAc洗脱) 纯化化合物223e。 $m/z=477$ (M+1)

[1127] 化合物224e: 使用与化合物224b合成所描述的相同的程序, 从在THF (4mL) 中的化合物223e (0.105g, 0.22mmol) 和3N的HCl水溶液 (2.5mL, 7.5mmol) 合成化合物224e (黄色固体, 93mg, 98%收率)。 $m/z=433$ (M+1)。

[1128] 化合物225e: 使用与化合物225b合成所描述的相同的程序, 从化合物224e (93mg, 0.22mmol)、甲酸乙酯 (7mL, 87mmol) 和甲醇钠 (30重量%在MeOH中, 0.16g, 0.89mmol) 合成化合物225e (米色油, 0.117g, 定量收率)。 $m/z=461$ (M+1)。

[1129] 化合物226e: 使用与化合物226b合成所描述的相同的程序, 从在EtOH (5mL) 中的化合物225e (0.117g, \leq 0.22mmol) 和盐酸羟胺 (35mg, 0.50mmol) 合成化合物226e (黄色固体, 64mg, 64%收率)。通过柱色谱法 (硅胶, 用EtOAc洗脱) 纯化化合物226e。 $m/z=458$ (M+1)。

[1130] 化合物227e: 使用与化合物227b合成所描述的相同的程序, 从在MeOH (4mL) 中的化合物226e (63mg, 0.14mmol) 和碳酸钾 (76mg, 0.55mmol) 合成化合物227e (黄色固体, 63mg, 定量收率)。 $m/z=458$ (M+1)。

[1131] T131: 将化合物227e (63mg, 0.14mmol) 在无水DMF (3mL) 中的溶液, 在氮气下冷却至0°C。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (20mg, 0.070mmol) 在无水DMF (1mL) 中的溶液。将混合物在0°C搅拌30min, 然后加入无水吡啶 (0.30mL, 3.71mmol)。将混合物在50°C搅拌4h, 并在室温搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机萃取物用水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用20%的EtOAc在CH₂Cl₂中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为米色固体的化合物T131 (30mg, 48%收率)。

$m/z=456(M+1)$; 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.64(s, 2H), 8.60(s, 1H), 7.49(dt, $J=6.0, 8.2$ Hz, 1H), 7.22(ddt, $J=1.0, 2.5, 8.3$ Hz, 1H), 7.03(ddd, $J=0.9, 2.1, 7.8$ Hz, 1H), 6.98(td, $J=2.2, 8.7$ Hz, 1H), 3.19(hept, $J=6.9$ Hz, 1H), 2.60(qd, $J=6.7, 13.5$ Hz, 1H), 2.52(m, 2H), 2.14(m, 2H), 1.83(m, 1H), 1.51(s, 3H), 1.31(d, $J=6.9$ Hz, 6H), 1.30(d, $J=6.8$ Hz, 3H)。

[1132] 化合物223f:使用与化合物223b合成所描述的相同的程序,从在无水EtOH(8mL)中的化合物222(0.289g, 0.84mmol)、4-二甲基氨基苯甲醛(0.25g, 1.68mmol)和乙酸铵(0.65g, 8.43mmol)合成化合物223f(黄褐色固体, 173mg, 43%收率)。将反应物在60°C加热过夜。通过柱色谱法(硅胶, 用EtOAc洗脱)纯化化合物223f。 $m/z=476(M+1)$

[1133] 化合物224f:使用与化合物224b合成所描述的相同的程序,从在THF(8mL)中的化合物223f(0.173g, 0.36mmol)和3N的HCl水溶液(5mL, 15mmol)合成化合物224f(黄褐色固体, 0.165g, 定量收率)。 $m/z=432(M+1)$ 。

[1134] 化合物225f:使用与化合物225b合成所描述的相同的程序,从化合物224f(0.165g, ≤ 0.36 mmol)、甲酸乙酯(10mL, 124mmol)和甲醇钠(30重量%在MeOH中, 0.29g, 1.61mmol)合成化合物225f(米色固体, 0.177g, 定量收率)。 $m/z=460(M+1)$ 。

[1135] 化合物226f:使用与化合物226b合成所描述的相同的程序,在EtOH(10mL)中从化合物225f(0.177g, ≤ 0.36 mmol)和盐酸羟胺(54mg, 0.78mmol)合成化合物226f(米色固体, 0.104g, 63%收率)。通过柱色谱法(硅胶, 用50%的EtOAc在 CH_2Cl_2 中的溶液洗脱)纯化化合物226f。 $m/z=457(M+1)$ 。

[1136] 化合物227f:使用与化合物227b合成所描述的相同的程序,从在MeOH(10mL)中的化合物226f(0.104g, 0.23mmol)和碳酸钾(0.133g, 0.96mmol)合成化合物227f(米色固体, 96mg, 92%收率)。 $m/z=457(M+1)$ 。

[1137] T132:将化合物227f(92mg, 0.20mmol)在无水DMF(3mL)中的溶液,在氮气下冷却至0°C。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(29mg, 0.10mmol)在无水DMF(1mL)中的溶液。将混合物在0°C搅拌30min,然后加入无水吡啶(0.30mL, 3.71mmol)。将混合物在50°C搅拌4h,并在室温搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物在EtOAc和饱和 KH_2PO_4 水溶液之间分配。将有机萃取物用水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶, 用5%的MeOH在EtOAc中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色固体的化合物T132(16mg, 17%收率)。 $m/z=455(M+1)$; 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.69(s, 1H), 7.39(dt, $J=6.1, 8.2$ Hz, 1H), 7.20(m, 2H), 7.12(ddt, $J=0.9, 2.5, 8.4$ Hz, 1H), 6.98(ddd, $J=0.9, 2.0, 7.9$ Hz, 1H), 6.94(td, $J=2.3, 9.1$ Hz, 1H), 6.56(m, 2H), 2.94(s, 6H), 2.57(td, $J=6.7, 13.4$ Hz, 1H), 2.49(m, 2H), 2.14(dt, $J=2.2, 12.8$ Hz, 1H), 2.07(m, 1H), 1.80(m, 1H), 1.51(s, 3H), 1.30(d, $J=6.8$ Hz, 3H)。

[1138] 化合物223g:给可密封的瓶,装入化合物222(0.40g, 1.16mmol)、乙醛(0.52g, 11.80mmol)和EtOH(5mL)。加入乙酸铵(1.79g, 23.22mmol)。将混合物用 N_2 冲洗。将瓶密封,并在60°C加热4天,然后浓缩。将残余物用EtOAc(50mL)稀释,并在室温,在 N_2 下搅拌1h。将混合物穿过Celite®垫过滤。将滤液浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶, 用10%的MeOH在EtOAc中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄褐色泡沫状固体的化合物223g(0.15g, 35%收率)。 $m/z=371(M+1)$ 。

[1139] 化合物224g:将化合物223g(0.15g, 0.40mmol)和3N的HCl水溶液(1.35mL, 4.05mmol)在MeOH(25mL)中的溶液,在室温,在 N_2 下搅拌过夜。将混合物浓缩,并将残余物在

10%的 NH_4OH 水溶液(25mL)和 CHCl_3 (25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄褐色固体的化合物224g(0.12g,91%收率)。m/z=327(M+1)。

[1140] 化合物225g:将化合物224g(0.12g,0.37mmol)在甲酸乙酯(10mL,124mmol)中的溶液,用甲醇钠(30重量%在MeOH中,0.35mL,1.86mmol)处理。将混合物在室温搅拌过夜,然后浓缩。将残余物在饱和 KH_2PO_4 水溶液(25mL)和EtOAc(25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩,以得到作为深黄色固体的化合物225g(0.12g,92%收率)。m/z=355(M+1)。

[1141] 化合物226g:将化合物225g(0.12g,0.34mmol)和乙酸(0.20mL,3.49mmol)在EtOH(5mL)中的溶液,用盐酸羟胺(35mg,0.50mmol)处理。将混合物,在60°C,在 N_2 下搅拌2h,然后在室温搅拌过夜。将混合物浓缩,并将残余物在饱和 NaHCO_3 水溶液(25mL)和 CHCl_3 (25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄色-橙色固体的化合物226g(0.10g,84%收率)。m/z=352(M+1)。

[1142] 化合物227g:将化合物226g(0.10g,0.28mmol)在MeOH(10mL)中的溶液,用碳酸钾(0.20g,1.45mmol)处理。将混合物,在室温,在 N_2 下搅拌16h,然后浓缩。将残余物在饱和 KH_2PO_4 水溶液(25mL)和 CHCl_3 (25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用5%的MeOH在 CHCl_3 中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物227g(51mg,51%收率)。m/z=352(M+1)。

[1143] T133:将化合物227g(51mg,0.15mmol)在脱气的DMF(4mL)中的溶液,在 N_2 下冷却至0°C。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(20mg,0.070mmol)在脱气的DMF(1mL)中的溶液。将混合物在0°C搅拌30min,然后加入吡啶(0.12mL,1.48mmol)。将混合物在60°C加热4h,然后浓缩。将残余物在饱和 KH_2PO_4 水溶液(25mL)和 CHCl_3 (25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用75%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物T133(14mg,28%收率)。m/z=350(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.53(s,1H),7.49(dt,J=6.1,8.2Hz,1H),7.19(ddt,J=0.9,2.5,8.4Hz,1H),7.02(ddd,J=0.9,2.1,7.9Hz,1H),6.96(td,J=2.2,9.0Hz,1H),2.46(m,3H),2.28(s,3H),2.07(m,2H),1.76(m,1H),1.44(s,3H),1.28(d,J=6.8Hz,3H)。

[1144] 化合物223h:给可密封的瓶,装入化合物222(0.44g,1.27mmol)、苯甲醛(0.27g,2.54mmol)和EtOH(5mL)。加入乙酸铵(1.0g,13.0mmol)。将混合物用 N_2 冲洗。将瓶密封,并在60°C加热48h,然后浓缩。将残余物用EtOAc(50mL)稀释,并在室温,在 N_2 下搅拌1h。将混合物穿过Celite®垫过滤。将滤液浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物223h(0.44g,80%收率)。m/z=433(M+1)。

[1145] 化合物224h:将化合物223h(0.44g,1.02mmol)和3N的HCl水溶液(3.4mL,10.2mmol)在MeOH(25mL)中的溶液,在室温,在 N_2 下搅拌过夜。将混合物浓缩,并将残余物在10%的 NH_4OH 水溶液(25mL)和 CHCl_3 (25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩,以得到作为浅黄色固体的化合物224h(0.46g,定量收率)。m/z=389(M+1)。

[1146] 化合物225h:将化合物224h(0.46g, \leq 1.02mmol)在甲酸乙酯(10mL,124mmol)中的

溶液,用甲醇钠(30重量%在MeOH中,1.0mL,5.3mmol,mmol)处理。将混合物在室温搅拌过夜,然后浓缩。将残余物在饱和 KH_2PO_4 水溶液(25mL)和EtOAc(25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄色-橙色固体的化合物225h(0.42g,99%收率)。m/z=417(M+1)。

[1147] 化合物226h:将化合物225h(0.41g,0.98mmol)和乙酸(0.60mL,10.48mmol)在EtOH(5mL)中的溶液,用盐酸羟胺(0.10g,1.44mmol)处理。将混合物,在60℃,在 N_2 下搅拌2h,然后在室温搅拌过夜。将混合物浓缩,并将残余物在饱和 NaHCO_3 水溶液(25mL)和 CHCl_3 (25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄褐色固体的化合物226h(0.42g,定量收率)。m/z=414(M+1)。

[1148] 化合物227h:将化合物226h(0.42g,≤0.98mmol)在MeOH(20mL)中的溶液,用碳酸钾(0.68g,4.93mmol)处理。将混合物,在室温,在 N_2 下搅拌16h,然后浓缩。将残余物在饱和 KH_2PO_4 水溶液(50mL)和 CHCl_3 (50mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物227h(0.26g,64%收率)。m/z=414(M+1)。

[1149] T134:将在脱气的DMF(4mL)中的化合物227h(0.26g,0.63mmol),在 N_2 下冷却至0℃。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(90mg,0.31mmol)在脱气的DMF(1mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌30min,然后加入吡啶(0.51mL,6.31mmol)。将混合物在60℃加热4h,然后浓缩。将残余物在饱和 KH_2PO_4 水溶液(25mL)和 CHCl_3 (25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物T134(0.19g,73%收率)。m/z=412(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.67(s, 1H), 7.40(dt, J=6.1, 8.1Hz, 1H), 7.34(m, 2H), 7.27(m, 3H), 7.14(ddt, J=0.9, 2.5, 8.4Hz, 1H), 6.97(ddd, J=0.9, 2.0, 7.9Hz, 1H), 6.93(td, J=2.3, 9.0Hz, 1H), 2.55(m, 3H), 2.13(m, 2H), 1.83(m, 1H), 1.52(s, 3H), 1.30(d, J=6.8Hz, 3H)。

[1150] 化合物228:将化合物222(0.66g,1.91mmol)在无水EtOH(10mL)中的混合物,依次用甲醛(37重量%在水中,0.32g,3.94mmol)和乙酸铵(1.47g,19.07mmol)处理。将溶液在60℃搅拌过夜,冷却至室温,并浓缩。将残余物与EtOAc一起研磨并过滤。将滤饼用EtOAc洗涤。将合并的滤液和洗液浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用5%的MeOH在EtOAc中的溶液洗脱)纯化,以得到作为粘稠油的化合物228(546mg,80%收率)。m/z=357(M+1)。

[1151] 化合物229:将化合物228(545mg,1.53mmol)溶解在乙腈(20mL)中,并冷却至0℃。加入N-溴琥珀酰亚胺(0.38g,2.14mmol)在乙腈(5mL)中的溶液。将反应混合物逐渐温热至室温,并搅拌过夜。将混合物浓缩,并将残余物在EtOAc和饱和 NaHCO_3 水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用40%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色固体的化合物229(0.45g,68%收率)。m/z=435/437(M+1)。

[1152] 化合物230a:给反应釜,装入化合物229(0.31g,0.71mmol)、4-喹啉硼酸(0.23g,1.33mmol)、碳酸钾(0.29g,2.10mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(0.17g,0.15mmol)、二甲氧基乙烷(20mL)和水(5mL)。将反应混合物用氮净化10min。将反应釜密封并在90℃加热过夜。冷却至室温以后,将混合物浓缩。将残余物在EtOAc和盐水之间分配。将有机萃取物用 MgSO_4 干

干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用5%的EtOH在CH₂Cl₂中的溶液洗脱)纯化,以得到作为灰白色固体的化合物230a(0.32g,93%收率)。m/z=484(M+1)。

[1153] 化合物231a:将化合物230a(0.325g,0.67mmol)溶解于THF(15mL)中。加入3N的HCl水溶液(9mL,27mmol)。将混合物在室温搅拌过夜,然后浓缩。将残余物通过加入饱和NaHCO₃水溶液中和至pH 7。将混合物用EtOAc萃取。将有机萃取物用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄色固体的化合物231a(0.283g,96%收率)。m/z=440(M+1)。

[1154] 化合物232a:将化合物231a(0.28g,0.64mmol)与甲酸乙酯(15mL,186mmol)混合,并用甲醇钠(30重量%在MeOH中,0.46g,2.55mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后用饱和KH₂PO₄水溶液处理以调节pH至5。将混合物用EtOAc萃取。将有机萃取物用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为米色固体的化合物232a(0.277g,93%收率)。m/z=468(M+1)。

[1155] 化合物233a:将化合物232a(0.277g,0.59mmol)在EtOH(20mL)中的混合物,用盐酸羟胺(82mg,1.18mmol)处理。将混合物在50℃加热过夜,冷却至室温,并浓缩。将残余物用EtOAc稀释,并用饱和NaHCO₃水溶液洗涤。将有机萃取物用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄色固体的化合物233a(0.17g,62%收率)。m/z=465(M+1)。

[1156] 化合物234a:将化合物233a(0.168g,0.36mmol)在MeOH(10mL)中的混合物,用碳酸钾(0.20g,1.45mmol)处理。将混合物在室温搅拌过夜,然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机萃取物用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为棕色固体的化合物234a(0.173g,定量收率)。m/z=465(M+1)。

[1157] T135:将化合物234a(0.17g,≤0.36mmol)在无水DMF(3mL)中的溶液,在氮气下冷却至0℃。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(52mg,0.18mmol)在无水DMF(1mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌30min,然后加入无水吡啶(0.30mL,3.71mmol)。将混合物在50℃搅拌4h,并在室温搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机萃取物用水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用20%的EtOAc在CH₂Cl₂中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物T135(84mg,51%收率)。m/z=463(M+1);¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ8.74(d,J=4.5Hz,1H),8.64(s,1H),8.31(m,1H),8.13(m,1H),7.77(ddd,J=1.5,6.9,8.5Hz,1H),7.63(ddd,J=1.3,6.9,8.3Hz,1H),7.28(dt,J=5.9,8.1Hz,1H),7.06(ddt,J=0.9,2.5,8.3Hz,1H),7.00(d,J=4.5Hz,1H),6.85(m,2H),2.65(m,3H),2.25(dt,J=2.2,12.8Hz,1H),2.17(dtd,J=2.4,5.1,9.7Hz,1H),1.89(m,1H),1.59(s,3H),1.34(d,J=6.7Hz,3H)。

[1158] 化合物230b:使用与化合物230a合成所描述的相同的程序,从在二甲氧基乙烷(20mL)和水(5mL)中的化合物229(0.31g,0.71mmol)、5-喹啉硼酸(0.23g,1.33mmol)、碳酸钾(0.29g,2.10mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(0.17g,0.15mmol)合成化合物230b(灰白色固体,0.217g,63%收率)。通过柱色谱法(硅胶,用5%的EtOH在CH₂Cl₂中的溶液洗脱)纯化化合物230b。m/z=484(M+1)。

[1159] 化合物231b:使用与化合物231a合成所描述的相同的程序,从在THF(8mL)中的化合物230b(0.215g,0.44mmol)和3N的HCl水溶液(5mL,15mmol)合成化合物231b(白色固体,0.177g,91%收率)。m/z=440(M+1)。

[1160] 化合物232b:使用与化合物232a合成所描述的相同的程序,从化合物231b(0.175g,0.40mmol)、甲酸乙酯(12mL,149mmol)和甲醇钠(30重量%在MeOH中,0.29g,

1.61mmol) 合成化合物232b(米色固体,0.186g,定量收率)。m/z=468(M+1)。

[1161] 化合物233b:使用与化合物233a合成所描述的相同的程序,从在EtOH(15mL)中的化合物232b(0.186g,0.40mmol)和盐酸羟胺(55mg,0.79mmol)合成化合物233b(黄色固体,0.17g,92%收率)。m/z=465(M+1)。

[1162] 化合物234b:使用与化合物234a合成所描述的相同的程序,从在MeOH(12mL)中的化合物233b(0.173g,0.37mmol)和碳酸钾(0.20g,1.45mmol)合成化合物234b(棕色固体,0.120g,69%收率)。m/z=465(M+1)。

[1163] T136:将化合物234b(0.12g,0.26mmol)在无水DMF(3mL)中的溶液,在氮气下冷却至0°C。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(37mg,0.13mmol)在无水DMF(1mL)中的溶液。将混合物在0°C搅拌30min,然后加入无水吡啶(0.30mL,3.71mmol)。将混合物在50°C搅拌4h,且在室温搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机萃取物用水洗涤;用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用20%的EtOAc在CH₂Cl₂中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色固体的化合物T136(65mg,54%收率)。m/z=463(M+1);¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ8.95(dd,J=1.7,4.2Hz,1H),8.64(s,1H),8.58(ddd,J=0.9,1.8,8.6Hz,1H),8.09(d,J=8.5Hz,1H),7.53(dd,J=7.2,8.5Hz,1H),7.48(dd,J=4.2,8.6Hz,1H),7.24(m,2H),7.02(ddt,J=0.9,2.5,8.3Hz,1H),6.81(m,2H),2.64(m,3H),2.25(dt,J=2.2,12.8Hz,1H),2.17(m,1H),1.89(ddt,J=7.1,10.3,13.2Hz,1H),1.58(s,3H),1.34(d,J=6.7Hz,3H)。

[1164] 化合物230c:使用与化合物230a合成所描述的相同的程序,从在二甲氧基乙烷(20mL)和水(5mL)中的化合物229(0.31g,0.71mmol)、3-喹啉硼酸(0.23g,1.33mmol)、碳酸钾(0.29g,2.10mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(0.17g,0.15mmol)合成化合物230c(白色固体,0.32g,93%收率)。通过柱色谱法(硅胶,用5%的EtOH在CH₂Cl₂中的溶液洗脱)纯化化合物230c。m/z=484(M+1)。

[1165] 化合物231c:使用与化合物231a合成所描述的相同的程序,从在THF(15mL)中的化合物230c(0.316g,0.65mmol)和3N的HCl水溶液(9mL,27mmol)合成化合物231c(白色固体,0.278g,97%收率)。m/z=440(M+1)。

[1166] 化合物232c:使用与化合物232a合成所描述的相同的程序,从化合物231c(0.19g,0.44mmol)、甲酸乙酯(13mL,161mmol)和甲醇钠(30重量%在MeOH中,0.32g,1.78mmol)合成化合物232c(米色固体,0.219g,定量收率)。m/z=468(M+1)。

[1167] 化合物233c:使用与化合物233a合成所描述的相同的程序,从在EtOH(15mL)中的化合物232c(0.219g,≤0.44mmol)和盐酸羟胺(64mg,0.92mmol)合成化合物233c(白色固体,0.14g,69%收率)。通过柱色谱法(硅胶,用50%至100%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化化合物233c。m/z=465(M+1)。

[1168] 化合物234c:使用与化合物234a的合成所描述的相同程序,从在MeOH(12mL)中的化合物233c(0.14g,0.30mmol)和碳酸钾(0.17g,1.23mmol)合成化合物234c(黄色固体,0.15g,定量收率)。m/z=465(M+1)。

[1169] T137:将化合物234c(0.15g,≤0.30mmol)在无水DMF(3mL)中的溶液,在氮气下冷却至0°C。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(46mg,0.16mmol)在无水DMF(1mL)中的溶液。将混合物在0°C搅拌30min,然后加入无水吡啶(0.30mL,3.71mmol)。将混合物在50°C搅拌

4h,并在室温搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物在EtOAc和饱和 KH_2PO_4 水溶液之间分配。将有机萃取物用水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用50%的EtOAc在 CH_2Cl_2 中的溶液洗脱)纯化,以得到作为灰白色固体的化合物T137(84mg,60%收率)。m/z=463(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.80(d,J=2.2Hz,1H),8.68(s,1H),8.23(dd,J=0.8,2.3Hz,1H),8.04(dd,J=1.0,8.3Hz,1H),7.72(m,2H),7.55(ddd,J=1.2,6.9,8.2Hz,1H),7.44(dt,J=6.2,8.3Hz,1H),7.20(ddt,J=1.0,2.5,8.3Hz,1H),7.03(m,2H),2.60(m,3H),2.18(m,2H),1.86(tt,J=8.9,13.3Hz,1H),1.55(s,3H),1.32(d,J=6.8Hz,3H)。

[1170] 化合物230d:使用与化合物230a合成所描述的相同的程序,从在二甲氧基乙烷(20mL)和水(5mL)中的化合物229(0.20g,0.46mmol)、3-异丙基苯基硼酸(98mg,0.60mmol)、碳酸钾(0.20g,1.45mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(0.12g,0.10mmol)合成化合物230d(灰白色固体,0.14g,64%收率)。通过柱色谱法(硅胶,用40%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化化合物230d。m/z=475(M+1)。

[1171] 化合物231d:使用与化合物231a合成所描述的相同的程序,从在THF(5mL)中的化合物230d(0.132g,0.28mmol)和3N的HCl水溶液(3mL,9mmol)合成化合物231d(白色固体,0.126g,定量收率)。m/z=431(M+1)。

[1172] 化合物232d:使用与化合物232a合成所描述的相同的程序,从化合物231d(0.126g, \leq 0.28mmol)、甲酸乙酯(8mL,99mmol)和甲醇钠(30重量%在MeOH中,0.21g,1.17mmol)合成化合物232d(黄色固体,0.135g,定量收率)。m/z=459(M+1)。

[1173] 化合物233d:使用与化合物233a合成所描述的相同的程序,从在EtOH(5mL)中的化合物232d(0.135g, \leq 0.28mmol)和盐酸羟胺(41mg,0.59mmol)合成化合物233d(白色固体,86mg,68%收率)。通过柱色谱法(硅胶,用20%的EtOAc在 CH_2Cl_2 中的溶液洗脱)纯化化合物233d。m/z=456(M+1)。

[1174] 化合物234d:使用与化合物234a合成所描述的相同的程序,从在MeOH(5mL)中的化合物233d(85mg,0.19mmol)和碳酸钾(0.103g,0.75mmol)合成化合物234d(白色固体,90mg,定量收率)。m/z=456(M+1)。

[1175] T138:将化合物234d(89mg,0.20mmol)在无水DMF(3mL)中的溶液,在氮气下冷却至 0°C 。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(28mg,0.098mmol)在无水DMF(1mL)中的溶液。将混合物在 0°C 搅拌30min,然后加入无水吡啶(0.25mL,3.09mmol)。将混合物在 50°C 搅拌4h,并在室温搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物在EtOAc和饱和 KH_2PO_4 水溶液之间分配。将有机萃取物用水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用5%的EtOAc在 CH_2Cl_2 中的溶液洗脱)纯化,以得到作为灰白色固体的化合物T138(48mg,54%收率)。m/z=454(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.69(s,1H),7.40(dt,J=6.1,8.2Hz,1H),7.16(m,5H),6.98(ddd,J=1.0,2.0,7.9Hz,1H),6.93(td,J=2.3,9.0Hz,1H),2.78(hept,J=6.9Hz,1H),2.56(m,3H),2.13(m,2H),1.82(m,1H),1.52(s,3H),1.31(d,J=6.8Hz,3H),1.08(d,J=6.9Hz,6H)。

[1176] 化合物230e:使用与化合物230a合成所描述的相同的程序,从在二甲氧基乙烷(20mL)和水(5mL)中的化合物229(0.31g,0.71mmol)、2-吗啉代吡啶4-硼酸(0.19g,0.91mmol)、碳酸钾(0.29g,2.10mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(0.17g,0.15mmol)合成化合物

230e (米色固体, 0.25g, 68% 收率)。通过柱色谱法 (硅胶, 用5%的EtOH在CH₂Cl₂中的溶液洗脱) 纯化化合物230e。m/z=519 (M+1)。

[1177] 化合物231e: 使用与化合物231a合成所描述的相同的程序, 从在THF (8mL) 中的化合物230e (0.25g, 0.48mmol) 和3N的HCl水溶液 (5mL, 15mmol) 合成化合物231e (黄色固体, 0.245g, 定量收率)。m/z=475 (M+1)。

[1178] 化合物232e: 使用与化合物232a合成所描述的相同的程序, 从化合物231e (0.242g, ≤0.48mmol)、甲酸乙酯 (15mL, 186mmol) 和甲醇钠 (30重量%在MeOH中, 0.40g, 2.22mmol) 合成化合物232e (黄色固体, 0.25g, 定量收率)。m/z=503 (M+1)。

[1179] 化合物233e: 使用与化合物233a合成所描述的相同的程序, 从在EtOH (15mL) 中的化合物232e (0.25g, ≤0.48mmol) 和盐酸羟胺 (69mg, 0.99mmol) 合成化合物233e (白色固体, 0.167g, 69% 收率)。通过柱色谱法 (硅胶, 用EtOAc洗脱) 纯化化合物233e。m/z=500 (M+1)。

[1180] 化合物234e: 使用与化合物234a合成所描述的相同的程序, 从在MeOH (15mL) 中的化合物233e (0.167g, 0.33mmol) 和碳酸钾 (0.184g, 1.33mmol) 合成化合物234e (白色固体, 0.164g, 98% 收率)。m/z=500 (M+1)。

[1181] T139: 将化合物234e (0.162g, 0.32mmol) 在无水DMF (3mL) 中的溶液, 在氮气下冷却至0°C。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (46mg, 0.16mmol) 在无水DMF (1mL) 中的溶液。将混合物在0°C搅拌30min, 然后加入无水吡啶 (0.25mL, 3.09mmol)。将混合物在50°C搅拌4h, 并在室温搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机萃取物用水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用50%的EtOAc在CH₂Cl₂中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为白色固体的化合物T139 (80mg, 50% 收率)。m/z=498 (M+1); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.65 (s, 1H), 8.01 (dd, J=0.6, 5.2Hz, 1H), 7.46 (dt, J=6.1, 8.2Hz, 1H), 7.20 (ddt, J=0.9, 2.5, 8.4Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.97 (td, J=2.2, 8.8Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.36 (dd, J=1.3, 5.3Hz, 1H), 3.79 (m, 4H), 3.45 (m, 4H), 2.54 (m, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.30 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[1182] 化合物235: 给可密封的瓶, 装入化合物229 (0.41g, 0.94mmol)、苄基三氟硼酸钾 (0.28g, 1.41mmol)、碳酸铯 (0.92g, 2.83mmol)、THF (9mL) 和水 (1mL)。将混合物脱气。加入[1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁]二氯化钡(II) (69mg, 0.094mmol)。将混合物再次脱气。将瓶密封, 并在80°C加热过夜。冷却至室温以后, 将混合物用EtOAc (50mL) 稀释并搅拌30min。将混合物穿过Celite®垫过滤。将滤液用饱和KH₂PO₄水溶液和盐水洗涤。将有机萃取物用MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用75%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为黄色固体的化合物235 (83mg, 20% 收率)。m/z=447 (M+1)。

[1183] 化合物236: 将化合物235 (83mg, 0.19mmol) 和3N的HCl水溶液 (0.62mL, 1.86mmol) 在MeOH (10mL) 中的溶液, 在室温, 在N₂下搅拌过夜。将混合物浓缩, 并将残余物在10%的NH₄OH水溶液 (25mL) 和CHCl₃ (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为黄色固体的化合物236 (94mg, 定量收率)。m/z=403 (M+1)。

[1184] 化合物237: 将化合物236 (94mg, ≤0.19mmol) 在甲酸乙酯 (10mL, 124mmol) 中的溶液, 用甲醇钠 (30重量%在MeOH中, 0.17mL, 0.91mmol) 处理。将混合物在室温搅拌过夜, 然后浓缩。将残余物在饱和KH₂PO₄水溶液 (25mL) 和EtOAc (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为黄色固体的化合物237 (95mg, 定量收

率)。 $m/z=431$ (M+1)。

[1185] 化合物238:将化合物237 (95mg, ≤ 0.19 mmol) 和乙酸 (0.11mL, 1.92mmol) 在EtOH (5mL) 中的溶液,用盐酸羟胺 (19mg, 0.27mmol) 处理。将混合物,在60°C,在N₂下搅拌2h,然后在室温搅拌过夜。将混合物浓缩,并将残余物在饱和NaHCO₃水溶液 (25mL) 和CHCl₃ (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄色固体的化合物238 (85mg, 定量收率)。 $m/z=428$ (M+1)。

[1186] 化合物239:将化合物238 (85mg, ≤ 0.19 mmol) 在MeOH (10mL) 中的溶液,用碳酸钾 (0.14g, 1.01mmol) 处理。将混合物,在室温,在N₂下搅拌16h,然后浓缩。将残余物在饱和KH₂PO₄水溶液 (25mL) 和CHCl₃ (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为深黄色固体的化合物239 (70mg, 88%收率)。 $m/z=428$ (M+1)。

[1187] T140:将在脱气的DMF (4mL) 中的化合物239 (70mg, 0.16mmol), 在N₂下冷却至0°C。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (23mg, 0.080mmol) 在脱气的DMF (1mL) 中的溶液。将混合物在0°C搅拌30min,然后加入吡啶 (0.13mL, 1.61mmol)。将混合物在60°C加热4h,然后浓缩。将残余物在饱和KH₂PO₄水溶液 (25mL) 和CHCl₃ (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶,用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物T140 (21mg, 30%收率)。 $m/z=426$ (M+1); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.60 (s, 1H), 7.36 (dt, J=6.1, 8.2Hz, 1H), 7.16 (m, 4H), 6.94 (m, 2H), 6.81 (m, 1H), 6.72 (td, J=2.3, 9.0Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 2.56 (qd, J=6.8, 13.5Hz, 1H), 2.41 (ddd, J=6.4, 11.0, 17.2Hz, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.12 (dt, J=2.2, 12.8Hz, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.74 (tdd, J=6.5, 13.0, 19.1Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.28 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[1188] 化合物240a:给厚壁玻璃容器,装入化合物229 (200mg, 0.459mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶 (188mg, 0.688mmol)、四(三苯基膦)钯 (0) (53mg, 0.046mmol)、磷酸三钾 (292mg, 1.38mmol)、1,4-二氧杂环己烷 (6mL) 和水 (2mL)。将混合物用N₂净化。将反应釜密封,并在110°C加热22h。冷却至室温以后,将混合物用EtOAc稀释,并穿过Celite®柱过滤。将滤液用饱和KH₂PO₄水溶液和盐水洗涤。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶,用40%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化,以得到作为白色玻璃的化合物240a (211mg, 92%收率)。 $m/z=502$ (M+1)。

[1189] 化合物241a:将化合物240a (210mg, 0.418mmol) 在THF (25mL) 中的溶液,用3.0N的HCl水溶液 (1.39mL, 4.17mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌23h,然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为白色玻璃的化合物241a (187mg, 98%收率),并不经进一步纯化地用于下一步。 $m/z=458$ (M+1)。

[1190] 化合物242a:将在甲酸乙酯 (25mL, 311mmol) 中的化合物241a (185mg, 0.404mmol) 冷却至0°C。加入甲醇钠 (5.4M在MeOH中, 0.75mL, 4.05mmol)。将混合物在室温搅拌2.5h,然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将得到的产物溶解在EtOH (16mL) 中。加入6.0N的HCl水溶液 (0.67mL, 4.02mmol) 和盐酸羟胺 (42mg, 0.604mmol)。将反应混合物在55°C加热19h,然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干

干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄色玻璃的化合物242a (184mg, 94%收率),其不经进一步纯化地用于下一步。 $m/z=483$ (M+1)。

[1191] 化合物243a:将化合物242a (183mg, 0.379mmol) 在MeOH (10mL) 中的溶液,用碳酸钾 (105mg, 0.758mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌17h,然后在55°C加热2h。在真空中除去溶剂,并将残余物在EtOAc和饱和 KH_2PO_4 水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用60%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄色玻璃的化合物243a (136mg, 74%收率)。 $m/z=483$ (M+1)。

[1192] T141:将在无水DMF (4mL) 中的化合物243a (135mg, 0.279mmol),在 N_2 下冷却至0°C。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (44mg, 0.15mmol) 在无水DMF (1mL) 中的溶液。将混合物在0°C搅拌1h,然后加入吡啶 (0.23mL, 2.84mmol)。将混合物在60°C加热4h。冷却至室温以后,将混合物用EtOAc稀释,并用饱和 KH_2PO_4 水溶液洗涤。将有机层分离。将水层用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用水和盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄色固体的化合物T141 (94mg, 70%收率)。 $m/z=481$ (M+1); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.60 (s, 1H), 8.57 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.53 (dt, $J=6.0, 8.2$ Hz, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 2.60 (qd, $J=6.8, 13.6$ Hz, 1H), 2.53 (dd, $J=3.9, 8.7$ Hz, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.83 (tt, $J=9.1, 13.5$ Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.31 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。

[1193] 化合物240b:给厚壁玻璃容器,装入化合物229 (200mg, 0.459mmol)、(6-环丙基吡啶-3-基)硼酸 (112mg, 0.687mmol)、四(三苯基膦)钯(0) (53mg, 0.046mmol)、磷酸三钾 (292mg, 1.38mmol)、1,4-二氧杂环己烷 (6mL) 和水 (2mL)。将混合物用 N_2 净化。将反应釜密封,并在110°C加热23h。冷却至室温以后,将混合物用EtOAc稀释,并用饱和 KH_2PO_4 水溶液和盐水洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用EtOAc洗脱)纯化,以得到作为黄色固体的化合物240b (93mg, 43%收率)。 $m/z=474$ (M+1)。

[1194] 化合物241b:将化合物240b (93mg, 0.196mmol) 在THF (10mL) 中的溶液,用3.0N的HCl水溶液 (0.65mL, 1.95mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌18h,然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和 NaHCO_3 水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄色玻璃的化合物241b (88mg, 定量收率),其不经进一步纯化地用于下一步。 $m/z=430$ (M+1)。

[1195] 化合物242b:将在甲酸乙酯 (10mL, 124mmol) 中的化合物241b (88mg, ≤ 0.196 mmol) 冷却至0°C。加入甲醇钠 (5.4M在MeOH中, 0.38mL, 2.05mmol)。将混合物在室温搅拌2.5h,然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和 KH_2PO_4 水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将得到的产物溶解在EtOH (10mL) 中。加入6.0N的HCl水溶液 (0.34mL, 2.04mmol) 和盐酸羟胺 (21mg, 0.302mmol)。将反应混合物在60°C加热21h,然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和 NaHCO_3 水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄色玻璃的化合物242b (90mg, 定量收率),并不经进一步纯化地用于下一步。 $m/z=455$ (M+1)。

[1196] 化合物243b:将化合物242b (90mg, ≤ 0.196 mmol) 在MeOH (10mL) 中的溶液,用碳酸钾 (55mg, 0.40mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌16h,然后在50°C加热4.5h。在真空中除去溶剂,并将残余物在EtOAc和饱和 KH_2PO_4 水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用

Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用60%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄色玻璃的化合物243b(58mg,65%收率)。m/z=455(M+1)。

[1197] T142:将在无水DMF(3mL)中的化合物243b(57mg,0.125mmol),在 N_2 下冷却至 0°C 。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(19.6mg,0.069mmol)在无水DMF(1mL)中的溶液。将混合物在 0°C 搅拌1h,然后加入吡啶(0.10mL,1.24mmol)。将混合物在 60°C 加热4h。冷却至室温以后,将混合物用EtOAc稀释,并用饱和 KH_2PO_4 水溶液洗涤。将有机层分离。将水层用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用水和盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用EtOAc洗脱)纯化,以得到作为黄色固体的化合物T142(45mg,79%收率)。m/z=453(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.62(s,1H),8.27(dd,J=0.8,2.3Hz,1H),7.64(ddd,J=0.7,2.3,8.2Hz,1H),7.43(dt,J=6.0,8.1Hz,1H),7.17(ddt,J=0.9,2.5,8.4Hz,1H),7.07(td,J=0.7,8.1Hz,1H),6.98(ddd,J=0.9,2.1,7.9Hz,1H),6.94(td,J=2.2,8.9Hz,1H),2.59(qd,J=6.8,13.5Hz,1H),2.51(m,2H),2.13(m,2H),1.99(m,1H),1.81(m,1H),1.51(s,3H),1.30(d,J=6.8Hz,3H),0.99(m,4H)。

[1198] 化合物240c:给厚壁玻璃容器,装入化合物229(183mg,0.420mmol)、(3-吗啉代苯基)硼酸(131mg,0.633mmol)、磷酸三钾(268mg,1.26mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(48.5mg,0.042mmol)、1,4-二氧杂环己烷(3mL)和水(1mL)。将混合物用 N_2 净化。将反应釜密封,并在 110°C 加热17h。冷却至室温以后,将混合物用EtOAc稀释,并且产物沉淀。将混合物穿过Celite®柱过滤,并用EtOAc洗涤。将滤液和EtOAc洗液抛弃。将滤饼用 CH_2Cl_2 彻底洗涤。将 CH_2Cl_2 滤液用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩,以得到作为白色固体的化合物240c(151mg,69%收率),并不经进一步纯化地用于下一步。m/z=518(M+1)。

[1199] 化合物241c:将化合物240c(151mg,0.292mmol)在THF(20mL)中的溶液,用3.0N的HCl水溶液(0.97mL,2.91mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌24h,然后浓缩。将残余物在 CH_2Cl_2 和饱和 NaHCO_3 水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩,以得到作为灰白色固体的化合物241c(121mg,87%收率),并不经进一步纯化地用于下一步。m/z=474(M+1)。

[1200] 化合物242c:将在甲酸乙酯(15mL,186mmol)中的化合物241c(120mg,0.253mmol),冷却至 0°C 。加入甲醇钠(5.4M在MeOH中,0.47mL,2.54mmol)。将混合物在室温搅拌2h,然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和 KH_2PO_4 水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将得到的产物溶解在EtOH(15mL)中。加入6.0N的HCl水溶液(0.42mL,2.52mmol)和盐酸羟胺(26mg,0.37mmol)。将反应混合物在 60°C 加热3h,然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和 NaHCO_3 水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩,以得到作为玻璃的化合物242c(126mg,定量收率),其不经进一步纯化地用于下一步。m/z=499(M+1)。

[1201] 化合物243c:将化合物242c(125mg,0.251mmol)在MeOH(15mL)中的溶液,用碳酸钾(69mg,0.50mmol)处理。将反应混合物在 50°C 加热5h。在真空中除去溶剂,并将残余物在EtOAc和饱和 KH_2PO_4 水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用EtOAc洗脱)纯化,以得到作为灰白色固体的化合物243c(84mg,67%收率)。m/z=499(M+1)。

[1202] T143:将化合物243c(83mg,0.17mmol)在无水甲苯(15mL)中的溶液,在氮气下用

DDQ (49mg, 0.22mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌2h, 然后浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶, 用EtOAc洗脱) 纯化。将得到的产物溶解在EtOAc中, 并用饱和NaHCO₃水溶液洗涤。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为橙色固体的化合物T143 (30mg, 36% 收率)。m/z = 497 (M+1); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.68 (s, 1H), 7.40 (dt, J = 6.1, 8.2Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 6.94 (td, J = 2.2, 9.0Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 2.6, 8.4Hz, 1H), 6.73 (td, J = 1.2, 7.7Hz, 1H), 3.82 (m, 4H), 3.05 (m, 4H), 2.55 (m, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.82 (tt, J = 8.3, 13.2Hz, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.8Hz, 3H)。

[1203] 化合物240d: 给厚壁玻璃容器, 装入化合物229 (170mg, 0.390mmol)、2-(环丙基吡啶-4-基) 硼酸 (95mg, 0.58mmol)、四(三苯基膦) 钯 (0) (45mg, 0.039mmol)、磷酸三钾 (248mg, 1.17mmol)、1,4-二氧杂环己烷 (3mL) 和水 (1mL)。将混合物用N₂净化。将反应釜密封, 并在110℃加热19h。冷却至室温以后, 将混合物用EtOAc稀释, 并用盐水洗涤。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶, 用EtOAc洗脱) 纯化, 以得到作为灰白色固体的化合物240d (79mg, 43% 收率)。m/z = 474 (M+1)。

[1204] 化合物241d: 将化合物240d (114mg, 0.241mmol) 在THF (20mL) 中的溶液, 用3.0N的HCl水溶液 (0.80mL, 2.40mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌23h, 然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为黄色玻璃的化合物241d (121mg, 定量收率), 并不经进一步纯化地用于下一步。m/z = 430 (M+1)。

[1205] 化合物242d: 将在甲酸乙酯 (15mL, 186mmol) 中的化合物241d (120mg, < 0.241mmol), 冷却至0℃。加入甲醇钠 (5.4M在MeOH中, 0.52mL, 2.81mmol)。将混合物在室温搅拌26h, 然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将得到的产物溶解在EtOH (15mL) 中。加入6.0N的HCl水溶液 (0.47mL, 2.82mmol) 和盐酸羟胺 (29mg, 0.42mmol)。将反应混合物在60℃加热16h, 然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为棕色粘稠油的化合物242d (152mg, 定量收率), 其不经进一步纯化地用于下一步。m/z = 455 (M+1)。

[1206] 化合物243d: 将化合物242d (150mg, < 0.241mmol) 在MeOH (20mL) 中的溶液, 用碳酸钾 (91mg, 0.66mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌14h, 然后在50℃加热5.5h。在真空中除去溶剂, 并将残余物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶, 用EtOAc洗脱) 纯化, 以得到作为黄色玻璃的化合物243d (50mg, 46% 收率)。m/z = 455 (M+1)。

[1207] T144: 将在无水DMF (3mL) 中的化合物243d (50mg, 0.11mmol), 在N₂下冷却至0℃。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (17mg, 0.059mmol) 在无水的DMF (1mL) 中的溶液。将混合物在0℃搅拌1h, 然后加入吡啶 (0.09mL, 1.11mmol)。将混合物在60℃加热4h。冷却至室温以后, 将混合物用EtOAc稀释, 并用饱和KH₂PO₄水溶液洗涤。将有机层分离。将水层用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用水和盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶, 用EtOAc洗脱) 纯化, 以得到作为黄色固体的化合物T144 (34mg, 68% 收率)。m/z = 453 (M+1); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.64 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.2Hz, 1H), 7.47 (dt, J = 6.0, 8.1Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.81 (dd, J = 1.7, 5.2Hz, 1H), 2.59 (qd, J

=6.8, 13.5Hz, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.82 (tt, J=8.8, 13.3Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.31 (d, J=6.8Hz, 3H), 0.93 (m, 4H)。

[1208] 化合物244: 在室温, 向化合物222 (1.665g, 4.82mmol) 在EtOH (33mL) 中的混合物中, 加入乙酸铵 (3.716g, 48.20mmol) 和3-溴苯甲醛 (1.784g, 9.64mmol)。将混合物, 在N₂下, 在室温搅拌60h, 然后回流24h。冷却至室温以后, 将混合物浓缩。将残余物用EtOAc (60mL) 稀释, 并用饱和NaHCO₃水溶液 (2×30mL) 和水 (30mL) 洗涤。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用0%至40%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为黄色固体的化合物244 (1.815g, 74%收率)。m/z=511/513 (M+1)。

[1209] 化合物245: 将化合物244 (1.815g, 3.55mmol) 在THF (90mL) 中的溶液, 用3N的HCl水溶液 (11.5mL, 34.5mmol) 处理。将混合物, 在室温, 在N₂下搅拌20h, 然后浓缩。将残余物冷却至0℃。依次加入1N的NaOH水溶液 (35mL, 35mmol) 和饱和NaHCO₃水溶液 (30mL)。将有机层分离。将水层用CH₂Cl₂ (2×30mL) 萃取。将合并的有机萃取物用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用0%至40%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为红色固体的化合物245 (1.538g, 93%收率)。m/z=467/469 (M+1)。

[1210] 化合物246: 将化合物245 (300mg, 0.64mmol) 在甲酸乙酯 (1.6mL, 19.89mmol) 中的溶液, 用甲醇钠 (25重量%在MeOH中, 1.47mL, 6.42mmol) 处理。将混合物在室温搅拌1h, 然后冷却至0℃。依次加入6N的HCl水溶液 (1.07mL, 6.42mmol)、EtOH (6.5mL) 和盐酸羟胺 (67mg, 0.96mmol)。将混合物在55℃搅拌16h, 然后浓缩。将残余物用EtOAc (50mL) 稀释, 并用水 (2×20mL) 洗涤。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用0%至40%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为浅棕色固体的化合物246 (170mg, 54%收率)。m/z=492/494 (M+1)。

[1211] 化合物247: 向化合物246 (170mg, 0.35mmol) 在MeOH (3.5mL) 中的溶液中, 加入甲醇钠 (25重量%在MeOH中, 0.158mL, 0.69mmol)。将混合物, 在N₂下, 在55℃加热3h, 然后冷却至室温。加入10%的NaH₂PO₄水溶液 (10mL)。将混合物用EtOAc (2×20mL) 萃取。将合并的有机萃取物用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用0%至50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为白色固体的化合物247 (158mg, 93%收率)。m/z=492/494 (M+1)。

[1212] T145: 将化合物247 (80mg, 0.16mmol) 和1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (23mg, 0.081mmol) 称量到烧瓶中, 并在N₂下冷却至0℃。加入DMF (1.6mL)。将混合物在0℃搅拌1h。加入吡啶 (39μL, 0.49mmol)。将混合物在55℃加热4h, 然后冷却至室温。将混合物用EtOAc (20mL) 稀释, 并用水 (3×15mL) 洗涤。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用0%至80%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为浅黄色固体的化合物T145 (19mg, 24%收率)。m/z=490/492 (M+1); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.63 (s, 1H), 7.63 (t, J=1.8Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.18 (ddt, J=0.9, 2.6, 8.4Hz, 1H), 7.14 (td, J=1.4, 7.8Hz, 1H), 7.08 (t, J=7.8Hz, 1H), 6.97 (ddd, J=0.9, 2.0, 7.9Hz, 1H), 6.94 (td, J=2.2, 8.8Hz, 1H), 2.55 (m, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.82 (tt, J=9.2, 13.1Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.30 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[1213] 化合物248a: 将化合物247 (74.6mg, 0.152mmol)、吡啶-4-基硼酸 (27.9mg, 0.227mmol)、K₃PO₄ (96.5mg, 0.455mmol) 和四(三苯基膦)钯(0) (8.8mg, 0.0076mmol) 称量进

微波瓶中。将1,4-二氧杂环己烷(1mL)和DMF(0.5mL)的混合物用N₂鼓泡5min并加入。将混合物再用N₂鼓泡5min,然后在Biotage微波合成仪中,在90℃加热4h。冷却至室温以后,将混合物在EtOAc(20mL)和10%NaH₂PO₄(10mL)之间分配。将有机层分离。将水层用EtOAc(2×10mL)萃取。将合并的有机萃取物用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至100%的丙酮在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为灰白色固体的化合物248a(59mg,79%收率)。m/z=491(M+1)。

[1214] T146:将化合物248a(56mg,0.11mmol)和1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰胺(16mg,0.056mmol)称量到烧瓶中,并在N₂下冷却至0℃。加入DMF(1.1mL)。将混合物在0℃搅拌1h。加入吡啶(28μL,0.35mmol)。将混合物在55℃加热4h,然后冷却至室温。将混合物用EtOAc(20mL)稀释,并用水(3×15mL)洗涤。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥;过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至80%的丙酮在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物T146(43mg,77%收率)。m/z=489(M+1);¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.67(s,1H),8.64(m,2H),7.69(m,1H),7.55(m,1H),7.47(dt,J=6.1,8.2Hz,1H),7.37(m,2H),7.34(m,2H),7.21(ddt,J=0.9,2.5,8.3Hz,1H),7.04(m,1H),6.99(td,J=2.2,8.9Hz,1H),2.58(m,3H),2.16(m,2H),1.84(tt,J=9.0,13.2Hz,1H),1.53(s,3H),1.31(d,J=6.8Hz,3H)。

[1215] 化合物248b:将化合物247(85mg,0.17mmol)、嘧啶-5-基硼酸(32mg,0.26mmol)、K₃PO₄(110mg,0.52mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(10mg,0.0086mmol)称量进微波瓶中。将1,4-二氧杂环己烷(1mL)和DMF(0.5mL)的混合物用N₂鼓泡5min并加入。将混合物再用N₂鼓泡5min,然后在Biotage微波合成仪中在90℃加热3h。冷却至室温以后,将混合物在EtOAc(20mL)和10%NaH₂PO₄(10mL)之间分配。将有机层分离。将水层用EtOAc(2×10mL)萃取。将合并的有机萃取物用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至100%的丙酮在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为灰白色固体的化合物248b(73mg,86%收率)。m/z=492(M+1)。

[1216] T147:将化合物248b(70mg,0.14mmol)在DMF(2mL)中的溶液,冷却至0℃。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰胺(20mg,0.071mmol)在DMF(1mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌2h。加入吡啶(34μL,0.43mmol)。将混合物在55℃加热过夜,然后冷却至室温。将混合物用EtOAc稀释,并用水洗涤。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到部分纯化的产物,并通过柱色谱法(硅胶,用0%至30%的丙酮在CH₂Cl₂中的溶液洗脱)再次纯化,以得到作为淡粉红色固体的化合物T147(25mg,36%收率)。m/z=490(M+1);¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ9.20(s,1H),8.76(s,2H),8.65(s,1H),7.57(m,1H),7.46(m,4H),7.22(m,1H),7.05(m,1H),6.98(td,J=2.3,9.0Hz,1H),2.57(m,3H),2.15(m,2H),1.85(m,1H),1.53(s,3H),1.31(d,J=6.7Hz,3H)。

[1217] 化合物248c:使用与化合物248b合成所描述的相同的程序,从化合物247(85mg,0.17mmol)、(5-氟吡啶-3-基)硼酸(36mg,0.26mmol)、K₃PO₄(110mg,0.52mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(10mg,0.0086mmol)合成化合物248c(灰白色固体,75mg,85%收率)。通过柱色谱法(硅胶,用0%至100%的丙酮在己烷类中的溶液洗脱)纯化化合物248c。m/z=509(M+1)。

[1218] T148:将化合物248c(75mg,0.15mmol)在DMF(2mL)中的溶液,冷却至0℃。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰胺(21mg,0.074mmol)在DMF(1mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌

2h。加入吡啶 (35 μ L, 0.44mmol)。将混合物在55 $^{\circ}$ C加热过夜,然后冷却至室温。将混合物用EtOAc稀释,并用水洗涤。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至50%的丙酮在CH₂Cl₂中的溶液洗脱)纯化,以得到作为淡粉红色固体的化合物T148 (30mg, 40%收率)。m/z = 507 (M+1); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.66 (s, 1H), 8.44 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.44 (m, 5H), 7.22 (ddt, J=0.9, 2.5, 8.4Hz, 1H), 7.05 (ddd, J=0.9, 2.0, 7.9Hz, 1H), 6.98 (td, J=2.3, 8.8Hz, 1H), 2.58 (m, 3H), 2.15 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.31 (d, J=6.7Hz, 3H)。

[1219] 化合物248d:使用与化合物248b合成所描述的相同的程序,从化合物247 (85mg, 0.17mmol)、(1-甲基-1H-吡啶-4-基)硼酸 (33mg, 0.26mmol)、K₃PO₄ (110mg, 0.52mmol)和四(三苯基膦)钯(0) (10mg, 0.0086mmol)合成化合物248d (灰白色固体, 46mg, 54%收率)。通过柱色谱法(硅胶,用0%至50%的丙酮在CH₂Cl₂中的溶液洗脱)纯化化合物248d。m/z = 494 (M+1)。

[1220] T149:将化合物248d (46mg, 0.093mmol)在DMF (2mL)中的溶液,冷却至0 $^{\circ}$ C。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (13mg, 0.047mmol)在DMF (1mL)中的溶液。将混合物在0 $^{\circ}$ C搅拌2h。加入吡啶 (22mg, 0.28mmol)。将混合物在55 $^{\circ}$ C加热过夜,然后冷却至室温。将混合物用EtOAc稀释,并用水洗涤。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至50%的丙酮在CH₂Cl₂中的溶液洗脱)纯化,以得到作为灰白色固体的化合物T149 (18mg, 39%收率)。m/z = 492 (M+1); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.70 (s, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.40 (m, 2H), 7.22 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.17 (ddt, J=0.9, 2.6, 8.3Hz, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.01 (ddd, J=1.0, 2.0, 7.9Hz, 1H), 6.97 (td, J=2.3, 8.9Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.56 (m, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.31 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[1221] 化合物248e:使用与化合物248a合成所描述的相同的程序,从化合物247 (75mg, 0.15mmol)、(3,5-二甲基异噁唑-4-基)硼酸 (32mg, 0.23mmol)、K₃PO₄ (97mg, 0.46mmol)和四(三苯基膦)钯(0) (8.8mg, 0.0076mmol)合成化合物248e (灰白色固体, 60mg, 77%收率)。将反应混合物,在Biotage微波合成仪中,在90 $^{\circ}$ C加热3h。通过柱色谱法(硅胶,用0%至50%的丙酮在CH₂Cl₂中的溶液洗脱)纯化化合物248e。m/z = 509 (M+1)。

[1222] T150:将化合物248e (60mg, 0.12mmol)在DMF (2mL)中的溶液,冷却至0 $^{\circ}$ C。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (17mg, 0.059mmol)在DMF (1mL)中的溶液。将混合物在0 $^{\circ}$ C搅拌2h。加入吡啶 (28mg, 0.35mmol)。将混合物在55 $^{\circ}$ C加热过夜,然后冷却至室温。将混合物用EtOAc稀释,并用水洗涤。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用0%至50%的丙酮在CH₂Cl₂中的溶液洗脱)纯化,以得到作为灰白色固体的化合物T150 (27mg, 45%收率)。m/z = 507 (M+1); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.64 (s, 1H), 7.53 (ddd, J=1.2, 1.8, 7.9Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 7.10 (t, J=0.6, 1.8Hz, 1H), 7.04 (ddd, J=0.9, 2.0, 7.9Hz, 1H), 6.96 (td, J=2.3, 8.9Hz, 1H), 2.55 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.83 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.31 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[1223] 化合物248f:使用与化合物248b合成所描述的相同的程序,从化合物247 (85mg, 0.17mmol)、(1-甲基-1H-吡啶-5-基)硼酸 (33mg, 0.26mmol)、K₃PO₄ (110mg, 0.52mmol)和四(三苯基膦)钯(0) (10mg, 0.0086mmol)合成化合物248f (灰白色固体, 51mg, 60%收率)。通过柱色谱法(硅胶,用0%至50%的丙酮在CH₂Cl₂中的溶液洗脱)纯化化合物248f。m/z = 494 (M+

1)。

[1224] T151:将化合物248f (51mg, 0.10mmol) 在DMF (2mL) 中的溶液, 冷却至0℃。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (15mg, 0.052mmol) 在DMF (1mL) 中的溶液。将混合物在0℃搅拌2h。加入吡啶 (25mg, 0.31mmol)。将混合物在55℃加热过夜, 然后冷却至室温。将混合物用EtOAc稀释, 并用水洗涤。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用0%至50%的丙酮在CH₂Cl₂中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为灰白色固体的化合物T151 (34mg, 67%收率)。m/z=492 (M+1); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.64 (s, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.39 (dd, J=7.7, 8.2Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.18 (ddt, J=0.9, 2.5, 8.4Hz, 1H), 7.03 (ddd, J=0.9, 2.1, 7.9Hz, 1H), 6.97 (td, J=2.3, 8.8Hz, 1H), 6.14 (d, J=1.9Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.56 (m, 3H), 2.11 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.31 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[1225] 化合物249:将化合物173 (0.33g, 1.31mmol)、3-氨基吡啶 (0.18g, 1.91mmol) 和催化量的对甲苯磺酸一水合物在苯中的混合物, 用Dean Stark分水器回流过夜, 以除去水。将混合物冷却至室温, 并在EtOAc (50mL) 和饱和KH₂PO₄水溶液 (50mL) 之间分配。将有机萃取物用饱和NaHCO₃水溶液 (50mL) 和饱和NaCl水溶液 (50mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用50%至100%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为黄色固体的化合物249 (0.14g, 33%收率)。m/z=329 (M+1)。

[1226] 化合物250:给厚壁玻璃容器, 装入化合物249 (600mg, 1.82mmol) 和EtOH (22mL)。加入乙酸铵 (1.44g, 18.68mmol) 和37%福尔马林水溶液 (0.74mL, 9.10mmol)。将容器密封, 并将反应混合物在60℃加热17h。冷却至室温以后, 将混合物浓缩。将残余物用EtOAc稀释, 并用饱和NaHCO₃水溶液洗涤。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用8%的MeOH在EtOAc中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为灰白色固体的化合物250 (529mg, 86%收率)。m/z 340 (M+1)。

[1227] 化合物251:在0℃, 在氮气下, 向化合物250 (528mg, 1.56mmol) 在无水乙腈 (25mL) 中的溶液中, 加入N-溴琥珀酰亚胺 (333mg, 1.87mmol)。将反应混合物在0℃保持1h, 然后温热至室温。2.5h以后, 将反应混合物浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用EtOAc洗脱) 纯化, 以得到作为黄褐色固体的化合物251 (669mg, 定量收率)。m/z=418/420 (M+1)。

[1228] 化合物252a:给厚壁玻璃容器, 装入化合物251 (250mg, 0.597mmol)、4-联苯硼酸 (177mg, 0.894mmol)、四(三苯基膦)-钯(0) (69mg, 0.060mmol)、磷酸三钾 (380mg, 1.79mmol)、1,4-二氧杂环己烷 (6mL) 和水 (2mL)。将容器用N₂净化, 然后密封。将反应混合物在110℃加热21h。冷却至室温以后, 将反应混合物用EtOAc稀释, 并穿过Celite®柱过滤。将滤液用饱和KH₂PO₄水溶液和盐水洗涤。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用60%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为白色固体的化合物252a (208mg, 71%收率)。m/z=492 (M+1)。

[1229] 化合物253a:将化合物252a (205mg, 0.416mmol) 在THF (15mL) 中的溶液, 用3.0N的HCl水溶液 (1.38mL, 4.14mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌26h, 然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为白色固体的化合物253a (178mg, 96%收率), 并不经进一步纯化地用于下一步。m/z=448 (M+1)。

[1230] 化合物254a:将在甲酸乙酯 (24mL, 298mmol) 中的化合物253a (178mg, 0.398mmol),

冷却至0℃。加入甲醇钠(5.4M在MeOH中,0.74mL,4.00mmol)。将混合物在室温搅拌3h,然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将得到的产物溶解在EtOH(15mL)中。加入6.0N的HCl水溶液(0.66mL,3.96mmol)和盐酸羟胺(41mg,0.59mmol)。将反应混合物在60℃加热20h,然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为玻璃的化合物254a(191mg,定量),并不经进一步纯化地用于下一步。 $m/z=473(M+1)$ 。

[1231] 化合物255a:将254a(190mg,<0.398mmol)在MeOH(10mL)中的溶液,用碳酸钾(111mg,0.804mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌16h,然后在55℃加热2h。在真空中除去溶剂,并将残余物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用EtOAc洗脱)纯化,以得到作为玻璃的化合物255a(157mg,83%收率)。 $m/z=473(M+1)$ 。

[1232] T152:将化合物255a(155mg,0.328mmol)在无水DMF(3mL)中的溶液,在氮气下冷却至0℃。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(52mg,0.182mmol)在无水DMF(1mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌1h,然后加入无水吡啶(0.27mL,3.34mmol)。将混合物在60℃加热4h。冷却至室温以后,将反应混合物用EtOAc稀释,并用饱和KH₂PO₄水溶液洗涤。将有机层分离。将水层用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用水和盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用EtOAc洗脱)纯化,以得到作为橙色固体的化合物T152(117mg,76%收率)。 $m/z=471(M+1)$; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.70(dd,J=1.6,4.8Hz,1H),8.68(s,1H),8.57(dd,J=0.8,2.5Hz,1H),7.54(m,3H),7.50(m,2H),7.40(m,6H),2.57(m,3H),2.17(m,2H),1.86(m,1H),1.54(s,3H),1.32(d,J=6.8Hz,3H)。

[1233] 化合物252b:使用与化合物252a合成所描述的相同的程序,从在1,4-二氧杂环己烷(6mL)和水(2mL)中的化合物251(250mg,0.597mmol)、4-异丙基苯基硼酸(147mg,0.896mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(69mg,0.060mmol)、磷酸三钾(380mg,1.79mmol)合成化合物252b(白色固体,187mg,68%收率)。将反应混合物在110℃加热23h。通过柱色谱法(硅胶,用60%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化化合物252b。 $m/z=458(M+1)$ 。

[1234] 化合物253b:将化合物252b(184mg,0.402mmol)在THF(15mL)中的溶液,用3.0N的HCl水溶液(1.34mL,4.02mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌27h,然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为澄清玻璃的化合物253b(160mg,96%收率),并不经进一步纯化地用于下一步。 $m/z=414(M+1)$ 。

[1235] 化合物254b:将在甲酸乙酯(22mL,273mmol)中的化合物253b(160mg,0.386mmol),冷却至0℃。加入甲醇钠(5.4M在MeOH中,0.71mL,3.83mmol)。将混合物在室温搅拌3h,然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将得到的产物溶解在EtOH(15mL)中。加入6.0N的HCl水溶液(0.64mL,3.84mmol)和盐酸羟胺(40mg,0.58mmol)。将反应混合物在60℃加热18h,然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为玻璃的化合物254b(175mg,定量),其不经进一步纯化地用于下一步。 $m/z=439(M+1)$ 。

[1236] 化合物255b:将254b (174mg, $\leq 0.386\text{mmol}$) 在MeOH (10mL) 中的溶液,用碳酸钾 (109mg, 0.790mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌16h,然后在55°C加热2h。在真空中除去溶剂,并将残余物在EtOAc和饱和 KH_2PO_4 水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用EtOAc洗脱)纯化,以得到作为玻璃的化合物255b (147mg, 87%收率)。m/z = 439 (M+1)。

[1237] T153:将化合物255b (145mg, 0.331mmol) 在无水DMF (3mL) 中的溶液,在氮气下冷却至0°C。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (52mg, 0.182mmol) 在无水DMF (1mL) 中的溶液。将混合物在0°C搅拌1h,然后加入无水吡啶 (0.27mL, 3.34mmol)。将混合物在60°C加热4h。冷却至室温以后,将反应混合物用EtOAc稀释,并用饱和 KH_2PO_4 水溶液洗涤。将有机层分离。将水层用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用水和盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用EtOAc洗脱)纯化,以得到作为橙色固体的化合物T153 (110mg, 76%收率)。m/z = 437 (M+1); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.67 (m, 2H), 8.51 (dd, $J=0.7, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.51 (ddd, $J=1.6, 2.5, 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.40 (ddd, $J=0.8, 4.8, 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 2.85 (hept, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 2.56 (m, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.31 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.20 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 6H)。

[1238] 化合物252c:使用与化合物252a合成所描述的相同的程序,从在1,4-二氧杂环己烷 (6mL) 和水 (2mL) 中的化合物251 (300mg, 0.717mmol)、喹啉-4-硼酸 (186mg, 1.075mmol)、四(三苯基-膦)钯(0) (83mg, 0.072mmol)、磷酸三钾 (456mg, 2.15mmol) 合成化合物252c (白色固体, 246mg, 74%收率)。将反应混合物在90°C加热14h。通过柱色谱法(硅胶,用10%的MeOH在EtOAc中的溶液洗脱)纯化化合物252c。m/z = 467 (M+1)。

[1239] 化合物253c:将化合物252c (245mg, 0.525mmol) 在THF (25mL) 中的溶液,用3.0N的HCl水溶液 (1.75mL, 5.25mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌24h,然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和 NaHCO_3 水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩,以得到作为玻璃的化合物253c (210mg, 95%收率),其不经进一步纯化地用于下一步。m/z = 423 (M+1)。

[1240] 化合物254c:将在甲酸乙酯 (28mL, 348mmol) 中的化合物253c (210mg, 0.497mmol), 冷却至0°C。加入甲醇钠 (5.4M在MeOH中, 0.92mL , 4.97mmol)。将混合物在室温搅拌3h,然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和 KH_2PO_4 水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将得到的产物溶解在EtOH (18mL) 中。加入6.0N的HCl水溶液 (0.83mL, 4.98mmol) 和盐酸羟胺 (52mg, 0.75mmol)。将反应混合物在60°C加热20h,然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和 NaHCO_3 水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄色玻璃的化合物254c (213mg, 96%收率),并不经进一步纯化地用于下一步。m/z = 448 (M+1)。

[1241] 化合物255c:将254c (212mg, 0.474mmol) 在MeOH (10mL) 中的溶液,用碳酸钾 (131mg, 0.949mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌16h,然后在55°C加热4h。在真空中除去溶剂,并将残余物在EtOAc和饱和 KH_2PO_4 水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用11%的MeOH在EtOAc中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄色玻璃的化合物255c (182mg, 86%收率)。m/z = 448 (M+1)。

[1242] T154:将化合物255c (180mg, 0.402mmol) 在无水DMF (3mL) 中的溶液,在氮气下冷却

至0℃。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(63mg,0.220mmol)在无水DMF(1mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌1h,然后加入无水吡啶(0.33mL,4.08mmol)。将混合物在60℃加热4h。冷却至室温以后,将反应混合物用EtOAc稀释,并用饱和KH₂PO₄水溶液洗涤。将有机层分离。将水层用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用水和盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用10%的MeOH在EtOAc中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄色固体的化合物T154(104mg,58%收率)。m/z=446(M+1);¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ8.75(d,J=4.4Hz,1H),8.63(s,1H),8.57(dd,J=1.5,4.8Hz,1H),8.47(dd,J=0.8,2.6Hz,1H),8.23(ddd,J=0.7,1.5,8.4Hz,1H),8.13(ddd,J=0.6,1.3,8.4Hz,1H),7.76(ddd,J=1.5,6.9,8.4Hz,1H),7.62(ddd,J=1.3,6.9,8.3Hz,1H),7.36(ddd,J=1.6,2.6,8.1Hz,1H),7.25(m,1H),7.00(d,J=4.4Hz,1H),2.65(m,3H),2.27(dt,J=2.2,12.9Hz,1H),2.19(m,1H),1.91(ddd,J=6.8,10.6,13.2Hz,1H),1.60(s,3H),1.35(d,J=6.7Hz,3H)。

[1243] 化合物252d:使用与化合物252a合成所描述的相同的程序,从在1,4-二氧杂环己烷(6mL)和水(2mL)中的化合物251(320mg,0.764mmol)、3-联苯硼酸(227mg,1.14mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(88mg,0.076mmol)、磷酸三钾(486mg,2.29mmol)合成化合物252d(白色固体,253mg,67%收率)。将反应混合物在110℃加热16h。通过柱色谱法(硅胶,用60%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化化合物252d。m/z=492(M+1)。

[1244] 化合物253d:将化合物252d(253mg,0.514mmol)在THF(25mL)中的溶液,用3.0N的HCl水溶液(1.71mL,5.13mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌21h,然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为玻璃的化合物253d(230mg,定量收率),并不经进一步纯化地用于下一步。m/z=448(M+1)。

[1245] 化合物254d:将在甲酸乙酯(32mL,398mmol)中的化合物253d(230mg,0.514mmol),冷却至0℃。加入甲醇钠(5.4M在MeOH中,0.95mL,5.13mmol)。将混合物在室温搅拌4h,然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤;用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将得到的产物溶解在EtOH(32mL)中。加入6.0N的HCl水溶液(0.86mL,5.16mmol)和盐酸羟胺(54mg,0.78mmol)。将反应混合物在60℃加热17h,然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄色玻璃的化合物254d(254mg,定量收率),并不经进一步纯化地用于下一步。m/z=473(M+1)。

[1246] 化合物255d:将254d(252mg,<0.514mmol)在MeOH(20mL)中的溶液,用碳酸钾(147mg,1.06mmol)处理。将反应混合物在55℃加热4h。在真空中除去溶剂,并将残余物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用EtOAc洗脱)纯化,以得到作为玻璃的化合物255d(185mg,76%收率)。m/z=473(M+1)。

[1247] T155:将化合物255d(147mg,0.311mmol)在无水DMF(3mL)中的溶液,在氮气下冷却至0℃。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(49mg,0.171mmol)在无水DMF(1mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌1h,然后加入无水吡啶(0.25mL,3.09mmol)。将混合物在60℃加热4h。冷却至室温以后,将反应混合物用EtOAc稀释,并用饱和KH₂PO₄水溶液洗涤。将有机层分离。将水层用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用水和盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残

余物通过柱色谱法(硅胶,用80%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄色固体的化合物T155(117mg,80%收率)。m/z=471(M+1);¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.70(dd,J=1.5,4.8Hz,1H),8.69(s,1H),8.57(dd,J=0.8,2.6Hz,1H),7.58(dt,J=0.5,1.8Hz,1H),7.53(m,2H),7.40(m,5H),7.33(m,2H),7.23(ddd,J=1.2,1.8,7.8Hz,1H),2.58(m,3H),2.17(m,2H),1.86(m,1H),1.54(s,3H),1.32(d,J=6.8Hz,3H)。

[1248] 化合物256:向化合物173(1.5g,5.94mmol)在苯(50mL)中的溶液中,加入1-甲基-1H-吡唑-4-胺(0.72g,7.41mmol)和对甲苯磺酸一水合物(0.11g,0.59mmol)。将混合物用Dean Stark分水器回流4天,以除去水,冷却至室温,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用20%的EtOAc在CH₂Cl₂中的溶液洗脱)纯化,以得到作为棕色固体的化合物256(1.0g,51%收率)。m/z=332(M+1)。

[1249] 化合物257a:将化合物256(0.23g,0.69mmol)在无水EtOH(5mL)中的混合物,依次用4-异丙基苯甲醛(0.21g,1.42mmol)和乙酸铵(0.54g,7.01mmol)处理。将溶液在60℃搅拌过夜,冷却至室温,并浓缩。将残余物与EtOAc一起研磨并过滤。将滤饼用EtOAc洗涤。将合并的滤液和洗液浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄色固体的化合物257a(283mg,88%收率)。m/z=461(M+1)。

[1250] 化合物258a:将化合物257a(0.278g,0.60mmol)溶解于THF(15mL)中。加入3N的HCl水溶液(9mL,27mmol)。将混合物在室温搅拌过夜,然后浓缩。将残余物通过加入饱和NaHCO₃水溶液中和至pH 7。将混合物用EtOAc萃取。将有机萃取物用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄色固体的化合物258a(0.27g,定量收率)。m/z=417(M+1)。

[1251] 化合物259a:将化合物258a(0.269g,≤0.60mmol)与甲酸乙酯(15mL,186mmol)混合,并用甲醇钠(30重量%在MeOH中,0.46g,2.55mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后用饱和KH₂PO₄水溶液处理以调节pH至5。将混合物用EtOAc萃取。将有机萃取物用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为橙色固体的化合物259a(0.295g,定量收率)。m/z=445(M+1)。

[1252] 化合物260a:将化合物259a(0.295g,≤0.60mmol)在EtOH(15mL)中的混合物,用盐酸羟胺(91mg,1.31mmol)处理。将混合物在50℃加热过夜,冷却至室温,并浓缩。将残余物用EtOAc稀释,并用饱和NaHCO₃水溶液洗涤。将有机萃取物用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用20%的EtOAc在CH₂Cl₂中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄色固体的化合物260a(0.223g,84%收率)。m/z=442(M+1)。

[1253] 化合物261a:将化合物260a(0.223g,0.50mmol)在MeOH(10mL)中的混合物,用碳酸钾(0.279g,2.02mmol)处理。将混合物在室温搅拌过夜,然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机萃取物用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用EtOAc洗脱)纯化,以得到作为黄色固体的化合物261a(0.168g,75%)。m/z=442(M+1)。

[1254] T156:将化合物261a(0.166g,0.38mmol)在无水DMF(3mL)中的溶液,在氮气下冷却至0℃。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(54mg,0.19mmol)在无水DMF(1mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌30min,然后加入无水吡啶(0.30mL,3.71mmol)。将混合物在50℃搅拌4h,并在室温搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机萃取物用水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用20%的

EtOAc在CH₂Cl₂中的溶液洗脱)纯化,以得到作为橙色固体的化合物T156(85mg,51%收率)。m/z=440(M+1);¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.65(s,1H),7.44(d,J=0.7Hz,1H),7.37(m,2H),7.31(m,1H),7.15(m,2H),3.92(s,3H),2.88(hept,J=6.9Hz,1H),2.53(m,3H),2.12(m,2H),1.80(ddt,J=7.4,10.2,13.3Hz,1H),1.49(s,3H),1.30(d,J=6.8Hz,3H),1.22(d,J=6.9Hz,6H)。

[1255] 化合物257b:将化合物256(0.25g,0.75mmol)在无水EtOH(10mL)中的混合物,依次用3-氯苯甲醛(0.21g,1.49mmol)和乙酸铵(0.58g,7.52mmol)处理。将溶液在60℃搅拌过夜;冷却至室温;并浓缩。将残余物与EtOAc一起研磨并过滤。将滤饼用EtOAc洗涤。将合并的滤液和洗液浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用20%的EtOAc在CH₂Cl₂中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄色固体的化合物257b(330mg,97%收率)。m/z=453(M+1)。

[1256] 化合物258b:将化合物257b(0.33g,0.73mmol)溶解于THF(15mL)中。加入3N的HCl水溶液(9mL,27mmol)。将混合物在室温搅拌过夜,然后浓缩。将残余物通过加入饱和NaHCO₃水溶液中和至pH 7。将混合物用EtOAc萃取。将有机萃取物用MgSO₄干燥,过滤并浓缩,以得到作为黄色固体的化合物258b(0.29g,97%收率)。m/z=409(M+1)。

[1257] 化合物259b:将化合物258b(0.291g,0.71mmol)与甲酸乙酯(15mL,186mmol)混合,并用甲醇钠(30重量%在MeOH中,0.51g,2.83mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后用饱和KH₂PO₄水溶液处理以调节pH至5。将混合物用EtOAc萃取。将有机萃取物用MgSO₄干燥;过滤并浓缩,以得到作为橙色固体的化合物259b(0.291g,94%收率)。m/z=437(M+1)。

[1258] 化合物260b:将化合物259b(0.291g,0.67mmol)在EtOH(15mL)中的混合物,用盐酸羟胺(0.102g,1.47mmol)处理。将混合物在50℃加热过夜,冷却至室温,并浓缩。将残余物用EtOAc稀释,并用饱和NaHCO₃水溶液洗涤。将有机萃取物用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用20%的EtOAc在CH₂Cl₂中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色固体的化合物260b(0.171g,59%收率)。m/z=434(M+1)。

[1259] 化合物261b:将化合物260b(0.171g,0.39mmol)在MeOH(10mL)中的混合物,用碳酸钾(0.22g,1.59mmol)处理。将混合物在室温搅拌过夜,然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机萃取物用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄色固体的化合物261b(0.183g,定量收率)。m/z=434(M+1)。

[1260] T157:将化合物261b(0.182g,0.42mmol)在无水DMF(4mL)中的溶液,在氮气下冷却至0℃。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(60mg,0.21mmol)在无水DMF(1mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌30min,然后加入无水吡啶(0.40mL,4.95mmol)。将混合物在50℃搅拌4h,并在室温搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机萃取物用水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用20%的EtOAc在CH₂Cl₂中的溶液洗脱)纯化,以得到作为米色固体的化合物T157(120mg,66%收率)。m/z=432(M+1);¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.61(s,1H),7.56(m,1H),7.45(d,J=0.8Hz,1H),7.31(s,1H),7.28(m,2H),7.22(m,1H),3.94(s,3H),2.53(m,3H),2.12(m,2H),1.81(m,1H),1.49(s,3H),1.30(d,J=6.8Hz,3H)。

[1261] 化合物257c:将化合物256(0.25g,0.75mmol)在无水EtOH(10mL)中的混合物,依次用3,4-二氯苯甲醛(0.26g,1.49mmol)和乙酸铵(0.58g,7.52mmol)处理。将溶液在60℃搅拌过夜,冷却至室温,并浓缩。将残余物与EtOAc一起研磨并过滤。将滤饼用EtOAc洗涤。将合并

的滤液和洗液浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用20%的EtOAc在CH₂Cl₂中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色固体的化合物257c(283mg,77%收率)。m/z=487(M+1)。

[1262] 化合物258c:将化合物257c(0.282g,0.58mmol)溶解于THF(10mL)中。加入3N的HCl水溶液(6mL,18mmol)。将混合物在室温搅拌过夜,然后浓缩。将残余物通过加入饱和NaHCO₃水溶液中和至pH 7。将混合物用EtOAc萃取。将有机萃取物用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为白色固体的化合物258c(0.25g,97%收率)。m/z=443(M+1)。

[1263] 化合物259c:将化合物258c(0.22g,0.50mmol)与甲酸乙酯(15mL,186mmol)混合,并用甲醇钠(30重量%在MeOH中,0.35g,1.94mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后用饱和KH₂PO₄水溶液处理以调节pH至5。将混合物用EtOAc萃取。将有机萃取物用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为米色固体的化合物259c(0.229g,98%收率)。m/z=471(M+1)。

[1264] 化合物260c:将化合物259c(0.229g,0.49mmol)在EtOH(15mL)中的混合物,用盐酸羟胺(75mg,1.08mmol)处理。将混合物在50℃加热过夜,冷却至室温,并浓缩。将残余物用EtOAc稀释,并用饱和NaHCO₃水溶液洗涤。将有机萃取物用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用50%的EtOAc在CH₂Cl₂中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色固体的化合物260c(0.192g,84%收率)。m/z=468(M+1)。

[1265] 化合物261c:将化合物260c(0.192g,0.41mmol)在MeOH(10mL)中的混合物,用碳酸钾(0.23g,1.67mmol)处理。将混合物在室温搅拌过夜,然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机萃取物用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用20%的EtOAc在CH₂Cl₂中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄色固体的化合物261c(0.182g,95%收率)。m/z=468(M+1)。

[1266] T158:将化合物261c(0.182g,0.39mmol)在无水DMF(4mL)中的溶液,在氮气下冷却至0℃。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(60mg,0.21mmol)在无水DMF(1mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌30min,然后加入无水吡啶(0.40mL,4.95mmol)。将混合物在50℃搅拌4h,并在室温搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机萃取物用水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用20%的EtOAc在CH₂Cl₂中的溶液洗脱)纯化,以得到作为米色固体的化合物T158(0.118g,65%收率)。m/z=466(M+1);¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.59(s,1H),7.67(d,J=2.0Hz,1H),7.47(s,1H),7.34(m,2H),7.21(dd,J=2.0,8.4Hz,1H),3.95(s,3H),2.53(m,3H),2.10(m,2H),1.80(ddt,J=7.3,10.2,13.4Hz,1H),1.48(s,3H),1.30(d,J=6.7Hz,3H)。

[1267] 化合物257d:将化合物256(0.225g,0.68mmol)在无水EtOH(10mL)中的混合物,依次用3-(吡啶-4-基)苯甲醛(0.25g,1.36mmol)和乙酸铵(0.52g,6.75mmol)处理。将溶液在60℃搅拌过夜,冷却至室温,并浓缩。将残余物与EtOAc一起研磨并过滤。将滤饼用EtOAc洗涤。将合并的滤液和洗液浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用20%的EtOAc在CH₂Cl₂中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色固体的化合物257d(300mg,89%收率)。m/z=496(M+1)。

[1268] 化合物258d:将化合物257d(0.30g,0.61mmol)溶解于THF(15mL)中。加入3N的HCl水溶液(9mL,27mmol)。将混合物在室温搅拌过夜,然后浓缩。将残余物通过加入饱和NaHCO₃水溶液中和至pH 7。将混合物用EtOAc萃取。将有机萃取物用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为白色固体的化合物258d(0.30g,定量收率)。m/z=452(M+1)。

[1269] 化合物259d:将化合物258d(0.30g,≤0.61mmol)与甲酸乙酯(15mL,186mmol)混

合,并用甲醇钠(30重量%在MeOH中,0.55g,3.05mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌过夜,然后用饱和 KH_2PO_4 水溶液处理以调节pH至5。将混合物用EtOAc萃取。将有机萃取物用 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄色固体的化合物259d(0.32g,定量收率)。m/z=480(M+1)。

[1270] 化合物260d:将化合物259d(0.32g,≤0.61mmol)在EtOH(15mL)中的混合物,用盐酸羟胺(0.12g,1.72mmol)处理。将混合物在50℃加热过夜,冷却至室温,并浓缩。将残余物用EtOAc稀释,并用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤。将有机萃取物用 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用5%的MeOH在EtOAc中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄色固体的化合物260d(0.148g,51%收率)。m/z=477(M+1)。

[1271] 化合物261d:将化合物260d(0.148g,0.31mmol)在MeOH(10mL)中的混合物,用碳酸钾(0.17g,1.23mmol)处理。将混合物在室温搅拌过夜,然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和 KH_2PO_4 水溶液之间分配。将有机萃取物用 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用20%的EtOAc在 CH_2Cl_2 中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄色固体的化合物261d(0.148g,100%收率)。m/z=477(M+1)。

[1272] T159:将化合物261d(0.148g,0.31mmol)在无水DMF(3mL)中的溶液,在氮气下冷却至0℃。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(44mg,0.15mmol)在无水DMF(1mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌30min,然后加入无水吡啶(0.40mL,4.95mmol)。将混合物在50℃搅拌4h,并在室温搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物在EtOAc和饱和 KH_2PO_4 水溶液之间分配。将有机萃取物用水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用10%的MeOH在EtOAc中的溶液洗脱)纯化,以得到作为橙色固体的化合物T159(48mg,33%收率)。m/z=475(M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.66(m,3H),7.81(m,1H),7.48(m,6H),7.35(s,1H),3.94(s,3H),2.55(m,3H),2.11(m,2H),1.84(m,1H),1.51(s,3H),1.31(d,J=6.7Hz,3H)。

[1273] 化合物262:将化合物256(0.25g,0.75mmol)在无水EtOH(5mL)中的混合物,依次用甲醛(37重量%在水中,0.122g,1.50mmol)和乙酸铵(0.58g,7.52mmol)处理。将溶液在60℃搅拌过夜,冷却至室温,并浓缩。将残余物与EtOAc一起研磨并过滤。将滤饼用EtOAc洗涤。将合并的滤液和洗液浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用10%的MeOH在EtOAc中的溶液洗脱)纯化,以得到作为粘稠油的化合物262(200mg,78%收率)。m/z=343(M+1)。

[1274] 化合物263:将化合物262(200mg,0.58mmol)溶解在乙腈(18mL)中,并冷却至0℃。加入N-溴琥珀酰亚胺(0.108g,0.61mmol)在乙腈(5mL)中的溶液。将反应混合物逐渐温热至室温,并搅拌过夜。将混合物浓缩,并将残余物在EtOAc和饱和 NaHCO_3 水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用20%的EtOAc在 CH_2Cl_2 中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄褐色固体的化合物263(0.26g,定量收率)。m/z=421/423(M+1)。

[1275] 化合物264:给反应釜装入化合物263(0.26g,≤0.58mmol)和二甲氧基乙烷(20mL)。加入(2-吗啉代吡啶-4-基)硼酸(0.16g,0.77mmol)、碳酸钾(0.25g,1.81mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(0.15g,0.13mmol)和水(5mL)。将反应混合物用氮净化10min。将反应釜密封,并在90℃加热过夜。冷却至室温以后,将混合物浓缩。将残余物在EtOAc和盐水之间分配。将有机萃取物用 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用10%的MeOH在EtOAc中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄色固体的化合物264(0.196g,67%收率)。m/z=

505 (M+1)。

[1276] 化合物265:将化合物264 (0.194g, 0.38mmol) 溶解于THF (8mL) 中。加入3N的HCl水溶液 (5mL, 15mmol)。将混合物在室温搅拌过夜, 然后浓缩。将残余物通过加入饱和NaHCO₃水溶液中和至pH 7。将混合物用EtOAc萃取。将有机萃取物用MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为白色固体的化合物265 (0.179g, 定量收率)。m/z = 461 (M+1)。

[1277] 化合物266:将化合物265 (0.177g, 0.38mmol) 与甲酸乙酯 (12mL, 149mmol) 混合, 并用甲醇钠 (30重量%在MeOH中, 0.28g, 1.55mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌过夜, 然后用饱和KH₂PO₄水溶液处理以调节pH至5。将混合物用EtOAc萃取。将有机萃取物用MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为橙色固体的化合物266 (0.185g, 99%收率)。m/z = 489 (M+1)。

[1278] 化合物267:将化合物266 (0.185g, 0.38mmol) 在EtOH (10mL) 中的混合物, 用盐酸羟胺 (0.12g, 1.73mmol) 处理。将混合物在50℃加热过夜, 冷却至室温, 并浓缩。将残余物用EtOAc稀释, 并用饱和NaHCO₃水溶液洗涤。将有机萃取物用MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用5%的MeOH在EtOAc中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为白色固体的化合物267 (0.140g, 76%收率)。m/z = 486 (M+1)。

[1279] 化合物268:将化合物267 (0.138g, 0.28mmol) 在MeOH (10mL) 中的混合物, 用碳酸钾 (0.16g, 1.16mmol) 处理。将混合物在室温搅拌过夜, 然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机萃取物用MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为黄色固体的化合物268 (0.135g, 98%收率)。m/z = 486 (M+1)。

[1280] T160:将化合物268 (0.132g, 0.27mmol) 在无水DMF (3mL) 中的溶液, 在氮气下冷却至0℃。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (39mg, 0.14mmol) 在无水DMF (1mL) 中的溶液。将混合物在0℃搅拌30min, 然后加入无水吡啶 (0.30mL, 3.71mmol)。将混合物在50℃搅拌4h并, 在室温搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机萃取物用水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用EtOAc洗脱) 纯化, 以得到作为米色固体的化合物T160 (58mg, 45%收率)。m/z = 484 (M+1); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.62 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 0.8, 5.3Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.54 (dd, J = 1.3, 5.4Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.82 (m, 4H), 3.50 (m, 4H), 2.52 (m, 3H), 2.09 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.8Hz, 3H)。

[1281] 化合物269a:将化合物173 (100mg, 0.396mmol) 在甲苯 (5mL) 中的混合物加热至45℃, 并加入环丙胺 (45mg, 0.79mmol)。将反应混合物在45℃加热19h, 冷却至室温, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为粘稠黄色油的化合物269a (96mg, 83%收率)。m/z = 292 (M+1)。

[1282] 化合物270a:将化合物269a (93mg, 0.319mmol) 在EtOH (10mL) 中的溶液, 依次用4-异丙基苯甲醛 (95mg, 0.641mmol) 和乙酸铵 (246mg, 3.19mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌17h, 然后浓缩。将残余物用EtOAc稀释, 并用饱和NaHCO₃水溶液洗涤。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用10%至100%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为白色玻璃的化合物270a (147mg, 定量收率)。m/z = 421 (M+1)。

[1283] 化合物271a:将化合物270a (143mg, <0.319mmol) 在THF (10mL) 中的溶液, 用3.0N的HCl水溶液 (1.13mL, 3.39mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌18h, 然后浓缩。将残余物在

EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为澄清玻璃的化合物271a (123mg, 定量收率), 其不经进一步纯化地用于下一步。 $m/z=377$ (M+1)。

[1284] 化合物272a: 在0℃, 将化合物271a (122mg, <0.319mmol) 在甲酸乙酯 (15mL, 186mmol) 中的溶液, 用甲醇钠 (5.4M在MeOH中, 0.60mL, 3.24mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌2h, 然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将粗产物溶解在EtOH (15mL) 中, 并依次用6.0N的HCl水溶液 (0.54mL, 3.24mmol) 和盐酸羟胺 (34mg, 0.49mmol) 处理。将反应混合物在60℃加热18h, 然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为玻璃的化合物272a (118mg, 92%收率), 其不经进一步纯化地用于下一步。 $m/z=402$ (M+1)。

[1285] 化合物273a: 将化合物272a (117mg, 0.291mmol) 在MeOH (10mL) 中的溶液, 用碳酸钾 (81mg, 0.59mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌13h, 然后在50℃加热3h。在真空中除去溶剂, 并将残余物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为澄清玻璃的化合物273a (78mg, 67%收率)。 $m/z=402$ (M+1)。

[1286] T161: 将273a (77mg, 0.19mmol) 在无水DMF (3mL) 中的溶液, 在氮气下冷却至0℃。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (30mg, 0.10mmol) 在无水DMF (1mL) 中的溶液。将混合物在0℃搅拌1h, 然后用无水吡啶 (0.15mL, 1.86mmol) 处理。将混合物在60℃加热4小时, 然后冷却至室温。将反应混合物用EtOAc稀释, 并用饱和KH₂PO₄水溶液洗涤。将有机层分离。将水相用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用水和盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用40%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为橙色固体的化合物T161 (60mg, 79%收率)。 $m/z=400$ (M+1); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.60 (s, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 3.21 (tt, J=3.9, 7.0Hz, 1H), 2.95 (hept, J=7.0Hz, 1H), 2.86 (ddd, J=1.2, 6.2, 16.5Hz, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.56 (qd, J=6.8, 13.5Hz, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.82 (tdd, J=6.3, 12.8, 19.1Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.31 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.28 (d, J=6.9Hz, 6H), 0.96 (m, 2H), 0.68 (m, 1H), 0.58 (m, 1H)。

[1287] 化合物269b: 给压力容器, 装入化合物173 (500mg, 1.98mmol)、异丙胺 (0.32mL, 3.72mmol) 和甲苯 (10mL)。将容器密封, 并将反应混合物在100℃加热20h。冷却至室温以后, 在真空中除去溶剂, 并将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用30%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为黄色粘稠油的化合物269b (464mg, 80%收率), 其在静置后固化。 $m/z=294$ (M+1)。

[1288] 化合物270b: 将化合物269b (342mg, 1.16mmol) 在EtOH (30mL) 中的溶液, 依次用4-异丙基苯甲醛 (345mg, 2.33mmol) 和乙酸铵 (894mg, 11.60mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌60h, 并在60℃加热5h。将混合物浓缩。将残余物用EtOAc稀释, 并用饱和NaHCO₃水溶液洗涤。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为浅黄色玻璃的化合物270b (142mg, 29%收率)。 $m/z=423$ (M+1)。

[1289] 化合物271b: 将化合物270b (214mg, 0.506mmol) 在THF (20mL) 中的溶液, 用3.0N的

HCl水溶液(1.69mL, 5.07mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌18h,然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为固体的化合物271b(176mg, 92%),并不经进一步纯化地用于下一步。 $m/z=379(M+1)$ 。

[1290] 化合物272b:在0℃,将化合物271b(176mg, 0.465mmol)在甲酸乙酯(20mL, 249mmol)中的溶液,用甲醇钠(5.4M在MeOH中, 0.86mL, 4.64mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌2h,然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将粗产物溶解在EtOH(20mL)中,并依次用6.0N的HCl水溶液(0.78mL, 4.68mmol)和盐酸羟胺(48mg, 0.69mmol)处理。将反应混合物在60℃加热3h,然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤;用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄色玻璃的化合物272b(192mg, 定量收率),其不经进一步纯化地用于下一步。 $m/z=404(M+1)$ 。

[1291] 化合物273b:将化合物272b(191mg, 0.473mmol)在MeOH(20mL)中的溶液,用碳酸钾(131mg, 0.946mmol)处理。将反应混合物在50℃搅拌5.5h。在真空中除去溶剂,并将残余物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为白色玻璃的化合物273b(113mg, 59%收率)。 $m/z=404(M+1)$ 。

[1292] T162:将化合物273b(112mg, 0.277mmol)在无水DMF(3mL)中的溶液,在氮气下冷却至0℃。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(43.6mg, 0.153mmol)在无水DMF(1mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌1h,然后用无水吡啶(0.22mL, 2.72mmol)处理。将混合物在60℃加热4小时,然后冷却至室温。将反应混合物用EtOAc稀释,并用饱和KH₂PO₄水溶液洗涤。将有机层分离。将水相用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用水和盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用30%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为橙色固体的化合物T162(86mg, 77%收率)。 $m/z=402(M+1)$; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.63(s, 1H), 7.39(m, 2H), 7.31(m, 2H), 4.57(hept, J=7.0Hz, 1H), 2.94(m, 2H), 2.82(ddd, J=6.4, 11.1, 15.9Hz, 1H), 2.56(qd, J=6.8, 13.5Hz, 1H), 2.12(m, 2H), 1.84(ddt, J=6.2, 11.1, 13.1Hz, 1H), 1.49(d, J=6.9Hz, 3H), 1.44(s, 3H), 1.39(d, J=7.0Hz, 3H), 1.31(d, J=6.8Hz, 3H), 1.27(d, J=6.9Hz, 6H)。

[1293] 化合物269c:在可密封的瓶中,将化合物173(0.36g, 1.43mmol)和甲基胺(40重量%在水中, 0.23g, 2.96mmol)在苯(10mL)中的溶液,用N₂冲洗。将瓶密封,并在80℃加热6h。冷却至室温以后,将反应混合物在饱和KH₂PO₄水溶液(50mL)和EtOAc(50mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄色油的化合物269c(0.29g, 76%收率)。 $m/z=266(M+1)$ 。

[1294] 化合物270c:在可密封的瓶中,将化合物269c(0.29g, 1.09mmol)和4-异丙基苯甲醛(0.33g, 2.23mmol)在EtOH(5mL)中的溶液,用乙酸铵(0.84g, 10.90mmol)处理。将混合物用N₂冲洗。将瓶密封,并在60℃加热过夜。将混合物浓缩。将残余物用EtOAc(50mL)稀释,并在室温,在N₂下搅拌1h。将混合物穿过Celite®垫过滤。将滤液浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用EtOAc洗脱)纯化,以得到作为浅黄色蜡状固体的化合物270c(0.40g, 93%收率)。

$m/z = 395 (M+1)$ 。

[1295] 化合物271c:将化合物270c (0.40g, 1.01mmol) 和3N的HCl水溶液 (3.4mL, 10.2mmol) 在MeOH (25mL) 中的溶液, 在室温, 在 N_2 下搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物在10%的 NH_4OH 水溶液 (25mL) 和 $CHCl_3$ (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为灰白色固体的化合物271c (0.33g, 93%收率)。 $m/z = 351 (M+1)$ 。

[1296] 化合物272c:将化合物271c (0.33g, 0.94mmol) 在甲酸乙酯 (10mL, 124mmol) 中的溶液, 用甲醇钠 (30重量%的在MeOH中的溶液, 0.90mL, 4.80mmol) 处理。将混合物在室温搅拌过夜, 然后浓缩。将残余物在饱和 KH_2PO_4 水溶液 (25mL) 和EtOAc (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为黄褐色固体的化合物272c (0.35g, 98%收率)。 $m/z = 379 (M+1)$ 。

[1297] 化合物273c:将化合物272c (0.35g, 0.92mmol) 和乙酸 (0.53mL, 9.26mmol) 在EtOH (5mL) 中的溶液, 用盐酸羟胺 (96mg, 1.38mmol) 处理。将混合物, 在 N_2 下, 在60°C加热2h, 在室温搅拌过夜, 然后浓缩。将残余物在饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 (25mL) 和 $CHCl_3$ (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为黄色固体的化合物273c (0.33g, 95%收率)。 $m/z = 376 (M+1)$ 。

[1298] 化合物274c:将化合物273c (0.33g, 0.88mmol) 在MeOH (20mL) 中的溶液, 用碳酸钾 (0.61g, 4.42mmol) 处理。将混合物, 在室温, 在 N_2 下搅拌16h, 然后浓缩。将残余物在饱和 KH_2PO_4 水溶液 (25mL) 和 $CHCl_3$ (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤; 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为浅黄色泡沫状固体的化合物274c (0.23g, 70%收率)。 $m/z = 376 (M+1)$ 。

[1299] T163:在0°C, 在 N_2 下, 向化合物274c (0.23g, 0.61mmol) 在脱气的DMF (4mL) 中的搅拌溶液中, 逐滴加入1, 3-二溴-5, 5-二甲基乙内酰脲 (96mg, 0.34mmol) 在脱气的DMF (1mL) 中的溶液。将混合物在0°C搅拌30min, 然后用吡啶 (0.50mL, 6.18mmol) 处理。将混合物在60°C加热4h, 然后浓缩。将残余物在饱和 KH_2PO_4 水溶液 (25mL) 和 $CHCl_3$ (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为黄-橙色固体的化合物T163 (130mg, 57%收率)。 $m/z = 374 (M+1)$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.96 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.65 (m, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.31 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.27 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H)。

[1300] 化合物269d:在可密封的瓶中, 将化合物173 (0.35g, 1.39mmol) 和2-甲氧基乙胺 (0.21g, 2.80mmol) 在苯 (10mL) 中的溶液, 用 N_2 冲洗。将瓶密封, 并在80°C加热4h。冷却至室温以后, 将反应混合物在饱和 KH_2PO_4 水溶液 (50mL) 和EtOAc (50mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (50mL) 洗涤, 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用25%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为浅黄色油的化合物269d (0.30g, 70%收率)。 $m/z = 310 (M+1)$ 。

[1301] 化合物270d:在可密封的瓶中, 将化合物269d (0.30g, 0.97mmol) 和4-异丙基苯甲醛 (0.29g, 1.96mmol) 在EtOH (5mL) 中的溶液, 用乙酸铵 (0.75g, 9.73mmol) 处理。将混合物用 N_2 冲洗。将瓶密封, 并在60°C加热过夜。将混合物浓缩。将残余物用EtOAc (50mL) 稀释, 并在

室温,在 N_2 下搅拌1h。将混合物穿过Celite®垫过滤。将滤液浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用75%至100%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅黄色蜡状固体的化合物270d(0.32g,75%收率)。m/z=439(M+1)。

[1302] 化合物271d:将化合物270d(0.32g,0.73mmol)和3N的HCl水溶液(2.4mL,7.2mmol)在MeOH(25mL)中的溶液,在室温,在 N_2 下搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物在10%的 NH_4OH 水溶液(25mL)和 $CHCl_3$ (25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄褐色固体的化合物271d(0.27g,94%收率)。m/z=395(M+1)。

[1303] 化合物272d:将化合物271d(0.27g,0.68mmol)在甲酸乙酯(10mL,124mmol)中的溶液,用甲醇钠(30重量%的在MeOH中的溶液,0.64mL,3.41mmol)处理。将混合物在室温搅拌过夜,然后浓缩。将残余物在饱和 KH_2PO_4 水溶液(25mL)和EtOAc(25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并浓缩,以得到作为深黄褐色油的化合物272d(0.31g,定量收率)。m/z=423(M+1)。

[1304] 化合物273d:将化合物272d(0.31g, ≤ 0.68 mmol)和乙酸(0.40mL,6.99mmol)在EtOH(5mL)中的溶液,用盐酸羟胺(71mg,1.02mmol)处理。将混合物,在 N_2 下,在60℃加热2h,在室温搅拌过夜,然后浓缩。将残余物在饱和 $NaHCO_3$ 水溶液(25mL)和 $CHCl_3$ (25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄褐色固体的化合物273d(0.23g,80%收率)。m/z=420(M+1)。

[1305] 化合物274d:将化合物273d(0.23g,0.55mmol)在MeOH(20mL)中的溶液,用碳酸钾(0.38g,2.75mmol)处理。将混合物,在室温,在 N_2 下搅拌16h,然后浓缩。将残余物在饱和 KH_2PO_4 水溶液(25mL)和 $CHCl_3$ (25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物274d(0.13g,57%收率)。m/z=420(M+1)。

[1306] T164:在0℃,在 N_2 下,向化合物274d(0.13g,0.31mmol)在脱气的DMF(4mL)中的搅拌溶液中,逐滴加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(53mg,0.18mmol)在脱气的DMF(1mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌30min,然后用吡啶(0.25mL,3.09mmol)处理。将混合物在60℃加热4h,然后浓缩。将残余物在饱和 KH_2PO_4 水溶液(25mL)和 $CHCl_3$ (25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为橙色固体的化合物T164(100mg,77%收率)。m/z=418(M+1); 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.62(s,1H),7.49(m,2H),7.31(m,2H),4.11(td,J=5.8,14.8Hz,1H),3.98(td,J=5.8,14.8Hz,1H),3.53(dt,J=2.5,5.7Hz,2H),3.27(s,3H),2.95(hept,J=7.0Hz,1H),2.74(m,2H),2.57(qd,J=6.8,13.4Hz,1H),2.12(m,2H),1.83(m,1H),1.44(s,3H),1.31(d,J=6.8Hz,3H),1.27(d,J=6.9Hz,6H)。

[1307] 化合物269e:在可密封的瓶中,将化合物173(0.71g,2.81mmol)和2-(苄氧基)-1-乙胺(0.85g,5.62mmol)在苯(20mL)中的溶液,用 N_2 冲洗。将瓶密封,并在80℃加热4h。冷却至室温以后,将反应混合物在饱和 KH_2PO_4 水溶液(50mL)和EtOAc(50mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用25%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅黄色油的化合物269e(0.91g,84%收率)。m/z=386(M+1)。

[1308] 化合物270e:在可密封的瓶中,将化合物269e(0.91g,2.36mmol)和4-异丙基苯甲

醛 (0.70g, 4.72mmol) 在 EtOH (10mL) 中的溶液, 用乙酸铵 (1.82g, 23.61mmol) 处理。将混合物用 N₂ 冲洗。将瓶密封, 并在 60℃ 加热过夜。将混合物浓缩。将残余物用 EtOAc (50mL) 稀释, 并在室温, 在 N₂ 下搅拌 1h。将混合物穿过 Celite® 垫过滤。将滤液浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用 EtOAc 洗脱) 纯化, 以得到作为浅黄色油的化合物 270e (1.10g, 91% 收率)。m/z = 515 (M+1)。

[1309] 化合物 271e: 将化合物 270e (1.10g, 2.14mmol) 和 3N 的 HCl 水溶液 (7.1mL, 21.3mmol) 在 MeOH (100mL) 中的溶液, 在室温, 在 N₂ 下搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物在 10% 的 NH₄OH 水溶液 (25mL) 和 CHCl₃ (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为黄褐色油的化合物 271e (0.93g, 92% 收率)。m/z = 471 (M+1)。

[1310] 化合物 272e: 将化合物 271e (0.34g, 0.72mmol) 在甲酸乙酯 (10mL, 124mmol) 中的溶液, 用甲醇钠 (30 重量% 的在 MeOH 中的溶液, 0.68mL, 3.62mmol) 处理。将混合物在室温搅拌过夜, 然后浓缩。将残余物在饱和 KH₂PO₄ 水溶液 (25mL) 和 EtOAc (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为浅黄色固体的化合物 272e (0.34g, 94% 收率)。m/z = 499 (M+1)。

[1311] 化合物 273e: 将化合物 272e (0.34g, 0.68mmol) 和乙酸 (0.40mL, 6.99mmol) 在 EtOH (5mL) 中的溶液, 用盐酸羟胺 (71mg, 1.02mmol) 处理。将混合物, 在 N₂ 下, 在 60℃ 加热 2h, 在室温搅拌过夜, 然后浓缩。将残余物在饱和 NaHCO₃ 水溶液 (25mL) 和 CHCl₃ (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为黄褐色固体的化合物 273e (0.32g, 95% 收率)。m/z = 496 (M+1)。

[1312] 化合物 274e: 将化合物 273e (0.32g, 0.64mmol) 在 MeOH (20mL) 中的溶液, 用碳酸钾 (0.45g, 3.26mmol) 处理。将混合物, 在室温, 在 N₂ 下搅拌 16h, 然后浓缩。将残余物在饱和 KH₂PO₄ 水溶液 (25mL) 和 CHCl₃ (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用 50% 的 EtOAc 在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为黄褐色固体的化合物 274e (0.21g, 65% 收率)。m/z = 496 (M+1)。

[1313] T165: 在 0℃, 在 N₂ 下, 向化合物 274e (0.21g, 0.42mmol) 在脱气的 DMF (4mL) 中的搅拌溶液中, 逐滴加入 1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (73mg, 0.26mmol) 在脱气的 DMF (1mL) 中的溶液。将混合物在 0℃ 搅拌 30min, 然后用吡啶 (0.34mL, 4.20mmol) 处理。将混合物在 60℃ 加热 4h, 然后浓缩。将残余物在饱和 KH₂PO₄ 水溶液 (25mL) 和 CHCl₃ (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用 50% 的 EtOAc 在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为橙色固体的化合物 T165 (120mg, 57% 收率)。m/z = 494 (M+1); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.63 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.28 (m, 5H), 7.13 (m, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.14 (td, J = 5.8, 14.8Hz, 1H), 4.01 (td, J = 5.6, 14.7Hz, 1H), 3.59 (m, 2H), 2.94 (hept, J = 6.9Hz, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.59 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.78 (qd, J = 6.5, 12.9Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.29 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.26 (d, J = 6.9Hz, 6H)。

[1314] 化合物 269f: 在可密封的瓶中, 将化合物 173 (1.01g, 4.00mmol) 和苄胺 (0.86g, 8.02mmol) 在苯 (20mL) 中的溶液, 用 N₂ 冲洗。将瓶密封, 并在 80℃ 加热 4h。冷却至室温以后, 将反应混合物在饱和 KH₂PO₄ 水溶液 (50mL) 和 EtOAc (50mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (50mL) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用 25% 的 EtOAc 在

己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为浅黄色固体的化合物269f (1.10g, 80% 收率)。m/z = 342 (M+1)。

[1315] 化合物270f: 将化合物269f (1.10g, 3.22mmol) 和4-异丙基苯甲醛 (0.95g, 6.41mmol) 在EtOH (10mL) 中的溶液, 用乙酸铵 (2.48g, 32.17mmol) 处理。将混合物在室温搅拌过夜, 然后浓缩。将残余物用EtOAc (50mL) 稀释, 并在室温, 在N₂下搅拌1h。将混合物穿过 Celite® 垫过滤。将滤液浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用50% 的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为灰白色固体的化合物270f (1.54g, 定量收率)。m/z = 471 (M+1)。

[1316] 化合物271f: 将化合物270f (1.54g, ≤3.22mmol) 和3N的HCl水溶液 (5.5mL, 16.5mmol) 在MeOH (25mL) 中的溶液, 在室温, 在N₂下搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物在10% 的NH₄OH水溶液 (25mL) 和CHCl₃ (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为灰白色固体的化合物271f (1.23g, 90% 收率)。m/z = 427 (M+1)。

[1317] 化合物272f: 将化合物271f (0.50g, 1.17mmol) 在甲酸乙酯 (10mL, 124mmol) 中的溶液, 用甲醇钠 (30重量% 的在MeOH中的溶液, 1.10mL, 5.86mmol) 处理。将混合物在室温搅拌过夜, 然后浓缩。将残余物在饱和KH₂PO₄水溶液 (25mL) 和EtOAc (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为黄色油的化合物272f (0.61g, 定量收率)。m/z = 455 (M+1)。

[1318] 化合物273f: 将化合物272f (0.61g, ≤1.17mmol) 和乙酸 (0.70mL, 12.23mmol) 在EtOH (5mL) 中的溶液, 用盐酸羟胺 (0.13g, 1.87mmol) 处理。将混合物, 在N₂下, 在60°C加热2h, 在室温搅拌过夜, 然后浓缩。将残余物在饱和NaHCO₃水溶液 (25mL) 和CHCl₃ (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为浅黄色固体的化合物273f (0.51g, 96% 收率)。m/z = 452 (M+1)。

[1319] 化合物274f: 将化合物273f (0.51g, 1.13mmol) 在MeOH (20mL) 中的溶液, 用碳酸钾 (0.78g, 5.64mmol) 处理。将混合物, 在室温, 在N₂下搅拌16h, 然后浓缩。将残余物在饱和KH₂PO₄水溶液 (25mL) 和CHCl₃ (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为浅黄色固体的化合物274f (0.53g, 定量收率)。m/z = 452 (M+1)。

[1320] T166: 在0°C, 在N₂下, 向化合物274f (0.15g, 0.33mmol) 在脱气的DMF (4mL) 中的搅拌溶液中, 逐滴加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (57mg, 0.20mmol) 在脱气的DMF (1mL) 中的溶液。将混合物在0°C搅拌30min, 然后用吡啶 (0.27mL, 3.33mmol) 处理。将混合物在60°C加热4h, 然后浓缩。将残余物在饱和KH₂PO₄水溶液 (25mL) 和CHCl₃ (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用50% 的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为橙色固体的化合物T166 (69mg, 46% 收率)。m/z = 450 (M+1); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.67 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.34 (m, 3H), 7.24 (m, 2H), 6.99 (m, 2H), 5.19 (d, J = 16.9Hz, 1H), 5.07 (d, J = 16.8Hz, 1H), 2.91 (hept, J = 7.0Hz, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.38 (ddd, J = 6.6, 11.0, 16.2Hz, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.77 (ddt, J = 6.5, 11.0, 12.9Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.27 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.24 (d, J = 6.9Hz, 6H)。

[1321] 化合物269g: 将化合物173 (0.31g, 1.23mmol) 和4-氟苄胺 (0.31g, 2.48mmol) 在苯 (10mL) 中的溶液, 在N₂下回流过夜。冷却至室温以后, 将反应混合物在饱和KH₂PO₄水溶液

(50mL) 和EtOAc (50mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (50mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用25%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为粘稠黄色油的化合物269g (0.36g, 82%收率)。m/z=360 (M+1)。

[1322] 化合物270g: 将化合物269g (0.36g, 1.00mmol) 和4-异丙基苯甲醛 (0.30g, 2.02mmol) 在EtOH (10mL) 中的溶液, 用乙酸铵 (0.78g, 10.12mmol) 处理。将混合物, 在室温, 在N₂下搅拌16h, 然后浓缩。将残余物用EtOAc (50mL) 稀释, 并在室温, 在N₂下搅拌1h。将混合物穿过 Celite® 垫过滤。将滤液浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用70%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为灰白色固体的化合物270g (0.45g, 92%收率)。m/z=489 (M+1)。

[1323] 化合物271g: 将化合物270g (0.45g, 0.92mmol) 和3N的HCl水溶液 (3.1mL, 9.3mmol) 在MeOH (20mL) 中的溶液, 在室温, 在N₂下搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物在10%的NH₄OH水溶液 (25mL) 和CHCl₃ (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为灰白色固体的化合物271g (0.37g, 90%收率)。m/z=445 (M+1)。

[1324] 化合物272g: 将化合物271g (0.37g, 0.83mmol) 在甲酸乙酯 (10mL, 124mmol) 中的溶液, 用甲醇钠 (30重量%的在MeOH中的溶液, 0.80mL, 4.26mmol) 处理。将混合物在室温搅拌过夜, 然后浓缩。将残余物在饱和KH₂PO₄水溶液 (25mL) 和EtOAc (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为黄色固体的化合物272g (0.37g, 94%收率)。m/z=473 (M+1)。

[1325] 化合物273g: 将化合物272g (0.37g, 0.78mmol) 和乙酸 (0.45mL, 7.86mmol) 在EtOH (5mL) 中的溶液, 用盐酸羟胺 (81mg, 1.16mmol) 处理。将混合物, 在N₂下, 在60℃加热2h, 在室温搅拌过夜, 然后浓缩。将残余物在饱和NaHCO₃水溶液 (25mL) 和CHCl₃ (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为浅黄色固体的化合物273g (0.35g, 95%收率)。m/z=470 (M+1)。

[1326] 化合物274g: 将化合物273g (0.35g, 0.74mmol) 在MeOH (10mL) 中的溶液, 用碳酸钾 (0.52g, 3.76mmol) 处理。将混合物, 在室温, 在N₂下搅拌16h, 然后浓缩。将残余物在饱和KH₂PO₄水溶液 (25mL) 和CHCl₃ (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为浅黄色固体的化合物274g (0.27g, 77%收率)。m/z=470 (M+1)。

[1327] T167: 在0℃, 在N₂下, 向化合物274g (0.27g, 0.57mmol) 在脱气的DMF (4mL) 中的搅拌溶液中, 逐滴加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (90mg, 0.31mmol) 在脱气的DMF (1mL) 中的溶液。将混合物在0℃搅拌30min, 然后用吡啶 (0.46mL, 5.69mmol) 处理。将混合物在60℃加热4h, 然后浓缩。将残余物在饱和KH₂PO₄水溶液 (25mL) 和CHCl₃ (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为橙色固体的化合物T167 (0.14g, 52%收率)。m/z=468 (M+1); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.65 (s, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 6.96 (m, 2H), 5.16 (d, J=16.7Hz, 1H), 5.04 (d, J=16.6Hz, 1H), 2.92 (hept, J=7.0Hz, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.38 (ddd, J=6.6, 11.0, 16.2Hz, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.78 (tdd, J=6.3, 12.9, 19.2Hz, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.28 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.24 (d, J=6.9Hz, 6H)。

[1328] 化合物269h: 将化合物173 (0.30g, 1.19mmol) 和2-氟苄胺 (0.30g, 2.40mmol) 在苯

(10mL) 中的溶液,在 N_2 下回流过夜。冷却至室温以后,将反应混合物在饱和 KH_2PO_4 水溶液(50mL)和EtOAc(50mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用25%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄色固体的化合物269h(0.31g,72%收率)。m/z=360(M+1)。

[1329] 化合物270h:将化合物269h(0.31g,0.86mmol)和4-异丙基苯甲醛(0.26g,1.75mmol)在EtOH(10mL)中的溶液,用乙酸铵(0.67g,8.69mmol)处理。将混合物,在室温,在 N_2 下搅拌16h,然后浓缩。将残余物用EtOAc(50mL)稀释,并在室温,在 N_2 下搅拌1h。将混合物穿过 Celite® 垫过滤。将滤液浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用70%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为灰白色固体的化合物270h(0.42g,100%收率)。m/z=489(M+1)。

[1330] 化合物271h:将化合物270h(0.42g,0.86mmol)和3N的HCl水溶液(2.9mL,8.7mmol)在MeOH(20mL)中的溶液,在室温,在 N_2 下搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物在10%的 NH_4OH 水溶液(25mL)和 $CHCl_3$ (25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并浓缩,以得到作为灰白色固体的化合物271h(0.36g,94%收率)。m/z=445(M+1)。

[1331] 化合物272h:将化合物271h(0.36g,0.81mmol)在甲酸乙酯(10mL,124mmol)中的溶液,用甲醇钠(30重量%的在MeOH中的溶液,0.76mL,4.05mmol)处理。将混合物在室温搅拌过夜,然后浓缩。将残余物在饱和 KH_2PO_4 水溶液(25mL)和EtOAc(25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄色固体的化合物272h(0.37g,97%收率)。m/z=473(M+1)。

[1332] 化合物273h:将化合物272h(0.37g,0.78mmol)和乙酸(0.45mL,7.86mmol)在EtOH(5mL)中的溶液,用盐酸羟胺(81mg,1.16mmol)处理。将混合物,在 N_2 下,在60°C加热2h,在室温搅拌过夜,然后浓缩。将残余物在饱和 $NaHCO_3$ 水溶液(25mL)和 $CHCl_3$ (25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄色固体的化合物273h(0.35g,95%收率)。m/z=470(M+1)。

[1333] 化合物274h:将化合物273h(0.35g,0.74mmol)在MeOH(10mL)中的溶液,用碳酸钾(0.51g,3.69mmol)处理。将混合物,在室温,在 N_2 下搅拌16h,然后浓缩。将残余物在饱和 KH_2PO_4 水溶液(25mL)和 $CHCl_3$ (25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物274h(0.22g,63%收率)。m/z=470(M+1)。

[1334] T168:在0°C,在 N_2 下,向化合物274h(0.22g,0.47mmol)在脱气的DMF(4mL)中的搅拌溶液中,逐滴加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(74mg,0.26mmol)在脱气的DMF(1mL)中的溶液。将混合物在0°C搅拌30min,然后用吡啶(0.38mL,4.70mmol)处理。将混合物在60°C加热4h,然后浓缩。将残余物在饱和 KH_2PO_4 水溶液(25mL)和 $CHCl_3$ (25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为橙色固体的化合物T168(85mg,39%收率)。m/z=468(M+1); 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.66(s, 1H), 7.41(m, 2H), 7.29(m, 1H), 7.25(m, 2H), 7.10(m, 2H), 6.71(dt, J=1.7, 7.8Hz, 1H), 5.20(d, J=17.3Hz, 1H), 5.14(d, J=17.3Hz, 1H), 2.92(hept, J=6.9Hz, 1H), 2.54(m, 2H), 2.39(ddd, J=6.7, 11.0, 16.8Hz, 1H), 2.08(m, 2H), 1.79(m, 1H), 1.47(s, 3H), 1.28(d, J=6.8Hz, 3H), 1.24(d, J=6.9Hz, 6H)。

[1335] 化合物269i:将化合物173(0.30g,1.19mmol)和4-氯苄胺(0.34g,2.40mmol)在苯(10mL)中的溶液,在N₂下回流过夜。冷却至室温以后,将反应混合物在饱和KH₂PO₄水溶液(50mL)和EtOAc(50mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用25%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为黄色油的化合物269i(0.36g,80%收率)。m/z=376(M+1)。

[1336] 化合物270i:将化合物269i(0.36g,0.96mmol)和4-异丙基苯甲醛(0.28g,1.89mmol)在EtOH(10mL)中的溶液,用乙酸铵(0.74g,9.60mmol)处理。将混合物,在室温,在N₂下搅拌16h,然后浓缩。将残余物用EtOAc(50mL)稀释,并在室温,在N₂下搅拌1h。将混合物穿过 Celite® 垫过滤。将滤液浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用70%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为灰白色固体的化合物270i(0.43g,89%收率)。m/z=505(M+1)。

[1337] 化合物271i:将化合物270i(0.43g,0.85mmol)和3N的HCl水溶液(2.9mL,8.7mmol)在MeOH(20mL)中的溶液,在室温,在N₂下搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物在10%的NH₄OH水溶液(25mL)和CHCl₃(25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为灰白色固体的化合物271i(0.36g,92%收率)。m/z=461(M+1)。

[1338] 化合物272i:将化合物271i(0.36g,0.78mmol)在甲酸乙酯(10mL,124mmol)中的溶液,用甲醇钠(30重量%的在MeOH中的溶液,0.73mL,3.89mmol)处理。将混合物在室温搅拌过夜,然后浓缩。将残余物在饱和KH₂PO₄水溶液(25mL)和EtOAc(25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄色固体的化合物272i(0.37g,97%收率)。m/z=489(M+1)。

[1339] 化合物273i:将化合物272i(0.37g,0.76mmol)和乙酸(0.45mL,7.86mmol)在EtOH(5mL)中的溶液,用盐酸羟胺(80mg,1.16mmol)处理。将混合物,在N₂下,在60℃加热2h,在室温搅拌过夜,然后浓缩。将残余物在饱和NaHCO₃水溶液(25mL)和CHCl₃(25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄色固体的化合物273i(0.37g,定量收率)。m/z=486(M+1)。

[1340] 化合物274i:将化合物273i(0.37g,0.76mmol)在MeOH(10mL)中的溶液,用碳酸钾(0.53g,3.84mmol)处理。将混合物,在室温,在N₂下搅拌16h,然后浓缩。将残余物在饱和KH₂PO₄水溶液(25mL)和CHCl₃(25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物274i(0.26g,70%收率)。m/z=486(M+1)。

[1341] T169:在0℃,在N₂下,向化合物274i(0.26g,0.53mmol)在脱气的DMF(4mL)中的搅拌溶液中,逐滴加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(84mg,0.29mmol)在脱气的DMF(1mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌30min,然后用吡啶(0.43mL,5.32mmol)处理。将混合物在60℃加热4h,然后浓缩。将残余物在饱和KH₂PO₄水溶液(25mL)和CHCl₃(25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用30%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为橙色固体的化合物T169(0.12g,46%收率)。m/z=484(M+1);¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ8.65(s,1H),7.40(m,2H),7.33(m,2H),7.25(m,2H),6.93(m,2H),5.16(d,J=16.9Hz,1H),5.03(d,J=16.9Hz,1H),2.92(hept,J=6.7Hz,1H),2.52(m,2H),2.37(ddd,J=6.6,10.9,16.5Hz,1H),2.07(m,2H),1.77(m,1H),

1.46 (s, 3H), 1.27 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.24 (d, J=6.9Hz, 6H)。

[1342] 化合物269j:将化合物173 (225mg, 0.892mmol)、2-(氨基甲基)吡啶 (0.18mL, 1.75mmol) 和催化量的对甲苯磺酸一水合物在无水甲苯 (3mL) 中的混合物, 在Biotage微波合成仪中, 在150℃加热1h。冷却至室温以后, 将混合物浓缩, 并将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用EtOAc洗脱) 纯化, 以得到作为黄色粘稠油的化合物269j (222mg, 73%收率)。m/z=343 (M+1)。

[1343] 化合物270j:将化合物269j (221mg, 0.645mmol) 在EtOH (10mL) 中的溶液, 依次用4-异丙基苯甲醛 (191mg, 1.29mmol) 和乙酸铵 (497mg, 6.45mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌17h, 然后浓缩。将残余物用EtOAc稀释, 并用饱和NaHCO₃水溶液洗涤。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用EtOAc洗脱) 纯化, 以得到作为黄色玻璃的化合物270j (273mg, 90%收率)。m/z=472 (M+1)。

[1344] 化合物271j:将化合物270j (321mg, 0.681mmol) 在THF (30mL) 中的溶液, 用3.0N的HCl水溶液 (2.27mL, 6.81mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌24h, 然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为黄色玻璃的化合物271j (310mg, 定量收率), 并不经进一步纯化地用于下一步。m/z=428 (M+1)。

[1345] 化合物273j:在0℃, 将化合物271j (309mg, ≤0.681mmol) 在甲酸乙酯 (30mL, 373mmol) 中的溶液, 用甲醇钠 (5.4M在MeOH中, 1.33mL, 7.18mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌3h, 然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩以得到化合物272j。将化合物272j溶解在EtOH (30mL) 中, 并依次用6.0N的HCl水溶液 (1.20mL, 7.20mmol) 和盐酸羟胺 (75mg, 1.08mmol) 处理。将反应混合物在60℃加热4h, 然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为棕色粘稠油的化合物273j (374mg, 定量收率), 其不经进一步纯化地用于下一步。m/z=453 (M+1)。

[1346] 化合物274j:将化合物273j (373mg, 0.824mmol) 在MeOH (30mL) 中的溶液, 用碳酸钾 (228mg, 1.65mmol) 处理。将反应混合物在50℃搅拌6h。在真空中除去溶剂, 并将残余物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用EtOAc洗脱) 纯化, 以得到作为浅黄色玻璃的化合物274j (200mg, 54%收率)。m/z=453 (M+1)。

[1347] T170:将274j (200mg, 0.441mmol) 在无水DMF (3mL) 中的溶液, 在氮气下冷却至0℃。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (65mg, 0.23mmol) 在无水DMF (1mL) 中的溶液。将混合物在0℃搅拌1h, 然后用加入的无水吡啶 (0.36mL, 4.45mmol) 处理。将混合物在60℃加热4小时, 然后冷却至室温。将反应混合物用EtOAc稀释, 并用饱和KH₂PO₄水溶液洗涤。将有机层分离。将水相用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用水和盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用EtOAc洗脱) 纯化, 随后通过第二个柱色谱法 (硅胶, 用0%至2%的MeOH在CH₂Cl₂中的溶液洗脱) 纯化, 以得到部分纯化的产物, 将其通过制备型TLC (硅胶, 用5%的MeOH在CH₂Cl₂中的溶液洗脱) 再次纯化, 以得到作为橙色固体的化合物T170 (26mg, 13%收率)。m/z=451 (M+1); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.66 (s, 1H), 8.60 (ddd, J=0.9, 1.8, 4.9Hz, 1H), 7.68 (dt, J=1.8, 7.7Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 6.80 (br d, J=

7.9Hz, 1H), 5.29 (d, J=17.3Hz, 1H), 5.17 (d, J=17.2Hz, 1H), 2.91 (hept, J=7.0Hz, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.28 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.23 (d, J=6.9Hz, 6H)。

[1348] 化合物269k:将化合物173 (225mg, 0.892mmol)、4-(氨基甲基)吡啶 (0.18mL, 1.75mmol) 和催化量的对甲苯磺酸一水合物在无水甲苯 (3mL) 中的混合物, 在Biotage微波合成仪中, 在150℃加热1h。冷却至室温以后, 将混合物浓缩, 并将残余物通过柱色谱法(硅胶, 用EtOAc洗脱) 纯化, 以得到作为黄色粘稠油的化合物269k (311mg, 定量收率)。m/z=343 (M+1)。

[1349] 化合物270k:将化合物269k (311mg, ≤0.892mmol) 在EtOH (15mL) 中的溶液, 依次用4-异丙基苯甲醛 (269mg, 1.82mmol) 和乙酸铵 (700mg, 9.08mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌21h, 然后在50℃加热22h。将混合物浓缩。将残余物用EtOAc稀释, 并用饱和NaHCO₃水溶液洗涤。将有机萃取物用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶, 用2%的MeOH在EtOAc中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为澄清玻璃的化合物270k (171mg, 41%收率)。m/z=472 (M+1)。

[1350] 化合物271k:将化合物270k (221mg, 0.468mmol) 在THF (20mL) 中的溶液, 用3.0N的HCl水溶液 (1.56mL, 4.68mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌24h, 然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为黄色玻璃的化合物271k (215mg, 定量收率), 并不经进一步纯化地用于下一步。m/z=428 (M+1)。

[1351] 化合物273k:在0℃, 将化合物271k (215mg, ≤0.468mmol) 在甲酸乙酯 (25mL, 311mmol) 中的溶液, 用甲醇钠 (5.4M在MeOH中, 0.93mL, 5.02mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌24h, 然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到化合物272k。将化合物272k溶解在EtOH (20mL) 中, 并依次用6.0N的HCl水溶液 (1.19mL, 7.14mmol) 和盐酸羟胺 (52mg, 0.75mmol) 处理。将反应混合物在60℃加热22h, 然后浓缩。将残余物在EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶, 用EtOAc洗脱) 纯化, 以得到作为黄色玻璃的化合物273k (142mg, 67%收率)。m/z=453 (M+1)。

[1352] 化合物274k:将化合物273k (141mg, 0.311mmol) 在MeOH (20mL) 中的溶液, 用碳酸钾 (86mg, 0.623mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌16h, 然后在50℃加热6h。在真空中除去溶剂, 并将残余物在EtOAc和饱和KH₂PO₄水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶, 用EtOAc洗脱) 纯化, 以得到作为黄色玻璃的化合物274k (102mg, 72%收率)。m/z=453 (M+1)。

[1353] T171:将274k (101mg, 0.223mmol) 在无水DMF (3mL) 中的溶液, 在氮气下冷却至0℃。加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (35mg, 0.122mmol) 在无水DMF (1mL) 中的溶液。将混合物在0℃搅拌1h, 然后用加入的无水吡啶 (0.18mL, 2.23mmol) 处理。将混合物在60℃加热4小时, 然后冷却至室温。将反应混合物用EtOAc稀释, 并用饱和KH₂PO₄水溶液洗涤。将有机层分离。将水相用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用水和盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶, 用5%的MeOH在CH₂Cl₂中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为橙色固体的化合物T171 (57mg, 57%收率)。m/z=451 (M+1); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.65 (s,

1H), 8.61 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 6.93 (m, 2H), 5.17 (d, 1H, J=17.5Hz), 5.07 (d, 1H, J=17.5Hz), 2.91 (m, 1H), 2.57 (dq, J=13.5, 6.8Hz, 1H), 2.44 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.28 (d, J=6.7Hz, 3H), 1.23 (d, J=6.9Hz, 6H)。

[1354] 化合物275:将化合物271e (0.59g, 1.25mmol) 和10%Pd/C (0.5g) 在EtOH(25mL) 中的混合物,在室温氢化(气球压强)3天。将混合物过滤,并将滤液浓缩,以得到作为黄褐色固体的化合物275 (0.38g, 80%收率)。m/z=381 (M+1)。

[1355] 化合物276:将化合物275 (0.38g, 1.00mmol) 在甲酸乙酯 (10mL, 124mmol) 中的溶液,用甲醇钠 (30重量%的在MeOH中的溶液, 0.94mL, 5.01mmol) 处理。将混合物在室温搅拌过夜,然后浓缩。将残余物在饱和KH₂PO₄水溶液 (25mL) 和EtOAc (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为深黄色固体的化合物276 (0.37g, 90%收率)。m/z=409 (M+1)。

[1356] 化合物277:将化合物276 (0.37g, 0.91mmol) 和乙酸 (0.52mL, 9.08mmol) 在EtOH (5mL) 中的溶液,用盐酸羟胺 (94mg, 1.35mmol) 处理。将混合物,在N₂下,在60℃加热2h,在室温搅拌过夜,然后浓缩。将残余物在饱和NaHCO₃水溶液 (25mL) 和CHCl₃ (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄褐色固体的化合物277 (0.34g, 93%收率)。m/z=406 (M+1)。

[1357] 化合物278:将化合物277 (0.34g, 0.83mmol) 在MeOH (10mL) 中的溶液,用碳酸钾 (0.54g, 3.91mmol) 处理。将混合物,在室温,在N₂下搅拌16h,然后浓缩。将残余物在饱和KH₂PO₄水溶液 (25mL) 和CHCl₃ (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用75%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物278 (0.16g, 47%收率)。m/z=406 (M+1)。

[1358] T172:在0℃,在N₂下,向化合物278 (0.16g, 0.39mmol) 在脱气的DMF (4mL) 中的搅拌溶液中,逐滴加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (68mg, 0.24mmol) 在脱气的DMF (1mL) 中的溶液。将混合物在0℃搅拌30min,然后用吡啶 (0.32mL, 3.96mmol) 处理。将混合物在60℃加热4h,然后浓缩。将残余物在饱和KH₂PO₄水溶液 (25mL) 和CHCl₃ (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用75%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为橙色固体的化合物T172 (85mg, 53%收率)。m/z=404 (M+1); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.61 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 4.13 (td, J=5.9, 14.7Hz, 1H), 3.99 (td, J=5.7, 14.6Hz, 1H), 3.79 (m, 2H), 2.95 (hept, J=7.0Hz, 1H), 2.74 (m, 2H), 2.57 (qd, J=6.8, 13.5Hz, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.84 (qd, J=6.3, 17.3Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.31 (d, J=6.7Hz, 3H), 1.27 (d, J=6.9Hz, 6H)。

[1359] 化合物279:将化合物270f (0.22g, 0.47mmol) 在EtOAc (20mL) 中的溶液,用10%Pd/C (0.20g) 处理。将混合物在室温氢化(气球压强)16h并过滤。将滤液浓缩,以得到作为灰白色固体的化合物279 (0.18g, 定量收率)。m/z=381 (M+1)。

[1360] 化合物280:将化合物279 (0.44g, 1.16mmol) 和3N的HCl水溶液 (3.9mL, 11.7mmol) 在MeOH (20mL) 中的溶液,在室温,在N₂下搅拌过夜。将混合物浓缩。将残余物在10%的NH₄OH水溶液 (25mL) 和CHCl₃ (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到作为灰白色固体的化合物280 (0.39g, 100%收率)。m/z=337 (M+1)。

[1361] 化合物281:将化合物280 (0.43g, 1.28mmol) 在甲酸乙酯 (10mL, 124mmol) 中的溶

液,用甲醇钠(30重量%的在MeOH中的溶液,1.20mL,6.46mmol)处理。将混合物在室温搅拌过夜,然后浓缩。将残余物在饱和 KH_2PO_4 水溶液(25mL)和EtOAc(25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄色固体的化合物281(0.36g,77%收率)。 $m/z=365$ (M+1)。

[1362] 化合物282:将化合物281(0.36g,0.99mmol)和乙酸(0.57mL,9.96mmol)在EtOH(5mL)中的溶液,用盐酸羟胺(0.14g,2.01mmol)处理。将混合物,在 N_2 下,在60℃加热2h,在室温搅拌过夜,然后浓缩。将残余物在饱和 NaHCO_3 水溶液(25mL)和 CHCl_3 (25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄色固体的化合物282(0.31g,86%收率)。 $m/z=362$ (M+1)。

[1363] 化合物283:将化合物282(0.31g,0.86mmol)在MeOH(20mL)中的溶液,用碳酸钾(0.60g,4.34mmol)处理。将混合物,在室温,在 N_2 下搅拌16h,然后浓缩。将残余物在饱和 KH_2PO_4 水溶液(25mL)和 CHCl_3 (25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用5%的MeOH在 CHCl_3 中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物283(0.19g,61%收率)。 $m/z=362$ (M+1)。

[1364] T173:在0℃,在 N_2 下,向化合物283(0.19g,0.52mmol)在脱气的DMF(4mL)中的搅拌溶液中,逐滴加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(83mg,0.29mmol)在脱气的DMF(1mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌30min,然后用吡啶(0.42mL,5.19mmol)处理。将混合物在60℃加热4h,然后浓缩。将残余物在饱和 KH_2PO_4 水溶液(25mL)和 CHCl_3 (25mL)之间分配。将有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用2.5%的MeOH在 CHCl_3 中的溶液洗脱)纯化,以得到作为橙色固体的化合物T173(79mg,42%收率)。 $m/z=360$ (M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.92(bs,1H),8.63(s,1H),7.68(m,2H),7.28(m,2H),2.93(m,1H),2.76(m,2H),2.57(dq,J=13.5,6.8Hz,1H),2.12(m,2H),1.85(m,1H),1.45(s,3H),1.30(d,J=6.8Hz,3H),1.26(d,J=6.9Hz,6H)。

[1365] T174:将化合物T173(48mg,0.13mmol)和醋酸钠(55mg,0.67mmol)在乙酸酐(2mL,21.16mmol)中的混合物,在 N_2 下,在100℃搅拌过夜。冷却至室温以后,将混合物过滤。将滤液浓缩,并将残余物通过柱色谱法(硅胶,用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为橙色固体的化合物T174(26mg,48%收率)。 $m/z=402$ (M+1); ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.54(s,1H),7.43(m,2H),7.34(m,2H),3.01(m,2H),2.84(ddd,J=6.7,11.1,17.9Hz,1H),2.56(qd,J=6.7,13.4Hz,1H),2.11(s,3H),2.10(m,2H),1.80(m,1H),1.45(s,3H),1.31(d,J=6.8Hz,3H),1.28(d,J=6.9Hz,6H)。

[1366] 化合物285:将化合物284(3.0g,17.12mmol)、Boc-酰肼(2.26g,17.10mmol)和冰醋酸(1.95mL,34.06mmol)在MeOH(100mL)中的混合物,在室温搅拌1h。加入氰基硼氢化钠(2.15g,34.21mmol)。在室温搅拌21h以后,将反应混合物用水(250mL)稀释,并用EtOAc(2×100mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩,以得到作为澄清粘稠油的化合物285(4.94g,99%收率),其在静置后固化。 $m/z=292$ (M+1)。

[1367] 化合物286:将化合物285(4.94g,16.95mmol)在氯化氢溶液(5~6N在异丙醇中,100mL)中的混合物,在45℃搅拌20h。冷却后,将沉淀的白色固体通过过滤进行收集,用EtOAc洗涤,并在真空中在40℃干燥,以得到化合物286(3.58g,80%收率)。 $m/z=192$ (M+1)。

[1368] 化合物287a和287b:将化合物101(114mg,0.333mmol)和286(152mg,0.667mmol)在

正丁醇 (5mL) 中的溶液, 在110℃加热43h。冷却至室温以后, 将反应混合物在EtOAc和饱和 KH_2PO_4 水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用20%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到化合物287a和287b (约1/1混合物, 96mg, 58%收率)。 $m/z=497$ (M+1)。

[1369] 化合物288a和288b: 将287a和287b (93mg, 0.187mmol) 在MeOH (20mL) 中的溶液, 用碳酸钾 (52mg, 0.377mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌14h, 随后在50℃加热4h。在真空中除去溶剂, 并将残余物在EtOAc和饱和 KH_2PO_4 水溶液之间分配。将有机萃取物用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩, 以得到作为黄色玻璃的化合物288a和288b (83mg, 89%收率), 其不经进一步纯化地用于下一步。 $m/z=497$ (M+1)。

[1370] T175 (化合物289a和289b的混合物): 在氮气下, 将化合物288a和288b (83mg, 0.167mmol) 在甲苯 (10mL) 中的溶液, 用DDQ (49mg, 0.217mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌3h, 然后浓缩。将残余物用EtOAc稀释, 并用饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤。将有机萃取物用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用40%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为橙色固体的化合物T175 (化合物289a和289b的混合物, 19mg, 23%收率)。289a/289b: $m/z=495$ (M+1); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 3/1比率的位置异构体的混合物。主要异构体: δ 8.15 (s, 1H), 7.57 (dt, $J=1.9, 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.26 (m, 3H), 7.11 (ddd, $J=1.2, 8.2, 10.6\text{Hz}$, 1H), 6.89 (m, 4H), 4.19 (tdd, $J=4.1, 7.4, 11.4\text{Hz}$, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.77 (br d, $J=12.9\text{Hz}$, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.63 (m, 5H), 2.29 (dt, $J=1.9, 12.5\text{Hz}$, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.37 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H)。

[1371] 化合物290: 在可密封的瓶中, 将化合物44 (0.22g, 0.46mmol)、3-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 吡嗪 (0.10g, 0.45mmol) 和碳酸钾 (0.19g, 1.37mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (4mL) 和DMF (1mL) 中的混合物脱气。加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡 (II) (34mg, 0.046mmol)。将混合物再次脱气。将瓶密封, 并在100℃加热16h。冷却至室温以后, 将混合物用EtOAc (50mL) 稀释, 并用饱和 KH_2PO_4 水溶液 (50mL) 洗涤。将有机萃取物用盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用5%的MeOH在 CHCl_3 中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为浅棕色固体的化合物290 (0.21g, 93%)。 $m/z=490$ (M+1)。

[1372] T176: 在0℃, 在 N_2 下, 向化合物290 (0.21g, 0.43mmol) 在脱气的DMF (4mL) 中的搅拌溶液中, 逐滴加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (61mg, 0.21mmol) 在脱气的DMF (1mL) 中的溶液。将混合物在0℃搅拌30min, 然后用吡啶 (0.35mL, 4.33mmol) 处理。将混合物在60℃加热4h, 然后浓缩。将残余物在饱和 KH_2PO_4 水溶液 (25mL) 和 CHCl_3 (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶, 用5%的MeOH在 CHCl_3 中的溶液洗脱) 纯化, 以得到作为黄褐色固体的化合物T176 (0.12g, 57%收率)。 $m/z=488$ (M+1); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.38 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 9.23 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 8.72 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 7.92 (m, 3H), 7.70 (m, 2H), 7.60 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.54 (s, 1H), 3.42 (dd, $J=5.6, 17.3\text{Hz}$, 1H), 3.00 (ddd, $J=6.9, 11.7, 18.1\text{Hz}$, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.56 (td, $J=6.7, 13.4\text{Hz}$, 1H), 2.27 (dt, $J=2.1, 12.7\text{Hz}$, 1H), 2.18 (dd, $J=6.9, 13.8\text{Hz}$, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.34 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H)。

[1373] 化合物291: 在可密封的瓶中, 将化合物154 (0.21g, 0.44mmol)、3-甲基-5-(4,4,5,

5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 哒嗪 (0.14g, 0.64mmol) 和碳酸钾 (0.18g, 1.30mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (4mL) 和DMF (1mL) 中的混合物脱气。加入 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡 (II) (31mg, 0.042mmol)。将混合物再次脱气。将瓶密封,并在100℃加热16h。冷却至室温以后,将混合物用EtOAc (50mL) 稀释,并用饱和KH₂PO₄水溶液 (50mL) 洗涤。将有机萃取物用盐水 (50mL) 洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶,用10%的MeOH在CHCl₃中的溶液洗脱) 纯化,以得到作为棕色固体的化合物291 (0.13g, 59%收率)。m/z=506 (M+1)。

[1374] T177:在0℃,在N₂下,向化合物291 (0.13g, 0.26mmol) 在脱气的DMF (4mL) 中的搅拌溶液中,逐滴加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (37mg, 0.13mmol) 在脱气的DMF (1mL) 中的溶液。将混合物在0℃搅拌30min,然后用吡啶 (0.21mL, 2.60mmol) 处理。将混合物在60℃加热4h,然后浓缩。将残余物在饱和KH₂PO₄水溶液 (25mL) 和CHCl₃ (25mL) 之间分配。将有机萃取物用盐水 (25mL) 洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶,用5%的MeOH在CHCl₃中的溶液洗脱) 纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物T177 (78mg, 60%收率)。m/z=504 (M+1); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.38 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.70 (m, 4H), 7.59 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.57 (qd, J=6.7, 13.4Hz, 1H), 2.28 (dt, J=2.1, 12.7Hz, 1H), 2.17 (dd, J=6.4, 13.9Hz, 1H), 1.84 (ddd, J=6.1, 12.2, 18.8Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.34 (d, J=6.7Hz, 3H)。

[1375] 化合物292:在可密封的瓶中,将化合物154 (0.85g, 1.73mmol)、双戊酰二硼 (0.66g, 2.60mmol) 和乙酸钾 (0.51g, 5.20mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (17mL) 中的混合物脱气。加入1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-氯化钡 (II) (0.13g, 0.18mmol)。将混合物再次脱气。将瓶密封。将混合物在100℃加热16h。冷却至室温以后,将混合物用EtOAc (50mL) 稀释并过滤。将滤液用饱和KH₂PO₄水溶液 (50mL) 和饱和NaCl水溶液 (50mL) 洗涤。将有机萃取物用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶,用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化,以得到作为浅黄色固体的部分纯化的化合物292 (0.98g, 定量收率)。m/z=540 (M+1)。

[1376] 化合物293a:在可密封的瓶中,将化合物292 (0.30g, 0.56mmol)、3-溴哒嗪 (0.11g, 0.69mmol) 和K₃PO₄ (0.35g, 1.65mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (4mL) 和DMF (1mL) 中的混合物脱气。加入四(三苯基膦)钼 (0) (65mg, 0.056mmol)。将混合物再次脱气。将瓶密封。将混合物在100℃加热16h,并冷却至室温。将混合物用EtOAc (50mL) 稀释,并用饱和KH₂PO₄水溶液 (50mL) 洗涤。将有机萃取物用饱和NaCl水溶液 (50mL) 洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶,用10%的MeOH在CHCl₃中的溶液洗脱) 纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物293a (0.13g, 48%收率)。m/z=492 (M+1)。

[1377] T178:在0℃,在N₂下,向化合物293a (0.13g, 0.26mmol) 在脱气的DMF (4mL) 中的搅拌溶液中,逐滴加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (38mg, 0.13mmol) 在脱气的DMF (1mL) 中的溶液。将混合物在0℃搅拌30min,然后加入吡啶 (0.21mL, 2.60mmol)。将混合物在60℃加热4h,然后浓缩。将残余物在饱和KH₂PO₄水溶液 (25mL) 和EtOAc (25mL) 之间分配。将有机萃取物用饱和NaCl水溶液 (25mL) 洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶,用5%的MeOH在CHCl₃中的溶液洗脱) 纯化。将得到的不纯产物与Et₂O一起研磨。将固体通过过滤进行收集,并在真空下干燥,以得到作为灰白色固体的T178 (41mg, 32%收率)。m/z=

490 (M+1); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.25 (dd, $J=1.6, 4.9\text{Hz}$, 1H), 8.36 (m, 2H), 7.99 (dd, $J=1.6, 8.6\text{Hz}$, 1H), 7.70 (m, 4H), 7.64 (dd, $J=4.9, 8.6\text{Hz}$, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.11 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.56 (td, $J=6.7, 13.4\text{Hz}$, 1H), 2.28 (dt, $J=2.0, 12.8\text{Hz}$, 1H), 2.17 (dd, $J=6.3, 13.9\text{Hz}$, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.34 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H)。

[1378] 化合物293b:在可密封的瓶中,将化合物292 (0.28g, 0.52mmol)、3-氯-5-甲基吡嗪 (83mg, 0.64mmol) 和 K_3PO_4 (0.33g, 1.55mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (4mL) 和DMF (1mL) 中的混合物脱气。加入四(三苯基膦)钯 (0) (60mg, 0.052mmol)。将混合物再次脱气。将瓶密封。将混合物在90℃加热2天。冷却至室温以后,将混合物用EtOAc (50mL) 稀释,并用饱和 KH_2PO_4 水溶液 (50mL) 洗涤。将有机萃取物用饱和NaCl水溶液 (50mL) 洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用5%的MeOH在 CHCl_3 中的溶液洗脱)纯化2次,以得到作为灰白色固体的化合物293b (0.12g, 46%收率)。m/z = 506 (M+1)。

[1379] T179:在0℃,在 N_2 下,向化合物293b (0.12g, 0.24mmol) 在脱气的DMF (4mL) 中的搅拌溶液中,逐滴加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (34mg, 0.12mmol) 在脱气的DMF (1mL) 中的溶液。将混合物在0℃搅拌30min,然后加入吡啶 (0.19mL, 2.35mmol)。将混合物在60℃加热4h,然后浓缩。将残余物在饱和 KH_2PO_4 水溶液 (25mL) 和EtOAc (25mL) 之间分配。将有机萃取物用饱和NaCl水溶液 (25mL) 洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用2%的MeOH在 CHCl_3 中的溶液洗脱)纯化,以得到部分纯化的产物。将得到的产物与 Et_2O 一起研磨。将固体通过过滤进行收集,并在真空下干燥,以得到作为灰白色固体的T179 (51mg, 43%收率)。m/z = 504 (M+1); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.09 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.34 (m, 2H), 7.79 (m, 1H), 7.69 (m, 4H), 7.61 (s, 1H), 7.12 (m, 2H), 2.95 (ddd, $J=1.6, 6.4, 16.0\text{Hz}$, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.57 (qd, $J=6.7, 13.4\text{Hz}$, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.27 (dt, $J=2.0, 12.8\text{Hz}$, 1H), 2.16 (dd, $J=6.4, 13.8\text{Hz}$, 1H), 1.83 (tdd, $J=6.3, 12.7, 19.1\text{Hz}$, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.33 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H)。

[1380] 化合物295:在-10℃,在 N_2 下,向化合物294 (1.00g, 2.35mmol) 在 CH_2Cl_2 (25mL) 中的搅拌溶液中,逐滴加入二异丁基氢化铝 (1.2M在甲苯中, 4.9mL, 5.9mmol)。搅拌1h以后,通过逐滴加入饱和酒石酸钾钠水溶液 (25mL) 淬灭反应。再搅拌1h以后,将冷混合物用饱和 KH_2PO_4 水溶液 (25mL) 处理。除去冷浴,并将混合物在室温搅拌1h。将有机层分离,用饱和NaCl水溶液 (25mL) 洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩,以得到作为浅黄色液体的化合物295 (0.99g, 定量收率)。

[1381] 化合物296:在0℃,在 N_2 下,向化合物295 (0.99g, $\leq 2.35\text{mmol}$) 在MeOH (25mL) 中的搅拌溶液中,一次性加入硼氢化钠 (89mg, 2.35mmol)。将混合物在0℃搅拌1h,在室温搅拌1h,然后浓缩。将残余物在饱和 KH_2PO_4 水溶液 (25mL) 和EtOAc (25mL) 之间分配。将有机萃取物用饱和NaCl水溶液 (25mL) 洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩,以得到作为黄色液体的化合物296 (0.99g, 定量收率)。m/z = 400 (M+1)。

[1382] 化合物297:在0℃,在 N_2 下,将化合物296 (0.99g, $\leq 2.35\text{mmol}$) 和三乙胺 (0.41mL, 2.94mmol) 在 CH_2Cl_2 (20mL) 中的溶液,用甲磺酰氯 (0.33g, 2.88mmol) 处理。将混合物在0℃搅拌1h,然后用饱和 KH_2PO_4 水溶液 (25mL) 淬灭。将混合物在室温搅拌1h。将有机层分离,用饱和NaCl水溶液 (25mL) 洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩,以得到作为红-黄色液体的化合物297 (1.03g, 92%收率)。m/z = 478 (M+1)。

[1383] 化合物298:在室温,在N₂下,将化合物297(1.03g,2.16mmol)在CH₃CN(20mL)中的溶液,通过四丁基氟化铵(1.0M的在THF中的溶液,2.7mL,2.7mmol)的逐滴加入进行处理。加入结束后,将混合物在60℃加热16h,然后冷却并浓缩。将残余物在饱和NaHCO₃水溶液(50mL)和EtOAc(50mL)之间分配。将有机萃取物用饱和NaCl水溶液(50mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用20%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅黄色液体的化合物298(0.20g,23%收率)。m/z=402(M+1)。

[1384] 化合物299:在可密封的瓶中,将化合物146(0.22g,0.46mmol)和化合物298(0.23g,0.57mmol)在1,4-二氧杂环己烷(5mL)中的溶液脱气。加入四(三苯基膦)钯(0)(53mg,0.046mmol)。将混合物再次脱气。将瓶密封,并在120℃加热48h。冷却至室温以后,将混合物在饱和KH₂PO₄水溶液(50mL)和EtOAc(50mL)之间分配。将有机萃取物用饱和NaCl水溶液(50mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用5%的MeOH在CHCl₃中的溶液洗脱)纯化,以得到部分纯化的产物,将其再次通过柱色谱法(硅胶,用5%的MeOH在EtOAc中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物299(55mg,24%收率)。m/z=506(M+1)。

[1385] T180:在0℃,在N₂下,向化合物299(55mg,0.11mmol)在脱气的DMF(4mL)中的搅拌溶液中,逐滴加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(16mg,0.056mmol)在脱气的DMF(1mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌30min,然后加入吡啶(0.10mL,1.24mmol)。将混合物在60℃加热4h,然后浓缩。将残余物在饱和KH₂PO₄水溶液(25mL)和EtOAc(25mL)之间分配。将有机萃取物用饱和NaCl水溶液(25mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用5%的MeOH在CHCl₃中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物T180(22mg,40%收率)。m/z=504(M+1);¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ8.97(br s,1H),8.71(d,J=5.1Hz,1H),8.60(d,J=4.7Hz,1H),8.07(td,J=2.0,8.0Hz,1H),7.91(m,2H),7.77(br s,1H),7.66(m,2H),7.61(s,1H),7.54(m,1H),7.36(dd,J=4.8,8.0Hz,1H),5.60(d,J=46.8Hz,2H),3.00(dd,J=5.9,16.2Hz,1H),2.91(m,1H),2.58(qd,J=6.7,13.4Hz,1H),2.30(m,1H),2.20(dd,J=6.3,13.9Hz,1H),1.85(tdd,J=6.3,12.7,19.0Hz,1H),1.64(s,3H),1.35(d,J=6.7Hz,3H)。

[1386] 化合物300:在可密封的瓶中,将化合物154(0.24g,0.49mmol)和化合物298(0.20g,0.50mmol)在1,4-二氧杂环己烷(5mL)中的溶液脱气。加入四(三苯基膦)钯(56mg,0.048mmol)。将混合物再次脱气。将瓶密封,并在120℃加热16h。冷却至室温以后,将混合物在饱和KH₂PO₄水溶液(50mL)和EtOAc(50mL)之间分配。将有机萃取物用饱和NaCl水溶液(50mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用5%的MeOH在CHCl₃中的溶液洗脱)纯化,以得到部分纯化的产物,将其再次通过柱色谱法(硅胶,用EtOAc洗脱)纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物300(71mg,28%收率)。m/z=523(M+1)。

[1387] T181:在0℃,在N₂下,向化合物300(71mg,0.14mmol)在脱气的DMF(4mL)中的搅拌溶液中,逐滴加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(20mg,0.070mmol)在脱气的DMF(1mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌30min,然后加入吡啶(0.11mL,1.36mmol)。将混合物在60℃加热4h,然后浓缩。将残余物在饱和KH₂PO₄水溶液(25mL)和EtOAc(25mL)之间分配。将有机萃取物用饱和NaCl水溶液(25mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用2%的MeOH在CHCl₃中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物T181(24mg,

34%收率)。m/z=521 (M+1); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.70 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.89 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.65 (m, 3H), 7.54 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 5.60 (d, J=46.8Hz, 2H), 2.95 (dd, J=6.1, 15.9Hz, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.57 (qd, J=6.7, 13.4Hz, 1H), 2.28 (dt, J=2.0, 12.7Hz, 1H), 2.17 (dd, J=6.4, 13.8Hz, 1H), 1.83 (ddd, J=6.4, 12.6, 19.2Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.34 (d, J=6.7Hz, 3H)。

[1388] 化合物301:在可密封的瓶中,将化合物156a (0.25g, 0.57mmol) 在EtOH (20mL) 中的溶液,用羟胺 (50重量%水溶液, 0.24g, 3.63mmol) 处理。将混合物用 N_2 冲洗。将瓶密封,并在 N_2 下,在80℃加热16h。将混合物浓缩,并在真空下干燥,以得到作为浅黄色固体的化合物301 (0.24g, 89%收率)。m/z=472 (M+1)。

[1389] 化合物302:将化合物301 (0.24g, 0.51mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (5mL) 中的悬浮液,用N,N-二甲基乙酰胺二甲基缩醛 (90%; 0.23g, 1.55mmol) 处理。将混合物在 N_2 下在60℃加热4h,然后浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶,用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化,以得到作为灰白色固体的化合物302 (0.20g, 79%收率)。m/z=496 (M+1)。

[1390] 化合物303:将化合物302 (0.20g, 0.40mmol) 和 K_2CO_3 (0.28g, 2.02mmol) 在MeOH (10mL) 中的混合物,在室温,在 N_2 下搅拌16h。将混合物浓缩。将残余物在饱和 KH_2PO_4 水溶液 (50mL) 和EtOAc (50mL) 之间分配。将有机萃取物用饱和NaCl水溶液 (50mL) 洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶,用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化,以得到作为白色固体的化合物303 (0.14g, 70%收率)。m/z=496 (M+1)。

[1391] T182:在0℃,在 N_2 下,向化合物303 (0.14g, 0.28mmol) 在脱气的DMF (4mL) 中的搅拌溶液中,逐滴加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (40mg, 0.14mmol) 在脱气的DMF (1mL) 中的溶液。将混合物在0℃搅拌30min,然后加入吡啶 (0.23mL, 2.84mmol) 。将混合物在60℃加热4h,然后浓缩。将残余物在饱和 KH_2PO_4 水溶液 (25mL) 和EtOAc (25mL) 之间分配。将有机萃取物用饱和NaCl水溶液 (25mL) 洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶,用50%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化,以得到作为灰白色固体的化合物T182 (96mg, 69%收率)。m/z=494 (M+1); ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.32 (m, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.11 (m, 2H), 2.95 (ddd, J=1.2, 6.0, 15.6Hz, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.56 (qd, J=6.7, 13.4Hz, 1H), 2.26 (dt, J=2.0, 12.6Hz, 1H), 2.16 (dd, J=6.4, 13.8Hz, 1H), 1.82 (ddd, J=6.4, 12.6, 19.0Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.33 (d, J=6.7Hz, 3H)。

[1392] 化合物304:将化合物301 (0.14g, 0.30mmol) 和 K_2CO_3 (0.21g, 1.52mmol) 在MeOH (10mL) 中的混合物,在室温,在 N_2 下搅拌16h。将混合物浓缩。将残余物用饱和 KH_2PO_4 溶液 (25mL) 处理。将沉淀的固体通过过滤进行收集,用水洗涤,并在真空下干燥,以得到作为灰白色固体的化合物304 (0.12g, 86%收率)。m/z=472 (M+1)。

[1393] 化合物305:在0℃,在 N_2 下,向化合物304 (0.12g, 0.25mmol) 在脱气的DMF (4mL) 中的搅拌溶液中,逐滴加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲 (36mg, 0.13mmol) 在脱气的DMF (1mL) 中的溶液。将混合物在0℃搅拌30min,然后加入吡啶 (0.20mL, 2.47mmol) 。将混合物在60℃加热4h,然后浓缩。将残余物在饱和 KH_2PO_4 水溶液 (25mL) 和EtOAc (25mL) 之间分配。将有机萃取物用饱和NaCl水溶液 (25mL) 洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法 (硅胶,用70%的EtOAc在己烷类中的溶液洗脱) 纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物305 (64mg, 53%收率)。m/z=470 (M+1)。

[1394] T183:将化合物305(64mg,0.14mmol)在原甲酸三甲酯(3mL,27.42mmol)中的溶液,在N₂下,在60℃加热16h。将混合物浓缩,并将残余物在饱和NaHCO₃水溶液(25mL)和EtOAc(25mL)之间分配。将有机萃取物用饱和NaCl水溶液(25mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩,以得到浅黄色固体。将粗产物与Et₂O一起研磨。将固体通过过滤进行收集,并在真空下干燥,以得到作为灰白色固体的化合物T183(31mg,46%收率)。m/z=480(M+1);¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.84(s,1H),8.38(m,2H),7.68(m,4H),7.56(s,1H),7.11(m,2H),2.95(ddd,J=1.6,6.4,16.2Hz,1H),2.86(m,1H),2.56(td,J=6.7,13.4Hz,1H),2.27(dt,J=2.1,12.7Hz,1H),2.17(dd,J=6.5,13.8Hz,1H),1.82(tdd,J=6.3,12.6,19.0Hz,1H),1.62(s,3H),1.33(d,J=6.7Hz,3H)。

[1395] 化合物306:在可密封的瓶中,将化合物156b(0.25g,0.59mmol)在EtOH(20mL)中的溶液,用羟胺(50重量%水溶液,0.12g,1.82mmol)处理。将混合物用N₂冲洗。将瓶密封,并在N₂下,在50℃加热16h。将混合物浓缩,并在真空下干燥,以得到作为黄色树胶状固体的化合物306(0.28g,定量收率)。m/z=455(M+1)。

[1396] 化合物307:将化合物306(0.28g,≤0.59mmol)在1,4-二氧杂环己烷(5mL)中的悬浮液,用N,N-二甲基乙酰胺二甲基缩醛(90%;0.26g,1.76mmol)处理。将混合物,在N₂下,在60℃加热2h,然后浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用5%的MeOH在CHCl₃中的溶液洗脱)纯化,以得到作为橙色固体的化合物307(0.28g,99%收率)。m/z=479(M+1)。

[1397] 化合物308:将化合物307(0.28g,0.58mmol)和K₂CO₃(0.41g,2.97mmol)在MeOH(10mL)中的混合物,在室温,在N₂下搅拌16h。将混合物浓缩。将残余物在饱和KH₂PO₄水溶液(50mL)和EtOAc(50mL)之间分配。将有机萃取物用饱和NaCl水溶液(50mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用5%的MeOH在CHCl₃中的溶液洗脱)纯化,以得到作为浅黄色固体的化合物308(0.18g,64%收率)。m/z=479(M+1)。

[1398] T184:在0℃,在N₂下,向化合物308(0.18g,0.37mmol)在脱气的DMF(4mL)中的搅拌溶液中,逐滴加入1,3-二溴-5,5-二甲基乙内酰脲(54mg,0.19mmol)在脱气的DMF(1mL)中的溶液。将混合物在0℃搅拌30min,然后加入吡啶(0.30mL,3.71mmol)。将混合物在60℃加热4h,然后浓缩。将残余物在饱和KH₂PO₄水溶液(25mL)和EtOAc(25mL)之间分配。将有机萃取物用饱和NaCl水溶液(25mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,用5%的MeOH在CHCl₃中的溶液洗脱)纯化,以得到部分纯化的产物。将产物与Et₂O一起研磨。将固体通过过滤进行收集,并在真空下干燥,以得到作为灰白色固体的化合物T184(77mg,43%收率)。m/z=477(M+1);¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.96(s,1H),8.59(s,1H),8.33(m,2H),8.07(td,J=1.8,7.9Hz,1H),7.64(m,2H),7.54(s,1H),7.35(dd,J=4.8,8.0Hz,1H),2.99(ddd,J=1.4,6.3,15.9Hz,1H),2.91(m,1H),2.71(s,3H),2.56(td,J=6.7,13.4Hz,1H),2.28(dt,J=2.1,12.7Hz,1H),2.18(dd,J=6.4,13.9Hz,1H),1.84(tdd,J=6.4,12.7Hz,18.9Hz,1H),1.62(s,3H),1.34(d,J=6.7Hz,3H)。

[1399] 实施例2:生物学数据

[1400] A. AREc32荧光素酶报告物测定

[1401] AREc32荧光素酶报告物测定,允许定量评估在培养的哺乳动物细胞中,Nrf2转录因子的内源活性。AREc32细胞来源于经报告物构建体稳定转染的MCF-7人乳腺癌细胞,该报告物构建体含有萤火虫荧光素酶基因,其位于八个拷贝的大鼠GSTA2抗氧化应答元件(ARE)

序列的下游(Wang等人,2006;Concept Life Sciences Integrated Discovery and Development Services Ltd (CLSIDDS))。活性Nrf2结合至ARE序列,使萤火虫萤光素酶基因的表达增加。为了评定试验化合物活化Nrf2的潜力,将AREc32细胞以每孔20,000个细胞的密度,一式三份地铺板在黑色96-孔平板中的DMEM+10%FBS+0.8mg/mL遗传霉素(Geneticin)中,并且在37°C和5%CO₂下,在加湿气氛下孵育。次日,将细胞用DMSO(媒介物)或试验化合物(浓度范围为0.4~200nM或3.9~2000nM)处理19小时。使用ONE-Glo萤光素酶测定(Promega)确定萤光素酶活性。在BMG Pherastar微孔板酶标仪(microplate reader)上,测量发光信号。将来自经试验化合物处理过的孔的平均发光值,按照来自经DMSO处理过的孔的值进行归一化,表示为诱导倍数。使用用于Windows的GraphPad Prism 6.00版(GraphPad Software,La Jolla California USA),对数据进行分析。使用非线性回归曲线来拟合数据,其中非线性回归曲线具有使用可变斜率的log(激动剂)vs.应答。在适用时,设定最大阈值为DMSO的50倍。从曲线插入EC_{2x}值。EC_{2x}对应于,使GST ARE萤光素酶报告物活性提高2倍所需的试验化合物的浓度。

[1402] B. ROR γ 测定和细胞生存力

[1403] ROR γ 测定系统购自Indigo Biosciences。这种核受体测定利用人细胞系,该人细胞系已经经工程改造,以高水平表达杂合型人RAR相关的孤儿受体 γ (ROR γ)。天然ROR γ 受体的N-端DNA结合结构域(DBD)被替换成酵母GAL4-DBD,以产生GAL4-ROR γ 杂合核受体。用编码甲虫萤光素酶基因的质粒转染报告细胞系,其中甲虫萤光素酶基因在GAL4上游激活序列(UAS)的调控下。GAL4结合UAS,并且提高下游靶基因的转录。GAL4-ROR γ 杂合体是组成性活化的;因此,该报告物测定系统的主要应用是筛选试验化合物,以量化针对人ROR γ 的反向激动剂活性。因为ROR γ 的配体结合结构域(LBD)与ROR γ t的LBD相同,所以该测定是用于评价实验性配体针对ROR γ t的活性的准确替代方法。为了评估试验化合物的ROR γ 反向激动剂活性,将报告细胞一式三份地铺板在白色96-孔平板中,并在加湿气氛下,在37°C,在5%CO₂下,用DMSO(媒介物)或试验化合物(浓度范围为7.8~2000nM)处理23小时。该孵育以后,将萤光素添加到孔中,并通过使用BMG Pherastar微孔板酶标仪测量发光信号,来确定萤光素酶活性。使用活细胞多重测定(Live Cell Multiplex Assay)(Indigo Biosciences)测定生存力。将来自试验化合物样品的值,按照来自经DMSO处理过的样品的值进行归一化。使用用于Windows的GraphPad Prism 6.00版(GraphPad Software,La Jolla California USA),对数据进行分析。使用非线性回归分析来拟合数据,并确定抑制ROR γ 和细胞生存力的IC₅₀值,其中非线性回归分析使用可变斜率且具有log(抑制剂)vs.归一化的应答。与降低的生存力密切相关的抑制,被认为是非特异性的。

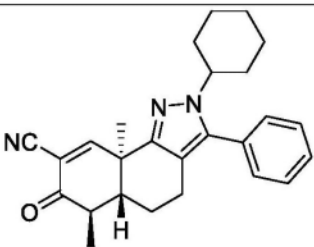
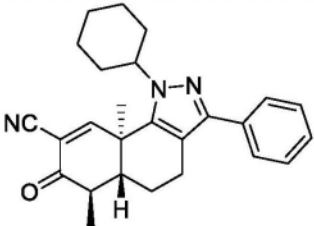
[1404] C. 来自分化的原代人T-细胞的IL-17释放和细胞生存力

[1405] 根据生产商的推荐融化原代人冷冻保存的CD4+T细胞(Lonza),并在淋巴细胞生长培养基-3(LGM-3)或X-VIVO 20培养基(Lonza)中,以每孔约 2×10^5 个细胞的密度铺板在96-孔组织培养板中,并允许在37°C,在5%CO₂下,在加湿气氛下恢复大约4小时。恢复步骤以后,将DMSO(媒介物)或试验化合物,以三倍稀释系列的在2~500nM或4~1000nM范围内的剂量,添加给细胞。针对每种处理条件测试了三个重复孔。每个孔中的最终DMSO浓度为0.1%。处理后立即通过添加Dynabeads人T-活化剂CD3/CD28(Life Technologies;珠子与细胞的比例为1:2.5)来活化CD4+T细胞,并通过添加以下细胞因子的混合物来分化为Th17细胞:转

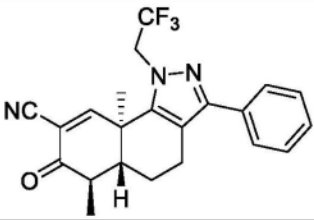
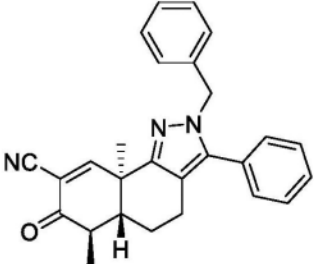
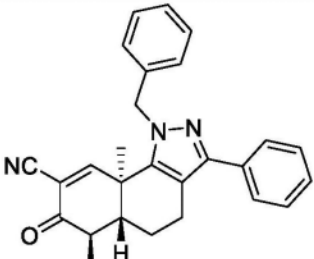
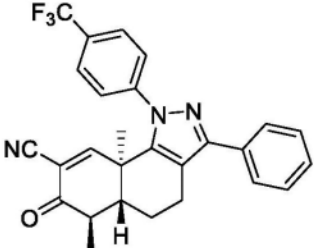
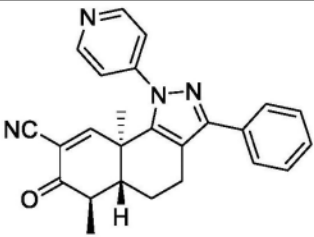
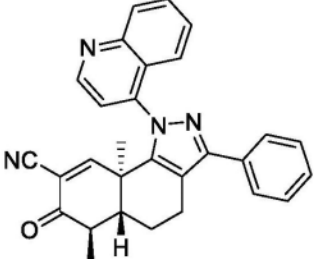
化生长因子- β (TGF- β , 5ng/mL)、IL-6 (20ng/mL)、IL-23 (20ng/mL) 和IL-1 β (10ng/mL)。未分化的对照细胞仅接受细胞因子IL-2 (50ng/mL)。所有人重组细胞因子均购自R&D Systems。在加湿气氛中,在37 $^{\circ}$ C,在5%CO₂下,孵育45小时后,将平板在250 \times g离心3分钟,并将一半的上清液转移至新板以用于IL-17A测定(见下文)。使用CyQuant直接测定(CyQuant Direct Assay,Life Technologies),在原始平板中评估细胞生存力。将CyQuant试剂(等于剩余培养基体积的10%的量)添加至孔中,然后将平板在37 $^{\circ}$ C孵育75分钟。在SpectraMax M2e分光光度计上,读取480nm(激发)和535nm(发射)波长处的荧光。将试验化合物样品的CyQuant值,按照来自经DMSO处理的样品的值进行归一化。根据生产商的方案,使用均相时间分辨荧光(HTRF)测定(Cisbio Bioassays),测量上清液中IL-17A的浓度。在室温,在小体积的固体白色384-孔平板(Greiner Bio-One)中进行该测定。将样品和标准品(系列稀释的人重组IL-17A(0~5,000pg/mL的浓度范围;Cisbio Bioassays),与抗-人IL-17A抗体缀合物(HTRF供体和受体对)一起孵育16小时,并使用Pherastar FS微孔板酶标仪(BMG Labtech),以HTRF模式(在337nm激发,在665nm和620nm发射)测量荧光。每个孔的上清液一式两份来评估IL-17A水平,从而产生每个试验条件的共6个读数。计算665nm/620nm信号比率,并通过来自标准曲线的插值,确定每个样品中的IL-17A的浓度。将来自经试验化合物处理过的样品的IL-17A的量,按照设定为100%的经媒介物处理过的样品的IL-17A的量进行归一化。使用GraphPad Prism(GraphPad Software,La Jolla California USA)分析数据。通过取所用每种浓度的对数,转化试验化合物的浓度。通过非线性回归分析,确定化合物介导的IL-17A水平和细胞生存力降低的IC₅₀值,其中非线性回归分析使用具有可变斜率方程式的log(抑制剂)vs.归一化应答。与降低的生存力密切相关的抑制被认为是非特异性的。

[1406] 表1:化合物T1~T186在hIL17、ROR γ 和NRF2 GST ARE EC_{2x}测定中的生物活性数据

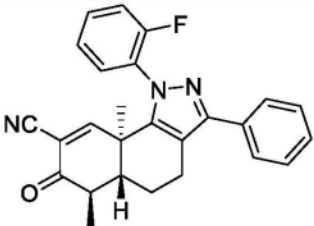
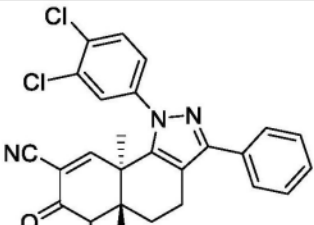
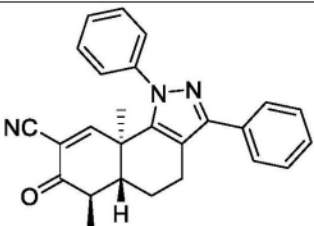
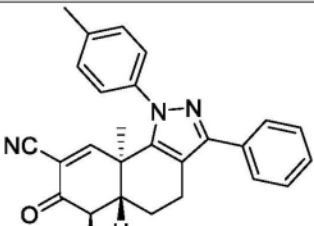
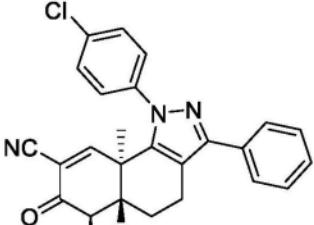
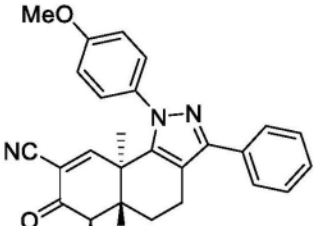
[1407]

T#	结构	hIL17 IC50 (μ M)	ROR γ IC50 (μ M)	NRF2 ARE 2 倍(μ M)
T1		0.065	0.174	1.446
T2		0.083	0.098	0.660

[1408]

T#	结构	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2 倍(μM)
T3		0.092	0.276	1.461
T4		0.223	0.140	0.914
T5		0.119	0.136	0.587
T6		0.035	0.091	0.242
T7		0.170	0.158	0.265
T8		0.073	0.081	0.426

[1409]

T#	结构	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2 倍(μM)
T9		0.127	0.063	0.122
T10		0.078	0.088	0.260
T11		0.111	0.073	0.107
T12		0.076	0.055	0.135
T13		0.096	0.129	0.274
T14		0.057	0.060	0.147

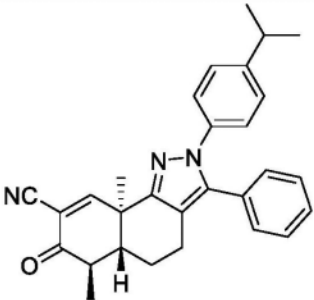
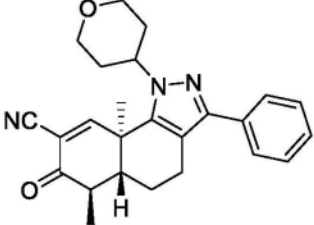
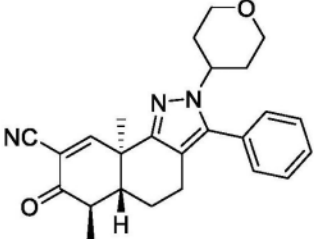
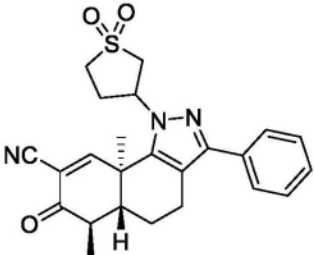
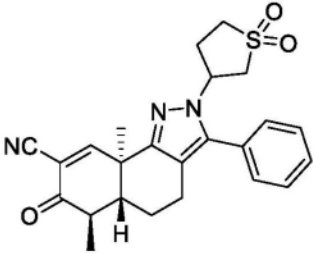
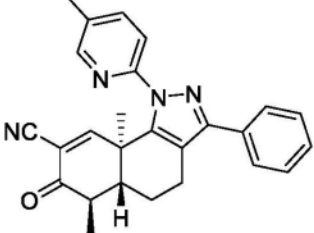
[1410]

T#	结构	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2 倍(μM)
T15		0.141	0.257	0.502
T16			0.248	0.292
T17		0.094	0.077	0.105
T18		0.182	0.114	0.741
T19		0.032	0.085	0.247
T20		0.094	0.115	0.927

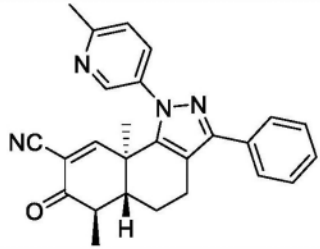
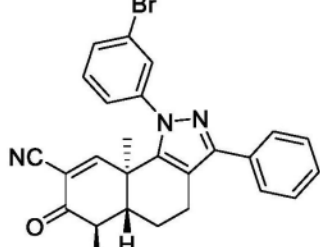
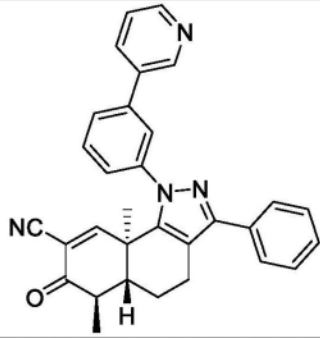
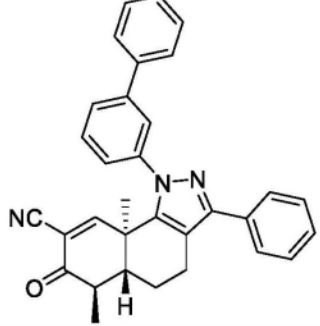
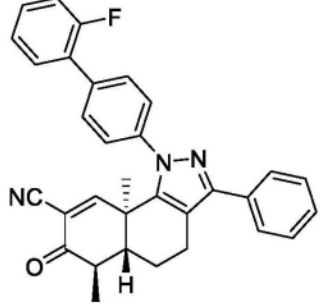
[1411]

T#	结构	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2 倍(μM)
T21		0.019	0.080	0.161
T22		0.056	0.175	1.047
T23		0.089	0.118	0.190
T24		0.030	0.284	0.827
T25		0.028	0.092	0.149

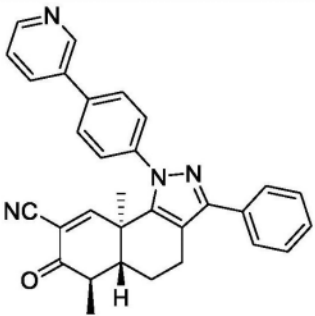
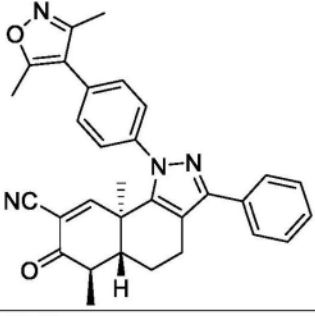
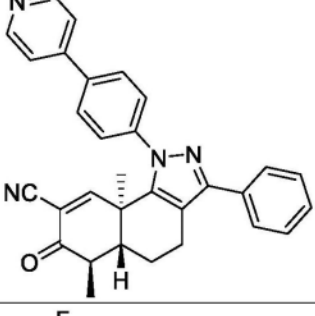
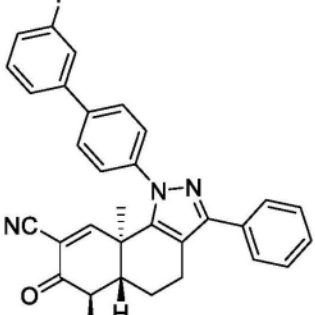
[1412]

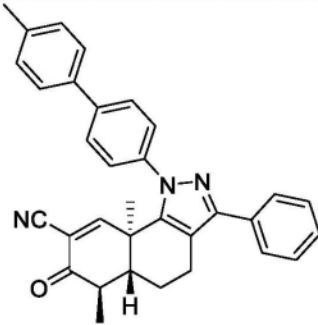
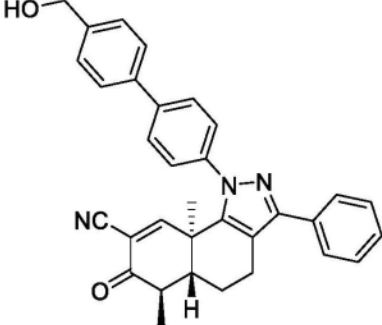
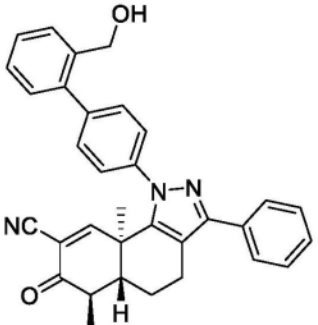
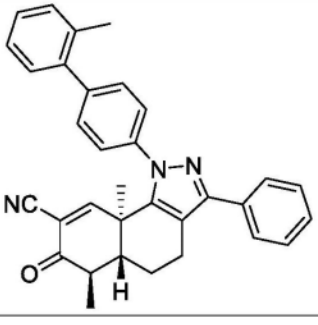
T#	结构	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2 倍(μM)
T26		0.061	0.104	0.944
T27		0.061	0.132	0.204
T28		0.136	0.090	0.719
T29			0.470	0.837
T30			0.143	0.462
T31		0.100	0.091	0.298

[1413]

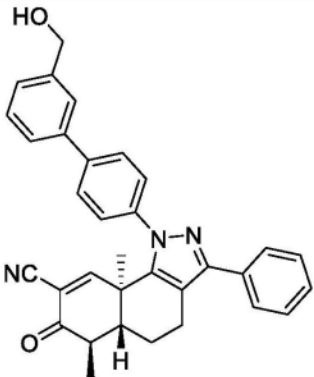
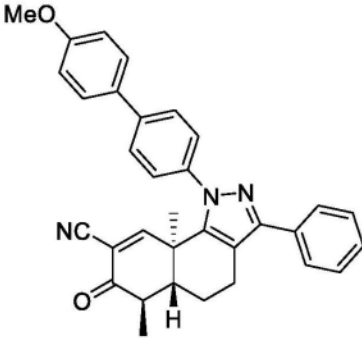
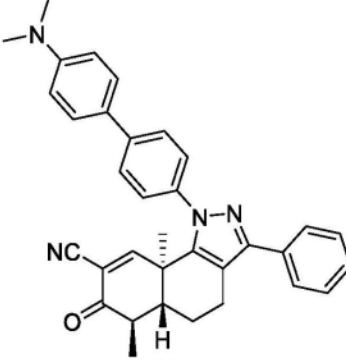
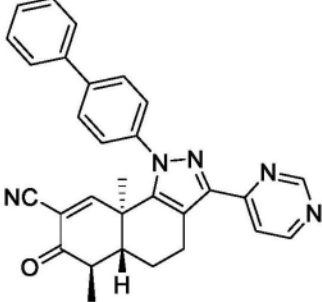
T#	结构	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2 倍(μM)
T32		0.170	0.124	0.258
T33			0.089	0.290
T34		0.087	0.087	0.245
T35		0.058	0.129	0.328
T36		0.022	0.087	0.233

[1414]

T#	结构	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2 倍(μM)
T37		0.024	0.032	0.167
T38		0.037	0.046	0.215
T39		0.031	0.025	0.139
T40		0.023	0.080	0.238

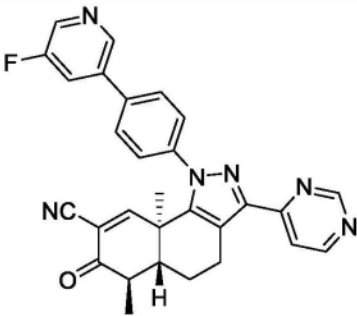
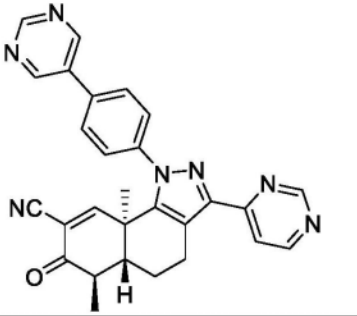
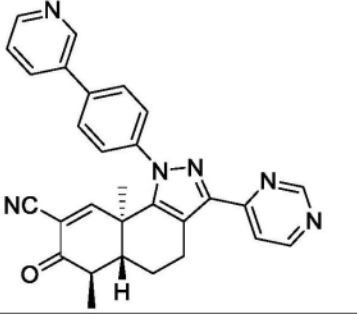
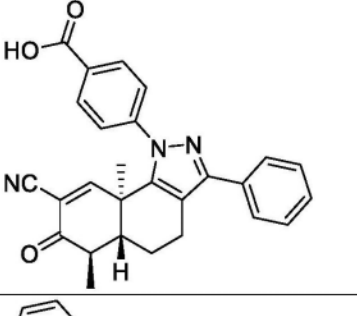
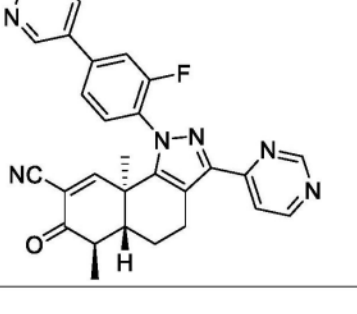
T#	结构	hIL17 IC50 (μM)	ROR γ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2 倍(μM)
T41		0.025	0.083	0.249
T42		0.035	0.033	0.130
T43		0.043	0.053	0.174
T44		0.041	0.083	0.242

[1415]

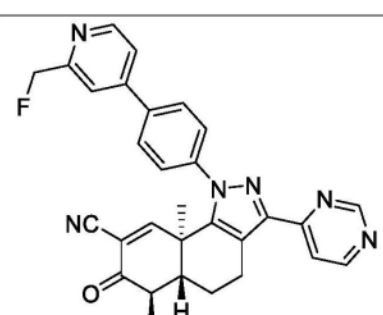
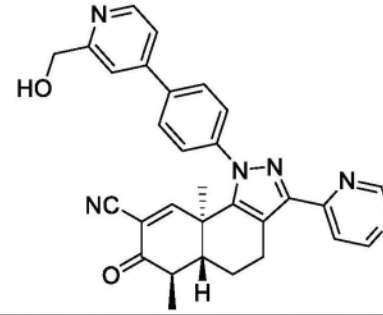
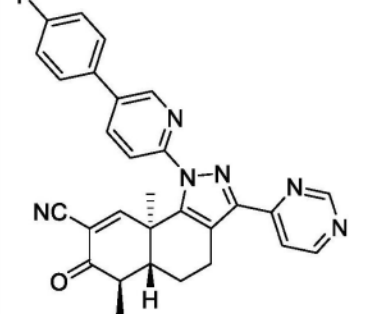
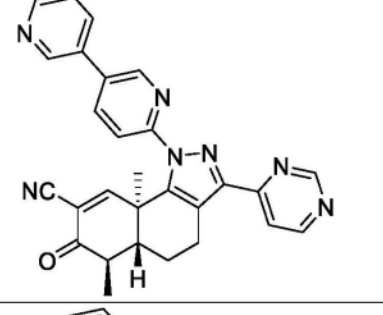
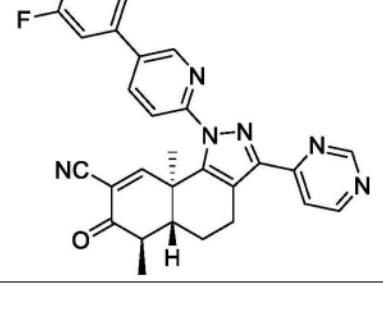
T#	结构	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2 倍(μM)
T45		0.022	0.044	0.147
T46		0.020	0.065	0.219
T47		0.026	0.068	0.253
T48		0.030	0.045	0.187

[1416]

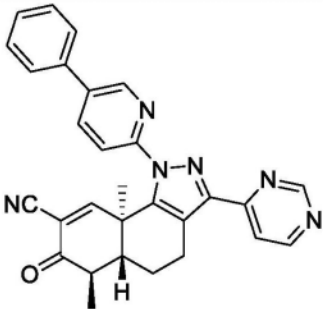
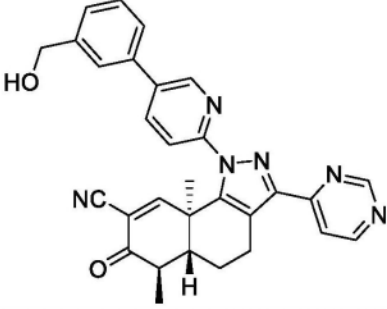
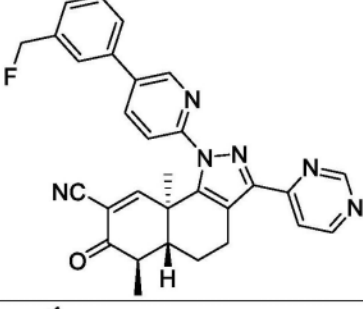
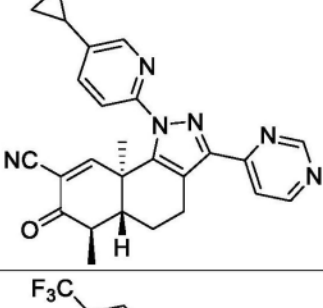
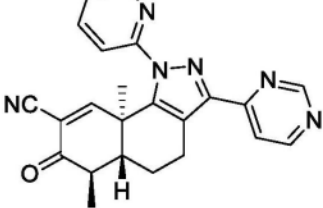
[1417]

T#	结构	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2 倍(μM)
T49		0.052	0.059	0.392
T50		0.326	0.115	0.977
T51		0.091	0.048	0.501
T52			>2.000	>2.000
T53		0.088	0.057	0.489

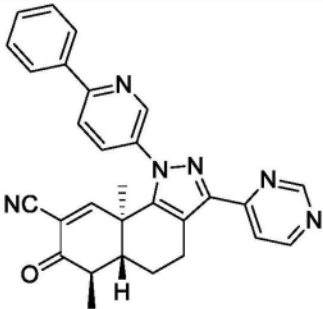
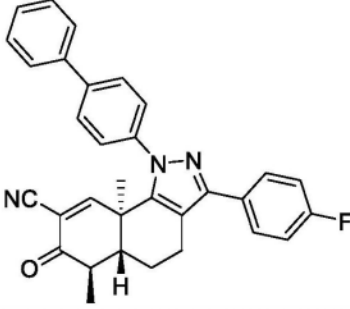
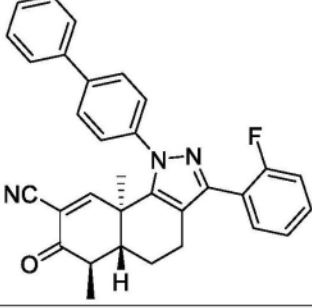
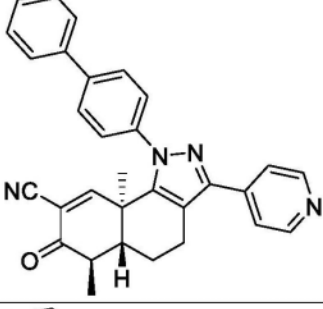
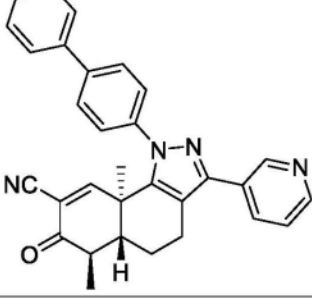
[1418]

T#	结构	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2 倍(μM)
T54		0.033	0.052	0.355
T55		0.149	0.174	0.609
T56		0.055	0.099	0.433
T57		0.067	0.096	0.403
T58		0.043	0.128	0.355

[1419]

T#	结构	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2 倍(μM)
T59		0.099	0.113	0.449
T60		0.141	0.101	0.440
T61		0.115	0.136	0.251
T62			0.284	0.691
T63		0.151	0.201	0.725

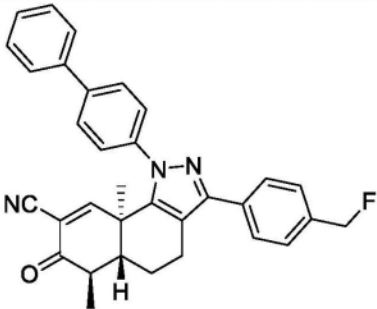
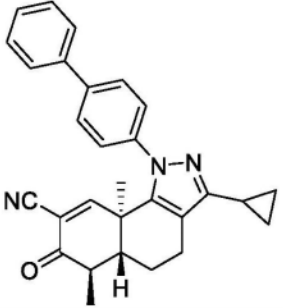
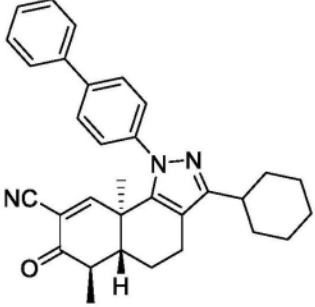
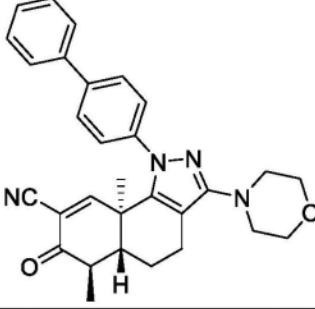
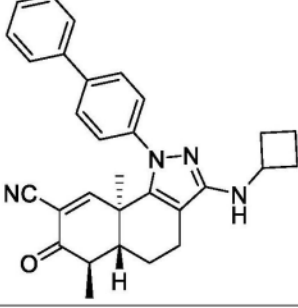
[1420]

T#	结构	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2 倍(μM)
T64		0.144	0.122	0.636
T65		0.012	0.077	0.201
T66		0.019	0.058	0.128
T67		0.026	0.049	0.269
T68		0.027	0.036	0.248

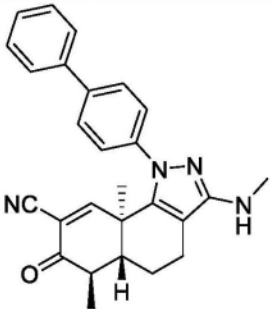
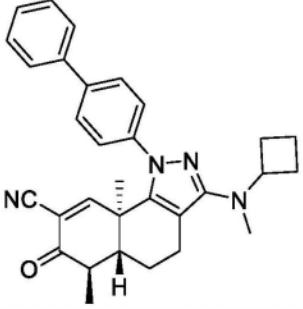
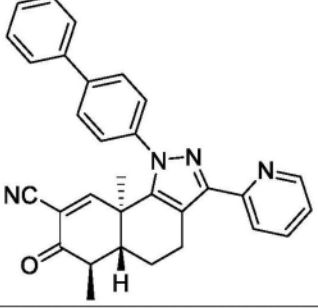
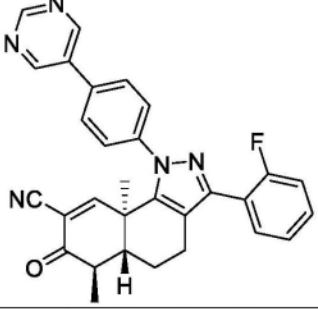
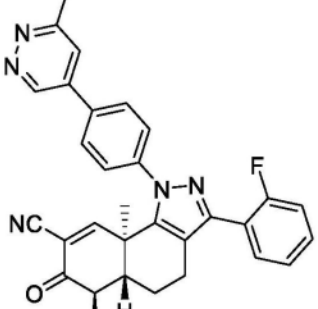
[1421]

T#	结构	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2 倍(μM)
T69		0.012	0.142	0.380
T70		0.058	0.075	0.472
71		0.009	0.294	0.257
T72		0.010	0.138	0.205
T73		0.030	0.040	0.159

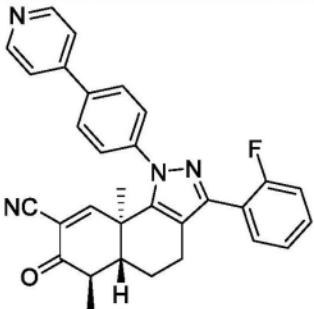
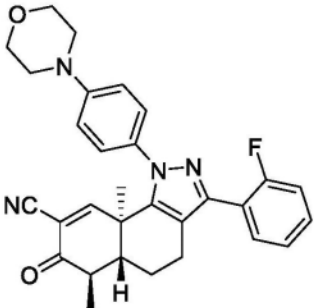
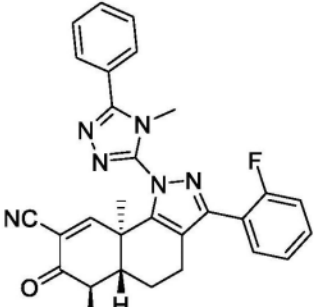
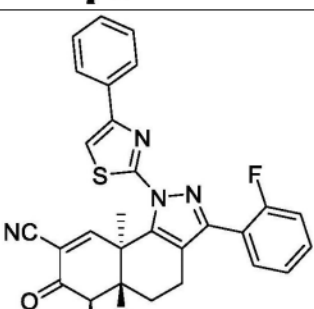
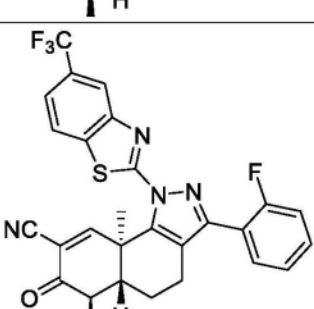
[1422]

T#	结构	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2 倍(μM)
T74		0.016	0.111	0.182
T75		0.130	0.068	0.248
T76		0.030	0.073	0.465
T77		0.068	0.111	0.908
T78		0.048	0.062	0.534

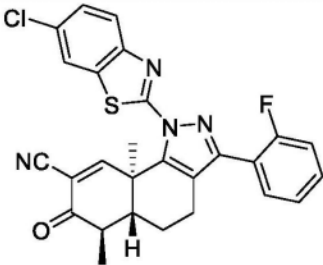
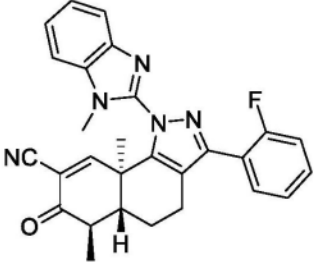
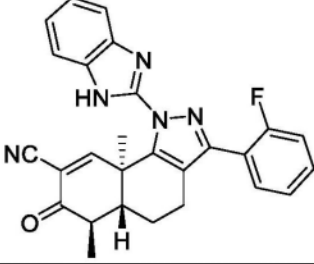
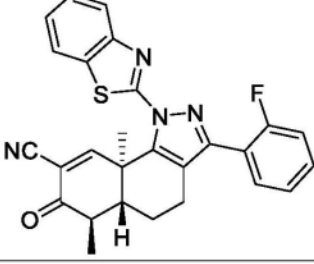
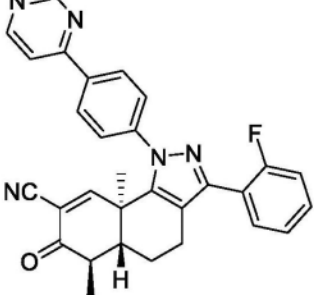
[1423]

T#	结构	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2 倍(μM)
T79		0.178	0.140	1.042
T80		0.017	0.071	0.347
T81		0.030	0.067	0.243
T82		0.063	0.044	0.208
T83		0.020	0.033	0.139

[1424]

T#	结构	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2 倍(μM)
T84		0.033	0.023	0.121
T85		0.046	0.050	0.079
T86		0.088	0.351	1.475
T87		0.027	0.685	1.262
T88		0.011	0.219	0.743

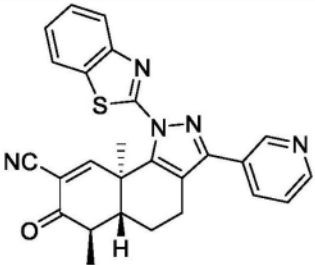
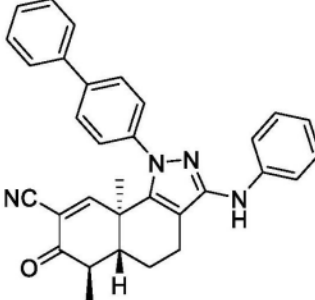
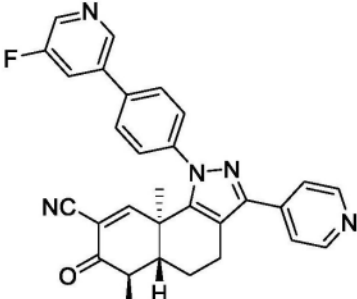
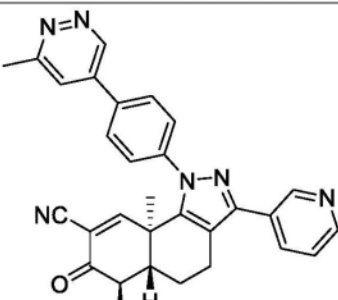
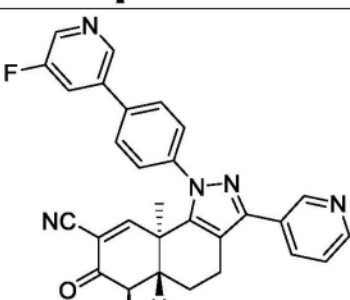
[1425]

T#	结构	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2 倍(μM)
T89		0.013	0.251	0.482
T90		0.057	0.135	1.313
T91		>0.500	>2.000	>2.000
T92		0.028	0.340	0.491
T93		0.037	0.042	0.139

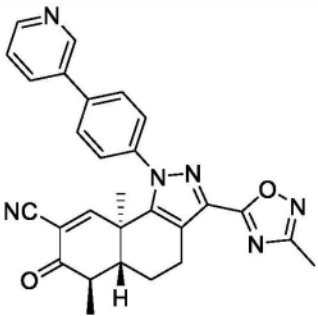
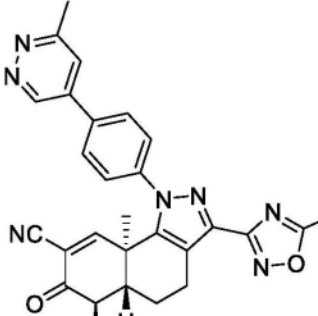
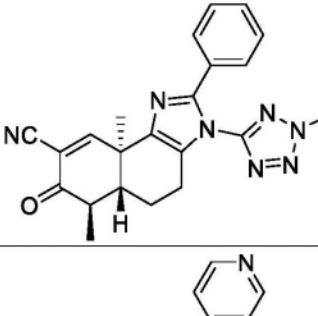
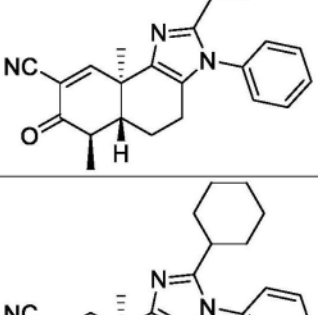
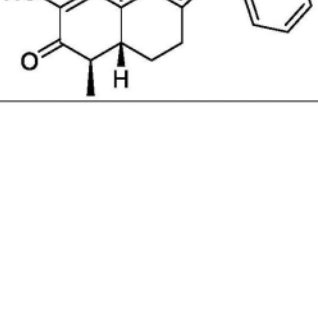
[1426]

T#	结构	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2 倍(μM)
T94		0.024	0.065	0.146
T95		0.040	0.062	0.185
T96		0.032	0.059	0.258
T97		0.038	0.107	0.597
T98		0.078	0.289	0.275

[1427]

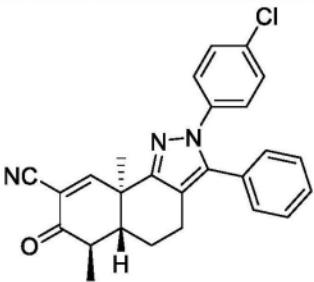
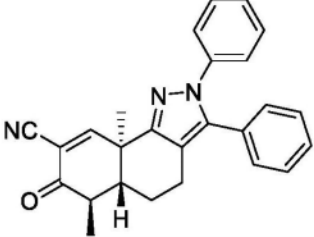
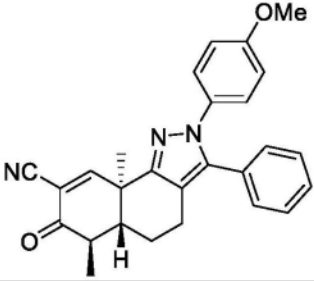
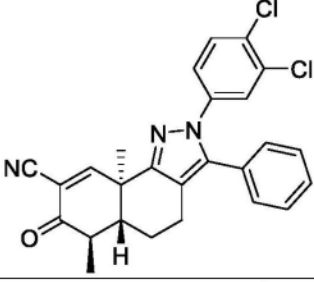
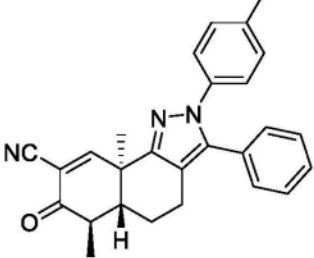
T#	结构	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2 倍(μM)
T99		0.087	0.449	0.329
T100		0.016	0.110	0.319
T101		0.051	0.054	0.353
T102		0.056	0.090	0.918
T103		0.031	0.047	0.365

T#	结构	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2 倍(μM)
T104		0.062	0.208	0.638
T105		0.021	0.067	0.361
[1428] T106		0.027	0.083	0.290
T107		0.087	0.112	0.505
T108		0.223	0.154	1.245

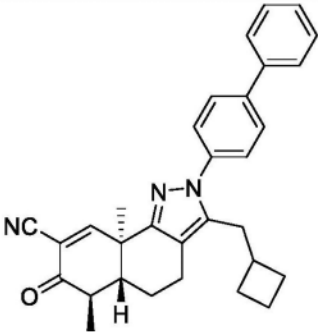
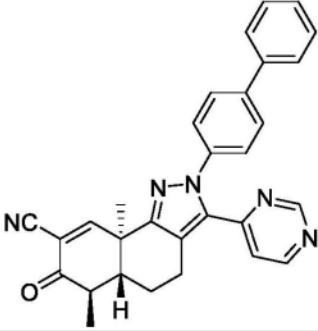
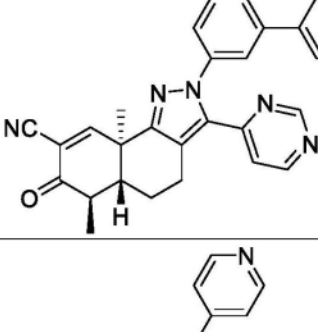
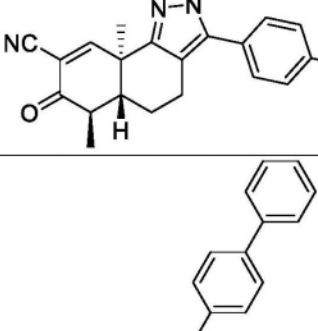
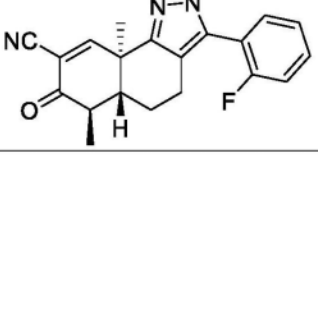
T#	结构	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2 倍(μM)
T109		0.163	0.089	0.543
T110		0.126	0.193	1.309
T111			0.768	0.590
T112			0.264	0.563
T113		0.181	0.172	>1.000

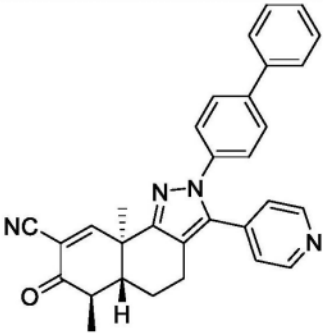
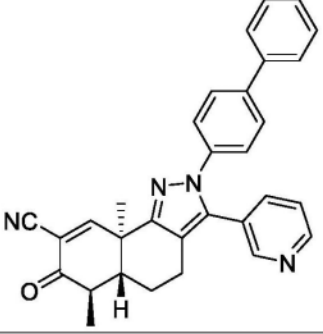
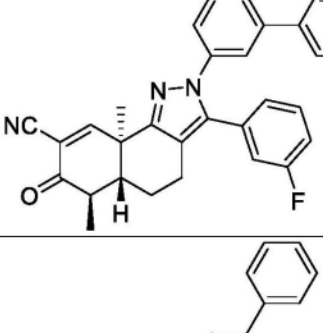
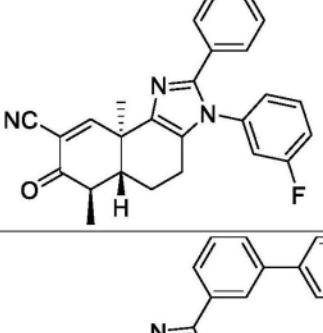
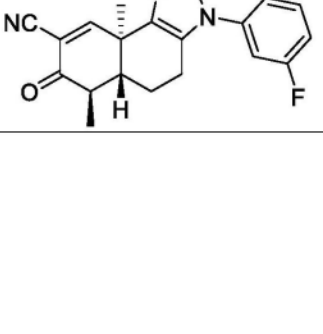
[1429]

[1430]

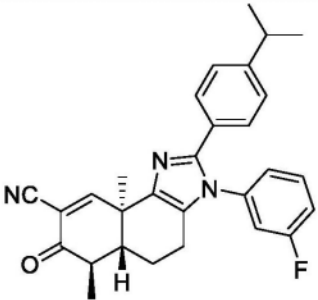
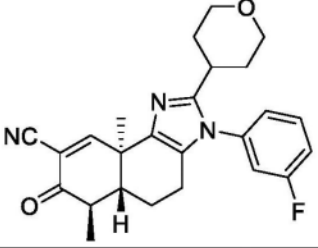
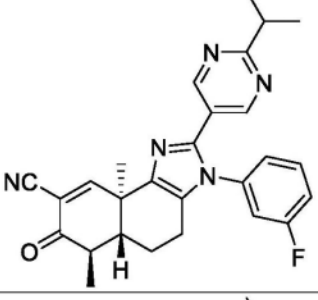
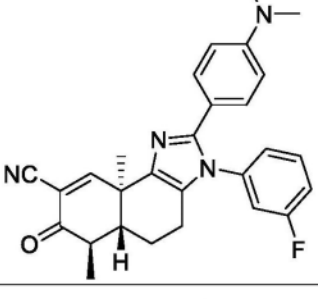
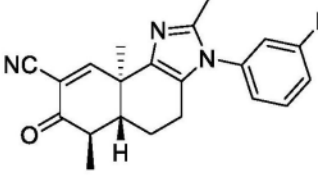
T#	结构	hIL17 IC50 (μM)	ROR γ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2 倍(μM)
T114		0.507	0.106	0.894
T115		0.287	0.077	0.466
T116		0.191	0.080	0.483
T117		0.107	0.114	0.834
T118		0.158	0.122	0.635

[1431]

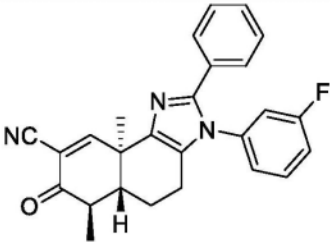
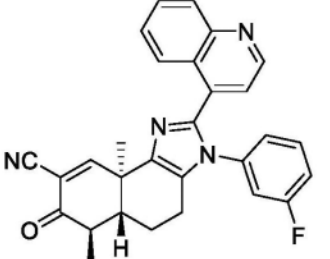
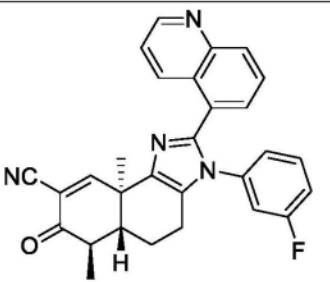
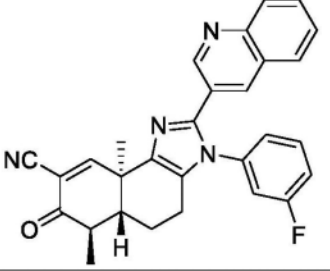
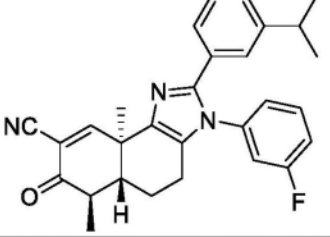
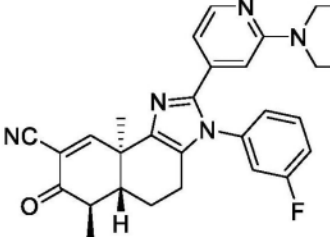
T#	结构	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2 倍(μM)
T119		0.043	0.158	1.155
T120		0.054	0.092	0.908
T121		0.085	0.242	1.072
T122		0.246	0.097	0.441
T123		0.050	0.139	1.181

T#	结构	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2 倍(μM)
T124		0.077	0.123	0.651
T125		0.086	0.137	0.877
[1432]				
T126		0.021	0.253	1.117
T127		0.062	0.267	1.119
T128		0.117	0.158	0.818

[1433]

T#	结构	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2 倍(μM)
T129		0.073	0.214	1.291
T130		0.273	0.345	1.782
T131		0.138	0.170	0.767
T132		0.114	0.110	1.025
T133		0.247	0.225	0.767

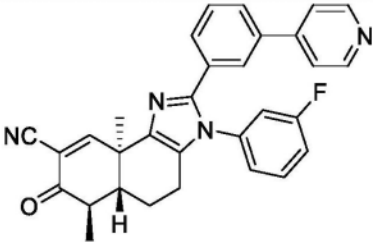
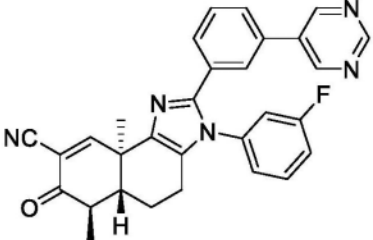
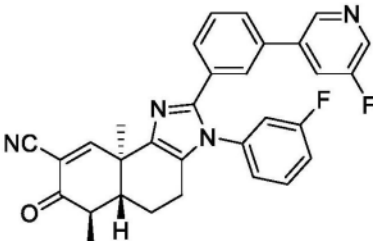
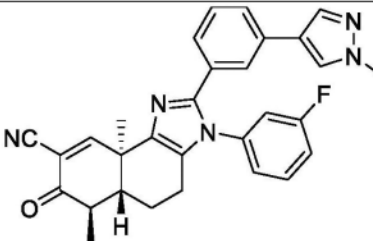
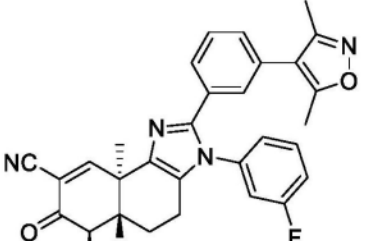
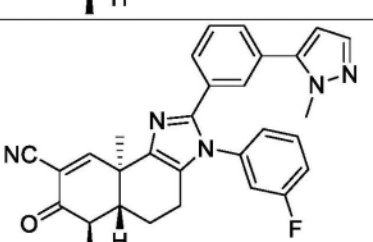
[1434]

T#	结构	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2 倍(μM)
T134		0.183	0.143	0.832
T135		0.160	0.141	0.896
T136		0.144	0.189	0.753
T137		0.240	0.093	0.618
T138		0.201	0.284	0.941
T139		0.128	0.112	0.660

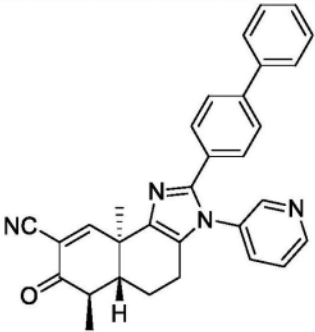
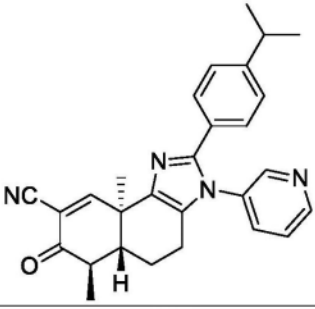
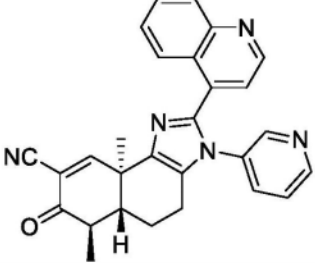
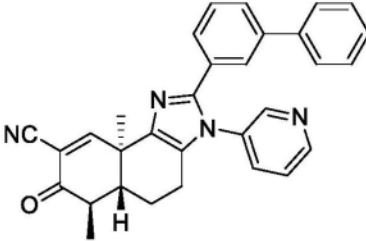
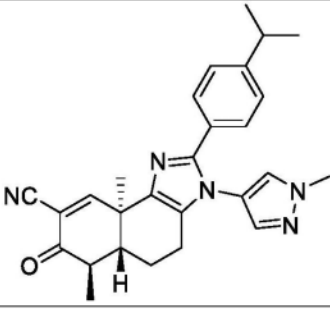
[1435]

T#	结构	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2 倍(μM)
T140		0.288	0.113	1.268
T141		0.194	0.146	0.892
T142		0.156	0.076	0.861
T143		0.132	0.095	0.643
T144		0.207	0.173	1.122
T145		0.087	0.092	0.755

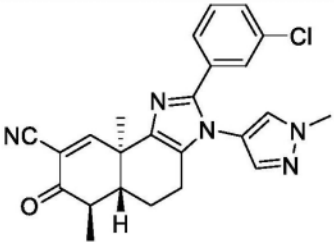
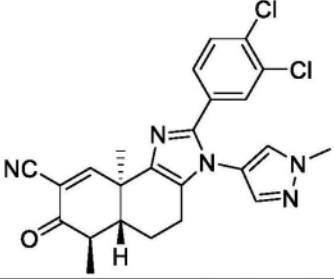
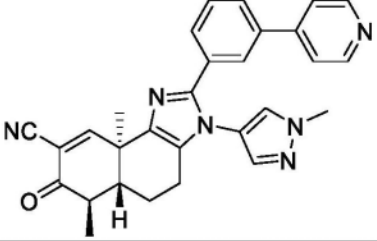
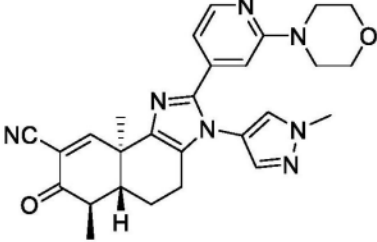
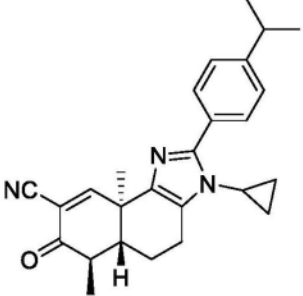
[1436]

T#	结构	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2 倍(μM)
T146		0.070	0.106	0.423
T147		0.185	0.108	0.515
T148		0.086	0.149	0.566
T149		0.129	0.159	0.687
T150		0.104	0.135	0.488
T151		0.154	0.234	0.749

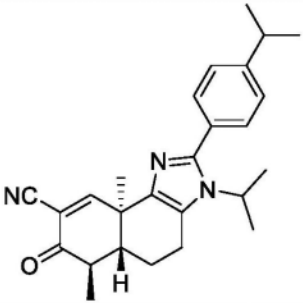
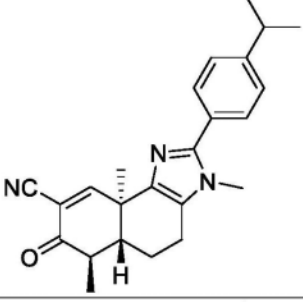
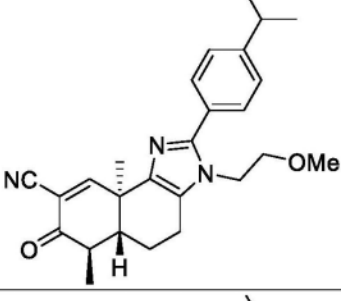
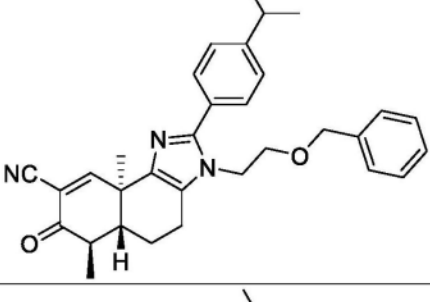
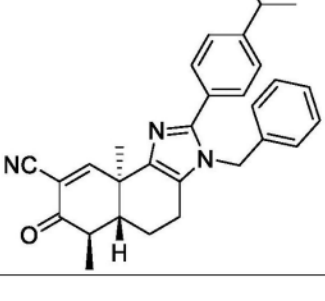
[1437]

T#	结构	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2 倍(μM)
T152		0.131	0.188	1.164
T153		0.108	0.334	1.247
T154		0.415	0.572	1.969
T155		0.161	0.201	0.738
T156		0.128	0.117	1.163

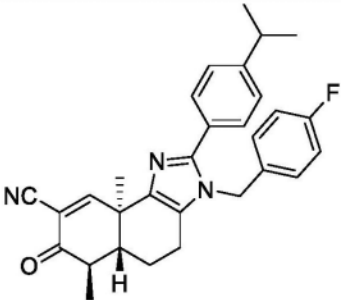
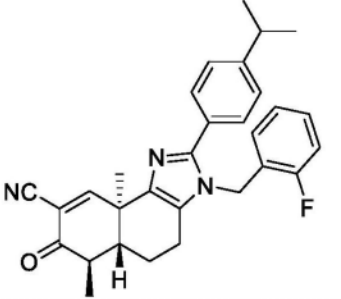
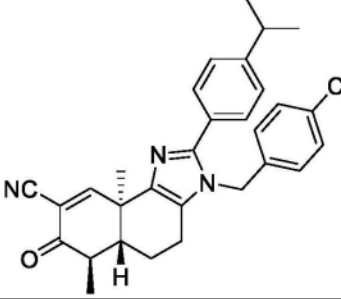
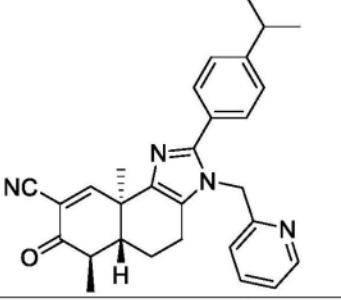
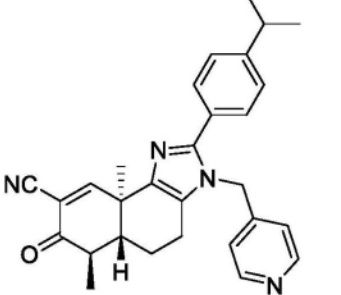
[1438]

T#	结构	hIL17 IC50 (μM)	ROR γ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2 倍(μM)
T157		0.322	0.103	1.280
T158		0.240	0.124	1.093
T159		0.273	0.201	1.082
T160		0.468	0.562	>2.000
T161		0.113	0.150	1.025

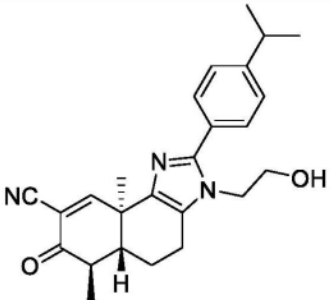
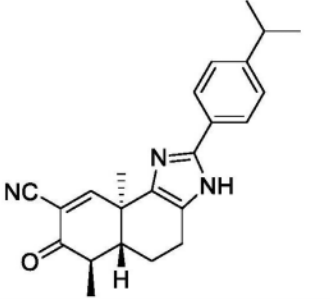
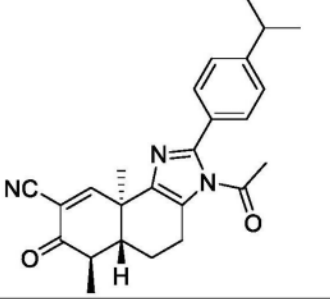
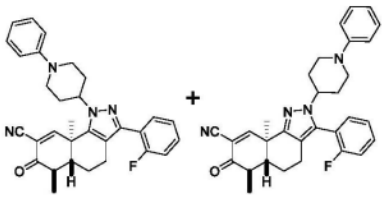
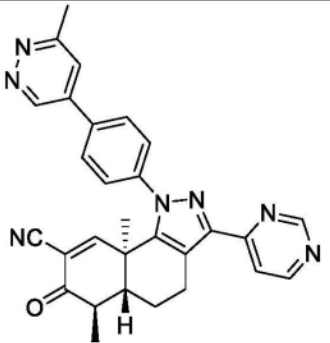
[1439]

T#	结构	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2 倍(μM)
T162		0.137	0.141	1.118
T163		0.255	0.152	1.134
T164		0.158	0.237	>2.000
T165		0.211	0.471	>2.000
T166		0.063	0.228	1.679

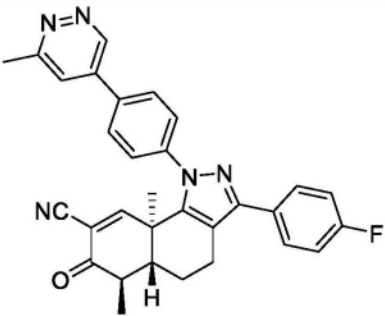
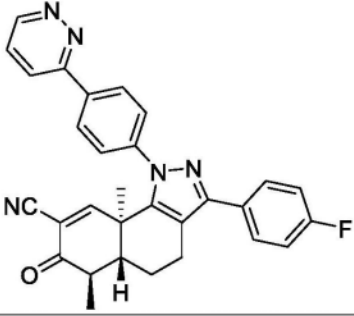
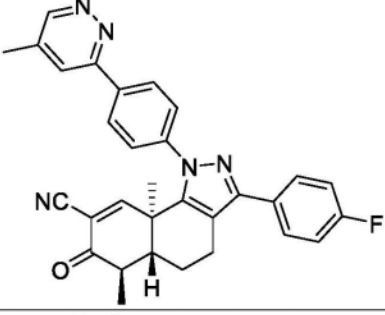
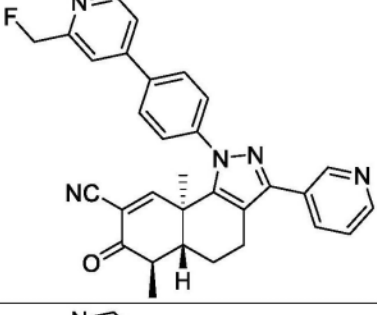
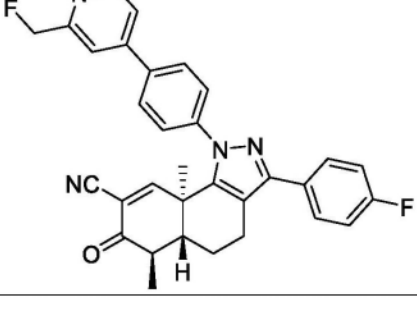
[1440]

T#	结构	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2 倍(μM)
T167		0.053	0.245	1.108
T168		0.043	0.296	1.292
T169		0.033	0.371	1.009
T170		0.072	0.103	0.602
T171		0.157	0.260	1.015

[1441]

T#	结构	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2 倍(μM)
T172		>0.500	0.178	>2.000
T173		0.119	1.975	0.884
T174		0.368	1.600	0.923
T175		0.036	0.129	0.435
T176		0.129	0.120	0.979

[1442]

T#	结构	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2 倍(μM)
T177		0.009	0.052	0.271
T178		0.031	0.064	0.342
T179		0.045	0.037	0.232
T180		0.049	0.055	0.308
T181		0.024	0.060	0.250

T#	结构	hIL17 IC50 (μM)	RORγ IC50 (μM)	NRF2 ARE 2 倍(μM)
T182		0.032	0.096	0.249
T183		0.068	0.113	0.526
[1443] T184		0.076	0.116	0.398
T185		>0.500	0.625	>2.000
T186		0.468	0.297	

[1444] *****

[1445] 考虑到本公开的内容,无需过多实验即可制备和实施本文公开和要求保护的所有化合物、组合物和方法。尽管本公开可能已经聚焦于几个实施方案或者可能已经以优选实

施方案的方式描述,但是在不脱离本发明的精神、范围和概念的情况下,可以对化合物、组合和方法做出变化和修改,这对于本领域技术人员而言是显而易见的。对于本领域技术人员显而易见的所有变化和修改都被认为是在所附权利要求所限定的本发明的精神、范围和概念内。

[1446] 参考文献

[1447] 以下参考文献就它们提供补充本文所述细节的示例性程序性细节或其它细节而言,明确地通过引用并入本文中。

[1448] Anderson, Practical Process Research & Development - A Guide for Organic Chemists, 第2版, Academic Press, New York, 2012.

[1449] Bronner, 等人, Expert Opin. Ther. Pat., 1:101-112, 2017.

[1450] Coltart 和 Danishefsky, Org. Lett., 5:1289, 2003.

[1451] Fujiwara, 等人, J. Immunol., 193(5):2565-73, 2014.

[1452] Gaffen, 等人, Nature Reviews Immunology, 14(9):585-600, 2014.

[1453] Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use, Stahl 和 Wermuth 编, Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002.

[1454] Lu 等人, J. Clin. Invest., 121(10):4015-29, 2011.

[1455] Miosse 和 Kolls, Nature Reviews, 11(10):763-776, 2012.

[1456] Reagan-Shaw 等人, FASEB J., 22(3):659-661, 2008.

[1457] Smith, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 第7版, Wiley, 2013.

[1458] Waite 和 Skokos, International Journal of Inflammation, 2012:1-10, 2011.

[1459] Yang, 等人, Trends in Pharmacological Sciences, 35(10):493-500, 2014.