(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119343355 A
(43)申请公布日 2025.01.21

(21)申请号 202380045598.3

(22)申请日 2023.04.05

(30)优先权数据
63/328097 2022.04.06 US
63/393405 2022.07.29 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.12.06

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/017627 2023.04.05

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/196429 EN 2023.10.12

(71)申请人 弗特克斯药品有限公司
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 A·R·阿贝拉 J·J·克莱门斯 T·克利夫兰 C·库克 T·R·库恩 S·S·哈迪达鲁阿 H·卡图亚 J·麦卡特尼 M·T·米勒 F·J·D·皮埃尔 J·尤伊 J·周

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 于淼 彭昶

(51)Int.Cl.
C07D 515/08(2006.01)
C07D 519/00(2006.01)
A61P 11/00(2006.01)

权利要求书19页 说明书661页

(54)发明名称

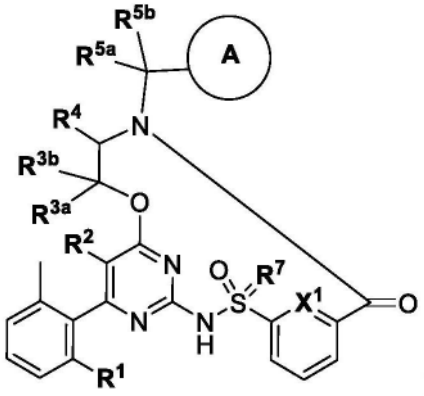
囊性纤维化跨膜传导调控因子的调节剂

(57)摘要

本公开提供了:囊性纤维化跨膜传导调控因子(CFTR)的调节剂,含有至少一种此类调节剂的药物组合物,使用此类调节剂和药物组合物治疗包括囊性纤维化在内的CFTR介导的疾病的方法,采用这些调节剂的组合药物组合物和组合疗法,以及用于制备此类调节剂的方法和中间体。

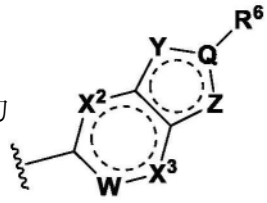
CN 119343355 A

1.一种式I化合物:



式I

其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐,其中:

环A为  ;

Q选自-C-和-N-;

W选自-CH-、-C(F)-、-C(CF_3)-和-N-;

X^1、X^2和X^3各自独立地选自-CH-和-N-;

Y选自-N-、-N(R^y)-、-C(R^y)-和-O-,其中

R^y选自氢、卤素、C_1-C_8卤代烷基、氰基、-NH_2、C_3-C_6环烷基、C_1-C_8烷基(其可以任选地被选自-OH和C_1-C_8烷氧基的基团取代)、-NHC(O)OC_1-C_8烷基(其可以任选地被选自-OH和卤素的基团取代);

Z选自-CH-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-N-和-NR^z,其中

R^z选自氢和C_1-C_8烷基;

R^1选自:C_3-C_6环烷基、C_1-C_8烷氧基和C_1-C_8烷基(其可以任选地被选自C_4-C_6环烷基、C_5-C_6芳基、4至6元杂环基和4至6元杂芳基的基团取代);

R^2选自:氢、卤素、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基和C_1-C_8烷氧基;

R^{3a}和R^{3b}独立地选自氢、卤素、C_1-C_8烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)、C_1-C_8烷氧基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代),或者可以一起形成选自氧代和C_3-C_7环烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)的基团;

R^4选自:

◆C_3-C_6环烷基,其可以任选地被1至3个独立地选自卤素、C_1-C_8卤代烷基和C_1-C_8烷基的基团取代;和

◆C_1-C_9烷基,其可以任选地被1至2个独立地选自以下的基团取代:

●C_3-C_8环烷基(其可以任选地被1至2个选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、卤素和C_1-C_8卤代

烷基的基团取代)；

●C_1-C_8卤代烷基；

●OC_3-C_7环烷基(其可以任选地被1至2个选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、卤素和C_1-C_8卤代烷基的基团取代)；

●苯基(其可以任选地被选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、卤素和C_1-C_8卤代烷基的基团取代)；

●C_1-C_8烷氧基(其可以任选地被选自C_3-C_6环烷基和卤素的基团取代)；

●4至6元杂环基(其可以任选地被1至2个独立地选自卤素、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷基和C_1-C_8烷氧基的基团取代)；和

●硅(其可以任选地被1至3个独立地选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基和C_1-C_8卤代烷基的基团取代)；

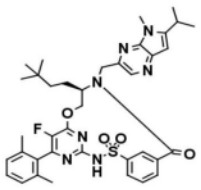
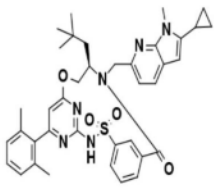
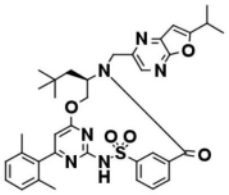
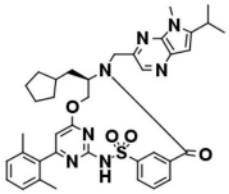
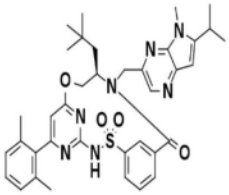
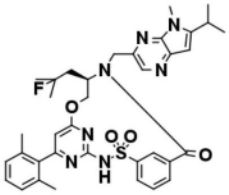
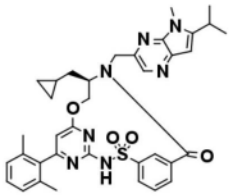
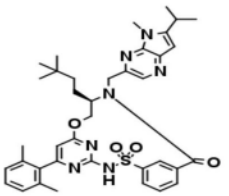
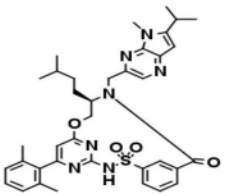
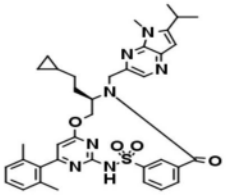
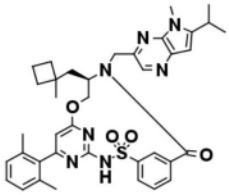
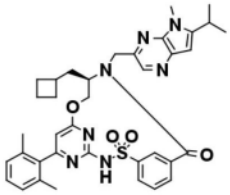
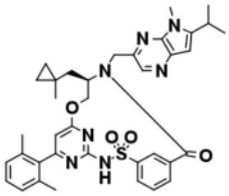
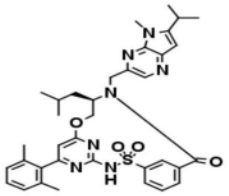
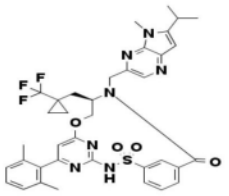
R^{5a}和R^{5b}独立地选自氢、卤素、C_1-C_8烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)、C_1-C_8烷氧基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)，或者可以一起形成选自氧代和C_3-C_7环烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)的基团；

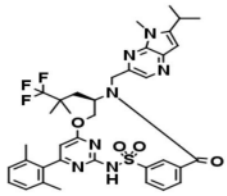
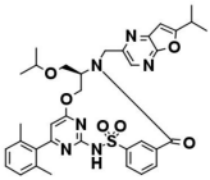
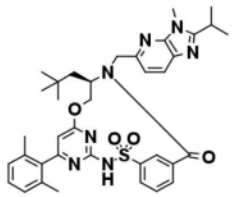
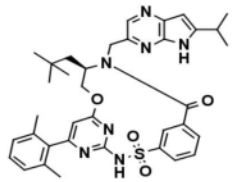
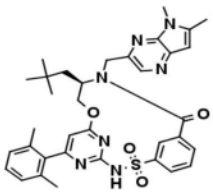
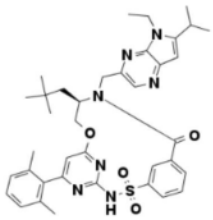
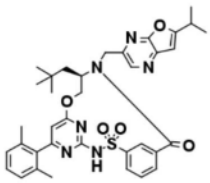
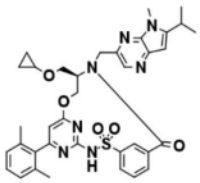
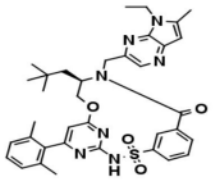
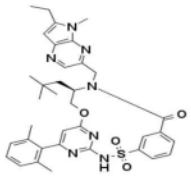
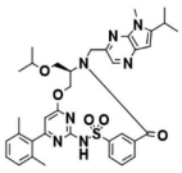
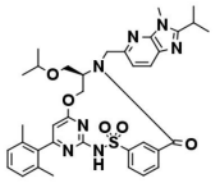
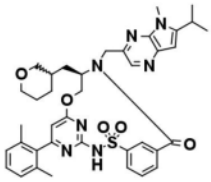
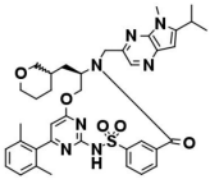
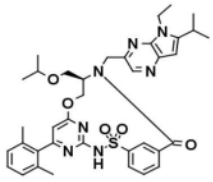
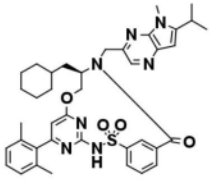
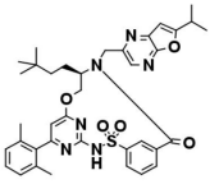
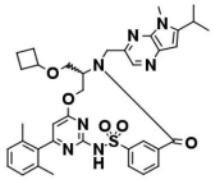
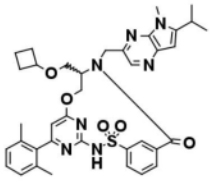
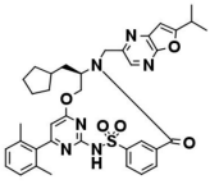
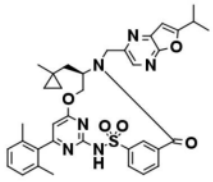
R^6选自卤素、4至6元杂环基、C_3-C_8环烷基(其可以任选地被选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基和卤素的基团取代)；和C_1-C_8烷基(其可以任选地被1至2个独立地选自C_1-C_8烷氧基、卤素、氧代、-OH、-NH_2和-SO_2CH_3的基团取代)；并且

R^7选自O和NR，其中

R选自氢和C_1-C_8烷基；

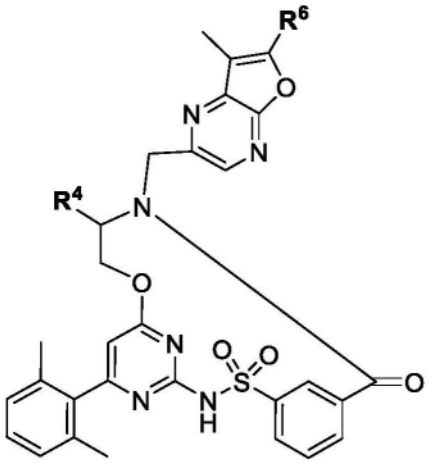
条件是其中所述式I化合物不选自：

P1 	P2 	P3 
P4 	P5 	P6 
P7 	P8 	P9 
P10 	P11 	P12 
P13 	P14 	P15 

P16 	P17 	P18 
P19 	P20 	P21 
P22 	P23 	P24 
P25 	P26 	P27 
P28 	P29 	P30 
P31 	P32 	P33 
P34 	P35 	P36 

以及其互变异构体、氘化衍生物和药学上可接受的盐。

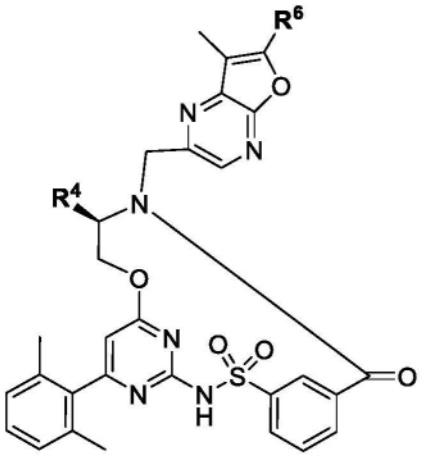
2.根据权利要求1所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐,其选自式Ia的化合物:



Ia

及其互变异构体、或所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐，

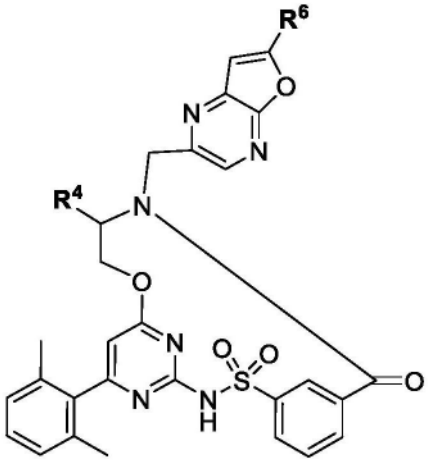
和式Ia(i)的化合物：



Ia(i)

及其互变异构体、或所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

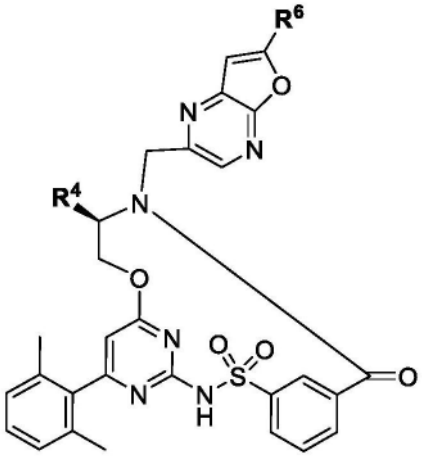
3.根据权利要求1所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐，其选自式Ib的化合物：



Ib

及其互变异构体、或所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐，

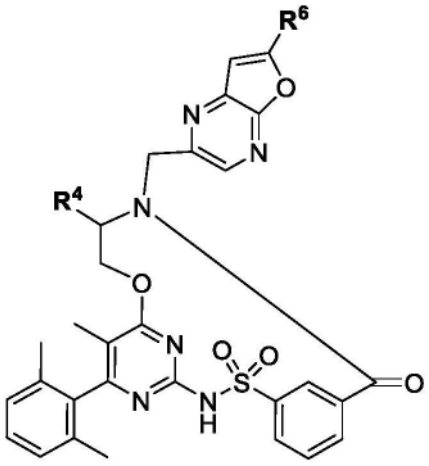
和式Ib(i)的化合物：



Ib(i)

及其互变异构体、或所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

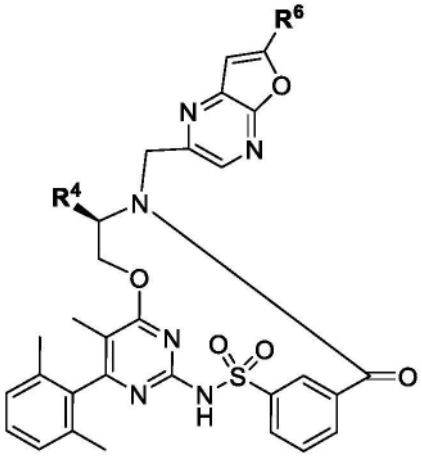
4.根据权利要求1所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐，其选自式Ic的化合物：



Ic

及其互变异构体、或所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐，

和式Ic(i)的化合物：

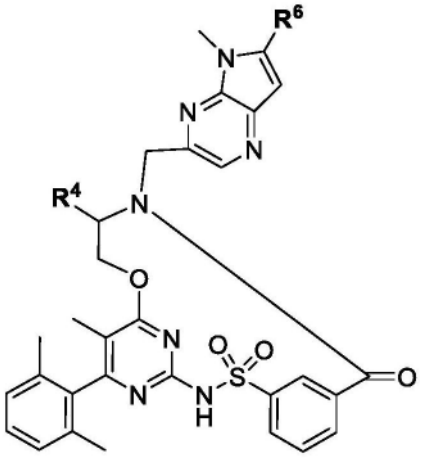


Ic(i)

及其互变异构体、或所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上

可接受的盐。

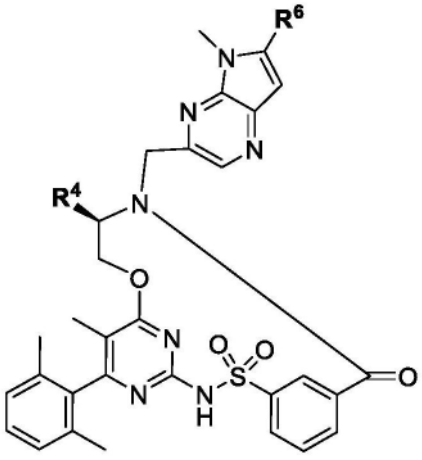
5.根据权利要求1所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐,其选自式Id的化合物:



Id

及其互变异构体、或所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐,

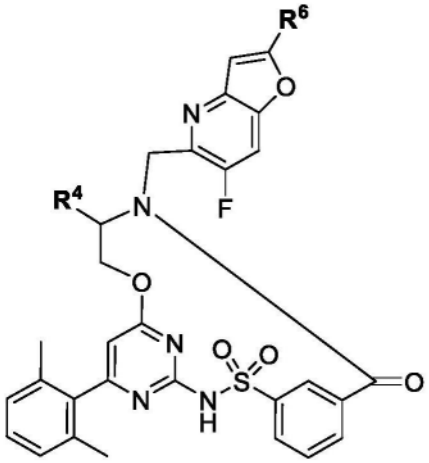
和式Id(i)的化合物:



Id(i)

及其互变异构体、或所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐,其中R^4和R^6如权利要求1中所定义。

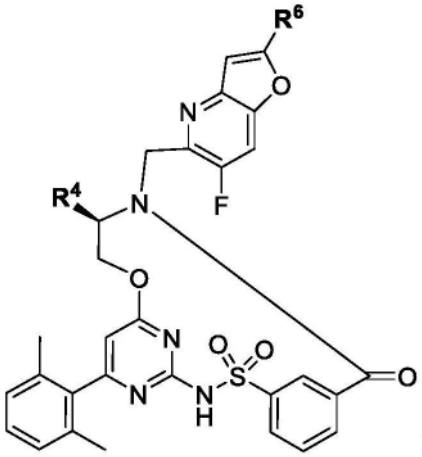
6.根据权利要求1所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐,其选自式Ie的化合物:



Ie

及其互变异构体、或所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐，

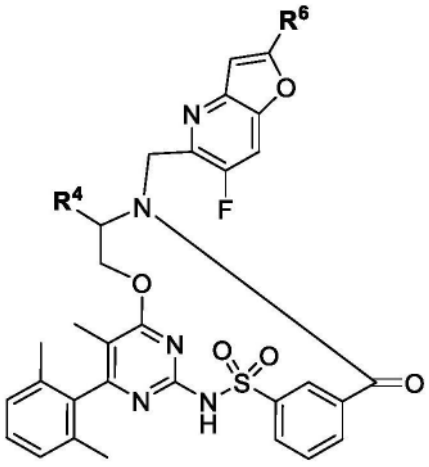
和式Ie(i)的化合物：



Ie(i)

及其互变异构体、或所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐，其中R^4和R^6如权利要求1中所定义。

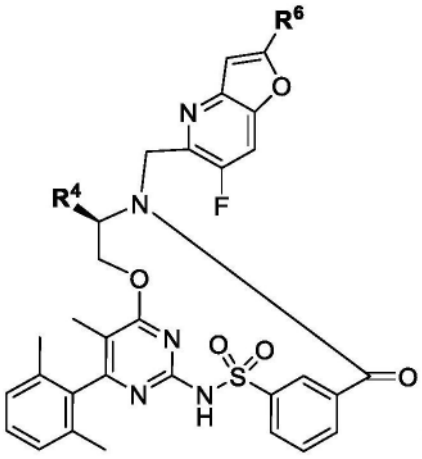
7.根据权利要求1所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐，其选自式If的化合物：



If

及其互变异构体、或所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐，

和式If(i)的化合物：

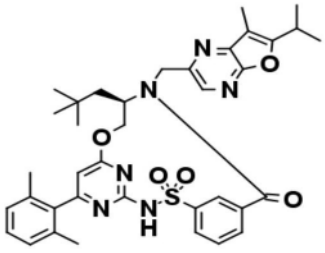


If(i)

及其互变异构体、或所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐,其中R^4和R^6如权利要求1中所定义。

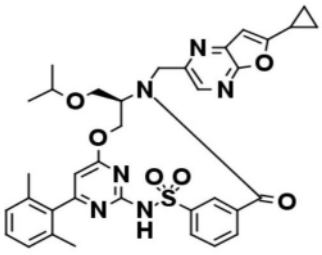
8.一种化合物,其选自化合物I-1至I-265、其互变异构体、所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

9.根据权利要求8所述的化合物,其选自化合物I-4:



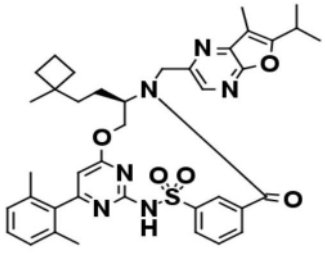
I-4

化合物I-23:



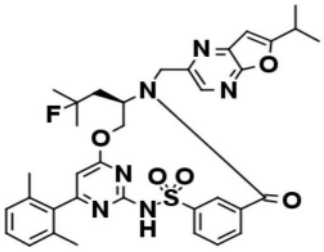
I-23

化合物I-34:



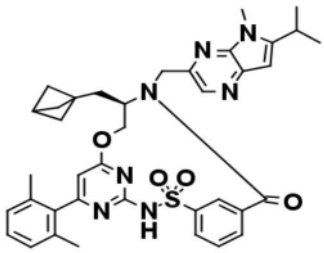
I-34

化合物I-35:



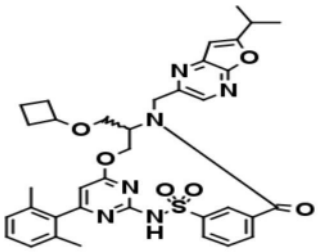
I-35

化合物I-40：



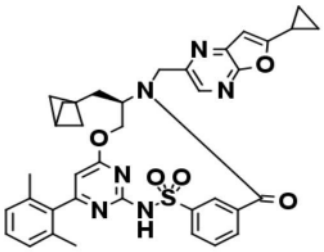
I-40

化合物I-49：



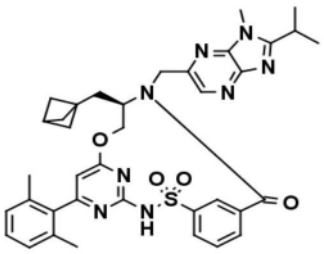
I-49

化合物I-52：



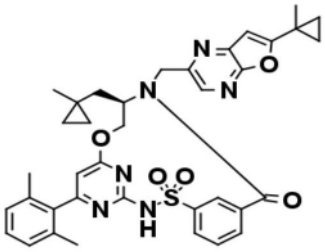
I-52

化合物I-88：



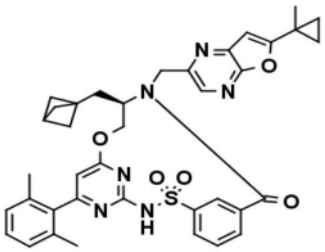
I-88

化合物I-96：



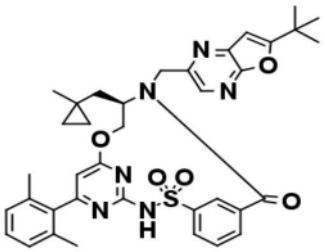
I-96

化合物I-97：



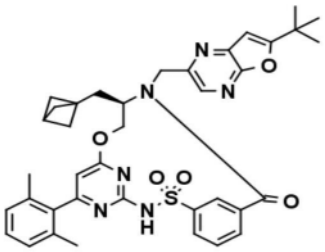
I-97

化合物I-98：



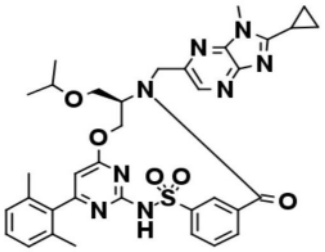
I-98

化合物I-99：



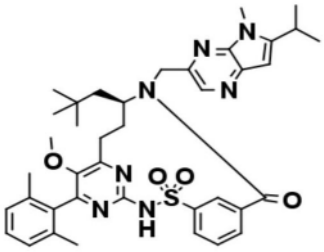
I-99

化合物I-139：



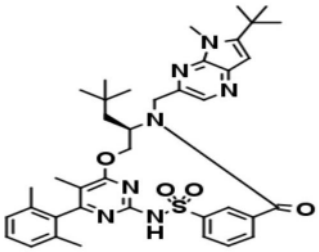
I-139

化合物I-158：



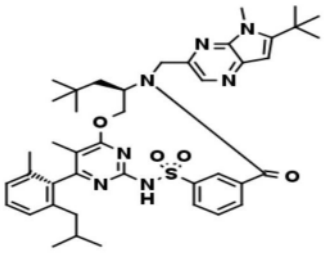
I-158

I-188：



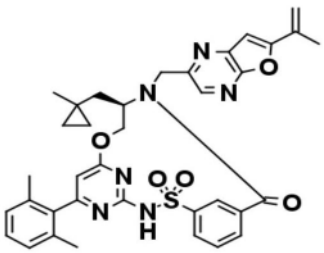
I-188

化合物I-206：



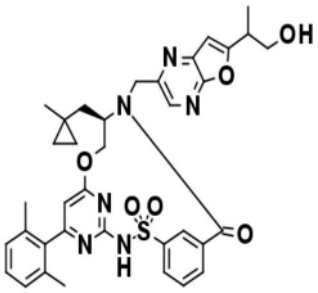
I-206

化合物I-255：



I-255

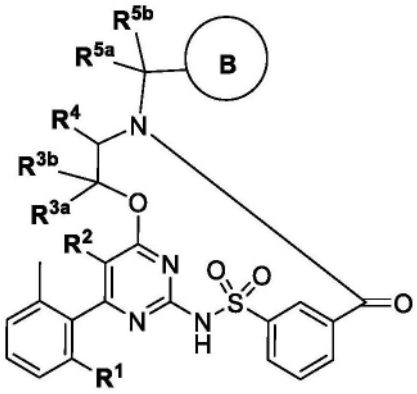
化合物I-256：



I-256

及其互变异构体、所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

10.一种式II的化合物：



式 II

或其互变异构体、或所述化合物或互变异构体的氘化衍生物、或前述任一者的药学上可接受的盐,其中:

环B是6元杂芳基,其任选地被1至2个独立地选自以下的基团取代:

◆卤素

◆4至10元杂环基(其可以任选地被1至3个独立地选自卤素、氧代、C_1-C_4烷基的基团取代)

◆$N(R^x)_2$,其中R^x独立地选自氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基(其可以任选地被选自卤素、C_1-C_4卤代烷基和C_1-C_4烷基的基团取代)

◆C_1-C_4烷基(任选地被C_3-C_6环烷基(其可以进一步任选地被选自卤素、OH的基团取代))取代

R^1选自:C_3-C_6环烷基、C_1-C_6烷氧基和C_1-C_6烷基(其可以任选地被C_4-C_6环烷基取代);

R^2选自:氢、卤素、C_1-C_2烷基、C_1-C_4卤代烷基和C_1-C_2烷氧基;

R^{3a}和R^{3b}独立地选自氢、卤素、C_1-C_8烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)、C_1-C_8烷氧基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代),或者可以一起形成C_3-C_7环烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代);

R^4选自:

◆C_3-C_6环烷基,其可以任选地被1至3个独立地选自卤素、C_1-C_8卤代烷基和C_1-C_8烷基的基团取代;和

◆C_1-C_9烷基,其可以任选地被1至2个独立地选自以下的基团取代:

●C_3-C_8环烷基(其可以任选地被1至2个选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、卤素和C_1-C_8卤代烷基的基团取代);

●C_1-C_8卤代烷基;

●苯基(其可以任选地被选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、卤素和C_1-C_8卤代烷基的基团取代);

●C_1-C_8烷氧基(其可以任选地被选自C_3-C_6环烷基和卤素的基团取代);

●4至6元杂环基(其可以任选地被1至2个独立地选自卤素、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷基和C_1-C_8烷氧基的基团取代);和●硅(其可以任选地被1至3个独立地选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基和C_1-C_8卤代烷基的基团取代);

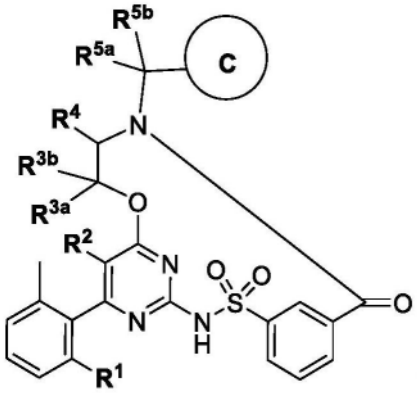
R^{5a}和R^{5b}独立地选自氢、卤素、C_1-C_8烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)、C_1-C_8烷氧基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、

氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代),或者可以一起形成C_3-C_7环烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、

氧代、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代);

并且其中所述式II的化合物选自化合物II-1至II-38及其互变异构体、所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

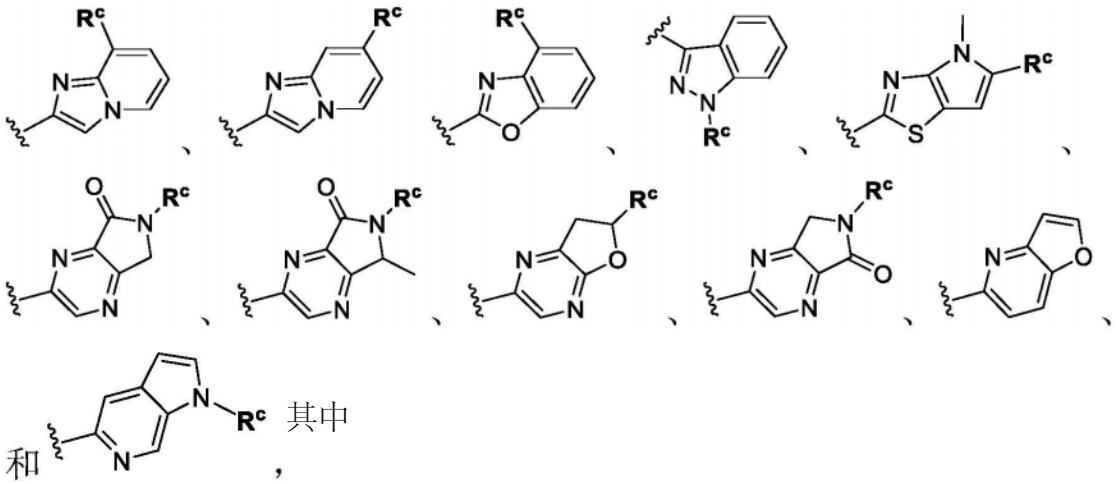
11.一种式III的化合物:



式 III

或其互变异构体、或所述化合物或互变异构体的氘化衍生物、或前述任一者的药学上可接受的盐,其中:

环C选自:



和 ,其中

每个R^c独立地选自氢、卤素、氰基、氨基、C_1-C_4烷基(其可以任选地被选自-OH、卤素和氧代的基团取代)和C_3-C_6烯基;

R^1选自:C_3-C_6环烷基、C_1-C_6烷氧基和C_1-C_6烷基(其可以任选地被C_4-C_6环烷基取代);

R^2选自:氢、卤素、C_1-C_2烷基、C_1-C_4卤代烷基和C_1-C_2烷氧基;

R^{3a}和R^{3b}独立地选自氢、卤素、C_1-C_8烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)、C_1-C_8烷氧基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代),或者可以一起形成C_3-C_7环烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-

C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)；

R^4选自：

◆C_3-C_6环烷基，其可以任选地被1至3个独立地选自卤素、C_1-C_8卤代烷基和C_1-C_8烷基的基团取代；和

◆C_1-C_9烷基，其可以任选地被1至2个独立地选自以下的基团取代：

●C_3-C_8环烷基(其可以任选地被1至2个选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、卤素和C_1-C_8卤代烷基的基团取代)；

●C_1-C_8卤代烷基；

●苯基(其可以任选地被选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、卤素和C_1-C_8卤代烷基的基团取代)；

●C_1-C_8烷氧基(其可以任选地被选自C_3-C_6环烷基和卤素的基团取代)；

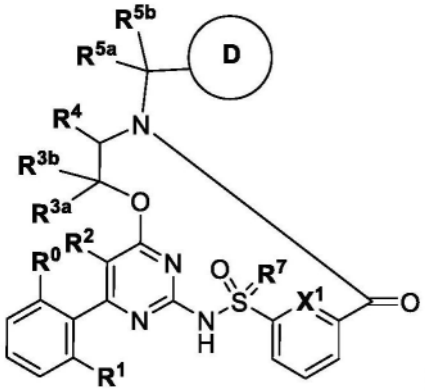
●4至6元杂环基(其可以任选地被1至2个独立地选自卤素、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷基和C_1-C_8烷氧基的基团取代)；和

●硅(其可以任选地被1至3个独立地选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基和C_1-C_8卤代烷基的基团取代)；

R^{5a}和R^{5b}独立地选自氢、卤素、C_1-C_8烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)、C_1-C_8烷氧基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)，或者可以一起形成C_3-C_7环烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)；

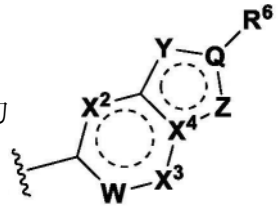
并且其中所述式III的化合物选自化合物III-1至III-25及其互变异构体、所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

12.一种式IV的化合物：



式 IV

或其互变异构体、或所述化合物或互变异构体的氘化衍生物、或前述任一者的药学上可接受的盐，其中：

环D为  ；

Q选自-C-和-N-；

W选自-CH-、-C(F)-、-C(CF_3)-和-N-；

X^1、X^2和X^3各自独立地选自-CH-和-N-；

X^4选自C和N；

Y选自-N-、-N(R^y)-、-C(R^y)-和-O-，其中

R^y选自氢、卤素、C_1-C_8卤代烷基、氰基、-NH_2、C_3-C_6环烷基、C_1-C_8烷基(其可以任选地被选自-OH和C_1-C_8烷氧基的基团取代)、-NHC(O)OC_1-C_8烷基(其可以任选地被选自-OH和卤素的基团取代)；

Z选自-CR^z-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-N-和-NR^z，其中R^z选自氢、卤素和C_1-C_8烷基(其可以任选地被C_1-C_8烷氧基取代)；

R^0选自C_1-C_2烷基；

R^1选自：C_3-C_6环烷基、C_1-C_8烷氧基和C_1-C_8烷基(其可以任选地被选自C_1-C_8烷氧基、C_4-C_6环烷基、C_5-C_6芳基、4至6元杂环基和4至6元杂芳基的基团取代)；

R^2选自：氢、卤素、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基和C_1-C_8烷氧基；

R^{3a}和R^{3b}独立地选自氢、卤素、C_1-C_8烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)、C_1-C_8烷氧基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)，或者可以一起形成选自氧代和C_3-C_7环烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)的基团；

R^4选自：

◆C_3-C_8环烷基，其可以任选地被1至3个独立地选自卤素、C_1-C_8卤代烷基和C_1-C_8烷基的基团取代；和

◆C_1-C_9烷基，其可以任选地被1至2个独立地选自以下的基团取代：

●-OH

●C_3-C_8环烷基(其可以任选地被1至2个选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、卤素和C_1-C_8卤代烷基的基团取代)；

●C_1-C_8卤代烷基；

●-OC_3-C_7环烷基(其可以任选地被1至2个选自C_1-C_8烷基、

C_1-C_8烷氧基、卤素和C_1-C_8卤代烷基的基团取代)；

●苯基(其可以任选地被选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、卤素和C_1-C_8卤代烷基的基团取代)；

●C_1-C_8烷氧基(其可以任选地被选自C_3-C_6环烷基和苯基的基团取代；或者其可以任选地被1至3个卤素原子取代)；

●4至6元杂环基(其可以任选地被1至2个独立地选自卤素、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷基和C_1-C_8烷氧基的基团取代)；和

●硅(其可以任选地被1至3个独立地选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基和C_1-C_8卤代烷基的基团取代)；

R^{5a}和R^{5b}独立地选自氢、卤素、C_1-C_8烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)、C_1-C_8烷氧基(其可以任选地被1-2个选

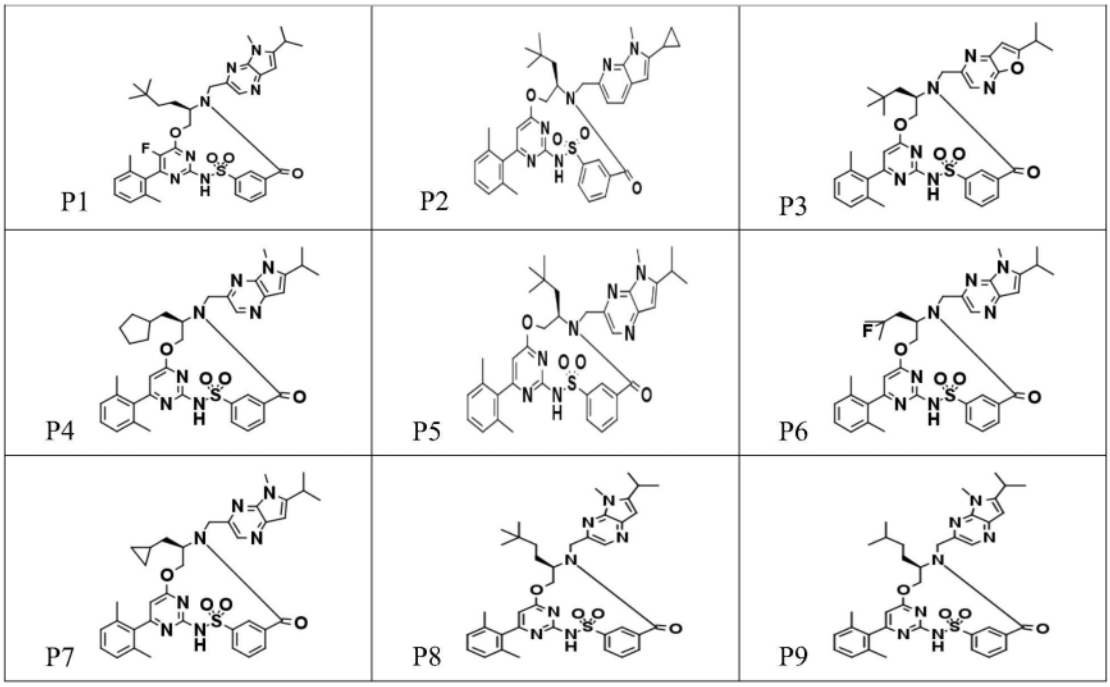
自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代),或者可以一起形成选自氧代和C_3-C_7环烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)的基团;

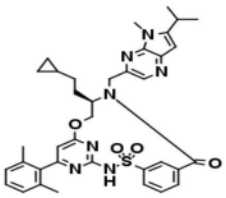
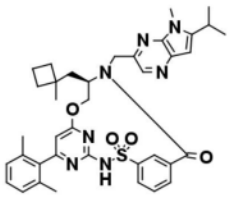
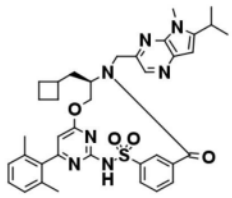
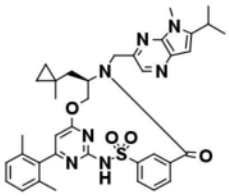
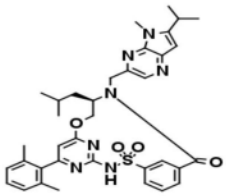
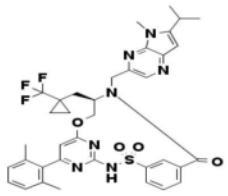
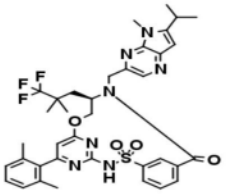
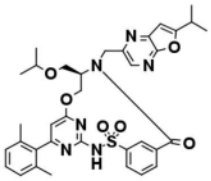
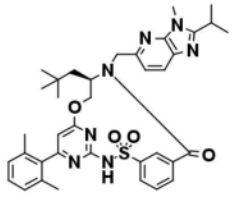
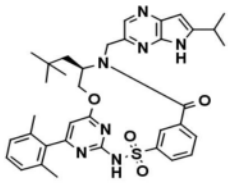
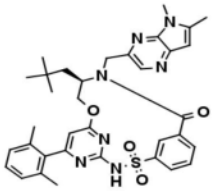
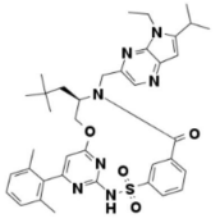
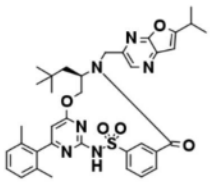
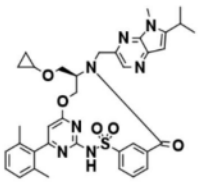
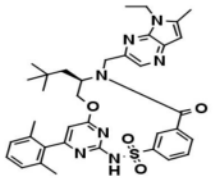
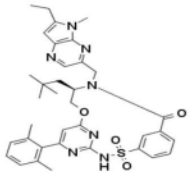
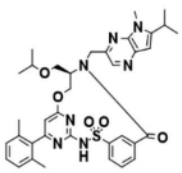
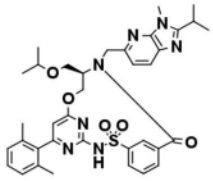
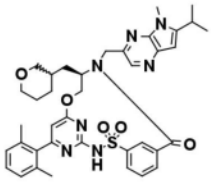
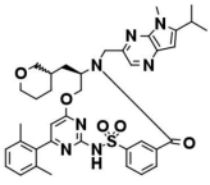
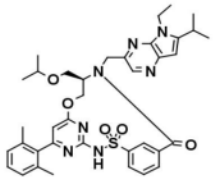
R^6选自氢、氰基、卤素、4至6元杂环基、5至6元杂芳基(其可以任选地被1至2个选自C_1-C_8烷基的基团取代)、C_3-C_8环烷基(其可以任选地被选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基和卤素的基团取代)、苯基和C_1-C_8烷基(其可以任选地被1至2个独立地选自C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8卤代烷基、卤素、氧代、-OH、$-NH_2$和$-SO_2CH_3$的基团取代);并且

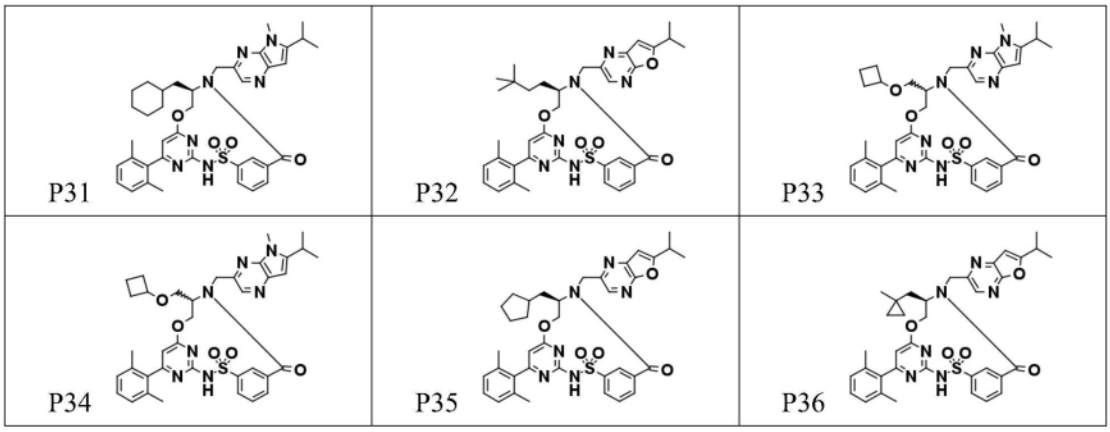
R^7选自O和NR,其中

R选自氢和C_1-C_8烷基;

条件是其中所述式IV的化合物不选自:



P10 	P11 	P12 
P13 	P14 	P15 
P16 	P17 	P18 
P19 	P20 	P21 
P22 	P23 	P24 
P25 	P26 	P27 
P28 	P29 	P30 



以及其互变异构体、氘化衍生物和药学上可接受的盐。

13.一种化合物,其选自化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

14.一种药物组合物,其包含根据权利要求1至13中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐以及药物载体。

15.一种治疗囊性纤维化的方法,其包括施用根据权利要求1至13中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐。

16.根据权利要求1至13中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其用于治疗囊性纤维化。

17.根据权利要求1至13中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐在制造用于治疗囊性纤维化的药物中的用途。

囊性纤维化跨膜传导调控因子的调节剂

[0001] 相关申请交叉引用

[0002] 本申请要求2022年4月6日提交的美国申请63/328,097和2022年7月29日提交的美国申请63/393,405的优先权权益,所述申请的公开内容以全文引用的方式并入本文中。

技术领域

[0003] 本公开涉及囊性纤维化跨膜传导调控因子(CFTR)的调节剂、含有所述调节剂的药物组合物、使用此类调节剂治疗包含囊性纤维化的CFTR介导的疾病的方法、使用此类调节剂、组合疗法和组合药物组合物,以及用于制备此类调节剂的方法和中间体。

背景技术

[0004] 囊性纤维化(CF)是一种隐性遗传疾病,在全球范围内有大约70,000名儿童及成人受到影响。尽管CF的治疗取得一定进展,但仍无法治愈。

[0005] 在CF患者中,呼吸道上皮中内源性表达的CFTR的突变导致顶端阴离子分泌减少,从而使得离子和液体转运失衡。由此引起的阴离子转运减少导致肺中粘液累积增加,并且伴随微生物感染,最终导致CF患者死亡。除呼吸系统疾病之外,CF患者通常患有胃肠道问题和胰腺功能不全,如果不治疗,则会导致死亡。另外,大多数患有囊性纤维化的男性不育,并且患有囊性纤维化的女性的生育力降低。

[0006] 关于CFTR基因的序列分析已揭露出多种引起疾病的突变(Cutting,G.R.等人(1990)Nature 346:366-369;Dean,M.等人(1990)Cell 61:863:870;以及Kerem,B-S.等人(1989)Science 245:1073-1080;Kerem,B-S等人(1990)Proc.Natl.Acad.Sci.USA87:8447-8451)。迄今为止,已识别出CF基因中超过2000个突变;目前,CFTR2数据库仅包含关于这些已识别突变中的432个的信息,有足够的证据将352个突变定义为致病性的。最普遍的致病突变是CFTR氨基酸序列508位的苯丙氨酸缺失,并且通常称为F508del突变。该突变出现在许多囊性纤维化病例中,并且与严重疾病相关。

[0007] CFTR中残基508的缺失阻止新生蛋白质正确地折叠。这导致突变蛋白无法离开内质网(ER)并运输至质膜。因此,存在于膜中的用于阴离子转运的CFTR通道的数目远低于在表达野生型CFTR,即不含突变的CFTR的细胞中观察到的数目。除了运输受损之外,突变导致缺陷性通道门控。膜中通道数目的减少和门控缺陷一起导致阴离子和流体跨上皮转运减少。(Quinton,P.M.(1990),FASEB J.4:2709-2727)。由于F508del突变而存在缺陷的通道仍是功能性的,尽管其功能小于野生型CFTR通道。(Dalemans等人(1991),Nature Lond.354:526-528;Pasyk和Foskett(1995),J.Cell.Biochem.270:12347-50)。除F508del之外,CFTR中导致缺陷性运输、合成和/或通道门控的其它致病突变可以上调以改变阴离子分泌并改变疾病进展和/或严重程度。

[0008] CFTR是在包含吸收性和分泌性上皮细胞的各种细胞类型中表达的cAMP/ATP介导的阴离子通道,其中所述CFTR调控跨膜的阴离子通量以及其它离子通道和蛋白质的活性。在上皮细胞中,CFTR的正常功能对于维持电解质在全身(包含呼吸和消化组织)的转运至关

重要。CFTR由编码蛋白质的1480个氨基酸构成,所述蛋白质由跨膜结构域的串联重复序列构成,每个跨膜结构域含有六个跨膜螺旋和核苷酸结合结构域。两个跨膜结构域通过大的极性调控(R)结构域与多个磷酸化位点连接,从而调控通道活性和细胞运输。

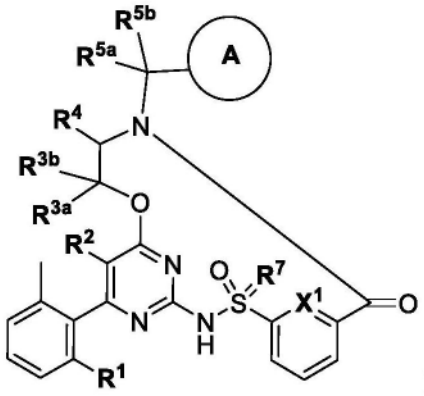
[0009] 氯离子转运通过存在于顶端膜上的ENaC和CFTR以及细胞基底外侧表面上表达的Na^+-K^+-ATP酶泵和Cl^-通道的协调活性进行。氯离子从内腔侧的次级主动转运导致细胞内氯离子积累,接着其可经由Cl^-通道被动地离开细胞,从而导致媒介物转运。$Na^+/2Cl^-/K^+$共转运蛋白、Na^+-K^+-ATP酶泵和基底外侧表面上的基底外侧膜K^+通道以及在内腔侧上CFTR的布置经由内腔侧上CFTR协调氯离子分泌。由于水自身可能无法主动转运,因此其跨上皮的流动取决于由钠和氯离子大量流动产生的微小跨上皮渗透梯度。

[0010] 最近已鉴定出多种CFTR调节性化合物。然而,仍然需要能够治疗或减轻囊性纤维化和其它CFTR介导的疾病,并且尤其是这些疾病的更严重形式的化合物。

发明内容

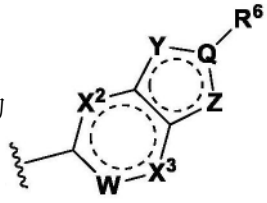
[0011] 本公开的一个方面提供了新颖化合物,包括式I化合物,包括式Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If和If(i)中任一者的化合物、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。本公开的另一方面提供式II、式III和式IV的化合物、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物和前述中任一者的药学上可接受的盐。本公开的另一方面提供了化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

[0012] 式I涵盖在以下结构范围内的化合物:

[0013] 

式I

[0014] 其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐,其中:

[0015] 环A为  ;

[0016] Q选自-C-和-N-;

[0017] W选自-CH-、-C(F)-、-C(CF_3)-和-N-;

[0018] X^1、X^2和X^3各自独立地选自-CH-和-N-；

[0019] Y选自-N-、-N(R^y)-、-C(R^y)-和-O-，其中

[0020] R^y选自氢、卤素、C_1-C_8卤代烷基、氰基、-NH_2、C_3-C_6环烷基、C_1-C_8烷基(其可以任选地被选自-OH和C_1-C_8烷氧基的基团取代)、-NHC(O)OC_1-C_8烷基(其可以任选地被选自-OH和卤素的基团取代)；

[0021] Z选自-CH-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-N-和-NR^z，其中

[0022] R^z选自氢和C_1-C_8烷基；

[0023] R^1选自：C_3-C_6环烷基、C_1-C_8烷氧基和C_1-C_8烷基(其可以任选地被选自C_4-C_6环烷基、C_5-C_6芳基、4至6元杂环基和4至6元杂芳基的基团取代)；

[0024] R^2选自：氢、卤素、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基和C_1-C_8烷氧基；

[0025] R^{3a}和R^{3b}独立地选自氢、卤素、C_1-C_8烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)、C_1-C_8烷氧基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)，或者可以一起形成选自氧代和C_3-C_7环烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)的基团；

[0026] R^4选自：

[0027] ◆C_3-C_6环烷基，其可以任选地被1至3个独立地选自卤素、C_1-C_8卤代烷基和C_1-C_8烷基的基团取代；和

[0028] ◆C_1-C_9烷基，其可以任选地被1至2个独立地选自以下的基团取代：

[0029] ●C_3-C_8环烷基(其可以任选地被1至2个选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、卤素和C_1-C_8卤代烷基的基团取代)；

[0030] ●C_1-C_8卤代烷基；

[0031] ●OC_3-C_7环烷基(其可以任选地被1至2个选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、卤素和C_1-C_8卤代烷基的基团取代)；

[0032] ●苯基(其可以任选地被选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、卤素和C_1-C_8卤代烷基的基团取代)；

[0033] ●C_1-C_8烷氧基(其可以任选地被选自C_3-C_6环烷基和卤素的基团取代)；

[0034] ●4至6元杂环基(其可以任选地被1至2个独立地选自卤素、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷基和C_1-C_8烷氧基的基团取代)；和

[0035] ●硅(其可以任选地被1至3个独立地选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基和C_1-C_8卤代烷基的基团取代)；

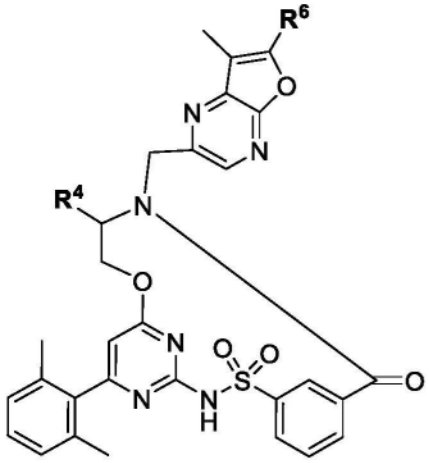
[0036] R^{5a}和R^{5b}独立地选自氢、卤素、C_1-C_8烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)、C_1-C_8烷氧基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)，或者可以一起形成选自氧代和C_3-C_7环烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)的基团；

[0037] R^6选自卤素、4至6元杂环基、C_3-C_8环烷基(其可以任选地被选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基和卤素的基团取代)；和C_1-C_8烷基(其可以任选地被1至2个独立地选自C_1-C_8烷氧基、卤素、氧代、-OH、-NH_2和-SO_2CH_3的基团取代)；并且

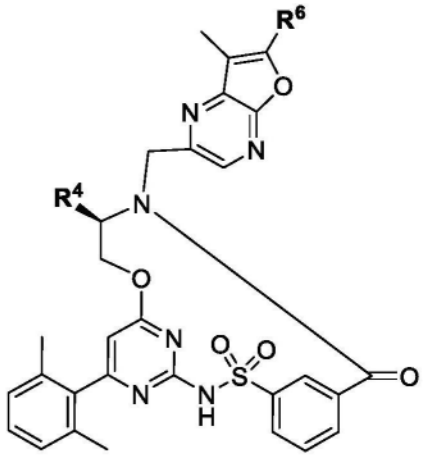
[0038] R^7选自O和NR,其中

[0039] R选自氢和C_1-C_8烷基。

[0040] 式I还包括V的化合物:

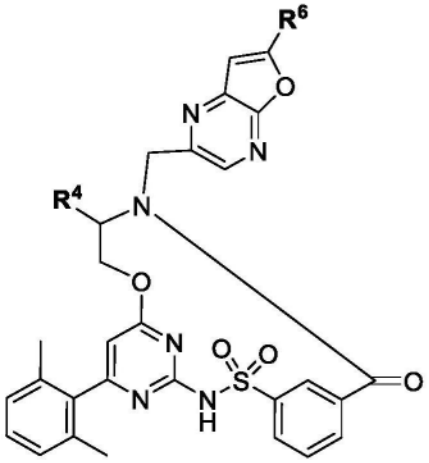


Ia

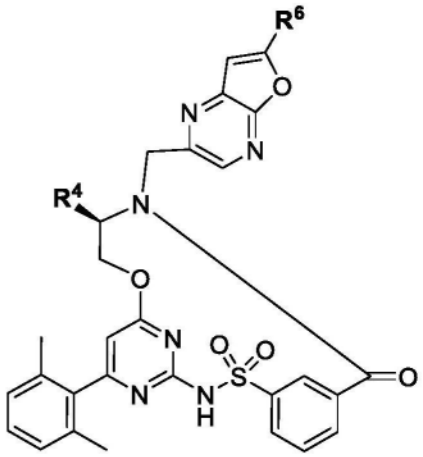


Ia(i)

[0041]

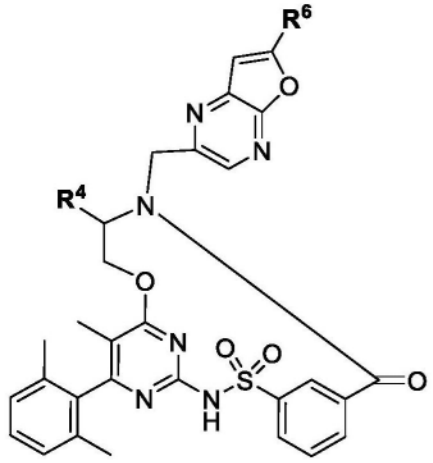


Ib

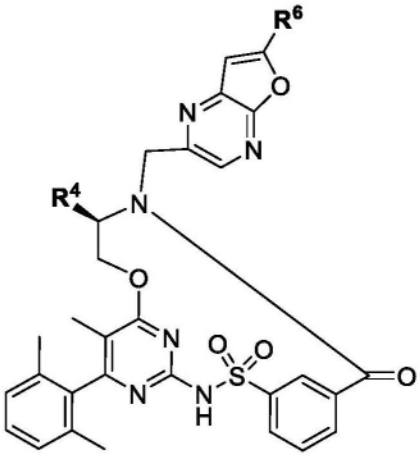


Ib(i)

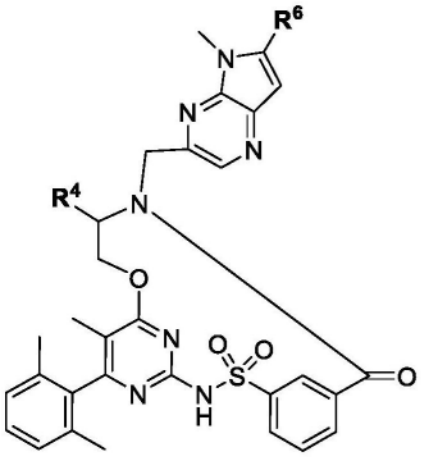
[0042]



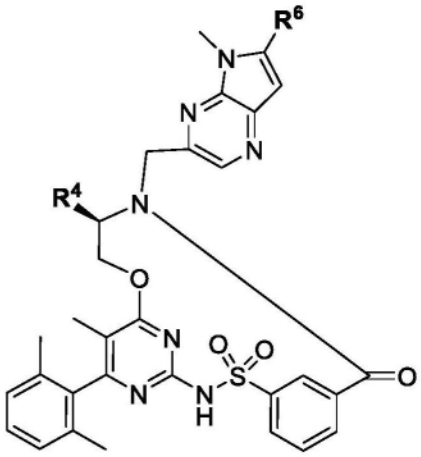
Ic



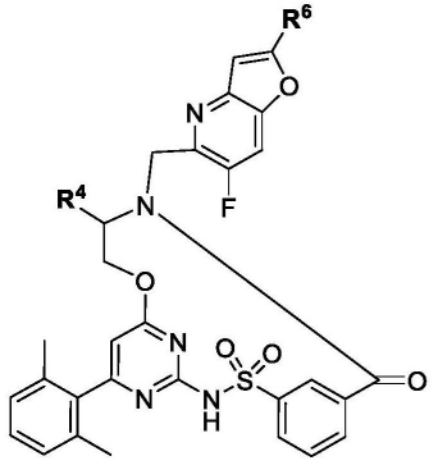
Ic(i)



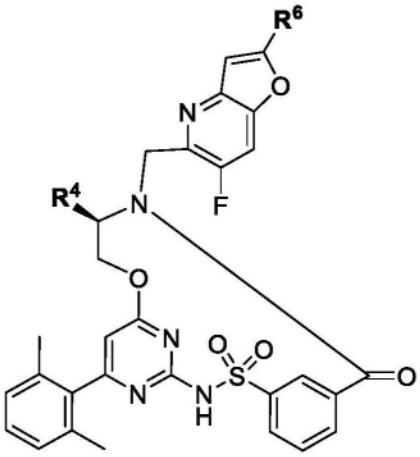
Id



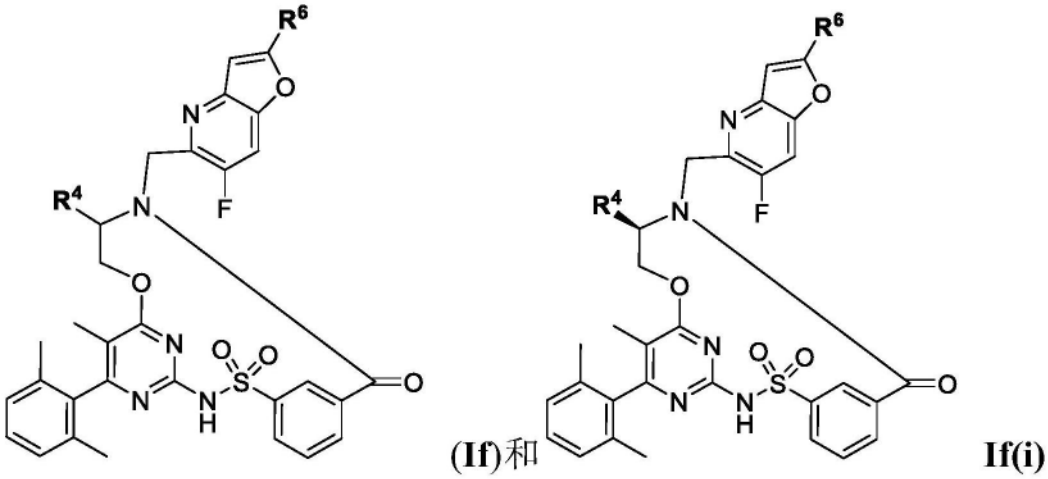
Id(i)



Ie



Ie(i)

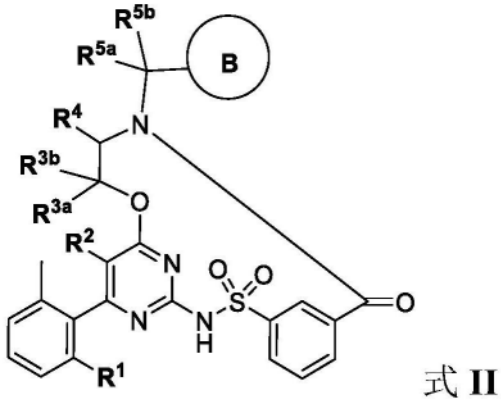
[0043] 

(If)和 If(i)

[0044] 这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物,以及前述任一者的药学上可接受的盐,其中所有变量如对于式I所定义。

[0045] 在一些实施例中,式I化合物选自化合物I-1至I-265、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

[0046] 式II涵盖在以下结构范围内的化合物:

[0047] 

式 II

[0048] 其互变异构体、或这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐,其中:

[0049] 环B是6元杂芳基,其任选地被1至2个独立地选自以下的基团取代:

[0050] ◆卤素

[0051] ◆4至10元杂环基(其可以任选地被1至3个独立地选自卤素、氧代、C_1-C_4烷基的基团取代)

[0052] ◆$N(R^x)_2$,其中R^x独立地选自氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基(其可以任选地被选自卤素、C_1-C_4卤代烷基和C_1-C_4烷基的基团取代)

[0053] ◆C_1-C_4烷基(任选地被C_3-C_6环烷基(其可以进一步任选地被选自卤素、OH的基团取代))取代

[0054] R^1选自:C_3-C_6环烷基、C_1-C_6烷氧基和C_1-C_6烷基(其可以任选地被选自C_4-C_6环烷基、C_4-C_6芳基、4至6元杂环基和4至6元杂芳基的基团取代);

[0055] R^2选自:氢、卤素、C_1-C_8烷基、C_1-C_4卤代烷基和C_1-C_8烷氧基;

[0056] R^{3a}和R^{3b}独立地选自氢、卤素、C_1-C_8烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)、C_1-C_8烷氧基(其可以任选地被1-2

个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)，或者可以一起形成选自氧代和C_3-C_7环烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)的基团；

[0057] R^4选自：

[0058] ◆C_3-C_6环烷基，其可以任选地被1至3个独立地选自卤素、C_1-C_8卤代烷基和C_1-C_8烷基的基团取代；和

[0059] ◆C_1-C_9烷基，其可以任选地被1至2个独立地选自以下的基团取代：

[0060] ●C_3-C_8环烷基(其可以任选地被1至2个选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、卤素和C_1-C_8卤代烷基的基团取代)；

[0061] ●C_1-C_8卤代烷基；

[0062] ●苯基(其可以任选地被选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、卤素和C_1-C_8卤代烷基的基团取代)；

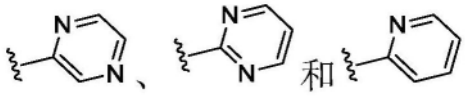
[0063] ●C_1-C_8烷氧基(其可以任选地被选自C_3-C_6环烷基和卤素的基团取代)；

[0064] ●4至6元杂环基(其可以任选地被1至2个独立地选自卤素、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷基和C_1-C_8烷氧基的基团取代)；和

[0065] ●硅(其可以任选地被1至3个独立地选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基和C_1-C_8卤代烷基的基团取代)；

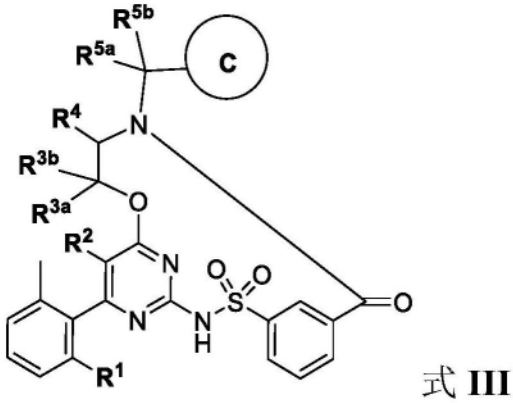
[0066] R^{5a}和R^{5b}独立地选自氢、卤素、C_1-C_8烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)、C_1-C_8烷氧基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)，或者可以一起形成选自氧代和C_3-C_7环烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)的基团。

[0067] 在一些实施例中，式II的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐中的环B选自：

[0068] 

[0069] 在一些实施例中，式II化合物选自化合物II-1至II-38、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

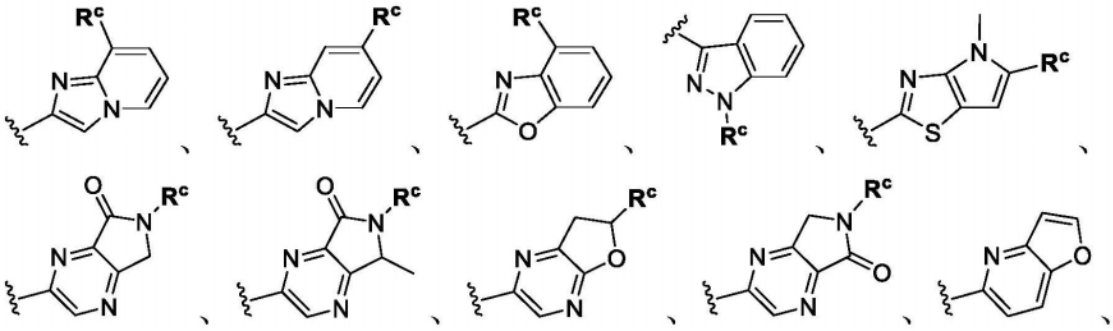
[0070] 式III涵盖在以下结构范围内的化合物：

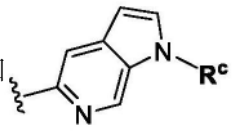
[0071] 

式 III

[0072] 或其互变异构体、或所述化合物或互变异构体的氘化衍生物、或前述任一者的药学上可接受的盐，其中：

[0073] 环C选自：

[0074] 

[0075] 和，其中

[0076] 每个R^c独立地选自氢、卤素、氰基、氨基、C_1-C_4烷基(其可以任选地被选自-OH、卤素和氧代的基团取代)和C_3-C_6烯基；

[0077] R^1选自：C_3-C_6环烷基、C_1-C_6烷氧基和C_1-C_6烷基(其可以任选地被选自C_4-C_6环烷基、C_4-C_6芳基、4至6元杂环基和4至6元杂芳基的基团取代)；

[0078] R^2选自：氢、卤素、C_1-C_8烷基、C_1-C_4卤代烷基和C_1-C_8烷氧基；

[0079] R^{3a}和R^{3b}独立地选自氢、卤素、C_1-C_8烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)、C_1-C_8烷氧基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)，或者可以一起形成C_3-C_7环烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)；

[0080] R^4选自：

[0081] ◆C_3-C_6环烷基，其可以任选地被1至3个独立地选自卤素、C_1-C_8卤代烷基和C_1-C_8烷基的基团取代；和

[0082] ◆C_1-C_9烷基，其可以任选地被1至2个独立地选自以下的基团取代：

[0083] ●C_3-C_8环烷基(其可以任选地被1至2个选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、卤素和C_1-C_8卤代烷基的基团取代)；

[0084] ●C_1-C_8卤代烷基；

[0085] ●苯基(其可以任选地被选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、卤素和C_1-C_8卤代烷基的基团取代)；

[0086] ●C_1-C_8烷氧基(其可以任选地被选自C_3-C_6环烷基和卤素的基团取代)；

[0087] ●4至6元杂环基(其可以任选地被1至2个独立地选自卤素、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷基和C_1-C_8烷氧基的基团取代)；和

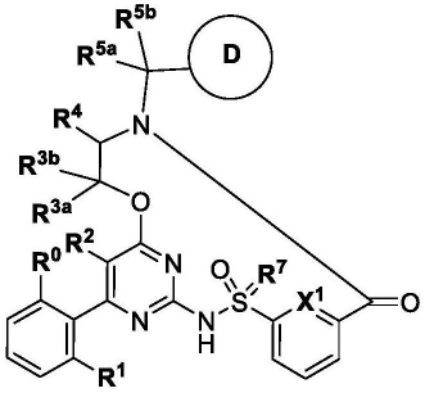
[0088] ●硅(其可以任选地被1至3个独立地选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基和C_1-C_8卤代烷基的基团取代)；

[0089] R^{5a}和R^{5b}独立地选自氢、卤素、C_1-C_8烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)、C_1-C_8烷氧基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)，或者可以一起形成C_3-C_7环烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷

基、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)。

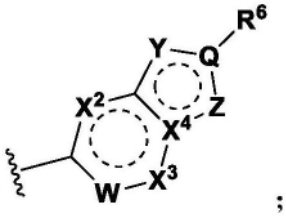
[0090] 在一些实施例中,式III化合物选自化合物III-1至III-25、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

[0091] 式IV涵盖在以下结构范围内的化合物:

[0092] 

式 IV

[0093] 或其互变异构体、或所述化合物或互变异构体的氘化衍生物、或前述任一者的药学上可接受的盐,其中:

[0094] 环D为  ;

[0095] Q选自-C-和-N-;

[0096] W选自-CH-、-C(F)-、-C(CF_3)-和-N-;

[0097] X^1、X^2和X^3各自独立地选自-CH-和-N-;

[0098] X^4选自C和N;

[0099] Y选自-N-、-N(R^y)-、-C(R^y)-和-O-,其中

[0100] R^y选自氢、卤素、C_1-C_8卤代烷基、氰基、-NH_2、C_3-C_6环烷基、C_1-C_8烷基(其可以任选地被选自-OH和C_1-C_8烷氧基的基团取代)、-NHC(O)OC_1-C_8烷基(其可以任选地被选自-OH和卤素的基团取代);

[0101] Z选自-CR^z-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-N-和-NR^z,其中

[0102] R^z选自氢、卤素和C_1-C_8烷基(其可以任选地被C_1-C_8烷氧基取代);

[0103] R^0选自C_1-C_2烷基;

[0104] R^1选自:C_3-C_6环烷基、C_1-C_8烷氧基和C_1-C_8烷基(其可以任选地被选自C_1-C_8烷氧基、C_4-C_6环烷基、C_5-C_6芳基、4至6元杂环基和4至6元杂芳基的基团取代);

[0105] R^2选自:氢、卤素、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基和C_1-C_8烷氧基;

[0106] R^{3a}和R^{3b}独立地选自氢、卤素、C_1-C_8烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)、C_1-C_8烷氧基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代),或者可以一起形成选自氧代和C_3-C_7环烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)的基团;

[0107] R^4选自：

[0108] ◆C_3-C_8环烷基，其可以任选地被1至3个独立地选自卤素、C_1-C_8卤代烷基和C_1-C_8烷基的基团取代；和

[0109] ◆C_1-C_9烷基，其可以任选地被1至2个独立地选自以下的基团取代：

[0110] ●-OH

[0111] ●C_3-C_8环烷基(其可以任选地被1至2个选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、卤素和C_1-C_8卤代烷基的基团取代)；

[0112] ●C_1-C_8卤代烷基；

[0113] ●-OC_3-C_7环烷基(其可以任选地被1至2个选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、卤素和C_1-C_8卤代烷基的基团取代)；

[0114] ●苯基(其可以任选地被选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、卤素和C_1-C_8卤代烷基的基团取代)；

[0115] ●C_1-C_8烷氧基(其可以任选地被选自C_3-C_6环烷基和苯基的基团取代；或者其可以任选地被1至3个卤素原子取代)；

[0116] ●4至6元杂环基(其可以任选地被1至2个独立地选自卤素、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷基和C_1-C_8烷氧基的基团取代)；和

[0117] ●硅(其可以任选地被1至3个独立地选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基和C_1-C_8卤代烷基的基团取代)；

[0118] R^{5a}和R^{5b}独立地选自氢、卤素、C_1-C_8烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)、C_1-C_8烷氧基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)，或者可以一起形成选自氧代和C_3-C_7环烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)的基团；

[0119] R^6选自氢、氰基、卤素、4至6元杂环基、5至6元杂芳基(其可以任选地被1至2个选自C_1-C_8烷基的基团取代)、C_3-C_8环烷基(其可以任选地被选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基和卤素的基团取代)、苯基和C_1-C_8烷基(其可以任选地被1至2个独立地选自C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8卤代烷基、卤素、氧代、-OH、-NH_2和-SO_2CH_3的基团取代)；并且

[0120] R^7选自O和NR，其中

[0121] R选自氢和C_1-C_8烷基。

[0122] 在一些实施例中，式IV化合物选自化合物IV-1至IV-106、这些化合物的互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

[0123] 本公开的另一方面提供了药物组合物，所述药物组合物包括选自本文所公开的新颖化合物的至少一种化合物、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物和前述任一者的药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的载体，所述组合物可以进一步包含至少一种另外的活性药物成分。在本文所公开的药物组合物的一些实施例中，所述至少一种另外的活性药物成分是至少一种其它CFTR调节剂。在一些实施例中，所述至少一种其它CFTR调节剂选自CFTR增效剂和CFTR调节剂。

[0124] 因此，本公开的另一方面提供了治疗CFTR介导的疾病囊性纤维化的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用选自本文所公开的新颖化合物的至少一种化合物、其互变异

构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物和前述任一项的药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的载体,任选地作为包括至少一种另外的组分的药物组合物的一部分。在一些实施例中,本文所公开的治疗方法中的所述至少一种另外的活性药物成分是至少一种其它CFTR调节剂。在一些实施例中,所述至少一种其它CFTR调节剂选自CFTR增效剂和CFTR校正剂。

[0125] 在某些实施例中,本公开的药物组合物包含选自式I的化合物的至少一种化合物,包括式Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If和If(i)中任一者的化合物、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。在某些实施例中,本公开的药物组合物包含至少一种选自以下的化合物:式II的化合物、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。在某些实施例中,本公开的药物组合物包含至少一种选自以下的化合物:式III的化合物、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。在某些实施例中,本公开的药物组合物包含至少一种选自以下的化合物:式IV的化合物、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。在某些实施例中,本公开的药物组合物包含至少一种选自以下的化合物:化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

[0126] 在一些实施例中,包含至少一种选自式I化合物(包括式Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV中任一者的化合物)、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物的组合物可以任选地进一步包含(a)至少一种(即一种或多种)选自以下的化合物:(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吲哚-5-基)环丙烷甲酰胺(替扎卡托)、3-(6-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺基)-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸(鲁玛卡托)、替扎卡托和鲁玛卡托的氘化衍生物,以及前述任一者的药学上可接受的盐;和/或(b)至少一种(即一种或多种)选自以下的化合物:N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺(依伐卡托)、N-(2-(叔丁基)-5-羟基-4-(2-(甲基-d3)丙-2-基-1,1,1,3,3,3-d6)苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺(氘替卡托)、(6R,12R)-17-氨基-12-甲基-6,15-双(三氟甲基)-13,19-二氧杂-3,4,18-三氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇和(6R)-17-氨基-12,12-二甲基-6,15-双(三氟甲基)-19-氧杂-3,4,13,18-四氮杂三环[[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇;依伐卡托、氘替卡托、(6R,12R)-17-氨基-12-甲基-6,15-双(三氟甲基)-13,19-二氧杂-3,4,18-三氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇和(6R)-17-氨基-12,12-二甲基-6,15-双(三氟甲基)-19-氧杂-3,4,13,18-四氮杂三环[[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇的氘化衍生物;以及前述任一者的药学上可接受的盐。

[0127] 在一些实施例中,包含至少一种选自化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物的组合物可以任选地进一步包含(a)至少一种(即一种或多种)选自以下的化合物:(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环

戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吲哚-5-基)环丙烷甲酰胺(替扎卡托)、3-(6-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺基)-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸(鲁玛卡托)、替扎卡托和鲁玛卡托的氘化衍生物,以及前述任一者的药学上可接受的盐;和/或(b)至少一种(即一种或多种)选自以下的化合物:N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺(依伐卡托)、N-(2-(叔丁基)-5-羟基-4-(2-(甲基-d3)丙-2-基-1,1,1,3,3,3-d6)苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺(氘替卡托)、(6R,12R)-17-氨基-12-甲基-6,15-双(三氟甲基)-13,19-二氧杂-3,4,18-三氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇和(6R)-17-氨基-12,12-二甲基-6,15-双(三氟甲基)-19-氧杂-3,4,13,18-四氮杂三环[[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇;依伐卡托、氘替卡托、(6R,12R)-17-氨基-12-甲基-6,15-双(三氟甲基)-13,19-二氧杂-3,4,18-三氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇和(6R)-17-氨基-12,12-二甲基-6,15-双(三氟甲基)-19-氧杂-3,4,13,18-四氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇的氘化衍生物;以及前述任一者的药学上可接受的盐。

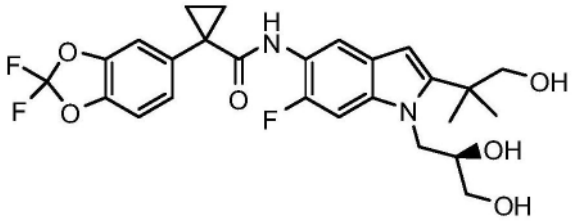
[0128] 本公开的另一方面提供了治疗CFTR介导的疾病囊性纤维化的方法,所述方法包括向有需要的患者施用选自本文所公开的新颖化合物、其药学上可接受的盐以及前述任一者的氘化衍生物的至少一种化合物,并且任选地进一步施用选自替扎卡托、依伐卡托和鲁玛卡托的一种或多种另外的CFTR调节剂。

[0129] 在另一方面,本公开的化合物(例如,式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐)和包含这些化合物并且任选地还包含一种或多种CFTR调节剂的药物组合物用于治疗中或用于制造药物。在一些实施例中,所述一种或多种另外的CFTR调节剂选自CFTR增效剂。在一些实施例中,所述一种或多种另外的CFTR调节剂选自CFTR校正剂。在一些实施例中,所述一种或多种另外的CFTR调节剂选自替扎卡托、鲁玛卡托、依伐卡托、氘替卡托、(6R,12R)-17-氨基-12-甲基-6,15-双(三氟甲基)-13,19-二氧杂-3,4,18-三氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇和(6R)-17-氨基-12,12-二甲基-6,15-双(三氟甲基)-19-氧杂-3,4,13,18-四氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇;以及前述任一者的氘化衍生物和药学上可接受的盐。

[0130] 本公开的另外的方面提供了用于制备本文所公开的化合物和组合物的中间体和方法。

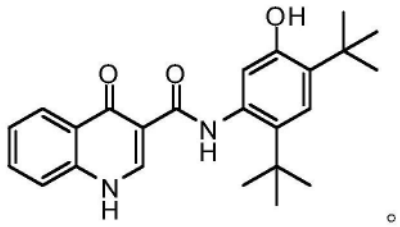
[0131] 定义

[0132] 如本文所使用,「替扎卡托」是指(R)-1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-N-(1-(2,3-二羟丙基)-6-氟-2-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-1H-吲哚-5-基)环丙烷甲酰胺,其可用以下结构描绘:

[0133] 

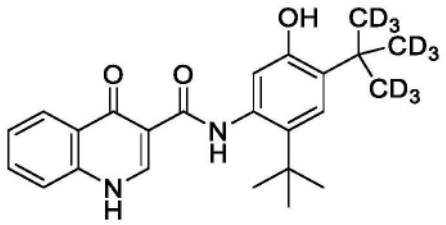
[0134] 替扎卡托可以呈氘化衍生物、药学上可接受的盐或氘化衍生物的药学上可接受的盐的形式。在WO 2010/053471、WO 2011/119984、WO 2011/133751、WO 2011/133951、WO 2015/160787和US2009/0131492中公开了替扎卡托以及制备和使用替扎卡托的方法,所述文献中的每一个通过引用并入本文。

[0135] 如本公开全文中使用的“依伐卡托”是N-[2,4-双(1,1-二甲基乙基)-5-羟基苯基]-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-甲酰胺,其由以下结构描绘:

[0136] 

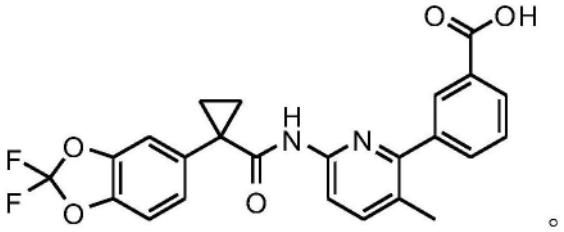
[0137] 依伐卡托也可以呈氘化衍生物、药学上可接受的盐或氘化衍生物的药学上可接受的盐的形式。在WO 2006/002421、WO 2007/079139、WO 2010/108162和WO 2010/019239中公开了依伐卡托以及制备和使用依伐卡托的方法,所述文献中的每一个通过引用并入本文。

[0138] 在一些实施例中,在本文所公开的组合物和方法中使用依伐卡托的氘化衍生物(氘替卡托)。氘替卡托的化学名称为N-(2-(叔丁基)-5-羟基-4-(2-(甲基-d3)丙烷-2-基-1,1,1,3,3,3-d6)苯基)-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-甲酰胺,如以下结构所描绘:

[0139] 

[0140] 氘替卡托可以呈另外的氘化衍生物、药学上可接受的盐或氘化衍生物的药学上可接受的盐的形式。在WO 2012/158885、WO 2014/078842和美国专利第8,865,902号中公开了氘替卡托以及制备和使用氘替卡托的方法,所述文献中的每一个通过引用并入本文。

[0141] 如本文所使用,“鲁玛卡托”是指3-(6-(1-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)环丙烷甲酰胺基)-3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸,其化学结构描绘如下:

[0142] 

[0143] 鲁玛卡托可以呈氘化衍生物、药学上可接受的盐或氘化衍生物的药学上可接受的

盐的形式。在WO 2007/056341、WO 2009/073757和WO 2009/076142中公开了鲁玛卡托以及制备和使用鲁玛卡托的方法,所述文献通过引用并入本文。

[0144] (6R,12R)-17-氨基-12-甲基-6,15-双(三氟甲基)-13,19-二氧杂-3,4,18-三氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇和氘化衍生物和药学上可接受的盐描述于WO 2022/032068中,其以引用的方式并入本文。

[0145] (6R)-17-氨基-12,12-二甲基-6,15-双(三氟甲基)-19-氧杂-3,4,13,18-四氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇和氘化衍生物和药学上可接受的盐描述于PCT/US2021/072475中,其以引用的方式并入本文。

[0146] 如本文所使用的,术语“烷基”是指含有碳原子(例如,1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个碳原子)的饱和或部分饱和、支链或无支链的脂肪烃,其可以含有在一组或多组相邻碳原子之间的双(烯基)键或三(炔基)键。烷基可以是经取代的或未经取代的。

[0147] 如本文所使用的,术语“脂肪族”或“脂肪族基团”意指完全饱和或含有一或多个不饱和单元的直链(即,无支链)或支链、经取代的或未经取代的烃链,或者完全饱和或含有一或多个不饱和单元但不是与分子的其余部分具有单个连接点的芳香族(在本文中也称为“脂环族”、“碳环”或“环烷基”)的单环烃或双环烃。除非另有说明,否则脂肪族基团含有1-20个脂肪族碳原子。在一些实施例中,脂肪族基团含有1-10个脂肪族碳原子。在其它实施例中,脂肪族基团含有1-8个脂肪族碳原子。在仍其它实施例中,脂肪族基团含有1-6个脂肪族碳原子,并且在又其它实施例中,脂肪族基团含有1-4个脂肪族碳原子。在一些实施例中,“环脂肪族”(或“碳环”或“环烷基”)指完全饱和或含有一个或多个不饱和单元的单环C_{3-8}烃或二环或三环C_{8-14}烃,但不为芳香族,其与分子的其余部分具有单个连接点,其中所述二环环系中的任一个别环具有3-7个成员。合适的脂肪族基团包含但不限于直链或支链的经取代或未经取代的烷基、烯基、炔基和其混合基团,如(环烷基)烷基、(环烯基)烷基和(环烷基)烯基。合适的环脂肪族基团包含环烷基、双环环烷基(例如,十氢萘)、桥接双环烷基(如降冰片基或[2.2.2]双环-辛基)以及桥接三环(如金刚烷基)。

[0148] 如本文所使用的,术语“不饱和”意指某一部分具有一个或多个不饱和单元。

[0149] 如本文所使用的,术语“π键”意指由相邻原子的p轨道形成的共价键。π键在两个原子之间存在多个键(即双键或三键)的情况下存在。例如,碳碳双键由一个π键组成,并且碳碳三键由两个π键组成。

[0150] 如本文所使用的,术语“卤代烷基”是指被一个或多个卤素原子取代的烷基,例如氟烷基,是指被一个或多个氟原子取代的烷基。在一些实施例中,烷基的一个碳原子被一个或多个卤素原子取代。在一些实施例中,烷基的每个碳原子都被一个或多个卤素原子取代。在一些实施例中,烷基的一个或多个碳原子是全卤碳原子(即,烷基的所有氢原子被卤素原子取代)。在一些实施例中,烷基的每个碳原子是全卤碳原子。氟烷基的非限制性实例包括—CHF_2、—CH_2F、—CF_3、—CF_2—和全卤代烷基,例如—CF_2CF_3。

[0151] 如本文所使用的,术语“卤素”或“卤代”意指F、Cl、Br或I。

[0152] 如本文所使用的,术语“氧代”和“=O”是指通过双键与另一个原子连接的取代基氧原子。

[0153] 如本文所使用的,术语“烷氧基”是指与氧原子共价结合的烷基或环烷基。烷氧基

可以是被取代或未被取代的。

[0154] 如本文所使用的,“环烷基”是指具有3至12个碳(例如3-10个碳)的环状、双环、三环或多环非芳香族烃基团并且可以包含一个或多个不饱和键。“环烷基”涵盖单环、双环、三环、桥连环、稠合环和螺环,包含单螺环和二螺环。环烷基的非限制性实例是环丙基、环丁基、环戊基、环已基、金刚烷基、降冰片基、二螺[2.0.2.1]庚烷、双环[1.1.1]戊烷和螺[2,3]己烷。环烷基可以是被取代或未被取代的。

[0155] 如本文所使用的术语“芳基”是源自芳香族环的官能团或取代基并且涵盖单环芳香族环和双环、三环和稠合的环体系,其中所述体系中的至少一个环是芳香族的。芳基可以任选地被一个或多个取代基取代。芳基的非限制性实例包含苯基、萘基和1,2,3,4-四氢萘基。

[0156] 术语“杂原子”意指氧、硫、氮、磷或硅中的一个或多个(包含氮、硫、磷或硅的任何氧化形式;任何碱性氮的季铵化形式;或杂环的可取代,例如氮N(如在3,4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如在吡咯烷基中)或NR^+(如在N取代的吡咯烷基中))。

[0157] 如本文所使用的,术语“杂脂肪族”意指其中一个或两个碳原子独立地被一个或多个杂原子,例如氧、硫、氮、磷或硅替代的脂肪族基团。杂脂族基团可以是经取代的或未经取代的、支链的或非支链的、环状的或非环的,并且包含“杂环”、“杂环基”、“杂环脂肪族”和“杂环脂肪族”基团。

[0158] 如本文所使用的,术语“杂芳基环”是指包含至少一个为杂原子如O、N或S的环原子的芳香族环。杂芳基涵盖总共具有五至十四个环成员的单环和双环、三环、桥连、稠合和螺环系统(包括单螺环和二螺环),其中所述系统中的至少一个环是芳香族的,所述系统中的至少一个环含有一个或多个杂原子,并且其中所述系统中的每个环含有三至七个环成员。杂芳基环的非限制性实例包含吡啶、喹啉、吲哚和二氢吲哚。杂芳基可以任选地被一个或多个取代基取代。在某些实施例中,术语“杂芳基环”涵盖具有各种氧化状态的杂芳基环,如含有N-氧化物和亚砜的杂芳基环。此类杂芳基环的非限制性实例包含嘧啶N-氧化物、喹啉N-氧化物、噻吩S-氧化物和嘧啶N-氧化物。

[0159] 如本文所使用的,术语“杂环基环”是指在环中含有3至12个原子(例如3-10个原子)的非芳香族烃,所述环包括至少一个环原子,所述环原子是如O、N或S等杂原子并且可以包含一个或多个不饱和键。“杂环基”环涵盖单环、双环、三环、多环、桥连环、稠合环和螺环,包含单螺环和二螺环。

[0160] 键名称“”旨在反映芳族(即,缀合的)环系统的存在。应了解,式I中的环A包含稠合至五元芳基或杂芳基环的六元芳基或杂芳基环。

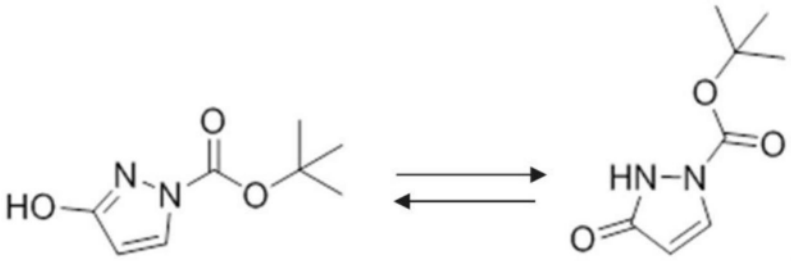
[0161] 应当理解,本公开的某些化合物可以作为单独的立体异构体或对映异构体和/或这些立体异构体或对映异构体的混合物存在。如本文所公开的化学结构中所使用的,与立体原子的“楔形”()或“散列”()键指示已知绝对立体化学的手性中心(即,一个立体异构体)。如本文所公开的化学结构中所使用的,与立体原子的“波浪”键()指示未知绝对立体化学的手性中心(即,一个立体异构体)。如本文所公开的化学结构中所使用的,与双键碳的“波浪”键()指示E/Z异构体的混合物。如本文所公开的化学结构中所使用的,与立体原子的(“直”)键指示其中存在混合物(例如,外消旋体或富集物)。如本文所使用

的,与双键碳的两个／(“直”)键指示双键具有如所绘制的E/Z立体化学。如本文公开的化学结构中所使用,(垂直于与基团“A”的“直”键的“波浪”线)指示基团“A”是其附着点在终止于“波浪”线的键末端处的取代基。如本文所用,用(R)或(S)标记的立体原子指示在Cahn-Ingold-Perlog惯例下的立体原子的立体化学名称。

[0162] 某些化合物可以作为阻转异构体存在。应当理解,本公开的某些化合物可以作为分离的阻转异构体和/或这些阻转异构体的混合物存在,即,立体异构体的子类,其由围绕单键或手性轴的阻碍旋转引起并且可以分离为单独的化学物种。如本文所用,用(P)或(M)表示的立体异构源单元指示根据Cahn-Ingold-Prelog规则(立体化学的基本术语,IUPAC Recommendations1996,Pure&Appl.Chem.,第68卷,第12号,第2193-2222页,1996)的立体异构源单元的立体化学命名。

[0163] 本文公开的某些化合物可以互变异构体形式存在,并且两种互变异构形式都是预期的,即使仅描绘单一互变异构结构。例如,对化合物X的描述应被理解为包含其互变异构体化合物Y并且反之亦然,以及其混合物:

[0164] 化合物 X 化合物 Y



。

[0165] 除非另有说明,否则本公开的化合物的所有互变异构形式均在本公开的范围内。

[0166] “Tert”和“t-”可互换使用,并且意指三级。

[0167] 本文所描述的化合物可以任选地被一个或多个取代基取代,如上文大体上示出的,或如由本公开的特定类别、亚类和物种例示的。应当理解,短语“任选取代的”与短语“经取代的或未经取代的”可互换使用。“被取代的”,无论前面是否带有术语“任选地”,均指示“被取代的”基团中的至少一个氢被取代基置换。除非另外指示,否则“任选取代的”基团可以在该基团的每个可取代位置处具有合适的取代基,并且当任何给定结构中的多于一个位置可以被选自指定基团的多于一个取代基取代时,在每个位置处的取代基可以相同或不同。本公开所设想的取代基的组合优选是导致形成稳定或化学上可行的化合物的取代基的组合。

[0168] 如本文所使用的,术语“稳定”是指出于本文公开的一个或多个目的而经受允许其产生、检测并且优选地其回收、纯化以及使用的条件时基本上未改变的化合物。

[0169] 如本文所使用的,术语“稳定化合物”是指具有足以允许其制造的稳定性并且能够维持化合物的完整性足够长的时间段以便可用于本文详述的目的(例如,调配成治疗性产品、用于产生治疗性化合物的中间体、可分离或可储存的中间体和/或治疗对治疗剂有反应的疾病或病状)的化合物。

[0170] 在本公开的化合物中,未特别指定为特定同位素的任何原子意味着表示该原子的任何稳定同位素。除非另有说明,否则当位置被具体指定为“H”或“氢”时,所述位置被理解

为在其天然丰度同位素组成中具有氢。

[0171] 如本文所使用的,术语“衍生物”是指具有与本公开的化合物相同的化学结构的分子集合,不同之处在于分子的一个或多个原子可能已被另一个原子取代。另外,除非另有说明,否则本文所描述的结构还意在包含仅在一个或多个同位素富集原子的存在方面不同的化合物。例如,除了用氘或氚替代氢或用^{13}C或^{14}C替代碳之外,具有本发明结构的化合物都在本公开的范围内。此类化合物可用作例如分析工具、生物测定中的探针或具有改善的治疗特性的化合物。

[0172] 如本文所使用的,“氘化衍生物”是指具有与参考化合物相同的化学结构并且一个或多个氢原子被氘原子替代的化合物。在一些实施例中,被氘替代的所述一个或多个氢是烷基的一部分。在一些实施例中,被氘替代的所述一个或多个氢是甲基的一部分。在化学结构中,氘可以表示为“D”。

[0173] 如本文所使用的,“CFTR”意指囊性纤维化跨膜转导调节因子。

[0174] 如本文所用,术语“调节剂”是指增加生物化合物或分子如蛋白质的活性的化合物。

[0175] 如本文所用,术语“CFTR调节剂”是指增加CFTR活性的化合物。由CFTR调节剂引起的活性增加包括但不限于对CFTR进行校正、增强、稳定化和/或扩增的化合物。

[0176] 如本文所使用的,术语“校正剂”和“CFTR校正剂”可互换地施用并且是指促进CFTR的加工和运输以增加细胞表面的CFTR的量的化合物。本文公开的新颖化合物是CFTR校正剂。如本文所提及的替扎卡托和鲁玛卡托及其氘化衍生物和药学上可接受的盐是校正剂。

[0177] 如本文所使用的,术语“增效剂”和“CFTR增效剂”是指增加位于细胞表面的CFTR蛋白的通道活性,从而增强离子转运的化合物。如本文所提及的依伐卡托、氘替卡托、(6R,12R)-17-氨基-12-甲基-6,15-双(三氟甲基)-13,19-二氧杂-3,4,18-三氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇和(6R)-17-氨基-12,12-二甲基-6,15-双(三氟甲基)-19-氧杂-3,4,13,18-四氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇是CFTR增效剂。应了解,包括本公开的化合物(例如,式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物,以及前述任一者的药学上可接受的盐)的化合物组合的描述通常但不一定包括CFTR增效剂,例如,依伐卡托、氘替卡托、(6R,12R)-17-氨基-12-甲基-6,15-双(三氟甲基)-13,19-二氧杂-3,4,18-三氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇和(6R)-17-氨基-12,12-二甲基-6,15-双(三氟甲基)-19-氧杂-3,4,13,18-四氮杂三环[[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇,和(6R)-17-氨基-12,12-二甲基-6,15-双(三氟甲基)-19-氧杂-3,4,13,18-四氮杂三环[[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇;或前述任一者的氘化衍生物或药学上可接受的盐。另外,组合将通常但不一定仅包含单个增效剂,但可以包含多于一种校正剂。因此,在一些实施例中,本公开的至少一种化合物(例如,选自以下的化合物:式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物,以及前述任一者的药学上可接受的盐)的组合将包括选自以

下的增效剂:依伐卡托、氘替卡托、(6R,12R)-17-氨基-12-甲基-6,15-双(三氟甲基)-13,19-二氧杂-3,4,18-三氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇和(6R)-17-氨基-12,12-二甲基-6,15-双(三氟甲基)-19-氧杂-3,4,13,18-四氮杂三环[[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇;或其氘化衍生物或药学上可接受的盐,并且还可以包括另一种CFTR校正剂,例如选自替扎卡托、鲁玛卡托及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的校正剂化合物。在一些实施例中,此类组合还可包括CFTR增效剂增强剂。

[0178] 如本文所使用的,术语“CFTR增效剂增强剂”、“CFTR增效增强剂”和“CFTR共增效剂”可互换使用,并且是指增强CFTR增效作用的化合物。

[0179] 在提及本公开的化合物时,术语“化合物”是指具有相同化学结构的分子集合,除了分子的组成原子之间可能存在同位素变化之外。

[0180] 短语“本公开的新颖化合物”是指选自以下的化合物:式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If和If(i)、II、III和IV中任一者的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。短语“本公开的新颖化合物”具体地排除了PCT/US2021/053858(以引用的方式并入本文)中公开的任何化合物。

[0181] 如本文所使用的,术语“选自……的至少一种化合物”是指从特定组中选择化合物中的一种或多种。“选自”和“选择自”在本文中可互换使用。

[0182] 本文对“化合物I-1至I-265”的提及旨在表示单独地或作为一个群组对由式I涵盖的化合物1至264中的每一者的提及。类似地,提及“化合物II-1至II-38”是指作为一个群组或单独的每种化合物的由式II涵盖的化合物1至38。提及“化合物III-1至III-24”是指作为一个群组或单独的每种化合物的由式III涵盖的化合物1至24。提及“化合物IV-1至IV-106”是指作为一个群组或单独的每种化合物的由式IV涵盖的化合物1至106。提及“化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25和化合物IV-1至IV-106”旨在指单独地或作为三组单独的化合物落入式I、II、III和IV中的每一者内的化合物。

[0183] 如本文所使用的,术语“活性药物成分”或“治疗剂”(“API”)是指生物活性化合物。

[0184] 术语“患者”和“受试者”可互换使用并且指包括人的动物。

[0185] 术语“有效剂量”和“有效量”在本文中可互换使用,并且指产生施用化合物所期望的效果(例如,CF或CF的症状改善,或CF或CF症状的严重程度减轻)的化合物的量。有效剂量的确切量将取决于治疗目的,并且将由本领域技术人员使用已知技术确定(参见例如Lloyd(1999)The Art,Science and Technology of Pharmaceutical Compounding)。

[0186] 如本文所使用,术语“治疗(treatment/treating)”等通常意指改善受试者的CF的一种或多种症状,或减轻CF或CF的一种或多种症状的严重程度。如本文所使用,“治疗”包括但不限于以下:受试者的生长增加、体重增益增加、肺粘液减少、胰腺和/或肝功能改善、胸部感染减轻和/或咳嗽或呼吸急促减轻。可以根据本领域已知的标准方法和技术容易地评估这些症状中任一者的改善或其严重程度的减轻。

[0187] 应理解,本文对使用本公开的一种或多种化合物,任选地联合一种或多种另外的CFTR调节剂(例如,选自以下的化合物:式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物

III-1至III-25、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物,以及前述任一者的药学上可接受的盐,任选地联合一种或多种另外的CFTR调节剂)的治疗方法(例如治疗CFTR介导的疾病的方法或治疗囊性纤维化的方法)的引用还应被解释为对以下的引用:

[0188] -用于治疗例如囊性纤维化的方法中的本公开的一种或多种化合物(例如,选自以下的化合物:式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If和If(i)的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物,以及前述任一者的药学上可接受的盐,任选地联合一种或多种另外的CFTR调节剂),任选地联合一种或多种另外的CFTR调节剂;和/或

[0189] -本公开的一种或多种化合物(例如,选自以下的化合物:式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If和If(i)中任一者的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物,以及前述任一者的药学上可接受的盐,任选地联合一种或多种另外的CFTR调节剂)在制造用于治疗例如囊性纤维化的药物中的用途。

[0190] 还应理解,本文对使用本公开的药物组合物(例如药物组合物,其包含至少一种选自以下的化合物:I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物,以及前述任一者的药学上可接受的盐,并且任选地还包含一种或多种另外的CFTR调节剂)的治疗方法(例如治疗CFTR介导的疾病的方法或治疗囊性纤维化的方法)的引用还应被解释为对以下的引用:

[0191] -用于治疗例如囊性纤维化的方法中的药物组合物(例如药物组合物,其包含至少一种选自以下的化合物:式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物,以及前述任一者的药学上可接受的盐,并且任选地还包含一种或多种另外的CFTR调节剂);和/或

[0192] -药物组合物(例如药物组合物,其包含至少一种选自以下的化合物:式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物,以及前述任一者的药学上可接受的盐,并且任选地还包含一种或多种另外的CFTR调节剂)在制造用于治疗例如囊性纤维化的药物中的用途。

[0193] 如本文所使用的,当提及两种或更多种化合物、药剂或另外的活性药物成分时,术语“与……组合”意指在彼此之前、与其同时或在其之后向患者施用两种或更多种化合物、药剂或活性药物成分。

[0194] 如本文所用,当与量、体积、反应时间、反应温度等结合使用时,术语“约”和“大约”意指本领域普通技术人员确定的特定值的可接受误差,其部分取决于如何测量或确定所述值。在一些实施例中,术语“约”或“大约”意指在1个、2个、3个或4个标准偏差内。在某些实施例中,术语“约”和“大约”意指在给定值或范围的30%、25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%或0.05%以内。如本文所使用的,紧接数值之前出现的符号“~”具有与术语“约”和“大约”相同的含义。

[0195] 术语“至少一个”是指一个或多个。

[0196] 如本文所使用的,术语“溶剂”是指其中产物至少部分可溶(产物的溶解度>1g/L)的任何液体。

[0197] 可用于本公开中的合适的溶剂的非限制性实例包含例如水(H_2O)、甲醇(MeOH)、二氯甲烷(DCM;CH_2Cl_2)、乙腈(MeCN;CH_3CN)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、二甲亚砜(DMSO)、乙酸甲酯(MeOAc)、乙酸乙酯(EtOAc)、乙酸异丙酯(IPAc)、乙酸叔丁酯(t-BuOAc)、异丙醇(IPA)、四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃(2-MeTHF)、甲基乙基酮(MEK)、叔丁醇、乙醚(Et_2O)、甲基叔丁基醚(MTBE)、1,4-二噁烷和N-甲基吡咯烷酮(NMP)。

[0198] 如本文所使用的,术语“环境条件”意指室温、露天条件和不受控制的湿度条件。如本文所使用的,术语“室温”或“环境温度”意指15℃至30℃。

[0199] 如本文所使用的,“突变”可以指CFTR基因或CFTR蛋白中的突变。“CFTR基因突变”是指CFTR基因中的突变,并且“CFTR蛋白突变”是指CFTR蛋白中的突变。通常,基因缺陷或突变或基因中的核苷酸的变化产生从此基因翻译的CFTR蛋白的突变或框移。

[0200] 如本文所使用的,“最低功能(MF)突变”是指与最低CFTR功能(极低至无功能CFTR蛋白)相关的CFTR基因突变,并且包含例如与CFTR通道打开和关闭的能力的严重缺陷相关的突变,被称为缺陷型通道门控或“门控突变”;与CFTR的细胞加工及其向细胞表面的递送的严重缺陷相关的突变;与没有(或最少)CFTR合成相关的突变;以及与通道转导的严重缺陷相关的突变。

[0201] 如本文所使用的,术语“F508del”是指在位置508处缺乏氨基酸苯丙氨酸的突变体CFTR蛋白,或是指在位置508处编码缺乏氨基酸苯丙氨酸的CFTR蛋白的突变体CFTR基因。

[0202] 本公开还提供用于制备本公开的化合物的盐的方法。本公开的化合物的盐在酸与化合物的碱性基团如氨基官能团,或碱与化合物的酸性基团如羧基官能团之间形成。在一些实施例中,盐是药学上可接受的盐。

[0203] 如本文所用,术语“药学上可接受的”是指在合理的医学判断范围内适合与人类和其它哺乳动物的组织接触,而没有过度的毒性、刺激、过敏反应等,并且与合理的益处/风险比相称的组分。

[0204] 如本文所使用的,术语“药学上可接受的盐”意指在施用于接受者时能够直接或间接提供本公开的化合物的任何无毒盐。本公开的化合物的药学上可接受的盐包含衍生自合适的无机和有机酸和碱的盐。“药学上可接受的抗衡离子”是当向接受者施用时从盐释放出时无毒的盐的离子部分。本领域的普通技术人员将认识到,当公开“化合物或其药学上可接受的盐”的量时,化合物的药学上可接受的盐形式的量是等效于化合物的游离碱的浓度的量。

[0205] 例如,化合物的“游离碱”形式不含离子键合的盐。应当注意,本文的化合物或其药学上可接受的盐的公开量是基于其游离碱形式。例如,“10mg的至少一种选自化合物I和其药学上可接受的盐的化合物”包含10mg的化合物I和浓度相当于10mg的化合物I的化合物I的药学上可接受的盐。

[0206] 合适的药学上可接受的盐是例如S.M.Berge等人《药物科学杂志(J.Pharmaceutical Sciences)》,1977,66,1-19中所公开的那些盐。例如,该文章的表1提供了以下药学上可接受的盐:

[0207] 表1：

乙酸盐	碘化物	苄星青霉素（Benzathine）
苯磺酸盐	羟乙基磺酸盐	氯普鲁卡因（Chloroprocaine）
苯甲酸盐	乳酸盐	胆碱
碳酸氢盐	乳糖醛酸盐	二乙醇胺
酒石酸氢盐	苹果酸盐	乙二胺
溴化物	马来酸盐	葡甲胺
依地酸钙（Calcium edetate）	扁桃酸盐	普鲁卡因（Procaine）
樟脑磺酸盐	甲磺酸盐	铝
碳酸盐	甲基溴	钙
氯化物	甲基硝酸盐	锂
柠檬酸盐	甲基硫酸盐	镁
二盐酸盐	粘液酸盐	钾

[0208]

依地酸盐	萘磺酸盐	钠
乙二磺酸盐	硝酸盐	锌
依托酸盐（Estolate）	双羟萘酸盐（恩波酸盐（Embonate））	三乙基碘化物
乙磺酸盐	泛酸盐	
富马酸盐	磷酸盐/二磷酸盐	
葡庚糖酸盐	聚半乳糖醛酸盐	
葡糖酸盐	水杨酸盐	
谷氨酸盐	硬脂酸盐	
乙醇酰氨基苯肿酸盐	碱式乙酸盐	
己基间苯二酚盐	琥珀酸盐	
海巴明（Hydrabamine）	硫酸盐	
氢溴酸盐	鞣酸盐	
盐酸盐	酒石酸盐	
羟萘甲酸盐	氯茶碱盐（Teociate）	

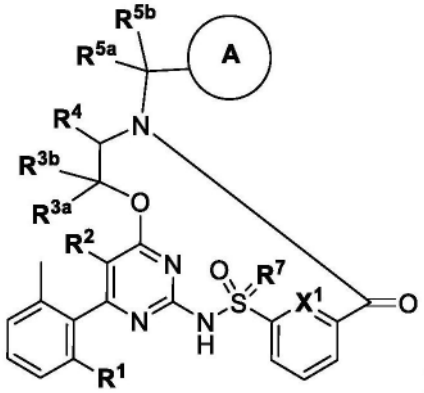
[0209]

[0210] 药学上可接受的酸加成盐的非限制性实例包含：与如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸或高氯酸等无机酸形成的盐；与如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸等有机酸形成的盐；以及通过使用本领域中使用的其它方法(如离子交换)形成的盐。药学上可接受的盐的非限制性实例包括己二酸盐、褐藻酸盐、抗坏血酸、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸、乙烷磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙烷磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐和戊酸盐。衍生自适当碱的药学上可接受的盐包含碱金属、碱土金属、铵和N

$^{+}(C_{1-4}$烷基$)_4$盐。本公开还设想本文所公开的化合物的任何碱性含氮基团的季铵化。碱金属和碱土金属盐的合适的非限制性实例包含钠、锂、钾、钙和镁。药学上可接受的盐的另外的非限制性实例包含铵、季铵以及使用抗衡离子,如卤化物、氢氧化物、羧酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、较低烷基磺酸盐和芳基磺酸盐形成的胺阳离子。药学上可接受的盐的其它合适的非限制性实例包括苯磺酸盐和葡糖胺盐。

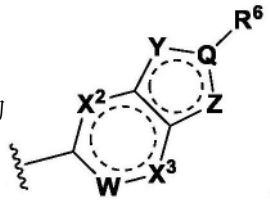
[0211] CFTR调节剂化合物

[0212] 在一些实施例中,本公开提供了式I的化合物:

[0213] 

式 I

[0214] 其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐,其中:

[0215] 环A为  ;

[0216] Q选自-C-和-N-;

[0217] W选自-CH-、-C(F)-、-C(CF_3)-和-N-;

[0218] X^1、X^2和X^3各自独立地选自-CH-和-N-;

[0219] Y选自-N-、-N(R^y)-、-C(R^y)-和-O-,其中

[0220] R^y选自氢、卤素、C_1-C_8卤代烷基、氰基、-NH_2、C_3-C_6环烷基、C_1-C_8烷基(其可以任选地被选自-OH和C_1-C_8烷氧基的基团取代)、-NHC(O)OC_1-C_8烷基(其可以任选地被选自-OH和卤素的基团取代);

[0221] Z选自-CH-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-N-和-NR^z,其中

[0222] R^z选自氢和C_1-C_8烷基;

[0223] R^1选自:C_3-C_6环烷基、C_1-C_8烷氧基和C_1-C_8烷基(其可以任选地被选自C_4-C_6环烷基、C_5-C_6芳基、4至6元杂环基和4至6元杂芳基的基团取代);

[0224] R^2选自:氢、卤素、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基和C_1-C_8烷氧基;

[0225] R^{3a}和R^{3b}独立地选自氢、卤素、C_1-C_8烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)、C_1-C_8烷氧基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代),或者可以一起形成选自氧代和C_3-C_7环烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、C_1-

C_4卤代烷基、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)的基团;

[0226] R^4选自:

[0227] ◆C_3-C_6环烷基,其可以任选地被1至3个独立地选自卤素、C_1-C_8卤代烷基和C_1-C_8烷基的基团取代;和

[0228] ◆C_1-C_9烷基,其可以任选地被1至2个独立地选自以下的基团取代:

[0229] ●C_3-C_8环烷基(其可以任选地被1至2个选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、卤素和C_1-C_8卤代烷基的基团取代);

[0230] ●C_1-C_8卤代烷基;

[0231] ●OC_3-C_7环烷基(其可以任选地被1至2个选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、卤素和C_1-C_8卤代烷基的基团取代);

[0232] ●苯基(其可以任选地被选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、卤素和C_1-C_8卤代烷基的基团取代);

[0233] ●C_1-C_8烷氧基(其可以任选地被选自C_3-C_6环烷基和卤素的基团取代);

[0234] ●4至6元杂环基(其可以任选地被1至2个独立地选自卤素、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷基和C_1-C_8烷氧基的基团取代);和

[0235] ●硅(其可以任选地被1至3个独立地选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基和C_1-C_8卤代烷基的基团取代);

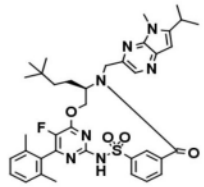
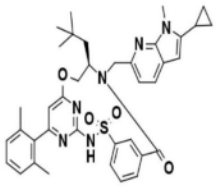
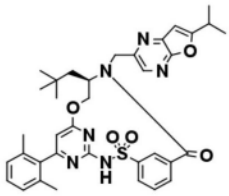
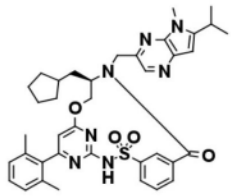
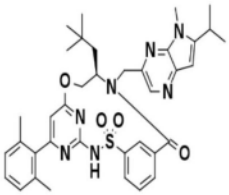
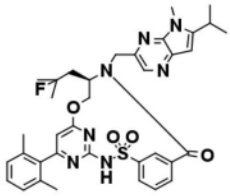
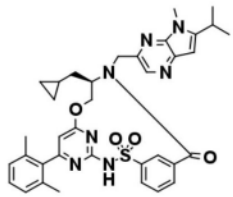
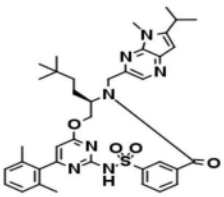
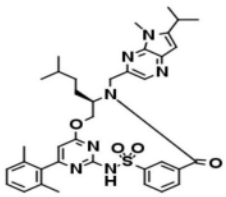
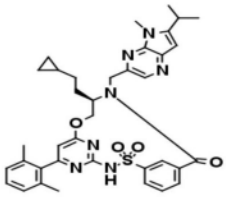
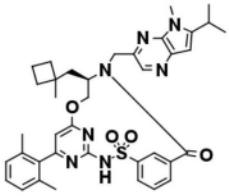
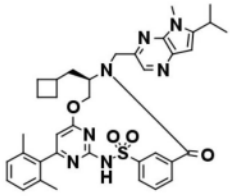
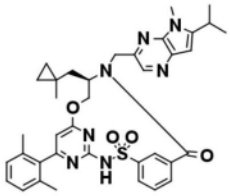
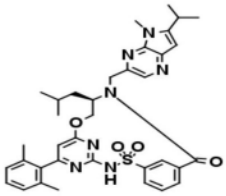
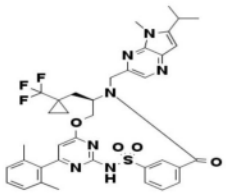
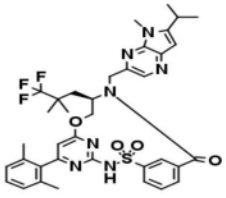
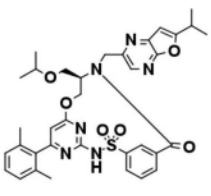
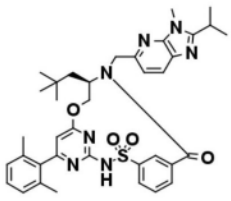
[0236] R^{5a}和R^{5b}独立地选自氢、卤素、C_1-C_8烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)、C_1-C_8烷氧基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代),或者可以一起形成选自氧代和C_3-C_7环烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)的基团;

[0237] R^6选自卤素、4至6元杂环基、C_3-C_8环烷基(其可以任选地被选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基和卤素的基团取代);和C_1-C_8烷基(其可以任选地被1至2个独立地选自C_1-C_8烷氧基、卤素、氧代、-OH、-NH_2和-SO_2CH_3的基团取代);并且

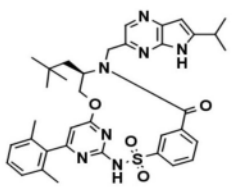
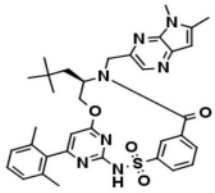
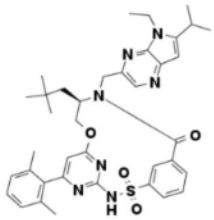
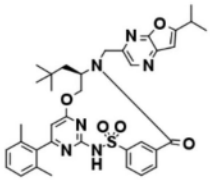
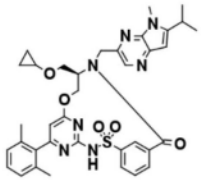
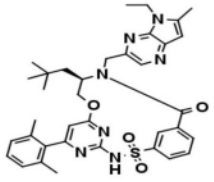
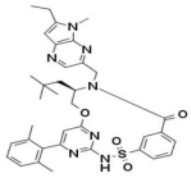
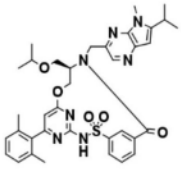
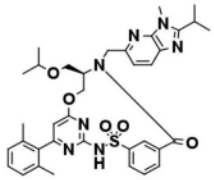
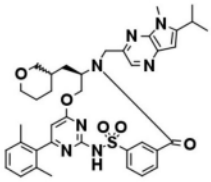
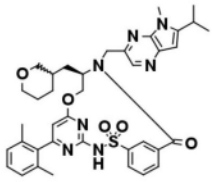
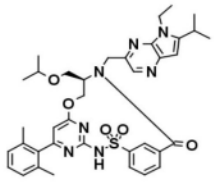
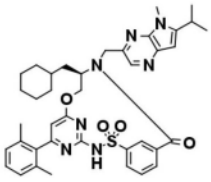
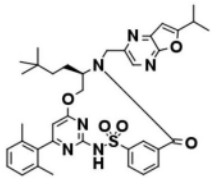
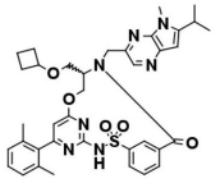
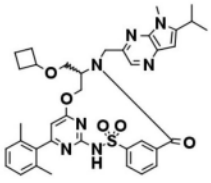
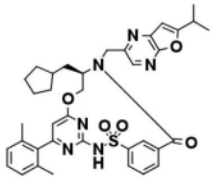
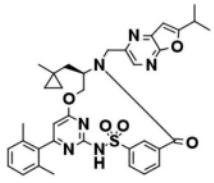
[0238] R^7选自O和NR,其中

[0239] R选自氢和C_1-C_8烷基;条件是式I的化合物不选自:

[0240]

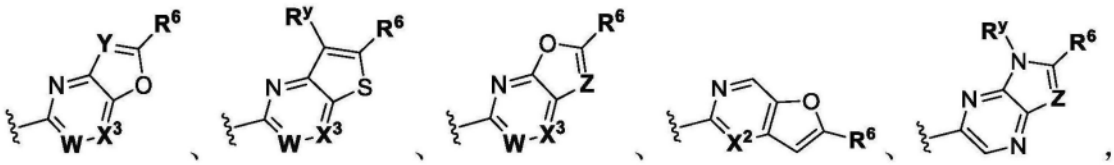
P1 	P2 	P3 
P4 	P5 	P6 
P7 	P8 	P9 
P10 	P11 	P12 
P13 	P14 	P15 
P16 	P17 	P18 

[0241]

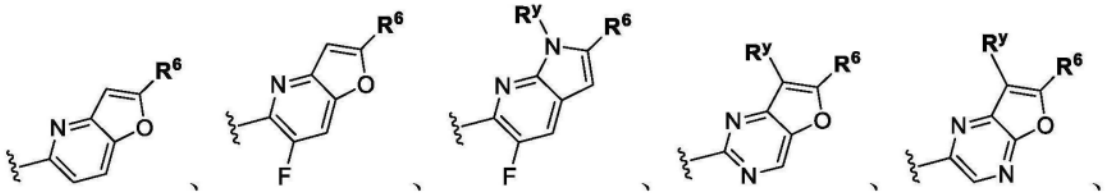
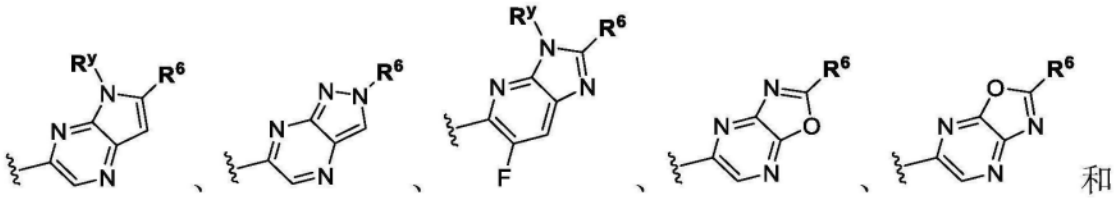
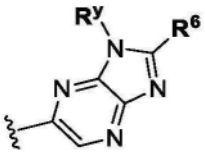
P19 	P20 	P21 
P22 	P23 	P24 
P25 	P26 	P27 
P28 	P29 	P30 
P31 	P32 	P33 
P34 	P35 	P36 

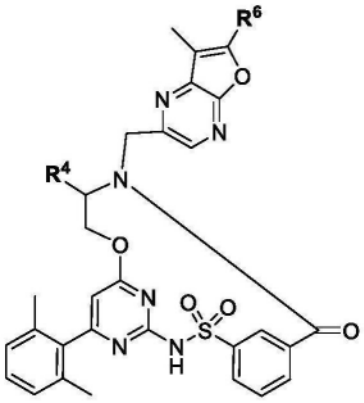
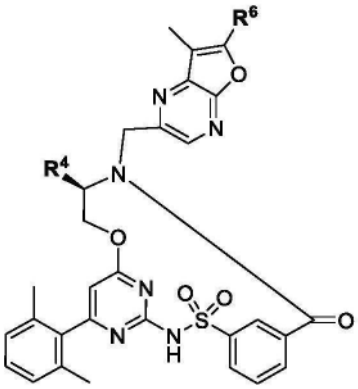
[0242] 以及其互变异构体、氘化衍生物和药学上可接受的盐。

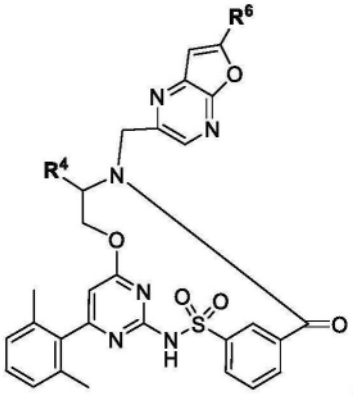
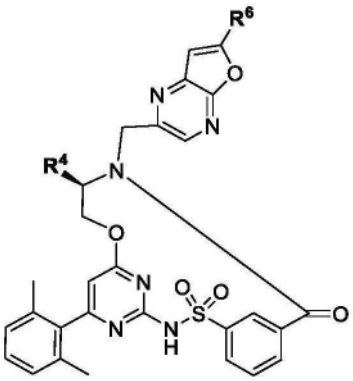
[0243] 在一些实施例中,式I化合物中的环A选自:

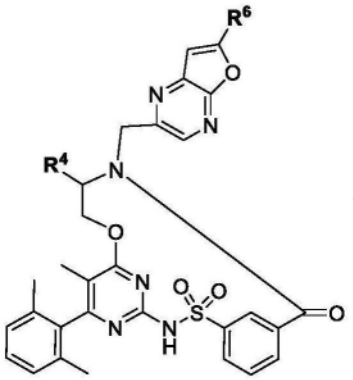
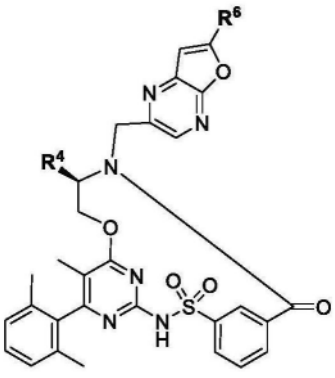
[0244] 

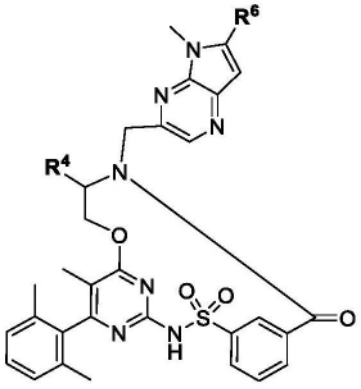
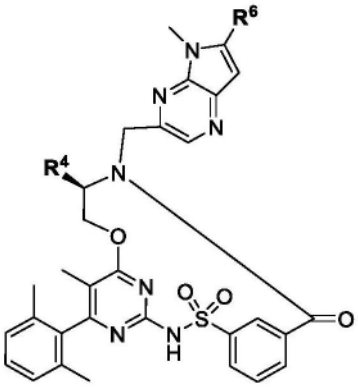
[0245] 并且其中R^6、W、X^2、X^3、Y、R^y和Z如上文所定义。在一些实施例中,式I化合物中的环A选自:

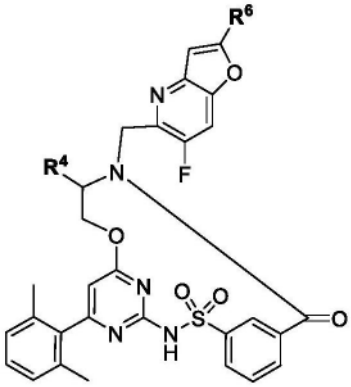
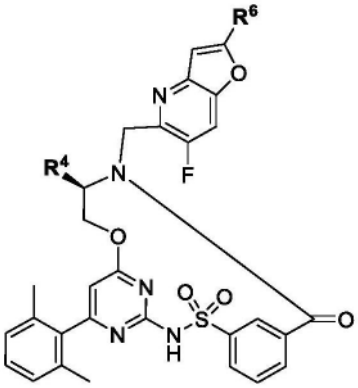
[0246] 

和，其中R^y和R^6如上文所定义。

[0247] 在一些实施例中，式I化合物选自式Ia：或式Ia(i)：的化合物及其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

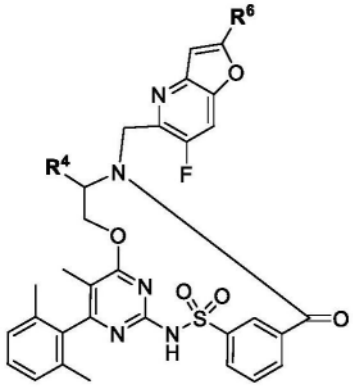
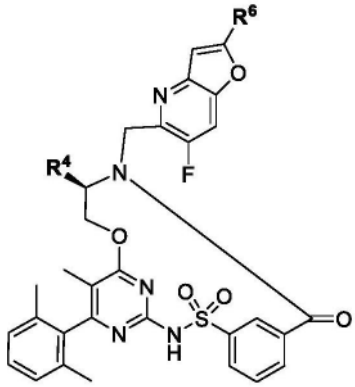
[0248] 在一些实施例中,式I化合物选自式Ib:和式Ib(i):的化合物及其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

[0249] 在一些实施例中,式I化合物选自式Ic:和式Ic(i):的化合物及其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

[0250] 在一些实施例中,式I化合物选自式Id:和式Id(i):的化合物及其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

[0251] 在一些实施例中,式I化合物选自式Ie:和式Ie(i):的化合物及其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

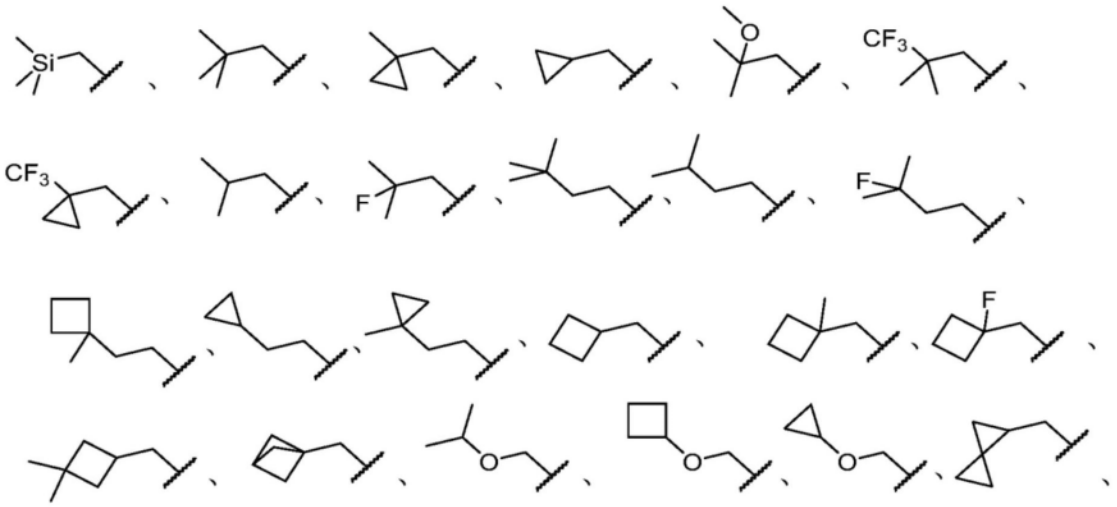
[0252] 在一些实施例中,式I的化合物选自

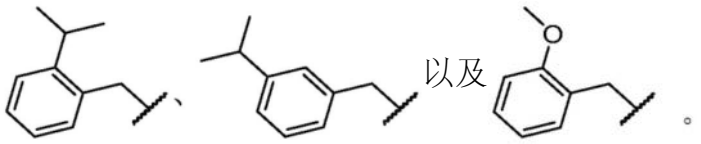
[0253] 式If： 和式If(i)： 的化合物

[0254] 及其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

[0255] 在一些实施例中，式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If和If(i)中任一者的化合物中的R^4选自任选地被选自卤素、卤代烷基和C_1-C_4烷氧基的基团取代的C_1-C_6烷基。在一些实施例中，式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If和If(i)中任一者的化合物中的R^4选自被1至2个独立地选自C_3-C_5环烷基(其可以任选地被1至2个选自卤素、卤代烷基和C_1-C_4烷基的基团取代)的基团取代的C_1-C_6烷基。在一些实施例中，式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If和If(i)中任一者的化合物中的R^4选自任选地被苯基(其可以任选地被选自C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、卤素和卤代烷基的基团取代)取代的C_1-C_6烷基。在一些实施例中，式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If和If(i)中任一者的化合物中的R^4选自被4至6元杂环基(其可以任选地被1至2个独立地选自卤素、卤代烷基和C_1-C_4烷基的基团取代)取代的C_1-C_6烷基。

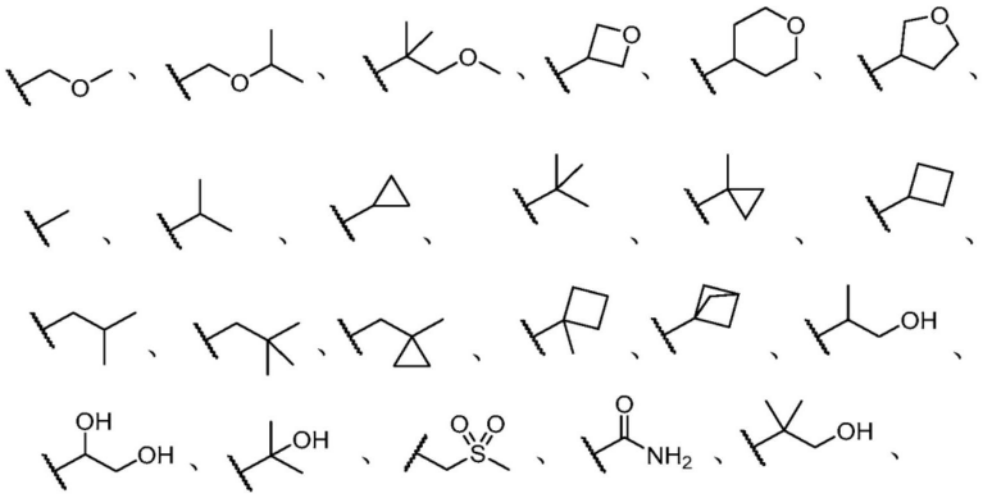
[0256] 在一些实施例中，式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie(i)、If和If(i)中任一者的化合物中的R^4选自

[0257] 

[0258] 

[0259] 在式I的一些实施例中，R^y选自溴、氯、氢、氰基、NH_2、丁基、环丙基、CH_3和CF_3。在一些实施例中，式I化合物中的R^y选自氢、氯、氨基、甲基和丁基。

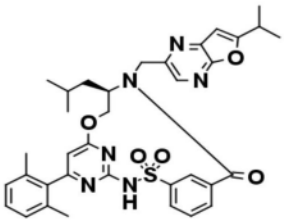
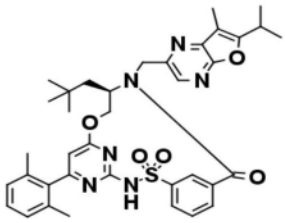
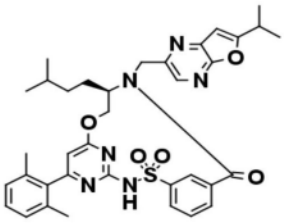
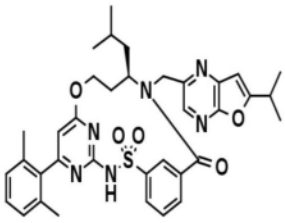
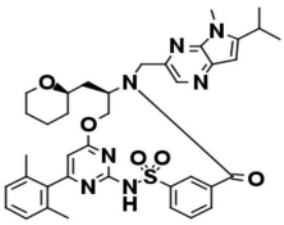
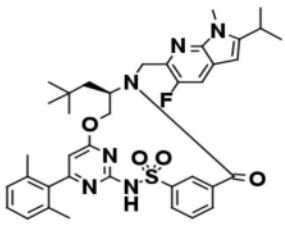
[0260] 在一些实施例中，式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If和If(i)中任一者的化合物中的R^6选自C_3-C_8环烷基(其可以任选地被选自C_1-C_4烷基、卤代烷基和卤素的基团取代)。在一些实施例中，式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If和If(i)中任一者的化合物中的R^6选自C_1-C_6烷基(其可以任选地被1至2个独立地选自C_1-C_4烷氧基、卤素、-OH、氧代、-NH_2和-SO_2CH_3的基团取代)。在一些实施例中，式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie(i)、If和If(i)中任一者的化合物中的R^6选自：

[0261] 

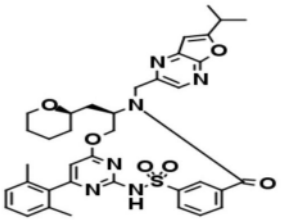
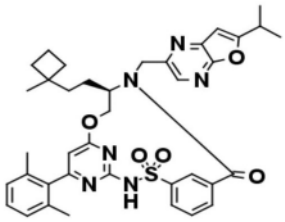
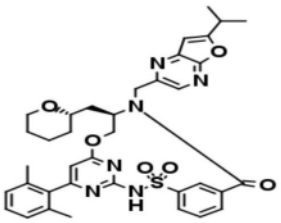
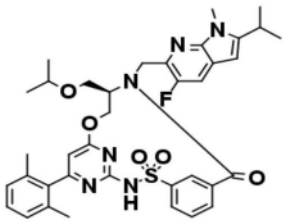
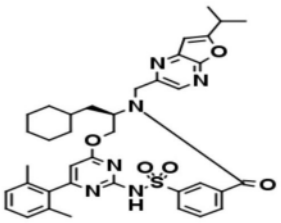
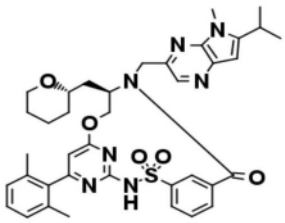
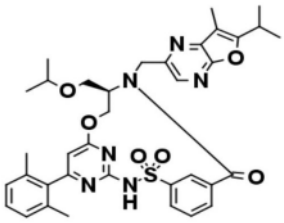
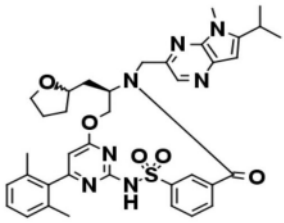
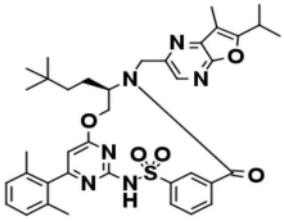
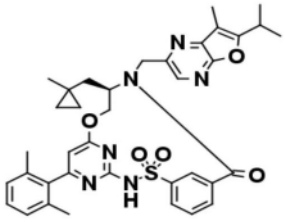
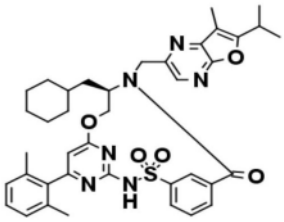
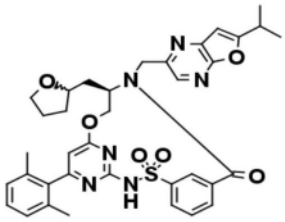
[0262] 以及。

[0263] 在式I的一些实施例中,化合物选自化合物I-1至I-265及其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

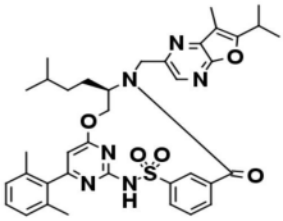
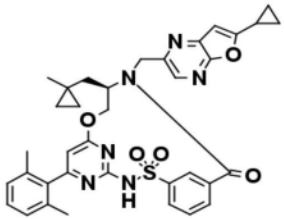
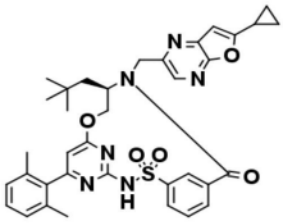
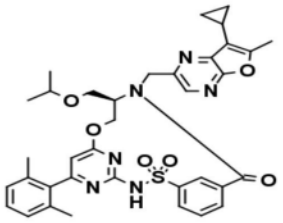
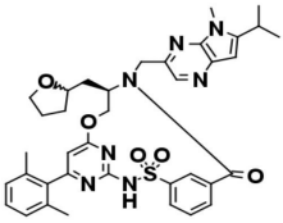
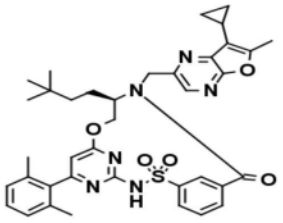
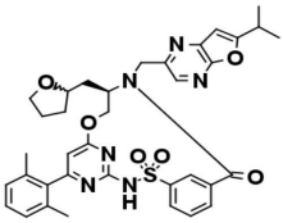
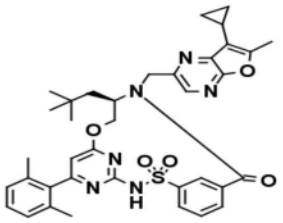
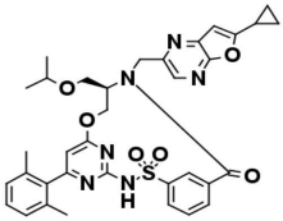
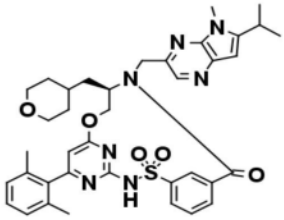
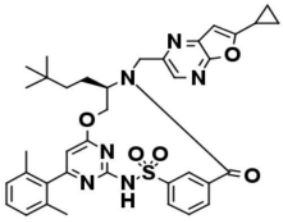
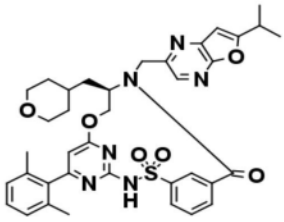
[0264]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
I-1		I-4	
I-2		I-5	
I-3		I-6	

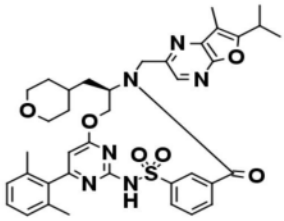
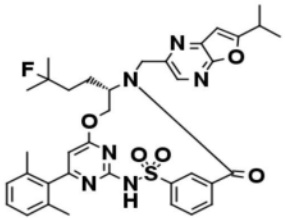
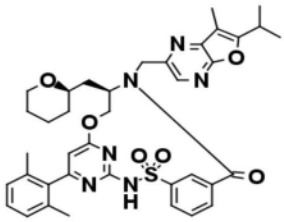
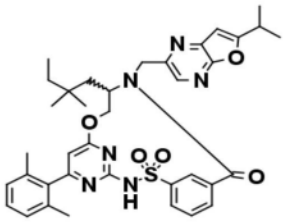
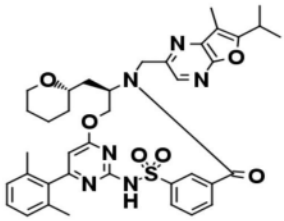
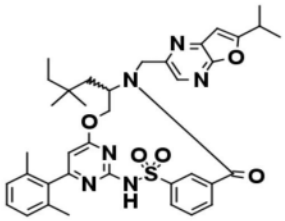
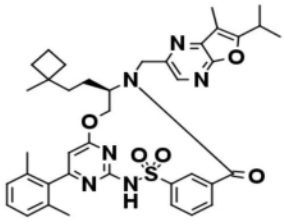
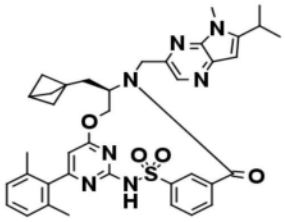
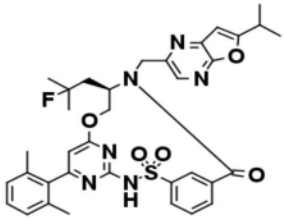
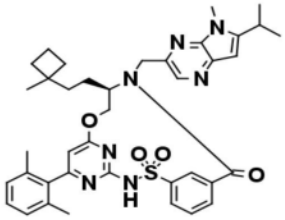
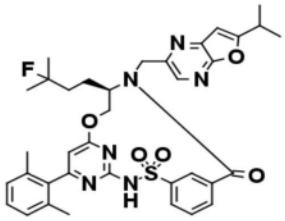
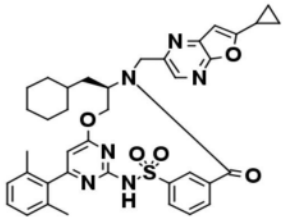
[0265]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
I-7		I-13	
I-8		I-14	
I-9		I-15	
I-10		I-16	
I-11		I-17	
I-12		I-18	

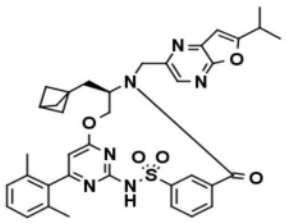
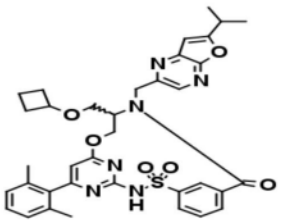
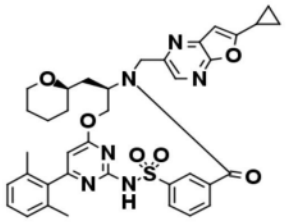
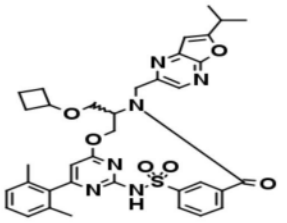
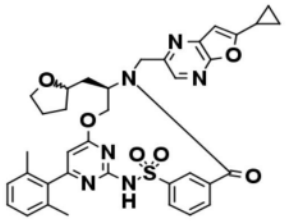
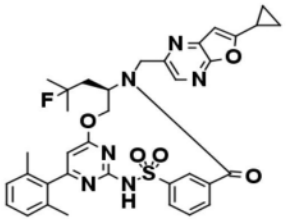
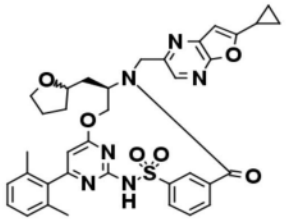
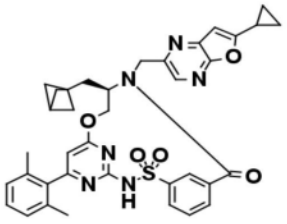
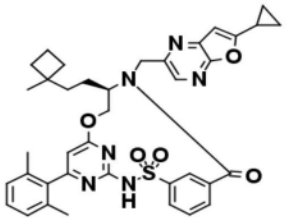
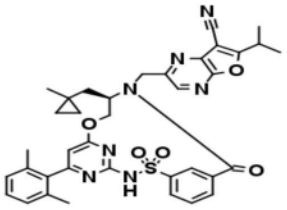
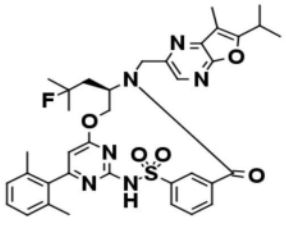
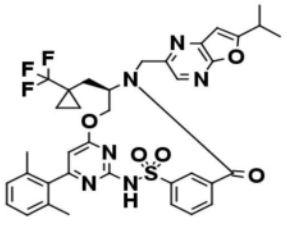
[0266]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
I-19		I-25	
I-20		I-26	
I-21		I-27	
I-22		I-28	
I-23		I-29	
I-24		I-30	

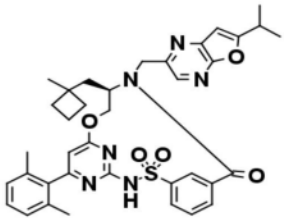
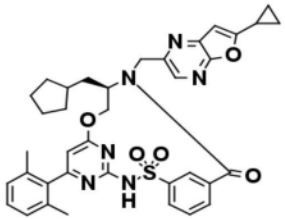
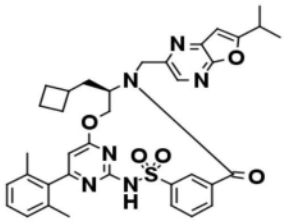
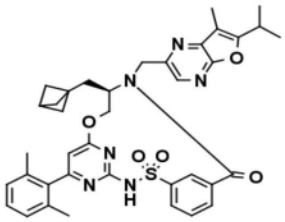
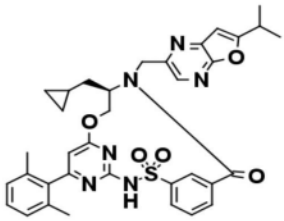
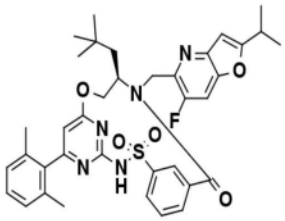
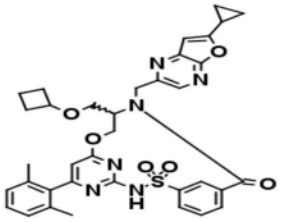
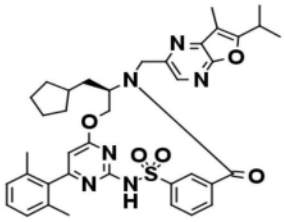
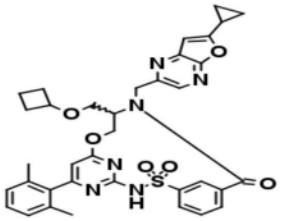
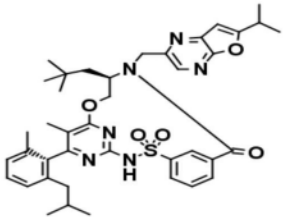
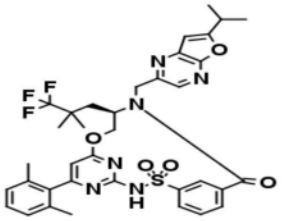
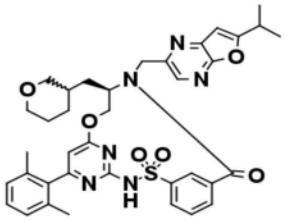
[0267]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
I-31		I-37	
I-32		I-38	
I-33		I-39	
I-34		I-40	
I-35		I-41	
I-36		I-42	

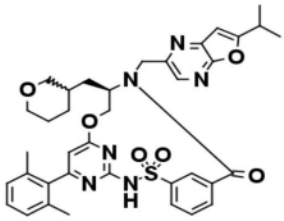
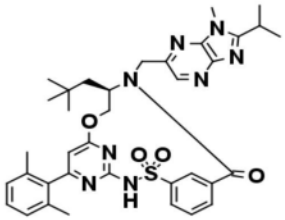
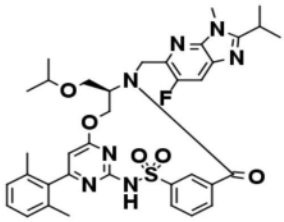
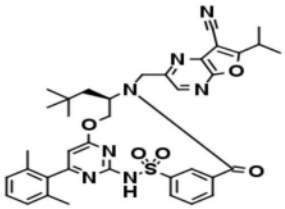
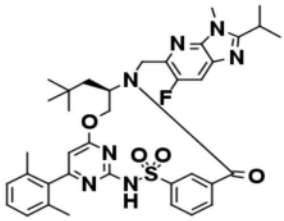
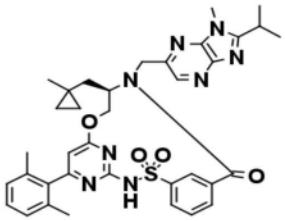
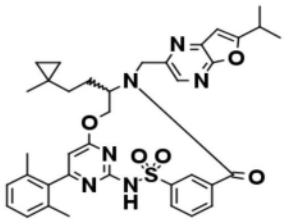
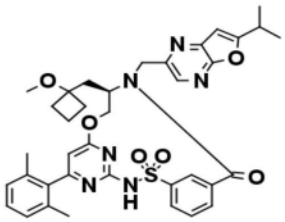
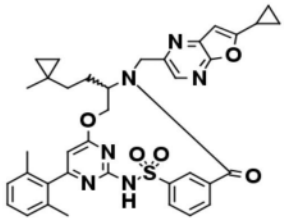
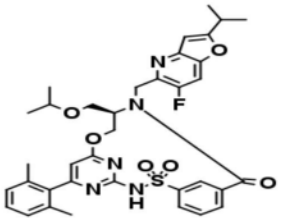
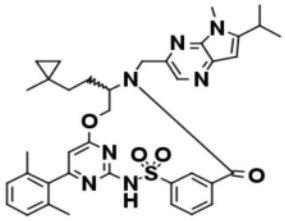
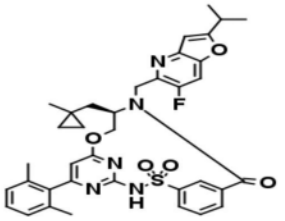
[0268]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
I-43		I-49	
I-44		I-50	
I-45		I-51	
I-46		I-52	
I-47		I-53	
I-48		I-54	

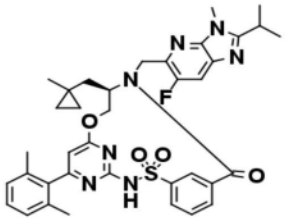
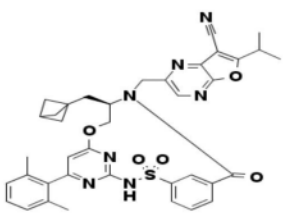
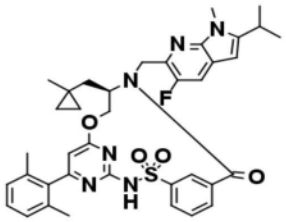
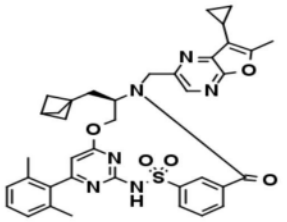
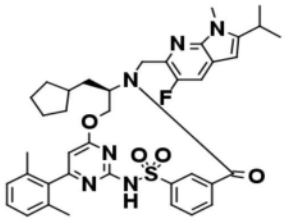
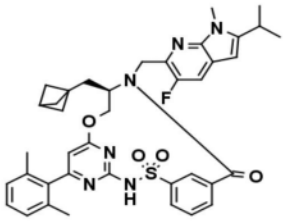
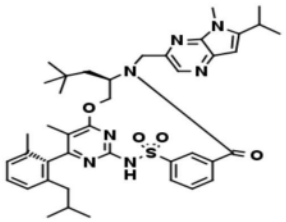
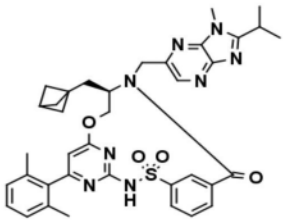
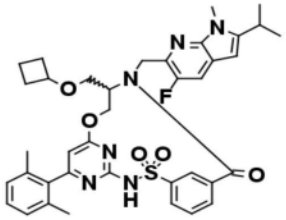
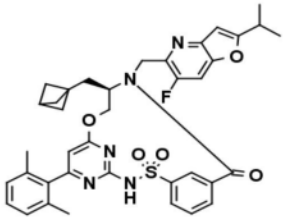
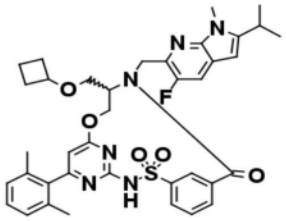
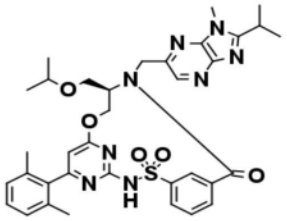
[0269]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
I-55		I-61	
I-56		I-62	
I-57		I-63	
I-58		I-64	
I-59		I-65	
I-60		I-66	

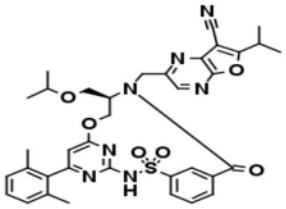
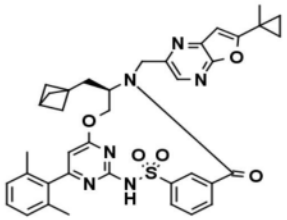
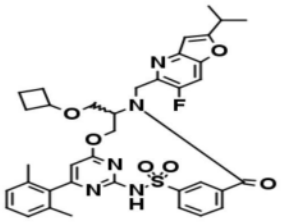
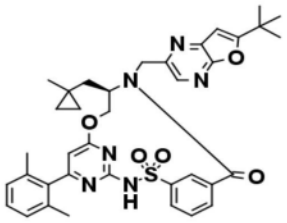
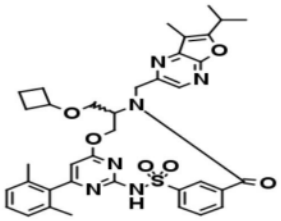
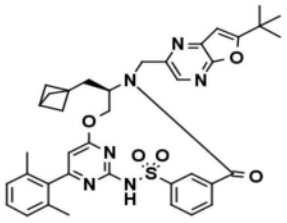
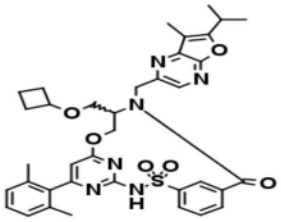
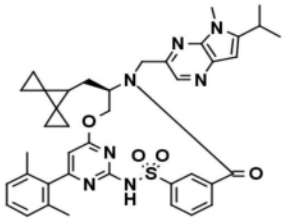
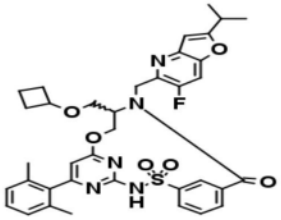
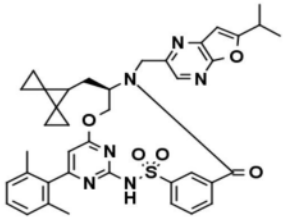
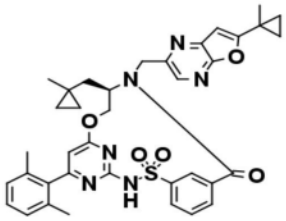
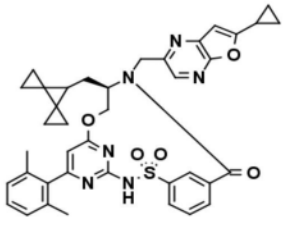
[0270]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
I-67		I-73	
I-68		I-74	
I-69		I-75	
I-70		I-76	
I-71		I-77	
I-72		I-78	

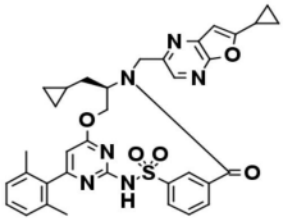
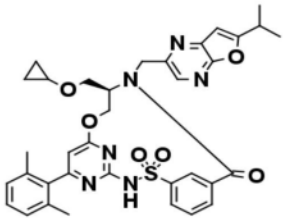
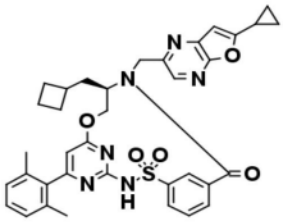
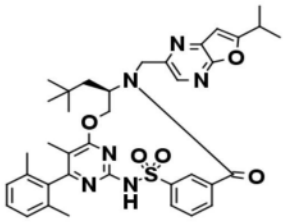
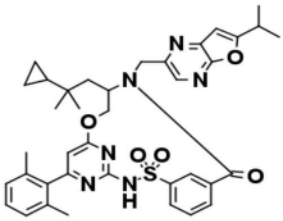
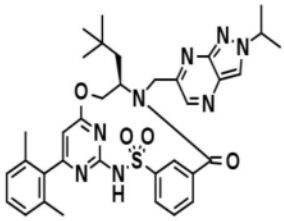
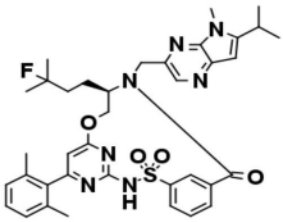
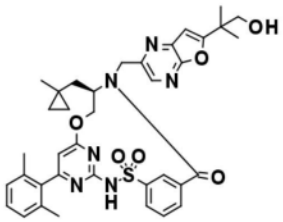
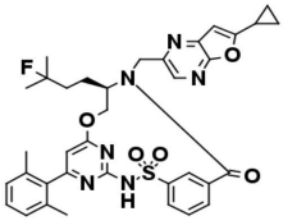
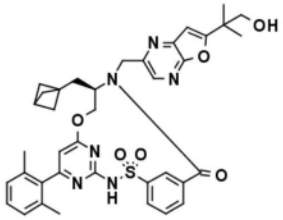
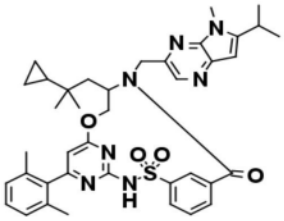
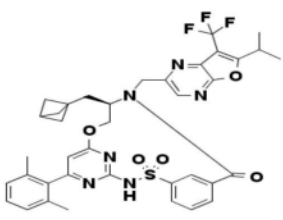
[0271]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
I-79		I-85	
I-80		I-86	
I-81		I-87	
I-82		I-88	
I-83		I-89	
I-84		I-90	

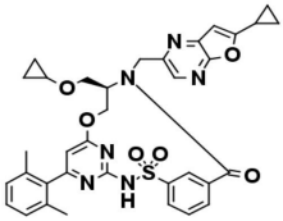
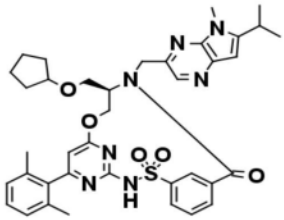
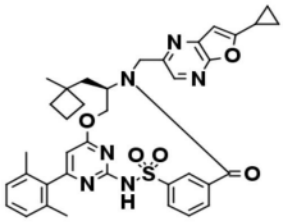
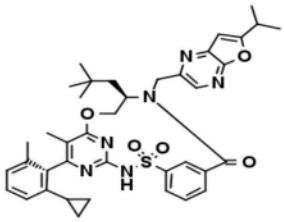
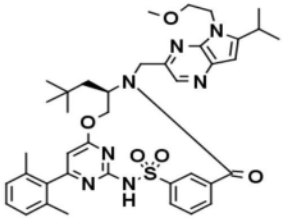
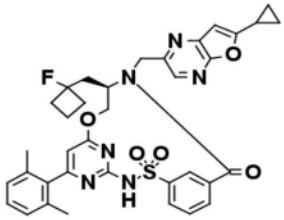
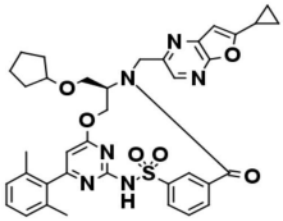
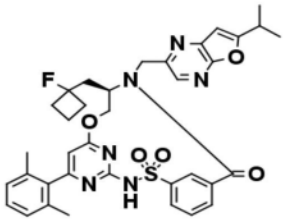
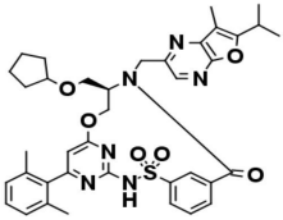
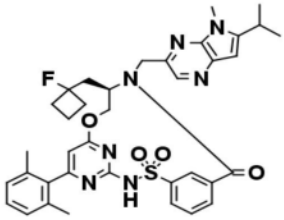
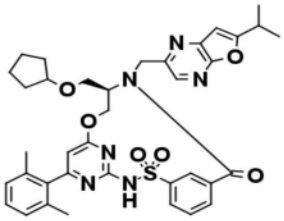
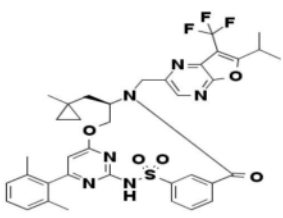
[0272]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
I-91		I-97	
I-92		I-98	
I-93		I-99	
I-94		I-100	
I-95		I-101	
I-96		I-102	

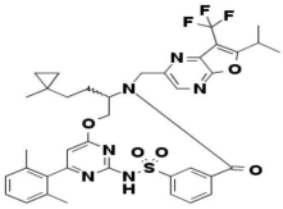
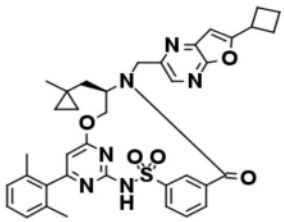
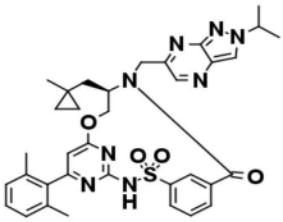
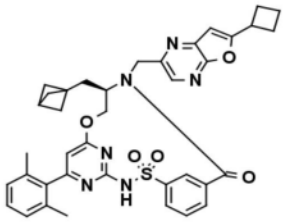
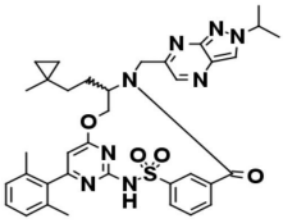
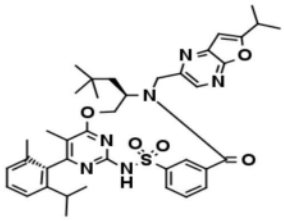
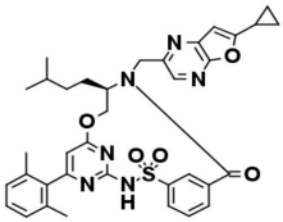
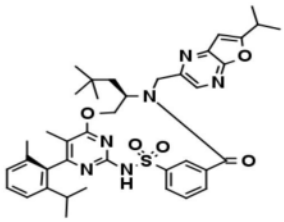
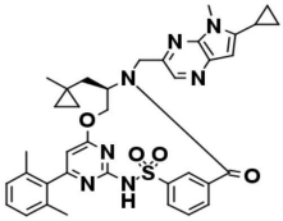
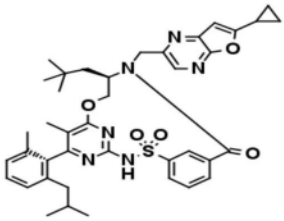
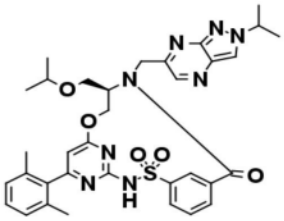
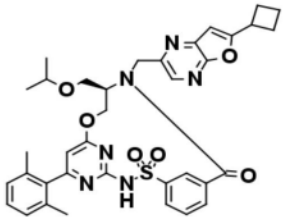
[0273]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
I-103		I-109	
I-104		I-110	
I-105		I-111	
I-106		I-112	
I-107		I-113	
I-108		I-114	

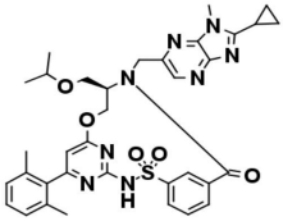
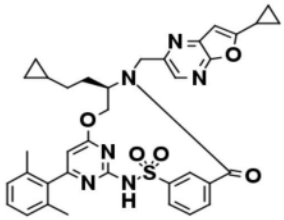
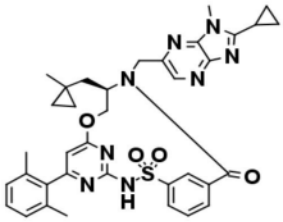
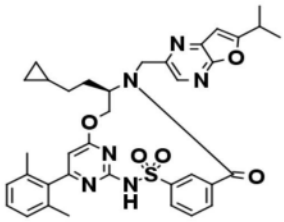
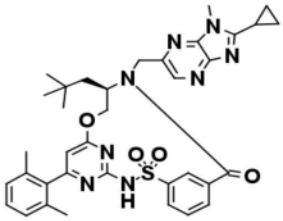
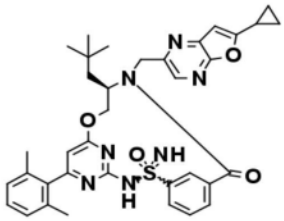
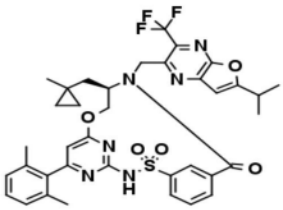
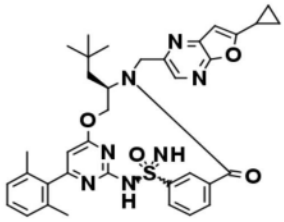
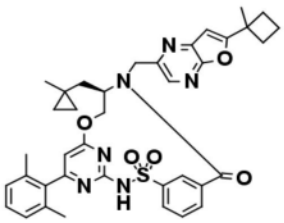
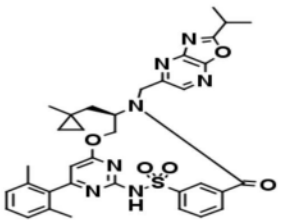
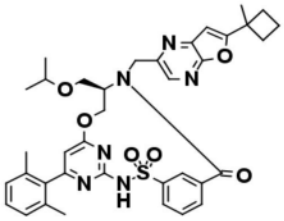
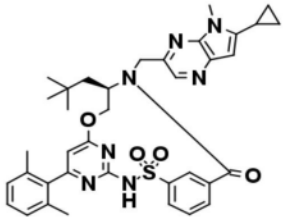
[0274]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
I-115		I-121	
I-116		I-122	
I-117		I-123	
I-118		I-124	
I-119		I-125	
I-120		I-126	

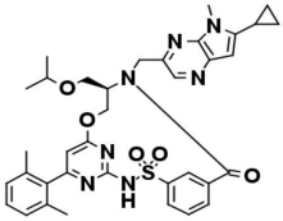
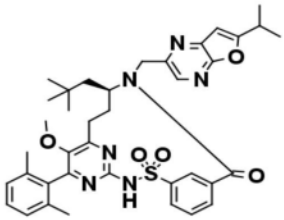
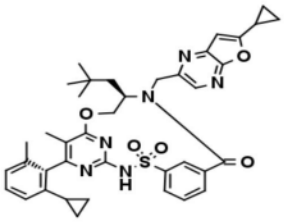
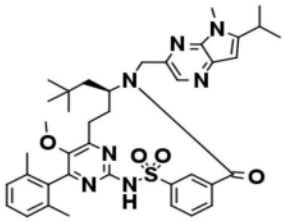
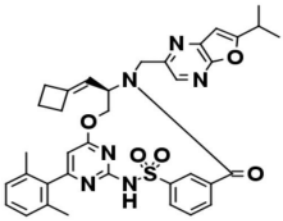
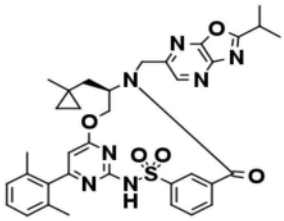
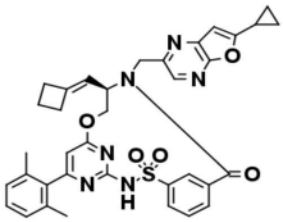
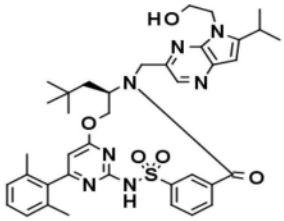
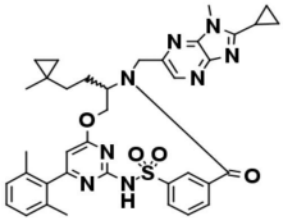
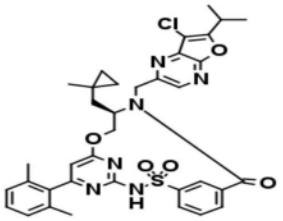
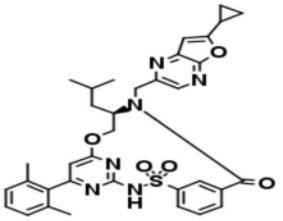
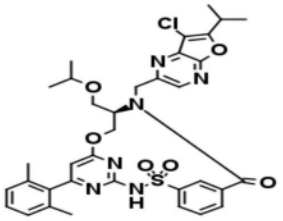
[0275]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
I-127		I-133	
I-128		I-134	
I-129		I-135	
I-130		I-136	
I-131		I-137	
I-132		I-138	

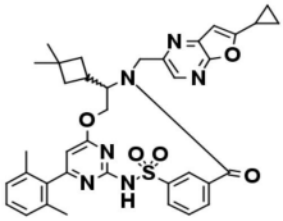
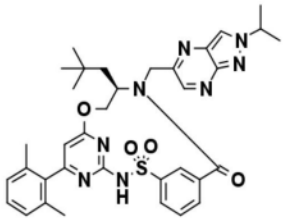
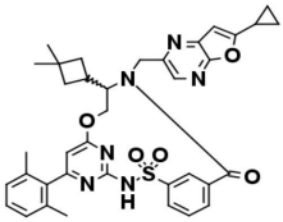
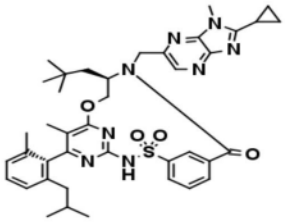
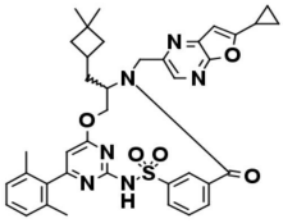
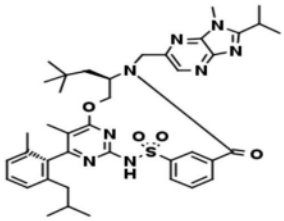
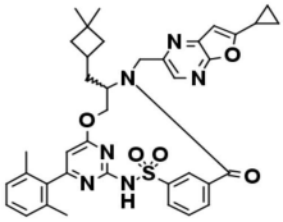
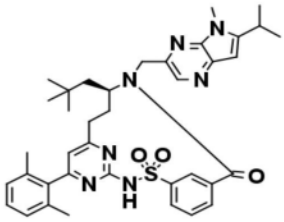
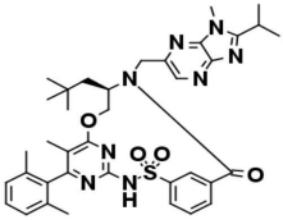
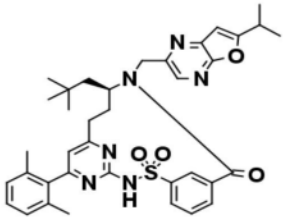
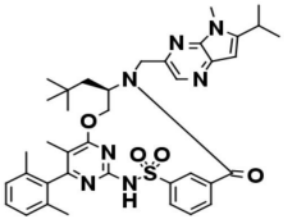
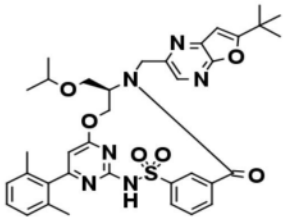
[0276]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
I-139		I-145	
I-140		I-146	
I-141		I-147	
I-142		I-148	
I-143		I-149	
I-144		I-150	

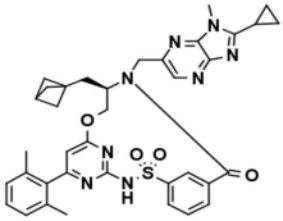
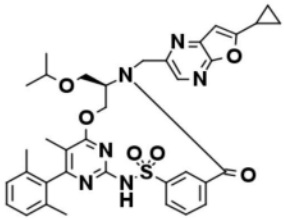
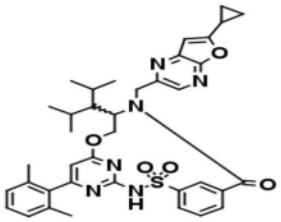
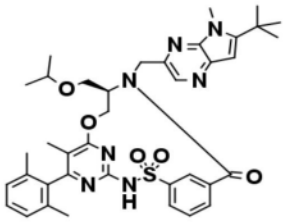
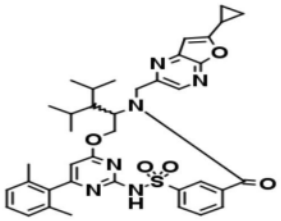
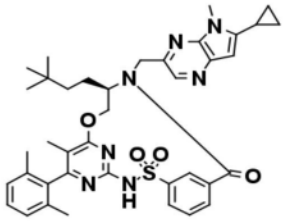
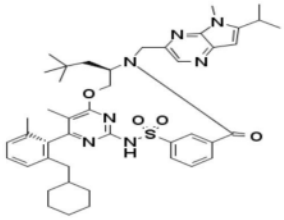
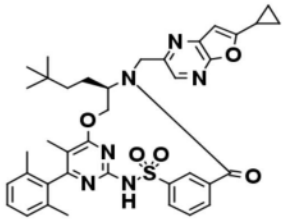
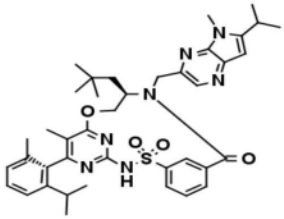
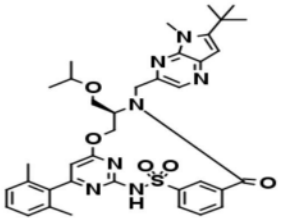
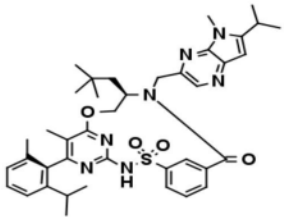
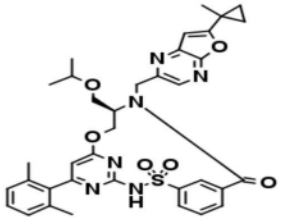
[0277]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
I-151		I-157	
I-152		I-158	
I-153		I-159	
I-154		I-160	
I-155		I-161	
I-156		I-162	

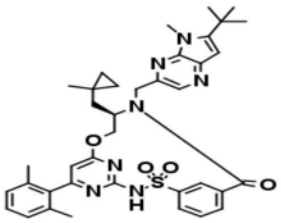
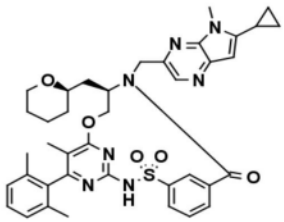
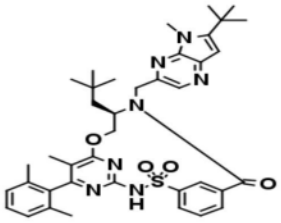
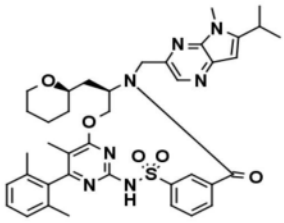
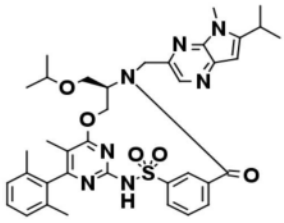
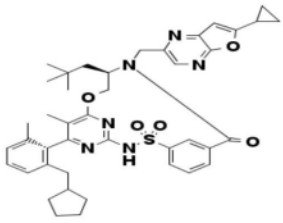
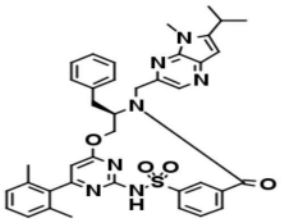
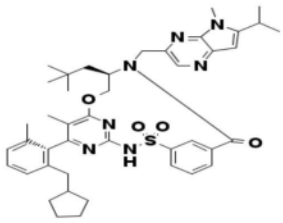
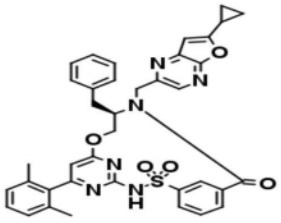
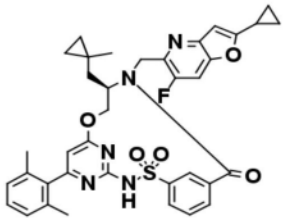
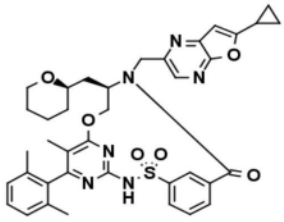
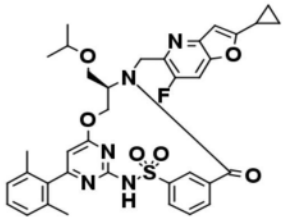
[0278]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
I-163		I-169	
I-164		I-170	
I-165		I-171	
I-166		I-172	
I-167		I-173	
I-168		I-174	

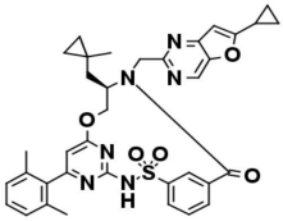
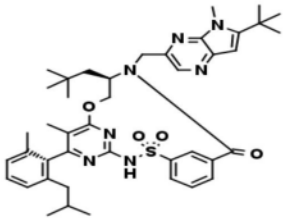
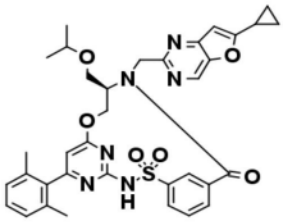
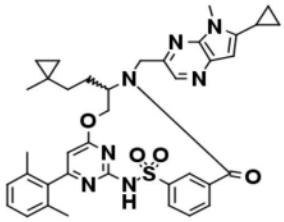
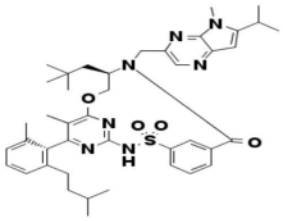
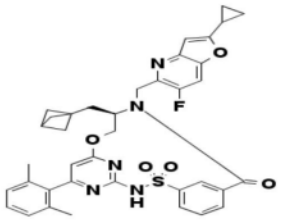
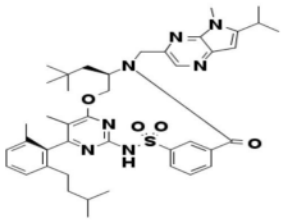
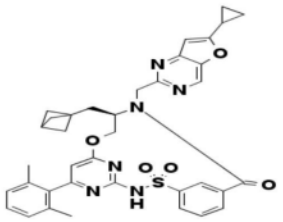
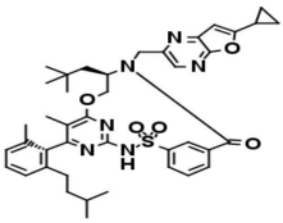
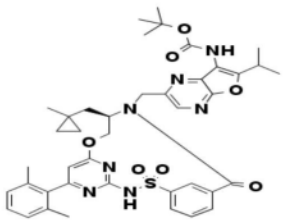
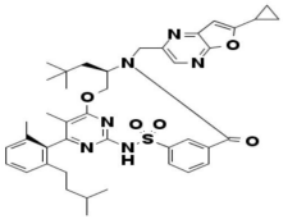
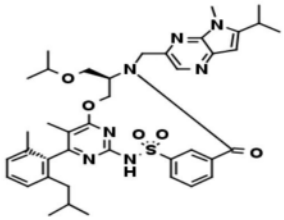
[0279]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
I-175		I-181	
I-176		I-182	
I-177		I-183	
I-178		I-184	
I-179		I-185	
I-180		I-186	

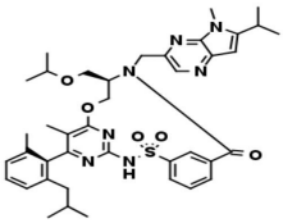
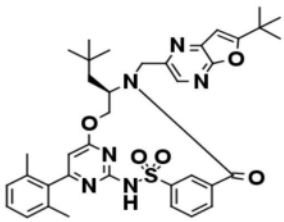
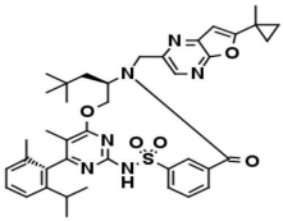
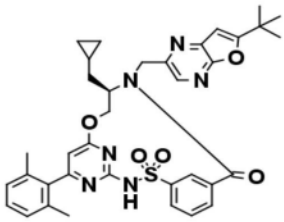
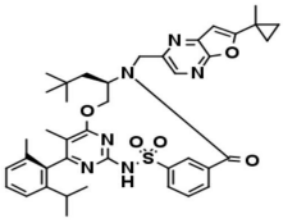
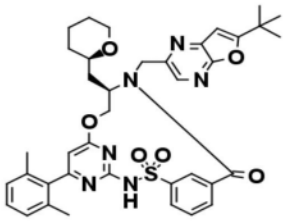
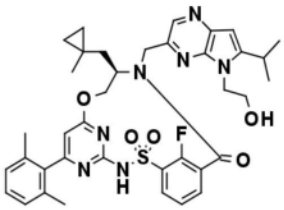
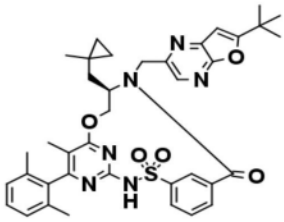
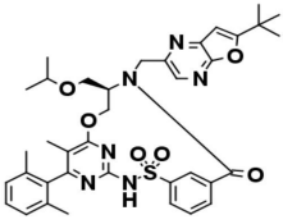
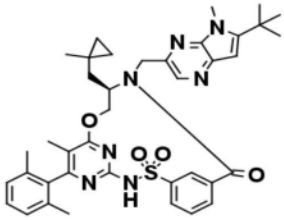
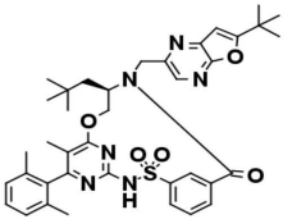
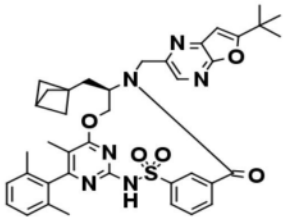
[0280]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
I-187		I-193	
I-188		I-194	
I-189		I-195	
I-190		I-196	
I-191		I-197	
I-192		I-198	

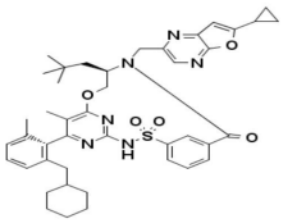
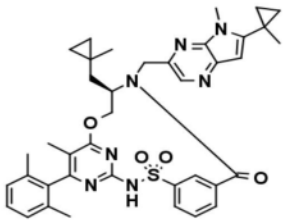
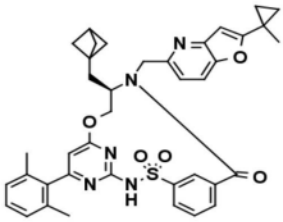
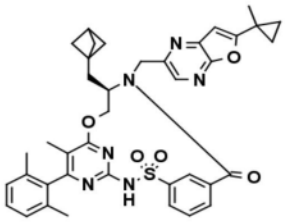
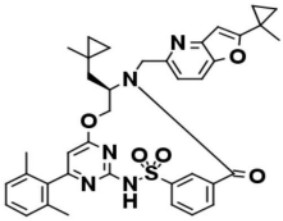
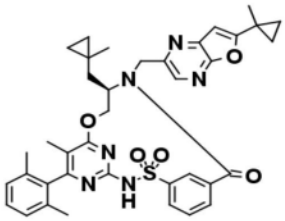
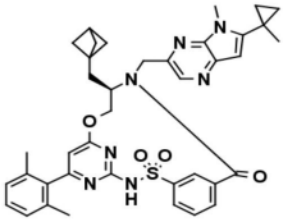
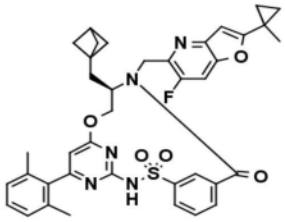
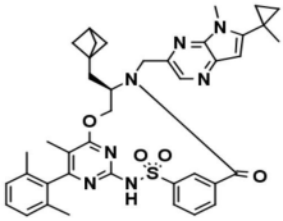
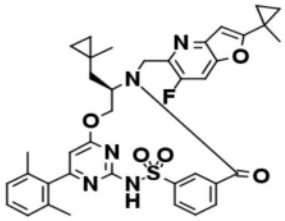
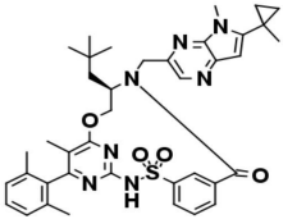
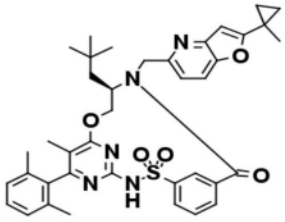
[0281]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
I-199		I-206	
I-200		I-207	
I-202		I-208	
I-203		I-209	
I-204		I-210	
I-205		I-211	

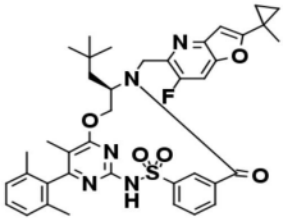
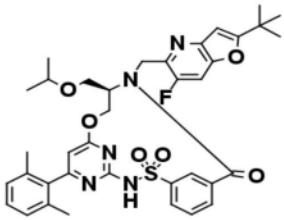
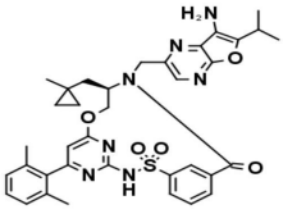
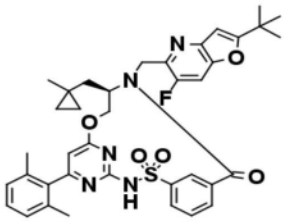
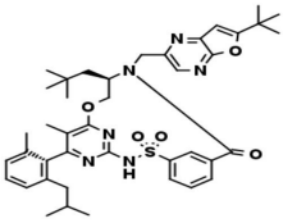
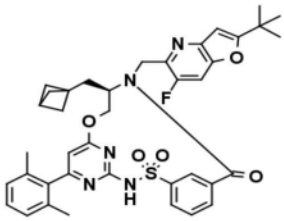
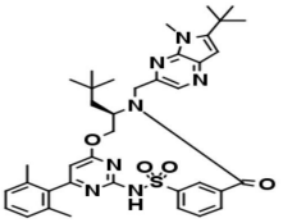
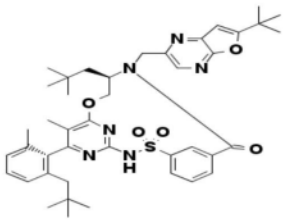
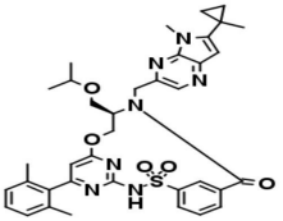
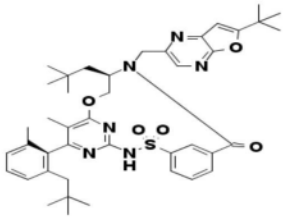
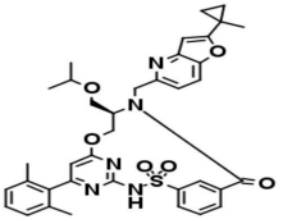
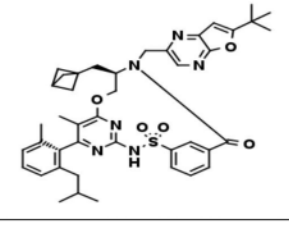
[0282]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
I-212		I-218	
I-213		I-219	
I-214		I-220	
I-215		I-221	
I-216		I-222	
I-217		I-223	

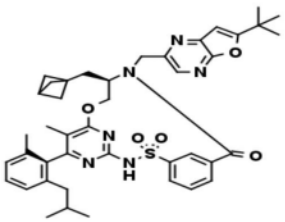
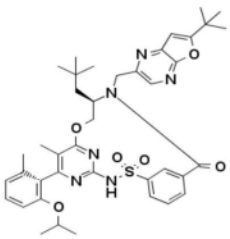
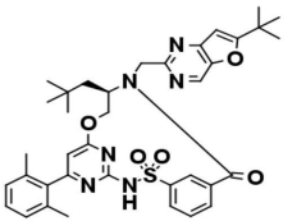
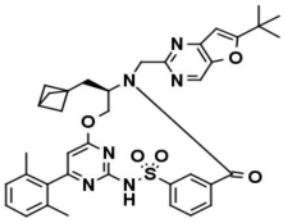
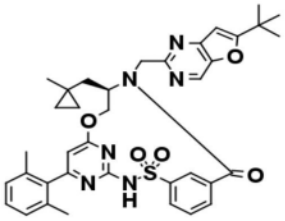
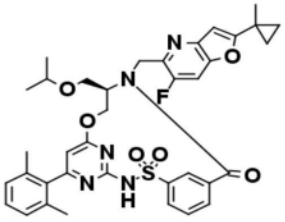
[0283]

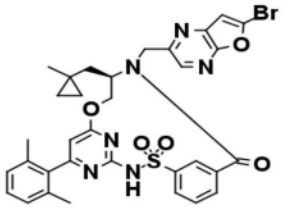
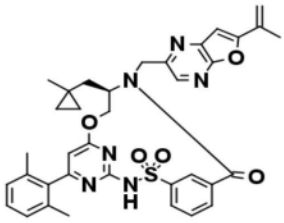
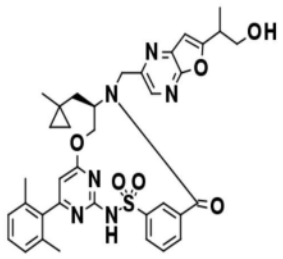
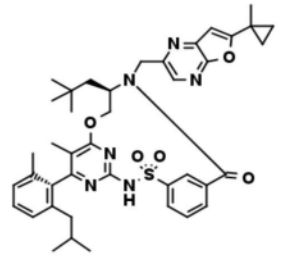
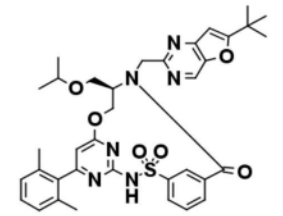
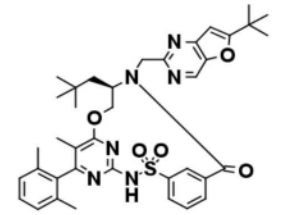
化合物编号	结构	化合物编号	结构
I-224		I-230	
I-225		I-231	
I-226		I-232	
I-227		I-233	
I-228		I-234	
I-229		I-235	

[0284]

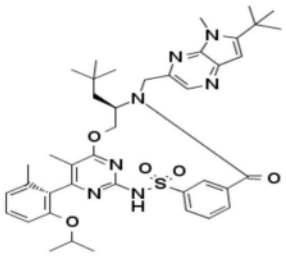
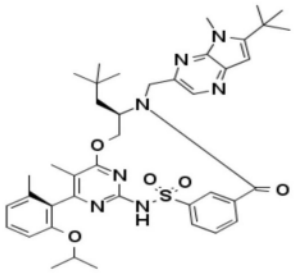
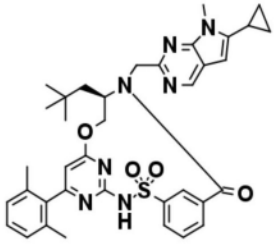
化合物编号	结构	化合物编号	结构
I-236		I-242	
I-237		I-243	
I-238		I-244	
I-239		I-245	
I-240		I-246	
I-241		I-247	

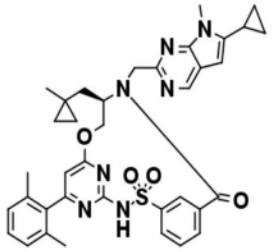
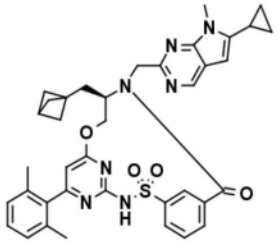
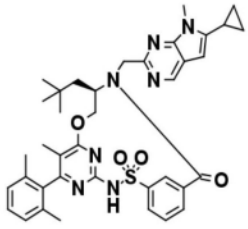
[0285]

化合物编号	结构
I-248	
I-249	
I-250	
I-251	
I-252	
I-253	

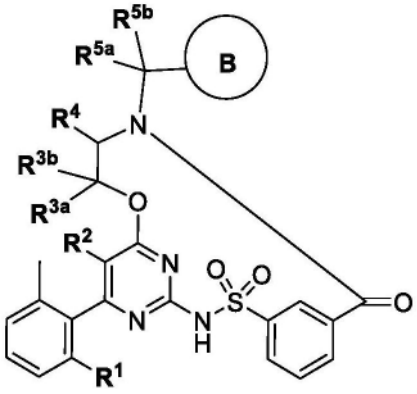
化合物编号	结构
I-254	
I-255	
I-256	
I-257	
I-258	
I-259	

[0286]

化合物编号	结构
I-260	
I-261	
I-262	

化合物编号	结构
I-263	
I-264	
I-265	

[0287] 在一些实施例中,本公开提供了式II的化合物:

[0288] 

式 II

[0289] 或其互变异构体、或所述化合物或互变异构体的氘化衍生物、或前述任一者的药学上可接受的盐,其中:

[0290] 环B是6元杂芳基,其任选地被1至2个独立地选自以下的基团取代:

[0291] ◆卤素

[0292] ◆4至10元杂环基(其可以任选地被1至3个独立地选自卤素、氧代、C_1-C_4烷基的基团取代)

[0293] ◆$N(R^x)_2$,其中R^x独立地选自氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基(其可以任选地被选自卤素、C_1-C_4卤代烷基和C_1-C_4烷基的基团取代)

[0294] ◆C_1-C_4烷基(任选地被C_3-C_6环烷基(其可以进一步任选地被选自卤素、-OH的基团

取代))取代

[0295] R^1选自:C_3-C_6环烷基、C_1-C_6烷氧基和C_1-C_6烷基(其可以任选地被选自C_4-C_6环烷基、C_4-C_6芳基、4至6元杂环基和4至6元杂芳基的基团取代);

[0296] R^2选自:氢、卤素、C_1-C_8烷基、卤代烷基和C_1-C_8烷氧基;

[0297] R^{3a}和R^{3b}独立地选自氢、卤素、C_1-C_8烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)、C_1-C_8烷氧基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代),或者可以一起形成C_3-C_7环烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代);

[0298] R^4选自:

[0299] ◆C_3-C_6环烷基,其可以任选地被1至3个独立地选自卤素、C_1-C_8卤代烷基和C_1-C_8烷基的基团取代;和

[0300] ◆C_1-C_9烷基,其可以任选地被1至2个独立地选自以下的基团取代:

[0301] ●C_3-C_8环烷基(其可以任选地被1至2个选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、卤素和C_1-C_8卤代烷基的基团取代);

[0302] ●C_1-C_8卤代烷基;

[0303] ●苯基(其可以任选地被选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、卤素和C_1-C_8卤代烷基的基团取代);

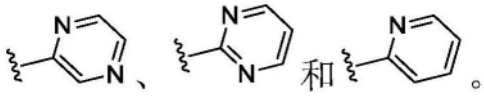
[0304] ●C_1-C_8烷氧基(其可以任选地被选自C_3-C_6环烷基和卤素的基团取代);

[0305] ●4至6元杂环基(其可以任选地被1至2个独立地选自卤素、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷基和C_1-C_8烷氧基的基团取代);和

[0306] ●硅(其可以任选地被1至3个独立地选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基和C_1-C_8卤代烷基的基团取代);

[0307] R^{5a}和R^{5b}独立地选自氢、卤素、C_1-C_8烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)、C_1-C_8烷氧基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代),或者可以一起形成C_3-C_7环烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)。

[0308] 在一些实施例中,式II的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐中的环B是杂芳基,其选自:

[0309] 

[0310] 其中环B任选地被1至2个独立地选自以下的基团取代:

[0311] ◆卤素

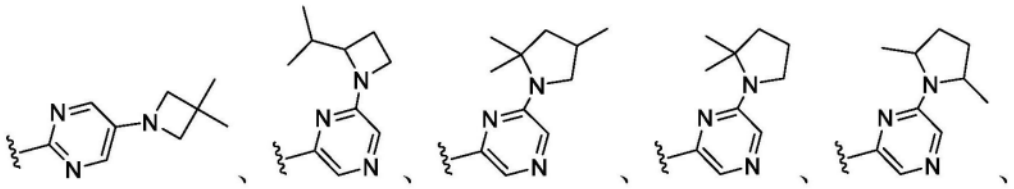
[0312] ◆4至10元杂环基(其可以任选地被1至3个独立地选自卤素、氧代、C_1-C_4烷基的基团取代)

[0313] ◆$N(R^x)_2$,其中R^x选自氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基(其可以任选地被选自卤素、C_1-C_4卤代烷基和C_1-C_4烷基的基团取代)

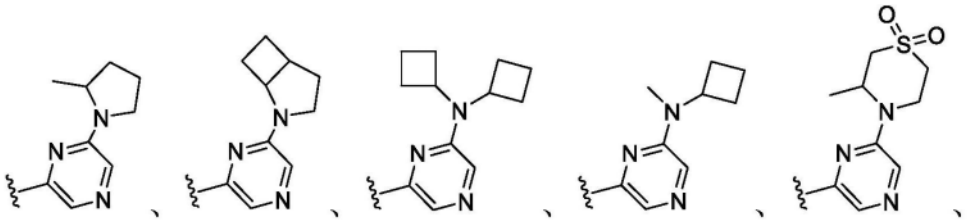
[0314] ◆C_1-C_4烷基(任选地被C_3-C_6环烷基(其可以进一步任选地被选自卤素、OH的基团

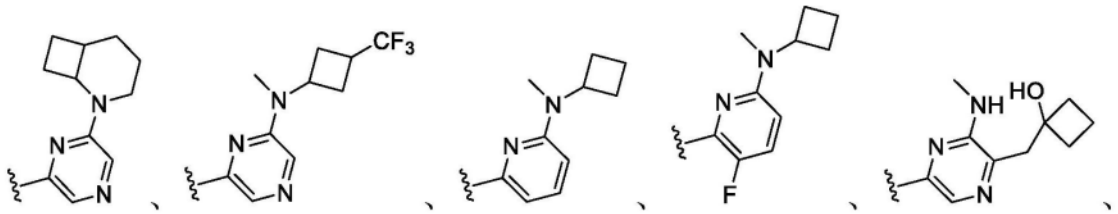
取代)取代)。

[0315] 在一些实施例中,式II的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐中的环B选自:

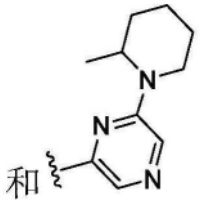


[0316]





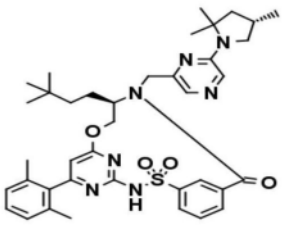
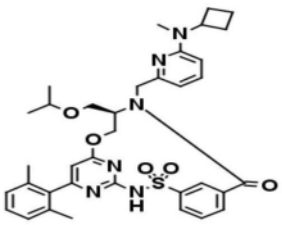
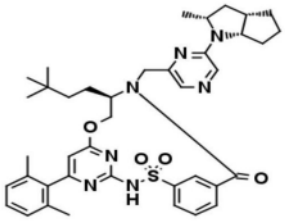
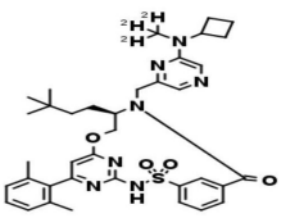
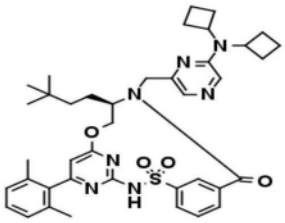
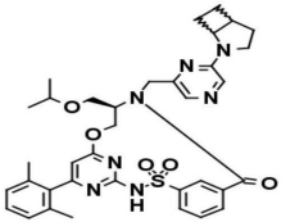
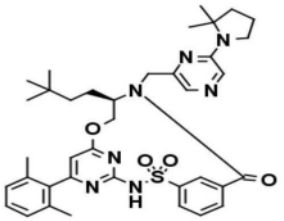
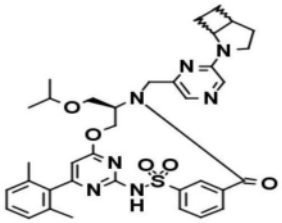
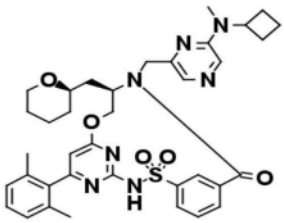
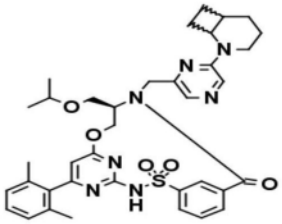
[0317]



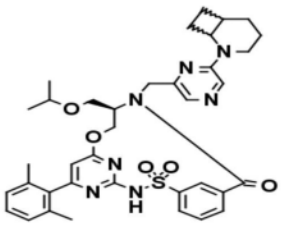
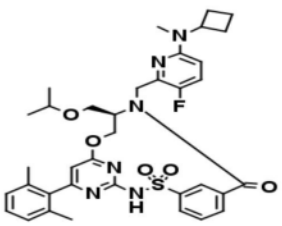
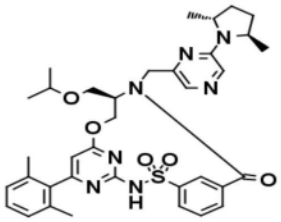
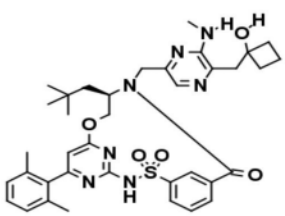
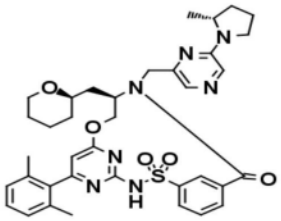
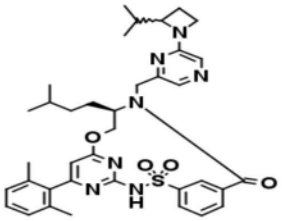
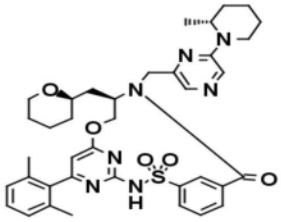
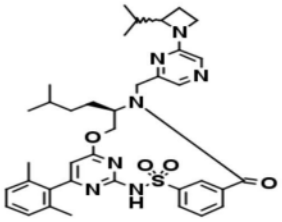
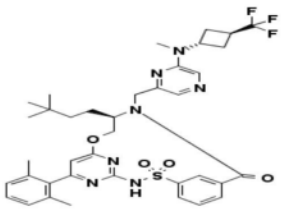
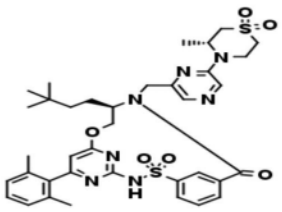
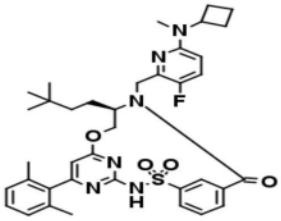
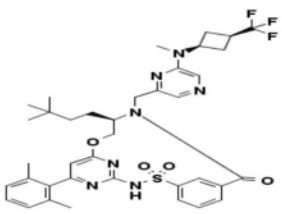
和。

[0318] 在一些实施例中,式II的化合物选自化合物II-1至II-38、其互变异构体、所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

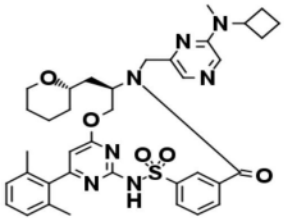
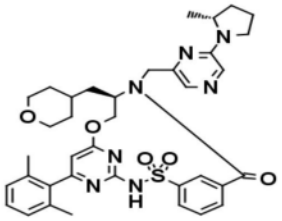
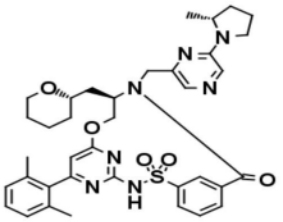
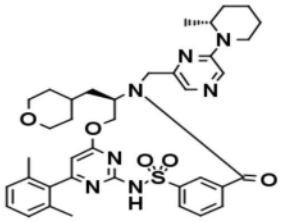
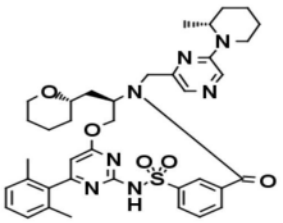
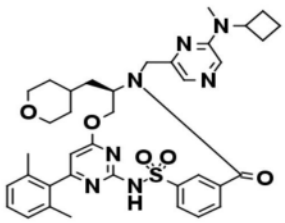
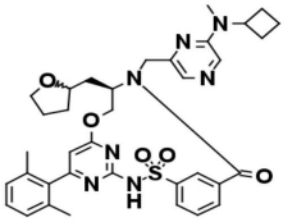
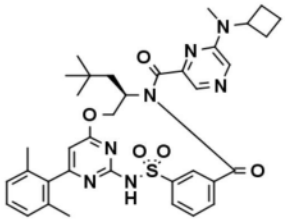
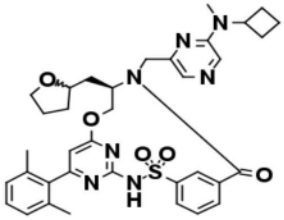
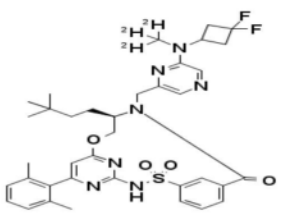
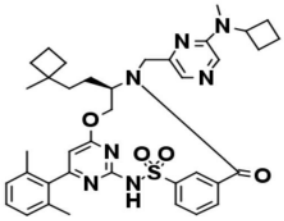
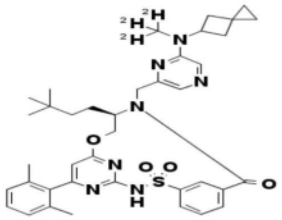
[0319]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
II-1		II-6	
II-2		II-7	
II-3		II-8	
II-4		II-9	
II-5		II-10	

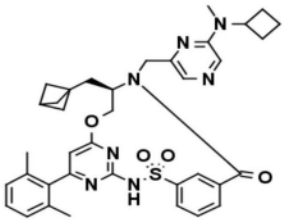
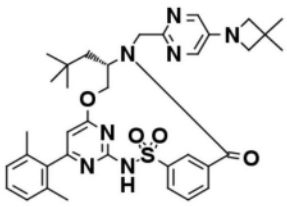
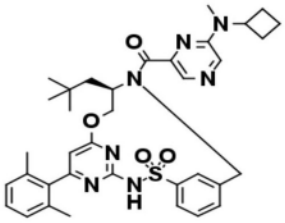
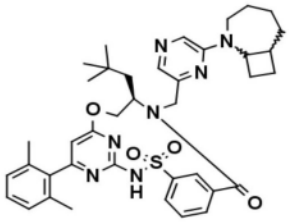
[0320]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
II-11		II-17	
II-12		II-18	
II-13		II-19	
II-14		II-20	
II-15		II-21	
II-16		II-22	

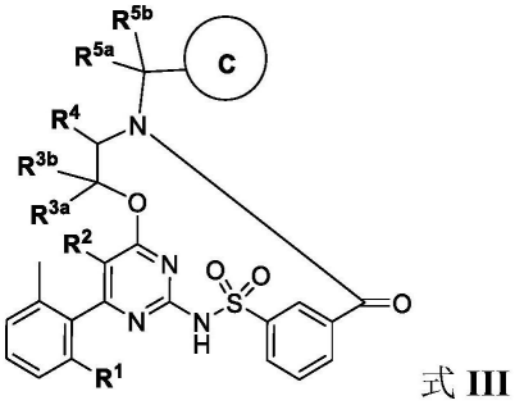
[0321]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
II-23		II-29	
II-24		II-30	
II-25		II-31	
II-26		II-32	
II-27		II-33	
II-28		II-34	

[0322]

化合物编号	结构	化合物编号	结构
II-35		II-37	
II-36		II-38	

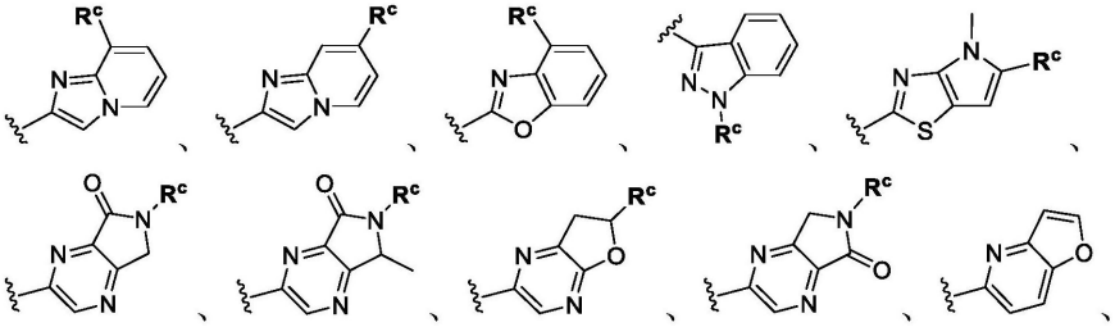
[0323] 在一些实施例中,本公开提供了式III的化合物:

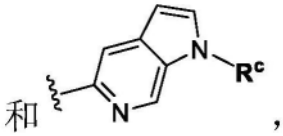
[0324] 

式 III

[0325] 或其互变异构体、或所述化合物或互变异构体的氘化衍生物、或前述任一者的药学上可接受的盐,其中:

[0326] 环C选自:

[0327] 

[0328]  和 ,其中

[0329] 每个R^c独立地选自氢、卤素、氰基、氨基、C_1-C_4烷基(其可以任选地被选自-OH、卤素和氧代的基团取代)和C_3-C_6烯基;

[0330] R^1选自:C_3-C_6环烷基、C_1-C_6烷氧基和C_1-C_6烷基(其可以任选地被选自C_4-C_6环烷基、C_4-C_6芳基、4至6元杂环基和4至6元杂芳基的基团取代);

[0331] R^2选自:氢、卤素、C_1-C_8烷基、卤代烷基和C_1-C_8烷氧基;

[0332] R^{3a}和R^{3b}独立地选自氢、卤素、C_1-C_8烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)、C_1-C_8烷氧基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代),或者可以一起形成C_3-C_7环烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代);

[0333] R^4选自:

[0334] ◆C_3-C_6环烷基,其可以任选地被1至3个独立地选自卤素、C_1-C_8卤代烷基和C_1-C_8烷基的基团取代;和

[0335] ◆C_1-C_9烷基,其可以任选地被1至2个独立地选自以下的基团取代:

[0336] ●C_3-C_8环烷基(其可以任选地被1至2个选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、卤素和C_1-C_8卤代烷基的基团取代);

[0337] ●C_1-C_8卤代烷基;

[0338] ●苯基(其可以任选地被选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、卤素和C_1-C_8卤代烷基的基团取代);

[0339] ●C_1-C_8烷氧基(其可以任选地被选自C_3-C_6环烷基和卤素的基团取代);

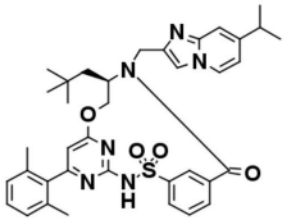
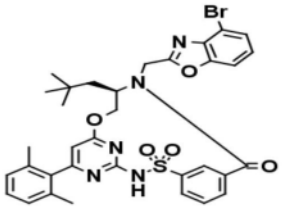
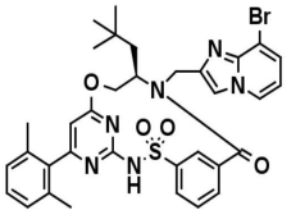
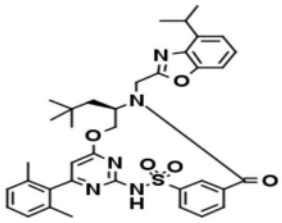
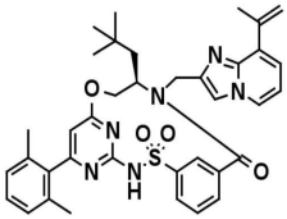
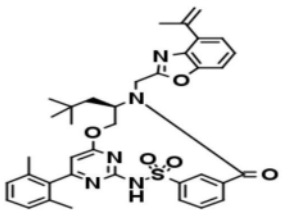
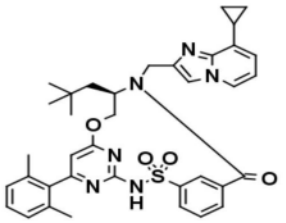
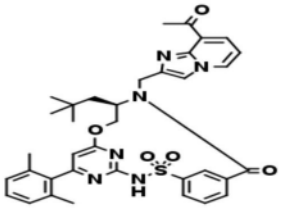
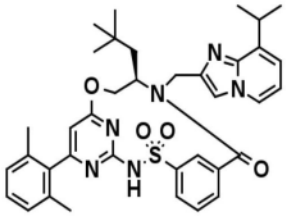
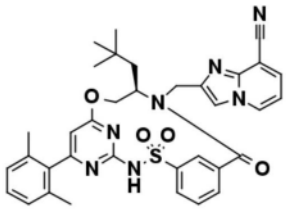
[0340] ●4至6元杂环基(其可以任选地被1至2个独立地选自卤素、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷基和C_1-C_8烷氧基的基团取代);和

[0341] ●硅(其可以任选地被1至3个独立地选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基和C_1-C_8卤代烷基的基团取代);

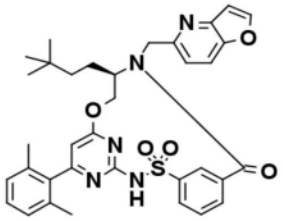
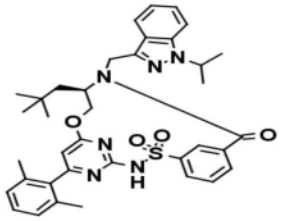
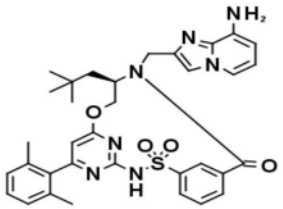
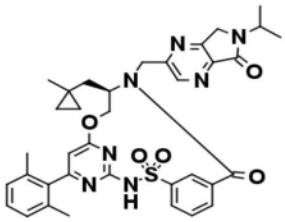
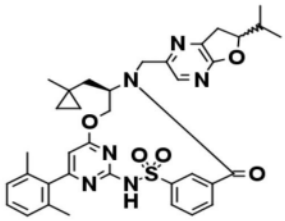
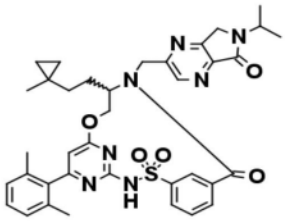
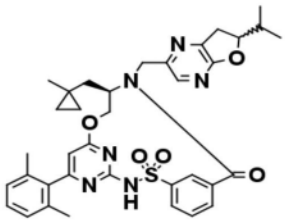
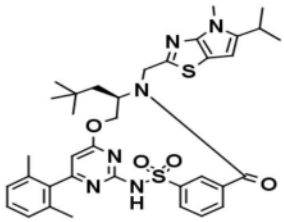
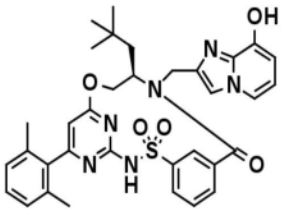
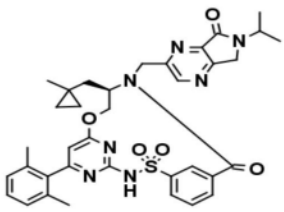
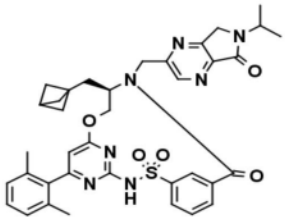
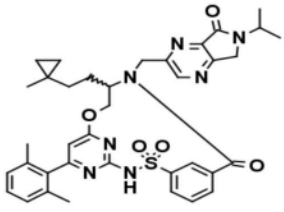
[0342] R^{5a}和R^{5b}独立地选自氢、卤素、C_1-C_8烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)、C_1-C_8烷氧基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代),或者可以一起形成C_3-C_7环烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代);

[0343] 在一些实施例中,式III化合物选自化合物III-1至III-25、其互变异构体、所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

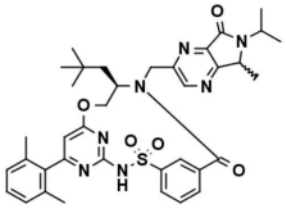
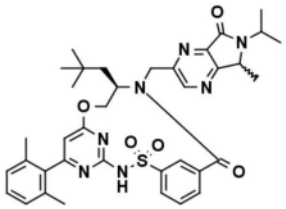
[0344]

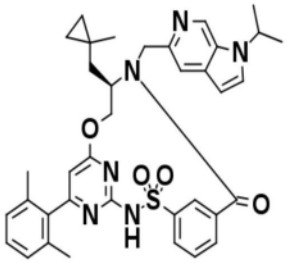
化合物编号	结构	化合物编号	结构
III-1		III-6	
III-2		III-7	
III-3		III-8	
III-4		III-9	
III-5		III-10	

[0345]

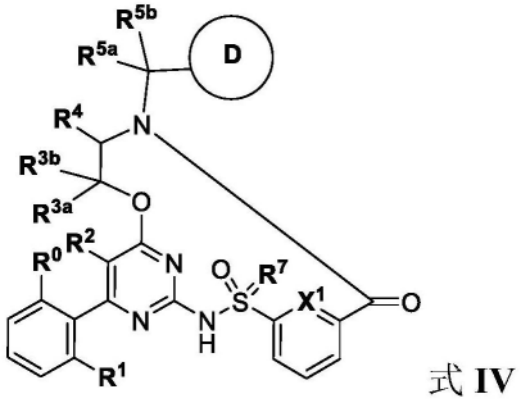
化合物编号	结构	化合物编号	结构
III-11		III-17	
III-12		III-18	
III-13		III-19	
III-14		III-20	
III-15		III-21	
III-16		III-22	

[0346]

化合物编号	结构
III-23	
III-24	

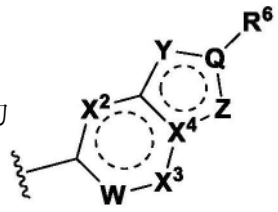
化合物编号	结构
III-25	

[0347] 在一些实施例中,本公开提供了式IV的化合物:

[0348] 

式 IV

[0349] 其互变异构体、或所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐,其中:

[0350] 环D为  ;

[0351] Q选自-C-和-N-;

[0352] W选自-CH-、-C(F)-、-C(CF_3)-和-N-;

[0353] X^1、X^2和X^3各自独立地选自-CH-和-N-;

[0354] X^4选自C和N;

[0355] Y选自-N-、-N(R^y)-、-C(R^y)-和-O-,其中

[0356] R^y选自氢、卤素、C_1-C_8卤代烷基、氰基、-NH_2、C_3-C_6环烷基、C_1-C_8烷基(其可以任选地被选自-OH和C_1-C_8烷氧基的基团取代)、-NHC(O)OC_1-C_8烷基(其可以任选地被选自-OH和卤素的基团取代);

[0357] Z选自-CR^z-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-N-和-NR^z,其中

[0358] R^z选自氢、卤素和C_1-C_8烷基(其可以任选地被C_1-C_8烷氧基取代);

[0359] R^0选自C_1-C_2烷基;

[0360] R^1选自:C_3-C_6环烷基、C_1-C_8烷氧基和C_1-C_8烷基(其可以任选地被选自C_1-C_8烷氧基、C_4-C_6环烷基、C_5-C_6芳基、4至6元杂环基和4至6元杂芳基的基团取代);

[0361] R^2选自:氢、卤素、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基和C_1-C_8烷氧基;

[0362] R^{3a}和R^{3b}独立地选自氢、卤素、C_1-C_8烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)、C_1-C_8烷氧基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代),或者可以一起形成选自氧代和C_3-C_7环烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)的基团;

[0363] R^4选自:

[0364] ◆C_3-C_8环烷基,其可以任选地被1至3个独立地选自卤素、C_1-C_8卤代烷基和C_1-C_8烷基的基团取代;和

[0365] ◆C_1-C_9烷基,其可以任选地被1至2个独立地选自以下的基团取代:

[0366] ●-OH

[0367] ●C_3-C_8环烷基(其可以任选地被1至2个选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、卤素和C_1-C_8卤代烷基的基团取代);

[0368] ●C_1-C_8卤代烷基;

[0369] ●-OC_3-C_7环烷基(其可以任选地被1至2个选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、卤素和C_1-C_8卤代烷基的基团取代);

[0370] ●苯基(其可以任选地被选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、卤素和C_1-C_8卤代烷基的基团取代);

[0371] ●C_1-C_8烷氧基(其可以任选地被选自C_3-C_6环烷基和苯基的基团取代;或者其可以任选地被1至3个卤素原子取代);

[0372] ●4至6元杂环基(其可以任选地被1至2个独立地选自卤素、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷基和C_1-C_8烷氧基的基团取代);和

[0373] ●硅(其可以任选地被1至3个独立地选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基和C_1-C_8卤代烷基的基团取代);

[0374] R^{5a}和R^{5b}独立地选自氢、卤素、C_1-C_8烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)、C_1-C_8烷氧基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代),或者可以一起形成选自氧代和C_3-C_7环烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)的基团;

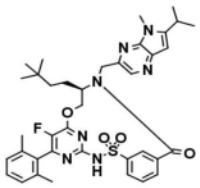
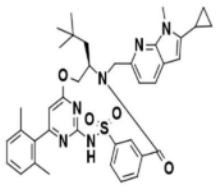
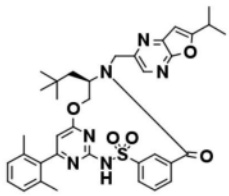
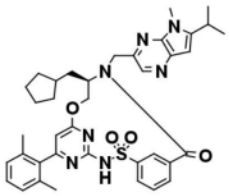
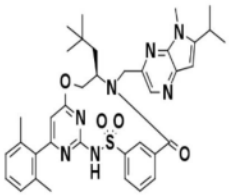
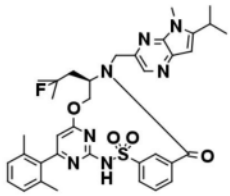
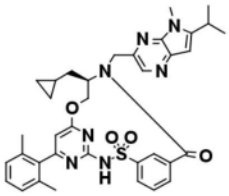
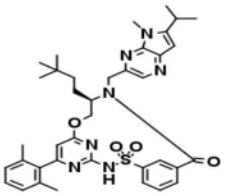
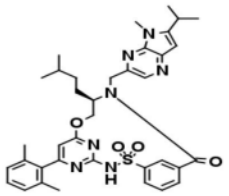
[0375] R^6选自氢、氰基、卤素、4至6元杂环基、5至6元杂芳基(其可以任选地被1至2个选自C_1-C_8烷基的基团取代)、C_3-C_8环烷基(其可以任选地被选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基和卤素的基团取代)、苯基和C_1-C_8烷基(其可以任选地被1至2个独立地选自C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8卤代烷基、卤素、氧代、-OH、-NH_2和-SO_2CH_3的基团取代);并且

[0376] R^7选自O和NR,其中

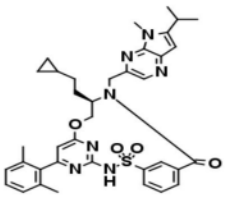
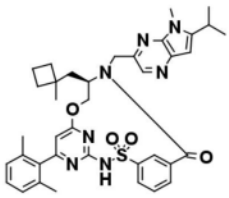
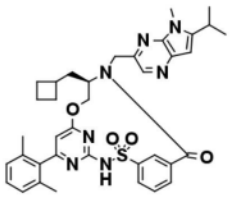
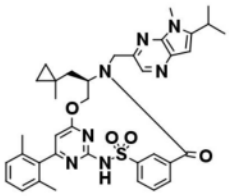
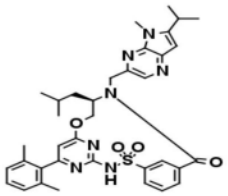
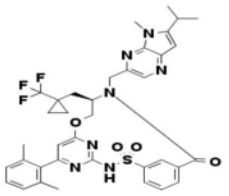
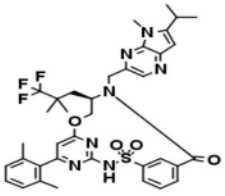
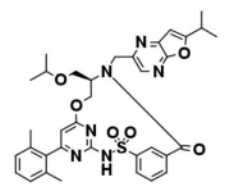
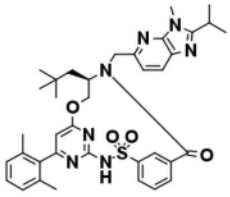
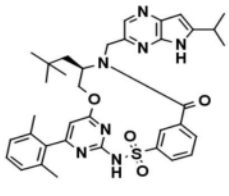
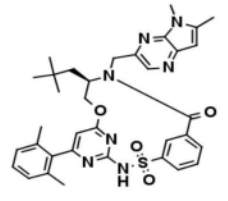
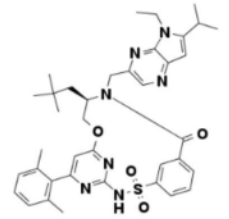
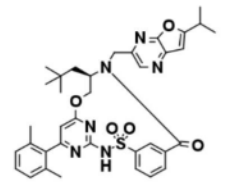
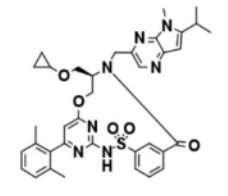
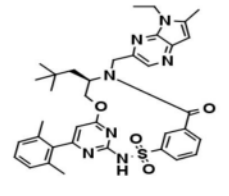
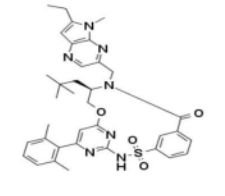
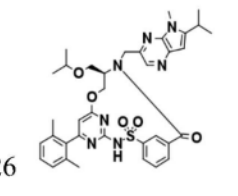
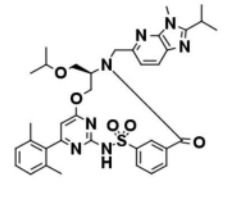
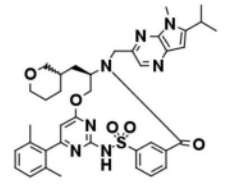
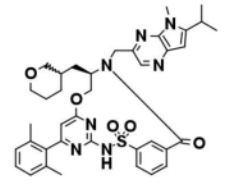
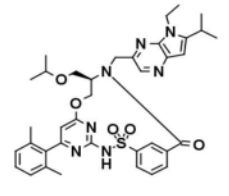
[0377] R选自氢和C_1-C_8烷基;

[0378] 条件是式IV的化合物不选自:

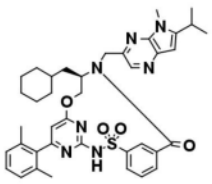
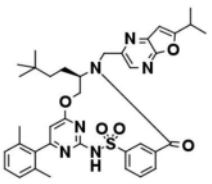
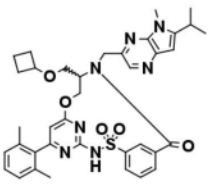
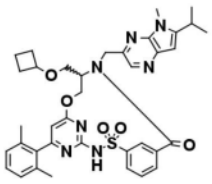
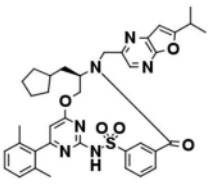
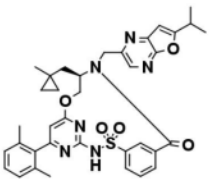
[0379]

P1 	P2 	P3 
P4 	P5 	P6 
P7 	P8 	P9 

[0380]

P10 	P11 	P12 
P13 	P14 	P15 
P16 	P17 	P18 
P19 	P20 	P21 
P22 	P23 	P24 
P25 	P26 	P27 
P28 	P29 	P30 

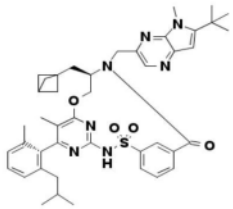
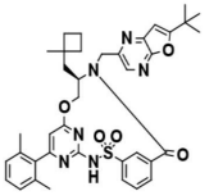
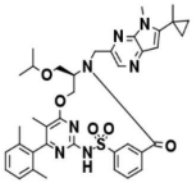
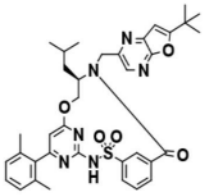
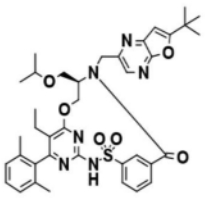
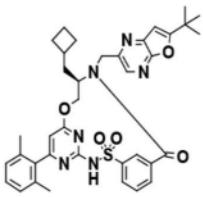
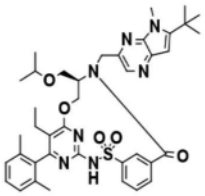
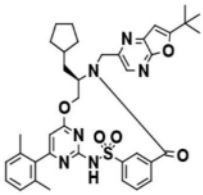
[0381]

P31 	P32 	P33 
P34 	P35 	P36 

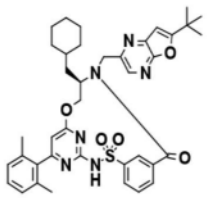
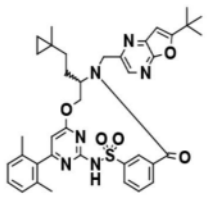
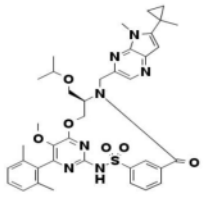
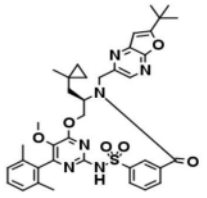
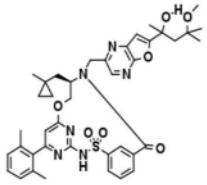
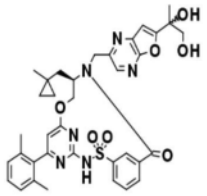
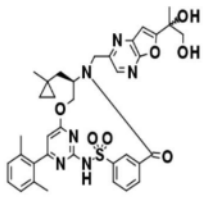
[0382] 以及其互变异构体、氘化衍生物和药学上可接受的盐。

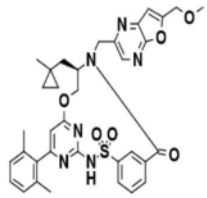
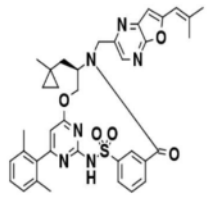
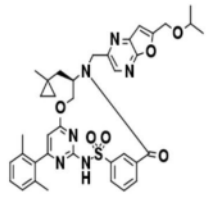
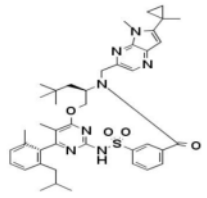
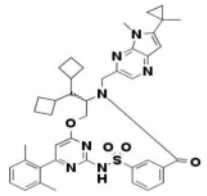
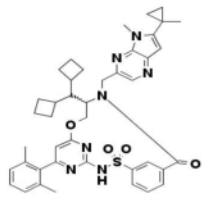
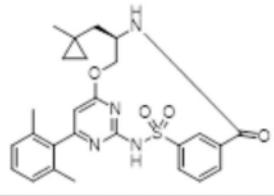
[0383] 在一些实施例中,式IV的化合物选自化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

[0384]

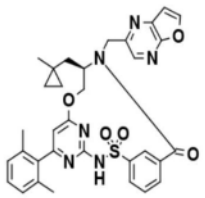
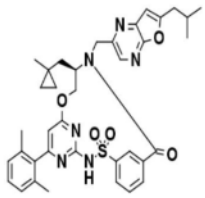
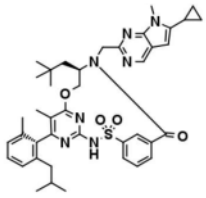
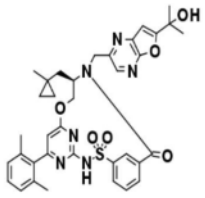
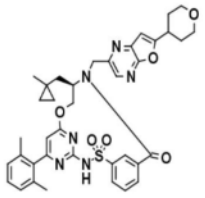
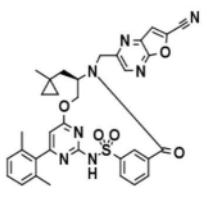
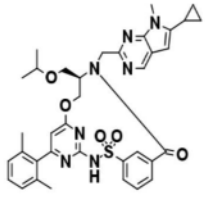
化合物编号	结构	化合物编号	结构
IV-1		IV-5	
IV-2		IV-6	
IV-3		IV-7	
IV-4		IV-8	

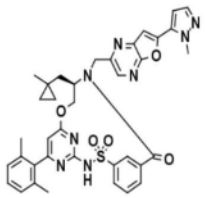
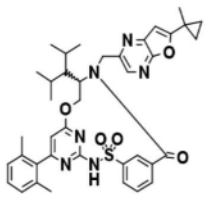
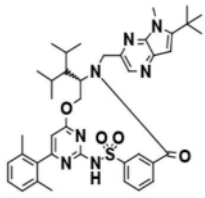
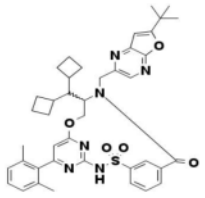
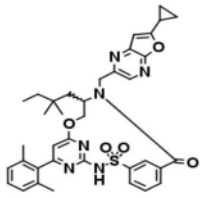
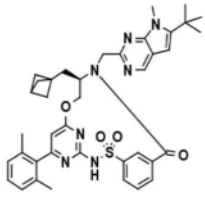
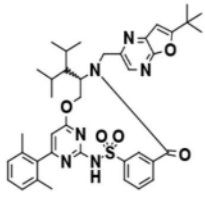
[0385]

化合物编号	结构
IV-9	
IV-10	
IV-11	
IV-12	
IV-13	
IV-14	
IV-15	

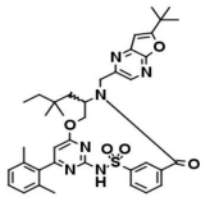
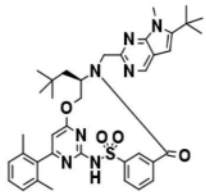
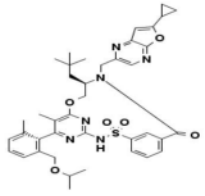
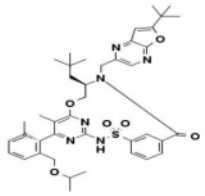
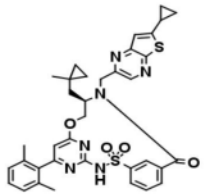
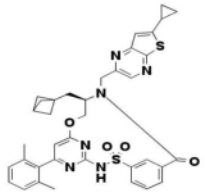
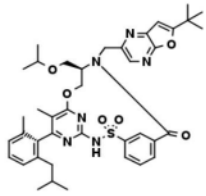
化合物编号	结构
IV-16	
IV-17	
IV-18	
IV-19	
IV-20	
IV-21	
IV-22	

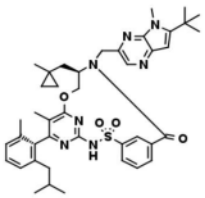
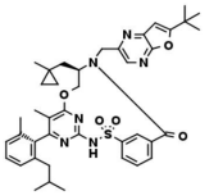
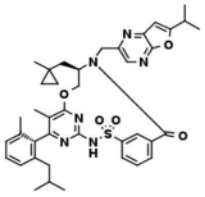
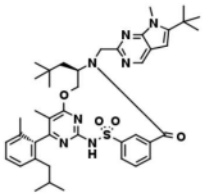
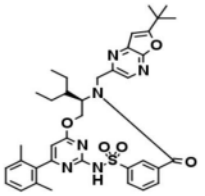
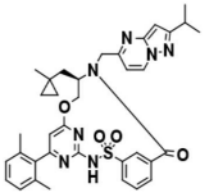
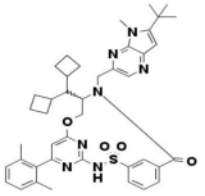
[0386]

化合物编号	结构
IV-23	
IV-24	
IV-25	
IV-26	
IV-27	
IV-28	
IV-29	

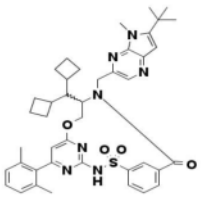
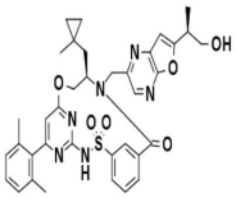
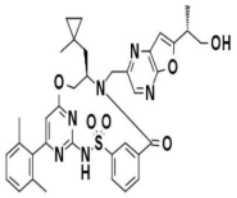
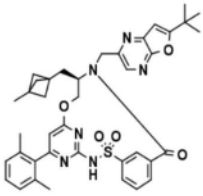
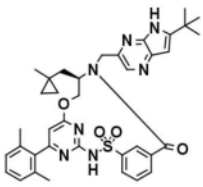
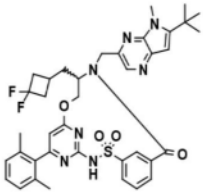
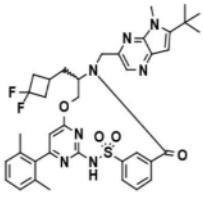
化合物编号	结构
IV-30	
IV-31	
IV-32	
IV-33	
IV-34	
IV-35	
IV-36	

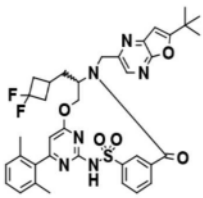
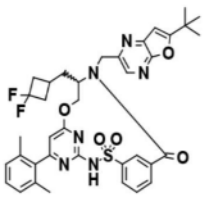
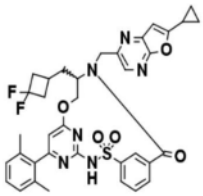
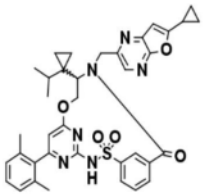
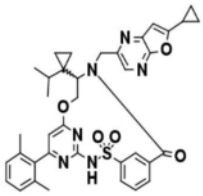
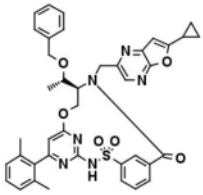
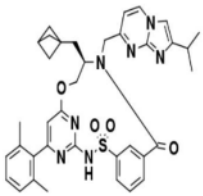
[0387]

化合物编号	结构
IV-37	
IV-38	
IV-39	
IV-40	
IV-41	
IV-42	
IV-43	

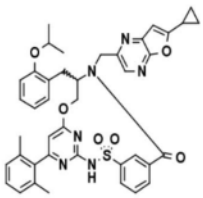
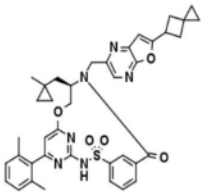
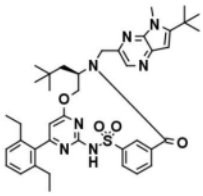
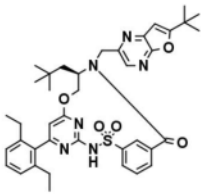
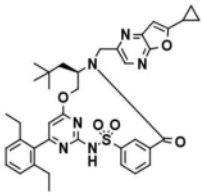
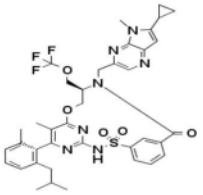
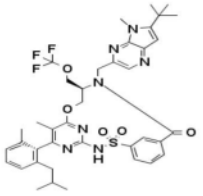
化合物编号	结构
IV-44	
IV-45	
IV-46	
IV-47	
IV-48	
IV-49	
IV-50	

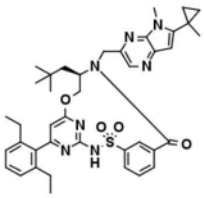
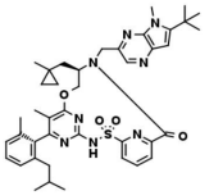
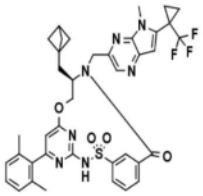
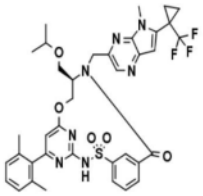
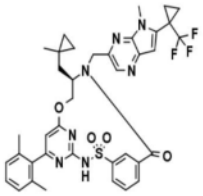
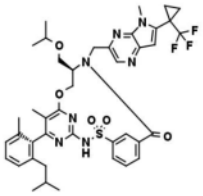
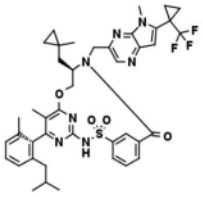
[0388]

化合物编号	结构
IV-50	
IV-51	
IV-52	
IV-53	
IV-54	
IV-55	
IV-56	

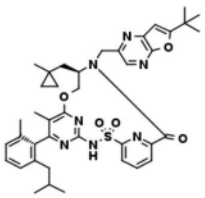
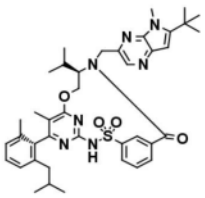
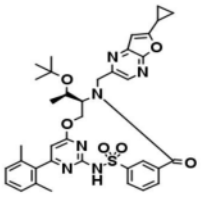
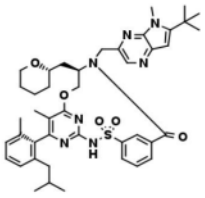
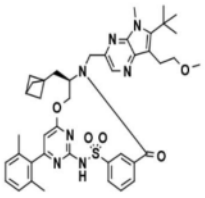
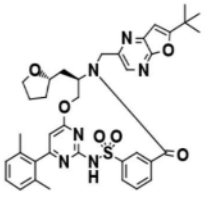
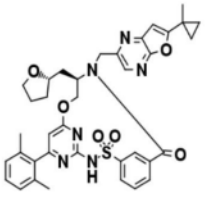
化合物编号	结构
IV-57	
IV-58	
IV-59	
IV-60	
IV-61	
IV-62	
IV-63	

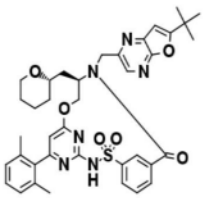
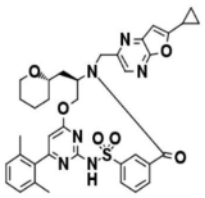
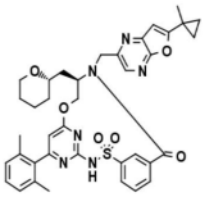
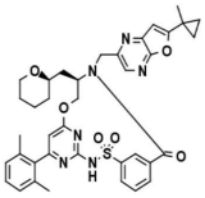
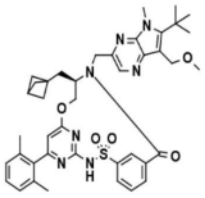
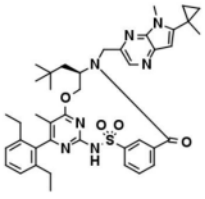
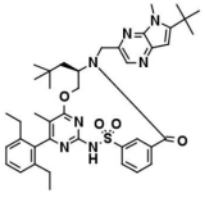
[0389]

化合物编号	结构
IV-64	
IV-65	
IV-66	
IV-67	
IV-68	
IV-69	
IV-70	

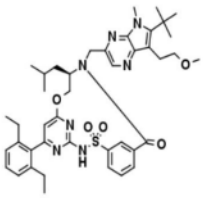
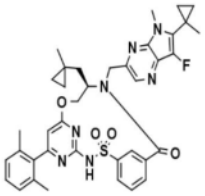
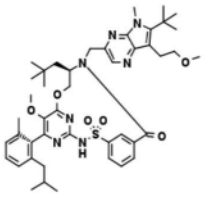
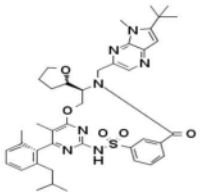
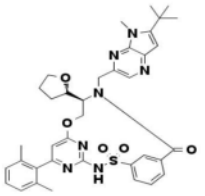
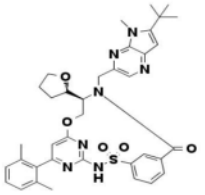
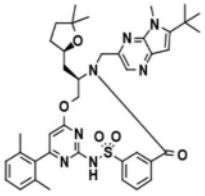
化合物编号	结构
IV-71	
IV-72	
IV-73	
IV-74	
IV-75	
IV-76	
IV-77	

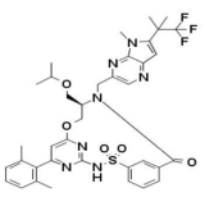
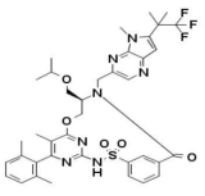
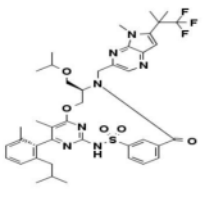
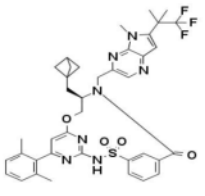
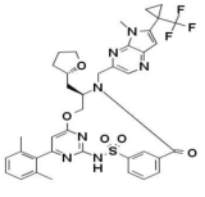
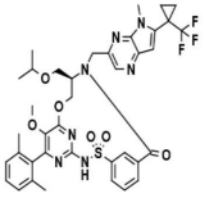
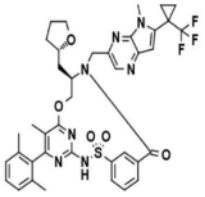
[0390]

化合物编号	结构
IV-78	
IV-79	
IV-80	
IV-81	
IV-82	
IV-83	
IV-84	

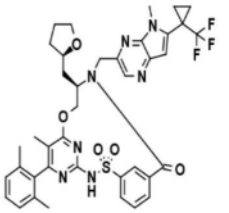
化合物编号	结构
IV-85	
IV-86	
IV-87	
IV-88	
IV-89	
IV-90	
IV-91	

[0391]

化合物编号	结构
IV-92	
IV-93	
IV-94	
IV-95	
IV-96	
IV-97	
IV-98	

化合物编号	结构
IV-99	
IV-100	
IV-101	
IV-102	
IV-103	
IV-104	
IV-105	

[0392]

化合物编号	结构
IV-106	

。

[0393] 治疗方法

[0394] 本文公开的任何新颖化合物(例如选自以下的化合物:式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV中任一者的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物,以及前述任一者的药学上可接受的盐)可以充当CFTR调节剂,即,它调节体内的CFTR活性。编码CFTR的基因中发生突变的个体可以受益于接受CFTR调节剂。CFTR突变可能影响CFTR量,即细胞表面处CFTR通道的数量,或者其可能影响CFTR功能,即每个通道打开和转运离子的功能性能力。影响CFTR量的突变包含导致合成缺陷(I类缺陷)的突变、导致加工和运输缺陷(II类缺陷)的突变、导致CFTR合成减少(V类缺陷)的突变以及降低CFTR的表面稳定性(VI类缺陷)的突变。影响CFTR功能的突变包含导致门控缺陷(III类缺陷)的突变和导致转导缺陷(IV类缺陷)的突变。一些CFTR突变表现出多种类别的特征。CFTR基因中的某些突变导致囊性纤维化。

[0395] 因此,在一些实施例中,本公开提供了在患者中治疗囊性纤维化、减轻囊性纤维化的严重程度或症状性治疗囊性纤维化的方法,其包括向所述患者单独或与另一种活性成分(例如一种或多种CFTR调节剂)组合施用有效量的本文公开的任何新颖化合物,例如选自以下的化合物:式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV中任一者的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物,以及前述任一者的药学上可接受的盐。在一些实施例中,所述一种或多种CFTR调节剂选自依伐卡托、氘替卡托、鲁玛卡托和替扎卡托。在一些实施例中,患者具有F508del/最小功能(MF)基因型、F508del/F508del基因型(针对F508del突变为同型接合的)、F508del/门控基因型,或F508del/残余功能(RF)基因型。在一些实施例中,患者是杂合的并且具有一个F508del突变。在一些实施例中,患者针对N1303K突变是同型接合的。

[0396] 在一些实施例中,5mg至500mg的本文所公开的化合物、其互变异构体、所述化合物和互变异构体的氘生衍生物或前述任一项的药学上可接受的盐每日施用。

[0397] 在一些实施例中,所述患者具有CFTR基因中的至少一个F508del突变。在一些实施例中,基于体外数据,患者具有对本发明的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐作出应答的CFTR基因突变。在一些实施例中,患者是异型接合的,并且在选自表2的一个等位基因上具有F508del突变并且在另一个等位基因上具有突变:

[0398] 表2:CFTR突变

[0399]

MF 类别	突变				
无义突变	Q2X	L218X	Q525X	R792X	E1104X
	S4X	Q220X	G542X	E822X	W1145X
	W19X	Y275X	G550X	W882X	R1158X
	G27X	C276X	Q552X	W846X	R1162X
	Q39X	Q290X	R553X	Y849X	S1196X
	W57X	G330X	E585X	R851X	W1204X
	E60X	W401X	G673X	Q890X	L1254X
	R75X	Q414X	Q685X	S912X	S1255X
	L88X	S434X	R709X	Y913X	W1282X
	E92X	S466X	K710X	Q1042X	Q1313X
	Q98X	S489X	Q715X	W1089X	Q1330X
	Y122X	Q493X	L732X	Y1092X	E1371X
	E193X	W496X	R764X	W1098X	Q1382X
	W216X	C524X	R785X	R1102X	Q1411X
规范剪接突变	185+1G→T	711+5G→A	1717-8G→A	2622+1G→A	3121-1G→A
	296+1G→A	712-1G→T	1717-1G→A	2790-1G→C	3500-2A→G
	296+1G→T	1248+1G→A	1811+1G→C	3040G→C	3600+2insT
	405+1G→A	1249-1G→A	1811+1.6kbA→G	(G970R)	3850-1G→A
	405+3A→C	1341+1G→A	1811+1643G→T	3120G→A	4005+1G→A
	406-1G→A	1525-2A→G	1812-1G→A	3120+1G→A	4374+1G→T
	621+1G→T	1525-1G→A	1898+1G→A	3121-2A→G	
	711+1G→T		1898+1G→C		
小（≤3 个核苷酸）插入/缺失（ins/del）移码突	182delT	1078delT	1677delTA	2711delT	3737delA
	306insA	1119delA	1782delA	2732insA	3791delC
	306delTAGA	1138insG	1824delA	2869insG	3821delT
	365-366insT	1154insTC	1833delT	2896insAG	3876delA

[0400]

MF 类别	突变				
变	394delTT	1161delC	2043delG	2942insT	3878delG
	442delA	1213delT	2143delT	2957delT	3905insT
	444delA	1259insA	2183AA→G [a]	3007delG	4016insT
	457TAT→G	1288insTA	2184delA	3028delA	4021dupT
	541delC	1343delG	2184insA	3171delC	4022insT
	574delA	1471delA	2307insA	3171insC	4040delA
	663delT	1497delGG	2347delG	3271delGG	4279insA
	849delG	1548delG	2585delT	3349insT	4326delTC
	935delA	1609del CA	2594delGT	3659delC	
非小(>3 个核苷酸) 插入/缺失(ins/del) 移码突变	CFTRdele1		CFTRdele16-17b	1461ins4	
	CFTRdele2		CFTRdele17a,17b	1924del7	
	CFTRdele2,3		CFTRdele17a-18	2055del9→A	
	CFTRdele2-4		CFTRdele19	2105-2117del13insAGAAA	
	CFTRdele3-10,14b-16		CFTRdele19-21	2372del8	
	CFTRdele4-7		CFTRdele21	2721del11	
	CFTRdele4-11		CFTRdele22-24	2991del32	
	CFTR50kbdel		CFTRdele22,23	3667ins4	
	CFTRdup6b-10		124del23bp	4010del4	
	CFTRdele11		602del14	4209TGTT→AA	
	CFTRdele13,14a		852del22		
	CFTRdele14b-17b		991del5		
错义突变 • 在体外对 TEZ、IVA 或 TEZ/IVA 没有应答 以及 • %PI >50% 并且 SwCl>86 mmol/L	A46D	V520F	Y569D	N1303K	
	G85E	A559T	L1065P		
	R347P	R560T	R1066C		
	L467P	R560S	L1077P		
	I507del	A561E	M1101K		

[0401] [a]也称为2183delAA→G。

[0402] CFTR:囊性纤维化跨膜传导调控因子;IVA:依伐卡托。

[0403] SwCl:汗液氯化物。

[0404] TEZ:替扎卡托。

[0405] 来源:CFTR2.org[互联网]。巴尔的摩(MD):CFTR的临床和功能翻译。CFTR(CFTR2)的临床和功能翻译,美国囊性纤维化基金会,约翰霍普金斯大学,病童医院。可在http://www.cftr2.org/.中找到于2018年5月15日访问。

[0406] 注意:%PI:CFTR2患者登记中胰腺功能不全的F508del-CFTR杂合子患者的百分比;SwCl:CFTR2患者登记中F508del-CFTR杂合子患者的平均汗液氯化物。

[0407] 在一些实施例中,本公开还涉及使用前述化合物的同位素标记的化合物或其药学上可接受的盐的治疗方法,其中此类化合物和盐的化学式和变量各自独立地如上文或上述任何其它实施例所描述,前提条件是,其中一个或多个原子被原子质量或质量数不同于通常天然存在的原子的原子质量或质量数的原子置换(被同位素标记)。可商购获得的并且适合于本公开的同位素的实例包含氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,例如分别为^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F和^{36}Cl。

[0408] 同位素标记的化合物和盐可以多种有益的方式使用。其可以合适用于药物和/或各种类型的测定,如底物组织分布测定。例如,氘(^{3}H)和/或碳-14(^{14}C)标记的化合物因制备相对简单和可侦测性优良而特别可用于各种类型的测定,如底物组织分布测定。例如,氘(^{2}H)标记的化合物在治疗上可用,并且相较于非^{2}H标记的化合物具有潜在的治疗优点。一般来说,与非同位素标记的化合物和盐相比,氘(^{2}H)标记的化合物和盐可以由于以下所述的动力学同位素效应而具有较高的代谢稳定性。较高的代谢稳定性直接转化为增加的体内半衰期或较低的剂量,这可以是所期望的。同位素标记的化合物和盐通常可以通过进行本文中的合成方案和相关描述中、实例部分中和制备部分中所公开的程序,用容易获得的同位素标记的反应物置换非同位素标记的反应物来制备。

[0409] 在一些实施例中,同位素标记的化合物和盐是氘(^{2}H)标记的化合物和盐。在一些具体实施例中,同位素标记的化合物和盐被氘(^{2}H)标记,其中一个或多个氢原子已被氘置换。在化学结构中,氘表示为"D"。

[0410] 并入到本公开的同位素标记的化合物和盐中的同位素(例如氘)的浓度可以由同位素富集因子界定。如本文所用,术语"同位素富集因子"意指指定同位素之同位素丰度与天然丰度之间的比率。在一些实施例中,如果本公开的化合物中的取代基表示为氘,则此类化合物对于每个指定氘原子具有的同位素富集因子为至少3500(在每个指定氘原子处的52.5%氘并入量)、至少4000(60%氘并入量)、至少4500(67.5%氘并入量)、至少5000(75%氘并入量)、至少5500(82.5%氘并入量)、至少6000(90%氘并入量)、至少6333.3(95%氘并入量)、至少6466.7(97%氘并入量)、至少6600(99%氘并入量)或至少6633.3(99.5%氘并入量)。

[0411] 组合疗法

[0412] 本文公开的一个方面提供了与至少一种另外的活性药物成分组合使用本文公开的任何新颖化合物(例如式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV中任一者的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物,以及前述任一者的药学上可接受的盐)治疗囊性纤维化和其它CFTR介导的疾病的方法。

[0413] 在一些实施例中,至少一种另外的活性药物成分选自粘液溶解剂、支气管扩张剂、抗生素、抗感染剂和抗炎剂。

[0414] 在一些实施例中,另外的治疗剂是抗生素。本文中可用的示例性抗生素包含妥布霉素(tobramycin),包含妥布霉素吸入粉(TIP);阿奇霉素(azithromycin);氨曲南(aztreonam),包含氨曲南的气雾化形式;阿米卡星(amikacin),包含其脂质体调配物;环丙沙星(ciprofloxacin),包含其合适用于通过吸入施用的调配物;左氧氟沙星(levoflaxacin),包含其气雾化调配物;以及两种抗生素的组合,例如磷霉素(fosfomycin)和妥布霉素。

[0415] 在一些实施例中,另外的药剂是粘液溶解剂。可用于本文的示例性粘液溶解剂包含Pulmozyme®。

[0416] 在一些实施例中,另外的药剂是支气管扩张剂。示例性支气管扩张剂包含沙丁胺醇(albuterol)、硫酸异丙喘宁(metaprotenerol sulfate)、乙酸吡布特罗(pirbuterol acetate)、沙美特罗(salmeterol)或硫酸特曲布尔(tetrabuline sulfate)。

[0417] 在一些实施例中,另外的药剂是抗炎剂,即可以减轻肺部炎症的药剂。本文中可用的示例性此类药剂包含布洛芬(ibuprofen)、二十二碳六烯酸(DHA)、西地那非(sildenafil)、吸入型谷胱甘肽(glutathione)、吡格列酮(pioglitazone)、羟氯喹(hydroxychloroquine)或辛伐他汀(simavastatin)。

[0418] 在一些实施例中,另外的药剂是营养剂。示例性营养剂包含胰脂肪酶(胰酶替代物),包含Pancrease®、Pancreacarb®、Ultrase®或Creon®、Liprotomase®(先前的Trizytek®)、Aquadeks®或谷胱甘肽吸入。在一些实施例中,另外的营养剂是胰脂肪酶。

[0419] 在一些实施例中,至少一种另外的活性药物成分选自CFTR调节剂。在一些实施例中,所述至少一种另外的活性药物成分选自CFTR增效剂。在一些实施例中,增效剂选自依伐卡托、氘替卡托、(6R,12R)-17-氨基-12-甲基-6,15-双(三氟甲基)-13,19-二氧杂-3,4,18-三氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇、(6R)-17-氨基-12,12-二甲基-6,15-双(三氟甲基)-19-氧杂-3,4,13,18-四氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇以及前述任一者的氘化衍生物和药学上可接受的盐。在一些实施例中,所述至少一种另外的活性药物成分选自CFTR校正剂。在一些实施例中,校正剂选自鲁玛卡托、替扎卡托和前述任一者的氘化衍生物和药学上可接受的盐。

[0420] 在一些实施例中,所述至少一种另外的活性药物成分选自(a)替扎卡托、鲁玛卡托及其氘化衍生物和药学上可接受的盐;和/或(b)依伐卡托、氘替卡托、(6R,12R)-17-氨基-12-甲基-6,15-双(三氟甲基)-13,19-二氧杂-3,4,18-三氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇、(6R)-17-氨基-12,12-二甲基-6,15-双(三氟甲基)-19-氧杂-3,4,13,18-四氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇以及前述任一者的氘化衍生物和药学上可接受的盐。

[0421] 因此,在一些实施例中,本文提供的组合疗法包含(a)选自以下的化合物:式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物,以及前述任一者的药学上可接受的盐;和(b)至少一种选自以下的化合物:替扎卡托、鲁玛卡托及其氘化衍生物和药学上可接受的盐;或(c)至少一种选自以下的化合物:依伐卡托、氘替卡托、(6R,12R)-17-氨基-12-甲基-6,15-双(三氟甲基)-13,19-二氧杂-3,4,18-三氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇、(6R)-17-氨基-12,12-二甲基-6,15-双(三氟甲基)-19-氧杂-3,4,13,18-四氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇,以及前述任一者的氘化衍生物和药学上可接受的盐。在其它实施例中,本文所提供的组合疗法包含(a)至少一种选自以下的化合物:式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物,以及前述任一者的药学上可接受的盐;(b)至少一种选自以下的化合物:替扎卡托及其药学上可接受的盐;和(c)至少一种选自以下的化合物:依伐卡托、氘替卡托及其药学上可接受的盐。在其它实施例中,本文提供的组合疗法包含(a)至少一种选自以下的化合物:式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、

化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物,以及前述任一者的药学上可接受的盐;(b)至少一种选自以下的化合物:替扎卡托、鲁玛卡托及其氘化衍生物和药学上可接受的盐;和/或(c)至少一种选自以下的化合物:(6R,12R)-17-氨基-12-甲基-6,15-双(三氟甲基)-13,19-二氧杂-3,4,18-三氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇、(6R)-17-氨基-12,12-二甲基-6,15-双(三氟甲基)-19-氧杂-3,4,13,18-四氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇及其氘化衍生物和药学上可接受的盐。

[0422] 在一些实施例中,至少一种选自式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物与至少一种选自替扎卡托及其药学上可接受的盐的化合物组合施用。在一些实施例中,至少一种选自式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物与至少一种选自鲁玛卡托及其药学上可接受的盐的化合物组合施用。在一些实施例中,至少一种选自式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物与至少一种选自依伐卡托及其药学上可接受的盐的化合物组合施用。在一些实施例中,至少一种选自式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物与至少一种选自氘替卡托及其药学上可接受的盐的化合物组合施用。在一些实施例中,至少一种选自式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物与至少一种选自(6R,12R)-17-氨基-12-甲基-6,15-双(三氟甲基)-13,19-二氧杂-3,4,18-三氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇、(6R)-17-氨基-12,12-二甲基-6,15-双(三氟甲基)-19-氧杂-3,4,13,18-四氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物组合施用。

[0423] 在一些实施例中,至少一种选自式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物与至少一种选自替扎卡托及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物以及至少一种选自依伐卡托及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物组合施用。在一些实施例中,至少一种选自式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、

化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物与至少一种选自替扎卡托及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物以及至少一种选自氘替卡托及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物组合施用。在一些实施例中,至少一种选自式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物与至少一种选自替扎卡托及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物以及至少一种选自(6R,12R)-17-氨基-12-甲基-6,15-双(三氟甲基)-13,19-二氧杂-3,4,18-三氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇、(6R)-17-氨基-12,12-二甲基-6,15-双(三氟甲基)-19-氧杂-3,4,13,18-四氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物组合施用。

[0424] 在一些实施例中,至少一种选自式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物与至少一种选自鲁玛卡托及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物以及至少一种选自依伐卡托及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物组合施用。在一些实施例中,至少一种选自式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物与至少一种选自鲁玛卡托及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物以及至少一种选自氘替卡托及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物组合施用。在一些实施例中,至少一种选自式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物与至少一种选自鲁玛卡托及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物以及至少一种选自(6R,12R)-17-氨基-12-甲基-6,15-双(三氟甲基)-13,19-二氧杂-3,4,18-三氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇、(6R)-17-氨基-12,12-二甲基-6,15-双(三氟甲基)-19-氧杂-3,4,13,18-四氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物组合施用。

[0425] 本公开的化合物中的每一种(例如,式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐)可独立地每天施用一次、每天施用两次或每天施用三次。在一些实施例中,至少一种选自式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物每天施用一次。在一些实施例

中,至少一种选自式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物每天施用两次。

[0426] 在一些实施例中,至少一种选自式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物与至少一种选自替扎卡托及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物每天施用一次。在一些实施例中,至少一种选自式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物与至少一种选自替扎卡托及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物每天施用两次。

[0427] 在一些实施例中,至少一种选自式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物与至少一种选自依伐卡托、氘替卡托、(6R,12R)-17-氨基-12-甲基-6,15-双(三氟甲基)-13,19-二氧杂-3,4,18-三氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇、(6R)-17-氨基-12,12-二甲基-6,15-双(三氟甲基)-19-氧杂-3,4,13,18-四氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇以及前述任一者的氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物一天施用一次。在一些实施例中,至少一种选自式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物与至少一种选自依伐卡托、氘替卡托、(6R,12R)-17-氨基-12-甲基-6,15-双(三氟甲基)-13,19-二氧杂-3,4,18-三氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇、(6R)-17-氨基-12,12-二甲基-6,15-双(三氟甲基)-19-氧杂-3,4,13,18-四氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物一天施用两次。

[0428] 在一些实施例中,至少一种选自式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物与至少一种选自替扎卡托及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物以及至少一种选自依伐卡托、氘替卡托、(6R,12R)-17-氨基-12-甲基-6,15-双(三氟甲基)-13,19-二氧杂-3,4,18-三氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇、(6R)-17-氨基-12,12-二甲基-6,15-双(三氟甲基)-19-氧杂-3,4,13,18-四氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物一天施用一次。在一些实施例中,至少一种选自式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、

化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物、至少一种选自替扎卡托及其药学上可接受的盐的化合物以及至少一种选自依伐卡托、氘替卡托、(6R,12R)-17-氨基-12-甲基-6,15-双(三氟甲基)-13,19-二氧杂-3,4,18-三氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇、(6R)-17-氨基-12,12-二甲基-6,15-双(三氟甲基)-19-氧杂-3,4,13,18-四氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物一天施用两次。

[0429] 在一些实施例中,至少一种选自式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物、至少一种选自依伐卡托、氘替卡托、(6R,12R)-17-氨基-12-甲基-6,15-双(三氟甲基)-13,19-二氧杂-3,4,18-三氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇、(6R)-17-氨基-12,12-二甲基-6,15-双(三氟甲基)-19-氧杂-3,4,13,18-四氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物以及至少一种选自鲁玛卡托及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物一天施用一次。在一些实施例中,至少一种选自式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物、至少一种选自依伐卡托、氘替卡托、(6R,12R)-17-氨基-12-甲基-6,15-双(三氟甲基)-13,19-二氧杂-3,4,18-三氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇、(6R)-17-氨基-12,12-二甲基-6,15-双(三氟甲基)-19-氧杂-3,4,13,18-四氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物以及至少一种选自鲁玛卡托及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物一天施用两次。

[0430] 在一些实施例中,至少一种选自式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物与至少一种选自替扎卡托及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物一天施用一次,并且至少一种选自依伐卡托及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物一天施用两次。在一些实施例中,至少一种选自式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物与至少一种选自鲁玛卡托及其药学上可接受的盐的化合物一天施用一次,并且至少一种选自依伐卡托及其药学上可接受的盐的化合物一天施用两次。

[0431] 在一些实施例中,至少一种选自式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化

衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物与至少一种选自替扎卡托及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物一天施用一次,并且至少一种选自(6R,12R)-17-氨基-12-甲基-6,15-双(三氟甲基)-13,19-二氧杂-3,4,18-三氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇、(6R)-17-氨基-12,12-二甲基-6,15-双(三氟甲基)-19-氧杂-3,4,13,18-四氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物一天施用一次或两次。在一些实施例中,至少一种选自式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物和至少一种选自鲁玛卡托及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物一天施用一次,并且至少一种选自(6R,12R)-17-氨基-12-甲基-6,15-双(三氟甲基)-13,19-二氧杂-3,4,18-三氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇、(6R)-17-氨基-12,12-二甲基-6,15-双(三氟甲基)-19-氧杂-3,4,13,18-四氮杂三环[[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物一天施用一次或两次。

[0432] 本公开的化合物(例如,式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐)以及另外的CFTR调节剂化合物(例如,替扎卡托、鲁玛卡托、依伐卡托、氘替卡托、(6R,12R)-17-氨基-12-甲基-6,15-双(三氟甲基)-13,19-二氧杂-3,4,18-三氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇、(6R)-17-氨基-12,12-二甲基-6,15-双(三氟甲基)-19-氧杂-3,4,13,18-四氮杂三环[[12.3.1.12,5]-十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇及其氘化衍生物和药学上可接受的盐)可以在单一药物组合物或分开的药物组合物中施用。此类药物组合物可以每天一次或每天多次,如每天两次施用。如本文所使用的,表述给定量的API(例如,替扎卡托、鲁玛卡托、依伐卡托、氘替卡托、(6R,12R)-17-氨基-12-甲基-6,15-双(三氟甲基)-13,19-二氧杂-3,4,18-三氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇、(6R)-17-氨基-12,12-二甲基-6,15-双(三氟甲基)-19-氧杂-3,4,13,18-四氮杂三环[[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇及其氘化衍生物和药学上可接受的盐)一天或每天施用一次或两次意味着所述给定量在每次给药中每天施用一次或两次。

[0433] 在一些实施例中,至少一种选自式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物在第一药物组合物中施用;至少一种选自替扎卡托及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物在第二药物组合物中施用;并且至少一种选自依伐卡托及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物在第三药物组合物中施用。

[0434] 在一些实施例中,至少一种选自式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合

物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物在第一药物组合物中施用;至少一种选自替扎卡托及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物在第二药物组合物中施用;至少一种选自氘替卡托及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物在第三药物组合物中施用。

[0435] 在一些实施例中,至少一种选自式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物在第一药物组合物中施用;至少一种选自替扎卡托及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物在第二药物组合物中施用;至少一种选自(6R,12R)-17-氨基-12-甲基-6,15-双(三氟甲基)-13,19-二氧杂-3,4,18-三氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇、(6R)-17-氨基-12,12-二甲基-6,15-双(三氟甲基)-19-氧杂-3,4,13,18-四氮杂三环[[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物在第三药物组合物中施用。

[0436] 在一些实施例中,至少一种选自式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物在第一药物组合物中施用;至少一种选自依伐卡托、氘替卡托、(6R,12R)-17-氨基-12-甲基-6,15-双(三氟甲基)-13,19-二氧杂-3,4,18-三氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇、(6R)-17-氨基-12,12-二甲基-6,15-双(三氟甲基)-19-氧杂-3,4,13,18-四氮杂三环[[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物在第二药物组合物中施用;至少一种选自鲁玛卡托及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物在第三药物组合物中施用。

[0437] 在一些实施例中,至少一种选自式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物在第一药物组合物中施用;并且至少一种选自替扎卡托及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物和至少一种选自依伐卡托、氘替卡托、(6R,12R)-17-氨基-12-甲基-6,15-双(三氟甲基)-13,19-二氧杂-3,4,18-三氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇、(6R)-17-氨基-12,12-二甲基-6,15-双(三氟甲基)-19-氧杂-3,4,13,18-四氮杂三环[[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物在第二药物组合物中施用。在一些实施例中,第二药物组合物包括日剂量的一半的所述至少一种选自依伐卡托及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物,并且日剂量的另一半的所述至少一种化合物选自依伐卡托及其氘化衍生物和药学上可接受的盐在第三药物组合物中施用。

[0438] 在一些实施例中,至少一种选自式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合

物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物、至少一种选自替扎卡托及其药学上可接受的盐的化合物以及至少一种选自依伐卡托、氘替卡托及其药学上可接受的盐的化合物在第一药物组合物中施用。在一些实施例中,第一药物组合物每天向患者施用两次。在一些实施例中,第一药物组合物每天施用一次。在一些实施例中,第一药物组合物每天施用一次,并且当第一组合物包括依伐卡托时,仅包括依伐卡托的第二组合物每天施用一次。

[0439] 任何合适的药物组合物可用于式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐、替扎卡托、依伐卡托、氘替卡托、鲁玛卡托及其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物,以及前述任一者的药学上可接受的盐。用于替扎卡托和其药学上可接受的盐的一些示例性药物组合物可见于WO 2011/119984和WO 2014/014841中,所有所述文献通过引用并入本文。用于依伐卡托和其药学上可接受的盐的一些示例性药物组合物可以在WO 2007/134279、WO 2010/019239、WO 2011/019413、WO 2012/027731和WO 2013/130669中找到,并且氘替卡托和其药学上可接受的盐的一些示例性药物组合物可以在US 8,865,902、US 9,181,192、US 9,512,079、WO 2017/053455和WO 2018/080591中找到,所有所述文献都通过引用并入本文。用于鲁玛卡托和其药学上可接受的盐的一些示例性药物组合物可见于WO 2010/037066、WO 2011/127421和WO 2014/071122中,所述文献中的每一个通过引用并入本文。

[0440] 药物组合物

[0441] 本公开的另一方面提供了一种药物组合物,其包含本公开的至少一种新颖化合物(例如,选自式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物),和至少一种药学上可接受的载体。

[0442] 在一些实施例中,本公开提供了药物组合物,其包含至少一种选自式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物,联合至少一种另外的活性药物成分。在一些实施例中,至少一种另外的活性药物成分是CFTR调节剂。在一些实施例中,所述至少一种另外的活性药物成分是CFTR校正剂。在一些实施例中,所述至少一种另外的活性药物成分是CFTR增效剂。在一些实施例中,所述药物组合物包含至少一种选自式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物,和至少两种另外的活性药物成分,其中一种是CFTR校正剂,并且其中另一种是CFTR增效剂。

[0443] 在一些实施例中,本公开提供了一种药物组合物,其包含(a)至少一种选自式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合

物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物,(b)至少一种选自替扎卡托及其药学上可接受的盐的化合物,和(c)至少一种药学上可接受的载体。

[0444] 在一些实施例中,本公开提供了一种药物组合物,其包含(a)至少一种选自式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物,(b)至少一种选自依伐卡托、氘替卡托、(6R,12R)-17-氨基-12-甲基-6,15-双(三氟甲基)-13,19-二氧杂-3,4,18-三氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇、(6R)-17-氨基-12,12-二甲基-6,15-双(三氟甲基)-19-氧杂-3,4,13,18-四氮杂三环[[12.3.1.12,5]-十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇以及前述任一者的氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物,和(c)至少一种药学上可接受的载体。

[0445] 在一些实施例中,本公开提供了一种药物组合物,其包含(a)至少一种选自式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物,(b)至少一种选自替扎卡托及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物,(c)至少一种选自依伐卡托及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物,和(d)至少一种药学上可接受的载体。

[0446] 在一些实施例中,本公开提供了一种药物组合物,其包含(a)至少一种选自式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物,(b)至少一种选自替扎卡托及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物,(c)至少一种选自氘替卡托及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物,和(d)至少一种药学上可接受的载体。

[0447] 在一些实施例中,本公开提供了一种药物组合物,其包含(a)至少一种选自式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物,(b)至少一种选自替扎卡托及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物,(c)至少一种选自(6R,12R)-17-氨基-12-甲基-6,15-双(三氟甲基)-13,19-二氧杂-3,4,18-三氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇、(6R)-17-氨基-12,12-二甲基-6,15-双(三氟甲基)-19-氧杂-3,4,13,18-四氮杂三环[[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物,和(d)至少一种药学上可接受的载体。

[0448] 在一些实施例中,本公开提供了一种药物组合物,其包含(a)至少一种选自式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合

物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物,(b)至少一种选自依伐卡托、氘替卡托、(6R,12R)-17-氨基-12-甲基-6,15-双(三氟甲基)-13,19-二氧杂-3,4,18-三氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇、(6R)-17-氨基-12,12-二甲基-6,15-双(三氟甲基)-19-氧杂-3,4,13,18-四氮杂三环[[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇以及前述任一者的氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物,(c)至少一种选自鲁玛卡托及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物,和(d)至少一种药学上可接受的载体。

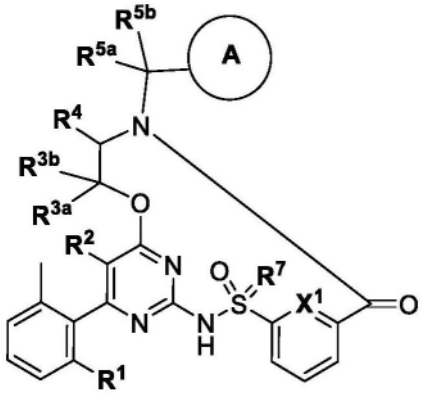
[0449] 本文所公开的任何药物组合物可以包括至少一种药学上可接受的载体。在一些实施例中,至少一种药学上可接受的载体选自药学上可接受的媒介物和药学上可接受的佐剂。在一些实施例中,至少一种药学上可接受的选自药学上可接受的填充剂、崩解剂、表面活性剂、粘合剂和润滑剂。

[0450] 本文所述的药物组合物可用于治疗囊性纤维化和其它CFTR介导的疾病。

[0451] 如上所述,本文公开的药物组合物可以任选地还包括至少一种药学上可接受的载体。至少一种药学上可接受的载体可以选自佐剂和媒剂。如本文所使用的,至少一种药学上可接受的载体包含适合于所需的特定剂型的任何和所有溶剂、稀释剂、其它液体媒剂、分散助剂、悬浮助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂、乳化剂、防腐剂、固体粘合剂和润滑剂。《雷明顿:药学的科学与实践(Remington:The Science and Practice of Pharmacy)》,第21版,2005,D.B.Troy编辑,费城的利平科特·威廉斯·威尔金斯出版公司(Troy,Lippincott Williams&Wilkins,Philadelphia)以及《药剂百科全书(Encyclopedia of Pharmaceutical Technology)》,J.Swarbrick和J.C.Boylan编辑,1988-1999,纽约的马赛尔德克出版社(Marcel Dekker,New York)公开了用于调配药物组合物的各种载体和用于制备其的已知技术。除非任何常规载体与本公开的化合物不相容,诸如通过产生任何不合需要的生物作用或另外以有害方式与药物组合物的任何其它组分相互作用,否则预期其使用在本公开的范围内。合适的药学上可接受的载体的非限制性实例包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(例如人血清白蛋白)、缓冲物质(例如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸和山梨酸钾)、饱和植物脂肪酸偏甘油酯混合物、水盐和电解质(诸如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠和锌盐)、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、羊毛脂、糖(诸如乳糖、葡萄糖和蔗糖)、淀粉(诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉)、纤维素和其衍生物(诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素)、粉状黄蓍胶、麦芽、明胶、滑石、赋形剂(诸如可可脂和栓剂蜡)、油类(诸如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油)、二醇类(诸如丙二醇和聚乙二醇)、酯类(诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯)、琼脂、缓冲剂(诸如氢氧化镁和氢氧化铝)、海藻酸、无热原质水、等渗盐水、林格氏溶液(Ringer's solution)、乙醇、磷酸盐缓冲液、无毒相容润滑剂(诸如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁)、着色剂、脱模剂、包覆剂、甜味剂、调味剂、芳香剂、防腐剂和抗氧化剂。

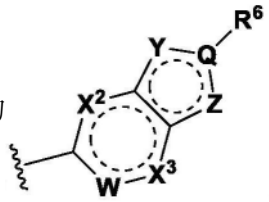
[0452] 示例性实施例的列表

[0453] 1.一种式I化合物:

[0454] 

式 I

[0455] 其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐,其中:

[0456] 环A为  ;

[0457] Q选自-C-和-N-;

[0458] W选自-CH-、-C(F)-、-C(CF_3)-和-N-;

[0459] X^1、X^2和X^3各自独立地选自-CH-和-N-;

[0460] Y选自-N-、-N(R^y)-、-C(R^y)-和-O-,其中

[0461] R^y选自氢、卤素、C_1-C_8卤代烷基、氰基、-NH_2、C_3-C_6环烷基、C_1-C_8烷基(其可以任选地被选自-OH和C_1-C_8烷氧基的基团取代)、-NHC(O)OC_1-C_8烷基(其可以任选地被选自-OH和卤素的基团取代);

[0462] Z选自-CH-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-N-和-NR^z,其中

[0463] R^z选自氢和C_1-C_8烷基;

[0464] R^1选自:C_3-C_6环烷基、C_1-C_8烷氧基和C_1-C_8烷基(其可以任选地被选自C_4-C_6环烷基、C_5-C_6芳基、4至6元杂环基和4至6元杂芳基的基团取代);

[0465] R^2选自:氢、卤素、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基和C_1-C_8烷氧基;

[0466] R^{3a}和R^{3b}独立地选自氢、卤素、C_1-C_8烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)、C_1-C_8烷氧基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代),或者可以一起形成选自氧代和C_3-C_7环烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)的基团;

[0467] R^4选自:

[0468] ◆C_3-C_6环烷基,其可以任选地被1至3个独立地选自卤素、C_1-C_8卤代烷基和C_1-C_8烷基的基团取代;和

[0469] ◆C_1-C_9烷基,其可以任选地被1至2个独立地选自以下的基团取代:

[0470] ●C_3-C_8环烷基(其可以任选地被1至2个选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、卤素和C_1-C_8卤代烷基的基团取代);

[0471] ●C_1-C_8卤代烷基;

[0472] ●OC_3-C_7环烷基(其可以任选地被1至2个选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、卤素和C_1-C_8卤代烷基的基团取代);

[0473] ●苯基(其可以任选地被选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、卤素和C_1-C_8卤代烷基的基团取代);

[0474] ●C_1-C_8烷氧基(其可以任选地被选自C_3-C_6环烷基和卤素的基团取代);

[0475] ●4至6元杂环基(其可以任选地被1至2个独立地选自卤素、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷基和C_1-C_8烷氧基的基团取代);和

[0476] ●硅(其可以任选地被1至3个独立地选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基和C_1-C_8卤代烷基的基团取代);

[0477] R^{5a}和R^{5b}独立地选自氢、卤素、C_1-C_8烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)、C_1-C_8烷氧基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代),或者可以一起形成选自氧代和C_3-C_7环烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)的基团;

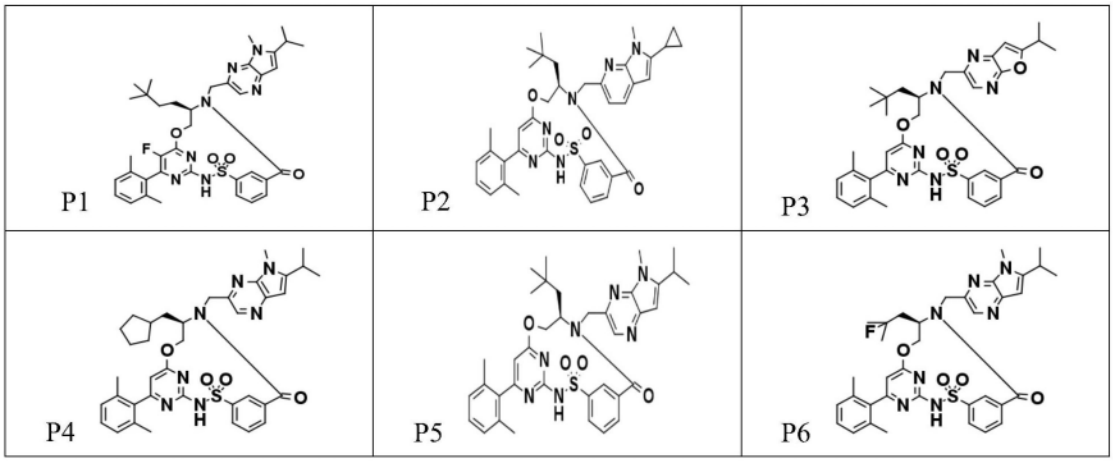
[0478] R^6选自卤素、4至6元杂环基、C_3-C_8环烷基(其可以任选地被选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基和卤素的基团取代);和C_1-C_8烷基(其可以任选地被1至2个独立地选自C_1-C_8烷氧基、卤素、氧代、-OH、-NH_2和-SO_2CH_3的基团取代);并且

[0479] R^7选自O和NR,其中

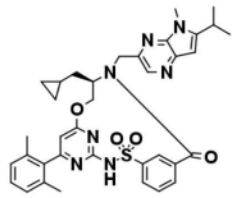
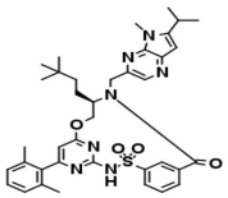
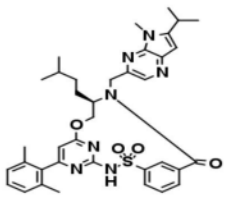
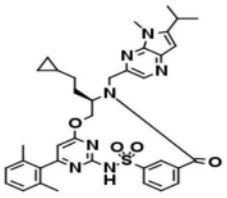
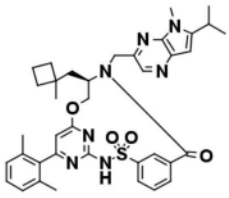
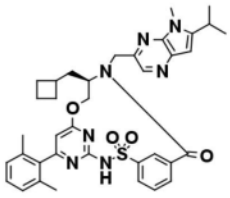
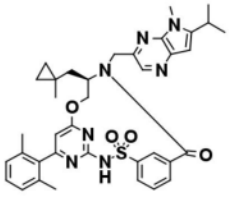
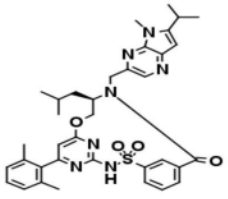
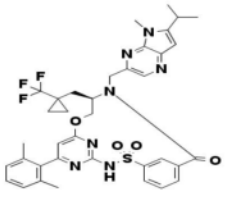
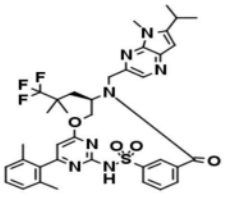
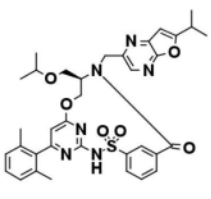
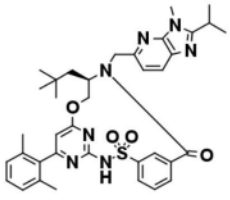
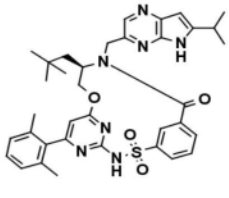
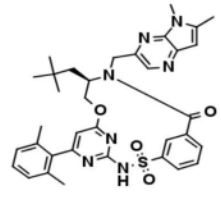
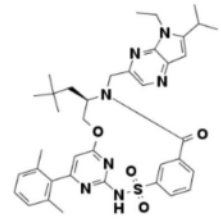
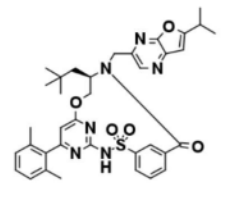
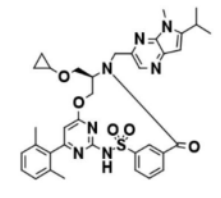
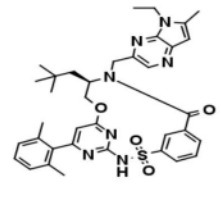
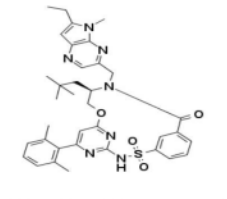
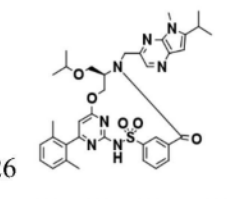
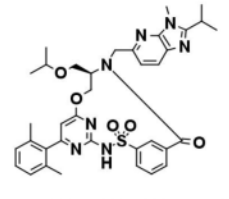
[0480] R选自氢和C_1-C_8烷基;

[0481] 条件是其中所述式I化合物不选自:

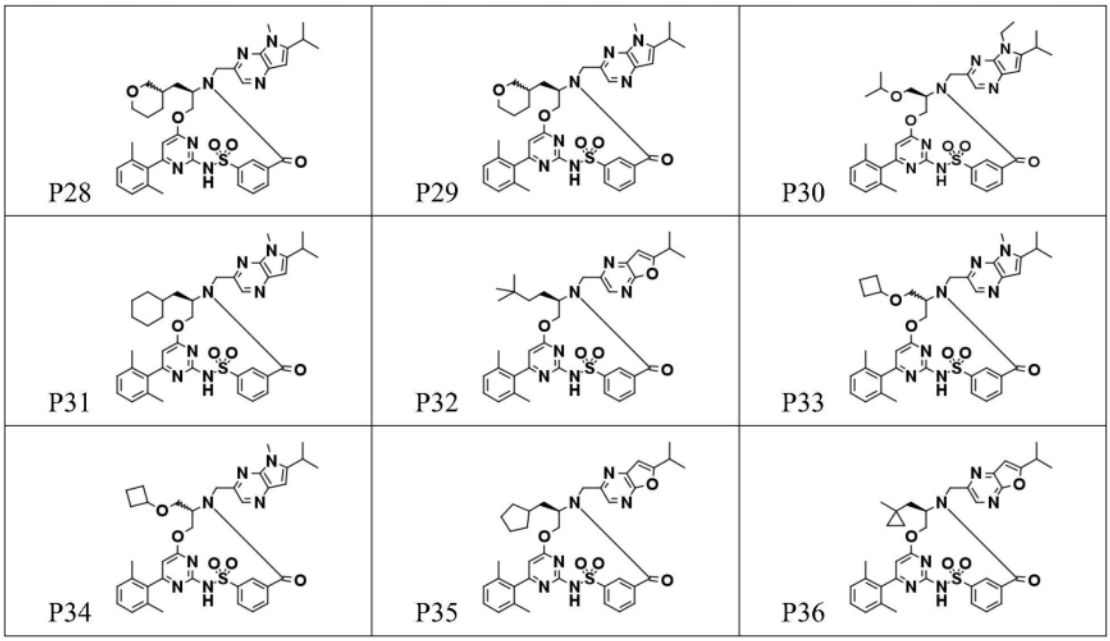
[0482]



[0483]

P7 	P8 	P9 
P10 	P11 	P12 
P13 	P14 	P15 
P16 	P17 	P18 
P19 	P20 	P21 
P22 	P23 	P24 
P25 	P26 	P27 

[0484]



[0485] 以及其互变异构体、氘化衍生物和药学上可接受的盐。

[0486] 2.根据实施例1所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐,其中R1选自C_1-C_4烷基。

[0487] 3.根据实施例1所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐,其中R1为CH_3。

[0488] 4.根据实施例1至3中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐,其中R^2选自:氢、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基和C_1-C_4烷氧基。

[0489] 5.根据实施例1至4中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐,其中R^2选自:氢和C_1-C_4烷基。

[0490] 6.根据实施例1至5中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐,其中R^2选自:氢和甲基。

[0491] 7.根据实施例1所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐,其中R^{3a}和R^{3b}独立地选自氢、卤素、C_1-C_4烷基和C_3-C_7环烷基。

[0492] 8.根据实施例1所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐,其中R^{3a}和R^{3b}是氢。

[0493] 9.根据实施例1至8中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐,其中R^4选自任选地被选自卤素、卤代烷基和C_1-C_4烷氧基的基团取代的C_1-C_6烷基。

[0494] 10.根据实施例1至8中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐,其中R^4选自被C_3-C_5环烷基取代的C_1-C_4烷基。

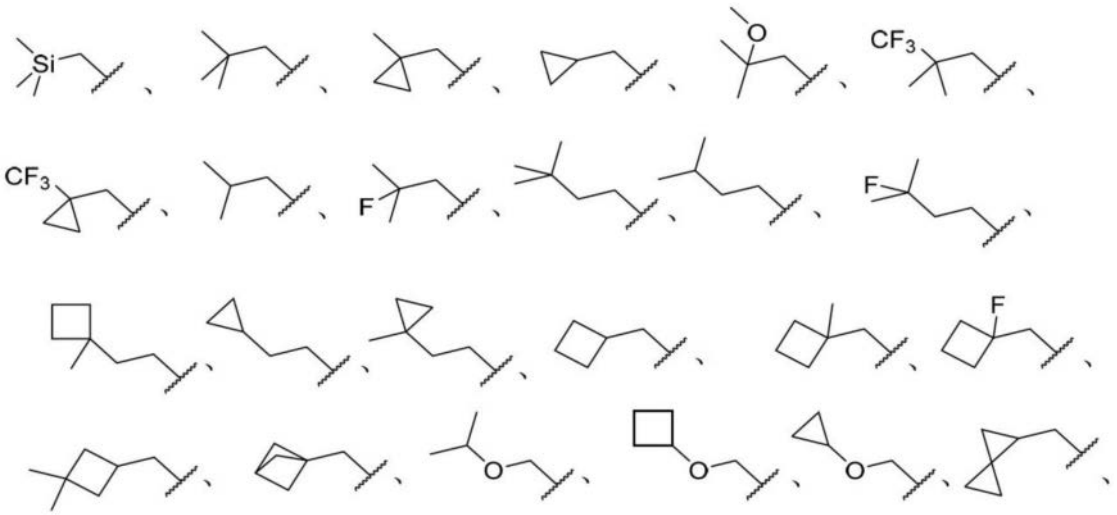
[0495] 11.根据实施例1至8中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐,其中R^4选自被1至2个独立地选自C_3-C_5环烷基(其可以任选地被1至2个选自卤素、卤代烷基和C_1-C_4烷基的基团取代)的基团取代的C_1-C_4烷基。

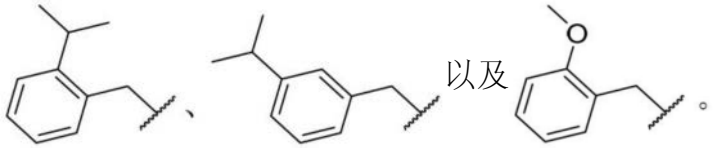
[0496] 12.根据实施例1至8中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐,其中R^4选自任选地被苯基(其可以任选地被选自C_1-C_4烷基、C_1-C_4烷氧基、卤素和卤代烷基的基团取代)取代的C_1-C_6烷基。

[0497] 13.根据实施例1至8中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐,其中R^4选自被4至6元杂环基(其可以任选地被1至2个独立地选自卤素、卤代烷基和C_1-C_4烷基的

基团取代)取代的C_1-C_6烷基。

[0498] 14.根据实施例1至8中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐,其中R^4选自:

[0499] 

[0500] 

[0501] 15.根据实施例1至14中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐,其中R^{5a}和R^{5b}独立地选自氢、卤素、C_1-C_4烷基和C_3-C_7环烷基。

[0502] 16.根据实施例1至15中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐,其中R5a和R^{5b}是氢。

[0503] 17.根据实施例1至16中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐,其中R^6选自C_3-C_8环烷基(其可以任选地被选自C_1-C_4烷基、卤代烷基和卤素的基团取代)。

[0504] 18.根据实施例1至16中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐,其中R^6选自C_3-C_6环烷基(其可以任选地被选自C_1-C_4烷基的基团取代)。

[0505] 19.根据实施例1至16中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐,其中R^6选自C_1-C_6烷基(其可以任选地被选自C_1-C_4烷氧基、卤素、-OH、氧代、-NH_2和-SO_2CH_3的基团

取代)。

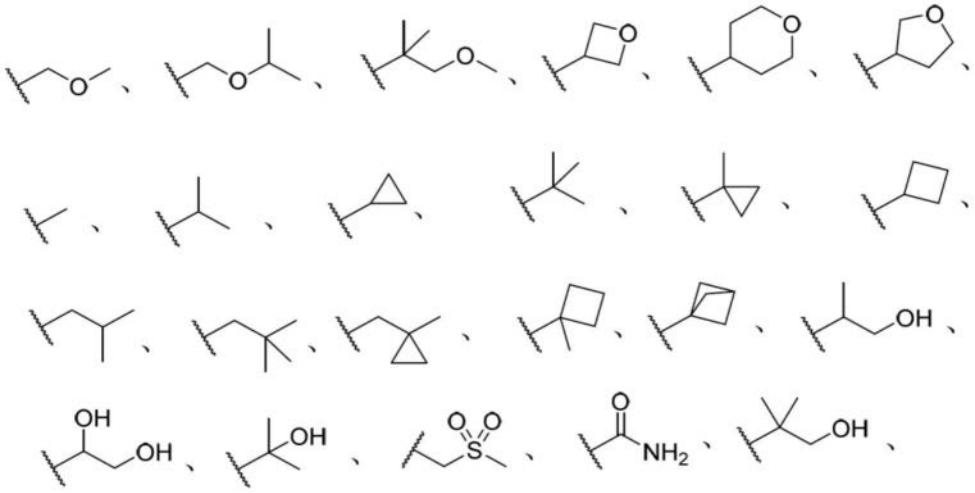
[0506] 20.根据实施例1至16中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐,其中R^6选自C_1-C_6烷基和C_3-C_6环烷基。

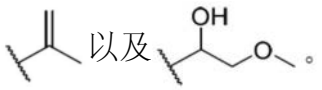
[0507] 21.根据实施例1至16中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐,其中R^6选自C_1-C_4烷基(其可以任选地被-OH取代)和C_4环烷基(其可以任选地被选自C_1-C_4烷基的基团取代)。

[0508] 22.根据实施例1至16中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐,其中R^6选自C_3烷基和C_3环烷基(其可以任选地被选自C_1-C_4烷基的基团取代)。

[0509] 23.根据实施例1至16中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐,其中R^6选自任选地被甲基取代的C_3-C_4环烷基。

[0510] 24.根据实施例1至16中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐,其中R^6选自:

[0511] 

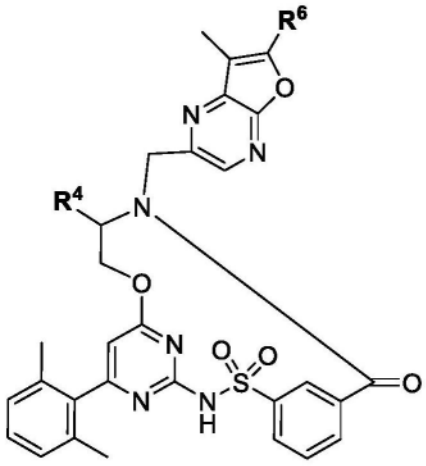
[0512] 以及。

[0513] 25.根据实施例1至24中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐,其中R^7为O。

[0514] 26.根据实施例1至24中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐,其中X^1为C。

[0515] 26.根据实施例1至24中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐,其中Q为C。

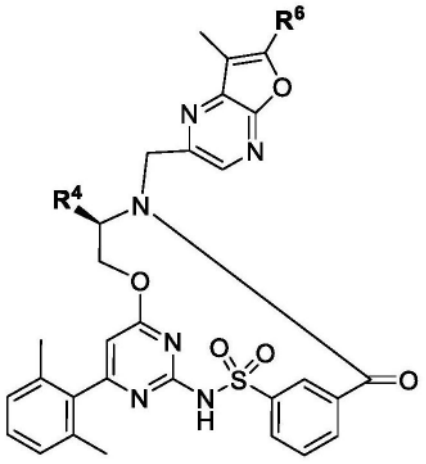
[0516] 27.根据实施例1所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐,其选自式Ia的化合物:

[0517] 

Ia

[0518] 及其互变异构体、或所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐,其中R^4和R^6如实施例1中所定义。

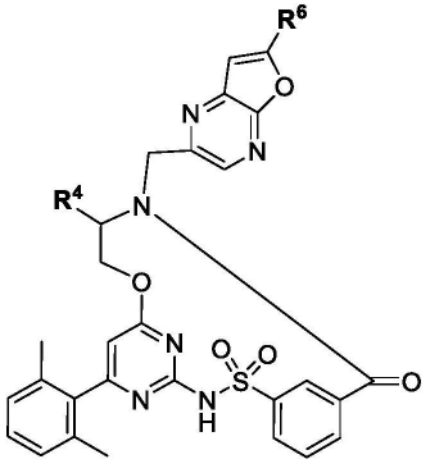
[0519] 28.根据实施例1所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐,其选自式Ia(i)的化合物:

[0520] 

Ia(i)

[0521] 及其互变异构体、或所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐,其中R^4和R^6如实施例1中所定义。

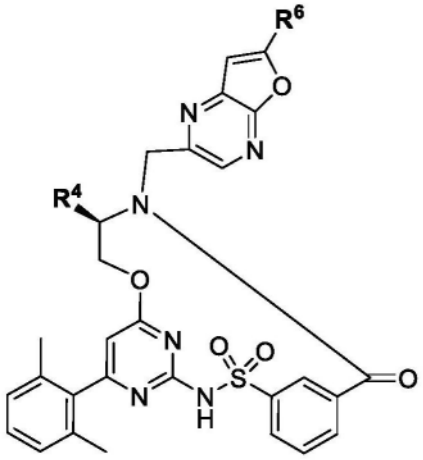
[0522] 29.根据实施例1所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐,其选自式Ib的化合物:

[0523] 

Ib

[0524] 及其互变异构体、或所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐,其中R^4和R^6如实施例1中所定义。

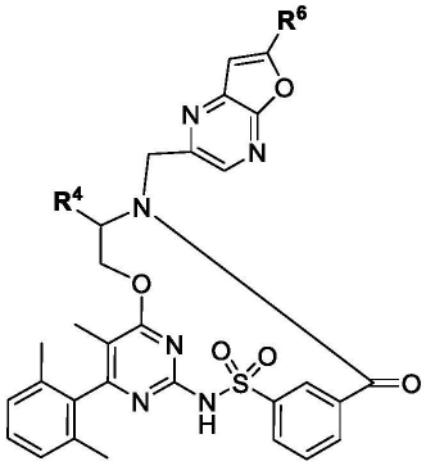
[0525] 30.根据实施例1所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐,其选自式Ib(i)的化合物:

[0526] 

Ib(i)

[0527] 及其互变异构体、或所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐,其中R^4和R^6如实施例1中所定义。

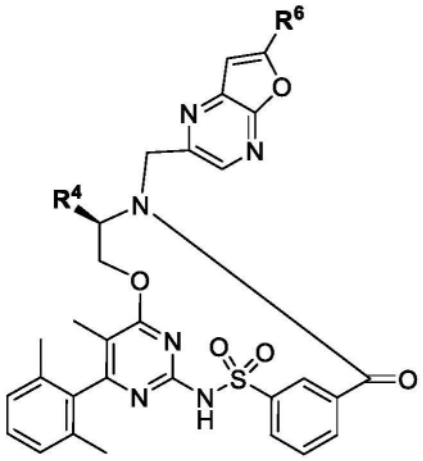
[0528] 31.根据实施例1所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐,其选自式Ic的化合物:

[0529] 

Ic

[0530] 及其互变异构体、或所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐,其中R^4和R^6如实施例1中所定义。

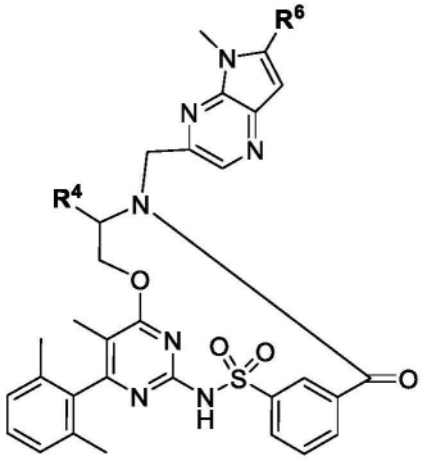
[0531] 32.根据实施例1所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐,其选自式Ic(i)的化合物:

[0532] 

Ic(i)

[0533] 及其互变异构体、或所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐,其中R^4和R^6如实施例1中所定义。

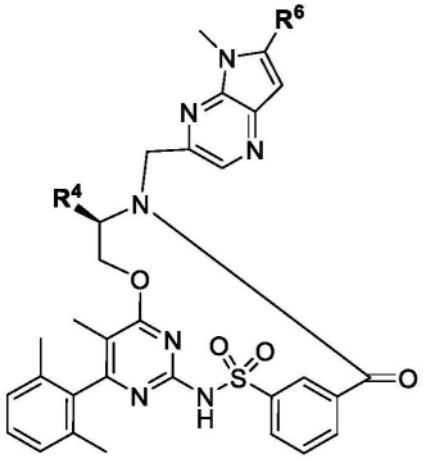
[0534] 33.根据实施例1所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐,其选自式Id的化合物:

[0535] 

Id

[0536] 及其互变异构体、或所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐,其中R^4和R^6如实施例1中所定义。

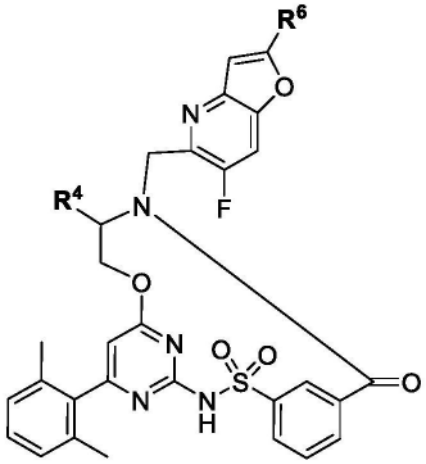
[0537] 34.根据实施例1所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐,其选自式Id(i)的化合物:

[0538] 

Id(i)

[0539] 及其互变异构体、或所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐,其中R^4和R^6如实施例1中所定义。

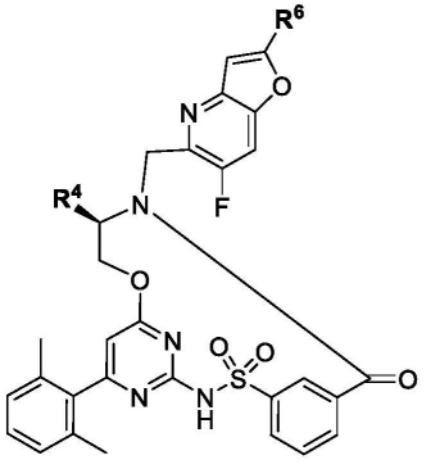
[0540] 35.根据实施例1所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐,其选自式Ie的化合物:

[0541] 

Ie

[0542] 及其互变异构体、或所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐,其中R^4和R^6如实施例1中所定义。

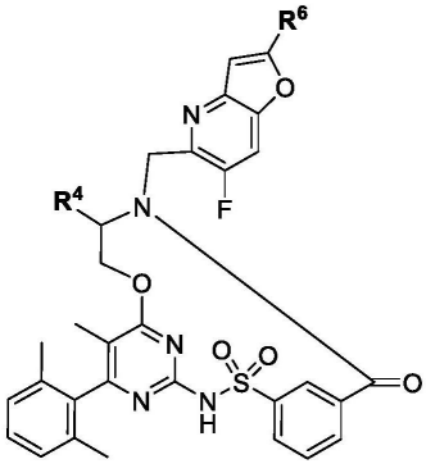
[0543] 36.根据实施例1所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐,其选自式Ie(i)的化合物:

[0544] 

Ie(i)

[0545] 及其互变异构体、或所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐,其中R^4和R^6如实施例1中所定义。

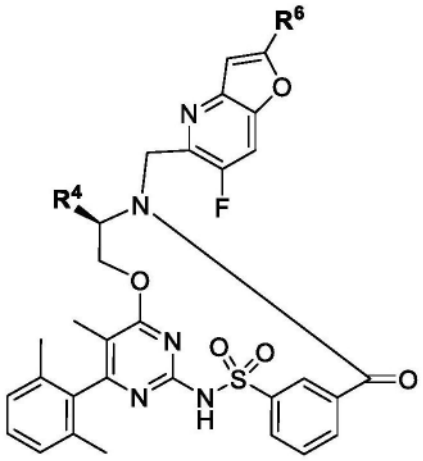
[0546] 37.根据实施例1所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐,其选自式If的化合物:

[0547] 

If

[0548] 及其互变异构体、或所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐,其中R^4和R^6如实施例1中所定义。

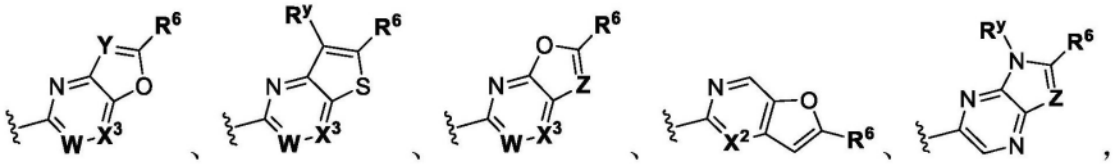
[0549] 38.根据实施例1所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐,其选自式If(i)的化合物:

[0550] 

If(i)

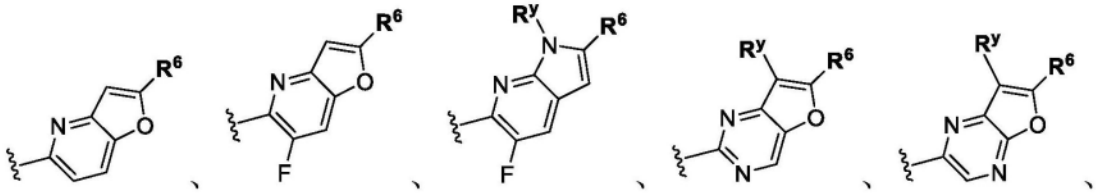
[0551] 及其互变异构体、或所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐,其中R^4和R^6如实施例1中所定义。

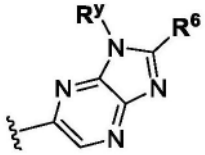
[0552] 39.根据实施例1所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐,其中环A选自:

[0553] 

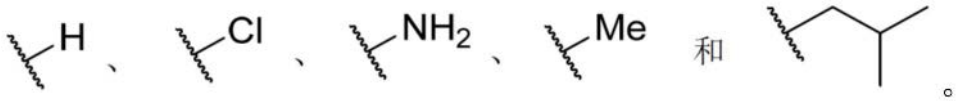
[0554] 并且其中R^6、W、X^2、X^3、Y、R^y和Z如实施例1中所定义。

[0555] 40.根据实施例1所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐,其中环A选自:

[0556] 

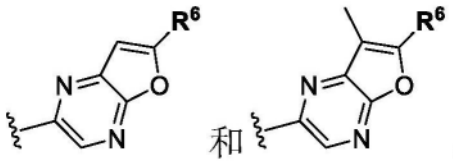
[0557] ，其中R^y和R^6如实施例1中所定义。

[0558] 41.根据实施例1、39或40所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐，其中R^y选自：

[0559] 

[0560] 42.根据实施例1所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐，其中

[0561] 环A选自：

[0562] ，其中R^6如实施例1中所定义，

[0563] 并且R^4选自被C_3-C_6环烷基(其任选地被甲基取代)取代的C_1-C_6烷基。

[0564] 43.根据实施例27至41中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐，其中R^4选自任选地被1至3个卤素取代的C_1-C_6烷基。

[0565] 44.根据实施例27至41中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐，其中R^4选自被C_1-C_4烷氧基取代的C_1-C_6烷基。

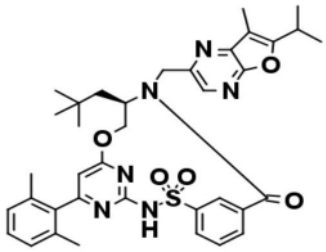
[0566] 45.根据实施例27至41中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐，其中R^4选自被C_3-C_6环烷基(其任选地被甲基取代)取代的C_1-C_6烷基。

[0567] 46.根据实施例27至41中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐，其中R^4选自被5至6元杂环基取代的C_1-C_6烷基。

[0568] 47.根据实施例27至41中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或盐，其中R^4选自被OC_3-C_6环烷基取代的C_1-C_6烷基。

[0569] 48.一种化合物，其选自化合物I-1至I-265、其互变异构体、所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

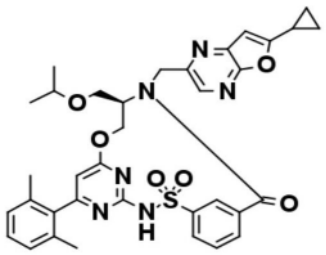
[0570] 49.根据实施例48所述的化合物，其选自化合物I-4：

[0571] 

I-4

[0572] 及其互变异构体、所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

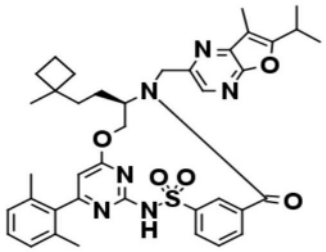
[0573] 50.根据实施例48所述的化合物,其选自化合物I-23:

[0574] 

I-23

[0575] 及其互变异构体、所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

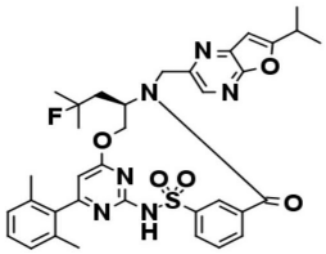
[0576] 51.根据实施例48所述的化合物,其选自化合物I-34:

[0577] 

I-34

[0578] 及其互变异构体、所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

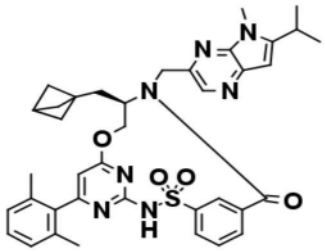
[0579] 52.根据实施例48所述的化合物,其选自化合物I-35:

[0580] 

I-35

[0581] 及其互变异构体、所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

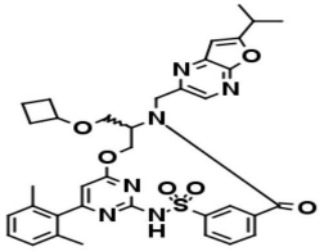
[0582] 53.根据实施例48所述的化合物,其选自化合物I-40:

[0583] 

I-40

[0584] 及其互变异构体、所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

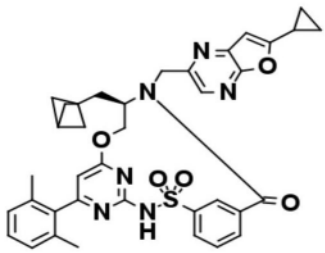
[0585] 54.根据实施例48所述的化合物,其选自化合物I-49:

[0586] 

I-49

[0587] 及其互变异构体、所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

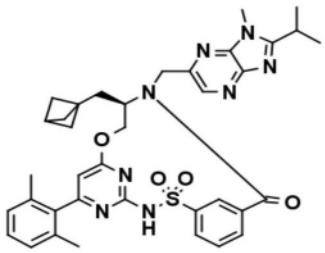
[0588] 55.根据实施例48所述的化合物,其选自化合物I-52:

[0589] 

I-52

[0590] 及其互变异构体、所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

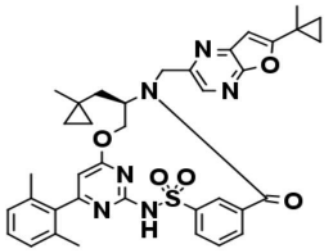
[0591] 56.根据实施例48所述的化合物,其选自化合物I-88:

[0592] 

I-88

[0593] 及其互变异构体、所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

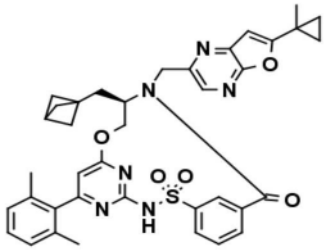
[0594] 57.根据实施例48所述的化合物,其选自化合物I-96:

[0595] 

I-96

[0596] 及其互变异构体、所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

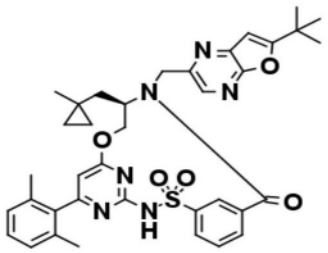
[0597] 58.根据实施例48所述的化合物,其选自化合物I-97:

[0598] 

I-97

[0599] 及其互变异构体、所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

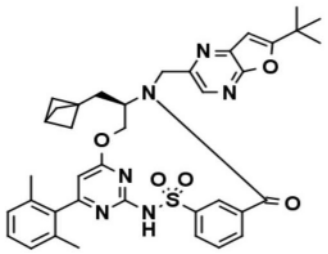
[0600] 59.根据实施例48所述的化合物,其选自化合物I-98:

[0601] 

I-98

[0602] 及其互变异构体、所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

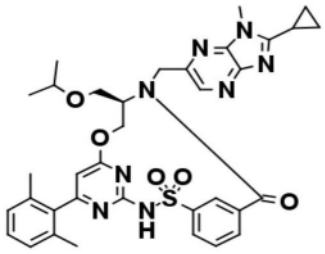
[0603] 60.根据实施例48所述的化合物,其选自化合物I-99:

[0604] 

I-99

[0605] 及其互变异构体、所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

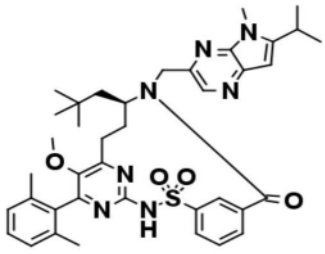
[0606] 61.根据实施例48所述的化合物,其选自化合物I-139:

[0607] 

I-139

[0608] 及其互变异构体、所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

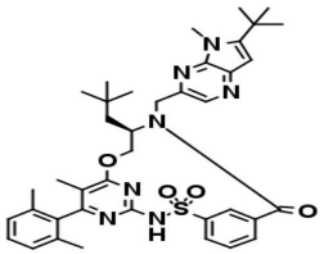
[0609] 62.根据实施例48所述的化合物,其选自化合物I-158:

[0610] 

I-158

[0611] 及其互变异构体、所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

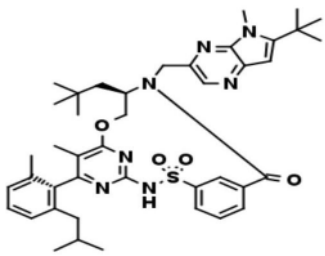
[0612] 63.根据实施例48所述的化合物,其选自化合物I-188:

[0613] 

I-188

[0614] 及其互变异构体、所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

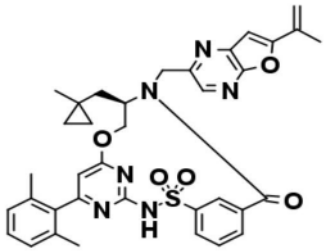
[0615] 64.根据实施例48所述的化合物,其选自化合物I-206:

[0616] 

I-206

[0617] 及其互变异构体、所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

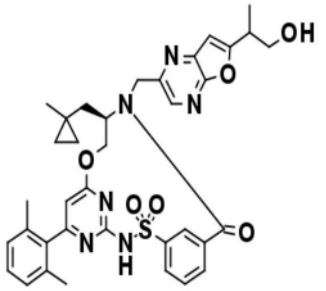
[0618] 65.根据实施例48所述的化合物,其选自化合物I-255:

[0619] 

I-255

[0620] 及其互变异构体、所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

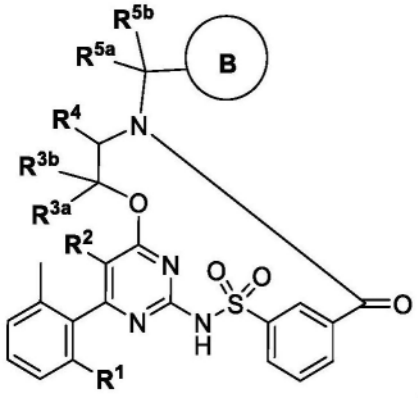
[0621] 66.根据实施例48所述的化合物,其选自化合物I-256:

[0622] 

I-256

[0623] 及其互变异构体、所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

[0624] 67.一种式II的化合物:

[0625] 

式 II

[0626] 或其互变异构体、或所述化合物或互变异构体的氘化衍生物、或前述任一者的药学上可接受的盐,其中:

[0627] 环B是6元杂芳基,其任选地被1至2个独立地选自以下的基团取代:

[0628] ◆卤素

[0629] ◆4至10元杂环基(其可以任选地被1至3个独立地选自卤素、氧代、C_1-C_4烷基的基团取代)

[0630] ◆$N(R^x)_2$,其中R^x独立地选自氢、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基(其可以任选地被选自卤素、C_1-C_4卤代烷基和C_1-C_4烷基的基团取代)

[0631] ◆C_1-C_4烷基(任选地被C_3-C_6环烷基(其可以进一步任选地被选自卤素、OH的基团取代))取代

[0632] R^1选自:C_3-C_6环烷基、C_1-C_6烷氧基和C_1-C_6烷基(其可以任选地被C_4-C_6环烷基取

代)；

[0633] R^2选自:氢、卤素、C_1-C_2烷基、C_1-C_4卤代烷基和C_1-C_2烷氧基；

[0634] R^{3a}和R^{3b}独立地选自氢、卤素、C_1-C_8烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)、C_1-C_8烷氧基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代),或者可以一起形成C_3-C_7环烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)；

[0635] R^4选自：

[0636] ◆C_3-C_6环烷基,其可以任选地被1至3个独立地选自卤素、C_1-C_8卤代烷基和C_1-C_8烷基的基团取代;和

[0637] ◆C_1-C_9烷基,其可以任选地被1至2个独立地选自以下的基团取代：

[0638] ●C_3-C_8环烷基(其可以任选地被1至2个选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、卤素和C_1-C_8卤代烷基的基团取代)；

[0639] ●C_1-C_8卤代烷基；

[0640] ●苯基(其可以任选地被选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、卤素和C_1-C_8卤代烷基的基团取代)；

[0641] ●C_1-C_8烷氧基(其可以任选地被选自C_3-C_6环烷基和卤素的基团取代)；

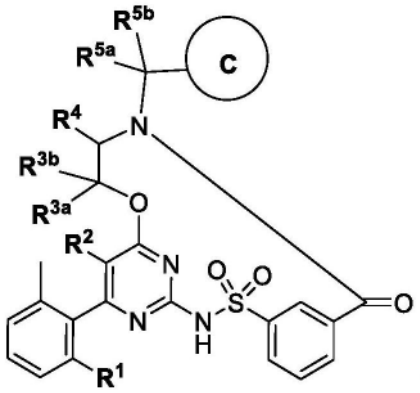
[0642] ●4至6元杂环基(其可以任选地被1至2个独立地选自卤素、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷基和C_1-C_8烷氧基的基团取代)；和

[0643] ●硅(其可以任选地被1至3个独立地选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基和C_1-C_8卤代烷基的基团取代)；

[0644] R^{5a}和R^{5b}独立地选自氢、卤素、C_1-C_8烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)、C_1-C_8烷氧基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代),或者可以一起形成C_3-C_7环烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)；

[0645] 并且其中所述式II的化合物选自化合物II-1至II-38及其互变异构体、所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

[0646] 68.一种式III的化合物：

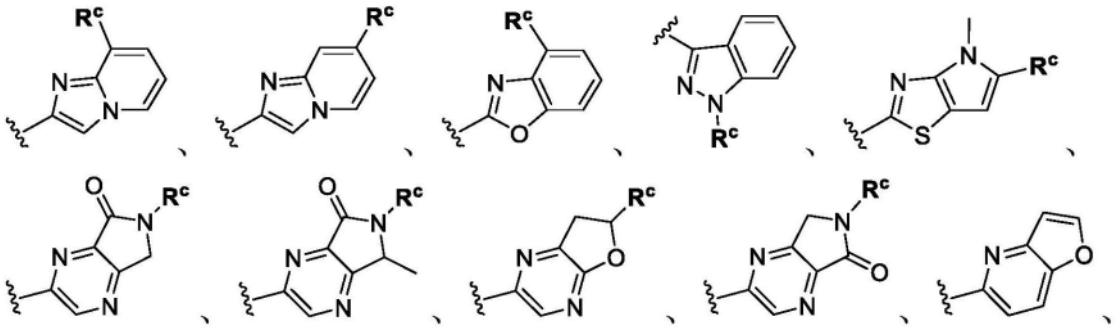
[0647] 

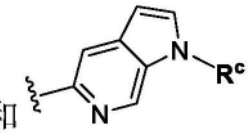
式 III

[0648] 或其互变异构体、或所述化合物或互变异构体的氘化衍生物、或前述任一者的药

学上可接受的盐,其中:

[0649] 环C选自:

[0650] 

[0651]  其中 和 ,

[0652] 每个R^c独立地选自氢、卤素、氰基、氨基、C_1-C_4烷基(其可以任选地被选自-OH、卤素和氧代的基团取代)和C_3-C_6烯基;

[0653] R^1选自:C_3-C_6环烷基、C_1-C_6烷氧基和C_1-C_6烷基(其可以任选地被C_4-C_6环烷基取代);

[0654] R^2选自:氢、卤素、C_1-C_2烷基、C_1-C_4卤代烷基和C_1-C_2烷氧基;

[0655] R^{3a}和R^{3b}独立地选自氢、卤素、C_1-C_8烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)、C_1-C_8烷氧基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代),或者可以一起形成C_3-C_7环烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代);

[0656] R^4选自:

[0657] ◆C_3-C_6环烷基,其可以任选地被1至3个独立地选自卤素、C_1-C_8卤代烷基和C_1-C_8烷基的基团取代;和

[0658] ◆C_1-C_9烷基,其可以任选地被1至2个独立地选自以下的基团取代:

[0659] ●C_3-C_8环烷基(其可以任选地被1至2个选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、卤素和C_1-C_8卤代烷基的基团取代);

[0660] ●C_1-C_8卤代烷基;

[0661] ●苯基(其可以任选地被选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、卤素和C_1-C_8卤代烷基的基团取代);

[0662] ●C_1-C_8烷氧基(其可以任选地被选自C_3-C_6环烷基和卤素的基团取代);

[0663] ●4至6元杂环基(其可以任选地被1至2个独立地选自卤素、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷基和C_1-C_8烷氧基的基团取代);和

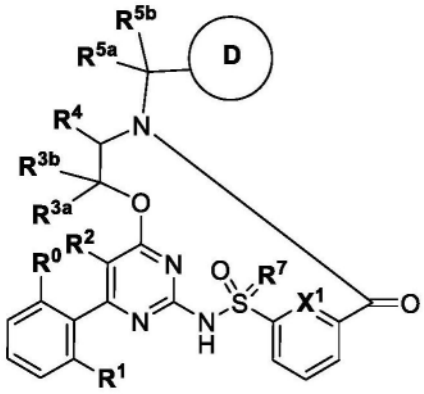
[0664] ●硅(其可以任选地被1至3个独立地选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基和C_1-C_8卤代烷基的基团取代);

[0665] R^{5a}和R^{5b}独立地选自氢、卤素、C_1-C_8烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)、C_1-C_8烷氧基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代),或者可以一

起形成C_3-C_7环烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)；

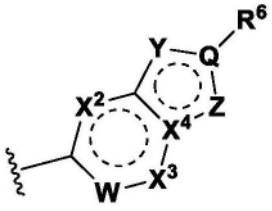
[0666] 并且其中所述式III的化合物选自化合物III-1至III-25及其互变异构体、所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

[0667] 69.一种式IV的化合物：

[0668] 

式IV

[0669] 或其互变异构体、或所述化合物或互变异构体的氘化衍生物、或前述任一者的药学上可接受的盐,其中：

[0670] 环D为  ；

[0671] Q选自-C-和-N-；

[0672] W选自-CH-、-C(F)-、-C(CF_3)-和-N-；

[0673] X^1、X^2和X^3各自独立地选自-CH-和-N-；

[0674] X^4选自C和N；

[0675] Y选自-N-、-N(R^y)-、-C(R^y)-和-O-,其中

[0676] R^y选自氢、卤素、C_1-C_8卤代烷基、氰基、-NH_2、C_3-C_6环烷基、C_1-C_8烷基(其可以任选地被选自-OH和C_1-C_8烷氧基的基团取代)、-NHC(O)OC_1-C_8烷基(其可以任选地被选自-OH和卤素的基团取代)；

[0677] Z选自-CR^z-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)$_2$-、-N-和-NR^z,其中

[0678] R^z选自氢、卤素和C_1-C_8烷基(其可以任选地被C_1-C_8烷氧基取代)；

[0679] R^0选自C_1-C_2烷基；

[0680] R^1选自:C_3-C_6环烷基、C_1-C_8烷氧基和C_1-C_8烷基(其可以任选地被选自C_1-C_8烷氧基、C_4-C_6环烷基、C_5-C_6芳基、4至6元杂环基和4至6元杂芳基的基团取代)；

[0681] R^2选自:氢、卤素、C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基和C_1-C_8烷氧基；

[0682] R^{3a}和R^{3b}独立地选自氢、卤素、C_1-C_8烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)、C_1-C_8烷氧基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代),或者可以一起形成选自氧代和C_3-C_7环烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、C_1-

C_4卤代烷基、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)的基团;

[0683] R^4选自:

[0684] ◆C_3-C_8环烷基,其可以任选地被1至3个独立地选自卤素、C_1-C_8卤代烷基和C_1-C_8烷基的基团取代;和

[0685] ◆C_1-C_9烷基,其可以任选地被1至2个独立地选自以下的基团取代:

[0686] ●-OH

[0687] ●C_3-C_8环烷基(其可以任选地被1至2个选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、卤素和C_1-C_8卤代烷基的基团取代);

[0688] ●C_1-C_8卤代烷基;

[0689] ●-OC_3-C_7环烷基(其可以任选地被1至2个选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、卤素和C_1-C_8卤代烷基的基团取代);

[0690] ●苯基(其可以任选地被选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基、卤素和C_1-C_8卤代烷基的基团取代);

[0691] ●C_1-C_8烷氧基(其可以任选地被选自C_3-C_6环烷基和苯基的基团取代;或者其可以任选地被1至3个卤素原子取代);

[0692] ●4至6元杂环基(其可以任选地被1至2个独立地选自卤素、C_1-C_8卤代烷基、C_1-C_8烷基和C_1-C_8烷氧基的基团取代);和

[0693] ●硅(其可以任选地被1至3个独立地选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8烷氧基和C_1-C_8卤代烷基的基团取代);

[0694] R^{5a}和R^{5b}独立地选自氢、卤素、C_1-C_8烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)、C_1-C_8烷氧基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代),或者可以一起形成选自氧代和C_3-C_7环烷基(其可以任选地被1-2个选自卤素、羟基、氧代、C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_3-C_6环烷基、C_5-C_6芳基和3-6元杂环基的基团取代)的基团;

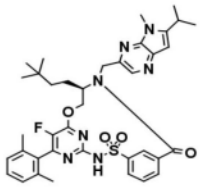
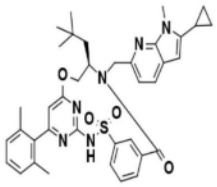
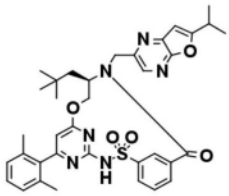
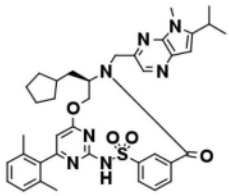
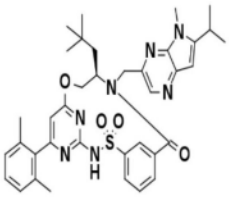
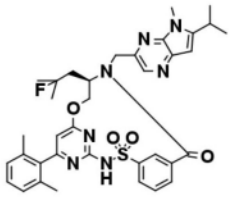
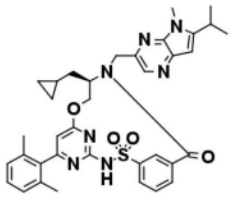
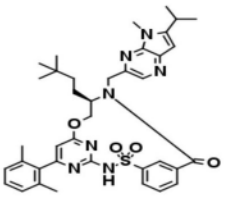
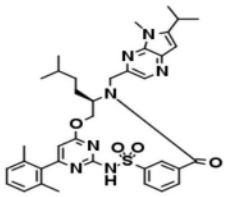
[0695] R^6选自氢、氰基、卤素、4至6元杂环基、5至6元杂芳基(其可以任选地被1至2个选自C_1-C_8烷基的基团取代)、C_3-C_8环烷基(其可以任选地被选自C_1-C_8烷基、C_1-C_8卤代烷基和卤素的基团取代)、苯基和C_1-C_8烷基(其可以任选地被1至2个独立地选自C_1-C_8烷氧基、C_1-C_8卤代烷基、卤素、氧代、-OH、-NH_2和-SO_2CH_3的基团取代);并且

[0696] R^7选自O和NR,其中

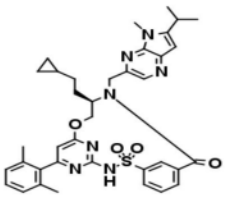
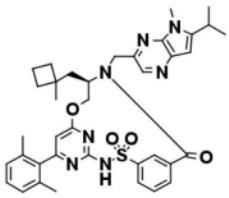
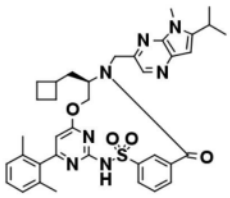
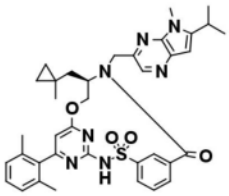
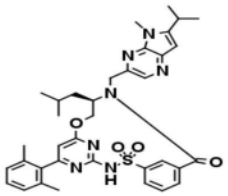
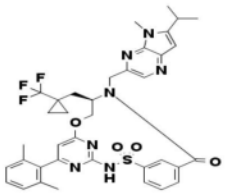
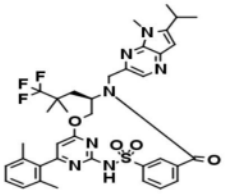
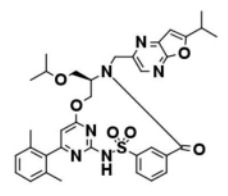
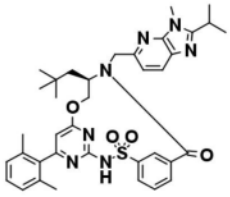
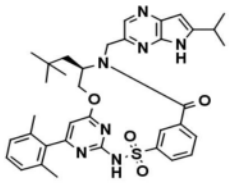
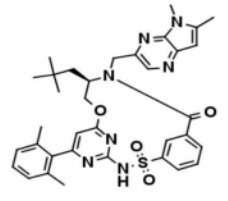
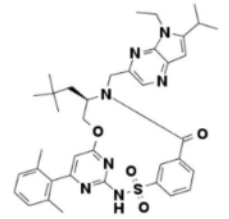
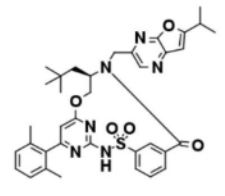
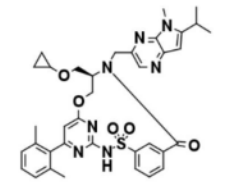
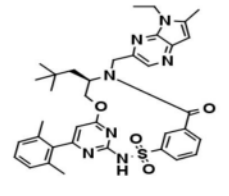
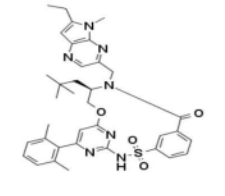
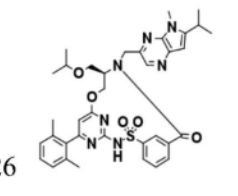
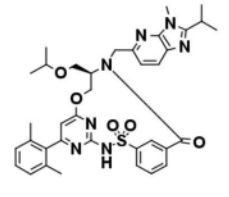
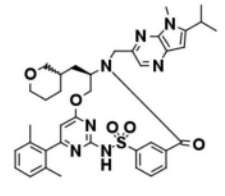
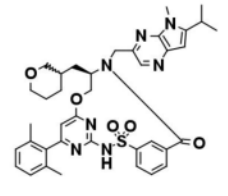
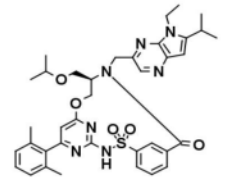
[0697] R选自氢和C_1-C_8烷基;

[0698] 条件是其中所述式IV的化合物不选自:

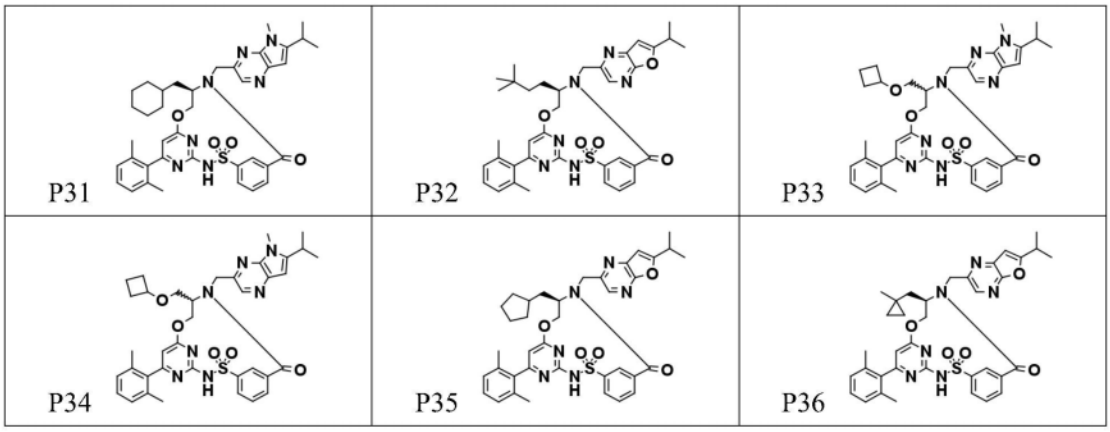
[0699]

P1 	P2 	P3 
P4 	P5 	P6 
P7 	P8 	P9 

[0700]

P10 	P11 	P12 
P13 	P14 	P15 
P16 	P17 	P18 
P19 	P20 	P21 
P22 	P23 	P24 
P25 	P26 	P27 
P28 	P29 	P30 

[0701]



[0702] 以及其互变异构体、氘化衍生物和药学上可接受的盐。

[0703] 70.一种化合物,其选自化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、所述化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐。

[0704] 71.一种治疗囊性纤维化的方法,其包括施用根据实施例1至70中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐。

[0705] 72.根据实施例71所述的方法,其中根据实施例1至70中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐与至少一种另外的活性药物成分组合施用。

[0706] 73.根据实施例72所述的方法,其中所述至少一种另外的活性药物成分选自粘液溶解剂、支气管扩张剂、抗生素、抗感染剂和抗炎剂。

[0707] 74.根据实施例72所述的方法,其中所述至少一种另外的活性药物成分选自CFTR增效剂。

[0708] 75.根据实施例74所述的方法,其中所述CFTR增效剂选自依伐卡托、氘替卡托、(6R,12R)-17-氨基-12-甲基-6,15-双(三氟甲基)-13,19-二氧杂-3,4,18-三氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇、(6R)-17-氨基-12,12-二甲基-6,15-双(三氟甲基)-19-氧杂-3,4,13,18-四氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇以及前述任一者的氘化衍生物和药学上可接受的盐。

[0709] 76.根据实施例72所述的方法,其中所述至少一种另外的活性药物成分选自CFTR校正剂。

[0710] 77.根据实施例76所述的方法,其中所述校正剂选自鲁玛卡托、替扎卡托和前述任一者的氘化衍生物和药学上可接受的盐。

[0711] 78.一种治疗囊性纤维化的方法,其包括施用组合疗法,所述组合疗法包含:

[0712] (a)选自以下的化合物:式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐;以及

[0713] (b)至少一种选自替扎卡托、鲁玛卡托及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物;和/或

[0714] (c)至少一种选自以下的化合物:依伐卡托、氘替卡托、(6R,12R)-17-氨基-12-甲基-6,15-双(三氟甲基)-13,19-二氧杂-3,4,18-三氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇、(6R)-17-氨基-12,12-二甲基-6,15-双(三氟甲基)-19-氧杂-3,4,

13,18-四氮杂三环[12.3.1.12,5]-十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇以及前述任一者的氘化衍生物和药学上可接受的盐。

[0715] 79.根据实施例1至70中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐,其用于治疗囊性纤维化。

[0716] 80.一种选自以下的化合物:式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐,所述化合物用于与以下化合物组合治疗囊性纤维化:

[0717] (a)至少一种选自以下的化合物:替扎卡托、鲁玛卡托及其氘化衍生物和药学上可接受的盐;和/或

[0718] (b)至少一种选自以下的化合物:依伐卡托、氘替卡托、(6R,12R)-17-氨基-12-甲基-6,15-双(三氟甲基)-13,19-二氧杂-3,4,18-三氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇、(6R)-17-氨基-12,12-二甲基-6,15-双(三氟甲基)-19-氧杂-3,4,13,18-四氮杂三环[12.3.1.12,5]-十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇以及前述任一者的氘化衍生物和药学上可接受的盐。

[0719] 81.根据实施例1至70中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐在制造用于治疗囊性纤维化的药物中的用途。

[0720] 82.一种选自式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐的化合物的用途,其用于制造与以下化合物组合治疗囊性纤维化的药物:

[0721] (a)至少一种选自以下的化合物:替扎卡托、鲁玛卡托及其氘化衍生物和药学上可接受的盐;和/或

[0722] (b)至少一种选自以下的化合物:依伐卡托、氘替卡托、(6R,12R)-17-氨基-12-甲基-6,15-双(三氟甲基)-13,19-二氧杂-3,4,18-三氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇、(6R)-17-氨基-12,12-二甲基-6,15-双(三氟甲基)-19-氧杂-3,4,13,18-四氮杂三环[12.3.1.12,5]-十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇以及前述任一者的氘化衍生物和药学上可接受的盐。

[0723] 83.一种药物组合物,其包含根据实施例1至70中任一项所述的化合物、互变异构体、氘化衍生物或药学上可接受的盐以及药物载体。

[0724] 84.一种药物组合物,其包括:

[0725] (a)选自以下的化合物:式I、Ia、Ia(i)、Ib、Ib(i)、Ic、Ic(i)、Id、Id(i)、Ie、Ie(i)、If、If(i)、II、III和IV的化合物、化合物I-1至I-265、化合物II-1至II-38、化合物III-1至III-25、化合物IV-1至IV-106、其互变异构体、这些化合物和互变异构体的氘化衍生物以及前述任一者的药学上可接受的盐;

[0726] (b)至少一种选自替扎卡托、鲁玛卡托及其氘化衍生物和药学上可接受的盐的化合物;和/或

[0727] (c)至少一种选自以下的化合物:依伐卡托、氘替卡托、(6R,12R)-17-氨基-12-甲基-6,15-双(三氟甲基)-13,19-二氧杂-3,4,18-三氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇、(6R)-17-氨基-12,12-二甲基-6,15-双(三氟甲基)-19-氧杂-3,4,13,18-四氮杂三环[12.3.1.12,5]-十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇以及前述任一者的氘化衍生物和药学上可接受的盐。

具体实施方式

[0728] 实例

[0729] I.缩写列表

[0730] ACN:乙腈

[0731] Boc_2O:二碳酸二叔丁酯

[0732] CDMT:2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪

[0733] Cmpd:化合物

[0734] DBU:1,8-二氮杂双环(5.4.0)十一碳-7-烯

[0735] DCM:二氯甲烷

[0736] DI:去离子

[0737] DIEA:(DIPEA、DiPEA):N,N-二异丙基乙胺

[0738] DMA:N,N-二甲基乙酰胺

[0739] DMAP:4-二甲基氨基吡啶

[0740] DMF:N,N-二甲基甲酰胺

[0741] DMSO:二甲基亚砜

[0742] EA:乙酸乙酯

[0743] 二乙醚:乙醚

[0744] EtOAc:乙酸乙酯

[0745] EtOH:乙醇

[0746] GC:气相色谱法

[0747] GCMS:气相色谱质谱法

[0748] HOTU:1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶3-六氟磷酸氧化物

[0749] HPLC:高效液相色谱法

[0750] IPA:异丙醇

[0751] LAH:氢化铝锂

[0752] LC:液相色谱法

[0753] LCMS:液相色谱法质谱法

[0754] LCMS Rt:LCMS保留时间

[0755] MeCN:乙腈

[0756] MeOH:甲醇

[0757] MTBE:甲基叔丁基醚

[0758] MeTHF或2-MeTHF:2-甲基四氢呋喃

[0759] NMP:N-甲基-2-吡咯烷酮

[0760] NMM:N-甲基吗啉

[0761] Pd(dppf)Cl_2:[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)

[0762] RBF:圆底烧瓶

[0763] rt、RT:室温

[0764] SFC:超临界流体色谱法

[0765] TEA:三乙胺

[0766] TFA:三氟乙酸

[0767] THF:四氢呋喃

[0768] TLC:薄层色谱法

[0769] TMS:三甲基甲硅烷基

[0770] T3P:丙烷膦酸酐

[0771] UPLC:超高效液相色谱法

[0772] Xantphos:4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽

[0773] II.一般方法

[0774] 除非另有说明,否则通过商业来源获得试剂和起始材料,并且在不纯化的情况下使用。

[0775] 在分别以400MHz和100MHz的^1H和^{13}C共振频率操作的Bruker Biospin DRX 400MHz FTNMR光谱仪上或在300MHz NMR光谱仪上获得质子和碳NMR光谱。使用broadband observe (BBFO)探针,在20Hz样品旋转下,分别以0.1834和0.9083Hz/Pt数字分辨率获取一维质子和碳谱。使用标准、先前公布的脉冲序列和常规处理参数,在30℃的温度控制下获取所有质子和碳谱。

[0776] NMR(1D和2D)光谱也记录于分别在400MHz和100MHz下操作的配备有5mm多核Iprobe的Bruker AVNEO 400MHz光谱仪上。

[0777] 还在Varian Mercury NMR仪器上使用45度脉冲角度、4800Hz谱宽和28860个采集点,在300MHz下记录^1H NMR光谱。将FID零填充至32k个点,并且在傅立叶变换之前应用0.3Hz谱线增宽。使用30度脉冲角度、100kHz谱宽和59202个采集点在282MHz下记录19F NMR光谱。将FID零填充至64k个点,并且在傅立叶变换之前应用0.5Hz谱线增宽。

[0778] 还在Bruker Avance III HD NMR仪器上使用30度脉冲角、8000Hz的光谱宽度和128k采集点,在400MHz下记录^1H NMR光谱。将FID零填充至256k个点,并且在傅立叶变换之前应用0.3Hz谱线增宽。使用30度脉冲角度、89286Hz谱宽和128k个采集点在377MHz下记录19F NMR光谱。将FID零填充至256k个点,并且在傅立叶变换之前应用0.3Hz谱线增宽。

[0779] NMR谱也记录在配备有:5mm QNP(H1/C13/F19/P31)探针(类型:250-SB,s#23055/0020)的Bruker AC 250MHz仪器上或配备有ID PFG,5mm,50-202/500Mhz探针(型号/部件编号99337300)的Varian 500Mhz仪器上。

[0780] III.一般UPLC/HPLC分析方法

[0781] LC方法A:使用Waters制造的Acquity UPLC BEH C_{18}柱(50×2.1mm,1.7μm颗粒)(pn:186002350)和历经3.0分钟从1%-99%流动相B运行的双梯度的分析型反相UPLC。流动相A=H_2O(0.05% CF_3CO_2H)。流动相B=CH_3CN(0.035% CF_3CO_2H)。流速=1.2毫升/分钟,进

样体积＝1.5μL,并且柱温＝60℃

[0782] LC方法B:由Waters制造的Acquity UPLC BEH C_{18}柱(30×2.1mm,1.7μm颗粒)(pn:186002349)和历经1.0分钟从1-99％流动相B运行的双梯度。流动相A＝H_2O(0.05％CF_3CO_2H)。流动相B＝CH_3CN(0.035％CF_3CO_2H)。流速＝1.5毫升/分钟,进样体积＝1.5μL,并且柱温＝60℃。

[0783] LC方法C:使用Waters制造的Acquity UPLC BEH C_{18}柱(50×2.1mm,1.7μm颗粒)(pn:186002350)和历经2.9分钟从30％-99％流动相B运行的双梯度的反相UPLC。流动相A＝H_2O(0.05％ CF_3CO_2H)。流动相B＝CH_3CN(0.035％ CF_3CO_2H)。流速＝1.2毫升/分钟,进样体积＝1.5μL,并且柱温＝60℃。

[0784] LC方法D:Merckmillipore Chromolith SpeedROD C_{18}柱(50×4.6mm)和历经12分钟从5-100％流动相B运行的双梯度。流动相A＝水(0.1％CF_3CO_2H)。流动相B＝乙腈(0.1％CF_3CO_2H)。

[0785] LC方法E:Merckmillipore Chromolith SpeedROD C_{18}柱(50×4.6mm)和历经6分钟从5-100％流动相B运行的双梯度。流动相A＝水(0.1％CF_3CO_2H)。流动相B＝乙腈(0.1％CF_3CO_2H)。

[0786] LC方法F:Kinetex Polar C_{18}3.0×50mm 2.6μm,6分钟,5％-95％ACN/H_2O(0.1％甲酸)1.2毫升/分钟。

[0787] LC方法G:由Waters制造的Acquity UPLC BEH C_{18}柱(50×2.1mm,1.7μm颗粒)(pn:186002350)和历经2.9分钟从1-30％流动相B运行的双梯度。流动相A＝H_2O(0.05％CF_3CO_2H)。流动相B＝CH_3CN(0.035％CF_3CO_2H)。流速＝1.2毫升/分钟,进样体积＝1.5μL,并且柱温＝60℃

[0788] LC方法H:water Cortex 2.7μC_{18}(3.0mm×50mm),温度:55℃;流速:1.2毫升/分钟;流动相:含0.1％三氟乙(TFA)酸的100％水,然后是含0.1％ TFA酸的100％乙腈,梯度:历经4分钟5％至100％ B,在100％ B停留0.5分钟,历经1.5分钟平衡到5％ B。

[0789] LC方法I:UPLC Luna C_{18}(2)50×3mm 3μm。运行:2.5分钟。流动相:初始95％ H_2O 0.1％ FA/5％ MeCN 0.1％ FA,历经1.3分钟线性梯度至95％MeCN 0.1％ FA,保持1.2分钟95％ CH_3CN 0.1％ FA,T:45C,流速:1.5毫升/分钟

[0790] LC方法J:UPLC SunFire C_{18} 75×4.6mm 3.5μm,运行:6分钟。流动相条件:初始95％ H_2O+0.1％ FA/5％ CH_3CN+0.1％ FA,线性梯度至95％CH_3CN持续4分钟,在95％ CH_3CN下保持2分钟。T:45℃,流:1.5毫升/分钟

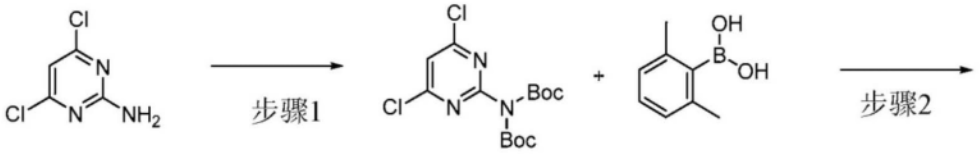
[0791] LC方法K:XBridge C_{18} 4.6×75mm,5μm,初始梯度为95％NH_4HCO_3/5％ MeCN,6分钟运行,1分钟平衡梯度0至3分钟,95％ MeCN,并保持3分钟。流速1.5毫升/分钟。

[0792] LC方法L:Luna C_{18} 3.0×50mm 3.0μM,温度:45℃,流速:2.0毫升/分钟,运行时间:3分钟。流动相:初始95％ H_2O(0.1％甲酸)和5％ CH_3CN(0.1％ FA),线性梯度至95％ CH_3CN(0.1％ FA)持续2.0分钟,然后在95％CH_3CN(0.1％ FA)下保持1.0分钟。

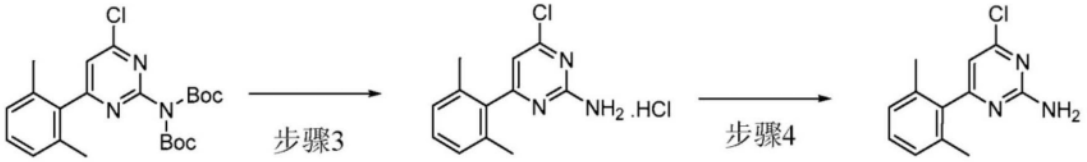
[0793] LC方法M:使用由Waters制备的Acquity UPLC-MS BEH C_{18}柱(50×2.1mm,1.7μm粒度)的分析反相UPLC-MS(pn:186002350),以及历经5.0分钟从1％至99％流动相B的双梯度运行。流动相A＝水(+0.05％三氟乙酸)。流动相B＝乙腈(+0.035％三氟乙酸)。流速＝1.2毫升/分钟,进样体积＝1.5μL,以及柱温＝60℃。

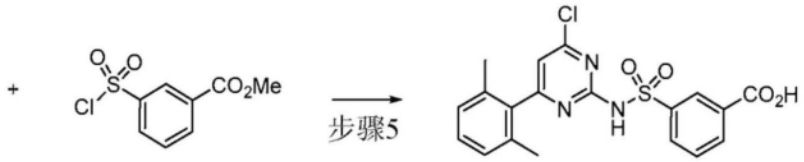
[0794] IV.常见中间体的合成

[0795] 实例1:3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸的制备



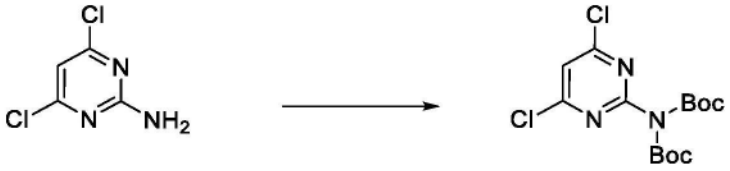
[0796]





[0797] 步骤1:N-叔丁氧基羰基-N-(4,6-二氯嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[0798]



[0799] 向4,6-二氯嘧啶-2-胺(300g,1.829mol)于DCM(2.1L)中的溶液中添加$(BOC)_2O$(838g,3.840mol),然后添加DMAP(5.6g,45.84mmol)。将混合物在环境温度下搅拌6小时。添加另外的DMAP(5.6g,45.84mmol),并且将反应物在环境温度下继续搅拌24小时。将混合物用水(2.1L)稀释并将有机相分离。将有机相用水(2.1L)、2.1L的盐水洗涤,经硫酸镁干燥,经硅藻土过滤并在真空中浓缩,得到在浆液中有淤泥的浅橙色油。将混合物用约500mL的庚烷稀释并使用M过滤器过滤。将沉淀(SM)用250mL的庚烷洗涤。将滤液在真空中浓缩,得到稠密的橙色油,将所述稠密的橙色油用来自先前实验的固体种晶并静置结晶,得到浅橙色硬固体N-叔丁氧基羰基-N-(4,6-二氯嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(645g,97%)。^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.07(s,1H),1.44(s,18H)。ESI-MS m/z计算值363.07526,实验值364.1$(M+1)^+$;保留时间:2.12分钟(LC方法A)。

[0800] 步骤2:N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯

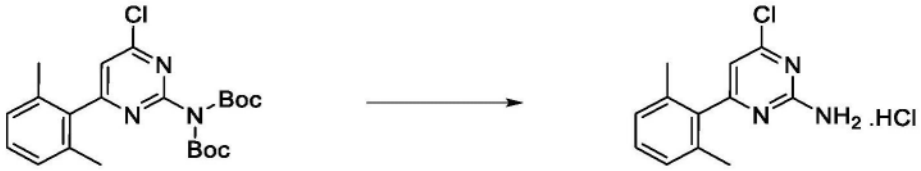
[0801]



[0802] 将所有溶剂在使用之前进行脱气。向N-叔丁氧基羰基-N-(4,6-二氯嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(88g,241.6mmol)的浆液中添加含(2,6-二甲基苯基)硼酸(大约36.24g,

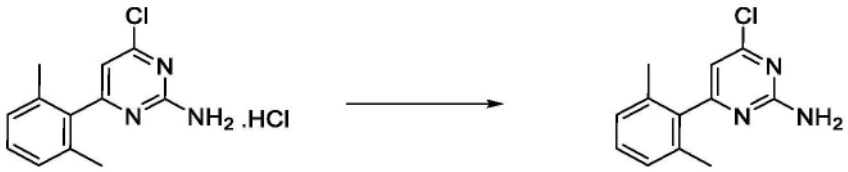
241.6mmol)和Cs_2CO_3(大约196.8g,604.0mmol)的DME(704mL)和水(176mL)。添加Pd(dppf)Cl_2(大约8.839g,12.08mmol)并将混合物在氮气下在80℃下(回流)剧烈搅拌1小时(没有SM残留)。将反应物冷却至环境温度并用水(704mL)稀释。将水相分离并用EtOAc(704mL)萃取。将有机相用700mL的盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗产物在1500g硅胶柱上进行色谱分析,用0-30%EtOAc/己烷洗脱。将产物级分(在15% EtOAc洗脱)合并,并在真空下浓缩,得到呈澄清油的产物,所述产物在静置后结晶。N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯(81.3g,78%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.88(s,1H),7.30(dd,J=8.2,7.0Hz,1H),7.21-7.16(m,2H),2.03(s,6H),1.38(s,18H)。ESI-MS m/z计算值433.17682,实验值434.1(M+1)$^+$;保留时间:2.32分钟(LC方法A)。

[0803] 步骤3:4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-胺(盐酸盐)

[0804] 

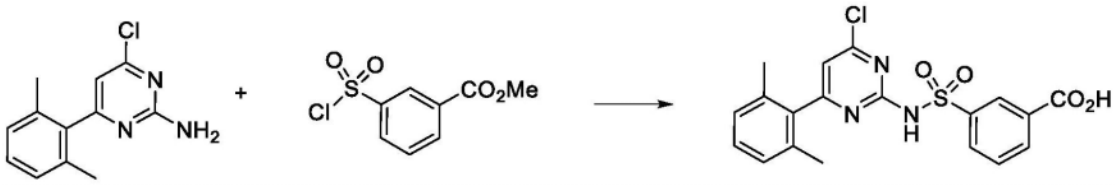
[0805] 将N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯(514.8g,915.9mmol)溶解于二氯甲烷(4L)中。添加对二氧六环(1L,4mol)中的氯化氢,并且将混合物在室温下搅拌过夜。将所得沉淀物通过真空过滤收集并在真空下干燥,得到呈白色固体(213.5g,82%)的4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-胺盐酸盐(213.5g,64%)。^{1}H NMR(250MHz,DMSO-d_6)δ7.45-6.91(m,3H),6.73(s,1H),2.08(s,6H)。ESI-MS m/z计算值233.072,实验值234.1(M+1)$^+$;保留时间:2.1分钟(LC方法C)。

[0806] 步骤4:4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-胺

[0807] 

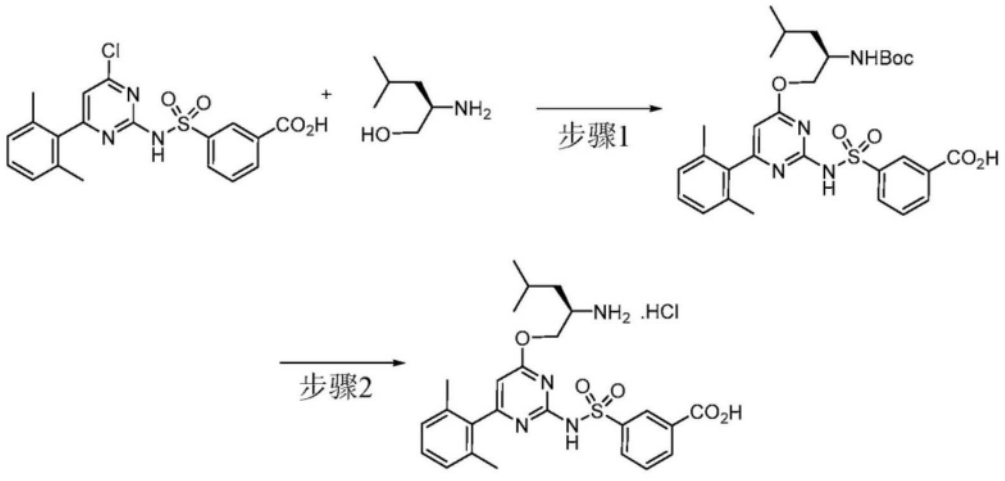
[0808] 将4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-胺(盐酸盐)(166g,614.5mmol)和4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-胺(盐酸盐)(30g,111.0mmol)悬浮于DCM(2.5L)中,用NaOH(725mL的1M,725.0mmol)处理并在室温下搅拌1小时。将混合物转移到分液漏斗中并放置过夜。将DCM相分离并将含有不溶性物质的水相用DCM(2×500mL)萃取两次以上。将合并的棕色DCM相经硫酸镁和木炭搅拌1小时,过滤并将黄色溶液浓缩至约500mL的体积。将溶液用庚烷(750mL)稀释并将DCM在60℃下在减压下去除,得到奶油悬浮液。将所述奶油悬浮液在室温下搅拌1小时,过滤,用冷庚烷洗涤并干燥,得到呈奶油固体的4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-胺(157g,91%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.28-7.14(m,3H),7.10(d,J=7.5Hz,2H),6.63(s,1H),2.06(s,6H)。ESI-MS m/z计算值233.07198,实验值234.0(M+1)$^+$;保留时间:1.45分钟(LC方法A)。

[0809] 步骤5:3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

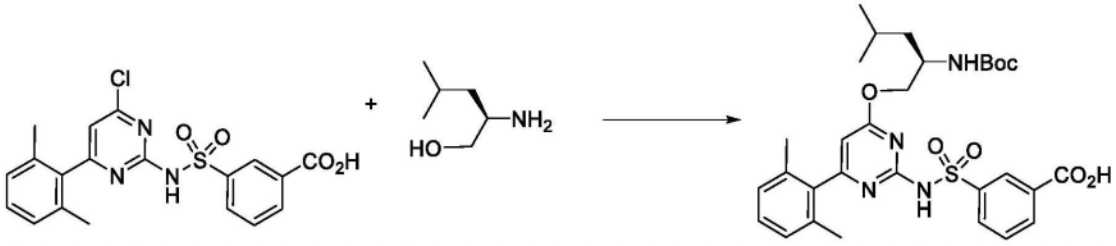
[0810] 

[0811] 在搅拌和氮气下将4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-胺(235g,985.5mmol)溶解于MeTHF(2.3L)中并在冰浴中冷却。向冷溶液中一次性添加3-氯磺酰基苯甲酸甲酯(347g,1.479mol)(似乎轻微吸热),并历经1.25小时向冷的浅黄色溶液中滴加2-甲基-丁烷-2-醇(锂盐)(875mL的3.1M,2.712mol)(于庚烷中)的溶液(放热,内部温度为0至10℃)。将冰浴去除并且将绿色溶液在室温下搅拌4小时。向绿色溶液中添加冷HCl(2L的1.5M,3.000mol),将相分离并且将有机相用水(1L)洗涤一次并且用盐水(500mL)洗涤一次。将水相用MeTHF(350mL)反萃取一次并将有机相合并。将3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸甲酯的该黄色MeTHF溶液(ESI-MS m/z计算值431.07065,实验值432.0(M+1)$^+$;保留时间:1.81分钟)用NaOH(2.3L的2M,4.600mol)处理并在室温下搅拌1小时。将相分离并将NaOH相用MeTHF(2×500mL)洗涤两次并且将合并的有机相用2M NaOH(1×250mL)萃取一次。将合并的NaOH相合并,在冰浴中搅拌并通过添加HCl(36%w/w的416mL,4.929mol)缓慢酸化,同时保持内部温度在10与20℃之间。在添加结束时(pH为约5-6),通过添加固体柠檬酸将最终pH调节至2-3。将形成的黄色粘性悬浮液在室温下搅拌过夜,得到奶油酥悬浮液。将固体通过过滤收集,用大量水洗涤并吸干3小时。在45-50℃的氮气泄漏条件下,将固体在减压下干燥120小时。分离出呈类白色固体的3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(395g,96%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.44(s,1H),12.46(s,1H),8.48-8.39(m,1H),8.25-8.15(m,1H),8.15-8.08(m,1H),7.68(t,J=7.8Hz,1H),7.31(s,1H),7.28-7.18(m,1H),7.10(d,J=7.6Hz,2H),1.84(s,6H)。ESI-MS m/z计算值417.055,实验值418.0(M+1)$^+$;保留时间:1.56分钟。(LC方法A)。

[0812] 实例2:-[[4-[(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-甲基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸的制备

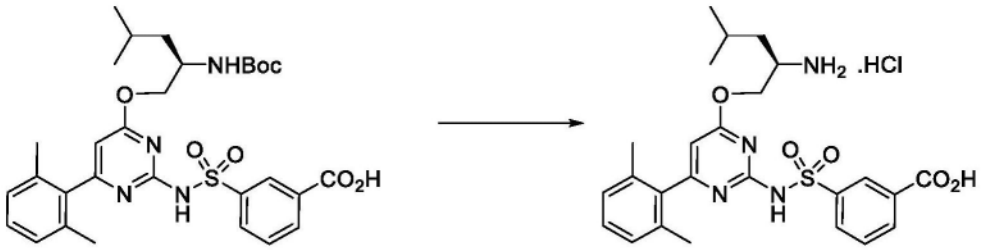
[0813] 

[0814] 步骤1:3-[[4-[(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-甲基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[0815] 

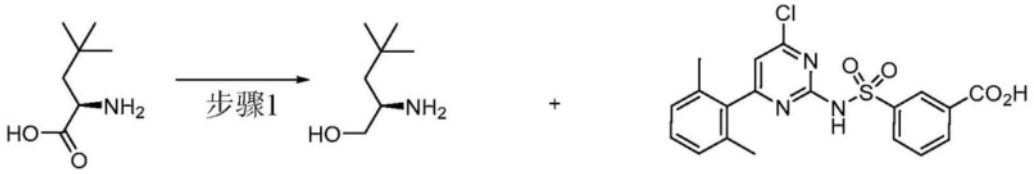
[0816] 在室温和氮气下向(2R)-2-氨基-4-甲基-戊烷-1-醇(12.419g,105.97mmol)于无水THF(200mL)的搅拌的溶液中添加叔丁醇钠(15.276g,158.95mmol)。将反应混合物搅拌10分钟,并且添加3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(22.14g,52.983mmol)。将反应混合物放置在预热至60℃的水浴上并搅拌20分钟。在冷却至室温之后,添加二碳酸二叔丁酯(69.381g,317.90mmol)并将反应混合物搅拌3小时。将反应物用饱和氯化铵水溶液(150mL)淬灭。将挥发物在真空下去除并将水层用10%柠檬酸水溶液酸化至pH为约3。将产物用乙酸乙酯(3×200mL萃取。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并浓缩至约250mL的残余体积。将产物沉淀到过量的己烷(750mL)中并通过真空过滤收集。将获得的白色固体通过硅胶色谱法使用己烷(0.15%乙酸缓冲液)中的0-40%丙酮(0.15%乙酸缓冲液)梯度再纯化,得到呈白色固体的3-[[4-[(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-甲基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(20.73g,61%)。ESI-MS m/z计算值598.2461,实验值599.4(M+1)$^+$;保留时间:5.85分钟(LC方法D)。

[0817] 步骤2:3-[[4-[(2R)-2-氨基-4-甲基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)

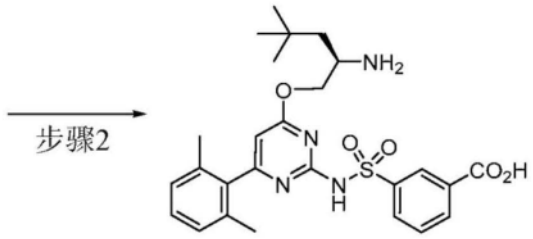
[0818] 

[0819] 在室温下向3-[[4-[(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-甲基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(20.73g,34.624mmol)于DCM(200mL)中的搅拌的溶液中添加HCl(87mL的1,4-二噁烷中的4M溶液,346.24mmol)。将反应混合物搅拌2小时。将挥发物在真空下去除并将所获得的固体用乙醚(150mL)研磨。在去除挥发物之后,将产物在真空下干燥,得到呈白色固体的3-[[4-[(2R)-2-氨基-4-甲基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(19.68g,100%)。^{1}H NMR(250MHz,DMSO-d_6)δ8.56-8.27(m,4H),8.14(t,J=6.8Hz,2H),7.70(t,J=7.8Hz,1H),7.34-7.18(m,1H),7.17-7.02(m,2H),6.31(s,1H),4.42-4.23(m,1H),4.23-4.06(m,1H),3.5-3.4(m,1H,与水重叠),2.01(s,6H),1.82-1.31(m,3H),1.02-0.78(m,6H)。ESI-MS m/z计算值498.1937,实验值499.3(M+1)$^+$;保留时间:1.63分钟(LC方法E)。

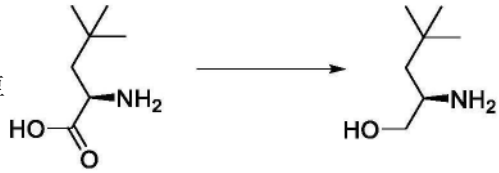
[0820] 实例3:3-[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸的制备



[0821]



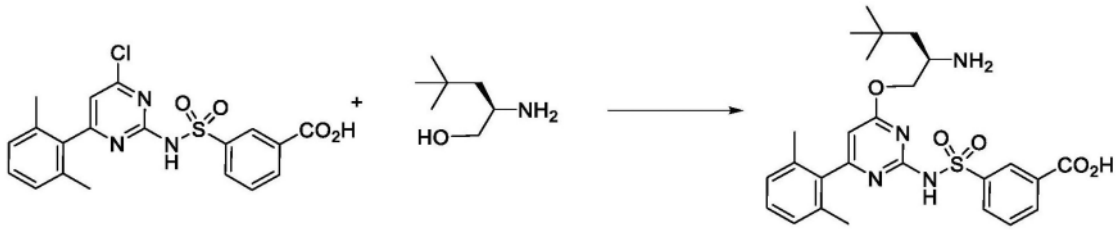
[0822] 步骤1:(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊-1-醇



[0823] 在0℃下向(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊酸(15g,103.3mmol)于THF(150mL)中的溶液中滴加硼烷-THF(260mL的1M,260.0mmol),保持反应温度<10℃。添加时间为大约30分钟。将混合物温热至环境温度并搅拌22小时。将反应物通过缓慢添加甲醇(80mL,1.975mol)淬灭并且将溶剂在真空中去除。将残余物与甲醇(200mL,4.937mol)共蒸发3次。将粗残余物用HCl(200mL的1M,200.0mmol)稀释并用200mL的MTBE洗涤。将水相蒸发以去除残余的有机溶剂。将水在真空中进一步去除,得到类白色固体。将固体使用乙腈共沸物进一步干燥。将固体在200mL的ACN中制成浆液并将沉淀用M玻璃料收集。将固体风干1小时,然后在45℃下在真空中干燥20小时,得到(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊-1-醇(盐酸盐)(14.73g,85%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.80(s,3H),5.36(t,J=5.1Hz,1H),3.59(dt,J=11.7,4.1Hz,1H),3.42-3.34(m,1H),3.10(dq,J=7.7,3.8Hz,1H),1.46(dd,J=14.5,7.1Hz,1H),1.33(dd,J=14.5,3.5Hz,1H),0.91(s,9H)。ESI-MS m/z计算值131.13101,实验值132.1(M+1)$^+$;保留时间:0.51分钟(LC方法A)。

[0824] 步骤2:3-[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

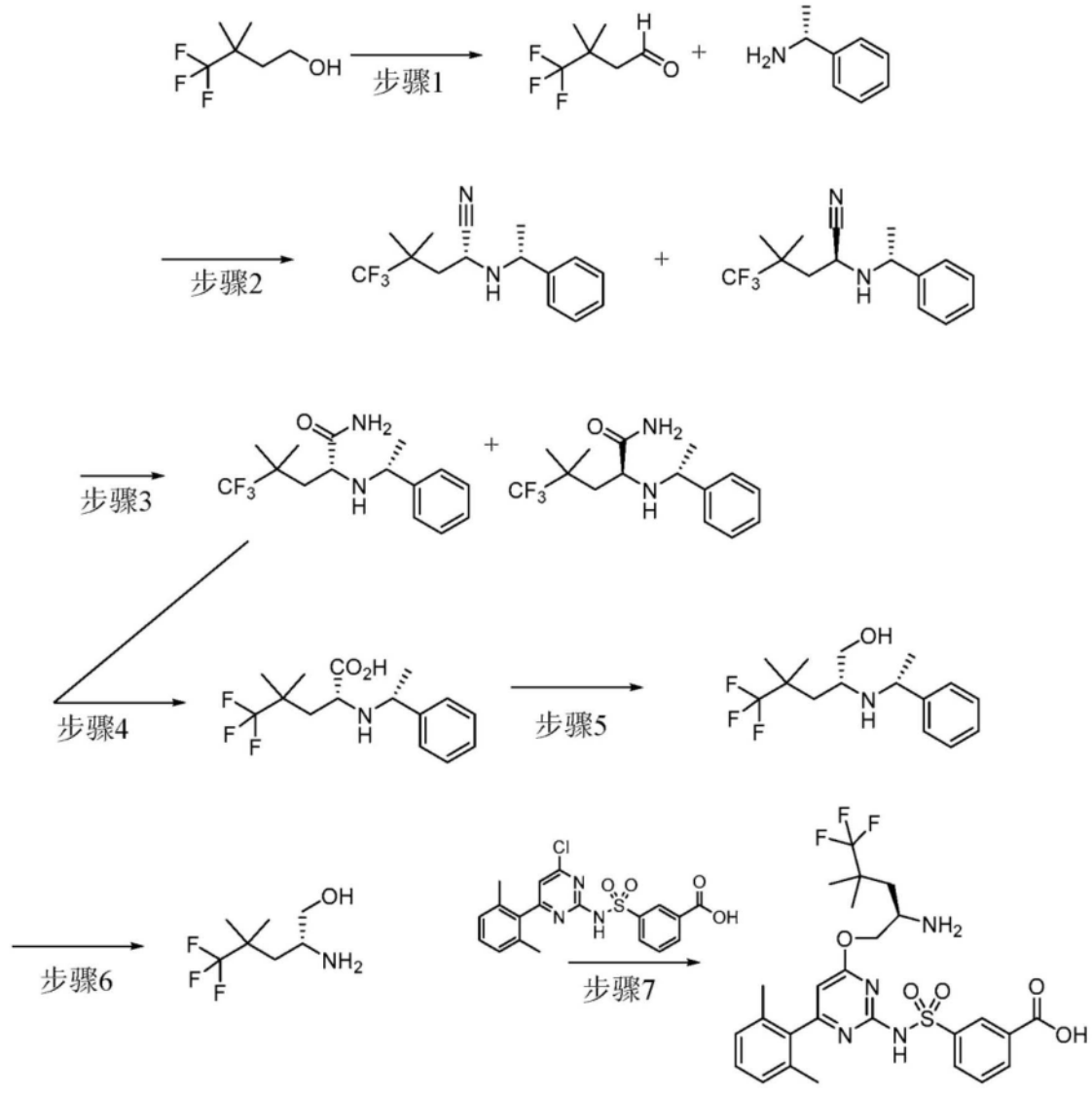
[0825]



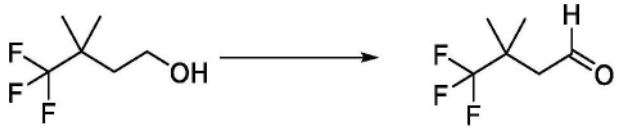
[0826] 将3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(20g,47.862mmol)悬浮于2-甲基四氢呋喃(80mL)和DMF(20mL)的混合物中并将溶液冷却至-5℃。然后将叔丁醇钠(23g,239.33mmol)溶解于2-甲基四氢呋喃(100mL)中,冷却至5℃并历经10分钟添加,随后添加(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊-1-醇(盐酸盐)(8.02g,47.830mmol)。然后将反应物温热至10℃并搅拌4小时。然后将所述反应物冷却至0℃并通过历经10分钟添加盐酸水溶液(2M,200mL)淬灭。将相分离,并将水相用2-甲基四氢呋喃(200mL)萃取。将有机

相合并,并用氯化钠水溶液(15%w/w,2×200mL)洗涤,经硫酸钠(60g)干燥,过滤并蒸发至干燥。然后将固体使用乙酸乙酯(200mL)研磨16小时,过滤,用乙酸乙酯洗涤并在50℃下的真空烘箱中干燥20小时,得到3-[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(22.29g,80%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 13.26(br.s.,2H),8.45(t,J=1.6Hz,1H),8.28-8.06(m,5H),7.69(t,J=7.8Hz,1H),7.31-7.21(m,1H),7.13(d,J=7.6Hz,2H),6.29(br.s.,1H),4.30(dd,J=11.7,2.7Hz,1H),4.10(dd,J=11.5,7.1Hz,1H),3.56(br.s.,1H),2.13-1.90(s,6H),1.62-1.47(m,2H),0.94(s,9H)。ESI-MS m/z计算值512.20935,实验值513.0(M+1)$^+$;保留时间:2.334分钟;LC方法F。

[0827] 实例4:3-[[4-[(2R)-2-氨基-5,5,5-三氟-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸的制备

[0828] 

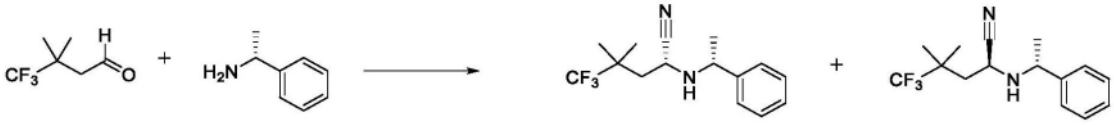
[0829] 步骤1:4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁醛

[0830] 

[0831] 向1L三颈烧瓶中装入4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁烷-1-醇(8.987g,57.555mmol)、

DCM(63mL)、水(63mL)、NaBr(544mg,5.2870mmol)、碳酸氢钠(12.32g,146.66mmol)和TEMPO(92mg,0.5888mmol)。将混合物用冰水浴冷却。在2.5-4.4℃下,历经2小时滴加NaOCl水溶液(47mL的1.31M,61.570mmol)。在添加之后,将混合物搅拌10分钟。将两个层分离。将水相用DCM(2×15mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥并过滤,得到113.7g(约80mL)在DCM中的粗产物,所述粗产物直接用于下一步骤。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ9.82-9.78(m,1H),2.54(d,J=2.6Hz,2H),1.28(s,6H)。^{19}F NMR(282MHz,$CDCl_3$)δ-79.11(s,3F)。

[0832] 步骤2:(2R)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基-2-[[(1R)-1-苯基乙基]氨基]戊腈和(2S)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基-2-[[(1R)-1-苯乙基]氨基]戊腈

[0833] 

[0834] 向4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁醛(113.7g,57.540mmol)(纯度为约7.8%)的DCM(80mL)溶液中添加MeOH(110mL)。将混合物用冰水浴冷却。添加(1R)-1-苯基乙胺(8.46g,69.814mmol),然后添加乙酸(4.41g,73.436mmol)。将混合物在0℃下搅拌10分钟,然后添加NaCN(3.56g,72.642mmol)。使混合物缓慢地温热至室温并搅拌过夜。将反应混合物冷却至0℃并滴加碳酸钾(4g)于水(20mL)中的溶液,然后添加盐水(40mL)。将混合物用DCM(2×100mL)萃取。将有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速色谱法(120g硅胶,庚烷/EtOAc 0-30%)纯化,得到呈无色油的(2R)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基-2-[[(1R)-1-苯基乙基]氨基]戊腈和(2S)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基-2-[[(1R)-1-苯乙基]氨基]戊腈的4:1混合物(14.87g,91%)。ESI-MS m/z计算值284.15002,实验值285.2(M+1)$^{+}$;保留时间:3.38分钟;LC方法F。

[0835] 步骤3:(2R)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基-2-[[(1R)-1-苯基乙基]氨基]戊酰胺和(2S)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基-2-[[(1R)-1-苯乙基]氨基]戊酰胺

[0836] 

[0837] 向(2R)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基-2-[[(1R)-1-苯基乙基]氨基]戊腈和(2S)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基-2-[[(1R)-1-苯乙基]氨基]戊腈(14.87g,52.300mmol)的4:1混合物于DCM(105mL)中的溶液中添加硫酸(56.3g,551.06mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜,倒入粗冰(200g)中并用水(100mL)中的28% NH_3中和至pH 9。将混合物用DCM(500mL)萃取。将有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速色谱法(330g硅胶,庚烷/EtOAc20-50%)纯化,得到呈白色固体的(2R)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基-2-[[(1R)-1-苯基乙基]氨基]戊酰胺(10.77g,68%)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.39-7.22(m,5H),6.35(br.s.,1H),5.55(br.s.,1H),3.65(q,J=6.5Hz,1H),2.93(dd,J=7.6,3.8Hz,1H),1.87(dd,J=15.0,3.8Hz,1H),1.65-1.56(m,2H),1.35(d,J=6.5Hz,3H),1.04(s,3H),1.00(s,3H)。^{19}F NMR(282MHz,$CDCl_3$)δ-78.77(s,3F)。通过19F NMR测得99.4%de。

[0838] 步骤4:(2R)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基-2-[[(1R)-1-苯乙基]氨基]戊酸

[0839] 

[0840] 向(2R)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基-2-[[(1R)-1-苯基乙基]氨基]戊酰胺(11.35g,37.541mmol)于HOAc(50mL)中的溶液中添加浓HCl(65mL的11.8M,767.00mmol),然后添加水(50mL)。出现白色沉淀物。将混合物在100℃下加热66小时。添加更多浓HCl(40mL的11.8M,472.00mmol)和HOAc(10mL)。将混合物在100℃下搅拌过夜。添加更多HCl水溶液(20mL的6M,120.00mmol)。在100℃下7小时之后,添加更多HCl水溶液(20mL的6M,120.00mmol)。将混合物在100℃下搅拌过夜。所述混合物变成澄清溶液。添加更多HCl水溶液(20mL的6M,120.00mmol)。将混合物在100℃下搅拌7小时,添加更多HCl水溶液(20mL的6M,120.00mmol)。将混合物在100℃下搅拌过夜。将混合物浓缩并用水(50mL)共蒸发。将残余物(17g)与水(25mL)在50℃下混合20分钟,用冰水浴冷却20分钟并过滤。将粗产物与1,4-二噁烷(60mL)混合。将混合物浓缩并真空干燥过夜,得到呈灰白色固体的(2R)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基-2-[[(1R)-1-苯乙基]氨基]戊酸(盐酸盐)(13.04g,97%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ10.09(br.s.,1H),7.54-7.31(m,5H),7.29-7.05(m,1H),4.07(q,J=5.9Hz,1H),3.16-2.98(m,1H),2.08-1.83(m,2H),1.49(d,J=6.5Hz,3H),0.99(s,3H),0.92(s,3H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-78.28(s,3F)。ESI-MS m/z计算值303.14462,实验值304.2(M+1)$^{+}$;保留时间:1.98分钟;LC方法F。

[0841] 步骤5:(2R)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基-2-[[(1R)-1-苯乙基]氨基]戊-1-醇

[0842] 

[0843] 在35℃下,向(2R)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基-2-[[(1R)-1-苯乙基]氨基]戊酸(盐酸盐)(13.04g,36.267mmol)于THF(200mL)中的悬浮液中滴加含LAH的THF(100mL的1M,100.00mmol)。将混合物在40℃下搅拌2小时,用冰水浴冷却至10℃并用THF(200mL)稀释。滴加水(3.8g)和THF(50mL)的混合物,然后添加25% NaOH水溶液(3.8g)和水(10g)。将所得混合物在室温下搅拌30分钟并在50℃下搅拌1小时,过滤并用温THF洗涤。浓缩滤液,得到呈无色油的12.02g产物(游离胺)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ7.37-7.24(m,5H),3.82(q,J=6.5Hz,1H),3.72-3.67(m,1H),3.21(dd,J=10.6,4.7Hz,1H),2.67(五重峰,J=4.6Hz,1H),1.66(dd,J=14.7,5.9Hz,1H),1.54-1.45(m,1H),1.36(d,J=6.5Hz,3H),1.03(s,3H),0.97(s,3H)。^{19}F NMR(282MHz,$CDCl_3$)δ-78.83(s,3F)。将上述粗产物(12.02g)溶解于乙醚(20mL)中并且用庚烷(80mL)稀释并在冰水浴中冷却。滴加1,4-二噁烷中的HCl(10.5mL的4M,42.000mmol)。将混合物在室温下搅拌30分钟并过滤,得到呈白色固体的(2R)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基-2-[[(1R)-1-苯乙基]氨基]戊-1-醇(盐酸盐)(11.56g,98%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ9.57(br.s.,1H),9.25(t,J=9.8Hz,1H),7.80-7.59(m,2H),7.53-7.32(m,3H),5.63(br.s.,1H),4.58(t,J=6.3Hz,1H),3.81-3.65(m,1H),3.64-3.51(m,1H),2.91-2.74(m,1H),1.98-1.85(m,1H),1.85-1.74(m,1H),1.63(d,J=6.8Hz,3H),0.91(s,3H),0.88(s,3H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-77.71(s,3F)。ESI-MS m/z计算值289.16534,实验值290.2

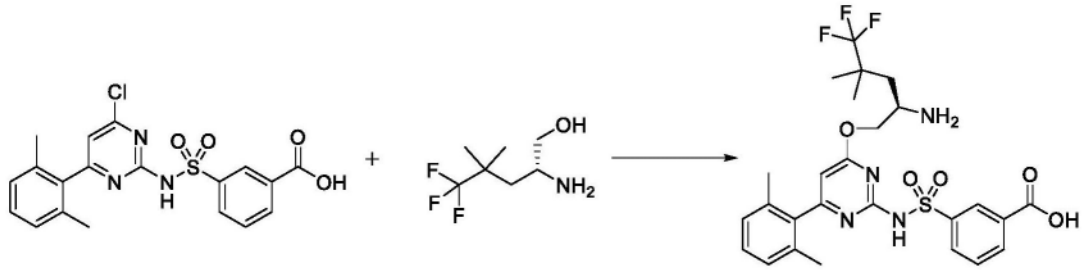
$(M+1)^+$;保留时间:2.08分钟;LC方法F。

[0844] 步骤6:(2R)-2-氨基-5,5,5-三氟-4,4-二甲基-戊-1-醇

[0845] 

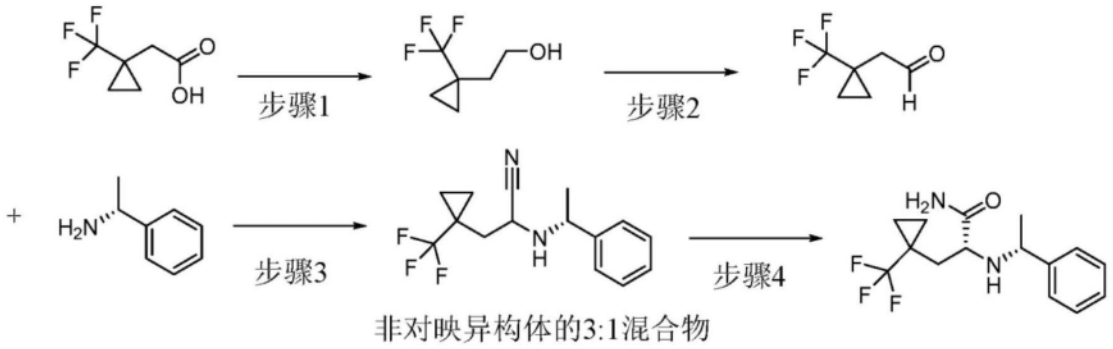
[0846] 向(2R)-5,5,5-三氟-4,4-二甲基-2-[[(1R)-1-苯乙基]氨基]戊烷-1-醇(盐酸盐)(11.56g,35.482mmol)于EtOH(200mL)中的溶液中添加10%钯/炭,50%湿(5g,2.3492mmol)。将混合物在帕尔振荡器(Parr shaker)氢化设备中在40psi氢气下在室温下氢化9小时。添加更多10%钯/炭,50%湿(1g,0.4698mmol)。将混合物在40psi下振荡7小时。将混合物通过硅藻土过滤并用EtOH洗涤。浓缩滤液。将残余物(7.9g)用2-甲基四氢呋喃(28mL)和庚烷(200mL)的混合物研磨并搅拌过夜。将混合物过滤,并将白色固体在真空下干燥,得到呈白色固体的(2R)-2-氨基-5,5,5-三氟-4,4-二甲基-戊-1-醇(盐酸盐)(7.66g,93%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ8.08(br.s.,3H),5.46(t,J=5.0Hz,1H),3.67-3.52(m,1H),3.43(dt,J=11.7,5.8Hz,1H),3.29-3.16(m,1H),1.88-1.73(m,1H),1.72-1.58(m,1H),1.15(s,3H),1.10(s,3H)。^{19}F NMR(282MHz,DMSO-d_6)δ-78.07(s,3F)。ESI-MS m/z计算值185.10275,实验值186.2(M+1)$^+$;保留时间:0.64分钟;LC方法F。

[0847] 步骤7:3-[[4-[(2R)-2-氨基-5,5,5-三氟-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

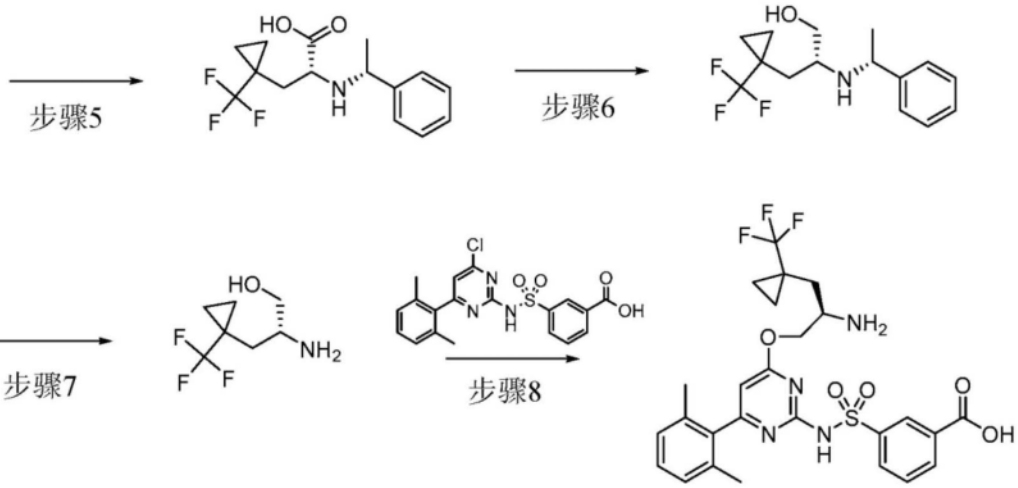
[0848] 

[0849] 将3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(6.12g,14.65mmol)和(2R)-2-氨基-5,5,5-三氟-4,4-二甲基-戊烷-1-醇(盐酸盐)(3.27g,14.75mmol)在THF(30mL)中组合,并将所得悬浮液在水-冰浴中冷却。添加叔丁醇钠(5.63g,58.58mmol),诱导固体的快速部分溶解。在5分钟之后,将冷却浴去除并且将反应物在室温下搅拌1小时(90%转化)。添加更多(2R)-2-氨基-5,5,5-三氟-4,4-二甲基-戊烷-1-醇(盐酸盐)(363mg,1.638mmol),并将混合物搅拌一小时(无变化)。添加更多叔丁醇钠(744mg,7.742mmol)并将混合物搅拌40分钟(96%转化)。添加乙酸乙酯(100mL)、HCl(90mL的1M,90.00mmol)和盐水(50mL)并将所得两个相分离。将有机相用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。将残余物在EtOAc/MeOH/己烷中研磨并将溶剂蒸发,得到呈奶油固体的3-[[4-[(2R)2-氨基-5,5,5-三氟-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(8.88g,93%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.15(非常宽的s,1H),8.61-8.30(m,4H),8.14(dd,J=7.9,1.9Hz,2H),7.69(t,J=7.8Hz,1H),7.31-7.20(m,1H),7.12(d,J=7.6Hz,2H),6.33(s,1H),4.43(dd,J=11.9,3.3Hz,1H),4.29-4.15(m,1H),3.74(s,1H),2.06-1.94(宽m,6H),1.94-1.85(m,2H),1.22(s,3H),1.16(s,3H)。ESI-MS m/z计算值566.1811,实验值567.62(M+1)$^+$;保留时间:1.13分钟(LC方法A)。

[0850] 实例5:3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸的制备



[0851]



[0852] 步骤1:2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙醇

[0853]



[0854] 在氮气下将LAH(49.868g,1.3139mol)添加到THF(1700mL)中并将混合物搅拌30分钟,然后冷却至0℃。滴加含2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙酸(190.91g,1.0107mol)的THF(500mL),同时控制温度<5℃。将混合物温热至室温并搅拌24小时。将所得悬浮液冷却至0℃,非常缓慢地添加水(50mL),然后添加15%w/w氢氧化钠(50mL)和水(150mL)。将混合物在0℃下搅拌30分钟,并且通过硅藻土垫过滤,将滤饼用THF(2×500mL)洗涤。将合并的滤液在真空中蒸发,得到呈琥珀色油的含有约5%w/w的THF的2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙醇(160.27g,98%)(通过NMR)。^{1}H NMR(250MHz,DMSO-d_6)δ4.57(t,J=5.2Hz,1H),3.55-3.39(m,2H),1.74(t,J=7.3Hz,2H),1.00-0.58(m,4H)。

[0855] 步骤2:2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙醛

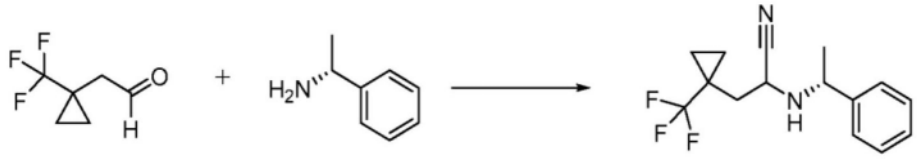
[0856]



[0857] 将2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙醇(80g,467.1mmol)于二氯甲烷(1.1L)中的溶液在室温下搅拌并用戴斯-马丁过碘烷(250g,589.4mmol)逐份处理(放热!在冰浴中冷却并保持

T<15℃)。向混合物中添加水(12mL,666.1mmol),历经0.5小时缓慢添加(在添加过程中放热至33℃,通过用冷水冷却保持在20与33℃之间),得到稠密的悬浮液。在添加之后,将浅黄色精细悬浮液在室温下搅拌18小时。将黄色悬浮液用乙醚(500mL)(黄色悬浮液)稀释并搅拌30分钟。将浆液经硅藻土过滤并将沉淀用100mL的乙醚洗涤。将有机相用饱和碳酸钠水溶液(500ml,强气体释放,最终pH为约10)小心处理。将三相混合物在室温下搅拌1小时,并且将固体通过过滤(大玻璃料)去除。将相(黄色浑浊的乙醚相,无色水相)分离并将有机相用碳酸钠饱和水溶液(250mL)洗涤一次,用1M硫代硫酸钠(250mL)洗涤一次并用盐水(250mL)洗涤一次。将水相用乙醚(150mL)反萃取一次,并且将合并的有机相干燥、过滤并蒸发,得到呈黄色液体的2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙醛(40g,56%)。

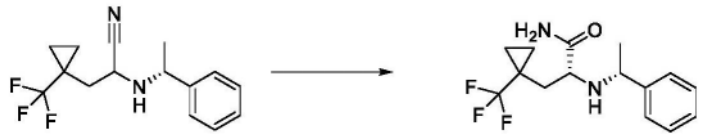
[0858] 步骤3:2-[[(1R)-1-苯乙基]氨基]-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙腈

[0859] 

非对映异构体的3:1混合物

[0860] 将MeOH(700mL)中的2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙醛(102g,670.5mmol)用(1R)-1-苯基乙胺(86mL,667.1mmol)处理并在冰浴中冷却。将溶液用乙酸(38mL,668.2mmol)处理,在冰浴中搅拌20分钟,然后一次性添加固体NaCN(注意,33g,673.4mmol)并将悬浮液在熔融冰浴中搅拌14小时。将溶液在减压下浓缩并且将残余物用MTBE(1000mL)和饱和碳酸钠/水1:1(1000mL)萃取并用盐水(350mL)洗涤。将水相用MTBE(250mL)反萃取一次,并且将合并的有机相干燥、过滤并蒸发,得到呈非对映异构体的3:1混合物的2-[[(1R)-1-苯乙基]氨基]-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙腈(180.8g,96%)。ESI-MS m/z计算值282.13437,实验值283.0 $(M+1)^+$;保留时间:1.69分钟(主要异构体)和1.62分钟(次要异构体),LC方法A。

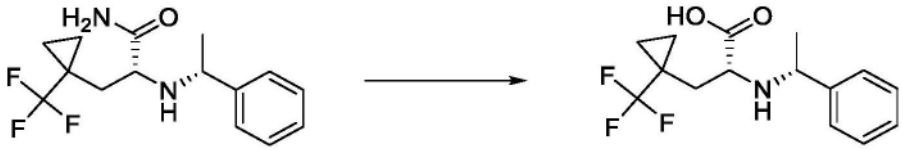
[0861] 步骤4:(2R)-2-[[(1R)-1-苯乙基]氨基]-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙烯酰胺

[0862] 

[0863] 在配备有机械搅拌和温度探针的2L烧瓶中,添加硫酸(285mL的18M,5.130mol),将其在冰浴中冷却。在5℃的内部温度下,历经20分钟滴加2-[[(1R)-1-苯乙基]氨基]-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙腈(180.8g,640.4mmol,非对映异构体的3:1混合物)于DCM(900mL)中的溶液。将冰浴去除,并且将深橙色乳液在室温下搅拌18小时并在30-40℃下搅拌2小时。在机械搅拌下将深橙色乳液小心地添加到冰和水的混合物(2.2L)中,得到黄色的三相混合物,在冰冷却下通过缓慢添加氢氧化铵(30%w/w的1.33L,10.25mol)将所述黄色的三相混合物碱化(非常放热,通过添加冰使内部温度保持在10与25℃之间)。将黄色乳液在室温(pH为约10)下搅拌10分钟,用DCM(500mL)稀释并将相分离。将水相用DCM(400和200mL)洗涤两次以上并将合并的有机相用水/盐水1:1(500mL)洗涤一次。将DCM相干燥、过滤并蒸发,得到呈黄橙色油的粗2-[[(1R)-1-苯乙基]氨基]-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙酰胺(189.5g,99%)。ESI-MS m/z计算值300.14496,实验值301.0 $(M+1)^+$;保留时间:1.40分钟(主要异构体)和1.50分钟(次要异构体)(非对映异构体的3:1混合物)。将产物溶解于乙醇(1.5L)中并

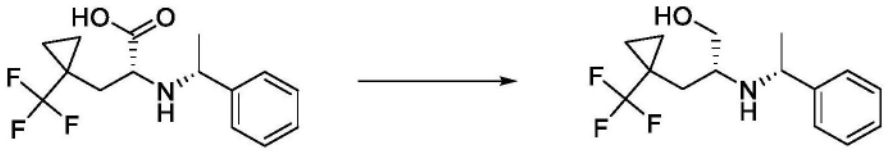
将其用HCl(240mL的4M,960.0mmol)(二噁烷中的4M)快速处理并且将所得稠密的悬浮液在室温下机械搅拌过夜。将固体通过过滤收集,用冷乙醇洗涤并在40-45℃下在真空下用氮气放气干燥,得到(2R)-2-[[(1R)-1-苯乙基]氨基]-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙酰胺(盐酸盐)(147g,68%)。^{1}H NMR(499MHz,DMSO-d_6)δ9.74(d,J=67.9Hz,2H),8.16-7.94(m,1H),7.86(s,1H),7.64-7.51(m,2H),7.51-7.34(m,3H),4.22(s,1H),3.46-3.37(m,1H),2.45(d,J=15.9Hz,1H),1.85(dd,J=15.1,10.4Hz,1H),1.58(d,J=6.7Hz,3H),0.89(pd,J=9.6,9.2,4.3Hz,2H),0.84-0.66(m,2H)。ESI-MS m/z计算值300.14496,实验值301.0(M+1)$^+$;保留时间:1.40分钟(主要异构体)和1.40分钟(次要异构体),非对映异构体的97:3混合物(LC方法G)。

[0864] 步骤5:(2R)-2-[[(1R)-1-苯乙基]氨基]-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙酸

[0865] 

[0866] 在配备有机械搅拌的5L烧瓶中,在搅拌下将(2R)-2-[[(1R)-1-苯乙基]氨基]-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙酰胺(盐酸盐)(147g,436.5mmol)添加到乙酸(735mL)中并且将稠密的无色悬浮液用HCl(1.3L的12M,15.60mol)处理。将无色悬浮液小心加热至60-65℃(强烈起泡,添加乙酸(145mL))并将悬浮液在60-65℃下搅拌16小时。然后将悬浮液缓慢加热至100℃(历经4小时,强烈起泡)并将所得溶液在100℃下再搅拌20小时。将浅黄色溶液在65℃下在减压下浓缩成半固体物质并将其用水(1.5L)处理。将稠密的悬浮液加热至70-80℃并在搅拌下冷却至室温2小时。将固体通过过滤收集,用水洗涤并吸干过夜。将湿固体在50-60℃下在减压下进一步干燥4小时,得到呈类白色固体的(2R)-2-[[(1R)-1-苯乙基]氨基]-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙酸(盐酸盐)(135g,92%)。ESI-MS m/z计算值301.12897,实验值302.0(M+1)$^+$;保留时间:1.82分钟;(LC方法G)。

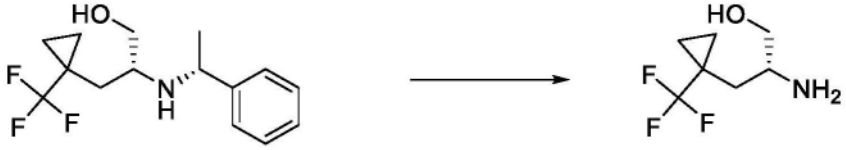
[0867] 步骤6:(2R)-2-[[(1R)-1-苯乙基]氨基]-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙-1-醇

[0868] 

[0869] 在配备有机械搅拌的5L烧瓶中,在干燥氮气气氛下,将(2R)-2-[[(1R)-1-苯乙基]氨基]-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙酸(盐酸盐)(135g,399.7mmol)悬浮于THF(2L)(稠密的悬浮液)中。将其加热至35-40℃并历经1小时缓慢添加LAH(47.3g,1.214mol)(粒料),同时通过外部冷却将内部温度保持在30与40℃之间。将混合物在30-40℃下搅拌1小时(几乎不再有氢气释放,灰色悬浮液,大部分起始材料在溶液中)并将其在50-55℃下加热1小时。将灰色悬浮液在冷却加热罩中搅拌过夜。将灰色悬浮液在冰浴中冷却并通过小心添加水(44mL,2.442mol)、NaOH(41mL的6M,246.0mmol)和水(44mL,2.442mol)淬灭(第一次添加水时放热高,通过冷却保持在5℃与30℃之间)。将灰色悬浮液加热至50-55℃1小时,此时获得无色悬浮液。将温热的悬浮液经覆盖有硫酸镁的硅藻土垫过滤。将固体用热THF洗涤并蒸发,得到呈油的粗(2R)-2-[[(1R)-1-苯乙基]氨基]-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙烷-1-醇(121g,105%)。将粗产物溶解于乙醚(1L,澄清溶液)中并在冷却下用HCl(101mL的4M,

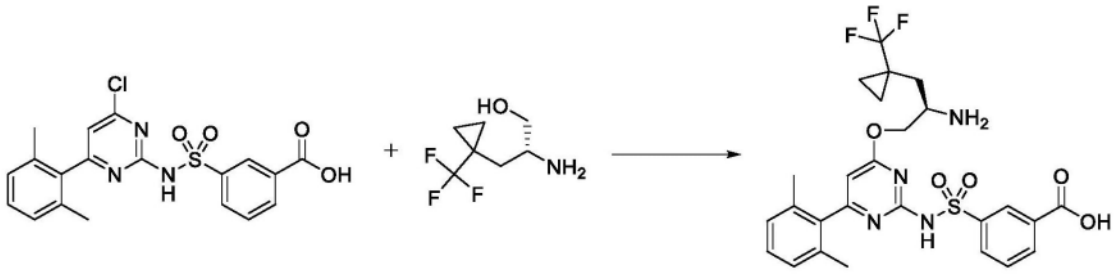
404.0mmol)(二噁烷中的4M)缓慢处理。将所得稠密的悬浮液在室温下搅拌1小时,将固体通过过滤收集,用乙醚洗涤并在40-45℃下在减压下用氮气排放干燥,得到呈灰白色固体的(2R)-2-[[(1R)-1-苯乙基]氨基]-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙-1-醇(盐酸盐)(126.6g,98%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.34(s,2H),7.66(d,J=7.4Hz,2H),7.43(dt,J=25.1,7.4Hz,3H),5.59(s,1H),4.58(q,J=6.6Hz,1H),3.83(d,J=12.6Hz,1H),3.62-3.54(m,1H),2.89(s,1H),2.33-2.24(m,1H),1.67-1.51(m,4H),0.97-0.81(m,3H),0.71(s,1H)。ESI-MS m/z计算值287.1497,实验值288.0(M+1)$^+$;保留时间:0.99分钟(LC方法A)。

[0870] 步骤7:(2R)-2-氨基-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙-1-醇

[0871] 

[0872] 在1L加氢反应器中,将(2R)-2-[[(1R)-1-苯乙基]氨基]-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙烷-1-醇(盐酸盐)(63.3g,195.5mmol)溶解于EtOH(630mL)中(在温热下),并且将其用Pd/C(6.3g的10%w/w,5.920mmol)(50%水湿的12.5g)处理并将反应物在2巴的氢气下在40℃下搅拌24小时。将反应混合物通过硅藻土过滤。将垫用乙醇洗涤并将无色滤让液蒸发成固体物质,将所述固体物质用乙醚研磨。将悬浮液在室温下搅拌1小时。将固体过滤,用大量乙醚洗涤并干燥,得到呈灰白色固体的(2R)-2-氨基-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙-1-醇(盐酸盐)(41.8g,97%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.18(s,3H),5.45(t,J=4.9Hz,1H),3.71(dt,J=11.6,3.9Hz,1H),3.55(dt,J=11.2,5.4Hz,1H),3.24(h,J=4.7Hz,1H),2.08(dd,J=15.1,5.4Hz,1H),1.69(dd,J=15.1,9.4Hz,1H),0.97(h,J=6.5,5.9Hz,2H),0.86(s,2H)。ESI-MS m/z计算值183.0871,实验值184.0(M+1)$^+$;保留时间:0.65分钟;LC方法A。

[0873] 步骤8:3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

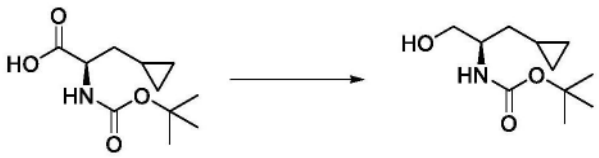
[0874] 

[0875] 将3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(19.09g,45.68mmol)和(2R)-2-氨基-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙烷-1-醇(盐酸盐)(10.18g,46.35mmol)溶解于THF(100mL)中并在冰水浴中冷却。添加叔丁醇钠(18.14g,188.8mmol)并将反应物温热至室温。将反应物搅拌1小时,然后在乙酸乙酯(500mL)与HCl水溶液(275mL的1M,275.0mmol)之间分配。将有机物分离,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并蒸发,得到3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-[1-(三氟甲基)环丙基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(26.74g,94%)。ESI-MS m/z计算值564.1654,实验值565.1(M+1)$^+$;保留时间:0.48分钟;LC方法B。

[0876] 实例6:3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-环丙基-丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-

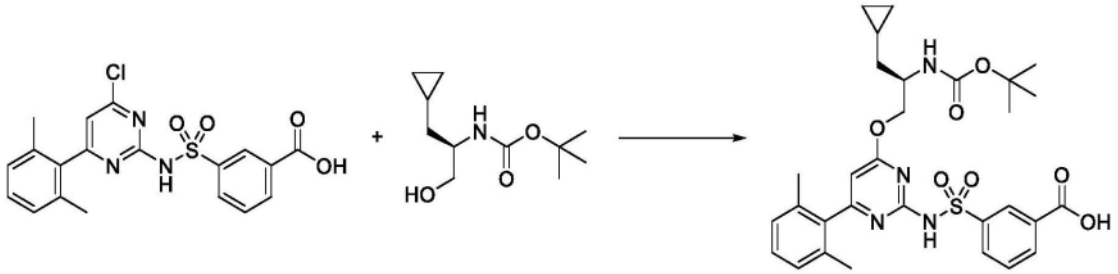
基]氨磺酰基]苯甲酸的制备

[0877] 步骤1:N-[(1R)-1-(环丙基甲基)-2-羟基-乙基]氨基甲酸叔丁酯

[0878] 

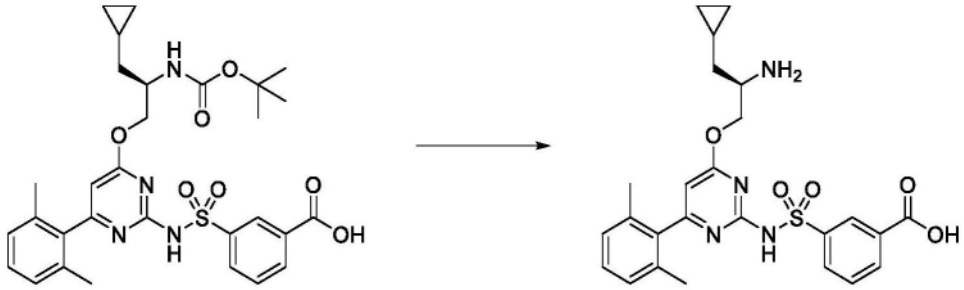
[0879] 将(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-环丙基-丙酸(0.22g,0.9596mmol)和硼烷-四氢呋喃络合物(2.9mL的1M,2.900mmol)于THF(5mL)中的溶液搅拌三小时。将反应物用1M柠檬酸淬灭,并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用水洗涤,经硫酸钠干燥,并在真空下蒸发,以得到N-[(1R)-1-(环丙基甲基)-2-羟基-乙基]氨基甲酸叔丁酯(89mg,43%)。ESI-MS m/z计算值215.15215,实验值216.2(M+1)$^+$;保留时间:0.47分钟;LC方法B。

[0880] 步骤2:3-[[4-[(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-环丙基-丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[0881] 

[0882] 将3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(大约172.7mg,0.4134mmol)、N-[(1R)-1-(环丙基甲基)-2-羟基-乙基]氨基甲酸叔丁酯(89mg,0.4134mmol)和叔丁醇钠(大约159.0mg,1.654mmol)于THF(2.067mL)中的溶液搅拌22小时。将反应物用1M柠檬酸淬灭,用水稀释,并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并蒸发。将残余物通过硅胶柱色谱法用0-10%甲醇/二氯甲烷纯化,以得到部分干净的产物。将不纯的产物使用反相HPLC-MS方法使用由Phenomenex销售的Luna C_{18}(2)柱(75×30mm,5μm粒径)(pn:00C-4252-U0-AX)和历经15.0分钟从1-99%流动相B运行的双梯度再纯化。流动相A=H20(5mM HCl)。流动相B=CH3CN。流速=50毫升/分钟,并且柱温=25℃,以获得呈无色固体的3-[[4-[(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-环丙基-丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(45mg,18%)。ESI-MS m/z计算值596.23047,实验值597.3(M+1)$^+$;保留时间:0.68分钟;LC方法B。

[0883] 步骤3:3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-环丙基-丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

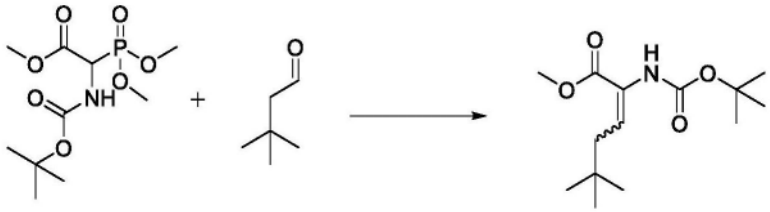
[0884] 

[0885] 将3-[[4-[(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-环丙基-丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯

基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(45mg,0.07542mmol)于HCl(3mL的4M,12.00mmol)(于二噁烷中)中的溶液搅拌四小时。将溶剂在真空下去除,并且将所得固体用乙醚研磨,并在真空下干燥,得到3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-环丙基-丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(53mg,132%)。ESI-MS m/z计算值496.17804,实验值497.3(M+1)$^+$;保留时间:0.41分钟;LC方法B。

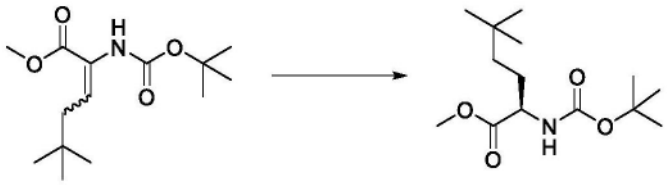
[0886] 实例7:(2R)-2-氨基-5,5-二甲基-己-1-醇的制备

[0887] 步骤1:2-(叔丁氧基羰基氨基)-5,5-二甲基-己-2-烯酸甲酯

[0888] 

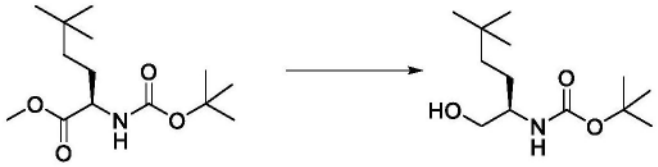
[0889] 在0℃下(冰浴)向2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-二甲氧基磷酰基-乙酸甲酯(16.4g,55.174mmol)和DBU(8.0422g,7.9mL,52.827mmol)于DCM(100mL)中的搅拌的溶液中添加3,3-二甲基丁醛(5.0274g,6.3mL,50.194mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。添加HCl水溶液(1N)(100mL),并将各相分离。将水层用DCM(2×100mL)洗涤。将合并的有机层用硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗残余物通过50g硅胶垫使用15%EtOAc/庚烷的梯度纯化,得到结晶为白色固体的呈澄清油的2-(叔丁氧基羰基氨基)-5,5-二甲基-己-2-烯酸甲酯(13.6g,95%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.66(t,J=7.6Hz,1H),5.86(br.s,1H),3.79(s,3H),2.12(d,J=7.6Hz,2H),1.47(s,9H),0.95(s,9H)。

[0890] 步骤2:(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-5,5-二甲基-己酸甲酯

[0891] 

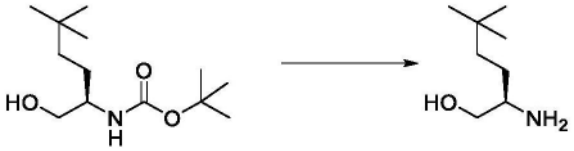
[0892] 向2-(叔丁氧基羰基氨基)-5,5-二甲基-己-2-烯酸甲酯(13.630g,50.230mmol)于乙醇(184mL)和1,4-二噁烷(61mL)中的溶液中鼓入氮气5分钟。然后,在氮气下添加1,2-双[(2R,5R)-2,5-二乙基膦酰基]苯(1,5-环辛二烯)三氟甲磺酸铑(I)(363mg,0.5023mmol),并将混合物置于超声波浴中5分钟。然后将反应混合物用氮气(3×30psi)吹扫,然后用氢气(3×50psi)吹扫。维持50psi(3.5巴)的氢气压力,并将反应物在室温下搅拌16小时,此时,在减压下去除挥发物,并使用15% EtOAc/庚烷洗脱液使残余物通过硅胶塞(80g),得到呈无色油的(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-5,5-二甲基-己酸甲酯(14g,97%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.00(d,J=7.3Hz,1H),4.27(d,J=5.4Hz,1H),3.74(s,3H),1.87-1.71(m,1H),1.64-1.54(m,1H),1.45(s,9H),1.28-1.15(m,2H),0.87(s,9H)。ESI-MS m/z计算值273.194,实验值296.2(M+23)$^+$;保留时间:4.58分钟;LC方法J。

[0893] 步骤3:N-[(1R)-1-(羟甲基)-4,4-二甲基-戊基]氨基甲酸叔丁酯

[0894] 

[0895] 向(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-5,5-二甲基-己酸甲酯(14g,48.652mmol)于THF(145mL)中的溶液中添加$LiBH_4$(THF中的2M溶液)(61mL的2M,122.00mmol)(未观察到放热)。将反应混合物在室温下搅拌2.5小时。然后将反应混合物缓慢倒入0℃的饱和NH_4Cl水溶液(50mL)中(有大量气体释放,但没有放热)。将产物用EtOAc(3×150mL)萃取。将合并的有机层用盐水(150mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈澄清油的粗产物N-[(1R)-1-(羟甲基)-4,4-二甲基-戊基]氨基甲酸叔丁酯(13.23g,89%)。ESI-MS m/z计算值245.1991,实验值268.2(M+23)$^+$;保留时间:1.8分钟。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.62(br.s,1H),3.68(d,J=7.1Hz,1H),3.55(d,J=8.1Hz,2H),2.57(br.s,1H),1.55-1.29(m,11H),1.28-1.19(m,2H),0.88(s,9H);LC方法I。

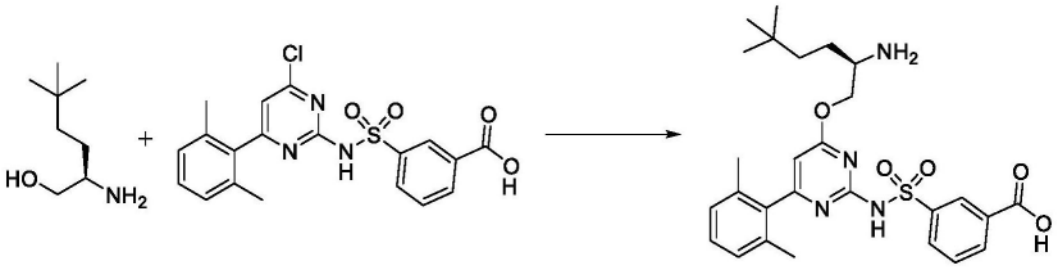
[0896] 步骤4:(2R)-2-氨基-5,5-二甲基-己-1-醇

[0897] 

[0898] 向N-[(1R)-1-(羟甲基)-4,4-二甲基-戊基]氨基甲酸叔丁酯(13.23g,43.460mmol)于1,4-二噁烷(140mL)中的溶液中添加氯化氢(1,4-二噁烷中的4N)(63mL的4M,252.00mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时,然后将混合物在减压下蒸发至干燥。将残余物在THF中研磨,然后过滤,得到呈白色固体的(2R)-2-氨基-5,5-二甲基-己-1-醇(盐酸盐)(8.137g,98%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.97(br.s,3H),5.28(br.s,1H),3.58(dd,J=11.4,3.5Hz,1H),3.44(dd,J=11.4,6.2Hz,1H),3.02-2.89(m,1H),1.58-1.43(m,2H),1.30-1.13(m,2H),0.86(s,9H)。ESI-MS m/z计算值ESI-MS m/z计算值145.14667,实验值146.3(M+1)$^+$;保留时间:1.78分钟;LC方法J。

[0899] 实例8:3-[[4-[(2R)-2-氨基-5,5-二甲基-己氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸的制备

[0900] 步骤1:3-[[4-[(2R)-2-氨基-5,5-二甲基-己氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

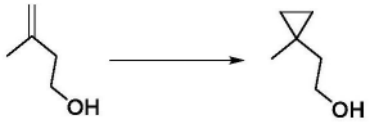
[0901] 

[0902] 将(2R)-2-氨基-5,5-二甲基-己-1-醇(盐酸盐)(4.495g,23.501mmol)于无水DMF(23mL)中的溶液添加到3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(13.5g,32.384mmol)于Me-THF(117mL)中的溶液中。将混合物冷却至10-15℃(内部温度)然后添加叔丁醇钠(17.4g,181.05mmol)。将反应物在10-15℃下搅拌2小时,然后冷却至0℃并

在0℃下通过添加1N HCl水溶液(180mL)淬灭。将此双相混合物搅拌30分钟。然后将各层分离,并将水层用2-甲基四氢呋喃(5×500mL)萃取。将合并的有机层用水(3×500mL)和盐水(1×500mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物溶解于MeOH(75mL)中,并且在EtOAc(800mL)中沉淀。将固体在玻璃熔块(por.4)上过滤,并使用MeOH收集残余物以使其溶解。将粗混合物通过反相色谱法在275g C_{18}筒上纯化,用0至80%的CH_3CN/酸性水(水中的0.1%的盐酸)的梯度洗脱,在蒸发之后得到呈白色固体的3-[[4-[(2R)-2-氨基-5,5-二甲基-己氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(10.2g,70%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.45(t,J=1.7Hz,1H),8.38(br.s,3H),8.18-8.09(m,2H),7.70(t,J=7.8Hz,1H),7.29-7.21(m,1H),7.12(d,J=7.8Hz,2H),6.31(s,1H),4.43-4.36(m,1H),4.35-4.27(m,1H),3.45(br.s,1H),1.99(s,6H),1.70-1.49(m,2H),1.31(td,J=12.6,4.9Hz,1H),1.21-1.11(m,1H),0.83(s,9H),1H不稳定的缺失(来自-COOH)。ESI-MS m/z计算值526.225,实验值527.2(M+1)$^+$;保留时间:2.58分钟;LC方法A。

[0903] 实例9:(2R)-2-氨基-3-(1-甲基环丙基)丙-1-醇的制备

[0904] 步骤1:2-(1-甲基环丙基)乙醇

[0905] 

[0906] 在0-15℃下,在30分钟内,向二乙基锌的溶液(已烷溶液)(2L的1M,2.0000mol)中添加3-甲基丁-3-烯-1-醇(135g,1.5674mol)。然后将混合物温热至15℃,并且在搅拌20分钟后,历经1小时添加二碘甲烷(482.7g,1.8022mol)作为DCM(270mL)溶液。然后将反应物温热至25℃并搅拌20小时。在冷却至5℃之后,将反应混合物用HCl水溶液(2M,1.35L)淬灭。将各相分离,并将水相用DCM(2×675mL)萃取。将已烷萃取物用硫代硫酸钠(10%w/w,1.35L)洗涤,并在真空中浓缩。然后用两种DCM提取物依次萃取硫代硫酸钠溶液。然后将DCM萃取物与从已烷萃取物的浓度获得的产物合并。然后将水(1.35L)添加到此合并的有机相中。将混合物冷却至2℃,并添加高锰酸钠的水溶液(83.5g,40%w/w,235.34mmol)。将混合物在2℃下搅拌15分钟,添加亚硫酸氢钠(10%w/w,1L),将各相分离,并将水相用DCM(2×350mL)洗涤。将有机萃取物合并,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,并蒸馏(40℃,2-5mbar),得到呈澄清油的2-(1-甲基环丙基)乙醇(106.6g,66%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.75(t,J=7.0Hz,2H),1.51(t,J=7.0Hz,3H),1.04(s,3H),0.32-0.22(m,4H)。

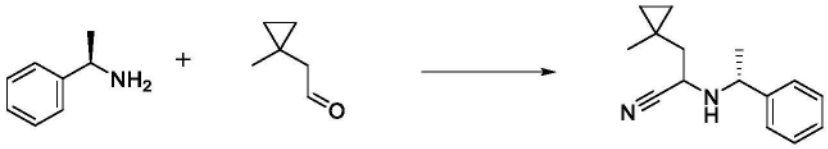
[0907] 步骤2:2-(1-甲基环丙基)乙醛

[0908] 

[0909] 将2-(1-甲基环丙基)乙醇(106g,1.0319mol)添加到水(800mL)和DCM(800mL)的混合物中,然后依次添加溴化钠(10.6g,103.02mmol)、碳酸氢钠(200g,2.3808mol)和TEMPO(1.6g,10.240mmol)。将混合物冷却至0℃,并历经1小时添加NaOCl水溶液(1.3L的0.8M,1.0400mol)(T=1.0至8.2℃)。在1小时后,将混合物经硅藻土(0.5部分)过滤,并将各相分离。将水相用DCM(2×3.5vol)萃取。将合并的有机相用硫酸钠(0.5份)干燥,并在减压下浓缩(300mbar,浴:30℃),得到含量为4.15%w/w的2-(1-甲基环丙基)乙醛(101.27g,100%)

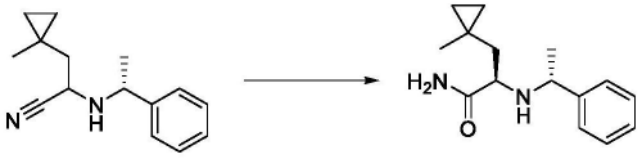
的微琥珀色DCM溶液。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.85-9.79(m,1H),2.26(d,J＝2.4Hz,2H),1.13(s,3H),0.45(br d,J＝6.4Hz,4H)。

[0910] 步骤3:3-(1-甲基环丙基)-2-[[(1R)-1-苯乙基]氨基]丙腈

[0911] 

[0912] 向在冰浴中冷却至0℃的2-(1-甲基环丙基)乙醛(101.27g,1.0319mol)于MeOH(850mL)中的溶液中分批添加(1R)-1-苯基乙胺(122.20g,130mL,1.0084mol)(T从3℃增加至9℃)。滴加乙酸(68.640g,65mL,1.1430mol)(T从3℃增加至5℃),随后分批添加氰化钠(53g,1.0815mol)(T从1℃增加至5℃)。将混合物温热至室温并搅拌过夜。将混合物在真空下浓缩(转子蒸发器连接到含有6M氢氧化钠水溶液的洗涤器)。向残余物中添加MTBE(5vol.)和碳酸钾水溶液(10%w/w,5vol)。将混合物搅拌5分钟,然后将各相分离。将有机层用盐水(15%w/w,3×5vol.)洗涤,用硫酸钠(0.5份)干燥,并在减压下浓缩,得到呈微琥珀色油的3-(1-甲基环丙基)-2-[[(1R)-1-苯乙基]氨基]丙腈(非对映混合物70:30,245.86g,92%)。ESI-MS m/z计算值228.16264,实验值229.2(M+1)$^+$;保留时间:2.935分钟;LC方法F。

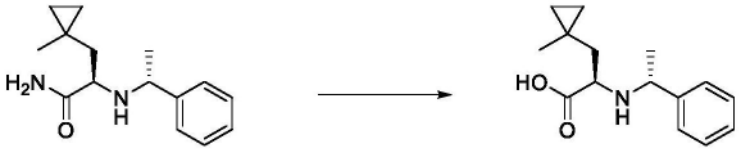
[0913] 步骤4:(2R)-3-(1-甲基环丙基)-2-[[(1R)-1-苯乙基]氨基]丙酰胺

[0914] 

[0915] 向在50℃下搅拌的将两个批次的3-(1-甲基环丙基)-2-[[(1R)-1-苯乙基]氨基]丙腈(非对映混合物70:30,245g,948.53mmol和19g,68.899mmol)在DMSO(1.2L)和水(250mL)的混合物中组合的溶液中添加碳酸钾(33g,238.77mmol)。历经1.5小时滴加过氧化氢的水溶液(220mL的9.8M,2.1560mol)。将混合物在50℃下搅拌1小时。将混合物冷却至室温,然后添加水(5L,20vol)。将水层用MTBE(2×1.5L,2×6vol)萃取。将合并的有机层分离,并用HCl水溶液(2×1.5L的1M,2×6vol)萃取。将酸性水层合并,并在5℃下缓慢搅拌2小时。将所得悬浮液过滤,并将回收的固体在50℃下在减压下干燥2小时,得到呈白色粉末的(2R)-3-(1-甲基环丙基)-2-[[(1R)-1-苯乙基]氨基]丙酰胺(盐酸盐)(151.24g,52%)。ESI-MS m/z计算值246.1732,实验值274.2(M+1)$^+$;保留时间:1.391分钟。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.04-9.89(m,1H),9.56-9.37(m,1H),8.05(s,1H),7.77-7.56(m,3H),7.47-7.37(m,3H),4.28-4.14(m,1H),3.45-3.28(m,1H),2.20-2.07(m,1H),1.59(d,J＝6.8Hz,3H),1.44(dd,J＝13.4,10.8Hz,1H),0.92(s,3H),0.35-0.11(m,4H);LC方法F。

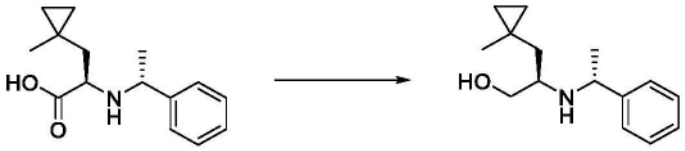
[0916] 向母液中添加氯化钠(500g,2份),并将水溶液在5℃下搅拌过夜。将所得悬浮液过滤,并将回收的固体用气流干燥2小时,得到呈白色粉末异构混合物的3-(1-甲基环丙基)-2-[[(1R)-1-苯乙基]氨基]丙酰胺(盐酸盐)(89.42g,31%)。ESI-MS m/z计算值246.1732,实验值247.2(M+1)$^+$;保留时间:1.541分钟;LC方法F。

[0917] 步骤5:(2R)-3-(1-甲基环丙基)-2-[[(1R)-1-苯乙基]氨基]丙酸

[0918] 

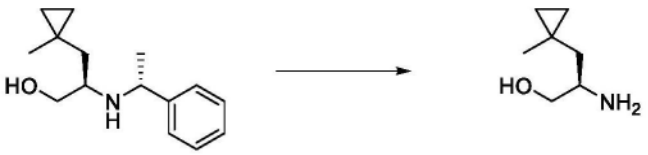
[0919] 在70℃下,向氢氧化锂一水合物(324g,7.7210mol)于水(5L)中的溶液中添加(2R)-3-(1-甲基环丙基)-2-[[(1R)-1-苯乙基]氨基]丙酰胺(盐酸盐)(228.9g,809.38mmol)。将反应物加热到97℃,并搅拌68小时。然后将反应混合物冷却至室温,并且使用3M HCl水溶液中和至pH 6,并且通过过滤回收产物。然后将产物通过将其溶解在0.5M NaOH水溶液(5L)中再结晶四次,并且使用3M HCl水溶液中和至pH 6。然后将所得产物在45℃下在真空中干燥72小时,并且获得呈白色固体的(2R)-3-(1-甲基环丙基)-2-[[(1R)-1-苯乙基]氨基]丙酸(161.5g,65%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.62(d,J=6.4Hz,2H),7.45-7.35(m,3H),4.31(q,J=6.4Hz,1H),3.25(dd,J=10.9,3.8Hz,1H),2.34(dd,J=13.6,3.5Hz,1H),1.61(d,J=6.6Hz,3H),1.33(dd,J=13.3,11.4Hz,1H),0.82(s,3H),0.25-0.11(m,4H)。2H不稳定的缺失。ESI-MS m/z计算值247.15723,实验值248.2(M+1)$^+$;保留时间:1.68分钟;LC方法F。

[0920] 步骤6:(2R)-3-(1-甲基环丙基)-2-[[(1R)-1-苯乙基]氨基]丙-1-醇

[0921] 

[0922] 历经3小时在20-25℃下,向(2R)-3-(1-甲基环丙基)-2-[[(1R)-1-苯乙基]铵基]丙酸酯(160g,523.26mmol)于THF(3.2L)中的溶液中添加$LiAlH_4$(40g,1.0539mol)。在室温下搅拌另外一小时后,将反应混合物冷却至10℃,并历经150分钟添加水(38.000g,38mL,2.1093mol)。然后依次添加NaOH(35mL的6M,210.00mmol)和水(38.000g,38mL,2.1093mol)。将混合物在室温下搅拌过夜。然后将反应混合物在硅藻土(底部,80g)和硫酸镁(顶部,120g)床之上过滤。将滤饼用THF(800mL)洗涤。将合并的母液在真空中浓缩。将所得微黄色油溶解在乙醚(2L)中,并且历经30分钟滴加HCl于二噁烷中的溶液(130mL的4M,520.00mmol)以诱导沉淀。在20℃下搅拌1小时后,将固体通过过滤回收,用乙醚(1L)洗涤并在真空中干燥,得到(2R)-3-(1-甲基环丙基)-2-[[(1R)-1-苯乙基]氨基]丙-1-醇(盐酸盐)(126g,89%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.30(br.s.,1H),9.11(br.s.,1H),7.69(d,J=7.1Hz,2H),7.48-7.35(m,3H),5.43(t,J=5.3Hz,1H),4.56(br.s.,1H),3.79(d,J=12.5Hz,1H),3.65-3.52(m,1H),2.89(br.s.,1H),1.82(dd,J=13.7,2.2Hz,1H),1.62(d,J=6.6Hz,3H),1.26(dd,J=13.7,11.2Hz,1H),0.72(s,3H),0.41-0.27(m,1H),0.24-0.06(m,3H)。ESI-MS m/z计算值233.17796,实验值234.2(M+1)$^+$;保留时间:1.82分钟;LC方法F。

[0923] 步骤7:(2R)-2-氨基-3-(1-甲基环丙基)丙-1-醇

[0924] 

[0925] 将(2R)-3-(1-甲基环丙基)-2-[[(1R)-1-苯乙基]氨基]丙-1-醇(盐酸盐)(125g,

463.29mmol)于乙醇(1.5L)中的溶液添加到钯/炭(25g,5%w/w,11.746mmol)中。将反应容器用氮气吹扫,然后用氢气(75psi)填充,并将反应物在50℃下搅拌24小时。将混合物通过颇尔过滤器(Pall filter)0.45um过滤,用EtOH(2×500mL)洗涤,并将滤液在真空中浓缩。将获得的白色固体用MTBE(625mL)在1小时期间研磨,然后过滤,用MTBE(500mL)洗涤并在真空中干燥,得到呈白色固体的(2R)-2-氨基-3-(1-甲基环丙基)丙-1-醇(盐酸盐)(71.78g,93%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.98(br.s.,3H),5.30(t,J=4.9Hz,1H),3.69(dt,J=11.4,3.6Hz,1H),3.47(dt,J=11.5,5.7Hz,1H),3.29-3.16(m,1H),1.62(dd,J=13.9,5.9Hz,1H),1.35(dd,J=13.9,8.6Hz,1H),1.01(s,3H),0.41-0.19(m,4H)。ESI-MS m/z计算值129.11537,实验值130.2(M+1)$^{+}$;保留时间:0.34分钟;LC方法F。

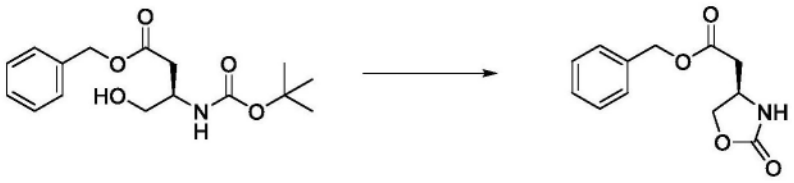
[0926] 实例10:3-[[4-[(2R)-2-氨基-4-氟-4-甲基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸的制备

[0927] 步骤1:(3R)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-4-羟基-丁酸苄酯

[0928] 

[0929] 将(2R)-4-苄氧基-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-氧代-丁酸(20g,61.854mmol)的经搅拌溶液溶解于四氢呋喃(200mL)中,然后冷却至-50℃。然后添加N-甲基吗啉(7.5440g,8.2mL,74.585mmol),随后添加氯甲酸异丁酯(10.185g,9.7mL,74.573mmol)。将反应物在-50℃下搅拌2小时,然后将反应物过滤,并将滤液冷却至-10℃。添加硼氢化钠(3.50g,92.513mmol),并且使反应物达到室温并在室温下搅拌4小时。将反应物通过滴加水(200mL)在0℃下淬灭。将各层分离,并将水层用乙酸乙酯(5×150mL)萃取。将合并的有机层用盐水(250mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈粘稠半透明油的(3R)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-4-羟基-丁酸苄酯(17.857g,49%),其无需进一步纯化即用于下一步骤中。ESI-MS m/z计算值309.1576,实验值332.2(M+23)+;210.2(M-99)$^{+}$;保留时间:1.7分钟;LC方法I。

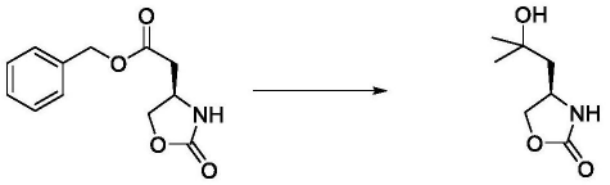
[0930] 步骤2:2-[(4R)-2-氧代噁唑烷-4-基]乙酸苄酯

[0931] 

[0932] 在0℃下在氮气气氛下,向粗(3R)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-4-羟基-丁酸苄酯(17.9g,30.667mmol)于无水1,2-二氯乙烷(140mL)中的经搅拌溶液中依次添加吡啶(23.472g,24mL,296.74mmol)和甲磺酸酐(10g,57.407mmol)。将反应物在0℃下搅拌15分钟,然后在室温下搅拌2小时,并且最后在90℃下搅拌过夜。然后将反应物冷却至室温,用二氯甲烷(140mL)稀释,并通过添加1N盐酸的水溶液(400mL)淬灭。将各层分离,并将水层用二氯甲烷(4×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(250mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩,得到黄色油,将所述黄色油通过硅胶快速色谱法使用120g HP Gold柱并且用乙酸乙酯/庚烷梯度(在15CV中为,15至100%)洗脱进行纯化。将期望的级分在减压下浓缩,在

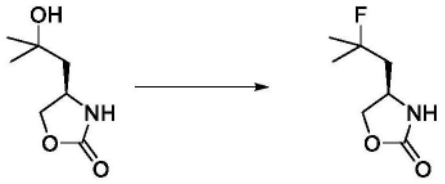
真空下干燥,得到呈灰白色粉末的2-[(4R)-2-氧代噁唑烷-4-基]乙酸苄酯(5.01g,68%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.48-7.30(m,5H),5.49(br.s,1H),5.16(s,2H),4.56(t,J=8.6Hz,1H),4.32-4.18(m,1H),4.06(dd,J=8.9,5.7Hz,1H),2.78-2.62(m,2H)。ESI-MS m/z计算值235.08446,实验值236.2(M+1)$^+$;保留时间:1.51分钟;LC方法I。

[0933] 步骤3:(4R)-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)噁唑烷-2-酮

[0934] 

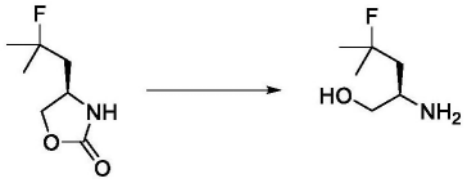
[0935] 将烧瓶火焰干燥,然后用氮气流冷却至室温,然后装入无水甲苯(30mL)和无水四氢呋喃(30mL)。然后将溶剂混合物冷却至-50℃。将甲基溴化镁于乙醚中的溶液(29mL的3M,87.000mmol)通过套管添加到混合物中,并且在-50℃下搅拌30分钟,之后通过套管添加2-[(4R)-2-氧代噁唑烷-4-基]乙酸苄酯(5.01g,18.678mmol)于无水四氢呋喃(15mL)中的溶液。将反应物在-50℃下搅拌30分钟,然后使反应物达到室温并在室温下搅拌过夜。然后将反应物冷却至0℃,并且通过滴加乙酸(7.9200g,7.5mL,131.89mmol)于水(20mL)中的溶液来淬灭。将反应混合物在室温下剧烈搅拌1小时。然后添加氯化钠以使水层饱和。然后将反应物经硫酸钠干燥,并在硅藻土垫上过滤。将滤饼用二氯甲烷(5×100mL)洗涤,并将滤液在减压下浓缩,得到黄色油,将所述黄色油通过硅胶快速色谱法使用120g HP Gold柱并用异丙醇/二氯甲烷梯度(在20CV中为0至6%)洗脱进行纯化。将期望的级分在减压下浓缩,在高真空下干燥,得到呈淡黄色结晶固体的(4R)-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)噁唑烷-2-酮(2.02g,65%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.34(br.s,1H),4.50-4.26(m,2H),4.06-3.88(m,2H),1.78-1.48(m,2H),1.10(s,6H)。ESI-MS m/z计算值159.08954,实验值160.2(M+1)$^+$;保留时间:0.74分钟;LC方法I。

[0936] 步骤4:(4R)-4-(2-氟-2-甲基-丙基)噁唑烷-2-酮

[0937] 

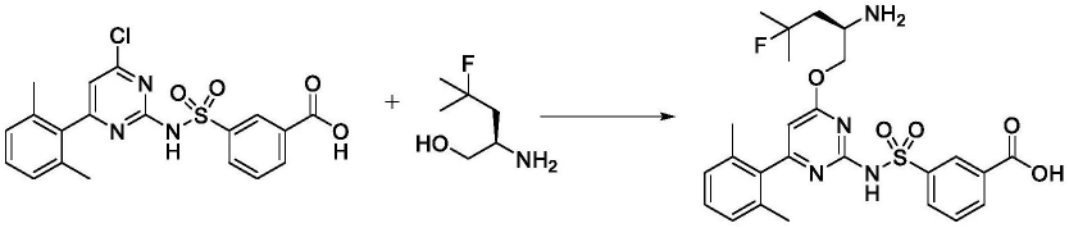
[0938] 在-78℃下向(二乙基氨基)三氟化硫(4.1480g,3.4mL,25.734mmol)于无水二氯甲烷(70mL)中的经搅拌溶液中通过套管添加(4R)-4-(2-羟基-2-甲基-丙基)噁唑烷-2-酮(4.29g,25.603mmol)于无水二氯甲烷(25mL)中的溶液。将所得溶液在-78℃下搅拌15分钟,然后使其达到室温并在室温下搅拌2小时。然后在0℃下将反应物缓慢添加到饱和碳酸氢钠水溶液(500mL)中。然后将溶液在室温下剧烈搅拌30分钟。将各层分离,并且将水层用二氯甲烷(4×150mL)萃取。将合并的有机层用水(200mL)、盐水(200mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈棕色晶体的粗(4R)-4-(2-氟-2-甲基-丙基)噁唑烷-2-酮(3.51g,81%),其无需进一步纯化直接用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.56(br.s,1H),4.44(td,J=8.2,1.0Hz,1H),4.06-3.97(m,1H),3.95-3.88(m,1H),1.93-1.80(m,2H),1.35(s,3H),1.30(s,3H)。ESI-MS m/z计算值161.0852,实验值162.2(M+1)$^+$;保留时间:1.28分钟;LC方法I。

[0939] 步骤5:(2R)-2-氨基-4-氟-4-甲基-戊-1-醇

[0940] 

[0941] 向氢氧化钾(2.5g,44.559mmol)于乙醇(15mL)和水(1.5mL)中的溶液中添加(4R)-4-(2-氟-2-甲基-丙基)噁唑烷-2-酮(2.3g,13.557mmol)。将反应混合物在100℃下加热4小时。然后使反应物达到室温并在减压下浓缩。将残余物与甲苯(3×10mL)共蒸发,得到淡橙色残余物,将其在硅藻土垫上过滤,用二氯甲烷(3×20mL)洗涤。将滤液减压浓缩,得到呈深橙色油的(2R)-2-氨基-4-氟-4-甲基-戊-1-醇(1.82g,94%),其无需进一步纯化即直接用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ3.50(dd,J=10.6,4.8Hz,1H),3.35-3.27(m,1H),3.17-3.09(m,1H),1.77-1.59(m,2H),1.42(s,3H),1.37(s,3H)。19F NMR(377MHz,CD_3OD)δ-139.34(s,1F)。ESI-MS m/z计算值135.10594,实验值136.2(M+1)$^+$;保留时间:0.23分钟;LC方法I。

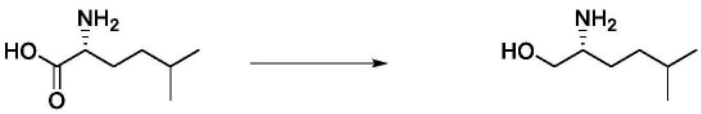
[0942] 步骤6:3-[[4-[(2R)-2-氨基-4-氟-4-甲基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[0943] 

[0944] 在氮气下将3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(1g,2.393mmol)和(2R)-2-氨基-4-氟-4-甲基-戊-1-醇(391mg,2.892mmol)在无水THF(9mL)中组合。向所得浑浊溶液中一次性添加叔丁醇钠(1.05g,10.93mmol),引起固体溶解并发生轻微放热反应。将混合物在室温下搅拌2.5小时。将反应物用乙酸乙酯(20mL)、HCl(20mL的1M,20.00mmol)和盐水(20mL)稀释并将所得两个相分离。将水相用EtOAc(3×15mL)进一步萃取。将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥并浓缩。将残余物在EtOAc和己烷(1:3,v:v)的混合物中研磨,并将所得悬浮液在室温下搅拌过夜。将固体过滤并干燥,得到呈棕黄色固体的3-[[4-[(2R)-2-氨基-4-氟-4-甲基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(1.238g,94%)。ESI-MS m/z计算值516.18427,实验值517.45(M+1)$^+$;保留时间:0.99分钟;LC方法A。

[0945] 实例11:3-[[4-[(2R)-2-氨基-5-甲基-己氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸的制备

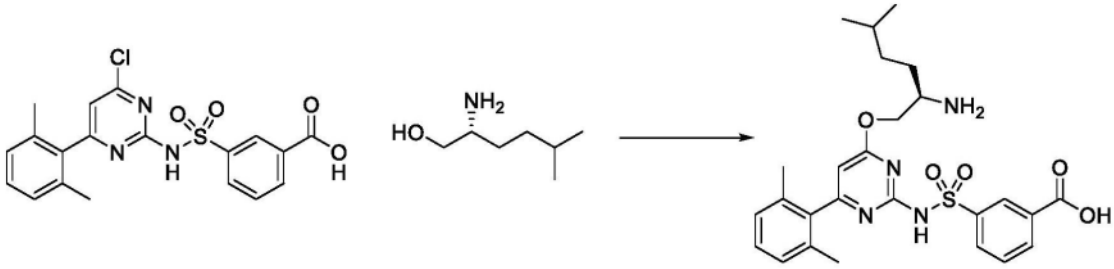
[0946] 步骤1:(2R)-2-氨基-5-甲基-己-1-醇

[0947] 

[0948] 将硼烷四氢呋喃在THF中的络合物(58mL的1M,58.000mmol)缓慢添加到(2R)-2-氨基-5-甲基-己酸(4.05g,27.893mmol)于2-甲基四氢呋喃(40mL)中的悬浮液中。将反应物在

室温下搅拌16小时。添加HCl水溶液(28mL的3M,84.00mmol),将温度保持在25℃以下,并将反应物在室温下搅拌45分钟。添加MeTHF(100mL),并且通过蒸发去除过量THF。将溶液在pH约9下用NaOH 25%水溶液(10mL)碱化。将有机相分离。将水层用MeTHF(2×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将HCl水溶液(14mL的3M,42.000mmol)添加到残余物中,将水蒸发至干燥,然后与异丙醇(3×50mL)共蒸发。将MTBE(100mL)添加到残余物中,并将溶剂蒸发至干燥,得到呈白色固体的(2R)-2-氨基-5-甲基-己-1-醇(盐酸盐)(2.231g,48%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.82(br.s.,3H),5.26(t,J=4.9Hz,1H),3.58(dt,J=11.2,4.4Hz,1H),3.42(dt,J=11.3,5.7Hz,1H),3.00(br.s.,1H),1.57-1.43(m,3H),1.25-1.15(m,2H),0.86(d,J=6.1Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值131.131,实验值132.2(M+1)$^+$;保留时间:2.022分钟。向水相中添加25%NaOH水溶液(3mL),并将水层用MeTHF(2×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将HCl水溶液(14mL的3M,42.000mmol)添加到残余物中,将水蒸发至干燥,然后与异丙醇(3×50mL)共蒸发。将MTBE(100mL)添加到残余物中,并将溶剂蒸发至干燥,得到第二批呈白色固体的(2R)-2-氨基-5-甲基-己-1-醇(盐酸盐)(2.227g,45%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.94(br.s.,3H),5.27(t,J=5.0Hz,1H),3.58(dt,J=11.4,4.3Hz,1H),3.43(dt,J=11.5,5.7Hz,1H),3.06-2.93(m,1H),1.58-1.43(m,3H),1.25-1.15(m,2H),0.86(d,J=6.4Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值131.131,实验值132.2(M+1)$^+$;保留时间:1.994分钟。总量为4.458g,并且总产率为95%。LC方法K。

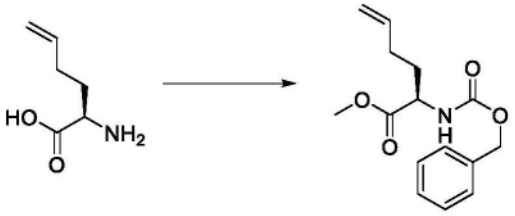
[0949] 步骤2:3-[[4-[(2R)-2-氨基-5-甲基-羟基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[0950] 

[0951] 在氮气下将3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(1.1g,2.632mmol)和(2R)-2-氨基-5-甲基-己-1-醇(盐酸盐)(538mg,3.209mmol)在无水THF(10mL)中组合。向所得浑浊溶液中一次性添加叔丁醇钠(1.01g,10.51mmol),引起固体快速溶解并发生轻微放热反应。将混合物在室温下搅拌1小时。添加更多(2R)-2-氨基-5-甲基-己-1-醇(盐酸盐)(86mg,0.5129mmol)和叔丁醇钠(钠盐)(140mg,1.457mmol)并将混合物在室温下搅拌1.5小时。将反应物用乙酸乙酯(20mL)、HCl(20mL的1M,20.00mmol)和盐水(20mL)稀释并将所得两个相分离。将水相用EtOAc(3×15mL)进一步萃取。将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥并浓缩。将残余物在EtOAc和己烷(1:3,v:v)的混合物中研磨,并将所得悬浮液在室温下搅拌1小时。将固体过滤并干燥,得到呈类白色固体的3-[[4-[(2R)-2-氨基-5-甲基-己氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(1.32g,82%)。ESI-MS m/z计算值512.20935,实验值513.59(M+1)$^+$;保留时间:1.1分钟;LC方法A。

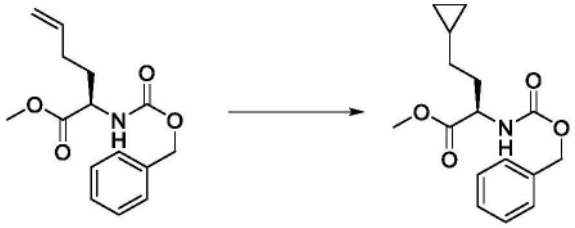
[0952] 实例12:3-[[4-[(2R)-2-氨基-4-环丙基-丁氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸的制备

[0953] 步骤1:(2R)-2-(苄基氧基羰基氨基)己-5-烯酸甲酯

[0954] 

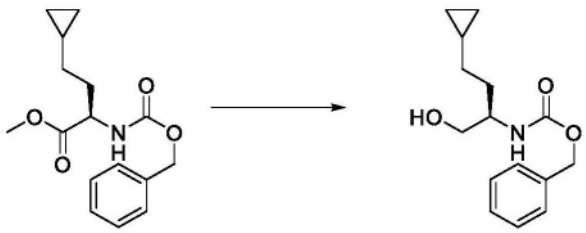
[0955] 将(2R)-2-氨基己-5-烯酸(2g,15.485mmol)在甲醇(40mL)中混合,并在约-10℃的丙酮干冰浴中冷却。滴加亚硫酰氯(4.0775g,2.5mL,34.273mmol)。然后使澄清的混合物达到室温并搅拌24小时。然后将其浓缩。将获得的类白色固体转移到DCM(30mL)和水(15mL)中,并且在冰水浴中冷却。添加碳酸氢钠(8.6g,102.37mmol),随后添加CbzOSu(4.68g,18.779mmol)。将微黄色混合物有效地搅拌15小时(在过程中冰浴温度达到室温)。添加DCM和水(各50ml)。分离各层。将DCM溶液经无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(80g柱)使用5-40% EtOAc/己烷纯化,得到呈无色油的(2R)-2-(苄基氧基羰基氨基)己-5-烯酸甲酯(4.23g,94%)。ESI-MS m/z计算值277.1314,实验值278.3(M+1)$^+$;保留时间:2.86分钟;LC方法E。

[0956] 步骤2:(2R)-2-(苄基氧基羰基氨基)-4-环丙基-丁酸甲酯

[0957] 

[0958] 将含Et_2Zn的己烷(50mL的1M,50.000mmol)用DCM(25mL)稀释,并冷却至约-10℃。滴加含TFA(5.7720g,3.9mL,50.621mmol)的DCM(10mL)。将混合物在<0℃下搅拌15分钟。分批添加含CH_2I_2(12.968g,3.9mL,48.418mmol)的DCM(25mL)。将混合物在相同温度下搅拌15分钟。然后分批添加含(2R)-2-(苄基氧基羰基氨基)己-5-烯酸甲酯(3.9g,13.360mmol)的DCM(25mL)。将混合物搅拌15小时(逐渐到达室温)。分批添加HCl(0.2N水溶液)(总共40ml)。添加更多DCM(60ml)。分离各层。将有机层用盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将残余油通过硅胶色谱法(80g柱)使用0-40% EtOAc/己烷纯化,得到呈无色油的(2R)-2-(苄基氧基羰基氨基)-4-环丙基-丁酸甲酯(3.65g,89%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.43-7.28(m,5H),5.31-5.20(m,1H),5.11(s,2H),4.49-4.35(m,1H),3.74(s,3H),2.02-1.86(m,1H),1.83-1.67(m,1H),1.32-1.19(m,2H),0.77-0.59(m,1H),0.52-0.35(m,2H),0.09--0.04(m,2H)。ESI-MS m/z计算值291.14706,实验值292.5(M+1)$^+$;保留时间:3.01分钟;LC方法E。

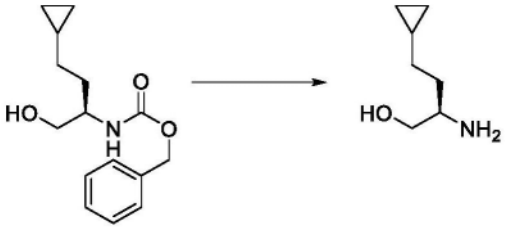
[0959] 步骤3:N-[(1R)-3-环丙基-1-(羟甲基)丙基]氨基甲酸苄酯

[0960] 

[0961] 将(2R)-2-(苄基氧基羰基氨基)-4-环丙基-丁酸甲酯(3.94g,12.847mmol)溶解于

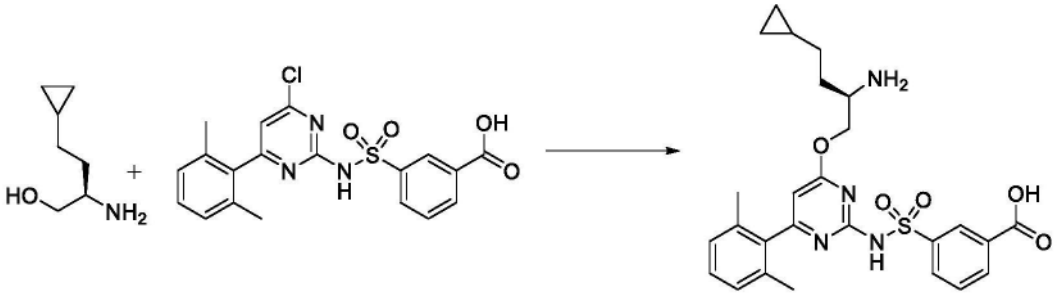
THF(40mL)中,并且将溶液在冰水浴中冷却并在氮气球下搅拌。历经10分钟以小份添加$LiBH_4$的THF溶液(12mL的2M,24.000mmol)。移去冰浴,并将混合物在室温下搅拌2小时。添加NH_4Cl(20ml,饱和水溶液),随后添加EtOAc(50ml)和水(40ml)。分离各层。将有机层用更多的水(30ml×2)、盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩,得到呈无色油的粗N-[(1R)-3-环丙基-1-(羟甲基)丙基]氨基甲酸苄酯(3.75g,100%)。ESI-MS m/z计算值263.15213,实验值264.4(M+1)$^+$;保留时间:2.65分钟;LC方法E。

[0962] 步骤4:(2R)-2-氨基-4-环丙基-丁-1-醇

[0963] 

[0964] 将N-[(1R)-3-环丙基-1-(羟甲基)丙基]氨基甲酸苄酯(3.75g,12.817mmol)溶解于EtOH(60mL)中。添加HCl水溶液(12.9mL的1M,12.900mmol),随后添加Pd/活化碳(300mg,5%w/w,0.1410mmol)。将混合物真空并用H_2气球再填充,并且在室温下搅拌4小时。然后将其通过硅藻土垫过滤并用MeOH洗涤。将合并的滤液浓缩,得到呈无色油的(2R)-2-氨基-4-环丙基-丁-1-醇(盐酸盐)(2.15g,96%)。ESI-MS m/z计算值129.11537,实验值130.4(M+1)$^+$;保留时间:1.09分钟;LC方法E。

[0965] 步骤5:3-[[4-[(2R)-2-氨基-4-环丙基-丁氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

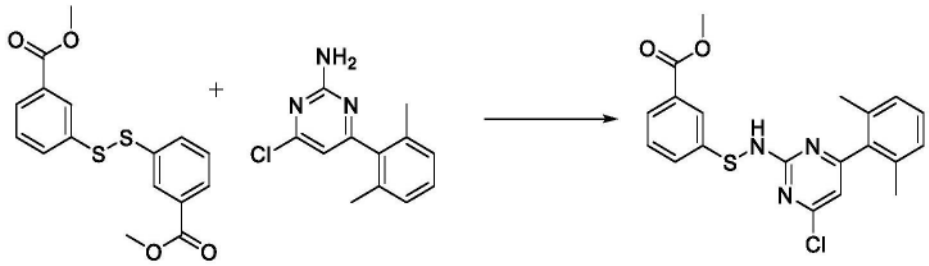
[0966] 

[0967] 在室温下将3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(3g,7.1793mmol)和(2R)-2-氨基-4-环丙基-丁-1-醇(盐酸盐)(2.15g,12.329mmol)在THF(20mL)中混合。一次性添加叔丁醇钠(2.8g,29.135mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。添加更多叔丁醇钠(1.4g,14.568mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。添加HCl水溶液(60mL的1M,60.000mmol),随后添加EtOAc(60ml)。分离各层。将水层用更多EtOAc(20ml)萃取。将合并的EtOAc溶液用盐水洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将残余物再溶于EtOAc(约20ml)中并短暂超声处理。将上清液丢弃。将沉淀物溶解在THF中,并且转移到装运小瓶中,并在高真空下干燥20小时,得到呈微黄色固体的3-[[4-[(2R)-2-氨基-4-环丙基-丁氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(4.14g,95%)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ13.20(s,1H),8.44(s,1H),8.28-8.05(m,5H),7.69(t,J=.8,7.8Hz,1H),7.25(t,J=7.6,7.6Hz,1H),7.12(d,J=7.6Hz,2H),6.30(s,1H),4.36(dd,J=11.8,3.3Hz,1H),4.21(dd,J=11.8,6.6Hz,1H),3.57-3.48(m,1H),1.99(d,J=8.5Hz,6H),1.72-

1.63(m,2H),1.33-1.19(m,2H),0.77-0.61(m,1H),0.47-0.34(m,2H),0.08--0.01(m,2H)。ESI-MS m/z计算值510.1937,实验值511.8(M+1)$^+$;保留时间:1.78分钟;LC方法H。

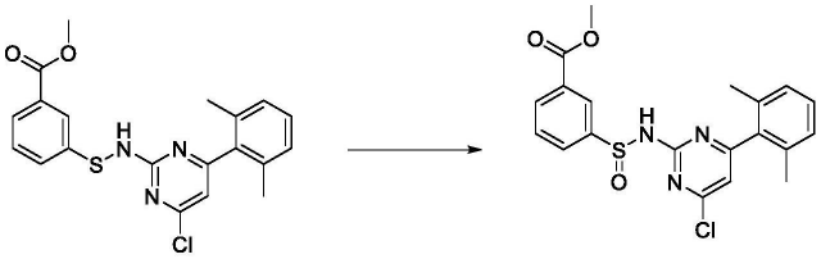
[0968] 实例13:3-[[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨基]磺酰亚胺基]苯甲酸异构体A的制备

[0969] 步骤1:3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨基]磺酰基苯甲酸甲酯

[0970] 

[0971] 在N_2气氛下,向500ml单颈圆底烧瓶中添加3-[(3-甲氧基羰基苯基)二磺酰基]苯甲酸甲酯(26.5g,79.244mmol)、二氯甲烷(167mL)和吡啶(2.9340g,3mL,37.092mmol)。向所得琥珀色溶液中滴加亚硫酰氯(10.7g,79.277mmol)(未观察到放热)。溶液变成深橙色,并在室温下搅拌10分钟。在N_2气氛下向另一个2L三颈圆底烧瓶中装入4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-胺(25.95g,111.04mmol)和二氯甲烷(618mL)。将所得的淡黄色溶液使用冰浴冷却至2℃(内部温度)。然后,滴加三乙胺(47.335g,65.2mL,467.78mmol),将内部温度保持在10℃以下。一旦此溶液再次达到2℃,则滴加第一溶液(放热),将内部温度保持在10℃以下。在1小时期间,将所得淡橙色悬浮液在2℃下搅拌(冰浴未去除)。将反应物倒入5%wt.的碳酸氢钠水溶液(585ml,63vol.)中。将各相分离后,将水相用DCM(3×50ml)萃取。将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤并浓缩至干燥,得到呈琥珀色粘性油的粗产物(76.54g)。将油与硅胶(80g,1份相对于粗产物)和DCM混合。将悬浮液浓缩至干燥,得到精细橙色粉末。将此干燥包装在烧结玻璃中加载到填充有庚烷的硅胶(460g,6份相对于粗产物)上。用庚烷/EtOAc(80/20)(1L)开始洗脱,随后为70/30(5L)。将滤液(浅黄色)浓缩至干燥。在浓缩期间,形成精细的白色固体。将固体悬浮于庚烷/EtOAc(95/5)(50ml)中,在冰浴中冷却并过滤。将类白色固体用冷庚烷/EtOAc(95/5)(50ml)洗涤,并在高真空下干燥,得到呈白色粉末的3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨基]磺酰基苯甲酸甲酯(26.46g,83%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.90-7.87(m,1H),7.84(dt,J=7.3,1.6Hz,1H),7.46-7.33(m,2H),7.22-7.12(m,1H),7.09-6.99(m,3H),6.80(s,1H),3.90(s,3H),2.05(s,6H)。ESI-MS m/z计算值399.0808,实验值400.0(M+1)$^+$;保留时间:2.018分钟;LC方法I。

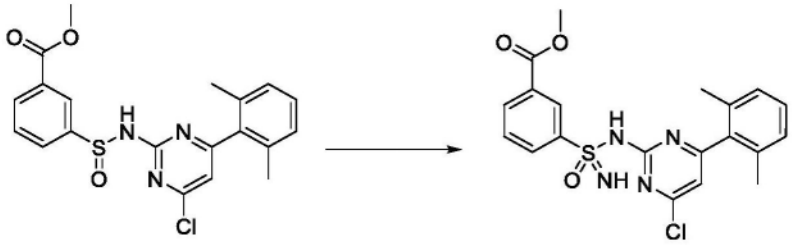
[0972] 步骤2:3-[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]胺亚磺酰基苯甲酸甲酯

[0973] 

[0974] 在N_2气氛下向配备有内部温度探针的500ml三颈圆底烧瓶中装入3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨基]磺酰基苯甲酸甲酯(26g,65.017mmol)和二氯甲烷

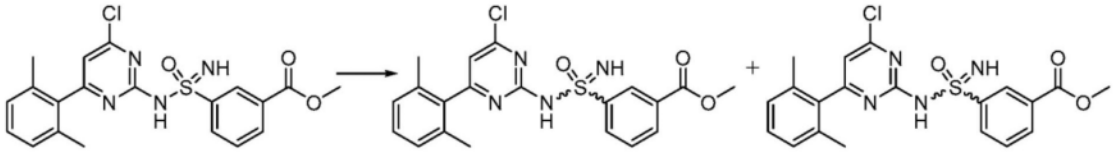
(624mL)。将所得的浅黄色溶液使用冰浴冷却至2℃(内部温度)。然后,分批添加3-氯过苯甲酸(15.6g,69.608mmol)(光放热),使内部温度保持在5℃以下。将所得浅黄色悬浮液在2℃下搅拌1小时。向反应混合物中添加5%wt.的$Na_2S_2O_3$水溶液(520ml,20vol.)。观察到放热,并且内部温度达到10℃。将混合物倒入5%wt.的碳酸氢钠水溶液(520ml,20vol.)中。将各相分离后,将水相用DCM(3×100ml)萃取。将合并的有机相经硫酸钠干燥,浓缩至干燥,得到呈黄色油的粗产物。将油与庚烷/EtOAc(95/5)(200ml)混合,并超声处理以获得白色浆液。将浆液在室温下搅拌30分钟。将固体通过过滤回收,用冷庚烷/EtOAc(95/5)(100ml)洗涤,并在高真空下干燥,得到呈白色粉末的3-[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]胺亚磺酰基苯甲酸甲酯(22.76g,84%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.48(t,J=1.7Hz,1H),8.25(dt,J=7.7,1.4Hz,1H),8.07(dt,J=7.8,1.5Hz,1H),7.67(t,J=7.7Hz,1H),7.35(s,1H),7.26-7.21(m,1H),7.12(d,J=7.6Hz,2H),6.96(s,1H),3.96(s,3H),2.15(s,6H)。ESI-MS m/z计算值415.07574,实验值416.0$(M+1)^+$;保留时间:1.906分钟;LC方法I。

[0975] 步骤3:3-[[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨基]磺酰亚胺基]苯甲酸甲酯

[0976] 

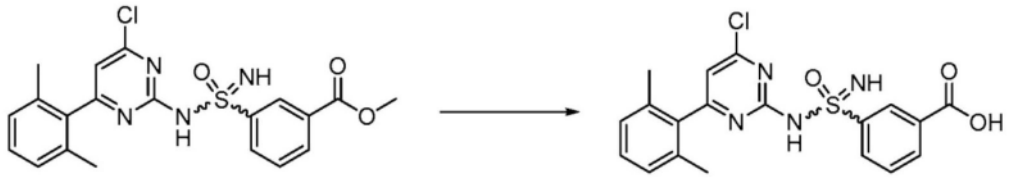
[0977] 在N_2气氛下向配备有滴液漏斗和内部温度探针的3L三颈圆底烧瓶中装入3-[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]胺亚磺酰基苯甲酸甲酯(22.5g,54.100mmol)和二氯甲烷(833mL)。向所得的淡黄色溶液中分批添加1-氯吡咯烷-2,5-二酮(10.11g,75.712mmol)。将乳白色混合物在室温下搅拌7小时。然后,将反应物冷却至0℃(冰浴),并历经35分钟滴加氨(0.4M在二噁烷中)(1.2L的0.4M,480.00mmol)。将反应物在室温下搅拌过夜。将反应物倒入5%wt.的碳酸氢钠水溶液/盐水1:1(1L)的混合物中。将各相分离后,将水相用DCM(3×150ml)萃取。将合并的有机相用盐水(250ml)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,浓缩至干燥,得到呈黄色油的粗产物。将油在EtOAc中溶解并浓缩至干燥。添加庚烷/EtOAc 95/5的混合物(出现白色固体),并将溶剂浓缩至干燥。将固体用庚烷/EtOAc 95/5(200ml)研磨。通过过滤回收白色固体,得到呈灰白色粉末的3-[[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨基]磺酰亚胺基]苯甲酸甲酯(23.399g,81%),根据^{1}H NMR,其含有约15%wt的琥珀酰亚胺。将3-[[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨基]磺酰亚胺基]苯甲酸甲酯(23.399g,49.577mmol)在40℃下通过超声处理溶解于EtOAc(250mL)中。将有机相用饱和碳酸氢钠水溶液(2×100mL)洗涤。将水相用EtOAc(100mL)反冲洗。将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并在真空中浓缩,得到呈淡黄色固体的3-[[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨基]磺酰亚胺基]苯甲酸甲酯(21.98g,97%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.69(t,J=1.8Hz,1H),8.28(ddd,J=8.0,1.9,1.1Hz,1H),8.23(dt,J=7.9,1.3Hz,1H),7.56(t,J=7.8Hz,1H),7.21-7.15(m,1H),7.04(d,J=7.6Hz,2H),6.74(s,1H),6.00(br.s.,2H),3.90(s,3H),2.02-1.84(m,6H)。ESI-MS m/z计算值430.08664,实验值431.1$(M+1)^+$;保留时间:3.975分钟;LC方法J。

[0978] 步骤4:3-[[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨基]磺酰亚胺基]苯甲酸甲酯,异构体A,以及3-[[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨基]磺酰亚胺基]苯甲酸甲酯,异构体B

[0979] 

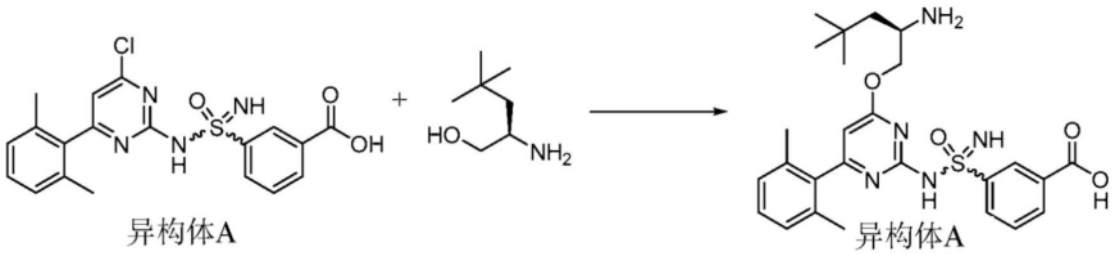
[0980] 将外消旋3-[[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨基]磺酰亚胺基]苯甲酸甲酯(21.98g,47.948mmol)溶解于MeOH/MeCN的1:1混合物中(浓度为1.2g/25mL),并进行手性SFC分离(流速:75毫升/分钟,15% MeOH,柱:纤维素1,温度=40℃,出口压力:100巴,进样体积:600μL)。通过SFC最快洗脱峰,蒸发至干燥并与2-甲基四氢呋喃共蒸发后,得到呈淡黄色固体的3-[[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨基]磺酰亚胺基]苯甲酸甲酯异构体A(8.38g,78%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.39(t,J=1.6Hz,1H),8.15-8.07(m,2H),7.89(s,2H),7.67(t,J=7.8Hz,1H),7.22-7.15(m,1H),7.03(d,J=7.6Hz,2H),6.91(s,1H),3.83(s,3H),1.93-1.51(m,6H)。ESI-MS m/z计算值430.0866,实验值431.1(M+1)$^+$;保留时间:3.99分钟。通过SFC最慢洗脱峰,蒸发至干燥并与2-甲基四氢呋喃共蒸发后,得到呈淡黄色固体的3-[[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨基]磺酰亚胺基]苯甲酸甲酯异构体B(8.52g,76%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.38(t,J=1.6Hz,1H),8.14-8.07(m,2H),7.89(s,2H),7.67(t,J=7.8Hz,1H),7.21-7.15(m,1H),7.03(d,J=7.6Hz,2H),6.91(s,1H),3.83(s,3H),1.89-1.59(m,6H)。ESI-MS m/z计算值430.0866,实验值431.1(M+1)$^+$;保留时间:3.99分钟;LC方法J。

[0981] 步骤5:3-[[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨基]磺酰亚胺基]苯甲酸异构体A

[0982] 

[0983] 向3-[[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨基]磺酰亚胺基]苯甲酸甲酯异构体A(8.38g,18.125mmol)于四氢呋喃(170mL)和0℃的水(170mL)中的溶液中添加氢氧化锂水合物(1.9g,45.277mmol)。将所得浅黄色溶液在室温下搅拌16小时。将反应混合物用饱和NH_4Cl水溶液(250mL)和一些HCl 1N稀释,以达到pH=4。将产物用EtOAc(3×150mL)萃取,并将合并的有机相用盐水(200mL)洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并浓缩至干燥,得到呈淡米色固体的3-[[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨基]磺酰亚胺基]苯甲酸异构体A(7.82g,96%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.44(br.s.,1H),8.11(br.s.,1H),7.93(d,J=7.6Hz,1H),7.72(br.s.,2H),7.53(t,J=7.6Hz,1H),7.21-7.11(m,1H),7.02(d,J=6.8Hz,2H),6.88(s,1H),1.77(br.s.,6H)。ESI-MS m/z计算值416.07098,实验值417.1(M+1)$^+$;保留时间:3.57分钟;LC方法J。

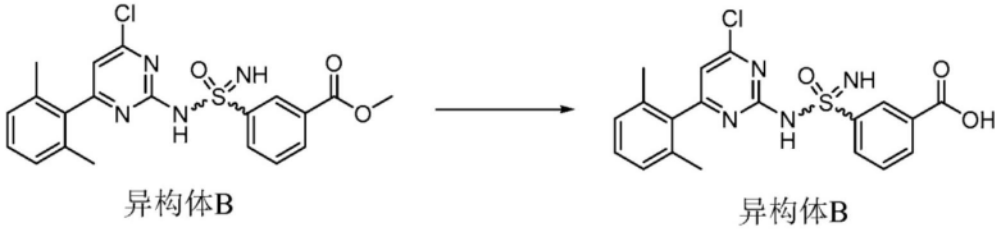
[0984] 步骤6:3-[[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨基]磺酰亚胺基]苯甲酸异构体A

[0985] 

[0986] 将3-[[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨基]磺酰亚胺基]苯甲酸异构体A(4g,8.5012mmol)溶解于2-MeTHF(36mL)和DMF(4mL)中。将反应混合物冷却至0℃,并添加叔丁醇钠(4.8g,49.946mmol),随后添加(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊-1-醇(盐酸盐)(1.8g,10.735mmol)。然后将反应物温热至室温并搅拌5.5小时。添加更多叔丁醇钠(817mg,8.5013mmol)并将反应混合物在室温下搅拌15分钟。将反应物冷却至0℃,并通过添加盐酸水溶液(2M,60mL)淬灭。将反应混合物在室温下静置过夜,然后将混合物蒸发至干燥,并且将残余物通过反相色谱法在120g C_{18} Aq筒上使用10-100% MeCN/酸性水(0.1% HCl)梯度纯化两次,冻干后得到呈淡米色固体的3-[[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨基]磺酰亚胺基]苯甲酸(盐酸盐)异构体A(2.24g,46%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.62-8.31(m,5H),8.30-8.21(m,2H),7.83(t,J=7.8Hz,1H),7.38-7.30(m,1H),7.19(d,J=7.6Hz,2H),6.55(br.s.,1H),4.48(d,J=12.0Hz,1H),3.80(dd,J=11.6,7.5Hz,1H),3.53(br.s.,1H),2.08(br.s,6H),1.52(d,J=5.6Hz,2H),0.92(s,9H)。ESI-MS m/z计算值511.2253,实验值512.2$(M+1)^+$;保留时间:2.11分钟;LC方法J。

[0987] 实例14:3-[[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨基]磺酰亚胺基]苯甲酸异构体B的制备

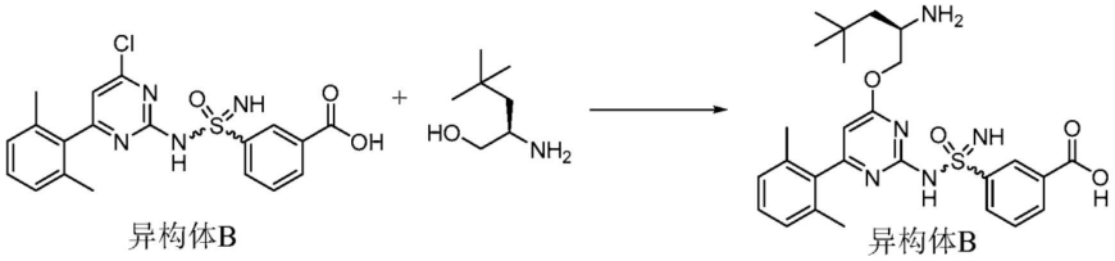
[0988] 步骤1:3-[[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨基]磺酰亚胺基]苯甲酸异构体B

[0989] 

[0990] 向3-[[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨基]磺酰亚胺基]苯甲酸甲酯异构体B(8.52g,17.637mmol)于四氢呋喃(170mL)和0℃的水(170mL)中的溶液中添加氢氧化锂水合物(1.85g,44.086mmol)。将所得浅黄色溶液在室温下搅拌16小时。将反应混合物用饱和NH_4Cl水溶液(200mL)和一些HCl 1N(大约30mL)稀释,以达到pH=4。将产物用EtOAc(3×200mL)萃取,并将合并的有机相用盐水(200mL)洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并浓缩至干燥,得到呈淡米色固体的3-[[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨基]磺酰亚胺基]苯甲酸异构体B(7.62g,96%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.42(br.s.,1H),8.10(d,J=6.8Hz,1H),7.95(d,J=7.8Hz,1H),7.74(br.s.,2H),7.55(t,J=7.7Hz,1H),7.20-7.13(m,1H),7.03(d,J=7.3Hz,2H),6.89(s,1H),1.95-1.56(m,6H)。ESI-MS m/z计算值416.07098,实验

值417.1(M+1)$^+$;保留时间:3.58分钟;LC方法J。

[0991] 步骤2:3-[[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨基]磺酰亚胺基]苯甲酸异构体B

[0992] 

异构体B 异构体B

[0993] 将3-[[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨基]磺酰亚胺基]苯甲酸异构体B(3.97g,8.4279mmol)溶解于2-MeTHF(36mL)和DMF(4mL)中。将反应混合物冷却至0℃,并添加叔丁醇钠(4.05g,42.142mmol),随后添加(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊-1-醇(盐酸盐)(1.7g,10.139mmol)。然后将反应物温热至室温并搅拌6小时。添加更多叔丁醇钠(2g,20.811mmol)并将混合物在室温下搅拌18小时。将反应物冷却至0℃,并通过添加盐酸水溶液(2M,70mL)淬灭。将混合物蒸发至干燥,并且将残余物通过反相色谱法在120g C18 Aq筒上使用5-100% MeCN/酸性水(0.1% HCl)梯度纯化两次,冻干后得到呈灰白色固体的3-[[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨基]磺酰亚胺基]苯甲酸(盐酸盐)异构体B(2.13g,45%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.55-8.33(m,5H),8.29-8.20(m,2H),7.82(t,J=7.8Hz,1H),7.36-7.29(m,1H),7.18(d,J=7.6Hz,2H),6.53(br.s.,1H),4.32(dd,J=11.7,7.6Hz,1H),3.96(d,J=11.5Hz,1H),3.49(br.s.,1H),2.07(br.s.,6H),1.58-1.47(m,2H),0.93(s,9H)。ESI-MS m/z计算值511.2253,实验值512.3(M+1)$^+$;保留时间:2.13分钟;LC方法J。

[0994] 实例15:3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(1-甲基环丁基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸的制备

[0995] 步骤1:N-甲氧基-N,1-二甲基-环丁烷甲酰胺

[0996] 

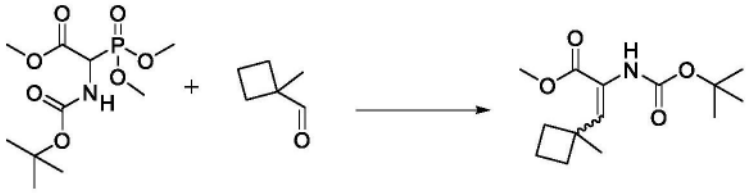
[0997] 在0℃下,向1-甲基环丁烷甲酸(18g,157.70mmol)于DMF(200mL)中的溶液中添加N-甲氧基甲胺盐酸盐(31g,317.81mmol),随后添加HATU(70g,184.10mmol)和三乙胺(50.820g,70mL,502.22mmol)。将混合物在0℃下搅拌30分钟,然后在室温下搅拌18小时。添加水(400mL)和EtOAc(400mL),并将混合物用EtOAc(3×200mL)萃取,用1N HCl水溶液(2×400mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(2×400mL)、水(2×400mL)和盐水(2×400mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,得到呈黄色油的N-甲氧基--N,1-二甲基-环丁烷甲酰胺(20.5g,75%)。ESI-MS m/z计算值157.11028,实验值158.4(M+1)$^+$;保留时间:1.49分钟;LC方法I。

[0998] 步骤2:1-甲基环丁烷甲醛

[0999] 

[1000] 在0℃下将N--甲氧基--N,1-二甲基-环丁烷甲酰胺(20g,115.01mmol)于干燥二噁烷(100mL)中的溶液添加到LAH(6.5g,171.26mmol)在干燥二噁烷(200mL)中的悬浮液中。将混合物在0℃下搅拌5分钟,然后在室温下搅拌2小时。然后将混合物冷却至0℃,添加水(6.5mL),随后添加NaOH水溶液(15%,6.5mL)和水(19.5mL)。将此混合物在室温下搅拌30分钟,并添加硫酸镁(10g)。将混合物在硅藻土上过滤,并将滤饼用二噁烷(100mL)冲洗,得到含1-甲基环丁烷甲醛的二噁烷溶液(11.28g,100%)。此溶液将直接用于下一个反应中,如同二噁烷溶液一样。

[1001] 步骤3:2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(1-甲基环丁基)丙-2-烯酸甲酯

[1002] 

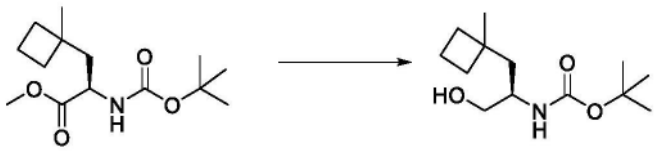
[1003] 在0℃下向1-甲基环丁烷甲醛(在二噁烷溶液中)(11.28g,114.93mmol)的经搅拌溶液中添加2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-二甲氧基磷酰基-乙酸甲酯(11.5g,38.689mmol),随后添加1,1,3,3-四甲基胍(13.311g,14.5mL,115.57mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌1小时,然后在室温下搅拌24小时。添加水(100mL)和EtOAc(250mL),并将混合物用EtOAc(3×250mL)萃取。将合并的有机层用盐水(250mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗混合物通过快速色谱法在硅胶筒(120g Gold)上使用0至40%的EtOAc/庚烷梯度纯化,蒸发后得到呈白色固体的2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(1-甲基环丁基)丙-2-烯酸甲酯(8.6g,82%)。ESI-MS m/z计算值269.1627,实验值214.2(M-55)$^+$;保留时间:1.84分钟,LC方法I。

[1004] 步骤4:(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(1-甲基环丁基)丙酸甲酯

[1005] 

[1006] 将2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(1-甲基环丁基)丙-2-烯酸甲酯(18g,65.962mmol)溶解于乙醇(180mL)和二噁烷(90mL)中。将氮气通过15分钟,然后添加1,2-双[(2R,5R)-2,5-二乙基膦酰基]苯(1,5-环辛二烯)三氟甲磺酸铑(I)(2.5g,3.4596mmol)。将氮通过5分钟,然后使混合物在65psi氢压力下并且在室温下氢化4小时。将混合物在真空中浓缩至干燥,然后将EtOAc和庚烷的溶液(1:1,200mL)添加到混合物中。将粗溶液在二氧化硅垫上过滤,并将垫用EtOAc和庚烷的溶液(1:1,400mL)冲洗,蒸发后得到呈黄色油的(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(1-甲基环丁基)丙酸甲酯(17.5g,93%)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.91-4.77(m,1H),4.39-4.24(m,1H),3.72(s,3H),2.01-1.76(m,5H),1.75-1.64(m,3H),1.45(s,9H),1.23(s,3H)。ESI-MS m/z计算值271.1784,实验值294.2(M+23)$^+$;保留时间:1.9分钟;LC方法I。

[1007] 步骤5:N-[(1R)-1-(羟甲基)-2-(1-甲基环丁基)乙基]氨基甲酸叔丁酯

[1008] 

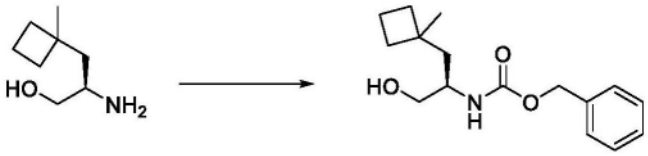
[1009] 在0℃下将(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(1-甲基环丁基)丙酸甲酯(17.5g,61.267mmol)于THF(40mL)中的溶液添加到LAH(3.5g,92.216mmol)于THF(160mL)中的悬浮液中。将混合物在0℃下搅拌15分钟,然后在室温下搅拌2小时。然后将混合物冷却至0℃,并添加水(3.5mL),随后添加NaOH水溶液(15%,3.5mL)然后添加水(10.5mL)。将混合物在室温下搅拌30分钟,然后添加硫酸镁(2g)。将混合物在硅藻土上过滤,并且将滤饼用EtOAc(100mL)洗涤。将滤液在真空中浓缩,得到呈无色油的粗N-[(1R)-1-(羟甲基)-2-(1-甲基环丁基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(15.3g,97%)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.51(br.s,1H),3.72(br.s,1H),3.65-3.56(m,1H),3.51-3.41(m,1H),2.47(br.s,1H),2.00-1.90(m,1H),1.89-1.76(m,3H),1.74-1.65(m,2H),1.61-1.49(m,2H),1.44(s,9H),1.19(s,3H)。ESI-MS m/z计算值243.1834,实验值188.2(M-55)$^+$;保留时间:1.74分钟;LC方法I。

[1010] 步骤6:(2R)-2-氨基-3-(1-甲基环丁基)丙-1-醇

[1011] 

[1012] 在室温下向N-[(1R)-1-(羟甲基)-2-(1-甲基环丁基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(15.3g,59.731mmol)于无水DCM(150mL)中的溶液中添加HCl(于二噁烷中)(150mL的4M,600.00mmol)。18小时后,真空去除溶剂,在与MeCN(2×100mL)共蒸发后得到呈白色固体的(2R)-2-氨基-3-(1-甲基环丁基)丙-1-醇(盐酸盐)(11g,97%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.93(br.s,3H),5.33(br.s,1H),3.56(dd,J=11.5,3.4Hz,1H),3.39-3.31(m,1H,与水重叠),3.04(br.s,1H),1.95-1.79(m,3H),1.78-1.56(m,5H),1.12(s,3H)。将来自(2R)-2-氨基-3-(1-甲基环丁基)丙-1-醇(盐酸盐)的3个不同反应的几个批次(1.25g,6.6087mmol,1.28g,6.7673mmol和11g,58.156mmol)在水(75mL)中组合。然后将所得混合物冻干,得到呈白色固体的(2R)-2-氨基-3-(1-甲基环丁基)丙-1-醇(盐酸盐)(12.8g,95%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.97(br.s,3H),5.33(br.s,1H),3.60-3.52(m,1H),3.39-3.30(m,1H,与水重叠),3.04(br.s,1H),1.94-1.79(m,3H),1.78-1.57(m,5H),1.12(s,3H)。ESI-MS m/z计算值143.13101,实验值144.4(M+1)$^+$;保留时间:0.56分钟;LC方法I。

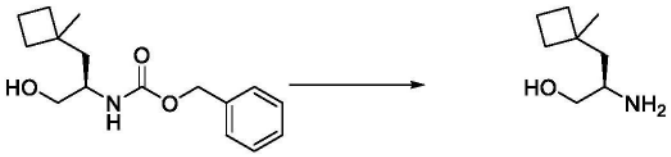
[1013] 步骤7:N-[(1R)-1-(羟甲基)-2-(1-甲基环丁基)乙基]氨基甲酸苄酯

[1014] 

[1015] 在0℃下向(2R)-2-氨基-3-(1-甲基环丁基)丙-1-醇(12.3g,81.584mmol)于无水THF(250mL)中的搅拌悬浮液中添加三乙胺(25.410g,35mL,251.11mmol),然后添加N-(苄基氧基羰基氧基)琥珀酰亚胺(24.5g,98.307mmol)。将反应物在0℃下搅拌15分钟,然后在室温下搅拌4小时。添加水(250mL)和EtOAc(250mL),并将混合物用EtOAc(3×250mL)萃取。将合并的有机层用水(3×250mL)和盐水(250mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗混合物通过快速色谱法在330g硅胶筒上用0至100%的EtOAc/庚烷梯度洗脱,然后通过反相色谱法在275g C_{18} GOLD筒上用40至100%的MeOH/酸性水(含0.1%v/v的甲酸的水)梯度洗脱纯化两次。将含有期望产物的级分合并,并蒸发有机溶剂。然后添加EtOAc(500mL),

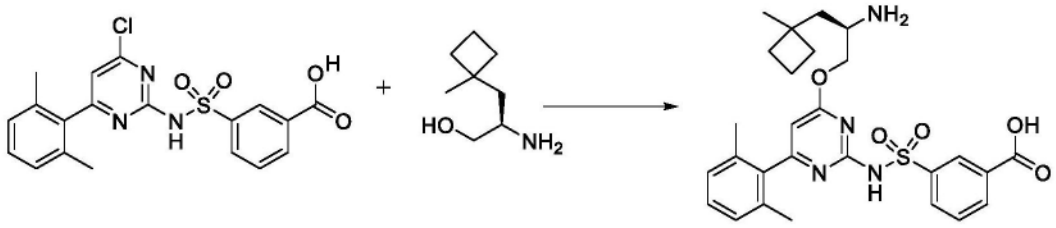
并将混合物用EtOAc(3×500mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1×500mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。然后将产物通过SFC(柱Lux 5μm,纤维素4,250×21.2mm,21.5mg/进样,浓度53.8mg/mL,进样体积400μL,柱温=40℃,流速75毫升/分钟,20% MeOH)分离。将含有期望产物的级分合并,并且将溶剂蒸发,得到呈黄色油的N-[(1R)-1-(羟甲基)-2-(1-甲基环丁基)乙基]氨基甲酸苄酯(13.5g,58%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.40-7.29(m,5H),5.10(s,2H),4.81(br.s,1H),3.87-3.75(m,1H),3.70-3.60(m,1H),3.54-3.46(m,1H),2.23(br.s,1H),2.01-1.90(m,1H),1.90-1.75(m,3H),1.74-1.65(m,2H),1.64-1.52(m,2H),1.19(s,3H)。ESI-MS m/z计算值277.1678,实验值278.2(M+1)$^+$;保留时间:1.74分钟;LC方法I。将含有另一种对映异构体的级分合并,并在真空中浓缩溶剂。将产物通过反相色谱法在80g C_{18} GOLD筒上用MeOH至50%的100/酸性水(含0.1%v/v的甲酸的水)梯度洗脱,然后在80g C_{18} GOLD筒上用MeOH至50%的100/酸性水(含0.1%v/v的甲酸的水)梯度洗脱纯化两次。将含有期望产物的级分合并,并蒸发有机溶剂。然后添加EtOAc(50mL),并将混合物用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1×50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,得到呈黄色油的N-[(1S)-1-(羟甲基)-2-(1-甲基环丁基)乙基]氨基甲酸苄酯(525mg,2%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.38-7.31(m,5H),5.11(s,2H),4.80(br.s,1H),3.86-3.76(m,1H),3.71-3.62(m,1H),3.55-3.47(m,1H),2.00-1.90(m,1H),1.88-1.76(m,3H),1.74-1.65(m,2H),1.64-1.52(m,2H),1.19(s,3H),1缺失的质子(不稳定的质子)。ESI-MS m/z计算值277.1678,实验值278.2(M+1)+;保留时间:1.75分钟;LC方法I。

[1016] 步骤8:(2R)-2-氨基-3-(1-甲基环丁基)丙-1-醇

[1017] 

[1018] 向N-[(1R)-1-(羟甲基)-2-(1-甲基环丁基)乙基]氨基甲酸苄酯(13.5g,47.165mmol)于甲醇(250mL)中的脱气溶液中添加10%钯/炭50%湿(5.2g,2.4431mmol)。在用氮气吹扫5分钟后,将氢鼓泡到溶液中,持续5分钟,之后将混合物在室温下在氢气气氛(1个大气压)下搅拌6小时。将混合物通过Celite®垫过滤,并且将所述垫用甲醇(100mL)洗涤。将滤液在真空中浓缩,然后通过向产物中添加氯化氢溶液(在甲醇中)(50mL的3M,150.00mmol)进行酸化。将混合物在室温下搅拌5分钟,然后在真空中浓缩,冻干后得到呈白色固体的(2R)-2-氨基-3-(1-甲基环丁基)丙-1-醇(盐酸盐)(7.68g,86%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.28(br.s,3H),5.23(br.s,1H),3.57-3.47(m,1H),3.34-3.25(m,1H),3.05-2.95(m,1H),1.95-1.70(m,4H),1.70-1.58(m,3H),1.58-1.50(m,1H),1.11(s,3H)。ESI-MS m/z计算值ESI-MS m/z计算值143.13101,实验值144.4(M+1)$^+$;保留时间:0.64分钟;LC方法I。

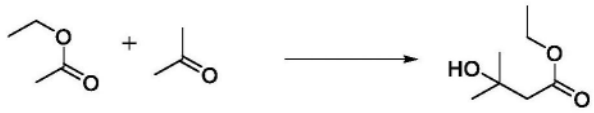
[1019] 步骤9:3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(1-甲基环丁基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1020] 

[1021] 将(2R)-2-氨基-3-(1-甲基环丁基)丙-1-醇(7.65g,50.741mmol)于无水N,N-二甲基甲酰胺(40mL)中的溶液添加到3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(23g,55.042mmol)于2-甲基四氢呋喃(200mL)中的溶液中。将混合物冷却至10-15℃然后添加叔丁醇钠(30g,312.16mmol)。将反应物在10-15℃下搅拌2小时,然后冷却至0℃并通过添加1NHCl水溶液(300mL)淬灭。将双相混合物搅拌30分钟。然后将各层分离,并将水层用2-甲基四氢呋喃(5×500mL)萃取。将合并的有机层用水(3×500mL)和盐水(1×500mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗混合物通过275g C_{18} GOLD筒反相色谱法纯化,用20至100%的MeOH/酸性水(水中的0.1%的盐酸)的梯度洗脱,在蒸发之后得到呈白色固体的3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(1-甲基环丁基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(24.25g,78%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.48-8.35(m,4H),8.13(t,J=9.3Hz,2H),7.71(t,J=7.7Hz,1H),7.25(t,J=7.6Hz,1H),7.12(d,J=7.6Hz,2H),6.33(s,1H),4.32(dd,J=11.6,2.6Hz,1H),4.06(dd,J=11.7,6.1Hz,1H),3.47(br.s,1H),2.00(s,6H),1.93-1.83(m,2H),1.82-1.62(m,5H),1.58-1.47(m,1H),1.16(s,3H)。2H缺失,不稳定质子。ESI-MS m/z计算值524.20935,实验值525.3(M+1)$^+$;保留时间:2.49分钟;LC方法J。

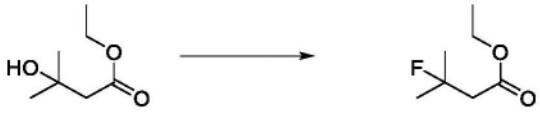
[1022] 实例16:3-[[4-(2-氨基-5-氟-5-甲基-己氧基)-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸的制备

[1023] 步骤1:3-羟基-3-甲基-丁酸乙酯

[1024] 

[1025] 在-78℃下,将乙酸乙酯(5.0512g,5.6mL,57.332mmol)滴加到(双(三甲基硅基)氨基)锂(在THF中)(39mL的1.5M,58.500mmol)于THF(56mL)中的溶液中。将反应混合物在此温度下搅拌30分钟。添加丙酮(3.9550g,5mL,68.097mmol),并将反应混合物搅拌10分钟。将HCl(2M,35ml)添加到反应混合物中,然后将混合物温热至室温。将反应混合物用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。将合并的有机相用饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈澄清黄色油的3-羟基-3-甲基-丁酸乙酯(7.84g,89%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.18(q,J=7.1Hz,2H),3.59(s,1H),2.48(s,2H),1.31-1.26(m,9H)。ESI-MS m/z计算值146.0943,实验值169.2(M+23)$^+$;保留时间:1.3分钟;LC方法I。

[1026] 步骤2:3-氟-3-甲基-丁酸乙酯

[1027] 

[1028] 在-78℃下,将脱氧氟(Deoxo-Fluor)(甲苯中的溶液)(26g,50%w/w,58.759mmol)

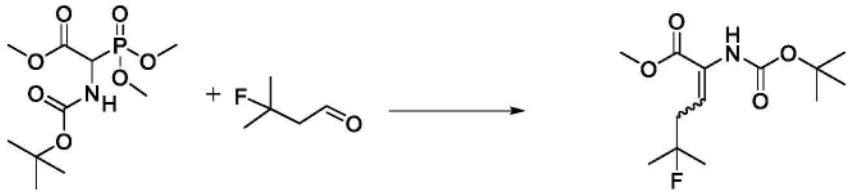
添加到3-羟基-3-甲基-丁酸乙酯(7.5g,48.740mmol)于DCM(125mL)中的溶液中。然后将反应物温热至室温并搅拌4小时。将反应混合物用碳酸氢钠水溶液(200mL)淬灭。将水相用DCM(2×100mL)萃取,并且将合并的有机相用饱和氯化铵水溶液(100mL)洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈澄清油的粗3-氟-3-甲基-丁酸乙酯(4.8g,53%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.16(q,J=7.2Hz,2H),2.66(d,J=16.1Hz,2H),1.49(d,J=21.8Hz,6H),1.28(t,J=7.2Hz,3H)。其无需进一步纯化直接用于下一步骤中。

[1029] 步骤3:3-氟-3-甲基-丁醛

[1030] 

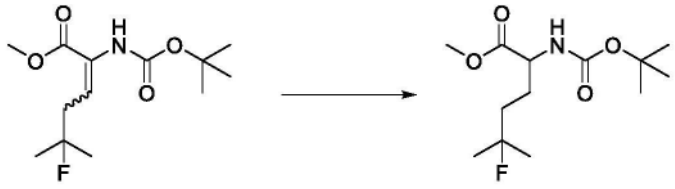
[1031] 在-78℃下,将DIBAL(在甲苯中)(8.7mL的1M,8.7000mmol)缓慢添加到3-氟-3-甲基-丁酸乙酯(1g,5.3990mmol)于DCM(10mL)中的溶液中。将反应混合物在此温度下搅拌1小时。将反应混合物用浓缩的氯化铵水溶液(20mL)和1N HCl(5mL)淬灭。将反应混合物温热至室温并搅拌30分钟。将DCM(100mL)添加到混合物中并振荡。将水相分离,并用更多DCM(25mL)洗涤。将合并的有机相用硫酸钠干燥过夜,然后过滤,以提供呈澄清溶液的3-氟-3-甲基-丁醛的约0.3%溶液(185g,99%)。此溶液直接用于下一步骤中。

[1032] 步骤4:2-(叔丁氧基羰基氨基)-5-氟-5-甲基-己-2-烯酸甲酯

[1033] 

[1034] 在0℃下,向3-氟-3-甲基-丁醛(3%在DCM中)(185g,5.3302mmol)的经搅拌溶液中添加2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-二甲氧基磷酰基-乙酸甲酯(500mg,1.6821mmol),随后添加1,1,3,3-四甲基胍(580mg,5.0357mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌1小时,然后在室温下搅拌18小时。添加水(100mL)和DCM(100mL)并将混合物用DCM(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗残余物通过快速色谱法在40g硅胶筒上使用0至40%的EtOAc/庚烷的梯度纯化,以提供呈白色固体的2-(叔丁氧基羰基氨基)-5-氟-5-甲基-己-2-烯酸甲酯(383mg,83%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.62(t,J=7.3Hz,1H),6.11(br.s.,1H),3.80(s,3H),2.54(dd,J=20.3,7.6Hz,2H),1.47(s,9H),1.40(d,J=21.5Hz,6H)。19F NMR(377MHz,$CDCl_3$)δ-138.20(br.s.,1F)。ESI-MS m/z计算值275.1533,实验值298.2(M+23)$^+$;保留时间:1.73分钟;LC方法I。

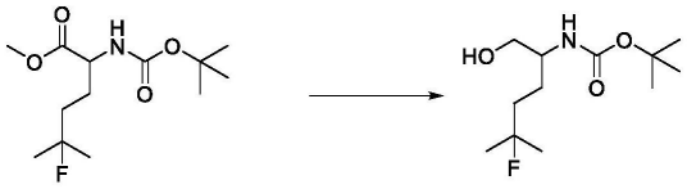
[1035] 步骤5:2-(叔丁氧基羰基氨基)-5-氟-5-甲基-己酸甲酯

[1036] 

[1037] 将钯(在碳上)(400mg,0.1879mmol)添加到2-(叔丁氧基羰基氨基)-5-氟-5-甲基-己-2-烯酸甲酯(380mg,1.3802mmol)于甲醇(4mL)中的溶液中,并且用配备有细针的氢气球

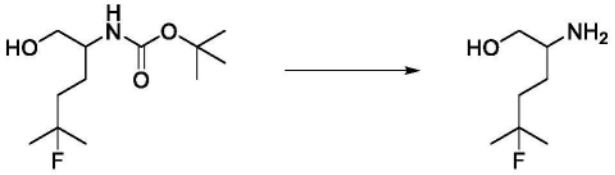
将氢气以连续的方式进样到悬浮液中,持续30分钟。将粗混合物用注射器过滤器过滤,并在减压下浓缩。将所得残余物通过反相色谱法在C_{18}柱上使用5至100%乙腈/酸性水(含0.1%甲酸)纯化,得到呈澄清油的2-(叔丁氧基羰基氨基)-5-氟-5-甲基-己酸甲酯(250mg,65%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.03(d,J=7.1Hz,1H),4.38-4.26(m,1H),3.76(s,3H),2.04-1.89(m,1H),1.80-1.71(m,1H),1.69-1.57(m,2H),1.45(s,9H),1.34(d,J=21.5Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值277.1689,实验值300.2(M+23)$^+$;保留时间:1.76分钟;LC方法I。

[1038] 步骤6:N-[4-氟-1-(羟甲基)-4-甲基-戊基]氨基甲酸叔丁酯

[1039] 

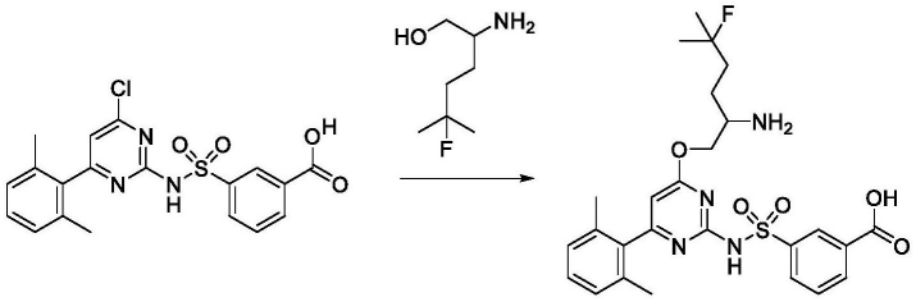
[1040] 在0℃下,向2-(叔丁氧基羰基氨基)-5-氟-5-甲基-己酸甲酯(230mg,0.8293mmol)于乙醇(6mL)中的溶液中添加硼氢化锂(340mg,15.608mmol)。将反应混合物在此温度下搅拌1小时,然后将混合物温热至室温,搅拌另外30分钟,然后将水(20mL)添加到反应混合物中,然后使其在室温下搅拌过夜。将反应混合物转移到0.1N HCl(40mL)冷水溶液中,并将此混合物用DCM(3×50mL)萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,以提供呈澄清油的N-[4-氟-1-(羟甲基)-4-甲基-戊基]氨基甲酸叔丁酯(240mg,99%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.66(br.s.,1H),3.78-3.53(m,3H),2.32(br.s.,1H),1.82-1.58(m,4H),1.46(s,9H),1.36(d,J=21.8Hz,6H)。19F NMR(377MHz,$CDCl_3$)δ-139.16(br.s.,1F)。ESI-MS m/z计算值249.174,实验值272.2(M+23)$^+$;保留时间:1.63分钟;LC方法I。

[1041] 步骤7:2-氨基-5-氟-5-甲基-己-1-醇

[1042] 

[1043] 将氯化氢(在二噁烷中)(2mL的4M,8.0000mmol)添加到N-[4-氟-1-(羟甲基)-4-甲基-戊基]氨基甲酸叔丁酯(240mg,0.8182mmol)于DCM(2mL)中的溶液中,并将反应混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,并且将所得残余物溶解于纯水中并在减压下浓缩,然后将所得残余物再溶解于水中并冻干,以提供白色固体2-氨基-5-氟-5-甲基-己-1-醇(盐酸盐)(138mg,86%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.95(br.s.,3H),5.30(t,J=5.0Hz,1H),3.59(dt,J=11.5,4.4Hz,1H),3.45(dt,J=11.4,5.7Hz,1H),3.10-2.99(m,1H),1.71-1.57(m,4H),1.30(d,J=22.0Hz,6H)。19FNMR(377MHz,DMSO-d_6)δ-136.12(nonu,J=20.4Hz,1F)。ESI-MS m/z计算值149.1216,实验值150.2(M+1)$^+$;保留时间:0.29分钟;LC方法I。

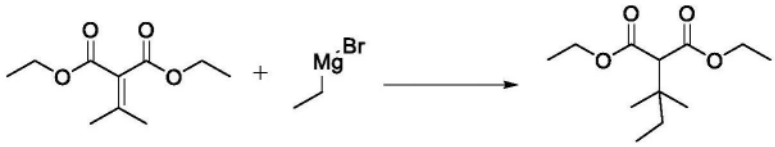
[1044] 步骤8:3-[[4-(2-氨基-5-氟-5-甲基-己氧基)-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1045] 

[1046] 在氮气气氛下,向火焰干燥的烧瓶中装入3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(325mg,0.7778mmol)、2-氨基-5-氟-5-甲基-己-1-醇(盐酸盐)(134mg,0.6856mmol)、2-MeTHF(15mL)和无水DMF(1.5mL)。将反应混合物冷却至0℃,然后添加叔丁醇钠(375mg,3.9020mmol)。将反应物在0℃下搅拌5分钟,然后使反应物达到室温,并在室温下搅拌45分钟。然后将反应物冷却至0℃,然后用2-甲基四氢呋喃(150mL)稀释,并通过添加1N盐酸(150mL)的水溶液淬灭。将各层分离,并将水层用2-甲基四氢呋喃(2×150mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,并且将所得残余物通过反相色谱法在C_{18}上使用50gGOLD柱并用5至100%的乙腈/酸性水(含有0.1%v/v的盐酸)梯度洗脱进行纯化。将期望级分减压浓缩,然后冷冻干燥,得到呈白色绒毛状固体的3-[[4-(2-氨基-5-氟-5-甲基-己氧基)-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(305mg,64%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.32(br.s.,1H),12.60-11.86(m,1H),8.45(t,J=1.6Hz,1H),8.40-8.03(m,5H),7.69(t,J=7.7Hz,1H),7.32-7.20(m,1H),7.18-7.06(m,2H),6.32(br.s.,1H),4.49-4.34(m,1H),4.28(dd,J=11.9,6.2Hz,1H),3.61-3.50(m,1H),2.00(br.s.,6H),1.83-1.61(m,4H),1.38-1.27(m,6H)。19F NMR(377MHz,DMSO-d_6)δ-136.46(s,1F)。ESI-MS m/z计算值530.1999,实验值531.1(M+1)$^+$;保留时间:2.42分钟;LC方法J。

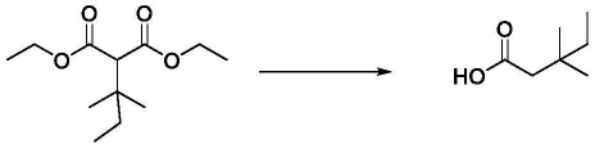
[1047] 实例17:3-[[4-(2-氨基-4,4-二甲基-己氧基)-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸的制备

[1048] 步骤1:2-(1,1-二甲基丙基)丙二酸二乙酯

[1049] 

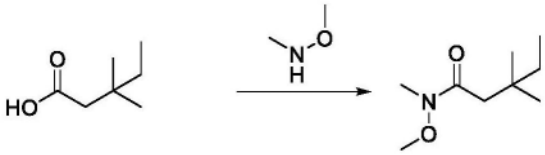
[1050] 向亚异丙基丙二酸二乙酯(2g,9.9884mmol)于THF(60mL)中的溶液中添加CuI(2.85g,14.965mmol)。在0℃下搅拌30分钟后,滴加于THF中的溴化乙铵溶液(30mL的1M,30.000mmol),并将混合物在0℃下搅拌3小时。将混合物用1N HCl(50mL)淬灭,并用乙酸乙酯(2×60mL)萃取。将合并的有机相用盐水(2×50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈淡棕色油的2-(1,1-二甲基丙基)丙二酸二乙酯(2.4g,99%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.18(q,J=7.2Hz,4H),3.33(s,1H),1.48(q,J=7.4Hz,2H),1.27(t,J=7.2Hz,6H),1.09(s,6H),0.87(t,J=7.6Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值230.15181,实验值231.2(M+1)$^+$;保留时间:1.98分钟;LC方法I。

[1051] 步骤2:3,3-二甲基戊酸

[1052] 

[1053] 向2-(1,1-二甲基丙基)丙二酸二乙酯(2.4g,9.9001mmol)于DMSO(50mL)和水(10mL)中的溶液中添加氢氧化锂水合物(2.1g,50.043mmol),并将混合物在120℃下搅拌22小时。将混合物用1N盐酸酸化至pH 2-3,并用乙酸乙酯(2×40mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×30mL)和水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩,得到呈黄色油的3,3-二甲基戊酸(1.23g,91%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ2.23(s,2H),1.39(q,J=7.4Hz,2H),1.02(s,6H),0.87(t,J=7.5Hz,3H);一个不稳定的质子缺失。ESI-MS m/z计算值130.09938,实验值131.2$(M+1)^+$;保留时间:1.6分钟;LC方法I。

[1054] 步骤3:N-甲氧基-N,3,3-三甲基-戊酰胺

[1055] 

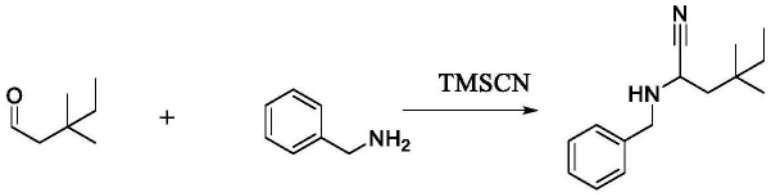
[1056] 在15-20℃(水浴)下,向3,3-二甲基戊酸(1.23g,8.9757mmol)于DMF(28mL)中的溶液中添加N-甲氧基甲胺(盐酸盐)(1.1g,11.277mmol)、DIPEA(3.6358g,4.9mL,28.132mmol)然后添加HATU(5.39g,14.176mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。将混合物用水(50mL)稀释并用MTBE(2×75mL)萃取。将合并的有机相用盐水(5×50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶色谱法(柱:100g,梯度:0-20%乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到呈无色油的N-甲氧基-N,3,3-三甲基-戊酰胺(1.19g,76%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.67(s,3H),3.18(s,3H),2.31(s,2H),1.40(q,J=7.4Hz,2H),1.00(s,6H),0.86(t,J=7.5Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值173.14159,实验值174.2$(M+1)^+$;保留时间:1.72分钟;LC方法I。

[1057] 步骤4:3,3-二甲基戊醛

[1058] 

[1059] 在0℃下,向N-甲氧基-N,3,3-三甲基-戊酰胺(1.12g,6.3999mmol)于THF(20mL)中的溶液中添加氢化铝锂(736mg,19.392mmol)。将混合物在0℃下搅拌1小时。将反应混合物用水(40mL)缓慢淬灭,并用MTBE(2×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×45mL)洗涤,经硫酸钠干燥并过滤,得到呈MTBE/THF中的无色溶液的粗3,3-二甲基戊醛(730.77mg,100%)。

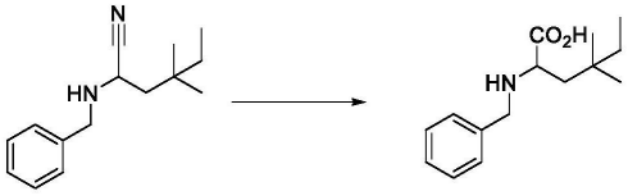
[1060] 步骤5:2-(苄基氨基)-4,4-二甲基-己腈

[1061] 

[1062] 向配备有6N NaOH阱的三颈圆底烧瓶中装入3,3-二甲基戊醛(730.77mg,

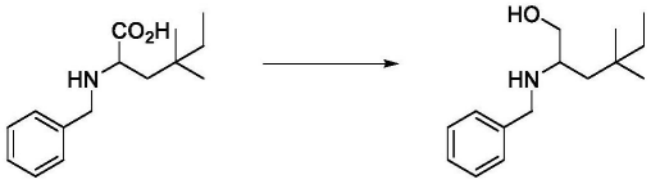
6.3999mmol)作为3:1MTBE/THF溶液(约80mL)和苄胺(765.18mg,0.78mL,7.1410mmol)。在0℃下向混合物中缓慢添加乙酸(411.84mg,0.39mL,6.8581mmol),然后添加三甲基硅基氰化物(642.33mg,0.81mL,6.4747mmol)。将混合物温热至室温并搅拌18小时。将混合物用水(50mL)稀释,并用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×40mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶色谱法(柱:120g,梯度:0-10%甲醇/二氯甲烷)纯化,得到呈浅黄色油的2-(苄基氨基)-4,4-二甲基-己腈(761mg,49%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.40-7.28(m,5H),4.08(d,J=12.7Hz,1H),3.83(d,J=13.0Hz,1H),3.51(dd,J=7.6,5.6Hz,1H),1.83(dd,J=14.2,7.6Hz,1H),1.66(dd,J=14.1,5.5Hz,1H),1.34-1.25(m,3H),0.94(s,6H),0.84(t,J=7.6Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值230.1783,实验值231.4$(M+1)^+$;保留时间:1.95分钟;LC方法I。

[1063] 步骤6:2-(苄基氨基)-4,4-二甲基-己酸

[1064] 

[1065] 将2-(苄基氨基)-4,4-二甲基-己腈(761mg,3.1319mmol)溶解于乙酸(4.2240g,4mL,70.339mmol)和盐酸(24mL的12M,288.00mmol)中,并在100℃下搅拌96小时。将溶液冷却至10-15℃,用饱和碳酸氢钠水溶液将pH增加至3-4,将混合物过滤并在真空下干燥,得到呈白色粉末的2-(苄基氨基)-4,4-二甲基-己酸(685mg,88%)。^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d4)δ7.52-7.42(m,5H),4.15(d,J=13.2Hz,1H),4.05(d,J=13.2Hz,1H),3.50(dd,J=9.3,3.4Hz,1H),1.94(dd,J=14.1,9.4Hz,1H),1.51(dd,J=13.8,3.5Hz,1H),1.38-1.29(m,2H),0.93(s,6H),0.84(t,J=7.5Hz,3H);两个不稳定的质子缺失。ESI-MS m/z计算值249.17288,实验值250.2$(M+1)^+$;保留时间:1.32分钟;LC方法I。

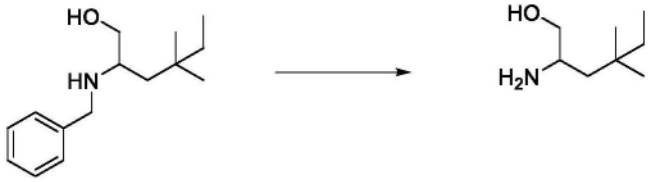
[1066] 步骤7:2-(苄基氨基)-4,4-二甲基-己-1-醇

[1067] 

[1068] 在0℃下,向2-(苄基氨基)-4,4-二甲基-己酸(685mg,2.7444mmol)于无水THF(10mL)中的溶液中滴加硼烷四氢呋喃络合物在THF中的溶液(8.3mL的1M,8.3000mmol)。将反应物在0℃下搅拌30分钟,然后在室温下搅拌18小时。将反应物冷却至0℃,然后通过缓慢添加甲醇(10mL)淬灭,并在减压下浓缩。将所得残余物在乙酸乙酯(50mL)和1M氢氧化钠水溶液(40mL)之间分配。将双相混合物剧烈搅拌,直到完全溶解为止,将各层分离,并且将水层萃取乙酸乙酯(3×40mL)。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈无色油的2-(苄基氨基)-4,4-二甲基-己-1-醇(570mg,84%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.42-7.28(m,5H),3.82(d,J=12.7Hz,1H),3.74(d,J=12.7Hz,1H),3.68(dd,J=10.5,3.9Hz,1H),3.25(dd,J=10.5,6.4Hz,1H),2.79-2.73(m,1H),1.39-1.34(m,2H),1.30-1.22(m,4H),0.88(s,3H),0.88(s,3H),0.83(t,J=7.6Hz,3H)。ESI-MS m/z计

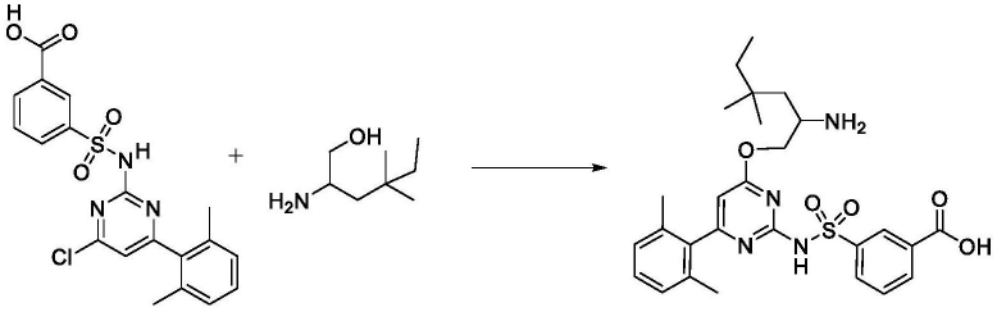
算值235.19362,实验值236.2(M+1)$^+$;保留时间:1.3分钟;LC方法I。

[1069] 步骤8:2-氨基-4,4-二甲基-己-1-醇

[1070] 

[1071] 向2-(苄基氨基)-4,4-二甲基-己-1-醇(560mg,2.2603mmol)于甲醇(17mL)中的脱气溶液中添加10wt%钯/碳(50%湿)(400mg,0.1879mmol)。将混合物用氮气吹扫5分钟,然后将氢气鼓泡到溶液中,持续10分钟。然后将混合物在氢气气氛(1个大气压)下搅拌22小时。将混合物通过短硅藻土垫过滤,将垫用甲醇(15mL)冲洗,并将滤液在减压下浓缩,得到呈无色油的2-氨基-4,4-二甲基-己-1-醇(305mg,88%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.55-3.47(m,1H),3.18(dd,J=10.3,8.8Hz,1H),2.98-2.88(m,1H),1.36-1.21(m,4H),1.13(dd,J=14.5,6.7Hz,1H),0.91-0.90(m,6H),0.84(t,J=7.6Hz,3H);两个不稳定质子缺失。ESI-MS m/z计算值145.14667,实验值146.2(M+1)$^+$;保留时间:0.98分钟;LC方法I。

[1072] 步骤9:3-[[4-(2-氨基-4,4-二甲基-己氧基)-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

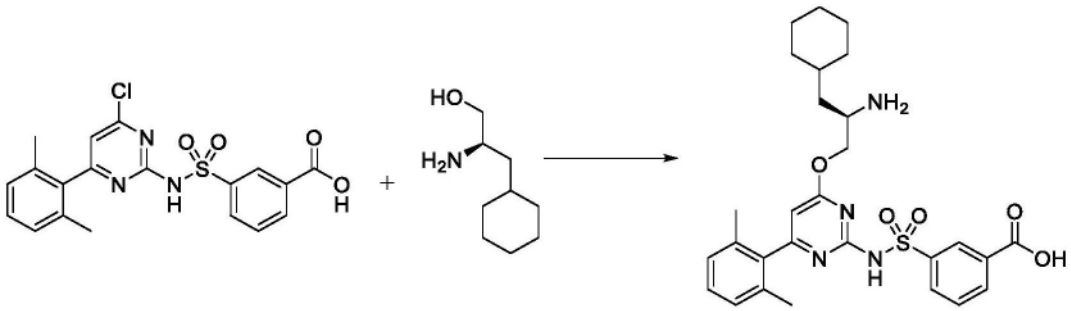
[1073] 

[1074] 在10-15℃下,向3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(870mg,2.0820mmol)和2-氨基-4,4-二甲基-己-1-醇(302mg,1.9753mmol)于2-甲基四氢呋喃(8mL)和N,N-二甲基甲酰胺(0.8mL)中的溶液中添加叔丁醇钠(800mg,8.3244mmol)。将混合物搅拌1小时。添加更多3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(246mg,0.5887mmol)和叔丁醇钠(225mg,2.3412mmol),并将混合物搅拌45分钟。将反应物用1N盐酸(20mL)淬灭,并用2-甲基四氢呋喃(3×20mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过反相色谱法(柱:80g C_{18},梯度:5-100% MeCN/含0.1%盐酸的水)纯化。将含有产物的级分浓缩以去除乙腈,用1N盐酸酸化至pH 1-2,并用2-甲基四氢呋喃(3×40mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物用乙酸乙酯(30mL)研磨,过滤,并将沉淀物用乙酸乙酯(2×15mL)洗涤。将剩余固体在1:5MeCN/水(25mL)中冻干,得到呈白色粉末的3-[[4-(2-氨基-4,4-二甲基-己氧基)-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(670mg,59%)。^{1}H NMR(400MHz,$DMSO\text{-}d_6$)δ12.99(br.s.,1H),8.46(t,J=1.6Hz,1H),8.36-7.84(m,4H),7.68(t,J=7.8Hz,1H),7.26(t,J=7.3Hz,1H),7.13(d,J=7.6Hz,2H),6.28(br.s.,1H),4.32(dd,J=11.6,3.1Hz,1H),4.10(dd,J=11.9,7.0Hz,1H),3.61-3.53(m,1H),2.01(br.s.,6H),1.58(dd,J=14.7,7.3Hz,1H),1.47(dd,J=14.7,3.7Hz,1H),1.24(q,J=7.6Hz,2H),0.88(s,3H),

0.87(s,3H),0.79(t,J＝7.5Hz,3H);两个不稳定质子缺失。ESI-MS m/z计算值526.225,实验值527.1(M+1)$^+$;保留时间:2.54分钟;LC方法J。

[1075] 实例18:3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-环己基-丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸的制备

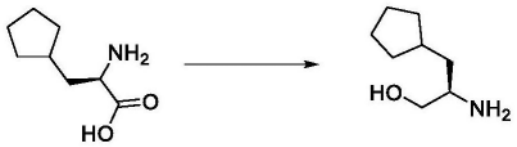
[1076] 步骤1:3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-环己基-丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1077] 

[1078] 将3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(500mg,1.197mmol)与(2R)-2-氨基-3-环己基-丙-1-醇(198mg,1.259mmol)在THF(2.5mL)中组合,并在室温下剧烈搅拌5分钟。一次性添加叔丁醇钠(600mg,6.243mmol),并且反应混合物变得触摸起来非常温热。继续搅拌,无需任何外部加热,持续15分钟。然后将反应混合物在1M HCl与乙酸乙酯之间分配。将各层分离,并且将水溶液用乙酸乙酯再萃取2次。将水溶液用等体积的盐水稀释,并用乙酸乙酯萃取另外的时间。将合并的有机物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并浓缩,得到呈类白色固体的3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-环己基-丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(699.7mg,83%)。ESI-MS m/z计算值538.225,实验值539.5(M+1)$^+$;保留时间:0.51分钟;LC方法A。

[1079] 实例19:3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-环戊基-丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸的制备

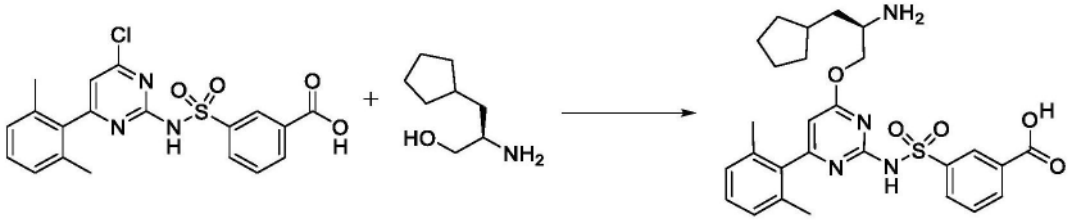
[1080] 步骤1:(2R)-2-氨基-3-环戊基-丙-1-醇

[1081] 

[1082] 在0-4℃(冰水浴)下,向(2R)-2-氨基-3-环戊基丙酸(1.00g,6.361mmol)于无水四氢呋喃(12mL)中的搅拌悬浮液中添加硼烷四氢呋喃(15mL的1.0M,15.00mmol),将反应混合物在室温下放置20小时。不均匀的混合物变为澄清的溶液。然后在0-4℃(冰水浴)下缓慢添加盐酸(30mL的1.0M,30.00mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌45分钟。在减压下去除挥发物。用氢氧化钠水溶液(12.72mL的1.0M,12.72mmol)处理固体残余物。将水相分离并用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩,以获得半固体。将后者溶于二氯甲烷(20mL)中,并且用氯化氢(4M在二噁烷中)(5mL的4M,20.00mmol)在0℃下小心地处理,并且搅拌1小时。在减压下除去挥发物,并用己烷进行研磨。然后在减压下去除挥发物,并进一步干燥,得到呈白色固体的(2R)-2-氨基-3-环戊基-丙-1-醇(盐酸盐)(1.520g,133%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ7.82(s,3H),5.26(t,J＝5.3Hz,1H),4.37(s,1H),3.64-3.57(m,1H),3.46-3.41(m,1H),3.03(s,1H),1.80-1.71

(m,2H),1.61-1.54(m,3H),1.47-1.43(m,3H),1.05(qd,J＝7.8,3.7Hz,2H)。ESI-MS m/z计算值143.13101,实验值142.2(M+1)$^+$;保留时间:0.69分钟;LC方法A(1-50%MeCN梯度)。

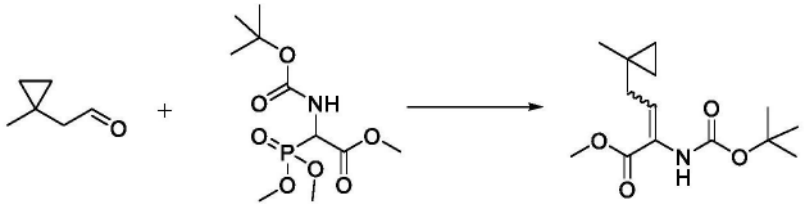
[1083] 步骤2:3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-环戊基-丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1084] 

[1085] 向3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(1.0g,2.393mmol)和(2R)-2-氨基-3-环戊基丙-1-醇(盐酸盐)(0.55g,3.061mmol)于无水四氢呋喃(15mL)中的经搅拌混合物中吹扫氮气5分钟。然后立即添加固体叔丁醇钠(1.20g,10.08mmol)。将不均匀的混合物在环境温度下搅拌20小时(过夜)。将反应物通过添加冷盐酸(20mL的1M,20.00mmol)淬灭,并用乙酸乙酯(3×25mL)萃取。将合并的有机物用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过制备型反相HPLC(1-99%乙腈/水,历经15分钟,5mM HCl作为改性剂)纯化,得到呈无色固体的3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-环戊基-丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(387mg,29%)。ESI-MS m/z计算值524.20935,实验值525.1(M+1)$^+$;保留时间:1.12分钟;LC方法A。

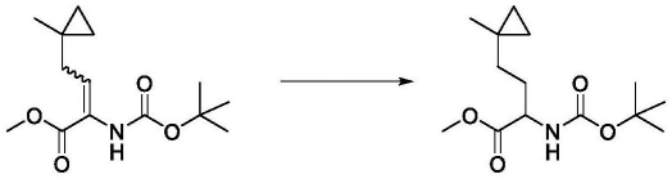
[1086] 实例20:3-[[4-[2-氨基-4-(1-甲基环丙基)丁氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸的制备

[1087] 步骤1:2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(1-甲基环丙基)丁-2-烯酸甲酯

[1088] 

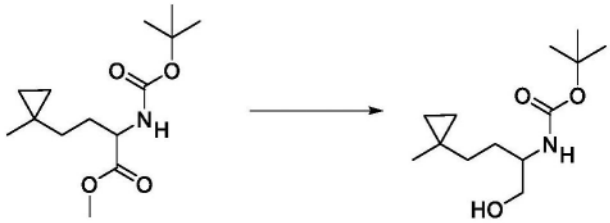
[1089] 将氮气鼓泡到2-(1-甲基环丙基)乙醛(9.8g,99.854mmol)于二氯甲烷中的粗溶液中。然后添加2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-二甲氧基磷酰基-乙酸甲酯(14.8g,49.791mmol),并将混合物冷却至0℃,之后历经15分钟滴加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(38.684g,38mL,254.10mmol)。将反应物在0℃下搅拌30分钟,然后在室温下搅拌过夜。将反应物通过添加氯化铵的饱和水溶液(150mL)来淬灭。将双相混合物剧烈搅拌30分钟,然后将各层分离,并且将水层用二氯甲烷(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩,得到深棕色油,将其通过硅胶快速色谱法(柱:120g HP Gold;梯度:0至40%乙酸乙酯/庚烷,15CV)纯化。将期望的级分在减压下浓缩,得到呈浅黄色油的2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(1-甲基环丙基)丁-2-烯酸甲酯(11.370g,81%),其在静置后结晶。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.68(t,J＝7.1Hz,1H),5.95(br.s,1H),3.79(s,3H),2.14(d,J＝7.1Hz,2H),1.47(s,9H),1.04(s,3H),0.40-0.35(m,2H),0.34-0.29(m,2H)。ESI-MS m/z计算值269.1627,实验值214.2(M-55)$^+$;保留时间:1.87分钟;LC方法I。

[1090] 步骤2:2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(1-甲基环丙基)丁酸甲酯

[1091] 

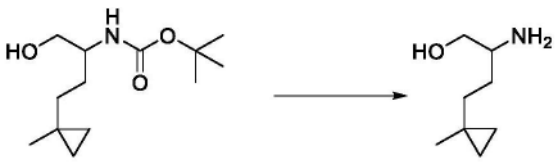
[1092] 向2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(1-甲基环丙基)丁-2-烯酸甲酯(11.33g,39.963mmol)于甲醇(130mL)中的经搅拌溶液中添加氯化镍(II)六水合物(9.5g,39.968mmol)。将绿色悬浮液在室温下搅拌15分钟,直到形成绿色均匀溶液为止。然后添加硼氢化钠(15.2g,401.77mmol)于甲醇(130mL)中的溶液。将所得黑色悬浮液在室温下搅拌2小时。然后将反应物通过添加水(200mL)淬灭。将水层用乙酸乙酯(5×250mL)萃取,并将合并的有机层用水(500mL)、盐水(500mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈无色油的粗2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(1-甲基环丙基)丁酸甲酯(10.54g,92%),其无需进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.96(d,J=7.1Hz,1H),4.35-4.24(m,1H),3.74(s,3H),1.99-1.84(m,1H),1.77-1.63(m,1H),1.45(s,9H),1.30-1.21(m,2H),1.01(s,3H),0.32-0.15(m,4H)。ESI-MS m/z计算值271.1784,实验值172.2(M-99)$^+$;保留时间:1.92分钟;LC方法I。

[1093] 步骤3:N-[1-(羟甲基)-3-(1-甲基环丙基)丙基]氨基甲酸叔丁酯

[1094] 

[1095] 在氮气气氛下,将粗2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(1-甲基环丙基)丁酸甲酯(3.41g,11.586mmol)的溶液溶解于无水四氢呋喃(70mL)中,然后冷却至0℃。将硼氢化锂(650mg,26.855mmol)添加到溶液中,并将反应物在0℃下搅拌15分钟,然后在室温下搅拌2小时。添加补充的硼氢化锂(650mg,26.855mmol),并且将反应物在室温下搅拌另外3小时,之后添加另一批次的硼氢化锂(650mg,26.855mmol)。然后将反应物在室温下搅拌过夜,然后添加到氯化铵的饱和水溶液(250mL)中。将双相混合物在室温下剧烈搅拌30分钟,然后将各层分离。将水层用乙酸乙酯(5×50mL)萃取,并且将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈无色油的粗N-[1-(羟甲基)-3-(1-甲基环丙基)丙基]氨基甲酸叔丁酯(3.09g,101%),其无需进一步纯化直接用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.58(br.s,1H),3.72-3.49(m,3H),2.42(br.s,1H),1.68-1.57(m,1H),1.54-1.40(m,10H),1.37-1.20(m,2H),1.02(s,3H),0.30-0.19(m,4H)。ESI-MS m/z计算值243.1834,实验值266.2(M+23)+;188.2(M-55)$^+$;保留时间:1.75分钟;LC方法I。

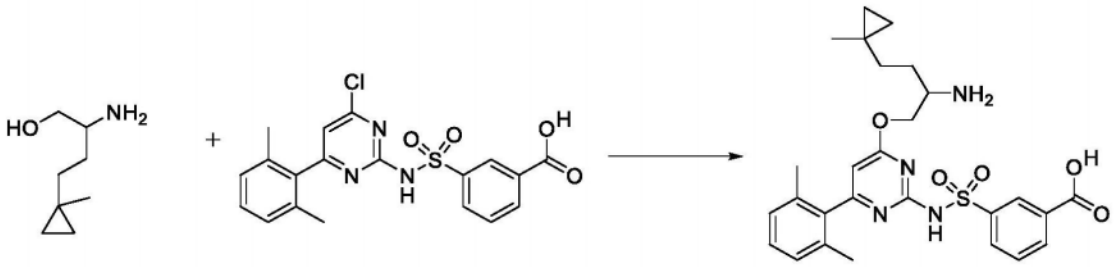
[1096] 步骤4:2-氨基-4-(1-甲基环丙基)丁-1-醇

[1097] 

[1098] 在0℃下,向N-[1-(羟甲基)-3-(1-甲基环丙基)丙基]氨基甲酸叔丁酯(882mg,

3.6245mmol)于二氯甲烷(20mL)中的溶液中滴加4M氯化氢于二噁烷中的溶液(10mL的4M,40.000mmol)。将反应物在0℃下搅拌30分钟,然后在室温下搅拌过夜。然后将反应物在减压下浓缩,并将固体与甲醇(3×10mL)共蒸发,然后冷冻干燥,得到呈灰白色粉末的2-氨基-4-(1-甲基环丙基)丁-1-醇(盐酸盐)(604mg,88%),其可以无需进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.89(br.s,3H),5.34-5.22(m,1H),3.62-3.51(m,1H),3.47-3.36(m,1H),3.06-2.93(m,1H),1.65-1.52(m,2H),1.30-1.19(m,2H),0.99(s,3H),0.31-0.15(m,4H)。ESI-MS m/z计算值143.13101,实验值144.2(M+1)$^+$;保留时间:0.81分钟;LC方法I。

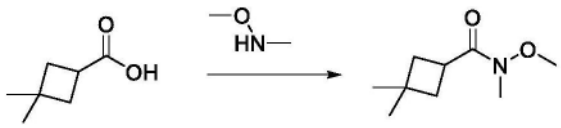
[1099] 步骤5:3-[[4-[2-氨基-4-(1-甲基环丙基)丁氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1100] 

[1101] 将2-氨基-4-(1-甲基环丙基)丁-1-醇(盐酸盐)(604mg,3.3614mmol)于无水N,N-二甲基甲酰胺(3.5mL)中的溶液添加到3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(1.2g,2.8717mmol)于2-甲基四氢呋喃(35mL)中的溶液中。将反应物冷却至10-15℃,然后添加叔丁醇钠(700mg,7.2838mmol)。将反应物在10-15℃下搅拌30分钟,然后添加补充的叔丁醇钠(700mg,7.2838mmol)。然后将反应物搅拌1小时,然后冷却至0℃,并通过添加1N盐酸的水溶液(40mL)淬灭。将双相混合物搅拌30分钟,然后将各层分离,并且将水层用2-甲基四氢呋喃(5×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(150mL)洗涤,经硫酸镁干燥,然后在减压下浓缩,得到淡黄色蓬松固体,将其通过反相色谱法(柱:120g C_{18};梯度:10至45%甲醇/含0.1%v/v的盐酸的水;35CV)纯化。将期望的级分减压浓缩,将残余水与甲醇(6×10mL)共蒸发,并将残余物冷冻干燥,得到呈白色绒毛固体的3-[[4-[2-氨基-4-(1-甲基环丙基)丁氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(586mg,29%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.39(br.s,1H),8.49-8.41(m,1H),8.16-8.03(m,5H),7.69(t,J=7.9Hz,1H),7.29-7.20(m,1H),7.15-7.09(m,2H),6.31(br.s,1H),4.38(dd,J=12.0,3.2Hz,1H),4.25(dd,J=11.9,6.2Hz,1H),3.55-3.48(m,1H,与水重叠),2.00(br.s,6H),1.73-1.63(m,2H),1.37-1.22(m,2H),0.99(s,3H),0.37-0.10(m,4H)。(1H缺失,不稳定质子)。ESI-MS m/z计算值524.20935,实验值525.1(M+1)$^+$;保留时间:2.53分钟;LC方法J。

[1102] 实例21:3-[[4-[2-氨基-2-(3,3-二甲基环丁基)乙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸的制备

[1103] 步骤1:N-甲氧基-N,3,3-三甲基-环丁烷甲酰胺

[1104] 

[1105] 在0℃下,向3,3-二甲基环丁烷甲酸(2g,15.136mmol)、N-甲氧基甲胺(盐酸盐)

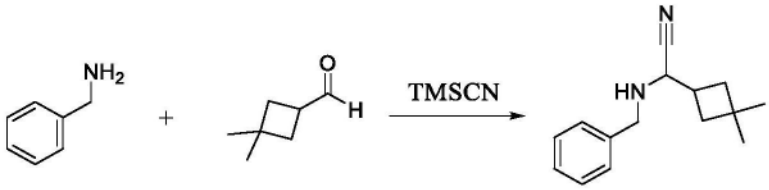
(3.01g,30.241mmol)和HATU(6.44g,16.598mmol)于DMF(30mL)中的溶液中添加三乙胺(4.6464g,6.4mL,45.918mmol)。将反应混合物温热至室温,搅拌21小时。将混合物用水(40mL)稀释,并将混合物用EtOAc(3×40mL)萃取。将合并的有机层用1N盐酸溶液(2×30mL)、饱和碳酸氢钠溶液(2×30mL)和盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩,得到呈无色油的N-甲氧基-N,3,3-三甲基-环丁烷甲酰胺(2.72g,99%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.65(s,3H),3.49-3.31(m,1H),3.18(s,3H),2.15-2.07(m,2H),1.95-1.87(m,2H),1.20(s,3H),1.09(s,3H)。ESI-MS m/z计算值171.12593,实验值172.2(M+1)$^+$;保留时间:1.67分钟;LC方法I。

[1106] 步骤2:3,3-二甲基环丁烷甲醛

[1107] 

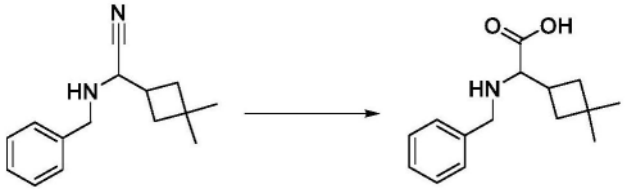
[1108] 在0℃下,向氢化铝锂(860mg,22.659mmol)于无水THF(15mL)中的悬浮液中滴加N--甲氧基-N,3,3-三甲基-环丁烷甲酰胺(2.72g,14.931mmol)于无水THF(15mL)中的溶液。将混合物在0使得下搅拌5分钟,然后使其达到室温并搅拌2小时。将混合物冷却至0℃,用水(50mL)淬灭,并且用MTBE(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×40mL)洗涤,经硫酸钠干燥并过滤,得到呈MTBE/THF中的无色溶液的粗3,3-二甲基环丁烷甲醛(1.6748g,100%)。

[1109] 步骤3:2-(苄基氨基)-2-(3,3-二甲基环丁基)乙腈

[1110] 

[1111] 向配备有6N NaOH阱的三颈圆底烧瓶中装入粗3,3-二甲基环丁烷甲醛(1.675g,14.933mmol)作为5:1MTBE/THF溶液(约180mL)和苄胺(1.8149g,1.85mL,16.937mmol)。在0℃下向混合物中缓慢添加乙酸(971.52mg,0.92mL,16.178mmol),然后添加三甲基硅基氰化物(1.5146g,1.91mL,15.267mmol)。将混合物温热至室温并搅拌18小时。将混合物用水(150mL)稀释,并用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×60mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶色谱法(柱:120g,梯度:0-20%乙酸乙酯/庚烷)纯化,得到呈浅黄色油的2-(苄基氨基)-2-(3,3-二甲基环丁基)乙腈(1.66g,47%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.38-7.27(m,5H),4.07(d,J=13.0Hz,1H),3.83(d,J=13.0Hz,1H),3.46(d,J=7.1Hz,1H),2.66-2.53(m,1H),1.97-1.85(m,2H),1.79-1.64(m,2H),1.16(s,3H),1.09(s,3H);1个不稳定质子缺失。ESI-MS m/z计算值228.16264,实验值229.2(M+1)$^+$;保留时间:1.9分钟;LC方法I。

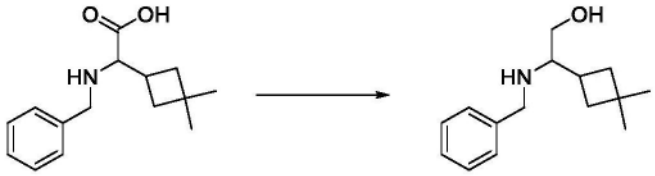
[1112] 步骤4:2-(苄基氨基)-2-(3,3-二甲基环丁基)乙酸

[1113] 

[1114] 将2-(苄基氨基)-2-(3,3-二甲基环丁基)乙腈(1.66g,7.0229mmol)溶解于乙酸

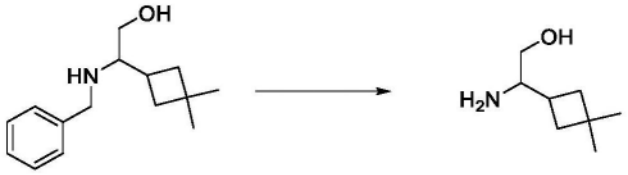
(9.8208g,9.3mL,163.54mmol)和盐酸(56mL的12M,672.00mmol)中。将混合物在100℃下搅拌18小时。添加更多乙酸(3.1680g,3mL,52.754mmol)和盐酸(20mL的12M,240.00mmol),并且将混合物在100℃下搅拌20小时。将溶液冷却至10-15℃,用饱和碳酸氢钠水溶液将pH增加至3-4,将混合物过滤,将固体用水(15ml)洗涤,并在真空下干燥,得到呈灰色固体的2-(苄基氨基)-2-(3,3-二甲基环丁基)乙酸(1.486g,85%)。^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d4)δ7.52-7.40(m,5H),4.19(d,J=13.0Hz,1H),4.09(d,J=13.0Hz,1H),3.38(d,J=8.3Hz,1H),2.70-2.55(m,1H),1.96-1.75(m,4H),1.16(s,3H),1.05(s,3H);两个不稳定质子缺失。ESI-MS m/z计算值247.15723,实验值248.2(M+1)$^+$;保留时间:1.3分钟;LC方法I。

[1115] 步骤5:2-(苄基氨基)-2-(3,3-二甲基环丁基)乙醇

[1116] 

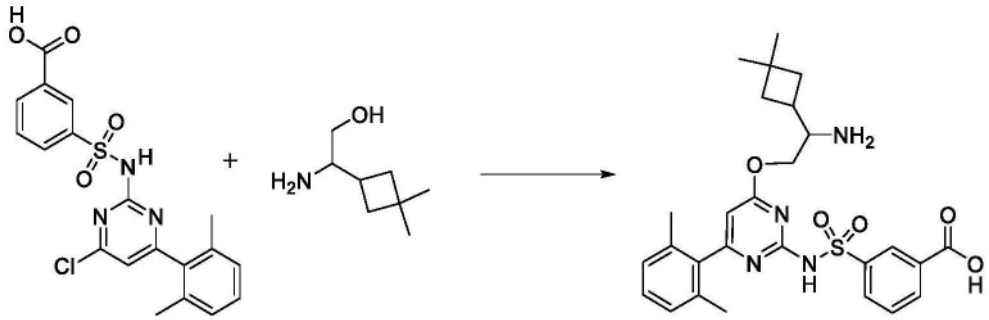
[1117] 在0℃下,向2-(苄基氨基)-2-(3,3-二甲基环丁基)乙酸(1.486g,6.0021mmol)于无水THF(23mL)中的溶液中滴加硼烷四氢呋喃络合物在THF中的溶液(19.4mL的1M,19.400mmol)。将反应物在0℃下搅拌30分钟,然后在室温下搅拌18小时。将反应物冷却至0℃,然后通过缓慢添加甲醇(25mL)淬灭,并在减压下浓缩。将所得残余物在乙酸乙酯(50mL)和1M氢氧化钠水溶液(50mL)之间分配。将双相混合物剧烈搅拌,直到完全溶解为止,将各层分离,并且将水层萃取乙酸乙酯(3×40mL)。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈无色油的2-(苄基氨基)-2-(3,3-二甲基环丁基)乙醇(1.07g,69%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.45-7.28(m,5H),3.83-3.73(m,2H),3.59(dd,J=10.5,3.7Hz,1H),3.27(dd,J=10.6,4.5Hz,1H),2.60(dt,J=9.8,4.2Hz,1H),2.36(dq,J=17.9,8.8Hz,1H),1.92-1.80(m,2H),1.54-1.43(m,3H),1.14(s,3H),1.04(s,3H);一个不稳定质子缺失。ESI-MS m/z计算值233.17796,实验值234.2(M+1)$^+$;保留时间:1.27分钟;LC方法I。

[1118] 步骤6:2-氨基-2-(3,3-二甲基环丁基)乙醇

[1119] 

[1120] 向2-(苄基氨基)-2-(3,3-二甲基环丁基)乙醇(1.07g,4.1269mmol)于甲醇(18mL)中的脱气溶液中添加10wt%钯/碳(50%湿)(455mg,0.2138mmol)。将混合物用氮气吹扫5分钟,然后将氢气鼓泡到溶液中,持续10分钟。然后将混合物在氢气气氛(1个大气压)下搅拌18小时。将混合物通过短硅藻土垫过滤,将垫用甲醇(30mL)冲洗,并将滤液在减压下浓缩,得到呈无色油的2-氨基-2-(3,3-二甲基环丁基)乙醇(632mg,102%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.55(dd,J=10.5,3.4Hz,1H),3.17(dd,J=10.5,7.8Hz,1H),2.75-2.66(m,1H),2.17-2.03(m,1H),1.90-1.73(m,2H),1.58-1.43(m,2H;与水重叠),1.15(s,3H),1.06(s,3H);3个不稳定质子缺失。ESI-MS m/z计算值143.13101,实验值144.2(M+1)$^+$;保留时间:0.83分钟;LC方法I。

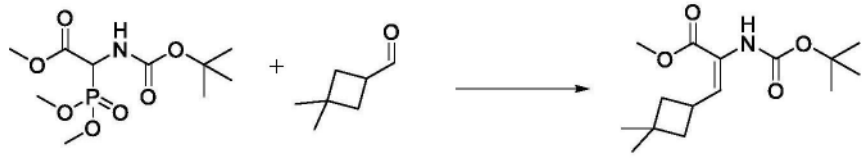
[1121] 步骤7:3-[[4-[2-氨基-2-(3,3-二甲基环丁基)乙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1122] 

[1123] 在10-15℃下,向3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(1.74g,4.1640mmol)和2-氨基-2-(3,3-二甲基环丁基)乙醇(630mg,4.1787mmol)于2-甲基四氢呋喃(17mL)和N,N-二甲基甲酰胺(1.7mL)中的溶液中添加叔丁醇钠(1.7g,17.689mmol),并且将混合物搅拌1小时。将反应物用1N盐酸溶液(50mL)淬灭,并用2-甲基四氢呋喃(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物用乙酸乙酯(80mL)研磨,将沉淀物通过过滤收集,用乙酸乙酯(30mL)洗涤并干燥,冻干后得到呈白色固体的3-[[4-[2-氨基-2-(3,3-二甲基环丁基)乙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(1.453g,58%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.21(br.s.,1H),8.44(t,J=1.6Hz,1H),8.29-7.95(m,5H),7.69(t,J=7.8Hz,1H),7.26(t,J=7.6Hz,1H),7.13(d,J=7.6Hz,2H),6.29(br.s.,1H),4.28(dd,J=11.9,2.8Hz,1H),4.08(dd,J=11.9,6.5Hz,1H),3.54-3.43(m,1H),2.48-2.38(m,1H,与DMSO重叠),2.01(br.s.,6H),1.87-1.80(m,1H),1.77-1.65(m,3H),1.13(s,3H),1.06(s,3H);一个不稳定质子缺失。ESI-MS m/z计算值524.20935,实验值525.1(M+1)$^{+}$;保留时间:2.53分钟;LC方法J。

[1124] 实例22:3-[[4-[2-氨基-3-(3,3-二甲基环丁基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸的制备

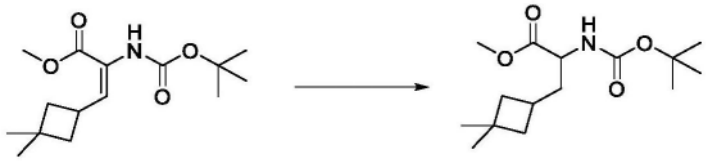
[1125] 步骤1:(E)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(3,3-二甲基环丁基)丙-2-烯酸甲酯

[1126] 

[1127] 在N_2下的火焰干燥的烧瓶中,放置3,3-二甲基环丁烷甲醛(1.6695g,14.884mmol)(作为在乙醚/THF中的溶液)、2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-二甲氧基磷酰基-乙酸甲酯(1.806g,5.9543mmol)和干燥二噁烷(119mL)。将溶液冷却至0℃,并且滴加1,1,3,3-四甲基胍(3.5086g,3.9mL,29.853mmol)。使反应物缓慢地达到室温并搅拌3天。添加水(150mL),并将混合物用EtOAc(3×60mL)萃取。将有机相用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法在25g GOLD筒上用AcOEt/庚烷梯度(0至15%,在18CV上)洗脱进行纯化。将期望的级分合并,并在减压下浓缩,得到呈白色半固体的(E)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(3,3-二甲基环丁基)丙-2-烯酸甲酯(1.817g,99%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.62(d,J=8.1Hz,1H),5.86(br.s.,1H),3.78(s,3H),3.20(sxt,J=8.6Hz,1H),

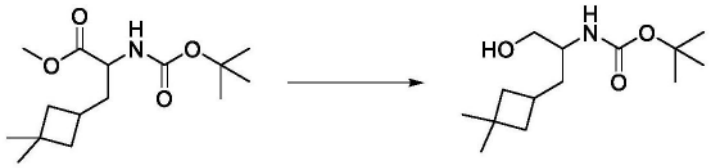
2.07-2.01(m,2H),1.76-1.70(m,2H),1.47(s,9H),1.17(s,3H),1.07(s,3H)。ESI-MS m/z计算值283.1784,实验值306.2(M+23)+;228.2(M-55)$^+$;保留时间:1.948分钟;LC方法I。

[1128] 步骤2:2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(3,3-二甲基环丁基)丙酸甲酯

[1129] 

[1130] 在N_2下的火焰干燥的烧瓶中,放置(E)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(3,3-二甲基环丁基)丙-2-烯酸甲酯(1.817g,5.8993mmol)、钯/碳(628mg,10%w/w,0.5901mmol)和MeOH(23mL)。将氢气鼓泡到悬浮液中,持续5分钟。然后将反应物在H_2(1个大气压)下搅拌19小时。然后将氮气鼓泡到混合物中,持续10分钟。将反应混合物直接在具有MeOH的硅藻土垫上过滤。将溶液在硅藻土垫上再次过滤,然后通过尼龙0.45μm过滤器,获得澄清的溶液。在减压下去除溶剂,得到呈浅黄色油的2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(3,3-二甲基环丁基)丙酸甲酯(1.6016g,90%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.94(d,J=7.3Hz,1H),4.28-4.16(m,1H),3.73(s,3H),2.27(spt,J=8.1Hz,1H),1.93-1.82(m,3H),1.78-1.71(m,1H),1.52-1.36(m,11H),1.12(s,3H),1.04(s,3H)。ESI-MS m/z计算值285.194,实验值308.2(M+23)+;186.2(M-99)$^+$;保留时间:1.999分钟;LC方法I。

[1131] 步骤3:N-[1-[(3,3-二甲基环丁基)甲基]-2-羟基-乙基]氨基甲酸叔丁酯

[1132] 

[1133] 在N_2下的火焰干燥的烧瓶中,放置2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(3,3-二甲基环丁基)丙酸甲酯(1.6g,5.3263mmol)和无水THF(20mL)。将所得溶液冷却至0℃,并且滴加$LiAlH_4$于THF中的溶液(4.2mL的2M,8.4000mmol)。将混合物在0℃下搅拌5分钟,然后将混合物温热至室温并搅拌2小时。将混合物冷却至0℃。滴加水(319μL),随后滴加NaOH 15%水溶液(319μL),然后滴加水(957μL)。使溶液达到室温并搅拌30分钟。然后向混合物中添加硫酸镁并继续搅拌15分钟。将溶液在硅藻土垫上直接过滤,用DCM洗涤,并在减压下浓缩,得到呈白色固体的粗N-[1-[(3,3-二甲基环丁基)甲基]-2-羟基-乙基]氨基甲酸叔丁酯(1.26g,83%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.55(br.s.,1H),3.68-3.61(m,1H),3.60-3.53(m,1H),3.53-3.46(m,1H),2.36(br.s,1H),2.31-2.20(m,1H),1.94-1.85(m,2H),1.56-1.49(m,2H,与水重叠),1.49-1.37(m,11H),1.13(s,3H),1.04(s,3H)。ESI-MS m/z计算值257.1991,实验值280.2(M+23)+;202.2(M-55)$^+$;保留时间:1.842分钟;LC方法I。

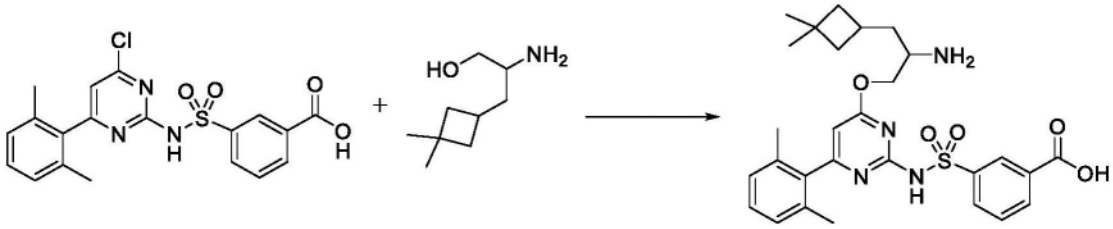
[1134] 步骤4:2-氨基-3-(3,3-二甲基环丁基)丙-1-醇

[1135] 

[1136] 在N_2下的反应管中放置N-[1-[(3,3-二甲基环丁基)甲基]-2-羟基-乙基]氨基甲酸叔丁酯(1.26g,4.6509mmol)和无水DCM(18mL)。将所得溶液冷却至0℃,并且滴加HCl于二

噁烷中的溶液(11.6mL的4M,46.400mmol)。将混合物在0℃下搅拌5分钟,然后将混合物温热至室温并搅拌16小时。将溶液在减压下浓缩,得到呈淡粉色固体的粗2-氨基-3-(3,3-二甲基环丁基)丙-1-醇(盐酸盐)(992.1mg,105%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.05-7.57(m,3H),5.34-5.17(m,1H),3.58-3.50(m,1H),2.91(br.s,1H),2.35-2.23(m,1H),1.89-1.79(m,2H),1.64-1.55(m,2H),1.44-1.34(m,2H),1.11(s,3H),1.03(s,3H)。(1H缺失,不稳定质子)ESI-MS m/z计算值157.14667,实验值158.2(M+1)$^+$;保留时间:1.158分钟;LC方法I。

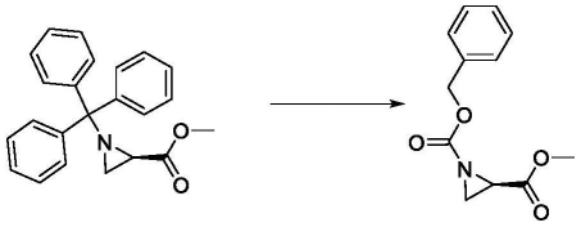
[1137] 步骤5:3-[[4-[2-氨基-3-(3,3-二甲基环丁基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1138] 

[1139] 将2-氨基-3-(3,3-二甲基环丁基)丙-1-醇(盐酸盐)(990mg,4.8551mmol)于无水DMF(3.3mL)中的溶液添加到3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(2.13g,5.0973mmol)于2-MeTHF(29.7mL)中的溶液中。然后将混合物冷却至10-15℃并且添加叔丁醇钠(2.8g,28.261mmol)。将反应物在10-15℃下搅拌2小时,然后冷却至0℃并通过添加1N HCl水溶液(50mL)淬灭。将双相混合物在0℃下搅拌15分钟,然后在减压下浓缩。将残余物通过反相色谱法在120g C_{18} GOLD筒上用MeCN/酸性水梯度(含0.1%v/v的HCl的水)(4CV为5%,然后20CV为5至70%)洗脱进行纯化。将期望的级分合并,并在减压下浓缩。然后将产物冻干,得到呈灰白色固体的3-[[4-[2-氨基-3-(3,3-二甲基环丁基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(2.1251g,74%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.81-11.71(m,1H),8.48-8.42(m,1H),8.23-8.05(m,5H),7.71(t,J=7.8Hz,1H),7.26(t,J=7.6Hz,1H),7.13(d,J=7.6Hz,2H),6.30(br.s.,1H),4.31(dd,J=11.7,2.9Hz,1H),4.09(dd,J=11.7,6.1Hz,1H),3.40-3.33(m,1H,与水重叠),2.35-2.23(m,1H),2.10-1.93(m,6H,与MeCN重叠),1.86(dd,J=10.9,7.9Hz,1H),1.81-1.65(m,3H),1.44(t,J=9.8Hz,1H),1.37(t,J=9.8Hz,1H),1.10(s,3H),1.02(s,3H)。(1H缺失,不稳定质子)。ESI-MS m/z计算值538.225,实验值539.2(M+1)$^+$;保留时间:2.642分钟;LC方法I。

[1140] 实例23:3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(环丙氧基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸的制备

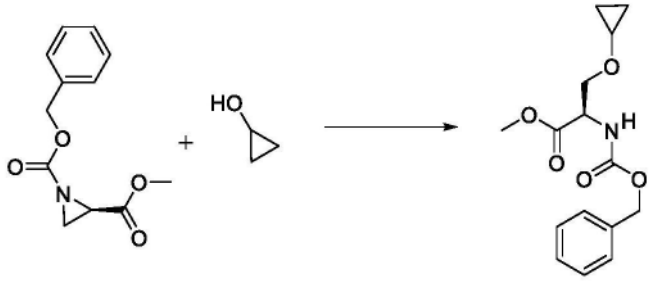
[1141] 步骤1:(2R)-氮杂环丙烷-1,2-二甲酸01-苄酯02-甲酯

[1142] 

[1143] 在0℃下,将TFA(35.520g,24mL,311.52mmol)在10分钟时间段内添加到(2R)-1-三苯甲基氮杂环丙烷-2-甲酸甲酯(6.6g,19.219mmol)在氯仿(24mL)和甲醇(24mL)的混合物中的溶液中。将反应物在冰浴中在氮气下搅拌4小时。在0℃下在真空中去除溶剂。通过与乙

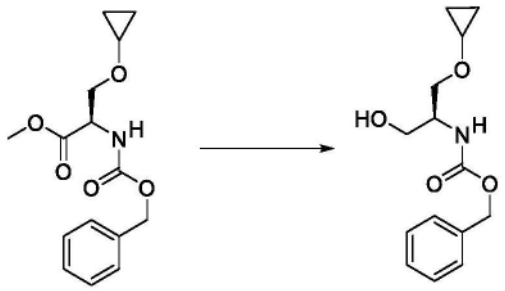
醚(3×30mL)共沸去除最后痕量的TFA。将残余物在醚(30mL)与水(30mL)之间分配。将醚层用水(3×30mL)萃取,并将合并的水性萃取物用碳酸氢钠(10.5g,124.99mmol)碱化。将乙酸乙酯(150mL)添加到水层中,并将混合物冷却至0℃。将氯甲酸苄酯(3.3600g,2.8mL,19.696mmol)添加到混合物中,并将反应物在室温下搅拌20小时。将各层分离,并将水层用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×50mL)洗涤并经无水硫酸钠干燥。将溶液在真空下浓缩,得到呈澄清液体的(2R)-氮杂环丙烷-1,2-二甲酸01-苄酯02-甲酯(4.436g,98%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.47-7.27(m,5H),5.15(d,J=1.6Hz,2H),3.71(s,3H),3.11(dd,J=5.5,3.2Hz,1H),2.60(dd,J=3.2,1.3Hz,1H),2.48(dd,J=5.5,1.3Hz,1H)。

[1144] 步骤2:(2R)-2-(苄基氧基羰基氨基)-3-(环丙氧基)丙酸甲酯

[1145] 

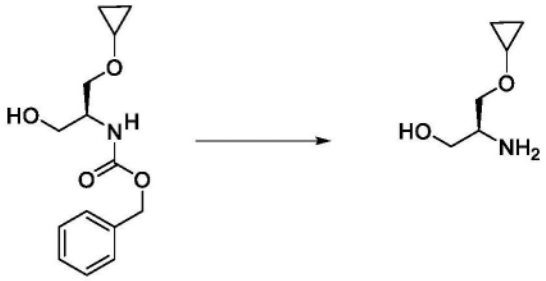
[1146] 在0℃下,向(2R)-氮杂环丙烷-1,2-二甲酸01-苄酯02-甲酯(2g,8.5021mmol)和环丙醇(1.8340g,2mL,31.578mmol)于无水DCM(20mL)中的溶液中添加三氟化硼乙醚(115.00mg,0.1mL,0.8103mmol)。将反应物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水(50mL)和DCM(50mL)稀释。将两个层分离,并将水层用DCM(2×50mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法使用0至20%丙酮/己烷进行纯化,得到呈澄清液体的(2R)-2-(苄基氧基羰基氨基)-3-(环丙氧基)丙酸甲酯(1.578g,63%)。ESI-MS m/z计算值293.1263,实验值294.4(M+1)$^+$;LC方法E。

[1147] 步骤3:N-[(1S)-1-(环丙氧基甲基)-2-羟基-乙基]氨基甲酸苄酯

[1148] 

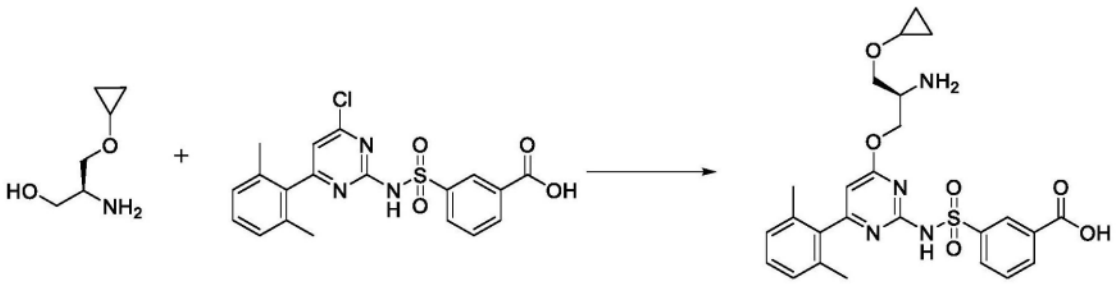
[1149] 向(2R)-2-(苄基氧基羰基氨基)-3-(环丙氧基)丙酸甲酯(1.578g,5.3799mmol)于THF(15mL)和甲醇(5mL)的溶剂混合物中的溶液中添加硼氢化钠(520mg,13.745mmol)。将反应物在室温下搅拌3小时。将残余物用乙酸乙酯(100mL)稀释,并且用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法使用0至30%丙酮/己烷进行纯化,得到呈白色固体的N-[(1S)-1-(环丙氧基甲基)-2-羟基-乙基]氨基甲酸苄酯(1.138g,80%)。ESI-MS m/z计算值265.1314,实验值266.2(M+1)$^+$;保留时间:2.19分钟;LC方法E。

[1150] 步骤4:(2S)-2-氨基-3-(环丙氧基)丙-1-醇

[1151] 

[1152] 向N-[(1S)-1-(环丙氧基甲基)-2-羟基-乙基]氨基甲酸苄酯(1.138g,4.2894mmol)于乙酸乙酯(20mL)中的溶液中添加10% Pd/C(458mg,10%w/w,0.4304mmol)。将反应物在1个大气压的氢气下氢化3小时。将催化剂通过硅藻土垫过滤去除。将滤液在真空下浓缩,得到呈澄清凝胶的(2S)-2-氨基-3-(环丙氧基)丙-1-醇(533mg,95%)。^{1}H NMR(400MHz,丙酮-d_6)δ3.61(dd,J=10.8,4.5Hz,1H),3.54(dd,J=9.5,4.8Hz,1H),3.51-3.43(m,2H),3.30(tt,J=6.0,3.0Hz,1H),3.06(tt,J=6.2,4.6Hz,1H),1.83(s,3H),0.62-0.53(m,2H),0.53-0.44(m,2H)。

[1153] 步骤5:3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(环丙氧基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

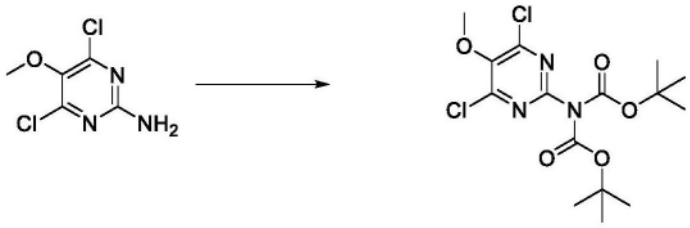
[1154] 

[1155] 在室温下向3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(1.615g,3.8649mmol)和(2S)-2-氨基-3-(环丙氧基)丙-1-醇(533mg,3.8602mmol)于无水THF(12mL)中的溶液中添加tBuONa(2.56g,26.638mmol)。将反应物在室温下搅拌1小时。将反应物用1N HCl(35mL)淬灭。将产物用乙酸乙酯(3×35mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残余物用1:1乙酸乙酯和己烷(20mL)研磨,得到呈灰白色固体的3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(环丙氧基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(1.654g,70%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.38(s,1H),8.43(t,J=1.8Hz,1H),8.26(s,3H),8.19

[1156] -8.08(m,2H),7.70(t,J=7.8Hz,1H),7.31-7.19(m,1H),7.13(d,J=7.7Hz,2H),6.32(s,1H),4.41-4.27(m,2H),3.78-3.70(m,2H),3.70-3.62(m,1H),3.45-3.39(m,1H),1.99(s,6H),0.61-0.54(m,2H),0.53-0.43(m,2H)。ESI-MS m/z计算值512.173,实验值513.4(M+1)$^{+}$;保留时间:1.54分钟;LC方法H。

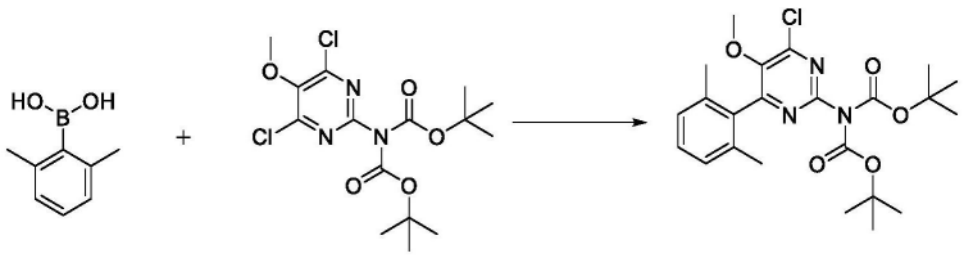
[1157] 实例24:3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)-5-甲氧基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸的制备

[1158] 步骤1:N-叔丁氧基羰基-N-(4,6-二氯-5-甲氧基-嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1159] 

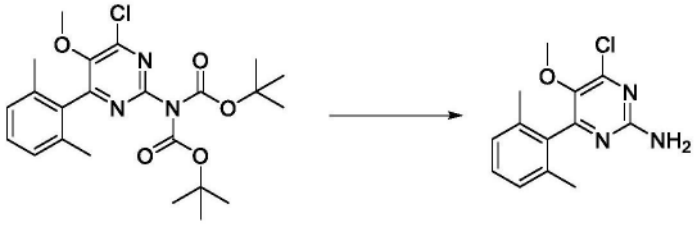
[1160] 向4,6-二氯-5-甲氧基-嘧啶-2-胺(11.73g,60.458mmol)于DCM(200mL)中的溶液中添加DMAP(591mg,4.8376mmol)和Boc_2O(27.7g,29.158mL,126.92mmol)。将反应物在室温下搅拌3小时,然后用盐水(200mL)和水(200mL)洗涤。将有机层在真空中浓缩并经硫酸钠干燥,得到N-叔丁氧基羰基-N-(4,6-二氯-5-甲氧基-嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(21.55g,90%)。ESI-MS m/z计算值393.08582,实验值394.0(M+1)$^+$;保留时间:3.44分钟;LC方法E。

[1161] 步骤2:N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)-5-甲氧基-嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[1162] 

[1163] 在室温下,向溶解于DME(225mL)和水(31mL)中的N-叔丁氧基羰基-N-(4,6-二氯-5-甲氧基-嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(31.58g,80.101mmol)的溶液中添加(2,6-二甲基苯基)硼酸(16.5g,110.01mmol)和碳酸铯(68g,208.71mmol)。将溶液搅拌10分钟,同时用氮气流鼓泡。然后将Pd(dppf)Cl_2(5.86g,8.0087mmol)添加到溶液中并加热至80℃过夜。将溶液冷却至室温,然后用水(250mL)稀释并用乙酸乙酯(2×300mL)萃取。将合并的有机层用盐水(400mL)洗涤并经硫酸钠干燥,然后在真空中浓缩。将有机残余物通过硅胶色谱法用0-60%乙酸乙酯-己烷洗脱来纯化,得到N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)-5-甲氧基-嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯(50.35g,135%)。ESI-MS m/z计算值463.1874,实验值464.2(M+1)$^+$;保留时间:3.68分钟;LC方法E。

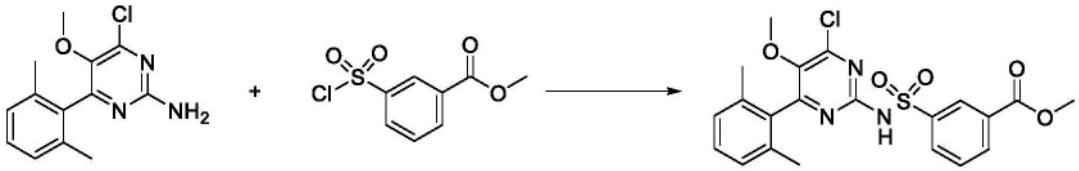
[1164] 步骤3:4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)-5-甲氧基-嘧啶-2-胺

[1165] 

[1166] 向N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)-5-甲氧基-嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯(50.35g,108.52mmol)于DCM(500mL)中的溶液中添加HCl(100mL的4M,400.00mmol)的二噁烷溶液。将溶液在室温下搅拌过夜,然后在真空中浓缩。将残余物用碳酸氢钠(400mL)碱化并用乙酸乙酯(500mL)萃取。将有机层用盐水(500mL)洗涤并经硫酸钠干燥。浓缩有机相,然后用己烷(2×50mL)研磨,得到4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)-5-甲氧基-嘧啶-2-胺(10.16g,36%)。ESI-MS m/z计算值263.08255,实验值264.1(M+1)$^+$;保留时间:

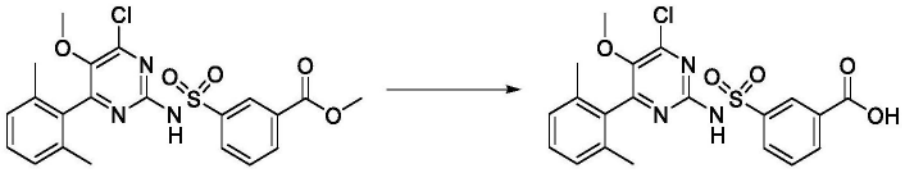
2.73分钟;LC方法E。

[1167] 步骤4:3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)-5-甲氧基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸甲酯

[1168] 

[1169] 在0℃下向4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)-5-甲氧基-嘧啶-2-胺(223mg,0.8456mmol)于THF(6mL)中的溶液中添加3-氯磺酰基苯甲酸甲酯(496mg,2.1137mmol)。然后将叔戊醇锂(584.00mg,2mL的40%w/w,2.4830mmol)滴加到溶液中,同时保持温度低于5℃。使溶液温热至室温,同时搅拌3小时。将溶液用1M HCl(5mL)酸化并用乙酸乙酯(20mL)萃取。将有机层用盐水(20mL)洗涤并经硫酸钠干燥。然后将有机层真空浓缩,得到呈黄色固体的3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)-5-甲氧基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸甲酯(386mg,99%)。ESI-MS m/z计算值461.0812,实验值462.1(M+1)$^+$;保留时间:3.18分钟;LC方法E。

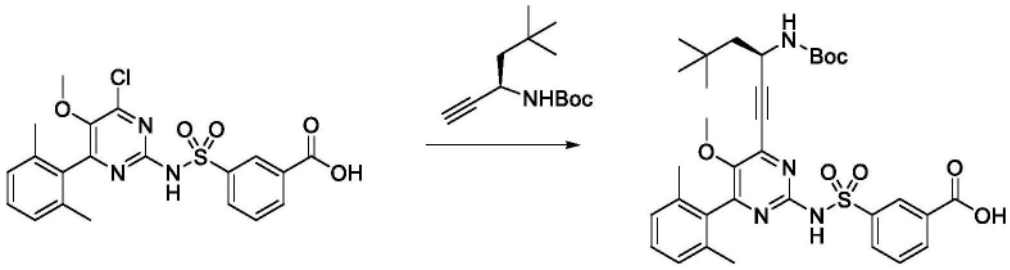
[1170] 步骤5:3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)-5-甲氧基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1171] 

[1172] 向3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)-5-甲氧基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸甲酯(386mg,0.8356mmol)于THF(10mL)中的溶液中添加NaOH的水溶液(5mL的1M,5.0000mmol)并在室温下搅拌1小时。将溶液用1M HCl(5mL)酸化并用乙酸乙酯(2×20mL)萃取,然后用盐水(20mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并在真空中浓缩,得到呈白色固体的3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)-5-甲氧基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(314mg,84%)。ESI-MS m/z计算值447.06558,实验值448.1(M+1)$^+$;保留时间:2.9分钟;LC方法E。

[1173] 实例25:3-[[4-[(3S)-3-氨基-5,5-二甲基-己基]-6-(2,6-二甲基苯基)-5-甲氧基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸的制备

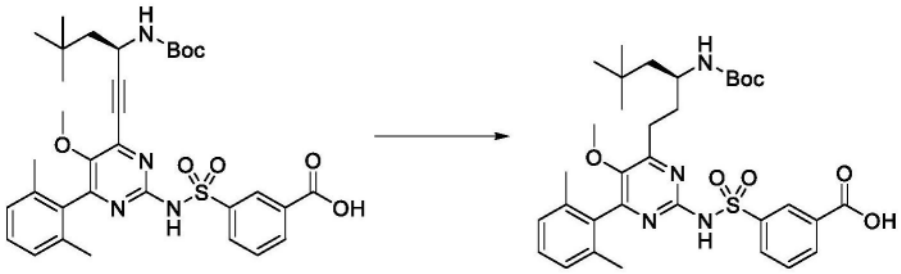
[1174] 步骤1:3-[[4-[(3R)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-5,5-二甲基-己-1-炔基]-6-(2,6-二甲基苯基)-5-甲氧基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1175] 

[1176] 向配备有回流冷凝器的烧瓶中装入3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)-5-甲氧基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(3.5g,7.8144mmol)和N-[(1R)-1-乙炔基-3,3-二甲基-丁基]氨基甲酸叔丁酯(2.81g,10.916mmol)并用氩气吹扫。然后用DMSO(38mL)处理固体并用氩气脱气另外4小时。然后用$Pd(PPh_3)_4$(994mg,0.8602mmol)和CuI(195mg,1.0239mmol)处理溶液。

然后将氩气鼓泡通过反应溶液60分钟。将反应物在室温下用TEA(7.9860g,11mL,78.921mmol)处理,在75℃油浴中加热5小时15分钟,并冷却至室温持续12小时。然后将反应物用更多的N-[(1R)-1-乙炔基-3-甲基-丁基]氨基甲酸叔丁酯(0.94g,4.4486mmol)处理并用氩气喷射60分钟。添加$Pd(PPh_3)_4$(271mg,0.2345mmol)、CuI(30mg,0.1575mmol),然后用氩气喷射60分钟,然后用TEA(3.6300g,5mL,35.873mmol)处理。将反应物在75℃下再加热5小时。将反应混合物冷却至室温并倒入水(375mL)中并用Et_2O(250mL)稀释。将两层分离。将醚层用1M NaOH(10mL)反萃取。丢弃醚层。将合并的水层用10%w/v柠檬酸水溶液酸化直至pH=4并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×125mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩,得到棕色粗混合物(7g)。粗残余物通过硅胶色谱法(120g SiO2,干加载,在30分钟梯度上用0至35%丙酮/己烷(用0.3%乙酸缓冲)洗脱)纯化。将适当级分合并并在真空中浓缩。将残余物用Et2O稀释并在真空中浓缩,重复此循环3次,以获得呈脆性黄色固体的3-[[4-[(3R)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-5,5-二甲基-己-1-炔基]-6-(2,6-二甲基苯基)-5-甲氧基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(2.87g,55%)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ13.36(s,1H),11.93(s,1H),8.36(s,1H),8.15(d,J=7.8Hz,1H),8.10(d,J=8.0Hz,1H),7.63(t,J=7.8Hz,1H),7.55(d,J=8.6Hz,1H),7.23(t,J=7.6Hz,1H),7.08(d,J=7.6Hz,2H),4.59(q,J=7.2Hz,1H),3.45(s,3H),1.78(s,6H),1.75-1.64(m,2H),1.39(s,9H),0.95(s,9H)。ESI-MS m/z计算值636.2618,实验值637.6(M+1)$^+$;保留时间:6.63分钟;LC方法D。

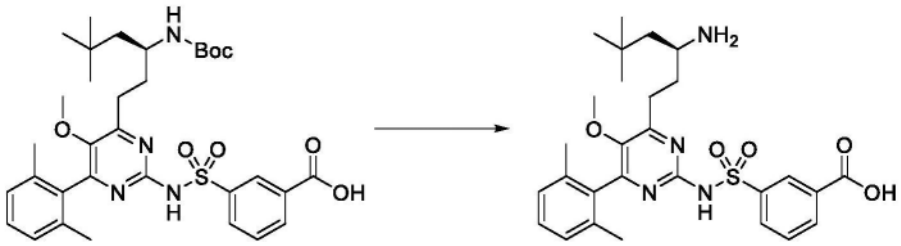
[1177] 步骤2:3-[[4-[(3S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-5,5-二甲基-己基]-6-(2,6-二甲基苯基)-5-甲氧基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1178] 

[1179] 向3-[[4-[(3R)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-5,5-二甲基-己-1-炔基]-6-(2,6-二甲基苯基)-5-甲氧基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(2.29g,3.4165mmol)于AcOH(35mL)中的溶液中装入Pd/C(800mg,10%w/w,0.7517mmol),并用N_2喷射6次达到40psi的压力。然后将容器装入H_2(60PSI)6次,并保持在60PSI。将反应物在室温下在帕尔振动器中搅拌20小时。将反应物用另外的Pd/C(800mg,10%w/w,0.7517mmol)处理,并以相同方式装入H_2 g(60psi)。降低H_2 g的压力(20psi)。将反应物在室温下在帕尔振动器中搅拌20小时。将压力增加到(60PSI)H_2。将反应物在室温下搅拌20小时。通过硅藻土过滤反应物并用MeOH(500mL)洗涤。将反应物在真空中浓缩,以得到橙色油。将材料再次溶解于AcOH(35mL)中,用经过N_2喷射的Pd/C(800mg,10%w/w,0.7517mmol)处理6次,达到40psi的压力。然后将容器装入H_2(60PSI)6次,并保持在60PSI。将反应物在室温下在帕尔振动器中搅拌33小时。通过硅藻土过滤反应物并用MeOH(500mL)洗涤。收集滤液并减压浓缩,得到呈橙色固体的目标3-[[4-[(3S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-5,5-二甲基-己基]-6-(2,6-二甲基苯基)-5-甲氧基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(2.37g,97%)的粗混合物。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ9.17-9.01(m,1H),8.32-8.15(m,2H),7.58(t,J=7.9,7.9Hz,1H),7.23(t,J=7.6,7.6Hz,1H),7.09(t,J

＝7.3,7.3Hz,2H),4.54(d,J＝9.8Hz,1H),3.91-3.63(m,1H),3.28(s,3H),2.93-2.67(m,2H),2.04(s,3H),1.99(s,3H),1.89-1.68(m,2H),1.52-1.43(m,9H),1.41-1.23(m,2H),0.99-0.93(m,9H)。ESI-MS m/z计算值640.2931,实验值641.5(M+1)$^+$;保留时间:6.61分钟;LC方法D。

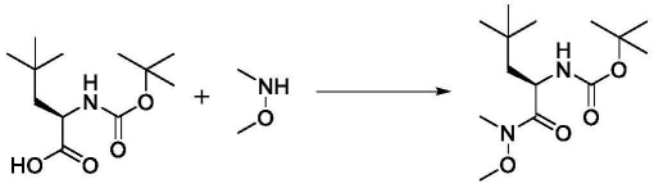
[1180] 步骤3:3-[[4-[(3S)-3-氨基-5,5-二甲基-己基]-6-(2,6-二甲基苯基)-5-甲氧基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1181] 

[1182] 用氩气吹扫装入3-[[4-[(3S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-5,5-二甲基-己基]-6-(2,6-二甲基苯基)-5-甲氧基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(2.37g,3.2991mmol)的烧瓶。将固体在室温下用TFA(9.5mL)处理。将反应物在室温下搅拌30分钟。将溶剂真空去除,得到呈深橙色粘性残余物的目标化合物(3.21g)。将残余物溶解到TBME(9mL)中并滴加到正己烷(200mL)中,并且通过过滤快速收集沉淀物并在真空中干燥,得到呈浅黄橙色粉末的3-[[4-[(3S)-3-氨基-5,5-二甲基-己基]-6-(2,6-二甲基苯基)-5-甲氧基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(三氟乙酸(1))(2.1938g,97%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ13.46(s,1H),11.79(s,1H),8.45(t,J＝1.8Hz,1H),8.17(dt,J＝7.8,1.4Hz,1H),8.13(dt,J＝8.0,1.5Hz,1H),7.78(s,3H),7.67(t,J＝7.8Hz,1H),7.25(t,J＝7.6Hz,1H),7.11(d,J＝7.6Hz,2H),3.28-3.21(m,4H),2.93-2.76(m,2H),1.94-1.79(m,8H),1.53-1.42(m,2H),0.90(s,9H)。ESI-MS m/z计算值540.24066,实验值541.3(M+1)$^+$;保留时间:2.01分钟;LC方法H。

[1183] 实例26:3-[[4-[(3S)-3-氨基-5,5-二甲基-己基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸的制备

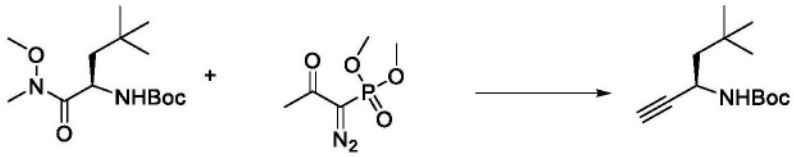
[1184] 步骤1:N-[(1R)-1-[甲氧基(甲基)氨甲酰基]-3,3-二甲基-丁基]氨基甲酸叔丁酯

[1185] 

[1186] 添加(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4,4-二甲基-戊酸(29.6g,120.66mmol)在DCM(450mL)中的溶液并在-10℃下搅拌。然后添加HOBt(17.3g,128.03mmol)和1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(盐酸盐)(34.6g,180.49mmol)。将反应物在-10℃下搅拌15分钟,并且一次性添加N-甲氧基甲胺(盐酸盐)(12.15g,124.56mmol),然后历经15分钟滴加DIPEA(38.955g,52.5mL,301.41mmol)(内部温度-9℃)。浴温为-15℃。将反应物历经16小时温热至室温。用HCl(270mL的1M,270.00mmol)淬灭处理过的反应物,直到pH＝3。过滤混合物,并且分离两层滤液。将有机层用饱和碳酸氢钠(500mL)、盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥并在真空下浓缩,得到呈无色蜡的N-[(1R)-1-[甲氧基(甲基)氨基甲酰基]-3,3-二甲基-丁基]氨基甲酸叔丁酯(33.52g,87%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ5.10-4.92(m,1H),4.85-

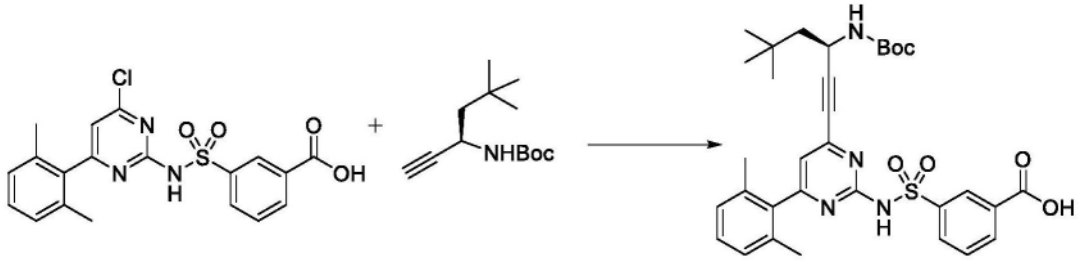
4.69(m,1H),3.79(s,3H),3.19(s,3H),1.56(dd,J＝14.3,3.0Hz,2H),1.42(s,9H),0.97(s,9H)。ESI-MS m/z计算值288.2049,实验值289.3(M+1)$^+$;保留时间:4.95分钟;LC方法D。

[1187] 步骤2:N-[(1R)-1-乙炔基-3,3-二甲基-丁基]氨基甲酸叔丁酯

[1188] 

[1189] 在-72℃(内部温度)下,历经80分钟,用DIBAL-H(184mL的1M,184.00mmol)的甲苯溶液逐滴处理N-[(1R)-1-[甲氧基(甲基)氨基甲酰基]-3,3-二甲基-丁基]氨基甲酸叔丁酯(21.25g,73.687mmol)在无水DCM(550.00mL)中的溶液。将反应物在相同温度下搅拌2小时。历经70分钟,用MeOH(400mL)淬灭过量的DIBAL-H。历经70分钟将反应物缓慢升高至0℃。然后将溶液一次性用碳酸钾(30.5g,220.69mmol)处理,并且历经2小时30分钟将1-二甲氧基磷酰基-1-(亚氨基-λ^4-亚氮烷基)丙-2-酮(29.440g,23mL,152.45mmol)在MeOH(400mL)中的溶液添加到反应物(0℃内部)中。历经18小时将浴缓慢温热至室温。将反应物用饱和Rochells盐水溶液(700mL)淬灭,并将反应物搅拌60分钟。将大部分DCM和MeOH真空去除,并将反应混合物用EtOAc(400mL)萃取。将水层用EtOAc(3×150mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩,得到黄色液体粗产物。粗残余物通过硅胶色谱法(Combiflash330g SiO_2,液体加载,在10柱体积梯度上用0-20% Et_2O/己烷洗脱)纯化。合并纯级分,并将溶剂真空蒸发,得到呈澄清液体的产物N-[(1R)-1-乙炔基-3,3-二甲基-丁基]氨基甲酸叔丁酯(9.3g,50%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ4.64(m,1H),4.47(m,1H),2.27(d,J＝2.3Hz,1H),1.72-1.65(m,1H),1.57(dd,J＝13.8,6.3Hz,1H),1.44(s,9H),0.98(s,9H)。ESI-MS m/z计算值225.17288,实验值226.5(M+1)$^+$;保留时间:5.43分钟;LC方法D。

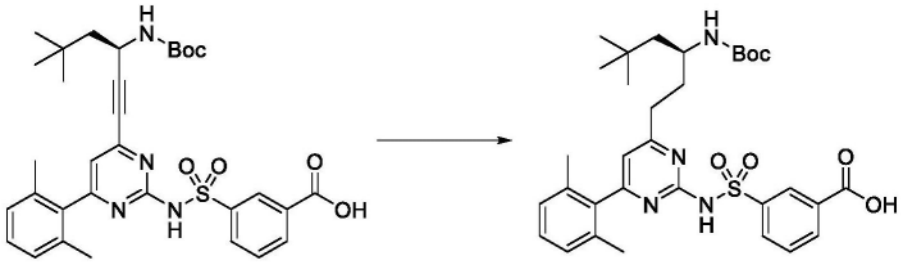
[1190] 步骤3:3-[[4-[(3R)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-5,5-二甲基-己-1-炔基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1191] 

[1192] 向烧瓶中装入3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(11.5g,27.521mmol)和N-[(1R)-1-乙炔基-3,3-二甲基-丁基]氨基甲酸叔丁酯(7.86g,34.883mmol)并用氩气吹扫2小时,然后将固体用DMSO(115mL)处理并再脱气2小时。然后将溶液用Pd(PPh3)4(1.59g,1.3760mmol)和CuI(522mg,2.7409mmol)处理,并将反应物用氩气喷射另外1小时30分钟。然后将溶液用TEA(23.232g,32mL,229.59mmol)处理,并在油浴中在80℃下加热4小时30分钟。然后将反应物在80℃下用N-[(1R)-1-乙炔基-3-甲基-丁基]氨基甲酸叔丁酯(1.1g,5.2058mmol)在DMSO(4mL)中处理,并在此温度下加热另外45分钟,然后冷却至室温。将反应混合物用水(1.2L)和乙醚(800mL)稀释,并用Et_2O(400mL)再洗涤一次。

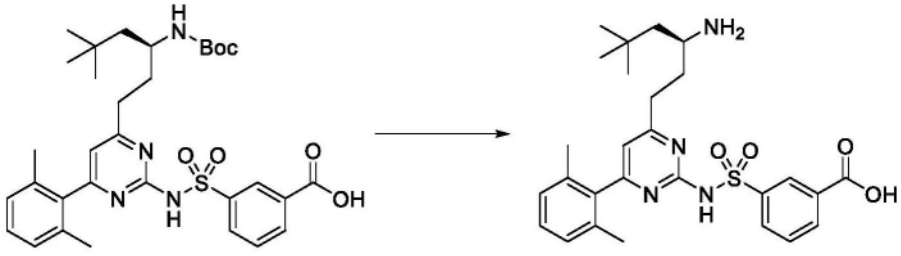
将两层分离,并将醚层放在一边。将水相用EtOAC(400mL)稀释,并用柠檬酸水溶液(10%wt/vol)酸化至pH 4。将各层分离,然后将水相用乙酸乙酯(3×250mL)萃取。将合并的有机层用盐水(4×100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将粗残余物通过快速色谱法(Combiflash330g SiO_2,干式加载,用20-40%丙酮/己烷(用0.3%乙酸缓冲)在10柱体积梯度上洗脱)纯化。将适当级分合并并在真空中浓缩。将残余物用己烷(500mL)研磨,得到呈黄色固体的3-[[4-[(3R)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-5,5-二甲基-己-1-炔基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(11g,64%)。^{1}HNMR(500MHz,氯仿-d)δ9.12(m,1H),8.27(m,2H),7.55(t,J=7.8Hz,1H),7.21(t,J=7.6Hz,1H),7.08(d,J=7.6Hz,2H),6.86(s,1H),4.95(d,J=9.1Hz,1H),4.85-4.75(m,1H),1.97(s,6H),1.81(m,1H),1.68(m,1H),1.53-1.45(m,9H),1.02(s,9H)。ESI-MS m/z计算值606.2512,实验值607.3(M+1)$^+$;保留时间:6.73分钟;LC方法D。

[1193] 步骤4:3-[[4-[(3S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-5,5-二甲基-己基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1194] 

[1195] 将3-[[4-[(3R)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-5,5-二甲基-己-1-炔基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(11g,17.586mmol)在乙醇(380mL)中的溶液用碳载10% Pd/C(2.75g,2.5841mmol)处理。将反应物用氮气吹扫,然后将H2气体鼓泡通过悬浮液,并将反应物在室温下在1个大气压的氢气下搅拌3小时。将催化剂通过过滤去除。真空浓缩滤液,得到呈黄色固体的3-[[4-[(3S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-5,5-二甲基-己基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(10.71g,99%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ9.13(s,1H),8.30-8.16(m,2H),7.57(t,J=7.7Hz,1H),7.20(t,J=7.6Hz,1H),7.07(d,J=7.6Hz,2H),6.75(s,1H),4.49(d,J=9.5Hz,1H),3.84-3.76(m,1H),2.89-2.61(m,2H),1.98(s,6H),1.79(m,2H),1.45(m,10H),1.35-1.27(m,1H),0.95(s,9H)。ESI-MS m/z计算值610.28253,实验值611.5(M+1)$^+$;保留时间:6.61分钟;LC方法D。

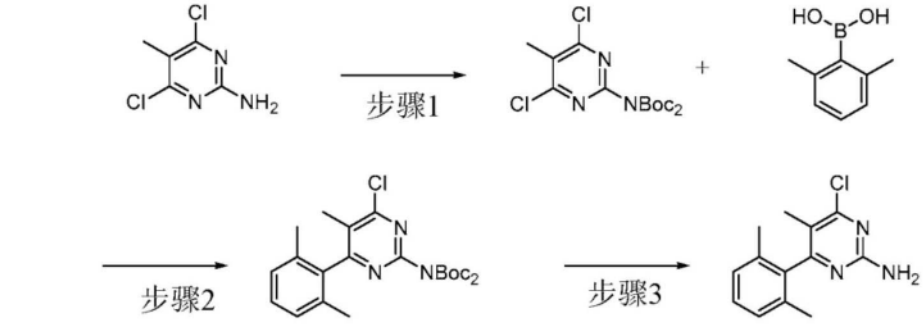
[1196] 步骤5:3-[[4-[(3S)-3-氨基-5,5-二甲基-己基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

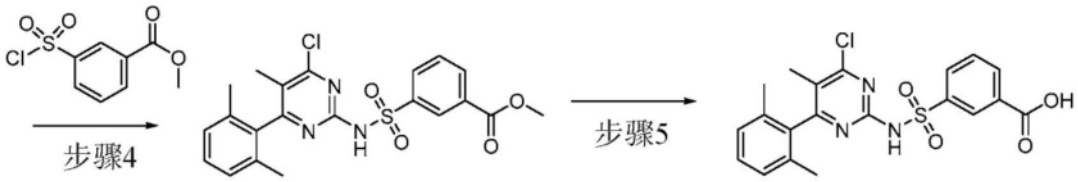
[1197] 

[1198] 在室温下历经5分钟用HCl的二噁烷溶液(25mL的4M,100.00mmol)处理3-[[4-[(3S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-5,5-二甲基-己基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺

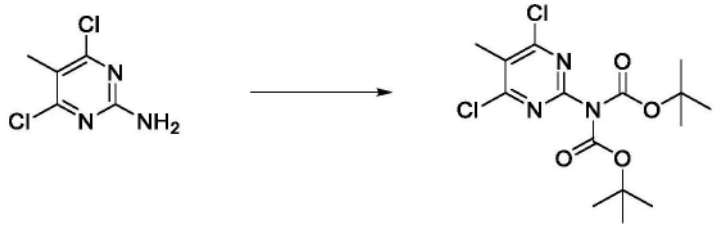
酰基]苯甲酸(10.71g,17.360mmol)在DCM(45mL)中的溶液。将反应物在室温下搅拌2小时并在减压下去除溶剂。将残余物用TBME(60mL)研磨,过滤并用TBME(30mL)冲洗,并将固体真空干燥,得到呈浅黄色粉末的目标3-[[4-[(3S)-3-氨基-5,5-二甲基-己基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(9.7794g,100%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ13.38(s,1H),11.91(s,1H),8.47(s,1H),8.16(d,J=7.8Hz,2H),8.01(s,3H),7.68(t,J=7.8Hz,1H),7.22(t,J=7.6Hz,1H),7.10(d,J=7.6Hz,2H),7.02(s,1H),3.11-3.04(m,1H),2.89-2.75(m,2H),1.97-1.86(m,2H),1.85(s,6H),1.50-1.39(m,2H),0.81(s,9H)。ESI-MS m/z计算值510.23007,实验值511.6(M+1)$^+$;保留时间:2.03分钟;LC方法H。

[1199] 实例27:3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸的制备

[1200] 



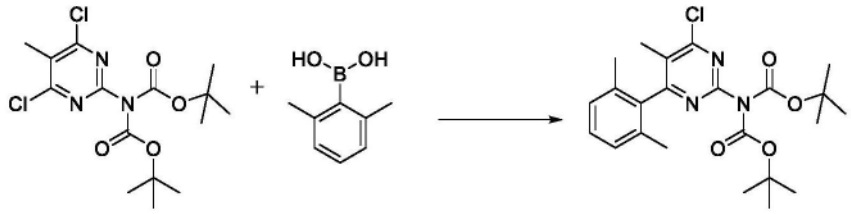
[1201] 步骤1:N-叔丁氧基羰基-N-(4,6-二氯-5-甲基-嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[1202] 

[1203] 在室温下向4,6-二氯-5-甲基-嘧啶-2-胺(57.85g,318.47mmol)在DCM(580mL)中的溶液中添加碳酸叔丁氧基羰基叔丁酯(159.92g,168.34mL,710.77mmol)和DMAP(3.96g,32.090mmol)。将反应物搅拌3小时。将反应混合物用DI H_2O(250mL)淬灭。添加DCM(100mL)。分离各层,并将水层用DCM(2×250mL)萃取。将合并的有机层用饱和NaCl水溶液(250mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。粗质量=125.71g(黄色固体)。将黄色固体用己烷(300mL,3小时)研磨,在真空中通过"M"型玻璃过滤器过滤,并将固体用己烷(2×200mL)冲洗。获得呈黄色固体的最终产物(101.00g)。N-叔丁氧基羰基-N-(4,6-二氯-5-甲基-嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(101.00g,80%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ2.48(s,3H),1.47(s,18H)。ESI-MS m/z计算值377.0909,实验值378.0(M+1)$^+$;保留时间:3.39分钟;LC方法E。

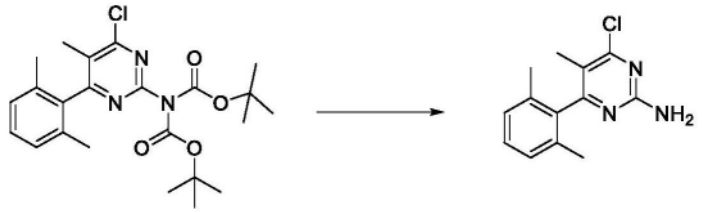
[1204] 步骤2:N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨基

甲酸叔丁酯

[1205] 

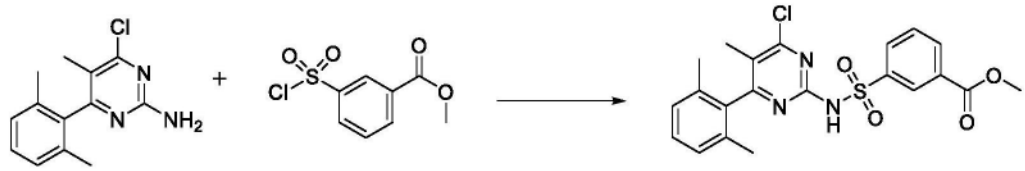
[1206] 在室温下,向溶解于DME(850mL)和水(120mL)中的N-叔丁氧基羰基-N-(4,6-二氯-5-甲基-嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(120.85g,319.50mmol)的溶液中添加(2,6-二甲基苯基)硼酸(57.5g,383.38mmol)和碳酸铯(271g,831.75mmol)。将溶液搅拌10分钟,同时用氮气流鼓泡。然后将Pd(dppf)Cl_2(11.7g,15.990mmol)添加到溶液中并加热至80℃过夜。将溶液冷却至室温,然后用水(500mL)稀释并用乙酸乙酯(2×1L)萃取。将合并的有机层用盐水(1L)洗涤并经硫酸钠干燥,然后在真空中浓缩。将有机残余物通过硅胶垫过滤,并用1:3乙酸乙酯-己烷(3×1L)的溶液洗涤,得到N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯(100.71g,58%)。ESI-MS m/z计算值447.19247,实验值448.1(M+1)$^+$;保留时间:4.24分钟;LC方法E。

[1207] 步骤3:4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)-5-甲基-嘧啶-2-胺

[1208] 

[1209] 向N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯(100.71g,224.82mmol)于DCM(500mL)中的溶液中添加HCl(200mL的4M,800.00mmol)的二噁烷溶液。将溶液在室温下搅拌过夜,然后在真空中浓缩。然后将残余物用碳酸氢钠(500mL)碱化并用乙酸乙酯(1L)萃取。将有机层用盐水(400mL)洗涤并经硫酸钠干燥。浓缩有机相,然后将残余物用己烷(2×200mL)研磨,得到呈灰白色固体的4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)-5-甲基-嘧啶-2-胺(54.88g,99%)。ESI-MS m/z计算值247.08763,实验值248.2(M+1)$^+$;保留时间:2.94分钟;LC方法E。

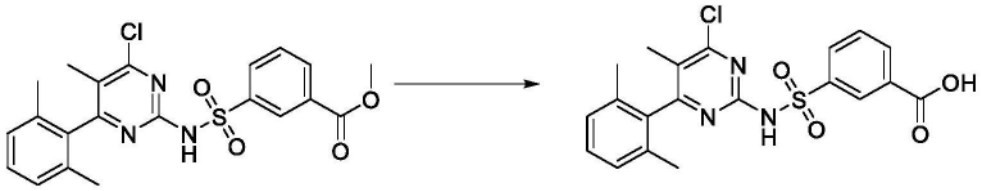
[1210] 步骤4:3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸甲酯

[1211] 

[1212] 在0℃下向4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)-5-甲基-嘧啶-2-胺(35g,141.29mmol)于THF(400mL)中的溶液中添加3-氯磺酰基苯甲酸甲酯(50g,213.08mmol)。然后将叔戊醇锂(46.428g,159mL的40%w/w,197.40mmol)滴加到溶液中,同时保持温度低于5℃。使溶液温热至室温,同时搅拌3小时。将溶液用1M HCl(200mL)酸化并用乙酸乙酯(3×200mL)萃取。将有机层用盐水(300mL)洗涤并经硫酸钠干燥。然后将有机层真空浓缩,得到呈黄色固体的3-

[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸甲酯(63.01g,100%)。ESI-MS m/z计算值445.0863,实验值446.2(M+1)$^+$;保留时间:3.63分钟;LC方法E。

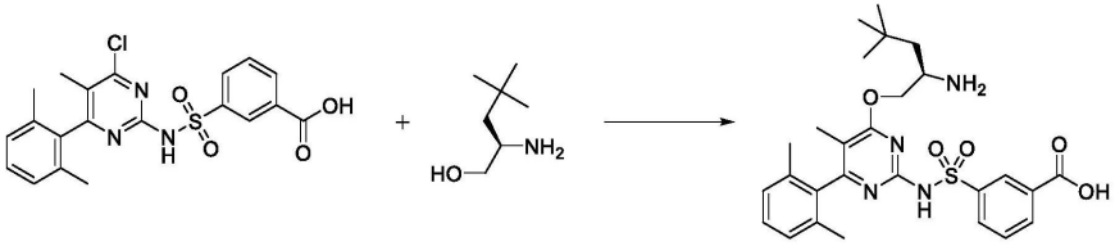
[1213] 步骤5:3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1214] 

[1215] 向3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸甲酯(59.51g,133.45mmol)于THF(500mL)中的溶液中添加NaOH的水溶液(300mL的2M,600.00mmol)并在室温下搅拌混合物2小时。将溶液用3M HCl(500mL)酸化并用乙酸乙酯(2×500mL)萃取,然后用盐水(500mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并在真空中浓缩。然后将有机残余物用乙醇重结晶并过滤,得到呈白色固体的3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(34.44g,56%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.43(t,J=1.8Hz,1H),8.18(dt,J=7.8,1.4Hz,1H),8.10(ddd,J=7.9,2.0,1.2Hz,1H),7.66(t,J=7.8Hz,1H),7.25(t,J=7.6Hz,1H),7.12(d,J=7.6Hz,2H),1.85(s,3H),1.74(s,6H)。ESI-MS m/z计算值431.07065,实验值432.4(M+1)$^+$;保留时间:2.43分钟;LC方法E。

[1216] 实例28:3-[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸的制备

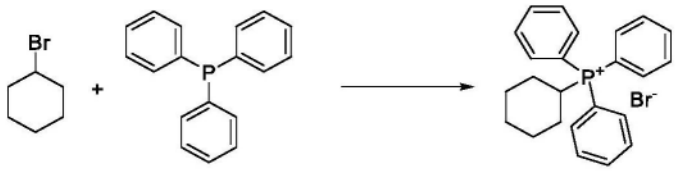
[1217] 步骤1:3-[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1218] 

[1219] 在100mL烧瓶中,在氮气下向3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(872mg,2.019mmol)和(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊-1-醇(盐酸盐)(341mg,2.034mmol)中装入无水THF(5mL)悬浮液。添加叔丁醇钠(770mg,8.012mmol)(轻微放热)。固体缓慢溶解。4小时后,添加另一118mg氨基醇,并将混合物搅拌1.5小时。将混合物在乙酸乙酯(30mL)与1M HCl水溶液(30mL)之间分配。在分离之后,将水相用EtOAc(30mL)进一步萃取。将盐水添加到仍含有大量产物的水相中,并用乙酸乙酯(30mL)萃取。将合并的萃取物经硫酸钠干燥,并将溶剂蒸发,得到粗制的3-[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(1.12g,99%)。ESI-MS m/z计算值526.225,实验值527.33(M+1)$^+$;保留时间:0.45分钟;LC方法B。

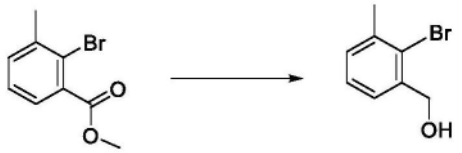
[1220] 实例29:3-[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-[2-(环己基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸的制备

[1221] 步骤1:环己基(三苯基)溴化鏻

[1222] 

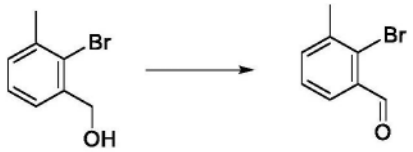
[1223] 向具有特氟龙带的密封Schlenk烧瓶中装入三苯基膦(70g,266.89mmol)和溴环己烷(52.960g,40mL,324.80mmol),并将混合物加热至165℃,持续24小时。向所得黄色油中添加甲苯(100mL),并用冷THF(300mL)和冷Et_2O(300mL)洗涤白色沉淀。去除所有挥发物并在真空中干燥,得到呈白色粉末的环己基(三苯基)溴化鏻(77.2g,67%)。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.00(dd,J=11.9,7.7Hz,5H),7.78-7.64(m,8H),7.59-7.41(m,2H),5.38(t,J=12.4Hz,1H),2.15(d,J=12.3Hz,4H),1.85-1.67(m,3H),1.10-0.94(m,3H)。

[1224] 步骤2:(2-溴-3-甲基-苯基)甲醇

[1225] 

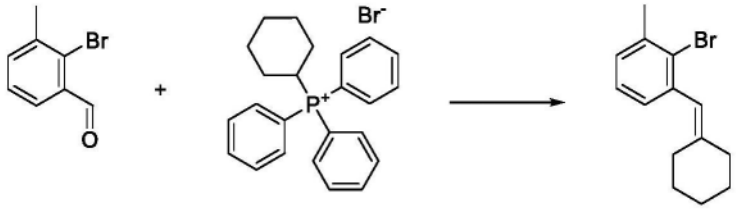
[1226] 向在氮气气氛下搅拌并在冰水浴中冷却的$LiBH_4$在THF(95.0mL的2M,190.0mmol)中的溶液中缓慢添加2-溴-3-甲基-苯甲酸甲酯(30g,130.96mmol)在乙醚(200mL)中的溶液。在试剂添加完成后,将混合物温热至室温并搅拌16小时。通过缓慢添加0.5N HCl(50mL)直到pH=6-7来淬灭混合物。将所得混合物用乙醚萃取,并将有机层用盐水洗涤,干燥(硫酸钠),过滤并浓缩,得到(2-溴-3-甲基-苯基)甲醇(25.68g,93%);ESI-MS m/z计算值199.9837,实验值183.5$(M+1-18)^+$;保留时间:2.53分钟;LC方法T。

[1227] 步骤3:2-溴-3-甲基-苯甲醛

[1228] 

[1229] 将$PhI(OAc)_2$(48g,149.02mmol)添加到(2-溴-3-甲基-苯基)甲醇(25.68g,121.34mmol)和TEMPO(2.1g,13.440mmol)于DCM(210mL)中的溶液中。将反应混合物搅拌,直到不再可检测到醇(TLC),然后用DCM稀释。然后将混合物用饱和$Na_2S_2O_3$溶液洗涤并用DCM萃取。将合并的有机萃取物用$NaHCO_3$水溶液洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并浓缩。通过硅胶色谱法(80g二氧化硅,0-30% EtOAc/己烷梯度)纯化粗物质,得到呈白色固体的2-溴-3-甲基-苯甲醛(22.1g,91%)。

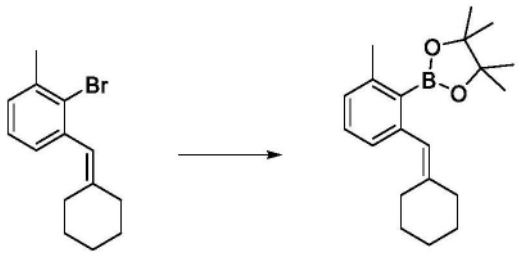
[1230] 步骤4:2-溴-1-(亚环己基甲基)-3-甲基-苯

[1231] 

[1232] 在0℃下向环己基(三苯基)溴化鏻(77.2g,181.50mmol)于THF(220mL)中的悬浮液中添加THF(220mL)中的叔丁醇钾(26.165g,233.17mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。将

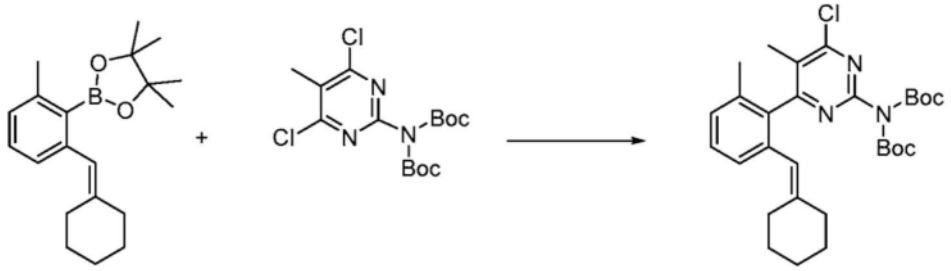
混合物冷却回0℃,并添加2-溴-3-甲基-苯甲醛(22.1g,111.03mmol)于THF(45mL)中的溶液。将反应物在室温下搅拌17小时。将反应混合物用冷水(200mL)淬灭并用EtOAc(2×300mL)萃取水层。然后将有机层合并,用盐水洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,并减压浓缩。然后通过硅胶柱色谱法(用0至5% EtOAc/己烷洗脱)纯化粗产物,得到呈澄清油的2-溴-1-(亚环己基甲基)-3-甲基-苯(24.66g,82%)。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.17-7.06(m,2H),7.03(m,1H),6.19(s,1H),2.43(s,3H),2.33-2.25(m,2H),2.24-2.16(m,2H),1.72-1.64(m,2H),1.64-1.58(m,2H),1.55(m,2H)。

[1233] 步骤5:2-[2-(亚环己基甲基)-6-甲基-苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷

[1234] 

[1235] 在20-mL密封管中,添加2-溴-1-(亚环己基甲基)-3-甲基-苯(34.9g,125.02mmol)的二噁烷(300mL)溶液,并添加KOAc(29g,295.49mmol)。将所得混合物用N_2脱气几分钟。然后添加4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(54g,212.65mmol),随后添加Pd(dppf)Cl_2(9g,12.3mmol),并且用N_2再次吹扫反应物,密封并在100℃加热16小时。之后,将反应物冷却至室温,添加饱和氯化铵溶液,并且将混合物用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将所得棕色油利用硅胶色谱法(330g×2的二氧化硅,己烷中的0-15% EtOAc梯度)纯化,得到呈黄色油的2-[2-(亚环己基甲基)-6-甲基-苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(24g,61%)。ESI-MS m/z计算值312.22607,实验值313.4$(M+1)^+$;保留时间:4.62分钟;LC方法E。

[1236] 步骤6:N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-[2-(亚环己基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯

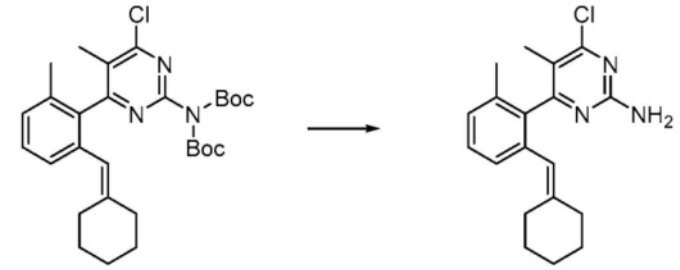
[1237] 

阻转异构体的1:1混合物

[1238] 向N-叔丁氧基羰基-N-(4,6-二氯-5-甲基-嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(12.4g,31.143mmol)、2-[2-(亚环己基甲基)-6-甲基-苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(12g,36.509mmol)和Cs_2CO_3(25g,76.730mmol)于二甲氧基乙烷(100mL)和H_2O(20mL)中的浆液中添加Pd(dppf)Cl_2(1.1g,1.5033mmol),并将混合物在氮气下在80℃(回流)下剧烈搅拌3小时。将反应混合物冷却至环境温度并用水(100mL)稀释。将水相分离并用EtOAc

(100mL)萃取。将有机相用盐水(150mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥并真空浓缩。通过硅胶色谱法(330g二氧化硅,0-20% EtOAc/己烷梯度)纯化粗产物,得到呈无色油的N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-[2-(亚环己基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯(8.64g,50%)。ESI-MS m/z计算值527.25507,实验值528.6(M+1)$^+$;保留时间:4.92分钟;LC方法E。

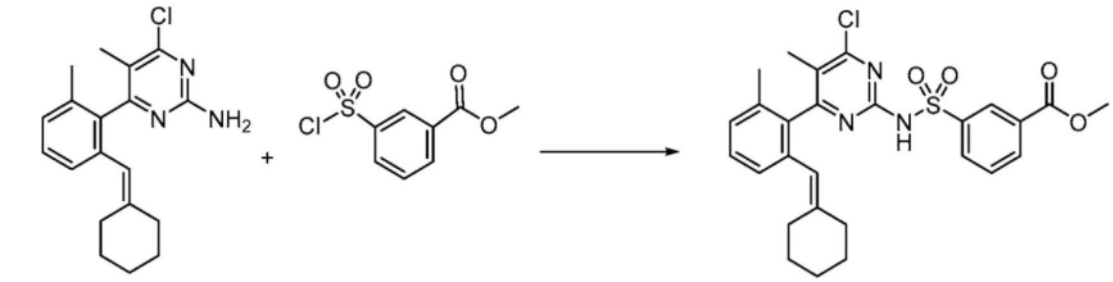
[1239] 步骤7:4-氯-6-[2-(亚环己基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-胺

[1240] 

阻转异构体的1:1混合物 阻转异构体的1:1混合物

[1241] 向N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-[2-(亚环己基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯(8.2g,14.751mmol)于DCM(3mL)中的溶液中添加HCl于二噁烷中的溶液(5.0mL的4M,20.0mmol)。将反应混合物在环境温度下搅拌5小时。然后添加饱和$NaHCO_3$溶液。分离有机相,干燥并浓缩,得到4-氯-6-[2-(亚环己基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-胺(3.37g,69%);ESI-MS m/z计算值327.15024,实验值328.6(M+1)$^+$;保留时间:3.72分钟;LC方法E。

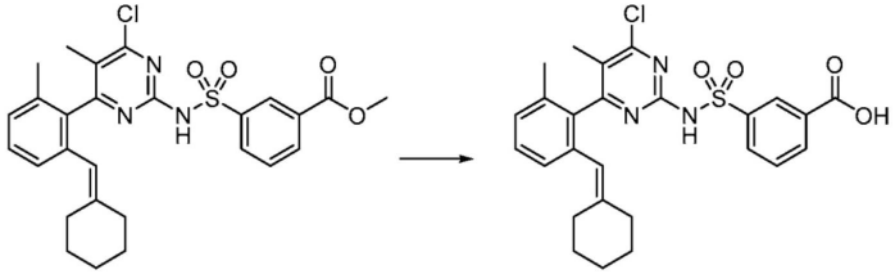
[1242] 步骤8:3-[[4-氯-6-[2-(亚环己基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸甲酯

[1243] 

阻转异构体的1:1混合物 阻转异构体的1:1混合物

[1244] 将4-氯-6-[2-(亚环己基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-胺(2.6g,7.8511mmol)溶解于THF(20mL)中并在冰浴中在氮气下冷却。向冷溶液中添加3-氯磺酰基苯甲酸甲酯(2.8g,11.932mmol)于THF(10mL)中的溶液。在0℃下,滴加叔戊醇锂的庚烷溶液(5.5g,40%w/w,23.384mmol),并将反应物在室温下搅拌2小时。将反应物用1N HCl溶液(2mL)淬灭。将反应物用水(3mL)和EtOAc(5mL)稀释。将有机相分离,并且将水相用EtOAc(5mL)萃取。将合并的有机相经硫酸钠干燥、过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(330g二氧化硅,0-40%丙酮/己烷梯度)纯化粗物质,得到呈白色固体的3-[[4-氯-6-[2-(亚环己基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸甲酯(2.41g,57%)。ESI-MS m/z计算值525.1489,实验值526.5(M+1)$^+$;保留时间:4.24分钟;LC方法E。

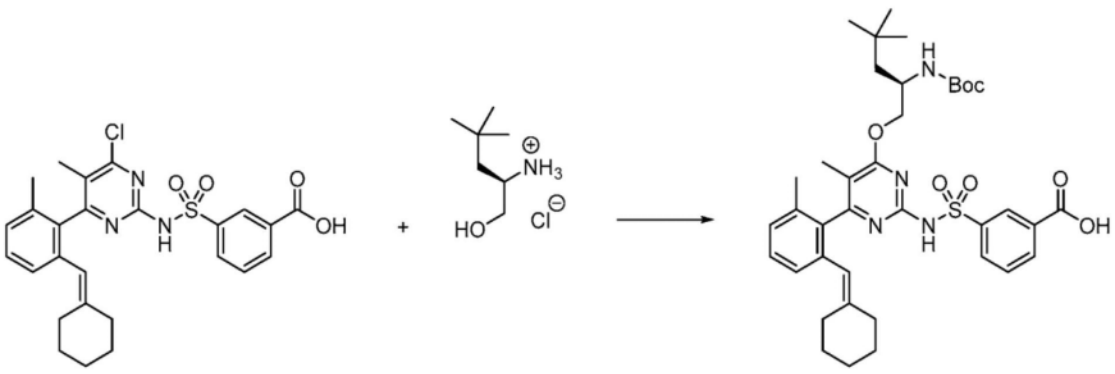
[1245] 步骤9:3-[[4-氯-6-[2-(亚环己基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1246] 

阻转异构体的1:1混合物 阻转异构体的1:1混合物

[1247] 向3-[[4-氯-6-[2-(亚环己基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸甲酯(1.5g,2.7659mmol)于THF(10mL)中的溶液中添加NaOH的水溶液(2mL的3M,6.0mmol)并在室温下搅拌1小时。将溶液用1NHCl溶液酸化,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并在真空中浓缩,得到呈白色固体的3-[[4-氯-6-[2-(亚环己基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(1.2g,82%)。ESI-MS m/z计算值511.13324,实验值512.3(M+1)$^+$;保留时间:3.8分钟;LC方法E。

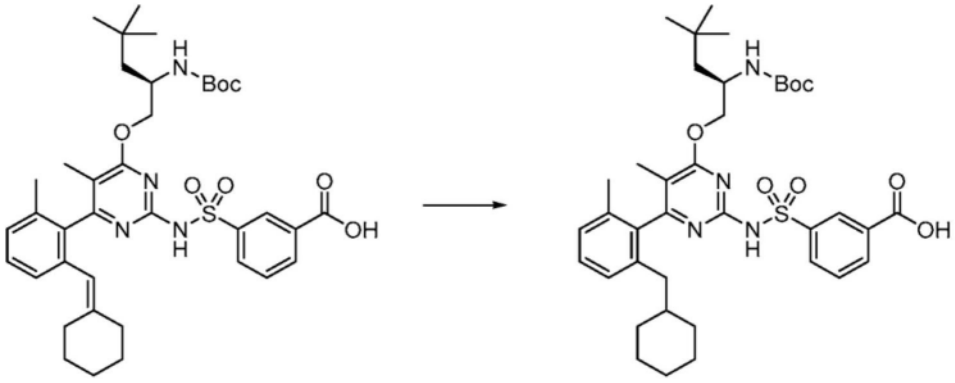
[1248] 步骤10:3-[[4-[(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4,4-二甲基-戊氧基]-6-[2-(亚环己基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1249] 

阻转异构体的1:1混合物 非对映异构体的1:1混合物

[1250] 在室温下在氮气下向[(1R)-1-(羟甲基)-3,3-二甲基-丁基]氯化铵(1g,5.9638mmol)于无水THF(20mL)中的经搅拌溶液中添加NaOtBu(1.5g,15.608mmol)。将反应混合物搅拌10分钟,并且添加3-[[4-氯-6-[2-(亚环己基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(1.6g,3.0311mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。然后添加碳酸叔丁氧基羰基叔丁酯(4g,18.328mmol),并将反应混合物搅拌3小时。将反应物用饱和氯化铵水溶液(2mL)淬灭。将挥发物在真空下去除并将水层用10%柠檬酸水溶液酸化至pH为约3。将产物用乙酸乙酯萃取,并将合并的有机物经无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(120g二氧化硅,0-40%丙酮/己烷梯度)纯化,得到呈无色油的3-[[4-[(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4,4-二甲基-戊氧基]-6-[2-(亚环己基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(2g,75%)。ESI-MS m/z计算值706.34,实验值707.5(M+1)$^+$;保留时间:4.13分钟;LC方法E。

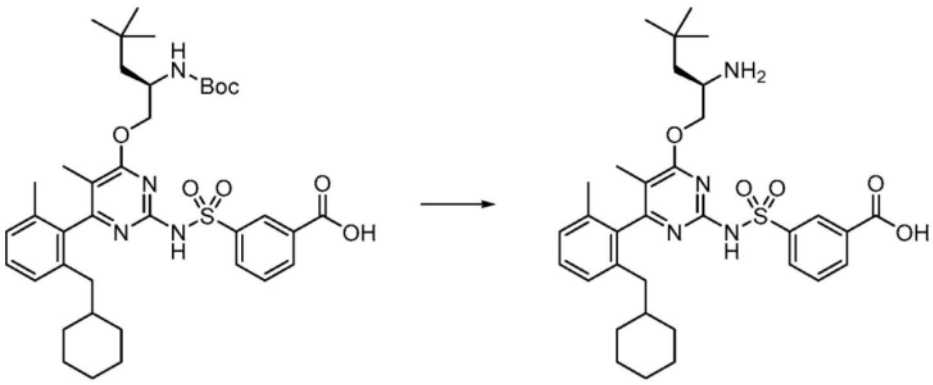
[1251] 步骤11:3-[[4-[(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4,4-二甲基-戊氧基]-6-[2-(环己基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1252] 

非对映异构体的1:1混合物 非对映异构体的1:1混合物

[1253] 向3-[[4-[(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4,4-二甲基-戊氧基]-6-[2-(亚环己基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(2g,2.2634mmol)的MeOH(30mL)溶液装入Pd/C(25mg)。将反应物在室温下在H_2气球下搅拌12小时。完成后,将反应物通过硅藻土过滤并真空浓缩。将粗物质通过反相HPLC(梯度30-85%乙腈/水,通过5mM HCl缓冲)纯化,得到呈白色固体的3-[[4-[(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4,4-二甲基-戊氧基]-6-[2-(环己基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(1.25g,77%)。ESI-MS m/z计算值708.35565,实验值709.6(M+1)$^+$;保留时间:4.23分钟;LC方法E。

[1254] 步骤12:3-[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-[2-(环己基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

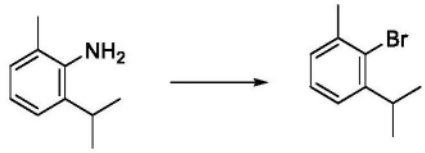
[1255] 

非对映异构体的1:1混合物 非对映异构体的1:1混合物

[1256] 向3-[[4-[(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4,4-二甲基-戊氧基]-6-[2-(环己基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(1.25g,1.7456mmol)于DCM(10mL)中的溶液中添加HCl于二噁烷中的溶液(2mL的4M,8.0mmol)。将反应混合物在室温下搅拌5小时。完成后,将挥发性物质真空蒸发,得到呈白色固体的3-[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-[2-(环己基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(1.1g,94%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.42(q,J=1.5,1.5,1.1Hz,1H),8.29(d,J=5.7Hz,3H),8.15-8.04(m,2H),7.66(td,J=7.8,2.7Hz,1H),7.33-7.22(m,1H),7.17-7.04(m,2H),4.38-4.19(m,1H),4.12(表观ddd,J=24.6,12.0,5.8Hz,2H),2.19-2.02(m,1H),2.07-1.94(m,1H),1.90(表观d,J=22.8Hz,3H),1.67(d,J=4.0Hz,3H),1.66-1.44(m,5H),1.44-1.14(m,3H),1.10-0.93(m,3H),0.90(d,J=16.2Hz,9H),0.68(q,J=12.0,2H)。ESI-MS m/z计算值608.3032,实验值609.5(M+1)$^+$;保留时间:2.29分钟;LC方法E。

[1257] 实例30:3-[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2-异丙基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸的制备

[1258] 步骤1:2-溴-1-异丙基-3-甲基-苯

[1259] 

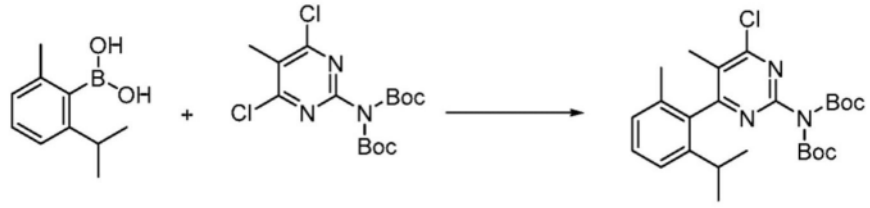
[1260] 在0℃下,向2-异丙基-6-甲基-苯胺(10.048g,10.5mL,67.331mmol)于浓缩HBr(100mL)和水(100mL)中的溶液中添加亚硝酸钠(5.6g,81.165mmol)于水(40mL)中的溶液。在添加之后,将反应物在0℃下搅拌20分钟。在单独的烧瓶中,将CuBr(9.67g,67.410mmol)在浓缩HBr(100mL)中的混合物加热至60℃。将重氮盐溶液滴加到CuBr混合物上。在添加完成之后,将反应物在60℃搅拌1小时,然后冷却到室温。将溶液用乙醚(3×100mL)萃取。将合并的乙醚层用饱和碳酸氢钠(100mL)和盐水(75mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将残余物直接加载到硅胶柱上,并使用0至40%乙醚/己烷纯化,得到呈澄清油的2-溴-1-异丙基-3-甲基-苯(7g,46%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.18(m,1H),7.15-7.11(m,1H),7.11-7.06(m,1H),3.59-3.42(m,1H),2.44(d,J=1.9Hz,3H),1.26(d,J=1.8Hz,3H),1.25(d,J=2.0Hz,3H)。

[1261] 步骤2:(2-异丙基-6-甲基-苯基)硼酸

[1262] 

[1263] 在-78℃下向2-溴-1-异丙基-3-甲基-苯(5.4g,25.339mmol)于无水THF(150mL)中的溶液中滴加n-BuLi于己烷中的溶液(12mL的2.5M,30.0mmol)。将溶液在-78℃下搅拌15分钟,然后滴加硼酸三甲酯(7.9220g,8.5mL,76.237mmol)。添加后,使溶液温热至0℃并搅拌1小时。然后将溶液用1N HCl溶液淬灭并搅拌3小时,然后用EtOAc分配。将水层用EtOAc(2×20mL)萃取。然后将有机层合并,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。将粗物质通过硅胶柱色谱法(用0-40% EtOAc/己烷洗脱)纯化,得到呈白色固体的(2-异丙基-6-甲基-苯基)硼酸(2.156g,45%)。^{1}HNMR(250MHz,DMSO-d_6)δ8.21-8.07(m,1H),7.14(t,J=7.5,7.5Hz,1H),7.03(d,J=7.7Hz,1H),6.92(d,J=7.3Hz,1H),2.82(m,1H),2.26(s,3H),1.39-0.96(m,6H)。

[1264] 步骤3:N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-(2-异丙基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯

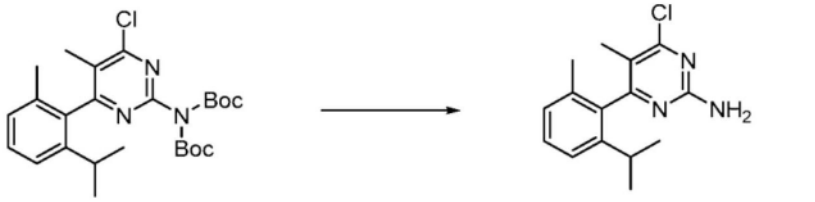
[1265] 

阻转异构体的1:1混合物

[1266] 向N-叔丁氧基羰基-N-(4,6-二氯-5-甲基-嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(7.78g,

20.568mmol)、(2-异丙基-6-甲基-苯基)硼酸(3.2g,17.974mmol)、碳酸铯(14.5g,44.503mmol)和Pd(dppf)Cl_2(1.47g,1.8001mmol)的混合物中添加已脱气的二甲氧基乙烷(70mL)和水(70ml)的溶剂混合物。在添加溶剂期间,将反应小瓶用氮气连续冲洗。一旦完成添加,将小瓶密封并加热至80℃,并将反应混合物搅拌2小时。然后将混合物用水(40mL)和EtOAc(70mL)淬灭。将水层用EtOAc(2×50mL)萃取。将有机层合并,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法(用0%至30% EtOAc/己烷梯度洗脱)纯化,得到呈白色固体的N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-(2-异丙基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯(5.36g,41%)。ESI-MS m/z计算值475.2238,实验值476.2$(M+1)^+$;保留时间:4.14分钟;LC方法E。

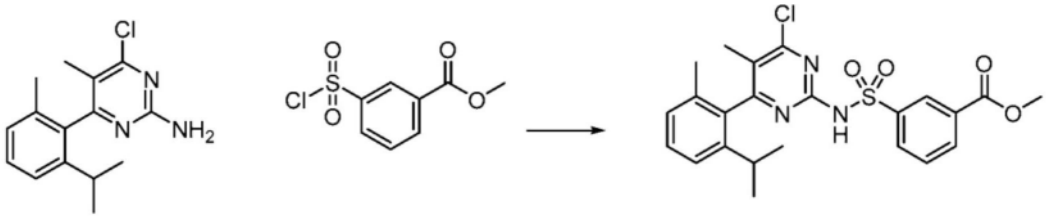
[1267] 步骤4:4-氯-6-(2-异丙基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-胺

[1268] 

阻转异构体的1:1混合物 阻转异构体的1:1混合物

[1269] 在0℃下向N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-(2-异丙基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯(5.36g,7.3192mmol)于无水DCM(30mL)中的溶液中添加HCl于二噁烷中的溶液(30mL的4M,120.0mmol)。然后将溶液温热至室温并搅拌3小时。然后将溶液用$NaHCO_3$(75mL)淬灭,并用DCM(50mL)分配。将水层用DCM(2×50mL)萃取。然后将有机层合并,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法(用0至40%乙醚/己烷梯度洗脱)纯化,得到呈白色固体的4-氯-6-(2-异丙基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-胺(2.5g,>100%产率)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.33-7.18(m,2H),7.10(d,J=7.3Hz,1H),6.91(s,2H),1.93(s,3H),1.77(s,3H),1.07(表观dd,J=16.5,6.8Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值275.11893,实验值276.3$(M+1)^+$;保留时间:2.5分钟;LC方法H。

[1270] 步骤5:3-[[4-氯-6-(2-异丙基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸甲酯

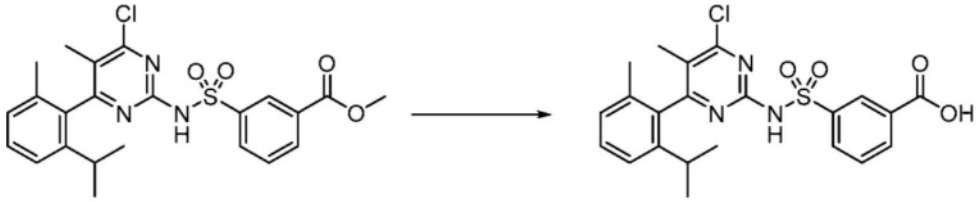
[1271] 

阻转异构体的1:1混合物 阻转异构体的1:1混合物

[1272] 在0℃下向4-氯-6-(2-异丙基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-胺(2.5g,8.3401mmol)和3-氯磺酰基苯甲酸甲酯(2.57g,10.952mmol)于无水THF(25mL)中的溶液中滴加叔戊醇锂于庚烷中的溶液(5.2560g,18mL的40%w/w,22.347mmol),然后在添加后在0℃下搅拌5分钟。然后将溶液温热至室温并搅拌2小时。然后将反应物用1N HCl溶液(50mL)淬灭并用EtOAc(50mL)分配。将水层用EtOAc(2×50mL)萃取。然后将有机层合并,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩,得到呈白色固体的3-[[4-氯-6-(2-异丙基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸甲酯(4.75g,65%)。ESI-MS m/z计算

值473.1176,实验值474.1(M+1)$^+$;保留时间:3.57分钟;LC方法E。

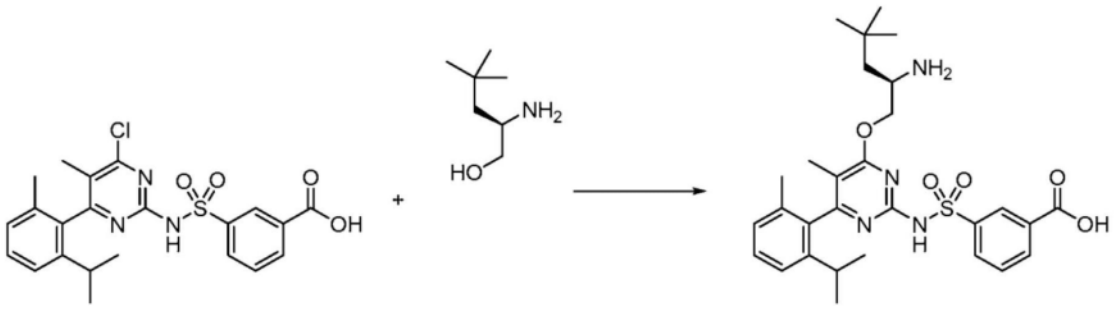
[1273] 步骤6:3-[[4-氯-6-(2-异丙基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1274] 

阻转异构体的1:1混合物 阻转异构体的1:1混合物

[1275] 向3-[[4-氯-6-(2-异丙基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸甲酯(4.75g,5.4117mmol)于THF(17mL)中的溶液中添加NaOH水溶液(30mL的1M,30.0mmol)。将反应物在室温下搅拌4小时。然后将反应物用1N HCl溶液(50mL)淬灭并用EtOAc(30mL)分配。然后将水层用EtOAc(2×20mL)萃取。然后将有机层合并,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。将粗产物通过反相HPLC(梯度60-100%乙腈/由0.1% TFA缓冲的水)纯化,然后通过硅胶柱色谱法(用梯度0-70%丙酮/由0.1% AcOH缓冲的己烷洗脱)纯化,得到呈白色固体的3-[[4-氯-6-(2-异丙基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(2.28g,73%)。^{1}HNMR(500MHz,DMSO-d_6)δ13.39(s,1H),12.24(s,1H),8.39(d,J=1.8Hz,1H),8.13(m,1H),8.06(m,1H),7.62(t,J=7.8,7.8Hz,1H),7.31(t,J=7.7,7.7Hz,1H),7.22(d,J=7.8Hz,1H),7.09(d,J=7.4Hz,1H),2.17(m,1H),1.83(s,3H),1.64(s,3H),1.04(d,J=6.8Hz,3H),0.86(d,J=6.8Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值459.10196,实验值460.3(M+1)$^+$;保留时间:2.69分钟;LC方法H。

[1276] 步骤7:3-[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2-异丙基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1277] 

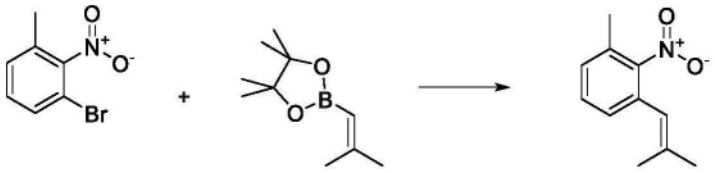
阻转异构体的1:1混合物 非对映异构体的1:1混合物

[1278] 向3-[[4-氯-6-(2-异丙基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(1.07g,2.2380mmol)和(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊-1-醇(282mg,2.1491mmol)于无水THF(15mL)中的溶液中添加叔丁醇钠(895mg,9.3129mmol)。将反应物在室温下搅拌2小时。然后将反应物用1N HCl溶液(35mL)淬灭并用EtOAc(35mL)分配。然后将水层用EtOAc(2×30mL)萃取。将有机层合并,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。然后将粗产物通过反相柱色谱法(梯度30-70%乙腈/由0.1% TFA缓冲的水)纯化。浓缩纯级分,直到剩余一些水,并且将溶液与1N HCl溶液(80mL)混合以置换TFA以制备HCl盐。将溶液通过冻干机干燥,得到呈白色固体的3-[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2-异丙基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(827.5mg,60%)。^{1}H NMR(500MHz,

DMSO-d_6)δ8.43(m,1H),8.21-8.05(m,4H),7.66(t,J＝7.8,7.8Hz,1H),7.34(t,J＝7.7,7.7Hz,1H),7.26(d,J＝7.9Hz,1H),7.14(d,J＝7.5Hz,1H),4.36-4.27(m,1H),4.24(d,J＝11.9Hz,1H),3.57(s,1H),2.40-2.31(m,1H),1.88(s,3H),1.67(s,3H),1.62(m,1H),1.52(m,1H),1.05(m,6H),0.93(d,J＝1.3Hz,9H)。ESI-MS m/z计算值554.2563,实验值555.4(M+1)$^+$;保留时间:2.03分钟;LC方法W。

[1279] 实例31:3-[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2-异丁基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸的制备

[1280] 步骤1:1-甲基-3-(2-甲基丙-1-烯基)-2-硝基-苯

[1281] 

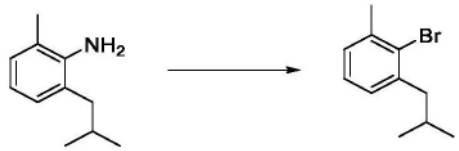
[1282] 在室温下向1-溴-3-甲基-2-硝基-苯(27.78g,128.59mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-(2-甲基丙-1-烯基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(24.75g,135.94mmol)于1,4-二噁烷(650mL)中的经搅拌溶液中添加水(200mL)。将反应混合物用氮气脱气30分钟。在氮气下,添加碳酸钠(40.986g,386.70mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(9.082g,12.412mmol)。将反应混合物在氮气下加热至回流(110℃)保持18小时。然后,在冷却至室温之后,添加水(200mL)和乙酸乙酯(400mL),并将反应混合物剧烈搅拌10分钟。分离两层,并将水层用乙酸乙酯(2×300mL)萃取。将合并的有机层用盐水(150mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶色谱法使用0-5%乙酸乙酯/己烷梯度纯化粗物质,得到呈黄色油的1-甲基-3-(2-甲基丙-1-烯基)-2-硝基-苯(20.2g,76%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.46(t,J＝7.7Hz,1H),7.34(d,J＝7.7Hz,1H),7.23(d,J＝7.6Hz,1H),6.06(s,1H),2.25(s,3H),1.85(d,J＝1.4Hz,3H),1.68(d,J＝1.4Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值191.09464,保留时间:6.12分钟;LC方法D。

[1283] 步骤2:2-异丁基-6-甲基-苯胺

[1284] 

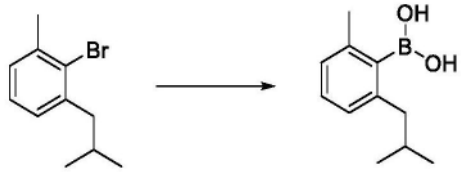
[1285] 在室温下在环境条件下,向1-甲基-3-(2-甲基丙-1-烯基)-2-硝基-苯(20.2g,100.35mmol)于甲醇(300mL)中的经搅拌溶液中添加碳载钯(10.28g,10%w/w,9.6598mmol)。将顶部空间用氮气吹扫,然后用氢气吹扫。将反应混合物在氢气气氛(1个大气压)下搅拌30小时。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并将滤饼用甲醇(3×50mL)洗涤。将合并的滤液真空浓缩。通过硅胶色谱法使用0-5%乙酸乙酯/己烷梯度纯化粗物质,得到呈琥珀色油的2-异丁基-6-甲基-苯胺(16.06g,93%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ6.79(d,J＝7.4Hz,1H),6.72(d,J＝7.4Hz,1H),6.42(t,J＝7.4Hz,1H),4.41(s,2H),2.33(d,J＝7.3Hz,2H),2.06(s,3H),1.91-1.80(m,1H),0.87(d,J＝6.6Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值163.1361,实验值164.4(M+1)$^+$;保留时间:2.96分钟;LC方法D。

[1286] 步骤3:2-溴-1-异丁基-3-甲基-苯

[1287] 

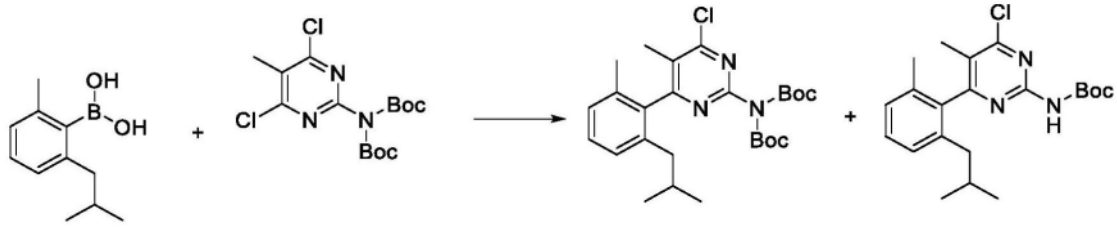
[1288] 在0℃下,向2-异丁基-6-甲基-苯胺(16.428g,100.63mmol)于浓(48%)HBr(140mL)和水(140mL)的混合物中的搅拌悬浮液中滴加亚硝酸钠(8.331g,120.75mmol)于水(60mL)中的溶液。添加完成后,将反应混合物在0℃下搅拌45分钟。向反应混合物中缓慢添加溴化铜(I)(17.332g,120.82mmol)在浓(48%)HBr(140mL)中的溶液。在添加完成之后,将反应混合物加热至60℃保持1小时。冷却至室温后,添加乙醚(300mL)并将反应混合物搅拌15分钟。分离各层,并将水层用乙醚(2×150mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶色谱法使用已烷纯化粗物质,得到呈无色油的2-溴-1-异丁基-3-甲基-苯(11.77g,44%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d)δ7.22-7.15(m,2H),7.10-7.06(m,1H),2.60(d,J=7.2Hz,2H),2.36(s,3H),1.98-1.87(m,1H),0.89(d,J=6.6Hz,6H)。

[1289] 步骤4:(2-异丁基-6-甲基-苯基)硼酸

[1290] 

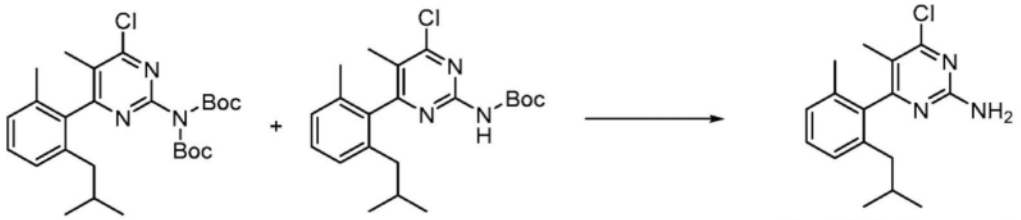
[1291] 在氮气下,在-78℃下向2-溴-1-异丁基-3-甲基-苯(11.77g,46.636mmol)于无水THF(200mL)中的经搅拌溶液中滴加正丁基锂(23mL的2.5M,57.500mmol)于已烷中的溶液。在添加完成后,将反应混合物在-78℃下搅拌1小时。向反应混合物中滴加硼酸三甲酯(19.530g,21mL,187.95mmol)。在添加完成之后,将反应混合物在-78℃下搅拌15分钟,然后将混合物温热至0℃并搅拌1小时。向反应混合物中缓慢添加HCl水溶液(150mL的1M,150.0mmol)。在添加完成后,使反应混合物温热至室温并搅拌3小时。添加乙酸乙酯(200mL),并将反应混合物剧烈搅拌10分钟。分离各层,并将水层用乙酸乙酯(2×120mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。将粗物质通过硅胶柱色谱法使用0-20%丙酮/已烷梯度纯化。通过硅胶色谱法使用0-40%乙醚/已烷梯度对产物进行再纯化,得到呈白色固体的(2-异丁基-6-甲基-苯基)硼酸(3.2g,32%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.06(s,2H),7.08(t,J=7.5Hz,1H),6.92(d,J=7.6Hz,1H),6.87(d,J=7.6Hz,1H),2.43(d,J=7.2Hz,2H),2.27(s,3H),1.92-1.81(m,1H),0.85(d,J=6.6Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值192.13216,保留时间:3.98分钟;LC方法D。

[1292] 步骤5:N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-(2-异丁基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯和N-[4-氯-6-(2-异丁基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[1293] 

[1294] 在室温下向N-叔丁氧基羰基-N-(4,6-二氯-5-甲基-嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(6.235g,16.484mmol)和(2-异丁基-6-甲基-苯基)硼酸(3.2g,14.995mmol)在1,2-二甲氧基乙烷(81mL)中的经搅拌溶液中添加水(27mL)。将反应混合物用氮气脱气20分钟。在氮气下,添加碳酸铯(14.644g,44.945mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(1.101g,1.5047mmol)。将反应混合物在95℃下加热3小时。冷却至室温后,添加水(100mL)和乙酸乙酯(100mL),并将反应混合物剧烈搅拌5分钟。分离两层,并将水层用乙酸乙酯(2×80mL)萃取。将合并的有机层用盐水(60mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶色谱法,使用0-15%乙醚/己烷梯度,随后通过反相HPLC,使用85-100%乙腈/水(0.15% TFA缓冲液)梯度纯化粗产物。将纯产物级分合并,并用饱和$NaHCO_3$水溶液碱化至pH约8。在真空下移除挥发物,并用乙酸乙酯(3×80mL)萃取残余水层。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩,得到以下的混合物:N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-(2-异丁基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯(3.1g,40%);ESI-MS m/z计算值489.23944,实验值490.3(M+1)$^+$;保留时间:8.39分钟;LC方法D,以及N-[4-氯-6-(2-异丁基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯(0.897g,15%);ESI-MS m/z计算值389.187,实验值390.6(M+1)$^+$;保留时间:7.49分钟;LC方法D。

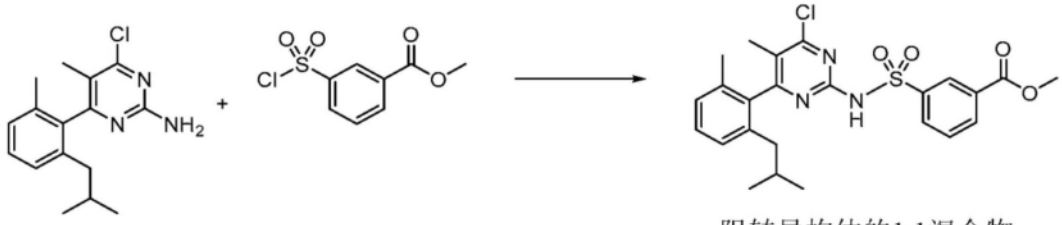
[1295] 步骤6:4-氯-6-(2-异丁基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-胺

[1296] 

阻转异构体的1:1混合物

[1297] 在室温下向N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-(2-异丁基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯和N-[4-氯-6-(2-异丁基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯(3.997g,8.1566mmol)于DCM(50mL)中的混合物中缓慢添加HCl(13mL的4M,52.0mmol)于二噁烷中的溶液。在添加完成之后,将反应混合物密封并搅拌18小时。将挥发物在真空中去除,然后将获得的残余物重悬于饱和$NaHCO_3$水溶液(150mL)中并剧烈搅拌10分钟。添加乙酸乙酯(120mL),并将混合物剧烈搅拌10分钟(直到所有固体溶解)。分离各层,并将水层用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。然后将合并的有机层用盐水(60mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩,得到呈白色固体的4-氯-6-(2-异丁基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-胺(2.349g,94%)。ESI-MS m/z计算值289.13458,实验值290.3(M+1)$^+$;保留时间:5.67分钟;LC方法D。

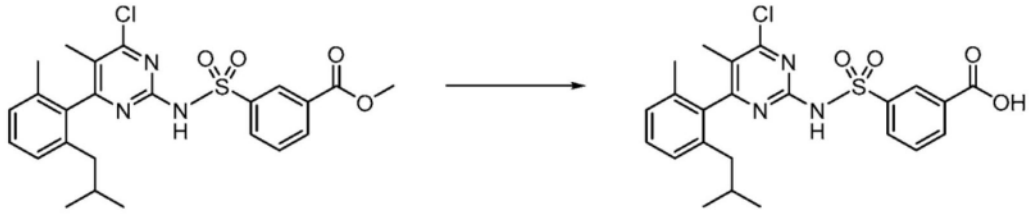
[1298] 步骤7:3-[[4-氯-6-(2-异丁基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸甲酯

[1299] 

阻转异构体的1:1混合物 阻转异构体的1:1混合物

[1300] 在-78℃下在氮气下向4-氯-6-(2-异丁基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-胺(2.344g,8.0883mmol)和3-氯磺酰基苯甲酸甲酯(4.812g,20.507mmol)于无水THF(50mL)中的经搅拌溶液中滴加LiHMDS的THF溶液(23mL的1.3M,29.9mmol)。在添加完成后,将反应混合物在-78℃下搅拌2小时。将反应混合物用1N HCl水溶液(100mL)冷淬灭,然后将混合物温热至室温。添加乙酸乙酯(120mL),并将反应混合物剧烈搅拌10分钟。分离各层,并将水层用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(60mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。将粗产物通过硅胶色谱法使用0-15%乙酸乙酯/己烷梯度纯化,得到呈白色泡沫的3-[[4-氯-6-(2-异丁基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸甲酯(3.791g,94%)。ESI-MS m/z计算值487.13324,实验值488.4(M+1)$^+$;保留时间:6.96分钟;LC方法D。

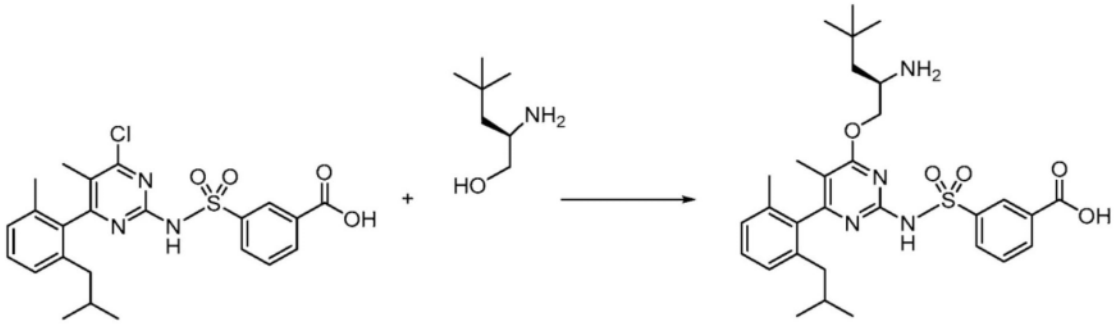
[1301] 步骤8:3-[[4-氯-6-(2-异丁基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1302] 

阻转异构体的1:1混合物 阻转异构体的1:1混合物

[1303] 在室温下,向3-[[4-氯-6-(2-异丁基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸甲酯(3.787g,7.7603mmol)在THF(65mL)中的经搅拌溶液中缓慢添加NaOH水溶液(40mL的1M,40.0mmol)。在添加完成之后,将反应混合物剧烈搅拌2小时。用水(120mL)稀释反应混合物并在真空下除去挥发物。用乙酸乙酯(100mL)萃取残余的水层,并弃去有机层。将水层用2M HCl水溶液酸化至pH约为1,并用乙酸乙酯(250mL)萃取产物。将水层用乙酸乙酯(2×150mL萃取。将合并的有机层蒸发至干燥,得到呈白色固体的3-[[4-氯-6-(2-异丁基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(3.54g,92%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ13.36(宽s,1H),12.22(宽s,1H),8.39(t,J=1.9Hz,1H),8.15(d,J=7.7Hz,1H),8.07(d,J=7.8Hz,1H),7.63(t,J=7.8Hz,1H),7.26(t,J=7.6Hz,1H),7.12(d,J=7.5Hz,1H),7.07(d,J=7.6Hz,1H),1.98-1.92(m,1H),1.85-1.76(m,4H),1.72(s,3H),1.43-1.32(m,1H),0.59(d,J=6.5Hz,3H),0.53(d,J=6.5Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值473.1176,实验值474.1(M+1)$^+$;保留时间:2.31分钟;LC方法E。

[1304] 步骤9:3-[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2-异丁基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

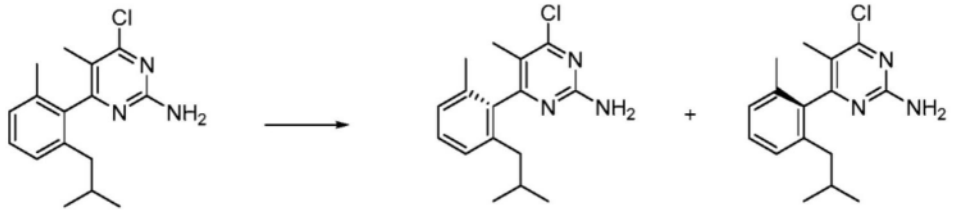
[1305] 

阻转异构体的1:1混合物 非对映异构体的1:1混合物

[1306] 在室温下,在氮气下,向3-[[4-氯-6-(2-异丁基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(2.41g,5.0847mmol)和(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊-1-醇(盐酸盐)(1.249g,7.4489mmol)在无水THF(80mL)中的搅拌悬浮液中添加叔丁醇钠(2.987g,31.081mmol)。在5-10分钟内,反应混合物变成均匀溶液,并将混合物搅拌2小时。将反应混合物冷却至0℃并用1NHCl水溶液(120mL)缓慢淬灭。使反应混合物温热至室温并搅拌10分钟。添加乙酸乙酯(150mL),并将反应混合物剧烈搅拌15分钟。分离各层,并将水层用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。将粗产物通过反相HPLC使用40-80%乙腈梯度/水(5mM HCl缓冲液)纯化,得到呈白色固体的3-[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2-异丁基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(2.366g,74%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.47-8.40(m,1H),8.17-8.03(m,3H),7.66(t,J=7.8Hz,1H),7.29(宽s,1H),7.22-7.06(m,2H),4.29(宽s,1H),4.12(宽s,1H),3.59(s,1H),2.54(s,2H),2.20-1.77(宽m,5H),1.73-1.47(m,6H),0.92(d,J=10.5Hz,9H),0.68(宽s,计6H)。计算值568.2719,实验值569.5(M+1)$^+$;保留时间:2.15分钟;LC方法E。

[1307] 实例32:(5P)-3-[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2-异丁基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸的制备

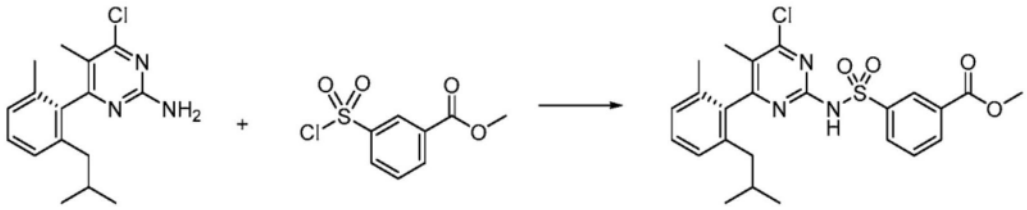
[1308] 步骤1:(5P)-4-氯-5-甲基-6-[2-甲基-6-(2-甲基丙基)苯基]嘧啶-2-胺和(5M)-4-氯-5-甲基-6-[2-甲基-6-(2-甲基丙基)苯基]嘧啶-2-胺

[1309] 

阻转异构体的1:1混合物 P阻转异构体 M阻转异构体

[1310] 使用以下条件对外消旋4-氯-6-(2-异丁基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-胺(13.91g,48.00mmol)进行手性SFC分离:IC柱(3×25cm),洗脱剂:10% MeOH/90% CO_2,100巴,流速:80毫升/分钟,220nm,进样体积0.5mL,甲醇:DCM中的5mg/mL。分离两种阻转异构体。SFC峰1:(5P)-4-氯-5-甲基-6-[2-甲基-6-(2-甲基丙基)苯基]嘧啶-2-胺(6.12g,88%)。ESI-MS m/z计算值289.13458,实验值290.31(M+1)$^+$;保留时间:1.84分钟;LC方法A。SFC峰2:(5M)-4-氯-5-甲基-6-[2-甲基-6-(2-甲基丙基)苯基]嘧啶-2-胺(6.14g,88%)。ESI-MS m/z计算值289.13458,实验值290.31(M+1)$^+$;保留时间:1.85分钟;LC方法A。

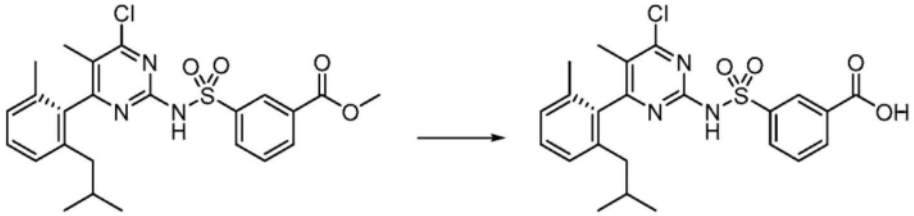
[1311] 步骤2:(5P)-3-[[4-氯-6-(2-异丁基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸甲酯

[1312] 

P阻转异构体 P阻转异构体

[1313] 在-78℃下,历经20分钟向4-氯-6-(2-异丁基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-胺(6g,20.704mmol)和3-氯磺酰基苯甲酸甲酯(14.6g,62.218mmol)于THF(120mL)中的溶液中滴加LiHMDS于THF中的溶液(83mL的1.0M,83.0mmol)。将反应混合物搅拌2小时,然后用1N HCl溶液(100mL)淬灭。分离各层,并将水层用乙酸乙酯(2×250mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将所得黄色油通过硅胶色谱法(120g二氧化硅,用10%乙酸乙酯/己烷洗脱)纯化,得到呈黄色粘性固体的3-[[4-氯-6-(2-异丁基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸甲酯(9.6g,86%)。ESI-MS m/z计算值487.13324,实验值488.8(M+1)$^+$;保留时间:7.18分钟;LC方法D。

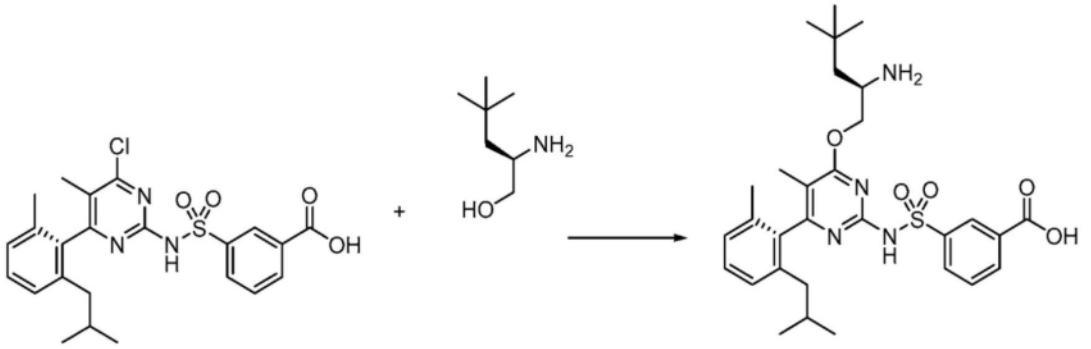
[1314] 步骤3:(5P)-3-[[4-氯-6-(2-异丁基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1315] 

P阻转异构体 P阻转异构体

[1316] 在室温下向(5P)-3-[[4-氯-6-(2-异丁基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸甲酯(9.6g,18.689mmol)于THF(100mL)中的经搅拌溶液中添加NaOH水溶液(100mL的1M,100.0mmol)并搅拌2小时。将反应混合物用乙酸乙酯(2×250mL)萃取。将水层用1N HCl溶液酸化至pH=1,然后用乙酸乙酯(2×250mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到呈白色固体的3-[[4-氯-6-(2-异丁基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(8.74g,97%)。ESI-MS m/z计算值473.1176,实验值474.4(M+1)$^+$;保留时间:6.69分钟;LC方法DS。

[1317] 步骤4:(5P)-3-[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2-异丁基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

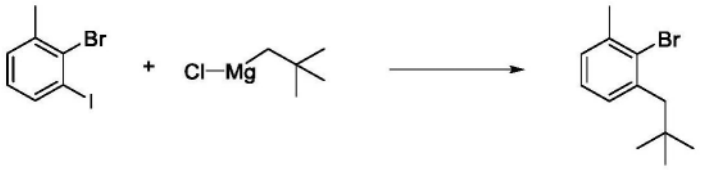
[1318] 

P阻转异构体 单一非对映异构体、P阻转异构体

[1319] 将(5P)-3-[[4-氯-6-(2-异丁基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(7g,14.473mmol)、(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊-1-醇(盐酸盐)(6g,35.783mmol)和叔丁醇钠(7.2g,74.919mmol)于THF(140.00mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。添加更多(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊-1-醇(2.9g,22.101mmol)和叔丁醇钠(4.0g,41.622mmol),并将反应混合物再搅拌一小时。将反应混合物用1M HCl淬灭并用乙酸乙酯(3×250mL萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,得到呈白色固体的(5P)-3-[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2-异丁基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(8.6g,88%)。ESI-MS m/z计算值568.2719,实验值569.5(M+1)$^+$;保留时间:2.07分钟。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ13.81(bs,1H),8.42(s,1H),8.28-8.17(m,3H),8.10(dd,J=14.3,7.6Hz,2H),7.66(m,1H),7.33-7.21(m,1H),7.13(dd,J=14.1,7.6Hz,2H),4.27(d,J=11.9Hz,1H),4.11(dd,J=12.3,6.2Hz,1H),3.58(m,1H),2.17-1.95(m,2H),1.89(bs,3H),1.66(s,3H),1.65-1.49(m,2H),1.24(m,1H),0.92(s,9H),0.76-0.57(m,6H)。LC方法H。

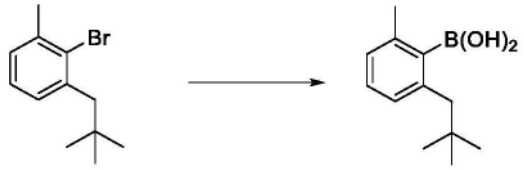
[1320] 实例33:3-[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-[2-(2,2-二甲基丙基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸的制备

[1321] 步骤1:2-溴-1-(2,2-二甲基丙基)-3-甲基-苯

[1322] 

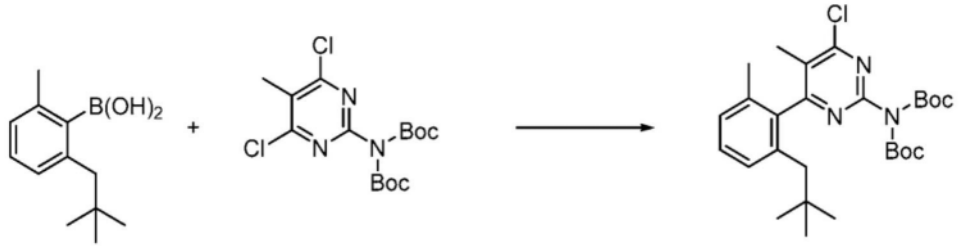
[1323] 在氮气气氛下,在室温下向2-溴-1-碘-3-甲基-苯(10g,33.678mmol)在无水二噁烷(300mL)中的经搅拌溶液中依次添加Pd(amphos)Cl_2(2.4g,3.3799mmol)和氯(2,2-二甲基丙基)镁在四氢呋喃(44mL的1M,44.0mmol)中的溶液。将反应物在30℃下搅拌过夜。添加另外的Pd(amphos)Cl_2(1.2g,1.6899mmol)和氯(2,2-二甲基丙基)镁的THF溶液(22mL的1M,22.000mmol),并将反应物在30℃下搅拌过夜。然后,添加6N HCl水溶液(250mL)并用戊烷(5×250mL)萃取水层。将合并的有机层用水(500mL)、盐水(500mL)洗涤,并用硫酸钠干燥。然后将有机层在硅胶垫上过滤并用戊烷(3×100mL)洗涤。将滤液减压浓缩,得到呈浅棕色油的粗制2-溴-1-(2,2-二甲基丙基)-3-甲基-苯(11.06g,57%)。

[1324] 步骤2:[2-(2,2-二甲基丙基)-6-甲基-苯基]硼酸

[1325] 

[1326] 在冷却至-78℃的氮气气氛下,向2-溴-1-(2,2-二甲基丙基)-3-甲基-苯(5.35g,22.184mmol)于无水THF(350mL)中的经搅拌溶液中添加正丁基锂于已烷中的溶液(10.7mL的2.5M,26.75mmol)。将反应物在-78℃下搅拌1小时,之后添加硼酸三甲酯(3.0030g,3.5mL,28.899mmol)。将反应物在-78℃下搅拌45分钟,然后将混合物温热至室温,然后在室温下搅拌45分钟。添加1N HCl的水溶液(150mL),并将反应物在室温下剧烈搅拌30分钟。将水层用二氯甲烷(4×150mL)萃取,并将合并的萃取物用水(250mL)、盐水(250mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到浅黄色油。将该物质用庚烷(100mL)研磨,过滤并在高真空下干燥,得到呈白色固体的[2-(2,2-二甲基丙基)-6-甲基-苯基]硼酸(2.253g,49%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.01(s,2H),7.08(t,J=6.8Hz,1H),6.94(d,J=7.3Hz,1H),6.90(d,J=7.3Hz,1H),2.54(s,2H),2.29(s,3H),0.88(s,9H)。ESI-MS m/z计算值206.14781,实验值205.3$(M-1)^-$;保留时间:3.1分钟;LC方法K。

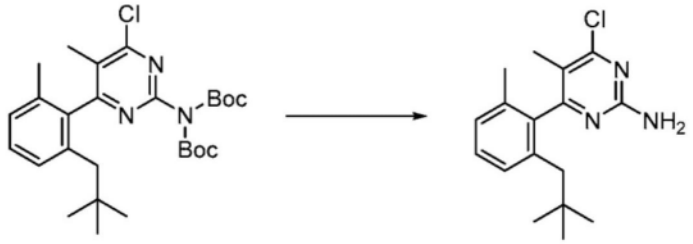
[1327] 步骤3:N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-[2-(2,2-二甲基丙基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[1328] 

阻转异构体的1:1混合物

[1329] 向反应小瓶中装入在二甲氧基乙烷(9mL)和水(3mL)的溶剂混合物中的[2-(2,2-二甲基丙基)-6-甲基-苯基]硼酸(1.09g,5.2890mmol)、N-叔丁氧基羰基-N-(4,6-二氯-5-甲基-嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2.412g,6.3767mmol)和碳酸铯(5.125g,15.730mmol)。将反应混合物用氩气吹扫3分钟。将Pd(dppf)Cl_2(393mg,0.5371mmol)添加到反应混合物中。将反应物搅拌4小时。将反应物用乙酸乙酯(30mL)稀释并用盐水(20mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将残余物通过反相HPLC使用80-100%乙腈/水(用0.1% TFA缓冲)纯化,得到N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-[2-(2,2-二甲基丙基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯(0.598g,21%)。ESI-MS m/z计算值503.2551,实验值504.4$(M+1)^+$;保留时间:4.58分钟;LC方法E。

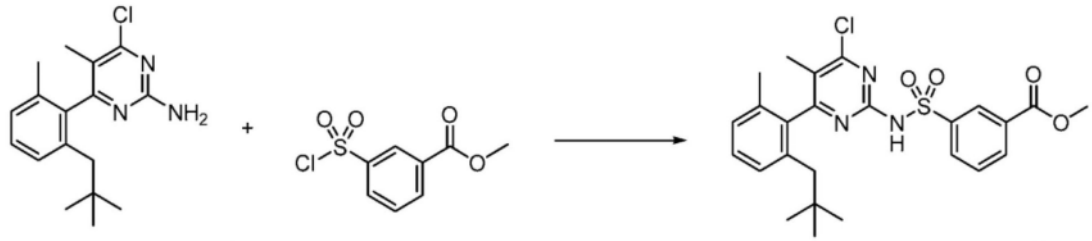
[1330] 步骤4:4-氯-6-[2-(2,2-二甲基丙基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-胺

[1331] 

阻转异构体的1:1混合物 阻转异构体的1:1混合物

[1332] 向N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-[2-(2,2-二甲基丙基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.142g,2.2656mmol)在无水DCM(12mL)中的溶液中添加2.0N HCl的乙醚溶液(12mL,2M,24.0mmol)。将反应物在室温下搅拌2天。将溶剂在真空下去除。将残余物用DCM(50mL)稀释并用饱和碳酸氢钠(30mL)和盐水(30mL)洗涤。将DCM层经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩,得到呈白色固体的4-氯-6-[2-(2,2-二甲基丙基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-胺(693mg,96%)。ESI-MS m/z计算值303.15024,实验值304.2(M+1)$^+$;保留时间:3.57分钟;LC方法E。

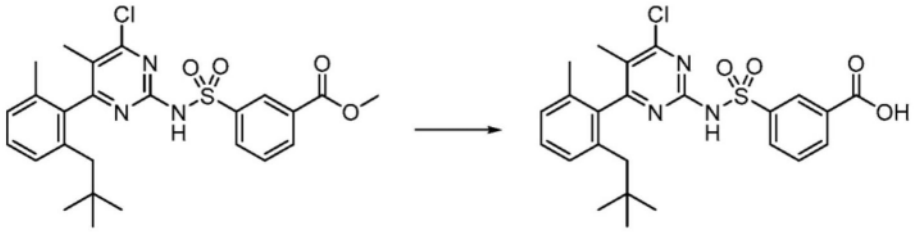
[1333] 步骤5:3-[[4-氯-6-[2-(2,2-二甲基丙基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸甲酯

[1334] 

阻转异构体的1:1混合物 阻转异构体的1:1混合物

[1335] 在-78℃下,向4-氯-6-[2-(2,2-二甲基丙基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-胺(693mg,2.1782mmol)和3-氯磺酰基苯甲酸甲酯(1.552g,6.6139mmol)于无水THF(12mL)中的溶液中滴加LiHMDS的THF(6.7mL的1.3M,8.71mmol)溶液。将反应物缓慢温热至室温并搅拌2小时。将反应物用10%柠檬酸水溶液(30mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法使用0至20%丙酮/己烷纯化,得到呈白色固体的3-[[4-氯-6-[2-(2,2-二甲基丙基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸甲酯(1.084g,97%)。ESI-MS m/z计算值501.1489,实验值502.1(M+1)$^+$;保留时间:4.02分钟;LC方法E。

[1336] 步骤6:3-[[4-氯-6-[2-(2,2-二甲基丙基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

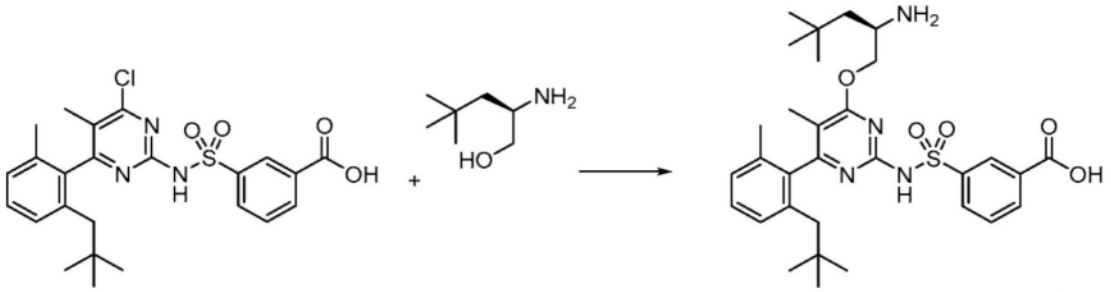
[1337] 

阻转异构体的1:1混合物 阻转异构体的1:1混合物

[1338] 向3-[[4-氯-6-[2-(2,2-二甲基丙基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰

基]苯甲酸甲酯(1.084g,2.1161mmol)于THF(11mL)中的溶液中添加1N NaOH溶液(11mL,11.0mmol)。将反应物在室温下搅拌2小时。将反应物用1N HCl溶液(30mL)和TBME(30mL)稀释。分离各层,并将水层用TBME(2×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥并在真空下浓缩,得到呈白色固体的3-[[4-氯-6-[2-(2,2-二甲基丙基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(1.076g,102%)。ESI-MS m/z计算值487.13324,实验值488.1(M+1)$^+$;保留时间:3.59分钟;LC方法E。

[1339] 步骤7:3-[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-[2-(2,2-二甲基丙基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

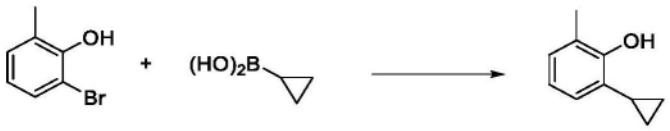
[1340] 

阻转异构体的1:1混合物 非对映异构体的1:1混合物

[1341] 向3-[[4-氯-6-[2-(2,2-二甲基丙基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(1.076g,2.1608mmol)和(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊-1-醇(盐酸盐)(561mg,3.3457mmol)在无水THF(20mL)中的溶液中添加叔丁醇钠(1.047g,10.895mmol)。将反应物在室温下搅拌2小时。添加另一部分(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊-1-醇(盐酸盐)(147mg,0.8767mmol)和叔丁醇钠(203mg,2.1123mmol)。将反应物搅拌1小时,然后用1N HCl溶液(30mL)淬灭。将反应物用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,并在真空下浓缩。将残余物用乙醚(10mL)研磨,得到呈白色固体的3-[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-[2-(2,2-二甲基丙基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(1.1193g,80%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.44-8.38(m,1H),8.16(s,3H),8.09(m,2H),7.66(t,J=7.8Hz,1H),7.35-7.23(m,1H),7.23-7.08(m,2H),4.35-4.21(m,1H),4.17-4.05(m,1H),3.65-3.52(m,1H),2.39-2.26(m,1H),2.15-2.02(m,1H),2.02-1.81(m,3H),1.72-1.63(m,3H),1.62-1.48(m,2H),0.95-0.88(m,9H),0.79-0.57(m,9H)。ESI-MS m/z计算值582.2876,实验值583.3(M+1)$^+$;保留时间:2.19分钟;LC方法H。

[1342] 实例34:(5P)-3-[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2-环丙基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸的制备

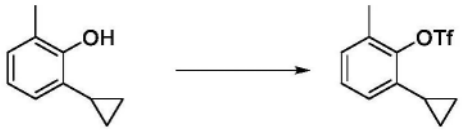
[1343] 步骤1:2-环丙基-6-甲基-苯酚

[1344] 

[1345] 将乙酸钯(2.1g,9.3538mmol)添加到2-溴-6-甲基-苯酚(20g,106.93mmol)、环丙基硼酸(13.8g,160.66mmol)、三环己基膦(5g,17.830mmol)和磷酸钾(64.5g,303.86mmol)于甲苯(640mL)和水(160mL)的悬浮液中。将反应溶液在氮气气氛下回流6小时。将反应溶液

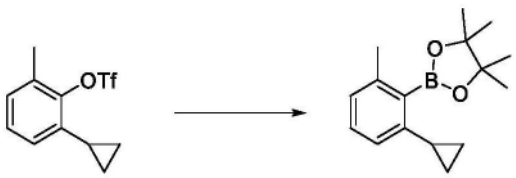
冷却至室温,分离有机相,然后用水(100mL)洗涤。将有机级分与庚烷(约300mL)合并,然后在大硅胶垫上过滤,然后用1:1庚烷:DCM混合物洗涤硅胶。合并含有期望产物的级分并小心浓缩(避免挥发性的期望产物的损失),得到呈棕色油的2-环丙基-6-甲基-苯酚(17.7g,78%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.02(d,J=7.6Hz,1H),6.97(d,J=7.6Hz,1H),6.78(t,J=7.6Hz,1H),5.56(s,1H),2.28(s,3H),1.79(tt,J=8.3,5.3Hz,1H),1.04-0.94(m,2H),0.69-0.62(m,2H)。

[1346] 步骤2:(2-环丙基-6-甲基-苯基)三氟甲磺酸酯

[1347] 

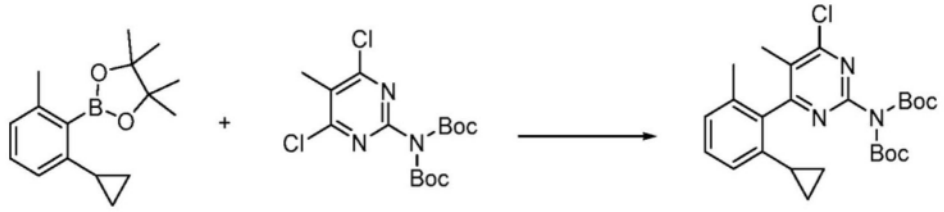
[1348] 将吡啶(15.648g,16mL,197.83mmol)添加到2-环丙基-6-甲基-苯酚(17.7g,119.43mmol)于DCM(240mL)中的溶液中。将反应混合物冷却至0℃,然后缓慢添加三氟甲基磺酰基三氟甲磺酸酯(43.602g,26mL,154.54mmol)。使反应混合物缓慢温热至室温过夜。将反应物用DCM(200mL)稀释并将所得混合物用0.2N HCl(2×200mL)洗涤。将有机层用稀释的$NaHCO_3$(100mL,10倍稀释的饱和$NaHCO_3$溶液)洗涤,然后用硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,得到呈黄色油的三氟甲磺酸(2-环丙基-6-甲基-苯酯)(22.13g,66%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.17(t,J=8.6Hz,1H),7.10(d,J=6.8Hz,1H),6.86(d,J=7.3Hz,1H),2.40(s,3H),2.18-2.07(m,1H),1.11-1.02(m,2H),0.77-0.68(m,2H)。^{19}F NMR(377MHz,氯仿-d)δ-73.43(s,3F)。

[1349] 步骤3:2-(2-环丙基-6-甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷

[1350] 

[1351] 向500-mL圆底烧瓶中装入分子筛4 Å(7g)并在真空下火焰干燥。添加(2-环丙基-6-甲基-苯基)三氟甲磺酸酯(22g,78.498mmol),然后添加[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(2.8g,3.8267mmol)。将烧瓶用氮气抽空,然后添加无水二噁烷(40mL)、三乙胺(27.588g,38mL,272.64mmol)和4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(35.280g,40mL,275.67mmol)。将反应物回流4小时。将反应混合物冷却至室温,减压浓缩,用庚烷和DCM稀释,然后通过硅胶色谱法(用0至30% DCM/庚烷梯度)纯化,得到呈白色固体的2-(2-环丙基-6-甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(12.4g,60%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.13(t,J=7.6Hz,1H),6.94(d,J=7.6Hz,1H),6.74(d,J=7.8Hz,1H),2.40(s,3H),2.11(tt,J=8.5,5.2Hz,1H),1.41(s,12H),0.93-0.81(m,2H),0.74-0.64(m,2H)。ESI-MS m/z计算值258.1791,实验值259.2(M+1)$^{+}$;保留时间:4.98分钟;LC方法J。

[1352] 步骤4:N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-(2-环丙基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[1353] 

阻转异构体的1:1混合物

[1354] 将2-(2-环丙基-6-甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.50g,5.7231mmol)、N-叔丁氧基羰基-N-(4,6-二氯-5-甲基-嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2.03g,5.3668mmol)和碳酸铯(4.73g,14.517mmol)在DME(30mL)和水(30mL)中的混合物用氮气吹扫15分钟。然后,添加Pd(dppf)Cl_2(422.7mg,0.5777mmol),并将混合物用氮气进一步吹扫5分钟,然后在80℃下搅拌2小时。在冷却至室温时,添加H_2O(30mL)和EtOAc(30mL)。分离各层,并用EtOAc(2×30mL)萃取水层。将合并的EtOAc层用饱和NaCl水溶液(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。对粗产物进行硅胶色谱法(80g SiO_2,用0至10% EtOAc/己烷洗脱),得到无色油N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-(2-环丙基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.45g,51%);ESI-MS m/z计算值473.20813,实验值474.1(M+1)$^+$;保留时间:7.71分钟;LC方法D。

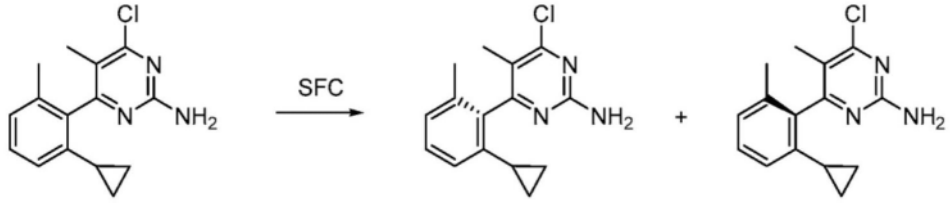
[1355] 步骤5:4-氯-6-(2-环丙基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-胺

[1356] 

阻转异构体的1:1混合物 阻转异构体的1:1混合物

[1357] 在0℃搅拌下向N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-(2-环丙基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.45g,2.9062mmol)于DCM(13mL)中的溶液中添加HCl的二噁烷溶液(20mL的4M,80.0mmol)。将反应物在室温下搅拌16小时。将反应混合物用DCM(25mL)稀释并用饱和碳酸氢钠水溶液(40mL)中和。分离各层,并将水层用DCM(2×25mL)进一步萃取。将合并的DCM层用饱和NaCl水溶液(25mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,得到白色固体4-氯-6-(2-环丙基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-胺(952.4mg,109%);^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.21(t,J=7.7Hz,1H),7.08(d,J=7.5Hz,1H),6.96(s,2H),6.77(d,J=7.8Hz,1H),1.96(s,3H),1.82(s,3H),1.47-1.35(m,1H),0.84-0.72(m,2H),0.72-0.62(m,1H),0.56-0.43(m,1H)。ESI-MS m/z计算值273.10327,实验值274.0(M+1)$^+$;保留时间:2.33分钟;LC方法E。

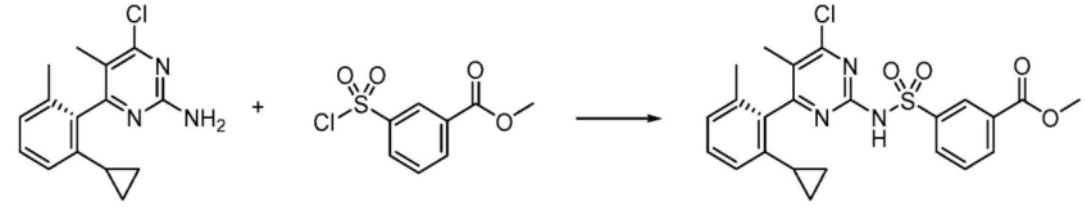
[1358] 步骤6:(5P)-4-氯-6-(2-环丙基-6-甲基苯基)-5-甲基嘧啶-2-胺和(5M)-4-氯-6-(2-环丙基-6-甲基苯基)-5-甲基嘧啶-2-胺

[1359] 

阻转异构体的1:1混合物　　纯化的P阻转异构体　　纯化的M阻转异构体

[1360] 使用以下条件对外消旋4-氯-6-(2-环丙基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-胺(920mg,3.361mmol)进行手性SFC分离:AD-H柱(2×15cm),洗脱剂:20% MeOH/CO_2,流速70毫升/分钟,浓度:20mg/mL于甲醇:DCM中,进样体积:500μL,压力100巴,波长:220nm。将两个异构体分离。SFC峰1:(5P)-4-氯-6-(2-环丙基-6-甲基苯基)-5-甲基嘧啶-2-胺(357mg,74%)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.20(t,J=7.7Hz,1H),7.08(dt,J=7.6,1.0Hz,1H),6.90(宽s,2H),6.77(d,J=7.8Hz,1H),1.96(s,3H),1.82(s,3H),1.47-1.31(m,1H),0.81-0.71(m,2H),0.70-0.63(m,1H),0.53-0.46(m,1H)。ESI-MS m/z计算值273.10327,实验值274.17$(M+1)^+$;保留时间:1.59分钟;LC方法A。SFC峰2:(5M)-4-氯-6-(2-环丙基-6-甲基苯基)-5-甲基嘧啶-2-胺(344mg,73%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.20(t,J=7.7Hz,1H),7.08(dt,J=7.5,1.0Hz,1H),6.89(宽s,2H),6.77(d,J=7.8Hz,1H),1.96(s,3H),1.82(s,3H),1.47-1.34(m,1H),0.80-0.71(m,2H),0.71-0.64(m,1H),0.53-0.46(m,1H)。ESI-MS m/z计算值273.10327,实验值274.17$(M+1)^+$;保留时间:1.59分钟;LC方法A。

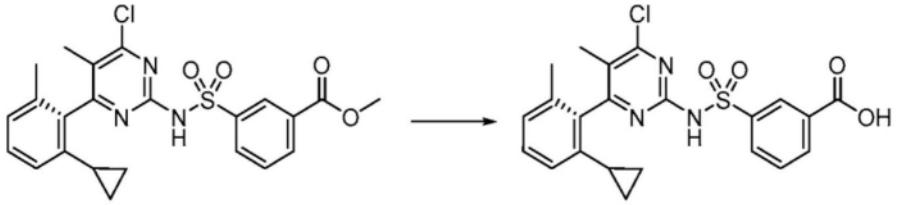
[1361] 步骤7:(5P)-3-[[4-氯-6-(2-环丙基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸甲酯

[1362] 

纯化的P阻转异构体　　纯P阻转异构体

[1363] 在-78℃下,向(5P)-4-氯-6-(2-环丙基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-胺(300mg,1.0958mmol)和3-氯磺酰基苯甲酸甲酯(770mg,3.2814mmol)于THF(6.0mL)中的溶液中添加LiHMDS于THF中的溶液(4.2mL的1.0M,4.20mmol)。将反应混合物搅拌2小时,然后用1N HCl溶液(5mL)淬灭。将反应混合物温热至室温,用水(20mL)稀释并用EtOAc(3×25mL萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将所得黄色固体通过硅胶色谱法(40g二氧化硅,用20%乙酸乙酯/己烷洗脱)纯化,得到呈白色固体的(5P)-3-[[4-氯-6-(2-环丙基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸甲酯(370mg,71%)。ESI-MS m/z计算值471.10196,实验值472.4$(M+1)^+$;保留时间:6.69分钟;LC方法D。

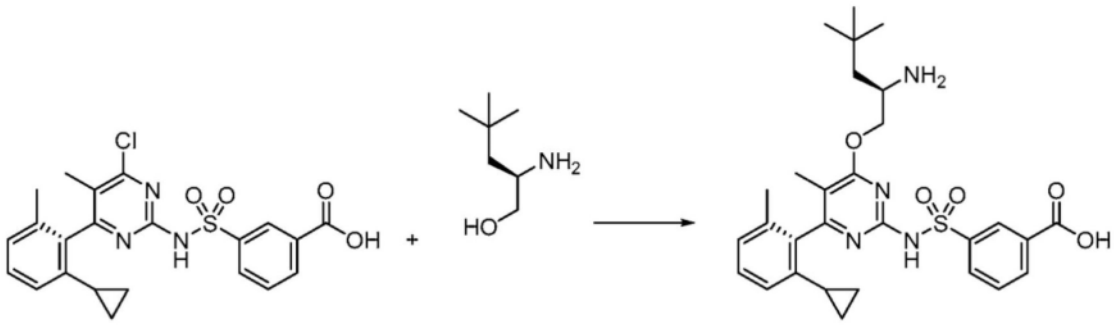
[1364] 步骤8:(5P)-3-[[4-氯-6-(2-环丙基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1365] 

纯P阻转异构体 纯P阻转异构体

[1366] 向(5P)-3-[[4-氯-6-(2-环丙基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸甲酯(370mg,0.7761mmol)于THF(7.4mL)中的溶液中添加NaOH水溶液(4mL的1M,4.0mmol),并在室温下搅拌2小时。将反应混合物用水(25mL)稀释,并用乙酸乙酯(50mL)萃取。将水层酸化至pH=1然后用乙酸乙酯(50mL萃取。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,得到呈白色固体的(5P)-3-[[4-氯-6-(2-环丙基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(352mg,97%)。ESI-MS m/z计算值457.0863,实验值458.4(M+1)$^+$;保留时间:6.38分钟;LC方法D。

[1367] 步骤9:(5P)-3-[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2-环丙基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

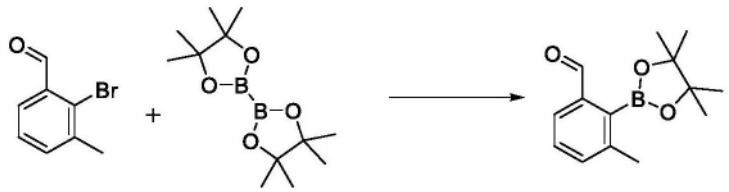
[1368] 

纯P阻转异构体 纯非对映异构体

[1369] 在室温下向(5P)-3-[[4-氯-6-(2-环丙基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(350mg,0.7490mmol)和(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊-1-醇(盐酸盐)(300mg,1.7892mmol)于THF(7.0mL)中的经搅拌溶液中添加叔丁醇钠(350mg,3.6419mmol)并搅拌4小时。添加另一部分(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊-1-醇(盐酸盐)(150mg,0.8946mmol)和叔丁醇钠(150mg,1.5608mmol),并将反应混合物搅拌1小时。将反应混合物冷却至0℃并用10mL 1N HCl溶液淬灭。分离各层,并将水层用乙酸乙酯(2×25mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将所得白色固体通过反相HPLC(C18柱,梯度为30至75%乙腈/水,0.1% HCl作为改性剂)纯化,得到呈白色固体的(5P)-3-[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2-环丙基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(332mg,73%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ13.33(s,1H),8.44(s,1H),8.10(dd,J=13.4,7.7Hz,2H),7.99(bs,3H),7.66(dd,J=7.8,7.8Hz,1H),7.26(dd,J=7.7,7.7Hz,1H),7.11(d,J=7.6Hz,1H),6.81(d,J=7.9Hz,1H),4.24(dd,J=12.1,2.9Hz,1H),4.07(dd,J=12.1,6.3Hz,1H),3.62-3.55(m,1H),1.91(bs,3H),1.70(s,3H),1.62(dd,J=14.6,7.2Hz,1H),1.48(dd,J=14.6,3.9Hz,1H),1.38-1.27(m,1H),0.92(s,9H),0.76-0.61(m,3H),0.60-0.48(m,1H)。ESI-MS m/z计算值552.24066,实验值553.3(M+1)$^+$;保留时间:1.94分钟;LC方法H。

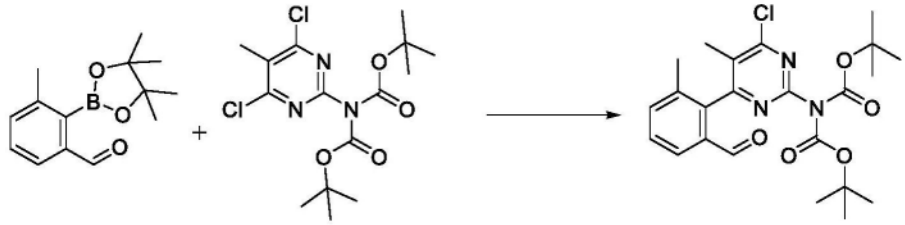
[1370] 实例35:3-[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2-异戊基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸的制备

[1371] 步骤1:3-甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲醛

[1372] 

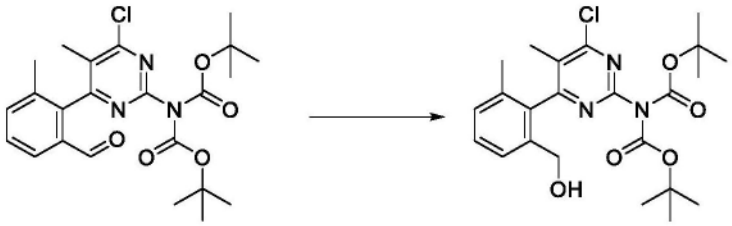
[1373] 制备2-溴-3-甲基-苯甲醛(22.5g,113.04mmol)、双(频哪醇)二硼(43.1g,169.73mmol)和KOAc(22.2g,226.20mmol)于1,4-二噁烷(500mL)中的溶液。将所得浆液用氮气流喷射五分钟,然后添加[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(8.3g,11.343mmol),并将混合物在氮气下回流二十小时,然后冷却至室温并用1M盐酸淬灭,直至pH值约为3-4。然后分离各相,弃去水相并真空浓缩有机相,与来自使用2.5g 2-溴-3-甲基苯甲醛运行的先前批次的粗产物合并,并通过使用0至10%乙酸乙酯/已烷的硅胶色谱法纯化,得到呈淡黄色油的3-甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲醛(22.5g,81%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ9.98(s,1H),7.63(dd,J=6.6,2.1Hz,1H),7.43(d,J=6.6Hz,2H),2.49(s,3H),1.49(s,12H)。ESI-MS m/z计算值246.14273,实验值247.2(M+1)$^{+}$;保留时间:0.66分钟;LC方法D。

[1374] 步骤2:N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-(2-甲酰基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[1375] 

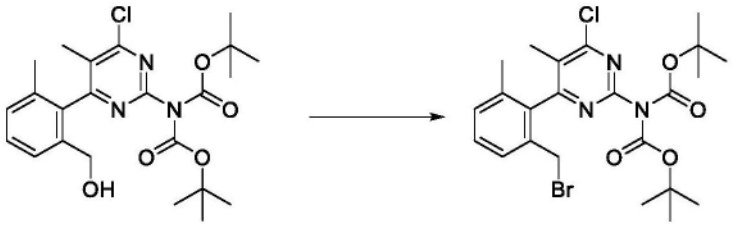
[1376] 在氩气下向烧瓶中装入3-甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲醛(19.2g,54.610mmol)、N-叔丁氧基羰基-N-(4,6-二氯-5-甲基-嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(20g,49.702mmol)、碳酸铯(46g,141.18mmol)和Pd(dppf)Cl_2.DCM(4.06g,4.9716mmol)。将预脱气(鼓泡氩气1小时,两种溶剂)的二甲氧基乙烷(130mL)和水(42mL)添加到反应混合物中。将反应混合物用氩气进一步脱气10分钟。然后将混合物加热至85℃,持续2小时。然后将反应物冷却至室温,并用水(200mL)和EtOAc(200mL)稀释。将水层用EtOAc(3×200mL)萃取。然后将有机层合并,用盐水(200ml)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。通过快速色谱法(Combiflash,加载到使用0-40%乙醚/已烷(1% Et_3N作为改性剂)作为洗脱剂的2×330g筒中的干燥二氧化硅上)纯化粗产物,并且去除溶剂,得到呈灰白色固体的N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-(2-甲酰基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯(9.2g,38%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ9.79(s,1H),7.94(dd,J=7.5,1.4Hz,1H),7.76-7.66(m,2H),2.02(s,3H),2.00(s,3H),1.36(s,18H)。ESI-MS m/z计算值461.17175,实验值462.1(M+1)$^{+}$;保留时间:3.15分钟;LC方法H。

[1377] 步骤3:N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-[2-(羟甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[1378] 

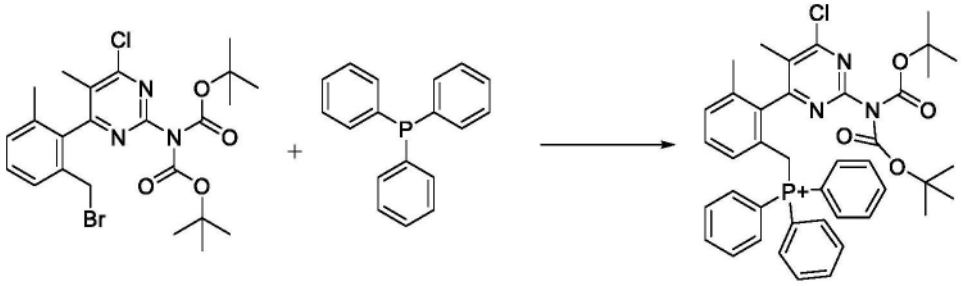
[1379] 将N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-(2-甲酰基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯(3g,5.8449mmol)溶解于无水THF(28.5mL)中并将溶液冷却至0℃。然后将硼氢化钠(425mg,0.4497mL,11.234mmol)分批添加到其中。然后将反应物在0℃下搅拌30分钟。然后将反应物温热至室温,并且用水(50ml)淬灭,并且向其中添加饱和氯化铵溶液(50ml)和EtOAc(100ml)。然后将反应混合物在室温下搅拌10分钟。将水层用EtOAc(3×100ml)萃取,并将合并的有机溶液用盐水(70ml)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压去除溶剂。通过快速色谱法(Combiflash,加载到使用0-50%EtOAc/己烷(1% Et_3N作为改性剂)作为洗脱剂的80g筒中的干燥二氧化硅上,得到呈无色泡沫固体的N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-[2-(羟甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯(2.51g,87%)。ESI-MS m/z计算值463.1874,实验值464.3$(M+1)^+$;保留时间:6.15分钟;LC方法D。

[1380] 步骤4:N-[4-[2-(溴甲基)-6-甲基-苯基]-6-氯-5-甲基-嘧啶-2-基]-N-叔丁氧基羰基-氨基甲酸叔丁酯

[1381] 

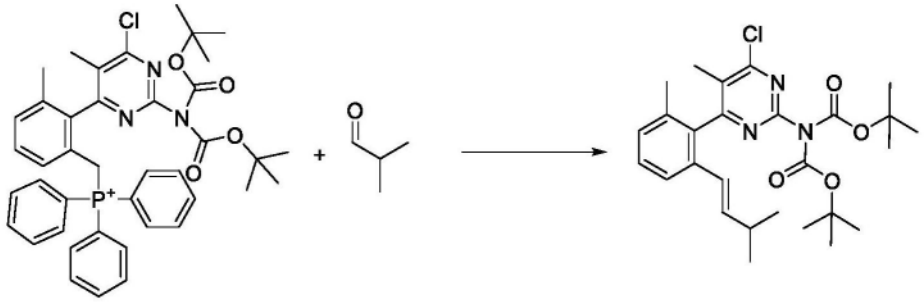
[1382] 将N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-[2-(羟甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯(7.5g,15.034mmol)和四溴化碳(7.5g,22.616mmol)溶解于无水二氯甲烷(75mL)中并将溶液冷却至0℃。历经10分钟滴加三苯基膦(6g,22.876mmol)于无水二氯甲烷(23mL)中的溶液。然后将反应混合物在相同温度下搅拌45分钟(NOTE)。通过旋转蒸发除去溶剂。将粗产物通过快速色谱法(Combiflash,加载到使用0-30%乙醚/己烷(1% Et_3N作为改性剂)作为洗脱剂的220g筒中的干燥二氧化硅上,并且去除溶剂,得到呈白色泡沫固体的N-[4-[2-(溴甲基)-6-甲基-苯基]-6-氯-5-甲基-嘧啶-2-基]-N-叔丁氧基羰基-氨基甲酸叔丁酯(7.3g,83%)。ESI-MS m/z计算值525.10297,实验值526.5$(M+1)^+$;保留时间:7.88分钟;LC方法D。

[1383] 步骤5:[2-[2-[双(叔丁氧基羰基)氨基]-6-氯-5-甲基-嘧啶-4-基]-3-甲基-苯基]甲基-三苯基-鏻

[1384] 

[1385] 将N-[4-[2-(溴甲基)-6-甲基-苯基]-6-氯-5-甲基-嘧啶-2-基]-N-叔丁氧基羰基-氨基甲酸叔丁酯(3.15g,5.3810mmol)在室温下溶解于无水甲苯(22mL)中,并将溶液脱气(鼓泡氩气)5分钟。然后将三苯基膦(1.6g,1.4134mL,6.1002mmol)添加到溶液中,并在室温下在氮气下搅拌5分钟。然后将反应混合物在85℃下加热5小时(加热30分钟后白色固体开始崩溃,这表明鏻盐的形成),并且此时起始材料被完全消耗。然后将反应混合物冷却至室温,然后通过烧结漏斗过滤形成的白色固体,用冷甲苯彻底洗涤(在冰水浴中冷却)以去除大部分有机杂质(过量的三苯基膦、三苯基氧化膦),并将固体真空干燥,得到呈白色固体的[2-[2-[双(叔丁氧基羰基)氨基]-6-氯-5-甲基-嘧啶-4-基]-3-甲基-苯基]甲基-三苯基-鏻(溴离子(1))(3.8g,85%)。^{1}HNMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.90-7.83(m,3H),7.70-7.62(m,6H),7.55-7.43(m,6H),7.39-7.33(m,1H),7.23(t,J=7.8Hz,1H),6.78(dd,J=7.9,2.4Hz,1H),4.99(t,J=15.4Hz,1H),4.48(t,J=15.7Hz,1H),1.88(s,3H),1.76(s,3H),1.39(s,18H)。ESI-MS m/z计算值708.2758,实验值708.7(M+)+;零值(M-)+;保留时间:3.02分钟;LC方法H。

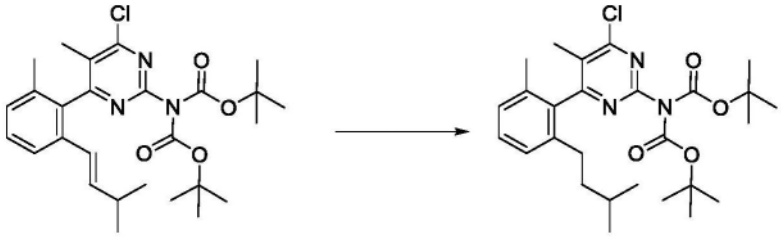
[1386] 步骤6:N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-5-甲基-6-[2-甲基-6-[(E)-3-甲基丁-1-烯基]苯基]嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯;叔丁基N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-5-甲基-6-[2-甲基-6-[(Z)-3-甲基丁-1-烯基]苯基]py

[1387] 

[1388] 在室温下,向[2-[2-[双(叔丁氧基羰基)氨基]-6-氯-5-甲基-嘧啶-4-基]-3-甲基-苯基]甲基-三苯基-鏻(溴离子(1))(5g,6.3360mmol)于DCM(20mL)中的溶液中添加碳酸钾(880mg,6.3673mmol)和18-Crown-6(335mg,1.2674mmol),并且向所得橙色溶液中添加2-甲基丙醛(922.50mg,0.750mL,12.794mmol)。将混合物在45℃油浴中加热3.5小时。将反应物在室温下搅拌72小时。将反应物在真空中浓缩,在55℃下在TBME(50mL)中研磨30分钟,冷却至室温并通过填充的硅藻土过滤,然后用TBME(2×50mL)冲洗过滤器。将滤液真空浓缩,并且将所得残余物通过快速色谱法(Combiflash,装载到[用己烷-Et_3N(0.5%)预平衡]的具有苯的220g SiO_2筒上,并用历经90分钟的0-4% EtOAc/己烷梯度洗脱;在洗脱期间不使用Et_3N)纯化,得到呈无色油的N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-5-甲基-6-[2-甲基-6-[(E)-3-甲基丁-1-烯基]苯基]嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯;N-叔丁基-丁氧基羰基-N-[4-氯-5-甲基-

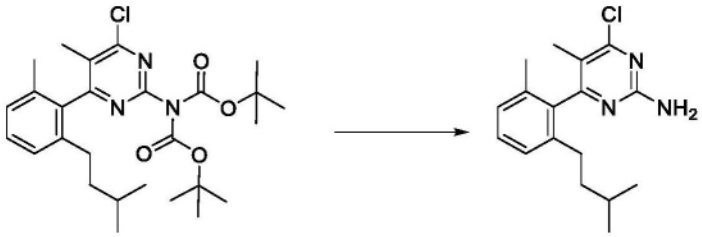
6-[2-甲基-6-[(Z)-3-甲基丁-1-烯基]苯基]py(2.5g,75%)(主要产物E-异构体)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.44-7.40(m,1H),7.32-7.27(m,1H),7.17-7.13(m,1H),6.05(dd,J=15.6,7.5Hz,1H),5.81(d,J=15.5Hz,1H),2.31-2.20(m,1H),2.08(s,3H),2.01(s,3H),1.44(s,18H),0.96(dd,J=6.7,2.3Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值501.23944,实验值502.5(M+1)$^+$;保留时间:8.78分钟;LC方法D。

[1389] 步骤7:N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-(2-异戊基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[1390] 

[1391] 在N_2下,向N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-5-甲基-6-[2-甲基-6-[(E)-3-甲基丁-1-烯基]苯基]嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯(2.5g,4.9796mmol)于EtOAc(200mL)中的溶液中添加Pd-C(475mg,10%w/w,0.4463mmol)。将反应物冷却至0℃,然后将H_2气体鼓泡通过反应物,然后置于H_2气球下并在室温下搅拌。将反应物在0℃下搅拌4小时。将反应物用N_2气体吹扫,然后通过填充的硅藻土过滤,并将滤液真空浓缩,得到N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-(2-异戊基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯(2.48g,98%)。^{1}HNMR(500MHz,氯仿-d)δ7.31-7.27(m,1H),7.14(dd,J=19.6,7.6Hz,2H),2.31-2.22(m,2H),2.12(s,3H),1.97(s,3H),1.43(s,18H),1.31-1.22(m,2H),0.98-0.93(m,1H),0.81(dd,J=6.4,1.3Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值503.2551,实验值504.5(M+1)$^+$;保留时间:8.82分钟;LC方法D。

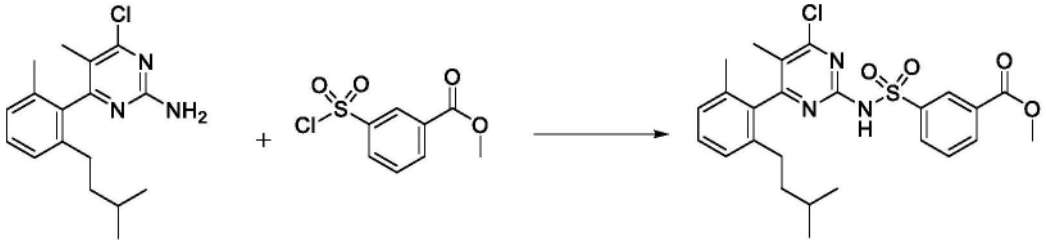
[1392] 步骤8:4-氯-6-(2-异戊基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-胺

[1393] 

[1394] 将N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-(2-异戊基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯(2.48g,4.9200mmol)在HFIP(40mL)中的溶液在2个微波小瓶上均匀分配一半,并且各自在微波反应器中在100℃下加热1小时。合并两个小瓶的内容物,并将反应物真空浓缩。将残余物通过快速色谱法(Combiflash,加载到具有苯的80g SiO_2筒上,并在45分钟梯度上用0-5%EtOAc/己烷洗脱)纯化,得到呈无色油的4-氯-6-(2-异戊基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-胺(1.0659g,70%)(产率是2步的)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.23(t,J=7.7Hz,1H),7.14-7.06(m,2H),5.13-5.01(m,2H),2.34(ddd,J=13.6,10.6,5.6Hz,1H),2.22(ddd,J=13.6,10.9,5.2Hz,1H),2.03(s,3H),1.93(d,J=0.5Hz,3H),1.48-1.35(m,2H),1.33-1.24(m,1H),0.84-0.73(m,6H)。ESI-MS m/z计算值303.15024,实验值304.0(M+1)$^+$;保留时间:2.99分钟;LC方法H。

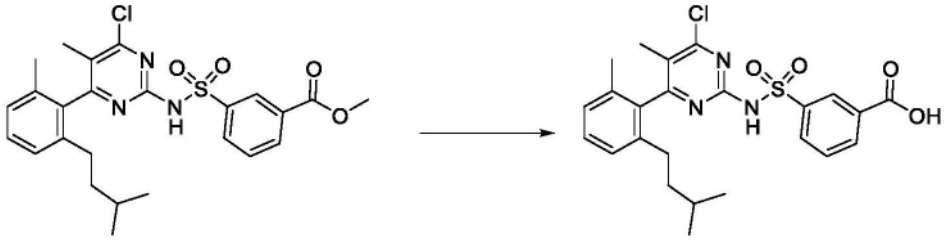
[1395] 步骤9:3-[[4-氯-6-(2-异戊基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯

甲酸甲酯

[1396] 

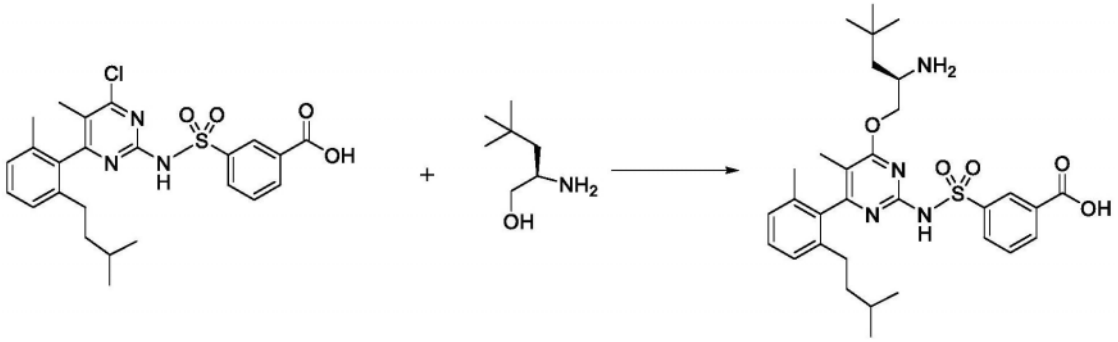
[1397] 在-78℃在氮气下向4-氯-6-(2-异戊基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-胺(768mg,2.4671mmol)和3-氯磺酰基苯甲酸甲酯(1.451g,6.1835mmol)在无水THF(41mL)中的溶液中滴加LiHMDS的THF溶液(7.6mL的1.3M,9.8800mmol)。将混合物在-78℃下搅拌2小时。将反应物用2N HCl水溶液(23mL)和EtOAc(20mL)冷淬灭。将混合物温热至0℃并搅拌10分钟,然后将其温热至室温。分离各层,并用EtOAc(3×20mL萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法(0-20% EtOAc/己烷)纯化,得到呈无色油的3-[[4-氯-6-(2-异戊基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸甲酯(1.067g,85%)。ESI-MS m/z计算值501.1489,实验值502.1(M+1)$^+$;保留时间:3.99分钟;LC方法E。

[1398] 步骤10:3-[[4-氯-6-(2-异戊基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1399] 

[1400] 向3-[[4-氯-6-(2-异戊基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸甲酯(1.067g,2.0829mmol)于THF(20mL)中的溶液中添加NaOH(17mL的1M,17.000mmol)并在室温下搅拌3小时。在完成后,添加2M HCl(12mL)以将溶液酸化。将两层分离,并将水层用DCM(3×15mL)萃取,将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并减压浓缩,得到呈白色固体的3-[[4-氯-6-(2-异戊基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(1.051g,99%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ13.35(s,1H),12.20(s,1H),8.43-8.36(m,1H),8.19-8.01(m,2H),7.68-7.56(m,1H),7.33-7.16(m,1H),7.16-7.03(m,2H),2.07-1.98(m,1H),1.91-1.86(m,1H),1.84(s,3H),1.74(s,3H),1.20-1.13(m,1H),1.11-1.03(m,1H),1.01-0.94(m,1H),0.60-0.42(m,6H)。ESI-MS m/z计算值487.13324,实验值488.2(M+1)$^+$;保留时间:2.9分钟;LC方法H。

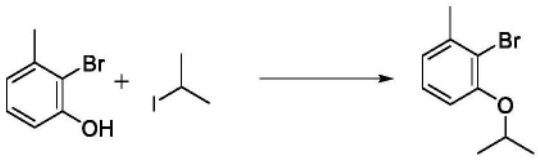
[1401] 步骤11:3-[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2-异戊基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1402] 

[1403] 在氮气下,在0℃下向剧烈搅拌的3-[[4-氯-6-(2-异戊基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(511mg,1.0367mmol)和(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊-1-醇(盐酸盐)(527mg,3.1430mmol)于无水THF(10mL)中的预声处理悬浮液中分批添加叔丁醇钠(945mg,9.8332mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌4小时。将反应混合物冷却至0℃并用2M HCl水溶液(9mL)缓慢淬灭。将反应混合物温热至室温并搅拌10分钟。添加乙酸乙酯(10mL),并将反应混合物剧烈搅拌10分钟。将两个层分离,并将水层用乙酸乙酯(3×15mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩,得到呈灰白色固体的3-[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2-异戊基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(547mg,77%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.51-8.39(m,1H),8.18-7.99(m,2H),7.72-7.54(m,1H),7.38-7.24(m,1H),7.21-7.01(m,2H),4.46-4.30(m,1H),4.19(d,J=5.2Hz,1H),4.10-3.93(m,1H),3.67-3.50(m,1H),2.30-2.13(m,1H),2.13-2.00(m,1H),1.99-1.84(m,3H),1.73-1.65(m,3H),1.64-1.45(m,2H),1.37-1.03(m,2H),0.93(s,4H),0.90(s,5H),0.69-0.49(m,6H)。ESI-MS m/z计算值582.2876,实验值583.3(M+1)$^+$;保留时间:2.14分钟;LC方法H。

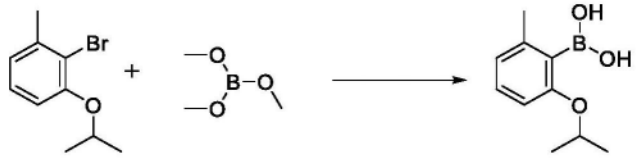
[1404] 实例36:3-[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2-异丙氧基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸的制备

[1405] 步骤1:2-溴-1-异丙氧基-3-甲基-苯

[1406] 

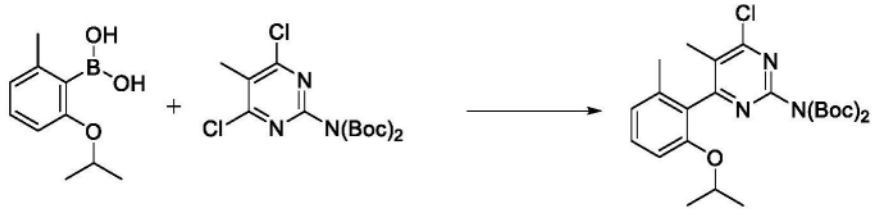
[1407] 向2-溴-3-甲基-苯酚(85.1g,455.00mmol)于无水DMF(700mL)中的溶液中添加碳酸钾(125.6g,908.79mmol)和2-碘丙烷(155g,911.81mmol)。然后将混合物加热至100℃并搅拌18小时。然后将混合物冷却至室温,然后用水(250mL)和EtOAc(250mL)淬灭。将水层用EtOAc(2×200mL)萃取。将有机层合并,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。然后通过硅胶柱色谱法(加载SiO_2)(用0-20% EtOAc/己烷洗脱)纯化粗物质,得到呈黄色油的2-溴-1-异丙氧基-3-甲基-苯(85.1g,78%)。^{1}HNMR(500MHz,氯仿-d)δ7.12(t,J=7.9Hz,1H),6.88-6.82(m,1H),6.76(dd,J=8.3,1.4Hz,1H),4.54(h,J=6.0,Hz,1H),2.42(s,3H),1.39(d,J=6.1Hz,6H)。

[1408] 步骤2:(2-异丙氧基-6-甲基-苯基)硼酸

[1409] 

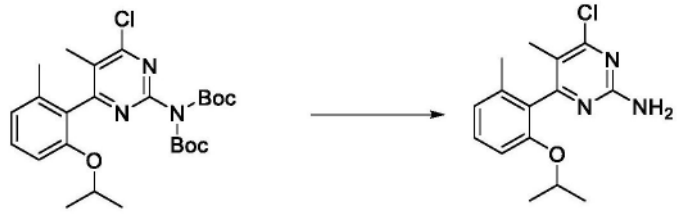
[1410] 在-78℃下,向2-溴-1-异丙氧基-3-甲基-苯(21g,91.657mmol)于无水THF(850mL)中的溶液中添加t-BuLi的戊烷溶液(120mL的1.6M,192.00mmol)。将溶液在此温度下搅拌60分钟,然后在相同温度下滴加硼酸三甲酯(39.144g,42mL,376.70mmol)。将溶液在-78℃下搅拌120分钟。然后将溶液温热至室温,然后添加1M HCl(300mL)并搅拌过夜。然后将水层用EtOAc(2×200mL)萃取。将有机层合并,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法(加载SiO_2)(用0-50%乙醚/己烷洗脱)纯化,得到呈白色固体的(2-异丙氧基-6-甲基-苯基)硼酸(13.9g,77%)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.86(s,2H),7.08(t,J=7.8,7.8Hz,1H),6.82-6.54(m,2H),4.46(p,J=6.0Hz,1H),2.20(s,3H),1.22(d,J=6.0Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值194.11142,保留时间:1.69分钟;LC方法H。

[1411] 步骤3:N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-(2-异丙氧基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[1412] 

[1413] 将(2-异丙氧基-6-甲基-苯基)硼酸(16.1g,78.826mmol)、N-叔丁氧基羰基-N-(4,6-二氯-5-甲基-嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(38.5g,94.659mmol)和Cs2CO3(51.5g,158.06mmol)在二甲氧基乙烷(440mL)和水(150mL)的溶剂混合物中的溶液用氮气脱气20分钟。添加Pd(dppf)Cl_2(5.8g,7.9267mmol),并将混合物用氮气再吹扫20分钟,然后密封并加热至80℃持续4小时。将反应物用水(250mL)和EtOAc(250mL)淬灭。将水层用EtOAc(2×150mL)萃取。将有机层合并,用盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。然后将粗产物通过硅胶柱色谱法(加载SiO_2)(用0-20% EtOAc/己烷洗脱)纯化,得到呈白色固体的N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-(2-异丙氧基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯(19g,47%)。ESI-MS m/z计算值491.2187,实验值492.2$(M+1)^+$;保留时间:4.32分钟;LC方法E。

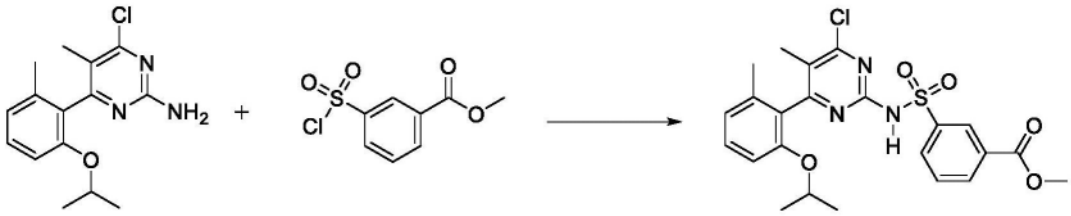
[1414] 步骤4:4-氯-6-(2-异丙氧基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-胺

[1415] 

[1416] 向装有N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-(2-异丙氧基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯(11.8g,19.187mmol)的RBF中添加HCl的二噁烷溶液(65mL的4M,260.00mmol)。将溶液在周末搅拌。将溶液减压浓缩,得到固体,然后用己烷(70mL)研磨1小时。然后将固体过滤并用饱和碳酸氢钠水溶液(70mL)中和。然后将混合物用EtOAc(70mL)分

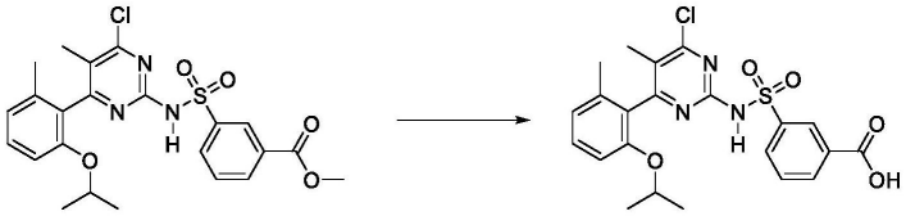
配。然后将水层用EtOAc(2×50mL)萃取。然后将有机层合并,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩,得到呈灰白色固体的4-氯-6-(2-异丙氧基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-胺(5.9g,102%)。ESI-MS m/z计算值291.11383,实验值292.0(M+1)$^+$;保留时间:2.3分钟;LC方法H。

[1417] 步骤5:3-[[4-氯-6-(2-异丙氧基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸甲酯

[1418] 

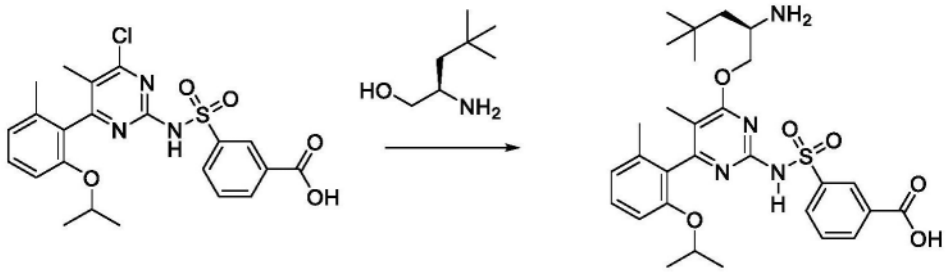
[1419] 在-78℃下,历经二十分钟向4-氯-6-(2-异丙氧基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-胺(2.28g,7.4235mmol)和3-氯磺酰基苯甲酸甲酯(5.2g,22.160mmol)于THF(45.600mL)中的溶液中滴加LiHMDS的THF溶液(32mL的1M,32.000mmol)。将反应混合物搅拌2小时,然后用1M盐酸(100mL)淬灭。分离各层,并将水层用乙酸乙酯(2×250mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将所得黄色油通过ISCO Companion(SiO2,120g,加载在EtOAc中,用10%乙酸乙酯/己烷洗脱)纯化。将期望产物级分合并并在真空中浓缩,得到呈黄色粘性固体的3-[[4-氯-6-(2-异丙氧基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸甲酯(3.5g,91%)。ESI-MS m/z计算值489.11252,实验值490.5(M+1)$^+$;保留时间:6.18分钟;LC方法D。

[1420] 步骤6:3-[[4-氯-6-(2-异丙氧基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1421] 

[1422] 向3-[[4-氯-6-(2-异丙氧基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸甲酯(3.5g,6.7861mmol)于THF(35mL)中的溶液中添加NaOH(30mL的1M,30.000mmol)并将反应物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用水(25mL)稀释,并用乙酸乙酯(50mL)萃取。将水层用1N盐酸酸化至pH=1,然后用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,得到呈白色固体的3-[[4-氯-6-(2-异丙氧基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(3.2g,94%)。ESI-MS m/z计算值475.09686,实验值476.3(M+1)$^+$;保留时间:5.43分钟;LC方法D。

[1423] 步骤7:3-[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2-异丙氧基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1424] 

[1425] 将3-[[4-氯-6-(2-异丙氧基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(3.2g,6.3873mmol)3-[[4-氯-6-(2-异丙氧基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(3.2g,6.3873mmol)、(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊-1-醇(2.0g,15.242mmol)(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊-1-醇(2.0g,15.242mmol)和叔丁醇钠(3.5g,36.419mmol)于THF(64.000mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。将反应混合物用1M HCl(40mL)淬灭并用DCM(6×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,得到呈浅黄色固体的3-[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2-异丙氧基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(3.6g,83%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ 12.85(s,1H),8.44-8.41(m,1H),8.15(s,3H),8.11-8.06(m,2H),7.69-7.64(m,1H),7.34-7.25(m,1H),6.98-6.92(m,1H),6.90-6.84(m,1H),4.58-4.45(m,1H),4.29-4.18(m,1H),4.09-4.03(m,1H),3.61-3.53(m,1H),1.99-1.88(m,5H),1.69(s,3H),1.12-1.06(m,6H),0.92(s,4H),0.89(s,5H)。ESI-MS m/z计算值570.2512,实验值571.3(M+1)$^+$;保留时间:1.89分钟;LC方法H。

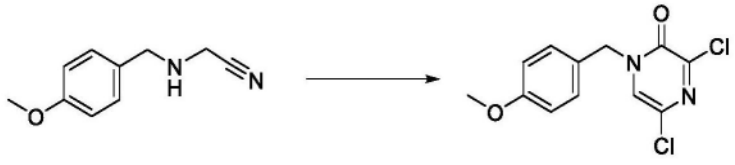
[1426] 实例37:6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛的制备

[1427] 步骤1:2-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]乙腈

[1428] 

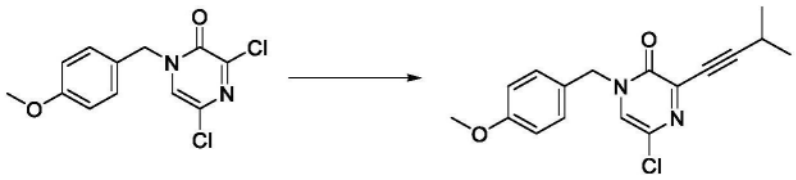
[1429] 在0℃下,向(4-甲氧基苯基)甲胺(1.0500g,1mL,7.6542mmol)于THF(15mL)中的溶液中添加三乙胺(871.20mg,1.2mL,8.6095mmol)。缓慢添加溴乙腈(1.0320g,0.6mL,8.6037mmol)并搅拌10分钟。将反应混合物缓慢温热至室温并搅拌16小时。在16小时后,将反应混合物在真空中浓缩,用乙酸乙酯(10mL)和水(10mL)稀释。将水层用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法在60%乙酸乙酯/已烷中纯化,得到澄清油。向澄清油于乙醚中的悬浮液中添加HCl/二噁烷(2.7mL的4M,10.800mmol),并且将所得混合物过滤,并将滤饼用乙醚洗涤,得到呈浅黄色固体的2-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]乙腈(盐酸盐)(1.45g,88%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.51(s,1H),7.48(d,J=6.5Hz,2H),6.97(d,J=6.5Hz,2H),4.24(s,2H),4.12(s,2H),3.76(s,3H);ESI-MS m/z计算值176.09496,实验值177.0(M+1)$^+$;保留时间:1.23分钟;LC方法E。

[1430] 步骤2:3,5-二氯-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡嗪-2-酮

[1431] 

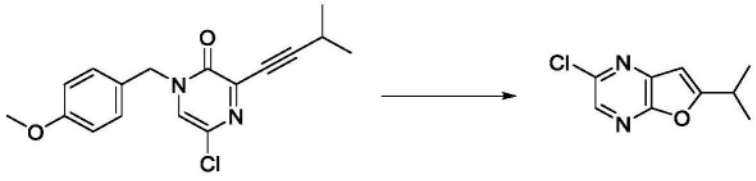
[1432] 在室温下,向2-[(4-甲氧基苯基)甲基氨基]乙腈(盐酸盐)(1.45g,6.8179mmol)于氯苯(12mL)中的溶液中添加草酰氯(2.6190g,1.8mL,20.634mmol),并将反应物搅拌30分钟。添加三乙胺(盐酸盐)(4.6g,6.3361mL,33.418mmol),并将反应物搅拌16小时。将反应混合物用DCM(100mL)稀释并用水(2×50mL)洗涤。将有机层用盐水(50mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法在70%乙酸乙酯/己烷中纯化,得到呈浅黄色油的3,5-二氯-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡嗪-2-酮(1.28g,63%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ8.12(s,1H),7.21(d,2H),6.83(d,2H),4.92(s,2H),3.63(s,3H)。ESI-MS m/z计算值284.01193,实验值285.2(M+1)$^+$;保留时间:2.69分钟;LC方法E。

[1433] 步骤3:5-氯-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-(3-甲基丁-1-炔基)吡嗪-2-酮

[1434] 

[1435] 向微波小瓶中添加3,5-二氯-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡嗪-2-酮(1.08g,3.7878mmol)、双(三苯基膦)钯(II)二氯化物(28mg,0.0399mmol)、含CuI(22mg,0.1155mmol)的DMF(6mL)和Et_3N(6mL)、异丙基乙炔(396.00mg,0.6mL,5.8135mmol)并密封。将微波小瓶在80℃下照射10分钟。使反应混合物冷却,用DCM(50mL)稀释,并用水(2×50mL)洗涤。将有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法在50%乙酸乙酯/己烷中纯化,得到呈浅黄色固体的5-氯-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-(3-甲基丁-1-炔基)吡嗪-2-酮(1.02g,83%)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.28(d,J=8.6Hz,2H),7.10(s,1H),6.90(d,J=6.6Hz,2H),4.99(s,2H),3.81(s,3H),2.89(dt,J=13.7,6.9Hz,1H),1.30(d,6H)。ESI-MS m/z计算值316.09787,实验值317.1(M+1)$^+$;保留时间:3.12分钟;LC方法E。

[1436] 步骤4:2-氯-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪

[1437] 

[1438] 向5-氯-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-(3-甲基丁-1-炔基)吡嗪-2-酮(970mg,3.0620mmol)于DCM(20mL)中的溶液中添加三氟甲烷磺酸盐(20mg,0.0778mmol)和TFA(2.9600g,2mL,25.960mmol),并将反应物在室温下搅拌30分钟。将残余物在真空中浓缩,并通过硅胶色谱法在30%乙酸乙酯/己烷中纯化,得到呈浅黄色固体的2-氯-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪(510mg,84%)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.15(s,1H),6.56(s,1H),3.17(dt,J=13.8,6.9Hz,1H),1.40(d,J=6.9Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值196.04034,实验值197.1(M+1)$^+$;保留时间:3.14分钟;LC方法E。

[1439] 步骤5:6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯

[1440] 

[1441] 将2-氯-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪(260mg,1.3223mmol)和Pd(dppf)$_2$Cl$_2$CH$_2$Cl$_2$(105mg,0.1286mmol)和Et$_3$N(580.80mg,0.8mL,5.7397mmol)于MeOH(15mL)中的混合物在配备有机械搅拌器的钢制反应釜中用一氧化碳吹扫三次。将反应混合物用120psi的一氧化碳加热至100℃并搅拌14小时。使反应混合物历经1小时冷却至室温。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,用乙酸乙酯洗涤,并且将滤液在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法在50%乙酸乙酯/己烷中纯化,得到呈浅黄色固体的6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯(236mg,80%);^{1}H NMR(400MHz,CDCl$_3$)δ9.02(s,1H),6.72(d,J=1.0Hz,1H),4.07(s,3H),3.20(dq,J=13.7,6.8Hz,1H),1.43(d,J=6.9Hz,6H);ESI-MS m/z计算值220.0848,实验值221.4(M+1)$^+$;保留时间:2.54分钟;LC方法E。

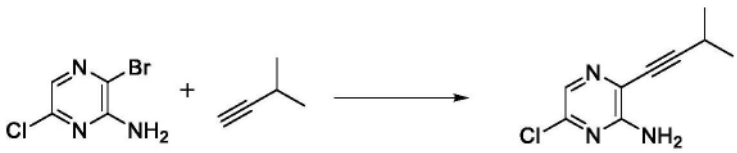
[1442] 步骤6:6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛

[1443] 

[1444] 历经2分钟,在-78℃下,向6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯(400mg,1.8163mmol)于DCM(8mL)中的经搅拌溶液中添加含DIBAL的DCM(3.2mL的1M,3.2000mmol)。将反应混合物搅拌2小时,用MeOH(1mL)/水(1ml)淬灭并在真空中浓缩。添加DCM(10mL)并且将反应物过滤。将滤饼用DCM洗涤。将滤液中的有机层分离,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩。将所得黄色油通过硅胶色谱法(二氧化硅,12g,加载DCM,用70%乙酸乙酯/己烷洗脱)纯化。将期望的产物级分合并,并在真空中浓缩,得到呈浅黄色固体的6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(254mg,73%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ10.11(s,1H),8.81(s,1H),7.11(s 1H),3.22(dt,J=13.7,6.9Hz,1H),1.35(d,J=6.9Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值190.07423,实验值191.2(M+1)$^+$;保留时间:1.92分钟;LC方法E。

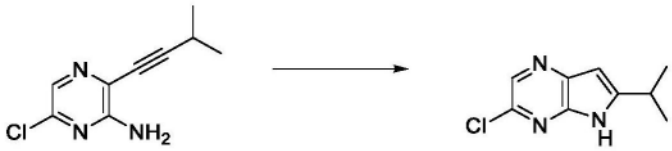
[1445] 实例38:6-异丙基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛的制备

[1446] 步骤1:6-氯-3-(3-甲基丁-1-炔基)吡嗪-2-胺

[1447] 

[1448] 向3-溴-6-氯-吡嗪-2-胺(5g,23.987mmol)于三乙胺(50mL)中的经搅拌溶液中添加3-甲基丁-1-炔(2.6640g,4mL,39.109mmol)。将氮气鼓泡到混合物中,持续10分钟,然后添加双(三苯基膦)氯化钯(II)(1.7g,2.4220mmol),随后添加CuI(460mg,2.4153mmol)。将氮气鼓泡到混合物中,持续5分钟。将混合物在室温下搅拌90分钟。将混合物通过EtOAc(100mL)稀释,在硅藻土垫上过滤,并将垫用EtOAc(100mL)冲洗。然后添加水(100mL),并将有机相用水(3×250mL)和盐水(1×20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗混合物通过快速色谱法在120g筒上用0至50%的EtOAc/庚烷梯度洗脱进行纯化,蒸发后得到呈米色固体的6-氯-3-(3-甲基丁-1-炔基)吡嗪-2-胺(4.5g,96%)。^{1}H NMR(400MHz,CDCl$_3$)δ7.86(s,1H),5.14(br.s,2H),2.88(spt,J=6.9Hz,1H),1.32(d,J=6.8Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值195.05632,实验值196.2(M+1)$^+$;保留时间:1.7分钟;LC方法I。

[1449] 步骤2:3-氯-6-异丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪

[1450] 

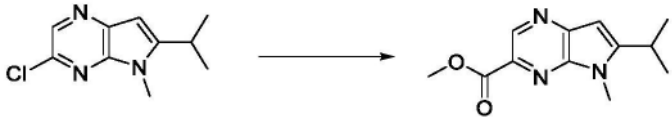
[1451] 向6-氯-3-(3-甲基丁-1-炔基)吡嗪-2-胺(4.5g,22.977mmol)于叔丁醇(50mL)中的溶液中添加叔丁醇钾(11.5g,102.48mmol)。将混合物在80℃下搅拌18小时,然后将混合物冷却至室温。将粗混合物在真空中蒸发至干燥。然后添加水(100mL)并且将混合物在室温下搅拌30分钟。然后将悬浮液过滤,将固体用水(100mL)洗涤,然后将固体与MeCN(2×50mL)共蒸发,得到呈米色固体的3-氯-6-异丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(4.45g,99%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.22(br.s,1H),8.34(s,1H),6.41(s,1H),3.10(spt,J=6.8Hz,1H),1.32(d,J=7.1Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值195.05632,实验值196.2(M+1)$^+$;保留时间:1.64分钟;LC方法I。

[1452] 步骤3:3-氯-6-异丙基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪

[1453] 

[1454] 在0℃下,向3-氯-6-异丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(4.4g,22.467mmol)于DMF(60mL)中的溶液中添加NaH(在矿物分散体中)(2.5g,60%w/w,62.506mmol)。将混合物在0℃下搅拌5分钟,然后添加硫酸二甲酯(5.9850g,4.5mL,47.450mmol)。将混合物在0℃下搅拌5分钟,然后在室温下搅拌3小时。然后将混合物冷却至0℃,并添加水(100mL)。添加EtOAc(250mL),并将混合物用EtOAc(3×250mL)萃取。将合并的有机层用水(3×250mL)和盐水(3×250mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗混合物通过快速色谱法在硅胶筒(120g Gold)上用0至50%的EtOAc/庚烷梯度洗脱进行纯化,蒸发后得到呈黄色油的3-氯-6-异丙基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪(4g,85%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.34(s,1H),6.45(s,1H),3.81(s,3H),3.15(spt,J=6.8Hz,1H),1.39(d,J=6.8Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值209.07198,实验值210.2(M+1)$^+$;保留时间:1.81分钟;LC方法I。

[1455] 步骤4:6-异丙基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲酸甲酯

[1456] 

[1457] 向3-氯-6-异丙基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪(4g,19.058mmol)于MeOH(20mL)中的溶液中添加三乙胺(3.9930g,5.5mL,39.460mmol)。将氮气鼓泡到混合物中,持续15分钟,然后添加1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁氯化钯(II)与二氯甲烷的络合物(775mg,0.9490mmol)。将氮气鼓泡到混合物中,持续5分钟。然后将混合物在100℃下在50psi的一氧化碳压力下搅拌18小时。然后将混合物冷却至室温,在硅藻土垫上过滤并在真空中浓缩。然后添加水(100mL)和EtOAc(100mL),并将混合物用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗混合物通过快速色谱法在120g筒上用0至50%的EtOAc/庚烷梯度洗脱进行纯化,在蒸发后得到呈米色固体的6-异丙基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲酸甲酯(4.11g,92%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.17(s,1H),6.55(s,1H),4.04(s,3H),3.92(s,3H),3.21(spt,J=6.8Hz,1H),1.42(d,J=

6.6Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值233.11642,实验值234.2(M+1)$^+$;保留时间:1.59分钟;LC方法I。

[1458] 步骤5:(6-异丙基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲醇

[1459] 

[1460] 在0℃下,向LAH(200mg,5.2695mmol)于无水THF(10mL)中的溶液中添加含6-异丙基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲酸甲酯(1g,4.2827mmol)的THF(10mL)。将混合物在0℃下搅拌30分钟。添加水(0.2mL),随后添加NaOH水溶液(15%,0.2mL)然后添加水(0.6mL)。将混合物在室温下搅拌30分钟,然后添加硫酸镁(500mg)。将混合物在硅藻土上过滤,并且将滤饼用EtOAc(50mL)洗涤。然后将滤液在真空中浓缩,得到呈黄色固体的(6-异丙基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲醇(750mg,81%)。

[1461] 步骤6:6-异丙基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛

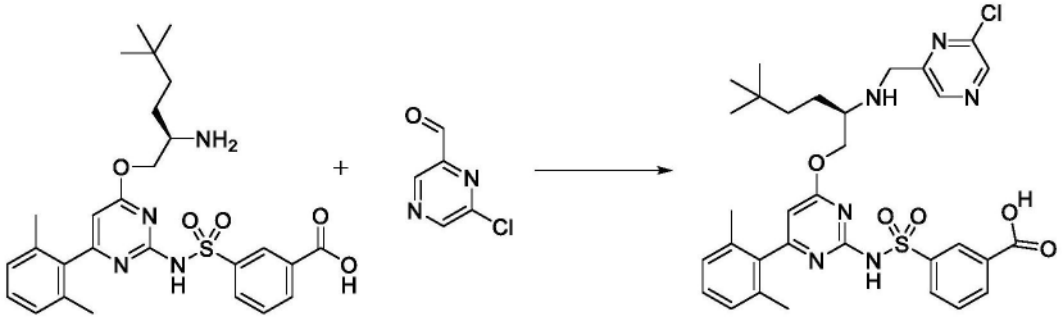
[1462] 

[1463] 向(6-异丙基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲醇(2.5g,10.548mmol)于DCM(75mL)中的0℃溶液中添加戴斯-马丁过碘烷(7.3g,17.211mmol)。将反应物在0℃下搅拌5分钟,然后在室温下搅拌2小时。添加1N NaOH(20mL)的饱和水溶液和水(20mL),并将反应混合物搅拌30分钟。然后将混合物在二氧化硅垫上过滤,并将垫用DCM(250mL)冲洗。向混合物中添加水(250mL)并且将水相用DCM(3×250mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗混合物通过快速色谱法在40g硅胶筒上用0至100%的EtOAc/庚烷梯度洗脱进行纯化,蒸发后得到呈深橙色固体的6-异丙基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛(2g,85%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.17(s,1H),9.04(s,1H),6.59(s,1H),3.93(s,3H),3.24(spt,J=6.8Hz,1H),1.44(d,J=6.8Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值203.10587,实验值204.1(M+1)$^+$;保留时间:3.44分钟;LC方法J。

[1464] V.化合物的示例性合成

[1465] 实例39:化合物II-2的制备

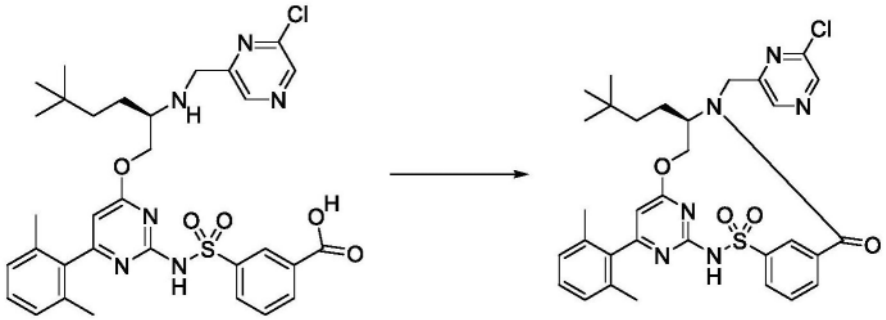
[1466] 步骤1:3-[[4-[(2R)-2-[(6-氯吡嗪-2-基)甲基氨基]-5,5-二甲基-己氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1467] 

[1468] 向100mL RBF中装入3-[[4-[(2R)-2-氨基-5,5-二甲基-己氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(2g,3.552mmol)、6-氯吡嗪-2-甲醛(571mg,

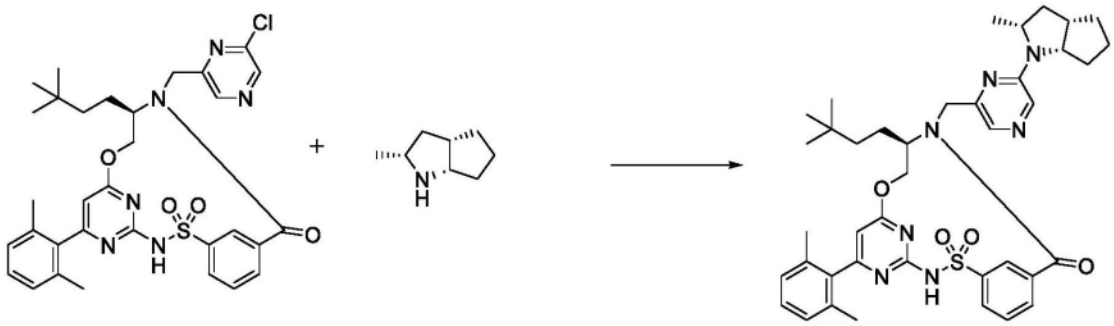
4.006mmol)、无水DCM(15mL)和乙酸(330μL,5.803mmol)。将混合物在冰浴中冷却。添加DIEA(1.5mL,8.612mmol),随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(4g,18.87mmol),并且将反应物在0℃下剧烈搅拌。在1小时之后,添加另外的DCM(5mL)以改善搅拌。在3小时反应时间,添加另外的三乙酰氧基硼氢化钠(1g,4.718mmol)。在4小时总反应时间后,将反应混合物淬灭到2M HCl中,并用乙酸乙酯萃取4次。将合并的有机物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,得到呈白色固体的3-[[4-[(2R)-2-[(6-氯吡嗪-2-基)甲基氨基]-5,5-二甲基-己氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(2.389g,62%),其无需进一步纯化即用于下一步骤。ESI-MS m/z计算值652.22345,实验值653.8(M+1)$^+$;保留时间:0.55分钟。LC方法B。

[1469] 步骤2:(11R)-12-[(6-氯吡嗪-2-基)甲基]-11-(3,3-二甲基丁基)-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮

[1470] 

[1471] 将3-[[4-[(2R)-2-[(6-氯吡嗪-2-基)甲基氨基]-5,5-二甲基-己氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(2.39g,2.772mmol)与CDMT(780mg,4.443mmol)在无水DMF(185mL)中组合。将反应混合物在冰浴中冷却至0℃,并通过注射器历经2分钟滴加N-甲基吗啉(1.8mL,16.37mmol)。在冰融化时将反应物缓慢温热至室温以总共搅拌18小时。通过旋转蒸发(浴温50℃)将反应混合物浓缩至小于10mL的体积。将反应混合物在1M HCl与乙酸乙酯之间分配。将各层分离,并且将水溶液用乙酸乙酯再萃取2次。将合并的有机物用水洗涤,接着用盐水洗涤并经硫酸钠干燥。浓缩后,将所得粗物质通过硅胶色谱法用0-10% DCM/甲醇梯度洗脱进行纯化。在硅胶上在相同梯度下第二次纯化重叠级分。将所得产物级分合并,得到(11R)-12-[(6-氯吡嗪-2-基)甲基]-11-(3,3-二甲基丁基)-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(844.3mg,48%)ESI-MS m/z计算值634.2129,实验值635.7(M+1)$^+$;保留时间:0.78分钟;LC方法B。

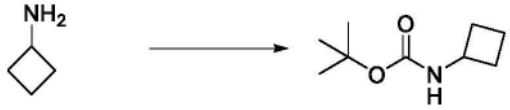
[1472] 步骤3:(11R)-12-[[6-[(2R,3aS,6aS)-2-甲基-3,3a,4,5,6,6a-六氢-2H-环戊并[b]吡咯-1-基]吡嗪-2-基]甲基]-11-(3,3-二甲基丁基)-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物II-2)

[1473] 

[1474] 向4mL小瓶中装入(11R)-12-[(6-氯吡嗪-2-基)甲基]-11-(3,3-二甲基丁基)-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ⁶-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(21.8mg,0.03432mmol)、(2R,3aS,6aS)-2-甲基-1,2,3,3a,4,5,6,6a-八氢环戊并[b]吡咯(盐酸盐)(27.4mg,0.1383mmol)、碳酸钾(61.0mg,0.4414mmol)、DMSO(0.3mL)和二噁烷(0.1mL)。将小瓶用氮气吹扫,盖好并在120℃下搅拌12小时。冷却至室温后,将反应物用DMSO(0.5mL)和MeOH(0.5mL)稀释,过滤,并通过反相HPLC(历经15分钟1-99%乙腈/5mM HCl水溶液)纯化,得到(11R)-12-[[6-[(2R,3aS,6aS)-2-甲基-3,3a,4,5,6,6a-六氢-2H-环戊并[b]吡咯-1-基]吡嗪-2-基]甲基]-11-(3,3-二甲基丁基)-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ⁶-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(9.3mg,37%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.76(s,1H),8.03(d,J=7.9Hz,1H),7.90(s,1H),7.88-7.84(m,1H),7.78(s,1H),7.66(t,J=7.8Hz,1H),7.21(t,J=7.6Hz,1H),7.06(d,J=7.6Hz,2H),6.24(s,1H),5.44-5.39(m,1H),5.13(d,J=15.0Hz,1H),4.33-4.24(m,2H),4.09-4.00(m,3H),2.86-2.77(m,1H),2.51-2.41(m,1H),2.04(s,6H),1.92-1.83(m,2H),1.83-1.74(m,2H),1.68-1.60(m,5H),1.44(d,J=6.2Hz,3H),1.20-1.10(m,2H),0.81(s,9H)。ESI-MS m/z计算值723.3567,实验值724.2(M+1)$^+$;保留时间:2.05分钟。LC方法A。

[1475] 实例40:化合物II-7的制备

[1476] 步骤1:N-环丁基氨基甲酸叔丁酯

[1477] 

[1478] 将碳酸叔丁氧基羰基叔丁酯(3.38g,15.49mmol)添加到环丁胺(1g,14.06mmol)于二氯甲烷(10.00mL)中的悬浮液中。添加三乙胺(2.35mL,16.86mmol),随后添加N,N-二甲基吡啶-4-胺(200mg,1.637mmol)。将反应混合物在室温下搅拌72小时。将反应混合物用EtOAc稀释,并且用1M HCl水溶液和盐水洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到N-环丁基氨基甲酸叔丁酯(2.1792g,91%)。

[1479] 步骤2:N-环丁基-N-(三氘甲基)氨基甲酸叔丁酯

[1480] 

[1481] 将N-环丁基氨基甲酸叔丁酯(200mg,1.168mmol)于THF(2mL)中的溶液冷却至0℃,然后添加氢化钠(70mg,1.750mmol)(矿物油中的60重量%分散体)。将混合物搅拌15分钟,

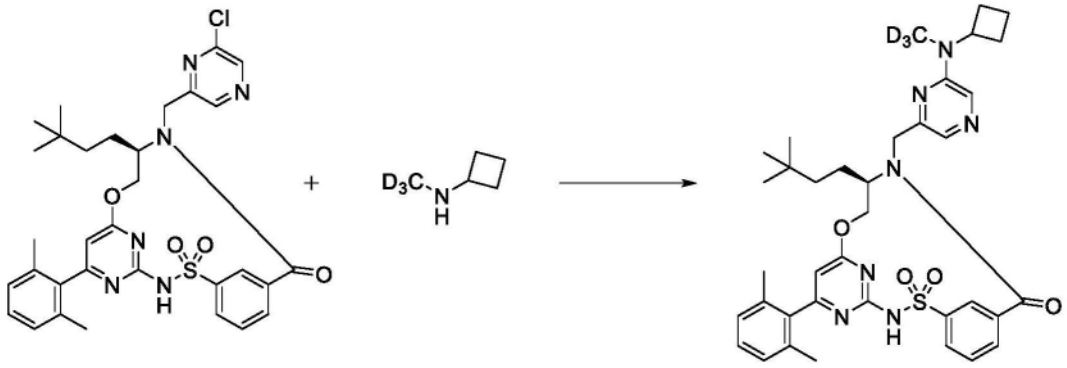
并添加三氘(碘)甲烷(338mg,2.332mmol)。在0℃下继续搅拌30分钟,然后将其缓慢温热至室温。在搅拌两小时后,添加三氘(碘)甲烷(845mg,5.829mmol)。将反应混合物搅拌过夜。向所形成的乳白色反应混合物中添加EtOAc(50mL)。将其用HCl水溶液(1M,1×50mL)和盐水(1×50mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到呈黄色油的N-环丁基-N-(三氘甲基)氨基甲酸叔丁酯(212mg,96%)。ESI-MS m/z计算值188.16042,实验值189.2(M+1)$^+$;保留时间:1.24分钟。LC方法A。

[1482] 步骤3:N-(三氘甲基)环丁胺

[1483] 

[1484] 将HCl在二噁烷(3.8mL的4M,15.20mmol)中的溶液添加到N-环丁基-N-(三氘甲基)氨基甲酸叔丁酯(212mg,1.126mmol)中。将反应混合物在室温下搅拌30分钟。在减压下去除挥发物,得到呈黄色油的N-(三氘甲基)环丁胺(盐酸盐)(177mg,126%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.62(s,2H),3.63-3.51(m,1H),2.53-2.41(m,2H),2.36-2.29(m,2H),2.09-1.93(m,1H),1.93-1.75(m,1H)。

[1485] 步骤4:(11R)-12-[[6-[环丁基(三氘甲基)氨基]吡嗪-2-基]甲基]-11-(3,3-二甲基丁基)-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4,6,8(19),14,16-六烯-13-酮(化合物II-7)

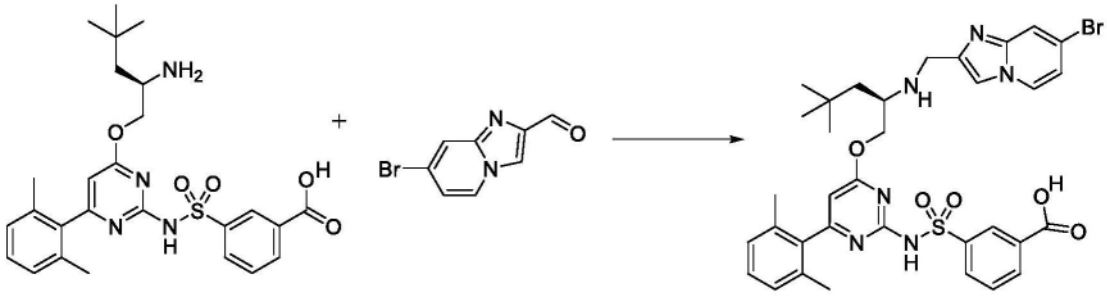
[1486] 

[1487] 在4mL小瓶中,将(11R)-12-[(6-氯吡嗪-2-基)甲基]-11-(3,3-二甲基丁基)-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(35mg,0.05510mmol)和N-(三氘甲基)环丁胺(盐酸盐)(14mg,0.1123mmol)在DMSO(0.25mL)中组合。添加精细研磨的碳酸钾(23mg,0.1664mmol)。将反应混合物在110℃下搅拌3天。过滤后,通过反相HPLC(10-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经15分钟)纯化,得到呈黄色固体的(11R)-12-[[6-[环丁基(三氘甲基)氨基]吡嗪-2-基]甲基]-11-(3,3-二甲基丁基)-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4,6,8(19),14,16-六烯-13-酮(19.7mg,50%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.74(s,1H),8.06(d,J=7.9Hz,1H),7.90(d,J=9.2Hz,2H),7.83(d,J=7.7Hz,1H),7.66(t,J=7.7Hz,1H),7.20(t,J=7.6Hz,1H),7.03(d,J=7.5Hz,2H),6.16(s,1H),5.37(d,J=6.6Hz,1H),5.20(d,J=15.4Hz,1H),4.60-4.49(m,1H),4.07-3.94(m,3H),2.35-2.25(m,2H),2.25-2.13(m,3H),2.00(s,6H),1.78-1.70(m,2H),1.69-1.58(m,2H),1.16(td,J=12.8,5.5Hz,1H),0.82(s,9H)。ESI-MS m/z计算值

686.3442,实验值687.5(M+1)$^+$;保留时间:1.7分钟。LC方法A。

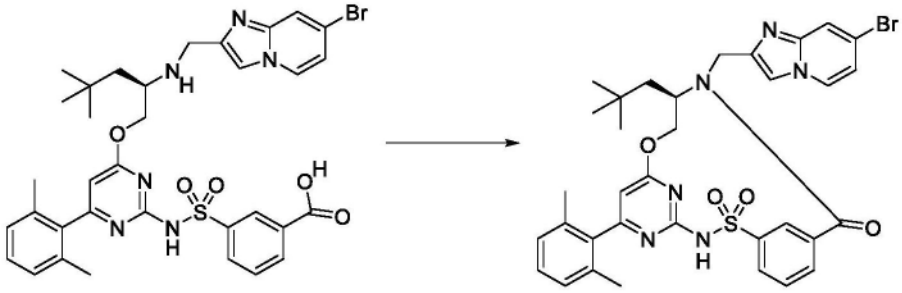
[1488] 实例41:化合物III-1的制备

[1489] 步骤1:3-[[4-[(2R)-2-[(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基氨基]-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1490] 

[1491] 在0℃下在氮气下,在4mL小瓶中,向3-[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(350mg,0.6374mmol)和7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛(145mg,0.6443mmol)于无水二氯甲烷(2.5mL)中的经搅拌混合物中依次添加冰乙酸(80μL,1.407mmol)和DIPEA(350μL,2.009mmol)。在2-3分钟后,将三乙酰氧基硼氢化钠(470mg,2.218mmol)添加到黄色溶液中。将不均匀的反应物在此温度下搅拌15分钟。然后将反应物用1M HCl水溶液(0.5mL)、MeOH(0.5mL)和DMSO(0.5mL)淬灭,并通过制备型反相HPLC[1-99%乙腈/水(含5mM HCl),历经15分钟]纯化,得到呈浅粉色固体的3-[[4-[(2R)-2-[(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基氨基]-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(363mg,75%)。ESI-MS m/z计算值720.173,实验值723.0(M+1)$^+$;保留时间:0.54分钟。LC方法B。

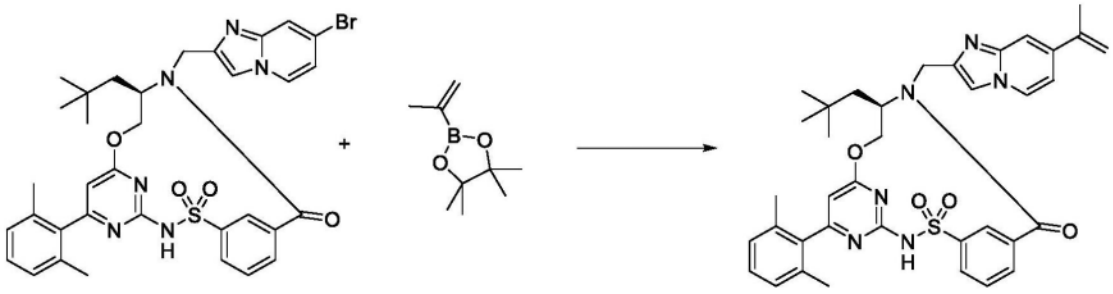
[1492] 步骤2:(11R)-12-[(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(2,2-二甲基丙基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮

[1493] 

[1494] 在0-4℃(冰水浴)下在氮气下向3-[[4-[(2R)-2-[(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基氨基]-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(363mg,0.4788mmol)于无水DMF(17mL)中的经搅拌溶液中添加2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪(120mg,0.6835mmol)(CDMT),随后添加4-甲基吗啉(300μL,2.729mmol)。将黄色的反应物在此温度下搅拌5分钟,然后将其在室温下搅拌3小时。在减压下去除挥发物,并且向残余水(20mL)中添加挥发物并搅拌5分钟。将浅黄色固体过滤,用水(2×10mL)洗涤并在真空中干燥,得到呈灰白色固体的(11R)-12-[(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(2,2-二甲基丙基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(303mg,90%)。

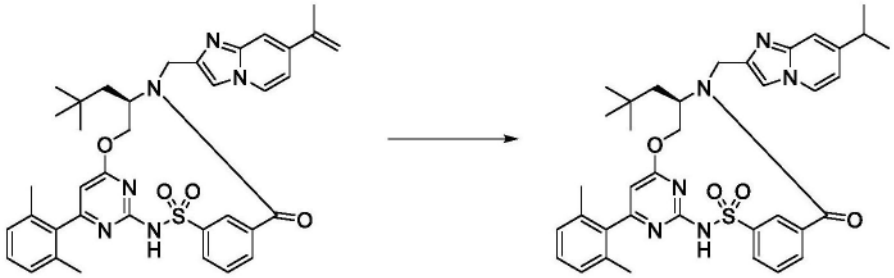
ESI-MS m/z计算值702.1624,实验值705.0(M+3)$^+$;保留时间:1.4分钟。LC方法A。

[1495] 步骤3:(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(2,2-二甲基丙基)-12-[(7-异丙烯基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮

[1496] 

[1497] 在4mL小瓶中,向(11R)-12-[(7-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(2,2-二甲基丙基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(50mg,0.07106mmol)在二噁烷(0.7mL)中的经搅拌溶液中添加2-异丙烯酰基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(30mg,0.1785mmol)、碳酸钾(60mg,0.4341mmol)和水(0.10mL)。将管密封,用氮气喷射5分钟,然后添加Pd(dppf)Cl_2(5mg,0.006833mmol),然后添加水(0.10mL)。将小瓶用氮气再吹扫2分钟,然后在氮气下盖好并在80℃下搅拌14小时(过夜)。然后将反应混合物冷却至室温。然后按顺序添加水(0.2mL)、乙酸(0.2mL)和DMSO(0.5mL)。通过制备型反相HPLC(1-99%乙腈/水,历经15分钟,5mM HCl作为改性剂)纯化,得到呈白色固体的(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(2,2-二甲基丙基)-12-[(7-异丙烯基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(盐酸盐)(22mg,44%)。ESI-MS m/z计算值664.2832,实验值665.2(M+1)$^+$;保留时间:1.42分钟。LC方法A。

[1498] 步骤4:(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(2,2-二甲基丙基)-12-[(7-异丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物III-1)

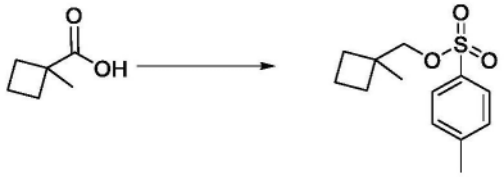
[1499] 

[1500] 向(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(2,2-二甲基丙基)-12-[(7-异丙烯基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(盐酸盐)(22mg,0.03137mmol)在甲醇(3mL)中的经搅拌溶液中添加钯(10mg的10%w/w,0.009397mmol),并用氮气喷射5分钟。然后将反应物在氢气(气球)下在环境温度下搅拌1小时。将混合物用氮气喷射5分钟并在硅藻土垫上过滤。将滤液浓缩并通过反相HPLC使用1-99%乙腈/5mM HCl

水溶液梯度纯化,得到呈白色固体的(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(2,2-二甲基丙基)-12-[(7-异丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(18mg,83%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.47(d,J=1.9Hz,1H),8.36(d,J=6.9Hz,1H),8.11-8.00(m,2H),7.87(s,1H),7.62-7.52(m,2H),7.22(t,J=7.5Hz,2H),7.04(d,J=7.6Hz,2H),6.13(s,1H),5.19(d,J=15.1Hz,1H),5.13(t,J=11.0Hz,1H),5.01(dd,J=10.3,4.2Hz,1H),4.94(d,J=15.2Hz,1H),4.12-4.01(m,1H),3.11(七重峰,J=6.9Hz,1H),2.04-1.99(m,1H),1.98(s,6H),1.67(d,J=15.5Hz,1H),1.35(d,J=6.8Hz,6H),0.60(s,9H)。ESI-MS m/z计算值666.2988,实验值667.9(M+1)$^+$;保留时间:1.5分钟。LC方法A。

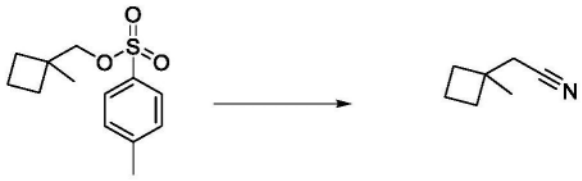
[1501] 实例42:化合物I-13的制备

[1502] 步骤1:4-甲基苯磺酸(1-甲基环丁基)甲酯

[1503] 

[1504] 在0℃下,向氢化铝锂(11.5g,303.00mmol)于乙醚(500mL)中的悬浮液中缓慢添加1-甲基环丁烷羧酸(25.000g,25mL,219.03mmol)。然后将混合物在35℃下加热4小时。将反应混合物冷却至室温,并且依次缓慢添加水(12mL)、15% NaOH(12mL)和水(36mL)。将所得混合物过滤,并用乙醚洗涤沉淀。将滤液经硫酸钠干燥并真空浓缩,得到呈无色液体的(1-甲基环丁基)甲醇。在0℃下向(1-甲基环丁基)甲醇于DCM(500mL)中的溶液中添加三乙胺(217.80g,300mL,2.1524mol)和DMAP(3g,24.556mmol)。分若干批次添加甲苯磺酰氯(95g,498.30mmol)。将反应混合物缓慢温热至室温并搅拌2天。添加三乙胺(108.90g,150mL,1.0762mol)和甲苯磺酰氯(45g,236.04mmol)并将反应物搅拌2天。将反应物用1N HCl(水溶液)(500mL)处理,并用DCM(3×300mL)萃取。将合并的有机层用饱和碳酸氢钠(300mL)和盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法在20%乙酸乙酯/己烷中纯化,得到呈淡黄色液体的4-甲基苯磺酸(1-甲基环丁基)甲酯(16.5g,28%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿)δ7.81(d,J=8.3Hz,2H),7.36(d,J=8.1Hz,2H),3.86(s,2H),2.47(s,3H),1.90-1.84(m,J=7.3,6.1,3.8Hz,3H),1.84-1.74(m,1H),1.73-1.58(m,2H),1.11(s,3H)。

[1505] 步骤2:2-(1-甲基环丁基)乙腈

[1506] 

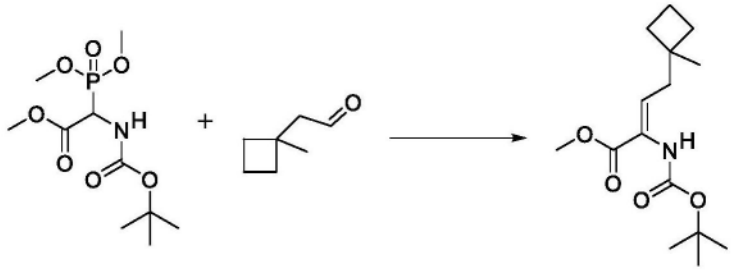
[1507] 向4-甲基苯磺酸(1-甲基环丁基)甲酯(16.9g,66.445mmol)于DMF(70mL)中的溶液中添加KCN(13g,199.64mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌16小时。冷却至室温后,将混合物用水(100mL)稀释,然后用乙醚(5×100mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,得到呈浅黄色液体的2-(1-甲基环丁基)乙腈(5.1g,63%)。乙醚中的粗产物无需进一步纯化即可用于下一步骤。

[1508] 步骤3:2-(1-甲基环丁基)乙醛

[1509] 

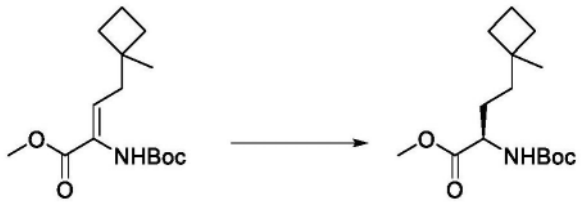
[1510] 历经2分钟,在-78℃下,向2-(1-甲基环丁基)乙腈(4.5g,40.808mmol)于DCM(60mL)中的经搅拌溶液中添加DIBAL的DCM溶液(70mL的1M,70.000mmol)。将反应混合物搅拌4小时,在-78℃下用20% AcOH(50mL)淬灭。将混合物温热至室温并添加饱和氯化铵(50mL)并将反应物搅拌10分钟。将有机层分离,用碳酸氢钠溶液(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,通过二氧化硅垫过滤,用乙醚洗涤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法在戊烷中纯化,得到呈澄清液体的2-(1-甲基环丁基)乙醛(1.6g,24%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ 9.66(s,1H),2.24(s,2H),2.00-1.78(m,4H),1.77-1.70(m,2H),1.16(s,3H)

[1511] 步骤4:2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(1-甲基环丁基)丁-2-烯酸甲酯

[1512] 

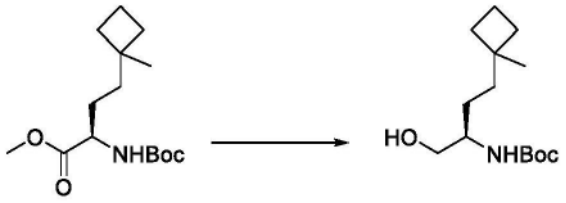
[1513] 在-78℃下,向2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-二甲氧基磷酰基-乙酸甲酯(9.6g,31.328mmol)和2-(1-甲基环丁基)乙醛(8.7g,25.595mmol)于THF(105mL)中的溶液中滴加1,1,3,3-四甲基胍(8.2620g,9mL,71.733mmol)。将反应混合物历经3小时缓慢温热至0℃。将反应混合物在0℃下用氯化铵(150mL)缓慢淬灭,用水(150mL)稀释。将两个层分离,并将水层用乙酸乙酯(3×150mL)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法使用0-30% EtOAc/己烷纯化,得到呈灰白色固体的2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(1-甲基环丁基)丁-2-烯酸甲酯(4.72g,65%)。ESI-MS m/z计算值283.17834,实验值284.3(M+1)$^{+}$;保留时间:3.36分钟;LC方法E。

[1514] 步骤5:(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(1-甲基环丁基)丁酸甲酯

[1515] 

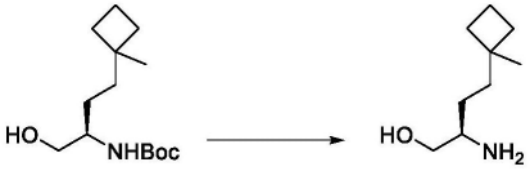
[1516] 将2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(1-甲基环丁基)丁-2-烯酸甲酯(3.65g,12.881mmol)在EtOH(37.5mL)和二噁烷(12.5mL)中的溶液用氩气吹扫10分钟。向反应混合物中添加1,2-双[(2R,5R)-2,5-二乙基膦基]苯(1,5-环辛二烯)三氟甲磺酸铑(I)[CAS# 136705-77-6](175.8mg,0.2433mmol)。将反应混合物在3.5巴的氢气压力和室温下氢化24小时。将反应混合物通过硅胶过滤并用EtOAc(40mL)冲洗。将滤液在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法使用0-40%乙酸乙酯/己烷直接纯化,得到呈无色油的(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(1-甲基环丁基)丁酸甲酯(3.609g,98%)。ESI-MS m/z计算值285.194,实验值286.2(M+1)$^{+}$;保留时间:3.56分钟;LC方法E。

[1517] 步骤6:N-[(1R)-1-(羟甲基)-3-(1-甲基环丁基)丙基]氨基甲酸叔丁酯

[1518] 

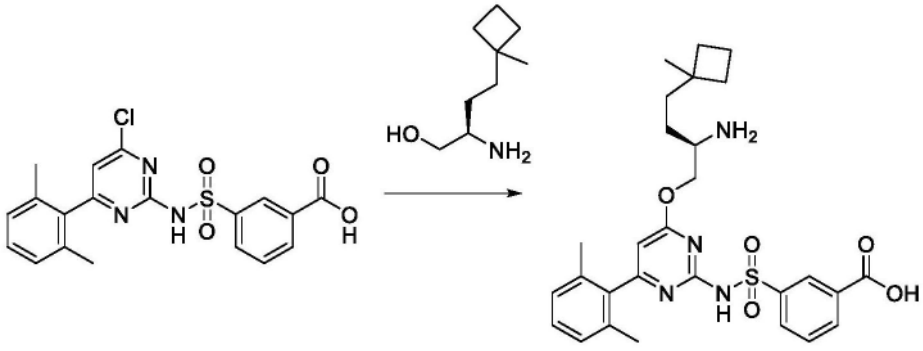
[1519] 在0℃下向(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-4-(1-甲基环丁基)丁酸甲酯(3.6g,12.615mmol)于THF(80mL)中的溶液中滴加$LiBH_4$的THF溶液(31.9mL的2M,63.800mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3.5小时。将反应混合物冷却至0℃,然后用饱和氯化铵水溶液(150mL)淬灭并剧烈搅拌直到气体逸出停止。将混合物用EtOAc(3×150mL)萃取,用盐水(200mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法使用0-60% EtOAc/己烷纯化,得到呈无色凝胶的N-[(1R)-1-(羟甲基)-3-(1-甲基环丁基)丙基]氨基甲酸叔丁酯(3.18g,98%)。ESI-MS m/z计算值257.1991,实验值258.1$(M+1)^+$;LC方法E。

[1520] 步骤7:(2R)-2-氨基-4-(1-甲基环丁基)丁-1-醇

[1521] 

[1522] 将HCl的二噁烷溶液(58mL的4M,232.00mmol)添加到N-[(1R)-1-(羟甲基)-3-(1-甲基环丁基)丙基]氨基甲酸叔丁酯(3.18g,11.143mmol)中,并将反应物在室温下搅拌3小时。将溶剂蒸发并在真空下干燥,得到呈浅黄色固体的粗制(2R)-2-氨基-4-(1-甲基环丁基)丁-1-醇(盐酸盐)(2.25g,99%)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.84(s,1H),5.27(t,J=5.0Hz,1H),3.59(dt,J=8.4,4.3Hz,1H),3.43(dt,J=11.5,5.4Hz,1H),3.00(s,1H),1.89-1.81(m,1H),1.79-1.69(m,3H),1.65-1.58(m,2H),1.46-1.34(m,4H),1.04(s,3H)。

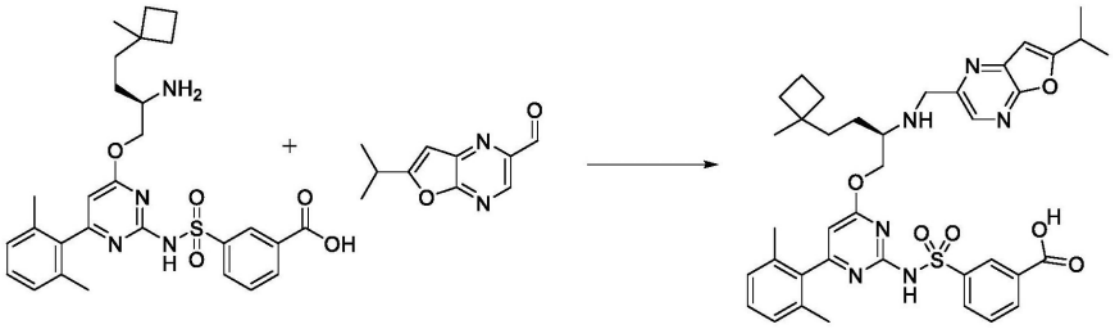
[1523] 步骤8:3-[[4-[(2R)-2-氨基-4-(1-甲基环丁基)丁氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1524] 

[1525] 在室温下向3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(1.4g,3.3504mmol)和(2R)-2-氨基-4-(1-甲基环丁基)丁-1-醇(盐酸盐)(623.8mg,3.0592mmol)于无水THF(20mL)中的溶液中添加tBuONa(2.5g,26.014mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3小时。将反应物用1N HCl(45mL)淬灭,然后用乙酸乙酯(3×45mL)萃取。将合并的有机层用盐水(45mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。通过反相HPLC(30至80% B,A=水(0.1% HCl),B=乙腈(0.1% HCl),40m,60毫升/分钟)纯化残余物。将期望产物级分冻干。

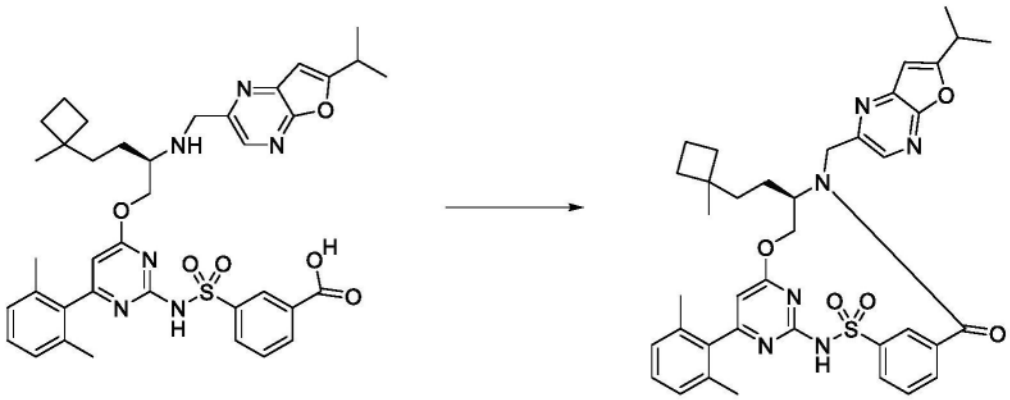
将材料用1:1乙酸乙酯和己烷(20mL)研磨,得到呈白色粉末的3-[[4-[(2R)-2-氨基-4-(1-甲基环丁基)丁氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(1.4204g,78%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ13.23(s,1H),8.46(s,1H),8.32-8.05(m,5H),7.69(t,J=7.8Hz,1H),7.26(t,J=7.6Hz,1H),7.12(d,J=7.7Hz,2H),6.32(s,1H),4.41(dd,J=12.0,3.3Hz,1H),4.30(dd,J=11.8,6.3Hz,1H),3.50(s,1H),2.00(s,6H),1.87-1.81(m,1H),1.76-1.68(m,3H),1.64-1.59(m,2H),1.55-1.47(m,3H),1.40-1.33(m,1H),1.04(s,3H)。ESI-MS m/z计算值538.225,实验值539.2(M+1)$^+$;保留时间:1.91分钟;LC方法H。

[1526] 步骤9:3-{[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-4-(1-甲基环丁基)-2-({[6-(丙-2-基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基}氨基)丁氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基}苯甲酸

[1527] 

[1528] 在氮气下向20mL小瓶中装入3-[[4-[(2R)-2-氨基-4-(1-甲基环丁基)丁氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(301mg,0.5071mmol)、6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(97.5mg,0.5101mmol)、无水DCM(2.5mL)和乙酸(0.03mL,0.5275mmol)。将混合物在冰浴中冷却。添加DIEA(0.2mL,1.148mmol),随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(钠盐)(657.1mg,3.100mmol),并且将反应物在0℃下剧烈搅拌1小时。将反应物用3N HCl水溶液淬灭,用MeOH和DMSO稀释,并且过滤所得溶液。通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经15分钟)纯化,得到呈白色固体的3-{[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-4-(1-甲基环丁基)-2-({[6-(丙-2-基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基}氨基)丁氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基}苯甲酸(盐酸盐)(224.2mg,53%)。ESI-MS m/z计算值712.3043,实验值713.8(M+1)$^+$;保留时间:1.64分钟;LC方法A。

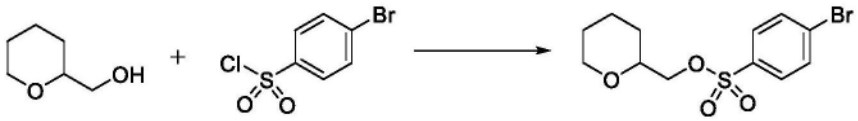
[1529] 步骤10:(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-11-[2-(1-甲基环丁基)乙基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物I-13)

[1530] 

[1531] 将3-{[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-4-(1-甲基环丁基)-2-({[6-(丙-2-基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基}氨基)丁氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基}苯甲酸(盐酸盐)(224.2mg,0.2693mmol)与CDMT(64.7mg,0.3685mmol)在DMF(20mL)中组合,并冷却至0℃。通过注射器添加N-甲基吗啉(0.21mL,1.910mmol)并将反应物在0℃下搅拌30分钟。然后移去冰浴,并且在室温下继续搅拌另外16小时。然后将反应混合物在100mL 1M HCl与100mL乙酸乙酯之间分配。将各层分离,并将水层用另外的100mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用2×100mL盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗产物用DMSO(1mL)和MeOH(1mL)稀释,过滤,并通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经15分钟)纯化,得到呈白色固体的(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-11-[2-(1-甲基环丁基)乙基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(70.1mg,37%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ 8.63-8.60(m,1H),8.43(s,1H),8.18(d,J=7.9Hz,1H),7.85-7.80(m,1H),7.67(t,J=7.8Hz,1H),7.18(t,J=7.6Hz,1H),6.98(d,J=7.6Hz,2H),6.61(d,J=1.0Hz,1H),6.14(s,1H),5.39-5.32(m,2H),4.33-4.21(m,2H),4.08-3.99(m,1H),3.21-3.12(m,1H),2.05-1.81(m,7H),1.78-1.60(m,7H),1.40(d,J=6.9Hz,6H),1.38-1.30(m,1H),1.04-0.99(m,4H)。ESI-MS m/z计算值694.29376,实验值695.9(M+1)$^+$;保留时间:2.3分钟;LC方法A。

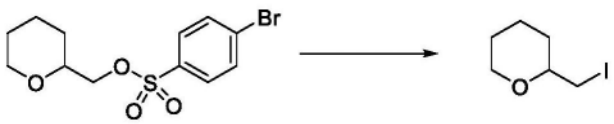
[1532] 实例43:化合物I-15的制备

[1533] 步骤1:4-溴苯磺酸四氢吡喃-2-基甲酯

[1534] 

[1535] 向四氢吡喃-2-基甲醇(10g,86.090mmol)于无水二氯甲烷(300mL)中的经搅拌溶液中添加4-溴苯磺酰氯(24.1g,94.319mmol)。然后将反应物冷却至0℃,并依次添加4-二甲基氨基吡啶(1.1g,9.0040mmol)和三乙胺(13.068g,18mL,129.14mmol)。将反应物在0℃下搅拌30分钟,然后在室温下搅拌过夜。将反应物冷却至0℃,然后通过添加水(150mL)淬灭。将双相混合物剧烈搅拌15分钟,然后将各层分离,并将有机层用1N盐酸水溶液(2×150mL)洗涤,然后用1N氢氧化钠水溶液(2×150mL)、盐水(150mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩,然后在高真空下干燥,得到呈浅黄色油的粗制4-溴苯磺酸四氢吡喃-2-基甲酯(23.09g,80%),其在静置时结晶并且可以无需进一步纯化即直接用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.83-7.75(m,2H),7.72-7.66(m,2H),4.04-3.97(m,2H),3.95-3.87(m,1H),3.58-3.49(m,1H),3.41-3.30(m,1H),1.91-1.79(m,1H),1.57-1.43(m,4H),1.34-1.21(m,1H)。ESI-MS m/z计算值333.98746,实验值335.0(M+1)$^+$;保留时间:1.88分钟;LC方法I。

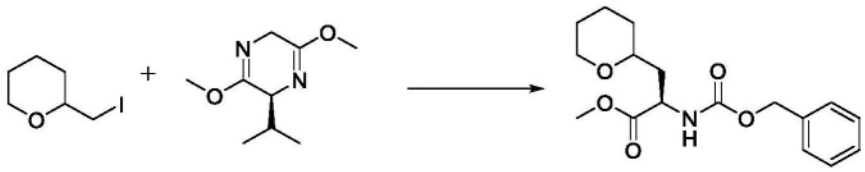
[1536] 步骤2:2-(碘甲基)四氢吡喃

[1537] 

[1538] 向4-溴苯磺酸四氢吡喃-2-基甲酯(23.09g,68.812mmol)于丙酮(350mL)中的经搅拌溶液中添加碘化钠(103g,687.15mmol)。将反应物在45℃下搅拌48小时,然后将溶剂减压蒸发。将粗黄色固体溶解于水(500mL)中,并将水层用庚烷(5×100mL)萃取。将合并的有机

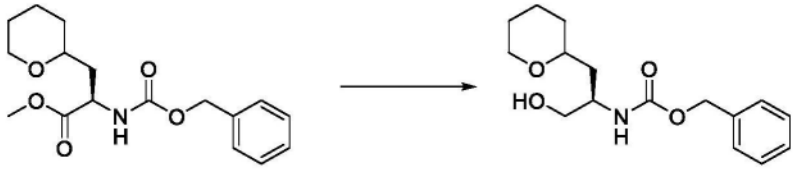
层用盐水(300mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩,得到呈浅黄色油的粗2-(碘甲基)四氢吡喃(12.383g,76%),其无需进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ 4.09-3.99(m,1H),3.53-3.43(m,1H),3.36-3.26(m,1H),3.23-3.12(m,2H),1.90-1.76(m,2H),1.63-1.44(m,3H,与水重叠),1.37-1.24(m,1H)。

[1539] 步骤3:(2R)-2-(苄氧基羰基氨基)-3-四氢吡喃-2-基-丙酸甲酯

[1540] 

[1541] 在氮气气氛下,将(2S)-2-异丙基-3,6-二甲氧基-2,5-二氢吡嗪(9.2820g,9.1mL,50.381mmol)在无水四氢呋喃(250mL)中的经搅拌溶液冷却至-78℃。然后添加正丁基锂于己烷中的溶液(21mL的2.5M,52.500mmol),并将亮黄色混合物在-78℃下搅拌30分钟,此后将2-(碘甲基)四氢吡喃(12g,50.430mmol)于无水四氢呋喃(50mL)中的溶液用导管引入到反应混合物中。然后将深红色溶液在-78℃下搅拌3小时,然后在三天内使其达到室温。最终将反应物通过添加氯化铵的饱和水溶液(250mL)来淬灭。分离各层,并将水层用乙酸乙酯(5×100mL)萃取,并将合并的有机层用水(250mL)和盐水(250mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩,得到浅橙色油。然后将油溶解于乙腈(100mL)中,并添加盐酸水溶液(50mL的3M,150.00mmol)。将反应物在室温下搅拌2小时,之后减压去除溶剂。然后将残余物溶解在四氢呋喃(120mL)和水(120mL)的混合物中,并历经20分钟将碳酸氢钠(22g,261.88mmol)分批添加到混合物中。添加N-(苄氧基羰基氧基)琥珀酰亚胺(31.5g,126.39mmol),并将双相混合物在室温下搅拌过夜。然后将各层分离,并且将水层用乙酸乙酯(4×150mL)萃取。将合并的有机层用水(500mL)、盐水(500mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩,得到亮橙色油。然后通过硅胶快速色谱法(柱:330g;梯度:0至55%乙酸乙酯/庚烷,14CV)纯化粗物质。将期望级分减压浓缩,得到浅黄色油。将油通过反相色谱在C_{18}(柱:415g C_{18};梯度:5至100%乙腈/含有0.1%v/v甲酸的酸性水;16CV)上纯化。将期望级分减压浓缩,并且使用饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)中和剩余的水层。然后用乙酸乙酯(4×250mL)萃取水层,并将合并的有机层用盐水(500mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈淡黄色油的(2R)-2-(苄氧基羰基氨基)-3-四氢吡喃-2-基-丙酸甲酯的(1:1)非对映异构体混合物(8.77g,54%),其在静置时结晶。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.51-7.29(m,5H),6.07(d,J=8.1Hz,0.5H),5.71(d,J=5.9Hz,0.5H),5.20-5.06(m,2H),4.57-4.49(m,0.5H),4.44-4.34(m,0.5H),4.01-3.92(m,0.5H),3.90-3.83(m,0.5H),3.78-3.61(m,3H),3.42-3.26(m,2H),1.99-1.86(m,2H),1.85-1.73(m,1H),1.57-1.39(m,4H),1.36-1.21(m,1H)。ESI-MS m/z计算值321.15762,实验值322.2$(M+1)^+$;保留时间:1.8分钟;LC方法I。

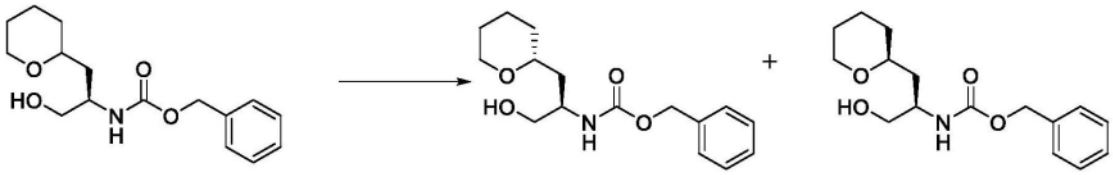
[1542] 步骤4:N-[(1R)-1-(羟甲基)-2-四氢吡喃-2-基-乙基]氨基甲酸苄酯

[1543] 

[1544] 在氮气气氛下,将(2R)-2-(苄氧基羰基氨基)-3-四氢吡喃-2-基-丙酸甲酯

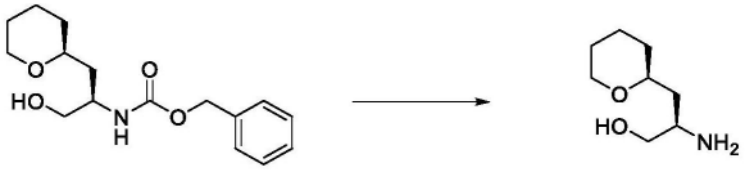
(8.77g,27.262mmol)在无水四氢呋喃(100mL)中的经搅拌溶液冷却至0℃,并添加硼氢化锂(1.65g,68.170mmol),并将反应物在0℃下搅拌2小时,之后添加补充的硼氢化锂(750mg,30.986mmol)。将反应物搅拌另外2小时。然后将反应物通过滴加氢氧化铵的饱和水溶液(100mL)来淬灭。然后添加乙酸乙酯(150mL),并将双相混合物在0℃下搅拌30分钟。然后将各层分离,并将水层用乙酸乙酯(5×150mL)萃取。将合并的有机层用盐水(500mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈无色油的粗制的N-[(1R)-1-(羟甲基)-2-四氢吡喃-2-基-乙基]氨基甲酸苄酯的非对映异构体混合物(7.231g,89%),其无需进一步纯化直接用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.41-7.29(m,5H),5.62-5.46(m,1H),5.17-5.05(m,2H),4.01-3.92(m,1H),3.90-3.80(m,1H),3.77-3.59(m,2.5H),3.48-3.33(m,2H),2.90-2.71(m,0.5H),1.91-1.42(m,7H,与水重叠),1.40-1.24(m,1H)。ESI-MS m/z计算值293.16272,实验值294.2(M+1)$^+$;保留时间:3.43分钟;LC方法J。

[1545] 步骤5:N-[(1R)-1-(羟甲基)-2-[(2R)-四氢吡喃-2-基]乙基]氨基甲酸苄酯和N-[(1R)-1-(羟甲基)-2-[(2S)-四氢吡喃-2-基]乙基]氨基甲酸苄酯

[1546] 

[1547] 使用以下条件对N-[(1R)-1-(羟甲基)-2-四氢吡喃-2-基-乙基]氨基甲酸苄酯(7.231g,24.205mmol)的非对映异构体混合物进行SFC分离:i-Amylose3柱(250×21.2mm),在40℃下的5μM柱,洗脱剂:10%甲醇和90% CO_2,流速:75毫升/分钟,浓度:在甲醇(无改性剂)中62.3mg/mL,进样体积:400μL,压力:100巴,波长:210nm。溶剂的蒸发得到如下两种主要非对映异构体:SFC峰2:呈浅黄色油的N-[(1R)-1-(羟甲基)-2-[(2R)-四氢吡喃-2-基]乙基]氨基甲酸苄酯(2.99g,42%)。ESI-MS m/z计算值293.1627,实验值294.2(M+1)$^+$;保留时间:1.62分钟,以及SFC峰4:呈浅黄色油的N-[(1R)-1-(羟甲基)-2-[(2S)-四氢吡喃-2-基]乙基]氨基甲酸苄酯(2.19g,31%)。ESI-MS m/z计算值293.1627,实验值294.2(M+1)$^+$;保留时间:1.62分钟,LC方法I。

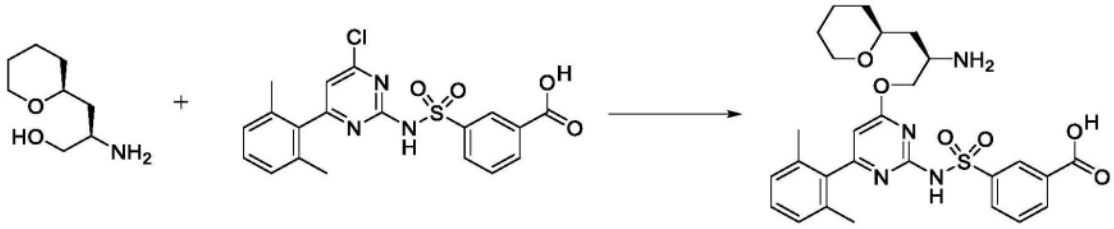
[1548] 步骤6:(2R)-2-氨基-3-[(2S)-四氢吡喃-2-基]丙-1-醇

[1549] 

[1550] 将氮气鼓泡到N-[(1R)-1-(羟甲基)-2-[(2S)-四氢吡喃-2-基]乙基]氨基甲酸苄酯(2.19g,7.4578mmol)于甲醇(50mL)中的经搅拌溶液中。然后将碳载氢氧化钯(800mg,20%w/w,1.1393mmol)和氮气鼓泡保持另外10分钟。然后将氢气鼓泡到混合物中持续10分钟,并将反应物在氢气气氛下搅拌过夜。然后将反应物在硅藻土垫上过滤,用乙酸乙酯(3×15mL)洗涤,减压浓缩,得到呈白色晶体的粗(2R)-2-氨基-3-[(2S)-四氢吡喃-2-基]丙-1-醇(1.14g,91%),其无需进一步纯化即用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ4.44(br.s,1H),3.85-3.77(m,1H),3.45-3.36(m,1H),3.36-3.19(m,3H,与水重叠),3.08(dd,J=10.3,6.8Hz,1H),2.81-2.71(m,1H),1.81-1.69(m,1H),1.63-1.34(m,6H),1.21-1.05(m,

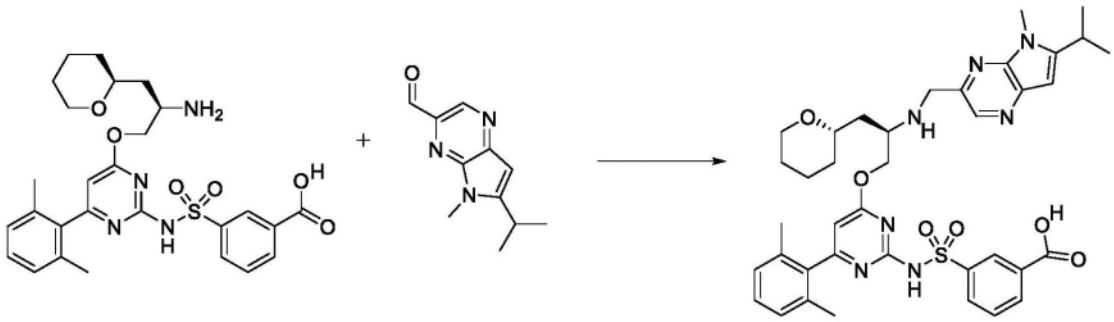
2H)。ESI-MS m/z计算值159.12593,实验值160.2(M+1)$^+$;保留时间:0.37分钟;LC方法I。

[1551] 步骤7:3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-[(2S)-四氢吡喃-2-基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1552] 

[1553] 向3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(430mg,1.0290mmol)于2-甲基四氢呋喃(12mL)中的经搅拌溶液添加(2R)-2-氨基-3-[(2S)-四氢吡喃-2-基]丙-1-醇(200mg,1.1933mmol)于无水DMF(2.5mL)中的溶液。然后将混合物冷却至10-15℃,之后添加叔丁醇钠(500mg,5.2027mmol)。将反应物搅拌45分钟,然后添加补充的叔丁醇钠(250mg,2.6014mmol)。将反应物再搅拌1小时并添加补充的叔丁醇钠(250mg,2.6014mmol)。然后将反应物搅拌1.5小时,然后冷却至0℃,然后通过添加1N盐酸的水溶液(25mL)淬灭。将混合物剧烈搅拌30分钟,然后将各层分离,并且将水层用2-甲基四氢呋喃(5×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(75mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩,得到淡黄色油,将其通过反相色谱法在C_{18}(柱:50g;梯度:5至100甲醇/含0.1%v/v的盐酸的水;15CV)上纯化。将期望级分减压浓缩,并将残余物与甲醇(5×5mL)共蒸发,然后冷冻干燥,得到呈白色粉末的3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-[(2S)-四氢吡喃-2-基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(238mg,39%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 13.37(br.s,1H),8.45(t,J=1.7Hz,1H),8.24-8.03(m,5H),7.70(t,J=7.7Hz,1H),7.26(t,J=7.6Hz,1H),7.16-7.08(m,2H),6.30(br.s,1H),4.40(dd,J=11.7,3.4Hz,1H),4.22(dd,J=11.6,6.7Hz,1H,与水重叠),3.87-3.79(m,1H,与水重叠),3.69-3.60(m,1H),3.52-3.42(m,1H),3.41-3.32(m,1H),2.00(br.s,6H),1.83-1.66(m,3H),1.56(d,J=12.7Hz,1H),1.50-1.36(m,3H),1.30-1.16(m,1H)。(1H缺失,不稳定H)。ESI-MS m/z计算值540.2043,实验值541.2(M+1)$^+$;保留时间:2.4分钟;LC方法J。

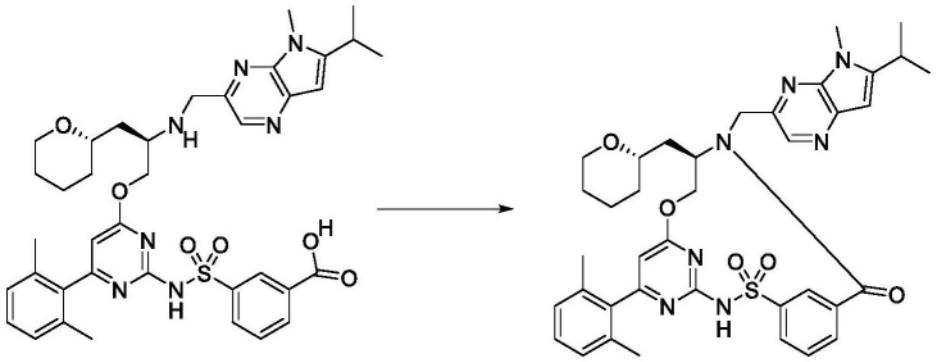
[1554] 步骤8:3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[(6-异丙基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基氨基]-3-[(2S)-四氢吡喃-2-基]丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1555] 

[1556] 在0℃下在氮气下,在4mL小瓶中,向3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-[(2S)-四氢吡喃-2-基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(35mg,0.06065mmol)和6-异丙基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛(12.4mg,0.06101mmol)于无水dcm(250μL)中的经搅拌混合物中依次添加冰乙酸(10μL,0.1758mmol)和DIPEA(35μL,

0.2009mmol)。在2分钟后,将三乙酰氧基硼氢化钠(50mg,0.2359mmol)添加到黄色溶液中。将不均匀的反应物在此温度下搅拌15分钟。然后将反应物用1M HCl水溶液(0.5mL)、MeOH(0.5mL)和DMSO(0.5mL)淬灭,并通过制备型反相HPLC[1-99%乙腈/水(含5mM HCl),历经15分钟]纯化,得到呈黄色固体的3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[(6-异丙基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基氨基]-3-[(2S)-四氢吡喃-2-基]丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(33mg,71%)。ESI-MS m/z计算值727.3152,实验值728.9(M+1)$^+$;保留时间:1.45分钟;LC方法A。

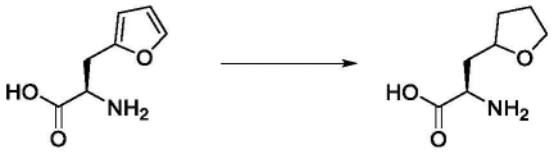
[1557] 步骤9:(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(6-异丙基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基]-2,2-二氧代-11-[[(2S)-四氢吡喃-2-基]甲基]-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物I-15)

[1558] 

[1559] 在0-4℃(冰水浴)下在氮气下向3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[(6-异丙基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基氨基]-3-[(2S)-四氢吡喃-2-基]丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(33mg,0.04317mmol)于无水DMF(1.6mL)中的经搅拌溶液中添加2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪(12mg,0.06835mmol)(CDMT),随后添加4-甲基吗啉(30μL,0.2729mmol)。将黄色的反应物在此温度下搅拌5分钟,然后在室温下搅拌2小时。通过制备型反相HPLC(历经15分钟1-99%乙腈/水,5mM HCl作为改性剂)纯化反应混合物,得到呈黄色固体的产物。(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(6-异丙基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基]-2,2-二氧代-11-[[(2S)-四氢吡喃-2-基]甲基]-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(20.50mg,66%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.89(t,J=1.8Hz,1H),8.47(s,1H),7.77(dt,J=7.7,1.4Hz,1H),7.46(t,J=7.8Hz,1H),7.31-7.26(m,2H),7.11(d,J=7.6Hz,2H),6.51(s,1H),6.20(s,1H),5.63-5.57(m,1H),5.55(d,J=15.4Hz,1H),4.45-4.34(m,1H),4.29(d,J=15.7Hz,1H),4.02(t,J=11.4Hz,1H),3.92(s,3H),3.84(d,J=11.2Hz,1H),3.45(dd,J=12.3,10.1Hz,1H),3.33-3.23(m,1H),3.17(七重峰,J=6.8Hz,1H),2.14(s,6H),1.90-1.77(m,3H),1.66-1.51(m,3H),1.51-1.43(m,1H),1.40(d,J=6.8Hz,3H),1.37(d,J=6.8Hz,3H),1.29-1.19(m,1H)。ESI-MS m/z计算值709.3046,实验值710.9(M+1)$^+$;保留时间:1.72分钟;LC方法A。

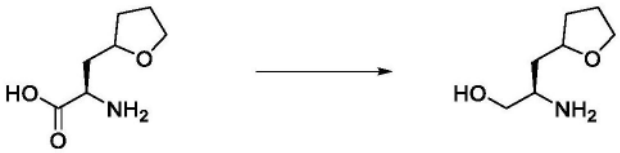
[1560] 实例44:化合物I-18的制备

[1561] 步骤1:(2R)-2-氨基-3-四氢呋喃-2-基-丙酸

[1562] 

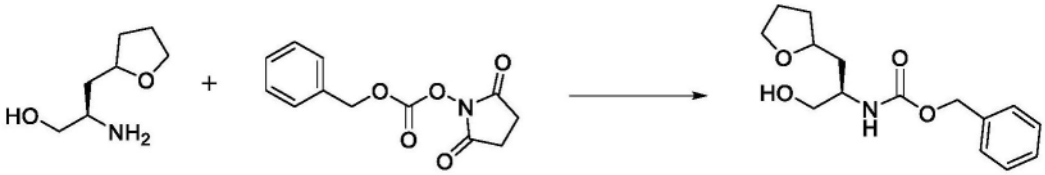
[1563] 向600mL不锈钢容器中添加(2R)-2-氨基-3-(2-呋喃基)丙酸(4.5g,28.424mmol)、10重量%的钯/碳(477mg,10%w/w,0.4482mmol)和水(112.5mL)。将容器用氮气吹扫并在300psi下用氢气充气。利用机械搅拌将反应物在室温下搅拌36小时。将补充的10重量%的钯/碳(150mg,10%w/w,0.1410mmol)添加到反应物中,并将反应物再搅拌21小时。然后,将反应溶液用硅藻土垫过滤两次,并用水(2×225mL)冲洗。将滤液合并并在减压下蒸发,得到灰白色残余物,将其冷冻干燥,得到呈灰白色绒毛粉末的粗制的(2R)-2-氨基-3-四氢呋喃-2-基-丙酸的非对映异构体混合物(4.601g,99%)。产物可以无需进一步纯化用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,氧化氘)δ4.16-4.08(m,0.5H),4.04-3.94(m,0.5H),3.89-3.80(m,1H),3.79-3.71(m,1H),3.56(t,J=6.5Hz,1H),3.21(dd,J=18.6,4.2Hz,0.5H),3.14(dd,J=18.8,7.3Hz,0.5H),2.62(td,J=7.3,2.4Hz,1H),2.19-1.98(m,1.5H),1.95-1.75(m,2H),1.63-1.51(m,0.5H)。(3H缺失,不稳定H)。ESI-MS m/z计算值159.08954,实验值160.1(M+1)$^{+}$;保留时间:0.26分钟;LC方法I。

[1564] 步骤2:(2R)-2-氨基-3-四氢呋喃-2-基-丙-1-醇

[1565] 

[1566] 向50mL火焰干燥烧瓶中添加(2R)-2-氨基-3-四氢呋喃-2-基-丙酸(1g,6.0936mmol)和Me-THF(10.000mL)。在0℃下历经15分钟逐滴注射硼烷-THF络合物于THF中的溶液(13mL的1M,13.000mmol)。将反应物在0℃下保持0.5小时,并在室温下运行21小时。然后,在0℃下注射另一份硼烷-THF络合物在THF中的溶液(6.5mL的1M,6.5000mmol)。将反应运行过夜。使用HCl水溶液(1M)(30mL的1M,30.000mmol)在0℃下淬灭反应物。将所得溶液搅拌60分钟。蒸发过量的THF。然后添加2-甲基四氢呋喃(25mL)和1N NaOH(40mL)溶液。用2-Me-THF(2×25mL)萃取水相。将合并的有机相用盐水(15mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,并在高真空下干燥,得到(2R)-2-氨基-3-四氢呋喃-2-基-丙-1-醇(盐酸盐)(1.107g,100%)。ESI-MS m/z计算值145.11028,实验值146.02(M+1)$^{+}$;保留时间:0.25分钟;LC方法I。

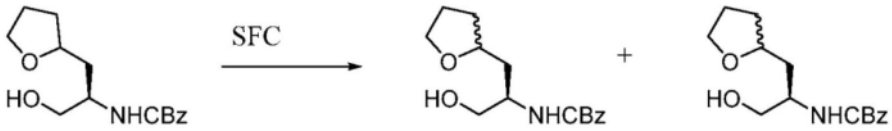
[1567] 步骤3:N-[(1R)-1-(羟甲基)-2-四氢呋喃-2-基-乙基]氨基甲酸苄酯

[1568] 

[1569] 向包含(2R)-2-氨基-3-四氢呋喃-2-基-丙-1-醇(盐酸盐)(1.08g,5.9452mmol)的粗产物的250mL烧瓶中添加(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)碳酸苄酯(1.63g,6.5404mmol)、碳酸钾(2.7g,19.536mmol)、水(20mL)和THF(20mL)。将反应物在室温下搅拌5小时,并将各层分离。将水相用CH_2Cl_2(3×15mL)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经硫酸钠干燥,并

在减压下蒸发。将粗产物(1.89g)通过反相色谱法(柱:C_{18} 80g;梯度:5至100%乙腈/含0.1%v/v甲酸的水,21CV)纯化。将期望级分在减压下浓缩并蒸发乙腈。将水溶液用碳酸氢钠中和,并且pH值在8-9之间。将水溶液用乙酸乙酯(3×50mL)萃取,并将有机相分离,用盐水(50mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并蒸发,得到呈白色固体的N-[(1R)-1-(羟甲基)-2-四氢呋喃-2-基-乙基]氨基甲酸苄酯(1.204g,72%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.39-7.27(m,5H),5.67(br.s,1H),5.17-5.04(m,2H),3.99-3.82(m,3H),3.82-3.62(m,3H),2.11-1.97(m,2H),1.97-1.81(m,2H),1.71-1.57(m,2H),1.55-1.40(m,1H)。(1H缺失,不稳定H)ESI-MS m/z计算值279.14706,实验值280.2(M+1)$^+$;保留时间:1.53分钟;LC方法I。

[1570] 步骤4:N-[(1R)-1-(羟甲基)-2-四氢呋喃-2-基-乙基]氨基甲酸苄酯,异构体1和N-[(1R)-1-(羟甲基)-2-四氢呋喃-2-基-乙基]氨基甲酸苄酯,异构体2

[1571] 

异构体1 异构体2

[1572] 使用以下条件对N-[(1R)-1-(羟甲基)-2-四氢呋喃-2-基-乙基]氨基甲酸苄酯(1.2g,4.2917mmol)的非对映异构体混合物进行SFC分离:i-Amylose3柱(250×21.2mm),在40℃下的5μM柱,洗脱剂:10%甲醇和90% CO_2,流速:4毫升/分钟,浓度:在甲醇(无改性剂)中35mg/mL,进样体积:400μL,压力:100巴,波长:210nm。溶剂的蒸发得到如下两种非对映异构体:异构体1,SFC峰1:呈无色油的N-[(1R)-1-(羟甲基)-2-四氢呋喃-2-基-乙基]氨基甲酸苄酯(727mg,91%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.38-7.27(m,5H),5.67(br.s,1H),5.18-5.04(m,2H),3.98-3.83(m,4H),3.80-3.74(m,1H),3.72-3.63(m,2H),2.09-1.98(m,J=13.2,4.4Hz,2H),1.98-1.82(m,2H),1.65-1.57(m,2H),1.57-1.43(m,J=11.8,8.6Hz,1H)。ESI-MS m/z计算值279.1471,实验值280.2(M+1)$^+$;保留时间:3.183分钟;以及异构体2,SFC峰2:呈无色油的N-[(1R)-1-(羟甲基)-2-四氢呋喃-2-基-乙基]氨基甲酸苄酯(350mg,86%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.38-7.27(m,5H),5.54(br.s,1H),5.10(s,2H),3.96-3.71(m,5H),3.69-3.63(m,1H),2.99-2.78(m,1H),2.06-1.99(m,1H),1.99-1.80(m,3H),1.72-1.63(m,1H),1.59-1.41(m,1H)。ESI-MS m/z计算值279.1471,实验值280.2(M+1)$^+$;保留时间:3.192分钟;LC方法J。

[1573] 步骤5:(2R)-2-氨基-3-四氢呋喃-2-基-丙-1-醇,异构体1

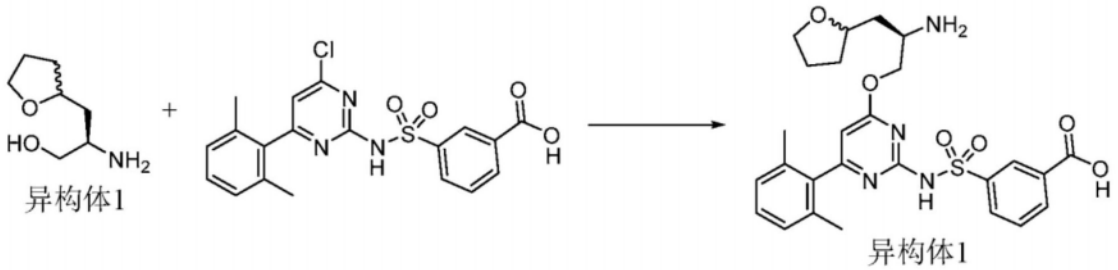
[1574] 

异构体1 异构体1

[1575] 将氮气鼓泡到N-[(1R)-1-(羟甲基)-2-四氢呋喃-2-基-乙基]氨基甲酸苄酯异构体1(720mg,2.5776mmol)在无水甲醇(8mL)中的经搅拌溶液中持续15分钟,之后添加碳载钯(275mg,10%w/w,0.2584mmol)。然后将氮气鼓泡15分钟,然后用氢气鼓泡10分钟。将反应物在室温下在氢气气氛下搅拌过夜。将反应物在硅藻土垫过滤,并用甲醇(3×10mL)洗涤。将滤液减压浓缩,并且添加1N HCl(3mL)水溶液。然后将溶液与甲醇(5×5mL)共蒸发,并将残余物冷冻干燥,得到呈浅黄色油的(2R)-2-氨基-3-四氢呋喃-2-基-丙-1-醇(盐酸盐)异构

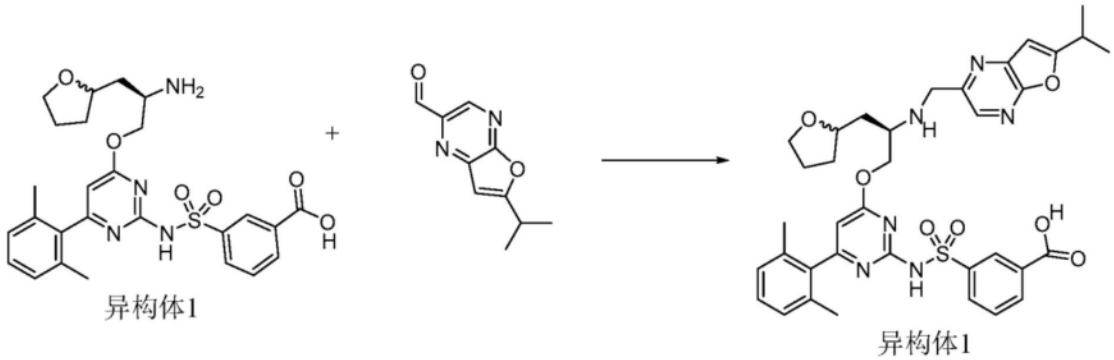
体1(457mg,93%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.96(br.s,3H),5.37-5.22(m,1H),3.90-3.83(m,1H),3.80-3.74(m,1H),3.64-3.58(m,2H),3.52-3.46(m,1H),3.15(br.s,1H),2.03-1.95(m,1H),1.85-1.71(m,3H),1.68-1.61(m,1H),1.44-1.37(m,1H)。ESI-MS m/z计算值145.11028,实验值146.2(M+1)$^+$;保留时间:0.23分钟;LC方法I。

[1576] 步骤6:3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-四氢呋喃-2-基-丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸,异构体1

[1577] 

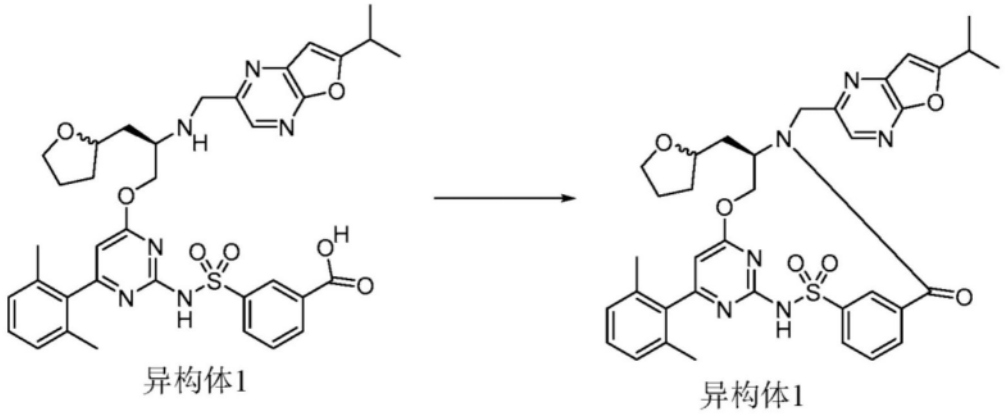
[1578] 将(2R)-2-氨基-3-四氢呋喃-2-基-丙-1-醇(盐酸盐)(457mg,2.3899mmol)(来自SFC峰1的异构体1)于无水DMF(1.5mL)中的溶液添加到3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(1.05g,2.5128mmol)于2-甲基四氢呋喃(14mL)中的溶液中。将所得溶液在室温下搅拌15分钟,然后冷却至10-15℃并添加叔丁醇钠(920mg,9.5730mmol)。将反应物在10-15℃下搅拌1小时。添加补充的叔丁醇钠(575mg,5.9831mmol)并将反应物再搅拌1小时。再次添加补充的叔丁醇钠(230mg,2.3933mmol)并将反应物再搅拌1.5小时。然后将反应物冷却至0℃并通过添加1N HCl水溶液(30mL)淬灭。将双相混合物搅拌20分钟。然后将各层分离,并将水层用2-甲基四氢呋喃(7×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色泡沫的粗产物,将其通过反相色谱法在C_{18}(柱:50g C_{18};梯度:5至100%甲醇/含0.1%v/v的盐酸的水;18CV)上纯化。将期望级分减压浓缩,并将剩余的水与甲醇(5×20mL)共蒸发,然后与乙腈(4×10mL)共蒸发并冷冻干燥,得到呈白色粉末的3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-四氢呋喃-2-基-丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(985mg,70%)(来自SFC峰1的异构体1的产物)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ14.02-12.38(br.s,1H),8.43(t,J=1.7Hz,1H),8.24-8.15(br.s,3H),8.15-8.11(m,2H),7.69(t,J=7.8Hz,1H),7.28-7.21(m,1H),7.12(d,J=7.6Hz,2H),6.29(s,1H),4.37-4.30(m,1H),4.24(dd,J=11.9,6.7Hz,1H),3.93-3.85(m,1H),3.84-3.76(m,1H),3.67-3.58(m,2H),2.07-1.93(m,7H),1.91-1.71(m,4H),1.51-1.41(m,1H)。(1H缺失,不稳定质子)。ESI-MS m/z计算值526.1886,实验值527.1(M+1)$^+$;保留时间:2.14分钟;LC方法K。

[1579] 步骤7:3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[(6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-四氢呋喃-2-基-丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸,异构体1

[1580] 

[1581] 在0℃下在氮气下,在4mL小瓶中,向3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-四氢呋喃-2-基-丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(35mg,0.06216mmol)(异构体1,SFC峰-1)和6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(11.9mg,0.06257mmol)于无水dcm(250μL)中的经搅拌混合物中依次添加冰乙酸(10μL,0.1758mmol)和DIPEA(35μL,0.2009mmol)。在2分钟后,将三乙酰氧基硼氢化钠(50mg,0.2359mmol)添加到黄色溶液中。将不均匀的反应物在此温度下搅拌15分钟。然后将反应物用1M HCl水溶液(0.5mL)、MeOH(0.5mL)和DMSO(0.5mL)淬灭,并通过制备型反相HPLC[1-99%乙腈/水(含5mM HCl),历经15分钟]纯化,得到呈白色固体的3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[(6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-四氢呋喃-2-基-丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸异构体1(盐酸盐)(32mg,70%)。ESI-MS m/z计算值700.26794,实验值701.9(M+1)$^+$;保留时间:1.43分钟;LC方法A。

[1582] 步骤8:(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-2,2-二氧代-11-(四氢呋喃-2-基甲基)-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮,异构体1(化合物I-18)

[1583] 

[1584] 在0-4℃(冰水浴)下在氮气下向3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[(6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-四氢呋喃-2-基-丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(32mg,0.04340mmol)(来自异构体1,SFC峰-1)于无水DMF(1.5mL)中的经搅拌溶液中添加2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪(13mg,0.07404mmol)(CDMT),随后添加4-甲基吗啉(35μL,0.3183mmol)。将黄色的反应物在此温度下搅拌5分钟,然后在室温下搅拌2小时。通过制备型反相HPLC(历经15分钟1-99%乙腈/水,5mM HCl作为改性剂)纯化反应混合物,得到呈白色固体的产物。(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-2,2-二氧代-11-(四氢呋喃-2-基甲基)-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四

氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(16.50mg,55%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.66(t,J=1.8Hz,1H),8.42(s,1H),8.13(d,J=7.9Hz,1H),7.83(dt,J=7.6,1.4Hz,1H),7.65(t,J=7.8Hz,1H),7.20(t,J=7.6Hz,1H),7.03(d,J=7.6Hz,2H),6.62(d,J=1.0Hz,1H),6.19(s,1H),5.43-5.37(m,1H),5.35(d,J=14.9Hz,1H),4.35(t,J=11.4Hz,1H),4.28(d,J=14.9Hz,1H),4.26-4.18(m,1H),3.80-3.70(m,1H),3.65-3.53(m,2H),3.23-3.10(m,1H),2.12-2.03(m,1H),1.99(s,6H),1.86-1.78(m,1H),1.77-1.69(m,3H),1.40(d,J=7.0Hz,6H),1.19-1.07(m,1H)。ESI-MS m/z计算值682.2573,实验值683.9$(M+1)^+$;保留时间:1.89分钟;LC方法A。

[1585] 实例45:化合物I-22的制备

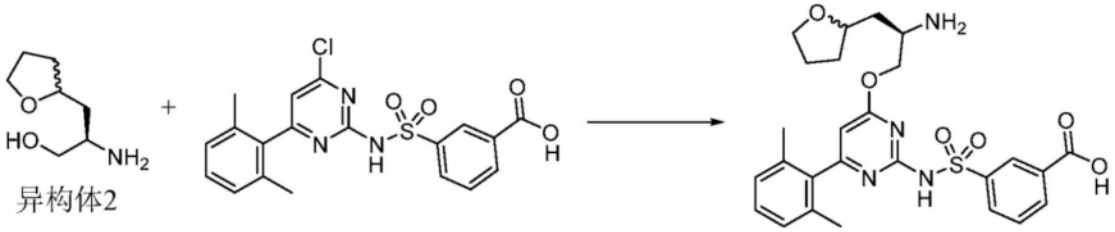
[1586] 步骤1:(2R)-2-氨基-3-四氢呋喃-2-基-丙-1-醇,异构体2

[1587] 

异构体2 异构体2

[1588] 将氮气鼓泡到N-[(1R)-1-(羟甲基)-2-四氢呋喃-2-基-乙基]氨基甲酸苄酯异构体2(350mg,1.2530mmol)在无水甲醇(8mL)中的经搅拌溶液中持续15分钟,之后添加碳载钯(135mg,10%w/w,0.1269mmol)。然后使氮气鼓泡另外10分钟,接着使氢气鼓泡10分钟。将反应物在室温下在氢气气氛下搅拌过夜。将反应物在硅藻土垫过滤,并用甲醇(3×10mL)洗涤。将滤液减压浓缩,并且添加1N HCl(10mL)水溶液。然后将溶液与甲醇(3×5mL)共蒸发,并将残余物冷冻干燥,得到呈黄色油的(2R)-2-氨基-3-四氢呋喃-2-基-丙-1-醇异构体2(盐酸盐)(233mg,97%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.91(br.s,3H),5.28(br.s,1H),3.93-3.84(m,1H),3.79-3.71(m,1H),3.68-3.54(m,2H),3.52-3.37(m,1H),3.14(br.s,1H),2.01-1.91(m,1H),1.87-1.74(m,2H),1.74-1.61(m,2H),1.51-1.33(m,1H)。ESI-MS m/z计算值145.11028,实验值146.2$(M+1)^+$;保留时间:0.24分钟;LC方法I。

[1589] 步骤2:3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-四氢呋喃-2-基-丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸,异构体2

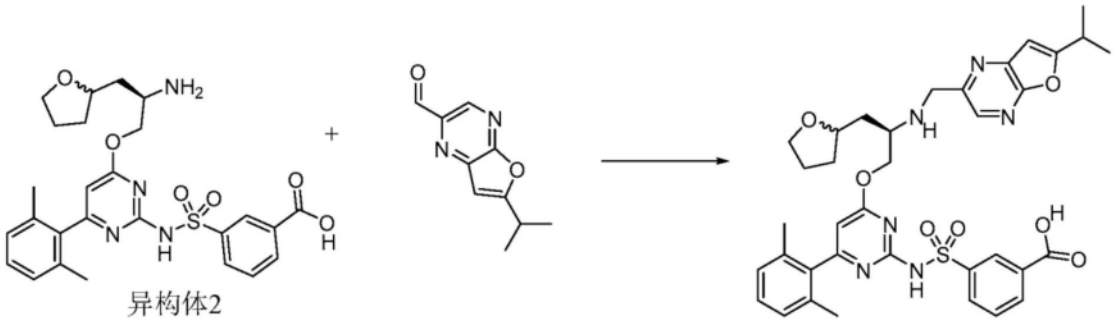
[1590] 

异构体2 异构体2

[1591] 将(2R)-2-氨基-3-四氢呋喃-2-基-丙-1-醇异构体2(盐酸盐)(230mg,1.2028mmol)于无水DMF(0.7mL)中的溶液添加到3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(527mg,1.2612mmol)于2-甲基四氢呋喃(7mL)中的溶液中。将所得溶液在室温下搅拌15分钟,然后冷却至10-15℃并添加叔丁醇钠(463mg,4.8177mmol)。将反应物在10-15℃下搅拌45分钟。添加补充的叔丁醇钠(116mg,1.2070mmol)并将反应物再搅拌45分钟。再次添加补充的叔丁醇钠(174mg,1.8105mmol)并将反应物再搅拌1小时。然后将反应物冷却至0℃并通过添加1N HCl水溶液(50mL)淬灭。将双相混合物搅拌30分钟。然后将各

层分离,并将水层用2-甲基四氢呋喃(5×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(80mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色泡沫的粗3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-四氢呋喃-2-基-丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸异构体2(盐酸盐)(473mg,69%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.44(t,J=1.6Hz,1H),8.24-8.09(m,5H),7.69(t,J=7.8Hz,1H),7.29-7.22(m,1H),7.13(d,J=7.6Hz,2H),6.30(br.s,1H),4.46-4.41(m,1H),4.24(dd,J=12.1Hz,1H),3.97-3.87(m,1H),3.82-3.73(m,1H),3.68-3.56(m,2H),2.09-1.91(m,7H),1.90-1.71(m,4H),1.53-1.43(m,1H)。(2H缺失,不稳定质子)ESI-MS m/z计算值526.1886,实验值527.1(M+1)$^+$;保留时间:2.29分钟,其通过反相色谱法在C_{18}(柱:50g C_{18};梯度:5至100%甲醇/含有0.1%v/v盐酸的水;15CV)上纯化。将期望级分减压浓缩,并将剩余的水与甲醇(5×20mL)共蒸发,然后与乙腈(4×10mL)共蒸发并冷冻干燥,得到呈白色粉末的3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-四氢呋喃-2-基-丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(473mg,69%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.44(t,J=1.6Hz,1H),8.24-8.09(m,5H),7.69(t,J=7.8Hz,1H),7.29-7.22(m,1H),7.13(d,J=7.6Hz,2H),6.30(br.s,1H),4.46-4.41(m,1H),4.24(dd,J=12.1Hz,1H),3.97-3.87(m,1H),3.82-3.73(m,1H),3.68-3.56(m,2H),2.09-1.91(m,7H),1.90-1.71(m,4H),1.53-1.43(m,1H)。(2H缺失,不稳定质子)。ESI-MS m/z计算值526.1886,实验值527.1(M+1)$^+$;保留时间:2.29分钟;LC方法J。

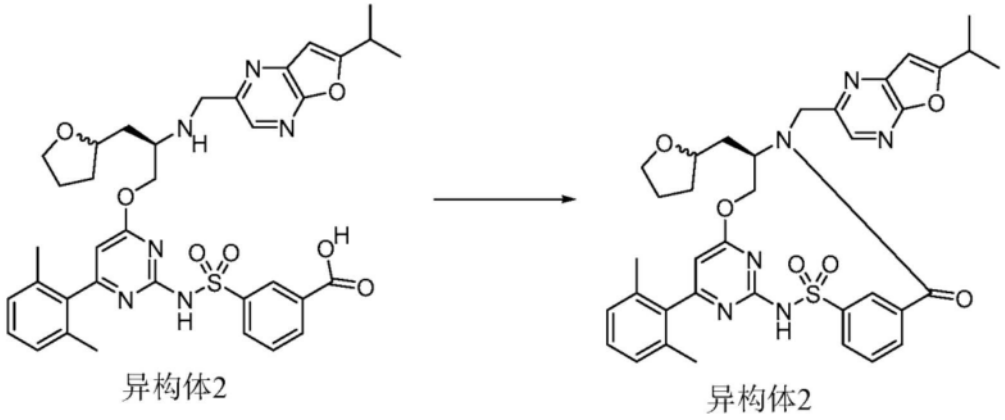
[1592] 步骤3:3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[(6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-四氢呋喃-2-基-丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸,异构体2

[1593] 

[1594] 在0℃下在氮气下,在4mL小瓶中,向3-[[6-[(2R)-2-氨基-3-四氢呋喃-2-基-丙氧基]-2-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-4-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(35mg,0.06216mmol)(异构体2,SFC峰-2)和6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(11.9mg,0.06257mmol)于无水dcm(250μL)中的经搅拌混合物中依次添加冰乙酸(10μL,0.1758mmol)和DIPEA(35μL,0.2009mmol)。在2分钟后,将三乙酰氧基硼氢化钠(50mg,0.2359mmol)添加到黄色溶液中。将不均匀的反应物在此温度下搅拌15分钟。然后将反应物用1M HCl水溶液(0.5mL)、MeOH(0.5mL)和DMSO(0.5mL)淬灭,并通过制备型反相HPLC[1-99%乙腈/水(含5mM HCl),历经15分钟]纯化,得到呈白色固体的3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[(6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-四氢呋喃-2-基-丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸异构体2(盐酸盐)(31mg,68%)。ESI-MS m/z计算值700.26794,实验值701.9(M+1)$^+$;保留时间:1.42分钟;LC方法A。

[1595] 步骤4:(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲

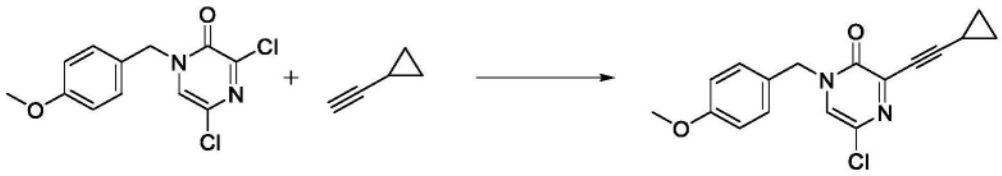
基]-2,2-二氧代-11-(四氢呋喃-2-基甲基)-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮,异构体2(化合物I-22)

[1596] 

[1597] 在0-4℃(冰水浴)下在氮气下向3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[(6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-四氢呋喃-2-基-丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(31mg,0.04205mmol)(来自异构体2,SFC峰-2)于无水DMF(1.5mL)中的经搅拌溶液中添加2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪(12mg,0.06835mmol)(CDMT),随后添加4-甲基吗啉(35μL,0.3183mmol)。将黄色的反应物在此温度下搅拌5分钟,然后在室温下搅拌2小时。通过制备型反相HPLC(历经15分钟1-99%乙腈/水,5mM HCl作为改性剂)纯化反应混合物,得到呈白色固体的产物。(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-2,2-二氧代-11-(四氢呋喃-2-基甲基)-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮异构体2(18.5mg,63%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.52(s,1H),8.63(t,J=1.8Hz,1H),8.40(s,1H),7.83-7.73(m,2H),7.56(t,J=7.8Hz,1H),7.22(t,J=7.6Hz,1H),7.06(d,J=7.6Hz,2H),6.63(d,J=1.0Hz,1H),6.19(s,1H),5.48-5.41(m,1H),5.39(d,J=14.8Hz,1H),4.35-4.19(m,3H),3.69-3.60(m,2H),3.60-3.52(m,1H),3.24-3.10(m,1H),2.05(s,6H),2.04-1.92(m,2H),1.90-1.75(m,3H),1.40(d,J=7.0Hz,6H),1.39-1.32(m,1H)。ESI-MS m/z计算值682.2573,实验值683.8(M+1)$^+$;保留时间:1.91分钟;LC方法A。

[1598] 实例46:化合物I-23的制备

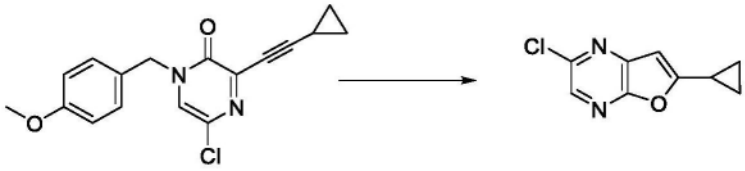
[1599] 步骤1:5-氯-3-(2-环丙基乙炔基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡嗪-2-酮

[1600] 

[1601] 向微波小瓶中装入3,5-二氯-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡嗪-2-酮(2.95g,10.346mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯(II)(159.8mg,0.2277mmol)、含CuI(98.8mg,0.5188mmol)的DMF(20mL)和TEA(20mL)。然后,添加乙炔基环丙烷(1.0309g,1.32mL,15.596mmol)并密封。将微波小瓶在80℃下照射10分钟。使反应混合物冷却,用DCM(100mL)稀释,并用水(2×50mL)洗涤。将有机层用盐水(50mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法使用0-50%乙酸乙酯/己烷纯化,得到呈棕色凝胶的5-氯-3-(2-环丙基乙炔基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡嗪-2-酮(3.18g,98%)。^{1}H NMR(500MHz,

DMSO-d_6)δ8.13(s,1H),7.33(d,J=8.8Hz,2H),6.91(d,J=8.7Hz,2H),4.96(s,2H),3.73(s,3H),1.67-1.60(m,1H),1.00-0.93(m,2H),0.82-0.77(m,3H)。ESI-MS m/z计算值314.0822,实验值315.1(M+1)$^+$;保留时间:2.66分钟;LC方法E。

[1602] 步骤2:2-氯-6-环丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪

[1603] 

[1604] 向5-氯-3-(2-环丙基乙炔基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡嗪-2-酮(20.73g,65.858mmol)于DCM(440mL)中的溶液中添加三氟甲烷磺酸银(456.8mg,1.7779mmol)和TFA(62.160g,42mL,545.15mmol),并将反应物在室温下搅拌40分钟。将残余物在真空中浓缩,并通过硅胶色谱法使用0-30%乙酸乙酯/己烷纯化,得到呈浅黄色固体的2-氯-6-环丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪(11.92g,86%)。ESI-MS m/z计算值194.02469,实验值195.2(M+1)$^+$;保留时间:2.84分钟;LC方法E。

[1605] 步骤3:6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯

[1606] 

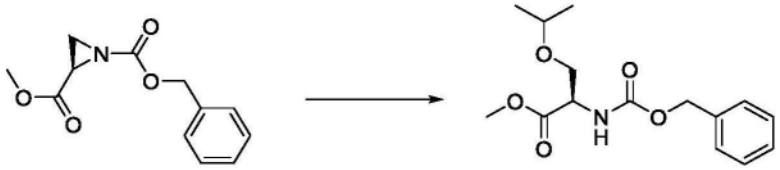
[1607] 将2-氯-6-环丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪(11.9g,58.088mmol)、Pd(dppf)Cl_2.DCM(3.3g,4.0410mmol)、TEA(68.970g,95mL,681.59mmol)和MeOH(170mL)在钢制反应釜中的混合物用一氧化碳吹扫三次。将反应混合物在120psi的一氧化碳下加热至80℃并搅拌10小时。将反应混合物冷却至室温。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用乙酸乙酯(100mL)洗涤。将滤液在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法使用0-50%乙酸乙酯/己烷纯化,得到呈浅黄色固体的6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯(7.8g,62%)。ESI-MS m/z计算值218.06914,实验值219.3(M+1)$^+$;保留时间:2.25分钟;LC方法E。

[1608] 步骤4:6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛

[1609] 

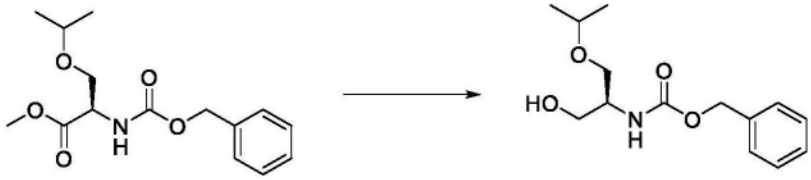
[1610] 在-78℃下,向6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯(7.8g,35.746mmol)于DCM(275mL)中的经搅拌溶液中添加DIBAL的DCM溶液(60mL的1M,60.000mmol)。将反应混合物搅拌80分钟,在-78℃下用MeOH(10mL)/水(10mL)淬灭,并将温度升高至室温。添加DCM(400mL)并且将固体物质过滤。将滤饼用DCM(100mL)冲洗。将滤液分离,用盐水(2×200ml)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法通过使用0-50%乙酸乙酯/己烷纯化,得到呈浅黄色固体的6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(5.4624g,79%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ10.18(s,1H),8.80(s,1H),6.73(s,1H),2.22-2.16(m,1H),1.26-1.19(m,4H)。ESI-MS m/z计算值188.05858,实验值189.3(M+1)$^+$;保留时间:1.74分钟;LC方法H。

[1611] 步骤5:(2R)-2-(苄氧基羰基氨基)-3-异丙氧基-丙酸甲酯

[1612] 

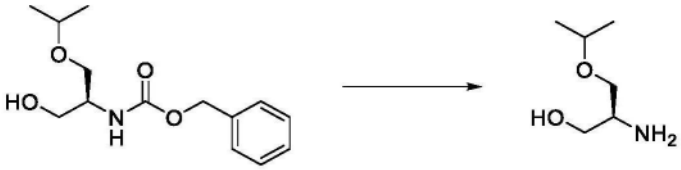
[1613] 将三氟化硼乙醚(770.50mg,0.67mL,5.4288mmol)添加到(2R)-氮丙啶-1,2-二甲酸O1-苄酯O2-甲酯(7.748g,29.149mmol)在iPrOH(200mL)和DCM(100mL)中的混合物中。将反应物在室温下搅拌24小时。将反应混合物用DCM(20mL)稀释,并将有机层用碳酸氢钠的饱和水溶液(10mL)、水(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压蒸发。将残余物通过硅胶色谱法(柱:120g,Combi flash Isco,0-40% EtOAc/庚烷)纯化,得到呈无色油的(2R)-2-(苄氧基羰基氨基)-3-异丙氧基-丙酸甲酯(7.438g,59%)。ESI-MS m/z计算值295.14197,实验值296.2(M+1)$^+$;保留时间:1.79分钟;LC方法I。

[1614] 步骤6:N-[(1S)-1-(羟甲基)-2-异丙氧基-乙基]氨基甲酸苄酯

[1615] 

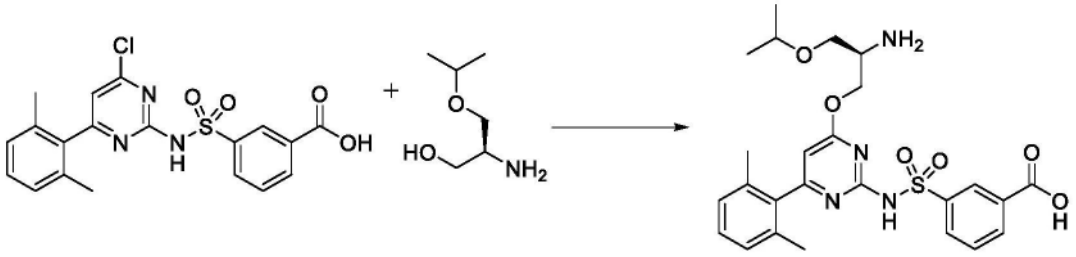
[1616] 在0℃下,向(2R)-2-(苄氧基羰基氨基)-3-异丙氧基-丙酸甲酯(7.438g,17.126mmol)于甲醇(200mL)中的溶液中添加硼氢化锂的THF溶液(50mL的2M,100.00mmol)。将反应物在0℃下搅拌5分钟,然后在室温下搅拌16小时。添加氯化铵的饱和水溶液(50mL),并减压去除MeOH。将混合物用水(50mL)稀释并用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗物质通过反相色谱法(柱:C_{18},梯度:5-100%甲醇/水)纯化,得到呈无色油的N-[(1S)-1-(羟甲基)-2-异丙氧基-乙基]氨基甲酸苄酯(2.708g,52%)。ESI-MS m/z计算值267.14706,实验值268.2(M+1)$^+$;保留时间:1.61分钟;LC方法I。

[1617] 步骤7:(2S)-2-氨基-3-异丙氧基-丙-1-醇

[1618] 

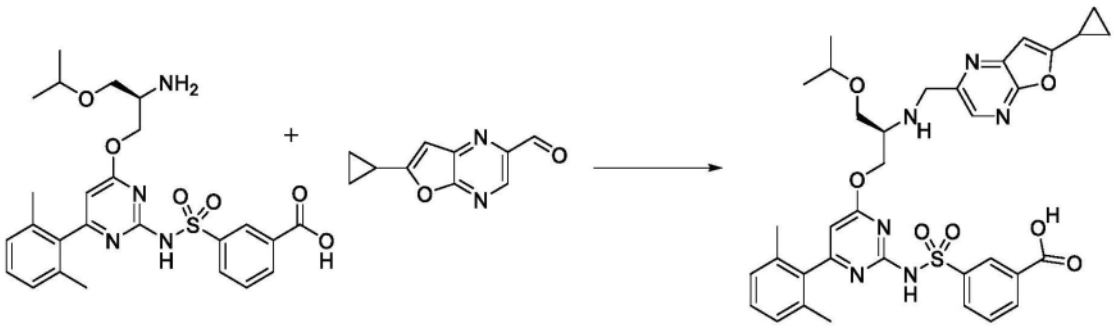
[1619] 将MeOH(25mL)添加到N-[(1S)-1-(羟甲基)-2-异丙氧基-乙基]氨基甲酸苄酯(2.708g,8.9044mmol)中。将溶液用氮气脱气10分钟,并且添加碳载钯(870mg,10%w/w,0.8175mmol)。将悬浮液用氢气喷射5分钟,然后在氢气气氛下搅拌16小时。将悬浮液用氮气喷射10分钟,然后通过短硅藻土垫过滤,并用MeOH(2×50mL)洗涤。在减压下去除溶剂,得到呈无色油的粗(2S)-2-氨基-3-异丙氧基-丙-1-醇(1.365g,100%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ 3.68-3.51(m,3H),3.50-3.38(m,4H),3.07(五重峰,J=5.3Hz,1H),2.40(br.s.,4H),1.16(d,J=6.1Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值133.11028,实验值134.2(M+1)$^+$;保留时间:1.27分钟;LC方法K。

[1620] 步骤8:3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-异丙氧基-丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1621] 

[1622] 在15℃下,将叔丁醇钠(1.65g,17.169mmol)一次性添加到(2S)-2-氨基-3-异丙氧基-丙-1-醇(536mg,3.3845mmol)和3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(1.17g,2.7999mmol)于MeTHF(30mL)和DMF(4mL)中的溶液中。然后将反应物在15℃下搅拌2小时。将混合物用HCl 1N水溶液(25mL)酸化,并将各相分离。将水层用EtOAc(3×25mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过反相色谱法(柱:C_{18},梯度:5-100%乙腈/酸性水(0.1%w/w的HCl))纯化。合并含有期望产物的级分,蒸发至干燥并冷冻干燥,得到呈白色固体的3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-异丙氧基-丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(1.116g,72%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.81-12.75(br.s.,1H),8.44(t,J=1.6Hz,1H),8.32-8.19(m,2H),8.15(dd,J=7.9,1.3Hz,2H),7.70(t,J=7.7Hz,1H),7.26(t,J=7.6Hz,1H),7.13(d,J=7.6Hz,2H),6.32(br.s.,1H),4.36(d,J=4.6Hz,2H),3.73-3.54(m,4H),2.00(br.s.,6H),1.13(dd,J=6.0,1.3Hz,6H),(2H缺失,不稳定质子)。ESI-MS m/z计算值514.1886,实验值515.1(M+1)$^+$;保留时间:2.36分钟;LC方法J。

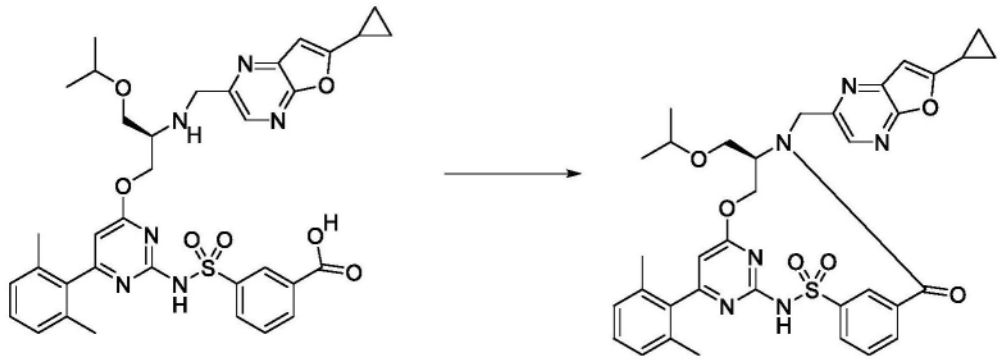
[1623] 步骤9:3-[[4-[(2R)-2-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-异丙氧基-丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1624] 

[1625] 在氮气下向4mL小瓶中装入3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-异丙氧基-丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(48.0mg,0.08641mmol)、6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(17.5mg,0.09290mmol)、无水DCM(350μL)、乙酸(11μL,0.1934mmol)和DIEA(53μL,0.3043mmol)。将混合物在冰浴中冷却,添加三乙酰氧基硼氢化钠(64mg,0.3020mmol),并将反应物搅拌1.5小时。将反应物用1M HCl水溶液(0.5mL)、MeOH(0.5mL)和DMSO(0.5mL)淬灭,过滤并通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经30分钟)纯化,得到呈白色固体的3-[[4-[(2R)-2-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-异丙氧基-丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(44.8mg,72%)。ESI-MS m/z计算值686.25226,实验值687.2(M+1)$^+$;保留时间:1.42分钟;LC方法A。

[1626] 步骤10:(11R)-12-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(异丙氧基甲基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环

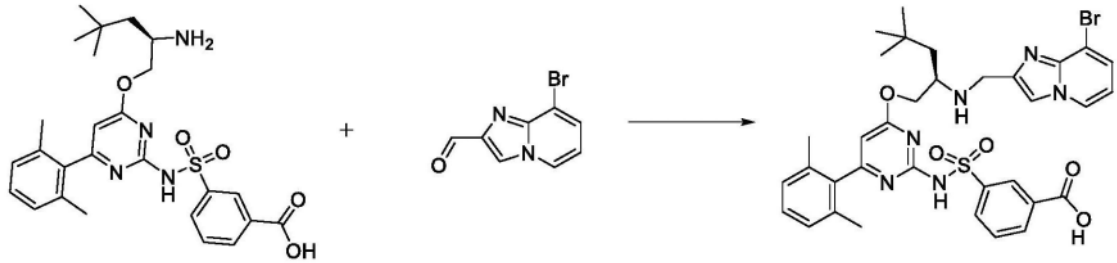
[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物I-23)

[1627] 

[1628] 在氮气下将3-[[4-[(2R)-2-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-异丙氧基-丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(44.0mg,0.06084mmol)与CDMT(29mg,0.1652mmol)和DMF(1.5mL)合并。将溶液在0℃下搅拌。添加4-甲基-吗啉(42μL,0.3820mmol),并将混合物在冷却浴中搅拌,将其温热至室温。在14小时后,将反应物过滤并通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经30分钟)纯化,得到呈白色固体的(11R)-12-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(异丙氧基甲基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(21.5mg,52%),^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ 9.52(s,1H),8.67(t,J=1.8Hz,1H),8.31(s,1H),7.89-7.74(m,2H),7.59(t,J=7.8Hz,1H),7.23(t,J=7.6Hz,1H),7.06(d,J=7.7Hz,2H),6.62(s,1H),6.22(s,1H),5.41-5.28(m,2H),4.57(d,J=15.2Hz,1H),4.45(t,J=11.6Hz,1H),4.38-4.27(m,1H),3.65(dd,J=10.7,7.7Hz,1H),3.58(dd,J=10.7,3.3Hz,1H),3.52-3.38(m,1H),2.18-2.07(m,1H),2.04(s,6H),1.21-1.12(m,4H),1.08(dd,J=20.9,6.1Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值668.2417,实验值669.2(M+1)$^+$;保留时间:2.0分钟;LC方法A。

[1629] 实例47:化合物III-2和化合物III-3和化合物III-5的制备

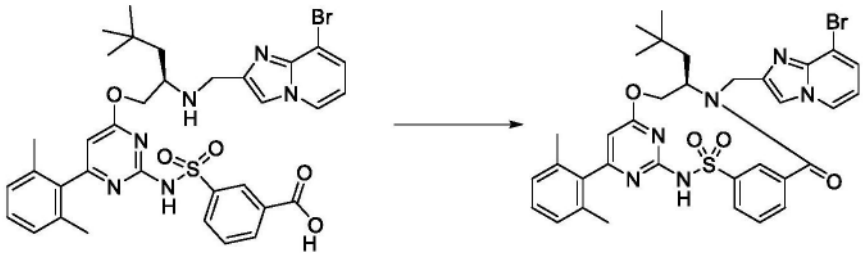
[1630] 步骤1:3-[[4-[(2R)-2-[(8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基氨基]-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1631] 

[1632] 向3-[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(2.5g,4.4028mmol)和8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛(937.5mg,3.9993mmol)于无水二氯甲烷(250mL)中的0℃溶液中添加三乙酰氧基硼氢化钠(3.75g,17.694mmol)。将混合物在0℃下搅拌30分钟。然后通过添加1N盐酸水溶液(100mL)在0℃下淬灭反应物,并将混合物在0℃下搅拌30分钟。然后将混合物在真空中浓缩。将粗混合物通过275g C_{18} GOLD筒上的反相色谱法,用5至100%的MeCN/酸性水(0.1%的盐酸水溶液)的梯度洗脱进行纯化,在与MeCN(3×25mL)共蒸发之后得到呈黄色固体的3-[[4-[(2R)-

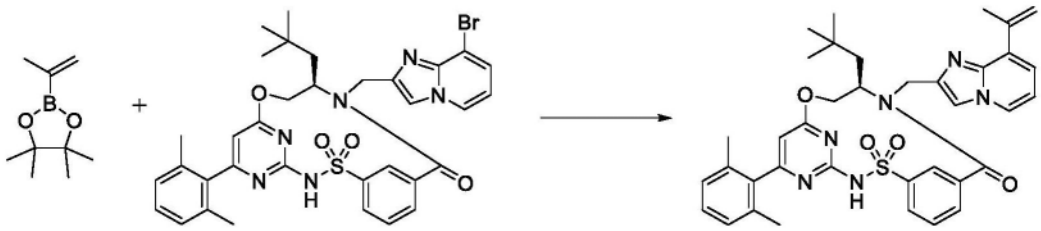
2-[(8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基氨基]-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(3.5g,67%)。ESI-MS m/z计算值720.173,实验值721.0(M+1)$^+$;保留时间:1.47分钟;LC方法I。

[1633] 步骤2:(11R)-12-[(8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(2,2-二甲基丙基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物III-2)

[1634] 

[1635] 在0℃向3-[[4-[(2R)-2-[(8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基氨基]-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(3.5g,3.0942mmol)于DMF(350mL)中的溶液中添加N-甲基吗啉(4.0480g,4.4mL,40.021mmol),随后添加2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪(1.1g,6.2652mmol)。将混合物在0℃下搅拌15分钟,然后在室温下搅拌18小时。添加水(500mL)和EtOAc(500mL),并将混合物用EtOAc(3×500mL)萃取。将合并的有机层用水(3×500mL)和盐水(5×500mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗混合物通过反相色谱法在275g C_{18}GOLD筒上用5至100%的MeCN/碱性水(碳酸氢铵/氢氧化铵缓冲液pH=10)梯度洗脱,然后用20至100%的MeCN/酸性水(0.1%v/v甲酸的水溶液)梯度洗脱进行纯化两次,与水(2×50mL)共蒸发并冻干后得到呈淡黄色固体的(11R)-12-[(8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(2,2-二甲基丙基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(1.3g,58%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.61(t,J=1.5Hz,1H),8.12-8.07(m,2H),7.88(s,1H),7.87-7.83(m,1H),7.66(t,J=7.8Hz,1H),7.46(dd,J=7.3,1.0Hz,1H),7.21(t,J=7.6Hz,1H),7.05(d,J=7.6Hz,2H),6.70(t,J=7.1Hz,1H),6.24(s,1H),5.25(d,J=14.9Hz,1H),5.08(dd,J=11.2,4.4Hz,1H),4.56-4.42(m,2H),4.20-4.10(m,1H),2.03-1.93(m,7H),1.54(d,J=14.2Hz,1H,与水重叠),0.58(s,9H)。1个缺失的不稳定质子。ESI-MS m/z计算值702.1624,实验值703.1(M+1)$^+$;保留时间:4.13分钟;LC方法J。

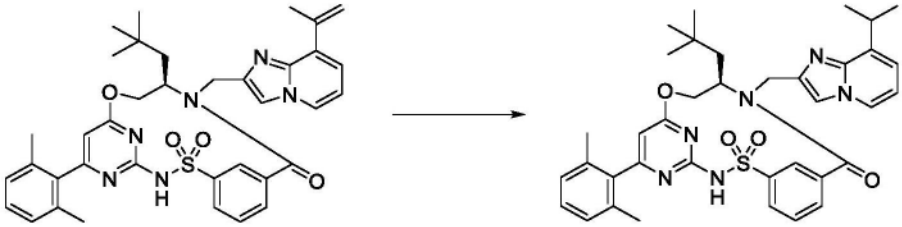
[1636] 步骤3:(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(2,2-二甲基丙基)-12-[(8-异丙烯基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物III-3)

[1637] 

[1638] 向(11R)-12-[(8-溴咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(2,2-二甲基丙基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[12.3.1.14,8]

十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(550mg,0.7809mmol)于无水二噁烷(10mL)中的溶液中添加2-异丙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(275mg,1.6365mmol),随后添加碳酸钾(325mg,2.3516mmol)。将氮气鼓泡到混合物中持续15分钟,然后添加Pd(dppf)Cl_2(130mg,0.1592mmol)。将氮气鼓泡到混合物中持续10分钟,并将混合物在100℃下搅拌18小时。然后将混合物冷却至室温,并且添加EtOAc(100mL)。将混合物在硅藻土垫上过滤并真空浓缩。添加水(50mL)和EtOAc(50mL),并将混合物用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗混合物通过快速色谱法在硅胶筒(40g Gold)上用0至100%的EtOAc/庚烷梯度洗脱进行纯化两次,然后通过反相色谱法在100g C_{18} GOLD筒上用50至100%的MeOH/酸性水(碳酸氢铵/氢氧化铵缓冲液pH=10)梯度洗脱进行纯化。将含有期望产物的级分合并,并蒸发有机溶剂。然后添加EtOAc(50mL),并将混合物用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1×100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,在冻干后得到呈黄色固体的(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(2,2-二甲基丙基)-12-[(8-异丙烯基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(205mg,37%)。粗物质(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(2,2-二甲基丙基)-12-[(8-异丙烯基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(200mg,0.2810mmol)通过反相色谱法在50g C_{18} GOLD筒上,用50至100% MeOH/碱性水(碳酸氢铵/氢氧化铵缓冲液pH=10)梯度洗脱进行进一步纯化,以在与水(3×10mL)共蒸发和冻干后得到呈米色固体的(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(2,2-二甲基丙基)-12-[(8-异丙烯基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(169.5mg,88%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.75(br.s,1H),8.61(s,1H),8.06(d,J=8.1Hz,1H),8.02(d,J=6.6Hz,1H),7.86(d,J=7.6Hz,1H),7.77(s,1H),7.64(t,J=7.8Hz,1H),7.21(t,J=7.6Hz,1H),7.16(d,J=7.1Hz,1H),7.05(d,J=7.6Hz,2H),6.79(t,J=7.0Hz,1H),6.39(s,1H),6.24(s,1H),5.52(s,1H),5.24(d,J=14.9Hz,1H),5.13(dd,J=11.4,4.3Hz,1H),4.54(t,J=11.6Hz,1H),4.43(d,J=14.9Hz,1H),4.21-4.12(m,1H),2.33(s,3H),2.04-1.89(m,7H),1.54(d,J=14.9Hz,1H,与水重叠),0.59(s,9H)。ESI-MS m/z计算值664.2832,实验值665.3$(M+1)^+$;保留时间:3.48分钟;LC方法J。

[1639] 步骤4:(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(2,2-二甲基丙基)-12-[(8-异丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物III-5)

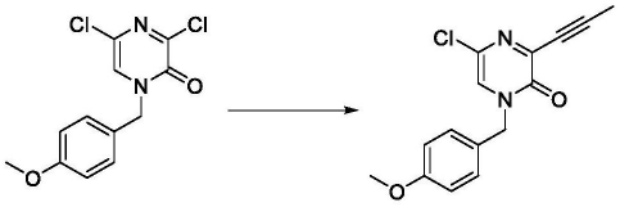
[1640] 

[1641] 将(碳载)钯(68mg,0.0319mmol)添加到10-mL烧瓶中,并将其用氮气吹扫2分钟。然后将(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(2,2-二甲基丙基)-12-[(8-异丙烯基咪唑并[1,2-a]

吡啶-2-基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ⁶-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(140mg,0.2034mmol)于MeOH(3.5mL)中的溶液添加到烧瓶中。将氢气鼓泡到悬浮液中持续2分钟,然后将反应混合物在1个大气压的氢气下搅拌60分钟。然后将氮气鼓泡到混合物中持续5分钟。将反应混合物在硅藻土上过滤,将垫用EtOAc(10mL)和MeOH(10mL)冲洗,然后将滤液在真空中浓缩。将粗产物通过反相色谱法在30g C_{18} GOLD筒上,用50至100% MeOH/酸性水(0.1%v/v的甲酸水溶液)梯度洗脱进行纯化两次,以在与水(2×5mL)共蒸发和冻干后得到呈白色固体的(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(2,2-二甲基丙基)-12-[(8-异丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ⁶-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(48mg,35%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.64(br.s,1H),8.07(d,J=7.1Hz,1H),7.96(br.s,1H),7.86(d,J=7.6Hz,1H),7.80-7.69(m,1H),7.65(t,J=7.8Hz,1H),7.21(t,J=7.6Hz,1H),7.06(d,J=7.6Hz,2H),7.03-6.96(m,1H),6.76(br.s,1H),6.24(s,1H),5.26(d,J=14.9Hz,1H),5.18-5.05(m,1H),4.67-4.30(m,2H),4.23-4.09(m,1H),3.69(br.s,1H),2.04-1.91(m,7H),1.55(d,J=10.3Hz,1H),1.47-1.37(m,6H),0.59(s,9H)。1个缺失的不稳定质子。ESI-MS m/z计算值666.2988,实验值667.3(M+1)⁺;保留时间:3.17分钟;LC方法J。

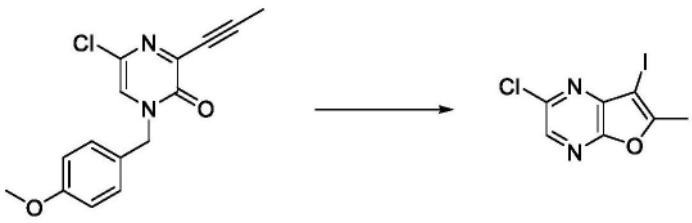
[1642] 实例48:化合物I-26的制备

[1643] 步骤1:5-氯-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-丙-1-炔基-吡嗪-2-酮

[1644] 

[1645] 在-78℃下向1-溴丙烯(6.4g,52.903mmol)于无水THF(150mL)中的溶液中添加n-BuLi(50mL的1.5M,75.000mmol),并将混合物在-78℃下搅拌20分钟。然后将混合物温热至0℃并添加水(2.00g,2mL,111.02mmol),然后将混合物在此温度下搅拌5分钟。然后添加3,5-二氯-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡嗪-2-酮(5g,17.536mmol)、$PdCl_2(PPh3)_2$(1.5g,2.1371mmol)、CuI(400mg,2.1003mmol)和TEA(30mL),并将混合物缓慢温热至室温并保持过夜。将深色混合物用300ml乙酸乙酯稀释并通过硅胶薄层过滤。将滤液蒸发,并且将残余物通过快速色谱法(乙酸乙酯/已烷10-40%)纯化,得到呈棕色固体的5-氯-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-丙-1-炔基-吡嗪-2-酮(3.8g,71%)。ESI-MS m/z计算值288.06656,实验值289.5(M+1)⁺;保留时间:4.4分钟;LC方法D。

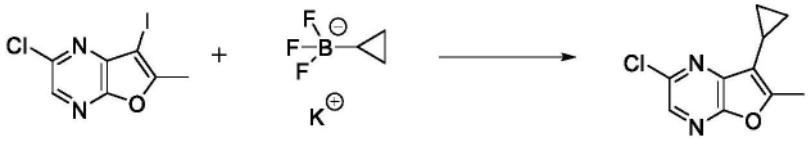
[1646] 步骤2:2-氯-7-碘-6-甲基-呋喃并[2,3-b]吡嗪

[1647] 

[1648] 在室温下,历经30分钟向5-氯-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-丙-1-炔基-吡嗪-2-

酮(3.8g,13.161mmol)于无水DCM(150mL)中的溶液中添加碘(3.51g,0.7120mL,13.829mmol)于无水DCM(100ml)中的溶液,并将所得混合物在室温下再搅拌30分钟。反应完成后,蒸发溶剂,并对残余物进行硅胶柱色谱法(5%至10%乙酸乙酯/己烷)。合并含有目标物质的所收集级分并蒸发。将残余物用己烷(25ml)研磨2小时。将沉淀物过滤并用己烷(25ml)洗涤,得到呈浅黄色固体的2-氯-7-碘-6-甲基-呋喃并[2,3-b]吡嗪(2.91g,75%)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.18(s,1H),2.67(s,3H)。ESI-MS m/z计算值293.90567,实验值295.0(M+1)$^+$;保留时间:2.34分钟;LC方法H。

[1649] 步骤3:2-氯-7-环丙基-6-甲基-呋喃并[2,3-b]吡嗪

[1650] 

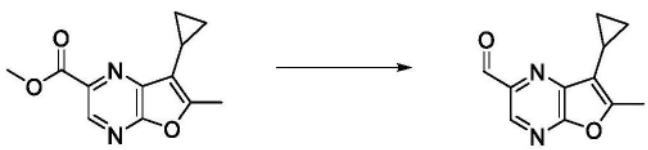
[1651] 向微波小瓶中添加2-氯-7-碘-6-甲基-呋喃并[2,3-b]吡嗪(1g,3.3959mmol)、环丙基三氟硼酸钾(500mg,3.3789mmol)、Cs_2CO_3(3.4g,10.435mmol)、Xantphos(140mg,0.2420mmol)、$PdOAc_2$(40mg,0.1782mmol)和THF(24mL)。将反应混合物脱气15分钟,并将反应混合物在160℃下加热30分钟。然后将反应物冷却至室温并用乙酸乙酯(100ml)稀释,并将有机相用水(100ml)、盐水(100ml)洗涤,然后干燥(硫酸钠),过滤并在真空中蒸发。将残余物通过硅胶色谱法(乙酸乙酯5-20%/己烷)纯化,得到呈浅黄色固体的2-氯-7-环丙基-6-甲基-呋喃并[2,3-b]吡嗪(510mg,58%)。ESI-MS m/z计算值208.04034,实验值209.4(M+1)$^+$;保留时间:5.62分钟;LC方法D。

[1652] 步骤4:7-环丙基-6-甲基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯

[1653] 

[1654] 将2-氯-7-环丙基-6-甲基-呋喃并[2,3-b]吡嗪(710mg,3.4029mmol)和Pd(dppf)Cl_2.DCM(270mg,0.3306mmol)和TEA(1.6698g,2.3mL,16.502mmol)于MeOH(40mL)中的混合物在配备有机械搅拌器的钢制反应釜中用一氧化碳吹扫三次。将反应混合物用120psi的一氧化碳加热至100℃并搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,用乙酸乙酯洗涤,并且将滤液在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法在50%乙酸乙酯/己烷中纯化,得到呈浅黄色固体的7-环丙基-6-甲基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯(610mg,73%)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.92(s,1H),4.02(s,3H),2.60(s,3H),1.92-1.78(m,1H),1.22-1.13(m,2H),1.09-0.97(m,2H)。ESI-MS m/z计算值232.0848,实验值233.4(M+1)$^+$;保留时间:4.63分钟;LC方法D。

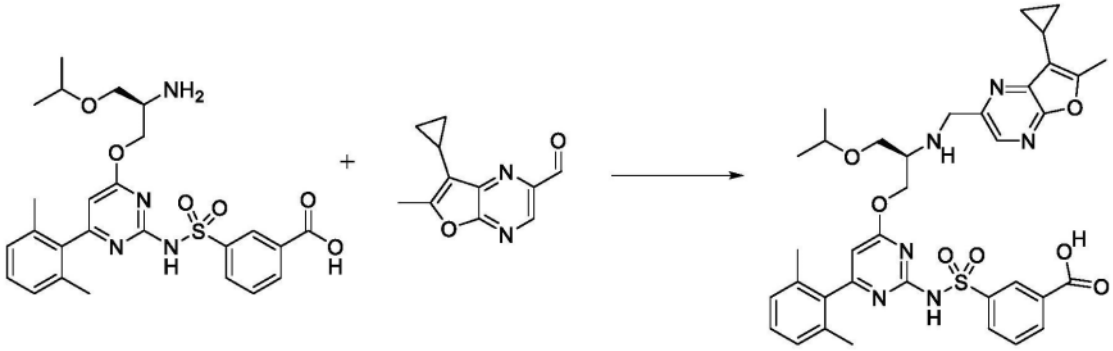
[1655] 步骤5:7-环丙基-6-甲基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛

[1656] 

[1657] 在-78℃下,向7-环丙基-6-甲基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯(600mg,2.5836mmol)于DCM(20mL)中的经搅拌溶液中添加DIBAL的DCM溶液(4.4mL的1M,

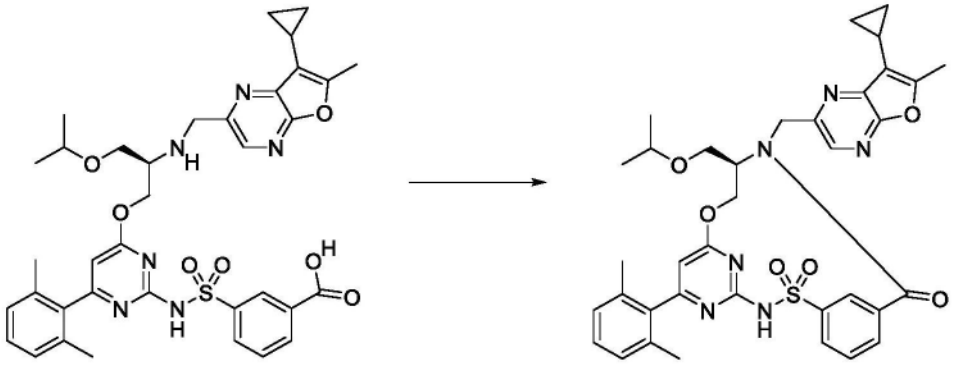
4.4000mmol)。将反应混合物搅拌2小时,用MeOH(1mL)和水(1mL)淬灭并在真空中浓缩。然后,将DCM(20mL)添加到残余物中,并通过沸石过滤物质。将滤饼用DCM(20ml)洗涤。将滤液中的有机层分离,并将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩。将所得黄色油通过硅胶色谱法(二氧化硅,20g,加载DCM,用70%乙酸乙酯/己烷洗脱)纯化。将期望的产物级分合并,并在真空中浓缩,得到呈浅黄色固体的7-环丙基-6-甲基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(490mg,94%)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ10.17(s,1H),8.80(s,1H),2.62(s,3H),1.88-1.80(m,1H),1.31-1.25(m,2H),1.07-1.00(m,2H)。ESI-MS m/z计算值202.07423,实验值203.2(M+1)$^+$;保留时间:2.05分钟;LC方法H。

[1658] 步骤6:3-[[4-[(2R)-2-[(7-环丙基-6-甲基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-异丙氧基-丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1659] 

[1660] 在氮气下向4mL小瓶中装入3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-异丙氧基-丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(50mg,0.09074mmol)、7-环丙基-6-甲基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(19.3mg,0.09545mmol)、无水DCM(0.65mL)和乙酸(0.006mL,0.1055mmol)。将混合物在冰浴中冷却。添加DIEA(0.03mL,0.1722mmol),随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(钠盐)(183.5mg,0.8658mmol),并且将反应物在0℃下剧烈搅拌3小时。将反应物用3N HCl水溶液淬灭,用MeOH和DMSO稀释,过滤所得溶液,并通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经15分钟)纯化。收集纯级分,用EtOAc萃取,经$MgSO_4$干燥,过滤并减压浓缩,得到呈白色固体的3-[[4-[(2R)-2-[(7-环丙基-6-甲基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-异丙氧基-丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(41.1mg,58%)。ESI-MS m/z计算值700.26794,实验值701.4(M+1)$^+$;保留时间:1.49分钟。ESI-MS m/z计算值700.26794,实验值701.4(M+1)$^+$;保留时间:1.49分钟;LC方法A。

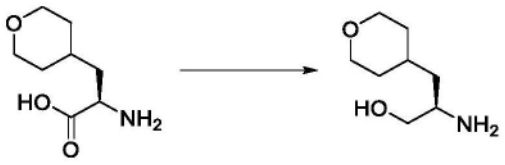
[1661] 步骤7:(11R)-12-[(7-环丙基-6-甲基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(异丙氧基甲基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物I-26)

[1662] 

[1663] 将3-[[4-[(2R)-2-[(7-环丙基-6-甲基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-异丙氧基-丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(41.1mg,0.05240mmol)与DMF(4.1mL)中的CDMT(17.4mg,0.09910mmol)合并,并冷却至0℃。通过注射器添加N-甲基吗啉(0.02mL,0.1819mmol),并将反应物在0℃下搅拌30分钟。然后移去冰浴,并且在室温下继续搅拌另外16小时。然后将反应混合物在50mL 1M HCl与50mL乙酸乙酯之间分配。将各层分离,并将水层用另外的50mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用2×50mL盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗产物用DMSO(1mL)和MeOH(1mL)稀释,过滤,并通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经25分钟)纯化,得到呈白色固体的(11R)-12-[(7-环丙基-6-甲基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(异丙氧基甲基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(22.0mg,61%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.67-8.64(m,1H),8.27(s,1H),7.83-7.79(m,1H),7.56-7.48(m,2H),7.29-7.23(m,1H),7.09(d,J=7.7Hz,2H),6.24(s,1H),5.38(dd,J=11.0,4.3Hz,1H),5.25(d,J=15.2Hz,1H),4.60(d,J=15.2Hz,1H),4.44(t,J=11.4Hz,1H),4.38-4.29(m,1H),3.65-3.56(m,2H),3.44(七重峰,J=6.1Hz,1H),2.56(s,3H),2.09(s,6H),2.01(s,1H),1.87-1.78(m,1H),1.33-1.18(m,3H),1.11(d,J=6.1Hz,3H),1.04-1.02(m,3H)。ESI-MS m/z计算值682.2573,实验值683.9$(M+1)^+$;保留时间:2.02分钟;LC方法A。

[1664] 实例49:化合物I-30的制备

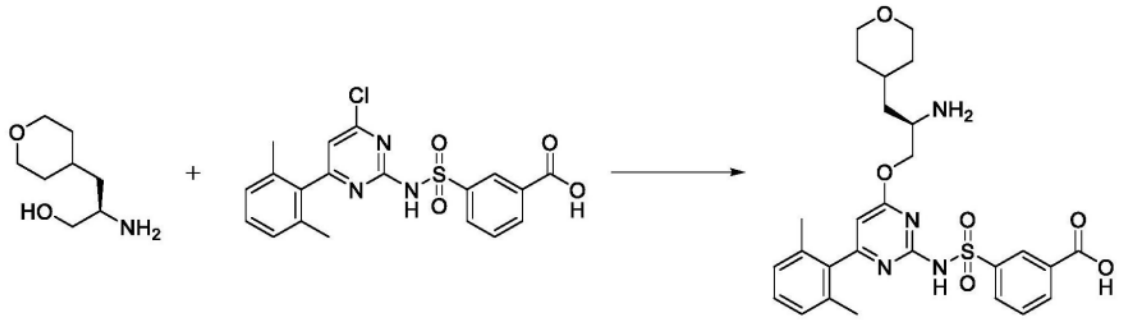
[1665] 步骤1:(2R)-2-氨基-3-四氢吡喃-4-基-丙-1-醇

[1666] 

[1667] 在0℃下,向(2R)-2-氨基-3-四氢吡喃-4-基-丙酸(盐酸盐)(3g,14.308mmol)于THF(30mL)中的溶液中滴加BH_3.DMS的THF溶液(24mL的2M,48.000mmol),并将反应物搅拌20分钟。移去冰浴,并且将反应混合物温热至室温并搅拌过夜。通过添加MeOH(40mL)淬灭反应物。去除挥发物,并将粗残余物收集在1M HCl(50mL)中并用乙醚(3×50mL)洗涤。将水层浓缩并与IPA(10mL)混合。将混合物再次浓缩并与IPA(10mL)再混合2次,得到呈白色固体的(2R)-2-氨基-3-四氢吡喃-4-基-丙-1-醇(盐酸盐)(2.3g,81%)。ESI-MS m/z计算值159.12593,实验值159.6$(M+0)^+$;保留时间:0.76分钟;LC方法E。

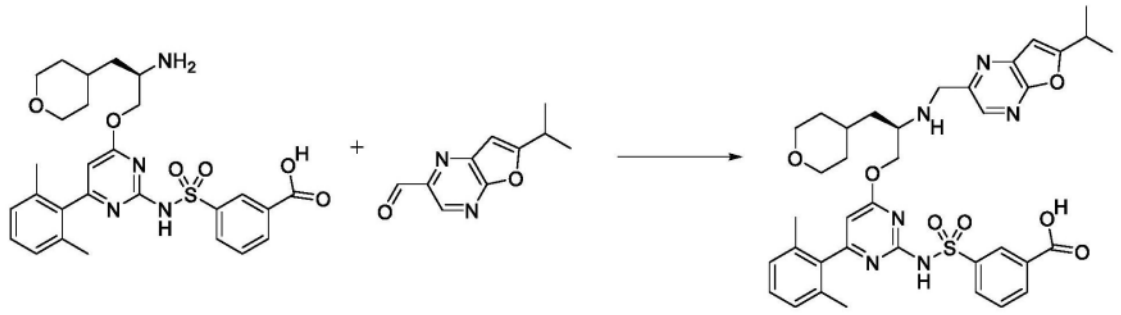
[1668] 步骤2:3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-四氢吡喃-4-基-丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧

啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1669] 

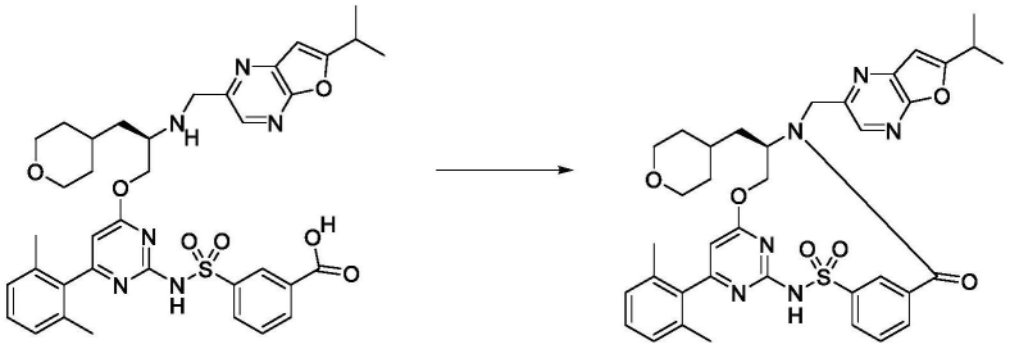
[1670] 在室温下向3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(2.6g,6.2221mmol)和(2R)-2-氨基-3-四氢吡喃-4-基-丙-1-醇(盐酸盐)(1.5g,7.2821mmol)于无水THF(30mL)中的溶液中添加tBuONa(2.7g,28.095mmol)。将反应物在室温下搅拌1小时。将反应物用1N HCl(50mL)淬灭。将产物用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将残余物用1:1乙酸乙酯和己烷(20mL)研磨,得到呈灰白色固体的3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(环丁氧基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(729mg,64%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ8.45(s,1H),8.19(s,1H),8.12(dd,J=15.1,7.8Hz,2H),7.69(t,J=7.8Hz,1H),7.24(t,J=7.5Hz,1H),7.11(d,J=7.5Hz,2H),4.34(dd,J=11.7,2.9Hz,1H),4.15(dd,J=11.5,6.5Hz,1H),3.86-3.79(m,2H),3.60(s,1H),3.26(d,J=12.9Hz,2H),1.97(s,6H),1.66-1.57(m,3H),1.57-1.45(m,2H),1.18-1.13(m,2H)。ESI-MS m/z计算值540.2043,实验值541.3(M+1)$^+$;保留时间:1.48分钟;LC方法H。

[1671] 步骤3:3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[(6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-四氢吡喃-4-基-丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1672] 

[1673] 在0℃下在氮气下,在4mL小瓶中,向3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-四氢吡喃-4-基-丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(40mg,0.06931mmol)和6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(13.2mg,0.06940mmol)于无水二氯甲烷(300μL)中的经搅拌混合物中依次添加冰乙酸(10μL,0.1758mmol)和DIPEA(40μL,0.2296mmol)。在2分钟后,将三乙酰氧基硼氢化钠(52mg,0.2454mmol)添加到黄色溶液中。将不均匀的反应物在此温度下搅拌15分钟。然后将反应物用1M HCl水溶液(0.5mL)、MeOH(0.5mL)和DMSO(0.5mL)淬灭,并通过制备型反相HPLC[1-99%乙腈/水(含5mM HCl),历经15分钟]纯化,得到呈白色固体的3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[(6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-四氢吡喃-4-基-丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(33mg,63%)。ESI-MS m/z计算值714.28357,实验值715.9(M+1)$^+$;保留时间:1.34分钟;LC方法A。

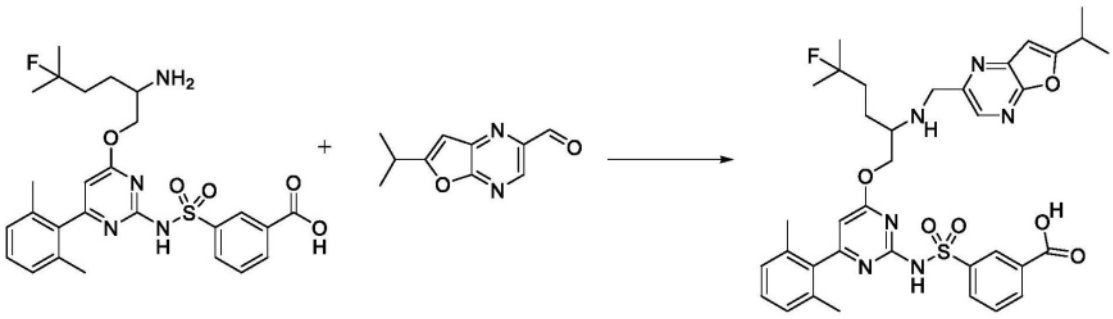
[1674] 步骤4:(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-2,2-二氧代-11-(四氢吡喃-4-基甲基)-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物I-30)

[1675] 

[1676] 在0-4℃(冰水浴)下在氮气下向3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[(6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-四氢吡喃-4-基-丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(33mg,0.04392mmol)于无水DMF(1.6mL)中的经搅拌溶液中添加2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪(13mg,0.07404mmol)(CDMT),随后添加4-甲基吗啉(35μL,0.3183mmol)。将黄色的反应物在此温度下搅拌5分钟,然后在室温下搅拌2小时。通过制备型反相HPLC(历经15分钟1-99%乙腈/水,5mM HCl作为改性剂)纯化反应混合物,得到呈白色固体的产物。(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-2,2-二氧代-11-(四氢吡喃-4-基甲基)-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(20mg,63%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.69(s,1H),8.42(s,1H),8.16(d,J=7.8Hz,1H),7.77(d,J=7.5Hz,1H),7.64(t,J=7.7Hz,1H),7.19(t,J=7.5Hz,1H),7.01(d,J=7.5Hz,2H),6.62(s,1H),6.17(s,1H),5.42(d,J=10.9Hz,1H),5.33(d,J=14.9Hz,1H),4.32(d,J=15.2Hz,1H),4.26(d,J=11.0Hz,1H),4.23-4.13(m,1H),3.90(d,J=11.4Hz,1H),3.77(d,J=11.4Hz,1H),3.33(t,J=11.7Hz,1H),3.26-3.10(m,2H),1.96(s,6H),1.83(t,J=12.7Hz,1H),1.55-1.42(m,3H),1.40(d,J=6.9Hz,6H),1.34-1.22(m,1H),0.97-0.75(m,2H)。ESI-MS m/z计算值696.273,实验值697.8$(M+1)^+$;保留时间:1.86分钟;LC方法A。

[1677] 实例50:化合物I-36和化合物I-37的制备

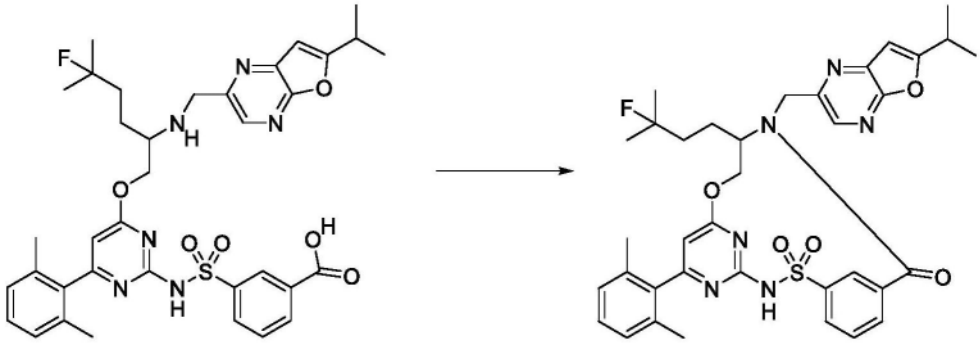
[1678] 步骤1:3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[5-氟-2-[(6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-5-甲基-己氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1679] 

[1680] 在氮气下向4mL小瓶中装入3-[[4-(2-氨基-5-氟-5-甲基-己氧基)-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(84.8mg,0.1388mmol)、6-异丙基呋喃并[2,

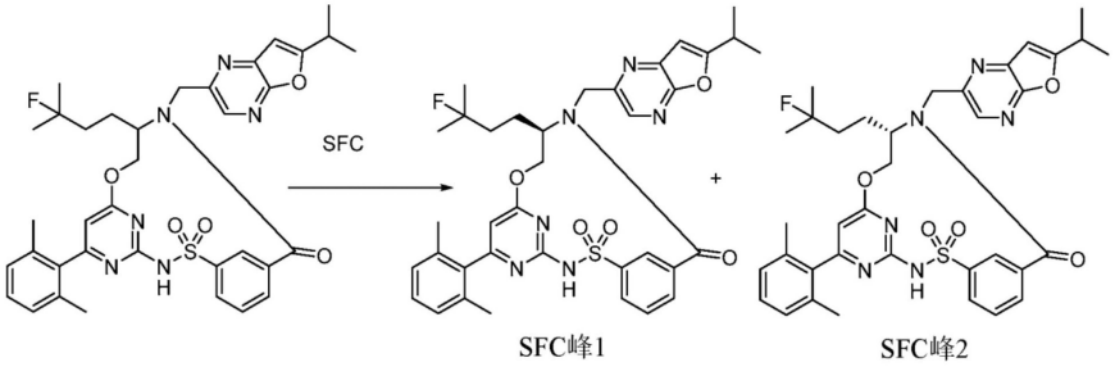
3-b]吡嗪-2-甲醛(27.6mg,0.1444mmol)、无水DCM(1000μL)、乙酸(20μL,0.3517mmol)和DIEA (90μL,0.5167mmol)。将混合物在冰浴中冷却,添加三乙酰氧基硼氢化钠(105mg,0.4954mmol),并将反应物搅拌1.5小时。将反应物用1M HCl水溶液(1mL)、MeOH(0.5mL)和DMSO(0.5mL)淬灭,过滤并通过反相HPLC(1-50%乙腈/5mM HCl水溶液,历经30分钟)纯化离子,得到呈白色固体的3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[5-氟-2-[(6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-5-甲基-己氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(52.0mg,51%)。ESI-MS m/z计算值704.27924,实验值705.2(M+1)$^+$;保留时间:1.48分钟;LC方法A。

[1681] 步骤2:6-(2,6-二甲基苯基)-11-(3-氟-3-甲基-丁基)-12-[(6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮

[1682] 

[1683] 在氮气下将3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[5-氟-2-[(6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-5-甲基-己氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(52.0mg,0.07015mmol)与CDMT(33mg,0.1880mmol)和DMF(2.0mL)合并。将溶液在0℃下搅拌。添加4-甲基-吗啉(52μL,0.4730mmol),并将混合物在冷却浴中搅拌,将其温热至室温。在16小时后,过滤反应物并通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经30分钟)纯化,得到呈白色固体的6-(2,6-二甲基苯基)-11-(3-氟-3-甲基-丁基)-12-[(6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(31.3mg,65%),ESI-MS m/z计算值686.2687,实验值687.2(M+1)$^+$;保留时间:2.09分钟;LC方法A。

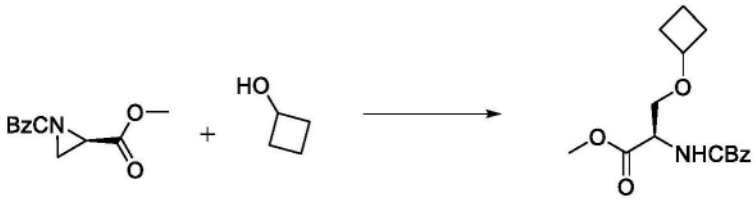
[1684] 步骤3:(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(3-氟-3-甲基-丁基)-12-[(6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮,SFC峰1,化合物I-36,和(11S)-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(3-氟-3-甲基-丁基)-12-[(6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮,SFC峰2,化合物I-37

[1685] 

[1686] 对6-(2,6-二甲基苯基)-11-(3-氟-3-甲基-丁基)-12-[(6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮外消旋物(31.3mg,0.04557mmol)进行SFC分离(40℃下的ChiralCel OD(21.2×250mm,5μM)柱,流动相为27% MeOH(+20mM NH_3),等度模式,流速70毫升/分钟,样品浓度为在甲醇中30mg/mL,进样体积为325μL,压力为197巴)。收集的级分通过手性柱分析得到两个峰。在OD柱上洗脱的第一个峰产生的物质然后经浓缩和反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经15分钟)纯化,得到白色固体(SFC峰1)(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(3-氟-3-甲基-丁基)-12-[(6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(6.0mg,38%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.11(s,1H),8.63(t,J=1.8Hz,1H),8.42(s,1H),7.99(d,J=7.9Hz,1H),7.80(dt,J=7.7,1.4Hz,1H),7.64(t,J=7.8Hz,1H),7.21(t,J=7.6Hz,1H),7.03(d,J=7.6Hz,2H),6.62(d,J=1.0Hz,1H),6.19(s,1H),5.43-5.28(m,2H),4.36-4.22(m,2H),4.14-4.04(m,1H),3.22-3.09(m,1H),1.99(s,6H),1.91-1.79(m,2H),1.60-1.50(m,2H),1.40(d,J=6.9Hz,6H),1.29(dd,J=21.3,4.1Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值686.2687,实验值687.2(M+1)$^+$;保留时间:2.06分钟。在OD柱上洗脱的第二个峰产生的物质然后经浓缩和反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经15分钟)纯化,得到白色固体(SFC峰2)(11S)-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(3-氟-3-甲基-丁基)-12-[(6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(5.7mg,36%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.30(s,1H),8.63(t,J=1.8Hz,1H),8.42(s,1H),7.99(d,J=7.9Hz,1H),7.80(dt,J=7.7,1.3Hz,1H),7.63(t,J=7.8Hz,1H),7.21(t,J=7.6Hz,1H),7.02(d,J=7.6Hz,2H),6.62(d,J=1.0Hz,1H),6.18(s,1H),5.42-5.31(m,2H),4.35-4.22(m,2H),4.13-4.02(m,1H),3.24-3.09(m,1H),1.98(s,6H),1.91-1.79(m,2H),1.62-1.53(m,2H),1.40(d,J=6.9Hz,6H),1.32(d,J=4.3Hz,3H),1.27(d,J=4.4Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值686.2687,实验值687.2(M+1)$^+$;保留时间:2.09分钟。LC方法A。

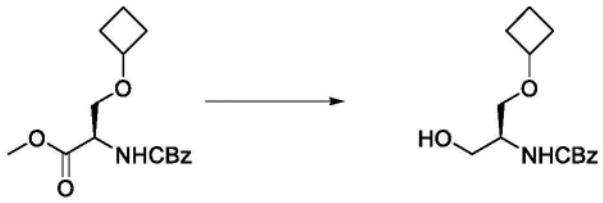
[1687] 实例51:化合物I-49和化合物I-50的制备

[1688] 步骤1:(2R)-2-(苄氧基羰基氨基)-3-(环丁氧基)丙酸甲酯

[1689] 

[1690] 在0℃下,向(2R)-氮杂环丙烷-1,2-二甲酸01-苄酯02-甲酯(2g,8.5021mmol)和环丁醇(2.2925g,2.5mL,31.794mmol)于无水DCM(20mL)中的溶液中添加三氟化硼乙醚(115.00mg,0.1mL,0.8103mmol)。将反应物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水(50mL)和DCM(50mL)稀释。将两个层分离,并将水层用DCM(2×50mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法使用0至40%乙酸乙酯/己烷进行纯化,得到呈白色固体的(2R)-2-(苄氧基羰基氨基)-3-(环丁氧基)丙酸甲酯(1.83g,63%)。ESI-MS m/z计算值307.14197,实验值308.5(M+1)$^+$;保留时间:2.98分钟;LC方法E。

[1691] 步骤2:N-[(1S)-1-(环丁氧基甲基)-2-羟基-乙基]氨基甲酸苄酯

[1692] 

[1693] 向(2R)-2-(苄氧基羰基氨基)-3-(环丁氧基)丙酸甲酯(1.83g,5.9543mmol)于THF(18mL)和甲醇(7mL)的溶剂混合物中的溶液中添加硼氢化钠(592mg,15.648mmol)。将反应物在室温下搅拌3小时。将残余物用乙酸乙酯(100mL)稀释,并且用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法使用0至30%丙酮/己烷进行纯化,得到呈白色固体的N-[(1S)-1-(环丁氧基甲基)-2-羟基-乙基]氨基甲酸苄酯(1.34g,69%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿)δ7.41-7.32(m,5H),5.13(s,2H),3.97-3.64(m,4H),3.62-3.44(m,2H),1.87(m,2H),1.70(m,1H),1.55-1.43(m,3H)。ESI-MS m/z计算值279.14706,实验值280.3(M+1)$^+$;保留时间:2.41分钟;LC方法E。

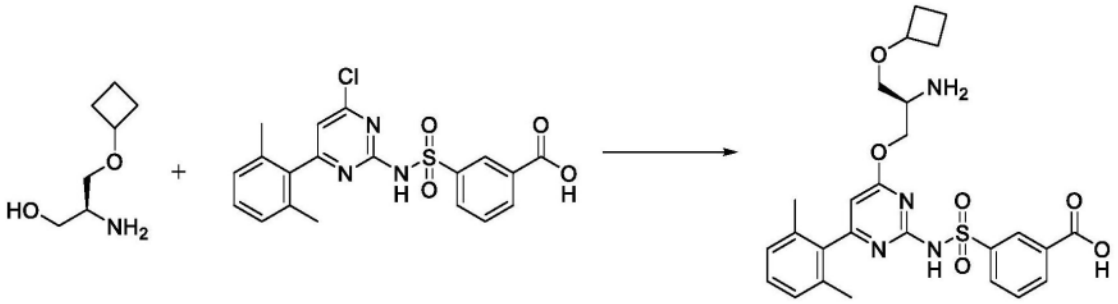
[1694] 步骤3:(2S)-2-氨基-3-(环丁氧基)丙-1-醇

[1695] 

[1696] 向N-[(1S)-1-(环丁氧基甲基)-2-羟基-乙基]氨基甲酸苄酯(100mg,0.3769mmol)于乙酸乙酯(2mL)中的溶液中添加10% Pd/C(41mg,10%w/w,0.0385mmol)。将反应物在1个大气压的氢气下氢化3小时。将催化剂通过硅藻土垫过滤去除。将滤液在真空下浓缩,得到呈澄清凝胶的(2S)-2-氨基-3-(环丁氧基)丙-1-醇(80mg,73%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.98-3.88(m,1H),3.63(dd,J=10.8,4.6Hz,1H),3.52(dd,J=10.8,5.7Hz,1H),3.35(ddd,J=15.6,9.4,5.5Hz,2H),3.11-3.01(m,1H),2.26-2.13(m,2H),1.97-1.83(m,2H),1.59-1.35(m,1H),1.35-1.30(m,1H)。ESI-MS m/z计算值145.11028,实验值145.1(M+0)$^+$;保留时间:0.95分钟;LC方法E。

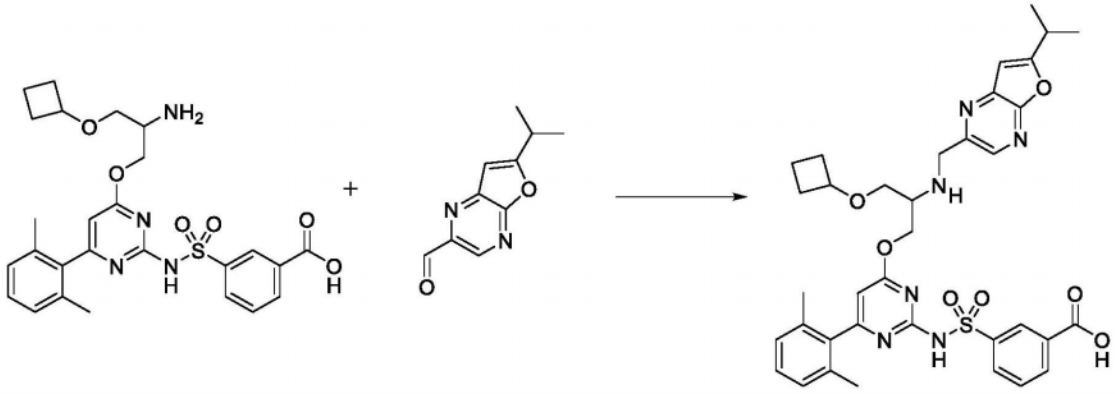
[1697] 步骤4:3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(环丁氧基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-

2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1698] 

[1699] 在室温下向3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(1.06g,2.5367mmol)和(2S)-2-氨基-3-(环丁氧基)丙-1-醇(300mg,1.9628mmol)于无水THF(7.5mL)中的溶液中添加tBuONa(1.4g,14.568mmol)。将反应物在室温下搅拌1小时。将反应物用1N HCl(30mL)淬灭。将产物用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将残余物用1:1乙酸乙酯和己烷(20mL)研磨,并且将残余物通过反相HPLC(缓冲液A:用5mM HCl缓冲的水;缓冲液B:100% ACN,历经40分钟梯度从20%至65%洗脱)进行纯化,得到呈灰白色固体的3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(环丁氧基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(729mg,64%),其含有约20%的相对对映异构体。^{1}H NMR(500MHz,DMSO)δ8.43(s,1H),8.12(t,J=7.4Hz,2H),7.67(t,J=7.8Hz,1H),7.37-7.16(m,1H),7.11(d,J=7.6Hz,2H),6.29(s,1H),4.49-4.20(m,2H),4.03-3.88(m,1H),3.76-3.60(m,1H),3.57-3.49(m,1H),3.48-3.38(m,1H),2.20-2.07(m,2H),1.98(s,6H),1.91-1.78(m,2H),1.67-1.57(m,1H),1.57-1.35(m,1H)。ESI-MS m/z计算值526.1886,实验值527.2(M+1)$^+$;保留时间:1.65分钟;LC方法H。

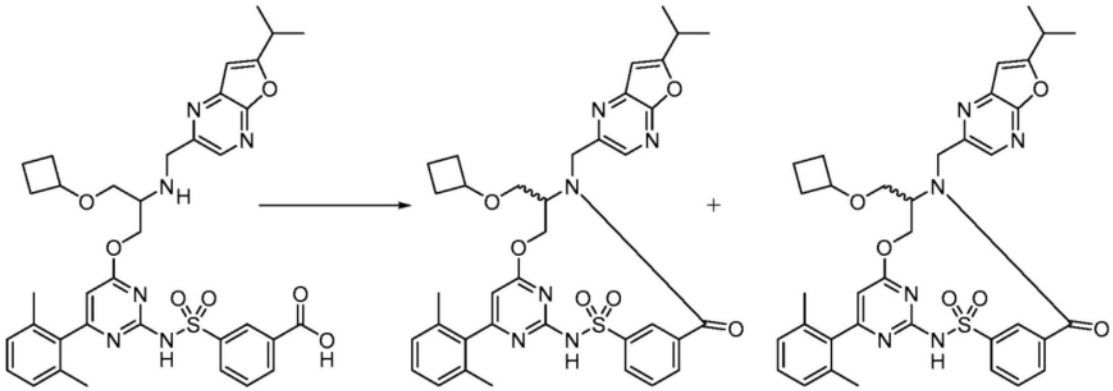
[1700] 步骤5:3-[[4-[3-(环丁氧基)-2-[(6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1701] 

[1702] 在4mL小瓶中,将3-[[4-[2-氨基-3-(环丁氧基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(90mg,0.1598mmol,对映异构体的约80:20混合物)和6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(33mg,0.1735mmol)在DCM(1mL)中组合。添加冰乙酸(14μL,0.2462mmol)。将混合物冷却至0℃,然后添加DIEA(70μL,0.4019mmol)。在室温下搅拌15分钟后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(102mg,0.4813mmol)。在0℃下继续搅拌30分钟。通过添加甲醇和1M HCl水溶液淬灭反应物。过滤后,通过反相HPLC(10-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经15分钟)纯化,得到淡米色固体的3-[[4-[3-(环丁氧基)-2-[(6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

(盐酸盐)(87mg,74%)。ESI-MS m/z计算值700.26794,实验值701.5(M+1)$^+$;保留时间:1.18分钟;LC方法A。

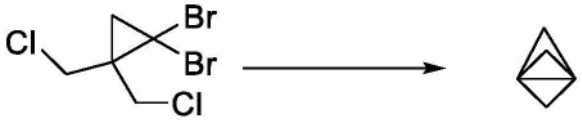
[1703] 步骤6:11-(环丁氧基甲基)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮,SFC峰1,化合物I-49,和11-(环丁氧基甲基)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮,SFC峰2,化合物I-50

[1704] 

[1705] 在4mL小瓶中,将3-[[4-[3-(环丁氧基)-2-[(6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(87mg,0.1180mmol)和2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪(31mg,0.1766mmol)在DMF(900μL)中组合。将溶液冷却,然后添加4-甲基吗啉(65μL,0.5912mmol)。将反应混合物缓慢温热至室温并搅拌过夜。通过反相HPLC(历经15分钟10-99%乙腈/5mM HCl水溶液)纯化,得到淡黄色固体(65mg)。将对映异构体通过手性SFC使用ChiralCel OD柱(21.2×250mm,5μm)在50℃下分离。流动相为20% MeOH(20mM NH_3),80% CO2,流速为70毫升/分钟。样品的浓度为在甲醇中26mg/mL,进样体积为500μL,出口压力为154巴,检测波长为210nm。这提供了11-(环丁氧基甲基)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(32.0mg,78%)作为峰1,^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.09(s,1H),8.64(s,1H),8.38(s,1H),7.82(d,J=7.6,1.4Hz,1H),7.64(d,J=7.8Hz,1H),7.55(t,J=7.7Hz,1H),7.23(d,J=7.6Hz,1H),7.07(d,J=7.6Hz,2H),6.62(s,1H),6.21(s,1H),5.42-5.30(m,2H),4.57(d,J=15.1Hz,1H),4.46(t,J=11.6Hz,1H),4.38-4.29(m,1H),3.78(p,1H),3.61-3.53(m,1H),3.48(dd,J=10.7,3.1Hz,1H),3.16(七重峰,J=6.9,1.1Hz,1H),2.21-2.06(m,2H),2.04(s,6H),1.89-1.75(m,2H),1.71-1.63(m,1H),1.52-1.43(m,1H),1.41(s,3H),1.39(s,3H)。ESI-MS m/z计算值682.2573,实验值683.6(M+1)$^+$;保留时间:1.66分钟,并且提供了11-(环丁氧基甲基)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(4.8mg,12%)作为峰2,ESI-MS m/z计算值682.2573,实验值683.6(M+1)$^+$;保留时间:1.65分钟。LC方法A。

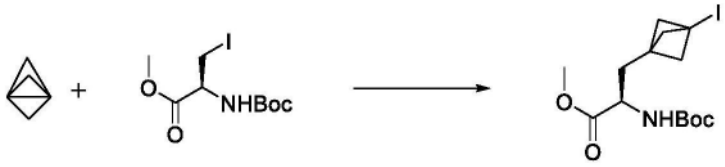
[1706] 实例52:化合物I-52的制备

[1707] 步骤1:三环[1.1.1.01,3]戊烷

[1708] 

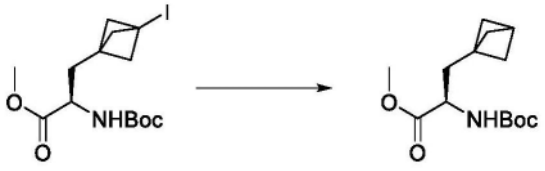
[1709] 在1小时内,将MeLi(乙醚溶液)(48mL的1.6M,76.800mmol)缓慢添加到1,1-二溴-2,2-双(氯甲基)环丙烷(10g,33.691mmol)于乙醚(25mL)中的溶液中,同时将内部反应温度维持在-50至-60℃之间。然后将反应混合物温热至0℃并在此温度下搅拌30分钟。将反应烧瓶附接到配备有真空适配器的弯曲管和接收烧瓶。使用水真空抽吸器将系统真空放置,并将反应混合物蒸馏到接收烧瓶中,用液氮冷却,同时用水-冰浴将蒸馏烧瓶维持在约0℃下,以提供含有约3.5%三环[1.1.1.01,3]戊烷(53g,83%)的蒸馏溶液,其为乙醚中的澄清溶液。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.96(s,6H)。此溶液无需进一步纯化直接用于下一个反应。

[1710] 步骤2:(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(3-碘-1-双环[1.1.1]戊基)丙酸甲酯

[1711] 

[1712] 将(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-碘-丙酸甲酯(3g,9.1149mmol)溶解在来自先前实验的三环[1.1.1.01,3]戊烷(53g,28.063mmol)的溶液(在DCM中)中,然后添加三乙基硼烷(在己烷中)(1.1mL的1M,1.1000mmol)。将此反应混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物减压浓缩,并将所得残余物通过反相色谱法在50g C_{18} RediSep Rf gold柱上使用5至100%乙腈/纯水梯度纯化,得到呈澄清油的(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(3-碘-1-双环[1.1.1]戊基)丙酸甲酯(1.64g,45%),其在静置时结晶。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.98(d,J=7.3Hz,1H),4.37-4.23(m,1H),3.74(s,3H),2.31-2.21(m,6H),2.19-2.08(m,1H),1.88(dd,J=14.7,7.6Hz,1H),1.45(s,9H)ESI-MS m/z计算值395.0594,实验值296.0(M-99)$^{+}$;保留时间:1.95分钟,连同呈黄色油的较低纯度(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(3-碘-1-双环[1.1.1]戊基)丙酸甲酯的样品(1.63g,35%),其在静置时结晶。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.98(d,J=7.8Hz,1H),4.36-4.25(m,1H),3.74(s,3H),2.31-2.19(m,6H),2.16-2.10(m,1H),1.88(dd,J=14.4,7.6Hz,1H),1.45(s,9H)。ESI-MS m/z计算值395.0594,实验值296.0(M-99)$^{+}$;保留时间:1.96分钟;LC方法I。

[1713] 步骤3:(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸甲酯

[1714] 

[1715] 向(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(3-碘-1-双环[1.1.1]戊基)丙酸甲酯(1.64g,4.1287mmol)、2,6-二甲基吡啶(1.288g,1.4mL,12.020mmol)和三(三甲基甲硅烷基)硅烷(3.0628g,3.8mL,12.317mmol)于无水THF(9mL)中的溶液中滴加三乙基硼烷(在己烷中)(0.5mL的1M,0.5000mmol),并在室温下搅拌过周末。将反应混合物减压浓缩,并将所得残余

物在硅胶上用40g柱使用0至50％乙酸乙酯/庚烷梯度纯化,得到呈浅黄色粉末的(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸甲酯(766mg,65％)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.94(d,J＝7.3Hz,1H),4.35-4.25(m,1H),3.73(s,3H),2.45(s,1H),2.04-1.91(m,1H),1.83-1.69(m,7H),1.45(s,9H)。ESI-MS m/z计算值269.16272,实验值170.2(M-99)+;保留时间:1.91分钟;LC方法L。

[1716] 步骤4:N-[(1R)-1-(1-双环[1.1.1]戊基甲基)-2-羟基-乙基]氨基甲酸叔丁酯

[1717] 

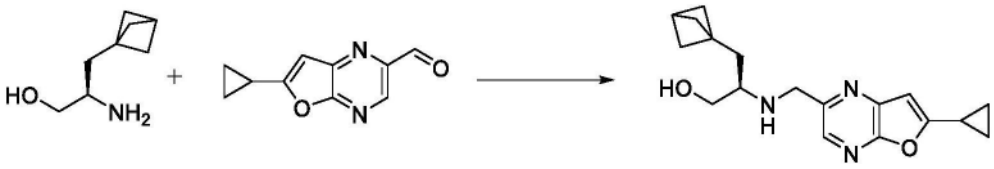
[1718] 将$LiBH_4$(350mg,16.067mmol)添加到(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸甲酯(1.46g,5.1497mmol)在THF(15mL)中的溶液中,用冰水浴维持在0℃下。将反应混合物在该温度下保持30分钟,然后温热并在室温下搅拌2小时。然后将反应物冷却至0℃并通过添加氯化铵的饱和水溶液(15mL)淬灭。将双相混合物在0℃搅拌20分钟,然后将各层分离,并且将水层用乙酸乙酯(4×25mL)萃取。将合并的有机层用盐水(150mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩,得到粗制且部分淬灭的物质。保留该物质N-[(1R)-1-(1-双环[1.1.1]戊基甲基)-2-羟基-乙基]氨基甲酸叔丁酯(100mg,7％)(白色粉末)的样品并放在一边。ESI-MS m/z计算值241.1678,实验值264.2(M+23)$^+$;保留时间:1.73分钟。将其余粗物质溶解回DCM(50mL)中,并用0.2M HCl水溶液(50mL)洗涤,直到氢气停止逸出。将水相分离,并用DCM(50mL)洗涤。将有机相合并,用硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩,得到呈白色固体的N-[(1R)-1-(1-双环[1.1.1]戊基甲基)-2-羟基-乙基]氨基甲酸叔丁酯(1.15g,88％)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.55(br.s.,1H),3.75-3.58(m,2H),3.56-3.47(m,1H),2.59-2.34(m,2H),1.78-1.70(m,6H),1.65(dd,J＝14.7,4.9Hz,1H),1.53(dd,J＝14.7,8.6Hz,1H),1.46(s,9H)。ESI-MS m/z计算值241.1678,实验值264.2(M+23)+;零值(M-)+;保留时间:1.73分钟;LC方法J。

[1719] 步骤5:(2R)-2-氨基-3-(1-双环[1.1.1]戊基)丙-1-醇

[1720] 

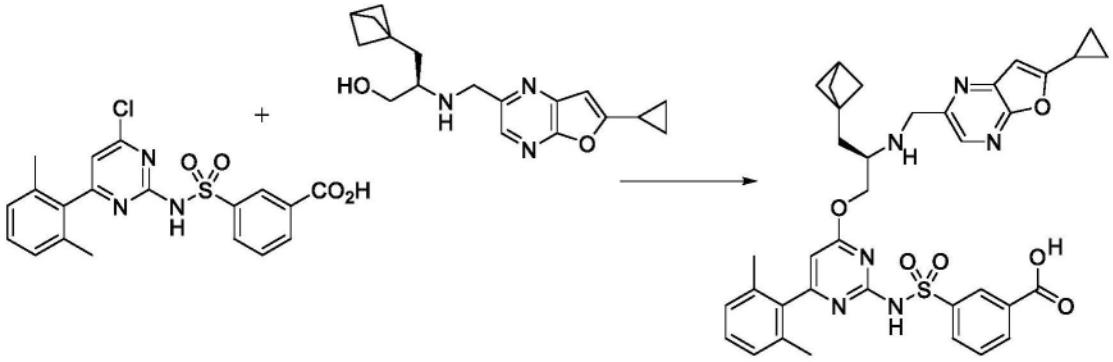
[1721] 在室温搅拌下将N-[(1R)-1-(1-双环[1.1.1]戊基甲基)-2-羟基-乙基]氨基甲酸叔丁酯(1.15g,4.4794mmol)以小份添加到HCl(在二噁烷中)的溶液(40mL的4M,160.00mmol)中,然后在此温度下保持1小时。将反应混合物在减压下浓缩。将所得残余物在无水THF(20mL)中研磨,过滤,并用更多THF(2×5mL)洗涤。将所得固体在高真空下干燥1小时,得到呈白色粉末的(2R)-2-氨基-3-(1-双环[1.1.1]戊基)丙-1-醇(盐酸盐)(730mg,87％)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.91(br.s.,3H),5.31(t,J＝5.1Hz,1H),3.62(dt,J＝11.7,3.7Hz,1H),3.39(dt,J＝11.7,6.0Hz,1H),3.07-2.96(m,1H),2.45(s,1H),1.78-1.61(m,8H)。ESI-MS m/z计算值141.11537,实验值142.2(M+1)$^+$;保留时间:0.57分钟;LC方法I。

[1722] 步骤6:(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]丙-1-醇

[1723] 

[1724] 将DIEA(200μL,1.148mmol)添加到(2R)-2-氨基-3-(1-双环[1.1.1]戊基)丙-1-醇(盐酸盐)(182mg,1.024mmol)和6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(193mg,1.026mmol)于DCE(2.7mL)中的悬浮液中,并将混合物搅拌10分钟,直到所有固体溶解。添加冰乙酸(70μL,1.231mmol)。在室温下搅拌2小时后,将混合物在冰浴中冷却,并且以3等份添加三乙酰氧基硼氢化钠(400mg,1.887mmol)。5分钟后,移去冷却浴,并且将反应物在室温下搅拌3小时。滴加HCl水溶液(3.4mL的1M,3.400mmol),并将混合物在室温下搅拌10分钟,然后在冰水浴中冷却。缓慢滴加NaOH水溶液(750mg的50%w/w,9.376mmol)。将混合物倒入分液漏斗中并将各层分离。将水层用DCM(20mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(30mL)、盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩以得到橙色油。将物质溶解于DCM(50mL)中,经硅藻土垫过滤。将物质在8mL热(90℃)庚烷中研磨10分钟。使悬浮液冷却至室温,并且进一步研磨并搅拌30分钟。通过过滤收集固体并用少量庚烷洗涤。在真空下干燥,得到(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]丙-1-醇(215mg,64%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.08(s,1H),6.58(s,1H),4.12-3.94(m,2H),3.69(dd,J=10.9,3.7Hz,1H),3.38(dd,J=11.0,6.0Hz,1H),2.84-2.72(m,1H),2.47(s,1H),2.15-2.10(m,1H),2.01(s,2H),1.72(s,6H),1.68(dd,J=6.1Hz,1H),1.59(dd,J=14.6,6.7Hz,1H),1.19-1.11(m,4H)。ESI-MS m/z计算值313.17902,实验值314.6(M+1)$^+$;保留时间:0.42分钟;LC方法B。

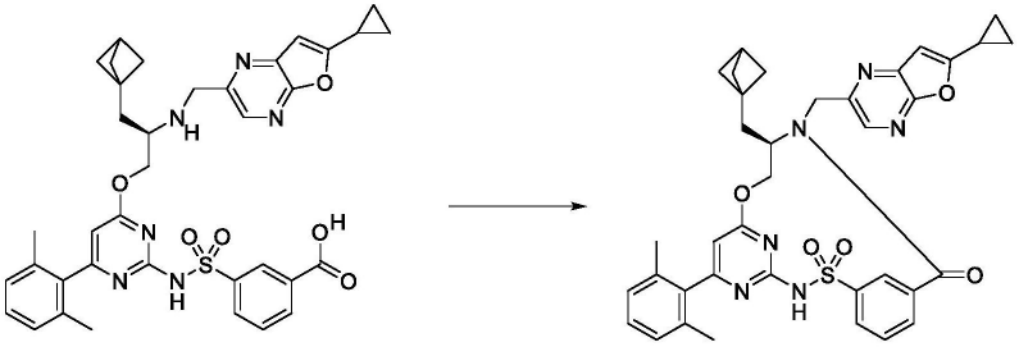
[1725] 步骤7:3-[[4-[(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1726] 

[1727] 将(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊酰基)-2-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]丙-1-醇(212mg,0.6765mmol)、3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(287mg,0.6868mmol)在氮气吹扫小瓶中在无水THF(2mL)中组合。将混合物在室温下搅拌直到它变得均匀(10分钟)。一次性添加叔丁醇钠(335mg,3.486mmol),并且反应物变得触摸起来温热。在没有外部加热的情况下继续搅拌1小时。将反应混合物在冰水浴中冷却,然后通过滴加HCl水溶液(8mL的1M,8.000mmol)进行淬灭。添加盐水(5mL)和乙酸乙酯(15mL)。将各层分离,并且将水层用乙酸乙酯(10mL)再萃取2次。将合并的有机物用盐水洗涤并经硫酸钠干燥。将溶液在真空(50℃水浴)下浓缩,直到固体开始形成。将所得浆料用乙酸乙酯略微稀释,并在冰浴中冷却至0℃。在搅拌40分钟后,通过过滤收集固体并用冷乙酸

乙酯洗涤,干燥后得到3-[[4-[(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(362mg,72%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.32(s,2H),9.49(s,2H),8.47(t,J=1.9Hz,1H),8.35(s,1H),8.13(d,J=8.2Hz,2H),7.70(t,J=7.8Hz,1H),7.25(d,J=7.8Hz,1H),7.13(d,J=7.6Hz,2H),6.95(s,1H),6.33(s,1H),4.60-4.42(m,3H),4.30(d,J=11.1Hz,1H),3.54(s,1H),2.33-2.24(m,1H),2.07-1.91(m,9H),1.75-1.63(m,6H),1.22-1.18(m,2H),1.11-1.06(m,2H)。ESI-MS m/z计算值694.2573,实验值695.7(M+1)$^+$;保留时间:0.57分钟;LC方法B。

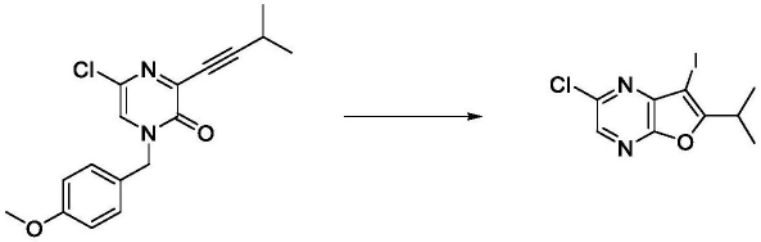
[1728] 步骤8:(11R)-11-(1-双环[1.1.1]戊基甲基)-12-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物I-52)

[1729] 

[1730] 将3-[[4-[(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(362mg,0.4950mmol)与CDMT(108mg,0.6151mmol)在无水DMF(40mL)中组合并冷却至0℃。添加N-甲基吗啉(330μL,3.002mmol),并且使反应混合物在冰熔化时缓慢温热至室温,搅拌总共18小时。然后在减压下去除挥发物,并将所得残余物溶解于DMSO/甲醇中,过滤,并通过制备型HPLC(1-99% ACN/水,HCl改性剂,15分钟运行)纯化。将含有产物的级分合并,用盐水略微稀释,并用乙酸乙酯萃取2次。将合并的有机物用水和盐水洗涤,然后经硫酸钠干燥,得到(11R)-11-(1-双环[1.1.1]戊基甲基)-12-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(233.3mg,66%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.71(t,J=1.8Hz,1H),8.34(s,1H),8.15(d,J=8.0Hz,1H),7.87(dt,J=7.7,1.4Hz,1H),7.66(t,J=7.8Hz,1H),7.19(t,J=7.6Hz,1H),7.02(d,J=7.7Hz,2H),6.62(s,1H),6.16(s,1H),5.39(dd,J=11.3,3.9Hz,1H),5.32(d,J=15.1Hz,1H),4.25-4.13(m,2H),4.01(tt,J=11.3,3.6Hz,1H),2.44(s,1H),2.13(tt,J=8.1,5.3Hz,1H),1.98(s,6H),1.80(dd,J=15.6,3.3Hz,1H),1.62-1.54(m,7H),1.20-1.12(m,4H)。ESI-MS m/z计算值676.24677,实验值677.5(M+1)$^+$;保留时间:2.13分钟;LC方法A。

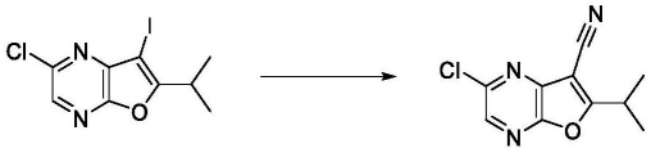
[1731] 实例53:化合物I-53的制备

[1732] 步骤1:2-氯-7-碘-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪

[1733] 

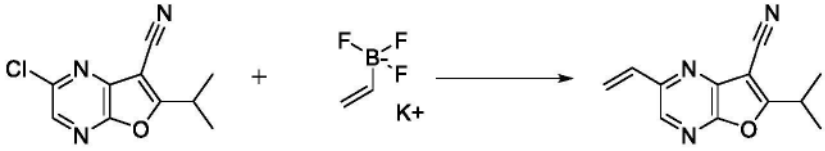
[1734] 向5-氯-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-(3-甲基丁-1-炔)吡嗪-2-酮(1.39g,4.3879mmol)于无水DCM(28mL)中的溶液中缓慢添加碘(1.4g,5.5160mmol)的DCM(28mL)溶液持续30分钟,并将所得混合物在室温下搅拌30分钟。蒸发溶剂,并将残余物在0%至10%乙酸乙酯/已烷中进行硅胶柱色谱法。将收集到的级分合并并浓缩。将残余物用已烷(10mL)研磨30分钟。将沉淀物过滤并用已烷洗涤,得到呈浅黄色固体的2-氯-7-碘-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪(1.1g,74%)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.15(s,1H),3.43(七重峰,J=6.9Hz,1H),1.40(d,J=6.9Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值321.93698,实验值323.1$(M+1)^+$;保留时间:3.14分钟;LC方法E。

[1735] 步骤2:2-氯-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-7-甲腈

[1736] 

[1737] 在氩气下,向含有2-氯-7-碘-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪(100mg,0.3100mmol)和CuCN(55mg,0.6141mmol)的微波小瓶中添加无水DMF(0.400mL),并将混合物在130℃下加热1小时。将反应混合物在130℃下进一步加热2小时。使反应物冷却至室温并添加1M HCl(5mL)。将水相用EtOAc(3×15mL)萃取,并且将合并的有机萃取物用盐水(2×65mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过快速色谱法(加载到具有苯的12g二氧化硅筒上,并用历经30分钟的0-7% EtOAc/已烷梯度洗脱)纯化,得到呈无色固体的2-氯-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-7-甲腈(20mg,29%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.32(s,1H),3.51(七重峰,J=7.0Hz,1H),1.52(d,J=7.0Hz,6H)。^{13}C NMR(126MHz,氯仿-d)δ178.21,152.67,147.06,138.56,137.86,110.03,90.23,29.81,20.26。ESI-MS m/z计算值221.03558,实验值222.2$(M+1)^+$;保留时间:4.68分钟;LC方法D。

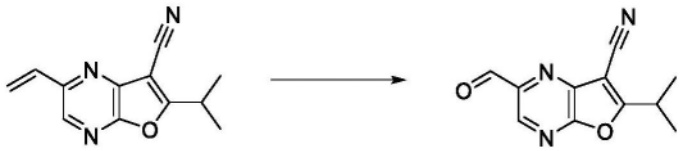
[1738] 步骤3:6-异丙基-2-乙烯基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-7-甲腈

[1739] 

[1740] 在氩气下,将2-氯-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-7-甲腈(55mg,0.2481mmol)、乙烯基三氟硼酸钾(66.5mg,0.4965mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(28.6mg,0.0247mmol)和K_3PO_4(158mg,0.7443mmol)添加到微波小瓶中,随后添加脱气DMF(0.5mL)。将混合物用氩气喷射进一步脱气5分钟,然后在氩气下密封并在微波反应器中在120℃下加热45分钟。将反应物冷却至室温。添加水和盐水(1:1,15mL)并用EtOAc(3×30mL)萃取反应物。用盐水(2×100mL)洗涤有机相,经$MgSO_4$干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过快速色谱法(加载到具有苯的12g二氧

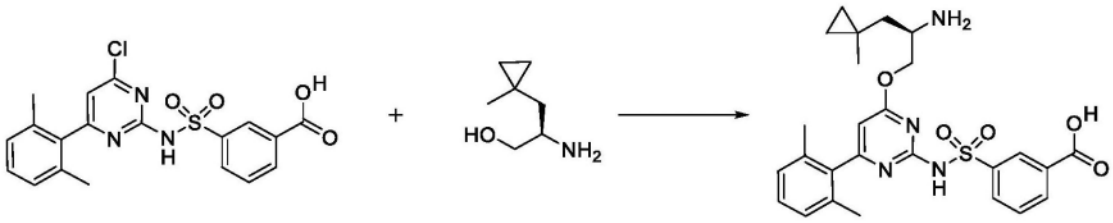
化硅筒上,并用历经40分钟的0-10% EtOAc/己烷梯度洗脱)纯化,得到呈无色固体的6-异丙基-2-乙烯基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-7-甲腈(15.5mg,29%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.30(s,1H),6.92(dd,J=17.4,10.8Hz,1H),6.46(dd,J=17.4,1.1Hz,1H),5.65(dd,J=10.8,1.2Hz,1H),3.49(七重峰,J=7.0Hz,1H),1.51(d,J=7.0Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值213.09021,实验值214.1(M+1)$^+$;保留时间:4.75分钟;LC方法D。

[1741] 步骤4:2-甲酰基-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-7-甲腈

[1742] 

[1743] 在室温下,向6-异丙基-2-乙烯基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-7-甲腈(45mg,0.2110mmol)在二噁烷(0.450mL)和水(0.153mL)中的溶液中添加吡啶(33.252mg,0.034mL,0.4204mmol)、OsO_4的tBuOH溶液(0.085mL的2.5%w/v,0.0084mmol),然后添加$NaIO_4$(180mg,0.8415mmol)。然后将反应物在室温下搅拌1.5小时,并将另外的OsO_4的tBuOH溶液(0.540mL的2.5%w/v,0.0531mmol)、吡啶(66.504mg,0.068mL,0.8408mmol)、二噁烷(1mL)和H_2O(0.3mL)添加到稠密糊剂中。将反应物搅拌4.5小时,用DCM(30mL)稀释,用碳酸氢钠(20mL)洗涤,用DCM(3×15mL)萃取,用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法(加载到具有苯的12g二氧化硅筒上,并用历经45分钟的0-10% EtOAc/己烷梯度洗脱)纯化,得到呈无色油的2-甲酰基-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-7-甲腈(18mg,39%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ10.24(s,1H),8.99(s,1H),3.56(七重峰,J=7.0Hz,1H),1.55(d,J=7.1Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值215.06947,实验值216.4(M+1)$^+$;保留时间:1.9分钟;LC方法H。

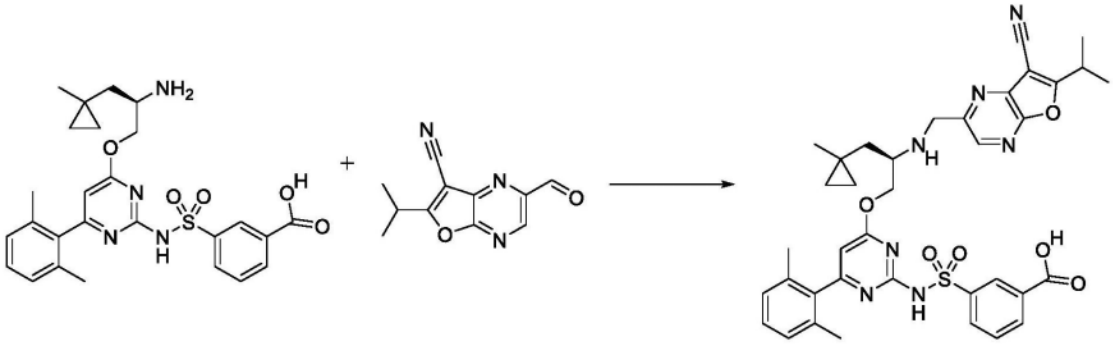
[1744] 步骤5:3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1745] 

[1746] 向3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(2.60g,6.222mmol)和(2R)-2-氨基-3-(1-甲基环丙基)丙-1-醇(盐酸盐)(1.05g,6.338mmol)于无水四氢呋喃(25mL)中的经搅拌混合物中吹扫氮气5分钟。然后立即添加固体叔丁醇钠(2.50g,26.01mmol)(观察到轻度放热)。将不均匀的混合物在环境温度下搅拌20小时。将反应物通过添加冷盐酸(35mL的1.0M,35.00mmol)淬灭,并用乙酸乙酯(3×25mL)萃取。尝试用盐水(20mL)洗涤合并的有机物,并且此时一些固体开始在有机层中漂浮。在去除水层之后,将异质有机层减压浓缩,得到呈无色固体的3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(3.40g,99%)。ESI-MS m/z计算值510.1937,实验值511.1(M+1)$^+$;保留时间:1.05分钟;LC方法A。

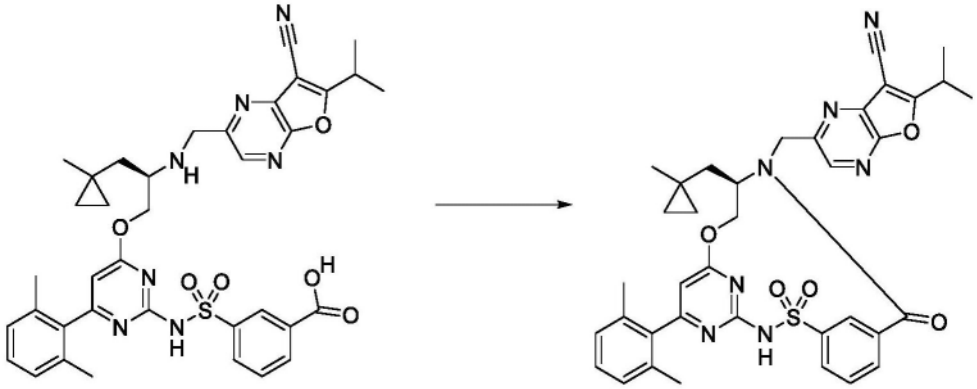
[1747] 步骤6:3-[[4-[(2R)-2-[(7-氰基-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨

基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1748] 

[1749] 在0℃下在氮气下,在4mL小瓶中,向3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(45mg,0.08226mmol)和2-甲酰基-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-7-甲腈(18mg,0.08364mmol)于无水二氯甲烷(300μL)中的经搅拌混合物中依次添加冰乙酸(10μL,0.1758mmol)和DIPEA(45μL,0.2584mmol)。在2分钟后,将三乙酰氧基硼氢化钠(60mg,0.2831mmol)添加到黄色溶液中。将异质反应物在该温度下搅拌15分钟。然后用1M HCl水溶液(0.5mL)、MeOH(0.5mL)和DMSO(0.5mL)淬灭反应物,并通过制备型反相HPLC[1-99%乙腈/水(含5mM HCl),历经15分钟]纯化,得到呈黄色固体的产物。3-[[4-[(2R)-2-[(7-氰基-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(38mg,62%)。ESI-MS m/z计算值709.26825,实验值710.9$(M+1)^+$;保留时间:1.43分钟;LC方法A。

[1750] 步骤7:2-[[(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2,13-三氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-12-基]甲基]-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-7-甲腈(化合物I-53)

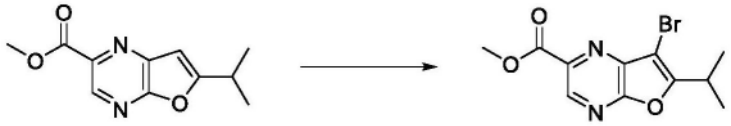
[1751] 

[1752] 在0-4℃(冰水浴)下在氮气下向3-[[4-[(2R)-2-[(7-氰基-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(38mg,0.05092mmol)于无水DMF(1.7mL)中的经搅拌溶液中添加2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪(14mg,0.07974mmol)(CDMT),随后添加4-甲基吗啉(40μL,0.3638mmol)。将黄色的反应物在此温度下搅拌5分钟,然后在室温下搅拌2小时。通过制备型反相HPLC(历经15分钟1-99%乙腈/水,5mM HCl作为改性剂)纯化反应混合物,得到白色固体。2-[[(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2,13-三氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六

烯-12-基]甲基]-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-7-甲腈(21mg,59%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.57(s,1H),8.73(s,1H),8.53(t,J=1.8Hz,1H),8.12(dt,J=8.3,1.4Hz,1H),7.84(dt,J=7.8,1.3Hz,1H),7.62(t,J=7.8Hz,1H),7.20(t,J=7.6Hz,1H),7.04(d,J=7.6Hz,2H),6.22(s,1H),5.28(d,J=14.2Hz,1H),5.22(dd,J=11.0,4.2Hz,1H),4.53(t,J=11.5Hz,1H),4.47-4.37(m,1H),4.20(d,J=14.3Hz,1H),3.52(七重峰,J=7.0Hz,1H),1.99(s,6H),1.88-1.80(m,1H),1.56(s,1H),1.54(d,J=6.7Hz,3H),1.53(d,J=6.8Hz,3H),0.47(s,3H),0.37-0.29(m,1H),0.29-0.20(m,1H),0.19-0.09(m,1H),0.07-0.01(m,1H)。ESI-MS m/z计算值691.2577,实验值692.8(M+1)$^+$;保留时间:2.0分钟;LC方法A。

[1753] 实例54:化合物I-62的制备

[1754] 步骤1:7-溴-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯

[1755] 

[1756] 在0℃下向6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯(2.98g,13.532mmol)于DMF(60mL)中的溶液中添加NBS(7.3g,41.015mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌4小时。将反应混合物用碳酸氢钠(40mL)淬灭,用EtOAc(200mL)稀释,用硫酸氢钠溶液(80mL)、水(3×80mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法使用0-40%乙酸乙酯/己烷纯化,得到呈白色固体的7-溴-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯(3.312g,82%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ9.05(s,1H),4.06(s,3H),3.49(七重峰,J=7.0Hz,1H),1.43(d,J=7.0Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值297.9953,实验值299.4(M+1)$^+$;保留时间:2.73分钟;LC方法E。

[1757] 步骤2:6-异丙基-7-甲基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯

[1758] 

[1759] 在氩气下,向包含7-溴-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯(300mg,1.0029mmol)的小瓶中添加K_3PO_4(638mg,3.0057mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(115mg,0.0995mmol)和三甲基环三硼氧烷(257.40mg,0.300mL,2.0504mmol)、脱气DMF(12mL),随后添加脱气水(3mL)。将混合物在氩气下密封并在微波反应器中在180℃下加热30分钟。向反应物中添加1M NaOH(15mL,直到pH=10),并将水相用乙醚(25mL)、EtOAc(25mL)洗涤。将水相用3M HCl(直到pH=3)酸化,用EtOAc(3×25mL)萃取,用酸性盐水(150mL,pH=3)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并在真空中浓缩,得到呈琥珀色油的6-异丙基-7-甲基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸(260mg)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ9.07(s,1H),3.34(m,1H),2.30(s,3H),1.41(d,J=7.0Hz,6H)。将残余物溶解于DMF(4mL)中,并且添加碳酸钾(416mg,3.0100mmol),然后添加MeI(426.36mg,0.187mL,3.0038mmol),并将反应物搅拌45分钟。添加另外的碳酸钾(140mg,1.0130mmol)和MeI(159.60mg,0.070mL,1.1244mmol),并将反应物搅拌30分钟。将反应物用饱和氯化铵水溶液(15mL,在添加pH=7后)淬灭并用EtOAc(3×30mL)萃取。将合并的有机物用氯化铵(15mL)、盐水(2×100mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物(160mg)通过快速色谱法(加载到具有苯的12g二氧化硅筒上,并且用历经30分钟的0-40%

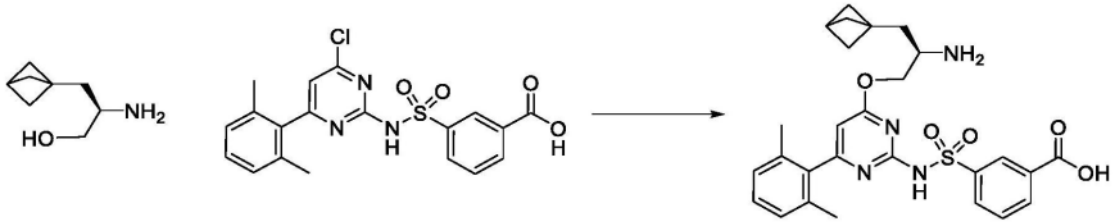
乙醚/己烷梯度洗脱)纯化,得到呈白色固体的6-异丙基-7-甲基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯(120mg,51%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.97(s,1H),4.04(s,3H),3.31(七重峰,J=7.0Hz,1H),2.31(s,3H),1.39(d,J=7.0Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值234.10045,实验值235.2(M+1)$^+$;保留时间:4.3分钟;LC方法D。

[1760] 步骤3:6-异丙基-7-甲基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛

[1761] 

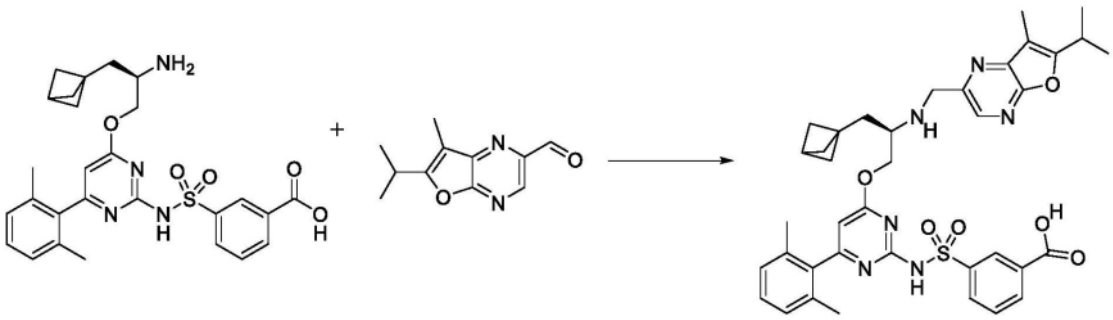
[1762] 将6-异丙基-7-甲基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯(384mg,1.6393mmol)于DCM(5.8mL)中的溶液在-78℃浴中冷却,然后滴加DIBAL于DCM中的溶液(3mL的1M,3.0000mmol)。将反应物在-78℃下搅拌2小时。将反应物在-78℃下用MeOH-H_2O溶液(1:1;10mL)淬灭,温热至室温,然后搅拌1小时。将反应物在真空中浓缩。将残余物用DCM(30mL)和1M HCl(35mL)稀释,将水相用DCM(3×30mL)萃取。将合并的有机相用盐水(75mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并在真空中浓缩,得到呈浅黄色固体的6-异丙基-7-甲基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(293mg,85%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ10.22(s,1H),8.84(s,1H),3.33(七重峰,J=7.0Hz,1H),2.32(s,3H),1.40(d,J=7.0Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值204.08987,实验值205.0(M+1)$^+$;保留时间:2.15分钟;LC方法H。

[1763] 步骤3:3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(1-双环[1.1.1]戊基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1764] 

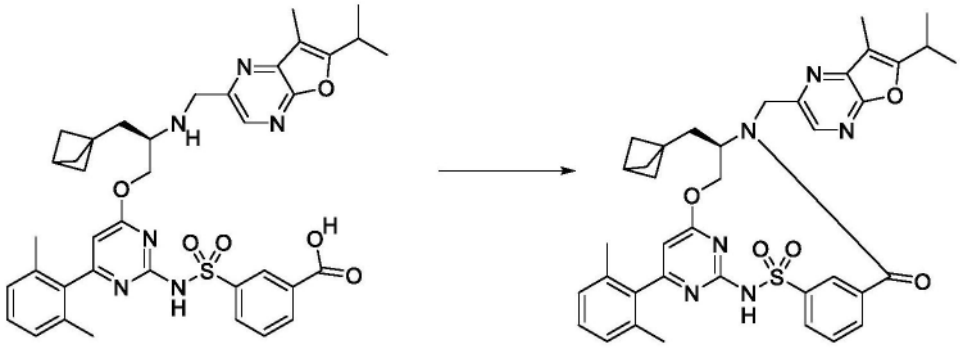
[1765] 在氮气气氛下,向火焰干燥的烧瓶中装入(2R)-2-氨基-3-(1-双环[1.1.1]戊基)丙-1-醇(盐酸盐)(505mg,2.7002mmol)、3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(1.3g,3.1110mmol)、DMF(5.8mL)和MeTHF(58mL)。将此悬浮液冷却至0℃,并添加叔丁醇钠(1.5g,15.608mmol),并在此温度下搅拌5分钟。然后将反应物温热至室温并搅拌30分钟。然后将混合物冷却至0℃并用MeTHF(50mL)稀释,用冰冷的1N HCl(100mL)淬灭,同时剧烈搅拌。将水相分离并用MeTHF(3×50mL)萃取。将合并的有机相用硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得残余物通过反相色谱法在100g C_{18}水性RediSep Rf gold柱上,使用5至100%乙腈/酸性水(0.1% HCl含量)梯度纯化,得到呈白色粉末的3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(1-双环[1.1.1]戊基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(1.254g,82%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.07(br.s,1H),8.46(t,J=1.7Hz,1H),8.25(br.s,3H),8.14(dd,J=14.1,7.7Hz,2H),7.71(t,J=7.7Hz,1H),7.31-7.21(m,1H),7.18-7.07(m,2H),6.30(br.s,1H),4.35(dd,J=11.7,2.2Hz,1H),4.16(dd,J=12.0,6.6Hz,1H),3.49-3.45(m,1H,与水重叠),2.46(s,1H),2.07(s,1H),2.01(br.s,6H),1.83(d,J=6.8Hz,2H),1.75,1.70(ABq.JAB=9.5Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值522.19366,实验值523.2(M+1)$^+$;保留时间:2.48分钟;LC方法J。

[1766] 步骤4:3-[[4-[(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-[(6-异丙基-7-甲基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1767] 

[1768] 在氮气下向4mL小瓶中装入3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(1-双环[1.1.1]戊基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(62mg,0.1102mmol)、6-异丙基-7-甲基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(24.0mg,0.1139mmol)、无水DCM(500μL)、乙酸(16μL,0.2814mmol)和DIEA (68μL,0.3904mmol)。将混合物在冰浴中冷却,添加三乙酰氧基硼氢化钠(82mg,0.3869mmol),并将反应物搅拌1.5小时。将反应物用1M HCl水溶液(1mL)、MeOH(0.5mL)和DMSO(0.5mL)淬灭,过滤并通过反相HPLC[1-70%乙腈/5mM HCl水溶液,历经30分钟]纯化,得到呈白色固体的3-[[4-[(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-[(6-异丙基-7-甲基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(59.8mg,73%)。ESI-MS m/z计算值710.28864,实验值711.6(M+1)$^+$;保留时间:1.62分钟。LC方法A。

[1769] 步骤5:(11R)-11-(1-双环[1.1.1]戊基甲基)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(6-异丙基-7-甲基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物I-62)

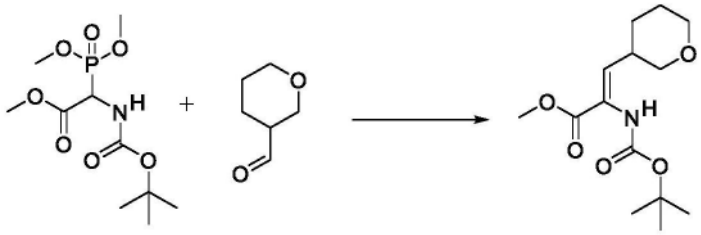
[1770] 

[1771] 在氮气下将3-[[4-[(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-[(6-异丙基-7-甲基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(59mg,0.07895mmol)与CDMT(37mg,0.2107mmol)和DMF(2.0mL)合并。将溶液在0℃下搅拌。添加4-甲基-吗啉(55μL,0.5003mmol),并将混合物在冷却浴中搅拌,将其温热至室温。在14小时后,将反应物过滤并通过反相HPLC(30-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经30分钟)纯化,得到呈白色固体的(11R)-11-(1-双环[1.1.1]戊基甲基)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(6-异丙基-7-甲基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(38.5mg,70%),^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.09(s,1H),8.81(t,J=1.9Hz,1H),8.34(s,

1H),8.05(d,J＝7.9Hz,1H),7.89(dt,J＝7.7,1.4Hz,1H),7.65(t,J＝7.8Hz,1H),7.21(t,J＝7.6Hz,1H),7.05(d,J＝7.6Hz,2H),6.21(s,1H),5.46(dd,J＝11.2,3.8Hz,1H),5.35(d,J＝15.2Hz,1H),4.26(d,J＝15.2Hz,1H),4.16(t,J＝11.4Hz,1H),4.10-3.99(m,1H),3.33-3.20(m,1H),2.45(s,1H),2.30(s,3H),2.03(s,6H),1.81(dd,J＝15.5,3.2Hz,1H),1.56(d,J＝9.1Hz,6H),1.37(dd,J＝6.9,5.1Hz,6H),0.89-0.76(m,1H)。ESI-MS m/z计算值692.2781,实验值693.2(M+1)$^+$;保留时间:2.3分钟。LC方法A。

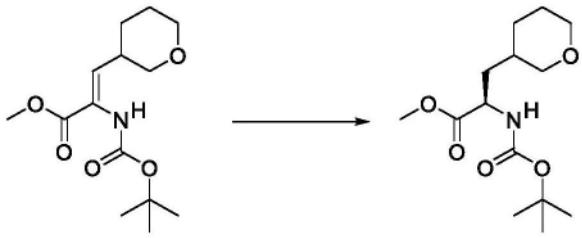
[1772] 实例55:化合物I-66和化合物I-67的制备

[1773] 步骤1:2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-四氢吡喃-3-基-丙-2-烯酸甲酯

[1774] 

[1775] 向包含四氢吡喃-3-甲醛(8.08g,70.789mmol)的烧瓶中添加2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-二甲氧基磷酰基-乙酸甲酯(20g,67.285mmol),然后添加THF(66mL)并将混合物冷却至-84℃(液体N_2-EtOAc)。然后历经1分钟滴加1,1,3,3-四甲基胍(15.514g,16.9mL,134.70mmol),并将混合物历经2.5小时温热至0℃,然后添加四氢吡喃-3-甲醛(400mg,3.5044mmol)。将反应物在0℃用氯化铵(100mL)淬灭,用水(50mL)稀释,用EtOAc(3×300mL)萃取。将有机相用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法(加载到具有苯的220g二氧化硅筒上,并用历经30分钟的0-30%EtOAc/己烷梯度洗脱)纯化,得到呈无色晶体的2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-四氢吡喃-3-基-丙-2-烯酸甲酯(19.2g,95%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ6.33(d,J＝10.1Hz,1H),6.05-5.90(m,1H),3.88-3.80(m,2H),3.77(s,3H),3.50-3.40(m,1H),3.28(dd,J＝11.2,9.2Hz,1H),2.77-2.67(m,1H),1.97-1.87(m,1H),1.67-1.61(m,2H),1.46(s,9H),1.44-1.38(m,1H)。ESI-MS m/z计算值285.15762,实验值286.3(M+1)$^+$;保留时间:3.7分钟;LC方法D。

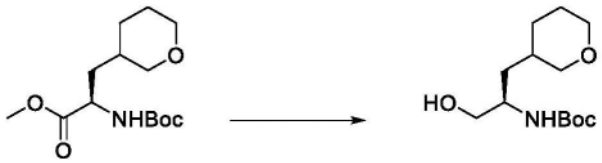
[1776] 步骤2:(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-四氢吡喃-3-基-丙酸甲酯

[1777] 

[1778] 将(Z)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-四氢吡喃-3-基-丙-2-烯酸甲酯(13.81g,48.399mmol)在EtOH(166mL)和二噁烷(55mL)中的溶液用氮气喷射30分钟,然后在手套箱中称量1,2-双[(2R,5R)-2,5-二乙基磷烷基]苯(1,5-环辛二烯)三氟甲磺酸铑(I)[CAS#136705-77-6](434mg,0.6006mmol)放入20mL闪烁瓶中,然后在氮气下转移到用氢气(3.5巴;60psi)快速加压并通风3次,然后用氢气(60psi)再次加压的容器中,并在室温下在压力振荡器上反应62小时。将反应混合物通过二氧化硅(2.5×9cm)过滤,并用EtOAc(5×100mL)冲洗过滤器。将滤液在真空中浓缩,并且将残余物通过快速色谱法(加载到具有苯的220g二

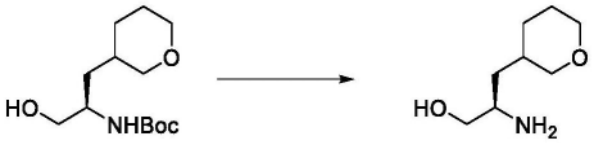
氧化硅筒上,并且用历经60分钟的0-20%丙酮/己烷梯度洗脱)进行纯化,得到呈无色油的(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-四氢吡喃-3-基-丙酸甲酯(13.21g,95%),其在静置时结晶。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ5.00-4.86(m,1H),4.39-4.24(m,1H),3.89-3.78(m,2H),3.74(s,3H),3.41-3.34(m,1H),3.14-3.05(m,1H),2.01-1.82(m,1H),1.74-1.67(m,1H),1.64-1.55(m,3H),1.44(s,10H),1.22-1.15(m,1H)。ESI-MS m/z计算值287.17328,实验值288.4(M+1)$^+$;保留时间:3.76分钟;LC方法D。

[1779] 步骤3:N-[(1R)-1-(羟甲基)-2-四氢吡喃-3-基-乙基]氨基甲酸叔丁酯

[1780] 

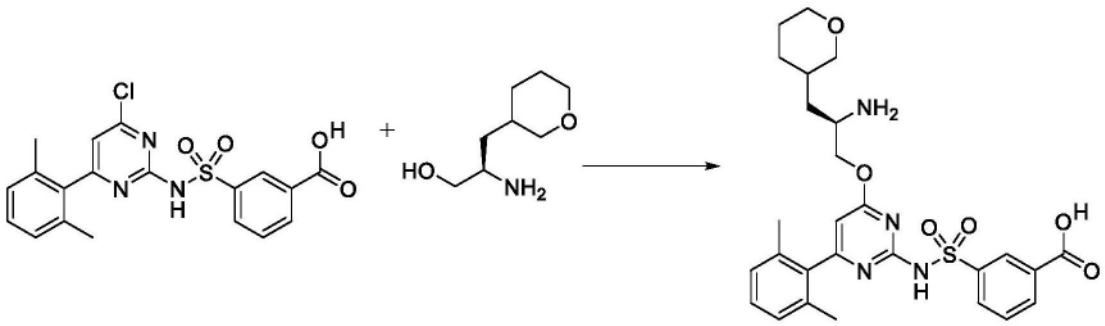
[1781] 将(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-四氢吡喃-3-基-丙酸甲酯(13.21g,45.971mmol)在THF(130mL)中的溶液冷却至0℃,然后历经5分钟滴加$LiBH_4$(THF中的2M)的溶液(46mL的2M,92.0mmol)。将反应物在0℃下搅拌30分钟,然后温热至室温并搅拌3.5小时。将反应物在0℃下冷却,然后倒入冷饱和氯化铵水溶液(350mL)中并剧烈搅拌,直到气体逸出停止。将有机物用EtOAc(3×350mL)萃取,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法(加载到具有苯的220g二氧化硅筒上,并用历经45分钟的0-60%丙酮/己烷梯度洗脱)纯化,得到呈稠密无色凝胶的N-[(1R)-1-(羟甲基)-2-四氢吡喃-3-基-乙基]氨基甲酸叔丁酯(11.35g,95%),其为非对映异构体混合物。ESI-MS m/z计算值259.1784,实验值260.6(M+1)$^+$;保留时间:2.85分钟和2.92分钟。LC方法D。

[1782] 步骤4:(2R)-2-氨基-3-四氢吡喃-3-基-丙-1-醇

[1783] 

[1784] 在室温下向N-[(1R)-1-(羟甲基)-2-四氢吡喃-3-基-乙基]氨基甲酸叔丁酯(7.13g,27.493mmol)的溶液中添加HCl 4M的二噁烷/水溶液(62mL的4M,248.00mmol),并将反应物在室温下搅拌13小时。将反应物在真空(65℃)中浓缩,得到呈粘性灰白色固体的(2R)-2-氨基-3-四氢吡喃-3-基-丙-1-醇(盐酸盐)(5.38g,95%)。ESI-MS m/z计算值159.12593,实验值160.4(M+1)$^+$;保留时间:0.9分钟;LC方法D。

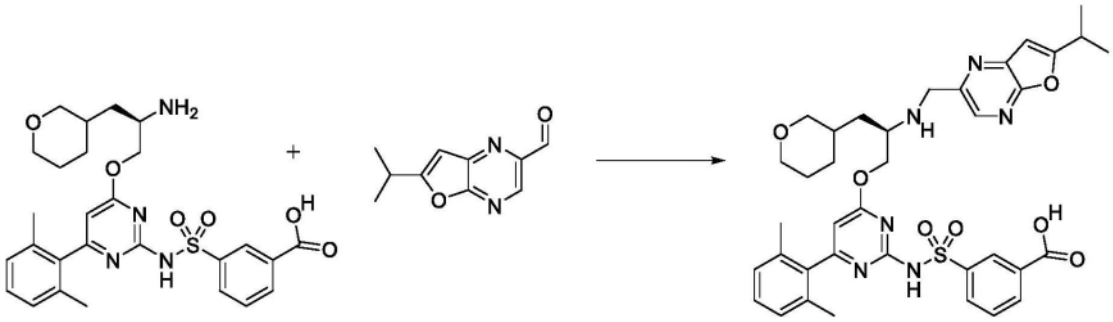
[1785] 步骤5:3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-四氢吡喃-3-基-丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1786] 

[1787] 在室温下向(2R)-2-氨基-3-四氢吡喃-3-基-丙-1-醇(盐酸盐)(2.5g,

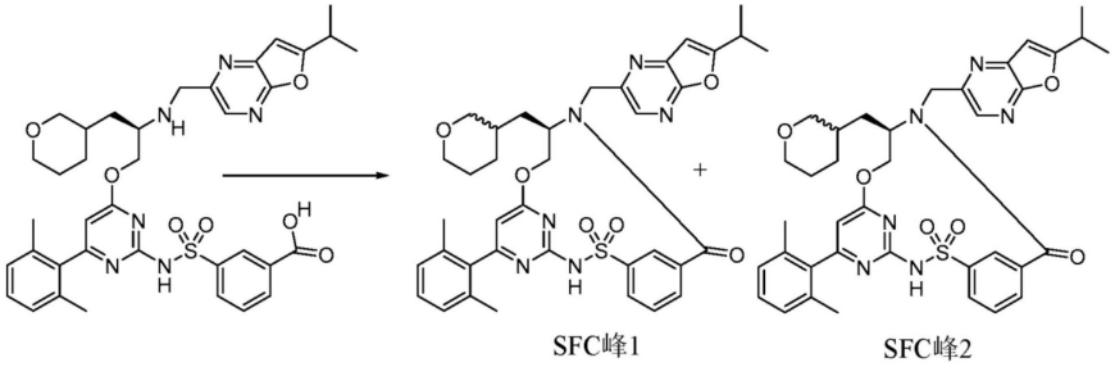
12.776mmol)于THF(65mL)中的悬浮液中添加NaOtBu(7.36g,76.584mmol),并将反应物搅拌15分钟,然后将反应物冷却至0℃并再搅拌15分钟。然后在0℃下添加3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(5.47g,13.090mmol)并将反应物搅拌30分钟,然后温热至室温。将反应物在室温下搅拌3小时,然后添加另外的NaOtBu(1.2g,12.487mmol),并且将反应物搅拌30分钟,然后冷却至0℃并用3M HCl(42mL,直到pH=1)淬灭,用EtOAc(4×150mL)萃取。将有机相用盐水(35mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并在真空中浓缩至低体积,并且通过真空过滤收集形成的沉淀物,得到呈浅粉红色固体的3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-四氢吡喃-3-基-丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(5.21g,69%)。ESI-MS m/z计算值540.2043,实验值541.3(M+1)$^+$;保留时间:1.51分钟和1.52分钟。LC方法H。

[1788] 步骤6:3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[(6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-四氢吡喃-3-基-丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1789] 

[1790] 在氮气下向4mL小瓶中装入3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-四氢吡喃-3-基-丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(100mg,0.1733mmol)、6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(33.6mg,0.1767mmol)、无水DCM(1.3mL)和乙酸(0.01mL,0.1758mmol)。将混合物在冰浴中冷却。添加DIEA(0.04mL,0.2296mmol),随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(钠盐)(177.8mg,0.8389mmol),并且将反应物在0℃下剧烈搅拌1小时。将反应物用3N HCl水溶液淬灭,用MeOH和DMSO稀释,过滤所得溶液,并通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经15分钟)纯化。收集纯级分,用EtOAc萃取,经$MgSO_4$干燥,过滤并减压浓缩,得到呈白色固体的3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[(6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-四氢吡喃-3-基-丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(100.6mg,75%)。ESI-MS m/z计算值714.28357,实验值715.4(M+1)$^+$;保留时间:1.39分钟。LC方法A。

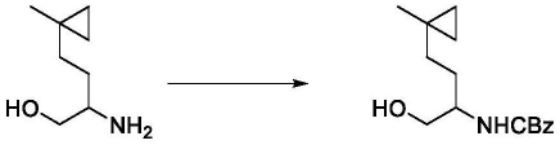
[1791] 步骤7:(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-2,2-二氧代-11-(四氢吡喃-3-基甲基)-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮,SFC峰1,化合物I-66,和(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-2,2-二氧代-11-(四氢吡喃-3-基甲基)-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮,SFC峰2,化合物I-67

[1792] 

[1793] 将3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[(6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-四氢吡喃-3-基-丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(100.6mg,0.1299mmol)与CDMT(70.1mg,0.3993mmol)在DMF(11.0mL)中组合,并冷却至0℃。通过注射器添加N-甲基吗啉(0.07mL,0.6367mmol),并将反应物在0℃下搅拌30分钟。然后移去冰浴,并且在室温下继续搅拌另外72小时。然后将反应混合物在50mL 1M HCl与50mL乙酸乙酯之间分配。将各层分离,并将水层用另外的50mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用2×50mL盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到62.5mg白色固体,将其提交用于SFC分离。使用ChiralCel OD(4.6×250mm,5μm)使此物质在40℃下进行手性SFC分离。流动相为26% MeOH(20mM NH_3),流速为70毫升/分钟,采取等度模式。样品的浓度为在MeOH:DMSO(5:1)中25mg/mL。进样体积为500μL,出口压力为160巴并且检测波长为210nm。对于每种异构体,将溶剂蒸发。将产物溶解于DMSO(1mL)和MeOH(1mL)中,并通过反相HPLC(历经20分钟1-99%乙腈/5mM HCl水溶液)纯化,得到呈白色固体的:异构体1,SFC峰1(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-2,2-二氧代-11-(四氢吡喃-3-基甲基)-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(18.5mg,20%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.63(t,J=1.8Hz,1H),8.41(s,1H),7.84-7.77(m,2H),7.59(t,J=7.8Hz,1H),7.22(t,J=7.6Hz,1H),7.05(d,J=7.6Hz,2H),6.62(d,J=1.0Hz,1H),6.20(s,1H),5.38(dd,J=11.3,4.1Hz,1H),5.32(d,J=14.9Hz,1H),4.33-4.19(m,2H),4.11-4.01(m,1H),3.78-3.71(m,1H),3.30-3.21(m,2H),3.21-3.11(m,1H),2.67(dd,J=11.2,8.9Hz,1H),2.02(s,6H),1.74-1.58(m,4H),1.52-1.43(m,2H),1.40(d,J=6.9Hz,6H),1.27-1.10(m,1H)。ESI-MS m/z计算值696.273,实验值697.4(M+1)$^+$;保留时间:1.96分钟,和异构体2,SFC峰2(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-2,2-二氧代-11-(四氢吡喃-3-基甲基)-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(15.0mg,17%)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.68(t,J=1.8Hz,1H),8.41(s,1H),8.21-8.16(m,1H),7.80(dt,J=7.7,1.3Hz,1H),7.66(t,J=7.8Hz,1H),7.19(t,J=7.6Hz,1H),7.01(d,J=7.6Hz,2H),6.62(d,J=1.0Hz,1H),6.17(s,1H),5.41(dd,J=11.1,3.9Hz,1H),5.31(d,J=14.9Hz,1H),4.32-4.23(m,2H),4.21-4.11(m,1H),3.81-3.69(m,2H),3.32-3.23(m,1H),3.21-3.12(m,1H),3.05(dd,J=11.1,8.7Hz,1H),1.96(s,6H),1.70(t,J=11.4Hz,2H),1.46-1.42(m,1H),1.42-1.35(m,8H),1.26-1.18(m,1H),0.74-0.62(m,1H)。ESI-MS m/z计算值696.273,实验值697.4(M+1)$^+$;保留时间:1.92分钟。LC方法A。

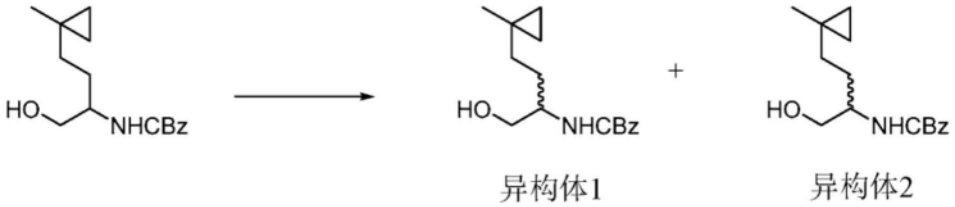
[1794] 实例56:化合物I-71的制备

[1795] 步骤1:N-[1-(羟甲基)-3-(1-甲基环丙基)丙基]氨基甲酸苄酯

[1796] 

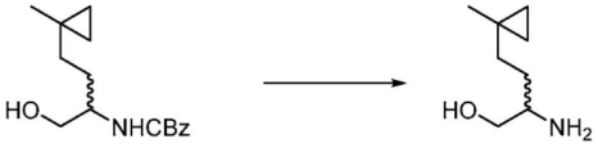
[1797] 向2-氨基-4-(1-甲基环丙基)丁-1-醇(盐酸盐)(2.235g,11.816mmol)和2-氨基-4-(1-甲基环丙基)丁-1-醇(盐酸盐)(1.291g,6.8255mmol)在四氢呋喃(100mL)和水(100mL)的1:1混合物中的经搅拌溶液中添加碳酸氢钠(5g,59.519mmol)和N-(苄氧基羰基氧基)琥珀酰亚胺(5.9g,23.674mmol)。将反应物在室温下搅拌3小时。然后通过添加氯化铵的饱和水溶液(50mL)来停止反应。分离各层,并将水层用乙酸乙酯(5×100mL)萃取。然后将合并的有机层用盐水(2×150mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩,得到无色油,其在静置时结晶。通过反相纯化粗物质,得到N-[1-(羟甲基)-3-(1-甲基环丙基)丙基]氨基甲酸苄酯(4.3g,78%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.44-7.29(m,5H),5.11(s,2H),4.91-4.76(m,1H),3.77-3.51(m,3H),2.14(br.s,1H),1.72-1.55(m,1H,与水重叠),1.54-1.43(m,1H),1.36-1.24(m,2H),1.00(s,3H),0.24(s,4H)。ESI-MS m/z计算值277.1678,实验值278.1(M+1)$^+$;保留时间:3.92分钟;LC方法J。

[1798] 步骤2:N-[1-(羟甲基)-3-(1-甲基环丙基)丙基]氨基甲酸苄酯,异构体1,和N-[1-(羟甲基)-3-(1-甲基环丙基)丙基]氨基甲酸苄酯,异构体2

[1799] 

[1800] 使用以下条件对一批N-[1-(羟甲基)-3-(1-甲基环丙基)丙基]氨基甲酸苄酯(4.3g,14.635mmol)进行SFC分离:Cellulose 4柱(250×21.2mm),在40℃下的5μM柱,洗脱剂:7%甲醇和93% CO_2,流速:75毫升/分钟,浓度:在甲醇中89.4mg/mL(44.7mg/进样,无改性剂),进样体积:500μL,压力:100巴,波长:210nm。蒸发溶剂,得到如下两种对映异构体:异构体1,首先洗脱,呈无色油的N-[1-(羟甲基)-3-(1-甲基环丙基)丙基]氨基甲酸苄酯(1.899g,92%),其在静置时结晶。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.44-7.29(m,5H),5.11(s,2H),4.91-4.76(m,1H),3.77-3.51(m,3H),2.14(br.s,1H),1.72-1.47(m,2H,与水重叠),1.36-1.24(m,2H),1.00(s,3H),0.24(s,4H)。ESI-MS m/z计算值277.1678,实验值278.2(M+1)$^+$;保留时间:3.91分钟;以及异构体2,其次洗脱,呈白色固体的N-[1-(羟甲基)-3-(1-甲基环丙基)丙基]氨基甲酸苄酯(1.873g,90%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.44-7.29(m,5H),5.11(s,2H),4.91-4.76(m,1H),3.77-3.51(m,3H),2.14(br.s,1H),1.72-1.47(m,2H,与水重叠),1.36-1.24(m,2H),1.00(s,3H),0.24(s,4H)。ESI-MS m/z计算值277.1678,实验值278.2(M+1)$^+$;保留时间:3.92分钟。LC方法J。

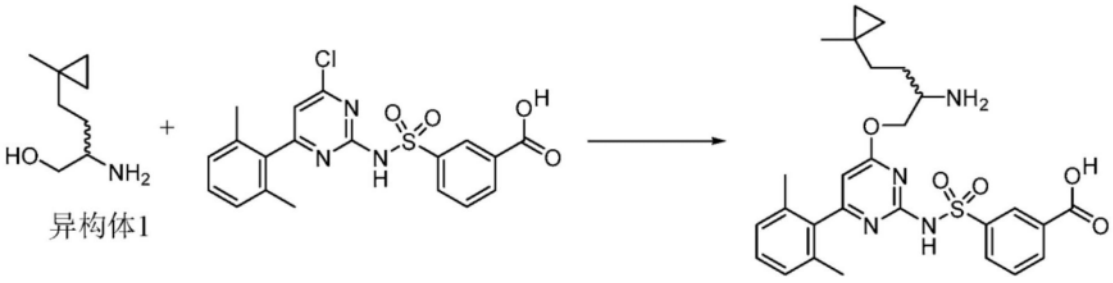
[1801] 步骤3:2-氨基-4-(1-甲基环丙基)丁-1-醇,异构体1

[1802] 

异构体1 异构体1

[1803] 将氮气鼓泡到N-[1-(羟甲基)-3-(1-甲基环丙基)丙基]氨基甲酸苄酯(1.885g,6.6535mmol,异构体1)在甲醇(75mL)中的经搅拌溶液中。然后添加雷尼镍的浆料(50mg,0.7582mmol),并继续氮气鼓泡5分钟。然后将氢气鼓泡到溶液中持续5分钟,此后移除针并将反应物在氢气气氛下搅拌。然后将反应物在硅藻土垫上过滤,用甲醇(2×15mL)洗涤,并且在减压下浓缩。然后将粗物质溶解于无水甲醇(75mL)中,并将氮气鼓泡到混合物中持续15分钟,并添加雷尼镍(250mg,3.7909mmol)。再次鼓泡氮气15分钟,之后鼓泡氢气15分钟,并将反应物在氢气气氛下在室温下搅拌过夜。然后将反应物在硅藻土垫上过滤,用甲醇(2×30mL)洗涤,然后在减压下浓缩,得到呈黄色油的粗2-氨基-4-(1-甲基环丙基)丁-1-醇(1.034g,88%,异构体1),其无需进一步纯化即直接用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.59(dd,J=10.3,3.7Hz,1H),3.26(dd,J=10.5,7.8Hz,1H),2.85-2.74(m,1H),1.57-1.46(m,1H,与水重叠),1.39-1.17(m,4H),1.02(s,3H),0.32-0.18(m,4H)。(2H缺失,不稳定H)。ESI-MS m/z计算值143.13101,实验值144.2(M+1)$^+$;保留时间:0.9分钟;LC方法I。

[1804] 步骤4:3-[[4-[2-氨基-4-(1-甲基环丙基)丁氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸,异构体1

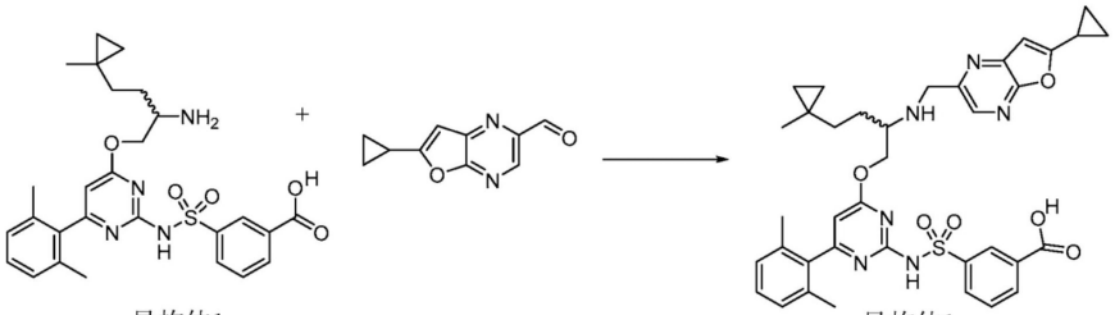
[1805] 

异构体1 异构体1

[1806] 将2-氨基-4-(1-甲基环丙基)丁-1-醇异构体1(1.034g,5.9054mmol)于DMF(3mL)中的溶液添加到3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸异构体1(2.45g,5.8631mmol)于2-甲基四氢呋喃(25mL)中的溶液中。然后将所得混合物冷却至10-15℃并且添加叔丁醇钠(2.4g,24.973mmol)。将反应物在此温度下搅拌1小时,此后添加1N盐酸的水溶液(50mL)。将混合物剧烈搅拌15分钟,然后将各层分离,并且将水层用2-甲基四氢呋喃(5×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(300mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩,得到淡黄色泡沫。通过反相色谱法在C_{18}(柱:275g;梯度:5至100%甲醇/含有0.1%v/v盐酸的水;15CV)上纯化粗泡沫。将期望级分减压浓缩,并将残余物与乙腈(6×10mL)共蒸发,然后冷冻干燥,得到呈浅黄色粉末的3-[[4-[2-氨基-4-(1-甲基环丙基)丁氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸异构体1(盐酸盐)(2.177g,63%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.29(br.s,1H),8.44(t,J=1.7Hz,1H),8.26(br.s,3H),8.17-8.10(m,2H),7.69(t,J=7.8Hz,1H),7.29-7.22(m,1H),7.15-7.09(m,2H),6.32(s,1H),

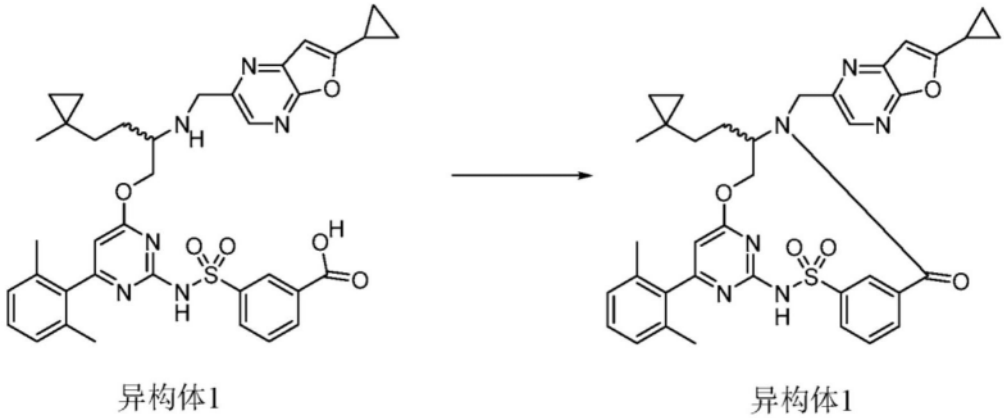
4.38(dd,J＝12.0,2.9Hz,1H),4.27(dd,J＝12.0,6.4Hz,1H),3.53-3.45(m,1H,与水重叠),2.00(s,6H),1.78-1.62(m,2H),1.38-1.19(m,2H),0.99(s,3H),0.28-0.19(m,4H)。(1H缺失,不稳定H)。ESI-MS m/z计算值524.20935,实验值525.2(M+1)$^+$;保留时间:2.53分钟;LC方法J。

[1807] 步骤5:3-[[4-[2-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-4-(1-甲基环丙基)丁氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸,异构体1

[1808] 

[1809] 在氮气下向4mL小瓶中装入3-[[4-[2-氨基-4-(1-甲基环丙基)丁氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸异构体1(盐酸盐)(70mg,0.1248mmol)(异构体1)、6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(23.7mg,0.1259mmol)、无水DCM(0.9mL)和乙酸(0.008mL,0.1407mmol)。将混合物在冰浴中冷却。添加DIEA(0.03mL,0.1722mmol),随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(钠盐)(137.1mg,0.6469mmol),并且将反应物在0℃下剧烈搅拌1小时。将反应物用3N HCl水溶液淬灭,用MeOH和DMSO稀释,并且过滤所得溶液,并通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经15分钟)纯化,得到呈白色固体的3-[[4-[2-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-4-(1-甲基环丙基)丁氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸异构体1(盐酸盐)(76.3mg,72%)。ESI-MS m/z计算值696.273,实验值697.8(M+1)$^+$;保留时间:1.48分钟;LC方法A。

[1810] 步骤6:12-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[2-(1-甲基环丙基)乙基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮,异构体1(化合物I-71)

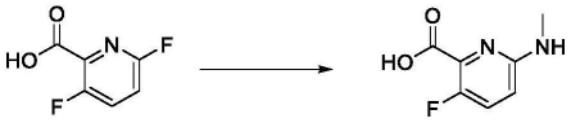
[1811] 

[1812] 将3-[[4-[2-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-4-(1-甲基环丙基)丁氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸异构体1(盐酸盐)(76.3mg,0.08949mmol)与CDMT(53.3mg,0.3036mmol)在DMF(7mL)中组合,并冷却至0℃。通过注射器

添加N-甲基吗啉(0.05mL,0.4548mmol),并将反应物在0℃下搅拌30分钟。然后移去冰浴,并且在室温下继续搅拌另外24小时。然后将反应混合物在50mL 1M HCl与50mL乙酸乙酯之间分配。将各层分离,并将水层用另外的50mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用2×50mL盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗产物用DMSO(1mL)和MeOH(1mL)稀释,过滤,并通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经25分钟)纯化,得到呈白色固体的12-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[2-(1-甲基环丙基)乙基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮异构体1(29.4mg,48%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.62(t,J=1.8Hz,1H),8.36(s,1H),8.11(d,J=7.9Hz,1H),7.79(dt,J=7.8,1.3Hz,1H),7.64(t,J=7.8Hz,1H),7.19(t,J=7.6Hz,1H),7.00(d,J=7.6Hz,2H),6.61(s,1H),6.16(s,1H),5.38-5.27(m,2H),4.31-4.20(m,2H),4.08-3.97(m,1H),2.18-2.09(m,1H),1.96(s,6H),1.86-1.68(m,2H),1.23-1.09(m,5H),0.94-0.83(m,4H),0.21-0.09(m,4H)。ESI-MS m/z计算值678.26245,实验值679.4(M+1)$^+$;保留时间:2.15分钟;LC方法A。

[1813] 实例57:化合物I-87的制备

[1814] 步骤1:3-氟-6-(甲基氨基)吡啶-2-甲酸

[1815] 

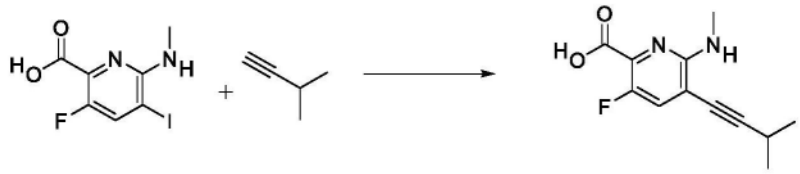
[1816] 向包含3,6-二氟吡啶-2-甲酸(5g,31.429mmol)(2.5g/瓶)的两个单独的微波小瓶中添加$MeNH_2$水溶液(40mL的40%w/v,515.18mmol)(20mL/瓶),并将反应物在微波反应器中在100℃下加热11.5小时。将反应物真空浓缩成黄色油,向其中添加HCl水溶液(40mL的1M,40.000mmol)和Et_2O(20mL),并通过真空过滤收集所得沉淀物。将滤液用Et_2O(2×20mL)冲洗,然后在高真空下干燥,得到呈淡黄色固体的3-氟-6-(甲基氨基)吡啶-2-甲酸(盐酸盐)(5g,73%)。ESI-MS m/z计算值170.04915,实验值171.5(M+1)$^+$;保留时间:0.78分钟;LC方法D。

[1817] 步骤2:3-氟-5-碘-6-(甲基氨基)吡啶-2-甲酸

[1818] 

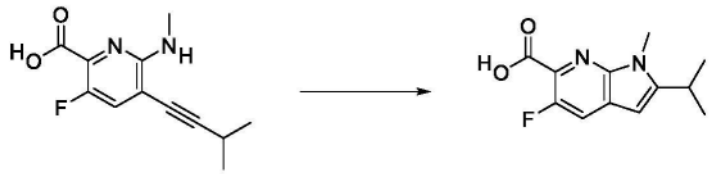
[1819] 在室温下向3-氟-6-(甲基氨基)吡啶-2-甲酸(100mg,0.5877mmol)于AcOH(2.5mL)中的悬浮液中添加NIS(145mg,0.6445mmol)并将反应物搅拌2小时。然后添加DMSO(0.8mL),并将反应物在55℃下加热16小时。将反应物冷却至室温,用EtOAc(20mL)稀释,用水(10mL)、20%w/v焦亚硫酸钠水溶液(15mL)洗涤,然后用2M NaOH(2×3mL)萃取有机物,然后用6M HCl酸化水相至pH=3。通过过滤收集所得固体,得到呈灰色固体的3-氟-5-碘-6-(甲基氨基)吡啶-2-甲酸(80mg,46%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.08(d,J=9.0Hz,1H),6.20(q,J=4.5,4.5,4.5Hz,1H),2.81(d,J=4.6Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值295.9458,实验值297.1(M+1)$^+$;保留时间:2.6分钟;LC方法D。

[1820] 步骤3:3-氟-6-(甲基氨基)-5-(3-甲基丁-1-炔基)吡啶-2-甲酸

[1821] 

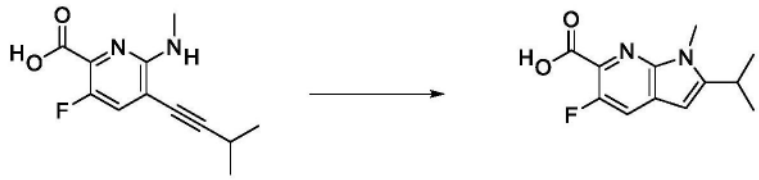
[1822] 在氩气下,将3-氟-5-碘-6-(甲基氨基)吡啶-2-甲酸(40mg,0.1351mmol)在脱气TEA(1.40mL)和脱气THF(0.250mL)中的溶液冷却至0℃,并且添加3-甲基丁-1-炔(66.000mg,0.100mL,0.9689mmol),随后添加CuI(1.0856mg,0.0057mmol)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(6.8mg,0.0097mmol)。历经4小时将反应物缓慢温热至室温。在氩气下添加另外的3-甲基丁-1-炔(66.000mg,0.100mL,0.9689mmol)和CuI(1mg,0.0053mmol),并将反应物搅拌12小时。添加3M HCl(直到pH=4),并且将水相用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机萃取物与2M NaOH混合。将水相分离,然后用3M HCl酸化(直到pH=4),并将所得悬浮液用EtOAc(3×20mL)萃取,经$MgSO_4$干燥,过滤并在真空中浓缩,得到呈浅橙色固体的3-氟-6-(甲基氨基)-5-(3-甲基丁-1-炔)吡啶-2-甲酸(30mg,89%)。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.38(d,J=8.9Hz,1H),5.30(s,1H),3.03(s,3H),2.92-2.81(m,1H),1.35-1.27(m,6H)。ESI-MS m/z计算值236.0961,实验值237.2$(M+1)^+$;保留时间:3.99分钟;LC方法D。

[1823] 步骤4:5-氟-2-异丙基-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲酸

[1824] 

[1825] 向t-BuOK(40.6mg,0.3618mmol)在NMP(0.300mL)中的溶液中添加3-氟-6-(甲基氨基)-5-(3-甲基丁-1-炔)吡啶-2-甲酸(30mg,0.1206mmol)在NMP(0.500mL)中的溶液,并将反应物搅拌3小时,然后加热至80℃。将混合物用1M HCl(2mL)淬灭并用EtOAc(3×15mL)萃取,经$MgSO_4$干燥,过滤并在真空中浓缩。添加盐水(15mL),将水相用Et_2O-己烷的5:1混合物(3×10mL)萃取,并将有机物合并并经$MgSO_4$干燥,过滤并真空浓缩,得到呈灰白色固体的5-氟-2-异丙基-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲酸(11mg,38%)。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ11.06-10.33(m,1H),7.65(d,J=10.7Hz,1H),6.33(d,J=0.9Hz,1H),3.84(s,3H),3.19-3.09(m,1H),1.41-1.37(m,6H)。ESI-MS m/z计算值236.0961,实验值237.5$(M+1)^+$;保留时间:4.01分钟;LC方法D。

[1826] 步骤5:5-氟-2-异丙基-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲酸

[1827] 

[1828] 向tBuOK(40.6mg,0.3618mmol)于NMP(0.300mL)中的溶液中添加3-氟-6-(甲基氨基)-5-(3-甲基丁-1-炔)吡啶-2-甲酸(30mg,0.1206mmol)于NMP(0.500mL)中的溶液,并将反应物搅拌3小时,然后加热至80℃。完成后,将混合物用1M HCl(2mL)淬灭并用EtOAc(3×15mL)萃取,经$MgSO_4$干燥,过滤,并在真空中浓缩。添加盐水(15mL),并将水相用乙醚-己烷的5:1混合物(3×10mL)萃取。将有机物合并并经$MgSO_4$干燥,过滤并在真空中浓缩,得到呈

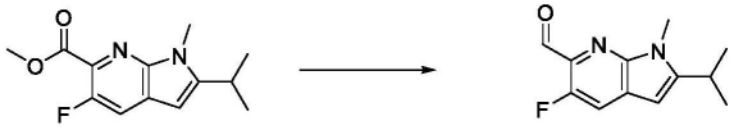
灰白色固体的5-氟-2-异丙基-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲酸(11mg,38%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ11.06-10.33(m,1H),7.65(d,J=10.7Hz,1H),6.33(d,J=0.9Hz,1H),3.84(s,3H),3.19-3.09(m,1H),1.41-1.37(m,6H)。ESI-MS m/z计算值236.0961,实验值237.5(M+1)$^+$;保留时间:4.01分钟;LC方法D。

[1829] 步骤6:5-氟-2-异丙基-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲酸甲酯

[1830] 

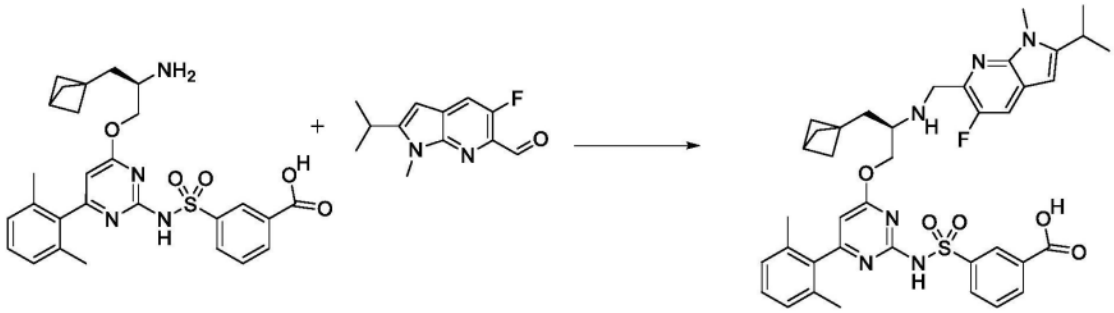
[1831] 在室温下向5-氟-2-异丙基-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲酸(170mg,0.7124mmol)于DMF(2.65mL)中的溶液中添加碳酸钾(231mg,1.6714mmol)和MeI(241.68mg,0.106mL,1.7027mmol),并将混合物搅拌4小时。将反应物用饱和氯化铵水溶液(10mL)淬灭,并将水相用EtOAc(4×30mL)萃取,用盐水(2×100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,得到呈浅绿色油的5-氟-2-异丙基-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲酸甲酯(177mg,99%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.55(d,J=11.1Hz,1H),6.25(s,1H),4.01(s,3H),3.87(s,3H),3.18-3.08(m,1H),1.36(d,J=6.8Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值250.11176,实验值251.2(M+1)$^+$;保留时间:4.7分钟;LC方法D。

[1832] 步骤7:5-氟-2-异丙基-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲醛

[1833] 

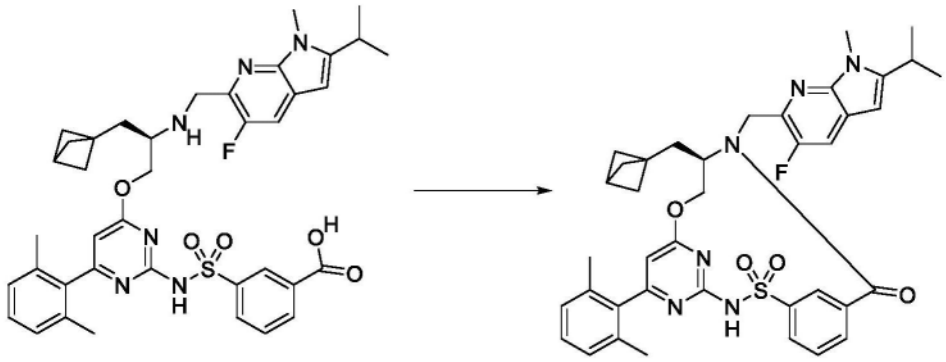
[1834] 将5-氟-2-异丙基-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲酸甲酯(177mg,0.7072mmol)于DCM(3mL)中的溶液在-78℃浴中冷却15分钟,然后滴加DIBAL的DCM溶液(1.10mL的1M,1.1000mmol),并将反应物在-78℃下搅拌40分钟。添加另外的DIBAL的DCM溶液(0.200mL的1M,0.2000mmol)。将反应物在-78℃下用MeOH-H_2O(1:1;3mL)淬灭,并温热至室温,然后在室温下搅拌1小时。将反应物在真空中浓缩,用DCM(15mL)稀释,用1M HCl(15mL)洗涤,并将水层用DCM(2×15mL)萃取,将有机物合并并用盐水(20mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法(加载到具有苯的12g二氧化硅筒上,并用历经30分钟的0-20%乙醚/己烷梯度洗脱)纯化,得到呈浅黄色固体的5-氟-2-异丙基-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲醛(96.4mg,59%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ10.27(s,1H),7.54(d,J=11.0Hz,1H),6.30(d,J=0.7Hz,1H),3.89(s,3H),3.22-3.10(m,1H),1.38(d,J=6.8Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值220.1012,实验值221.2(M+1)$^+$;保留时间:2.3分钟;LC方法H。

[1835] 步骤8:3-[[4-[(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-[(5-氟-2-异丙基-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1836] 

[1837] 在氮气下向4mL小瓶中装入3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(1-双环[1.1.1]戊基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(50mg,0.08943mmol)、5-氟-2-异丙基-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-甲醛(19.8mg,0.08990mmol)、无水DCM(0.7mL)和乙酸(0.006mL,0.1055mmol)。将混合物在冰浴中冷却。添加DIEA(0.04mL,0.2296mmol),随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(194.1mg,0.9158mmol),并且将反应物在0℃下剧烈搅拌2小时。将反应物用3N HCl水溶液淬灭,用MeOH和DMSO稀释,并且过滤所得溶液,并通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经15分钟)纯化,得到呈白色固体的3-[[4-[(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-[(5-氟-2-异丙基-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(47.1mg,65%)。ESI-MS m/z计算值726.3,实验值727.7(M+1)$^+$;保留时间:1.71分钟。ESI-MS m/z计算值726.3,实验值727.7(M+1)$^+$;保留时间:1.71分钟;LC方法A。

[1838] 步骤9:(11R)-11-(1-双环[1.1.1]戊基甲基)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(5-氟-2-异丙基-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物I-87)

[1839] 

[1840] 将3-[[4-[(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-[(5-氟-2-异丙基-1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(47.1mg,0.05800mmol)与CDMT(31.4mg,0.1788mmol)在DMF(5.4mL)中组合,并冷却至0℃。通过注射器添加N-甲基吗啉(0.04mL,0.3638mmol),并将反应物在0℃下搅拌30分钟。然后移去冰浴,并且在室温下继续搅拌另外24小时。然后将反应混合物在50mL 1M HCl与50mL乙酸乙酯之间分配。将各层分离,并将水层用另外的50mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用2×50mL盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗产物用DMSO(1mL)和MeOH(1mL)稀释,过滤,并通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经25分钟)纯化,得到呈白色固体的(11R)-11-(1-双环[1.1.1]戊基甲基)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(5-氟-2-异丙基-

1-甲基-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ⁶-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(16.2mg,39%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.18(t,J=1.8Hz,1H),8.04(d,J=7.9Hz,1H),7.93(dt,J=7.7,1.3Hz,1H),7.67(t,J=7.8Hz,1H),7.47(d,J=10.3Hz,1H),7.19(t,J=7.6Hz,1H),7.03(d,J=7.6Hz,2H),6.14(s,2H),5.62-5.51(m,2H),4.35-4.28(m,1H),4.11-4.03(m,1H),3.88(s,3H),3.68(t,J=11.4Hz,1H),3.08(七重峰,J=6.7Hz,1H),2.46(s,1H),2.00(s,6H),1.98-1.91(m,1H),1.78(dd,J=15.4,3.4Hz,1H),1.66-1.59(m,6H),1.34(d,J=6.8Hz,3H),1.30(d,J=6.8Hz,3H)。19F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-140.51。^{19}F NMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-140.51。ESI-MS m/z计算值708.2894,实验值709.4(M+1)$^+$;保留时间:2.49分钟;LC方法A。

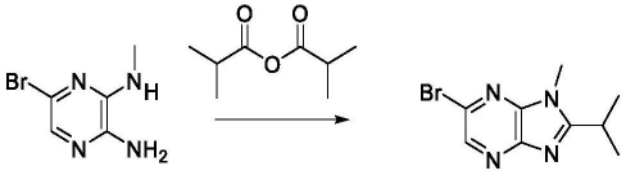
[1841] 实例58:化合物I-88的制备

[1842] 步骤1:5-溴-N3-甲基-吡嗪-2,3-二胺

[1843] 

[1844] 将3,5-二溴吡嗪-2-胺(1g,3.9542mmol)于$MeNH_2$水溶液(10mL的40%w/v,128.80mmol)中的悬浮液在微波反应器中在130℃下加热1小时。将反应物冷却至室温并用DCM(3×15mL)萃取,经$MgSO_4$干燥,过滤并在真空中浓缩,得到呈棕黄色固体的5-溴-N3-甲基-吡嗪-2,3-二胺(802mg,100%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.43(s,1H),4.48(s,1H),4.24(s,2H),2.99(d,J=5.0Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值201.98541,实验值203.1(M+1)$^+$;保留时间:2.4分钟;LC方法D。

[1845] 步骤2:5-溴-2-异丙基-3-甲基-咪唑并[4,5-b]吡嗪

[1846] 

[1847] 向2-甲基丙酰2-甲基丙酸酯(248.04mg,0.260mL,1.5679mmol)于异丁酸(2mL)中的溶液中添加5-溴-N3-甲基-吡嗪-2,3-二胺(300mg,1.4775mmol),并将反应物在室温下搅拌10分钟,然后在微波反应器中在130℃下加热5小时20分钟。向反应物中添加2-甲基丙酸2-甲基丙酰酯(477.00mg,0.500mL,3.0153mmol),并将其在130℃下加热2小时。将反应物冷却至室温,用DCM(30mL)稀释,并用1M NaOH(30mL)洗涤有机相。将水相用DCM(3×25mL)反萃取,并通过滤纸过滤以去除乳液。将有机相用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤,并在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法(加载到具有苯的12g二氧化硅筒上,并用历经30分钟的0-40% EtOAc/己烷梯度洗脱)纯化,得到呈灰白色固体的5-溴-2-异丙基-3-甲基-咪唑并[4,5-b]吡嗪(270mg,72%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.50(s,1H),3.83(s,3H),3.25(七重峰,J=6.8Hz,1H),1.47(d,J=6.8Hz,6H)。^{13}C NMR(126MHz,$CDCl_3$)δ165.38,147.56,141.09,132.60,28.70,27.58,20.77。ESI-MS m/z计算值254.01671,实验值255.4(M+1)$^+$;保留时间:2.87分钟;LC方法D。

[1848] 步骤3:2-异丙基-3-甲基-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-甲酸甲酯

[1849] 

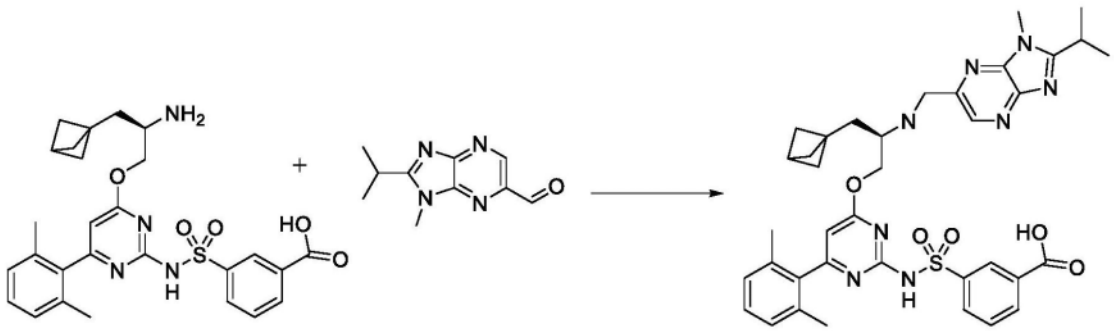
[1850] 向5-溴-2-异丙基-1-甲基-咪唑并[4,5-b]吡嗪(4.03g,15.797mmol)于MeOH(80mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2-DCM络合物(1.25g,1.5307mmol),然后添加TEA(32.670g,45mL,322.86mmol)。将容器密封并用CO气体(100psi)加压,并排放3次,然后在100psi下重新加压,并在80℃下加热30分钟。将反应物冷却至室温并在100psi下搅拌12小时。然后释放压力,并将混合物真空浓缩。将反应物用甲苯稀释,并且通过硅藻土垫过滤掉TEA盐。将上清液在真空中浓缩,并且将残余物通过快速色谱法(将甲苯加载到用1% TEA/己烷预平衡的120g二氧化硅筒上,并用历经60分钟的0-50% EtOAc/己烷梯度洗脱,并保持在47% EtOAc下15分钟)纯化,得到呈无色固体的2-异丙基-1-甲基-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-甲酸甲酯(2.8g,76%)。ESI-MS m/z计算值234.11168,实验值235.3$(M+1)^+$;保留时间:2.18分钟;LC方法D。

[1851] 步骤4:2-异丙基-3-甲基-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-甲醛

[1852] 

[1853] 将2-异丙基-3-甲基-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-甲酸甲酯(2.7g,11.526mmol)在DCM(40mL)中的溶液在-78℃下在浴中冷却15分钟,然后滴加DIBAL的DCM溶液(17.551mL的1M,17.551mmol)。将反应物在此温度下在-78℃下搅拌25分钟。将反应物在-78℃下用MeOH-H_2O(1:1,20mL)淬灭,并搅拌10分钟,然后温热至室温并进一步搅拌30分钟。将反应物在真空中浓缩,并添加DCM(150mL)和1M HCl(50mL)。将各层分离,并且用DCM(3×15mL)萃取水相。将合并的有机物用盐水(50mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法(用DCM干式加载到50g二氧化硅上并附接到80g二氧化硅筒上,并用历经30分钟的0-50%EtOAc/己烷梯度洗脱)纯化,得到呈白色结晶固体的2-异丙基-3-甲基-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-甲醛(972mg,41%)。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ10.19(s,1H),9.14(s,1H),3.94(s,3H),3.35(七重峰,J=6.8Hz,1H),1.52(d,J=6.8Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值204.1011,实验值205.0$(M+1)^+$;保留时间:1.11分钟;LC方法H。

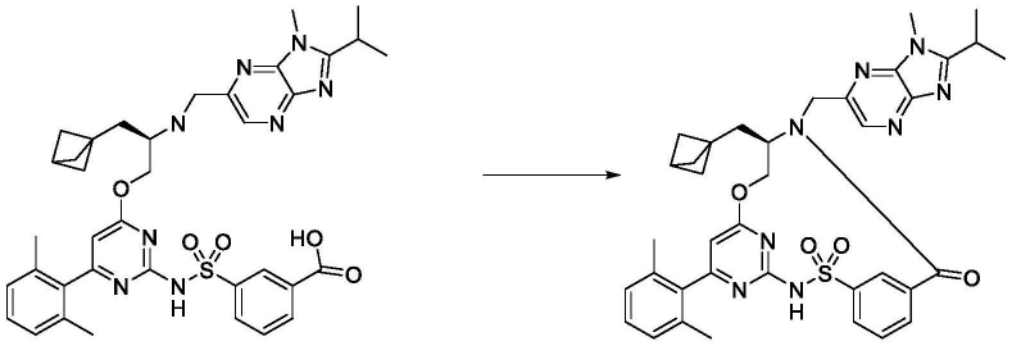
[1854] 步骤5:3-[[4-[(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-[(2-异丙基-3-甲基-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1855] 

[1856] 在氮气下向4mL小瓶中装入3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(1-双环[1.1.1]戊基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(70mg,0.1252mmol)、2-异

丙基-3-甲基-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-甲醛(25.7mg,0.1258mmol)、无水DCM(1.0mL)和乙酸(0.008mL,0.1407mmol)。将混合物在冰浴中冷却。添加DIEA(0.06mL,0.3445mmol),随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(278.5mg,1.314mmol),并且将反应物在0℃下剧烈搅拌3小时。将反应物用3N HCl水溶液淬灭,用MeOH和DMSO稀释,并且过滤所得溶液,并通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经15分钟)纯化,得到呈白色固体的3-[[4-[(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-[(2-异丙基-3-甲基-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(70.5mg,75%)。ESI-MS m/z计算值710.29987,实验值711.4(M+1)$^+$;保留时间:1.31分钟;LC方法A。

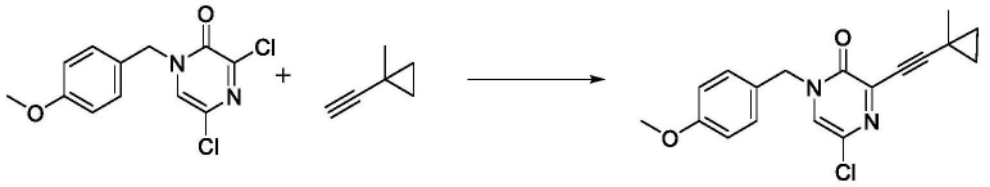
[1857] 步骤6:(11R)-11-(1-双环[1.1.1]戊基甲基)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(2-异丙基-3-甲基-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物I-88)

[1858] 

[1859] 将3-[[4-[(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-[(2-异丙基-3-甲基-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(70.5mg,0.09434mmol)与CDMT(53.5mg,0.3047mmol)在DMF(8.6mL)中组合,并冷却至0℃。通过注射器添加N-甲基吗啉(0.062mL,0.5639mmol)并将反应物在0℃下搅拌30分钟。然后移去冰浴,并且在室温下继续搅拌另外16小时。然后将反应混合物在50mL 1M HCl与50mL乙酸乙酯之间分配。将各层分离,并将水层用另外的50mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用2×50mL盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗产物用DMSO(1mL)和MeOH(1mL)稀释,过滤,并通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经25分钟)纯化,得到(11R)-11-(1-双环[1.1.1]戊基甲基)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(2-异丙基-3-甲基-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(43.4mg,66%)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.99(t,J=1.8Hz,1H),8.60(s,1H),8.01(d,J=7.9Hz,1H),7.88(dt,J=7.7,1.4Hz,1H),7.65(t,J=7.8Hz,1H),7.22(t,J=7.6Hz,1H),7.04(d,J=7.6Hz,2H),6.17(s,1H),5.58(dd,J=11.0,3.7Hz,1H),5.47(d,J=16.2Hz,1H),4.34(d,J=16.2Hz,1H),4.08-3.99(m,1H),3.95(s,3H),3.89(t,J=11.3Hz,1H),3.33(七重峰,J=6.9Hz,1H),2.47(s,1H),2.03(s,6H),2.00-1.90(m,1H),1.82(dd,J=15.5,3.5Hz,1H),1.67-1.58(m,6H),1.53(d,J=6.8Hz,3H),1.50(d,J=6.8Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值692.2893,实验值693.4(M+1)$^+$;保留时间:1.78分钟;LC方法A。

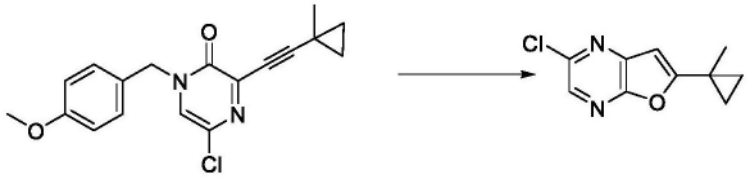
[1860] 实例59:化合物I-96的制备

[1861] 步骤1:5-氯-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-[2-(1-甲基环丙基)乙炔基]吡嗪-2-酮

[1862] 

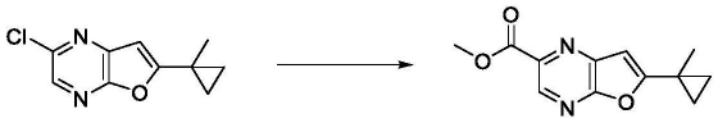
[1863] 向20mL微波小瓶中装入3,5-二氯-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡嗪-2-酮(350mg,1.228mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯(II)(16mg,0.02280mmol)、CuI(10mg,0.05251mmol)的DMF(2.5mL)溶液和TEA(1.0mL,7.175mmol)。然后,添加1-乙炔基-1-甲基-环丙烷(100mg,1.248mmol),并将容器密封。将混合物在80℃μW下照射10分钟。使反应混合物冷却,用DCM(20mL)稀释,并用水(2×10mL)洗涤。将有机层用盐水(10mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将所得物质通过硅胶色谱法(40g二氧化硅)使用100%己烷至80%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱剂纯化,得到呈黄色油的5-氯-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-[2-(1-甲基环丙基)乙炔基]吡嗪-2-酮(287mg,71%),^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.15(s,1H),7.38-7.30(m,2H),6.95-6.87(m,2H),4.96(s,2H),3.73(s,3H),1.31(s,3H),1.04-0.96(m,2H),0.88-0.80(m,2H)。ESI-MS m/z计算值328.09787,实验值329.2(M+1)$^+$;保留时间:1.83分钟;LC方法A。

[1864] 步骤2:2-氯-6-(1-甲基环丙基)呋喃并[2,3-b]吡嗪

[1865] 

[1866] 向5-氯-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-[2-(1-甲基环丙基)乙炔基]吡嗪-2-酮(283mg,0.8607mmol)于DCM(5.0mL)中的溶液中添加三氟甲烷磺酸盐(6mg,0.02335mmol)(银盐)和TFA(600μL,7.788mmol),并在室温下搅拌90分钟。将残余物在真空中浓缩并通过硅胶色谱法(40g二氧化硅)使用100%己烷至30%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱剂纯化,得到呈浅黄色固体的2-氯-6-(1-甲基环丙基)呋喃并[2,3-b]吡嗪(148.0mg,82%),^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.14(s,1H),6.73(s,1H),1.55(s,3H),1.41-1.34(m,2H),1.07-0.99(m,2H)。ESI-MS m/z计算值208.04034,实验值209.2(M+1)$^+$;保留时间:1.76分钟;LC方法A。

[1867] 步骤3:6-(1-甲基环丙基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯

[1868] 

[1869] 将2-氯-6-(1-甲基环丙基)呋喃并[2,3-b]吡嗪(144mg,0.6902mmol)、Pd(dppf)Cl_2.DCM(58mg,0.07102mmol)和TEA(450μL,3.229mmol)于MeOH(6mL)中的混合物在配备有搅拌棒的钢制反应釜中用一氧化碳(2g,68.92mmol)吹扫三次。将反应混合物用150psi的一氧化碳加热至100℃并搅拌14小时。将反应混合物冷却至室温。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,用乙酸乙酯洗涤,并且将滤液在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(12g二氧化硅)使用100%己烷至50%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱剂纯化,得到呈白色固体的6-(1-甲基环丙基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯(77mg,48%),^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.94(s,1H),6.71(s,1H),4.05(s,3H),1.56(s,3H),1.47-1.42(m,2H),1.03-0.99(m,2H)。ESI-MS

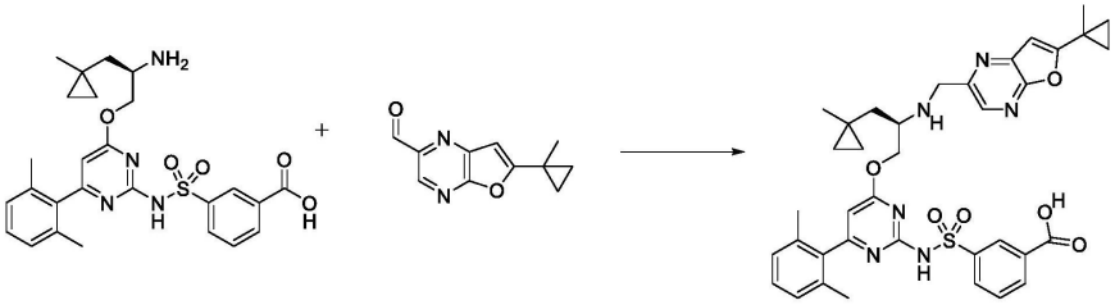
m/z计算值232.0848,实验值233.3(M+1)$^+$;保留时间:1.44分钟;LC方法A。

[1870] 步骤4:6-(1-甲基环丙基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛

[1871] 

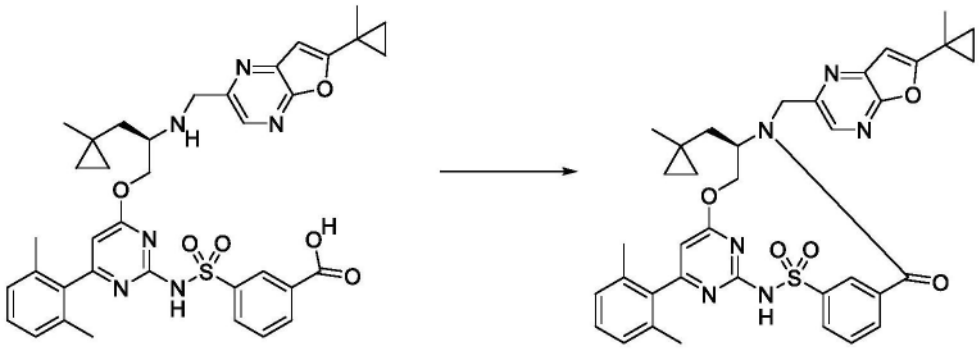
[1872] 在-78℃下,历经2分钟向6-(1-甲基环丙基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯(77mg,0.3316mmol)于DCM(3mL)中的经搅拌溶液中添加DIBAL(在己烷中)(665μL的1M,0.6650mmol)。将反应混合物搅拌4小时,用MeOH(1mL)/水(1ml)淬灭并在真空中浓缩。添加DCM(3mL)并过滤。将滤饼用DCM冲洗。将滤液中的有机层分离,用盐水(2mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(4g二氧化硅)通过使用0-50%乙酸乙酯/己烷来纯化残余物,得到6-(1-甲基环丙基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(43mg,63%),^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.19(s,1H),8.79(s,1H),6.73(s,1H),1.58(s,3H),1.50-1.43(m,2H),1.07-0.99(m,2H)。ESI-MS m/z计算值202.07423,实验值203.2(M+1)$^+$;保留时间:1.37分钟;LC方法A。

[1873] 步骤5:3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-3-(1-甲基环丙基)-2-[[6-(1-甲基环丙基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基氨基]丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1874] 

[1875] 在氮气下向20mL小瓶中装入3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(62mg,0.1130mmol)、6-(1-甲基环丙基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(24.0mg,0.1175mmol)、无水DCM(750μL)、乙酸(15μL,0.2638mmol)和DIEA(70μL,0.4019mmol)。将混合物在冰浴中冷却,添加三乙酰氧基硼氢化钠(83mg,0.3916mmol),并将反应物搅拌1小时。将反应物用1M HCl水溶液(1mL)、MeOH(0.5mL)和DMSO(0.5mL)淬灭,过滤并通过反相HPLC(历经15分钟1-99%乙腈/5mM HCl水溶液)纯化,得到呈白色固体的3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-3-(1-甲基环丙基)-2-[[6-(1-甲基环丙基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基氨基]丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(58.6mg,71%)。ESI-MS m/z计算值696.273,实验值697.3(M+1)$^+$;保留时间:1.5分钟。LC方法A。

[1876] 步骤6:(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[[6-(1-甲基环丙基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基]-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物I-96)

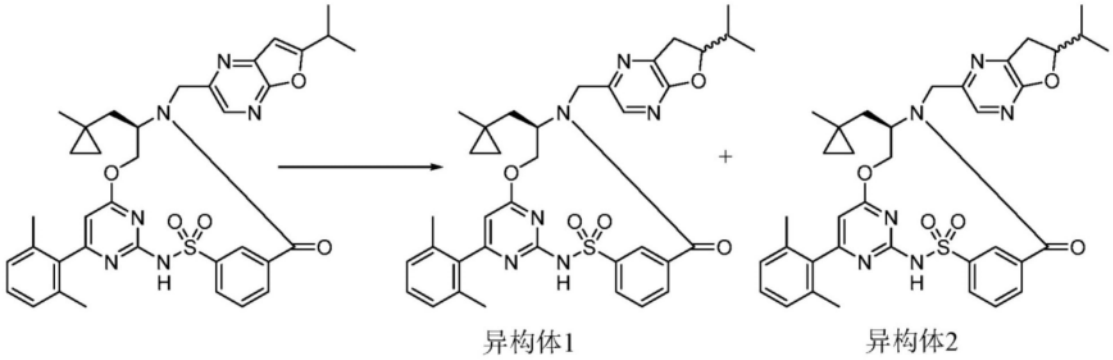
[1877] 

[1878] 在氮气下将3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-3-(1-甲基环丙基)-2-[[6-(1-甲基环丙基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基氨基]丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(58.60mg,0.07992mmol)与CDMT(38mg,0.2164mmol)和DMF(1.6mL)在烧瓶中组合。将溶液在0℃下搅拌。添加4-甲基-吗啉(55μL,0.5003mmol),并将混合物在冷却浴中搅拌,将其温热至室温。在6小时后,将反应物过滤并通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经30分钟)纯化,得到呈白色固体的(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[[6-(1-甲基环丙基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基]-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(34.4mg,63%),^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.73(t,J=1.8Hz,1H),8.47(s,1H),8.34(s,1H),8.07(dt,J=8.1,1.4Hz,1H),7.86(dt,J=7.8,1.3Hz,1H),7.63(t,J=7.8Hz,1H),7.21(t,J=7.6Hz,1H),7.06(d,J=7.6Hz,2H),6.64(s,1H),6.25(s,1H),5.39(dd,J=11.2,4.2Hz,1H),5.27(d,J=14.8Hz,1H),4.46-4.36(m,1H),4.28(t,J=11.5Hz,1H),4.15(d,J=14.8Hz,1H),2.01(s,6H),1.81(d,J=15.3Hz,1H),1.54(s,3H),1.48(dd,J=15.1,9.9Hz,1H),1.42-1.38(m,2H),0.98-0.91(m,2H),0.48(s,3H),0.38-0.31(m,1H),0.28-0.20(m,1H),0.16-0.08(m,1H),0.05-0.00(m,1H)。ESI-MS m/z计算值678.26245,实验值679.2(M+1)$^+$;保留时间:2.17分钟。LC方法A。

[1879] 实例60:化合物III-13和化合物III-14的制备

[1880] 步骤1:(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(6-异丙基-6,7-二氢呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮,异构体1,化合物III-13,和(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(6-异丙基-6,7-二氢呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮,异构体2,化合物III-14

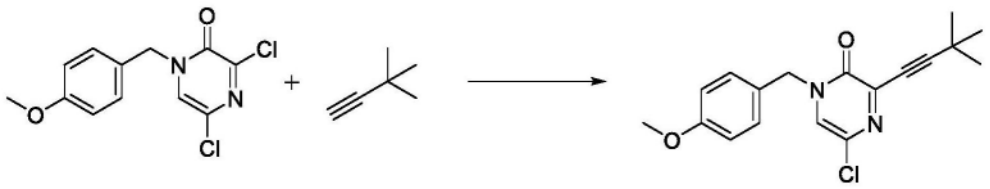
[1881]



[1882] 在氮气下,向25%R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(35mg,0.05144mmol)的甲醇(2mL)溶液中添加碳载钯(13mg的10%w/w,0.01222mmol)(Degussa类型E101 NE/W)。将盖好的小瓶在氢气气氛(气球)下在60℃下搅拌过夜(20小时)。然后将反应物冷却到环境温度并用氮气吹扫。将异质混合物经硅藻土垫过滤,并在减压下浓缩。通过制备型反相HPLC(历经30分钟1-99%乙腈/水,5mM HCl作为改性剂)纯化粗产物,得到部分分离的呈白色固体的两种非对映异构体。异构体1(极性更高):白色固体。(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(6-异丙基-6,7-二氢呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(5.5mg,16%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.04(s,1H),8.69(t,J=1.8Hz,1H),8.12(t,J=1.1Hz,1H),8.00(dt,J=8.2,1.3Hz,1H),7.85(dt,J=7.7,1.4Hz,1H),7.61(t,J=7.8Hz,1H),7.21(t,J=7.6Hz,1H),7.06(d,J=7.6Hz,2H),6.23(s,1H),5.34(dd,J=11.2,4.2Hz,1H),5.08(d,J=14.8Hz,1H),4.67(ddd,J=9.1,8.0,7.1Hz,1H),4.42-4.32(m,1H),4.23(t,J=11.5Hz,1H),3.95(d,J=14.8Hz,1H),3.35(ddd,J=17.6,9.1,1.0Hz,1H),3.14(ddd,J=17.8,8.1,1.2Hz,1H),2.11-2.02(m,1H),2.00(s,6H),1.78(d,J=15.1Hz,1H),1.43(dd,J=15.1,10.0Hz,1H),1.09(d,J=6.6Hz,3H),1.02(d,J=6.8Hz,3H),0.47(s,3H),0.35-0.28(m,1H),0.26-0.19(m,1H),0.15-0.07(m,1H),-0.00--0.05(m,1H)。ESI-MS m/z计算值668.2781,实验值669.7(M+1)$^+$;保留时间:1.92分钟。异构体2(极性更低):白色固体。(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(6-异丙基-6,7-二氢呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(2.9mg,8%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.90-8.45(br,1H),8.68(t,J=1.8Hz,1H),8.12(t,J=1.1Hz,1H),8.02(dt,J=8.2,1.3Hz,1H),7.86(dt,J=7.7,1.4Hz,1H),7.62(t,J=7.8Hz,1H),7.21(t,J=7.6Hz,1H),7.07(d,J=7.6Hz,2H),6.25(s,1H),5.38(dd,J=11.1,4.0Hz,1H),5.04(d,J=14.7Hz,1H),4.71(ddd,J=9.1,8.0,6.7Hz,1H),4.42-4.33(m,1H),4.27(t,J=11.4Hz,1H),3.96(d,J=14.8Hz,1H),3.39(ddd,J=17.7,9.1,1.0Hz,1H),3.10(ddd,J=17.8,8.0,1.2Hz,1H),2.10-2.03(m,1H),2.02(s,6H),1.79(d,J=15.2Hz,1H),1.42(dd,J=15.1,9.9Hz,1H),1.08(d,J=6.7Hz,3H),1.02(d,J=6.8Hz,3H),0.46(s,3H),0.35-0.28(m,1H),0.26-0.19(m,1H),0.16-0.08(m,1H),-0.00--0.05(m,1H)。ESI-MS m/z计算值668.2781,实验值669.6(M+1)$^+$;保留时间:1.95分钟。LC方法A。

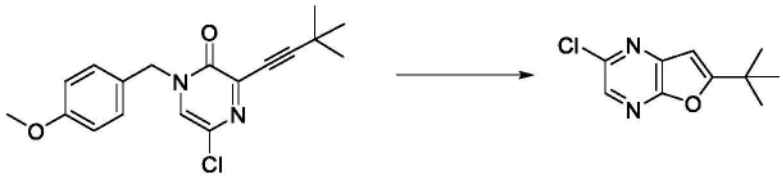
[1883] 实例61:化合物I-98的制备

[1884] 步骤1:5-氯-3-(3,3-二甲基丁-1-炔基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡嗪-2-酮

[1885] 

[1886] 向20mL微波小瓶中装入3,5-二氯-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡嗪-2-酮(457mg,1.603mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯(II)(21mg,0.02992mmol)、CuI(14mg,0.07351mmol)的DMF(3.5mL)溶液和TEA(1.3mL,9.327mmol)。然后,添加3,3-二甲基丁-1-炔(290μL,2.429mmol)并且密封容器。将混合物在80℃μW下照射10分钟。使反应混合物冷却,用DCM(20mL)稀释,并用水(2×10mL)洗涤。将有机层用盐水(10mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将所得物质通过硅胶色谱法(24g二氧化硅)使用100%己烷至80%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱剂纯化,得到呈黄色油的5-氯-3-(3,3-二甲基丁-1-炔基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡嗪-2-酮(457mg,86%),^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ7.77(s,1H),7.38-7.29(m,2H),6.96-6.88(m,2H),5.05(s,2H),3.78(s,3H),1.34(s,9H)。ESI-MS m/z计算值330.1135,实验值331.2(M+1)$^+$;保留时间:1.92分钟;LC方法A。

[1887] 步骤2:6-叔丁基-2-氯-呋喃并[2,3-b]吡嗪

[1888] 

[1889] 向5-氯-3-(3,3-二甲基丁-1-炔基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡嗪-2-酮(453mg,1.369mmol)于DCM(9.0mL)中的溶液中添加三氟甲烷磺酸盐(18mg,0.07006mmol)(银盐)和TFA(950μL,12.33mmol),并在室温下搅拌90分钟。将残余物在真空中浓缩并通过硅胶色谱法(40g二氧化硅)使用100%己烷至30%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱剂纯化,得到呈灰白色固体的6-叔丁基-2-氯-呋喃并[2,3-b]吡嗪(258.0mg,89%),^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.21(s,1H),6.73(s,1H),1.43(s,9H)。ESI-MS m/z计算值210.05598,实验值211.2(M+1)$^+$;保留时间:1.9分钟。LC方法A。

[1890] 步骤3:6-叔丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯

[1891] 

[1892] 将6-叔丁基-2-氯-呋喃并[2,3-b]吡嗪(295mg,1.400mmol)和Pd(dppf)Cl_2.DCM(115mg,0.1408mmol)和TEA(900μL,6.457mmol)于MeOH(10mL)中的混合物在配备有搅拌棒的钢制压力容器中用一氧化碳(4g,137.8mmol)吹扫三次。将反应混合物用120psi的一氧化碳加热至100℃并搅拌14小时。将反应混合物冷却至室温。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,用乙酸乙酯洗涤,并且将滤液在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(40g二氧化硅)使用100%己烷至50%乙酸乙酯/己烷的梯度洗脱剂纯化,得到呈白色固体的6-叔丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯(238mg,73%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.01(s,1H),6.69(s,

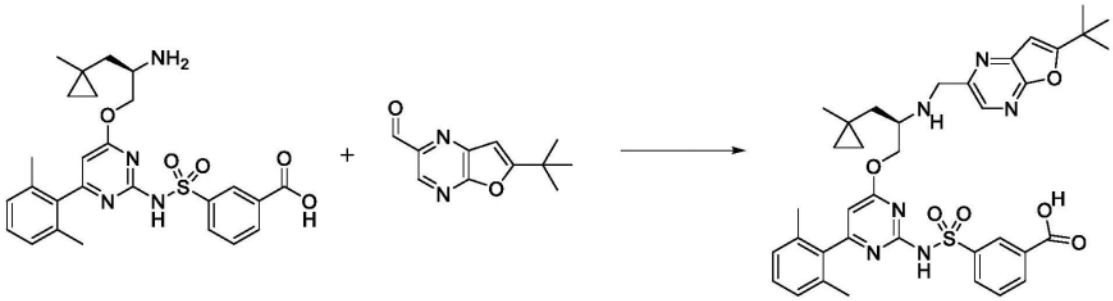
1H),4.06(s,3H),1.45(s,9H)。ESI-MS m/z计算值234.10045,实验值235.3(M+1)$^+$;保留时间:1.53分钟。LC方法A。

[1893] 步骤4:6-叔丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛

[1894] 

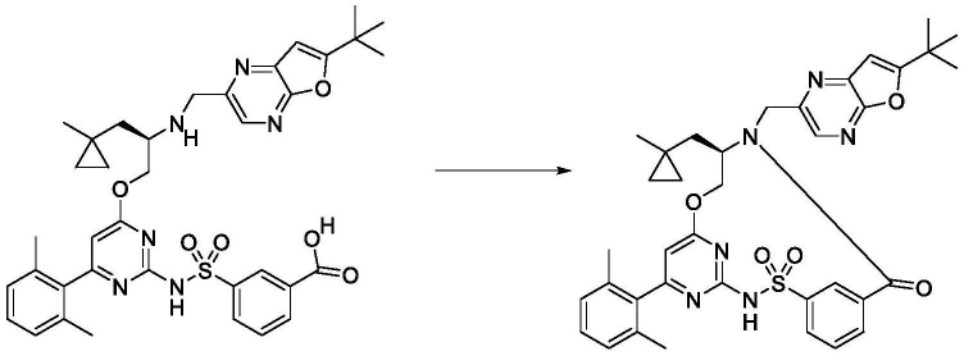
[1895] 在-78℃下,历经2分钟向6-叔丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯(235mg,1.003mmol)于DCM(8mL)中的经搅拌溶液中添加DIBAL(在己烷中)(2.00mL的1M,2.000mmol)。将反应混合物搅拌2.5小时,用MeOH(3mL)/水(3ml)淬灭并在真空中浓缩。添加DCM(10mL)并过滤。将滤饼用DCM冲洗。将滤液中的有机层分离,用盐水(2mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(24g二氧化硅)使用0-50%乙酸乙酯/己烷来纯化,得到6-叔丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(156.2mg,76%),^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.20(s,1H),8.86(s,1H),6.72(s,1H),1.46(s,9H)。ESI-MS m/z计算值204.08987,实验值205.2(M+1)$^+$;保留时间:1.55分钟。LC方法A。

[1896] 步骤5:3-[[4-[(2R)-2-[(6-叔丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1897] 

[1898] 在氮气下向20mL小瓶中装入3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(80mg,0.1458mmol)、6-叔丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(31.3mg,0.1533mmol)、无水DCM(3.0mL)、乙酸(20μL,0.3517mmol)和DIEA(95μL,0.5454mmol)。将混合物在冰浴中冷却,添加三乙酰氧基硼氢化钠(108mg,0.5096mmol)并将反应物搅拌3小时,从而温热至室温。将反应物用1M HCl水溶液(1mL)、MeOH(0.5mL)和DMSO(0.5mL)淬灭,过滤并通过反相HPLC(历经30分钟1-99%乙腈/5mM HCl水溶液)纯化,得到呈白色固体的3-[[4-[(2R)-2-[(6-叔丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(65.4mg,61%)。ESI-MS m/z计算值698.28864,实验值699.2(M+1)$^+$;保留时间:1.54分钟。LC方法A。

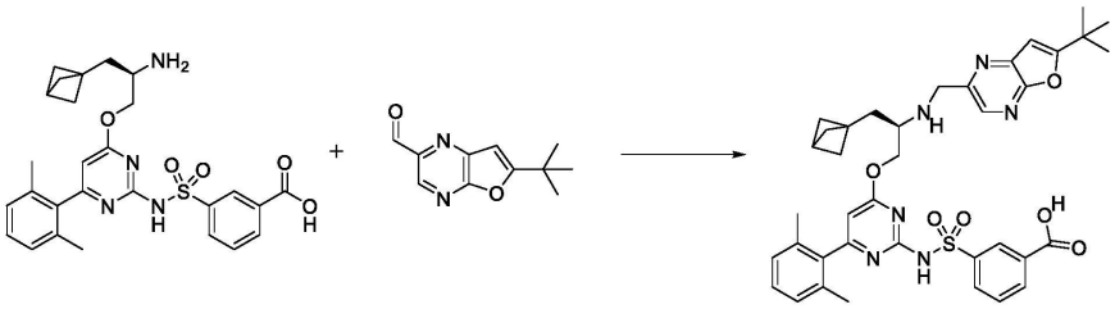
[1899] 步骤6:(11R)-12-[(6-叔丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物I-98)

[1900] 

[1901] 在氮气下将3-[[4-[(2R)-2-[(6-叔丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(65.4mg,0.08894mmol)与CDMT(43mg,0.2449mmol)和DMF(2.0mL)合并。将溶液在0℃下搅拌。添加4-甲基-吗啉(65μL,0.5912mmol),并将混合物在冷却浴中搅拌,将其温热至室温。在16小时后,将反应物过滤并通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经30分钟)纯化,得到白色固体(11R)-12-[(6-叔丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(33.4mg,55%),^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.73(t,J=1.8Hz,1H),8.41(s,1H),8.33(s,1H),8.07(dt,J=8.2,1.3Hz,1H),7.87(dt,J=7.7,1.4Hz,1H),7.64(t,J=7.8Hz,1H),7.24-7.17(m,1H),7.07(d,J=7.6Hz,2H),6.62(s,1H),6.26(s,1H),5.40(dd,J=11.2,4.2Hz,1H),5.31-5.24(m,1H),4.47-4.38(m,1H),4.31(t,J=11.5Hz,1H),4.16(d,J=14.8Hz,1H),2.02(s,6H),1.82(d,J=15.0Hz,1H),1.51-1.45(m,1H),1.43(s,9H),0.48(s,3H),0.41-0.33(m,1H),0.28-0.20(m,1H),0.16-0.08(m,1H),0.04-0.01(m,1H)。ESI-MS m/z计算值680.2781,实验值681.2(M+1)$^+$;保留时间:2.21分钟。LC方法A。

[1902] 实例62:化合物I-99的制备

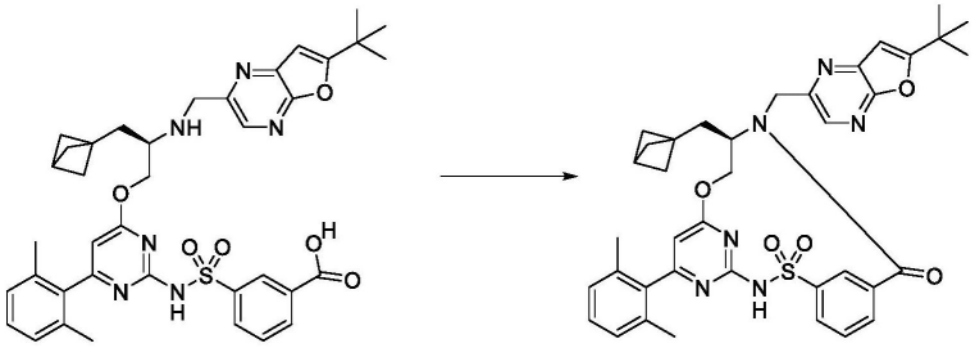
[1903] 步骤1:3-[[4-[(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-[(6-叔丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1904] 

[1905] 在氮气下向20mL小瓶中装入3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(1-双环[1.1.1]戊基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(83mg,0.1476mmol)、6-叔丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(31.6mg,0.1547mmol)、无水DCM(3.0mL)、乙酸(20μL,0.3517mmol)和DIEA(95μL,0.5454mmol)。将混合物在冰浴中冷却,添加三乙酰氧基硼氢化钠(110mg,0.5190mmol)并将反应物搅拌4小时,从而温热至室温。将反应物用1M HCl水溶液(1mL)、MeOH(0.5mL)和DMSO(0.5mL)淬灭,过滤并通过反相HPLC(历经30分钟1-99%乙腈/

5mM HCl水溶液)纯化,得到呈白色固体的3-[[4-[(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊酰基)-2-[(6-叔丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(68.3mg,62%)。ESI-MS m/z计算值710.28864,实验值711.2(M+1)$^+$;保留时间:1.61分钟。LC方法A。

[1906] 步骤2:(11R)-11-(1-双环[1.1.1]戊基甲基)-12-[(6-叔丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物I-99)

[1907] 

[1908] 在氮气下将3-[[4-[(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-[(6-叔丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(67mg,0.08966mmol)与CDMT(43mg,0.2449mmol)和DMF(3.0mL)合并。将溶液在0℃下搅拌。添加4-甲基-吗啉(65μL,0.5912mmol),并将混合物在冷却浴中搅拌,将其温热至室温。在16小时后,将反应物过滤并通过反相HPLC(历经30分钟1-99%乙腈/5mM HCl水溶液)纯化,得到呈白色固体的(11R)-11-(1-双环[1.1.1]戊基甲基)-12-[(6-叔丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(33.6mg,54%),^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.06(s,1H),8.72(t,J=1.8Hz,1H),8.41(s,1H),8.14(d,J=7.9Hz,1H),7.89(dt,J=7.7,1.4Hz,1H),7.67(t,J=7.8Hz,1H),7.20(t,J=7.6Hz,1H),7.04(d,J=7.6Hz,2H),6.61(s,1H),6.20(s,1H),5.40(dd,J=11.4,4.0Hz,1H),5.36-5.29(m,1H),4.29-4.18(m,2H),4.09-4.00(m,1H),2.45(s,1H),2.09-1.96(m,7H),1.81(dd,J=15.5,3.3Hz,1H),1.62-1.56(m,6H),1.42(s,9H)。ESI-MS m/z计算值692.2781,实验值693.2(M+1)$^+$;保留时间:2.3分钟。LC方法A。

[1909] 实例63:化合物I-104的制备

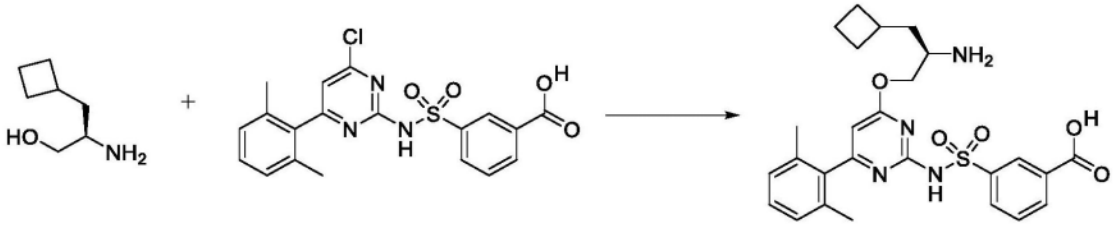
[1910] 步骤1:(2R)-2-氨基-3-环丁基-丙-1-醇

[1911] 

[1912] 在室温下将硼烷THF络合物(367mL的1M,367.00mmol)缓慢添加到(2R)-2-氨基-3-环丁基-丙酸(25g,174.60mmol)于2-甲基四氢呋喃(250mL)中的悬浮液中。将反应混合物在室温下搅拌20小时。然后添加HCl水溶液(176mL的3M,528.00mmol),同时将温度保持在25℃以下。将溶液搅拌45分钟。蒸发过量THF(约350mL)。然后添加2-甲基四氢呋喃(150mL)。将溶液在pH约9下用25% NaOH水溶液(约125mL)碱化。将有机相分离。用MeTHF(2×125mL)萃取

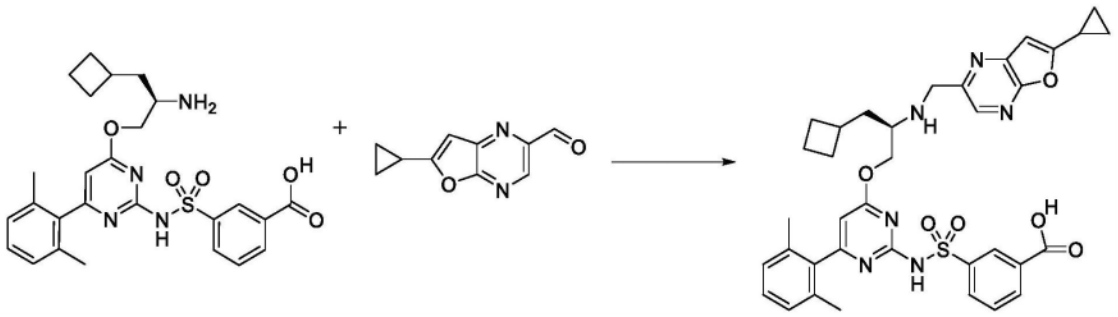
水相。将合并的有机相用盐水(125mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物在高真空下干燥,得到呈无色油的(2R)-2-氨基-3-环丁基-丙-1-醇(25.03g,111%)。ESI-MS m/z计算值129.11537,实验值130.2(M+1)$^+$;保留时间:1.71分钟;LC方法K。

[1913] 步骤2:3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-环丁基-丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1914] 

[1915] 将(2R)-2-氨基-3-环丁基-丙-1-醇(4.0g,29.412mmol)于无水DMF(12mL)中的溶液添加到3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(12.9g,30.871mmol)于2-甲基四氢呋喃(110mL)中的溶液中。然后将混合物冷却至10-15℃并且添加叔丁醇钠(17g,176.89mmol)。将反应物在10-15℃下搅拌2小时,然后冷却至0℃,并通过添加1N盐酸的水溶液(300mL)淬灭。将双相混合物搅拌15分钟。然后将各层分离,并将水层用2-甲基四氢呋喃(5×250mL)萃取。将合并的有机层用盐水(400mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩,得到米色泡沫,将其用乙酸乙酯(300mL)研磨过夜。将固体过滤,用乙酸乙酯(3×50mL)、甲基-叔丁基醚(3×50mL)洗涤,在高真空下干燥,得到呈白色粉末的3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-环丁基-丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(12.11g,71%),其无需进一步纯化即可使用。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.32(br.s,1H),8.46(t,J=1.5Hz,1H),8.29-7.90(m,4H),7.71(t,J=7.8Hz,1H),7.32-7.21(m,1H),7.19-7.06(m,2H),6.30(br.s,1H),4.31(dd,J=12.2,2.2Hz,1H),4.10(dd,J=11.9,6.0Hz,1H),3.46-3.27(m,1H,与水重叠),2.36(五重峰,J=7.3Hz,1H,与DMSO重叠),2.19-1.50(m,14H)。ESI-MS m/z计算值510.1937,实验值511.2(M+1)$^+$;保留时间:2.36分钟;LC方法J。

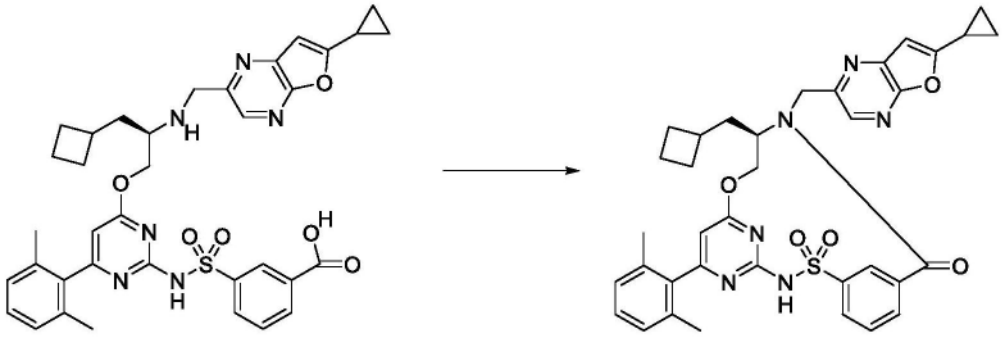
[1916] 步骤3:3-[[4-[(2R)-3-环丁基-2-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1917] 

[1918] 在0℃下在氮气下,在4mL小瓶中,向3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-环丁基-丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(45mg,0.08226mmol)和6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(15.5mg,0.08237mmol)于无水二氯甲烷(300μL)中的经搅拌混合物中依次添加冰乙酸(10μL,0.1758mmol)和DIPEA(40μL,0.2296mmol)。在2分钟后,将三乙酰氧基硼氢化钠(60mg,0.2831mmol)添加到黄色溶液中。将异质反应物在该温度下搅拌

15分钟。然后将反应物用1M HCl水溶液(0.5mL)、MeOH(0.5mL)和DMSO(0.5mL)淬灭,并通过制备型反相HPLC[1-99%乙腈/水(含5mM HCl),历经15分钟]纯化,得到呈白色固体的产物。3-[[4-[(2R)-3-环丁基-2-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(41mg,69%)/ESI-MS m/z计算值682.2573,实验值683.8(M+1)$^+$;保留时间:1.4分钟;LC方法A。

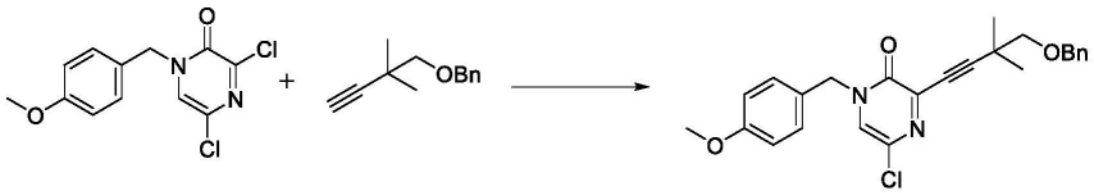
[1919] 步骤4:(11R)-11-(环丁基甲基)-12-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物I-104)

[1920] 

[1921] 在0-4℃(冰水浴)下在氮气下向3-[[4-[(2R)-3-环丁基-2-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(41mg,0.05700mmol)于无水DMF(1.9mL)中的经搅拌溶液中添加2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪(16mg,0.09113mmol)(CDMT),随后添加4-甲基吗啉(40μL,0.3638mmol)。将黄色的反应物在此温度下搅拌5分钟,然后在室温下搅拌2小时。将反应混合物通过制备型反相HPLC(1-99%乙腈/水,历经15分钟,5mM HCl作为改性剂)进行纯化,得到呈白色固体的(11R)-11-(环丁基甲基)-12-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(28.2mg,74%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.62(s,1H),8.34(s,1H),8.06(d,J=7.9Hz,1H),7.81(dt,J=7.6,1.4Hz,1H),7.62(t,J=7.8Hz,1H),7.19(t,J=7.7Hz,1H),7.02(d,J=7.6Hz,2H),6.62(s,1H),6.20(s,1H),5.40-5.35(m,1H),5.33(d,J=15.0Hz,1H),4.30-4.18(m,2H),4.00(tt,J=11.1,3.9Hz,1H),2.19-2.09(m,2H),2.05-2.01(m,1H),2.00(s,6H),1.94-1.85(m,1H),1.85-1.74(m,1H),1.73-1.63(m,3H),1.64-1.53(m,1H),1.20-1.08(m,5H)。ESI-MS m/z计算值664.24677,实验值665.8(M+1)$^+$;保留时间:2.0分钟。LC方法A。

[1922] 实例64:化合物I-113的制备

[1923] 步骤1:3-(4-苄氧基-3,3-二甲基-丁-1-炔基)-5-氯-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡嗪-2-酮

[1924] 

[1925] 向20mL微波小瓶中装入3,5-二氯-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡嗪-2-酮(750mg,

2.630mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯(II)(35mg,0.04986mmol)、CuI(22mg,0.1155mmol)的DMF(4.5mL)溶液和TEA(2.2mL,15.78mmol)。然后,添加2,2-二甲基丁-3-炔氧基甲基苯(745mg,3.957mmol)并将容器密封。将混合物在80℃μW下照射10分钟。使反应混合物冷却,用DCM(20mL)稀释,并用水(2×10mL)洗涤。将有机层用盐水(10mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将所得物质通过硅胶色谱法(24g二氧化硅)使用100%己烷至100%乙酸乙酯的梯度洗脱剂纯化,得到呈黄色油的3-(4-苄氧基-3,3-二甲基-丁-1-炔基)-5-氯-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡嗪-2-酮(930mg,81%)。ESI-MS m/z计算值436.15536,实验值437.2(M+1)$^+$;保留时间:2.13分钟。LC方法A。

[1926] 步骤2:6-(2-苄氧基-1,1-二甲基-乙基)-2-氯-呋喃并[2,3-b]吡嗪

[1927] 

[1928] 向3-(4-苄氧基-3,3-二甲基-丁-1-炔基)-5-氯-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡嗪-2-酮(930mg,2.128mmol)于DCM(15mL)中的溶液中添加三氟甲烷磺酸盐(15mg,0.05838mmol)(银盐)和TFA(1.5mL,19.47mmol),并在室温下搅拌90分钟。将残余物在真空中浓缩并通过硅胶色谱法(40g二氧化硅)使用100%己烷至30%乙酸乙酯/己烷的梯度洗脱剂纯化,得到灰白色油,其在高真空下固化成白色固体,其为6-(2-苄氧基-1,1-二甲基-乙基)-2-氯-呋喃并[2,3-b]吡嗪(603mg,89%),^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ8.20(s,1H),7.28-7.16(m,5H),6.76(s,1H),4.48(s,2H),3.64(s,2H),1.42(s,6H)。ESI-MS m/z计算值316.09787,实验值317.2(M+1)$^+$;保留时间:2.17分钟。LC方法A。

[1929] 步骤3:6-(2-苄氧基-1,1-二甲基-乙基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯

[1930] 

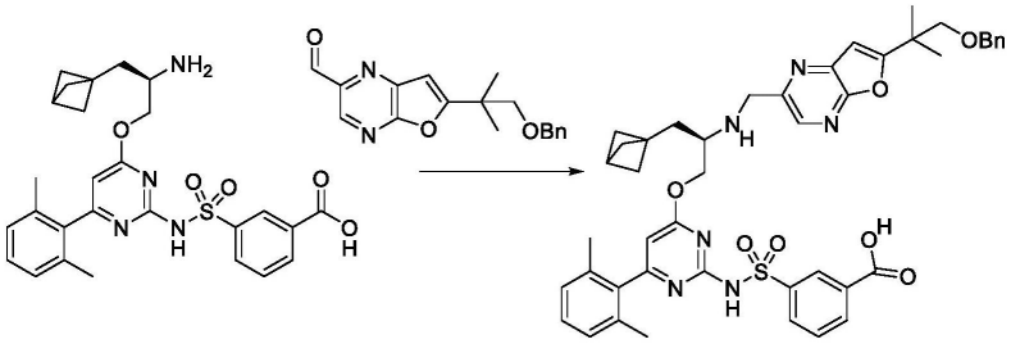
[1931] 将6-(2-苄氧基-1,1-二甲基-乙基)-2-氯-呋喃并[2,3-b]吡嗪(603mg,1.904mmol)和Pd(dppf)Cl_2.DCM(160mg,0.1959mmol)和TEA(1.25mL,8.968mmol)于MeOH(12mL)中的混合物在配备有搅拌棒的钢制压力容器中用一氧化碳(5.5g,189.5mmol)吹扫三次。将反应混合物用120psi的一氧化碳加热至100℃并搅拌14小时。将反应混合物冷却至室温。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,用乙酸乙酯洗涤,并且将滤液在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(80g二氧化硅)使用100%己烷至50%乙酸乙酯/己烷的梯度洗脱剂纯化,得到呈浅黄色固体的6-(2-苄氧基-1,1-二甲基-乙基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯(539.0mg,83%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.01(s,1H),7.30-7.19(m,5H),6.80(s,1H),4.50(s,2H),4.06(s,3H),3.63(s,2H),1.45(s,6H)。ESI-MS m/z计算值340.1423,实验值341.2(M+1)$^+$;保留时间:1.9分钟。LC方法A。

[1932] 步骤4:6-(2-苄氧基-1,1-二甲基-乙基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛

[1933] 

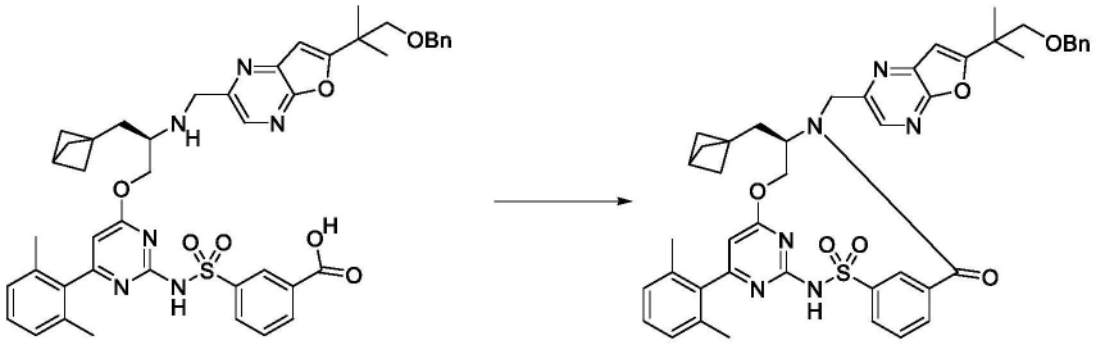
[1934] 在-78℃下,历经2分钟向6-(2-苄氧基-1,1-二甲基-乙基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯(533mg,1.566mmol)于DCM(20mL)中的经搅拌溶液中添加DIBAL(在己烷中)(3.1mL的1M,3.100mmol)。将反应混合物搅拌4小时,然后添加另外的DIBAL(在己烷中)(1.2mL的1M,1.200mmol)并再搅拌30分钟。将混合物用MeOH(6mL)/水(6ml)淬灭并在真空中浓缩。添加DCM(30mL)并过滤。将滤饼用DCM冲洗。将滤液中的有机层分离,用盐水(5mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(40g二氧化硅)使用0-50%乙酸乙酯/己烷来纯化残余物,得到呈油的6-(2-苄氧基-1,1-二甲基-乙基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(329mg,68%),^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.20(s,1H),8.86(s,1H),7.30-7.21(m,5H)与来自CHCl3的质子重叠,6.82(s,1H),4.51(s,2H),3.64(s,2H),1.46(s,6H)。ESI-MS m/z计算值310.13174,实验值311.2(M+1)$^+$;保留时间:1.89分钟。LC方法A。

[1935] 步骤5:3-[[4-[(2R)-2-[[6-(2-苄氧基-1,1-二甲基-乙基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基氨基]-3-(1-双环[1.1.1]戊基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1936] 

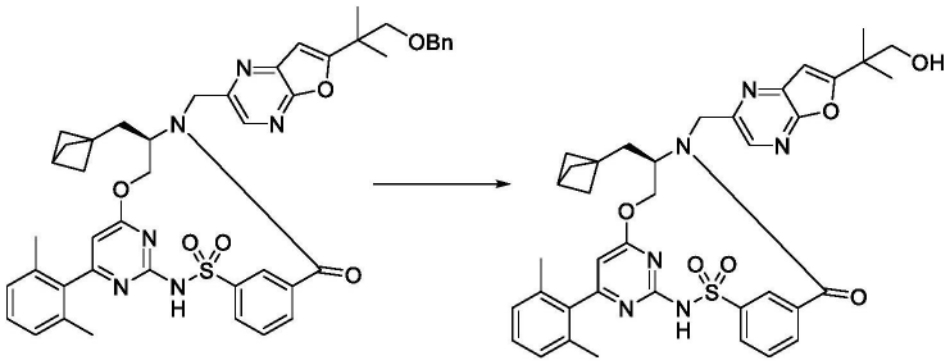
[1937] 在氮气下向20mL小瓶装入3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(1-双环[1.1.1]戊基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(65mg,0.1156mmol)、6-(2-苄氧基-1,1-二甲基-乙基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(38mg,0.1224mmol)、无水DCM(3.5mL)、乙酸(20μL,0.3517mmol)和DIEA(80μL,0.4593mmol)。将混合物在冰浴中冷却,添加三乙酰氧基硼氢化钠(89mg,0.4199mmol)并将反应物搅拌3小时,从而温热至室温。将反应物用1M HCl水溶液(1mL)、MeOH(0.5mL)和DMSO(0.5mL)淬灭,过滤并通过反相HPLC(历经30分钟1-99%乙腈/5mM HCl水溶液)纯化,得到呈白色固体的3-[[4-[(2R)-2-[[6-(2-苄氧基-1,1-二甲基-乙基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基氨基]-3-(1-双环[1.1.1]戊基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(66.8mg,68%)。ESI-MS m/z计算值816.3305,实验值817.2(M+1)$^+$;保留时间:1.8分钟。LC方法A。

[1938] 步骤6:(11R)-12-[[6-(2-苄氧基-1,1-二甲基-乙基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基]-11-(1-双环[1.1.1]戊基甲基)-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮

[1939] 

[1940] 在氮气下将3-[[4-[(2R)-2-[[6-(2-苄氧基-1,1-二甲基-乙基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基氨基]-3-(1-双环[1.1.1]戊基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(66.8mg,0.07827mmol)与CDMT(37.5mg,0.2136mmol)和DMF(2.5mL)合并。将溶液在0℃下搅拌。添加4-甲基-吗啉(60μL,0.5457mmol),并将混合物在冷却浴中搅拌,将其温热至室温。在16小时后,将反应物过滤并通过反相HPLC(30-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经30分钟)纯化,得到呈白色固体的(11R)-12-[[6-(2-苄氧基-1,1-二甲基-乙基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基]-11-(1-双环[1.1.1]戊基甲基)-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(43.3mg,69%),^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)δ9.22-8.70(m,2H),8.42(s,1H),8.14(d,J=7.9Hz,1H),7.89(dt,J=7.9,1.3Hz,1H),7.67(t,J=7.8Hz,1H),7.32-7.26(m,3H),7.26-7.22(m,2H),7.22-7.18(m,1H),7.04(d,J=7.6Hz,2H),6.71(s,1H),6.21(s,1H),5.39(dd,J=11.4,4.0Hz,1H),5.33(d,J=15.0Hz,1H),4.51(s,2H),4.28-4.18(m,2H),4.11-4.00(m,1H),3.64(d,J=8.9Hz,1H),3.59(d,J=8.9Hz,1H),2.44(s,1H),2.08-1.94(m,7H),1.81(dd,J=15.6,3.2Hz,1H),1.59-1.54(m,6H),1.43(d,J=5.4Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值798.31995,实验值799.4(M+1)$^+$;保留时间:2.02分钟。LC方法C。

[1941] 步骤7:(11R)-11-(1-双环[1.1.1]戊基甲基)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[[6-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物I-113)

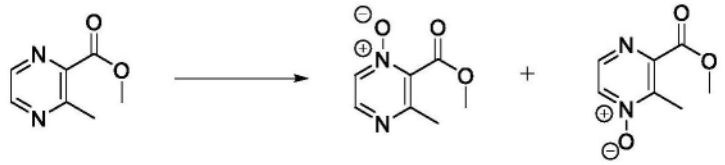
[1942] 

[1943] 将(11R)-12-[[6-(2-苄氧基-1,1-二甲基-乙基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基]-11-(1-双环[1.1.1]戊基甲基)-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮

(22.3mg,0.02763mmol)于MeOH(500μL)中的氮冲洗溶液在室温下搅拌。混合物是悬浮液,添加EtOAc(500μL),随后添加Pd/C(10%w/w的2.5mg,0.002349mmol)。将混合物抽空,然后在氢气气氛下使用氢填充气球在室温下搅拌3小时。然后过滤粗物质并浓缩。然后将固体溶解于DMSO中并通过反相HPLC制备色谱法(历经30分钟1-99%乙腈/5mM HCl水溶液)纯化,得到白色固体(11R)-11-(1-双环[1.1.1]戊基甲基)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[[6-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(17.5mg,88%),^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.70(t,J=1.9Hz,1H),8.43(s,1H),8.16(d,J=8.1Hz,1H),7.92(dt,J=7.8,1.4Hz,1H),7.70(t,J=7.8Hz,1H),7.23(d,J=7.6Hz,1H),7.09(d,J=7.6Hz,2H),6.75(s,1H),6.30(s,1H),5.45(dd,J=11.5,4.0Hz,1H),5.33-5.30(m,1H),4.33(t,J=11.5Hz,1H),4.23(d,J=14.9Hz,1H),4.10-3.98(m,1H),3.85-3.75(m,2H),2.46(s,1H),2.09(s,6H),2.04-1.97(m,1H),1.80(dd,J=15.6,3.2Hz,1H),1.62-1.52(m,6H),1.43(d,J=3.0Hz,6H)加上2个在$CDCl_3$ ^{1}H NMR中没有观察到的可交换质子,可能是磺酰胺NH和OH。ESI-MS m/z计算值708.273,实验值709.4(M+1)$^+$;保留时间:1.98分钟。LC方法A。

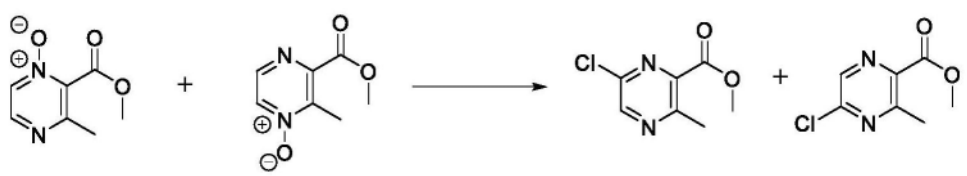
[1944] 实例65:化合物III-16的制备

[1945] 步骤1:3-甲基-1-氧代-吡嗪-2-甲酸甲酯和3-甲基-4-氧代-吡嗪-2-甲酸甲酯

[1946] 

[1947] 将3-甲基吡嗪-2-甲酸甲酯(9.1g,59.809mmol)在DCM(100mL)中的溶液冷却至0℃,并添加脲过氧化氢加合物(7.8g,82.917mmol),然后滴加三氟乙酸酐(16.319g,10.8mL,77.698mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌1小时并且在室温下搅拌18小时。将反应物用DCM(100mL)稀释,并用饱和Na_2SO_3溶液(50mL)淬灭。将水层用DCM(2×50mL)反萃取。将合并的有机萃取物干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩。纯化(20-80%EtOAc/己烷)得到两个级分:3-甲基-1-氧代-吡嗪-2-甲酸甲酯(2.9g,26%)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.38(d,J=3.8Hz,1H),8.24(d,J=3.9Hz,1H),4.02(s,3H),2.70(s,3H)。ESI-MS m/z计算值168.0535,实验值169.1(M+1)$^+$;保留时间:1.67分钟,和3-甲基-4-氧代-吡嗪-2-甲酸甲酯(1.7g,8%)ESI-MS m/z计算值168.0535,实验值169.3(M+1)$^+$;保留时间:1.69分钟(与先前异构体混合,1:1比率),LC方法D。将含有3-(甲氧基羰基)-2-甲基吡嗪1-氧化物和2-(甲氧基羰基)-3-甲基吡嗪1-氧化物的两种区域异构体的混合物(1.7g级分)进行下一步,无需进一步纯化。

[1948] 步骤2:6-氯-3-甲基-吡嗪-2-甲酸甲酯和5-氯-3-甲基-吡嗪-2-甲酸甲酯

[1949] 

[1950] 将3-甲基-1-氧代-吡嗪-2-甲酸甲酯(850mg,5.0550mmol)和3-甲基-4-氧代-吡嗪-2-甲酸甲酯(850mg,5.0550mmol)的混合物在甲苯(20mL)中的溶液冷却至0℃,并且在氮

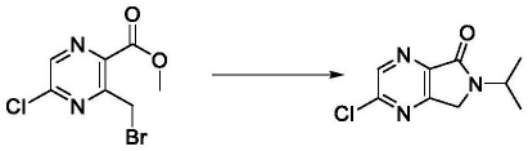
气下添加氧氯化磷(1mL,30.3mmol),随后添加DMF(94.400mg,0.1mL,1.2915mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4小时,然后加热至65℃持续6小时。蒸发甲苯,并且将残余物用氯氧化磷(8.2250g,5mL,53.642mmol)和DMF(188.80mg,0.2mL,2.5830mmol)处理。将所得混合物在室温下搅拌12小时,然后在65℃下搅拌6小时,直到转化完成。然后将反应混合物浓缩至干燥,并用10ml甲苯再蒸发,冷却至室温,用EtOAc(200mL)稀释并用饱和$NaHCO_3$溶液(200mL)洗涤。将水层用EtOAc(2×50mL)反萃取。将合并的有机萃取物干燥($MgSO_4$),过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱法(80g硅胶柱,0-20%EtOAc/己烷)纯化粗物质,得到两种分离的异构体,6-氯-3-甲基-吡嗪-2-甲酸甲酯(730mg,77%)(待洗脱的第一产物),ESI-MS m/z计算值186.0196,实验值187.6$(M+1)^+$;保留时间:3.29分钟;^1H NMR(500MHz,DMSO)δ8.88(s,1H),3.90(s,5H),2.71(s,5H),和5-氯-3-甲基-吡嗪-2-甲酸甲酯(300mg,32%)(待洗脱的第二产物),ESI-MS m/z calc.186.0196,实验值187.6$(M+1)^+$;保留时间:3.33分钟;^1H NMR(500MHz,DMSO)δ8.73(s,1H),3.90(s,5H),2.70(s,5H)。LC方法D。

[1951] 步骤3:3-(溴甲基)-5-氯-吡嗪-2-甲酸甲酯

[1952] 

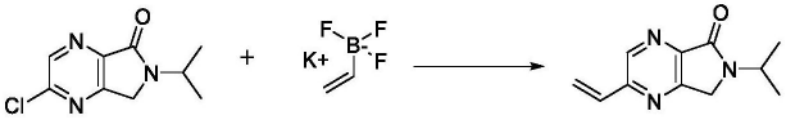
[1953] 将5-氯-3-甲基-吡嗪-2-甲酸甲酯(1g,5.3592mmol)、NBS(1.24g,6.9669mmol)和2,2'-氮杂双(2-甲基丙腈)(130mg,0.7917mmol)在三氟甲苯(10mL)中的混合物回流3小时。添加额外量的NBS(990mg,5.5623mmol)并将混合物再回流2小时。将反应物冷却至室温并通过沸石过滤,将沉淀物用DCM(2×20mL)洗涤。蒸发合并的滤液,并且将残余物通过硅胶色谱法(0-10%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到3-(溴甲基)-5-氯-吡嗪-2-甲酸甲酯(1.48g,42%)。ESI-MS m/z计算值263.9301,实验值267.3$(M+1)^+$;保留时间:4.26分钟;LC方法D。

[1954] 步骤4:3-氯-6-异丙基-5H-吡咯并[3,4-b]吡嗪-7-酮

[1955] 

[1956] 向3-(溴甲基)-5-氯-吡嗪-2-甲酸甲酯(4.6g,17.326mmol)和异丙胺(1.15g,19.455mmol)于乙腈(50mL)中的溶液中添加$NaHCO_3$(3g,35.711mmol),并且将悬浮液在室温下搅拌12小时。将反应物用乙酸乙酯(200mL)和水(20mL)淬灭。将各层分离,并将水相用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将有机萃取物合并,经硫酸镁干燥,过滤并蒸发。将残余物通过硅胶色谱法(0-50%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈浅黄色固体的3-氯-6-异丙基-5H-吡咯并[3,4-b]吡嗪-7-酮(1.6g,39%)。ESI-MS m/z计算值211.05124,实验值212.4$(M+1)^+$;保留时间:3.03分钟;LC方法D。

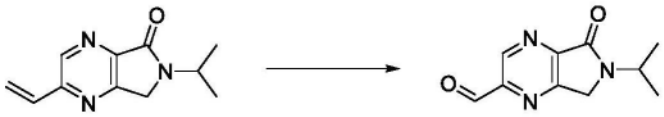
[1957] 步骤5:6-异丙基-3-乙烯基-5H-吡咯并[3,4-b]吡嗪-7-酮

[1958] 

[1959] 将3-氯-6-异丙基-5H-吡咯并[3,4-b]吡嗪-7-酮(1.5g,7.0872mmol)、乙烯基三氟

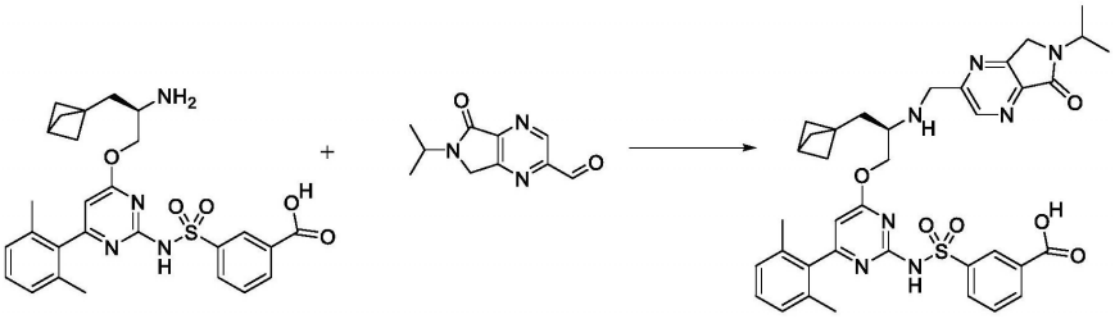
硼酸钾(2.4g,17.917mmol)、Pd(dppf)Cl_2(410mg,0.5021mmol)和TEA(3.2670g,4.5mL,32.286mmol)在EtOH(150mL)中的混合物脱气并在密封小瓶中在90℃下加热2小时。蒸发反应混合物。通过硅胶色谱纯化残余物,得到6-异丙基-3-乙烯基-5H-吡咯并[3,4-b]吡嗪-7-酮(1230mg,68%)。ESI-MS m/z计算值203.10587,实验值204.3(M+1)$^+$;保留时间:3.57分钟;LC方法E。

[1960] 步骤6:6-异丙基-7-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡嗪-3-甲醛

[1961] 

[1962] 在室温下,向6-异丙基-3-乙烯基-5H-吡咯并[3,4-b]吡嗪-7-酮(1.23g,6.0520mmol)在二噁烷(60mL)和H_2O(3mL)中的溶液中添加吡啶(1.9560g,2mL,24.728mmol)、OsO_4的tBuOH溶液(5mL的2.5%w/v,0.4917mmol),然后添加$NaIO_4$(5g,23.376mmol)。将反应物在室温下搅拌过夜。将反应物用DCM(30mL)稀释,用碳酸氢钠(50mL)洗涤,用DCM(2×10mL)萃取,用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法(加载到具有DCM的12g二氧化硅筒上,并用历经15分钟的50-100%EtOAc/己烷梯度洗脱)纯化,得到呈无色固体的6-异丙基-7-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡嗪-3-甲醛(289mg,23%)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ10.21(s,1H),9.32(s,1H),4.89-4.80(m,1H),4.53(s,2H),1.38(d,J=3.1Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值205.08513,实验值205.9(M+1)$^+$;保留时间:0.67分钟;LC方法H。

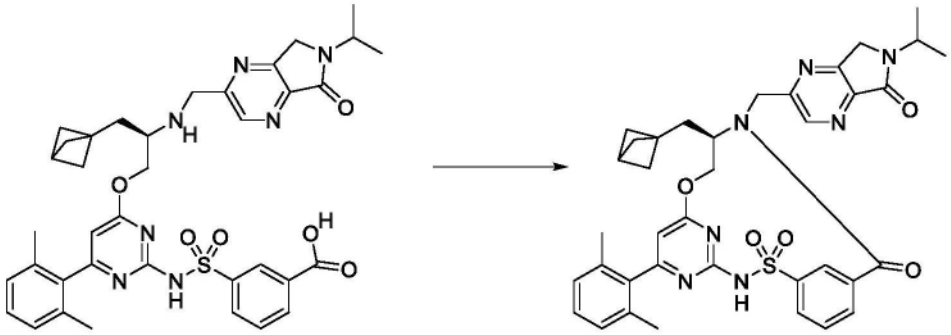
[1963] 步骤7:3-[[4-[(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-[(6-异丙基-7-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡嗪-3-基)甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1964] 

[1965] 在氮气下向4mL小瓶中装入3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(1-双环[1.1.1]戊基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(80mg,0.1431mmol)、6-异丙基-7-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡嗪-3-甲醛(29.7mg,0.1447mmol)、无水DCM(0.65mL)和乙酸(0.0084mL,0.1477mmol)。将混合物在冰浴中冷却。添加DIEA(0.06mL,0.3445mmol),随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(188.6mg,0.8899mmol),并且将反应物在0℃下剧烈搅拌6小时。将反应物用3N HCl水溶液淬灭,用MeOH和DMSO稀释,并且过滤所得溶液。通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经15分钟)纯化,得到呈白色固体的3-[[4-[(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-[(6-异丙基-7-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡嗪-3-基)甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(50.0mg,45%)。ESI-MS m/z计算值711.2839,实验值712.4(M+1)$^+$;保留时间:1.31分钟。LC方法A。

[1966] 步骤8:(11R)-11-(1-双环[1.1.1]戊基甲基)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(6-异丙

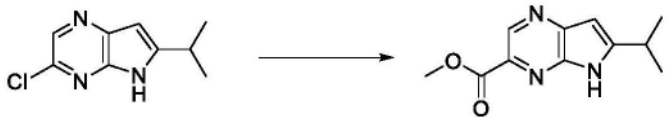
基-7-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡嗪-3-基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物III-16)

[1967] 

[1968] 将3-[[4-[(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-[(6-异丙基-7-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡嗪-3-基)甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(50.0mg,0.06481mmol)与CDMT(17.0mg,0.09683mmol)在DMF(5mL)中组合,并冷却至0℃。通过注射器添加N-甲基吗啉(21.4μL,0.1946mmol),并将反应物在0℃下搅拌30分钟。然后移去冰浴,并且在室温下继续搅拌另外16小时。然后将反应混合物在50mL 1M HCl与50mL乙酸乙酯之间分配。将各层分离,并将水层用另外的50mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用2×50mL盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗产物用DMSO(1mL)和MeOH(1mL)稀释,过滤,并通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经25分钟)纯化,得到呈白色固体的(11R)-11-(1-双环[1.1.1]戊基甲基)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(6-异丙基-7-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡嗪-3-基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(17.8mg,39%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.94(s,1H),8.80(t,J=1.8Hz,1H),8.10(d,J=7.9Hz,1H),7.86(dt,J=7.7,1.4Hz,1H),7.66(t,J=7.8Hz,1H),7.21(t,J=7.6Hz,1H),7.04(d,J=7.6Hz,2H),6.19(s,1H),5.61-5.52(m,1H),5.26(d,J=15.7Hz,1H),4.82(七重峰,J=6.8Hz,1H),4.46(s,2H),4.26(d,J=15.7Hz,1H),4.11-4.02(m,2H),2.47(s,1H),2.01(s,6H),1.95-1.79(m,2H),1.64-1.54(m,6H),1.34(d,J=4.5Hz,3H),1.33(d,J=4.5Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值693.2733,实验值694.7(M+1)$^+$;保留时间:1.76分钟。LC方法A。

[1969] 实例66:化合物I-117的制备

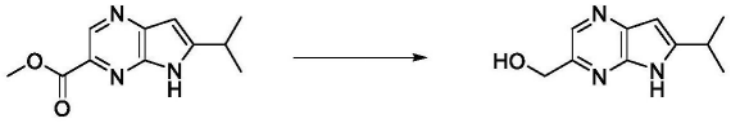
[1970] 步骤1:6-异丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲酸甲酯

[1971] 

[1972] 向3-氯-6-异丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(1.38g,7.0464mmol)、三乙胺(2.9040g,4mL,28.698mmol)于无水甲醇(16mL)中的悬浮液中添加1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁氯化钯(II)与二氯甲烷的络合物(300mg,0.3674mmol)。将氮气注入悬浮液中持续1分钟。然后将混合物在50psi一氧化碳压力下在100℃下搅拌18小时。将反应混合物冷却至室温,然后添加DCM(50mL)。将混合物在硅藻土上过滤,并且将垫用DCM(2×75mL)洗涤。将滤液减压浓缩,并将所得残余物在硅胶上使用0至80%乙酸乙酯/庚烷纯化,得到呈黄色绒毛粉末的6-异丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲酸甲酯(180mg,12%),ESI-MS m/z计算值

219.1008,实验值220.2(M+1)+;保留时间:1.5分钟,以及另一个级分,呈浅黄色粉末的纯6-异丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲酸甲酯(1.146g,74%),ESI-MS m/z计算值219.10078,实验值220.2(M+1)$^+$;保留时间:1.5分钟;LC方法I。

[1973] 步骤2:(6-异丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲醇

[1974] 

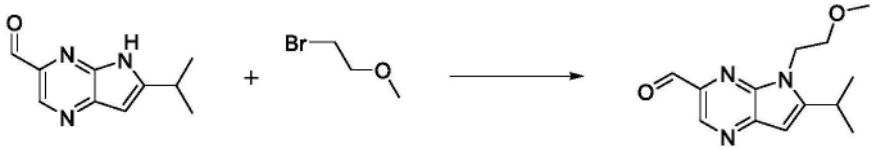
[1975] 将6-异丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲酸甲酯(1.14g,5.1946mmol)于THF(60mL)中的溶液冷却至0℃,然后缓慢添加到维持在0℃的LAH(500mg,13.174mmol)于THF(60mL)中的悬浮液中。将所得悬浮液在此温度下搅拌1小时。添加水(1.2ml),随后添加15%NaOH水溶液(1.2mL),并将混合物在室温下搅拌15分钟。添加硫酸镁(3g)和固体氯化铵(3g),并将反应混合物搅拌1小时,然后在硅藻土上过滤。将滤饼用Me-THF(2×50mL)洗涤,然后将合并的滤液减压浓缩,得到呈黄色固体的(6-异丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲醇(1.01g,98%),ESI-MS m/z计算值191.1059,实验值192.2(M+1)$^+$;保留时间:1.21分钟,其足够纯,无需进一步纯化即可直接用于下一反应。LC方法I。

[1976] 步骤3:6-异丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛

[1977] 

[1978] 将二氧化锰(活化的)(4.2g,48.311mmol)添加到(6-异丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲醇(500mg,2.4316mmol)于THF(15mL)中的溶液中,并在室温下搅拌1小时。将反应混合物在硅藻土垫上过滤,并且将滤饼用Me-THF(100mL×3)洗涤。将滤液减压浓缩,并将所得残余物在庚烷中研磨,过滤,用庚烷洗涤并在高真空下干燥,得到呈黄色粉末的6-异丙基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛(311mg,66%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.49(br.s,1H),10.03(s,1H),8.88(s,1H),6.57(s,1H),3.19(spt,J=6.8Hz,1H),1.36(d,J=6.8Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值189.09021,实验值190.1(M+1)$^+$;保留时间:2.98分钟;LC方法J。

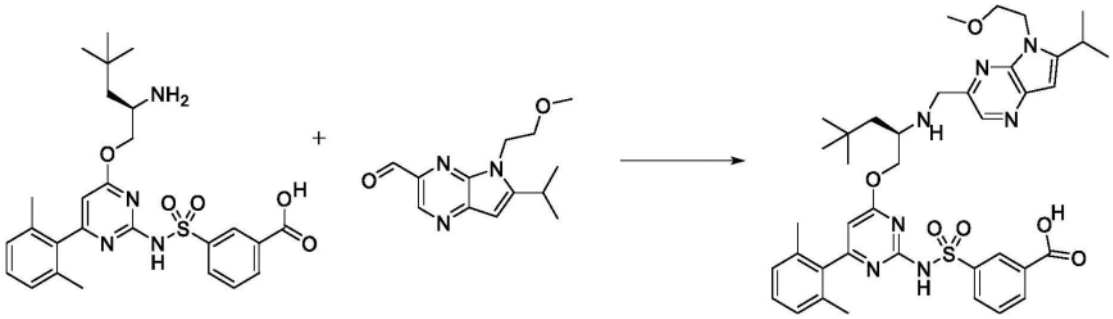
[1979] 步骤4:6-异丙基-5-(2-甲氧基乙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛

[1980] 

[1981] 向6-异丙基吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛(38mg,0.2008mmol)于无水DMF(1mL)中的经搅拌溶液中一次性添加碳酸铯(135mg,0.4143mmol)。将异质黄色混合物在氮气下在环境温度下搅拌10分钟。然后添加1-溴-2-甲氧基-乙烷(30mg,0.2158mmol)并继续搅拌过夜(18小时)。将反应物用1M HCl水溶液(1.0mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取,用盐水(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过制备型反相HPLC(历经15分钟1-99%乙腈/水,5mM HCl作为改性剂)纯化粗混合物,得到呈棕色胶状物的产物6-异丙基-5-(2-甲氧基乙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛(27mg,54%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.19(s,1H),8.95(s,1H),7.13(s,1H),4.69(t,J=5.1Hz,2H),3.79(t,J=5.1Hz,2H),3.57-3.49(m,1H),3.29(s,3H),1.45(d,J=6.8Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值247.13208,实验值248.4(M+1

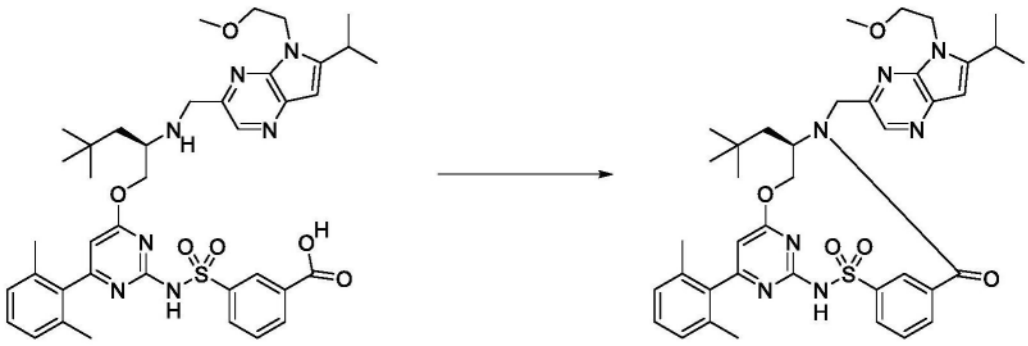
)$^+$;保留时间:1.3分钟。LC方法A。

[1982] 步骤5:3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[[6-异丙基-5-(2-甲氧基乙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基氨基]-4,4-二甲基-戊氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1983] 

[1984] 在0℃下在氮气下,在4mL小瓶中,向3-[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(59mg,0.1075mmol)和6-异丙基-5-(2-甲氧基乙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛(27mg,0.1092mmol)于无水二氯甲烷(400μL)中的经搅拌混合物中依次添加冰乙酸(10μL,0.1758mmol)和DIPEA(55μL,0.3158mmol)。在2分钟后,将三乙酰氧基硼氢化钠(80mg,0.3775mmol)添加到黄色溶液中。将异质反应物在此温度下搅拌15分钟。然后将反应物用1M HCl水溶液(0.5mL)、MeOH(0.5mL)和DMSO(0.5mL)淬灭,并通过制备型反相HPLC[1-99%乙腈/水(含5mM HCl),历经15分钟]纯化,得到呈黄色固体的产物3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[[6-异丙基-5-(2-甲氧基乙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基氨基]-4,4-二甲基-戊氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(53mg,63%)。ESI-MS m/z计算值743.3465,实验值745.0(M+1)$^+$;保留时间:1.53分钟。LC方法A。

[1985] 步骤6:(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(2,2-二甲基丙基)-12-[[6-异丙基-5-(2-甲氧基乙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物I-117)

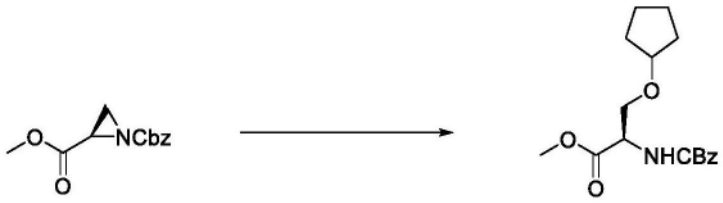
[1986] 

[1987] 在0-4℃(冰水浴)下在氮气下向3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[[6-异丙基-5-(2-甲氧基乙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基氨基]-4,4-二甲基-戊氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(53mg,0.06792mmol)于无水DMF(2.4mL)中的经搅拌溶液中添加2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪(18mg,0.1025mmol)(CDMT),随后添加4-甲基吗啉(50μL,0.4548mmol)。将黄色的反应物在此温度下搅拌5分钟,然后在室温下搅拌2小时。通过制备型反相HPLC(历经15分钟1-99%乙腈/水,5mM HCl作为改性剂)纯化反应混合物,得到呈

黄色固体的两种级分的产物。第一级分(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(2,2-二甲基丙基)-12-[[6-异丙基-5-(2-甲氧基乙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(27mg,54%),^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.94(t,J=1.8Hz,1H),8.49(s,1H),8.05(dt,J=8.1,1.4Hz,1H),7.88(dt,J=7.8,1.3Hz,1H),7.65(t,J=7.8Hz,1H),7.22(t,J=7.6Hz,1H),7.07(d,J=7.6Hz,2H),6.48(s,1H),6.27(s,1H),5.55(dd,J=11.2,4.3Hz,1H),5.36(d,J=15.7Hz,1H),4.59(dt,J=14.8,4.9Hz,1H),4.50(ddd,J=14.8,7.0,4.3Hz,1H),4.39(d,J=15.7Hz,1H),4.31-4.21(m,1H),4.08(t,J=11.4Hz,1H),3.81-3.72(m,1H),3.71-3.64(m,1H),3.30(七重峰,J=7.0Hz,1H),3.13(s,3H),2.02(s,6H),1.77(dd,J=15.1,8.8Hz,1H),1.59(dd,J=15.2,1.7Hz,1H),1.37(d,J=6.8Hz,3H),1.36(d,J=6.8Hz,3H),0.65(s,9H)。ESI-MS m/z计算值725.33594,实验值726.7(M+1)$^+$;保留时间:1.9分钟,和第二级分(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(2,2-二甲基丙基)-12-[[6-异丙基-5-(2-甲氧基乙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(8mg,15%)ESI-MS m/z计算值725.33594,实验值726.8(M+1)$^+$;保留时间:1.87分钟。LC方法A。

[1988] 实例67:化合物I-121的制备

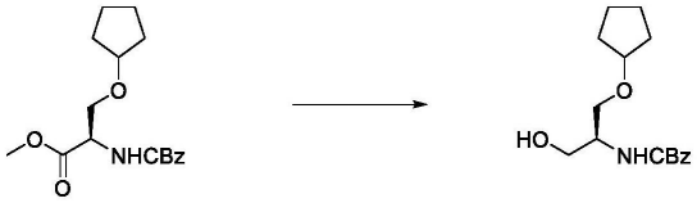
[1989] 步骤1:(2R)-2-(苄氧基羰基氨基)-3-(环戊氧基)丙酸甲酯

[1990] 

[1991] 在0℃下,向(2R)-氮杂环丙烷-1,2-二甲酸01-苄酯02-甲酯(25.1g,96.031mmol)和环戊醇(18.980g,20mL,220.36mmol)于$CHCl_3$(200mL)中的溶液中滴加三氟化硼乙醚(2.7600g,2.4000mL,19.446mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌30分钟,然后在室温下搅拌2小时。向反应混合物中添加饱和碳酸氢钠水溶液(100mL),并减压去除溶剂。将水溶液用EtOAc(200mL)稀释并分离各相。将有机层用盐水(2×200mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。将粗溶液通过反相色谱法(柱:C_{18},洗脱剂:5-100%甲醇/水)首次纯化。合并含有产物的级分,并减压去除大部分甲醇。将水溶液用EtOAc(200mL)稀释并将有机层用盐水(2×100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。通过硅胶色谱法(梯度:0-10%EtOAc/庚烷)纯化,得到呈浅黄色油的(2R)-2-(苄氧基羰基氨基)-3-(环戊氧基)丙酸甲酯(12.9g,42%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.43-7.30(m,5H),5.59(d,J=8.6Hz,1H),5.20-5.08(m,2H),4.47(dt,J=8.8,3.1Hz,1H),3.89-3.79(m,2H),3.76(s,3H),3.61(dd,J=9.3,3.2Hz,1H),1.73-1.54(m,6H,与水重叠),1.53-1.43(m,2H)。ESI-MS m/z计算值321.1576,实验值322.2(M+1)$^+$;保留时间:1.89分钟。合并混合级分并通过反相色谱法(柱:C_{18},梯度:20-70%甲醇/水)纯化,得到呈浅黄色油的(2R)-2-(苄氧基羰基氨基)-3-(环戊氧基)丙酸甲酯(11g,35%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.42-7.30(m,5H),5.59(d,J=8.3Hz,1H),5.20-5.08(m,2H),4.47(dt,J=8.7,3.1Hz,1H),3.89-3.80(m,2H),3.76(s,3H),3.61(dd,J=9.3,3.2Hz,1H),1.70-1.55(m,6H,与水重叠),1.53-1.44(m,2H)。ESI-MS m/z计算

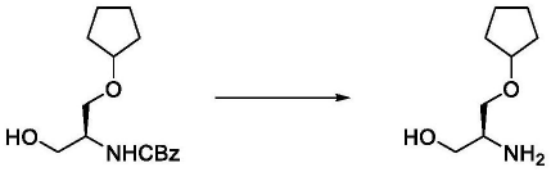
值321.1576,实验值322.2(M+1)$^+$;保留时间:1.89分钟。纯化还得到呈浅黄色油的(2S)-3-(苄氧基羰基氨基)-2-(环戊氧基)丙酸甲酯(3.14g,10%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.42-7.29(m,5H),5.19-5.05(m,3H),4.08-3.99(m,2H),3.74(s,3H),3.67-3.54(m,1H),3.44-3.33(m,1H),1.82-1.46(m,8H,与水重叠)。ESI-MS m/z计算值321.1576,实验值322.2(M+1)$^+$;保留时间:1.83分钟。LC方法I。

[1992] 步骤2:N-[(1S)-1-(环戊氧基甲基)-2-羟基-乙基]氨基甲酸苄酯

[1993] 

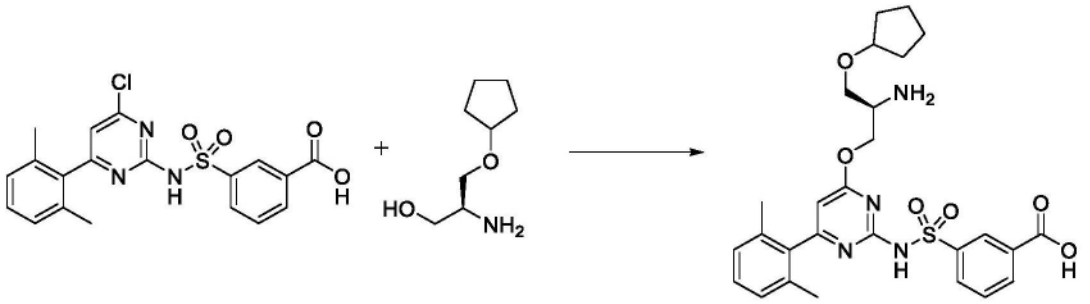
[1994] 在0℃下,向(2R)-2-(苄氧基羰基氨基)-3-(环戊氧基)丙酸甲酯(1.003g,3.1179mmol)于THF(10mL)和甲醇(50μL)中的溶液中添加硼氢化锂(208mg,9.5484mmol)。将反应物搅拌4小时,然后将反应物用EtOAc(10mL)稀释。向双相溶液中缓慢添加碳酸氢钠水溶液(10mL),以便将温度保持在10℃以下。将反应混合物用EtOAc(3×20mL)萃取。将合并的有机层用饱和碳酸氢钠水溶液(2×20mL)和盐水(20mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到呈浅黄色油的N-[(1S)-1-(环戊氧基甲基)-2-羟基-乙基]氨基甲酸苄酯(902mg,99%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.41-7.30(m,5H),5.52-5.41(m,1H),5.12(s,2H),3.93-3.78(m,3H),3.77-3.66(m,1H),3.66-3.53(m,2H),2.70(d,J=7.1Hz,1H),1.79-1.48(m,8H)。ESI-MS m/z计算值293.16272,实验值294.2(M+1)$^+$;保留时间:1.73分钟;LC方法I。

[1995] 步骤3:(2S)-2-氨基-3-(环戊氧基)丙-1-醇

[1996] 

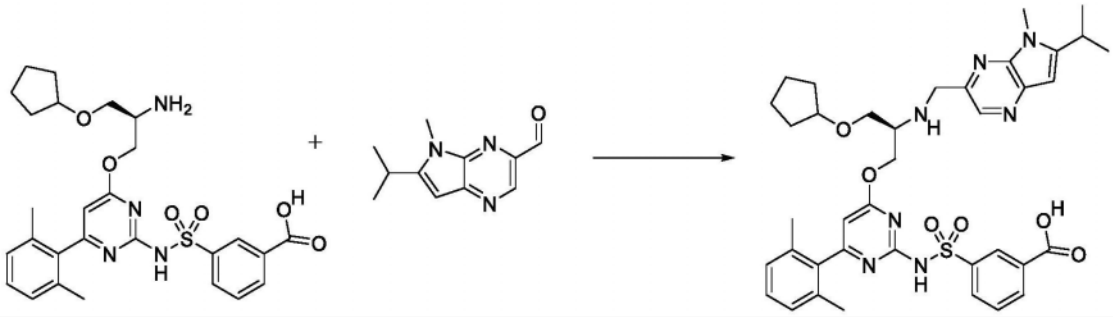
[1997] 将N-[(1S)-1-(环戊氧基甲基)-2-羟基-乙基]氨基甲酸苄酯(2.207g,7.2148mmol)在甲醇(20mL)中的溶液用氮气喷射10分钟,然后添加碳载钯(772mg,10%w/w,0.7254mmol)。然后将悬浮液用氢气喷射5分钟,然后在氢气气氛下搅拌25小时。将悬浮液用氮气喷射10分钟,然后通过用MeOH(2×100mL)洗涤的硅藻土过滤。将溶液在真空中浓缩,并将残余物用乙醚(20mL)稀释。在0℃下向溶液中滴加氯化氢在乙醚中的溶液(7.5mL的2M,15.000mmol)。向反应混合物中添加庚烷(20mL),并将悬浮液在0℃下搅拌15分钟。将固体过滤并用庚烷(2×20mL)洗涤,得到呈浅灰色固体的(2S)-2-氨基-3-(环戊氧基)丙-1-醇(盐酸盐)(1.27g,85%),其无需进一步纯化即用于后续步骤。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.97(br.s.,3H),5.32-5.21(m,1H),3.94-3.86(m,1H),3.63-3.54(m,1H),3.54-3.46(m,2H),3.46-3.39(m,1H),3.22-3.12(m,1H),1.72-1.55(m,6H),1.53-1.41(m,2H)。ESI-MS m/z计算值159.12593,实验值160.2(M+1)$^+$;保留时间:0.68分钟;LC方法I。

[1998] 步骤4:3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(环戊氧基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[1999] 

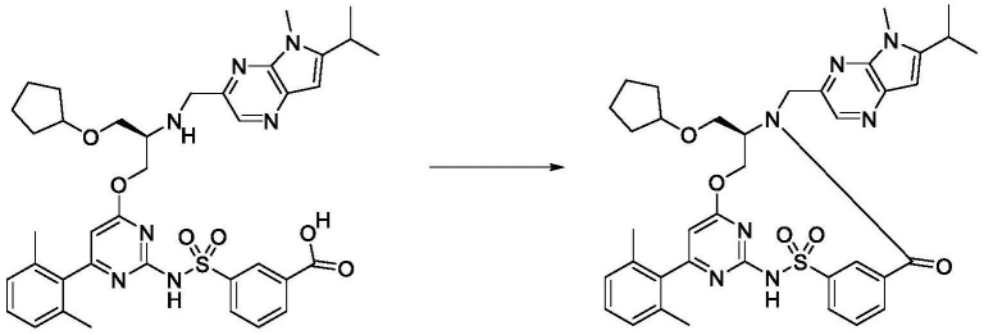
[2000] 在10℃下,向(2S)-2-氨基-3-(环戊氧基)丙-1-醇(盐酸盐)(1.009g,4.8984mmol)和3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(2.012g,4.8149mmol)于MeTHF(50mL)和DMF(5mL)中的溶液中分批添加叔丁醇钠(2.845g,29.604mmol)。将反应物在15℃下搅拌3小时。将混合物用冰冷浴冷却至5℃,然后用HCl 1N水溶液(100mL)缓慢酸化。将各相分离,并用Me-THF(2×50mL)萃取水层。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过反相色谱法(柱:C_{18},梯度:5-30%乙腈/酸性水(0.1%w/w的HCl))纯化,得到呈米色固体的3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(环戊氧基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(2.59g,93%)。^{1}H NMR(400MHz,利用TFA的DMSO-d_6)δ 8.44(t,J=1.6Hz,1H),8.24(br.d,J=3.4Hz,3H),8.17-8.12(m,2H),7.69(t,J=7.8Hz,1H),7.25(t,J=8.1Hz,1H),7.12(d,J=7.6Hz,2H),6.31(s,1H),4.36(d,J=5.1Hz,2H),3.98-3.91(m,1H),3.74-3.65(m,1H),3.64-3.58(m,1H),3.57-3.51(m,1H),2.00(br.s,6H),1.73-1.53(m,6H),1.52-1.41(m,2H),2H缺失,可交换的质子。ESI-MS m/z计算值540.2043,实验值541.0(M+1)$^+$;保留时间:1.4分钟;LC方法I。

[2001] 步骤5:3-[[4-[(2R)-3-(环戊氧基)-2-[(6-异丙基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2002] 

[2003] 在0℃下在氮气下,在4mL小瓶中,向3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(环戊氧基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸盐酸盐(45mg,0.07798mmol)和6-异丙基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛(15.9mg,0.07823mmol)于无水二氯甲烷(300μL)中的经搅拌混合物中依次添加冰乙酸(10μL,0.1758mmol)和DIPEA(40μL,0.2296mmol)。在2分钟后,将三乙酰氧基硼氢化钠(55mg,0.2595mmol)添加到黄色溶液中。将异质反应物在该温度下搅拌15分钟。然后将反应物用1M HCl水溶液(0.5mL)、MeOH(0.5mL)和DMSO(0.5mL)淬灭,并通过制备型反相HPLC[1-99%乙腈/水(含5mM HCl),历经15分钟]纯化,得到呈浅棕色固体的产物。3-[[4-[(2R)-3-(环戊氧基)-2-[(6-异丙基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(41mg,69%)。ESI-MS m/z计算值727.3152,实验值728.9(M+1)$^+$;保留时间:1.56分钟。LC方法A。

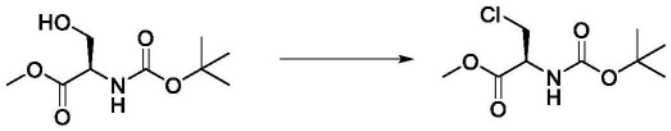
[2004] 步骤6:(11R)-11-(环戊氧基甲基)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(6-异丙基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物I-121)

[2005] 

[2006] 在0-4℃(冰水浴)下在氮气下向3-[[4-[(2R)-3-(环戊氧基)-2-[(6-异丙基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(41mg,0.05364mmol)于无水DMF(1.9mL)中的经搅拌溶液中添加2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪(15mg,0.08543mmol)(CDMT),随后添加4-甲基吗啉(40μL,0.3638mmol)。将黄色的反应物在此温度下搅拌5分钟,然后在室温下搅拌2小时。通过制备型反相HPLC(历经15分钟1-99%乙腈/水,5mM HCl作为改性剂)纯化反应混合物,得到黄色固体。(11R)-11-(环戊氧基甲基)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(6-异丙基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(24mg,62%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.85(t,J=1.8Hz,1H),8.45(s,1H),7.80(dt,J=7.6,1.4Hz,1H),7.51(t,J=7.8Hz,1H),7.41(d,J=8.0Hz,1H),7.28(t,J=7.6Hz,1H),7.09(d,J=7.6Hz,2H),6.54(s,1H),6.21(s,1H),5.53-5.41(m,2H),4.69(d,J=15.9Hz,1H),4.39-4.24(m,2H),3.92(s,3H),3.86-3.78(m,1H),3.67-3.53(m,2H),3.17(七重峰,J=6.7Hz,1H),2.08(s,6H),1.73-1.61(m,5H),1.61-1.47(m,3H),1.40(d,J=6.8Hz,3H),1.38(d,J=6.8Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值709.3046,实验值710.8(M+1)$^+$;保留时间:1.98分钟。LC方法A。

[2007] 实例68:化合物I-123和化合物I-154的制备

[2008] 步骤1:(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氯-丙酸甲酯

[2009] 

[2010] 在氩气氛下,将三苯基膦(6.58g,25.087mmol)和六氯乙烷(5.94g,25.091mmol)在DCM(85mL)中的溶液一次性添加到(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-羟基-丙酸甲酯(5g,22.807mmol)在DCM(17mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌2小时,然后用饱和碳酸氢钠水溶液(15mL)淬灭反应物。将产物用二氯甲烷(2×30mL)萃取并且将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,并经无水硫酸钠干燥。将溶液减压浓缩,然后用乙醚(50mL)研磨。在过滤和蒸发溶剂后,将粗产物通过色谱法在80g硅胶筒上用0%至20%乙酸乙酯/庚烷洗脱进行纯化,得到呈无色油的(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氯-丙酸甲酯(3.93g,72%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.55-5.34(m,1H),4.81-4.65(m,1H),4.02-3.83(m,2H),3.82(s,3H),1.47(s,9H)。ESI-MS m/z计算值237.07678,实验值零值(M+)+;138.2(M-99)+;保留时间:

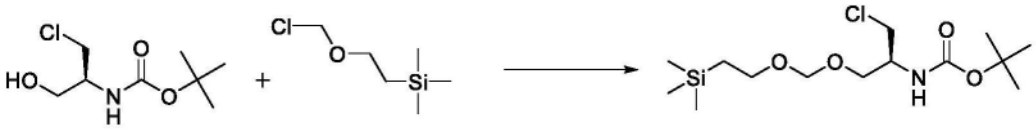
1.7分钟;LC方法I。

[2011] 步骤2:N-[(1S)-1-(氯甲基)-2-羟基-乙基]氨基甲酸叔丁酯

[2012] 

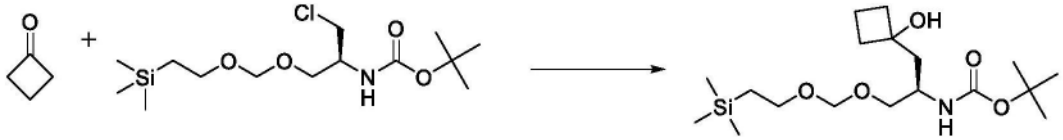
[2013] 在0℃下,向(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-氯-丙酸甲酯(3.93g,16.535mmol)在乙醇(47mL)和THF(9mL)中的溶液中分批添加硼氢化锂(441mg,18.220mmol)。将反应混合物缓慢温热至室温并进一步搅拌过夜。将反应物用饱和氯化铵水溶液(5ml)淬灭。然后蒸发挥发物,并且将残余物在水(60ml)与EtOAc(60ml)之间分配。在分离之后,将水相用EtOAc(60mL)进一步萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在高真空上浓缩,得到呈浅黄色油的N-[(1S)-1-(氯甲基)-2-羟基-乙基]氨基甲酸叔丁酯(3.53g,94%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.01(br.s.,1H),4.08-3.90(m,1H),3.89-3.81(m,1H),3.80-3.58(m,3H),2.13(br.s.,1H),1.46(s,9H)。ESI-MS m/z计算值209.08188,实验值110.2(M-99)$^+$;保留时间:1.5分钟;LC方法I。

[2014] 步骤3:N-[(1S)-1-(氯甲基)-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲氧基)乙基]氨基甲酸叔丁酯

[2015] 

[2016] 在0℃下,向N-[(1S)-1-(氯甲基)-2-羟基-乙基]氨基甲酸叔丁酯(3.53g,16.836mmol)于DCM(70mL)中的溶液中滴加二异丙基乙胺(4.6004g,6.2mL,35.595mmol),随后滴加2-(氯甲氧基)乙基-三甲基-硅烷(5.2752g,5.6mL,31.641mmol)。移去冷却浴,并在室温下将反应物搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩,然后用EtOAc(100mL)稀释,然后添加水(50mL),并且分离有机相。将产物用EtOAc(100mL)萃取并且将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物通过快速色谱法在80g硅胶筒上用0%至15%乙酸乙酯/庚烷洗脱进行纯化,得到N-[(1S)-1-(氯甲基)-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲氧基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(4.175g,73%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.11-4.96(m,1H),4.69(s,2H),4.02(br.s.,1H),3.81(dd,J=10.0,3.9Hz,1H),3.76-3.69(m,1H),3.67-3.53(m,4H),1.46(s,9H),1.02-0.92(m,2H),0.04(s,9H)。ESI-MS m/z计算值339.16327,实验值0.0(M+1)$^+$;保留时间:2.11分钟;LC方法I。

[2017] 步骤4:N-[(1R)-1-[(1-羟基环丁基)甲基]-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲氧基)乙基]氨基甲酸叔丁酯

[2018] 

[2019] 向在-78℃冷却的N_2气氛下的N-[(1S)-1-(氯甲基)-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲氧基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(2.89g,8.5017mmol)于无水THF(115mL)中的经搅拌溶液中滴加n-BuLi的己烷溶液(13.9mL的1.6M,22.240mmol)。继续搅拌15分钟,然后历经5分钟滴加2H-萘-2-酚锂的THF溶液(52mL的1M,52.000mmol)。将溶液在-78℃下搅拌一小时,然后滴

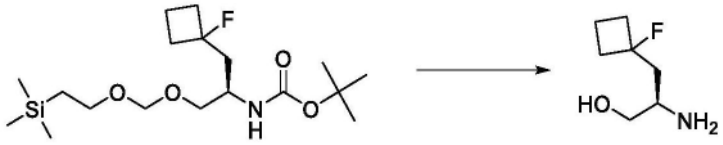
加环丁酮(1.5946g,1.7mL,22.751mmol)于THF(15mL)中的溶液(在分子筛上过夜)。将反应混合物在-78℃下搅拌16小时,然后通过滴加饱和氯化铵水溶液(100mL)淬灭并使其达到室温。将反应物用MTBE(150mL)和饱和氯化铵水溶液(50mL)稀释。分离各层,并将水层用MTBE(2×150mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过色谱法在120g硅胶筒上用0%至20%乙酸乙酯/庚烷洗脱进行纯化,得到呈无色油的N-[(1R)-1-[(1-羟基环丁基)甲基]-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲氧基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(2.85g,89%)。ESI-MS m/z计算值375.2441,实验值398.2(M+23)+;零值(M-)+;保留时间:2.05分钟;LC方法I。

[2020] 步骤5:N-[(1R)-1-[(1-氟环丁基)甲基]-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲氧基)乙基]氨基甲酸叔丁酯

[2021] 

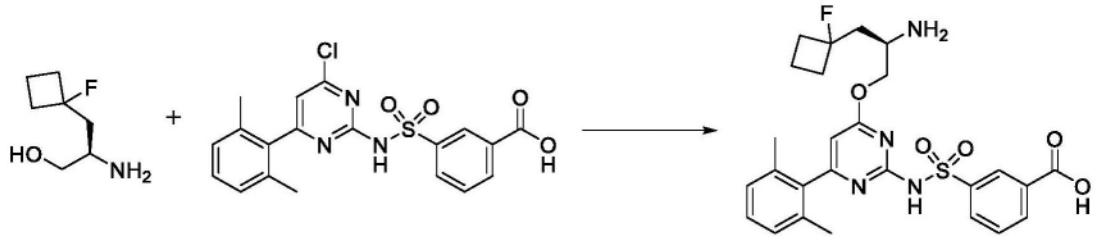
[2022] 将N-[(1R)-1-[(1-羟基环丁基)甲基]-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲氧基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(1.2g,3.1951mmol)溶解于DCM(30mL)中。向该溶液中添加吡啶(508.56mg,0.52mL,6.4293mmol),随后添加deoxofluor的THF溶液(882.30mg,1.73mL的50%w/w,1.9940mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。反应没有完成。再一次添加吡啶(254.28mg,0.26mL,3.2147mmol),随后添加deoxofluor的THF溶液(351.90mg,0.69mL的50%w/w,0.7953mmol)以完成反应。将反应物在室温下搅拌1小时。将反应混合物用DCM(30mL)稀释。将反应混合物用10%柠檬酸(水溶液)(30mL)和饱和碳酸氢钠(水溶液)(30mL)洗涤。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并蒸发。将残余物通过色谱法在40g硅胶筒上用0%至30%乙酸乙酯/庚烷洗脱进行纯化,得到呈无色油的N-[(1R)-1-[(1-氟环丁基)甲基]-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲氧基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(266mg,22%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.95(br.s.,1H),4.68(s,2H),3.94(br.s.,1H),3.67-3.59(m,3H),3.59-3.50(m,1H),2.40-2.22(m,3H),2.20-2.08(m,1H),2.07-1.79(m,4H),1.45(s,9H),1.01-0.93(m,2H),0.03(s,9H)。19F NMR(377MHz,$CDCl_3$)δ-130.13--131.67(m,1F)。ESI-MS m/z计算值377.23978,实验值400.2(M+23)$^{+}$;保留时间:2.18分钟;LC方法I。

[2023] 步骤6:(2R)-2-氨基-3-(1-氟环丁基)丙-1-醇

[2024] 

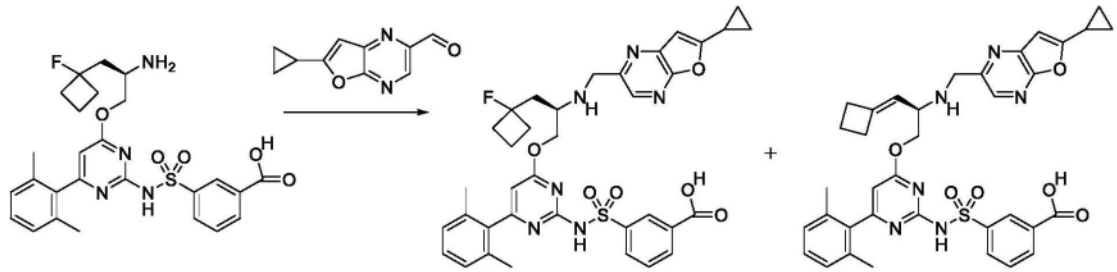
[2025] 向N-[(1R)-1-[(1-氟环丁基)甲基]-2-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲氧基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(266mg,0.7045mmol)溶解于DCM(6mL)中的溶液中添加TFA(1.4800g,1mL,12.980mmol)。将反应物在室温下搅拌2小时。将反应物在真空下浓缩至干燥,得到呈粗棕色油的(2R)-2-氨基-3-(1-氟环丁基)丙-1-醇(三氟乙酸盐)(184mg,100%)。ESI-MS m/z计算值147.10594,实验值148.2(M+1)$^{+}$;保留时间:0.34分钟;LC方法I。

[2026] 步骤7:3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(1-氟环丁基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2027] 

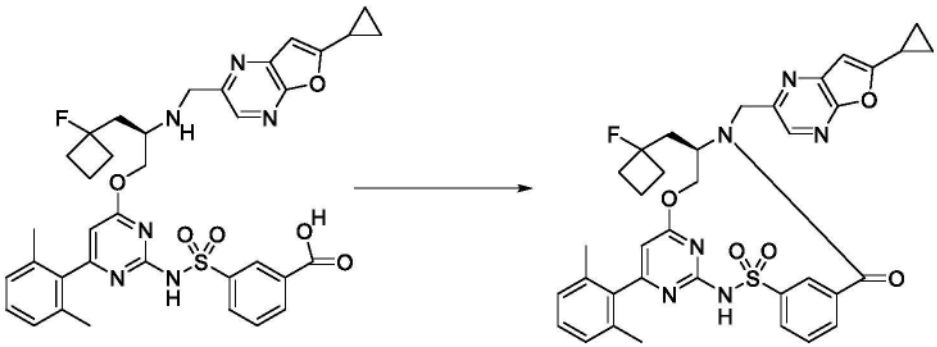
[2028] 在0℃下,向3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(88mg,0.2106mmol)和(2R)-2-氨基-3-(1-氟环丁基)丙-1-醇(三氟乙酸盐)(45mg,0.1723mmol)于2-甲基四氢呋喃(11.3mL)和DMF(1.1mL)中的溶液中一次性添加叔丁醇钠(100mg,1.0405mmol)并将混合物在室温下搅拌0.5小时。在0℃下添加第二量的叔丁醇钠(50mg,0.5203mmol)。将反应物在室温下搅拌一小时。将混合物在0℃下用1N盐酸(5mL)酸化,并将各相分离。将水层用EtOAc(3×10mL)萃取,将合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤,并浓缩至干燥。将残余物通过反相色谱法在15.5g C_{18} Gold筒上使用MeCN/酸性水(含有0.1%w/w HCl)5%持续1CV然后历经25CV变成100%来纯化。将产物溶解于至少乙腈和水中并冷冻干燥过夜,得到呈白色固体的3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(1-氟环丁基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(22mg,15%)。ESI-MS m/z计算值528.18427,实验值529.1(M+1)$^+$;保留时间:2.36分钟;LC方法J。

[2029] 步骤8:3-[[4-[(2R)-2-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-(1-氟环丁基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸,和3-[[4-[(2R)-3-亚环丁基-2-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

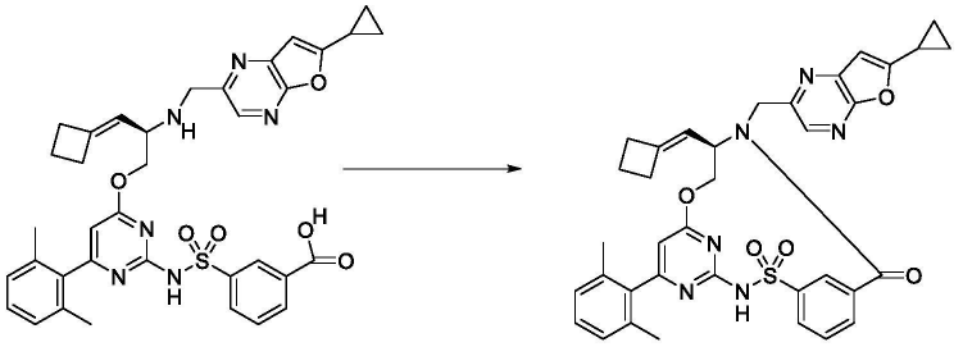
[2030] 

[2031] 在0℃下在氮气下,在4mL小瓶中,向3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(1-氟环丁基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(40mg,0.07079mmol)和6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(13.4mg,0.07121mmol)于无水二氯甲烷(300μL)中的经搅拌混合物中依次添加冰乙酸(10μL,0.1758mmol)和DIPEA(40μL,0.2296mmol)。在2分钟后,将三乙酰氧基硼氢化钠(55mg,0.2595mmol)添加到黄色溶液中。将异质反应物在该温度下搅拌15分钟。然后将反应物用1M HCl水溶液(0.5mL)、MeOH(0.5mL)和DMSO(0.5mL)淬灭,并通过制备型反相HPLC[1-99%乙腈/水(含5mM HCl),历经15分钟]纯化,得到两个级分,两者均为白色固体。3-[[4-[(2R)-2-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-(1-氟环丁基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(20mg,38%),ESI-MS m/z计算值700.2479,实验值701.8(M+1)$^+$;保留时间:1.53分钟,和3-[[4-[(2R)-3-亚环丁基-2-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(9mg,18%),ESI-MS m/z计算值680.2417,实验值681.6(M+1)$^+$;保留时间:1.44分钟。LC方法A。

[2032] 步骤9:(11R)-12-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[(1-氟环丁基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮,化合物I-123,和(11R)-11-(亚环丁基甲基)-12-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮,化合物I-154



[2033]

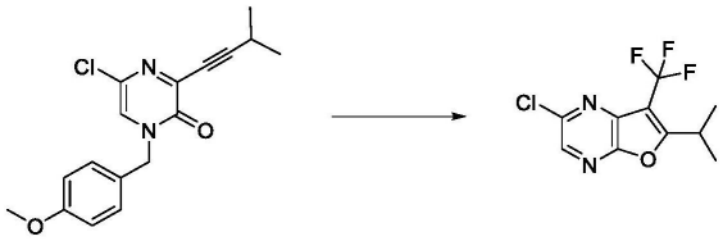


[2034] 进行两个单独的反应。反应1:在0-4℃(冰水浴)下在氮气下向3-[[4-[(2R)-2-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-(1-氟环丁基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(20mg,0.02713mmol)于无水DMF(1mL)中的经搅拌溶液中添加2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪(8mg,0.04557mmol)(CDMT),随后添加4-甲基吗啉(20μL,0.1819mmol)。将黄色的反应物在此温度下搅拌5分钟,然后在室温下搅拌2小时。反应2:在0-4℃(冰水浴)下在氮气下向3-[[4-[(2R)-3-亚环丁基-2-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(9mg,0.01255mmol)于无水DMF(0.5mL)中的经搅拌溶液中添加2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪(4mg,0.02278mmol)(CDMT),随后添加4-甲基吗啉(10μL,0.09096mmol)。将黄色的反应物在此温度下搅拌5分钟,然后在室温下搅拌2小时。将两种反应物合并,因为两种反应物均具有显著量的另一种组分,并且通过制备型反相HPLC(历经15分钟1-99%乙腈/水,5mM HCl作为改性剂)纯化,得到呈白色固体的两种产物。洗脱的第一化合物(11R)-12-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[(1-氟环丁基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(10mg,53%),^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.00(s,1H),8.65(t,J=1.8Hz,1H),8.35(s,1H),7.90(d,J=7.9Hz,1H),

7.78(d,J＝7.6Hz,1H),7.58(t,J＝7.8Hz,1H),7.22(t,J＝7.6Hz,1H),7.06(d,J＝7.6Hz,2H),6.63(s,1H),6.24(s,1H),5.38(dd,J＝10.9,3.9Hz,1H),5.32(d,J＝14.9Hz,1H),4.46-4.35(m,1H),4.31(t,J＝11.3Hz,1H),4.25(d,J＝14.9Hz,1H),2.32-2.16(m,2H),2.16-2.04(m,2H),2.02(s,6H),2.00-1.89(m,2H),1.84-1.71(m,1H),1.50-1.40(m,1H),1.39-1.31(m,1H),1.20-1.10(m,4H)。ESI-MS m/z计算值682.23737,实验值683.7(M+1)$^+$;保留时间:2.03分钟,和洗脱的第二化合物(11R)-11-(亚环丁基甲基)-12-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(2.5mg,14%),^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.65(t,J＝1.8Hz,1H),8.32(s,1H),8.08(d,J＝7.9Hz,1H),7.85(dt,J＝7.7,1.4Hz,1H),7.65(t,J＝7.8Hz,1H),7.21(t,J＝7.6Hz,1H),7.05(d,J＝7.6Hz,2H),6.61(s,1H),6.21(s,1H),5.38-5.28(m,2H),5.25(d,J＝15.1Hz,1H),4.71-4.60(m,1H),4.46-4.35(m,2H),2.72-2.53(m,2H),2.35-2.21(m,1H),2.18-2.09(m,1H),2.01(s,6H),1.96-1.82(m,2H),1.82-1.70(m,1H),1.22-1.10(m,4H)。ESI-MS m/z计算值662.23114,实验值663.6(M+1)$^+$;保留时间:1.96分钟。LC方法A。

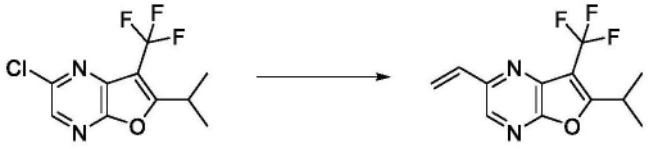
[2035] 实例69:化合物126的制备

[2036] 步骤1:2-氯-6-异丙基-7-(三氟甲基)呋喃并[2,3-b]吡嗪

[2037] 

[2038] 在氮气下向烘箱干燥的微波小瓶中添加5-氯-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-(3-甲基丁-1-炔)吡嗪-2-酮(5g,15.784mmol)、Umemoto试剂(9.57g,23.668mmol)、CuBr(2.28g,15.894mmol)。然后添加无水DMA(13.3mL),并将混合物在50℃下加热30分钟,然后将反应物在室温下搅拌12小时。向反应物中添加1M HCl(50mL)并用乙醚(3×100mL)萃取,用盐水(2×100mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法(加载到具有甲苯的330g二氧化硅筒上,并用历经20分钟的0-1%乙醚/己烷梯度洗脱,然后在1%乙醚/己烷下保持40分钟)纯化,得到呈无色固体的2-氯-6-异丙基-7-(三氟甲基)呋喃并[2,3-b]吡嗪(2.145g,41%)。^{1}HNMR(500MHz,氯仿-d)δ8.28(s,1H),3.62-3.51(m,1H),1.44(d,J＝6.8Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值264.0277,实验值265.0(M+1)$^+$;保留时间:5.61分钟;LC方法D。

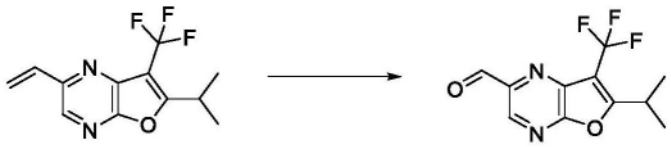
[2039] 步骤2:6-异丙基-7-(三氟甲基)-2-乙烯基-呋喃并[2,3-b]吡嗪

[2040] 

[2041] 在氩气气氛下,将2-氯-6-异丙基-7-(三氟甲基)呋喃并[2,3-b]吡嗪(1.95g,6.2634mmol)、乙烯基三氟硼酸钾(2.47g,18.440mmol)和$Pd(dppf)Cl_2$(419.0mg,0.5131mmol)添加到小瓶中。向混合物中添加脱气的EtOH(58mL)和TEA(3.3614g,4.63mL,

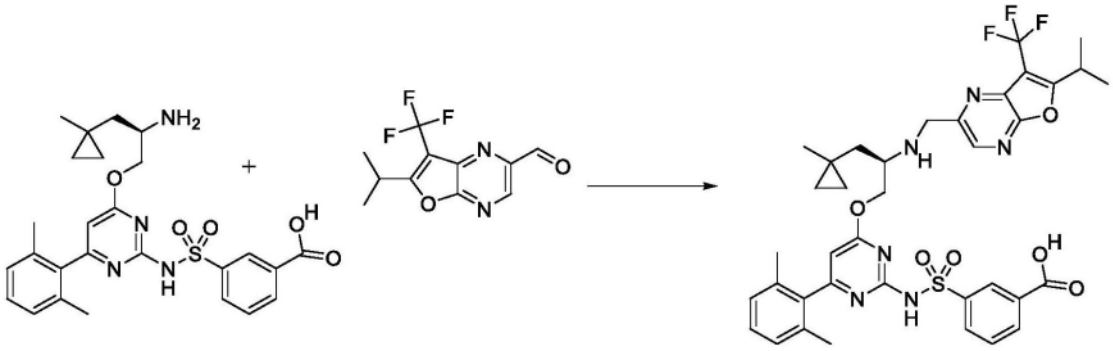
33.219mmol)。将混合物进一步脱气5分钟,在氩气下密封,并在90℃油浴中加热30分钟。将反应物冷却至室温并在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法(加载到具有甲苯的220g二氧化硅筒上,并且用历经50分钟的0-3.5%乙醚/已烷梯度洗脱)纯化,得到呈白色固体的6-异丙基-7-(三氟甲基)-2-乙烯基-呋喃并[2,3-b]吡嗪(1g,62%)。ESI-MS m/z计算值256.08234,实验值257.4(M+1)$^+$;保留时间:5.76分钟;LC方法D。

[2042] 步骤3:6-异丙基-7-(三氟甲基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛

[2043] 

[2044] 在室温下,向6-异丙基-7-(三氟甲基)-2-乙烯基-呋喃并[2,3-b]吡嗪(120mg,0.4683mmol)在二噁烷(1.20mL)和H2O(0.408mL)中的溶液中添加吡啶(74.328mg,0.076mL,0.9397mmol)、OsO_4的tBuOH溶液(0.240mL的2.5%w/v,0.0236mmol),然后添加$NaIO_4$(400mg,1.8701mmol)。将反应物在室温下搅拌2小时。然后添加OsO_4的tBuOH溶液(1.2mL的2.5%w/v,0.1180mmol)和吡啶(146.70mg,0.150mL,1.8546mmol)。将反应物在室温下搅拌4小时。将反应物用DCM(20mL)稀释,用饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)洗涤,用DCM(3×15mL)萃取,用盐水(40mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法(加载到具有甲苯的12g二氧化硅筒上,并且用历经30分钟的0-10% EtOAc/已烷梯度洗脱)纯化,得到呈无色油的6-异丙基-7-(三氟甲基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(64.6mg,53%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ10.24(s,1H),8.97(s,1H),3.63(七重峰,J=7.0Hz,1H),1.47(d,J=7.0Hz,6H)。^{19}F NMR(470MHz,氯仿-d)δ-56.92。ESI-MS m/z计算值258.0616,实验值259.3(M+1)$^+$;保留时间:2.45分钟;LC方法H。

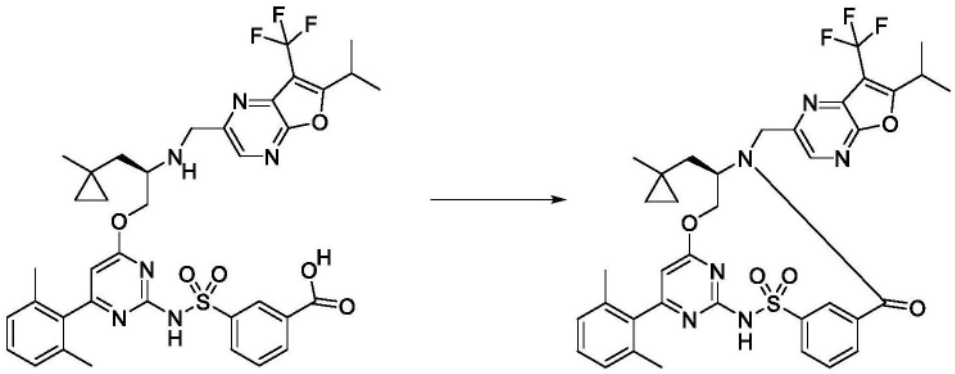
[2045] 步骤4:3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[[6-异丙基-7-(三氟甲基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2046] 

[2047] 在氮气下向4mL小瓶中装入3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(90mg,0.1645mmol)、6-异丙基-7-(三氟甲基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(43.0mg,0.1665mmol)、无水DCM(0.75mL)和乙酸(13.2μL,0.2321mmol)。将混合物在冰浴中冷却。添加DIEA(60.2μL,0.3456mmol),随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(210.7mg,0.9941mmol),并且将反应物在0℃下剧烈搅拌2小时。将反应物用3N HCl水溶液淬灭,用MeOH和DMSO稀释,并且过滤所得溶液。通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经15分钟)纯化,得到呈白色固体的3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[[6-异丙基-7-(三氟甲基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基氨基]-3-(1-甲基环丙

基)丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(99.1mg,73%)。ESI-MS m/z计算值752.2604,实验值753.6(M+1)$^+$;保留时间:1.63分钟;LC方法A。

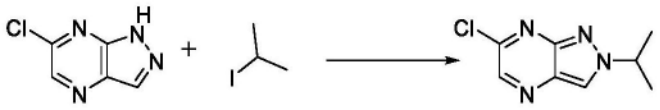
[2048] 步骤5:(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[[6-异丙基-7-(三氟甲基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基]-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物I-126)

[2049] 

[2050] 将3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[[6-异丙基-7-(三氟甲基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(99.1mg,0.1205mmol)与CDMT(21.9mg,0.1247mmol)在DMF(10mL)中组合,并冷却至0℃。通过注射器添加N-甲基吗啉(60.3μL,0.5485mmol),并将反应物在0℃下搅拌30分钟。然后移去冰浴,并且在室温下继续搅拌另外16小时。然后将反应混合物在25mL 1M HCl与25mL乙酸乙酯之间分配。分离各层,并将水层用另外的25mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用2×130mL盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗产物用DMSO和MeOH稀释,过滤,并通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经25分钟)纯化,得到呈白色固体的(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[[6-异丙基-7-(三氟甲基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基]-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(32.5mg,36%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ 9.17-8.75(m,0H),8.63-8.58(m,2H),7.99(dt,J=7.9,1.5Hz,1H),7.84(dt,J=7.6,1.4Hz,1H),7.59(t,J=7.8Hz,1H),7.22(t,J=7.6Hz,1H),7.06(d,J=7.6Hz,2H),6.25(s,1H),5.38-5.30(m,1H),5.26(d,J=14.5Hz,1H),4.50-4.40(m,2H),4.20(d,J=14.5Hz,1H),3.56(h,J=7.0Hz,1H),2.02(s,6H),1.84(d,J=15.1Hz,1H),1.47-1.42(m,7H),0.44(s,3H),0.36-0.29(m,1H),0.27-0.19(m,1H),0.15-0.08(m,1H),0.03-0.00(m,1H)。^{19}FNMR(376MHz,$CDCl_3$)δ-56.68。ESI-MS m/z计算值734.2498,实验值735.1(M+1)$^+$;保留时间:2.08分钟;LC方法A。

[2051] 实例70:化合物I-128的制备

[2052] 步骤1:6-氯-2-异丙基-吡唑并[3,4-b]吡嗪

[2053] 

[2054] 在0℃下,向6-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(5g,31.380mmol)于无水THF(50mL)中的溶液中添加NaHMDS(1M的THF溶液)(50mL的1M,50.000mmol),随后添加2-碘丙烷(17.030g,

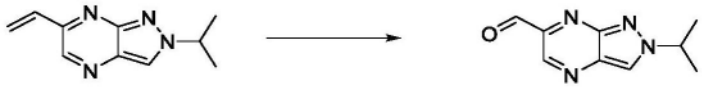
10mL,100.18mmol)。将混合物在0℃下搅拌5分钟,然后在70℃下搅拌18小时。然后将混合物冷却至室温并在硅藻土垫上过滤混合物。将硅藻土垫用EtOAc(250mL)洗涤,并将混合物在真空中浓缩。添加水(250mL)和EtOAc(250mL),并将有机层用水(2×250mL)和盐水(1×250mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗混合物通过反相色谱法在100g C_{18} GOLD筒上使用5至100%的MeCN/酸性水(0.1%v/v的甲酸的水溶液)梯度洗脱进行纯化。将含有期望产物的级分合并,并蒸发有机溶剂。然后添加EtOAc(100mL),并将混合物用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1×50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,得到呈黄色固体的6-氯-2-异丙基-吡唑并[3,4-b]吡嗪(1.15g,19%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.46(s,1H),8.27(s,1H),4.84(spt,J=6.7Hz,1H),1.69(d,J=6.6Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值196.05157,实验值197.2$(M+1)^+$;保留时间:1.54分钟;LC方法I。

[2055] 步骤2:2-异丙基-6-乙烯基-吡唑并[3,4-b]吡嗪

[2056] 

[2057] 向6-氯-2-异丙基-吡唑并[3,4-b]吡嗪(1.15g,5.8425mmol)于甲苯(10mL)中的溶液中添加三丁基(乙烯基)锡烷(3.7g,11.668mmol),随后添加氯化锂(745mg,17.573mmol)和碘化铜(225mg,1.1814mmol)。将氮气鼓泡到混合物中持续15分钟,然后添加$Pd(PPh_3)_4$(675mg,0.5841mmol)。将氮气鼓泡到混合物中,持续10分钟。将混合物在80℃下搅拌4小时,然后冷却至室温。添加EtOAc(10mL),并在硅藻土垫上过滤混合物。将垫用EtOAc(100mL)冲洗,并将混合物在真空中浓缩。将粗混合物通过反相色谱法在275g C_{18} GOLD筒上使用5至100%的MeCN/酸性水(0.1%v/v的甲酸的水溶液)梯度洗脱进行纯化。将含有期望产物的级分合并,并蒸发有机溶剂。然后添加EtOAc(100mL),并将混合物用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1×250mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,得到呈黑色油的2-异丙基-6-乙烯基-吡唑并[3,4-b]吡嗪(970mg,86%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.66(s,1H),8.22(s,1H),6.98(dd,J=17.6,11.0Hz,1H),6.52(d,J=17.6Hz,1H),5.73(d,J=11.0Hz,1H),4.84(spt,J=6.6Hz,1H),1.71(d,J=6.8Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值188.1062,实验值189.2$(M+1)^+$;保留时间:1.45分钟;LC方法I。

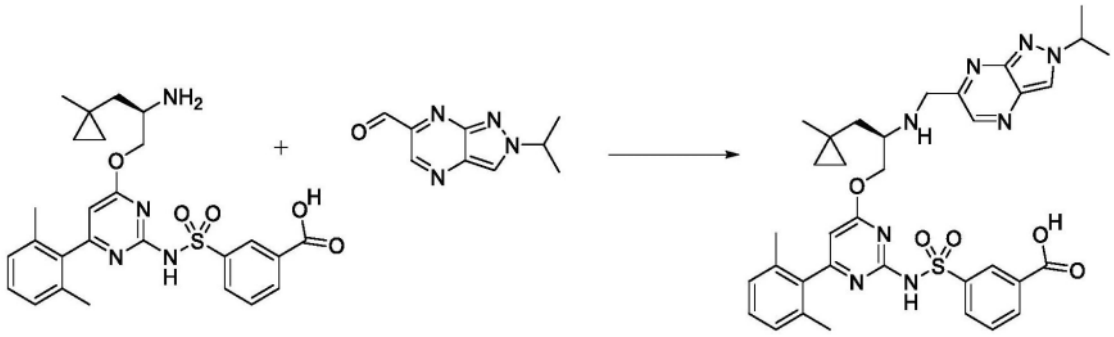
[2058] 步骤3:2-异丙基吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-甲醛

[2059] 

[2060] 在0℃下,向2-异丙基-6-乙烯基-吡唑并[3,4-b]吡嗪(950mg,4.9411mmol)在THF(20mL)和水(10mL)的混合物中的经搅拌溶液中添加NMO(1.16g,9.9022mmol),随后添加OsO_4(在tBuOH溶液中)(2.5g,2.5%w/w,0.2458mmol)。将混合物在0℃下搅拌5分钟,然后添加高碘酸钠(4.25g,19.870mmol)。将混合物在0℃下搅拌15分钟,然后在室温下搅拌2小时。添加水(100mL)和EtOAc(100mL),并将混合物用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(250mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗混合物通过快速色谱法在硅胶筒(40g Gold)上用0至100%的EtOAc/庚烷梯度洗脱进行纯化,蒸发后得到呈黄色油的2-异丙基吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-甲醛(500mg,53%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.21(s,1H),9.18(s,1H),8.37(s,1H),4.95(spt,J=6.7Hz,1H),1.76(d,J=6.8Hz,6H)。ESI-MS m/z计

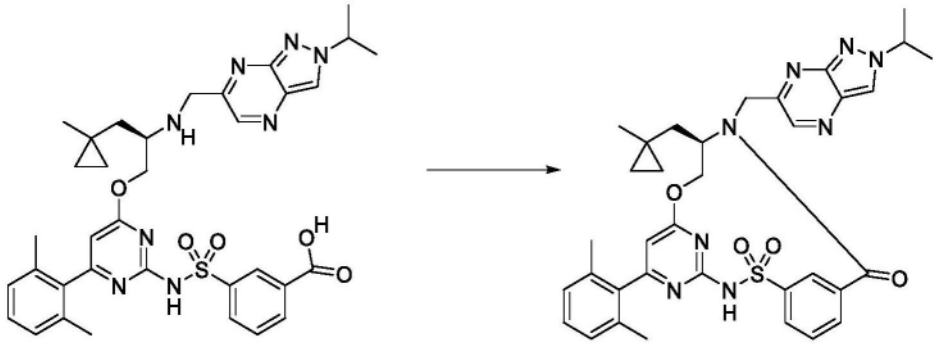
算值190.08546,实验值191.1(M+1)$^+$;保留时间:2.08分钟;LC方法K。

[2061] 步骤4:3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[(2-异丙基吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2062] 

[2063] 在氮气下向4mL小瓶中装入3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(89.5mg,0.1636mmol)、2-异丙基吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-甲醛(31.5mg,0.1656mmol)、无水DCM(0.75mL)和乙酸(13.9μL,0.2444mmol)。将混合物在冰浴中冷却。添加DIEA(59.9μL,0.3439mmol),随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(210.5mg,0.9932mmol),并且将反应物在0℃下剧烈搅拌3小时。将反应物用3NHCl水溶液淬灭,用MeOH和DMSO稀释,并且过滤所得溶液。通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经15分钟)纯化,得到呈红白色固体的3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[(2-异丙基吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(83.9mg,70%)。ESI-MS m/z计算值684.28424,实验值685.9(M+1)$^+$;保留时间:1.21分钟。LC方法A。

[2064] 步骤5:(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(2-异丙基吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)甲基]-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物I-128-)

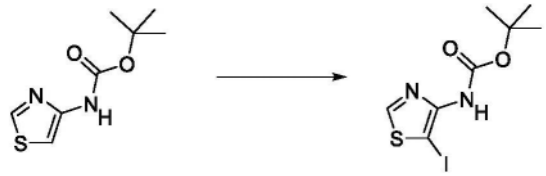
[2065] 

[2066] 将3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[(2-异丙基吡唑并[3,4-b]吡嗪-6-基)甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(83.9mg,0.1140mmol)与CDMT(21.9mg,0.1247mmol)在DMF(9.5mL)中组合,并冷却至0℃。通过注射器添加N-甲基吗啉(62.7μL,0.5703mmol),并将反应物在0℃下搅拌30分钟。然后移去冰浴,并且在室温下继续搅拌另外22小时。然后将反应混合物在25mL 1M HCl与25mL乙酸乙酯之间分配。分离各层,并将水层用另外的25mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用2×25mL盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经25分钟)纯化,得到呈白色固体的(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(2-异丙基吡唑并[3,4-

b]吡嗪-6-基)甲基]-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(28.9mg,38%)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.79(s,1H),8.62-8.58(m,1H),8.33(s,1H),8.13(dt,J=7.9,1.5Hz,1H),7.86(dt,J=7.7,1.4Hz,1H),7.64(t,J=7.8Hz,1H),7.21(t,J=7.6Hz,1H),7.04(d,J=7.6Hz,2H),6.20(s,1H),5.35(d,J=14.4Hz,1H),5.32-5.25(m,1H),4.86(七重峰,J=6.6Hz,1H),4.54-4.39(m,2H),4.16(d,J=14.4Hz,1H),1.99(s,6H),1.84-1.77(m,1H),1.71(d,6H),1.59-1.49(m,1H),0.48(s,3H),0.37-0.30(m,1H),0.29-0.20(m,1H),0.17-0.10(m,1H),0.05-0.01(m,1H)。ESI-MS m/z计算值666.2737,实验值667.1(M+1)$^+$;保留时间:1.67分钟。LC方法A。

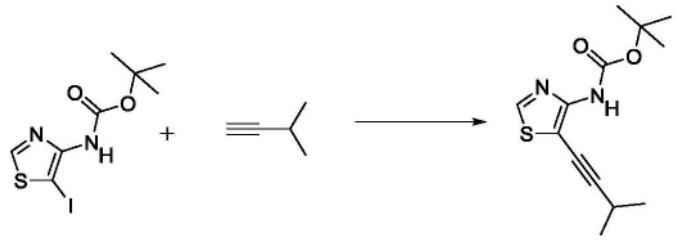
[2067] 实例71:化合物III-20的制备

[2068] 步骤1:N-(5-碘噻唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯

[2069] 

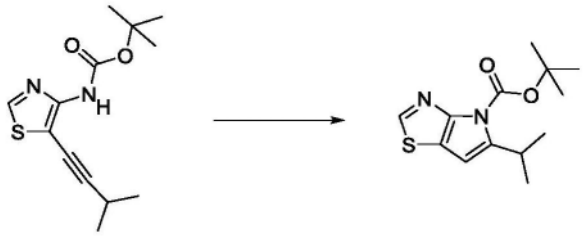
[2070] 向火焰干燥烧瓶(1000mL)中添加N-噻唑-4-基氨基甲酸叔丁酯(6.5g,31.809mmol)、NIS(8.4g,36.589mmol)和DCE(319mL)。将溶液在N_2下在室温下搅拌17小时。然后,将溶液用H_2O(2×50mL)和饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(100mL)洗涤。将有机层用硫酸钠干燥,并在减压下蒸发,得到粗产物,将其通过硅胶快速色谱法(柱:300克HP Gold;梯度:5%至30%乙酸乙酯/庚烷,8CV)纯化,得到呈白色晶体的N-(5-碘噻唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯(7.4553g,72%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.88(s,1H),6.63-6.44(m,1H),1.54(s,9H)。ESI-MS m/z计算值325.9586,实验值零值(M+)+;271.0(M-55)+;保留时间:1.64分钟;LC方法I。

[2071] 步骤2:N-[5-(3-甲基丁-1-炔基)噻唑-4-基]氨基甲酸叔丁酯

[2072] 

[2073] 向火焰干燥的烧瓶(250mL)中添加THF(66mL)。然后将N_2鼓泡通过溶液持续15分钟。此后,在N_2气氛下添加CuI(367mg,1.9270mmol)、Pd(dppf)Cl_2(550mg,0.6735mmol)、碳酸铯(11g,33.761mmol)和N-(5-碘噻唑-4-基)氨基甲酸叔丁酯(6.63g,20.328mmol)。将混合物在50℃下搅拌15分钟。然后,历经40分钟添加3-甲基丁-1-炔(1.3847g,2.7mL,20.328mmol)的THF(3.5mL)溶液。将反应物在50℃下搅拌7小时。然后,将混合物冷却至室温并通过硅藻土垫过滤,并用乙酸乙酯(100mL)洗涤。将滤液减压蒸发,得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(柱:40g HP Gold;梯度:5至30%乙酸乙酯/庚烷;12CV)纯化,得到呈白色粉末的N-[5-(3-甲基丁-1-炔)噻唑-4-基]氨基甲酸叔丁酯(4.5g,82%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.51(s,1H),6.77(br.s,1H),2.90-2.79(m,1H),1.54(s,9H),1.28(d,J=6.8Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值266.1089,实验值211.2(M-55)$^+$;保留时间:1.83分钟;LC方法I。

[2074] 步骤3:5-异丙基吡咯并[2,3-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯

[2075] 

[2076] 将N-[5-(3-甲基丁-1-炔)噻唑-4-基]氨基甲酸叔丁酯(4g,15.017mmol)、碘化铜(I)(2.88g,15.122mmol)和碳酸铯(9.8g,30.078mmol)添加到高压管中,并且添加N,N,N',N'-四甲基乙二胺(7.7600g,10mL,66.779mmol)和THF(40mL)。将管用N_2脱气并在80℃下搅拌24小时。将混合物通过硅藻土垫过滤,并用乙酸乙酯(100mL)洗涤。将滤液减压蒸发,得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(柱:40g HP Gold;梯度:2%乙酸乙酯/庚烷,4CV;5至30%乙酸乙酯/庚烷,7CV)纯化,得到呈浅黄色固体的5-异丙基吡咯并[2,3-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯(2.3095g,58%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.54(s,1H),6.34-6.32(m,1H),3.72-3.61(m,1H),1.69(s,9H),1.31(d,J=6.7Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值266.1089,实验值211.2(M-55)$^+$;保留时间:2.05分钟;LC方法I。

[2077] 步骤4:5-异丙基-4H-吡咯并[2,3-d]噻唑

[2078] 

[2079] 向火焰干燥烧瓶(10mL)中添加5-异丙基吡咯并[2,3-d]噻唑-4-甲酸叔丁酯(4.6g,17.253mmol)和DCM(180mL)。将溶液在冰-饱和NaCl溶液浴中搅拌15分钟。然后,使用另外的漏斗滴加TFA(8.8800g,6mL,77.879mmol)并搅拌过夜(15小时)。使用另外的漏斗历经1小时添加补充TFA(88.800g,60mL,778.79mmol),同时将烧瓶保持在冰-饱和NaCl溶液浴中。将所得溶液搅拌5小时。然后将混合物倒入冰水(200mL)混合物中。之后,用冷NaOH水溶液(6N)将混合物的pH值调节至8-9。将各层分离,并将有机层用硫酸钠干燥,减压蒸发并在周末冷冻干燥,得到呈棕色固体的粗5-异丙基-4H-吡咯并[2,3-d]噻唑(2.6275g,92%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.56-9.20(br.s,1H),8.43(s,1H),6.22-6.08(m,1H),3.18-3.02(m,1H),1.37(d,J=7.0Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值166.05647,实验值167.2(M+1)$^+$;保留时间:1.7分钟;LC方法I。

[2080] 步骤5:5-异丙基-4-甲基-吡咯并[2,3-d]噻唑

[2081] 

[2082] 在火焰干燥烧瓶中向5-异丙基-4H-吡咯并[2,3-d]噻唑(2.6g,15.624mmol)于DMF(59mL)中的悬浮液中添加碳酸铯(6.62g,20.318mmol)。将混合物在冰水浴中搅拌20分钟。然后,滴加硫酸二甲酯(3.0590g,2.3mL,24.252mmol)。之后,将混合物温热至室温(在水浴中)并搅拌过夜(22小时)。移去水浴,并添加补充的硫酸二甲酯(1.1970g,0.9mL,9.4901mmol)和碳酸铯(3g,9.2076mmol)。3小时后,通过添加冷水(100mL)淬灭反应混合物。

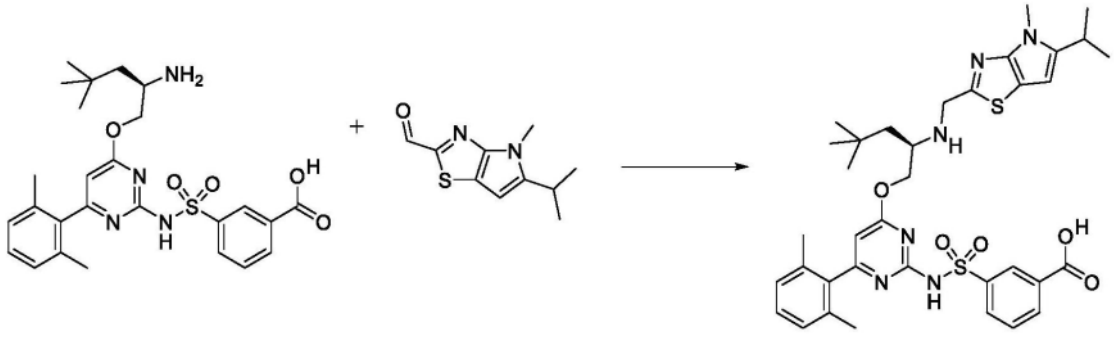
将所得混合物用乙酸乙酯(100mL×3)萃取。将各层分离,并且将有机层合并并减压蒸发,得到粗产物,将其通过硅胶色谱法(柱:40克HP Gold;梯度:2%乙酸乙酯/庚烷,6CV;5%,4CV,然后5%至25%,5CV)纯化。收集期望级分并浓缩,得到呈黄色液体的5-异丙基-4-甲基-吡咯并[2,3-d]噻唑(1.53g,52%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.40(s,1H),6.16(s,1H),3.85(s,3H),3.11-2.99(m,1H),1.33(d,J=6.8Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值180.07211,实验值181.2$(M+1)^+$;保留时间:1.82分钟;LC方法I。

[2083] 步骤6:5-异丙基-4-甲基-吡咯并[2,3-d]噻唑-2-甲醛

[2084] 

[2085] 向包含5-异丙基-4-甲基-吡咯并[2,3-d]噻唑(1.15g,6.0986mmol)的烧瓶中添加THF(41.5mL)。将溶液在-78℃下搅拌20分钟。然后,添加LHMDS的THF溶液(10.8mL的1M,10.800mmol)。将溶液搅拌40分钟,并添加DMF(2.5488g,2.7mL,34.870mmol)。将溶液搅拌3小时。然后,将混合物倒入冷饱和NH_4Cl溶液(50mL)中,并将所得混合物用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将有机层和水层分离。将有机层合并并在减压下蒸发,得到粗产物。通过硅胶色谱法(柱:12g HP Gold;梯度:5%乙酸乙酯/庚烷,5CV;5至30%乙酸乙酯/庚烷,12CV)纯化粗物质,得到呈黄色固体的5-异丙基-4-甲基-吡咯并[2,3-d]噻唑-2-甲醛(1.4g,38%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.98-9.94(m,1H),6.29-6.24(m,1H),3.88(s,3H),3.15-3.07(m,1H),1.38-1.35(m,6H)。ESI-MS m/z计算值208.06703,实验值209.2$(M+1)^+$;保留时间:1.83分钟;LC方法I。

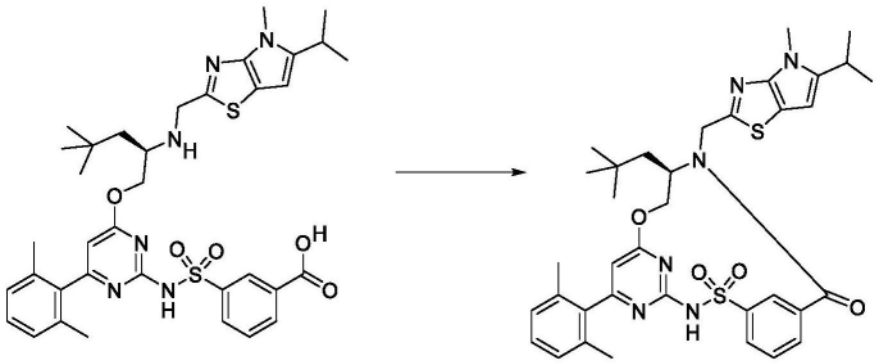
[2086] 步骤7:3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[(5-异丙基-4-甲基-吡咯并[2,3-d]噻唑-2-基)甲基氨基]-4,4-二甲基-戊氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2087] 

[2088] 向火焰干燥烧瓶(100mL)中添加5-异丙基-4-甲基-吡咯并[2,3-d]噻唑-2-甲醛(162mg,0.2668mmol)和3-[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(147mg,0.2677mmol)和二氯甲烷(26mL)。将溶液在冰水浴中冷却。在40分钟后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(171mg,0.8068mmol)。在另外40分钟后,添加补充的三乙酰氧基硼氢化钠(80mg,0.3775mmol)。在另外40分钟后,添加补充的三乙酰氧基硼氢化钠(107mg,0.5049mmol)。将溶液在冰水浴中搅拌过夜。蒸发混合物,得到粗产物,将其通过反相色谱法在C_{18}(柱:15.5克HP Gold;梯度:5至100%乙腈/含0.1%v/v HCl酸的水,18CV)上纯化,得到呈白色粉末的3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[(5-异丙基-4-甲基-吡咯并[2,3-d]噻唑-2-基)甲基氨基]-4,4-二甲基-戊氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(94mg,43%)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.71-8.69(m,1H),8.24-8.19

(m,1H),8.19-8.14(m,1H),7.68-7.62(m,1H),7.32-7.26(m,1H),7.18-7.13(m,2H),6.30(s,1H),4.78-4.74(m,1H),4.75-4.64(m,3H),4.52-4.46(m,1H),3.94-3.86(m,1H),3.82-3.78(m,3H),3.15-3.06(m,1H),2.10(s,6H),1.99-1.91(m,1H),1.73-1.67(m,1H),1.31(d,J=6.8Hz,6H),1.05(s,9H),-0.19--0.34(m,3H)。(2H缺失,一个不稳定质子;一个是烯烃质子,可能是由于与水重叠或D-H交换)。ESI-MS m/z计算值704.28143,实验值705.3(M+1)$^+$;保留时间:1.65分钟;LC方法I。

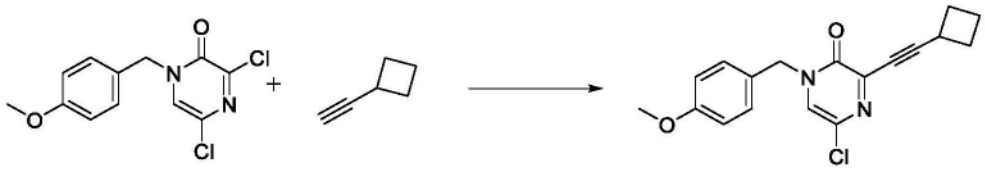
[2089] 步骤8:(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(2,2-二甲基丙基)-12-[(5-异丙基-4-甲基-吡咯并[2,3-d]噻唑-2-基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物III-20)

[2090] 

[2091] 在烧瓶(25mL)中将3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[(5-异丙基-4-甲基-吡咯并[2,3-d]噻唑-2-基)甲基氨基]-4,4-二甲基-戊氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(60mg,0.0766mmol)溶解于DMF(0.7mL)和乙酸乙酯(5.4mL)中。将溶液在冰水浴中冷却并搅拌5分钟。然后添加三乙胺(58.080mg,80μL,0.5740mmol)。再过5分钟后,添加乙酸乙酯中的丙基膦酸酐溶液(181mg,50%w/w,0.2844mmol)。将反应物在0℃下搅拌15分钟,然后在室温下搅拌过夜(18小时)。将反应物用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤,并将所得溶液减压浓缩,得到亮黄色油,将其通过反相色谱法在C_{18}(柱:15.5g HP Gold C_{18};梯度:30至100%乙腈/含有0.1%v/v HCl的水;18CV)上纯化。在减压下去除挥发物,并将剩余的水与甲醇(3×10mL)共蒸发。将残余物冷冻干燥,得到呈浅棕色粉末的(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(2,2-二甲基丙基)-12-[(5-异丙基-4-甲基-吡咯并[2,3-d]噻唑-2-基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(盐酸盐)(23mg,40%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.75-8.69(m,1H),8.19-8.11(m,1H),7.95-7.88(m,1H),7.75-7.66(m,1H),7.26-7.20(m,1H),7.11-7.05(m,2H),6.32-6.28(m,1H),6.14(s,1H),5.47(d,J=15.5Hz,1H),5.33-5.24(m,1H),4.74-4.66(m,1H),4.43-4.33(m,1H),4.19-4.09(m,1H),3.87(s,3H),3.09-3.00(m,1H),2.05(br.s,6H),1.95-1.84(m,1H),1.61-1.52(m,1H),1.35-1.31(m,6H),0.61(s,9H)。(2H缺失,不稳定质子)ESI-MS m/z计算值686.2709,实验值686.9(M+1)$^+$;保留时间:5.1分钟;LC方法J。

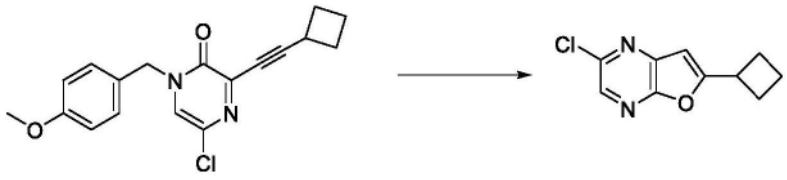
[2092] 实例72:化合物I-134的制备

[2093] 步骤1:5-氯-3-(2-环丁基乙炔基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡嗪-2-酮

[2094] 

[2095] 向20mL微波小瓶中装入3,5-二氯-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡嗪-2-酮(575mg,2.017mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯(II)(26mg,0.03704mmol)、CuI(18mg,0.09451mmol)的DMF(4.5mL)溶液和TEA(1.7mL,12.20mmol)。然后,添加乙炔基环丁烷(245mg,3.058mmol)并且密封容器。将混合物在80℃μW下照射10分钟。使反应混合物冷却,用DCM(20mL)稀释,并用水(2×10mL)洗涤。将有机层用盐水(10mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将所得物质通过硅胶色谱法(24g二氧化硅)使用100%己烷至80%乙酸乙酯/己烷的梯度洗脱剂纯化,得到呈棕色胶状物的5-氯-3-(2-环丁基乙炔基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡嗪-2-酮(621.2mg,94%)。ESI-MS m/z计算值328.09787,实验值329.3(M+1)$^+$;保留时间:1.88分钟。LC方法A。

[2096] 步骤2:2-氯-6-环丁基-呋喃并[2,3-b]吡嗪

[2097] 

[2098] 向5-氯-3-(2-环丁基乙炔基)-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡嗪-2-酮(621mg,1.889mmol)于DCM(12mL)中的溶液中添加三氟甲烷磺酸盐(25mg,0.09730mmol)(银盐)和TFA(1.3mL,16.87mmol),并在室温下搅拌60分钟。将残余物在真空中浓缩,然后通过硅胶色谱法(40g二氧化硅)使用100%己烷至30%乙酸乙酯/己烷的梯度洗脱剂纯化,得到呈灰白色固体的2-氯-6-环丁基-呋喃并[2,3-b]吡嗪(230mg,58%),^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.37(s,1H),7.05(s,1H),3.86-3.79(m,1H),2.42-2.28(m,4H),2.14-2.02(m,1H),2.00-1.89(m,1H)。ESI-MS m/z计算值208.04034,实验值209.2(M+1)$^+$;保留时间:1.85分钟。LC方法A。

[2099] 步骤3:6-环丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯

[2100] 

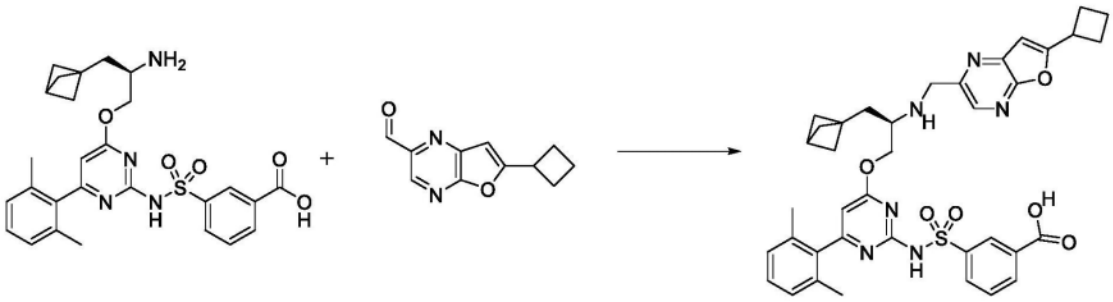
[2101] 将2-氯-6-环丁基-呋喃并[2,3-b]吡嗪(220mg,1.054mmol)和Pd(dppf)Cl_2.DCM(88mg,0.1078mmol)和TEA(1000μL,7.175mmol)于MeOH(9mL)中的混合物在配备有搅拌棒的钢制压力容器中用一氧化碳(3g,103.4mmol)吹扫三次。将反应混合物用120psi的一氧化碳加热至100℃并搅拌14小时。将反应混合物冷却至室温。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,用乙酸乙酯洗涤,并且将滤液在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(40g二氧化硅)使用100%己烷至50%乙酸乙酯/己烷的梯度洗脱剂纯化,得到呈白色固体的6-环丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯(120.6mg,49%),^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.01(s,1H),6.73(s,1H),4.06(s,3H),3.82-3.72(m,1H),2.50-2.38(m,4H),2.20-2.00(m,2H)。ESI-MS m/z计算值232.0848,实验值233.2(M+1)$^+$;保留时间:1.46分钟。LC方法A。

[2102] 步骤4:6-环丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛

[2103] 

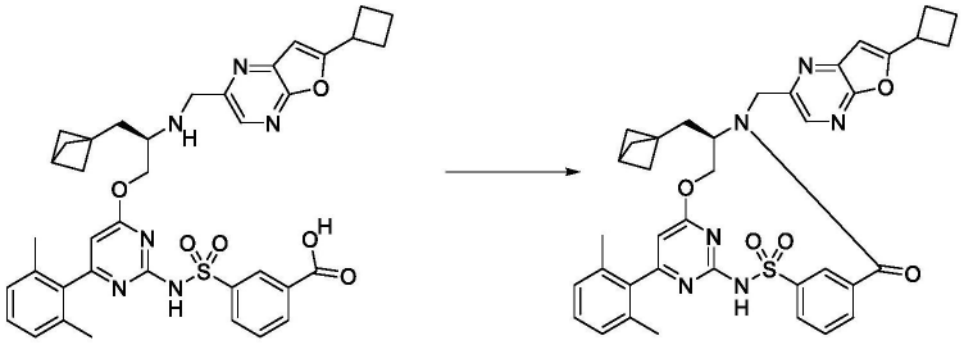
[2104] 在-78℃下,历经2分钟向6-环丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯(118mg,0.5081mmol)于DCM(4.0mL)中的经搅拌溶液中添加DIBAL(在己烷中)(1.2mL的1M,1.200mmol)。将反应混合物搅拌1小时,用MeOH(3mL)/水(3ml)淬灭并在真空中浓缩。添加DCM(10mL)并过滤。将滤饼用DCM冲洗。将滤液中的有机层分离,用盐水(2mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(24g二氧化硅)使用0-50%乙酸乙酯/己烷来纯化,得到6-环丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(73.6mg,72%),^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.20(s,1H),8.86(s,1H),6.75(d,J=0.8Hz,1H),3.85-3.72(m,1H),2.55-2.37(m,4H),2.24-1.99(m,2H)。ESI-MS m/z计算值202.07423,实验值203.2(M+1)$^{+}$;保留时间:1.44分钟。LC方法A。

[2105] 步骤5:3-[[4-[(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-[(6-环丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2106] 

[2107] 在氮气下向20mL小瓶中装入3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(1-双环[1.1.1]戊基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(63mg,0.1120mmol)、6-环丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(23.6mg,0.1167mmol)、无水DCM(1,500μL)、乙酸(16μL,0.2814mmol)和DIEA(83μL,0.4765mmol)。将混合物在冰浴中冷却,添加三乙酰氧基硼氢化钠(90mg,0.4246mmol)并将反应物搅拌3小时,从而将混合物温热至室温。将反应物用1MHCl水溶液(1mL)、MeOH(0.5mL)和DMSO(0.5mL)淬灭,过滤并通过反相HPLC(历经30分钟1-70%乙腈/5mM HCl水溶液)纯化,得到呈白色固体的3-[[4-[(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊酰基)-2-[(6-环丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(26.5mg,32%)。ESI-MS m/z计算值708.273,实验值709.6(M+1)$^{+}$;保留时间:1.59分钟。LC方法A。

[2108] 步骤6:(11R)-11-(1-双环[1.1.1]戊基甲基)-12-[(6-环丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物I-134)

[2109] 

[2110] 在氮气下将3-[[4-[(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-[(6-环丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(26.5mg,0.03556mmol)与CDMT(18mg,0.1025mmol)和DMF(1.25mL)合并。将溶液在0℃下搅拌。添加4-甲基-吗啉(26μL,0.2365mmol),并将混合物在冷却浴中搅拌,将其温热至室温。在2小时后,将反应物过滤并通过反相HPLC(历经30分钟1-99%乙腈/5mM HCl水溶液)纯化,得到呈白色固体的(11R)-11-(1-双环[1.1.1]戊基甲基)-12-[(6-环丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(22.6mg,91%),^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.72(t,J=1.8Hz,1H),8.40(s,1H),8.15(d,J=7.7Hz,1H),7.91(dt,J=7.7,1.4Hz,1H),7.69(t,J=7.8Hz,1H),7.22(d,J=7.6Hz,1H),7.06(d,J=7.6Hz,2H),6.65(d,J=0.8Hz,1H),6.25(s,1H),5.44(dd,J=11.4,4.1Hz,1H),5.33(d,J=15.0Hz,1H),4.31-4.19(m,2H),4.07-3.97(m,1H),3.80-3.67(m,1H),2.48-2.37(m,5H),2.15-2.08(m,1H),2.06(s,6H),2.04-1.95(m,2H),1.80(dd,J=15.5,3.3Hz,1H),1.63-1.53(m,6H)加上没有观察到的1H。ESI-MS m/z计算值690.26245,实验值691.5(M+1)$^+$;保留时间:2.29分钟。LC方法A。

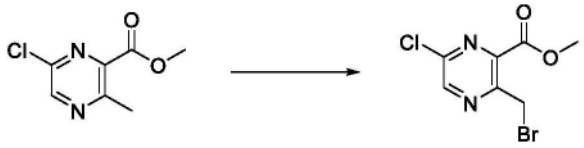
[2111] 实例73:化合物III-21的制备

[2112] 步骤1:6-氯-3-甲基-吡嗪-2-甲酸甲酯

[2113] 

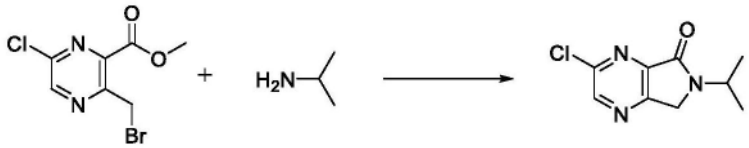
[2114] 将3-溴-6-氯-吡嗪-2-甲酸甲酯(2.01g,7.9932mmol)、三甲基环三硼氧烷(622.31mg,0.7mL,4.9077mmol)、碳酸钾(110.2mg,0.7974mmol)在DME(50mL)中的混合物用氮气鼓泡10分钟。将Pd(dppf)Cl_2.DCM(670.5mg,0.8211mmol)添加到反应混合物中。将反应混合物在80℃下加热16小时。在冷却至室温之后,将三甲基环三硼氧烷(718.40mg,0.8mL,5.7227mmol)、Pd(dppf)Cl_2.DCM(670mg,0.8204mmol)和碳酸钾(1.02g,7.3803mmol)添加到反应混合物中。将反应混合物在80℃下加热22小时。冷却至室温后,将反应混合物经硅藻土过滤,然后用乙酸乙酯(50mL)冲洗。将滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法使用0至25% EtOAc/己烷纯化,得到呈浅粉红色固体的6-氯-3-甲基-吡嗪-2-甲酸甲酯(677.4mg,46%)。ESI-MS m/z计算值186.0196,实验值187.2(M+1)$^+$;保留时间:2.04分钟;LC方法E。

[2115] 步骤2:3-(溴甲基)-6-氯-吡嗪-2-甲酸甲酯

[2116] 

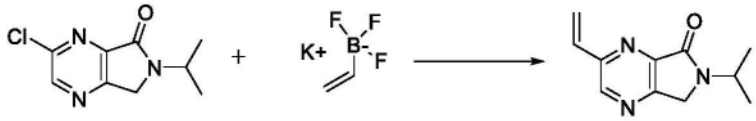
[2117] 将6-氯-3-甲基-吡嗪-2-甲酸甲酯(3g,16.078mmol)、NBS(3.2g,17.979mmol)和AIBN(396.4mg,2.4140mmol)在CCl_4(30mL)中的混合物在80℃下搅拌2小时。将NBS(1.51g,8.4839mmol)和AIBN(230mg,1.4007mmol)添加到反应混合物中。将反应混合物在80℃下搅拌2小时。冷却至室温后,过滤反应混合物。浓缩滤液。将残余物通过硅胶色谱法使用0-20% EtOAc/己烷纯化,得到呈白色浑浊油的3-(溴甲基)-6-氯-吡嗪-2-甲酸甲酯(4.0352g,62%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.70(s,1H),5.00(s,2H),4.05(s,3H)。ESI-MS m/z计算值263.9301,实验值265.8(M+1)$^+$;保留时间:2.3分钟;LC方法E。

[2118] 步骤3:3-氯-6-异丙基-7H-吡咯并[3,4-b]吡嗪-5-酮

[2119] 

[2120] 向3-(溴甲基)-6-氯-吡嗪-2-甲酸甲酯(3.94g,9.7946mmol)于MeCN(12.5mL)中的溶液中添加丙-2-胺(8.6000g,12.5mL,145.49mmol)并密封反应容器。将微波小瓶在80℃下照射0.5小时。将反应混合物冷却至室温并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法使用0-50%乙酸乙酯/己烷纯化,得到呈浅黄色固体的3-氯-6-异丙基-7H-吡咯并[3,4-b]吡嗪-5-酮(1.823g,88%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.68(s,1H),4.81(七重峰,J=6.7Hz,1H),4.44(s,2H),1.35(d,J=7.0Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值211.05124,实验值211.9(M+0)$^+$;保留时间:2.31分钟;LC方法D。

[2121] 步骤4:6-异丙基-3-乙烯基-7H-吡咯并[3,4-b]吡嗪-5-酮

[2122] 

[2123] 将3-氯-6-异丙基-7H-吡咯并[3,4-b]吡嗪-5-酮(1.1g,5.1973mmol)、乙烯基三氟硼酸钾(1.76g,13.139mmol)、Pd(dppf)Cl_2(297.1mg,0.3638mmol)和TEA(2.4684g,3.4mL,24.394mmol)在EtOH(95mL)中的混合物脱气并在密封小瓶中在90℃下加热1小时。蒸发溶剂。通过硅胶色谱法使用0-70% EtOAc/己烷纯化残余物,得到呈黄色固体的6-异丙基-3-乙烯基-7H-吡咯并[3,4-b]吡嗪-5-酮(1.001g,95%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.67(s,1H),6.96(dd,J=16.5,11.2Hz,1H),6.54(d,J=17.3Hz,1H),5.71(d,J=10.5Hz,1H),4.84(d,J=6.8Hz,1H),4.41(s,2H),1.34(d,J=6.8Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值203.10587,实验值204.5(M+1)$^+$;保留时间:1.77分钟;LC方法E。

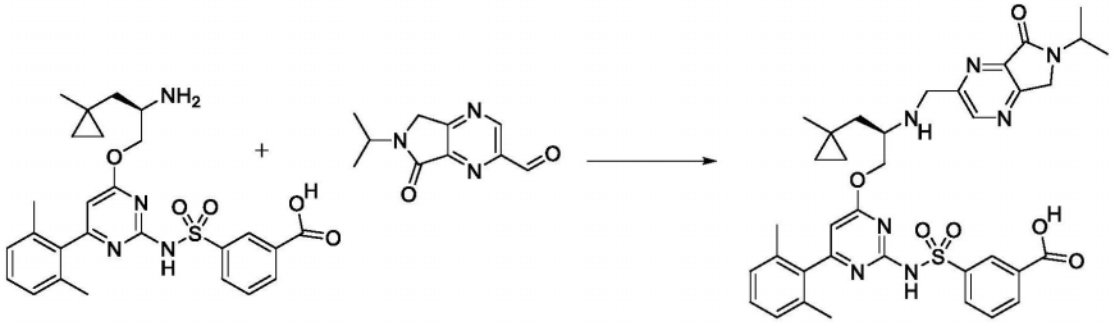
[2124] 步骤5:6-异丙基-5-氧代-7H-吡咯并[3,4-b]吡嗪-3-甲醛

[2125] 

[2126] 在室温下,向6-异丙基-3-乙烯基-7H-吡咯并[3,4-b]吡嗪-5-酮(1g,4.6743mmol)

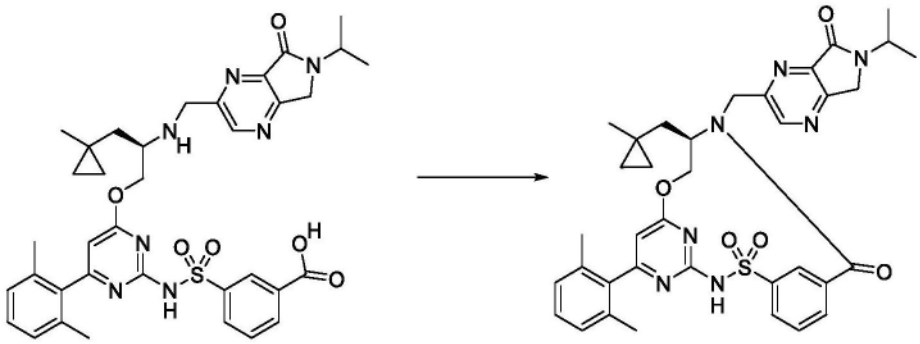
在二噁烷(15mL)和水(5mL)中的溶液中添加吡啶(746.90mg,0.77mL,9.4425mmol)、OsO_4的tBuOH溶液(7.2mL的2.5%w/v,0.7080mmol),然后添加$NaIO_4$(4g,18.701mmol)。将反应物在室温下搅拌2小时。将反应物用DCM(40mL)稀释,用$NaHCO_3$(40mL)洗涤,用DCM(3×30mL)萃取,用盐水(40mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法使用20-100% EtOAc/己烷纯化,得到呈浅棕色凝胶的6-异丙基-5-氧代-7H-吡咯并[3,4-b]吡嗪-3-甲醛(128.6mg,10%)。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ10.30(s,1H),9.27(s,1H),4.86(七重峰,J=6.8Hz,1H),4.55(s,2H),1.38(d,J=6.8Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值205.08513,实验值206.2$(M+1)^+$;保留时间:0.88分钟;LC方法H。

[2127] 步骤6:3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[(6-异丙基-5-氧代-7H-吡咯并[3,4-b]吡嗪-3-基)甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2128] 

[2129] 在氮气下向4mL小瓶中装入3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(90mg,0.1645mmol)、6-异丙基-5-氧代-7H-吡咯并[3,4-b]吡嗪-3-甲醛(45.6mg,0.1647mmol)、无水DCM(0.82mL)和乙酸(9.6μL,0.1688mmol)。将混合物在冰浴中冷却。添加DIEA(57.40μL,0.3295mmol),随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(182.5mg,0.8611mmol),并且将反应物在0℃下剧烈搅拌6小时。将反应物用3N HCl水溶液淬灭,用MeOH和DMSO稀释,并且过滤所得溶液。通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经15分钟)纯化,得到呈白色固体的3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[(6-异丙基-5-氧代-7H-吡咯并[3,4-b]吡嗪-3-基)甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(7.4mg,6%)。ESI-MS m/z计算值699.2839,实验值700.2$(M+1)^+$;保留时间:1.17分钟。LC方法A。

[2130] 步骤7:(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(6-异丙基-5-氧代-7H-吡咯并[3,4-b]吡嗪-3-基)甲基]-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物III-21)

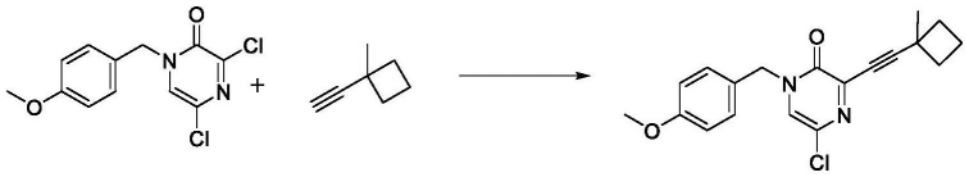
[2131] 

[2132] 将3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[(6-异丙基-5-氧代-7H-吡咯并[3,4-b]

吡嗪-3-基)甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(7.4mg,0.009045mmol)与CDMT(5.7mg,0.03247mmol)在DMF(1.0mL)中组合,并冷却至0℃。通过注射器添加N-甲基吗啉(5.7μL,0.05185mmol),并将反应物在0℃下搅拌30分钟。然后移去冰浴,并且在室温下继续搅拌另外16小时。然后将反应混合物在50mL 1M HCl与50mL乙酸乙酯之间分配。将各层分离,并将水层用另外的50mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用2×50mL盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗产物用DMSO(1mL)和MeOH(1mL)稀释,过滤,并通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经25分钟)纯化,得到呈白色固体的(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(6-异丙基-5-氧代-7H-吡咯并[3,4-b]吡嗪-3-基)甲基]-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(2.3mg,31%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.06(s,1H),8.55-8.51(m,1H),8.13(d,J=7.9Hz,1H),7.86(d,J=7.5Hz,1H),7.65(t,J=7.8Hz,1H),7.21(t,J=7.6Hz,1H),7.06(d,J=7.6Hz,2H),6.22(s,1H),5.38(d,J=14.4Hz,1H),5.08(dd,J=10.5,3.7Hz,1H),4.83(七重峰,J=6.7Hz,1H),4.55-4.38(m,4H),4.26(d,J=14.4Hz,1H),2.01(s,6H),1.80(d,J=15.2Hz,1H),1.57-1.50(m,1H),1.38(d,J=3.3Hz,3H),1.36(d,J=3.3Hz,3H),0.46(s,3H),0.35-0.27(m,1H),0.27-0.18(m,1H),0.16-0.10(m,1H),0.04-0.01(m,1H)。ESI-MS m/z计算值681.2733,实验值682.1(M+1)$^+$;保留时间:1.6分钟。LC方法A。

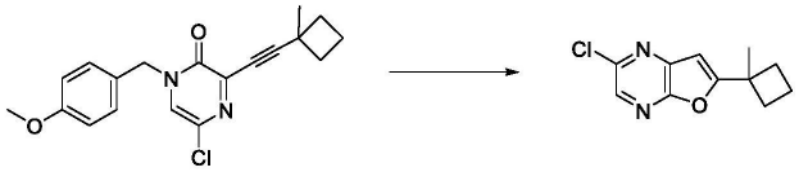
[2133] 实例74:化合物I-143的制备

[2134] 步骤1:5-氯-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-[2-(1-甲基环丁基)乙炔基]吡嗪-2-酮

[2135] 

[2136] 向20mL微波小瓶中装入3,5-二氯-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡嗪-2-酮(950mg,3.332mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯(II)(45mg,0.06411mmol)、CuI(30mg,0.1575mmol)的DMF(5mL)溶液和TEA(2.5mL,17.94mmol)。然后,添加1-乙炔基-1-甲基-环丁烷(476mg,5.056mmol)并且密封容器。将混合物在80℃μW下照射10分钟。使反应混合物冷却,用DCM(20mL)稀释,并用水(2×10mL)洗涤。将有机层用盐水(10mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将所得物质通过硅胶色谱法(40g二氧化硅)使用100%己烷至80%乙酸乙酯/己烷的梯度洗脱剂纯化,得到呈棕色胶状物的5-氯-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-[2-(1-甲基环丁基)乙炔基]吡嗪-2-酮(1.05g,92%),^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ7.78(s,1H),7.37-7.31(m,2H),6.95-6.90(m,2H),5.05(s,2H),3.78(s,3H),2.55-2.39(m,2H),2.15-2.01(m,4H),1.49(s,3H)。ESI-MS m/z计算值342.1135,实验值343.2(M+1)$^+$;保留时间:1.99分钟。LC方法A。

[2137] 步骤2:2-氯-6-(1-甲基环丁基)呋喃并[2,3-b]吡嗪

[2138] 

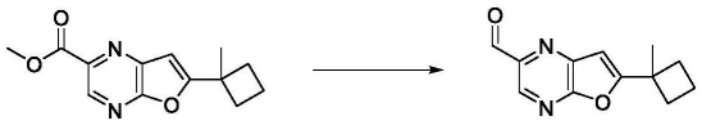
[2139] 向5-氯-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-[2-(1-甲基环丁基)乙炔基]吡嗪-2-酮(1.05g,3.063mmol)于DCM(20.0mL)中的溶液中添加三氟甲烷磺酸盐(41mg,0.1596mmol)(银盐)和TFA(2.2mL,28.56mmol),并在室温下搅拌60分钟。将残余物在真空中浓缩,然后通过硅胶色谱法(80g二氧化硅)使用100%己烷至30%乙酸乙酯/己烷的梯度洗脱剂纯化,得到呈白色固体的2-氯-6-(1-甲基环丁基)呋喃并[2,3-b]吡嗪(612mg,90%),^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d_4)δ8.21(s,1H),6.76(s,1H),2.66-2.56(m,2H),2.21-2.01(m,4H),1.63(s,3H)。ESI-MS m/z计算值222.05598,实验值223.2(M+1)$^+$;保留时间:1.99分钟。LC方法A。

[2140] 步骤3:6-(1-甲基环丁基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯

[2141] 

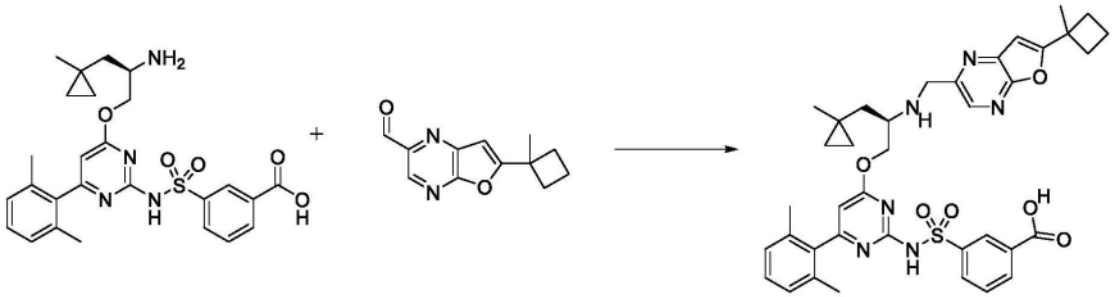
[2142] 将2-氯-6-(1-甲基环丁基)呋喃并[2,3-b]吡嗪(608mg,2.730mmol)和Pd(dppf)Cl_2.DCM(229mg,0.2804mmol)和TEA(2.75mL,19.73mmol)于MeOH(25mL)中的混合物在配备有搅拌棒的钢制压力容器中用一氧化碳(7.75g,267.1mmol)吹扫三次。将反应混合物用120psi的一氧化碳加热至100℃并搅拌18小时。将反应混合物冷却至室温。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,用乙酸乙酯洗涤,并且将滤液在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(40g二氧化硅)使用100%己烷至50%乙酸乙酯/己烷的梯度洗脱剂纯化,得到呈白色固体的6-(1-甲基环丁基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯(556.7mg,83%),^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.01(s,1H),6.71(s,1H),4.06(s,3H),2.69-2.54(m,2H),2.23-1.99(m,4H),1.65(s,3H)。ESI-MS m/z计算值246.10045,实验值247.2(M+1)$^+$;保留时间:1.65分钟。LC方法A。

[2143] 步骤4:6-(1-甲基环丁基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛

[2144] 

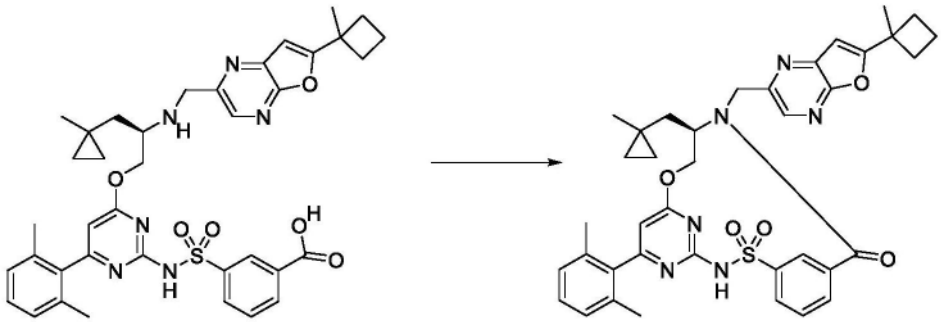
[2145] 在-78℃下,历经2分钟向6-(1-甲基环丁基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯(553.5mg,2.248mmol)于DCM(20mL)中的经搅拌溶液中添加DIBAL(在己烷中)(5.5mL的1M,5.500mmol)。将反应混合物搅拌1小时,用MeOH(10mL)/水(10mL)淬灭并在真空中浓缩。添加DCM(20mL)并过滤。将滤饼用DCM冲洗。将滤液中的有机层分离,用盐水(2mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(40g二氧化硅)使用0-50%乙酸乙酯/己烷来纯化残余物,得到6-(1-甲基环丁基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(265mg,55%),^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.20(s,1H),8.87(s,1H),6.74(s,1H),2.67-2.57(m,2H),2.20-2.03(m,4H),1.66(s,3H)。ESI-MS m/z计算值216.08987,实验值217.2(M+1)$^+$;保留时间:1.6分钟。LC方法A。

[2146] 步骤5:3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[[6-(1-甲基环丁基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2147] 

[2148] 在氮气下向20mL小瓶中装入3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(68mg,0.1239mmol)、6-(1-甲基环丁基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(28mg,0.1295mmol)、无水DCM(2.5mL)、乙酸(20μL,0.3517mmol)和DIEA(90μL,0.5167mmol)。将混合物在冰浴中冷却,添加三乙酰氧基硼氢化钠(100mg,0.4718mmol),并将反应物搅拌并历经4小时逐渐温热至室温。将反应物用1M HCl水溶液(1mL)、MeOH(0.5mL)和DMSO(0.5mL)淬灭,过滤并通过反相HPLC(历经30分钟1-70%乙腈/5mM HCl水溶液)纯化,得到呈白色固体的3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[[6-(1-甲基环丁基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(67.3mg,73%)。ESI-MS m/z计算值710.28864,实验值711.4 $(M+1)^+$;保留时间:1.62分钟。LC方法A。

[2149] 步骤6:(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[[6-(1-甲基环丁基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基]-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物I-143)

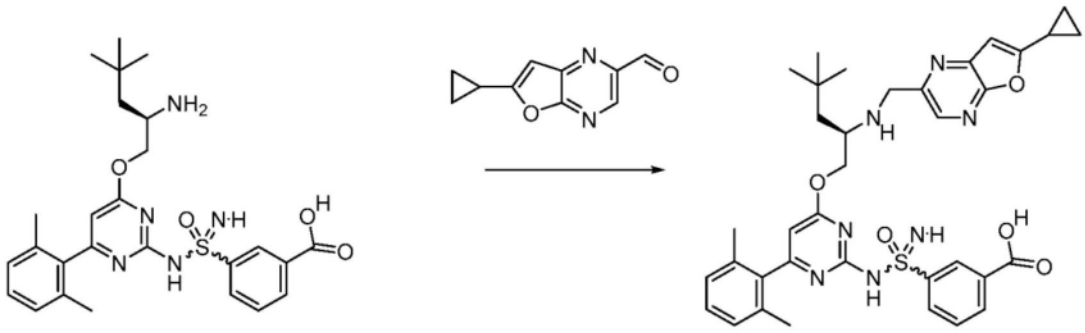
[2150] 

[2151] 在氮气下将3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[[6-(1-甲基环丁基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(67mg,0.08966mmol)与CDMT(45mg,0.2563mmol)和DMF(2.00mL)合并。将溶液在0℃下搅拌。添加4-甲基-吗啉(75μL,0.6822mmol),并将混合物在冷却浴中搅拌,将其温热至室温。16小时后,将反应物过滤并通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经30分钟)纯化,得到呈白色固体的(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[[6-(1-甲基环丁基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基]-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(35.3mg,56%),^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.73(t,J=1.8Hz,1H),8.41(s,1H),8.11-8.04(m,1H),7.87(dt,J=7.7,1.4Hz,1H),7.63(t,J=7.8Hz,1H),7.21(t,J=7.6Hz,1H),7.06(d,J=7.6Hz,2H),6.64(s,1H),6.25(s,1H),5.40(dd,J=11.2,4.1Hz,1H),5.29(d,J=14.8Hz,1H),4.42(t,J=11.3Hz,1H),4.30(t,J=11.5Hz,1H),4.16(d,J=14.8Hz,1H),2.67-2.56(m,2H),

2.14-2.03(m,4H),2.01(s,6H),1.82(d,J＝15.1Hz,1H),1.62(s,3H),1.51-1.45(m,1H),0.49(s,3H),0.40-0.31(m,1H),0.30-0.20(m,1H),0.18-0.09(m,1H),0.06-0.01(m,1H)。ESI-MS m/z计算值692.2781,实验值693.5(M+1)$^+$;保留时间:2.24分钟。LC方法A。

[2152] 实例75:化合物I-147的制备

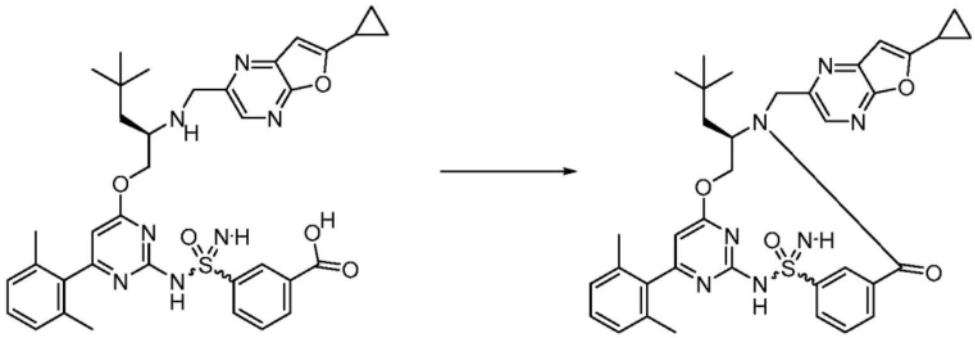
[2153] 步骤1:3-[[[4-[(2R)-2-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨基]磺酰亚胺基]苯甲酸,异构体A

[2154] 

异构体A 异构体A

[2155] 将3-[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨基]磺酰亚胺基]苯甲酸(盐酸盐)(60mg,0.1095mmol)(异构体A)与6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(23mg,0.1222mmol)在DCM(0.4mL)中组合,并在室温下搅拌10分钟。添加三乙酰氧基硼氢化钠(23mg,0.1085mmol),并且在再搅拌10分钟后添加第二份三乙酰氧基硼氢化钠(60mg,0.2831mmol)。在20分钟后,添加另外一份6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(8mg,0.04251mmol),并将反应物再搅拌10分钟,然后将其用0.2mL3M HCl(水溶液)淬灭,然后用甲醇和DMSO稀释,直到反应混合物变得均匀。过滤反应混合物并通过制备型HPLC(1-99% ACN/水,HCl改性剂,15分钟运行)纯化,得到3-[[[4-[(2R)-2-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨基]磺酰亚胺基]苯甲酸异构体A(盐酸盐)(41mg,52%)。ESI-MS m/z计算值683.289,实验值684.7(M+1)$^+$;保留时间:0.49分钟。LC方法B。

[2156] 步骤2:(11R)-12-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(2,2-二甲基丙基)-2-亚氨基-2-氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮,异构体A(化合物I-147)

[2157] 

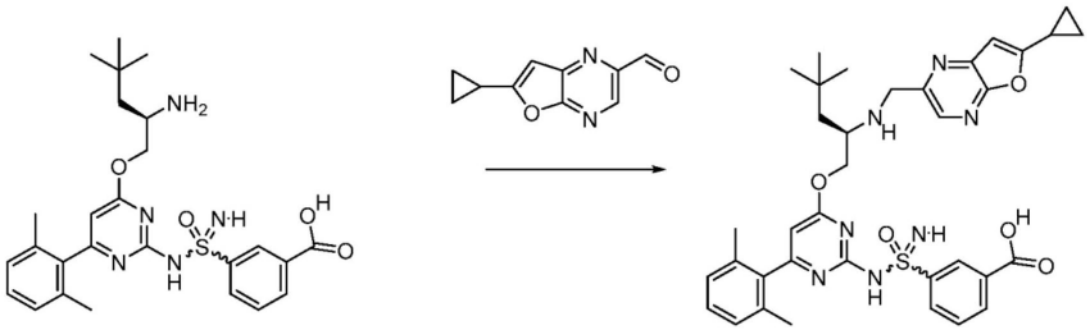
异构体A 异构体A

[2158] 将3-[[[4-[(2R)-2-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-4,4-二甲

基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨基]磺酰亚胺基]苯甲酸(盐酸盐)(41mg,0.05692mmol)(异构体A)与CDMT(12mg,0.06835mmol)在DMF(4mL)中组合,并且在冰浴中冷却至0℃。添加N-甲基吗啉(40μL,0.3638mmol),并且当冰在总共16小时的搅拌下熔化时,将反应物缓慢温热至室温。然后将反应混合物过滤,并通过制备型HPLC(1-99% ACN/水,HCl改性剂,15分钟运行)纯化,得到(11R)-12-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(2,2-二甲基丙基)-2-亚氨基-2-氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮异构体A(9.4mg,23%)。ESI-MS m/z计算值665.27844,实验值666.7(M+1)$^+$;保留时间:1.66分钟。LC方法A。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.51(t,J=1.8Hz,1H),8.35(s,1H),8.29(d,J=7.9Hz,1H),7.73(d,J=7.6Hz,1H),7.57(t,J=7.8Hz,1H),7.02(t,J=7.5Hz,1H),6.91(d,J=38.8Hz,2H),6.64(s,1H),6.08(s,1H),5.42(dd,J=11.2,4.2Hz,1H),5.24(d,J=15.0Hz,1H),4.32(d,J=15.0Hz,1H),4.15(t,J=11.4Hz,1H),3.95-3.83(m,1H),2.19-2.02(m,4H),1.95-1.71(m,4H),1.53(d,J=15.0Hz,1H),1.20-1.11(m,4H),0.62(s,9H)。

[2159] 实例76:化合物I-148的制备

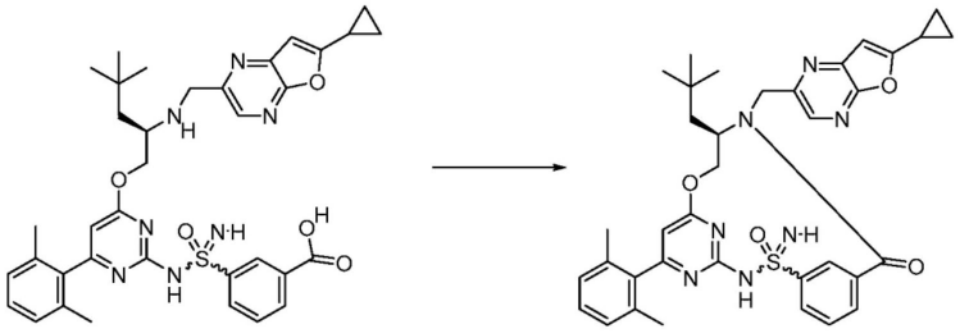
[2160] 步骤1:3-[[[4-[(2R)-2-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨基]磺酰亚胺基]苯甲酸,异构体B

[2161] 

异构体B 异构体B

[2162] 将3-[[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨基]磺酰亚胺基]苯甲酸(盐酸盐)(60mg,0.1095mmol)(异构体B)与6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(23mg,0.1222mmol)在DCM(0.4mL)中组合,并在室温下搅拌10分钟。添加三乙酰氧基硼氢化钠(23mg,0.1085mmol),并且在再搅拌10分钟后添加第二份三乙酰氧基硼氢化钠(60mg,0.2831mmol)。在20分钟后,添加另外一份6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(8mg,0.04251mmol),并将反应物再搅拌10分钟,然后将其用0.2mL3M HCl(水溶液)淬灭,然后用甲醇和DMSO稀释,直到反应混合物变得均匀。过滤反应混合物并通过制备型HPLC(1-99% ACN/水,HCl改性剂,15分钟运行)纯化,得到3-[[[4-[(2R)-2-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨基]磺酰亚胺基]苯甲酸异构体B(盐酸盐)(30mg,38%)。ESI-MS m/z计算值683.289,实验值684.7(M+1)$^+$;保留时间:0.5分钟。LC方法B。

[2163] 步骤2:(11R)-12-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(2,2-二甲基丙基)-2-亚氨基-2-氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮,异构体B(化合物I-148)

[2164] 

异构体B 异构体B

[2165] 将3-[[[4-[(2R)-2-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨基]磺酰亚胺基]苯甲酸(盐酸盐)(30mg,0.04165mmol)(异构体B)与CDMT(9mg,0.05126mmol)在DMF(4mL)中组合,并且在冰浴中冷却至0℃。添加N-甲基吗啉(30μL,0.2729mmol),并且当冰在总共16小时的搅拌下熔化时,将反应物缓慢温热至室温。然后将反应混合物过滤并通过制备型HPLC(1-99% ACN/水,HCl改性剂,15分钟运行)纯化,然后通过制备型HPLC(1-99% ACN/水,HCl改性剂,30分钟运行)再次纯化并在硅胶上用0-15%甲醇/DCM梯度洗脱进行最终纯化,得到(11R)-12-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(2,2-二甲基丙基)-2-亚氨基-2-氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(2.2mg,8%)。ESI-MS m/z计算值665.27844,实验值666.6(M+1)$^+$;保留时间:1.61分钟。LC方法A。

[2166] 实例77:化合物I-149的制备

[2167] 步骤1:N-(3-溴-6-氯-吡嗪-2-基)-2-甲基-丙酰胺

[2168] 

[2169] 在室温下,向3-溴-6-氯-吡嗪-2-胺(4.5g,20.509mmol)于THF(22.5mL)中的溶液中添加DMAP(251mg,2.0545mmol)、DIPEA(5.3424g,7.2mL,41.336mmol),然后添加2-甲基丙酰基2-甲基丙酸酯(4.7032g,4.93mL,29.730mmol)。将溶液加热至70℃持续19小时。将反应物冷却至室温,并用EtOAc(300mL)和$NaHCO_3$(350mL)稀释。将水相用EtOAc(3×100mL)萃取,将合并的有机物用水(100mL)洗涤,并将水相用EtOAc反萃取。将合并的有机物用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并且在真空下浓缩,得到黄色固体残余物(6.26g)。将粗残余物通过快速色谱法(220g SiO_2,干式上样,用历经30分钟的0-10% EtOAc己烷梯度,20% EtOAc/己烷洗脱;随后用100% EtOAc洗脱)纯化,得到呈灰白色固体的目标N-(3-溴-6-氯-吡嗪-2-基)-2-甲基-丙酰胺(4.07g,71%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.09(s,1H),7.87(s,1H),2.98(七重峰,J=6.7Hz,1H),1.30(d,J=6.9Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值276.96176,实验值278.3(M+1)$^+$;保留时间:2.78分钟;LC方法D。

[2170] 步骤2:5-氯-2-异丙基-噁唑并[4,5-b]吡嗪

[2171] 

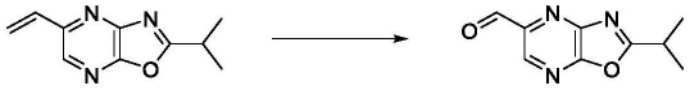
[2172] 向小瓶中装入Pd(OAc)$_2$(38mg,0.1693mmol)、Xantphos(161mg,0.2782mmol)、Cs_2CO_3(1.4g,4.2969mmol)并用氩气吹扫。将固体用脱气二噁烷(7.5mL)处理,随后依次用N-(3-溴-6-氯-吡嗪-2-基)-2-甲基-丙酰胺(500mg,1.7951mmol)处理。将容器在氩气下密封,并将反应物在微波反应器中在100℃下搅拌90分钟。将反应物用EtOAc稀释,过滤,真空浓缩到SiO_2(5g)上。将粗残余物通过快速色谱法(12g SiO_2,干式加载,用历经25分钟的0-100% Et_2O/己烷梯度洗脱)纯化,得到呈无色液体的目标5-氯-2-异丙基-噁唑并[4,5-b]吡嗪(111mg,31%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.26(s,1H),3.34(七重峰,J=6.9Hz,1H),1.50(d,J=7.0Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值197.03558,实验值198.3(M+1)$^+$;保留时间:3.57分钟;LC方法D。

[2173] 步骤3:2-异丙基-5-乙烯基-噁唑并[4,5-b]吡嗪

[2174] 

[2175] 将5-氯-2-异丙基-噁唑并[4,5-b]吡嗪(96.7mg,0.4893mmol)、乙烯基三氟硼酸钾(177mg,1.3214mmol)的混合物用脱气的EtOH(4.2mL)、Pd(dppf)Cl_2.DCM(32mg,0.0392mmol)处理。将氩气鼓泡通过混合物5分钟,并且在氩气下添加TEA(290.40mg,0.4mL,2.8698mmol)。将容器密封并在微波反应器中在50℃下加热2小时30分钟。将反应物在真空中浓缩并通过快速色谱法(加载到具有苯的4g SiO_2筒上,并用历经15分钟的0-20% Et_2O/己烷梯度洗脱)纯化,得到呈无色油的产物2-异丙基-5-乙烯基-噁唑并[4,5-b]吡嗪(19mg,21%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.21(s,1H),6.90(dd,J=17.3,10.8Hz,1H),6.46(dd,J=17.3,1.2Hz,1H),3.32(七重峰,J=7.0Hz,1H),1.51(d,J=7.0Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值189.09021,实验值190.7(M+1)$^+$;保留时间:3.46分钟;LC方法D。

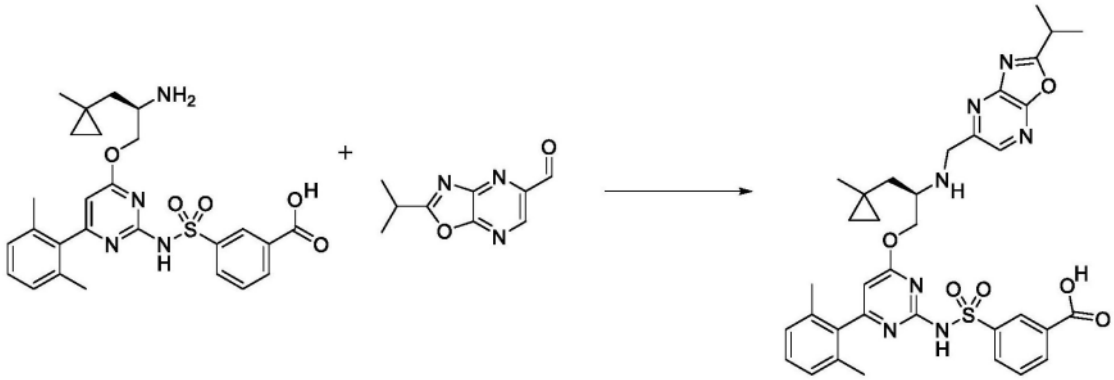
[2176] 步骤4:2-异丙基噁唑并[4,5-b]吡嗪-5-甲醛

[2177] 

[2178] 在室温下,向2-异丙基-5-乙烯基-噁唑并[4,5-b]吡嗪(41mg,0.217mmol)于二噁烷(0.41mL)和水(0.14mL)中的溶液中添加吡啶(36.186mg,0.037mL,0.4575mmol)、OsO_4的t-BuOH溶液(0.375mL的2.5%w/v,0.0369mmol),然后添加$NaIO_4$(182mg,0.8509mmol)。将反应物在室温下搅拌1.5小时。然后添加另外的吡啶(68.460mg,0.070mL,0.8655mmol)以形成稠密糊剂。将反应物在室温下再搅拌150分钟。将反应物用DCM(30mL)稀释,并将有机相用$NaHCO_3$(10mL)洗涤。将水相用DCM(3×10mL)萃取,用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,得到含有产物2-异丙基噁唑并[4,5-b]吡嗪-5-甲醛的黑色粗油(51mg)。ESI-MS m/z计算值191.06947,实验值192.4(M+1)$^+$;保留时间:2.16分钟;LC方法D。将来自此反应的粗物质与来自不同反应的另一种25mg粗物质合并。将残余物通过快速色谱法(4g SiO_2筒,干式加载,并用历经15分钟的0-30% Et_2O/己烷梯度洗脱)纯化,得到呈浅棕色透明油的2-异丙基噁唑并[4,5-b]吡嗪-5-甲醛(26mg,校正产率43%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ10.21

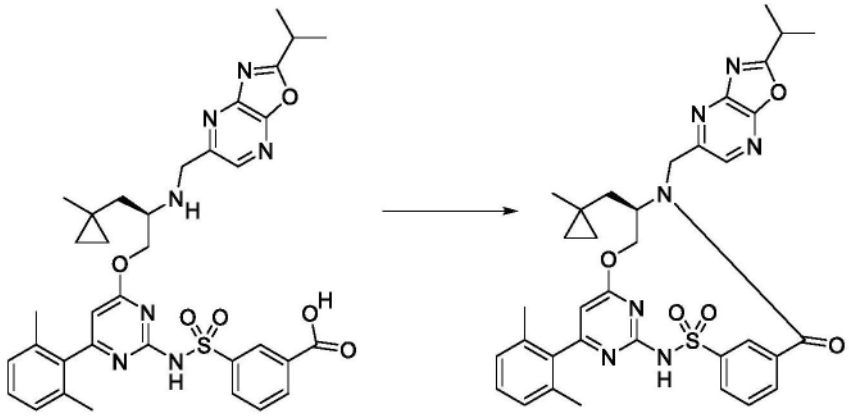
(s,1H),8.96(s,1H),3.40(七重峰,J＝7.0Hz,1H),1.55(d,J＝6.7Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值191.06947,实验值192.1(M+1)$^+$;保留时间:1.57分钟;LC方法H。

[2179] 步骤5:3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[(2-异丙基噁唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2180] 

[2181] 在0℃下在氮气下,在4mL小瓶中,向3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(30mg,0.05484mmol)和2-异丙基噁唑并[4,5-b]吡嗪-5-甲醛(10.5mg,0.05492mmol)于无水二氯甲烷(170μL)中的经搅拌混合物中依次添加冰乙酸(10μL,0.1758mmol)和DIPEA(25μL,0.1435mmol)。在2分钟后,将三乙酰氧基硼氢化钠(32mg,0.1510mmol)添加到黄色溶液中。将异质反应物在该温度下搅拌15分钟。然后将反应物用乙酸(0.4mL)、MeOH(0.5mL)和DMSO(0.5mL)淬灭,并且通过制备型反相HPLC[1-99%乙腈/水(含有5mM HCl作为改性剂),历经15分钟]纯化。将产物级分用乙酸乙酯(3×15mL)萃取,并将合并的有机物用盐水(15mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的产物3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[(2-异丙基噁唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(30mg,64%)。ESI-MS m/z计算值685.26825,实验值686.2(M+1)$^+$;保留时间:1.25分钟。LC方法A。

[2182] 步骤6:(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(2-异丙基噁唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)甲基]-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物I-149)

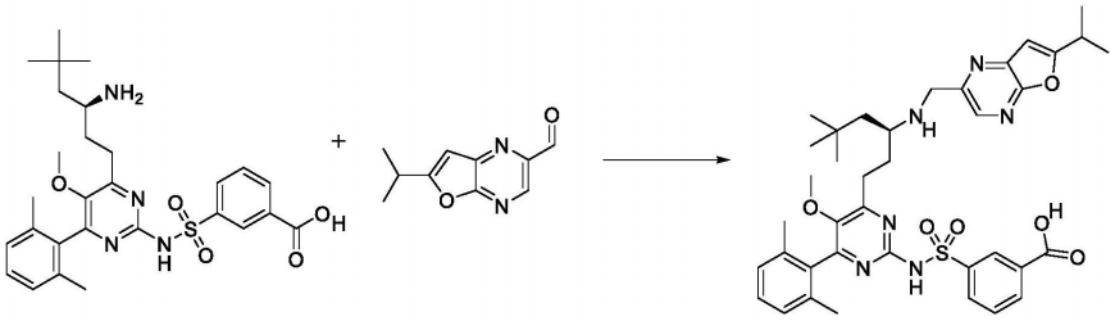
[2183] 

[2184] 在0-4℃(冰水浴)下在氮气下向3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[(2-异丙基噁唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]

苯甲酸(盐酸盐)(30mg,0.03531mmol)于无水DMF(1.5mL)中的经搅拌溶液中添加2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪(10mg,0.05696mmol)(CDMT),随后添加4-甲基吗啉(30μL,0.2729mmol)。将黄色的反应物在此温度下搅拌5分钟,然后在室温下搅拌2小时。通过反相HPLC(1-99%乙腈/水,历经15分钟,无改性剂)纯化反应混合物。将期望级分用乙酸乙酯(3×10mL)萃取,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到呈白色固体的产物。(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(2-异丙基噁唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)甲基]-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(9.5mg,40%)。^{1}HNMR(400MHz,MeOD)δ8.63(t,J=1.8Hz,1H),8.52(s,1H),8.03(dt,J=7.8,1.5Hz,1H),7.74(dt,J=7.7,1.4Hz,1H),7.66(t,J=7.7Hz,1H),7.25(t,J=7.6Hz,1H),7.13(d,J=7.7Hz,2H),6.27(s,1H),5.55(d,J=6.7Hz,1H),5.09(d,J=15.1Hz,1H),4.58-4.39(m,3H),3.42-3.32(m,1H),2.10(s,6H),1.83(d,J=15.2Hz,1H),1.59(dd,J=15.4,9.4Hz,1H),1.49(d,J=7.0Hz,6H),0.46(s,3H),0.38(dt,J=9.6,4.9Hz,1H),0.24(dt,J=9.7,4.9Hz,1H),0.13(dt,J=9.3,4.8Hz,1H),0.05(dt,J=9.7,4.9Hz,1H)。ESI-MS m/z计算值667.2577,实验值668.1(M+1)$^+$;保留时间:1.8分钟。LC方法A。

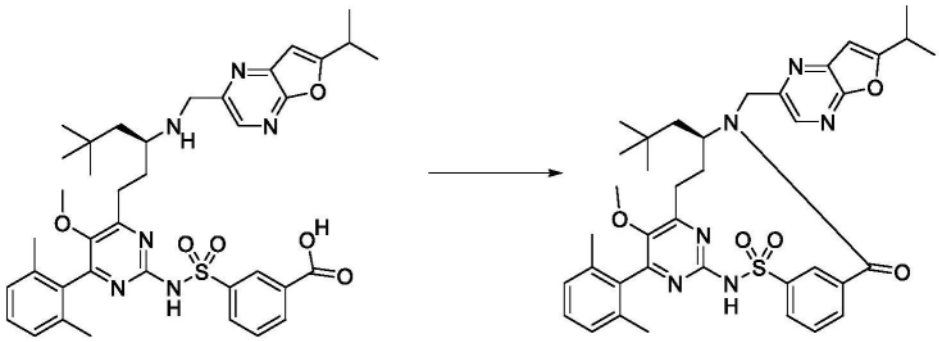
[2185] 实例78:化合物I-157的制备

[2186] 步骤1:3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(3S)-3-[(6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-5,5-二甲基-己基]-5-甲氧基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2187] 

[2188] 在氮气下向4mL小瓶中装入3-[[4-[(3S)-3-氨基-5,5-二甲基-己基]-6-(2,6-二甲基苯基)-5-甲氧基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(90mg,0.1665mmol)、6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(34.4mg,0.1809mmol)、无水DCM(0.81mL)和乙酸(9.6μL,0.1688mmol)。将混合物在冰浴中冷却。添加DIEA(57.6μL,0.3307mmol),随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(185.6mg,0.8757mmol),并且将反应物在0℃下剧烈搅拌1小时。将反应物用3N HCl水溶液淬灭,用MeOH和DMSO稀释,并且过滤所得溶液。通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经15分钟)纯化,得到呈黄色固体的3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(3S)-3-[(6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-5,5-二甲基-己基]-5-甲氧基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(77.8mg,61%)。ESI-MS m/z计算值714.31995,实验值715.5(M+1)$^+$;保留时间:1.75分钟。LC方法A。

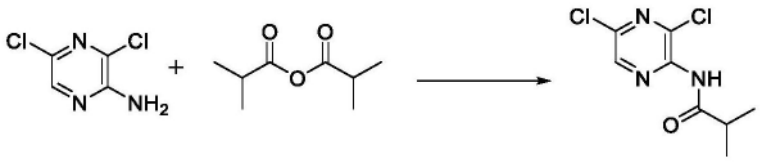
[2189] 步骤2:(11S)-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(2,2-二甲基丙基)-12-[(6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-7-甲氧基-2,2-二氧代-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物I-157)

[2190] 

[2191] 将3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(3S)-3-[(6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-5,5-二甲基-己基]-5-甲氧基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(77.8mg,0.1015mmol)与CDMT(28.3mg,0.1612mmol)在DMF(9.2mL)中组合,并冷却至0℃。通过注射器添加N-甲基吗啉(33.5μL,0.3047mmol),并将反应物在0℃下搅拌30分钟。然后移去冰浴,并且在室温下继续搅拌另外3小时。然后将反应混合物在25mL 1M HCl与25mL乙酸乙酯之间分配。分离各层,并将水层用另外的25mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用2×25mL盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗产物用DMSO和MeOH稀释,过滤并通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经25分钟)纯化,得到呈白黄色固体的(11S)-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(2,2-二甲基丙基)-12-[(6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-7-甲氧基-2,2-二氧代-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(43.5mg,62%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.83(t,J=1.8Hz,1H),8.42(s,1H),8.07(dt,J=8.0,1.5Hz,1H),7.89(dt,J=7.7,1.4Hz,1H),7.70-7.66(m,1H),7.61(t,J=7.8Hz,1H),7.22(t,J=7.6Hz,1H),7.11(d,J=7.5Hz,1H),7.05(d,J=7.6Hz,1H),6.62(s,1H),5.26(d,J=15.1Hz,1H),4.40(d,J=15.2Hz,1H),4.15-3.98(m,1H),3.34-3.22(m,4H),3.17(七重峰,J=1.1Hz,1H),3.03-2.90(m,1H),2.84(dt,J=17.8,4.2Hz,1H),2.21-2.12(m,1H),2.10(s,3H),1.89(s,3H),1.66(dd,J=15.0,9.4Hz,1H),1.40(d,J=6.9Hz,6H),1.34-1.23(m,1H),0.54(s,9H)。ESI-MS m/z计算值696.3094,实验值697.5(M+1)$^+$;保留时间:2.37分钟。LC方法A。

[2192] 实例79:化合物I-159的制备

[2193] 步骤1:N-(3,5-二氯吡嗪-2-基)-2-甲基-丙酰胺

[2194] 

[2195] 在室温下向3,5-二氯吡嗪-2-胺(25g,144.82mmol)的溶液中添加2-甲基丙酰基2-甲基丙酸酯(68.688g,72mL,434.20mmol)。将反应物在130℃下加热18小时。将反应物用EtOAc(1.5L)稀释,并用H_2O(300mL)与饱和Na_2CO_3(300mL)的混合物洗涤三次。形成了沉淀物,将其溶解于H_2O(800mL)中,将合并的水相用EtOAc(2×500mL)萃取,用盐水(500mL)洗涤。将合并的有机层洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,以产生呈棕褐色糊剂的粗残余物。然后添加己烷(1L),并将混合物短暂加热,冷却至室温持续30分钟,过滤,并用己烷(1L)彻底冲洗固体。将滤饼压在2个滤纸之间以帮助去除残余溶剂,并进一步真空干燥,得到呈浅橙色细固体针的N-(3,5-二氯吡嗪-2-基)-2-甲基-丙酰胺(27.25g,80%)。^{1}H NMR

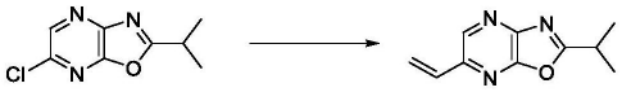
(500MHz,氯仿-d)δ8.35(s,1H),7.78(s,1H),2.85(七重峰,J＝6.8Hz,1H),1.30(d,J＝6.8Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值233.01227,实验值234.3(M+1)$^+$;保留时间:3.1分钟;LC方法D。

[2196] 步骤2:6-氯-2-异丙基-噁唑并[4,5-b]吡嗪

[2197] 

[2198] 将装有N-(3,5-二氯吡嗪-2-基)-2-甲基-丙酰胺(1g,4.2720mmol)、碳酸铯(2.09g,6.4146mmol)的小瓶用氩气吹扫。将固体用脱气二噁烷(16mL)处理。将混合物用氩气进一步脱气15分钟。然后添加Pd(OAc)$_2$(96mg,0.4276mmol)和Xantphos(495mg,0.8555mmol),并将混合物喷射另外15分钟,然后用氩气喷射另外30分钟。将反应物在100℃下在油浴中搅拌3小时。在100℃下将碳酸铯(0.5g,1.5346mmol)添加到反应中,并继续加热30分钟。将反应物冷却至室温,用EtOAc稀释,过滤并在真空中浓缩。将粗残余物(1.27g)通过快速色谱法(12g SiO_2,干式加载到SiO_2上,用历经15分钟的0-30% Et_2O/己烷梯度洗脱)纯化,得到呈黄色油的6-氯-2-异丙基-噁唑并[4,5-b]吡嗪(72.5mg,9%),其在干燥时固化为浅色蜡。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.54(s,1H),3.33(七重峰,J＝7.0Hz,1H),1.51(d,J＝7.1Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值197.03558,实验值198.4(M+1)$^+$;保留时间:3.53分钟;LC方法D。

[2199] 步骤3:2-异丙基-6-乙烯基-噁唑并[4,5-b]吡嗪

[2200] 

[2201] 在氩气下用脱气EtOH(2.7mL)和TEA(312.18mg,0.43mL,3.0851mmol)处理6-氯-2-异丙基-噁唑[4,5-b]吡嗪(107mg,0.5144mmol)、乙烯基三氟硼酸钾(176mg,1.3139mmol)、Pd(dppf)Cl_2.DCM(41.5mg,0.0508mmol)的混合物。将反应于50℃下加热2小时,然后在微波反应器中加热30分钟。将反应真空浓缩,得到含有目标2-异丙基-6-乙烯基-噁唑并[4,5-b]吡嗪(32.0mg,33%)的粗残余物。ESI-MS m/z计算值189.09021,实验值190.3(M+1)$^+$;保留时间:3.54分钟;LC方法D。

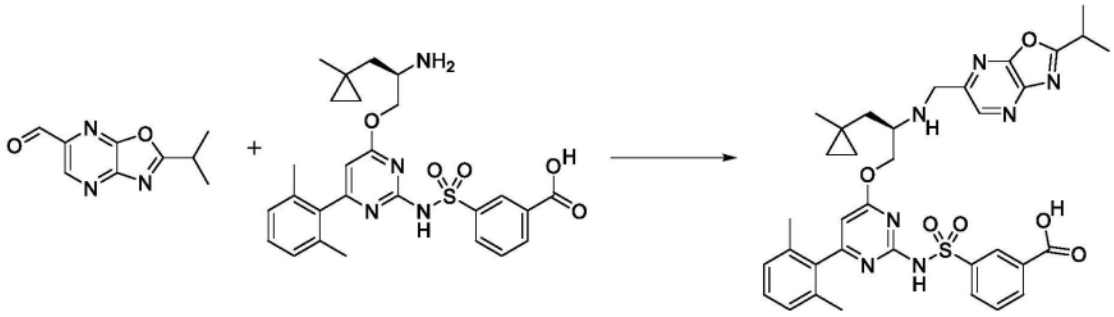
[2202] 步骤4:2-异丙基噁唑并[4,5-b]吡嗪-6-甲醛

[2203] 

[2204] 在室温下,向2-异丙基-6-乙烯基-噁唑并[4,5-b]吡嗪(39.8mg,0.210mmol)于二噁烷(0.4mL)和水(0.136mL)中的溶液中添加吡啶(35.208mg,0.036mL,0.4451mmol)、OsO_4的tBuOH溶液(0.365mL的2.5%w/v,0.0359mmol),然后添加$NaIO_4$(179mg,0.8369mmol)。将反应物在室温下搅拌2小时50分钟。将反应物用DCM(30mL)稀释,用$NaHCO_3$(10mL)洗涤,用DCM(3×10mL)萃取,用盐水(2×25mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩,得到黑色油。将残余物通过快速色谱法(4g SiO_2筒,干式加载,并用历经15分钟的0-30% Et_2O/己烷梯度洗脱)纯化,得到呈透明油的2-异丙基噁唑并[4,5-b]吡嗪-6-甲醛(9.4mg,23%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ10.15(s,1H),9.20(s,1H),3.41(七重峰,J＝6.9,Hz,1H),1.55(d,J＝7.1Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值191.06947,实验值192.1(M+1)$^+$;保留时间:1.41分钟;LC方

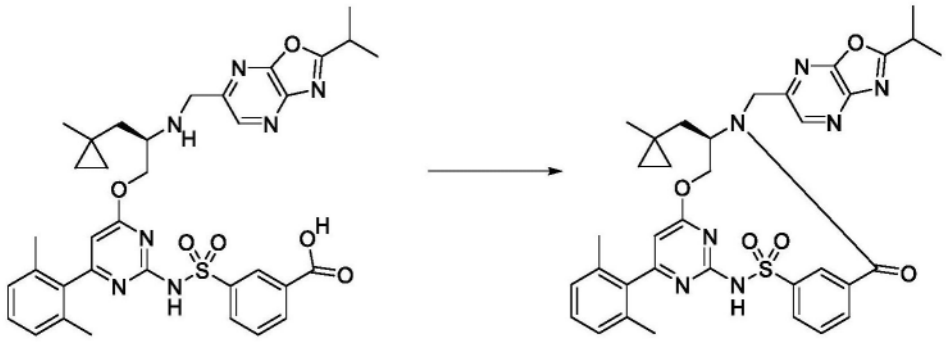
法H。

[2205] 步骤5:3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[(2-异丙基噁唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2206] 

[2207] 在0℃下在氮气下,在4mL小瓶中,向3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(35mg,0.06398mmol)和2-异丙基噁唑并[4,5-b]吡嗪-6-甲醛(9.4mg,0.04917mmol)于无水二氯甲烷(100μL)中的经搅拌混合物中依次添加冰乙酸(10μL,0.1758mmol)和DIPEA(45μL,0.2584mmol)。在2分钟后,将三乙酰氧基硼氢化钠(40mg,0.1887mmol)添加到黄色溶液中。将异质反应物在该温度下搅拌15分钟。然后将反应物用MeOH(0.5mL)和DMSO(0.5mL)淬灭,并通过制备型反相HPLC[1-99%乙腈/水(含5mM HCl),历经15分钟]纯化。将期望级分用乙酸乙酯(3×10mL)萃取,并且将合并的有机物用盐水(15mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈白色固体的产物3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[(2-异丙基噁唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(25mg,70%)。ESI-MS m/z计算值685.26825,实验值686.1(M+1)$^+$;保留时间:1.23分钟。LC方法A。

[2208] 步骤6:(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(2-异丙基噁唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)甲基]-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物I-159)

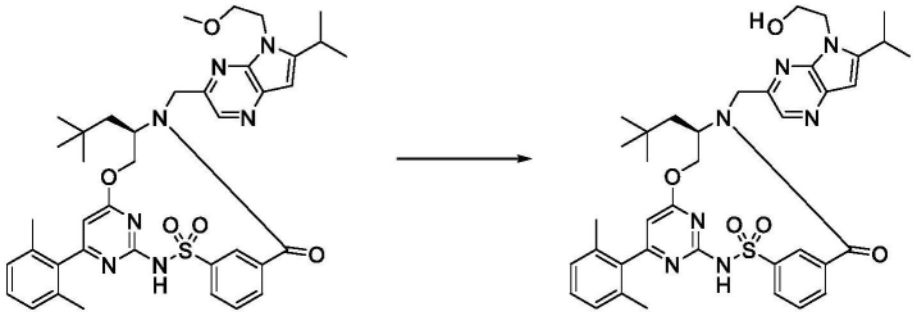
[2209] 

[2210] 在0-4℃(冰水浴)下在氮气下向3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[(2-异丙基噁唑并[4,5-b]吡嗪-6-基)甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(25mg,0.03461mmol)于无水DMF(1.3mL)中的经搅拌溶液中添加2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪(10mg,0.05696mmol)(CDMT),随后添加4-甲基吗啉(30μL,0.2729mmol)。将黄色的反应物在此温度下搅拌5分钟,然后在室温下搅拌2小时。通过制备型反相HPLC(历经20分钟1-99%乙腈/水,无改性剂)纯化反应混合物,并且浓缩期望级分并减压干燥,得到呈黄色固体的产物。(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(2-异丙基噁唑并[4,

5-b]吡嗪-6-基)甲基]-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(6mg,26%)。^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ8.71(s,1H),8.69(s,1H),8.03(d,J=7.7Hz,1H),7.78-7.71(m,1H),7.67(t,J=7.5Hz,1H),7.26(t,J=7.6Hz,1H),7.14(d,J=7.6Hz,2H),6.29(s,1H),5.58(dd,J=10.6,3.9Hz,1H),5.11(d,J=15.6Hz,1H),4.53(d,J=15.6Hz,1H),4.50-4.41(m,1H),4.37(t,J=11.2Hz,1H),3.44-3.32(m,1H),2.10(s,6H),1.83(d,J=15.2Hz,1H),1.55(dd,J=15.3,9.7Hz,1H),1.49(d,J=7.0Hz,6H),0.48(s,3H),0.39(dt,J=9.4,4.8Hz,1H),0.25(dt,J=9.5,4.9Hz,1H),0.14(dt,J=9.3,4.7Hz,1H),0.05(dt,J=9.7,4.9Hz,1H)。ESI-MS m/z计算值667.2577,实验值668.7(M+1)$^+$;保留时间:1.81分钟。LC方法A。

[2211] 实例80:化合物I-160的制备

[2212] 步骤1:(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(2,2-二甲基丙基)-12-[[5-(2-羟乙基)-6-异丙基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物I-160)

[2213] 

[2214] 在-78℃下在氮气下向(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(2,2-二甲基丙基)-12-[[6-异丙基-5-(2-甲氧基乙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(20mg,0.02728mmol)在无水二氯甲烷(1mL)中的经搅拌溶液中滴加三溴硼烷(250μL的1.0M,0.2500mmol)(在二氯甲烷中)。在添加后,将反应物在该温度下搅拌30分钟,然后将反应物温热至环境温度保持过夜(总共13小时)。去除挥发物,并将残余物通过制备型反相HPLC(1-99%乙腈/水,历经15分钟,5mM HCl作为改性剂)纯化,得到呈黄色固体的产物。(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(2,2-二甲基丙基)-12-[[5-(2-羟乙基)-6-异丙基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(11mg,56%)。^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ8.88(t,J=1.8Hz,1H),8.52(s,1H),8.05(dt,J=7.6,1.6Hz,1H),7.75(dt,J=7.6,1.5Hz,1H),7.70(t,J=7.7Hz,1H),7.28(t,J=7.6Hz,1H),7.15(d,J=7.6Hz,2H),6.57(s,1H),6.32(s,1H),5.72(dd,J=10.6,3.9Hz,1H),5.23(d,J=16.0Hz,1H),4.77(d,J=16.1Hz,1H),4.70-4.55(m,2H),4.40-4.28(m,1H),4.28-4.19(m,1H),4.04-3.97(m,1H),3.97-3.89(m,1H),3.49(七重峰,J=6.8Hz,1H),2.10(s,6H),1.89(dd,J=15.3,8.7Hz,1H),1.64(dd,J=15.3,1.5Hz,1H),1.41(d,J=6.5Hz,3H),1.40(d,J=6.5Hz,3H),0.70(s,9H)。ESI-MS m/z计算值711.3203,实验值712.8(M+1)$^+$;保留时间:1.63分钟。LC方法A。

[2215] 实例81:化合物I-161的制备

[2216] 步骤1:7-氯-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯

[2217] 

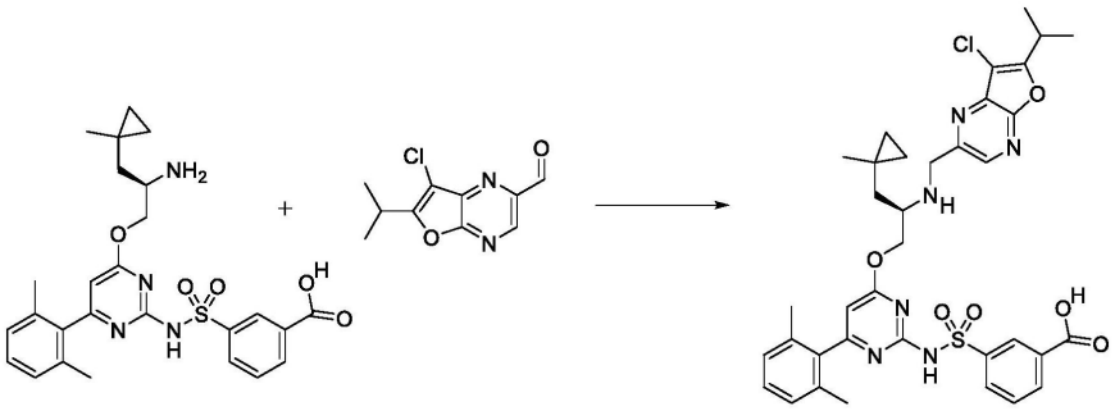
[2218] 在0℃下,向6-异丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯(880.5mg,3.7983mmol)于DMF(18mL)中的溶液中添加NCS(1.52g,11.383mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌3小时。将反应混合物用$NaHCO_3$(25mL)淬灭,用EtOAc(80mL)稀释,用硫酸氢钠溶液(20mL)、水(3×20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩。将残余物通过硅胶色谱法使用0-40%乙酸乙酯/己烷纯化,得到呈灰白色固体的3,7-二氯-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯(615.2mg,54%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ9.06(s,1H),4.07(s,3H),3.48(七重峰,J=6.9Hz,1H),1.44(d,J=7.1Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值254.04582,实验值255.1(M+1)$^+$;保留时间:2.85分钟;LC方法E。

[2219] 步骤2:7-氯-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛

[2220] 

[2221] 在-78℃下,向7-氯-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯(538.3mg,2.0292mmol)于DCM(15mL)中的经搅拌溶液中添加DIBAL的DCM溶液(3.3mL的1M,3.3000mmol)。将反应混合物在相同温度下搅拌1小时50分钟。将反应混合物在-78℃下用MeOH(10mL)/水(10mL)淬灭,并将温度升高至室温。添加DCM(100mL)并过滤物质。将滤饼用DCM(100mL)冲洗。将滤液分离,用盐水(2×50ml)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法使用0-25%乙酸乙酯/己烷纯化残余物,得到呈白色固体的7-氯-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(379.5mg,81%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ10.17(s,1H),8.93(s,1H),3.47(七重峰,J=7.0Hz,1H),1.39(d,J=7.0Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值224.03525,实验值225.1(M+1)$^+$;保留时间:2.45分钟;LC方法H。

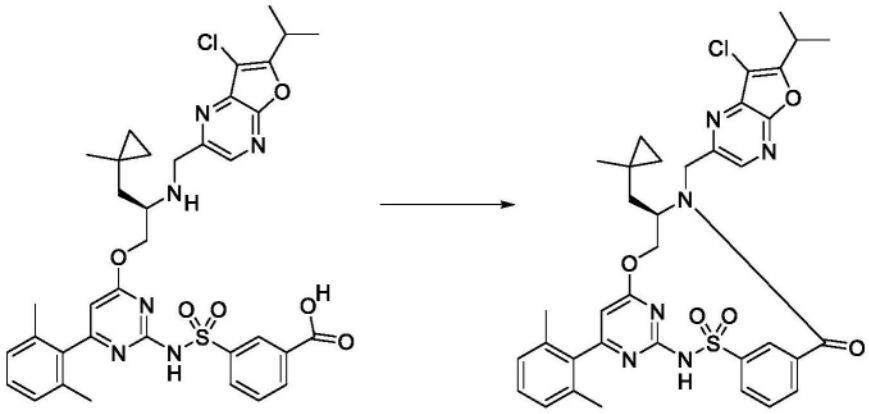
[2222] 步骤3:3-[[4-[(2R)-2-[(7-氯-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2223] 

[2224] 将3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(60mg,0.1097mmol)与7-氯-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡

嗪-2-甲醛(27mg,0.1202mmol)在DCM(0.4mL)中组合,并在室温下搅拌20分钟。添加三乙酰氧基硼氢化钠(23mg,0.1085mmol),并将反应物在室温下搅拌15分钟,之后添加另外一份三乙酰氧基硼氢化钠(70mg,0.3303mmol)。在室温下2小时后,将反应混合物用3M HCl淬灭,然后用甲醇和DMSO稀释,直到反应混合物变得均匀为止。然后将其过滤,并通过制备型HPLC(1-99% ACN/水,HCl改性剂,15分钟运行)纯化,得到3-[[4-[(2R)-2-[(7-氯-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(45mg,54%)。ESI-MS m/z计算值718.234,实验值719.7(M+1)$^+$;保留时间:0.61分钟;LC方法B。

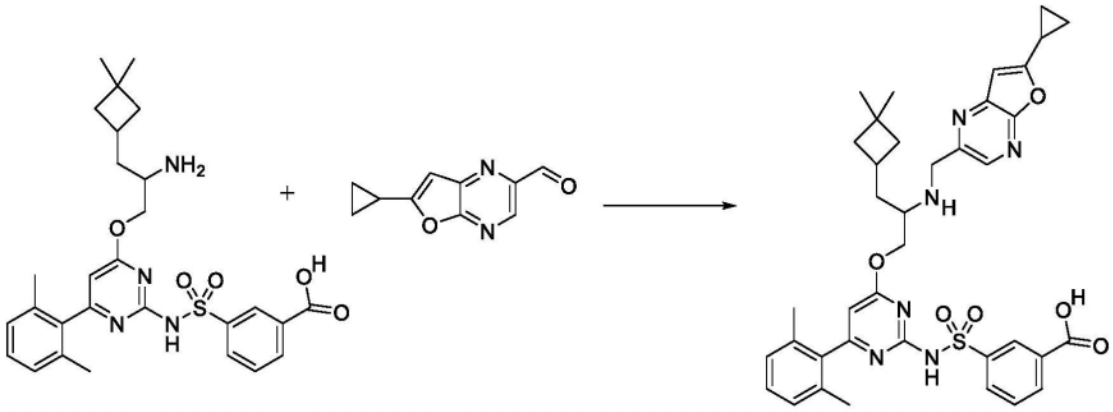
[2225] 步骤4:(11R)-12-[(7-氯-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物I-161)

[2226] 

[2227] 将3-[[4-[(2R)-2-[(7-氯-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(45mg,0.05955mmol)与CDMT(13mg,0.07404mmol)在DMF(4mL)中组合,并且在冰浴中冷却至0℃。添加N-甲基吗啉(50μL,0.4548mmol),并且在0℃下一小时后,将反应物温热至室温并再搅拌18小时。然后将反应混合物过滤,并通过制备型HPLC(1-99% ACN/水,HCl改性剂,15分钟运行)纯化,得到(11R)-12-[(7-氯-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(23.4mg,54%)。ESI-MS m/z计算值700.22345,实验值701.6(M+1)$^+$;保留时间:2.13分钟;LC方法A。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.73(t,J=1.8Hz,1H),8.52(s,1H),8.07(dt,J=8.1,1.4Hz,1H),7.86(dt,J=7.7,1.4Hz,1H),7.63(t,J=7.8Hz,1H),7.22(t,J=7.6Hz,1H),7.07(d,J=7.6Hz,2H),6.27(s,1H),5.40(dd,J=10.7,3.8Hz,1H),5.30(d,J=14.9Hz,1H),4.49-4.33(m,2H),4.23(d,J=14.8Hz,1H),3.46(dq,J=13.9,7.0Hz,1H),2.03(s,6H),1.83(d,J=15.2Hz,1H),1.49(dd,J=15.2,9.6Hz,1H),1.42(d,J=7.0,1.1Hz,6H),0.46(s,3H),0.34(dq,J=9.8,4.9Hz,1H),0.24(dt,J=9.7,5.0Hz,1H),0.13(dt,J=9.4,4.8Hz,1H),0.02(s,1H)。磺胺NH不可见。

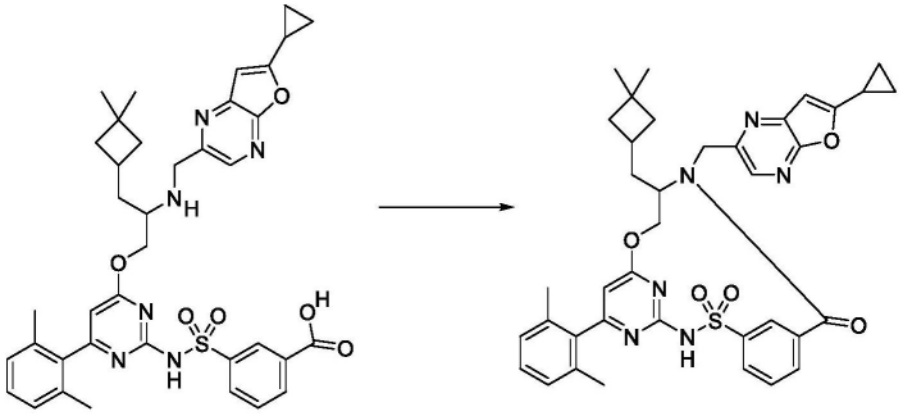
[2228] 实例82:化合物I-165和化合物I-166的制备

[2229] 步骤1:3-[[4-[2-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-(3,3-二甲基环丁基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2230] 

[2231] 将3-[[4-[2-氨基-3-(3,3-二甲基环丁基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(100mg,0.1739mmol)与6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(36.5mg,0.1940mmol)在DCM(0.5mL)中组合,并在室温下搅拌15分钟。添加三乙酰氧基硼氢化钠(37mg,0.1746mmol),并将反应物搅拌30分钟,然后添加另外的三乙酰氧基硼氢化钠(90mg,0.4246mmol)。将反应物在室温下搅拌2.5小时,然后用0.3mL 3M HCl淬灭,并用甲醇和DMSO稀释,直到其变得均匀为止。然后将反应混合物过滤并通过制备型HPLC(1-99%ACN/水,HCl改性剂,15分钟运行)纯化,得到3-[[4-[2-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-(3,3-二甲基环丁基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(95mg,73%)。ESI-MS m/z计算值710.28864,实验值711.8(M+1)$^+$;保留时间:0.6分钟;LC方法B。

[2232] 步骤2:12-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-11-[(3,3-二甲基环丁基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮

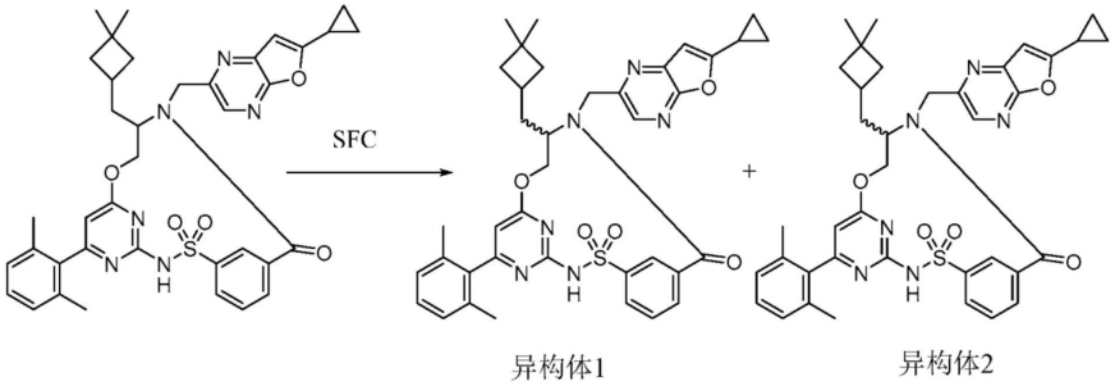
[2233] 

[2234] 将3-[[4-[2-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-(3,3-二甲基环丁基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(95mg,0.1271mmol)与CDMT(27mg,0.1538mmol)在DMF(8mL)中组合,并在冰浴中冷却至0℃。通过注射器添加N-甲基吗啉(80μL,0.7277mmol)。在0℃下一小时后,移去冰浴,并且在室温下继续搅拌24小时。然后将反应混合物通过旋转蒸发(浴温50℃)浓缩,并将所得残余物用15mL乙酸乙酯和15mL 1M HCl稀释,并将各层分离。将水层用15mL乙酸乙酯另外萃取2次,并将合并的有机物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。将所得粗物质通过硅胶色谱法用0-10%甲醇/DCM梯度洗脱进行纯化,得到12-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-11-[(3,3-二

甲基环丁基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(66.3mg,75%)。ESI-MS m/z计算值692.2781,实验值693.8(M+1)$^+$;保留时间:0.82分钟;LC方法B。

[2235] 步骤3:12-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-11-[(3,3-二甲基环丁基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮,异构体1,化合物I-165,和12-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-11-[(3,3-二甲基环丁基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮,异构体2,化合物I-166

[2236]



[2237] 将12-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-11-[(3,3-二甲基环丁基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(66.3mg,0.09570mmol)的对映异构体通过手性SFC使用ChiralCel OD(21.2×250mm,5μM)柱在40℃下分离。流动相为22% MeOH(20mM NH_3)、78% CO_2,流速为70毫升/分钟。样品的浓度为在甲醇(无改性剂)中30mg/mL,进样体积为500μL,出口压力为157巴,并且检测波长为215nm。分别收集每种对映异构体,并且通过制备型HPLC(1-99% ACN/水,HCl改性剂,15分钟运行)各自进一步纯化所得产物,得到对映异构体1(峰1SFC)12-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-11-[(3,3-二甲基环丁基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(24.5mg,37%),^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.66(t,J=1.8Hz,1H),8.34(s,1H),8.10(dt,J=8.2,1.3Hz,1H),7.84(dt,J=7.9,1.3Hz,1H),7.67(t,J=7.8Hz,1H),7.22(t,J=7.6Hz,1H),7.07(d,J=7.6Hz,2H),6.62(s,1H),6.33-6.21(m,1H),5.39-5.34(m,1H),5.31(d,J=15.1Hz,1H),4.35-4.20(m,2H),4.08-3.97(m,1H),2.17-2.09(m,1H),2.04(s,6H),1.96-1.80(m,3H),1.65-1.59(m,1H),1.42-1.35(m,2H),1.19-1.12(m,4H),1.05(s,3H),0.91(s,3H),0.85-0.78(m,1H)。磺胺NH不可见,ESI-MS m/z计算值692.2781,实验值693.9(M+1)$^+$;保留时间:2.12分钟,以及对映异构体2(峰2SFC)12-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-11-[(3,3-二甲基环丁基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(23.3mg,35%),^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.65(t,J=1.9Hz,1H),8.34(s,1H),8.10(d,J=7.9Hz,1H),7.84(d,J=7.7,1.8Hz,1H),7.66(t,J=7.8Hz,1H),7.21(t,J=7.6Hz,1H),7.06(d,J=7.6Hz,2H),6.62(s,1H),6.26(s,1H),5.39-5.27(m,2H),4.34-4.17(m,2H),

4.03(t,J＝11.2Hz,1H),2.17-2.10(m,1H),2.00(s,6H),1.97-1.80(m,3H),1.62(ddd,J＝14.4,9.0,3.2Hz,1H),1.45-1.35(m,2H),1.20-1.10(m,4H),1.05(s,3H),0.91(s,3H),0.85-0.80(m,1H)。磺胺NH不可见,ESI-MS m/z计算值692.2781,实验值693.7(M+1)$^+$;保留时间:2.12分钟。LC方法A。

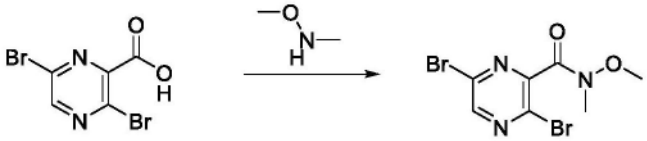
[2238] 实例83:化合物I-169的制备

[2239] 步骤1:3,6-二溴吡嗪-2-甲酸

[2240] 

[2241] 将3,6-二溴吡嗪-2-甲酸甲酯(10g,33.793mmol)在四氢呋喃(50mL)和水(25mL)的混合物中的经搅拌溶液冷却至0℃,并将氢氧化锂水合物(2.2g,52.426mmol)添加到混合物中。将反应物在0℃下搅拌2小时,然后通过添加1N盐酸水溶液(50mL)淬灭。分离各层,并将水层用乙酸乙酯(5×50mL)萃取,并将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩,得到呈稍微黑色油的粗3,6-二溴吡嗪-2-甲酸(9.28g,94%),其无需进一步纯化直接用于下一步骤中。ESI-MS m/z计算值279.8483,实验值281.0(M+1)$^+$;保留时间:0.91分钟;LC方法I。

[2242] 步骤2:3,6-二溴-N-甲氧基-N-甲基-吡嗪-2-甲酰胺

[2243] 

[2244] 将3,6-二溴吡嗪-2-甲酸(9.28g,31.703mmol)在无水DMF(100mL)中的经搅拌溶液冷却至0℃,并依次添加N-甲氧基甲胺(盐酸盐)(6.2g,63.561mmol)、HATU(14.5g,38.135mmol)和三乙胺(10.309g,14.2mL,101.88mmol)。将反应物在0℃下搅拌30分钟,然后在室温下搅拌过夜。将反应物用乙酸乙酯(250mL)和水(150mL)稀释。添加1N盐酸的溶液并将混合物剧烈搅拌15分钟。将各层分离,并将水层用乙酸乙酯(3×150mL)和2-甲基四氢呋喃(2×150mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×200mL)洗涤,然后经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。然后通过反相色谱法(柱:275HP Gold;梯度:5至100%甲醇/含有0.1%v/v甲酸的水中,16CV)纯化粗物质。将期望级分减压浓缩,并且将剩余水使用饱和碳酸氢钠水溶液(150mL)中和,然后用二氯甲烷(5×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(250mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩,得到3,6-二溴-N-甲氧基-N-甲基-吡嗪-2-甲酰胺(7.69g,56%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.51(s,1H),3.63(s,3H),3.42(s,3H)。ESI-MS m/z计算值322.8905,实验值323.8(M+1)$^+$;保留时间:1.6分钟;LC方法I。

[2245] 步骤3:3,6-二溴吡嗪-2-甲醛

[2246] 

[2247] 将3,6-二溴-N-甲氧基-N-甲基-吡嗪-2-甲酰胺(7.7g,17.724mmol)在无水甲苯(150mL)中的经搅拌溶液冷却至-78℃。历经30分钟滴加DIBAL-H在甲苯中的溶液(27mL的1M,27.000mmol),并将反应物在-78℃下搅拌5小时。使用酒石酸钾钠的饱和水溶液(250mL)

淬灭反应物,然后使其达到室温并在室温下搅拌过夜。分离各层,并将水层用乙酸乙酯(4×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(250mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩,得到呈深橙色油的粗3,6-二溴吡嗪-2-甲醛(8.2g,100%),其无需进一步纯化即直接参与下一步。ESI-MS m/z计算值263.8534,实验值265.1(M+1)$^+$;保留时间:2.1分钟;LC方法K。

[2248] 步骤4:5-溴-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪

[2249] 

[2250] 向粗3,6-二溴吡嗪-2-甲醛(8.2g,17.733mmol)在异丙醇(150mL)中的经搅拌溶液中添加肼在乙醇中的溶液(90mL的1M,90.000mmol)。然后将反应物在110℃下搅拌过夜。然后将反应物冷却至室温并在减压下浓缩,然后将粗物质溶解在2-甲基四氢呋喃和水的1:1混合物(800mL)中。然后将双相混合物剧烈搅拌30分钟。然后将各层分离,并将水层用2-甲基四氢呋喃(5×200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(500mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩,得到深橙色固体。通过反相色谱法在C_{18}(柱:275g HP Gold C_{18};梯度:5至100%甲醇/含有0.1%v/v甲酸的水,18CV)上纯化粗物质。将期望级分减压浓缩,并将残余水与甲醇(6×50mL)共蒸发,然后与乙腈(3×15mL)共蒸发,并将残余物在高真空下干燥,得到呈棕色固体的5-溴-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(1.306g,36%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 14.23(br.s,1H),8.74(s,1H),8.47(s,1H)。ESI-MS m/z计算值197.9541,实验值199.0(M+1)$^+$;保留时间:1.36分钟;LC方法I。

[2251] 步骤5:5-溴-2-异丙基-吡唑并[3,4-b]吡嗪

[2252] 

[2253] 将粗制5-溴-1H-吡唑并[3,4-b]吡嗪(1.61g,7.4267mmol)在无水四氢呋喃(25mL)中的经搅拌溶液在氮气下冷却至0℃。然后添加NaHMDS的四氢呋喃溶液(15mL的1M,15.000mmol),随后添加2-碘丙烷(4.2575g,2.5mL,25.045mmol)。将反应物在0℃下搅拌30分钟,然后加热至70℃并在70℃下搅拌过夜。将反应物冷却至室温并在减压下浓缩,得到略微黑色油,其通过反相色谱法在C_{18}(柱:275g HP Gold;梯度:10至100%乙腈/含有0.1%v/v甲酸的水;16CV)上纯化。将期望级分减压浓缩,然后在高真空下干燥,得到呈棕色固体的5-溴-2-异丙基-吡唑并[3,4-b]吡嗪(405mg,22%)。ESI-MS m/z计算值240.00105,实验值241.2(M+1)$^+$;保留时间:1.59分钟;LC方法I。

[2254] 步骤6:2-异丙基-5-乙烯基-吡唑并[3,4-b]吡嗪

[2255] 

[2256] 向5-溴-2-异丙基-吡唑并[3,4-b]吡嗪(405mg,1.5976mmol)于无水甲苯(4mL)中的经搅拌溶液中添加三丁基(乙烯基)锡烷(1.02g,3.2167mmol)、氯化锂(205mg,4.8356mmol)和碘化铜(61mg,0.3203mmol)。将氮气鼓泡到混合物中持续10分钟,然后添加$Pd(PPh_3)_4$(185mg,0.1601mmol)。然后将管密封,并将反应物在90℃下搅拌过夜。然后将反应物冷却至室温,在硅藻土垫上过滤,用乙酸乙酯(2×15mL)洗涤并减压浓缩。然后将粗物质

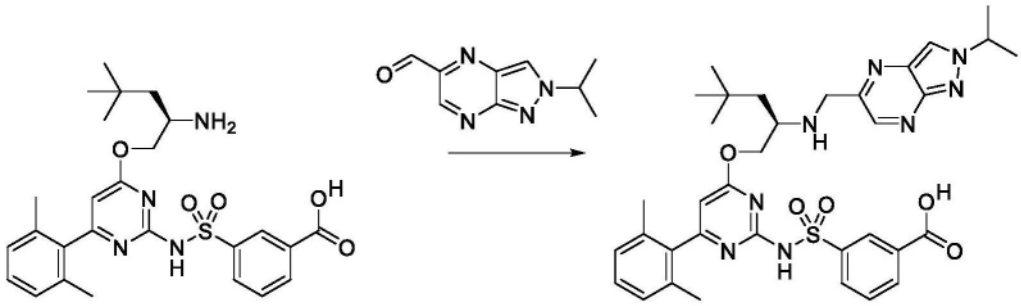
通过反相色谱法在C_{18}(柱:50g HP Gold C_{18};梯度:5至100%乙腈/含0.1%v/v的水,16CV)上纯化。将期望级分减压浓缩,并且使用饱和碳酸氢钠水溶液(15mL)中和剩余的水。然后用乙酸乙酯(3×20mL)萃取水层,并将合并的有机层用盐水(60mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩,得到呈深黄色油的2-异丙基-5-乙烯基-吡唑并[3,4-b]吡嗪(152mg,50%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.80(s,1H),8.18(s,1H),6.95(dd,J=17.9,11.0Hz,1H),6.31(d,J=17.9Hz,1H),5.66(d,J=11.2Hz,1H),4.85(spt,J=6.7Hz,1H),1.70(d,J=6.8Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值188.1062,实验值189.2(M+1)$^+$;保留时间:1.46分钟;LC方法I。

[2257] 步骤7:2-异丙基吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-甲醛

[2258] 

[2259] 在0℃下,向2-异丙基-5-乙烯基-吡唑并[3,4-b]吡嗪(152mg,0.8003mmol)在四氢呋喃(3mL)和水(1.5mL)的混合物中的经搅拌溶液中依次添加4-甲基吗啉N-氧化物(188mg,1.6048mmol)和四氧化锇(VIII)在叔丁醇中的溶液(400mg,2.5%w/w,0.0393mmol)。将反应物在0℃下搅拌5分钟,之后添加高碘酸钠(700mg,3.2727mmol)。将反应物在室温下搅拌,之后添加补充的在叔丁醇中的四氧化锇(VIII)溶液(400mg,2.5%w/w,0.0393mmol)、4-甲基吗啉N-氧化物(188mg,1.6048mmol)和高碘酸钠(700mg,3.2727mmol)。将反应物在室温下搅拌2天。然后将反应物溶解在水(50mL)中,并将水层用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩。然后通过硅胶快速色谱法(柱:12g HP Gold;梯度:0至100%乙酸乙酯/庚烷,16CV)纯化粗物质。在减压下浓缩期望级分,得到呈灰白色固体的2-异丙基吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-甲醛(102mg,67%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.15(s,1H),9.27(s,1H),8.47(s,1H),4.94(spt,J=6.7Hz,1H),1.76(d,J=6.6Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值190.08546,实验值191.1(M+1)$^+$;保留时间:2.18分钟;LC方法K。

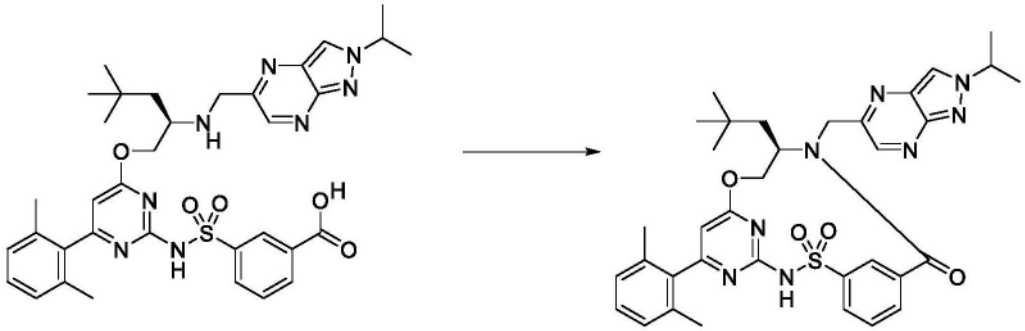
[2260] 步骤8:3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[(2-异丙基吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基)甲基氨基]-4,4-二甲基-戊氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2261] 

[2262] 在氮气气氛下,将3-[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(303mg,0.5336mmol)和2-异丙基吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-甲醛(102mg,0.5336mmol)在无水二氯甲烷(13mL)中的经搅拌溶液冷却至0℃。然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(510mg,2.4063mmol),并将反应物在0℃下搅拌1小时。然后通过添加1N盐酸的水溶液(15mL)淬灭反应物。将双相混合物在0℃下剧烈搅拌30分钟,然后将各层分离,并且将水层用2-甲基四氢呋喃(5×20mL)萃取。将合并的有机层用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到灰白色固体。将固体与庚烷(3×

15mL)共蒸发以去除残余乙酸,并且得到呈灰白色粉末的粗制3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[(2-异丙基吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基)甲基氨基]-4,4-二甲基-戊氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(461mg,75%),其无需进一步纯化即直接用于下一步骤中。ESI-MS m/z计算值686.29987,实验值687.2(M+1)$^+$;保留时间:1.58分钟;LC方法I。

[2263] 步骤9:(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(2,2-二甲基丙基)-12-[(2-异丙基吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物I-169)

[2264] 

[2265] 在氮气气氛下将粗制3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[(2-异丙基吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基)甲基氨基]-4,4-二甲基-戊氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(461mg,0.3984mmol)于无水DMF(50mL)中的经搅拌溶液冷却到0℃。然后添加N-甲基吗啉(552.00mg,600μL,5.4574mmol)和2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪(210mg,1.1961mmol)。将反应物在0℃下搅拌30分钟,然后在室温下搅拌过夜。减压蒸发溶剂,并添加水(25mL)和乙酸乙酯(50mL)。将双相介质剧烈搅拌30分钟,然后将各层分离,并且将水层用乙酸乙酯(3×30mL)和2-甲基四氢呋喃(2×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩,得到灰白色泡沫。然后将粗产物通过反相色谱法在C_{18}(柱:50g HP Gold C_{18},梯度:5至100%乙腈/10mM碳酸氢铵缓冲液pH=10,20CV)上纯化。将期望级分减压浓缩,得到白色残余物,将其通过反相色谱法在C_{18}(柱:50g HP Gold C_{18},梯度:20至50%乙腈/10mM碳酸氢铵缓冲液pH=10,12CV)上再次纯化。将期望级分减压浓缩,并将剩余的水与乙腈(6×5mL)共蒸发,并将残余物冷冻干燥,得到呈白色绒毛粉末的(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(2,2-二甲基丙基)-12-[(2-异丙基吡唑并[3,4-b]吡嗪-5-基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(25.2mg,9%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.01-8.95(m,1H),8.80(s,1H),8.25(s,1H),8.11(d,J=8.1Hz,1H),7.87(d,J=7.8Hz,1H),7.66(t,J=7.7Hz,1H),7.25-7.16(m,1H),7.13-7.04(m,2H),6.27(s,1H),5.56(dd,J=11.2,4.4Hz,1H),5.36(d,J=15.6Hz,1H),4.86(spt,J=6.8Hz,1H),4.40(d,J=15.7Hz,1H),4.28-4.18(m,1H),4.12-4.05(m,1H),2.02(s,6H),1.78(dd,J=15.3,8.7Hz,1H),1.70(d,J=6.8Hz,6H),1.60(d,J=14.7Hz,1H,与水重叠),0.66(s,9H)。(1H缺失,不稳定H)。ESI-MS m/z计算值668.2893,实验值669.3(M+1)$^+$;保留时间:3.02分钟;LC方法K。

[2266] 实例84:化合物I-175的制备

[2267] 步骤1:5-溴-N3-甲基-吡嗪-2,3-二胺

[2268] 

[2269] 将3,5-二溴吡嗪-2-胺(1g,3.9542mmol)于$MeNH_2$水溶液(10mL的40％w/v,128.80mmol)中的悬浮液在微波反应器中在130℃下加热1小时。将反应物冷却至室温并用DCM(3×15mL)萃取。将有机相经$MgSO_4$干燥,过滤并在真空中浓缩,得到呈棕黄色固体的5-溴-N3-甲基-吡嗪-2,3-二胺(802mg,100％)。^1H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.43(s,1H),4.48(s,1H),4.24(s,2H),2.99(d,J＝5.0Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值201.98541,实验值203.1(M+1)$^+$;保留时间:2.4分钟;LC方法D。

[2270] 步骤2:5-溴-2-环丙基-3-甲基-咪唑并[4,5-b]吡嗪

[2271] 

[2272] 向包含环丙烷羧酸酐(6.0675g,5.36mL,39.358mmol)于环丙烷羧酸(25mL)中的溶液的压力容器中添加5-溴-N3-甲基-吡嗪-2,3-二胺(4g,19.701mmol),并将混合物在N_2气体下密封并在室温下搅拌10分钟。将反应物在130℃油浴中加热1小时。添加环丙烷羧酸酐(3.0338g,2.68mL,19.679mmol)。然后将反应物在130℃油浴中加热12小时。将反应物冷却至室温,用EtOAc(300mL)稀释,用2M NaOH(2×100mL)、盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物通过快速色谱法(加载到具有甲苯的120g SiO_2筒上,并用历经60分钟的0-40％ EtOAc/己烷梯度洗脱)纯化,得到呈黄色结晶固体的5-溴-2-环丙基-3-甲基-咪唑并[4,5-b]吡嗪(2.9g,58％)。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.46(s,1H),3.91(s,3H),2.05(tt,J＝8.2,8.2,4.8,4.8Hz,1H),1.46-1.41(m,2H),1.28-1.23(m,2H)。ESI-MS m/z计算值252.00105,实验值253.3(M+1)$^+$;保留时间:2.75分钟;LC方法D。

[2273] 步骤3:2-环丙基-3-甲基-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-甲酸甲酯

[2274] 

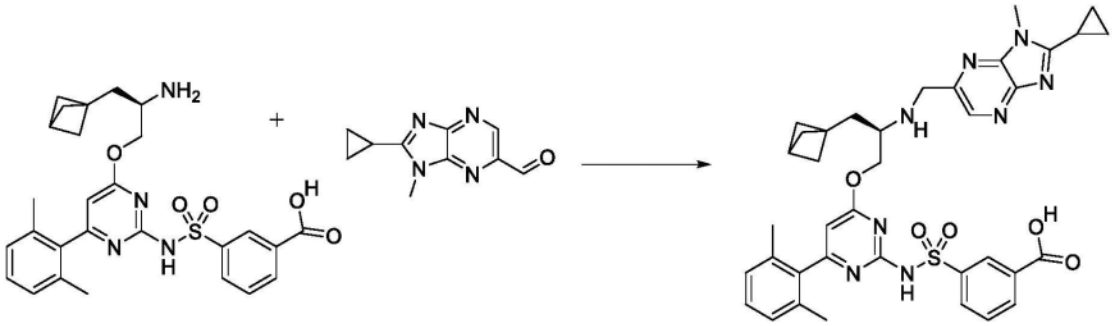
[2275] 向5-溴-2-环丙基-1-甲基-咪唑并[4,5-b]吡嗪(2.6g,10.273mmol)于MeOH(52mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2.DCM(755mg,0.9245mmol),然后添加TEA(20.328g,28mL,200.89mmol)。将容器用N_2气体鼓泡5分钟。然后将容器密封并用CO气体(100psi)加压,通风3次,然后在100psi下重新加压并在80℃下加热30分钟。将反应物冷却至室温,并在100psi CO压力下搅拌12小时。释放压力,并将混合物真空浓缩。将反应物用EtOAc(50mL)稀释,用饱和NH_4Cl水溶液(30mL)、盐水洗涤,然后经$MgSO_4$干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物通过快速色谱法(溶解于DCM中并干式加载到120g SiO_2筒上,并用历经60分钟的0-70％ EtOAc/己烷梯度洗脱)纯化,得到呈灰白色结晶固体的2-环丙基-1-甲基-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-甲酸甲酯(1.79g,75％)。ESI-MS m/z计算值232.09602,实验值233.3(M+1)$^+$;保留时间:2.1分钟;LC方法D。

[2276] 步骤4:2-环丙基-3-甲基-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-甲醛

[2277] 

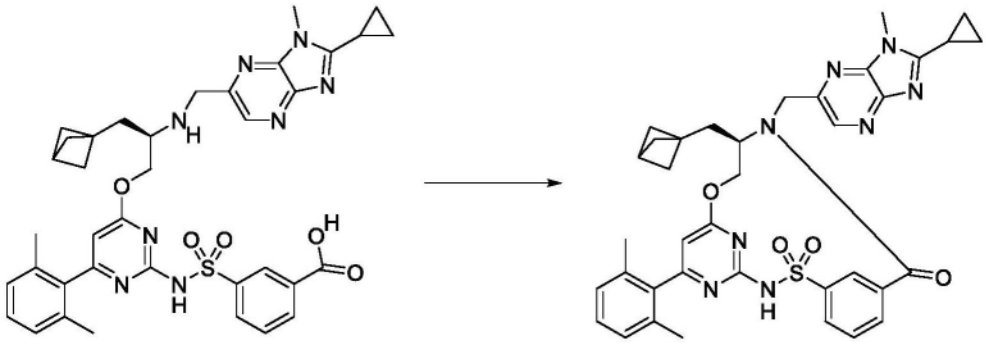
[2278] 将2-环丙基-3-甲基-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-甲酸甲酯(1.23g,5.2963mmol)于DCM(18.2mL)中的溶液在-78℃浴中冷却15分钟,然后滴加DIBAL的DCM溶液(8mL的1M,8.0000mmol)。将反应物在此温度下在-78℃下搅拌25分钟。将反应物在-78℃下用MeOH-H_2O(1:1,20mL)淬灭,并搅拌10分钟,然后温热至室温并进一步搅拌30分钟。将反应物在真空中浓缩,然后添加DCM(30mL)和1M HCl(15mL)。将各层分离,并且用DCM(3×15mL)萃取水层。将合并的有机物用盐水(50mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法(干式加载到80g SiO_2筒上,并且用历经60分钟的0-70% EtOAc/已烷梯度洗脱)纯化,得到呈无色固体的2-环丙基-3-甲基-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-甲醛(569.8mg,52%)。^{1}HNMR(500MHz,氯仿-d)δ10.17(s,1H),9.07(s,1H),4.02(s,3H),2.19-2.10(m,1H),1.58-1.51(m,2H),1.39-1.32(m,2H)。ESI-MS m/z计算值202.08546,实验值203.2(M+1)$^+$;保留时间:0.99分钟;LC方法H。

[2279] 步骤5:3-[[4-[(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-[(2-环丙基-3-甲基-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2280] 

[2281] 在氮气下向4mL小瓶中装入3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(1-双环[1.1.1]戊基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(60mg,0.1073mmol)、2-环丙基-3-甲基-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-甲醛(22.1mg,0.1093mmol)、无水DCM(0.55mL)和乙酸(12.3μL,0.2163mmol)。将混合物在冰浴中冷却。添加DIEA(56.1μL,0.3221mmol),随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(115.5mg,0.5450mmol),并且将反应物在0℃下剧烈搅拌3小时。将反应物用3N HCl水溶液淬灭,用MeOH和DMSO稀释,并且过滤所得溶液。通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经15分钟)纯化,得到呈白色固体的3-[[4-[(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-[(2-环丙基-3-甲基-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(21.5mg,25%)。ESI-MS m/z计算值708.28424,实验值709.5(M+1)$^+$;保留时间:1.3分钟。LC方法A。

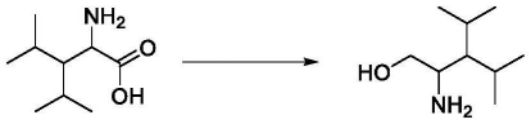
[2282] 步骤6:(11R)-11-(1-双环[1.1.1]戊基甲基)-12-[(2-环丙基-3-甲基-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物I-175)

[2283] 

[2284] 将3-[[4-[(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-[(2-环丙基-3-甲基-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(21.5mg,0.02654mmol)与CDMT(9.8mg,0.05582mmol)在DMF(2.4mL)中组合,并冷却至0℃。通过注射器添加N-甲基吗啉(10.0μL,0.09096mmol),并将反应物在0℃下搅拌30分钟。然后移去冰浴,并且在室温下继续搅拌另外16小时。然后将反应混合物在25mL 1M HCl与25mL乙酸乙酯之间分配。分离各层,并将水层用另外的25mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用2×25mL盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗产物用DMSO和MeOH稀释,过滤并通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经25分钟)纯化,得到呈白色固体的(11R)-11-(1-双环[1.1.1]戊基甲基)-12-[(2-环丙基-3-甲基-咪唑并[4,5-b]吡嗪-5-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(5.3mg,28%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ 8.96(t,J=1.8Hz,1H),8.59(s,1H),8.01(d,J=7.9Hz,1H),7.87(dt,J=7.7,1.4Hz,1H),7.66(t,J=7.8Hz,1H),7.23(t,J=7.6Hz,1H),7.05(d,J=7.6Hz,2H),6.18(s,1H),5.60-5.53(m,1H),5.45(d,J=16.0Hz,1H),4.35(d,J=16.1Hz,1H),4.06(s,3H),4.03-3.86(m,2H),2.47(s,1H),2.21-2.09(m,1H),2.05(s,6H),2.01-1.91(m,1H),1.86-1.79(m,1H),1.72-1.67(m,1H),1.66-1.57(m,7H),1.37-1.32(m,2H)。ESI-MS m/z计算值690.2737,实验值691.2(M+1)$^+$;保留时间:1.65分钟。LC方法A。

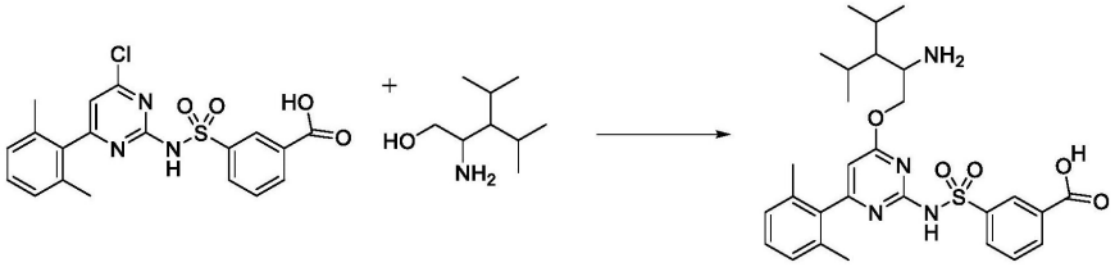
[2285] 实例85:化合物I-176和化合物I-177的制备

[2286] 步骤1:2-氨基-3-异丙基-4-甲基-戊-1-醇

[2287] 

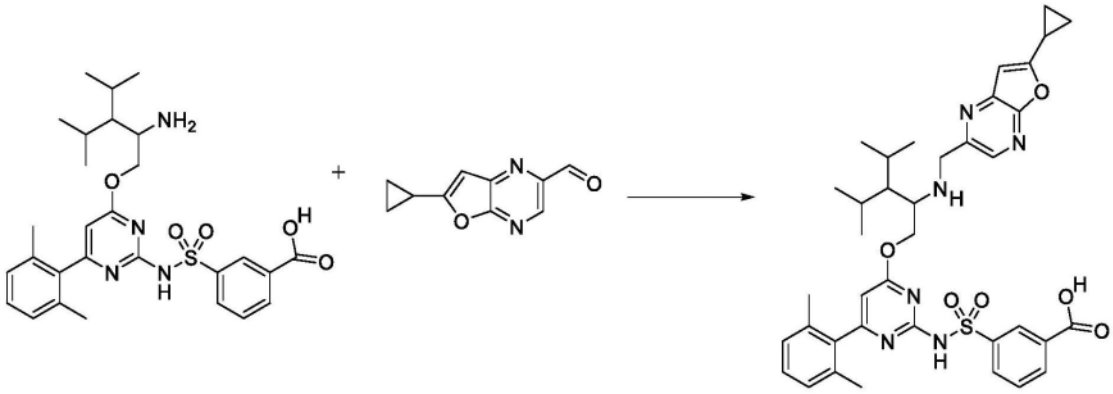
[2288] 在0℃下,向2-氨基-3-异丙基-4-甲基-戊酸(盐酸盐)(250mg,1.192mmol)于四氢呋喃(2.500mL)中的溶液中滴加硼烷四氢呋喃络合物(4.5mL的1M,4.500mmol)。将反应物温热至室温并搅拌24小时。通过缓慢添加甲醇(30mL)淬灭反应物,然后与甲醇(3×50mL)和DCE(1×5mL)共蒸发。然后将粗物质悬浮于DCM(50mL)中并用HCl的二噁烷溶液(1.5mL的4M,6.000mmol)酸化,得到2-氨基-3-异丙基-4-甲基-戊-1-醇(盐酸盐)(230mg,99%)。ESI-MS m/z计算值159.16231,实验值160.1(M+1)$^+$;保留时间:0.56分钟;LC方法B。

[2289] 步骤2:3-[[4-(2-氨基-3-异丙基-4-甲基-戊氧基)-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2290] 

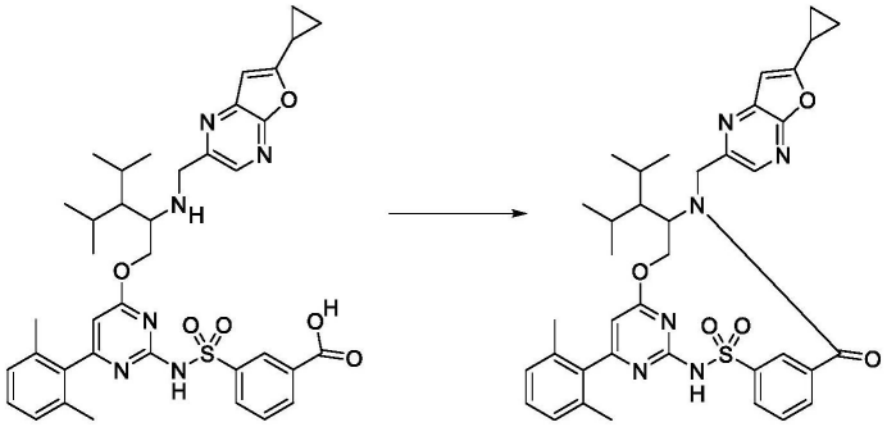
[2291] 将3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(300mg,0.7179mmol)与2-氨基-3-异丙基-4-甲基-戊-1-醇(盐酸盐)(155mg,0.7919mmol)在THF(1.8mL)中组合,并搅拌5分钟。然后一次性添加叔丁醇钠(350mg,3.642mmol)并将反应混合物在室温下剧烈搅拌30分钟。将温度增加至45℃,持续30分钟,然后将反应物冷却至室温,并在1M HCl与乙酸乙酯之间分配。将各层分离,并且将水溶液用乙酸乙酯再萃取2次。然后将水层用盐水稀释,并用乙酸乙酯再萃取2次。将合并的有机物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,得到3-[[4-(2-氨基-3-异丙基-4-甲基-戊氧基)-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(449.0mg,98%),其无需进一步纯化即可使用。ESI-MS m/z计算值540.24066,实验值541.6(M+1)$^+$;保留时间:0.51分钟;LC方法B。

[2292] 步骤3:3-[[4-[2-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-异丙基-4-甲基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2293] 

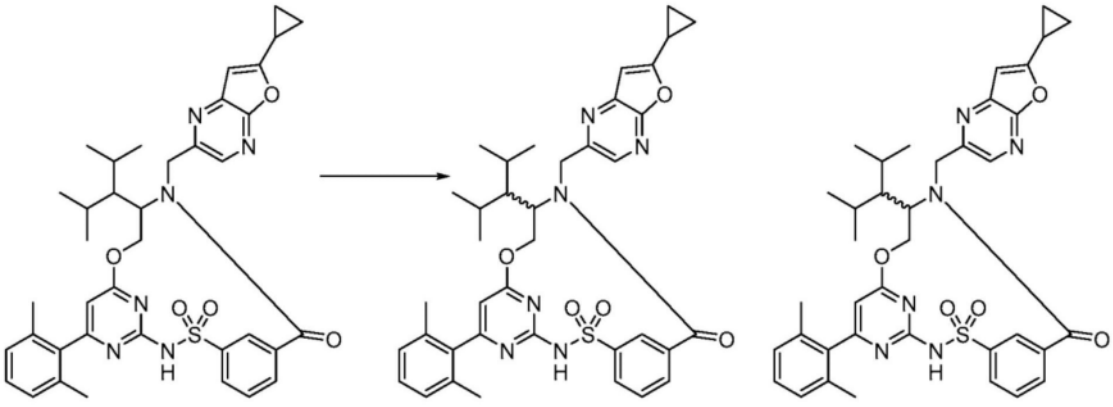
[2294] 将3-[[4-(2-氨基-3-异丙基-4-甲基-戊氧基)-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(100mg,0.1559mmol)与6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(32mg,0.1700mmol)在DCM(0.4mL)中组合,并在室温下搅拌20分钟。添加三乙酰氧基硼氢化钠(33mg,0.1557mmol),并将反应物在室温下搅拌15分钟,之后添加另外一份三乙酰氧基硼氢化钠(99mg,0.4671mmol)。在室温下2小时后,将反应混合物用3M HCl淬灭,然后用甲醇和DMSO稀释,直到反应混合物变得均匀为止。然后将其过滤,并通过制备型HPLC(1-99% ACN/水,HCl改性剂,15分钟运行)纯化,得到3-[[4-[2-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-异丙基-4-甲基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(45.2mg,39%)。ESI-MS m/z计算值712.3043,实验值713.7(M+1)$^+$;保留时间:0.6分钟;LC方法B。

[2295] 步骤4:12-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(1-异丙基-2-甲基-丙基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮

[2296] 

[2297] 将3-[[4-[2-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-异丙基-4-甲基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(45mg,0.06005mmol)与CDMT(13mg,0.07404mmol)在DMF(4mL)中组合,并且在冰水浴中冷却至0℃。添加N-甲基吗啉(40μL,0.3638mmol),并且在冰熔融时将反应物温热至室温。在16小时后,添加另一份CDMT(8mg,0.04557mmol)。在从第一次添加N-甲基吗啉起算总共68小时后,将反应混合物在1M HCl与乙酸乙酯之间分配。将各层分离,并且将水溶液用乙酸乙酯再萃取2次。将合并的有机物用盐水洗涤并经硫酸钠干燥。将所得粗物质通过硅胶色谱法用0-15%甲醇/DCM梯度洗脱进行纯化,得到12-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(1-异丙基-2-甲基-丙基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(12.8mg,31%)。ESI-MS m/z计算值694.29376,实验值695.7(M+1)$^+$;保留时间:0.85分钟。LC方法B。

[2298] 步骤5:12-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(1-异丙基-2-甲基-丙基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮,化合物I-176,对映异构体1,和12-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(1-异丙基-2-甲基-丙基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮,对映异构体2,化合物I-177

[2299] 

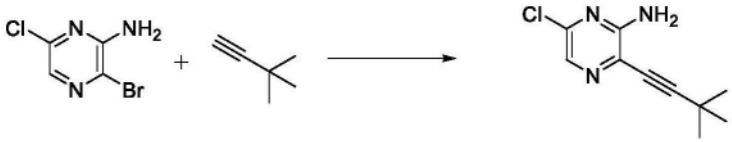
对映异构体1 对映异构体2

[2300] 将12-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(1-异丙基-2-甲基-丙基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环

[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(12.8mg,0.01842mmol)的对映异构体通过手性SFC使用ChiralPak AS(21.2×250mm,5μM)柱在40℃下分离。流动相为20% MeOH(20mM NH_3)、80% CO_2,流速为70毫升/分钟。样品的浓度为在甲醇(无改性剂)中12.8mg/mL,进样体积为500μL,出口压力为158巴,并且检测波长为210nm。分别收集每种对映异构体,并且通过制备型HPLC(1-99% ACN/水,HCl改性剂,15分钟运行)各自进一步纯化所得产物,得到对映异构体1(峰1SFC)12-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(1-异丙基-2-甲基-丙基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(2.1mg,16%),ESI-MS m/z计算值694.29376,实验值695.5(M+1)$^+$;保留时间:2.28分钟,以及对映异构体2(峰2SFC)12-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(1-异丙基-2-甲基-丙基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(1.8mg,14%),ESI-MS m/z计算值694.29376,实验值695.5(M+1)$^+$;保留时间:2.21分钟。LC方法A。

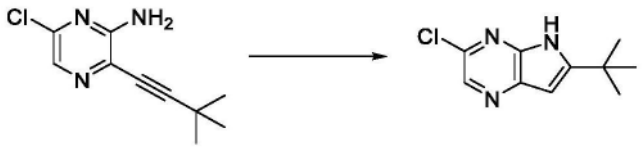
[2301] 实例86:化合物I-187的制备

[2302] 步骤1:6-氯-3-(3,3-二甲基丁-1-炔基)吡嗪-2-胺

[2303] 

[2304] 将3-溴-6-氯-吡嗪-2-胺(1g,4.7015mmol)和3,3-二甲基丁-1-炔(662.35mg,7.8214mmol)在三乙胺(10mL)中的溶液用氮气喷射五分钟,然后添加双(三苯基膦)氯化钯(II)(330.03mg,0.4702mmol)和CuI(89.550mg,0.4702mmol)。将混合物再次用氮气喷射5分钟,然后密封小瓶,并且将所得混合物在室温下搅拌30分钟。将反应混合物用20mL乙酸乙酯稀释并通过硅藻土垫过滤。将垫用另外的20mL乙酸乙酯洗涤,并且丢弃固体。将合并的滤液用3×40mL水和1×40mL盐水萃取。丢弃水相,并将有机相经硫酸钠干燥并真空浓缩,得到深色固体。将粗产物通过硅胶色谱法使用80g柱并用5-50%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱进行纯化,在蒸发后得到呈米色固体的6-氯-3-(3,3-二甲基丁-1-炔基)吡嗪-2-胺(880mg,83%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.85(d,1H),5.08(s,2H),1.37(s,9H)。ESI-MS m/z计算值209.07198,实验值209.9(M+1)$^+$;保留时间:4.5分钟;LC方法D。

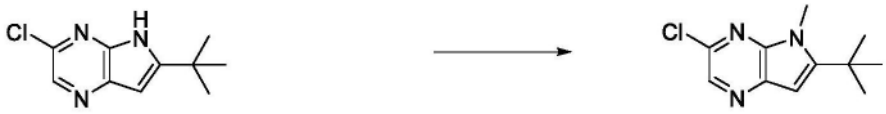
[2305] 步骤2:6-叔丁基-3-氯-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪

[2306] 

[2307] 向6-氯-3-(3,3-二甲基丁-1-炔基)吡嗪-2-胺(880mg,4.1970mmol)于叔丁醇(9mL)中的溶液中添加叔丁醇钾(2.1g,2.3282mL,18.715mmol)。将混合物于80℃搅拌16小时,然后冷却至室温。将反应混合物真空浓缩至干燥,然后添加水(20mL),并将所得浆料在室温下搅拌一小时。过滤混合物,并丢弃滤液。将固体用2mL乙腈研磨,然后过滤所得浆料。将滤液丢弃,并将固体真空干燥,得到灰白色固体,将其使用80g柱并用5-50%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱进行纯化,在蒸发后得到呈白色固体的6-叔丁基-3-氯-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪

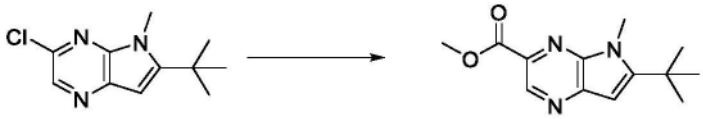
(700mg,79%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ12.12(s,1H),8.34(s,1H),6.39(s,1H),1.35(s,9H)。ESI-MS m/z计算值209.07198,实验值209.9(M+1)$^+$;保留时间:4.05分钟;LC方法D。

[2308] 步骤3:6-叔丁基-3-氯-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪

[2309] 

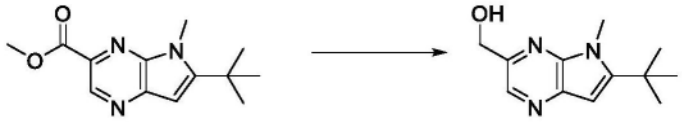
[2310] 在0℃下,向6-叔丁基-3-氯-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(690mg,3.2908mmol)于DMF(8mL)中的溶液中添加60%(w/v)氢化钠(366mg,60%w/w,9.1509mmol)。将混合物在0℃下搅拌15分钟,然后添加硫酸二甲酯(877mg,0.6594mL,6.9530mmol)。将混合物在0℃下搅拌5分钟,然后在室温下搅拌1小时。将混合物倒入35mL水中并用3×35mL乙酸乙酯萃取。丢弃水相,并且用3×35mL水和25mL盐水萃取合并的有机相。丢弃水相,并将有机相经硫酸钠干燥,过滤,并真空浓缩。粗产物通过硅胶色谱法使用80g硅胶柱并用5-50%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱进行纯化,蒸发后得到6-叔丁基-3-氯-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪(460mg,59%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.33(s,1H),6.49(s,1H),3.98(s,3H),1.50(s,9H)。ESI-MS m/z计算值223.08763,实验值224.1(M+1)$^+$;保留时间:5.06分钟。

[2311] 步骤4:6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲酸甲酯

[2312] 

[2313] 将6-叔丁基-3-氯-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪(1.43g,6.3924mmol)、三乙胺(1.34g,1.8457mL,13.242mmol)和Pd(dppf)Cl_2.DCM(261mg,0.3196mmol)在甲醇(30mL)中的混合物在50psi一氧化碳下在100℃下搅拌18小时。将反应混合物冷却至室温,并通过硅藻土垫过滤。丢弃固体,并将滤液真空浓缩,得到深色油。将材料溶解于40mL的1:1乙酸乙酯:水中,然后分离各相,并丢弃水相。将有机相经硫酸钠干燥,通过过滤去除固体并丢弃,并将滤液真空浓缩,得到深色油,将其通过硅胶色谱法(40g柱,5-55%乙酸乙酯:己烷梯度,1小时)纯化,得到6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲酸甲酯(1.29g,82%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ9.16(s,1H),6.59(s,1H),4.09(s,3H),4.03(s,3H),1.53(s,9H)。ESI-MS m/z计算值247.13208,实验值248.2(M+1)$^+$;保留时间:4.24分钟;LC方法D。

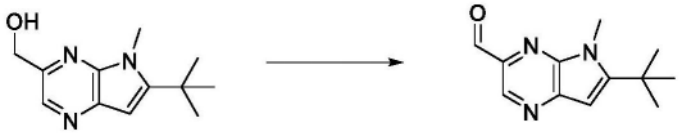
[2314] 步骤5:(6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲醇

[2315] 

[2316] 将1.0M LAH于THF中的溶液(2.9802mL的1M,2.9802mmol)在冰水浴中冷却,然后滴加6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲酸甲酯(670mg,2.7093mmol)于THF(3mL)中的溶液,并将所得混合物在冰水浴中搅拌30分钟。将反应物用少量水淬灭,然后真空浓缩,得到橙色油。将粗产物溶解于少量DCM中,并且经硫酸钠干燥。将固体滤出并丢弃,并将滤液加载到25g硅胶柱上,并使用5-95%乙酸乙酯/己烷梯度洗脱,得到呈白色固体的6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲醇(407mg,66%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ9.12(s,1H),8.02(s,1H),5.65(s,2H),4.79(s,3H),3.83(s,1H),2.28(s,9H)。ESI-MS m/z计算值

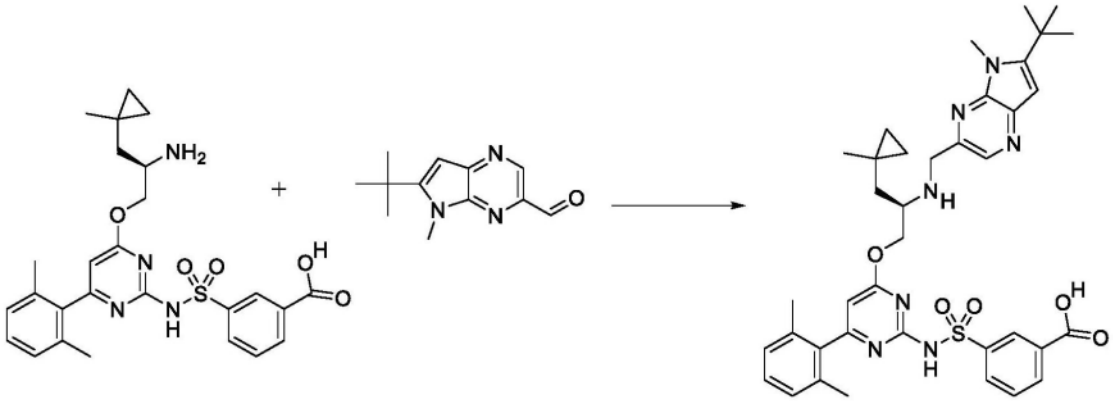
219.13716,实验值220.0(M+1)$^+$;保留时间:2.71分钟;LC方法D。

[2317] 步骤6:6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛

[2318] 

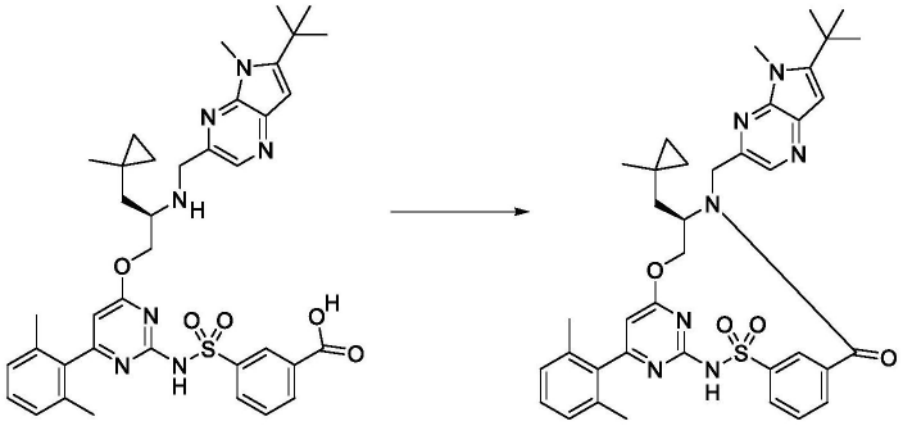
[2319] 将戴斯-马丁过碘烷(1.3g,3.0650mmol)添加到(6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲醇(650mg,2.9642mmol)于DCM(6mL)中的溶液中。将所得溶液在室温下搅拌45分钟。将反应混合物用25mL二氯甲烷稀释,然后用10mL饱和碳酸氢钠淬灭。分离各相,并将水相用2×10mL二氯甲烷萃取。将合并的有机相用2×10mL水萃取,并将有机相经无水硫酸钠干燥。通过过滤去除固体,将滤液真空浓缩,并且将残余物在40g硅胶柱上通过快速色谱法(5-55%乙酸乙酯:己烷梯度)纯化。将纯级分真空干燥,得到6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛(333mg,52%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ10.16(s,1H),9.03(s,1H),6.62(s,1H),4.10(s,3H),1.55(s,9H)。ESI-MS m/z计算值217.1215,实验值218.2(M+1)$^+$;保留时间:2.05分钟;LC方法H。

[2320] 步骤7:3-[[4-[(2R)-2-[(6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2321] 

[2322] 将3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(50mg,0.09140mmol)与6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛(22mg,0.1013mmol)在DCM(0.5mL)中组合,并添加乙酸(10μL,0.1758mmol)。在冰浴中将反应混合物冷却至0℃。添加DIEA(40μL,0.2296mmol),然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(97mg,0.4577mmol)。在0℃下3.5小时后,将反应混合物用0.2mL 3M HCl淬灭,然后用甲醇和DMSO稀释,直到反应混合物变得均匀为止。将其过滤,并通过制备型HPLC(1-99% ACN/水,HCl改性剂,15分钟运行)纯化,得到3-[[4-[(2R)-2-[(6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(59mg,86%)。ESI-MS m/z计算值711.3203,实验值712.9(M+1)$^+$;保留时间:0.59分钟;LC方法B。

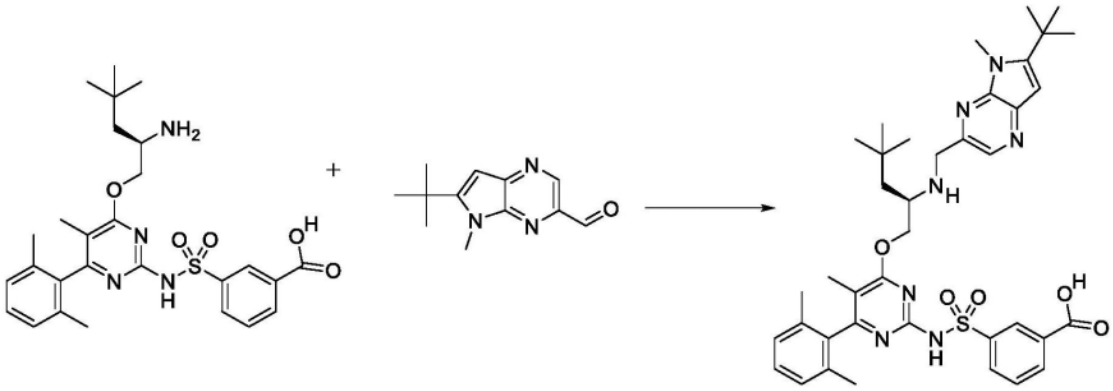
[2323] 步骤8:(11R)-12-[(6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物I-187)

[2324] 

[2325] 将3-[[4-[(2R)-2-[(6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(59mg,0.07884mmol)与CDMT(17mg,0.09683mmol)在DMF(3.5mL)中组合。将反应混合物在冰浴中冷却至0℃,并添加N-甲基吗啉(60μL,0.5457mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌30分钟,然后温热至室温并搅拌另外3.5小时。然后将反应混合物过滤,并通过制备型HPLC(10-99% ACN/水,HCl改性剂,15分钟运行)纯化,得到(11R)-12-[(6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(22.7mg,41%)。ESI-MS m/z计算值693.30975,实验值694.7(M+1)$^+$;保留时间:1.81分钟;LC方法A。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.98(t,J=1.8Hz,1H),8.51(s,1H),8.05(dt,J=7.9,1.5Hz,1H),7.89(dt,J=7.7,1.4Hz,1H),7.65(t,J=7.8Hz,1H),7.22(t,J=7.6Hz,1H),7.08(d,J=7.6Hz,2H),6.69(s,1H),6.25(s,1H),5.58(dd,J=11.1,4.3Hz,1H),5.40(d,J=15.6Hz,1H),4.46(t,J=10.6Hz,1H),4.29(d,J=15.8Hz,1H),4.15(s,3H),4.08(t,J=11.4Hz,1H),2.04(s,6H),1.86(d,J=14.8Hz,1H),1.52(s,9H),1.47-1.42(m,1H),0.53(s,3H),0.38(dt,J=9.7,5.0Hz,1H),0.28(dt,J=9.7,5.0Hz,1H),0.16(dt,J=9.3,4.6Hz,1H),0.08-0.02(m,1H)。磺胺NH不可见。

[2326] 实例87:化合物I-188的制备

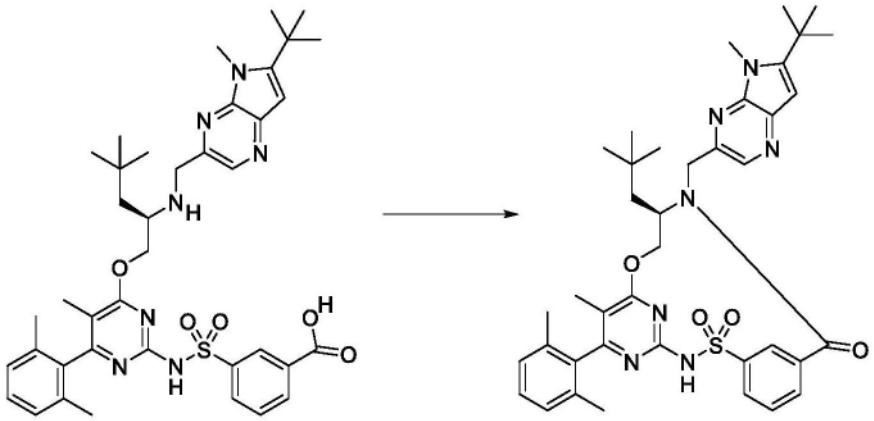
[2327] 步骤1:3-[[4-[(2R)-2-[(6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基氨基]-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2328] 

[2329] 将3-[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(50mg,0.08879mmol)与6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,

3-b]吡嗪-3-甲醛(21mg,0.09666mmol)在DCM(0.5mL)中组合,并添加乙酸(10μL,0.1758mmol)。在冰浴中将反应混合物冷却至0℃。添加DIEA(40μL,0.2296mmol),然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(94mg,0.4435mmol)。在0℃下3.5小时后,将反应混合物用0.2mL 3M HCl淬灭,然后用甲醇和DMSO稀释,直到反应混合物变得均匀为止。将其过滤,并通过制备型HPLC(1-99% ACN/水,HCl改性剂,15分钟运行)纯化,得到3-[[4-[(2R)-2-[(6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基氨基]-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(53mg,78%)。ESI-MS m/z计算值727.35156,实验值728.9(M+1)$^+$;保留时间:0.62分钟;LC方法B。

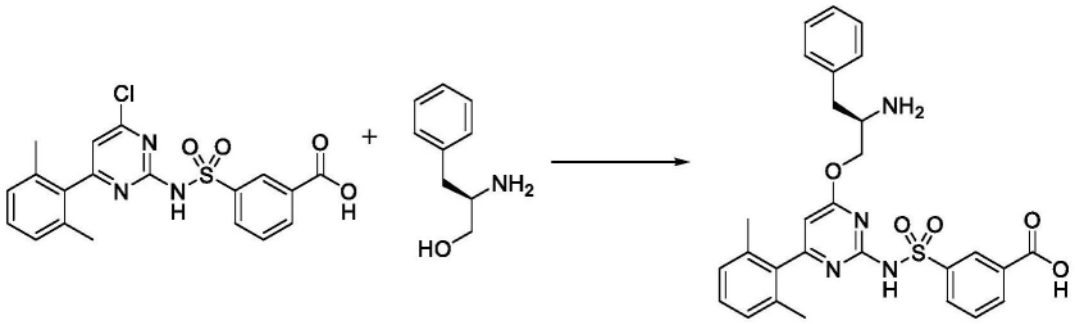
[2330] 步骤2:(11R)-12-[(6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(2,2-二甲基丙基)-7-甲基-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物I-188)

[2331] 

[2332] 将3-[[4-[(2R)-2-[(6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基氨基]-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(53mg,0.06934mmol)与CDMT(15mg,0.08543mmol)在DMF(3.5mL)中组合。将反应混合物在冰浴中冷却至0℃,并添加N-甲基吗啉(50μL,0.4548mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌30分钟,然后温热至室温并搅拌另外3.5小时。然后将反应混合物过滤,并通过制备型HPLC(10-99% ACN/水,HCl改性剂,15分钟运行)纯化,得到(11R)-12-[(6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(2,2-二甲基丙基)-7-甲基-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(28.5mg,57%)。ESI-MS m/z计算值709.341,实验值710.9(M+1)$^+$;保留时间:1.91分钟;LC方法A。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.06(t,J=1.8Hz,1H),8.50(s,1H),8.11(dt,J=8.0,1.3Hz,1H),7.87(dt,J=7.7,1.3Hz,1H),7.66(t,J=7.8Hz,1H),7.22(t,J=7.6Hz,1H),7.11(d,J=7.6Hz,1H),7.06(d,J=7.6Hz,1H),6.61(s,1H),5.66(dd,J=11.0,4.1Hz,1H),5.42(d,J=15.4Hz,1H),4.44(d,J=15.6Hz,1H),4.32-4.24(m,1H),4.18-4.07(m,4H),2.04(s,3H),1.84(s,3H),1.77(d,J=8.3Hz,1H),1.74(s,3H),1.64-1.60(m,1H),1.51(s,9H),0.65(s,9H)。磺胺NH不可见。

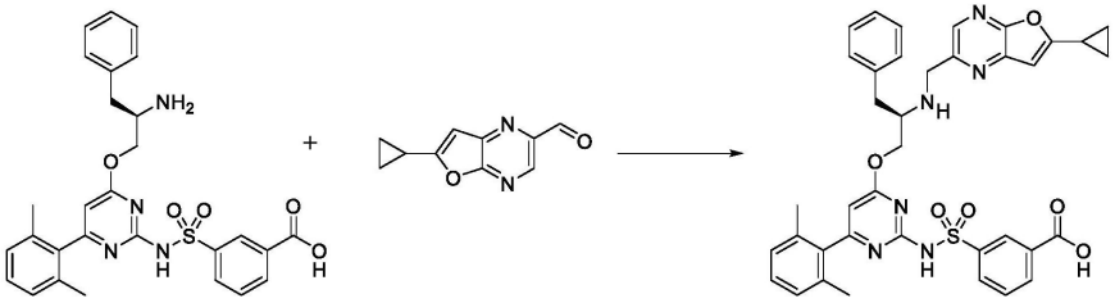
[2333] 实例88:化合物I-191的制备

[2334] 步骤1:3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-苯基-丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2335] 

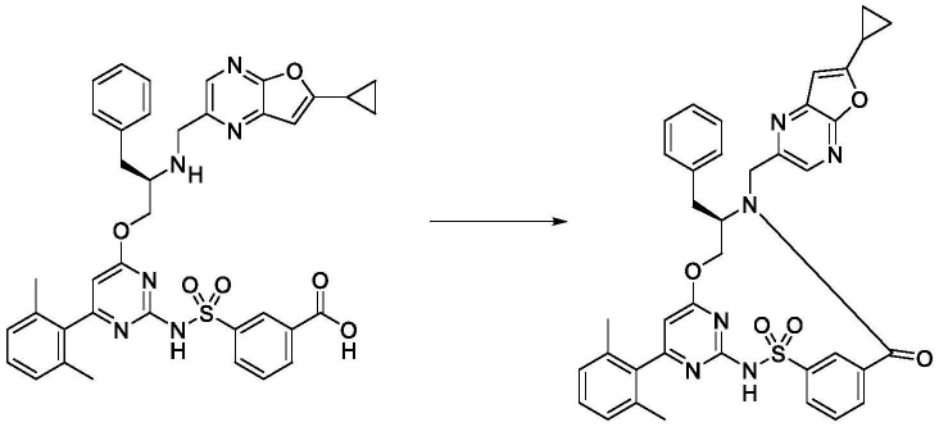
[2336] 3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(300mg,0.7179mmol)与(2R)-2-氨基-3-苯基-丙-1-醇(120mg,0.7936mmol)在THF(1.8mL)中组合,并在室温下搅拌直到反应混合物变得均匀为止。添加叔丁醇钠(345mg,3.590mmol),并且反应物变得触摸起来是温热的。在没有外部加热的情况下继续搅拌20分钟。然后将反应混合物在1M HCl与乙酸乙酯之间分配。分离各层,并将水层用乙酸乙酯萃取2次,然后用等体积的盐水稀释并用乙酸乙酯另外萃取2次。将合并的有机物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,得到3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-苯基-丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(440mg,97%)。ESI-MS m/z计算值532.17804,实验值533.6(M+1)$^+$;保留时间:0.46分钟。LC方法B。

[2337] 步骤2:3-[[4-[(2R)-2-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-苯基-丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2338] 

[2339] 将3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-苯基-丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(50mg,0.07908mmol)与6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(16mg,0.08502mmol)在DCM(0.3mL)中组合,并在室温下搅拌15分钟。添加三乙酰氧基硼氢化钠(17mg,0.08021mmol),并将反应混合物搅拌另外15分钟,之后添加第二份三乙酰氧基硼氢化钠(50mg,0.2359mmol)。在另外30分钟后,将反应物用0.2mL 3M HCl淬灭,然后用甲醇和DMSO稀释直到其变得均匀为止,过滤并通过制备型HPLC(1-99%ACN/水,HCl改性剂,15分钟运行)纯化,得到3-[[4-[(2R)-2-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-苯基-丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(31mg,56%)。ESI-MS m/z计算值704.2417,实验值705.6(M+1)$^+$;保留时间:0.57分钟;LC方法B。

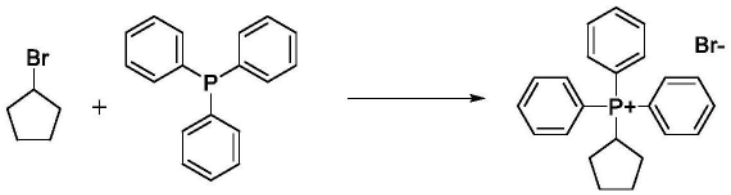
[2340] 步骤3:(11R)-11-苄基-12-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物I-191)

[2341] 

[2342] 将3-[[4-[(2R)-2-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-苯基-丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(31mg,0.04182mmol)与CDMT(9mg,0.05126mmol)在DMSO中组合,然后在冰浴中冷却至0℃。添加N-甲基吗啉(30μL,0.2729mmol),并且在0℃下搅拌15分钟后,将反应物温热至室温,然后搅拌2.5小时。然后通过旋转蒸发去除挥发物,并将所得残余物溶解于1:1甲醇/DMSO中,过滤并通过制备型HPLC(10-99% ACN/水,HCl改性剂,15分钟运行)纯化,得到(11R)-11-苄基-12-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(17.3mg,60%)。ESI-MS m/z计算值686.23114,实验值687.7(M+1)$^+$;保留时间:1.89分钟;LC方法A。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.57(s,1H),8.31(s,1H),8.03(d,J=7.9Hz,1H),7.50(t,J=7.8Hz,1H),7.25-7.16(m,5H),7.08(d,J=7.6Hz,2H),6.85-6.72(m,2H),6.63(s,1H),6.29(s,1H),5.42(d,J=9.0Hz,1H),5.27(d,J=14.8Hz,1H),4.54-4.30(m,3H),3.07-2.90(m,2H),2.13(td,J=8.1,4.1Hz,1H),2.06(s,6H),1.20-1.11(m,4H)。(磺胺-NH不可见)。

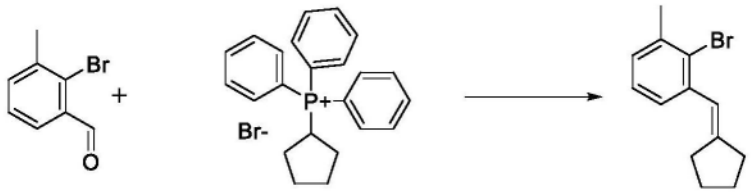
[2343] 实例89:化合物I-196的制备

[2344] 步骤1:环戊基(三苯基)溴化鏻

[2345] 

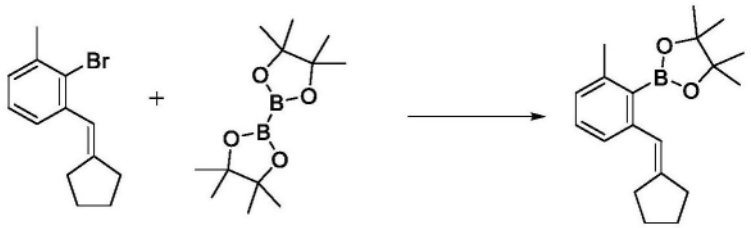
[2346] 向密封压力管中装入三苯基膦(150.20g,132.69mL,566.93mmol)和溴环戊烷(98.078g,72mL,644.95mmol)。将混合物加热至140℃,并搅拌21小时。向所得固体中添加甲苯(300mL),并将异质混合物搅拌3小时,然后通过真空通过"M"型玻璃过滤器过滤。将固体用甲苯(2×100mL)冲洗并在真空下干燥。获得呈白色固体的产物(194.60g)。环戊基(三苯基)溴化鏻(194.60g,83%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.96-7.89(m,5H),7.81-7.62(m,10H),5.65-5.51(m,1H),2.66-2.52(m,2H),1.94-1.83(m,2H),1.68-1.53(m,2H),1.31-1.21(m,2H)。

[2347] 步骤2:2-溴-1-(亚环戊基甲基)-3-甲基-苯

[2348] 

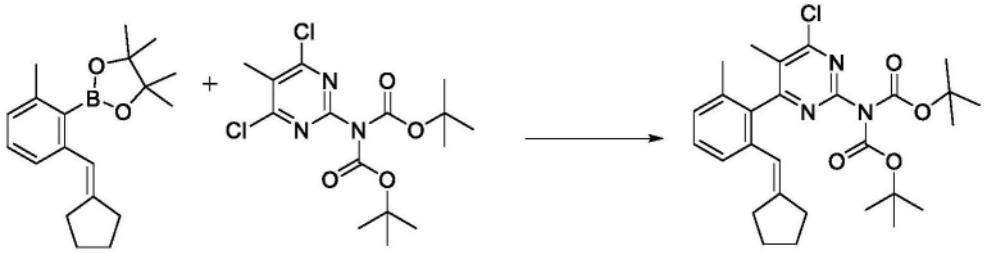
[2349] 在氮气下在0℃下向搅拌的环戊基(三苯基)溴化鏻(195.93g,476.35mmol)于无水THF(340mL)中的悬浮液中滴加叔丁醇钾于THF中的溶液(550mL的1M,550.00mmol)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。在相同温度下在搅拌下,滴加2-溴-3-甲基-苯甲醛(47.87g,240.50mmol)于无水THF(340mL)中的溶液。然后将反应物在室温下搅拌18小时。将反应混合物冷却至0℃,然后用冷DI H_2O(1000mL)淬灭。将水层用EtOAc(3×250mL)萃取。将合并的有机层用饱和NaCl水溶液(250mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将粗物质(192.44g,浅棕色固体)用己烷(1200mL,3小时)研磨,并通过真空通过硅胶垫(260g)在"M"型玻璃过滤器上过滤。将固体用己烷(3×500mL)冲洗。将合并的己烷滤液真空浓缩。获得呈无色油的最终产物(56.86g)。2-溴-1-(亚环戊基甲基)-3-甲基-苯(56.86g,89%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.19-7.01(m,3H),5.27(s,1H),2.56-2.49(m,1H),2.43(s,3H),2.35-2.23(m,4H),1.92-1.84(m,2H),1.75-1.68(m,1H)。ESI-MS m/z计算值250.0357,未检测到预期质量,保留时间:3.92分钟;LC方法E。

[2350] 步骤3:2-[2-(亚环戊基甲基)-6-甲基-苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷

[2351] 

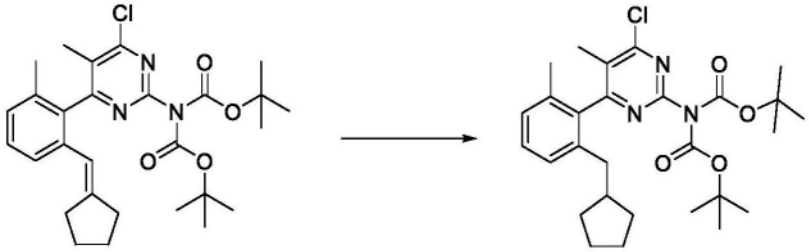
[2352] 向帕尔反应器中添加2-溴-1-(亚环戊基甲基)-3-甲基-苯(17.65g,66.760mmol)、KOAc(16.48g,167.92mmol)和无水二噁烷(350mL)。将混合物用氮气吹扫0.5小时。在保持氮气流继续的情况下,向混合物中添加4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(30.63g,120.62mmol)和Pd(dppf)Cl_2(4.91g,6.7104mmol)。添加后继续排气另外15分钟。然后快速且紧密地盖住管。将反应混合物加热至100℃并在100℃下搅拌18小时。将反应物用饱和氯化铵水溶液(250mL)淬灭。将混合物通过硅藻土垫过滤。将硅藻土用EtOAc(3×200mL)冲洗。将各层分离。将水层用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用饱和NaCl水溶液(250mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。对粗物质进行快速色谱法(预吸附到SiO_2)(330g,然后220g SiO_2,在75分钟内洗脱0至10% EtOAc/己烷,流速=75毫升/分钟,检测=UV254)。收集纯级分并真空浓缩。得到呈黄绿色油的最终产物。2-[2-(亚环戊基甲基)-6-甲基-苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(11.40g,54%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.21-6.91(m,3H),5.17-5.09(m,1H),2.42(s,3H),2.39(s,1H),2.31-2.20(m,4H),1.90-1.77(m,2H),1.75-1.59(m,1H),1.41-1.31(m,12H)。ESI-MS m/z计算值298.21042,实验值299.3$(M+1)^+$;保留时间:3.78分钟;LC方法E。

[2353] 步骤4:N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-[2-(亚环戊基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[2354] 

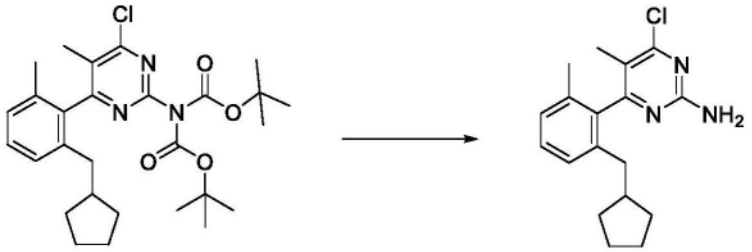
[2355] 将2-[2-(亚环戊基甲基)-6-甲基-苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(11.40g,36.315mmol)、N-叔丁氧基羰基-N-(4,6-二氯-5-甲基-嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(13.15g,33.027mmol)和碳酸铯(59.48g,182.56mmol)溶解于1,2-二甲氧基乙烷(180mL)和水(180mL)中。将溶液用氮气脱气30分钟,然后将Pd(dppf)Cl_2(2.73g,3.7310mmol)添加到反应混合物中,同时继续脱气另外15分钟。将反应混合物在油浴中加热至100℃并在100℃下搅拌3.5小时。将反应混合物用DI H_2O(200mL)淬灭并用EtOAc(3×150mL)萃取。将合并的有机层用饱和NaCl水溶液(200mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。对粗产物进行快速色谱法(预吸附到SiO_2)(330g SiO_2,在85分钟内洗脱0至10% EtOAc/己烷,流速=55毫升/分钟,检测=UV254)。收集适当的级分并真空浓缩。获得呈黄色油的最终产物(8.26g)。N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-[2-(亚环戊基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯(8.26g,44%)。ESI-MS m/z计算值513.23944,实验值514.4$(M+1)^+$;保留时间:4.09分钟;LC方法E。

[2356] 步骤5:N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-[2-(环戊基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[2357] 

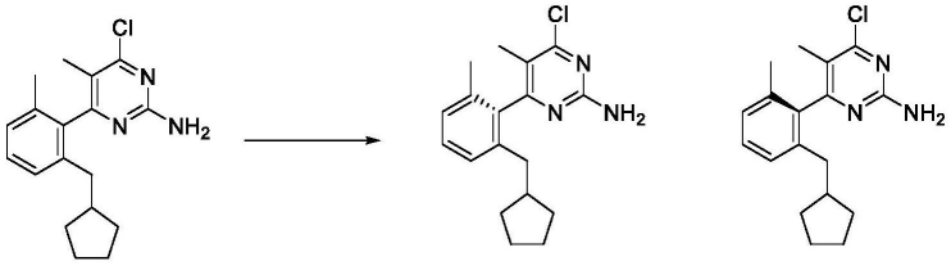
[2358] 向N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-[2-(亚环戊基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.446g,2.6723mmol)于EtOAc(45mL)中的溶液中添加氧化铝粉末上的铑(557mg,0.2706mmol)。将反应混合物置于帕尔振荡器中,并在50PSI氢气下振荡3小时。然后将混合物通过硅藻土垫过滤并减压浓缩,得到呈无色油的N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-[2-(环戊基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.453g,100%)。ESI-MS m/z计算值515.25507,实验值516.4$(M+1)^+$;保留时间:4.67分钟;LC方法E。

[2359] 步骤6:4-氯-6-[2-(环戊基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-胺

[2360] 

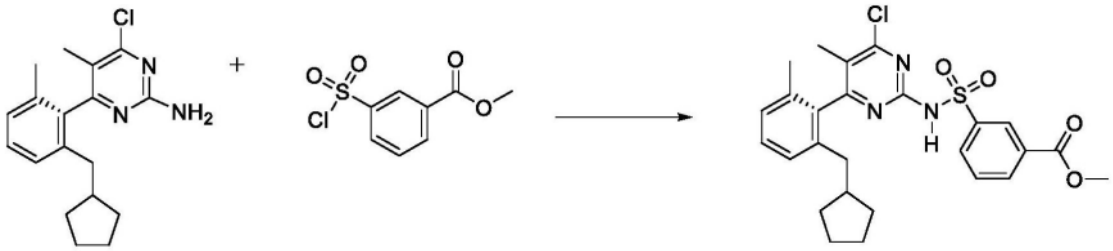
[2361] 向N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-[2-(环戊基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯(8.03g,14.782mmol)于DCM(70mL)中的溶液中添加HCl的二噁烷溶液(40mL的4M,160.00mmol)。将混合物在室温下搅拌22小时。将反应物用饱和$NaHCO_3$水溶液(50mL)淬灭,并将水层用DCM(3×30mL)萃取,将合并的DCM层用饱和NaCl水溶液(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在真空下浓缩,得到4-氯-6-[2-(环戊基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-胺(5.1719g,105%)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.29-7.07(m,3H),4.78(s,2H),2.39-2.27(m,1H),2.26-2.13(m,1H),1.96(s,4H),1.77(s,3H),1.55-1.38(m,6H),1.13-0.97(m,2H)。ESI-MS m/z计算值315.15024,实验值316.0$(M+1)^+$;保留时间:3.2分钟;LC方法E。

[2362] 步骤7:(5P)-4-氯-6-[2-(环戊基甲基)-6-甲基苯基]-5-甲基嘧啶-2-胺,和(5M)-4-氯-6-[2-(环戊基甲基)-6-甲基苯基]-5-甲基嘧啶-2-胺

[2363] 

[2364] 使用以下条件对外消旋4-氯-6-[2-(环戊基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-胺(12.8g,40.53mmol)进行SFC分离:IC(3×25cm)柱,洗脱剂:10%异丙醇/CO_2,100巴,80毫升/分钟,220nm,进样体积:1mL,在乙醇中25mg/mL,得到两种阻转异构体:IC-SFC峰1:(5P)-4-氯-6-[2-(环戊基甲基)-6-甲基苯基]-5-甲基嘧啶-2-胺(6.1g,95%)。ESI-MS m/z计算值315.15024,实验值316.22$(M+1)^+$;保留时间:2.01分钟,以及IC-SFC峰2:(5M)-4-氯-6-[2-(环戊基甲基)-6-甲基苯基]-5-甲基嘧啶-2-胺(6.4g,100%)。ESI-MS m/z计算值315.15024,实验值316.22$(M+1)^+$;保留时间:2.02分钟。LC方法A。

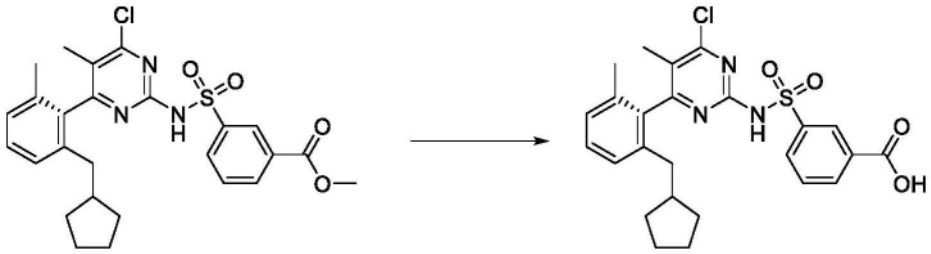
[2365] 步骤8:3-[[4-氯-6-[2-(环戊基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸甲酯(P阻转异构体)

[2366] 

[2367] 在-78℃下,历经二十分钟向4-氯-6-[2-(环戊基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-胺(P阻转异构体,5.9g,18.680mmol)和3-氯磺酰基苯甲酸甲酯(13.150g,

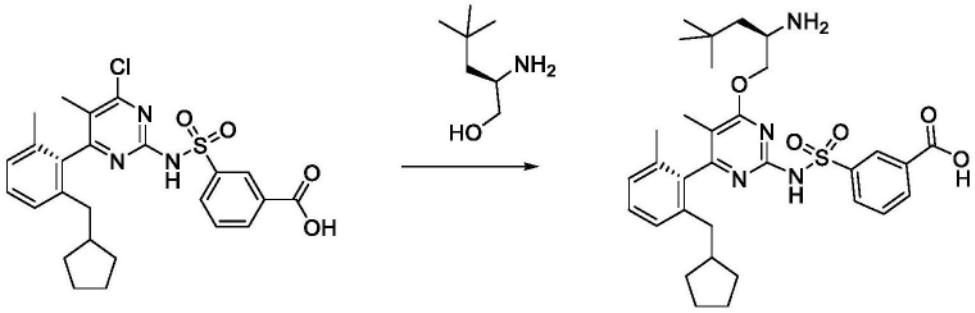
56.040mmol)于THF(120mL)中的溶液中滴加LiHMDS的THF溶液(75mL的1M,75.000mmol)。将反应混合物搅拌2小时,然后用1M盐酸(100mL)淬灭。分离各层,并将水层用乙酸乙酯(2×250mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将所得黄色油通过快速色谱法(SiO2,120g,加载到EtOAc中,用10%乙酸乙酯/己烷洗脱)纯化。将期望产物级分合并并在真空中浓缩,得到呈黄色粘性固体的3-[[4-氯-6-[2-(环戊基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸甲酯(P阻转异构体,8.64g,89%)。ESI-MS m/z计算值513.1489,实验值514.7(M+1)$^+$;保留时间:6.63分钟;LC方法D。

[2368] 步骤9:3-[[4-氯-6-[2-(环戊基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(P阻转异构体)

[2369] 

[2370] 向3-[[4-氯-6-[2-(环戊基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸甲酯(P阻转异构体,8.64g,16.808mmol)于THF(100mL)中的经搅拌溶液中添加NaOH水溶液(100mL的1M,100.00mmol),并将反应物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用乙酸乙酯(2×250mL)萃取以去除杂质。将水层用1M盐酸酸化至pH=1,并用乙酸乙酯(2×250mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,得到呈白色固体的3-[[4-氯-6-[2-(环戊基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(P阻转异构体,8.1g,95%)。ESI-MS m/z计算值499.13324,实验值500.6(M+1)$^+$;保留时间:5.81分钟;LC方法D。

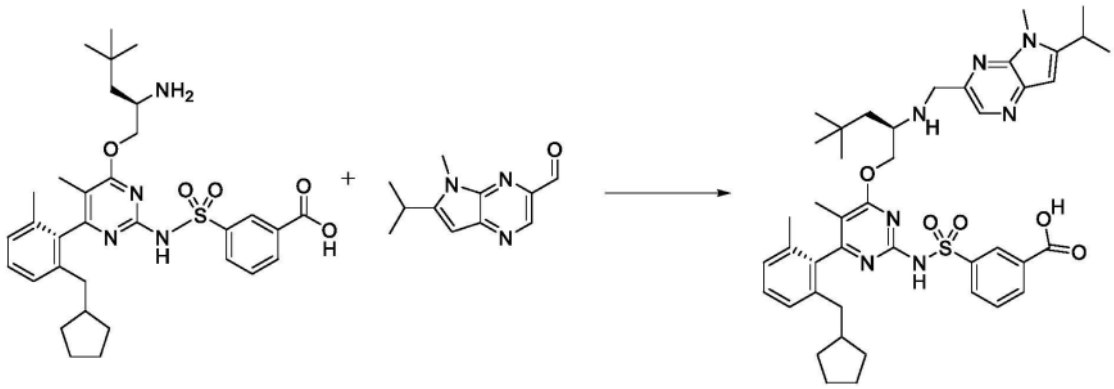
[2371] 步骤10:3-[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-[2-(环戊基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(P阻转异构体)

[2372] 

[2373] 将3-[[4-氯-6-[2-(环戊基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(P阻转异构体,7g,13.860mmol)、(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊-1-醇(盐酸盐)(2.8g,16.699mmol)和叔丁醇钠(6g,62.433mmol)于THF(140.00mL)中的溶液在室温下搅拌2小时。添加更多(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊-1-醇(盐酸盐)(1g,5.9639mmol)和叔丁醇钠(3g,31.216mmol)并将反应物再搅拌一小时。将反应混合物用1M HCl(200mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×500mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将所得浅橙色粘性固体用10%乙酸乙酯/己烷研磨并过滤。将滤饼用己烷洗涤并在真空中

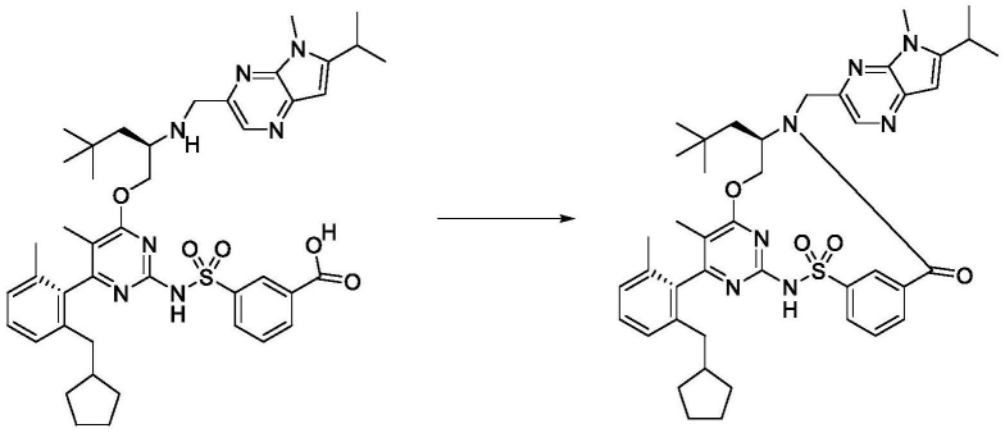
干燥,得到呈浅黄色固体的3-[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-[2-(环戊基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(P阻转异构体,7.0g,60%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ13.14(s,1H),8.44-8.40(m,1H),8.25-8.17(m,3H),8.15-8.06(m,2H),7.69-7.63(m,1H),7.31-7.25(m,1H),7.19-7.09(m,2H),4.27(d,J=12.0Hz,1H),4.12(dd,J=12.0,6.1Hz,1H),3.61-3.53(m,1H),2.25-2.08(m,2H),1.94-1.83(m,5H),1.66(s,3H),1.54(dd,J=15.1,4.3Hz,2H),1.50-1.33(m,7H),0.92(s,9H)。ESI-MS m/z计算值594.2876,实验值595.6(M+1)$^+$;保留时间:2.2分钟;LC方法H。

[2374] 步骤11:3-{[(3P)-4-[2-(环戊基甲基)-6-甲基苯基]-6-{[(2R)-4,4-二甲基-2-({[5-甲基-6-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基}氨基)戊基]氧基}-5-甲基嘧啶-2-基]氨磺酰基}苯甲酸

[2375] 

[2376] 在氮气下向4mL小瓶中装入3-{[(5P)-4-{[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基戊基]氧基}-6-[2-(环戊基甲基)-6-甲基苯基]-5-甲基嘧啶-2-基]氨磺酰基}苯甲酸(盐酸盐)(59.1mg,0.09363mmol)、6-异丙基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛(19.7mg,0.09693mmol)、无水DCM(0.5mL)和乙酸(11.0μL,0.1934mmol)。将混合物在冰浴中冷却。添加DIEA(49.8μL,0.2859mmol),随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(106.0mg,0.5001mmol),并且将反应物在0℃下剧烈搅拌5小时。将反应物用3N HCl水溶液淬灭,用MeOH和DMSO稀释,并且过滤所得溶液。通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经15分钟)纯化,得到呈黄色固体的3-{[(3P)-4-[2-(环戊基甲基)-6-甲基苯基]-6-{[(2R)-4,4-二甲基-2-({[5-甲基-6-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基}氨基)戊基]氧基}-5-甲基嘧啶-2-基]氨磺酰基}苯甲酸(盐酸盐)(42.3mg,54%)。ESI-MS m/z计算值781.39856,实验值782.2(M+1)$^+$;保留时间:1.67分钟。LC方法A。

[2377] 步骤12:(5P,11R)-6-[2-(环戊基甲基)-6-甲基苯基]-11-(2,2-二甲基丙基)-7-甲基-12-{[5-甲基-6-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基}-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[12.3.1.1^{4,8}]十九碳-1(17),4(19),5,7,14(18),15-六烯-2,2,13-三酮(化合物I-196)

[2378] 

[2379] 将3-{[(3P)-4-[2-(环戊基甲基)-6-甲基苯基]-6-{[(2R)-4,4-二甲基-2-({[5-甲基-6-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基}氨基)戊基]氧基}-5-甲基嘧啶-2-基]氨磺酰基}苯甲酸(盐酸盐)(42.3mg,0.05065mmol)与CDMT(31.2mg,0.1777mmol)在DMF(5.2mL)中组合并冷却至0℃。通过注射器添加N-甲基吗啉(33.5μL,0.3047mmol),并将反应物在0℃下搅拌30分钟。然后移去冰浴,并且在室温下继续搅拌另外20小时。然后将反应混合物在50mL 1M HCl与50mL乙酸乙酯之间分配。将各层分离,并将水层用另外的50mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用2×50mL盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗产物用DMSO(1mL)和MeOH(1mL)稀释,过滤,并通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经25分钟)纯化,得到呈白色固体的(5P,11R)-6-[2-(环戊基甲基)-6-甲基苯基]-11-(2,2-二甲基丙基)-7-甲基-12-{[5-甲基-6-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基}-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[12.3.1.1^{4,8}]十九碳-1(17),4(19),5,7,14(18),15-六烯-2,2,13-三酮(17.7mg,45%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.06(t,J=1.8Hz,1H),8.49(s,1H),8.10(dt,J=7.9,1.1Hz,1H),7.87(dt,J=7.8,1.3Hz,1H),7.65(t,J=7.8Hz,1H),7.25-7.21(m,1H),7.16(d,J=7.6Hz,1H),7.06(d,J=7.5Hz,1H),6.54(s,1H),5.62(dd,J=11.0,4.2Hz,1H),5.44(d,J=15.8Hz,1H),4.43(d,J=15.8Hz,1H),4.29-4.20(m,1H),4.09(t,J=11.3Hz,1H),3.94(s,3H),3.17(七重峰,J=6.8Hz,1H),2.36-2.28(m,2H),2.05-1.93(m,2H),1.85-1.75(m,5H),1.72(s,3H),1.52-1.44(m,3H),1.40(d,J=6.8Hz,3H),1.37(d,J=6.9Hz,4H),1.13-0.95(m,3H),0.65(s,9H)。ESI-MS m/z计算值763.388,实验值764.4(M+1)$^+$;保留时间:2.3分钟。LC方法A。

[2380] 实例90:化合物I-197的制备

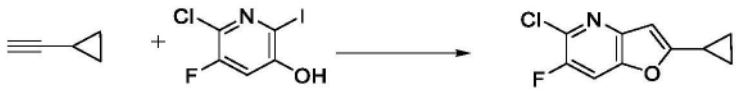
[2381] 步骤1:6-氯-5-氟-2-碘-吡啶-3-醇

[2382] 

[2383] 向烧瓶(2L)中添加6-氯-5-氟-吡啶-3-醇(29.15g,197.58mmol)、碳酸钠(42.8g,403.82mmol)和水(1040mL)。向搅拌的混合物中添加碘(52.3g,206.06mmol)。将混合物在室温下搅拌2.5小时。然后,通过HCl水溶液(1N)将溶液的pH调节至2,并用EtOAc(1L+600mL)稀释。将所得溶液搅拌10分钟。将各层分离,并将有机层用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(500mL)和盐水(300mL)分别洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到呈白色固体的6-氯-5-氟-2-碘-吡啶-3-醇(54.48g,101%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.12(d,J=8.1Hz,1H),5.67-

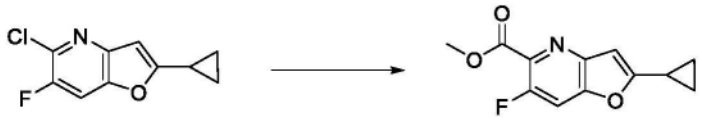
5.33(br.s,1H)。ESI-MS m/z计算值272.88538,实验值274.0(M+1)$^+$;保留时间:1.67分钟;LC方法I。

[2384] 步骤2:5-氯-2-环丙基-6-氟-呋喃并[3,2-b]吡啶

[2385] 

[2386] 向包含6-氯-5-氟-2-碘-吡啶-3-醇(5.6g,20.460mmol)的烧瓶(25mL)中添加DMF(56mL)。将所得溶液用N_2脱气10分钟。然后,向溶液中添加双(三苯基膦)氯化钯(II)(190mg,0.2707mmol)、碘化铜(585mg,3.0717mmol)和TEA(5.1546g,7.1mL,50.940mmol)。然后将混合物在60℃下搅拌10分钟。此后,历经30分钟滴加乙炔基环丙烷(1.6380g,2.1mL,24.780mmol)的DMF(10mL)溶液。将混合物在60℃下搅拌过夜。将混合物用EtOAc(100mL)稀释并用硅藻土过滤。将滤液用水(300mL)稀释并用Et_2O(150mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(150mL)洗涤,用Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩,以获得粗产物。将粗物质通过硅胶色谱法(柱:40g HP Gold;梯度:2%乙酸乙酯/庚烷,5CV;5%乙酸乙酯/庚烷,3CV;10%乙酸乙酯/庚烷,2CV)纯化,得到呈白色固体的5-氯-2-环丙基-6-氟-呋喃并[3,2-b]吡啶(3.7g,82%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.47(dd,J=7.9,0.7Hz,1H),6.51(s,1H),2.11-2.04(m,1H),1.13-1.01(m,4H)。ESI-MS m/z计算值211.02002,实验值212.2(M+1)$^+$;保留时间:1.88分钟;LC方法I。

[2387] 步骤3:2-环丙基-6-氟-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸甲酯

[2388] 

[2389] 向高压小瓶(35mL,150psi,120℃)中添加5-氯-2-环丙基-6-氟-呋喃并[3,2-b]吡啶(290mg,1.3704mmol)、双(乙腈)二氯钯(7mg,0.0270mmol)、BINAP(17mg,0.0273mmol)和TEA(210.54mg,0.29mL,2.0806mmol),并添加MeOH(8mL)。将小瓶用一氧化碳(CO)吹扫三次,然后用CO填充至50psi。将反应混合物在油浴中在100℃下加热过夜。在冷却反应混合物之后,排出过量CO。减压去除溶剂,并通过硅胶色谱法(柱:12g HP Gold;梯度:5%乙酸乙酯/庚烷,4CV;13%乙酸乙酯/庚烷,18CV)纯化粗产物,得到呈略微黄色固体的2-环丙基-6-氟-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸甲酯(255.8mg,77%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.47(dd,J=10.1,0.9Hz,1H),6.66(s,1H),4.03(s,3H),2.15-2.06(m,1H),1.14-1.06(m,4H)。ESI-MS m/z计算值235.06447,实验值236.2(M+1)$^+$;保留时间:1.67分钟;LC方法I。

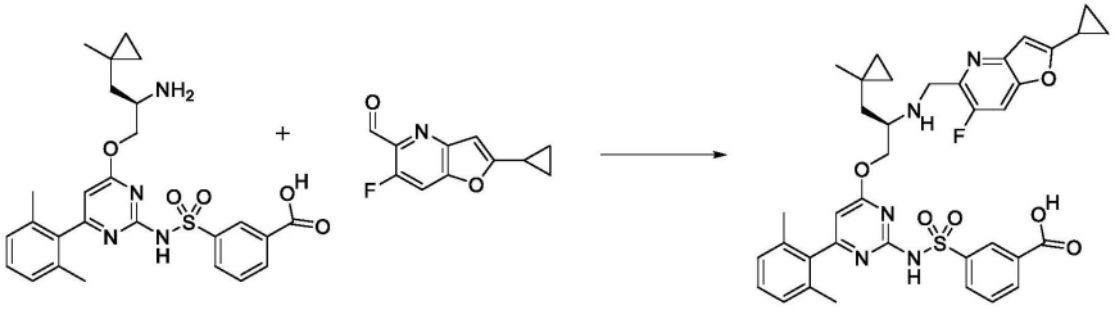
[2390] 步骤4:2-环丙基-6-氟-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲醛

[2391] 

[2392] 向包含2-环丙基-6-氟-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸甲酯(250mg,1.0629mmol)的烧瓶(25mL)中添加THF(5mL)。将溶液在-78℃下搅拌15分钟,然后历经5分钟滴加DIBAL-H的二氯甲烷溶液(3mL的1M,3.0000mmol)。将混合物在-78℃下搅拌45分钟,并用MeOH(2mL)和饱和NH_4Cl(2mL)淬灭。将溶剂减压浓缩,并将残余物用饱和NH_4Cl(15mL)稀释。将水层用EtOAc(10mL ×3)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下

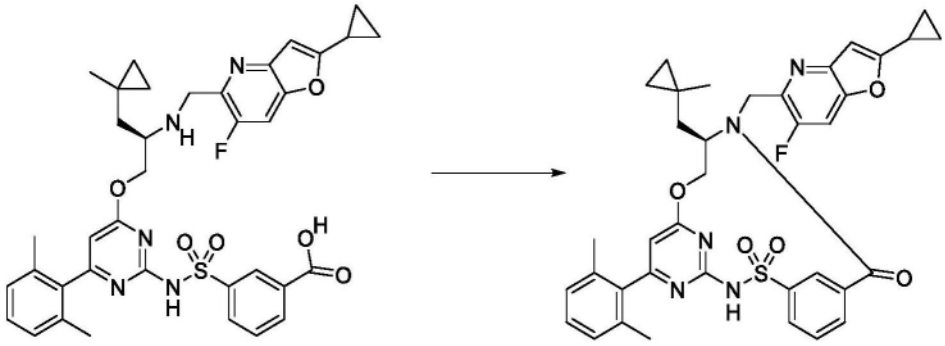
浓缩,得到粗产物。通过硅胶色谱法(柱:12g HP Gold;5%乙酸乙酯/庚烷,5CV;5-12%,3CV,12%乙酸乙酯/庚烷8CV)纯化粗物质,得到呈白色固体的2-环丙基-6-氟-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲醛(122mg,55%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.30(s,1H),7.48(d,J=9.9Hz,1H),6.67(s,1H),2.17-2.08(m,1H),1.18-1.07(m,4H)。ESI-MS m/z计算值205.05391,实验值206.1$(M+1)^+$;保留时间:2.96分钟;LC方法K。

[2393] 步骤5:3-[[4-[(2R)-2-[(2-环丙基-6-氟-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基)甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2394] 

[2395] 将3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(50mg,0.09140mmol)与2-环丙基-6-氟-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲醛(21mg,0.1023mmol)在DCM(0.5mL)中组合并添加乙酸(10μL,0.1758mmol)。在冰浴中将反应混合物冷却至0℃。添加DIEA(40μL,0.2296mmol),然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(97mg,0.4577mmol)。在0℃下1.5小时后,将反应混合物用0.2mL 3M HCl淬灭,然后用甲醇和DMSO稀释,直到反应混合物变得均匀为止。将其过滤,并通过制备型HPLC(1-99% ACN/水,HCl改性剂,15分钟运行)纯化,得到3-[[4-[(2R)-2-[(2-环丙基-6-氟-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基)甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(49.4mg,73%)。ESI-MS m/z计算值699.2527,实验值700.7$(M+1)^+$;保留时间:0.59分钟;LC方法B。

[2396] 步骤6:(11R)-12-[(2-环丙基-6-氟-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物I-197)

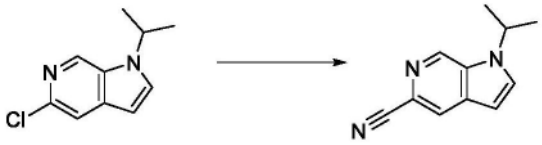
[2397] 

[2398] 将3-[[4-[(2R)-2-[(2-环丙基-6-氟-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基)甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(49.4mg,0.06710mmol)与CDMT(14mg,0.07974mmol)在DMF(3.5mL)中组合。将反应混合物在冰浴中冷却至0℃,并添加N-甲基吗啉(50μL,0.4548mmol)。20分钟后,从冰浴中移开反应混

合物,将其温热至室温,并搅拌16小时。通过减压旋转蒸发去除挥发物,并将所得残余物溶解于DMSO/甲醇中,过滤,并通过制备型HPLC(1-99% ACN/水,HCl改性剂,15分钟运行)纯化,得到(11R)-12-[(2-环丙基-6-氟-呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(29.2mg,62%)。ESI-MS m/z计算值681.2421,实验值682.8(M+1)$^+$;保留时间:2.07分钟;LC方法A。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.14(t,J=1.8Hz,1H),8.08(d,J=7.9Hz,1H),7.86(d,J=7.6Hz,1H),7.64(t,J=7.8Hz,1H),7.37(d,J=9.6Hz,1H),7.20(t,J=7.6Hz,1H),7.06(d,J=7.6Hz,2H),6.63(s,1H),6.21(s,1H),5.58(dd,J=11.4,4.2Hz,1H),5.47(d,J=16.2Hz,1H),4.33(t,J=11.1Hz,1H),4.16(d,J=16.2Hz,1H),3.81(t,J=11.5Hz,1H),2.11-2.04(m,1H),2.02(s,6H),1.80(d,J=14.9Hz,1H),1.45(dd,J=15.0,10.2Hz,1H),1.09-0.96(m,4H),0.55(s,3H),0.41(dt,J=10.1,5.3Hz,1H),0.30-0.23(m,1H),0.18-0.11(m,1H),0.06-0.02(m,1H)。磺胺-NH不可见。

[2399] 实例91:化合物III-25的制备

[2400] 步骤1:1-异丙基吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲腈

[2401] 

[2402] 将5-氯-1-异丙基-吡咯并[2,3-c]吡啶(195mg,1.002mmol)溶解于DMF(2mL)中,并且将反应小瓶用氮气吹扫。添加二氰基锌(70mg,0.5960mmol)、锌(6mg,0.09173mmol)(粉尘)和Pd(dppf)Cl$_2$(29mg,0.03963mmol)。将小瓶用氮气吹扫,配备未刺穿的盖,并在130℃下加热1小时,然后160℃下加热3小时。将反应混合物冷却至室温并在30mL水与30mL乙酸乙酯之间分配。将各层分离,并且将水层用20mL乙酸乙酯萃取2次。将合并的有机物用20mL水洗涤,接着用盐水洗涤,并经硫酸钠干燥。将所得粗物质通过硅胶色谱法用0-100%乙酸乙酯/已烷梯度洗脱进行纯化,得到呈无色油的1-异丙基吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲腈(138mg,74%),ESI-MS m/z计算值185.09529,实验值186.3(M+1)$^+$;保留时间:0.47分钟。LC方法B。

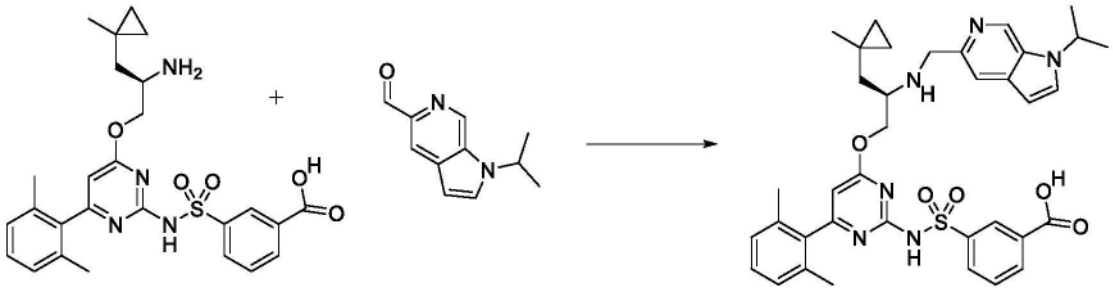
[2403] 步骤2:1-异丙基吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲醛

[2404] 

[2405] 在氮气气氛下,将1-异丙基吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲腈(138mg,0.7450mmol)溶解于无水THF(5mL)中。将反应物在干冰/丙酮浴中冷却至-78℃,并滴加二异丁基氢化铝于DCM中的溶液(1.1mL的1M,1.100mmol)。在冷却浴中将反应继续搅拌1小时30分钟。将反应混合物用20mL Rochelle盐饱和水溶液淬灭,并用DCM稀释。从冷却浴中移开反应混合物,将其温热至室温并在该温度下搅拌16小时。分离各层,并且用DCM将水层萃取2次。将合并的有机物经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗物质通过硅胶柱色谱法使用0-60%乙酸乙酯/已烷的梯度纯化,得到1-异丙基吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲醛(54.4mg,39%)。ESI-MS m/z计算值188.09496,实验值189.2(M+1)$^+$;保留时间:0.34分钟。LC方法B。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ

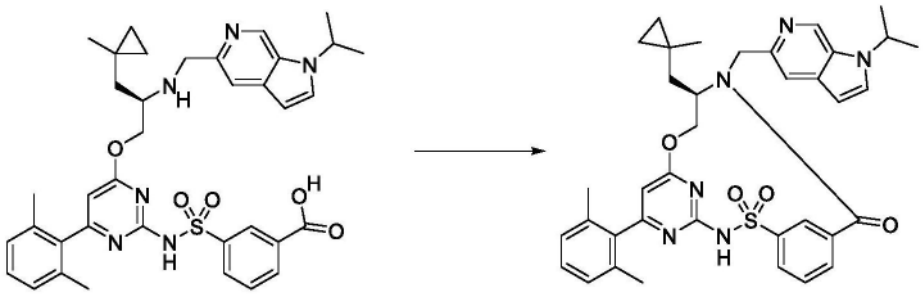
10.19(s,1H),8.93(d,J＝1.0Hz,1H),8.31(d,J＝1.0Hz,1H),7.49(d,J＝3.2Hz,1H),6.72(d,J＝3.2Hz,1H),4.87(七重峰,J＝6.7Hz,1H),1.63(d,J＝6.7Hz,6H)。

[2406] 步骤3:3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[(1-异丙基吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2407] 

[2408] 将3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(30mg,0.05484mmol)与1-异丙基吡咯并[2,3-c]吡啶-5-甲醛(12mg,0.06375mmol)在DCM(0.3mL)中组合,并添加乙酸(5μL,0.08792mmol)。在冰浴中将反应混合物冷却至0℃。添加DIEA(25μL,0.1435mmol),然后添加三乙酰氧基硼氢化钠(60mg,0.2831mmol)。在0℃下1.5小时后,将反应混合物用0.2mL 3M HCl淬灭,然后用甲醇和DMSO稀释,直到反应混合物变得均匀为止。将其过滤,并通过制备型HPLC(1-99% ACN/水,HCl改性剂,15分钟运行)纯化,得到3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[(1-异丙基吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(24.5mg,62%)。ESI-MS m/z计算值682.29376,实验值683.9$(M+1)^+$;保留时间:0.55分钟;LC方法B。

[2409] 步骤4:(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(1-异丙基吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)甲基]-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物III-25)

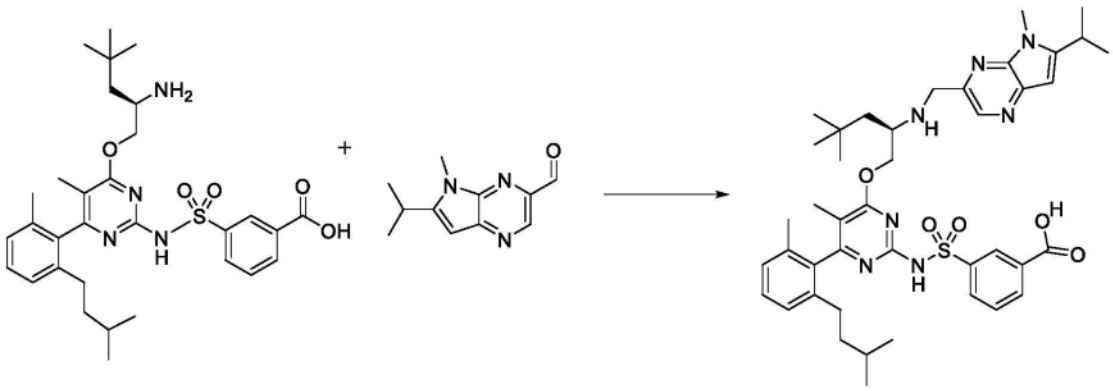
[2410] 

[2411] 将3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[(1-异丙基吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(24.5mg,0.03406mmol)与CDMT(7.5mg,0.04272mmol)在DMF(3.5mL)中组合。将反应混合物在冰浴中冷却至0℃,并添加N-甲基吗啉(30μL,0.2729mmol)。20分钟后,从冰浴中移开反应混合物,将其温热至室温,并搅拌16小时。通过减压旋转蒸发去除挥发物,并将所得残余物溶解于DMSO/甲醇中,过滤,并通过制备型HPLC(1-99% ACN/水,HCl改性剂,15分钟运行)纯化,得到(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(1-异丙基吡咯并[2,3-c]吡啶-5-基)甲基]-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(盐酸盐)(12.2mg,50%)。ESI-MS m/z计算

值664.2832,实验值665.7(M+1)$^+$;保留时间:1.36分钟;LC方法A。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ 8.83(d,J=6.3Hz,1H),8.57(t,J=1.8Hz,1H),8.28(s,1H),8.13(d,J=7.9Hz,1H),7.95-7.89(m,2H),7.69(t,J=7.8Hz,1H),7.21(t,J=7.6Hz,1H),7.06(d,J=7.6Hz,2H),6.85(d,J=3.0Hz,1H),6.22(s,1H),5.64(d,J=15.5Hz,1H),5.02(d,J=15.6Hz,1H),4.91(dd,J=10.3,4.4Hz,1H),4.86-4.73(m,2H),4.47(td,J=7.8,4.0Hz,1H),2.00(s,6H),1.91-1.84(m,2H),1.68(d,J=6.7Hz,6H),0.44(s,3H),0.37-0.31(m,1H),0.24-0.18(m,1H),0.15-0.08(m,2H)。(磺胺NH和推测的HCl不可见)

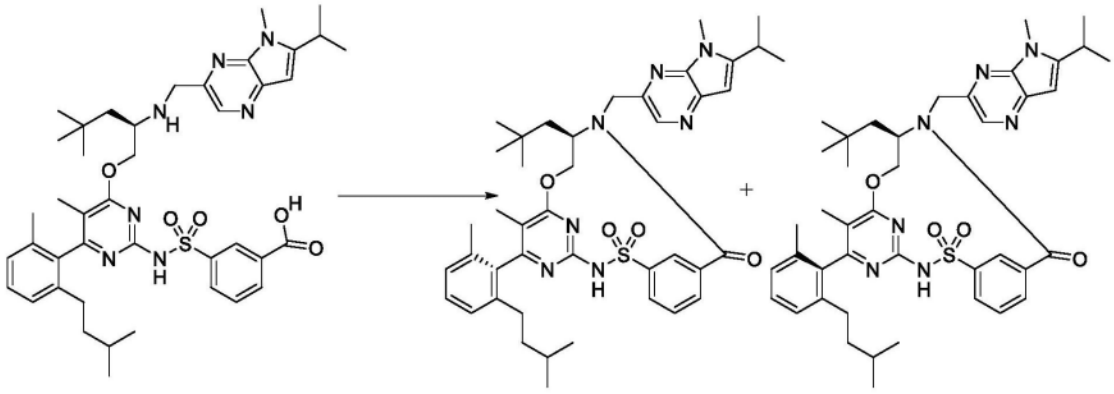
[2412] 实例92:化合物I-202和化合物I-203的制备

[2413] 步骤1:3-[[4-(2-异戊基-6-甲基-苯基)-6-[(2R)-2-[(6-异丙基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基氨基]-4,4-二甲基-戊氧基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2414] 

[2415] 在氮气下向4mL小瓶装入3-[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-(2-异戊基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(80mg,0.1373mmol)、6-异丙基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛(28.1mg,0.1383mmol)、无水DCM(0.77mL)和乙酸(15.7μL,0.2761mmol)。将混合物在冰浴中冷却。添加DIEA(71.8μL,0.4122mmol),随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(146.5mg,0.6912mmol),并且将反应物在0℃下剧烈搅拌4小时。将反应物用3N HCl水溶液淬灭,用MeOH和DMSO稀释,并且过滤所得溶液。通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经15分钟)纯化,得到呈黄色固体的3-[[4-(2-异戊基-6-甲基-苯基)-6-[(2R)-2-[(6-异丙基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基氨基]-4,4-二甲基-戊氧基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(49.0mg,44%)。ESI-MS m/z计算值769.39856,实验值770.5(M+1)$^+$;保留时间:1.73分钟。LC方法A。

[2416] 步骤2:(5P,11R)-11-(2,2-二甲基丙基)-7-甲基-6-[2-甲基-6-(3-甲基丁基)苯基]-12-{[5-甲基-6-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基}-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[12.3.1.1^{4,8}]十九碳-1(17),4(19),5,7,14(18),15-六烯-2,2,13-三酮,化合物I-202,和(5M,11R)-11-(2,2-二甲基丙基)-7-甲基-6-[2-甲基-6-(3-甲基丁基)苯基]-12-{[5-甲基-6-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基}-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[12.3.1.1^{4,8}]十九碳-1(17),4(19),5,7,14(18),15-六烯-2,2,13-三酮,化合物I-203

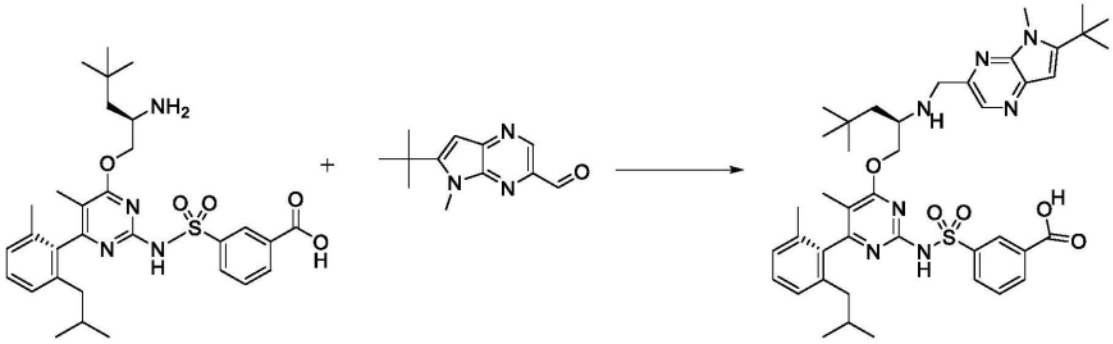
[2417] 

[2418] 将3-[[4-(2-异戊基-6-甲基-苯基)-6-[(2R)-2-[(6-异丙基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基氨基]-4,4-二甲基-戊氧基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(49.0mg,0.06076mmol)与CDMT(32.2mg,0.1834mmol)在DMF(6.1mL)中组合,并冷却至0℃。通过注射器添加N-甲基吗啉(40.1μL,0.3647mmol),并将反应物在0℃下搅拌30分钟。然后移去冰浴,并且在室温下继续搅拌另外20小时。然后将反应混合物在25mL 1M HCl与25mL乙酸乙酯之间分配。分离各层,并将水层用另外的25mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用2×25mL盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗产物用DMSO(1mL)和MeOH(1mL)稀释,过滤,并通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经25分钟)纯化,得到28mg白色固体,对其进行手性SFC(ChiralPak AS(21.2×250mm,5μm柱;40℃,等度模式,35%MeOH+20mM NH_3,70毫升/分钟,浓度28mg/mL(甲醇),进样体积500μL,压力185巴,波长210nm)。对于每种分离的异构体,蒸发溶剂。将所得固体溶解于DMSO(1mL)中并通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经25分钟)纯化,得到固体:SFC峰1(5P,11R)-11-(2,2-二甲基丙基)-7-甲基-6-[2-甲基-6-(3-甲基丁基)苯基]-12-{[5-甲基-6-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基}-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[12.3.1.1^{4,8}]十九碳-1(17),4(19),5,7,14(18),15-六烯-2,2,13-三酮(5.9mg,24%)^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.06(t,J=1.9Hz,1H),8.48(s,1H),8.10(dt,J=8.0,1.3Hz,1H),7.88(dt,J=7.7,1.4Hz,1H),7.65(t,J=7.8Hz,1H),7.25-7.21(m,1H),7.13(d,J=7.6Hz,1H),7.05(d,J=7.5Hz,1H),6.50(s,1H),5.62(dd,J=11.0,4.2Hz,1H),5.43(d,J=15.8Hz,1H),4.42(d,J=15.8Hz,1H),4.29-4.20(m,1H),4.10(t,J=11.3Hz,1H),3.92(s,3H),3.16(七重峰,J=6.9Hz,1H),2.37-2.20(m,2H),1.84-1.76(m,4H),1.74(s,3H),1.61(dd,J=15.0,1.6Hz,1H),1.52-1.42(m,1H),1.40(d,J=6.8Hz,3H),1.37(d,J=6.8Hz,3H),1.34-1.21(m,2H),0.82(d,J=6.4Hz,6H),0.65(s,9H)。ESI-MS m/z计算值751.388,实验值752.2(M+1)$^+$;保留时间:2.06分钟;以及SFC峰2(5M,11R)-11-(2,2-二甲基丙基)-7-甲基-6-[2-甲基-6-(3-甲基丁基)苯基]-12-{[5-甲基-6-(丙-2-基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基}-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[12.3.1.1^{4,8}]十九碳-1(17),4(19),5,7,14(18),15-六烯-2,2,13-三酮(5.7mg,24%)^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.04(t,J=1.8Hz,1H),8.49(s,1H),8.06(dt,J=8.0,1.4Hz,1H),7.85(dt,J=7.7,1.4Hz,1H),7.63(t,J=7.8Hz,1H),7.25-7.21(m,1H),7.13-7.05(m,2H),6.55(s,1H),5.65(dd,J=10.9,4.0Hz,1H),5.41(d,J=15.8Hz,1H),4.44(d,J=15.8Hz,1H),4.23-4.13(m,1H),4.06(t,J=11.2Hz,1H),3.95(s,3H),3.17(七重峰,J=6.8Hz,1H),2.24-2.12(m,1H),2.01(s,3H),2.00-1.88(m,1H),

1.82(dd,J＝15.1,9.3Hz,1H),1.73(s,3H),1.60(d,J＝14.8Hz,1H),1.40(d,J＝6.8Hz,3H),1.38(d,J＝6.8Hz,3H),1.29-1.17(m,3H),0.69(s,9H),0.65(d,J＝6.1Hz,3H),0.58(d,J＝6.1Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值751.388,实验值752.2(M+1)$^+$;保留时间:2.01分钟。LC方法A。

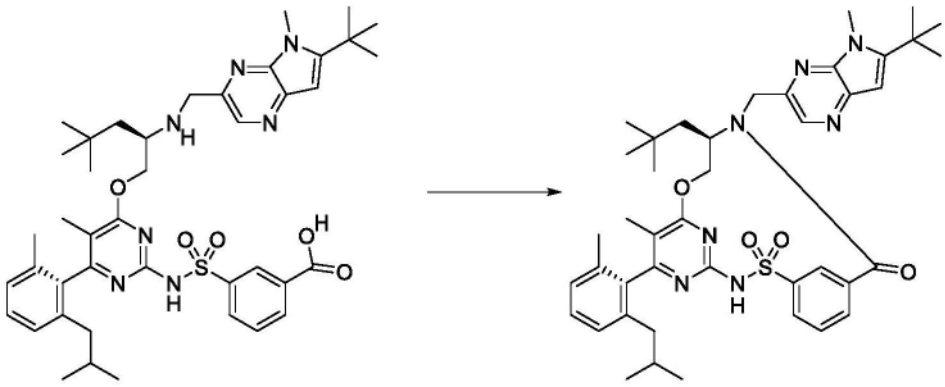
[2419] 实例93:化合物I-206的制备

[2420] 步骤1:3-{[(1P)-4-{[(2R)-2-[({6-叔丁基-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基}甲基)氨基]-4,4-二甲基戊基]氧基}-5-甲基-6-[2-甲基-6-(2-甲基丙基)苯基]嘧啶-2-基]氨磺酰基}苯甲酸

[2421] 

[2422] 在氮气下向4mL小瓶中装入3-{[(1P)-4-{[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基戊基]氧基}-5-甲基-6-[2-甲基-6-(2-甲基丙基)苯基]嘧啶-2-基]氨磺酰基}苯甲酸(盐酸盐)(66mg,0.1091mmol)、6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛(24.0mg,0.1105mmol)、无水DCM(0.6mL)和乙酸(12.5μL,0.2198mmol)。将混合物在冰浴中冷却。添加DIEA(57.1μL,0.3278mmol),随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(120.0mg,0.5662mmol),并且将反应物在0℃下剧烈搅拌5小时。将反应物用3N HCl水溶液淬灭,用MeOH和DMSO稀释,并且过滤所得溶液。通过反相HPLC(历经15分钟1-99％乙腈/5mM HCl水溶液)纯化,得到呈黄色固体的3-{[(1P)-4-{[(2R)-2-[({6-叔丁基-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基}甲基)氨基]-4,4-二甲基戊基]氧基}-5-甲基-6-[2-甲基-6-(2-甲基丙基)苯基]嘧啶-2-基]氨磺酰基}苯甲酸(盐酸盐)(50.0mg,55％)。ESI-MS m/z计算值769.39856,实验值770.3(M+1)$^+$;保留时间:1.64分钟;LC方法A。

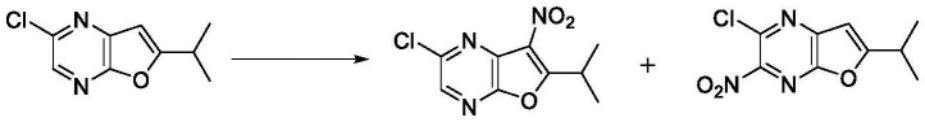
[2423] 步骤2:(5P,11R)-12-({6-叔丁基-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基}甲基)-11-(2,2-二甲基丙基)-7-甲基-6-[2-甲基-6-(2-甲基丙基)苯基]-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[12.3.1.1^{4,8}]十九碳-1(17),4(19),5,7,14(18),15-六烯-2,2,13-三酮(化合物I-206)

[2424] 

[2425] 将3-{[(1P)-4-{[(2R)-2-[({6-叔丁基-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基}甲基)氨基]-4,4-二甲基戊基]氧基}-5-甲基-6-[2-甲基-6-(2-甲基丙基)苯基]嘧啶-2-基]氨磺酰基}苯甲酸(盐酸盐)(50mg,0.06014mmol)与CDMT(38.1mg,0.2170mmol)在DMF(4.3mL)中组合并冷却至0℃。通过注射器添加N-甲基吗啉(40.0μL,0.3638mmol),并将反应物在0℃下搅拌30分钟。然后移去冰浴,并且在室温下继续搅拌另外20小时。然后将反应混合物在50mL 1M HCl与50mL乙酸乙酯之间分配。将各层分离,并将水层用另外的50mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用2×50mL盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗产物用DMSO(1mL)和MeOH(1mL)稀释,过滤,并通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经25分钟)纯化,得到呈黄色固体的(5P,11R)-12-({6-叔丁基-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基}甲基)-11-(2,2-二甲基丙基)-7-甲基-6-[2-甲基-6-(2-甲基丙基)苯基]-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[12.3.1.1^{4,8}]十九碳-1(17),4(19),5,7,14(18),15-六烯-2,2,13-三酮(14.1mg,61%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.08(t,J=1.8Hz,1H),8.49(s,1H),8.10(dt,J=8.0,1.5Hz,1H),7.87(dt,J=7.7,1.4Hz,1H),7.64(t,J=7.8Hz,1H),7.26-7.21(m,1H),7.12(d,J=7.7Hz,1H),7.06(d,J=7.5Hz,1H),6.53(s,1H),5.64(dd,J=11.0,4.2Hz,1H),5.44(d,J=15.8Hz,1H),4.43(d,J=15.9Hz,1H),4.30-4.21(m,1H),4.13-4.05(m,4H),2.29-2.11(m,2H),1.84-1.74(m,5H),1.71(s,3H),1.61(dd,J=15.2,1.5Hz,1H),1.50(s,9H),0.81(d,J=5.0Hz,3H),0.79(d,J=5.0Hz,3H),0.65(s,9H)。ESI-MS m/z计算值751.388,实验值752.6(M+1)$^+$;保留时间:2.06分钟。LC方法A。

[2426] 实例94:化合物I-210的制备

[2427] 步骤1:2-氯-6-异丙基-7-硝基-呋喃并[2,3-b]吡嗪和2-氯-6-异丙基-3-硝基-呋喃并[2,3-b]吡嗪

[2428] 

[2429] 向冰浴中的搅拌的乙酸酐(10.820g,10mL,105.99mmol)中滴加硝酸(2.9187g,2.3mL的90%w/w,41.687mmol),然后将混合物在室温下搅拌10分钟。在0℃下,将预先制备的硝酸盐滴加到乙酸酐(25mL)和2-氯-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪(2.1g,10.680mmol)的经搅拌混合物中。将反应物缓慢温热至室温。将混合物在室温下搅拌0.5小时。在2小时后,在室温下滴加2mL的90% HNO_3到反应混合物中。将反应物在室温下搅拌过夜,然后用冰冷水(200mL)稀释。将水相用DCM(2×50mL)萃取,经硫酸钠干燥,并蒸发至干燥。将残余物通过硅胶色谱法(0-30%乙酸乙酯/己烷)纯化,在蒸发后得到两个级分:级分1:2-氯-6-异丙基-3-硝基-呋喃并[2,3-b]吡嗪(0.9g,17%),ESI-MS m/z计算值241.0254,实验值242.3(M+1)$^+$;保留时间:5.35分钟;和级分2:先前化合物和2-氯-6-异丙基-7-硝基-呋喃并[2,3-b]吡嗪的1/1混合物(0.45g,16%)。ESI-MS m/z计算值241.0254,实验值242.3(M+1)$^+$;保留时间:4.72分钟。LC方法D。

[2430] 步骤2:2-氯-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-3-胺和N-(2-氯-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-7-基)氨基甲酸叔丁酯

[2431] 

[2432] 向2-氯-6-异丙基-3-硝基-呋喃并[2,3-b]吡嗪(225mg,0.7449mmol)和2-氯-6-异丙基-7-硝基-呋喃并[2,3-b]吡嗪(225mg,0.7449mmol)的1:1混合物(总计0.45g)于THF(8mL)和t-BuOH(1mL)中的溶液中添加活化Ni(90mg,1.5334mmol)和二碳酸二叔丁酯(1.3g,1.3684mL,5.9566mmol),并将混合物在室温下在氢气气氛(1个大气压)下搅拌4小时。将悬浮液通过沸石过滤并蒸发至干燥。将残余物通过硅胶色谱法(0-30%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈无色固体的2-氯-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-3-胺(96mg,58%),ESI-MS m/z计算值211.0512,实验值212.4(M+1)$^+$;保留时间:4.33分钟,^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ6.38(s,1H),4.91(s,2H),3.05(td,J=13.7,6.8Hz,1H),1.33(d,J=6.9Hz,6H);和呈浅黄色固体的N-(2-氯-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-7-基)氨基甲酸叔丁酯(203mg,70%),ESI-MS m/z calc.311.1037,实验值312.4(M+1)$^+$;保留时间:5.48分钟,^{1}HNMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.17(s,1H),6.04(s,1H),3.42-3.32(m,1H),1.54-1.48(m,9H),1.40(d,J=6.9Hz,6H)。LC方法D。

[2433] 步骤3:7-(叔丁氧基羰基氨基)-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯

[2434] 

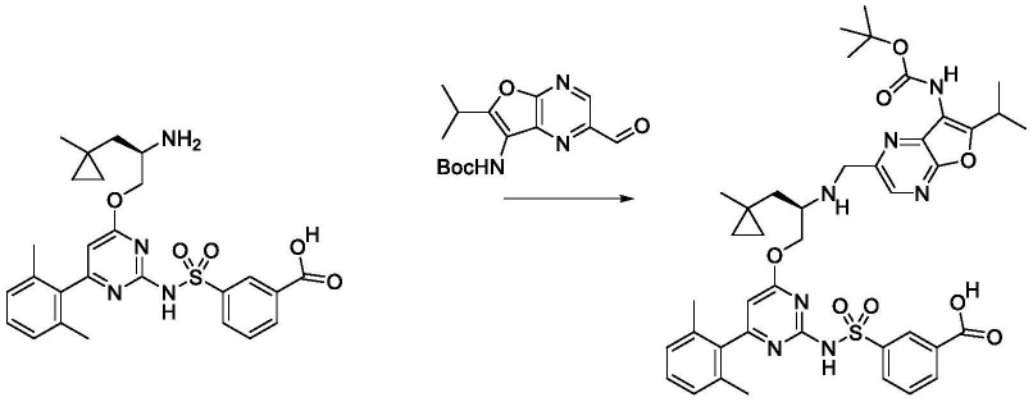
[2435] 将N-(2-氯-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-7-基)氨基甲酸叔丁酯(0.2g,0.5132mmol)、Pd(dppf)$_2$.DCM(55mg,0.0673mmol)和TEA(290.40mg,0.4mL,2.8698mmol)于MeOH(15mL)中的混合物装入配备有机械搅拌器的钢制反应釜中并将反应物用一氧化碳吹扫三次。将反应混合物用120psi的一氧化碳加热至70℃并搅拌6小时。将反应混合物冷却至室温。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,用乙酸乙酯洗涤,并且将滤液在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法在30%乙酸乙酯/己烷中纯化,得到呈黄绿色固体的7-(叔丁氧基羰基氨基)-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯(130mg,68%)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.99(s,1H),6.42(s,1H),4.03(s,3H),3.40(七重峰,J=6.9Hz,1H),1.48(s,9H),1.40(d,J=6.9Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值335.14813,实验值336.4(M+1)$^+$;保留时间:4.95分钟;LC方法D。

[2436] 步骤4:N-(2-甲酰基-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-7-基)氨基甲酸叔丁酯

[2437] 

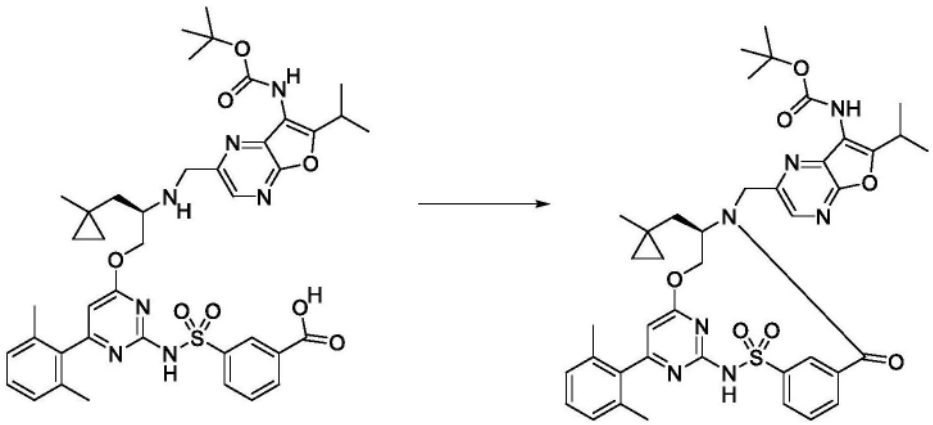
[2438] 在-78℃下,向7-(叔丁氧基羰基氨基)-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯(140mg,0.3757mmol)于无水DCM(4mL)中的经搅拌溶液中添加DIBAL的DCM溶液(0.8mL的1M,0.8000mmol)。将反应混合物在-78℃下搅拌2小时。添加另一0.7mL DIBAL溶液,并且将反应物历经2小时缓慢温热至-40℃,然后将反应物历经2小时缓慢温热至-20℃。将反应物冷却至-70℃并用0.2mL MeOH和0.2mL水淬灭。将反应物温热至0℃并通过沸石过滤。将滤液蒸发并与另一种粗反应物合并以通过硅胶色谱法(0-15%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到呈浅黄色固体的N-(2-甲酰基-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-7-基)氨基甲酸叔丁酯(130mg)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ10.21(s,1H),8.88(s,1H),6.16(s,1H),3.55-3.35(m,1H),1.81-1.31(m,15H)。ESI-MS m/z计算值305.13754,实验值306.4(M+1)$^+$;保留时间:2.41分钟;LC方法H。

[2439] 步骤5:3-[[4-[(2R)-2-[[7-(叔丁氧基羰基氨基)-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2440] 

[2441] 在氮气下向4mL小瓶中装入3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(106mg,0.1938mmol)、N-(2-甲酰基-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-7-基)氨基甲酸叔丁酯(59.2mg,0.1939mmol)、无水DCM(0.89mL)和乙酸(22.1μL,0.3886mmol)。将混合物在冰浴中冷却。添加DIEA(101.4μL,0.5821mmol),随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(207.3mg,0.9781mmol),并且将反应物在0℃下剧烈搅拌4小时。将反应物用3N HCl水溶液淬灭,用MeOH和DMSO稀释,并且过滤所得溶液。通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经15分钟)纯化,随后用乙酸乙酯萃取,经$MgSO_4$干燥,过滤,并在减压下浓缩,得到呈白色固体的3-[[4-[(2R)-2-[[7-(叔丁氧基羰基氨基)-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(104.7mg,59%)。ESI-MS m/z计算值799.3363,实验值800.1$(M+1)^+$;保留时间:1.48分钟。LC方法A。

[2442] 步骤6:N-[2-[[(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2,13-三氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-12-基]甲基]-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-7-基]氨基甲酸叔丁酯(化合物I-210)

[2443] 

[2444] 将3-[[4-[(2R)-2-[[7-(叔丁氧基羰基氨基)-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(104.7mg,0.1152mmol)与CDMT(31.8mg,0.1811mmol)在DMF(8.6mL)中组合,

并冷却至0℃。通过注射器添加N-甲基吗啉(38.0μL,0.3456mmol),并将反应物在0℃下搅拌30分钟。然后移去冰浴,并且在室温下继续搅拌另外5小时。然后将反应混合物在25mL 1MHCl与25mL乙酸乙酯之间分配。分离各层,并将水层用另外的25mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用2×25mL盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗产物用DMSO(1mL)和MeOH(1mL)稀释,过滤,并通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经25分钟)纯化。收集期望级分,用乙酸乙酯萃取,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到呈白色固体的N-[2-[[(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2,13-三氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-12-基]甲基]-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-7-基]氨基甲酸叔丁酯(53.1mg,55%)。^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ8.69(s,1H),8.38(s,1H),8.02(dt,J=7.8,1.5Hz,1H),7.74(dt,J=7.6,1.5Hz,1H),7.67(t,J=7.7Hz,1H),7.27(t,J=7.6Hz,1H),7.14(d,J=7.7Hz,2H),6.29(s,1H),5.61-5.52(m,1H),5.12(d,J=15.3Hz,1H),4.53-4.36(m,3H),3.40-3.33(m,1H),2.10(s,6H),1.82(d,J=15.2Hz,1H),1.68-1.52(m,2H),1.45(s,9H),1.39(d,J=4.8Hz,3H),1.38(d,J=4.8Hz,3H),0.50(s,3H),0.45-0.35(m,1H),0.29-0.20(m,1H),0.20-0.11(m,1H),0.11-0.03(m,1H)。ESI-MS m/z计算值781.32574,实验值782.1(M+1)$^+$;保留时间:2.0分钟。LC方法A。

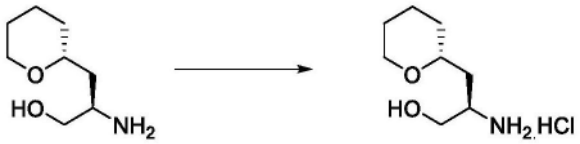
[2445] 实例95:化合物I-220的制备

[2446] 步骤1:(2R)-2-氨基-3-[(2R)-四氢吡喃-2-基]丙-1-醇

[2447] 

[2448] 将氮气鼓泡到N-[(1R)-1-(羟甲基)-2-[(2R)-四氢吡喃-2-基]乙基]氨基甲酸苄酯(2.99g,10.182mmol)于甲醇(60mL)中的经搅拌溶液中。然后添加碳载氢氧化钯(1.1g,20%w/w,1.5666mmol),并且保持氮气鼓泡另外10分钟。然后将氢气鼓泡到混合物中持续10分钟,并且将反应物在氢气气氛下在室温下搅拌过夜。然后将反应物在硅藻土垫上过滤,用乙酸乙酯(3×15mL)洗涤,然后在减压下浓缩,得到呈无色油的粗(2R)-2-氨基-3-[(2R)-四氢吡喃-2-基]丙-1-醇(1.61g,94%),其无需进一步纯化即直接用于下一步骤中。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ4.58(br.s,1H),3.89-3.79(m,1H),3.53-2.98(m,4H,与水重叠),2.89-2.71(m,1H),1.82-1.67(m,1H),1.62-1.52(m,1H),1.48-1.25(m,5H),1.17-1.03(m,1H)。(2H缺失,不稳定H)。ESI-MS m/z计算值159.12593,实验值160.2(M+1)$^+$;保留时间:0.42分钟;LC方法I。

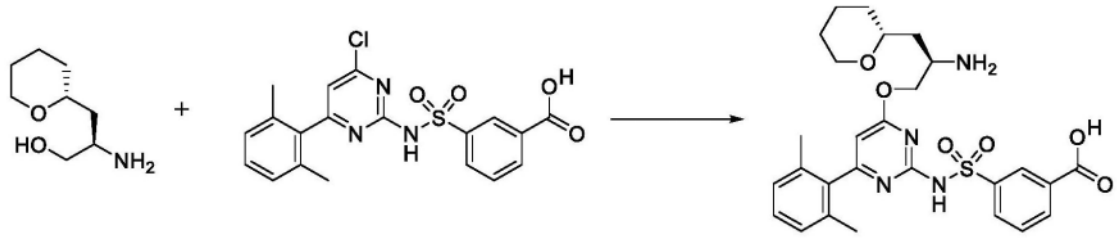
[2449] 步骤2:(2R)-2-氨基-3-[(2R)-四氢吡喃-2-基]丙-1-醇

[2450] 

[2451] 将(2R)-2-氨基-3-[(2R)-四氢吡喃-2-基]丙-1-醇(1.66g,9.9042mmol)在1,4-二噁烷(20mL)中的经搅拌溶液冷却至0℃,然后滴加氯化氢溶液(5mL的4M,20.000mmol)。然后使混合物达到室温并在室温下搅拌过夜。将反应物在减压下浓缩,然后与甲基叔丁基醚(3

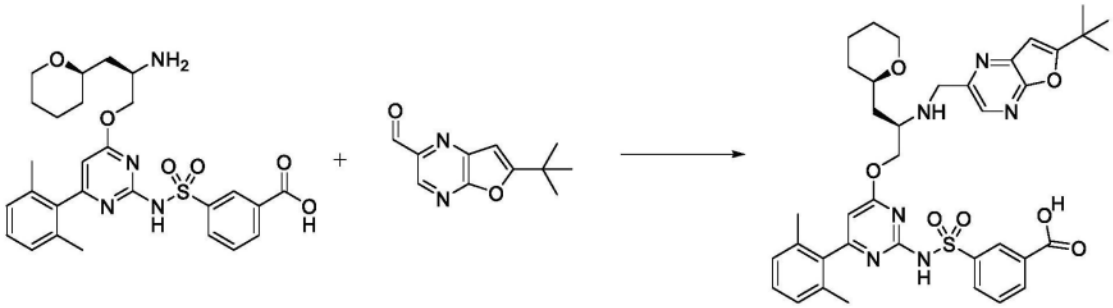
×15mL)共蒸发。然后将残余物在水(50mL)与甲基叔丁基醚(30mL)之间分配,并将各层分离。然后将水层减压蒸发并与乙腈(4×10mL)共蒸发,然后冷冻干燥,得到呈黄色油的(2R)-2-氨基-3-[(2R)-四氢吡喃-2-基]丙-1-醇(盐酸盐)(2.01g,98%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.86(br.s,3H),5.28(br.s,1H),3.89-3.79(m,1H),3.59(dd,J=11.5,3.2Hz,1H),3.46(dd,J=11.2,6.1Hz,1H),3.41-3.26(m,2H,与水重叠),3.23-3.12(m,1H),1.82-1.69(m,1H),1.68-1.51(m,3H),1.50-1.35(m,3H),1.21-1.07(m,1H)。ESI-MS m/z计算值159.12593,实验值160.2(M+1)$^+$;保留时间:0.71分钟;LC方法J。

[2452] 步骤3:3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-[(2R)-四氢吡喃-2-基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2453] 

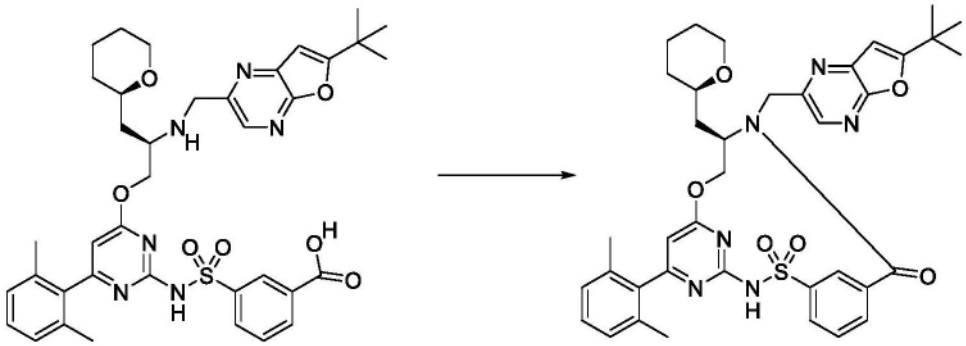
[2454] 将(2R)-2-氨基-3-[(2R)-四氢吡喃-2-基]丙-1-醇(盐酸盐)(256mg,1.2428mmol)于无水DMF(1.5mL)中的溶液添加到3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(460mg,1.1008mmol)于2-甲基四氢呋喃(13mL)中的溶液中。将所得溶液在室温下搅拌15分钟,然后冷却至10-15℃并添加叔丁醇钠(265mg,2.7574mmol)。将反应物在10-15℃下搅拌30分钟,然后添加补充的叔丁醇钠(265mg,2.7574mmol)。将反应物在10-15℃下搅拌45分钟。添加补充的叔丁醇钠(265mg,2.7574mmol),并将反应物在10-15℃下搅拌45分钟。添加补充的叔丁醇钠(265mg,2.7574mmol),并将反应物在10-15℃下搅拌1小时。然后将反应物冷却至0℃,并通过添加1N盐酸的水溶液(50mL)淬灭。将混合物剧烈搅拌30分钟,然后分离各层,并将水层用2-甲基四氢呋喃(5×15mL)萃取,并将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩,得到米色泡沫,将其用乙酸乙酯(100mL)搅拌过夜。在减压下去除溶剂,并通过反相色谱法在C_{18}(柱:50g HP Gold C_{18};梯度:5至100%甲醇/含有0.1%v/v盐酸的水;15CV)上纯化白色泡沫。将期望级分减压浓缩,并将剩余的水与甲醇(5×20mL)共蒸发,然后与乙腈(4×10mL)共蒸发并冷冻干燥,得到呈白色绒毛粉末的3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-[(2R)-四氢吡喃-2-基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(367mg,57%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.29(br.s,1H),8.45(s,1H),8.22-7.95(m,5H),7.70(t,J=7.8Hz,1H),7.31-7.21(m,1H),7.17-7.07(m,2H),6.30(br.s,1H),4.33(dd,J=12.0,2.9Hz,1H),4.21(dd,J=11.7,6.8Hz,1H),3.93-3.84(m,1H),3.72-3.63(m,1H),3.59-3.30(m,2H,与水重叠),2.01(br.s,6H),1.82-1.69(m,3H),1.60(d,J=12.7Hz,1H),1.53-1.39(m,3H),1.28-1.13(m,1H)。(1H缺失,不稳定H)。ESI-MS m/z计算值540.2043,实验值541.1(M+1)$^+$;保留时间:2.41分钟;LC方法J。

[2455] 步骤4:3-[[4-[(2R)-2-[(6-叔丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-[(2R)-四氢吡喃-2-基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2456] 

[2457] 将3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-[(2R)-四氢吡喃-2-基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(42mg,0.07278mmol)与6-叔丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(16.5mg,0.08079mmol)在DCM(0.4mL)中组合。添加乙酸(7μL,0.1231mmol),并将反应混合物在冰水浴中冷却至0℃。添加DIPEA(40μL,0.2296mmol),并在该温度下搅拌20分钟之后添加三乙酰氧基硼氢化钠(80mg,0.3775mmol)。在0℃下继续搅拌3小时。然后将反应混合物用0.2mL 3M HCl淬灭,用甲醇和DMSO稀释,过滤,并通过制备型HPLC(1-99% ACN/水,HCl改性剂,15分钟运行)纯化,得到3-[[4-[(2R)-2-[(6-叔丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-[(2R)-四氢吡喃-2-基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(31mg,56%)。ESI-MS m/z计算值728.2992,实验值729.7(M+1)$^+$;保留时间:0.63分钟;LC方法B。

[2458] 步骤5:(11R)-12-[(6-叔丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-11-[[(2R)-四氢吡喃-2-基]甲基]-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物I-220)

[2459] 

[2460] 将3-[[4-[(2R)-2-[(6-叔丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-[(2R)-四氢吡喃-2-基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(31mg,0.04051mmol)与CDMT(9mg,0.05126mmol)合并并溶解于DMF(3.5mL)中。添加DIPEA(50μL,0.2871mmol),并且将反应混合物在室温下搅拌48小时。然后将反应混合物在减压下通过旋转蒸发浓缩,并将所得残余物溶解于1:1DMSO/甲醇中,过滤并通过制备型HPLC(1-99%ACN/水,HCl改性剂,15分钟运行)纯化,得到(11R)-12-[(6-叔丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-11-[[(2R)-四氢吡喃-2-基]甲基]-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(20.5mg,70%)。ESI-MS m/z计算值710.28864,实验值711.8(M+1)$^+$;保留时间:2.01分钟;LC方法A。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.66(t,J=2.1Hz,1H),8.42(s,1H),8.13(d,J=7.9Hz,1H),7.83(dt,J=7.8,1.3Hz,1H),7.66(t,J=7.8Hz,1H),7.21(t,J=7.6Hz,1H),7.05(d,J

=7.5Hz,2H),6.61(s,1H),6.23(d,J=3.1Hz,1H),5.37(dd,J=10.8,3.6Hz,1H),5.32(d,J=15.0Hz,1H),4.45-4.19(m,3H),3.88(d,J=10.5Hz,1H),3.19(td,J=11.1,3.7Hz,1H),3.04-2.94(m,1H),2.02(d,J=2.5Hz,6H),1.96(dd,J=15.5,7.8Hz,1H),1.77-1.68(m,2H),1.51-1.44(m,2H),1.42(s,9H),1.33(dt,J=12.4,4.2Hz,1H),1.27-1.20(m,1H),1.08(qd,J=12.9,3.9Hz,1H)。

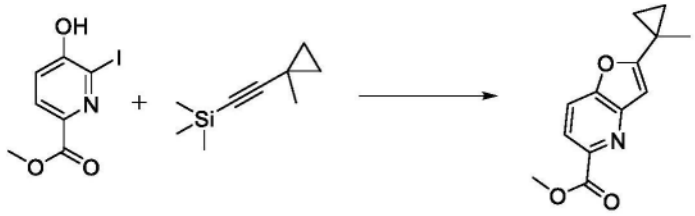
[2461] 实例96:化合物I-225的制备

[2462] 步骤1:5-羟基-6-碘-吡啶-2-甲酸甲酯

[2463] 

[2464] 向烧瓶(500mL)中添加5-羟基吡啶-2-甲酸甲酯(5g,32.651mmol)、碳酸钠(7.1g,66.989mmol)和水(180mL)。向搅拌混合物中添加碘(8.6g,33.884mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。然后,通过HCl水溶液(1N)将溶液的pH调节至约4,并用EtOAc(500mL)稀释。将所得溶液搅拌5分钟。将各层分离,并将有机层分别用饱和$Na_2S_2O_3$水溶液(300mL)和盐水(200mL)洗涤。有机层经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(0-20%乙酸乙酯/DCM)纯化,在蒸发后得到呈白色固体的5-羟基-6-碘-吡啶-2-甲酸甲酯(3.51g,35%)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.01(d,J=8.3Hz,1H),7.29(d,J=8.3Hz,1H),6.14(s,1H),3.97(s,3H)。ESI-MS m/z计算值278.93924,实验值280.2$(M+1)^+$;保留时间:2.45分钟;LC方法D。

[2465] 步骤2:2-(1-甲基环丙基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸甲酯

[2466] 

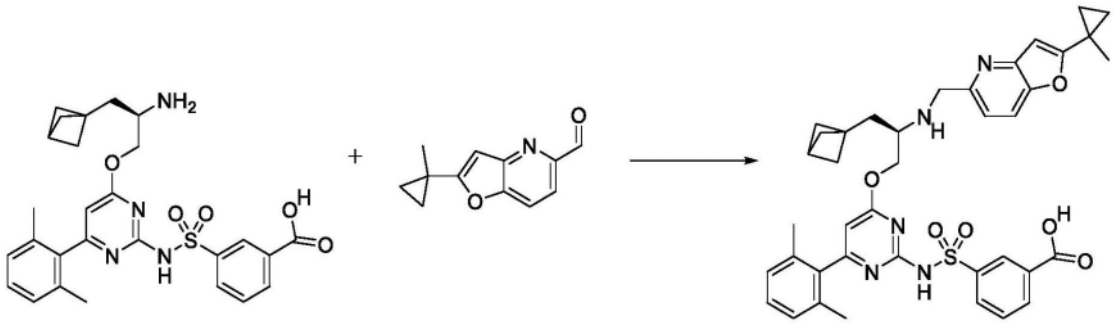
[2467] 向压力小瓶中添加5-羟基-6-碘-吡啶-2-甲酸甲酯(3.5g,11.289mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯(II)(620mg,0.8833mmol)、CuI(340mg,1.7852mmol)、KF(2.1g,36.147mmol)的DMF(35mL)溶液、TEA(10mL)和三甲基-[2-(1-甲基环丙基)乙炔基]硅烷(4.8g,26.788mmol)。将反应物在80℃下搅拌12小时。将反应混合物冷却,用乙酸乙酯(300mL)稀释并用水(2×300mL)洗涤。将有机层用盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱纯化橙色固体残余物,得到呈黄色固体的2-(1-甲基环丙基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸甲酯(1.8g,62%)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ8.05(d,J=8.4Hz,1H),7.66(d,J=8.3Hz,1H),6.70(s,1H),4.03(s,3H),1.53(s,3H),1.35-1.29(m,2H),0.95-0.89(m,2H)。^{13}CNMR(126MHz,氯仿-d)δ169.87,166.09,149.85,148.85,143.47,120.19,117.00,101.93,52.84,21.19,16.25,15.39.ESI-MS m/z计算值231.08954,实验值232.2$(M+1)^+$;保留时间:4.05分钟;LC方法D。

[2468] 步骤3:2-(1-甲基环丙基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲醛

[2469] 

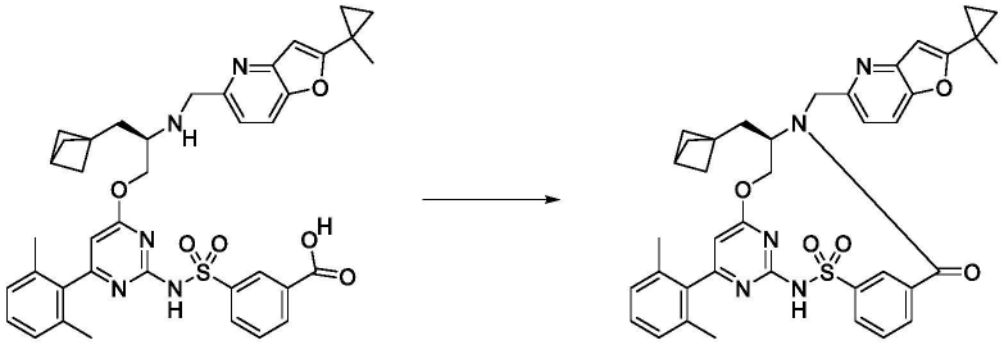
[2470] 在-78℃下,向2-(1-甲基环丙基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸甲酯(1.8g,7.0055mmol)于DCM(60mL)中的经搅拌溶液中添加DIBAL(12mL的1M,12.0mmol)于DCM中的溶液。将反应混合物搅拌2小时,在-78℃下用MeOH(3mL)和水(3mL)的混合物淬灭,并将反应物温热至室温。添加DCM(100mL)并且将固体过滤。将滤饼用DCM(3×50mL)洗涤。将滤液中的有机层分离,用盐水(2×50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(加载DCM,用20%乙酸乙酯/己烷洗脱)纯化。将期望产物级分合并,真空浓缩并干燥过夜,得到呈灰白色固体的2-(1-甲基环丙基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲醛(1.05g,73%)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ10.11(s,1H),7.87(d,J=8.4Hz,1H),7.69(d,J=8.4Hz,1H),6.69(s,1H),1.55(s,3H),1.36-1.29(m,2H),0.97-0.90(m,2H)。ESI-MS m/z计算值201.07898,实验值202.0(M+1)$^{+}$;保留时间:2.04分钟;LC方法H。

[2471] 步骤4:3-[[4-[(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-[[2-(1-甲基环丙基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基]甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2472] 

[2473] 将3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(1-双环[1.1.1]戊基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(65mg,0.1046mmol)与2-(1-甲基环丙基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲醛(23mg,0.1143mmol)在DCM中组合。添加乙酸(10μL,0.1758mmol),并将反应混合物在冰水浴中冷却至0℃。添加DIPEA(50μL,0.2871mmol),并且在在此温度下搅拌20分钟后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(120mg,0.5662mmol)。在0℃下继续搅拌2小时。然后将反应混合物用0.2mL 3M HCl淬灭,用甲醇和DMSO稀释,直到反应混合物变得均匀为止,过滤并通过制备型HPLC(1-99% ACN/水,HCl改性剂,15分钟运行)纯化,得到3-[[4-[(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-[[2-(1-甲基环丙基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基]甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(49.3mg,63%)。ESI-MS m/z计算值707.2778,实验值708.8(M+1)$^{+}$;保留时间:0.62分钟;LC方法B。

[2474] 步骤5:(11R)-11-(1-双环[1.1.1]戊基甲基)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[[2-(1-甲基环丙基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基]甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物I-225)

[2475] 

[2476] 将3-[[4-[(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-[[2-(1-甲基环丙基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基]甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(49.3mg,0.06624mmol)与CDMT(14mg,0.07974mmol)在DMF中组合。通过注射器添加N-甲基吗啉(50μL,0.4548mmol),并将反应物在室温下搅拌指定时间。然后在减压下通过旋转蒸发去除挥发物,并将所得残余物溶解于DMSO/甲醇中,过滤,并通过制备型HPLC(1-99%ACN/水,HCl改性剂)纯化,得到(11R)-11-(1-双环[1.1.1]戊基甲基)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[[2-(1-甲基环丙基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基]甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(28.6mg,61%)。ESI-MS m/z计算值689.2672,实验值690.7(M+1)$^+$;保留时间:1.9分钟;LC方法A。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.72(s,1H),8.64(s,1H),8.10(dt,J=8.0,1.5Hz,1H),7.89(dt,J=7.7,1.4Hz,1H),7.65(t,J=7.8Hz,1H),7.40(s,1H),7.20(t,J=7.6Hz,1H),7.05(d,J=7.6Hz,2H),6.66(s,1H),6.20(s,1H),5.48(d,J=15.0Hz,1H),5.13(s,1H),4.38(t,J=11.2Hz,1H),4.21(s,2H),1.99(s,6H),1.78(d,J=15.0Hz,1H),1.55-1.50(m,4H),1.31(s,2H),0.91(s,2H),0.47(s,3H),0.35(dt,J=9.7,5.0Hz,1H),0.22(dt,J=9.8,5.0Hz,1H),0.11(dt,J=9.4,4.9Hz,1H),0.06-0.00(m,1H)。

[2477] 实例97:化合物I-227的制备

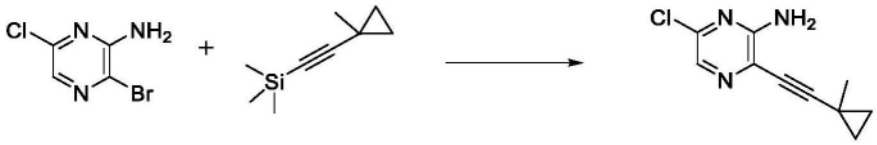
[2478] 步骤1:三甲基-[2-(1-甲基环丙基)乙炔基]硅烷

[2479] 

[2480] 在室温下历经20分钟向2-环丙基乙炔基(三甲基)硅烷(8.54g,10.047mL,61.758mmol)于Et2O(70mL)中的溶液中缓慢添加n-BuLi的己烷溶液(30mL的2.5M,75.000mmol)。将反应混合物在室温下搅拌18小时,然后将反应物在干冰/丙酮浴中冷却至-15℃。历经10分钟向反应混合物中缓慢滴加MeI(9.5760g,4.2mL,67.466mmol)。将所得溶液在-10℃下搅拌10分钟,然后在0℃下搅拌1小时。将反应混合物在室温下温热1小时。将反应混合物用乙醚(50mL)稀释,并添加水(50mL)和盐水(50mL)。分离各相,并用乙醚(3×20mL)萃取水相。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶色谱法(洗脱剂:100%庚烷)纯化,得到呈浅黄色液体的三甲基-[2-(1-甲基环丙基)乙炔基]硅烷(2.63g,19%)。GC-MS m/z计算值152.1021,实验值152.00(M),保留时间5.041分钟。GC-MS方法:柱HP 5ms Ultra Inert 30m×250μm×0.25μm,控制模式:流速:3.3毫升/分钟,分流比模式:33:1,分流流速:165毫升/分钟,载气:He。注射器温度250℃,FID温

度300℃,MSD转移管线250℃,溶剂延迟:3分钟。烘箱温度:在40℃下等温线1分钟,然后在10℃/分钟下线性加热直到100℃,然后在20℃/分钟下线性加热直到220℃,然后220℃等温线4分钟。运行时间17分钟。

[2481] 步骤2:6-氯-3-[2-(1-甲基环丙基)乙炔基]吡嗪-2-胺

[2482] 

[2483] 向配备有搅拌棒的密封管中添加碘化铜(I)(221mg,1.1604mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(330mg,0.4702mmol)、三苯基膦(234mg,0.8922mmol)、氟化铯(4.6g,30.282mmol)、3-溴-6-氯-吡嗪-2-胺(3.15g,15.112mmol)、聚(乙二醇)200MW(3.0mL)、三乙胺(25mL)和水(1.5mL)。将小瓶盖好并将混合物用氮气喷射15分钟,同时在室温下搅拌。然后添加三甲基-[2-(1-甲基环丙基)乙炔基]硅烷(2.63g,11.621mmol),并且密封管。将反应混合物在80℃下搅拌17小时。将混合物冷却至室温,然后用乙酸乙酯(50mL)、水(50mL)和盐水(50mL)稀释。将相分离,并将有机层用50%饱和氯化钠水溶液(2×50mL)洗涤。将合并的水层用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶色谱法(梯度:0-30% EtOAc/庚烷)纯化,得到呈黄色固体的6-氯-3-[2-(1-甲基环丙基)乙炔基]吡嗪-2-胺(2.23g,82%)。ESI-MS m/z计算值207.05632,实验值208.2$(M+1)^+$;保留时间:1.76分钟;LC方法I。

[2484] 步骤3:3-氯-5-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪

[2485] 

[2486] 向6-氯-3-[2-(1-甲基环丙基)乙炔基]吡嗪-2-胺(2.23g,9.5682mmol)于DMF(30mL)中的溶液中添加叔丁醇钾(3.3g,29.409mmol)。将反应混合物在80℃下加热50分钟,然后使反应物冷却至室温,然后滴加MeI(2.7360g,1.2mL,19.276mmol)。将反应物在室温下搅拌1小时,然后再次添加叔丁醇钾(1.02g,1.1308mL,9.0899mmol)和MeI(2.2800g,1mL,16.063mmol)。将反应混合物在室温下搅拌18小时,然后用H_2O(100mL)、乙酸乙酯(50mL)和盐水(100mL)稀释。将各相分离,并将水层用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用50%盐水溶液(4×100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物用EtOAc(30mL)稀释,并添加活性炭(1.5g)。将悬浮液搅拌10分钟,然后将溶液在二氧化硅垫上过滤并用EtOAc(200mL)洗涤。将滤液减压浓缩,得到呈棕色固体的3-氯-5-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪(1.88g,82%)。ESI-MS m/z计算值221.07198,实验值222.2$(M+1)^+$;保留时间:1.88分钟;LC方法I。

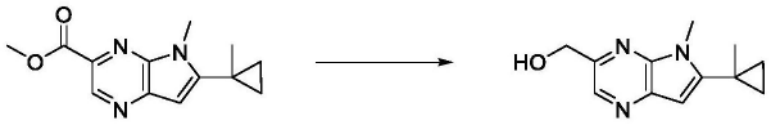
[2487] 步骤4:5-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲酸甲酯

[2488] 

[2489] 向3-氯-5-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪(4.56g,19.788mmol)于甲

醇(40mL)中的溶液中添加三乙胺(5.8080g,8mL,57.397mmol)。将溶液用氮气喷射15分钟,然后添加1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁氯化钯(II)与二氯甲烷的络合物(872mg,1.0678mmol)。将悬浮液用氮气喷射5分钟,然后在50psi一氧化碳下在100℃下搅拌18小时。使混合物冷却至室温,并通过硅藻土过滤,用EtOAc(2×25mL)洗涤,并将滤液真空浓缩。通过硅胶色谱法(梯度:0-50% EtOAc/庚烷)纯化,得到呈浅黄色固体的5-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲酸甲酯(4.24g,85%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.17(s,1H),6.52(s,1H),4.04(s,3H),4.02(s,3H),1.49(s,3H),1.07-1.00(m,2H),0.95-0.89(m,2H)。ESI-MS m/z计算值245.11642,实验值246.2(M+1)$^+$;保留时间:1.66分钟;LC方法I。

[2490] 步骤5:[5-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲醇

[2491] 

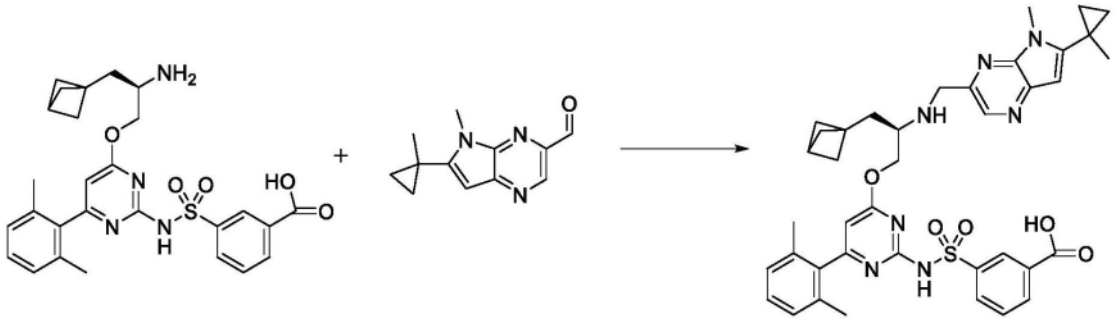
[2492] 在0℃下搅拌LAH沉淀物(2.78g,73.246mmol)在THF(85mL)中的溶液1小时,然后历经20分钟滴加5-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲酸甲酯(4.24g,16.889mmol)在THF(85mL)中的溶液。将反应混合物在该温度下搅拌1小时,然后在室温下搅拌1小时。向反应混合物中缓慢添加水(2.5mL)和15%氢氧化钠水溶液(2.5mL)。将反应混合物用EtOAc(100mL)稀释,并添加无水硫酸钠(5g)。将悬浮液在室温下搅拌2小时30分钟,并且通过硅藻土过滤,然后用EtOAc(2×100mL)洗涤。将滤液真空浓缩,得到呈橙色油的粗[5-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲醇(3.61g,58%),其无需进一步纯化即用于后续步骤。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.36(s,1H),6.45-6.37(m,1H),4.89(s,2H),3.96-3.89(m,3H),1.47(s,3H),1.01-0.95(m,2H),0.91-0.84(m,2H),(1H缺失,不稳定质子).ESI-MS m/z计算值217.1215,实验值218.2(M+1)$^+$;保留时间:1.43分钟;LC方法I。

[2493] 步骤6:5-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛

[2494] 

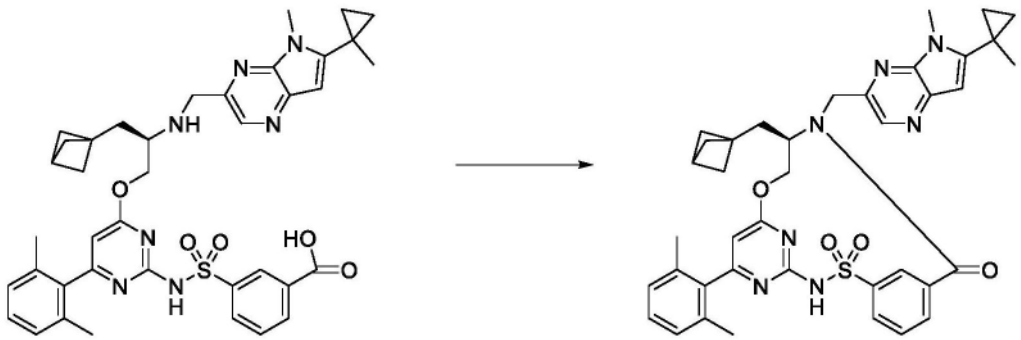
[2495] 在室温下向[5-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲醇(3.61g,9.8696mmol)于THF(500mL)中的溶液中添加活化MnO_2(33.86g,389.48mmol)。将悬浮液搅拌16小时,然后通过硅藻土过滤,用EtOAc(500mL)洗涤,并将滤液真空浓缩。通过硅胶色谱法(梯度:0-40% EtOAc/庚烷),然后通过反相色谱法(柱:C_{18}Aq.梯度0-100% MeCN/水)纯化粗残余物。将最纯的级分合并并在真空中浓缩,得到呈黄色固体的5-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛(797mg,37%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.17(s,1H),9.04(s,1H),6.56(s,1H),4.03(s,3H),1.51(s,3H),1.09-1.01(m,2H),0.99-0.91(m,2H)。ESI-MS m/z计算值215.1059,实验值216.2(M+1)$^+$;保留时间:3.6分钟。将含有产物的混合级分合并并真空浓缩。通过反相色谱法(柱:C_{18}Aq.梯度:5-40% MeCN/水)纯化,得到呈黄色固体的第二批5-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛(220mg,10%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.17(s,1H),9.04(s,1H),6.56(s,1H),4.03(s,3H),1.51(s,3H),1.09-1.02(m,2H),0.99-0.92(m,2H)。ESI-MS m/z计算值215.1059,实验值216.2(M+1)$^+$;保留时间:3.6分钟。LC方法J。

[2496] 步骤7:3-[[4-[(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-[[5-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2497] 

[2498] 将3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(1-双环[1.1.1]戊基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(60mg,0.09659mmol)与5-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛(23mg,0.1069mmol)在DCM中组合。添加乙酸(10μL,0.1758mmol),并将反应混合物在冰水浴中冷却至0℃。添加DIPEA(45μL,0.2584mmol),并在该温度下搅拌20分钟之后添加三乙酰氧基硼氢化钠(约102.4mg,0.4830mmol)。在0℃下继续搅拌2小时。然后将反应混合物用0.2mL 3M HCl淬灭,用甲醇和DMSO稀释,直到反应混合物变得均匀,过滤并通过制备型HPLC(1-99% ACN/水,HCl改性剂,15分钟运行)纯化,得到3-[[4-[(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-[[5-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(52.2mg,71%)。ESI-MS m/z计算值721.3046,实验值722.8$(M+1)^+$;保留时间:0.59分钟;LC方法B。

[2499] 步骤8:(11R)-11-(1-双环[1.1.1]戊基甲基)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[[5-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物I-227)

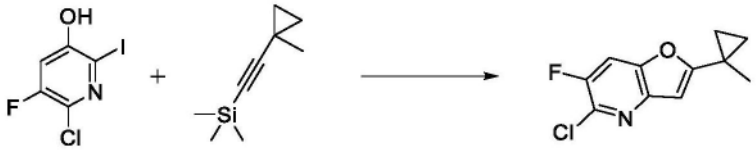
[2500] 

[2501] 将3-[[4-[(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-[[5-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(52.2mg,0.06884mmol)与CDMT(15mg,0.08543mmol)在DMF中组合。通过注射器添加N-甲基吗啉(50μL,0.4548mmol),并将反应物在室温下搅拌指定时间。然后在减压下通过旋转蒸发去除挥发物,并将所得残余物溶解于DMSO/甲醇中,过滤,并通过制备型HPLC(1-99% ACN/水,HCl改性剂)纯化,得到(11R)-11-(1-双环[1.1.1]戊基甲基)-6-(2,6-二甲基

苯基)-12-[[5-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ⁶-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(32.1mg,66%)。ESI-MS m/z计算值703.29407,实验值704.7(M+1)⁺;保留时间:1.87分钟;LC方法A。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.02(t,J=1.8Hz,1H),8.48(s,1H),8.08(d,J=7.9Hz,1H),7.92(dt,J=7.7,1.4Hz,1H),7.68(t,J=7.8Hz,1H),7.21(t,J=7.6Hz,1H),7.07(d,J=7.6Hz,2H),6.47(s,1H),6.22(s,1H),5.59(dd,J=11.0,3.6Hz,1H),5.42(d,J=15.9Hz,1H),4.30(d,J=15.9Hz,1H),4.09(tt,J=10.4,3.4Hz,1H),4.05-3.92(m,4H),2.46(s,1H),2.05(s,6H),1.97(dd,J=15.5,10.5Hz,1H),1.83(dd,J=15.5,3.3Hz,1H),1.63-1.57(m,6H),1.45(s,3H),1.02-0.94(m,2H),0.89-0.83(m,2H)。

[2502] 实例98:化合物I-234的制备

[2503] 步骤1:5-氯-6-氟-2-(1-甲基环丙基)呋喃并[3,2-b]吡啶

[2504] 

[2505] 向含有DMF(60mL)和TEA(17mL)中的6-氯-5-氟-2-碘-吡啶-3-醇(5.4g,18.036mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯(II)(500mg,0.7124mmol)、CuI(350mg,1.8378mmol)、KF(2.1g,36.147mmol)的压力小瓶中添加三甲基-[2-(1-甲基环丙基)乙炔基]硅烷(4g,22.323mmol)。将反应物在80℃下搅拌12小时。将反应混合物冷却,用乙酸乙酯(300mL)稀释并用水(2×300mL)洗涤。将有机层用盐水(100mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法在0-30%乙酸乙酯/己烷中纯化,得到呈白色固体的5-氯-6-氟-2-(1-甲基环丙基)呋喃并[3,2-b]吡啶(2.4g,53%)。^{1}HNMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.45(d,J=7.9Hz,1H),6.51(s,1H),1.50(s,3H),1.28-1.24(m,2H),0.93-0.87(m,2H)。ESI-MS m/z计算值225.03568,实验值226.0(M+1)⁺;保留时间:5.68分钟;LC方法D。

[2506] 步骤2:6-氟-2-(1-甲基环丙基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸甲酯

[2507] 

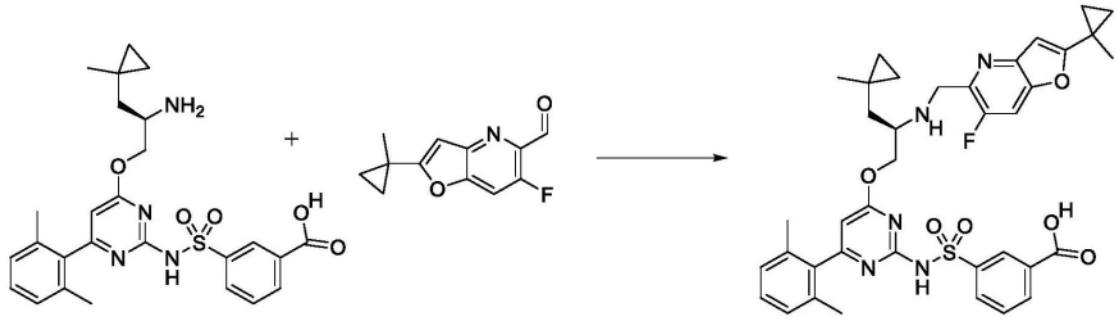
[2508] 将5-氯-6-氟-2-(1-甲基环丙基)呋喃并[3,2-b]吡啶(2.4g,9.5725mmol)、Pd(dppf)$_2$.DCM(350mg,0.4286mmol)和TEA(5.0820g,7mL,50.222mmol)于MeOH(50mL)中的混合物在配备有机械搅拌器的钢制反应釜中用一氧化碳吹扫三次。将反应混合物用100psi的一氧化碳加热至60℃并搅拌6小时。将反应混合物冷却至室温。将反应混合物通过沸石垫过滤,用乙酸乙酯洗涤,并且将滤液在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法在10-50%乙酸乙酯/己烷中纯化,得到呈橙色固体的6-氟-2-(1-甲基环丙基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸甲酯(1.9g,72%)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.44(d,J=10.0Hz,1H),6.65(s,1H),4.02(s,3H),1.51(s,3H),1.33-1.27(m,2H),0.97-0.90(m,2H)。ESI-MS m/z计算值249.08012,实验值250.0(M+1)⁺;保留时间:4.51分钟;LC方法D。

[2509] 步骤3:6-氟-2-(1-甲基环丙基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲醛

[2510] 

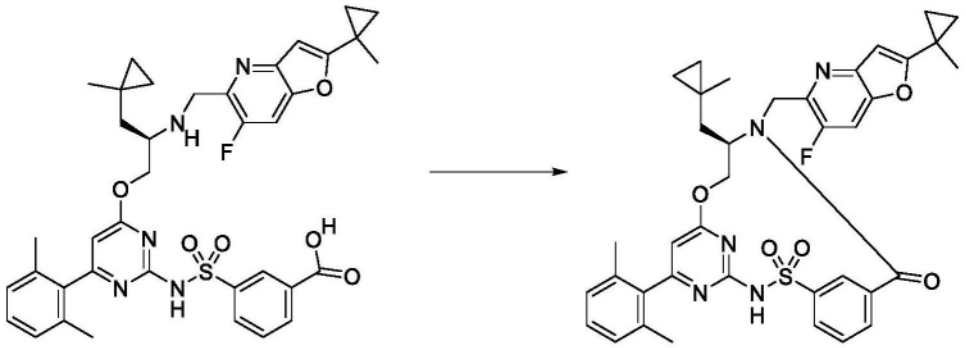
[2511] 在-78℃下,向6-氟-2-(1-甲基环丙基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲酸甲酯(1.9g,6.8609mmol)于DCM(60mL)中的经搅拌溶液中添加DIBAL(14mL的1M,14.000mmol)的DCM溶液。将反应混合物搅拌2小时,在-78℃下用MeOH(3mL)和水(3mL)的混合物淬灭,并将反应物温热至室温。添加DCM(100mL)并且将固体过滤。将滤饼用DCM(3×50mL)洗涤。将滤液中的有机层分离,用盐水(2×50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(加载DCM,用20%乙酸乙酯/己烷洗脱)纯化。将期望产物级分合并,真空浓缩并干燥过夜,得到呈灰白色固体的6-氟-2-(1-甲基环丙基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲醛(1.193g,78%)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ10.28(s,1H),7.45(d,J=10.0Hz,1H),6.66(s,1H),1.53(s,3H),1.34-1.27(m,2H),0.97-0.91(m,2H)。ESI-MS m/z计算值219.06955,实验值220.0$(M+1)^+$;保留时间:2.2分钟;LC方法H。

[2512] 步骤4:3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[[6-氟-2-(1-甲基环丙基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基]甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2513] 

[2514] 将3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(60mg,0.1097mmol)与6-氟-2-(1-甲基环丙基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-甲醛(26.5mg,0.1209mmol)在DCM中组合。添加乙酸(10μL,0.1758mmol),并将反应混合物在冰水浴中冷却至0℃。添加DIPEA(50μL,0.2871mmol),并在该温度下搅拌20分钟之后添加三乙酰氧基硼氢化钠(120mg,0.5662mmol)。在0℃下继续搅拌2小时。然后将反应混合物用0.2mL 3M HCl淬灭,用甲醇和DMSO稀释,直到反应混合物变得均匀为止,过滤并通过制备型HPLC(1-99% ACN/水,HCl改性剂,15分钟运行)纯化,得到3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[[6-氟-2-(1-甲基环丙基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基]甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(40.3mg,49%)。ESI-MS m/z计算值713.2683,实验值714.7$(M+1)^+$;保留时间:0.61分钟;LC方法B。

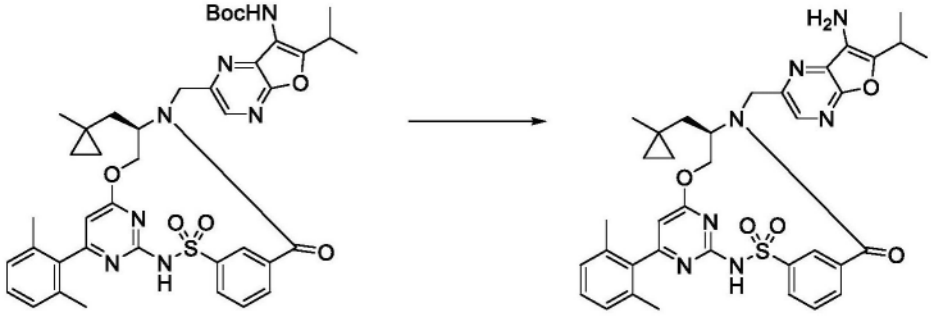
[2515] 步骤5:(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[[6-氟-2-(1-甲基环丙基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基]甲基]-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物I-234)

[2516] 

[2517] 将3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[[6-氟-2-(1-甲基环丙基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基]甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(40.3mg,0.05371mmol)与CDMT(11.5mg,0.06550mmol)在DMF合并。通过注射器添加N-甲基吗啉(40μL,0.3638mmol),并将反应物在室温下搅拌指定时间。然后在减压下通过旋转蒸发去除挥发物,并将所得残余物溶解于DMSO/甲醇中,过滤,并通过制备型HPLC(1-99%ACN/水,HCl改性剂)纯化,得到(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[[6-氟-2-(1-甲基环丙基)呋喃并[3,2-b]吡啶-5-基]甲基]-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(22.2mg,57%)。ESI-MS m/z计算值695.25775,实验值696.8(M+1)$^+$;保留时间:2.17分钟;LC方法A。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.12(t,J=1.8Hz,1H),8.08(dt,J=7.9,1.5Hz,1H),7.87(dt,J=7.5,1.4Hz,1H),7.64(t,J=7.8Hz,1H),7.36(dd,J=9.6,1.0Hz,1H),7.20(t,J=7.6Hz,1H),7.06(d,J=7.6Hz,2H),6.66(s,1H),6.22(s,1H),5.58(dd,J=11.4,4.3Hz,1H),5.47(dd,J=16.1,1.7Hz,1H),4.41-4.30(m,1H),4.15(dd,J=16.1,1.7Hz,1H),3.85(t,J=11.6Hz,1H),2.02(s,6H),1.80(d,J=14.9Hz,1H),1.49(s,3H),1.47-1.43(m,1H),1.24-1.20(m,2H),0.87-0.82(m,2H),0.55(s,3H),0.45-0.37(m,1H),0.30-0.24(m,1H),0.17-0.11(m,1H),0.07-0.01(m,1H)。

[2518] 实例99:化合物I-237的制备

[2519] 步骤1:(11R)-12-[(7-氨基-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物I-237)

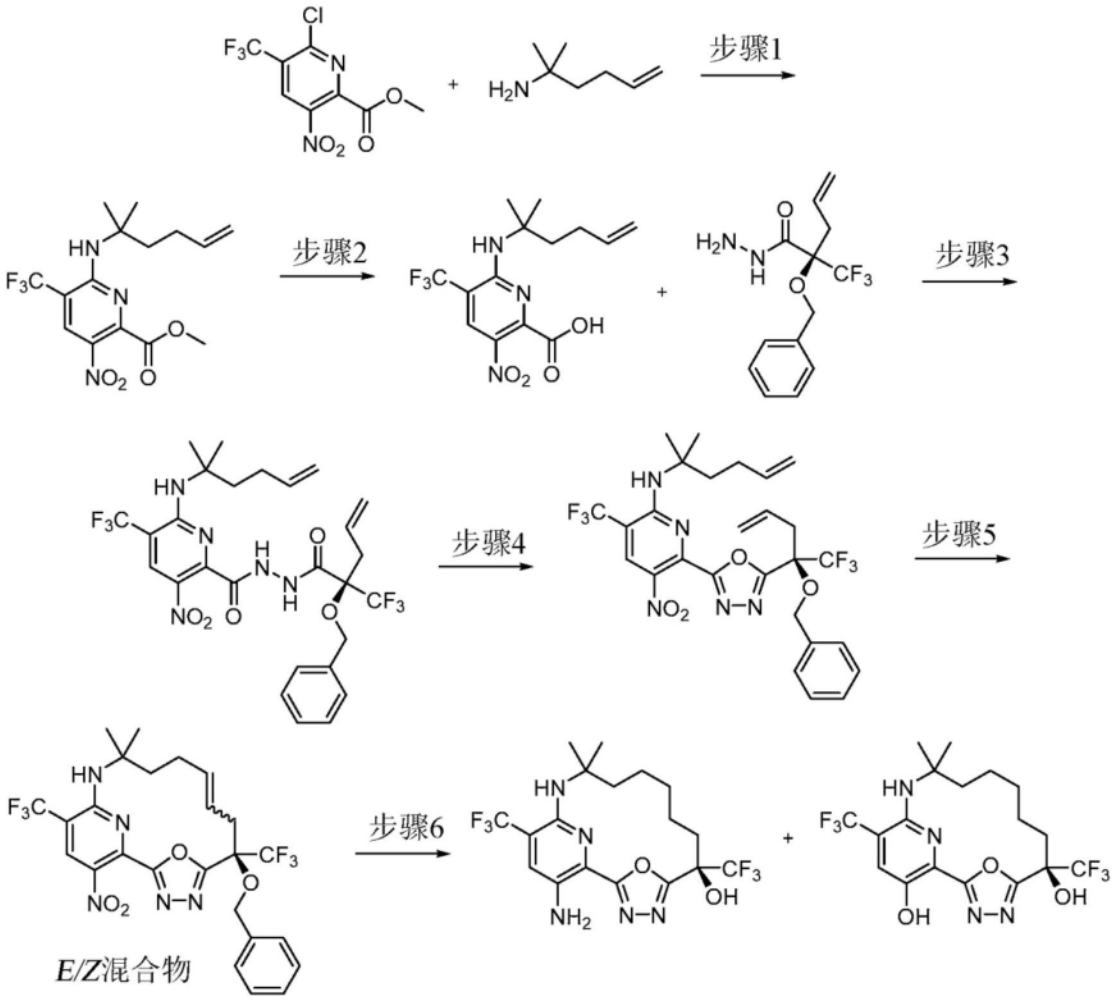
[2520] 

[2521] 向N-[2-[[(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2,13-三氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-12-基]甲基]-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-7-基]氨基甲酸叔丁酯(11.0mg,0.01322mmol)于二氯甲烷(0.024mL)中的溶液中添加三氟乙酸(1)(12.3μL,0.1597mmol),

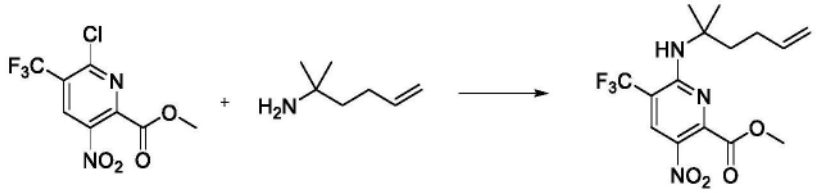
并将所得溶液在室温下搅拌过夜。将粗反应混合物在减压下浓缩。将残余物溶解在DCM中并用饱和$NaHCO_3$(3×)洗涤。将有机层经$MgSO_4$干燥并减压浓缩。将粗产物用DMSO(1mL)和MeOH(1mL)稀释,过滤,并通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经25分钟)纯化,得到(11R)-12-[(7-氨基-6-异丙基-呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(1.7mg,18%),^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.01(t,J=1.9Hz,1H),8.29(s,1H),8.08(d,J=8.1Hz,1H),7.87(dt,J=7.7,1.4Hz,1H),7.64(t,J=7.8Hz,1H),7.21(t,J=7.6Hz,1H),7.07(d,J=7.6Hz,2H),6.23(s,1H),5.67(dd,J=11.4,4.2Hz,1H),5.36(d,J=15.6Hz,1H),4.43-4.34(m,1H),4.21(d,J=15.6Hz,1H),4.07(t,J=11.5Hz,1H),3.23(七重峰,J=7.0Hz,1H),2.03(s,6H),1.91-1.83(m,2H),1.48-1.42(m,2H),1.39(d,J=3.0Hz,3H),1.37(d,J=3.0Hz,3H),0.56(s,3H),0.43-0.36(m,1H),0.32-0.25(m,1H),0.19-0.13(m,1H),0.06-0.02(m,1H)。ESI-MS m/z计算值681.2733,实验值682.8(M+1)$^+$;保留时间:1.79分钟。LC方法A。

[2522] 实例100:(6R)-17-氨基-12,12-二甲基-6,15-双(三氟甲基)-19-氧杂-3,4,13,18-四氮杂三环[[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇的制备

[2523]



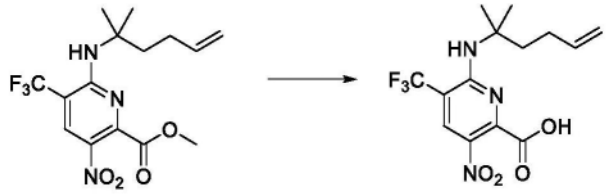
[2524] 步骤1:6-(1,1-二甲基戊-4-烯基氨基)-3-硝基-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸甲酯

[2525] 

[2526] 将2-甲基己-5-烯-2-胺(盐酸盐)(69.4g,463.7mmol)悬浮于乙腈(960mL)中并用DIEA(220mL,1.263mol)处理。向所形成的棕色溶液中一次性添加6-氯-3-硝基-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸甲酯(120g,421.7mmol)。将橙色溶液历经2.5小时缓慢加热至65℃(注意:反应示出加热时温升)。将深橙色溶液在40℃下蒸发,并且向残余物添加MTBE(1L)和水(1L),并且分离各层。将深橙色有机相用饱和NH_4Cl水溶液/水混合物的1:1溶液(2

[2527] ×600mL)洗涤,用盐水(400mL)洗涤一次,并且将有机相干燥,过滤并蒸发,以得到6-(1,1-二甲基戊-4-烯基氨基)-3-硝基-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸甲酯(152.7g,100%)。ESI-MS m/z计算值361.12494,实验值362.0(M+1)$^+$;保留时间:3.02分钟(LC方法M)。

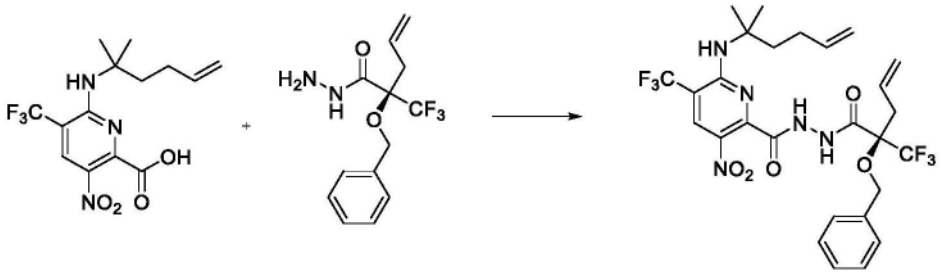
[2528] 步骤2:6-(1,1-二甲基戊-4-烯基氨基)-3-硝基-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸

[2529] 

[2530] 将6-(1,1-二甲基戊-4-烯基氨基)-3-硝基-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸甲酯(152.4g,421.7mmol)溶解于甲醇(750mL)中,并且在搅拌下用NaOH(750mL的2M,1.500mol)处理(同时添加,从而得到30℃至40℃的轻微温升)。将溶液在室温下搅拌18小时。将深红色溶液在42℃下在减压下浓缩,并将所得橙红色溶液用甲苯(1L)处理。将乳液在冰浴中搅拌,并且通过添加HCl(260mL的6M,1.560mol)酸化至pH=1,从而将内部温度保持低于15℃。将相分离,并将有机相用水(2X 500mL)洗涤两次,并且用盐水(400mL)洗涤一次。将有机相经$MgSO_4$干燥,过滤,蒸发并在真空下干燥,以得到137g的深橙色固体块。将此材料由乙腈(约1L,以去除残余甲苯)蒸发,并且溶解于乙腈(600mL)中,并且温热至约60℃。在搅拌下向深红色热溶液中添加N-环己基环己胺(79mL,396.5mmol)(注明60℃至70℃的温升),并且将热溶液播洒。所述材料在约60℃的内部温度下变成固体块,其可在碎裂后以磁性方式搅拌。将稠密悬浮液在冷却热水浴中搅拌过夜,然后在冰浴中搅拌3小时。通过过滤收集固体,用冷乙腈洗涤,直到滤液呈无色,并且在周末干燥,以得到呈黄色固体的6-(1,1-二甲基戊-4-烯基氨基)-3-硝基-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸(二环己胺盐)(172g,77%)。将此盐悬浮于MTBE(1L)中,并且用柠檬酸(1.2L的1M,1.200mol)处理。将混合物搅拌,并将相分离。将有机相用1M柠檬酸(2X 400mL)再洗涤两次,并且用0.5M $KHSO_4$(4X 400mL)洗涤4次。然后将有机相用盐水(200mL)洗涤一次,干燥、过滤并蒸发,以得到呈黄橙色油的6-(1,1-二甲基戊-4-烯基氨基)-3-硝基-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸(113.4g,77%),其在静置时结晶。^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ14.21(s,1H),8.46(s,1H),6.20-6.00(m,1H),5.82-5.57(m,1H),5.13-4.74(m,2H),1.97(d,J=2.9Hz,4H),1.45(s,6H)ppm.ESI-MS m/z计算值347.10928,实验值348.0(M+1)$^+$;保留时间:2.49分钟(LC方法M)。

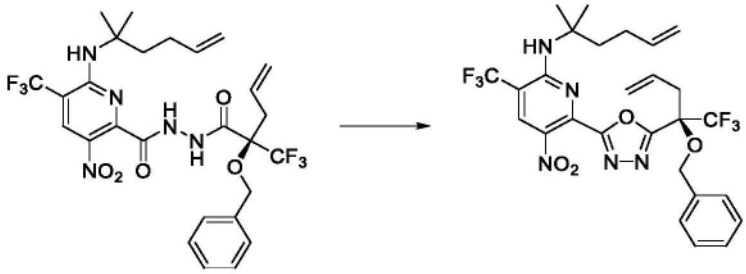
[2531] 步骤3:N'-[(2R)-2-苄氧基-2-(三氟甲基)戊-4-烯酰基]-6-(1,1-二甲基戊-4-烯

基氨基)-3-硝基-5-(三氟甲基)吡啶-2-碳酰肼

[2532] 

[2533] 将6-(1,1-二甲基戊-4-烯基氨基)-3-硝基-5-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸(100g,285.1mmol)和(2R)-2-苄氧基-2-(三氟甲基)戊-4-烯酰肼(86.3g,299.4mmol)溶解于DMF(600mL)中,并且在冰浴中冷却。在3.1℃的内部温度下,将HATU(114g,299.8mmol)一次性添加(未观察到温升)。然后,历经0.5小时缓慢添加DIEA(100mL,574.1mmol)(温升),从而将内部温度保持在3与10℃之间。添加后,移去冰浴,并将反应物搅拌另外0.5小时,将其温热至室温。将橙色溶液添加到冰和水(3L)和MTBE(1L)的经搅拌溶液中。将混合物搅拌10分钟,并将相分离。将有机相用水(2X 1L)、0.2MKHSO$_4$(3X 1L)洗涤两次,并且用盐水(250mL)洗涤一次。将有机相干燥,过滤并蒸发,以得到呈橙色块状物的N'-[(2R)-2-苄氧基-2-(三氟甲基)戊-4-烯酰基]-6-(1,1-二甲基戊-4-烯基氨基)-3-硝基-5-(三氟甲基)吡啶-2-碳酰肼(181g,定量产率)。ESI-MS m/z计算值617.2073,实验值618.0(M+1)$^+$;保留时间:3.25分钟(LC方法M)。将此材料直接用于下一步。

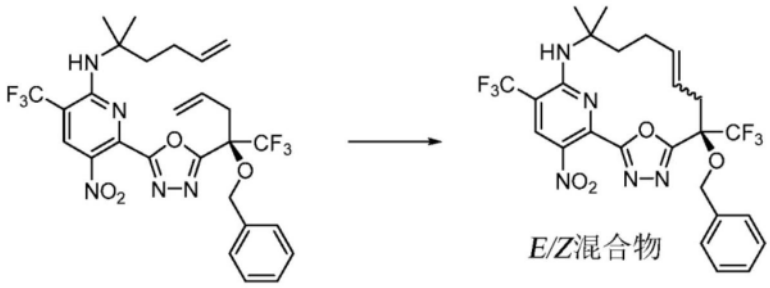
[2534] 步骤4:6-[5-[(1R)-1-苄氧基-1-(三氟甲基)丁-3-烯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-N-(1,1-二甲基戊-4-烯基)-5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺

[2535] 

[2536] 将N'-[(2R)-2-苄氧基-2-(三氟甲基)戊-4-烯酰]-6-(1,1-二甲基戊-4-烯基氨基)-3-硝基-5-(三氟甲基)吡啶-2-碳酰肼(176.1g,285.2mmol)溶解于乙腈(1.4L)中,并且加热至55℃。将黄橙色溶液用DIEA(124mL,711.9mmol)处理,随后历经15分钟按份添加甲苯磺酰氯(54.4g,285.3mmol)(温升,通过去除热壁炉架并且缓慢添加将内部温度保持在55℃与60℃之间),并且将反应物在55-60℃下搅拌45分钟。将反应溶液在40℃下在减压下浓缩,并且将残余物用MTBE/庚烷1:1(1.4L)和水(1.4L)萃取。将有机相用水(1.5L)再洗涤一次、用0.2M KHSO$_4$(2X 1L)洗涤两次,并且用盐水(0.5L)洗涤一次。将有机相干燥、过滤并蒸发,以得到172g橙色油,将所述橙色油溶解于100mL甲苯和300mL庚烷中。将溶液负载于3kg二氧化硅柱上(柱体积=4800mL,流速=900毫升/分钟)。用100%己烷洗脱1分钟,然后在106分钟(2柱体积)内将0%至10%乙酸乙酯/己烷的初始梯度程序化。将产物以约4%乙酸乙酯开始洗脱,使得将4.3%乙酸乙酯保持等度,直至产物完成洗脱,以得到6-[5-[(1R)-1-苄氧基-1-(三氟甲基)丁-3-烯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-N-(1,1-二甲基戊-4-烯基)-5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺(139.1g,80%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.51(s,1H),7.40-7.27

(m,5H),6.03-5.87(m,1H),5.80-5.66(m,1H),5.58(s,1H),5.31-5.16(m,2H),5.03-4.95(m,1H),4.95-4.89(m,1H),4.81(d,J＝10.5Hz,1H),4.64(d,J＝10.5Hz,1H),3.28-3.13(m,2H),2.08-1.99(m,2H),1.99-1.89(m,2H),1.47(s,6H)ppm.ESI-MS m/z计算值599.1967,实验值600.0(M+1)$^+$;保留时间:3.71分钟(LC方法M)。

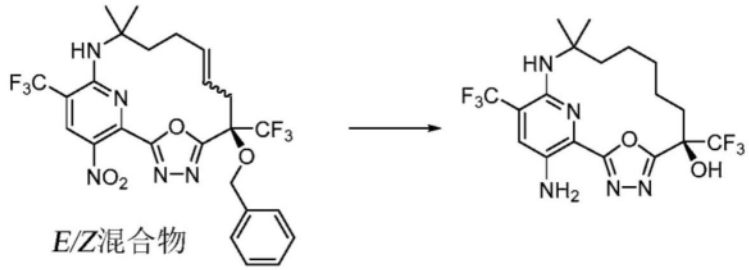
[2537] 步骤5:(6R)-6-苄氧基-12,12-二甲基-17-硝基-6,15-双(三氟甲基)-19-氧杂-3,4,13,18-四氮杂三环[[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,8,14,16-六烯(E/Z混合物)

[2538] 

[2539] 将此反应平行地以三个46.3g批次运行,每个批次在12L 3颈圆底烧瓶中。以下实验描述这些批次中的一个。

[2540] 将喷射管、回流式冷凝器和鼓气器以及高位搅拌器连接到放置在热层中的12L容器。将6-[5-[(1R)-1-苄氧基-1-(三氟甲基)丁-3-烯基]-1,3,4-噁二唑-2-基]-N-(1,1-二甲基戊-4-烯基)-5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶-2-胺(46.3g,76.22mmol)溶解于DCE(8.23L)中。用大量氮气喷射系统。将热层设置为50℃。当容器达到53℃时,同时添加二氯[1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)-2-亚咪唑烷基][[5-[(二甲基氨基)磺酰]-2-(1-甲基乙氧基-0)苯基]亚甲基-C]钌(II)(詹氏催化剂1B,11.2g,15.26mmol)。将催化剂容器用DCE冲洗,并将冲洗液添加到反应中。一旦催化剂添加完成,就将层温增加至73℃。一旦内部温度达到72℃,就继续搅拌2小时28分钟,然后将热层温度降低至45℃。在2小时27分钟后,内部温度达到50℃。15分钟后,添加固态2-硫烷基吡啶-3-甲酸(12g,77.33mmol)和三乙胺(11mL,78.92mmol)。搅拌12小时,然后使混合物冷却至室温。向反应添加100g的SiO_2和10g的活性炭(20-40网格,颗粒状)。搅拌1小时,然后经硅藻土过滤,并将滤液蒸发,从而得到粗产物混合物。将来自所有三个平行反应的材料合并,以得到71.2g的粗产物混合物。在两个单独的3kg硅胶柱上使用历经110分钟100%己烷至10%乙酸乙酯/己烷梯度,随后历经10分钟10%乙酸乙酯/己烷至100%乙酸乙酯梯度对此材料进行纯化。将两个单独的纯化批次合并后,获得(6R)-6-苄氧基-12,12-二甲基-17-硝基-6,15-双(三氟甲基)-19-氧杂-3,4,13,18-四氮杂三环[[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,8,14,16-六烯(E/Z混合物)(51.88g,40%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.55(d,J＝0.8Hz,1H),7.49-7.21(m,5H),6.58(s,1H),5.79(dt,J＝13.7,6.5Hz,1H),5.58(ddd,J＝15.0,8.8,5.6Hz,1H),4.83(d,J＝11.1Hz,1H),4.55(d,J＝11.1Hz,1H),3.13(dd,J＝14.2,5.4Hz,1H),2.77(dd,J＝14.3,8.8Hz,1H),2.38-2.24(m,1H),2.14-1.93(m,3H),1.58-1.32(m,6H)ppm.ESI-MS m/z计算值571.1654,实验值572.1(M+1)$^+$;保留时间:3.46分钟和3.49分钟(LC方法M)。产物形成为双键异构体的3:1混合物。

[2541] 步骤6:(6R)-17-氨基-12,12-二甲基-6,15-双(三氟甲基)-19-氧杂-3,4,13,18-四氮杂三环[[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇

[2542] 

[2543] 将(6R)-6-苄氧基-12,12-二甲基-17-硝基-6,15-双(三氟甲基)-19-氧杂-3,4,13,18-四氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,8,14,16-六烯(E/Z混合物)(50.8g,88.89mmol)溶解于250mL的乙醇中,并且通过旋转蒸发以及28℃水浴进行部分浓缩,以去除任何残余溶剂,然后在5L烧瓶中溶解于另外的乙醇(720mL)中。使用内部真空的5个周期和氮气回填对溶液进行脱气。在氮气下将二羟基钯(15.2g的10%w/w,10.824mmol)添加到底物溶液中。用氢气回填重复内部真空6个周期,以用氢气替换氮气气氛。最后,使用气球将容器保持在1大气压的氢气下。用磁力搅拌器剧烈搅拌此混合物过夜,然后移除氢气球。将混合物通过介质烧结漏斗上的70g的硅藻土过滤。将绿色滤液溶液通过旋转蒸发以及28℃水浴进行浓缩。获得呈黄色固体的42.65g的粗产物,其中的41.5g通过反相色谱法(溶解于125mL的甲醇和2.55mL DMF(2% DMF/甲醇溶液),并且负载于3.8kg C_{18}柱(柱体积=3.3L,流速=375毫升/分钟)上)进行纯化。历经176分钟将40%至70%乙腈/水(20柱体积)初始梯度,然后在随后约20分钟后将洗脱液带入到100%乙腈中程序化。从柱中分离混合和纯部分。纯部分被浓缩,以得到呈黄色固体的(6R)-17-氨基-12,12-二甲基-6,15-双(三氟甲基)-19-氧杂-3,4,13,18-四氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇(28.17g,70%)。将此材料与通过如乙腈中的溶液的类似方法所制备的若干较小批次(80mg、340mg、360mg、1.46g和1.63g)合并,然后将其浓缩以得到黄色固体。将此固体溶解于二氯甲烷,并且添加庚烷,然后将溶液在40℃下在暗处在真空下浓缩过夜,得到31.95g的(6R)-17-氨基-12,12-二甲基-6,15-双(三氟甲基)-19-氧杂-3,4,13,18-四氮杂三环[[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.61(s,1H),7.59(s,1H),5.96(s,2H),4.64(s,1H),2.90-2.71(m,1H),2.30-2.15(m,1H),2.15-1.98(m,1H),1.91-1.74(m,1H),1.73-1.57(m,1H),1.56-1.38(m,5H),1.36(s,3H),1.31(s,3H)。ESI-MS m/z计算值453.15994,实验值454.2(M+1)$^+$;保留时间:3.03分钟(LC方法M)。

[2544] 步骤7:结晶(6R)-17-氨基-12,12-二甲基-6,15-双(三氟甲基)-19-氧杂-3,4,13,18-四氮杂三环[[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇形式A(纯净)的固体形式表征

[2545] A.X射线粉末衍射

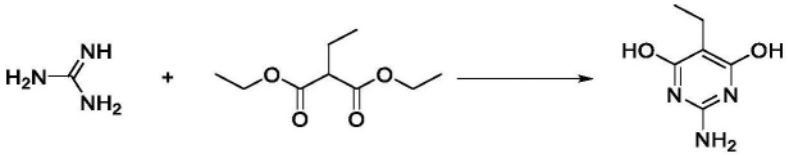
[2546] 使用通用X射线粉末衍射(XRPD)方法获得由步骤6产生并从EtOH重结晶的结晶(6R)-17-氨基-12,12-二甲基-6,15-双(三氟甲基)-19-氧杂-3,4,13,18-四氮杂三环[[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇形式A(纯净)的XRPD衍射图。结晶(6R)-17-氨基-12,12-二甲基-6,15-双(三氟甲基)-19-氧杂-3,4,13,18-四氮杂三环[[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇形式A(纯净)的XRPD衍射图概述如下。

[2547] 结晶(6R)-17-氨基-12,12-二甲基-6,15-双(三氟甲基)-19-氧杂-3,4,13,18-四

氮杂三环[[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇形式A(纯净)的XRPD信号包括以下一种或多种:7.43±0.2°2-θ、8.44±0.2°2-θ、14.10±0.2°2-θ、14.57±0.2°2-θ、14.96±0.2°2-θ、16.94±0.2°2-θ、19.05±0.2°2-θ、19.97±0.2°2-θ、22.48±0.2°2-θ、25.56±0.2°2-θ和25.75±0.2°2-θ。

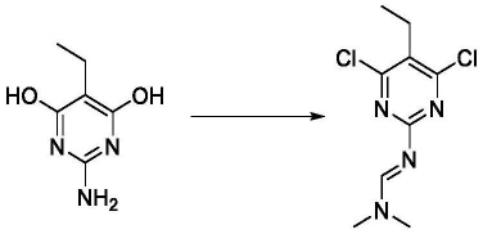
[2548] 实例101:3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)-5-乙基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸的制备

[2549] 步骤1:2-氨基-5-乙基-嘧啶-4,6-二醇

[2550] 

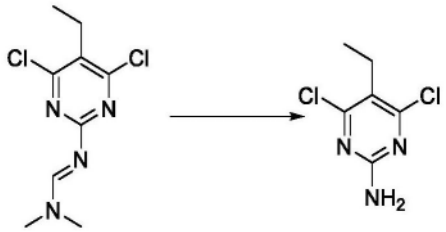
[2551] 向2.0L三颈烧瓶中添加乙醇(800mL),并且在氮气流下逐渐且小心地添加固体块状金属钠(23g,1.000mol),并将混合物搅拌直至完全溶解。一旦冷却回到室温,依次添加胍(盐酸盐)(36.5g,382.1mmol)和2-乙基丙二酸二乙酯(56.22g,56mL,298.7mmol),并将反应物用设定在80℃(溶液中的探针)的套搅拌17小时。一旦冷却至室温,将粗混合物在减压下浓缩,以去除大部分乙醇。添加水(400mL),将所得溶液在冰浴中冷却,并使用浓HCl酸化至pH 1-2。过滤固体,用水(2×100mL)洗涤,然后用冷丙酮(250mL)洗涤。将固体在通风柜中干燥过夜并在高真空下转移到结晶皿中保持三天,得到呈白色固体的2-氨基-5-乙基-嘧啶-4,6-二醇$(H_2O)_2$(54.8g,96%)。ESI-MS m/z计算值155.0695,实验值156.2$(M+1)^+$;保留时间:0.369分钟。^1H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ0.87(t,J=7.2Hz,3H),2.03-2.23(m,2H),6.28(s,2H),10.02-10.45(m,2H)。

[2552] 步骤2:N'-(4,6-二氯-5-乙基-嘧啶-2-基)-N,N-二甲基-甲脒

[2553] 

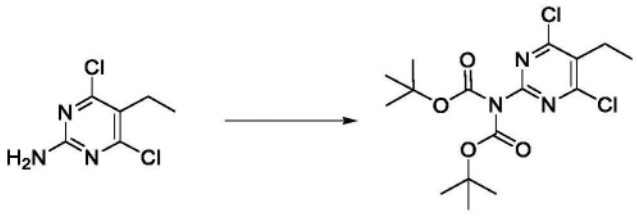
[2554] 将草酰氯(290.0g,200mL,2.285mol)缓慢添加到二甲基甲酰胺(166.4g,177mL,2.277mol)于氯仿(1.6L)中的溶液中,并将溶液在室温下搅拌30分钟。添加2-氨基-5-乙基-嘧啶-4,6-二醇$(H_2O)_2$(43.55g,227.8mmol),然后将反应混合物在60℃下加热过夜。一旦冷却至室温,将反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液(2.0L)稀释并剧烈搅拌15分钟。添加25%氢氧化钠溶液(250mL)以达到pH约8-9。将各层分离,并将水层用二氯甲烷(2×700mL)萃取。将有机层合并,经硫酸钠干燥并减压浓缩,得到呈棕色油的N'-(4,6-二氯-5-乙基-嘧啶-2-基)-N,N-二甲基-甲脒(192g,341%)。粗物质无需任何进一步纯化即用于下一步骤。ESI-MS m/z计算值246.0439,实验值247.1$(M+1)^+$;保留时间:1.25分钟。

[2555] 步骤3:4,6-二氯-5-乙基-嘧啶-2-胺

[2556] 

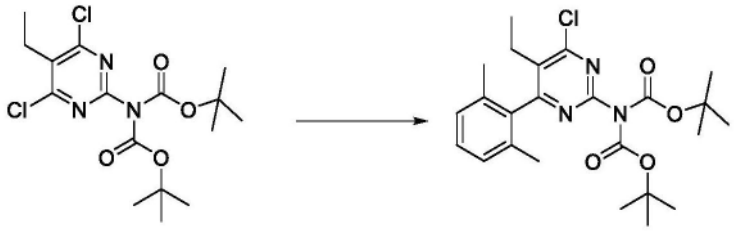
[2557] 将浓盐酸(117mL的12M,1.404mol)添加到N'-(4,6-二氯-5-乙基-嘧啶-2-基)-N,N-二甲基-甲脒(57.9g,234.3mmol)的溶液中,并将混合物在50℃下搅拌150分钟。将混合物在冷冻箱中冷却过夜,然后过滤固体,用冷异丙醇(350mL)冲洗并干燥,得到呈灰白色固体的4,6-二氯-5-乙基-嘧啶-2-胺(35.4g,77%)。ESI-MS m/z计算值191.0017,实验值192.1(M+1)$^+$;保留时间:2.39分钟。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)ppm 1.15(t,J=7.5Hz,3H),2.75(q,J=7.3Hz,2H),5.30(br.s.,2H)。

[2558] 步骤4:N-叔丁氧基羰基-N-(4,6-二氯-5-乙基-嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯

[2559] 

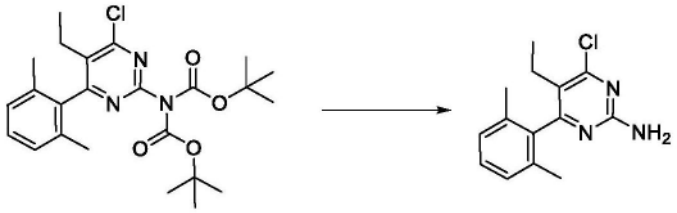
[2560] 将4,6-二氯-5-乙基-嘧啶-2-胺(973mg,5.066mmol)和Boc酸酐(2.36g,10.81mmol)溶解于DCM(7.5mL)中,随后溶解DMAP(50.5mg,0.4134mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物用DCM(25mL)稀释并用水洗涤,然后用盐水洗涤。将有机物经硫酸钠干燥并蒸发,得到N-叔丁氧基羰基-N-(4,6-二氯-5-乙基-嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.94g,98%)。ESI-MS m/z计算值391.10657,实验值392.1(M+1)$^+$;保留时间:0.84分钟;LC方法B。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ2.92(q,J=7.5Hz,2H),1.48(s,18H),1.23(t,J=7.5Hz,3H)。

[2561] 步骤5:N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)-5-乙基-嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[2562] 

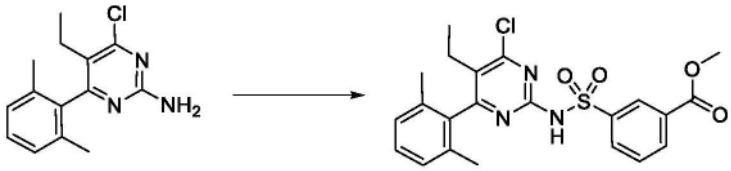
[2563] 在室温下,向溶解于DME(250mL)和水(50mL)中的N-叔丁氧基羰基-N-(4,6-二氯-5-乙基-嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(34.92g,89.019mmol)的溶液中添加(2,6-二甲基苯基)硼酸(13.35g,89.010mmol)和碳酸铯(75.4g,231.42mmol)。将溶液搅拌10分钟,同时用氮气流鼓泡。然后将Pd(dppf)Cl_2(5.2g,7.1067mmol)添加到溶液中并加热至80℃过夜。将溶液冷却至室温,然后用水(250mL)稀释并用乙酸乙酯(2×300mL)萃取。将合并的有机层用盐水(400mL)洗涤并经硫酸钠干燥,然后真空浓缩,得到N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)-5-乙基-嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯(37.51g,43%)。ESI-MS m/z计算值461.20813,实验值462.2(M+1)$^+$;保留时间:3.85分钟;LC方法E。

[2564] 步骤6:4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)-5-乙基-嘧啶-2-胺

[2565] 

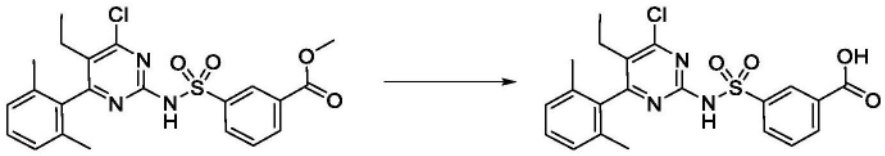
[2566] 将N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)-5-乙基-嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯(393mg,0.8507mmol)和HCl的二噁烷溶液(3mL的4M,12.00mmol)在二氯甲烷(4mL)中组合并搅拌16小时。将反应混合物蒸发至干燥。将所得材料在乙酸乙酯与饱和碳酸氢钠溶液之间分配,并将混合物搅拌15分钟。将有机物分离,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并蒸发,得到4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)-5-乙基-嘧啶-2-胺(219mg,98%)。ESI-MS m/z计算值261.10327,实验值262.1(M+1)$^+$;保留时间:0.64分钟;LC方法B。

[2567] 步骤7:3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)-5-乙基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸甲酯

[2568] 

[2569] 将4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)-5-乙基-嘧啶-2-胺(219mg,0.8367mmol)溶解于THF(2.2mL)中并在冰浴中冷却。一次性添加3-氯磺酰基苯甲酸甲酯(607.2mg,2.588mmol)。滴加叔戊醇锂(1.5mL的40%w/w,4.656mmol)并将反应物缓慢温热至室温。将反应物搅拌5小时,然后通过添加1M HCl而使反应呈酸性。将反应混合物用乙酸乙酯萃取。将有机物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并蒸发。然后将粗物质通过硅胶色谱法使用0-50%乙酸乙酯/己烷洗脱进行纯化,得到3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)-5-乙基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸甲酯(294mg,76%)。ESI-MS m/z计算值459.10196,实验值460.1(M+1)$^+$;保留时间:0.77分钟;LC方法B。

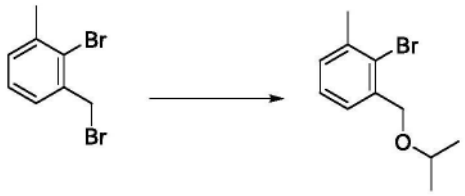
[2570] 步骤8:3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)-5-乙基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2571] 

[2572] 向3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)-5-乙基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸甲酯(4.75g,10.327mmol)于THF(100mL)中的溶液中添加NaOH的水溶液(45mL的1M,45.000mmol)并在室温下搅拌1小时。将溶液用1M HCl(75mL)酸化并用乙酸乙酯(2×100mL)萃取,然后用盐水(100mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥并在真空中浓缩,得到呈白色固体的3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)-5-乙基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(3.83g,78%)。ESI-MS m/z计算值445.0863,实验值446.2(M+1)$^+$;保留时间:2.52分钟;LC方法E。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ13.39(s,1H),12.28(s,1H),8.41(s,1H),8.17(dt,J=7.8,1.4Hz,1H),8.09(dt,J=7.9,1.5Hz,1H),7.66(t,J=7.8Hz,1H),7.26(t,J=7.6Hz,1H),7.13(d,J=7.6Hz,2H),2.26(q,J=7.5Hz,2H),1.75(s,6H),0.83(t,J=7.5Hz,3H)。

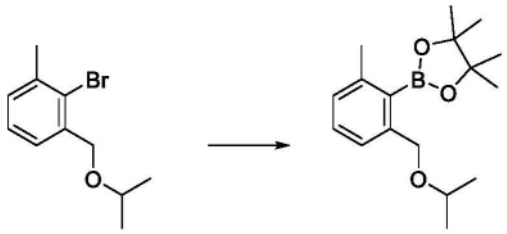
[2573] 实例102:3-[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-[2-(异丙氧基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸的制备

[2574] 步骤1:2-溴-1-(异丙氧基甲基)-3-甲基-苯

[2575] 

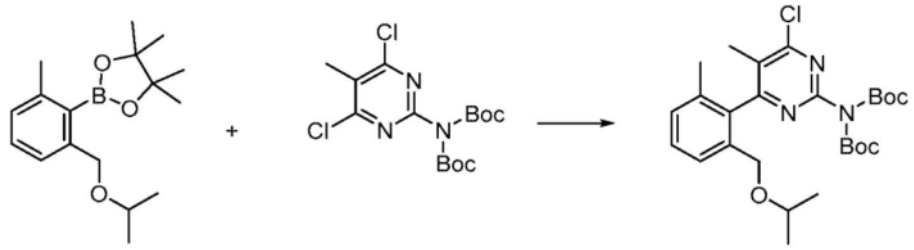
[2576] 在0℃下,将NaH(13.1g,327.53mmol)于THF(600mL)中的浆料缓慢添加到异丙醇(23.550g,30mL,391.88mmol)中,然后搅拌30分钟。将2-溴-1-(溴甲基)-3-甲基-苯(45.5g,172.38mmol)于THF(200mL)中的溶液添加到反应混合物中。然后将其温热至室温,然后搅拌过夜。将反应物用饱和NH_4Cl(400mL)淬灭,并用Et_2O(3×250mL)萃取。将合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥,并在真空下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法使用0至20% DCM/己烷纯化,得到呈浅黄色油的2-溴-1-(异丙氧基甲基)-3-甲基-苯(41.5g,96%)。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.34(d,J=8.1Hz,1H),7.20(t,J=7.5Hz,1H),7.15(d,J=7.3Hz,1H),4.57(s,2H),3.77-3.72(m,1H),2.42(s,3H),1.26(d,J=6.1Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值242.03062,保留时间:3.84分钟;LC方法E。

[2577] 步骤2:2-[2-(异丙氧基甲基)-6-甲基-苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷

[2578] 

[2579] 向2-溴-1-(异丙氧基甲基)-3-甲基-苯(41.5g,136.55mmol)于无水二噁烷(450mL)中的溶液中添加KOAc(33.5g,341.34mmol)。将混合物用氮气脱气5分钟,然后添加4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(62.4g,245.73mmol)和Pd(dppf)Cl_2(9.8g,13.393mmol),然后再脱气5分钟。然后将管密封并加热至100℃并搅拌18小时。将反应物冷却至室温之后,添加饱和氯化铵(200mL)并用乙酸乙酯(3×200mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(250mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱法使用0至20% EtOAc/己烷纯化,得到呈浅绿色油的2-[2-(异丙氧基甲基)-6-甲基-苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(30.37g,77%)。ESI-MS m/z计算值290.20532,实验值291.3$(M+1)^+$;保留时间:3.9分钟;LC方法E。

[2580] 步骤3:N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-[2-(异丙氧基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[2581] 

阻转异构体的1:1混合物

[2582] 向反应烧瓶中装入DME(585mL)和水(115mL)的溶剂混合物中的2-[2-(异丙氧基甲基)-6-甲基-苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(30.37g,104.65mmol)、N-叔丁氧基羰基-N-(4,6-二氯-5-甲基-嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(44.6g,112.02mmol)和Cs_2CO_3(85.2g,261.50mmol)。将反应物用氩气吹扫5分钟。将Pd(dppf)Cl_2(6.2g,8.4734mmol)添加到反应混合物中。将反应混合物用氩气再吹扫5分钟。将反应混合物在85℃下搅拌3.5小时。将反应物冷却至室温并用水(500mL)稀释。将水层分离并用EtOAc(3×400mL)萃取。将合并的有机层用盐水(500mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在真空下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法使用0至25%乙酸乙酯/己烷纯化,得到呈黄色凝胶的N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-[2-(异丙氧基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯(32.8g,62%)。ESI-MS m/z计算值505.23434,实验值506.3$(M+1)^+$;保留时间:4.29分钟;LC方法E。

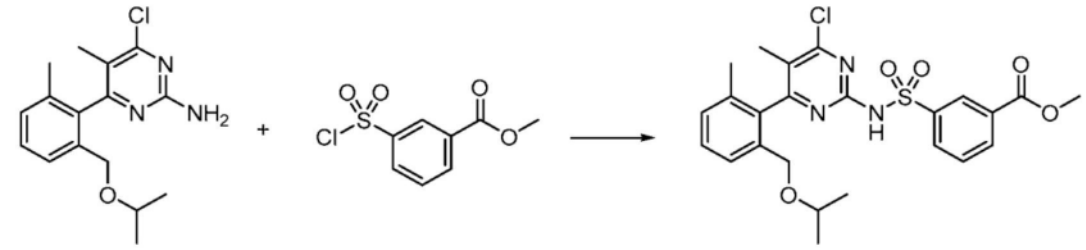
[2583] 步骤4:4-氯-6-[2-(异丙氧基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-胺

[2584] 

阻转异构体的1:1混合物 阻转异构体的1:1混合物

[2585] 在0℃下向N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-[2-(异丙氧基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯(32.89g,63.046mmol)于DCM(300mL)中的溶液中添加HCl于二噁烷中的溶液(140mL的4M,560.0mmol)。将反应物在室温下搅拌过夜。将挥发物在真空下去除并将所获得的固体用乙醚(250mL)研磨。将白色固体用DCM(500mL)溶解,用饱和碳酸氢钠(300mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中干燥,得到4-氯-6-[2-(异丙氧基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-胺(18.929g,97%)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ7.32-7.21(m,3H),6.87(s,2H),4.13(d,J=2.6Hz,2H),3.38-3.33(m,1H),1.98(s,3H),1.78(s,3H),0.99(d,J=6.1Hz,3H),0.89(d,J=6.1Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值305.1295,实验值306.4$(M+1)^+$;保留时间:2.39分钟;LC方法H。

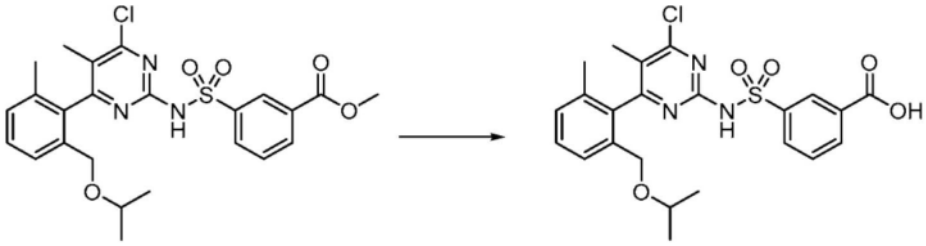
[2586] 步骤5:3-[[4-氯-6-[2-(异丙氧基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸甲酯

[2587] 

阻转异构体的1:1混合物 阻转异构体的1:1混合物

[2588] 在-78℃下在干冰/丙酮浴中历经10分钟向4-氯-6-[2-(异丙氧基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-胺(1g,3.270mmol)和3-氯磺酰基苯甲酸甲酯(2.33g,9.929mmol)于THF(20mL)中的溶液中滴加LiHMDS于THF中的溶液(13.2mL的1.0M,13.20mmol)。将反应混合物在-78℃下搅拌3小时,然后用1N HCl溶液淬灭。将反应物温热至室温,用乙酸乙酯稀释,并分离各层。将水层用乙酸乙酯(3×)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将所得黄色油通过硅胶色谱法用0-100%梯度的乙酸乙酯/己烷洗脱进行纯化,得到3-[[4-氯-6-[2-(异丙氧基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸甲酯(1.09g,66%)。ESI-MS m/z计算值503.12817,实验值504.3(M+1)$^+$;保留时间:0.74分钟;LC方法B。

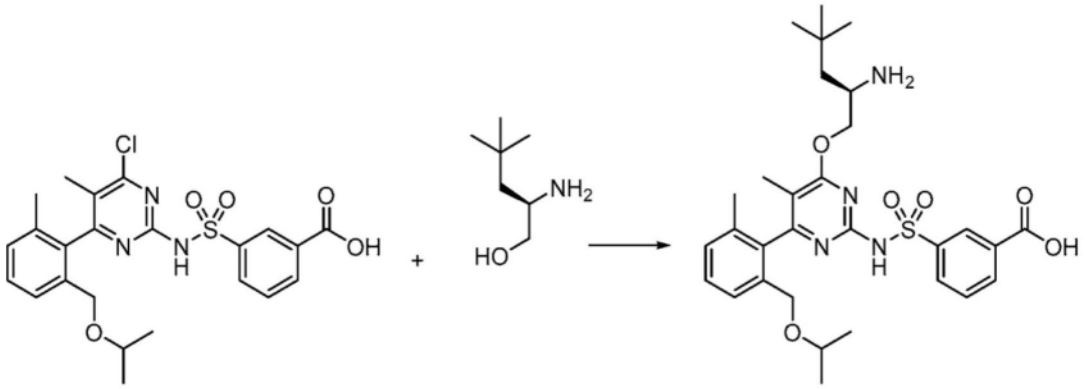
[2589] 步骤6:3-[[4-氯-6-[2-(异丙氧基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2590] 

阻转异构体的1:1混合物 阻转异构体的1:1混合物

[2591] 将3-[[4-氯-6-[2-(异丙氧基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸甲酯(1.09g,2.163mmol)溶解于THF(15mL)中。将反应物在冰浴中冷却,然后添加NaOH水溶液(12mL的1M,12.0mmol)。5分钟后,移去冰浴,并将反应混合物剧烈搅拌3小时。然后将反应混合物在1MHCl溶液与乙酸乙酯之间分配。分离各层,并将水层用乙酸乙酯(3×)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并浓缩,得到白色固体3-[[4-氯-6-[2-(异丙氧基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(1.007g,95%)。ESI-MS m/z计算值489.11252,实验值490.3(M+1)$^+$;保留时间:0.65分钟;LC方法B。

[2592] 步骤7:3-[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-[2-(异丙氧基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

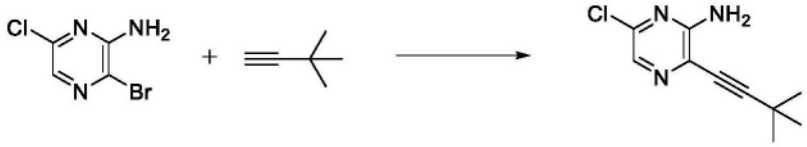
[2593] 

阻转异构体的1:1混合物 阻转异构体的1:1混合物

[2594] 将3-[[4-氯-6-[2-(异丙氧基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(700mg,1.429mmol)与(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊-1-醇(盐酸盐)(255mg,1.521mmol)在无水THF(3.5mL)中在室温下搅拌5分钟。然后将叔丁醇钠(825mg,8.585mmol)添加到反应混合物中。观察到轻度放热,并且在无外部加热的情况下继续搅拌另外15分钟。然后将反应混合物在1N HCl水溶液与乙酸乙酯之间分配。分离各层,并将水层用乙酸乙酯(3×)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。将所得固体用已烷/乙酸乙酯研磨,然后通过过滤收集并干燥,得到白色固体3-[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-[2-(异丙氧基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(485.7mg,55%)。ESI-MS m/z计算值584.26685,实验值585.4$(M+1)^+$;保留时间:0.49分钟;LC方法B。

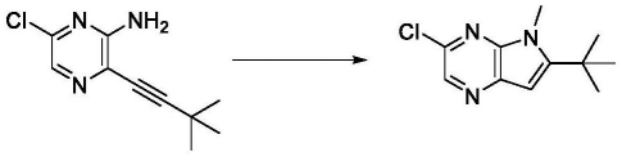
[2595] 实例103:化合物IV-1的制备

[2596] 步骤1:6-氯-3-(3,3-二甲基丁-1-炔基)吡嗪-2-胺

[2597] 

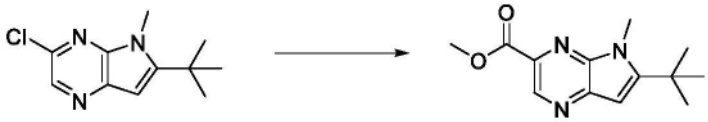
[2598] 在3-溴-6-氯-吡嗪-2-胺(10g,47.975mmol)于三乙胺(100mL)中的经搅拌溶液中用氮气鼓泡10分钟。添加3,3-二甲基丁-1-炔(3.9200g,5.6mL,47.721mmol),随后添加双(三苯基膦)二氯化钯(II)(1.67g,2.3793mmol)和碘化铜(450mg,2.3628mmol)。将氮气鼓泡到混合物中,持续5分钟。将混合物在室温下搅拌3小时。将混合物通过EtOAc(200mL)稀释,在硅藻土垫上过滤,并将垫用EtOAc(250mL)冲洗。然后添加水(250mL),并将滤液用水(3×250mL)和盐水(1×200mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,得到呈棕色固体的6-氯-3-(3,3-二甲基丁-1-炔基)吡嗪-2-胺(10g,94%)的粗产物;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.72(s,1H),6.85(br.s.,2H),1.31(s,9H)。ESI-MS m/z计算值209.072,实验值210.2$(M+1)^+$;保留时间:1.76分钟。粗产物无需进一步纯化即用于下一步。ESI-MS m/z计算值209.07198,实验值210.2$(M+1)^+$;保留时间:1.76分钟;LC方法I。

[2599] 步骤2:6-叔丁基-3-氯-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪

[2600] 

[2601] 向6-氯-3-(3,3-二甲基丁-1-炔基)吡嗪-2-胺(8.8g,41.466mmol)于DMF(120mL)中的溶液中添加叔丁醇钾(24g,213.88mmol)。将反应混合物在80℃下加热30分钟并冷却至室温。在室温下历经20分钟向反应混合物中滴加MeI(11.400g,5mL,80.316mmol),并将反应物搅拌45分钟。在室温下历经20分钟向反应混合物中再次滴加MeI(11.400g,5mL,80.316mmol),并将反应物搅拌15分钟。添加饱和硫代硫酸钠水溶液(50mL),并将混合物搅拌1小时。将反应混合物用水(100mL)、盐水(100mL)和乙酸乙酯(100mL)稀释并分离各相。将水层用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×150mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到呈深红色油的粗6-叔丁基-3-氯-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪(9.6g,76%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.34(s,1H),6.49(s,1H),3.99(s,3H),1.51(s,9H)。ESI-MS m/z计算值223.0876,实验值224.2(M+1)$^+$;保留时间:1.93分钟。LC方法I。

[2602] 步骤3:6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲酸甲酯

[2603] 

[2604] 向6-叔丁基-3-氯-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪(8.65g,36.850mmol)于MeOH(50mL)中的悬浮液中添加三乙胺(6.5340g,9mL,64.572mmol)。将氮气鼓泡到混合物中持续15分钟,然后添加1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁氯化钯(II)与二氯甲烷的络合物(906mg,1.1094mmol)。然后继续氮气鼓泡5分钟。然后将混合物在80℃下在60psi一氧化碳压力下搅拌18小时。然后将混合物冷却至室温,在硅藻土垫上过滤,然后在硅胶垫上过滤,并在真空中浓缩。然后添加水(100mL)和EtOAc(100mL),并将混合物用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤并经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到呈橙色油的粗6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲酸甲酯(9.53g,90%)。其不经任何进一步纯化即参与以下步骤。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.17(s,1H),6.60(s,1H),4.10(s,3H),4.04(s,3H),1.55(s,9H)。ESI-MS m/z计算值247.1321,实验值248.2(M+1)$^+$;保留时间:1.7分钟。LC方法I。

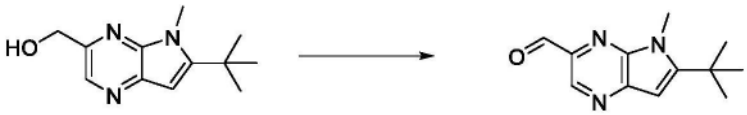
[2605] 步骤4:(6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲醇

[2606] 

[2607] 每10分钟向6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲酸甲酯(5.3g,17.210mmol)于甲醇(50mL)中的经搅拌溶液中分四份添加硼氢化锂(1g,45.906mmol)。在添加结束时,将反应物在室温下搅拌1小时30分钟。添加丙酮(15mL),并将反应物在室温下搅拌30分钟。然后,添加水,并且继续搅拌5分钟。将反应混合物减压浓缩,然后溶解在MTBE(55mL)中,并用NaOH水溶液(2N,30mL)、水(30mL)、盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,并过滤。蒸发溶液,得到呈黄色固体的(6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲醇

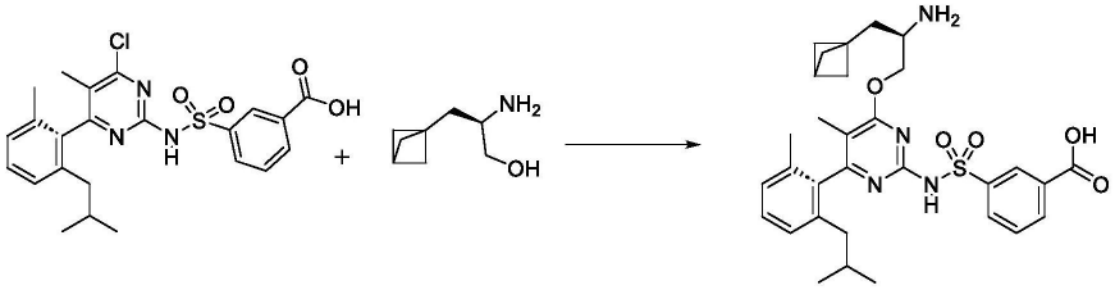
(3.4g,65%)。ESI-MS m/z计算值219.1372,实验值220.2(M+1)$^+$;保留时间:1.47分钟。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.36(s,1H),6.49(s,1H),4.90(s,2H),4.02(s,3H),3.23-3.17(与MTBE重叠,br.s.,1H),1.52(s,9H)。LC方法I。

[2608] 步骤5:6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛

[2609] 

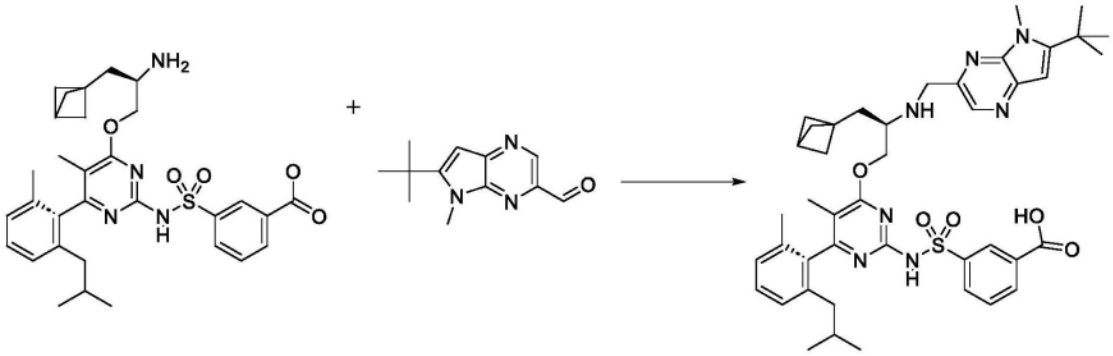
[2610] 在0℃下向(6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲醇(3.3g,10.835mmol)于DCM(100mL)中的溶液中添加戴斯-马丁过碘烷(10g,23.577mmol)。将混合物在0℃下搅拌30分钟。然后添加10%硫代硫酸钠水溶液(30mL)和碳酸氢钠饱和水溶液(30mL),并将混合物搅拌1小时。分离各层,并将有机相静置过夜。形成米色沉淀物,并将其过滤掉,并且将有机层经无水硫酸钠干燥并在真空中蒸发。将粗混合物通过硅胶色谱法(梯度:0-40%EtOAc/庚烷,18CV)纯化,得到呈浅黄色固体的6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛(2.4g,99%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.10(s,1H),8.93(s,1H),6.69(s,1H),4.06(s,3H),1.51(s,9H)。ESI-MS m/z计算值217.1215,实验值218.2(M+1)$^+$;保留时间:3.81分钟。LC方法J。

[2611] 步骤6:3-{[(1P,1P)-4-[(2R)-2-氨基-3-{双环[1.1.1]戊-1-基}丙氧基]-5-甲基-6-[2-甲基-6-(2-甲基丙基)苯基]嘧啶-2-基]氨磺酰基}苯甲酸

[2612] 

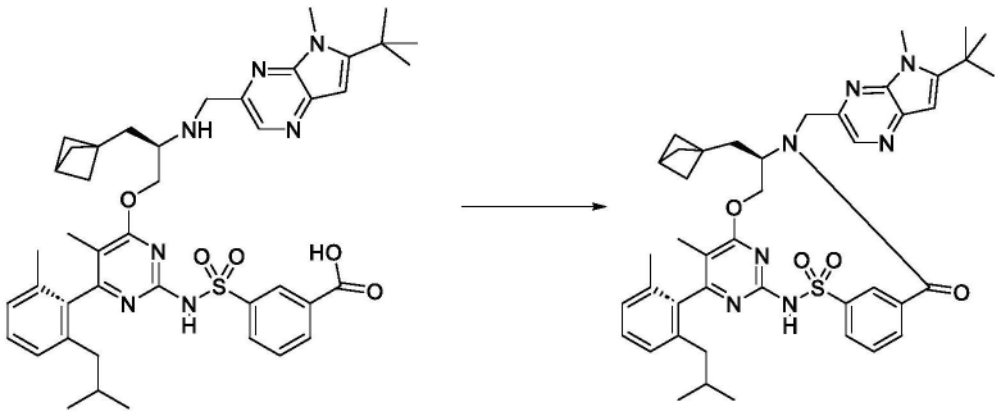
[2613] 将3-{[(1P)-4-氯-5-甲基-6-[2-甲基-6-(2-甲基丙基)苯基]嘧啶-2-基]氨磺酰基}苯甲酸(500mg,1.055mmol)与[(1R)-1-(1-双环[1.1.1]戊基甲基)-2-羟基-乙基]铵(盐酸盐)(226.8mg,1.277mmol)在氮气下在无水THF(5.3mL)中组合。向溶液中一次性添加叔丁醇钠(406.8mg,4.233mmol),引起轻微放热反应。将混合物在室温下搅拌5.5小时。将反应物用乙酸乙酯(20mL)、1M HCl(20mL)和盐水(20mL)稀释并将所得两个相分离。将水相用EtOAc(3×10mL)进一步萃取。将合并的有机萃取物经硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩,得到呈白色固体的3-{[(1P,1P)-4-[(2R)-2-氨基-3-{双环[1.1.1]戊-1-基}丙氧基]-5-甲基-6-[2-甲基-6-(2-甲基丙基)苯基]嘧啶-2-基]氨磺酰基}苯甲酸(盐酸盐)(574.1mg,57%)。ESI-MS m/z计算值578.2563,实验值579.4(M+1)$^+$;保留时间:1.29分钟。LC方法A。

[2614] 步骤7:3-{[(1P)-4-[(2R)-3-{双环[1.1.1]戊-1-基}-2-[({6-叔丁基-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基}甲基)氨基]丙氧基]-5-甲基-6-[2-甲基-6-(2-甲基丙基)苯基]嘧啶-2-基]氨磺酰基}苯甲酸

[2615] 

[2616] 在氮气下向4mL小瓶中装入3-{[(1P,1P)-4-[(2R)-2-氨基-3-{双环[1.1.1]戊-1-基}丙氧基]-5-甲基-6-[2-甲基-6-(2-甲基丙基)苯基]嘧啶-2-基]氨磺酰基}苯甲酸(盐酸盐)(72mg,0.09363mmol)、6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛(21.6mg,0.09673mmol)、无水DCM(450μL)、乙酸(12μL,0.2110mmol)和DIEA (57μL,0.3272mmol)。将混合物在冰浴中冷却,添加三乙酰氧基硼氢化钠(110mg,0.5190mmol),并将反应物在冷却浴中搅拌2小时。将反应物用1M HCl水溶液(1mL)、MeOH(1mL)和DMSO(1mL)淬灭,过滤并通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经15分钟)纯化,得到3-{[(1P)-4-[(2R)-3-{双环[1.1.1]戊-1-基}-2-[({6-叔丁基-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基}甲基)氨基]丙氧基]-5-甲基-6-[2-甲基-6-(2-甲基丙基)苯基]嘧啶-2-基]氨磺酰基}苯甲酸(盐酸盐)(48.5mg,63%)。ESI-MS m/z计算值779.3829,实验值780.86$(M+1)^+$;保留时间:1.5分钟。LC方法A。

[2617] 步骤8:(5P,11R)-11-({双环[1.1.1]戊-1-基}甲基)-12-({6-叔丁基-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基}甲基)-7-甲基-6-[2-甲基-6-(2-甲基丙基)苯基]-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[12.3.1.1^{4,8}]十九碳-1(17),4(19),5,7,14(18),15-六烯-2,2,13-三酮(化合物IV-1)

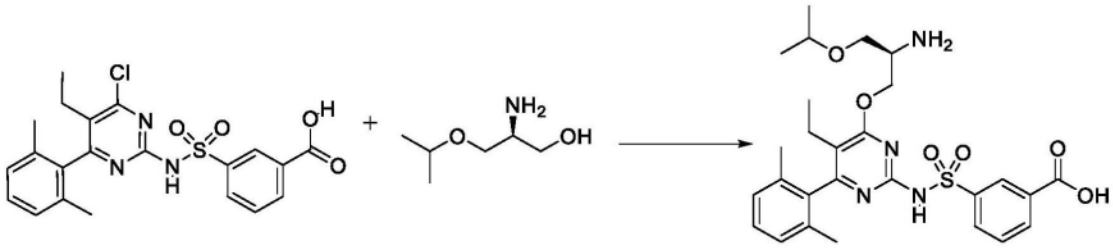
[2618] 

[2619] 在氮气下将3-{[(1P)-4-[(2R)-3-{双环[1.1.1]戊-1-基}-2-[({6-叔丁基-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基}甲基)氨基]丙氧基]-5-甲基-6-[2-甲基-6-(2-甲基丙基)苯基]嘧啶-2-基]氨磺酰基}苯甲酸(盐酸盐)(46.1mg,0.05646mmol)与CDMT(34mg,0.1937mmol)和DMF(2.5mL)合并。将溶液在冰浴中搅拌。添加4-甲基-吗啉(39μL,0.3547mmol),并将混合物在冰浴中搅拌,将混合物温热至室温。20小时后,过滤反应物并通过反相HPLC(10-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经15分钟)纯化,得到(5P,11R)-11-({双环[1.1.1]戊-1-基}甲基)-12-({6-叔丁基-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基}甲基)-7-

甲基-6-[2-甲基-6-(2-甲基丙基)苯基]-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[12.3.1.1^{4,8}]十九碳-1(17),4(19),5,7,14(18),15-六烯-2,2,13-三酮(33.4mg,76%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ9.02(t,J=1.8Hz,1H),8.51(s,1H),8.11(d,J=7.9Hz,1H),7.92(d,J=7.6Hz,1H),7.68(t,J=7.8Hz,1H),7.29-7.24(与溶剂重叠,m,1H),7.13(d,J=7.7Hz,1H),7.08(d,J=7.5Hz,1H),6.69(s,1H),5.63(d,J=8.0Hz,1H),5.44(d,J=15.8Hz,1H),4.38(d,J=16.0Hz,1H),4.19-4.03(m,5H),2.45(s,1H),2.28-2.10(m,2H),2.05-1.94(m,1H),1.91(s,3H),1.84-1.77(m,2H),1.71(s,3H),1.59-1.54(m,6H),1.52(s,9H),0.86-0.74(m,6H)。ESI-MS m/z计算值761.3723,实验值762.87(M+1)$^+$;保留时间:2.11分钟。LC方法A。

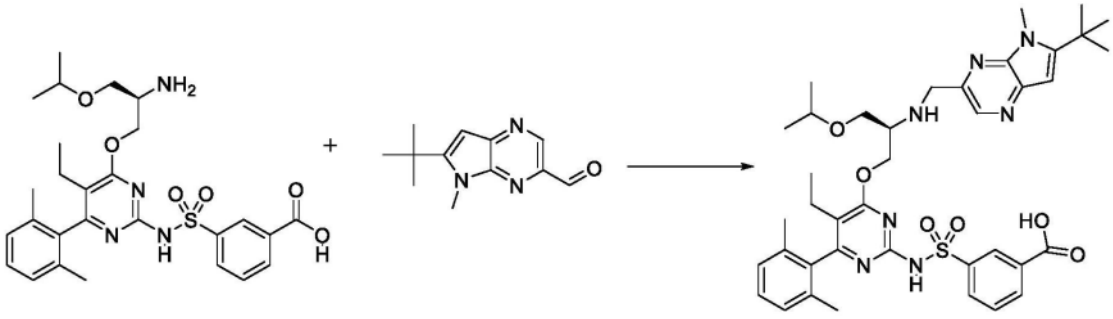
[2620] 实例104:化合物IV-4的制备

[2621] 步骤1:3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-异丙氧基-丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)-5-乙基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2622] 

[2623] 在氮气下将3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)-5-乙基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(250mg,0.5606mmol)与(2S)-2-氨基-3-异丙氧基-丙-1-醇(盐酸盐)(116.3mg,0.6855mmol)在无水THF(2.3mL)中组合。向溶液中一次性添加叔丁醇钠(221.0mg,2.300mmol),引起轻微放热反应。将混合物在室温下搅拌30分钟。将反应物用乙酸乙酯(7mL)、1M HCl(7mL)和盐水(7mL)稀释并将所得两个相分离。将水相用EtOAc(3×7mL)进一步萃取。将合并的有机萃取物经硫酸镁干燥,过滤并减压浓缩,得到呈棕黄色固体的3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-异丙氧基-丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)-5-乙基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(284.5mg,88%)。ESI-MS m/z计算值542.2199,实验值543.1(M+1)$^+$;保留时间:1.21分钟。LC方法A。

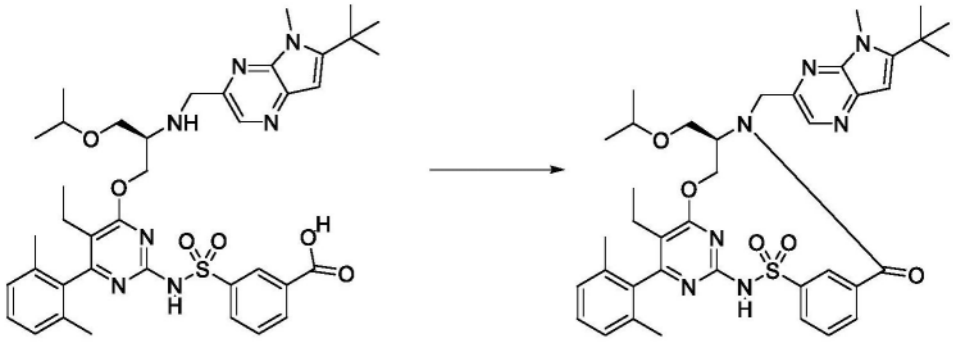
[2624] 步骤2:3-[[4-[(2R)-2-[(6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基氨基]-3-异丙氧基-丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)-5-乙基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2625] 

[2626] 在氮气下向4mL小瓶中装入3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-异丙氧基-丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)-5-乙基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(40mg,0.06907mmol)、6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛(15.8mg,0.07272mmol)、无水DCM(0.39mL)和乙酸

(7.9μL,0.1389mmol)。将混合物在冰浴中冷却。添加DIEA(36.1μL,0.2073mmol),随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(79.8mg,0.3765mmol),并且将反应物在0℃下剧烈搅拌3小时。将反应物用3N HCl水溶液淬灭,用MeOH(0.5mL)和DMSO(0.5mL)稀释,并且过滤所得溶液。通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经15分钟)纯化,得到呈白色固体的3-[[4-[(2R)-2-[(6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基氨基]-3-异丙氧基-丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)-5-乙基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(11.7mg,22%)。ESI-MS m/z计算值743.3465,实验值744.3(M+1)$^+$;保留时间:1.46分钟。LC方法A。

[2627] 步骤3:(11R)-12-[(6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-7-乙基-11-(异丙氧基甲基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(17),4(19),5,7,14(18),15-六烯-13-酮(化合物IV-4)

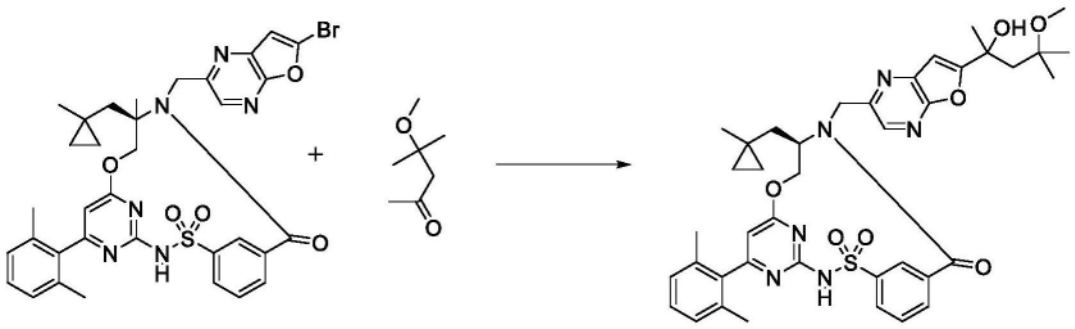
[2628] 

[2629] 将3-[[4-[(2R)-2-[(6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基氨基]-3-异丙氧基-丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)-5-乙基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(11.7mg,0.01499mmol)与CDMT(10.3mg,0.05867mmol)在DMF(1.5mL)中组合,并冷却至0℃。通过注射器添加N-甲基吗啉(10.0μL,0.09096mmol),并将反应物在0℃下搅拌30分钟。然后移去冰浴,并且在室温下继续搅拌另外3小时。然后将反应混合物在25mL 1M HCl与25mL乙酸乙酯之间分配。分离各层,并将水层用另外的25mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用2×25mL盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗产物用DMSO(0.5mL)和MeOH(0.5mL)稀释,过滤,并通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经25分钟)纯化,得到呈黄色固体的(11R)-12-[(6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-7-乙基-11-(异丙氧基甲基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(17),4(19),5,7,14(18),15-六烯-13-酮(2.2mg,20%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.94(t,J=1.9Hz,1H),8.49(s,1H),8.04-7.99(m,1H),7.89-7.83(m,1H),7.64(t,J=7.7Hz,1H),7.25-7.21(m,1H),7.11(d,J=7.6Hz,1H),7.08(d,J=7.6Hz,1H),6.73(s,1H),5.55(d,J=7.3Hz,1H),5.49(d,J=15.9Hz,1H),4.85(d,J=16.0Hz,1H),4.49-4.37(m,2H),4.16(s,3H),3.73-3.62(m,2H),3.54(七重峰,J=6.0Hz,1H),2.27-2.17(m,1H),2.15-2.05(m,1H),2.03(s,3H),1.99(s,3H),1.52(s,9H),1.17(d,J=6.0Hz,3H),1.13(d,J=6.1Hz,3H),0.85(t,J=7.4Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值725.33594,实验值726.3(M+1)$^+$;保留时间:1.82分钟。LC方法A。

[2630] 实例105:化合物IV-13的制备

[2631] 步骤1:(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[[6-(1-羟基-3-甲氧基-1,3-二甲基-丁基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基]-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ

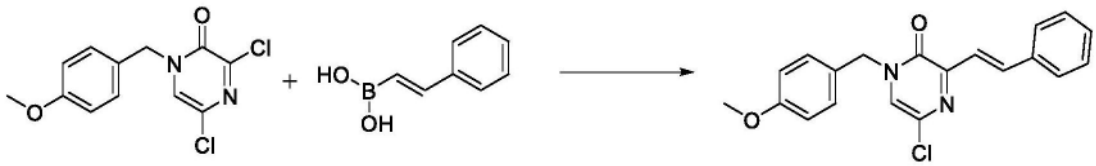
6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物IV-13)

[2632] 

[2633] 在环境温度下在氮气下,向(11R)-12-[(6-溴呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(25mg,0.03518mmol)于无水四氢呋喃(500μL)中的经搅拌溶液中添加氢化钠(2mg,0.05000mmol)(60%于矿物油中)。在环境温度下搅拌15分钟后,将异质混合物冷却至-78℃(干冰-丙酮浴),并且历经1分钟滴加正丁基锂(2.5M己烷溶液)(25μL的2.5M,0.06250mmol)。在该温度下搅拌所得黄色异质混合物30分钟后,历经2分钟滴加4-甲氧基-4-甲基-戊-2-酮(5.5mg,0.04225mmol)于无水四氢呋喃(100μL)中的溶液。然后搅拌15分钟,移去干冰-丙酮浴,并且将反应物温热至室温并搅拌13小时。将反应物用冰醋酸(15μL,0.2638mmol)淬灭并减压浓缩。将残余物溶于DMSO(3mL)中,并且将溶液微过滤并通过制备型反相HPLC(C_{18})(历经20分钟的5-99%乙腈/水,HCl作为改性剂)纯化。将期望级分合并并干燥,得到呈白色固体的(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[[6-(1-羟基-3-甲氧基-1,3-二甲基-丁基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基]-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(4mg,14%)。^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ8.76(dt,J=9.0,1.9Hz,1H),8.37(d,J=2.4Hz,1H),8.03(dd,J=7.8,1.6Hz,1H),7.74(d,J=7.5Hz,1H),7.67(t,J=7.7Hz,1H),7.26(t,J=7.6Hz,1H),7.14(d,J=7.7Hz,2H),7.01(d,J=3.5Hz,1H),6.27(s,1H),5.60(dd,J=10.8,4.1Hz,1H),5.12(dd,J=15.5,5.6Hz,1H),4.52(d,J=15.5Hz,1H),4.48-4.38(m,1H),4.38-4.28(m,1H),3.14(s,3H),2.32(d,J=15.0Hz,1H),2.18(d,J=15.0Hz,1H),2.10(s,6H),1.84(d,J=15.2Hz,1H),1.59(s,3H),1.62-1.55(m,1H),1.17(s,3H),1.01(s,3H),0.50(s,3H),0.43-0.34(m,1H),0.25(dt,J=9.6,5.0Hz,1H),0.15(dt,J=9.3,4.8Hz,1H),0.09-0.02(m,1H)。ESI-MS m/z计算值754.3149,实验值755.2(M+1)$^+$;保留时间:1.85分钟。LC方法A。

[2634] 实例106:化合物IV-14和化合物IV-15的制备

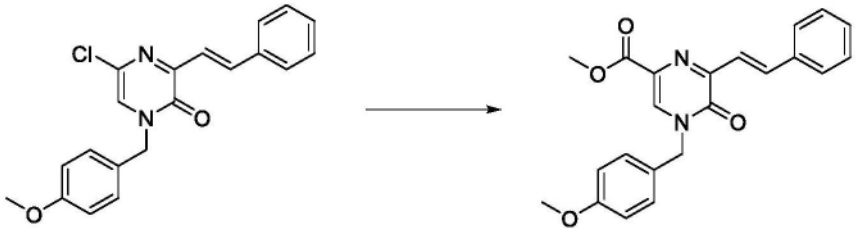
[2635] 步骤1:5-氯-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-[(E)-苯乙烯基]吡嗪-2-酮

[2636] 

[2637] 将3,5-二氯-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡嗪-2-酮(45g,156.25mmol)、[(E)-苯乙烯基]硼酸(25.5g,172.34mmol)和碳酸钠(82.9g,782.16mmol)于水(300mL)和DME(1125mL)

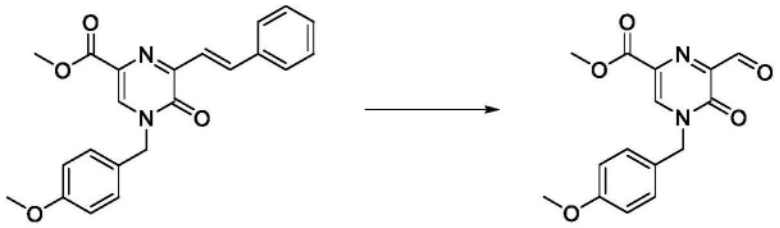
中的混合物在室温下用氮气脱气30分钟。将$Pd(PPh_3)_4$(9.1g,7.8750mmol)添加到反应混合物中。将反应混合物在氩气气氛下在油浴中回流3小时。将反应物冷却至室温,并且用DCM(500mL)稀释,用水(500mL)洗涤,并且将水层用DCM(2×500mL)萃取。将合并的有机层用盐水(500mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法使用0-40% EtOAc/己烷纯化,得到呈黄褐色固体的5-氯-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-[(E)-苯乙烯基]吡嗪-2-酮(43.75g,79%)。ESI-MS m/z计算值352.0979,实验值353.3$(M+1)^+$;保留时间:3.33分钟。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ8.07(s,1H),7.91(d,J=16.2Hz,2H),7.68(d,J=7.1Hz,2H),7.46-7.33(m,5H),6.92(d,J=8.8Hz,2H),5.04(s,2H),3.73(s,3H)。LC方法E。

[2638] 步骤2:4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-氧代-6-[(E)-苯乙烯基]吡嗪-2-甲酸甲酯



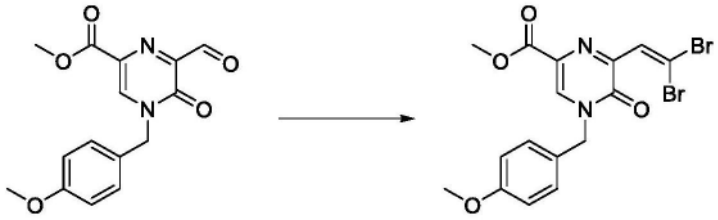
[2639] 向不锈钢压力容器中添加5-氯-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3-[(E)-苯乙烯基]吡嗪-2-酮(32.75g,92.825mmol)、Xantphos(4.4g,7.6043mmol)和$Pd(OAc)_2$(843mg,3.7549mmol)。然后添加脱气的MeOH(300mL)、脱气的DMF(50mL)和脱气的TEA(145.20g,200mL,1.4349mol)。将容器密封,然后用CO气体(120psi)加压并排放3次。最后,将容器用CO气体(120psi)加压并在100℃下加热24小时。将反应物冷却至室温,并且添加Xantphos(8.8g,15.209mmol)、MeOH(100mL)和$Pd(OAc)_2$(1.688g,7.5187mmol),并且密封容器,然后用CO气体(120psi)加压并通风3次。最后,将容器用CO气体(120psi)加压并在85℃下加热48小时。将反应物冷却至室温和$Pd(dppf)Cl_2$·DCM络合物(1.75g,2.1429mmol)。将容器密封,然后用CO气体(145psi)加压并排放3次。最后,将容器用CO气体(145psi)加压并在115℃下加热24小时。将反应物冷却至室温并在真空中浓缩。将残余物用EtOAc(1L)稀释,用饱和氯化铵水溶液(500mL)洗涤,然后用1M HCl(1L)洗涤。将水层用EtOAc(3×750mL)萃取,用盐水(2×750mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在真空中浓缩。向粗残余物中添加DMF(300mL)、碳酸钾(38.5g,278.57mmol)和MeI(41.040g,18mL,289.14mmol)。将反应物在室温下搅拌12小时。将反应物用饱和氯化铵水溶液(750mL)淬灭,用EtOAc(3×750mL)萃取,用盐水(3×500mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法(各自单独加载到具有甲苯-DCM=10:1的330g SiO_2筒上,并用历经30分钟的0-27% EtOAc/己烷梯度洗脱;保持在27% EtOAc下60分钟)分2批纯化,并且合并含有产物的级分并浓缩至低体积。通过真空过滤收集所得结晶固体,得到呈黄色晶体的4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-氧代-6-[(E)-苯乙烯基]吡嗪-2-甲酸甲酯(18g,52%)。ESI-MS m/z计算值376.1423,实验值377.3$(M+1)^+$;保留时间:5.17分钟。^{1}HNMR(500MHz,氯仿-d)δ8.18(d,J=16.2Hz,1H),8.03(s,1H),7.68-7.60(m,2H),7.55(d,J=16.2Hz,1H),7.41-7.34(m,2H),7.36-7.29(m,3H),6.95-6.88(m,2H),5.10(s,2H),3.93(s,3H),3.81(s,3H)。LC方法D。

[2640] 步骤3:6-甲酰基-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-氧代-吡嗪-2-甲酸甲酯

[2641] 

[2642] 向4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-氧代-6-[(E)-苯乙烯基]吡嗪-2-甲酸甲酯(5.43g,14.426mmol)于二噁烷(54mL)和t-BuOH(26mL)中的溶液中添加吡啶(3.2274g,3.3mL,40.802mmol),随后添加OsO_4的水溶液(15mL的4%w/v,2.3601mmol),然后将反应物在室温下搅拌1小时。然后添加$NaIO_4$(12.5g,58.441mmol)。将反应物在室温下搅拌1.5小时,然后用DCM(300mL)稀释,并用饱和碳酸氢钠水溶液(250mL)洗涤。将水相用DCM(2×300mL)萃取,用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法(加载到具有甲苯-DCM=1:1的120g SiO_2筒上,并用历经10分钟的0-10% EtOAc/己烷梯度洗脱,然后用历经15分钟的10-50%EtOAc/己烷梯度洗脱)纯化,得到呈黄色固体的6-甲酰基-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-氧代-吡嗪-2-甲酸甲酯(2g,46%)。ESI-MS m/z计算值302.0903,实验值303.1$(M+1)^+$;保留时间:2.54分钟。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ10.14(s,1H),8.35(s,1H),7.37-7.30(m,2H),6.95-6.89(m,2H),5.13(s,2H),3.94(s,3H),3.81(s,3H)。LC方法D。

[2643] 步骤4:6-(2,2-二溴乙烯基)-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-氧代-吡嗪-2-甲酸甲酯

[2644] 

[2645] 在氮气下向烘箱干燥的烧瓶中添加CBr_4(33.4g,100.72mmol)、三苯基膦(26.4g,100.65mmol)和Zn(6.6g,100.93mmol),随后添加DCM(162mL)。将混合物在室温下搅拌14小时。在室温下将6-甲酰基-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-氧代-吡嗪-2-甲酸甲酯(10.16g,33.611mmol)在DCM(82mL)中的溶液添加到PPh_3-Zn-CBr_4混合物中并搅拌30分钟,然后真空浓缩至低体积并通过硅藻土过滤。将硅藻土垫用DCM(3×200mL)洗涤,并将合并的滤液在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法(加载到具有DCM的330g SiO_2筒上,并用历经30分钟的0-5% EtOAc/己烷梯度洗脱,然后用5%EtOAc洗脱7分钟,然后历经20分钟用5-30% EtOAc梯度洗脱)纯化,得到呈白色结晶固体的6-(2,2-二溴乙烯基)-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-氧代-吡嗪-2-甲酸甲酯(10.97g,71%)。ESI-MS m/z计算值455.932,实验值456.8$(M+1)^+$;保留时间:4.87分钟。LC方法D。

[2646] 步骤5:6-溴呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯

[2647] 

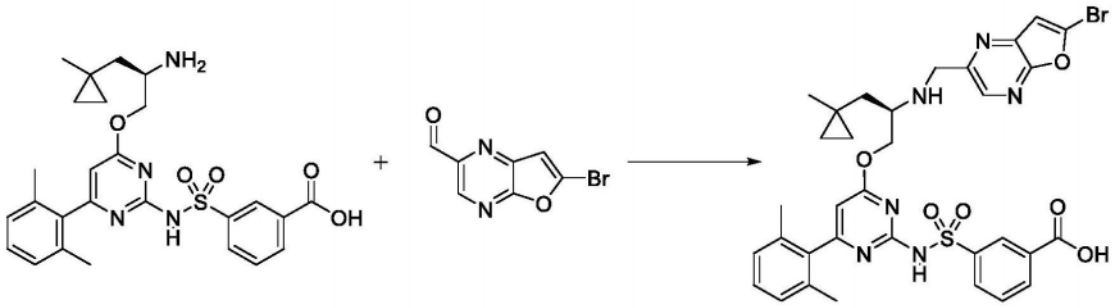
[2648] 在氮气下向含有6-(2,2-二溴乙烯基)-4-[(4-甲氧基苯基)甲基]-5-氧代-吡嗪-2-甲酸甲酯(4.6g,10.041mmol)的压力容器中添加AgOTf(2.58g,10.041mmol)和DCM(100mL),然后将混合物在室温下搅拌15分钟。然后添加TFA(1.9357g,1.30mL,16.976mmol),并将反应物在100℃油浴中加热3小时50分钟。将混合物冷却至室温,通过硅藻土过滤,并在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法(加载到具有DCM的120g SiO_2筒上,并且用历经20分钟的0-20% EtOAc/己烷梯度洗脱;然后历经7分钟用20-30% EtOAc/己烷洗脱)纯化,以提供呈浅黄色固体的6-溴呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯(2.0g,77%)。ESI-MS m/z计算值255.9484,实验值257.3$(M+1)^+$;保留时间:2.9分钟。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ9.06(s,1H),7.15(s,1H),4.07(s,3H)。LC方法D。

[2649] 步骤6:6-溴呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛

[2650] 

[2651] 将6-溴呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯(2g,7.7809mmol)在DCM(30mL)中的溶液冷却至-78℃,并向所得悬浮液缓慢滴加DIBAL在DCM中的溶液(7.8mL的1M,7.8000mmol)。将黄色溶液搅拌30分钟,然后添加DIBAL的DCM溶液(2mL的1M,2.0000mmol)。将反应物在此温度下搅拌,并添加DIBAL的DCM溶液(2mL的1M,2.0000mmol)。将反应物搅拌30分钟,并添加甲醇-水(1:1,20mL)。将混合物剧烈搅拌5分钟,然后温热至室温。将EtOAc(10mL)添加到反应物中,然后真空浓缩以去除MeOH。将残余物用EtOAc(150mL)稀释,用1M HCl(20mL)、盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过快速色谱法(加载到具有DCM的40g SiO_2筒上,并用历经20分钟的0-10% EtOAc/己烷梯度洗脱,然后用历经10分钟的10-15% EtOAc/己烷梯度洗脱)纯化,以提供呈灰白色固体的6-溴呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(1g,56%)。ESI-MS m/z计算值225.9378,实验值227.2$(M+1)^+$;保留时间:1.49分钟。^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ10.20(s,1H),8.91(s,1H),7.16(s,1H)。LC方法H。

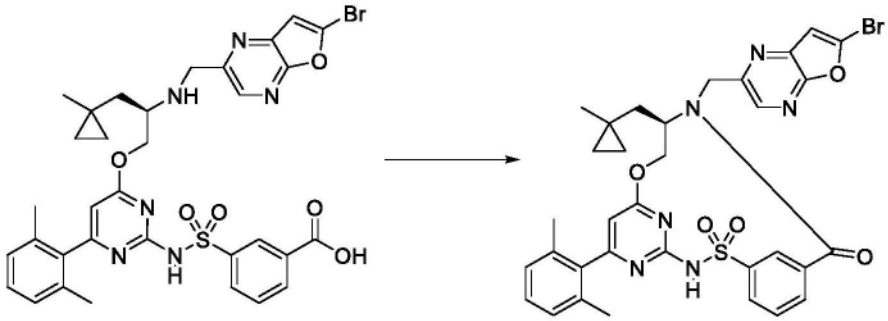
[2652] 步骤7:3-[[4-[(2R)-2-[(6-溴呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2653] 

[2654] 在圆底烧瓶中,将3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]-6-(2,6-二甲

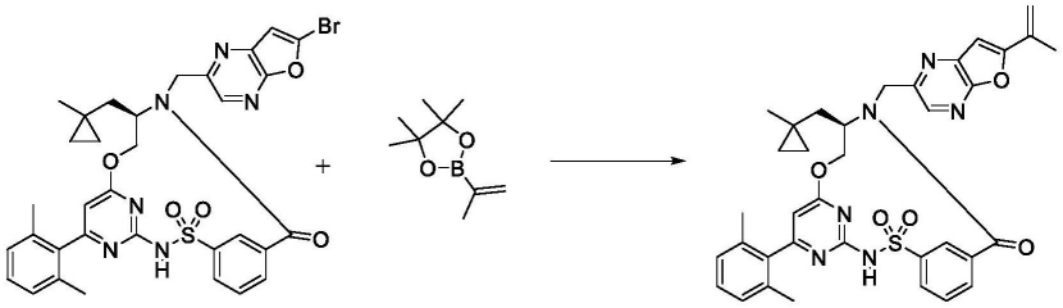
基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(650mg,1.188mmol)与6-溴呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(297mg,1.308mmol)在DCM(6.5mL)中组合。添加冰醋酸(134μL,2.356mmol),然后在0℃下添加DIEA(620μL,3.559mmol)。在0℃下搅拌15分钟后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(1.26g,5.945mmol)。在0℃下继续搅拌30分钟。通过添加甲醇,然后添加HCl水溶液(1M)淬灭反应物。然后将其用EtOAc(75mL)稀释,并用HCl水溶液(1M,75mL)和盐水(75mL)洗涤。有机层经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。用iPrOH/EtOAc和己烷研磨所得白色固体。在用己烷冲洗的同时通过真空过滤收集固体。这提供了呈白色固体的3-[[4-[(2R)-2-[(6-溴呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(883mg,98%)。ESI-MS m/z计算值720.1366,实验值721.4(M+1)$^+$;保留时间:1.11分钟。LC方法A。

[2655] 步骤8:(11R)-12-[(6-溴呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物I-254)

[2656] 

[2657] 在圆底烧瓶中,将3-[[4-[(2R)-2-[(6-溴呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(846mg,1.116mmol)与2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪(235mg,1.338mmol)在DMF(12.5mL)中组合。将溶液冷却至0℃,然后添加4-甲基吗啉(610μL,5.548mmol)。将反应混合物缓慢温热至室温并搅拌过夜。然后将其用EtOAc(75mL)稀释,并用HCl水溶液(1M,75mL)和盐水(75mL)洗涤。有机层经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。通过硅胶快速色谱法(0-50% EtOAc/己烷,历经30分钟)纯化,得到呈白色固体的(11R)-12-[(6-溴呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(513mg,65%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.73(s,1H),8.48(s,1H),8.07(d,J=1.4Hz,1H),7.85(d,J=1.4Hz,1H),7.62(t,J=7.8Hz,1H),7.21(t,J=7.6Hz,1H),7.09-7.00(m,3H),6.24(s,1H),5.44(dd,J=11.3,4.3Hz,1H),5.26(d,J=14.9Hz,1H),4.46-4.36(m,1H),4.28-4.09(m,2H),2.00(s,6H),1.82(d,J=14.9Hz,1H),1.46(dd,J=15.2,10.0Hz,1H),0.50(s,3H),0.38-0.30(m,1H),0.29-0.21(m,1H),0.17-0.10(m,1H),0.05-0.01(m,1H)。ESI-MS m/z计算值702.126,实验值703.5(M+1)$^+$;保留时间:1.68分钟。LC方法A。

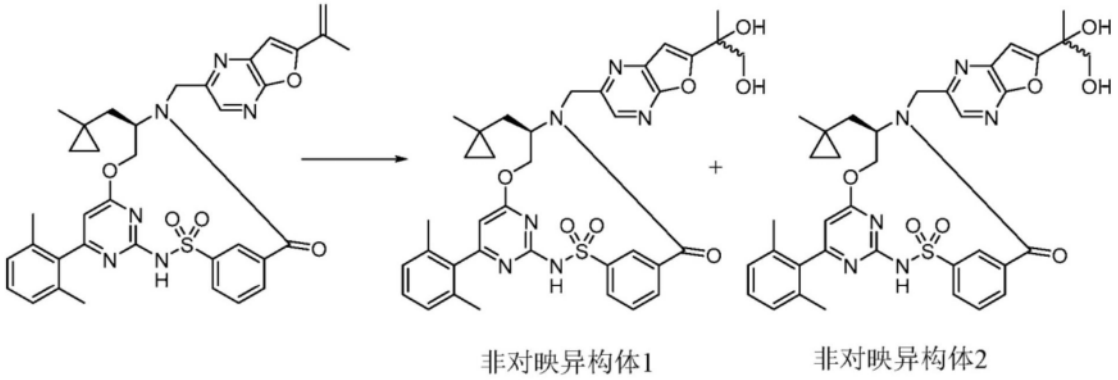
[2658] 步骤9:(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(6-异丙烯基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物I-255)

[2659] 

[2660] 向5mL微波管中依次装入(11R)-12-[(6-溴呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物I-254)(30mg,0.04264mmol)、2-异丙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(16mg,0.09521mmol)、碳酸钾(25mg,0.1809mmol)和Pd(dppf)Cl_2.DCM(5mg,0.006123mmol)。然后添加乙腈(450μL)和水(150μL),并将管用氮气喷射3分钟。将盖好的管在80℃下搅拌15小时(过夜)。将反应混合物冷却至室温,并分配于EtOAc(15mL)与10%柠檬酸水溶液(5mL)之间。将有机层用盐水(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩至干燥。将粗物质通过反相HPLC(历经15分钟的1-99%乙腈/水,5mM HCl作为改性剂)纯化,得到呈白色固体的产物。(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(6-异丙烯基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物I-255)(17mg,59%)。^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ8.78(t,J=1.8Hz,1H),8.39(s,1H),8.06-7.98(m,1H),7.79-7.72(m,1H),7.68(t,J=7.7Hz,1H),7.27(t,J=7.7Hz,1H),7.14(d,J=7.7Hz,2H),7.09(s,1H),6.29(s,1H),5.99(s,1H),5.60(dd,J=10.6,3.8Hz,1H),5.44(t,J=1.6Hz,1H),5.14(d,J=15.6Hz,1H),4.52(d,J=15.6Hz,1H),4.47-4.36(m,1H),4.32(t,J=11.1Hz,1H),2.20(s,3H),2.10(s,6H),1.83(d,J=15.1Hz,1H),1.59(dd,J=15.3,9.8Hz,1H),0.52(s,3H),0.40(dt,J=9.7,4.4Hz,1H),0.26(dt,J=9.5,4.9Hz,1H),0.16(dt,J=9.3,4.9Hz,1H),0.07(dt,J=9.6,4.8Hz,1H)。ESI-MS m/z计算值664.24677,实验值665.1(M+1)$^+$;保留时间:1.91分钟。LC方法A。

[2661] 步骤10:(11R)-12-[[6-(1,2-二羟基-1-甲基-乙基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮,非对映异构体1(化合物IV-14),和(11R)-12-[[6-(1,2-二羟基-1-甲基-乙基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮,非对映异构体2(化合物IV-15)

[2662]

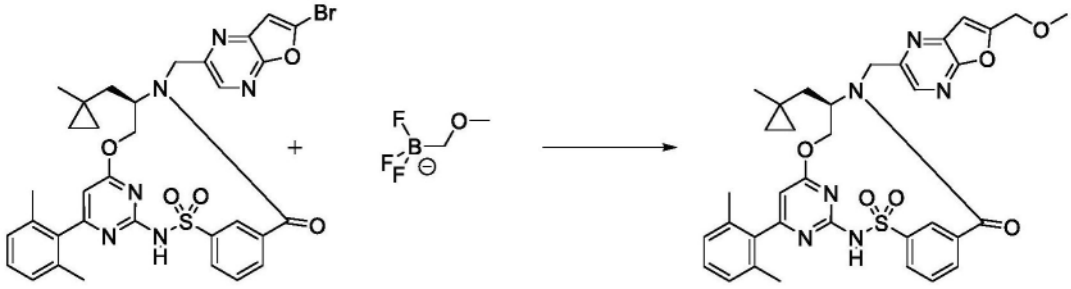


[2663] 向(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(6-异丙烯基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(12mg,0.01805mmol)于丙酮(400μL)和水(200μL)中的溶液中依次添加4-甲基吗啉N-氧化物(15mg,0.1280mmol)和四氧化锇(25μL的2.5%w/v,0.002458mmol),并将混合物在空气下在环境温度下搅拌。1.5小时后,反应物变成澄清溶液。将反应物浓缩成浅黄色糊剂。通过反相HPLC纯化粗物质,得到呈白色固体的(11R)-12-[[6-(1,2-二羟基-1-甲基-乙基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(9mg,71%)的非对映异构体混合物。ESI-MS m/z计算值698.25226,实验值699.2(M+1)$^+$;保留时间:1.52分钟。对其进行手性SFC纯化[仪器:Waters SFC Prep 100q(Perseus);柱:ChiralPak IC(21.2×250mm,5μm);温度:40℃;模式:等度;流动相:40% MeOH+20mM NH_3;流速:70毫升/分钟;浓度:22.6mg/mL(甲醇,无改性剂);进样体积:300μL;压力:205巴;波长:210nm;M/Z:698.788],以提供呈白色固体的两种非对映异构体:峰1,非对映异构体1,(11R)-12-[[6-(1,2-二羟基-1-甲基-乙基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(铵盐)(3.1mg,23%),^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ8.74(s,1H),8.39(s,1H),8.08-7.95(m,1H),7.72(d,J=7.5Hz,1H),7.65(t,J=7.5Hz,1H),7.32-7.20(m,1H),7.12(d,J=7.6Hz,2H),7.05(s,1H),6.24(s,1H),5.57(dd,J=10.9,4.0Hz,1H),5.13(d,J=15.4Hz,1H),4.51(d,J=15.4Hz,1H),4.45-4.41(m,1H),4.31(t,J=11.3Hz,1H),3.81(d,J=11.2Hz,1H),3.76(d,J=11.2Hz,1H),2.09(s,6H),1.84(d,J=15.1Hz,1H),1.60(s,3H),1.59-1.53(m,1H),0.50(s,3H),0.39(dt,J=9.4,4.8Hz,1H),0.25(dt,J=9.7,5.0Hz,1H),0.14(dt,J=9.2,4.8Hz,1H),0.05(dt,J=9.7,4.8Hz,1H)。ESI-MS m/z计算值698.25226,实验值699.1(M+1)$^+$;保留时间:1.52分钟,和峰2,非对映异构体2,(11R)-12-[[6-(1,2-二羟基-1-甲基-乙基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(铵盐)(1.8mg,14%),^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ8.75(s,1H),8.39(s,1H),8.03(s,1H),7.71(d,J=7.5Hz,1H),7.65(t,J=7.3Hz,1H),7.22(t,J=7.6Hz,1H),7.10(d,J=7.6Hz,2H),7.05(s,1H),6.19(s,1H),5.61-5.53(m,1H),5.13(d,J=15.4Hz,1H),4.51(d,J=15.5Hz,1H),4.48-4.40(m,1H),4.27(t,J=11.4Hz,1H),3.84-3.74(m,2H),2.07(s,6H),

1.84(d,J＝15.1Hz,1H),1.60(s,3H),1.58-1.53(m,1H),0.49(s,3H),0.42-0.34(m,1H),0.28-0.21(m,1H),0.17-0.09(m,1H),0.08-0.02(m,1H)。ESI-MS m/z计算值698.25226,实验值699.1(M+1)$^+$;保留时间:1.52分钟。LC方法A。

[2664] 实例107:化合物IV-16的制备

[2665] 步骤1:(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[[6-(甲氧基甲基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基]-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物IV-16)

[2666] 

[2667] 在4mL小瓶中,将(11R)-12-[(6-溴呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(30mg,0.04264mmol)、三氟(甲氧基甲基)硼氢化物(钾盐)(大约7.127mg,0.04690mmol)和二环己基-[2-(2,6-di异丙氧基苯基)苯基]磷化氢(大约1.990mg,0.004264mmol)在甲苯(1mL)中组合。添加碳酸钾水溶液(0.1mL的2M,0.2000mmol)。在添加$Pd(OAc)_2$(大约0.9573mg,0.004264mmol)之后,将小瓶在氮气下盖好并在110℃下搅拌4小时。通过反相HPLC(10-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经15分钟)纯化,得到(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[[6-(甲氧基甲基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基]-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(8.7mg,29%)。ESI-MS m/z计算值668.2417,实验值669.5(M+1)$^+$;保留时间:1.56分钟;LC方法A。

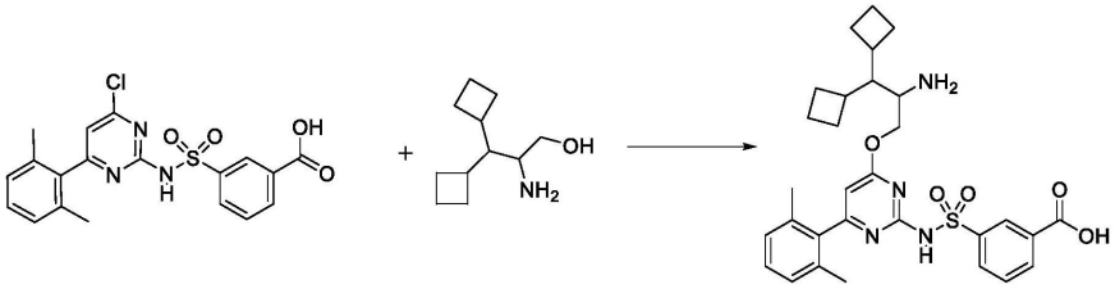
[2668] 实例108:化合物IV-20和化合物IV-21的制备

[2669] 步骤1:2-氨基-3,3-二(环丁基)丙-1-醇

[2670] 

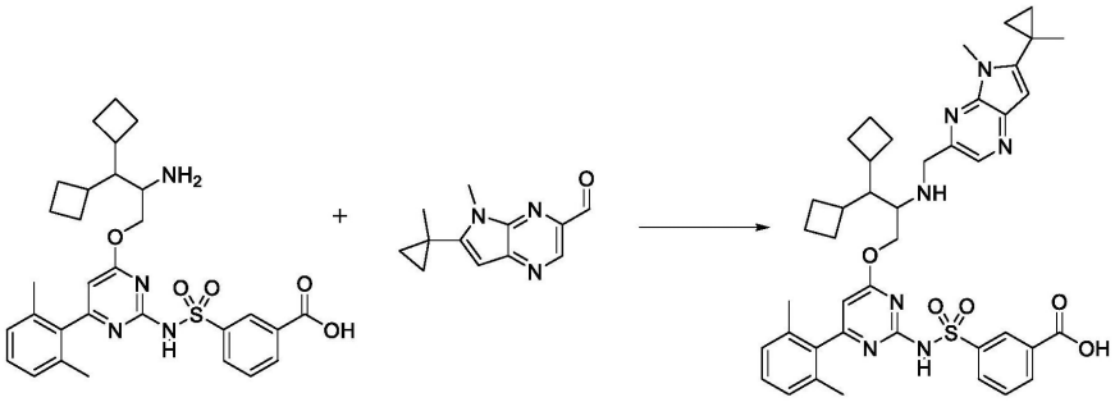
[2671] 在0℃下,向2-氨基-3,3-二(环丁基)丙酸(盐酸盐)(1.0g,4.278mmol)于四氢呋喃(43mL)中的溶液中分批添加LAH(437.2mg,12.89mmol)。将反应物温热至室温并搅拌16小时。将反应混合物冷却至0℃,并用水(0.44mL)淬灭。在鼓泡停止后,缓慢添加15% NaOH(0.44mL),然后添加水(1.3mL)。将反应混合物温热至室温并搅拌15分钟。然后添加硫酸镁,并将混合物搅拌15分钟。然后将反应混合物通过硅藻土过滤,并用EtOAc冲洗。将滤液减压浓缩,得到2-氨基-3,3-二(环丁基)丙-1-醇(225.4mg,29%)。ESI-MS m/z计算值183.16231,实验值184.1(M+1)$^+$;保留时间:0.71分钟。LC方法A。

[2672] 步骤2:3-[[4-[2-氨基-3,3-二(环丁基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2673] 

[2674] 在氮气下将3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(200mg,0.4786mmol)与2-氨基-3,3-二(环丁基)丙-1-醇(108.1mg,0.5898mmol)在无水THF(2.4mL)中组合。向溶液中一次性添加叔丁醇钠(186.8mg,1.944mmol),引起轻微放热反应。将混合物在室温下搅拌30分钟。将反应物用乙酸乙酯(20mL)、1M HCl(20mL)和盐水(20mL)稀释并将所得两个相分离。将水相用EtOAc(3×10mL)进一步萃取。将合并的有机萃取物经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈橙色固体的3-[[4-[2-氨基-3,3-二(环丁基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(286.3mg,100%)。ESI-MS m/z计算值564.24066,实验值565.4(M+1)$^+$;保留时间:1.2分钟。LC方法A。

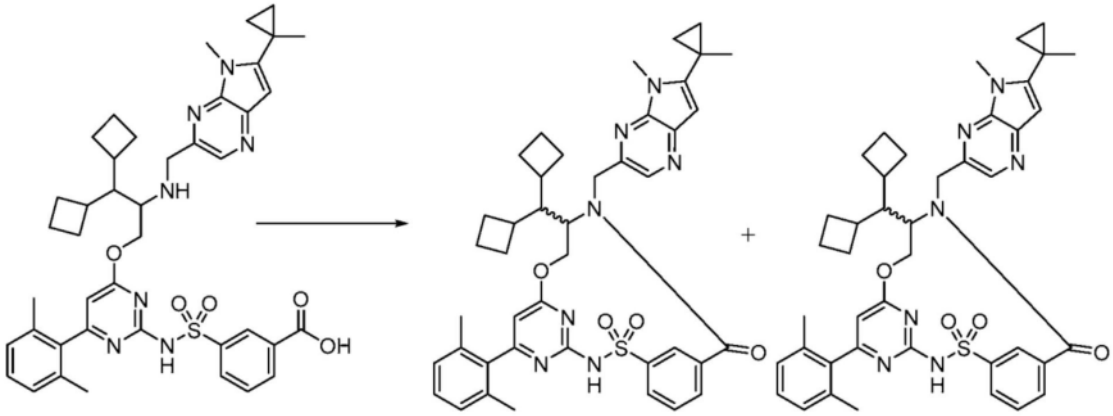
[2675] 步骤3:3-[[4-[3,3-二(环丁基)-2-[[5-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2676] 

[2677] 在氮气下向4mL小瓶中装入3-[[4-[2-氨基-3,3-二(环丁基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(80mg,0.1331mmol)、5-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛(31.9mg,0.1482mmol)、无水DCM(0.67mL)和乙酸(15.2μL,0.2673mmol)。将混合物在冰浴中冷却。添加DIEA(70.0μL,0.4019mmol),随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(145.2mg,0.6851mmol),并且将反应物在0℃下剧烈搅拌1小时。将反应物用3N HCl水溶液淬灭,用MeOH(0.5mL)和DMSO(0.5mL)稀释,并且过滤所得溶液。通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经15分钟)纯化,得到呈白色固体的3-[[4-[3,3-二(环丁基)-2-[[5-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(44.0mg,41%)。ESI-MS m/z计算值763.35156,实验值764.4(M+1)$^+$;保留时间:1.61分钟。LC方法A。

[2678] 步骤4:11-[二(环丁基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[[5-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮,异构体1(化合物IV-20),和11-[二(环丁基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[[5-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡咯

并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮,异构体2(化合物IV-21)

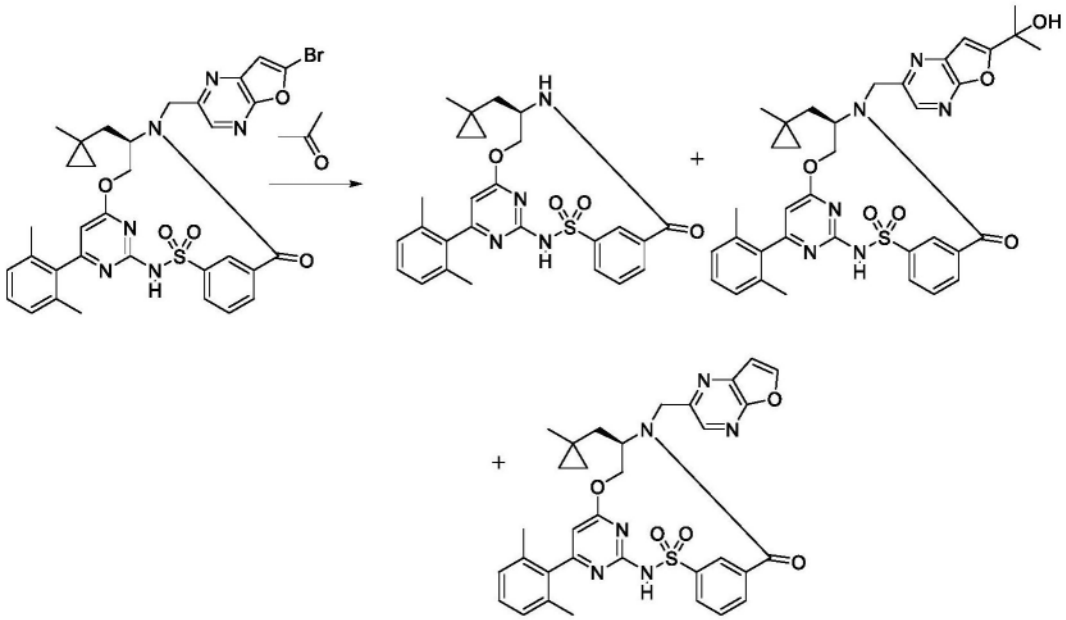
[2679] 

[2680] 将3-[[4-[3,3-二(环丁基)-2-[[5-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(44mg,0.05497mmol)与CDMT(16.1mg,0.09170mmol)在DMF(5.5mL)中组合,并冷却至0℃。通过注射器添加N-甲基吗啉(18.2μL,0.1655mmol),并将反应物在0℃下搅拌30分钟。然后移去冰浴,并且在室温下继续搅拌另外24小时。然后将反应混合物在25mL 1M HCl与25mL乙酸乙酯之间分配。分离各层,并将水层用另外的25mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用2×25mL盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗产物用DMSO(1mL)和MeOH(1mL)稀释,过滤,并通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经25分钟)纯化,得到20mg白色固体,将其提交用于SFC分离。对混合物进行手性SFC(ChiralCel OD(21.2×250mm,5μm柱;40℃,等度模式,28%MeOH+20mM NH_3,70毫升/分钟,浓度19mg/mL(甲醇),进料体积500μL,压力162巴,波长210nm)。对于每种分离的异构体,蒸发溶剂。将所得固体溶解于DMSO(1mL)中并通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经15分钟)纯化,得到呈固体的异构体1,SFC峰1,11-[二(环丁基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[[5-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(1.9mg,9%),^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.02(s,1H),8.46(s,1H),7.96(d,J=7.9Hz,1H),7.90(d,J=7.6Hz,1H),7.60(t,J=7.8Hz,1H),7.23(d,J=7.6Hz,1H),7.10(d,J=7.6Hz,2H),6.55(s,1H),6.40(s,1H),5.68(d,J=8.0Hz,1H),5.49(d,J=15.5Hz,1H),4.49(d,J=15.5Hz,1H),4.43-4.30(m,2H),4.02(s,3H),2.46-2.35(m,1H),2.29-2.19(m,1H),2.09(s,6H),1.98-1.87(m,3H),1.77-1.68(m,3H),1.67-1.57(m,3H),1.51-1.46(m,1H),1.44(s,3H),1.26-1.15(m,2H),1.02-0.94(m,2H),0.93-0.81(m,3H)。ESI-MS m/z计算值745.341,实验值746.2(M+1)$^+$;保留时间:2.03分钟,和异构体2,SFC峰2,11-[二(环丁基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[[5-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(2.1mg,10%),^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.01(s,1H),8.46(s,1H),8.00(d,J=7.9Hz,1H),7.91(d,J=7.6Hz,1H),7.62(t,J=7.8Hz,1H),7.23(d,J=7.6Hz,1H),7.10(d,J=

7.6Hz,2H),6.59(s,1H),6.41(s,1H),5.68(d,J＝8.1Hz,1H),5.48(d,J＝15.4Hz,1H),4.49(d,J＝15.5Hz,1H),4.43-4.30(m,2H),4.03(s,3H),2.48-2.33(m,1H),2.29-2.20(m,1H),2.09(s,6H),2.06-1.99(m,2H),1.87-1.79(m,2H),1.77-1.68(m,3H),1.67-1.60(m,3H),1.50-1.47(m,1H),1.44(s,3H),1.24-1.15(m,1H),1.03-0.94(m,2H),0.94-0.82(m,3H)。ESI-MS m/z计算值745.341,实验值746.2(M+1)$^+$;保留时间:2.03分钟。LC方法A。

[2681] 实例109:化合物IV-22、化合物IV-23和化合物IV-26的制备

[2682] 步骤1:(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物IV-22)、(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[[6-(1-羟基-1-甲基-乙基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基]-11-[(1-甲基环丙基)-甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物IV-23)、(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-(呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基甲基)-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物IV-24)

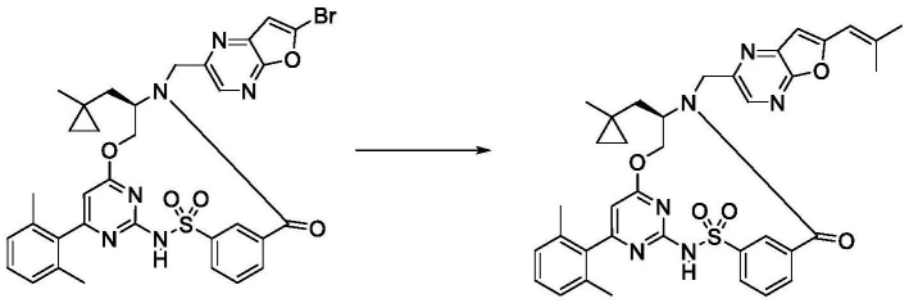
[2683] 

[2684] 在-78℃下(干冰-丙酮浴)历经1分钟向(11R)-12-[(6-溴呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(70mg,0.09849mmol)在无水四氢呋喃(1.2mL)中的经搅拌溶液中添加正丁基锂(己烷中2.5M)(100μL的2.5M,0.2500mmol)。在该温度下搅拌所得黄色异质混合物30分钟后,历经2分钟滴加丙酮(20μL,0.2724mmol)于无水四氢呋喃(0.2mL)中的溶液。然后搅拌15分钟,移去干冰-丙酮浴,并且使反应物温热至室温并在室温下搅拌1小时。将反应物用冰醋酸(70μL,1.231mmol)淬灭并减压浓缩。将残余物溶于DMSO(2mL)中并通过制备型反相色谱法(历经20分钟的10-99%乙腈/水,无改性剂)纯化。收集各种级分并干燥,得到呈白色固体的四种化合物。从柱洗脱的第一种化合物是(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(3.8mg,8%)。^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ8.67(t,J＝

1.8Hz,1H),8.05(dt,J=7.7,1.6Hz,1H),7.75(dt,J=7.6,1.5Hz,1H),7.70(t,J=7.7Hz,1H),7.27(t,J=7.6Hz,1H),7.14(d,J=7.7Hz,2H),6.29(s,1H),5.33(dd,J=10.8,3.9Hz,1H),3.94(t,J=11.2Hz,1H),3.75-3.65(m,1H),2.10(s,6H),1.85(d,J=14.7Hz,1H),1.18(dd,J=14.6,10.4Hz,1H),0.54(s,3H),0.50(dt,J=9.6,4.9Hz,1H),0.24(dt,J=9.7,4.9Hz,1H),0.15-0.08(m,1H),0.05-0.01(m,1H)。ESI-MS m/z计算值492.18314,实验值493.0(M+1)$^+$;保留时间:1.43分钟。第二种组分是(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[[6-(1-羟基-1-甲基-乙基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基]-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(4.8mg,7%)。^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ8.75(t,J=1.8Hz,1H),8.38(s,1H),8.02(d,J=7.7Hz,1H),7.78-7.71(m,1H),7.67(t,J=7.7Hz,1H),7.27(t,J=7.6Hz,1H),7.14(d,J=7.7Hz,2H),6.96(s,1H),6.28(s,1H),5.59(dd,J=10.4,3.7Hz,1H),5.13(d,J=15.5Hz,1H),4.52(d,J=15.5Hz,1H),4.45-4.36(m,1H),4.32(t,J=11.1Hz,1H),2.10(s,6H),1.83(d,J=15.2Hz,1H),1.65(s,6H),1.58(dd,J=15.3,9.6Hz,1H),0.51(s,3H),0.40(dt,J=9.7,4.6Hz,1H),0.26(dt,J=9.7,4.9Hz,1H),0.15(dt,J=9.3,4.8Hz,1H),0.06(dt,J=9.6,4.9Hz,1H)。ESI-MS m/z计算值682.2573,实验值683.1(M+1)$^+$;保留时间:165.0分钟。洗脱的第三种化合物是产物(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-(呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基甲基)-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(9mg,14%)。^{1}HNMR(400MHz,MeOD)δ8.77(t,J=1.8Hz,1H),8.47(s,1H),8.24(d,J=2.6Hz,1H),8.03(d,J=7.7Hz,1H),7.75(d,J=7.6Hz,1H),7.68(t,J=7.7Hz,1H),7.27(t,J=7.6Hz,1H),7.19-7.11(m,3H),6.29(s,1H),5.60(dd,J=10.4,3.7Hz,1H),5.16(d,J=15.6Hz,1H),4.55(d,J=15.5Hz,1H),4.46-4.38(m,1H),4.37-4.29(m,1H),2.10(s,6H),1.84(d,J=15.1Hz,1H),1.59(dd,J=15.2,9.7Hz,1H),0.51(s,3H),0.41(dt,J=9.4,4.7Hz,1H),0.26(dt,J=9.7,4.9Hz,1H),0.16(dt,J=9.2,4.8Hz,1H),0.07(dt,J=9.7,4.9Hz,1H)。ESI-MS m/z计算值624.2155,实验值625.1(M+1)$^+$;保留时间:1.66分钟。分离出的第四种化合物不纯并放在一边。(11R)-12-[[6-(1,3-二羟基-1,3-二甲基-丁基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(3mg,4%)。ESI-MS m/z计算值740.2992,实验值741.2(M+1)$^+$;保留时间:1.66分钟。LC方法A。

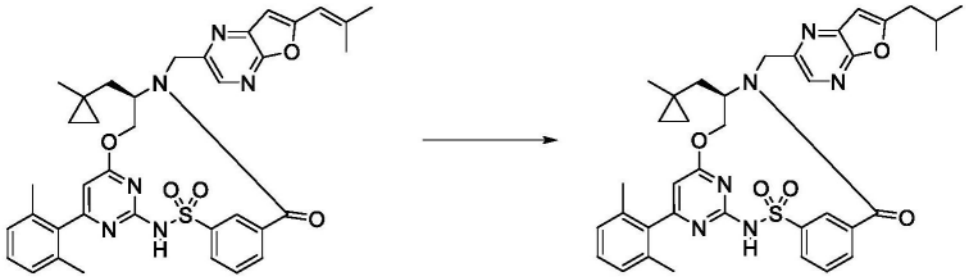
[2685] 实例110:化合物IV-17和化合物IV-24的制备

[2686] 步骤1:(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-12-[[6-(2-甲基-丙-1-烯基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物IV-17)

[2687] 

[2688] 在4mL小瓶中,将(11R)-12-[(6-溴呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(40mg,0.05685mmol)与三氟(2-甲基丙-1-烯基)硼氢化物(钾盐)(12mg,0.07407mmol)在乙醇(800μL)中组合。添加三乙胺(50μL,0.3587mmol),随后添加[1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯与二氯甲烷的络合物(5mg,0.006123mmol)。将小瓶在氮气下盖好并在80℃下搅拌1.5小时。通过反相HPLC(10-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经15分钟)纯化,得到呈白色固体的(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-12-[[6-(2-甲基丙-1-烯基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(15mg,38%)。ESI-MS m/z计算值678.26245,实验值679.5(M+1)$^+$;保留时间:1.87分钟。LC方法A。

[2689] 步骤2:(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(6-异丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物IV-24)

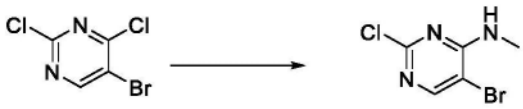
[2690] 

[2691] 在圆底烧瓶中,将(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-12-[[6-(2-甲基丙-1-烯基)呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(12mg,0.01768mmol)溶解于乙醇(6mL)和DCM(1mL)中。在氮气下,添加钯(5mg,0.004698mmol)(碳上10wt%,degussa,湿)。将反应混合物在氢气气球下搅拌过夜。通过反相HPLC(10-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经15分钟)纯化,得到呈白色固体的(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(6-异丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(5mg,42%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.74(s,1H),8.41(s,1H),8.06(d,J=1.5Hz,1H),7.86(d,J=1.4Hz,1H),7.62(t,J=7.8Hz,1H),7.21(t,J=7.6Hz,1H),7.05(d,J=7.6Hz,2H),6.65(s,1H),6.24(s,1H),5.41(dd,J=11.2,4.2Hz,1H),5.33-5.25(m,1H),4.46-4.37(m,1H),4.28(t,J=11.5Hz,1H),4.16(d,J=14.8Hz,

1H),2.74(d,J=7.1Hz,2H),2.20(七重峰,J=6.7Hz,1H),2.00(s,6H),1.81(d,J=1.8Hz,1H),1.48(dd,J=15.1,10.0Hz,1H),1.03(d,J=1.1Hz,6H),0.49(s,3H),0.38-0.32(m,1H),0.28-0.22(m,1H),0.16-0.10(m,1H),0.05-0.00(m,1H)。ESI-MS m/z计算值680.2781,实验值681.5(M+1)$^+$;保留时间:1.87分钟。LC方法A。

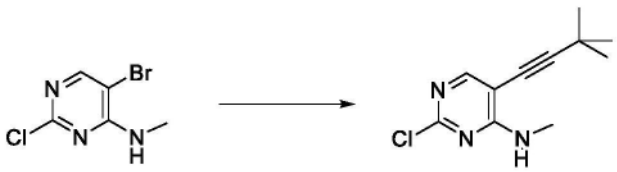
[2692] 实例111:化合物IV-35的制备

[2693] 步骤1:5-溴-2-氯-N-甲基-嘧啶-4-胺

[2694] 

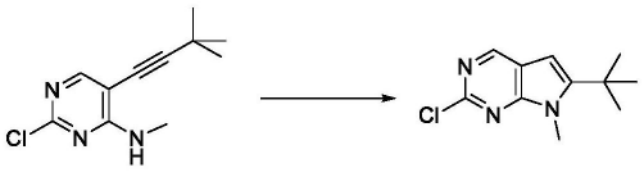
[2695] 在0℃下,向5-溴-2,4-二氯-嘧啶(16g,70.214mmol)于甲醇(130mL)中的溶液中滴加甲胺的乙醇溶液(461.54mg,1.85mL的33%w/w,4.9041mmol)。将混合物在0℃下搅拌20分钟并在室温下搅拌3小时。蒸发溶剂,并将残余物用乙酸乙酯(100mL)溶解。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液(2×100mL)和饱和NaCl水溶液(100mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,并在庚烷和乙酸乙酯中重结晶。将固体在布氏漏斗上过滤,用庚烷冲洗并在高真空下干燥,得到呈白色结晶固体的5-溴-2-氯-N-甲基-嘧啶-4-胺(13.7g,86%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.10(s,1H),5.62(br.s,1H),3.09(d,J=4.9Hz,3H)ESI-MS m/z计算值220.9355,实验值222.0(M+1)$^+$;保留时间:1.51分钟。LC方法I。

[2696] 步骤2:2-氯-5-(3,3-二甲基丁-1-炔基)-N-甲基-嘧啶-4-胺

[2697] 

[2698] 将5-溴-2-氯-N-甲基-嘧啶-4-胺(8.459g,36.122mmol)溶解于THF(80mL)中,并将三乙胺(80mL)滴加到溶液中。添加CuI(340mg,1.7852mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(1.27g,1.8094mmol)。将混合物用氮气吹扫5分钟,并添加3,3-二甲基-1-丁炔(3.6018g,5.4mL,43.848mmol)。将混合物在50℃下搅拌1.5小时。将反应物在乙酸乙酯(200mL)中稀释,并通过硅藻土垫过滤。然后,用乙酸乙酯(100mL)冲洗硅藻土。将滤液减压浓缩并通过反相快速色谱法(梯度:乙腈/甲酸水溶液0.1%,5至80%,12CV)纯化,得到呈黄色固体的2-氯-5-(3,3-二甲基丁-1-炔基)-N-甲基-嘧啶-4-胺(5.725g,57%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.00(s,1H),5.54(br.s,1H),3.08(d,J=4.9Hz,3H),1.33(s,9H),ESI-MS m/z计算值223.0876,实验值224.2(M+1)$^+$;保留时间:1.88分钟。LC方法I。

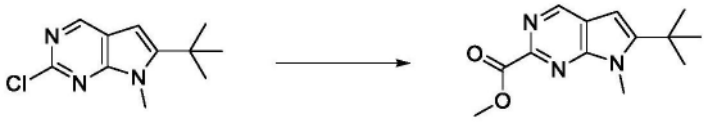
[2699] 步骤3:6-叔丁基-2-氯-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶

[2700] 

[2701] 向2-氯-5-(3,3-二甲基丁-1-炔基)-N-甲基-嘧啶-4-胺(5.725g,20.422mmol)于THF(140mL)中的溶液中添加TBAF的THF溶液(61mL的1M,61.000mmol),并将混合物在65℃下搅拌过夜。在减压下去除溶剂并将残余物溶解于EtOAc(400mL)中,并将混合物用水(2×200mL)和盐水(2×300mL)洗涤。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。然后,通过硅胶

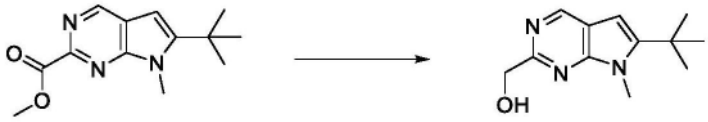
反相快速色谱法(梯度:0至80%乙腈/甲酸水溶液,12CV)纯化粗产物。将纯级分在减压下浓缩。将水相用EtOAc(50mL)萃取。将有机层用碳酸氢钠(3×100mL)和盐水(100mL)洗涤。然后,将有机层在硫酸钠下干燥并在减压下蒸发,得到呈白色固体的6-叔丁基-2-氯-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶(4.166g,91%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.64(s,1H),6.32(s,1H),3.97(s,3H),1.48(s,9H)ESI-MS m/z计算值223.0876,实验值220.2(M+1)$^+$;保留时间:1.25分钟。LC方法I。

[2702] 步骤4:6-叔丁基-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-甲酸甲酯

[2703] 

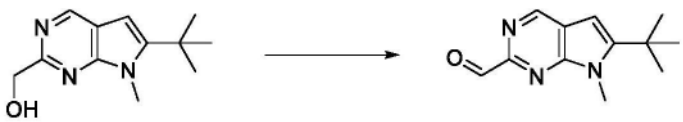
[2704] 在氮气气氛下,向6-叔丁基-2-氯-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶(4.166g,18.604mmol)和三乙胺(5.8080g,8mL,57.397mmol)于甲醇(45mL)中的经搅拌溶液中添加1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁氯化钯(II)与二氯甲烷的络合物(3.34g,4.0899mmol)。将氮气鼓泡到混合物中持续15分钟,并将反应物在60psi一氧化碳下在100℃下搅拌过夜。然后将反应物冷却至室温并在减压下浓缩。通过硅胶快速色谱法(梯度:5至60%乙酸乙酯/庚烷;15CV)纯化粗物质,并将挥发物减压浓缩,得到呈白色固体的6-叔丁基-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-甲酸甲酯(3.05g,66%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.95(s,1H),6.45(s,1H),4.10(s,3H),4.07(s,3H),1.51(s,9H)ESI-MS m/z计算值247.1321,实验值248.2(M+1)$^+$;保留时间:1.6分钟。LC方法I。

[2705] 步骤5:(6-叔丁基-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)甲醇

[2706] 

[2707] 在0℃下,向6-叔丁基-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-甲酸甲酯(3.05g,12.260mmol)于MeOH(60mL)中的溶液中添加$NaBH_4$(2.32g,61.323mmol)。在搅拌一小时后,添加$NaBH_4$(578mg,15.278mmol)。两小时后,添加$NaBH_4$(584mg,15.436mmol)。三小时后,添加$NaBH_4$(574mg,15.172mmol)。四小时后,添加$NaBH_4$(587mg,15.516mmol)。将反应物在室温下搅拌24小时。将混合物用水(200mL)淬灭,减压浓缩,并且将残余物通过快速色谱法(0至60%乙酸乙酯/庚烷,12CV)纯化,得到呈白色固体的(6-叔丁基-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)甲醇(1.697g,63%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.78(s,1H),6.33(s,1H),4.89(d,J=4.4Hz,2H),4.00(s,3H),1.50(s,9H)。ESI-MS m/z计算值219.1372,实验值220.1(M+1)$^+$;保留时间:1.22分钟。LC方法I。

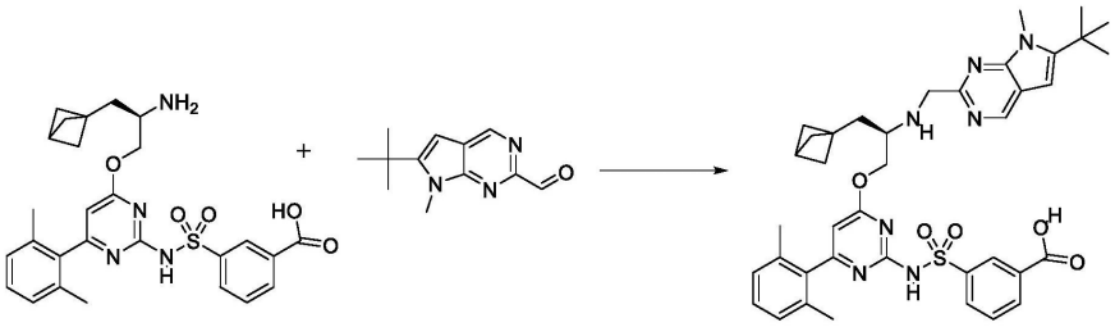
[2708] 步骤6:6-叔丁基-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-甲醛

[2709] 

[2710] 在0℃下向(6-叔丁基-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)甲醇(1.597g,7.2755mmol)于DCM(40mL)中的溶液中添加戴斯-马丁过碘烷(4.63g,10.916mmol)。将反应物在0℃下搅拌5分钟,然后在室温下搅拌2小时。添加硫代硫酸钠水溶液(10%,150mL)和碳

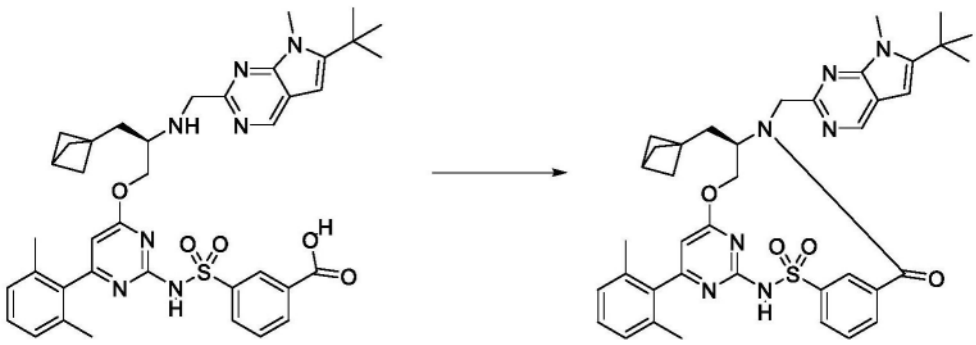
酸氢钠水溶液(150mL),并将反应混合物搅拌1小时。分离各层,并将水层用DCM(3×100mL)萃取。将合并的有机层用NaOH水溶液(1N,300mL)和盐水(300mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,得到粗制的6-叔丁基-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-甲醛(1.57g,98%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.15(s,1H),9.01(s,1H),6.48(s,1H),4.12(s,3H),1.52(s,9H)ESI-MS m/z计算值217.1215,实验值218.2(M+1)$^+$;保留时间:3.01分钟。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.15(s,1H),9.01(s,1H),6.48(s,1H),4.12(s,3H),1.52(s,9H)。LC方法K。

[2711] 步骤7:3-[[4-[(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-[(6-叔丁基-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2712] 

[2713] 在氮气下向20mL小瓶中装入3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(1-双环[1.1.1]戊基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(70mg,0.1127mmol)、6-叔丁基-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-甲醛(24.8mg,0.1141mmol)、无水DCM(0.57mL)和乙酸(9.7μL,0.1706mmol)。将混合物在冰浴中冷却。添加DIEA(39.3μL,0.2256mmol),随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(144.0mg,0.6794mmol),并且将反应物在0℃下剧烈搅拌4小时。将反应物用3N HCl水溶液淬灭,用MeOH和DMSO稀释,并且过滤所得溶液。通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经15分钟)纯化,得到呈黄褐色固体的3-[[4-[(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-[(6-叔丁基-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(55.2mg,64%)。ESI-MS m/z计算值723.3203,实验值724.2(M+1)$^+$;保留时间:1.45分钟。LC方法A。

[2714] 步骤8:(11R)-11-(1-双环[1.1.1]戊基甲基)-12-[(6-叔丁基-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物IV-35)

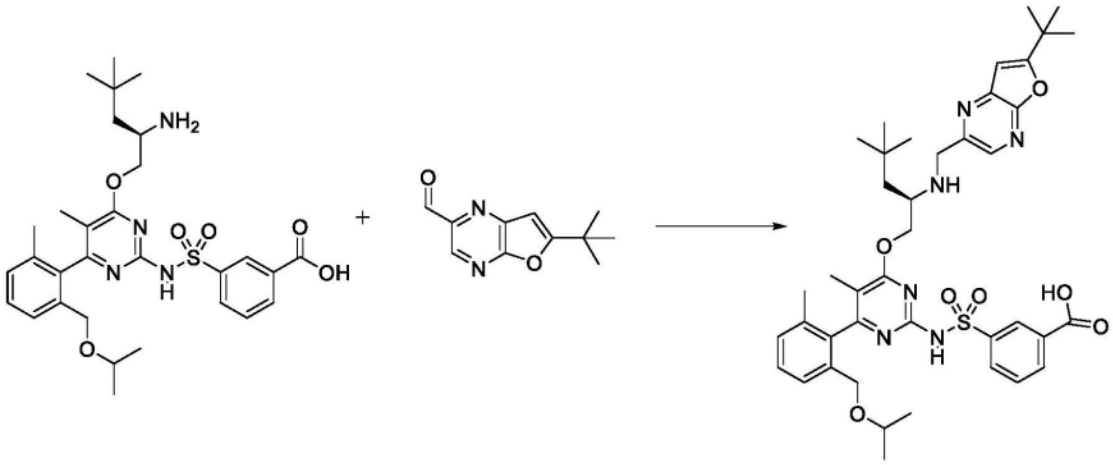
[2715] 

[2716] 将3-[[4-[(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-[(6-叔丁基-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸

盐)(55.2mg,0.07260mmol)与CDMT(19.8mg,0.1128mmol)在DMF(7.3mL)中组合,并冷却至0℃。通过注射器添加N-甲基吗啉(24.0μL,0.2183mmol),并将反应物在0℃下搅拌30分钟。然后移去冰浴,并且在室温下继续搅拌另外16小时。然后将反应混合物在25mL 1M HCl与25mL乙酸乙酯之间分配。分离各层,并将水层用另外的25mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用2×25mL盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗产物用DMSO(1mL)和MeOH(1mL)稀释,过滤,并通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经25分钟)纯化,得到呈黄色固体的(11R)-11-(1-双环[1.1.1]戊基甲基)-12-[(6-叔丁基-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(13.9mg,27%)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.11(t,J=1.8Hz,1H),8.90(s,1H),8.03(d,J=7.9Hz,1H),7.91(dt,J=7.6,1.4Hz,1H),7.69(t,J=7.8Hz,1H),7.23(t,J=7.6Hz,1H),7.06(d,J=7.6Hz,2H),6.66(s,1H),6.18(s,1H),5.81(d,J=17.9Hz,1H),5.61(dd,J=10.8,3.7Hz,1H),4.90(d,J=17.9Hz,1H),4.16(s,3H),4.14-4.04(m,1H),3.82(t,J=11.2Hz,1H),2.45(s,1H),2.10-1.98(m,7H),1.84(dd,J=15.6,3.3Hz,1H),1.62(s,6H),1.50(s,9H)。ESI-MS m/z计算值705.30975,实验值706.2(M+1)$^+$;保留时间:1.51分钟。LC方法A。

[2717] 实例112:化合物IV-40的制备

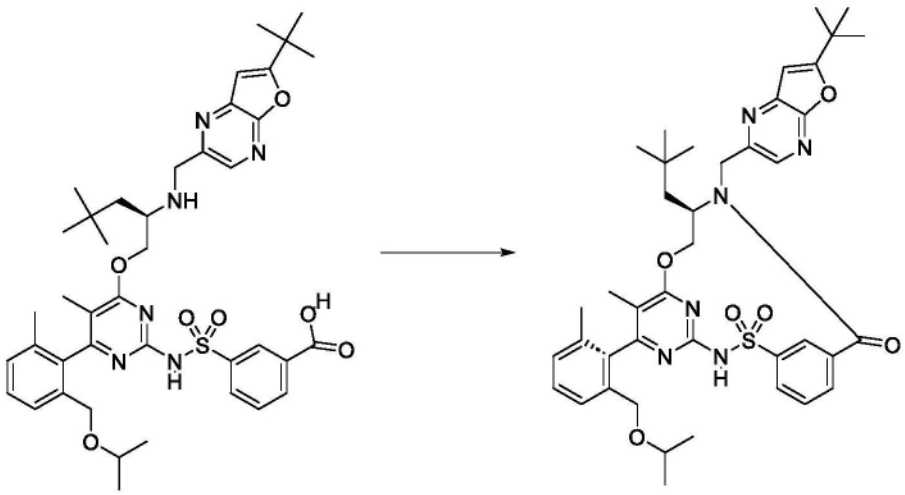
[2718] 步骤1:3-[[4-[(2R)-2-[(6-叔丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-4,4-二甲基-戊氧基]-6-[2-(异丙氧基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2719] 

[2720] 将3-[[4-[(2R)-2-氨基-4,4-二甲基-戊氧基]-6-[2-(异丙氧基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(50mg,0.08049mmol)与6-叔丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(18.5mg,0.09059mmol)在DCM(0.5mL)中组合。添加AcOH(10μL,0.1758mmol),并且在室温下搅拌10分钟后,将反应混合物在冰水浴中冷却至0℃。添加DIPEA(50μL,0.2871mmol),20分钟后添加三乙酰氧基硼氢化钠(110mg,0.5190mmol)。在0℃下继续搅拌90分钟。然后将反应混合物用0.3mL 3M HCl(水溶液)淬灭,然后用甲醇和DMSO稀释,直到反应混合物变得均匀为止。然后将其过滤,并通过制备型HPLC(1-99% ACN/水,HCl改性剂,15分钟运行)纯化,得到3-[[4-[(2R)-2-[(6-叔丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-4,4-二甲基-戊氧基]-6-[2-(异丙氧基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(36.7mg,56%)。ESI-MS m/z计算值772.3618,实验值773.8

(M+1)$^+$;保留时间:0.64分钟;LC方法B。

[2721] 步骤2:(5P,11R)-12-({6-叔丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基}甲基)-11-(2,2-二甲基丙基)-7-甲基-6-{2-甲基-6-[(丙-2-基氧基)甲基]苯基}-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[12.3.1.1^{4,8}]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-2,2,13-三酮(化合物IV-40)

[2722] 

[2723] 将3-[[4-[(2R)-2-[(6-叔丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-4,4-二甲基-戊氧基]-6-[2-(异丙氧基甲基)-6-甲基-苯基]-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(36.7mg,0.04534mmol)与CDMT(10.5mg,0.05981mmol)在DMF(3mL)中组合,并且添加N-甲基吗啉(30μL,0.2729mmol)。将反应物在室温下搅拌60小时。此时,通过旋转蒸发去除挥发物。将所得残余物溶解于甲醇中,过滤,并通过制备型HPLC(1-99% ACN/水,HCl改性剂)纯化,得到作为要洗脱的第二异构体(峰2)的(5P,11R)-12-({6-叔丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基}甲基)-11-(2,2-二甲基丙基)-7-甲基-6-{2-甲基-6-[(丙-2-基氧基)甲基]苯基}-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[12.3.1.1^{4,8}]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-2,2,13-三酮(8.1mg,23%)。ESI-MS m/z计算值754.35126,实验值755.8(M+1)$^+$;保留时间:2.24分钟;LC方法A。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.74(s,1H),8.42(s,1H),8.14(d,J=7.8Hz,1H),7.87(d,J=7.5Hz,1H),7.67(t,J=7.8Hz,1H),7.39-7.31(m,2H),7.19(d,J=6.6Hz,1H),6.64(s,1H),5.50(dd,J=11.4,4.3Hz,1H),5.26(d,J=14.7Hz,1H),4.49(t,J=11.5Hz,1H),4.39-4.30(m,1H),4.26(d,J=4.6Hz,1H),4.24-4.17(m,1H),3.51(p,J=6.1Hz,1H),2.62(s,1H),1.90(s,3H),1.85-1.83(m,1H),1.81(s,3H),1.54(d,J=14.1Hz,1H),1.43(s,9H),1.12(d,J=6.1Hz,3H),1.06(d,J=6.0Hz,3H),0.62(s,9H)。

[2724] 实例113:化合物IV-42的制备

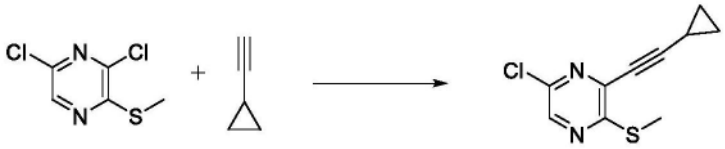
[2725] 步骤1:3,5-二氯-2-甲硫基-吡嗪

[2726] 

[2727] 在-20℃下在氮气下,向2,2,6,6-四甲基哌啶(4.1850g,5.0mL,29.627mmol)于THF(60mL)中的溶液中滴加n-BuLi的己烷溶液(11.8mL的2.5M,29.500mmol)。将溶液在0℃下搅拌30分钟。在-78℃下,向先前制备的LTMP溶液中滴加THF(45mL)中的2,6-二氯吡嗪(3.75g,24.668mmol)。在-78℃下搅拌30分钟后,在-78℃下添加THF(30mL)中的二甲基二硫醚

(6.7990g,6.5mL,72.177mmol)。在将混合物在-78℃下搅拌1小时之后,在-78℃下用水(20mL)进行水解。然后将水层用AcOEt(2×20mL)萃取两次。在经硫酸钠干燥、过滤和溶剂蒸发后,将残余物通过反相色谱法在275g C_{18}筒上用MeCN/酸性水(含有0.1%w/w甲酸)梯度(对于3CV为5%,然后在15CV上为100%)纯化,得到呈无色油的3,5-二氯-2-甲硫基-吡嗪(1.44g,17%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.36(s,1H),2.56(s,3H)。ESI-MS m/z计算值193.9472,实验值无电离;保留时间:1.92分钟。LC方法I。

[2728] 步骤2:5-氯-3-(2-环丙基乙炔基)-2-甲硫基-吡嗪

[2729] 

[2730] 向3,5-二氯-2-甲硫基-吡嗪(1.44g,5.2486mmol)在脱气三乙胺(14mL)中的溶液中添加CuI(50mg,0.2625mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(185mg,0.2636mmol)。将混合物用氮气吹扫5分钟,然后添加乙炔基环丙烷(421.74mg,0.54mL,6.3802mmol)。将混合物在90℃下搅拌1.5小时。将温度降低至室温,然后添加新量的乙炔基环丙烷(101.53mg,0.13mL,1.5360mmol)。将混合物在90℃下搅拌1.5小时。将混合物用EtOAc(100mL)稀释,然后将溶液在硅藻土垫上过滤,并将垫用EtOAc(200mL)冲洗。将滤液用水(3×100mL)和盐水(1×100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过色谱法在硅胶筒上用0%至20%乙酸乙酯/庚烷洗脱进行纯化,得到呈澄清油的5-氯-3-(2-环丙基乙炔基)-2-甲硫基-吡嗪(350mg,27%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.26(s,1H),2.52(s,3H),1.61-1.56(m,1H),1.03-0.96(m,4H)。ESI-MS m/z计算值224.0175,实验值225.2$(M+1)^+$;保留时间:2.0分钟。LC方法I。

[2731] 步骤3:2-氯-6-环丙基-7-碘-噻吩并[2,3-b]吡嗪

[2732] 

[2733] 向5-氯-3-(2-环丙基乙炔基)-2-甲硫基-吡嗪(350mg,1.5576mmol)于DCM(70mL)中的溶液中添加碘(791mg,3.1165mmol)。将反应物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用饱和硫代硫酸钠(20mL)淬灭并用DCM(45mL)萃取。将有机相减压浓缩,得到呈粗黄色固体的2-氯-6-环丙基-7-碘-噻吩并[2,3-b]吡嗪(496mg,83%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.37(s,1H),2.53-2.46(m,1H),1.38-1.32(m,2H),1.06-1.01(m,2H)。ESI-MS m/z计算值335.8985,实验值336.8$(M+1)^+$;保留时间:2.06分钟。LC方法I。

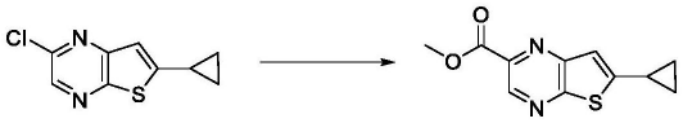
[2734] 步骤4:2-氯-6-环丙基-噻吩并[2,3-b]吡嗪

[2735] 

[2736] 将$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(52mg,0.0741mmol)和三乙胺(450.12mg,0.62mL,4.4483mmol)添加到2-氯-6-环丙基-7-碘-噻吩并[2,3-b]吡嗪(496mg,1.2880mmol)和甲酸(146.40mg,0.12mL,3.1809mmol)于DMF(15mL)中的溶液中。将所得混合物在60℃下加热12小时。将残余

物用乙醚(75mL)稀释,然后用水(2×15mL)、盐水(15mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并在高真空下浓缩。将残余物通过色谱法在硅胶筒上用0%至20%乙酸乙酯/庚烷洗脱进行纯化,得到呈米色固体的2-氯-6-环丙基-噻吩并[2,3-b]吡嗪(171mg,44%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.36(s,1H),7.08(d,J=0.7Hz,1H),2.33-2.23(m,1H),1.28-1.21(m,2H),1.01-0.95(m,2H)。ESI-MS m/z计算值210.0018,实验值211.2(M+1)$^+$;保留时间:1.92分钟。LC方法I。

[2737] 步骤5:6-环丙基噻吩并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯

[2738] 

[2739] 在密封管中,将2-氯-6-环丙基-噻吩并[2,3-b]吡嗪(171mg,0.8116mmol)于甲醇(4mL)中的溶液与三乙胺(166.98mg,0.23mL,1.6502mmol)混合。将氮气鼓泡到系统中,然后添加1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁氯化钯(II)与二氯甲烷的络合物(34mg,0.0416mmol)。将反应物在一氧化碳气氛(50psi)下在100℃下搅拌。将混合物在100℃下搅拌过夜,然后冷却至25℃。将混合物用氮气吹扫并且在真空下浓缩。将所得固体用乙酸乙酯(35mL)和水(15mL)稀释。分离各层。用EtOAc(2×15mL)萃取。然后合并有机层,用水(15mL)和盐水(15mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过色谱法在硅胶筒上用10%至40%乙酸乙酯/庚烷洗脱进行纯化,得到呈灰白色固体的6-环丙基噻吩并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯(108mg,54%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.13(s,1H),7.29-7.27(与溶剂重叠,m,1H),4.08(s,3H),2.36-2.26(m,1H),1.30-1.23(m,2H),1.03-0.97(m,2H)。ESI-MS m/z计算值234.0463,实验值235.2(M+1)$^+$;保留时间:1.71分钟。LC方法I。

[2740] 步骤6:(6-环丙基噻吩并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲醇

[2741] 

[2742] 在室温下向6-环丙基噻吩并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯(108mg,0.4610mmol)于甲醇(3mL)中的溶液中添加硼氢化锂(26mg,1.1935mmol)。将反应物在室温下搅拌4小时。将反应物用水(1mL)小心地淬灭。将反应物用水(10mL)稀释,然后用EtOAc(3×15mL)萃取。将合并的有机物相用盐水(10mL)洗涤,然后经硫酸钠干燥,过滤并在高真空下浓缩,得到呈米色固体的(6-环丙基噻吩并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲醇(97mg,97%)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.40(s,1H),7.12(s,1H),4.92(s,2H),3.17(br.s.,1H),2.33-2.21(m,1H),1.30-1.18(与溶剂重叠,m,2H),1.02-0.93(m,2H)。ESI-MS m/z计算值206.0514,实验值207.2(M+1)$^+$;保留时间:1.48分钟。LC方法I。

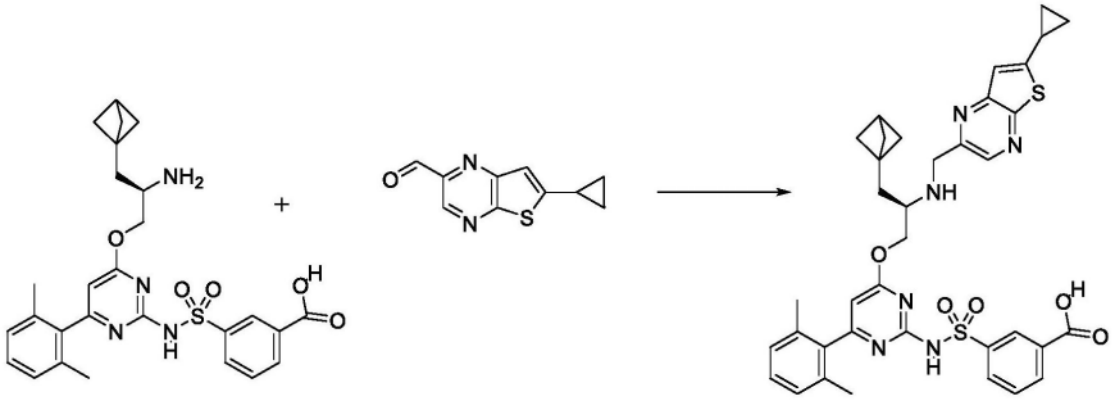
[2743] 步骤7:6-环丙基噻吩并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛

[2744] 

[2745] 在0℃下向(6-环丙基噻吩并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲醇(97mg,0.4703mmol)于DCM(3mL)中的溶液中添加戴斯-马丁过碘烷(300mg,0.7073mmol)。将反应物在室温下搅拌两小时。用10%的硫代硫酸钠水溶液和饱和碳酸氢钠水溶液的1:1(4mL)混合物淬灭反应物。将

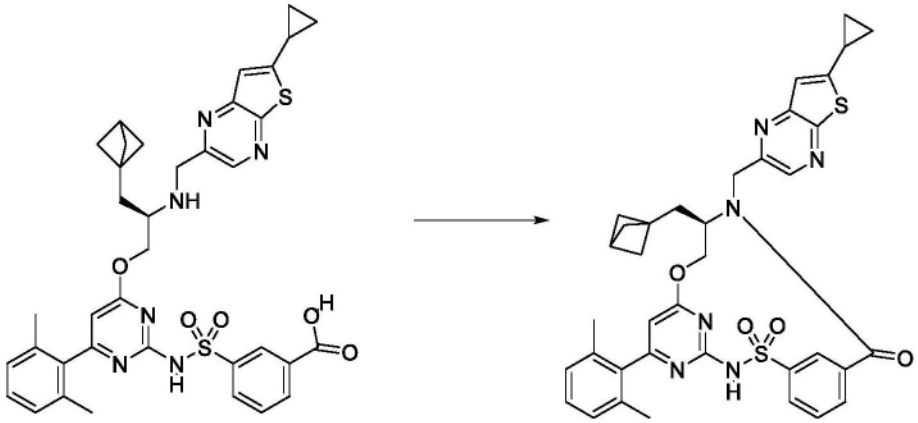
溶液搅拌15分钟,然后在EtOAc(50mL)中稀释。将有机相分离,然后用水(10mL)、盐水(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过色谱法在硅胶筒上用0%至30%乙酸乙酯/庚烷洗脱进行纯化,得到呈白色固体的6-环丙基噻吩并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(60mg,61%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.20(s,1H),8.98(s,1H),7.26-7.23(m,1H),2.39-2.26(m,1H),1.35-1.23(m,2H),1.10-0.96(m,2H)。ESI-MS m/z计算值204.0357,实验值205.1(M+1)$^+$;保留时间:2.58分钟。LC方法F。

[2746] 步骤8:3-[[4-[(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-[(6-环丙基噻吩并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2747] 

[2748] 将3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(1-双环[1.1.1]戊基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(25mg,0.04024mmol)与6-环丙基噻吩并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(9.1mg,0.04455mmol)在DCM和AcOH(6μL,0.1055mmol)中组合。在室温下搅拌15分钟后,将反应混合物在冰浴中冷却至0℃。然后添加DIPEA(20μL,0.1148mmol),并且在15分钟后添加三乙酰氧基硼氢化钠(大约50.93mg,0.2403mmol),并将反应物在0℃下搅拌90分钟。然后将反应混合物用0.3mL 3M HCl淬灭,然后用DMSO和甲醇稀释,直到反应混合物变得均匀。然后将反应混合物过滤并通过制备型HPLC(1-99% ACN/水,HCl改性剂,15分钟运行)纯化,得到3-[[4-[(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-[(6-环丙基噻吩并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(20mg,61%)。ESI-MS m/z计算值710.2345,实验值711.8(M+1)$^+$;保留时间:0.59分钟;LC方法B。

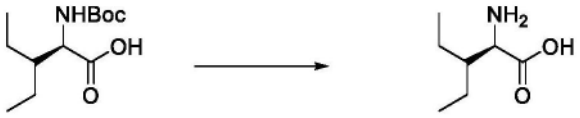
[2749] 步骤9:(11R)-11-(1-双环[1.1.1]戊基甲基)-12-[(6-环丙基噻吩并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物IV-42)

[2750] 

[2751] 将3-[[4-[(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-[(6-环丙基噻吩并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(20mg,0.02676mmol)与CDMT(6mg,0.03417mmol)在无水DMF(3mL)中组合。滴加N-甲基吗啉(20μL,0.1819mmol),并将反应物在室温下搅拌18小时。然后将反应混合物过滤并通过制备型HPLC(1-99% ACN/水,HCl改性剂,15分钟运行)纯化,得到(11R)-11-(1-双环[1.1.1]戊基甲基)-12-[(6-环丙基噻吩并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(10.2mg,54%)。ESI-MS m/z计算值692.22394,实验值693.7(M+1)$^+$;保留时间:2.06分钟;LC方法A。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.84(s,1H),8.58(s,1H),8.12(d,J=7.9Hz,1H),7.90(d,J=7.5Hz,1H),7.67(t,J=7.8Hz,1H),7.21(t,J=7.6Hz,1H),7.15(d,J=0.8Hz,1H),7.06(d,J=7.6Hz,2H),6.23(s,1H),5.45(dd,J=10.8,3.4Hz,1H),5.34(d,J=15.3Hz,1H),4.24(d,J=15.3Hz,1H),4.13(t,J=11.2Hz,1H),4.10-3.99(m,1H),2.44(s,1H),2.24(ddd,J=13.3,8.4,4.8Hz,1H),2.04(s,6H),2.00-1.94(m,1H),1.82(dd,J=15.7,3.1Hz,1H),1.60-1.55(m,6H),1.25-1.13(m,2H),1.04-0.92(m,2H)。

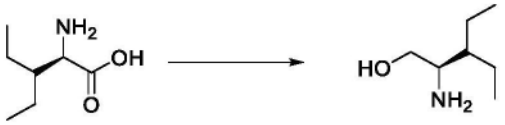
[2752] 实例114:化合物IV-48的制备

[2753] 步骤1:(2R)-2-氨基-3-乙基-戊酸

[2754] 

[2755] 将(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-乙基-戊酸(250mg,1.019mmol)溶解于HCl(大约2.548mL的4M,10.19mmol)(在二噁烷中)中并在室温下搅拌90分钟。然后将反应混合物用DCM和己烷稀释,并将挥发物蒸发。第二次添加DCM和己烷,并且重复此过程以得到呈白色固体的(2R)-2-氨基-3-乙基-戊酸(盐酸盐)(189mg,92%)。ESI-MS m/z计算值145.11028,实验值146.1(M+1)$^+$;保留时间:0.2分钟;LC方法B。

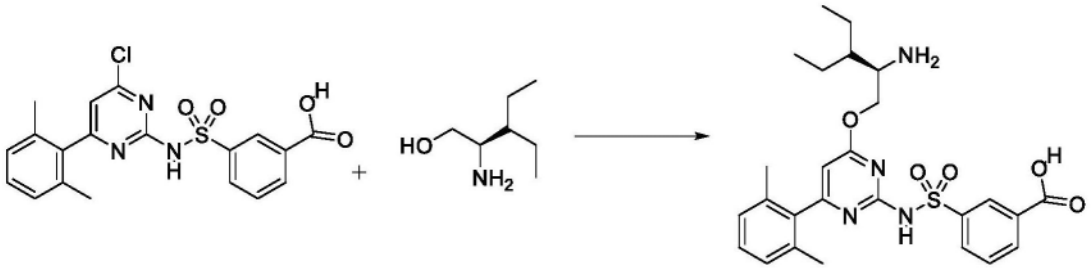
[2756] 步骤2:(2R)-2-氨基-3-乙基-戊-1-醇

[2757] 

[2758] 在0℃下,向(2R)-2-氨基-3-乙基-戊酸(盐酸盐)(189mg,0.9884mmol)于四氢呋喃(1.795mL)中的溶液中滴加硼烷四氢呋喃络合物(4mL的1M,4.000mmol)。将反应物温热至室

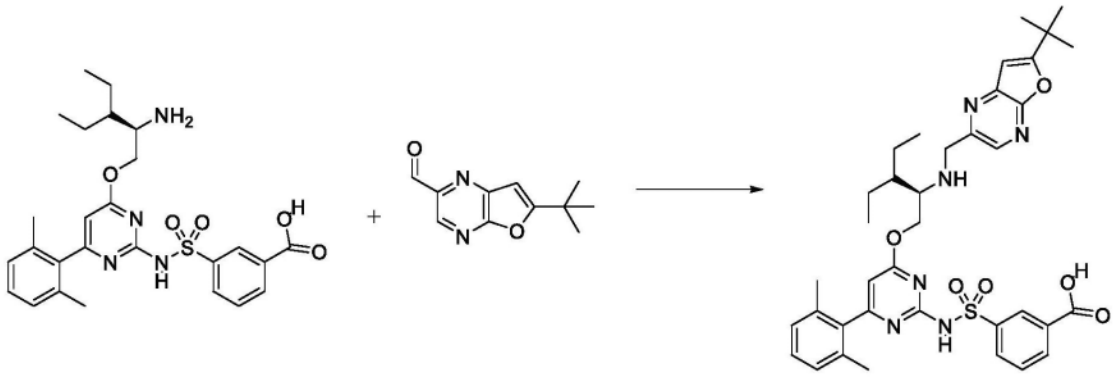
温并搅拌指定时间。通过缓慢添加甲醇(30mL)淬灭反应物,然后与甲醇(3×50mL)和DCE(1×5mL)共蒸发。然后将粗物质悬浮于DCM(50mL)中并用HCl的二噁烷溶液(1.5mL的4M,6.000mmol)酸化,得到(2R)-2-氨基-3-乙基-戊-1-醇(盐酸盐)(163mg,98%)。ESI-MS m/z计算值131.13101,实验值132.1(M+1)$^+$;保留时间:0.36分钟;使用由Waters制造的Acquity UPLC BEH C_{18}柱(30×2.1mm,1.7μm颗粒)(pn:186002349)和历经0.9分钟从1%到30%流动相B(具有达到99%的0.1分钟升温,在99%下保持0.1分钟,和达到1%的0.1分钟升温)运行的双梯度测定最终纯度。流动相A =$H_2$0(0.05% TFA)。流动相B=乙腈(0.035% TFA)。流速=1.5毫升/分钟,进样体积=2μL,并且柱温=60℃。

[2759] 步骤3:3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-乙基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2760] 

[2761] 将3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(300mg,0.7179mmol)与(2R)-2-氨基-3-乙基-戊-1-醇(盐酸盐)(132mg,0.7872mmol)在THF(1.8mL)中组合,并搅拌5分钟。然后一次性添加叔丁醇钠(350mg,3.642mmol)并将反应混合物在室温下剧烈搅拌30分钟。将温度增加至45℃,持续30分钟,然后将反应物冷却至室温,并在1M HCl与乙酸乙酯之间分配。将各层分离,并且将水溶液用乙酸乙酯再萃取2次。然后将水层用盐水稀释,并用乙酸乙酯再萃取2次。将合并的有机物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,得到3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-乙基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(391.9mg,91%),其无需进一步纯化即可使用。ESI-MS m/z计算值512.20935,实验值513.5(M+1)$^+$;保留时间:0.48分钟;LC方法B。

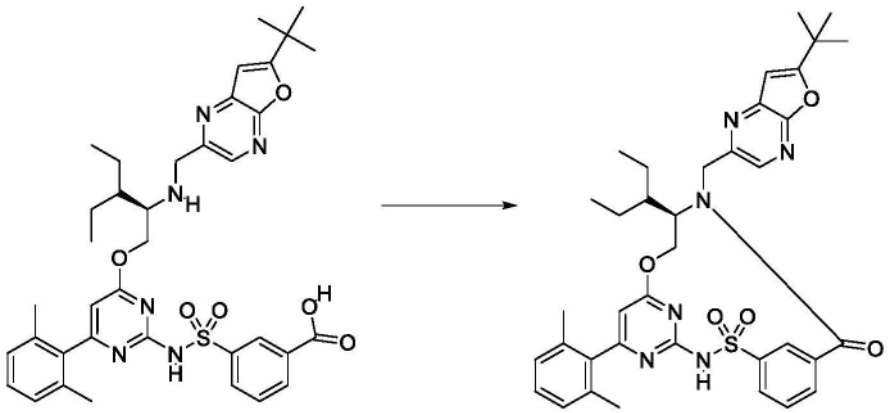
[2762] 步骤4:3-[[4-[(2R)-2-[(6-叔丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-乙基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2763] 

[2764] 将3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-乙基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(30mg,0.05027mmol)与6-叔丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(11.3mg,0.05533mmol)在DCM和AcOH(6μL,0.1055mmol)中组合。在室温下搅拌15分钟后,将反应混合物在冰浴中冷却至0℃。然后添加DIPEA(25μL,0.1435mmol),并在15分钟后添加三

乙酰氧基硼氢化钠(70mg,0.3303mmol),并将反应物在0℃下搅拌90分钟。然后将反应混合物用0.3mL 3M HCl淬灭,然后用DMSO和甲醇稀释,直到反应混合物变得均匀。然后将反应混合物过滤并通过制备型HPLC(1-99% ACN/水,HCl改性剂,15分钟运行)纯化,得到3-[[4-[(2R)-2-[(6-叔丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-乙基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(24.6mg,66%)。ESI-MS m/z计算值700.3043,实验值701.8(M+1)$^+$;保留时间:0.61分钟;LC方法B。

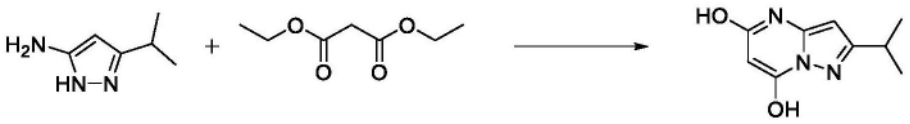
[2765] 步骤5:(11R)-12-[(6-叔丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(1-乙基丙基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]-十九碳-1(18),4,6,8(19),14,16-六烯-13-酮(化合物IV-48)

[2766] 

[2767] 将3-[[4-[(2R)-2-[(6-叔丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-乙基-戊氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(24.6mg,0.03336mmol)与CDMT(7.5mg,0.04272mmol)在无水DMF(3mL)中组合。滴加N-甲基吗啉(25μL,0.2274mmol),并将反应物在室温下搅拌18小时。将反应混合物过滤并通过制备型HPLC(1-99% ACN/水,HCl改性剂,15分钟运行)纯化,得到(11R)-12-[(6-叔丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(1-乙基丙基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4,6,8(19),14,16-六烯-13-酮(12.2mg,52%)。ESI-MS m/z计算值682.29376,实验值683.7(M+1)$^+$;保留时间:2.14分钟;LC方法A。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.76(t,J=1.9Hz,1H),8.37(s,1H),8.08(dt,J=8.2,1.3Hz,1H),7.84(dt,J=7.8,1.3Hz,1H),7.64(t,J=7.8Hz,1H),7.21(t,J=7.6Hz,1H),7.07(d,J=7.6Hz,2H),6.64(s,1H),6.24(s,1H),5.52(dd,J=12.0,4.2Hz,1H),5.37(d,J=14.9Hz,1H),4.63(t,J=11.8Hz,1H),4.25(d,J=14.9Hz,1H),4.17(ddd,J=11.6,7.3,4.2Hz,1H),2.04(s,6H),1.72-1.68(m,1H),1.51-1.44(m,3H),1.42(s,9H),1.23-1.16(m,1H),0.77(t,J=7.3Hz,3H),0.48(t,J=7.4Hz,3H)。

[2768] 实例115:化合物IV-49的制备

[2769] 步骤1:2-异丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5,7-二醇

[2770] 

[2771] 将钠(1.47g,63.941mmol)添加到乙醇(128mL)中。将溶液在室温下搅拌直至完全溶解。将丙二酸二乙酯(2.9540g,2.8mL,18.443mmol)添加到乙醇钠溶液中,然后添加3-异

丙基-1H-吡唑-5-胺(2g,11.984mmol),并将该溶液在回流下加热过夜。在室温下冷却后,添加HCl水溶液(5N,12mL),直到获得pH=5。然后在减压下去除挥发物,并将残余物在高真空下干燥,得到呈米色固体的2-异丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5,7-二醇。ESI-MS m/z计算值193.0851,实验值194.2(M+1)$^+$;保留时间:1.15分钟。LC方法I。

[2772] 步骤2:5,7-二氯-2-异丙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶

[2773] 

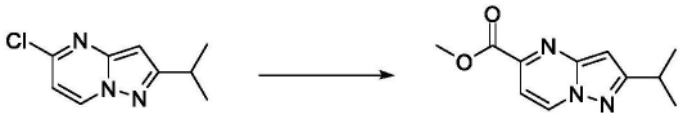
[2774] 向粗制2-异丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5,7-二醇(2.32g,12.008mmol)中添加$POCl_3$(59.220g,36mL,386.22mmol)和N,N-二甲基苯胺(3.9196g,4.1mL,32.345mmol),并将所得混合物在3小时内回流。冷却到室温后,将反应混合物倒在冰上,并在此温度下搅拌一小时。将反应混合物用DCM(3×100mL)萃取,并将所得有机相用水(2×75mL)洗涤。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到呈米色固体的5,7-二氯-2-异丙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶(2.32g,72%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.55(s,1H),6.75(s,1H),3.22-3.09(m,1H),1.31(d,J=6.8Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值229.0174,实验值230.2(M+1)$^+$;保留时间:1.9分钟。LC方法I。

[2775] 步骤3:5-氯-2-异丙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶

[2776] 

[2777] 向5,7-二氯-2-异丙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶(2.97g,12.908mmol)于乙酸(62mL)中的溶液中添加锌粉(3.38g,0.4739mL,51.690mmol)。将混合物在室温下搅拌6天。减压蒸发溶剂,并将反应混合物倒在水(150mL)上,用碳酸氢钠固体淬灭至pH=8,然后用DCM(3×75ml)萃取产物。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在高真空下浓缩。将残余物通过色谱法在硅胶筒上用5%至30%乙酸乙酯/庚烷洗脱进行纯化,得到呈米色固体的5-氯-2-异丙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶(331mg,13%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.53-8.43(m,1H),6.71(d,J=7.1Hz,1H),6.42(s,1H),3.16(spt,J=7.0Hz,1H),1.36(d,J=7.1Hz,6H)。^{13}C NMR(101MHz,$CDCl_3$)δ166.7,149.8,147.9,135.8,107.8,93.7,28.7,22.5。ESI-MS m/z计算值195.0563,实验值196.2(M+1)$^+$;保留时间:1.75分钟,LC方法I。

[2778] 步骤4:2-异丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-甲酸甲酯

[2779] 

[2780] 在密封管中,将5-氯-2-异丙基-吡唑并[1,5-a]嘧啶(745mg,3.8078mmol)在甲醇(15mL)中的溶液与三乙胺(798.60mg,1.1mL,7.8921mmol)混合。将氮气鼓泡到系统中,然后添加1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁氯化钯(II)与二氯甲烷的络合物(156mg,0.1910mmol)。将反应物在一氧化碳气氛(50psi)下在100℃下搅拌。将混合物在100℃下搅拌过夜,然后冷却至25℃。将混合物用氮气吹扫并且在真空下浓缩。将所得固体用乙酸乙酯(100mL)和水(40mL)稀释。分离各层,并用EtOAc(2×40mL)萃取产物。合并有机层,用水(50mL)和盐水

(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过色谱法在硅胶筒上用0%至60%乙酸乙酯/庚烷洗脱进行纯化,得到呈灰白色固体的2-异丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-甲酸甲酯(613mg,73%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.72(dd,J=7.2,0.9Hz,1H),7.51(d,J=7.1Hz,1H),6.75(s,1H),4.06(s,3H),3.23(spt,J=6.9Hz,1H),1.40(d,J=6.8Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值219.1008,实验值220.2(M+1)$^+$;保留时间:1.59分钟,LC方法I。

[2781] 步骤5:(2-异丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)甲醇

[2782] 

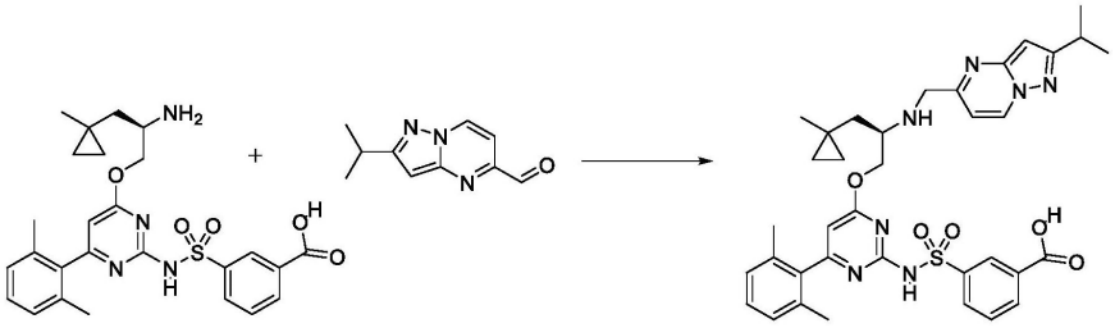
[2783] 在室温下向2-异丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-甲酸甲酯(613mg,2.7960mmol)于甲醇(15mL)中的溶液中添加硼氢化锂(160mg,7.3449mmol)。将反应物在室温下搅拌2.5小时。将反应物用水(10mL)小心地淬灭。将反应物用水(50mL)稀释,然后用EtOAc(3×40mL)萃取。将合并的有机物相用盐水(30mL)洗涤,然后经硫酸钠干燥,过滤并在高真空下浓缩。将残余物通过色谱法在硅胶筒上用50%至100%的乙酸乙酯/庚烷洗脱,然后用0%至10%的甲醇/乙酸乙酯洗脱进行纯化,得到呈米色固体的(2-异丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)甲醇(118mg,21%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.54(dd,J=7.2,0.9Hz,1H),6.65(d,J=7.1Hz,1H),6.45(s,1H),4.78(d,J=4.9Hz,2H),3.62(t,J=5.0Hz,1H),3.18(spt,J=6.9Hz,1H),1.39(d,J=6.8Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值191.1059,实验值192.2(M+1)$^+$;保留时间:1.38分钟。LC方法I。

[2784] 步骤6:2-异丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-甲醛

[2785] 

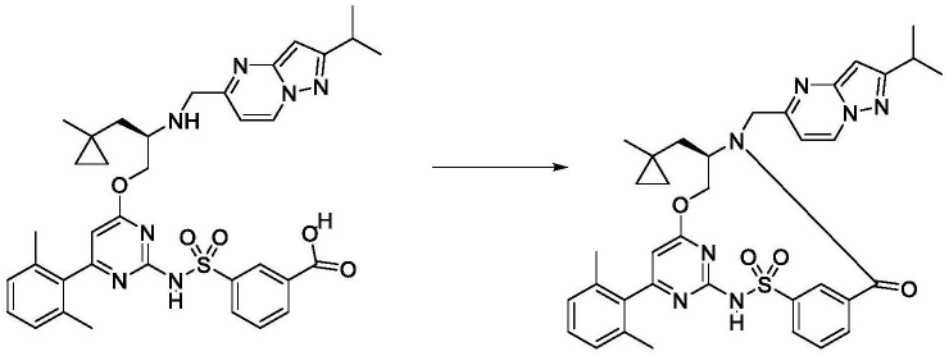
[2786] 在0℃下,向(2-异丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)甲醇(118mg,0.6171mmol)于DCM(4mL)中的溶液中添加戴斯-马丁过碘烷(393mg,0.9266mmol)。将反应物在室温下搅拌两小时。用10%的硫代硫酸钠水溶液和饱和碳酸氢钠水溶液的1:1(4mL)混合物淬灭反应物。将溶液搅拌15分钟,然后在EtOAc(50mL)中稀释。将有机相分离,然后用水(10mL)、盐水(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过色谱法在硅胶筒上用0%至40%乙酸乙酯/庚烷洗脱进行纯化。将产物溶解于最小限度的乙腈和水中并冷冻干燥过夜,得到呈黄色固体的2-异丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-甲醛(68mg,58%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.99(s,1H),8.73(d,J=7.1Hz,1H),7.36(d,J=7.1Hz,1H),6.79(s,1H),3.32-3.17(m,1H),1.42(d,J=6.8Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值189.0902,实验值190.2(M+1)$^+$;保留时间:2.89分钟,LC方法K。

[2787] 步骤7:3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[(2-异丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2788] 

[2789] 在氮气下向4mL小瓶中装入3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(52.8mg,0.09651mmol)、2-异丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-甲醛(18.5mg,0.09777mmol)、无水DCM(0.5mL)和乙酸(8.3μL,0.1460mmol)。将混合物在冰浴中冷却。添加DIEA(33.7μL,0.1935mmol),随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(103mg,0.4860mmol),并且将反应物在0℃下剧烈搅拌2小时。将反应物用3NHCl水溶液淬灭,用MeOH和DMSO稀释,并且过滤所得溶液。通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经15分钟)纯化,得到呈白色固体的3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[(2-异丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(44.9mg,63%)。ESI-MS m/z计算值683.289,实验值684.2(M+1)$^+$;保留时间:1.29分钟。LC方法A。

[2790] 步骤8:(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(2-异丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)甲基]-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物IV-49)

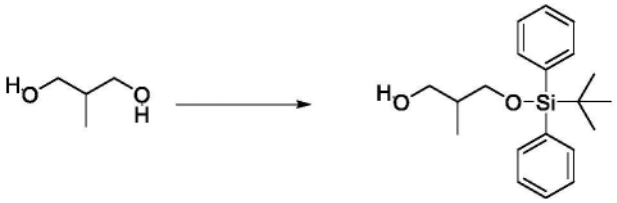
[2791] 

[2792] 将3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[(2-异丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(44.9mg,0.06047mmol)与CDMT(17.0mg,0.09683mmol)在DMF(6.1mL)中组合,并冷却至0℃。通过注射器添加N-甲基吗啉(20.0μL,0.1819mmol),并将反应物在0℃下搅拌30分钟。然后移去冰浴,并且在室温下继续搅拌另外16小时。然后将反应混合物在25mL 1M HCl与25mL乙酸乙酯之间分配。分离各层,并将水层用另外的25mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用2×25mL盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗产物用DMSO(1mL)和MeOH(1mL)稀释,过滤,并通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经25分钟)纯化,得到呈白色固体的(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(2-异丙基吡唑并[1,5-a]嘧啶-5-基)甲基]-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(18.9mg,43%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.86(t,J=

1.9Hz,1H),8.57(d,J=7.2Hz,1H),8.12(d,J=8.0Hz,1H),7.85(d,J=7.6Hz,1H),7.64(t,J=7.8Hz,1H),7.19(t,J=7.6Hz,1H),7.03(d,J=7.6Hz,2H),6.89(d,J=7.1Hz,1H),6.50(s,1H),6.18(s,1H),5.38(dd,J=11.3,4.4Hz,1H),5.30(d,J=15.7Hz,1H),4.44-4.34(m,1H),4.16-4.00(m,2H),3.17(七重峰,J=6.9Hz,1H),1.97(s,6H),1.78(dd,J=14.9,2.2Hz,1H),1.46(dd,J=15.3,10.3Hz,1H),1.37(d,J=6.9Hz,6H),0.51(s,3H),0.38-0.30(m,1H),0.30-0.21(m,1H),0.17-0.09(m,1H),0.05-0.01(m,1H)。ESI-MS m/z计算值665.27844,实验值666.2(M+1)$^+$;保留时间:1.8分钟。LC方法A。

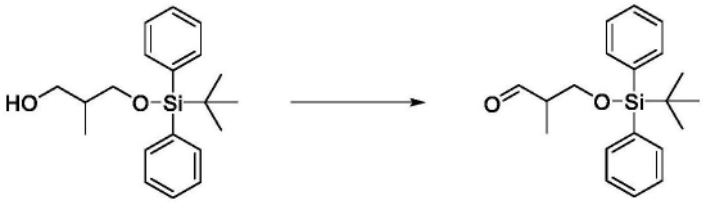
[2793] 实例116:化合物IV-51的制备

[2794] 步骤1:3-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-2-甲基-丙-1-醇

[2795] 

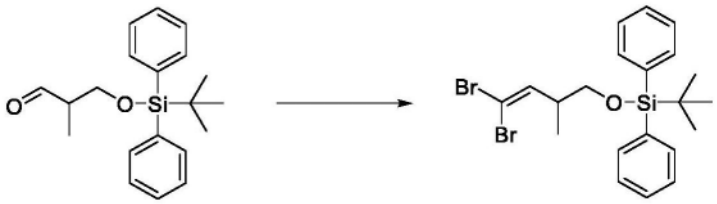
[2796] 在0℃下,向2-甲基丙-1,3-二醇(2g,22.192mmol)于无水THF(40mL)中的溶液中添加NaH(分散于矿物油中)(1g,60%w/w,25.002mmol)。将混合物在0℃下搅拌2分钟,然后在室温下搅拌1小时。然后添加叔丁基(氯)二苯基硅烷(6.5g,23.648mmol),并将混合物在室温下搅拌2小时。将悬浮液冷却至0℃,并缓慢添加水(25mL)。将混合物在室温下搅拌15分钟。添加EtOAc(100mL),并将混合物用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用碳酸氢钠饱和溶液(100mL)、水(100mL)和盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,得到呈黄色油的粗制3-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-2-甲基-丙-1-醇(8.2g,108%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.71-7.66(m,4H),7.49-7.38(m,6H),3.77-3.57(m,4H),2.51(br.s,1H),2.07-1.95(m,1H),1.10-1.04(m,9H),0.84(d,J=6.8Hz,3H)。ESI-MS m/z计算值328.1859,实验值329.2(M+1)$^+$;保留时间:2.17分钟。LC方法I。

[2797] 步骤2:3-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-2-甲基-丙醛

[2798] 

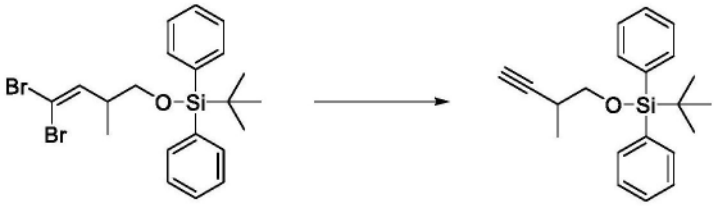
[2799] 在-78℃下,向DMSO(5.5050g,5mL,70.456mmol)于无水DCM(60mL)中的经搅拌溶液中添加草酰氯(4.3650g,3mL,34.390mmol)。将混合物在-78℃下搅拌30分钟,然后添加3-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-2-甲基-丙-1-醇(6g,17.588mmol)在DCM(15mL)中的溶液。然后将混合物在-78℃下搅拌30分钟,然后添加三乙胺(9.0750g,12.5mL,89.683mmol)。将混合物在-78℃下搅拌30分钟,然后在室温下搅拌1小时。添加水(100mL),并将混合物用DCM(3×100mL)萃取。将合并的有机层用水(3×250mL)和盐水(3×250mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,得到呈黄色油的粗制3-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-2-甲基-丙醛(6.65g,104%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.78(d,J=1.7Hz,1H),7.67-7.63(m,4H),7.48-7.37(m,6H),3.94-3.81(m,2H),2.63-2.53(m,1H),1.11(d,J=6.8Hz,3H),1.05(s,9H)。

[2800] 步骤3:叔丁基-(4,4-二溴-2-甲基-丁-3-烯氧基)-二苯基-硅烷

[2801] 

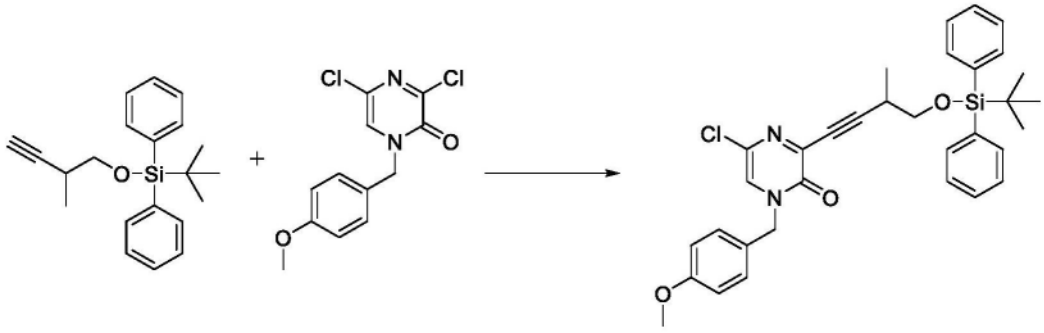
[2802] 在0℃下,向3-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-2-甲基-丙醛(6.6g,18.193mmol)在DCM(150mL)中的经搅拌溶液中添加三苯基膦(19g,72.440mmol),随后缓慢添加四溴化碳(12g,36.185mmol)。将混合物在0℃下搅拌5分钟,然后在室温下搅拌30分钟。将溶液在真空中浓缩,并且将粗混合物通过快速色谱法在硅胶筒上用0至5% EtOAc/庚烷梯度洗脱进行纯化,以在蒸发后得到呈黄色油的叔丁基-(4,4-二溴-2-甲基-丁-3-烯氧基)-二苯基-硅烷(6.1g,66%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.69-7.65(m,4H),7.46-7.37(m,6H),6.28(d,J=9.3Hz,1H),3.60-3.52(m,2H),2.76-2.67(m,1H),1.07(s,9H),1.05(d,J=6.8Hz,3H)。

[2803] 步骤4:叔丁基-(2-甲基丁-3-炔氧基)-二苯基-硅烷

[2804] 

[2805] 在-78℃下,向-(4,4-二溴-2-甲基-丁-3-烯氧基)-二苯基-硅烷(6g,11.818mmol)于无水THF(125mL)中的经搅拌溶液中添加n-BuLi(在己烷溶液中)(12mL的2.5M,30.000mmol)。将混合物在-78℃下搅拌30分钟,然后在室温下搅拌30分钟。添加水(100mL),并将混合物用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(250mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,得到呈浅黄色油的粗制叔丁基-(2-甲基丁-3-炔氧基)-二苯基-硅烷(4.3g,102%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.71-7.67(m,4H),7.45-7.38(m,6H),3.78-3.71(m,1H),3.58-3.52(m,J=9.5Hz,1H),2.72-2.60(m,1H),2.04(d,J=2.4Hz,1H),1.24(d,J=7.1Hz,3H),1.08(s,9H)。

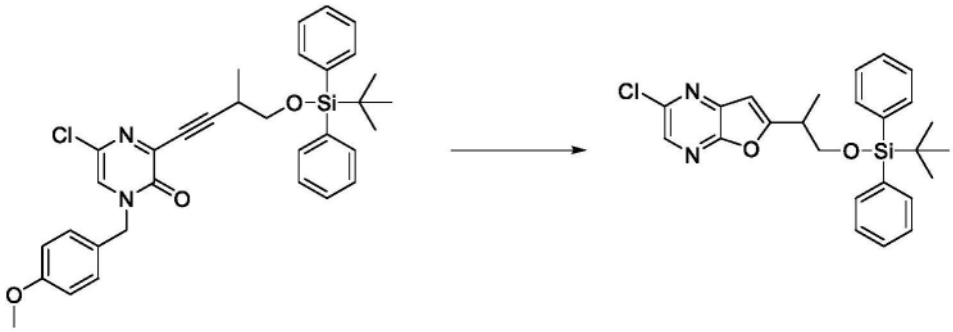
[2806] 步骤5:3-[4-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-3-甲基-丁-1-炔基]-5-氯-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡嗪-2-酮

[2807] 

[2808] 向3,5-二氯-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡嗪-2-酮(3g,9.9956mmol)在三乙胺(15mL)和DMF(15mL)的混合物中的经搅拌溶液中添加叔丁基-(2-甲基丁-3-炔氧基)-二苯基-硅烷(5g,13.953mmol)。将氮气鼓泡到混合物中持续15分钟,然后添加双(三苯基膦)氯

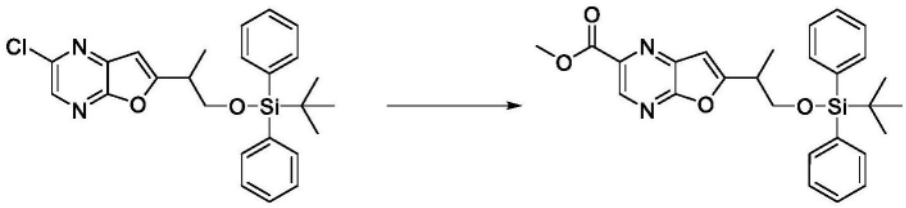
化钯(II)(750mg,1.0685mmol),随后添加碘化铜(380mg,1.9953mmol)。将氮气鼓泡到混合物中,持续5分钟。将混合物在40℃下搅拌30分钟,然后冷却至室温。添加水(250mL)和EtOAc(250mL),并将混合物用EtOAc(3×250mL)萃取。将合并的有机层用水(3×250mL)和盐水(3×250mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗混合物通过快速色谱法在硅胶筒上用0至50%的EtOAc/庚烷梯度洗脱进行纯化,在蒸发后得到呈黄色固体的3-[4-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-3-甲基-丁-1-炔基]-5-氯-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡嗪-2-酮(4.8g,80%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.71-7.65(m,4H),7.45-7.36(m,6H),7.29-7.25(m,2H,与$CDCl_3$重叠),7.11(s,1H),6.93-6.87(m,2H),4.99(s,2H),3.89(dd,J=9.5,5.4Hz,1H),3.82(s,3H),3.65(dd,J=9.5,8.3Hz,1H),3.06-2.95(m,1H),1.37(d,J=7.1Hz,3H),1.07(s,9H)。

[2809] 步骤6:叔丁基-[2-(2-氯呋喃并[2,3-b]吡嗪-6-基)丙氧基]-二苯基-硅烷

[2810] 

[2811] 向3-[4-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-3-甲基-丁-1-炔基]-5-氯-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]吡嗪-2-酮(4.8g,7.9835mmol)于DCM(100mL)中的经搅拌溶液中添加AgOTf(125mg,0.4865mmol),随后添加TFA(9.6200g,6.5mL,84.369mmol)。将混合物在室温下搅拌45分钟,然后在真空中浓缩。将粗混合物通过快速色谱法在硅胶筒上用0至50%的EtOAc/庚烷梯度洗脱进行纯化,在蒸发后得到呈黄色油的叔丁基-[2-(2-氯呋喃并[2,3-b]吡嗪-6-基)丙氧基]-二苯基-硅烷(2.85g,76%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.18(s,1H),7.59-7.54(m,4H),7.44-7.37(m,2H),7.37-7.30(m,4H),6.69(d,J=0.7Hz,1H),3.98-3.89(m,2H),3.30-3.20(m,1H),1.41(d,J=7.1Hz,3H),1.01(s,9H)。ESI-MS m/z计算值450.153,实验值451.0(M+1)$^+$;保留时间:2.49分钟。LC方法I。

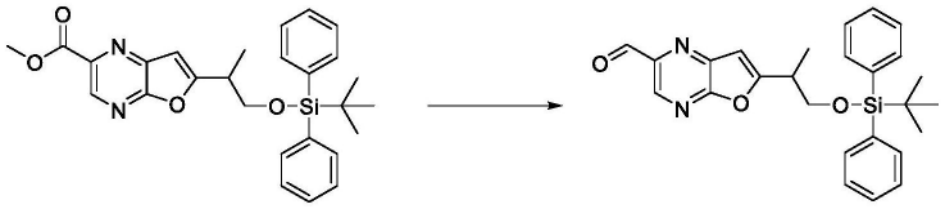
[2812] 步骤7:6-[2-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-1-甲基-乙基]呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯

[2813] 

[2814] 向叔丁基-[2-(2-氯呋喃并[2,3-b]吡嗪-6-基)丙氧基]-二苯基-硅烷(1.35g,2.8674mmol)于MeOH(25mL)中的溶液中添加三乙胺(726.00mg,1mL,7.1746mmol)。将氮气鼓泡到混合物中持续5分钟,然后添加1,1'-双(二苯基膦)二茂铁氯化钯(II)与二氯甲烷的络合物(125mg,0.1531mmol)。将氮气鼓泡到混合物中,持续2分钟。然后将混合物在100℃下在50psi的一氧化碳压力下搅拌18小时。然后将混合物冷却至室温。添加水(100mL)和EtOAc

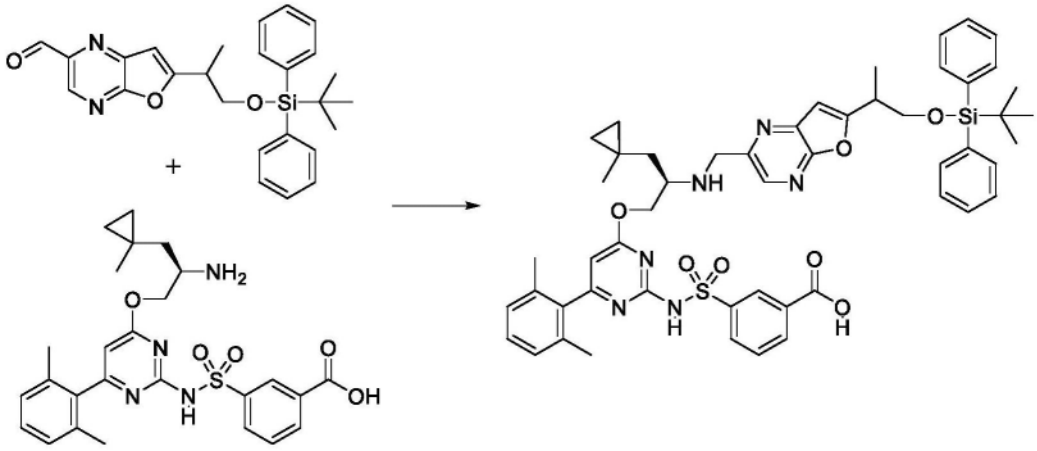
(100mL),并将混合物用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1×250mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。添加EtOAc在庚烷中的溶液(50%,500mL),并将混合物在二氧化硅垫上过滤。将混合物真空浓缩,得到呈棕色油的粗制6-[2-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-1-甲基-乙基]呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯(1.4g,100%)。ESI-MS m/z计算值474.1975,实验值475.2(M+1)$^+$;保留时间:2.29分钟。LC方法I。

[2815] 步骤8:6-[2-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-1-甲基-乙基]呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛

[2816] 

[2817] 将6-[2-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-1-甲基-乙基]呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲酸甲酯(500mg,1.0524mmol)于无水THF(10mL)中的溶液在-78℃下搅拌15分钟,然后历经15分钟滴加DIBAL-H(二氯甲烷溶液)(2.5mL的1M,2.5000mmol)。将混合物在-78℃下搅拌2小时,然后用甲醇(20mL)和饱和氯化铵溶液(20mL)淬灭。将有机溶剂在真空中蒸发,并将残余物用氯化铵饱和溶液(50mL)稀释。将水层用EtOAc(3×50mL)萃取,并将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,得到呈黄色油的粗制6-[2-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-1-甲基-乙基]呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(495mg,102%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.21(s,1H),8.87(s,1H),7.60-7.54(m,4H),7.44-7.37(m,2H),7.36-7.29(m,4H),6.83(s,1H),4.01-3.92(m,2H),3.34-3.24(m,1H),1.44(d,J=7.1Hz,3H),1.01(s,9H)。ESI-MS m/z计算值444.1869,实验值445.2(M+1)$^+$;保留时间:2.31分钟。LC方法I。

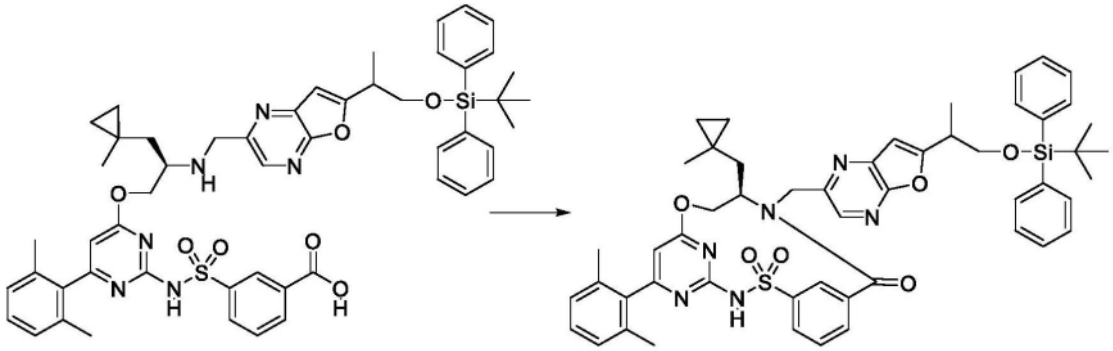
[2818] 步骤9:3-[[4-[(2R)-2-[[6-[2-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-1-甲基-乙基]呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2819] 

[2820] 向6-[2-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-1-甲基-乙基]呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(500mg,1.0853mmol)和3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(500mg,0.9131mmol)于无水二氯甲烷

(50mL)中的0℃溶液中添加三乙酰氧基硼氢化钠(800mg,3.7746mmol)。将混合物在0℃下搅拌90分钟。然后通过添加盐酸水溶液(1N,25mL)在0℃下淬灭反应物,并将混合物在0℃下搅拌5分钟。然后将混合物真空浓缩。将粗混合物通过反相色谱法在C_{18}筒上用5至100%的MeCN/酸性水(0.1%v/v盐酸水溶液)梯度洗脱进行纯化。将含有期望产物的级分合并,并蒸发有机溶剂。然后添加EtOAc(100mL),并将混合物用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1×100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,得到呈米色固体的3-[[4-[(2R)-2-[[6-[2-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-1-甲基-乙基]呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(405mg,45%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ13.33(br.s,1H),12.08(br.s,1H),9.51(br.s,2H),8.47(s,2H),8.19-8.07(m,2H),7.68(t,J=7.7Hz,1H),7.52-7.45(m,4H),7.44-7.39(m,2H),7.37-7.29(m,4H),7.28-7.20(m,1H),7.12(d,J=7.6Hz,2H),7.02(s,1H),6.32(br.s,1H),4.76-4.65(m,1H),4.60(br.s,2H),4.43-4.28(m,1H),3.99-3.93(m,1H),3.93-3.87(m,1H),3.78(br.s,1H),3.41-3.27(与水重叠,m,1H),2.21-2.11(m,1H),1.99(s,6H),1.49-1.40(m,1H),1.37(d,J=7.1Hz,3H),1.00(s,3H),0.89(s,9H),0.38-0.32(m,1H),0.32-0.25(m,1H),0.24-0.13(m,2H)。ESI-MS m/z计算值938.3857,实验值939.0(M+1)$^+$;保留时间:1.95分钟。LC方法I。

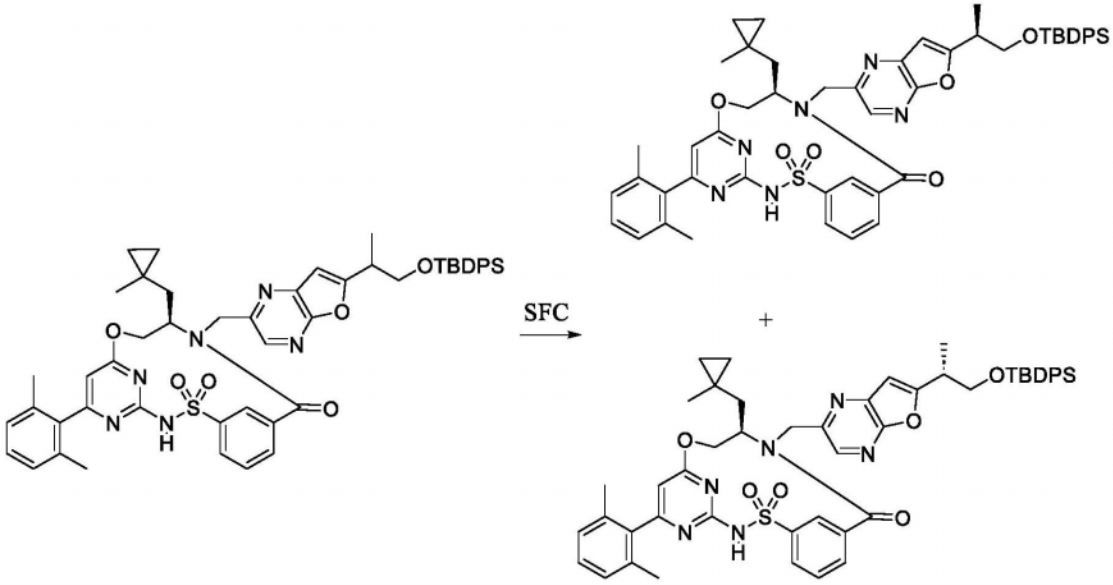
[2821] 步骤10:(11R)-12-[[6-[2-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-1-甲基-乙基]呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮

[2822] 

[2823] 在0℃下,向3-[[4-[(2R)-2-[[6-[2-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-1-甲基-乙基]呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(400mg,0.4096mmol)于DMF(50mL)中的溶液中添加N-甲基吗啉(552.00mg,0.6mL,5.4574mmol),随后添加2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪(150mg,0.8543mmol)。将混合物在0℃下搅拌15分钟,然后在室温下搅拌18小时。添加水(100mL)和EtOAc(100mL),并将混合物用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用水(2×250mL)和盐水(2×250mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗混合物通过反相色谱法在C_{18}筒上使用50至100%的MeCN/酸性水(0.1%v/v的甲酸的水溶液)梯度洗脱进行纯化。将含有期望产物的级分合并,并蒸发有机溶剂。然后添加EtOAc(50mL),并将混合物用EtOAc(1×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1×50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,得到呈米色固体的(11R)-12-[[6-[2-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-1-甲基-

乙基]呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(280mg,70%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.72(d,J=1.7Hz,1H),8.44(s,1H),8.07(d,J=7.8Hz,1H),7.87(d,J=7.6Hz,1H),7.67-7.56(m,5H),7.43-7.30(m,6H),7.24-7.19(m,1H),7.07(d,J=7.6Hz,2H),6.70(s,1H),6.25(s,1H),5.38(dd,J=11.2,4.2Hz,1H),5.30(d,J=14.7Hz,1H),4.48-4.38(m,1H),4.35-4.25(m,1H),4.21-4.09(与EtOAc重叠,m,1H),4.05-3.96(m,1H),3.94-3.84(m,1H),3.32-3.19(m,1H),2.01(s,6H),1.82(d,J=14.4Hz,1H),1.50(dd,J=15.2,10.0Hz,1H),1.43(dd,J=10.4,7.0Hz,3H),1.02(s,9H),0.49(s,3H),0.39-0.32(m,1H),0.28-0.22(m,1H),0.16-0.10(m,1H),0.05--0.02(m,1H)。1个缺失不稳定质子。

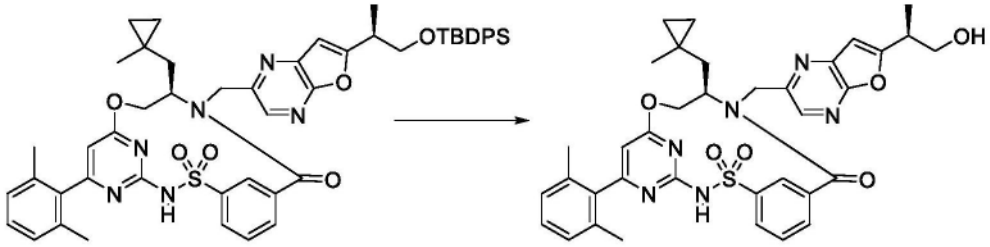
[2824] 步骤11:(11R)-12-[[6-[(1S)-2-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-1-甲基-乙基]呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮和(11R)-12-[[6-[(1R)-2-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-1-甲基-乙基]呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮

[2825] 

[2826] 将两批(11R)-12-[[6-[2-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-1-甲基-乙基]呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(205mg,0.2223mmol)和(11R)-12-[[6-[2-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-1-甲基-乙基]呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(38mg,0.0412mmol)溶解在DCM(5mL)中。将溶剂在真空中浓缩,得到呈无色油的期望产物,其为非对映异构体混合物(209mg,86%)。将混合物提交至手性SFC分离(流速:100毫升/分钟,45% MeOH,柱:纤维素5-30mm,温度=40℃,出口

压力:100巴,进样体积:300μL)。通过SFC的最快洗脱峰在蒸发至干燥和冻干之后得到呈白色固体的(11R)-12-[[6-[(1S)-2-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-1-甲基-乙基]呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(78mg,64%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.76-8.71(m,1H),8.43(s,1H),8.09(d,J=7.8Hz,1H),7.88(d,J=7.6Hz,1H),7.65(t,J=7.8Hz,1H),7.62-7.57(m,4H),7.43-7.37(m,2H),7.36-7.31(m,4H),7.22(t,J=8.3Hz,1H),7.08(d,J=7.6Hz,2H),6.70(s,1H),6.27(s,1H),5.38(dd,J=11.4,4.3Hz,1H),5.29(d,J=14.7Hz,1H),4.50-4.41(m,1H),4.30(t,J=11.5Hz,1H),4.18(d,J=14.9Hz,1H),4.00(dd,J=10.0,6.4Hz,1H),3.86(dd,J=10.0,6.4Hz,1H),3.31-3.22(m,1H),2.02(br.s,6H),1.83(d,J=15.4Hz,1H),1.52-1.47(与水重叠,m,1H),1.42(d,J=6.8Hz,3H),1.02(s,9H),0.48(s,3H),0.39-0.32(m,1H),0.28-0.22(m,1H),0.17-0.10(m,1H),0.05--0.02(m,1H),(1H缺失,不稳定质子)。ESI-MS m/z计算值920.3751,无电离;保留时间:5.33分钟。通过SFC的最慢洗脱峰在蒸发至干燥和冻干之后得到呈白色固体的(11R)-12-[[6-[(1R)-2-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-1-甲基-乙基]呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(82mg,66%)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.76-8.70(m,1H),8.43(s,1H),8.10(d,J=8.1Hz,1H),7.89(d,J=7.8Hz,1H),7.69-7.63(与杂质重叠,m,1H),7.63-7.56(m,4H),7.45-7.30(与杂质重叠,m,6H),7.24-7.18(与$CDCl_3$重叠,m,1H),7.08(d,J=7.8Hz,2H),6.70(s,1H),6.28(s,1H),5.38(dd,J=11.4,4.0Hz,1H),5.29(d,J=14.9Hz,1H),4.51-4.41(m,1H),4.31(t,J=11.5Hz,1H),4.19(d,J=14.4Hz,1H),3.98(dd,J=10.8,5.9Hz,1H),3.90(dd,J=10.0,6.8Hz,1H),3.29-3.20(m,1H),2.04(与杂质重叠,br.s,6H),1.83(d,J=14.7Hz,1H),1.51-1.47(m,1H),1.44(与杂质重叠,d,J=7.1Hz,3H),1.02(与杂质重叠,s,9H),0.47(s,3H),0.40-0.31(m,1H),0.28-0.20(m,1H),0.17-0.09(m,1H),0.05--0.05(m,1H),(1H缺失,不稳定质子)。ESI-MS m/z计算值920.3751,无电离;保留时间:5.32分钟,LC方法J。

[2827] 步骤12:(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[[6-[(1S)-2-羟基-1-甲基-乙基]呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基]-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物IV-51)

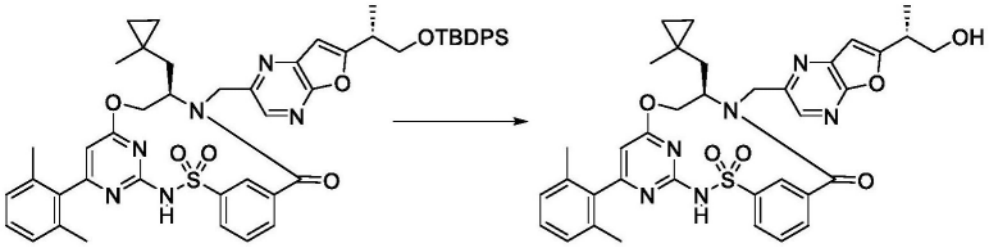
[2828] 

[2829] 向(11R)-12-[[6-[(1S)-2-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-1-甲基-乙基]呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,

14,16-六烯-13-酮(58mg,0.0629mmol)在无水THF(1mL)中的经搅拌溶液中添加TBAF(在THF溶液中)(0.200mL的1M,0.2000mmol)。将混合物在0℃下搅拌30分钟,然后在室温下搅拌16小时。通过减压去除溶剂,并将粗混合物通过反相色谱法(柱:C_{18},梯度:5-100% MeCN/含0.1%甲酸的水)纯化。合并含有期望产物的级分,真空浓缩并与MeCN共蒸发,在冻干后得到呈白色固体的(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[[6-[(1S)-2-羟基-1-甲基-乙基]呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基]-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(25mg,58%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.74(t,J=1.6Hz,1H),8.45(s,1H),8.08(dt,J=8.1,1.5Hz,1H),7.87(dt,J=7.8,1.0Hz,1H),7.64(t,J=7.7Hz,1H),7.22(t,J=8.6Hz,1H),7.08(d,J=7.6Hz,2H),6.78(d,J=0.7Hz,1H),6.26(s,1H),5.41(dd,J=11.1,4.3Hz,1H),5.29(d,J=14.9Hz,1H),4.48-4.39(m,1H),4.31(t,J=11.7Hz,1H),4.18(d,J=14.9Hz,1H),4.01-3.88(m,2H),3.33-3.24(m,1H),2.03(s,6H),1.83(d,J=15.2Hz,1H),1.53-1.47(m,1H),1.44(d,J=6.8Hz,3H),0.49(s,3H),0.39-0.33(m,1H),0.29-0.23(m,1H),0.18-0.11(m,1H),0.06--0.01(m,1H),(2H缺失,不稳定质子)。ESI-MS m/z计算值682.2574,实验值683.2(M+1)$^+$;保留时间:4.07分钟。LC方法J。

[2830] 实例117:化合物IV-52的制备

[2831] 步骤1:(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[[6-[(1R)-2-羟基-1-甲基-乙基]呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基]-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物IV-52)

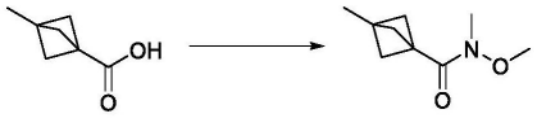
[2832] 

[2833] 向(11R)-12-[[6-[(1R)-2-[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基-1-甲基-乙基]呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(60mg,0.0630mmol)于无水THF(0.7mL)中的经搅拌溶液中添加TBAF(在THF溶液中)(0.2mL的1M,0.2000mmol)。将混合物在0℃下搅拌30分钟,然后在室温下搅拌过夜。将混合物减压蒸发并通过反相快速色谱法(梯度:5至95% MeCN/甲酸水溶液(0.1%v/v),12CV)纯化。将纯化的级分与MeCN(3×5mL)共蒸发并冻干,得到呈白色固体的(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[[6-[(1R)-2-羟基-1-甲基-乙基]呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基]甲基]-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(23.8mg,55%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.74(t,J=1.0Hz,1H),8.44(s,1H),8.09(d,J=8.1Hz,1H),7.87(d,J=7.6Hz,1H),7.64(t,J=7.8Hz,1H),7.22(t,J=7.3Hz,1H),7.07(d,J=7.6Hz,2H),6.78(s,1H),6.26(s,1H),5.41(dd,J=11.2,4.4Hz,1H),5.29(d,J=14.9Hz,1H),4.48-4.39(m,

1H),4.30(t,J=11.5Hz,1H),4.18(d,J=14.7Hz,1H),4.00-3.89(m,2H),3.34-3.23(m,1H),2.03(s,6H),1.83(d,J=14.9Hz,1H),1.52-1.48(m,1H),1.44(d,J=7.1Hz,3H),0.49(s,3H),0.40-0.33(m,1H),0.29-0.23(m,1H),0.18-0.11(m,1H),0.06--0.01(m,1H),(2H缺失,不稳定质子)。ESI-MS m/z计算值682.2574,实验值683.3(M+1)$^+$;保留时间:4.05分钟。LC方法J。

[2834] 实例118:化合物IV-53的制备

[2835] 步骤1:N-甲氧基-N,3-二甲基-双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺

[2836] 

[2837] 在0℃下,向3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(6g,46.134mmol)于DMF(60mL)中的溶液中添加N-甲氧基甲胺盐酸盐(9.12g,93.496mmol),随后添加HATU(21.3g,56.019mmol)和三乙胺(14.520g,20mL,143.49mmol)。将混合物在0℃下搅拌15分钟,然后在室温下搅拌3小时。添加水(100mL)和EtOAc(100mL),并将混合物用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用水(3×250mL)和盐水(3×250mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将产物溶解于EtOAc(100mL)中,并且将有机层用HCl水溶液(1N,100mL)和碳酸氢钠饱和溶液(2×100mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到呈黄色油的N-甲氧基-N,3-二甲基-双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺(8.3g,90%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ3.67(s,3H),3.18(s,3H),1.99(s,6H),1.19(s,3H)。ESI-MS m/z计算值169.1103,实验值170.2(M+1)$^+$;保留时间:1.57分钟。LC方法I。

[2838] 步骤2:3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-甲醛

[2839] 

[2840] 在0℃下,将N-甲氧基-N,3-二甲基-双环[1.1.1]戊烷-1-甲酰胺(8.3g,41.691mmol)于无水THF(25mL)中的溶液添加到LAH(2.46g,64.815mmol)于无水THF(75mL)中的悬浮液中。将混合物在0℃下搅拌15分钟,然后在室温下搅拌2小时。添加水(2.5mL),随后添加NaOH水溶液(15%,2.5mL),然后添加水(7.5mL)。将混合物在室温下搅拌30分钟,并添加硫酸镁(1g)。将混合物在硅藻土上过滤,并将滤饼用THF(100mL)冲洗,得到3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-甲醛的THF溶液(4.59g,100%)。此溶液将作为THF溶液直接原样用于下一个反应中。

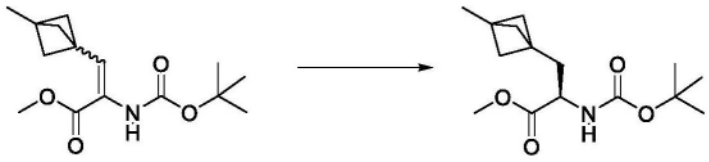
[2841] 步骤3:2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(3-甲基-1-双环[1.1.1]戊基)丙-2-烯酸甲酯

[2842] 

[2843] 在0℃下,向3-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-甲醛(在THF溶液中)的经搅拌溶液(4.59g,41.669mmol)中添加2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-二甲氧基磷酰基-乙酸甲酯(4.98g,16.754mmol),随后添加DBU(7.6350g,7.5mL,50.152mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌15分

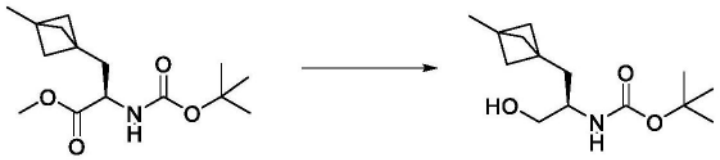
钟,然后在室温下搅拌3小时。添加水(100mL)和EtOAc(100mL),并将混合物用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(250mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗混合物通过快速色谱法在硅胶筒上使用0至25%的EtOAc/庚烷梯度纯化,蒸发后得到呈白色固体的2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(3-甲基-1-双环[1.1.1]戊基)丙-2-烯酸(4.2g,89%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.42(br.s,1H),5.73(br.s,1H),3.76(s,3H),1.90-1.85(m,6H),1.47(s,9H),1.17(s,3H)。ESI-MS m/z计算值281.1627,实验值304.2(M+23)$^+$;保留时间:1.92分钟。LC方法I。

[2844] 步骤4:(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(3-甲基-1-双环[1.1.1]戊基)丙酸甲酯

[2845] 

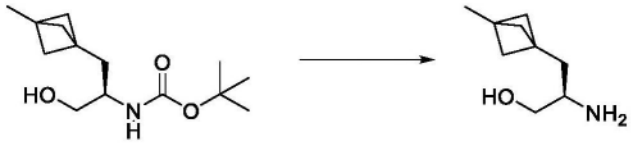
[2846] 将2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(3-甲基-1-双环[1.1.1]戊基)丙-2-烯酸甲酯(4g,14.203mmol)溶解于乙醇(30mL)和二噁烷(15mL)中。将氮气通过15分钟,然后添加1,2-双[(2R,5R)-2,5-二乙基膦酰基]苯(1,5-环辛二烯)三氟甲磺酸铑(I)(520.6mg,0.7204mmol)。将氮气通过5分钟,然后在65psi氢压力下并且在室温下将混合物氢化18小时。将混合物在真空中浓缩至干燥,然后添加EtOAc和庚烷的溶液(25%,100mL)。将粗溶液在二氧化硅垫上过滤,并将垫用EtOAc和庚烷的溶液(25%,500mL)冲洗,蒸发后得到呈黄色油的(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(3-甲基-1-双环[1.1.1]戊基)丙酸甲酯(3.89g,92%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.93(d,J=7.6Hz,1H),4.37-4.22(m,1H),3.73(s,3H),2.03-1.93(m,1H),1.79(dd,J=14.5,7.7Hz,1H),1.56(s,6H),1.45(s,9H),1.12(s,3H)。ESI-MS m/z计算值283.1784,实验值184.2(M-99)$^+$;保留时间:1.97分钟。LC方法I。

[2847] 步骤5:N-[(1R)-1-(羟甲基)-2-(3-甲基-1-双环[1.1.1]戊基)乙基]氨基甲酸叔丁酯

[2848] 

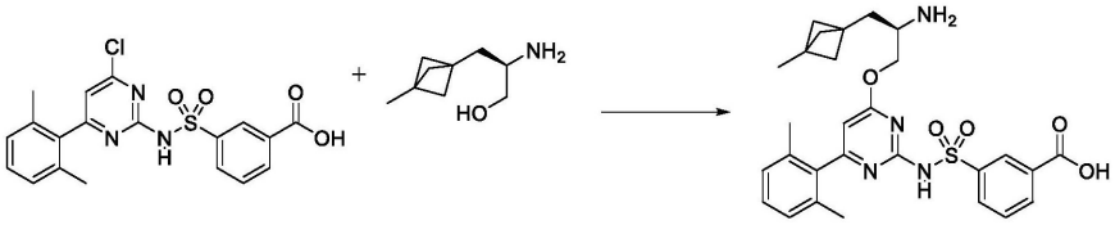
[2849] 在0℃下,向(2R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-(3-甲基-1-双环[1.1.1]戊基)丙酸甲酯(3.85g,12.907mmol)于THF(40mL)和MeOH(5mL)的混合物中的经搅拌溶液中添加硼氢化锂(1.43g,65.645mmol)。将混合物在0℃下搅拌5分钟,然后在室温下搅拌2小时。将混合物冷却至0℃,并且添加EtOAc(100mL),随后添加氯化铵饱和溶液(50mL)。将混合物在室温下搅拌15分钟。将各层分离,并用EtOAc(3×100mL)萃取混合物。将合并的有机层用氯化铵饱和溶液(2×100mL)和碳酸氢钠饱和溶液(2×100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,得到呈白色固体的粗制N-[(1R)-1-(羟甲基)-2-(3-甲基-1-双环[1.1.1]戊基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(3.25g,94%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.54(br.s,1H),3.71-3.57(m,2H),3.55-3.48(m,1H),2.45(br.s,1H),1.68-1.49(与水重叠,m,8H),1.46(s,9H),1.14(s,3H)。ESI-MS m/z计算值255.1834,实验值156.4(M-99)$^+$;保留时间:1.8分钟。LC方法I。

[2850] 步骤6:(2R)-2-氨基-3-(3-甲基-1-双环[1.1.1]戊基)丙-1-醇

[2851] 

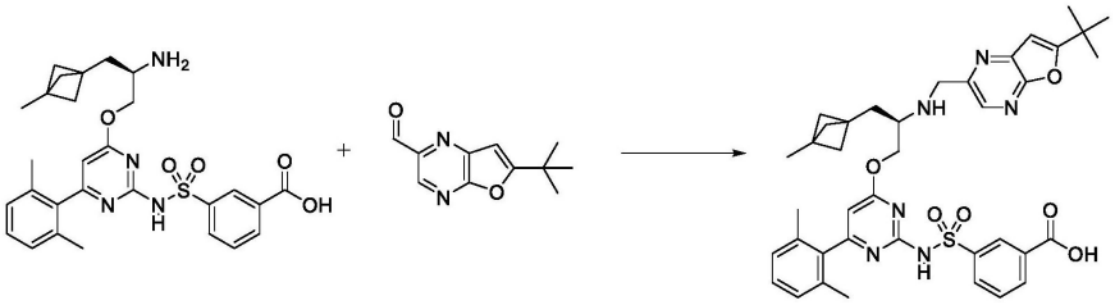
[2852] 在0℃下向N-[(1R)-1-(羟甲基)-2-(3-甲基-1-双环[1.1.1]戊基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(215mg,0.7999mmol)于DCM(5mL)中的经搅拌溶液中添加HCl(于二噁烷溶液中)(2mL的4M,8.0000mmol)。将混合物在0℃下搅拌5分钟,然后在室温下搅拌6小时。然后将混合物在真空中浓缩,在与MeCN(3×5mL)共蒸发和冻干后得到呈白色固体的(2R)-2-氨基-3-(3-甲基-1-双环[1.1.1]戊基)丙-1-醇(盐酸盐)(160.3mg,99%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ 7.90(br.s,3H),5.30(t,J=5.0Hz,1H),3.64-3.56(m,1H),3.42-3.34(m,1H),2.98(br.s,1H),1.75-1.63(m,2H),1.61-1.51(m,6H),1.11(s,3H)。ESI-MS m/z计算值155.131,实验值156.2(M+1)$^{+}$;保留时间:1.92分钟。LC方法J。

[2853] 步骤7:3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(3-甲基-1-双环[1.1.1]戊基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2854] 

[2855] 在圆底烧瓶中,将3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(255mg,0.6102mmol)与(2R)-2-氨基-3-(3-甲基-1-双环[1.1.1]戊基)丙-1-醇(盐酸盐)(129mg,0.6393mmol)在THF(4mL)中组合。在在室温水浴中搅拌悬浮液的情况下,一次性添加叔丁醇钠(352mg,3.663mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2.5小时。添加另外的叔丁醇钠(70mg,0.7284mmol)和THF(6mL)以降低粘度。将反应混合物另外搅拌1.5小时。将其在冰水浴中冷却至0℃,然后添加HCl水溶液(1M,150mL)。在搅拌后,将混合物用EtOAc(3×100mL)萃取。将有机层合并并减压浓缩。将获得的发泡固体溶解在最小限度的DCM(大约2-3mL)中,并通过添加EtOAc(大约5mL)研磨。在短暂搅拌5分钟后,通过真空过滤收集固体。这提供了呈浅米色固体的3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(3-甲基-1-双环[1.1.1]戊基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(180mg,51%)。ESI-MS m/z计算值536.20935,实验值537.4(M+1)$^{+}$;保留时间:1.03分钟。LC方法A。

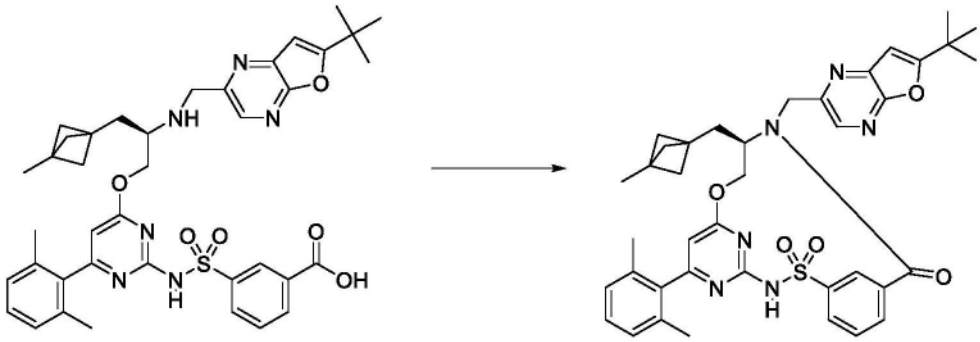
[2856] 步骤8:3-[[4-[(2R)-2-[(6-叔丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-(3-甲基-1-双环[1.1.1]戊基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2857] 

[2858] 在4mL小瓶中,将3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(3-甲基-1-双环[1.1.1]戊基)丙氧基]-

6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(30mg,0.05235mmol)与6-叔丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(大约12.29mg,0.06020mmol)在DCM(0.3mL)中组合。添加冰醋酸(大约6.287mg,5.954μL,0.1047mmol)。将混合物冷却至0℃,然后添加DIEA(大约20.29mg,27.35μL,0.1570mmol)。搅拌15分钟后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(大约55.49mg,0.2618mmol)。在0℃下继续搅拌1小时。通过添加甲醇和1M HCl水溶液淬灭反应物。在鼓泡停止后,通过反相HPLC(10-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经15分钟)纯化,得到3-[[4-[(2R)-2-[(6-叔丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-(3-甲基-1-双环[1.1.1]戊基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(23mg,58%)。ESI-MS m/z计算值724.3043,实验值725.5(M+1)$^+$;保留时间:1.41分钟;LC方法A。

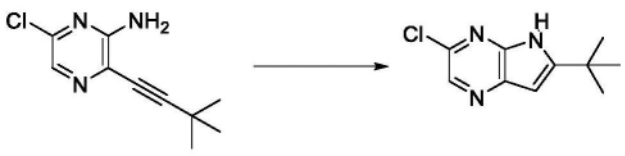
[2859] 步骤9:(11R)-12-[(6-叔丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[(3-甲基-1-双环[1.1.1]戊基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物IV-53)

[2860] 

[2861] 在4mL小瓶中,将3-[[4-[(2R)-2-[(6-叔丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-3-(3-甲基-1-双环[1.1.1]戊基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(23mg,0.03021mmol)与2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪(大约6.895mg,0.03927mmol)在DMF中组合。将混合物冷却至0℃,然后添加4-甲基吗啉(大约15.28mg,16.61μL,0.1511mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌过夜。通过反相HPLC(10-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经15分钟)纯化,得到(11R)-12-[(6-叔丁基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[(3-甲基-1-双环[1.1.1]戊基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(9.3mg,43%)。ESI-MS m/z计算值706.29376,实验值707.6(M+1)$^+$;保留时间:2.01分钟;LC方法A。

[2862] 实例119:化合物IV-54的制备

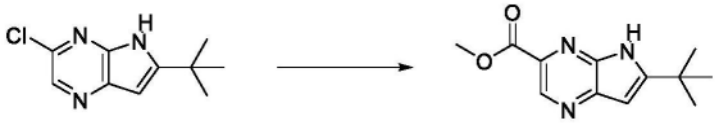
[2863] 步骤1:6-叔丁基-3-氯-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪

[2864] 

[2865] 将叔丁醇钾(32g,285.17mmol)添加到6-氯-3-(3,3-二甲基丁-1-炔基)吡嗪-2-胺(25.56g,112.88mmol)于叔丁醇(300mL)中的溶液中,并在80℃下加热2小时。将粗混合物在减压下浓缩。然后添加水(100mL)并将混合物搅拌30分钟。用EtOAc(3×100mL)萃取混合物并将各层分离。将有机层经硫酸钠干燥并在真空中蒸发,得到呈灰白色固体的6-叔丁基-3-

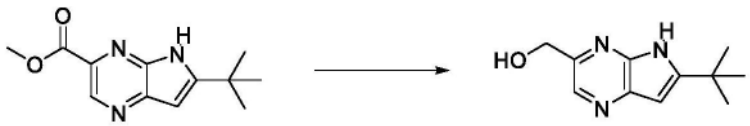
氯-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(6.76g,28%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.58(br.s.,1H),8.38(s,1H),6.45(d,J=2.2Hz,1H),1.43(s,9H)。ESI-MS m/z计算值209.072,实验值210.2(M+1)$^+$;保留时间:1.74分钟。LC方法I。

[2866] 步骤2:6-叔丁基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲酸甲酯

[2867] 

[2868] 向6-叔丁基-3-氯-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(6.76g,31.273mmol)于MeOH(80mL)中的悬浮液中添加三乙胺(7.2600g,10mL,71.746mmol)。将氮气鼓泡到混合物中持续15分钟,然后添加1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁氯化钯(II)与二氯甲烷的络合物(1.27g,1.5552mmol)。然后继续氮气鼓泡5分钟。然后将混合物在80℃下在60psi一氧化碳压力下搅拌18小时。然后将混合物冷却到室温,在硅藻土垫上过滤并将垫用EtOAc(2×100mL)冲洗,并在真空中浓缩。将溶液用水(2×100mL)和盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将粗固体在冰冷的MeCN中研磨,过滤并用最少量的冰冷的MeCN冲洗,得到呈灰白色固体的6-叔丁基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲酸甲酯(5.85g,77%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.43(br.s.,1H),8.97(s,1H),6.51(d,J=2.1Hz,1H),3.91(s,3H),1.40(s,9H)。ESI-MS m/z计算值233.1164,实验值234.2(M+1)$^+$;保留时间:1.58分钟,LC方法I。

[2869] 步骤3:(6-叔丁基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲醇

[2870] 

[2871] 在室温下向6-叔丁基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲酸甲酯(5.65g,23.349mmol)和硼氢化钠(3.32g,87.755mmol)于EtOH(150mL)中的悬浮液中添加氯化铈(III)(水(7))(320mg,0.8589mmol),并将反应物搅拌3小时。然后添加硼氢化钠(1.5g,39.648mmol),并搅拌反应物1小时30分钟。将混合物用饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)稀释并搅拌1小时。将反应物减压浓缩,并将剩余的水相用氯仿(5×50mL)萃取,减压浓缩,并通过硅胶色谱法(0-50%EtOAc/庚烷)纯化,得到呈白色固体的(6-叔丁基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲醇(2.5g,52%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.76(br.s.,1H),8.37(s,1H),6.28(d,J=2.1Hz,1H),5.35(t,J=5.8Hz,1H),4.63(d,J=5.7Hz,2H),1.37(s,9H)。ESI-MS m/z计算值205.1215,实验值206.2(M+1)$^+$;保留时间:1.33分钟,LC方法I。

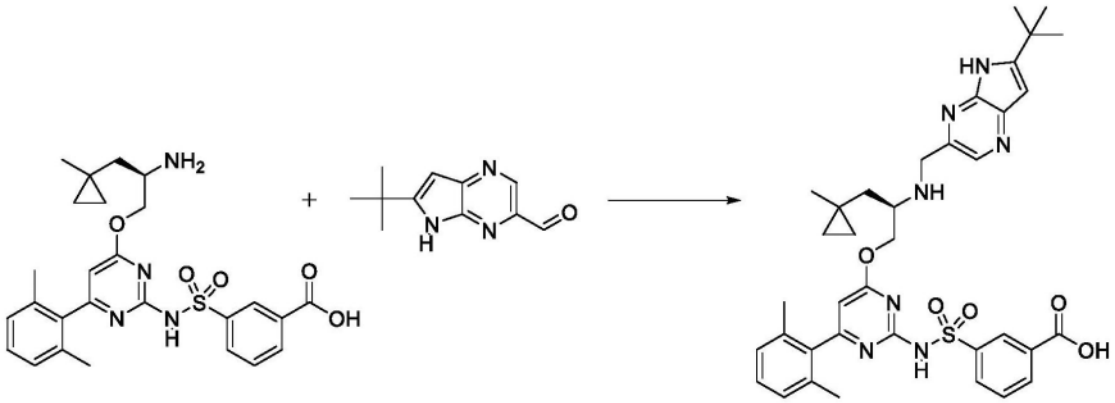
[2872] 步骤4:6-叔丁基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛

[2873] 

[2874] 向(6-叔丁基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲醇(2.5g,12.168mmol)于DCM(75mL)和MeCN(10mL)中的悬浮液中添加戴斯-马丁过碘烷(10g,23.577mmol)。将混合物在室温下搅拌20分钟。然后添加10%硫代硫酸钠水溶液(30mL)和碳酸氢钠饱和水溶液(30mL),并将混合物搅拌1小时。过滤混合物并将各层分离。将有机相经无水硫酸钠干燥,并与过滤后的固体合并。将合并的固体溶解于DMSO(500mL)中并过滤。将固体用水(2×15mL)

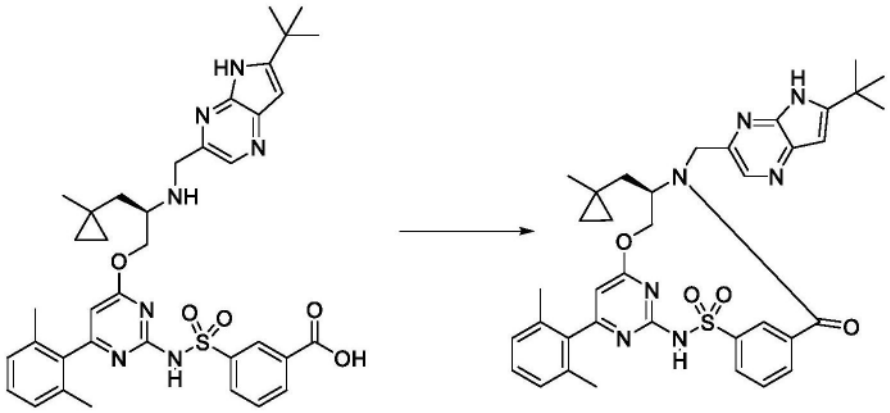
洗涤并在高真空下干燥,得到呈白色固体的6-叔丁基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛(758mg,30%)。^{1}H NMR(400MHz,丙酮)δ11.31(br.s.,1H),10.03(s,1H),8.91(s,1H),6.58-6.56(m,1H),1.52(s,9H)。ESI-MS m/z计算值203.1059,实验值204.1(M+1)$^+$;保留时间:3.33分钟,LC方法J。

[2875] 步骤5:3-[[4-[(2R)-2-[(6-叔丁基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2876] 

[2877] 在氮气下向4mL小瓶中装入3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(51.5mg,0.09414mmol)、6-叔丁基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛(20.1mg,0.09890mmol)、无水DCM(0.5mL)和乙酸(8.0μL,0.1407mmol)。将混合物在冰浴中冷却。添加DIEA(32.8μL,0.1883mmol),随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(106.7mg,0.5034mmol),并且将反应物在0℃下剧烈搅拌2小时。将反应物用3N HCl水溶液淬灭,用MeOH和DMSO稀释,并且过滤所得溶液。通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经15分钟)纯化,得到呈黄色固体的3-[[4-[(2R)-2-[(6-叔丁基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(37.1mg,54%)。ESI-MS m/z计算值697.3046,实验值698.4(M+1)$^+$;保留时间:1.39分钟。LC方法A。

[2878] 步骤6:(11R)-12-[(6-叔丁基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基]-6-(2,6-二甲基-苯基)-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物IV-54)

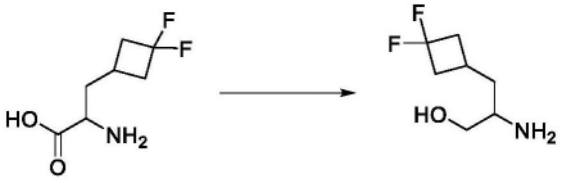
[2879] 

[2880] 将3-[[4-[(2R)-2-[(6-叔丁基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)

(37.4mg,0.05093mmol)与CDMT(13.4mg,0.07632mmol)在DMF(5.1mL)中组合,并冷却至0℃。通过注射器添加N-甲基吗啉(16.8μL,0.1528mmol),并将反应物在0℃下搅拌30分钟。然后移去冰浴,并且在室温下继续搅拌另外5小时。然后将反应混合物在25mL 1M HCl与25mL乙酸乙酯之间分配。分离各层,并将水层用另外的25mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用2×25mL盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将粗产物用DMSO(1mL)和MeOH(1mL)稀释,过滤,并通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经25分钟)纯化,得到呈黄色固体的(11R)-12-[(6-叔丁基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(15.3mg,44%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.79(s,1H),9.17(s,1H),8.52(s,1H),7.99(s,1H),7.80(d,J=7.5Hz,1H),7.59(t,J=7.8Hz,1H),7.22(t,J=7.6Hz,1H),7.04(d,J=7.6Hz,2H),6.59(s,1H),6.14(s,1H),5.75-5.64(m,1H),5.45-5.36(m,1H),4.37-4.24(m,2H),4.10-3.95(m,1H),2.01(s,6H),1.87-1.79(m,1H),1.44(s,11H),0.61(s,3H),0.43-0.34(m,1H),0.34-0.24(m,1H),0.21-0.12(m,1H),0.11-0.03(m,1H)。ESI-MS m/z计算值679.29407,实验值680.6$(M+1)^+$;保留时间:1.6分钟。LC方法A。

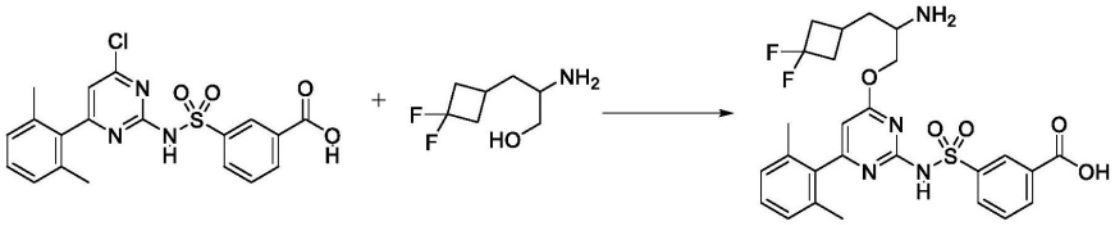
[2881] 实例120:化合物IV-55和化合物IV-56的制备

[2882] 步骤1:2-氨基-3-(3,3-二氟环丁基)丙-1-醇

[2883] 

[2884] 将2-氨基-3-(3,3-二氟环丁基)丙酸(盐酸盐)(1.0g,4.638mmol)于THF(10mL)中的溶液冷却至0℃,然后滴加硼烷-四氢呋喃络合物(16.7mL的1M,16.70mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌过夜。通过在0℃下滴加甲醇淬灭反应物。将混合物缓慢温热至室温并再搅拌2小时。通过缓慢添加甲醇(30mL)淬灭反应物,然后与甲醇(3×50mL)和DCE(1×5mL)共蒸发。然后将粗物质悬浮于DCM(50mL)中并用HCl的二噁烷溶液(大约15mL的4M溶液)酸化。在减压下去除挥发物,得到2-氨基-3-(3,3-二氟环丁基)丙-1-醇(盐酸盐)(923mg,99%)。ESI-MS m/z计算值165.09653,实验值166.2$(M+1)^+$;保留时间:0.18分钟。LC方法B。

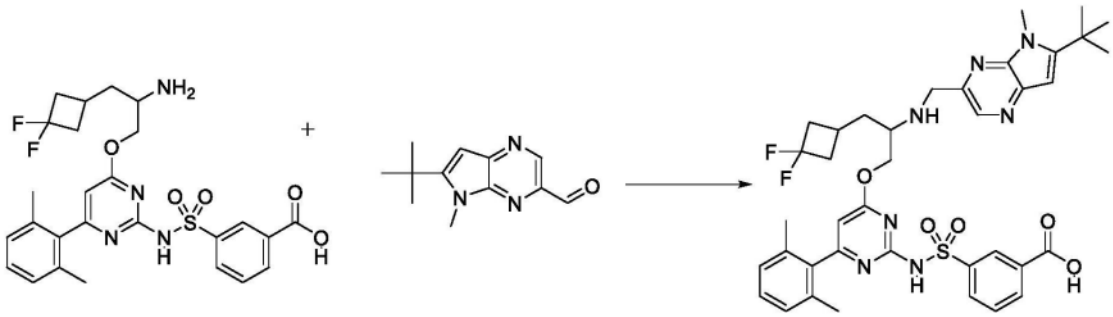
[2885] 步骤2:3-[[4-[2-氨基-3-(3,3-二氟环丁基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2886] 

[2887] 在圆底烧瓶中,将3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(500mg,1.197mmol)与2-氨基-3-(3,3-二氟环丁基)丙-1-醇(盐酸盐)(266mg,1.319mmol)在THF(7.5mL)中组合。在室温水浴中,一次性添加叔丁醇钠(690mg,7.180mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1.5小时。将其冷却至0℃,然后通过添加冰冷的HCl水溶液(1M,150mL)淬

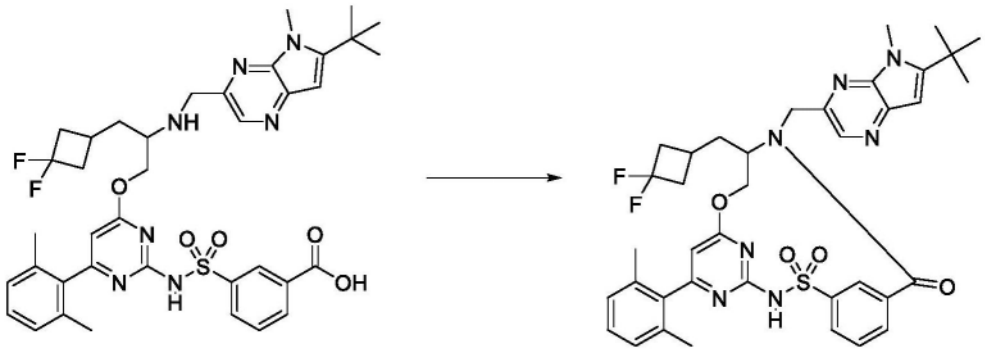
灭。搅拌后,将其用EtOAc(4×50mL)萃取。将有机层合并,用盐水(1×150mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将获得的固体溶解在EtOAc/异丙醇(大约10mL,4:1比率)中并用己烷(大约125mL)沉淀。通过真空过滤收集固体。获得呈米色固体的3-[[4-[2-氨基-3-(3,3-二氟环丁基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(587mg,84%)。ESI-MS m/z计算值546.17487,实验值547.4(M+1)$^+$;保留时间:0.88分钟。LC方法A。

[2888] 步骤3:3-[[4-[2-[(6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基氨基]-3-(3,3-二氟环丁基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2889] 

[2890] 在4mL小瓶中,将3-[[4-[2-氨基-3-(3,3-二氟环丁基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(35mg,0.06003mmol)与6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛(大约14.35mg,0.06603mmol)在DCM(0.5mL)中组合。添加冰醋酸(大约7.212mg,6.830μL,0.1201mmol)。将反应混合物冷却至0℃,然后添加DIEA(大约23.28mg,31.37μL,0.1801mmol)。搅拌15分钟后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(大约63.62mg,0.3002mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌1小时。通过添加甲醇和1M HCl水溶液将其淬灭。通过反相HPLC(10-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经15分钟)纯化,得到3-[[4-[2-[(6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基氨基]-3-(3,3-二氟环丁基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(31mg,66%)。ESI-MS m/z计算值747.30145,实验值748.5(M+1)$^+$;保留时间:1.24分钟;LC方法A。

[2891] 步骤4:12-[(6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基]-11-[(3,3-二氟环丁基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮

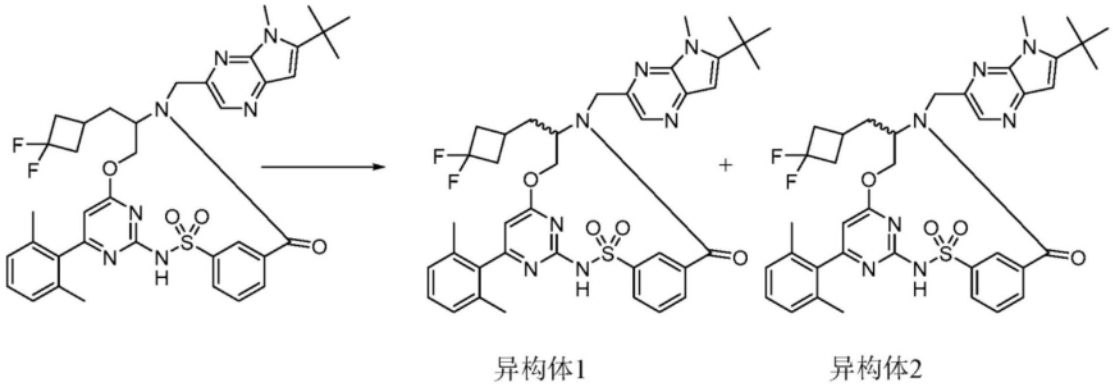
[2892] 

[2893] 在4mL小瓶中,将3-[[4-[2-[(6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基氨基]-3-(3,3-二氟环丁基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(盐酸盐)(31mg,0.03952mmol)和2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪(大约10.41mg,

0.05928mmol)在DMF中组合。将溶液冷却至0℃,然后添加4-甲基吗啉(大约19.99mg,21.73μL,0.1976mmol)。将反应混合物缓慢温热至室温并搅拌过夜。通过反相HPLC(10-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经15分钟)纯化,得到12-[(6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基]-11-[(3,3-二氟环丁基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(24.4mg,85%)。ESI-MS m/z计算值729.2909,实验值730.5(M+1)$^+$;保留时间:1.57分钟;LC方法A。

[2894] 步骤5:12-[(6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基]-11-[(3,3-二氟环丁基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮,异构体1,(化合物IV-55),和12-[(6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基]-11-[(3,3-二氟环丁基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮,异构体2,(化合物IV-56)

[2895]



异构体1 异构体2

[2896] 通过手性SFC使用ChiralPak IC柱(21.2×250mm,5μm)在40℃下分离12-[(6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基]-11-[(3,3-二氟环丁基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(24.4mg,0.03343mmol)的对映异构体。流动相为48% MeOH(20mM NH_3),42% CO_2,流速为80毫升/分钟。样品的浓度为在甲醇中15.3mg/mL,进样体积为800μL,出口压力为205巴,检测波长为210nm。通过反相HPLC(10-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经15分钟)纯化获得的每种对映异构体。获得呈淡黄色固体的12-[(6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基]-11-[(3,3-二氟环丁基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(8.1mg,66%),其为峰1,异构体1。ESI-MS m/z计算值729.2909,实验值730.6(M+1)$^+$;保留时间:1.57分钟。获得呈淡黄色固体的12-[(6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基]-11-[(3,3-二氟环丁基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(8.4mg,67%),其为峰2,异构体2。ESI-MS m/z计算值729.2909,实验值730.6(M+1)$^+$;保留时间:1.58分钟。LC方法A。

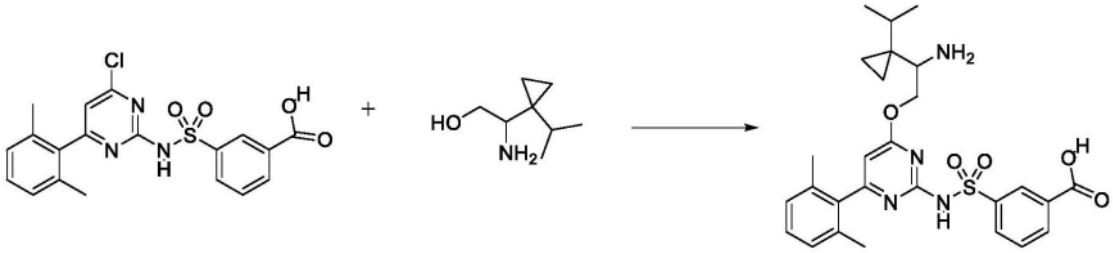
[2897] 实例121:化合物IV-60和化合物IV-61的制备

[2898] 步骤1:2-氨基-2-(1-异丙基环丙基)乙醇

[2899] 

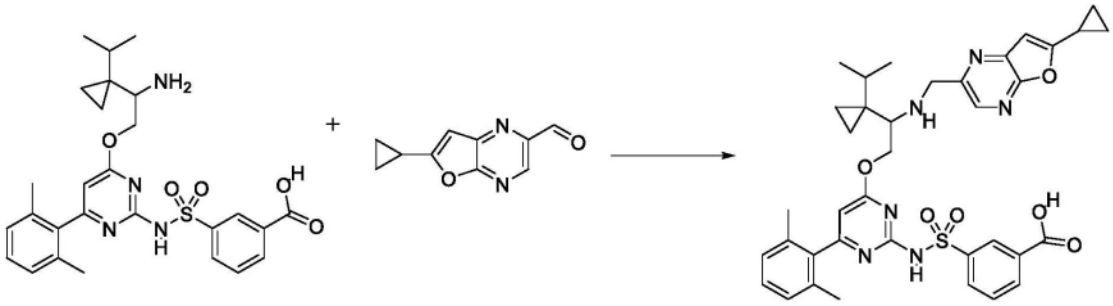
[2900] 将2-氨基-2-(1-异丙基环丙基)乙酸(盐酸盐)(700mg,3.614mmol)与THF(6mL)在具有氮气管线的氮气吹扫烧瓶中组合。将烧瓶在冰浴中冷却至0℃,并且通过注射器添加BH_3(15mL的1M,15.00mmol)(THF中)。5分钟后移去冰浴,并且将反应混合物温热至室温。20分钟后移去氮气管线,并且将反应物在室温下搅拌18小时。然后将反应混合物冷却至0℃并通过添加15mL甲醇淬灭。将反应混合物温热至室温并搅拌2小时。通过旋转蒸发去除挥发物,然后添加另外的15mL甲醇并通过旋转蒸发去除。将所得残余物用15mL THF稀释并蒸发3次。然后将产物悬浮于DCM中并用HCl酸化,然后最终蒸发,得到2-氨基-2-(1-异丙基环丙基)乙醇(盐酸盐)(503mg,77%)。ESI-MS m/z计算值143.13101,实验值144.2$(M+1)^+$;保留时间:0.25分钟;LC方法B。

[2901] 步骤2:3-[[4-[2-氨基-2-(1-异丙基环丙基)乙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2902] 

[2903] 将3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(500mg,1.197mmol)与2-氨基-2-(1-异丙基环丙基)乙醇(盐酸盐)(240mg,1.336mmol)在无水THF(3mL)中组合并在室温下搅拌,直到反应混合物变成均匀悬浮液(5分钟)。然后一次性添加NaOtBu(700mg,7.284mmol)并将反应混合物在室温下搅拌25分钟。然后将反应物加热至40℃持续另外的25分钟。将反应物冷却至室温,并在30mL乙酸乙酯与30mL 1M HCl之间分配反应混合物。分离各层,并将水层用另外的3×20mL乙酸乙酯萃取。然后将水层用30mL盐水稀释,并用另外的2×20mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,得到3-[[4-[2-氨基-2-(1-异丙基环丙基)乙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(662mg,97%)。ESI-MS m/z计算值524.20935,实验值525.5$(M+1)^+$;保留时间:0.46分钟。LC方法B。

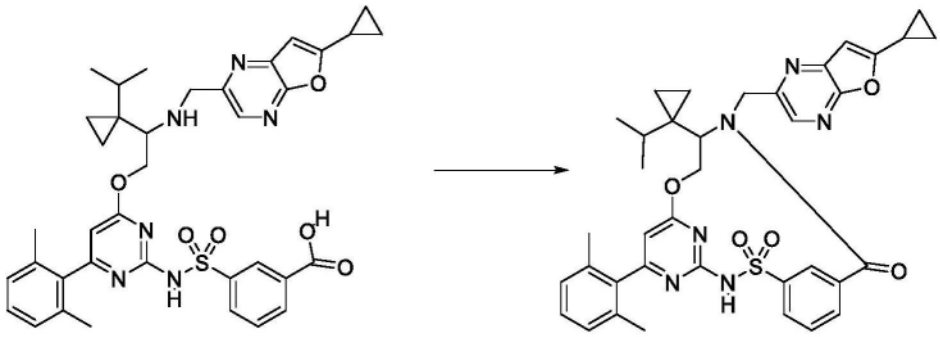
[2904] 步骤3:3-[[4-[2-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-2-(1-异丙基环丙基)乙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2905] 

[2906] 将3-[[4-[2-氨基-2-(1-异丙基环丙基)乙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-

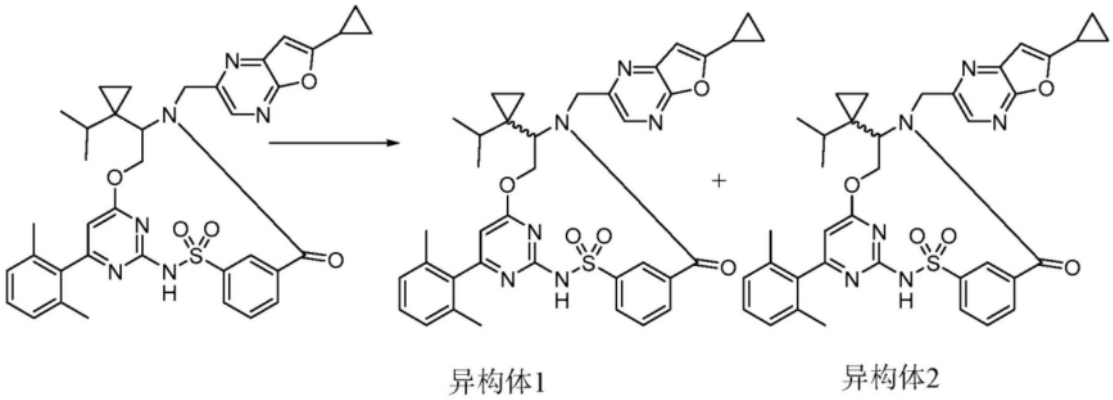
基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(60mg,0.1069mmol)与6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-甲醛(大约22.13mg,0.1176mmol)在DCM(0.4mL)中组合。添加AcOH(大约11.55mg,10.94μL,0.1924mmol)并将反应混合物在室温下搅拌10分钟。然后将反应物在冰水浴和DIPEA(大约33.16mg,44.69μL,0.2566mmol)中冷却至0℃。在0℃下15分钟后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(大约135.9mg,0.6414mmol),并将反应混合物在0℃下搅拌2小时。然后将反应混合物用3M HCl(水溶液)淬灭,用甲醇和DMSO稀释,直到其变得均匀,然后过滤并通过制备型HPLC(1-99% ACN/水,HCl改性剂,15分钟运行)纯化,得到3-[[4-[2-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-2-(1-异丙基环丙基)乙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(45.1mg,58%)。ESI-MS m/z计算值696.273,实验值697.7(M+1)$^+$;保留时间:0.55分钟;LC方法B。

[2907] 步骤4:12-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(1-异丙基环丙基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮

[2908] 

[2909] 将3-[[4-[2-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基氨基]-2-(1-异丙基环丙基)乙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(45.1mg,0.06150mmol)与CDMT(17mg,0.09683mmol)在DMF中组合。滴加N-甲基吗啉(50μL,0.4548mmol),并将反应混合物在室温下搅拌指定时间。然后将反应物在减压下蒸发,并将所得残余物通过硅胶色谱法用0-15%甲醇/DCM梯度洗脱进行纯化,得到12-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(1-异丙基环丙基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(17.3mg,41%)。ESI-MS m/z计算值678.26245,实验值679.6(M+1)$^+$;保留时间:0.79分钟;LC方法B。

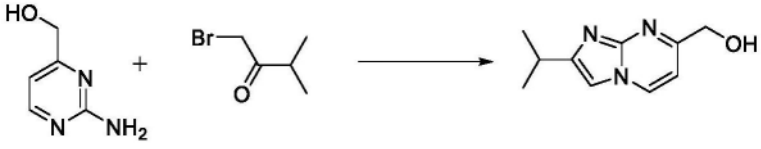
[2910] 步骤5:12-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(1-异丙基环丙基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮,异构体1(化合物IV-60),和12-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(1-异丙基-环丙基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮,异构体2(化合物IV-61)

[2911] 

[2912] 通过手性SFC使用ChiralPak AS(21.2×250mm,5μM)柱在40℃下分离12-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(1-异丙基环丙基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(17.3mg,0.02549mmol)的对映异构体。流动相为38% MeOH(20mM NH_3),62% CO_2,流速为70毫升/分钟。样品的浓度为在甲醇(无改性剂)中10.8mg/mL,进样体积为800μL,出口压力为171巴,并且检测波长为210nm。收集第一洗脱对映异构体并通过制备型HPLC(1-99% ACN/水,HCl改性剂,15分钟运行)进一步纯化,得到对映异构体1(峰1SFC),12-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(1-异丙基环丙基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(4.6mg,25%),^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.75(t,J=1.9Hz,1H),8.32(s,1H),8.10(d,J=8.0Hz,1H),7.87(dt,J=7.6,1.4Hz,1H),7.65(t,J=7.8Hz,1H),7.20(t,J=7.6Hz,1H),7.06(d,J=7.6Hz,2H),6.63(s,1H),6.20(s,1H),5.42-5.29(m,2H),4.58(d,J=15.0Hz,1H),4.40(d,J=7.6Hz,2H),2.13(ddd,J=13.6,8.2,5.2Hz,1H),2.03(s,6H),1.87(p,J=6.8Hz,1H),1.15(ddt,J=11.2,8.4,2.9Hz,4H),0.95(dt,J=10.6,6.1Hz,1H),0.83(dt,J=10.4,5.4Hz,1H),0.71-0.52(m,7H),0.18-0.09(m,1H)。ESI-MS m/z计算值678.26245,实验值679.7(M+1)$^+$;保留时间:1.99分钟,和对映异构体2(峰2SFC),12-[(6-环丙基呋喃并[2,3-b]吡嗪-2-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-(1-异丙基环丙基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(4.6mg,26%),^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.74(d,J=1.8Hz,1H),8.32(s,1H),8.11(d,J=7.9Hz,1H),7.88(d,J=7.6Hz,1H),7.66(t,J=7.8Hz,1H),7.21(t,J=7.6Hz,1H),7.07(d,J=7.6Hz,2H),6.63(s,1H),6.21(s,1H),5.45-5.37(m,1H),5.33(d,J=15.1Hz,1H),4.57(d,J=15.0Hz,1H),4.46-4.34(m,2H),2.18-2.08(m,1H),2.05(s,6H),1.90-1.83(m,1H),1.20-1.10(m,4H),0.95(dt,J=10.5,5.9Hz,1H),0.84(dt,J=10.6,5.5Hz,1H),0.68-0.52(m,7H),0.18-0.10(m,1H)。ESI-MS m/z计算值678.26245,实验值679.7(M+1)$^+$;保留时间:1.98分钟。LC方法A。

[2913] 实例122:化合物IV-63的制备

[2914] 步骤1:(2-异丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)甲醇

[2915] 

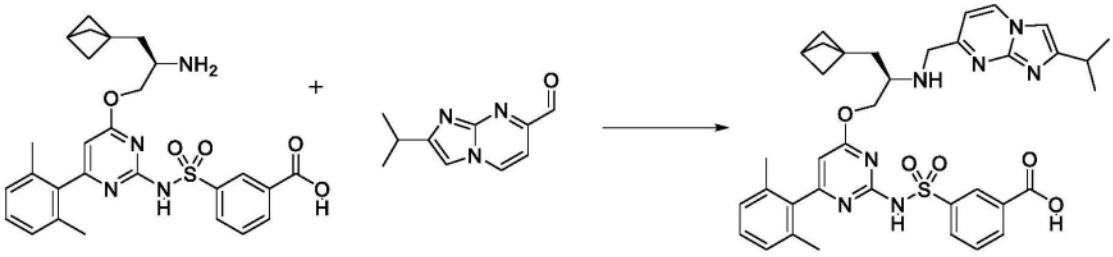
[2916] 向(2-氨基嘧啶-4-基)甲醇(1g,7.9918mmol)于DMF(24mL)中的溶液中添加1-溴-3-甲基-丁-2-酮(1.4420g,1.03mL,8.7379mmol),并将反应混合物在室温下搅拌2天。然后减压去除溶剂,并将粗产物在乙酸乙酯(20mL)中稀释,并添加饱和碳酸氢钠水溶液(15mL)。将有机层分离,并且将水溶液用乙酸乙酯(20mL×3)萃取三次。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。然后将粗产物在乙醚(20mL)中研磨,得到呈微黄色固体的(2-异丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)甲醇(760mg,47%)。^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.72(d,J=6.8Hz,1H),7.53(s,1H),7.14(d,J=6.8Hz,1H),4.70(s,2H),3.16-3.00(m,1H),1.35(d,J=6.8Hz,6H)。一个可交换质子缺失。ESI-MS m/z计算值191.1059,实验值192.2(M+1)$^+$;保留时间:2.19分钟。LC方法K。

[2917] 步骤2:2-异丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-甲醛

[2918] 

[2919] 向(2-异丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)甲醇(760mg,3.7756mmol)于DCM(25mL)中的溶液中添加MnO_2(3.45g,39.684mmol)。将溶液在室温下搅拌3天,然后通过硅藻土垫过滤反应混合物。真空浓缩滤液,得到呈浅黄色粉末的2-异丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-甲醛(281.6mg,38%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.02(s,1H),8.49(d,J=7.0Hz,1H),7.53(s,1H),7.47(d,J=7.0Hz,1H),3.31-3.20(m,1H),1.43(d,J=7.0Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值189.0902,实验值190.1(M+1)$^+$;保留时间:2.32分钟。LC方法K。

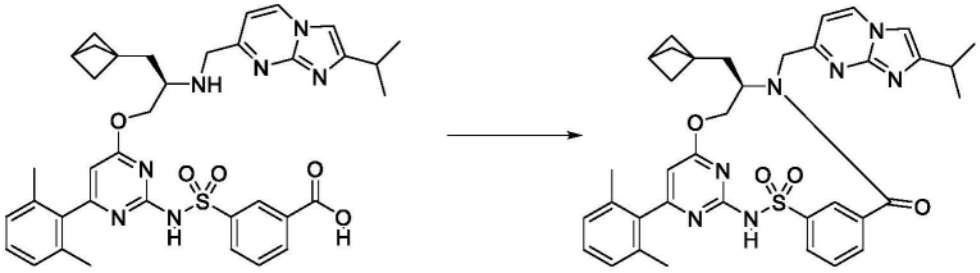
[2920] 步骤3:3-[[4-[(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-[(2-异丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2921] 

[2922] 在0℃下在氮气下,在4mL小瓶中,向3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(1-双环[1.1.1]戊基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(50mg,0.08049mmol)和2-异丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-甲醛(15.3mg,0.08086mmol)于无水二氯甲烷(350μL)中的经搅拌混合物中依次添加冰醋酸(15μL,0.2638mmol)和DIPEA(40μL,0.2296mmol)。在2分钟后,将三乙酰氧基硼氢化钠(64mg,0.3020mmol)添加到黄色溶液中。将异质反应物在该温度下搅拌15分钟。然后用1M HCl水溶液(0.5mL)、MeOH(0.5mL)和DMSO(0.5mL)淬灭反应物,并通过制备型反相HPLC[1-99%乙腈/水(含5mM HCl),历经15分钟]纯化,得到呈黄色固体的产物。3-[[4-[(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-[(2-异丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(二盐酸盐)(41mg,66%)。ESI-MS m/z计算值695.289,实验值696.2(M+1)$^+$;保留时间:1.04分钟。LC方法A。

[2923] 步骤4:(11R)-11-(1-双环[1.1.1]戊基甲基)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(2-异丙基-咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三

环[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物IV-63)

[2924] 

[2925] 在0-4℃(冰水浴)下在氮气下向3-[[4-[(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-[(2-异丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(二盐酸盐)(41mg,0.05333mmol)于无水DMF(2.0mL)中的经搅拌溶液中添加2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪(13mg,0.07404mmol)CDMT),然后添加4-甲基吗啉(50μL,0.4548mmol)。将黄色的反应物在此温度下搅拌5分钟,然后将其在室温下搅拌3小时。通过制备型反相HPLC(历经15分钟1-99%乙腈/水,5mM HCl作为改性剂)纯化反应混合物,得到呈白色固体的产物。(11R)-11-(1-双环[1.1.1]戊基甲基)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[(2-异丙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-7-基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(盐酸盐)(25.5mg,66%)。^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ9.08(d,J=6.9Hz,1H),8.86(t,J=1.8Hz,1H),8.09(dt,J=7.9,1.5Hz,1H),7.95-7.91(m,1H),7.85-7.78(m,1H),7.73(dd,J=9.1,7.3Hz,2H),7.29(t,J=7.6Hz,1H),7.16(d,J=7.6Hz,2H),6.31(s,1H),5.68(dd,J=10.7,3.8Hz,1H),5.19(d,J=17.4Hz,1H),4.81(d,J=17.5Hz,1H),4.24(t,J=11.1Hz,1H),4.14(tt,J=11.3,3.4Hz,1H),3.24(七重峰,J=6.9Hz,1H),2.43(s,1H),2.14(s,6H),2.04(dd,J=15.7,10.5Hz,1H),1.84(dd,J=15.7,3.0Hz,1H),1.58(s,6H),1.44(d,J=7.0Hz,6H)。ESI-MS m/z计算值677.27844,实验值678.2(M+1)$^+$;保留时间:1.33分钟。LC方法A。

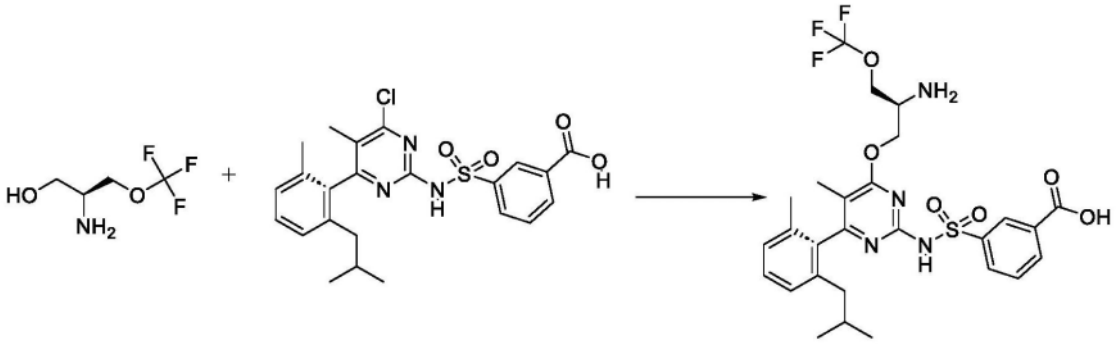
[2926] 实例123:化合物IV-70的制备

[2927] 步骤1:(2S)-2-氨基-3-(三氟甲氧基)丙-1-醇

[2928] 

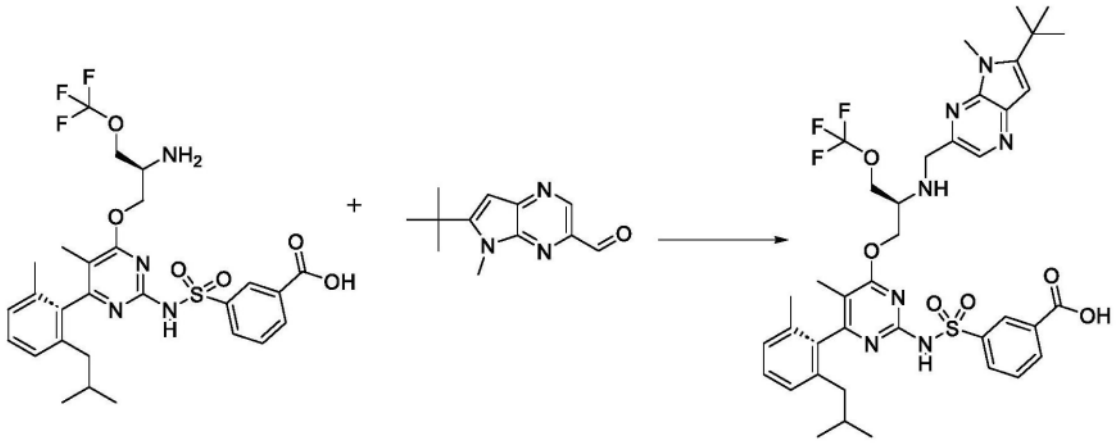
[2929] 将(2R)-2-氨基-3-(三氟甲氧基)丙酸(盐酸盐)(250mg,1.193mmol)与硼烷:四氢呋喃(4mL的1M,4.000mmol)在THF(5mL)中在0℃下在氮气吹扫小瓶中组合。在10分钟后将反应物温热至室温并搅拌72小时。将反应物冷却至0℃,用20mL甲醇淬灭,并且在20分钟后温热至室温。2小时后,通过旋转蒸发去除挥发物,再次添加20mL甲醇并蒸发,随后添加20mL THF并蒸发2次。将所得产物溶解于DCM中,并添加HCl的二噁烷溶液(900μL的4M,3.600mmol),并去除挥发物,得到(2S)-2-氨基-3-(三氟甲氧基)丙-1-醇(盐酸盐)(185mg,79%)。

[2930] 步骤2:3-{[(1P)-4-[(2S)-2-氨基-3-(三氟甲氧基)丙氧基]-5-甲基-6-[2-甲基-6-(2-甲基丙基)苯基]嘧啶-2-基]氨磺酰基}苯甲酸

[2931] 

[2932] 将(2S)-2-氨基-3-(三氟甲氧基)丙-1-醇(盐酸盐)(100mg,0.5113mmol)与(5P)-3-[[4-氯-6-(2-异丁基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(185mg,0.3903mmol)在无水THF(900μL)中组合。将反应物在室温下搅拌15分钟,然后一次性添加叔丁醇钠(250mg,2.601mmol)。反应小瓶变得触摸起来是温热的并在没有任何另外的外部加热的情况下搅拌45分钟。然后将反应混合物用1mL 4M HCl/二噁烷酸化,用DMSO稀释,过滤,并通过制备型HPLC(1-99% ACN/水,HCl改性剂,15分钟运行)纯化,得到3-{[(1P)-4-[(2S)-2-氨基-3-(三氟甲氧基)丙氧基]-5-甲基-6-[2-甲基-6-(2-甲基丙基)苯基]嘧啶-2-基]氨磺酰基}苯甲酸(盐酸盐)(82.0mg,33%)。ESI-MS m/z计算值596.19165,实验值597.2(M+1)$^+$;保留时间:0.52分钟。LC方法B。

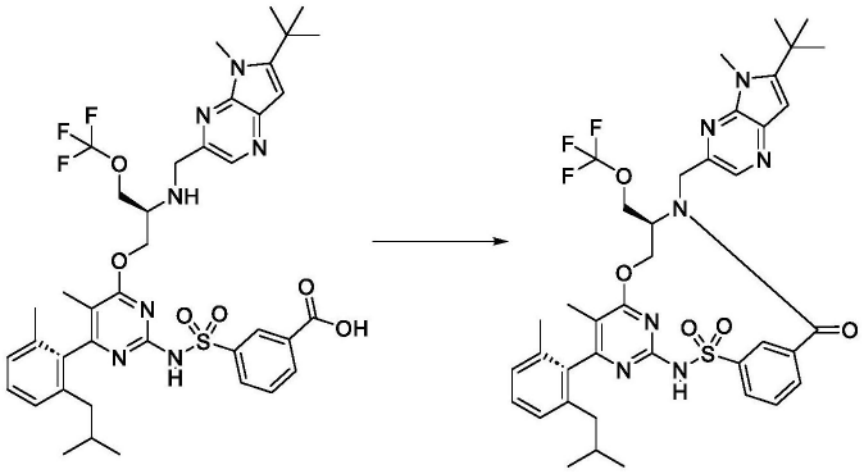
[2933] 步骤3:3-{[(5P,5P)-4-[(2S)-2-[({6-叔丁基-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基}甲基)氨基]-3-(三氟甲氧基)丙氧基]-5-甲基-6-[2-甲基-6-(2-甲基丙基)苯基]嘧啶-2-基]氨磺酰基}苯甲酸

[2934] 

[2935] 将3-{[(1P)-4-[(2S)-2-氨基-3-(三氟甲氧基)丙氧基]-5-甲基-6-[2-甲基-6-(2-甲基丙基)苯基]嘧啶-2-基]氨磺酰基}苯甲酸(盐酸盐)(18mg,0.02843mmol)与6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛(7mg,0.03222mmol)在DCM(0.4mL)中组合。在室温下搅拌5分钟后,添加AcOH(5μL,0.08792mmol),并在室温下继续搅拌15分钟。然后将反应混合物在冰浴中冷却至0℃并添加DIPEA(20μL,0.1148mmol)。在0℃下15分钟后,一次性添加三乙酰氧基硼氢化钠(45mg,0.2123mmol)。在0℃下搅拌90分钟后,将反应物用0.3mL 1M HCl淬灭,然后用甲醇稀释直至其变得均匀。将反应混合物过滤并通过制备型HPLC(1-99% ACN/水,HCl改性剂,15分钟运行)纯化,得到3-{[(5P,5P)-4-[(2S)-2-[({6-叔丁基-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基}甲基)氨基]-3-(三氟甲氧基)丙氧基]-5-甲基-6-[2-甲基-6-(2-甲基丙基)苯基]嘧啶-2-基]氨磺酰基}苯甲酸(盐酸盐)(11.1mg,47%)。ESI-MS

m/z计算值797.31824,实验值798.5(M+1)$^+$;保留时间:0.66分钟;LC方法B。

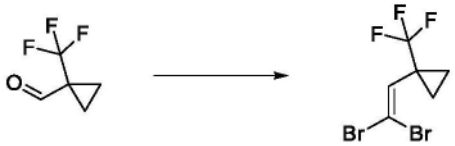
[2936] 步骤4:(6P,11S)-12-({6-叔丁基-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基}甲基)-7-甲基-6-[2-甲基-6-(2-甲基丙基)苯基]-11-[(三氟甲氧基)甲基]-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[12.3.1.1^{4,8}]十九碳-1(17),4,6,8(19),14(18),15-六烯-2,2,13-三酮(化合物IV-70)

[2937] 

[2938] 将3-{[(5P,5P)-4-[(2S)-2-[({6-叔丁基-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基}甲基)氨基]-3-(三氟甲氧基)丙氧基]-5-甲基-6-[2-甲基-6-(2-甲基丙基)苯基]嘧啶-2-基]氨磺酰基}苯甲酸(盐酸盐)(11.1mg,0.01330mmol)与CDMT(3.5mg,0.01994mmol)在DMF(1.5mL)中组合。添加N-甲基吗啉(10μL,0.09095mmol),并将反应混合物在室温下搅拌18小时。通过旋转蒸发浓缩反应混合物,并且在去除挥发物之后,将所得残余物溶解于1:1DMSO/甲醇中,过滤并且通过制备型HPLC(1-99% ACN/水,HCl改性剂,15分钟运行)纯化,得到(6P,11S)-12-({6-叔丁基-5-甲基-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基}甲基)-7-甲基-6-[2-甲基-6-(2-甲基丙基)苯基]-11-[(三氟甲氧基)甲基]-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[12.3.1.1^{4,8}]十九碳-1(17),4,6,8(19),14(18),15-六烯-2,2,13-三酮(3.8mg,36%)。ESI-MS m/z计算值779.3077,实验值780.5(M+1)$^+$;保留时间:2.12分钟;LC方法A。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.92(s,1H),8.53(s,1H),8.11(d,J=7.9Hz,1H),7.89(d,J=7.6Hz,1H),7.69(t,J=7.8Hz,1H),7.28(s,1H),7.10(dd,J=15.2,7.6Hz,2H),6.68(s,1H),5.66-5.59(m,1H),5.55(d,J=15.7Hz,1H),4.63(s,1H),4.52(d,J=15.8Hz,1H),4.40(t,J=11.6Hz,1H),4.32(t,J=9.5Hz,1H),4.16(s,1H),4.14(s,3H),2.22-2.10(m,2H),1.91(s,3H),1.80-1.76(m,1H),1.71(s,3H),1.53(s,9H),0.80(dd,J=6.6,1.8Hz,6H)。

[2939] 实例124:化合物IV-76的制备

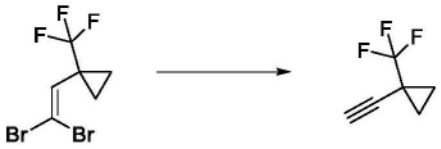
[2940] 步骤1:1-(2,2-二溴乙烯基)-1-(三氟甲基)环丙烷

[2941] 

[2942] 向1-(三氟甲基)环丙烷甲醛(13.886g,100.56mmol)于DCM中的溶液中添加CBr_4(50g,150.77mmol)。将混合物置于水浴中,并历经1小时分批添加三苯基膦(80g,305.01mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。将沉淀物在硅藻土垫上过滤,并将硅藻土饼

用DCM(2×20mL)洗涤。将滤液在减压下小心地蒸发,并将产物在戊烷(300mL)中研磨4小时。将沉淀物在二氧化硅垫上过滤,并用戊烷(3×50mL)洗涤二氧化硅饼。在减压下小心地去除溶剂,得到呈无色液体的1-(2,2-二溴乙烯基)-1-(三氟甲基)环丙烷(27.5g,70%)。

[2943] 步骤2:1-乙炔基-1-(三氟甲基)环丙烷

[2944] 

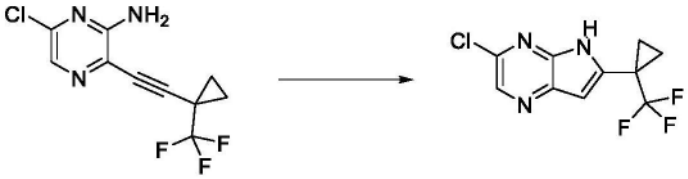
[2945] 在-78℃下,历经30分钟向1-(2,2-二溴乙烯基)-1-(三氟甲基)环丙烷(27.5g,70.175mmol)于无水THF(200mL)中的溶液中滴加n-BuLi(已烷中的溶液)(62mL的2.5M,155.00mmol)。添加后,将反应混合物在-78℃下搅拌1.5小时。然后将其用氯化铵(7mL)淬灭,经硫酸镁干燥并在硅藻土垫上过滤,得到1-乙炔基-1-(三氟甲基)环丙烷,其为THF中的溶液。将产物作为溶液用于下一步骤。

[2946] 步骤3:6-氯-3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙炔基]吡嗪-2-胺

[2947] 

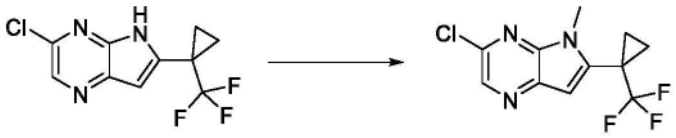
[2948] 在含有1-乙炔基-1-(三氟甲基)环丙烷(9.4104g,70.175mmol)于THF中的溶液的烧瓶中在氮气气氛下添加3-溴-6-氯-吡嗪-2-胺(7.29g,34.973mmol)、三乙胺(11.616g,16mL,114.79mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯(II)(2.53g,3.6045mmol)和碘化铜(725mg,3.8068mmol)。在氮气气氛(密封管)下将所得混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物在硅藻土上过滤,并且将滤饼用乙腈(5×30mL)洗涤。将有机物减压浓缩,并且将所得残余物通过硅胶色谱法(0-100% EtOAc/庚烷)纯化,得到呈橙色固体的6-氯-3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙炔基]吡嗪-2-胺(8.80g,96%)。ESI-MS m/z计算值261.0281,实验值262.2(M+1)$^+$;保留时间:1.8分钟。LC方法I。

[2949] 步骤4:3-氯-6-[1-(三氟甲基)环丙基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪

[2950] 

[2951] 将叔丁醇钾(12g,106.94mmol)添加到6-氯-3-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙炔基]吡嗪-2-胺(8.80g,33.602mmol)于叔丁醇(170mL)中的溶液中,并在70℃下加热16小时。将混合物冷却至室温,然后用水(20mL)淬灭。在减压下去除挥发物并添加饱和氯化铵水溶液(300mL)。将混合物在0℃下冷却并搅拌20分钟。过滤所得沉淀物并用蒸馏水(2×50mL)洗涤。将沉淀物溶解于EtOAc(200mL)中,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到呈棕色固体的3-氯-6-[1-(三氟甲基)环丙基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(8.74g,99%)。ESI-MS m/z计算值261.0281,实验值262.2(M+1)$^+$;保留时间:1.74分钟。此产物无需进一步纯化即可用于下一步骤。LC方法I。

[2952] 步骤5:3-氯-5-甲基-6-[1-(三氟甲基)环丙基]吡咯并[2,3-b]吡嗪

[2953] 

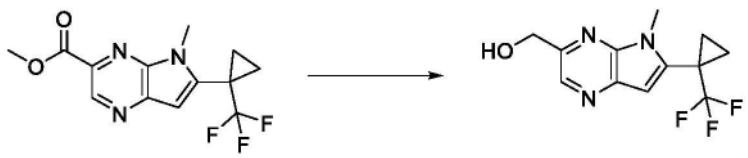
[2954] 在0℃下,将氢化钠(油中的60%w/w)(1.18g,29.503mmol)分批添加到3-氯-6-[1-(三氟甲基)环丙基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(3.81g,14.242mmol)于DMF(76mL)中的溶液中。将悬浮液在此温度下搅拌15分钟。添加硫酸二甲酯(2.7993g,2.1mL,22.193mmol),并在0℃下搅拌15分钟。然后将反应物在室温下搅拌1小时。将反应混合物冷却回到0℃,并且用饱和氯化铵水溶液(100mL)淬灭。过滤所得沉淀物,用纯水(2×25mL)和少量庚烷(5mL)洗涤,然后在高真空下干燥,得到3.65g呈棕色固体的期望产物。将滤液用EtOAc(3×50mL)萃取,并且将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得沉淀物通过反相色谱法(梯度:5-100% MeCN/水)纯化,得到318mg呈深黄色固体的期望产物。将获得的两种产物合并,得到呈棕色固体的3-氯-5-甲基-6-[1-(三氟甲基)环丙基]吡咯并[2,3-b]吡嗪(3.96g,101%)。ESI-MS m/z计算值275.0437,实验值276.2(M+1)$^+$;保留时间:1.89分钟。LC方法I。

[2955] 步骤6:5-甲基-6-[1-(三氟甲基)环丙基]吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲酸甲酯

[2956] 

[2957] 向3-氯-5-甲基-6-[1-(三氟甲基)环丙基]吡咯并[2,3-b]吡嗪(3.96g,14.351mmol)于无水甲醇(72mL)中的悬浮液中添加三乙胺(4.5012g,6.2mL,44.483mmol)。将氮气鼓泡到混合物中持续15分钟,然后添加1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁氯化钯(II)与二氯甲烷的络合物(592mg,0.7249mmol)。然后继续氮气鼓泡5分钟。然后将混合物在100℃下在50psi的一氧化碳压力下搅拌18小时。然后将混合物冷却至室温,并在硅藻土垫上过滤。将硅藻土饼用EtOAc(2×30mL)洗涤并减压浓缩。然后添加水(100mL)和EtOAc(100mL),并将混合物用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得粗产物通过硅胶色谱法(梯度:0-60% EtOAc/庚烷)纯化,得到呈浅黄色固体的5-甲基-6-[1-(三氟甲基)环丙基]吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲酸甲酯(3.72g,85%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.24(s,1H),6.86(s,1H),4.06(s,3H),4.03(s,3H),1.69-1.64(m,2H),1.32-1.27(m,2H)。^{19}F NMR(377MHz,$CDCl_3$)δ-68.55(s,3F)。ESI-MS m/z计算值299.0882,实验值300.0(M+1)$^+$;保留时间:3.96分钟。LC方法J。

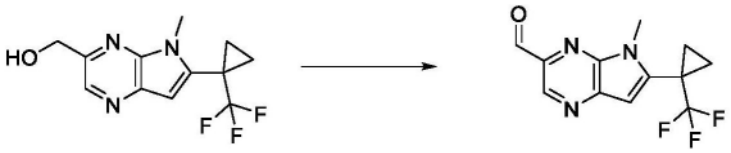
[2958] 步骤7:[5-甲基-6-[1-(三氟甲基)环丙基]吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲醇

[2959] 

[2960] 在-78℃下,向5-甲基-6-[1-(三氟甲基)环丙基]吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲酸甲酯(1.1g,3.6722mmol)于无水DCM(40mL)中的经搅拌溶液中滴加DIBAL(甲苯中的溶液)(4mL的1M,4.0000mmol)。将反应物在该温度下搅拌1小时,然后添加DIBAL(甲苯中的溶液)(0.5mL

的1M,0.5000mmol)。在1小时后,再次添加DIBAL(甲苯中的溶液)(0.5mL的1M,0.5000mmol)。将反应物搅拌1小时,然后使温度升温至0℃。添加罗谢尔盐饱和溶液(20mL),随后添加EtOAc(20mL),并将混合物在此温度下剧烈搅拌16小时。将各相分离,并用EtOAc(3×15mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将产物溶解于无水DCM(40mL)中。在-78℃下将DIBAL(甲苯中的溶液)(4.4mL的1M,4.4000mmol)滴加到溶液中。将反应物在此温度下搅拌1小时,然后添加DIBAL(甲苯中的溶液)(1mL的1M,1.0000mmol)。1小时后,将温度升温至0℃。添加罗谢尔盐饱和溶液(20mL),随后添加EtOAc(20mL),并将混合物在此温度下剧烈搅拌1小时。将各相分离,并用EtOAc(3×20mL)萃取水层。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩,得到呈黄色固体的[5-甲基-6-[1-(三氟甲基)环丙基]吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲醇(925mg,92%)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.50(s,1H),6.84(s,1H),4.95(s,2H),3.96(s,3H),1.66-1.60(m,2H),1.30-1.24(m,2H),(1H缺失,不稳定质子).^{19}F NMR(377MHz,$CDCl_3$)δ-68.67(s,3F)。ESI-MS m/z计算值271.0932,实验值272.2(M+1)$^{+}$;保留时间:1.55分钟。LC方法I。

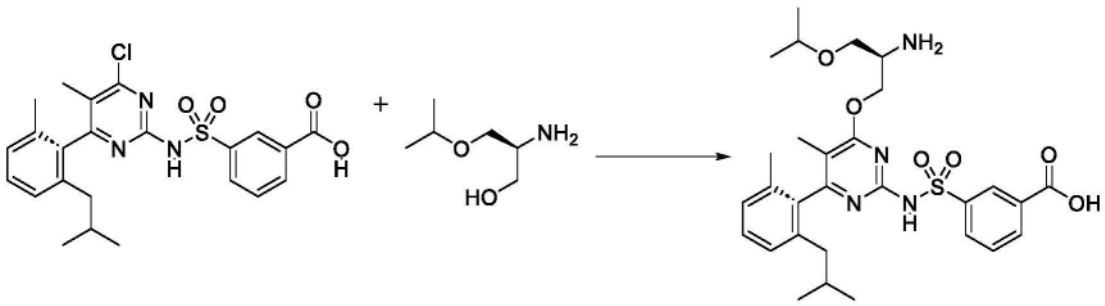
[2961] 步骤8:5-甲基-6-[1-(三氟甲基)环丙基]吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛

[2962] 

[2963] 向[5-甲基-6-[1-(三氟甲基)环丙基]吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲醇(925mg,3.3762mmol)于无水DCM(24mL)中的0℃溶液中添加戴斯-马丁过碘烷(1.8g,4.2439mmol)。将溶液在室温下搅拌1小时。添加戴斯-马丁过碘烷(500mg,1.1789mmol)并将混合物搅拌1小时。添加饱和硫代硫酸钠水溶液(30mL)、饱和碳酸氢钠(30mL)、水(25mL)和NaOH 1M水溶液(10mL,达到pH=9)的混合物,并搅拌反应混合物10分钟。将各相分离,并用DCM(3×20mL)萃取水相。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶色谱法(梯度:0-50%EtOAc/庚烷)纯化粗物质,得到呈浅黄色固体的5-甲基-6-[1-(三氟甲基)环丙基]吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛(791mg,86%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.20(s,1H),9.12(s,1H),6.90(s,1H),4.04(s,3H),1.71-1.66(m,2H),1.35-1.29(m,2H)。^{19}F NMR(377MHz,$CDCl_3$)δ-68.46(s,3F)。ESI-MS m/z计算值269.0776,实验值270.2(M+1)$^{+}$;保留时间:4.02分钟。LC方法J。

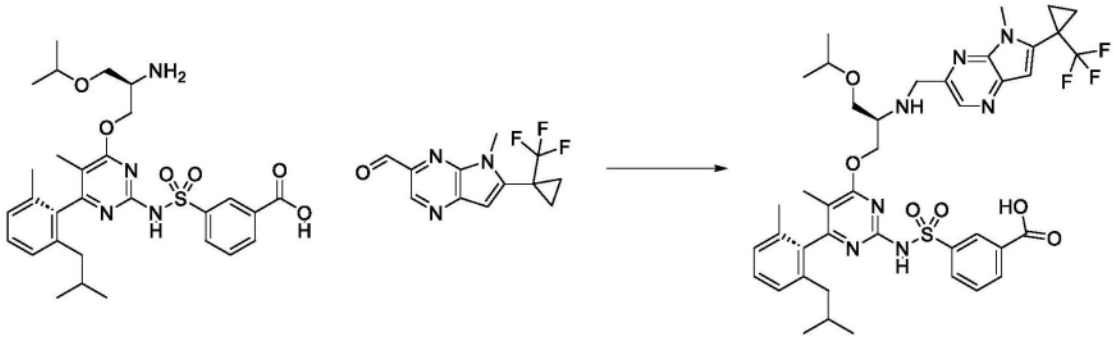
[2964] 步骤9:3-{[(1P)-4-[(2R)-2-氨基-3-(丙-2-基氧基)丙氧基]-5-甲基-6-[2-甲基-6-(2-甲基丙基)苯基]嘧啶-2-基]氨磺酰基}苯甲酸

[2965] E30556-1771 Johnny Uy

[2966] 

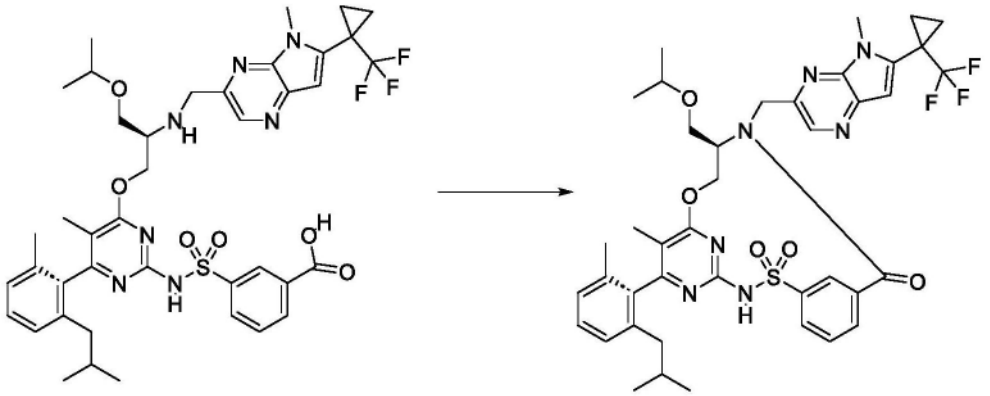
[2967] 在圆底烧瓶中,将(5P)-3-[[4-氯-6-(2-异丁基-6-甲基-苯基)-5-甲基-嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(500mg,1.055mmol)与(2S)-2-氨基-3-异丙氧基-丙-1-醇(盐酸盐)(197mg,1.161mmol)在THF(7.5mL)中组合。在室温水浴中,一次性添加叔丁醇钠(钠盐)(608mg,6.327mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1.5小时。将反应混合物冷却至0℃,并且用冰冷的1M HCl水溶液(150mL)淬灭。在搅拌后,将混合物用EtOAc(4×100mL)萃取。将有机层合并并减压浓缩。将获得的白色固体溶解在DCM/iPrOH的4:1混合物(100mL)中。将其用盐水(100mL)洗涤。将水层用DCM(100mL)萃取。将所有有机层合并,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将EtOAc(80mL)添加到获得的白色固体中。将悬浮液作为浆料搅拌30分钟。通过真空过滤收集固体,用EtOAc(2×5mL)冲洗。获得呈白色固体的3-{[(1P)-4-[(2R)-2-氨基-3-(丙-2-基氧基)丙氧基]-5-甲基-6-[2-甲基-6-(2-甲基丙基)苯基]嘧啶-2-基]氨磺酰基}苯甲酸(盐酸盐)(584mg,91%)。ESI-MS m/z计算值570.2512,实验值571.5(M+1)$^+$;保留时间:1.1分钟。LC方法A。

[2968] 步骤10:3-{[(3P,3P)-5-甲基-4-[2-甲基-6-(2-甲基丙基)苯基]-6-[(2R)-2-[({5-甲基-6-[1-(三氟甲基)环丙基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基}甲基)氨基]-3-(丙-2-基氧基)丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基}苯甲酸

[2969] 

[2970] 将3-{[(1P)-4-[(2R)-2-氨基-3-(丙-2-基氧基)丙氧基]-5-甲基-6-[2-甲基-6-(2-甲基丙基)苯基]嘧啶-2-基]氨磺酰基}苯甲酸(盐酸盐)(50mg,0.08235mmol)与5-甲基-6-[1-(三氟甲基)环丙基]吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛(23mg,0.08543mmol)在DCM(0.5mL)中组合。将反应混合物在室温下搅拌5分钟。添加乙酸(10μL,0.1758mmol),并将反应混合物在室温下再搅拌10分钟。然后将反应混合物冷却至0℃并添加DIPEA(40μL,0.2296mmol),在5分钟后添加三乙酰氧基硼氢化钠(120mg,0.5662mmol)。将反应物在0℃下搅拌一小时。然后将反应混合物用0.3mL 3M HCl淬灭,并用甲醇稀释直到混合物变得均匀为止。在过滤后,通过制备型HPLC(1-99% ACN/水,HCl改性剂,15分钟运行)纯化反应混合物,得到3-{[(3P,3P)-5-甲基-4-[2-甲基-6-(2-甲基丙基)苯基]-6-[(2R)-2-[({5-甲基-6-[1-(三氟甲基)环丙基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基}甲基)氨基]-3-(丙-2-基氧基)丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基}苯甲酸(盐酸盐)(36mg,51%)。ESI-MS m/z计算值823.33386,实验值824.5(M+1)$^+$;保留时间:0.67分钟;LC方法B。

[2971] 步骤10:(5P,11R)-7-甲基-6-[2-甲基-6-(2-甲基丙基)苯基]-12-({5-甲基-6-[1-(三氟甲基)环丙基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基}甲基)-11-[(丙-2-基氧基)甲基]-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[12.3.1.1^{4,8}]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-2,2,13-三酮(化合物IV-76)

[2972] 

[2973] 将3-{[(3P,3P)-5-甲基-4-[2-甲基-6-(2-甲基丙基)苯基]-6-[(2R)-2-[({5-甲基-6-[1-(三氟甲基)环丙基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基}甲基)氨基]-3-(丙-2-基氧基)丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基}苯甲酸(盐酸盐)(36mg,0.04184mmol)与CDMT(10mg,0.05696mmol)在具有DMF(3mL)的螺旋盖小瓶中组合。添加N-甲基吗啉(40μL,0.3638mmol),并将反应物在室温下在DMF(3mL)中搅拌3小时。然后将反应混合物通过旋转蒸发浓缩。在去除挥发物后,将所得残余物溶解于1:1DMSO/甲醇中,过滤,并通过制备型HPLC(1-99% ACN/水,HCl改性剂,15分钟运行)纯化,得到(5P,11R)-7-甲基-6-[2-甲基-6-(2-甲基丙基)苯基]-12-({5-甲基-6-[1-(三氟甲基)环丙基]-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基}甲基)-11-[(丙-2-基氧基)甲基]-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[12.3.1.1^{4,8}]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-2,2,13-三酮(22.3mg,65%)。ESI-MS m/z计算值805.3233,实验值806.9(M+1)$^+$;保留时间:2.25分钟;LC方法A。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.97(t,J=1.8Hz,1H),8.57(s,1H),8.07(dt,J=7.9,1.0Hz,1H),7.87(dt,J=7.5,1.3Hz,1H),7.65(t,J=7.8Hz,1H),7.26-7.22(m,1H),7.12(d,J=7.7Hz,1H),7.08(d,J=7.5Hz,1H),6.80(s,1H),5.59-5.54(m,1H),5.51(d,J=16.1Hz,1H),4.75(d,J=16.1Hz,1H),4.46-4.34(m,2H),4.02(s,3H),3.71-3.60(m,2H),3.52(七重峰,J=6.1Hz,1H),2.22-2.10(m,2H),1.93(s,3H),1.83-1.75(m,1H),1.71(s,3H),1.59(dt,J=9.3,4.6Hz,2H),1.24(q,J=10.0Hz,2H),1.15(d,J=6.1Hz,3H),1.11(d,J=6.1Hz,3H),0.80(dd,J=6.6,3.4Hz,6H)。

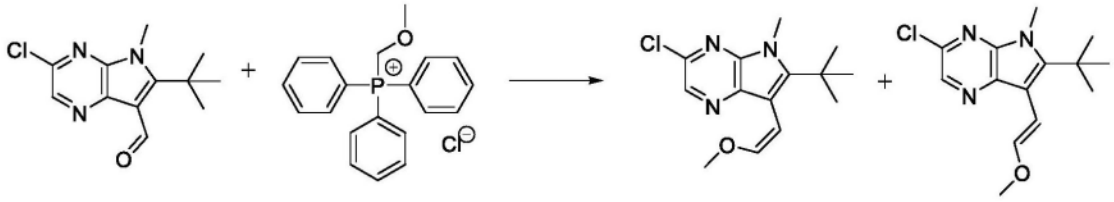
[2974] 实例125:化合物IV-82的制备

[2975] 步骤1:6-叔丁基-3-氯-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲醛

[2976] 

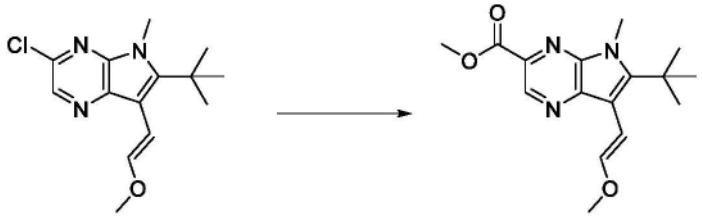
[2977] 在室温下向6-叔丁基-3-氯-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪(850mg,3.7959mmol)于二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液中滴加氧氯化磷(1.6450g,1mL,10.728mmol)。将混合物加热至70℃过夜。将混合物冷却至室温,然后添加氧氯化磷(822.50mg,0.5mL,5.3642mmol)。将混合物加热至70℃持续5小时。将混合物冷却至室温,然后通过滴加(放热)水(10mL)淬灭。将混合物通过反相(0至100%的乙腈/含0.1%甲酸的水)纯化。合并含有期望产物的级分并在高真空下浓缩,得到呈浅黄色固体的6-叔丁基-3-氯-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲醛(950mg,95%);^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.69(s,1H),8.55(s,1H),4.10(s,3H),1.71(s,9H)。ESI-MS m/z计算值251.0825,实验值252.2(M+1)$^+$;保留时间:1.71分钟。LC方法I。

[2978] 步骤2:6-叔丁基-3-氯-7-[(Z)-2-甲氧基乙烯基]-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪和6-叔丁基-3-氯-7-[(E)-2-甲氧基乙烯基]-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪

[2979] 

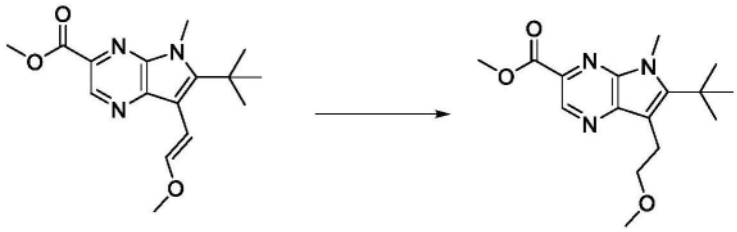
[2980] 在0℃下,向甲氧基甲基(三苯基)氯化鏻(1.5g,4.3757mmol)在THF(15mL)中的悬浮液中滴加NaHMDS的THF溶液(5.5mL的1M,5.5000mmol)。将混合物在0℃下搅拌45分钟。滴加6-叔丁基-3-氯-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲醛(700mg,2.6669mmol)于THF(8mL)中的溶液。将混合物在0℃下搅拌15分钟。将混合物在乙酸乙酯(50mL)与水(50mL)之间分配。将各层分离,并将水相用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过反相色谱法(5-100% MeCN/含0.1%甲酸的水)纯化。合并含有第一期望Z产物的级分并在高真空下浓缩,得到呈浅棕黄色油的6-叔丁基-3-氯-7-[(Z)-2-甲氧基乙烯基]-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪(230mg,30%);^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.35(s,1H),6.26(d,J=6.4Hz,1H),5.47(d,J=6.6Hz,1H),3.99(s,3H),3.64(s,3H),1.58(s,9H)。ESI-MS m/z计算值279.1138,实验值280.2(M+1)$^+$;保留时间:1.91分钟,并且将含有第二期望E产物的级分合并并在高真空下浓缩,得到呈浅黄色固体的6-叔丁基-3-氯-7-[(E)-2-甲氧基乙烯基]-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪(450mg,60%);^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.34(s,1H),7.27(d,J=12.7Hz,1H,与溶剂重叠),6.05(d,J=12.7Hz,1H),3.99(s,3H),3.74(s,3H),1.61(s,9H)。ESI-MS m/z计算值279.1138,实验值280.4(M+1)$^+$;保留时间:2.04分钟。LC方法I。

[2981] 步骤3:6-叔丁基-7-[(E)-2-甲氧基乙烯基]-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲酸甲酯

[2982] 

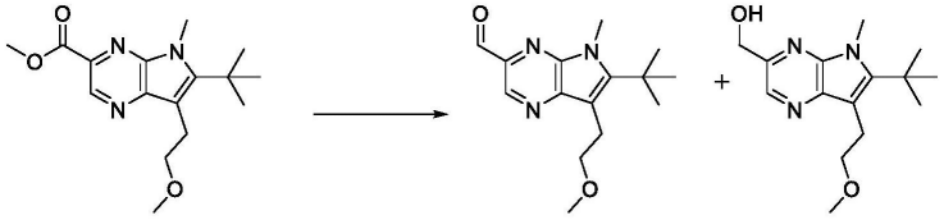
[2983] 向6-叔丁基-3-氯-7-[(E)-2-甲氧基乙烯基]-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪(445mg,1.5890mmol)于甲醇(10mL)中的悬浮液中添加三乙胺(471.90mg,0.65mL,4.6635mmol)。将氮气鼓泡到混合物中持续15分钟,然后添加1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁氯化钯(II)与二氯甲烷的络合物(65mg,0.0796mmol)。然后继续氮气鼓泡5分钟。然后将混合物在100℃下在50psi的一氧化碳压力下搅拌18小时。然后将混合物冷却至室温,在硅藻土垫上过滤并在真空中浓缩。然后添加水(15mL)和EtOAc(10mL),并将混合物用EtOAc(3×15mL)萃取。将合并的有机层用盐水(25mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将所得粗产物通过硅胶色谱法(梯度:0-25% EtOAc/庚烷)纯化,得到呈浅黄色固体的6-叔丁基-7-[(E)-2-甲氧基乙烯基]-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲酸甲酯(400mg,83%);ESI-MS m/z计算值303.1583,实验值304.2(M+1)$^+$;保留时间:1.85分钟。LC方法I。

[2984] 步骤4:6-叔丁基-7-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲酸甲酯

[2985] 

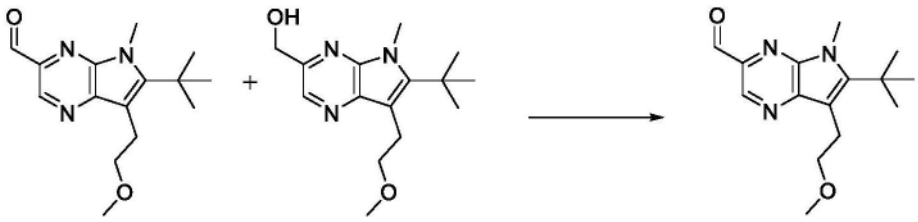
[2986] 历经5分钟用氮气对6-叔丁基-7-[(E)-2-甲氧基乙烯基]-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲酸甲酯(400mg,1.3173mmol)、6-叔丁基-7-[(Z)-2-甲氧基乙烯基]-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲酸甲酯(300mg,0.9128mmol)和6-叔丁基-7-[(E)-2-甲氧基乙烯基]-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲酸甲酯(51mg,0.1680mmol)在THF(25mL)中的溶液中鼓泡,然后添加碳负载钯(140mg,0.1316mmol)。将所得混合物用氢气鼓泡10分钟,然后在室温下在氢气气球下搅拌21小时。将粗物质通过硅藻土过滤,用乙酸乙酯(50mL)洗涤并在减压下浓缩,得到呈浅黄色固体的6-叔丁基-7-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲酸甲酯(635mg,82%)的粗物质;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.15(s,1H),4.10(s,3H),4.04(s,3H),3.61(t,J=7.3Hz,2H),3.42(t,J=7.8Hz,2H),3.36(s,3H),1.64(s,9H)。ESI-MS m/z计算值305.1739,实验值306.4(M+1)$^+$;保留时间:1.93分钟。LC方法I。

[2987] 步骤5:6-叔丁基-7-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛和[6-叔丁基-7-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲醇

[2988] 

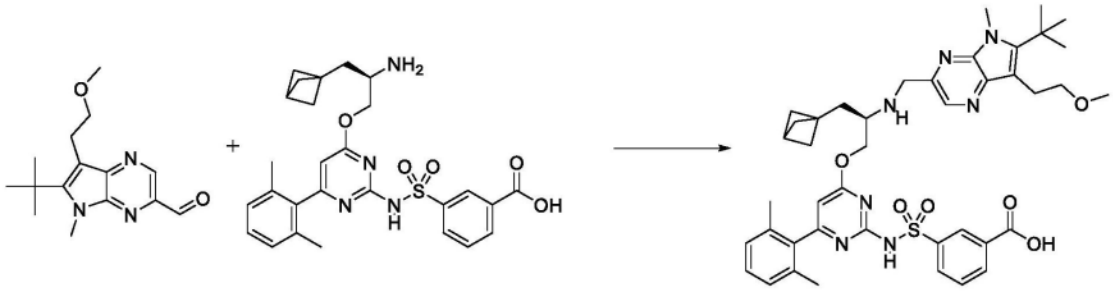
[2989] 在-78℃下,向6-叔丁基-7-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲酸甲酯(635mg,1.9609mmol)于二氯甲烷(10mL)中的溶液中滴加DIBAL的二氯甲烷溶液(6mL的1M,6.0000mmol)。将混合物在-78℃下搅拌4小时。将反应物用甲醇/水(1/1)(10mL)淬灭。将混合物在水(25mL)与乙酸乙酯(25mL)之间分配。分离各相,然后将水相用乙酸乙酯(2×25mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在高真空下浓缩,得到呈浅棕色油的6-叔丁基-7-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛(ESI-MS m/z计算值275.1634,实验值276.2(M+1)$^+$;保留时间:1.92分钟)与[6-叔丁基-7-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲醇(ESI-MS m/z计算值277.179,实验值278.2(M+1)$^+$;保留时间:1.67分钟)的粗混合物(近似比率35:60,总量539mg)。混合物无需进一步纯化即用于下一步骤。LC方法I。

[2990] 步骤6:6-叔丁基-7-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛

[2991] 

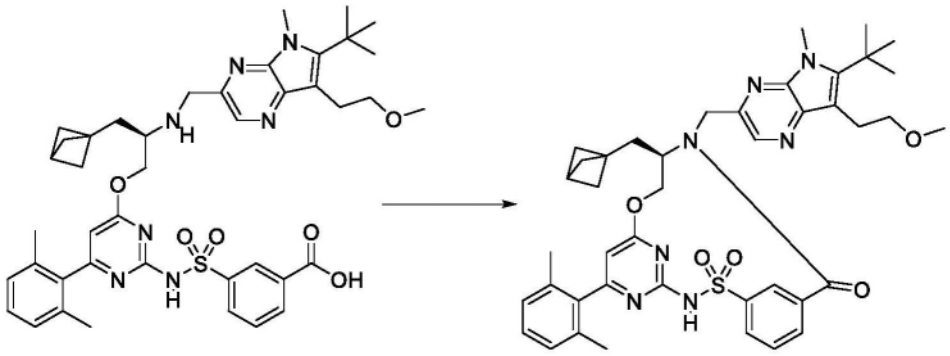
[2992] 在0℃下,向[6-叔丁基-7-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲醇和6-叔丁基-7-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛的粗混合物(近似比率60:35,总量450mg,1.59mmol)于二氯甲烷(10mL)中的溶液中添加戴斯-马丁过碘烷(610mg,1.4382mmol)。将混合物在0℃下搅拌15分钟,然后在室温下搅拌5小时。将混合物在水(25mL)与乙酸乙酯(25mL)之间分配。分离各相,并将水相用乙酸乙酯(2×25mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在高真空下浓缩。将粗物质通过反相色谱法(梯度:0至95%乙腈/水)纯化。合并含有期望产物的级分并在高真空下浓缩,得到呈浅黄色固体的6-叔丁基-7-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛(350mg,81%);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.09(s,1H),8.92(s,1H),4.06(s,3H),3.55-3.45(m,2H),3.34-3.27(m,2H),3.24(s,3H),1.61(s,9H)。ESI-MS m/z计算值275.1634,实验值276.2(M+1)$^+$;保留时间:4.25分钟。LC方法J。

[2993] 步骤7:3-[[4-[(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-[[6-叔丁基-7-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[2994] 

[2995] 在4mL小瓶中,将6-叔丁基-7-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛(12mg,0.04358mmol)与3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(1-双环[1.1.1]戊基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(大约29.78mg,0.04794mmol)在DCM(5mL)中组合。添加冰醋酸(大约5.234mg,4.956μL,0.08716mmol)。将混合物冷却至0℃,然后添加DIEA(大约16.89mg,22.76μL,0.1307mmol)。搅拌5分钟后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(大约46.18mg,0.2179mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌45分钟。通过添加甲醇和1M HCl水溶液淬灭反应物。通过反相HPLC(10-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经15分钟)纯化,得到3-[[4-[(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-[[6-叔丁基-7-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(25mg,70%)。ESI-MS m/z计算值781.3622,实验值782.6(M+1)$^+$;保留时间:1.47分钟;LC方法A。

[2996] 步骤8:(11R)-11-(1-双环[1.1.1]戊基甲基)-12-[[6-叔丁基-7-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物IV-82)

[2997] 

[2998] 在4mL小瓶中,将3-[[4-[(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-[[6-叔丁基-7-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(25mg,0.03055mmol)与2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪(大约8.045mg,0.04582mmol)在DMF(0.5mL)中组合。将混合物冷却至0℃,然后添加4-甲基吗啉(大约15.46mg,16.80μL,0.1528mmol)。将反应混合物缓慢温热至室温并搅拌2小时。通过反相HPLC(10-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经15分钟)纯化,得到(11R)-11-(1-双环[1.1.1]戊基甲基)-12-[[6-叔丁基-7-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(10.4mg,44%)。ESI-MS m/z计算值763.35156,实验值764.6(M+1)$^+$;保留时间:1.92分钟;LC方法A。

[2999] 实例126:化合物IV-89的制备

[3000] 步骤1:(6-叔丁基-3-氯-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-基)甲醇

[3001] 

[3002] 在-5℃(盐水/冰)下,向6-叔丁基-3-氯-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-甲醛(792mg,2.9891mmol)于甲醇(15mL)中的溶液中缓慢添加硼氢化钠(121mg,3.1983mmol)。将反应物在-5℃下搅拌30分钟。将反应混合物用盐水(40mL)淬灭。将反应混合物用EtOAc(3×60mL)萃取。将有机相合并,然后经无水硫酸钠干燥。在减压下去除溶剂,得到呈米色固体的粗制(6-叔丁基-3-氯-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-基)甲醇(855mg,106%)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.32(s,1H),5.17(s,2H),4.02(s,3H),2.81-2.64(m,1H),1.65(s,9H)。ESI-MS m/z计算值253.0982,实验值254.2(M+1)$^+$;保留时间:1.7分钟,LC方法I。

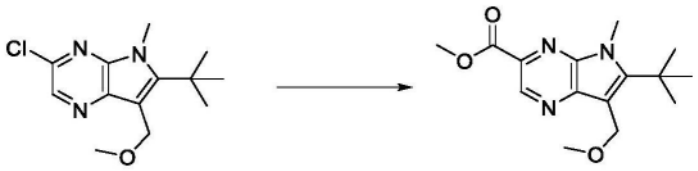
[3003] 步骤2:6-叔丁基-3-氯-7-(甲氧基甲基)-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪

[3004] 

[3005] 在0℃下,向(6-叔丁基-3-氯-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-7-基)甲醇(855mg,3.1743mmol)于DMF(18mL)中的溶液中添加NaH(60%,330mg,8.2508mmol)。将溶液在0℃下搅拌45分钟。将MeI(1.5276g,0.67mL,10.762mmol)滴加到反应物中,然后将温度缓慢增加至室温持续一小时。将反应物用饱和氯化铵水溶液(10mL)淬灭,并用乙醚(30mL)稀释。将有机

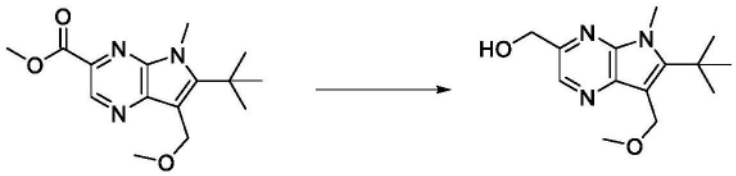
相用水(2×20mL)和盐水(15mL)洗涤。将有机相经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到呈米色固体的粗制6-叔丁基-3-氯-7-(甲氧基甲基)-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪(985mg,114%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.37(s,1H),4.84(s,2H),4.02(s,3H),3.39(s,3H),1.65(s,9H)。ESI-MS m/z计算值267.1138,实验值268.2(M+1)$^+$;保留时间:1.95分钟,LC方法I。

[3006] 步骤3:6-叔丁基-7-(甲氧基甲基)-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲酸甲酯

[3007] 

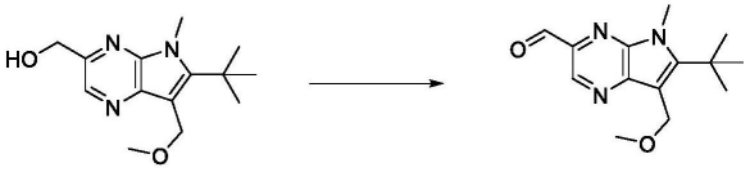
[3008] 在密封管中,将6-叔丁基-3-氯-7-(甲氧基甲基)-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪(1.097g,3.7775mmol)于甲醇(20mL)中的溶液与三乙胺(871.20mg,1.2mL,8.6095mmol)混合。将氮气鼓泡到系统中,然后添加1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁氯化钯(II)与二氯甲烷的络合物(168mg,0.2057mmol)。将反应物在一氧化碳气氛(50psi)下在100℃下搅拌。将混合物在100℃下搅拌过夜,然后冷却至25℃。将混合物用氮气吹扫并且在真空下浓缩。将所得固体用乙酸乙酯(40mL)和水(15mL)稀释。分离各层。将水相用EtOAc(2×25mL)萃取。合并有机层,然后用水(15mL)和盐水(15mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过色谱法在硅胶筒上用10%至60%乙酸乙酯/庚烷洗脱进行纯化,得到呈米色固体的6-叔丁基-7-(甲氧基甲基)-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲酸甲酯(1.023g,93%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.19(s,1H),4.90(s,2H),4.13(s,3H),4.04(s,3H),3.41(s,3H),1.68(s,9H)。ESI-MS m/z计算值291.1583,实验值292.2(M+1)$^+$;保留时间:1.75分钟,LC方法I。

[3009] 步骤4:[6-叔丁基-7-(甲氧基甲基)-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲醇

[3010] 

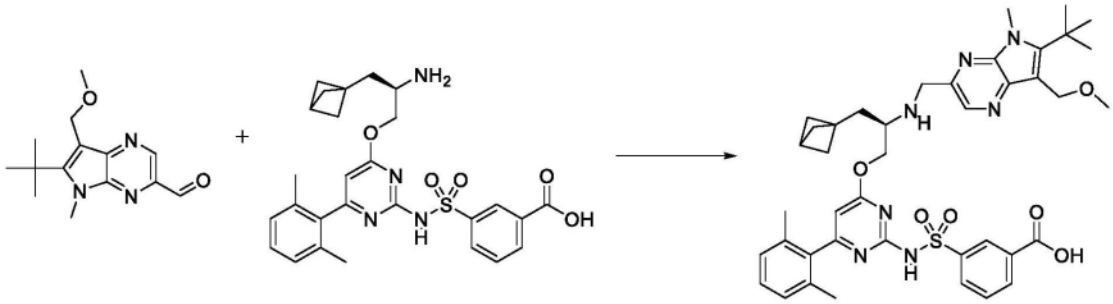
[3011] 将6-叔丁基-7-(甲氧基甲基)-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲酸甲酯(1.023g,3.5078mmol)于DCM(40mL)中的溶液在-78℃下冷却,然后添加DIBAL于DCM中的溶液(11mL的1M,11.000mmol)。移去冷却浴,并将反应物在室温下搅拌2小时。将反应物冷却至0℃,并添加甲醇-水(1:1,5mL)。将混合物剧烈搅拌5分钟,然后温热至室温。将EtOAc(5mL)添加到反应物中,然后真空浓缩以去除MeOH。将残余物用EtOAc(75mL)稀释,用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,得到呈米色固体的粗制[6-叔丁基-7-(甲氧基甲基)-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲醇(724mg,63%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.39(s,1H),4.93-4.85(m,4H),4.05(s,3H),3.39(s,3H),1.66(s,9H),1个质子缺失(不稳定质子)。ESI-MS m/z计算值263.1634,实验值264.2(M+1)$^+$;保留时间:1.52分钟,LC方法I。

[3012] 步骤5:6-叔丁基-7-(甲氧基甲基)-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛

[3013] 

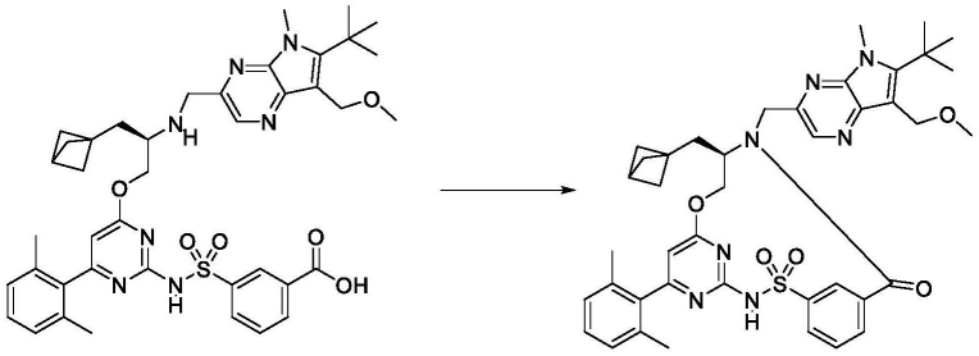
[3014] 在0℃下向[6-叔丁基-7-(甲氧基甲基)-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲醇(724mg,2.2270mmol)于DCM(100mL)中的溶液中添加戴斯-马丁过碘烷(1.42g,3.3479mmol)。将反应物搅拌30分钟,然后在室温下搅拌2小时。然后通过添加10%硫代硫酸钠水溶液(30mL)、水(12mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)和用于调节pH至9的1N氢氧化钠水溶液(约15mL)来淬灭反应混合物。将双相混合物在室温下剧烈搅拌15分钟。然后分离各层,并将水层用二氯甲烷(3×30mL)萃取。将合并的有机层用水(25mL)洗涤,经硫酸钠干燥并过滤。将残余物通过色谱法在硅胶筒上用0%至30%乙酸乙酯/庚烷洗脱进行纯化,得到呈黄色油的6-叔丁基-7-(甲氧基甲基)-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛(283mg,46%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.17(s,1H),9.07(s,1H),4.90(s,2H),4.14(s,3H),3.41(s,3H),1.69(s,9H)。ESI-MS m/z计算值261.1477,实验值262.2(M+1)$^+$;保留时间:4.12分钟。LC方法J。

[3015] 步骤6:3-[[4-[(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-[[6-叔丁基-7-(甲氧基甲基)-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[3016] 

[3017] 在4mL小瓶中,将6-叔丁基-7-(甲氧基甲基)-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛(12mg,0.04592mmol)与3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(1-双环[1.1.1]戊基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(大约25.93mg,0.04175mmol)在DCM(0.5mL)中组合。添加冰醋酸(大约5.013mg,4.747μL,0.08348mmol)。将混合物冷却至0℃,然后添加DIEA(大约16.18mg,21.81μL,0.1252mmol)。搅拌10分钟后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(大约44.23mg,0.2087mmol)。在0℃下继续搅拌1小时。通过反相HPLC(10-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经15分钟)纯化,得到3-[[4-[(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-[[6-叔丁基-7-(甲氧基甲基)-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(24mg,65%)。ESI-MS m/z计算值767.3465,实验值768.6(M+1)$^+$;保留时间:1.43分钟;LC方法A。

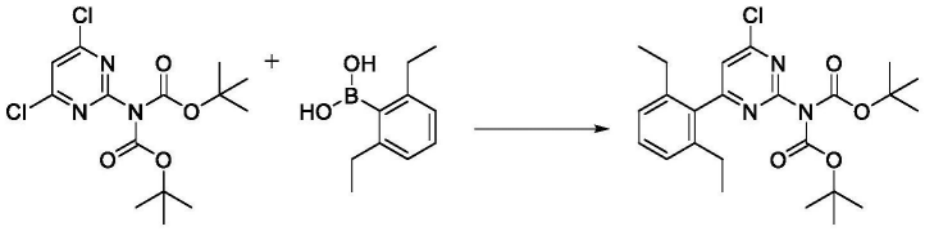
[3018] 步骤7:(11R)-11-(1-双环[1.1.1]戊基甲基)-12-[[6-叔丁基-7-(甲氧基甲基)-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物IV-89)

[3019] 

[3020] 在4mL小瓶中,将3-[[4-[(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-[[6-叔丁基-7-(甲氧基甲基)-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(24mg,0.02984mmol)与2-氯-4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪(大约7.859mg,0.04476mmol)在DMF(0.5mL)中组合。将混合物冷却至0℃,然后添加4-甲基吗啉(大约15.09mg,16.40μL,0.1492mmol)。将反应混合物缓慢温热至室温并搅拌3小时。通过反相HPLC(10-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经15分钟)纯化,得到(11R)-11-(1-双环[1.1.1]戊基甲基)-12-[[6-叔丁基-7-(甲氧基甲基)-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(5.4mg,22%)。ESI-MS m/z计算值749.33594,实验值750.5(M+1)$^+$;保留时间:1.91分钟;LC方法A。

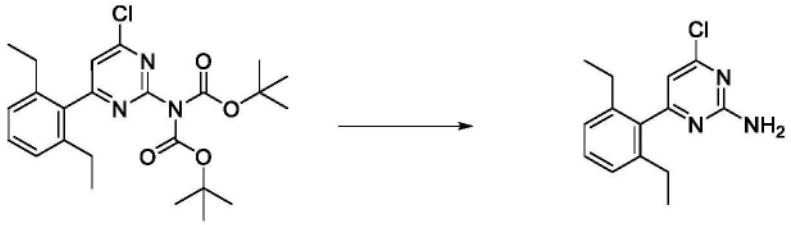
[3021] 实例127:化合物IV-92的制备

[3022] 步骤1:N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-(2,6-二乙基苯基)嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[3023] 

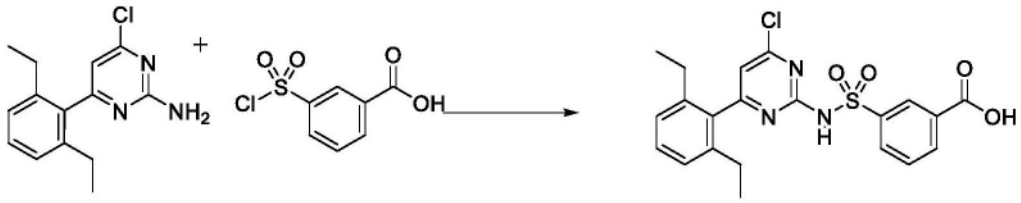
[3024] 在4mL小瓶中,将N-叔丁氧基羰基-N-(4,6-二氯嘧啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.65g,4.530mmol)和(2,6-二乙基苯基)硼酸(806mg,4.527mmol)在DME(12.4mL)中组合。添加碳酸铯水溶液(3.1mL的2M,6.200mmol)。最后在氮气下添加[1,1-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯与二氯甲烷的络合物(186mg,0.2278mmol)。将反应混合物在85℃下搅拌过夜。冷却至室温后,将其用EtOAc(75mL)稀释,并用水(1×75mL)和盐水(1×75mL)洗涤。有机层经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。通过硅胶快速色谱法(0-10% EtOAc/己烷,历经30分钟)纯化,得到呈澄清无色油的N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-(2,6-二乙基苯基)嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.35g,65%)。ESI-MS m/z计算值461.20813,实验值462.3(M+1)$^+$;保留时间:2.09分钟。LC方法A。

[3025] 步骤2:4-氯-6-(2,6-二乙基苯基)嘧啶-2-胺

[3026] 

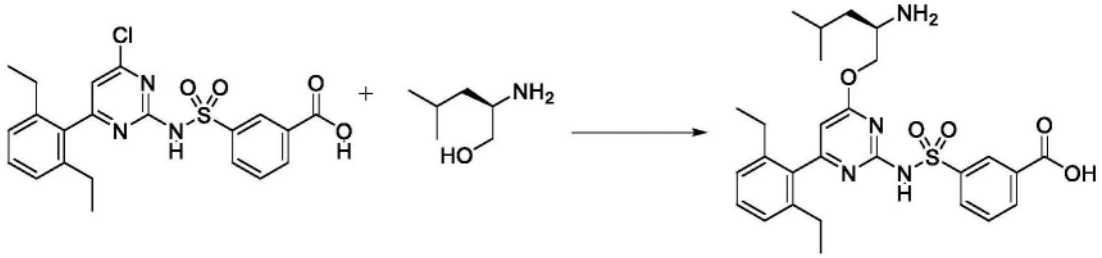
[3027] 将N-叔丁氧基羰基-N-[4-氯-6-(2,6-二乙基苯基)嘧啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯(1.35g,2.922mmol)于1,4-二噁烷(5.5mL)中的溶液冷却至0℃,然后滴加HCl的1,4-二噁烷溶液(4.0mL的4M,16.00mmol)。移去冰浴,并且将反应混合物在室温下搅拌过夜。通过添加HCl水溶液(1M,75mL)淬灭反应物。将混合物用EtOAc(2×75mL)萃取。将有机层合并,经硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。获得呈透明无色油的4-氯-6-(2,6-二乙基苯基)嘧啶-2-胺(611mg,80%),其在静置时结晶。ESI-MS m/z计算值261.10327,实验值262.2(M+1)$^+$;保留时间:1.42分钟。LC方法A。

[3028] 步骤3:3-[[4-氯-6-(2,6-二乙基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[3029] 

[3030] 在圆底烧瓶中,将4-氯-6-(2,6-二乙基苯基)嘧啶-2-胺(611mg,2.334mmol)溶解于THF(6mL)中。添加固体2-甲基丁-2-醇酸盐(钠盐)(1.03g,9.353mmol),并将混合物在45℃下搅拌15分钟。然后将其冷却至0℃,然后缓慢滴加3-氯磺酰基苯甲酸(669mg,3.032mmol)于THF(5mL)中的溶液。在搅拌30分钟后,添加HCl水溶液(1M,50mL)。将其用EtOAc(2×50mL)萃取。将有机层合并,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶快速色谱法(0-100% EtOAc/己烷,历经15分钟)纯化,得到呈透明无色油的3-[[4-氯-6-(2,6-二乙基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(478mg,46%),其在静置时开始结晶。ESI-MS m/z计算值445.0863,实验值446.2(M+1)$^+$;保留时间:1.49分钟。LC方法A。

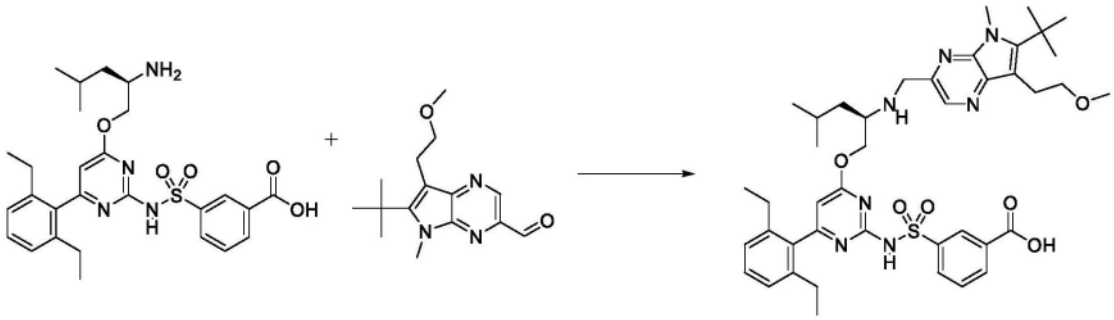
[3031] 步骤4:3-[[4-[(2R)-2-氨基-4-甲基-戊氧基]-6-(2,6-二乙基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[3032] 

[3033] 在圆底烧瓶中,将(2R)-2-氨基-4-甲基-戊-1-醇(35mg,0.2987mmol)溶解于THF(2.4mL)中。然后添加HCl的二噁烷溶液(370μL的4M,1.480mmol)。在减压下移除挥发物。将其再溶解于THF(2.4mL)中,并添加3-[[4-氯-6-(2,6-二乙基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(120mg,0.2691mmol)。当在室温水浴中时,一次性添加固体叔丁醇钠(155mg,1.613mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1.5小时。将反应混合物冷却至0℃,并且用冰冷的

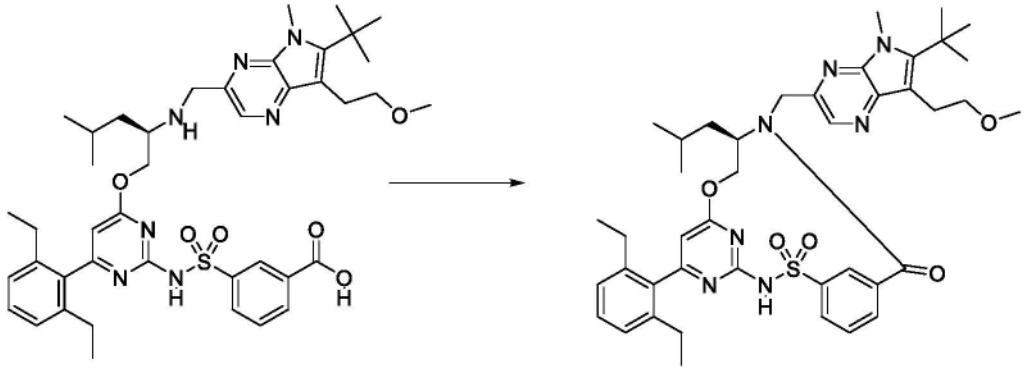
1M HCl水溶液(75mL)淬灭。在搅拌后,将混合物用EtOAc(3×75mL)萃取。将有机层合并,用盐水(1×75mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗产物溶解在EtOAc(大约3mL)中并用已烷(大约10mL)研磨。通过真空过滤收集固体,得到呈米色固体的3-[[4-[(2R)-2-氨基-4-甲基-戊氧基]-6-(2,6-二乙基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(99mg,65%)。ESI-MS m/z计算值526.225,实验值527.4(M+1)$^+$;保留时间:1.13分钟。LC方法A。

[3034] 步骤5:3-[[4-[(2R)-2-[[6-叔丁基-7-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基氨基]-4-甲基-戊氧基]-6-(2,6-二乙基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[3035] 

[3036] 在4mL小瓶中,将3-[[4-[(2R)-2-氨基-4-甲基-戊氧基]-6-(2,6-二乙基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(20mg,0.03552mmol)和6-叔丁基-7-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛(大约10.76mg,0.03907mmol)在DCM中组合。添加冰醋酸(大约4.266mg,4.040μL,0.07104mmol)。将混合物冷却至0℃,然后添加DIEA(大约13.78mg,18.57μL,0.1066mmol)。搅拌10分钟后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(大约37.64mg,0.1776mmol)。在0℃下继续搅拌1小时。通过添加甲醇和1M HCl水溶液淬灭反应物。通过反相HPLC(10-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经15分钟)纯化,得到3-[[4-[(2R)-2-[[6-叔丁基-7-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基氨基]-4-甲基-戊氧基]-6-(2,6-二乙基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(14mg,48%)。ESI-MS m/z计算值785.39343,实验值786.6(M+1)$^+$;保留时间:1.52分钟;LC方法A。

[3037] 步骤6:(11R)-12-[[6-叔丁基-7-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基]-6-(2,6-二乙基苯基)-11-异丁基-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物IV-92)

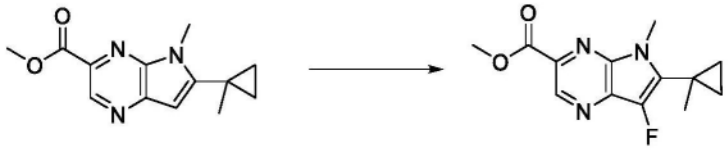
[3038] 

[3039] 在4mL小瓶中,将3-[[4-[(2R)-2-[[6-叔丁基-7-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基氨基]-4-甲基-戊氧基]-6-(2,6-二乙基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰

基]苯甲酸(盐酸盐)(14mg,0.01702mmol)与CDMT(大约4.482mg,0.02553mmol)在DMF(0.5mL)中组合。将混合物冷却至0℃,然后添加4-甲基吗啉(大约8.608mg,9.357μL,0.08510mmol)。移去冷却浴,并且将反应混合物在室温下搅拌2小时。通过反相HPLC(10-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经15分钟)纯化,得到(11R)-12-[[6-叔丁基-7-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基]-6-(2,6-二乙基苯基)-11-异丁基-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(2.9mg,22%)。ESI-MS m/z计算值767.3829,实验值768.7(M+1)$^+$;保留时间:2.02分钟;LC方法A。

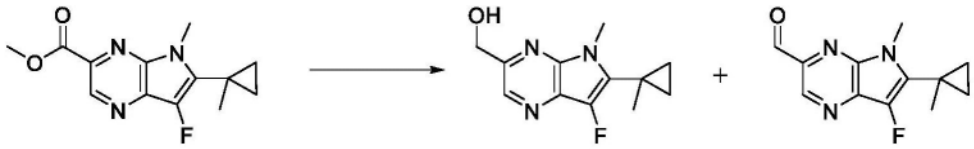
[3040] 实例128:化合物IV-93的制备

[3041] 步骤1:7-氟-5-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲酸甲酯

[3042] 

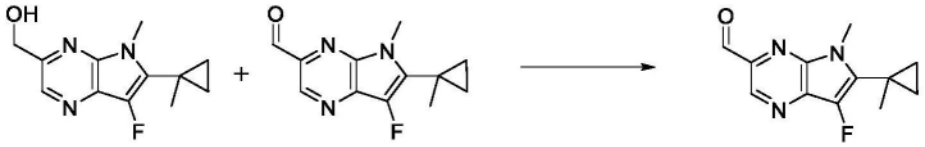
[3043] 在室温下,向5-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲酸甲酯(1.84g,7.4042mmol)于乙腈(37mL)中的溶液中添加selectfluor(3.15g,8.8918mmol)和吡啶(4.1244g,4.2mL,52.142mmol)。将反应物在该温度下搅拌16小时。将粗混合物在真空中浓缩,然后通过反相色谱法在C_{18}筒上用55%至65%的MeCN/水梯度洗脱进行纯化,在蒸发后得到呈黄色固体的7-氟-5-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲酸甲酯(612.4mg,31%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.18(s,1H),4.05(s,3H),3.99(s,3H),1.49(s,3H),1.14-1.09(m,2H),1.03-0.97(m,2H)。ESI-MS m/z计算值263.107,实验值264.2(M+1)$^+$;保留时间:1.73分钟,LC方法I。

[3044] 步骤2:7-氟-5-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲醇和7-氟-5-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛

[3045] 

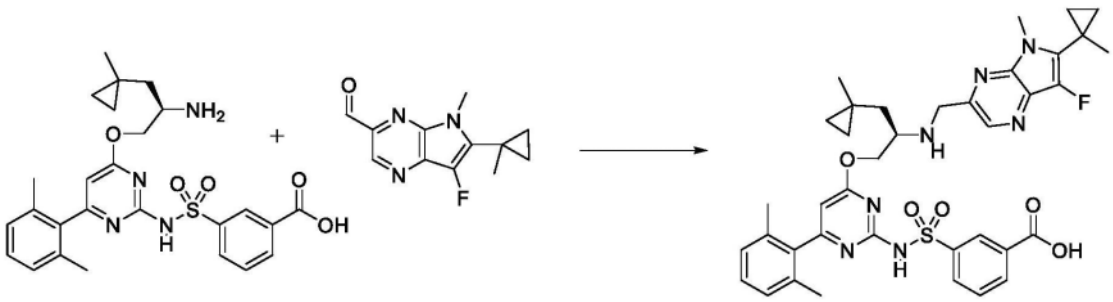
[3046] 在-78℃下,向7-氟-5-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲酸甲酯(511.1mg,1.9394mmol)于二氯甲烷(10mL)中的溶液中滴加二异丁基氢化铝(在己烷中)(4.3mL的1M,4.3000mmol)。将反应物在该温度下搅拌1小时,然后通过缓慢添加EtOAc(20mL)来淬灭反应物。向反应混合物中添加罗谢尔盐的10%水溶液(100mL)和EtOAc(100mL)。将混合物剧烈搅拌15分钟,并减压除去挥发物。再次添加EtOAc(100mL),并将水相用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并过滤,得到426.7mg呈黄色固体的[7-氟-5-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲醇(ESI-MS m/z计算值235.1121,实验值236.4(M+1)$^+$;保留时间:1.56分钟)和7-氟-5-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛(ESI-MS m/z计算值233.0964,实验值234.2(M+1)$^+$;保留时间:1.74分钟)的混合物(近似比率70:30)。LC方法I。

[3047] 步骤3:7-氟-5-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛

[3048] 

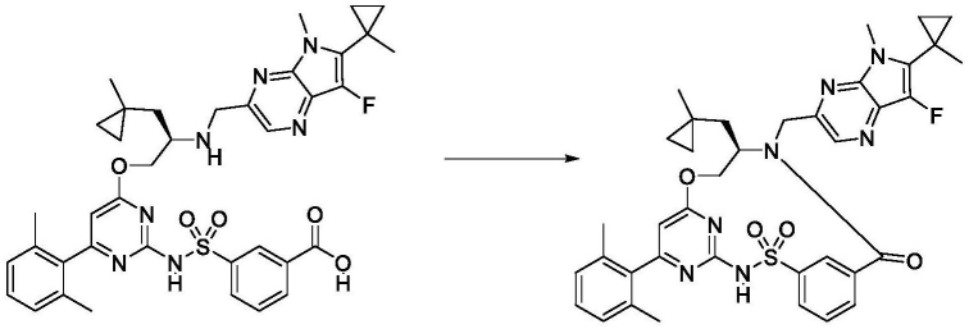
[3049] 向[7-氟-5-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲醇与[7-氟-5-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲醇的同一个混合物(426.7mg)在二氯甲烷(20mL)中的0℃溶液中添加戴斯-马丁过碘烷(680mg,1.6032mmol),并将反应物在室温下搅拌1小时。添加$Na_2S_2O_3$饱和水溶液(50mL)、饱和碳酸氢钠(50mL)、水(20mL)和1N NaOH(20mL,以达到pH=9)的混合物,并将反应混合物搅拌40分钟。分离各相,并用DCM(3×50mL)萃取水相。将合并的有机层经硫酸钠干燥并过滤。将粗混合物在真空中浓缩,然后通过快速色谱法在硅胶筒上用0至100% EtOAc/庚烷梯度洗脱进行纯化,在蒸发后得到呈黄色固体的7-氟-5-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛(380.8mg,90%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ10.16(s,1H),9.06(s,1H),4.01(s,3H),1.51(s,3H),1.16-1.11(m,2H),1.05-1.00(m,2H)。ESI-MS m/z计算值233.0964,实验值234.2$(M+1)^+$;保留时间:1.75分钟,LC方法I。

[3050] 步骤4:3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[[7-氟-5-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[3051] 

[3052] 在氮气下向4mL小瓶中装入3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(79.2mg,0.1448mmol)、7-氟-5-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛(38.8mg,0.1663mmol)、无水DCM(0.9mL)和乙酸(9.9μL,0.1741mmol)。将混合物在冰浴中冷却。添加DIEA(37.9μL,0.2176mmol),随后添加三乙酰氧基硼氢化钠(156.2mg,0.7370mmol),并且将反应物在0℃下剧烈搅拌1小时。将反应物用3N HCl水溶液淬灭,用MeOH和DMSO稀释,并且过滤所得溶液。通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经15分钟)纯化,得到呈黄色固体的3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[[7-氟-5-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(80.8mg,77%)。ESI-MS m/z计算值727.2952,实验值728.4$(M+1)^+$;保留时间:1.55分钟。LC方法A。

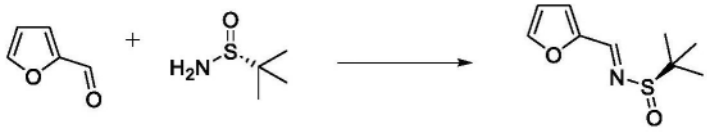
[3053] 步骤5:(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[[7-氟-5-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基]-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物IV-93)

[3054] 

[3055] 将3-[[4-(2,6-二甲基苯基)-6-[(2R)-2-[[7-氟-5-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基氨基]-3-(1-甲基环丙基)丙氧基]嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(80.8mg,0.1110mmol)与CDMT(31.0mg,0.1766mmol)在DMF(11mL)中组合,并冷却至0℃。通过注射器添加N-甲基吗啉(36.7μL,0.3338mmol),并将反应物在0℃下搅拌30分钟。然后移去冰浴,并且在室温下继续搅拌另外16小时。然后将反应混合物在25mL 1M HCl与25mL乙酸乙酯之间分配。分离各层,并将水层用另外的25mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用2×25mL盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过反相HPLC(1-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经25分钟)纯化粗产物,得到呈黄色固体的(11R)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[[7-氟-5-甲基-6-(1-甲基环丙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基]-11-[(1-甲基环丙基)甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(15.6mg,20%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.00(t,J=1.8Hz,1H),8.51(s,1H),7.98(dt,J=8.1,1.3Hz,1H),7.87(dt,J=7.7,1.3Hz,1H),7.62(t,J=7.8Hz,1H),7.22(t,J=7.6Hz,1H),7.07(d,J=7.6Hz,2H),6.24(s,1H),5.58(dd,J=11.2,4.3Hz,1H),5.41(d,J=16.0Hz,1H),4.45-4.35(m,1H),4.24(d,J=15.9Hz,1H),4.02(t,J=11.5Hz,1H),3.97(s,3H),2.02(s,6H),1.87-1.83(m,1H),1.50-1.39(m,4H),1.04(t,J=8.5Hz,2H),0.97-0.86(m,2H),0.54(s,3H),0.44-0.34(m,1H),0.33-0.24(m,1H),0.20-0.11(m,1H),0.07-0.02(m,1H)。ESI-MS m/z计算值709.28467,实验值710.3(M+1)$^+$;保留时间:2.12分钟。LC方法A。

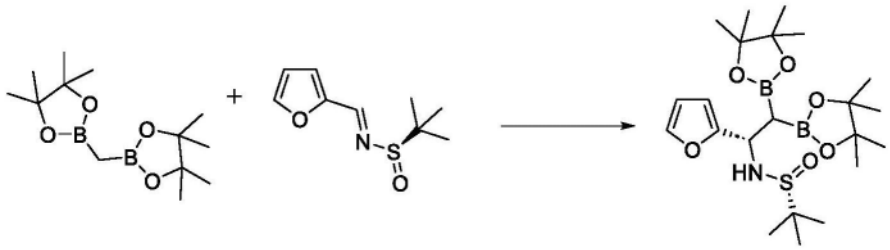
[3056] 实例129:化合物IV-96的制备

[3057] 步骤1:(NE,R)-N-(2-呋喃基亚甲基)-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺

[3058] 

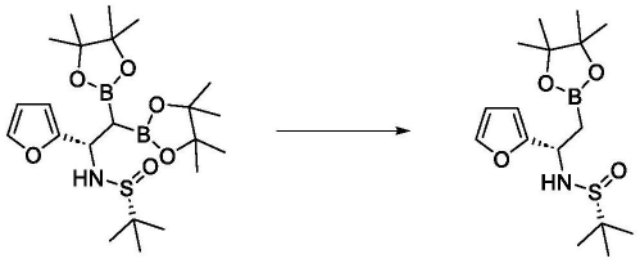
[3059] 向呋喃-2-甲醛(8.1200g,7mL,84.509mmol)于甲苯(250mL)中的溶液中添加(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(5g,41.254mmol)和硫酸氢钾(11.5g,84.454mmol)。在45℃下搅拌20小时后,过滤混合物,并将滤液浓缩至干燥。通过硅胶色谱法(柱:120g。梯度:0-25%乙酸乙酯/庚烷)纯化粗物质,得到呈淡棕色油的(NE,R)-N-(2-呋喃基亚甲基)-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(5.3g,64%);^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.39(s,1H),7.66-7.60(m,1H),7.00(d,J=3.4Hz,1H),6.56(dd,J=3.5,1.8Hz,1H),1.24(s,9H)。ESI-MS m/z计算值199.0667,实验值200.2(M+1)$^+$;保留时间:1.61分钟。LC方法I。

[3060] 步骤2:(R)-N-[(1S)-1-(2-呋喃基)-2,2-双(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺

[3061] 

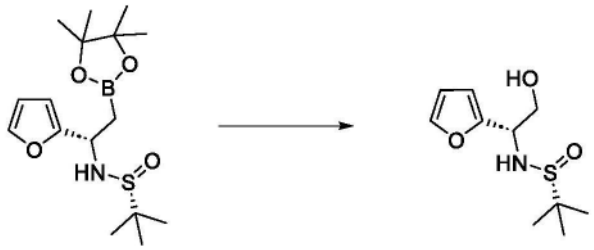
[3062] 在0℃下在氮气下,向TMP(4.3200g,4mL,30.583mmol)于THF(25mL)中的溶液中滴加n-BuLi的己烷溶液(12mL的2.5M,30.000mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌30分钟。通过注射器添加4,4,5,5-四甲基-2-[(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)甲基]-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(8.3g,30.974mmol)于THF(25mL)中的溶液。将反应混合物在0℃下搅拌10分钟。然后将反应混合物冷却至-78℃,并且滴加(NE,R)-N-(2-呋喃基亚甲基)-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(5.2g,25.886mmol)于THF(15mL)中的溶液。将反应混合物在-78℃下搅拌另外4小时。通过在-78℃下添加饱和氯化铵水溶液(75mL)来淬灭反应混合物。移去冷却浴,并将水性混合物用DCM(3×50mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将粗物质通过柱色谱法(乙酸乙酯/庚烷0至40%)纯化。将含有期望产物的级分合并并浓缩,得到呈浅黄色固体的(R)-N-[(1S)-1-(2-呋喃基)-2,2-双(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(12.1g,77%);ESI-MS m/z计算值467.2684,实验值468.2(M+1)$^+$;保留时间:1.97分钟。LC方法I。

[3063] 步骤3:(R)-N-[(1S)-1-(2-呋喃基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺

[3064] 

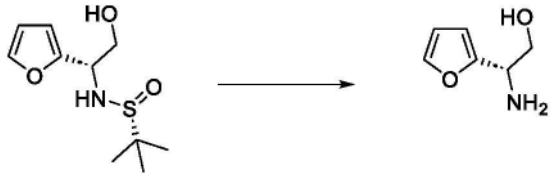
[3065] 向(R)-N-[(1S)-1-(2-呋喃基)-2,2-双(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(12.1g,19.967mmol)于乙腈(121mL)中的溶液中添加水(400.00mg,0.4mL,22.203mmol),随后添加CsF(3.4g,22.383mmol)。将混合物加热至50℃持续2小时。添加乙醚(75mL)。将混合物通过短硅藻土垫过滤,用乙醚(50mL)洗涤,并且在减压下浓缩。将粗物质通过柱色谱法(乙酸乙酯/庚烷0至40%)纯化。将含有期望产物的级分合并并浓缩,得到呈无色油的(R)-N-[(1S)-1-(2-呋喃基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(3.6g,47%),其在静置时固化;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.35-7.30(m,1H),6.30-6.26(m,1H),6.19-6.15(m,1H),4.68(q,J=6.4Hz,1H),4.27(d,J=6.6Hz,1H),1.55(d,J=6.8Hz,2H),1.23-1.17(m,21H)。ESI-MS m/z计算值341.1832,实验值342.2(M+1)$^+$;保留时间:1.8分钟,和呈微褐色油的第二批(R)-N-[(1S)-1-(2-呋喃基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(1.1g,13%),其在静置时固化;ESI-MS m/z计算值341.1832,实验值342.4(M+1)$^+$;保留时间:1.8分钟。LC方法I。

[3066] 步骤4:(R)-N-[(1S)-1-(2-呋喃基)-2-羟基-乙基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺

[3067] 

[3068] 向(R)-N-[(1S)-1-(2-呋喃基)-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)乙基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(3.55g,9.1955mmol)于THF(50mL)和水(50mL)中的溶液中添加过硼酸钠四水合物(7g,45.496mmol)。将混合物在室温下搅拌30分钟。将混合物在二氯甲烷(50mL)与水(50mL)之间分配。将水相用二氯甲烷(3×30mL)萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗产物通过柱色谱法(乙酸乙酯/二氯甲烷0至50%)纯化。将含有期望产物的级分合并并在高真空下浓缩,得到呈无色油的(R)-N-[(1S)-1-(2-呋喃基)-2-羟基-乙基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(1.85g,84%);ESI-MS m/z计算值231.0929,实验值232.2(M+1)$^+$;保留时间:1.47分钟。LC方法I。

[3069] 步骤5:(2S)-2-氨基-2-(2-呋喃基)乙醇

[3070] 

[3071] 向(R)-N-[(1S)-1-(2-呋喃基)-2-羟基-乙基]-2-甲基-丙烷-2-亚磺酰胺(1.85g,7.7659mmol)于甲醇(40mL)中的溶液中添加HCl的二噁烷溶液(10mL的4M,40.000mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2小时。将混合物减压浓缩,并用MTBE(10mL)和庚烷(20mL)沉淀。将沉淀物用冷乙醚(15mL)洗涤,然后用庚烷(2×25mL)洗涤。在高真空下去除溶剂,得到呈白色固体的(2S)-2-氨基-2-(2-呋喃基)乙醇(盐酸盐)(1.21g,90%);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.65(br.s.,3H),7.71(d,J=1.0Hz,1H),6.59(d,J=3.2Hz,1H),6.49(dd,J=3.2,1.7Hz,1H),5.61(br.s.,1H),4.34(t,J=5.6Hz,1H),3.90-3.71(m,2H)。ESI-MS m/z计算值127.0633,实验值128.2(M+1)$^+$;保留时间:0.21分钟,LC方法I。

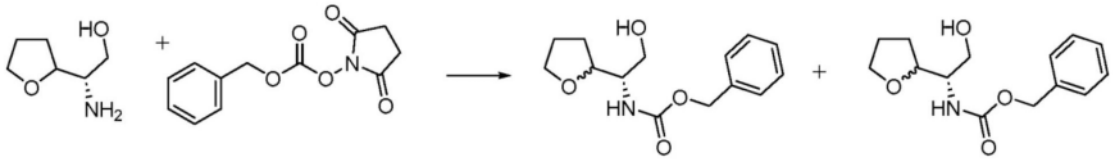
[3072] 步骤6:(2S)-2-氨基-2-四氢呋喃-2-基-乙醇

[3073] 

[3074] 向(2S)-2-氨基-2-(2-呋喃基)乙醇(盐酸盐)(1.2g,6.9681mmol)和(2S)-2-氨基-2-(2-呋喃基)乙醇(盐酸盐)(265mg,1.5388mmol)在甲醇(24mL)中的溶液中添加氢氧化钯(碳上20%,50%湿)(250mg,10%w/w,0.1780mmol)。将混合物用氮气鼓泡。将反应混合物用氢气吹扫三次。将其在45℃下在100psi氢气下搅拌16小时。将反应混合物在硅藻土上过滤并用甲醇(25mL)洗涤。将滤液减压蒸发,与MeCN共蒸发(3次)并冻干,得到呈粘性无色油的(2S)-2-氨基-2-四氢呋喃-2-基-乙醇(盐酸盐)(1.45g,94%);^{1}HNMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.30-7.87(m,3H),5.35(t,J=4.9Hz,0.5H),5.29(t,J=4.4Hz,0.5H),4.01-3.85(m,1H),3.83-3.72(m,1H),3.72-3.57(m,2H),3.57-3.48(m,1H),3.15-3.07(m,0.5H),3.01-2.93

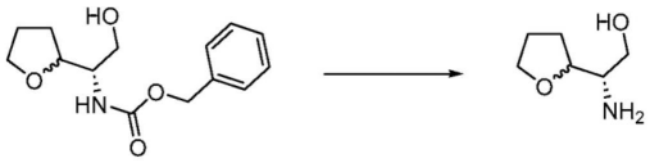
(m,0.5H),2.03-1.94(m,0.5H),1.93-1.74(m,3H),1.72-1.59(m,0.5H)。ESI-MS m/z计算值131.0946,实验值132.3(M+1)$^+$;保留时间:0.55分钟。LC方法I。

[3075] 步骤7:N-[(1S)-2-羟基-1-四氢呋喃-2-基-乙基]氨基甲酸苄酯,SFC峰1,异构体A,和N-[(1S)-2-羟基-1-四氢呋喃-2-基-乙基]氨基甲酸苄酯,SFC峰2,异构体B

[3076] 

[3077] 向(2S)-2-氨基-2-四氢呋喃-2-基-乙醇(盐酸盐)(1.2g,6.6073mmol)在THF(30mL)和水(30mL)的混合物中的经搅拌溶液中添加(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)碳酸苄酯(2g,8.0251mmol)和碳酸氢钠(4g,47.615mmol)。将反应物在室温下搅拌3小时。将反应物通过添加氯化铵的饱和水溶液(10mL)来淬灭。分离各层,并将水层用乙酸乙酯(4×25mL)萃取。然后将合并的有机层用盐水(25mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩以得到无色油。粗物质通过反相色谱法(乙腈/含0.1%甲酸的水)纯化。将含有期望产物的级分合并并在高真空下浓缩。使用以下条件通过SFC分离纯化所得的非对映异构体混合物:Lux柱5um,Amylose 1(250×30mm,43.7mg/mL,21.8mg/进样),40℃,洗脱剂:30%甲醇(1%DEA)和90% CO_2,流速:100毫升/分钟,进样体积:500μL,压力:100巴,波长:210nm。蒸发溶剂得到如下两种非对映异构体:异构体A,SFC峰1,N-[(1S)-2-羟基-1-四氢呋喃-2-基-乙基]氨基甲酸苄酯(631mg,36%),呈无色油;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.42-7.29(m,5H),5.36(d,J=7.1Hz,1H),5.13(s,2H),4.10-4.01(m,1H),3.93-3.79(m,3H),3.78-3.68(m,2H),2.76(dd,J=8.7,2.3Hz,1H),2.05-1.92(m,1H),1.91-1.82(m,2H),1.79-1.67(m,1H)。ESI-MS m/z计算值265.1314,实验值266.2(M+1)$^+$;保留时间:1.51分钟;以及异构体B,SFC峰2,N-[(1S)-2-羟基-1-四氢呋喃-2-基-乙基]氨基甲酸苄酯(700mg,40%),呈无色油;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.41-7.30(m,5H),5.39(d,J=6.8Hz,1H),5.12(s,2H),4.00(q,J=6.8Hz,1H),3.96-3.86(m,2H),3.78-3.64(m,3H),2.73(br.s.,1H),2.09-1.98(m,1H),1.98-1.85(m,2H),1.82-1.69(m,1H)。ESI-MS m/z计算值265.1314,实验值266.2(M+1)$^+$;保留时间:1.51分钟。LC方法I。

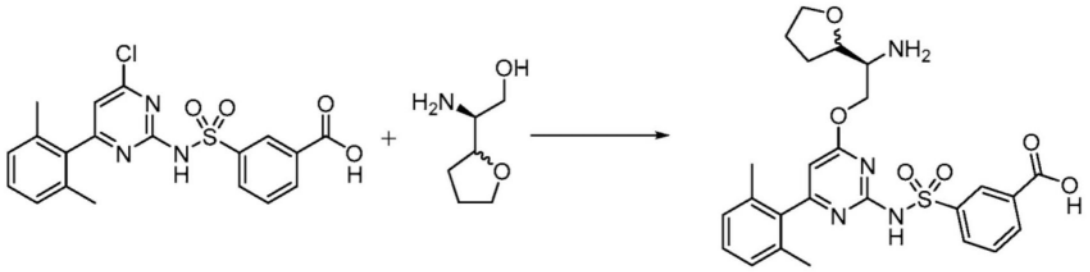
[3078] 步骤8:(2S)-2-氨基-2-四氢呋喃-2-基-乙醇,异构体A

[3079] 

[3080] 将N-[(1S)-2-羟基-1-四氢呋喃-2-基-乙基]氨基甲酸苄酯(630mg,2.3723mmol)(异构体A)在甲醇(20mL)中的溶液用氮气喷射10分钟,然后添加碳载钯(255mg,10%w/w,0.2396mmol)。将悬浮液用氢气鼓泡10分钟,然后在氢气气氛下搅拌过夜。将悬浮液用氮气喷射10分钟,然后在针筒过滤器上通过硅藻土过滤。将硅藻土垫用MeOH(2×25mL)洗涤,并将滤液在真空中浓缩。将混合物通过硅藻土垫过滤,并且用MeOH(20mL)洗涤垫。将合并的滤

液与乙醚中的HCl溶液(2M,5mL)共蒸发。将滤液减压蒸发,与MeCN共蒸发(3次)并冻干,得到呈微棕色油的(2S)-2-氨基-2-四氢呋喃-2-基-乙醇异构体A(盐酸盐)(365mg,87%);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.02(br.s.,3H),5.33(br.s.,1H),3.89(q,J=7.3Hz,1H),3.81-3.74(m,1H),3.68(td,J=7.8,5.9Hz,1H),3.61(dd,J=11.9,4.0Hz,1H),3.52(dd,J=11.7,6.1Hz,1H),3.02-2.91(m,1H),2.02-1.92(m,1H),1.91-1.78(m,2H),1.71-1.60(m,1H)。ESI-MS m/z计算值131.0946,实验值132.2(M+1)$^+$;保留时间:0.54分钟,LC方法J。

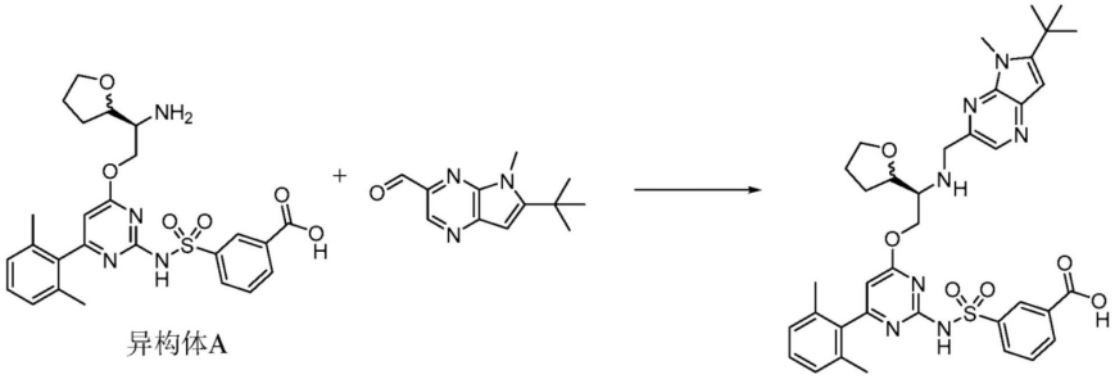
[3081] 步骤9:3-[[4-[(2S)-2-氨基-2-四氢呋喃-2-基-乙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸,异构体A

[3082] 

异构体A 异构体A

[3083] 将3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(200mg,0.4786mmol)与(2S)-2-氨基-2-四氢呋喃-2-基-乙醇异构体A(盐酸盐)(大约96.27mg,0.5743mmol)在THF(1.3mL)中组合,并在室温下搅拌5分钟。然后一次性添加叔丁醇钠(大约276.0mg,2.872mmol)。反应容器变得触摸起来是温热的,并且在没有外部加热的情况下继续搅拌1小时。然后将反应混合物在1M HCl与乙酸乙酯之间分配。分离各层,并将等体积的盐水添加到水层中,然后用乙酸乙酯再萃取4次。将合并的有机物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,得到3-[[4-[(2S)-2-氨基-2-四氢呋喃-2-基-乙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸异构体A(盐酸盐)(290.3mg,99%)。ESI-MS m/z计算值512.173,实验值513.4(M+1)$^+$;保留时间:0.4分钟;LC方法B。

[3084] 步骤10:3-[[4-[(2S)-2-[(6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基氨基]-2-四氢呋喃-2-基-乙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸,异构体A

[3085] 

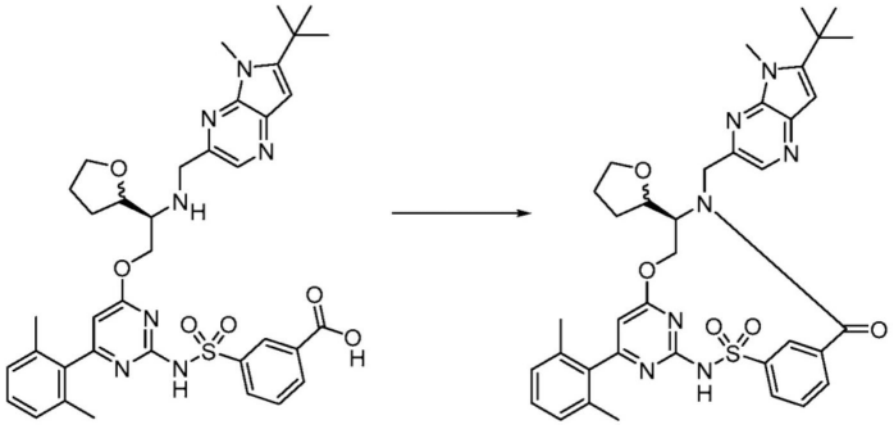
异构体A 异构体A

[3086] 将3-[[4-[(2S)-2-氨基-2-四氢呋喃-2-基-乙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸异构体A(盐酸盐)(25mg,0.04098mmol)与6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛(9.9mg,0.04557mmol)在DCM(0.3mL)中组合,并在室温下搅拌5分钟。

添加AcOH(5μL,0.08792mmol),并将反应物在室温下再搅拌10分钟,然后在冰/水浴中冷却至0℃。添加DIPEA(20μL,0.1148mmol),并将反应物在0℃下再搅拌15分钟,之后添加三乙酰氧基硼氢化钠(60mg,0.2831mmol)。在0℃下45分钟后,将反应物用0.3mL 3M HCl(水溶液)淬灭,然后用甲醇稀释,过滤,并通过制备型HPLC(1-99% ACN/水,HCl改性剂,15分钟运行)纯化,得到3-[[4-[(2S)-2-[(6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基氨基]-2-四氢呋喃-2-基-乙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸异构体A(盐酸盐)(19.8mg,64%)。ESI-MS m/z计算值713.29956,实验值714.7(M+1)$^+$;保留时间:0.55分钟;LC方法B。

[3087] 步骤11:(11S)-12-[(6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-11-四氢呋喃-2-基-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮,异构体A(化合物IV-96)

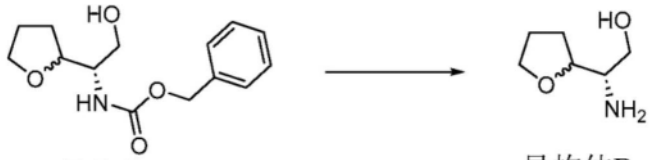
[3088]



[3089] 在室温下将3-[[4-[(2S)-2-[(6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基氨基]-2-四氢呋喃-2-基-乙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸异构体A(盐酸盐)(19.8mg,0.02639mmol)与CDMT(6mg,0.03417mmol)在DMF(2mL)中组合,并添加N-甲基吗啉(20μL,0.1819mmol)。将反应物在室温下搅拌20小时,然后通过旋转蒸发浓缩。在去除挥发物后,将所得残余物溶解于甲醇中,过滤,并通过制备型HPLC(1-99% ACN/水,HCl改性剂,15分钟运行)纯化,得到(11S)-12-[(6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-11-四氢呋喃-2-基-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮异构体A(10.1mg,53%)。ESI-MS m/z计算值695.289,实验值696.7(M+1)$^+$;保留时间:1.67分钟;LC方法A。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.91(s,1H),8.47(s,1H),8.08(d,J=7.8Hz,1H),7.88(d,J=7.4Hz,1H),7.69(t,J=7.7Hz,1H),7.24(d,J=7.6Hz,1H),7.10(d,J=7.6Hz,2H),6.98(s,1H),6.34(s,1H),5.62(d,J=10.6Hz,1H),5.41(d,J=15.9Hz,1H),5.10(d,J=16.0Hz,1H),4.66(t,J=11.2Hz,1H),4.31-4.24(m,1H),4.22(s,3H),4.09-4.03(m,1H),3.96(q,J=7.4Hz,1H),3.82(q,J=7.2Hz,1H),2.09(s,6H),2.02-1.96(m,2H),1.91-1.84(m,2H),1.54(s,9H)。

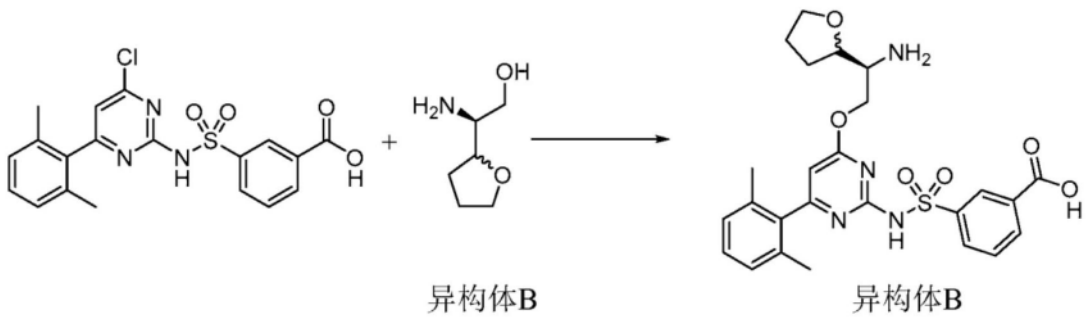
[3090] 实例130:化合物IV-97的制备

[3091] 步骤1:(2S)-2-氨基-2-四氢呋喃-2-基-乙醇异构体B

[3092] 

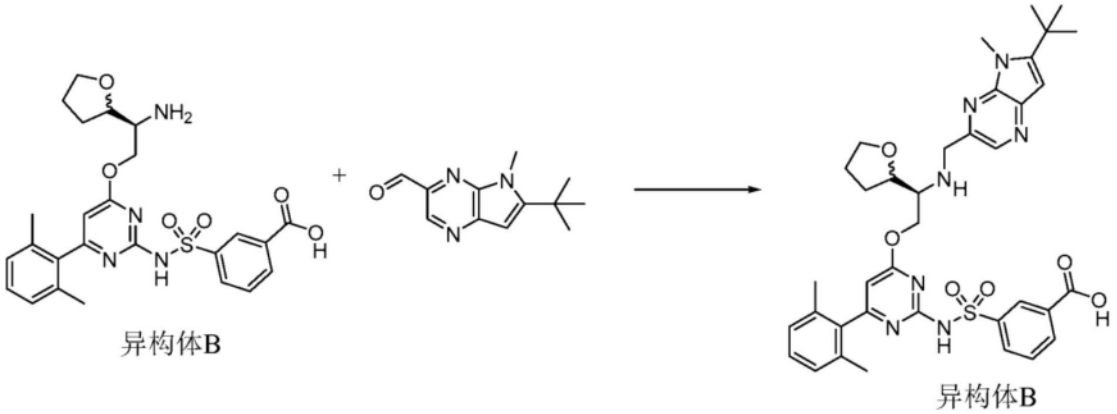
[3093] 将N-[(1S)-2-羟基-1-四氢呋喃-2-基-乙基]氨基甲酸苄酯(700mg,2.6358mmol)(手性SFC的峰2,异构体B)在甲醇(20mL)中的溶液用氮气喷射10分钟,然后添加碳载钯(280mg,10%w/w,0.2631mmol)。将悬浮液用氢气鼓泡10分钟,然后在氢气气氛下搅拌过夜。将悬浮液用氮气喷射10分钟,然后在针筒过滤器上通过硅藻土过滤。将硅藻土垫用MeOH(2×25mL)洗涤,并将滤液在真空中浓缩。将混合物通过硅藻土垫过滤,并且用MeOH(20mL)洗涤垫。将合并的滤液与乙醚中的HCl溶液(2M,5mL)共蒸发。将滤液减压蒸发,与MeCN共蒸发(3次)并冻干,得到呈浅棕色油的(2S)-2-氨基-2-四氢呋喃-2-基-乙醇异构体B(盐酸盐)(440mg,95%);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.13(br.s.,3H),5.15(br.s.,1H),3.95(q,J=6.8Hz,1H),3.80-3.73(m,1H),3.69-3.59(m,2H),3.53(dd,J=11.5,6.6Hz,1H),3.15-3.05(m,1H),1.97-1.86(m,1H),1.85-1.74(m,3H)。ESI-MS m/z计算值131.0946,实验值132.3(M+1)$^{+}$;保留时间:0.55分钟。LC方法J。

[3094] 步骤2:3-[[4-[(2S)-2-氨基-2-四氢呋喃-2-基-乙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸,异构体B

[3095] 

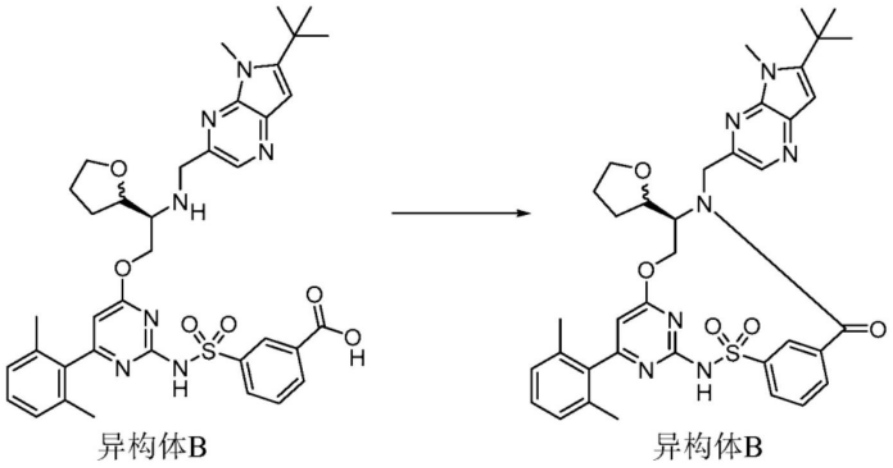
[3096] 将3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(200mg,0.4786mmol)与(2S)-2-氨基-2-四氢呋喃-2-基-乙醇盐酸盐异构体B(大约96.27mg,0.5743mmol)在THF中组合,并在室温下搅拌5分钟。一次性添加叔丁醇钠(大约276.0mg,2.872mmol)。反应容器变得触摸起来是温热的,并且在没有外部加热的情况下继续搅拌1小时。然后将反应混合物在1M HCl与乙酸乙酯之间分配。分离各层,并将等体积的盐水添加到水层中,然后用乙酸乙酯再萃取4次。将合并的有机物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,得到3-[[4-[(2S)-2-氨基-2-四氢呋喃-2-基-乙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸异构体B(盐酸盐)(293.8mg,101%)。ESI-MS m/z计算值512.173,实验值513.5(M+1)$^{+}$;保留时间:0.39分钟;LC方法B

[3097] 步骤3:3-[[4-[(2S)-2-[(6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基氨基]-2-四氢呋喃-2-基-乙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸,异构体B

[3098] 

[3099] 将3-[[4-[(2S)-2-氨基-2-四氢呋喃-2-基-乙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸异构体B(盐酸盐)(25mg,0.04098mmol)与6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛(9.9mg,0.04557mmol)在DCM(0.3mL)中组合,并在室温下搅拌5分钟。添加AcOH(5μL,0.08792mmol),并将反应物在室温下再搅拌10分钟,然后在冰/水浴中冷却至0℃。添加DIPEA(20μL,0.1148mmol),并将反应物在0℃下再搅拌15分钟,之后添加三乙酰氧基硼氢化钠(60mg,0.2831mmol)。在0℃下45分钟后,将反应物用0.3mL 3M HCl(水溶液)淬灭,然后用甲醇稀释,过滤,并通过制备型HPLC(1-99% ACN/水,HCl改性剂,15分钟运行)纯化,得到3-[[4-[(2S)-2-[(6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基氨基]-2-四氢呋喃-2-基-乙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸异构体B(盐酸盐)(23.3mg,76%)。ESI-MS m/z计算值713.29956,实验值714.7$(M+1)^+$;保留时间:0.55分钟;LC方法B。

[3100] 步骤4:(11S)-12-[(6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-11-四氢呋喃-2-基-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮,异构体B(化合物IV-97)

[3101] 

[3102] 在室温下将3-[[4-[(2S)-2-[(6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基氨基]-2-四氢呋喃-2-基-乙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸异构体B(盐酸盐)(23.3mg,0.03105mmol)与CDMT(7mg,0.03987mmol)在DMF(2mL)中组合,并添加N-甲基吗啉(25μL,0.2274mmol)。将反应物在室温下搅拌20小时,然后通过旋转蒸发浓缩。在去除挥发物后,将所得残余物溶解于甲醇中,过滤,并通过制备型HPLC(1-99% ACN/水,HCl改性剂,15分钟运行)纯化,得到(11S)-12-[(6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-

基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-2,2-二氧代-11-四氢呋喃-2-基-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(12.2mg,55%)。ESI-MS m/z计算值695.289,实验值696.7(M+1)$^+$;保留时间:1.67分钟;LC方法A。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.92(s,1H),8.48(s,1H),8.12(d,J=7.8Hz,1H),7.89(d,J=7.5Hz,1H),7.70(t,J=7.7Hz,1H),7.23(d,J=7.7Hz,1H),7.09(d,J=7.7Hz,2H),6.95(s,1H),6.26(s,1H),5.61-5.43(m,2H),4.86(d,J=15.1Hz,1H),4.73-4.64(m,1H),4.28(d,J=10.3Hz,1H),4.20(s,4H),3.88-3.74(m,2H),2.08(s,6H),1.83-1.78(m,2H),1.55(s,9H),1.34-1.26(m,2H)。

[3103] 实例131:化合物IV-98的制备

[3104] 步骤1:(5R)-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-酮

[3105] 

[3106] 在氮气下,向(2R)-5-氧代四氢呋喃-2-甲酸(4g,29.209mmol)于无水THF(28mL)中的-78℃溶液中滴加硼烷四氢呋喃络合物(在THF中)的溶液(44mL的1M,44.000mmol)。在干冰浴中将溶液缓慢温热至室温,并搅拌16小时。将反应物冷却至0℃,并缓慢滴加MeOH(30mL)。将溶液减压蒸发,并通过硅胶色谱法(梯度:0-50% EtOAc/DCM)纯化粗物质。合并含有期望产物的级分并通过硅胶色谱法(梯度:0-100% EtOAc/庚烷)重新纯化,得到呈橙色油的(5R)-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-酮(2.69g,75%)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.64(tdd,J=7.3,4.6,2.8Hz,1H),3.92(dd,J=12.5,2.9Hz,1H),3.66(dd,J=12.5,4.6Hz,1H),2.70-2.50(m,2H),2.47-2.33(m,1H),2.32-2.10(m,2H)。ESI-MS m/z计算值116.0473,实验值117.2(M+1)$^+$;保留时间:0.26分钟。LC方法I。

[3107] 步骤2:(5R)-5-(四氢吡喃-2-基氧基甲基)四氢呋喃-2-酮

[3108] 

[3109] 在室温下向(5R)-5-(羟甲基)四氢呋喃-2-酮(6.93g,59.682mmol)于无水DCM(48mL)中的溶液中添加3,4-二氢-2H-吡喃(5.9930g,6.5mL,71.247mmol),随后添加对甲苯磺酸吡啶鎓(1.58g,6.1615mmol)。将反应混合物在该温度下搅拌16小时。然后将反应物在DCM(100mL)中稀释,用水(100mL)淬灭,并分离各相。将水相用DCM(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶色谱法(梯度:0-50% EtOAc/庚烷)纯化粗产物,得到呈浅黄色油的(5R)-5-(四氢吡喃-2-基氧基甲基)四氢呋喃-2-酮(11.35g,95%)的非对映异构体(3:1)的混合物。ESI-MS m/z计算值200.1049,实验值201.2(M+1)$^+$;保留时间:1.42分钟。LC方法I。

[3110] 步骤3:(2R)-5-甲基-1-四氢吡喃-2-基氧基-己-2,5-二醇

[3111] 

[3112] 在0℃下,向(5R)-5-(四氢吡喃-2-基氧基甲基)四氢呋喃-2-酮(11.35g,56.628mmol)于无水THF(87mL)中的溶液中滴加甲基溴化镁于THF中的溶液(43mL的3M,

129.00mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌4小时,然后将其温热至室温并搅拌16小时。将反应物用饱和氯化铵水溶液(200mL)淬灭,分离各相,并将水相用EtOAc(3×150mL)萃取。将合并的有机层用盐水(150mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到呈浅黄色油的粗制(2R)-5-甲基-1-四氢吡喃-2-基氧基-己-2,5-二醇(12.75g,92%)的非对映异构体(2.7:1.0)的混合物。ESI-MS m/z计算值232.1675,无电离,保留时间:1.37分钟;LC方法I。

[3113] 步骤4:[(2R)-5,5-二甲基四氢呋喃-2-基]甲醇

[3114] 

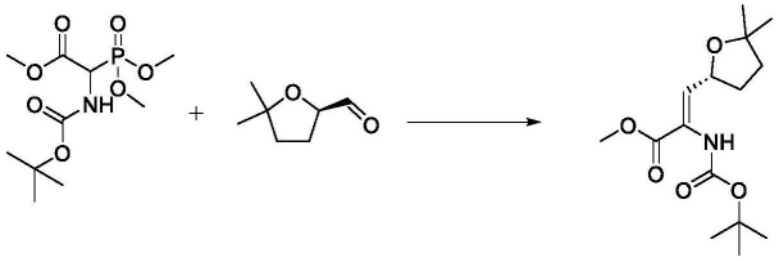
[3115] 将(2R)-5-甲基-1-四氢吡喃-2-基氧基-己-2,5-二醇(12.75g,52.138mmol)溶解于甲醇(130mL)中,并在室温下添加HCl水溶液(63.5mL的3M,190.50mmol)。将混合物在80℃下在密封管中加热16小时,然后在室温下冷却。添加固体碳酸氢钠,直到获得pH=7。将混合物减压蒸发,直到去除大部分MeOH,然后溶解于水(150mL)中。用Me-THF(3×150mL)萃取水相。将有机层合并,用盐水(150mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到呈橙色液体的粗制[(2R)-5,5-二甲基四氢呋喃-2-基]甲醇(8.23g,97%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ 4.15-4.07(m,1H),3.69(dd,J=11.5,3.2Hz,1H),3.49(dd,J=11.4,5.5Hz,1H),2.03-1.93(m,1H),1.90-1.61(m,4H与水重叠),1.28(s,3H),1.26(s,3H)。ESI-MS m/z计算值130.0994,实验值131.2$(M+1)^+$;保留时间:1.6分钟。LC方法I。

[3116] 步骤5:(2R)-5,5-二甲基四氢呋喃-2-甲醛

[3117] 

[3118] 向[(2R)-5,5-二甲基四氢呋喃-2-基]甲醇(8.23g,50.574mmol)于DCM(200mL)中的溶液中依次添加水(60mL)、溴化钠(560mg,5.4425mmol)、碳酸氢钠(6.60g,78.565mmol)和TEMPO(250mg,1.6001mmol)。将混合物冷却至0℃,并滴加NaOCl水溶液(60mL的0.9M,54.000mmol)。将混合物在相同温度下搅拌3小时,然后滴加NaOCl水溶液(60mL的0.9M,54.000mmol)。将混合物搅拌1小时,然后经硅藻土过滤,然后分离各相。将水相用DCM(2×100mL)萃取。将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并在减压(300mbar,30℃)下浓缩,得到呈DCM溶液的(2R)-5,5-二甲基四氢呋喃-2-甲醛。将粗溶液直接用于以下步骤中。

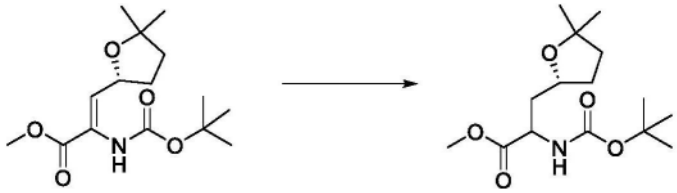
[3119] 步骤6:(Z)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-[(2R)-5,5-二甲基四氢呋喃-2-基]丙-2-烯酸甲酯

[3120] 

[3121] 在0℃下,向(2R)-5,5-二甲基四氢呋喃-2-甲醛(估计6.48g,50.558mmol)在DCM(66mL)中的经搅拌溶液中添加2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-二甲氧基磷酰基-乙酸甲酯

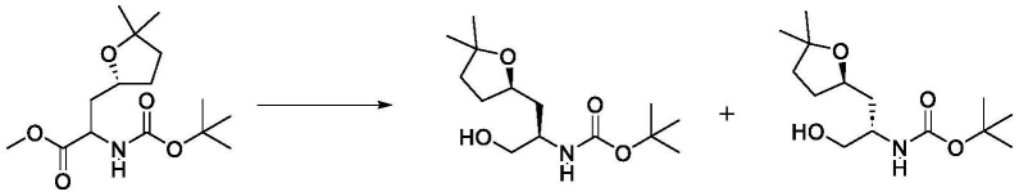
(15.6g,52.482mmol),随后添加DBU(23.414g,23mL,153.80mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌1小时,然后在室温下搅拌16小时。添加水(100mL)和DCM(50mL)并将混合物用DCM(3×100mL)萃取。将合并的有机层用水(2×75mL)和盐水(100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。通过硅胶色谱法(梯度:0-10% EtOAc/庚烷)纯化粗混合物两次,得到呈无色油的(Z)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-[(2R)-5,5-二甲基四氢呋喃-2-基]丙-2-烯酸甲酯(602mg,3%)。ESI-MS m/z计算值299.1733,实验值200.2$(M-99)^+$;保留时间:1.8分钟。LC方法I。

[3122] 步骤7:2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-[(2R)-5,5-二甲基四氢呋喃-2-基]丙酸甲酯

[3123] 

[3124] 将氮气鼓泡到(Z)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-[(2R)-5,5-二甲基四氢呋喃-2-基]丙-2-烯酸甲酯(602mg,1.6128mmol)于甲醇(13mL)中的溶液中持续15分钟。然后添加1,2-双[(2R,5R)-2,5-二乙基膦酰基]苯(1,5-环辛二烯)三氟甲磺酸铑(I)(108mg,0.1465mmol),并将氮气再次鼓泡10分钟。然后将反应物用氢气吹扫(3次),并将反应物在45℃下在100psi氢气下搅拌过夜。然后将反应物冷却至室温,并用氮气吹扫系统。在减压下去除挥发物,并通过硅胶色谱法(梯度:0-30% EtOAc/庚烷)纯化残余物。合并含有产物的级分,并将残余物通过反相色谱法(等度梯度:50% MeCN/含0.1%甲酸的水)重新纯化,得到呈无色油的2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-[(2R)-5,5-二甲基四氢呋喃-2-基]丙酸甲酯(389mg,80%)的两种非对映异构体的混合物。ESI-MS m/z计算值301.1889,实验值202.4$(M-99)^+$;保留时间:1.77分钟和1.83min.LC方法I。

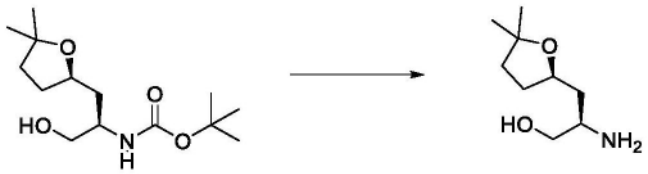
[3125] 步骤8:N-[(1R)-1-[[(2R)-5,5-二甲基四氢呋喃-2-基]甲基]-2-羟基-乙基]氨基甲酸叔丁酯,N-[(1S)-1-[[(2R)-5,5-二甲基四氢呋喃-2-基]甲基]-2-羟基-乙基]氨基甲酸叔丁酯

[3126] 

[3127] 在氮气气氛下,将2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-[(2R)-5,5-二甲基四氢呋喃-2-基]丙酸甲酯(389mg,1.2894mmol)在无水THF(8.2mL)中的经搅拌溶液冷却至0℃。然后,滴加硼氢化锂(在THF中)的溶液(1.9mL的2M,3.8000mmol)。将反应物在0℃下搅拌30分钟,然后使其达到室温,并在室温下搅拌16小时。然后将反应物冷却至0℃并通过滴加饱和氯化铵水溶液(20mL)来淬灭。然后添加水(20mL)和乙酸乙酯(20mL),并将双相混合物在0℃下剧烈搅拌15分钟。然后将各层分离,并将水层用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过反相色谱法(等度梯度:40% MeCN/含0.1%甲酸的水)纯化粗物质,得到呈无色油的N-[(1R)-1-[[(2R)-5,5-二甲基四氢呋喃-2-基]甲基]-2-羟基-乙基]氨基甲酸叔丁酯(181mg,50%),^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ

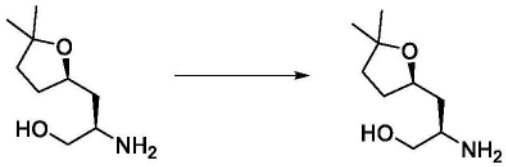
5.37(br.s.,1H),4.13-4.04(m,1H),3.81-3.72(m,1H),3.71-3.58(m,2H),2.12-1.97(m,2H),1.83-1.72(m,2H),1.72-1.52(m,2H),1.45(s,9H),1.26(s,3H),1.25(s,3H),(1H缺失,不稳定质子)。ESI-MS m/z计算值273.194,实验值174.4(M-99)$^+$;保留时间:1.62分钟,以及呈无色油的N-[(1S)-1-[[(2R)-5,5-二甲基四氢呋喃-2-基]甲基]-2-羟基-乙基]氨基甲酸叔丁酯(80.6mg,23%),ESI-MS m/z计算值273.194,实验值174.4(M-99)$^+$;保留时间:1.56分钟。LC方法I。

[3128] 步骤9:(2R)-2-氨基-3-[(2R)-5,5-二甲基四氢呋喃-2-基]丙-1-醇

[3129] 

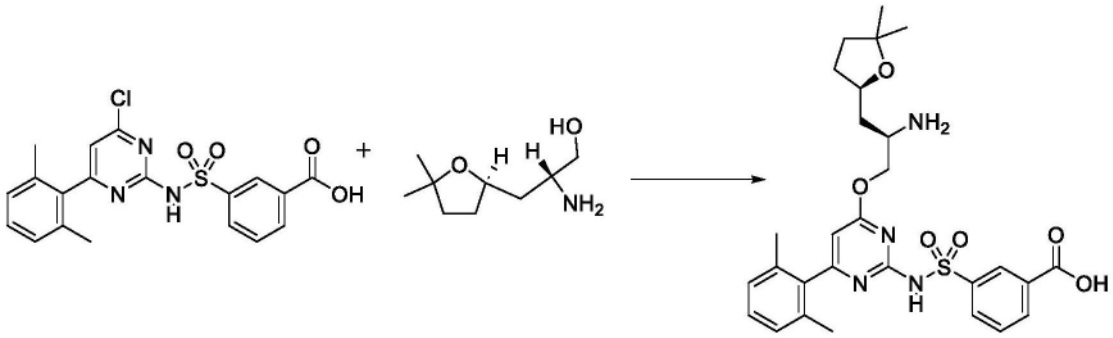
[3130] 在0℃下,向N-[(1R)-1-[[(2R)-5,5-二甲基四氢呋喃-2-基]甲基]-2-羟基-乙基]氨基甲酸叔丁酯(181mg,0.6019mmol)于四氢呋喃(3.5mL)中的经搅拌溶液中添加氯化氢于1,4-二噁烷中的溶液(3mL的4M,12.000mmol)。将反应物在0℃下搅拌15分钟,然后在室温下将反应物搅拌20小时。然后将反应物减压浓缩,然后在高真空下干燥,得到呈黄色油的(2R)-2-氨基-3-[(2R)-5,5-二甲基四氢呋喃-2-基]丙-1-醇(盐酸盐)(156mg,100%),其无需进一步纯化即直接参与下一步。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.91(br.s.,3H),5.29(br.s.,1H),4.04-3.93(m,1H),3.65-3.58(m,1H),3.47(dd,J=11.5,6.1Hz,1H),3.19-3.07(m,1H),2.11-1.99(m,1H),1.78-1.57(m,4H),1.57-1.48(m,1H),1.19(s,3H),1.15(s,3H)。

[3131] 步骤10:(2R)-2-氨基-3-[(2R)-5,5-二甲基四氢呋喃-2-基]丙-1-醇

[3132] 

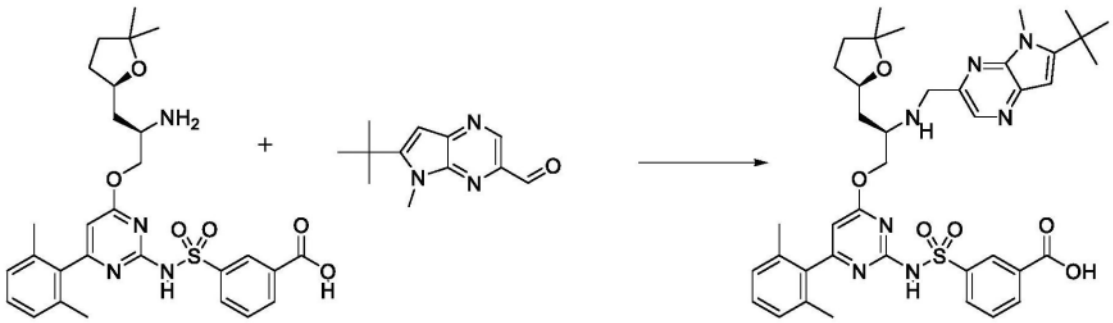
[3133] 将两批(2R)-2-氨基-3-[(2R)-5,5-二甲基四氢呋喃-2-基]丙-1-醇(盐酸盐)(64mg,0.2899mmol)和(2R)-2-氨基-3-[(2R)-5,5-二甲基四氢呋喃-2-基]丙-1-醇(盐酸盐)(156mg,0.6025mmol)溶解于MeCN(5mL)中并转移到小瓶中。在减压下蒸发溶剂,得到呈黄色固体的(2R)-2-氨基-3-[(2R)-5,5-二甲基四氢呋喃-2-基]丙-1-醇(盐酸盐)(194mg,99%),^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.83(br.s.,3H),5.34-5.22(m,1H),4.04-3.92(m,1H),3.65-3.58(m,1H),3.52-3.42(m,1H),3.21-3.08(m,1H),2.10-1.99(m,1H),1.77-1.49(m,5H),1.19(s,3H),1.15(s,3H)。ESI-MS m/z计算值173.1416,实验值174.2(M+1)$^+$;保留时间:0.88分钟。LC方法I。

[3134] 步骤11:3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-[(2R)-5,5-二甲基四氢呋喃-2-基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[3135] 

[3136] 将3-[[4-氯-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(200mg,0.4786mmol)与(2R)-2-氨基-3-[(2R)-5,5-二甲基四氢呋喃-2-基]丙-1-醇(盐酸盐)(100mg,0.4768mmol)在THF(3mL)中组合。在室温下,一次性添加叔丁醇钠(276mg,2.872mmol)。将反应混合物搅拌1小时。将反应混合物冷却至0℃,然后通过添加HCl水溶液(1M)淬灭。将其与EtOAc(50mL)和HCl(1M,50mL)混合。将水层用EtOAc(50mL)萃取。将全部有机层合并,用盐水(1×50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将获得的固体用EtOAc和己烷研磨。在用己烷冲洗的同时通过真空过滤收集固体。这得到呈白色固体的3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-[(2R)-5,5-二甲基四氢呋喃-2-基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(270mg,95%)。ESI-MS m/z计算值554.2199,实验值555.3(M+1)$^+$;保留时间:1.18分钟。LC方法A。

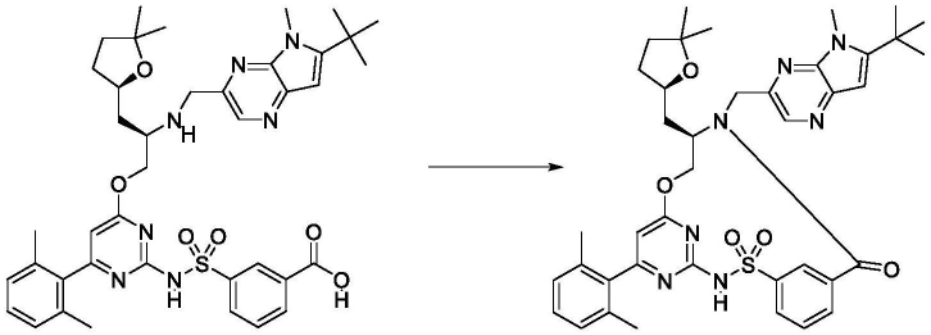
[3137] 步骤12:3-[[4-[(2R)-2-[(6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基氨基]-3-[(2R)-5,5-二甲基四氢呋喃-2-基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[3138] 

[3139] 将3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-[(2R)-5,5-二甲基四氢呋喃-2-基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(17.73mg,0.03mmol)与6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛(大约7.170mg,0.03300mmol)两者在DCM中组合。添加冰醋酸(大约3.603mg,3.412μL,0.06000mmol)。将混合物冷却至0℃,然后添加DIEA(大约11.63mg,15.67μL,0.09000mmol)。搅拌15分钟后,添加三乙酰氧基硼氢化钠(大约31.79mg,0.1500mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌持续1小时。通过反相HPLC(10-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经15分钟)纯化,得到3-[[4-[(2R)-2-[(6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基氨基]-3-[(2R)-5,5-二甲基四氢呋喃-2-基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(9mg,38%)。ESI-MS m/z计算值755.3465,实验值756.3(M+1)$^+$;保留时间:1.56分钟;LC方法A。

[3140] 步骤13:(11R)-12-[(6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基]-6-(2,

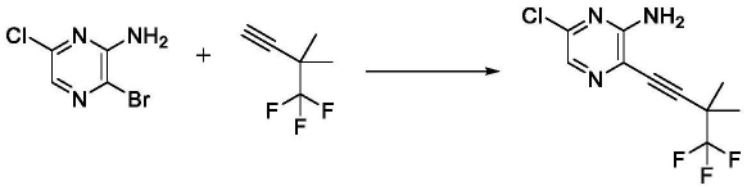
6-二甲基苯基)-11-[[(2R)-5,5-二甲基四氢呋喃-2-基]甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物IV-98)

[3141] 

[3142] 在4mL小瓶中,将3-[[4-[(2R)-2-[(6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基氨基]-3-[(2R)-5,5-二甲基四氢呋喃-2-基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(9mg,0.01136mmol)与CDMT(大约2.992mg,0.01704mmol)在DMF(0.5mL)中组合。将混合物冷却至0℃,然后添加NMM(大约5.745mg,6.245μL,0.05680mmol)。将反应混合物缓慢温热至室温并搅拌过夜。通过反相HPLC(10-99%乙腈/5mM HCl水溶液,历经15分钟)纯化,得到(11R)-12-[(6-叔丁基-5-甲基-吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基)甲基]-6-(2,6-二甲基苯基)-11-[[(2R)-5,5-二甲基四氢呋喃-2-基]甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(4.9mg,58%)。ESI-MS m/z计算值737.33594,实验值738.3(M+1)$^+$;保留时间:1.86分钟;LC方法A。

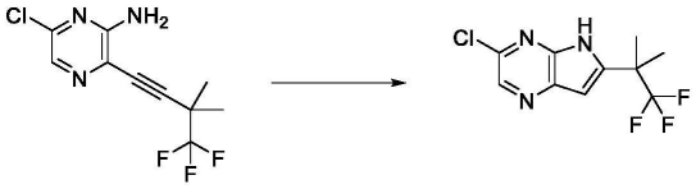
[3143] 实例132:化合物IV-102的制备

[3144] 步骤1:6-氯-3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁-1-炔基)吡嗪-2-胺

[3145] 

[3146] 在氮气气氛下的烧瓶中,将3-溴-6-氯-吡嗪-2-胺(963mg,4.6199mmol)和CuI(93mg,0.4883mmol)溶解于THF(20mL)中。然后添加4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁-1-炔(691mg,5.0766mmol)和三乙胺(958.32mg,1.32mL,9.4705mmol),并将混合物用氮气脱气10分钟。添加$PdCl_2(PPh_3)_2$(326mg,0.4645mmol)并将混合物再脱气5分钟。将烧瓶密封,并将反应物在室温下搅拌2小时。将混合物通过Celite®过滤,用EtOAc(30mL)洗涤,并将滤液在真空中浓缩。通过反相色谱法(梯度:5-100% MeOH/含0.1%甲酸的水)进行纯化,得到呈橙色固体的6-氯-3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁-1-炔基)吡嗪-2-胺(654mg,54%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.89(s,1H),5.10(br.s.,2H),1.57(s,6H)。^{19}F NMR(377MHz,氯仿-d)δ-77.87(s,3F)。ESI-MS m/z计算值263.0437,实验值264.2(M+1)$^+$;保留时间:1.84分钟。LC方法I。

[3147] 步骤2:3-氯-6-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪

[3148] 

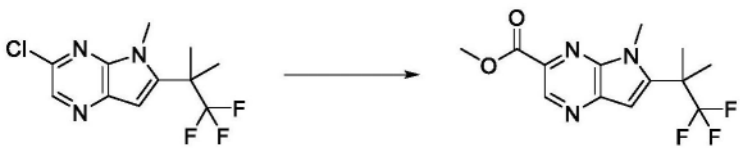
[3149] 在氮气气氛下的干燥烧瓶中,将6-氯-3-(4,4,4-三氟-3,3-二甲基-丁-1-炔基)吡嗪-2-胺(3.87g,14.459mmol)溶解于无水THF(60mL)中。将溶液冷却至0℃并缓慢添加叔丁醇钾(1M THF溶液)(28mL的1M,28.000mmol)。将反应混合物加热回流2小时。将粗物质冷却至室温,用EtOAc(20mL)稀释并用水(15mL)淬灭。将水层用EtOAc(2×15mL萃取。将合并的有机层用盐水(2×15mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。通过反相色谱法(梯度:5-100% MeOH/含0.1%甲酸的水)纯化粗物质,得到3-氯-6-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(2.4g,32%)。^{1}HNMR(400MHz,氯仿-d)δ8.78(br.s.,1H),8.46(s,1H),6.71(d,J=2.0Hz,1H),1.66(s,6H)。^{19}F NMR(377MHz,氯仿-d)δ-75.83(s,3F)。ESI-MS m/z计算值263.0437,实验值264.2(M+1)$^{+}$;保留时间:1.77分钟。LC方法I。

[3150] 步骤3:3-氯-5-甲基-6-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪

[3151] 

[3152] 在0℃下,向3-氯-6-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-5H-吡咯并[2,3-b]吡嗪(3.55g,13.465mmol)于无水DMF(80mL)中的溶液中分批添加NaH(矿物油中的60%分散液)(1.7g,42.504mmol)。将混合物在0℃下搅拌10分钟,然后历经20分钟滴加硫酸二甲酯(3.4580g,2.6mL,27.416mmol)。将反应物在室温下搅拌2小时并冷却至0℃,缓慢添加水(20mL),随后添加MeTHF(20mL)。用MeTHF(4×15mL)萃取水相。然后将合并的有机层用盐水(2×15mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并过滤。将粗混合物真空浓缩,然后通过反相色谱法(梯度:5-100% MeCN/含0.1%甲酸的水)纯化,得到呈棕黄色固体的3-氯-5-甲基-6-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪(3g,80%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.53(s,1H),6.99(s,1H),3.95(s,3H),1.76(s,6H)。^{19}F NMR(377MHz,DMSO-d_6)δ-73.79(s,3F)。ESI-MS m/z计算值277.0594,实验值278.1(M+1)$^{+}$;保留时间:4.54分钟。LC方法I。

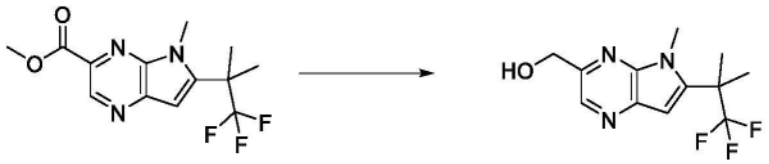
[3153] 步骤4:5-甲基-6-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲酸甲酯

[3154] 

[3155] 向3-氯-5-甲基-6-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪(1.6g,5.0707mmol)于无水甲醇(15mL)中的悬浮液中添加三乙胺(1.0080g,1.4mL,9.9615mmol)。将氮气鼓泡到混合物中持续15分钟,然后添加1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁氯化钯(II)与二氯甲烷的络合物(410mg,0.5021mmol)。将氮气鼓泡5分钟。然后将混合物在90℃下在50psi的一氧化碳压力下搅拌3小时。将粗物质在硅藻土垫上过滤,用EtOAc(15mL)洗涤,并且在减压下浓缩。添加水(15mL),并将混合物用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐

水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将所得粗产物通过硅胶色谱法(梯度:0-70% EtOAc/庚烷)纯化,得到呈浅黄色固体的5-甲基-6-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲酸甲酯(960mg,62%)。ESI-MS m/z计算值301.1038,实验值302.2(M+1)$^+$;保留时间:4.05分钟。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.09(s,1H),7.05(s,1H),4.04(s,3H),3.94(s,3H),1.79(s,6H)。^{19}F NMR(377MHz,DMSO-d_6)δ-73.62(s,3F)。ESI-MS m/z计算值301.10382,实验值302.2(M+1)$^+$;保留时间:4.05分钟;LC方法J。

[3156] 步骤5:[5-甲基-6-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲醇

[3157] 

[3158] 在-78℃下,向5-甲基-6-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲酸甲酯(424mg,1.4060mmol)于DCM(12mL)中的经搅拌溶液中滴加DIBAL-H(在甲苯溶液中)(3.5mL的1M,3.5000mmol)。将反应物在该温度下搅拌1小时。将反应物置于0℃的浴中,用水(8mL)淬灭并用二氯甲烷(2×10mL)萃取。将有机层用盐水(2×10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩,得到呈黄色固体的[5-甲基-6-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲醇(333mg,80%)。^{1}H NMR(400MHz,氯仿-d)δ8.45(s,1H),6.79(s,1H),4.93(s,2H),4.07(s,3H),1.79(s,6H),(1H缺失,不稳定质子).^{19}F NMR(377MHz,氯仿-d)δ-74.64(s,3F)。ESI-MS m/z计算值273.1089,实验值274.2(M+1)$^+$;保留时间:1.57分钟。LC方法I。

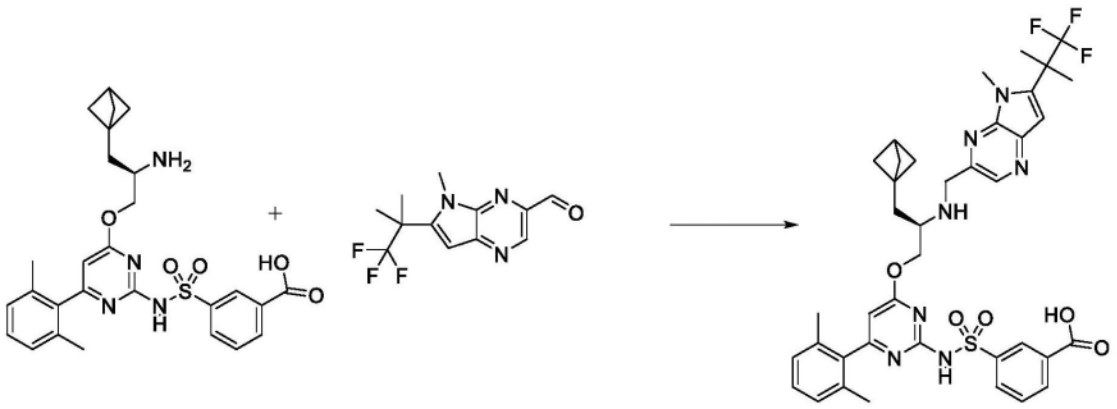
[3159] 步骤6:5-甲基-6-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛

[3160] 

[3161] 向[5-甲基-6-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲醇(333mg,1.1285mmol)于无水DCM(12mL)中的0℃溶液中添加戴斯-马丁过碘烷(580mg,1.3675mmol),并将溶液在室温下搅拌2小时。向混合物中添加硫代硫酸钠饱和水溶液(6mL)、饱和碳酸氢钠(6mL)、水(5mL)和NaOH 1M水溶液(4mL,以达到pH=9)的溶液。分离各相,并用DCM(3×10mL)萃取水相。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩,得到呈黄色固体的粗制5-甲基-6-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛(540mg,54%)。ESI-MS m/z计算值271.0932,实验值272.2(M+1)$^+$;保留时间:1.76分钟。LC方法I。将该粗批次的5-甲基-6-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛(540mg,1.2343mmol)和另一批次的5-甲基-6-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛(90mg,0.1871mmol)合并以通过反相色谱法(梯度:5-100% MeCN/含0.1%甲酸的水)进行纯化,得到5-甲基-6-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛(250mg)。通过反相色谱法进行第二次纯化(梯度:5-70%MeCN/含0.1%甲酸的水),得到呈浅黄色固体的5-甲基-6-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛(124.6mg,18%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.13(s,1H),9.01(s,1H),7.11(s,1H),

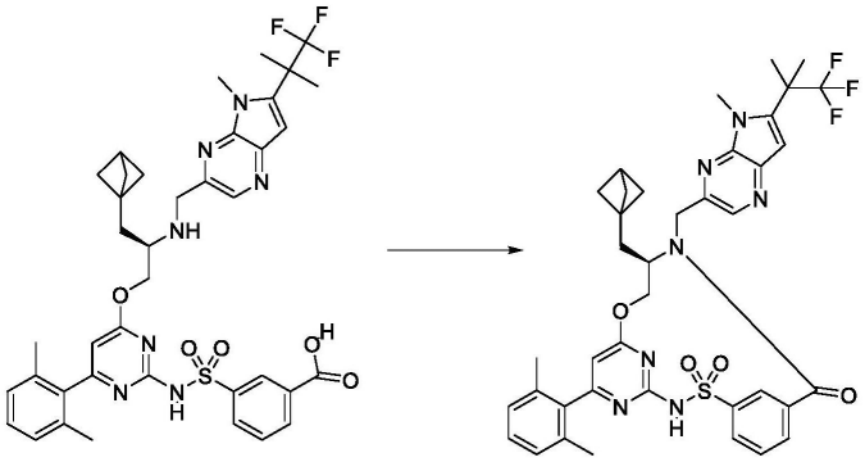
4.08(s,3H),1.81(s,6H)。^{19}F NMR(377MHz,DMSO-d_6)δ-73.60(s,3F)。ESI-MS m/z计算值271.0932,实验值272.2(M+1)$^+$;保留时间:4.06分钟。LC方法J。

[3162] 步骤7:3-[[4-[(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-[[5-甲基-6-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸

[3163] 

[3164] 将3-[[4-[(2R)-2-氨基-3-(1-双环[1.1.1]戊基)丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(25mg,0.04024mmol)与5-甲基-6-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-甲醛(12mg,0.04424mmol)在DCM(0.5mL)中组合,并在室温下搅拌10分钟。添加AcOH(6μL,0.1055mmol),并且在另外10分钟后,将反应混合物冷却至0℃并添加DIPEA(25μL,0.1435mmol)。5分钟后,一次性添加三乙酰氧基硼氢化钠(55mg,0.2595mmol),并在0℃下继续搅拌2小时。此后,将反应混合物用0.3mL 3M HCl淬灭,用甲醇稀释,过滤,并通过制备型HPLC(1-99% ACN/水,HCl改性剂,15分钟运行)纯化,得到3-[[4-[(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-[[5-甲基-6-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(24mg,73%)。ESI-MS m/z计算值777.29205,实验值778.7(M+1)$^+$;保留时间:0.6分钟;LC方法B。

[3165] 步骤8:(11R)-11-(1-双环[1.1.1]戊基甲基)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[[5-甲基-6-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(化合物IV-102)

[3166] 

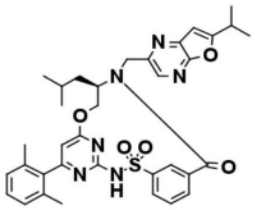
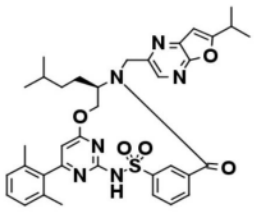
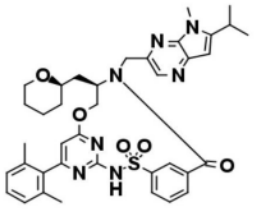
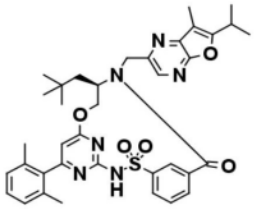
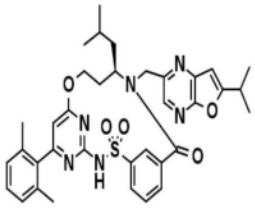
[3167] 将3-[[4-[(2R)-3-(1-双环[1.1.1]戊基)-2-[[5-甲基-6-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基氨基]丙氧基]-6-(2,6-二甲基苯基)嘧啶-2-基]氨磺酰基]苯甲酸(盐酸盐)(24mg,0.02947mmol)与CDMT(6.5mg,0.03702mmol)在螺旋盖小瓶中在无水DMF(3mL)中组合。添加N-甲基吗啉(25μL,0.2274mmol),并将反应混合物在室温下搅拌4小时。然后通过旋转蒸发去除挥发物,并将所得残余物溶解于甲醇中,过滤,并通过制备型HPLC(1-99% ACN/水,HCl改性剂,15分钟运行)纯化,得到(11R)-11-(1-双环[1.1.1]戊基甲基)-6-(2,6-二甲基苯基)-12-[[5-甲基-6-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)吡咯并[2,3-b]吡嗪-3-基]甲基]-2,2-二氧代-9-氧杂-2λ^6-硫杂-3,5,12,19-四氮杂三环[[12.3.1.14,8]十九碳-1(18),4(19),5,7,14,16-六烯-13-酮(14.8mg,65%)。ESI-MS m/z计算值759.28143,实验值760.7$(M+1)^+$;保留时间:2.05分钟;LC方法A。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ9.00(t,J=1.9Hz,1H),8.57(s,1H),8.09(d,J=7.9Hz,1H),7.92(dt,J=7.9,1.4Hz,1H),7.68(t,J=7.8Hz,1H),7.21(t,J=7.6Hz,1H),7.07(d,J=7.6Hz,2H),6.78(s,1H),6.24(s,1H),5.61(dd,J=11.0,3.6Hz,1H),5.42(d,J=15.9Hz,1H),4.32(d,J=16.0Hz,1H),4.12(s,4H),4.02(t,J=11.2Hz,1H),2.46(s,1H),2.06(s,6H),1.97(dd,J=15.5,10.4Hz,1H),1.84(dd,J=15.5,3.3Hz,1H),1.76(s,6H),1.62-1.57(m,6H)。

[3168] VI.化合物的表征

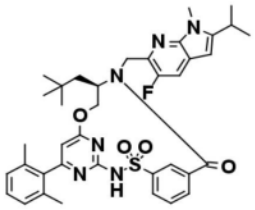
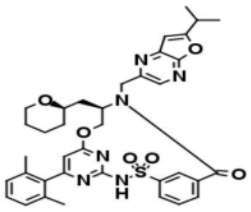
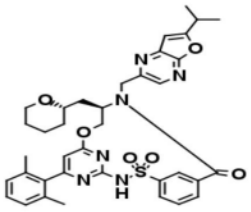
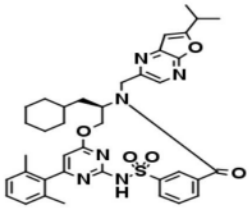
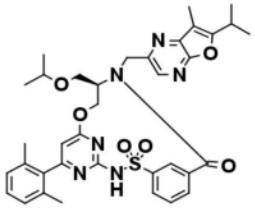
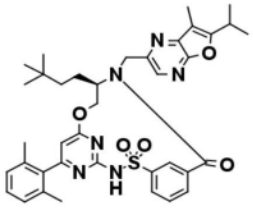
[3169] 以下表格中的化合物通过与本说明书中所公开的程序类似的程序制备,并且分析数据与所报告的结构一致。

[3170] A.LCMS数据

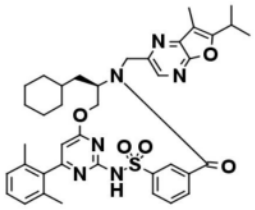
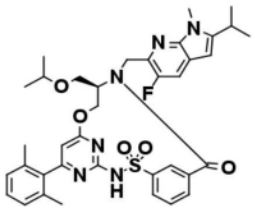
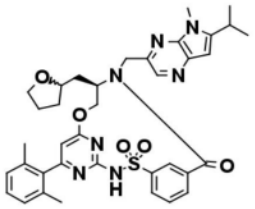
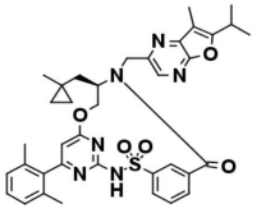
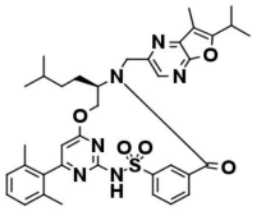
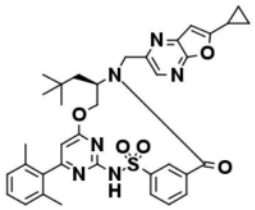
[3171]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
I-1		2.08	654.262	655.7	A
I-2		2.17	668.278	669.7	A
I-3		1.7	709.305	710.65	A
I-4		2.21	682.294	683.68	A
I-5		2.01	668.278	669.2	A

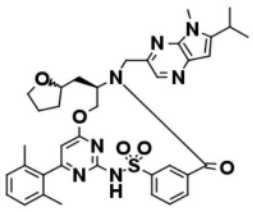
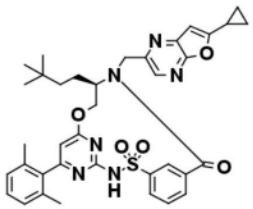
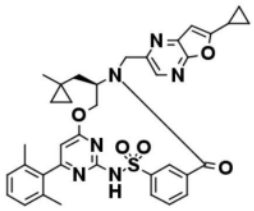
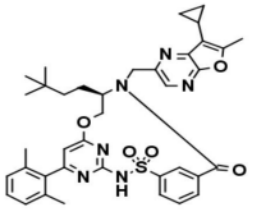
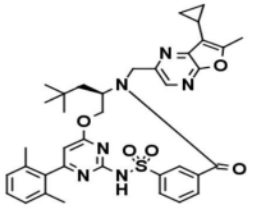
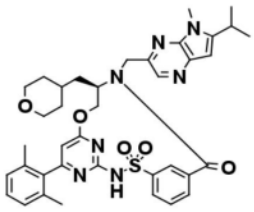
[3172]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
I-6		2.39	698.305	699.9	A
I-7		1.64	696.273	697.5	A
I-8		1.66	696.273	697.5	A
I-9		1.88	694.294	695.5	A
I-10		2.19	684.273	685.4	A
I-11		2.42	696.309	697.4	A

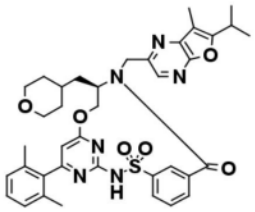
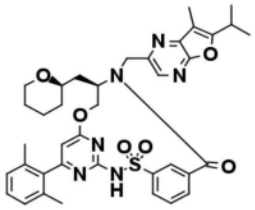
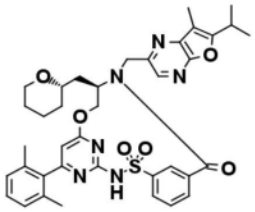
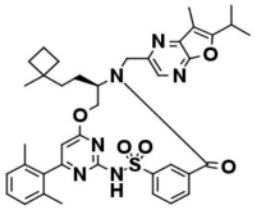
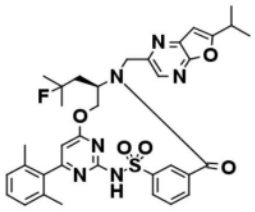
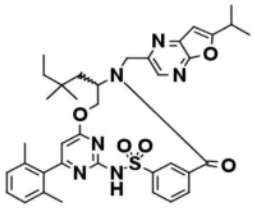
[3173]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
I-12		2.44	708.309	709.3	A
I-14		2.32	700.284	701.4	A
I-16		1.59	695.289	695.8	A
I-17		2.15	680.278	681.92	A
I-19		2.28	682.294	683.74	A
I-20		2.04	666.262	667.67	A

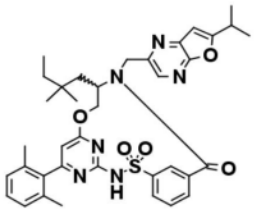
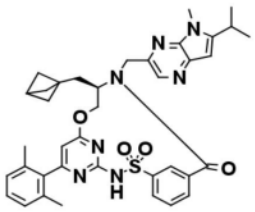
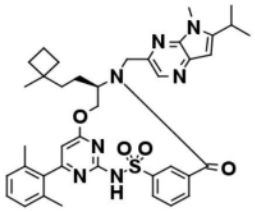
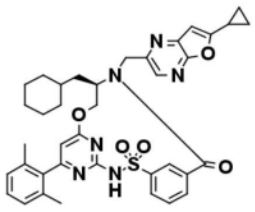
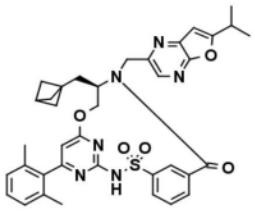
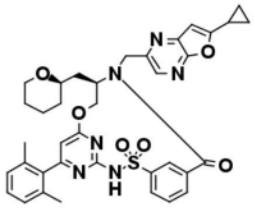
[3174]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
I-21		1.62	695.289	696.8	A
I-24		2.21	680.278	681.3	A
I-25		2.04	664.247	665.2	A
I-27		2.25	694.294	695.9	A
I-28		2.12	680.278	681.9	A
I-29		1.59	709.305	710.8	A

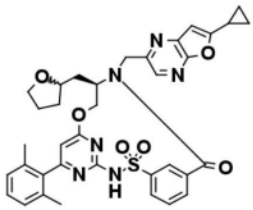
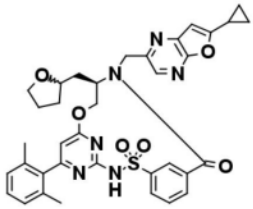
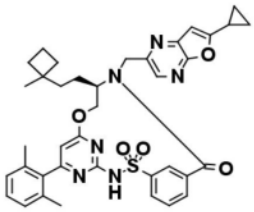
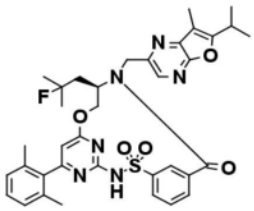
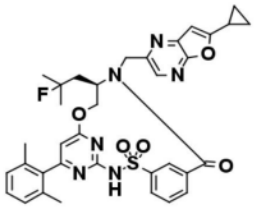
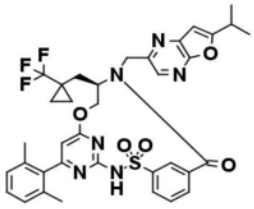
[3175]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
I-31		1.94	710.289	711.9	A
I-32		2.07	710.289	711.9	A
I-33		2.11	710.289	711.8	A
I-34		2.43	708.309	709.4	A
I-35		1.97	672.253	673.4	A
I-38		2.27	682.294	683.2	A

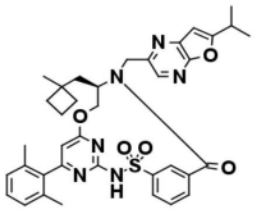
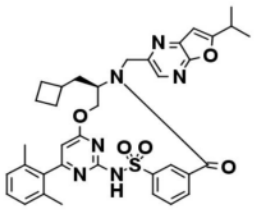
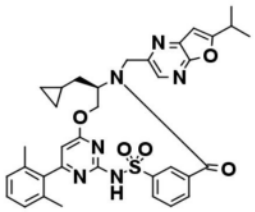
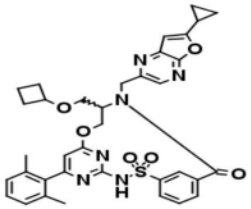
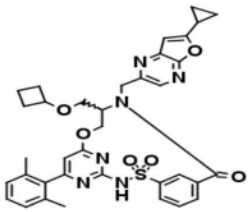
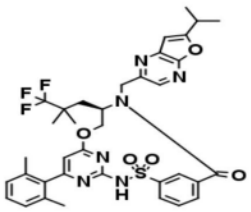
[3176]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
I-39		2.28	682.294	683.2	A
I-40		1.83	691.294	692.7	A
I-41		2.03	707.325	708.4	A
I-42		2.21	692.278	693.2	A
I-43		2.22	678.262	679.2	A
I-44		1.86	694.257	695.9	A

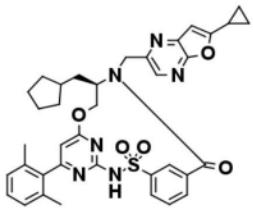
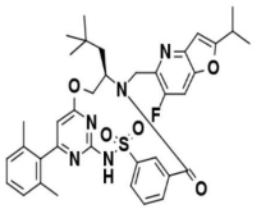
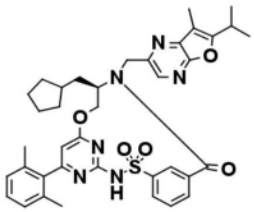
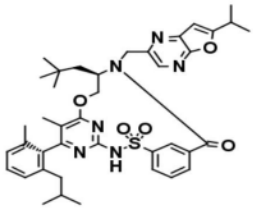
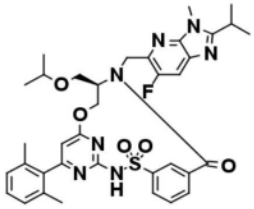
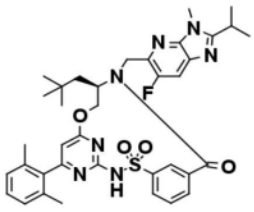
[3177]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
I-45		1.77	680.242	681.8	A
I-46		1.8	680.242	681.8	A
I-47		2.19	692.278	693.9	A
I-48		1.99	686.269	687.9	A
I-51		1.87	670.237	671.4	A
I-54		1.99	720.234	721.8	A

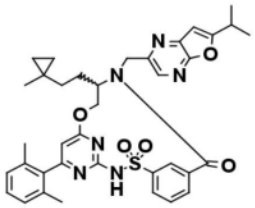
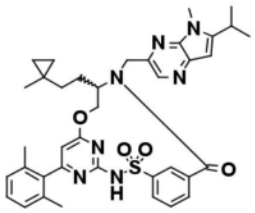
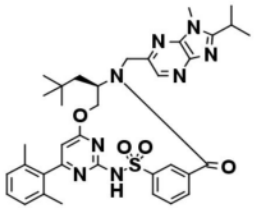
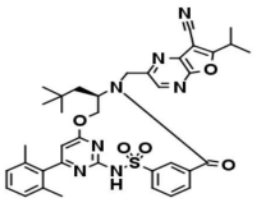
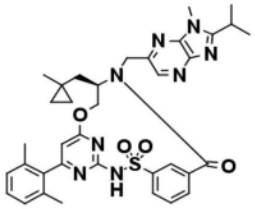
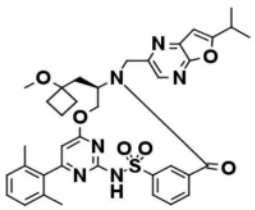
[3178]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
I-55		2.15	680.278	681.9	A
I-56		2.09	666.262	667.7	A
I-57		2.08	652.247	653.5	A
I-58		1.63	680.242	681.5	A
I-59		1.63	680.242	681.4	A
I-60		1.74	722.25	723.5	A

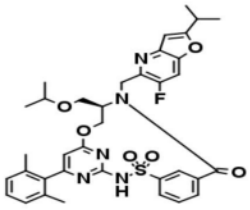
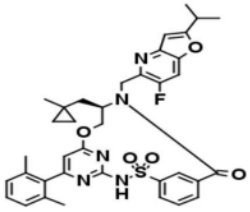
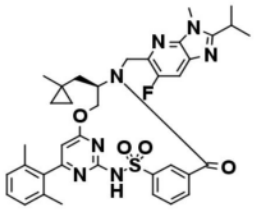
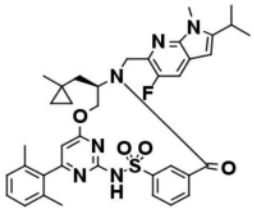
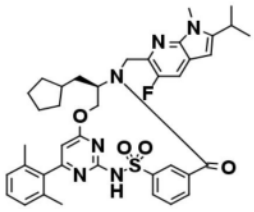
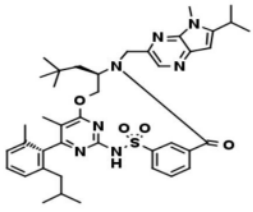
[3179]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
I-61		2.15	678.262	679.2	A
I-63		5.06	685.273	686.4	J
I-64		2.36	694.294	695.2	A
I-65		2.48	724.341	725.2	A
I-68		1.51	701.28	702.9	A
I-69		1.64	699.3	700.6	A

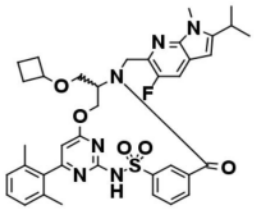
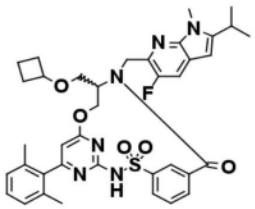
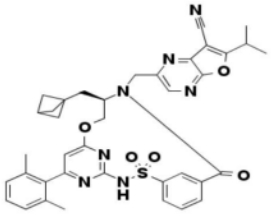
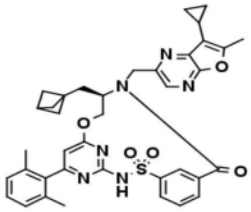
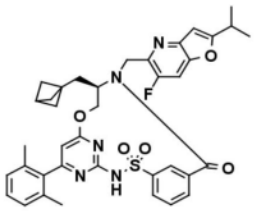
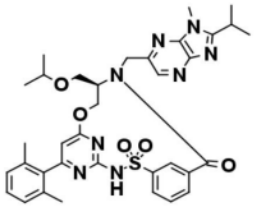
[3180]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
I-70		2.24	680.278	681.4	A
I-72		1.94	693.31	694.4	A
I-73		1.7	682.305	683.9	A
I-74		2.06	693.273	694.8	A
I-75		1.64	680.289	681.8	A
I-76		2.05	696.273	697.2	A

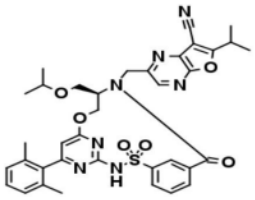
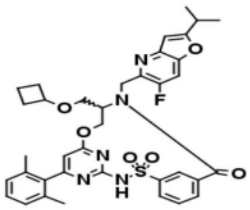
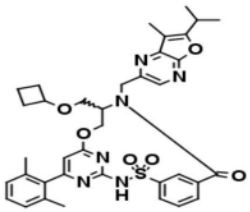
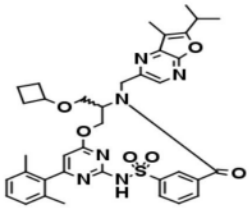
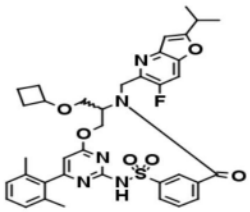
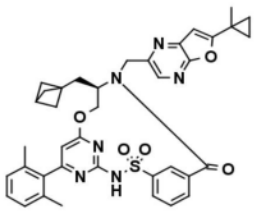
[3181]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
I-77		1.81	687.253	688.5	A
I-78		1.85	683.258	684.5	A
I-79		1.59	697.285	698.5	A
I-80		2.39	696.289	697.4	A
I-81		2.51	710.305	711.4	A
I-82		2.17	737.372	738.2	A

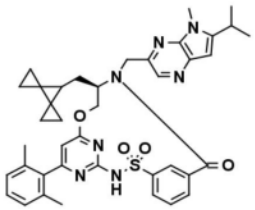
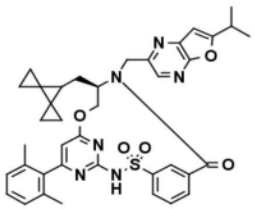
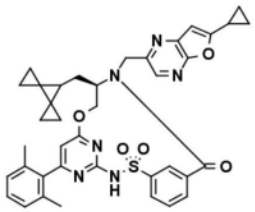
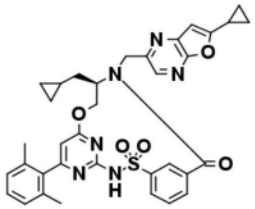
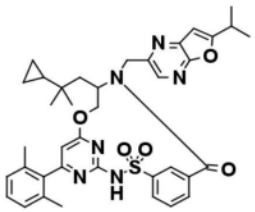
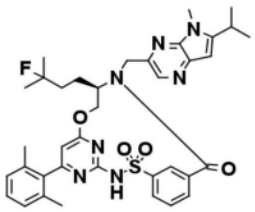
[3182]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
I-83		2.36	712.284	713.6	A
I-84		2.4	712.284	713.4	A
I-85		2.1	703.258	704.2	A
I-86		2.21	690.262	691.2	A
I-89		2.34	695.258	696.4	A
I-90		1.58	684.284	685.9	A

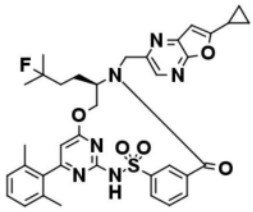
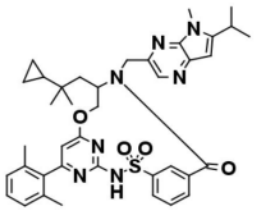
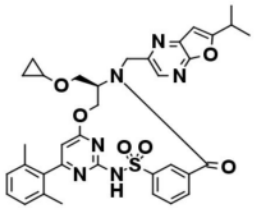
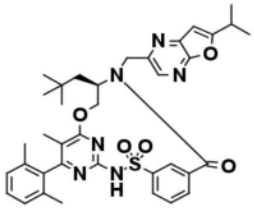
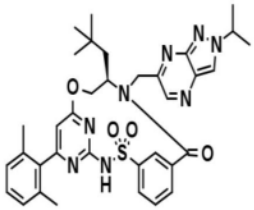
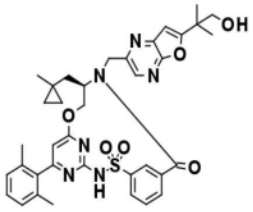
[3183]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
I-91		1.95	695.253	696.6	A
I-92		1.85	699.253	700.6	A
I-93		1.78	696.273	697.5	A
I-94		1.78	696.273	697.6	A
I-95		1.85	699.253	700.5	A
I-97		2.26	690.262	691.3	A

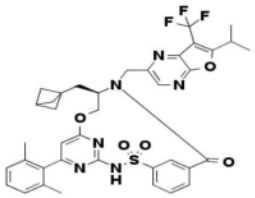
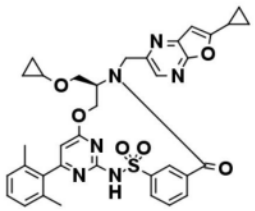
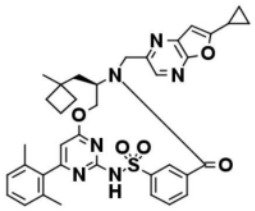
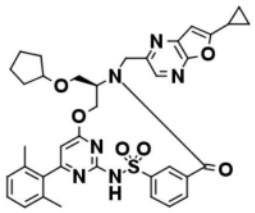
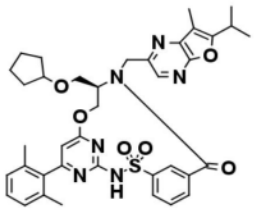
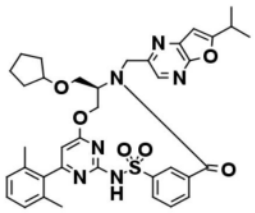
[3184]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
I-100		1.91	717.31	718.9	A
I-101		2.19	704.278	705.9	A
I-102		2.11	702.262	703.8	A
I-103		1.88	650.231	651.8	A
I-105		2.26	694.294	695.7	A
I-106		1.75	699.3	700.7	A

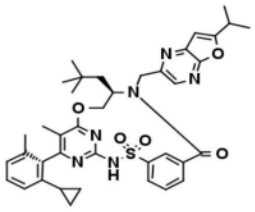
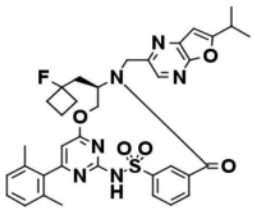
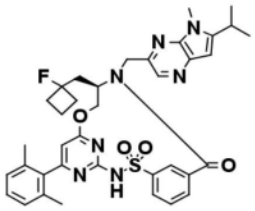
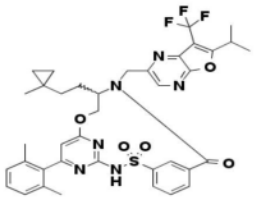
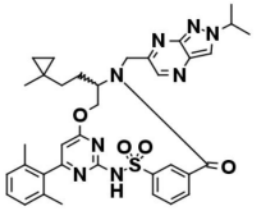
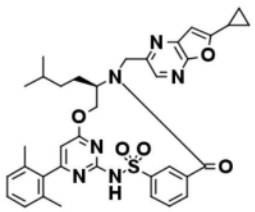
[3185]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
I-107		1.91	684.253	685.9	A
I-108		1.91	707.325	708.5	A
I-109		2.02	668.242	669.4	A
I-110		2.27	682.294	683.4	A
I-111		4.17	668.289	669.1	J
I-112		1.88	696.273	697.4	A

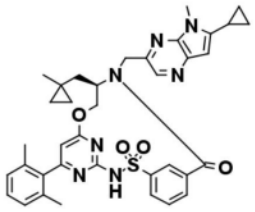
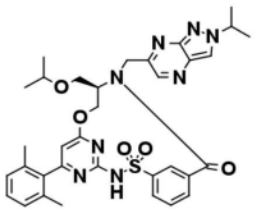
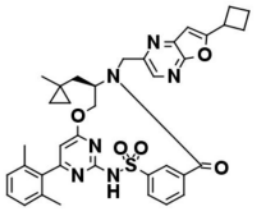
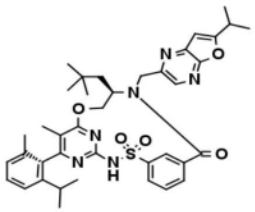
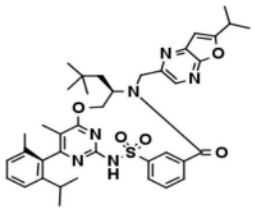
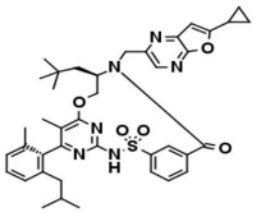
[3186]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
I-114		2.26	746.25	747.9	A
I-115		1.93	666.226	667.4	A
I-116		2.07	678.262	679.7	A
I-118		2.07	694.257	695.7	A
I-119		2.23	710.289	711.9	A
I-120		2.14	696.273	697.7	A

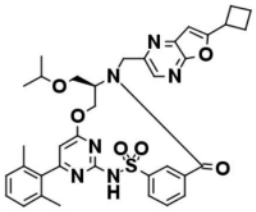
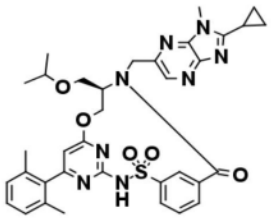
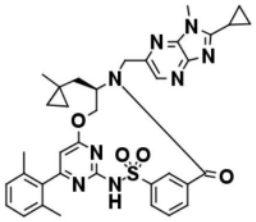
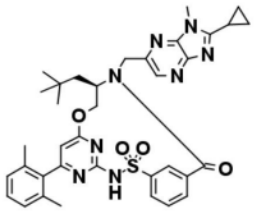
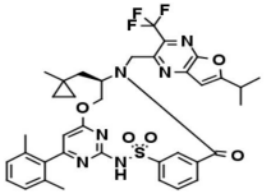
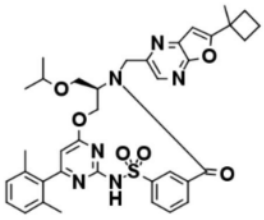
[3187]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
I-122		2.27	708.309	709.71	A
I-124		198	684.253	685.8	A
I-125		1.73	697.285	698.8	A
I-127		2.19	748.265	749.1	A
I-129		1.78	680.289	681.2	A
I-130		1.96	666.262	667.2	A

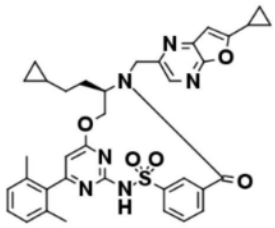
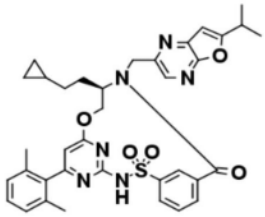
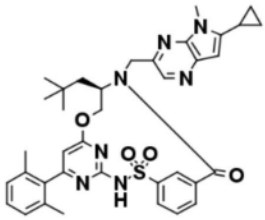
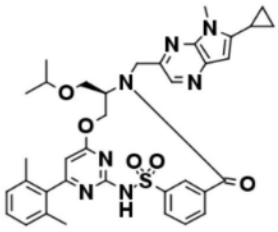
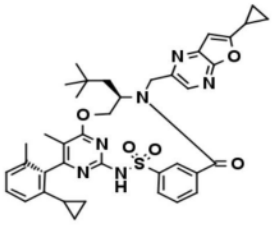
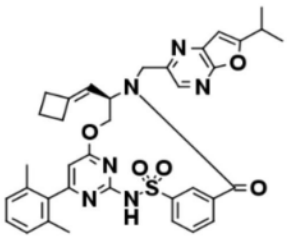
[3188]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
I-131		1.6	677.278	678.1	A
I-132		1.62	670.269	671.1	A
I-133		2.17	678.262	679.4	A
I-135		2.28	710.325	711.76	A
I-136		2.24	710.325	711.7	A
I-137		2.27	722.325	723.97	A

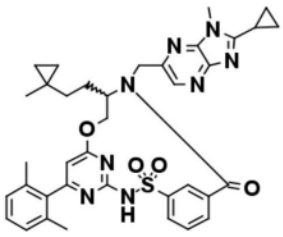
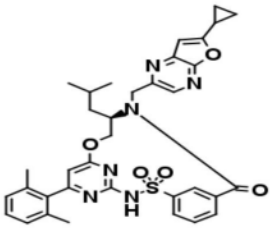
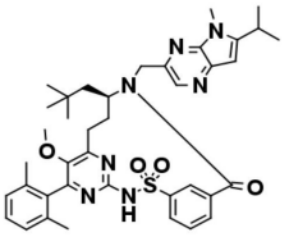
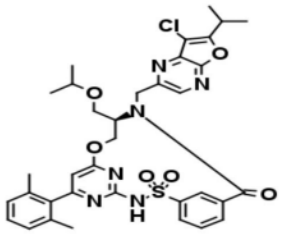
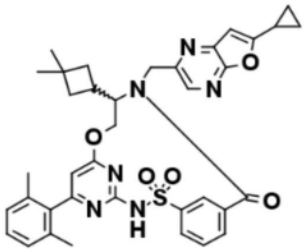
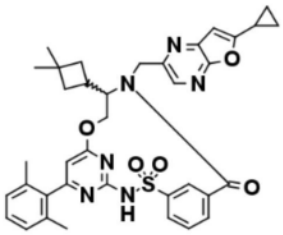
[3189]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
I-138		2.11	682.257	683.4	A
I-139		1.53	682.269	683.1	A
I-140		1.58	678.274	679.2	A
I-141		1.63	680.289	681.3	A
I-142		2.16	734.25	735.1	A
I-144		2.22	696.273	697.4	A

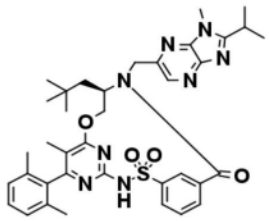
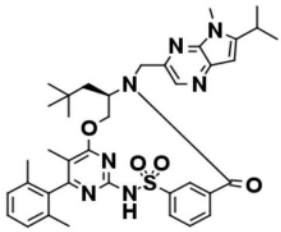
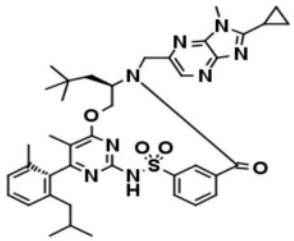
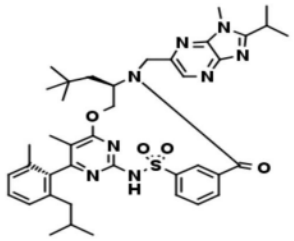
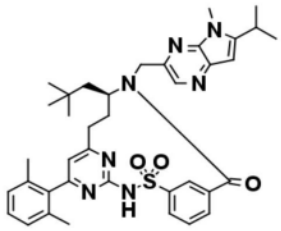
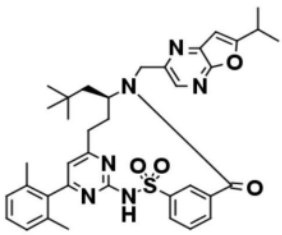
[3190]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
I-145		1.95	664.247	665.7	A
I-146		2.03	666.262	667.7	A
I-150		1.63	679.294	680.2	A
I-151		1.56	681.273	682.1	A
I-152		2.13	706.294	707.96	A
I-153		2.05	664.247	665.6	A

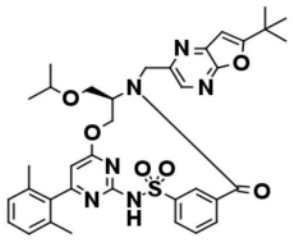
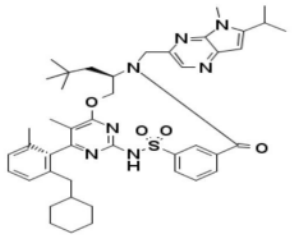
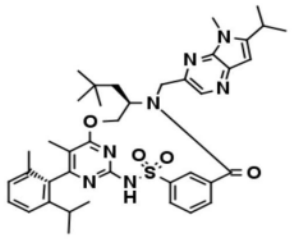
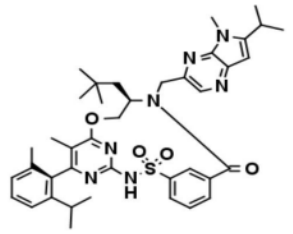
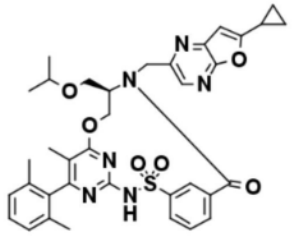
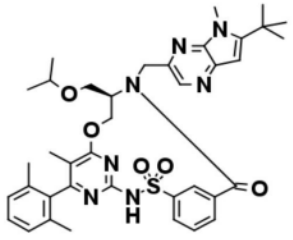
[3191]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
I-155		1.7	692.289	693.7	A
I-156		1.93	652.247	653.8	A
I-158		2.02	709.341	710.5	A
I-162		2.09	704.218	705.6	A
I-163		2.05	678.262	679.8	A
I-164		2.05	678.262	679.7	A

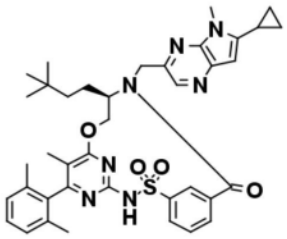
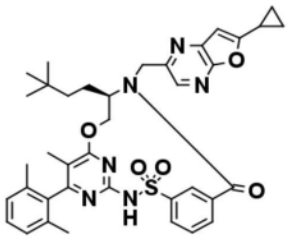
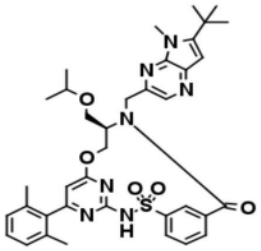
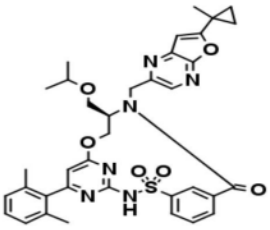
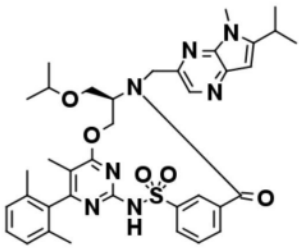
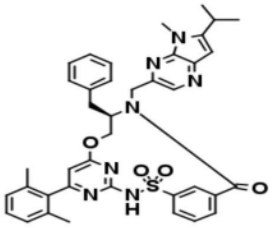
[3192]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
I-167		1.81	696.321	697.7	A
I-168		1.94	695.325	696.7	A
I-170		1.88	736.352	737.2	A
I-171		2.9	738.368	739.6	A（5 分钟梯度）
I-172		1.93	679.33	680.5	A
I-173		2.26	666.299	667.4	A

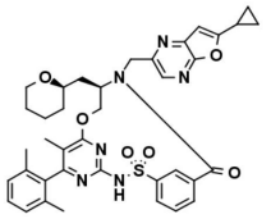
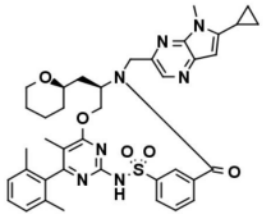
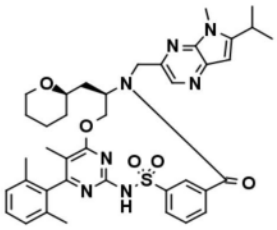
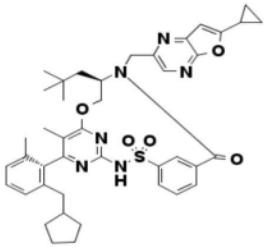
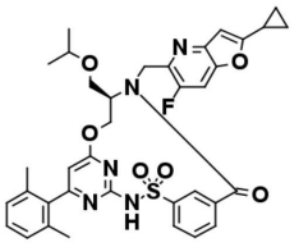
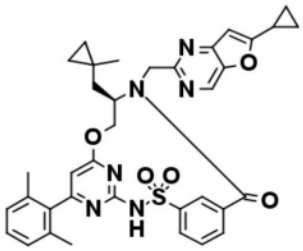
[3193]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
I-174		2.16	684.273	685.3	A
I-178		2.23	777.404	778.94	A
I-179		2.08	723.357	724.6	A
I-180		1.9	723.357	724.2	A
I-181		1.89	682.257	683.9	A
I-182		1.78	711.32	712.1	A

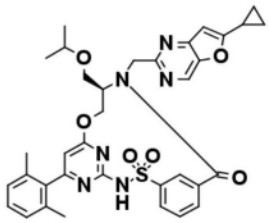
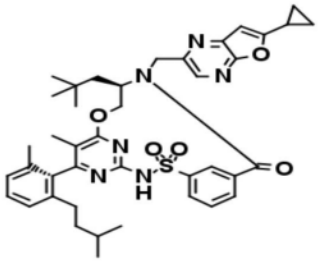
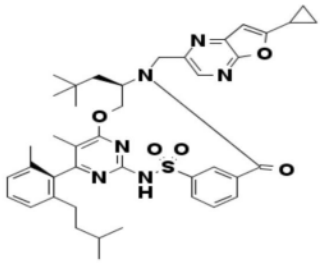
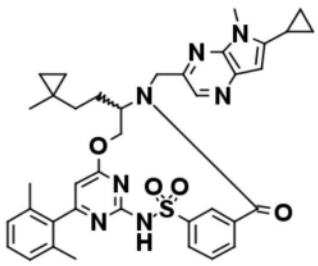
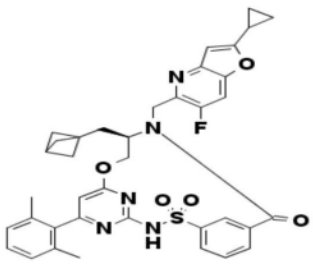
[3194]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
I-183		1.8	707.325	708.2	A
I-184		2.06	694.294	695.2	A
I-185		1.76	697.305	698.6	A
I-186		1.96	682.257	683.7	A
I-189		1.71	697.305	698.2	A
I-190		1.7	701.278	702.7	A

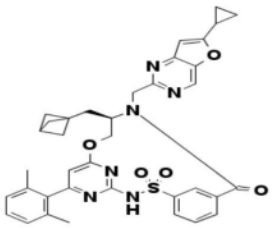
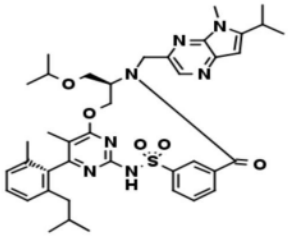
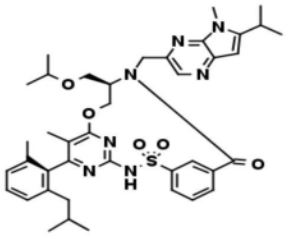
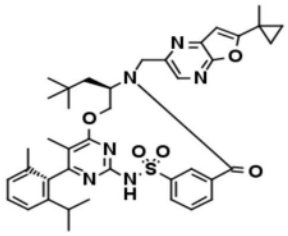
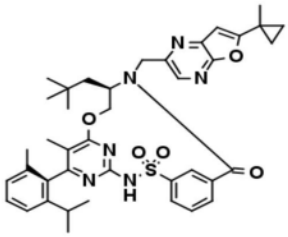
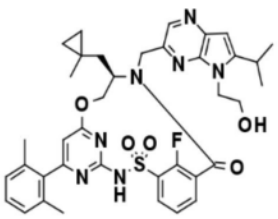
[3195]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
I-192		1.84	708.273	709.1	A
I-193		1.57	721.305	722.1	A
I-194		1.64	723.32	724.2	A
I-195		2.52	748.341	749.3	A
I-198		2.02	685.237	686.9	A
I-199		1.81	664.247	665.7	A

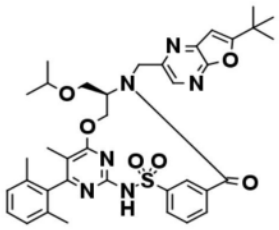
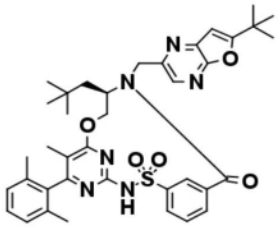
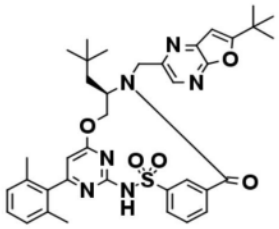
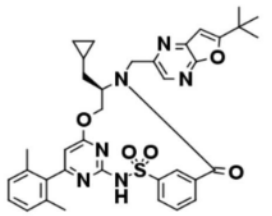
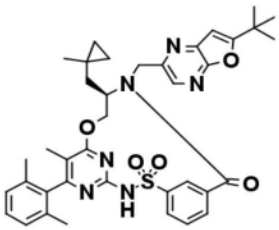
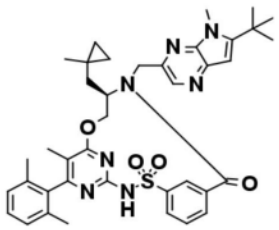
[3196]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
I-200		1.76	668.242	669.6	A
I-204		2.27	736.341	737.2	A
I-205		2.23	736.341	737.2	A
I-207		1.73	691.294	692.2	A
I-208		2.14	693.242	694.6	A

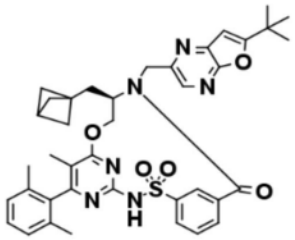
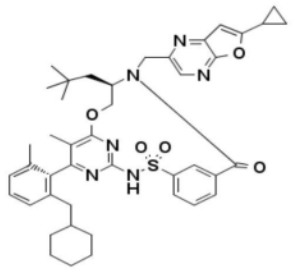
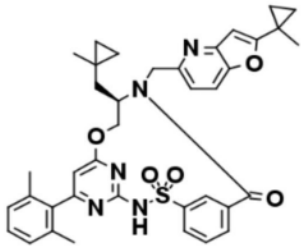
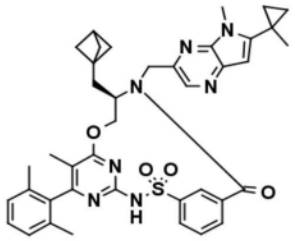
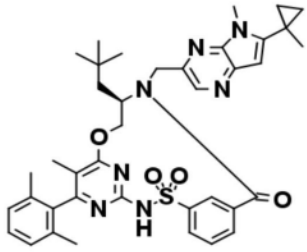
[3197]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
I-209		1.89	676.247	677.6	A
I-211		1.9	739.352	740.2	A
I-212		1.87	739.352	740.2	A
I-213		2.21	722.325	723.2	A
I-214		2.17	722.325	723.2	A
I-215		1.53	727.295	728.1	A

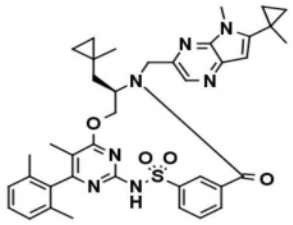
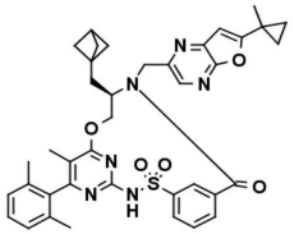
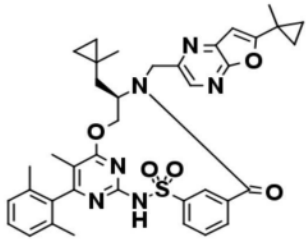
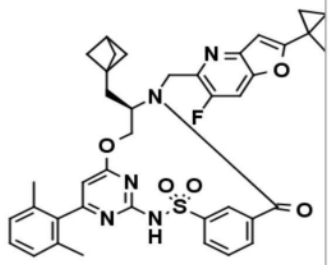
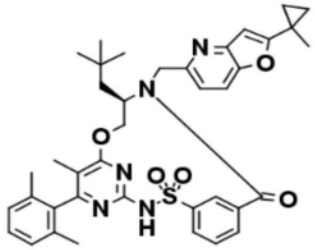
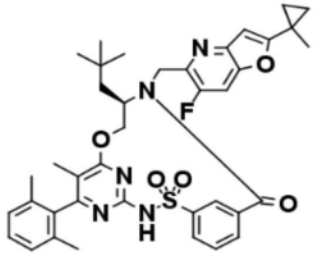
[3198]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
I-216		2.02	698.289	699.2	A
I-217		2.11	696.309	697.1	A
I-218		2.13	682.294	683.8	A
I-219		2.01	666.262	667.8	A
I-220		2.12	694.294	695.7	A
I-222		1.83	707.325	708.8	A

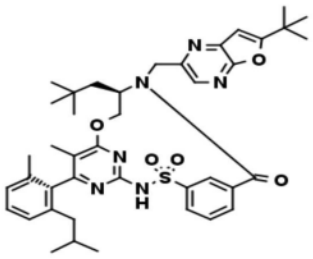
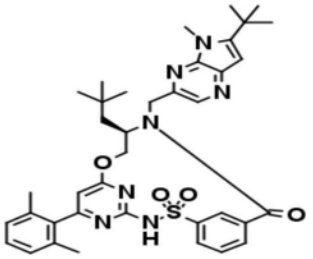
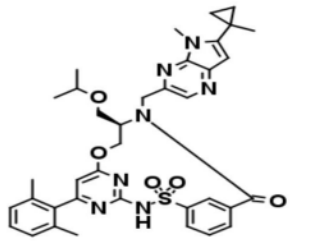
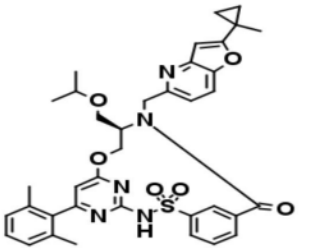
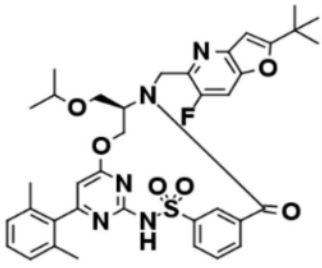
[3199]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
I-223		2.02	706.294	707.7	A
I-224		2.03	762.356	763.75	C
I-226		1.85	677.267	678.8	A
I-228		1.91	717.31	718.9	A
I-229		1.89	707.325	708.7	A

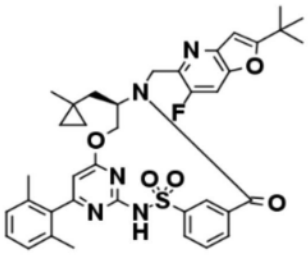
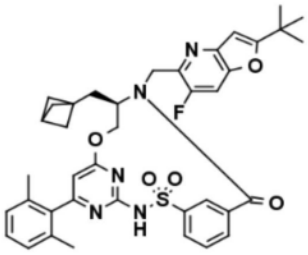
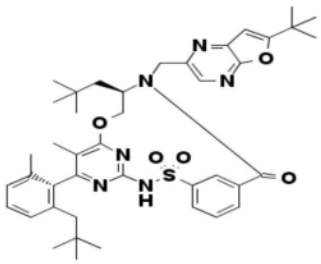
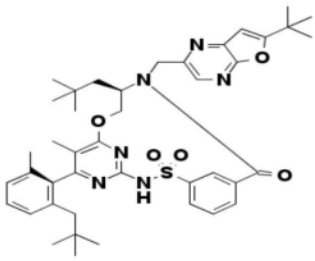
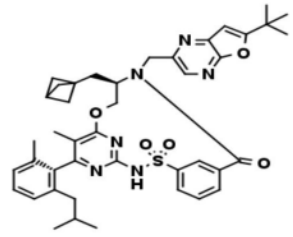
[3200]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
I-230		1.83	705.31	706.8	A
I-231		2.16	704.278	705.7	A
I-232		2.07	692.278	693.9	A
I-233		2.25	707.258	708.8	A
I-235		1.95	693.298	694.9	A
I-236		2.29	711.289	712.8	A

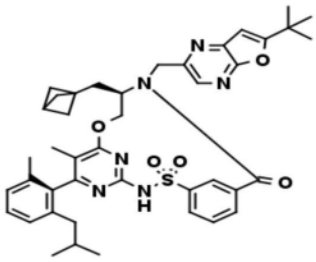
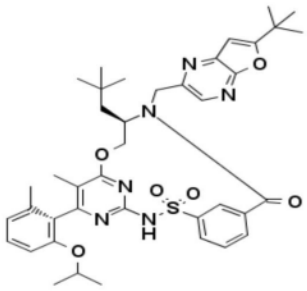
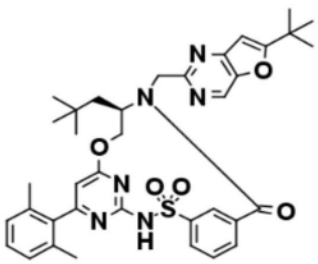
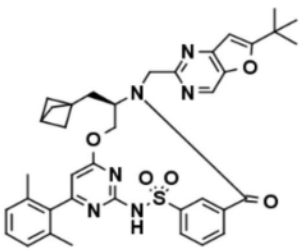
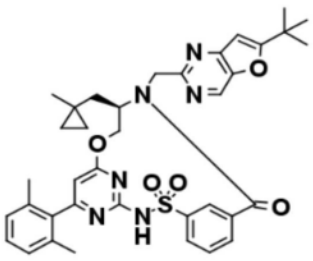
[3201]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
I-238		2.32	738.356	739.6	A
I-239		1.87	695.325	696.7	A
I-240		1.75	695.289	696.7	A
I-241		1.69	681.262	682.7	A
I-242		2.11	701.268	702.1	A

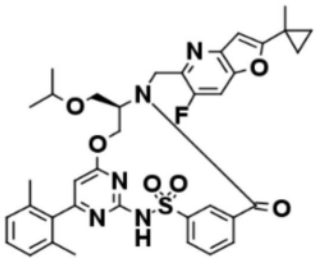
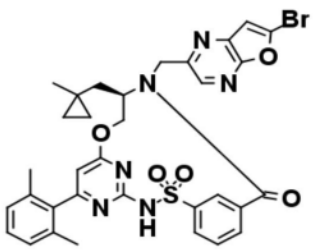
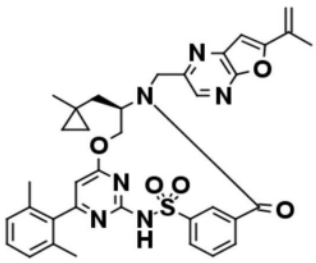
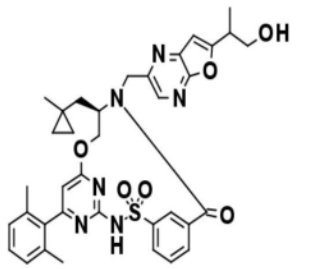
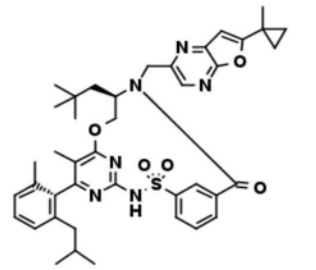
[3202]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
I-243		2.14	697.273	698.1	A
I-244		2.22	709.273	710.2	A
I-245		2.36	752.372	753.2	A
I-246		2.32	752.372	753.6	A
I-247		2.32	748.341	749.2	A

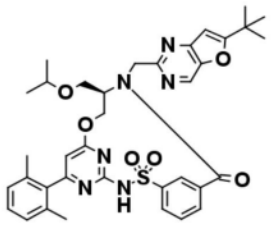
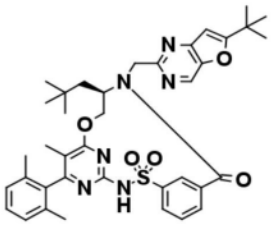
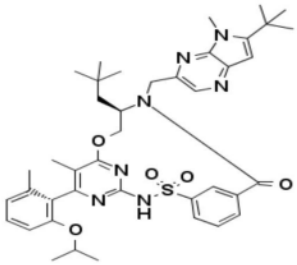
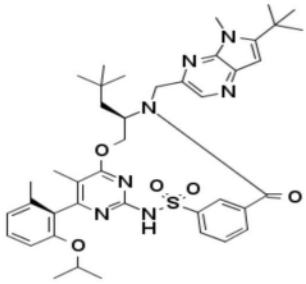
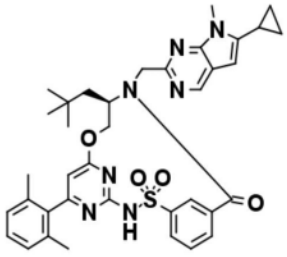
[3203]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
I-248		2.31	748.341	749.2	A
I-249		2.29	740.336	741.8	A
I-250		1.98	682.294	683.2	A
I-251		2	692.278	693.1	A
I-252		1.93	680.278	681.3	A

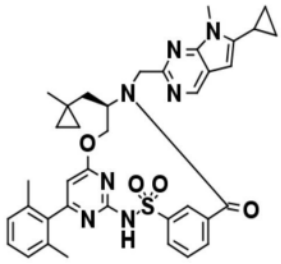
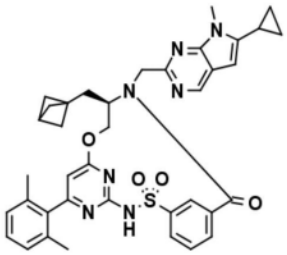
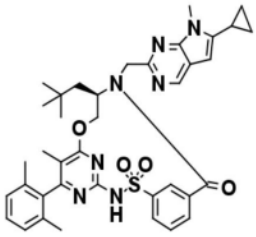
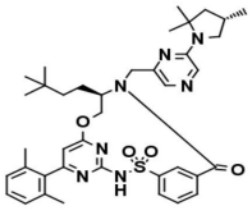
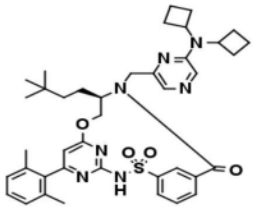
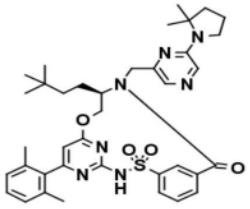
[3204]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
I-253		2.06	699.253	700.1	A
I-254		1.84	702.126	704.9 (M+3)	A
I-255		1.91	664.247	665.1	A
I-256		1.43	682.257	683.61	A
I-257		2.28	736.341	737.9	A

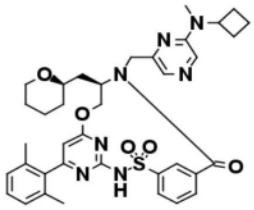
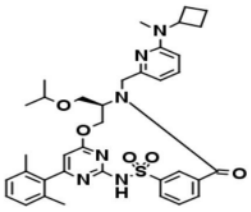
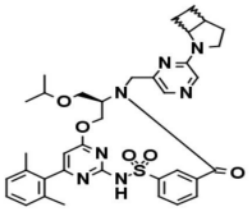
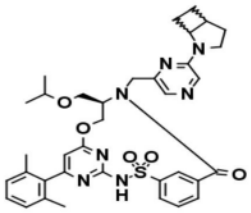
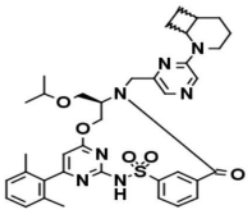
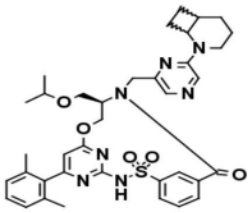
[3205]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
I-258		1.89	684.273	685.6	A
I-259		2.04	696.309	697.7	A
I-260		1.95	753.367	754.7	A
I-261		1.92	753.367	754.6	A
I-262		1.31	679.294	680.6	A

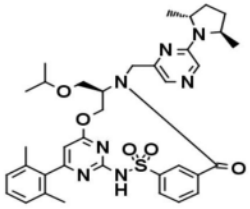
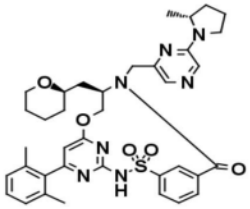
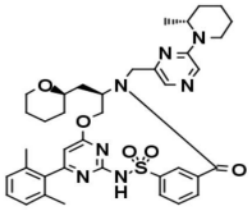
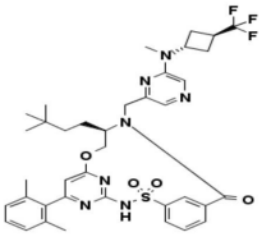
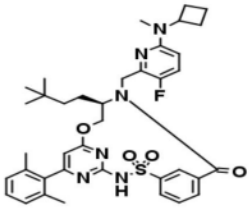
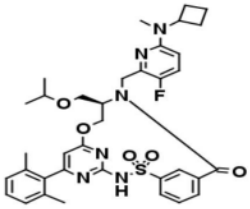
[3206]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
I-263		1.27	677.278	678.5	A
I-264		1.3	689.278	690.5	A
I-265		1.33	693.31	694.6	A
II-1		2	711.357	712.2	A
II-3		2.09	723.357	724.2	A
II-4		1.91	697.341	698.2	A

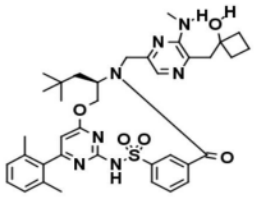
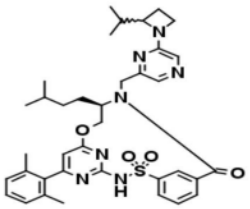
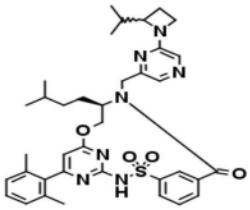
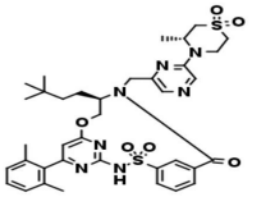
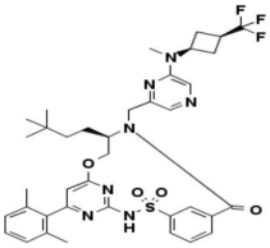
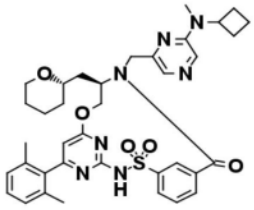
[3207]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
II-5		1.76	697.305	698.9	A
II-6		1.19	670.294	671.5	A
II-8		1.8	683.289	684.9	A
II-9		1.78	683.289	684.7	A
II-10		1.88	697.305	698.9	A
II-11		1.89	697.305	698.7	A

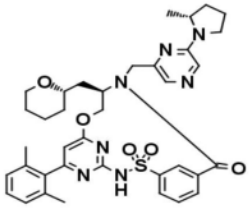
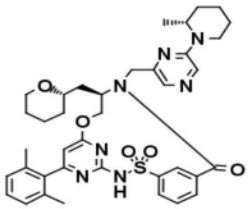
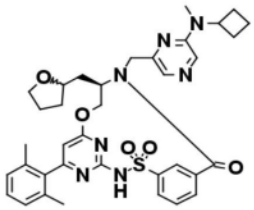
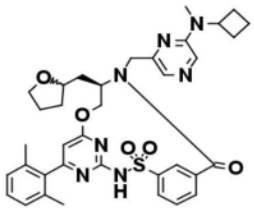
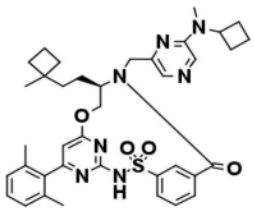
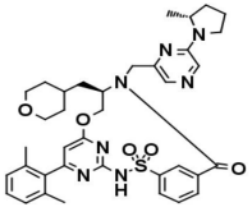
[3208]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
II-12		1.77	685.305	686.9	A
II-13		1.68	697.305	698.9	A
II-14		1.77	711.32	712.9	A
II-15		1.75	751.313	752.5	A
II-16		1.82	700.321	701.5	A
II-17		1.59	688.284	689.4	A

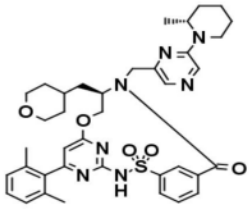
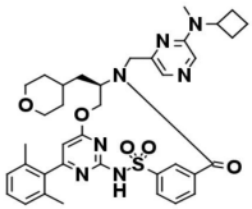
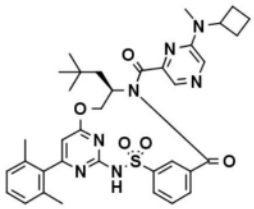
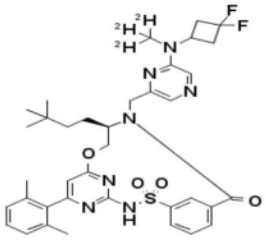
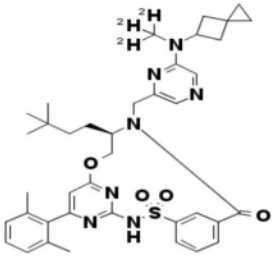
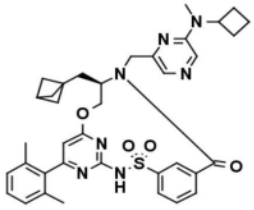
[3209]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
II-18		1.63	699.32	700.3	A
II-19		1.74	683.325	684.5	A
II-20		1.75	683.325	684.4	A
II-21		1.88	747.287	748.4	A
II-22		1.78	751.313	752.6	A
II-23		1.81	697.305	698.7	A

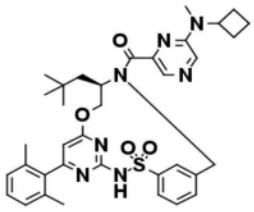
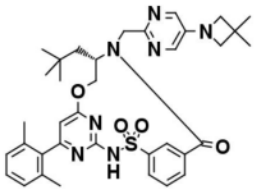
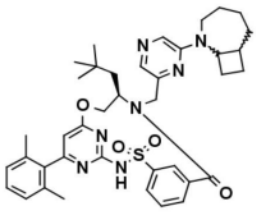
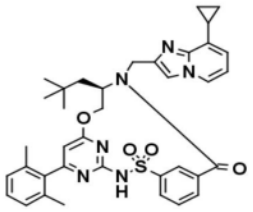
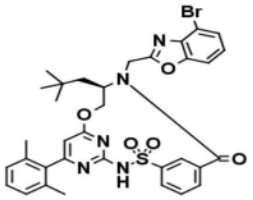
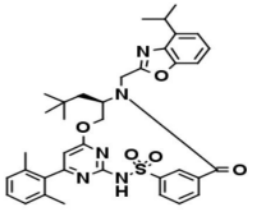
[3210]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
II-24		1.73	697.305	698.9	A
II-25		1.82	711.32	712.9	A
II-26		1.67	683.289	684.7	A
II-27		1.69	683.289	684.9	A
II-28		2.09	695.325	696.8	A
II-29		1.57	697.305	698.8	A

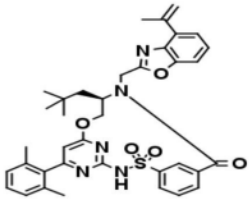
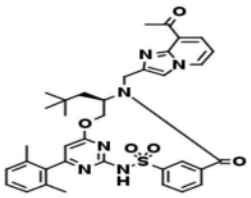
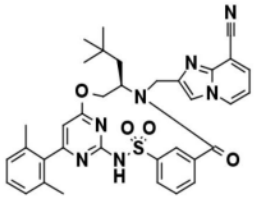
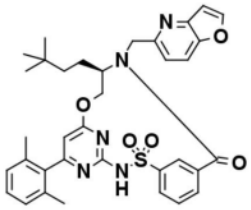
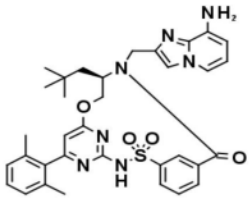
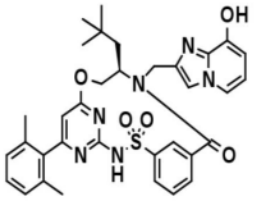
[3211]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
II-30		1.68	711.32	712.9	A
II-31		1.64	697.305	698.9	A
II-32		2.1	683.289	684.2	A
II-33		1.65	722.325	723.6	A
II-34		1.73	712.36	713.6	A
II-35		1.97	679.294	680.4	A

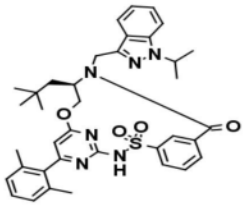
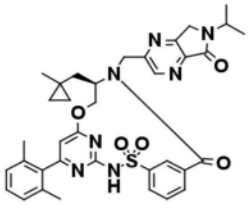
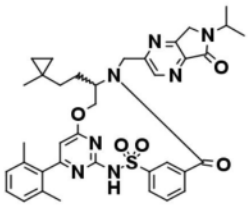
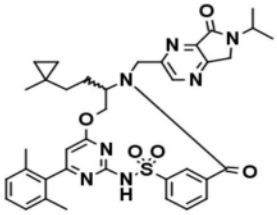
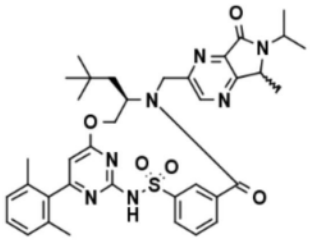
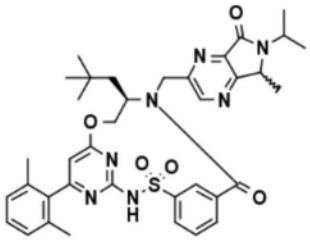
[3212]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
II-36		2.14	669.31	670.2	A
II-37		2.65	669.31	670.5	A (5 分钟梯度)
II-38		4.96	709.341	710.1	J
III-4		1.48	664.283	665.2	A
III-6		4.65	703.146	704.3	J
III-7		4.94	667.283	668.4	J

[3213]

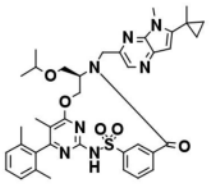
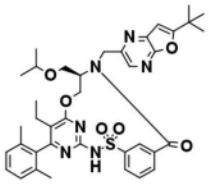
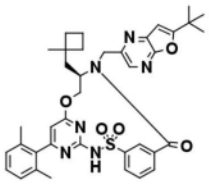
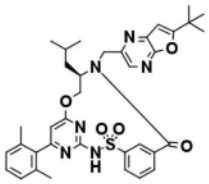
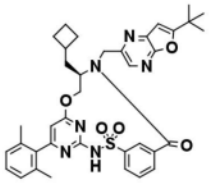
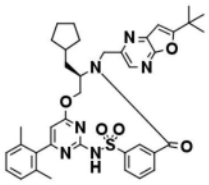
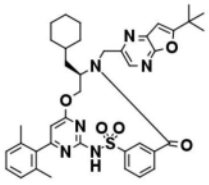
化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
III-8		4.85	665.267	666.3	J
III-9		1.4	666.262	667.2	A
III-10		1.78	649.247	650.4	A
III-11		1.99	639.252	640.4	A
III-12		1.39	639.263	640.2	A
III-15		1.39	640.247	641.4	A

[3214]

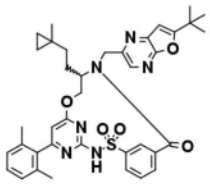
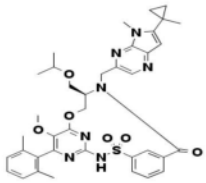
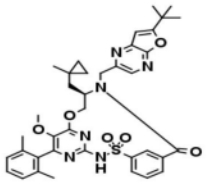
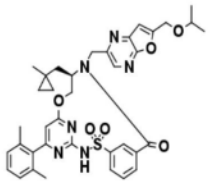
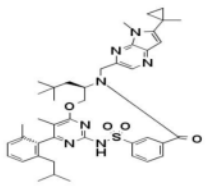
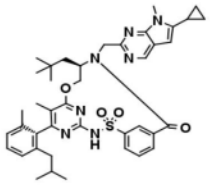
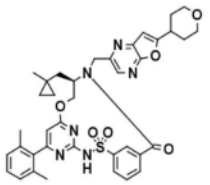
化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
III-17		2.23	666.299	667.9	A
III-18		1.61	681.273	682.2	A
III-19		1.72	695.289	696.4	A
III-22		1.72	695.289	696.8	A
III-23		4.12	697.305	698.3	J
III-24		4.13	697.305	698.3	J

。

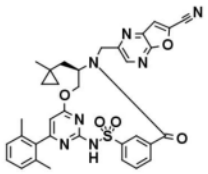
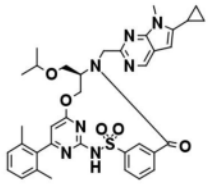
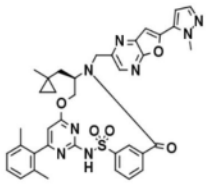
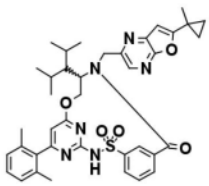
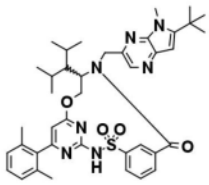
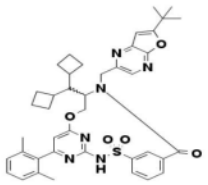
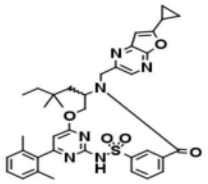
[3215]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
IV-2		1.73	709.305	710.3	A
IV-3		2.07	712.304	713.3	A
IV-5		2.17	694.294	695.7	A
IV-6		2.09	668.278	669.9	A
IV-7		2.17	680.278	681.7	A
IV-8		2.19	694.294	695.7	A
IV-9		2.26	708.309	709.7	A

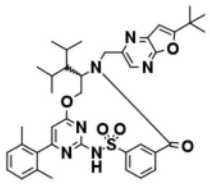
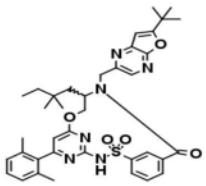
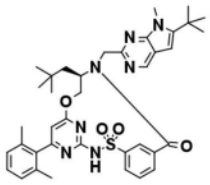
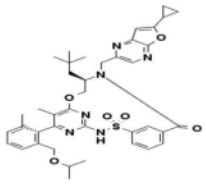
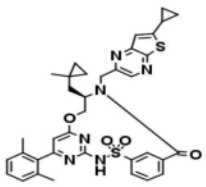
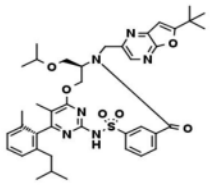
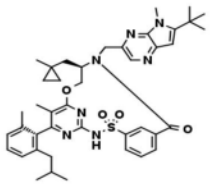
[3216]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
IV-10		1.97	694.294	695.9	A
IV-11		1.78	725.3	726.7	A
IV-12		2.11	710.289	711.9	A
IV-18		1.72	696.273	697.5	A
IV-19		2.02	749.372	750.2	A
IV-25		1.51	735.357	736.6	A
IV-27		1.63	708.273	709.5	A

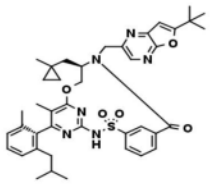
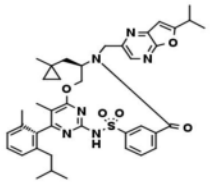
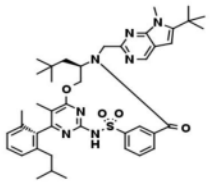
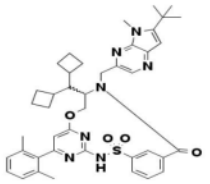
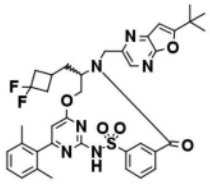
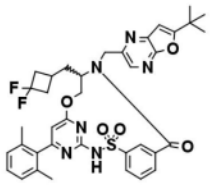
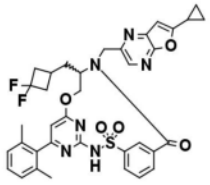
[3217]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
IV-28		1.58	649.211	650.5	A
IV-29		1.22	681.273	682.6	A
IV-30		1.59	704.253	705.6	A
IV-231		2.2	708.309	709.8	A
IV-32		1.99	723.357	724.8	A
IV-33		2.29	734.325	735.6	A
IV-34		1.96	680.278	681.1	A

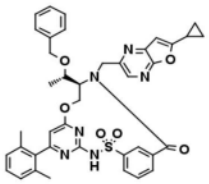
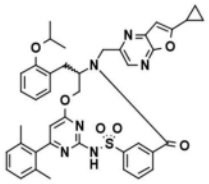
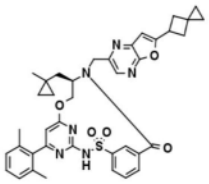
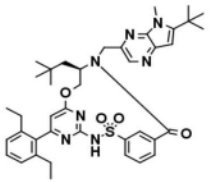
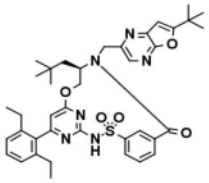
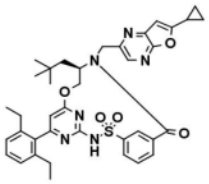
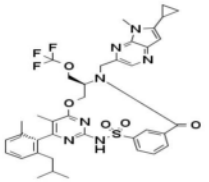
[3218]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
IV-36		2.25	710.325	711.8	A
IV-37		2.1	696.309	697.2	A
IV-38		1.5	695.325	696.2	A
IV-39		2.08	738.32	739.9	A
IV-41		1.97	680.224	681.6	A
IV-43		2.1	740.336	741.6	A
IV-44		1.88	749.372	750.6	A

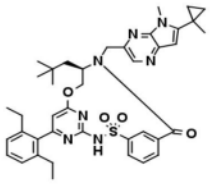
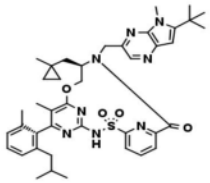
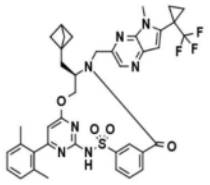
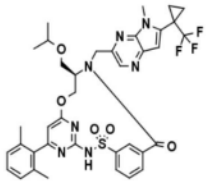
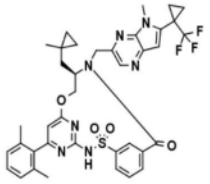
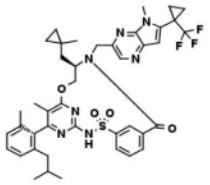
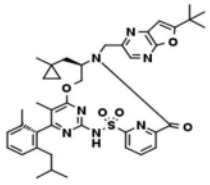
[3219]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
IV-45		2.12	736.341	737.7	A
IV-46		2.06	722.325	723.6	A
IV-47		1.73	751.388	752.2	A
IV-50		2.03	747.357	748.8	A
IV-57		1.79	716.259	717.5	A
IV-58		1.79	716.259	717.6	A
IV-59		1.64	700.228	701.5	A

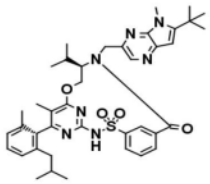
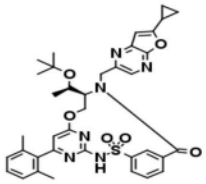
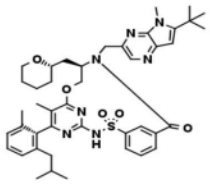
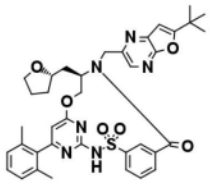
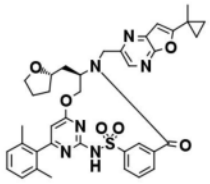
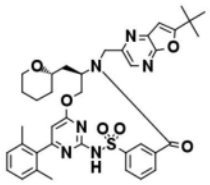
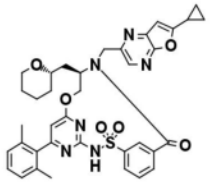
[3220]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
IV-62		2.04	730.257	731.7	A
IV-64		1.81	744.273	745.4	A
IV-65		2.04	704.278	705.2	A
IV-66		2.09	723.357	724.4	A
IV-67		2.42	710.325	711.4	A
IV-68		2.26	694.294	695.2	A
IV-69		1.93	763.276	764.4	A

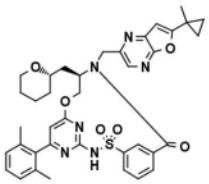
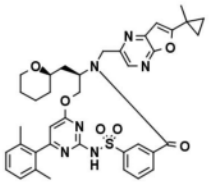
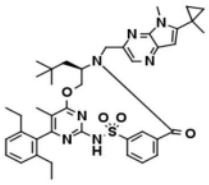
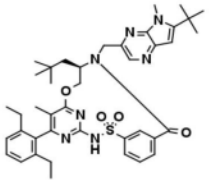
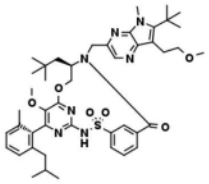
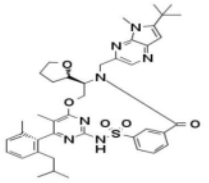
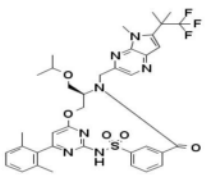
[3221]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
IV-71		1.93	721.341	722.6	A
IV-72		1.93	750.368	751.3	A
IV-73		2.07	757.266	758.7	A
IV-74		1.96	749.261	750.7	A
IV-75		1.99	745.266	746.7	A
IV-77		2.28	801.328	802.8	A
IV-78		2.14	737.336	738.5	A

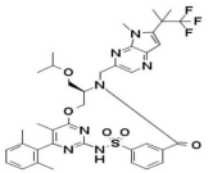
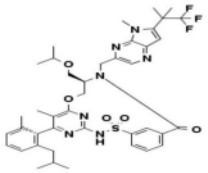
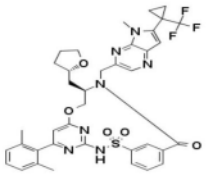
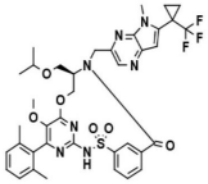
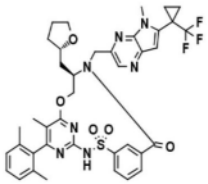
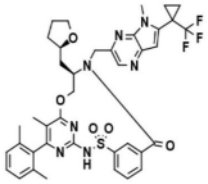
[3222]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
IV-79		1.93	723.357	724.6	A
IV-80		1.96	696.273	697.7	A
IV-81		1.96	779.383	780.8	A
IV-83		1.98	696.273	697.95	A
IV-84		1.92	694.257	695.97	A
IV-85		1.94	710.289	711.5	A
IV-86		1.78	694.257	695.4	A

[3223]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
IV-87		1.88	708.273	709.5	A
IV-88		1.86	708.273	709.5	A
IV-90		1.95	735.357	736.6	A
IV-90		1.96	737.372	738.6	A
IV-94		2.37	825.425	826.4	A
IV-95		1.95	751.352	752.8	A
IV-99		1.95	751.276	752.7	A

[3224]

化合物编号	结构	LCMS Rt（分钟）	计算 质量	M+1	LCMS 方法
IV-100		2.01	765.292	766.7	A
IV-101		2.23	807.339	808.8	A
IV-103		1.83	761.261	762.7	A
IV-104		1.99	779.271	780.2	A
IV-105		1.9	775.276	776.2	A
IV-106		1.88	775.276	776.3	A

[3225] B.NMR数据

[3226]

化合物编号	NMR
I-1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.41 (dd, *J* = 11.1, 4.1 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* =

[3227]

化合物编号	NMR
	14.9 Hz, 1H), 4.25 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.10 (tt, *J* = 11.2, 3.7 Hz, 1H), 3.22 - 3.10 (m, 1H), 1.95 (s, 6H), 1.81 (ddd, *J* = 14.1, 10.7, 3.1 Hz, 1H), 1.55 - 1.44 (m, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.39 - 1.33 (m, 1H), 0.85 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.46 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).
I-2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.41 - 5.29 (m, 2H), 4.33 - 4.20 (m, 2H), 4.04 (tt, *J* = 11.3, 3.8 Hz, 1H), 3.22 - 3.10 (m, 1H), 1.94 (s, 6H), 1.81 - 1.70 (m, 1H), 1.68 - 1.54 (m, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.38 - 1.30 (m, 1H), 1.18 - 1.06 (m, 1H), 0.97 - 0.87 (m, 1H), 0.82 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.80 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).
I-3	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.86 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.52 (dd, *J* = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.34 - 4.27 (m, 1H), 4.13 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.94 - 3.85 (m, 1H), 3.28 - 3.14 (m, 2H), 3.08 - 2.97 (m, 1H), 2.05 (s, 6H), 1.98 - 1.87 (m, 1H), 1.79 - 1.71 (m, 2H), 1.55 - 1.48 (m, 1H), 1.48 - 1.45 (m, 1H), 1.44 - 1.38 (m, 6H), 1.38 - 1.31 (m, 1H), 1.27 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 1.19 - 1.05 (m, 1H).
I-4	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.87 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.05 (dt, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.85 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.58 - 5.47 (m, 1H), 5.28 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.28 - 4.11 (m, 2H), 3.27 (七重峰, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.02 (s, 6H), 1.80 (dd, *J* = 15.2, 7.0 Hz, 1H), 1.61 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 1.37 (dd, *J* = 6.9, 5.9 Hz, 6H), 0.64 (s, 9H).
I-5	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (s, 1H), 8.42 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (dt, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.05 - 5.92 (m, 1H), 4.91 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.27 - 4.11 (m, 2H), 3.24 - 3.09 (m, 1H), 2.71 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 2.01 (s, 6H), 1.76 - 1.66 (m, 1H), 1.41 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.29 - 1.19 (m, 1H), 1.18 - 1.07 (m, 1H), 0.59 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), -0.02 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).
I-6	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.25 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.65 (dd, *J* = 11.4, 4.2 Hz, 1H), 5.56 - 5.49 (m, 1H), 4.40 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.81 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.12 - 3.04 (m, 1H), 2.02 (s, 6H), 1.80 - 1.74 (m, 1H), 1.36 - 1.28 (m, 7H), 0.67 (s, 9H).
I-7	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.64 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.41 - 5.28 (m, 2H), 4.36 - 4.21 (m, 3H), 3.94 - 3.87 (m, 1H), 3.27 - 3.11 (m, 2H), 3.06 - 2.98 (m, 1H), 1.96 (s, 6H), 1.77 - 1.66 (m, 3H), 1.49 - 1.43 (m, 2H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.38 - 1.32 (m, 1H), 1.29 - 1.22 (m, 1H), 1.15 - 1.04

[3228]

化合物编号	NMR
	(m, 1H).
I-8	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.60 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.50 - 5.39 (m, 2H), 4.39 - 4.29 (m, 1H), 4.29 - 4.16 (m, 2H), 3.87 - 3.77 (m, 1H), 3.41 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.26 - 3.10 (m, 2H), 2.10 (s, 6H), 1.89 - 1.75 (m, 3H), 1.60 - 1.46 (m, 4H), 1.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.26 - 1.15 (m, 1H).
I-9	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.66 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.39 (dd, *J* = 10.8, 3.7 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.19 - 4.10 (m, 1H), 3.16 (七重峰, *J* = 6.8, 1.1 Hz, 1H), 1.95 (s, 6H), 1.77 - 1.71 (m, 1H), 1.71 - 1.56 (m, 3H), 1.56 - 1.47 (m, 2H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.25 - 1.06 (m, 3H), 1.06 - 0.97 (m, 2H), 0.95 - 0.84 (m, 1H), 0.47 - 0.36 (m, 1H).
I-10	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.67 (s, 1H), 8.73 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.82 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.43 (dd, *J* = 11.2, 4.3 Hz, 1H), 5.37 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.45 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 1H), 3.70 - 3.59 (m, 2H), 3.53 - 3.44 (m, 1H), 3.32 - 3.22 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.37 (dd, *J* = 6.9, 4.5 Hz, 6H), 1.13 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).
I-11	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.52 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.42 (dd, *J* = 11.4, 4.1 Hz, 1H), 5.36 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.33 - 4.22 (m, 2H), 4.08 - 3.98 (m, 1H), 3.34 - 3.20 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.02 (s, 6H), 1.73 - 1.52 (m, 3H), 1.38 (dd, *J* = 7.0, 4.6 Hz, 6H), 1.19 (td, *J* = 12.7, 4.9 Hz, 1H), 0.83 (s, 9H).
I-12	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.52 (s, 1H), 8.77 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.05 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.82 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.49 - 5.40 (m, 1H), 5.34 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.28 - 4.15 (m, 2H), 3.33 - 3.22 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.77 - 1.70 (m, 1H), 1.65 - 1.52 (m, 3H), 1.50 - 1.43 (m, 2H), 1.37 (dd, *J* = 6.9, 4.2 Hz, 6H), 1.22 - 1.07 (m, 2H), 1.07 - 0.97 (m, 2H), 0.97 - 0.87 (m, 2H), 0.43 - 0.30 (m, 1H).
I-14	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (s, 1H), 7.87 - 7.82 (m, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.64 - 5.57 (m, 1H), 5.52 (dd, *J* = 11.4, 4.4 Hz, 1H), 4.66 - 4.59 (m, 1H), 4.40 - 4.31 (m, 1H), 4.03 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.70 - 3.60 (m, 2H), 3.56 (p, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.08 (七重峰, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.07 (s, 6H), 1.32 (dd, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 6H), 1.16 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).
I-16	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.83 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (dt, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (t,

[3229]

化合物编号	NMR
	J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.55 (dd, *J* = 10.8, 3.9 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 1H), 4.17 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 3.66 - 3.54 (m, 2H), 3.29 - 3.19 (m, 1H), 2.05 (s, 6H), 2.03 - 1.96 (m, 1H), 1.88 (dt, *J* = 14.9, 4.3 Hz, 1H), 1.78 (tt, *J* = 6.6, 4.0 Hz, 3H), 1.43 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.41 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.27 - 1.14 (m, 1H).
I-17	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.83 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.20 - 8.03 (m, 2H), 7.88 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.47 (dd, *J* = 11.4, 4.3 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 1H), 4.27 - 4.13 (m, 2H), 3.28 (七重峰, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.84 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 1.50 - 1.43 (m, 1H), 1.38 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 1.36 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 0.48 (s, 3H), 0.41 - 0.32 (m, 1H), 0.30 - 0.21 (m, 1H), 0.17 - 0.09 (m, 1H), 0.05 - 0.01 (与 TMS 重叠, m, 1H)
I-19	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.10 - 8.40 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.85 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.42 (dd, *J* = 11.3, 4.1 Hz, 1H), 5.36 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.33 - 4.21 (m, 2H), 4.14 - 4.03 (m, 1H), 3.28 (七重峰, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 1.84 - 1.62 (m, 2H), 1.40 - 1.35 (m, 6H), 1.35 - 1.27 (m, 1H), 1.20 - 1.07 (m, 1H), 0.99 - 0.86 (m, 1H), 0.80 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.77 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)
I-20	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.78 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.43 (dd, *J* = 10.3, 3.3 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.30 - 4.12 (m, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 2.01 (s, 6H), 1.80 (dd, *J* = 15.2, 8.2 Hz, 1H), 1.58 (与水重叠 r, d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 1.18 - 1.12 (m, 4H), 0.63 (s, 9H)
I-21	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.86 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.78 (dt, *J* = 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.58 (dd, *J* = 11.0, 3.9 Hz, 1H), 5.51 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.39 - 4.26 (m, 1H), 4.06 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.75 - 3.64 (m, 2H), 3.63 - 3.54 (m, 1H), 3.21 (七重峰, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.10 (s, 6H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.92 - 1.76 (m, 3H), 1.47 - 1.42 (m, 1H), 1.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).
I-24	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.78 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.39 - 5.29 (m, 2H), 4.32 - 4.18 (m, 2H), 4.09 - 3.96 (m, 1H), 2.13 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.97 (s, 6H), 1.75 - 1.56 (m, 3H), 1.22 - 1.11 (m, 5H), 0.82 (s, 9H).
I-25	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.74 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.39 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.45 - 4.35 (m, 1H), 4.26 (t, *J* = 11.7

[3230]

化合物编号	NMR
	Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 2.01 (s, 6H), 1.81 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.53 - 1.40 (m, 2H), 1.19 - 1.10 (m, 4H), 0.48 (s, 3H), 0.34 (s, 1H), 0.24 (s, 1H), 0.13 (s, 1H).
I-27	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (s, 1H), 8.36 - 8.31 (m, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.23 - 6.19 (m, 1H), 5.42 - 5.34 (m, 1H), 5.28 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.28 - 4.18 (m, 2H), 4.09 - 4.01 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.01 (s, 6H), 1.87 - 1.78 (m, 1H), 1.76 - 1.64 (m, 2H), 1.28 - 1.11 (m, 3H), 1.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 0.86 - 0.76 (m, 10H).
I-28	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 5.53 - 5.44 (m, 1H), 5.17 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.35 - 4.20 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.88 - 1.72 (m, 3H), 1.29 - 1.19 (m, 2H), 1.10 - 1.00 (m, 2H), 0.61 (s, 9H).
I-29	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.90 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.79 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.59 (dd, *J* = 10.5, 3.5 Hz, 1H), 5.50 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.34 - 4.21 (m, 1H), 4.18 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.92 (dd, *J* = 11.9, 4.1 Hz, 1H), 3.82 - 3.72 (m, 1H), 3.41 - 3.31 (m, 1H), 3.30 - 3.26 (m, 1H), 3.25 - 3.19 (m, 1H), 2.05 (s, 6H), 1.87 (t, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.62 - 1.44 (m, 3H), 1.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.41 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.32 (qd, *J* = 11.9, 4.2 Hz, 1H), 0.95 - 0.77 (m, 2H).
I-31	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.67 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.52 - 5.42 (m, 1H), 5.38 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.28 - 4.12 (m, 2H), 3.94 - 3.84 (m, 1H), 3.76 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.34 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 3.21 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.99 (s, 6H), 1.89 - 1.76 (m, 1H), 1.60 - 1.41 (m, 3H), 1.41 - 1.35 (m, 6H), 1.35 - 1.24 (m, 1H), 0.96 - 0.73 (m, 2H).
I-32	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.64 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.18 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.50 - 5.30 (m, 2H), 4.37 - 4.18 (m, 3H), 3.89 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.34 - 3.13 (m, 2H), 3.10 - 2.92 (m, 1H), 2.31 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.73 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 1.54 - 1.43 (m, 2H), 1.41 - 1.35 (m, 6H), 1.35 - 1.17 (m, 2H), 1.16 - 0.99 (m, 1H).
I-33	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.51 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.54 - 7.41 (m, 2H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.57 - 5.39 (m, 2H), 4.45 - 4.32 (m, 1H), 4.29 - 4.15 (m, 2H), 3.81 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.41 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.35 - 3.16 (m, 2H), 2.31 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 2.13 (s, 6H), 1.91 - 1.75 (m, 3H), 1.62 - 1.54 (m, 3H), 1.49 - 1.43 (m, 1H), 1.39 - 1.34 (m, 6H), 1.26 - 1.19 (m, 1H).
I-34	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 - 8.69 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J*

[3231]

化合物编号	NMR
	= 7.6 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 5.43 - 5.35 (m, 2H), 4.32 - 4.21 (m, 2H), 4.09 - 3.99 (m, 1H), 3.33 - 3.21 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.92 - 1.80 (m, 1H), 1.78 - 1.65 (m, 4H), 1.38 (dd, *J* = 6.9, 4.3 Hz, 7H), 1.01 (s, 4H), 0.93 - 0.79 (m, 3H).
I-35	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 - 8.67 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.64 - 6.61 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.43 (dd, *J* = 11.1, 4.2 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.45 - 4.36 (m, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 2H), 3.22 - 3.11 (m, 1H), 2.27 - 2.12 (m, 1H), 2.00 (s, 6H), 1.97 - 1.83 (m, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.23 (d, 3H), 0.96 (d, 3H).
I-38	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.77 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.08 - 8.00 (m, 1H), 7.84 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.63 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.44 (dd, *J* = 11.0, 3.9 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.38 - 4.24 (m, 2H), 4.22 - 4.15 (m, 1H), 3.23 - 3.08 (m, 1H), 2.00 (s, 6H), 1.76 (dd, *J* = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 1.63 - 1.59 (m, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.01 - 0.84 (m, 2H), 0.62 (s, 3H), 0.60 - 0.52 (m, 6H).
I-39	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.77 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.08 - 8.01 (m, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.63 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 5.44 (dd, *J* = 11.0, 3.9 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.38 - 4.24 (m, 2H), 4.24 - 4.14 (m, 1H), 3.22 - 3.10 (m, 1H), 2.00 (s, 6H), 1.76 (dd, *J* = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 1.63 - 1.59 (m, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.01 - 0.83 (m, 2H), 0.62 (s, 3H), 0.60 - 0.52 (m, 6H).
I-40	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.00 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.92 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.56 (dd, *J* = 11.0, 3.6 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 3.97 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.15 (七重峰, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.04 (s, 6H), 1.98 (dd, *J* = 15.4, 10.5 Hz, 1H), 1.82 (dd, *J* = 15.5, 3.2 Hz, 1H), 1.64 - 1.56 (与水重叠, m, 6H), 1.41 - 1.34 (m, 6H)
I-41	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.88 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.88 - 7.83 (m, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.54 - 5.45 (m, 2H), 4.29 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.09 - 3.99 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.16 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.00 (s, 6H), 1.92 - 1.81 (m, 2H), 1.79 - 1.65 (m, 4H), 1.44 - 1.34 (m, 8H), 1.10 - 0.99 (m, 5H).
I-42	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.68 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.80 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.37 (dd, *J* = 10.1, 3.0 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.26 - 4.09 (m, 2H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 1.99 (s, 6H), 1.75 - 1.57 (m, 4H), 1.51 - 1.39 (m, 3H), 1.19 - 1.11 (m, 5H), 1.07 - 0.98 (m, 2H), 0.98 - 0.83 (m, 2H), 0.44 - 0.32 (m, 1H).

[3232]

化合物编号	NMR
I-43	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.38 (s, 1H), 8.72 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.88 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.41 (dd, *J* = 11.4, 4.0 Hz, 1H), 5.37 - 5.28 (m, 1H), 4.27 - 4.16 (m, 2H), 4.09 - 3.97 (m, 1H), 3.23 - 3.09 (m, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.00 (s, 6H), 1.81 (dd, *J* = 15.6, 3.3 Hz, 1H), 1.61 - 1.55 (m, 7H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).
I-44	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.80 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.38 - 5.33 (m, 1H), 5.31 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.34 - 4.20 (m, 3H), 3.94 - 3.86 (m, 1H), 3.22 (td, *J* = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 3.06 - 2.97 (m, 1H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.95 (s, 6H), 1.76 - 1.65 (m, 2H), 1.51 - 1.42 (m, 2H), 1.36 (tt, *J* = 12.4, 4.1 Hz, 1H), 1.29 - 1.22 (m, 1H), 1.18 - 1.04 (m, 5H).
I-45	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.42 - 5.30 (m, 2H), 4.35 - 4.24 (m, 2H), 4.24 - 4.13 (m, 1H), 3.78 - 3.69 (m, 1H), 3.67 - 3.54 (m, 2H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.96 (s, 6H), 1.83 - 1.78 (m, 1H), 1.78 - 1.69 (m, 3H), 1.20 - 1.09 (m, 5H).
I-46	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.78 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.45 - 5.33 (m, 2H), 4.33 - 4.16 (m, 3H), 3.71 - 3.59 (m, 2H), 3.59 - 3.49 (m, 1H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 2.04 (s, 6H), 2.03 - 1.98 (m, 1H), 1.98 - 1.91 (m, 1H), 1.89 - 1.73 (m, 3H), 1.42 - 1.31 (m, 1H), 1.20 - 1.09 (m, 4H).
I-47	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.83 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.38 - 5.32 (m, 2H), 4.31 - 4.20 (m, 2H), 4.09 - 3.99 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.96 (s, 6H), 1.90 - 1.80 (m, 1H), 1.68 - 1.50 (m, 7H), 1.34 (td, *J* = 12.7, 4.6 Hz, 1H), 1.21 - 1.11 (m, 4H), 1.07 - 0.96 (m, 4H).
I-48	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 2H), 7.58 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.48 (dd, *J* = 11.3, 4.4 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.46 - 4.37 (m, 1H), 4.32 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.28 (七重峰, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 2.03 (s, 6H), 1.99 - 1.86 (m, 1H), 1.37 (dd, *J* = 6.9, 4.8 Hz, 6H), 1.24 (d, 3H), 0.97 (d, 3H).
I-51	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.00 - 7.95 (m, 1H), 7.84 - 7.80 (m, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.41 (dd, *J* = 11.3, 4.3 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.45 - 4.36 (m, 1H), 4.32 - 4.23 (m, 2H), 2.25 - 2.09 (m, 2H), 2.01 (s, 6H), 1.96 - 1.83 (m, 1H), 1.27 - 1.19 (m, 3H), 1.19 - 1.10 (m, 4H), 0.95 (m, 3H).

[3233]

化合物编号	NMR
I-54	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.88 (dt, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.80 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.44 (dd, *J* = 11.5, 4.6 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.69 - 4.55 (m, 1H), 4.25 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 3.16 (pd, *J* = 6.9, 1.1 Hz, 1H), 2.47 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 2.02 (s, 6H), 1.61 (dd, *J* = 16.3, 9.8 Hz, 1H), 1.40 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H), 0.96 - 0.82 (m, 2H), 0.78 - 0.64 (m, 1H), 0.51 - 0.37 (m, 1H).
I-55	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.03 (s, 1H), 8.72 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.02 (dt, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.80 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.63 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.41 (dd, *J* = 11.1, 4.2 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.29 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.23 - 4.11 (m, 1H), 3.16 (pd, *J* = 6.9, 1.0 Hz, 1H), 1.99 (s, 6H), 1.97 - 1.91 (m, 1H), 1.90 - 1.74 (m, 2H), 1.73 - 1.62 (m, 2H), 1.58 - 1.50 (m, 1H), 1.47 - 1.41 (m, 2H), 1.40 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H), 0.68 (s, 3H).
I-56	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 1H), 7.82 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.39 - 5.30 (m, 2H), 4.31 - 4.20 (m, 2H), 4.07 - 3.97 (m, 1H), 3.22 - 3.10 (m, 1H), 2.15 (p, *J* = 7.8 Hz, 1H), 1.99 (s, 6H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.85 - 1.75 (m, 1H), 1.72 - 1.64 (m, 3H), 1.62 - 1.54 (m, 2H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.18 - 1.05 (m, 1H).
I-57	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.45 - 5.33 (m, 2H), 4.33 - 4.07 (m, 3H), 3.21 - 3.12 (m, 1H), 1.97 (s, 6H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.37 - 1.25 (m, 2H), 0.55 - 0.47 (m, 2H), 0.34 - 0.25 (m, 1H), 0.15 - 0.07 (m, 1H), -0.29 - -0.37 (m, 1H).
I-58	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 10.13 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 5.41 - 5.28 (m, 2H), 4.56 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 11.8, 7.6, 3.7 Hz, 1H), 3.77 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.57 (t, *J* = 10.7, 7.7 Hz, 1H), 3.50 - 3.47 (m, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 3H), 2.04 (s, 6H), 1.86 - 1.75 (m, 2H), 1.68 - 1.63 (m, 1H), 1.50 - 1.41 (m, 1H), 1.19 - 1.09 (m, 4H).
I-59	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.63 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.62 - 7.49 (m, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.40 - 5.29 (m, 2H), 4.56 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 3.77 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.56 (t, *J* = 10.7, 7.8 Hz, 1H), 3.50 - 3.43 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 3H), 2.04 (s, 6H), 1.85 - 1.76 (m, 2H), 1.69 - 1.62 (m, 1H), 1.50 - 1.40 (m, 1H), 1.18 - 1.11 (m, 4H).
I-60	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.83 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.50 (dd, *J* = 11.1, 3.9 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.42 - 4.33 (m, 2H), 4.28 (t, *J* =

[3234]

化合物编号	NMR
	11.4 Hz, 1H), 3.22 - 3.11 (m, 1H), 2.11 - 1.93 (m, 8H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 0.98 (s, 3H), 0.76 (s, 3H).
I-61	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.27 (s, 1H), 8.69 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.10 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.83 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.38 (dd, *J* = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.35 - 4.19 (m, 2H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 1.99 (s, 6H), 1.92 (ddd, *J* = 14.1, 10.5, 3.5 Hz, 1H), 1.73 - 1.63 (m, 2H), 1.53 - 1.50 (m, 1H), 1.43 - 1.36 (m, 2H), 1.31 - 1.18 (m, 2H), 1.18 - 1.10 (m, 4H), 1.10 - 1.01 (m, 1H), 0.89 - 0.76 (m, 1H), 0.52 - 0.41 (m, 1H).
I-63	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.86 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 9.7, 0.9 Hz, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.65 (t, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.67 (dd, *J* = 11.4, 4.3 Hz, 1H), 5.47 (dd, *J* = 16.3, 1.6 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 1H), 3.87 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.15 - 3.01 (m, 1H), 2.01 (s, 6H), 1.78 (dd, *J* = 15.2, 8.8 Hz, 1H), 1.35 (dd, *J* = 7.0, 2.1 Hz, 6H), 0.68 (s, 9H), (1H 不稳定缺失，1H 重叠 H2O).
I-64	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.78 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.05 (dt, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.85 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.46 (dd, *J* = 11.0, 3.9 Hz, 1H), 5.36 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.18 - 4.08 (m, 1H), 3.33 - 3.22 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.98 - 1.88 (m, 1H), 1.74 - 1.66 (m, 2H), 1.48 - 1.40 (m, 2H), 1.37 (dd, *J* = 6.9, 4.4 Hz, 6H), 1.28 - 1.19 (m, 2H), 1.09 - 1.01 (m, 1H), 0.92 - 0.77 (m, 2H), 0.50 - 0.38 (m, 1H).
I-65	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.79 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.09 (dt, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.85 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.49 (dd, *J* = 11.2, 4.4 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 2H), 4.26 - 4.19 (m, 1H), 3.24 - 3.09 (m, 1H), 2.26 - 2.14 (m, 2H), 1.87 - 1.81 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.80 - 1.75 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.59 (dd, *J* = 15.1, 1.5 Hz, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 0.81 (dd, *J* = 6.6, 3.2 Hz, 6H), 0.61 (s, 9H).
I-68	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.03 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.64 - 5.55 (m, 1H), 5.50 (dd, *J* = 10.9, 4.2 Hz, 1H), 4.91 - 4.83 (m, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 1H), 4.14 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.67 - 3.43 (m, 4H), 2.07 (s, 6H), 1.66 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.65 - 1.62 (m, 3H), 1.17 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H).
I-69	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.19 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 2H), 7.86 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.62 (dd, *J* = 11.1, 4.2 Hz, 1H), 5.57 - 5.50 (m, 1H), 4.46 - 4.37 (m, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.75 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.34 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.00 (s, 6H), 1.73 (dd, *J* = 15.0, 8.8 Hz, 2H), 1.54 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.51 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.69 (s,

[3235]

化合物编号	NMR
	9H).
I-70	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.40 - 5.28 (m, 2H), 4.35 - 4.22 (m, 2H), 4.10 - 3.99 (m, 1H), 3.22 - 3.10 (m, 1H), 1.97 (s, 6H), 1.90 - 1.68 (m, 3H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.24 - 1.14 (m, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.22 - 0.10 (m, 4H).
I-72	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.88 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.53 - 5.41 (m, 2H), 4.29 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 2.01 (s, 6H), 1.82 - 1.75 (m, 2H), 1.38 (dd, *J* = 10.2, 6.8 Hz, 6H), 1.28 - 1.20 (m, 1H), 0.97 - 0.87 (m, 4H), 0.24 - 0.11 (m, 4H).
I-73	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.03 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.00 (dt, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.86 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.62 (dd, *J* = 11.1, 4.1 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.32 (七重峰, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.02 (s, 6H), 1.76 (dd, *J* = 15.1, 8.8 Hz, 1H), 1.60 (dd, *J* = 15.0, 1.7 Hz, 1H), 1.52 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.49 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.68 (s, 9H).
I-74	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.59 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.11 (dt, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.81 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.26 (dd, *J* = 11.3, 4.4 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 4.50 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 4.27 - 4.16 (m, 1H), 3.52 (七重峰, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.99 (s, 6H), 1.86 (dd, *J* = 15.3, 8.8 Hz, 1H), 1.62 (dd, *J* = 15.3, 1.7 Hz, 1H), 1.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.52 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.63 (s, 9H).
I-75	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.99 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.56 (dd, *J* = 11.2, 4.2 Hz, 1H), 5.45 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 1H), 4.26 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.31 (七重峰, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.02 (s, 6H), 1.84 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 1.51 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.48 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.47 - 1.38 (m, 1H), 0.56 (s, 3H), 0.43 - 0.35 (m, 1H), 0.34 - 0.25 (m, 1H), 0.20 - 0.13 (m, 1H), 0.09 - 0.01 (m, 1H).
I-76	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.64 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.47 - 8.10 (m, 2H), 7.99 - 7.91 (m, 1H), 7.81 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.64 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.44 - 5.31 (m, 2H), 4.38 - 4.30 (m, 2H), 4.30 - 4.23 (m, 1H), 3.24 - 3.09 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 2.08 - 2.03 (m, 1H), 2.03 - 1.98 (m, 3H), 1.90 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 1.83 - 1.68 (m, 2H), 1.56 (s, 4H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.10 - 0.99 (m, 1H), 0.86 - 0.79 (m, 1H).
I-77	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.46 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 9.6, 1.0 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.57

[3236]

化合物编号	NMR
	(dd, *J* = 16.2, 1.8 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J* = 11.3, 4.3 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 16.2, 1.7 Hz, 1H), 4.33 - 4.25 (m, 1H), 4.12 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.70 - 3.59 (m, 2H), 3.52 (七重峰, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.07 (七重峰, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.05 (s, 6H), 1.34 (dd, *J* = 6.9, 1.5 Hz, 6H), 1.14 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).
I-78	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.14 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.07 (dt, *J* = 8.0, 2.0, 1.1 Hz, 1H), 7.86 (dt, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 9.7, 0.9 Hz, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.60 (dd, *J* = 11.4, 4.3 Hz, 1H), 5.48 (dd, *J* = 16.2, 1.7 Hz, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 1H), 4.16 (dd, *J* = 16.3, 1.7 Hz, 1H), 3.85 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.07 (七重峰, 1H), 2.01 (s, 6H), 1.81 (d, *J* = 14.9, 2.0 Hz, 1H), 1.46 (dd, *J* = 15.0, 10.2 Hz, 1H), 1.34 (dd, *J* = 6.9, 1.8 Hz, 6H), 0.56 (s, 3H), 0.44 - 0.38 (m, 1H), 0.30 - 0.24 (m, 1H), 0.17 - 0.11 (m, 1H), 0.07 - 0.02 (m, 1H).
I-79	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.16 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.09 - 8.03 (m, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.18 (s, 1H), 5.62 - 5.48 (m, 2H), 4.44 - 4.35 (m, 1H), 4.28 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.75 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.44 - 3.34 (m, 1H), 2.01 (s, 6H), 1.83 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 1.57 (dd, *J* = 12.7, 6.7 Hz, 6H), 1.47 - 1.38 (m, 1H), 0.58 (s, 3H), 0.43 - 0.36 (m, 1H), 0.34 - 0.27 (m, 1H), 0.20 - 0.13 (m, 1H), 0.09 - 0.05 (m, 1H).
I-80	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.21 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.02 - 7.97 (m, 1H), 7.90 (dt, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 6.15 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 5.58 (dd, *J* = 11.3, 4.3 Hz, 1H), 5.52 (dd, *J* = 16.8, 1.7 Hz, 1H), 4.46 - 4.38 (m, 1H), 4.25 (dd, *J* = 16.8, 1.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.13 - 3.03 (m, 1H), 2.00 (s, 6H), 1.79 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 1.46 (dd, *J* = 15.1, 10.2 Hz, 1H), 1.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.55 (s, 3H), 0.46 - 0.39 (m, 1H), 0.32 - 0.24 (m, 1H), 0.18 - 0.10 (m, 1H), 0.07 - 0.01 (m, 1H).
I-81	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.15 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.88 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.18 - 6.12 (m, 2H), 5.61 - 5.53 (m, 2H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.13 - 3.03 (m, 1H), 2.00 (s, 6H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.61 - 1.38 (m, 7H), 1.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H), 1.15 - 1.05 (m, 1H), 0.59 - 0.47 (m, 1H).
I-82	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.05 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.10 (dt, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.63 (dd, *J* = 10.9, 4.1 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.31 - 4.17 (m, 1H), 4.10 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.24 - 3.13 (m, 1H), 2.25 - 2.13 (m, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 5H), 1.72 (s, 3H), 1.62 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 1.39 (dd, *J* = 10.7, 6.8 Hz, 6H), 0.81 (dd, *J* = 6.6, 4.3 Hz, 6H), 0.65 (s, 9H).
I-83	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.86 (dt, *J* = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 3H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H),

[3237]

化合物编号	NMR
	6.20 (s, 1H), 6.16 - 6.13 (m, 1H), 5.62 (dd, *J* = 16.8, 1.7 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J* = 11.5, 4.5 Hz, 1H), 4.61 - 4.54 (m, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 4.01 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.89 - 3.82 (m, 4H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 3.54 - 3.48 (m, 1H), 3.13 - 3.02 (m, 1H), 2.24 - 2.10 (m, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.94 - 1.82 (m, 2H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 1.52 - 1.44 (m, 1H), 1.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).
I-84	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.17 - 10.01 (m, 1H), 9.05 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.61 (dd, *J* = 16.7, 1.7 Hz, 1H), 5.52 (dd, *J* = 11.5, 4.5 Hz, 1H), 4.61 - 4.53 (m, 1H), 4.41 - 4.32 (m, 1H), 4.00 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.90 - 3.81 (m, 4H), 3.61 - 3.55 (m, 1H), 3.51 (dd, *J* = 10.7, 3.2 Hz, 1H), 3.12 - 3.02 (m, 1H), 2.24 - 2.09 (m, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.94 - 1.81 (m, 2H), 1.74 - 1.64 (m, 1H), 1.53 - 1.43 (m, 1H), 1.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).
I-85	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.08 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.61 - 8.54 (m, 1H), 8.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (dt, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.33 - 5.20 (m, 2H), 4.49 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 3.55 - 3.44 (m, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.04 (s, 6H), 1.84 (dd, *J* = 15.7, 3.3 Hz, 1H), 1.60 - 1.50 (m, 13H).
I-86	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.75 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.06 (dt, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.91 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.28 (s, 1H), 5.46 (dd, *J* = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.28 - 4.18 (m, 2H), 4.15 - 4.04 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.43 (s, 1H), 2.08 (s, 6H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.86 - 1.76 (m, 2H), 1.56 - 1.48 (m, 6H), 1.26 - 1.18 (m, 2H), 1.08 - 0.99 (m, 2H).
I-89	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.44 - 10.12 (m, 1H), 9.05 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.86 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 9.6, 0.9 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.66 - 6.62 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.64 - 5.50 (m, 2H), 4.25 - 4.17 (m, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 3.71 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.14 - 3.00 (m, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.00 - 1.92 (m, 6H), 1.78 (dd, *J* = 15.5, 3.3 Hz, 1H), 1.67 - 1.59 (m, 7H), 1.35 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H), 1.33 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H).
I-90	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.88 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.83 (dt, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.59 - 5.42 (m, 2H), 4.81 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 4.43 - 4.25 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.65 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 3.55 (h, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.45 (七重峰, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.11 (s, 6H), 1.60 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).
I-91	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.05 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.53 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.80 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.30 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 5.25 (dd, *J* = 11.2, 4.5 Hz, 1H), 4.73 - 4.63 (m, 2H), 4.41 - 4.30 (m, 1H), 3.70 - 3.58 (m, 2H), 3.51 (七重峰, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.42 (七重

[3238]

化合物编号	NMR
	峰, J = 6.1 Hz, 1H), 2.03 (s, 6H), 1.54 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.52 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.09 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.1 Hz, 3H).
I-93	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.73 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.84 (dt, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.57 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.43 (dd, J = 11.0, 4.1 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 1H), 3.79 (p, J = 8.2, 6.9 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 10.7, 7.6 Hz, 1H), 3.50 (dd, J = 10.7, 3.0 Hz, 1H), 3.27 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.18 - 2.13 (m, 1H), 2.08 (s, 6H), 1.88 - 1.77 (m, 2H), 1.71 - 1.65 (m, 1H), 1.51 - 1.42 (m, 2H), 1.37 (dd, J = 6.9, 4.3 Hz, 6H).
I-95	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.96 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 9.6, 1.0 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.58 (dd, J = 16.2, 1.8 Hz, 1H), 5.52 (dd, J = 11.4, 4.4 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 16.2, 1.7 Hz, 1H), 4.34 - 4.25 (m, 1H), 4.09 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.84 (p, 1H), 3.62 - 3.54 (m, 1H), 3.54 - 3.46 (m, 1H), 3.07 (七重峰, J = 6.9, 1.1 Hz, 1H), 2.22 - 2.08 (m, 2H), 2.05 (s, 6H), 1.92 - 1.80 (m, 2H), 1.72 - 1.65 (m, 1H), 1.51 - 1.43 (m, 1H), 1.34 (dd, J = 6.9, 1.5 Hz, 6H).
I-97	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.91 (s, 1H), 8.73 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.39 (dd, J = 11.4, 4.0 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 2H), 4.10 - 3.99 (m, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 7H), 1.80 (dd, J = 15.5, 3.2 Hz, 1H), 1.58 - 1.54 (m, 6H), 1.54 (s, 3H), 1.42 - 1.37 (m, 2H), 0.98 - 0.88 (m, 2H).
I-100	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.86 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.81 (dt, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.59 - 5.47 (m, 1H), 5.43 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.24 - 4.08 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.19 (七重峰, J = 6.8 Hz, 1H), 2.06 (s, 6H), 2.04 - 1.98 (m, 1H), 1.56 - 1.45 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.39 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.31 - 1.24 (m, 1H), 0.75 (dt, J = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 0.66 (dt, J = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 0.57 (dt, J = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 0.44 (dt, J = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 0.37 (dt, J = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 0.31 (dt, J = 9.1, 4.7 Hz, 1H), -0.04 (dt, J = 9.0, 4.7 Hz, 1H), -0.53 (dt, J = 9.1, 4.6 Hz, 1H).
I-101	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 - 8.66 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.98 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.83 (dt, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.35 (dd, J = 11.4, 4.4 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 2H), 4.21 - 4.10 (m, 1H), 3.22 - 3.10 (m, 1H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 2.04 (s, 6H), 1.50 - 1.43 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.23 - 1.19 (m, 1H), 0.69 (dt, J = 8.8, 4.3 Hz, 1H), 0.62 (dt, J = 8.7, 4.2 Hz, 1H), 0.54 (dt, J = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 0.41 (dt, J = 9.1, 4.8 Hz, 1H), 0.34 (dt, J = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 0.29 (dt, J = 9.2, 4.7 Hz, 1H), -0.08 (dt, J = 9.1, 4.6 Hz, 1H), -0.58 (dt, J = 9.1, 4.7 Hz, 1H).
I-102	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.85 -

[3239]

化合物编号	NMR
	7.73 (m, 2H), 7.59 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.32 (dd, *J* = 11.4, 4.4 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.38 - 4.26 (m, 2H), 4.15 (tt, *J* = 11.2, 3.7 Hz, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 2H), 2.04 (s, 6H), 1.45 (ddd, *J* = 14.3, 10.0, 3.2 Hz, 1H), 1.23 - 1.18 (m, 1H), 1.18 - 1.14 (m, 3H), 1.14 - 1.11 (m, 1H), 0.71 - 0.65 (m, 1H), 0.61 (dt, *J* = 8.7, 4.3 Hz, 1H), 0.53 (dt, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 0.41 (dt, *J* = 9.1, 4.7 Hz, 1H), 0.33 (dt, *J* = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 0.28 (dt, *J* = 9.1, 4.6 Hz, 1H), -0.08 (dt, *J* = 9.0, 4.6 Hz, 1H), -0.58 (dt, *J* = 9.1, 4.7 Hz, 1H).
I-103	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.85 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.45 - 5.36 (m, 2H), 4.33 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 2.03 (s, 6H), 1.93 (ddd, *J* = 14.4, 10.3, 4.9 Hz, 1H), 1.35 - 1.27 (m, 1H), 1.20 - 1.15 (m, 3H), 1.15 - 1.12 (m, 1H), 0.58 - 0.42 (m, 2H), 0.33 - 0.24 (m, 1H), 0.10 (dt, *J* = 9.3, 4.8 Hz, 1H), -0.33 - -0.43 (m, 1H).
I-105	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.46 (dd, *J* = 11.3, 4.3 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.38 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.30 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.22 - 3.10 (m, 1H), 2.01 (s, 6H), 1.88 (dd, *J* = 15.2, 8.4 Hz, 1H), 1.74 - 1.68 (m, 1H), 1.42 - 1.40 (m, 3H), 1.40 - 1.38 (m, 3H), 0.66 (s, 3H), 0.41 (s, 3H), 0.10 - 0.03 (m, 1H), -0.12 - -0.22 (m, 2H), -0.42 - -0.54 (m, 2H).
I-106	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.86 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.81 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.55 - 5.44 (m, 2H), 4.33 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.15 - 4.02 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.17 (七重峰, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.04 (s, 6H), 1.92 - 1.83 (m, 2H), 1.68 - 1.53 (m, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.34 (d, *J* = 2.7 Hz, 3H), 1.31 - 1.24 (m, 4H).
I-107	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (t, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.01 - 7.95 (m, 1H), 7.80 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.40 - 5.30 (m, 2H), 4.32 - 4.21 (m, 2H), 4.12 - 4.01 (m, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 2.01 (s, 6H), 1.92 - 1.77 (m, 2H), 1.35 - 1.29 (m, 4H), 1.29 - 1.23 (m, 4H), 1.20 - 1.11 (m, 4H).
I-109	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.80 (dt, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.38 (dd, *J* = 11.3, 4.4 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 3.67 (dd, *J* = 10.8, 3.1 Hz, 1H), 3.22 - 3.10 (m, 2H), 2.04 (s, 6H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 0.53 - 0.39 (m, 4H).
I-110	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.80 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.09 (ddd, *J* = 7.9, 1.9, 1.1 Hz, 1H), 8.01 - 7.69 (m, 2H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H),

[3240]

化合物编号	NMR
	6.63 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.46 (dd, *J* = 11.2, 4.3 Hz, 1H), 5.30 - 5.24 (m, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 2H), 4.29 - 4.19 (m, 1H), 3.22 - 3.09 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.88 - 1.78 (m, 4H), 1.75 (s, 3H), 1.60 (dd, *J* = 15.1, 1.6 Hz, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 0.61 (s, 9H).
I-111	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.36 (dd, *J* = 11.5, 4.4 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.86 (spt, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.49 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.31 - 4.22 (m, 1H), 2.01 (s, 6H), 1.84 (dd, *J* = 15.4, 8.8 Hz, 1H), 1.72 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.67 - 1.54 (m, 1H, 与水重叠), 0.63 (s, 9H).1 个缺失的不稳定质子.
I-112	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.71 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.11 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.88 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.43 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.47 - 4.31 (m, 2H), 4.16 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.85 - 3.75 (m, 2H), 2.06 (s, 6H), 1.81 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 1.54 - 1.46 (m, 1H), 1.43 (d, *J* = 2.8 Hz, 6H), 0.48 (s, 3H), 0.41 - 0.31 (m, 1H), 0.31 - 0.21 (m, 1H), 0.19 - 0.10 (m, 1H), 0.06 - 0.01 (m, 1H).
I-114	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H), 8.08 (dt, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.86 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.33 (dd, *J* = 11.5, 4.1 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.39 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.07 (tt, *J* = 11.3, 3.7 Hz, 1H), 3.57 (七重峰, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.02 (s, 7H), 1.82 (dd, *J* = 15.7, 3.3 Hz, 1H), 1.58 - 1.51 (m, 6H), 1.45 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 1.43 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H).
I-115	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.80 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.36 (dd, *J* = 11.2, 4.3 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.41 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.36 - 4.26 (m, 1H), 3.79 - 3.70 (m, 1H), 3.66 (dd, *J* = 10.8, 3.1 Hz, 1H), 3.21 - 3.11 (m, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 2.04 (s, 6H), 1.18 - 1.11 (m, 4H), 0.53 - 0.38 (m, 4H).
I-116	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.39 (dd, *J* = 11.0, 3.9 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.28 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 2.02 (s, 6H), 1.98 - 1.91 (m, 1H), 1.88 - 1.74 (m, 2H), 1.73 - 1.62 (m, 2H), 1.39 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.20 - 1.08 (m, 4H), 0.67 (s, 3H).（缺失环丁基质子.参见注释）
I-118	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.74 (s, 1H), 8.66 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.81 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.39 - 5.27 (m, 2H), 4.56 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 1H), 3.80 - 3.71 (m, 1H), 3.62 (dd, *J* = 10.7, 7.7 Hz, 1H),

[3241]

化合物编号	NMR
	3.52 (dd, *J* = 10.6, 3.1 Hz, 1H), 2.13 (tt, *J* = 8.1, 5.3 Hz, 1H), 2.04 (s, 6H), 1.63 - 1.57 (m, 4H), 1.56 - 1.42 (m, 4H), 1.20 - 1.09 (m, 4H).
I-119	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.62 (s, 1H), 8.72 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.81 (dt, *J* = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.40 (dd, *J* = 11.1, 4.3 Hz, 1H), 5.36 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 1H), 3.82 - 3.75 (m, 1H), 3.64 (dd, *J* = 10.7, 7.6 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 10.7, 3.1 Hz, 1H), 3.27 (七重峰, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.66 - 1.60 (m, 4H), 1.58 - 1.46 (m, 4H), 1.38 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.36 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).
I-120	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.81 (dd, *J* = 7.3, 1.5 Hz, 2H), 7.58 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.42 - 5.27 (m, 2H), 4.58 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.46 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 1H), 3.83 - 3.71 (m, 1H), 3.63 (dd, *J* = 10.6, 7.8 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 10.6, 3.1 Hz, 1H), 3.16 (d 七重峰, *J* = 7.0, 0.9 Hz, 1H), 2.04 (s, 6H), 1.66 - 1.57 (m, 5H), 1.55 - 1.46 (m, 3H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).
I-122	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.80 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.10 (dt, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.47 (dd, *J* = 11.1, 4.3 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.48 - 4.31 (m, 2H), 4.31 - 4.18 (m, 1H), 3.24 - 3.07 (m, 1H), 1.88 - 1.80 (m, 4H), 1.79 (s, 3H), 1.47 - 1.42 (m, 1H), 1.40 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H), 0.91 - 0.68 (m, 4H), 0.61 (s, 9H), 0.57 - 0.51 (m, 1H)
I-124	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.63 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.40 (dd, *J* = 10.1, 3.0 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.49 - 4.38 (m, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 1H), 4.26 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.24 - 3.10 (m, 1H), 2.33 - 2.15 (m, 2H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 2.03 (s, 6H), 2.01 - 1.90 (m, 2H), 1.82 - 1.73 (m, 1H), 1.51 - 1.42 (m, 1H), 1.40 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H), 1.38 - 1.28 (m, 1H).
I-125	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.63 - 5.52 (m, 1H), 5.52 - 5.36 (m, 1H), 4.70 - 4.36 (m, 2H), 4.33 - 4.08 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.24 (七重峰, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.49 - 2.13 (m, 3H), 2.07 (s, 6H), 2.06 - 1.92 (m, 3H), 1.88 - 1.77 (m, 1H), 1.57 - 1.47 (m, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.41 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).
I-127	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 - 8.60 (m, 1H), 8.55 - 8.51 (m, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 1H), 7.78 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.32 - 5.25 (m, 2H), 4.48 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 1H), 3.57 (七重峰, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.04 - 1.97 (m, 6H), 1.92 - 1.70 (m, 2H), 1.45 (d, *J* = 1.4 Hz, 6H), 1.23 - 1.10 (m, 1H), 0.93 - 0.89 (m, 3H), 0.89 - 0.83 (m, 1H), 0.20 - 0.05 (m, 4H).

[3242]

化合物编号	NMR
I-129	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (s, 1H), 8.54 - 8.51 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.11 (s, 1H), 5.40 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.25 (dd, *J* = 11.4, 4.2 Hz, 1H), 4.85 (h, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.11 - 3.98 (m, 1H), 2.00 - 1.80 (m, 7H), 1.72 (d, *J* = 6.6 Hz, 7H), 1.23 - 1.11 (m, 1H), 0.94 - 0.82 (m, 4H), 0.22 - 0.15 (m, 2H), 0.15 - 0.10 (m, 2H).
I-130	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.7 (br, 1H).8.62 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.42 - 5.27 (m, 2H), 4.25 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.04 (tt, *J* = 11.3, 3.9 Hz, 1H), 2.13 (tt, *J* = 8.1, 5.3 Hz, 1H), 1.94 (s, 6H), 1.81 - 1.69 (m, 1H), 1.68 - 1.55 (m, 1H), 1.44 - 1.30 (m, 1H), 1.21 - 1.13 (m, 4H), 1.13 - 1.05 (m, 1H), 1.00 - 0.86 (m, 1H), 0.81 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.79 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).
I-131	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.95 (br s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.01 (dt, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.88 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.27 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.54 (dd, *J* = 11.3, 4.3 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.49 - 4.32 (m, 1H), 4.23 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.04 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.02 (s, 6H), 2.00 - 1.94 (m, 1H), 1.83 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 1.46 (dd, *J* = 15.1, 10.2 Hz, 1H), 1.18 - 1.06 (m, 2H), 0.95 - 0.78 (m, 2H), 0.53 (s, 3H), 0.39 (dt, *J* = 9.7, 5.0 Hz, 1H), 0.28 (dt, *J* = 9.8, 5.0 Hz, 1H), 0.15 (dt, *J* = 9.3, 4.8 Hz, 1H), 0.04 (dt, *J* = 9.5, 4.8 Hz, 1H).
I-132	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (s, 1H), 8.58 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.83 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.36 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 5.28 (dd, *J* = 11.3, 4.5 Hz, 1H), 4.85 (七重峰, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.58 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 1H), 3.72 - 3.54 (m, 2H), 3.39 (七重峰, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.01 (s, 6H), 1.71 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 1.06 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).
I-133	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.72 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.11 (dt, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.89 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.44 (dd, *J* = 10.2, 3.2 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.46 - 4.29 (m, 2H), 4.16 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.80 - 3.67 (m, 1H), 2.48 - 2.37 (m, 4H), 2.20 - 1.96 (m, 8H), 1.81 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 1.49 (dd, *J* = 15.1, 9.3 Hz, 1H), 0.48 (s, 3H), 0.36 (dt, *J* = 9.7, 5.0 Hz, 1H), 0.30 - 0.21 (m, 1H), 0.15 (p, *J* = 4.9 Hz, 1H), 0.07 - 0.01 (m, 1H) 加 1H 未观察到.
I-135	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.81 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.09 (dt, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.85 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.48 (dd, *J* = 11.2, 4.3 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 2H), 4.28 - 4.18 (m, 1H), 3.24 - 3.09 (m, 1H), 2.49 (七重峰, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.80 (s, 4H), 1.76 (s, 3H), 1.60 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.61 (s,

[3243]

化合物编号	NMR
	9H).
I-136	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.79 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.85 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.44 (dd, *J* = 11.2, 4.3 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.44 - 4.32 (m, 2H), 4.32 - 4.23 (m, 1H), 3.24 - 3.08 (m, 1H), 2.19 (七重峰, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.82 (dd, *J* = 15.2, 8.4 Hz, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.58 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 0.98 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 0.59 (s, 9H).
I-137	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.80 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.09 (dt, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.47 (dd, *J* = 11.2, 4.3 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 2H), 4.26 - 4.10 (m, 1H), 2.27 - 2.06 (m, 3H), 1.88 - 1.76 (m, 5H), 1.74 (s, 3H), 1.58 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.19 - 1.08 (m, 4H), 0.85 - 0.75 (m, 6H), 0.60 (s, 9H)
I-138	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.43 (s, 1H), 8.68 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 2H), 7.60 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.42 - 5.30 (m, 2H), 4.58 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.47 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 1H), 3.80 - 3.62 (m, 2H), 3.62 - 3.55 (m, 1H), 3.53 - 3.39 (m, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 4H), 2.19 - 2.05 (m, 2H), 2.05 (s, 6H), 1.11 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).
I-139	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 - 8.86 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.84 - 7.80 (m, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.53 - 5.42 (m, 2H), 4.70 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.36 - 4.20 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.63 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 3.53 (七重峰, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 7H), 1.62 - 1.47 (m, 2H), 1.29 (dd, *J* = 8.2, 3.4 Hz, 2H), 1.16 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).
I-140	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.59 - 5.52 (m, 1H), 5.43 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 1H), 4.25 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.07 - 3.95 (m, 4H), 2.14 - 2.08 (m, 1H), 2.05 (s, 6H), 1.85 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 1.66 - 1.50 (m, 2H), 1.50 - 1.39 (m, 1H), 1.33 - 1.28 (m, 2H), 0.54 (s, 3H), 0.42 - 0.35 (m, 1H), 0.33 - 0.26 (m, 1H), 0.21 - 0.13 (m, 1H), 0.06 - 0.02 (m, 1H).
I-141	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.03 - 7.95 (m, 1H), 7.83 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.60 (dd, *J* = 10.9, 4.0 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.20 - 4.12 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.06 - 3.98 (m, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 2.05 (s, 6H), 1.82 - 1.71 (m, 2H), 1.67 - 1.55 (m, 2H), 1.40 - 1.33 (m, 2H), 0.68 (s, 9H).
I-142	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.87 - 6.82 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.68 -

[3244]

化合物编号	NMR
	5.57 (m, 2H), 4.41 - 4.30 (m, 2H), 3.66 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.20 (七重峰, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.98 (s, 6H), 1.86 - 1.79 (m, 1H), 1.46 - 1.36 (m, 7H), 0.62 (s, 3H), 0.45 - 0.36 (m, 1H), 0.35 - 0.26 (m, 1H), 0.21 - 0.13 (m, 1H), 0.11 - 0.07 (m, 1H).
I-144	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.80 (s, 1H), 8.66 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.82 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.42 - 5.31 (m, 2H), 4.57 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.48 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 1H), 3.66 (dd, *J* = 10.7, 7.8 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 10.7, 3.3 Hz, 1H), 3.54 - 3.40 (m, 1H), 2.67 - 2.54 (m, 2H), 2.16 - 2.04 (m, 4H), 2.04 (s, 6H), 1.62 (s, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).
I-145	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.64 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.39 - 5.23 (m, 2H), 4.27 (t, *J* = 12.3 Hz, 2H), 4.18 - 4.03 (m, 1H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 1.99 (s, 6H), 1.91 - 1.84 (m, 1H), 1.80 - 1.73 (m, 1H), 1.20 - 1.12 (m, 4H), 1.09 - 0.99 (m, 2H), 0.52 - 0.38 (m, 1H), 0.37 - 0.25 (m, 2H), -0.05 - -0.19 (m, 2H).(磺酰胺-NH 不可见)
I-146	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.65 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.41 - 5.28 (m, 2H), 4.35 - 4.22 (m, 2H), 4.19 - 4.08 (m, 1H), 3.16 (七重峰, *J* = 6.9, 1.1 Hz, 1H), 2.00 (s, 6H), 1.91 - 1.83 (m, 1H), 1.82 - 1.75 (m, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.09 - 1.00 (m, 2H), 0.50 - 0.38 (m, 1H), 0.36 - 0.25 (m, 2H), -0.06 - -0.18 (m, 2H).磺酰胺 NH 不可见
I-150	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.95 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.05 (dt, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.75 (dt, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 6.26 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 5.78 (dd, *J* = 10.8, 4.0 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.31 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.38 - 2.13 (m, 1H), 2.10 (s, 6H), 1.91 (dd, *J* = 15.2, 8.8 Hz, 1H), 1.65 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 1.23 - 1.15 (m, 2H), 0.94 - 0.86 (m, 2H), 0.71 (s, 9H).
I-151	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.74 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.72 (dt, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.69 (dd, *J* = 11.1, 4.3 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.61 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.82 (dd, *J* = 11.0, 8.2 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 11.0, 3.3 Hz, 1H), 3.52 (七重峰, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.33 (tt, *J* = 8.3, 5.1 Hz, 1H), 2.14 (s, 6H), 1.40 - 1.31 (m, 2H), 1.12 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.09 - 1.03 (m, 2H), 1.06 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).
I-152	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.81 - 8.76 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.10 (dt, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.45 (dd, *J* = 11.1, 4.2 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 2H), 4.28 - 4.16 (m, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 1.88 - 1.80 (m, 4H), 1.79 (s,

[3245]

化合物编号	NMR
	3H), 1.59 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 1.47 - 1.38 (m, 1H), 1.21 - 1.08 (m, 4H), 0.88 - 0.70 (m, 3H), 0.65 - 0.51 (m, 10H).
I-153	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.33 (s, 1H), 8.66 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.38 - 5.29 (m, 2H), 5.26 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.71 - 4.61 (m, 1H), 4.48 - 4.35 (m, 2H), 3.23 - 3.10 (m, 1H), 2.73 - 2.51 (m, 2H), 2.36 - 2.22 (m, 1H), 2.00 (s, 6H), 1.96 - 1.82 (m, 2H), 1.82 - 1.70 (m, 1H), 1.41 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).
I-155	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 1H), 7.81 (dt, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 5.52 - 5.43 (m, 2H), 4.29 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.07 - 3.92 (m, 6H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 2.03 - 1.99 (m, 6H), 1.82 - 1.74 (m, 2H), 1.48 - 1.40 (m, 2H), 1.26 - 1.22 (m, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.24 - 0.12 (m, 4H).
I-156	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.70 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.42 (dd, *J* = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.38 - 4.25 (m, 2H), 4.14 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 2.06 (s, 6H), 1.86 - 1.79 (m, 1H), 1.52 - 1.44 (m, 1H), 1.37 (ddd, *J* = 13.7, 10.4, 3.0 Hz, 1H), 1.28 - 1.24 (m, 1H), 1.19 - 1.13 (m, 3H), 0.87 - 0.79 (m, 3H), 0.40 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).
I-158	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.07 (dt, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.93 - 7.82 (m, 2H), 7.61 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.37 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.09 - 3.98 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.27 (m, 4H), 3.24 - 3.11 (m, 2H), 2.85 - 2.76 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.61 (dd, *J* = 15.0, 9.4 Hz, 1H), 1.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.38 - 1.32 (m, 4H), 0.62 (s, 9H).
I-162	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.69 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.98 - 7.88 (m, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.40 (dd, *J* = 11.4, 4.5 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.60 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.37 (ddt, *J* = 11.9, 7.9, 4.1 Hz, 1H), 3.70 - 3.58 (m, 2H), 3.49 - 3.40 (m, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.42 (d, *J* = 7.0, 1.2 Hz, 6H), 1.10 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).磺酰胺-NH 不可见
I-163	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.63 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 1H), 7.71 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.60 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.39 (dd, *J* = 11.5, 4.1 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.41 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.95 (td, *J* = 10.7, 4.0 Hz, 1H), 2.79 (q, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.13 (ddd, *J* = 13.6, 8.1, 5.2 Hz, 1H), 2.00 (s, 6H), 1.83 (q, *J* = 6.2, 4.6 Hz, 1H), 1.72 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 1.19 - 1.13 (m, 4H), 1.09 (s, 3H), 0.89 - 0.83 (m, 2H), 0.78 (s, 3H).磺酰胺-NH 不可见
I-164	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.64 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.18 (d,

[3246]

化合物编号	NMR
	J = 7.9 Hz, 1H), 7.90 (dt, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.71 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.39 (dd, *J* = 11.5, 4.1 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.95 (td, *J* = 10.9, 4.0 Hz, 1H), 2.80 (h, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.13 (tt, *J* = 8.1, 5.3 Hz, 1H), 2.02 (s, 6H), 1.87 - 1.81 (m, 1H), 1.74 - 1.69 (m, 1H), 1.16 (ddd, *J* = 10.4, 6.5, 2.4 Hz, 4H), 1.09 (s, 3H), 0.90 - 0.83 (m, 2H), 0.78 (s, 3H).磺酰胺-NH 不可见
I-167	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.10 (dt, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.65 (dd, *J* = 11.0, 4.2 Hz, 1H), 5.46 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.28 - 4.17 (m, 1H), 4.05 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.29 (七重峰, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.79 (dd, *J* = 15.0, 8.5 Hz, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.61 (dd, *J* = 15.0, 1.7 Hz, 1H), 1.50 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.47 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.66 (s, 9H).
I-168	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.08 (dt, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.86 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.64 (dd, *J* = 11.0, 4.2 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.28 - 4.21 (m, 1H), 4.10 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.16 (七重峰, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.83 - 1.76 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.65 - 1.57 (m, 1H), 1.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.65 (s, 9H).
I-170	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.15 - 8.09 (m, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.70 - 5.60 (m, 1H), 5.46 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.53 - 4.40 (m, 2H), 4.25 - 3.96 (m, 7H), 2.22 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.68 - 1.60 (m, 2H), 1.35 - 1.30 (m, 2H), 0.83 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.81 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.66 (s, 9H).
I-171	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.10 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.11 (dt, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.64 (dd, *J* = 11.0, 4.2 Hz, 1H), 5.48 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 1H), 4.02 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.27 (七重峰, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.27 - 2.11 (m, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.79 - 1.75 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.65 - 1.57 (m, 1H), 1.49 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.46 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.81 (d, *J* = 4.2 Hz, 3H), 0.79 (d, *J* = 4.1 Hz, 3H), 0.66 (s, 9H).
I-172	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.03 (dt, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (dt, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.36 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.04 - 3.95 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.29 - 3.10 (m, 3H), 2.82 - 2.69 (m, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.94 (s, 6H), 1.62 (dd, *J* = 15.0, 9.7 Hz, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.34 - 1.28 (m, 1H), 0.61 (s, 9H).

[3247]

化合物编号	NMR
I-173	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.02 (dt, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.89 - 7.85 (m, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.62 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.08 - 3.96 (m, 1H), 3.23 - 3.11 (m, 2H), 3.06 - 2.94 (m, 1H), 2.84 - 2.68 (m, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 1H), 1.95 (s, 6H), 1.67 (dd, *J* = 15.1, 9.6 Hz, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.27 (dd, *J* = 15.0, 2.4 Hz, 1H), 0.54 (s, 9H).
I-174	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.92 - 7.80 (m, 2H), 7.60 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.42 - 5.30 (m, 2H), 4.60 - 4.44 (m, 2H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 3.66 (dd, *J* = 10.7, 7.8 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 10.6, 3.3 Hz, 1H), 3.54 - 3.42 (m, 1H), 2.05 (s, 6H), 1.43 (s, 9H), 1.12 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).
I-178	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.07 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.10 (dt, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.61 (dd, *J* = 11.1, 4.1 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.28 - 4.14 (m, 1H), 4.08 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.16 (h, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.28 - 2.08 (m, 2H), 1.86 - 1.77 (m, 4H), 1.71 (s, 3H), 1.66 - 1.57 (m, 5H), 1.53 - 1.47 (m, 2H), 1.41 - 1.35 (m, 6H), 1.17 - 1.08 (m, 3H), 0.83 - 0.71 (m, 2H), 0.65 (s, 9H).
I-179	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.10 (dt, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.64 (dd, *J* = 10.9, 4.2 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 1H), 4.11 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.16 (h, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.49 (h, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.82 - 1.79 (m, 4H), 1.73 (s, 3H), 1.59 (d, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.65 (s, 9H).
I-180	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.61 (dd, *J* = 11.1, 4.3 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.33 - 4.23 (m, 1H), 4.12 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.14 (七重峰, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.19 (七重峰, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.79 (dd, *J* = 15.0, 8.5 Hz, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.61 (s, 1H), 1.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 0.63 (s, 9H).
I-181	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.92 (dt, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.82 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.42 - 5.37 (m, 1H), 5.37 - 5.31 (m, 1H), 4.61 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.51 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 1H), 3.72 - 3.63 (m, 1H), 3.59 (dd, *J* = 10.7, 3.2 Hz, 1H), 3.45 (七重峰, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.20 - 1.14 (m, 3H), 1.14 - 1.10 (m, 4H), 1.06 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).
I-182	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.84 (dt, *J*

[3248]

化合物编号	NMR
	= 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.80 (dt, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.56 - 5.47 (m, 2H), 4.66 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.38 - 4.33 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.73 - 3.62 (m, 2H), 3.54 (七重峰, *J* = 6.1 Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.16 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).
I-183	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.83 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.0, 1.9 Hz, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 5.77 (dd, *J* = 11.0, 4.1 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.05 - 3.97 (m, 1H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.94 - 1.81 (m, 1H), 1.79 - 1.72 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.28 - 1.18 (m, 3H), 0.95 - 0.89 (m, 2H), 0.89 - 0.83 (m, 1H), 0.82 (s, 9H).
I-184	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.68 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.99 (dt, *J* = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.59 (dd, *J* = 11.0, 4.1 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.98 (tt, *J* = 11.2, 3.8 Hz, 1H), 2.28 - 2.18 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.92 - 1.78 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.66 (dt, *J* = 14.8, 4.1 Hz, 1H), 1.24 - 1.18 (m, 1H), 1.18 - 1.14 (m, 2H), 1.14 - 1.09 (m, 2H), 0.84 - 0.79 (m, 1H), 0.78 (s, 9H).
I-185	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.86 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.84 (dd, *J* = 14.7, 7.7 Hz, 2H), 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.52 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.50 - 4.33 (m, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.69 - 3.61 (m, 2H), 3.54 (七重峰, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.09 (s, 6H), 1.54 (s, 9H), 1.15 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).磺酰胺 NH 不可见
I-186	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.69 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.85 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.37 (dd, *J* = 11.4, 4.4 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.47 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.36 (tt, *J* = 7.8, 3.7 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 10.7, 7.8 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 10.6, 3.3 Hz, 1H), 3.45 (七重峰, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.06 (s, 6H), 1.54 (s, 3H), 1.40 (q, *J* = 4.3 Hz, 2H), 1.11 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.96 - 0.92 (m, 2H).磺酰胺-NH 不可见.
I-189	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 (s, 1H), 7.92 - 7.68 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 7.18 - 6.98 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.86 - 3.43 (m, 3H), 3.22 (s, 1H), 1.99 (s, 6H), 1.69 (s, 3H), 1.51 - 1.28 (m, 6H), 1.15 (d, *J* = 15.7 Hz, 7H).
I-190	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.80 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 5H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.87 - 6.79 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.59 (dd, *J* = 11.1, 4.0 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.45 (dd, *J* = 22.6, 12.7 Hz, 2H), 4.28 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.18 (七重峰, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.06 (dd, *J* = 14.6, 3.7 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J* = 14.6, 10.7 Hz, 1H), 2.08 (s, 6H), 1.41 (d, *J* =

[3249]

化合物编号	NMR
	6.7 Hz, 3H), 1.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).磺酰胺-NH 不可见
I-192	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.67 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.98 (dt, *J* = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 7.73 - 7.62 (m, 2H), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.55 (dd, *J* = 10.9, 4.2 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.32 - 4.21 (m, 1H), 3.83 - 3.74 (m, 1H), 3.21 - 3.11 (m, 1H), 3.03 - 2.93 (m, 1H), 2.22 (tt, *J* = 8.3, 5.1 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.99 - 1.93 (m, 1H), 1.78 (ddd, *J* = 14.9, 4.9, 3.4 Hz, 1H), 1.75 - 1.70 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.47 - 1.39 (m, 2H), 1.39 - 1.30 (m, 1H), 1.30 - 1.22 (m, 1H), 1.20 - 1.14 (m, 2H), 1.14 - 1.10 (m, 2H), 1.10 - 0.99 (m, 1H).
I-193	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.73 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.00 (dt, *J* = 6.8, 1.9 Hz, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.72 (dd, *J* = 10.9, 4.2 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.57 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.40 - 4.27 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.89 - 3.81 (m, 1H), 3.28 - 3.17 (m, 1H), 3.10 - 2.99 (m, 1H), 2.38 (tt, *J* = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.08 - 2.03 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.03 - 1.98 (m, 1H), 1.86 (dt, *J* = 14.9, 3.7 Hz, 1H), 1.79 - 1.73 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.51 - 1.44 (m, 2H), 1.43 - 1.37 (m, 3H), 1.22 - 1.14 (m, 1H), 1.14 - 1.07 (m, 2H).
I-194	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.76 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.99 (dt, *J* = 7.0, 1.9 Hz, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.72 (dd, *J* = 10.8, 4.1 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.52 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.89 - 3.79 (m, 1H), 3.44 (七重峰, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.26 - 3.17 (m, 1H), 3.10 - 2.98 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.08 - 2.03 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.01 - 1.95 (m, 1H), 1.85 (dt, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 1H), 1.79 - 1.72 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.51 - 1.46 (m, 1H), 1.45 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.44 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.42 - 1.38 (m, 1H), 1.36 (dd, *J* = 14.1, 3.6 Hz, 1H), 1.21 - 1.09 (m, 1H).
I-195	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.08 (dt, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.47 (dd, *J* = 11.2, 4.3 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 2H), 4.26 - 4.16 (m, 1H), 2.32 (dd, *J* = 7.5, 2.9 Hz, 2H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 2.04 - 1.91 (m, 1H), 1.88 - 1.82 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.71 - 1.56 (m, 5H), 1.52 - 1.45 (m, 2H), 1.18 - 0.97 (m, 6H), 0.60 (s, 9H).
I-198	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.98 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.56 (dd, *J* = 16.3, 1.8 Hz, 1H), 5.49 (dd, *J* = 11.2, 4.3 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 4.27 (dt, *J* = 9.8, 5.2 Hz, 1H), 4.11 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.49 (h, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 7H), 1.13 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.05 - 0.94 (m, 4H).磺酰胺 NH 不可见
I-199	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.12 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8

[3250]

化合物编号	NMR
	Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.58 (dd, *J* = 11.3, 4.3 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 16.7 Hz, 2H), 3.78 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 2.03 (s, 6H), 1.78 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 1.44 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 1.21 - 1.13 (m, 4H), 0.55 (s, 3H), 0.45 - 0.39 (m, 1H), 0.29 - 0.24 (m, 1H), 0.15 - 0.10 (m, 1H), 0.06 - 0.01 (m, 1H).
I-200	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.03 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.59 - 5.47 (m, 2H), 4.74 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 1H), 4.11 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 2H), 3.49 (p, *J* = 5.7 Hz, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 2.05 (s, 6H), 1.19 - 1.09 (m, 7H), 1.05 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).磺酰胺 NH 不可见.
I-204	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.80 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.09 (dt, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.85 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.44 (dd, *J* = 11.1, 4.2 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.42 - 4.28 (m, 2H), 4.28 - 4.18 (m, 1H), 2.39 - 2.19 (m, 2H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 1.87 - 1.81 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.51 - 1.24 (m, 4H), 1.19 - 1.12 (m, 4H), 0.83 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 0.60 (s, 9H).
I-205	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.05 (dt, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.82 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.09 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 5.47 (dd, *J* = 11.1, 4.2 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.28 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 1H), 2.24 - 2.07 (m, 2H), 2.03 - 1.91 (m, 4H), 1.84 (dd, *J* = 15.2, 9.3 Hz, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.63 - 1.51 (m, 1H), 1.31 - 1.08 (m, 7H), 0.68 - 0.63 (m, 12H), 0.58 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).
I-207	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.87 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.73 (dd, *J* = 11.0, 4.0 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.29 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.08 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.19 - 2.15 (m, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 6H), 2.00 - 1.78 (m, 3H), 1.28 - 1.20 (m, 1H), 1.17 - 1.11 (m, 2H), 0.92 (s, 3H), 0.87 - 0.82 (m, 2H), 0.19 - 0.01 (m, 4H).
I-208	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.09 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 9.6, 0.9 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.61 - 5.49 (m, 2H), 4.21 (dd, *J* = 16.2, 1.7 Hz, 1H), 3.98 (tt, *J* = 11.1, 3.6 Hz, 1H), 3.71 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.10 - 2.04 (m, 1H), 2.02 (s, 6H), 1.98 - 1.92 (m, 1H), 1.79 (dd, *J* = 15.4, 3.3 Hz, 1H), 1.66 - 1.59 (m, 6H), 1.08 - 0.95 (m, 4H).(磺酰胺 NH 不可见).
I-209	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.11 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.62 (dd, *J* = 11.4, 4.0 Hz, 1H), 5.48 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 4.02 (ddd, *J* = 11.1, 7.5, 3.8 Hz, 1H), 3.71 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.14

[3251]

化合物编号	NMR
	(ddd, *J* = 8.1, 5.1, 2.8 Hz, 1H), 2.05 (s, 6H), 1.93 (dd, *J* = 15.5, 10.9 Hz, 1H), 1.78 (dd, *J* = 15.5, 3.5 Hz, 1H), 1.59 (s, 6H), 1.21 - 1.08 (m, 4H).磺酰胺 NH 不可见
I-211	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.07 (dt, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.88 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.55 - 5.48 (m, 2H), 4.76 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.70 - 3.60 (m, 2H), 3.52 (七重峰, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.19 (七重峰, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.19 - 2.13 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.82 - 1.74 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.80 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 0.79 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H).
I-212	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.06 (dt, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.09 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 5.55 - 5.45 (m, 1H), 4.73 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.72 - 3.58 (m, 2H), 3.50 (七重峰, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.18 (七重峰, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.16 - 2.01 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.73 - 1.61 (m, 5H), 1.43 - 1.37 (m, 6H), 1.15 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.71 (t, *J* = 6.5 Hz, 6H).
I-216	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.69 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.98 (dt, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.73 - 7.62 (m, 2H), 7.30 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 12.3, 7.6 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.56 (dd, *J* = 11.0, 4.5 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.60 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 1H), 3.78 (dd, *J* = 10.9, 7.8 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 10.8, 3.1 Hz, 1H), 3.43 (七重峰, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.65 (s, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.07 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).
I-217	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.81 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.03 (dt, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.65 (dd, *J* = 10.9, 4.3 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.40 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.23 - 4.14 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.05 - 1.93 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.65 - 1.55 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.66 (s, 9H).
I-218	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.77 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.09 (dt, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.86 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.45 (dd, *J* = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 2H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 2.02 (s, 6H), 1.81 (dd, *J* = 15.1, 8.7 Hz, 1H), 1.59 (dd, *J* = 15.3, 1.6 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.64 (s, 9H).
I-219	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.66 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.85 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.45 - 5.32 (m, 2H), 4.34 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.28 - 4.17 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 1.96 - 1.88 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.33 (dt, *J* = 11.8, 4.1 Hz, 1H), 0.55 - 0.47 (m, 2H), 0.33 - 0.24 (m, 1H), 0.14 - 0.06 (m, 1H), -0.33 - -0.44 (m, 1H).
I-221	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.74 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.08 (dt, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H),

[3252]

化合物编号	NMR
	7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 17.5, 7.6 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 5.42 (dd, *J* = 10.1, 3.3 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.51 - 4.37 (m, 2H), 4.17 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.81 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.48 (dd, *J* = 15.0, 9.4 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.44 (s, 3H), 0.38 - 0.31 (m, 1H), 0.28 - 0.21 (m, 1H), 0.16 - 0.10 (m, 1H), 0.03 - 0.00 (m, 1H).
I-222	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.01 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.11 (dt, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (dt, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 15.5, 7.5 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.61 (dd, *J* = 11.1, 4.4 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.48 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.20 - 4.08 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.84 (s, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.46 - 1.41 (m, 1H), 0.49 (s, 3H), 0.42 - 0.36 (m, 1H), 0.32 - 0.26 (m, 1H), 0.20 - 0.13 (m, 1H), 0.07 - 0.01 (m, 1H).
I-223	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.75 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.10 (dt, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.90 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 11.6, 7.6 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 5.42 (dd, *J* = 11.4, 4.1 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.35 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.10 (tt, *J* = 11.2, 3.8 Hz, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.04 (dd, *J* = 15.4, 10.5 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.77 (dd, *J* = 15.5, 3.2 Hz, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.57 - 1.50 (m, 6H), 1.42 (s, 9H).
I-224	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.79 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.08 (dt, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.47 (dd, *J* = 11.2, 4.3 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 2H), 4.26 - 4.15 (m, 1H), 2.24 (dd, *J* = 14.0, 7.2 Hz, 1H), 2.19 - 2.08 (m, 2H), 1.88 - 1.77 (m, 4H), 1.74 (s, 3H), 1.68 - 1.61 (m, 2H), 1.61 - 1.55 (m, 3H), 1.54 - 1.48 (m, 2H), 1.18 - 1.10 (m, 6H), 0.89 - 0.75 (m, 3H), 0.60 (s, 9H).
I-226	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.72 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.10 (dt, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.48 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.38 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.78 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 1.55 - 1.50 (m, 4H), 1.31 (s, 2H), 0.91 (s, 2H), 0.47 (s, 3H), 0.35 (dt, *J* = 9.7, 5.0 Hz, 1H), 0.22 (dt, *J* = 9.8, 5.0 Hz, 1H), 0.11 (dt, *J* = 9.4, 4.9 Hz, 1H), 0.06 - 0.00 (m, 1H).
I-228	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.06 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.10 (dt, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.92 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.62 (dd, *J* = 10.5, 3.3 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.19 - 4.09 (m, 1H), 4.05 (q, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.45 (s, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.80 (dd, *J* = 15.5, 3.1 Hz, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.61 - 1.55 (m, 7H), 1.45 (s, 3H), 1.03 - 0.92 (m, 2H), 0.89 - 0.81 (m, 2H).
I-229	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.07 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.16 - 8.06 (m, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 18.4, 7.6 Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 5.67 (dd, *J* = 11.0, 4.2 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.33 - 4.22 (m, 1H), 4.12 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.82 - 1.76

[3253]

化合物编号	NMR
	(m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.64 - 1.61 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.04 - 0.96 (m, 2H), 0.92 - 0.85 (m, 2H), 0.65 (s, 9H).
I-230	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.02 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 15.6, 7.5 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 5.62 (dd, *J* = 11.1, 4.3 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.48 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.15 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.86 - 1.82 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.44 - 1.39 (m, 1H), 1.07 - 0.98 (m, 2H), 0.95 - 0.90 (m, 2H), 0.49 (s, 3H), 0.38 (dt, *J* = 9.8, 5.0 Hz, 1H), 0.28 (dt, *J* = 9.7, 5.0 Hz, 1H), 0.20 - 0.14 (m, 1H), 0.07 - 0.01 (m, 1H).
I-231	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.74 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.10 (ddd, *J* = 7.9, 1.8, 1.1 Hz, 1H), 7.89 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 11.3, 7.6 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 5.41 (dd, *J* = 11.4, 4.2 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.32 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.08 (tt, *J* = 11.1, 3.7 Hz, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.04 (dd, *J* = 15.4, 10.6 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.82 - 1.74 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.58 - 1.49 (m, 9H), 1.43 - 1.38 (m, 2H), 0.97 - 0.92 (m, 2H).
I-232	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.74 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.08 (dt, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.86 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 17.9, 7.6 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.40 (dd, *J* = 10.9, 4.0 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.51 - 4.42 (m, 1H), 4.41 - 4.34 (m, 1H), 4.16 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.81 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.47 (dd, *J* = 15.1, 9.8 Hz, 1H), 1.43 - 1.38 (m, 2H), 0.97 - 0.92 (m, 2H), 0.43 (s, 3H), 0.38 - 0.32 (m, 1H), 0.26 - 0.20 (m, 1H), 0.15 - 0.09 (m, 1H), -0.00 - -0.04 (m, 1H).
I-233	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.07 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.90 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 9.6, 0.9 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.61 - 5.50 (m, 2H), 4.22 (dd, *J* = 16.2, 1.7 Hz, 1H), 3.99 (ddt, *J* = 12.2, 8.2, 4.1 Hz, 1H), 3.75 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.03 (s, 6H), 1.98 (dd, *J* = 15.4, 10.8 Hz, 1H), 1.79 (dd, *J* = 15.5, 3.3 Hz, 1H), 1.60 (q, *J* = 1.4 Hz, 6H), 1.49 (s, 3H), 1.26 - 1.21 (m, 2H), 0.89 - 0.82 (m, 2H).
I-235	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.81 (s, 1H), 8.10 (dt, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.70 - 7.54 (m, 2H), 7.44 - 7.32 (m, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 19.2, 7.6 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 5.42 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.29 - 4.14 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.57 - 1.56 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.30 (s, 2H), 0.89 (s, 2H), 0.59 (s, 9H).
I-236	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.14 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.11 (dt, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.85 (dt, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 9.6, 0.9 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 17.7, 7.6 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 5.66 (dd, *J* = 11.3, 4.3 Hz, 1H), 5.47 (dd, *J* = 16.1, 1.7 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 16.2, 1.7 Hz, 1H), 4.22 - 4.14 (m, 1H), 3.96 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.83 - 1.76 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.57 (d, *J* =

[3254]

化合物编号	NMR
	13.2 Hz, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.26 - 1.20 (m, 2H), 0.87 - 0.81 (m, 2H), 0.65 (s, 9H).
I-238	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.81 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.02 (dt, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.67 (dd, *J* = 11.0, 4.3 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.41 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 1H), 2.32 - 2.26 (m, 2H), 2.05 - 1.92 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.80 (七重峰, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.60 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.86 (d, *J* = 2.6 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H), 0.66 (s, 9H).
I-239	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.06 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.09 (dt, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.89 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.63 (dd, *J* = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.25 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.13 - 3.99 (m, 4H), 2.02 (s, 6H), 1.77 (dd, *J* = 15.0, 8.7 Hz, 1H), 1.67 - 1.61 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 0.67 (s, 9H).
I-240	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.93 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.93 - 7.77 (m, 2H), 7.61 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.55 - 5.50 (m, 1H), 5.47 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.69 - 3.59 (m, 2H), 3.54 (h, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.08 (s, 6H), 1.46 (s, 3H), 1.15 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.03 - 0.95 (m, 2H), 0.91 - 0.81 (m, 2H).
I-241	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.27 - 8.99 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.82 - 7.65 (m, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.39 (m, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.53 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.87 - 4.45 (m, 2H), 4.37 (s, 1H), 3.73 (d, *J* = 69.5 Hz, 2H), 3.44 (p, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.05 (s, 6H), 1.56 - 1.50 (m, 5H), 1.43 - 1.28 (m, 2H), 1.08 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.99 (s, 3H).
I-242	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.95 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 1H), 7.71 - 7.69 (m, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.63 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (dd, *J* = 16.4, 1.8 Hz, 1H), 4.76 (dd, *J* = 16.4, 1.6 Hz, 1H), 4.30 - 4.16 (m, 2H), 3.82 - 3.73 (m, 1H), 3.63 (dd, *J* = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 3.50 (七重峰, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.12 (s, 6H), 1.40 (s, 9H), 1.12 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).
I-243	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.08 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.03 (dt, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.74 (dt, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 2H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.74 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.71 (dd, *J* = 11.0, 4.2 Hz, 1H), 5.28 (dd, *J* = 16.4, 1.9 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 16.5, 1.5 Hz, 1H), 4.40 - 4.27 (m, 1H), 4.04 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.10 (s, 6H), 1.81 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 1.57 (dd, *J* = 15.3, 10.0 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 0.57 (s, 3H), 0.42 (dt, *J* = 9.5, 4.9 Hz, 1H), 0.28 (dt, *J* = 9.5, 4.9 Hz, 1H), 0.16 (dt, *J* = 9.3, 4.8 Hz, 1H), 0.08 (dt, *J* = 9.7, 4.9 Hz, 1H).
I-244	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.08 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.27 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.74 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.76 (d, *J* = 7.6 Hz,

[3255]

化合物编号	NMR
	1H), 5.33 (dd, *J* = 16.5, 1.9 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 4.05 - 3.90 (m, 2H), 2.44 (s, 1H), 2.12 (s, 6H), 2.09 - 2.02 (m, 1H), 1.83 (dd, *J* = 15.0, 2.5 Hz, 1H), 1.63 (s, 6H), 1.40 (s, 9H).
I-245	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.08 (dt, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.48 (dd, *J* = 11.3, 4.4 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.44 - 4.31 (m, 2H), 4.29 - 4.17 (m, 1H), 2.43 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.22 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.89 - 1.77 (m, 4H), 1.73 (s, 3H), 1.62 - 1.58 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 0.83 (s, 9H), 0.60 (s, 9H).
I-246	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.09 (dt, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 5.44 (dd, *J* = 11.0, 4.1 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 2H), 4.32 - 4.23 (m, 1H), 2.28 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 4H), 1.90 - 1.79 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.42 (s, 10H), 0.66 (s, 9H), 0.65 (s, 9H).
I-247	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.09 (dt, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.90 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.42 (dd, *J* = 11.4, 4.2 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.36 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.16 - 4.03 (m, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.25 - 2.10 (m, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.81 - 1.76 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.55 - 1.48 (m, 7H), 1.43 (s, 9H), 0.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 0.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H).
I-248	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.09 (dt, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.89 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.42 (dd, *J* = 11.4, 4.3 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.38 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.20 - 4.11 (m, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.10 - 1.98 (m, 6H), 1.77 - 1.71 (m, 4H), 1.57 - 1.51 (m, 1H), 1.51 - 1.44 (m, 6H), 1.43 (s, 9H), 0.66 (t, *J* = 6.9 Hz, 6H).
I-249	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.77 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 5.49 (dd, *J* = 11.3, 4.3 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.52 (七重峰, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.44 - 4.30 (m, 2H), 4.28 - 4.19 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.85 - 1.78 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.57 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.23 (t, *J* = 5.6 Hz, 6H), 0.61 (s, 9H).
I-250	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.04 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.87 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.05 (dt, *J* = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.73 (dt, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.77 (dd, *J* = 10.5, 3.7 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 4.18 (td, *J* = 9.9, 3.6 Hz, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 2.09 (s, 6H), 1.86 (dd, *J* = 15.2, 8.7 Hz, 1H), 1.60 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.70 (s, 9H).
I-251	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.03 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.87 (d, *J* = 0.8 Hz,

[3256]

化合物编号	NMR
	1H), 8.05 (dt, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.77 (dt, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.84 - 5.73 (m, 1H), 5.21 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 4.09 - 3.98 (m, 2H), 2.43 (s, 1H), 2.13 (s, 6H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.82 (dd, *J* = 15.7, 2.3 Hz, 1H), 1.61 (s, 6H), 1.44 (s, 9H).
I-252	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.01 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.88 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.04 (dt, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.74 (dt, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.73 (dd, *J* = 11.0, 4.3 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 4.43 - 4.30 (m, 1H), 4.10 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.10 (s, 6H), 1.81 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 1.55 (dd, *J* = 15.2, 10.2 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.56 (s, 3H), 0.42 (dt, *J* = 9.6, 4.9 Hz, 1H), 0.28 (dt, *J* = 9.6, 4.9 Hz, 1H), 0.16 (dt, *J* = 9.3, 4.8 Hz, 1H), 0.06 (dt, *J* = 9.7, 4.9 Hz, 1H).
I-253	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.94 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.71 (dt, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.74 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.66 - 5.59 (m, 1H), 5.36 (dd, *J* = 16.5, 1.8 Hz, 1H), 4.75 (dd, *J* = 16.5, 1.6 Hz, 1H), 4.29 - 4.18 (m, 2H), 3.82 - 3.73 (m, 1H), 3.62 (dd, *J* = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 3.49 (七重峰, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.12 (s, 6H), 1.52 (s, 3H), 1.29 - 1.22 (m, 2H), 1.12 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.94 - 0.87 (m, 2H).
I-254	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.74 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.02 (dt, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.75 (dt, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 5.57 (dd, *J* = 10.6, 3.9 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.45 - 4.35 (m, 1H), 4.30 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.10 (s, 6H), 1.82 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.56 (dd, *J* = 15.3, 9.8 Hz, 1H), 0.50 (s, 3H), 0.39 (dt, *J* = 9.5, 5.1 Hz, 1H), 0.25 (dt, *J* = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 0.15 (dt, *J* = 9.3, 4.8 Hz, 1H), 0.06 (dt, *J* = 9.5, 4.9 Hz, 1H).
I-255	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.78 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.60 (dd, *J* = 10.6, 3.8 Hz, 1H), 5.44 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.47 - 4.36 (m, 1H), 4.32 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.83 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.59 (dd, *J* = 15.3, 9.8 Hz, 1H), 0.52 (s, 3H), 0.40 (dt, *J* = 9.7, 4.4 Hz, 1H), 0.26 (dt, *J* = 9.5, 4.9 Hz, 1H), 0.16 (dt, *J* = 9.3, 4.9 Hz, 1H), 0.07 (dt, *J* = 9.6, 4.8 Hz, 1H).
I-257	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.08 (dt, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.47 (dd, *J* = 11.2, 4.4 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.41 - 4.32 (m, 2H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 2.27 - 2.12 (m, 2H), 1.87 - 1.76 (m, 5H), 1.74 (s, 3H), 1.62 - 1.59 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.43 - 1.37 (m, 2H), 0.98 - 0.91 (m, 2H), 0.82 (d, *J* = 2.6 Hz, 3H), 0.80 (d, *J* = 2.6 Hz, 3H), 0.60 (s, 9H).
I-263	1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz,

[3257]

化合物编号	NMR
	1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.75 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.55 (dd, *J* = 10.9, 4.2 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.82 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.02 (s, 6H), 1.98 - 1.90 (m, 1H), 1.83 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 1.50 (dd, *J* = 15.1, 10.1 Hz, 1H), 1.19 - 1.13 (m, 2H), 0.92 - 0.79 (m, 2H), 0.56 (s, 3H), 0.48 - 0.40 (m, 1H), 0.31 - 0.24 (m, 1H), 0.18 - 0.13 (m, 1H), 0.13 - 0.06 (m, 1H).
II-4	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.80 - 8.77 (m, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 3H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.39 - 5.34 (m, 1H), 5.16 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.11 - 3.96 (m, 3H), 3.62 - 3.56 (m, 2H), 2.05 (s, 6H), 1.99 - 1.92 (m, 4H), 1.60 (s, 6H), 1.20 - 1.12 (m, 3H), 0.80 (s, 10H).
II-5	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.81 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.35 (dd, *J* = 11.2, 4.2 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.60 - 4.47 (m, 1H), 4.34 - 4.21 (m, 1H), 4.10 - 3.98 (m, 2H), 3.92 - 3.81 (m, 1H), 3.20 (td, *J* = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.05 - 2.93 (m, 1H), 2.35 - 2.26 (m, 2H), 2.25 - 2.14 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.96 - 1.86 (m, 1H), 1.79 - 1.63 (m, 4H), 1.54 - 1.40 (m, 2H), 1.39 - 1.25 (m, 1H), 1.25 - 1.16 (m, 1H), 1.12 - 0.99 (m, 1H).
II-6	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 14.32 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 2H), 7.61 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.65 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J* = 10.7, 4.2 Hz, 1H), 4.77 - 4.63 (m, 2H), 4.48 - 4.38 (m, 1H), 4.03 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.53 - 2.43 (m, 2H), 2.31 - 2.22 (m, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.90 - 1.82 (m, 2H), 1.10 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).
II-9	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (s, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 2H), 7.64 - 7.54 (m, 3H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.48 - 5.45 (m, 1H), 5.12 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.37 - 4.33 (m, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.85 - 3.74 (m, 1H), 3.60 - 3.56 (m, 2H), 3.49 (p, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.35 - 3.28 (m, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.27 - 2.19 (m, 1H), 2.11 (s, 6H), 2.03 - 1.94 (m, 2H), 1.82 - 1.72 (m, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).
II-10	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.82 - 8.78 (m, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 3H), 7.76 (s, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.38 - 5.30 (m, 1H), 5.20 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 2H), 4.27 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 3.60 - 3.53 (m, 2H), 3.50 - 3.34 (m, 2H), 2.76 - 2.66 (m, 1H), 2.38 - 2.29 (m, 1H), 2.11 - 1.90 (m, 13H), 1.12 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).
II-11	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 - 8.73 (m, 1H), 7.89 - 7.75 (m, 4H), 7.61 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.42 - 5.31 (m, 1H), 5.11 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 3H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 3.59 - 3.54 (m, 2H), 3.51 - 3.43 (m, 1H), 3.40 - 3.31 (m, 1H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.44 - 2.36 (m, 1H), 2.11 - 1.92 (m, 12H), 1.62 - 1.59 (m, 1H), 1.12 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).

[3258]

化合物编号	NMR
II-12	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (s, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 3H), 7.76 - 7.71 (m, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.46 - 5.40 (m, 1H), 5.05 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 4.46 - 4.25 (m, 6H), 3.59 (s, 2H), 3.51 - 3.44 (m, 1H), 2.09 (s, 7H), 1.25 - 1.21 (m, 6H), 1.12 (d, *J* = 5.7 Hz, 4H), 1.05 (d, *J* = 5.9 Hz, 4H).
II-13	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.45 (dd, *J* = 11.2, 4.2 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 1H), 4.17 - 4.03 (m, 2H), 3.95 - 3.84 (m, 1H), 3.76 - 3.63 (m, 1H), 3.56 - 3.45 (m, 1H), 3.18 (td, *J* = 11.3, 3.3 Hz, 1H), 3.02 - 2.92 (m, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.91 - 1.80 (m, 2H), 1.76 - 1.65 (m, 2H), 1.55 - 1.40 (m, 2H), 1.39 - 1.30 (m, 1H), 1.29 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.26 - 1.18 (m, 1H), 1.16 - 1.03 (m, 1H).
II-14	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.96 - 7.81 (m, 2H), 7.80 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.36 (dd, *J* = 11.0, 4.3 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 1H), 4.28 - 4.19 (m, 1H), 4.17 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.06 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 3.21 - 3.04 (m, 2H), 3.00 - 2.88 (m, 1H), 2.05 (s, 6H), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 1.87 - 1.79 (m, 1H), 1.79 - 1.61 (m, 6H), 1.62 - 1.39 (m, 3H), 1.35 (dt, *J* = 12.8, 4.1 Hz, 1H), 1.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.26 - 1.20 (m, 1H), 1.15 - 1.03 (m, 1H).
II-15	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.64 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.18 (s, 1H), 5.43 (dd, *J* = 11.2, 4.0 Hz, 1H), 5.25 - 5.14 (m, 1H), 5.11 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.17 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.06 - 3.93 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.90 - 2.77 (m, 1H), 2.69 - 2.52 (m, 4H), 1.99 (s, 6H), 1.63 (q, *J* = 7.9 Hz, 3H), 1.21 - 1.12 (m, 1H), 0.83 (s, 9H).
II-18	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.07 (dt, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.08 (s, 1H), 5.61 (dd, *J* = 10.7, 3.9 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.28 - 4.04 (m, 3H), 3.30 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.14 (d, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.24 - 2.15 (m, 4H), 2.14 - 2.05 (m, 6H), 1.96 - 1.86 (m, 1H), 1.84 - 1.74 (m, 1H), 1.69 (dd, *J* = 15.1, 8.5 Hz, 1H), 1.55 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 0.64 (s, 9H).
II-21	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.87 - 7.82 (m, 1H), 7.71 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.18 (s, 1H), 5.37 (dd, *J* = 10.8, 3.9 Hz, 1H), 5.24 - 5.12 (m, 2H), 4.76 - 4.69 (m, 1H), 4.14 - 4.03 (m, 2H), 4.00 - 3.86 (m, 2H), 3.37 - 3.29 (m, 1H), 3.22 - 3.06 (m, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.66 - 1.53 (m, 7H), 0.83 (s, 9H).
II-23	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.76 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.47 (dd, *J* = 11.0, 4.0 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.53 - 4.34 (m, 2H), 4.10 (d, *J* = 15.7

[3259]

化合物编号	NMR
	Hz, 1H), 4.03 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.78 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.44 - 3.32 (m, 1H), 3.20 (s, 4H), 2.35 - 2.27 (m, 2H), 2.27 - 2.18 (m, 2H), 2.14 (s, 6H), 1.85 - 1.68 (m, 5H), 1.63 - 1.49 (m, 3H), 1.48 - 1.38 (m, 1H), 1.20 (p, *J* = 10.4 Hz, 1H).
II-24	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81 (dt, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.74 - 7.60 (m, 2H), 7.57 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 5.65 - 5.51 (m, 1H), 5.24 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.53 - 4.41 (m, 1H), 4.33 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.18 (t, *J* = 11.4 Hz, 2H), 3.78 - 3.63 (m, 2H), 3.57 (s, 1H), 3.34 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.18 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.19 (s, 6H), 2.18 - 2.09 (m, 3H), 1.96 - 1.68 (m, 4H), 1.61 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 1.56 - 1.47 (m, 2H), 1.47 - 1.37 (m, 1H), 1.29 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.22 - 1.10 (m, 1H).
II-25	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.77 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.40 (dd, *J* = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.70 - 4.57 (m, 1H), 4.46 - 4.32 (m, 1H), 4.25 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.04 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 3.82 - 3.70 (m, 1H), 3.44 - 3.31 (m, 1H), 3.23 - 3.12 (m, 1H), 3.00 (td, *J* = 13.0, 3.2 Hz, 1H), 2.14 (s, 6H), 1.88 - 1.72 (m, 5H), 1.72 - 1.61 (m, 3H), 1.61 - 1.47 (m, 4H), 1.47 - 1.34 (m, 1H), 1.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.20 - 1.10 (m, 1H).
II-26	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.82 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.38 (dd, *J* = 11.1, 4.2 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.61 - 4.48 (m, 1H), 4.31 - 4.18 (m, 1H), 4.13 - 4.01 (m, 2H), 3.77 - 3.67 (m, 1H), 3.65 - 3.52 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.33 - 2.26 (m, 2H), 2.25 - 2.14 (m, 2H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 2.01 (s, 6H), 1.82 - 1.65 (m, 6H), 1.15 - 1.03 (m, 1H).
II-27	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 2H), 7.72 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.48 (dd, *J* = 11.0, 4.1 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.54 - 4.42 (m, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 1H), 4.20 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.06 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.66 - 3.60 (m, 1H), 3.61 - 3.56 (m, 1H), 3.56 - 3.50 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.41 - 2.29 (m, 2H), 2.28 - 2.17 (m, 2H), 2.10 (s, 6H), 2.01 - 1.90 (m, 2H), 1.90 - 1.69 (m, 5H), 1.41 - 1.28 (m, 1H).
II-28	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 - 8.74 (m, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 5.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.21 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.61 - 4.51 (m, 1H), 4.16 - 3.97 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 2.33 - 2.16 (m, 5H), 2.01 (s, 6H), 1.93 - 1.81 (m, 2H), 1.44 - 1.28 (m, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 0.91 - 0.83 (m, 3H).
II-29	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.83 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 1H), 7.69 - 7.66 (m, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.59 -

[3260]

化合物编号	NMR
	5.45 (m, 1H), 5.20 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 4.41 - 4.19 (m, 3H), 4.06 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.95 - 3.86 (m, 1H), 3.81 - 3.69 (m, 2H), 3.57 - 3.46 (m, 1H), 3.38 - 3.29 (m, 1H), 3.18 (td, *J* = 11.1, 3.6 Hz, 1H), 2.24 - 2.13 (m, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.91 - 1.82 (m, 1H), 1.74 (t, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.54 - 1.43 (m, 2H), 1.42 - 1.25 (m, 2H), 1.21 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.85 - 0.70 (m, 2H).
II-30	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.99 - 7.82 (m, 2H), 7.79 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.44 (dd, *J* = 10.8, 4.1 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.36 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 4.32 - 4.16 (m, 2H), 4.09 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.95 - 3.83 (m, 1H), 3.77 - 3.66 (m, 1H), 3.33 (td, *J* = 11.6, 2.1 Hz, 1H), 3.26 - 3.09 (m, 2H), 2.06 (s, 6H), 1.98 - 1.87 (m, 1H), 1.86 - 1.63 (m, 5H), 1.63 - 1.41 (m, 3H), 1.41 - 1.32 (m, 1H), 1.28 (td, *J* = 11.7, 3.9 Hz, 1H), 1.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.83 - 0.66 (m, 2H).
II-31	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.85 - 7.75 (m, 2H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.47 (dd, *J* = 10.8, 4.1 Hz, 1H), 5.20 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.57 - 4.40 (m, 1H), 4.34 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 4.30 - 4.19 (m, 1H), 4.09 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 1H), 3.79 - 3.68 (m, 1H), 3.37 - 3.28 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.18 (td, *J* = 11.3, 3.4 Hz, 1H), 2.41 - 2.29 (m, 2H), 2.29 - 2.19 (m, 2H), 2.05 (s, 6H), 1.87 - 1.69 (m, 3H), 1.56 - 1.43 (m, 2H), 1.43 - 1.34 (m, 1H), 1.28 (qd, *J* = 11.5, 4.2 Hz, 1H), 0.85 - 0.70 (m, 2H).
II-32	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.28 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.38 - 8.27 (m, 2H), 8.11 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.75 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.48 (dd, *J* = 10.5, 3.3 Hz, 1H), 4.90 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.52 - 4.39 (m, 1H), 3.80 - 3.71 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.54 (dd, *J* = 15.5, 6.0 Hz, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 2H), 2.02 (d, *J* = 5.6 Hz, 6H), 2.00 - 1.95 (m, 1H), 1.95 - 1.88 (m, 1H), 1.58 - 1.53 (m, 2H), 1.39 - 1.29 (m, 1H), 0.64 (s, 9H).
II-33	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.70 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.18 (s, 1H), 5.39 - 5.30 (m, 1H), 5.21 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.79 - 4.68 (m, 1H), 4.07 - 3.97 (m, 3H), 3.06 - 2.94 (m, 2H), 2.85 - 2.66 (m, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.64 - 1.59 (m, 3H), 1.20 - 1.10 (m, 1H), 0.82 (s, 9H).
II-34	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.75 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.18 (s, 1H), 5.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.91 (q, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.12 - 3.96 (m, 3H), 2.51 (td, *J* = 11.9, 8.3 Hz, 2H), 2.31 - 2.24 (m, 2H), 2.01 (s, 6H), 1.63 - 1.59 (m, 2H), 1.16 (td, *J* = 12.5, 12.1, 5.4 Hz, 1H), 0.82 (s, 11H), 0.51 - 0.41 (m, 4H).
II-35	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.49 - 8.76 (m, 2H), 8.07 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 7.8, 2.8 Hz, 3H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.42 (dd, *J* = 10.9, 3.6 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.60 - 4.47 (m, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 4.02 - 3.90 (m,

[3261]

化合物编号	NMR
	2H), 3.13 (s, 3H), 2.43 (s, 1H), 2.33 - 2.25 (m, 2H), 2.25 - 2.15 (m, 2H), 2.04 (s, 6H), 1.96 - 1.87 (m, 1H), 1.79 - 1.72 (m, 2H), 1.72 - 1.68 (m, 1H), 1.58 - 1.50 (m, 6H).
II-36	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.94 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.03 - 7.93 (m, 2H), 7.53 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.69 (dd, *J* = 11.2, 2.0 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 11.2, 9.4 Hz, 1H), 4.58 - 4.45 (m, 1H), 4.37 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 2.90 - 2.83 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.31 (dd, *J* = 15.2, 5.5 Hz, 1H), 2.22 (dd, *J* = 15.2, 4.7 Hz, 1H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 2.11 - 2.04 (m, 1H), 2.03 (s, 6H), 2.01 - 1.93 (m, 1H), 1.72 - 1.60 (m, 2H), 1.54 - 1.51 (m, 1H), 0.90 (s, 9H).
II-38	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 - 8.73 (m, 1H), 8.11 - 8.05 (m, 1H), 7.91 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 2H), 6.22 - 6.16 (m, 1H), 5.52 - 5.33 (m, 1H), 5.07 (dd, *J* = 15.5, 7.5 Hz, 1H), 4.83 (td, *J* = 15.1, 8.2 Hz, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 1H), 4.15 - 3.95 (m, 2H), 3.66 - 3.53 (m, 1H), 3.39 - 3.20 (m, 1H), 2.49 - 2.40 (m, 2H), 2.02 (br. s., 6H), 1.96 - 1.82 (m, 4H), 1.77 - 1.67 (m, 2H), 1.53 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 1.44 - 1.33 (m, 4H), 0.69 - 0.52 (m, 9H), （缺失一个可交换质子）.
III-4	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.56 (s, 1H), 8.16 - 7.98 (m, 3H), 7.83 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.45 - 5.24 (m, 2H), 5.21 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 5.07 - 4.95 (m, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 1H), 3.00 - 2.87 (m, 1H), 2.01 (s, 6H), 1.73 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 1.60 - 1.54 (m, 3H), 1.50 - 1.38 (m, 2H), 0.98 - 0.86 (m, 2H), 0.61 (s, 9H).
III-6	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.15 (dt, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.88 (dt, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.48 - 5.37 (m, 2H), 4.57 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 4.31 - 4.19 (m, 1H), 3.99 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 1.99 (s, 6H), 1.80 (dd, *J* = 15.2, 8.8 Hz, 1H), 1.58 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, 与水重叠), 0.64 (s, 9H); 缺失一个不稳定质子.
III-7	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 (s, 1H), 8.17 - 8.05 (m, 1H), 7.82 (br. s., 1H), 7.59 (br. s., 1H), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H, 与 CHCl3 重叠）, 7.23 - 7.11 (m, 2H), 7.09 - 6.97 (m, 2H), 6.21 (br. s., 1H), 5.52 (dd, *J* = 10.9, 4.0 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.29 - 4.15 (m, 1H), 4.05 - 3.90 (m, 1H), 3.58 (dt, *J* = 13.9, 7.1 Hz, 1H), 1.99 (br. s., 6H), 1.78 (dd, *J* = 14.9, 9.0 Hz, 1H), 1.61 (s, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 0.64 (s, 9H); 缺失一个不稳定质子.
III-8	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (s, 1H), 8.37 (br. s., 1H), 8.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 6.06 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J* = 11.2, 4.4 Hz, 1H), 5.47 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 1H), 3.99 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.01 (s, 6H), 1.74 (dd, *J* = 15.3, 8.9 Hz, 1H), 1.61 - 1.59 (m., 1H, 与水重叠), 0.64 (s, 9H).

[3262]

化合物编号	NMR
III-9	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 9.01 (dd, *J* = 6.8, 1.0 Hz, 1H), 8.78 - 8.64 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.09 (dt, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.82 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 7.6, 6.7 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.41 (dd, *J* = 10.4, 4.2 Hz, 1H), 5.21 (dd, *J* = 16.1, 0.9 Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 11.8, 10.4 Hz, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.25 - 1.94 (m, 6H), 1.88 (dd, *J* = 15.5, 8.8 Hz, 1H), 1.67 - 1.58 (m, 1H), 0.61 (s, 9H).
III-10	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.35 (dd, *J* = 6.9, 1.1 Hz, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.78 (dt, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 2H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.94 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.22 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 11.3, 4.5 Hz, 1H), 4.59 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.16 - 4.05 (m, 1H), 2.00 (s, 7H), 1.60 - 1.51 (m, 1H), 0.59 (s, 9H).
III-11	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 9.98 (s, 1H), 8.70 - 8.65 (m, 1H), 8.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.87 - 7.76 (m, 2H), 7.70 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 - 6.95 (m, 3H), 6.13 (s, 1H), 5.53 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 5.18 (dd, *J* = 11.1, 3.9 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.14 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.08 - 3.97 (m, 1H), 1.94 (s, 6H), 1.82 - 1.73 (m, 1H), 1.31 - 1.21 (m, 1H), 1.21 - 1.12 (m, 1H), 0.82 (s, 9H), 0.81 - 0.76 (m, 1H).
III-12	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.53 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 2H), 7.71 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 7.12 (dd, *J* = 7.9, 6.5 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.27 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 5.20 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 10.7, 4.3 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.23 - 4.11 (m, 1H), 2.06 (s, 6H), 1.89 (dd, *J* = 15.6, 8.9 Hz, 1H), 1.69 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 0.61 (s, 9H).
III-15	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.77 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.71 - 6.63 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.21 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 5.07 - 4.97 (m, 1H), 4.67 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.32 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.16 - 4.04 (m, 1H), 2.10 - 1.96 (m, 2H), 1.94 (s, 6H), 1.46 - 1.38 (m, 1H), 0.53 (s, 9H).
III-17	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.04 (dt, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.96 (dt, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.89 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (dt, *J* = 8.6, 1.1 Hz, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (ddd, *J* = 7.9, 6.5, 1.1 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.73 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 5.14 - 5.02 (m, 1H), 4.83 (七重峰, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.23 - 4.08 (m, 2H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.98 (s, 6H), 1.62 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.61 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.58 - 1.55 (m, 1H), 0.65 (s, 9H).
III-18	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (s, 1H), 8.80 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 1H), 7.83 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.53 (dd, *J* = 11.3, 4.3 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.88 - 4.77 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.46 - 4.36 (m, 1H), 4.19 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.10 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.03 - 1.98

[3263]

化合物编号	NMR
	(m, 6H), 1.88 - 1.81 (m, 1H), 1.41 (dd, *J* = 15.2, 10.2 Hz, 1H), 1.35 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 1.33 (d, *J* = 4.1 Hz, 3H), 0.53 (s, 3H), 0.38 - 0.32 (m, 1H), 0.32 - 0.24 (m, 1H), 0.20 - 0.13 (m, 1H), 0.06 - 0.01 (m, 1H).
III-19	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (s, 1H), 8.71 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.51 (dd, *J* = 10.6, 3.4 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.83 (七重峰, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.49 - 4.43 (m, 2H), 4.29 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.20 - 4.03 (m, 2H), 2.02 - 1.97 (m, 7H), 1.81 - 1.73 (m, 2H), 1.35 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 1.33 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 0.96 - 0.87 (m, 4H), 0.23 - 0.16 (m, 2H), 0.16 - 0.10 (m, 2H).
III-22	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.05 (s, 1H), 8.44 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.39 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 11.2, 4.2 Hz, 1H), 4.84 (七重峰, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.53 - 4.42 (m, 3H), 4.36 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.09 - 3.98 (m, 1H), 2.00 - 1.79 (m, 6H), 1.79 - 1.66 (m, 2H), 1.38 (d, *J* = 2.6 Hz, 3H), 1.36 (d, *J* = 2.7 Hz, 3H), 1.19 - 1.07 (m, 1H), 0.92 (s, 3H), 0.90 - 0.80 (m, 1H), 0.22 - 0.10 (m, 4H).
III-23	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 (m, 2H), 8.14 - 8.09 (m, 1H), 7.87 - 7.82 (m, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.23 - 7.19 (与 $CDCl_3$ 重叠, m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 5.68 (dd, *J* = 11.0, 4.2 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.79 - 4.71 (m, 1H), 4.60 - 4.50 (m, 1H), 4.36 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 4.06 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.04 (br. s, 6H), 1.73 - 1.61 (与水重叠, m, 5H), 1.47 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.68 (s, 9H).(1H 缺失，不稳定 H).
III-24	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.91 (s, 1H), 8.91 - 8.88 (m, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 1H), 7.93 - 7.80 (m, 1H), 7.73 - 7.62 (m, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 5.50 (dd, *J* = 11.1, 4.3 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.73 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 1H), 4.39 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.32 - 4.23 (m, 1H), 4.07 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.04 (br. s, 6H), 1.76 - 1.69 (与水重叠, m, 4H), 1.65 - 1.59 (与水重叠, m, 1H), 1.48 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.45 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.65 (s, 9H).(1H 缺失，不稳定 H).
IV-2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.90 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 2H), 7.58 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.55 (dd, *J* = 10.5, 3.9 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.87 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.72 - 3.62 (m, 2H), 3.55 (七重峰, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.08 - 0.99 (m, 2H), 0.99 - 0.90 (m, 2H).
IV-3	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.03 (dt, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.85 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.42 (dd, *J* = 11.3, 4.5 Hz, 1H), 5.36 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.66 - 4.55 (m, 2H), 4.46 - 4.36 (m, 1H), 3.74 - 3.67 (m, 1H), 3.61 (dd, *J* = 10.6, 3.1 Hz, 1H), 3.46 (七重峰, *J* = 5.9 Hz, 1H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.13 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.07 (d,

[3264]

化合物编号	NMR
	J = 6.1 Hz, 3H), 0.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).
IV-5	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.71 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.10 (dt, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.44 (dd, *J* = 11.4, 4.3 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.43 - 4.30 (m, 2H), 4.18 (td, *J* = 11.0, 4.3 Hz, 1H), 2.06 (s, 6H), 1.99 (dd, *J* = 15.0, 9.6 Hz, 2H), 1.88 - 1.82 (m, 1H), 1.80 - 1.75 (m, 1H), 1.72 - 1.66 (m, 2H), 1.57 - 1.51 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 0.67 (s, 3H).
IV-6	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.70 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.11 (dt, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.43 (dd, *J* = 11.3, 4.2 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 2H), 4.16 (ddd, *J* = 11.0, 7.4, 3.6 Hz, 1H), 2.06 (s, 6H), 1.86 - 1.80 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.39 - 1.34 (m, 1H), 0.85 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.41 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).
IV-7	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.65 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.87 - 7.82 (m, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.38 (dd, *J* = 11.4, 4.2 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.34 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.04 (tt, *J* = 11.1, 3.9 Hz, 1H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 2.06 (s, 6H), 2.03 - 1.98 (m, 1H), 1.94 - 1.87 (m, 1H), 1.84 - 1.76 (m, 1H), 1.72 - 1.64 (m, 3H), 1.61 - 1.56 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.08 (p, *J* = 9.3 Hz, 1H).
IV-8	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.68 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.12 (dt, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.43 (dd, *J* = 11.4, 4.2 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.37 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.19 - 4.07 (m, 1H), 2.07 (s, 6H), 1.99 - 1.90 (m, 2H), 1.71 - 1.64 (m, 2H), 1.55 - 1.48 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.41 - 1.36 (m, 2H), 1.28 - 1.18 (m, 1H), 1.11 - 1.02 (m, 1H), 0.48 - 0.38 (m, 1H).
IV-9	^{1}H NMR (400 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.67 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.12 (dt, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.82 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.40 (dd, *J* = 11.1, 4.1 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 2H), 4.24 - 4.13 (m, 1H), 2.03 (s, 6H), 1.74 (ddd, *J* = 14.2, 10.7, 3.0 Hz, 1H), 1.68 - 1.58 (m, 2H), 1.55 - 1.46 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.39 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 1.24 - 1.08 (m, 2H), 1.08 - 0.99 (m, 2H), 0.97 - 0.84 (m, 2H), 0.37 (q, *J* = 11.9 Hz, 1H).
IV-18	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.42 (dd, *J* = 11.1, 4.1 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.40 (tdd, *J* = 9.8, 4.4, 2.3 Hz, 1H), 4.27 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.81 (七重峰, *J* = 6.1 Hz, 1H), 1.99 (s, 6H), 1.81 (d, 1H), 1.48 (dd, *J* = 15.2, 9.9 Hz, 1H), 1.26 (dd, *J* = 6.1, 1.5 Hz, 6H), 0.50 (s, 3H), 0.38 - 0.32 (m, 1H), 0.28 - 0.22 (m, 1H), 0.17 - 0.11 (m, 1H), 0.05 - 0.01 (m, 1H).
IV-19	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.10 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.10 (dt, *J*

[3265]

化合物编号	NMR
	= 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.89 - 7.85 (m, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.65 (dd, *J* = 11.0, 4.2 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.28 - 4.20 (m, 1H), 4.09 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.26 - 2.12 (m, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 5H), 1.72 (s, 3H), 1.62 (d, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.03 - 0.93 (m, 2H), 0.89 - 0.84 (m, 2H), 0.81 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 0.80 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 0.65 (s, 9H).
IV-25	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.70 - 5.59 (m, 2H), 4.61 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.83 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.22 - 2.14 (m, 2H), 1.94 - 1.86 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.80 - 1.71 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.57 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 1.06 (dd, *J* = 8.4, 2.5 Hz, 2H), 0.83 - 0.71 (m, 8H), 0.66 (s, 9H).
IV-27	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.42 (dd, *J* = 11.2, 4.2 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.46 - 4.37 (m, 1H), 4.28 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 2H), 3.58 (td, *J* = 11.7, 2.2 Hz, 2H), 3.17 - 3.08 (m, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.11 - 2.03 (m, 2H), 2.01 (s, 6H), 1.82 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 1.48 (dd, *J* = 15.1, 10.0 Hz, 2H), 0.49 (s, 3H), 0.38 - 0.32 (m, 1H), 0.28 - 0.22 (m, 1H), 0.17 - 0.10 (m, 1H), 0.05 - 0.01 (m, 1H).
IV-33	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.82 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.59 (dd, *J* = 11.7, 5.0 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.56 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 1H), 2.47 - 2.33 (m, 1H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.08 (s, 6H), 2.05 - 1.96 (m, 2H), 1.94 - 1.88 (m, 2H), 1.86 - 1.78 (m, 2H), 1.73 - 1.69 (m, 2H), 1.65 - 1.59 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 0.95 - 0.82 (m, 3H).
IV-34	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.43 (dd, *J* = 11.0, 3.8 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.39 - 4.13 (m, 3H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 2.00 (s, 6H), 1.76 (dd, *J* = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 1.61 (s, 1H), 1.18 - 1.11 (m, 4H), 0.99 - 0.93 (m, 1H), 0.87 - 0.82 (m, 1H), 0.61 (s, 3H), 0.59 - 0.53 (m, 6H).
IV-37	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 1H), 7.83 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.45 (dd, *J* = 11.3, 4.2 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 2H), 4.22 - 4.13 (m, 1H), 2.00 (s, 6H), 1.76 (dd, *J* = 15.3, 8.9 Hz, 1H), 1.62 (d, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.01 - 0.83 (m, 2H), 0.62 (s, 3H), 0.60 - 0.53 (m, 6H).
IV-38	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.81 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 5.69 - 5.61 (m, 1H), 4.85 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 4.29 - 4.20 (m, 1H), 4.16

[3266]

化合物编号	NMR
	(s, 3H), 3.86 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.03 (s, 6H), 1.83 - 1.77 (m, 1H), 1.62 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 1.50 (s, 9H), 0.67 (s, 9H).
IV-39	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.98 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.97 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.43 (s, 1H), 2.26 (ddd, *J* = 13.2, 8.5, 5.1 Hz, 1H), 1.90 (dd, *J* = 14.8, 9.1 Hz, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.42 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.17 - 1.05 (m, 4H), 1.01 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H), 0.54 (s, 9H).
IV-41	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.84 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.09 (dt, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.45 (dd, *J* = 11.4, 4.3 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.48 - 4.37 (m, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 2H), 2.25 (ddd, *J* = 13.3, 8.5, 4.9 Hz, 1H), 2.03 (s, 6H), 1.82 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 1.47 (dd, *J* = 15.2, 10.1 Hz, 1H), 1.23 - 1.15 (m, 2H), 1.02 - 0.93 (m, 2H), 0.49 (s, 3H), 0.42 - 0.33 (m, 1H), 0.29 - 0.21 (m, 1H), 0.17 - 0.11 (m, 1H), 0.05 - 0.01 (m, 1H).
IV-43	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.85 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.45 - 5.40 (m, 1H), 5.38 (d, 1H), 4.64 - 4.55 (m, 2H), 4.43 - 4.34 (m, 1H), 3.72 - 3.65 (m, 1H), 3.58 (dd, *J* = 10.7, 3.2 Hz, 1H), 3.46 (七重峰, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.23 - 2.08 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.83 - 1.72 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.12 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.80 (dd, *J* = 6.6, 1.4 Hz, 6H).
IV-44	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.59 (dd, *J* = 11.1, 4.4 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.50 - 4.41 (m, 1H), 4.26 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 4H), 2.25 - 2.11 (m, 2H), 1.86 - 1.75 (m, 5H), 1.72 (s, 3H), 1.51 (s, 8H), 1.48 - 1.40 (m, 2H), 0.80 (dd, *J* = 6.6, 5.2 Hz, 6H), 0.47 (s, 3H), 0.44 - 0.36 (m, 1H), 0.31 - 0.25 (m, 1H), 0.18 - 0.12 (m, 1H), 0.05 - 0.01 (m, 1H).
IV-45	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.43 (dd, *J* = 10.2, 3.3 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.50 - 4.36 (m, 2H), 4.17 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 2.26 - 2.11 (m, 2H), 1.86 - 1.71 (m, 8H), 1.52 - 1.46 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.81 (dd, *J* = 6.6, 3.2 Hz, 6H), 0.42 (s, 3H), 0.40 - 0.32 (m, 1H), 0.27 - 0.21 (m, 1H), 0.16 - 0.09 (m, 1H), -0.01 - -0.05 (m, 1H).
IV-47	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.22 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.13 (dt, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.88 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.77 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 5.68 (dd, *J* = 10.8, 4.1 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.91 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 5H), 1.70 (s, 3H), 1.58 (s, 1H), 1.49 (s, 9H), 0.83 - 0.77 (m, 6H), 0.66 (s, 9H).

[3267]

化合物编号	NMR
IV-50	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.91 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.43 - 4.30 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.48 - 2.36 (m, 1H), 2.33 - 2.20 (m, 1H), 2.08 (s, 6H), 2.06 - 1.78 (m, 7H), 1.77 - 1.67 (m, 2H), 1.67 - 1.58 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.28 - 1.16 (m, 1H), 0.94 - 0.81 (m, 1H).
IV-62	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 4H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.43 - 5.35 (m, 2H), 5.01 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.78 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.10 (dt, *J* = 11.5, 4.3 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 6.4, 3.9 Hz, 1H), 2.11 (ddd, *J* = 13.6, 8.2, 5.3 Hz, 1H), 2.04 (s, 6H), 1.14 (d, *J* = 6.4 Hz, 5H), 1.12 - 1.08 (m, 1H), 0.98 - 0.81 (m, 2H).
IV-65	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.41 (dd, *J* = 11.3, 4.2 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.48 - 4.37 (m, 1H), 4.29 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.89 (p, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 2H), 2.55 - 2.45 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 1.54 - 1.48 (m, 2H), 0.59 - 0.50 (m, 4H), 0.48 (s, 3H), 0.40 - 0.31 (m, 1H), 0.28 - 0.21 (m, 1H), 0.18 - 0.09 (m, 1H), 0.05 - 0.01 (m, 0H), 0.01 (s, 0H), 0.06 - -0.00 (m, 1H).
IV-66	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.05 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 1H), 7.89 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.62 (dd, *J* = 11.2, 4.2 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.32 - 4.23 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.40 - 2.11 (m, 4H), 1.77 (dd, *J* = 15.1, 8.8 Hz, 1H), 1.67 - 1.56 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.10 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.67 (s, 9H).
IV-69	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 15.6, 7.6 Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 5.67 - 5.59 (m, 1H), 5.49 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 16.8 Hz, 2H), 4.45 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.33 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.21 - 2.13 (m, 2H), 2.10 - 2.04 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.82 - 1.77 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 1.06 - 0.99 (m, 2H), 0.81 (dd, *J* = 6.6, 1.9 Hz, 6H).
IV-72	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.02 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.08 (dd, *J* = 10.2, 4.9 Hz, 1H), 5.36 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.66 - 4.62 (m, 1H), 4.45 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.24 - 4.18 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.29 - 2.16 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.87 - 1.76 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.54-1.48 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 0.84 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.81 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.49 (s, 3H), 0.42 - 0.34 (m, 1H), 0.28 - 0.20 (m, 1H), 0.17 - 0.08 (m, 1H), 0.06 - 0.00 (m, 1H).
IV-73	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.00 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.92 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.64 (dd, *J* =

[3268]

化合物编号	NMR
	10.5, 3.2 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 4.05 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.47 (s, 1H), 2.08 (s, 6H), 1.96 (dd, *J* = 15.5, 10.1 Hz, 1H), 1.87 - 1.82 (m, 1H), 1.62 - 1.56 (m, 8H), 1.24 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H).
IV-74	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.85 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.55 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.47 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.69 - 3.60 (m, 2H), 3.53 (七重峰, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.08 (s, 6H), 1.61 - 1.57 (m, 2H), 1.24 (q, *J* = 9.9 Hz, 2H), 1.13 (dd, *J* = 16.2, 6.1 Hz, 6H).
IV-75	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.00 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.62 (dd, *J* = 11.2, 4.2 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.51 - 4.40 (m, 1H), 4.28 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.10 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.86 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 1.64 - 1.58 (m, 2H), 1.45 (dd, *J* = 15.1, 10.2 Hz, 1H), 1.25 (q, *J* = 9.9 Hz, 2H), 0.53 (s, 3H), 0.42 - 0.36 (m, 1H), 0.32 - 0.25 (m, 1H), 0.20 - 0.14 (m, 1H), 0.08 - 0.02 (m, 1H).
IV-77	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.10 (dt, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.88 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.63 (dd, *J* = 11.2, 4.4 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.50 - 4.41 (m, 1H), 4.27 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.13 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.25 - 2.13 (m, 2H), 1.91 - 1.84 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.80 - 1.75 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.59 (d, *J* = 109.2 Hz, 2H), 1.44 (dd, *J* = 14.3, 10.7 Hz, 1H), 1.24 (q, *J* = 10.2 Hz, 2H), 0.81 (dd, *J* = 6.6, 5.4 Hz, 6H), 0.48 (s, 3H), 0.43 - 0.37 (m, 1H), 0.31 - 0.25 (m, 1H), 0.18 - 0.13 (m, 1H), 0.06 - 0.01 (m, 1H).
IV-78	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.49 (s, 1H), 8.21 - 8.10 (m, 2H), 7.85 (dd, *J* = 7.1, 1.5 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.84 - 5.77 (m, 1H), 5.10 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.54 - 4.43 (m, 2H), 2.30 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.86 - 1.73 (m, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 0.86 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.44 (s, 3H), 0.43 - 0.35 (m, 1H), 0.24 - 0.17 (m, 1H), 0.16 - 0.08 (m, 1H), 0.07 - 0.00 (m, 1H).
IV-80	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.54 (dd, *J* = 11.8, 4.3 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.54 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 2H), 3.92 - 3.85 (m, 1H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 2.04 (s, 6H), 1.21 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.18 - 1.10 (m, 4H), 0.90 (s, 9H).
IV-83	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.83 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.44 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.41 - 4.28 (m, 2H), 4.23 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.68 - 3.51 (m, 3H), 2.08 (s, 6H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.86 -

[3269]

化合物编号	NMR
	1.72 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.40 - 1.32 (m, 1H).
IV-84	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.86 - 7.77 (m, 2H), 7.57 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.48 - 5.32 (m, 2H), 4.33 - 4.15 (m, 3H), 3.70 - 3.50 (m, 3H), 2.06 (s, 6H), 2.04 - 1.90 (m, 2H), 1.86 - 1.72 (m, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.45 - 1.30 (m, 3H), 0.99 - 0.90 (m, 2H).
IV-86	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.48 - 5.36 (m, 2H), 4.45 - 4.34 (m, 1H), 4.29 - 4.16 (m, 2H), 3.78 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.39 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.20 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.09 (s, 6H), 1.92 - 1.72 (m, 3H), 1.55 (s, 6H), 1.20 - 1.11 (m, 4H).
IV-95	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 19.5, 7.7 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.47 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 5.12 - 5.01 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.32 - 4.22 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.08 - 4.00 (m, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 1H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 2H), 2.02 - 1.95 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.90 - 1.85 (m, 1H), 1.83 - 1.78 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.53 (s, 9H), 0.85 - 0.77 (m, 6H).
IV-99	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.45 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.45 - 4.36 (m, 2H), 4.17 (s, 3H), 3.69 - 3.59 (m, 2H), 3.53 (p, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.09 (s, 6H), 1.78 (s, 6H), 1.15 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).
IV-100	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.03 (dt, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 13.0, 7.5 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.56 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.50 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.48 - 4.37 (m, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.71 - 3.60 (m, 2H), 3.52 (h, *J* = 6.1 Hz, 1H), 1.99 (d, *J* = 17.0 Hz, 6H), 1.77 (s, 6H), 1.72 (s, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).
IV-101	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.07 (ddd, *J* = 7.9, 1.9, 1.1 Hz, 1H), 7.88 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 17.4, 7.6 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.59 - 5.47 (m, 2H), 4.73 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.46 - 4.36 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.65 (qd, *J* = 10.7, 4.3 Hz, 2H), 3.52 (七重峰, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.24 - 2.08 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.77 (s, 7H), 1.70 (s, 3H), 1.15 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.80 (dd, *J* = 6.6, 3.1 Hz, 6H).
IV-103	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.93 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.85 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.64 (dd, *J* = 11.2, 4.0 Hz, 1H), 5.50 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.44 - 4.37 (m, 1H), 4.34 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.10 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.75 - 3.66 (m, 1H), 3.66 - 3.53 (m, 2H), 2.09 (s, 6H), 2.06 - 1.96 (m, 2H), 1.88 - 1.77 (m, 3H),

[3270]

化合物编号	NMR
	1.62 - 1.59 (m, 2H), 1.43 - 1.38 (m, 1H), 1.30 - 1.20 (m, 2H).

[3271] C.生物活性数据

[3272] 1.HBE测定程序

[3273] (a)CFTR介导的短路电流的尤斯室测定

[3274] 使用衍生自CF受试者的F508del和最小功能CFTR突变(F508del/MF-HBE)杂合的人支气管上皮(HBE)细胞进行尤斯室实验,并且如先前所述(Neuberger T,Burton B,Clark H,Van Goor F《分子生物学方法(Methods Mol Biol)》2011:741:39-54)进行培养。在四天之后,去除顶端培养基,并且在使用前在空气液体界面生长细胞>14天。这导致有纤毛的完全分化的柱状细胞的单层,所述细胞的特征是人支气管气道上皮的特征。

[3275] 为了分离CFTR介导的短路(I_{SC})电流,将Costar®Snapwell™细胞培养插入物上生长的F508del/MF-HBE安装在尤斯室中,并且在电压钳记录条件($V_{保持}$=0mV)下在37℃下测量跨上皮I_{SC}。基底外侧溶液含有(以mM计)145NaCl、0.83K_2HPO_4、3.3KH_2PO_4、1.2$MgCl_2$、1.2$CaCl_2$、10葡萄糖、10HEPES(pH用NaOH调节至7.4),并且顶端溶液含有(以mM计)145葡糖酸钠、1.2$MgCl_2$、1.2$CaCl_2$、10葡萄糖、10HEPES(pH用NaOH调节至7.4)和30μM阿米洛利以阻断上皮钠通道。将毛喉素(20μM)添加到顶端表面以活化CFTR,随后顶端添加由BPO、GlyH-101和CFTR抑制剂172(各自在20μM最终测定浓度下)组成的CFTR抑制剂混合物以特异性分离CFTR电流。根据抑制后对稳态电流的佛司可林峰响应确定每种条件下的CFTR介导的I_{SC}(μA/cm^2)。

[3276] (b)校正剂化合物的鉴定

[3277] 如上文所描述的,CFTR校正剂化合物对CFTR介导的I_{SC}的活性在尤斯室研究中确定。在37℃下和在20%人血清存在下,将F508del/MF-HBE细胞培养物与一定浓度范围的校正剂化合物联合33nM(6R,12R)-17-氨基-12-甲基-6,15-双(三氟甲基)-13,19-二氧杂-3,4,18-三氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇和18μM替扎卡托,或者与1μM的单一固定浓度的校正剂化合物联合44nM(6R,12R)-17-氨基-12-甲基-6,15-双(三氟甲基)-13,19-二氧杂-3,4,18-三氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇和18μM替扎卡托一起温育18-24小时。在18-24小时温育期间,具有44nM或33nM(6R,12R)-17-氨基-12-甲基-6,15-双(三氟甲基)-13,19-二氧杂-3,4,18-三氮杂三环[12.3.1.12,5]十九碳-1(18),2,4,14,16-五烯-6-醇和18μM替扎卡托的校正剂化合物的浓度在CFTR介导的I_{SC}的整个尤斯室测量中保持恒定,以确保化合物在整个实验中存在。将推定的F508del校正剂的功效和效力与已知的Vertex校正剂(14S)-8-[3-(2-{二螺[2.0.2.1]庚-7-基}乙氧基)-1H-吡唑-1-基]-12,12-二甲基-2λ^6-硫杂-3,9,11,18,23-五氮杂四环[17.3.1.111,14.05,10]二十四碳-1(22),5,7,9,19(23),20-六烯-2,2,4-三酮联合18μM替扎卡托和1μM依伐卡托组合进行比较。

[3278] (c)用于测量效力和功效的浓度范围

[3279] 测定A:0.1μM至25μM,6个浓度

[3280] 测定B:0.00001μM至25μM,12个浓度

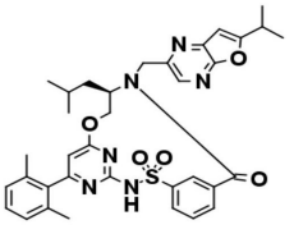
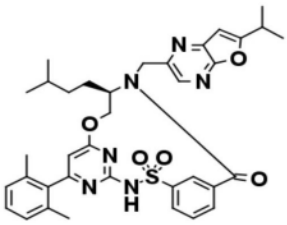
[3281] 测定C:0.026μM至25μM,6个浓度

[3282] 测定D:在1μM的单一浓度下的活性

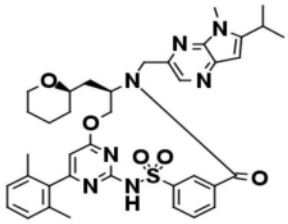
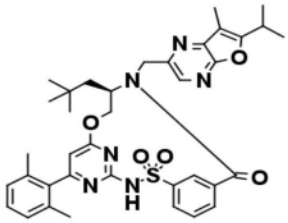
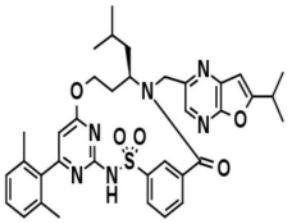
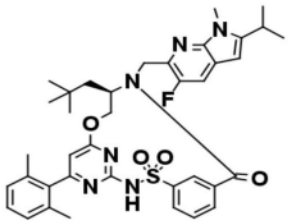
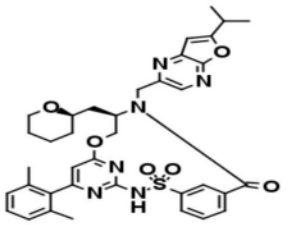
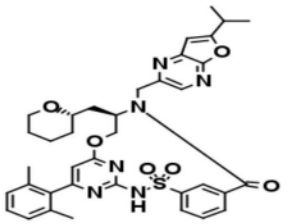
[3283] 2.生物活性数据

[3284] 以下表格表示使用本文公开的一种或多种测定法生成的本发明的代表性化合物的CFTR调节活性。%活性:+++为>60%;++为30-60%;+为可检测至<30%;EC50:+++为<1μM;++为1至<3μM;并且+为3至<30μM。

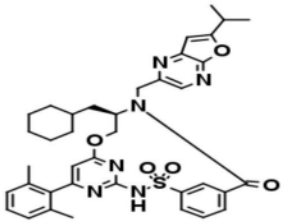
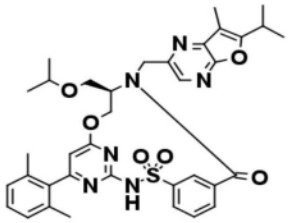
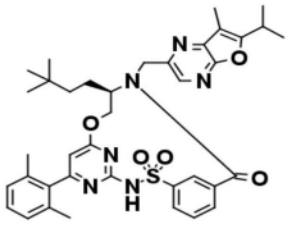
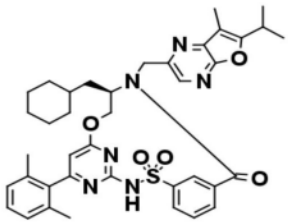
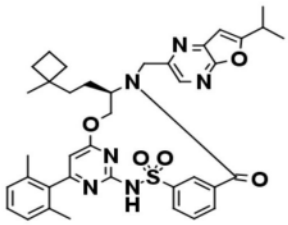
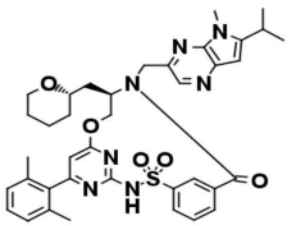
[3285]

化合物编号	结构	A 最大活性（%）	B 最大活性（%）	C 最大活性（%）	D 在 1 μM 时的活性（%）
I-1		+++			
I-2		+++			

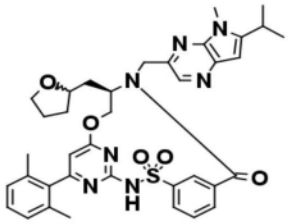
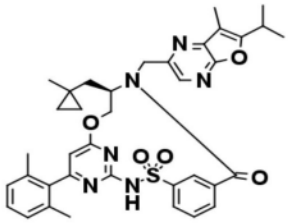
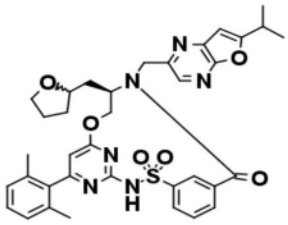
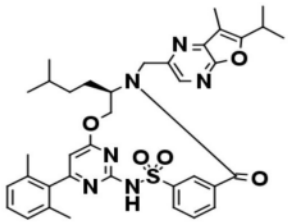
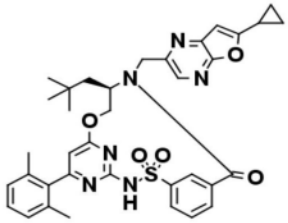
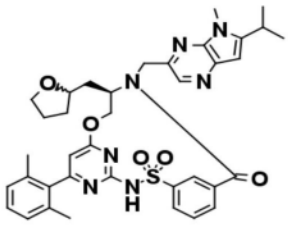
[3286]

化合物编号	结构	A 最大活性（%）	B 最大活性（%）	C 最大活性（%）	D 在 1 μM 时的活性（%）
I-3		+++			
I-4		+++			
I-5					+++
I-6		+++			
I-7		+++			
I-8					+++

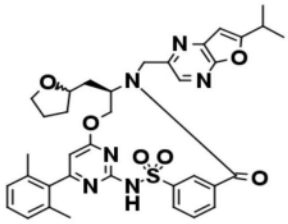
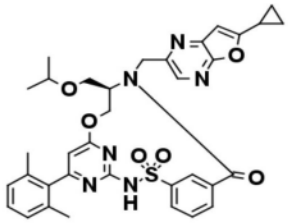
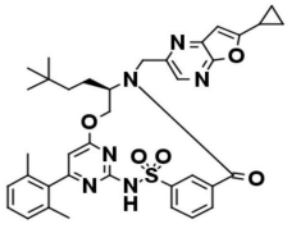
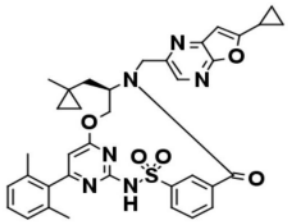
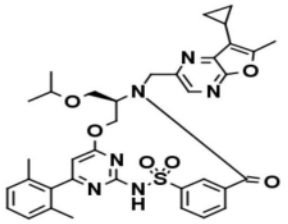
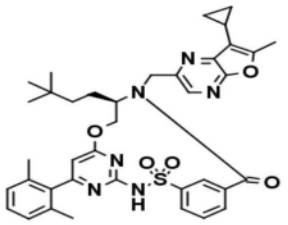
[3287]

化合物编号	结构	A 最大活性（%）	B 最大活性（%）	C 最大活性（%）	D 在 1 μM 时的活性（%）
I-9		+++			
I-10		+++			
I-11		+++			
I-12		+++			
I-13		+++			
I-15					+++

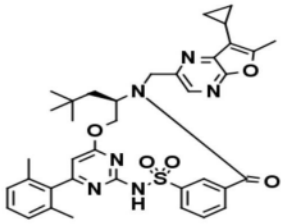
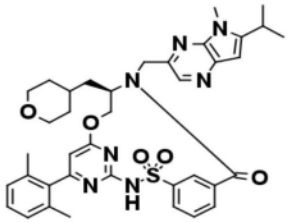
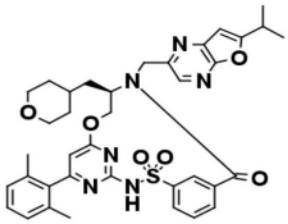
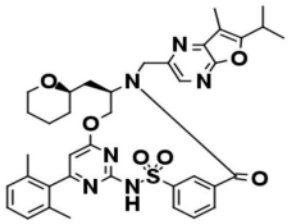
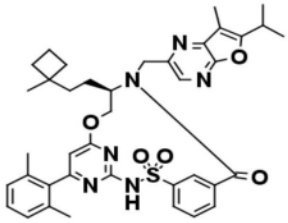
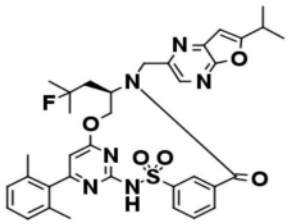
[3288]

化合物编号	结构	A 最大活性（%）	B 最大活性（%）	C 最大活性（%）	D 在 1 μM 时的活性（%）
I-16		+++			
I-17		+++			
I-18		+++			
I-19		+++			
I-20		+++			
I-21		+++			

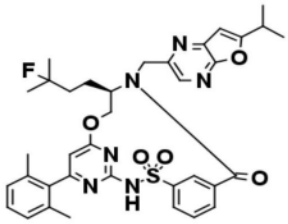
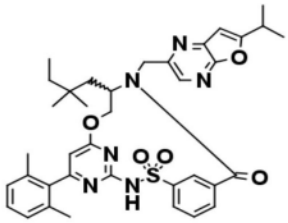
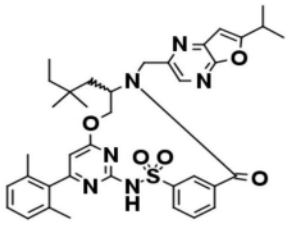
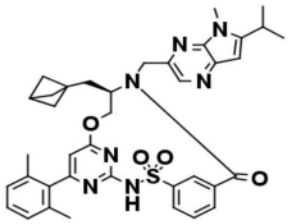
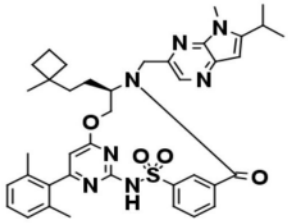
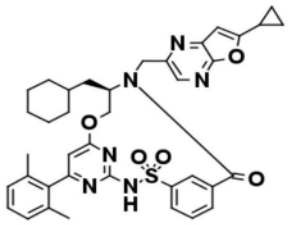
[3289]

化合物编号	结构	A 最大活性（%）	B 最大活性（%）	C 最大活性（%）	D 在 1 μM 时的活性（%）
I-22					+++
I-23		+++	+++		
I-24		+++	+++		
I-25		+++			
I-26		+++			
I-27		+++			

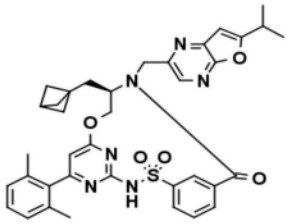
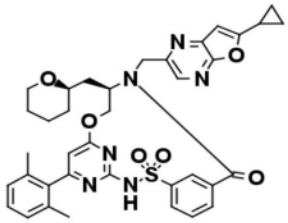
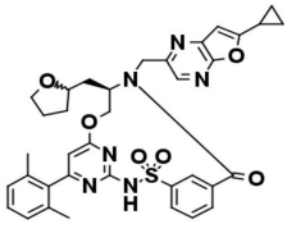
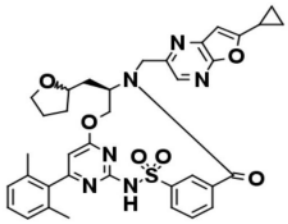
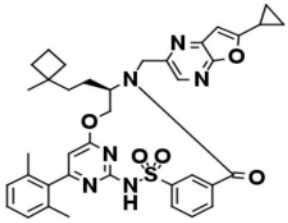
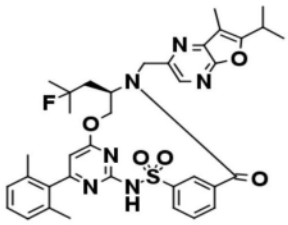
[3290]

化合物编号	结构	A 最大活性（%）	B 最大活性（%）	C 最大活性（%）	D 在 1 μM 时的活性（%）
I-28					+++
I-29					++
I-30		++			
I-32		+++			
I-34		+++			
I-35		+++			

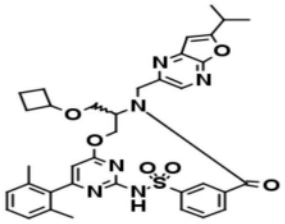
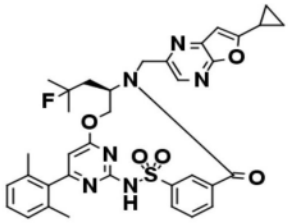
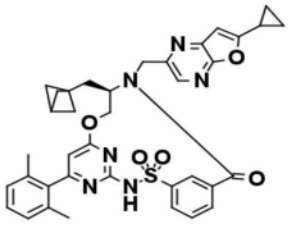
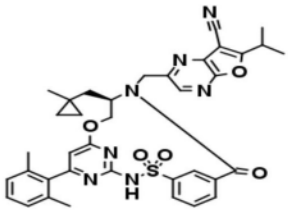
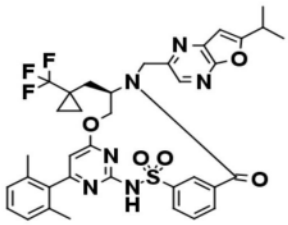
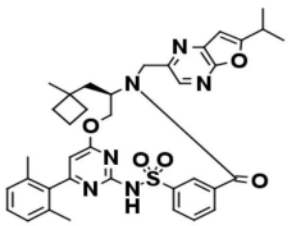
[3291]

化合物编号	结构	A 最大活性（%）	B 最大活性（%）	C 最大活性（%）	D 在 1 μM 时的活性（%）
I-36		+++			
I-38					+++
I-39					++
I-40		+++			
I-41		+++			
I-42		+++			

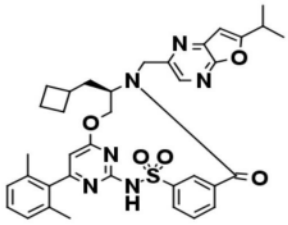
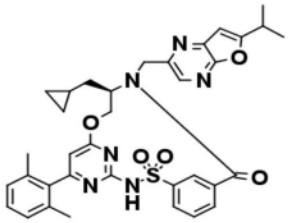
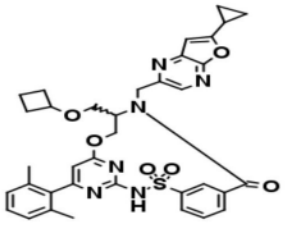
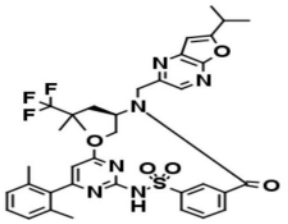
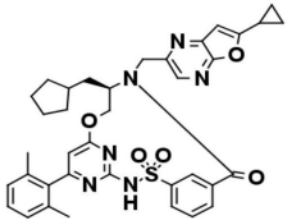
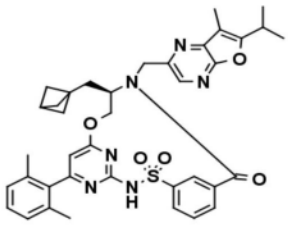
[3292]

化合物编号	结构	A 最大活性（%）	B 最大活性（%）	C 最大活性（%）	D 在 1 μM 时的活性（%）
I-43		+++	+++		
I-44		+++			
I-45					+++
I-46					+++
I-47		+++			
I-48					+++

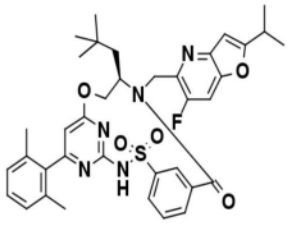
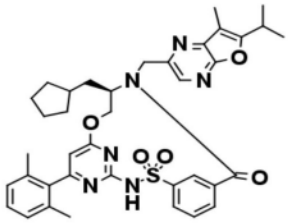
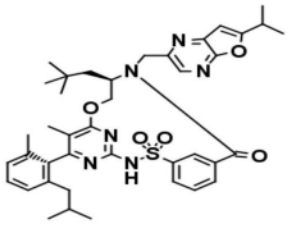
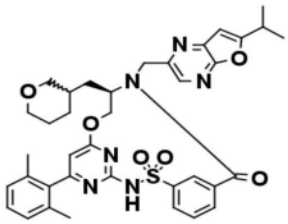
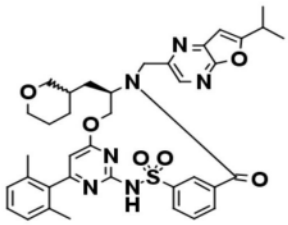
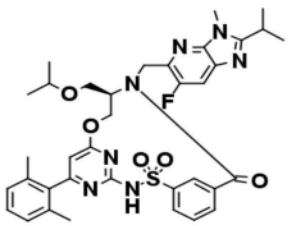
[3293]

化合物编号	结构	A 最大活性（%）	B 最大活性（%）	C 最大活性（%）	D 在 1 μM 时的活性（%）
I-49		+++			
I-51		+++			
I-52		+++	+++		
I-53		+++			
I-54		+++			
I-55					+++

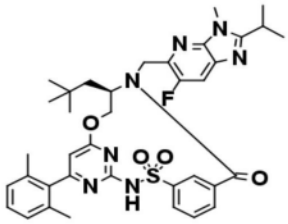
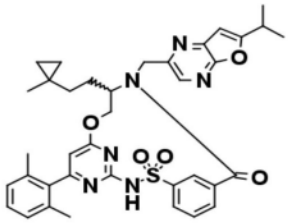
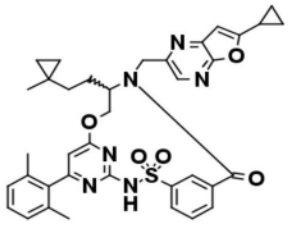
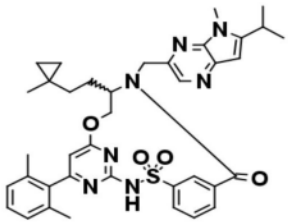
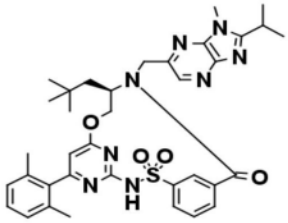
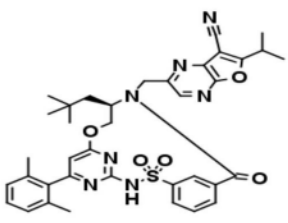
[3294]

化合物编号	结构	A 最大活性（%）	B 最大活性（%）	C 最大活性（%）	D 在 1 μM 时的活性（%）
I-56		+++	+++		
I-57		+++	+++		
I-58		+++			
I-60					+++
I-61			+++		
I-62		+++			

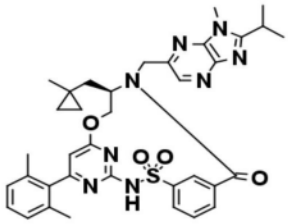
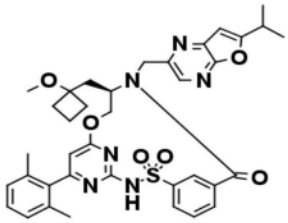
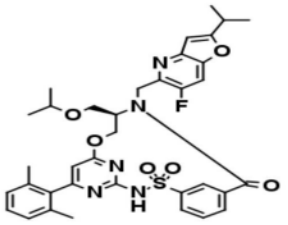
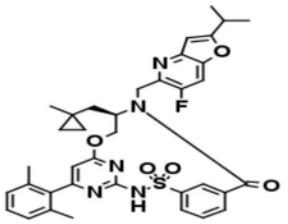
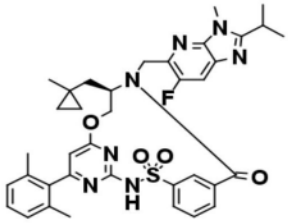
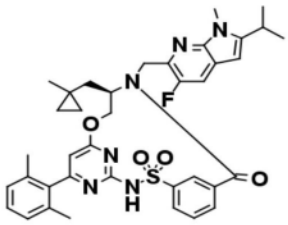
[3295]

化合物编号	结构	A 最大活性（%）	B 最大活性（%）	C 最大活性（%）	D 在 1 μM 时的活性（%）
I-63		+++			
I-64		+++			
I-65		+++	+++		
I-66					+++
I-67		+++			
I-68					+++

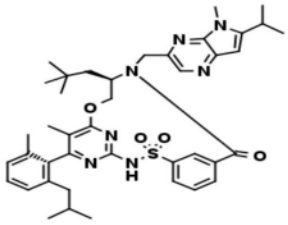
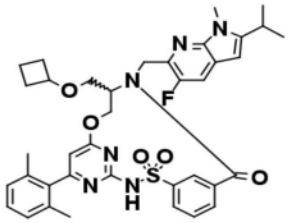
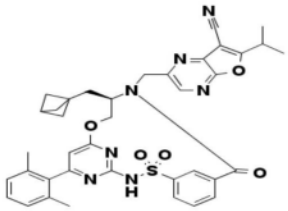
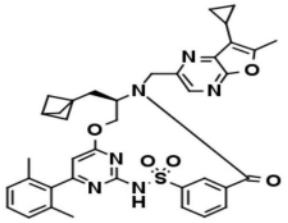
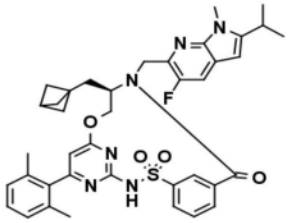
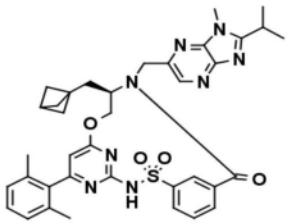
[3296]

化合物编号	结构	A 最大活性（%）	B 最大活性（%）	C 最大活性（%）	D 在 1 μM 时的活性（%）
I-69		+++			
I-70		+++	+++		
I-71		+++	+++		
I-72		+++			
I-73					+++
I-74					+++

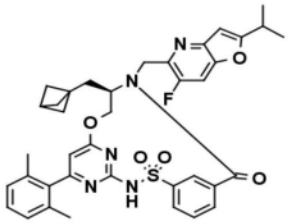
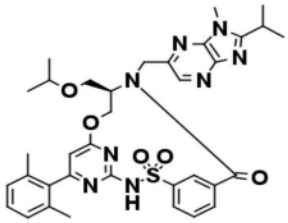
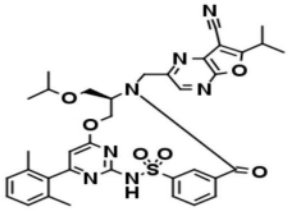
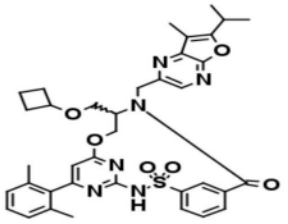
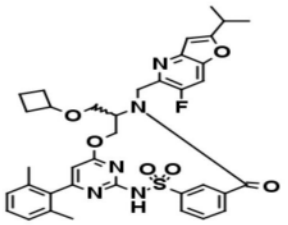
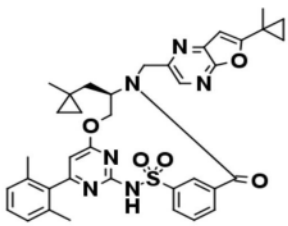
[3297]

化合物编号	结构	A 最大活性（%）	B 最大活性（%）	C 最大活性（%）	D 在 1 μM 时的活性（%）
I-75		+++			
I-76					+++
I-77					+++
I-78		+++			
I-79					+++
I-80		+++			

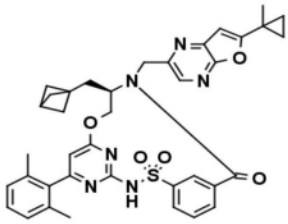
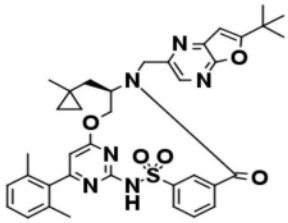
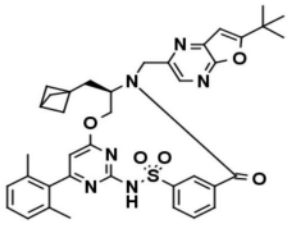
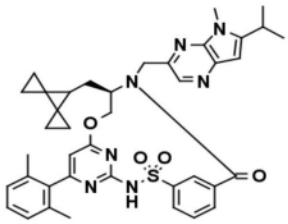
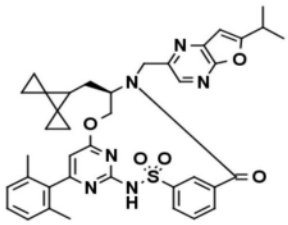
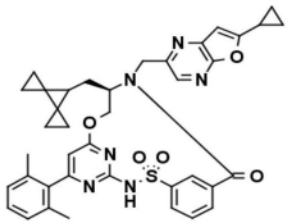
[3298]

化合物编号	结构	A 最大活性（%）	B 最大活性（%）	C 最大活性（%）	D 在 1 μM 时的活性（%）
I-82		+++	+++		
I-84		+++			
I-85		+++			
I-86				+++	+++
I-87		+++			
I-88		+++	+++		

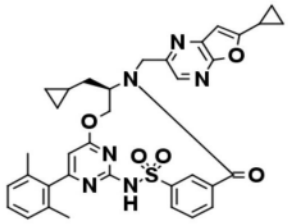
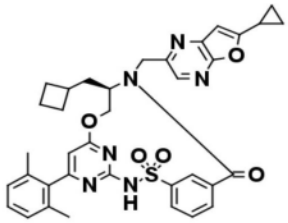
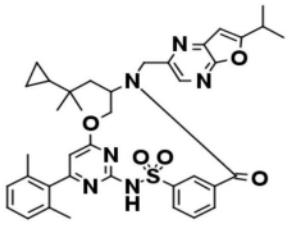
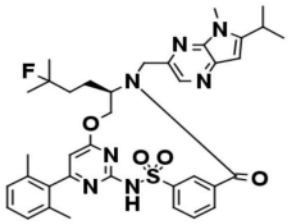
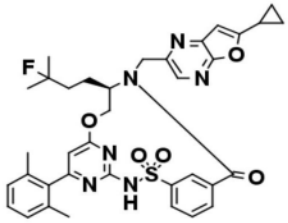
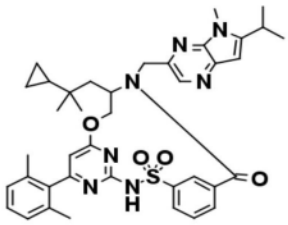
[3299]

化合物编号	结构	A 最大活性（%）	B 最大活性（%）	C 最大活性（%）	D 在 1 μM 时的活性（%）
I-89		+++	+++		
I-90		+++			
I-91		+++			
I-93		+++			
I-95		+++			
I-96		+++	+++		

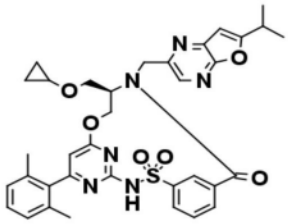
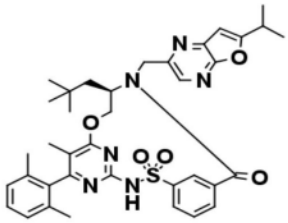
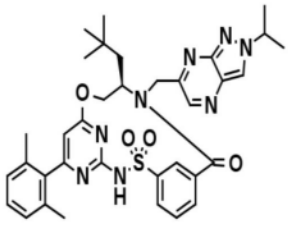
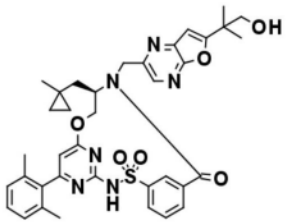
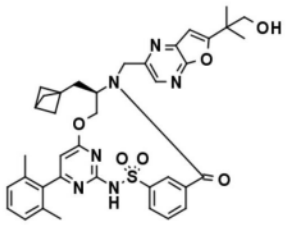
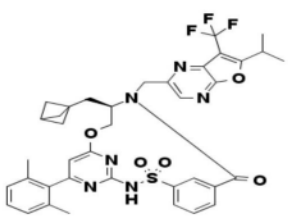
[3300]

化合物编号	结构	A 最大活性（%）	B 最大活性（%）	C 最大活性（%）	D 在 1 μM 时的活性（%）
I-97		+++	+++		
I-98		+++	+++		
I-99		+++	+++		+++
I-100		+++			
I-101		+++			
I-102		+++			

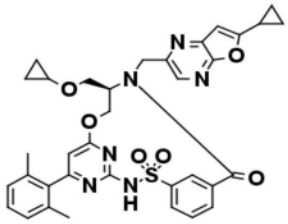
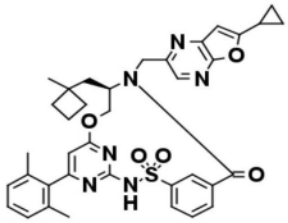
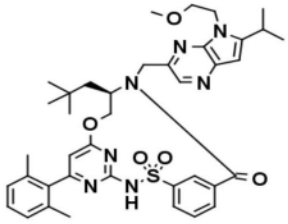
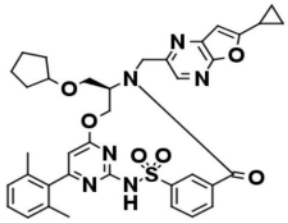
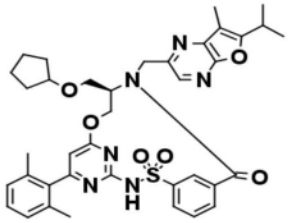
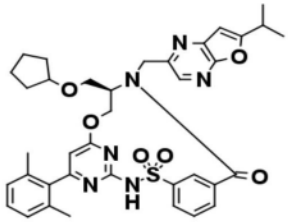
[3301]

化合物编号	结构	A最大活性（%）	B最大活性（%）	C最大活性（%）	D在1 μM时的活性（%）
I-103		+++	+++		
I-104		+++	+++		
I-105					+++
I-106		+++			
I-107		+++			
I-108					+++

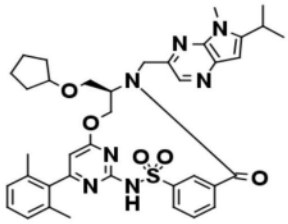
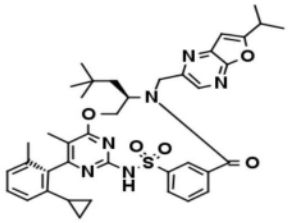
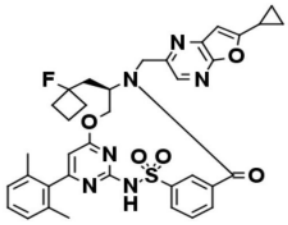
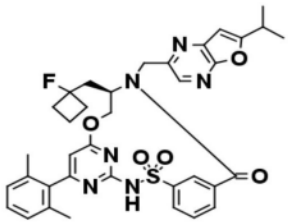
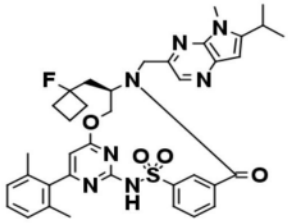
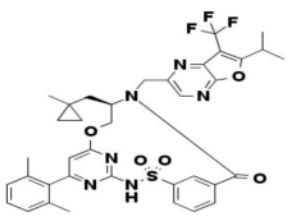
[3302]

化合物编号	结构	A最大活性（%）	B最大活性（%）	C最大活性（%）	D在1 μM时的活性（%）
I-109					+++
I-110				+++	+++
I-111					+++
I-112				+++	
I-113				+++	+++
I-114					+++

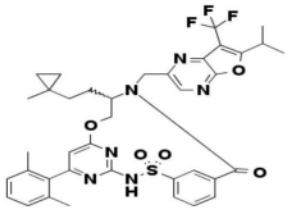
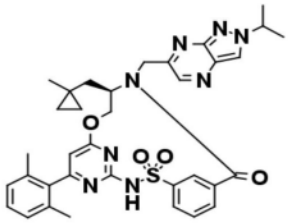
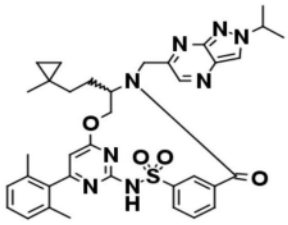
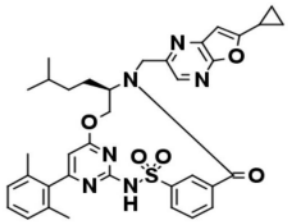
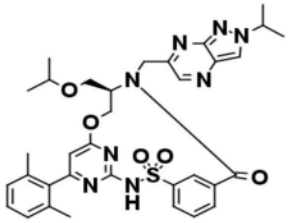
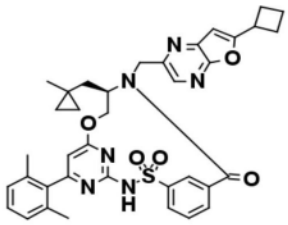
[3303]

化合物编号	结构	A最大活性（%）	B最大活性（%）	C最大活性（%）	D在1 μM时的活性（%）
I-115					+++
I-116					+++
I-117					+++
I-118			+++		
I-119					+++
I-120					+++

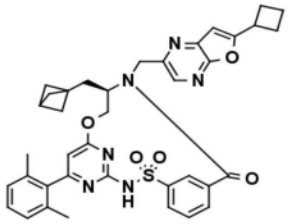
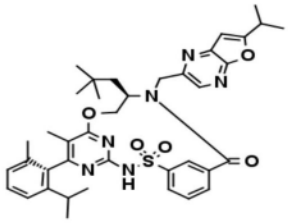
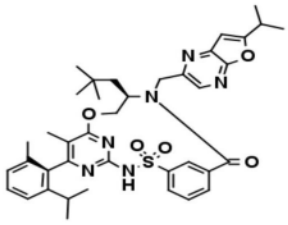
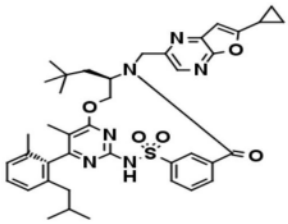
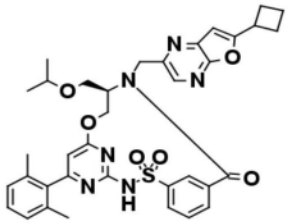
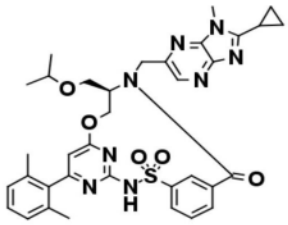
[3304]

化合物编号	结构	A最大活性（%）	B最大活性（%）	C最大活性（%）	D在1 μM时的活性（%）
I-121					+++
I-122					+++
I-123			+++		
I-124					+++
I-125					+++
I-126					+++

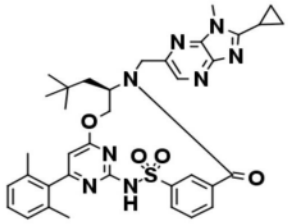
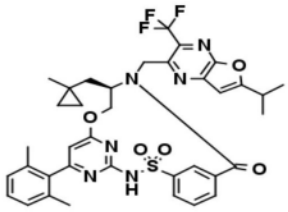
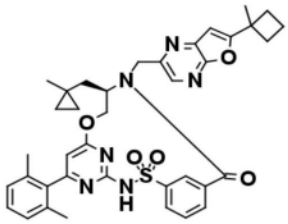
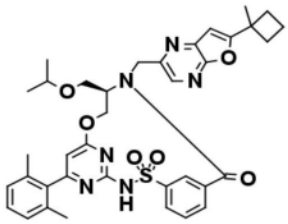
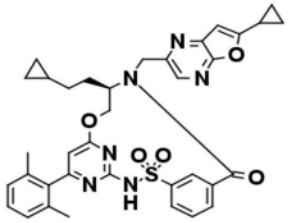
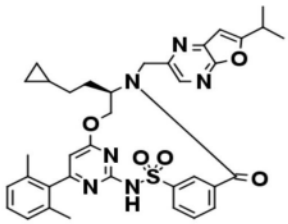
[3305]

化合物编号	结构	A最大活性（%）	B最大活性（%）	C最大活性（%）	D在1 μM时的活性（%）
I-127					+++
I-128			+++		
I-129					+++
I-130			+++		
I-132					+++
I-133				+++	

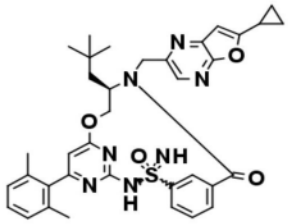
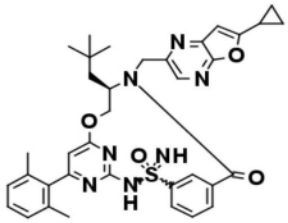
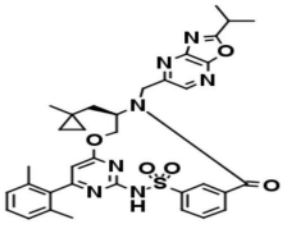
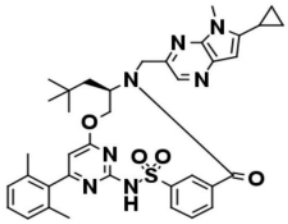
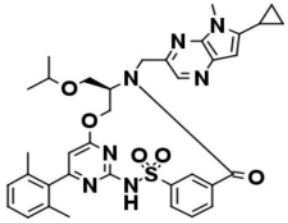
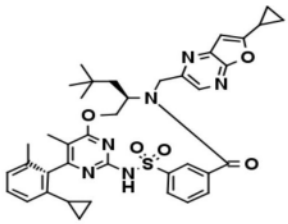
[3306]

化合物编号	结构	A最大活性（%）	B最大活性（%）	C最大活性（%）	D在1 μM时的活性（%）
I-134			+++		
I-135					+++
I-136					+++
I-137				+++	+++
I-138			+++		
I-139			+++		

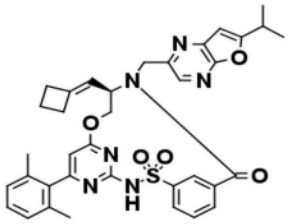
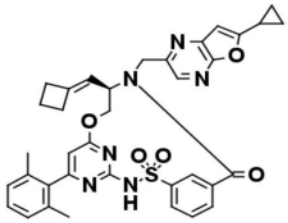
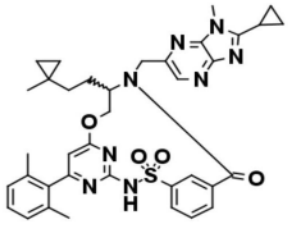
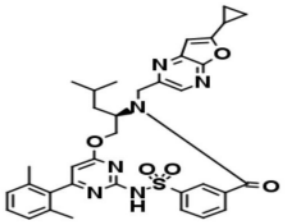
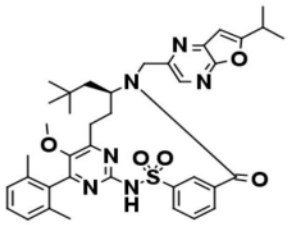
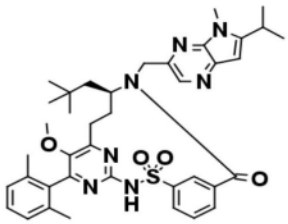
[3307]

化合物编号	结构	A最大活性（%）	B最大活性（%）	C最大活性（%）	D在1 μM时的活性（%）
I-141					+++
I-142					+++
I-143					+++
I-144					+++
I-145			+++		
I-146					+++

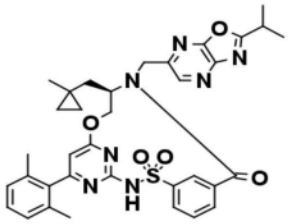
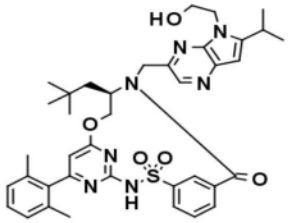
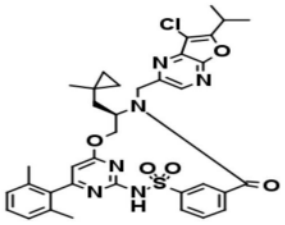
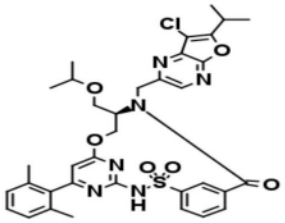
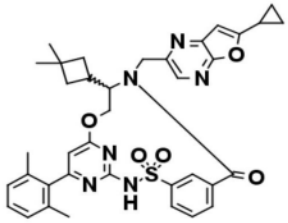
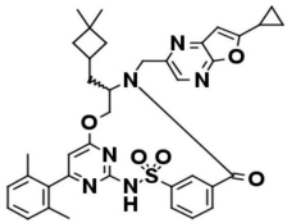
[3308]

化合物编号	结构	A最大活性（%）	B最大活性（%）	C最大活性（%）	D在1 μM时的活性（%）
I-147					+++
I-148					+++
I-149					+++
I-150					+++
I-151			+++		
I-152				+++	+++

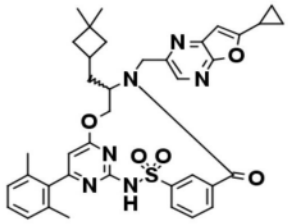
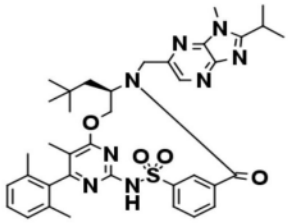
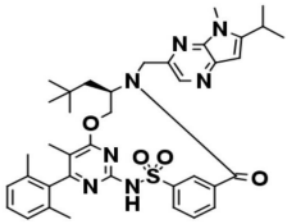
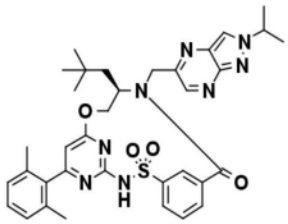
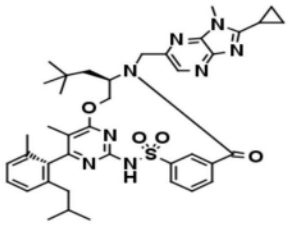
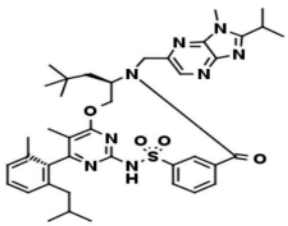
[3309]

化合物编号	结构	A最大活性（%）	B最大活性（%）	C最大活性（%）	D在1 μM时的活性（%）
I-153					+++
I-154					+++
I-155					+++
I-156					+++
I-157					+++
I-158				+++	+++

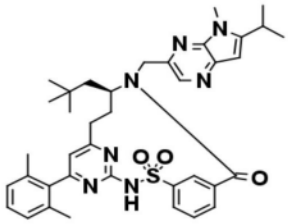
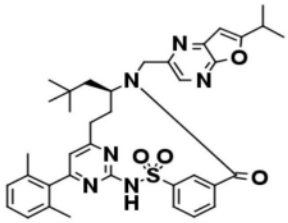
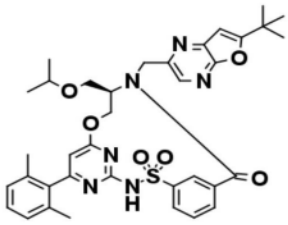
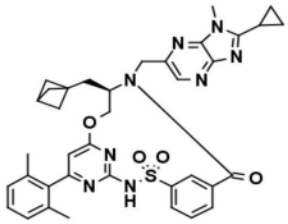
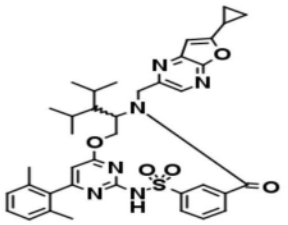
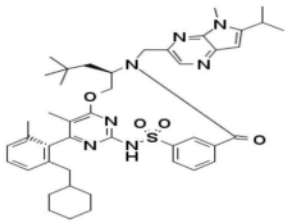
[3310]

化合物编号	结构	A最大活性（%）	B最大活性（%）	C最大活性（%）	D在1 μM时的活性（%）
I-159					+++
I-160					+++
I-161					+++
I-162					+++
I-163					+++
I-165					+++

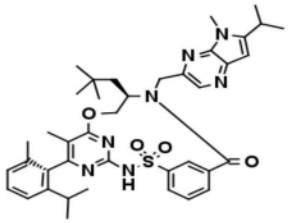
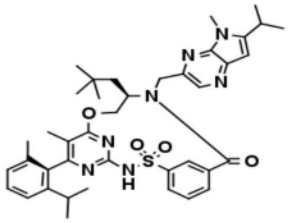
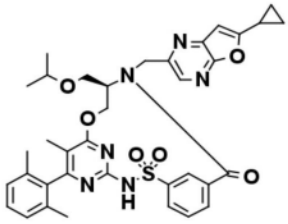
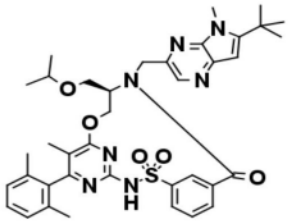
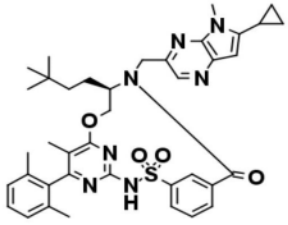
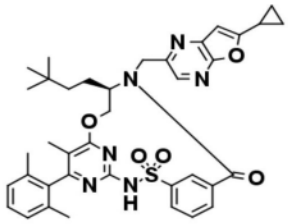
[3311]

化合物编号	结构	A 最大活性（%）	B 最大活性（%）	C 最大活性（%）	D 在 1 μM 时的活性（%）
I-166					++
I-167			+++		
I-168				+++	+++
I-169					+++
I-170				+++	+++
I-171				+++	+++

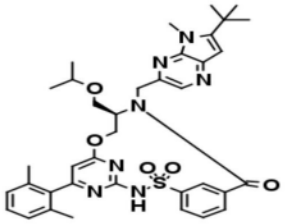
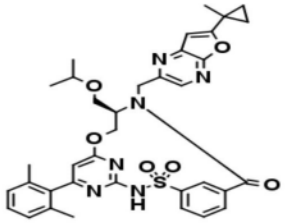
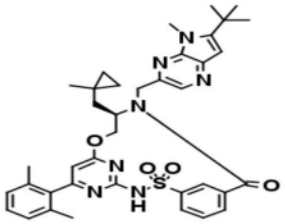
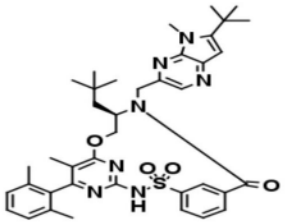
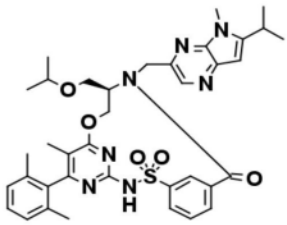
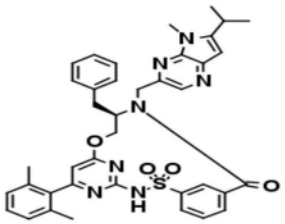
[3312]

化合物编号	结构	A最大活性（%）	B最大活性（%）	C最大活性（%）	D在1 μM时的活性（%）
I-172					+++
I-173					+++
I-174					+++
I-175					+++
I-177					+++
I-178					+++

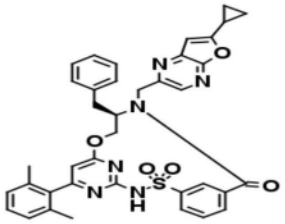
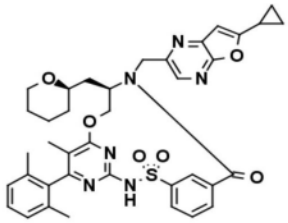
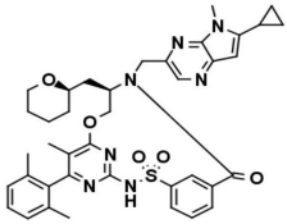
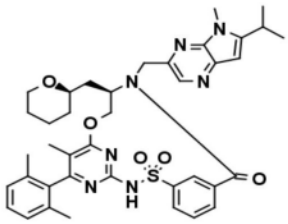
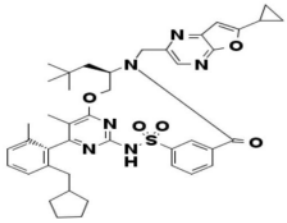
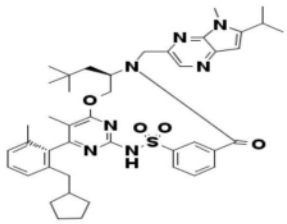
[3313]

化合物编号	结构	A 最大活性（%）	B 最大活性（%）	C 最大活性（%）	D 在 1 μM 时的活性（%）
I-179				+++	
I-180					+++
I-181					+++
I-182			+++	+++	+++
I-183					+++
I-184					+++

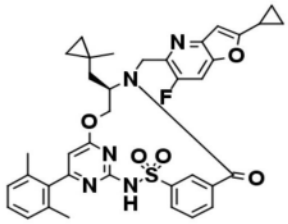
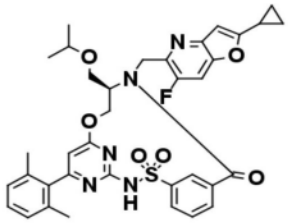
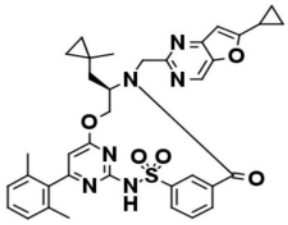
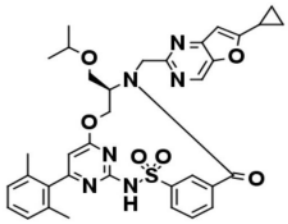
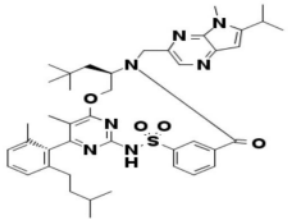
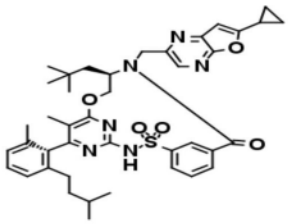
[3314]

化合物编号	结构	A 最大活性（%）	B 最大活性（%）	C 最大活性（%）	D 在 1 μM 时的活性（%）
I-185				+++	+++
I-186					+++
I-187				+++	+++
I-188			+++	+++	+++
I-189					+++
I-190					+++

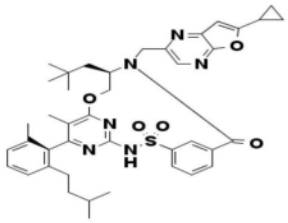
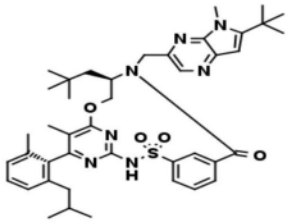
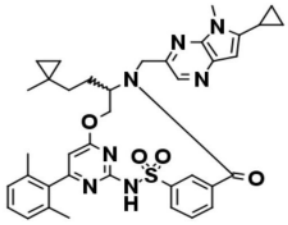
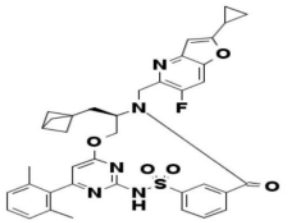
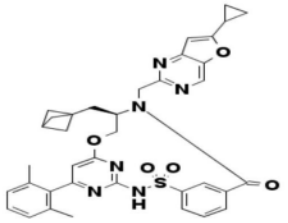
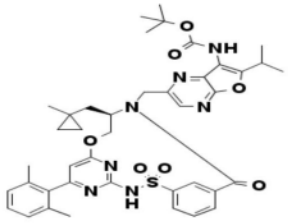
[3315]

化合物编号	结构	A最大活性（%）	B最大活性（%）	C最大活性（%）	D在1 μM时的活性（%）
I-191					+++
I-192					+++
I-193					+++
I-194					+++
I-195					+++
I-196					+++

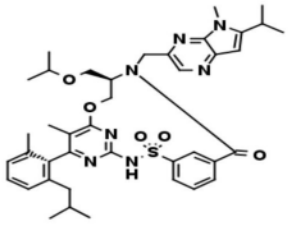
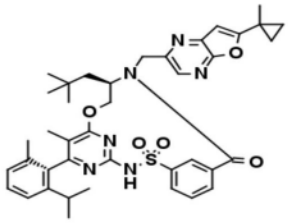
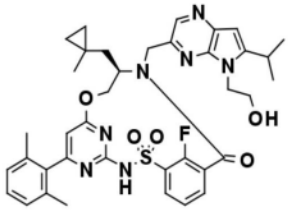
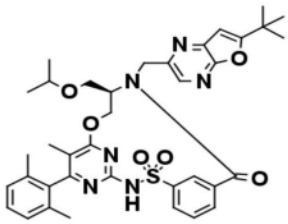
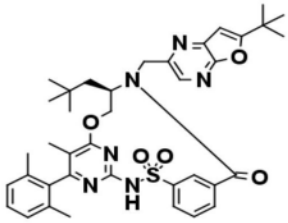
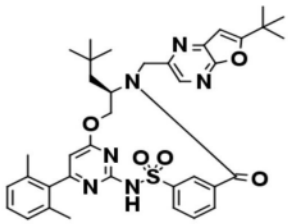
[3316]

化合物编号	结构	A最大活性（%）	B最大活性（%）	C最大活性（%）	D在1 μM时的活性（%）
I-197				+++	
I-198				+++	
I-199				+++	
I-200					+++
I-202				+++	
I-204				+++	+++

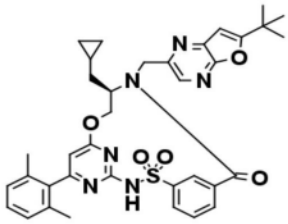
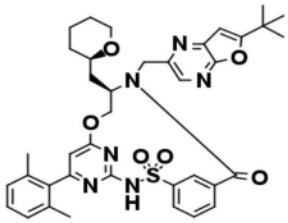
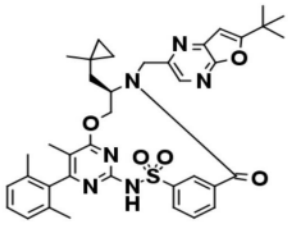
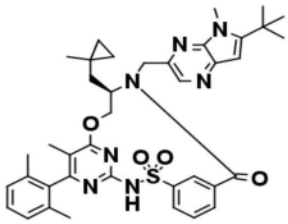
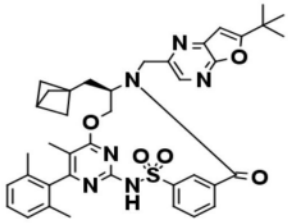
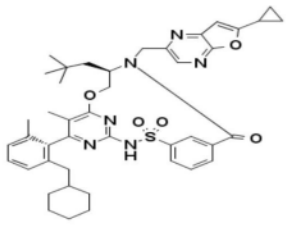
[3317]

化合物编号	结构	A最大活性（%）	B最大活性（%）	C最大活性（%）	D在1 μM时的活性（%）
I-205					+++
I-206			+++	+++	
I-207				+++	+++
I-208				+++	
I-209				+++	
I-210					+++

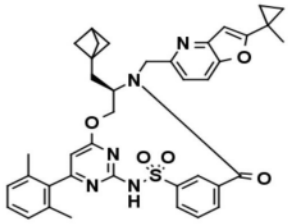
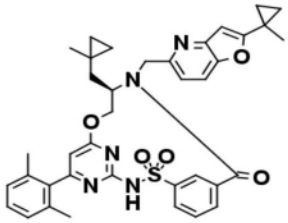
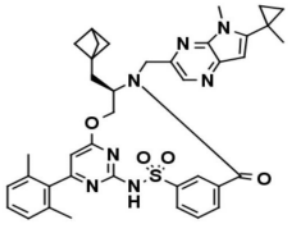
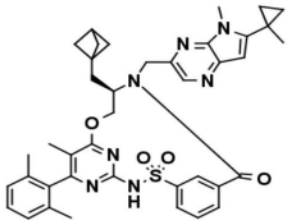
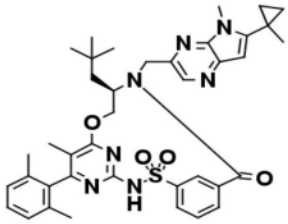
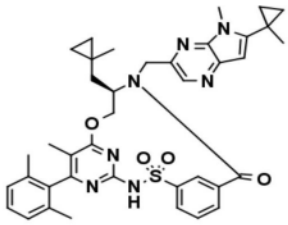
[3318]

化合物编号	结构	A最大活性（%）	B最大活性（%）	C最大活性（%）	D在1 μM时的活性（%）
I-211				+++	+++
I-213				+++	+++
I-215					+++
I-216					+++
I-217				+++	+++
I-218				+++	+++

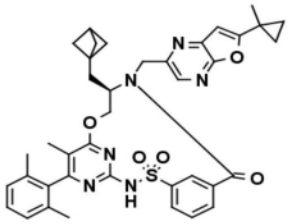
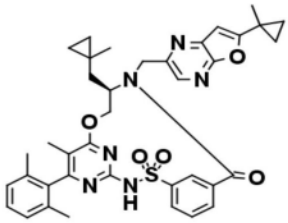
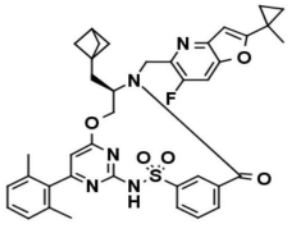
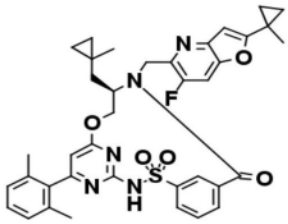
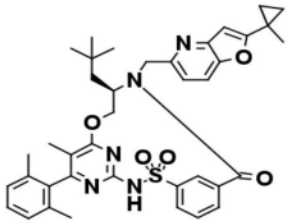
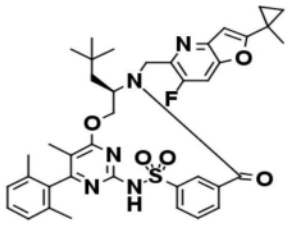
[3319]

化合物编号	结构	A最大活性（%）	B最大活性（%）	C最大活性（%）	D在1 μM时的活性（%）
I-219					+++
I-220					+++
I-221					+++
I-222					+++	+++
I-223					+++
I-224					+++

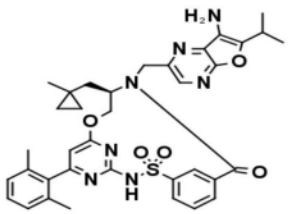
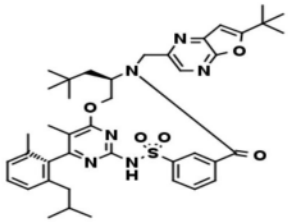
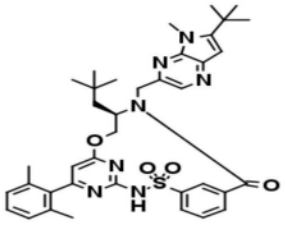
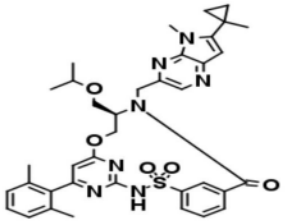
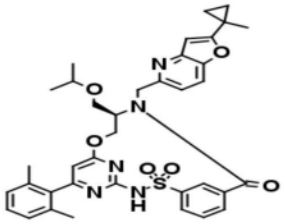
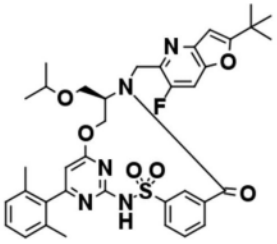
[3320]

化合物编号	结构	A最大活性（%）	B最大活性（%）	C最大活性（%）	D在1 μM时的活性（%）
I-225					+++
I-226					+++
I-227					+++
I-228					+++
I-229					+++
I-230					+++

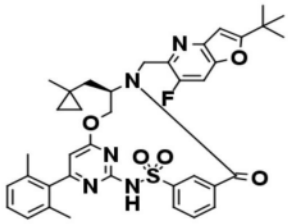
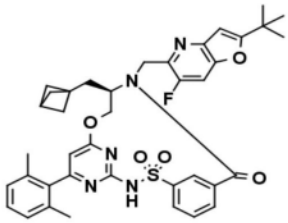
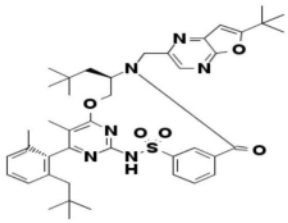
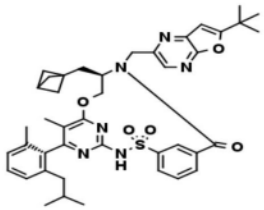
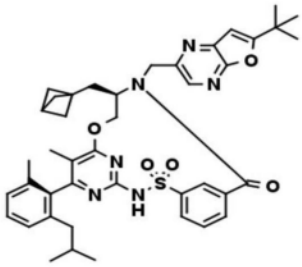
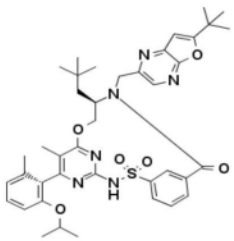
[3321]

化合物编号	结构	A 最大活性（%）	B 最大活性（%）	C 最大活性（%）	D 在 1 μM 时的活性（%）
I-231				+++	+++
I-232					+++
I-233					+++
I-234					+++
I-235					+++
I-236					+++

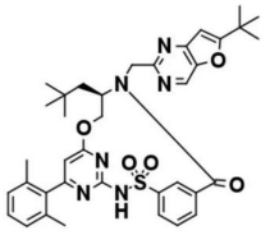
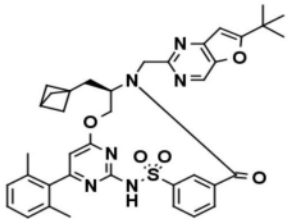
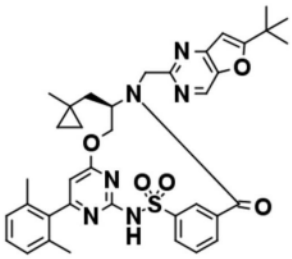
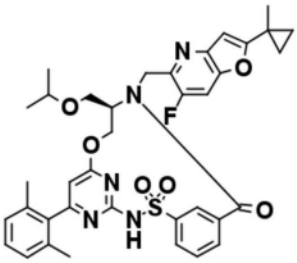
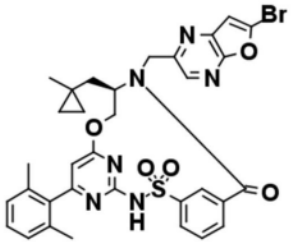
[3322]

化合物编号	结构	A最大活性（%）	B最大活性（%）	C最大活性（%）	D在1 μM时的活性（%）
I-237					+++
I-238					+++
I-239					+++
I-240					+++
I-241					+++
I-242					+++

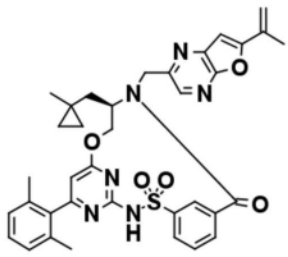
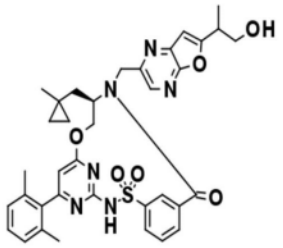
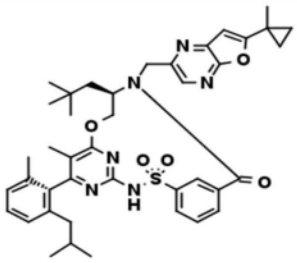
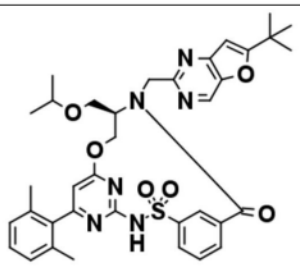
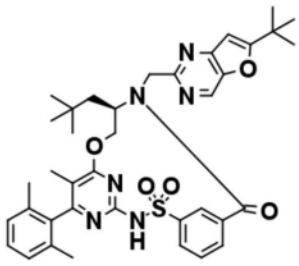
[3323]

化合物编号	结构	A最大活性（%）	B最大活性（%）	C最大活性（%）	D在1 μM时的活性（%）
I-243					+++
I-244					+++
I-245					+++
I-247					+++
I-248					+++
I-249					+++

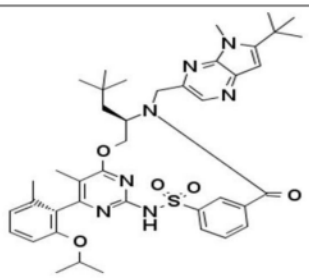
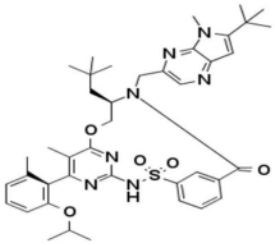
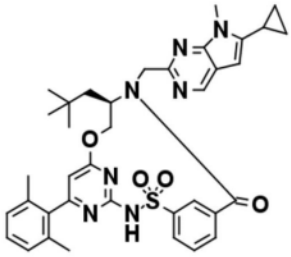
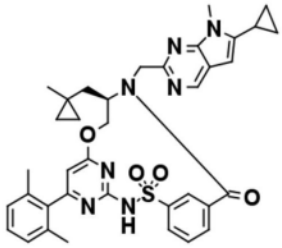
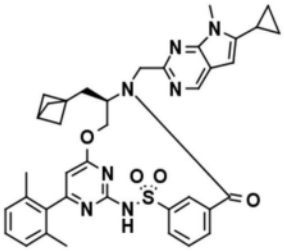
[3324]

化合物编号	结构	A最大活性（%）	B最大活性（%）	C最大活性（%）	D在1 μM时的活性（%）
I-250					+++
I-251				+++	
I-252					+++
I-253					+++
I-254					++

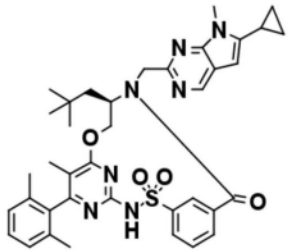
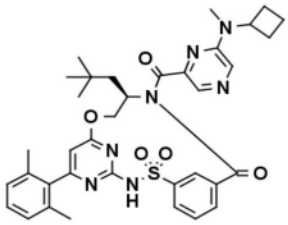
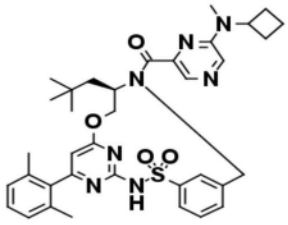
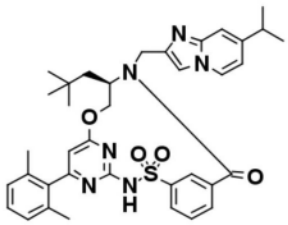
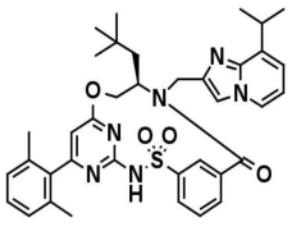
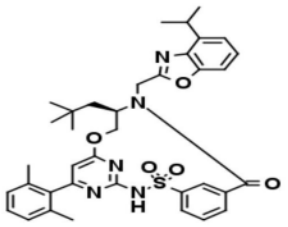
[3325]

化合物编号	结构	A最大活性（%）	B最大活性（%）	C最大活性（%）	D在1 μM时的活性（%）
I-255				+++	
I-256				+++	
I-257				+++	
I-258					+++
I-259				+++	

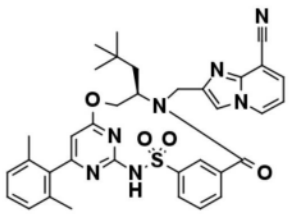
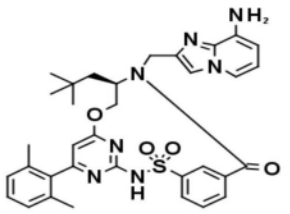
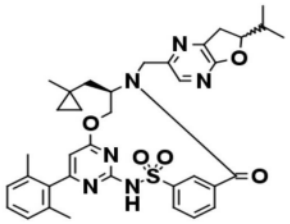
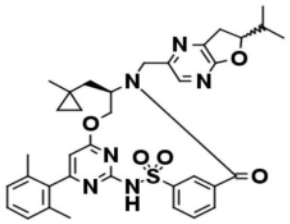
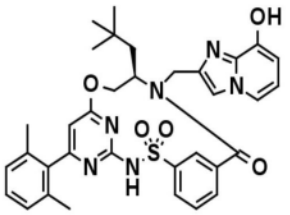
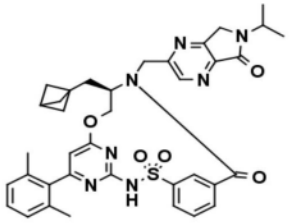
[3326]

化合物编号	结构	A最大活性（%）	B最大活性（%）	C最大活性（%）	D在1 μM时的活性（%）
I-260				+++	
I-261					+++
I-262				+++	+++
I-263				+++	+++
I-264				+++	+++

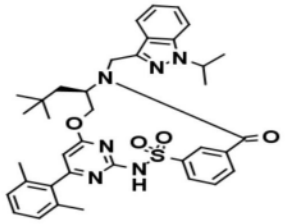
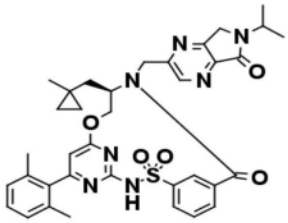
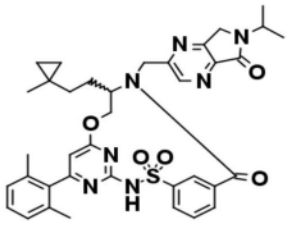
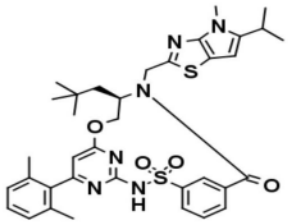
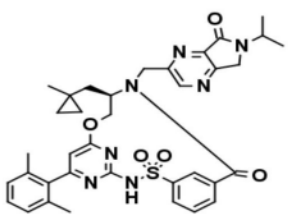
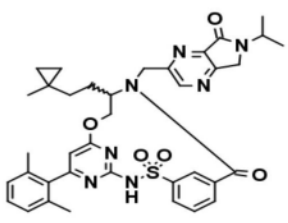
[3327]

化合物编号	结构	A 最大活性（%）	B 最大活性（%）	C 最大活性（%）	D 在 1 μM 时的活性（%）
I-265				+++	+++
II-32		+++			
II-36		++			
III-1		+++			
III-5					+++
III-7		+++			

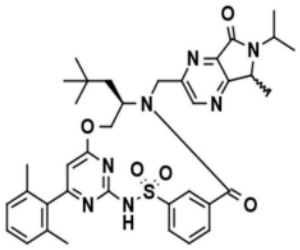
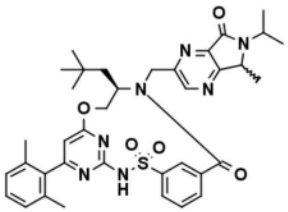
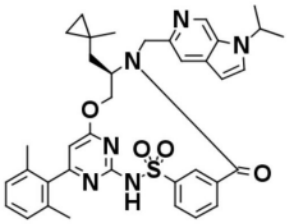
[3328]

化合物编号	结构	A最大活性（%）	B最大活性（%）	C最大活性（%）	D在1 μM时的活性（%）
III-10		+++			
III-12		+++			
III-13		+++			
III-14		+++			
III-15					+++
III-16					+++

[3329]

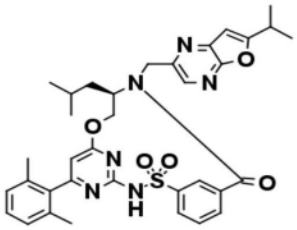
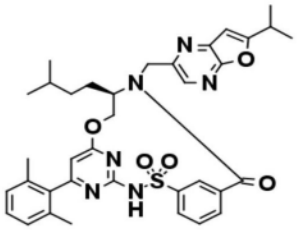
化合物编号	结构	A最大活性（%）	B最大活性（%）	C最大活性（%）	D在1 μM时的活性（%）
III-17					+++
III-18				+++	
III-19					+++
III-20					+++
III-21				+++	
III-22					+++

[3330]

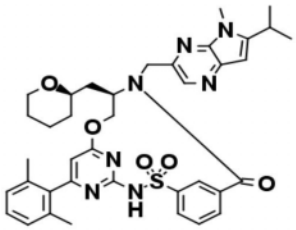
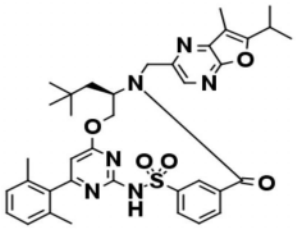
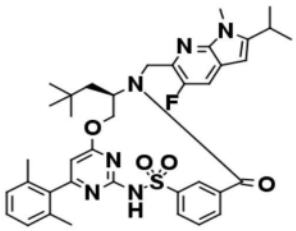
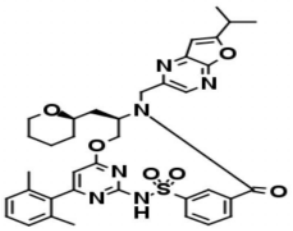
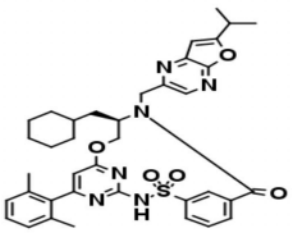
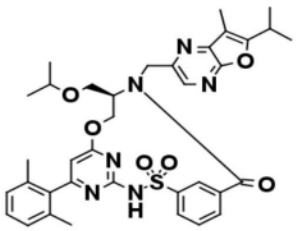
化合物编号	结构	A 最大活性（%）	B 最大活性（%）	C 最大活性（%）	D 在 1 μM 时的活性（%）
III-23					+++
III-24					+++
III-25					+++

[3331] EC_{50}:+++为<1μM;++为1-<3μM;+为3-<30μM

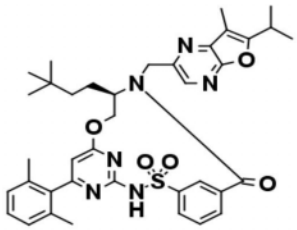
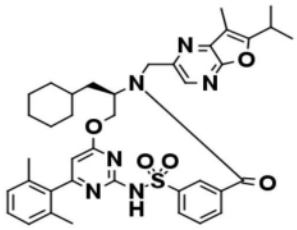
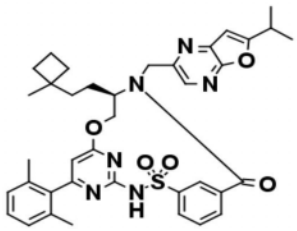
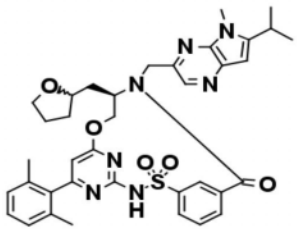
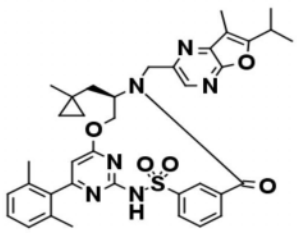
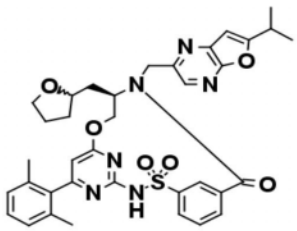
[3332]

化合物编号	结构	A EC50（μM）	B EC50（μM）	C EC50（μM）
I-1		+++		
I-2		+++		

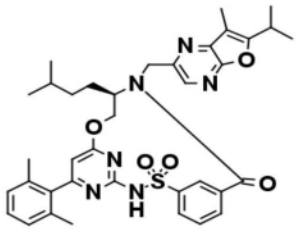
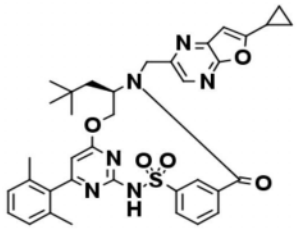
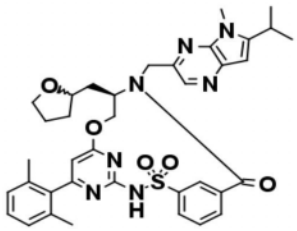
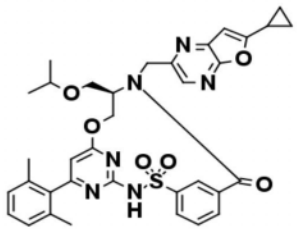
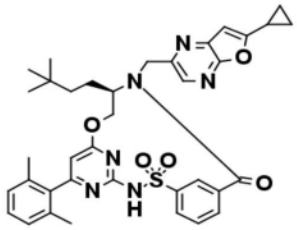
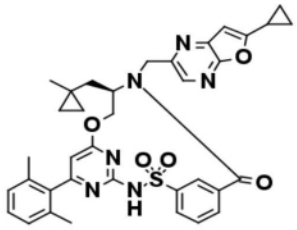
[3333]

化合物编号	结构	A EC50（μM）	B EC50（μM）	C EC50（μM）
I-3		+++		
I-4		+++		
I-6		+++		
I-7		+++		
I-9		+++		
I-10		+++		

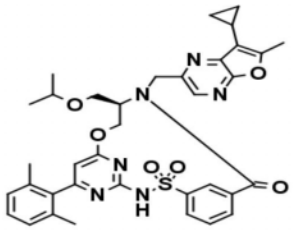
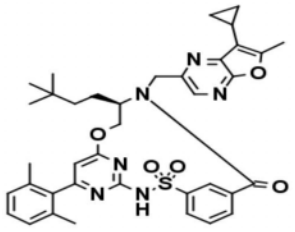
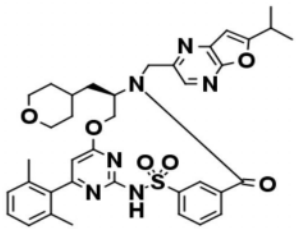
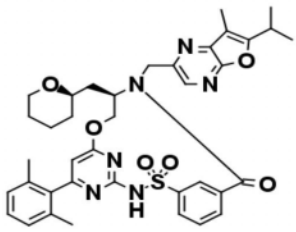
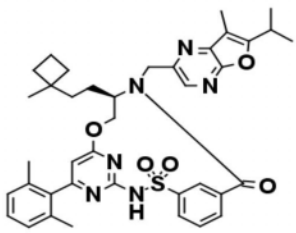
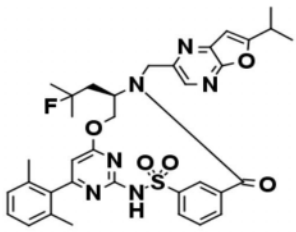
[3334]

化合物编号	结构	A EC50（μM）	B EC50（μM）	C EC50（μM）
I-11		+++		
I-12		+++		
I-13		+++		
I-16		+++		
I-17		+++		
I-18		+++		

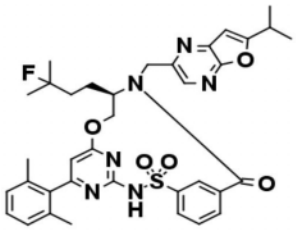
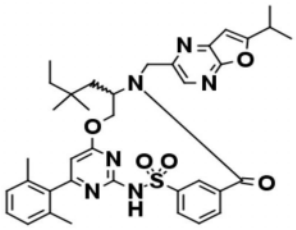
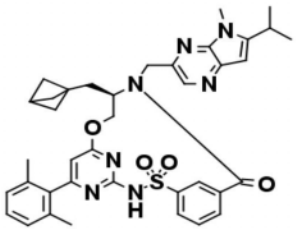
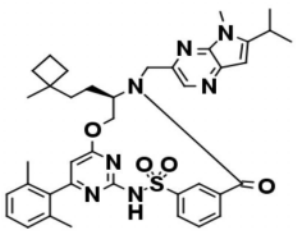
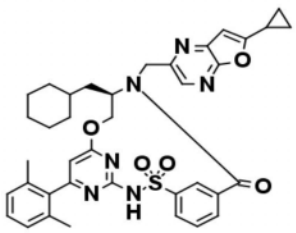
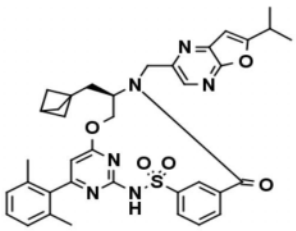
[3335]

化合物编号	结构	A EC50（μM）	B EC50（μM）	C EC50（μM）
I-19		+++		
I-20		+++		
I-21		+++		
I-23		+++	++	
I-24		+++	++	
I-25		+++		

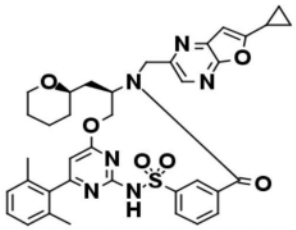
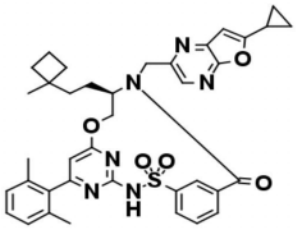
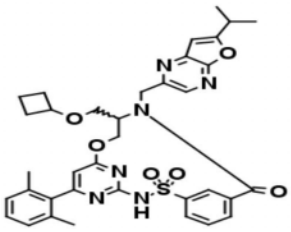
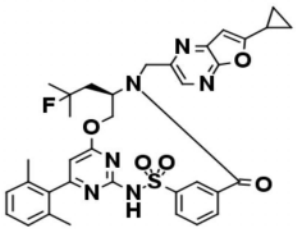
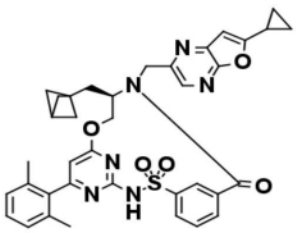
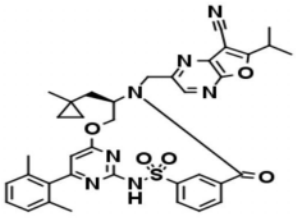
[3336]

化合物编号	结构	A EC50（μM）	B EC50（μM）	C EC50（μM）
I-26		+++		
I-27		+++		
I-30		+++		
I-32		+++		
I-34		+++		
I-35		+++		

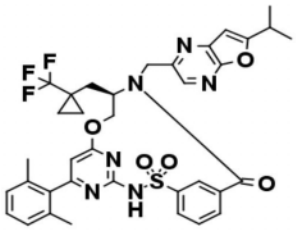
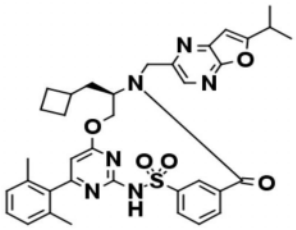
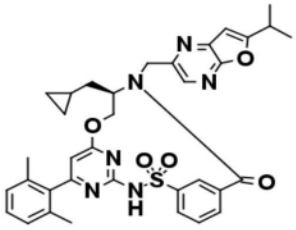
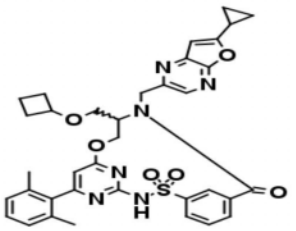
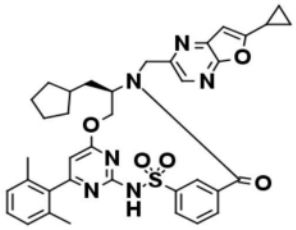
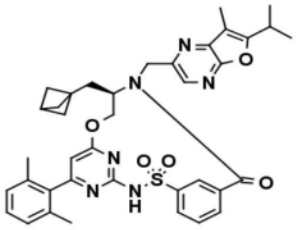
[3337]

化合物编号	结构	A EC50（μM）	B EC50（μM）	C EC50（μM）
I-36		+++		
I-38				+++
I-40		+++		
I-41		+++		
I-42		+++		
I-43		+++	+	

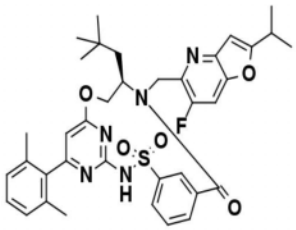
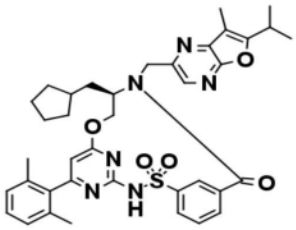
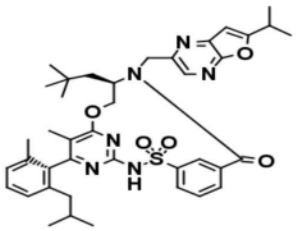
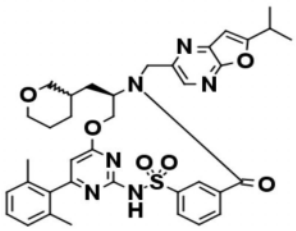
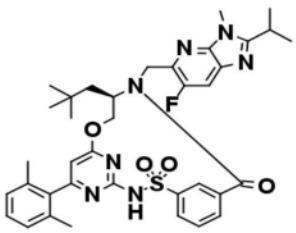
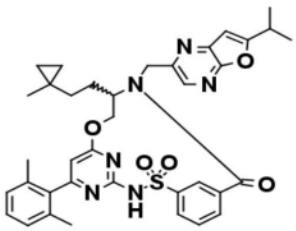
[3338]

化合物编号	结构	A EC50（μM）	B EC50（μM）	C EC50（μM）
I-44		+++		
I-47		+++		
I-49		+++		
I-51		+++		
I-52		+++	++	
I-53		+++		

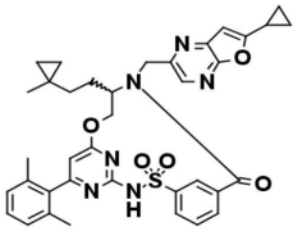
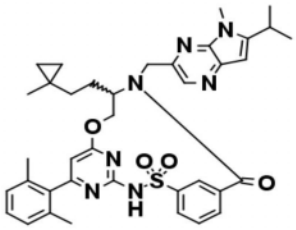
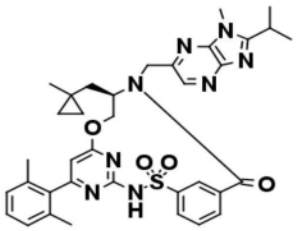
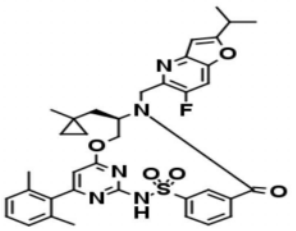
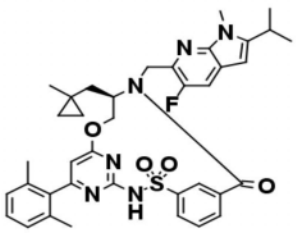
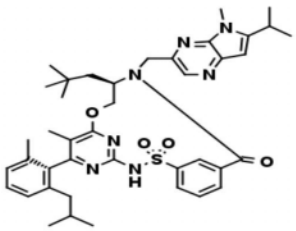
[3339]

化合物编号	结构	A EC50（μM）	B EC50（μM）	C EC50（μM）
I-54		+++		
I-56		+++	++	
I-57		+++	+	
I-58		+++		
I-61			+	
I-62		+++		

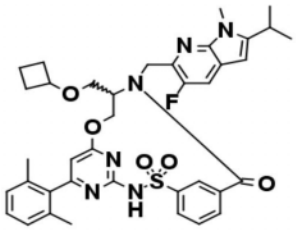
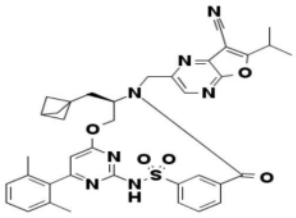
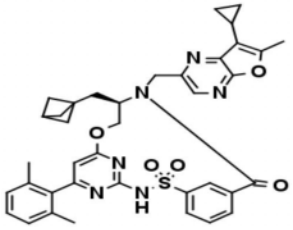
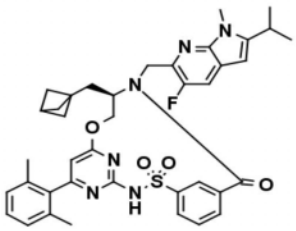
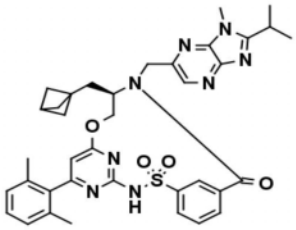
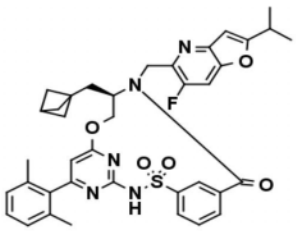
[3340]

化合物编号	结构	A EC50（μM）	B EC50（μM）	C EC50（μM）
I-63		+++		
I-64		+++		
I-65		+++	++	
I-67		+++		
I-69		+++		
I-70		+++	+	

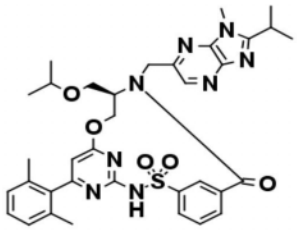
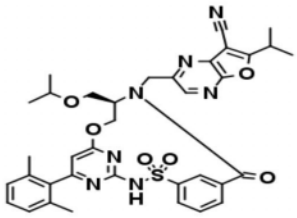
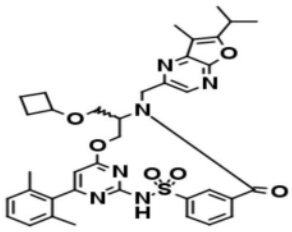
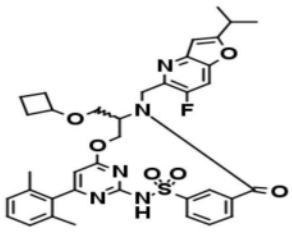
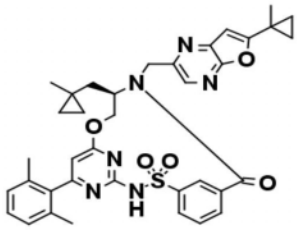
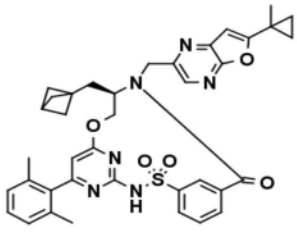
[3341]

化合物编号	结构	A EC50（μM）	B EC50（μM）	C EC50（μM）
I-71		+++	+	
I-72		+++		
I-75		+++		
I-78		+++		
I-80		+++		
I-82		+++	+++	

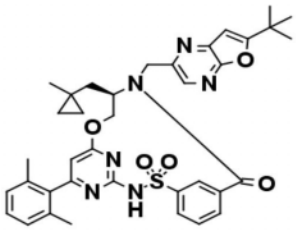
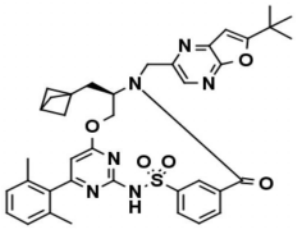
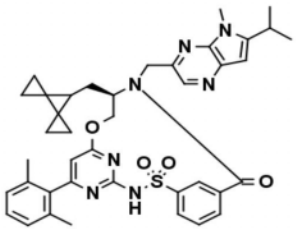
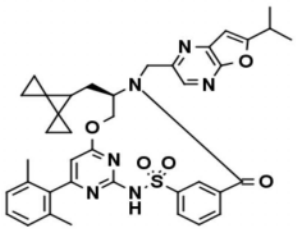
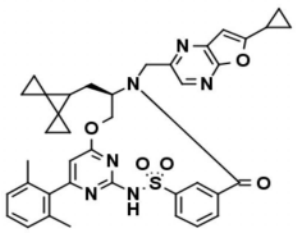
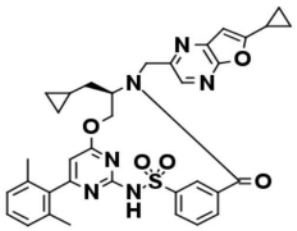
[3342]

化合物编号	结构	A EC50（μM）	B EC50（μM）	C EC50（μM）
I-84		+++		
I-85		+++		
I-86				++
I-87		+++		
I-88		+++	+++	
I-89		+++	++	

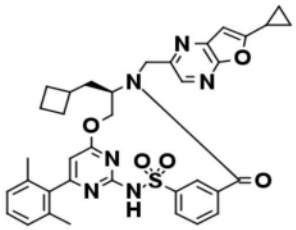
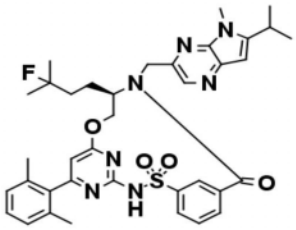
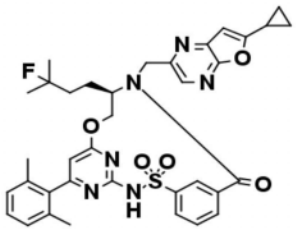
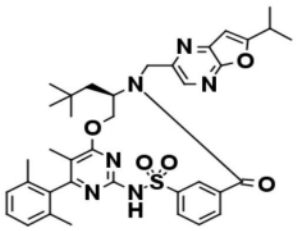
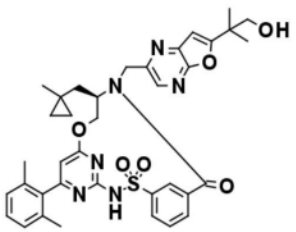
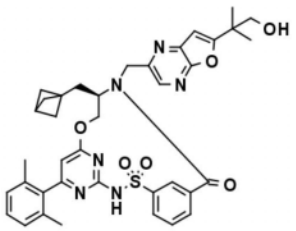
[3343]

化合物编号	结构	A EC50（μM）	B EC50（μM）	C EC50（μM）
I-90		+++		
I-91		+++		
I-93		+++		
I-95		+++		
I-96		+++	++	
I-97		+++	++	

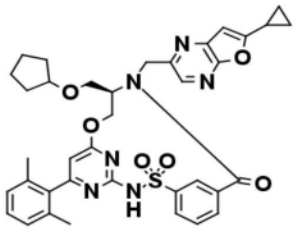
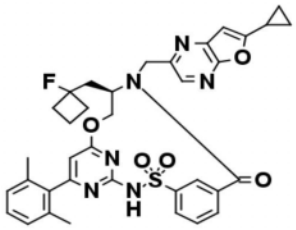
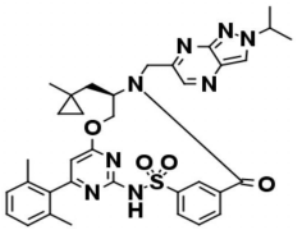
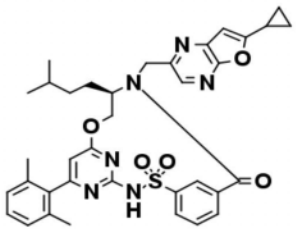
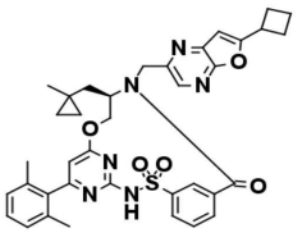
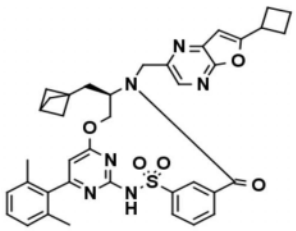
[3344]

化合物编号	结构	A EC50（μM）	B EC50（μM）	C EC50（μM）
I-98		+++	++	
I-99		+++	+++	
I-100		+++		
I-101		+++		
I-102		+++		
I-103		+++	++	

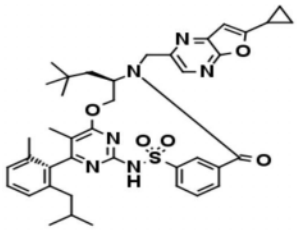
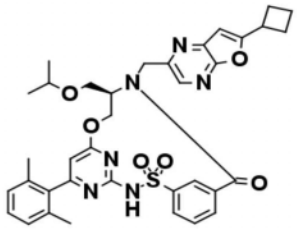
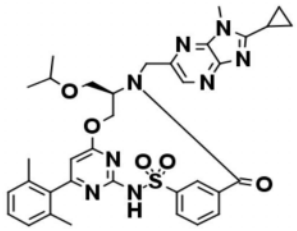
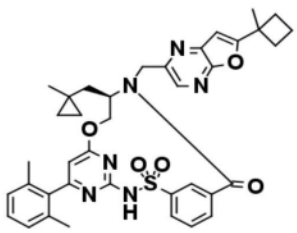
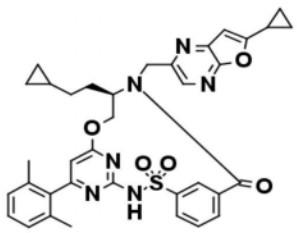
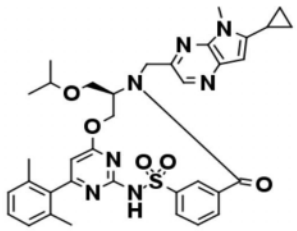
[3345]

化合物编号	结构	A EC50（μM）	B EC50（μM）	C EC50（μM）
I-104		+++	+	
I-106		+++		
I-107		+++		
I-110				++
I-112				+
I-113				+

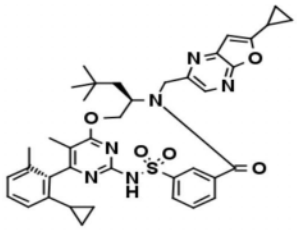
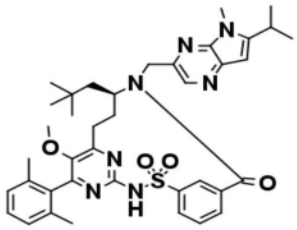
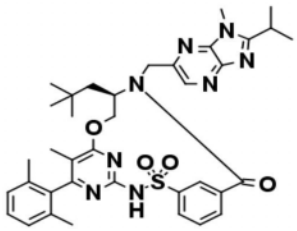
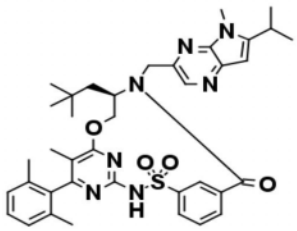
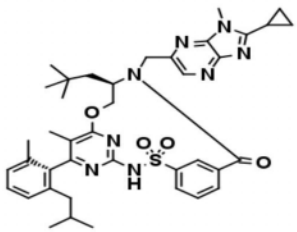
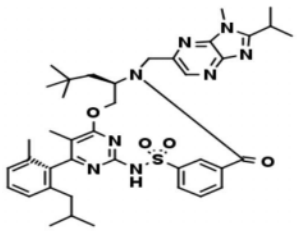
[3346]

化合物编号	结构	A EC50（μM）	B EC50（μM）	C EC50（μM）
I-118			+	
I-123			+	
I-128			+	
I-130			+	
I-133				+
I-134			+++	

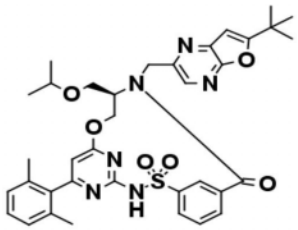
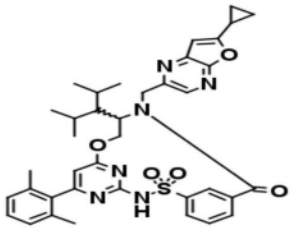
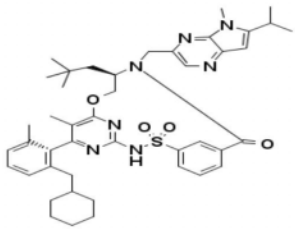
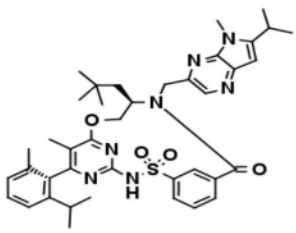
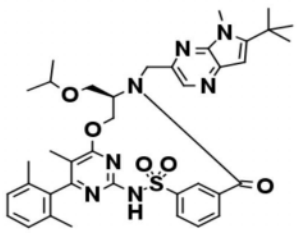
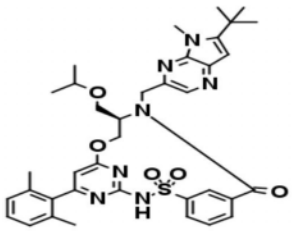
[3347]

化合物编号	结构	A EC50（μM）	B EC50（μM）	C EC50（μM）
I-137				+++
I-138			+	
I-139			+	
I-143				+
I-145			+	
I-151			+	

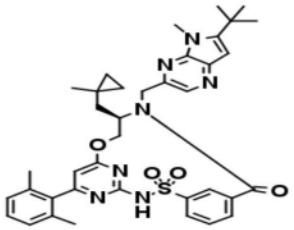
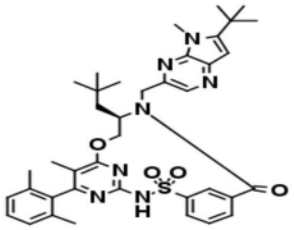
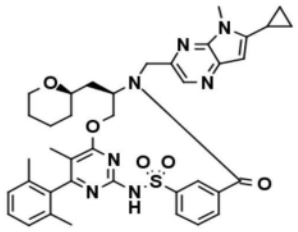
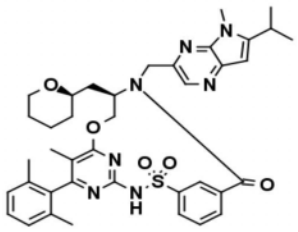
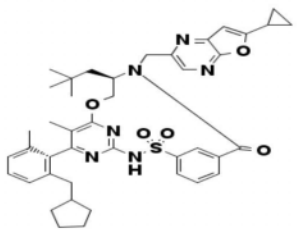
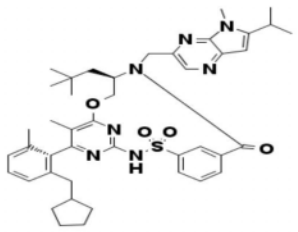
[3348]

化合物编号	结构	A EC50（μM）	B EC50（μM）	C EC50（μM）
I-152				+++
I-158				++
I-167			+++	
I-168				+++
I-170				+++
I-171				+++

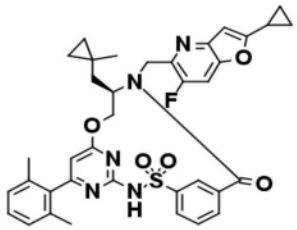
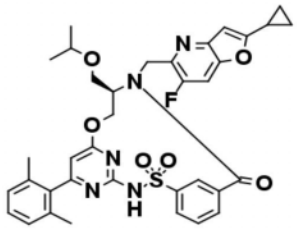
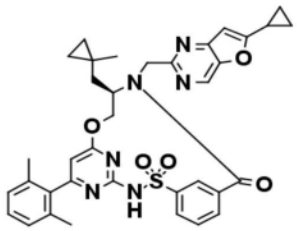
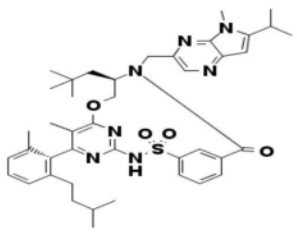
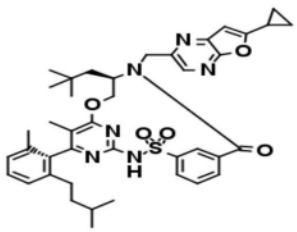
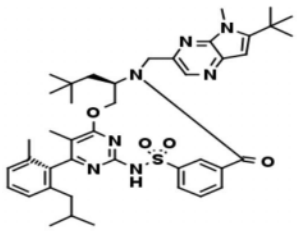
[3349]

化合物编号	结构	A EC50（μM）	B EC50（μM）	C EC50（μM）
I-174				+
I-177				+++
I-178				+++
I-179				+
I-182			+++	+++
I-185				+++

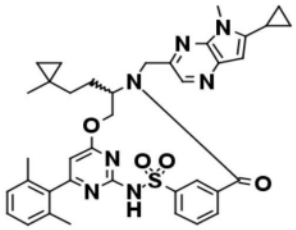
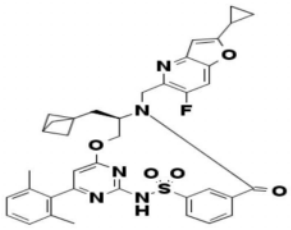
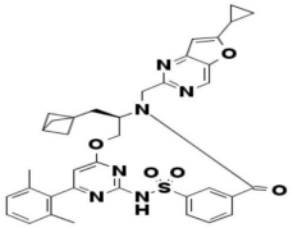
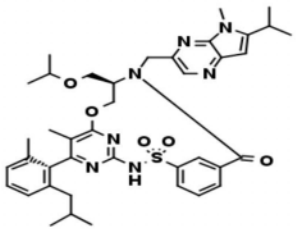
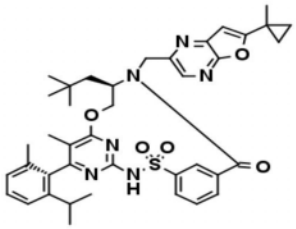
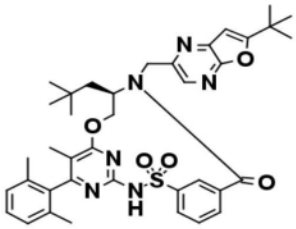
[3350]

化合物编号	结构	A EC50（μM）	B EC50（μM）	C EC50（μM）
I-187				+++
I-188			+++	+++
I-193				+++
I-194				+++
I-195				+++
I-196				+++

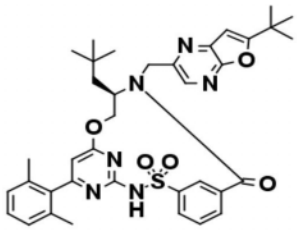
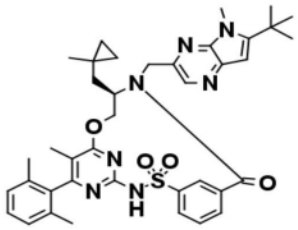
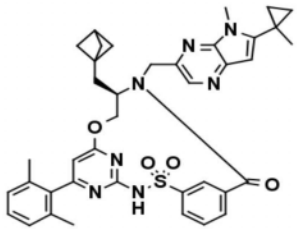
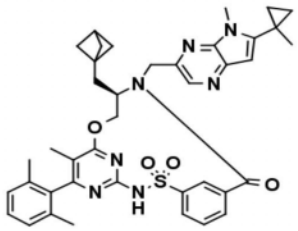
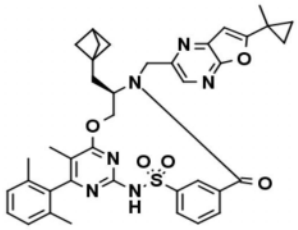
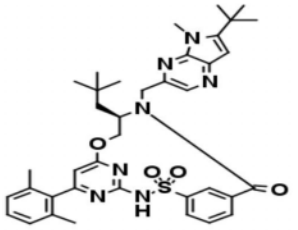
[3351]

化合物编号	结构	A EC50（μM）	B EC50（μM）	C EC50（μM）
I-197				++
I-198				++
I-199				+
I-202				+++
I-204				+++
I-206			+++	+++

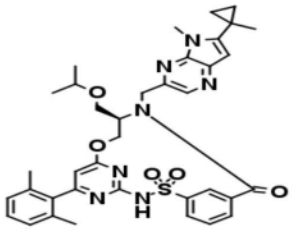
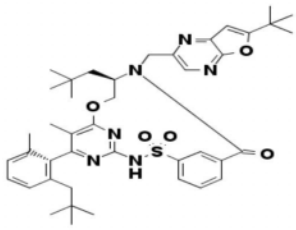
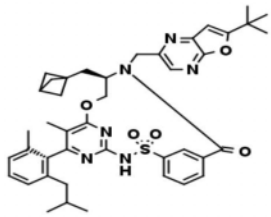
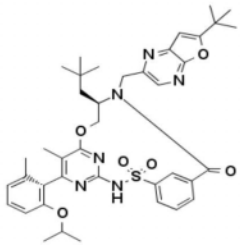
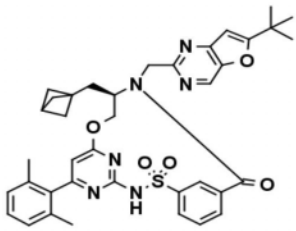
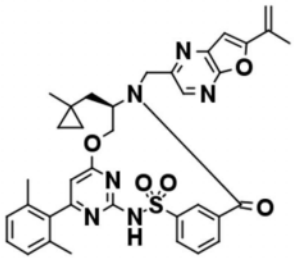
[3352]

化合物编号	结构	A EC50（μM）	B EC50（μM）	C EC50（μM）
I-207				+++
I-208				++
I-209				++
I-211				+++
I-213				+++
I-217				++

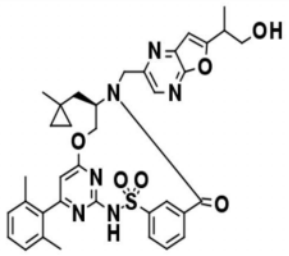
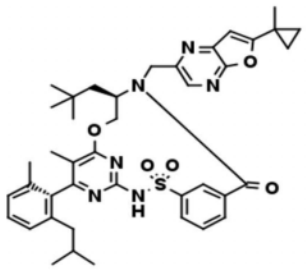
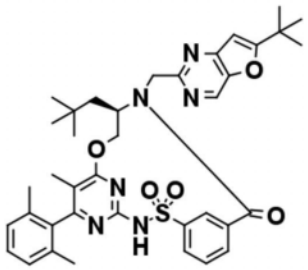
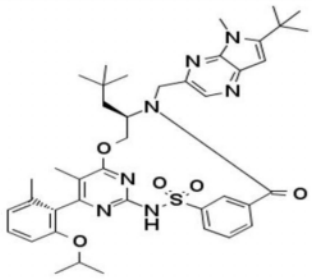
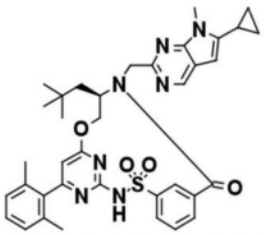
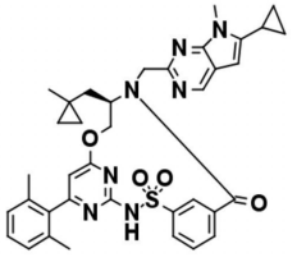
[3353]

化合物编号	结构	A EC50（μM）	B EC50（μM）	C EC50（μM）
I-218				+++
I-222				+++
I-227				+++
I-228				+++
I-231				+++
I-239				+++

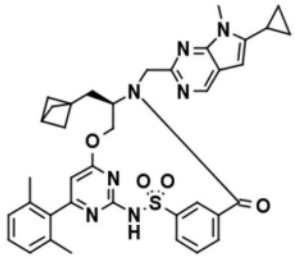
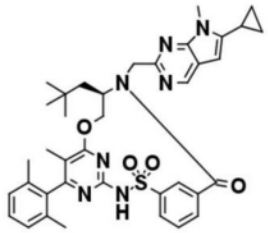
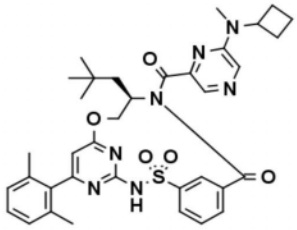
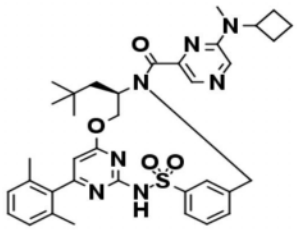
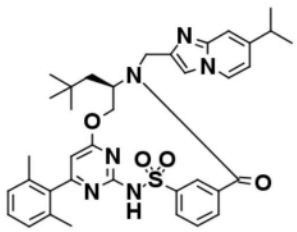
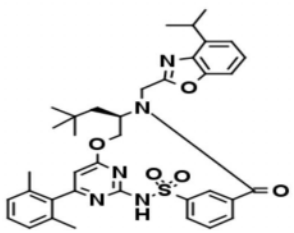
[3354]

化合物编号	结构	A EC50（μM）	B EC50（μM）	C EC50（μM）
I-240				+++
I-245				+++
I-247				+++
I-249				++
I-251				++
I-255				++

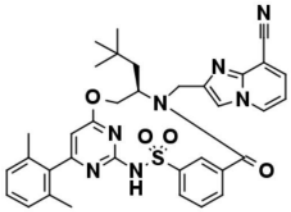
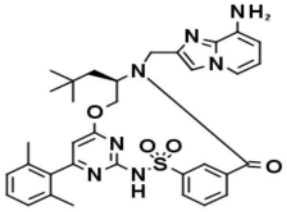
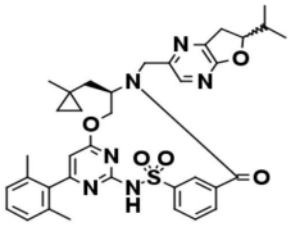
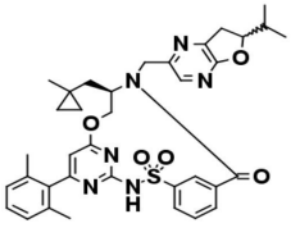
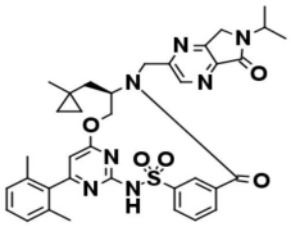
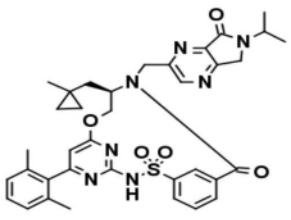
[3355]

化合物编号	结构	A EC50（μM）	B EC50（μM）	C EC50（μM）
I-256				++
I-257				++
I-259				+++
I-260				+++
I-262				++
I-263				++

[3356]

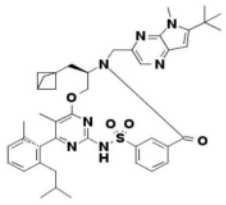
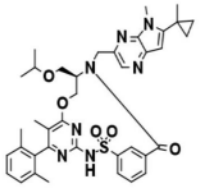
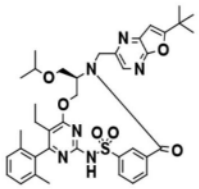
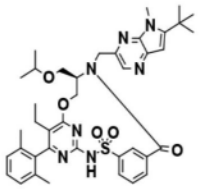
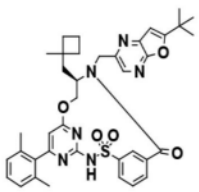
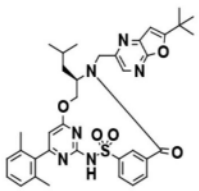
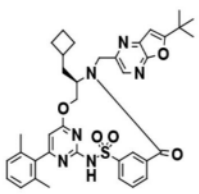
化合物编号	结构	A EC50（μM）	B EC50（μM）	C EC50（μM）
I-264				++
I-265				++
II-32		+++		
II-36		++		
III-1		+++		
III-7		+++		

[3357]

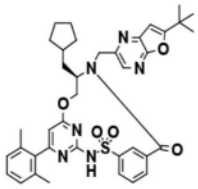
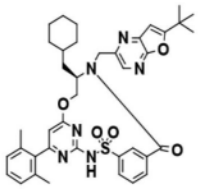
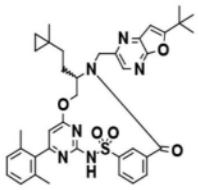
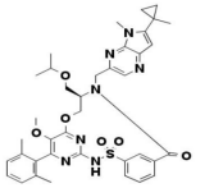
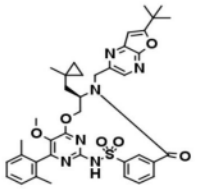
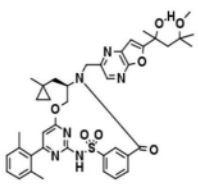
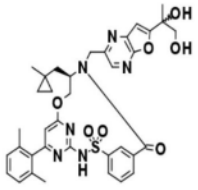
化合物编号	结构	A EC50（μM）	B EC50（μM）	C EC50（μM）
III-10		+++		
III-12		+++		
III-13		+++		
III-14		+++		
III-18				++
III-21				++

。

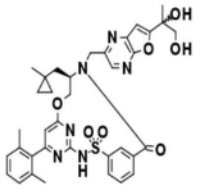
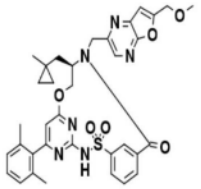
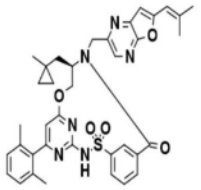
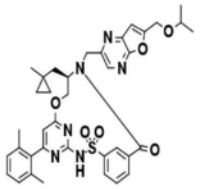
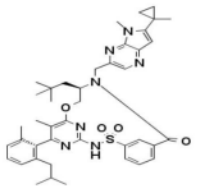
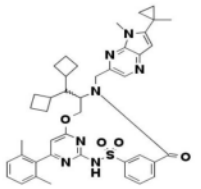
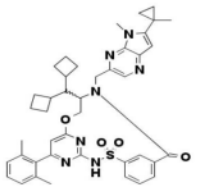
[3358]

化合物编号	结构	B EC_{50}（μM）	B 最大活性（%）	C EC_{50}（μM）	C 最大活性（%）	1 μM 下的 D 活性（%）
IV-1		+++	+++			+++
IV-2				+++	+++	+++
IV-3						+++
IV-4				+++	+++	+++
IV-5				++	+++	+++
IV-6						+++
IV-7						+++

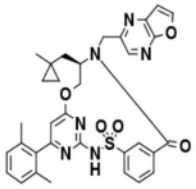
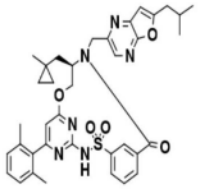
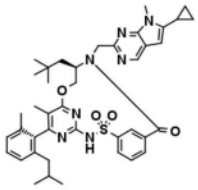
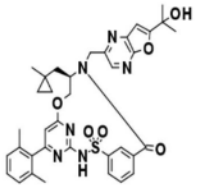
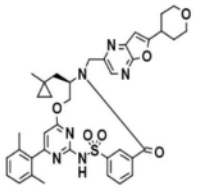
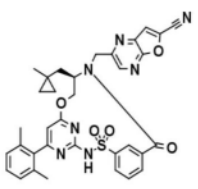
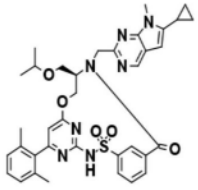
[3359]

化合物编号	结构	B EC_{50}（μM）	B 最大活性（%）	C EC_{50}（μM）	C 最大活性（%）	1 μM 下的 D 活性（%）
IV-8						+++
IV-9						+++
IV-10						+++
IV-11				+++	+++	+++
IV-12				++	+++	+++
IV-13						+++
IV-14						+++

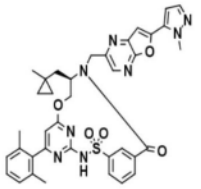
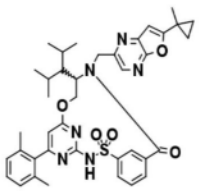
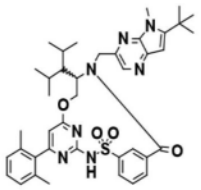
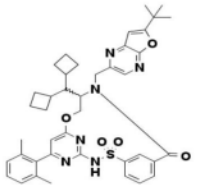
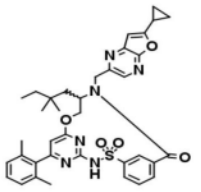
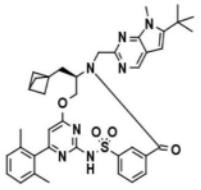
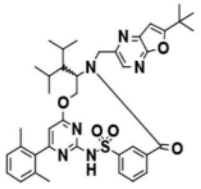
[3360]

化合物编号	结构	B EC_{50}（μM）	B 最大活性（%）	C EC_{50}（μM）	C 最大活性（%）	1 μM 下的 D 活性（%）
IV-15						+++
IV-16						+++
IV-17						+++
IV-18				++	+++	+++
IV-19				+++	+++	+++
IV-20				+++	+++	+++
IV-21						++

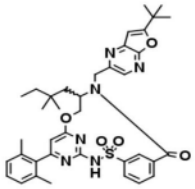
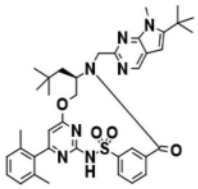
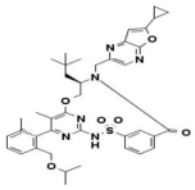
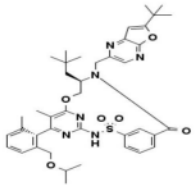
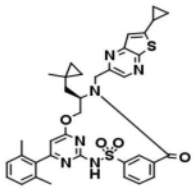
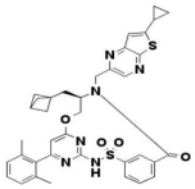
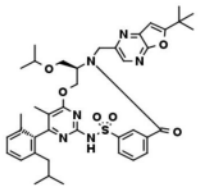
[3361]

化合物编号	结构	B EC_{50}（μM）	B 最大活性（%）	C EC_{50}（μM）	C 最大活性（%）	1 μM 下的 D 活性（%）
IV-23						+++
IV-24				+	+++	+++
IV-25				++	+++	
IV-26				+++	+++	
IV-27				+	+++	+++
IV-28						+++
IV-29						+++

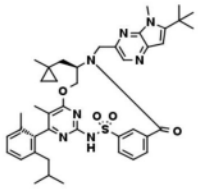
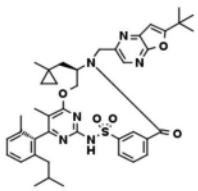
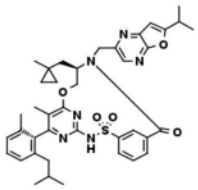
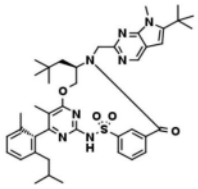
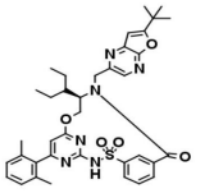
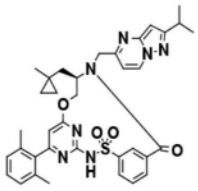
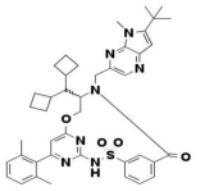
[3362]

化合物编号	结构	B EC_{50}（μM）	B 最大活性（%）	C EC_{50}（μM）	C 最大活性（%）	1 μM 下的 D 活性（%）
IV-30				+	+++	+++
IV-31				+++	+++	+++
IV-32				+++	+++	+++
IV-33				+	+++	+++
IV-34				++	+++	+++
IV-35				+++	+++	+++
IV-36				+++	+++	+++

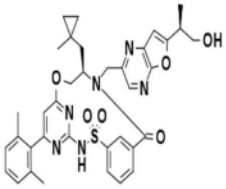
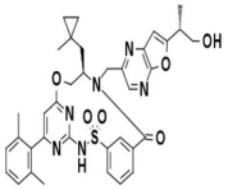
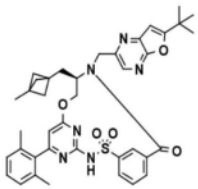
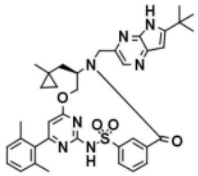
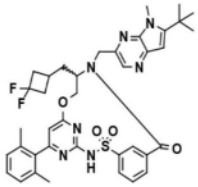
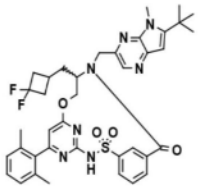
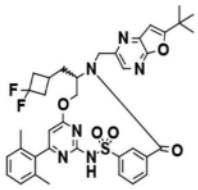
[3363]

化合物编号	结构	B EC_{50}（μM）	B 最大活性（%）	C EC_{50}（μM）	C 最大活性（%）	1 μM 下的 D 活性（%）
IV-37				++	+++	+++
IV-38				++	+++	+++
IV-39				++	+++	+++
IV-40				+++	+++	+++
IV-41						+++
IV-42				++	+++	
IV-43				++	+++	

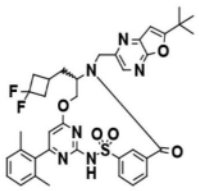
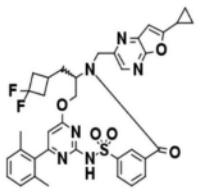
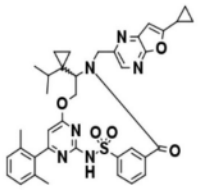
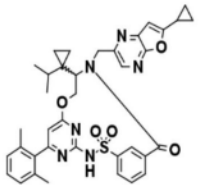
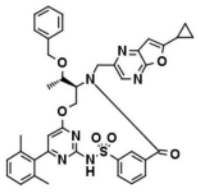
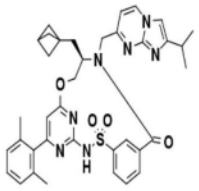
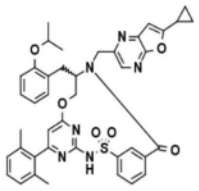
[3364]

化合物编号	结构	B EC_{50}（μM）	B 最大活性（%）	C EC_{50}（μM）	C 最大活性（%）	1 μM 下的 D 活性（%）
IV-44				++	+++	+++
IV-45				++	+++	+++
IV-46				+++	+++	+++
IV-47				++	+++	+++
IV-48				++	+++	+++
IV-49				++	+++	
IV-50				+++	+++	

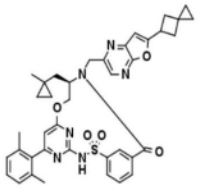
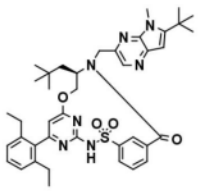
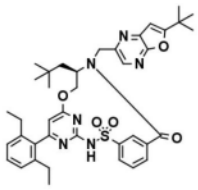
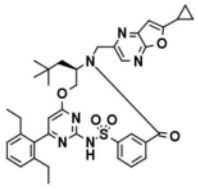
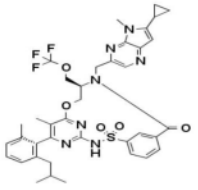
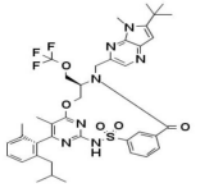
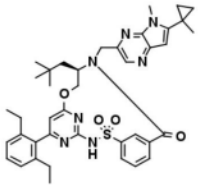
[3365]

化合物编号	结构	B EC_{50}（μM）	B 最大活性（%）	C EC_{50}（μM）	C 最大活性（%）	1 μM 下的 D 活性（%）
IV-51						
IV-52				+	+++	
IV-53				++	+++	
IV-54				+	+++	
IV-55				+++	+++	
IV-56						
IV-57				+	+++	

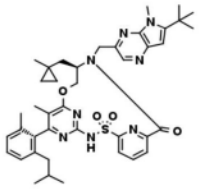
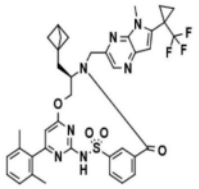
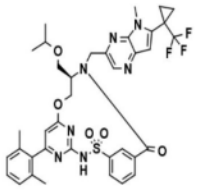
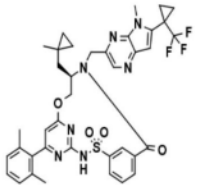
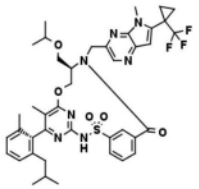
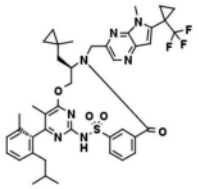
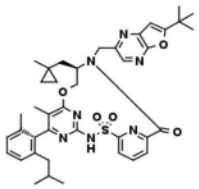
[3366]

化合物编号	结构	B EC_{50}（μM）	B 最大活性（%）	C EC_{50}（μM）	C 最大活性（%）	1 μM 下的 D 活性（%）
IV-58						
IV-59						
IV-60						
IV-61					++	+++	
IV-62					+	+++	
IV-63					+++	+++	
IV-64						

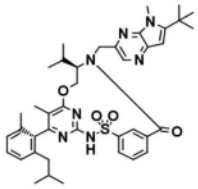
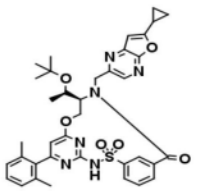
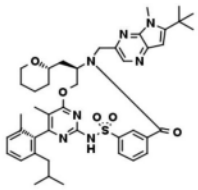
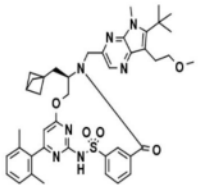
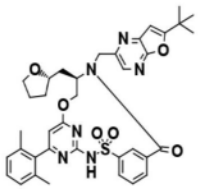
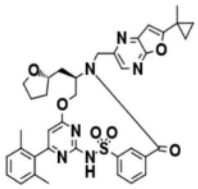
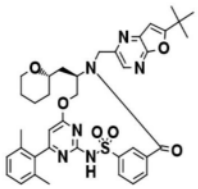
[3367]

化合物编号	结构	B EC_{50}（μM）	B 最大活性（%）	C EC_{50}（μM）	C 最大活性（%）	1 μM 下的 D 活性（%）
IV-65				++	+++	
IV-66				+++	+++	
IV-67				+	+++	
IV-68				++	+++	
IV-69				++	+++	
IV-70				++	+++	
IV-71				++	+++	

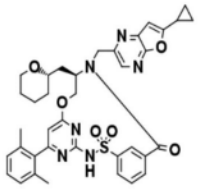
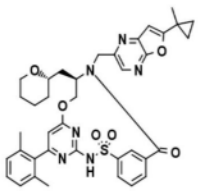
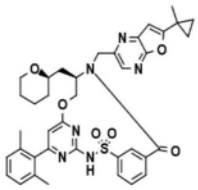
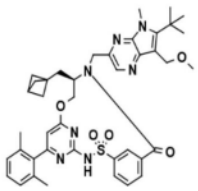
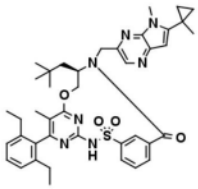
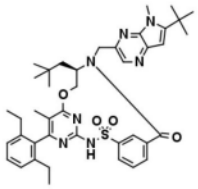
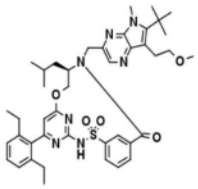
[3368]

化合物编号	结构	B EC_{50}（μM）	B 最大活性（%）	C EC_{50}（μM）	C 最大活性（%）	1 μM 下的 D 活性（%）
IV-72				++	+++	
IV-73				+++	+++	
IV-74				++	+++	
IV-75				++	+++	
IV-76				+++	+++	
IV-77				++	+++	
IV-78						

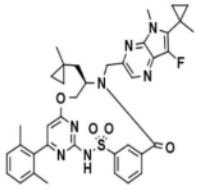
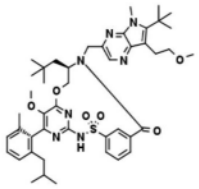
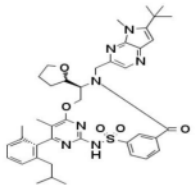
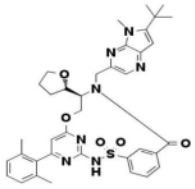
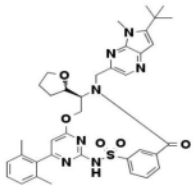
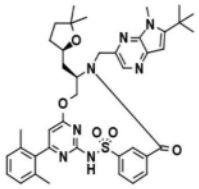
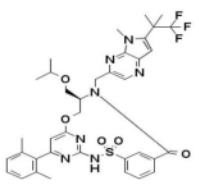
[3369]

化合物编号	结构	B EC_{50}（μM）	B 最大活性（%）	C EC_{50}（μM）	C 最大活性（%）	1 μM 下的 D 活性（%）
IV-79				+++	+++	
IV-80				++	+++	
IV-81				+++	+++	
IV-82				+++	+++	
IV-83				++	+++	
IV-84				++	+++	
IV-85				++	+++	

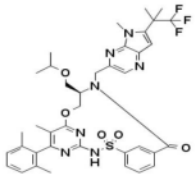
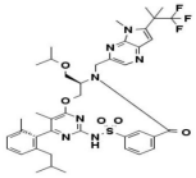
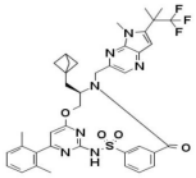
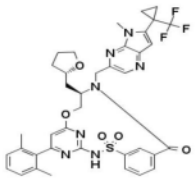
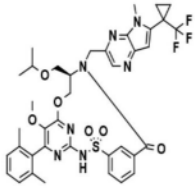
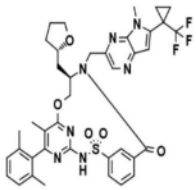
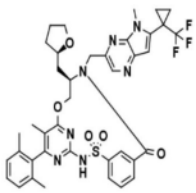
[3370]

化合物编号	结构	B EC_{50}（μM）	B 最大活性（%）	C EC_{50}（μM）	C 最大活性（%）	1 μM 下的 D 活性（%）
IV-86				+	+++	
IV-87				+	+++	
IV-88				+	+++	
IV-89				+++	+++	
IV-90				++	+++	
IV-91				+++	+++	
IV-92				+++	+++	

[3371]

化合物编号	结构	B EC_{50}（μM）	B 最大活性（%）	C EC_{50}（μM）	C 最大活性（%）	1 μM 下的 D 活性（%）
IV-93				+++	+++	
IV-94		+++	+++	+++	+++	
IV-95				+++	+++	
IV-96				+++	+++	
IV-97				+++	+++	
IV-98				+++	+++	
IV-99				++	+++	

[3372]

化合物编号	结构	B EC_{50}（μM）	B 最大活性（%）	C EC_{50}（μM）	C 最大活性（%）	1 μM 下的 D 活性（%）
IV-100				+++	+++	
IV-101				+++	+++	
IV-102				+++	+++	
IV-103				++	+++	
IV-104				++	+++	
IV-105				+++	+++	
IV-106				+++	+++	

[3373] 其它实施例

[3374] 前述讨论仅公开并描述了本公开的示例性实施例。所属领域的技术人员将从此类论述以及从附图和权利要求书中容易地认识到，在不脱离如以下权利要求书中限定的本公开的精神和范围的情况下，可在其中进行各种改变、修改和变化。