(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 112105607 B
(45)授权公告日 2024.08.27

(21)申请号 201980021103.7
(22)申请日 2019.01.22
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112105607 A
(43)申请公布日 2020.12.18
(30)优先权数据
62/620,441 2018.01.22 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.09.22
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/014581 2019.01.22
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/144132 EN 2019.07.25
(73)专利权人 雷迪厄斯制药公司
地址 美国马萨诸塞州
(72)发明人 C·米勒
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴
(51)Int.Cl.
C07D 313/08(2006.01)
A61K 31/404(2006.01)
C07D 333/64(2006.01)
C07C 215/48(2006.01)
C07D 409/12(2006.01)
C07D 487/04(2006.01)
C07D 209/12(2006.01)
C07D 209/30(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
(56)对比文件
CN 1366881 A,2002.09.04
CN 105008343 A,2015.10.28
审查员 唐凯翔

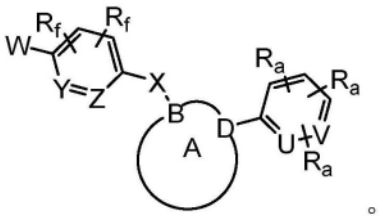
权利要求书2页 说明书122页

(54)发明名称

雌激素受体调节化合物

(57)摘要

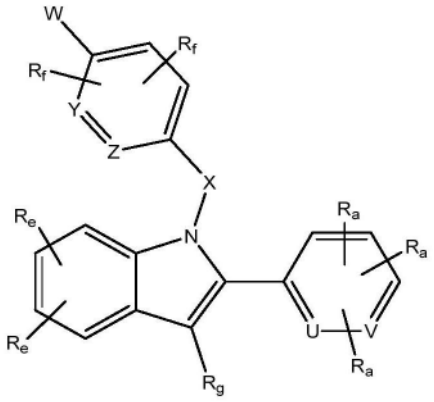
本文描述了作为雌激素受体调节剂的式I'化合物。还描述了包括本文所述化合物的药物组合物和药物,以及单独使用和与其他化合物组合使用此类雌激素受体调节剂用于治疗雌激素受体介导或依赖性疾病或病症的方法;



I'

CN 112105607 B

1.一种化合物,所述化合物具有根据式II'的结构



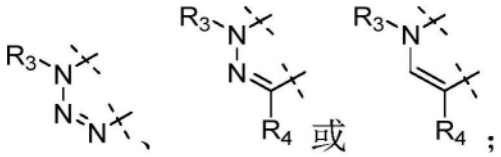
II'

其中:

各R_a独立地选自H,C_1-C_3烷基,OH,OC_{1-3}烷基,氟或氯;

各R_3独立地为氢;

各R_4独立地为氢;

两个相邻的R_e一起形成:;

各R_f独立地为H;

R_g为氢、C_1-C_3烷基、C_1-C_3氟烷基、氟、氯或溴;

X为CH_2;

Y和Z各自独立地是CR_f;

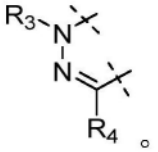
U和V各自独立地是CR_a;和

W为-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4烷基、-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4氟烷基、-CHR'-CHR'-NH-C_3-C_6环烷基或-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4烷基-C_3-C_6环烷基;其中各R'独立地为H;

或其药学上可接受的盐。

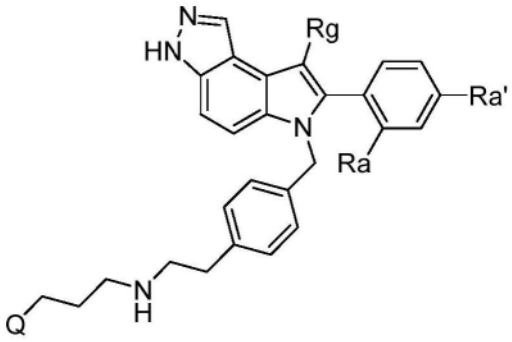
2.根据权利要求1所述的化合物,其中:R_g为F、Cl或CH_3;Ra各自独立地选自H、OH、CH_3和Cl;或其药学上可接受的盐。

3.根据权利要求2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中两个相邻的R_e一起形成:



。

4.根据权利要求1所述的化合物,所述化合物具有根据式III'的结构:



III'

其中:Q为H或F;Rg为F、Cl或CH_3;Ra为CH_3、Cl或OMe;Ra'为H;或其药学上可接受的盐。

5.根据权利要求4所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,Rg为F。

6.根据权利要求5所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,Ra为CH_3且Ra'为H。

7.一种化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物选自:

N-乙基-2-(4-((8-氟-7-(邻甲苯基)吡咯并[3,2-e]吲唑-6(3H)-基)甲基)苯基)乙-1-胺;

N-(环丙基甲基)-2-(4-((8-氟-7-(邻甲苯基)吡咯并[3,2-e]吲唑-6(3H)-基)甲基)苯基)乙-1-胺;

N-(4-((8-氟-7-(邻甲苯基)吡咯并[3,2-e]吲唑-6(3H)-基)甲基)苯乙基)环丁胺;

N-(4-((8-氟-7-(邻甲苯基)吡咯并[3,2-e]吲唑-6(3H)-基)甲基)苯乙基)环丙胺;

N-(4-((8-氟-7-(邻甲苯基)吡咯并[3,2-e]吲唑-6(3H)-基)甲基)苯乙基)丙-1-胺;

3-氟-N-(4-((8-氟-7-(邻甲苯基)吡咯并[3,2-e]吲唑-6(3H)-基)甲基)苯乙基)丙-1-胺;和

2-氟-N-(4-((8-氟-7-(邻甲苯基)吡咯并[3,2-e]吲唑-6(3H)-基)甲基)苯乙基)乙-1-胺。

8.一种药物组合物,所述药物组合物包含权利要求1-7中任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。

9.权利要求1-7中任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求8所述的药物组合物在制备用于治疗有需要的哺乳动物中与雌激素水平不足或过量相关的疾病、综合征、疾患或症状的药物中的应用。

10.权利要求1-7中任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求8所述的药物组合物在制备用于治疗有需要的哺乳动物中的癌症的药物中的应用,所述癌症选自由前列腺癌、乳腺癌、子宫内膜癌、肺癌、肝细胞癌、淋巴瘤、多发性内分泌腺瘤、阴道癌、肾癌、甲状腺癌、睾丸癌、白血病和卵巢癌组成的组。

雌激素受体调节化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据35U.S.C.§119(e)要求2018年1月22日提交的美国临时申请62/620,441的优先权。该在先申请的公开内容被认为是本申请公开内容的一部分,并且通过引用将其全部内容并入本文。

技术领域

[0003] 本文描述了化合物(包括其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢产物、前药),制备此类化合物的方法,包含此类化合物的药物组合物以及使用此类化合物治疗、预防或诊断雌激素敏感、雌激素受体依赖或雌激素受体介导的疾病或病症的方法。

背景技术

[0004] 雌激素受体(“ER”)是配体激活的转录调节蛋白,它通过与内源性雌激素的相互作用介导多种生物效应的诱导。内源性雌激素包括17β-雌二醇和雌酮。已发现雌激素受体具有两种同工型,即ER-α(ESR1)和ER-β(ESR2)。雌激素和雌激素受体与许多疾病或病症有关,例如乳腺癌、肺癌、卵巢癌、结肠癌、前列腺癌、子宫内膜癌、子宫癌以及其他疾病或病症,例如不育症、骨质疏松症、阴道萎缩、性交困难、避孕、男性性腺功能减退症、男性乳房发育症、乳房疼痛,因此发现它们可用于治疗至少部分可归因于雌激素受体调节的这些和其他病症和疾病。

[0005] 选择性雌激素受体调节剂(SERM)是一类作用于雌激素受体的药物。它们倾向于成为雌激素受体的竞争性配体。将这些物质与纯ER激动剂和拮抗剂(即完全激动剂和沉默拮抗剂)区分的特征是它们在各种组织中的作用不同,从而赋予选择性抑制或刺激各种组织中的类雌激素作用的可能性。例如,典型地在女性生殖道和乳腺中发现ER-α为主要形式,而在血管内皮细胞、骨骼和男性前列腺组织中发现较高水平的ER-β。不同组织对内源性雌激素具有不同程度的敏感性和活性,因此SERM根据所讨论的特异性组织以及SERM的固有活性(IA)的百分比产生雌激素或抗雌激素效应。此外,它们在各种组织中的水平可以响应于身体发育、衰老或疾病状态而改变。ER的拮抗作用可通过竞争性抑制发生,其中,一种配体取代更激动性的配体(例如17β-雌二醇)并相对于激动剂配体信号传导程度较低或根本不信号传导。存在抑制ER激动剂信号传导的第二种模式,这包括配体与ER的结合并诱导触发蛋白酶体中ER降解的一种或多种构象。通常,由触发降解的化合物的结合事件之后ER的泛素化和/或棕榈酰化来触发降解。结合ER并加速其降解的化合物通常称为选择性雌激素受体降解剂(“SERD”)。将化合物称为SERM或SERD是关注其药理学方面的一般方法。事实证明,许多起SERM作用的化合物意味着它们在一些(但不是全部)表达ER的组织中具有至少一些激动剂活性,也可以触发至少一些受体降解。因此,应当理解,落入本发明实施方案中的许多(如果不是大多数的话)化合物代表一系列SERM/SERD活性。无论SERM、SERD和SERM/SERD,本公开文本的化合物都能够实现本文公开的方法。

发明内容

[0006] 一方面,本文提供了式I至VII、I'至X'的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,它们改变内源性雌激素通过ER起作用的效应和/或触发ER降解,并因此可用作治疗或预防疾病或病症的药剂,其中,雌激素和/或雌激素受体的作用与疾病或病症的病因或病理有关,或导致疾病或病症的至少一种症状,并且其中,雌激素和/或雌激素受体的这种作用是不希望的。在一些实施方式中,本文公开的化合物是选择性雌激素受体降解剂化合物。

[0007] 一方面,式I至VII、I'至X'的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药可用于治疗ER相关疾病或病症,包括但不限于与癌症相关的ER-α功能障碍,所述癌症例如为乳腺癌、肺癌、结直肠癌、子宫内膜癌、前列腺癌、卵巢癌和子宫癌,包括转移性癌症。

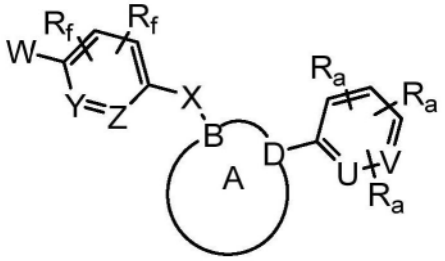
[0008] 一方面,本文描述了式I至VII、I'至X'的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂化物、代谢产物和前药。本文所述的化合物是雌激素受体调节剂。在一些实施方式中,式I至VII或I'至X'的化合物是雌激素受体拮抗剂。在一些实施方式中,式I至VII或I'至X'的化合物显示最小的雌激素受体激动剂活性。在一些实施方式中,在治疗癌症的情况下,式I至VII或I'至X'的化合物可提供改善的治疗活性,其特征在于完全或更持久的肿瘤消退、较低的对治疗抵抗的发生率或速率(rate)、和/或降低的肿瘤浸润性。

[0009] 在一些实施方式中,本文公开的化合物对雌激素受体具有较高特异性,并且具有期望的组织选择性药理学活性。期望的组织选择性药理学活性包括但不限于乳腺细胞中的ER拮抗剂活性和子宫细胞中的无ER激动剂活性。在一些实施方式中,本文公开的化合物是雌激素受体降解剂,其显示出完全的雌激素受体拮抗剂活性和可忽略的或最小的雌激素受体激动剂活性。

[0010] 在一些实施方式中,本文公开的化合物是雌激素受体降解剂。在一些实施方式中,本文公开的化合物是雌激素受体拮抗剂。在一些实施方式中,本文公开的化合物具有最小或可忽略的雌激素受体激动剂活性。

[0011] 在一些实施方式中,本文提供了选自由式I至VII或I'至X'的化合物的活性代谢产物、互变异构体、药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐和前药组成的组的化合物。

[0012] 在某些实施方式中,本发明描述了一种式I化合物,或其药学上可接受的盐;

[0013] 

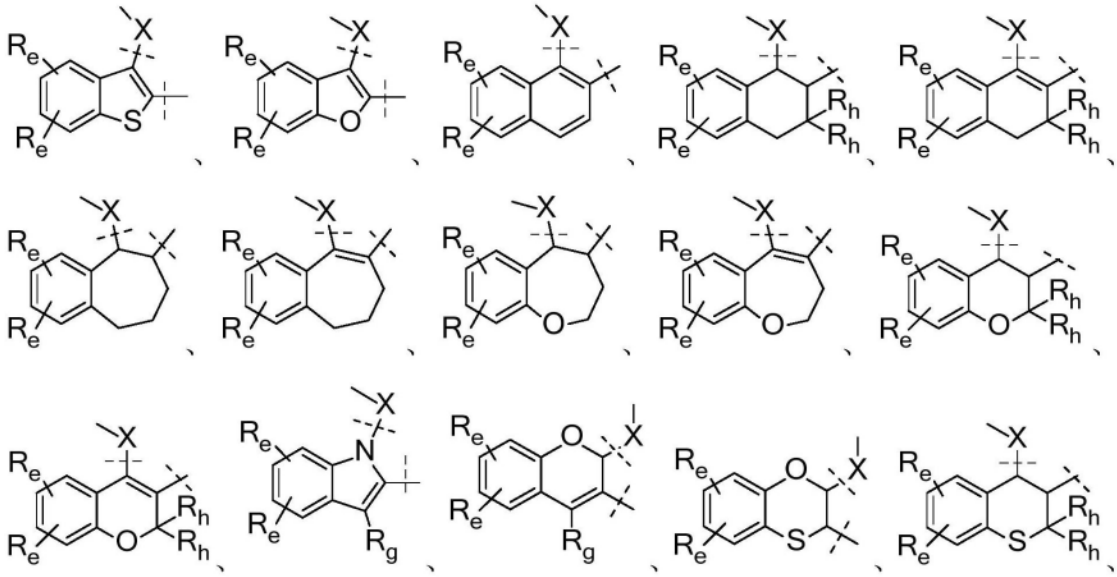
I

[0014] 其中:

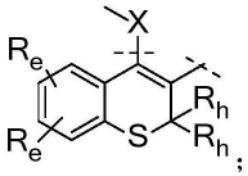
[0015] B是氮或碳;

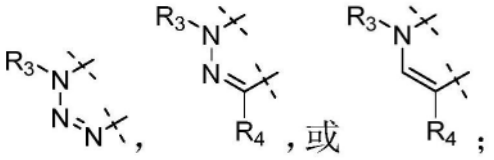
[0016] D是碳;

[0017] A是选自由以下组成的组的稠环系统:

[0018] 

和



[0019] 各R_e独立地选自由氢、卤素、OH、O(CO)R、O(CO)NR_1R_2、OPO_3、OSO_3、O(SO_2)NR_1R_2组成的组,或其中,两个相邻的R_e一起形成:

[0020] 各R独立地为C_1-C_6烷基或芳基;

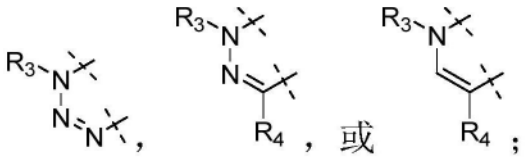
[0021] 各R_1和R_2各自独立地为氢或C_1-C_6烷基;

[0022] 各R_3为氢、C_1-C_{12}酰基或C_1-C_{12}酰氧基;

[0023] 各R_4独立地为氢、C_1-C_3烷基、氟或氯;

[0024] 各R_h独立地为氢或CH_3;

[0025] R_g为氢、C_1-C_3烷基、C_1-C_3氟烷基、CN、氟、氯或溴;

[0026] 各R_a独立地为H,C_1-C_3烷基,C_1-C_3氟烷基,苯基(任选地被选自氟、氯、C_1-C_3烷基、CN、OC_1-C_3烷基、OH的1-3个基团取代),OH,OC_{1-3}烷基,CN,氟,氯,溴,O(CO)R,O(CO)NR_1R_2,OPO_3,OSO_3,O(SO_2)NR_1R_2,或两个相邻的R_a一起形成:

[0027] 当B为碳时,X为O、S、CH_2、NH或键,或当B为氮时,X为CH_2或键;

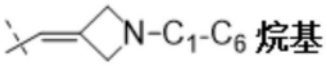
[0028] Y和Z各自独立地选自CR_f或N;

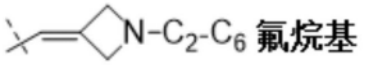
[0029] U和V各自独立地选自CR_a或N;

[0030] 各R_f独立地为H、C_1-C_3烷基、OC_1-C_3烷基、氟或氯;和

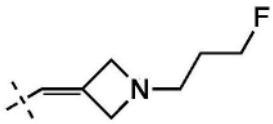
[0031] W为-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4烷基、-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4氟烷基、-CHR'-CHR'-NH-C_3-

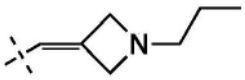
C_6环烷基、-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4烷基-C_3-C_6环烷基、



或


其中各R'独立地为H或C_1-C_3烷基。

[0032] 在一些实施方式中,W为-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_3;在一些实施方式中,W为-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_2F;在一些实施方式中,W为


在某些实施方式中,W为


。

[0033] 在某些实施方式中,本文提供了药物组合物,所述药物组合物包含选自由式I-VII、I'至X'和本文所述的所有结构的实施方式组成的组的化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0034] 在某些实施方式中,本文提供了一种调节细胞中雌激素受体的方法,所述方法包括将化合物给药于所述细胞,其中,所述化合物选自由式I-VII、I'至X'和本文所述的所有结构的实施方式或其药学上可接受的盐组成的组。

[0035] 在某些实施方式中,本文提供了一种鉴定能够调节雌激素受体的化合物的方法,所述方法包括将表达雌激素受体的细胞与根据式I所述的化合物接触,并监测所述化合物对所述细胞的作用。

[0036] 本文还描述了选自由式I-VII、I'至X'和本文所述的所有结构的实施方式组成的组的化合物的前药。本文还描述了选自由式I-VII、I'至X'和本文所述的所有结构的实施方式组成的组的化合物的前药的药学上可接受的盐。在一些实施方式中,式I-VII、I'至X'的化合物的前药的药学上可接受的盐是盐酸盐。

[0037] 在一些实施方式中,本文描述了一种药物组合物,所述药物组合物包含选自由式I-VII、I'至X'和本文所述的所有结构的实施方式组成的组的化合物,或选自由式I-VII、I'至X'和本文所述的所有结构的实施方式组成的组的化合物的药学上可接受的盐或前药。在一些实施方式中,药物组合物被配制用于静脉内注射、皮下注射、口服给药或局部给药。在一些实施方式中,药物组合物是片剂、丸剂、胶囊、液体剂、悬浮液、凝胶、分散体、溶液剂、乳液、软膏或洗剂。

[0038] 本发明还提供了一种在有需要的哺乳动物中治疗与雌激素水平不足或过量相关的疾病、综合征、疾患或症状(例如,预防或改善与其相关的症状、或降低其发病率、减少其发病机理、促进其康复或延迟其发作)的方法,其中,所述方法包括向所述哺乳动物给药有效量的选自由式I-VII、I'至X'和本文所述的所有结构的实施方式组成的组的化合物或其药学上可接受的盐,或包含式I-VII、I'至X'或本文所述的结构的实施方式之一的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在一个特定的实施方式中,哺乳动物是人。

[0039] 在某些方面,本发明描述了一种在需要其的哺乳动物中治疗前列腺癌、乳腺癌、子宫内膜癌、肺癌、肝细胞癌、淋巴瘤、多发性内分泌腺瘤、阴道癌、肾癌、甲状腺癌、睾丸癌、白血病和卵巢癌(例如,预防或改善与其相关的症状、或降低其发病率、减少其发病机理、促进

其康复或延迟其发作)的方法,所述方法包括向所述哺乳动物给药选自由式I-VII、I'至X'和本文所述的所有结构的实施方式组成的组的化合物或其药学上可接受的盐,或包含选自由式I-VII、I'至X'和本文所述的所有结构的实施方式组成的组的化合物(包括其药学上可接受的盐)和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在一个实施方式中,哺乳动物是人。在一些实施方式中,癌症对于ESR1的表达是阳性的。在某些实施方式中,癌症对先前的治疗路线(例如,先前的内分泌疗法)具有抗性。在某些实施方式中,癌症在暴露于一种或多种选自由他莫昔芬(tamoxifen)、托瑞米芬(toremifene)、来曲唑(letrozole)、阿诺新(aromasin)、阿那曲唑(anastrozole)和氟维司醇(faslodex)组成的组的试剂后发展。在一些实施方式中,治疗是在辅助治疗(adjuvant setting)中进行的,而在一些实施方式中,治疗是在转移治疗(metastatic setting)中进行的。在某些实施方式中,本文公开的SERD和/或SERM化合物与其他活性化合物(包括cdk4/6抑制剂、PI3k抑制剂、mTOR抑制剂、紫杉烷类和Her2抑制剂)组合。

具体实施方式

[0040] 如上文和整个公开内容中所用,除非另有说明,以下术语应被理解为具有以下含义。

[0041] 除非另有说明,本申请(包括说明书和权利要求书中)所用的下列术语具有以下给出的定义。必须注意,如在说明书和所附权利要求书中所用的,单数形式"一(a)","一(an)"和"该/所述(the)"包括复数指示物,除非上下文另有明确说明。除非另有说明,否则采用质谱、NMR、HPLC、蛋白质化学、生物化学、重组DNA技术和药理学的常规方法。在本申请中,除非另有说明,否则使用"或(or)"和"和(and)"表示"和/或(and/or)"。此外,使用术语"包括(including)"以及其他形式(例如"包括(include)"、"包含(includes)"和"包括(included)")是非限制性的。本文所用的章节标题仅用于组织目的,而不应被解释为限制所述的主题。

[0042] 术语"键"或"单键"是指两个原子之间的化学键,或当通过键连接的原子被认为是较大子结构的一部分时是指两个部分之间的化学键。一方面,当本文所述的基团是键时,所提及的基团不存在,从而允许在其余已识别的基团之间形成键。

[0043] 术语"部分(moiety)"是指分子的特定片段或官能团。化学部分通常是嵌入或附加到分子上的公认化学实体。

[0044] 在一些情况下,化合物可以作为互变异构体存在。所有互变异构体都包括在本文所呈现的化合物的范围内。

[0045] 如本文所用的术语"调节(modulate)"是指直接或间接地与靶标相互作用以便改变靶标的活性,包括仅作为例子来增强靶标的活性、抑制靶标的活性、限制靶标的活性或延长靶标的活性。

[0046] 如本文所用的术语"调节剂(modulator)"是指与靶标直接或间接相互作用的分子。该相互作用包括但不限于激动剂、部分激动剂、反向激动剂、拮抗剂、降解剂或其组合的相互作用。在一些实施方式中,调节剂是拮抗剂。在一些实施方式中,调节剂是降解剂。

[0047] 如本文所用的"选择性雌激素受体调节剂"或"SERM"是指在不同组织中差别性调节雌激素受体活性的分子。例如,在一些实施方式中,SERM在一些组织中显示出ER拮抗剂活

性,而在其他组织中显示出ER激动剂活性。在一些实施方式中,SERM在一些组织中显示出ER拮抗剂活性,而在其他组织中显示出最小或无ER激动剂活性。在一些实施方式中,SERM在乳腺组织、卵巢组织、子宫内膜组织和/或宫颈组织中显示出ER拮抗剂活性。

[0048] 如本文所用的术语“拮抗剂”是指与核激素受体结合并随后降低激动剂诱导的核激素受体转录活性的小分子药剂。

[0049] 如本文所用的术语“激动剂”是指与核激素受体结合并随后在不存在已知激动剂的情况下增加核激素受体转录活性的小分子药剂。

[0050] 如本文所用的术语“反向激动剂”是指与核激素受体结合并随后降低在不存在已知激动剂的情况下存在的核激素受体转录活性基础水平的小分子药剂。

[0051] 如本文所用的术语“降解剂”是指与核激素受体结合并随后降低所述受体的稳态蛋白水平的小分子药剂。在一些实施方式中,如本文所述的降解剂使稳态雌激素受体水平降低了至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%或至少95%。在一些实施方式中,本文所述的降解剂使稳态雌激素受体水平降低了至少65%。在一些实施方式中,本文所述的降解剂使稳态雌激素受体水平降低了至少85%。

[0052] 如本文所用的术语“选择性雌激素受体降解剂”或“SERD”是指与其他受体相比优先与雌激素受体结合并随后降低稳态雌激素受体水平的小分子药剂。另外,SERD可以指在一种细胞或组织类型中比在另一种细胞或组织类型中降解更多的化合物,因此可能表达SERM型活性,同时根据细胞或组织环境而差别地影响降解。

[0053] 如本文所用的术语“雌激素受体依赖的”是指在不存在雌激素受体的情况下将不会发生或不会以相同程度发生的疾病或病症。

[0054] 如本文所用的术语“雌激素受体介导的”是指至少部分地依赖于雌激素信号传导状态的疾病或病症。

[0055] 如本文所用的术语“雌激素受体敏感的”是指在不存在雌激素的情况下将不会发生或不会以相同程度发生的疾病或病症。雌激素受体敏感的还指响应于雌激素受体激动剂、拮抗剂、SERM和/或SERD的存在的细胞或组织。

[0056] 如本文所用的术语“癌症”是指细胞的异常生长,该细胞倾向于以不受控制的方式增殖,并且在一些情况下,倾向于转移(扩散)。癌症的类型包括但不限于实体瘤(例如膀胱、肠、脑、乳腺、子宫内膜、心脏、肾、肺、子宫、淋巴组织(淋巴瘤)、卵巢、胰腺或其他内分泌器官(甲状腺)、前列腺或皮肤(黑素瘤或基底细胞癌)的实体瘤)或在疾病的任何阶段有或无转移的血液肿瘤(例如白血病和恶性淋巴瘤)。

[0057] 如本文所用的术语“共同给药”等是指包括将所选治疗剂给药于单一患者,并且旨在包括其中通过相同或不同的给药途径或在相同或不同的时间给药药剂的治疗方案。

[0058] 如本文所用的术语“有效量”或“治疗有效量”是指所给药的药剂或化合物的足够量,其将所治疗的疾病或病症的一种或多种症状缓解至一定程度。结果可以是减轻和/或缓解疾病的体征、症状或病因,或生物系统的任何其他期望的改变。例如,用于治疗用途的“有效量”是提供临床上显著减轻疾病症状所需的包含本文公开的化合物的组合物的量。在任何个体病例中的适当“有效”量可以使用如剂量递增研究的技术来确定。

[0059] 如本文所用的术语“增强(enhance)”或“增强(enhancing)”指增加或延长期望效

果的效力或持续时间。因此,关于增强治疗剂的效果,术语“增强(enhancing)”是指在效力或持续时间方面增加或延长其他治疗剂对系统的效果的能力。如本文所用的“增强有效量”是指足以增强所期望系统中另一种治疗剂的效果的量。

[0060] 如本文所用的术语“药物组合”指由一种以上活性成分混合或组合得到的产品,并包括活性成分的固定和非固定组合。术语“固定组合”指活性成分(例如式I至VII、I'至X'的化合物或其药学上可接受的盐)以及助剂,均以单一实体或剂量的形式同时给药于患者。术语“非固定组合”指活性成分(例如式I至VII、I'至X'的化合物或其药学上可接受的盐)以及助剂,可以同时、并发或顺序地作为单独实体以无特定干预时间限制的形式给药于患者,其中,这种给药在患者体内提供了有效水平的两种化合物。后者也适用于“鸡尾酒疗法”,例如给药三种或更多种活性成分。

[0061] 术语“试剂盒”和“制品”用作同义词。

[0062] 术语“受试者”或“患者”包括哺乳动物。哺乳动物的例子包括但不限于哺乳动物类中的任何成员:人、非人灵长类(如黑猩猩和其他猿类以及猴类);家畜(如牛、马、绵羊、山羊、猪);家畜(如兔、狗和猫);实验室动物(包括啮齿类动物,如大鼠、小鼠和豚鼠等)。在一些实施方式中,哺乳动物是人。

[0063] 如本文所用的术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”、“治疗(treatment)”包括缓解、减弱或改善疾病或病症的至少一种症状,预防另外的症状,抑制疾病或病症,例如阻止疾病或病症的发展,缓解疾病或病症,引起疾病或病症的消退,缓解由疾病或病症引起的病症,或预防性地和/或治疗性地停止疾病或病症的症状。

[0064] 在本公开内容的上下文中,短语“式I至VII(formula I through VII)”、“式I至VII(formula I to VII)”或“式I-VII”在每种情况下指包括式I、II、IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIf、IIg、IIh、IIj、III、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIe、IIIf、IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、IVh、IVj、V、Va、Vb、Vc、Vd、Ve、Vf、Vg、Vh、VI、VIa、VIb、VIc、VId、VIe、VIf、VIg、VIh、VII的化合物。

[0065] 如本文所用的术语“烷基”是指直链和支链烃基,其具有在指定范围内的碳原子数。例如,C_{1-4}烷基指连接的烃基,其可含有1-4个碳原子,其余的化合价由氢原子填充。该定义还单独地包括每个排列,如同其被单独地列出。因此,C_{1-2}烷基包括甲基和乙基。术语C_{1-3}烷基包括甲基、乙基、丙基和2-丙基。术语C_{1-4}烷基包括甲基、乙基、正丙基、2-丙基、正丁基、2-丁基、异丁基和叔丁基。术语C_{1-5}烷基包括甲基、乙基、2-丙基、正丁基、2-甲基丁基、叔丁基、正戊基、戊-2-基、戊-3-基和叔戊基、异戊基。

[0066] 如本文所用的术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘的基团。

[0067] 术语“卤烷基”是指其中所述烷基与术语“烷基”所定义的相同的烷基,不同的是该烷基另外具有1-5个与烷基链连接的卤素原子。例如,C_1卤烷基包括--CH_2F、--CHF_2、--CF_3等,C_{1-2}卤烷基包括--CH_2F、CHF_2、CF_3、--CH_2CH_2F、--CH_2CHF_2、--CH_2CF_3、--CF_2CHF_2、--CF_2CF_3等。C_{1-3}卤烷基被定义为包括--CH_2F、--CHF_2、--CF_3、--CH_2CF_3、--$CHFCF_3$、--CF_2CF_3、--$CHClCH_3$、--CH_2CH_2Cl、-$CH_2CH_2CH_2F$、--$CH_2CH_2CF_3$等。C_{1-4}卤烷基被定义为包括--CH_2F、--CHF_2、--CF_3、--CH_2CF_3、--$CHFCF_3$、--CF_2CF_3、--$CHClCH_3$、--CH_2CH_2Cl、--$CH_2CH_2CF_3$、--$CH_2CH_2CH_2CF_3$、$CHClCF_2CH_2CH_3$、$CF_2CH_2CH_2CHF_2$、$CH_2CH_2CH_2CH_2F$、$CH_2CH_2CH_2CH_2Cl$等。如“C_1-C_4氟烷基”中的术语“氟烷基”包括具有1-4个氟原子的直链或支链的C_1、C_2、C_3和C_4烷基链,如--

CH_2CH_2F、--CH_2CHF_2、--CH_2CF_3、--CF_2CHF_2、--CH_2F、--CHF_2、--CF_3、--CH_2CF_3、--$CHFCF_3$、--CF_2CF_3、--$CH_2CH_2CF_3$、$CH_2CH_2CH_2F$、--$CH_2CH_2CH_2CF_3$、$CF_2CH_2CH_2CHF_2$、$CH_2CH_2CH_2CH_2F$、$CH(CH_3)CH_2F$、$CH_2(CH)(CH_3)CH_2F$、$CH_2(CH)(CH_2F)(CH_2F)$。

[0068] 术语“芳基”指一价六至十四元单碳环或双碳环,其中,单环是芳族的,并且双环中的至少一个环是芳族的。除非另有说明,否则基团的化合价可以位于基团内任何环的任何原子上,只要化合价规则允许。代表性例子包括苯基、萘基和茚满基等。

[0069] 术语“酰基”是指具有通式-(CO)-烷基的基团,其中,所述烷基与术语“烷基”所定义的相同,并且其中,酰基的烷基部分具有落在指定范围内的碳原子数。

[0070] 术语“酰氧基”是指具有通式-O(CO)-烷基的基团,其中,所述烷基与术语“烷基”所定义的相同,并且其中,酰氧基的烷基部分具有落在指定范围内的碳原子数。

[0071] 本发明的化合物可以含有至少一个立体中心,因此以各种立体异构体形式存在。立体异构体是仅在其空间排列上不同的化合物。对映异构体是立体异构体对,其镜像不可叠加,最常见的是因为它们含有充当手性中心的不对称取代的碳原子。“对映异构体”指彼此成镜像并且不可叠加的一对分子中的一个。非对映异构体是与镜像无关的立体异构体,最常见的是因为它们含有两个或更多个不对称取代的碳原子。“R”和“S”代表一个或多个手性碳原子周围的取代基的构型。因此,“R”和“S”表示一个或多个手性碳原子周围的取代基的相对构型。当所公开的化合物的立体化学由结构命名或描绘时,所命名或描绘的立体异构体相对于其他立体异构体的纯度为至少50重量%、60重量%、70重量%、80重量%、90重量%、95重量%、98重量%、99重量%或99.9重量%。当单一对映异构体由结构命名或描绘时,所描绘或命名的对映异构体的光学纯度为至少50重量%、60重量%、70重量%、80重量%、90重量%、95重量%、98重量%、99重量%或99.9重量%。光学纯度重量百分比是对映异构体的重量与对映异构体的重量加上其光学异构体的重量的比例。

[0072] 本发明的化合物可以通过引入或起始于特定的异构体、异构体特异性合成、非对映异构体的分离或从异构体混合物中拆分而制备为单独的异构体。常规的拆分技术包括使用光学活性酸以形成异构体对的各异构体的游离碱的盐(随后是游离碱的分级结晶和再生),使用光学活性胺形成异构体对的各异构体的酸形式的盐(随后是游离酸的分级结晶和再生),使用光学纯的酸、胺或醇形成异构体对的各异构体的酯或酰胺(随后是色谱分离和除去手性助剂),或使用各种公知的色谱方法拆分起始原料或最终产物的异构体混合物。

[0073] 关于式I至VII或I’至X’的化合物或包括式I至VII或I’至X’的化合物的组合物的用途,其中,所述化合物含有至少一个立体异构体中心,是指组合物中式I至VII或I’至X’的化合物的外消旋体或任何光学纯度,包括但不限于光学纯的化合物。

[0074] 在一些实施方式中,具有立体异构体中心的式I至VII或I’至X’的化合物的对映异构体比例大于90:10。在一些实施方式中,式I至VII或I’至X’的化合物的对映异构体比例大于95:5。在一些实施方式中,式I至VII或I’至X’的化合物的对映异构体比例大于99:1。在一些实施方式中,式I至VII或I’至X’的化合物是光学纯的。

[0075] 当式I至VII或I’至X’的化合物包括一个或多个碱性位点(如胺)时,可以制得酸加成盐,并且本发明包括这种酸加成盐。一些代表性(非限制性)酸加成盐包括盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、乙酸盐、苯磺酸盐、甲磺酸盐、苯甲酸盐(besylate)、苯酸盐(benzoate)、甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、乳酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、戊酸盐、月桂

酸盐、辛酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、磷酸盐、水杨酸盐、萘磺酸盐(napsylate)、硝酸盐、鞣酸盐(tannate)、间苯二酚酸盐(resorcinate)等,包括多质子盐(multiprotic salt)以及酸加成盐的混合物。在存在胺的情况下,本发明也包括那些胺的季铵盐。同样,当本发明的化合物包括一个或多个酸性位点(如羧酸、酚等)时,可以制得碱加成盐,并且本发明包括这种碱加成盐。例如,本发明的一些代表性(非限制性)酸性化合物可以以它们的锂、钠、钾、铵、三烷基铵、钙、镁、钡等形式存在。

[0076] 本发明的化合物也可以以溶剂化物的形式存在,并且即使没有明确描述,这些溶剂化物也包括在本发明的范围内。这些溶剂化物优选是水合物,但可以是由其他溶剂组成的溶剂化物,优选地,当那些溶剂被认为是无毒的或对于给药于哺乳动物是至少可接受的时,优选哺乳动物是人。溶剂化物可以是化学计量的或非化学计量的、单一的或组合的。一些示例性溶剂化物包括水、乙醇、乙酸等。

[0077] 当用作治疗剂时,本发明的化合物可以通过本领域技术人员已知的任何方法给药,例如口服、经颊(bucally)、静脉内、皮下、肌内、透皮、皮内、血管内、鼻内、舌下、颅内、直肠、肿瘤内、阴道内、腹膜内、肺、眼和肿瘤内。

[0078] 当给药时,本发明的化合物和组合物可以每天给予一次或多次的剂量,例如每天两次、每天三次和每天四次。

[0079] 在本发明的一个实施方式中,当它可以配制成固体剂量给药或液体剂量给药时,口服给药所述化合物。固体剂量给药可以是片剂、颗粒剂、胶囊、丸剂、散剂等形式。液体剂量制剂包括糖浆、溶液剂、凝胶、悬浮液、酏剂、乳液、胶体、油等。

[0080] 如前所述,本发明的化合物可以是固体,当以固体存在时,它们可以具有所定义的粒度。当本发明的化合物不是特别水溶性时,有时优选给药具有一定粒度的化合物,该粒度具有优选范围,其中平均粒度直径低于100微米、或75微米、或50微米、或35微米、或10微米或5微米。

[0081] 固体剂量制剂将包含至少一种本发明的化合物以及一种或多种药物赋形剂。

[0082] 本发明的固体剂型还包括胶囊,其中,药物以粉末形式与任选的赋形剂一起或以颗粒剂形式包封在胶囊内,所述颗粒剂通常包括含有一种或多种赋形剂以及药物,并且其中,该颗粒剂又可反过来任选地被包衣,例如肠溶或非肠溶包衣。

[0083] 本发明的化合物可以单独使用或与其他治疗剂组合使用。作为非限制性例子,本发明的化合物可以与cdk4/6抑制剂、PI3K抑制剂、mTOR抑制剂和紫杉烷中的一种或多种组合使用。

[0084] 本发明的化合物可以根据不同的剂量方案给药,并且可以根据受试者认为必要的或优选地通过受试者与合格的医学从业者磋商来调整剂量。本发明化合物的给药可通过多种途径进行,因此给药方案和量不仅取决于特定受试者的体重、性别、年龄、所考虑的治疗等,而且取决于所选择的药物途径。

[0085] 作为非限制性例子,本发明的化合物可以被认为是通过口服途径以最佳功效和/或安全性为目标给药。

[0086] 应当理解的是,每天给药的化合物的量可以每天、每隔一天、每隔2天、每隔3天、每隔4天、每隔5天等给药。例如,在每隔一天给药的情况下,可在周一开始每天5mg的剂量,在周三第一次续药每天5mg剂量给药,随后在周五第二次续药每天5mg剂量给药等等。在一个

实施方式中,每七天给药一次化合物。

[0087] 本发明还提供了一种在有此需要的哺乳动物中治疗与雌激素水平不足或过量相关的疾病、综合症、疾患或症状(例如,预防或改善与其相关的症状、或降低其发病率、减少其发病机理、促进其康复或延迟其发作)的方法,其中,所述方法包括向所述哺乳动物给药有效量的选自由式I-VII、I'至X'和本文所述的所有结构的实施方式组成的组的化合物或其药学上可接受的盐,或包含式I-VII、I'至X'或本文所述的结构的实施方式之一的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在一个特定的实施方式中,哺乳动物是人。

[0088] 在某些方面,本发明描述了一种在需要其的哺乳动物中治疗前列腺癌、乳腺癌、子宫内膜癌、肺癌、肝细胞癌、淋巴瘤、多发性内分泌腺瘤、阴道癌、肾癌、甲状腺癌、睾丸癌、白血病和卵巢癌(例如,预防或改善与其相关的症状、或降低其发病率、减少其发病机理、促进其康复或延迟其发作)的方法,所述方法包括向所述哺乳动物给药选自由式I-VII、I'至X'和本文所述的所有结构的实施方式组成的组的化合物或其药学上可接受的盐,或包含选自由式I-VII、I'至X'和本文所述的所有结构的实施方式组成的组的化合物(包括其药学上可接受的盐)和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在一个实施方式中,哺乳动物是人。在一些实施方式中,癌症对于ESR1的表达是阳性的。在某些实施方式中,癌症对先前的治疗路线(例如,先前的内分泌疗法)具有抗性。在某些实施方式中,癌症在暴露于一种或多种选自由他莫昔芬(tamoxifen)、托瑞米芬(toremifene)、来曲唑(letrozole)、阿诺新(aromasin)、阿那曲唑(anastrozole)和氟维司醇(faslodex)组成的组的试剂后发展。在一些实施方式中,治疗是辅助治疗(adjuvant setting)中进行的,而在一些实施方式中,治疗是转移性治疗(metastatic setting)中进行的。在某些实施方式中,本文公开的SERD和/或SERM化合物与其他活性化合物(包括cdk4/6抑制剂、PI3k抑制剂、mTOR抑制剂、紫杉烷类和Her2抑制剂)组合。

[0089] 本文还提供了一种在患有雌激素受体α阳性癌症的受试者中抑制肿瘤生长或产生肿瘤消退的方法,所述方法包括向所述受试者给药治疗有效量的式I至VII或I'至X'的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。在一些实施方式中,雌激素受体α阳性癌症是耐药性雌激素受体α阳性癌症。在一些实施方式中,癌症选自乳腺癌、子宫癌、卵巢癌和垂体癌。在一些实施方式中,癌症是乳腺癌。在一些实施方式中,癌症是转移性的。在一些实施方式中,癌症对突变雌激素受体α呈阳性,所述突变雌激素受体α包括一个或多个突变,所述突变选自由$Y537X_1$(其中X_1为S、N或C)、$L536X_2$(其中X_2为R或Q)、P535H、V534E、S463P、V392I、E380Q、D538G及其组合。在一些实施方式中,突变是Y537S。在一些实施方式中,受试者患有骨质疏松症或具有骨质疏松症的高风险。在一些实施方案中,受试者是绝经前女性。在一些实施方式中,受试者是绝经后女性,其在先前用SERM、CDK抑制剂和/或AI治疗后已经复发或进展。在一些实施方式中,肿瘤对选自由抗雌激素(例如他莫昔芬或氟维司群)、芳香酶抑制剂(例如阿诺新)、CDK抑制剂(例如阿贝西尼(abemaciclib)、核昔利布(ribociclib)或帕博西尼(palbociclib))及其组合组成的组的药物具有抗性。在一些实施方式中,治疗有效量的式I至VII或I'至X'的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药与抗雌激素、芳香酶抑制剂、CDK抑制剂、PI3K抑制剂、mTOR抑制剂和紫杉烷中的一种或多种组合使用。

[0090] 本文还提供了一种在患有突变雌激素受体α阳性癌症的受试者中抑制肿瘤生长或

产生肿瘤消退的方法,所述方法包括向所述受试者给药治疗有效量的式I至VII或I'至X'的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。在一些实施方式中,癌症选自乳腺癌、子宫癌、卵巢癌和垂体癌。在一些实施方式中,癌症是乳腺癌。在一些实施方式中,癌症是转移性的。在一些实施方式中,癌症对突变雌激素受体α呈阳性,所述突变雌激素受体α包括一个或多个突变,所述突变选自由$Y537X_1$(其中X_1为S、N或C)、$L536X_2$(其中X_2为R或Q)、P535H、V534E、S463P、V392I、E380Q、D538G及其组合。在一些实施方式中,突变是Y537S。在一些实施方式中,受试者患有骨质疏松症或具有骨质疏松症的高风险。在一些实施方案中,受试者是绝经前女性。在一些实施方式中,受试者是绝经后女性,其在先前用SERM、CDK抑制剂和/或AI治疗后已经复发或进展。在一些实施方式中,肿瘤对选自由抗雌激素(例如他莫昔芬或氟维司群)、芳香酶抑制剂(例如阿诺新)、CDK抑制剂(例如阿贝西尼(abemaciclib)、核昔利布(ribociclib)或帕博西尼(palbociclib))及其组合组成的组的药物具有抗性。在一些实施方式中,治疗有效量的式I至VII或I'至X'的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药与抗雌激素、芳香酶抑制剂、CDK抑制剂、PI3K抑制剂、mTOR抑制剂和紫杉烷中的一种或多种组合使用。

[0091] 本文还提供了一种在患有耐药性雌激素受体α阳性癌症的受试者中治疗乳腺癌的方法,所述方法包括向所述受试者给药治疗有效量的式I至VII或I'至X'的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。在一些实施方式中,耐药性乳腺癌对一种或多种抗雌激素药(例如他莫昔芬、托瑞米芬、氟维司群)、CDK抑制剂(例如阿贝西尼、核昔利布或帕博西尼)和/或芳香酶抑制剂(例如阿诺新、来曲唑、阿那曲唑)具有抗性。在一些实施方式中,治疗有效量的式I至VII或I'至X'的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药与抗雌激素、芳香酶抑制剂、CDK抑制剂、PI3K抑制剂、mTOR抑制剂和紫杉烷中的一种或多种组合使用。在一些实施方式中,受试者表达至少一种选自D538G、Y537S、Y537N、Y537C、E380Q、S463P、L536R、L536Q、P535H、V392I和V534E的突变雌激素受体α。在一些实施方式中,突变雌激素受体α选自Y537S、Y537N、Y537C、D538G、L536R、S463P和E380Q。在一些实施方式中,突变受体α是Y537S。在一些实施方式中,受试者是绝经后女性。在一些实施方式中,首先通过测量一种或多种基因的表达增加来鉴定受试者的治疗,所述一种或多种基因选自ABL1、AKT1、AKT2、ALK、APC、AR、ARID1A、ASXL1、ATM、AURKA、BAP、BAP1、BCL2L11、BCR、BRAF、BRCA1、BRCA2、CCND1、CCND2、CCND3、CCNE1、CDH1、CDK4、CDK6、CDK8、CDKN1A、CDKN1B、CDKN2A、CDKN2B、CEBPA、CTNNB1、DDR2、DNMT3A、E2F3、EGFR、EML4、EPHB2、ERBB2、ERBB3、ESR1、EWSR1、FBXW7、FGF4、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FLT3、FRS2、HIF1A、HRAS、IDH1、IDH2、IGF1R、JAK2、KDM6A、KDR、KIF5B、KIT、KRAS、LRP1B、MAP2K1、MAP2K4、MCL1、MDM2、MDM4、MET、MGMT、MLL、MPL、MSH6、MTOR、MYC、NF1、NF2、NKX2-1、NOTCH1、NPM、NRAS、PDGFRA、PIK3CA、PIK3R1、PML、PTEN、PTPRD、RARA、RB1、RET、RICTOR、ROS1、RPTOR、RUNX1、SMAD4、SMARCA4、SOX2、STK11、TET2、TP53、TSC1、TSC2和VHL。在一些实施方式中,一种或多种基因选自AKT1、AKT2、BRAF、CDK4、CDK6、PIK3CA、PIK3R1和MTOR。

[0092] 本发明的化合物可以通过本领域技术人员已知的多种合成途径和技术来制得。本文公开的方法不应被认为以任何方式限制本发明的例子或范围,而是仅作为可以制得本发明化合物的一些代表性方式来提供。

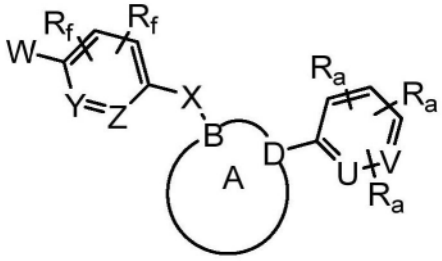
[0093] 在一些情况下,在本发明化合物的合成中采用保护基团,并且应当理解的是,存在

可以在有机合成(T.W.Green和P.G.M.Wuts(2006)Greene's Protective Groups in Organic Synthesis,通过引用将其全部内容并入本文)中采用的各种保护基团和策略,并且当一般性地提及保护基团时,应当考虑任何合适的保护基团。

[0094] 在一些情况下,在本发明化合物的合成中采用离去基团。当提及特定的离去基团时,应当理解的是,也可以使用其他离去基团。离去基团典型地包括可以稳定阴离子的那些基团。在亲核芳族取代的情况下,离去基团可以是阴离子或中性带电基团。在一些情况下,用于亲核芳族取代的离去基团可以是典型地不被认为是稳定化阴离子的基团(例如,氟化物或氢化物)。尽管不希望受理论或例子的束缚,但一些典型的亲核离去基团包括卤素、磺酸盐(O-甲磺酸盐、O-甲苯磺酸盐等)、氢化物、季铵化胺、硝基等。其他讨论和例子可在关于有机化学的主要教科书中找到,例如包括March's Advanced Organic Chemistry: Reactions,Mechanisms,and Structure,5th Edition,通过引用将其全部内容并入本文。

[0095] 当任何变量在任何组分或任何式中出现不止一次时,它在每次出现中的定义独立于其在每个其他出现中的定义。取代基和/或变量的组合是允许的,只要这样的组合产生稳定的化合物。

[0096] 因此,在一个实施方式中,本发明提供了式I的新药物活性化合物或其药用盐:

[0097] 

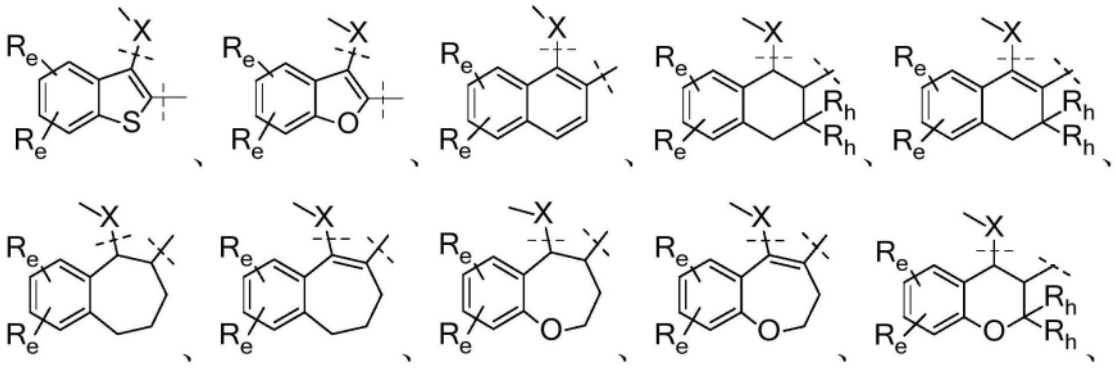
I

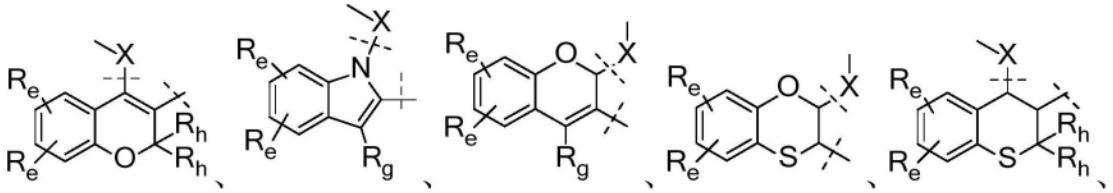
[0098] 其中:

[0099] B是氮或碳;

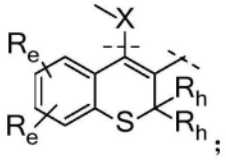
[0100] D是碳;

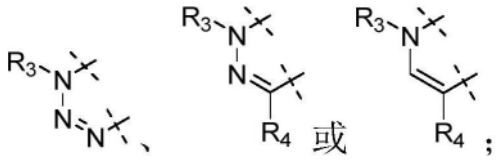
[0101] A是选自由以下组成的组的稠环系统:

[0102] 



和



[0103] 各R_e独立地为氢、卤素、OH、O(CO)R、O(CO)NR_1R_2、OPO_3、OSO_3、$O(SO_2)NR_1R_2$,或其中,两个相邻的R_e一起形成:

[0104] R为C_1-C_6烷基或芳基;

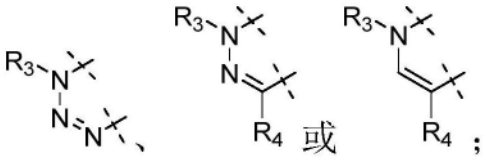
[0105] R_1和R_2各自独立地为氢或C_1-C_6烷基;

[0106] 各R_3为氢、C_1-C_{12}酰基;C_1-C_{12}酰氧基;

[0107] 各R_4独立地为氢、C_1-C_3烷基、氟或氯;

[0108] 各R_h独立地为氢或CH_3;

[0109] R_g为氢、C_1-C_3烷基、C_1-C_3氟烷基、CN、氟、氯或溴;

[0110] 各R_a独立地选自:H,C_1-C_3烷基,C_1-C_3氟烷基,苯基(任选地被氟、氯、C_1-C_3烷基、CN、OC_1-C_3烷基、OH的1-3个基团取代),OH,OC_{1-3}烷基,CN,氟,氯,O(CO)R,O(CO)NR_1R_2,OPO_3,OSO_3,$O(SO_2)NR_1R_2$,或两个相邻的Ra一起形成:

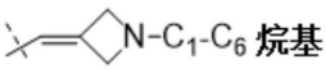
[0111] 当B为碳时,X为O、S、CH_2、NH或键,或当B为氮时,X为CH_2或键;

[0112] Y和Z各自独立地为CR_f或N;

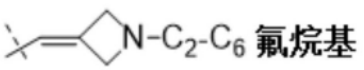
[0113] U和V各自独立地为CR_a或N;

[0114] 各R_f独立地为H、C_1-C_3烷基、OC_1-C_3烷基、氟或氯;和

[0115] W为-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4烷基、-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4氟烷基、-CHR'-CHR'-NH-C_3-C_6环烷基、-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4烷基-C_3-C_6环烷基、



或



其中各R'独立地为H或C_1-C_3烷基;

[0116] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0117] 在一些实施方式中,式I化合物为所述化合物。在其他实施方式中,所述化合物为其药学上可接受的盐。

[0118] 在某些实施方式中,式I化合物是其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0119] 在一些实施方式中,化合物的药学上可接受的盐是酸加成盐。

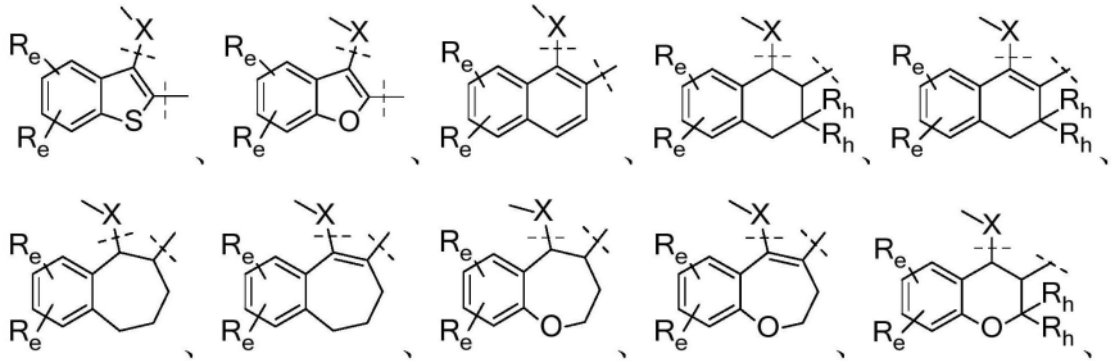
[0120] 在其他实施方式中,式I化合物为前药。在其他实施方式中,式I化合物是前药的药学上可接受的盐。在一些方面,式I化合物的前药的药学上可接受的盐是盐酸盐。

[0121] 在一些实施方式中,描述了包含式I化合物或式I化合物的药学上可接受的盐或前药的药物组合物。在其他实施方式中,药物组合物被配制用于静脉内注射、皮下注射、口服给药或局部给药。在某些实施方式中,药物组合物是片剂、丸剂、胶囊、液体剂、悬浮液、凝胶、分散体、溶液剂、乳液、软膏或洗剂。

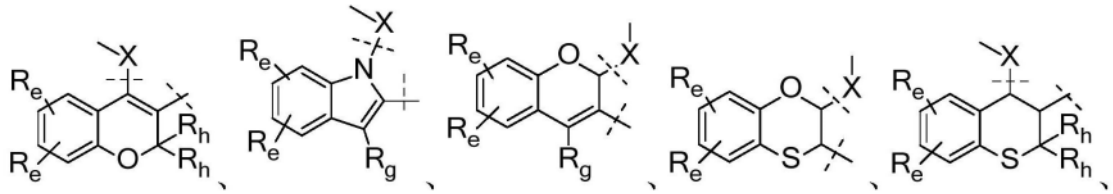
[0122] 在式I化合物的一些实施方式中,W为$-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_3$;在其他实施方式中,W为$-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_2F$。

[0123] 在式I化合物的某些实施方式中,B是碳。当B为碳时,X为O、S、CH_2、NH或键。在一些实施方式中,当B为碳时,X为O、CH_2或键。在其他实施方式中,B为氮。当B为氮时,X为CH_2或键。在某些实施方式中,当B为氮时,X为CH_2。

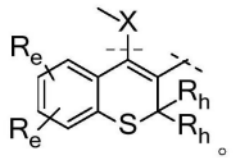
[0124] 在式I化合物的一些实施方式中,A选自由以下组成的组:



[0125]



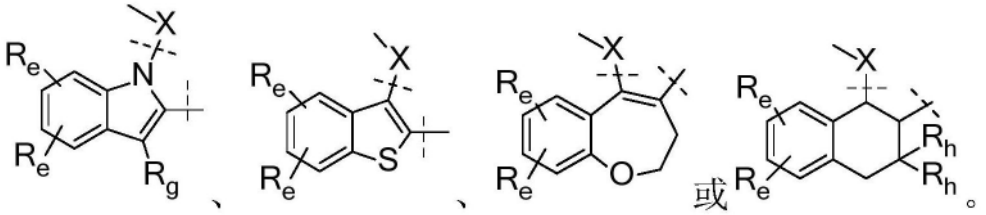
和



。

[0126] 在式I化合物的其他实施方式中,A为:

[0127]

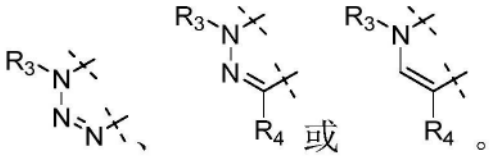


。

[0128] 在式I化合物的某些实施方式中,B和D是A环上的相邻环原子。

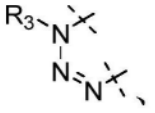
[0129] 在式I化合物的一些其他实施方式中,各R_e独立地为氢、卤素、OH、O(CO)R、O(CO)

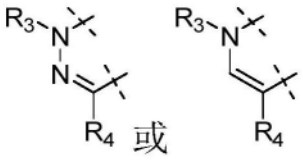
NR_1R_2、OPO_3和OSO_3、$O(SO_2)NR_1R_2$，或其中，两个相邻的R_e一起形成：



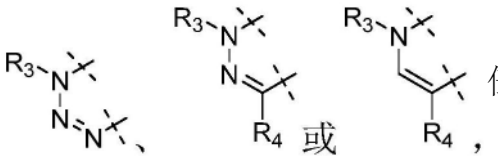
[0130] 在式I化合物的某些实施方式中，各R_e独立地选自由氢、卤素、OH、O(CO)R、O(CO)NR_1R_2、OPO_3和OSO_3、$O(SO_2)NR_1R_2$组成的组。在式I化合物的其他实施方式中，各R_e独立地为氢或OH。

[0131] 在式I化合物的某些其他实施方式中，两个相邻的R_a一起形成：





在式I化合物的实施方式中，其中，两个相邻的R_a一起形成：



任何其他R_a各自独立地为氢、卤素、OH、O(CO)R、O(CO)NR_1R_2、OPO_3、OSO_3和$O(SO_2)NR_1R_2$。在式I化合物的其他实施方式中，至少一个R_a为H，或至少两个R_a为H。

[0132] 在式I化合物的一些实施方式中，各R_h独立地为氢或CH_3。在式I化合物的某些实施方式中，至少一个R_h为氢；在式I化合物的其他实施方式中，两者都为氢。

[0133] 在式I化合物的其他实施方式中，R为C_1-C_6烷基；在其他实施方式中，R为芳基。

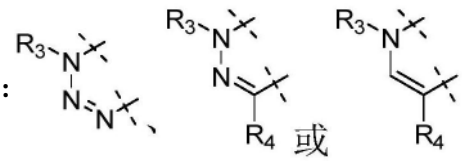
[0134] 在式I化合物的某些实施方式中，R_1和R_2各自独立地为氢或C_1-C_6烷基。在式I化合物的一些实施方式中，R_1和R_2中的至少一个为氢。

[0135] 在式I化合物的其他实施方式中，各R_3为氢，C_1-C_{12}酰基；或C_1-C_{12}酰氧基。

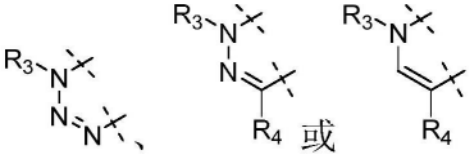
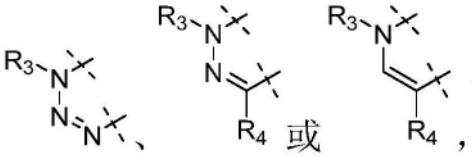
[0136] 在式I化合物的其他实施方式中，各R_4独立地为氢、C_1-C_3烷基、氟或氯。当R_4为C_1-C_3烷基时，其是甲基、乙基或C_3烷基，或其任意组合或子组合。在式I化合物的一些实施方式中，R_4为氢。在式I化合物的一些实施方式中，R_4为氟。

[0137] 在式I化合物的其他实施方式中，R_g为氢、C_1-C_3烷基、C_1-C_3氟烷基、CN、氟、氯或溴。在式I化合物的某些实施方式中，R_g为氢、C_1-C_3烷基或氟。在式I化合物的其他实施方案中，R_g为C_1-C_3烷基或氟。当R_g为C_1-C_3烷基时，其是甲基、乙基或C_3烷基，或其任意组合或子组合。

[0138] 在式I化合物的某些实施方式中，各R_a独立地选自由H，C_1-C_3烷基，C_1-C_3氟烷基，苯基(任选地被选自氟、氯、C_1-C_3烷基、CN、OC_1-C_3烷基、OH的1-3个基团取代)，OH，OC_{1-3}烷基，CN，氟，氯，O(CO)R，O(CO)NR_1R_2，OPO_3，OSO_3和$O(SO_2)NR_1R_2$组成的组，或两个相邻的Ra一起形成：



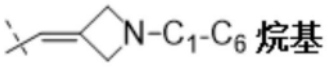
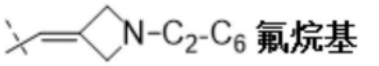
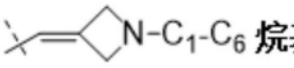
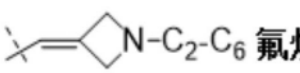
在式I化合物的某些实施方式中，各R_a独立地选自H，C_1-C_3烷基，C_1-C_3氟烷基，或苯基(任选地被选自氟、氯、C_1-C_3烷基、OC_1-C_3烷基、OH的1-3个基

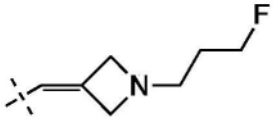
团取代),OH,OC_{1-3}烷基,氟,氯。在式I化合物的其他实施方式中,R_a位于与D连接的键的邻位或对位,在式I化合物的一些实施方式中,Ra是与D连接的键的对位连接的-OCH_3,在式I化合物的一些实施方式中,R_a是与D连接的键的邻位连接的甲基,在式I化合物的某些其他实施方案中,两个相邻的R_a一起形成:在实施方式中,其中,两个相邻的R_a一起形成:任何其他R_a各自独立地选自氢、卤素、OH、O(CO)R、O(CO)NR_1R_2、OPO_3、OSO_3和$O(SO_2)NR_1R_2$。

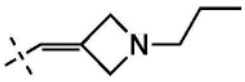
[0139] 在式I化合物的某些其他实施方式中,当B为碳时,X为O、S、CH_2、NH或键,或当B为氮时,X为CH_2或键。在式I化合物的其他实施方式中,B为碳且X为O、CH_2或键。在一些实施方式中,当B为碳时,X为O或CH_2。

[0140] 在式I化合物的一些实施方式中,Y和Z各自独立地选自CR_f或N,并且U和V各自独立地选自CR_a或N。在式I化合物的某些实施方式中,Y为CR_f。在式I化合物的其他实施方式中,Y为N。在式I化合物的一些实施方式中,U为CR_a。在式I化合物的一些实施方式中,Z为CR_f。在式I化合物的一些实施方式中,V为CR_a。在式I化合物的某些实施方式中,Y和Z各自为CR_f,并且U和V各自为CR_a。

[0141] 在式I化合物的某些实施方式中,各R_f独立地为H、C_1-C_3烷基、氟或氯。在式I化合物的一些实施方式中,各R_f为H。

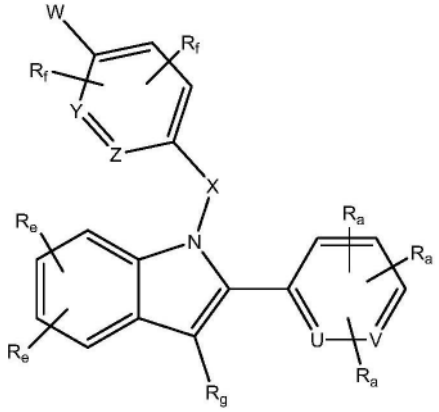
[0142] 在式I化合物的其他实施方式中,W为-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4烷基、-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4氟烷基、-CHR'-CHR'-NH-C_3-C_6环烷基、-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4烷基-C_3-C_6环烷基、或,其中各R'独立地为H或C_1-C_3烷基或其任意组合或子组合;当W为-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4烷基时,各R'独立地为甲基、乙基、C_3烷基或氢,或其任意组合或子组合。在式I化合物的某些实施方式中,当W为-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4氟烷基时,各R'独立地为甲基、乙基、C3烷基或其任意组合或子组合,其中1-3个氟原子与烷基连接。在式I化合物的其他实施方式中,当W为-CHR'-CHR'-NH-C_3-C_6环烷基时,C_3-C_6环烷基为环丙基或环丁基。在式I化合物的其他实施方式中,当W为-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4烷基-C_3-C_6环烷基时,各R'独立地为甲基、乙基、C3烷基或C4烷基或其任意组合或子组合,并且C_3-C_6环烷基为环丙基或环丁基。在某些实施方式中,C_1-C_4烷基为C_1烷基。在式I化合物的一些其他实施方式中,当W为时,C_1-C_6烷基为甲基、乙基或C_3烷基。在式I化合物的其他实施方式中,当W为时,C_1-C_6烷基为甲基、乙基或C_3烷基,其中1-3个氟原子与烷基连接。在一些实施方式中,W为-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_3;在一些实施方式中,W为-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_2F;在一些实施方式中,W为



在某些实施方式中,W为

;在一些实施方式中,W为-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_3;在一些实施方式中,W为-CH_2-CH_2-NH-环丙基;在一些实施方式中,W为-CH_2-CH_2-NH-CH_2-环丙基。

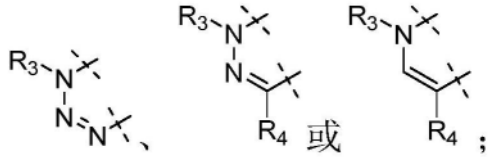
[0143] 在一些实施方式中,本发明描述了具有式II结构的式I化合物或其药用盐:

[0144] 

II

[0145] 其中

[0146] 各R_a独立地选自H,C_1-C_3烷基,苯基(任选地被选自氟、氯、C_1-C_3烷基、CN、OC_1-C_3烷基、OH的1-3个基团取代),OH,OC_{1-3}烷基,CN,氟,氯,O(CO)R,O(CO)NR_1R_2,OPO_3,OSO_3,O(SO_2)NR_1R_2,或两个相邻的R_a一起形成:

[0147] 

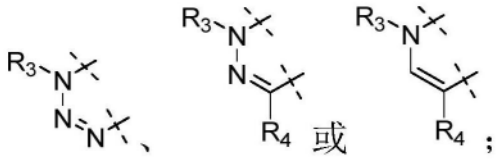
;

[0148] R为C_1-C_6烷基或芳基;

[0149] R_1和R_2各自独立地为氢或C_1-C_6烷基;

[0150] 各R_3独立地为氢;C_1-C_{12}酰基或C_1-C_{12}酰氧基;

[0151] 各R_4独立地为氢、C_1-C_3烷基、氟或氯;

[0152] 各R_e独立地选自氢、卤素、OH、O(CO)R、O(CO)NR_1R_2、OPO_3、OSO_3、O(SO_2)NR_1R_2,或其中,两个相邻的R_e一起形成:

;

[0153] 各R_f独立地为H、C_1-C_3烷基、OC_1-C_3烷基、氟或氯;

[0154] R_g为氢、C_1-C_3烷基、C_1-C_3氟烷基、CN、氟、氯或溴;

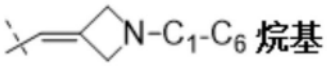
[0155] X为CH_2或键;

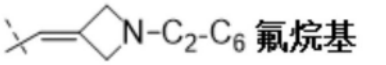
[0156] Y和Z各自独立地选自CR_f或N;

[0157] U和V各自独立地选自CR_a或N;和

[0158] W为-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4烷基、-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4氟烷基、-CHR'-CHR'-NH-C_3-

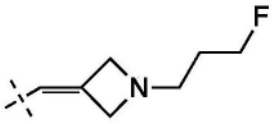
C_6环烷基、-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4烷基-C_3-C_6环烷基、

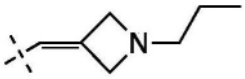


或


其中各R'独立地为H或C_1-C_3烷基。

[0159] 在式II化合物的一些实施方式中,W为-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_3;在式II化合物的一些实施方式中,W为-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_2F;在式II化合物的一些实施方式中,W为



;在式II化合物的某些实施方式中,W为


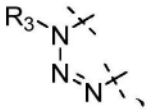
。

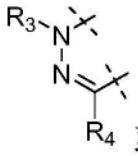
[0160] 在式II化合物的某些实施方式中,X为CH_2。

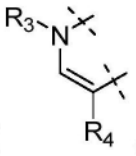
[0161] 在式II化合物的其他实施方式中,Y和Z各自为CR_f,并且U和V各自为CR_a。

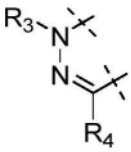
[0162] 在式II化合物的一些实施方式中,各R_a独立地选自H,C_1-C_3烷基,C_1-C_3氟烷基,苯基(任选地被选自氟、氯、C_1-C_3烷基,CN、OC_1-C_3烷基、OH的1-3个基团取代),OH,OC_{1-3}烷基,CN,氟和氯。

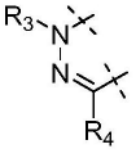
[0163] 在式II化合物的一些其他实施方式中,两个相邻的R_e一起形成:

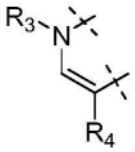
[0164]


、


或


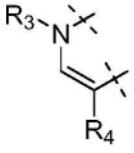
。在式II化合物的某些实施方式中,两个相邻的R_e一起形成:


,其中,R_4为H。在式II化合物的某些其他实施方式中,两个相邻的R_e一起形成:


,其中,R_4为氟。在式II化合物的某些实施方式中,两个相邻的R_e一起形成:


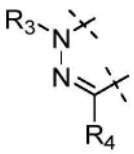
,其中,R_4为H。

[0165] 在式II化合物的某些其他实施方式中,两个相邻的R_e一起形成:

[0166]


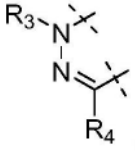
,其中,R_4为氟。

[0167] 在式II化合物的某些实施方式中,两个相邻的Re一起形成:

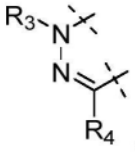
[0168]


,其中,R_3为氢。

[0169] 在式II化合物的某些实施方式中,两个相邻的Re一起形成:

[0170]  其中,R_3为氢,并且R4为氢。

[0171] 在式II化合物的某些实施方式中,两个相邻的R_e一起形成:

[0172]  其中,R_3为氢,并且R_4为氟。

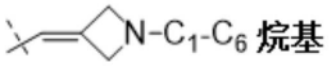
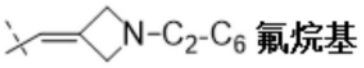
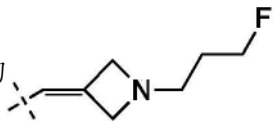
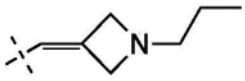
[0173] 在式II化合物的一些实施方式中,各R_e独立地选自H和OH。

[0174] 在式II化合物的其他实施方式中,R_f为H或氟。

[0175] 在式II化合物的其他实施方式中,R_f为H。

[0176] 在式II化合物的其他实施方式中,W为-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4烷基、-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4氟烷基,其中,各R'独立地为H或C_1-C_3烷基。在某些实施方式中,一个或多个R'为H。

[0177] 在式II化合物的一些实施方式中,W为-CHR'-CHR'-NH-C_3-C_6环烷基,或-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4烷基-C_3-C_6环烷基,其中,各R'独立地为H或C_1-C_3烷基。在式II化合物的某些实施方式中,一个或多个R'为H。在式II化合物的其他实施方式中,其中,W含有C_3-C_6环烷基部分,环烷基为C_3-C_4环烷基。

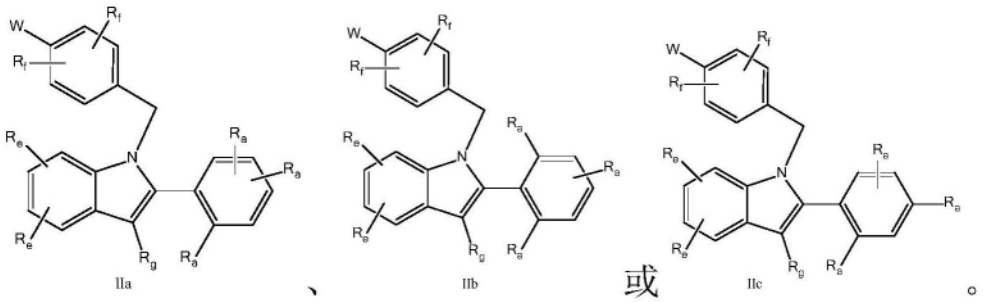
[0178] 在式II化合物的其他实施方式中,W为  或  ;在一些实施方式中,W为-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_3;在一些实施方式中,W为-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_2F;在一些实施方式中,W为  ;在某些实施方式中,W为  ;在一些实施方式中,W为-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_3;在一些实施方式中,W为-CH_2-CH_2-NH-环丙基;在一些实施方式中,W为-CH_2-CH_2-NH-CH_2-环丙基。

[0179] 在式II化合物的其他实施方式中,R_g为氢、C_1-C_3烷基或氟。在其他实施方式中,R_g为甲基;在其他实施方式中,R_g为氟。

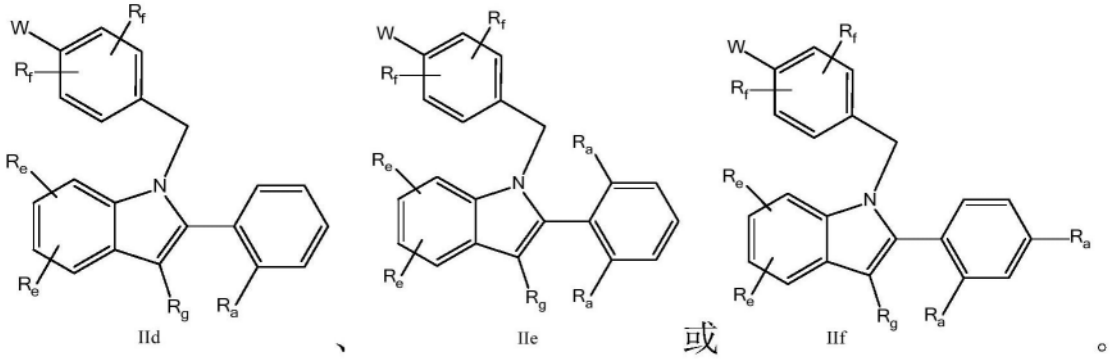
[0180] 在式II化合物的一些实施方式中,各R_f为H。在式II化合物的其他实施方式中,当R_f为H时,各R_e独立地选自H和OH。

[0181] 在式II化合物的某些其他实施方式中,R_a中的至少一个为OCH_3、氟、-OH、-CH_3或氯。

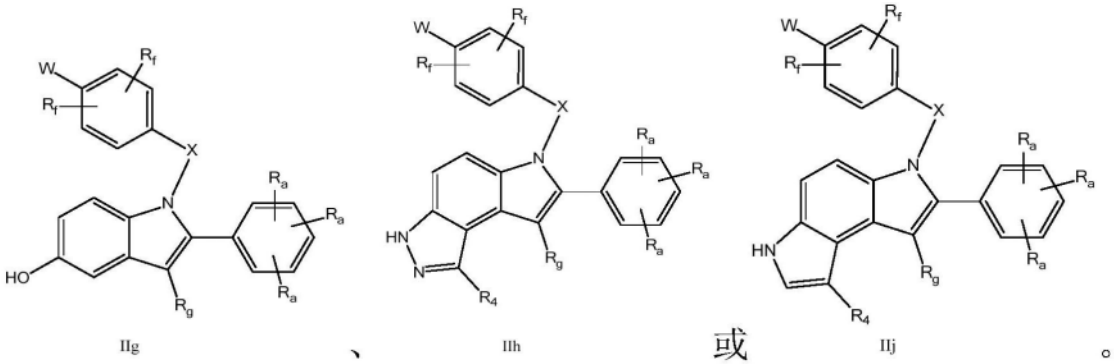
[0182] 式II化合物的一些实施方式具有式IIa、IIb或IIc:

[0183] 

[0184] 在某些实施方式中,式II化合物具有式IId、IIe或IIf:

[0185] 

[0186] 在其他实施方式中,式II化合物具有式IIg、IIh或IIj:

[0187] 

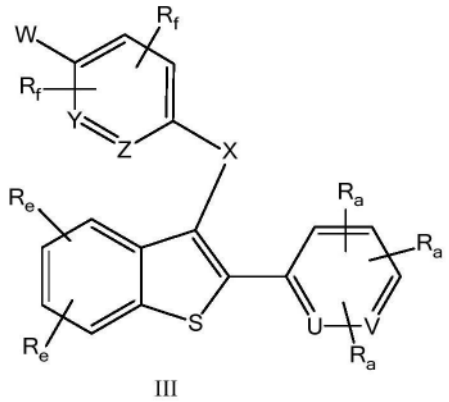
[0188] 在某些实施方式中,式II、IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIf、IIg、IIh或IIj的化合物是其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0189] 在一些实施方式中,化合物的药学上可接受的盐是酸加成盐。

[0190] 在其他实施方式中,式II、IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIf、IIg、IIh或IIj的化合物是前药。在其他实施方式中,式II化合物是前药的药学上可接受的盐。在一些方面,式II、IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIf、IIg、IIh或IIj的化合物的前药的药学上可接受的盐是盐酸盐。

[0191] 在一些实施方式中,描述了包含式II、IIa、IIb、IIc、IId、IIe、IIf、IIg、IIh或IIj化合物的化合物或其药学上可接受的盐或前药的药物组合物。在其他实施方式中,药物组合物被配制用于静脉内注射、皮下注射、口服给药或局部给药。在某些实施方式中,药物组合物是片剂、丸剂、胶囊、液体剂、悬浮液、凝胶、分散体、溶液剂、乳液、软膏或洗剂。

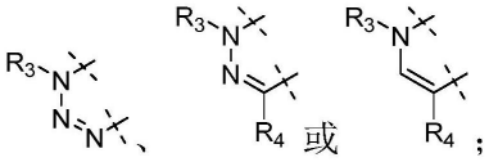
[0192] 在一些实施方式中,本发明描述了具有式III结构的式I化合物或其药用盐:

[0193] 

III

[0194] 其中

[0195] 各R_a独立地选自H,C_1-C_3烷基,苯基(任选地被选自氟、氯、C_1-C_3烷基、CN、OC_1-C_3烷基、OH的1-3个基团取代),OH,OC_{1-3}烷基,CN,氟,氯,O(CO)R,O(CO)NR_1R_2,OPO_3,OSO_3,O(SO_2)NR_1R_2,或两个相邻的R_a一起形成:

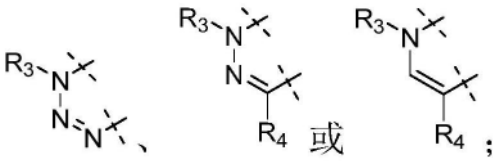
[0196] 

[0197] R为C_1-C_6烷基或芳基;

[0198] R_1和R_2各自独立地为氢或C_1-C_6烷基;

[0199] 各R_3独立地为氢或C_1-C_3烷基;

[0200] 各R_4独立地为氢、C_1-C_3烷基、氟或氯;

[0201] 各R_e独立地选自氢、卤素、OH、O(CO)R、O(CO)NR_1R_2、OPO_3、OSO_3、O(SO_2)NR_1R_2,或其中,两个相邻的R_e一起形成:

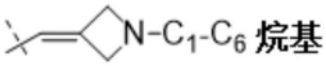
[0202] 各R_f独立地为H、C_1-C_3烷基、氟或氯;

[0203] X为O、CH_2、N、S或键;

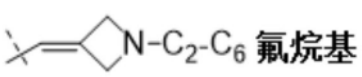
[0204] Y和Z各自独立地选自CR_f或N;

[0205] U和V各自独立地选自CR_a或N;和

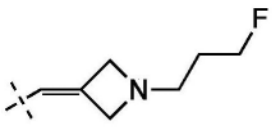
[0206] W为-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4烷基、-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4氟烷基、-CHR'-CHR'-NH-C_3-C_6环烷基、-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4烷基-C_3-C_6环烷基、

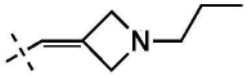


或



其中各R'独立地为H或C_1-C_3烷基。

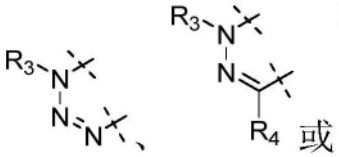
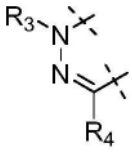
[0207] 在一些实施方式中,W为-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_3;在一些实施方式中,W为-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_2F;在一些实施方式中,W为在某些实施方式中,W为

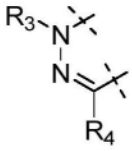
。在一些实施方式中，W为-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_3；在一些实施方式中，W为-CH_2-CH_2-NH-环丙基；在一些实施方式中，W为-CH_2-CH_2-NH-CH_2-环丙基。

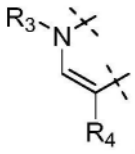
[0208] 在式III化合物的某些实施方式中，X为O。

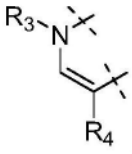
[0209] 在式III化合物的其他实施方式中，Y和Z各自为CR_f，并且U和V各自为CR_a。

[0210] 在式III化合物的一些实施方式中，各R_a独立地选自H、苯基、OH、OC_{1-3}烷基、氟和氯。在式III化合物的其他实施方式中，各R_a独立地选自H、苯基、OH、OCH_3、氟和氯。在式III化合物的某些实施方式中，R_a独立地选自H、OCH_3、氟和氯。在式III化合物的某些其他实施方式中，R_a中的至少一个为OCH_3、氟或氯。在一些实施方式中，R_a可以为C_{1-3}烷基。

[0211] 在式III化合物的一些其他实施方式中，两个相邻的R_e一起形成：在式III化合物的某些实施方式中，两个相邻的R_e一起形成：其中，R_4为H。

[0212] 在式III化合物的某些其他实施方式中，两个相邻的R_e一起形成：其中，R_4为氟。

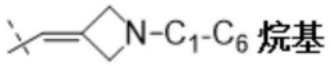
[0213] 在式III化合物的某些实施方式中，两个相邻的R_e一起形成：其中，R_4为H。

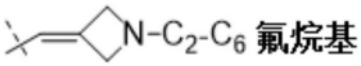
[0214] 在式III化合物的某些其他实施方式中，两个相邻的R_e一起形成：其中，R_4为氟。

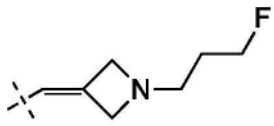
[0215] 在式III化合物的一些实施方式中，各R_e独立地选自H和OH。在其他实施方式中，R_f为H。在某些实施方式中，一个或多个R'为H。

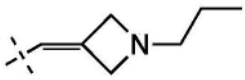
[0216] 在式III化合物的其他实施方式中，W为-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4烷基、-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4氟烷基，其中，一个或多个R'为H或C_1-C_3烷基。在某些实施方式中，一个或多个R'为H。

[0217] 在式III化合物的一些实施方式中，W为-CHR'-CHR'-NH-C_3-C_6环烷基，或-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4烷基-C_3-C_6环烷基，其中，各R'独立地为H或C_1-C_3烷基。在某些实施方式中，一个或多个R'为H。在其他实施方式中，其中，W含有C_3-C_6环烷基部分，环烷基为C_3-C_4环烷基。

[0218] 在式III化合物的其他实施方式中，W为

或

；在一些实施方式中，W为$-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_3$；在一些实施方式中，W为$-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_2F$；在一些实施方式中，W为

；在某些实施方式中，W为

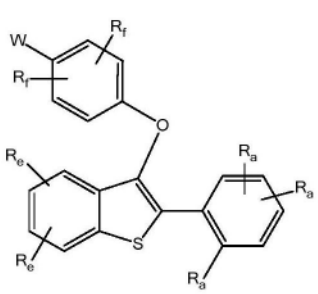
。

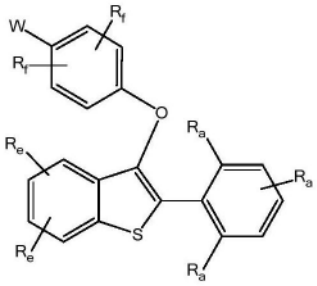
[0219] 在式III化合物的某些其他实施方式中，R_a中的至少一个为OCH_3、氟或氯。

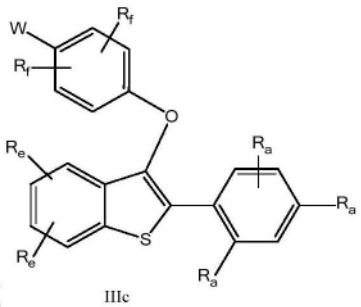
[0220] 在一些实施方式中，R_a中的至少一个为$-CH_3$。

[0221] 在式III化合物的一些实施方式中，各R_f为H。在式III化合物的其他实施方式中，当R_f为H时，各R_e独立地选自H和OH。

[0222] 式III化合物的一些实施方式具有式IIIa、IIIb或IIIc：

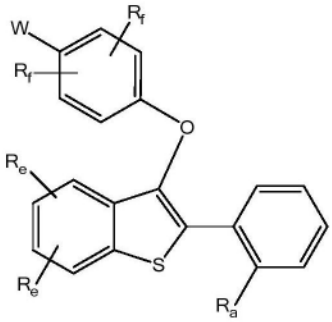
[0223] 

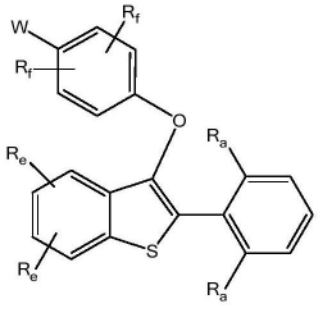
IIIa、

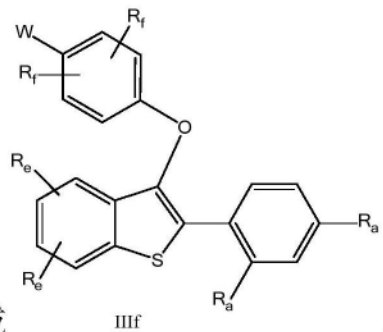
IIIb或

IIIc。

[0224] 在某些实施方式中，式III化合物具有式IIId、IIIe或IIIf：

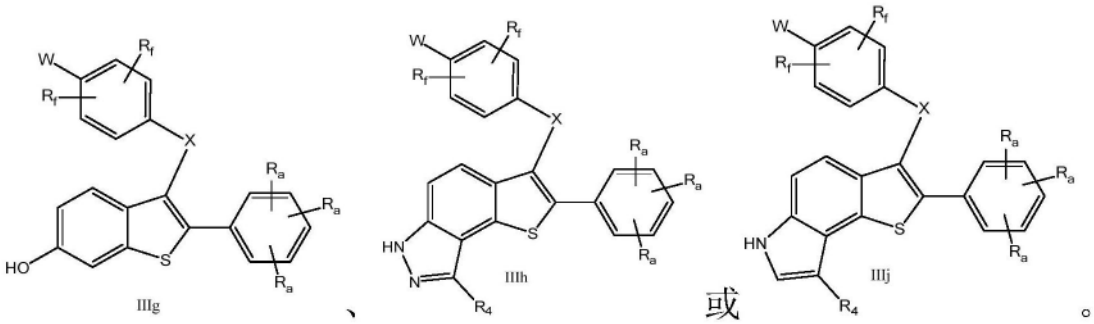
[0225] 

IIId、

IIIe或

IIIf。

[0226] 在某些其他实施方式中，式III化合物具有式IIIg、IIIh或IIIj：

[0227] 

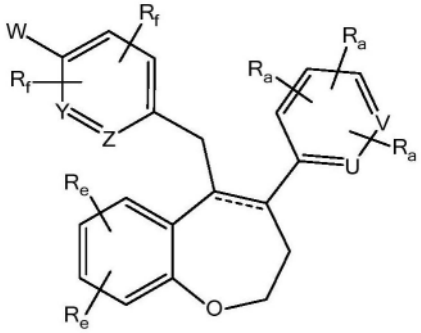
[0228] 在某些实施方式中,式III、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIe或IIIf化合物是其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0229] 在一些实施方式中,化合物的药学上可接受的盐是酸加成盐。

[0230] 在其他实施方式中,式III化合物为前药。在其他实施方式中,式III、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIe或IIIf化合物是前药的药学上可接受的盐。在一些方面,式III、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIe或IIIf化合物的前药的药学上可接受的盐是盐酸盐。

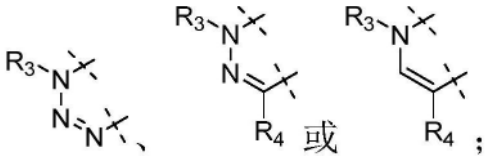
[0231] 在一些实施方式中,描述了包含式III、IIIa、IIIb、IIIc、IIId、IIIe或IIIf的化合物的化合物或其药学上可接受的盐或前药的药物组合物。在其他实施方式中,药物组合物被配制用于静脉内注射、皮下注射、口服给药或局部给药。在某些实施方式中,药物组合物是片剂、丸剂、胶囊、液体剂、悬浮液、凝胶、分散体、溶液剂、乳液、软膏或洗剂。

[0232] 在一些实施方式中,本发明描述了具有式IV结构的式I化合物或其药用盐:

[0233] 

[0234] 其中

[0235] 各R_a独立地选自H,C_1-C_3烷基,苯基(任选地被选自氟、氯、C_1-C_3烷基、CN、OC_1-C_3烷基、OH的1-3个基团取代),OH,OC_{1-3}烷基,CN,氟,氯,O(CO)R,O(CO)NR_1R_2,OPO_3,OSO_3,O(SO_2)NR_1R_2,或两个相邻的R_a一起形成:

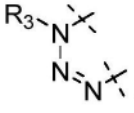
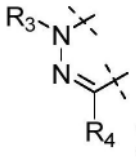
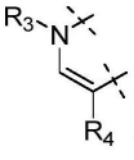
[0236] 

[0237] R为C_1-C_6烷基或芳基;

[0238] R_1和R_2各自独立地为氢或C_1-C_6烷基;

[0239] 各R_3独立地为氢或C_1-C_3烷基;

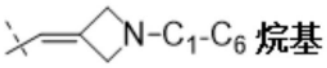
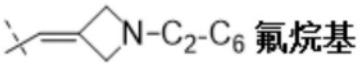
[0240] 各R_4独立地为氢、C_1-C_3烷基、氟或氯;

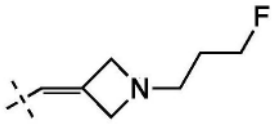
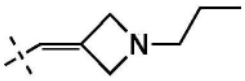
[0241] 各R_e独立地选自氢、卤素、OH、O(CO)R、O(CO)NR_1R_2、OPO_3、OSO_3、$O(SO_2)NR_1R_2$，或其中，两个相邻的R_e一起形成：、或；

[0242] 各R_f独立地为H、C_1-C_3烷基、氟或氯；

[0243] Y和Z各自独立地选自CR_f或N；

[0244] U和V各自独立地选自CR_a或N；和

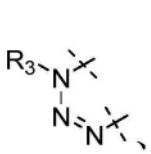
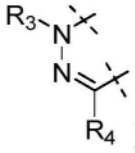
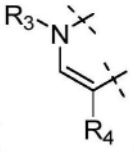
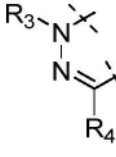
[0245] W为-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4烷基、-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4氟烷基、-CHR'-CHR'-NH-C_3-C_6环烷基、-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4烷基-C_3-C_6环烷基、或；其中各R'独立地为H或C_1-C_3烷基。

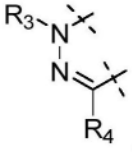
[0246] 在一些实施方式中，W为-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_3；在一些实施方式中，W为-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_2F；在一些实施方式中，W为；在某些实施方式中，W为。在一些实施方式中，W为-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_3；在一些实施方式中，W为-CH_2-CH_2-NH-环丙基；在一些实施方式中，W为-CH_2-CH_2-NH-CH_2-环丙基。

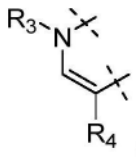
[0247] 在式IV化合物的某些实施方式中，X为CH_2。

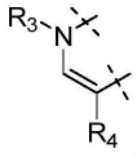
[0248] 在式IV化合物的其他实施方式中，Y和Z各自为CR_f，并且U和V各自为CR_a。

[0249] 在式IV化合物的一些实施方式中，各R_a独立地选自H、苯基、OH、OC_{1-3}烷基、氟和氯。在其他实施方式中，各R_a独立地选自H、苯基、OH、OCH_3、氟和氯。在某些实施方式中，R_a独立地选自H、OCH_3、氟和氯。在式IV化合物的某些其他实施方式中，R_a中的至少一个为甲基、OCH_3、氟或氯。

[0250] 在式IV化合物的一些其他实施方式中，两个相邻的R_e一起形成：、或。在式IV化合物的某些实施方式中，两个相邻的R_e一起形成：，其中，R_4为H。

[0251] 在式IV化合物的某些其他实施方式中，两个相邻的R_e一起形成：，其中，R_4为氟。

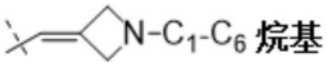
[0252] 在式IV化合物的某些实施方式中,两个相邻的R_e一起形成：其中,R_4为H。

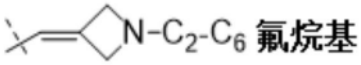
[0253] 在式IV化合物的某些其他实施方式中,两个相邻的R_e一起形成：其中,R_4为氟。

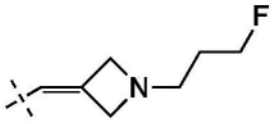
[0254] 在式IV化合物的一些实施方式中,各R_e独立地选自H和OH。在式IV化合物的其他实施方式中,R_f为H。在式IV化合物的某些实施方式中,一个或多个R'为H。

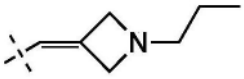
[0255] 在式IV化合物的其他实施方式中,W为-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4烷基、-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4氟烷基,其中,各R'独立地为H或C_1-C_3烷基。在式IV化合物的某些实施方式中,各R'独立地为H。

[0256] 在式IV化合物的一些实施方式中,W为-CHR'-CHR'-NH-C_3-C_6环烷基,或-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4烷基-C_3-C_6环烷基,其中,各R'独立地为H或C_1-C_3烷基。在式IV化合物的某些实施方式中,一个或多个R'为H。在式IV化合物的其他实施方式中,其中,W含有C_3-C_6环烷基部分,环烷基为C_3-C_4环烷基。

[0257] 在式IV化合物的其他实施方式中,W为

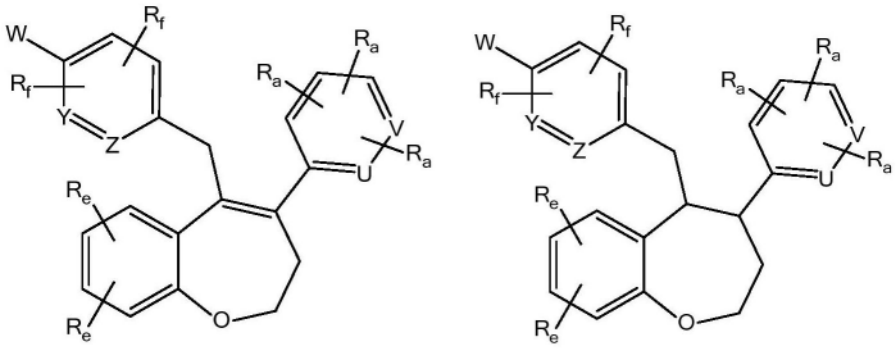
或

;在一些实施方式中,W为-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_3;在一些实施方式中,W为-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_2F;在一些实施方式中,W为

;在某些实施方式中,W为

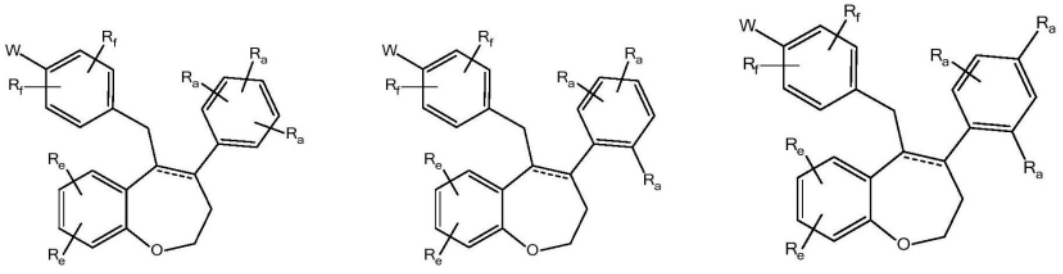
,其中,各R'独立地为H或C_1-C_3烷基。在式IV化合物的某些实施方式中,一个或多个R'为H。在式IV化合物的一些实施方式中,各R_f为H。在式IV化合物的其他实施方式中,当R_f为H时,各R_e独立地选自H和OH。

[0258] 式IV化合物的一些实施方式具有式IVa或IVb：

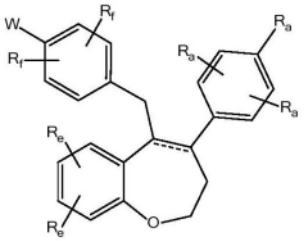
[0259] 

IVa 或 IVb 。

[0260] 在式IV化合物的某些实施方式中,式IV化合物具有式IVc、IVd、IVe或IVf:

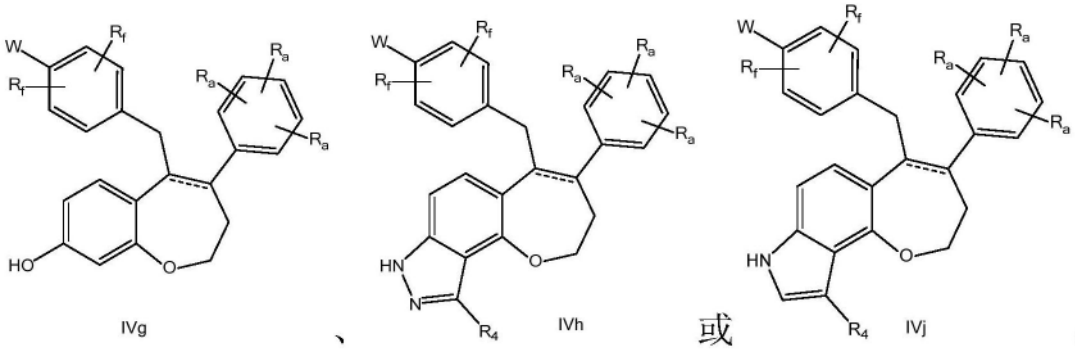
[0261] 

IVc 、 IVd 、 IVe 或



IVf 。

[0262] 在式IV化合物的其他实施方式中,式IV化合物具有式IVg、IVh或IVj:

[0263] 

IVg 、 IVh 或 IVj 。

[0264] 在某些实施方式中,式IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、IVh或IVj的化合物是其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

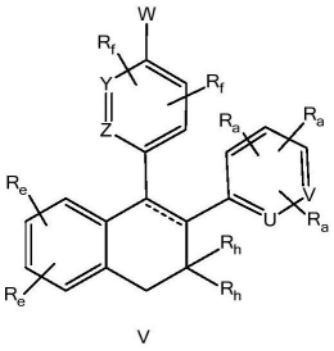
[0265] 在一些实施方式中,化合物的药学上可接受的盐是酸加成盐。

[0266] 在其他实施方式中,式IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、IVh或IVj的化合物为前药。在其他实施方式中,式IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、IVh或IVj的化合物是前药的药学上可接受的盐。在一些方面,式IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、IVh或IVj的化合

物的前药的药学上可接受的盐是盐酸盐。

[0267] 在一些实施方式中,描述了包含式IV、IVa、IVb、IVc、IVd、IVe、IVf、IVg、IVh或IVj化合物的化合物或其药学上可接受的盐或前药的药物组合物。在其他实施方式中,药物组合物被配制用于静脉内注射、皮下注射、口服给药或局部给药。在某些实施方式中,药物组合物是片剂、丸剂、胶囊、液体剂、悬浮液、凝胶、分散体、溶液剂、乳液、软膏或洗剂。

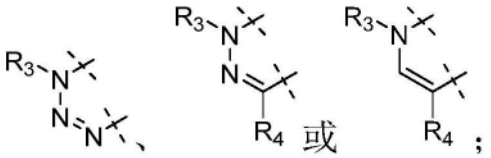
[0268] 在一些实施方式中,本发明描述了具有式V结构的式I化合物或其药用盐:

[0269] 

V

[0270] 其中

[0271] 各R_a独立地选自H,C_1-C_3烷基,苯基(任选地被选自氟、氯、C_1-C_3烷基,CN、OC_{1-3}烷基、OH的1-3个基团取代),OH,OC_{1-3}烷基,CN,氟,氯,O(CO)R,O(CO)NR_1R_2,OPO_3,OSO_3,O(SO_2)NR_1R_2,或两个相邻的R_a一起形成:

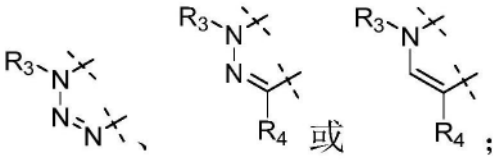
[0272] 

[0273] R为C_1-C_6烷基或芳基;

[0274] R_1和R_2各自独立地为氢或C_1-C_6烷基;

[0275] 各R_3独立地为氢或C_1-C_3烷基;

[0276] 各R_4独立地为氢、C_1-C_3烷基、氟或氯;

[0277] 各R_e独立地选自氢、卤素、OH、O(CO)R、O(CO)NR_1R_2、OPO_3、OSO_3、O(SO_2)NR_1R_2,或其中,两个相邻的R_e一起形成:

[0278] 各R_f独立地为H、C_1-C_3烷基、氟或氯;

[0279] 各R_h独立地选自氢或CH_3;

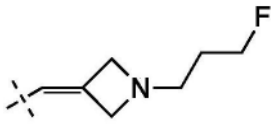
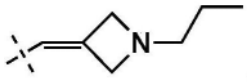
[0280] X为O、CH_2、N、S或键;

[0281] Y和Z各自独立地选自CR_f或N;

[0282] U和V各自独立地选自CR_a或N;和

[0283] W为-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4烷基、-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4氟烷基、-CHR'-CHR'-NH-C_3-C_6环烷基、-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4烷基-C_3-C_6环烷基;其中各R'独立地为H或C_1-C_3烷基。

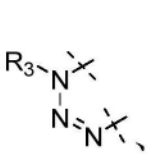
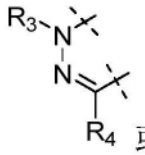
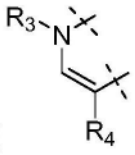
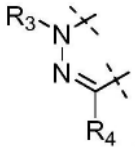
[0284] 在一些实施方式中,W为-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_3;在一些实施方式中,W为-CH_2-

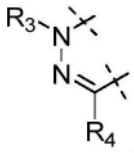
CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_2F;在一些实施方式中,W为;在某些实施方式中,W为。在一些实施方式中,W为-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_3;在一些实施方式中,W为-CH_2-CH_2-NH-环丙基;在一些实施方式中,W为-CH_2-CH_2-NH-CH_2-环丙基。

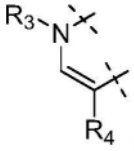
[0285] 在式V化合物的某些实施方式中,X为键。

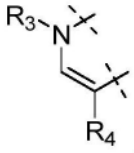
[0286] 在式V化合物的其他实施方式中,Y和Z各自为CR_f,并且U和V各自为CR_a。

[0287] 在式V化合物的一些实施方式中,各R_a独立地选自H、苯基、OH、OC_{1-3}烷基、氟和氯。在式V化合物的其他实施方式中,各R_a独立地选自H、苯基、OH、OCH_3、氟和氯。在式V化合物的某些实施方式中,R_a独立地选自H、OCH_3、氟和氯。在式V化合物的某些其他实施方式中,R_a中的至少一个为甲基、OCH_3、氟或氯。

[0288] 在式V化合物的一些其他实施方式中,两个相邻的R_e一起形成:、或。在式V化合物的某些实施方式中,两个相邻的R_e一起形成:,其中,R_4为H。

[0289] 在式V化合物的某些其他实施方式中,两个相邻的R_e一起形成:,其中,R_4为氟。

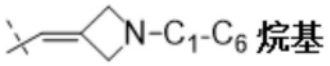
[0290] 在式V化合物的某些实施方式中,两个相邻的R_e一起形成:,其中,R_4为H。

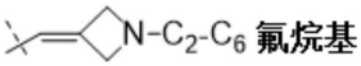
[0291] 在式V化合物的某些其他实施方式中,两个相邻的R_e一起形成:,其中,R_4为氟。

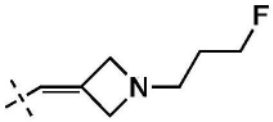
[0292] 在式V化合物的一些实施方式中,各R_e独立地选自H和OH。在式V化合物的其他实施方式中,R_f为H。在式V化合物的某些实施方式中,一个或多个R'为H。

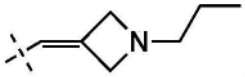
[0293] 在式V化合物的其他实施方式中,W为-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4烷基、-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4氟烷基,其中,各R'独立地为H或C_1-C_3烷基。在式V化合物的某些实施方式中,一个或多个R'为H。

[0294] 在式V化合物的一些实施方式中,W为-CHR'-CHR'-NH-C_3-C_6环烷基,或-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4烷基-C_3-C_6环烷基,其中,各R'独立地为H或C_1-C_3烷基。在式V化合物的某些实施方式中,一个或多个R'为H。在式V化合物的其他实施方式中,其中,W含有C_3-C_6环烷基部分,环烷基为C_3-C_4环烷基。

[0295] 在式V化合物的其他实施方式中,W为

或

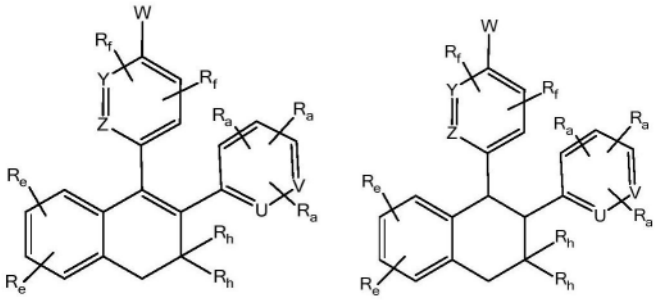
;在一些实施方式中,W为-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_3;在一些实施方式中,W为-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_2F;在一些实施方式中,W为

;在某些实施方式中,W为

。其中,各R'独立地为H或C_1-C_3烷基。在式V化合物的某些实施方式中,一个或多个R'为H。

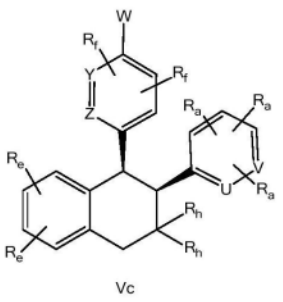
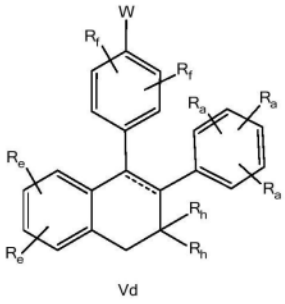
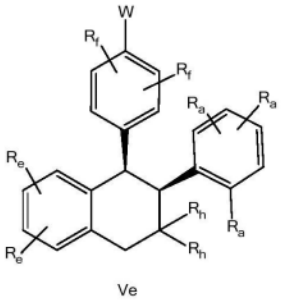
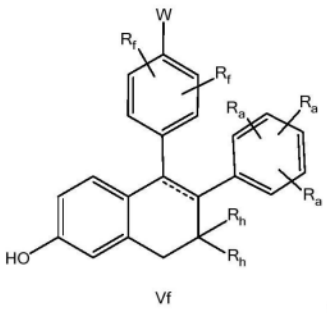
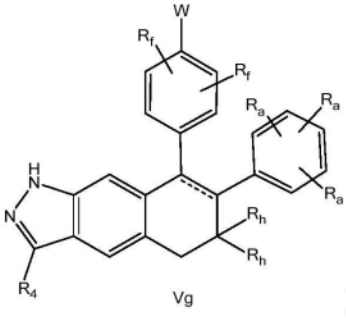
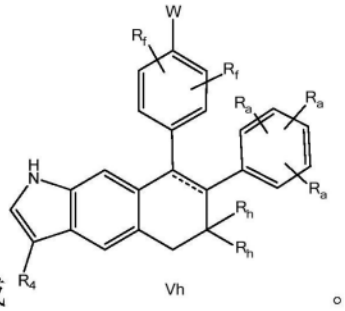
[0296] 在式V化合物的一些实施方式中,R_f各自为H。在式V化合物的其他实施方式中,当R_f为H时,各R_e独立地选自H和OH。

[0297] 式V化合物的一些实施方式具有式Va或Vb:

[0298] 

。

[0299] 在某些实施方式中,式V化合物具有式Vc、Vd、Ve或Vf:

[0300] 
Vc、
Vd、
Ve、
Vf、
Vg或
Vh。

[0301] 在某些实施方式中,式V、Va、Vb、Vc、Vd、Ve、Vf、Vg或Vh的化合物是其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

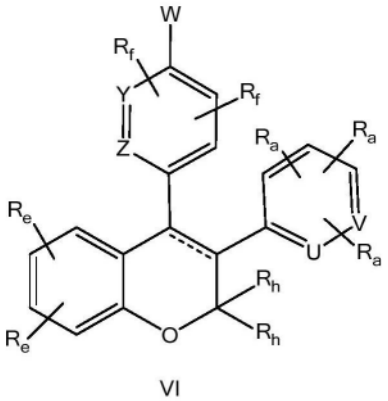
[0302] 在某些实施方式中,对于式V、Va、Vb、Vc、Vd、Ve、Vf、Vg或Vh的化合物,至少一个R_f为氟,并且在一些实施方式中,所述氟在2-位,如果两个R_f都为氟,则它们在2,6位。

[0303] 在一些实施方式中,化合物的药学上可接受的盐是酸加成盐。

[0304] 在其他实施方式中,式V、Va、Vb、Vc、Vd、Ve、Vf、Vg或Vh的化合物为前药。在其他实施方式中,式V、Va、Vb、Vc、Vd、Ve、Vf、Vg或Vh的化合物是前药的药学上可接受的盐。在一些方面,式V、Va、Vb、Vc、Vd、Ve、Vf、Vg或Vh化合物的前药的药学上可接受的盐是盐酸盐。

[0305] 在一些实施方式中,描述了包含式V、Va、Vb、Vc、Vd、Ve、Vf、Vg或Vh化合物的化合物或其药学上可接受的盐或前药的药物组合物。在其他实施方式中,药物组合物被配制用于静脉内注射、皮下注射、口服给药或局部给药。在某些实施方式中,药物组合物是片剂、丸剂、胶囊、液体剂、悬浮液、凝胶、分散体、溶液剂、乳液、软膏或洗剂。

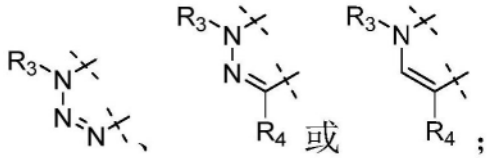
[0306] 在一些实施方式中,本发明描述了具有式VI结构的式I化合物或其药用盐:

[0307] 
VI

[0308] 其中

[0309] 各R_a独立地选自H,C_1-C_3烷基,苯基(任选地被选自氟、氯、C_1-C_3烷基,CN、OC_1-C_3烷基、OH的1-3个基团取代),OH,OC_{1-3}烷基,CN,氟,氯,O(CO)R,O(CO)NR_1R_2,OPO_3,OSO_3,O(SO_2)

NR_1R_2,或两个相邻的R_a一起形成:

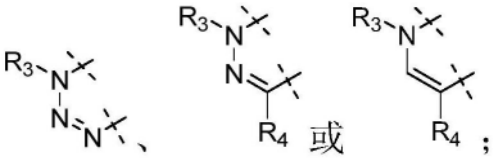
[0310] 

[0311] R为C_1-C_6烷基或芳基;

[0312] R_1和R_2各自独立地为氢或C_1-C_6烷基;

[0313] 各R_3独立地为氢或C_1-C_3烷基;

[0314] 各R_4独立地为氢、C_1-C_3烷基、氟或氯;

[0315] 各R_e独立地选自氢、卤素、OH、O(CO)R、O(CO)NR_1R_2、OPO_3、OSO_3、$O(SO_2)NR_1R_2$,或其中,两个相邻的R_e一起形成:

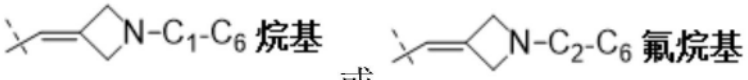
[0316] 各R_f独立地为H、C_1-C_3烷基、氟或氯;

[0317] 各R_h独立地选自氢或CH_3;

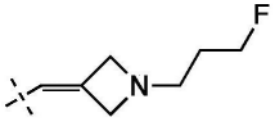
[0318] Y和Z各自独立地选自CR_f或N;

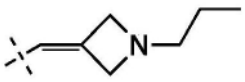
[0319] U和V各自独立地选自CR_a或N;和

[0320] W为-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4烷基、-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4氟烷基、-CHR'-CHR'-NH-C_3-C_6环烷基、-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4烷基-C_3-C_6环烷基、



其中各R'独立地为H或C_1-C_3烷基。

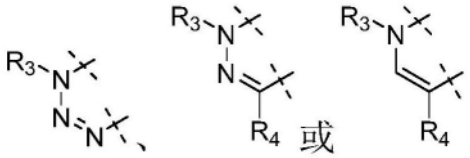
[0321] 在一些实施方式中,W为-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_3;在一些实施方式中,W为-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_2F;在一些实施方式中,W为在某些实施方式中,W为

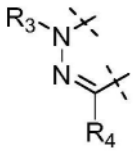


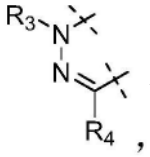
[0322] 在式VI化合物的某些实施方式中,X为键。

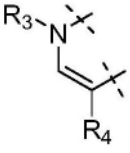
[0323] 在式VI化合物的其他实施方式中,Y和Z各自为CR_f,并且U和V各自为CR_a。

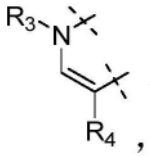
[0324] 在式VI化合物的一些实施方式中,各R_a独立地选自H、苯基、OH、OC_{1-3}烷基、氟和氯。在式VI化合物的其他实施方式中,各R_a独立地选自H、苯基、OH、OCH_3、氟和氯。在式VI化合物的某些实施方式中,R_a独立地选自H、OCH_3、氟和氯。在式VI化合物的某些其他实施方式中,R_a中的至少一个为甲基、OCH_3、氟或氯。

[0325] 在式VI化合物的一些其他实施方式中,两个相邻的R_e一起形成:在式VI化合物的某些实施方式中,两个相邻的R_e一起形

成： 其中，R_4为H。

[0326] 在式VI化合物的某些其他实施方式中，两个相邻的R_e一起形成： 其中，R_4为氟。

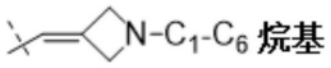
[0327] 在式VI化合物的某些实施方式中，两个相邻的R_e一起形成： 其中，R_4为H。

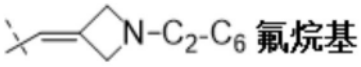
[0328] 在式VI化合物的某些其他实施方式中，两个相邻的R_e一起形成： 其中，R_4为氟。

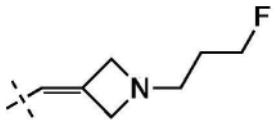
[0329] 在式VI化合物的一些实施方式中，各R_e独立地选自H和OH。在式VI化合物的其他实施方式中，R_f为H。在式VI化合物的某些实施方式中，一个或多个R'为H。

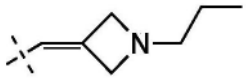
[0330] 在式VI化合物的其他实施方式中，W为-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4烷基、-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4氟烷基，其中，各R'独立地为H或C_1-C_3烷基。在式VI化合物的某些实施方式中，一个或多个R'为H。

[0331] 在式VI化合物的一些实施方式中，W为-CHR'-CHR'-NH-C_3-C_6环烷基，或-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4烷基-C_3-C_6环烷基，其中，各R'独立地为H或C_1-C_3烷基。在式VI化合物的某些实施方式中，一个或多个R'为H。在式VI化合物的其他实施方式中，其中，W含有C_3-C_6环烷基部分，环烷基为C_3-C_4环烷基。

[0332] 在式VI化合物的其他实施方式中，W为

或

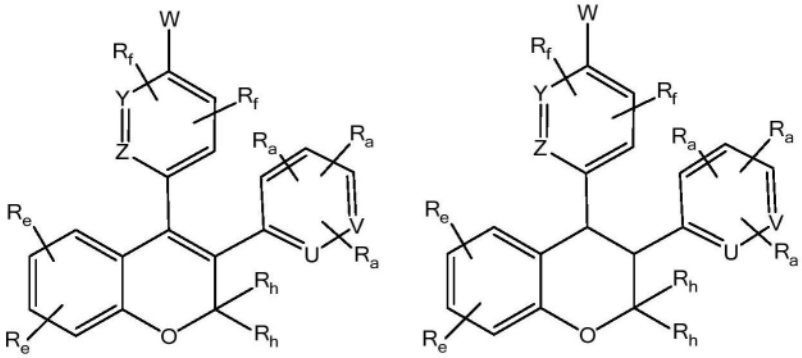
；在一些实施方式中，W为-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_3；在一些实施方式中，W为-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_2F；在一些实施方式中，W为

；在某些实施方式中，W为

其中，各R'独立地为H或C_1-C_3烷基。在式VI化合物的某些实施方式中，一个或多个R'为H。

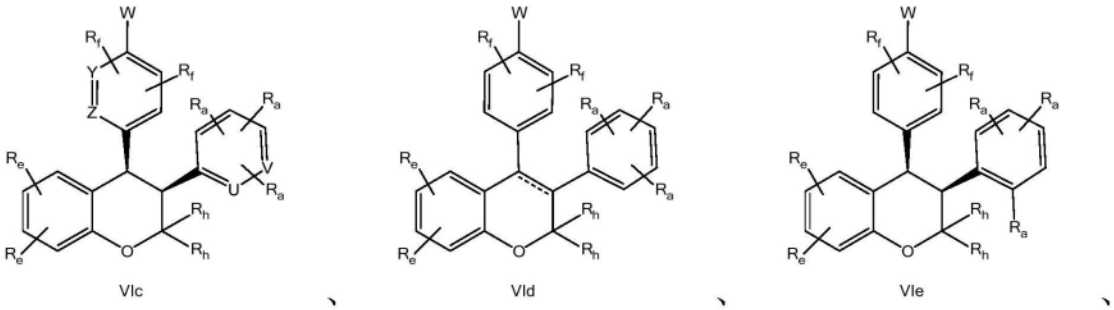
[0333] 在式VI化合物的一些实施方式中，各R_f为H。在式VI化合物的其他实施方式中，当R_f为H时，各R_e独立地选自H和OH。

[0334] 式VI化合物的一些实施方式具有式VIa或VIb：

[0335] 

VIa 或 VIb 。

[0336] 在某些实施方式中，式VI化合物具有式VIc、VId、VIe、VIf、VIg或VIh：

[0337] 

VIc 、 VId 、 VIe 、

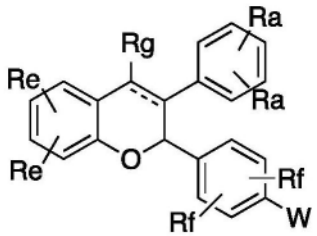
VIf 、 VIg 或 VIh 。

[0338] 在某些实施方式中，式VI、VIa、VIb、VIc、VId、VIe、VIf、VIg或VIh的化合物是其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0339] 在一些实施方式中，化合物的药学上可接受的盐是酸加成盐。在其他实施方式中，式VI、VIa、VIb、VIc、VId、VIe、VIf、VIg或VIh的化合物为前药。在其他实施方式中，式VI、VIa、VIb、VIc、VId、VIe、VIf、VIg或VIh的化合物是前药的药学上可接受的盐。在一些方面，式VI、VIa、VIb、VIc、VId、VIe、VIf、VIg或VIh化合物的前药的药学上可接受的盐是盐酸盐。

[0340] 在一些实施方式中，描述了包含式VI、VIa、VIb、VIc、VId、VIe、VIf、VIg或VIh化合物的化合物或其药学上可接受的盐或前药的药物组合物。在其他实施方式中，药物组合物被配制用于静脉内注射、皮下注射、口服给药或局部给药。在某些实施方式中，药物组合物是片剂、丸剂、胶囊、液体剂、悬浮液、凝胶、分散体、溶液剂、乳液、软膏或洗剂。

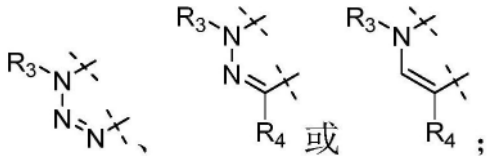
[0341] 在一些实施方式中，公开了一种包含式VII的结构的化合物

[0342] 

VII

[0343] 其中

[0344] 各R_a独立地选自H,C_1-C_3烷基,苯基(任选地被选自氟、氯、C_1-C_3烷基,CN、OC_{1-3}烷基、OH的1-3个基团取代),OH,OC_{1-3}烷基,CN,氟,氯,O(CO)R,O(CO)NR_1R_2,OPO_3,OSO_3,O(SO_2)NR_1R_2,或两个相邻的R_a一起形成:

[0345] 

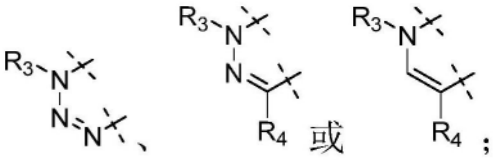
;

[0346] R为C_1-C_6烷基或芳基;

[0347] R_1和R_2各自独立地为氢或C_1-C_6烷基;

[0348] 各R_3独立地为氢或C_1-C_3烷基;

[0349] 各R_4独立地为氢、C_1-C_3烷基、氟或氯;

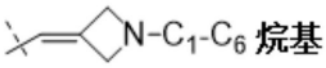
[0350] 各R_e独立地选自氢、卤素、OH、O(CO)R、O(CO)NR_1R_2、OPO_3、OSO_3、O(SO_2)NR_1R_2,或其中,两个相邻的R_e一起形成:

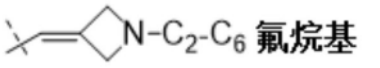
;

[0351] 各R_f独立地为H、C_1-C_3烷基、氟或氯;

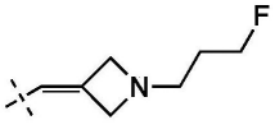
[0352] R_g为氢、CH_3、F、Cl或CN;

[0353] W为-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4烷基、-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4氟烷基、-CHR'-CHR'-NH-C_3-C_6环烷基、-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4烷基-C_3-C_6环烷基、

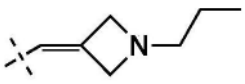


或


其中各R'独立地为H或C_1-C_3烷基。;

[0354] 在一些实施方式中,W为-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_3;在一些实施方式中,W为-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_2F;在一些实施方式中,W为

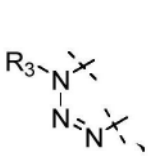
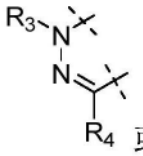
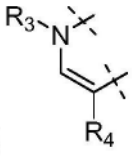
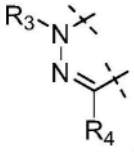
;在某些实施方式中,W为

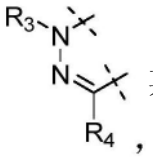


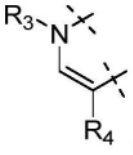
。

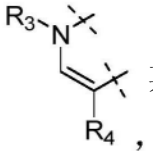
[0355] 在式VII化合物的一些实施方式中,各R_a独立地选自H、苯基、OH、OC_{1-3}烷基、氟和氯。在式VII化合物的其他实施方式中,各R_a独立地选自H、苯基、OH、OCH_3、氟和氯。在式VII化合物的某些实施方式中,R_a独立地选自H、OCH_3、氟和氯。在式VII化合物的某些其他实施方式

中,R_a中的至少一个为甲基、OCH_3、氟或氯。

[0356] 在式VII化合物的一些其他实施方式中,两个相邻的R_e一起形成:、或。在式VII化合物的某些实施方式中,两个相邻的R_e一起形成:,其中,R_4为H。

[0357] 在式VII化合物的某些其他实施方式中,两个相邻的R_e一起形成:,其中,R_4为氟。

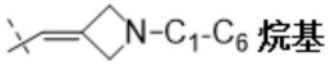
[0358] 在式VII化合物的某些实施方式中,两个相邻的R_e一起形成:,其中,R_4为H。

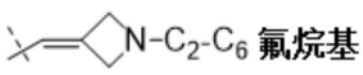
[0359] 在式VII化合物的某些其他实施方式中,两个相邻的R_e一起形成:,其中,R_4为氟。

[0360] 在式VII化合物的一些实施方式中,各R_e独立地选自H和OH。在式VII化合物的其他实施方式中,R_f为H。在式VII化合物的某些实施方式中,一个或多个R'为H。

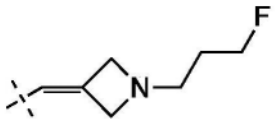
[0361] 在式VII化合物的其他实施方式中,W为-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4烷基、-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4氟烷基,其中,各R'独立地为H或C_1-C_3烷基。在式VII化合物的某些实施方式中,一个或多个R'为H。

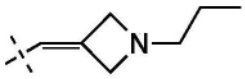
[0362] 在式VII化合物的一些实施方式中,W为-CHR'-CHR'-NH-C_3-C_6环烷基,或-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4烷基-C_3-C_6环烷基,其中,各R'独立地为H或C_1-C_3烷基。在式VI化合物的某些实施方式中,一个或多个R'为H。在式VII化合物的其他实施方式中,其中,W含有C_3-C_6环烷基部分,环烷基为C_3-C_4环烷基。

[0363] 在式VII化合物的其他实施方式中,W为

或

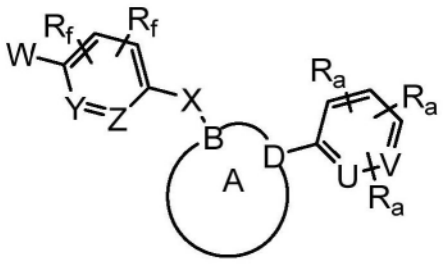
;在一些实施方式中,W为-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_3;在一些实

施方式中,W为-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_2F;在一些实施方式中,W为在;

某些实施方式中,W为其中,各R'独立地为H或C_1-C_3烷基。在式VII化合物的某些实施方式中,一个或多个R'为H。

[0364] 在式VII化合物的一些实施方式中,各R_f为H。在式VII化合物的其他实施方式中,当R_f为H时,各R_e独立地选自H和OH。

[0365] 在某些实施方式中,描述了一种根据式I'的化合物

[0366] 

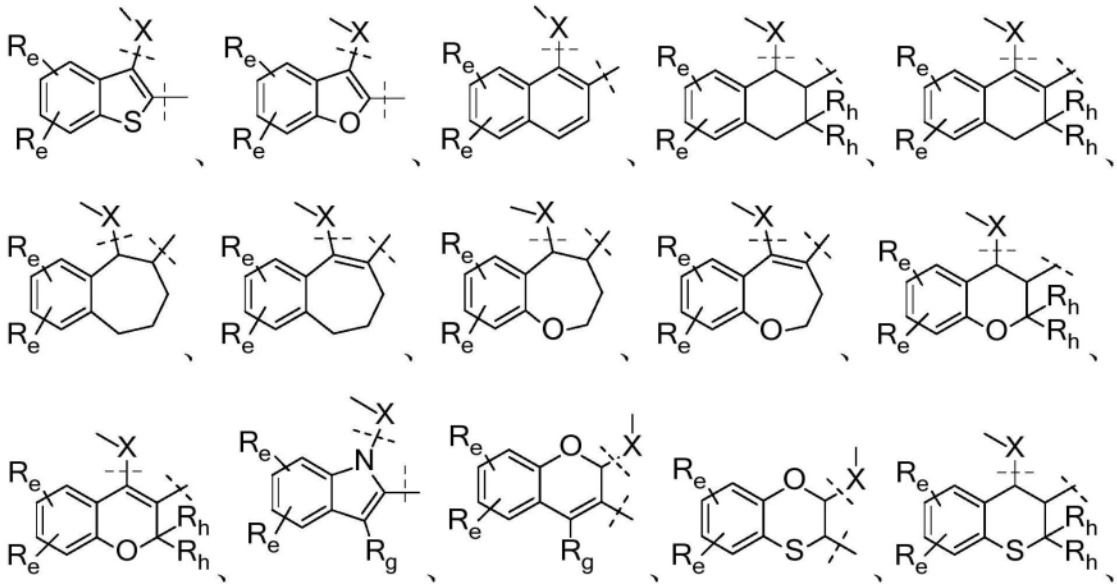
I'

[0367] 其中:

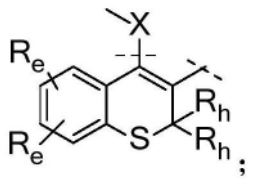
[0368] B是氮或碳;

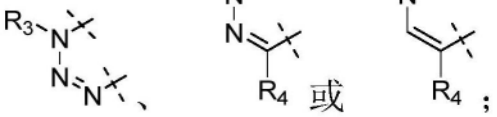
[0369] D是碳;

[0370] A是选自以下的稠环系统:

[0371] 

和

;

[0372] 各R_e独立地选自氢、卤素、OH、O(CO)R、O(CO)NR_1R_2、OPO_3、OSO_3、$O(SO_2)NR_1R_2$，或其中，两个相邻的R_e一起形成：；

[0373] R为C_1-C_6烷基或芳基；

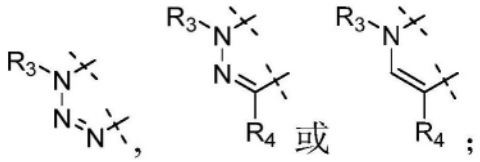
[0374] R_1和R_2各自独立地为氢或C_1-C_6烷基；

[0375] 各R_3为氢、C_1-C_{12}酰基；C_1-C_{12}酰氧基；

[0376] 各R_4独立地为氢、C_1-C_3烷基、氟或氯；

[0377] 各R_h独立地选自氢或CH_3；

[0378] R_g为氢、C_1-C_3烷基、C_1-C_3氟烷基、CN、氟、氯或溴；

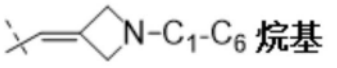
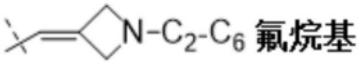
[0379] 各R_a独立地选自：H，C_1-C_3烷基，C_1-C_3氟烷基，苯基(任选地被选自氟、氯、C_1-C_3烷基、CN、OC_1-C_3烷基、OH的1-3个基团取代)，OH，OC_{1-3}烷基，CN，氟，氯，O(CO)R，O(CO)NR_1R_2，OPO_3，OSO_3，$O(SO_2)NR_1R_2$，或两个相邻的Ra一起形成：；

[0380] 当B为碳时，X为O、S、CH_2、NH或键，或当B为氮时，X为CH_2或键；

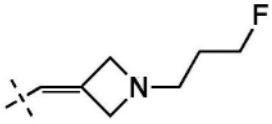
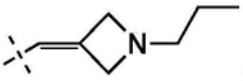
[0381] Y和Z各自独立地选自CR_f或N；

[0382] U和V各自独立地选自CR_a或N；

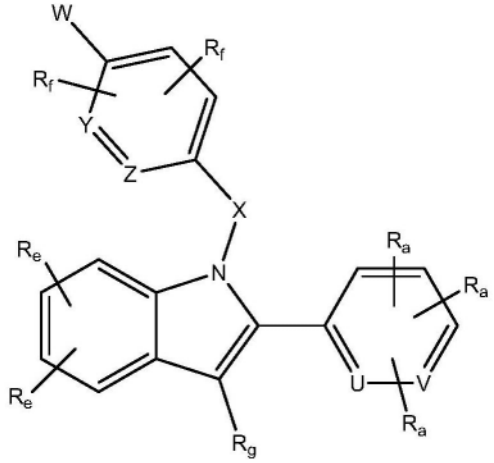
[0383] 各R_f独立地为H、C_1-C_3烷基、OC_1-C_3烷基、氟或氯；和

[0384] W为-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4烷基、-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4氟烷基、-CHR'-CHR'-NH-C_3-C_6环烷基、-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4烷基-C_3-C_6环烷基、或；其中各R'独立地为H或C_1-C_3烷基；

[0385] 或其药学上可接受的盐。

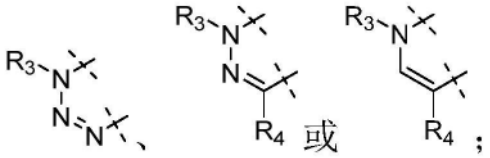
[0386] 在式I'的一些实施方式中，W为-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_3；-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_2F；；或，或其药学上可接受的盐。

[0387] 在一些实施方式中，描述了一种根据式II'的化合物：

[0388] 

II'

[0389] 各R_a独立地选自H,C_1-C_3烷基,苯基(任选地被选自氟、氯、C_1-C_3烷基,CN、OC_{1-3}烷基、OH的1-3个基团取代),OH,OC_{1-3}烷基,CN,氟,氯,O(CO)R,O(CO)NR_1R_2,OPO_3,OSO_3,O(SO_2)NR_1R_2,或两个相邻的R_a一起形成:

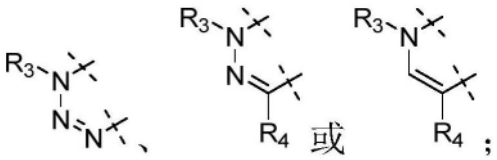
[0390] 

[0391] R为C_1-C_6烷基或芳基;

[0392] R_1和R_2各自独立地为氢或C_1-C_6烷基;

[0393] 各R_3独立地为氢;C_1-C_{12}酰基或C_1-C_{12}酰氧基;

[0394] 各R_4独立地为氢、C_1-C_3烷基、氟或氯;

[0395] 各R_e独立地选自氢、卤素、OH、O(CO)R、O(CO)NR_1R_2、OPO_3、OSO_3、O(SO_2)NR_1R_2,或其中,两个相邻的R_e一起形成:

[0396] 各R_f独立地为H、C_1-C_3烷基、OC_1-C_3烷基、氟或氯;

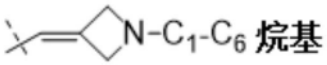
[0397] R_g为氢、C_1-C_3烷基、C_1-C_3氟烷基、CN、氟、氯或溴;

[0398] X为CH_2或键;

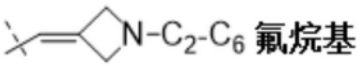
[0399] Y和Z各自独立地选自CR_f或N;

[0400] U和V各自独立地选自CR_a或N;和

[0401] W为-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4烷基、-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4氟烷基、-CHR'-CHR'-NH-C_3-C_6环烷基、-CHR'-CHR'-NH-C_1-C_4烷基-C_3-C_6环烷基、



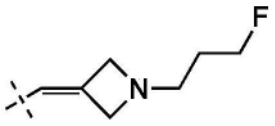
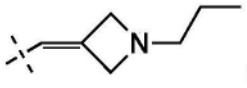
或



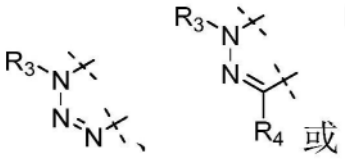
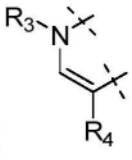
其中各R'独立地为H或C_1-C_3烷基;

[0402] 或其药学上可接受的盐。

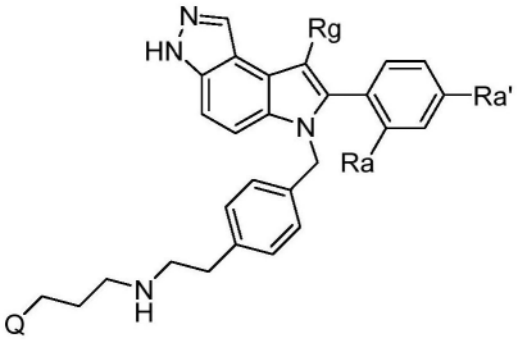
[0403] 在式II'的一些实施方式中,X为CH_2;Y和Z各自为CR_f;U和V各自为CR_a;R_g为F、Cl或CH_3;各Ra独立地选自H、OH、CH_3和Cl;各R_f为H;W为-CH_2-CH_2-NH-CH_2-CH_2-CH_3、-CH_2-CH_2-NH-

CH_2-CH_2-CH_2F、或；或其药学上可接受的盐。

[0404] 在II'的一些实施方式中，各R_e独立地选自氢、OH，或其中，两个相邻的R_e一起形成：

或；其中，R_3为H，并且R_4为H。

[0405] 在某些实施方式中，公开了一种具有式III'的结构的化合物：

[0406] 

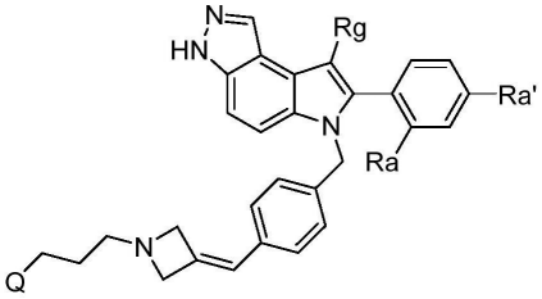
III'

[0407] 其中：Q为H或F；Rg为F、Cl或CH_3；Ra为CH_3、Cl或OMe；Ra'为H、F或OH；或其药学上可接受的盐。

[0408] 在III'的一些实施方式中，Rg为F。

[0409] 在III'的一些实施方式中，Rg为F；Ra是CH_3；Ra'为H。

[0410] 在某些实施方式中，公开了一种具有结构IV'的化合物：

[0411] 

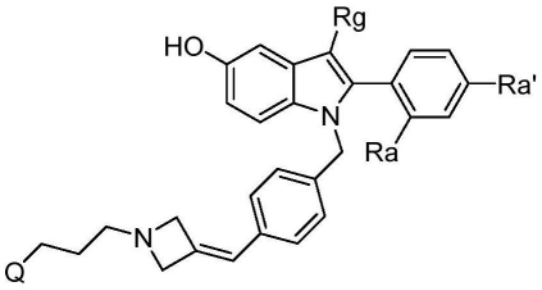
[0412] IV'

[0413] 其中：Q为H或F；Rg为F、Cl或CH_3；Ra为CH_3、Cl或OMe；Ra'为H、F或OH；或其药学上可接受的盐。

[0414] 在IV'的一些实施方式中，Rg为F。

[0415] 在IV'的某些实施方式中，Rg为F；Ra为CH_3；Ra'为H。

[0416] 在一些实施方式中，描述了一种式V'的化合物：

[0417] 

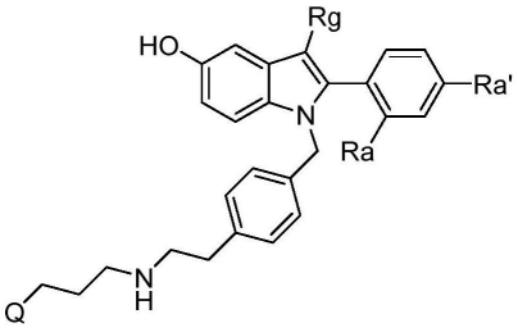
V'

[0418] 其中:Q为H或F;Rg为F、Cl或CH_3;Ra为CH_3、Cl或OMe;Ra'为H、F或OH;或其药学上可接受的盐。

[0419] 在V'的一些实施方式中,Rg为F。

[0420] 在V'的一些实施方式中,Rg为F;Ra为CH_3;Ra'为H。

[0421] 在某些实施方式中,公开了一种式VI'的结构:

[0422] 

VI'

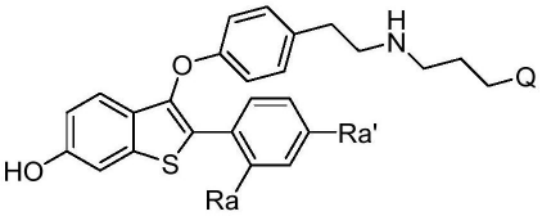
[0423] 其中:Q为H或F;Rg为F、Cl或CH_3;Ra为CH_3、Cl或OMe;Ra'为H、F或OH;或其药学上可接受的盐。

[0424] 在一些实施方式中,VI'化合物的Rg为F。

[0425] 在VI'的某些实施方式中,Rg为F且Ra为CH_3。

[0426] 在VI'的一些实施方式中,Rg为F;Ra为CH_3;Ra'为H。

[0427] 在式VII'化合物的一些实施方式中,公开了:

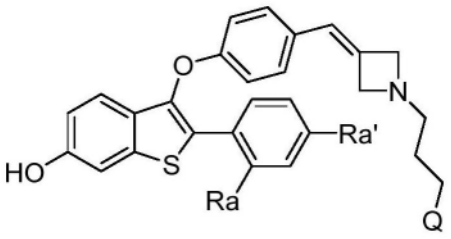
[0428] 

VII'

[0429] 其中:Q为H或F;Ra为CH_3、Cl或OMe;Ra'为H、F或OH;或其药学上可接受的盐。

[0430] 在结构VII'的一些实施方式中,Ra为CH_3且Ra'为H。

[0431] 在某些实施方式中,公开了一种式VIII'的结构:

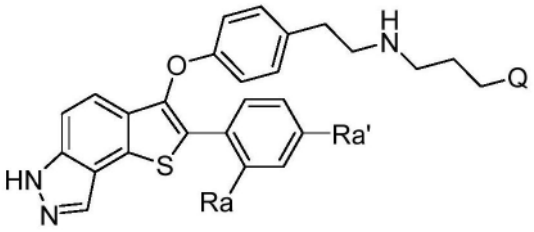
[0432] 

VIII'

[0433] 其中:Q为H或F;Ra为CH_3、Cl或OMe;Ra'为H、F或OH;或其药学上可接受的盐。

[0434] 在一些实施方式中,在式VIII'中,Ra为CH_3,且Ra'为H。

[0435] 在某些实施方式中,描述了一种式IX'的化合物

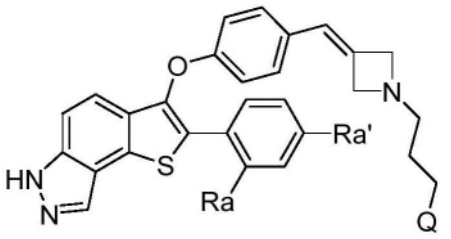
[0436] 

IX'

[0437] 其中:Q为H或F;Ra为CH_3、Cl或OMe;Ra'为H、F或OH;或其药学上可接受的盐。

[0438] 在IX'的某些实施方式中,Ra为CH_3且Ra'为H。

[0439] 在某些实施方式中,描述了一种式X'的化合物:

[0440] 

X'

[0441] 其中:Q为H或F;Ra为CH_3、Cl或OMe;Ra'为H、F或OH;或其药学上可接受的盐。

[0442] 在X'的一些实施方式中,Ra为CH_3且Ra'为H。

[0443] 在式I至VII和I'至X'化合物的一些实施方式中,化合物的对映异构体比例大于95:5。在一些实施方式中,化合物的对映异构体比例大于99:1。

[0444] 提供了制品,所述制品包括:包装材料;所述包装材料内的式I至VII、I'至X'的化合物,或其药学上可接受的盐、活性代谢产物、前药或药学上可接受的溶剂化物,或其组合物;和标签,所述标签指示所述化合物或其药学上可接受的盐、活性代谢产物、前药或药学上可接受的溶剂化物,或其组合物用于降低、减弱或消除雌激素受体的作用,或用于治疗、预防或改善将受益于雌激素受体活性的降低或消除的疾病或病症的一种或多种症状。

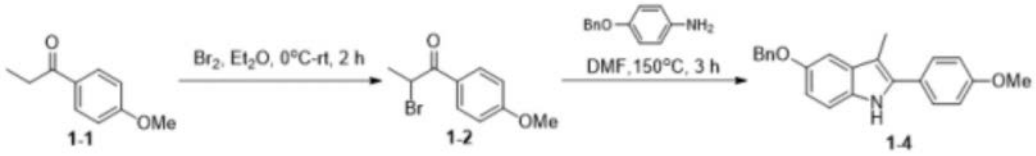
[0445] 本文所述的化合物、方法和组合物的其他目的、特征和优点将从以下详细描述中变得显而易见。然而,应理解的是,详细描述和特定例子在指示特定实施方式时仅以说明的方式给出,因为在本公开内容的精神和范围内的各种改变和修改根据本详细描述对于本领域技术人员将变得显而易见。

[0446] 使用标准合成技术或使用本领域已知的方法与本文所述的方法组合来合成本文所述的化合物。另外,本文中给出的溶剂、温度和其他反应条件可以变化。

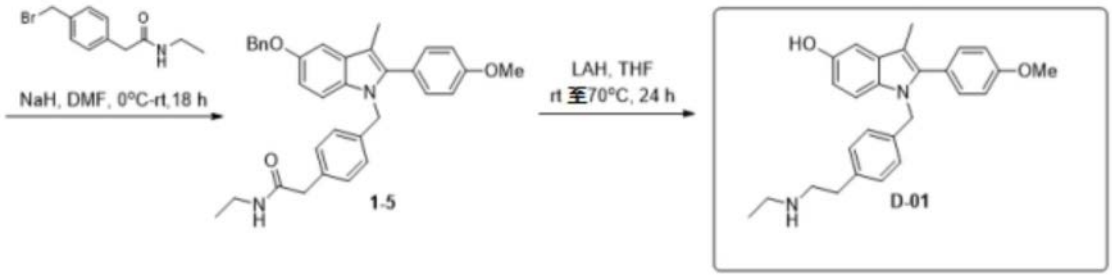
[0447] 用于合成本文所述化合物的起始原料是合成的或获自商业来源,例如但不限于Sigma-Aldrich、Fluka、Acros Organics、Alfa Aesar等。使用本文所述的技术和材料或以其他方式来合成本文所述的化合物和具有不同取代基的其他相关化合物,包括发现于March,ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed.,(Wiley 1992);Carey and Sundberg,ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed.,Vols.A and B(Plenum 2000,2001)以及Green and Wuts,PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3rd Ed.,(Wiley 1999)中的那些技术。制备化合物的一般方法可以通过使用适当的试剂和条件来引入本文提供的式中发现的各种部分来进行修饰。

[0448] 在一些实施方式中,如以下方案中概述的制备本文所述的化合物。

[0449] 方案I

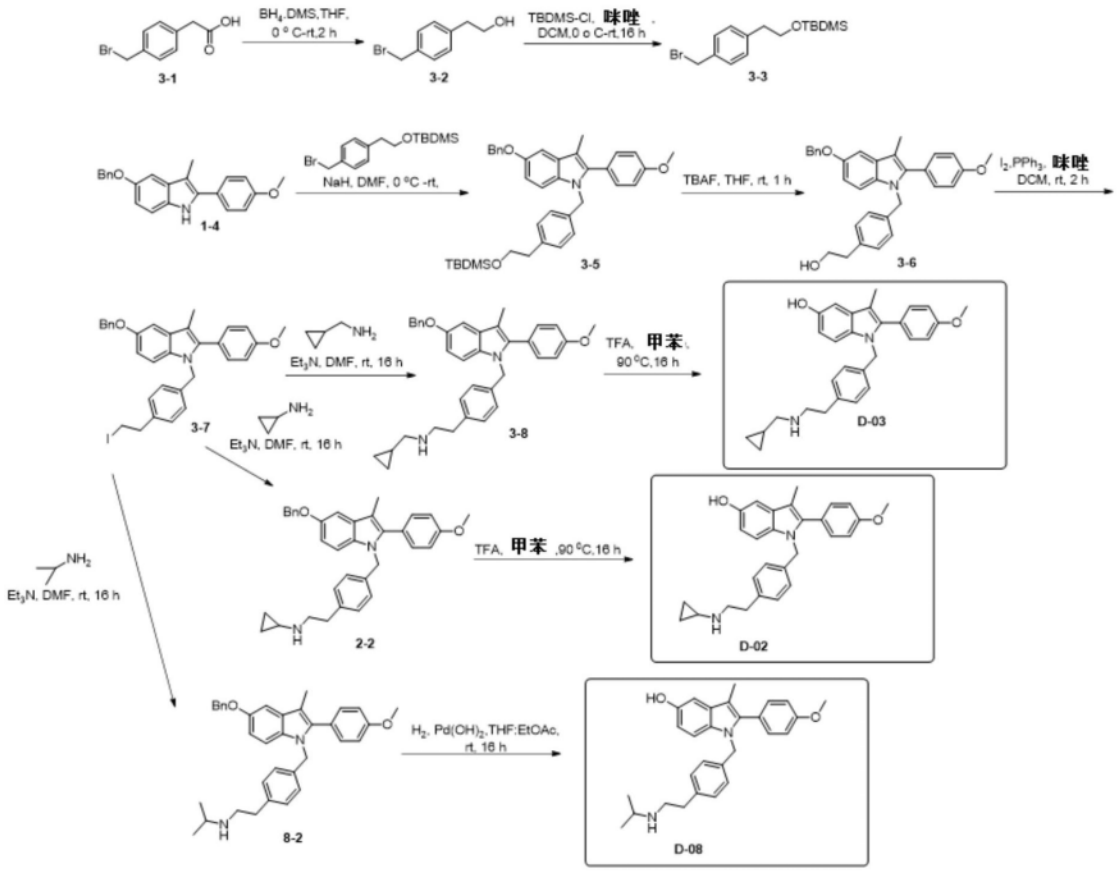


[0450]

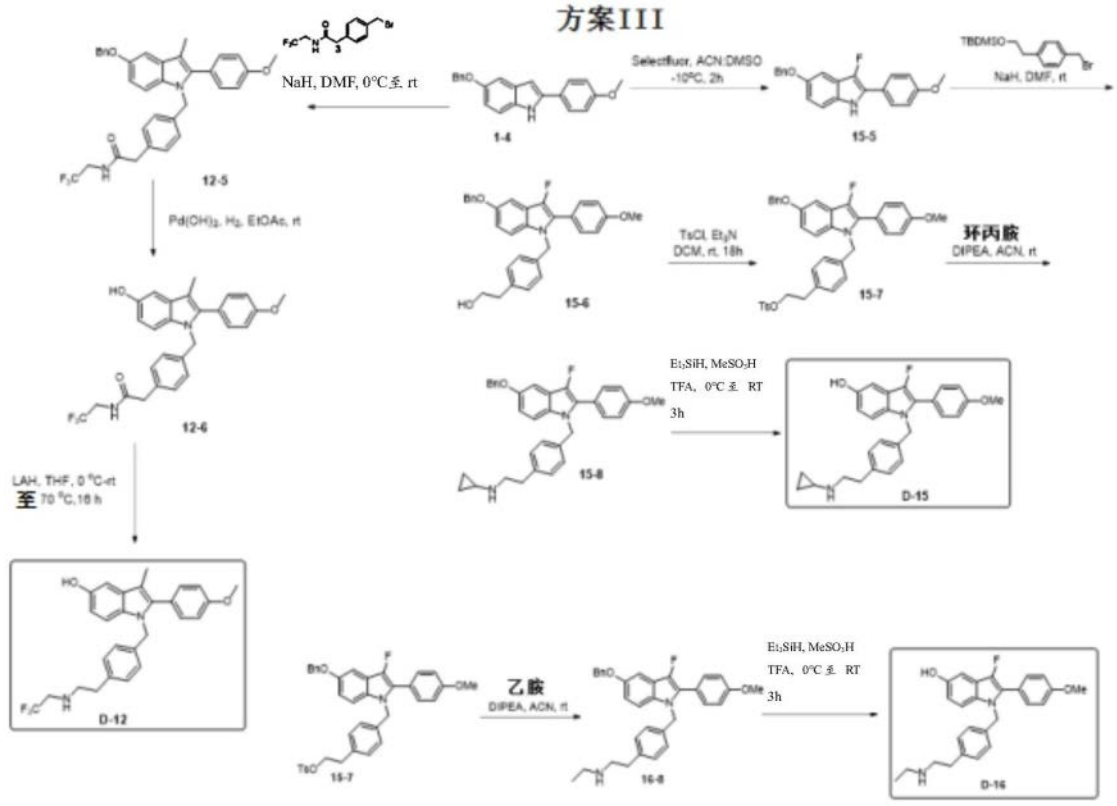


[0451] 用溴处理1-1,然后与对苄氧基苯胺反应,得到1-4。随后在碱性条件下用苄基溴进行N-烷基化,得到中间体1-5。用LAH还原得到D-01(方案I)。

[0452] 方案II

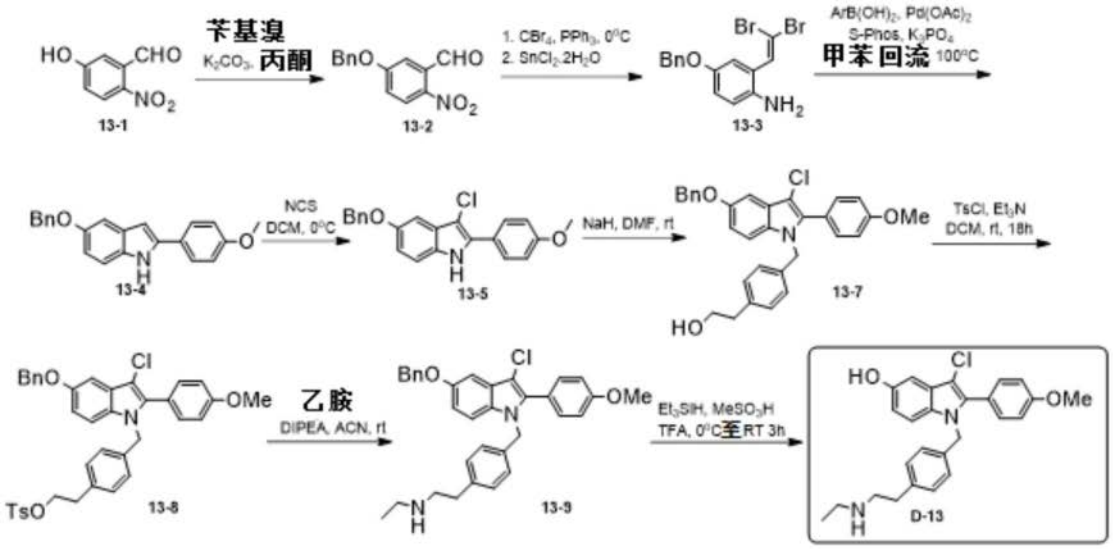
[0453] 

[0454] 还原酸3-1可得到醇3-2,将其用TBDMS氯化物保护以得到3-3。在碱性条件下使3-3与1-4反应(方案I)以得到3-5,将其用TBAF脱保护,并用碘和三苯膦转化为相应的初级碘化物3-7(方案II)。碘化物3-7与多种胺反应,在脱苄基化后,得到化合物D-02、D-03和D-08。

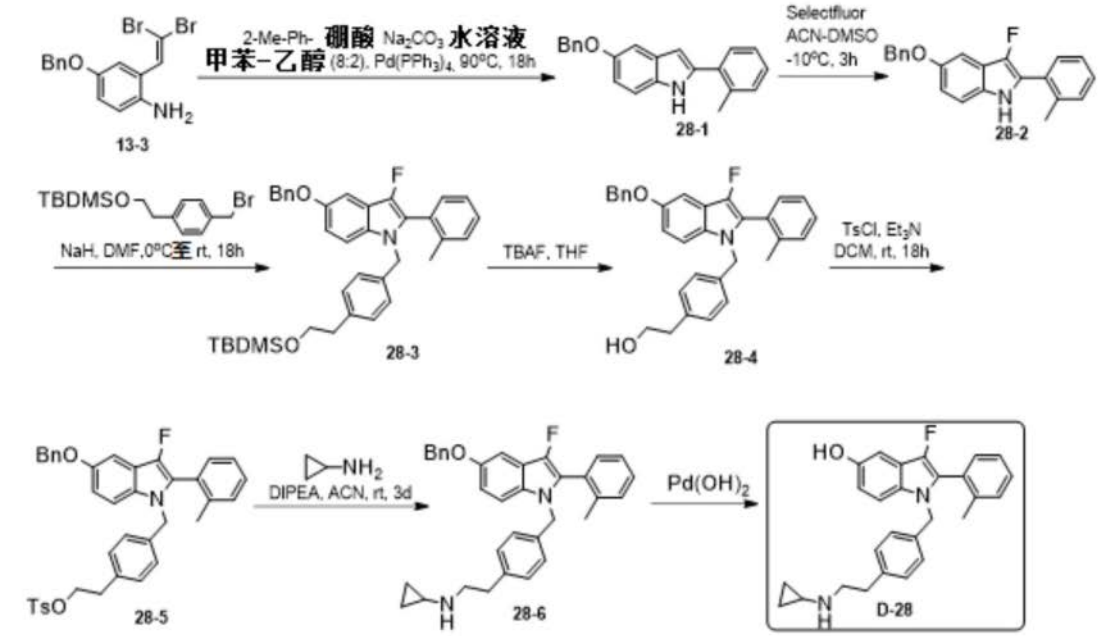
[0455] 

[0456] 在碱性条件下使吲哚1-4与苄基溴3反应,将所得的12-5催化脱保护以得到12-6,然后将其用LAH还原以得到D-12(方案III)。可替代地,将1-4氟化(15-5)、N-苄基化和脱保护(15-6)、甲苯磺酸化(15-7),并与环丙胺(15-8)反应并脱苄基化以得到D-15。还用乙胺转化甲苯磺酸酯15-7并脱保护以得到D-16。

[0457] 方案IV



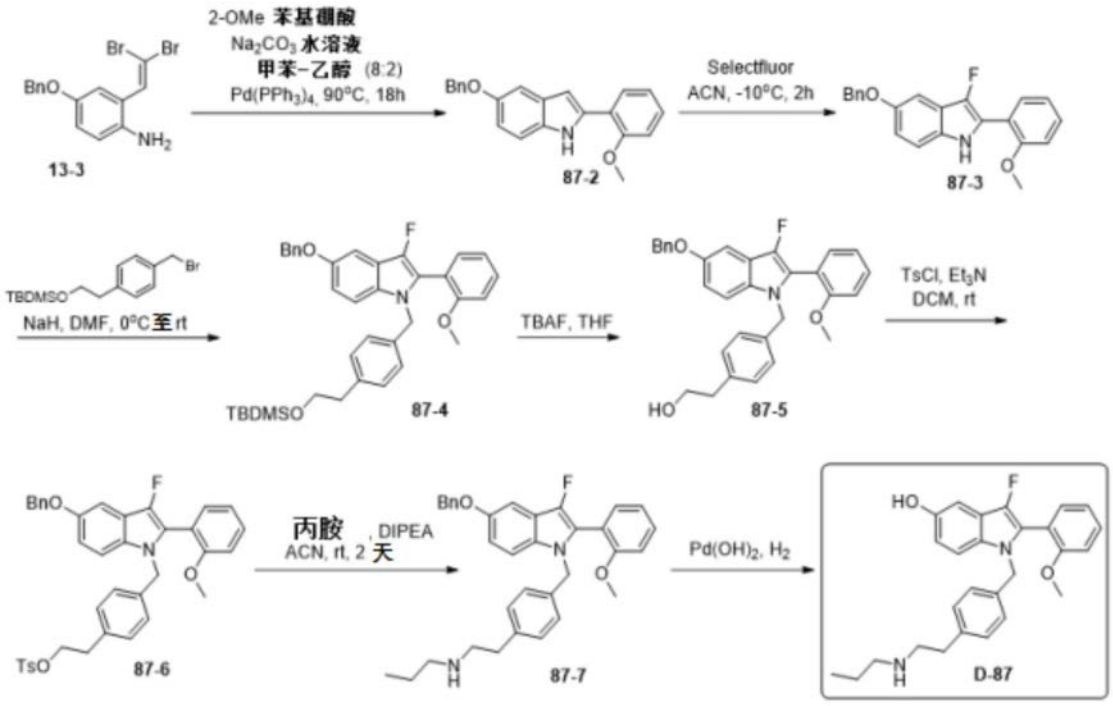
[0458]



[0459] 将羟基苯甲醛13-1苄基化以得到13-2,将其与四溴化碳和三苯基膦烯化成13-3。在乙酸钯存在下,用(4-甲氧基苯基)硼酸处理13-3以得到13-4,将其用N-氯代琥珀酰亚胺氯化,随后在碱性条件下与(4-(溴甲基)苯乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷反应以得到得到13-7。甲苯磺酸化成13-8,然后与乙胺反应成13-9并脱苄基化得到D-13。(方案IV)。在乙酸钯存在下,用(4-甲基苯基)硼酸处理1,1-二溴烯烃13-3以得到28-1,将其用selectifluor氟化,随后进行N-苄基化以得到TBDMS保护的28-3。除去TBDMS保护基后,将28-4甲苯磺酸化

成28-5,与环丙胺反应成28-6并脱苄基化以得到D-28(方案IV)。

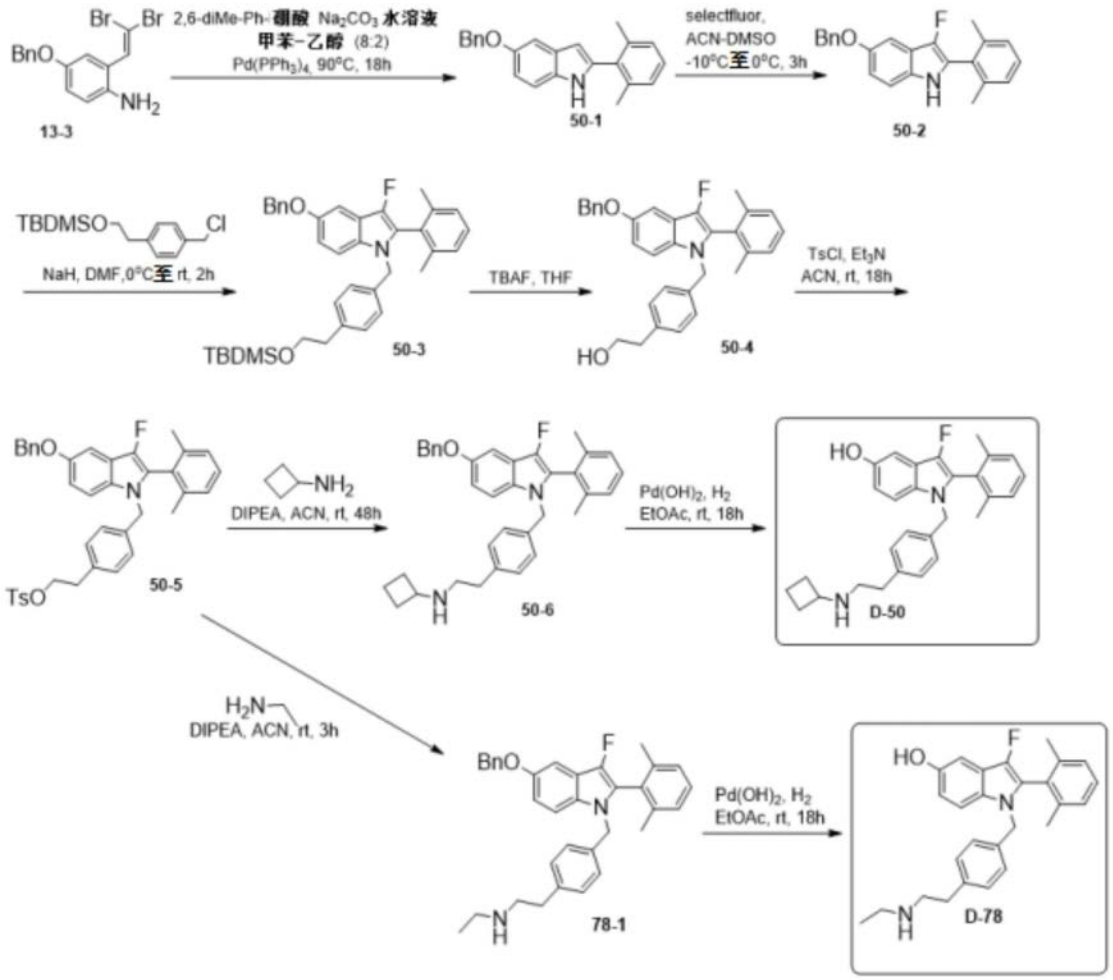
[0460] 方案IVb

[0461] 

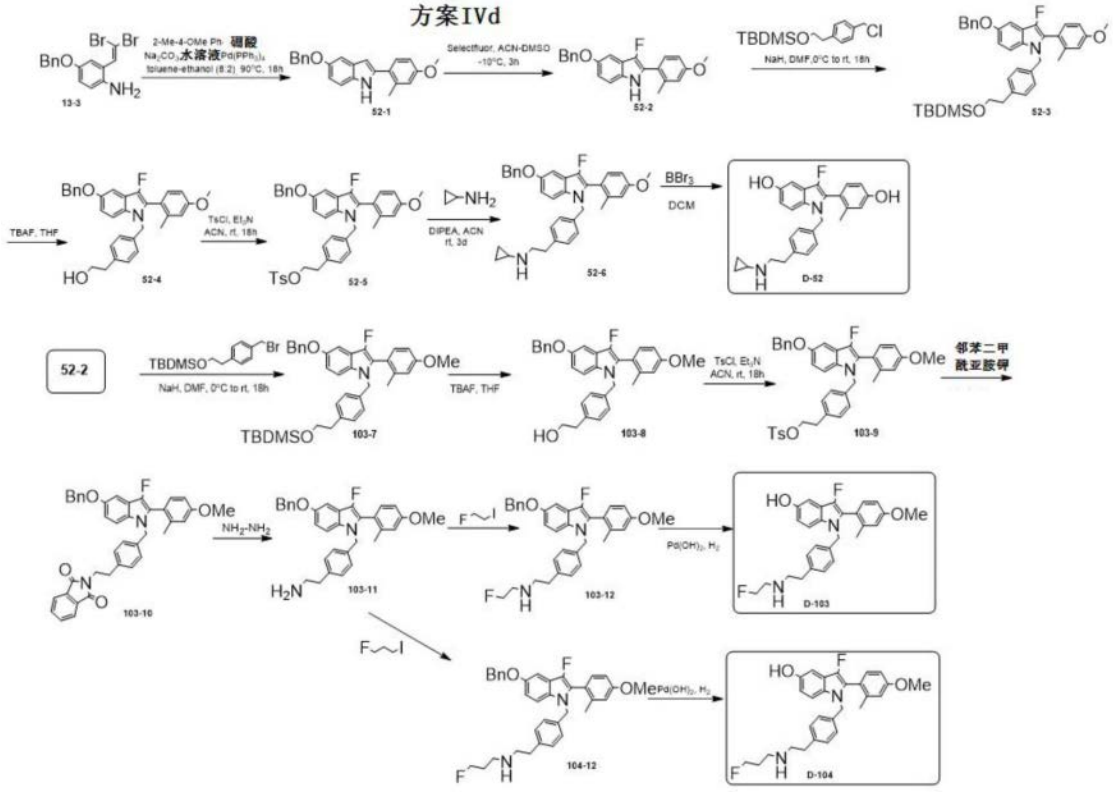
[0462] 在催化剂钯存在下,用(2-甲氧基苯基)硼酸处理13-3以得到87-2,将其用selectifluor氟化,随后进行N-苄基化以得到TBDMS保护的87-4。除去TBDMS保护基后,甲苯磺酸化成87-6,然后与丙胺反应成87-7,并脱苄基化得到D-87(方案IVb)。

[0463] 方案IVc

[0464]

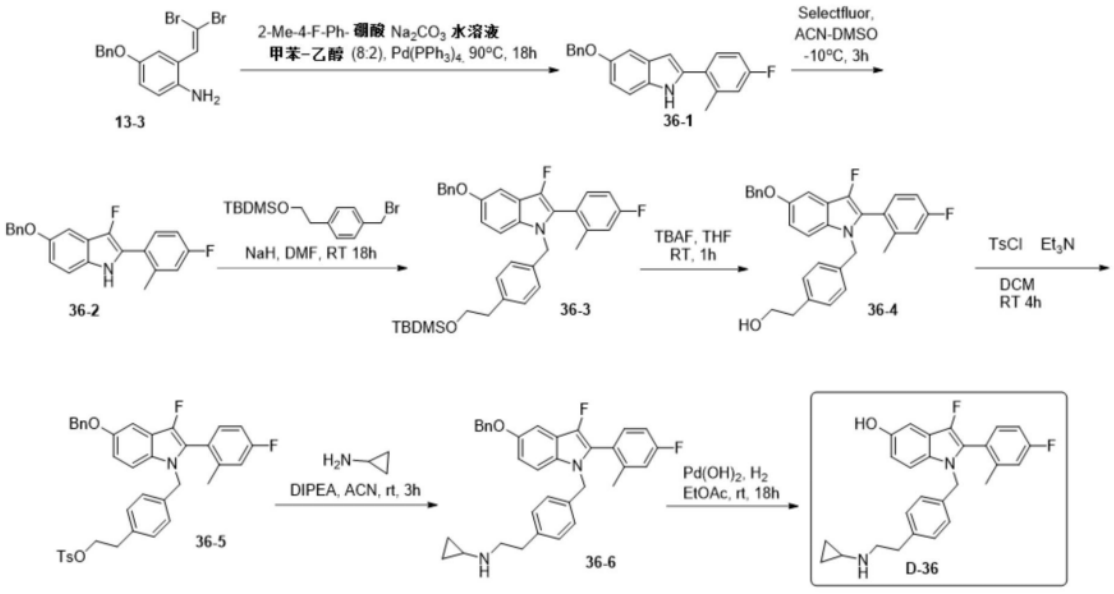


[0465] 在催化剂钯存在下,用(2,6-二甲基苯基)硼酸处理13-3以得到50-1,将其用selectifluor氟化,随后进行N-苄基化以得到TBDMS保护的50-3。除去TBDMS保护基后,甲苯磺酸化成50-5,然后与环丁胺反应成50-5,并脱苄基化得到D-50。(方案IVc)。使中间体50-5也与乙胺反应生成78-1,随后进行脱苄基化得到D-78。

[0466] 

[0467] 在催化剂钯存在下,用(2-甲基-4-甲氧基苯基)硼酸处理13-3以得到52-1,将其用selectifluor氟化,随后进行N-苄基化以得到TBDMS保护的52-3。除去TBDMS保护基后,甲苯磺酸化成52-5,然后与环丙胺反应生成52-6,并用BBr_3进行脱苄基化/脱甲基化得到D-52。(方案IVd)。将中间体52-2进行N-苄基化以得到TBDMS保护的103-7。除去TBDMS保护基后,甲苯磺酸化成103-9,然后与邻苯二甲酰亚胺钾和肼反应以得到103-11。使伯胺103-11与氟碘丙烷反应并脱苄基化以得到D-103。使伯胺103-11类似地与氟碘丙烷反应并脱苄基化以得到D-104。

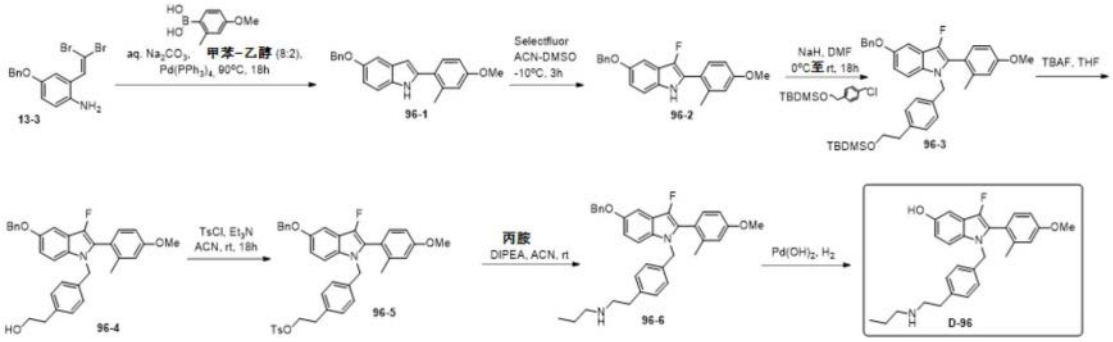
[0468] 方案IVe

[0469] 

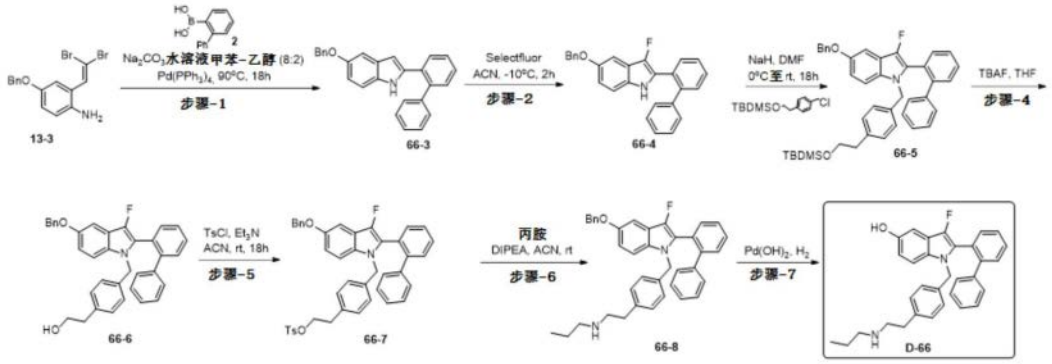
[0470] 在催化剂钯存在下,用(4-氟-2-甲基苯基)硼酸处理1,1-二溴烯烃13-3以得到36-

1,将其用selectifluor氟化,随后进行N-苄基化以得到TBDMS保护的36-3。除去TBDMS保护基后,将36-4甲苯磺酸化成36-5,与环丙胺反应成36-6并脱苄基化以得到D-36。

[0471] 方案IVf



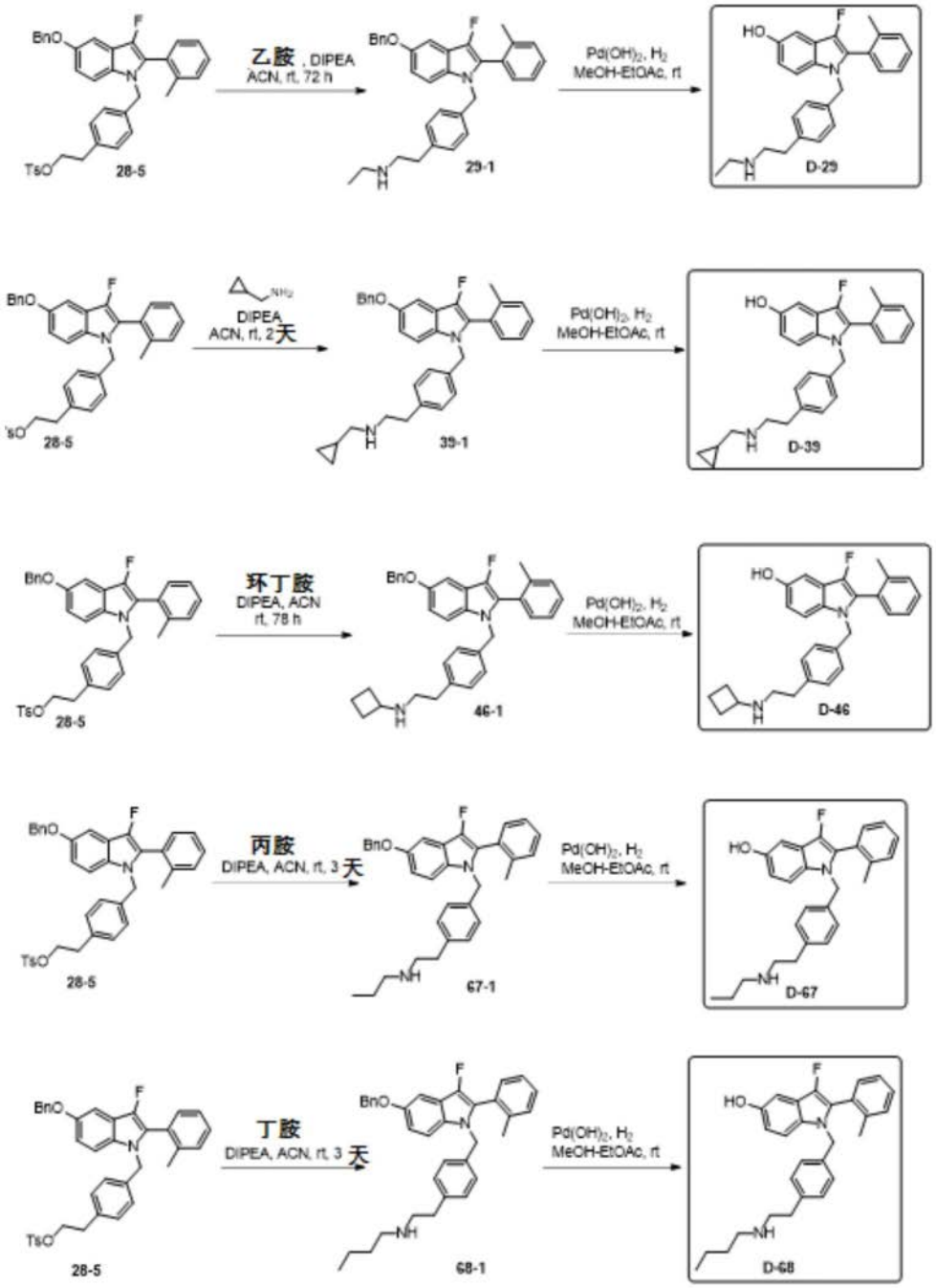
[0472]



[0473] 以与由13-3制得52-5类似的顺序得到中间体96-5(也参见方案IVd)。之后,使96-5与丙胺反应成96-6并脱苄基化以得到D-96(方案IVf)。在催化剂钯存在下,用(2-苯基苯基)硼酸处理中间体13-3以得到66-3,将其用selectifluor氟化,随后进行N-苄基化以得到TBDMS保护的66-5。除去TBDMS保护基后,甲苯磺酸化成66-7,然后与丙胺反应成66-8,并脱苄基化以得到D-66(方案IVf)。

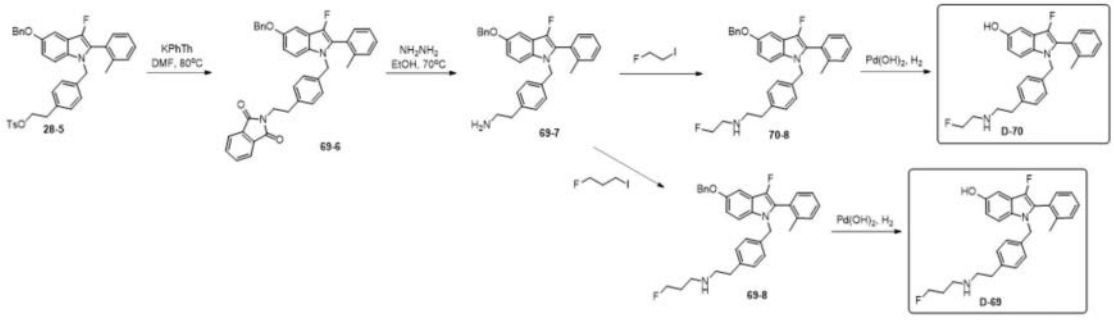
[0474] 方案V

[0475]

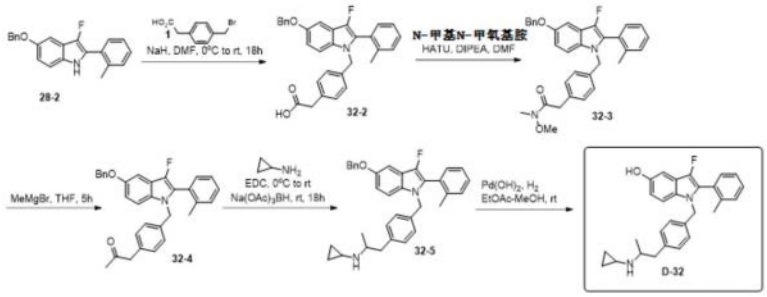


[0476] 用乙胺处理甲苯磺酸酯28-5(参见方案IV)以得到29-1,将其催化脱苄基化以得到D-29。(方案V)。类似地,用环丙基甲胺、环丁胺、丙胺或丁胺处理28-5,然后进行催化脱苄基化以分别得到D-39、D-46、D-67和D-68。

[0477] 方案Vb



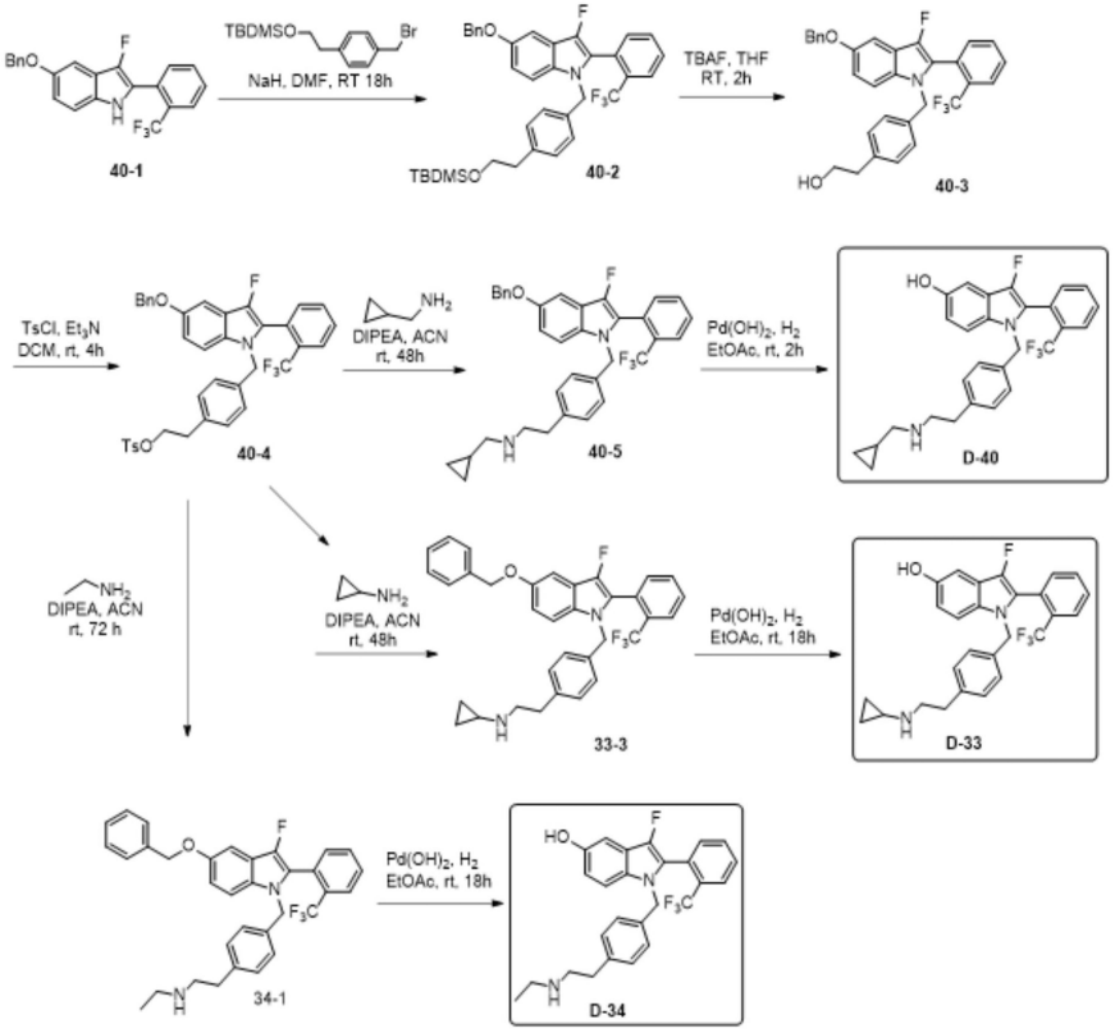
[0478]



[0479] 使甲苯磺酸酯28-5与邻苯二甲酰亚胺钾反应(参见方案IV),随后与肼反应以得到69-7。使伯胺69-7与氟碘丙烷反应并脱苄基化以得到D-69。使伯胺69-7类似地与氟碘乙烷反应并脱苄基化以得到D-70。用对溴甲基苯基乙酸32-2对中间体28-2进行N-烷基化,然后与N-甲基-N-甲氧基胺反应以制得32-3。用甲基溴化镁处理化合物32-3,使所得酮32-4与环丙胺反应并脱苄基化成D-32。

[0480] 方案VI

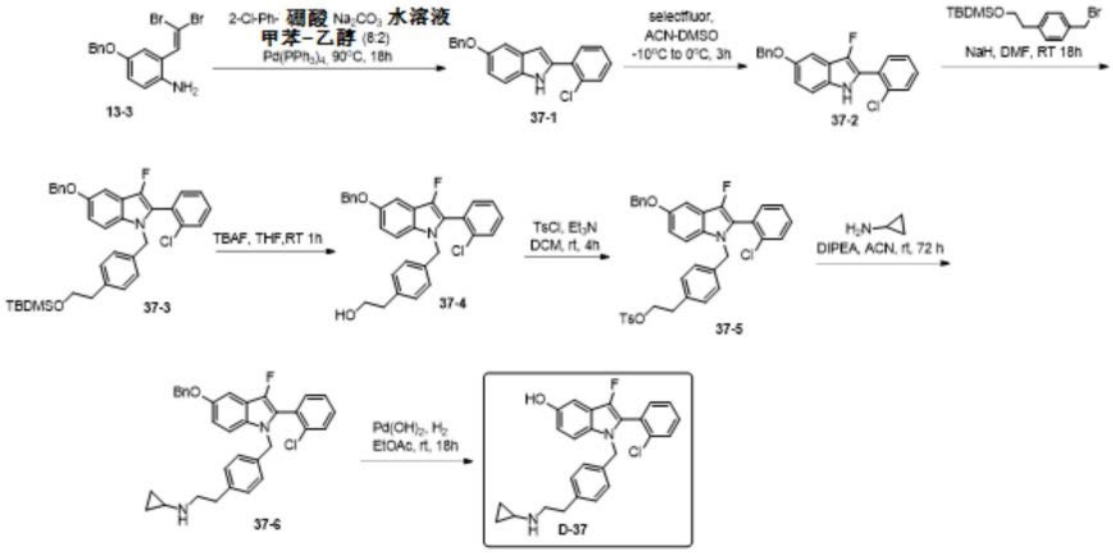
[0481]



[0482] 将化合物40-1进行N-苄基化以得到TBDMS保护的40-2。除去TBDMS保护基后,甲苯磺酸化成40-4,然后与环丙基甲胺、环丙胺或乙胺反应,然后催化除去苄基保护基以分别得到D-40、D-33和D-34(方案VI)。

[0483] 方案VII

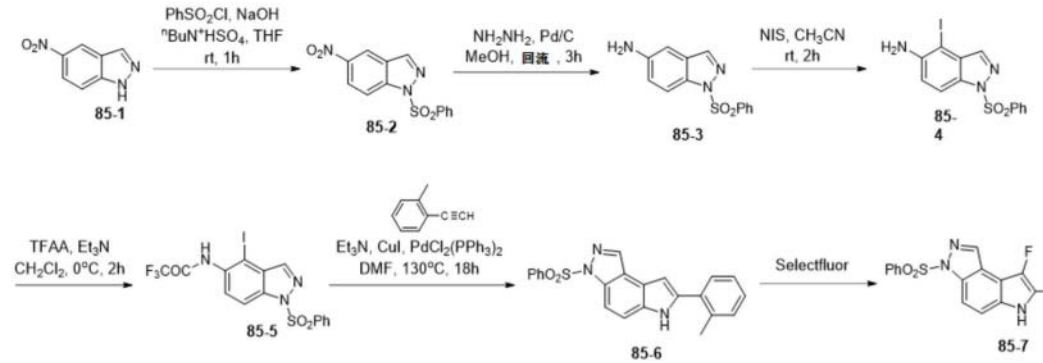
[0484]



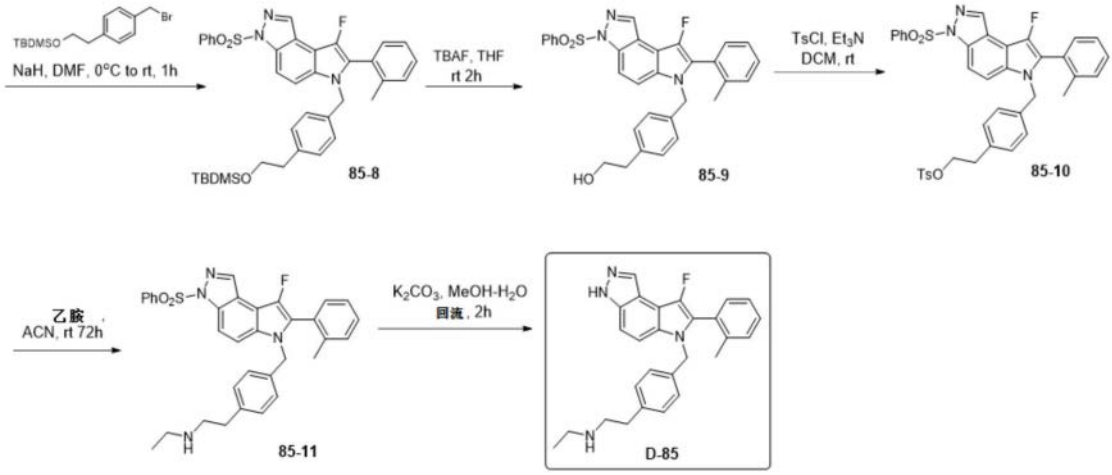
[0485] 在催化剂钯存在下,用(2-氯苯基)硼酸处理1,1-二溴烯烃13-3以得到37-1,将其

用selectifluor氟化,随后进行N-苄基化以得到TBDMS保护的37-3。除去TBDMS保护基后,将37-4甲苯磺酸化成37-5,与环丙胺反应成37-6并脱苄基化以得到D-37。

[0486] 方案VIII

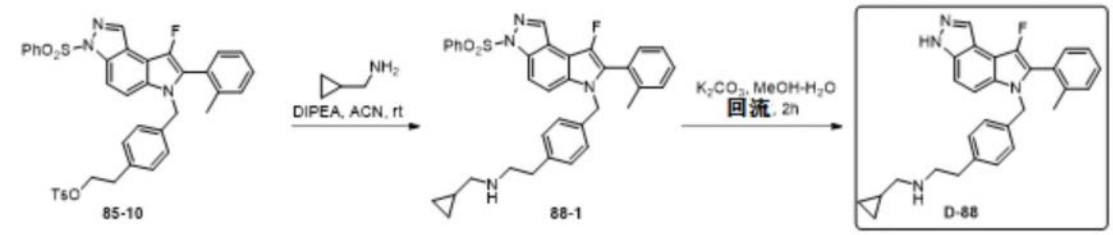


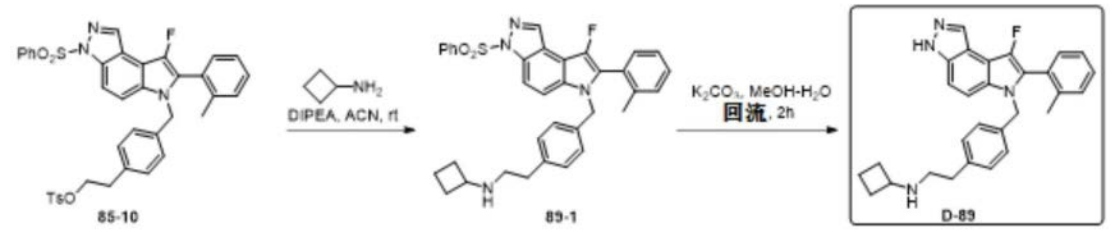
[0487]



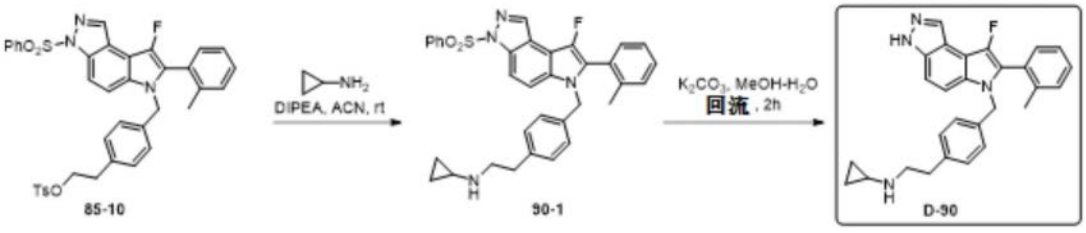
[0488] 将化合物85-1进行N-磺酰化,随后用肼还原以得到吲唑胺85-3。用N-碘代琥珀酰亚胺进行芳族碘化后,用三氟乙酸酐将化合物85-4乙酰化,得到85-5。85-5的芳基化/环化生成85-6,将其用selectifluor氟化,随后进行N-苄基化以得到TBDMS保护的85-8。除去TBDMS保护基后,将85-9甲苯磺酸化成85-10,与乙胺反应成85-11并脱苄基化以得到D-85。

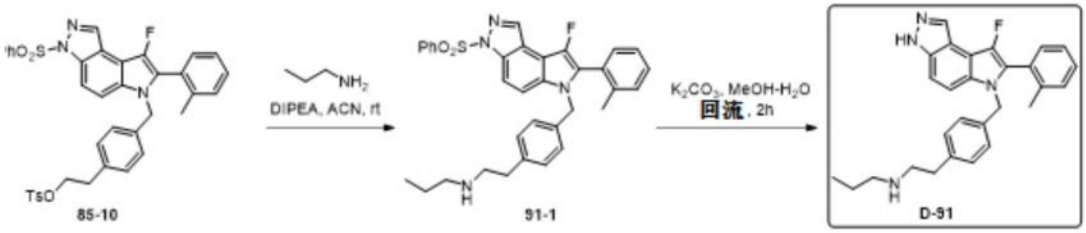
[0489] 方案VIIIb





[0490]

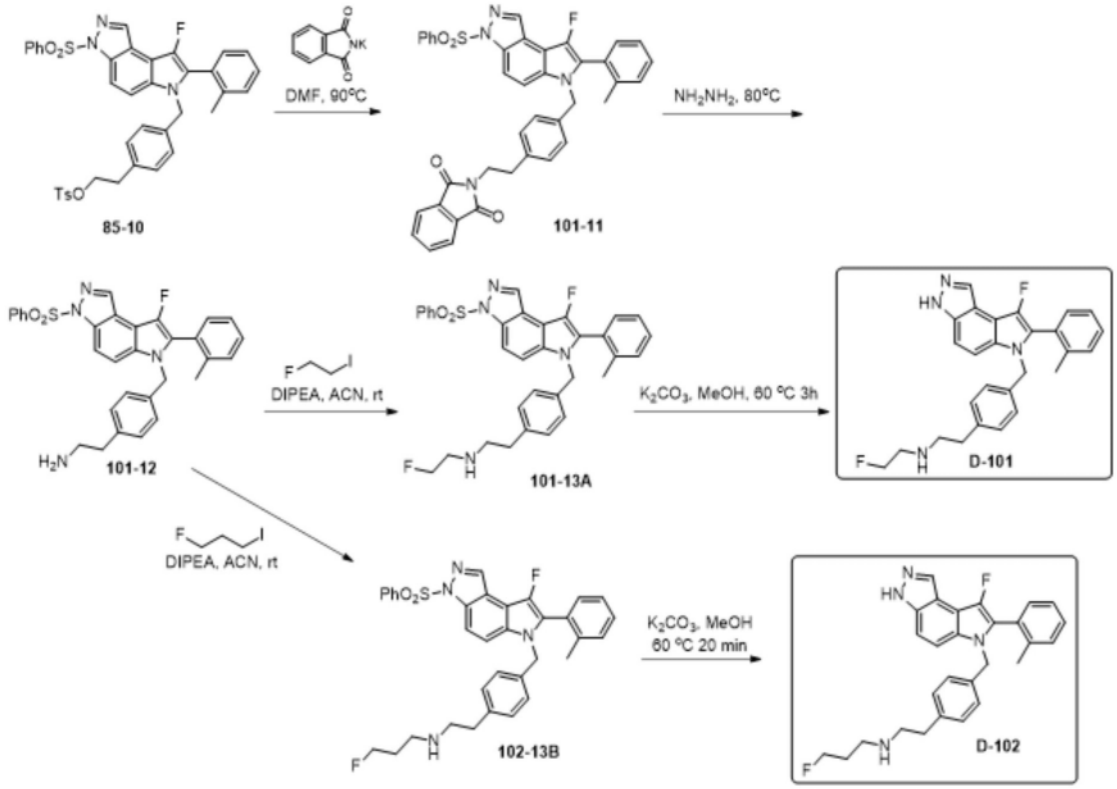




[0491] 以类似的方式,使85-10与环丙基甲胺、环丁胺、环丙胺和丙胺反应,在碱性甲醇/水存在下进行磺酰化后,将其分别生成D-88、D-89、D-90和D-91。

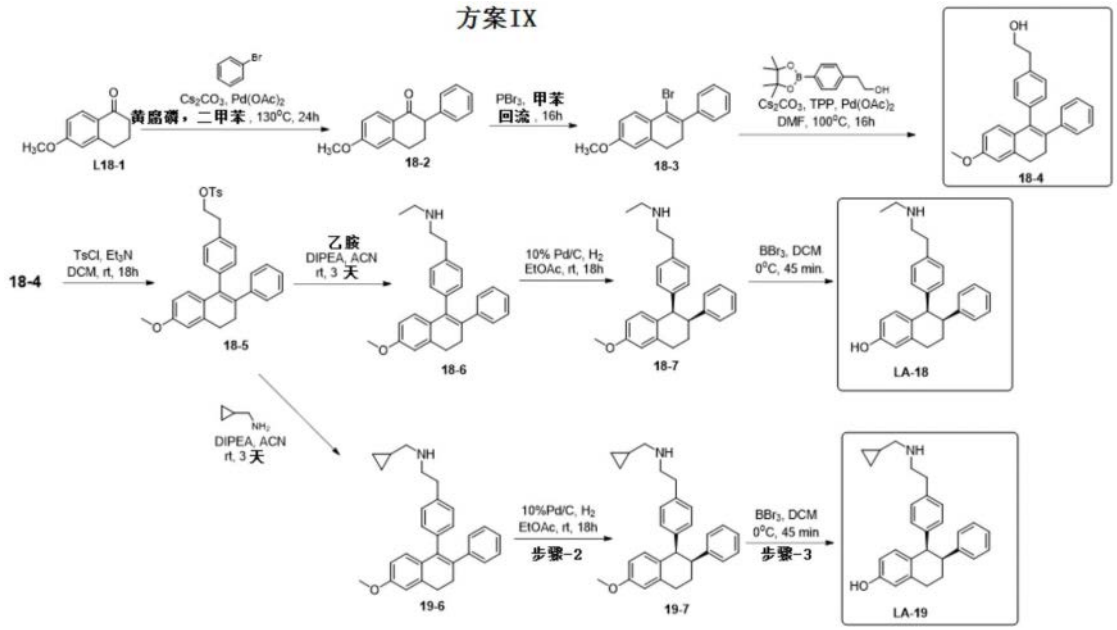
[0492] 方案VIIIc

[0493]



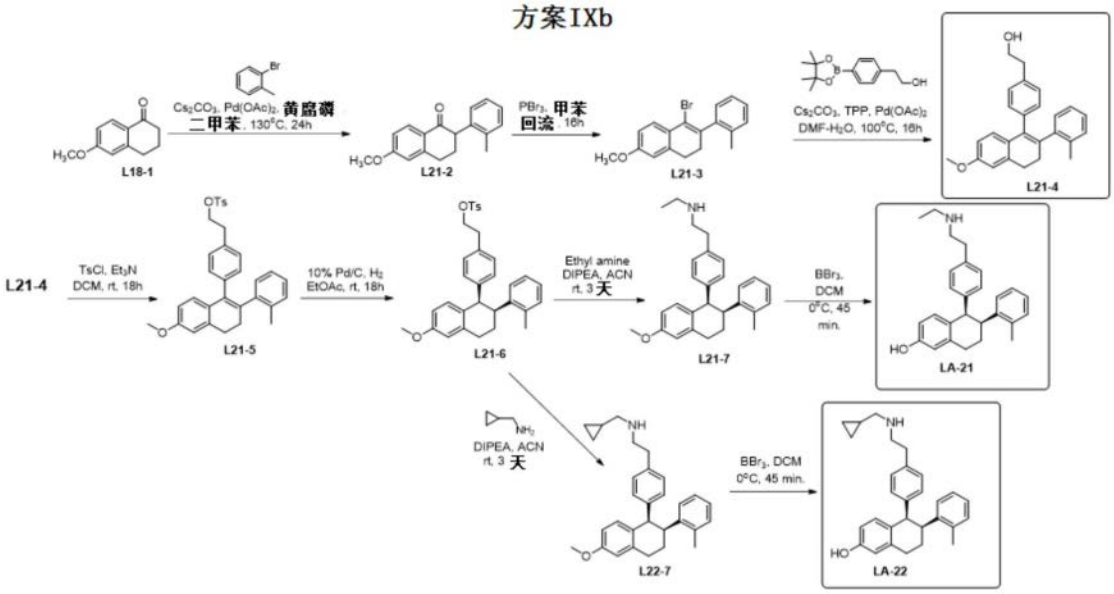
[0494] 使85-10也与邻苯二甲酰亚胺钾反应,随后与肼反应以得到101-12。使伯胺101-12与氟碘乙烷或氟碘丙烷反应,然后在碱性甲醇/水存在下进行脱磺酰化以分别得到D-101和D-102。

[0495]



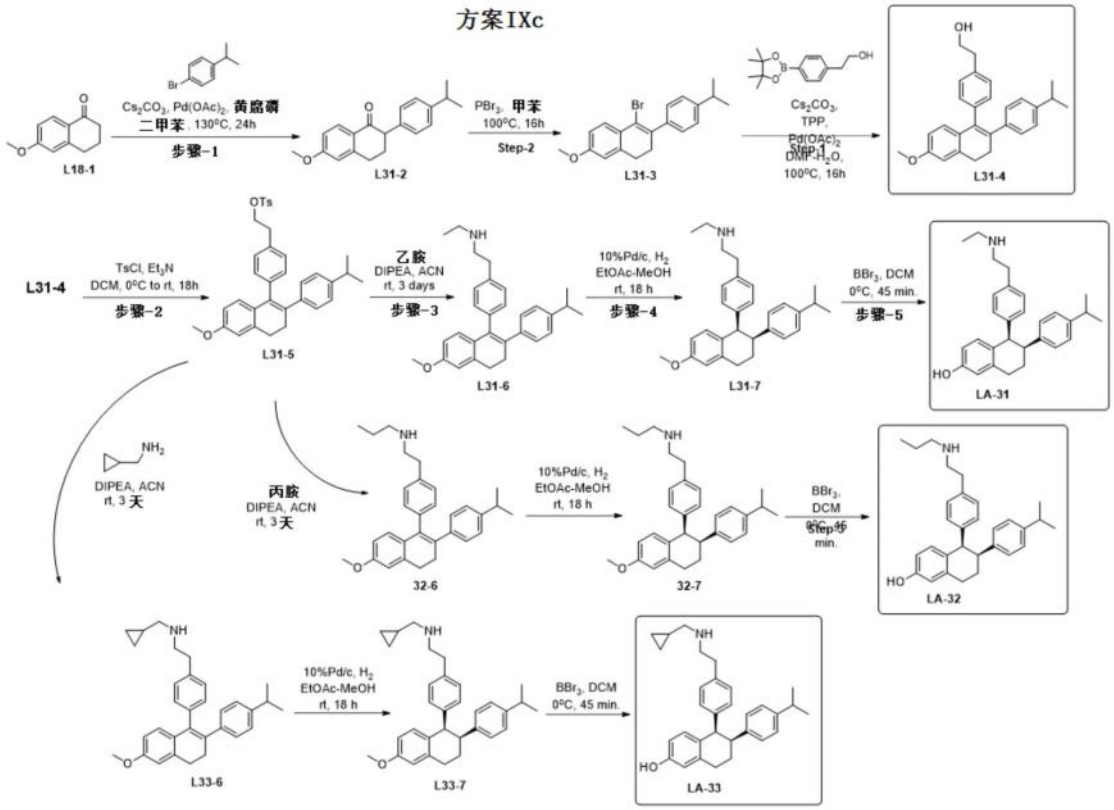
[0496] 在乙酸钯的存在下将化合物L18-1进行芳基化,并用PBr_3将所得的酮L18-2转化成相应的乙烯基溴。用2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)苯基)乙-1-醇将化合物L18-3进行芳基化以得到L18-4,将其甲苯磺酸化成L18-5,并与乙胺反应成L18-6。还原L18-6中的四取代双键得到顺式化合物L18-7,将其用BBr_3脱甲基化成LA-18。(方案IX)也用环丙基甲胺处理L18-5,然后还原并脱甲基化以得到LA-19。

[0497]



[0498] 在乙酸钯的存在下将化合物L18-1进行芳基化(2-甲基-溴苯),并用PBr_3将所得的酮L21-2转化成相应的乙烯基溴。用2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)苯基)乙-1-醇将化合物L21-3进行芳基化以得到L21-4,将其甲苯磺酸化成L21-5,并与乙胺反应成L21-6。还原L21-6中的四取代双键得到顺式化合物L21-7,将其用BBr_3脱甲基化成LA-21。(方案IXb)也用环丙基甲胺处理L21-5,然后还原并脱甲基化以得到LA-22。

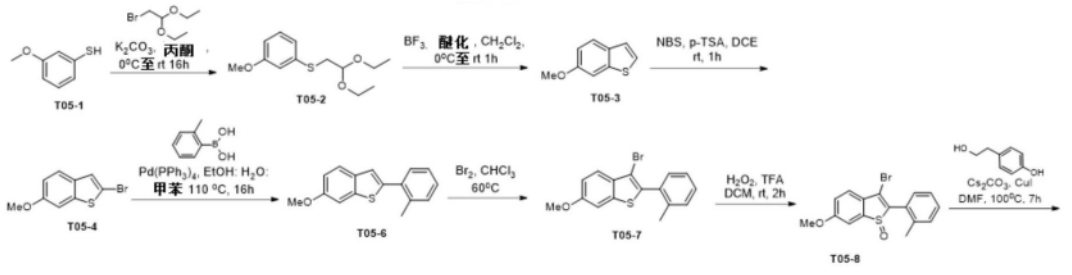
[0499]



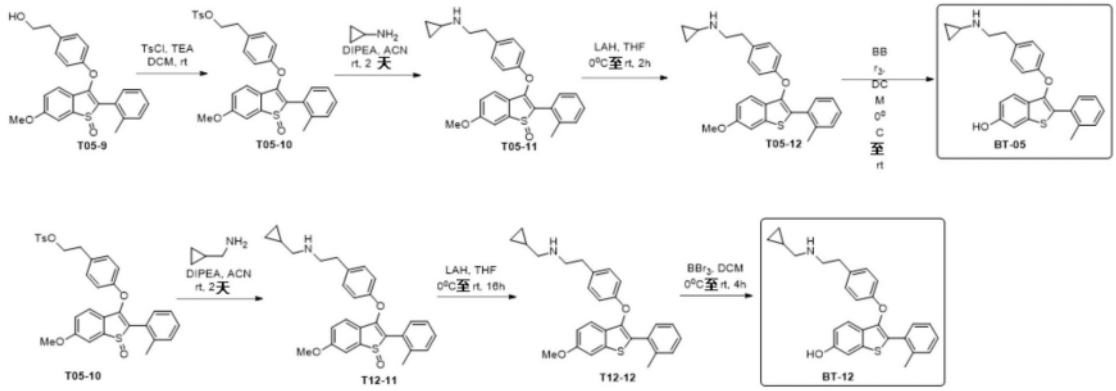
[0500] 在乙酸钯的存在下将化合物L18-1进行芳基化(4-异丙基-溴苯),并用PBr_3将所得的酮L31-2转化成相应的乙烯基溴。用2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)苯基)乙-1-醇将化合物L31-3进行芳基化以得到L31-4,将其甲苯磺酸化成L31-5,并与乙胺反应成L31-6。还原L31-6中的四取代双键得到顺式化合物L31-7,将其用BBr_3脱甲基化成

LA-31。(方案IXc)也用环丙基甲胺处理L31-5,然后还原并脱甲基化以得到LA-33。

[0501] 方案X



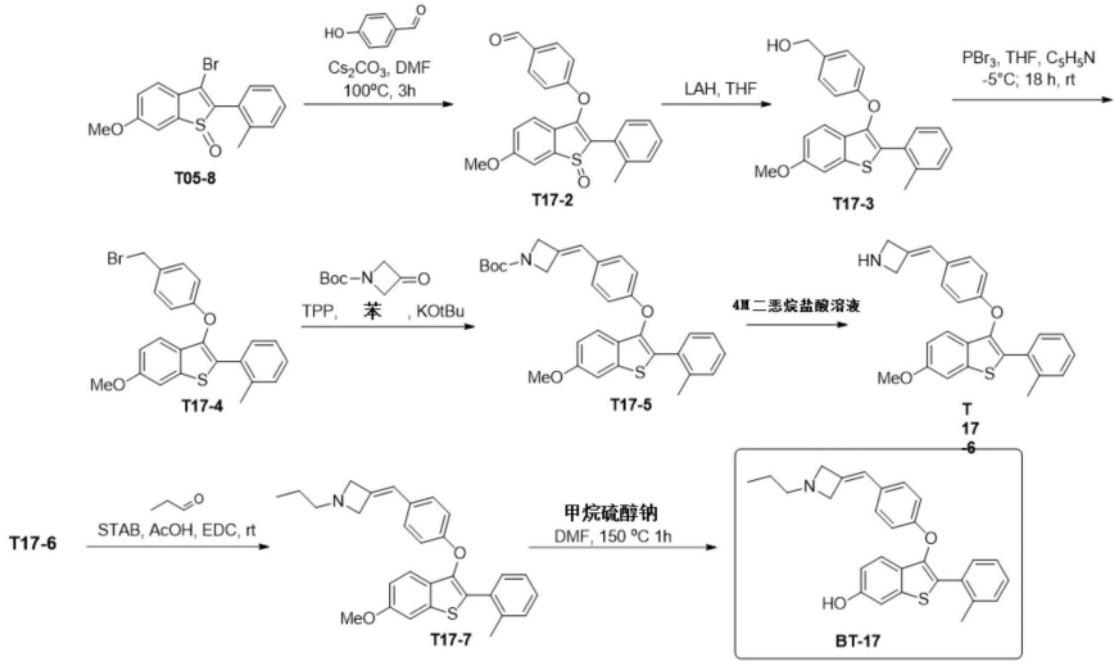
[0502]



[0503] 用2-溴-1,1-二乙氧基乙烷将化合物T05-1进行烷基化,随后在路易斯酸存在下环化成相应的苯并{b}噻吩T05-3。用NBS溴化后,在催化剂钯存在下将杂芳基溴化物与邻甲基苯硼酸偶联以得到T05-6。溴化,然后氧化硫原子以生成T05-8。用对羟乙基苯酚置换溴化物,然后羟乙基官能度的甲苯磺酸化以得到T05-10。用环丙胺处理中间体T05-10,然后还原磺酰基并脱甲基以得到BT-05。(方案X)。以类似的方式,用环丙基甲胺处理中间体T05-10,然后还原磺酰基并脱甲基以得到BT-12。

[0504] 方案XI

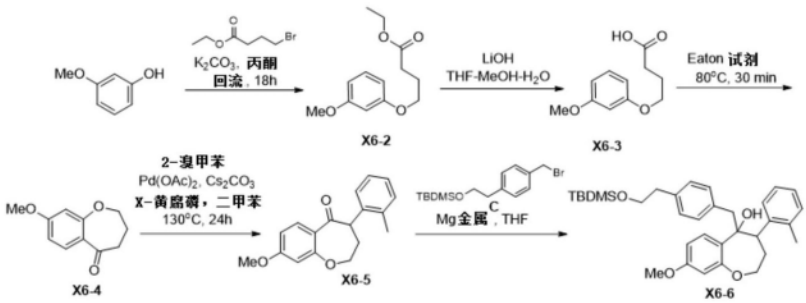
[0505]



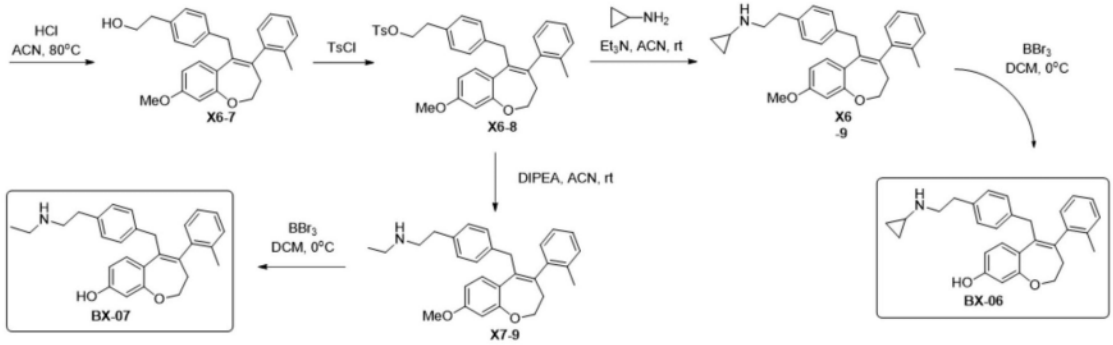
[0506] 用对羟基苯甲醛置换溴化物,随后用LAH还原醛,然后用三溴化磷转化所得的苯甲

醇,得到苄基溴化物T17-4。在三苯基膦的存在下用3-氧杂氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯对T17-4进行Wittig烯化以生成T17-5。用酸除去Boc保护基得到T17-6,在三乙酰氧基硼氢化钠存在下将其用丙醛进行烷基化以形成T17-7。将倒数第二个中间体T17-7脱甲基以得到BT-17(方案XI)。

[0507] 方案XII



[0508]



[0509] 在碱性条件下间甲氧基苯酚的O-烷基化得到X6-2,将其用LiOH脱酯化,随后用Eatons试剂进行环化以产生X6-4。在乙酸钯存在下X6-4与2-溴甲苯的偶联生成酮X6-5,将其用由(4-(溴甲基)苯乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷形成的格氏试剂处理,在脱水并用酸失去保护基后得到伯醇X6-7。醇的甲苯磺酸化后,用环丙胺置换甲苯磺酸酯并脱甲氧基化以得到BX-06(方案XII)。以类似的方式,使甲苯磺酸酯X6-8与乙胺反应,并用BBr3脱甲氧基化以产生BX-07。

[0510] 实施例

[0511] 材料:所有化学品都是试剂级的,并且不经进一步纯化而使用。色谱洗脱溶剂系统以体积:体积比报告。使用LC Thermo Finnigan Surveor-MS Thermo Finnigan AQA以如下所述的正模式或负模式获得LC-MS数据:

[0512] LCMS-条件01:方法:-LCMS_X-选择(甲酸)

[0513] 柱:X-选择CSH C18(4.6*50)mm 2.5u,流动相:A.0.1%甲酸水溶液B.0.1%甲酸的乙腈溶液,进样量:5.0μL,流速:1.0.mL/min,梯度程序:在2.8分钟内将2%B变为98%B,保持至4.8分钟,在5.0分钟时B浓度为2%,持续至7.0分钟。

[0514] LCMS-条件02:方法:-LCMS_X-桥(NH_3)

[0515] 柱:X-桥C18(3.0*50)mm 2.5μ;流动相:A.0.05%NH_3水溶液;B.0.05%NH_3的乙腈溶液,进样量:2μL,流速:1.0mL/min;梯度程序:在1.5分钟内将1%B变为90%B,在2.5分钟内变为100%B,保持至2.8分钟,在3.0分钟时B浓度为1%,持续至4.0分钟。

[0516] LCMS-条件03:方法:-LCMS_X-选择(碳酸氢铵)

[0517] 柱:X-选择CSH C18(3.0*50)mm 2.5u;流动相:A:5mM碳酸氢铵水溶液;B:乙腈;进

样量:2μL,流速:1.2mL/分钟;柱温箱温度50℃;梯度程序:在2.0分钟内将0%B变为98%B,保持至3.0分钟,在3.2分钟时B浓度为0%,持续至4.0分钟。

[0518] 1-(4-(2-(乙基氨基)乙基)苄基)-2-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吲哚-5-醇(D-01)

[0519] 在0℃向1-(4-甲氧基苯基)丙-1-酮1-1(5g,30.45mmol)的乙醚(50mL)溶液中逐滴加入溴(1.72mL,33.49mmol),并在室温下搅拌2小时。反应完成后,将反应混合物用饱和$Na_2S_2O_3$溶液淬灭,并用乙醚(3x)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-40%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到4.5g(61%收率)化合物1-2,呈灰白色固体。

[0520] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=242.90;Rt=3.08min

[0521] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:8.03(d,J=8.80Hz,2H),7.07(d,J=8.80Hz,2H),5.78(q,J=6.36Hz,1H),3.86(s,3H),1.76(d,J=6.36Hz,3H)。

[0522] 在室温下向2-溴-1-(4-甲氧基苯基)丙-1-酮1-2(3g,12.34mmol)的DMF(30mL)溶液中加入4-(苄氧基)苯胺(3.68g,18.51mmol),并用氩气脱气15分钟。然后将反应混合物在150℃加热3小时,反应完成后,将反应混合物冷却至室温,用水淬灭,并用乙酸乙酯(3×)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-20%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到2.60g(61%收率)化合物1-4,呈灰白色固体。

[0523] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=343.05;Rt=3.65min

[0524] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:10.88(s,1H),7.57(d,J=8.31Hz,2H),7.49(d,J=7.34Hz,2H),7.37-7.42(m,3H),7.22(d,J=8.80Hz,1H),7.04-7.09(m,4H),5.12(s,2H),3.81(s,3H),2.33(s,3H)。

[0525] 在0℃向5-(苄氧基)-2-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吲哚1-4(1.50g,4.367mmol)的DMF(15mL)溶液中逐份加入氢化钠(60%油分散液,524mg,13.10mmol),并搅拌30分钟。在0℃向所得溶液中加入2-(4-(溴甲基)苯基)-N-乙基乙酰胺(1.23g,4.803mmol)。在室温下将反应混合物进一步搅拌18小时。反应完成后,将反应混合物用冷冰水淬灭,并用乙酸乙酯(3×)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-40%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到1.3g(57%收率)化合物1-5,呈灰白色固体。

[0526] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=519.30;Rt=3.28/3.66min

[0527] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:8.17(d,J=8.80Hz,1H),7.85(t,J=5.14Hz,1H),7.46-7.53(m,2H),7.39-7.44(m,2H),7.37(d,J=5.38Hz,1H),7.31(d,J=8.31Hz,2H),7.25-7.27(m,1H),7.05-7.10(m,2H),6.88(dd,J=2.45,8.80Hz,1H),6.80(dd,J=2.45,8.80Hz,1H),6.76(d,J=7.83Hz,1H),6.72(d,J=8.31Hz,1H),6.36(d,J=7.83Hz,1H),5.16-5.21(m,2H),5.12(s,2H),3.86(s,3H),3.79(s,2H),2.95-3.03(m,2H),2.49(s,3H),0.91-1.00(m,3H)。

[0528] 在0℃向2-(4-((5-(苄氧基)-2-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吲哚-1-基)甲基)苯基)-N-乙基乙酰胺1-5(400mg,0.771mmol)的THF(20mL)溶液中逐份加入氢化铝锂(292mg,7.712mmol)。将反应混合物进一步加热至70℃24小时,反应完成后,将反应混合物冷却至室

温,用饱和Na_2SO_4溶液淬灭,并用乙酸乙酯萃取(3x)。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过制备型HPLC纯化法纯化以得到16mg(5%收率)D-01,呈灰白色固体。

[0529] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=415.05;Rt=2.17min

[0530] ^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ:8.44(br.s,1H),7.97(t,J=9.54Hz,1H),7.13(d,J=8.80Hz,2H),6.99(d,J=7.83Hz,2H),6.87(d,J=8.80Hz,3H),6.81(d,J=1.96Hz,1H),6.73(d,J=7.83Hz,2H),6.53(dd,J=2.45,8.80Hz,1H),5.07(s,2H),3.72(s,3H),2.94-3.00(m,2H),2.84(q,J=7.17Hz,2H),2.72-2.78(m,2H),2.07(s,3H),1.13(t,J=7.34Hz,3H)。

[0531] 1-(4-(2-(环丙基氨基)乙基)苄基)-2-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吲哚-5-醇(D-02)

[0532] 在室温下向5-(苄氧基)-1-(4-(2-碘乙基)苄基)-2-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吲哚3-7(70mg,0.119mmol)和环丙胺(20mg,0.357mmol)的DMF(5mL)溶液中加入三乙胺(0.05mL,0.357mmol),并搅拌16小时。反应完成后,将反应混合物用水淬灭,并用乙酸乙酯(3×)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩以得到70mg(粗制)化合物2-2,呈浅棕色固体,其无需进一步纯化即可直接用于下一步骤。

[0533] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=517.25;Rt=1.85min

[0534] 在室温下向N-(4-((5-(苄氧基)-2-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吲哚-1-基)甲基)苯乙基)环丙胺2-2(70mg,0.135mmol)的甲苯(1mL)溶液中加入三氟乙酸(0.1mL)。然后在90℃将反应混合物加热16小时。反应完成后,将反应混合物用饱和$NaHCO_3$溶液淬灭,并用DCM(3×)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过制备型HPLC柱色谱法纯化以得到6mg(10%收率)D-02,呈灰白色固体。

[0535] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=427.05;Rt=1.40min

[0536] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.24(d,J=8.80Hz,2H),7.06(d,J=8.31Hz,2H),6.98-7.01(m,2H),6.93(d,J=8.80Hz,2H),6.87(d,J=8.31Hz,2H),6.70(dd,J=2.45,8.80Hz,1H),5.14(s,2H),3.84(s,3H),2.90-2.96(m,2H),2.73-2.80(m,2H),2.22(s,3H),2.10-2.18(m,1H),0.43-0.47(m,2H),0.38-0.43(m,2H)。

[0537] 1-(4-(2-((环丙基甲基)氨基)乙基)苄基)-2-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吲哚-5-醇(D-03)

[0538] 在0℃向2-(4-(溴甲基)苯基)乙酸(20g,87.30mmol)的THF(200mL)溶液中逐滴加入硼烷二甲基硫醚(12.4mL,130.96mmol)。在室温下将反应混合物搅拌3小时。反应完成后,将反应混合物冷却至0℃,并逐滴加入甲醇淬灭。将所得反应混合物减压浓缩,将所得固体过滤,并用正己烷洗涤以得到14g化合物3-2,呈灰白色固体,其无需进一步纯化即可直接用于下一步骤。

[0539] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.35(d,J=7.83Hz,2H),7.21(d,J=7.83Hz,2H),4.49(s,2H),3.86(t,J=6.36Hz,2H),2.87(t,J=6.60Hz,2H)

[0540] 在0℃向2-(4-(溴甲基)苯基)乙-1-醇3-2(1g,4.649mmol)的DCM(15mL)溶液中加入咪唑(0.77mL,13.94mmol),并搅拌15分钟。在相同温度下向所得溶液中加入叔丁基二甲基氯硅烷(840mg,5.579mmol)。然后在室温下将反应混合物搅拌16小时。反应完成后,将反

应混合物用水淬灭,并用DCM(3×)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-30%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到1.2g(78%收率)化合物3-3,呈无色油状。

[0541] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.32(d,J=7.82Hz,2H),7.20(d,J=7.82Hz,2H),4.51(s,2H),3.81(t,J=7.09Hz,2H),2.83(t,J=7.09Hz,2H),0.88(s,9H),0.02(s,6H)。

[0542] 在0℃向5-(苄氧基)-2-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吲哚3-4(470mg,1.368mmol)的DMF(5mL)溶液中分批加入氢化钠(60%油分散液,109mg,2.737mmol)并搅拌30分钟。在相同温度下向所得溶液中加入(4-(溴甲基)苯乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷3(584mg,1.779mmol)。在室温下将反应混合物进一步搅拌3小时。反应完成后,将反应混合物用冷冰水淬灭,并用乙酸乙酯(3×)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-30%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到660mg(81%收率)3-5,呈棕色液体状。

[0543] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=592.30;Rt=2.86min

[0544] 在室温下向5-(苄氧基)-1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苄基)-2-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吲哚3-5(650mg,1.098mmol)的THF(5mL)溶液中逐滴加入1M四丁基氟化铵的THF溶液(1.3mL,1.317mmol)并搅拌1小时。反应完成后,将反应混合物用饱和$NaHCO_3$溶液淬灭,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-40%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到425mg(81%收率)化合物3-6,呈灰白色固体。

[0545] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=478.15;Rt=2.32min

[0546] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.49(d,J=7.34Hz,2H),7.39(t,J=7.58Hz,2H),7.32(d,J=7.34Hz,1H),7.22-7.25(m,3H),7.15(d,J=1.96Hz,1H),7.08(d,J=7.83Hz,2H),7.04(d,J=8.80Hz,1H),6.92-6.96(m,2H),6.90(d,J=8.31Hz,2H),5.16(s,2H),5.13(s,2H),3.84(s,3H),3.79-3.83(m,2H),2.80(t,J=6.36Hz,2H),2.25(s,3H)。

[0547] 在0℃向三苯膦(1.15g,4.396mmol)的DCM(30mL)溶液中加入咪唑(300mg,4.396mmol)和碘(1.11g,4.396mmol)。使反应混合物达到室温并搅拌1小时。向所得到溶液中加入2-(4-((5-(苄氧基)-2-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吲哚-1-基)甲基)苯基)乙-1-醇3-6(420mg,0.879mmol)并在室温下搅拌16小时。反应完成后,将反应混合物用水淬灭,并用DCM(3×)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-20%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到425mg(82%收率)化合物3-7,呈灰白色固体。

[0548] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=588.05;Rt=2.55min

[0549] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.49(d,J=7.83Hz,2H),7.39(t,J=7.34Hz,2H),7.29-7.34(m,1H),7.22(d,J=8.80Hz,2H),7.14(d,J=2.45Hz,1H),7.02-7.06(m,3H),6.85-6.95(m,5H),5.14(br.s,2H),5.13(br.s,2H),3.84(s,3H),3.26-3.32(m,2H),3.06-3.14(m,2H),2.24(s,3H)。

[0550] 在室温下向5-(苄氧基)-1-(4-(2-碘乙基)苄基)-2-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吲哚3-7(200mg,0.340mmol)和环丙基甲胺(72mg,1.021mmol)的DMF(5mL)溶液中加入三乙胺(0.14mL,1.021mmol),并搅拌16小时。反应完成后,将反应混合物用水淬灭,并用乙酸乙

酯(3×)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-5%甲醇的DCM溶液洗脱以得到80mg(44%收率)化合物3-8,呈浅棕色固体。

[0551] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=531.30;Rt=1.85min

[0552] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.48(d,J=7.34Hz,2H),7.38-7.41(m,1H),7.36(d,J=4.40Hz,1H),7.30-7.34(m,1H),7.22(d,J=8.80Hz,2H),7.14(d,J=2.45Hz,1H),7.07(d,J=7.83Hz,2H),7.02(d,J=8.31Hz,1H),6.92(d,J=8.80Hz,2H),6.87(d,J=8.31Hz,3H),5.13(s,2H),5.12(s,2H),3.81(s,3H),3.18(br.s,4H),2.75(d,J=7.34Hz,2H),2.24(s,3H),1.14-1.21(m,1H),0.57-0.64(m,2H),0.32-0.39(m,2H)。

[0553] 在室温下向2-(4-((5-(苄氧基)-2-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吲哚-1-基)甲基)苯基)-N-(环丙基甲基)乙-1-胺3-8(100mg,0.188mmol)的甲苯(1mL)溶液中加入三氟乙酸(0.1mL)。在90℃将反应混合物加热16小时。反应完成后,将反应混合物用饱和$NaHCO_3$溶液淬灭,并用DCM(3×)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过制备型HPLC柱色谱法纯化以得到8mg(9%收率)D-03,呈灰白色固体。

[0554] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=441.25;Rt=1.48min

[0555] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:8.58(s,1H),7.21(d,J=8.31Hz,2H),6.99(d,J=1.96Hz,1H),6.89-6.95(m,4H),6.87(d,J=8.31Hz,1H),6.82(d,J=7.83Hz,2H),6.68(d,J=6.85Hz,1H),5.07(s,2H),3.82(s,3H),2.99-3.06(m,2H),2.85-2.92(m,2H),2.70(d,J=7.34Hz,2H),2.21(s,3H),0.79-0.90(m,1H),0.56(d,J=7.34Hz,2H),0.25(d,J=4.40Hz,2H)。

[0556] 1-(4-(2-(异丙基氨基)乙基)苄基)-2-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吲哚-5-醇(D-08)

[0557] 在室温下向5-(苄氧基)-1-(4-(2-碘乙基)苄基)-2-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吲哚3-7(300mg,0.510mmol)和丙-2-胺(90mg,1.531mmol)的DMF(3mL)溶液中加入三乙胺(0.21mL,1.531mmol)。在室温下将反应混合物搅拌16小时。反应完成后,将反应混合物用水淬灭,并用乙酸乙酯(3×)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-5%甲醇的DCM溶液洗脱以得到145mg(55%收率)化合物8-2,呈浅棕色固体。

[0558] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=519.25;Rt=1.77min

[0559] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.48(d,J=7.34Hz,2H),7.38(t,J=7.34Hz,2H),7.28-7.34(m,1H),7.23(d,J=8.80Hz,2H),7.14(d,J=2.45Hz,1H),7.07(d,J=7.82Hz,2H),7.03(d,J=8.80Hz,1H),6.93(d,J=8.80Hz,2H),6.87(d,J=7.82Hz,3H),5.13(br.s,2H),5.12(s,2H),3.83(s,3H),3.00-3.05(m,1H),2.87-2.99(m,4H),2.24(s,3H),1.22(d,J=6.36Hz,6H)。

[0560] 在室温下向N-(4-((5-(苄氧基)-2-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吲哚-1-基)甲基)苯乙基)丙-2-胺8-2(30mg,0.057mmol)的THF:EtOAc(1:1)溶液中加入氢氧化钯(5mg)。在室温、氢气气氛下将反应混合物搅拌16小时。反应完成后,将反应混合物通过Celite™垫过滤,并将滤液减压浓缩。将所得粗制化合物通过制备型HPLC纯化以得到6mg(40%收率)D-08,呈灰白色固体。

[0561] LCMS-条件-1:[M+H]$^+$=429.30;Rt=1.45min

[0562] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:8.64(br.s,1H),7.21(d,J=8.31Hz,2H),7.00(br.s,1H),6.90(d,J=8.31Hz,4H),6.85(d,J=8.80Hz,2H),6.80(d,J=7.34Hz,2H),6.69(d,J=7.82Hz,1H),5.05(s,2H),3.82(s,3H),2.83-3.23(m,6H),2.20(s,3H),1.09-1.18(m,6H)。

[0563] 1-(4-(2-(环己基氨基)乙基)苄基)-2-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吲哚-5-醇(D-09)

[0564] 在室温下向5-(苄氧基)-1-(4-(2-碘乙基)苄基)-2-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吲哚3-7(150mg,0.255mmol)和环己胺(76mg,0.765mmol)的DMF(3mL)溶液中加入三乙胺(0.10mL,0.765mmol)。在室温下将反应混合物搅拌16小时。反应完成后,将反应混合物用水淬灭,用乙酸乙酯(3×)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-5%甲醇的DCM溶液洗脱以得到105mg(74%收率)化合物9-2,呈浅棕色固体。

[0565] LCMS-条件01:[M+H]$^+$=559.35;Rt=1.86min

[0566] 在室温下向N-(4-((5-(苄氧基)-2-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吲哚-1-基)甲基)苯乙基)环己胺9-2(100mg,0.178mmol)的EtOAc(20mL)溶液中加入氢氧化钯(10mg)。在室温、氢气气氛下将反应混合物搅拌16小时。反应完成后,将反应混合物通过CeliteTM垫过滤,并将滤液浓缩。将所得粗制化合物通过制备型HPLC柱色谱法纯化以得到50mg(60%收率)标题化合物D-09,呈灰白色固体。

[0567] LCMS-条件01:[M+H]$^+$=469.20;Rt=1.55min

[0568] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:8.72(s,1H),7.29(d,J=7.82Hz,2H),7.00-7.08(m,4H),6.82(s,1H),6.76(d,J=7.82Hz,2H),6.58(d,J=7.82Hz,1H),5.16(s,2H),3.79(s,3H),2.62-2.86(m,6H),2.12(s,3H),1.78-1.87(m,2H),1.65(d,J=11.74Hz,2H),1.54(d,J=9.29Hz,2H),1.02-1.20(m,4H)。

[0569] 2-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1-(4-(2-(((2,2,2-三氟乙基)氨基)乙基)苄基)-1H-吲哚-5-醇(D-12)

[0570] 在0℃向5-(苄氧基)-2-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吲哚3-4(1.5g,4.373mmol)的DMF(10mL)溶液分批加入60%氢化钠的油分散液(420mg,17.49mmol),并在相同温度下搅拌30分钟。向所得溶液中加入2-(4-(溴甲基)苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺(1.62g,52.47mmol)的DMF溶液并在室温下搅拌16小时。反应完成后,将反应混合物用冷冰水淬灭,并用乙酸乙酯(3×)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-10%甲醇的DCM溶液洗脱以得到510mg(20%收率)化合物12-5,呈棕色油状。

[0571] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:8.66(t,J=5.87Hz,1H),7.44-7.49(m,2H),7.38(t,J=7.58Hz,2H),7.27-7.34(m,3H),7.11-7.18(m,2H),7.04(dd,J=8.07,14.92Hz,4H),6.73-6.81(m,3H),5.19(s,2H),5.11(s,2H),3.82-3.90(m,2H),3.78(s,3H),3.39(s,2H),2.16(s,3H)。

[0572] 在室温下向2-(4-((5-(苄氧基)-2-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吲哚-1-基)甲基)苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺12-5(250mg,437.1mmol)的乙酸乙酯(40mL)溶液中加入20%氢氧化钯/碳(100mg,50%水分)。在氢气气氛下将反应混合物搅拌16小时。反应完

成后,将反应混合物通过Celite™垫过滤,并用乙酸乙酯洗涤。将滤液减压浓缩,并将粗制化合物通过制备型HPLC纯化以得到210mg(99%收率)化合物12-6,呈灰白色粘稠固体。

[0573] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=483.10;Rt=2.01min

[0574] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:8.72(s,1H),7.29(d,J=8.31Hz,2H),7.01-7.09(m,5H),6.82(d,J=1.96Hz,1H),6.77(d,J=8.31Hz,2H),6.58(dd,J=1.96,8.80Hz,1H),5.16(s,2H),3.82-3.89(m,2H),3.79(s,3H),3.40(s,2H),2.12(s,3H)。

[0575] 在0℃向2-(4-((5-羟基-2-(4-甲氧基苯基)-3-甲基-1H-吲哚-1-基)甲基)苯基)-N-(2,2,2-三氟乙基)乙酰胺12-6(195mg,403.7mmol)的THF(30mL)溶液中分批加入氢化铝锂(46mg,1211.1mmol)。然后在70℃下将反应混合物加热16小时。反应完成后,将反应混合物冷却,并用饱和Na_2SO_4溶液淬灭,通过Celite™垫过滤,并用乙酸乙酯洗涤。将分离的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过制备型HPLC纯化法纯化以得到13mg(7%收率)D-12,呈浅黄色固体。

[0576] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=469.20;Rt=1.80min

[0577] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:8.70(s,1H),7.27(d,J=8.80Hz,2H),6.99-7.07(m,5H),6.79-6.82(m,1H),6.70-6.76(m,2H),6.57(dd,J=2.20,8.56Hz,1H),5.14(s,2H),3.78(s,3H),3.13-3.23(m,2H),2.70-2.74(m,2H),2.56-2.61(m,2H),2.11(s,3H)。

[0578] 1-(4-(2-(环丙基氨基)乙基)苄基)-3-氟-2-(4-甲氧基苯基)-1H-吲哚-5-醇(D-15)

[0579] 在-10℃、氩气气氛下向5-(苄氧基)-2-(4-甲氧基苯基)-1H-吲哚3-4(1.78g,5.410mmol)的乙腈:DMSO(3:2;20mL)无水溶液中加入selectfluor(1.53g,4.328mmol)。在0℃将反应混合物进一步搅拌2小时。反应完成后,将反应混合物减压浓缩,将残余物溶于乙酸乙酯(100mL)中,用水(40mL)洗涤,然后用盐水(30mL)洗涤。将分离的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-20%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到402mg(21%收率)化合物15-5,呈灰白色固体。

[0580] LCMS-条件01:$[M+18]^+$=366.10;Rt=2.24min

[0581] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:11.07(s,1H),7.71-7.75(m,2H),7.47(d,J=6.85Hz,2H),7.39(t,J=7.34Hz,2H),7.30-7.33(m,1H),7.25(dd,J=2.45,8.80Hz,1H),7.07(d,J=8.80Hz,2H),7.04(d,J=2.45Hz,1H),6.84(dd,J=2.45,8.80Hz,1H),5.12(s,2H),3.80(s,3H)。

[0582] 在0℃向5-(苄氧基)-3-氟-2-(4-甲氧基苯基)-1H-吲哚15-5(590mg,1.705mmol)的DMF(10mL)溶液中分批加入氢化钠(60%油分散液,203mg,5.115mmol)。在0℃将反应混合物进一步搅拌30分钟。向所得溶液中加入(4-(溴甲基)苯乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(671mg,2.046mmol)。在室温下将反应混合物搅拌18小时。反应完成后,将反应混合物用冷冰水淬灭,并用乙酸乙酯(3×)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-80%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到405mg(49%收率)化合物15-6,呈褐色固体。

[0583] LCMS-条件01:$[M-18]^+$=464.25;Rt=2.34min

[0584] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.52-7.56(m,2H),7.44-7.51(m,4H),7.37-7.42(m,2H),7.19(d,J=2.45Hz,1H),7.14(t,J=8.07Hz,4H),6.95(dd,J=2.45,8.80Hz,1H),6.84

(d,J=8.31Hz,2H),5.36(s,2H),5.21(s,2H),4.64(t,J=5.38Hz,1H),3.87(s,3H),3.55-3.61(m,2H),2.69(t,J=6.85Hz,2H)。

[0585] 在0℃向2-(4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(4-甲氧基苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯基)乙-1-醇15-6(405mg,0.842mmol)的CH_2Cl_2(10mL)溶液中加入三乙胺(0.35mL,2.526mmol),然后加入p-TsCl(241mg,1.263mmol)。在室温下将反应混合物搅拌18小时。反应完成后,将反应混合物用CH_2Cl_2(100mL)稀释,并用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩以得到365mg(68%收率)化合物15-7,呈棕色固体。

[0586] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=636.35;Rt=2.54min

[0587] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.63(d,J=7.83Hz,2H),7.51(d,J=7.34Hz,2H),7.40-7.47(m,4H),7.31-7.39(m,4H),7.18(d,J=2.45Hz,1H),7.11(d,J=8.31Hz,2H),7.02(d,J=8.31Hz,2H),6.93(dd,J=2.20,9.05Hz,1H),6.79(d,J=7.83Hz,2H),5.33(s,2H),5.18(s,2H),4.18(t,J=6.36Hz,2H),3.83(s,3H),2.82(t,J=6.36Hz,2H),2.39(s,3H)。

[0588] 在密封管中向4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(4-甲氧基苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯乙基4-甲基苯磺酸酯15-7(170mg,0.267mmol)的乙腈(5mL)溶液中加入DIPEA(0.81mL,1.072mmol)和环丙胺(mL,2.670mmol)。在室温下将反应混合物搅拌24小时。反应完成后,将反应混合物减压浓缩,用正己烷(2×10mL)洗涤并倾倒,然后干燥以得到135mg(96%收率)化合物15-8,呈白色固体。

[0589] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=521.31;Rt=1.74min

[0590] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.47(d,J=6.85Hz,2H),7.36-7.44(m,5H),7.33(d,J=7.34Hz,2H),7.10-7.14(m,1H),7.05(t,J=8.80Hz,4H),6.88(d,J=8.80Hz,1H),6.77(d,J=7.34Hz,2H),5.28(br.s,2H),5.14(s,2H),3.80(s,3H),2.67-2.73(m,2H),2.54-2.62(m,2H),2.03(d,J=2.93Hz,1H),0.31(d,J=5.87Hz,2H),0.15(d,J=1.96Hz,2H)。

[0591] 在0℃、氩气气氛下向N-(4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(4-甲氧基苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯乙基)环丙胺15-8(140mg,0.269mmol)的TFA(0.81mL)溶液中加入甲烷磺酸(0.13mL,2.002mmol)和三乙基硅烷(0.41mL,2.566mmol)。在室温、氩气气氛下将反应混合物搅拌2小时。反应完成后,将反应混合物减压浓缩并用乙酸乙酯(50mL)稀释。用饱和$NaHCO_3$(15mL)洗涤有机层,然后用盐水(15mL)洗涤有机层,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制物质通过制备型HPLC纯化以得到18mg(16%收率)D-15,呈白色固体。

[0592] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=431.20;Rt=1.46min

[0593] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.04(s,1H),7.40(d,J=8.31Hz,2H),7.18-7.23(m,1H),7.03-7.08(m,4H),6.82(d,J=1.96Hz,1H),6.77(d,J=7.82Hz,2H),6.67(dd,J=2.20,9.05Hz,1H),5.24(s,2H),3.80(s,3H),2.67-2.74(m,2H),2.56-2.63(m,2H),2.03(tt,J=3.36,6.66Hz,1H),0.28-0.34(m,2H),0.11-0.17(m,2H)。

[0594] 1-(4-(2-(乙基氨基)乙基)苄基)-3-氟-2-(4-甲氧基苯基)-1H-吲哚-5-醇(D-16)

[0595] 在密封管中向4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(4-甲氧基苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯乙基-4-甲基苯磺酸酯15-7(175mg,0.276mmol)的乙腈(10mL)溶液中加入DIPEA(0.24mL,1.380mmol),然后加入2N乙胺的THF溶液(1.37mL,2.760mmol)。在室温下将反应混合物搅拌

24小时。反应完成后,将反应混合物减压浓缩,用正己烷(2×10mL)洗涤并倾倒,然后干燥以得到135mg(95%收率)化合物16-8,呈白色固体。

[0596] LCMS-条件01:$[M-18]^+$=491.30;Rt=1.76min

[0597] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.54-7.58(m,3H),7.46-7.53(m,4H),7.39-7.43(m,2H),7.17-7.23(m,4H),7.15(s,1H),6.97(dd,J=2.20,9.05Hz,1H),6.91(d,J=8.31Hz,2H),5.40(s,2H),5.22(s,2H),3.89(s,3H),3.03-3.09(m,2H),2.93(q,J=7.34Hz,2H),2.81-2.87(m,2H),1.20(t,J=7.34Hz,3H)。

[0598] 在0℃、氩气气氛下向2-(4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(4-甲氧基苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯基)-N-乙基-1-胺16-8(145mg,0.285mmol)的TFA(1mL)溶液中加入甲烷磺酸(0.18mL,2.772mmol)和三乙基硅烷(0.48mL,3.005mmol)。在室温、氩气气氛下将反应混合物搅拌2小时。反应完成后,将反应混合物减压浓缩并用乙酸乙酯(50mL)稀释。用饱和$NaHCO_3$溶液(15mL)洗涤有机层,然后用盐水(15mL)洗涤有机层,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过制备型HPLC纯化法纯化以得到9mg(7%收率)D-16,呈白色固体。

[0599] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=419.20;Rt=1.39min

[0600] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.06(br.s,1H),7.41(d,J=8.80Hz,2H),7.20(d,J=8.80Hz,1H),7.06(dd,J=2.69,8.56Hz,4H),6.82(d,J=1.96Hz,1H),6.78(d,J=7.82Hz,2H),6.67(dd,J=1.96,8.80Hz,1H),5.24(s,2H),3.80(s,3H),2.59-2.73(m,5H),2.56(d,J=6.85Hz,2H),0.99(t,J=7.09Hz,3H)。

[0601] 3-氯-1-(4-(2-(乙基氨基)乙基)苄基)-2-(4-甲氧基苯基)-1H-吲哚-5-醇(D-13)

[0602] 在0℃、氩气气氛下向5-羟基-2-硝基苯甲醛13-1(15g,89.82mmol)的DMF(100mL)溶液中加入碳酸钾(18.6g,134.7mmol)和苄基溴(12mL,98.80mmol)。然后在80℃下将反应混合物加热3小时。反应完成后,将反应混合物用冷冰水淬灭,并用乙酸乙酯(3×)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗制化合物通过在正己烷中研磨来纯化以得到22g(95%收率)化合物13-2,呈灰白色固体。

[0603] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=257.95;Rt=1.94min

[0604] 在0℃向5-(苄氧基)-2-硝基苯甲醛13-2(20g,77.82mmol)的CH_2Cl_2(200mL)溶液中逐滴加入四溴化碳(39g,116.7mmol)以及三苯基膦(60g,233.46mmol)的CH_2Cl_2(50mL)无水溶液。在室温下将反应混合物搅拌2小时。反应完成后,将反应混合物通过二氧化硅垫过滤,并用CH_2Cl_2洗涤。将滤液减压浓缩并将粗制中间体溶于乙醇(200mL)中,在室温下向其中加入$SnCl_2$(52g,233.46mmol)。然后将反应混合物加热至80℃并搅拌2.5小时。反应完成后,将反应混合物用乙酸乙酯稀释,并用固体碳酸钾(100g)淬灭,搅拌并过滤。将滤液用盐水(600mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-30%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到14g(48%收率)化合物13-3,呈深棕色液体。

[0605] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=383.95;Rt=2.13min

[0606] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.46-7.48(m,1H),7.26-7.41(m,5H),6.97(d,J=2.45Hz,1H),6.80(dd,J=2.69,8.56Hz,1H),6.62(d,J=8.80Hz,1H),4.96(s,2H),4.85(s,2H)。

[0607] 在室温、氩气气氛下向4-(苄氧基)-2-(2,2-二溴乙烯基)苯胺13-3(14g,36.55mmol)的甲苯(100mL)溶液中同时加入(4-甲氧基苯基)硼酸(8.33g,54.83mmol)、K_3PO_4(36.5g,182.7mmol)并脱气10分钟。用氩气将另一个烧瓶中制得的$Pd(OAc)_2$(1.5g,0.365mmol)和S-Phos(2g,0.731mmol)的甲苯(50mL)溶液脱气10分钟,并在室温、氩气气氛下加入到上述反应混合物中。在90℃下将反应混合物加热并搅拌4小时。反应完成后,将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯(3×)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-30%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到4.8g(40%收率)化合物13-4,呈灰白色固体。

[0608] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=330.00;Rt=2.19min

[0609] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:11.23(s,1H),7.74(d,J=8.80Hz,2H),7.46(d,J=7.34Hz,2H),7.35-7.41(m,2H),7.27-7.32(m,1H),7.24(d,J=8.80Hz,1H),7.06(d,J=2.45Hz,1H),7.00(d,J=8.80Hz,2H),6.77(dd,J=2.45,8.80Hz,1H),6.65(d,J=1.5Hz,1H),5.08(s,2H),3.78(s,3H)。

[0610] 在-10℃下向5-(苄氧基)-2-(4-甲氧基苯基)-1H-吲哚13-4(1.75g,5.319mmol)的CH_2Cl_2(20mL)溶液中加入N-氯代琥珀酰亚胺(568mg,4.255mmol)。然后在-10℃下将反应混合物搅拌1小时。反应完成后,将反应混合物用CH_2Cl_2(50mL)稀释,用亚硫酸钠水溶液(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并在减压浓缩。将所得粗制化合物在甲醇(2mL)中搅拌10分钟,过滤并干燥以得到825mg(43%收率)化合物13-5,呈灰白色固体。

[0611] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=363.95;Rt=2.30min.

[0612] 在0℃向5-(苄氧基)-3-氯-2-(4-甲氧基苯基)-1H-吲哚13-5(820mg,2.525mmol)的DMF(10mL)溶液中分批加入氢化钠(60%油分散液,320mg,6.756mmol)。在0℃将反应混合物进一步搅拌30分钟。向所得溶液中加入(4-(溴甲基)苯乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(960mg,2.929mmol)。在室温下将反应混合物搅拌18小时。反应完成后,将反应混合物用冷冰水淬灭,并用乙酸乙酯(3×)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-80%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到605mg(54%收率)化合物13-7,呈灰白色粘稠固体。

[0613] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=498.10;Rt=2.32min

[0614] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.46-7.50(m,2H),7.31-7.43(m,6H),7.04-7.10(m,5H),6.91(dd,J=2.45,8.80Hz,1H),6.73-6.78(m,2H),5.29(s,2H),5.15(s,2H),3.81(s,3H),3.47-3.54(m,2H),2.61(t,J=7.09Hz,2H)。

[0615] 在0℃向2-(4-((5-(苄氧基)-3-氯-2-(4-甲氧基苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯基)乙-1-醇13-7(550mg,1.106mmol)的CH_2Cl_2(10mL)溶液中加入三乙胺(0.46mL,3.319mmol),然后加入p-TsCl(318mg,1.660mmol)。在室温下将反应混合物搅拌18小时。反应完成后,将反应混合物用CH_2Cl_2(100mL)稀释,并用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩以得到590mg(81%收率)化合物13-8,呈灰白色固体。

[0616] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=652.25;Rt=2.57min

[0617] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.67(d,J=7.82Hz,2H),7.57(d,J=7.34Hz,2H),7.45-7.51(m,4H),7.40-7.45(m,2H),7.37(d,J=8.31Hz,2H),7.15-7.19(m,3H),7.06(d,J

=7.82Hz,2H),7.01(dd,J=1.96,8.80Hz,1H),6.83(d,J=7.82Hz,2H),5.39(s,2H),5.25(s,2H),4.23(t,J=6.36Hz,2H),3.90(s,3H),2.87(t,J=6.36Hz,2H),2.44(s,3H)。

[0618] 在密封管中向4-((5-(苄氧基)-3-氯-2-(4-甲氧基苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯乙基4-甲基苯磺酸酯13-8(580mg,0.891mmol)的乙腈(15mL)溶液中加入2N乙胺的THF(4.4mL,mmol)和DIPEA(0.5mL,2.673mmol)溶液。然后在室温下将反应混合物搅拌24小时。反应完成后,将反应混合物减压浓缩,用正己烷(2×10mL)洗涤并倾倒,然后干燥以得到252mg(53%收率)化合物13-9,呈白色固体。

[0619] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=525.15;Rt=1.82min

[0620] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.54-7.58(m,3H),7.46-7.53(m,4H),7.40-7.45(m,2H),7.15-7.22(m,5H),7.00(dd,J=2.20,9.05Hz,1H),6.91(d,J=8.31Hz,2H),5.40(s,2H),5.24(s,2H),3.90(s,3H),3.07-3.12(m,2H),2.97(q,J=7.34Hz,2H),2.83-2.89(m,2H),1.21(t,J=7.09Hz,3H)。

[0621] 在0℃、氩气气氛下向2-(4-((5-(苄氧基)-3-氯-2-(4-甲氧基苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯基)-N-乙基-1-胺13-9(250mg,0.476mmol)的TFA(1.5mL)溶液中加入甲烷磺酸(0.25mL,3.850mmol)和三乙基硅烷(0.75mL,4.695mmol)。在室温、氩气气氛下将反应混合物搅拌2小时。反应完成后,将反应混合物减压浓缩并用乙酸乙酯(100mL)稀释。用饱和$NaHCO_3$(30mL)洗涤分离的有机层,然后用盐水(30mL)洗涤有机层,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过制备型HPLC纯化以得到45mg(22%收率)D-13,呈白色固体。

[0622] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=435.20;Rt=1.46min

[0623] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:8.32(s,1H),7.39(d,J=8.80Hz,2H),7.21(d,J=8.80Hz,1H),7.06(d,J=8.80Hz,4H),6.81(d,J=2.45Hz,1H),6.78(d,J=7.82Hz,2H),6.65-6.70(m,1H),5.24(s,2H),3.80(s,3H),2.75-2.82(m,2H),2.62-2.69(m,4H),1.02(t,J=7.34Hz,3H)。

[0624] 1-(4-(2-(环丙基氨基)乙基)苄基)-3-氟-2-(邻甲苯基)-1H-吲哚-5-醇(D-28)

[0625] 在室温、氩气气氛下向4-(苄氧基)-2-(2,2-二溴乙烯基)苯胺13-3(5.5g,14.360mmol)的甲苯:乙醇(9:1;60mL)溶液中加入2-甲基-苯基硼酸(2.54g,18.66mmol)和2M Na_2CO_3溶液(4.56g,43.08mmol),并用氩气将混合物脱气30分钟。向所得溶液中加入$Pd(PPh_3)_4$(830mg,0.718mmol),并在室温下继续脱气另外10分钟。然后在90℃下将反应混合物加热并搅拌18小时。反应完成后,将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-15%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到2.35g(52%收率)化合物28-1,呈粘稠油状。

[0626] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=314.10;Rt=2.38min

[0627] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:8.03(br.s,1H),7.48(d,J=7.46Hz,2H),7.43-7.46(m,1H),7.39(t,J=7.46Hz,2H),7.22-7.34(m,5H),7.18(d,J=1.96Hz,1H),6.95(dd,J=1.90,8.74Hz,1H),6.51-6.54(m,1H),5.12(s,2H),2.49(s,3H)。

[0628] 在-10℃、氩气气氛下向5-(苄氧基)-2-(邻甲苯基)-1H-吲哚28-1(2.34g,7.667mmol)的ACN:DMSO(3:2;25mL)无水溶液中加入selectfluor(2.1g,6.134mmol)。然后在0℃将反应混合物搅拌2小时。反应完成后,将反应混合物减压浓缩,将残余物溶于乙酸乙

酯(100mL)中,用水(40mL)洗涤,然后用盐水(30mL)洗涤。将分离的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-15%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱,然后进行制备型TLC以得到820mg(33%收率)化合物28-2,呈灰白色固体。

[0629] LCMS-条件01:$[M-18]^+$=314.11;Rt=2.38min

[0630] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:8.04(s,1H),7.47-7.51(m,2H),7.38-7.45(m,3H),7.26-7.33(m,4H),7.21-7.25(m,1H),7.16(d,J=2.45Hz,1H),6.95-7.00(m,1H),5.14(s,2H),2.43(3,3H)。

[0631] 在0℃向5-(苄氧基)-3-氟-2-(邻甲苯基)-1H-吲哚28-2(450mg,1.364mmol)的DMF(10mL)溶液中分批加入氢化钠(60%油分散液,163mg,4.092mmol)。然后在0℃将反应混合物搅拌30分钟。向所得溶液中加入叔丁基(4-(溴甲基)苯乙氧基)二甲基硅烷(591mg,1.773mmol)。在室温下将反应混合物搅拌2小时。反应完成后,将反应混合物用冷冰水淬灭,并用乙酸乙酯(3×25mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩以得到902mg(粗制)化合物28-3,呈无色粘稠液体。

[0632] LCMS-条件01:$[M-18]^+$=562.30;Rt=3.09min

[0633] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.44-7.48(m,2H),7.35-7.42(m,4H),7.28-7.34(m,3H),7.11-7.16(m,2H),7.00(d,J=7.83Hz,2H),6.88(dd,J=1.96,8.80Hz,1H),6.66(d,J=7.83Hz,2H),5.13(s,1H),5.12(s,1H),5.09(br.s,1H),5.07(br.s,1H),3.65(t,J=6.60Hz,2H),2.61(t,J=6.85Hz,2H),2.09(s,3H),0.76(s,9H),-0.13(s,6H)。

[0634] 在室温下向0℃5-(苄氧基)-1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苄基)-3-氟-2-(邻甲苯基)-1H-吲哚28-3(900mg,1.559mmol)的THF(10mL)溶液中逐滴加入1M四丁基氟化铵的THF溶液(2.3mL,2.339mmol)并搅拌2小时。反应完成后,将反应混合物减压浓缩并用乙酸乙酯稀释。将分离的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩以得到780mg(粗制)化合物28-4,呈无色粘稠液体,其无需进一步纯化即可直接用于下一步骤。

[0635] LCMS-条件01:$[M-18]^+$=448.10;Rt=2.39min

[0636] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.45-7.51(m,2H),7.37-7.43(m,2H),7.29-7.35(m,3H),7.22-7.24(m,2H),7.17(d,J=2.45Hz,1H),7.13(dd,J=2.20,9.05Hz,1H),7.04(d,J=7.83Hz,2H),6.92(dd,J=2.45,8.80Hz,1H),6.78(d,J=7.83Hz,2H),5.13(s,1H),5.12(s,1H),5.07(s,1H),5.03(s,1H),3.79(t,J=6.36Hz,2H),3.48(q,J=6.85Hz,1H),2.78(t,J=6.36Hz,2H),2.19(s,3H)。

[0637] 在0℃向2-(4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(邻甲苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯基)乙-1-醇28-4(750mg,1.613mmol)的CH_2Cl_2(10mL)溶液中加入三乙胺(0.67mL,4.839mmol),然后加入甲苯磺酰氯(371mg,1.936mmol)。在室温下将反应混合物搅拌18小时。反应完成后,将反应混合物用DCM稀释,并用水和盐水洗涤。将有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-30%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到451mg(45%收率)化合物28-5,呈无色粘稠液体。

[0638] LCMS-条件01:$[M-18]^+$=602.22;Rt=2.62min

[0639] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.63(d,J=8.31Hz,2H),7.46-7.50(m,2H),7.39-7.42(m,1H),7.38(s,2H),7.30-7.36(m,3H),7.23(d,J=4.40Hz,3H),7.12-7.17(m,2H),6.92(d,J=7.83Hz,3H),6.72(d,J=7.83Hz,2H),5.12(s,1H),5.11(s,1H),5.07(s,1H),5.01

(s,1H),4.12(t,J=6.85Hz,2H),2.85(t,J=6.85Hz,2H),2.39(s,3H),2.16(s,3H)。

[0640] 在密封管中向4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(邻甲苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯乙基4-甲基苯磺酸酯28-5(225mg,0.363mmol)的乙腈(5mL)溶液中加入DIPEA(0.6mL,3.635mmol)和环丙胺(208mg,3.635mmol)。在室温下将反应混合物搅拌72小时。反应完成后,将反应混合物减压浓缩,并用乙酸乙酯稀释。用水和盐水洗涤有机层,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩210mg(粗制)化合物28-6,呈灰白色固体,其无需进一步纯化即可直接用于下一步骤。

[0641] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=505.35;Rt=1.48min

[0642] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.46-7.50(m,2H),7.36-7.42(m,2H),7.28-7.35(m,2H),7.20-7.23(m,2H),7.13-7.18(m,3H),6.96(d,J=8.31Hz,2H),6.92(dd,J=2.45,8.80Hz,1H),6.72(d,J=7.83Hz,2H),5.12(s,1H),5.11(s,1H),5.04(s,1H),4.99(s,1H),3.02-3.07(m,2H),2.89-2.95(m,2H),2.35-2.40(m,1H),2.32(s,3H),1.40-1.50(m,4H)。

[0643] 在室温下向N-(4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(邻甲苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯乙基)环丙胺28-6(280mg,0.555mmol)的乙酸乙酯:甲醇(4:1;7mL)溶液中加入20%氢氧化钯/碳(55mg,20%w/w)。在氢气气氛下将反应混合物搅拌18小时。反应完成后,将反应混合物通过Celite™垫过滤,并用乙酸乙酯洗涤。将滤液减压浓缩,并将粗制化合物通过制备型HPLC纯化以得到28mg(12%收率)D-28,呈白色固体。

[0644] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=415.22;Rt=1.52min

[0645] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.05(s,1H),7.27-7.34(m,5H),6.98(d,J=7.78Hz,2H),6.83(d,J=2.01Hz,1H),6.69(dd,J=2.13,8.91Hz,1H),6.64(d,J=7.78Hz,2H),5.01-5.11(m,2H),2.67-2.69(m,2H),2.55-2.58(m,2H),2.07(s,3H),1.99-2.03(m,1H),0.18-0.25(m,2H),0.02-0.08(m,2H)。

[0646] 3-氟-2-(2-甲氧基苯基)-1-(4-(2-(丙基氨基)乙基)苄基)-1H-吲哚-5-醇(D-87)

[0647] 在室温、氩气气氛下向4-(苄氧基)-2-(2,2-二溴乙烯基)苯胺13-3(15g,39.16mmol)的甲苯:乙醇(3:1,80mL)溶液中同时加入2-甲氧基苯基硼酸(7.73g,50.86mmol)和Na_2CO_3水溶液(12.45g,117.45mmol)并脱气30分钟。向所得溶液中加入$Pd(PPh_3)_4$(2.26g,1.956mmol),并继续脱气另外10分钟。将反应混合物进一步加热至90℃并搅拌18小时。反应完成后,将反应混合物用水稀释,并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-8%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到5g(39%收率)化合物87-2,呈粘稠固体。

[0648] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=329.70;Rt=2.21min

[0649] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:11.02(s,1H),7.77(dd,J=1.47,7.83Hz,1H),7.46-7.49(m,2H),7.39(t,J=7.34Hz,2H),7.29-7.36(m,3H),7.10-7.15(m,2H),7.01-7.07(m,1H),6.79-6.84(m,2H),5.10(s,2H),3.93(s,3H)。

[0650] 在-10℃、氩气气氛下向5-(苄氧基)-2-(2-甲氧基苯基)-1H-吲哚87-2(4.5g,13.67mmol)的乙腈:DMSO(5:2,35mL)无水溶液中加入selectfluor(4.84g,13.67mmol)。在室温下将反应混合物搅拌4小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物减压浓缩,将残余物溶于乙酸乙酯(100mL)中,用水(40mL)洗涤,然后用盐水(30mL)洗涤。将分离的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-5%乙

酸乙酯的正己烷溶液洗脱,然后进行制备TLC以得到2.2g(46%收率)化合物87-3,呈棕色固体。

[0651] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=348.10;Rt=2.29min

[0652] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:10.64(s,1H),7.54(d,J=7.53Hz,1H),7.36-7.40(m,2H),7.26-7.33(m,3H),7.21-7.26(m,2H),7.06-7.10(m,1H),6.95-6.99(m,2H),6.77(dd,J=2.13,8.91Hz,1H),5.04(s,2H),3.79(s,3H)。

[0653] 在0℃向5-(苄氧基)-3-氟-2-(2-甲氧基苯基)-1H-吲哚87-3(1.5g,4.319mmol)的DMF(10mL)溶液中分批加入氢化钠(60%油分散液,863mg,21.58mmol)并在0℃搅拌30分钟。向所得溶液中加入(4-(溴甲基)苯乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(1.7g,5.182mmol)。然后在室温下将反应混合物搅拌2小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用冷冰水淬灭,并用乙酸乙酯(3×75mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-4%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到2g(77%收率)化合物87-4,呈粘稠黄色油状。

[0654] LCMS-条件-1:$[M+Na]^+$=618.35;Rt=2.76min

[0655] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.44(d,J=7.82Hz,2H),7.37(t,J=7.58Hz,2H),7.29(d,J=5.87Hz,2H),7.22-7.26(m,1H),7.11-7.18(m,2H),7.02-7.05(m,1H),7.00(d,J=7.34Hz,3H),6.83(dd,J=2.45,9.29Hz,1H),6.74(d,J=7.83Hz,2H),5.74(s,2H),5.11(s,2H),3.71(s,3H),3.60-3.68(m,2H),2.60(t,J=6.60Hz,2H),0.76(s,9H),-0.13(s,6H)。

[0656] 在室温下向0℃5-(苄氧基)-1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苄基)-3-氟-2-(2-甲氧基苯基)-1H-吲哚87-4(2g,3.361mmol)的THF(20mL)溶液中逐滴加入1M四丁基氟化铵的THF溶液(5mL,5.042mmol)并搅拌2小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物减压浓缩,用水稀释并用乙酸乙酯(2×10mL)稀释。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-30%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到1.3g(81%收率)化合物87-5,呈无色粘稠浆状。

[0657] LCMS-条件-1:$[M+Na]^+$=504.15;Rt=2.35min

[0658] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.55(d,J=7.34Hz,2H),7.47(t,J=7.34Hz,2H),7.36-7.43(m,3H),7.22-7.28(m,2H),7.19(d,J=2.45Hz,1H),7.14(t,J=7.34Hz,1H),7.09(d,J=7.83Hz,2H),6.95(dd,J=2.20,9.05Hz,1H),6.83(d,J=7.82Hz,2H),5.09-5.14(m,4H),4.63(t,J=5.14Hz,1H),3.81(s,3H),3.54-3.61(m,2H),2.68(t,J=6.85Hz,2H)。

[0659] 在0℃向2-(4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(2-甲氧基苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯基)乙-1-醇87-5(1.3g,2.702mmol)的CH_2Cl_2(15mL)溶液中加入三乙胺(1.1mL,8.108mmol),然后加入甲苯磺酰氯(621mg,3.243mmol),并在室温下将反应混合物搅拌3小时,反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物减压浓缩,用水稀释并用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-10%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到1.3g(76%收率)化合物87-6,呈浅棕色固体。

[0660] LCMS-条件-1:$[M+Na]^+$=658.20;Rt=2.53min

[0661] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.54(d,J=8.31Hz,2H),7.45(d,J=8.31Hz,3H),7.34-7.40(m,2H),7.27-7.33(m,3H),7.24(d,J=8.31Hz,2H),7.12-7.19(m,1H),7.10(d,J

＝1.96Hz,1H),7.04(t,J＝7.34Hz,1H),6.91(d,J＝7.82Hz,2H),6.86(dd,J＝2.20,9.05Hz,1H),6.71(d,J＝7.82Hz,2H),5.12(s,2H),5.08(s,1H),5.00(br.s,1H),4.10(t,J＝6.36Hz,2H),3.70(s,3H),2.74(t,J＝6.36Hz,2H),2.32(s,3H)。

[0662] 在密封管中向4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(2-甲氧基苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯乙基4-甲基苯磺酸酯87-6(300mg,0.472mmol)的乙腈(4mL)溶液中加入DIPEA(0.5mL,2.834mmol)和丙胺(83mg,1.417mmol)。然后在室温下将反应混合物搅拌48小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物减压浓缩,用水稀释并用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-5%甲醇的DCM溶液洗脱以得到200mg(65%收率)化合物87-7,呈黄色粘稠固体。

[0663] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$＝523.30;Rt＝1.94min

[0664] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.46(d,J＝7.88Hz,3H),7.39(t,J＝7.63Hz,2H),7.27-7.34(m,3H),7.15-7.20(m,1H),7.11(d,J＝1.97Hz,1H),7.05-7.08(m,1H),7.03(d,J＝8.37Hz,2H),6.86(dd,J＝2.46,8.86Hz,1H),6.78(d,J＝8.37Hz,2H),5.14(s,2H),4.96-5.13(m,2H),3.73(s,3H),2.74-2.81(m,2H),2.62-2.69(m,2H),2.58(t,J＝7.38Hz,2H),1.38-1.47(m,2H),1.23(br.s,1H),0.80-0.86(m,3H)。

[0665] 在室温下向N-(4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(2-甲氧基苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯乙基)丙-1-胺87-7(200mg,0.361mmol)的乙酸乙酯:甲醇(1:1;3mL)溶液中加入20%氢氧化钯/碳(100mg),在氢气氛下将反应混合物搅拌18小时,反应完成(通过TLC和LCMS监测)后,将反应混合物通过Celite™垫过滤,并用乙酸乙酯洗涤。将滤液减压浓缩,并将粗制化合物通过制备型HPLC纯化以得到55mg(16%收率)D-87,呈灰白色固体。

[0666] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$＝433.20;Rt＝1.39min

[0667] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.04(br.s,1H),7.43-7.49(m,1H),7.31(dd,J＝1.71,7.58Hz,1H),7.14-7.20(m,2H),6.98-7.07(m,3H),6.81(d,J＝2.45Hz,1H),6.74(d,J＝8.31Hz,2H),6.65(dd,J＝2.45,8.80Hz,1H),5.06-5.20(m,1H),4.87-5.02(m,1H),3.72(s,3H),2.53-2.64(m,4H),2.41(t,J＝7.09Hz,2H),1.23-1.38(m,3H),0.80(t,J＝7.58Hz,3H)。

[0668] 1-(4-(2-(环丁基氨基)乙基)苄基)-2-(2,6-二甲基苯基)-3-氟-1H-吲哚-5-醇(D-50)

[0669] 在室温、氩气气氛下向4-(苄氧基)-2-(2,2-二溴乙烯基)苯胺13-3(5g,13.05mmol)的甲苯-乙醇(35:6mL)溶液中同时加入2,6-二甲基苯基硼酸(2.5g,16.78mmol)和Na_2CO_3(4.1g,38.67mmol)水溶液(3mL),并脱气30分钟。向所得溶液中加入$Pd(PPh_3)_4$(753mg,0.652mmol),并在室温下继续脱气另外10分钟。然后将反应混合物加热至90℃18小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-15%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到1g(24%收率)化合物50-1,呈粘稠棕色浆状。

[0670] LCMS-条件01:$[M+H]^+$＝328.20;Rt＝2.38min

[0671] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:10.95(br.s,1H),7.45-7.50(m,2H),7.40(t,J＝7.34Hz,2H),7.33(d,J＝7.34Hz,1H),7.22(t,J＝7.83Hz,2H),7.14(d,J＝7.82Hz,3H),

6.80(dd,J=1.96,8.80Hz,1H),6.20(s,1H),5.11(s,2H),2.11(s,6H)。

[0672] 在-10℃、氩气气氛下向5-(苄氧基)-2-(2,6-二甲基苯基)-1H-吲哚50-1(1g,3.058mmol)的乙腈:DMSO(3:1mL)无水溶液中加入selectfluor(1.08g,3.051mmol)。在0℃将反应混合物进一步搅拌2小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物减压浓缩,将残余物溶于乙酸乙酯(100mL)中,用水(40mL)洗涤,然后用盐水(30mL)洗涤。将分离的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-10%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱,然后进行制备TLC以得到500mg(52%收率)化合物50-2,呈棕色固体。

[0673] LCMS-条件01:$[M+18]^+$=364.00;Rt=2.49min

[0674] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:10.83(br.s,1H),7.48(d,J=7.34Hz,3H),7.36-7.43(m,2H),7.28-7.36(m,2H),7.15-7.26(m,4H),5.14(s,2H),2.14(s,6H)。

[0675] 在0℃向5-(苄氧基)-2-(2,6-二甲基苯基)-3-氟-1H-吲哚50-2(500mg,1.449mmol)的DMF(5mL)溶液中分批加入氢化钠(60%油分散液,145mg,6.041mmol)并搅拌30分钟。向所得溶液中加入叔丁基(4-(氯甲基)苯乙氧基)二甲基硅烷(572mg,1.738mmol)。然后在室温下将反应混合物搅拌2小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用冷冰水淬灭,并用乙酸乙酯(3×25mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-10%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到500mg(60%收率)化合物50-3,呈粘稠油状。

[0676] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=594.20;Rt=3.17min

[0677] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.39-7.49(m,4H),7.28-7.35(m,2H),7.14-7.22(m,4H),6.98(d,J=6.85Hz,2H),6.88(d,J=9.29Hz,1H),6.66(d,J=6.85Hz,2H),5.15(s,2H),4.95(s,2H),3.73(t,J=6.85Hz,2H),2.70(t,J=6.36Hz,2H),1.90(s,6H),0.78(s,9H),-0.09(s,6H)。

[0678] 在室温下向5-(苄氧基)-1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苄基)-2-(2,6-二甲基苯基)-3-氟-1H-吲哚50-3(500mg,0.842mmol)的THF(10mL)溶液中逐滴加入1M四丁基氟化铵的THF(1.25mL,4.809mmol)溶液并搅拌1小时,反应完成(由TLC和LCMS监测)后,用饱和$NaHCO_3$溶液淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-40%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到400mg(82%收率)化合物50-4,呈灰白色固体。

[0679] LCMS-条件01:$[M-18]^+$=462.50;Rt=2.36min

[0680] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.54(d,J=6.85Hz,3H),7.43-7.48(m,2H),7.36-7.41(m,3H),7.31(d,J=7.82Hz,1H),7.22(d,J=7.34Hz,2H),7.06(d,J=7.83Hz,2H),6.72(d,J=7.82Hz,2H),5.21(s,2H),5.00(s,2H),4.59-4.64(m,1H),3.61-3.67(m,2H),2.75-2.81(m,2H),1.98(s,6H)。

[0681] 在0℃向2-(4-((5-(苄氧基)-2-(2,6-二甲基苯基)-3-氟-1H-吲哚-1-基)甲基)苯基)乙-1-醇50-4(400mg,0.834mmol)的CH_2Cl_2(10mL)溶液中加入三乙胺(0.46mL,3.366mmol),然后加入甲苯磺酰氯(236mg,1.248mmol)。然后在室温下将反应混合物搅拌18小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用CH_2Cl_2稀释。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩以得到400mg(78%收率)化合物50-5,呈无色粘稠

油状。

[0682] LCMS-条件01:[M+H]$^+$=634.25;Rt=2.62min

[0683] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.64(d,J=7.83Hz,2H),7.54(d,J=4.89Hz,2H),7.43-7.49(m,3H),7.35(t,J=6.60Hz,4H),7.19-7.24(m,3H),6.99(d,J=7.83Hz,3H),6.69(d,J=7.82Hz,2H),5.16(s,2H),4.96(s,2H),4.15-4.21(m,2H),2.83(t,J=5.87Hz,2H),2.40(s,3H),1.97(s,6H)。

[0684] 在密封管中向4-((5-(苄氧基)-2-(2,6-二甲基苯基)-3-氟-1H-吲哚-1-基)甲基)苯乙基4-甲基苯磺酸酯50-5(200mg,0.316mmol)的乙腈(2mL)溶液中加入3-甲基氮杂环丁烷盐酸盐(112mg,1.577mmol)和DIPEA(0.4mL,2.158mmol)。在室温下将反应混合物进一步搅拌48小时。反应完成后,将反应混合物减压浓缩,并用乙酸乙酯(2×10mL)洗涤。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-10%甲醇的CH_2Cl_2溶液洗脱以得到100mg(60%收率)标题化合物50-6,呈粘稠油状。

[0685] LCMS-条件01:[M+H]$^+$=533.65;Rt=1.81min

[0686] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.45-7.51(m,3H),7.40(t,J=7.58Hz,2H),7.31(dd,J=7.58,15.89Hz,2H),7.11-7.19(m,3H),6.98-7.04(m,2H),6.93(dd,J=1.96,8.80Hz,1H),6.67(d,J=7.83Hz,2H),5.15(s,2H),4.95(s,2H),3.19-3.29(m,1H),2.55-2.67(m,4H),2.01-2.12(m,2H),1.91(s,6H),1.49-1.74(m,5H)。

[0687] 在室温下向N-(4-((5-(苄氧基)-2-(2,6-二甲基苯基)-3-氟-1H-吲哚-1-基)甲基)苯乙基)环丁胺50-6(100mg,0.187mmol)的乙酸乙酯:甲醇(1:1,4mL)溶液中加入20%氢氧化钯/碳(25mg)。然后在氢气气氛下将反应混合物搅拌18小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物通过Celite™垫过滤,并用乙酸乙酯洗涤。将滤液减压浓缩,并将粗制化合物通过制备型HPLC纯化以得到20mg(24%收率)D-50,呈灰白色固体。

[0688] LCMS-条件01:[M+H]$^+$=443.15;Rt=1.61min

[0689] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.06(br.s,1H),7.37(dd,J=2.45,8.80Hz,1H),7.27-7.32(m,1H),7.15(d,J=7.34Hz,2H),6.98(d,J=7.83Hz,2H),6.84(d,J=1.96Hz,1H),6.72(dd,J=2.20,9.05Hz,1H),6.65(d,J=8.31Hz,2H),4.90(s,2H),3.06-3.12(m,1H),2.52-2.55(m,3H),2.00-2.08(m,2H),1.91(s,6H),1.49-1.63(m,5H)。

[0690] 2-(2,6-二甲基苯基)-1-(4-(2-(乙基氨基)乙基)苄基)-3-氟-1H-吲哚-5-醇(D-78)

[0691] 在密封管中向4-((5-(苄氧基)-2-(2,6-二甲基苯基)-3-氟-1H-吲哚-1-基)甲基)苯乙基4-甲基苯磺酸酯50-5(200mg,0.315mmol)的乙腈(0.5mL)溶液中加入乙胺(2M的THF溶液,1.57mL,3.15mmol)和DIPEA(326mg,2.52mmol)。然后在室温下将反应混合物搅拌4天。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物减压浓缩,并将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-20%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到100mg(60%收率)化合物78-1,呈半固体。

[0692] LCMS-条件1:[M+H]$^+$=507.30;Rt=1.87min

[0693] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.45-7.49(m,3H),7.39-7.43(m,2H),7.29-7.35(m,2H),7.05-7.19(m,5H),6.91-6.94(m,1H),6.73(d,J=8.0Hz,2H),5.16(s,2H),4.97(s,2H),2.99-3.01(m,2H),2.87(d,J=7.6Hz,2H),2.74-2.79(m,2H),2.28(br.S,1H),1.94(s,

6H),1.12(t,J=7.6Hz,3H)。

[0694] 在室温下向2-(4-((5-(苄氧基)-2-(2,6-二甲基苯基)-3-氟-1H-吲哚-1-基)甲基)苯基)-N-乙基乙烷-1-胺78-1(100mg,0.196mmol)的乙酸乙酯:甲醇(1:1;4mL)溶液中加入20%氢氧化钯/碳(25mg)。然后在氢气气氛下将反应混合物搅拌18小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物通过Celite™垫过滤,并用乙酸乙酯洗涤。将滤液减压浓缩,并将粗制化合物通过制备型HPLC纯化以得到18mg(10%收率)D-78,呈灰白色固体。

[0695] LCMS-条件1:$[M+H]^+$=417.50;Rt=1.45min

[0696] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.02(s,1H),7.38(dd,J=1.96,8.80Hz,1H),7.26-7.32(m,1H),7.15(d,J=7.34Hz,2H),6.99(d,J=7.82Hz,2H),6.84(d,J=1.96Hz,1H),6.72(dd,J=2.45,8.80Hz,1H),6.66(d,J=8.31Hz,2H),4.90(s,2H),2.53-2.68(m,6H),1.91(s,6H),0.95(t,J=7.09Hz,3H)。

[0697] 1-(4-(2-(环丙基氨基)乙基)苄基)-3-氟-2-(4-羟基-2-甲基苯基)-1H-吲哚-5-醇(D-52)

[0698] 在室温、氩气气氛下向4-(苄氧基)-2-(2,2-二溴乙烯基)苯胺13-3(6g,15.66mmol)的甲苯-乙醇(1:1,50mL)溶液中同时加入2-甲基-4-甲氧基-苯基硼酸(3.4g,20.36mmol)和Na_2CO_3饱和溶液(5.06g,46.99mmol),并脱气30分钟。向所得溶液中加入$Pd(PPh_3)_4$(906mg,0.784mmol),并在室温下继续脱气另外10分钟。然后在90℃下将反应混合物加热并搅拌18小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-10%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到1.91g(36%收率)化合物52-1,呈粘稠棕色浆状。

[0699] LCMS-条件1:$[M+H]^+$=344.10;Rt=2.35min

[0700] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:11.08(s,1H),7.52(t,J=7.09Hz,3H),7.45(t,J=7.34Hz,2H),7.39(d,J=7.34Hz,1H),7.32(d,J=8.31Hz,1H),7.17(d,J=2.45Hz,1H),6.97(d,J=2.45Hz,1H),6.93(dd,J=2.45,8.80Hz,1H),6.86(dd,J=2.45,8.80Hz,1H),6.45(d,J=1.96Hz,1H),5.16(s,2H),3.85(s,3H),2.49(s,3H)。

[0701] 在-10℃、氩气气氛下向5-(苄氧基)-2-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-1H-吲哚52-1(1.9g,5.539mmol)的乙腈:DMSO(4:1,30mL)无水溶液中加入selectfluor(1.76g,4.98mmol)。然后在0℃将反应混合物搅拌2小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物减压浓缩,将残余物溶于乙酸乙酯(100mL)中,用水(40mL)洗涤,然后用盐水(30mL)洗涤。将有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-10%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱,然后进行制备TLC以得到790mg(40%收率)化合物52-2,呈棕色固体。

[0702] LCMS-条件1:$[M-18]^+$=344.05;Rt=2.39min

[0703] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:10.84(s,1H),7.45-7.49(m,2H),7.36-7.41(m,2H),7.30-7.34(m,2H),7.24(dd,J=2.22,8.61Hz,1H),7.06(d,J=1.97Hz,1H),6.93(d,J=2.46Hz,1H),6.87(ddd,J=2.46,8.86,10.83Hz,2H),5.13(s,2H),3.79(s,3H),2.31(s,3H)。

[0704] 在0℃向5-(苄氧基)-3-氟-2-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-1H-吲哚52-2(800mg,

2.216mmol)的DMF(10mL)溶液中分批加入氢化钠(60％油分散液,320mg,6.630mmol)并在0℃搅拌30分钟。向所得溶液中加入叔丁基(4-(氯甲基)苯乙氧基)二甲基硅烷(904mg,2.756mmol)。在室温下将反应混合物搅拌18小时。反应完成(由TLC监测)后,将反应混合物用冷冰水淬灭,用乙酸乙酯(3×25mL)萃取并用水(50mL)和盐水(20mL)洗涤。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-10％乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到960mg(72％收率)化合物52-3,呈棕色粘稠油状。

[0705] LCMS-条件1:$[M+H]^+$=609.86;Rt=2.27min

[0706] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.46-7.50(m,2H),7.37-7.42(m,3H),7.15-7.17(m,1H),7.09(dd,J=2.46,8.86Hz,1H),7.02(d,J=7.88Hz,3H),6.89(dd,J=2.46,8.86Hz,1H),6.83(d,J=2.46Hz,1H),6.75-6.79(m,3H),5.13(s,2H),4.97-5.10(m,2H),3.84(s,3H),3.72(t,J=7.14Hz,2H),2.73(t,J=6.89Hz,2H),2.17(s,3H),0.85(s,9H),0.01(s,3H)。

[0707] 在室温下向5-(苄氧基)-1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苄基)-3-氟-2-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-1H-吲哚52-3(900mg,1.477mmol)的THF(10mL)溶液中逐滴加入1M四丁基氟化铵的THF(0.58mL,0.580mmol)溶液并搅拌1小时。反应完成(由TLC监测)后,用饱和$NaHCO_3$溶液淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯(3×25mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-40％乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到600mg(82％收率)化合物52-4,呈无色粘稠油状。

[0708] LCMS-条件1:$[M+H]^+$=496.10;Rt=2.39min

[0709] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.49-7.53(m,2H),7.35-7.47(m,4H),7.28(d,J=8.37Hz,1H),7.16(d,J=1.97Hz,1H),7.06(d,J=7.88Hz,2H),6.98(d,J=2.46Hz,1H),6.92(ddd,J=2.46,5.66,8.61Hz,2H),6.73(d,J=7.88Hz,2H),5.79-5.80(m,2H),5.18(s,2H),4.59(t,J=5.17Hz,1H),3.83(s,3H),3.50-3.58(m,2H),2.64(t,J=6.89Hz,2H),2.12(s,3H)。

[0710] 在0℃向2-(4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯基)乙-1-醇52-4(600mg,1.212mmol)的CH_2Cl_2(10mL)溶液中加入三乙胺(0.5mL,3.597mmol),然后加入甲苯磺酰氯(385mg,1.816mmol)。在室温下将反应混合物搅拌18小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用CH_2Cl_2(3x30 mL)稀释。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩以得到600mg(76％收率)化合物52-5,呈无色粘稠油状。

[0711] LCMS-条件1:$[M+H]^+$=650.25;Rt=2.59min

[0712] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.57(d,J=8.31Hz,2H),7.45-7.49(m,2H),7.37-7.43(m,3H),7.33(d,J=6.85Hz,1H),7.26(dd,J=8.31,16.63Hz,3H),7.11-7.17(m,1H),6.92-6.96(m,3H),6.85-6.91(m,2H),6.66(d,J=7.82Hz,2H),5.06-5.15(m,4H),4.13(t,J=6.60Hz,2H),3.78(s,3H),2.77(t,J=5.87Hz,2H),2.34(s,3H),2.06(s,3H)。

[0713] 在密封管中在室温下向4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯乙基4-甲基苯磺酸酯52-5(300mg,0.461mmol)的乙腈(3mL)溶液中加入DIPEA(0.7mL,3.736mmol)和环丙胺(0.26mL,4.61mmol)。在室温下将反应混合物搅拌72小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物减压浓缩,用乙酸乙酯(2×15mL)洗涤。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯

化,用0-10%甲醇的CH_2Cl_2溶液洗脱以得到180mg(73%收率)化合物52-6,呈无色油状。

[0714] LCMS-条件1:$[M+H]^+$=535.25;Rt=1.87min

[0715] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.44-7.49(m,2H),7.36-7.43(m,3H),7.31-7.35(m,1H),7.23(d,J=7.83Hz,1H),7.11(br.s,1H),7.01(d,J=7.34Hz,2H),6.84-6.93(m,3H),6.68(d,J=7.83Hz,2H),5.14(s,2H),5.03-5.13(m,2H),3.79(s,3H),2.67-2.72(m,2H),2.54-2.61(m,2H),2.04(s,3H),2.04-2.07(m,1H),1.23(br.s,1H),0.28-0.35(m,2H),0.12-0.19(m,2H)。

[0716] 在0℃向N-(4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯乙基)环丙胺52-6(140mg,0.261mmol)的DCM(14mL)溶液中逐滴加入BBr_3(130mg,0.520mmol)。在相同温度下将反应混合物搅拌30分钟。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,用饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应混合物并用DCM(3×15mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过制备型HPLC纯化以得到10mg(10%收率)D-52,呈灰白色固体。

[0717] LCMS-条件1:$[M+H]^+$=431.25;Rt=1.41min

[0718] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:δ9.63(s,1H),8.98(s,1H),7.24(d,J=9.29Hz,1H),7.09(d,J=7.82Hz,1H),7.01(d,J=7.34Hz,2H),6.81(s,1H),6.64-6.74(m,5H),4.96-5.10(m,2H),2.66-2.74(m,2H),2.57-2.62(m,2H),2.00-2.07(m,1H),1.98(s,3H),1.07-1.98(m,1H),0.09-0.19(m,4H)。

[0719] 3-氟-1-(4-(2-(((2-氟乙基)氨基)乙基)苄基)-2-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-1H-吲哚-5-醇(D-103)

[0720] 在0℃向5-(苄氧基)-3-氟-2-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-1H-吲哚52-2(2g,5.540mmol)的DMF(15mL)溶液中分批加入60%氢化钠油分散液(1.1g,27.66mmol)。在0℃将反应混合物进一步搅拌30分钟。向所得溶液中加入(4-(溴甲基)苯乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(2.18g,6.643mmol)。在室温下将反应混合物搅拌2小时。反应完成后,将反应混合物用冷冰水淬灭,并用乙酸乙酯(3×25mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-30%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到2g(60%收率)化合物103-7,呈粘稠黄色油状。

[0721] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=610.25;Rt=3.14min

[0722] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.45-7.49(m,2H),7.39(t,J=7.34Hz,2H),7.31-7.36(m,2H),7.22(d,J=8.31Hz,1H),7.11(d,J=2.45Hz,1H),7.03(d,J=7.83Hz,2H),6.93(d,J=2.45Hz,1H),6.86(ddd,J=2.45,5.75,8.44Hz,2H),6.69(d,J=7.83Hz,2H),5.14(s,2H),3.79(s,2H),3.67(t,J=6.60Hz,2H),2.63(t,J=6.85Hz,2H),2.06-2.10(m,3H),1.99(s,3H),0.77(s,9H),-0.12(s,6H)。

[0723] 在室温下向0℃5-(苄氧基)-1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苄基)-3-氟-2-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-1H-吲哚103-7(2.5g,4.099mmol)的THF(30mL)溶液中逐滴加入1M四丁基氟化铵的THF溶液(6.1mL,6.149mmol)并搅拌2小时。反应完成后,将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-30%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到2g(98%收率)化合物103-8,呈棕色粘稠固体。

[0724] LCMS-条件-1:[M+H]$^+$=496.20;Rt=2.49min

[0725] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.45-7.49(m,2H),7.32-7.42(m,4H),7.24(d,J=8.31Hz,1H),7.12(d,J=2.45Hz,1H),7.02(d,J=8.31Hz,2H),6.94(d,J=2.45Hz,1H),6.85-6.91(m,2H),6.69(d,J=8.31Hz,2H),5.14(s,2H),4.56(t,J=5.38Hz,1H),3.79(s,3H),3.46-3.52(m,2H),2.60(t,J=7.09Hz,2H),2.07(s,3H),1.99(s,2H)。

[0726] 在0℃向2-(4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯基)乙-1-醇103-8(2g,4.036mmol)的CH_2Cl_2(30mL)溶液中加入三乙胺(1.6mL,12.12mmol),然后加入甲苯磺酰氯(928mg,4.845mmol)。在室温下将反应混合物搅拌12小时。反应完成后,将反应混合物用水稀释并用CH_2Cl_2(3x30mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-10%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到2.4g(90%收率)化合物103-9,呈白色粘稠固体。

[0727] LCMS-条件-1:[M+H]$^+$=650.80;Rt=2.50min

[0728] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.66(d,J=8.31Hz,2H),7.54-7.58(m,2H),7.46-7.51(m,3H),7.42(d,J=6.85Hz,1H),7.36(d,J=7.83Hz,2H),7.32(d,J=8.80Hz,1H),7.22(d,J=2.45Hz,1H),7.01-7.05(m,3H),6.94-7.01(m,2H),6.75(d,J=7.83Hz,2H),5.22-5.25(m,2H),4.22(t,J=6.36Hz,2H),3.87(s,3H),3.41(s,3H),2.86(t,J=6.36Hz,2H),2.43(s,3H),2.15(s,2H)。

[0729] 在室温下向4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯乙基4-甲基苯磺酸盐103-9(1.5g,2.309mmol)的DMF(5mL)溶液中加入邻苯二甲酰亚胺钾(512mg,2.771mmol)。将反应混合物进一步加热至80℃并搅拌3小时。反应完成后,将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-10%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到1.4g(98%收率)化合物103-10,呈浅棕色固体。

[0730] LCMS-条件-1:[M+H]$^+$=625.10;Rt=2.47min

[0731] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.80-7.85(m,4H),7.45-7.50(m,2H),7.40(t,J=7.34Hz,2H),7.31-7.37(m,2H),7.16(d,J=8.31Hz,1H),7.11(d,J=2.45Hz,1H),7.02(d,J=8.31Hz,2H),6.86-6.91(m,2H),6.82-6.85(m,1H),6.66(d,J=7.83Hz,2H),5.15(s,2H),5.03-5.10(m,2H),3.79(s,3H),3.73(t,J=7.34Hz,2H),2.83(t,J=7.09Hz,2H),1.99(s,3H)。

[0732] 在室温下向2-(4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯乙基)异吲哚啉-1,3-二酮103-10(1.4g,2.241mmol)的乙醇(15mL)溶液中加入水合肼(112mg,2.241mmol)。将反应混合物进一步加热至80℃并搅拌4小时,反应完成后,将反应混合物过滤,用DCM(50mL)洗涤并将滤液减压浓缩。将所得粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-3%甲醇的DCM溶液洗脱以得到828mg(73%收率)化合物103-11,呈白色固体。

[0733] LCMS-条件-1:[M+H]$^+$=495.25;Rt=1.70min

[0734] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:8.07(dd,J=3.18,5.62Hz,1H),7.88(dd,J=3.42,5.87Hz,1H),7.45-7.50(m,2H),7.30-7.43(m,4H),7.24(d,J=8.31Hz,1H),7.12(d,J=2.45Hz,1H),7.02(d,J=7.83Hz,2H),6.94(d,J=2.45Hz,1H),6.88(dt,J=2.69,8.44Hz,2H),6.70(d,J=7.83Hz,2H),5.15(s,2H),5.06-5.12(m,2H),3.79(s,3H),2.69-2.75(m,

2H),2.56(t,J=7.34Hz,2H),2.06(s,3H)。

[0735] 在密封管中向2-(4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯基)乙-1-胺103-11(300mg,0.606mmol)乙腈(4mL)溶液中加入碳酸钾(83.7mg,0.606mmol)和1-氟-2-碘乙烷(105mg,0.606mmol)。在室温下将反应混合物进一步搅拌24小时。反应完成后,将反应混合物用水稀释,并用乙酸乙酯(2x10mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-3%甲醇的DCM溶液洗脱以得到250mg(76%收率)化合物103-12,呈无色粘稠固体。

[0736] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=541.35;Rt=1.73min

[0737] 在室温下向N-(4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯乙基)-2-氟乙烷-1-胺103-12(250mg,0.455mmol)的乙酸乙酯:甲醇(1:1;10mL)溶液中加入20%氢氧化钯/碳(75mg,20%w/w)。在氢气气氛下将反应混合物进一步搅拌1小时。反应完成后,将反应混合物通过Celite™垫过滤,并用乙酸乙酯洗涤。将滤液减压浓缩,并将粗制化合物通过制备型HPLC纯化以得到20mg(9.6%收率)D-103,呈灰白色固体。

[0738] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=451.25;Rt=1.54min

[0739] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.01(s,1H),7.24-7.27(m,1H),7.22(d,J=8.31Hz,1H),7.02(d,J=8.31Hz,2H),6.92(d,J=2.45Hz,1H),6.86(dd,J=2.45,8.31Hz,1H),6.82(d,J=2.45Hz,1H),6.65-6.70(m,3H),4.97-5.12(m,2H),4.47(t,J=5.14Hz,1H),4.35(t,J=5.14Hz,1H),3.78(s,3H),2.79(t,J=5.14Hz,1H),2.72(t,J=5.14Hz,1H),2.65-2.70(m,2H),2.55-2.61(m,2H),2.06(s,3H)。

[0740] 3-氟-1-(4-(2-(((3-氟丙基)氨基)乙基)苄基)-2-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-1H-吲哚-5-醇(D-104)

[0741] 在密封管中向2-(4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯基)乙-1-胺103-11(300mg,0.606mmol的乙腈(4mL)溶液中加入碳酸钾(83.7mg,0.606mmol)和1-氟-3-碘丙烷(114mg,0.606mmol)。在室温下将反应混合物搅拌24小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用水稀释,并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-3%甲醇的DCM溶液洗脱以得到250mg(74%收率)化合物104-12,呈无色粘稠固体。

[0742] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=555.25;Rt=1.76min

[0743] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.46-7.49(m,2H),7.32-7.42(m,4H),7.24(d,J=8.31Hz,1H),7.12(d,J=2.45Hz,1H),7.03(d,J=7.83Hz,2H),6.94(d,J=2.45Hz,1H),6.85-6.91(m,2H),6.70(d,J=8.31Hz,2H),5.02-5.14(m,4H),4.51(t,J=6.11Hz,1H),4.39(t,J=5.87Hz,1H),3.79(s,3H),2.58-2.73(m,6H),2.06(s,3H),1.70-1.83(m,2H)。

[0744] 在室温下向N-(4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯乙基)-3-氟丙烷-1-胺104-12(250mg,0.458mmol)的乙酸乙酯:甲醇(1:1;10mL)溶液中加入20%氢氧化钯/碳(75mg,20%w/w)。在氢气气氛下将反应混合物搅拌12小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物通过Celite™垫过滤,并用甲醇洗涤。将滤液减压浓缩,并将粗制化合物通过制备型HPLC纯化以得到50mg(23%收率)D-104,呈灰白色固体。

[0745] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=465.25;Rt=1.88min

[0746] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.01(s,1H),7.24-7.27(m,1H),7.22(d,J=8.31Hz,1H),7.01(d,J=8.31Hz,2H),6.92(d,J=2.45Hz,1H),6.86(dd,J=2.69,8.56Hz,1H),6.82(d,J=1.96Hz,1H),6.69(d,J=1.47Hz,1H),6.65-6.68(m,2H),4.97-5.09(m,2H),4.50(t,J=6.11Hz,1H),4.38(t,J=5.87Hz,1H),3.78(s,3H),2.53-2.64(m,6H),2.06(s,3H),1.64-1.78(m,2H)。

[0747] 1-(4-(2-(环丙基氨基)乙基)苄基)-3-氟-2-(4-氟-2-甲基苯基)-1H-吲哚-5-醇(D-36)

[0748] 在室温下向4-(苄氧基)-2-(2,2-二溴乙烯基)苯胺D-13-3(15g,39.16mmol)的甲苯(60mL)溶液中加入2-甲基-4-氟-苯基硼酸(7.2g,46.96mmol)、Na_2CO_3(12.4g,117.4mmol)并用氩气脱气10分钟。向所得溶液中加入Pd(PPh_3)$_4$(2.25g,1.950mmol),并用氩气脱气另外10分钟。将反应混合物进一步加热至90℃并搅拌18小时。反应完成后,将反应混合物用水稀释,并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-8%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到5g(38%收率)化合物36-1,呈棕色固体。

[0749] LCMS:$[M+H]^+$=333.35;Rt=2.29min

[0750] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:11.13(br.s,1H),7.50-7.56(m,1H),7.45-7.50(m,2H),7.39(t,J=7.34Hz,2H),7.26-7.34(m,2H),7.20(d,J=10.27Hz,1H),7.13(br.s,2H),6.83(d,J=8.80Hz,1H),6.46(s,1H),5.11(s,2H),2.45(s,3H)。

[0751] 在-10℃、氩气气氛下向5-(苄氧基)-2-(4-氟-2-甲基苯基)-1H-吲哚36-1(10g,30.21mmol)的乙腈:DMSO(3:2;80mL)无水溶液中加入selectfluor(10.6g,30.16mmol)。使反应混合物达到室温并搅拌4小时。反应完成后,将反应混合物用水淬灭,并用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-5%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到1g(9.5%收率)化合物36-2,呈棕色固体。

[0752] LCMS:$[M+H]^+$=350.30;Rt=2.30min

[0753] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:11.01(br.s,1H),7.49-7.55(m,3H),7.44(t,J=7.34Hz,2H),7.37(d,J=7.34Hz,1H),7.30(t,J=9.29Hz,2H),7.21(t,J=8.56Hz,1H),7.13(s,1H),6.94(d,J=8.80Hz,1H),5.18(s,2H),2.39(s,3H)。

[0754] 在0℃向5-(苄氧基)-3-氟-2-(4-氟-2-甲基苯基)-1H-吲哚36-2(400mg,1.136mmol)的DMF(10mL)溶液中分批加入氢化钠(60%油分散液,82mg,3.410mmol)并搅拌30分钟。向所得溶液中加入(4-(溴甲基)苯乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(487mg,1.478mmol)。然后在室温下将反应混合物搅拌18小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用冷冰水淬灭,并用乙酸乙酯(3×15mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-4%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到550mg(92%收率)化合物36-3,呈淡黄色油状。

[0755] LCMS-条件01:$[M-18]^+$=580.30;Rt=2.87min

[0756] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.48(d,J=7.34Hz,2H),7.37-7.43(m,2H),7.32-7.36(m,1H),7.10-7.21(m,4H),7.02(d,J=8.07Hz,2H),6.84-6.95(m,2H),6.74(d,J=8.07Hz,2H),5.13(m,2H),4.95-5.09(m,2H),3.72(t,J=6.91Hz,2H),2.73(t,J=6.85Hz,2H),2.15

(s,3H),0.87(s,9H),0.00(s,6H)。

[0757] 在0℃向5-(苄氧基)-1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苄基)-3-氟-2-(4-氟-2-甲基苯基)-1H-吲哚36-3(550mg,0.920mmol)的THF(10mL)溶液中加入TBAF(361mg,1.380mmol)。然后在室温下将反应混合物搅拌1小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用冷冰水淬灭,并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-50%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到500mg化合物36-4粗制品,呈淡黄色油状。

[0758] LCMS-条件01:$[M-18]^+$=466.05;Rt=2.33min

[0759] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.47-7.50(m,2H),7.28-7.43(m,3H),7.18-7.23(m,1H),7.17(d,J=2.45Hz,1H),7.12-7.15(m,1H),7.05(d,J=8.31Hz,2H),6.89-7.02(m,3H),6.77(d,J=7.83Hz,2H),5.14(s,2H),4.97-5.13(m,2H),3.77-3.82(m,2H),2.79(t,J=6.60Hz,2H),2.14(s,3H)。

[0760] 在0℃向2-(4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(4-氟-2-甲基苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯基)乙-1-醇36-4(500mg,1.033mmol)的CH_2Cl_2(10mL)溶液中加入三乙胺(0.43mL,3.102mmol),然后加入p-TsCl(256mg,1.344mmol),并在室温下将反应混合物搅拌2小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用水(30mL)稀释并用DCM(3x20mL)萃取。将合并的有机层用饱和碳酸氢钠溶液(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩以得到500mg(76%收率)化合物36-5,呈黄色固体。

[0761] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=638.20;Rt=2.51min

[0762] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.63-7.72(m,2H),7.48(d,J=7.34Hz,2H),7.37-7.43(m,2H),7.23(d,J=7.83Hz,2H),7.08-7.20(m,4H),6.97-7.02(m,1H),6.91-6.96(m,4H),6.68-6.75(m,2H),5.13(s,2H),4.94-5.08(s,2H),4.13(t,J=7.09Hz,2H),2.87(t,J=6.85Hz,2H),2.40(s,3H),2.13(s,3H)。

[0763] 在密封管中向4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(4-氟-2-甲基苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯乙基4-甲基苯磺酸酯36-5(250mg,0.392mmol)的乙腈(1mL)溶液中加入环丙胺(224mg,3.920mmol)和DIPEA(0.68mL,3.920mmol)。然后在室温下将反应混合物搅拌72小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物减压浓缩,并用乙酸乙酯稀释。将分离的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-50%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到160mg(78%收率)化合物36-6,呈灰白色固体。

[0764] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=523.20;Rt=1.85min

[0765] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.49(d,J=7.34Hz,2H),7.38-7.43(m,2H),7.30-7.36(m,1H),7.14-7.22(m,3H),7.03(d,J=7.83Hz,2H),6.87-7.01(m,3H),6.74(d,J=7.80Hz,2H),5.14(s,2H),4.97-5.09(m,2H),2.86-2.92(m,2H),2.70-2.76(m,2H),2.14(s,3H),2.07-2.11(m,1H),0.40-0.48(m,2H),0.30-0.39(m,2H)。

[0766] 在室温下向N-(4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(4-氟-2-甲基苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯乙基)环丙胺36-6(160mg,0.3061mmol)的乙酸乙酯(5mL)溶液中加入20%氢氧化钯/碳(40mg)。然后在氢气气氛下将反应混合物搅拌18小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物通过Celite™垫过滤,并用乙酸乙酯洗涤。将滤液减压浓缩,并将粗制化合物通过制备型HPLC纯化以得到28mg(21%收率)D-36,呈白色固体。

[0767] LCMS-条件01:[M+H]$^+$=433.10;Rt=1.54min

[0768] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.18(dd,J=6.11,8.07Hz,1H),7.06-7.11(m,1H),6.96-7.04(m,4H),6.87-6.94(m,1H),6.70-6.78(m,3H),4.93-5.07(m,2H),2.89-2.95(m,2H),2.70-2.76(m,2H),2.12(s,3H),0.81-0.92(m,1H),0.44(d,J=6.36Hz,2H),0.35-0.41(m,2H)。

[0769] 3-氟-2-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-1-(4-(2-(丙基氨基)乙基)苄基)-1H-吲哚-5-醇(D-96)

[0770] 在室温、氩气气氛下向4-(苄氧基)-2-(2,2-二溴乙烯基)苯胺13-3(10g,26.10mmol)的甲苯:乙醇(60:20mL)溶液中同时加入(4-甲氧基-2-甲基苯基)硼酸(5.6g,33.94mmol)和Na_2CO_3溶液(8.3g,78.32mmol),并脱气30分钟。向所得溶液中加入催化剂Pd$(PPh_3)_4$(1.5g,1.305mmol),并在室温下用氩气脱气另外10分钟。将反应混合物进一步加热至90℃并搅拌18小时。反应完成后,将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-20%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到3g(33%收率)化合物96-,呈黄色固体。

[0771] LCMS-条件-1:[M+H]$^+$=344.15;Rt=2.24min

[0772] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:11.01(br.s,1H),7.44-7.49(m,2H),7.42(d,J=6.36Hz,1H),7.36-7.40(m,2H),7.32(d,J=7.34Hz,1H),7.26(d,J=8.80Hz,1H),7.10(s,1H),6.90(s,1H),6.87(d,J=9.29Hz,1H),6.77-6.82(m,1H),6.38(s,1H),5.10(s,2H),3.79(s,3H),2.43(s,3H)。

[0773] 在-10℃、氩气气氛下向5-(苄氧基)-2-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-1H-吲哚96-1(2.5g,7.288mmol)的乙腈:DMSO(15:5mL)无水溶液中加入selectfluor(2.58g,7.288mmol)。在室温下将反应混合物进一步搅拌4小时。反应完成后,将反应混合物用水稀释,并用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-5%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到1.2g(46%收率)化合物96-2,呈棕色固体。

[0774] LCMS-条件-1:[M-18]$^+$=344.05;Rt=2.23min

[0775] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:10.85(s,1H),7.48(d,J=7.34Hz,2H),7.40(t,J=7.58Hz,2H),7.34(d,J=8.31Hz,2H),7.25(dd,J=2.20,9.05Hz,1H),7.07(d,J=1.96Hz,1H),6.94(s,1H),6.88(ddd,J=2.20,9.05,11.74Hz,2H),5.14(s,2H),3.80(s,3H),2.32(s,3H)。

[0776] 在0℃向5-(苄氧基)-3-氟-2-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-1H-吲哚96-2(400mg,1.108mmol)的DMF(mL)溶液中分批加入60%氢化钠油分散液(110mg,2.770mmol)。在0℃将反应混合物进一步搅拌30分钟。向所得溶液中加入叔丁基(4-(溴甲基)苯乙氧基)二甲基硅烷(436mg,1.329mmol)。在室温下将反应混合物搅拌3小时。反应完成后,将反应混合物用冷冰水淬灭,并用乙酸乙酯(3×25mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-8%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到mg化合物96-3粗制品,呈粘稠油状。

[0777] LCMS-条件-1:[M+Na]$^+$=633.25;Rt=3.05min

[0778] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.42-7.47(m,2H),7.37(t,J=7.34Hz,2H),7.30-7.34

(m,2H),7.18-7.23(m,1H),7.10(d,J=2.45Hz,1H),7.01(d,J=7.82Hz,2H),6.92(d,J=2.45Hz,1H),6.81-6.87(m,2H),6.68(d,J=7.82Hz,2H),5.10-5.13(m,2H),4.98-5.09(m,2H),3.77(s,3H),3.65(t,J=6.85Hz,2H),2.61(t,J=6.60Hz,2H),2.06(s,3H),0.74-0.78(m,9H),-0.13(s,6H)。

[0779] 在0℃向5-(苄氧基)-1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苄基)-3-氟-2-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-1H-吲哚96-3(400mg,0.656mmol)的THF(3mL)溶液中逐滴加入1M四丁基氟化铵的THF溶液(0.98mL,0.985mmol)。在室温下将反应混合物进一步搅拌2小时。反应完成后,将反应混合物用水淬灭,并用乙酸乙酯萃取。将分离的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用30%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到280mg(87%收率)化合物96-4,呈淡黄色粘稠油状。

[0780] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=496.25;Rt=2.40min

[0781] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.54-7.59(m,2H),7.41-7.50(m,4H),7.33(d,J=8.31Hz,1H),7.21(d,J=2.45Hz,1H),7.11(d,J=8.31Hz,2H),7.03(d,J=2.45Hz,1H),6.94-6.99(m,2H),6.78(d,J=8.31Hz,2H),5.23(s,2H),5.12-5.21(m,2H),4.63-4.68(m,1H),3.88(s,3H),3.58(dt,J=5.38,7.09Hz,2H),2.66-2.72(m,2H),2.17(s,3H)。

[0782] 在0℃向2-(4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯基)乙-1-醇96-4(280mg,0.565mmol)的CH_2Cl_2(3mL)溶液中加入三乙胺(0.23mL,1.696mmol),然后加入甲苯磺酰氯(129mg,0.678mmol)。在室温下将反应混合物搅拌18小时。反应完成后,将反应混合物用CH_2Cl_2(3x30mL)稀释。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-10%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到310mg(84%收率)化合物96-5,呈灰白色固体。

[0783] LCMS-条件-1:$[M-18]^+$=632.20;Rt=2.58min

[0784] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.66(d,J=7.83Hz,2H),7.56(d,J=6.85Hz,2H),7.45-7.52(m,3H),7.42(d,J=6.85Hz,1H),7.36(d,J=7.83Hz,2H),7.31-7.35(m,1H),7.22(d,J=2.45Hz,1H),7.03(d,J=7.83Hz,3H),6.94-7.01(m,2H),6.75(d,J=7.83Hz,2H),5.23(s,2H),5.14-5.22(m,2H),4.21(t,J=6.11Hz,2H),3.87(s,3H),2.83-2.89(m,2H),2.43(s,3H),2.15(s,3H)。

[0785] 在密封管中向4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯乙基4-甲基苯磺酸酯96-5(309mg,0.476mmol)的乙腈(3mL)溶液中加入DIPEA(0.49mL,2.856mmol)和丙胺(84.2mg,1.428mmol)。在室温下将反应混合物进一步搅拌72小时。反应完成后,将反应混合物减压浓缩,用水稀释并用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-2%甲醇的DCM溶液洗脱以得到210mg(82%收率)化合物96-6,呈淡棕色粘稠油状。

[0786] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=537.30;Rt=1.94min

[0787] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.39-7.44(m,2H),7.25-7.37(m,4H),7.17(d,J=8.31Hz,1H),7.06(d,J=2.45Hz,1H),6.96(d,J=7.82Hz,2H),6.87(d,J=2.45Hz,1H),6.82(dt,J=2.45,8.31Hz,2H),6.64(d,J=8.31Hz,2H),5.08(s,2H),5.03(d,J=16.14Hz,2H),3.73(s,3H),2.62(d,J=6.85Hz,2H),2.52-2.57(m,2H),2.00(s,3H),1.27-1.36(m,2H),1.17(s,3H),0.76(t,J=7.58Hz,3H)。

[0788] 在室温下向N-(4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(4-甲氧基-2-甲基苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯乙基)丙-1-胺96-6(210mg,0.391mmol)的乙酸乙酯:甲醇(1:1;3mL)溶液中加入20%氢氧化钯/碳(100mg)。在氢气气氛下将反应混合物进一步搅拌18小时。反应完成后,将反应混合物通过Celite™垫过滤,并用乙酸乙酯洗涤。将滤液减压浓缩,并将粗制化合物通过制备型HPLC纯化以得到35mg(11%收率)D-96,呈灰白色固体。

[0789] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=447.30;Rt=1.66min

[0790] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.01(br.s,1H),7.20-7.28(m,2H),7.01(d,J=7.83Hz,2H),6.92(d,J=2.45Hz,1H),6.86(dd,J=2.45,8.31Hz,1H),6.82(d,J=1.96Hz,1H),6.64-6.71(m,3H),4.96-5.11(m,2H),3.78(s,3H),2.55-2.66(m,4H),2.43(t,J=7.09Hz,2H),2.06(s,3H),1.31-1.40(m,2H),1.23(s,1H),0.81(t,J=7.34Hz,3H)。

[0791] 2-([1,1'-联苯]-2-基)-3-氟-1-(4-(2-(丙基氨基)乙基)苄基)-1H-吲哚-5-醇(D-66)

[0792] 在室温、氩气气氛下向4-(苄氧基)-2-(2,2-二溴乙烯基)苯胺13-3(1g,2.610mmol)的甲苯:乙醇(5:1,12mL)溶液中同时加入[1,1'-联苯]-2-基硼酸(672mg,3.393mmol)和Na_2CO_3(830mg,27.830mmol)水溶液(2mL)并用氩气脱气30分钟。向所得溶液中加入$Pd(PPh_3)_4$(150mg,0.129mmol),并继续脱气另外10分钟。然后将反应混合物加热至90℃并搅拌18小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用水稀释,并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-8%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到400mg(40%收率)化合物66-3,呈粘稠固体。

[0793] LCMS-条件-:$[M+H]^+$=376.10;Rt=2.48min

[0794] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:10.99(br.s,1H),7.65(d,J=7.34Hz,1H),7.40-7.51(m,4H),7.34-7.40(m,4H),7.31(d,J=3.91Hz,4H),7.22-7.26(m,2H),7.18(d,J=8.31Hz,1H),6.91(d,J=1.96Hz,1H),6.74(dd,J=1.96,8.80Hz,1H),5.02(s,2H)。

[0795] 在-10℃、氩气气氛下向2-([1,1'-联苯]-2-基)-5-(苄氧基)-1H-吲哚66-3(400mg,1.065mmol)的乙腈:DMSO(3:2,5mL)无水溶液中加入selectfluor(380mg,1.072mmol)。然后在室温下将反应混合物搅拌2小时。反应完成后,将反应混合物减压浓缩,将残余物溶于乙酸乙酯(100mL)中,用水(40mL)洗涤,然后用盐水(30mL)洗涤。将分离的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-4%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到362mg(86%收率)化合物66-4,呈黄色粘稠油状,其无需进一步纯化即可继续下一反应。

[0796] LCMS-条件-1:$[M-18]^+$=376.15;Rt=2.48min

[0797] 在0℃向2-([1,1'-联苯]-2-基)-5-(苄氧基)-3-氟-1H-吲哚66-4(362mg,0.920mmol)的DMF(5mL)溶液中分批加入氢化钠(60%油分散液,92mg,2.300mmol)。然后在0℃将反应混合物搅拌30分钟。向所得溶液中加入(4-(溴甲基)苯乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(454mg,1.378mmol),并在室温下将反应混合物搅拌4小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用冷冰水猝灭,并用乙酸乙酯(3×25mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-4%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到360mg(61%收率)化合物66-5,呈淡黄色粘稠油状。

[0798] LCMS-条件-1:[M-18]$^+$=624.35;Rt=2.90min

[0799] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.45-7.52(m,5H),7.40(ddd,J=2.22,4.68,6.89Hz,3H),7.18-7.22(m,5H),7.14-7.18(m,2H),6.96(d,J=7.88Hz,2H),6.85-6.91(m,1H),6.77-6.83(m,1H),6.61(d,J=8.37Hz,2H),5.09(s,2H),4.51(s,2H),3.80(t,J=7.14Hz,2H),2.83(t,J=6.89Hz,2H),0.88(s,9H),0.85(s,6H)。

[0800] 在室温下向2-([1,1'-联苯]-2-基)-5-(苄氧基)-1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苄基)-3-氟-1H-吲哚66-5(360mg,0.560mmol)的THF(0.84mL,0.841mmol)溶液中逐滴加入1M四丁基氟化铵的THF(0.84mL,0.580mmol)溶液并搅拌3小时。反应完成后,将反应混合物用冷冰水淬灭,并用乙酸乙酯(3×25mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用20-30%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到168mg(57%收率)化合物66-6,呈浅棕色半固体。

[0801] LCMS-条件-1:[M+H]$^+$=528.15;Rt=2.35min

[0802] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.49-7.51(m,1H),7.43-7.49(m,4H),7.36-7.42(m,3H),7.30-7.35(m,1H),7.12-7.22(m,5H),7.10(d,J=2.42Hz,1H),6.97(d,J=8.07Hz,2H),6.88-6.92(m,1H),6.76-6.83(m,1H),6.63(d,J=8.07Hz,2H),5.08(s,2H),4.73(s,1H),4.70(s,1H),3.77(q,J=5.79Hz,2H),2.73-2.78(m,2H)。

[0803] 在0℃向2-(4-((2-([[1,1'-联苯]-2-基)-5-(苄氧基)-3-氟-1H-吲哚-1-基)甲基)苯基)乙-1-醇66-6(160mg,0.303mmol)的CH_2Cl_2(3mL)溶液中加入三乙胺(0.17mL,1.255mmol),然后加入甲苯磺酰氯(92mg,0.480mmol)。在室温下将反应混合物搅拌16小时。反应完成后,将反应混合物用水稀释并用CH_2Cl_2(3x30mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩以得到178mg(83%收率)标题化合物66-7,呈淡黄色粘稠油状。

[0804] LCMS-条件-1:[M+H]$^+$=682.20;Rt=2.54min

[0805] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.64(d,J=8.28Hz,2H),7.37-7.53(m,8H),7.28-7.35(m,2H),7.14-7.23(m,7H),6.78-6.88(m,4H),6.54-6.58(m,2H),5.08(s,2H),4.65-4.70(m,2H),4.06-4.14(m,2H),2.81-2.86(m,2H),2.39(s,2H),2.38(s,3H)。

[0806] 向4-((2-([[1,1'-联苯]-2-基]-5-(苄氧基)-3-氟-1H-吲哚-1-基)甲基)苯乙基4-甲基苯磺酸酯66-7(175mg,0.256mmol)的乙腈(3mL)溶液中加入DIPEA(0.27mL,1.539mmol)和丙胺(0.06mL,0.761mmol)。在密封管中在室温下将反应混合物搅拌4天。完成反应后,将反应混合物减压浓缩,用乙酸乙酯(2×10mL)洗涤。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-5%甲醇的DCM溶液洗脱以得到131mg(91%收率)化合物66-8,呈淡黄色固体。

[0807] LCMS-条件-1:[M+H]$^+$=569.30;Rt=1.92min

[0808] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.72(d,J=8.31Hz,1H),7.31-7.50(m,10H),7.12-7.20(m,6H),6.90(d,J=8.31Hz,2H),6.57(d,J=8.31Hz,2H),5.07(s,2H),4.67(d,J=8.31Hz,2H),2.97(s,3H),2.76-2.82(m,2H),2.31(s,2H),1.72(qd,J=7.50,15.16Hz,2H),0.85-0.92(m,3H)。

[0809] 在室温下向N-(4-((2-([[1,1'-联苯]-2-基)-5-(苄氧基)-3-氟-1H-吲哚-1-基)甲基)苯乙基)丙-1-胺66-8(120mg,0.211mmol)的乙酸乙酯:甲醇(2:1;3mL)溶液中加入20%氢氧化钯/碳(40mg,20%w/w)。然后在室温、氢气气氛下将反应混合物搅拌3小时。反应

完成后,将反应混合物通过Celite™垫过滤,并用乙酸乙酯洗涤。将滤液减压浓缩,并将粗制化合物通过制备型HPLC纯化以得到36mg(36%收率)D-66,呈浅棕色固体。

[0810] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=479.30;Rt=1.53min

[0811] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.49(d,J=3.42Hz,2H),7.41-7.46(m,1H),7.36-7.41(m,1H),7.17(d,J=5.87Hz,3H),7.14(br.s,2H),6.88-6.97(m,3H),6.80(d,J=7.34Hz,1H),6.56-6.65(m,3H),4.68(q,J=16.47Hz,2H),2.83-2.90(m,2H),2.71-2.78(m,2H),2.64(t,J=7.34Hz,2H),1.52(qd,J=7.34,14.67Hz,2H),0.87(t,J=7.34Hz,3H)。

[0812] 1-(4-(2-(乙基氨基)乙基)苄基)-3-氟-2-(邻甲苯基)-1H-吲哚-5-醇(D-29)

[0813] 在密封管中向4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(邻甲苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯乙基4-甲基苯磺酸酯28-5(225mg,0.363mmol)的乙腈(5mL)溶液中加入DIPEA(0.63mL,3.364mmol)和2M乙胺的THF溶液(1.8mL,164mg,3.634mmol)。在室温下将反应混合物进一步搅拌72小时。反应完成后,将反应混合物减压浓缩,并用乙酸乙酯稀释。将有机层用水和盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩以得到175mg(97%收率)化合物29-1,呈灰白色固体。

[0814] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=493.29;Rt=1.49min

[0815] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:9.43(s,1H),7.70-7.75(m,1H),7.48(d,J=7.34Hz,1H),7.39(t,J=7.09Hz,2H),7.28-7.35(m,2H),7.13-7.25(m,3H),7.05-7.11(m,1H),6.99(d,J=7.83Hz,2H),6.91(dd,J=2.45,8.80Hz,1H),6.69-6.79(m,2H),5.09-5.14(m,2H),4.92-5.06(m,2H),2.98-3.14(m,4H),2.15-2.21(m,5H),1.41(t,J=7.34Hz,3H。

[0816] 在室温下向2-(4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(邻甲苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯基)-N-乙戊-1-胺29-1(175mg,0.366mmol)的乙酸乙酯:甲醇(4:1;4mL)溶液中加入20%氢氧化钯/碳(35mg,20%w/w)。在氢气气氛下将反应混合物进一步搅拌3小时。反应完成后,将反应混合物通过Celite™垫过滤,并用乙酸乙酯洗涤。将滤液减压浓缩,并将粗制化合物通过制备型HPLC纯化以得到15mg(11%收率)D-29,呈白色固体。

[0817] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=403.24;Rt=1.49min

[0818] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.04(s,1H),7.27-7.41(m,5H),7.00(d,J=7.83Hz,2H),6.84(d,J=1.96Hz,1H),6.70(dd,J=2.45,8.80Hz,1H),6.66(d,J=7.83Hz,2H),5.00-5.13(m,2H),2.54-2.68(m,4H),2.46-2.49(m,2H),2.08(s,3H),1.22-1.26(m,1H),0.95(t,J=7.09Hz,3H)。

[0819] 1-(4-(2-(((环丙基甲基)氨基)乙基)苄基)-3-氟-2-(邻甲苯基)-1H-吲哚-5-醇(D-39)

[0820] 在密封管中向4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(邻甲苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯乙基4-甲基苯磺酸酯28-5(200mg,0.323mmol)的乙腈(4mL)溶液中加入环丙基甲胺(229mg,3.230mmol)和DIPEA(416mg,mL,3.230mmol)。然后在室温下将反应混合物搅拌72小时。反应完成后,将反应混合物减压浓缩,并用乙酸乙酯稀释。将有机层用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩以得到140mg(84%收率)化合物39-1,呈无色粘稠油状。

[0821] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=519.30;Rt=1.89min

[0822] 在室温、氮气气氛下向1-(4-(2-(((环丙基甲基)氨基)乙基)苄基)-3-氟-2-(邻甲

苯基)-1H-吲哚-5-醇39-1(140mg,0.270mmol)的乙酸乙酯:甲醇(1:1;3mL)溶液中加入20%氢氧化钯/碳(45mg)。然后在氢气气氛下将反应混合物搅拌2小时。反应完成后,将反应混合物通过Celite™垫过滤,并用甲醇和乙酸乙酯的混合物洗涤。将滤液减压浓缩,并将粗制化合物通过制备型HPLC纯化以得到22mg(19%收率)D-39,呈灰白色固体。

[0823] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=429.55;Rt=1.55min

[0824] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:8.99-9.01(m,1H),7.30-7.37(m,2H),7.24-7.29(m,3H),6.97(d,J=8.31Hz,2H),6.80(d,J=1.96Hz,1H),6.67(dd,J=1.96,8.80Hz,1H),6.63(d,J=8.31Hz,2H),5.03(d,J=8.31Hz,2H),2.60-2.65(m,2H),2.51-2.57(m,2H),2.40-2.43(m,1H),2.31(d,J=6.36Hz,2H),2.04(s,3H),1.20(s,1H),0.73-0.82(m,2H),0.29-0.35(m,2H)。

[0825] 1-(4-(2-(环丁基氨基)乙基)苄基)-3-氟-2-(邻甲苯基)-1H-吲哚-5-醇(D-46)

[0826] 在密封管中向4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(邻甲苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯乙基4-甲基苯磺酸酯28-5(200mg,0.323mmol)的乙腈(4mL)溶液中加入环丁胺(232mg,3.230mmol)和DIPEA(0.56mL,3.230mmol)。然后在室温下将反应混合物搅拌72小时。反应完成后,将反应混合物减压浓缩,并用乙酸乙酯稀释。将有机层用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩以得到150mg(89%收率)化合物46-1,呈无色油状,其无需进一步纯化即可用于下一反应。

[0827] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=519.35;Rt=1.95min

[0828] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.47(d,J=7.83Hz,4H),7.37-7.43(m,4H),7.29-7.35(m,3H),7.11(d,J=8.31Hz,2H),7.04(d,J=7.83Hz,2H),6.91(dd,J=1.96,8.80Hz,1H),6.71(d,J=7.83Hz,1H),5.15(s,2H),5.11(s,2H),2.90(t,J=6.60Hz,2H),2.67(dt,J=7.34,19.07Hz,5H),2.28(s,3H),2.09-2.13(m,2H),0.9-1.2(m,2H)。

[0829] 在室温下向1-(4-(2-(环丁基氨基)乙基)苄基)-3-氟-2-(邻甲苯基)-1H-吲哚-5-基苯甲酸酯46-1(150mg,0.289mmol)的乙酸乙酯:甲醇(1:1;3mL)溶液中加入20%氢氧化钯/碳(49mg,30%w/w)。在氢气气氛下将反应混合物搅拌2小时。反应完成后,将反应混合物通过Celite™垫过滤,并用乙酸乙酯洗涤。将滤液减压浓缩,并将粗制化合物通过制备型HPLC纯化以得到50mg(39%收率)D-46,呈棕色固体。

[0830] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=429.25;Rt=1.54min

[0831] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.04(s,1H),7.27-7.41(m,5H),7.00(d,J=7.83Hz,2H),6.84(d,J=1.96Hz,1H),6.71(d,J=1.96Hz,1H),6.65-6.70(m,2H),4.99-5.13(m,2H),3.14-3.20(m,1H),2.54-2.60(m,4H),2.09(s,3H),2.01-2.07(m,2H),1.51-1.69(m,4H)。

[0832] 3-氟-1-(4-(2-(丙基氨基)乙基)苄基)-2-(邻甲苯基)-1H-吲哚-5-醇(D-67)

[0833] 在密封管中向4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(邻甲苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯乙基4-甲基苯磺酸酯28-5(250mg,0.4038mmol)的乙腈(4mL)溶液中加入DIPEA(0.7mL,4.040mmol)和丙胺(238mg,4.040mmol)。然后在室温下将反应混合物搅拌72小时。反应完成后,将反应混合物减压浓缩,并用乙酸乙酯稀释。将有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩以得到145mg(70%收率)化合物67-1,呈无色粘稠油状。

[0834] LCMS:$[M+H]^+$=507.65;Rt=1.77min

[0835] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.47(d,J=7.34Hz,3H),7.30-7.43(m,7H),7.15(d,J=1.96Hz,1H),7.11(d,J=7.82Hz,1H),7.06(d,J=7.82Hz,2H),6.91(dd,J=2.45,9.29Hz,1H),6.73(d,J=8.31Hz,1H),5.15(s,2H),5.09-5.13(m,2H),2.90-2.98(m,2H),2.75(t,J=7.58Hz,4H),2.28(s,1H),2.11-2.13(m,3H),1.47-1.58(m,2H),0.87(t,J=7.34Hz,3H)。

[0836] 在室温下向N-(4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(邻甲苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯乙基)丙-1-胺67-1(140mg,0.276mmol)的乙酸乙酯:甲醇(1:1;4mL)溶液中加入20%氢氧化钯/碳(48.4mg,30%w/w)。在氢气气氛下将反应混合物搅拌2小时。反应完成后,将反应混合物通过Celite™垫过滤,并用乙酸乙酯洗涤。将滤液减压浓缩,并将粗制化合物通过制备型HPLC纯化以得到35mg(30%收率)D-67,呈灰白色固体。

[0837] LCMS:$[M+H]^+$=417.45;Rt=1.43min

[0838] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.05(br.s,1H),7.28-7.41(m,5H),7.00(d,J=8.31Hz,2H),6.84(d,J=1.96Hz,1H),6.70(dd,J=2.45,8.80Hz,1H),6.66(d,J=7.83Hz,2H),5.00-5.12(m,2H),2.53-2.64(m,4H),2.42(t,J=7.09Hz,2H),2.08(s,3H),1.29-1.40(m,2H),1.23(s,1H),0.81(t,J=7.34Hz,3H)。

[0839] 1-(4-(2-(丁基氨基)乙基)苄基)-3-氟-2-(邻甲苯基)-1H-吲哚-5-醇(D-68)

[0840] 在密封管中向4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(邻甲苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯乙基4-甲基苯磺酸酯28-5(250mg,0.4038mmol)的乙腈(4mL)溶液中加入丁胺(295mg,4.040mmol)和DIPEA(0.7mL,4.040mmol)。在室温下将反应混合物搅拌72小时。反应完成后,将反应混合物减压浓缩,并用乙酸乙酯稀释。将有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩以得到240mg(粗制)化合物68-1,呈灰白色固体。

[0841] LCMS:$[M+H]^+$=521.75;Rt=1.80min

[0842] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.47(d,J=7.82Hz,4H),7.37-7.43(m,3H),7.25-7.36(m,4H),7.11(d,J=7.83Hz,2H),7.05(d,J=7.82Hz,1H),6.91(dd,J=2.20,9.05Hz,1H),6.73(d,J=7.83Hz,1H),5.15(s,2H),2.90-2.98(m,2H),2.70-2.80(m,4H),2.28(s,3H),2.10-2.14(m,2H),1.45-1.49(m,2H),1.28(dq,J=6.60,14.43Hz,3H),0.83-0.90(m,3H)。

[0843] 在室温下向N-(4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(邻甲苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯乙基)丁-1-胺68-1(240mg,0.4615mmol)的乙酸乙酯:甲醇(1:1;4mL)溶液中加入20%氢氧化钯/碳(77.5mg,30%w/w)。在氢气气氛下将反应混合物进一步搅拌18小时。反应完成后,将反应混合物通过Celite™垫过滤,并用乙酸乙酯洗涤。将滤液减压浓缩,并将粗制化合物通过制备型HPLC纯化以得到50mg(25%收率)D-68,呈浅棕色固体。

[0844] LCMS:$[M+H]^+$=431.20;Rt=1.59min

[0845] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.02-9.15(m,1H),7.27-7.41(m,5H),6.99(d,J=8.31Hz,2H),6.84(d,J=2.45Hz,1H),6.70(dd,J=1.96,8.80Hz,1H),6.66(d,J=7.82Hz,2H),5.00-5.12(m,2H),2.58(qd,J=5.79,11.49Hz,4H),2.44(t,J=6.85Hz,2H),2.08(s,3H),1.20-1.36(m,5H),0.80-0.86(m,3H)。

[0846] 3-氟-1-(4-(2-(((3-氟丙基)氨基)乙基)苄基)-2-(邻甲苯基)-1H-吲哚-5-醇(D-69)

[0847] 在室温下向4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(邻甲苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯乙基4-

甲基苯磺酸酯28-5(500mg,0.807mmol)的DMF(10mL)溶液中加入邻苯二甲酰亚胺钾(164mg,0.886mmol)。然后将反应混合物加热至80℃3小时,反应完成后,将反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯(100mL)稀释,用水(30mL)、盐水(30mL)洗涤。将有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩以得到510mg(粗制)化合物69-6,呈淡黄色固体,其无需进一步纯化即可继续下一反应。

[0848] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=595.30;Rt=2.66min

[0849] 在室温下向2-(4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(邻甲苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯乙基)异吲哚啉-1,3-二酮69-6(550mg,0.925mmol)的乙醇(8mL)溶液中加入水合肼(55.6mg,1.018mmol)。然后在80℃下将反应混合物加热2小时,反应完成(由TLC监测)后,将反应混合物减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-3%甲醇的DCM溶液洗脱以得到265mg(62%收率)化合物69-7,呈白色固体。

[0850] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=465.25;Rt=1.98min

[0851] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.52-7.57(m,2H),7.43-7.51(m,3H),7.37-7.43(m,3H),7.32-7.36(m,1H),7.20-7.25(m,1H),7.07-7.12(m,2H),6.99(dd,J=2.45,8.80Hz,1H),6.90(dd,J=2.45,8.80Hz,1H),6.80(d,J=7.83Hz,1H),6.76(d,J=8.31Hz,1H),5.14(s,2H),5.10(s,2H),2.75-2.77(m,2H),2.49-2.61(m,2H),2.09(s,3H)。

[0852] 在室温下向2-(4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(邻甲苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯基)乙-1-胺69-7(260mg,0.560mmol)乙腈(4mL)溶液中加入碳酸钾(77.3mg,0.560mmol)和1-碘-3-氟丙烷(105mg,0.560mmol),并搅拌24小时,反应完成后,将反应混合物减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-2%甲醇的DCM溶液洗脱以得到140mg(48%收率)化合物69-8,呈无色粘稠油状。

[0853] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=525.25;Rt=1.76min

[0854] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.46-7.50(m,2H),7.32-7.44(m,6H),7.12-7.18(m,1H),7.00-7.05(m,2H),6.92(dd,J=2.20,9.05Hz,1H),6.83(dd,J=2.45,8.80Hz,1H),6.72(d,J=7.83Hz,1H),6.68(d,J=7.83Hz,1H),6.39(s,1H),5.15(s,1H),5.11(s,1H),4.52(t,J=5.87Hz,1H),4.40(t,J=6.11Hz,1H),2.62(d,J=6.85Hz,6H),2.07-2.12(m,3H),1.75(qd,J=6.32,19.69Hz,2H),1.22-1.26(m,3H)。

[0855] 在室温下向N-(4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(邻甲苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯乙基)-3-氟丙烷-1-胺69-8(130mg,0.248mmol)的乙酸乙酯:甲醇(2:1,3mL)溶液中加入20%氢氧化钯/碳(71.5mg,30%w/w)。然后在氢气气氛下将反应混合物搅拌2小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物通过Celite™垫过滤,并用甲醇和乙酸乙酯洗涤。将滤液减压浓缩,并将粗制化合物通过制备型HPLC纯化以得到20mg(19%收率)D-69,呈浅黄色固体。

[0856] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=435.20;Rt=1.43min

[0857] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.04(s,1H),7.27-7.42(m,5H),7.00(d,J=7.83Hz,2H),6.84(d,J=1.47Hz,1H),6.69-6.72(m,1H),6.66(d,J=7.83Hz,2H),4.99-5.12(m,2H),4.50(t,J=5.87Hz,1H),4.38(t,J=5.87Hz,1H),2.53-2.65(m,8H),2.06-2.11(m,3H),1.65-1.78(m,3H)。

[0858] 3-氟-1-(4-(2-(((2-氟乙基)氨基)乙基)苄基)-2-(邻甲苯基)-1H-吲哚-5-醇(D-

70)

[0859] 在密封管中在室温下向2-(4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(邻甲苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯基)乙-1-胺69-7(150mg,0.323mmol)的THF(8mL)溶液中加入三乙胺(0.13mL,0.969mmol)和1-氟-2-碘乙烷(56.2mg,0.323mmol)。然后将反应混合物加热至80℃并搅拌18小时,反应完成(由TLC监测)后,将反应混合物减压浓缩,并将粗制残余物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-2%甲醇的DCM溶液洗脱以得到91mg(55%收率)化合物70-8,呈无色粘稠油状。

[0860] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=511.63;Rt=1.71min

[0861] 在室温下向N-(4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(邻甲苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯乙基)-2-氟乙烷-1-胺70-8(90mg,0.176mmol)的乙酸乙酯:甲醇(2:1,3mL)溶液中加入20%氢氧化钯/碳(29.6mg,30%w/w)。然后在氢气气氛下将反应混合物搅拌12小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物通过Celite™垫过滤,并用甲醇和乙酸乙酯洗涤。将滤液减压浓缩,并将粗制化合物通过制备型HPLC纯化以得到15mg(20%收率)D-70,呈浅棕色固体。

[0862] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=421.30;Rt=1.38min

[0863] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.04(s,1H),7.27-7.41(m,5H),7.01(d,J=7.83Hz,2H),6.84(d,J=1.96Hz,1H),6.70(dd,J=2.45,8.80Hz,1H),6.67(d,J=7.83Hz,2H),5.00-5.14(m,2H),4.49(t,J=4.89Hz,1H),4.37(t,J=4.89Hz,1H),2.83(t,J=4.89Hz,1H),2.76(t,J=4.89Hz,1H),2.66-2.73(m,2H),2.55-2.63(m,2H),2.08(s,3H)。

[0864] 1-(4-(2-(环丙基氨基)丙基)苄基)-3-氟-2-(邻甲苯基)-1H-吲哚-5-醇(D-32)

[0865] 在0℃向5-(苄氧基)-3-氟-2-(邻甲苯基)-1H-吲哚28-2(600mg,1.812mmol)的DMF(3mL)溶液中分批加入氢化钠(60%油分散液,27.2mg,1.132mmol),并在相同温度下搅拌30分钟。向所得溶液中加入2-(4-(溴甲基)苯基)乙酸1(456mg,1.994mmol)的DMF(1mL)溶液,并在室温下搅拌18小时。反应完成后,将反应混合物用冷冰水淬灭,并用稀盐酸盐溶液酸化至pH=2。将沉淀的固体过滤并洗涤以得到820mg(94%收率)化合物32-2,呈黄色固体。

[0866] LCMS-条件01:$[M-18]^+$=462.50;Rt=2.29min

[0867] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:12.24(br.s,1H),7.45-7.49(m,2H),7.23-7.42(m,10H),7.14(d,J=1.96Hz,1H),7.05(d,J=7.82Hz,2H),6.91(dd,J=2.20,9.05Hz,1H),6.67-6.72(m,2H),5.14(s,2H),3.44(s,2H),2.10(s,3H)。

[0868] 在室温下向2-(4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(邻甲苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯基)乙酸32-2(500mg,1.043mmol)的DMF(2mL)溶液中加入HATU(475mg,1.250mmol)、DIPEA(0.9mL,5.209mmol)和N-甲基N-甲氧基胺(191mg,31.27mmol),并搅拌18小时。反应完成后,将反应混合物用冷冰水淬灭,并用乙酸乙酯(2x)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-20%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到350mg(64%收率)化合物32-3,呈黄色油状。

[0869] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=523.60;Rt=2.36min

[0870] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.46-7.50(m,2H),7.24-7.43(m,8H),7.14(d,J=2.49Hz,1H),7.03(d,J=7.98Hz,2H),6.91(dd,J=2.49,8.98Hz,1H),6.70(d,J=8.48Hz,2H),5.15(s,2H),5.09-5.12(m,2H),3.60-3.62(m,2H),3.60(s,3H),3.05(s,3H),2.10(s,

3H)。

[0871] 在0℃向2-(4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(邻甲苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯基)-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺32-3(300mg,0.574mmol)的THF(5mL)溶液中加入3M甲基溴化镁的乙醚溶液(0.38mL,1.140mmol)。在室温下将反应混合物进一步搅拌5小时。反应完成后,将反应混合物用冷冰水淬灭,并用乙酸乙酯(2×)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-5%甲醇的DCM溶液洗脱以得到250mg(91%收率)化合物32-4,呈无色油状。

[0872] LCMS-条件01:$[M-18]^+$=460.55;Rt=2.39min

[0873] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.46-7.50(m,2H),7.27-7.45(m,8H),7.14(d,J=2.45Hz,1H),6.98(d,J=8.31Hz,2H),6.92(dd,J=2.45,9.29Hz,1H),6.69(d,J=8.31Hz,2H),5.11-5.15(m,4H),3.64(s,2H),2.10(s,3H),2.05(s,3H)。

[0874] 在0℃向1-(4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(邻甲苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯基)丙-2-酮32-4(250mg,0.524mmol)的EDC(6mL)溶液中分批加入三乙酰氧基硼氢化钠(555mg,2.617mmol),然后加入环丙胺(89mg,1.558mmol)。在室温下将反应混合物搅拌18小时。反应完成后,将反应混合物用冷冰水淬灭,并用乙酸乙酯(2×)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-20%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到158mg(58%收率)化合物32-5,呈无色油状。

[0875] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=519.60;Rt=1.78min

[0876] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.80-7.87(m,1H),7.42-7.47(m,3H),7.25-7.40(m,7H),7.08-7.14(m,1H),6.93(d,J=7.83Hz,2H),6.87-6.91(m,1H),6.61(d,J=7.83Hz,2H),5.12(s,2H),5.08(d,J=4.89Hz,2H),2.74-2.85(m,1H),2.61-2.70(m,2H),2.50-2.58(m,1H),2.23-2.31(m,2H),2.00(s,3H),0.82(d,J=6.36Hz,3H),0.50-0.57(m,2H)。

[0877] 在室温下向N-(1-(4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(邻甲苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯基)丙-2-基)环丙胺32-5(150mg,0.289mmol)的乙酸乙酯:甲醇(1:1mL)溶液中加入20%氢氧化钯/碳(50mg,50%水分/碳)。然后在氢气气氛下将反应混合物搅拌18小时。反应完成后,将反应混合物通过Celite™垫过滤,并用乙酸乙酯洗涤。将滤液减压浓缩,并将粗制化合物通过制备型HPLC纯化以得到40mg(32%收率)D-32,呈无色油状。

[0878] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=429.50;Rt=1.42min

[0879] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.04(s,1H),7.28-7.40(m,6H),6.95(d,J=7.82Hz,2H),6.84(d,J=1.96Hz,1H),6.71(dd,J=2.45,8.80Hz,1H),6.64(d,J=8.31Hz,2H),5.07(s,2H),2.75-2.83(m,1H),2.67(ddd,J=2.69,5.75,13.08Hz,2H),2.53-2.60(m,1H),2.25-2.34(m,2H),2.03(s,3H),0.85(d,J=6.36Hz,3H),0.50-0.57(m,2H)。

[0880] 1-(4-(2-((环丙基甲基)氨基)乙基)苄基)-3-氟-2-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吲哚-5-醇(D-40)

[0881] 在0℃向5-(苄氧基)-3-氟-2-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吲哚40-1(1g,2.597mmol)的DMF(10mL)溶液中分批加入60%氢化钠油分散液(370mg,7.791mmol)。在0℃将反应混合物进一步搅拌30分钟。向所得溶液中加入(4-(溴甲基)苯乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(1.1g,3.376mmol)。在室温下将反应混合物搅拌18小时。反应完成后,将反应混合物用冷冰水淬灭,并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将所

得粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-10%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到747mg(45%收率)化合物40-2,呈棕色粘稠油状。

[0882] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=634.25;Rt=2.83min

[0883] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.82(d,J=7.34Hz,1H),7.52-7.60(m,1H),7.49(d,J=7.34Hz,2H),7.41(t,J=7.34Hz,1H),7.33(dd,J=7.34,11.74Hz,2H),7.19(d,J=1.96Hz,1H),7.09-7.12(m,3H),7.03-7.08(m,2H),6.92(dd,J=2.45,9.29Hz,1H),6.81(d,J=7.82Hz,2H),5.14(br.s,1H),5.13(s,1H),5.10(br.s,1H),4.79(d,J=17.12Hz,1H),3.75-3.80(m,2H),2.77-2.81(m,2H),0.89(s,6H),0.88(s,3H),0.01(s,3H),0.00(s,3H)。

[0884] 在0℃向5-(苄氧基)-1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苄基)-3-氟-2-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吲哚40-2(800mg,1.263mmol)的THF(8mL)溶液中加入2M TBAF的THF(495mg,1.896mmol)溶液。在室温下将反应混合物进一步搅拌2小时。反应完成后,将反应混合物用冷冰水淬灭,并用乙酸乙酯萃取三次。用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤经干燥的合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-50%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到550mg(84%收率)化合物40-3,呈粘稠无色浆状。

[0885] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=520.18;Rt=2.36min

[0886] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.81(d,J=7.34Hz,1H),7.51-7.59(m,2H),7.48(d,J=7.34Hz,2H),7.40(t,J=7.34Hz,2H),7.33(dd,J=7.58,10.03Hz,2H),7.18(d,J=1.96Hz,1H),7.05-7.09(m,3H),6.93(dd,J=2.45,8.80Hz,1H),6.83(d,J=8.31Hz,2H),5.12(s,2H),5.09(s,1H),4.81(d,J=16.63Hz,1H),4.09-4.15(m,1H),3.83-3.88(m,2H),2.83-2.87(m,2H)。

[0887] 在0℃向2-(4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯基)乙-1-醇40-3(560mg,1.117mmol)的CH_2Cl_2(10mL)溶液中加入三乙胺(0.46mL,1.564mmol),然后加入甲苯磺酰氯(299mg,1.564mmol)。在室温下将反应混合物搅拌3小时。反应完成后,将反应混合物用CH_2Cl_2(50mL)稀释,并用水(20mL)和盐水(10mL)洗涤。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-25%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到630mg(86%收率)化合物40-4,呈粘稠无色浆状。

[0888] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=674.05;Rt=2.46min

[0889] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.81(d,J=7.34Hz,1H),7.69(dd,J=8.31,10.76Hz,2H),7.46-7.59(m,3H),7.40(t,J=7.58Hz,1H),7.34(d,J=6.85Hz,1H),7.28(d,J=8.80Hz,2H),7.25(br.s,1H),7.21-7.24(m,2H),7.18(d,J=2.45Hz,1H),7.01-7.09(m,3H),6.94-6.98(m,2H),6.77(d,J=7.83Hz,1H),5.12(s,2H),4.12-4.22(m,2H),2.86-2.96(m,2H),2.85(s,1H),2.43(s,2H),2.40(s,1H),2.00(s,1H)。

[0890] 在密封管中向4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯乙基4-甲基苯磺酸酯40-4(225mg,0.334mmol)的乙腈(4mL)溶液中加入环丙基甲胺(0.200g,3.324mmol)和DIPEA(0.57mL,3.380mmol)。在室温下将反应混合物进一步搅拌72小时。反应完成后,将反应混合物减压浓缩,用乙酸乙酯(2×10mL)洗涤。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩以得到210mg(粗制)化合物40-5,呈无色残余物。

[0891] LCMS-条件01:[M+H]$^+$=573.20;Rt=1.79min

[0892] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.91-7.95(m,1H),7.73-7.77(m,1H),7.46-7.49(m,3H),7.40(t,J=7.34Hz,1H),7.16-7.35(m,4H),7.07-7.15(m,4H),6.93(dd,J=2.45,8.80Hz,1H),6.82(d,J=7.83Hz,1H),5.23(d,J=16.63Hz,1H),5.16(s,1H),4.87(d,J=17.12Hz,1H),3.02(dd,J=9.29,19.07Hz,2H),2.79-2.86(m,2H),2.72-2.78(m,2H),2.29(s,2H),0.94-1.01(m,1H),0.54(dt,J=1.96,6.11Hz,2H),0.29(dd,J=4.89,11.25Hz,2H)。

[0893] 在室温下向2-(4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯基)-N-(环丙基甲基)乙烷-1-胺40-5(210mg,0.367mmol)的乙酸乙酯:甲醇(2:2mL)溶液中加入20%氢氧化钯/碳(51mg)。在氢气气氛下将反应混合物进一步搅拌2小时。反应完成后,将反应混合物通过Celite™垫过滤,并用乙酸乙酯洗涤。将滤液减压浓缩,并将粗制化合物通过制备型HPLC纯化以得到22mg(13%收率)D-40,呈灰白色固体。

[0894] LCMS-条件-1:[M+H]$^+$=483.15;Rt=1.46min

[0895] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:8.25(s,1H),7.83-7.87(m,1H),7.65-7.69(m,2H),7.41-7.46(m,1H),7.13(d,J=8.80Hz,1H),7.00(d,J=8.31Hz,2H),6.79(d,J=1.96Hz,1H),6.72(d,J=7.83Hz,2H),6.66(dd,J=1.96,8.80Hz,1H),5.11(d,J=16.63Hz,1H),4.74(d,J=16.63Hz,1H),2.79-2.86(m,2H),2.64-2.71(m,2H),2.54(d,J=6.85Hz,2H),0.81-0.91(m,1H),0.37-0.43(m,2H),0.10-0.16(m,2H)。

[0896] 1-(4-(2-(环丙基氨基)乙基)苄基)-3-氟-2-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吲哚-5-醇(D-33)

[0897] 在密封管中向4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯乙基4-甲基苯磺酸酯D-40-4(0.225g,0.334mmol)的乙腈(4mL)溶液中加入环丙胺(0.200g,3.324mmol)和DIPEA(0.57mL,3.380mmol)。在室温下将反应混合物搅拌72小时。反应完成后,将反应混合物减压浓缩,并用乙酸乙酯(3X)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩以得到220mg(粗制)化合物33-3,呈无色油状。

[0898] LCMS-条件01:[M+H]$^+$=559.20;Rt=1.75min

[0899] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.91-7.95(m,1H),7.73-7.77(m,1H),7.50-7.54(m,1H),7.45-7.50(m,4H),7.40(t,J=7.34Hz,2H),7.29-7.36(m,2H),7.10(dd,J=3.67,8.07Hz,3H),6.93(dd,J=2.20,9.05Hz,1H),6.81(d,J=7.82Hz,1H),5.21(d,J=16.8Hz,1H),5.15(s,2H),4.48(d,J=16.8Hz,1H),3.05-3.11(m,2H),2.75-2.80(m,2H),2.28(s,2H),1.25(d,J=6.85Hz,4H)。

[0900] 在室温下向N-(4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯乙基)环丙胺33-3(0.230g,0.413)的乙酸乙酯:甲醇(2:2mL)溶液中加入20%氢氧化钯/碳(70mg)。然后在氢气气氛下将反应混合物搅拌2小时。反应完成后,将反应混合物通过Celite™垫过滤,并用乙酸乙酯洗涤。将滤液减压浓缩,并将粗制化合物通过制备型HPLC纯化以得到18mg(10%收率)D-33,呈灰白色固体。

[0901] LCMS-条件-1:[M+H]$^+$=469.10;Rt=1.45min

[0902] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.08(s,1H),8.16(s,1H),7.88-7.93(m,1H),7.70-7.76(m,2H),7.47-7.50(m,1H),7.21(dd,J=1.83,8.93Hz,1H),7.04(d,J=8.07Hz,2H),

6.85(d,J＝2.08Hz,1H),6.75(d,J＝7.95Hz,2H),6.72(dd,J＝2.32,8.93Hz,1H),5.16(d,J＝16.75Hz,1H),4.80(d,J＝16.75Hz,1H),2.73-2.78(m,2H),2.59-2.65(m,2H),2.10-2.14(m,1H),0.33-0.38(m,2H),0.19-0.24(m,2H)。

[0903] 1-(4-(2-(乙基氨基)乙基)苄基)-3-氟-2-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吲哚-5-醇(D-34)

[0904] 在密封管中向4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯乙基4-甲基苯磺酸酯33-2(0.225g,0.334mmol)的乙腈(5mL)溶液中加入2M乙胺的THF(150mg,1.66mL,3.324mmol)和DIPEA(0.57mL,3.380mmol)溶液。然后在室温下将反应混合物搅拌72小时。反应完成后,将反应混合物减压浓缩,并用乙酸乙酯(3X)萃取。将合并的有机层用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩以得到195mg(粗制)化合物34-1,呈无色粘稠油状。

[0905] LCMS-条件01:$[M+H]^+$＝547.26;Rt＝1.77min

[0906] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:8.24-8.33(m,1H),7.90-7.96(m,1H),7.75(d,J＝3.91Hz,1H),7.52(br.s,1H),7.47(d,J＝6.85Hz,3H),7.37-7.43(m,2H),7.26-7.37(m,2H),7.10(d,J＝7.83Hz,3H),6.93(d,J＝8.80Hz,1H),6.83(d,J＝7.83Hz,2H),5.24(d,J＝16.63Hz,1H),5.15(br.s,2H),4.81-4.90(m,1H),3.02-3.10(m,2H),2.91-3.00(m,2H),2.75-2.83(m,2H),1.12-1.17(m,3H)。

[0907] 在室温下向2-(4-((5-(苄氧基)-3-氟-2-(2-(三氟甲基)苯基)-1H-吲哚-1-基)甲基)苯基)-N-乙-1-胺34-1(0.195g,0.357mmol)的乙酸乙酯:甲醇(1:1,4mL)溶液中加入20％氢氧化钯/碳(60mg)。在氢气气氛下将反应混合物搅拌18小时。反应完成后,将反应混合物通过Celite™垫过滤,并用乙酸乙酯洗涤。将滤液减压浓缩,并将粗制化合物通过制备型HPLC纯化以得到40mg(21％收率)D-34,呈灰白色固体。

[0908] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$＝457.10;Rt＝1.42min

[0909] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.08(s,1H),7.88-7.93(m,1H),7.71-7.75(m,2H),7.46-7.51(m,1H),7.21(dd,J＝1.90,8.86Hz,1H),7.03(d,J＝7.95Hz,2H),6.85(d,J＝2.08Hz,1H),6.73-6.77(m,2H),6.69-6.72(m,1H),5.15(d,J＝16.63Hz,1H),4.80(d,J＝16.75Hz,1H),2.52-2.69(m,6H),0.95(t,J＝7.09Hz,3H)。

[0910] 2-(2-氯苯基)-1-(4-(2-(环丙基氨基)乙基)苄基)-3-氟-1H-吲哚-5-醇(D-37)

[0911] 在室温、氩气气氛下向4-(苄氧基)-2-(2,2-二溴乙烯基)苯胺D-13-3(2.5g,6.52mmol)的甲苯-乙醇(9:1,50mL)溶液中同时加入2-Cl-苯基硼酸(1.32g,8.48mmol)和Na_2CO_3(2.07g,19.58mmol)水溶液(1.5mL),并脱气30分钟。向所得溶液中加入$Pd(PPh_3)_4$(376mg,0.326mmol),并在室温下继续脱气另外10分钟。然后在90℃下将反应混合物加热18小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅液体柱色谱法纯化,用0-15％乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到650g(30％收率)化合物37-1,呈粘稠黄色液体。

[0912] LCMS-条件01:$[M+H]^+$＝334.35;Rt＝2.39min

[0913] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:8.70(br.s,1H),7.67(dd,J＝1.6,7.6Hz,1H),7.48-7.51(m,3H),7.39-7.43(m,2H),7.30-7.37(m,4H),7.20(d,J＝2.00Hz,1H),6.98(dd,J＝

2.40,8.80Hz,1H),6.80(s,1H),5.14(s,2H)。

[0914] 在-10℃、氩气气氛下向5-(苄氧基)-2-(2-氯苯基)-1H-吲哚37-1(650mg,1.94mmol)的乙腈-DMSO(1:1,12mL)无水溶液中加入selectfluor(690mg,1.94mmol)。在0℃将反应混合物进一步搅拌2小时。反应完成(由TLC监测)后,将反应混合物减压浓缩,将残余物溶于乙酸乙酯(100mL)中,用水(40mL)洗涤,然后用盐水(30mL)洗涤。将分离的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-10%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱,然后进行制备TLC以得到300mg(44%收率)化合物37-2,呈浅棕色固体。

[0915] LCMS-条件01:$[M+18]^+$=360.90;Rt=2.38min

[0916] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.87(d,J=7.6Hz,1H),7.56(dd,J=1.6,7.6Hz,1H),7.49-7.54(m,2H),7.36-7.44(m,6H),7.22(d,J=2.0Hz,1H),7.06(dd,J=2.0,8.4Hz,1H)。

[0917] 在0℃向5-(苄氧基)-2-(2-氯苯基)-3-氟-1H-吲哚37-2(300g,0.852mmol)的DMF(10mL)溶液中分批加入氢化钠(60%油分散液,102mg,2.558mmol)并在0℃搅拌30分钟。向所得溶液中加入(4-(溴甲基)苯乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(365mg,1.108mmol)。在室温下将反应混合物搅拌18小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用冷冰水淬灭,并用乙酸乙酯(3×15mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-10%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到280mg(55%收率)化合物37-3,呈淡黄色油状。

[0918] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=600.35;Rt=2.83min

[0919] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.46-7.53(m,2H),7.28-7.42(m,5H),7.17-7.21(m,3H),7.10(dd,J=2.08,8.68Hz,1H),7.02(d,J=8.07Hz,2H),6.92(dd,J=2.45,8.93Hz,1H),6.79(d,J=8.07Hz,2H),5.16(d,J=16.40Hz,1H),5.12(s,2H),4.98(d,J=16.87Hz,1H),3.79(t,J=7.09Hz,2H),2.82(d,J=7.2Hz,2H),0.87(s,9H),-0.055(s,6H)。

[0920] 在0℃向5-(苄氧基)-1-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苄基)-2-(2-氯苯基)-3-氟-1H-吲哚37-3(280mg,0.466mmol)的THF(6mL)溶液中分批加入TBAF(183mg,0.699mmol)。在室温下将反应混合物进一步搅拌1小时。反应完成后,将反应混合物用冷冰水淬灭,并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗制化合物通过硅液体柱色谱法纯化,用0-50%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到200mg(88%收率)化合物37-4,呈浅棕色粘稠液体。

[0921] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=486.04;Rt=2.39min

[0922] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.50(dd,J=7.34,12.23Hz,2H),7.30-7.42(m,5H),7.22(d,J=8.31Hz,2H),7.18(d,J=2.45Hz,1H),7.13(dd,J=1.96,9.29Hz,1H),7.04(d,J=7.83Hz,2H),6.94(dd,J=2.20,9.05Hz,1H),6.81(d,J=8.31Hz,2H),5.15-5.20(m,1H),5.12(s,2H),4.99-5.04(m,1H),3.75-3.89(m,2H),2.76-2.87(m,2H)。

[0923] 在0℃向2-(4-((5-(苄氧基)-2-(2-氯苯基)-3-氟-1H-吲哚-1-基)甲基)苯基)乙-1-醇37-4(250mg,0.514mmol)的CH_2Cl_2(mL)溶液中加入三乙胺(0.21mL,1.543mmol),然后加入TsCl(127mg,0.668mmol)。在室温下将反应混合物搅拌2小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用碳酸氢钠溶液淬灭,并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-20%乙酸

乙酯的正己烷溶液洗脱以得到300mg(91％收率)化合物37-5,呈灰白色固体。

[0924] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=640.20;Rt=2.47min

[0925] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.45-7.54(m,3H),7.29-7.42(m,6H),7.17-7.24(m,4H),7.08-7.12(m,2H),6.90-6.95(m,3H),6.76(d,J=8.31Hz,2H),5.16(d,J=16.63Hz,1H),5.12(s,2H),4.98(d,J=16.63Hz,1H),2.95(t,J=7.09Hz,2H),2.86(t,J=7.09Hz,2H),2.39(s,3H)。

[0926] 在密封管中向4-((5-(苄氧基)-2-(2-氯苯基)-3-氟-1H-吲哚-1-基)甲基)苯乙基4-甲基苯磺酸酯37-5(200mg,0.312mmol)的乙腈(3mL)溶液中加入环丙胺(178mg,3.124mmol)和DIPEA(0.54mL,3.124mmol)。然后在室温下将反应混合物搅拌72小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用水稀释,并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-50％乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到90mg(55％收率)化合物37-6,呈灰白色粘稠固体。

[0927] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=525.15;Rt=1.83min

[0928] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.47-7.53(m,2H),7.30-7.42(m,5H),7.29(d,J=2.45Hz,1H),7.17-7.22(m,2H),7.14(dd,J=1.96,8.80Hz,1H),7.02(d,J=7.83Hz,2H),6.94(dd,J=2.45,8.80Hz,1H),6.79(d,J=7.83Hz,2H),5.14-5.20(m,1H),5.12(s,2H),4.98-5.04(m,1H),2.93-2.99(m,1H),2.86-2.91(m,1H),2.78-2.84(m,1H),2.68-2.74(m,1H),2.10-2.14(m,1H),0.33-0.45(m,4H)。

[0929] 在室温下向N-(4-((5-(苄氧基)-2-(2-氯苯基)-3-氟-1H-吲哚-1-基)甲基)苯乙基)环丙胺37-6(90mg,0.171mmol)的乙酸乙酯:甲醇(2:1,3mL)溶液中加入20％氢氧化钯/碳(30mg)。然后在氢气气氛下将反应混合物搅拌18小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物通过Celite™垫过滤,并用乙酸乙酯洗涤。将滤液减压浓缩,并将粗制化合物通过制备型HPLC纯化以得到14mg(19％收率)D-37,呈白色固体。

[0930] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=435.10;Rt=1.51min

[0931] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.51(dd,J=1.00,8.03Hz,1H),7.29-7.39(m,3H),7.00-7.12(m,4H),6.74-6.82(m,3H),5.12-5.18(m,1H),4.95-5.03(m,1H),2.86-2.92(m,2H),2.68-2.76(m,2H),2.08-2.13(m,1H),0.81-0.91(m,2H),0.40-0.47(m,2H)。

[0932] N-乙基-2-(4-(((8-氟-7-(邻甲苯基)吡咯并[3,2-e]吲唑-6(3H)-基)甲基)苯基)乙-1-胺(D-85)

[0933] 向5-硝基-1H-吲唑85-1(10g,61.29mmol)的THF(100mL)溶液中加入氢氧化钠(6.1g,153.2mmol),然后加入正四丁基硫酸铵(312mg,0.917mmol),并在室温下搅拌1小时。向所得溶液中逐滴加入苯磺酰氯(12g,67.79mmol)并另外搅拌1小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用水淬灭,并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗制化合物通过在乙醚中研磨来纯化以得到17.3g(93％收率)化合物85-2,呈白色固体。

[0934] LCMS:$[M+H]^+$=303.95;Rt=1.85min

[0935] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:8.66(d,J=1.96Hz,1H),8.44-8.47(m,1H),8.34-8.38(m,2H),8.02-8.06(m,2H),7.62-7.67(m,1H),7.50-7.55(m,2H)。

[0936] 在室温下向5-硝基-1-(苯磺酰基)-1H-吲唑85-2(17.3g,57.09mmol)的甲醇

(200mL)溶液中加入水合肼(10g,199.8mmol)和20％钯/碳(2g)。在70℃下将反应混合物加热3小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物通过Celite™垫过滤,并将滤液减压浓缩。将粗制化合物通过在乙醚中研磨来纯化以得到14.5g(93％收率)化合物85-3,呈浅棕色固体。

[0937] LCMS:$[M+H]^+$=274.15;Rt=1.43min

[0938] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:8.27(s,1H),7.76-7.84(m,3H),7.64-7.71(m,1H),7.52-7.59(m,2H),6.96(dd,J=1.96,8.80Hz,1H),6.77(d,J=1.96Hz,1H),5.30(s,2H)。

[0939] 在室温下向1-(苯磺酰基)-1H-吲唑-5-胺85-3(14.5g,53.11mmol)的乙腈(300mL)溶液中加入N-碘琥珀酰亚胺(14.3g,63.73mmol),并搅拌2小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用水稀释,并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用10-15％乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到11g(52％收率)化合物85-4,呈灰白色固体。

[0940] LCMS:$[M+H]^+$=399.90;Rt=1.97min

[0941] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:8.07-8.10(m,1H),7.83-7.88(m,3H),7.68-7.74(m,1H),7.54-7.62(m,2H),7.11(d,J=9.29Hz,1H),5.48(s,2H)。

[0942] 在0℃向4-碘-1-(苯磺酰基)-1H-吲唑-5-胺85-4(6g,15.03mmol)的CH_2Cl_2(50mL)溶液中加入三乙胺(8mL,57.56mmol)和TFAA(4mL,28.57mmol)。然后在室温下将反应混合物搅拌2小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用水稀释,并用CH_2Cl_2(3×50mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-20％乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到5.5g(71％收率)化合物85-5,呈灰白色固体。

[0943] LCMS:$[M+H]^+$=495.90;Rt=2.06min

[0944] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:11.43(s,1H),8.45(s,1H),8.20(d,J=8.80Hz,1H),7.96-8.01(m,2H),7.73-7.79(m,1H),7.60-7.67(m,3H)。

[0945] 在室温下向2,2,2-三氟-N-(4-碘-1-(苯磺酰基)-1H-吲唑-5-基)乙酰胺85-5(5.5g,11.11mmol)的DMF(75mL)溶液中加入碘化铜(212mg,1.115mmol),然后加入三乙胺(7.7mL,55.55mmol),并用氩气脱气15分钟。向所得溶液中加入二氯双(三苯基膦)钯(II)(779mg,1.112mmol)和1-乙炔基-2-甲基苯(1.54g,13.33mmol),并继续脱气另外10分钟,在130℃下将反应混合物加热18小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物通过Celite™垫过滤,将滤液用水稀释,并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩;将粗制化合物通过Combiflash柱色谱法纯化,用10-20％乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到3.5g(81％收率)化合物85-6,呈白色固体。

[0946] LCMS:$[M+H]^+$=388.30;Rt=2.08min

[0947] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:11.87(s,1H),8.74(s,1H),7.87-7.93(m,3H),7.72(d,J=8.80Hz,1H),7.56(t,J=7.83Hz,3H),7.29-7.38(m,4H),6.94(d,J=1.47Hz,1H),2.47(s,3H)。

[0948] 在-10℃、氩气气氛下向3-(苯磺酰基)-7-(邻甲苯基)-3,6-二氢吡咯并[3,2-e]吲唑85-6(1g,2.583mmol)的乙腈:DMSO(4:1,50mL)无水溶液中加入selectfluor(1.28g,3.617mmol)。在-10℃下将反应混合物进一步搅拌2小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,

将反应混合物用水淬灭,并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过Combiflash柱色谱法纯化,用0-20%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到450mg(43%收率)化合物85-7,呈浅黄色固体。

[0949] LCMS:$[M+H]^+$=406.35;Rt=2.13min

[0950] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:11.80(s,1H),8.68(s,1H),7.98(d,J=9.29Hz,1H),7.89-7.92(m,2H),7.68-7.72(m,2H),7.55-7.61(m,2H),7.46(d,J=6.85Hz,1H),7.33-7.39(m,3H),2.36(s,3H)。

[0951] 在0℃向8-氟-3-(苯磺酰基)-7-(邻甲苯基)-3,6-二氢吡咯并[3,2-e]吲唑85-7(450mg,1.111mmol)的DMF(10mL)溶液中分批加入氢化钠(60%油分散液,53mg,2.222mmol)并搅拌30分钟。向所得溶液中加入(4-(溴甲基)苯乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷(437mg,1.333mmol)。在室温下将反应混合物搅拌1小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用水淬灭,并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗制化合物通过Combiflash柱色谱法纯化,用0-20%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到850mg(100%收率)化合物85-8,呈浅黄色固体。

[0952] LCMS:$[M+H]^+$=655.60;Rt=2.73min

[0953] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:8.47-8.49(m,1H),7.98-8.03(m,2H),7.52-7.57(m,1H),7.41-7.47(m,3H),7.31(d,J=8.31Hz,2H),7.23(d,J=3.42Hz,2H),7.18(d,J=7.83Hz,1H),7.03(d,J=8.31Hz,2H),6.74(d,J=7.82Hz,2H),5.20-5.25(m,1H),5.09-5.15(m,1H),3.79(t,J=6.85Hz,2H),2.73(t,J=6.85Hz,2H),2.16(s,3H),0.83(s,9H),0.00(s,6H)。

[0954] 在0℃向6-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苄基)-8-氟-3-(苯磺酰基)-7-(邻甲苯基)-3,6-二氢吡咯并[3,2-e]吲唑85-8(850mg,1.301mmol)的THF(15mL)溶液中加入四丁基氟化铵溶液(1M的THF溶液,2mL,1.952mmol)。在室温下将反应混合物搅拌2小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用水淬灭,并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过Combiflash柱色谱法纯化,用30-40%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到360mg(51%收率)化合物85-9,呈灰白色固体。

[0955] LCMS:$[M+H]^+$=540.65;Rt=2.17min

[0956] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:8.48(s,1H),7.98-8.05(m,3H),7.52-7.57(m,1H),7.42-7.48(m,3H),7.29-7.35(m,2H),7.24(d,J=3.45Hz,2H),7.06(d,J=7.88Hz,2H),6.77(d,J=7.88Hz,2H),5.13-5.27(m,2H),3.77-3.84(m,2H),2.79(t,J=6.40Hz,2H),2.15(s,3H)。

[0957] 在0℃向2-(4-((8-氟-3-(苯磺酰基)-7-(邻甲苯基)吡咯并[3,2-e]吲唑-6(3H)-基)甲基)苯基)乙-1-醇85-9(350mg,0.649mmol)的CH_2Cl_2(20mL)溶液中加入三乙胺(0.23mL,1.948mmol),然后加入甲苯磺酰氯(148mg,0.779mmol)。在室温下将反应混合物搅拌18小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用水淬灭,并用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过Combiflash柱色谱法纯化,用0-20%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到370mg(45%收率)化合物85-10,呈浅黄色固体。

[0958] LCMS:$[M+H]^+$=694.30;Rt=2.39min

[0959] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:8.49(s,1H),8.03(d,J=9.35Hz,1H),7.98-8.01(m,2H),7.65(d,J=8.37Hz,2H),7.51-7.57(m,1H),7.40-7.47(m,4H),7.30-7.37(m,2H),7.23(s,1H),7.19(d,J=7.88Hz,2H),6.95(d,J=7.88Hz,2H),6.72(d,J=7.88Hz,2H),5.19-5.26(m,1H),5.07-5.15(m,1H),4.13(t,J=7.14Hz,2H),2.87(t,J=6.89Hz,2H),2.37(s,3H),2.15(s,3H)。

[0960] 在室温下向4-((8-氟-3-(苯磺酰基)-7-(邻甲苯基)吡咯并[3,2-e]吲唑-6(3H)-基)甲基)苯乙基4-甲基苯磺酸酯85-10(120mg,0.173mmol)的乙腈-水(1:1,4mL)溶液中加入乙胺溶液(2M的THF溶液,1.06mL,2.120mmol)并搅拌72小时,反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物浓缩并用乙酸乙酯稀释。用盐水洗涤有机层,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用4-6%甲醇的CH_2Cl_2溶液洗脱以得到95mg(97%收率)化合物85-11,呈白色固体。

[0961] LCMS:$[M+H]^+$=567.20;Rt=1.64min

[0962] 在室温下向N-乙基-2-(4-((8-氟-3-(苯磺酰基)-7-(邻甲苯基)吡咯并[3,2-e]吲唑-6(3H)-基)甲基)苯基)乙-1-胺85-11(93mg,0.1643mmol)的甲醇(4mL)溶液中加入碳酸钾(90.6mg,0.657mmol)水溶液(1mL)。将反应混合物加热回流2小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物减压浓缩,并将粗制化合物通过制备型HPLC纯化以得到23mg(33%产率)D-85,呈灰白色固体。

[0963] LCMS:$[M+H]^+$=427.25;Rt=1.39min

[0964] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:8.34(s,1H),7.21-7.38(m,6H),7.01(d,J=8.31Hz,2H),6.75(d,J=7.83Hz,2H),5.09-5.25(m,2H),2.83-2.88(m,2H),2.74-2.78(m,2H),2.70(q,J=7.17Hz,2H),2.19(s,3H),1.11(t,J=7.09Hz,3H)。

[0965] N-(环丙基甲基)-2-(4-(((8-氟-7-(邻甲苯基))吡咯并[3,2-e]吲唑-6(3H)-基)甲基)苯基)乙-1-胺(D-88)

[0966] 在密封管中向4-((8-氟-3-(苯磺酰基)-7-(邻甲苯基)吡咯并[3,2-e]吲唑-6(3H)-基)甲基)苯乙基4-甲基苯磺酸酯85-10(120mg,0.173mmol)的乙腈(10mL)溶液中加入环丙基甲胺(122mg,1.731mmol)和DIPEA(0.3mL,1.731mmol)。在室温下将反应混合物搅拌72小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物浓缩,并用乙酸乙酯稀释。用盐水洗涤有机层,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过Combiflash柱色谱法纯化,用0-6%甲醇的CH_2Cl_2溶液洗脱以得到90mg(88%收率)化合物88-1,呈白色固体。

[0967] LCMS:$[M+H]^+$=593.20;Rt=1.88min

[0968] 在室温下向N-(环丙基甲基)-2-(4-((8-氟-3-(苯磺酰基)-7-(邻甲苯基)吡咯并[3,2-e]吲唑-6(3H)-基)甲基)苯基)乙-1-胺88-1(90mg,0.152mmol)的甲醇(4mL)溶液中加入碳酸钾(83.7mg,0.607mmol)水溶液(1mL)。将反应混合物加热回流2小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物减压浓缩,并将粗制化合物通过制备型HPLC纯化以得到25mg(36%产率)D-88,呈灰白色固体。

[0969] LCMS:$[M+H]^+$=453.25;Rt=1.45min

[0970] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:8.34(s,1H),7.23-7.37(m,6H),7.02(d,J=7.6Hz,2H),6.76(d,J=8.31Hz,2H),5.12-5.26(m,2H),2.85-2.91(m,2H),2.73-2.79(m,2H),2.51(d,J=6.85Hz,2H),2.20(s,3H),0.87-0.98(m,1H),0.42-0.51(m,2H),0.05-0.14(m,2H)。

[0971] N-(4-((8-氟-7-(邻甲苯基)吡咯并[3,2-e]吲唑-6(3H)-基)甲基)苯乙基)环丁胺(D-89)

[0972] 在密封管中向4-((8-氟-3-(苯磺酰基)-7-(邻甲苯基)吡咯并[3,2-e]吲唑-6(3H)-基)甲基)苯乙基-4-甲基苯磺酸酯85-10(120mg,0.173mmol)的乙腈(10mL)溶液中加入环丁胺(124mg,1.7316mmol)和DIPEA(0.3mL,1.7316mmol)。在室温下将反应混合物搅拌72小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物浓缩,并用乙酸乙酯稀释。用盐水洗涤有机层,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过Combiflash柱色谱法纯化,用0-10%甲醇的CH_2Cl_2溶液洗脱以得到101mg(99%收率)化合物89-1,呈白色固体。

[0973] LCMS:$[M-18]^+$=575.25;Rt=1.66min

[0974] 在室温下向N-(4-((8-氟-3-(苯磺酰基)-7-(邻甲苯基)吡咯并[3,2-e]吲唑-6(3H)-基)甲基)苯乙基)环丁胺89-1(85mg,0.150mmol)的甲醇(4mL)溶液中加入碳酸钾(83mg,0.600mmol)水溶液(1mL)。将反应混合物加热回流2小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物减压浓缩,并将粗制化合物通过制备型HPLC纯化以得到30mg(44%产率)D-89,呈灰白色固体。

[0975] LCMS:$[M+H]^+$=453.25;Rt=1.45min

[0976] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:8.34(s,1H),7.27-7.38(m,5H),7.21-7.25(m,1H),7.01(d,J=7.83Hz,2H),6.75(d,J=7.82Hz,2H),5.09-5.25(m,2H),3.22-3.30(m,1H),2.67-2.78(m,4H),2.20(s,3H),2.15-2.18(m,2H),1.62-1.69(m,5H)。

[0977] N-(4-((8-氟-7-(邻甲苯基)吡咯并[3,2-e]吲唑-6(3H)-基)甲基)苯乙基)环丙胺(D-90)

[0978] 在密封管中向4-((8-氟-3-(苯磺酰基)-7-(邻甲苯基)吡咯并[3,2-e]吲唑-6(3H)-基)甲基)苯乙基4-甲基苯磺酸酯85-10(120mg,0.173mmol)的乙腈(10mL)溶液中加入环丙胺(98.7mg,1.731mmol)和DIPEA(0.3mL,1.731mmol)。在室温下将反应混合物搅拌72小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物浓缩,并用乙酸乙酯稀释。用盐水洗涤有机层,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过Combiflash柱色谱法纯化,用0-10%甲醇的CH_2Cl_2溶液洗脱以得到100mg(99%收率)化合物90-1,呈白色固体。

[0979] LCMS:$[M+H]^+$=579.20;Rt=1.65min

[0980] 在室温下向N-(4-((8-氟-3-(苯磺酰基)-7-(邻甲苯基)吡咯并[3,2-e]吲唑-6(3H)-基)甲基)苯乙基)环丙胺90-1(105mg,0.181mmol)的甲醇(4mL)溶液中加入碳酸钾(100mg,0.726mmol)水溶液(1mL)。将反应混合物加热回流2小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物减压浓缩,并将粗制化合物通过制备型HPLC纯化以得到32mg(40%产率)D-90,呈灰白色固体。

[0981] LCMS:$[M+H]^+$=439.20;Rt=1.42min

[0982] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:8.35(s,1H),7.27-7.37(m,6H),7.22-7.25(m,1H),7.02(d,J=8.31Hz,2H),6.76(d,J=8.31Hz,2H),5.10-5.26(m,2H),2.86-2.92(m,2H),2.69-2.74(m,2H),2.20(s,3H),2.07-2.12(m,1H),0.39-0.45(m,2H),0.29-0.35(m,2H)。

[0983] N-(4-((8-氟-7-(邻甲苯基)吡咯并[3,2-e]吲唑-6(3H)-基)甲基)苯乙基)丙-1-胺(D-91)

[0984] 在密封管中向4-((8-氟-3-(苯磺酰基)-7-(邻甲苯基)吡咯并[3,2-e]吲唑-6

(3H)-基)甲基)苯乙基4-甲基苯磺酸酯D-85-10(120mg,0.173mmol)的乙腈(10mL)溶液中加入丙-1-胺(102mg,1.731mmol)和DIPEA(0.3mL,1.731mmol)。在室温下将反应混合物进一步搅拌72小时。反应完成后,将反应混合物用水稀释,并用乙酸乙酯(2x10mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过Combiflash柱色谱法纯化,用0-10%甲醇的CH_2Cl_2溶液洗脱以得到85mg(85%收率)化合物91-1,呈灰白色固体。

[0985] LCMS:$[M+H]^+$=581.25;Rt=1.86min

[0986] 在室温下向N-(4-((8-氟-3-(苯磺酰基)-7-(邻甲苯基)吡咯并[3,2-e]吲唑-6(3H)-基)甲基)苯乙基)丙-1-胺91-1(85mg,0.146mmol)的甲醇(4mL)溶液中加入碳酸钾(81mg,mmol)水溶液(1mL)。在70℃下将反应混合物进一步加热回流,并搅拌2小时。反应完成后,将反应混合物减压浓缩,并将粗制化合物通过制备型HPLC纯化以得到20mg(31%收率)D-91,呈灰白色固体。

[0987] LCMS:$[M+H]^+$=441.20;Rt=1.62min

[0988] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:8.35(s,1H),7.52(s,1H),7.28-7.37(m,4H),7.20-7.23(m,1H),6.99-7.03(m,2H),6.76(d,J=7.82Hz,2H),5.10-5.26(m,2H),3.49(s,1H),2.77-2.84(m,2H),2.70-2.76(m,2H),2.56(t,J=7.34Hz,2H),2.20(s,3H),1.43-1.50(m,2H),0.87(t,J=7.34Hz,3H)。

[0989] 2-氟-N-(4-(((8-氟-7-(邻甲苯基)吡咯并[3,2-e]吲唑-6(3H)-基)甲基)苯乙基)乙-1-胺(D-101)

[0990] 在室温下向4-((8-氟-3-(苯磺酰基)-7-(邻甲苯基)吡咯并[3,2-e]吲唑-6(3H)-基)甲基)苯乙基4-甲基苯磺酸酯85-10(170mg,0.245mmol)的DMF(5mL)溶液中加入邻苯二甲酰亚胺钾(43.2mg,0.294mmol)。将反应混合物进一步加热至90℃并搅拌3小时。反应完成后,将反应混合物冷却至室温,用水淬灭并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩以得到155mg(95%收率)化合物101-11,呈棕色固体。

[0991] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=669.20;Rt=2.40min

[0992] 在室温下向2-(4-((8-氟-3-(苯磺酰基)-7-(邻甲苯基)吡咯并[3,2-e]吲唑-6(3H)-基)甲基)苯乙基)异吲哚啉-1,3-二酮101-11(2g,2.990mmol)的乙醇(40mL)溶液中加入水合肼(143mg,4.486mmol)。将反应混合物进一步加热至80℃并搅拌1小时,反应完成后,将反应混合物减压浓缩,DCM 15分钟并过滤。将滤液减压浓缩,得到粗制化合物,将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-5%甲醇的DCM溶液洗脱以得到1.1g(68%收率)化合物101-12,呈黄色固体。

[0993] LCMS-条件-1:$[M-18]^+$=521.10;Rt=1.61min

[0994] 在室温下向2-(4-((8-氟-3-(苯磺酰基)-7-(邻甲苯基)吡咯并[3,2-e]吲唑-6(3H)-基)甲基)苯基)乙-1-胺101-12(550mg,1.021mmol)的乙腈(4mL)溶液中加入DIPEA(1.77mL,10.21mmol)和1-氟-2-碘乙烷(1.8g,10.21mmol)并搅拌48小时。反应完成后,将反应混合物用水稀释并用DCM(3×25mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-2%甲醇的DCM溶液洗脱以得到380mg(63%收率)化合物101-13A,呈浅黄色固体。

[0995] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=585.15;Rt=1.71min

[0996] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:8.39-8.50(m,1H),7.96-8.05(m,3H),7.50-7.58(m,1H),

7.44(t,J＝8.07Hz,3H),7.28-7.38(m,2H),7.20-7.24(m,2H),7.04(d,J＝7.82Hz,2H),6.72-6.81(m,2H),5.10-5.26(m,2H),4.61(t,J＝4.40Hz,1H),4.49(t,J＝4.40Hz,1H),2.98(t,J＝4.16Hz,1H),2.90(t,J＝6.85Hz,3H),2.75-2.83(m,2H),2.14(s,2H),2.11(s,1H)。

[0997] 在室温下向2-氟-N-(4-((8-氟-3-(苯磺酰基)-7-(邻甲苯基)吡咯并[3,2-e]吲唑-6(3H)-基)甲基)苯乙基)乙-1-胺101-13A(200mg,0.342mmol)的甲醇(4mL)溶液中加入碳酸钾(189mg,1.369mmol)。在60℃下将反应混合物进一步加热回流,并搅拌3小时。反应完成后,将反应混合物用水稀释,并用DCM(3×25mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩,得到粗制化合物。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-6%甲醇的DCM溶液洗脱以得到10mg(6.5%收率)D-101,呈灰白色固体。

[0998] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$＝445.20;Rt＝1.39min

[0999] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:8.32(s,1H),7.30-7.36(m,2H),7.26(2H merged in solvent peak),7.19-7.24(m,2H),7.01(d,J＝7.83Hz,2H),6.75(d,J＝7.83Hz,2H),5.07-5.25(m,2H),4.62(t,J＝4.40Hz,1H),4.48-4.54(m,1H),3.03-3.07(m,1H),2.95-3.01(m,3H),2.80(t,J＝7.09Hz,2H),2.19(s,3H)。

[1000] 3-氟-N-(4-((8-氟-7-(邻甲苯基)吡咯并[3,2-e]吲唑-6(3H)-基)甲基)苯乙基)丙-1-胺(D-102)

[1001] 在室温下向2-(4-((8-氟-3-(苯磺酰基)-7-(邻甲苯基)吡咯并[3,2-e]吲唑-6(3H)-基)甲基)苯基)乙-1-胺101-12(200mg,0.371mmol)的乙腈(3mL)溶液中加入DIPEA(0.16mL,0.742mmol)和1-氟-3-碘丙烷(70mg,0.371mmol)并搅拌48小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用水稀释并用DCM(3×25mL)萃取。用水和盐水洗涤合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-2%甲醇的DCM溶液洗脱以得到90mg(40%收率)化合物102-13B,呈浅黄色固体。

[1002] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$＝599.15;Rt＝1.67min

[1003] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:8.48(s,1H),7.98-8.05(m,2H),7.52-7.59(m,1H),7.45(t,J＝8.07Hz,2H),7.23-7.39(m,6H),7.05(d,J＝7.82Hz,2H),6.76(d,J＝7.34Hz,2H),5.09-5.26(m,2H),4.57(t,J＝5.38Hz,1H),4.46(t,J＝5.38Hz,1H),2.88-3.02(m,4H),2.15(s,3H),1.98-2.05(m,2H),0.87-0.91(m,2H)。

[1004] 在室温下向3-氟-N-(4-((8-氟-3-(苯磺酰基)-7-(邻甲苯基)吡咯并[3,2-e]吲唑-6(3H)-基)甲基)苯乙基)丙-1-胺102-13B(90mg,0.150mmol)的甲醇(3mL)溶液中加入碳酸钾(72mg,0.526mmol)。将反应混合物加热回流20分钟。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用水淬灭,并用乙酸乙酯(3×25mL)萃取。用盐水洗涤合并的有机层,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-3%甲醇的DCM溶液洗脱,然后在乙醚和正戊烷中研磨以得到30mg(43%收率)D-102,呈灰白色固体。

[1005] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$＝459.60;Rt＝1.41min

[1006] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:8.35(s,1H),7.27-7.36(m,5H),7.21-7.24(m,1H),7.02(d,J＝7.82Hz,2H),6.76(d,J＝7.82Hz,2H),5.09-5.26(m,2H),4.53(t,J＝5.87Hz,1H),4.41(t,J＝5.87Hz,1H),2.78-2.84(m,2H),2.69-2.75(m,4H),2.20(s,3H),1.76-1.90(m,4H)。

[1007] (5R,6S)-5-(4-(2-(乙基氨基)乙基)苯基)-6-苯基-5,6,7,8-四氢萘-2-醇(LA-18)

[1008] 在密封管中在室温下将6-甲氧基-3,4-二氢萘-1(2H)-酮L18-1(20g,120.5mmol)、苄基溴(22.7g,144.5mmol)和碳酸铯(117g,359.1mmol)的二甲苯(200mL)的混合物用氩气脱气15分钟。向所得溶液中加入$Pd(OAc)_2$(1.34g,5.982mmol)和黄腐磷(Xanthphos)(3.5g,6.055mmol)并继续脱气另外15分钟。将反应混合物适当密封并加热至130℃24小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用水稀释,并用乙酸乙酯(3x)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-10%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到10g(33%收率)化合物L18-2,呈灰白色固体。

[1009] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=253.05;Rt=1.95min

[1010] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.87(d,J=9.29Hz,1H),7.29-7.34(m,2H),7.22-7.26(m,1H),7.17(d,J=7.34Hz,2H),6.89-6.95(m,2H),3.88(d,J=4.89Hz,1H),3.85(s,3H),3.06-3.16(m,1H),2.95(td,J=4.04,16.87Hz,1H),2.21-2.39(m,2H)。

[1011] 在室温下向6-甲氧基-2-苯基-3,4-二氢萘-1(2H)-酮L18-2(10g,36.76mmol)的甲苯(100mL)溶液中加入PBr_3(12g,44.42mmol)。将反应混合物加热回流16小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用水淬灭,并用乙酸乙酯(3×)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-5%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到9g(77%收率)化合物L18-3,呈白色固体。

[1012] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=315.00;Rt=2.46min

[1013] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.50-7.55(m,1H),7.35-7.43(m,4H),7.29-7.35(m,1H),6.84-6.88(m,2H),3.79(s,3H),2.88-2.95(m,2H),2.63-2.69(m,2H)。

[1014] 在密封管中向4-溴-7-甲氧基-3-苯基-1,2-二氢萘L18-3(2g,6.349mmol)和2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)乙烷-1-醇(1.57g,6.349mmol)的DMF(40mL)溶液中加入碳酸铯(6.2g,19.04mmol)水溶液(8mL),并用氩气脱气20分钟。向所得溶液中依次加入乙酸钯(71mg,0.316mmol)和TPP(166mg,0.633mmol),并继续脱气另外15分钟。在100℃下将反应混合物加热16小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物冷却至室温,用冷冰水淬灭,并用乙酸乙酯(3x)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-15%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到1g(44%收率)化合物L18-4,呈黄色固体。

[1015] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=357.10;Rt=2.31min

[1016] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.09(d,J=7.34Hz,4H),7.04(d,J=6.85Hz,1H),6.99-7.03(m,2H),6.90(d,J=8.31Hz,2H),6.85(d,J=1.96Hz,1H),6.64(dd,J=2.45,8.31Hz,1H),6.51(d,J=8.80Hz,1H),4.63(t,J=5.38Hz,1H),3.74(s,3H),3.56-3.64(m,2H),2.87-2.94(m,2H),2.69(t,J=7.34Hz,4H)。

[1017] 在室温下向2-(4-(6-甲氧基-2-苯基-3,4-二氢萘-1-基)苯基)乙-1-醇L18-4(600mg,1.683mmol)的DCM(10mL)溶液中加入三乙胺(0.9mL,6.734mmol)和甲苯磺酰氯(481mg,2.525mmol),并搅拌18小时,反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用水淬灭,并用乙酸乙酯$_2$(3x)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-15%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到600mg(70%收

率)化合物L18-5,呈无色粘稠液体。

[1018] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=511.20;Rt=2.60min

[1019] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.76(d,J=8.31Hz,2H),7.48(d,J=8.31Hz,2H),7.02-7.17(m,7H),6.95(d,J=7.83Hz,2H),6.90(d,J=2.45Hz,1H),6.69(dd,J=2.69,8.56Hz,1H),6.52(d,J=8.31Hz,1H),4.26(t,J=6.36Hz,2H),3.79(s,3H),2.89-2.98(m,4H),2.72-2.77(m,2H),2.45(s,3H)。

[1020] 在密封管中向4-(6-甲氧基-2-苯基-3,4-二氢萘-1-基)苯乙基4-甲基苯磺酸酯L18-5(300mg,0.587mmol)的乙腈(2mL)溶液中加入乙胺(240mg,5.876mmol)和DIPEA(1.02mL,5.786mmol)。在室温下将反应混合物进一步搅拌3天。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯(2×)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-10%甲醇的CH_2Cl_2溶液洗脱以得到160mg(71%收率)化合物L18-6,呈无色半固体。

[1021] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=384.20;Rt=1.81min

[1022] 在室温、氮气气氛下向N-乙基-2-(4-(6-甲氧基-2-苯基-3,4-二氢萘-1-基)苯基)乙-1-胺L18-6(160mg,0.417mmol)的乙酸乙酯(20mL)溶液中加入10%钯/碳(200mg)。在室温、氢气气氛下将反应混合物搅拌18小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物通过Celite™垫过滤,并用甲醇洗涤。将滤液减压浓缩以得到150mg(94%收率)L18-7,呈无色粘稠固体。

[1023] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=386.20;Rt=1.39/1.83min

[1024] 在0℃向N-乙基-2-(4-(((1R,2S)-6-甲氧基-2-苯基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)乙-1-胺L18-7(150mg,0.389mmol)的CH_2Cl_2(15mL)溶液中逐滴加入三溴化硼(0.07mL,0.770mmol)。在相同温度下将反应混合物搅拌45分钟。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,用饱和$NaHCO_3$溶液淬灭反应混合物并用CH_2Cl_2(3X)萃取。将分离的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过制备型HPLC纯化以得到62mg(43%收率)LA-18(TFA盐),呈灰白色固体。

[1025] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=372.20;Rt=1.62min

[1026] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.15(br.s,1H),8.36(br.s,2H),7.10-7.17(m,3H),6.80-6.88(m,3H),6.59-6.66(m,2H),6.49(dd,J=2.45,8.31Hz,1H),6.35(d,J=8.31Hz,2H),4.21-4.26(m,1H),3.43-3.58(m,2H),3.35(dd,J=3.91,12.23Hz,1H),2.88-3.08(m,5H),2.69-2.77(m,2H),2.01-2.17(m,1H),1.69-1.77(m,1H),1.15(t,J=7.34Hz,3H)。

[1027] (5R,6S)-5-(4-(2-(((环丙基甲基)氨基)乙基)苯基)-6-苯基-5,6,7,8-四氢萘-2-醇(LA-19)

[1028] 在密封管中向4-(6-甲氧基-2-苯基-3,4-二氢萘-1-基)苯乙基4-甲基苯磺酸酯L18-5(300mg,0.587mmol)的乙腈(2mL)溶液中加入环丙基甲胺(417mg,5.876mmol)和DIPEA(1.02mL,5.876mmol)。在室温下将反应混合物搅拌3天。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯(2×)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-10%甲醇的CH_2Cl_2溶液洗脱以得到160mg(66%收率)化合物L19-6,呈无色半固体。

[1029] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=410.20;Rt=1.86min

[1030] 在室温、氮气气氛下向N-(环丙基甲基)-2-(4-(6-甲氧基-2-苯基-3,4-二氢萘-1-基)苯基)乙-1-胺L19-6(160mg,0.390mmol)的乙酸乙酯(20mL)溶液中加入10%钯/碳(200mg)。在室温、氢气气氛下将反应混合物进一步搅拌18小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物通过Celite™垫过滤,并用甲醇洗涤。将滤液减压浓缩以得到150mg(94%收率)化合物L19-7,呈无色粘稠固体。

[1031] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=412.25;Rt=1.89min

[1032] 在0℃向N-(环丙基甲基)-2-(4-(((1R,2S)-6-甲氧基-2-苯基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)乙-1-胺L19-7(150mg,0.364mmol)的CH_2Cl_2(15mL)溶液中逐滴加入三溴化硼(0.07mL,0.729mmol)。在相同温度下将反应混合物搅拌45分钟。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,用饱和$NaHCO_3$溶液淬灭反应混合物并用CH_2Cl_2(3X)萃取。将分离的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过制备型HPLC纯化以得到34mg(24%收率)LA-19(TFA盐),呈灰白色固体。

[1033] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=398.25;Rt=1.68min

[1034] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.16(br.s,1H),8.49(br.s,2H),7.08-7.18(m,3H),6.84(dd,J=8.07,11.49Hz,4H),6.60-6.65(m,2H),6.48(dd,J=1.96,8.31Hz,1H),6.35(d,J=7.82Hz,2H),4.24(d,J=4.89Hz,1H),3.35(dd,J=2.93,13.20Hz,1H),2.92-3.08(m,4H),2.72-2.84(m,4H),2.02-2.15(m,1H),1.70-1.78(m,1H),0.99(ddd,J=4.65,8.07,12.23Hz,1H),0.53-0.60(m,2H),0.28-0.35(m,2H)。

[1035] (5R,6S)-5-(4-(2-(乙基氨基)乙基)苯基)-6-(邻甲苯基)-5,6,7,8-四氢萘-2-醇(LA-21)

[1036] 将6-甲氧基-3,4-二氢萘-1(2H)-酮L18-1(5g,28.41mmol)、2-溴甲苯(5mL,42.10mmol)和碳酸铯(32.4g,99.41mmol)的二甲苯(125mL)混合物用氩气脱气10分钟。向所得溶液中加入$Pd(OAc)_2$(636mg,2.839mmol)和黄腐磷(2.5g,4.251mmol),并在室温下用氩气继续脱气另外15分钟。在130℃下将反应混合物加热24小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物冷却至室温并过滤;将将滤液减压浓缩。将所得粗制物质通过硅胶柱色谱法纯化,用0-8%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到3.3g(44%收率)化合物L21-2,呈黄色固体。

[1037] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=267.05;Rt=2.18min

[1038] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:8.09(d,J=8.80Hz,1H),7.13-7.27(m,3H),7.02-7.08(m,1H),6.87(dd,J=2.45,8.80Hz,1H),6.75(d,J=2.45Hz,1H),3.90-3.99(m,1H),3.88(s,3H),2.97-3.15(m,2H),2.35-2.45(m,2H),2.32-2.35(m,3H)。

[1039] 在0℃向6-甲氧基-2-(邻甲苯基)-3,4-二氢萘-1(2H)-酮L21-2(8.2g,30.76mmol)的甲苯(150mL)溶液中逐滴加入PBr_3(2mL,21.42mmol)。然后将反应混合物加热回流16小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用饱和$NaHCO_3$溶液洗涤,并将分离的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-8%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到7g(69%收率)化合物L21-3,呈灰白色固体。

[1040] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=329.30;Rt=2.53min

[1041] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.62(d,J=8.80Hz,1H),7.17-7.26(m,3H),7.08-7.12(m,1H),6.79(dd,J=2.69,8.56Hz,1H),6.73(d,J=2.45Hz,1H),3.84(s,3H),2.87-3.04

(m,2H),2.54-2.61(m,2H),2.30(s,3H)。

[1042] 在密封管中向4-溴-7-甲氧基-3-(邻甲苯基)-1,2-二氢萘L21-3(2g,6.349mmol)和2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)乙-1-醇(1.5g,6.079mmol)的DMF(40mL)溶液中加入碳酸铯(5.9g,18.23mmol)水溶液(8mL),并用氩气脱气20分钟。向所得溶液中加入乙酸钯(68mg,0.304mmol)和TPP(166mg,0.633mmol),并继续脱气另外15分钟。然后在100℃下将反应混合物加热16小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物冷却至室温,用冷冰水稀释,并用乙酸乙酯(3x)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-15%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到1g(44%收率)化合物L21-4,呈黄色固体。

[1043] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=371.35;Rt=2.21min

[1044] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.95(s,1H),6.88-7.02(m,6H),6.84(d,J=7.34Hz,2H),6.79(br.s,1H),6.57(d,J=8.31Hz,1H),6.45(d,J=8.31Hz,1H),3.68(s,3H),3.52(t,J=7.09Hz,2H),2.77-2.84(m,2H),2.59(t,J=6.85Hz,2H),2.34-2.45(m,2H),2.09(s,3H)。

[1045] 在室温下向2-(4-(6-甲氧基-2-(邻甲苯基)-3,4-二氢萘-1-基)苯基)乙-1-醇L21-4(800mg,2.162mmol)的DCM(10mL)溶液中加入三乙胺(1.19mL,8.613mmol)和甲苯磺酰氯(618mg,3.241mmol),并搅拌18小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用水淬灭,并用乙酸乙酯(3x)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-15%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到700mg(63%收率)化合物L21-5,呈无色粘稠固体。

[1046] LCMS-条件-1:$[M+H_2O]^+$=542.70;Rt=2.49min

[1047] 在室温、氮气气氛下向4-(6-甲氧基-2-(邻甲苯基)-3,4-二氢萘-1-基)苯乙基4-甲基苯磺酸酯L21-5(700mg,1.334mmol)的乙酸乙酯(30mL)溶液中加入10%钯/碳(800mg)。在室温、氢气气氛下将反应混合物搅拌18小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物通过Celite™垫过滤,并用甲醇洗涤。将滤液减压浓缩以得到499mg(70%收率)化合物L21-6,呈无色粘稠液体。

[1048] LCMS-条件-1:$[M+Na]^+$=549.20;Rt=2.46min

[1049] 在密封管中向4-(6-甲氧基-2-(邻甲苯基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯乙基4-甲基苯磺酸酯L21-6(200mg,0.380mmol)的乙腈(2mL)溶液中加入乙胺(171mg,3.802mmol)和DIPEA(0.66mL,3.802mmol)。在室温下将反应混合物进一步搅拌3天。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯(3×)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-10%甲醇的CH_2Cl_2溶液洗脱以得到150mg(99%收率)化合物L21-7,呈无色半固体。

[1050] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=400.25;Rt=1.86min

[1051] 在0℃向N-乙基-2-(4-(((1R,2S)-6-甲氧基-2-(邻甲苯基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)乙-1-胺L21-7(119mg,0.297mmol)的CH_2Cl_2(15mL)溶液中逐滴加入三溴化硼(0.05mL,0.595mmol)。在相同温度下将反应混合物搅拌45分钟。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,用饱和$NaHCO_3$溶液淬灭反应混合物并用CH_2Cl_2萃取。将分离的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过制备型HPLC纯化以得到20mg(16%收率)LA-21,呈

灰白色固体。

[1052] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=386.20;Rt=1.44min

[1053] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.14(br.s,1H),7.16(d,J=7.83Hz,1H),7.00(t,J=7.58Hz,1H),6.80(d,J=7.82Hz,2H),6.74(t,J=7.34Hz,1H),6.66(d,J=8.31Hz,1H),6.62(d,J=1.96Hz,1H),6.49(dd,J=2.45,8.31Hz,1H),6.25(d,J=7.82Hz,2H),6.09(d,J=7.82Hz,1H),4.24(d,J=4.89Hz,1H),3.46(dd,J=4.16,12.47Hz,1H),2.93-3.02(m,2H),2.63-2.71(m,2H),2.56(q,J=6.85Hz,4H),2.44(s,3H),2.10-2.22(m,2H),1.61(d,J=11.25Hz,1H),0.99(t,J=7.09Hz,3H)。

[1054] (5R,6S)-5-(4-(2-(((环丙基甲基)氨基)乙基)苯基)-6-(邻甲苯基)-5,6,7,8-四氢萘-2-醇(LA-22)

[1055] 在密封管中向4-(6-甲氧基-2-(邻甲苯基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯乙基4-甲基苯磺酸酯21-6(200mg,0.380mmol)的乙腈(2mL)溶液中加入环丙基甲胺(269mg,3.802mmol)和DIPEA(0.66mL,3.802mmol)。在室温下将反应混合物搅拌3天。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯(2×)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-5%甲醇的CH_2Cl_2溶液洗脱以得到120mg(74%收率)化合物22-7,呈无色半固体。

[1056] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=426.25;Rt=1.90min

[1057] 在0℃向N-(环丙基甲基)-2-(4-(((1R,2S)-6-甲氧基-2-(邻甲苯基)-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)乙-1-胺22-7(120mg,0.281mmol)的CH_2Cl_2(12mL)溶液中逐滴加入三溴化硼(0.08mL,0.563mmol)。然后在相同温度下将反应混合物搅拌45分钟。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,用饱和$NaHCO_3$溶液淬灭反应混合物并用CH_2Cl_2(3X)萃取。将分离的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过制备型HPLC纯化以得到30mg(24%收率)LA-22(TFA盐),呈灰白色固体。

[1058] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=412.20;Rt=1.71min

[1059] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.16(br.s,1H),8.47(br.s,2H),7.17(d,J=7.34Hz,1H),7.01(t,J=7.09Hz,1H),6.85(d,J=7.82Hz,2H),6.76(t,J=7.34Hz,1H),6.57-6.68(m,2H),6.49(dd,J=2.69,8.07Hz,1H),6.31(d,J=7.82Hz,2H),6.09(d,J=7.82Hz,1H),4.26(d,J=4.89Hz,1H),3.47(m,1H),2.93-3.09(m,4H),2.71-2.83(m,4H),2.45(s,3H),2.09-2.21(m,1H),1.59-1.67(m,1H),0.95-1.06(m,1H),0.54-0.61(m,2H),0.29-0.35(m,2H)。

[1060] 5-(4-(2-(乙基氨基)乙基)苯基)-6-(4-异丙基苯基)-5,6,7,8-四氢萘-2-醇(LA-31)

[1061] 在密封管中向6-甲氧基-3,4-二氢萘-1(2H)-酮L31-1(5g,28.41mmol)的二甲苯(125mL)溶液中加入1-溴-4-异丙基苯(6.78g,34.07mmol),然后加入碳酸铯(32.4g,99.41mmol),并用氩气脱气15分钟。向所得溶液中加入$Pd(OAc)_2$(636mg,2.839mmol)和黄腐磷(2.5g,4.251mmol),并继续脱气另外15分钟。然后将反应混合物适当密封并加热至130℃24小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物通过Celite™垫过滤,并将滤液减压浓缩。将所得粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-10%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到2.5g(30%收率)化合物L31-2,呈棕色油状。

[1062] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=295.05;Rt=2.22min

[1063] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.87(d,J=8.31Hz,1H),7.15-7.20(m,2H),7.08(d,J=8.31Hz,2H),6.89-6.94(m,2H),3.84(s,3H),3.80(dd,J=4.89,11.25Hz,1H),3.02-3.13(m,1H),2.82-2.98(m,2H),2.20-2.36(m,2H),1.20(d,J=6.85Hz,6H)。

[1064] 在0℃向2-(4-异丙基苯基)-6-甲氧基-3,4-二氢萘-1(2H)-酮L31-2(2.5g,8.503mmol)的甲苯(50mL)溶液中逐滴加入PBr_3(1.2mL,12.74mmol)。然后在100℃下将反应混合物加热16小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,用饱和$NaHCO_3$溶液淬灭反应混合物,并用乙酸乙酯(3x)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-8%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到1.3g(43%收率)化合物L31-3,呈灰白色固体。

[1065] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=358.00;Rt=2.71min

[1066] 在密封管中向碳酸铯(4.1g,12.60mmol)的搅拌水溶液(6mL)中加入4-溴-3-(4-异丙基苯基)-7-甲氧基-1,2-二氢萘L31-3(1.5g,4.201mmol)和2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)乙-1-醇(1.04g,4.201mmol)的DMF(30mL)溶液,并用氩气脱气20分钟。在室温下向所得溶液中加入TPP(0.109g,0.416mmol)和乙酸钯(47mg,0.210mmol),并用氩气吹扫另外15分钟。然后在100℃下将反应混合物加热16小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物减压浓缩。将所得粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-15%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到1.1g(66%收率)化合物L31-4,呈黄色固体。

[1067] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=399.20;Rt=2.74min

[1068] 在0℃向2-(4-(2-(4-异丙基苯基)-6-甲氧基-3,4-二氢萘-1-基)苯基)乙-1-醇L31-4的DCM(20mL)溶液中依次加入三乙胺(1.5mL,11.04mmol)和甲苯磺酰氯(1.05g,5.520mmol)。然后在室温下将反应混合物搅拌18小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-15%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到1.5g(98%收率)化合物L31-5,呈无色粘稠固体。

[1069] LCMS-条件-1:$[M+Na]^+$=575.30;Rt=2.71min

[1070] 在密封管中向4-(2-(4-异丙基苯基)-6-甲氧基-3,4-二氢萘-1-基)苯乙基4-甲基苯磺酸酯L31-5(300mg,0.542mmol)的乙腈(1mL)溶液中加入乙胺(146mg,3.256mmol)和DIPEA(1.1mL,6.513mmol)。然后在室温下将反应混合物搅拌3天。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-10%甲醇的CH_2Cl_2溶液洗脱以得到200mg(87%收率)化合物L31-6,呈无色半固体。

[1071] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=426.15;Rt=2.43min

[1072] 在室温、氮气气氛下向N-乙基-2-(4-(2-(4-异丙基苯基)-6-甲氧基-3,4-二氢萘-1-基)苯基)乙-1-胺L31-6(200mg,0.469mmol)的乙酸乙酯:甲醇(4:1,25mL)溶液中加入10%钯/碳(500mg)。然后在室温、氢气气氛下将反应混合物搅拌18小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物通过Celite™垫过滤,并用甲醇洗涤。将滤液减压浓缩以得到170mg(85%收率)化合物L31-7,呈无色粘稠固体。

[1073] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=428.30;Rt=1.92min

[1074] 在0℃向N-乙基-2-(4-(2-(4-异丙基苯基)-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)乙-1-胺L31-7(170mg,0.397mmol)的CH_2Cl_2(5mL)溶液中逐滴加入1M三溴化硼的CH_2Cl_2

溶液(0.8mL,0.795mmol)。然后在相同温度下将反应混合物搅拌45分钟。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,用饱和$NaHCO_3$溶液淬灭反应混合物并用CH_2Cl_2(3X)萃取。将分离的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过制备型HPLC纯化以得到25mg(15%收率)LA-31,呈灰白色固体。

[1075] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=414.40;Rt=1.59min

[1076] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.20(br.s,1H),7.06(d,J=8.31Hz,2H),6.88(d,J=7.83Hz,2H),6.78(d,J=8.31Hz,2H),6.66-6.69(m,2H),6.54(dd,J=2.20,8.07Hz,1H),6.37(d,J=7.83Hz,2H),4.25(d,J=4.89Hz,1H),3.32-3.35(m,1H),2.96-3.10(m,2H),2.82-2.91(m,3H),2.66-2.79(m,4H),2.00-2.08(m,2H),1.72-1.80(m,1H),1.22(dd,J=4.40,6.85Hz,6H),1.11(t,J=7.09Hz,3H)。

[1077] 6-(4-异丙基苯基)-5-(4-(2-(丙基氨基)乙基)苯基)-5,6,7,8-四氢萘-2-醇(LA-32)

[1078] 在密封管中向4-(2-(4-异丙基苯基)-6-甲氧基-3,4-二氢萘-1-基)苯乙基4-甲基苯磺酸酯L31-5(300mg,0.542mmol)的乙腈(1mL)溶液中加入丙胺(192mg,3.256mmol)和DIPEA(1.1mL,6.513mmol)。然后在室温下将反应混合物搅拌3天。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯(2×)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-10%甲醇的CH_2Cl_2溶液洗脱以得到200mg(84%收率)化合物L32-6,呈无色半固体。

[1079] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=440.55Rt=1.66min

[1080] 在室温、氮气气氛下向N-(4-(2-(4-异丙基苯基)-6-甲氧基-3,4-二氢萘-1-基)苯乙基)丙-1-胺L32-6(200mg,0.454mmol)的乙酸乙酯:甲醇(4:1,25mL)溶液中加入10%钯/碳(500mg)。然后在室温、氢气气氛下将反应混合物搅拌18小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物通过Celite™垫过滤,并用甲醇洗涤。将滤液减压浓缩以得到170mg(85%收率)化合物L32-7,呈无色粘稠固体。

[1081] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=442.25Rt=1.78min

[1082] 在0℃向N-(4-(2-(4-异丙基苯基)-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯乙基)丙-1-胺L32-7(170mg,0.384mmol)的CH_2Cl_2(5mL)溶液中逐滴加入1M三溴化硼的CH_2Cl_2溶液(0.77mL,0.769mmol)。然后在相同温度下将反应混合物搅拌45分钟。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,用饱和$NaHCO_3$溶液淬灭反应混合物并用CH_2Cl_2(3X)萃取。将分离的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过制备型HPLC纯化以得到20mg(12%收率)LA-32,呈灰白色固体。

[1083] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=428.40;Rt=1.65min

[1084] ^1H NMR(400MHz,CD_3OD)δ:6.99(d,J=7.83Hz,2H),6.85(d,J=8.31Hz,2H),6.72(d,J=7.83Hz,2H),6.66-6.70(m,2H),6.52(dd,J=2.69,8.07Hz,1H),6.40(d,J=8.31Hz,2H),4.24(d,J=4.89Hz,1H),3.34-3.36(m,1H),2.99-3.09(m,2H),2.90-2.97(m,2H),2.71-2.79(m,4H),2.14-2.25(m,1H),1.74-1.81(m,1H),1.54-1.65(m,3H),1.22(dd,J=3.42,6.85Hz,6H),0.96(t,J=7.34Hz,3H)。

[1085] 5-(4-(2-((环丙基甲基)氨基)乙基)苯基)-6-(4-异丙基苯基)-5,6,7,8-四氢萘-2-醇(LA-33)

[1086] 在密封管中向4-(2-(4-异丙基苯基)-6-甲氧基-3,4-二氢萘-1-基)苯乙基4-甲基苯磺酸酯L31-5(300mg,0.542mmol)的乙腈(1mL)溶液中加入环丙基甲胺(231mg,3.256mmol)和DIPEA(1.1mL,6.513mmol)。然后在室温下将反应混合物搅拌3天。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯(2×)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-10%甲醇的CH_2Cl_2溶液洗脱以得到200mg(82%收率)化合物L33-6,呈无色半固体。

[1087] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=452.35;Rt=1.98min

[1088] 在室温、氮气气氛下向N-(环丙基甲基)-2-(4-(2-(4-异丙基苯基)-6-甲氧基-3,4-二氢萘-1-基)苯基)乙-1-胺L33-6(200mg,0.442mmol)的乙酸乙酯:甲醇(4:1,25mL)溶液中加入10%钯/碳(500mg)。在室温、氢气气氛下将反应混合物搅拌18小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物通过Celite™垫过滤,并用甲醇洗涤。将滤液减压浓缩以得到170mg(85%收率)化合物L33-7,呈无色粘稠固体。

[1089] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=454.35;Rt=1.98min

[1090] 在0℃向N-(环丙基甲基)-2-(4-(2-(4-异丙基苯基)-6-甲氧基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)乙-1-胺L33-7(160mg,0.352mmol)的CH_2Cl_2(5mL)溶液中逐滴加入1M三溴化硼的CH_2Cl_2溶液(1.2mL,1.237mmol)。在相同温度下将反应混合物搅拌45分钟。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,用饱和$NaHCO_3$溶液淬灭反应混合物并用CH_2Cl_2(3X)萃取。将分离的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过制备型HPLC纯化以得到50mg(32%收率)LA-33,呈灰白色固体。

[1091] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=440.40;Rt=1.65min

[1092] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.21(s,1H),7.07(d,J=7.83Hz,2H),6.91(d,J=7.83Hz,2H),6.80(d,J=8.31Hz,2H),6.67-6.71(m,2H),6.55(dd,J=1.96,8.31Hz,1H),6.40(d,J=7.83Hz,2H),4.27(d,J=4.89Hz,1H),3.34-3.36(m,1H),3.00-3.12(m,4H),2.79-2.92(m,4H),1.98-2.10(m,2H),1.78(d,J=5.38Hz,1H),1.23(dd,J=4.89,6.85Hz,6H),0.96-1.04(m,2H),0.59-0.65(m,2H),0.33-0.39(m,2H)。

[1093] 3-(4-(2-(环丙基氨基)乙基)苯氧基)-2-(邻甲苯基)苯并[b]噻吩-6-醇(BT-05)

[1094] 在0℃向3-甲氧基苯硫酚T05-1(50g,357.1mmol)的丙酮(1L)溶液中加入碳酸钾(49g,357.1mmol)和2-溴-1,1-二乙氧基乙烷(70g,357.1mmol)。使反应混合物达到室温,并再搅拌16小时。反应完成后,将反应混合物过滤并减压浓缩,得到粗制残余物。将粗制残余物用水稀释并用CH_2Cl_2(500mL x)萃取,将分离的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩以得到100g(粗制)化合物T05-2,呈无色油状。

[1095] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.28(t,J=8.31Hz,1H),6.99(s,1H),6.97(d,J=1.47Hz,1H),6.80-6.84(m,1H),4.67(t,J=5.38Hz,1H),3.81(s,3H),3.51-3.71(m,4H),3.20(d,J=5.38Hz,2H),1.16(t,J=7.09Hz,6H)。

[1096] 在0℃向$BF_3.Et_2O$(24mL)的CH_2Cl_2(2000mL)溶液中逐滴加入(2,2-二乙氧基乙基)(3-甲氧基苯基)亚砜T05-2(25g,97.65mmol)的CH_2Cl_2(200mL)溶液。使反应混合物达到室温并搅拌1小时。反应完成后,用饱和$NaHCO_3$溶液淬灭反应混合物,并用CH_2Cl_2萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-5%CH_2Cl_2的正己烷溶液洗脱以得到8g(50%收率)化合物T05-4,呈无色油状。

[1097] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.74(d,J=8.80Hz,1H),7.55(d,J=2.45Hz,1H),7.51(d,J=5.38Hz,1H),7.32(d,J=5.38Hz,1H),6.99(dd,J=2.45,8.80Hz,1H),3.80(s,3H)。

[1098] 在室温下向6-甲氧基苯并[b]噻吩T05-3(1.3g,7.926mmol)的DCE(30mL)溶液中加入p-TSA(15mg,0.079mmol),并搅拌10分钟。然后在0℃分批加入NBS(1.41g,7.926mmol),并在室温下搅拌1小时。反应完成后,用饱和$Na_2S_2O_3$/$NaHCO_3$溶液淬灭反应混合物,并用CH_2Cl_2萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-6%CH_2Cl_2的正己烷溶液洗脱以得到1.3g(68%收率)化合物T05-4,呈白色固体。

[1099] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.67(d,J=8.80Hz,1H),7.54(d,J=2.45Hz,1H),7.51(s,1H),6.99(dd,J=2.45,8.80Hz,1H),3.80(s,3H)。

[1100] 向2-溴-6-甲氧基苯并[b]噻吩T05-4(1g,4.149mmol)和邻甲苯磺酸5(677mg,4.979mmol)的乙醇:H_2O:甲苯(20:10:20mL)溶液中加入Na_2CO_3(1.75g,16.59mmol)并用氩气吹扫15分钟。随后加入四(三苯基膦)钯(0)(230mg,0.207mmol)并用氩气吹扫另外10分钟。将反应混合物进一步加热回流16小时。反应完成后,将反应混合物用冷冰水淬灭,并用乙酸乙酯(3×)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-12%CH_2Cl_2的正己烷溶液洗脱以得到1g(95%收率)化合物T05-6,呈无色油状。

[1101] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=254.95;Rt=2.40min

[1102] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.75(d,J=8.80Hz,1H),7.56(s,1H),7.43-7.47(m,1H),7.39(s,1H),7.27-7.37(m,3H),7.02(dd,J=2.45,8.80Hz,1H),3.83(s,3H),2.45(s,3H)。

[1103] 在30分钟内在0℃向6-甲氧基-2-(邻甲苯基)苯并[b]噻吩T05-6(400mg,1.574mmol)的$CHCl_3$(40mL)溶液中逐滴加入溴(0.06mL,2.362mmol)。反应完成后,用饱和$Na_2S_2O_3$溶液淬灭反应混合物,并用CH_2Cl_2(3x)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-10%CH_2Cl_2的正己烷溶液洗脱以得到400mg(76%收率)化合物T05-7,呈灰白色固体。

[1104] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=333.70;Rt=2.45min

[1105] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.58-7.62(m,2H),7.22-7.37(m,4H),7.08-7.13(m,1H),3.80(s,3H),2.15(s,3H)。

[1106] 在室温下向3-溴-6-甲氧基-2-(邻甲苯基)苯并[b]噻吩T05-7(400mg,1.146mmol)的CH_2Cl_2(mL)溶液中加入TFA(mL,mmol)和30%H_2O_2(mL,mmol)并搅拌2小时。反应完成后,用饱和$NaHCO_3$溶液淬灭反应混合物,并用CH_2Cl_2萃取。将分离的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩以得到650mg(粗制)化合物T05-8,呈灰白色固体,其无需进一步纯化即可直接用于下一步骤。

[1107] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=348.80;Rt=2.00min

[1108] 在室温下向3-溴-6-甲氧基-2-(邻甲苯基)苯并[b]噻吩1-氧化物T05-8(2.5g,7.143mmol)的DMF(40mL)溶液中加入CuI(555mg,2.915mmol)、碳酸铯(950mg,2.915mmol),然后加入4-(2-羟乙基)苯酚(2g,14.49mmol)。在100℃下将反应混合物进一步加热7小时。反应完成后,将反应混合物用冷冰水淬灭,并用乙酸乙酯(3×)萃取。将合并的有机层经无

水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-80%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到2.2g(38%收率)化合物T05-9,呈淡黄色油状。

[1109] LCMS-条件02:$[M+H]^+$=407.15;Rt=1.86min

[1110] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.95(s,1H),7.75(d,J=2.20Hz,1H),7.28(d,J=7.46Hz,1H),7.13-7.23(m,4H),7.01-7.04(m,2H),6.94-6.98(m,2H),4.58(t,J=5.14Hz,1H),3.88(s,3H),3.43-3.49(m,2H),2.89(s,3H),2.58(t,J=7.15Hz,2H)。

[1111] 在室温下向3-(4-(2-羟乙基)苯氧基)-6-甲氧基-2-(邻甲苯基)苯并[b]噻吩1-氧化物T05-9(500mg,1.231mmol)的DCM(10mL)溶液中加入三乙胺(0.5mL,0.369mmol)并搅拌10分钟,然后分两批加入甲苯磺酰氯(235mg,1.231mmol)并再搅拌16小时。反应完成后,将反应混合物用水稀释,并用乙酸乙酯(3×)萃取。将分离的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-80%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到410mg(59%收率)化合物T05-10,呈淡黄色油状。

[1112] LCMS-条件02:$[M+H]^+$=561.20;Rt=2.17min

[1113] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.76(d,J=1.96Hz,1H),7.66(d,J=8.31Hz,2H),7.38(d,J=8.80Hz,2H),7.27(d,J=6.36Hz,1H),7.21-7.24(m,1H),7.14-7.18(m,4H),6.94-6.96(m,4H),4.05-4.09(m,2H),3.88(s,3H),2.75(t,J=6.36Hz,2H),2.38(s,3H),2.26(s,3H)。

[1114] 在密封管中向4-((6-甲氧基-1-氧化-2-(邻甲苯基)苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯乙基4-甲基苯磺酸酯T05-10(350mg,0.624mmol)的乙腈(5mL)溶液中加入环丙胺(356mg,6.242mmol)和DIPEA(0.32mL,1.872mmol)。在室温下将反应混合物搅拌48小时。反应完成后,将反应混合物用水稀释,并用乙酸乙酯(2×)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-5%甲醇的CH_2Cl_2溶液洗脱以得到100mg(99%收率)化合物T05-11,呈无色油状。

[1115] LCMS-条件02:$[M+H]^+$=446.15;Rt=2.07min

[1116] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.75(d,J=1.96Hz,1H),7.27-7.30(m,1H),7.25(d,J=7.34Hz,1H),7.11-7.20(m,4H),6.98(d,J=3.42Hz,4H),4.09(d,J=4.89Hz,1H),3.89(s,3H),3.17(d,J=4.40Hz,1H),2.64-2.70(m,2H),2.55(t,J=7.09Hz,2H),2.26(s,3H),2.05(tt,J=3.48,6.54Hz,2H),1.88-1.92(m,2H)。

[1117] 在0℃向3-(4-(2-(环丙基氨基)乙基)苯氧基)-6-甲氧基-2-(邻甲苯基)苯并[b]噻吩1-氧化物T05-11(150mg,0.336mmol)的THF(10mL)溶液中分批加入LAH(64mg,1.684mmol)。使反应混合物达到室温并搅拌2小时。反应完成后,将反应混合物用饱和Na_2SO_4溶液淬灭,通过Celite™垫过滤并用15%甲醇的CH_2Cl_2洗涤。将滤液减压浓缩,并将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-5%甲醇的CH_2Cl_2溶液洗脱以得到120mg(83%收率)化合物T05-12,呈无色油状。

[1118] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=430.15;Rt=2.74min

[1119] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.62(d,J=2.20Hz,1H),7.36(d,J=7.46Hz,1H),7.27-7.30(m,2H),7.24(s,1H),7.19-7.22(m,1H),7.05(d,J=8.56Hz,2H),6.99(dd,J=2.26,8.74Hz,1H),6.77(d,J=8.56Hz,2H),3.84(s,3H),2.70(d,J=7.70Hz,2H),2.55-2.61(m,2H),2.33(s,3H),2.04(tt,J=3.52,6.63Hz,2H),0.30-0.36(m,2H),0.14-0.19(m,

2H)。

[1120] 在0℃向N-(4-((6-甲氧基-2-(邻甲苯基)苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯乙基)环丙胺T05-12(120mg,0.279mmol)的CH_2Cl_2(2mL)溶液中逐滴加入三溴化硼(0.13mL,1.389mmol)的CH_2Cl_2(1mL)溶液。使反应混合物达到室温并搅拌3小时。反应完成后,将反应混合物用饱和$NaHCO_3$溶液淬灭,并用CH_2Cl_2萃取。将分离的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-5%甲醇的CH_2Cl_2溶液洗脱以得到33mg(29%收率)BT-05,呈灰白色固体。

[1121] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=416.10;Rt=1.52min

[1122] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.80(s,1H),7.29-7.36(m,2H),7.25-7.28(m,2H),7.14-7.19(m,2H),7.04(d,J=8.44Hz,2H),6.84(dd,J=1.96,8.68Hz,1H),6.76(d,J=8.44Hz,2H),2.71-2.77(m,2H),2.57-2.62(m,2H),2.31(s,3H),2.08-2.11(m,1H),0.35(d,J=4.52Hz,2H),0.19-0.24(m,2H)。

[1123] 3-(4-(2-((环丙基甲基)氨基)乙基)苯氧基)-2-(邻甲苯基)苯并[b]噻吩6-醇(BT-12)

[1124] 向4-((6-甲氧基-1-氧化-2-(邻甲苯基)苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯乙基4-甲基苯磺酸酯T05-10(400mg,0.713mmol)的乙腈(20mL)溶液中加入环丙基甲胺(506mg,7.114mmol)和DIPEA(0.62mL,3.565mmol)。在密封管中在室温下将反应混合物搅拌48小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯(2×)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-5%甲醇的CH_2Cl_2溶液洗脱以得到210mg(64%收率)化合物T12-11,呈无色油状。

[1125] LCMS-条件02:$[M+H]^+$=460.20;Rt=2.23min

[1126] 在0℃向3-(4-(2-(((环丙基甲基)氨基)乙基)苯氧基)-6-甲氧基-2-(邻甲苯基)苯并[b]噻吩1-氧化物T12-11(200mg,0.435mmol)的THF(3mL)溶液中分批加入LAH(50mg,1.316mmol)。使反应混合物达到室温并再搅拌16小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物冷却至0℃,并用饱和Na_2SO_4溶液(2mL)淬灭。将所得溶液通过Celite™垫过滤,并用15%甲醇的CH_2Cl_2.溶液洗涤。将滤液经无水Na_2SO_4干燥,并减压浓缩以得到150mg(78%收率)化合物T12-12,呈淡黄色油状。

[1127] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=444.11;Rt=1.75min

[1128] 在0℃向N-(环丙基甲基)-2-(4-((6-甲氧基-2-(邻甲苯基)苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)乙-1-胺T12-12(150mg,0.338mmol)的CH_2Cl_2(5mL)溶液中逐滴加入三溴化硼(0.09mL,1.012mmol)。使反应混合物达到室温并搅拌4小时。反应完成(由TLC和LCMS监测)后,将反应混合物用饱和$NaHCO_3$溶液淬灭,并用15%甲醇的CH_2Cl_2溶液萃取。将分离的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-8%甲醇的CH_2Cl_2溶液洗脱以得到23mg(17%收率)BT-12,呈灰白色固体。

[1129] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=430.10;Rt=1.53min

[1130] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.84(s,1H),8.54-8.60(m,1H),7.31-7.36(m,2H),7.25-7.29(m,2H),7.18-7.22(m,1H),7.15(d,J=8.80Hz,1H),7.11(d,J=8.31Hz,2H),6.80-6.86(m,3H),3.03-3.09(m,2H),2.76-2.85(m,4H),2.32(s,3H),0.97-1.04(m,1H),0.53-0.59(m,2H),0.29-0.34(m,2H)。

[1131] 3-(4-((1-丙基氮杂环丁-3-亚基)甲基)苯氧基)-2-(邻甲苯基)苯并[b]噻吩6-醇(BT-17)

[1132] 在密封管中在室温下向3-溴-6-甲氧基-2-(邻甲苯基)苯并[b]噻吩1-氧化物T17-1(5.77g,16.53mmol)和4-羟基苯甲醛(4g,32.78mmol)的DMF(40mL)溶液的混合物中加入碳酸铯(32.1g,98.46mmol)。在100℃下将反应混合物加热3小时。反应完成后,将反应混合物用冷冰水淬灭,并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-40%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到5.3g(82%收率)化合物T17-2,呈浅黄色固体。

[1133] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=391.30;Rt=1.89min

[1134] 在0℃下向4-((6-甲氧基-1-氧化-2-(邻甲苯基)苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯甲醛T17-2(2g,5.122mmol)的THF(40mL)溶液中分批加入氢化铝锂(583mg,15.36mmol)。在室温下将反应混合物搅拌2小时。反应完成后,将反应混合物用饱和Na_2SO_4溶液淬灭,并用乙酸乙酯萃取。将分离的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-15%甲醇的CH_2Cl_2溶液洗脱以得到1.9g(98%收率)化合物T17-3,呈淡黄色油状。

[1135] LCMS-条件01:$[M+18]^+$=393.10;Rt=2.24min

[1136] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.62(d,J=1.96Hz,1H),7.36(d,J=7.82Hz,1H),7.26-7.30(m,2H),7.22(d,J=8.80Hz,2H),7.16(d,J=8.80Hz,2H),6.99(d,J=1.96Hz,1H),6.81(d,J=8.31Hz,2H),5.04(t,J=5.62Hz,1H),4.36(d,J=5.87Hz,2H),3.83(s,3H),2.33(s,3H)。

[1137] 在0℃向(4-((6-甲氧基-2-(邻甲苯基)苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)甲醇T17-3(1.9g,5.046mmol)的CH_2Cl_2(20mL)溶液中逐滴加入PBr_3(1.36g,5.024mmol),并在室温下搅拌2小时。反应完成后,将反应混合物用饱和$NaHCO_3$溶液淬灭,并用CH_2Cl_2萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩以得到2.1g(95%收率)化合物T17-4,呈淡黄色油状。

[1138] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=440.05;Rt=2.47min

[1139] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.63(d,J=1.96Hz,1H),7.35(d,J=7.34Hz,1H),7.26-7.32(m,4H),7.24(d,J=8.80Hz,2H),7.00(dd,J=1.96,8.80Hz,1H),6.83(d,J=8.80Hz,2H),4.63(s,2H),3.84(s,3H),2.32(s,3H)。

[1140] 在室温下向3-(4-(溴甲基)苯氧基)-6-甲氧基-2-(邻甲苯基)苯并[b]噻吩T17-4(2g,4.558mmol)的苯(30mL)溶液中加入三苯基膦(1.8g,6.824mmol)和3-氧杂氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(1.17g,6.842mmol)并搅拌4小时。将反应混合物减压浓缩,将粗制中间体用正己烷洗涤并干燥。在室温下将粗制中间体溶于CH_2Cl_2(20mL)和叔丁醇钾(1.53g,13.66mmol)以及3-氧杂氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯(1.17g,6.842mmol)的CH_2Cl_2(10mL)溶液并搅拌16小时。反应完成后,将反应混合物减压浓缩,用水稀释并用CH_2Cl_2(3×)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-20%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到900mg(39%收率)化合物T17-5,呈灰白色固体。

[1141] LCMS-条件-1:$[M-^tBu]^+$=458.40;Rt=2.57min

[1142] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.63(d,J=2.45Hz,1H),7.35(d,J=7.34Hz,1H),7.26-7.31(m,2H),7.24(d,J=8.80Hz,1H),7.17-7.22(m,1H),7.03(d,J=8.80Hz,2H),6.99(dd,J=1.96,8.80Hz,1H),6.83(d,J=8.80Hz,2H),6.22(br.s,1H),4.69(br.s,2H),4.52(br.s,2H),3.84(s,3H),2.32(s,3H),1.39(s,9H)。

[1143] 在室温下将3-(4-(((6-甲氧基-2-(邻甲苯基)苯并[b]噻吩-3-基)氧基]亚苄基)氮杂环丁烷-1-羧酸]叔丁基T17-5(832mg,1.619mmol的4M HCl的二恶烷溶液(3mL)搅拌2小时。反应完成后,将反应混合物用饱和$NaHCO_3$溶液淬灭,并用10%甲醇的CH_2Cl_2溶液萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩以得到810mg(粗制)化合物T17-6,呈浅黄色油状,其无需进一步纯化即可直接用于下一步骤。

[1144] LCMS-条件01:$[M+H]^+$=414.15;Rt=1.61min

[1145] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.28(br.s,1H),7.61-7.66(m,1H),7.35(d,J=7.34Hz,1H),7.28-7.30(m,2H),7.18-7.26(m,2H),7.06(d,J=8.80Hz,2H),7.00(dd,J=1.96,8.80Hz,1H),6.85(d,J=8.31Hz,2H),3.84(s,3H),3.34(s,4H),2.33(s,3H)。

[1146] 在微波小瓶中在室温下向3-(4-((6-甲氧基-2-(邻甲苯基)苯并[b]噻吩-3-基)氧基)亚苄基)-1-丙基氮杂环丁烷T17-7(200mg,0.438mmol)的DMF(4mL)溶液中加入甲烷硫醇钠(61.5mg,0.878mmol)。将小瓶适当密封,并在150℃的微波中照射1小时。反应完成后,将反应混合物用饱和$NaHCO_3$溶液淬灭,并用15%甲醇的CH_2Cl_2溶液萃取。将分离的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-5%甲醇的CH_2Cl_2溶液洗脱以得到35mg(18%收率)BT-17,呈色固体。

[1147] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=442.15;Rt=1.55min

[1148] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.81(br.s,1H),7.29-7.35(m,2H),7.22-7.28(m,2H),7.17-7.20(m,1H),7.15(d,J=8.53Hz,1H),6.97(d,J=8.78Hz,2H),6.84(dd,J=2.13,8.66Hz,1H),6.80(d,J=8.78Hz,2H),6.08-6.13(m,1H),4.17(br.s,2H),4.01(br.s,2H),2.58(t,J=6.90Hz,2H),2.31(s,3H),1.33-1.37(m,2H),0.85(t,J=7.40Hz,3H)。

[1149] 5-(4-(2-(环丙基氨基)乙基)苄基)-4-(邻甲苯基)-2,3-二氢苯并[b]噁庚英-8-醇(BX-06)

[1150] 在室温下向3-甲氧基苯酚(10g,80.64mmol)和4-溴丁酸乙酯(23.6g,120.96mmol)的丙酮(400mL)溶液的混合物中加入碳酸钾(33.4g,241.93mmol)。然后将反应混合物加热回流18小时。反应完成(由TLC监测)后,将反应混合物过滤,并用丙酮洗涤。将滤液减压浓缩以得到18g(94%收率)化合物X6-2,呈无色油状。

[1151] LCMS-条件-01:$[M+1]^+$=239.07;Rt=1.96min

[1152] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.17(t,J=8.31Hz,1H),6.44-6.53(m,3H),4.15(q,J=7.17Hz,2H),3.99(t,J=6.11Hz,2H),3.78(s,3H),2.46-2.54(m,2H),2.04-2.15(m,2H),1.21-1.30(m,3H)。

[1153] 在室温下向4-(3-甲氧基苯氧基)丁酸乙酯X6-2(18g,75.63mmol)的THF-MeOH(7:10,170mL)溶液中加入氢氧化锂(6.3g,151.26mmol)的水溶液(70mL)并搅拌1小时。反应完成后,将反应混合物浓缩,用1N HCl溶液酸化至pH=2,并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩以得到13g(82%收率)化合物X6-3,呈无色油状。

[1154] LCMS-条件-01:$[M+1]^+$=210.97;Rt=1.64min

[1155] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:12.09(br.s,1H),7.14(t,J=8.07Hz,1H),6.49(d,J=2.45Hz,1H),6.45-6.48(m,2H),3.94(t,J=6.36Hz,2H),3.71(s,3H),2.36(t,J=7.34Hz,2H),1.85-1.95(m,2H)。

[1156] 在密封管中在80℃下将4-(3-甲氧基苯氧基)丁酸X6-3(13g,61.90mmol)的Eaton试剂(75mL)溶液加热30分钟。反应完成后,将反应混合物用冷冰水淬灭,并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-20%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到6g(50%收率)化合物X6-4,呈灰白色固体。

[1157] LCMS-条件-1:$[M+1]^+$=193.00;Rt=1.64min

[1158] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.61(d,J=8.80Hz,1H),6.72(dd,J=2.45,8.80Hz,1H),6.64(d,J=2.45Hz,1H),4.20(t,J=6.60Hz,2H),3.80(s,3H),2.73(t,J=6.85Hz,2H),2.10(quin,J=6.72Hz,2H)。

[1159] 在密封管中向8-甲氧基-3,4-二氢苯并[b]噁庚英-5(2H)-酮X6-4(6g,31.21mmol)的二甲苯(100mL)溶液中加入碳酸铯(30g,93.64mmol),并用氩气脱气15分钟。在室温下向所得溶液中加入2-溴甲苯(8g,46.82mmol)、$Pd(OAc)_2$(348mg,15.60mmol)和X-phos(1.4g,31.21mmol),并继续脱气另外5分钟。然后将反应混合物适当密封并在130℃下加热24小时。反应完成后,将反应混合物通过Celite垫过滤,并将滤液用冰水稀释,并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-15%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到2.5g(32%收率)化合物X6-5,呈黄色固体。

[1160] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=283.08;Rt=2.12min

[1161] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.56(d,J=8.80Hz,1H),7.29(d,J=7.34Hz,1H),7.17-7.21(m,1H),7.16(d,J=3.91Hz,2H),6.73(dd,J=2.20,8.56Hz,1H),6.70(d,J=2.45Hz,1H),4.62-4.67(m,1H),4.43(dd,J=6.85,11.25Hz,1H),3.97-4.08(m,1H),3.83(s,3H),2.39-2.48(m,2H),2.05(s,3H)。

[1162] 向150mL的两颈圆底烧瓶中加入新鲜活化的镁屑(2.7g,113.47mmol)和催化量的碘。向其中加入(4-(溴甲基)苯乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷C(9.3g,28.36mmol)的THF(40mL)溶液,并在70℃下加热15分钟。碘脱色后,将反应混合物冷却至室温至0℃,并加入8-甲氧基-4-(邻甲苯基)-3,4-二氢苯并[b]噁庚英-5(2H)-酮X6-5(4g,14.18mmol)的THF(3mL)溶液,并在室温下搅拌3小时。反应完成后,将反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭,并用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-15%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到1g(13%收率)化合物X6-6,呈无色液体。

[1163] LCMS-条件-1:$[M+Na]^+$=555.18;Rt=2.85min

[1164] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.10(d,J=8.44Hz,2H),6.96(d,J=7.46Hz,2H),6.85(d,J=7.95Hz,2H),6.79(d,J=6.85Hz,2H),6.70(d,J=7.70Hz,1H),6.59(d,J=2.57Hz,1H),6.51-6.57(m,1H),4.57(s,1H),4.20-4.27(m,1H),3.76(s,3H),3.70-3.74(m,4H),3.59-3.65(m,1H),3.47(d,J=13.45Hz,1H),3.11(d,J=13.33Hz,1H),2.66(t,J=6.72Hz,

2H),2.23(s,3H),1.55-1.59(m,1H),0.84(s,9H),-0.05(s,6H)。

[1165] 向煮沸的5-(4-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙基)苄基)-8-甲氧基-4-(邻甲苯基)-2,3,4,5-四氢苯并[b]噁庚英-5-醇X6-6(700mg,1.313mmol)的ACN(14mL)溶液中逐滴加入浓缩的HCl(0.5mL)的ACN(1mL)并继续搅拌40分钟。反应完成后,将反应混合物减压浓缩。将粗制残余物溶于乙酸乙酯,并用饱和$NaHCO_3$溶液洗涤。将分离的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将所得粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-60%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到350mg(80%收率)标题化合物X6-7,呈白色固体。

[1166] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=401.05;Rt=2.23min

[1167] ^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.16-7.23(m,3H),7.11-7.15(m,1H),7.00(d,J=1.96Hz,4H),6.87-6.96(m,1H),6.63-6.65(m,1H),6.60-6.63(m,1H),4.66(td,J=5.14,10.27Hz,1H),4.58(ddd,J=4.40,5.62,10.03Hz,1H),3.79-3.81(m,2H),3.78(s,3H),3.56-3.71(m,2H),2.75(t,J=6.60Hz,2H),2.68(dt,J=5.14,9.66Hz,1H),2.29(t,J=4.40Hz,1H),2.25(s,3H)。

[1168] 在0℃向2-(4-((8-甲氧基-4-(邻甲苯基)-2,3-二氢苯并[b]噁庚英-5-基)甲基)苯基)乙-1-醇X6-7(400mg,0.998mmol)的CH_2Cl_2(10mL)溶液中加入三乙胺(0.34mL,2.496mmol),然后加入甲苯磺酰氯(285mg,1.498mmol)。然后在室温下将反应混合物搅拌18小时。反应完成后,将反应混合物用冰水稀释并用CH_2Cl_2(3x30mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-20%乙酸乙酯的正己烷溶液洗脱以得到380mg(68%收率)化合物X6-8,呈无色液体。

[1169] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=555.10;Rt=2.47min

[1170] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.60(d,J=7.82Hz,2H),7.25-7.34(m,4H),7.15-7.22(m,3H),6.87-6.96(m,4H),6.60-6.65(m,2H),4.62(dt,J=4.65,10.64Hz,2H),4.52(dd,J=4.65,9.54Hz,2H),4.10-4.16(m,2H),3.71(s,3H),3.37-3.44(m,2H),2.74(t,J=6.60Hz,2H),2.36(s,3H),2.22(s,3H)。

[1171] 在密封管中在室温下向4-((8-甲氧基-4-(邻甲苯基)-2,3-二氢苯并[b]噁庚英-5-基]甲基)苯乙基-4-甲基苯磺酸酯X6-8(350mg,0.630mmol)的乙腈(2mL)溶液中加入DIPEA(0.85mL,6.300mmol)和环丙胺(359mg,6.300mmol)。然后在室温下将反应混合物搅拌3天。反应完成后,将反应混合物减压浓缩,用水稀释并用乙酸乙酯(2×15mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥,过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化,用0-2%甲醇的CH_2Cl_2溶液洗脱以得到150mg(54%收率)化合物X6-9,呈无色液体。

[1172] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$=440.20;Rt=1.64min

[1173] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.21(d,J=8.31Hz,1H),7.17(d,J=8.31Hz,1H),7.07-7.14(m,3H),6.85-6.88(m,4H),6.55(dd,J=2.69,8.56Hz,1H),6.52(d,J=2.45Hz,1H),4.48-4.67(m,2H),3.71(s,3H),3.68(d,J=16.00Hz,1H),3.38(d,J=16.00Hz,1H),2.61-2.69(m,2H),2.52-2.58(m,3H),2.13(s,3H),1.93(td,J=3.06,6.60Hz,2H),0.72-0.81(m,2H),0.19-0.24(m,2H)。

[1174] 在0℃向N-(4-((8-甲氧基-4-(邻甲苯基)-2,3-二氢苯并[b]噁庚英-5-基]甲基)苯乙基)环丙胺X6-9(100mg,0.227mmol)的CH_2Cl_2(10mL)溶液中逐滴加入三溴化硼(0.02mL,0.227mmol)。然后在相同温度下将反应混合物搅拌20分钟。反应完成后,将反应混合物用饱

和$NaHCO_3$溶液淬灭并用CH_2Cl_2萃取。将分离的有机层经无水Na_2SO_4干燥，过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化，用0-5％甲醇的CH_2Cl_2溶液洗脱以得到25mg(21％收率)BT-06，呈灰白色固体。

[1175] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$＝426.20;Rt＝1.59min

[1176] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.50(s,1H),7.25-7.30(m,1H),7.15-7.22(m,4H),6.95-7.01(m,4H),6.48(dd,J＝2.45,8.31Hz,1H),6.44(d,J＝2.45Hz,1H),4.51-4.57(m,1H),4.40-4.48(m,1H),3.62(d,J＝16Hz,1H),3.34(d,J＝16Hz,1H),2.63-2.70(m,3H),2.51-2.58(m,3H),2.19(s,3H),2.19(t,J＝3.91Hz,1H),2.07(tt,J＝3.48,6.54Hz,1H),0.31-0.38(m,2H),0.16-0.23(m,2H)。

[1177] 5-(4-(2-(乙基氨基)乙基)苄基)-4-(邻甲苯基)-2,3-二氢苯并[b]噁庚英-8-醇(BX-07)

[1178] 在室温下向4-((8-甲氧基-4-(邻甲苯基)-2,3-二氢苯并[b]噁庚英-5-基)甲基)苯乙基4-甲基苯磺酸酯X6-8(300mg,0.542mmol)的乙腈(2mL)溶液中加入DIPEA(0.75mL,4.32mmol)和环丙胺(2M的MeOH溶液,2.7mL,5.42mmol)。然后在室温下将反应混合物搅拌72小时。反应完成后，将反应混合物减压浓缩，用水稀释并用乙酸乙酯(2×15mL)萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥，过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过硅胶柱色谱法纯化，用0-10％甲醇的CH_2Cl_2溶液洗脱以得到150mg(65％收率)化合物X7-9，呈粘稠固体。

[1179] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$＝428.55;Rt＝1.62min

[1180] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:7.46(d,J＝9.2Hz,2H),7.17-7.31(m,5H),7.09(d,J＝7.6Hz,2H),6.61-6.63(m,2H),4.49-4.62(m,2H),3.73(d,J＝15.65Hz,1H),3.71(s,3H),3.39(d,J＝16.14Hz,1H),2.95-3.00(m,2H),2.82-2.88(m,3H),2.71(t,J＝8.4Hz,2H),2.40-2.42(m,1H),2.28(s,3H),2.18(br.s,1H),1.11(t,J＝7.2Hz,3H)。

[1181] 在0℃向N-乙基-2-(4-((8-甲氧基-4-(邻甲苯基)-2,3-二氢苯并[b]噁庚英-5-基)甲基)苯基)乙-1-胺X7-9(150mg,0.351mmol)的CH_2Cl_2(10mL)溶液中逐滴加入三溴化硼(0.06mL,0.702mmol)。然后在相同温度下将反应混合物搅拌30分钟。反应完成后，将反应混合物用饱和$NaHCO_3$溶液淬灭并用CH_2Cl_2萃取。将分离的有机层经无水Na_2SO_4干燥，过滤并减压浓缩。将粗制化合物通过制备型HPLC纯化以得到10mg(7％收率)BX-07，呈灰白色固体。

[1182] LCMS-条件-1:$[M+H]^+$＝414.50;Rt＝1.49min

[1183] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.57(br.s,1H),7.26(d,J＝6.36Hz,1H),7.12-7.21(m,4H),6.94-7.07(m,4H),6.46(d,J＝8.31Hz,1H),6.42(s,1H),4.52-4.61(m,1H),4.42-4.49(m,1H),3.69(d,J＝15.65Hz,1H),3.39(d,J＝16.14Hz,1H),2.94-3.01(m,2H),2.80-2.90(m,2H),2.68-2.76(m,2H),2.53-2.62(m,1H),2.21(s,3H),2.16(br.s,1H),1.23(br.s,1H),1.11(t,J＝7.09Hz,3H)。

[1184] 活性讨论和生物学数据

[1185] 为了证明本发明化合物的实用性，进行了雌激素受体结合测定，其中本发明的许多化合物显示出对雌激素受体的显著亲和力。评价所选化合物实施例抑制雌二醇(E2)诱导的增殖和信号传导的能力以及降解乳腺癌细胞中雌激素受体(ER)的能力。此外，通过口服给药评价所选化合物抑制未成熟大鼠中E2诱导的子宫重量增加的能力。可以在乳腺癌的MCF-7体内异种移植物模型中评估所选化合物。

[1186] MCF-7和T47D细胞的增殖测定

[1187] 将MCF-7和T47D细胞在不含酚红的RPMI1640培养基中剥离3天,所述培养基含有10％木炭剥离的胎牛血清(CS-FBS)和1％青霉素/链霉素(P/S)。将细胞(90μl/孔的体积)以2500个细胞/孔(对于MCF-7细胞)和1500个细胞/孔(对于T47D细胞)的密度接种于96孔板中。第二天,在不存在和存在两个剂量的E2(10pM和1nM)的情况下,用测试化合物(在培养基中浓度为10X,加入10μl/孔的体积)处理板。将细胞与测试化合物一起温育7天。根据制造商的说明书,使用CellTiterGlo(Promega,Cat#G7573)评价细胞的生存力。使用GraphPadPrism 6.0软件计算生长抑制曲线和IC_{50}值。表1中所示的数据值是使用10pM剂量的E2获得的。

[1188] 定量PCR(qPCR)评价MCF-7细胞中的ER信号传导

[1189] 将MCF-7细胞在不含酚红的RPMI1640培养基中剥离3天,所述培养基含有10％木炭剥离的胎牛血清(CS-FBS)和1％青霉素/链霉素(P/S)。将细胞(90μl/孔的体积)以20000个细胞/孔的密度接种于96孔板中。第二天,在不存在和存在E2(1nM)的情况下,用测试化合物处理板(在培养基中浓度为10X,加入10μl/孔的体积)。将细胞与测试化合物一起温育24小时。根据生产商的说明书,使用Cells-to-CT试剂盒(ThermoFisherScientific,Cat#A25603)制备细胞裂解液。制备PCR混合物,其含有预混合物(master mix)、孕酮受体(PR)引物和3-磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)内源性对照(ThermoFisherScientific,PR:Cat#Hs01556702_m1 and GAPDH:4326317E)、无RNA酶的水(ThermoFisherScientific,Cat#AM9938),并将8μl该混合物加入MicroAmp Optical-384孔板的每个孔中。然后将细胞裂解液(2μl)加入各个孔中,并使用QuantStudio6机器并使用试剂盒中提供的快速循环条件来分析样品。分析了PR诱导的抑制作用,并使用GraphPadPrism 6.0软件计算了IC50值。通常,此测定法中的活性与表1中所示的MCF-7抑制数据类似。当被1nM E2刺激时,许多本发明的化合物有效地抑制PR诱导。

[1190] MCF-7细胞中的ER降解测定

[1191] 将MCF-7细胞在不含酚红的RPMI1640培养基中剥离3天,所述培养基含有10％木炭剥离的胎牛血清(CS-FBS)和1％青霉素/链霉素(P/S)。将细胞以$4X10^5$细胞/孔(2ml/孔的体积)的密度接种于6孔板中。第二天,用测试化合物处理板(在培养基中浓度为3X,加入1ml/孔的体积)。将细胞与测试化合物一起温育48小时。洗涤细胞,并在在室温下使用70μl/孔的CelLyticM(Sigma,Cat#C2978)裂解缓冲液裂解15分钟,所述裂解缓冲液含有蛋白酶和磷酸酶抑制剂。将裂解液以15000rpm离心15分钟,收集上清液,并使用双辛可宁酸测定法(BCA)分析浓度。将蛋白质(25μg)上样并在4-15％的聚丙烯酰胺凝胶上分离。然后将蛋白质转移到PVDF膜上,然后将膜与ERα一抗(Cell Signaling,Cat#13258;1:1000)和纽蛋白一抗(Sigma,Cat#V9131,1:1000)一起温育。将膜与相应的二抗一起温育,用化学发光底物(ThermoFisherScientific,Dura(ERα):Cat#34075和Pico(纽带蛋白(Vinculin)):Cat#34080)探测,并使用Azure Biosystems c600机器捕获图像。使用AzureSpot软件分析图像。本文公开的几种测试化合物降低了ER的表达。

[1192] 未成熟大鼠子宫测定

[1193] Sprague-Dawley大鼠幼仔在19日龄断奶,随机分组(n＝6),并通过皮下注射或通过口服管饲法,连续三天每天一次给药载体(含水20％HPBCD、10％PEG400的水溶液),E2

(0.01mg/kg)、测试化合物(0.1mg/kg-3mg/kg)和E2(0.01mg/kg)的组合。最终给药后二十四小时,所有动物均被吸入二氧化碳杀死。记录每只动物的体重和子宫湿重。使用GraphPadPrism 6.0软件分析数据。例如,化合物D-102以3mg/kg的口服剂量将子宫湿重抑制到基线。

[1194] MCF-7异种移植模型

[1195] 雌性无胸腺裸鼠[Crl:NU(NCr)-Foxn1nu]用于肿瘤异种移植研究。在肿瘤细胞植入前三天,用无菌套针在试验动物的肩胛骨之间皮下植入雌激素小丸(0.36mg E2,60天释放;Innovative Research of America,Sarasota,Florida,USA)。将MCF-7人乳腺癌细胞在RPMI-1640培养基中培养至中对数期,所述培养基含有10%胎牛血清、100U/ml青霉素G、100μG/ml硫酸链霉素、2mmol/l谷氨酰胺、10mmol/l HEPES、0.075%碳酸氢钠和25μG/ml庆大霉素。在肿瘤细胞植入的当天,将细胞胰蛋白酶化,沉淀并以5×107个细胞/ml的浓度重悬于PBS中。每只测试小鼠的右胁皮下植入1×10^7个MCF-7细胞,并监测肿瘤的生长。使用以下公式计算体积:肿瘤体积(mm^3)=1×w2/2,其中w=MCF-7肿瘤的宽度(mm),1=MCF-7肿瘤的长度(mm)。必要时,根据$1mm^3$的肿瘤体积等于1mg肿瘤湿重的假设估算肿瘤重量。肿瘤细胞植入后十四天(指定为研究的第1天),小鼠为9周龄,体重为21.4至32.5g的范围,个体肿瘤体积为75至144mm^3的范围,组平均肿瘤体积(MTV)为108mm^3。将小鼠随机分为每组9-15只动物,并用载体、对照SERM(如他莫昔芬(每隔一天1mg/动物))和测试化合物(每天0.3、1、3、10、30、60、90和120mg/kg)处理。每周两次评估肿瘤体积。对照组中肿瘤终点定义为1500mm^3的MTV。还监测动物的部分消退(PR)和完全消退反应。通过体重测量和经常观察与治疗相关的不良反应的临床体征来评价治疗耐受性。一次测量体重减轻超过30%或三次测量体重减轻超过25%的动物被人道地处死,它们的死亡归类为与治疗有关的死亡。可接受的毒性定义为在研究期间小于20%的组平均体重减轻和在10只治疗动物中不超过一次治疗相关死亡(或10%)。在研究结束时,在异氟烷麻醉下通过末端心脏穿刺处死动物。

[1196] 表1:MCF-7增殖抑制测定

[1197]

化合物	IC_{50}
D-01	++
D-02	++

[1198]

D-03	++
D-08	++
D-12	+
D-13	++
D-15	+++
D-16	+++
D-28	+++
D-29	+++
D-32	+++
D-33	+++
D-34	+++
D-36	+++
D-37	+++
D-39	+++
D-40	+++
D-46	+++
D-50	+++
D-52	+++
D-66	+++
D-67	+++
D-68	+++
D-69	+++
D-70	+++
D-78	+++
D-85	+++
D-87	+++
D-88	+++
D-89	+++
D-90	+++
D-91	+++
D-96	+++
D-101	+++

[1199]

D-102	+++
D-103	+++
D-104	+++
LA-18	+++
LA-19	+++
LA-21	+++
LA-22	+++
LA-31	+++
LA-32	+++
LA-33	+++
Bx-06	+++
Bx-07	+++
BT-05	+++
BT-12	+++
BT-17	+++

[1200] +++IC_{50}<1nM;++IC_{50}>1nM<10nM;+IC_{50}>10nM;na＝数据不可用。