



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102971325 B

(45) 授权公告日 2016. 01. 20

(21) 申请号 201180034655. 5

C07D 498/06(2006. 01)

(22) 申请日 2011. 07. 12

C07D 498/16(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/33(2006. 01)

61/364425 2010. 07. 15 US

A61P 25/28(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2013. 01. 14

WO 2009073777 A1, 2009. 06. 11, 全文.

(86) PCT国际申请的申请数据

WO 2009076352 A1, 2009. 06. 18, 全文.

PCT/US2011/043628 2011. 07. 12

WO 2009087127 A1, 2009. 07. 16, 全文.

(87) PCT国际申请的公布数据

Santiago Conde.  $\beta$ -Amyloid Peptide as

W02012/009309 EN 2012. 01. 19

a target for treatment of Alzheimer's

(73) 专利权人 百时美施贵宝公司

disease. 《Expert Opin. Ther. Patents》. 2002,

地址 美国新泽西州

第 12 卷 (第 4 期), 第 503-512 页.

(72) 发明人 K.M. 博伊 J.M. 盖尔农 J.E. 马科

审查员 吕世华

L.A. 汤普森三世 邬永金 张云惠

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 韦欣华 万雪松

(51) Int. Cl.

C07D 487/06(2006. 01)

C07D 487/16(2006. 01)

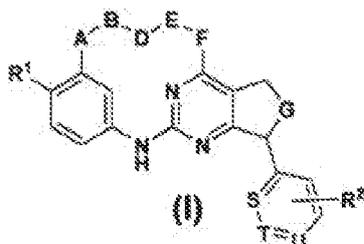
权利要求书6页 说明书159页

(54) 发明名称

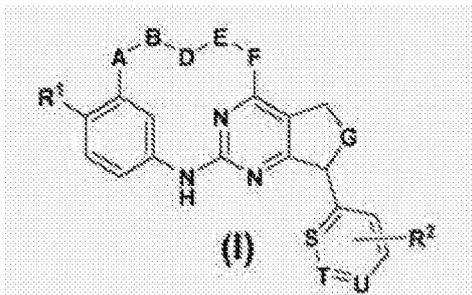
用于减少  $\beta$ -淀粉样蛋白产生的化合物

(57) 摘要

本发明提供式 (I) 的化合物, 包括其药学上可接受的盐, 其调节  $\beta$ -淀粉样蛋白肽 ( $\beta$ -AP) 的产生, 且适用于治疗阿尔茨海默病及其它受  $\beta$ -淀粉样蛋白肽 ( $\beta$ -AP) 产生影响的病状。



1. 式 (I) 的化合物,



包括其药学上可接受的盐, 其中:

其中  $R^1$  为腈基, 或为咪唑基环或三唑基环; 其中所述环任选地是用一或两个选自卤基、卤基  $C_{1-6}$  烷基、羟基、氨基、 $C_{1-6}$  烷氧基和  $C_{1-6}$  烷基的基团取代的;

A 选自 O 和  $CH_2$ ;

B-D-E 为顺式  $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、反式  $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-CH_2-CH(OH)-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH(OH)-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-N(R^3)-CH_2-CH_2-$  或  $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ ;

F 选自 O 和  $NR^3$ , 或为键;

G 选自  $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $NR^3$  和  $-N(R^3)-CH_2-$ ;

S、T 和 U 独立地选自碳和氮, 但 S、T 和 U 中不超过一个为氮;

$R^2$  任选地为以下的一个、两个或三个: 卤素、 $C_{1-4}$  烷氧基、 $OCF_3$ 、 $C_{1-4}$  烷基、CN;

$R^3$  独立地为  $C_{1-4}$  烷基或氢。

2. 如权利要求 1 的化合物, 其中  $R^1$  为咪唑基环并且是用卤基取代的。

3. 如权利要求 1 的化合物, 其中  $R^1$  为三唑基环并且是用甲基取代。

4. 如权利要求 1 的化合物, 其中  $R^1$  为  $-CN$ 。

5. 如权利要求 1 的化合物, 其中 A 为氧。

6. 如权利要求 1 的化合物, 其中 F 为 NH、NMe 或 NEt。

7. 如权利要求 1 的化合物, 其中 B-D-E 为顺式  $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、反式  $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$  或  $-(CH_2)_4-$ 。

8. 如权利要求 1 的化合物, 其中 B-D-E 为  $-CH_2-CH(OH)-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH(OH)-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-N(R^3)-CH_2-CH_2-$  或  $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ 。

9. 如权利要求 1 的化合物, 其中 G 为  $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$  或  $-N(R^3)-CH_2-$ 。

10. 化合物, 其选自:

(11*Z*)-7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-18-苯基-10, 13, 14, 16, 17, 18-六氢-15, 2-(次氮基桥)-8, 4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1, 6, 10, 12]氧杂三氮杂环十七碳八烯;

(11*E*)-7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-18-苯基-10, 13, 14, 16, 17, 18-六氢-15, 2-(次氮基桥)-8, 4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1, 6, 10, 12]氧杂三氮杂环十七碳八烯;

(11*Z*)-7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-14-甲基-18-苯基-10, 13, 14, 16, 17, 18-六氢-15, 2-(次氮基桥)-8, 4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1, 6, 10, 12]氧杂三氮杂环十七碳八烯;

(11*E*)-7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-14-甲基-18-苯基-10, 13, 14, 16, 17, 18-六氢-15, 2-(次氮基桥)-8, 4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1, 6, 10, 12]氧杂三氮杂环十七

碳八烯；

(11*E*)-7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-19-苯基-3,10,13,14,15,17,18,19-八氢-2,16-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[j][1,7,9,13]氧杂三氮杂环十八碳九烯；

(11*Z*)-7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-14-甲基-19-苯基-3,10,13,14,15,17,18,19-八氢-2,16-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[j][1,7,9,13]氧杂三氮杂环十八碳九烯；

(11*E*)-7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-14-甲基-19-苯基-3,10,13,14,15,17,18,19-八氢-2,16-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[j][1,7,9,13]氧杂三氮杂环十八碳九烯；

7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-19-苯基-10,11,13,14,15,17,18,19-八氢-16,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[i][1,4,7,11,13]二氧杂三氮杂环十八碳九烯；

7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-17-苯基-11,12,13,15,16,17-六氢-10*H*-14,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[g][1,5,9,11]氧杂三氮杂环十六碳八烯；

7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-13-甲基-17-苯基-11,12,13,15,16,17-六氢-10*H*-14,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[g][1,5,9,11]氧杂三氮杂环十六碳八烯；

7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-19-苯基-3,10,11,12,13,14,15,17,18,19-十氢-2,16-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[j][1,7,9,13]氧杂三氮杂环十八碳九烯；

7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-18-苯基-10,11,12,13,14,16,17,18-八氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯；

7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-14-甲基-18-苯基-10,11,12,13,14,16,17,18-八氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯；

(11*Z*)-7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-18-(2,4-二氟苯基)-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯；

(11*E*)-7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-18-(2,4-二氟苯基)-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯；

(11*Z*)-7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,10,12]氧杂二氮杂环十七碳八烯；

(11*E*)-7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,10,12]氧杂二氮杂环十七碳八烯；

(11*Z*)-7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-18-(2,4-二氟苯基)-14-甲基-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯；

7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-18-(2,4-二氟苯基)-14-甲

基 -10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18- 八氢 -15, 2-( 次氨基桥 )-8, 4-( 次甲基桥 ) 环戊二烯并 [h][1, 6, 10, 12] 氧杂三氮杂环十七碳八烯 ;

7-(4- 氯 -1*H*- 咪唑 -1- 基 )-17-(2, 4- 二氟苯基 )-13- 甲基 -11, 12, 13, 15, 16, 17- 六氢 -10*H*-14, 2-( 次氨基桥 )-8, 4-( 次甲基桥 ) 环戊二烯并 [g][1, 5, 9, 11] 氧杂三氮杂环十六碳八烯 ;

(11*Z*)-7- 氰基 -18- 苯基 -10, 13, 14, 16, 17, 18- 六氢 -15, 2-( 次氨基桥 )-8, 4-( 次甲基桥 ) 环戊二烯并 [h][1, 6, 10, 12] 氧杂三氮杂环十七碳八烯 ;

(11*E*)-7- 氰基 -18- 苯基 -10, 13, 14, 16, 17, 18- 六氢 -15, 2-( 次氨基桥 )-8, 4-( 次甲基桥 ) 环戊二烯并 [h][1, 6, 10, 12] 氧杂三氮杂环十七碳八烯 ;

7- 氰基 -18- 苯基 -10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18- 八氢 -15, 2-( 次氨基桥 )-8, 4-( 次甲基桥 ) 环戊二烯并 [h][1, 6, 10, 12] 氧杂三氮杂环十七碳八烯 ;

(11*Z*)-7- 氰基 -18-(2, 4- 二氟苯基 )-10, 13, 14, 16, 17, 18- 六氢 -15, 2-( 次氨基桥 )-8, 4-( 次甲基桥 ) 环戊二烯并 [h][1, 6, 10, 12] 氧杂三氮杂环十七碳八烯 ;

(11*E*)-7- 氰基 -18-(2, 4- 二氟苯基 )-10, 13, 14, 16, 17, 18- 六氢 -15, 2-( 次氨基桥 )-8, 4-( 次甲基桥 ) 环戊二烯并 [h][1, 6, 10, 12] 氧杂三氮杂环十七碳八烯 ;

7- 氰基 -19-(4- 氟苯基 )-11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19- 八氢 -10*H*-16, 2-( 次氨基桥 )-8, 4-( 次甲基桥 ) 环戊二烯并 [i][1, 4, 7, 11, 13] 氧杂四氮杂环十八碳九烯 ;

7- 氰基 -19-(4- 氟苯基 )-12- 甲基 -11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19- 八氢 -10*H*-16, 2-( 次氨基桥 )-8, 4-( 次甲基桥 ) 环戊二烯并 [i][1, 4, 7, 11, 13] 氧杂四氮杂环十八碳九烯 ;

(11*Z*)-7- 氰基 -18-(2, 4- 二氟苯基 )-14- 甲基 -10, 13, 14, 16, 17, 18- 六氢 -15, 2-( 次氨基桥 )-8, 4-( 次甲基桥 ) 环戊二烯并 [h][1, 6, 10, 12] 氧杂三氮杂环十七碳八烯 ;

(11*Z*)-7- 氰基 -14- 甲基 -18- 苯基 -10, 13, 14, 16, 17, 18- 六氢 -15, 2-( 次氨基桥 )-8, 4-( 次甲基桥 ) 环戊二烯并 [h][1, 6, 10, 12] 氧杂三氮杂环十七碳八烯 ;

(11*E*)-7- 氰基 -14- 甲基 -18- 苯基 -10, 13, 14, 16, 17, 18- 六氢 -15, 2-( 次氨基桥 )-8, 4-( 次甲基桥 ) 环戊二烯并 [h][1, 6, 10, 12] 氧杂三氮杂环十七碳八烯 ;

7- 氰基 -13- 甲基 -17- 苯基 -11, 12, 13, 15, 16, 17- 六氢 -10*H*-14, 2-( 次氨基桥 )-8, 4-( 次甲基桥 ) 环戊二烯并 [g][1, 5, 9, 11] 氧杂三氮杂环十六碳八烯 ;

7- 氰基 -18-(2, 4- 二氟苯基 )-14- 甲基 -10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18- 八氢 -15, 2-( 次氨基桥 )-8, 4-( 次甲基桥 ) 环戊二烯并 [h][1, 6, 10, 12] 氧杂三氮杂环十七碳八烯 ;

7- 氰基 -17-(2, 4- 二氟苯基 )-11, 12, 13, 15, 16, 17- 六氢 -10*H*-14, 2-( 次氨基桥 )-8, 4-( 次甲基桥 ) 环戊二烯并 [g][1, 5, 9, 11] 氧杂三氮杂环十六碳八烯 ;

7- 氰基 -14- 甲基 -18- 苯基 -10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18- 八氢 -15, 2-( 次氨基桥 )-8, 4-( 次甲基桥 ) 环戊二烯并 [h][1, 6, 10, 12] 氧杂三氮杂环十七碳八烯 ;

7- 氰基 -17-(2, 4- 二氟苯基 )-13- 甲基 -11, 12, 13, 15, 16, 17- 六氢 -10*H*-14, 2-( 次氨基桥 )-8, 4-( 次甲基桥 ) 环戊二烯并 [g][1, 5, 9, 11] 氧杂三氮杂环十六碳八烯 ;

(11*Z*)-7- 氰基 -18- 苯基 -10, 13, 14, 16, 17, 18- 六氢 -15, 2-( 次氨基桥 )-8, 4-( 次甲基桥 ) 环戊二烯并 [h][1, 10, 12] 氧杂二氮杂环十七碳八烯 ;

(11*E*)-7- 氰基 -18- 苯基 -10, 13, 14, 16, 17, 18- 六氢 -15, 2-( 次氨基桥 )-8, 4-( 次甲基桥 ) 环戊二烯并 [h][1, 10, 12] 氧杂二氮杂环十七碳八烯 ;

7- 氰基 -18- 苯基 -10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18- 八氢 -15, 2-( 次氮基桥 )-8, 4-( 次甲基桥 ) 环戊二烯并 [h] [1, 10, 12] 氧杂三氮杂环十七碳八烯 ;

(11*Z*)-7-(3- 甲基 -1*H*-1, 2, 4- 三唑 -1- 基 )-18- 苯基 -10, 13, 14, 16, 17, 18- 六氢 -15, 2-( 次氮基桥 )-8, 4-( 次甲基桥 ) 环戊二烯并 [h] [1, 6, 10, 12] 氧杂三氮杂环十七碳八烯 ;

(11*E*)-7-(3- 甲基 -1*H*-1, 2, 4- 三唑 -1- 基 )-18- 苯基 -10, 13, 14, 16, 17, 18- 六氢 -15, 2-( 次氮基桥 )-8, 4-( 次甲基桥 ) 环戊二烯并 [h] [1, 6, 10, 12] 氧杂三氮杂环十七碳八烯 ;

(11*Z*)-14- 甲 基 -7-(5- 甲 基 -1*H*-1, 2, 4- 三 唑 -1- 基 )-18- 苯基 -10, 13, 14, 16, 17, 18- 六氢 -15, 2-( 次氮基桥 )-8, 4-( 次甲基桥 ) 环戊二烯并 [h] [1, 6, 10, 12] 氧杂三氮杂环十七碳八烯 ;

(11*Z*)-7-(5- 甲 基 -1*H*-1, 2, 4- 三 唑 -1- 基 )-18- 苯基 -10, 13, 14, 16, 17, 18- 六氢 -15, 2-( 次氮基桥 )-8, 4-( 次甲基桥 ) 环戊二烯并 [h] [1, 6, 10, 12] 氧杂三氮杂环十七碳八烯 ;

(11*E*)-7-(5- 甲 基 -1*H*-1, 2, 4- 三 唑 -1- 基 )-18- 苯基 -10, 13, 14, 16, 17, 18- 六氢 -15, 2-( 次氮基桥 )-8, 4-( 次甲基桥 ) 环戊二烯并 [h] [1, 6, 10, 12] 氧杂三氮杂环十七碳八烯 ;

(11*Z*)-14- 甲 基 -7-(3- 甲 基 -1*H*-1, 2, 4- 三 唑 -1- 基 )-18- 苯基 -10, 13, 14, 16, 17, 18- 六氢 -15, 2-( 次氮基桥 )-8, 4-( 次甲基桥 ) 环戊二烯并 [h] [1, 6, 10, 12] 氧杂三氮杂环十七碳八烯 ;

(11*Z*)-18-(4- 氟苯基 )-7-(3- 甲基 -1*H*-1, 2, 4- 三唑 -1- 基 )-10, 13, 14, 16, 17, 18- 六氢 -15, 2-( 次氮基桥 )-8, 4-( 次甲基桥 ) 环戊二烯并 [h] [1, 6, 10, 12] 氧杂三氮杂环十七碳八烯 ;

(11*E*)-18-(4- 氟苯基 )-7-(3- 甲基 -1*H*-1, 2, 4- 三唑 -1- 基 )-10, 13, 14, 16, 17, 18- 六氢 -15, 2-( 次氮基桥 )-8, 4-( 次甲基桥 ) 环戊二烯并 [h] [1, 6, 10, 12] 氧杂三氮杂环十七碳八烯 ;

7-(5- 甲 基 -1*H*-1, 2, 4- 三 唑 -1- 基 )-18- 苯基 -10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18- 八氢 -15, 2-( 次氮基桥 )-8, 4-( 次甲基桥 ) 环戊二烯并 [h] [1, 6, 10, 12] 氧杂三氮杂环十七碳八烯 ;

14- 甲 基 -7-(5- 甲 基 -1*H*-1, 2, 4- 三 唑 -1- 基 )-18- 苯基 -10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18- 八氢 -15, 2-( 次氮基桥 )-8, 4-( 次甲基桥 ) 环戊二烯并 [h] [1, 6, 10, 12] 氧杂三氮杂环十七碳八烯 ;

7-(3- 甲 基 -1*H*-1, 2, 4- 三 唑 -1- 基 )-18- 苯基 -10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18- 八氢 -15, 2-( 次氮基桥 )-8, 4-( 次甲基桥 ) 环戊二烯并 [h] [1, 6, 10, 12] 氧杂三氮杂环十七碳八烯 ;

14- 甲 基 -7-(3- 甲 基 -1*H*-1, 2, 4- 三 唑 -1- 基 )-18- 苯基 -10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18- 八氢 -15, 2-( 次氮基桥 )-8, 4-( 次甲基桥 ) 环戊二烯并 [h] [1, 6, 10, 12] 氧杂三氮杂环十七碳八烯 ;

(11*Z*)-18-(2, 4- 二 氟 苯 基 )-7-(3- 甲 基 -1*H*-1, 2, 4- 三

唑-1-基)-10, 13, 14, 16, 17, 18-六氢-15, 2-(次氨基桥)-8, 4-(次甲基桥)环戊二烯并 [h] [1, 6, 10, 12] 氧杂三氮杂环十七碳八烯;

(11*E*)-18-(2, 4-二氟苯基)-7-(3-甲基-1*H*-1, 2, 4-三唑-1-基)-10, 13, 14, 16, 17, 18-六氢-15, 2-(次氨基桥)-8, 4-(次甲基桥)环戊二烯并 [h] [1, 6, 10, 12] 氧杂三氮杂环十七碳八烯;

(11*Z*)-18-(2, 4-二氟苯基)-7-(5-甲基-1*H*-1, 2, 4-三唑-1-基)-10, 13, 14, 16, 17, 18-六氢-15, 2-(次氨基桥)-8, 4-(次甲基桥)环戊二烯并 [h] [1, 6, 10, 12] 氧杂三氮杂环十七碳八烯;

(11*E*)-18-(2, 4-二氟苯基)-7-(5-甲基-1*H*-1, 2, 4-三唑-1-基)-10, 13, 14, 16, 17, 18-六氢-15, 2-(次氨基桥)-8, 4-(次甲基桥)环戊二烯并 [h] [1, 6, 10, 12] 氧杂三氮杂环十七碳八烯;

19-(4-氟苯基)-7-(3-甲基-1*H*-1, 2, 4-三唑-1-基)-11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19-八氢-10*H*-16, 2-(次氨基桥)-8, 4-(次甲基桥)环戊二烯并 [i] [1, 4, 7, 11, 13] 氧杂四氮杂环十八碳九烯;

19-(4-氟苯基)-12-甲基-7-(3-甲基-1*H*-1, 2, 4-三唑-1-基)-11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19-八氢-10*H*-16, 2-(次氨基桥)-8, 4-(次甲基桥)环戊二烯并 [i] [1, 4, 7, 11, 13] 氧杂四氮杂环十八碳九烯;

(11*Z*)-18-(2, 4-二氟苯基)-14-甲基-7-(3-甲基-1*H*-1, 2, 4-三唑-1-基)-10, 13, 14, 16, 17, 18-六氢-15, 2-(次氨基桥)-8, 4-(次甲基桥)环戊二烯并 [h] [1, 6, 10, 12] 氧杂三氮杂环十七碳八烯;

(11*Z*)-7-(3-甲基-1*H*-1, 2, 4-三唑-1-基)-18-苯基-10, 13, 14, 16, 17, 18-六氢-15, 2-(次氨基桥)-8, 4-(次甲基桥)环戊二烯并 [h] [1, 10, 12] 氧杂二氮杂环十七碳八烯;

(11*E*)-7-(3-甲基-1*H*-1, 2, 4-三唑-1-基)-18-苯基-10, 13, 14, 16, 17, 18-六氢-15, 2-(次氨基桥)-8, 4-(次甲基桥)环戊二烯并 [h] [1, 10, 12] 氧杂二氮杂环十七碳八烯;

13-甲基-7-(3-甲基-1*H*-1, 2, 4-三唑-1-基)-17-苯基-11, 12, 13, 15, 16, 17-六氢-10*H*-14, 2-(次氨基桥)-8, 4-(次甲基桥)环戊二烯并 [g] [1, 5, 9, 11] 氧杂三氮杂环十六碳八烯;

18-(2, 4-二氟苯基)-14-甲基-7-(3-甲基-1*H*-1, 2, 4-三唑-1-基)-10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18-八氢-15, 2-(次氨基桥)-8, 4-(次甲基桥)环戊二烯并 [h] [1, 6, 10, 12] 氧杂三氮杂环十七碳八烯;

7-(3-甲基-1*H*-1, 2, 4-三唑-1-基)-18-苯基-10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18-八氢-15, 2-(次氨基桥)-8, 4-(次甲基桥)环戊二烯并 [h] [1, 10, 12] 氧杂二氮杂环十七碳八烯;

17-(2, 4-二氟苯基)-7-(3-甲基-1*H*-1, 2, 4-三唑-1-基)-11, 12, 13, 15, 16, 17-六氢-10*H*-14, 2-(次氨基桥)-8, 4-(次甲基桥)环戊二烯并 [g] [1, 5, 9, 11] 氧杂三氮杂环十六碳八烯;

18-(2, 4-二氟苯基)-7-(3-甲基-1*H*-1, 2, 4-三

唑-1-基)-10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18-八氢-15, 2-(次氮基桥)-8, 4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1, 6, 10, 12]氧杂三氮杂环十七碳八烯;

13-甲基-7-(3-甲基-1*H*-1, 2, 4-三唑-1-基)-17-(4-氟苯基)-11, 12, 13, 15, 16, 17-六氢-10*H*-14, 2-(次氮基桥)-8, 4-(次甲基桥)环戊二烯并[g][1, 5, 9, 11]氧杂三氮杂环十六碳八烯;

18-(2, 4-二氟苯基)-13-甲基-7-(3-甲基-1*H*-1, 2, 4-三唑-1-基)-10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18-八氢-3*H*-15, 2-(次氮基桥)-4, 8-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1, 6, 10, 12]氧杂三氮杂环十七碳八烯;

18-(4-氟苯基)-3, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18-八氢-10*H*-2, 15-(次氮基桥)-4, 8-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1, 4, 10, 12]氧杂三氮杂环十七碳八烯-7-甲腈;

(11*E*)-7-氰基-18-(4-氟苯基)-18-甲基-10, 13, 14, 16, 17, 18-六氢-15, 2-(次氮基桥)-8, 4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1, 6, 10, 12]氧杂三氮杂环十七碳八烯;

(11*Z*)-7-氰基-18-(4-氟苯基)-18-甲基-10, 13, 14, 16, 17, 18-六氢-15, 2-(次氮基桥)-8, 4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1, 6, 10, 12]氧杂三氮杂环十七碳八烯;

19-(4-氟苯基)-17-甲基-7-(3-甲基-1*H*-1, 2, 4-三唑-1-基)-11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19-八氢-10*H*-15, 2-(次氮基桥)-8, 4-(次甲基桥)吡啶并[3, 4-*h*][1, 6, 10, 12]氧杂三氮杂环十七碳八烯;

7-氰基-19-(4-氟苯基)-17-甲基-11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19-八氢-10*H*-15, 2-(次氮基桥)-8, 4-(次甲基桥)吡啶并[3, 4-*h*][1, 6, 10, 12]氧杂三氮杂环十七碳八烯;

18-(4-氟苯基)-7-(3-甲基-1*H*-1, 2, 4-三唑-1-基)-10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18-八氢-15, 2-(次氮基桥)-8, 4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1, 6, 10, 12]氧杂三氮杂环十七碳八烯-11(3*H*)-醇;

7-氰基-18-(4-氟苯基)-10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18-八氢-15, 2-(次氮基桥)-8, 4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1, 6, 10, 12]氧杂三氮杂环十七碳八烯-11(3*H*)-醇, 和

(11*Z*)-14, 17-二甲基-7-氰基-19-(4-氟苯基)-13, 14, 16, 17, 18, 19-六氢-10*H*-15, 2-(次氮基桥)-8, 4-(次甲基桥)吡啶并[3, 4-*h*][1, 6, 10, 12]氧杂三氮杂环十七碳八烯;

或其药学上可接受的盐。

11. 药物组合物, 其包含如权利要求 1 的化合物以及药学上可接受的载体或稀释剂。

12. 药物组合物, 其包含如权利要求 10 的化合物以及药学上可接受的载体或稀释剂。

13. 如权利要求 1 的化合物在制备用以治疗有需要的哺乳动物对  $\beta$ -淀粉样蛋白肽产生的减少有反应的病症的药物中的用途。

14. 如权利要求 13 的用途, 其中所述病症选自阿尔茨海默病、唐氏综合症、轻度认知障碍、大脑淀粉样血管病、路易体痴呆、肌萎缩性侧索硬化、包涵体肌炎、年龄相关的黄斑变性和癌症。

15. 如权利要求 14 的用途, 其中所述病症选自阿尔茨海默病和唐氏综合症。

16. 如权利要求 15 的用途, 其中所述病症为阿尔茨海默病。

## 用于减少 $\beta$ -淀粉样蛋白产生的化合物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及作为  $\beta$ -淀粉样蛋白肽 ( $A\beta$ ) 产生抑制剂的化合物, 以及使用这些化合物治疗阿尔茨海默病 (AD) 及其它与  $\beta$ -淀粉样蛋白产生有关的病状的方法。此外本发明还涉及包含这些化合物的药物组合物。

### 背景技术

[0002] 阿尔茨海默病 (AD) 为进行性神经退化性疾病, 其以记忆力丧失开始且进行至包括严重认知障碍、行为改变和运动功能降低 (Grundman, M. 等人, *Arch Neurol.* (2004) 61: 59-66; Walsh, D.M. 等人, *Neuron* (2004) 44: 181-193)。其为最普遍的痴呆形式且代表继心血管病症和癌症后的第三大死因。AD 的代价巨大且包括患者和家属受苦以及患者和护理者的生产力损失。目前尚无可有效预防 AD 或逆转临床症状和潜在病理生理学的疗法。

[0003] 痴呆患者的 AD 的确诊需要剖检后神经炎斑块和神经原纤维缠结的数目和定位的组织病理学评估 (Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* (1997) 18: S1-2)。在 21-三体综合症 (唐氏综合症 (Down syndrome)) 患者中观测到类似变化。斑块主要由  $\beta$ -淀粉样蛋白 ( $A\beta$ ) 肽构成,  $\beta$ -淀粉样蛋白肽是由  $\beta$ -位 APP 裂解酶 (BACE) (产生 N 端) 和  $\gamma$ -分泌酶 (产生 C 端) 对淀粉样前体蛋白 (APP) 的逐步蛋白水解分裂而形成 (Selkoe, D. J., *Physiol Rev.* (2001) 81: 741-766)。  $\gamma$ -分泌酶为跨膜蛋白复合物, 其包括 Nicastrin、Aph-1、PEN-2 和早老蛋白-1 (Presenilin-1; PS-1) 或早老蛋白-2 (PS-2) (Wolfe, M. S. 等人, *Science* (2004) 305: 1119-1123)。据信 PS-1 和 PS-2 含有  $\gamma$ -分泌酶的催化中心。

[0004]  $A\beta$  40 为最丰富的合成  $A\beta$  形式 (80-90%), 而  $A\beta$  42 与 AD 发病机制最紧密相关。具体地, 产生稀有、家族形式的 AD 的 APP、PS-1 和 PS-2 基因的突变暗示  $A\beta$  42 聚集体为主要有毒物质 (Selkoe, D. J., *Physiol Rev.*, (2001) 81: 741-766)。当前证据表明寡聚、原纤维体和细胞内  $A\beta$  42 在疾病进程中起显著作用 (Cleary, J. P. 等人, *Nat Neurosci.* (2005) 8: 79-84)。形成  $A\beta$  42 的酶 (如  $\gamma$ -分泌酶) 的抑制剂代表治疗 AD 的有可能改善疾病的治疗剂。

[0005] 有证据表明通过抑制  $\gamma$ -分泌酶使脑部  $A\beta$  含量减少可预防 AD 的发病和发展 (Selkoe, D. *Physiol. Rev.* (2001) 81: 741-766; Wolfe, M., *J. Med. Chem.* (2001) 44: 2039-2060)。有新近数据显示  $A\beta$  在其它疾病中的作用, 这些疾病包括轻度认知障碍 (MCI)、唐氏综合症、大脑淀粉样血管病 (CAA)、路易体痴呆 (dementia with Lewy body, DLB)、肌萎缩性侧索硬化症 (ALS-D)、包涵体肌炎 (IBM) 和年龄相关的黄斑变性。有利的是, 抑制  $\gamma$ -分泌酶和减少  $A\beta$  产生的化合物可用于治疗这些或其它  $A\beta$  依赖性疾病。

[0006]  $A\beta$  的过量产生和/或减少的清除引起 CAA (Thal, D. 等人, *J. Neuropath. Exp. Neuro.* (2002) 61: 282-293)。在这些患者中, 血管淀粉样蛋白沉积物引起血管壁退化和动脉瘤, 其可能为 10-15% 老年患者出血性中风的起因。与 AD 中相同, 编码基因  $A\beta$  的突变

引起 CAA 的早期发病形式,称为伴有荷兰型 (Dutch type) 淀粉样变性的脑出血,且表现该突变蛋白的小鼠显现与患者类似的 CAA。降低 A $\beta$  含量的化合物可减少或预防 CAA。

[0007] DLB 表现有视幻觉、妄想和帕金森氏病 (parkinsonism)。有趣的是,产生 A $\beta$  沉积物的家族性 AD 突变亦会引起路易体和 DLB 症状 (Yokota, O. 等人, *Acta Neuropathol (Berl)* (2002) 104: 637-648)。此外,偶发性 DLB 患者具有与 AD 中类似的 A $\beta$  沉积物 (Deramecourt, V. 等人, *J Neuropathol Exp Neurol* (2006) 65: 278-288)。基于该数据, A $\beta$  可能促进 DLB 中的路易体病变,因此降低 A $\beta$  含量的化合物可减少或预防 DLB。

[0008] 约 25% 的 ALS 患者患有明显痴呆或失语症 (Hamilton, R.L. 等人, *Acta Neuropathol (Berl)* (2004) 107: 515-522)。多数 (约 60%) 这些患者 (称为 ALS-D) 含有泛素阳性包涵体,其主要包含 TDP-43 蛋白 (Neumann, M. 等人, *Science* (2006) 314: 130-133)。约 30% 的 ALS-D 患者具有与引起其痴呆的 A $\beta$  一致的淀粉样蛋白斑块 (Hamilton, R.L. 等人, *Acta Neuropathol (Berl)* (2004) 107: 515-522)。这些患者应可用淀粉样蛋白显影剂识别,且可能可用降低 A $\beta$  含量的化合物治疗。

[0009] IBM 为罕见的、与年龄相关的骨骼肌退化疾病。在 IBM 肌肉中出现 A $\beta$  沉积物和转基因小鼠中通过将 APP 过表达引向肌肉而重演该疾病的数个方面可证明 A $\beta$  在 IBM 中的作用 (综述于 Murphy, M.P. 等人, *Neurology* (2006) 66: S65-68 中)。降低 A $\beta$  含量的化合物可减少或预防 IBM。

[0010] 在年龄相关的黄斑变性中, A $\beta$  经识别为脉络膜小疣 (即视网膜色素上皮 (RPE) 下的细胞外沉积物) 的数个组分之一 (Anderson, D.H. 等人, *Exp Eye Res* (2004) 78: 243-256)。一项新近研究显示,在小鼠中 A $\beta$  与黄斑变性之间有潜在关联 (Yoshida, T. 等人, *J Clin Invest* (2005) 115: 2793-2800)。已在 AD 患者中发现 A $\beta$  沉积和核上白内障的增加 (Goldstein, L.E. 等人, *Lancet* (2003) 361: 1258-1265)。降低 A $\beta$  含量的化合物可减少或预防年龄相关的黄斑变性。

[0011] 抑制  $\gamma$  分泌酶的化合物亦可适用于治疗与髓鞘形成缺失相关的病状,例如多发性硬化 (Watkins, T.A. 等人, *Neuron* (2008) 60: 555-569)。

[0012] 乔治敦大学医疗中心 (Georgetown University Medical Center) 研究人员的新近研究表明  $\gamma$  分泌酶抑制剂可防止来自创伤性脑损伤的长期损害 (Loane, D. J. 等人, *Nature Medicine* (2009): 1-3)。

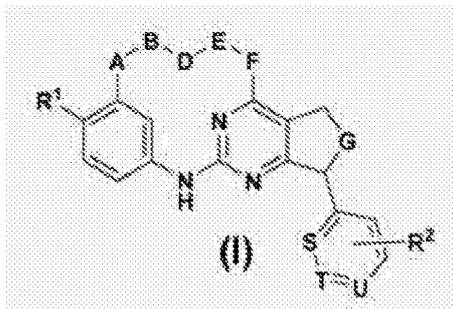
[0013] 降低 A $\beta$  含量的合乎逻辑的方法为阻断分泌酶的作用。一种补充方法为通过用于引导  $\gamma$ -分泌酶介导的 APP 裂解的某些化合物的作用来选择性降低 A $\beta$  1-42 的产生以作为替代产生 A $\beta$  的较短形式。这些较短形式似乎不易聚集,且较短形式的 A $\beta$  的溶液与 A $\beta$  1-42 的溶液相比神经毒性较低 (参见 Barten, Donna M.; Meredith, Jere E., Jr.; Zaczek, Robert; Houston, John G.; Albright, Charles F. *Drugs in R&D* (2006), 7(2), 87-97)。因此,选择性减少 A $\beta$  1-42 产生的化合物及其药物组合物为有益药剂,其将防止来自 A $\beta$  过度产生的损害且适用于治疗阿尔茨海默病、唐氏综合症、CAA 和包涵体肌炎、DLB 及其它过度产生 A $\beta$  的病症。

[0014] 因此,本领域中需要可抑制  $\beta$ -淀粉样蛋白肽 (A $\beta$ ) 产生的新的化合物以及含有这些化合物的组合物,和利用这些化合物的治疗方法。

## 发明内容

[0015] 在第一方面中,本发明提供式 (I) 的化合物,包括其药学上可接受的盐:

[0016]



[0017] 其中 R<sup>1</sup>为腈基或含有 1 至 3 个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的 5 元或 6 元杂芳环;其中该杂芳环任选地用一或两个选自卤基、卤基 C<sub>1-6</sub>烷基、羟基、氨基、C<sub>1-6</sub>烷氧基和 C<sub>1-6</sub>烷基的基团取代;

[0018] A 选自 O 和 CH<sub>2</sub>, 或为键;

[0019] B 选自 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、-CH=CH-(顺式)、-CH=CH-(反式) 和 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH(R<sup>3</sup>)-;

[0020] D 选自 O、NR<sup>3</sup>、-CH(OH)-、-CH(OR<sup>3</sup>)- 和 -CH(N[R<sup>3</sup>]<sub>2</sub>)-, 或为键;

[0021] E 选自 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、-CH=CH-(顺式)、-CH=CH-(反式) 和 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH(R<sup>3</sup>)-;

[0022] F 选自 O 和 NR<sup>3</sup>, 或为键;

[0023] G 选自 -CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、NR<sup>3</sup>和 -N(R<sup>3</sup>)-CH<sub>2</sub>-;

[0024] S、T 和 U 独立地选自碳和氮, 但 S、T 和 U 中不超过一个为氮;

[0025] R<sup>2</sup>任选地为以下中的一个、两个或三个: 卤素、C<sub>1-4</sub>烷氧基、OCF<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub>烷基和 CN;

[0026] R<sup>3</sup>独立地为 C<sub>1-4</sub>烷基或氢;且

[0027] n 为 0-3。

[0028] 在第一方面的第一实施方案中,本发明提供式 (I) 的化合物,包括其药学上可接受的盐,其中 R<sup>1</sup>为含有两个氮原子的 5 元杂芳环,其中该环是用卤基取代的。

[0029] 在第一方面的第二实施方案中,本发明提供式 (I) 的化合物,包括其药学上可接受的盐,其中 R<sup>1</sup>为含有三个氮原子的 5 元杂芳环,其中该环是用烷基取代的。

[0030] 在第一方面的第三实施方案中,本发明提供式 (I) 的化合物,包括其药学上可接受的盐,其中 R<sup>1</sup>为 CN。

[0031] 在第一方面的第四实施方案中,本发明提供式 (I) 的化合物,包括其药学上可接受的盐,其中 A 为氧。

[0032] 在第一方面的第五实施方案中,本发明提供式 (I) 的化合物,包括其药学上可接受的盐,其中 B-D-E 为 -CH<sub>2</sub>-CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, 其中该烯烃为顺式或反式的。

[0033] 在第一方面的第六实施方案中,本发明提供式 (I) 的化合物,包括其药学上可接受的盐,其中 B-D-E 为 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-。

[0034] 在第一方面的第七实施方案中,本发明提供式 (I) 的化合物,包括其药学上可接受的盐,其中 F 为 NH、NMe 或 NEt。

[0035] 在第二方面中,本发明提供一种用于治疗对减少 β-淀粉样蛋白肽产生有反应的病症的药物组合物,其包含治疗有效量的式 (I) 的化合物(包括其药学上可接受的盐)以

及药学上可接受的载体或稀释剂。

[0036] 在第三方面中,本发明提供一种在有需要的哺乳动物中治疗对减少  $\beta$ -淀粉样蛋白肽产生有反应的病症的方法,其包含给药该哺乳动物治疗有效量的式(I)的化合物(包括其药学上可接受的盐)。在第三方面的第一实施方案中,该病症选自阿尔茨海默病(AD)、唐氏综合症、轻度认知障碍(MCI)、大脑淀粉样血管病(CAA)、路易体痴呆(DLB)、肌萎缩性侧索硬化症(ALS-D)、包涵体肌炎(IBM)、年龄相关的黄斑变性和癌症。在第三方面的第二实施方案中,该病症选自阿尔茨海默病和唐氏综合症。在第三方面的第三实施方案中,该病症为阿尔茨海默病。

[0037] 本发明的其它方面可包括本文中公开的实施方案的适当组合。

[0038] 其它方面和实施方案可见于本文中所提供的描述中。

[0039] 实施方式

[0040] 本文中,本发明的描述应依照化学键合的规律和原理加以解释。在一些情况下,可能需要移除氢原子以便在任何给定位置处容纳取代基。

[0041] 应了解,本发明所涵盖的化合物为可适当地稳定用作药剂的化合物。

[0042] 在某一分子中的特定位置处的任何取代基或变量的定义意欲与其在该分子中的其它位置处的定义无关。

[0043] 本说明书中所引用的所有专利、专利申请和参考文献均以全文引用的方式并入本文中。在不一致的情况下,以本发明(包括定义)为准。

[0044] 在一些情况下,任何特定基团中的碳原子数显示在该基团之前。举例而言,术语“卤基  $C_{1-6}$ 烷氧基”表示含有1至6个碳原子的卤烷氧基,术语“ $C_{1-4}$ 烷氧基  $C_{1-2}$ 烷基”表示含有1至4个经由一或两个碳原子的烷基连接至母体分子部分的烷氧基的烷基。当这些名称存在时,其代替本文中所含的所有其它定义。

[0045] 除非上下文另外清楚地规定,否则如本文中所用的单数形式“一”和“该”包括复数个指示物。

[0046] 除非本文中另外明确说明,否则以下术语应具有以下含义:

[0047] 如本文中所用的术语“烷氧基”是指经由氧原子连接至母体分子部分的烷基。

[0048] 如本文中所用的术语“烷氧基烷基”是指用一个、两个或三个烷氧基取代的烷基。

[0049] 如本文中所用的术语“烷氧基羰基”是指经由羰基连接至母体分子部分的烷氧基。

[0050] 如本文中所用的术语“烷基”是指衍生自含有1至10个碳原子的直链或支链饱和烃的基团。

[0051] 如本文中所用的术语“烷基氨基”是指  $-NHR^x$ ,其中  $R^x$ 为烷基。

[0052] 如本文中所用的术语“烷基氨基烷氧基”是指经由烷氧基连接至母体分子部分的烷基氨基。

[0053] 如本文中所用的术语“烷基羰基”是指经由羰基连接至母体分子部分的烷基。

[0054] 如本文中所用的术语“烷基磺酰基”是指经由磺酰基连接至母体分子部分的烷基。

[0055] 如本文中所用的术语“烷基磺酰基酰氨基”是指  $-C(O)NHS(O)_2R^x$ ,其中  $R^x$ 为烷基。

[0056] 如本文中所用的术语“氨基”是指  $-NH_2$ 。

[0057] 如本文中所用的术语“氰基”是指  $-CN$ 。

[0058] 如本文中所用的术语“环烷基”是指具有3至14个碳原子和零个杂原子的饱和单

环烃环体系。

[0059] 如本文中所述的术语“环烷基氨基”是指  $-NHR^x$ ，其中  $R^x$  为环烷基。

[0060] 如本文中所述的术语“二烷基氨基”是指  $-NR^xR^y$ ，其中  $R^x$  和  $R^y$  各为烷基。

[0061] 如本文中所述的术语“二烷基氨基烷氧基”是指经由烷氧基连接至母体分子部分的二烷基氨基。

[0062] 如本文中所述的术语“二甲基氨基”是指  $-N(CH_3)_2$ 。

[0063] 如本文中所述的术语“卤基”和“卤素”是指 F、Cl、Br 和 I。

[0064] 如本文中所述的术语“卤烷氧基”是指用一个、两个、三个或四个卤素原子取代的烷氧基。

[0065] 如本文中所述的术语“卤烷基”是指用一个、两个、三个或四个卤素原子取代的烷基。

[0066] 如本文中所述的术语“氢”或“H”是指氢，包括其同位素。

[0067] 如本文中所述的术语“羟基”是指  $-OH$ 。

[0068] 如本文中所述的术语“甲基氨基”是指  $-NHCH_3$ 。

[0069] 如本文中所述的术语“磺酰基”是指  $-SO_2-$ 。

[0070] 应理解，本发明涵盖具有减少  $\beta$ -淀粉样蛋白肽产生的能力的所有立体化学形式或其混合物。

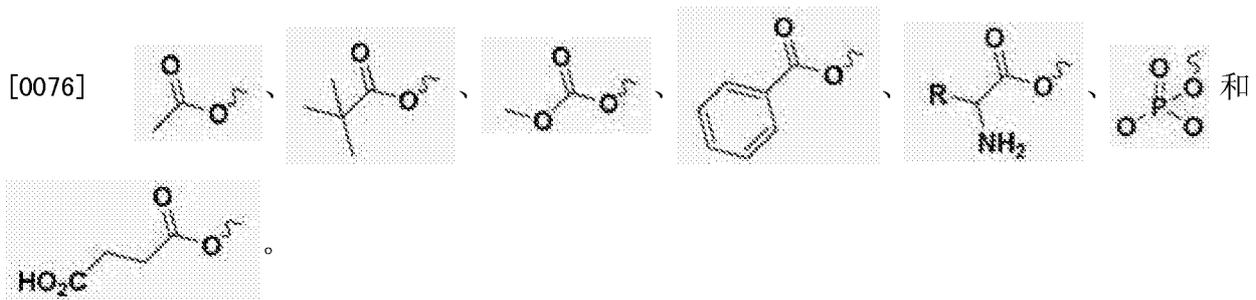
[0071] 本发明的某些化合物亦可以以可分离的不同稳定构形形式存在。由于绕不对称单键的受限旋转（例如由于位阻或环应力）产生的扭转不对称性使得可以分离不同的构象异构体。本发明包括这些化合物的每一构象异构体及其混合物。

[0072] 本发明的某些化合物可以以两性离子形式存在且本发明包括这些化合物的每一两性离子形式及其混合物。

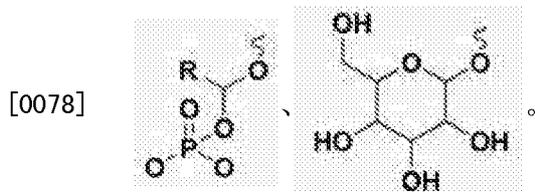
[0073] 本文中公开的化合物的药学上可接受的盐和前药 (prodrug) 属于本发明的范畴内。如本文中权利要求书中所用的术语“药学上可接受的盐”意欲包括无毒碱加成盐。合适的盐包括自有机酸和无机酸（诸如（但不限于）盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、甲烷磺酸、乙酸、酒石酸、乳酸、亚磺酸、柠檬酸、顺丁烯二酸、反丁烯二酸、山梨酸、乌头酸、水杨酸、邻苯二甲酸及其类似物）获得的盐。如本文中所述的术语“药学上可接受的盐”还意欲包括酸基（如羧酸根）与相对离子（如铵）形成的盐、碱金属盐（尤其钠盐或钾盐）、碱土金属盐（尤其钙盐或镁）和与合适的有机碱（诸如低碳烷基胺（甲胺、乙胺、环己胺及其类似物）或与取代的低碳烷基胺（例如，羟基取代的烷基胺，诸如二乙醇胺、三乙醇胺或三（羟基甲基）-氨基甲烷）或与碱，如哌啶或吗啉，形成的盐。

[0074] 如上所述，本发明化合物还包括“前药”。如本文中所述的术语“前药”涵盖术语“前药酯”和术语“前药醚”两者。如本文中所述的术语“前药酯”包括通过使用本领域技术人员已知的步骤使式 I 的化合物的一或多个羟基与用烷基、烷氧基或芳基取代的酰化剂或磷酸化剂反应以产生乙酸酯、特戊酸酯、甲基碳酸酯、苯甲酸酯、氨基酸酯、磷酸酯、半酸酯（诸如丙二酸酯、丁二酸酯或者戊二酸酯）及其类似物而形成的酯和碳酸酯。在某些实施例中，氨基酸酯可为尤其优选的。

[0075] 这样的前药酯的实例包括

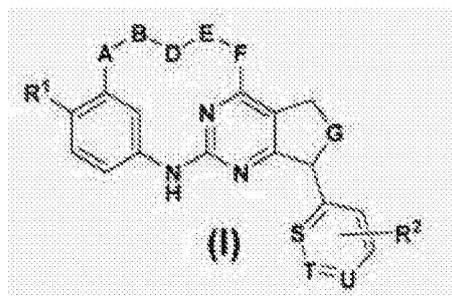


[0077] 术语“前药醚”包括磷酸酯缩醛和 O-葡萄糖苷。这样的前药醚的代表性实例包括



[0079] 如上所述,本发明提供式 (I) 的化合物,包括其药学上可接受的盐:

[0080]



[0081] 其中 R<sup>1</sup>为腈基或含有 1 至 3 个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的 5 元或 6 元杂芳环;其中该杂芳环任选地用一或两个选自卤基、卤基 C<sub>1-6</sub>烷基、羟基、氨基、C<sub>1-6</sub>烷氧基和 C<sub>1-6</sub>烷基的基团取代;

[0082] A 是选自 O 和 CH<sub>2</sub>, 或为键;

[0083] B 选自 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、-CH=CH-(顺式)、-CH=CH-(反式) 和 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH(R<sup>3</sup>)-;

[0084] D 选自 O、NR<sup>3</sup>、-CH(OH)-、-CH(OR<sup>3</sup>)- 和 -CH(N[R<sup>3</sup>]<sub>2</sub>)-, 或为键;

[0085] E 选自 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、-CH=CH-(顺式)、-CH=CH-(反式) 和 --(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH(R<sup>3</sup>)-;

[0086] F 选自 O 和 NR<sup>3</sup>, 或为键;

[0087] G 选自 -CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、NR<sup>3</sup>和 -N(R<sup>3</sup>)-CH<sub>2</sub>-;

[0088] S、T 和 U 独立地选自碳和氮, 但 S、T 和 U 中不超过一个为氮;

[0089] R<sup>2</sup>任选地为以下中的一个、两个或三个: 卤素、C<sub>1-4</sub>烷氧基、OCF<sub>3</sub>、C<sub>1-4</sub>烷基、CN;

[0090] R<sup>3</sup>独立地为 C<sub>1-4</sub>烷基或氢;且

[0091] n 为 0-3。

[0092] R<sup>1</sup>优选为含有两个氮原子的 5 元杂芳环, 其中该环是用卤基取代的。

[0093] 在另一实施例中, R<sup>1</sup>为含有三个氮原子的 5 元杂芳环, 其中该环是用烷基、更优选地甲基取代的。

[0094] 还优选 R<sup>1</sup>为 -CN。

[0095] 在式 (I) 的化合物的又一实施方案中, A 为氧。

[0096] 在另一实施方案中, B-D-E 为 -CH<sub>2</sub>-CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, 其中烯烃为顺式或反式的。在

又一实施方案中, B-D-E 为  $-(CH_2)_n-$ , 其中  $n$  为 3 或 4。还优选 B-D-E 为  $-CH_2-CH(OH)-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH(OH)-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-N(R^3)-CH_2-CH_2-$  或  $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ 。

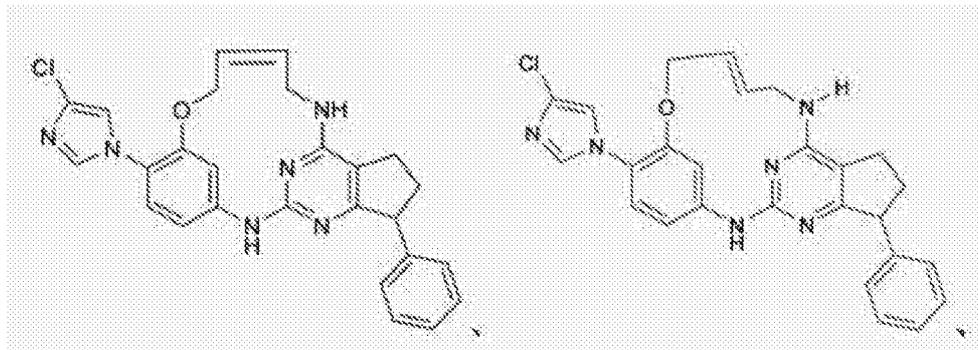
[0097] 在另一实施方案中, B-D-E-F 为  $-(CH_2)_n-CH(R^3)-NR^3-$  或  $-(CH_2)_n-NR^3-(CH_2)_n-$ 。

[0098] 还优选 F 为 NH、NMe 或 NEt, 其中 "Me" 表示甲基, "Et" 表示乙基。

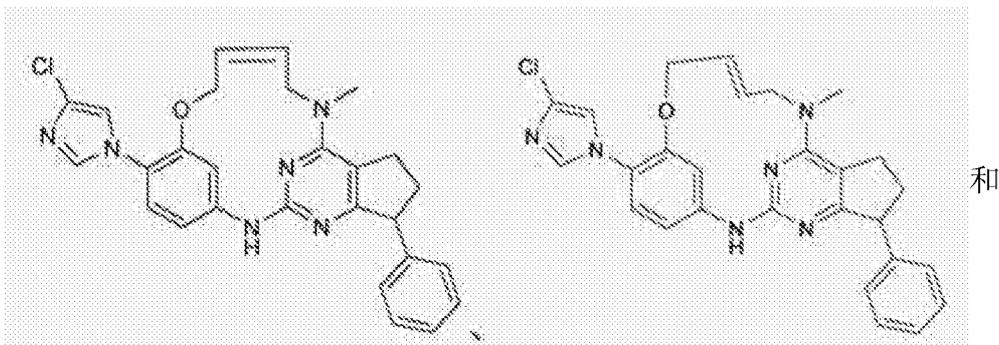
[0099] 此外, G 优选为  $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$  或  $-N(R^3)-CH_2-$ 。

[0100] 在本文中, 一些优选的化合物包括以下:

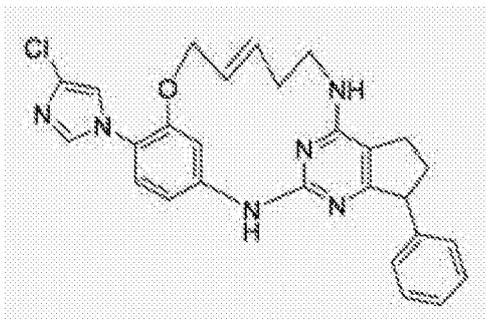
[0101]



[0102]



[0103]



[0104] 此外, 以下化合物也是优选的:

[0105] (11Z)-7-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-18-苯基-10, 13, 14, 16, 17, 18-六氢-15, 2-(次氮基桥 (azeno))-8, 4-(次甲基桥 (metheno)) 环戊二烯并 [h][1, 6, 10, 12] 氧杂三氮杂环十七碳八烯;

[0106] (11E)-7-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-18-苯基-10, 13, 14, 16, 17, 18-六氢-15, 2-(次氮基桥)-8, 4-(次甲基桥) 环戊二烯并 [h][1, 6, 10, 12] 氧杂三氮杂环十七碳八烯;

[0107] (11Z)-7-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-14-甲基-18-苯基-10, 13, 14, 16, 17, 18-六氢-15, 2-(次氮基桥)-8, 4-(次甲基桥) 环戊二烯并 [h][1, 6, 10, 12] 氧杂三氮杂环十七碳八烯;

[0108] (11*E*)-7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-14-甲基-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯;

[0109] (11*E*)-7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-19-苯基-3,10,13,14,15,17,18,19-八氢-2,16-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[j][1,7,9,13]氧杂三氮杂环十八碳九烯(cyclooctadecene);

[0110] (11*Z*)-7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-14-甲基-19-苯基-3,10,13,14,15,17,18,19-八氢-2,16-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[j][1,7,9,13]氧杂三氮杂环十八碳九烯;

[0111] (11*E*)-7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-14-甲基-19-苯基-3,10,13,14,15,17,18,19-八氢-2,16-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[j][1,7,9,13]氧杂三氮杂环十八碳九烯;

[0112] 7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-19-苯基-10,11,13,14,15,17,18,19-八氢-16,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[i][1,4,7,11,13]二氧杂三氮杂环十八碳九烯;

[0113] 7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-17-苯基-11,12,13,15,16,17-六氢-10*H*-14,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[g][1,5,9,11]氧杂三氮杂环十六碳八烯(cyclohexadecene);

[0114] 7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-13-甲基-17-苯基-11,12,13,15,16,17-六氢-10*H*-14,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[g][1,5,9,11]氧杂三氮杂环十六碳八烯;

[0115] 7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-19-苯基-3,10,11,12,13,14,15,17,18,19-十氢-2,16-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[j][1,7,9,13]氧杂三氮杂环十八碳九烯;

[0116] 7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-18-苯基-10,11,12,13,14,16,17,18-八氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯;

[0117] 7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-14-甲基-18-苯基-10,11,12,13,14,16,17,18-八氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯;

[0118] (11*Z*)-7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-18-(2,4-二氟苯基)-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯;

[0119] (11*E*)-7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-18-(2,4-二氟苯基)-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯;

[0120] (11*Z*)-7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,10,12]氧杂二氮杂环十七碳八烯;

[0121] (11*E*)-7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯;

[0122] (11*Z*)-7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-18-(2,4-二氟苯基)-14-甲基-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯;

[0123] 7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-18-(2,4-二氟苯基)-14-甲基-10,11,12,13,14,16,17,18-八氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯;

[0124] 7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-17-(2,4-二氟苯基)-13-甲基-11,12,13,15,16,17-六氢-10*H*-14,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[g][1,5,9,11]氧杂三氮杂环十六碳八烯;

[0125] (11*Z*)-7-氰基-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯;

[0126] (11*E*)-7-氰基-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯;

[0127] 7-氰基-18-苯基-10,11,12,13,14,16,17,18-八氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯;

[0128] (11*Z*)-7-氰基-18-(2,4-二氟苯基)-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯;

[0129] (11*E*)-7-氰基-18-(2,4-二氟苯基)-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯;

[0130] 7-氰基-19-(4-氟苯基)-11,12,13,14,15,17,18,19-八氢-10*H*-16,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[i][1,4,7,11,13]氧杂四氮杂环十八碳九烯;

[0131] 7-氰基-19-(4-氟苯基)-12-甲基-11,12,13,14,15,17,18,19-八氢-10*H*-16,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[i][1,4,7,11,13]氧杂四氮杂环十八碳九烯;

[0132] (11*Z*)-7-氰基-18-(2,4-二氟苯基)-14-甲基-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯;

[0133] (11*Z*)-7-氰基-14-甲基-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯;

[0134] (11*E*)-7-氰基-14-甲基-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯;

[0135] 7-氰基-13-甲基-17-苯基-11,12,13,15,16,17-六氢-10*H*-14,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[g][1,5,9,11]氧杂三氮杂环十六碳八烯;

[0136] 7-氰基-18-(2,4-二氟苯基)-14-甲基-10,11,12,13,14,16,17,18-八氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯;

[0137] 7-氰基-17-(2,4-二氟苯基)-11,12,13,15,16,17-六氢-10*H*-14,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[g][1,5,9,11]氧杂三氮杂环十六碳八烯;

[0138] 7-氰基-14-甲基-18-苯基-10,11,12,13,14,16,17,18-八氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯;

[0139] 7-氰基-17-(2,4-二氟苯基)-13-甲基-11,12,13,15,16,17-六氢-10*H*-14,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[g][1,5,9,11]氧杂三氮杂环十六碳八烯;

[0140] (11*Z*)-7-氰基-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,10,12]氧杂二氮杂环十七碳八烯;

[0141] (11*E*)-7-氰基-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,10,12]氧杂二氮杂环十七碳八烯;

[0142] 7-氰基-18-苯基-10,11,12,13,14,16,17,18-八氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,10,12]氧杂二氮杂环十七碳八烯;

[0143] (11*Z*)-7-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯;

[0144] (11*E*)-7-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯;

[0145] (11*Z*)-14-甲基-7-(5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯;

[0146] (11*Z*)-7-(5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯;

[0147] (11*E*)-7-(5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯;

[0148] (11*Z*)-14-甲基-7-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯;

[0149] (11*Z*)-18-(4-氟苯基)-7-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯;

[0150] (11*E*)-18-(4-氟苯基)-7-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯;

[0151] 7-(5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-18-苯基-10,11,12,13,14,16,17,18-八氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七

碳八烯；

[0152] 14-甲基-7-(5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-18-苯基-10,11,12,13,14,16,17,18-八氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯；

[0153] 7-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-18-苯基-10,11,12,13,14,16,17,18-八氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯；

[0154] 14-甲基-7-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-18-苯基-10,11,12,13,14,16,17,18-八氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯；

[0155] (11*Z*)-18-(2,4-二氟苯基)-7-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯；

[0156] (11*E*)-18-(2,4-二氟苯基)-7-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯；

[0157] (11*Z*)-18-(2,4-二氟苯基)-7-(5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯；

[0158] (11*E*)-18-(2,4-二氟苯基)-7-(5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯；

[0159] 19-(4-氟苯基)-7-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-11,12,13,14,15,17,18,19-八氢-10*H*-16,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[i][1,4,7,11,13]氧杂四氮杂环十八碳九烯；

[0160] 19-(4-氟苯基)-12-甲基-7-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-11,12,13,14,15,17,18,19-八氢-10*H*-16,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[i][1,4,7,11,13]氧杂四氮杂环十八碳九烯；

[0161] (11*Z*)-18-(2,4-二氟苯基)-14-甲基-7-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯；

[0162] (11*Z*)-7-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,10,12]氧杂二氮杂环十七碳八烯；

[0163] (11*E*)-7-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,10,12]氧杂二氮杂环十七碳八烯；

[0164] 13-甲基-7-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-17-苯基-11,12,13,15,16,17-六氢-10*H*-14,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[g]

[1, 5, 9, 11] 氧杂三氮杂环十六碳八烯；

[0165] 18-(2, 4-二氟苯基)-14-甲基-7-(3-甲基-1*H*-1, 2, 4-三唑-1-基)-10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18-八氢-15, 2-(次氮基桥)-8, 4-(次甲基桥)环戊二烯并 [h] [1, 6, 10, 12] 氧杂三氮杂环十七碳八烯；

[0166] 7-(3-甲基-1*H*-1, 2, 4-三唑-1-基)-18-苯基-10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18-八氢-15, 2-(次氮基桥)-8, 4-(次甲基桥)环戊二烯并 [h] [1, 10, 12] 氧杂二氮杂环十七碳八烯；

[0167] 17-(2, 4-二氟苯基)-7-(3-甲基-1*H*-1, 2, 4-三唑-1-基)-11, 12, 13, 15, 16, 17-六氢-10*H*-14, 2-(次氮基桥)-8, 4-(次甲基桥)环戊二烯并 [g] [1, 5, 9, 11] 氧杂三氮杂环十六碳八烯；

[0168] 18-(2, 4-二氟苯基)-7-(3-甲基-1*H*-1, 2, 4-三唑-1-基)-10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18-八氢-15, 2-(次氮基桥)-8, 4-(次甲基桥)环戊二烯并 [h] [1, 6, 10, 12] 氧杂三氮杂环十七碳八烯；

[0169] 13-甲基-7-(3-甲基-1*H*-1, 2, 4-三唑-1-基)-17-(4-氟苯基)-11, 12, 13, 15, 16, 17-六氢-10*H*-14, 2-(次氮基桥)-8, 4-(次甲基桥)环戊二烯并 [g] [1, 5, 9, 11] 氧杂三氮杂环十六碳八烯；

[0170] 18-(2, 4-二氟苯基)-13-甲基-7-(3-甲基-1*H*-1, 2, 4-三唑-1-基)-10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18-八氢-3*H*-15, 2-(次氮基桥)-4, 8-(次甲基桥)环戊二烯并 [h] [1, 6, 10, 12] 氧杂三氮杂环十七碳八烯；

[0171] 18-(4-氟苯基)-3, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18-八氢-10*H*-2, 15-(次氮基桥)-4, 8-(次甲基桥)环戊二烯并 [h] [1, 4, 10, 12] 氧杂三氮杂环十七碳八烯-7-甲腈；

[0172] (11*E*)-7-氰基-18-(4-氟苯基)-18-甲基-10, 13, 14, 16, 17, 18-六氢-15, 2-(次氮基桥)-8, 4-(次甲基桥)环戊二烯并 [h] [1, 6, 10, 12] 氧杂三氮杂环十七碳八烯；

[0173] (11*Z*)-7-氰基-18-(4-氟苯基)-18-甲基-10, 13, 14, 16, 17, 18-六氢-15, 2-(次氮基桥)-8, 4-(次甲基桥)环戊二烯并 [h] [1, 6, 10, 12] 氧杂三氮杂环十七碳八烯；

[0174] 19-(4-氟苯基)-17-甲基-7-(3-甲基-1*H*-1, 2, 4-三唑-1-基)-11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19-八氢-10*H*-15, 2-(次氮基桥)-8, 4-(次甲基桥)吡啶并 [3, 4-*h*] [1, 6, 10, 12] 氧杂三氮杂环十七碳八烯；

[0175] 7-氰基-19-(4-氟苯基)-17-甲基-11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19-八氢-10*H*-15, 2-(次氮基桥)-8, 4-(次甲基桥)吡啶并 [3, 4-*h*] [1, 6, 10, 12] 氧杂三氮杂环十七碳八烯；

[0176] 18-(4-氟苯基)-7-(3-甲基-1*H*-1, 2, 4-三唑-1-基)-10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18-八氢-15, 2-(次氮基桥)-8, 4-(次甲基桥)环戊二烯并 [h] [1, 6, 10, 12] 氧杂三氮杂环十七碳八烯-11(3*H*)-醇；

[0177] 7-氰基-18-(4-氟苯基)-10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18-八氢-15, 2-(次氮基桥)-8, 4-(次甲基桥)环戊二烯并 [h] [1, 6, 10, 12] 氧杂三氮杂环十七碳八烯-11(3*H*)-醇，和

[0178] (11*Z*)-14, 17-二甲基-7-氰基-19-(4-氟苯基)-13, 14, 16, 17, 18, 19-六氢-10*H*-15, 2-(次氮基桥)-8, 4-(次甲基桥)吡啶并 [3, 4-*h*] [1, 6, 10, 12] 氧杂三氮杂环

十七碳八烯 ;或其药学上可接受的盐。

[0179] 当治疗有效量的式 (I) 的化合物 (包括其药学上可接受的盐) 以粗化学物形式给药以用于疗法中时, 可以以药物组合物形式呈现活性成分。因此, 本发明进一步提供包括治疗有效量的式 (I) 的化合物 (包括其药学上可接受的盐) 和一或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物。式 (I) 的化合物, 包括其药学上可接受的盐如上文所描述。载体、稀释剂或赋形剂必须在与制剂的其它成分相容且对其接受者无害的意义上为可接受的。根据本发明的另一方面, 还提供一种制备药物制剂的方法, 其包括混合式 (I) 的化合物 (包括其药学上可接受的盐) 与一或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0180] 达到治疗效果的式 I 化合物的剂量将不仅视诸如患者年龄、体重和性别和投药模式的因素而定, 而且视所需  $\beta$ -AP 降低程度和正用于相关疾病的特定病症的特定化合物的效能而定。还预期了可以以单位剂型给药特定化合物的疗法和剂量, 且可由本领域技术人员相应地调节单位剂型以反映相对活性水平。关于所用特定剂量 (和每天给药次数) 的决策属于医生的判断范畴, 且可通过针对本发明的特定情况进行剂量滴定而改变以产生所需治疗效果。

[0181] 当不经肠道给药时, 用于患有或可能患有本文所描述的任何与  $\beta$ -AP 产生有关的病状的哺乳动物 (包括人) 的式 I 化合物或其药物组合物的适合每日剂量将为约 0.05 mg/kg 至约 10 mg/kg, 且优选为约 0.1 mg/kg 至 2 mg/kg。对于口服给药, 剂量可在约 0.1 mg/kg 至约 75 mg/kg 且优选 0.1 mg/kg 至 10 mg/kg 体重范围内。优选每天以 1 至 4 次相等剂量给药活性成分。然而, 通常给药小剂量, 且逐渐增加剂量直至确定接受治疗的宿主的最佳剂量为止。根据良好的临床实践, 优选以将产生有效抗淀粉样作用而不引起任何有害或不良副作用的浓度给药本发明化合物。然而, 应了解, 实际上给药化合物的量将由医生根据相关情况确定, 这些相关情况包括所治疗的病状、所给药化合物的选择、所选给药途径, 个体患者的年龄、体重和反应, 以及患者症状的严重性。

[0182] 药物制剂可适于通过任何适合途径给药, 例如通过口服 (包括颊内或舌下)、直肠、经鼻、局部 (包括颊内、舌下或经皮)、阴道或不经肠道 (包括皮下、皮内、肌肉内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内、静脉内或皮内注射或输注) 途径投药。这些制剂可通过药剂学技术中已知的任何方法, 例如通过使活性成分与载体或赋形剂结合来制备。

[0183] 适于口服给药的药物制剂可呈现为独立单位, 诸如胶囊或片剂; 粉末或颗粒; 水性或非水性液体中的溶液或悬浮液; 可食用泡沫或发泡体 (whips); 或水包油型液体乳液或油包水型乳液。

[0184] 举例而言, 对于以片剂或胶囊形式口服给药, 可使活性药物组分与口服、无毒、药学上可接受的惰性载体 (诸如乙醇、甘油、水及其类似物) 组合。粉末是由化合物粉碎至适合细微尺寸和与类似粉碎的医药载体 (诸如可食用碳水化合物, 例如淀粉或甘露糖醇) 混合制备。还可存在调味剂、防腐剂、分散剂和着色剂。

[0185] 胶囊是通过如上所述制备粉末混合物并填充入成形的明胶外壳中制造的。在填充操作之前, 助流剂和润滑剂, 诸如胶态二氧化硅、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙或固体聚乙二醇, 可添加至粉末混合物中。还可添加崩解剂或增溶剂, 诸如琼脂、碳酸钙或碳酸钠, 以改良摄取胶囊时药物的可用性。

[0186] 此外, 在有需要或有必要时, 适合的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂还可并入混

合物中。适合的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖（诸如葡萄糖或  $\beta$ -乳糖）、玉米甜味剂、天然和合成胶（诸如阿拉伯胶、黄蓍胶或海藻酸钠）、羧甲基纤维素、聚乙二醇及其类似物。用于这些剂型中的润滑剂包括油酸钠、氯化钠及其类似物。崩解剂包括（但不限于）淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶及其类似物。举例而言，片剂是通过制备粉末混合物、粒化或腾涌 (slugging)、添加润滑剂和崩解剂，和压成片剂来调配。粉末混合物是通过将经适当粉碎的化合物与上述稀释剂或基体，和任选地与粘合剂（如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶或聚乙烯吡咯啉酮）、阻溶剂（如石蜡）、再吸收促进剂组（如季盐）和 / 或吸收剂（如膨润土、高岭土或磷酸二钙）混合来制备的。粉末混合物可通过用粘合剂（如糖浆、淀粉糊、阿拉伯胶浆 (acacia mucilage)，或纤维素的或聚合物材料的溶液）润湿和强迫通过筛网来粒化。作为粒化的替代法，可使粉末混合物通过压片机，结果为不完全成形的块 (slugs) 破碎成颗粒。通过添加硬脂酸、硬脂酸盐、滑石或矿物油，可以润滑颗粒以防止粘着至片剂形成模具上。接着，将经润滑的混合物压成片剂。还可使本发明的化合物与自由流动的惰性载体组合，和在不进行粒化或腾涌步骤下直接压制成片剂。可提供由虫胶的密封涂层、糖或聚合物材料的涂层、和蜡的抛光涂层组成的透明或不透明保护涂层。可将染料添加至这些涂层中以区分不同单位剂量。

[0187] 可以以单位剂量形式制备口服液体，如溶液、糖浆和酞剂，以使得给定量含有预定量化合物。糖浆可通过使化合物溶解于经适当调味的水溶液中来制备，而酞剂是经由使用无毒载体 (vehicle) 来制备。还可添加增溶剂和乳化剂（诸如乙氧基化异十八醇和聚氧化乙烯山梨糖醇醚）、防腐剂、调味添加剂（诸如薄荷油或天然甜味剂，或糖精或其它人工甜味剂）及类似物。

[0188] 适当时，用于口服给药的剂量单位制剂可以是微胶囊化的。还可例如通过涂布或包埋颗粒物质于聚合物、蜡或类似物中来制备制剂以延长或持续释放。

[0189] 式 (I) 的化合物（包括其药学上可接受的盐）还可以以脂质体给药系统（诸如小单层脂质体、大单层脂质体和多层脂质体）的形式给药。脂质体可由各种各样的磷脂，如胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱，形成。

[0190] 式 (I) 的化合物（包括其药学上可接受的盐）还可通过使用单克隆抗体作为与化合物分子偶合的独立载体来传递。这些化合物还可与作为可靶向药物载体的可溶性聚合物偶合。这些聚合物可包括聚乙烯吡咯啉酮、吡喃共聚物、聚羟基丙基甲基丙烯酸酰胺、聚羟基乙基天冬酰胺或用棕榈酰基残基取代的聚氧化乙烯聚赖氨酸。此外，这些化合物可与一类适用于实现药物受控释放的生物可降解聚合物偶合，这些聚合物为例如聚乳酸、聚  $\epsilon$ -己内酯、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶的交联或两亲性嵌段共聚物。

[0191] 适于经皮给药的药物制剂可以以意欲保持与接受者表皮紧密接触较长时段的独立贴片形式呈现。举例而言，活性成分可通过如通常描述于 Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986) 中的离子导入法自贴片给药。

[0192] 适于局部投药的药物制剂可配制为软膏剂、乳膏、悬浮液、洗剂、粉末、溶液、糊剂、凝胶、喷雾剂、气雾剂或油剂。

[0193] 对于治疗眼或其它外部组织（例如口腔和皮肤），制剂优选以局部软膏剂或乳膏形式施用。当配制为软膏剂时，活性成分可与石蜡或水混溶性软膏基质一起使用。或者，活

性成分可与水包油型乳膏基质或油包水型基质一起配制于乳膏中。

[0194] 适于局部给药眼睛的药物制剂包括滴眼剂,其中活性成分溶解或悬浮于合适载体,尤其水溶剂中。

[0195] 适于局部给药口腔中的药物制剂包括口含剂、锭剂和漱口剂。

[0196] 适于经直肠给药的药物制剂可以栓剂或灌肠剂形式呈现。

[0197] 适于经鼻给药的药物制剂(其中载体为固体)包括粗粉,其是以获取鼻粉的方式给药,即通过自紧挨鼻端固定的粉末容器经鼻部通道快速吸入。用于以经鼻喷雾剂或滴鼻剂形式给药的合适制剂(其中载体为液体)包括活性成分的水溶液或油溶液。

[0198] 适于通过吸入给药的药物制剂包括细粒粉剂或雾状物,其可借助于多种类型的定剂量加压气雾剂、雾化器或吹入器产生。

[0199] 适于经阴道给药的药物制剂可以以子宫托、棉塞、乳膏、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾剂形式呈现。

[0200] 适于不经肠道给药的药物制剂包括可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使得制剂与预定接受者的血液等渗的溶质的水性和非水性无菌注射溶液;和可包括悬浮剂和增稠剂的水性和非水性无菌悬浮液。制剂可呈现于单位剂量或多剂量容器(例如密封安瓿和小瓶)中,且可储存于冷冻干燥(冻干)条件下,仅需要在临用前添加无菌液体载体(例如注射用水)。临时注射溶液和悬浮液可由无菌粉末、颗粒和片剂制备。

[0201] 应了解,除以上特定提到的成分以外,考虑到所讨论的制剂的类型,制剂还可包括所属领域中习知的其它药剂,例如适于口服给药的制剂可包括调味剂。

[0202] 现将结合某些实施例描述本发明,这些实施例不意欲限制本发明的范围。相反地,本发明涵盖权利要求书的范围内可包括的所有替代物、修改和等效形式。因此,包括特定实施方案的下列实施例将说明本发明的一种实践方式,应了解这些实施例是用于达到说明特定实施方案的目的且其给出是用于提供据信对其程序和概念方面最适用且最易于理解的描述。

[0203] 如本领域技术人员所了解,本申请案的化合物可使用下文描述的方法以及合成有机化学技术中已知的合成方法或其变体合成。优选方法包括(但不限于)下文描述的方法。本文中所引用的所有参考文献据此均以全文引用的方式并入本文中。

[0204] 可使用本章节中所述的反应和技术制备化合物。反应是在适于所用试剂和物质的溶剂中执行的且适于所实施的转化。又,在下文所述合成方法的描述中,应了解,所有所提出的反应条件(包括溶剂、反应氛围、反应温度、实验持续时间和处理程序的选择)均选为该反应的标准条件,其应由本领域技术人员容易地识别。有机合成领域的技术人员应了解,分子的各部分上的官能基必须与所提出的试剂和反应相容。这些对与反应条件相容的取代基的限制对本领域技术人员而言将是显而易见的并因而须使用替代方法。

[0205] 适用于合成本发明化合物的起始物质为本领域技术人员所知且可易于制造或可购得。

[0206] 下文阐述的以下方法是为达到说明性目的而提供的并不意欲限制权利要求书的范围。应认识到,可能需要制备其中使用习知保护基来保护官能基的化合物,然后移除保护基以提供本发明的化合物。与本发明的保护基的使用有关的细节为本领域技术人员所知。

[0207] 用于本申请中(尤其包括在以下说明性流程和实施例中)的缩写为本领域技术人

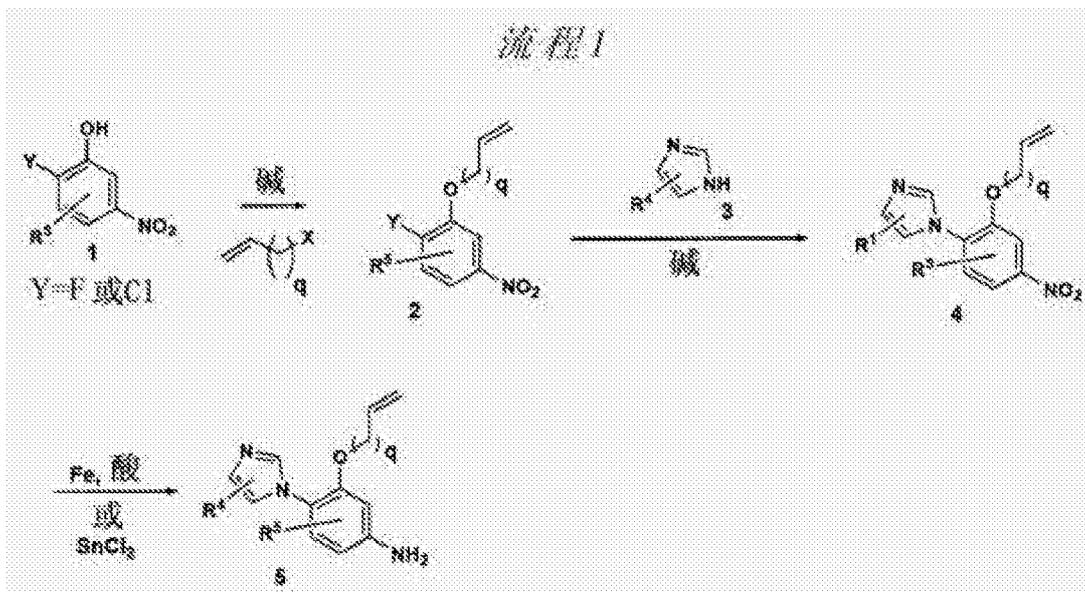
员所熟知。使用的一些缩写如下：

[0208] 本说明书和实施例中所用的化学缩写如下定义：“dba”表示二苯亚甲基丙酮；“t-Bu”表示叔丁基；“DCM”表示二氯甲烷；“LDA”表示二异丙氨基锂；“Ph”表示苯基；“TFA”表示三氟乙酸；“Et”表示乙基；“DMF”表示N,N-二甲基甲酰胺；“OAc”表示乙酸酯；“h”表示小时；“min”表示分钟；且“THF”表示四氢呋喃。

[0209] 一般流程：

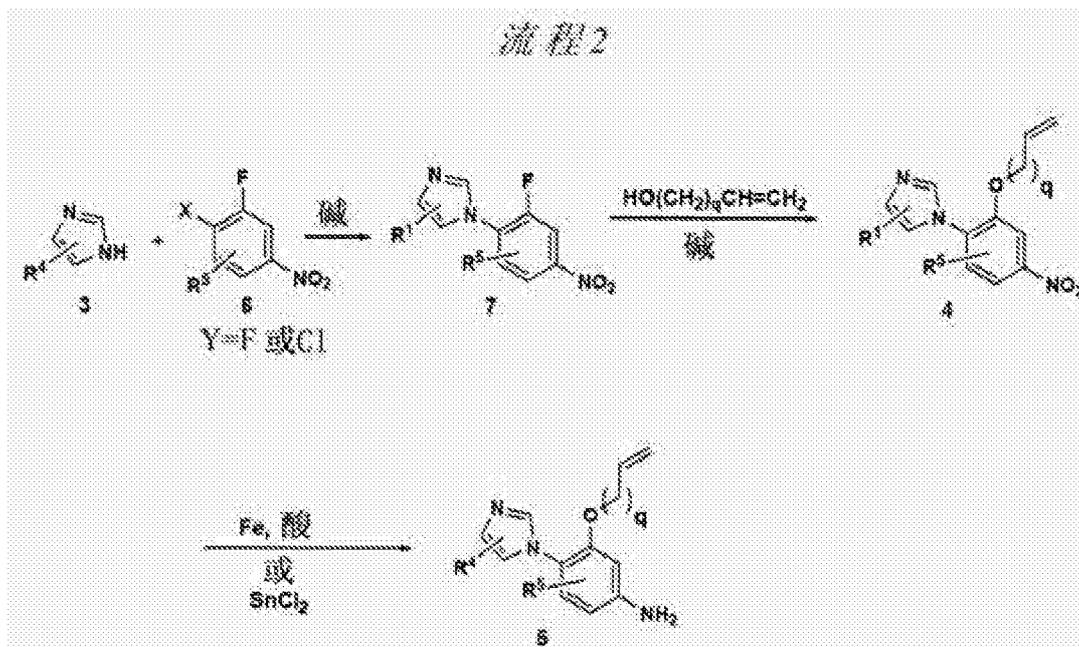
[0210] 适用于制备本发明化合物的方法的实施例说明于流程1-15中。流程1-3概述了合成用于制备标题化合物的取代的苯胺片段的不同途径。如流程1中所说明，多种末端烯醇可添加至氯-硝基酚或氟-硝基酚1中以产生氯-烯氧基硝基苯或氟-烯氧基硝基苯2。在碱性条件下，多种杂环3(包括(但不限于)1H-咪唑、4-甲基-1H-咪唑、4-氯-1H-咪唑和4-(二氟甲基)-1H-咪唑)可添加至该中间体2中以提供用杂芳基取代的硝基芳烃4。使用不与烯基官能基反应的试剂(包括在酸性介质中的铁或 $\text{SnCl}_2$ )或本领域技术人员已知的其它条件还原化合物4得到取代的苯胺5。尽管流程1说明了4-(1H-咪唑-1-基)苯胺4的制备，但本领域技术人员应认识到该方法广泛适用于合成其它4-杂芳基苯胺，包括(但不限于)各种取代的4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯胺和4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯胺。此外，可使用取代的硝基吡啶酚代替式1的硝基酚以最终提供氨基取代的吡啶。

[0211]



[0212] 如流程2中所说明，多种杂环3(包括(但不限于)1H-咪唑、4-甲基-1H-咪唑、4-氯-1H-咪唑、4-(二氟甲基)-1H-咪唑)可添加至二氟-硝基芳烃或氯-氟-硝基芳烃6中以产生氟-杂芳基硝基苯7。末端烯醇与中间体7在碱性条件下反应产生杂芳基取代的硝基芳烃4。使用不与烯基官能基反应的试剂(包括在酸性介质中的铁或 $\text{SnCl}_2$ )或本领域技术人员已知的其它条件还原化合物4得到取代的苯胺5。尽管流程1说明4-(1H-咪唑-1-基)苯胺4的制备，但本领域技术人员应认识到该方法广泛适用于合成其它4-杂芳基苯胺，包括(但不限于)不同取代的4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯胺和4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯胺。

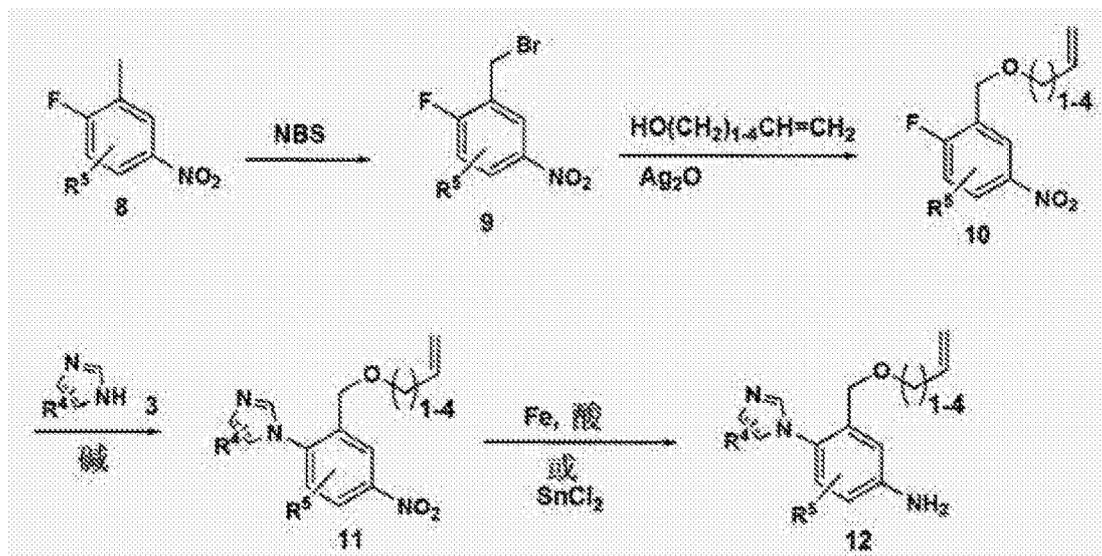
[0213]



[0214] 流程 3

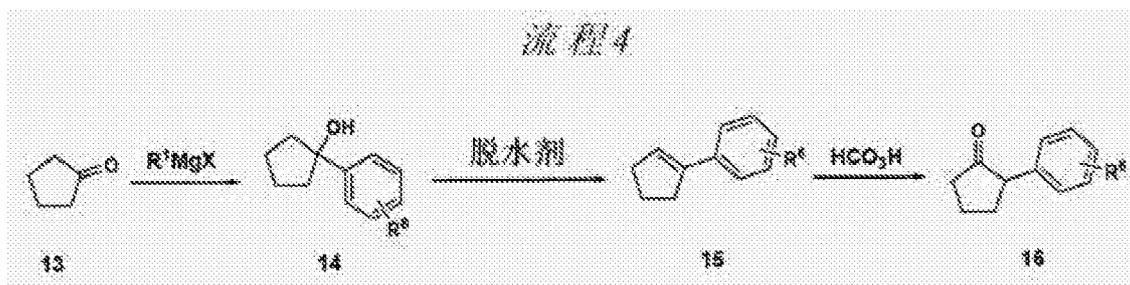
[0215] 另一种制备权利要求 1 的类似物的方法描述于流程 3 中。可用 NBS 在光化学条件下溴化已知的 2-氟-5-硝基甲苯 8 得到 9。如 W0200815569 中所描述, 可用多种醇置换其中的溴化物。广义而言, 这可应用于合适的所述末端烯醇以得到氟-硝基芳烃 10。接着用杂环在碱性条件下置换氟取代基得到 11。如上所述, 针对烯烃以正交方式进行硝基还原得到苯胺 12。

[0216]



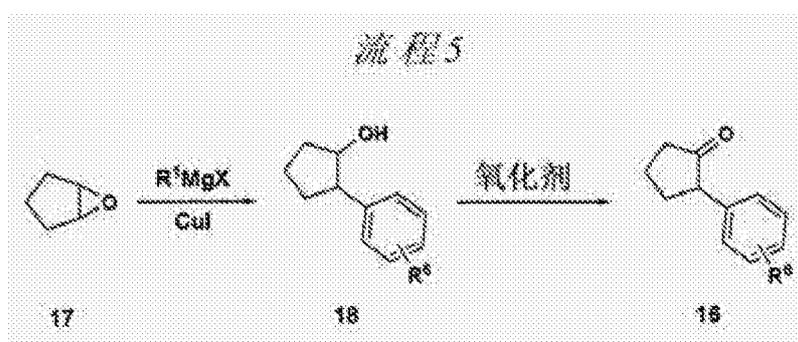
[0217] 以下流程概述了合成用于制备标题化合物的 2,4-二氯-7-芳基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶的不同途径。如流程 4 中所说明, 环戊酮 13 可与多种芳基卤化镁反应产生叔醇 14。在脱水剂 (诸如无机酸或亚硫酸氯) 存在下, 这些叔醇可经历脱水而产生烯烃 15。在用过氧化剂 (诸如过甲酸) 处理后, 烯烃 15 可转化为 2-芳基环戊酮 16。Abu Thaher, B.; Koch, P.; Del Amo, V.; Knochel, P.; Laufer, S. *Synthesis* 2008, 2, 225-228。

[0218]



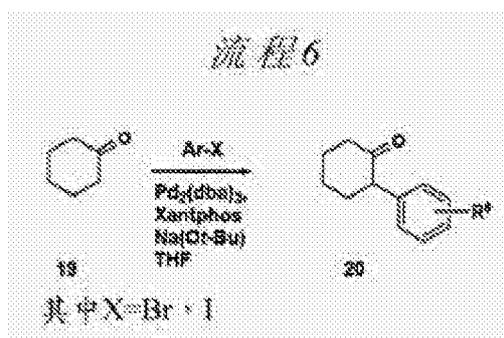
[0219] 或者,如流程5中所指示,可通过在铜盐(诸如碘化亚铜)存在下用各种芳基卤化镁处理1,2-环氧环戊烷17,接着氧化所得醇18来制备2-芳基环戊酮16。该氧化可用本领域技术人员已知的许多氧化剂进行,使用戴斯-马丁(Dess-Martin)氧化剂获得较佳结果。Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 4155-4156。

[0220]



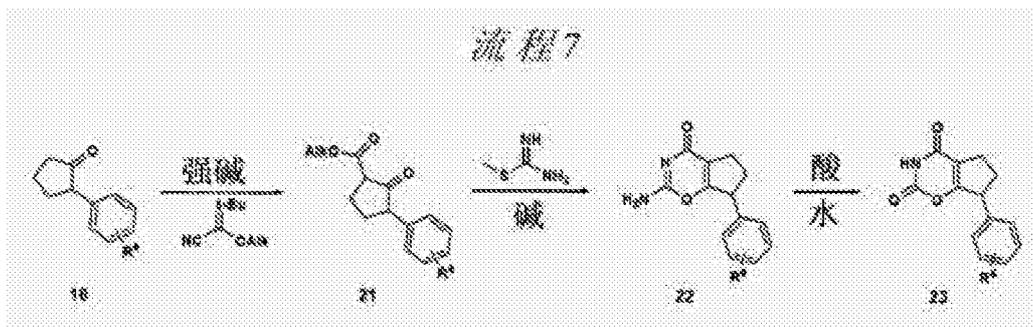
[0221] 适用于制备权利要求1的化合物的其它酮可使用0. Dirat等人, *Tetrahedron Letters*, 2006, 47, 1295中描述的方法制备。该方法(描述于流程6中)依赖于可获得的酮19的 $\alpha$ -芳化作用(Fox等人, *Journal of the American Chemical Society*, 2000, 122, 1360)。

[0222]



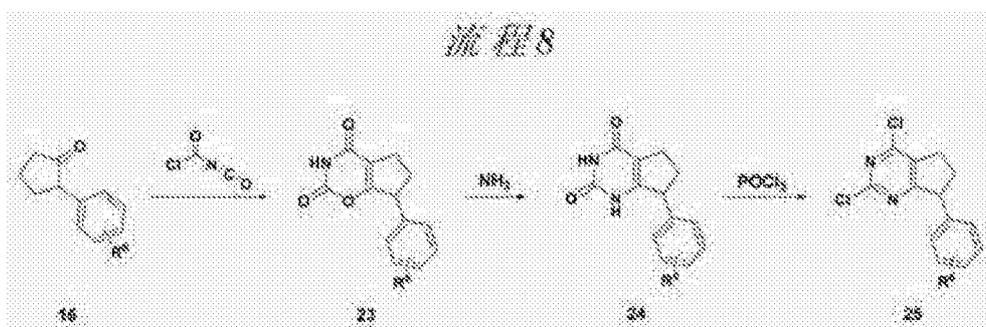
[0223] 如流程7中所指示,可用强碱(诸如LDA)对2-芳基环戊酮23进行去质子化并用氰基甲酸烷基酯处理得到酮酯21,其在与S-甲基异硫脲(2-methyl-2-thiopseudourea)反应后产生2-氨基-7-芳基-6,7-二氢环戊二烯并[e][1,3]噁嗪-4(5H)-酮22。2-氨基-7-芳基-6,7-二氢环戊二烯并[e][1,3]噁嗪-4(5H)-酮22经历酸催化的水解而形成7-芳基-6,7-二氢环戊二烯并[e][1,3]噁嗪-2,4(3H,5H)-二酮23。Larsen, J. S.; Christensen, L.; Ludvig, G.; Jørgensen, P. T.; Pedersen, E. B.; Nielsen, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 2000, 3035-3038。

[0224]



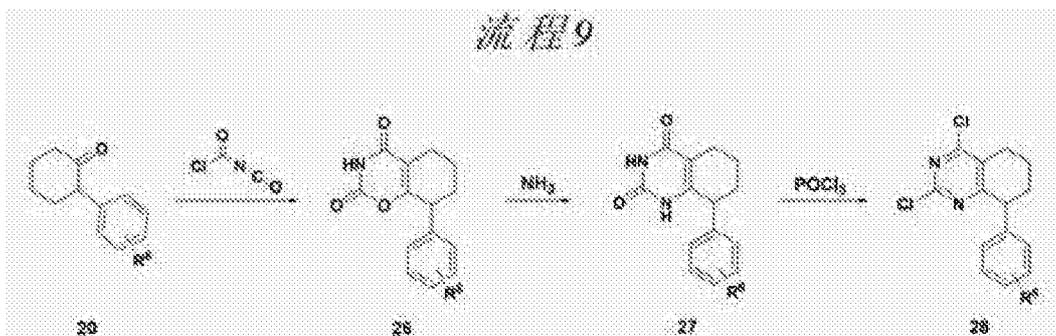
[0225] 或者,可通过 2-芳基环戊酮 16 与 N-(氯烷基)异氰酸酯的反应获得 7-芳基-6,7-二氢环戊二烯并[e][1,3]咪唑-2,4(3H,5H)-二酮 23(流程 8)。随后用氨水处理 7-芳基-6,7-二氢环戊二烯并[e][1,3]咪唑-2,4(3H,5H)-二酮 23,接着用氧氯化磷氯化得到 2,4-二氯-7-芳基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶 25。

[0226]



[0227] 以与流程 8 中所描述的合成类似的方式,其它的酮可与 N-(氯烷基)异氰酸酯反应而得到其它的咪唑二酮 26,其可与氨反应而得到嘧啶二酮 27(流程 9)。接着进行氯化得到中间体二氯化物 28。

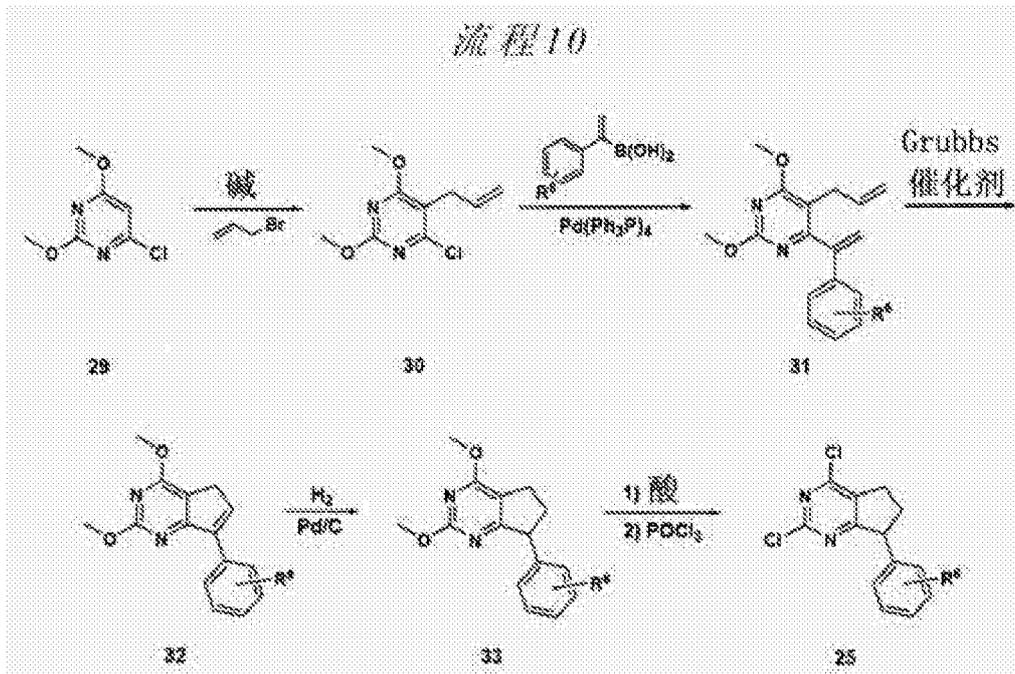
[0228]



[0229] 还可根据流程 10 中所描述的途径合成 2,4-二氯-7-芳基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶 25。4-氯-2,6-二甲氧基嘧啶 29 可用强碱(诸如正丁基锂或 2,2,6,6-四甲基哌啶)去质子化并用烯丙基溴淬灭得到 5-烯丙基-4-氯-2,6-二甲氧基嘧啶 30。Nencka, R.; Votruba, I.; Hřebabecký, H.; Jansa, P.; Tloušťová, E.; Horská, K.; Masojídková, M.; Holý, A. *J. Med. Chem.* 2007, 50, 6016-6023。5-烯丙基-4-氯-2,6-二甲氧基嘧啶 30 可与  $\alpha$ -苯乙基硼酸(borinic acid)在钯催化剂(诸如四(三苯基膦)钯)存在下反应而得到式 31 的化合物,其可在 Grubbs 条件下经历闭环烯炔复分解反应以形成 2,4-二甲氧基-7-芳基-5H-环戊二烯并[d]嘧啶 32。Grubbs, R. H. *Handbook of Metathesis*, 2003, 第一版, Wiley-VCH。可使化合物 32 中的双键还原而

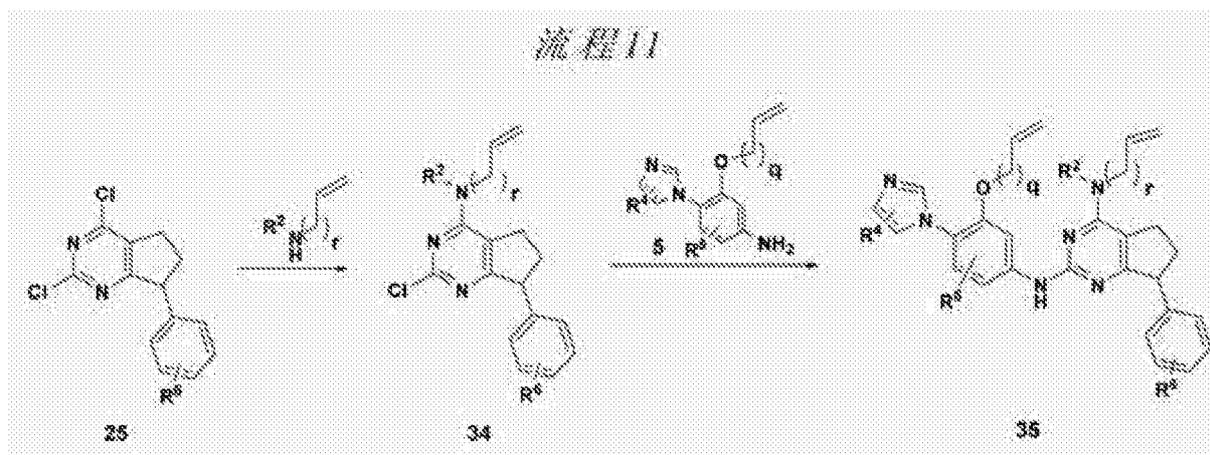
得到 2,4-二甲氧基-7-芳基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶 33,其在酸催化水解接着用氧氯化磷氯化后得到中间体 25。

[0230]



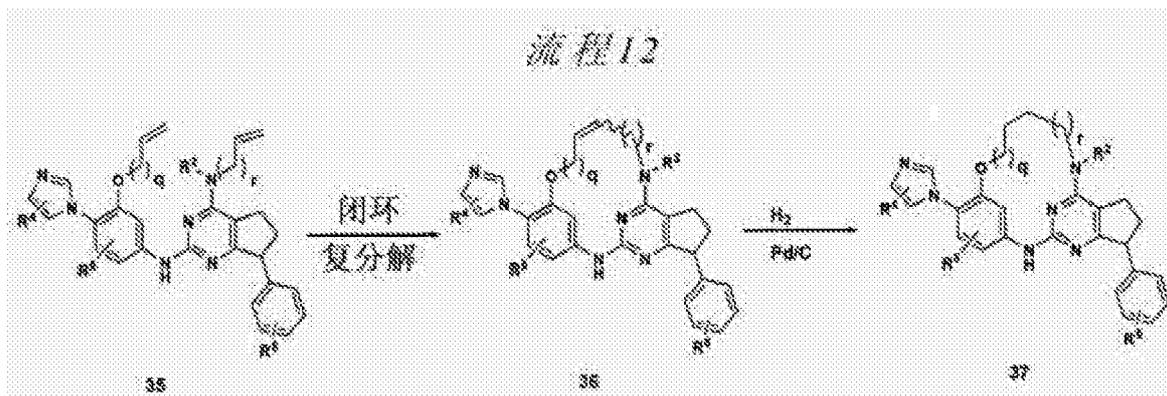
[0231] 2,4-二氯-7-芳基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶 25选择性地与含有末端烯烃的伯胺和仲胺反应而得到 4-氨基衍生物 34,其在加热下可与苯胺 5偶合而形成闭环复分解反应基质 35(流程 11)。该偶合可在酸性条件下(例如使用乙酸)或在碱性条件下(例如使用氢氧化钠)进行。或者,该偶合可在文献中已知的条件下在金属催化下完成,例如于水性共溶剂混合物(通常为 THF/水或二噁烷/水)中在强碱(NaO*t*-Bu)或 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>存在下使用 Pd(dba)<sub>2</sub>和 Xantphos 催化剂。

[0232]



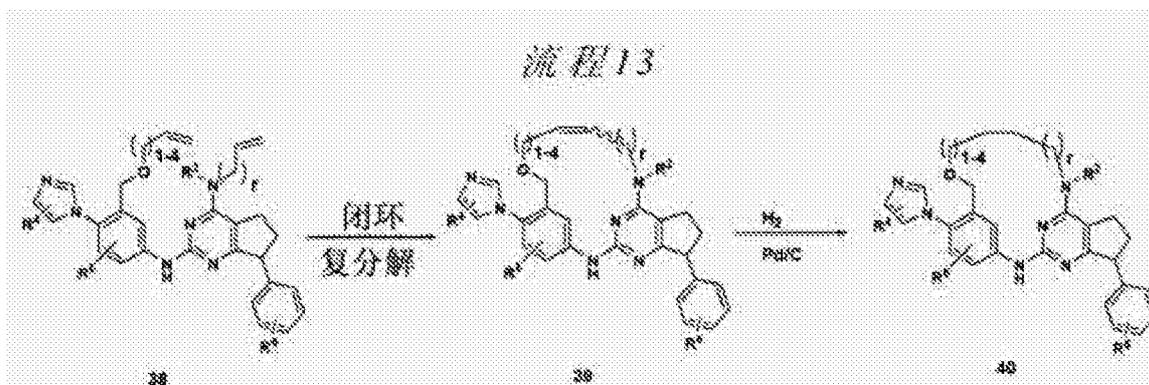
[0233] 如流程 12 所示,双烯烃 35可在稀释条件下经由闭环复分解进行反应(Grubbs, R. H. *Handbook of Metathesis*, 2003,第一版, Wiley-VCH.)以形成顺式和反式烯烃 36。可使用 Pd/C 和 H<sub>2</sub>或类似条件使这些化合物进一步反应以还原烯烃从而得到大环 37。

[0234]



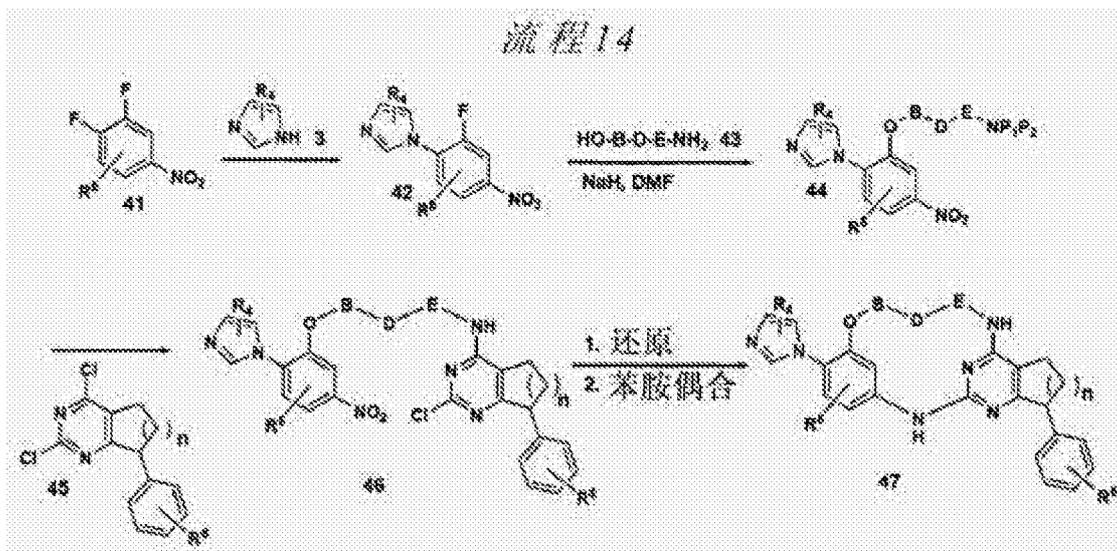
[0235] 利用类似化学过程,适当取代的苯胺可包含关键化合物的结构,诸如 39-顺式、39-反式和 40。原理描述于 流程 13 中。该一般流程的其它变化为本领域技术人员所显而易见。

[0236]



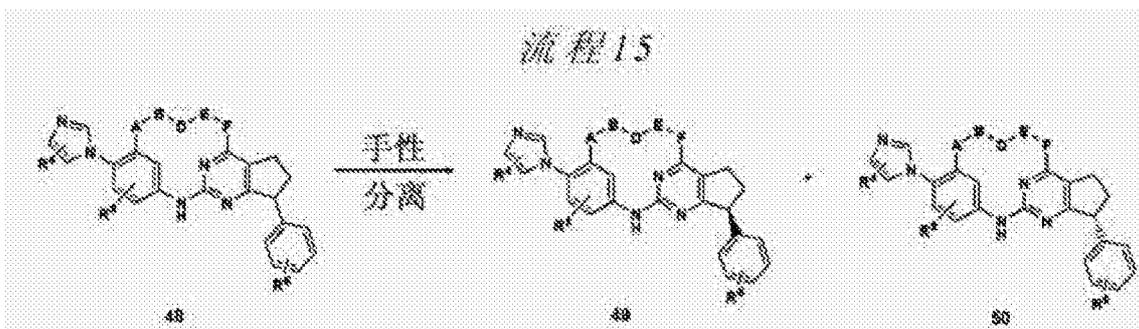
[0237] 另一种制备权利要求 1 的类似物的方法描述于 流程 14 中。用适当的杂环 3 置换已知的 3,4-二氟-硝基苯 41。用经适当官能化且任选地受保护的氨基醇 43 在碱性条件下置换另一氟基团。利用本领域技术人员已知的条件 (Green, T. W., Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 1999, 第三版, John Wiley & Sons) 移除任何存在的保护基,接着进行适当的嘧啶二氯化物 45 的 4 位的置换产生结构 46 的化合物。在与氯基团正交的条件下还原硝基得到苯胺,接着利用 流程 11 中描述的条件置换 2-氯取代基得到标题大环 47。

[0238]



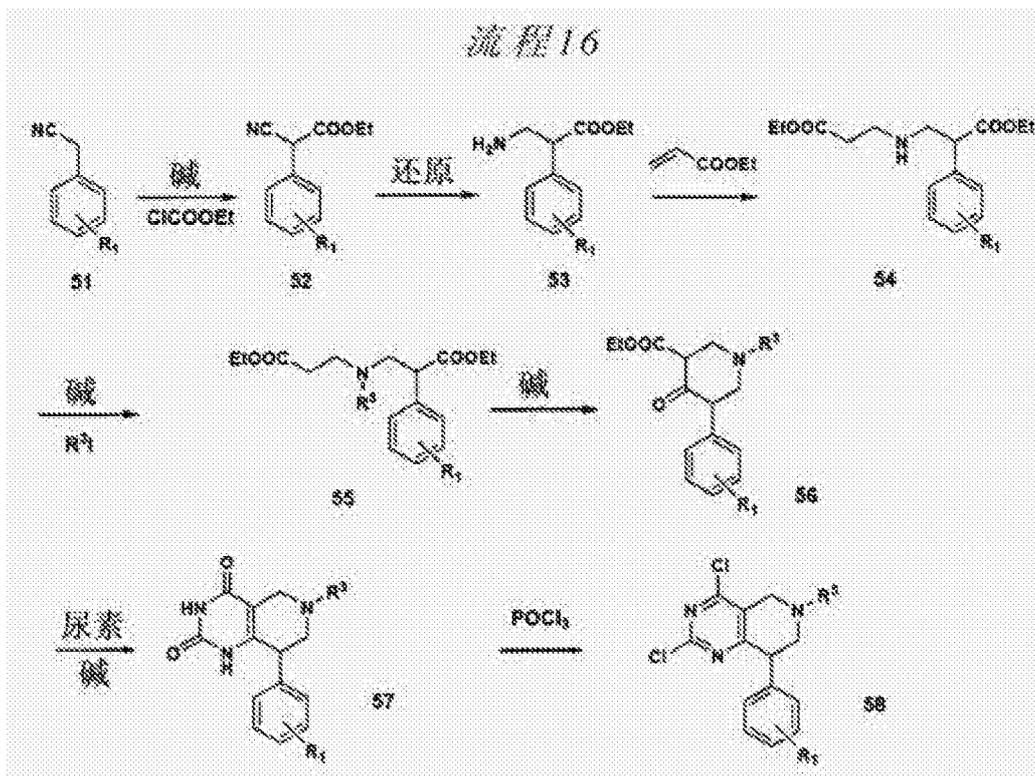
[0239] 可通过本领域技术人员已知的手性方法分离外消旋标题化合物得到独立的对映异构体 (流程 15)。这显示在以下环戊二烯并 [d] 咪唑系列中, 但同样适用于本文中所描述的其它外消旋化合物。

[0240]



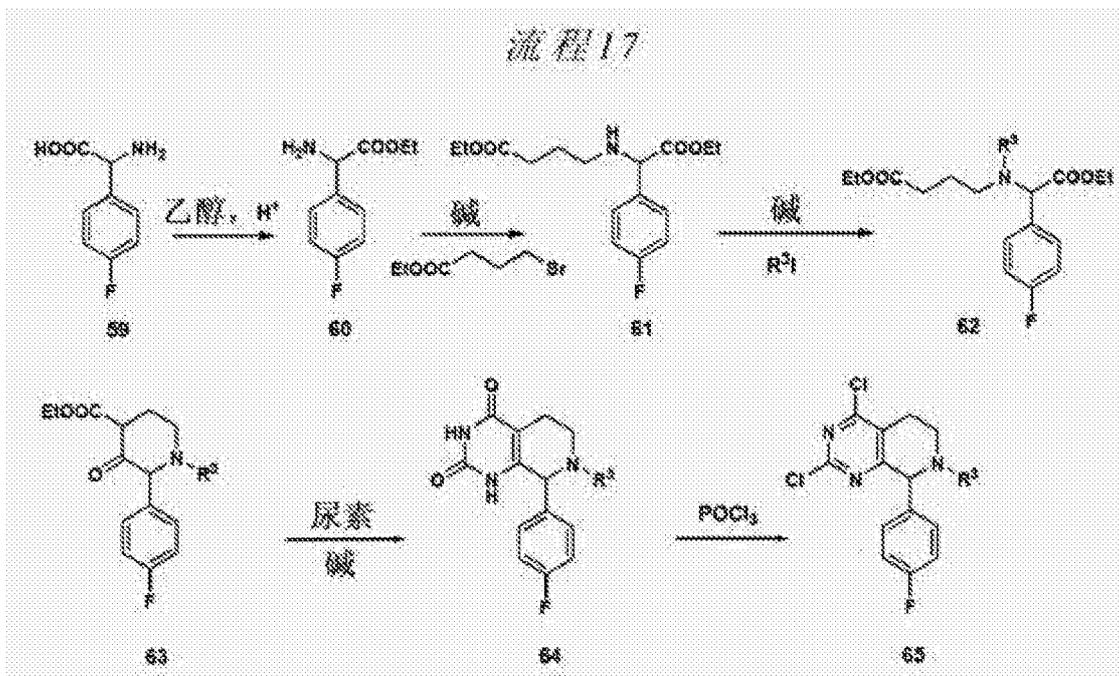
[0241] 可如流程 16 中所示制备权利要求 1 的化合物类别的其它成员。对苯甲腈进行羧化, 接着使用金属催化 (钯碳催化剂 (palladium on carbon) 或类似方法) 进行简单还原得到取代的  $\beta$ -氨基酯 53。与丙烯酸酯进行缩合得到中间体 54, 其可在氮上被烷基化以直接用  $R^3$  取代基取代。接着在碱 (通常为  $KO t\text{-Bu}$ ) 存在下对中间体 55 进行环化得到  $\beta$ -酮酯 56。 $\beta$ -酮酯 56 与脲在碱性条件下缩合而得到咪唑二酮中间体 57, 接着其可在标准条件下被氯化而得到二氯化物 58。该二氯化物可以以常用方式 (参见下文) 转化为权利要求 1 的化合物。

[0242]



[0243] 可如流程 17 中所示制备权利要求 1 的化合物类别的其它成员。对氨基酸进行酯化，接着用 4-溴丁酸乙酯进行烷基化得到中间体 61，其可在氮上被烷基化以直接用 R<sup>3</sup> 取代基取代。接着中间体 62 在碱（通常为 KOt-Bu）存在下被环化而得到 β-酮酯 63。β-酮酯 63 与脲在碱性条件下缩合而得到嘧啶二酮中间体 64，接着其可在标准条件下被氯化而得到二氯化物 65。该二氯化物可以常用方式（参见下文）转化为权利要求 1 的化合物。

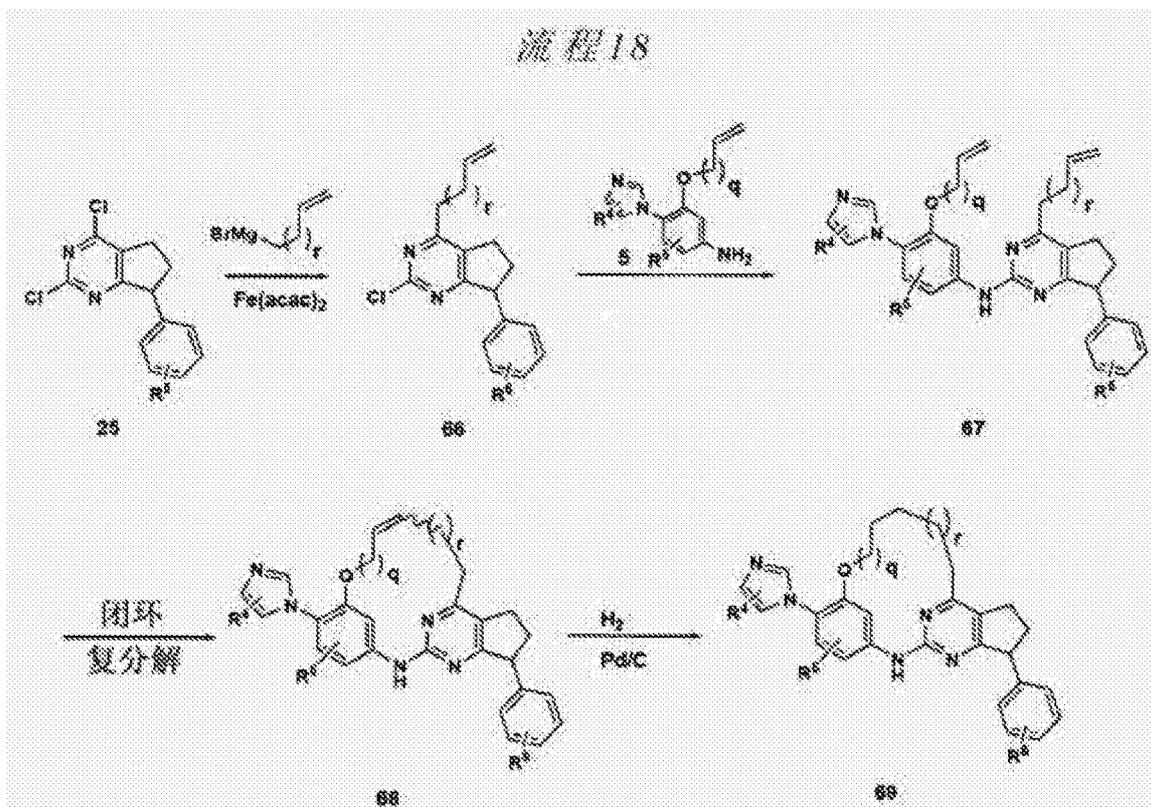
[0244]



[0245] 可如流程 18 中所示制备权利要求 1 的化合物类别的其它成员。当 F 为键时，嘧啶 C(4) 直接连接至碳。这是通过在催化剂（通常为 Fe(acac)<sub>2</sub>）存在下与格氏试剂 (Grignard

reagent) 交叉偶合而实现。2, 4-二氯-7-芳基-6, 7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶 25 选择性地与有机金属化合物反应而形成取代的嘧啶 66, 其可在加热下与苯胺 5 偶合而形成闭环复分解反应基质 67。该偶合可在酸性条件下 (例如使用乙酸) 或在碱性条件下 (例如使用氢氧化钠) 进行。或者, 该偶合可在文献中已知的条件下在金属催化下完成, 例如于水性共溶剂混合物 (通常为 THF/ 水或二噁烷/ 水) 中在强碱 (NaOt-Bu) 或 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 存在下使用 Pd(dba)<sub>2</sub> 和 Xantphos 催化剂。双烯烃 67 可在稀释条件下经由闭环复分解进行反应 (Grubbs, R. H. *Handbook of Metathesis*, 2003, 第一版, Wiley-VCH.) 以形成顺式和反式烯烃 68。可使用 Pd/C 和 H<sub>2</sub> 或类似条件使这些化合物进一步反应以还原烯烃从而得到大环 69。如本领域技术人员将显而易见, 可使用替代性嘧啶二氯化物代替二氯化物 25。

[0246]



[0247] “HPLC”为本文中用于高压液相色谱的缩写。”LC-MS”是指通过质谱分析侦测器根据 HPLC 的定义进行的高压液相色谱。HPLC 溶剂条件:当描述为在”标准条件”下进行,将样品溶解于甲醇(1 mg/mL)中且使用梯度程序在 1 mL/min 的溶剂流动速率下进行。逆相制备型 HPLC:当描述为在”标准条件”下进行,将样品(约 20 mg)溶解于甲醇(10 mg/mL)中并在 40 毫升/分钟下使用从 0% 至 100% 缓冲液 B 的缓冲液 A(缓冲液 A=10% CH<sub>3</sub>OH/90% 水/0.1% TFA 且缓冲液 B=90% MeOH/10% 水/0.1% TFA) 的 10 分钟梯度洗脱在 30 mm×100 mm Waters-Atlantis S5 柱上纯化。

[0248] 用 Bruker 400 或 500 光谱仪获得质子 NMR 光谱。数据涉及到所选用的溶剂(lock solvent)。

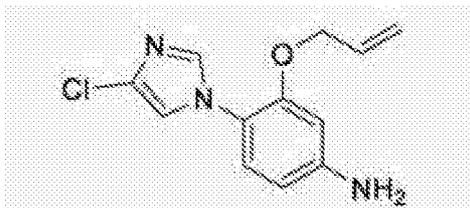
[0249] 所提供的实施例意欲帮助进一步理解本发明。所用特定材料、物质和条件意欲进一步说明本发明的特定实施例且不限其合理范围。

[0250] 化合物的合成

[0251] 制剂 A

[0252] 4-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-3-烯丙氧基苯胺

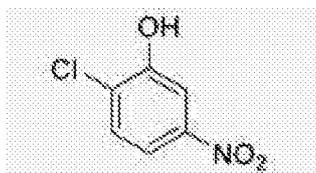
[0253]



[0254] 中间体 A(1)

[0255] 2-氯-5-硝基苯酚

[0256]

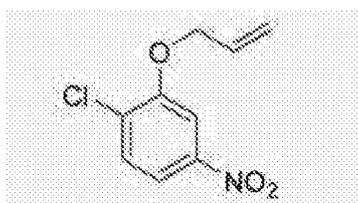


[0257] 在  $-78^{\circ}\text{C}$  下于氮气流下向搅拌的 1-氯-2-甲氧基-4-硝基苯 (20 g, 106.6 mmol) 于二氯甲烷 (500 mL) 中的溶液中逐滴添加  $\text{BBr}_3$  (747 mmol) 于二氯甲烷中的溶液。在  $-20^{\circ}\text{C}$  下搅拌该反应 (reaction) 过夜, 接着在  $4^{\circ}\text{C}$  下搅拌 1 小时。向反应物中逐滴添加 10 mL MeOH 和 100 mL 水。用 10% NaOH 溶液使所得混合物呈碱性。接着使水层呈酸性并用氯仿萃取。合并的有机层用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并在真空中浓缩得到黄色固体 2-氯-5-硝基苯酚 (12.5 g, 68%)。

[0258] 中间体 A(2)

[0259] 2-(烯丙氧基)-1-氯-4-硝基苯

[0260]

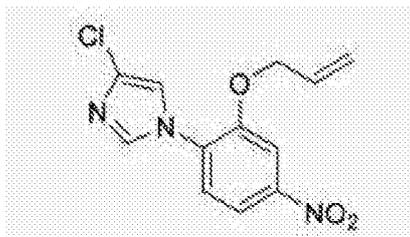


[0261] 向搅拌的 2-氯-5-硝基苯酚 (13.0 g, 75.1 mmol) 于 DMF (150 mL) 中的溶液中添加  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (15.5 g, 113 mmol)。使混合物冷却至  $0^{\circ}\text{C}$  且逐滴添加烯丙基溴 (9.60 mL, 113 mmol)。接着在氮气下在室温下搅拌该反应过夜。浓缩该反应以移除 DMF, 接着将 EtOAc 添加至残余物中。混合物用水和盐水洗涤。干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 有机层并在真空中浓缩得到高度黄色的固体 2-(烯丙氧基)-1-氯-4-硝基苯 (11.5 g, 产率 72%)。LC-MS  $(\text{M}+\text{H})^+$  212.2。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.81-7.77 (2H, m), 7.52 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.12-6.02 (1H, m), 5.54-5.37 (2H, m), 4.72-4.70 (2H, m)。

[0262] 中间体 A(3)

[0263] 1-(2-(烯丙氧基)-4-硝基苯基)-4-氯-1H-咪唑

[0264]

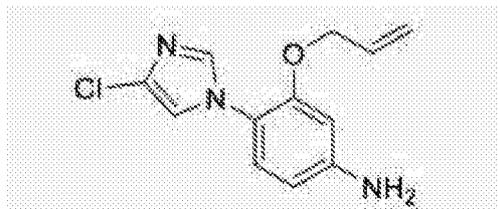


[0265] 在 90 °C 下于氮气下加热 4-氯-1H-咪唑 (3.31 g, 32.0 mmol)、2-(烯丙氧基)-1-氯-4-硝基苯 (6.50 g, 30.8 mmol) 和氢氧化钾薄片 (1.90 g, 33.9 mmol) 于无水 DMSO (50 mL) 中的混合物 20 小时。冷却反应混合物至室温并添加冰冷的 (ice cold) 水。通过真空过滤收集所得沉淀。干燥产物并通过柱色谱 (5% EtOAc/ 己烷) 纯化得到黄色固体 1-(2-(烯丙氧基)-4-硝基苯基)-4-氯-1H-咪唑 (3.48 g, 产率 40%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 280.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.97-7.93 (2H, m), 7.77 (1H, s), 7.44 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 6.05-5.98 (1H, m), 5.45-5.37 (2H, m), 4.70-4.65 (2H, m)。

[0266] 制剂 A

[0267] 4-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-3-烯丙氧基苯胺

[0268]



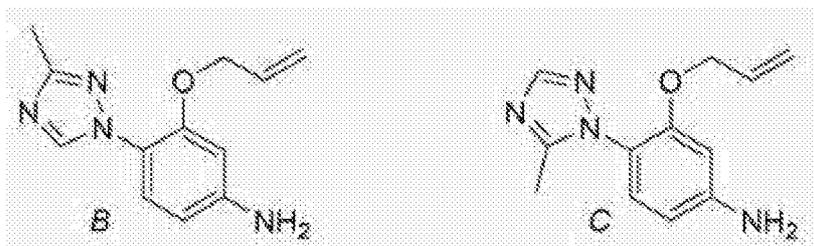
[0269] 将 325 目的铁粉 (737 mg, 12.5 mmol) 添加至装有 1-(2-(烯丙氧基)-4-硝基苯基)-4-氯-1H-咪唑 (500 mg, 1.8 mmol)、无水甲醇 (10 mL) 和氯化铵 (768 mg, 14 mmol) 的混合物的圆底烧瓶中。将水冷却回流冷凝器连接至烧瓶并在剧烈搅拌下加热非均质混合物至 65 °C 维持 30 分钟。过滤反应混合物并用甲醇洗涤。在真空中移除溶剂。将 EtOAc 添加至残余物中并用水和盐水洗涤。有机层在 MgSO<sub>4</sub> 上干燥, 过滤并浓缩得到 4-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-3-烯丙氧基苯胺 (380 mg, 产率 83%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> 250.0。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.48 (d, *J*=1.22 Hz, 1 H), 6.97-7.02 (m, 2 H), 6.26-6.32 (m, 2 H), 5.87-5.98 (m, 1 H), 5.20-5.34 (m, 2 H), 4.48 (d, *J*=5.19 Hz, 2 H), 3.86 (br s, 2H)。

[0270] 制剂 B 和 C

[0271] B: 3-(烯丙氧基)-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯胺

[0272] C: 3-(烯丙氧基)-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯胺

[0273]

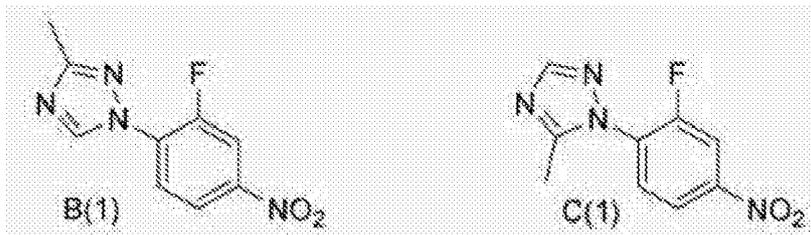


[0274] 中间体 B(1) 和 C(1)

[0275] B(1) :1-(2-氟-4-硝基苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑

[0276] C(1) :1-(2-氟-4-硝基苯基)-5-甲基-1H-1,2,4-三唑

[0277]

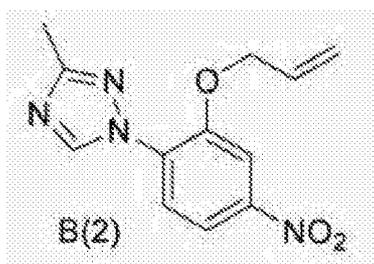


[0278] 在80℃下加热3-甲基-1H-1,2,4-三唑(15.0 g,181 mmol)、1,2-二氟-4-硝基苯(28.7 g,181 mmol)和碳酸氢钠(15.2 g,181 mmol)于DMSO(100 mL)中的混合物48小时。冷却反应混合物至室温且倒入水(800 mL)中。水性混合物用EtOAc(3×200 mL)萃取。合并的有机萃取物依次用水(500 mL)和盐水溶液(100 mL)洗涤。有机层在硫酸钠上干燥,过滤并在真空中浓缩。使用硅胶柱层析(30-80% EtOAc/己烷,线性梯度)纯化粗反应混合物得到两种区域异构产物。合并极性较低的区域异构体的纯洗脱份(pure fractions)且浓缩得到呈灰白色固体状的1-(2-氟-4-硝基苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑(7.2 g,30.8 mmol,产率17%)。1-(2-氟-4-硝基苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑[B1]的数据:LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=223.1。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.73 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 8.15-8.26 (m, 3 H), 2.53 (s, 3 H)。合并极性较高的区域异构体的纯洗脱份且浓缩得到呈灰白色固体状的1-(2-氟-4-硝基苯基)-5-甲基-1H-1,2,4-三唑(6.23 g,产率15%)。1-(2-氟-4-硝基苯基)-5-甲基-1H-1,2,4-三唑[C1]的数据:LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=223.1。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.18-8.24 (m, 2 H), 8.04 (s, 1 H), 7.69-7.78 (m, 1 H), 2.47-2.53 (m, 3 H)。

[0279] 中间体B(2)

[0280] 1-(2-(烯丙氧基)-4-硝基苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑

[0281]



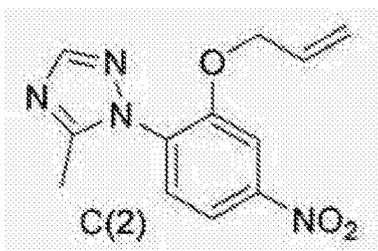
[0282] 在0℃下冷却NaH(2.295 g,57.4 mmol,于矿物油中的60%分散液)于DMF(85 mL)中的悬浮液并逐滴添加1-(2-氟-4-硝基苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑(8.50 g,38.3 mmol)溶液。在10分钟时间内借助于注射器添加烯丙醇(2.67 g,49.9 mmol)。使反应混合物加温至室温。30分钟后,TLC显示反应完成。反应混合物用水(20 mL)缓慢淬灭,用200 mL盐水处理并用EtOAc(3×200 mL)萃取。合并的有机萃取物用水(3×200 mL)和盐水溶液(100 mL)洗涤。有机层在硫酸钠上干燥,过滤并在真空中浓缩。使用硅胶柱层析(20-80% EtOAc/己烷,线性梯度)纯化粗反应混合物。在减压下浓缩纯洗脱份得到呈黄色固体状的1-(2-(烯丙氧基)-4-硝基苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑(5 g,19.21 mmol,产率50%)。

LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=261.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.906 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, *f*=8.8 Hz), 7.99-7.94 (m, 2H), 6.13-6.03 (m, 1H), 5.50-5.54 (m, 2H), 4.80-4.79 (m, 2H), 2.497 (s, 3H)。

[0283] 中间体 C(2)

[0284] 1-(2-(烯丙氧基)-4-硝基苯基)-5-甲基-1H-1,2,4-三唑

[0285]

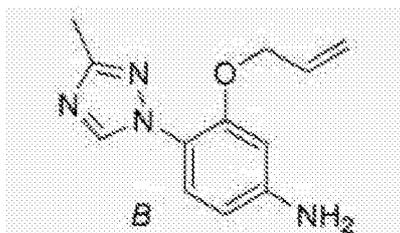


[0286] 冷却 NaH (0.675 g, 16.88 mmol, 于矿物油中的 60% 分散液) 于 DMF (25 mL) 中的悬浮液至 0°C。逐滴添加 1-(2-氟-4-硝基苯基)-5-甲基-1H-1,2,4-三唑 (2.50 g, 11.25 mmol) 溶液。在 5 分钟时间内借助于注射器添加烯丙醇 (0.784 g, 13.5 mmol)。使反应混合物加温至室温。30 分钟后, TLC 显示反应完成。用水 (10 mL) 缓慢淬灭, 用盐水 (100 mL) 稀释并用 EtOAc (3×50 mL) 萃取。有机层在硫酸钠上干燥, 过滤并在真空中浓缩。使用硅胶柱层析 (20-80% EtOAc/己烷, 线性梯度) 纯化粗反应混合物。在减压下浓缩纯洗脱份得到呈黄棕色固体状的 1-(2-(烯丙氧基)-4-硝基苯基)-5-甲基-1H-1,2,4-三唑 (1.5 g, 产率 51%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=261.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.02-7.94 (m, 3 H), 7.58 (d, 1 H, *f*=8.4 Hz), 5.98-5.89 (m, 1 H), 5.37-5.32 (m, 2 H), 4.69-4.70 (m, 2 H), 2.403 (s, 3 H)。

[0287] 制剂 B

[0288] 3-(烯丙氧基)-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯胺

[0289]

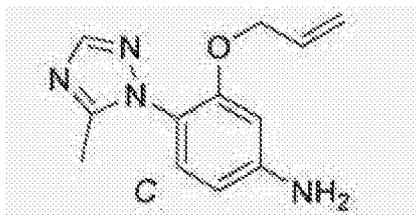


[0290] 将 325 目的铁粉 (565 mg, 9.6 mmol) 添加至装有 1-(2-(烯丙氧基)-4-硝基苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑 (500 mg, 1.921 mmol)、无水甲醇 (5 mL)、水 (1 mL) 和氯化铵 (517 mg, 9.61 mmol) 的混合物的圆底烧瓶中。将水冷却回流冷凝器连接至烧瓶并在剧烈搅拌下加热非均质混合物至 65°C 维持 50 分钟。过滤反应混合物并用甲醇洗涤。在真空中移除溶剂。将 EtOAc 添加至残余物中并用水和盐水洗涤。有机层在 MgSO<sub>4</sub> 上干燥, 过滤并浓缩得到 3-(烯丙氧基)-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯胺 (270 mg, 产率 61%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=231.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.434 (s, 1 H), 7.11 (d, 1H, *f*=8.8 Hz), 6.34 (s, 1 H), 6.21 (d, 1H, *f*=8.4 Hz), 5.99-5.93 (m, 1H), 5.42 (s, 2 H), 5.29-5.18 (m, 2H), 4.50-4.48 (m, 2H), 2.28 (s, 3H)。

[0291] 制剂 C

[0292] 3-(烯丙氧基)-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯胺

[0293]

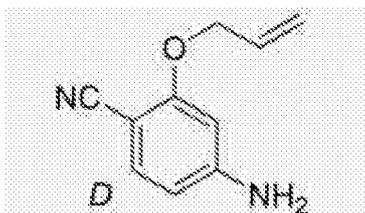


[0294] 将325目的铁粉(4.52 g, 76.86 mmol)添加至装有1-(2-(烯丙氧基)-4-硝基苯基)-5-甲基-1H-1,2,4-三唑(4 g, 15.37 mmol)、无水甲醇(40 mL)、水(8 mL)和氯化铵(4.11 g, 76.86 mmol)的混合物的圆底烧瓶中。将水冷却回流冷凝器连接至烧瓶并在剧烈搅拌下加热非均质混合物至65℃维持50分钟。过滤反应混合物并用甲醇洗涤。在真空中移除溶剂。将EtOAc添加至残余物中并用水和盐水洗涤。有机层在MgSO<sub>4</sub>上干燥,过滤并浓缩得到呈深棕色固体状的3-(烯丙氧基)-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯胺(1.5 g, 产率42%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=231.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.880 (s, 1 H), 6.96 (d, 1H, *J*=8.4 Hz), 6.35 (s, 1H), 6.24 (d, 1H, *J*=8.4 Hz), 5.95-5.89 (m, 1 H), 5.88 (s, 2 H), 5.19-5.16 (dd, 2H, *J*=1.6, 13 Hz), 4.47 (d, 2H, *J*=4.8 Hz), 2.20 (s, 3H)。

[0295] 制剂D

[0296] 2-(烯丙氧基)-4-氨基苯甲腈

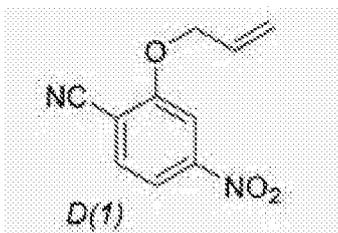
[0297]



[0298] 中间体D(1)

[0299] 2-(烯丙氧基)-4-硝基苯甲腈

[0300]



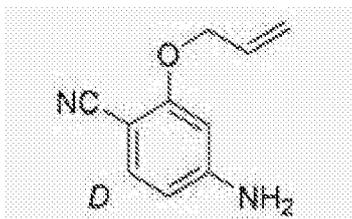
[0301] 向搅拌的2-羟基-4-硝基苯甲腈(5.0 g, 30.48 mmol)于DMF(50 mL)中的溶液中添加Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(19.9 g, 60.97 mmol)。使混合物冷却至0℃并逐滴添加烯丙基溴(4.39 g, 36.58 mmol)。在90℃下在氮气下搅拌反应混合物12小时。使反应混合物冷却至室温并浓缩以移除DMF,接着添加EtOAc(50 mL)至残余物中。混合物用水(2×30 mL)和盐水(30 mL)洗涤。有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在真空中浓缩得到呈黄色固体状的2-(烯丙氧基)-4-硝基苯甲腈(4 g, 产率65%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=205.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.87-7.86 (m, 1 H), 7.811 (s, 1 H), 7.76 (d, 1H, *J*=8.4 Hz), 6.11-6.01 (m, 1H), 5.56-5.55

(dd, 1 H,  $J=1.6, 3.2$  Hz), 5.52 (d, 1 H,  $J=1.6$  Hz), 4.79 (d, 2H,  $J=4.8$  Hz)。

[0302] 制剂 D

[0303] 2-(烯丙氧基)-4-氨基苯甲腈

[0304]

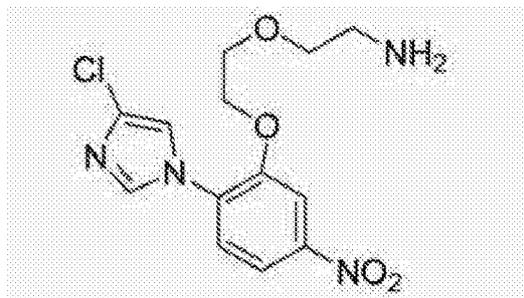


[0305] 将 325 目的铁粉 (5.7 g, 98.0 mmol) 添加至装有 2-(烯丙氧基)-4-硝基苯甲腈 (4.0 g, 19.6 mmol)、无水甲醇 (40 mL)、水 (8 mL) 和氯化铵 (5.2 g, 98 mmol) 的混合物的圆底烧瓶中。将水冷却回流冷凝器连接至烧瓶并在剧烈搅拌下加热非均质混合物至 65°C 维持 50 分钟。过滤反应混合物并用甲醇洗涤。在真空中移除溶剂。将 EtOAc 添加至残余物中且溶液用水和盐水洗涤。有机层在  $MgSO_4$  上干燥, 过滤并浓缩得到呈浅棕色固体状的 2-(烯丙氧基)-4-氨基苯甲腈 (3.2 g, 产率 94%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=175.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 7.29 (d, 1 H,  $J=8.4$  Hz), 6.22 (dd, 1 H,  $J=2.0, 8.4$  Hz), 6.14 (s, 1 H), 6.07-5.98 (m, 1H), 5.48 (dd, 1 H,  $J=1.6, 3.2$  Hz), 5.44 (dd, 1H,  $J=1.6, 3.2$  Hz), 4.59 (d, 2H,  $J=1.6$  Hz)。

[0306] 制剂 E

[0307] 2-(2-(2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-5-硝基苯氧基)乙氧基)乙胺

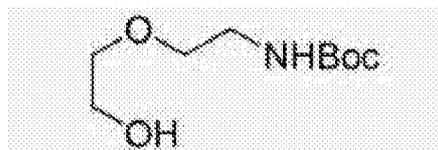
[0308]



[0309] 中间体 E(1)

[0310] (2-(2-羟基)乙氧基)乙基氨基甲酸叔丁酯

[0311]



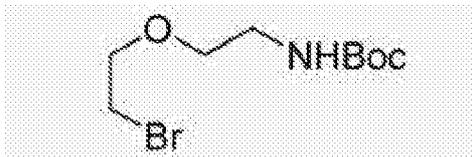
[0312] 在 0°C 下向冰冷的 2-(2-氨基乙氧基乙醇) (10 g, 95.23 mmol) 于二氯甲烷 (500 mL) 中的溶液中添加三乙胺 (19.23 g, 190.47 mmol), 接着在 15 分钟时间内逐滴添加 Boc 酸酐 (22.62 g, 104.76 mmol)。使反应混合物加温至室温并搅拌 18 小时同时通过 TLC 进行监测。在减压下移除溶剂且残余物溶解于乙酸乙酯 (400 mL) 中并用饱和氯化铵溶液 (2×250 mL) 洗涤。有机层在无水硫酸钠上干燥并浓缩得到呈无色液体状的 (2-(2-羟基)乙氧基)乙基氨基甲酸叔丁酯 (10.9 g, 55.8%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 6.76 (1H, s),

4.56 (1H, t,  $J=5.2$  Hz), 3.50-3.46 (2H, m), 3.41-3.36 (4H, m), 3.10-3.05 (2H, m), 1.38 (9H, s)。

[0313] 中间体 E(2)

[0314] (2-(2-溴)乙氧基)乙基氨基甲酸叔丁酯

[0315]

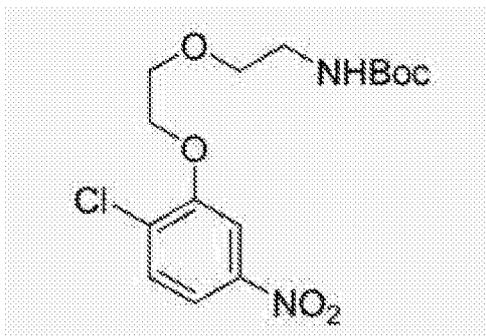


[0316] 在 0℃ 下向冰冷的 (2-(2-羟基)乙氧基)乙基氨基甲酸叔丁酯 (5 g, 24.5 mmol) 于二氯甲烷 (200 mL) 中的溶液中依次添加三苯基膦 (9.63 g, 36.7 mmol) 和四溴化碳 (12.18 g, 36.7 mmol)。反应混合物加温至室温并搅拌 18 小时。在减压下移除溶剂并使用含 5-10% 乙酸乙酯的石油醚通过硅胶柱色谱 (60-120 目二氧化硅) 纯化残余物得到呈浅棕色液体状的 3-溴丙基氨基甲酸叔丁酯 (4.9 g, 70.73%)。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 4.90 (1H, s), 3.77 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 3.55 (2H, t,  $J=5.2$  Hz), 3.46 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 3.32 (2H, q,  $J=5.2$  Hz), 1.44 (9H, s)。

[0317] 中间体 E(3)

[0318] 2-(2-(2-氯-5-硝基苯氧基)乙氧基)乙基氨基甲酸叔丁酯

[0319]

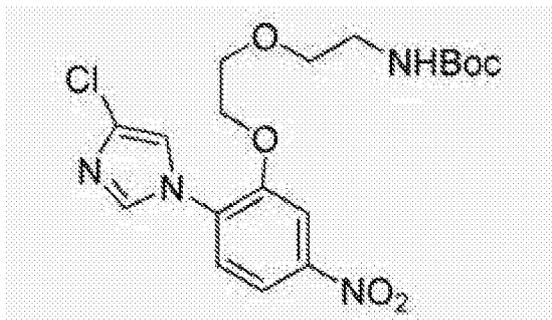


[0320] 在室温下向 2-氯-5-硝基苯酚 (2 g, 11.62 mmol)、碳酸铯 (5.66 g, 17.44 mmol) 于 DMF (20 mL) 中的混合物中依次添加中间体 E(2) (4.95 g, 17.44 mmol) 和碘化四丁铵 (0.214 g, 0.581 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 18 小时。在减压下移除溶剂且残余物溶解于乙酸乙酯 (200 mL) 中并用盐水 (2×100 mL) 洗涤。有机层在无水硫酸钠上干燥且浓缩得到呈浅棕色固体状的 2-(2-(2-(2-氯-5-硝基苯氧基)乙氧基)乙基氨基甲酸叔丁酯 (2.1 g, 50%)。LC-MS (M-100) $^+$ =260.7。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.87-7.81 (2H, m), 7.54-7.52 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 4.95 (1H, s), 4.31-4.29 (2H, m), 3.92-3.90 (2H, m), 3.66-3.64 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 3.37-3.33 (2H, m), 1.44 (9H, s)。

[0321] 中间体 E(4)

[0322] 2-(2-(2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-5-硝基苯氧基)乙氧基)乙基氨基甲酸叔丁酯

[0323]

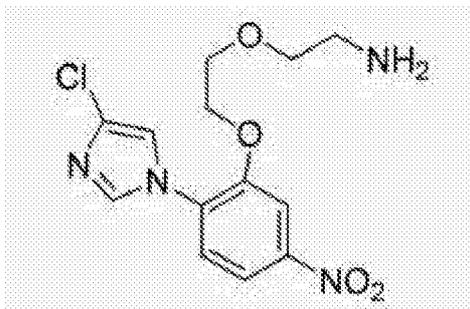


[0324] 在室温下向搅拌的中间体 E(3) (4.0 g, 11.1 mmol)、KOH(0.93 g, 16.6 mmol) 于 DMSO(30 mL) 中的混合物中添加氯咪唑 (1.69 g, 16.6 mmol)。在 90℃ 下搅拌反应混合物 18 小时同时通过 LC-MS 和 TLC 进行监测。反应混合物倒入碎冰 (50 g) 中并用乙酸乙酯 (3×200 mL) 萃取。有机层用盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥并在减压下浓缩。使用含 60-70% 乙酸乙酯的石油醚通过柱色谱 (60-120 目二氧化硅) 纯化粗化合物得到呈黄色固体状的 2-(2-(2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-5-硝基苯氧基)乙氧基)乙基氨基甲酸叔丁酯 (3.0 g, 63.29%)。LC-MS (M-100)<sup>+</sup>=326.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.01-7.97 (2H, m), 7.88 (1H, s), 7.46-7.44 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 7.28-7.27 (1H, m), 4.92 (1H, s), 4.34-4.33 (2H, m), 3.86-3.83 (2H, m), 3.59-3.57 (2H, t, *J*=5.2 Hz), 3.37-3.34 (2H, m), 1.43 (9H, s)。

[0325] 制剂 E

[0326] 2-(2-(2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-5-硝基苯氧基)乙氧基)乙胺

[0327]

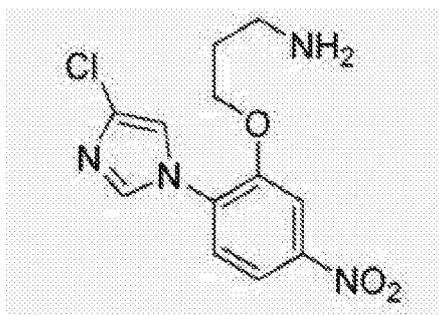


[0328] 向冰冷的中间体 E(4) (1 g, 2.34 mmol) 于 THF(20 mL) 中的溶液中添加含 HCl 的二噁烷 (20 mL)。在室温下搅拌反应混合物 3 小时同时通过 TLC 和 LC-MS 进行监测。在减压下浓缩反应混合物并溶解于 (taken in up) 冰冷的水 (100 mL) 中。用饱和碳酸氢钠溶液 (100 mL) 调节 pH 值并用二氯甲烷 (2×100 mL) 萃取。有机层在无水硫酸钠上干燥并在减压下浓缩得到呈浅黄色液体状的制剂 E (0.72 g, 94.11%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>= 327.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.17 (1H, s), 8.09 (1H, s), 7.97 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 7.81-7.78 (2H, m), 4.42-4.40 (2H, m), 3.78-3.76 (2H, m), 3.42 (2H, t, *J*=6.0 Hz) 2.69-2.66 (2H, m)。

[0329] 制剂 F

[0330] 3-(2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙-1-胺

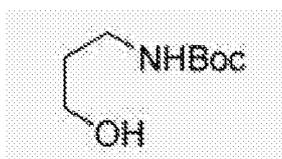
[0331]



[0332] 中间体 F(1)

[0333] 3-羟基丙基氨基甲酸叔丁酯

[0334]

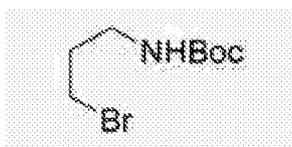


[0335] 在 0°C 下向 3-氨基丙-1-醇 (10 g, 133.3 mmol) 于二氯甲烷 (500 mL) 中的溶液中添加三乙胺 (26.9 g, 266.6 mmol), 接着在 15 分钟时间内逐滴添加 Boc 酸酐 (31.82 g, 146.6 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 18 小时同时通过 TLC 进行监测。在减压下移除溶剂且残余物溶解于乙酸乙酯 (400 mL) 中, 用饱和氯化铵溶液 (2×250 mL) 洗涤。有机层在无水硫酸钠上干燥并在真空中浓缩得到呈无色液体状的 3-羟基丙基氨基甲酸叔丁酯 (9.8 g, 42.06%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 6.72 (1H, s), 4.36 (1H, t, *J*=5.2 Hz), 3.41-3.37 (2H, q, *J*=6.4 Hz), 2.99-2.94 (2H, q, *J*=6.4 Hz), 1.55-1.50 (2H, m), 1.38 (9H, s)。

[0336] 中间体 F(2)

[0337] 3-溴丙基氨基甲酸叔丁酯

[0338]

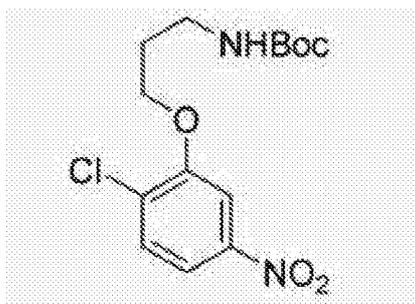


[0339] 在 0°C 下向 3-羟基丙基氨基甲酸叔丁酯 (5 g, 28.57 mmol) 于二氯甲烷 (200 mL) 中的溶液中依次添加三苯基膦 (11.52 g, 42.85 mmol) 和四溴化碳 (14.22 g, 42.85 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 18 小时同时通过 TLC 进行监测。在减压下移除溶剂且使用含 5-10% 乙酸乙酯的石油醚通过硅胶柱色谱 (60-120 目硅胶) 纯化残余物得到呈浅棕色液体状的 3-溴丙基氨基甲酸叔丁酯 (4.5 g, 66.46%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 4.63 (1H, s), 3.45-3.42 (2H, t, *J*=6.4 Hz), 3.29-3.24 (2H, q, *J*=6.4 Hz), 2.08-2.01 (2H, m), 1.44 (9H, s)。

[0340] 中间体 F(3)

[0341] 3-(2-氯-5-硝基苯氧基)丙基氨基甲酸叔丁酯

[0342]

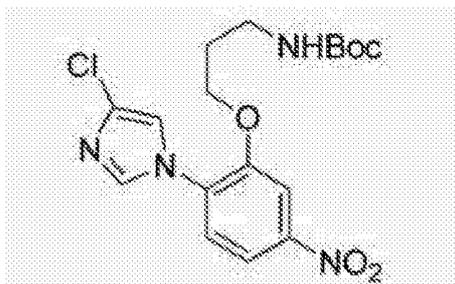


[0343] 在室温下向搅拌的 2-氯-5-硝基苯酚 (2 g, 11.62 mmol)、碳酸铯 (5.66 g, 17.44 mmol) 于 DMF (20 mL) 中的溶液中依次添加 3-溴丙基氨基甲酸叔丁酯 (4.13 g, 17.44 mmol) 和碘化四丁铵 (0.214 g, 0.581 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 18 小时同时通过 TLC 和 LC-MS 进行监测。在减压下移除溶剂且残余物溶解于乙酸乙酯 (200 mL) 中并用盐水 (2×100 mL) 洗涤。有机层在无水硫酸钠上干燥并在减压下浓缩得到呈浅棕色固体状的 3-(2-氯-5-硝基苯氧基)丙基氨基甲酸叔丁酯 (2.2 g, 57.4%)。LC-MS (M-100)<sup>+</sup> = 230.7。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.82-7.76 (2H, m), 7.52 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 4.99 (1H, s), 4.20 (2H, t, *J*=5.6 Hz), 3.41-3.37 (2H, q, *J*=6.0 Hz), 2.12-2.01 (2H, m), 1.43 (9H, s)。

[0344] 中间体 F(4)

[0345] 3-(2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙基氨基甲酸叔丁酯

[0346]

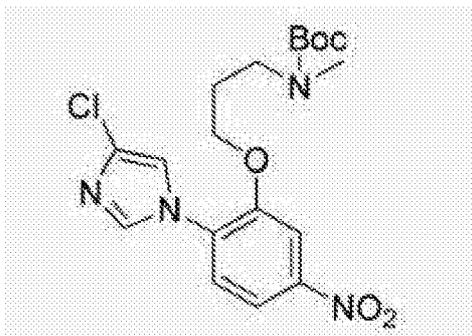


[0347] 在室温下向搅拌的 3-(2-氯-5-硝基苯氧基)丙基氨基甲酸叔丁酯 (4.0 g, 12.12 mmol) 和 KOH (1.018 g, 18.1 mmol) 于 DMSO (30 mL) 中的混合物中添加氯咪唑 (1.84 g, 18.1 mmol)。在 90°C 下搅拌反应混合物 18 小时。反应混合物倒入碎冰 (50 g) 中, 用乙酸乙酯 (3×200 mL) 萃取并用盐水 (2×100 mL) 洗涤。有机层在无水硫酸钠上干燥并在真空中浓缩。使用含 60-70% 乙酸乙酯的石油醚通过柱色谱 (60-120 目二氧化硅) 纯化粗化合物得到呈黄色固体状的 3-(2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙基氨基甲酸叔丁酯 (3.2 g, 66.6%)。LC-MS (M-100)<sup>+</sup> = 296.8。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.98-7.93 (2H, m), 7.79 (1H, s), 7.44 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.22 (1H, s), 4.61 (1H, s), 4.22 (2H, t, *J*=6.0 Hz), 3.31-3.26 (2H, m), 2.06-2.00 (2H, m), 1.42 (9H, s)。

[0348] 中间体 F(5)

[0349] 3-(2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0350]

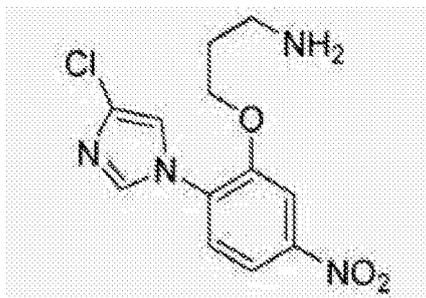


[0351] 向冰冷的中间体F(4) (1.2 g, 3.030 mmol) 于 THF (40 mL) 中的溶液中添加氢氧化钠 (60% 于油中, 1.2 g, 30.3 mmol) 并在室温下搅拌混合物 10 分钟。接着在室温下添加碘甲烷 (4.3 g, 30.30 mmol)。在 70°C 下加热反应混合物 2 小时。将粗混合物倒入碎冰 (250 g) 中, 用乙酸乙酯 (2×100 mL) 萃取并用盐水 (150 mL) 洗涤。有机层在无水硫酸钠上干燥并在减压下浓缩得到呈黄色固体状的 3-(2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-5-硝基苯氧基) 丙基 (甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (1.0 g, 80.64%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=411.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.98-7.93 (2H, m), 7.79 (1H, s), 7.44 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.22 (1H, s), 4.19-4.16 (2H, m), 3.38-3.24 (2H, m), 2.81 (3H, s), 2.06-2.00 (2H, m), 1.42 (9H, s)。

[0352] 制剂 F

[0353] 3-(2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-5-硝基苯氧基) 丙-1-胺

[0354]

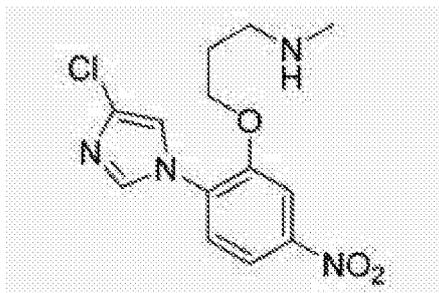


[0355] 向冰冷的中间体F(4) (1 g, 2.5 mmol) 于 THF (20 mL) 中的溶液中添加含 HCl 的二噁烷 (20 mL)。在室温下搅拌反应混合物 3 小时。在减压下浓缩并用 50 mL 饱和碳酸氢钠溶液 (100 mL) 处理。混合物用二氯甲烷 (2×100 mL) 萃取并用盐水 (2×50 mL) 洗涤。有机层在无水硫酸钠上干燥并在减压下浓缩得到浅黄色液体 (0.62 g, 83.78%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=297.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.08 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.96 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 7.77-7.73 (2H, m), 4.30 (2H, t, *J*=6.4 Hz), 2.68 (2H, t, *J*=6.8 Hz), 1.89-1.81 (2H, m)。

[0356] 制剂 G

[0357] 3-(2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-5-硝基苯氧基)-N-甲基丙-1-胺

[0358]

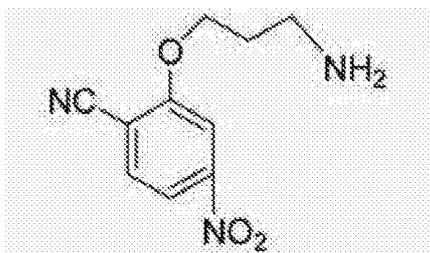


[0359] 向冰冷的中间体 F(5) (1 g, 2.439 mmol) 于 THF (15 mL) 中的溶液中添加含 HCl 的二噁烷 (15 mL, 4.0 M)。在室温下搅拌反应混合物 3 小时同时通过 LC-MS 和 TLC 进行监测。在减压下移除溶剂。粗混合物用饱和碳酸氢钠溶液 (100 mL) 处理并用二氯甲烷 (2×100 mL) 萃取。有机层在无水硫酸钠上干燥并在减压下浓缩得到浅黄色液体 (0.6 g, 75%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=311.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.08 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.95 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 7.77-7.73 (2H, m), 4.28 (2H, t, *J*=6.4 Hz), 2.57-2.50 (2H, m), 2.27 (3H, s), 1.87 (2H, t, *J*=6.8 Hz)。

[0360] 制剂 H

[0361] 3-(2-氰基-5-硝基苯氧基)丙基氨基甲酸叔丁酯

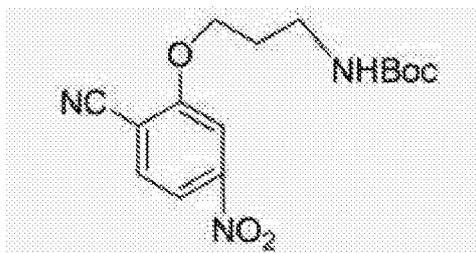
[0362]



[0363] 中间体 H(1)

[0364] 3-(2-氰基-5-硝基苯氧基)丙基氨基甲酸叔丁酯

[0365]

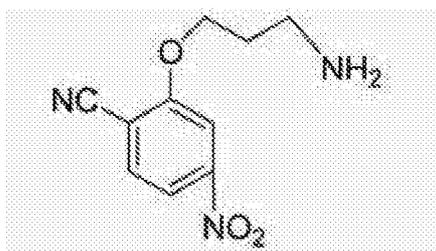


[0366] 在室温下向搅拌的 2-羟基-4-硝基苯甲腈 (4 g, 24.37 mmol) 和碳酸铯 (11.91 g, 36.6 mmol) 于 DMF (40 mL) 中的混合物中添加 3-溴丙基氨基甲酸叔丁酯 (8.71 g, 36.6 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 18 小时。在减压下移除溶剂且残余物溶解于乙酸乙酯 (250 mL) 中,用盐水 (2×100 mL) 洗涤。有机层在无水硫酸钠上干燥并在真空中浓缩得到呈黄色固体状的 3-(2-氰基-5-硝基苯氧基)丙基氨基甲酸叔丁酯 (5 g, 63.8%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=321.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.89-7.87 (1H, m), 7.81 (1H, s), 7.75 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 4.76 (1H, br s), 4.27-4.24 (2H, t, *J*=6.4 Hz), 3.40-3.36 (2H, q, *J*=6.4, 12.8 Hz), 2.15-2.09 (2H, m), 1.43 (9H, s)。

[0367] 制剂 H

[0368] 3-(2-氰基-5-硝基苯氧基)丙基氨基甲酸叔丁酯

[0369]

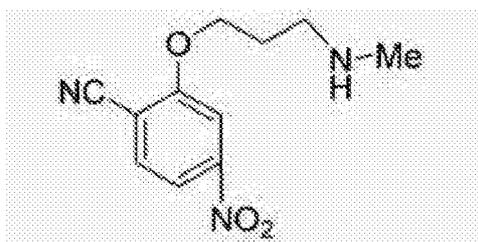


[0370] 向冰冷的中间体 H(1) (3 g, 9.34 mmol) 于 DCM (60 mL) 中的溶液中添加 TFA (15 mL)。在室温下搅拌反应混合物 2 小时。在减压下移除溶剂并用饱和碳酸氢钠溶液 (150 mL) 处理和用乙酸乙酯 (2×150 mL) 萃取。有机层在无水硫酸钠上干燥并在减压下浓缩获得呈浅棕色固体状的 3-(2-氰基-5-硝基苯氧基)丙基氨基甲酸叔丁酯 (1.3 g, 62.9%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=222.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.10 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.97-7.93 (1H, m), 7.70 (1H, s), 4.40 (2H, t, *J*=6 Hz), 3.00 (2H, t, *J*=7.2 Hz), 2.12-2.05 (2H, m)。

[0371] 制剂 I

[0372] 2-(3-(甲氨基)丙氧基)-4-硝基苯甲腈

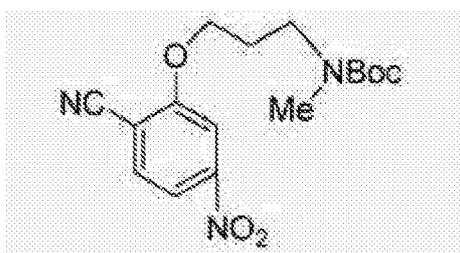
[0373]



[0374] 中间体 I (1)

[0375] 3-(2-氰基-5-硝基苯氧基)丙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯

[0376]



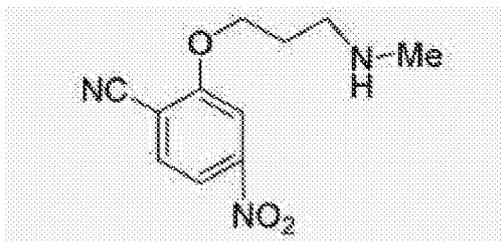
[0377] 向冰冷的制剂 H(1) (2 g, 6.22 mmol) 于 THF (40 mL) 中的溶液中添加氢化钠 (2.48 g, 62.2 mmol, 于矿物油中的 60% 悬浮液) 并在室温下搅拌混合物 10 分钟。逐滴添加碘甲烷 (8.83 g, 62.2 mmol) 并在室温下继续搅拌 3 小时。粗混合物倒于碎冰 (350 g) 上, 用乙酸乙酯 (2×150 mL) 萃取并在无水硫酸钠上干燥。浓缩乙酸乙酯层后获得的粗化合物使用含 12% 乙酸乙酯的石油醚通过柱色谱 (60-120 目二氧化硅) 纯化得到呈固体状的 3-(2-氰基-5-硝基苯氧基)丙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (1.0 g, 52.7%)。LC-MS (M-56)<sup>+</sup>= 279.9。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.88 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.80 (1H, s), 7.75 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 4.23 (2H, t, *J*=4 Hz), 3.48 (2H, t, *J*=6.8 Hz), 2.91 (3H, s), 2.17-2.11

(2H, m), 1.46 (9H, s)。

[0378] 制剂 I

[0379] 2-(3-(甲氨基)丙氧基)-4-硝基苯甲腈

[0380]

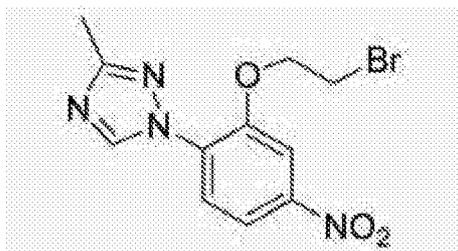


[0381] 向冰冷的中间体 I (1) (2.1 g, 2.439 mmol) 于 DCM (40 mL) 中的溶液中添加 TFA (10 mL)。在室温下搅拌反应混合物 2 小时。在减压下移除溶剂并用饱和碳酸氢钠溶液 (150 mL) 处理并用乙酸乙酯 (2×150 mL) 萃取。有机层在无水硫酸钠上干燥并在减压下浓缩得到浅黄色液体 (1.1 g, 74.4%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=236.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.09 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.99 (1H, s), 7.94-7.91 (1H, m), 4.38 (2H, t, *J*=6 Hz), 2.84 (2H, t, *J*=7.2 Hz), 2.43 (3H, s), 2.05-1.98 (2H, m)。

[0382] 制剂 J

[0383] 1-(2-(2-溴乙氧基)-4-硝基苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑

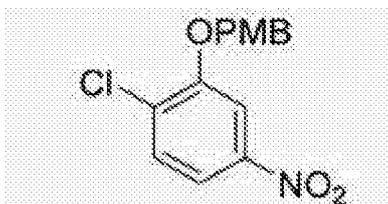
[0384]



[0385] 中间体 J (1)

[0386] 1-氯-2-(4-甲氧基苄氧基)-4-硝基苯

[0387]



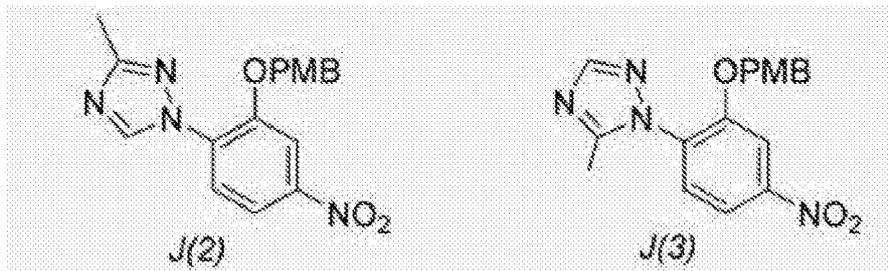
[0388] 在室温下向 2-氯-5-硝基苯酚 (10 g, 57.6 mmol) 于乙腈 (100 mL) 中的溶液中依次添加碳酸钾 (11.7 g, 86 mmol) 和 4-甲氧基苄基溴 (13.9 g, 69.1 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 18 小时同时通过 TLC 进行监测。接着过滤并用乙酸乙酯 (100 mL) 洗涤固体。在减压下移除溶剂并使用含 2% MeOH 的 CHCl<sub>3</sub> 通过柱色谱 (60-120 目硅胶) 纯化残余物得到呈黄色固体状的 1-氯-2-(4-甲氧基苄氧基)-4-硝基苯 (15 g, 89%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.85 (1H, s), 7.79 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 7.53-7.51 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.41-7.39 (2H, m), 6.95-6.87 (2H, m), 5.17 (2H, s), 3.82 (3H, s)。

[0389] 中间体 J (2) 和 J (3)

[0390] J(2) :1-(2-(4-甲氧基苯甲氧基)-4-硝基苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑

[0391] J(3) :1-(2-(4-甲氧基苯甲氧基)-4-硝基苯基)-5-甲基-1H-1,2,4-三唑

[0392]



[0393] 在室温下向 1-氯-2-(4-甲氧基苯甲氧基)-4-硝基苯 (15 g, 51.1 mmol) 于 DMSO (45 mL) 中的溶液中依次添加氢氧化钾 (4.3 g, 77 mmol) 和甲基三唑 (6.39 g, 77 mmol)。在 95°C 下加热反应混合物 18 小时。反应混合物倒入碎冰 (1.5 Kg) 上并用乙酸乙酯 (3×250 mL) 萃取。接着用盐水 (3×250 mL) 洗涤并在硫酸钠上干燥。在减压下移除溶剂且残余物溶解于二氯甲烷 (25 mL) 中且吸附于二氧化硅 (25 g) 上。二氧化硅上所得化合物的浆料经快速柱色谱 (使用 Teledyne Isco 仪器 (120 g RediSep 二氧化硅柱, 用含 50% 乙酸乙酯的石油醚)) 获得呈黄色固体状的中间体 J(2) (6 g, 34.5%) 和呈深棕色固体状的中间体 J(3) (4.5 g, 24.9%)。

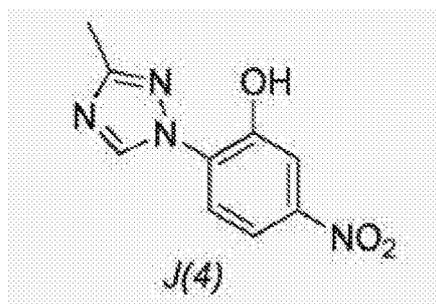
[0394] J(2) 的分析数据 :LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=341.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.83 (1H, s), 8.13 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 8.06 (1H, s), 8.09 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 7.35 (2H, d, *J*=8.4 Hz), 6.94 (2H, d, *J*=6.4 Hz), 5.29 (2H, s), 3.83 (3H, s), 2.47 (3H, s)。

[0395] J(3) 的分析数据 :LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=341.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.03-7.96 (3H, m), 7.57 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 7.20 (2H, d, *J*=8.4 Hz), 6.89 (2H, d, *J*=8.8 Hz), 5.13 (2H, s), 3.80 (3H, s), 2.32 (3H, s)。

[0396] 制剂 J(4)

[0397] 2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯酚

[0398]

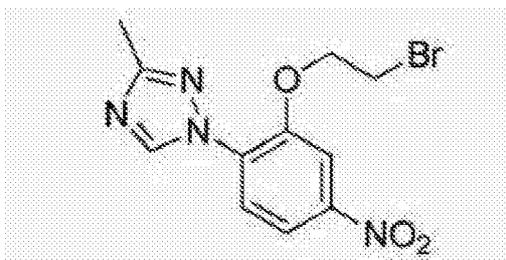


[0399] 在室温下向中间体 J(2) (6 g, 17.63 mmol) 于 DCM (30 mL) 中的溶液中添加 TFA (6 mL) 并搅拌溶液 1 小时。在减压下浓缩反应混合物,用乙酸乙酯 (100 mL) 稀释并用饱和碳酸氢钠 (2×50 mL) 洗涤。有机层在硫酸钠上干燥并在减压下浓缩得到呈黄色固体状的中间体 J(4) (3 g, 77%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=221.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11.61 (1H, s), 9.11 (1H, s), 7.97-7.82 (3H, m), 2.38 (3H, s)。

[0400] 制剂 J

[0401] 1-(2-(2-溴乙氧基)-4-硝基苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑

[0402]

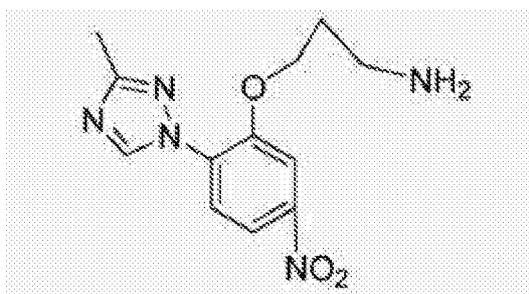


[0403] 在室温下向搅拌的 2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯酚 (3 g, 13.63 mmol) 和  $K_2CO_3$  (2.4 g, 17.79 mmol) 于 MeCN (30 mL) 中的混合物中添加 1,2-二溴乙烷 (3.3 g, 17.71 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 18 小时。在减压下移除溶剂且残余物溶解于乙酸乙酯 (100 mL) 中并用盐水 (2×25 mL) 洗涤。有机层在无水硫酸钠上干燥并在真空中浓缩得到呈浅橙色固体状的 1-(2-(2-溴乙氧基)-4-硝基苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑 (2.2 g, 49.5%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 327.13。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.15 (1H, s), 8.09-8.04 (3H, m), 4.70-4.69 (2H, m), 3.99-3.97 (2H, m), 2.40 (3H, s)。

[0404] 制剂 K

[0405] 3-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙-1-胺

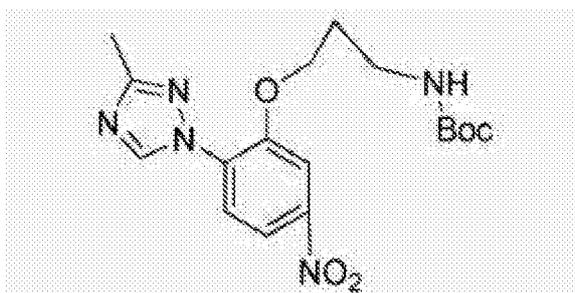
[0406]



[0407] 制剂 K(1)

[0408] 3-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙基氨基甲酸叔丁酯

[0409]



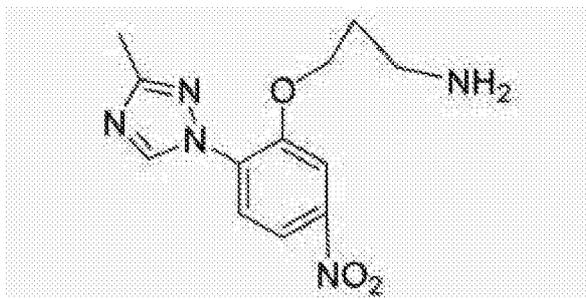
[0410] 在室温下向中间体 J(4) (2 g, 9.08 mmol) 于 DMF (2.5 mL) 中的溶液中依次添加碳酸铯 (4.44 g, 13.62 mmol) 和 (3-溴丙基)氨基甲酸叔丁酯 (3.24 g, 13.62 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 18 小时。在减压下移除溶剂并使用含 2% MeOH 的  $CHCl_3$  通过柱色谱 (60-120 目二氧化硅) 纯化残余物得到呈黄色固体状的 3-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙基氨基甲酸叔丁酯 (1.4 g, 40.8%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 378.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) δ ppm 8.89 (1H, s), 8.06 (1H, d,  $J$ =8.8 Hz), 7.99-7.94 (1H, m), 7.94 (1H, d,  $J$ =2.4 Hz), 4.66 (1H, br s), 4.28 (1H, t,  $J$ =6.4 Hz), 3.32

(2H, q,  $J=6$  Hz), 2.50 (3H, s), 2.10 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 9.45 (9H, s)。

[0411] 制剂 K

[0412] 3-(2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙-1-胺

[0413]

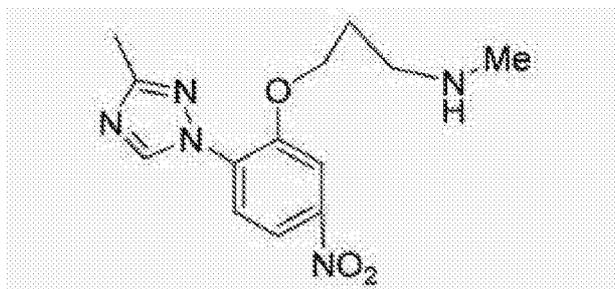


[0414] 向冰冷的中间体 K(1) (1 g, 2.65 mmol) 于 DCM (10 mL) 中的溶液中添加 TFA (1 mL)。在室温下搅拌反应混合物 1 小时。在减压下移除溶剂且粗混合物用饱和碳酸氢钠溶液 (50 mL) 处理。将其用 (2×50 mL) 萃取并用盐水 (2×20 mL) 洗涤。有机层在无水硫酸钠上干燥并在减压下浓缩得到浅黄色液体 (600 mg, 82%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=278.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.90 (1H, s), 8.08 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 7.98-7.97 (2H, m), 4.35 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 2.95-2.92 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.07-2.03 (2H, m)。

[0415] 制剂 L

[0416] *N*-甲基-3-(2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙-1-胺

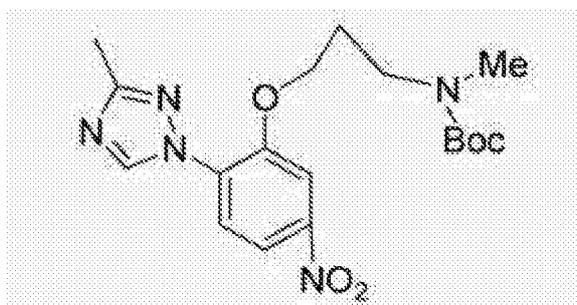
[0417]



[0418] 中间体 L(1)

[0419] 甲基(3-(2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[0420]



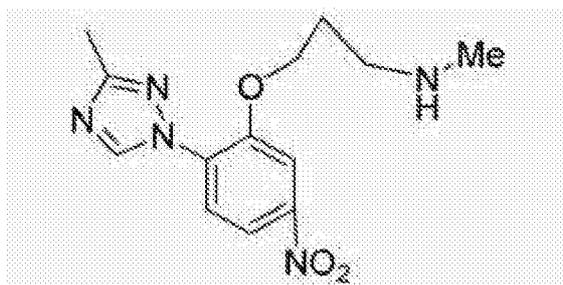
[0421] 向冰冷的中间体 K(1) (1.4 g, 3.71 mmol) 于 THF (30 mL) 中的溶液中添加氢化钠 (0.742 g, 18.5 mmol, 60% 分散于矿物油中) 并在室温下搅拌 10 分钟, 接着添加碘甲烷 (5.27 g, 37.1 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 1 小时。粗混合物倒入碎冰 (250 g) 上, 用

乙酸乙酯 (3×100 mL) 萃取,用盐水 (150 mL) 洗涤且在无水硫酸钠上干燥。在减压下移除溶剂。粗化合物经快速柱色谱 (使用 Teledyne Isco 仪器 (40 g RediSep 二氧化硅柱, 含 15% EtOAc 的己烷)) 得到呈黄色固体状的甲基 (3-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙基)氨基甲酸叔丁酯 (1.4 g, 96%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=392.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.96-8.87 (1H, m), 8.07 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 7.97 (1H, d, *J*=9.2 Hz), 7.93 (1H, d, *J*=3.2 Hz), 4.25 (2H, t, *J*=5.2 Hz), 3.43 (2H, t, *J*=6.4 Hz), 2.86 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.61-2.09 (1H, m), 1.4 (9H, s)。

[0422] 制剂 L

[0423] *N*-甲基-3-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙-1-胺

[0424]



[0425] 向冰冷的中间体 L(1) (1.4 g, 3.58 mmol) 于 DCM (50 mL) 中的溶液中添加 TFA (20.22 g, 195 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 1 小时。在减压下移除溶剂且粗混合物用饱和碳酸氢钠溶液 (100 mL) 处理。将其用 (2×100 mL) 萃取并用盐水 (2×50 mL) 洗涤。有机层在无水硫酸钠上干燥并在减压下浓缩得到浅黄色液体 (1 g, 100%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=292.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.92 (1H, s), 8.07 (1H, d, *J*=9.6 Hz), 7.98 (1H, s), 7.96 (1H, d, *J*=2 Hz), 4.34 (2H, t, *J*=6.4 Hz), 2.79 (2H, t, *J*=6.8 Hz), 2.50 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.09 (2H, t, *J*=6.4 Hz)。

[0426] 制剂 M

[0427] *N*-甲基丁-3-烯-1-胺

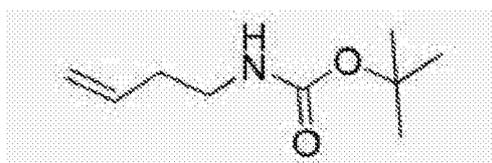
[0428]



[0429] 制剂 M(1)

[0430] *N*-Boc-丁-3-烯-1-胺

[0431]



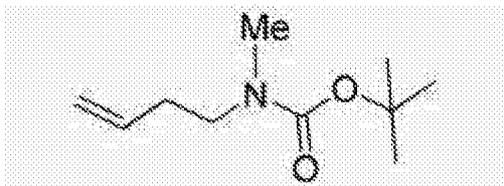
[0432] 向冰冷的丁-3-烯-1-胺 (5 g, 69.4 mmol) 于二氯甲烷 (50 mL) 中的溶液中添加三乙胺 (8.41 g, 83.3 mmol), 接着在 15 分钟时间内逐滴添加 Boc 酸酐 (15.12 g, 69.4 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 18 小时。在减压下移除溶剂且残余物溶解于乙酸乙酯 (200 mL) 中,用饱和氯化铵溶液 (2×150 mL) 和盐水 (100 mL) 洗涤。有机层在无水硫酸

钠上干燥并在真空中浓缩得到呈无色液体状的 *N*-Boc-丁-3-烯-1-胺 (7.2 g, 60.5%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 5.78-5.68 (1H, m), 5.09-5.03 (2H, m), 4.57 (1H, s), 3.16 (2H, d, *J*=6.4 Hz), 2.224-2.189 (2H, m), 1.416 (9H, s)。

[0433] 制剂 M(2)

[0434] *N*-Boc-*N*-甲基-丁-3-烯-1-胺

[0435]



[0436] 向冰冷的中间体 M(1) (5 g, 29.2 mmol) 于 THF (100 mL) 中的溶液中添加氢氧化钠 (9.35 g, 23.39 mmol, 于矿物油中的 60% 悬浮液) 并在室温下搅拌 1 小时, 接着在室温下逐滴添加碘甲烷 (41.22 g, 290 mmol)。使反应混合物回流 18 小时。粗物质用冰 (500 g) 处理并用乙酸乙酯 (2×200 mL) 萃取。有机层用盐水 (150 mL) 洗涤且在无水硫酸钠上干燥。在减压下移除溶剂得到呈黄色液体状的 *N*-Boc-*N*-甲基-丁-3-烯-1-胺 (5.4 g, 87.4%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 5.82-5.71 (1H, m), 5.09-5.00 (2H, m), 3.26 (2H, s), 2.84 (3H, s), 2.29-2.23 (2H, q, *J*=21.2 Hz), 1.467 (9H, s)。

[0437] 制剂 M

[0438] *N*-甲基丁-3-烯-1-胺

[0439]

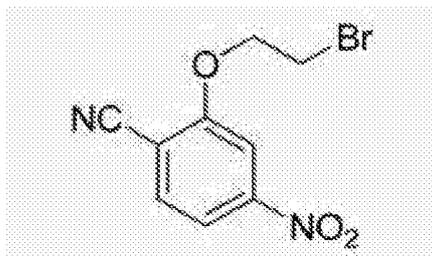


[0440] 向冰冷的中间体 M(2) (4.6 g, 24.8 mmol) 于 DCM (50 mL) 中的溶液中添加含 HCl 的二噁烷 (20 mL, 4.0 M)。在室温下搅拌反应混合物 4 小时。在减压下移除溶剂得到呈浅棕色吸湿性盐酸盐形式的 *N*-甲基丁-3-烯-1-胺 (2.69 g, 89.39%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.048 (2H, s), 5.86-5.75 (1H, m), 5.18-5.09 (2H, m), 2.92 (2H, s), 2.51 (3H, s), 2.43-2.38 (2H, q, *J*=21.2 Hz)。

[0441] 制剂 N

[0442] 2-(2-溴乙氧基)-4-硝基苯甲腈

[0443]



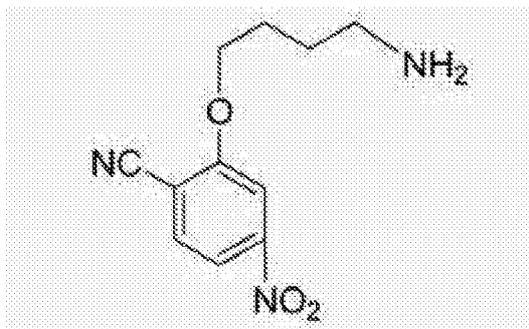
[0444] 在室温下向 2-羟基-4-硝基-苯甲腈 (2 g, 12.19 mmol) 和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.36 g, 24.39 mmol) 于 MeCN (20 mL) 中的混合物中添加 1,2-二溴乙烷 (3.4 g, 18.29 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 18 小时同时通过 TLC 进行监测。在减压下移除溶剂且残余物溶解于乙酸

乙酯 (100 mL) 中并用盐水 (2×25 mL) 洗涤。有机层在无水硫酸钠上干燥且浓缩得到呈浅红色固体状的 2-(2-溴乙氧基)-4-硝基苯甲腈 (1.6 g, 49%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.94-7.92 (1H, m), 7.82-7.78 (2H, m), 4.52 (2H, t, *J*=6.4 Hz), 3.73 (2H, t, *J*=6.4 Hz)。

[0445] 制剂 O

[0446] 2-(4-氨基丁氧基)-4-硝基苯甲腈

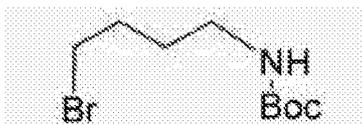
[0447]



[0448] 中间体 O(1)

[0449] 4-溴丁基氨基甲酸叔丁酯

[0450]

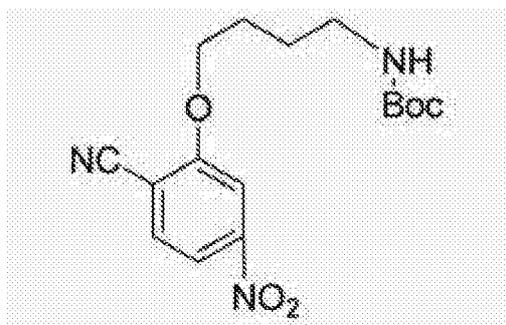


[0451] 在 0°C 下向冰冷的 4-羟基丁基氨基甲酸叔丁酯 (5 g, 26.41 mmol) 于二氯甲烷 (200 mL) 中的溶液中依次添加三苯基膦 (10.38 g, 39.61 mmol) 和四溴化碳 (13.15 g, 39.61 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 18 小时。在减压下移除溶剂并使用含 10% 乙酸乙酯的石油醚通过硅胶柱色谱 (60-120 目硅胶) 纯化残余物得到呈浅绿色液体状的 4-溴丁基氨基甲酸叔丁酯 (4.2 g, 63.3%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 4.53 (1H, s), 3.45-3.41 (2H, m), 3.18-3.13 (2H, m), 1.93-1.83 (2H, m), 1.68-1.61 (2H, m), 1.47 (9H, s)。

[0452] 中间体 O(2)

[0453] 4-(2-氰基-5-硝基苯氧基)丁基氨基甲酸叔丁酯

[0454]



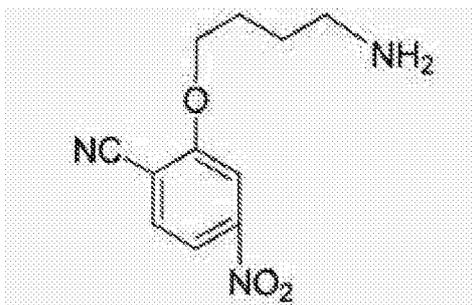
[0455] 向搅拌的 2-羟基-4-硝基苯甲腈 (2 g, 12.19 mmol)、碳酸铯 (6 g, 18.29 mmol) 和 DMF (20 mL) 的混合物中添加 4-溴丁基氨基甲酸叔丁酯 (4.59 g, 18.29 mmol)。在室温

下搅拌反应混合物 18 小时。在减压下移除溶剂且残余物溶解于乙酸乙酯 (100 mL) 中,并用盐水 (2×50 mL) 洗涤。有机层用无水硫酸钠干燥并在真空中浓缩得到呈浅黄色固体状的 4-(2-氰基-5-硝基苯氧基)丁基氨基甲酸叔丁酯 (2.1 g, 52%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=335.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.07 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.96 (1H, s), 7.90 (2H, d, *J*=8.8 Hz), 6.84 (1H, br s), 4.30 (2H, t, *J*=6.4 Hz), 3.53 (2H, t, *J*=6.4 Hz), 2.98-2.89 (2H, m), 1.81-1.76 (2H, m), 1.48 (9H, s)。

[0456] 制剂 O

[0457] 2-(4-氨基丁氧基)-4-硝基苯甲腈

[0458]

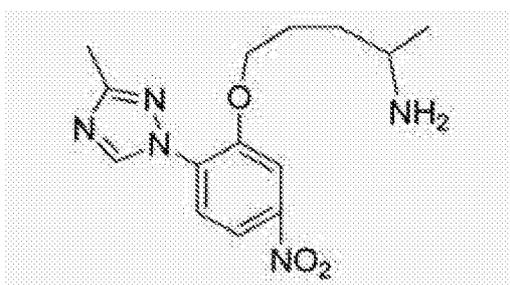


[0459] 向冰冷的中间体 O (2) (2.1 g, 6.26 mmol) 于 DCM (10 mL) 中的溶液中添加含 HCl 的二噁烷 (10 mL, 4 M)。在室温下搅拌反应混合物 3 小时。在减压下移除溶剂且残余物用饱和碳酸氢钠溶液 (25 mL) 处理并用乙酸乙酯 (2×50 mL) 萃取。有机层在无水硫酸钠上干燥并在减压下浓缩得到浅黄色液体 (1.2 g, 81.6%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=236.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.07 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.96 (1H, s), 7.90 (2H, d, *J*=8.8 Hz), 4.30 (2H, t, *J*=6.4 Hz), 2.62 (2H, t, *J*=6.8 Hz), 1.90-1.80 (2H, m), 1.58-1.48 (2H, m)。

[0460] 制剂 P

[0461] 5-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)戊-2-胺

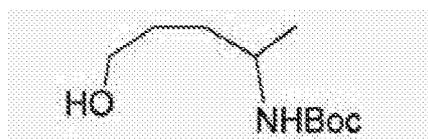
[0462]



[0463] 中间体 P (1)

[0464] 5-羟基戊-2-基氨基甲酸叔丁酯

[0465]



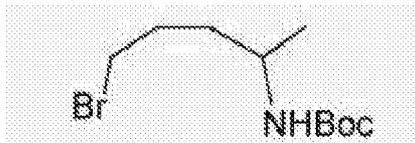
[0466] 向冰冷的 4-氨基戊-1-醇 (1.0 g, 9.69 mmol) 于二氯甲烷 (100 mL) 中的溶液中

添加三乙胺 (4.05 g, 29.1 mmol), 接着在 10 分钟时间内逐滴添加 Boc 酸酐 (6.75 g, 29.1 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 18 小时同时通过 TLC 进行监测。反应混合物用饱和氯化铵溶液 (200 mL) 处理, 分离有机层, 在无水硫酸钠上干燥并在真空中蒸发得到 (5-羟基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (1.2 g, 60.9%)。<sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 4.35 (1H, br s), 3.68-3.65 (3H, m), 1.57-1.43 (4H, m), 1.44 (9H, s), 1.13 (3H, d, *J*=6.4 Hz)。

[0467] 中间体 P(2)

[0468] 5-溴戊-2-基氨基甲酸叔丁酯

[0469]

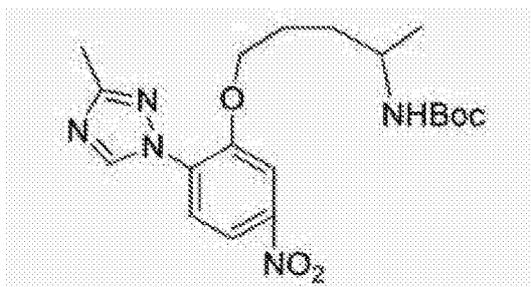


[0470] 向冰冷的 (5-羟基戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (3.6 g, 17.71 mmol) 于二氯甲烷 (150 mL) 中的溶液中依次添加三苯基膦 (6.97 g, 26.6 mmol) 和四溴化碳 (8.81 g, 26.6 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 18 小时同时通过 TLC 进行监测。在减压下移除溶剂并使用含 2-5% 乙酸乙酯的石油醚通过硅胶柱色谱 (60-120 目硅胶) 纯化残余物得到呈浅棕色液体状的 (5-溴戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (2.5 g, 53%)。<sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 4.29 (1H, br s), 3.68 (1H, br s), 3.42 (2H, t, *J*=6.8 Hz), 1.94-1.86 (2H, m), 1.59-1.46 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.13 (3H, d, *J*=6.4 Hz)。

[0471] 中间体 P(3)

[0472] (5-(2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯

[0473]



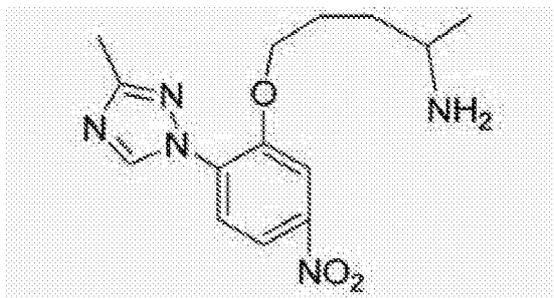
[0474] 在室温下向搅拌的 2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯酚 (1.1 g, 5.00 mmol)、碳酸铯 (2.44 g, 7.49 mmol) 于 DMF (20 mL) 中的溶液中添加 (5-溴戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (2.45 g, 9.25 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 18 小时同时通过 TLC 和 LC-MS 进行监测。在减压下移除溶剂且残余物溶解于乙酸乙酯 (250 mL) 中并用盐水 (2×100 mL) 洗涤。有机层在减压下浓缩并使用 Teledyne ISCO 仪器 (40 g 二氧化硅柱, 含 2-3% 甲醇的氯仿) 通过快速柱色谱纯化得到呈浅棕色固体状的 (5-(2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)戊-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (1.5 g, 74.1%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=406.2。<sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.86 (1H, s), 8.09-8.07 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 7.99-7.93 (2H, m), 4.33 (1H, br s), 4.27-4.24 (2H, t, *J*=6.4 Hz), 3.73 (1H, br s), 2.50 (3H, s), 1.98-1.95 (2H, m), 1.61-1.57 (2H, m), 1.44 (9H,

s), 1.17-1.15 (3H, d,  $J=8$  Hz)。

[0475] 制剂 P

[0476] 5-(2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)戊-2-胺

[0477]

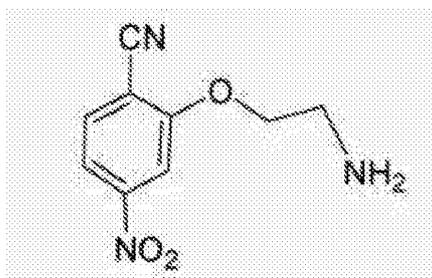


[0478] 向冰冷的 (5-(2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)戊-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (1.5 g, 3.70 mmol) 于 DCM (50 mL) 中的溶液中添加 TFA (5 mL)。在室温下搅拌反应混合物 1 小时。在减压下移除溶剂并用饱和碳酸氢钠溶液 (150 mL) 处理和用乙酸乙酯 (2×150 mL) 萃取。有机层在无水硫酸钠上干燥并在减压下蒸发得到 5-(2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)戊-2-胺 (920 mg, 81%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=306.2。<sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 8.97 (1H, s), 8.08 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.00-7.91 (2H, m), 4.29-4.23 (2H, m), 3.27-3.25 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.16-2.03 (4H, m), 1.32-1.27 (3H, m)。

[0479] 制剂 Q

[0480] 2-(2-氨基乙氧基)-4-硝基苯甲腈

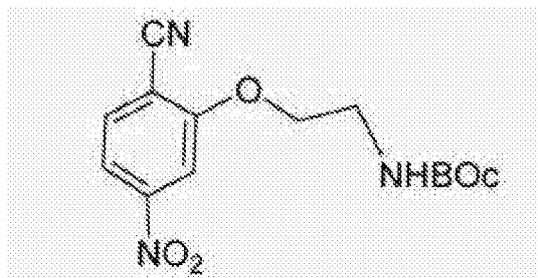
[0481]



[0482] 中间体 Q(1)

[0483] (2-(2-氰基-5-硝基苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0484]



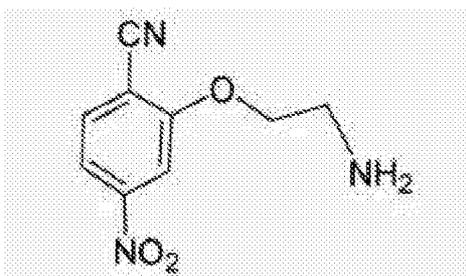
[0485] 向搅拌的 2-羟基-4-硝基苯甲腈 (5.0 g, 30.48 mmol) 于 DMF (25 mL) 中的溶液中添加 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14.89 g, 45.7 mmol)。冷却混合物至 0°C 并在室温下添加 (2-溴乙基)氨基甲酸叔丁酯 (7.17 g, 32 mmol)。在 90°C 下在氮气下搅拌反应混合物 12 小时。冷却反应

混合物至室温并在真空中移除 DMF。残余物用乙酸乙酯 (50 mL) 处理并用盐水 (30 mL) 洗涤。有机层在无水硫酸钠上干燥并在真空中浓缩。残余物溶解于二氯甲烷 (10 mL) 和二氧化硅 (5 g) 中。二氧化硅上所得化合物的浆料经快速柱色谱 (使用 Teledyne Isco 仪器 (40 g Redi-Sep 二氧化硅柱, 含 50% 乙酸乙酯的石油醚)) 获得呈黄色固体状的 (2-(2-氰基-5-硝基苯氧基) 乙基) 氨基甲酸叔丁酯 (4 g, 42.7%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.90 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.82 (1H, s), 7.76 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 5.04 (1H, br s), 4.27-4.24 (2H, m), 3.66-3.60 (2H, m), 1.45 (9H, s)。

[0486] 制剂 Q

[0487] 2-(2-氨基乙氧基)-4-硝基苯甲腈

[0488]

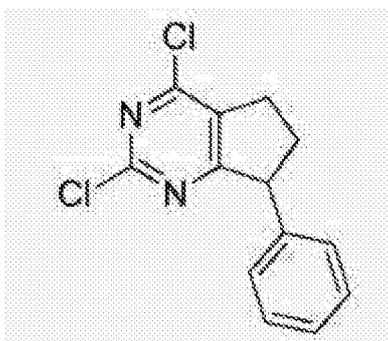


[0489] 向冰冷的 (2-(2-氰基-5-硝基苯氧基) 乙基) 氨基甲酸叔丁酯 (4 g, 13.02 mmol) 于 DCM (20 mL) 中的溶液中添加 TFA (10 mL)。在室温下搅拌反应混合物 60 分钟。在减压下移除溶剂并用饱和碳酸氢钠溶液 (10 mL) 处理并用乙酸乙酯 (2×25 mL) 萃取。有机层在无水硫酸钠上干燥并在减压下浓缩得到呈黄色固体状的 2-(2-氨基乙氧基)-4-硝基苯甲腈 (2.4 g, 89%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=208.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.89 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.83 (1H, s), 7.76 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 4.23 (2H, t, *J*=5.2 Hz), 3.22 (2H, t, *J*=5.2 Hz)。

[0490] 制剂 R

[0491] 2,4-二氯-7-苯基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶

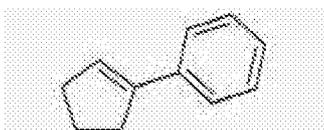
[0492]



[0493] 中间体 R(1)

[0494] 环戊烯基苯

[0495]

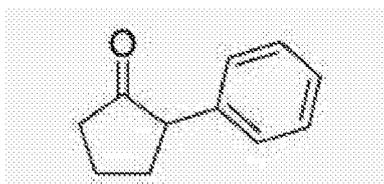


[0496] 向 3.0 M 苯基溴化镁的乙醚溶液 (49.7 mL, 149 mmol) 中添加 THF (300 mL)。冷却该溶液至 0°C, 添加环戊酮 (13.23 mL, 149 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 30 分钟, 接着在回流下搅拌 2 小时。依次添加冰 (20 g) 和 6 N HCl 直至沉淀溶解。产物用乙醚萃取。合并的乙醚层用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 在无水硫酸镁上干燥并过滤。在真空中移除溶剂并在硅胶上通过柱色谱纯化残余物得到呈无色油状的环戊烯基苯 (21.49 g, 149 mmol, 产率 100%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=145.1。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.48 (2H, d, J=7.3 Hz), 7.35 (2H, t, J=7.8 Hz), 7.22-7.27 (1H, m), 6.22 (1H, t, J=2.1 Hz), 2.70-2.80 (2H, m), 2.52-2.64 (2H, m), 2.01-2.12 (2H, m)。

[0497] 中间体 R(2)

[0498] 2- 苯基环戊酮

[0499]

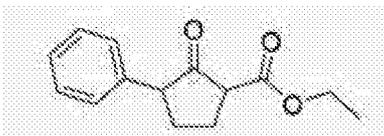


[0500] 在 40°C 下加热 30% 过氧化氢 (23 mL, 149 mmol) 与 85% 甲酸 (100 mL, 2619 mmol) 的混合物 15 分钟。混合物小心添加至环戊烯基苯 (21.49 g, 149 mmol) 中并在室温下剧烈搅拌所得二相体系 4 小时。开始时观测到放热反应。搅拌结束时, 溶液变为均质。反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液小心淬灭。产物用乙醚萃取。合并的乙醚层在无水硫酸镁上干燥并过滤。在真空中移除溶剂并在硅胶上通过柱色谱纯化产物得到呈棕色油状的 2- 苯基环戊酮 (19.995 g, 125 mmol, 产率 84%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=161.0。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.38 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.30-7.35 (2H, m), 7.19 (2H, d, J=7.3 Hz), 3.28-3.37 (1H, m), 2.71 (1H, td, J=4.6, 2.7 Hz), 2.58-2.63 (1H, m), 2.43-2.55 (1H, m), 2.29 (1H, ddd, J=19.0, 10.5, 9.0 Hz), 2.07-2.21 (1H, m), 1.88-1.99 (1H, m)。

[0501] 中间体 R(3)

[0502] 2- 氧代 -3- 苯基环戊烷甲酸乙酯

[0503]



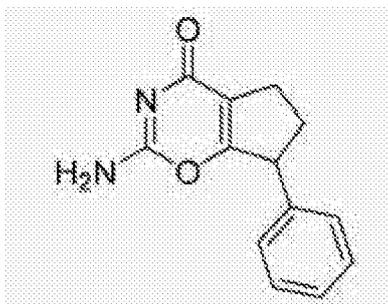
[0504] 在 -78°C 下向二异丙胺 (6.62 mL, 46.8 mmol) 于 THF (200 mL) 中的溶液中添加 1.6 M 正丁基锂的己烷溶液 (29.3 mL, 46.8 mmol)。在 -78°C 下搅拌溶液 30 分钟并用 2- 苯基环戊酮 (5 g, 31.2 mmol) 于 50 mL 无水 THF 中的溶液处理。在 -78°C 下搅拌 30 分钟后, 将氰基甲酸乙酯 (3.36 mL, 34.3 mmol) 添加至反应混合物中。在搅拌下于 3 小时时间内使所得溶液升温至 25°C。反应混合物用 10 mL 水淬灭, 用盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥, 在真空中浓缩。残余物在硅胶上通过柱色谱纯化得到呈无色油状的 2- 氧代 -3- 苯基环戊烷甲酸乙酯 (5.3 g, 22.82 mmol, 产率 73%)。LC-MS (M+K)<sup>+</sup>=273.2。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ ppm 7.32-7.39 (2H, m), 7.25-7.31 (1H, m), 7.19-7.25 (2H, m), 4.18-4.32 (2H,

m), 3.29-3.55 (2H, m), 1.87-2.62 (4H, m), 1.28-1.39 (3H, m)。

[0505] 中间体 R(4)

[0506] 2-氨基-7-苯基-6,7-二氢环戊二烯并[e][1,3]噁嗪-4(5H)-酮

[0507]

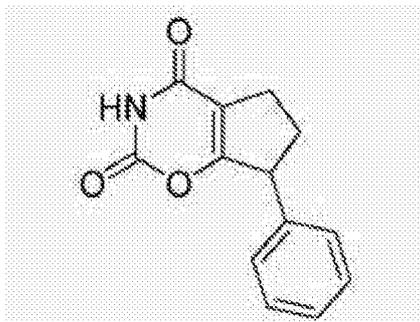


[0508] 使 2-甲基-2-硫代假脲硫酸盐 (1.336 g, 9.61 mmol) 溶解于水 (10 mL) 中并添加 KOH (1.128 g, 20.10 mmol)。在搅拌下添加 2-氧代-3-苯基环戊烷甲酸乙酯 (2.03 g, 8.74 mmol) 并在室温下搅拌反应混合物过夜。过滤反应混合物, 用水和乙醚洗涤, 且在无水硫酸钠上干燥得到呈白色固体状的 2-氨基-7-苯基-6,7-二氢环戊二烯并[e][1,3]噁嗪-4(5H)-酮 (1.22 g, 5.35 mmol, 产率 61.2%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=229.1。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.57-7.85 (2H, m), 7.08-7.47 (5H, m), 4.25-4.38 (1H, m), 1.72-2.73 (3H, m), 1.09-1.31 (1H, m)。

[0509] 中间体 R(5)

[0510] 7-苯基-6,7-二氢环戊二烯并[e][1,3]噁嗪-2,4(3H,5H)-二酮

[0511]



[0512] 在搅拌下使 2-氨基-7-苯基-6,7-二氢环戊二烯并[e][1,3]噁嗪-4(5H)-酮 (900 mg, 3.94 mmol) 溶解于 3 M 氯化氢水溶液 (32 mL, 96 mmol) 中。在回流下加热混合物 1 小时。冷却反应混合物并用乙酸乙酯萃取。有机层用碳酸氢钠饱和水溶液和盐水洗涤, 在无水硫酸钠上干燥并在真空中浓缩。在硅胶上通过柱色谱纯化得到 7-苯基-6,7-二氢环戊二烯并[e][1,3]噁嗪-2,4(3H,5H)-二酮 (350 mg, 1.527 mmol, 产率 38.7%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=230.0。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.34 (1H, br s), 7.35 (2H, t, *f*=7.3 Hz), 7.27-7.32 (1H, m), 7.18 (2H, d, *f*=7.3 Hz), 4.20 (1H, t, *f*=7.6 Hz), 2.82-2.91 (1H, m), 2.61-2.79 (2H, m), 2.11-2.21 (1H, m)。

[0513] 或

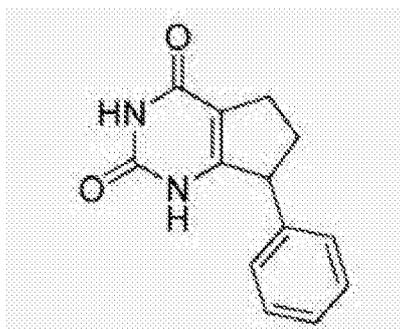
[0514] 在 58 °C 下搅拌 2-苯基环戊酮 (19.995 g, 125 mmol) 和异氰酸酯羰基氯 (carbonisocyanatidic chloride) (23.70 g, 225 mmol) 的溶液 1 小时并在 130 °C 下搅拌 45 分钟。所得焦油溶解于乙酸乙酯中并用饱和碳酸氢钠水溶液中和。有机层在无水硫酸

镁上干燥并过滤。产物在硅胶上通过柱色谱纯化得到呈淡褐色固体状的 7-苯基-6,7-二氢环戊二烯并[e][1,3]噁嗪-2,4(3H,5H)-二酮 (3.751 g, 16.36 mmol, 产率 13%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=230.0。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.34 (1H, br s), 7.35 (2H, t, *J*=7.3 Hz), 7.27-7.32 (1H, m), 7.18 (2H, d, *J*=7.3 Hz), 4.20 (1H, t, *J*=7.6 Hz), 2.82-2.91 (1H, m), 2.61-2.79 (2H, m), 2.11-2.21 (1H, m)。

[0515] 中间体 R(6)

[0516] 7-苯基-6,7-二氢-1*H*-环戊二烯并[d]噁嗪-2,4(3*H*,5*H*)-二酮

[0517]

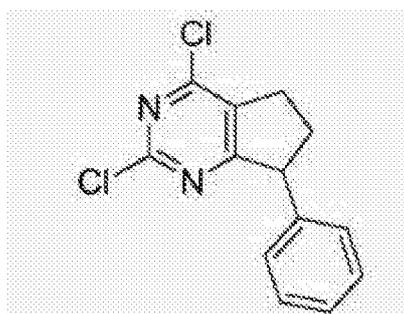


[0518] 在 350 mL 高压烧瓶中加热 7-苯基-6,7-二氢环戊二烯并[e][1,3]噁嗪-2,4(3H,5H)-二酮 (3.751 g, 16.36 mmol) 于浓氨水 (80 mL, 16.36 mmol) 中的溶液 5 小时。在真空中移除溶剂得到呈棕色固体状的 7-苯基-6,7-二氢-1*H*-环戊二烯并[d]噁嗪-2,4(3H,5H)-二酮 (3.73 g, 16.34 mmol, 产率 100%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=229.1。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.34 (2H, t, *J*=7.5 Hz), 7.26 (1H, t, *J*=7.3 Hz), 7.18 (2H, d, *J*=7.3 Hz), 5.39 (1H, br s), 4.14 (1H, d, *J*=7.3 Hz), 2.43-2.68 (2H, m), 1.80-1.88 (2H, m)。

[0519] 制剂 R

[0520] 2,4-二氯-7-苯基-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]噁嗪

[0521]



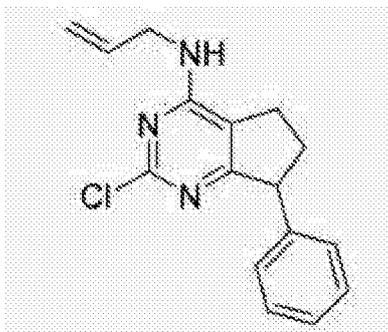
[0522] 在微波中于 110 °C 下加热 7-苯基-6,7-二氢-1*H*-环戊二烯并[d]噁嗪-2,4(3H,5H)-二酮 (1.241 g, 5.44 mmol) 于三氯氧磷 (14.93 mL, 163 mmol) 中的溶液 1 小时。添加所得物质至冰中。冰融化后,产物用二氯甲烷萃取。合并的有机萃取物在无水硫酸镁上干燥并过滤。在真空中移除溶剂且残余物在硅胶上通过柱色谱纯化得到呈浅棕色固体状的 2,4-二氯-7-苯基-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]噁嗪 (3.132 g, 72%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=265.0。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.31-7.37 (2H, m), 7.27 (1H, d, *J*=7.0 Hz), 7.15 (2H, d, *J*=7.9 Hz), 4.44 (1H, t, *J*=8.2 Hz), 3.09-3.18 (1H, m),

2.97-3.06 (1H, m), 2.73 (1H, ddd,  $J=9.0, 4.7, 4.6$  Hz), 2.26 (1H, ddd,  $J=8.5, 7.0, 6.7$  Hz)。

[0523] 制剂 *Ra*

[0524] *N*-烯丙基-2-氯-7-苯基-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]嘧啶-4-胺

[0525]

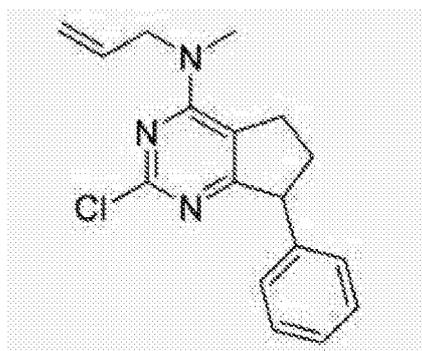


[0526] 在室温下向制剂 R(1 g, 3.80 mmol) 于乙腈 (10 mL) 中的溶液中依次添加二异丙基乙基胺 (0.973 g, 7.54 mmol) 和烯丙胺 (0.29 g, 4.12 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 18 小时。在减压下移除溶剂且残余物使用含 30% 乙酸乙酯的石油醚通过柱色谱 (60-120 目二氧化硅) 纯化得到呈灰白色固体状的 *N*-烯丙基-2-氯-7-苯基-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]嘧啶-4-胺 (0.7 g, 70%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=286.1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.75-7.72 (1H, m), 7.32-7.28 (3H, m), 7.24-7.13 (2H, m), 5.96-5.91 (1H, m), 5.22-5.11 (2H, m), 4.22-4.20 (1H, t,  $J=7.20$  Hz), 4.02 (2H, t,  $J=4.00$  Hz), 2.82-2.80 (1H, m), 2.79-2.55 (2H, m), 1.99-1.97 (1H, m)。

[0527] 制剂 *Rb*

[0528] *N*-烯丙基-2-氯-*N*-甲基-7-苯基-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]嘧啶-4-胺

[0529]

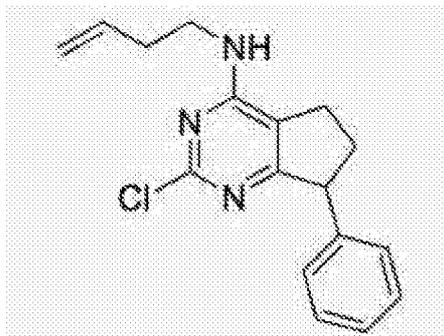


[0530] 在室温下向制剂 R(0.5 g, 1.88 mmol) 于乙腈 (5 mL) 中的溶液中依次添加二异丙基乙基胺 (0.48 g, 2.28 mmol) 和甲基烯丙胺 (0.22 g, 3.75 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 18 小时。在减压下移除溶剂且残余物使用含 30% 乙酸乙酯的石油醚通过柱色谱 (60-120 目二氧化硅) 纯化得到呈灰白色固体状的 *N*-烯丙基-2-氯-7-苯基-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]嘧啶-4-胺 (0.36 g, 63.6%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=300.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.31-7.29 (2H, m), 7.27-7.26 (1H, m), 7.19-7.12 (2H, m), 5.89-5.83 (1H, m), 5.26-5.17 (2H, m), 4.20-4.16 (3H, m), 3.20-3.16 (1H, m), 3.15 (3H, s), 3.09-3.07 (1H, m), 2.56 (1H, m), 2.07-2.03 (1H, m)。

[0531] 制剂 *Rc*

[0532] *N*-(丁-3-烯基)-2-氯-7-苯基-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]嘧啶-4-胺

[0533]

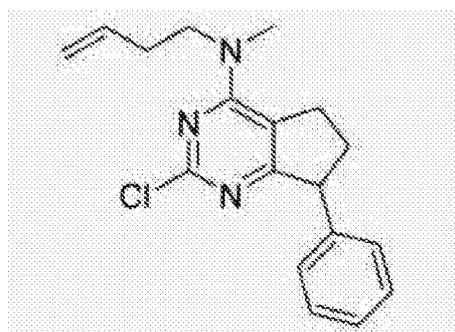


[0534] 在室温下向制剂 R(1 g, 3.71 mmol) 于乙腈 (10 mL) 中的溶液中依次添加二异丙基乙基胺 (0.86 g, 7.51 mmol) 和 3-丁烯-1-胺 (0.29 g, 4.13 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 18 小时。在减压下移除溶剂且残余物使用含 30% 乙酸乙酯的石油醚通过柱色谱 (60-120 目二氧化硅) 纯化得到呈白色固体状的 *N*-(丁-3-烯基)-2-氯-7-苯基-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]嘧啶-4-胺 (0.71 g, 63.3%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=300.1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.61 (1H, s), 7.53-7.52 (2H, m), 7.51-7.32 (1H, m), 7.29-7.13 (2H, m), 5.88-5.82 (1H, m), 5.13-5.039 (2H, m), 4.18 (1H, t, *J*=8.4 Hz), 3.45-3.40 (2H, m), 2.77 (1H, t, *J*=4.8 Hz), 2.66-2.58 (1H, m), 2.36-2.31 (2H, m), 2.00-1.98 (1H, m)。

[0535] 制剂 *Rd*

[0536] *N*-(丁-3-烯基)-2-氯-*N*-甲基-7-苯基-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]嘧啶-4-胺

[0537]

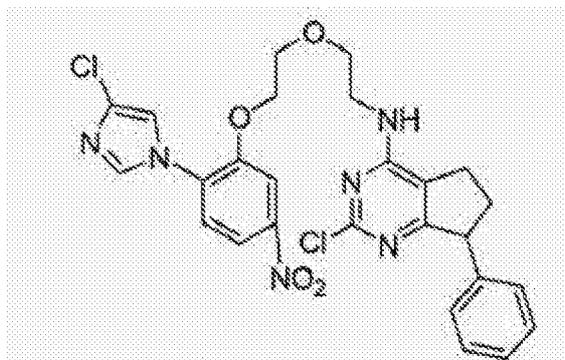


[0538] 在室温下向制剂 R(2 g, 7.5 mmol) 于乙腈 (50 mL) 中的溶液中依次添加二异丙基乙基胺 (1.95 g, 15.1 mmol) 和 *N*-甲基丁烯-1-胺 (制剂 M, 1.064 g, 8.25 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 18 小时。在减压下移除溶剂且残余物使用含 20% 乙酸乙酯的石油醚通过柱色谱 (60-120 目二氧化硅) 纯化得到呈棕色固体状的 *N*-(丁-3-烯基)-2-氯-*N*-甲基-7-苯基-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]嘧啶-4-胺 (1.1 g, 46.4%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=314.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.30-7.12 (5H, m), 5.81-5.77 (1H, m), 5.15-5.06 (2H, m), 4.2-4.163 (1H, m), 3.68-3.63 (2H, m), 3.2 (3H, s), 3.19-3.15 (1H, m), 3.09-3.06 (1H, m), 2.57-2.52 (1H, m), 2.42-2.40 (2H, m), 2.09-2.06 (1H, m)。

[0539] 制剂 *Re*

[0540] 2-氯-N-(2-(2-(2-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-5-硝基苯氧基)乙氧基)乙基)-7-苯基-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]嘧啶-4-胺

[0541]

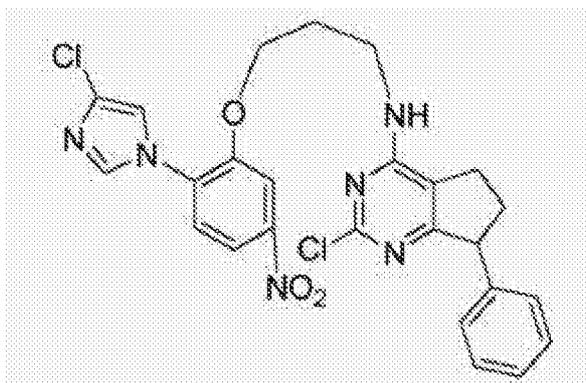


[0542] 在室温下向制剂 R(0.58 g, 2.208 mmol) 于乙腈 (20 mL) 中的溶液中依次添加二异丙基乙基胺 (0.56 g, 4.417 mmol) 和制剂 E(0.72 g, 2.208 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 18 小时。在减压下移除溶剂且残余物使用含 30% 至 40% 乙酸乙酯的石油醚通过柱色谱 (60-120 目二氧化硅) 纯化得到 2-氯-N-(2-(2-(2-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-5-硝基苯氧基)乙氧基)乙基)-7-苯基-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]嘧啶-4-胺 (0.5 g, 40.98%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=555.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.08 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.00-7.45 (1H, m), 7.44 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.30-7.12 (6H, m), 5.50 (1H, s), 4.36-4.26 (2H, m), 4.24-4.22 (1H, m), 3.90-3.88 (2H, m), 3.77-3.75 (4H, m), 2.84-2.62 (3H, m), 2.15-2.04 (1H, m)。

[0543] 制剂 *Rf*

[0544] 2-氯-N-(3-(2-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙基)-7-苯基-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]嘧啶-4-胺

[0545]



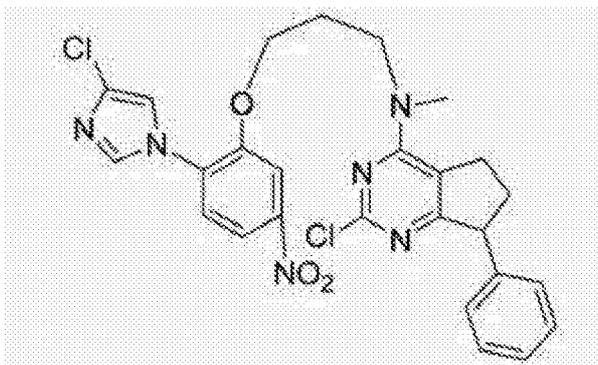
[0546] 在室温下向制剂 R(0.552 g, 2.11 mmol) 于乙腈 (20 mL) 中的溶液中依次添加二异丙基乙基胺 (0.54 g, 4.189 mmol) 和制剂 F(0.62 g, 2.11 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 18 小时。在减压下移除溶剂且残余物使用含 30% 至 40% 乙酸乙酯的石油醚通过柱色谱 (60-120 目二氧化硅) 纯化得到 2-氯-N-(3-(2-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙基)-7-苯基-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]嘧啶-4-胺 (0.45 g, 36.2%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=527.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.16 (1H, s), 7.99-7.94 (2H, m),

7.80-7.76 (2H, m), 7.58-7.56 (1H, m), 7.31-7.11 (5H, m), 4.30 (2H, t,  $J=6$  Hz), 4.19-4.15 (1H, m), 3.54-3.48 (2H, m), 2.78-2.52 (3H, m), 2.05-2.02 (2H, m), 1.99-1.94 (1H, m)。

[0547] 制剂 Rg

[0548] 2-氯-N-(3-(2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙基)-N-甲基-7-苯基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-胺

[0549]

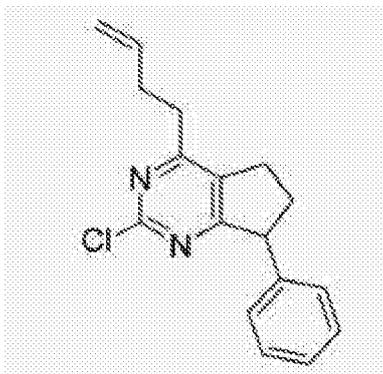


[0550] 在室温下向制剂 R(0.553 g, 2.09 mmol) 于乙腈 (20 mL) 中的溶液中依次添加二异丙基乙基胺 (0.54 g, 4.19 mmol) 和制剂 G(0.62 g, 2.09 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 18 小时。在减压下移除溶剂且残余物使用含 50% 至 60% 乙酸乙酯的石油醚通过柱色谱 (60-120 目二氧化硅) 纯化得到 2-氯-N-(3-(2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙基)-N-甲基-7-苯基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-胺 (0.55 g, 49.1%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=539.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.13 (1H, s), 8.00-7.98 (2H, m), 7.78-7.76 (2H, m), 7.31-7.11 (5H, m), 4.32 (2H, t,  $J=5.6$  Hz), 4.11 (1H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.70-3.65 (2H, m), 3.17 (3H, s), 3.13-3.08 (3H, m), 2.52-2.50 (1H, m), 2.12-2.10 (2H, m), 1.99-1.90 (1H, m)。

[0551] 制剂 Rh

[0552] 4-(丁-3-烯基)-2-氯-7-苯基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶

[0553]



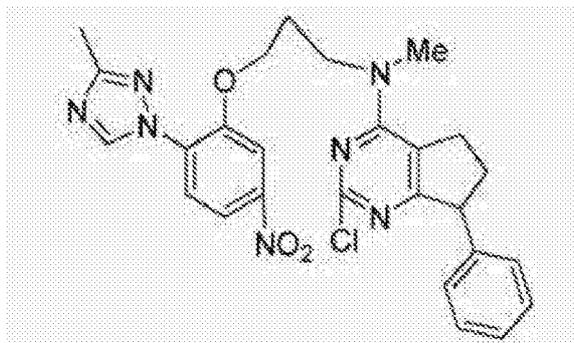
[0554] 将 2,4-二氯-7-苯基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶 (2 g, 7.54 mmol)、Fe(acac)<sub>2</sub> (0.400 g, 1.131 mmol)、THF (84 mL) 和 NMP (6.4 mL) 装入配备有回流冷凝器和氮气入口的 250 mL 三颈圆底烧瓶中。冷却所得溶液至 -78°C 且在 20 分钟时间内逐滴添加丁-3-烯基溴化镁 (20 mL)。在添加期间, 反应混合物的颜色自深红色变为棕色。在 -78°C

下搅拌 1 小时后, 添加另一份 20 mL 丁-3-烯基溴化镁且再搅拌 1 小时。使反应混合物升温至 0°C 并用饱和氯化铵溶液 (250 mL) 淬灭。接着用 MTBE (2×200 mL) 萃取, 用盐水 (25 mL) 洗涤, 在无水硫酸钠上干燥并在真空中浓缩得到粗棕色油。使用 40 g 二氧化硅柱和含 4-7% 乙酸乙酯的石油醚通过 Teledyne Isco 仪器纯化该油得到 4-(丁-3-烯基)-2-氯-7-苯基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶 (1.1 g, 51.2%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 285.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.33-7.24 (3H, m), 7.14-7.12 (2H, m), 5.89-5.83 (1H, m), 5.09-5.00 (2H, m), 4.37 (1H, t, J=7.2 Hz), 3.04-3.01 (1H, m), 2.94-2.92 (1H, m), 2.85-2.81 (2H, m), 2.71-2.66 (1H, m), 2.55-2.51 (2H, m), 2.23-2.19 (1H, m)。

[0555] 制剂 Ri

[0556] 2-氯-N-甲基-N-(3-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙基)-7-苯基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-胺

[0557]

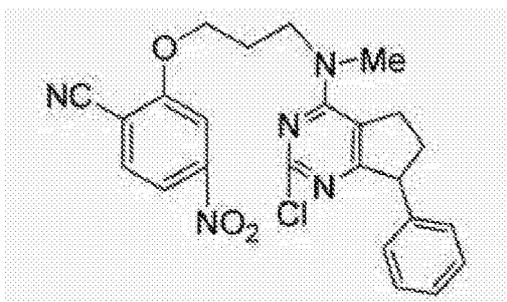


[0558] 在室温下向 N-甲基-3-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙-1-胺 (制剂 L, 1.20 g, 4.15 mmol) 于乙腈 (50 mL) 中的溶液中依次添加二异丙基乙胺 (0.731 g, 5.66 mmol) 和 2,4-二氯-7-苯基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶 (制剂 R, 1 g, 3.77 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 18 小时。在减压下移除溶剂且残余物溶解于二氯甲烷 (10 mL) 和二氧化硅 (2 g) 中。二氧化硅上所得化合物的浆料经快速柱色谱 (使用 Teledyne Isco 仪器 (12 g Redi-Sep 二氧化硅柱, 含 50% 乙酸乙酯的石油醚)) 得到呈浅黄色固体状的 2-氯-N-甲基-N-(3-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙基)-7-苯基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-胺 (1.2 g, 61.2%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 518.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.95 (1H, s), 8.05-7.93 (3H, m), 7.30-7.11 (5H, m), 4.35-4.31 (2H, m), 4.18-4.14 (1H, m), 3.87-3.70 (2H, s), 3.28 (3H, s), 3.21-3.07 (2H, m), 2.54-2.50 (1H, m), 2.27-2.24 (2H, m), 2.01-1.98 (1H, m)。

[0559] 制剂 Rj

[0560] 2-(3-((2-氯-7-苯基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)丙氧基)-4-硝基苯甲腈

[0561]

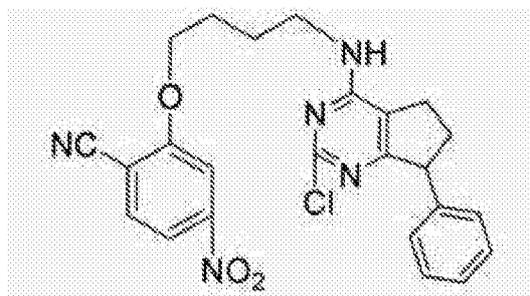


[0562] 在室温下向制剂R(1.24 g, 4.68 mmol)于乙腈(250 mL)中的溶液中依次添加二异丙基乙基胺(1.20 g, 9.35 mmol)和制剂I(1.10 g, 4.68 mmol)。在室温下搅拌反应混合物18小时。在减压下移除溶剂且残余物使用含60-80%乙酸乙酯的石油醚通过柱色谱(60-120目二氧化硅)纯化得到2-(3-((2-氯-7-苯基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)丙氧基)-4-硝基苯甲腈(0.8 g, 36.9%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>= 464.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.82-7.78 (2H, m), 7.55 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.54-7.13 (5H, m), 4.37-4.32 (2H, m), 4.15-4.11 (1H, m), 3.93-3.85 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.32-3.30 (1H, m), 3.20-3.17 (1H, m), 2.60-2.50 (1H, m), 2.28-2.23 (2H, m), 2.13-2.04 (1H, m)。

[0563] 制剂Rk

[0564] 2-(4-(2-氯-7-苯基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基氨基)丁氧基)-4-硝基苯甲腈

[0565]

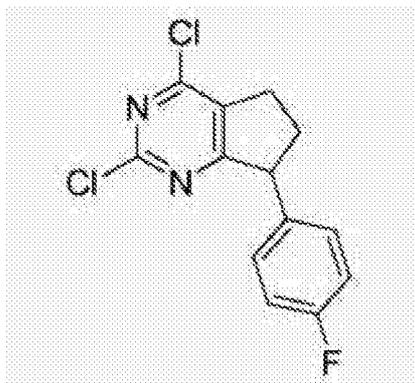


[0566] 在室温下向2,4-二氯-7-苯基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶(制剂R, 1.1 g, 4.163 mmol)于乙腈(40 mL)中的溶液中依次添加二异丙基乙基胺(0.807 g, 6.245 mmol)和2-(4-氨基丁氧基)-4-硝基苯甲腈(制剂O, 1.174 g, 4.99 mmol)。在室温下搅拌反应混合物18小时。在减压下移除溶剂且残余物溶解于二氯甲烷(10 mL)和二氧化硅(2 g)中。二氧化硅上所得化合物的浆料经快速柱色谱(使用Teledyne Isco仪器(12 g RediSep二氧化硅柱, 含50%乙酸乙酯的石油醚))得到呈浅黄色固体状的2-(4-(2-氯-7-苯基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基氨基)丁氧基)-4-硝基苯甲腈(0.9 g, 47%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=464.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.08 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.98 (1H, s), 7.91 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 7.57 (1H, m), 7.32-7.13 (5H, m), 4.39-4.35 (2H, t, *J*=6.4 Hz), 4.19-4.15 (1H, t, *J*=8.0 Hz), 3.46-3.33 (2H, m), 2.85-2.75 (1H, m), 2.60-2.50 (2H, m), 1.99-1.00 (1H, m), 1.88-1.75 (4H, m)。

[0567] 制剂S

[0568] 2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶

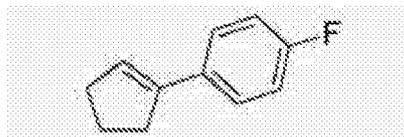
[0569]



[0570] 中间体 S(1)

[0571] 1-环戊烯基-4-氟苯

[0572]

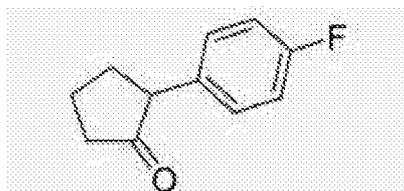


[0573] 在 0℃ 下向 0.5 M 4-氟苯基溴化镁 (298 mL, 149 mmol) 的 THF 溶液中小心添加环戊酮 (13.23 mL, 149 mmol)。添加结束后, 在回流下加热反应混合物 2 小时。添加冰 (10 g) 和 6 N 盐酸水溶液。反应混合物用乙醚萃取。将合并的有机萃取物用饱和亚硫酸氢钠水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液和水洗涤。有机层在无水硫酸镁上干燥并过滤。在真空中移除溶剂并在硅胶上通过柱色谱纯化残余物得到呈无色油状的 1-环戊烯基-4-氟苯 (24.155 g, 149 mmol, 产率 100%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=163.0。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.35-7.42 (2H, m), 6.95-7.02 (2H, m), 6.06-6.13 (1H, m), 2.63-2.71 (2H, m), 2.47-2.56 (2H, m), 1.96-2.06 (2H, m)。

[0574] 中间体 S(2)

[0575] 2-(4-氟苯基)环戊酮

[0576]



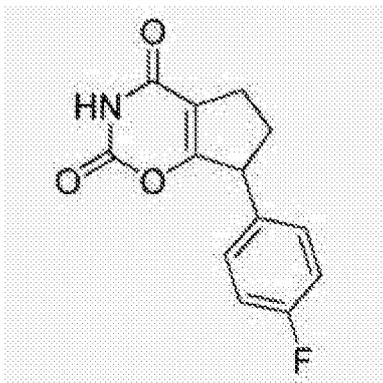
[0577] 将 80% 甲酸 (100 mL, 2618 mmol) 与 30% 过氧化氢 (23 mL, 149 mmol) 的混合物在 40℃ 下加温 10 分钟。在搅拌下小心地添加所得溶液至 1-环戊烯基-4-氟苯 (24.155 g, 149 mmol) 中。起初在室温下搅拌二相体系。一段时间后, 发生自发性放热反应且温度升至约 50℃。在室温下搅拌反应混合物 1 小时。通过小心添加饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应混合物。添加乙醚且剧烈振动分液漏斗内含物。分离有机层并用乙醚萃取水层。合并的有机萃取物在无水硫酸镁上干燥并过滤。在真空中移除溶剂并在硅胶上通过柱色谱纯化残余物得到呈无色油状的 2-(4-氟苯基)环戊酮 (18.557 g, 104 mmol, 产率 69.9%)。LC-MS

(M+H)<sup>+</sup>=177.2。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.12-7.18 (2H, m), 6.98-7.04 (2H, m), 3.29 (1H, dd, *J*=11.6, 8.5 Hz), 2.42-2.54 (2H, m), 2.27 (1H, ddd, *J*=19.1, 10.5, 8.9 Hz), 2.12-2.20 (1H, m), 2.01-2.12 (1H, m), 1.87-1.99 (1H, m)。

[0578] 中间体 S(3)

[0579] 7-(4-氟苯基)-6,7-二氢环戊二烯并[e][1,3]噁嗪-2,4(3*H*,5*H*)-二酮

[0580]

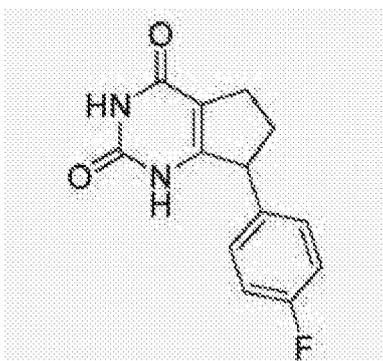


[0581] 在 58℃ 下加热 2-(4-氟苯基)环戊酮 (18.557 g, 104 mmol) 与异氰酸酯羰基氯 (19.77 g, 187 mmol) 的混合物 1 小时并在 130℃ 下加热 2 小时。冷却至室温后, 所得焦油溶解于乙酸乙酯中并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤。分离有机层并用乙酸乙酯萃取水层。合并的有机萃取物在无水硫酸镁上干燥并过滤。在真空中移除溶剂并在硅胶上通过柱色谱纯化残余物得到呈棕色固体状的 7-(4-氟苯基)-6,7-二氢环戊二烯并[e][1,3]噁嗪-2,4(3*H*,5*H*)-二酮 (13.527 g, 54.7 mmol, 产率 52.5%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=248.1。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 11.80 (1H, br s), 7.31-7.39 (2H, m), 7.16-7.22 (2H, m), 4.30-4.38 (1H, m), 2.63-2.73 (1H, m), 2.53-2.63 (2H, m), 1.84-1.95 (1H, m)。

[0582] 中间体 S(4)

[0583] 7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-1*H*-环戊二烯并[d]噁啉-2,4(3*H*,5*H*)-二酮

[0584]



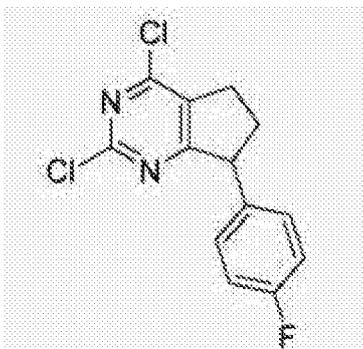
[0585] 在高压 (350 mL) 容器中于 100℃ 下加热 7-(4-氟苯基)-6,7-二氢环戊二烯并[e][1,3]噁嗪-2,4(3*H*,5*H*)-二酮 (13.527 g, 54.7 mmol) 于浓氢氧化铵 (150 mL, 3852 mmol) 中的溶液过夜。冷却反应混合物至 0℃ 并过滤。沉淀用水连续洗涤并通过使空气通过过滤器进行干燥且随后在真空中干燥得到 7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-1*H*-环戊二烯并[d]噁啉-2,4(3*H*,5*H*)-二酮 (4.670 g, 18.97 mmol, 产率 34.7%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=247.3。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 11.70-11.81 (2H, br s), 7.31-7.39 (2H, m), 7.16-7.22

(2H, m), 4.30-4.38 (1H, m), 2.63-2.73 (1H, m), 2.53-2.63 (2H, m), 1.84-1.95 (1H, m)。

[0586] 制剂 *S*

[0587] 2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶

[0588]

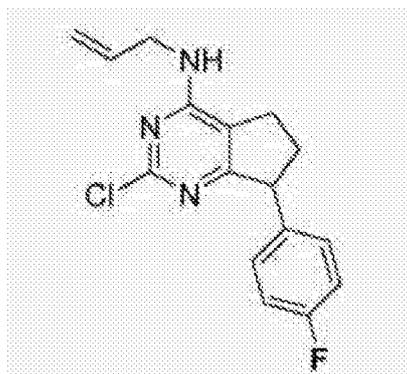


[0589] 在 110 °C 下搅拌 7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-1H-环戊二烯并[d]嘧啶-2,4(3H,5H)-二酮 (1 g, 4.06 mmol) 于氧氯化磷 (11.81 mL, 127 mmol) 和 *N,N*-二甲基苯胺 (3.94 mL, 31.1 mmol) 中的溶液过夜。将反应混合物小心倒于冰上。冰融化后,用二氯甲烷萃取水层。合并的有机萃取物在无水硫酸镁上干燥并过滤。在真空中移除溶剂且残余物在硅胶上通过柱色谱纯化得到呈深酒红色固体状的 2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶 (700.0 mg, 2.472 mmol, 产率 60.9%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=283.1。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.09-7.15 (2H, m), 7.03 (2H, t, *J*=8.5 Hz), 4.42 (1H, t, *J*=8.4 Hz), 3.10 (1H, dd, *J*=9.2, 4.6 Hz), 3.01 (1H, d, *J*=8.2 Hz), 2.73 (1H, d, *J*=8.9 Hz), 2.15-2.27 (1H, m)。

[0590] 制剂 *Sa*

[0591] *N*-烯丙基-2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-胺

[0592]



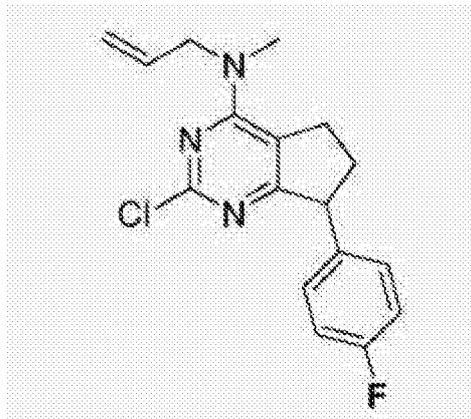
[0593] 在室温下向制剂 *S* (1.2 g, 4.25 mmol) 于乙腈 (10 mL) 中的溶液中依次添加二异丙基乙基胺 (0.824 g, 6.38 mmol) 和丙-2-烯-1-胺 (0.393 g, 5.52 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 18 小时。在减压下移除溶剂且残余物使用含 30% 乙酸乙酯的石油醚通过柱色谱 (60-120 目二氧化硅) 纯化得到呈浅棕色固体状的 *N*-烯丙基-2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-胺 (1 g, 78%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>= 304.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.25-7.07 (2H, m), 7.00-6.95 (2 H, m), 5.99-5.93 (1H, m), 5.30-5.20 (2H, m), 4.67 (1H, br s), 4.26-4.17 (3H, m), 2.78-2.64 (3H, m),

2.11-2.05 (1H, m)。

[0594] 制剂 *Sb*

[0595] *N*-烯丙基-2-氯-7-(4-氟苯基)-*N*-甲基-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]嘧啶-4-胺

[0596]

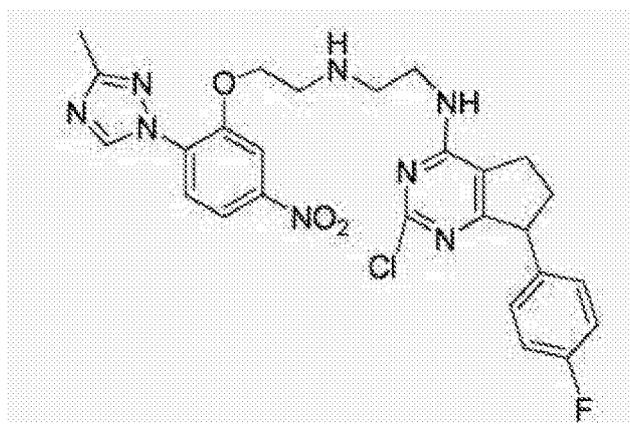


[0597] 在室温下向制剂 *S* (5 g, 17.66 mmol) 于乙腈 (100 mL) 中的溶液中依次添加二异丙基乙基胺 (3.42 g, 26.5 mmol) 和 *N*-甲基丙-2-烯-1-胺 (1.507 g, 21.19 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 18 小时。在减压下移除溶剂且残余物使用含 50% 乙酸乙酯的石油醚通过柱色谱 (60-120 目二氧化硅) 纯化得到呈白色固体状的 *N*-烯丙基-2-氯-7-(4-氟苯基)-*N*-甲基-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]嘧啶-4-胺 (4.5 g, 80%)。LC-MS  $(M+H)^+ = 318.0$ 。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.11-7.07 (2H, m), 6.99-6.95 (2H, m), 5.89-5.82 (1H, m), 5.29-5.17 (2H, m), 4.2-4.14 (3H, m), 3.19 (3H, s), 3.16-3.05 (2H, m), 2.56-2.51 (1H, m), 1.99-1.97 (1H, m)。

[0598] 制剂 *Sc*

[0599] *M*-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)-*N*-(2-(2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)乙基)乙烷-1,2-二胺

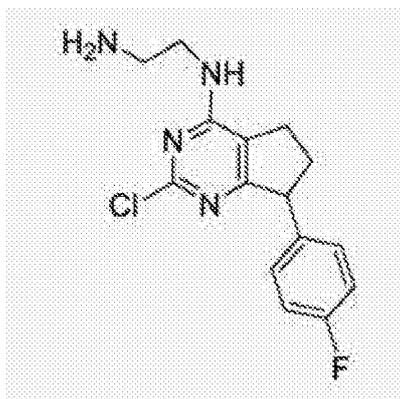
[0600]



[0601] 制剂 *Sc* 步骤 (1)

[0602] *M*-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)乙烷-1,2-二胺

[0603]

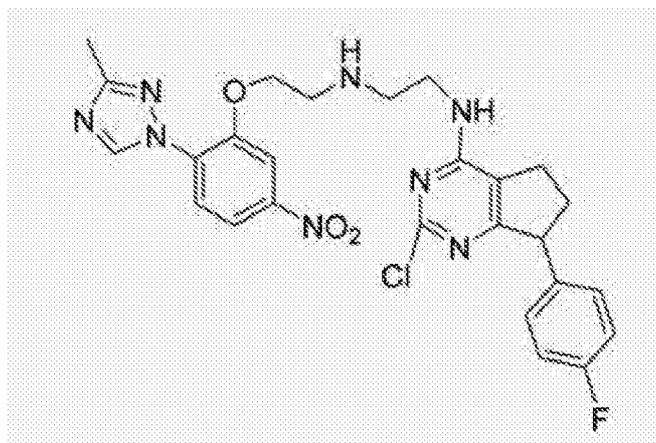


[0604] 在室温下向 2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶 (0.5 g, 1.77 mmol) 于乙腈 (5 mL) 中的溶液中依次添加二异丙基乙基胺 (0.343 g, 2.659 mmol) 和乙烷-1,2-二胺 (0.138 g, 2.30 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 18 小时。在减压下移除溶剂且残余物溶解于二氯甲烷 (5 mL) 和二氧化硅 (1 g) 中。二氧化硅上所得化合物的浆料经快速柱色谱 (使用 Teledyne Isco 仪器 (12 g RediSep 二氧化硅柱, 含 10% 甲醇的氯仿)) 得到呈深棕色固体状的标题化合物 1-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)乙烷-1,2-二胺 (0.35 g, 64.5%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=307.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.11-7.08 (2H, m), 6.99-6.95 (2H, m), 5.40 (1H, br s), 4.25-4.22 (1H, m), 3.61-3.57 (2H, m), 2.99-2.98 (2H, m), 2.78-2.62 (3H, m), 2.10-2.09 (1H, m)。

[0605] 制剂 Sc

[0606] 1-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)-N2-(2-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)乙基)乙烷-1,2-二胺

[0607]



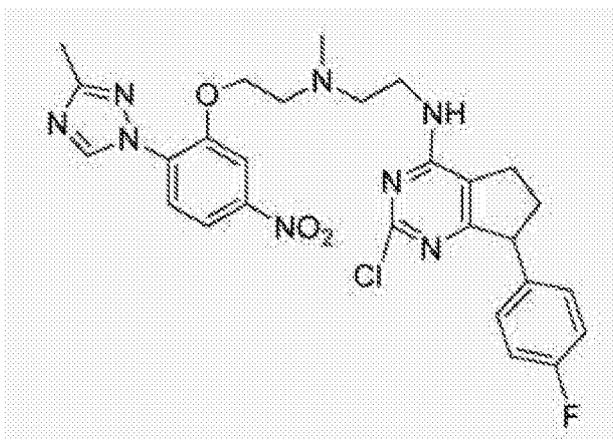
[0608] 在室温下向 1-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)乙烷-1,2-二胺 (0.5 g, 1.63 mmol) 于 DMF (3 mL) 中的溶液中依次添加 TEA (0.247 g, 2.44 mmol) 和 1-(2-(2-溴乙氧基)-4-硝基苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑 (0.798 g, 2.44 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 18 小时。在减压下移除溶剂且残余物溶解于二氯甲烷 (5 mL) 和二氧化硅 (1 g) 中。二氧化硅中所得化合物的浆料经

快速柱色谱（使用 Teledyne Isco 仪器（12 g RediSep 二氧化硅柱，含 10% 甲醇的氯仿））得到呈棕色固体状的 N1-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)-N2-(2-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)乙基)乙烷-1,2-二胺 (0.25 g, 27.7%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=553.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.25 (1H, s), 7.14-7.08 (3H, m), 6.99-6.95 (2H, m), 6.41 (1H, s), 6.33-6.31 (1H, d, J=8.4 Hz), 4.39 (1H, br s), 4.16-4.12 (1H, t, J=8.8 Hz), 3.93-3.88 (4H, m), 3.22-3.09 (6H, m), 2.55-2.54 (1H, m), 2.46 (3H, s), 1.99-1.98 (1H, m)。

[0609] 制剂 Sd

[0610] M-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)-N2-甲基-N2-(2-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)乙基)乙烷-1,2-二胺

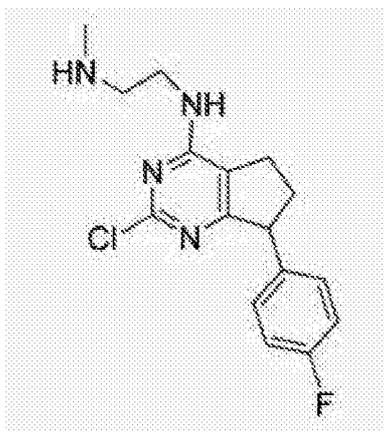
[0611]



[0612] 制剂 Sd 步骤 (1)

[0613] M-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)-N2-甲基乙烷-1,2-二胺

[0614]

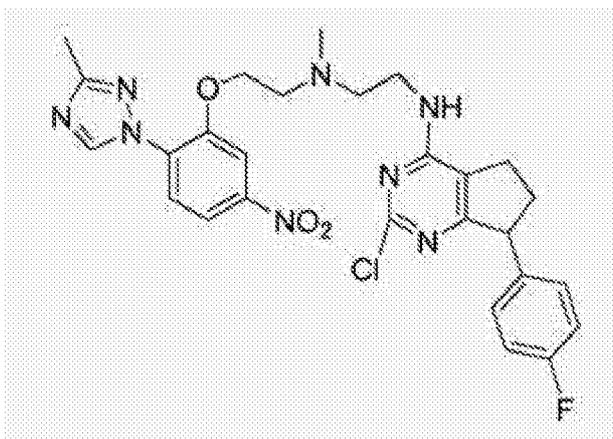


[0615] 在室温下向 2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶 (2.0 g, 7.06 mmol) 于乙腈 (50 mL) 中的溶液中依次添加二异丙基乙基胺 (1.369 g, 10.60 mmol) 和 N-1-甲基乙烷-1,2-二胺 (0.628 g, 8.48 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 18 小时。在减压下移除溶剂且残余物溶解于二氯甲烷 (10 mL) 和二氧化硅 (2 g) 中。二氧化硅上所得化合物的浆料经快速柱色谱（使用 Teledyne Isco 仪器（12 g RediSep 二氧化硅柱，含 10% 甲醇的氯仿））得到呈浅棕色固体状的 M-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯

并 [d] 嘧啶-4-基)-N2-甲基乙烷-1,2-二胺 (1.6 g, 70.6%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=321.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.13 (2H, br s), 7.22-7.11 (4H, m), 4.21-4.17 (1H, t, *J*=8.0 Hz), 3.82-3.79 (2H, m), 3.27 (3H, s), 3.19-3.04 (4H, m), 2.55-2.54 (1H, m), 1.99-1.98 (1H, m)。

[0616] 制剂 *Sd*

[0617] M-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)-N2-甲基-N2-(2-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)乙基)乙烷-1,2-二胺  
[0618]



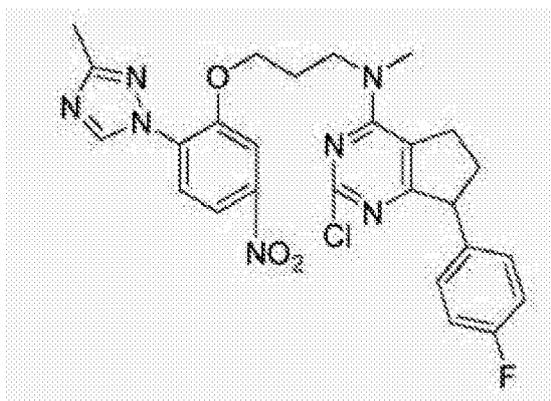
[0619] 在室温下向 M-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)-N2-甲基乙烷-1,2-二胺 (0.2 g, 0.623 mmol) 于 DMF (3 mL) 中的溶液中依次添加 TEA (0.095 g, 0.935 mmol) 和 1-(2-(2-溴乙氧基)-4-硝基苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑 (制剂 J, 0.245 g, 0.233 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 18 小时。在减压下移除溶剂且残余物溶解于二氯甲烷 (5 mL) 和二氧化硅 (1 g) 中。二氧化硅中所得化合物的浆料经快速柱色谱 (使用 Teledyne Isco 仪器 (12 g RediSep 二氧化硅柱, 含 10% 甲醇的氯仿)) 得到呈深棕色固体状的 M-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)-N2-甲基-N2-(2-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)乙基)乙烷-1,2-二胺 (0.04 g, 13.12%)。

[0620] LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=567.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.25 (1H, s), 7.14-7.08 (3H, m), 6.99-6.95 (2H, m), 6.41 (1H, s), 6.32 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 4.39 (2H, br s), 4.14 (1H, t, *J*=8.8 Hz), 3.93-3.88 (4H, m), 3.22-3.09 (6H, m), 2.55-2.54 (1H, m), 2.46 (3H, s), 1.99-1.98 (1H, m)。

[0621] 制剂 *Se*

[0622] 2-氯-7-(4-氟苯基)-N-甲基-N-(3-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-胺

[0623]

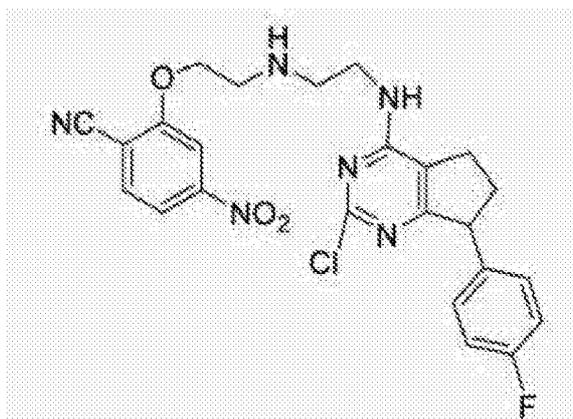


[0624] 在室温下向制剂L(1.1 g, 3.78 mmol)于乙腈(50 mL)中的溶液中依次添加二异丙基乙基胺(0.976 g, 7.55 mmol)和制剂S(1.28 g, 4.53 mmol)。在室温下搅拌反应混合物18小时。在减压下移除溶剂且残余物使用含20%至30%乙酸乙酯的石油醚通过柱色谱(60-120目二氧化硅)纯化得到2-氯-7-(4-氟苯基)-N-甲基-N-(3-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-胺(1.2 g, 59.2%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=539.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.91 (1H, s), 8.04 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 7.99-7.92 (2H, m), 7.09-7.06 (2H, m), 6.97 (1H, t, *J*=8.8 Hz), 4.33 (2H, t, *J*=6 Hz), 4.13 (2H, t, *J*=8 Hz), 3.88-3.76 (2H, m), 3.27 (3H, s), 3.18-3.05 (2H, m), 2.55 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.25 (2H, q, *J*=6.4 Hz), 2.00-1.96 (1H, m)。

[0625] 制剂 *Sf*

[0626] 2-(2-(2-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基氨基)乙基氨基)乙氧基)-4-硝基苯甲腈

[0627]



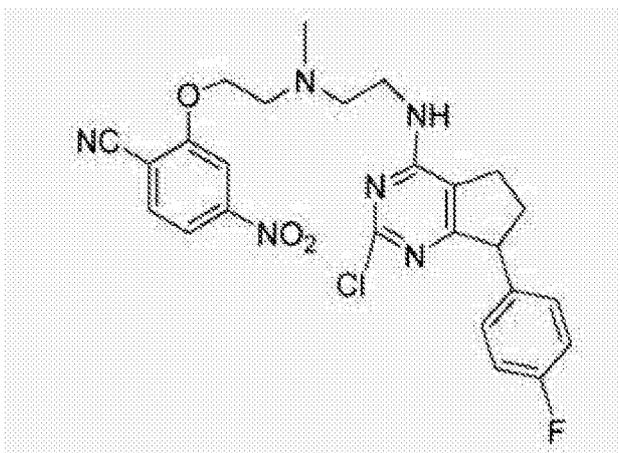
[0628] 在室温下向M-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)乙烷-1,2-二胺{制备 *Sc*步骤(1), 1.0 g, 3.265 mmol}于DMF(5 mL)中的溶液中依次添加TEA(0.495 g, 4.89 mmol)和2-(2-溴乙氧基)-4-硝基苯甲腈(制剂N, 1.05 g, 3.91 mmol)。在室温下搅拌反应混合物18小时。在减压下移除溶剂且残余物溶解于二氯甲烷(5 mL)和二氧化硅(1 g)中。二氧化硅中所得化合物的浆料经快速柱色谱(使用Teledyne Isco仪器(12 g Redi Sep二氧化硅柱, 含10%甲醇的氯仿))得到呈浅黄色固体状的2-(2-(2-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基氨基)乙基氨基)乙氧基)-4-硝基苯甲腈(0.35 g, 21.7%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>= 497.2。<sup>1</sup>H NMR (400

MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.93–7.91 (1H, d,  $J=6.8$  Hz), 7.90 (1H, s), 7.86–7.85 (1H, m), 7.12–7.00 (2H, m), 6.98–6.96 (2H, m), 5.30 (1H, br s), 4.34–4.32 (2H, m), 4.26–4.24 (1H, m), 3.70–3.66 (2H, m), 3.21–3.19 (2H, m), 3.04–3.02 (2H, m), 2.78–2.63 (3H, m), 1.99–1.98 (1H, m)。

[0629] 制剂 *Sg*

[0630] 2-(2-((2-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基氨基)乙基)(甲基)氨基)乙氧基)-4-硝基苯甲腈

[0631]

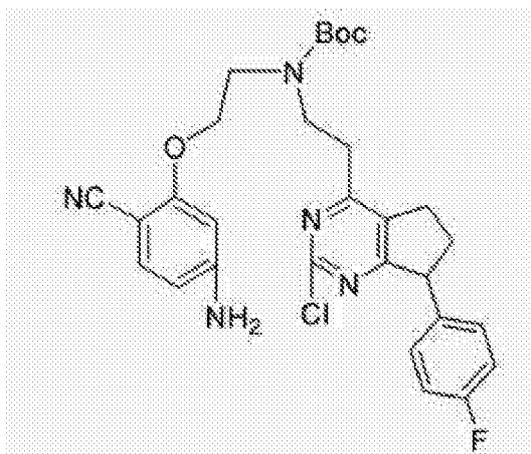


[0632] 在室温下向 *M*-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)-*N*2-甲基乙烷-1,2-二胺 {制备 *Sd* 步骤 (1), 0.5 g, 1.56 mmol} 于 DMF (5 mL) 中的溶液中依次添加 TEA (0.234 g, 2.34 mmol) 和 2-(2-溴乙氧基)-4-硝基苯甲腈 (0.423 g, 1.56 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 18 小时。在减压下移除溶剂且残余物溶解于二氯甲烷 (5 mL) 和二氧化硅 (1 g) 中。二氧化硅中所得化合物的浆料经快速柱色谱 (使用 Teledyne Isco 仪器 (12 g RediSep 二氧化硅柱, 含 10% 甲醇的氯仿)) 得到呈深棕色固体状的 2-(2-((2-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基氨基)乙基)(甲基)氨基)乙氧基)-4-硝基苯甲腈 (0.3 g, 37.68%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=511.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.91–7.89 (1H, m), 7.85 (1H, s), 7.72–7.70 (1H, m), 7.14–7.10 (2H, m), 6.98–6.96 (2H, m), 4.42–4.39 (2H, m), 4.17–4.15 (1H, m), 3.66–3.56 (2H, m), 3.49 (3H, s), 3.35–3.26 (2H, m), 3.18–3.12 (4H, m), 2.78–2.63 (1H, m), 1.99–1.98 (1H, m)。

[0633] 制剂 *Sh*

[0634] 2-(5-氨基-2-氰基苯氧基)乙基(2-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

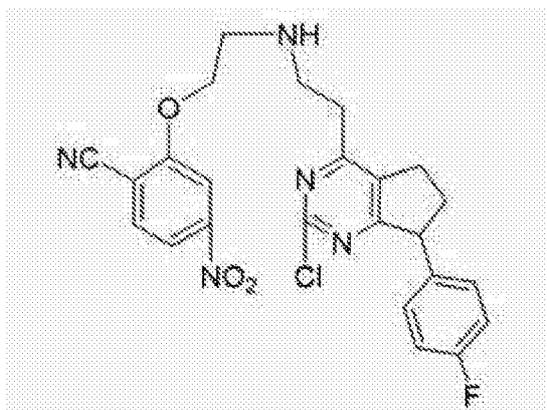
[0635]



[0636] 制剂 *Sh*步骤 (1)

[0637] 2-(2-(2-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]咪啉-4-基)乙基氨基)乙氧基)-4-硝基苯甲腈

[0638]

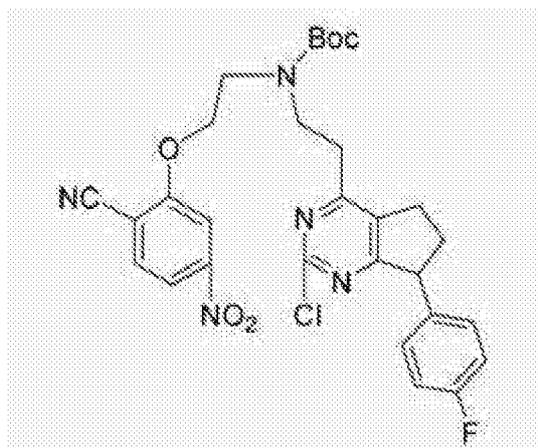


[0639] 在氮气下于 110°C 下使 2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]咪啉 (0.1 g, 0.353 mmol)、三丁基乙烯基锡烷 (0.118 g, 0.371 mmol)、四(三苯基膦)钯 (0.0081 g, 0.0070 mmol) 于甲苯 (20 mL) 中的混合物回流 2 小时。在减压下 (高真空) 移除溶剂且残余物溶解于 4 mL THF/MeOH(3:1) 中。添加 2-(2-氨基乙氧基)-4-硝基苯甲腈 (0.088 g, 0.424 mmol) 并在 75°C 下使混合物回流 18 小时同时通过 LC-MS 进行监测。在减压下移除溶剂且残余物溶解于二氯甲烷 (5 mL) 和二氧化硅 (1 g) 中。二氧化硅上所得化合物的浆料经快速柱色谱 (使用 Teledyne Isco 仪器 (4 g RediSep 二氧化硅柱, 含 10% 甲醇的氯仿)) 得到呈深棕色胶粘液体状的 2-(2-((2-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]咪啉-4-基)乙基)氨基)乙氧基)-4-硝基苯甲腈 (0.035 g, 20.56%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=482.0。<sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.93 (1H, d, *f*=8.4 Hz), 7.87 (1H, s), 7.74 (1H, d, *f*=8.4 Hz), 7.13-7.10 (2H, m), 7.02-6.98 (2H, m), 4.45-4.44 (2H, m), 4.36 (1H, t, *f*=8.4 Hz), 3.44-3.41 (4H, m), 3.11-3.09 (2H, m), 2.97-2.88 (2H, m), 2.74-2.66 (1H, m), 2.21-2.12 (1H, m)。

[0640] 制剂 *Sh*步骤 (2)

[0641] 2-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]咪啉-4-基)乙基(2-(2-氰基-5-硝基苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0642]

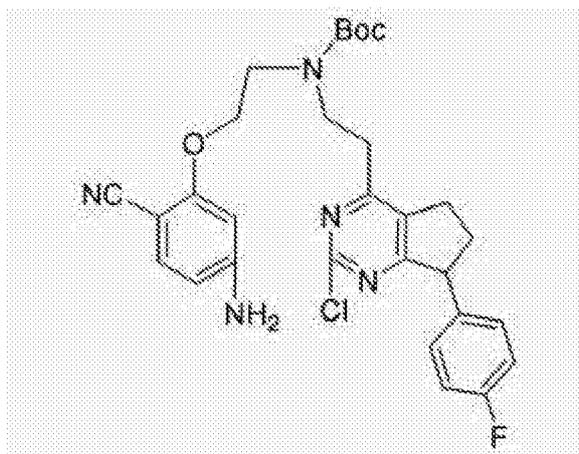


[0643] 向冰冷的 (2-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)乙基)(2-(2-氰基-5-硝基苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯 (0.025 g, 0.052 mmol)、TEA (0.0052 g, 0.052 mmol) 于 DCM (3 mL) 中的溶液中添加二碳酸二-叔丁酯 (0.011 g, 0.052 mmol) 并在室温下搅拌混合物 60 分钟。在减压下移除溶剂且残余物溶解于二氯甲烷 (3 mL) 和二氧化硅 (0.5 g) 中。二氧化硅上所得化合物的浆料经快速柱色谱 (使用 Teledyne Isco 仪器 (4 g Redi-Sep 二氧化硅柱, 含 10% 甲醇的氯仿)) 得到呈浅棕色固体状的 (2-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)乙基)(2-(2-氰基-5-硝基苯氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯 (0.02 g, 66.2%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=582.2。<sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.92 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.87 (1H, s), 7.77 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.16-7.13 (2H, m), 7.03-7.01 (2H, m), 4.38-4.34 (3H, m), 3.87-3.77 (4H, m), 3.10-2.90 (4H, m), 2.73-2.69 (1H, m), 2.25-2.19 (1H, m), 1.42 (9H, s)。

[0644] 制剂 Sh

[0645] 2-(5-氨基-2-氰基苯氧基)乙基(2-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯

[0646]



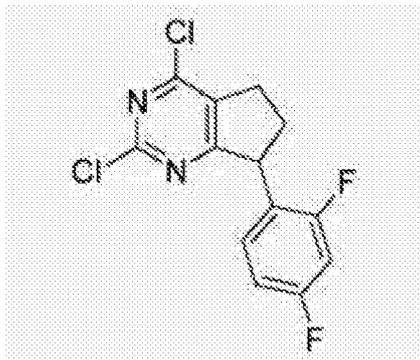
[0647] 将 325 目的铁粉 (0.0095 g, 0.172 mmol) 添加至装有 (2-(5-氨基-2-氰基苯氧基)乙基)-(2-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯 (0.02 g, 0.034 mmol)、3 mL 甲醇:水 (2:1) 和氯化铵 (0.0091 g, 0.172 mmol) 的混合物的圆底烧瓶中。将水冷却回流冷凝器连接至烧瓶并在剧烈搅拌下加热非均质混合物至 65°C 维持 150 分钟。过滤反应混合物并用甲醇洗涤。在真空中移除

溶剂。将 EtOAc 添加至残余物中并用盐水洗涤。有机层在硫酸钠上干燥, 过滤并浓缩。残余物经快速柱色谱 (使用 Teledyne Isco 仪器 (4 g Redi-Sep 二氧化硅柱, 含 10% MeOH 的  $\text{CHCl}_3$ )) 得到呈灰白色固体状的标题化合物 (0.01 g, 52.7%)。LC-MS  $(\text{M}+\text{H})^+=552.2$ 。 $^1\text{H}$  NMR: (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.29-7.25 (1H, m), 7.13-6.99 (4H, m), 6.23-6.11 (2H, m), 4.31 (1H, t,  $J=8.0$  Hz), 4.15-4.06 (4H, m), 3.87-3.83 (2H, m), 3.65 (2H, s), 3.15-2.95 (4H, m), 2.72-2.63 (1H, m), 2.17-2.12 (1H, m), 1.56 (9H, s)。

[0648] 制剂 T

[0649] 2,4-二氯-7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶

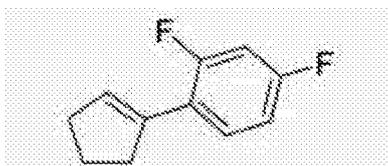
[0650]



[0651] 中间体 T(1)

[0652] 1-环戊烯基-2,4-二氟苯

[0653]

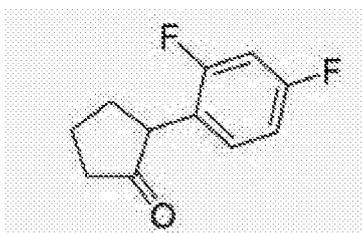


[0654] 在  $0^\circ\text{C}$  下向 0.497 M (2,4-二氟苯基) 溴化镁 (32.4 g, 149 mmol) 的 THF 溶液中小心添加环戊酮 (13.23 mL, 149 mmol)。添加结束后, 在回流下加热反应混合物 2 小时。添加冰 (10 g) 和 6 N 盐酸水溶液。反应混合物用乙醚萃取。合并的有机萃取物用饱和亚硫酸氢钠水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液和水洗涤。有机层在无水硫酸镁上干燥并过滤。在真空中移除溶剂并在硅胶上通过柱色谱纯化残余物得到呈无色油状的 1-环戊烯基-2,4-二氟苯 (7.064 g, 39.2 mmol, 产率 26.3%)。LC-MS  $(\text{M}+\text{H})^+=181.0$ 。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.22-7.31 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 6.26-6.31 (1H, m), 2.68-2.74 (2H, m), 2.51-2.58 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m)。

[0655] 中间体 T(2)

[0656] 2-(2,4-二氟苯基)环戊酮

[0657]

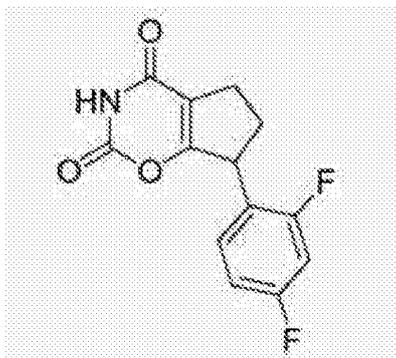


[0658] 在 40℃ 下温热 90% 甲酸 (26.4 mL, 689 mmol) 与 30% 过氧化氢 (6.0 mL, 39.2 mmol) 的混合物 10 分钟。在搅拌下小心地添加所得溶液至 1-环戊烯基-2,4-二氟苯 (7.064 g, 39.2 mmol) 中。起初在室温下搅拌二相体系。一段时间后, 发生自发性放热反应且温度升至约 50℃。在室温下搅拌反应混合物 2 小时。通过小心添加饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应混合物。添加乙醚且剧烈振动分液漏斗内含物。分离有机层并用乙醚萃取水层。合并的有机萃取物在无水硫酸镁上干燥并过滤。在真空中移除溶剂并在硅胶上通过柱色谱纯化残余物得到呈无色油状的 2-(2,4-二氟苯基)环戊酮 (3.503 g, 17.85 mmol, 产率 45.5%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=195.2。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.08 (1H, td, *J*=8.4, 6.4 Hz), 6.76-6.86 (2H, m), 3.42 (1H, dd, *J*=12.2, 8.9 Hz), 2.42-2.53 (2H, m), 2.28-2.39 (1H, m), 2.13-2.23 (1H, m), 1.86-2.10 (2H, m)。

[0659] 中间体 T(3)

[0660] 7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氢环戊二烯并 [e][1,3] 噁嗪 -2,4(3*H*,5*H*)-二酮

[0661]

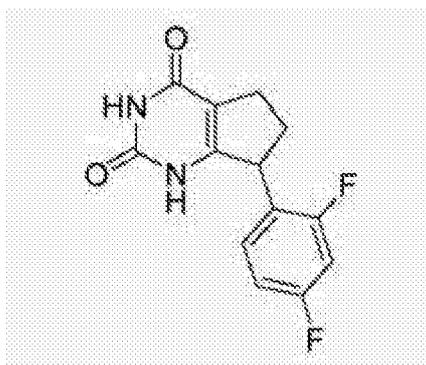


[0662] 在 58℃ 下加热 2-(2,4-二氟苯基)环戊酮 (1.014 g, 5.17 mmol) 与 50 重量% 异氰酸酯羰基氯的甲苯溶液 (1.963 g, 9.30 mmol) 的混合物 1 小时并在 120℃ 下加热 3 小时。反应混合物溶解于乙酸乙酯中并用碳酸氢钠水溶液洗涤。分离有机层并用乙酸乙酯萃取水层。合并的有机萃取物在无水硫酸镁上干燥并过滤。在真空中移除溶剂并在硅胶上通过柱色谱纯化残余物得到呈棕色固体状的 7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氢环戊二烯并 [e][1,3] 噁嗪 -2,4(3*H*,5*H*)-二酮 (499.3 mg, 1.883 mmol, 产率 36.4%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=266.2。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.19-8.64 (1H, m), 7.10 (1H, td, *J*=8.5, 6.3 Hz), 6.78-6.92 (2H, m), 4.36-4.49 (1H, m), 2.79-2.92 (1H, m), 2.59-2.78 (2H, m), 2.08 (1H, ddd, *J*=9.3, 6.9, 6.7 Hz)。

[0663] 中间体 T(4)

[0664] 7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氢-1*H*-环戊二烯并 [d] 噁嗪 -2,4(3*H*,5*H*)-二酮

[0665]

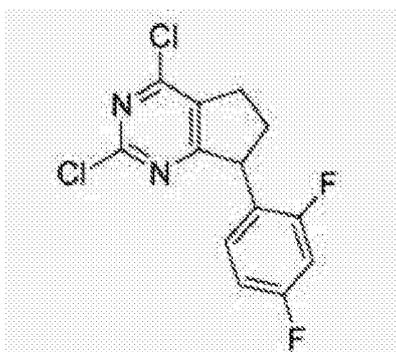


[0666] 以与关于制备中间体 S(4) 所描述的条件类似的方式将中间体 T(3) 转化为 7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氢-1H-环戊二烯并[d]嘧啶-2,4(3H,5H)-二酮。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=265.1。

[0667] 制剂 T

[0668] 2,4-二氯-7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶

[0669]

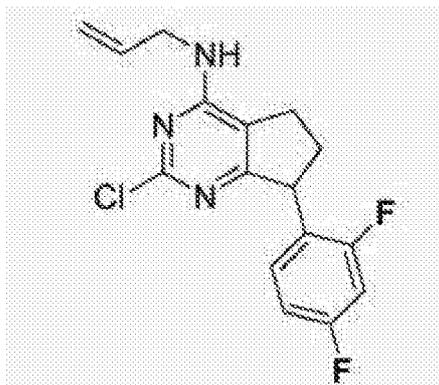


[0670] 将 7-苯基-6,7-二氢-1H-环戊二烯并[d]嘧啶-2,4(3H,5H)-二酮 (248.5 mg, 0.940 mmol) 于三氯氧磷 (10 mL) 中的溶液在微波中于 130°C 下加热 2 小时。反应混合物倒入装有冰的烧杯中。冰融化后,产物用二氯甲烷萃取。合并的有机萃取物在无水硫酸镁上干燥并过滤。在真空中移除溶剂且残余物在硅胶上通过柱色谱纯化得到呈浅棕色固体状的 2,4-二氯-7-苯基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶 (267.9 mg, 95%)。LC-MS (M-H)<sup>+</sup>=299.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.08-7.01 (1H, m), 6.88-6.80 (2H, m), 4.60 (1H, t, *J*=8.8 Hz), 3.17-3.09 (1H, m), 3.05-2.97 (1H, m), 2.78-2.69 (1H, m), 2.22-2.15 (1H, m)。

[0671] 制剂 Ta

[0672] N-烯丙基-2-氯-7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-胺

[0673]

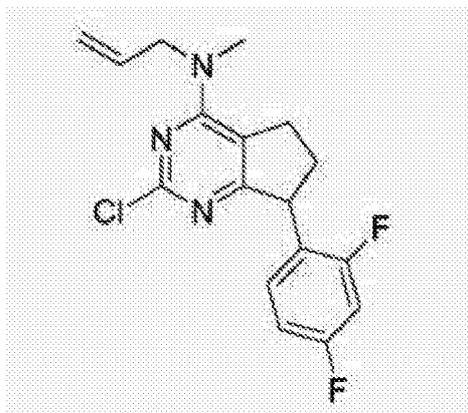


[0674] 在室温下向制剂 T (2 g, 7.5 mmol) 于乙腈 (25 mL) 中的溶液中依次添加二异丙基乙基胺 (2.58 g, 19.9 mmol) 和丙-2-烯-1-胺 (0.569 g, 9.9 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 18 小时。在减压下移除溶剂且残余物使用含 25% 乙酸乙酯的石油醚通过柱色谱 (60-120 目二氧化硅) 纯化得到呈灰白色固体状的 N-烯丙基-2-氯-7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-胺 (1.6 g, 75.7%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=321.5。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6.97-6.93 (1H, m), 6.81-6.76 (2H, m), 6.00-5.93 (1H, m), 5.31-5.30 (2H, m), 4.67 (1H, m), 4.83 (1H, m), 4.20-4.17 (2H, m), 2.75-2.66 (3H, m), 2.03 (1H, m)。

[0675] 制剂 Tb

[0676] N-烯丙基-2-氯-7-(2,4-二氟苯基)-N-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-胺

[0677]



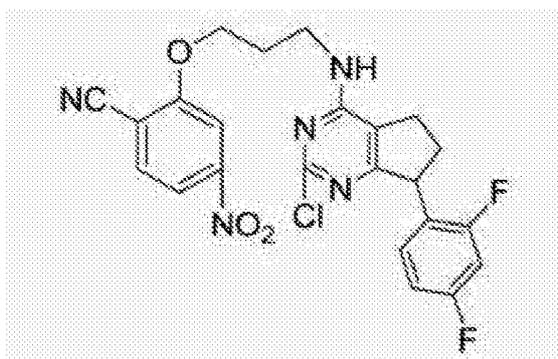
[0678] 在室温下向制剂 T (1.4 g, 4.65 mmol) 于乙腈 (25 mL) 中的溶液中依次添加二异丙基乙基胺 (1.8 g, 13.9 mmol) 和 N-甲基丙-2-烯-1-胺 (0.397 g, 5.58 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 18 小时。在减压下移除溶剂且残余物使用含 25% 乙酸乙酯的石油醚通过柱色谱 (60-120 目二氧化硅) 纯化得到呈灰白色固体状的 N-烯丙基-2-氯-7-(2,4-二氟苯基)-N-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-胺 (0.9 g, 57%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=336.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6.94-6.91 (1H, m), 6.81-6.76 (2H, m), 5.89-5.83 (1H, m), 5.27-5.17 (2H, m), 4.40 (1H, t, J=8.4 Hz), 3.20 (3H, s), 3.15-3.10 (2H, m), 2.56 (1H, t, J=4.4 Hz)。

[0679] 制剂 Tc

[0680] 2-(3-(2-氯-7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基氨

基)丙氧基)-4-硝基苯甲腈

[0681]

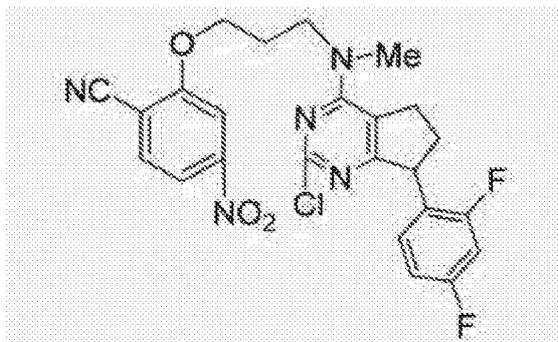


[0682] 在室温下向制剂 T (1.77 g, 5.88 mmol) 于乙腈 (250 mL) 中的溶液中依次添加二异丙基乙基胺 (1.51 g, 11.75 mmol) 和制剂 H (1.30 g, 5.88 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 18 小时。在减压下移除溶剂且残余物使用含 10% 乙酸乙酯的氯仿通过柱色谱 (60-120 目二氧化硅) 纯化得到 2-(3-(2-氯-7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并 [d] 嘧啶-4-基氨基)丙氧基)-4-硝基苯甲腈 (1.3 g, 45.5%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=486.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.91-7.89 (1H, m), 7.83 (1H, s), 7.76-7.74 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.97-6.93 (1H, m), 6.80-6.75 (2H, m), 4.37-4.99 (1H, br s), 4.47-4.45 (1H, m), 3.38-3.35 (2H, m), 3.86-3.82 (2H, m), 2.78-2.67 (3H, m), 2.32-2.29 (2H, m), 2.04-2.03 (1H, m)。

[0683] 制剂 Td

[0684] 2-(3-((2-氯-7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并 [d] 嘧啶-4-基)(甲基)氨基)丙氧基)-4-硝基苯甲腈

[0685]

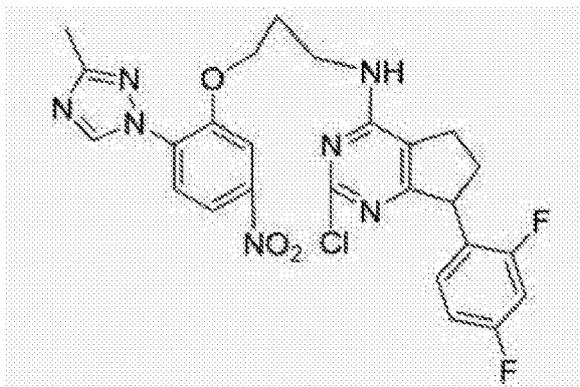


[0686] 在室温下向制剂 T (1.997 g, 6.63 mmol) 于乙腈 (250 mL) 中的溶液中依次添加二异丙基乙基胺 (1.071 g, 8.29 mmol) 和制剂 I (1.30 g, 5.53 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 18 小时。在减压下移除溶剂且残余物使用含 5% 至 10% 乙酸乙酯的氯仿通过柱色谱 (60-120 目二氧化硅) 纯化得到 2-(3-((2-氯-7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并 [d] 嘧啶-4-基)(甲基)氨基)丙氧基)-4-硝基苯甲腈 (1.1 g, 39.8%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=500.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.87-7.85 (1H, m), 7.80 (1H, s), 7.71-7.69 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.94-6.90 (1H, m), 6.80-6.75 (2H, m), 4.37-4.33 (3H, m), 3.98-3.94 (1H, m), 3.86-3.82 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.26-3.18 (2H, m), 2.59-2.57 (1H, m), 2.29-2.25 (2H, m), 1.95-1.85 (1H, m)。

[0687] 制剂 *Te*

[0688] 2-氯-7-(2,4-二氟苯基)-*N*-(3-(2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙基)-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]嘧啶-4-胺

[0689]

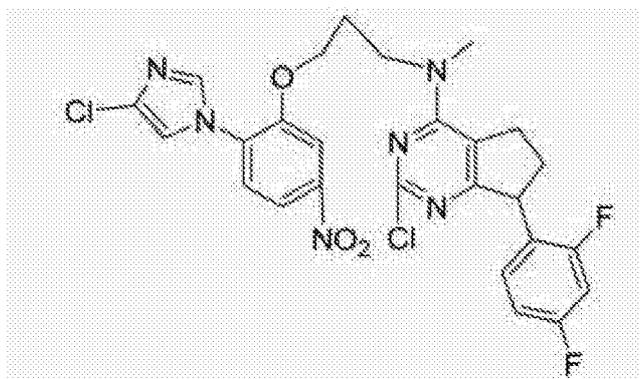


[0690] 在室温下向 2,4-二氯-7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]嘧啶(制剂T,0.717 g,2.38 mmol)于乙腈(40 mL)中的溶液中依次添加二异丙基乙基胺(0.420 g,3.25 mmol)和 3-(2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙-1-胺(制剂K,0.60 g,2.164 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 18 小时。在减压下移除溶剂且残余物溶解于二氯甲烷(10 mL)和二氧化硅(2 g)中。二氧化硅上所得化合物的浆料经快速柱色谱(使用 Teledyne Isco 仪器(12 g RediSep 二氧化硅柱,含 50% 乙酸乙酯的石油醚))得到呈浅黄色固体状的 2-氯-7-(2,4-二氟苯基)-*N*-(3-(2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙基)-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]嘧啶-4-胺(0.65 g,55.4%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=542.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.95 (1H, s), 8.05-7.93 (3H, m), 6.95-6.77 (3H, m), 4.86 (1H, br s), 4.86-4.85 (1H, m), 4.37-4.34 (2H, m), 3.75-3.75 (2H, s), 2.69-2.50 (3H, m), 2.50 (3H, s), 2.29-2.26 (2H, m), 2.01-1.98 (1H, m)。

[0691] 制剂 *Tf*

[0692] 2-氯-*N*-(3-(2-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙基)-7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]嘧啶-4-胺

[0693]



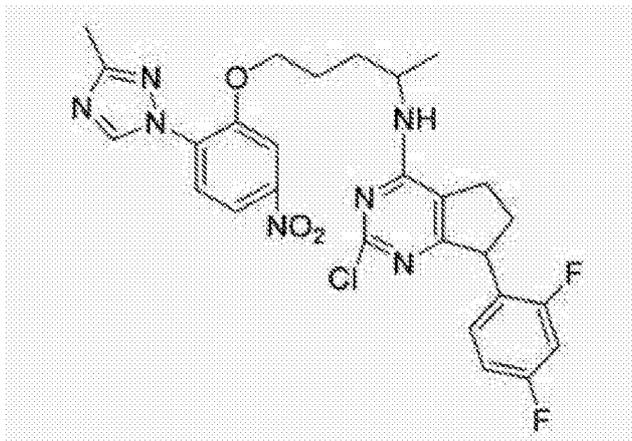
[0694] 在室温下向制剂 R(1.31 g,4.38 mmol)于乙腈(300 mL)中的溶液中依次添加二异丙基乙基胺(1.13 g,8.75 mmol)和制剂 G(1.36 g,4.38 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 18 小时。在减压下移除溶剂且残余物使用含 15-20% 乙酸乙酯的石油醚通过柱色谱

(60-120 目二氧化硅) 纯化得到 2-氯-N-(3-(2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丙基)-7-(2,4-二氟苯基)-N-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-胺 (1.6 g, 63.5%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=576.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.96-7.93 (1H, m), 7.91 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.42 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 7.21 (1H, s), 6.94-6.90 (1H, m), 6.80-6.75 (2H, m), 4.37 (1H, t, *J*=8.4 Hz), 4.29-4.26 (2H, m), 3.88-3.84 (1H, m), 3.67-3.64 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.15-3.06 (2H, m), 2.58-2.56 (1H, m), 2.19-2.04 (2H, m), 1.95-1.85 (1H, m)。

[0695] 制剂 *Tg*

[0696] 2-氯-7-(2,4-二氟苯基)-N-(5-(2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)戊-2-基)-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]嘧啶-4-胺

[0697]

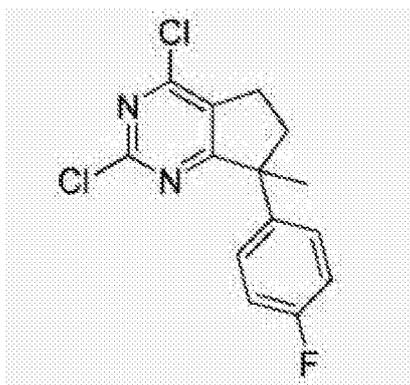


[0698] 在室温下向 2,4-二氯-7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]嘧啶 (907 mg, 3.01 mmol) 于乙腈 (150 mL) 中的溶液中依次添加二异丙基乙基胺 (1.05 g, 6.03 mmol) 和 5-(2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)戊-2-胺 (920 mg, 3.01 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 18 小时同时通过 LC-MS 进行监测。在减压下移除溶剂且残余物使用含 2-3% 甲醇的氯仿通过柱色谱 (60-120 目二氧化硅) 纯化得到呈黄色固体状的 2-氯-7-(2,4-二氟苯基)-N-(5-(2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)戊-2-基)-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]嘧啶-4-胺 (650 mg, 1.140 mmol, 产率 37.8%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=570.0。<sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.85 (1H, s), 8.07 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 8.00-7.96 (2H, m), 7.00-6.97 (1H, m), 6.81-6.78 (2H, m), 4.47-4.31 (5H, m), 2.72-2.64 (3H, m), 2.50 (3H, s), 2.04-1.98 (3H, m), 1.78-1.74 (2H, m), 1.32-1.25 (3H, m)。

[0699] 制剂 *U*

[0700] 2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-7-甲基-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]嘧啶

[0701]

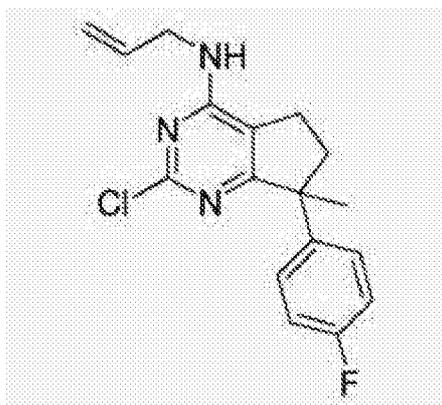


[0702] 在  $-78^{\circ}\text{C}$  下向 2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶(制剂 S, 3.56 g, 12.57 mmol) 于 DME(体积:84 mL) 中的溶液中逐滴添加 KHMDS(0.91 M 于 THF 中, 15.20 mL, 13.83 mmol)。10 分钟后, 添加 MeI(2.36 mL, 37.7 mmol)。使反应物保持在  $-78^{\circ}\text{C}$  下 10 分钟, 接着使其达到室温。将在反应物仍然冷时获得的等分试样用水淬灭并用 EtOAc 萃取。TLC(10% EtOAc/Hex) 和 LC/MS 显示完全转化为新产物。接着如上所述对大部分物质进行淬灭和萃取。合并的有机萃取物在  $\text{MgSO}_4$  上干燥, 过滤并在真空中移除溶剂。SG 色谱(0 至 40% EtOAc/Hex) 得到 2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶(3.01 g, 10.13 mmol, 产率 81%)。LC-MS  $(\text{M}^*+\text{H})^+=293.1$  (\*分析期间产物与甲醇反应\*)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.21-7.29 (2 H, m), 6.96-7.04 (2 H, m), 2.88-3.02 (2 H, m), 2.62 (1 H, ddd,  $J=13.28, 7.93, 5.04$  Hz), 2.26-2.35 (1 H, m), 1.68 (3 H, s)。

[0703] 制剂 Ua

[0704] N-烯丙基-2-氯-7-(4-氟苯基)-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-胺

[0705]



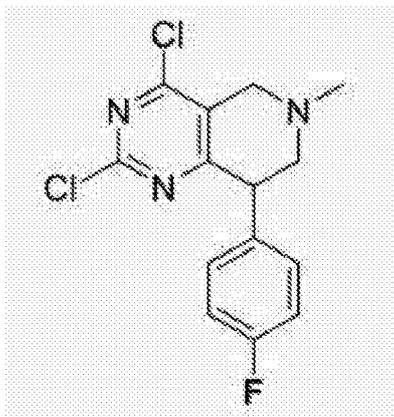
[0706] 向 2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶(制剂 U, 1.00 g, 3.37 mmol) 于 DCM(13.46 mL) 中的溶液中依次添加 DIPEA(1.176 mL, 6.73 mmol) 和烯丙胺(0.303 mL, 4.04 mmol)。在室温下搅拌反应溶液。在真空中浓缩该反应。残余物施加于硅胶上并用 0 至 50% EtOAc/己烷梯度洗脱得到呈白色固体状的 N-烯丙基-2-氯-7-(4-氟苯基)-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-胺(896.2 mg, 2.82 mmol, 产率 84%)。LC-MS  $(\text{M}+\text{H})^+=316.2$ 。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.18-7.23 (2 H, m), 6.91-6.98 (2 H, m), 5.90-6.00 (1 H, m), 5.26 (1 H, dd,  $J=17.2, 1.4$

Hz), 5.20 (1 H, dd,  $J=10.1, 1.2$  Hz), 4.62 (1 H, br. s), 4.17 (1 H, td,  $J=5.7, 1.7$  Hz), 2.56-2.62 (2 H, m), 2.43-2.50 (1 H, m), 2.19-2.28 (1 H, m), 1.63 (3 H, s)。

[0707] 制剂 V

[0708] 2,4-二氯-8-(4-氟苯基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶

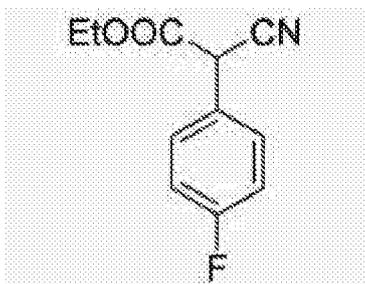
[0709]



[0710] 中间体 V(1)

[0711] 2-氰基-2-(4-氟苯基)乙酸乙酯

[0712]

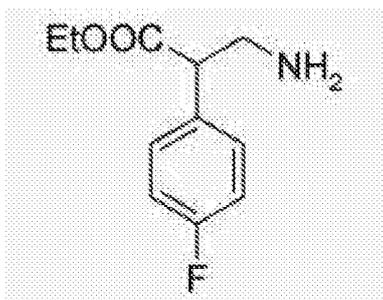


[0713] 在  $-10^{\circ}\text{C}$  下向氢氧化钠 (4.2 g, 177.7 mmol) 于 THF 中的溶液中添加 4-氟苯基乙腈 (10 g, 74.0 mmol)。在相同温度下搅拌反应混合物 15 分钟。添加碳酸二乙酯 (10.5 g, 88.0 mmol) 至反应混合物中并使反应混合物达到室温且加热至  $40^{\circ}\text{C}$  (警告:反应将突然开始且放热)。一旦反应开始则立即移除加热路径并在冰/丙酮下冷却反应混合物。使溶液达到室温并搅拌 1 小时。冷却反应物至  $0^{\circ}\text{C}$  并用饱和氯化铵水溶液淬灭并用乙酸乙酯 (50 mL  $\times$  3) 萃取。合并的有机层用水 (50 mL)、盐水溶液 (50 mL) 洗涤,经无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并在减压下蒸发得到呈粗化合物状的 2-氰基-2-(4-氟苯基)乙酸乙酯 (10 g)。粗化合物未经进一步纯化即用于下一步骤。LC-MS (M-H) $^+$ =206.2。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.44 (2H, m), 7.11 (2H, m), 4.69 (1H, s), 4.27-4.22 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 1.26 (3H, m)。

[0714] 中间体 V(2)

[0715] 3-氨基-2-(4-氟苯基)丙酸乙酯

[0716]

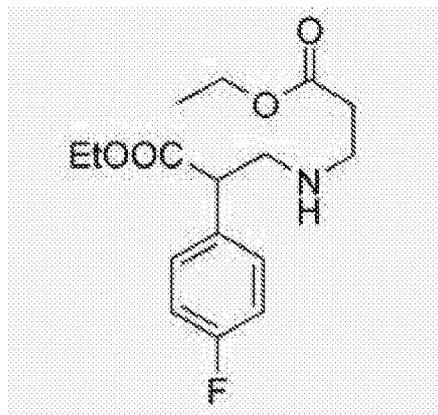


[0717] 在室温下向中间体 V(1) (10.0 g, 40.0 mmol) 于乙酸中的溶液中依次添加钯碳催化剂 (10%, w/w) 和  $H_2SO_4$  (0.5 体积, 5 mL)。在 5 kg 氢压下氢化反应混合物 18 小时。反应混合物经硅藻土床过滤并用甲醇洗涤。在减压下蒸发滤液且残余物用碳酸氢盐饱和水溶液中和。水溶液用乙酸乙酯 (100 mL×4) 萃取。合并的有机层用盐水溶液 (100 mL) 洗涤, 在无水  $Na_2SO_4$  上干燥并在减压下蒸发得到粗化合物。使用含 10% 甲醇的二氯甲烷作为流动相通过柱色谱 (硅胶, 60-120 目) 纯化粗化合物得到呈油性液体状的 3-氨基-2-(4-氟苯基) 丙酸乙酯 (6.0 g, 59%)。LC-MS  $(M+H)^+=212.2$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  ppm 7.26-7.22 (2H, m), 7.04-6.98 (2H, m), 4.15 (2H, m), 3.66 (1H, m), 3.28 (1H, m), 2.99 (1H, m), 1.20 (3H, m)。

[0718] 中间体 V(3)

[0719] 3-(3-乙氧基-3-氧代丙基氨基)-2-(4-氟苯基) 丙酸乙酯

[0720]

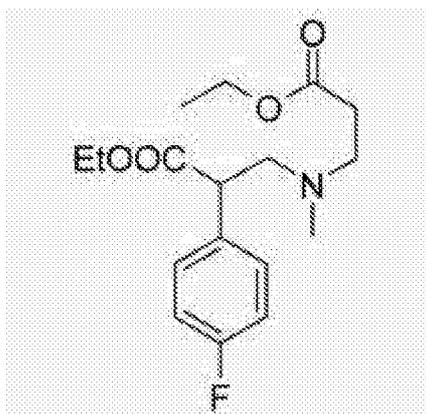


[0721] 在室温下向中间体 V(2) (3.0 g, 14.0 mmol) 于乙醇中的溶液中添加丙烯酸乙酯 (1.7 g, 17.0 mmol)。在相同温度下搅拌反应混合物 18 小时。在减压下蒸发溶剂且使用含 50% 乙酸乙酯的石油醚作为流动相通过柱色谱 (硅胶, 60-120 目) 纯化粗化合物得到呈浅黄色油性液体状的 3-(3-乙氧基-3-氧代丙基氨基)-2-(4-氟苯基) 丙酸乙酯 (2.5 g, 60%)。LC-MS  $(M+H)^+=313.2$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  ppm 7.27-7.21 (2H, m), 7.03-6.97 (2H, m), 4.13 (4H, m), 3.77 (1H, m), 3.23 (1H, m), 2.89 (3H, m), 2.48 (2H, m), 1.22 (6H, m)。

[0722] 中间体 V(4)

[0723] 3-((3-乙氧基-3-氧代丙基)(4-甲氧基苯甲基)氨基)-2-(4-氟苯基) 丙酸乙酯

[0724]

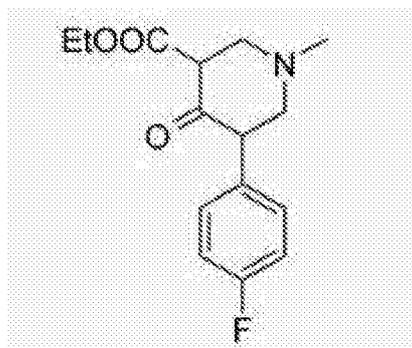


[0725] 在 0 °C 下向中间体 V(3) (12.0 g, 38.5 mmol) 于丙酮中的溶液中依次添加  $K_2CO_3$  (6.38 g, 46.3 mmol) 和碘甲烷 (6.5 g, 46.3 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 2 小时。在减压下移除溶剂并用水稀释残余物。用乙酸乙酯 (50×3) 萃取水层。合并的有机层用盐水溶液 (75 mL) 洗涤, 在无水  $Na_2SO_4$  上干燥并在减压下蒸发得到粗化合物。使用含 20% 乙酸乙酯的石油醚作为流动相通过柱色谱 (硅胶, 60-120 目) 纯化粗化合物得到呈油性液体状的 3-((3-乙氧基-3-氧代丙基)(甲基)氨基)-2-苯基丙酸乙酯 (6.0 g, 50%)。LC-MS  $(M+H)^+=326.2$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  ppm 7.01 (2H, m), 6.98, (2H, m), 4.16-4.07 (4H, m), 3.77 (1H, m), 3.13 (1H, t,  $J=2.4$  Hz), 2.75-2.51 (5H, m), 2.17 (3H, s), 1.26-1.19 (6H, m)。

[0726] 中间体 V(5)

[0727] 5-(4-氟苯基)-1-甲基-4-氧代哌啶-3-甲酸乙酯

[0728]

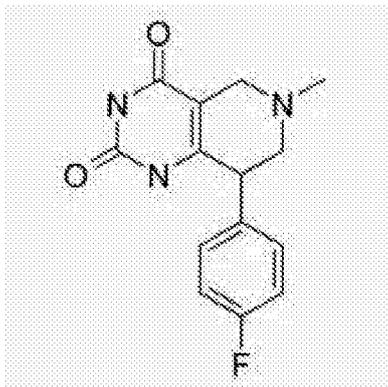


[0729] 向冷却的中间体 V(4) (6.0 g, 18.4 mmol) 于 THF 中的溶液中添加 t-BuOK (4.1 g, 36.9 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 2 小时。反应物用水淬灭接着在减压下蒸发溶剂。残余物用水稀释并用乙酸乙酯 (25 mL×4) 萃取。合并的有机层用盐水溶液 (30 mL) 洗涤, 在无水  $Na_2SO_4$  上干燥并在减压下蒸发得到粗化合物。使用含 20% 乙酸乙酯的石油醚作为流动相通过柱色谱 (硅胶, 60-120 目) 纯化粗化合物得到呈油性液体状的 5-(4-氟苯基)-1-甲基-4-氧代哌啶-3-甲酸乙酯 (3.0 g, 51%)。LC-MS  $(M+H)^+=278.2$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  ppm 7.35 (1H, m), 7.15 (1H, m), 7.12 (1H, m), 6.98 (1H, m), 4.01 (2H, m), 3.88 (1H, m), 2.60 (1H, m), 2.38 (2H, m), 2.19 (3H, s), 1.19-1.08 (3H, m)。

[0730] 中间体 V(6)

[0731] 8-(4-氟苯基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

[0732]

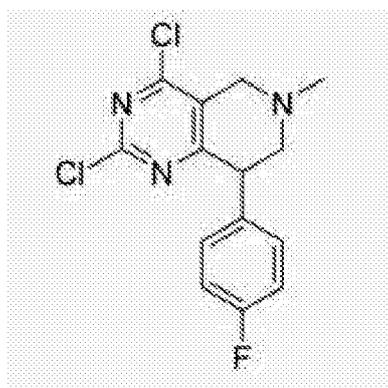


[0733] 向冷却的中间体 V(5) (3.0 g, 10.75 mmol) 于乙醇中的溶液中依次添加 *t*-BuOK (3.0 g, 26.8 mmol) 和脲 (1.6 g, 26.8 mmol)。在回流下加热反应混合物 36 小时。反应物用水淬灭并在减压下蒸发溶剂。残余物用水稀释并用乙酸乙酯 (25 mL×3) 萃取。合并的有机层用盐水溶液 (30 mL) 洗涤, 在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥并在减压下蒸发得到粗化合物。使用 100% 乙酸乙酯作为流动相通过柱色谱 (硅胶, 60-120 目) 纯化粗化合物得到呈淡黄色固体状的 8-(4-氟苯基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并 [4,3-d] 嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (1.5 g, 51%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=276.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 11.08 (1H, s), 10.59 (1H, s), 7.31 (2H, m), 7.13 (2H, m), 3.74 (1H, m), 3.17 (1H, m), 2.80-2.59 (2H, m), 2.23 (3H, s)。

[0734] 制剂 V

[0735] 2,4-二氯-8-(4-氟苯基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并 [4,3-d] 嘧啶

[0736]

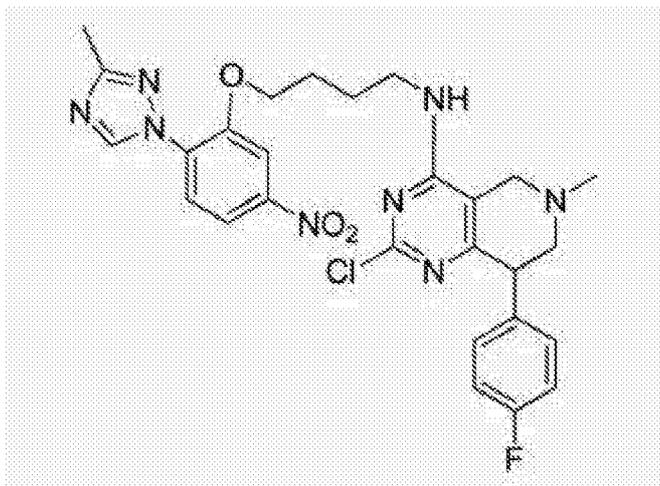


[0737] 在回流下加热中间体 V(6) (1.5 g, 5.45 mmol) 和催化剂量的 DMF 于 POCl<sub>3</sub> (20 体积) 中的溶液 10 小时。在减压下蒸发过量 POCl<sub>3</sub>。残余物倒入碎冰中且搅拌 15 分钟。水溶液用乙酸乙酯 (20 mL×2) 萃取。合并的有机层用 NaHCO<sub>3</sub> 饱和水溶液 (10 mL×2)、盐水溶液 (10 mL) 洗涤, 在无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥并在减压下蒸发得到呈棕色固体状的 2,4-二氯-8-(4-氟苯基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并 [4,3-d] 嘧啶 (0.7 g, 56%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=312.2。

[0738] 制剂 Va

[0739] 2-氯-8-(4-氟苯基)-6-甲基-N-(4-(2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丁基)-5,6,7,8-四氢吡啶并 [4,3-d] 嘧啶-4-胺, TFA 盐

[0740]

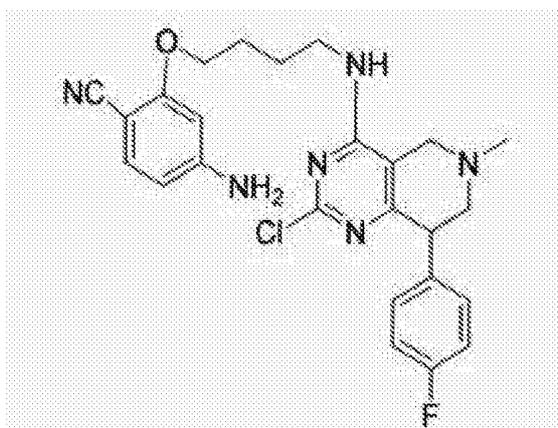


[0741] 在室温下搅拌 4-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丁-1-胺, 2 TFA(46.6 mg,0.090 mmol)、2,4-二氯-8-(4-氟苯基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶(20 mg,0.064 mmol)和 DIEA(55.9  $\mu$ L,0.320 mmol)于乙腈(320  $\mu$ L)和 2 滴 MeOH 中的混合物过夜。通过制备型 HPLC 纯化粗产物得到 2-氯-8-(4-氟苯基)-6-甲基-N-(4-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丁基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺, 2 TFA(43.6 mg,产率 82%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=567.2。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  9.00 (s, 1H), 8.06 (d,  $J$ =2.1 Hz, 1H), 8.03-7.95 (m, 2H), 7.21-7.12 (m, 2H), 7.04-6.96 (m, 2H), 4.39 (t,  $J$ =6.3 Hz, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.60-3.52 (m, 2H), 3.42-3.23 (m, 2H), 2.94 (dd,  $J$ =11.7, 5.4 Hz, 1H), 2.68 (dd,  $J$ =11.7, 6.0 Hz, 1H), 2.48-2.39 (m, 6H), 1.99 (t,  $J$ =6.8 Hz, 2H), 1.84 (td,  $J$ =7.2, 3.4 Hz, 2H)。

[0742] 制剂 Vb

[0743] 4-氨基-2-(4-(2-氯-8-(4-氟苯基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基氨基)丁氧基)苯甲腈

[0744]



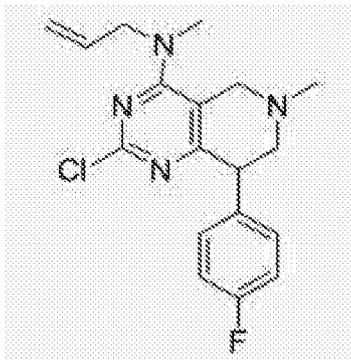
[0745] 在室温下搅拌 4-氨基-2-(4-氨基丁氧基)苯甲腈, 2 TFA 盐(制剂 X, 23.32 mg, 0.054 mmol)、2,4-二氯-8-(4-氟苯基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶(制剂 V, 14 mg, 0.045 mmol)和 DIEA(39.2  $\mu$ L, 0.224 mmol)于乙腈(224  $\mu$ L)中的混合物 4 小时。通过制备型 HPLC 纯化粗产物得到 4-氨基-2-(4-((2-氯-8-(4-氟苯基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-基)氨基)丁氧基)苯甲腈(5.0 mg, 产率

15.72%)。LC-MS (M+Na)<sup>+</sup>=481.2。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*<sub>4</sub>) δ 7.26-7.18 (m, 3H), 7.16-7.08 (m, 2H), 6.33 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J*=8.5, 1.9 Hz, 1H), 4.45 (dd, *J*=10.5, 6.3 Hz, 1H), 4.30 (d, *J*=11.6 Hz, 2H), 4.10 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.89 (dd, *J*=12.4, 6.3 Hz, 1H), 3.70-3.52 (m, 3H), 3.18-3.08 (m, 3H), 2.01-1.80 (m, 4H)。

[0746] 制剂 Vc

[0747] *N*-烯丙基-2-氯-8-(4-氟苯基)-*N*,6-二甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-胺

[0748]

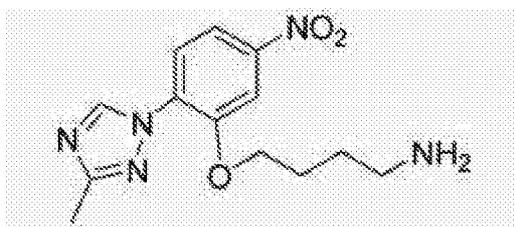


[0749] 向 2,4-二氯-8-(4-氟苯基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-*d*]嘧啶 (制剂 V, 408 mg, 1.307 mmol) 于 NMP (13 mL) 中的混合物中添加 *N*-甲基丙-2-烯-1-胺 (465 mg, 6.53 mmol)。在室温下搅拌所得反应混合物过夜。添加水 (50 mL) 至混合物中且搅拌 30 分钟。过滤混合物得到浅棕褐色固体, 干燥并通过快速柱色谱 (用 30% 至 100% EtOAc/己烷洗脱) 纯化得到 *N*-烯丙基-2-氯-8-(4-氟苯基)-*N*,6-二甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-胺 (453 mg, 产率 100%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=347.1。

[0750] 制剂 W

[0751] 4-(2-(3-甲基-1*H*,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丁-1-胺, TFA 盐

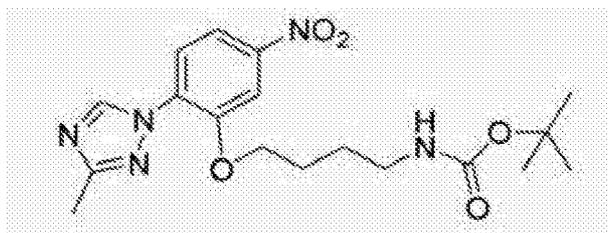
[0752]



[0753] 中间体 W(1)

[0754] 4-(2-(3-甲基-1*H*,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丁基氨基甲酸叔丁酯

[0755]

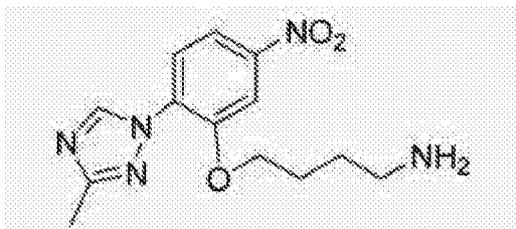


[0756] 使氢化钠 (0.405 g, 10.13 mmol) 悬浮于 THF (6 mL) 中, 然后添加含 (4-羟基丁基) 氨基甲酸叔丁酯 (1.278 g, 6.75 mmol) 的 THF (6.0 mL)。在 0℃ 下搅拌反应混合物 10 分钟, 接着添加含 1-(2-氟-4-硝基苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑 (1.0 g, 4.50 mmol) 的 THF (10.0 mL)。在 0℃ 下搅拌混合物 1 小时并接着在室温下再搅拌 2 小时。反应物用水淬灭并用 EtOAc 萃取 3 次。在浓缩合并的 EtOAc 层后, 通过快速柱色谱 (硅胶, 300 g, 0 至 80% EtOAc/己烷) 纯化残余物得到 (4-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基))-5-硝基苯氧基) 丁基) 氨基甲酸叔丁酯 (1.75 g, 产率 99%)。LC-MS (M+Na)<sup>+</sup>=414.5。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*) δ 8.88 (s, 1H), 8.10 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J*=8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.95 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 4.28 (t, *J*=6.5 Hz, 2H), 3.22 (d, *J*=6.4 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.74-1.68 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

[0757] 制剂 #

[0758] 4-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基))-5-硝基苯氧基) 丁-1-胺, TFA 盐

[0759]

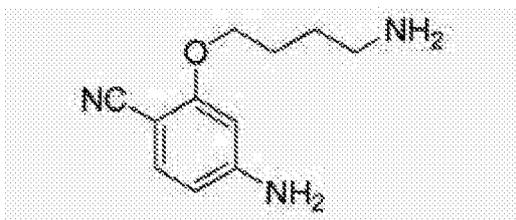


[0760] 在 0℃ 下用 TFA (2 mL, 26.0 mmol) 处理 (4-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基))-5-硝基苯氧基) 丁基) 氨基甲酸叔丁酯 (515 mg, 1.316 mmol) 于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) 中的溶液。在室温下搅拌混合物 2 小时。在真空中浓缩反应混合物且残余物用乙醚磨碎得到白色固体, 通过过滤收集白色固体得到 4-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基))-5-硝基苯氧基) 丁-1-胺, TFA (440 mg, 产率 83%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=292.4。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*<sub>4</sub>) δ 8.99 (s, 1H), 8.11 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J*=2.1, 1.3 Hz, 2H), 4.38 (t, *J*=6.2 Hz, 2H), 3.07-2.94 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.02 (dd, *J*=8.8, 6.3 Hz, 2H), 1.84 (d, *J*=7.5 Hz, 2H)。

[0761] 制剂 X

[0762] 4-氨基-2-(4-氨基丁氧基) 苯甲腈

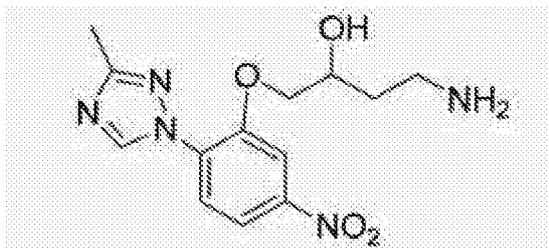
[0763]



[0764] 在 50℃ 下加热 2-(4-氨基丁氧基)-4-硝基苯甲腈 TFA 盐 (制剂 O, 25 mg, 0.072 mmol) 和胍 (112 μL, 3.58 mmol) 于乙醇 (358 μL) 中的混合物 4.5 小时。通过制备型 HPLC 纯化粗产物得到 4-氨基-2-(4-氨基丁氧基) 苯甲腈, 2 TFA 盐 (23 mg, 产率 74.2%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=206.1。

[0765] 制剂 Y

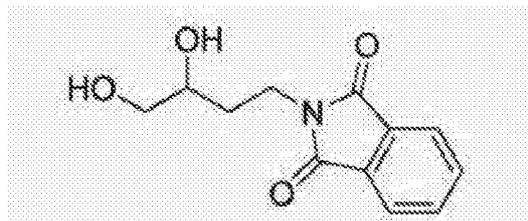
[0766] 4-氨基-1-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丁-2-醇  
[0767]



[0768] 中间体 Y(1)

[0769] 2-(3,4-二羟基丁基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0770]

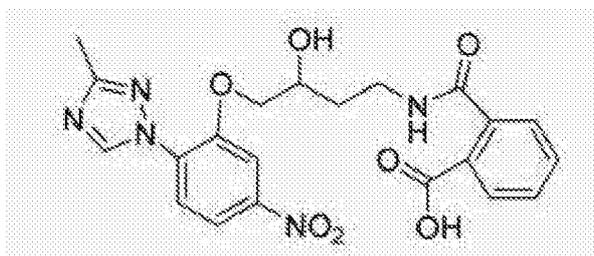


[0771] 向 2-(丁-3-烯基)异吲哚啉-1,3-二酮 (5.20 g, 25.8 mmol) 于 THF (86 mL) 中的溶液中添加 4-氧化 4-甲基吗啉 (4.54 g, 38.8 mmol), 接着逐滴添加含氧化钬 (VIII) 的水 (3.16 mL, 0.517 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 6 小时。添加饱和  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{SO}_3$  溶液至反应混合物中且再搅拌 10 分钟。分离水层并用 EtOAc 萃取 3 次, 且合并的有机层用水、盐水洗涤并在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥。滤除固体并在真空中浓缩滤液得到 2-(3,4-二羟基丁基)异吲哚啉-1,3-二酮, 其按原样用于下一步骤。LC-MS  $(\text{M}+\text{Na})^+=258.1$ 。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  7.92-7.85 (m, 2H), 7.85-7.75 (m, 2H), 3.91-3.75 (m, 2H), 3.65 (dtd,  $J=9.1, 5.5, 3.7$  Hz, 1H), 3.55-3.43 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 1H)。

[0772] 中间体 Y(2)

[0773] 2-(3-羟基-4-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丁基胺甲酰基)苯甲酸

[0774]



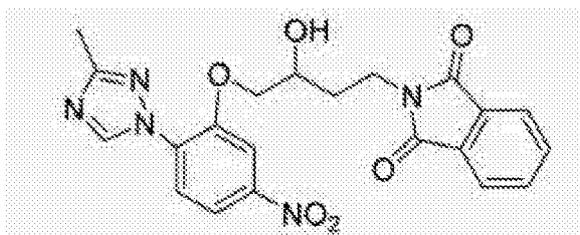
[0775] 使氢氧化钠 (0.827 g, 20.67 mmol) 悬浮于 THF (10 mL) 中, 接着添加含 2-(3,4-二羟基丁基)异吲哚啉-1,3-二酮 (3.24 g, 13.78 mmol) 的 THF (20.0 mL)。在  $0^\circ\text{C}$  下搅拌该反应混合物 10 分钟, 接着添加含 1-(2-氟-4-硝基苯基)-3-甲基-1H-1,2,4-三唑 (2.041 g, 9.19 mmol) 的 THF (16.0 mL)。在  $0^\circ\text{C}$  下搅拌混合物 1 小时, 然后在室温下再搅拌 2 小时。反应物用水淬灭并用 EtOAc 洗涤。水层酸化至 pH 2-4, 然后用 EtOAc 萃取。在真空中浓缩合并的 EtOAc 层得到 2-(3-羟基-4-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丁基胺甲酰基)苯甲酸

基) 丁基胺甲酰基) 苯甲酸, 其按原样用于下一步骤。LC-MS  $(M+H)^+=456.1$ 。 $^1H$  NMR (500 MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  9.31 (s, 1H), 8.15-8.01 (m, 3H), 7.86-7.76 (m, 2H), 7.51-7.46 (m, 2H), 4.43-4.42 (m, 1H), 4.29-4.27 (m, 1H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.63-3.47 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.87-1.84 (m, 1H)。

[0776] 中间体 Y(3)

[0777] 2-(3-羟基-4-(2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基))-5-硝基苯氧基)丁基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0778]

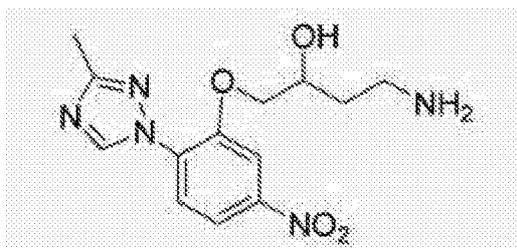


[0779] 在 100℃ 下加热 2-(3-羟基-4-(2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基))-5-硝基苯氧基)丁基胺甲酰基)苯甲酸 (2.56 g, 5.62 mmol) 和氯化氢于二噁烷 (42.2 mL, 169 mmol) 中的混合物 45 分钟。冷却反应物至室温, 然后用 EtOAc 稀释。浓缩合并的有机层得到 2-(3-羟基-4-(2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基))-5-硝基苯氧基)丁基)异吲哚啉-1,3-二酮, 其按原样用于下一步骤。LC-MS  $(M+H)^+=438.2$ 。 $^1H$  NMR (500 MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  9.26 (s, 1H), 8.13-7.97 (m, 3H), 7.87-7.83 (m, 2H), 7.83-7.77 (m, 2H), 4.36 (dd,  $J=9.9, 3.5$  Hz, 1H), 4.27 (dd,  $J=9.8, 6.1$  Hz, 1H), 4.12 (dt,  $J=6.0, 2.9$  Hz, 1H), 3.95-3.81 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.08-1.87 (m, 2H)。

[0780] 制剂 Y

[0781] 4-氨基-1-(2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基))-5-硝基苯氧基)丁-2-醇

[0782]

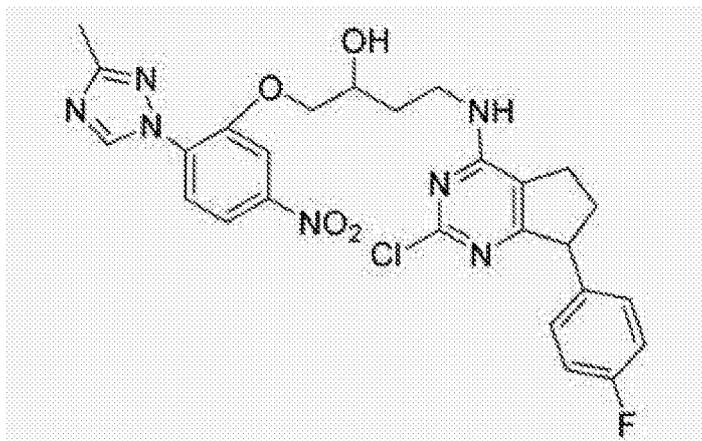


[0783] 向 2-(3-羟基-4-(2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基))-5-硝基苯氧基)丁基)异吲哚啉-1,3-二酮 (2.458 g, 5.62 mmol) 于 EtOH (28.1 mL) 中的混合物中添加胍 (8.82 mL, 281 mmol)。在 50℃ 下加热混合物 1.5 小时。冷却反应混合物至室温并过滤。浓缩滤液并溶解于  $CH_2Cl_2$  中。再次滤除固体, 浓缩滤液并通过制备型 HPLC 纯化得到 4-氨基-1-(2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基))-5-硝基苯氧基)丁-2-醇 (1.4 g, 产率 81%)。LC-MS  $(M+H)^+=308.2$ 。 $^1H$  NMR (500 MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  9.25 (s, 1H), 8.12 (d,  $J=2.1$  Hz, 1H), 8.10-7.98 (m, 2H), 4.39-4.26 (m, 2H), 4.26-4.15 (m, 1H), 3.25-3.08 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.05-1.86 (m, 2H)。

[0784] 制剂 Ya

[0785] 4-(2-氯-7-(4-氟苯基))-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基氨

基)-1-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丁-2-醇  
[0786]

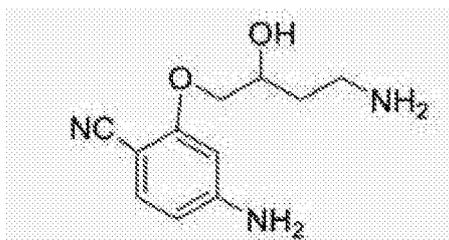


[0787] 在室温下搅拌 4-氨基-1-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丁-2-醇, TFA 盐 (1.4 g, 3.32 mmol)、2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]噻啶 (1.223 g, 4.32 mmol) 和 N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (2.321 mL, 13.29 mmol) 于乙腈 (16.61 mL) 中的混合物过夜。浓缩反应混合物并通过快速柱色谱 (用 5% 至 25% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 洗脱) 纯化得到 4-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]噻啶-4-基氨基)-1-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丁-2-醇 (791 mg, 产率 43.0%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 554.3。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-d) δ 9.08-9.02 (m, 1H), 8.10-7.93 (m, 3H), 7.18-6.97 (m, 5H), 5.23 (t, J=6.4 Hz, 1H), 4.36-4.23 (m, 3H), 4.19-4.06 (m, 2H), 3.52 (dt, J=14.5, 5.1 Hz, 1H), 2.83-2.65 (m, 3H), 2.54-2.48 (m, 3H), 2.16-2.09 (m, 1H), 1.91-1.84 (m, 1H)。

[0788] 制剂 Z

[0789] 4-氨基-2-(4-氨基-2-羟基丁氧基)苯甲腈

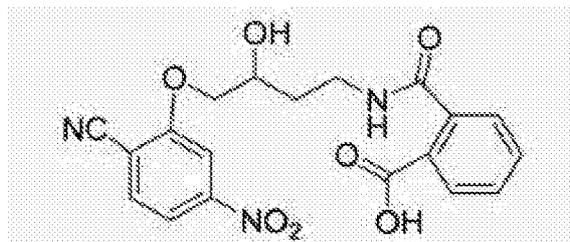
[0790]



[0791] 中间体 Z(1)

[0792] 2-(4-(2-氰基-5-硝基苯氧基)-3-羟基丁基胺甲酰基)苯甲酸

[0793]



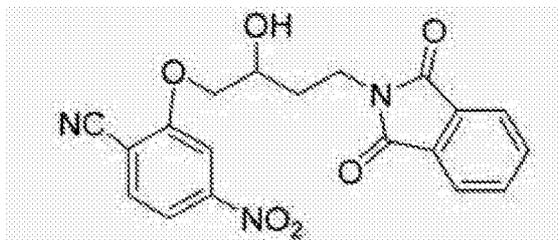
[0794] 使 2-(3,4-二羟基丁基)异吲哚啉-1,3-二酮如中间体 Y(2) 中所描述的与氢化

钠和 2-氟-4-硝基苯甲腈于 THF 中反应产生 2-(4-(2-氰基-5-硝基苯氧基)-3-羟基丁基胺甲酰基)苯甲酸,其按原样用于下一步骤中。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=400.1。

[0795] 中间体 Z(2)

[0796] 2-(4-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2-羟基丁氧基)-4-硝基苯甲腈

[0797]

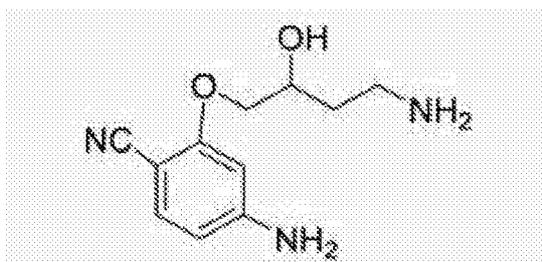


[0798] 使 2-(4-(2-氰基-5-硝基苯氧基)-3-羟基丁基胺甲酰基)苯甲酸如中间体 Y(3) 中所描述的与氯化氢于二噁烷中反应产生 2-(4-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2-羟基丁氧基)-4-硝基苯甲腈,其按原样用于下一步骤中。LC-MS (M+Na)<sup>+</sup>=404.1。

[0799] 制剂 Z

[0800] 4-氨基-2-(4-氨基-2-羟基丁氧基)苯甲腈

[0801]

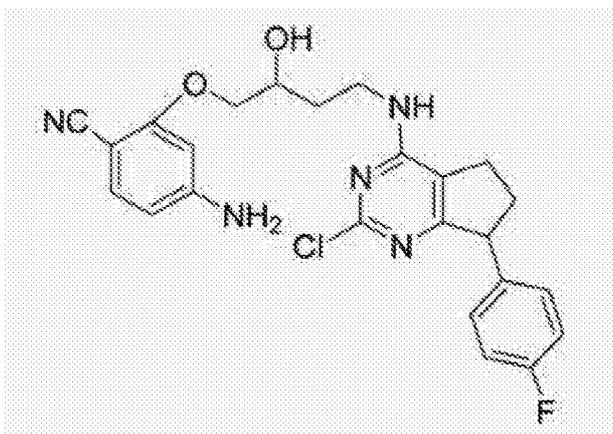


[0802] 向 2-(4-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)-2-羟基丁氧基)-4-硝基苯甲腈 (2.96 g, 7.76 mmol) 于 EtOH(28.1 mL) 中的混合物中添加胍 (12.18 mL, 388 mmol)。在 50℃ 下加热反应混合物 1.5 小时。冷却反应混合物至室温并过滤。浓缩滤液并溶解于 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中。再次滤除固体,并浓缩滤液和通过制备型 HPLC 纯化得到 4-氨基-2-(4-氨基-2-羟基丁氧基)苯甲腈 (1.015 g, 产率 59.1%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=222.1。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 7.24 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.35-6.26 (m, 2H), 4.17-4.09 (m, 1H), 4.05 (dd, J=9.5, 4.9 Hz, 1H), 3.97 (dd, J=9.5, 5.5 Hz, 1H), 3.20 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.08 (td, J=7.1, 3.5 Hz, 1H), 2.01-1.86 (m, 1H)。

[0803] 制剂 Za

[0804] 4-氨基-2-(4-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基氨基)-2-羟基丁氧基)苯甲腈

[0805]

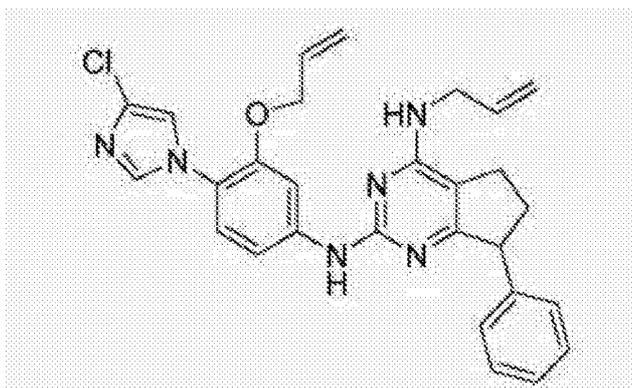


[0806] 在室温下搅拌 4-氨基-2-(4-氨基-2-羟基丁氧基)苯甲腈, 2 TFA 盐 (制剂 Z, 50 mg, 0.111 mmol)、2,4-二氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]咪唑 (制剂 R, 31.5 mg, 0.111 mmol) 和 N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (97  $\mu$ L, 0.556 mmol) 于乙腈 (556  $\mu$ L) 中的混合物 24 小时。浓缩反应混合物并通过制备型 HPLC 纯化得到 4-氨基-2-(4-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]咪唑-4-基氨基)-2-羟基丁氧基)苯甲腈, TFA (14.73 mg, 产率 22.75%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=468.2。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$  7.27-7.15 (m, 3H), 7.14-7.01 (m, 2H), 6.40-6.24 (m, 2H), 4.44-4.33 (m, 1H), 4.17-4.04 (m, 2H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.89-3.66 (m, 2H), 2.94-2.81 (m, 1H), 2.81-2.67 (m, 2H), 2.14 (td,  $J=7.5$ , 4.0 Hz, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.95 (dd,  $J=14.0$ , 6.4 Hz, 1H)。

[0807] 合成子 RaA

[0808] M-烯丙基-N2-(3-(烯丙氧基)-4-(4-氯-1H-咪唑-1-基)苯基)-7-苯基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]咪唑-2,4-二胺

[0809]



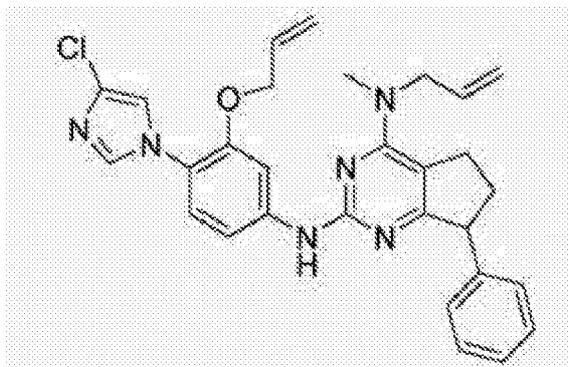
[0810] 在 150 $^{\circ}$ C 下加热制剂 Ra (0.5 g, 1.754 mmol) 和制剂 A (0.483 g, 1.754 mmol) 20 分钟同时通过 LC-MS 进行监测。反应完成后, 冷却至室温且反应物溶解于二氯甲烷 (5 mL) 和二氧化硅 (1 g) 中。二氧化硅上所得化合物的浆料经柱色谱 (60-120 目二氧化硅) (使用含 5% 甲醇的氯仿作为流动相) 得到呈灰褐色 (off-brown) 固体状的 M-烯丙基-N2-(3-(烯丙氧基)-4-(4-氯-1H-咪唑-1-基)苯基)-7-苯基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]咪唑-2,4-二胺 (0.480 g, 26.3%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=499.1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  ppm 9.17 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.29-7.19 (2H, m), 7.17-7.13 (6H, m), 6.04-5.89 (2H, m), 5.25-5.10 (4H, m), 4.31 (2H, m),

4.15-4.12 (3H, m), 2.80-2.79 (1H, m), 2.78-2.49 (2H, m), 1.95-1.92 (1H, m)。

[0811] 合成子 *RbA*

[0812] *M*-烯丙基-*N*<sup>2</sup>-(3-(烯丙氧基)-4-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)苯基)-*N*<sup>4</sup>-甲基-7-苯基-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]嘧啶-2,4-二胺

[0813]

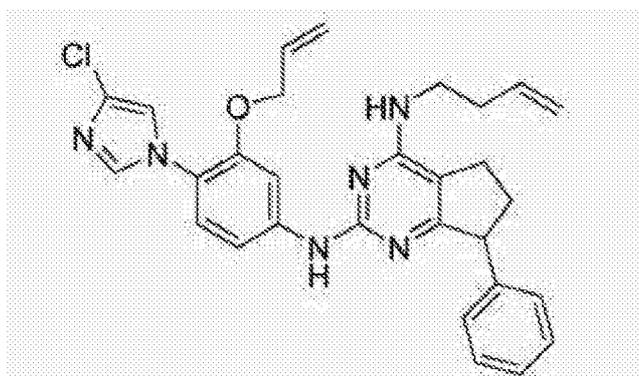


[0814] 在 150℃ 下加热制剂 *Rb* (0.500 g, 1.610 mmol) 和制剂 *A* (0.41 g, 1.610 mmol) 20 分钟同时通过 LC-MS 进行监测。反应完成后, 冷却至室温且反应物溶解于二氯甲烷 (5 mL) 和二氧化硅 (1 g) 中。二氧化硅上所得化合物的浆料经柱色谱 (60-120 目, 二氧化硅) (使用含 5% 甲醇的氯仿作为流动相) 得到呈灰白色固体状的 *M*-烯丙基-*N*<sup>2</sup>-(3-(烯丙氧基)-4-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)苯基)-*N*<sup>4</sup>-甲基-7-苯基-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]嘧啶-2,4-二胺 (0.420 g, 50.6%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 513.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 9.17 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.29-7.19 (2H, m), 7.17-7.13 (6H, m), 6.04-5.89 (2H, m), 5.25-5.10 (4H, m), 4.31 (2H, m), 4.15-4.12 (3H, m), 3.12 (3H, s) 2.80-2.79 (1H, m), 2.78-2.49 (2H, m), 1.95-1.92 (1H, m)。

[0815] 合成子 *RcA*

[0816] *N*<sup>2</sup>-(3-(烯丙氧基)-4-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)苯基)-*N*<sup>4</sup>-(丁-3-烯基)-7-苯基-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]嘧啶-2,4-二胺

[0817]



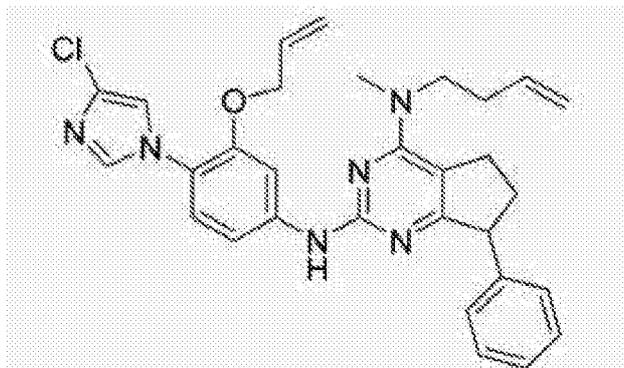
[0818] 在 150℃ 下加热制剂 *Rc* (0.700 g, 2.31 mmol) 和制剂 *A* (0.581 g, 2.31 mmol) 20 分钟同时通过 LC-MS 进行监测。反应完成后, 冷却至室温且反应物溶解于二氯甲烷 (5 mL) 和二氧化硅 (1 g) 中。二氧化硅上所得化合物的浆料经柱色谱 (60-120 目二氧化硅) (使用含 5% 甲醇的氯仿作为流动相) 得到呈白色固体状的 *N*<sup>2</sup>-(3-(烯丙氧基)-4-(4-氯-1*H*-咪

唑-1-基)苯基)-N-(丁-3-烯基)-7-苯基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2,4-二胺 (0.590 g, 54.5%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 513.2。

[0819] 合成子 *RdA*

[0820] N-(3-(烯丙氧基)-4-(4-氯-1H-咪唑-1-基)苯基)-N-(丁-3-烯基)-N-甲基-7-苯基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2,4-二胺

[0821]

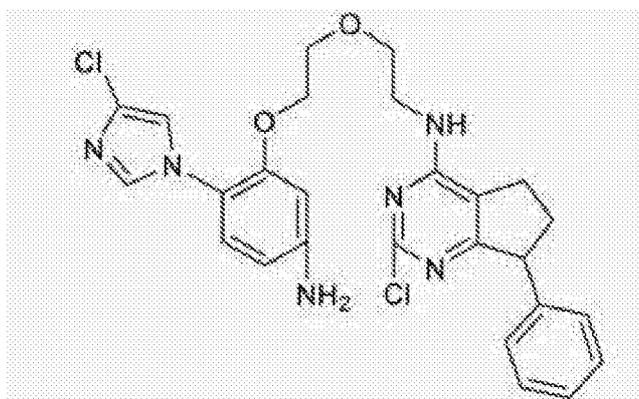


[0822] 在 150℃ 下加热制剂 Rd (1.1 g, 3.5 mmol) 和制剂 A (0.785 g, 3.15 mmol) 20 分钟同时通过 LC-MS 进行监测。反应完成后, 冷却至室温且反应物溶解于二氯甲烷 (5 mL) 和二氧化硅 (1 g) 中。二氧化硅上所得化合物的浆料经柱色谱 (60-120 目二氧化硅) (使用含 5% 甲醇的氯仿) 得到呈棕色固体状的标题化合物 (1.0 g, 54.34%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 527.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.10 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.40-7.37 (4H, m), 7.32-7.23 (4H, m), 6.02-6.00 (1H, m), 5.98-5.82 (1H, m), 5.31-5.27 (2H, m), 5.26-5.24 (2H, m), 4.55 (2H, m), 4.39 (1H, m), 3.80-3.72 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.36-3.33 (2H, m), 2.61-2.59 (1H, m), 2.52-2.50 (2H, m), 1.99 (1H, m)。

[0823] 合成子 *ReA*

[0824] N-(2-(2-(5-氨基-2-(4-氯-1H-咪唑-1-基)苯氧基)乙氧基)乙基)-2-氯-7-苯基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-胺

[0825]



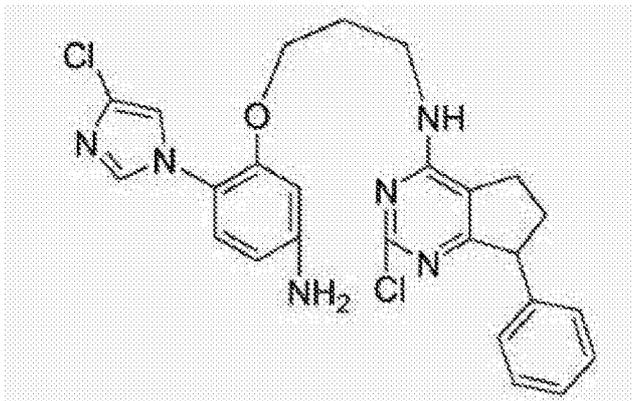
[0826] 将 325 目的铁粉 (0.252 g, 4.5 mmol) 添加至装有制剂 Re (0.5 g, 0.903 mmol)、无水甲醇 (20 mL) 和氯化铵 (0.24 g, 4.5 mmol) 的混合物的圆底烧瓶中。将水冷却回流冷凝器连接至烧瓶并在剧烈搅拌下加热非均质混合物至 65℃ 维持 5 小时。过滤反应混合物并用甲醇洗涤。在真空中移除溶剂。将 EtOAc 添加至残余物中并用水和盐水洗涤。有机

层在硫酸钠上干燥,过滤并浓缩得到呈黄色固体状的标题化合物 (0.35 g, 74.15%)。LC-MS  $(M+H)^+=527.2$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7.72 (1H, s), 8.70 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.38-7.28 (7H, m), 7.14-7.12 (1H, m), 6.37 (1H, s), 6.22-6.20 (1H, m), 5.41 (1H, s), 4.19-4.02 (3H, m), 3.73-3.71 (2H, m), 3.59-3.51 (4H, m), 2.80-2.55 (3H, m), 1.99-1.93 (1H, m)。

[0827] 合成子 RfA

[0828] *N*-(3-(5-氨基-2-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)苯氧基)丙基)-2-氯-7-苯基-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]嘧啶-4-胺

[0829]

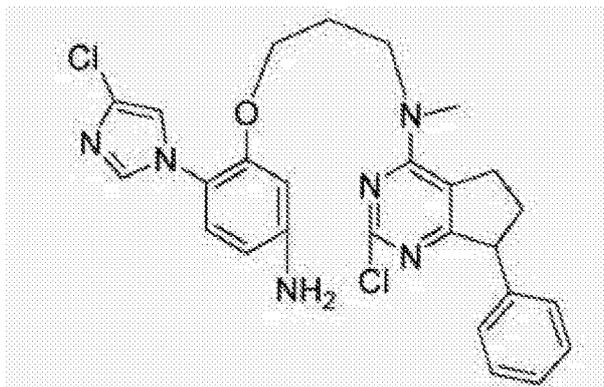


[0830] 将325目的铁粉 (0.239 g, 4.29 mmol) 添加至装有制剂 Rf (0.45 g, 0.858 mmol)、无水甲醇 (20 mL) 和氯化铵 (0.229 g, 4.29 mmol) 的混合物的圆底烧瓶中。将水冷却回流冷凝器连接至烧瓶并在剧烈搅拌下加热非均质混合物至 65°C 维持 5 小时。过滤反应混合物并用甲醇洗涤。在真空中移除溶剂。将 EtOAc 添加至残余物中并用水和盐水洗涤。有机层在硫酸钠上干燥,过滤并浓缩得到呈黄色固体状的标题化合物 (0.23 g, 54.24%)。LC-MS  $(M+H)^+=495.2$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7.73 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.30-7.09 (6H, m), 7.01-6.99 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 6.37-6.36 (1H, m), 6.21-6.18 (1H, m), 4.18-3.96 (3H, m), 3.47-3.31 (2H, m), 2.78-2.50 (3H, m), 1.99-1.92 (3H, m)。

[0831] 合成子 RgA

[0832] *N*-(3-(5-氨基-2-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)苯氧基)丙基)-2-氯-*N*-甲基-7-苯基-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]嘧啶-4-胺

[0833]

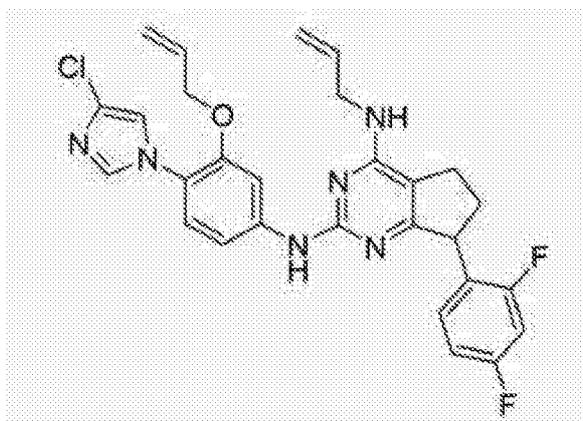


[0834] 将325目的铁粉(0.519 g, 9.29 mmol)添加至装有制剂Rg(0.5 g, 0.929 mmol)、无水甲醇(10 mL)、水(10 mL)和氯化铵(0.496 g, 9.29 mmol)的混合物的圆底烧瓶中。将水冷却回流冷凝器连接至烧瓶并在剧烈搅拌下加热非均质混合物至65°C维持5小时。过滤反应混合物并用甲醇洗涤。在真空中移除溶剂。将EtOAc添加至残余物中并用水和盐水洗涤。有机层在硫酸钠上干燥, 过滤并浓缩得到呈黄色固体状的标题化合物(0.20 g, 42.37%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=539.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.78 (1H, s), 7.37 (1H, s), 7.32-7.01 (8H, m), 6.36 (1H, s), 6.22-6.20 (1H, m), 4.11-4.03 (3H, m), 3.17 (3H, s), 3.12-3.0 (3H, m), 2.51-2.47 (2H, m), 1.99-1.92 (3H, m)。

[0835] 合成子 *TaA*

[0836] *N*-(3-(烯丙氧基)-4-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)苯基)-7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]嘧啶-2,4-二胺

[0837]

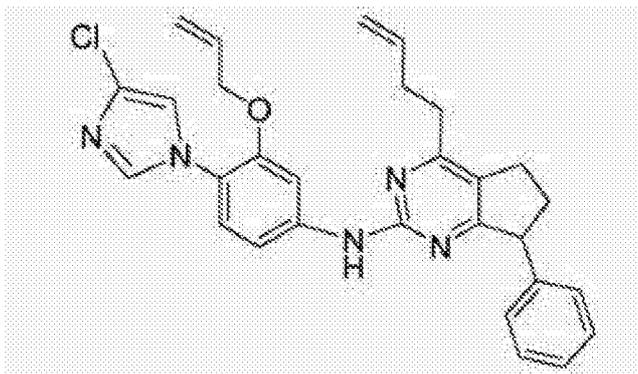


[0838] 在150°C下加热制剂A(0.300 g, 1.245 mmol)和制剂Ta(400 g, 1.245 mmol)45分钟同时通过LC-MS进行监测。反应完成后, 冷却至室温且反应物溶解于二氯甲烷(15 mL)和二氧化硅(1 g)中。二氧化硅上所得化合物的浆料经快速柱色谱(使用Teledyne Isco仪器(40 g Redi-Sep二氧化硅柱, 含10% MeOH的CHCl<sub>3</sub>))得到呈浅黄色固体状的标题化合物(200 mg, 30%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=535.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 7.86 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.26-7.03 (4H, m), 6.84-6.78 (3H, m), 6.01-5.98 (1H, m), 5.86-5.84 (1H, m), 5.32-5.20 (4H, m), 4.55-4.46 (2H, m), 4.32-4.29 (2H, m), 4.23-4.19 (1H, m), 2.71-2.61 (3H, m), 2.12-1.98 (2H, m)。

[0839] 合成子 *RhA*

[0840] *N*-(3-(烯丙氧基)-4-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)苯基)-4-(丁-3-烯基)-7-苯基-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]嘧啶-2-胺

[0841]

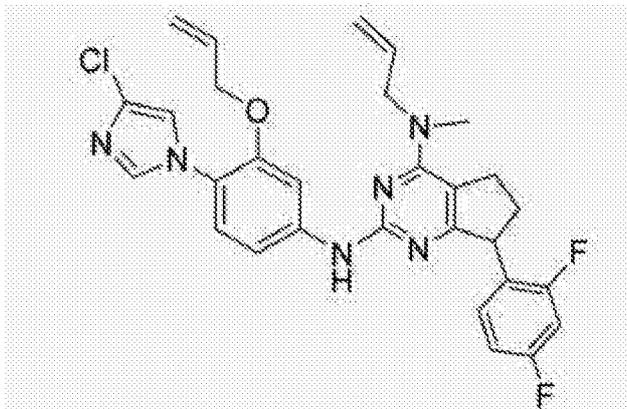


[0842] 在 150℃下加热制剂 A(0.6 g, 2.4 mmol) 和制剂 Rh(0.6 g, 2.11 mmol) 45 分钟同时通过 LC-MS 进行监测。反应完成后, 冷却至室温且反应物溶解于二氯甲烷 (50 mL) 和二氧化硅 (2 g) 中。二氧化硅上所得化合物的浆料经快速柱色谱 (使用 Teledyne Isco 仪器 (12 g RediSep 二氧化硅柱, 含 10% MeOH 的  $\text{CHCl}_3$ )) 得到呈浅棕色固体状的标题化合物 (0.5 g, 47.6%)。LC-MS  $(\text{M}+\text{H})^+=498.2$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7.96 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.34-7.18 (7H, m), 7.08-7.02 (2H, m), 6.77-6.75 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 5.93-5.82 (2H, m), 5.26-5.02 (4H, m), 4.29-4.19 (3H, m), 2.89-2.55 (7H, m), 2.15-2.05 (1H, m)。

[0843] 合成子 *TbA*

[0844] *N*-烯丙基-*N*-(3-(烯丙氧基)-4-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)苯基)-7-(2,4-二氟苯基)-*N*-甲基-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]咪啉-2,4-二胺

[0845]

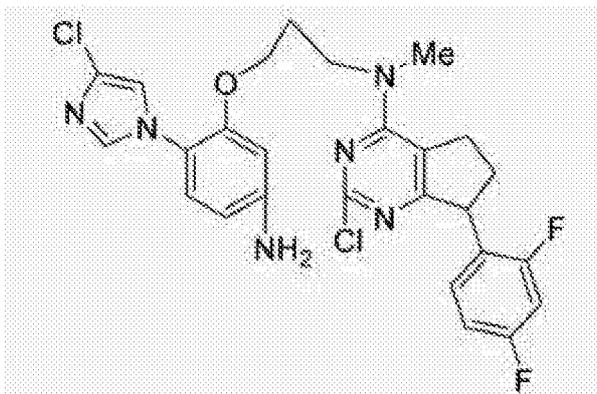


[0846] 在 150℃下加热制剂 A(1.48, mmol) 和制剂 Tb(2 g, 5.961 mmol) 45 分钟同时通过 LC-MS 进行监测。反应完成后, 冷却至室温且反应物溶解于二氯甲烷 (15 mL) 和二氧化硅 (3 g) 中。二氧化硅上所得化合物的浆料经快速柱色谱 (使用 Teledyne Isco 仪器 (40 g RediSep 二氧化硅柱, 含 10% MeOH 的  $\text{CHCl}_3$ )) 得到呈浅棕色固体状的标题化合物 (1.2 g, 37%)。LC-MS  $(\text{M}+\text{H})^+=549.2$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 9.41 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.41 (1H, s), 7.27-7.06 (4H, m), 6.89-6.82 (2H, m), 5.94-5.85 (2H, m), 5.34-5.22 (4H, m), 4.43-4.29 (5H, m), 3.30 (3H, s), 3.24-3.15 (2H, m), 2.61 (1H, m), 2.09 (1H, m)。

[0847] 合成子 *TfA*

[0848] *N*-(3-(5-氨基-2-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)苯氧基)丙基)-2-氯-7-(2,4-二氟

苯基)-*N*-甲基-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]嘧啶-4-胺  
[0849]

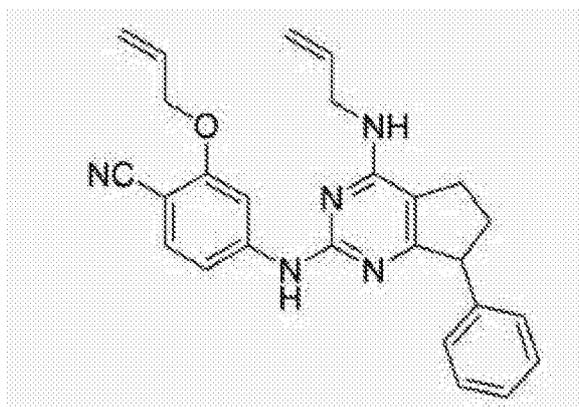


[0850] 将325目的铁粉(1.553 g, 27.8 mmol)添加至装有试剂Tf(1.6 g, 2.78 mmol)、无水甲醇(20 mL)、水(20 mL)、THF(15 mL)和氯化铵(1.48 g, 27.8 mmol)的混合物的圆底烧瓶中。将水冷却回流冷凝器连接至烧瓶并在剧烈搅拌下加热非均质混合物至65°C维持3小时。过滤反应混合物并用甲醇洗涤。在真空中移除溶剂。将EtOAc添加至残余物中并用水和盐水洗涤。有机层在硫酸钠上干燥,过滤并浓缩得到呈黄色固体状的标题化合物(1.3 g, 产率86%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=545.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.45 (1H, s), 6.99-6.89 (3H, m), 6.79-6.74 (2H, m), 6.30-6.27 (2H, m), 4.38-4.34 (1H, t, *J*=8 Hz), 4.08-3.99 (2H, m), 3.99 (2H, br s), 3.68-3.60 (2H, m), 3.16 (3H, s), 3.08-2.99 (2H, m), 2.56-2.53 (1H, m), 2.06-2.03 (2H, m), 1.95-1.91 (1H, m)。

[0851] 合成子RaD

[0852] 4-(4-(烯丙基氨基)-7-苯基-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基氨基)-2-(烯丙氧基)苯甲腈

[0853]

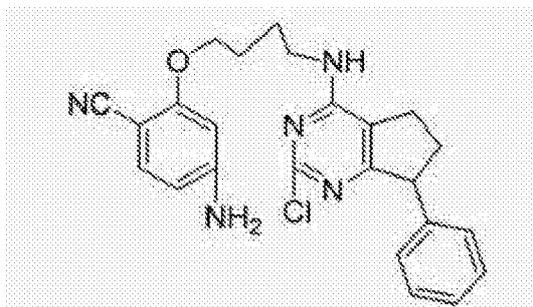


[0854] 在150°C下加热试剂D(1.22 g, 0.70 mmol)和试剂Ra(2.0 g, 0.70 mmol)45分钟同时通过LC-MS进行监测。反应完成后,冷却至室温且反应物溶解于二氯甲烷(15 mL)和二氧化硅(6 g)中。二氧化硅上所得化合物的浆料经快速柱色谱(使用Teledyne Isco仪器(40 g RediSep二氧化硅柱,含5% MeOH的CHCl<sub>3</sub>))得到呈棕色固体状的标题化合物(2.0 g, 67.5%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=424.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9.48 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.43-7.13 (7H, m), 6.01-5.95 (2H, m), 5.42-5.37 (4H, m), 5.30-5.11 (4H, m), 4.39-4.15 (2H, m), 2.67-2.49 (3H, m), 1.98-1.85 (1H, m)。

[0855] 合成子 *RkN*

[0856] 4-氨基-2-(4-(2-氯-7-苯基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基氨基)丁氧基)苯甲腈

[0857]

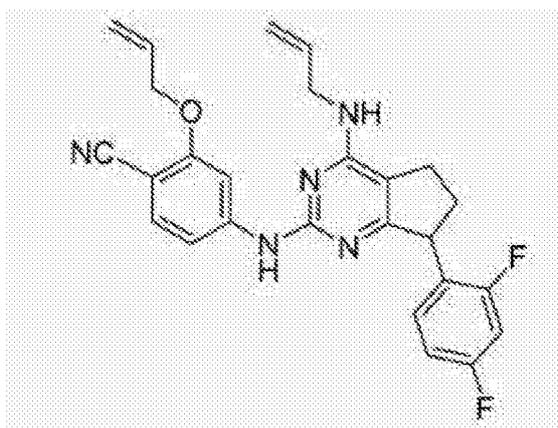


[0858] 将325目的铁粉(0.600 g, 10.79 mmol)添加至装有制剂Rk(1.0 g, 2.158 mmol)、3:1的甲醇:水(60 mL)和氯化铵(0.580 g, 10.79 mmol)的混合物的圆底烧瓶中。将水冷却回流冷凝器连接至烧瓶并在剧烈搅拌下加热非均质混合物至65°C维持120分钟。过滤反应混合物并用甲醇洗涤。在真空中移除溶剂。将EtOAc添加至残余物中并用水和盐水洗涤。有机层在硫酸钠上干燥,过滤并浓缩得到呈黄色固体状的标题化合物(700 mg, 产率75%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=434.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.56-7.53 (1H, m), 7.32-7.14 (6H, m), 6.25 (1H, s), 6.24-6.18 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 6.13 (2H, s), 4.20-4.16 (1H, t, *J*=8 Hz), 4.04-4.01 (2H, m), 3.45-3.32 (2H, m), 2.85-2.67 (3H, m), 2.01-1.97 (1H, m), 1.82-1.71 (4H, m)。

[0859] 合成子 *TaD*

[0860] 4-(4-(烯丙基氨基)-7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基氨基)-2-(烯丙氧基)苯甲腈

[0861]



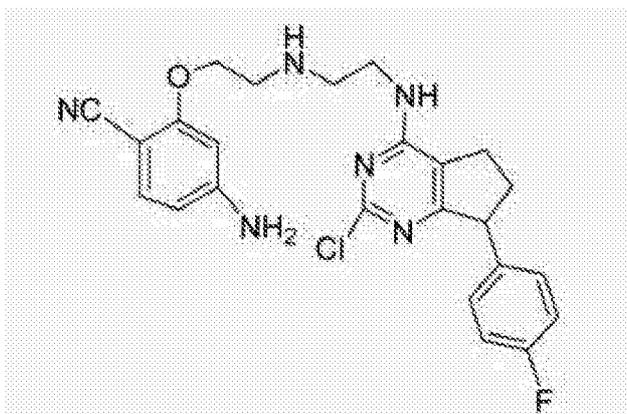
[0862] 在150°C下加热制剂D(0.271 g, 1.557 mmol)和制剂Ta(0.500 g, 1.557 mmol)45分钟同时通过LC-MS进行监测。反应完成后,冷却至室温且反应物溶解于二氯甲烷(150 mL)和二氧化硅(1.5 g)中。二氧化硅上所得化合物的浆料经快速柱色谱(使用Teledyne Isco仪器(40 g RediSep二氧化硅柱,含10% MeOH的CHCl<sub>3</sub>))得到呈棕色固体状的标题化合物(380 mg, 53.3%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=460.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 7.84 (1H, s), 7.36 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.07-7.06 (1H, m), 6.86-6.79 (2H, m),

5.97-5.86 (2H, m), 5.45-5.20 (4H, m), 4.42-4.21 (6H, m), 3.22-3.19 (2H, m), 2.65 (1H, m), 1.93 (1H, m)。

[0863] 合成子 *SfN*

[0864] 4-氨基-2-(2-(2-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基氨基)乙基氨基)乙氧基)苯甲腈

[0865]

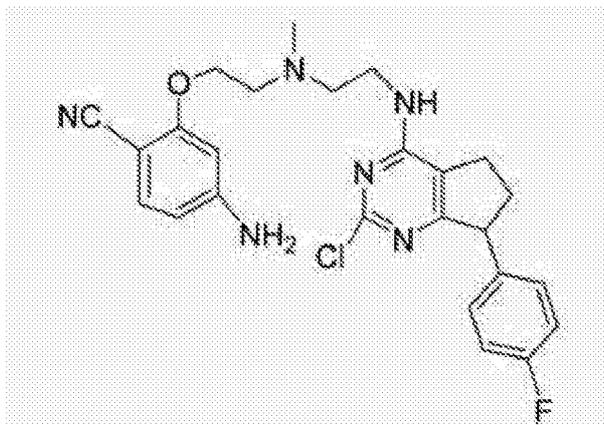


[0866] 将325目的铁粉(0.205 g, 3.52 mmol)添加至装有制剂 Sf (0.35 g, 0.704 mmol)、3:1的甲醇:水(20 mL)和氯化铵(0.187 g, 3.52 mmol)的混合物的圆底烧瓶中。将水冷却回流冷凝器连接至烧瓶并在剧烈搅拌下加热非均质混合物至65℃维持120分钟。过滤反应混合物并用甲醇洗涤。在真空中移除溶剂。将EtOAc添加至残余物中并用水和盐水洗涤。有机层在硫酸钠上干燥,过滤并浓缩得到呈黄色固体状的标题化合物(250 mg, 产率76%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=467.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.67 (1H, br s), 7.29-7.13 (6H, m), 6.26-6.23 (3H, m), 4.27-4.04 (3H, m), 3.81-3.80 (2H, m), 3.69-3.60 (2H, m), 3.32-3.27 (2H, m), 2.85-2.67 (3H, m), 2.01-1.97 (1H, m)。

[0867] 合成子 *SgN*

[0868] 4-氨基-2-(2-((2-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基氨基)乙基)(甲基)氨基)乙氧基)苯甲腈

[0869]



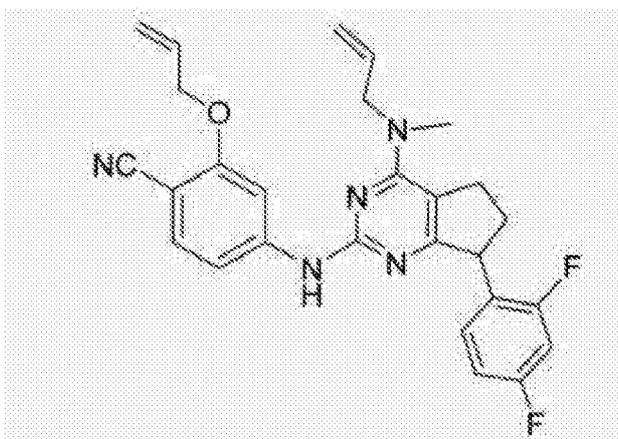
[0870] 将325目的铁粉(530 mg, 9.80 mmol)添加至装有制剂 Sg (0.5 g, 0.980 mmol)、1:1的甲醇:水(30 mL)和氯化铵(0.508 g, 9.80 mmol)的混合物的圆底烧瓶中。将水冷却回流冷凝器连接至烧瓶并在剧烈搅拌下加热非均质混合物至65℃维持150分钟。过滤

反应混合物并用甲醇洗涤。在真空中移除溶剂。将 EtOAc 添加至残余物中并用水和盐水洗涤。有机层在硫酸钠上干燥,过滤并浓缩得到呈深棕色固体状的标题化合物 (350 mg, 产率 74.4%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=481.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.25-7.10 (5H, m), 6.25-6.15 (4H, m), 4.15-4.03 (5H, m), 3.70-3.60 (2H, m), 3.3-3.27 (1H, m), 3.20 (3H, s), 3.17-3.15 (1H, m), 2.51-2.45 (1H, m), 2.09-2.06 (2H, m), 1.99-1.91 (1H, m)。

[0871] 合成子 *TbD*

[0872] 4-(4-(烯丙基(甲基)氨基)-7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基氨基)-2-(烯丙氧基)苯甲腈

[0873]

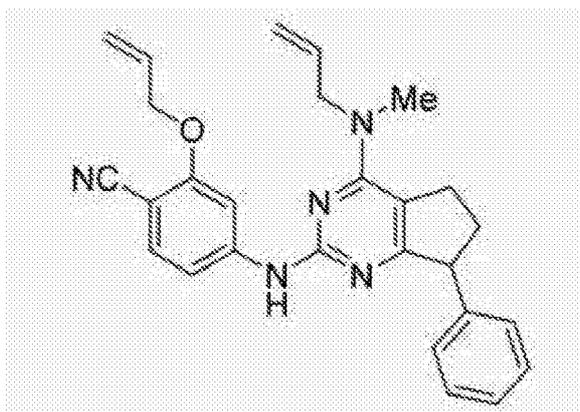


[0874] 在 150℃ 下加热试剂 D (1.089 g, 6.25 mmol) 和试剂 Tb (2.1 g, 6.25 mmol) 60 分钟同时通过 LC-MS 进行监测。反应完成后,冷却至室温且反应物溶解于二氯甲烷 (25 mL) 和二氧化硅 (5 g) 中。二氧化硅上所得化合物的浆料经快速柱色谱 (使用 Teledyne Isco 仪器 (40 g RediSep 二氧化硅柱, 含 10% MeOH 的 CHCl<sub>3</sub>)) 得到呈深棕色固体状的标题化合物 (1.8 g, 60%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=474.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 7.74 (1H, s), 7.36 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.07-7.06 (1H, m), 6.86-6.79 (2H, m), 5.97-5.86 (2H, m), 5.45-5.20 (4H, m), 4.42-4.21 (6H, m), 3.22 (3H, s), 3.22-3.19 (2H, m), 2.56 (1H, m), 1.93 (1H, m)。

[0875] 合成子 *RbD*

[0876] 4-(4-(烯丙基(甲基)氨基)-7-苯基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基氨基)-2-(烯丙氧基)苯甲腈

[0877]

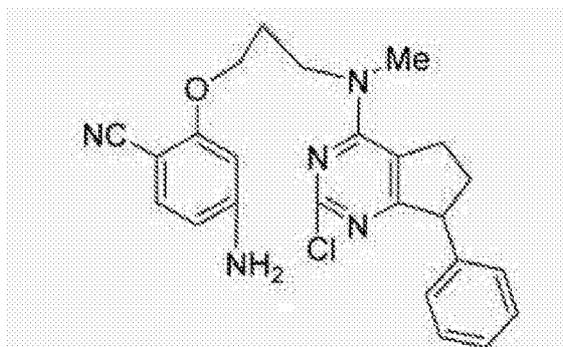


[0878] 在 150°C 下加热制剂 D (0.872 g, 5.0 mmol) 和制剂 Rb (1.5 g, 5.0 mmol) 90 分钟同时通过 LC-MS 进行监测。反应完成后, 冷却至室温且反应物溶解于二氯甲烷 (50 mL) 和二氧化硅 (5 g) 中。二氧化硅上所得化合物的浆料经快速柱色谱 (使用 Teledyne Isco 仪器 (40 g RediSep 二氧化硅柱, 含 60% 乙酸乙酯的己烷)) 得到呈棕色固体状的标题化合物 (1.1 g, 50.2%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=438.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.45-7.2 (8H, m), 6.02-5.86 (2H, m), 5.49-5.23 (4H, m), 4.55-4.54 (2H, m), 4.36-4.31 (3H, m), 3.34 (3H, s), 3.31-3.14 (3H, m), 2.66-2.63 (1H, m), 2.29-2.24 (1H, m)。

[0879] 合成子 RjI

[0880] 4-氨基-2-(3-((2-氯-7-苯基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]咪啉-4-基)(甲基)氨基)丙氧基)苯甲腈

[0881]

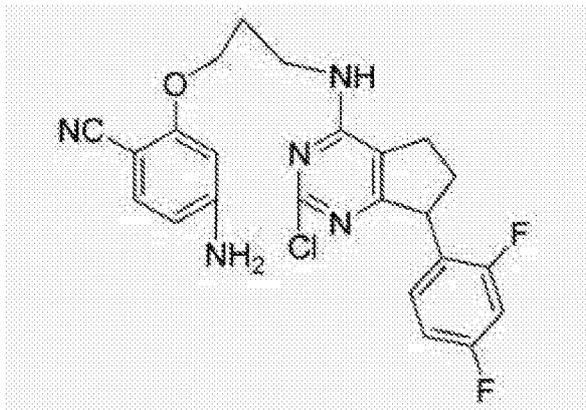


[0882] 将 325 目的铁粉 (963 mg, 17.24 mmol) 添加至装有制剂 Rj (0.8 g, 1.724 mmol)、1:1 的甲醇:水 (40 mL) 和氯化铵 (0.92 g, 17.24 mmol) 的混合物的圆底烧瓶中。将水冷却回流冷凝器连接至烧瓶并在剧烈搅拌下加热非均质混合物至 65°C 维持 45 分钟。过滤反应混合物并用甲醇洗涤。在真空中移除溶剂。将 EtOAc 添加至残余物中并用水和盐水洗涤。有机层在硫酸钠上干燥, 过滤并浓缩得到呈蓬松浅黄色固体状的标题化合物 (550 mg, 产率 73.5%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=434.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.29-7.1 (6H, m), 6.21-6.17 (4H, m), 4.12-4.02 (3H, m), 3.79-3.75 (2H, m), 3.3-3.27 (1H, m), 3.20 (3H, s), 3.17-3.15 (1H, m), 2.51-2.45 (1H, m), 2.09-2.06 (2H, m), 1.99-1.91 (1H, m)。

[0883] 合成子 TcH

[0884] 4-氨基-2-(3-(2-氯-7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]咪啉-4-基氨基)丙氧基)苯甲腈

[0885]

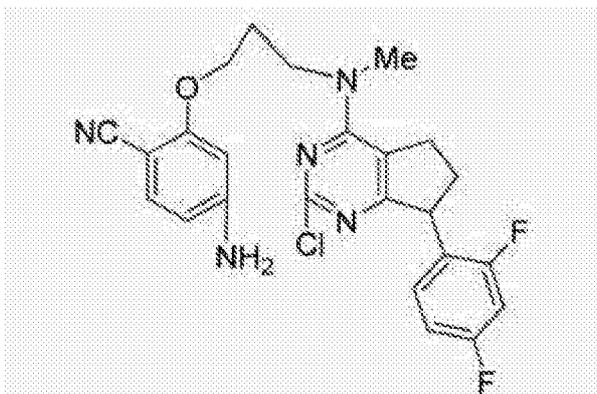


[0886] 将325目的铁粉(1.49 g, 26.8 mmol)添加至装有制剂Tc(1.3 g, 2.68 mmol)、1:1的甲醇:水(35 mL)和氯化铵(1.43 g, 26.8 mmol)的混合物的圆底烧瓶中。将水冷却回流冷凝器连接至烧瓶并在剧烈搅拌下加热非均质混合物至65℃维持3小时。过滤反应混合物并用甲醇洗涤。在真空中移除溶剂。将EtOAc添加至残余物中并用水和盐水洗涤。有机层在硫酸钠上干燥,过滤并浓缩得到呈浅黄色固体状的标题化合物(800 mg, 产率65.6%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=456.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.28-7.25 (1H, d, *J*=10 Hz), 6.94-6.74 (3H, m), 6.26-6.16 (2H, m), 5.29-5.24 (1H, m), 4.47-4.45 (1H, m), 4.16-4.11 (2H, m), 3.81-3.78 (2H, m), 2.72-2.67 (4H, m), 2.24-2.19 (2H, m), 2.04-1.98 (1H, m)。

[0887] 合成子 *TdI*

[0888] 4-氨基-2-(3-((2-氯-7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]咪唑-4-基)(甲基)氨基)丙氧基)苯甲腈

[0889]



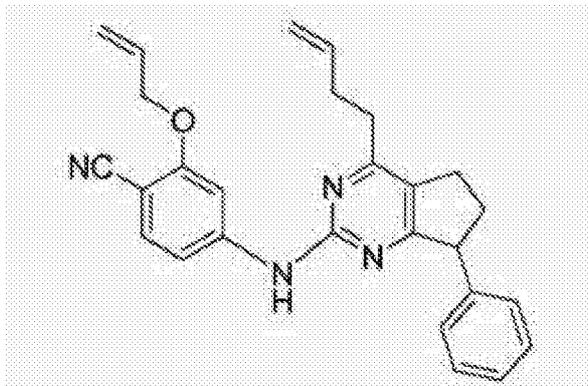
[0890] 将325目的铁粉(1.22 g, 22.0 mmol)添加至装有制剂Td(1.1 g, 2.20 mmol)、1:1的甲醇:水(60 mL)和氯化铵(1.17 g, 22.0 mmol)的混合物的圆底烧瓶中。将水冷却回流冷凝器连接至烧瓶并在剧烈搅拌下加热非均质混合物至65℃维持3小时。过滤反应混合物并用甲醇洗涤。在真空中移除溶剂。将EtOAc添加至残余物中并用水和盐水洗涤。有机层在硫酸钠上干燥,过滤并浓缩得到呈浅黄色固体状的标题化合物(860 mg, 产率83%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=470.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7.25 (1H, s), 7.25-6.74 (3H, m), 6.22-6.19 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 6.10 (1H, s), 4.33 (1H, t, *J*=8 Hz), 4.31-4.07 (2H, m), 3.89-3.85 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.25-3.16 (5H, m), 2.57-2.55 (1H, m),

2.19-2.04 (2H, m), 1.96-1.85 (1H, m)。

[0891] 合成子 RhD

[0892] 2-(烯丙氧基)-4-(4-(丁-3-烯基)-7-苯基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基氨基)苯甲腈

[0893]

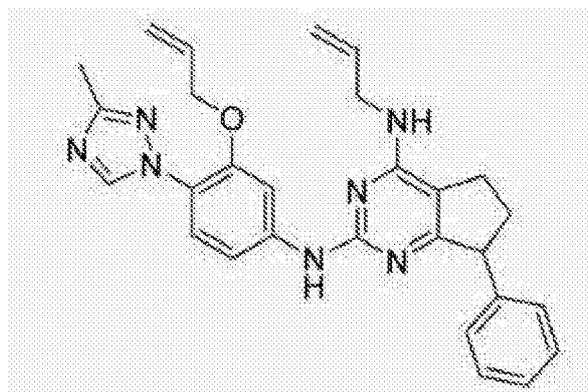


[0894] 在150℃下加热制剂D(0.673 g, 3.86 mmol)和制剂Rh(1.1 g, 3.86 mmol)90分钟同时通过LC-MS进行监测。反应完成后,冷却至室温且反应物溶解于二氯甲烷(15 mL)和二氧化硅(5 g)中。二氧化硅上所得化合物的浆料经快速柱色谱(使用Teledyne Isco仪器(40 g RediSep二氧化硅柱,含4% MeOH的CHCl<sub>3</sub>))得到呈浅棕色固体状的标题化合物(0.5 g, 30.6%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=423.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.95 (1H, s), 7.36-7.17 (6H, m), 6.68-6.66 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 5.94-5.90 (2H, m), 5.43-5.25 (2H, m), 5.12-5.02 (2H, m), 4.30-4.26 (3H, m), 2.98-2.55 (7H, m), 2.14-2.10 (1H, m)。

[0895] 合成子 RaB

[0896] N2-(3-(烯丙氧基)-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-7-苯基-N4-丙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2,4-二胺

[0897]



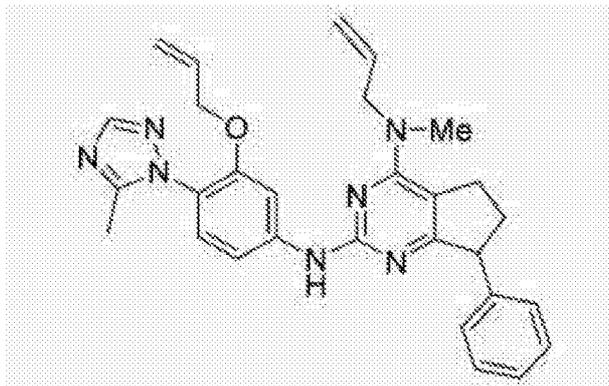
[0898] 在150℃下加热制剂B(0.0807 g, 0.350 mmol)和制剂Ra(0.1 g, 0.350 mmol)30分钟同时通过LC-MS进行监测。反应完成后,冷却至室温且反应物溶解于二氯甲烷(5 mL)和二氧化硅(1 g)中。二氧化硅上所得化合物的浆料经快速柱色谱(使用Teledyne Isco仪器(4 g RediSep二氧化硅柱,含10%甲醇的氯仿))得到呈浅绿色固体状的标题化合物(0.07 g, 42%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=480.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.25 (1H,

s), 8.76 (1H, s), 7.64-7.56 (2H, m), 7.53-7.17 (7H, m), 6.06-5.95 (2H, m), 5.33-5.17 (4H, m), 4.58 (2H, br s), 4.44 (1H, br s), 4.17 (2H, br s), 2.91-2.74 (3H, m), 2.33 (3H, s), 2.05-2.03 (1H, m)。

[0899] 合成子 RbC

[0900] M-烯丙基-N2-(3-(烯丙氧基)-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-N4-甲基-7-苯基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2,4-二胺

[0901]

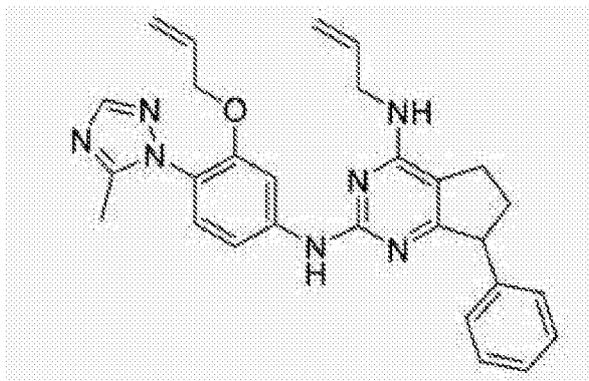


[0902] 在 150℃ 下加热制剂 C (1.53 g, 6.521 mmol) 和制剂 Rb (2 g, 6.688 mmol) 45 分钟同时通过 LC-MS 进行监测。反应完成后, 冷却至室温且反应物溶解于二氯甲烷 (20 mL) 和二氧化硅 (4 g) 中。二氧化硅上所得化合物的浆料经快速柱色谱 (使用 Teledyne Isco 仪器 (40 g RediSep 二氧化硅柱, 含 5% MeOH 的 CHCl<sub>3</sub>)) 得到呈棕色固体状的标题化合物 (1.6 g, 50%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=494.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 9.8 (1H, br s), 7.91 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.35-7.31 (2H, m), 7.24-7.22 (5H, m), 5.96-5.84 (2H, m), 5.25-5.11 (4H, m), 4.63-4.22 (5H, m), 3.28 (3H, s), 3.25-3.10 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.51 (1H, m), 1.93-1.91 (1H, t, J=4.4 Hz)。

[0903] 合成子 RaC

[0904] M-烯丙基-N2-(3-(烯丙氧基)-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-7-苯基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2,4-二胺

[0905]



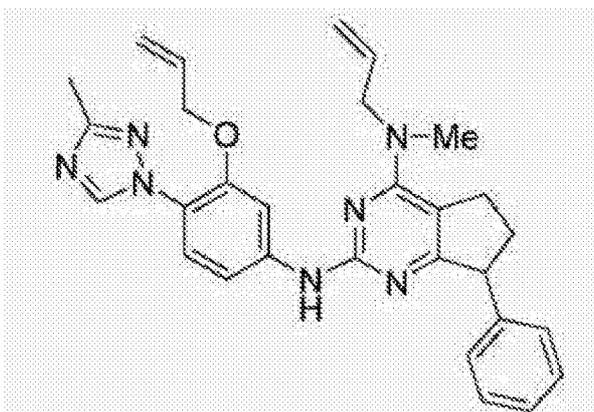
[0906] 在 150℃ 下加热制剂 C (1.61 g, 7.01 mmol) 和制剂 Ra (2 g, 7.01 mmol) 45 分钟同时通过 LC-MS 进行监测。反应完成后, 冷却至室温且反应物溶解于二氯甲烷 (20 mL) 和二氧化硅 (2 g) 中。二氧化硅上所得化合物的浆料经快速柱色谱 (使用 Teledyne Isco 仪器 (12 g RediSep 二氧化硅柱, 含 10% MeOH 的 CHCl<sub>3</sub>)) 得到呈浅棕色固体状的标题化合物

(1.4 g, 41%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=480.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 10.01 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.60-7.50 (2H, m), 7.49-7.1 (7H, m), 6.02-5.90 (2H, m), 5.30-5.11 (4H, m), 4.52 (2H, br s), 4.40 (1H, br s), 4.12 (2H, br s), 2.90-2.69 (3H, m), 2.21 (3H, s), 1.99-1.94 (1H, m)。

[0907] 合成子 RbB

[0908] M-烯丙基-N<sub>2</sub>-(3-(烯丙氧基)-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-N<sub>4</sub>-甲基-7-苯基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2,4-二胺

[0909]

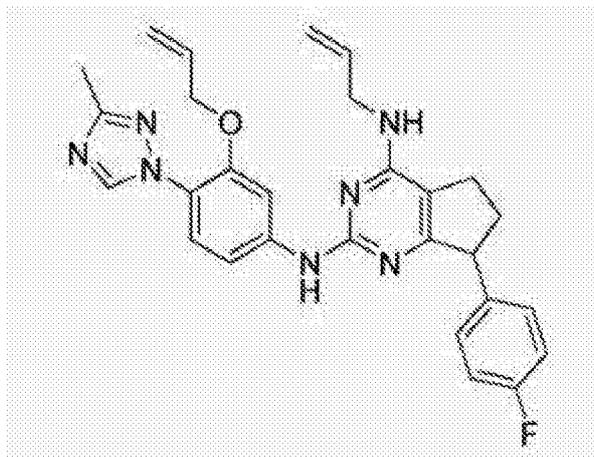


[0910] 在 150℃ 下加热制剂 B (1.53 g, 6.521 mmol) 和制剂 Rb (2 g, 6.688 mmol) 45 分钟同时通过 LC-MS 进行监测。反应完成后, 冷却至室温且反应物溶解于二氯甲烷 (15 mL) 和二氧化硅 (4 g) 中。二氧化硅上所得化合物的浆料经快速柱色谱 (使用 Teledyne Isco 仪器 (40 g Redi-Sep 二氧化硅柱, 含 5% MeOH 的 CHCl<sub>3</sub>)) 得到呈棕色固体状的标题化合物 (1.6 g, 50%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=494.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 10.01 (1H, br s), 8.71 (1H, s), 7.54 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.40-7.38 (1H, m), 7.36-7.19 (6H, m), 6.06-5.93 (2H, m), 5.33-5.23 (4H, m), 4.56-4.37 (5H, m), 3.35 (3H, s), 3.27-3.15 (2H, m), 2.60-2.51 (1H, m), 2.34 (3H, s), 1.97 (1H, t, J=7.6 Hz)。

[0911] 合成子 SaB

[0912] M-烯丙基-N<sub>2</sub>-(3-(烯丙氧基)-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-N<sub>4</sub>-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2,4-二胺

[0913]



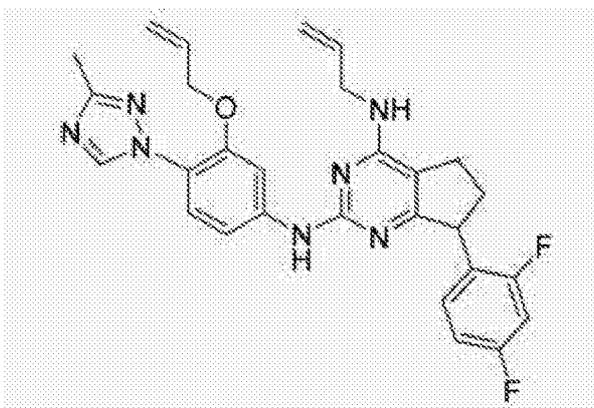
[0914] 在 150℃ 下加热制剂 B (1.06 g, 4.618 mmol) 和制剂 Sa (1.4 g, 4.618 mmol) 45 分

钟同时通过 LC-MS 进行监测。反应完成后,冷却至室温且反应物溶解于二氯甲烷 (20 mL) 和二氧化硅 (2 g) 中。二氧化硅上所得化合物的浆料经快速柱色谱 (使用 Teledyne Isco 仪器 (12 g RediSep 二氧化硅柱, 含 10% MeOH 的  $\text{CHCl}_3$ )) 得到呈浅棕色固体状的标题化合物 (1.4 g, 61%)。LC-MS  $(\text{M}+\text{H})^+=498.2$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 10.15 (1H, s), 8.72 (1H, m), 7.64–7.54 (2H, m), 7.35–7.18 (5H, m), 6.04–5.96 (2H, m), 5.34–5.18 (4H, m), 4.58 (2H, br s), 4.47 (1H, br s), 4.17 (2H, br s), 2.88–2.67 (3H, m), 2.34 (3H, s), 1.99–1.94 (1H, m)。

[0915] 合成子 TaB

[0916] M-烯丙基-N2-(3-(烯丙氧基)-4-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2,4-二胺

[0917]

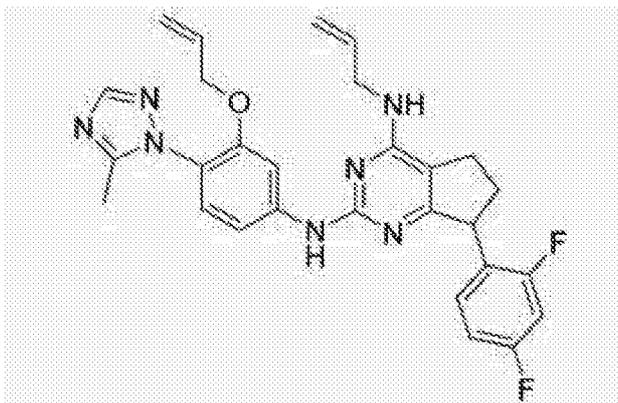


[0918] 在 150℃ 下加热试剂 B (0.788 g, 3.426 mmol) 和试剂 Ta (1.2 g, 3.738 mmol) 45 分钟同时通过 LC-MS 进行监测。反应完成后,冷却至室温且反应物溶解于二氯甲烷 (20 mL) 和二氧化硅 (3 g) 中。二氧化硅上所得化合物的浆料经快速柱色谱 (使用 Teledyne Isco 仪器 (40 g RediSep 二氧化硅柱, 含 5% MeOH 的  $\text{CHCl}_3$ )) 得到呈浅棕色固体状的标题化合物 (1.2 g, 63%)。LC-MS  $(\text{M}+\text{H})^+=516.2$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 8.60 (1H, s), 7.65 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.47 (1H, s), 7.32–7.27 (1H, m), 7.22–7.16 (1H, m), 6.92–6.82 (2H, m), 6.02–5.94 (2H, m), 5.37–5.28 (5H, m), 4.55 (3H, t,  $J=8$  Hz), 4.25 (2H, t,  $J=5.2$  Hz), 2.85–2.7 (3H, m), 2.48 (3H, s), 2.21–2.17 (1H, m)。

[0919] 合成子 TaC

[0920] M-烯丙基-N2-(3-(烯丙氧基)-4-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2,4-二胺

[0921]

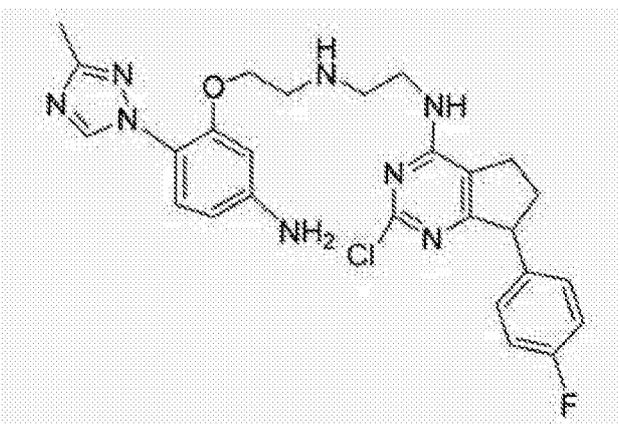


[0922] 在 150℃下加热制剂 C(0.322 g, 1.401 mmol) 和制剂 Ta(0.450 g, 1.401 mmol) 45 分钟同时通过 LC-MS 进行监测。反应完成后, 冷却至室温且反应物溶解于二氯甲烷 (15 mL) 和二氧化硅 (1.5 g) 中。二氧化硅上所得化合物的浆料经快速柱色谱 (使用 Teledyne Isco 仪器 (40 g RediSep 二氧化硅柱, 含 5% MeOH 的  $\text{CHCl}_3$ )) 得到呈深棕色固体状的标题化合物 (290 mg, 40%)。LC-MS  $(\text{M}+\text{H})^+=516.2$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 7.89 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.18-7.15 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.09-7.07 (2H, m), 6.86-6.78 (3H, m), 6.01-5.98 (1H, m), 5.77 (1H, m), 5.32-5.12 (4H, m), 4.56-4.47 (2H, m), 4.28-4.27 (4H, m), 2.71-2.69 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.04-1.92 (1H, m)。

[0923] 合成子 ScJ

[0924] M-(2-(5-氨基-2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯氧基)乙基)-N2-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)乙烷-1,2-二胺

[0925]



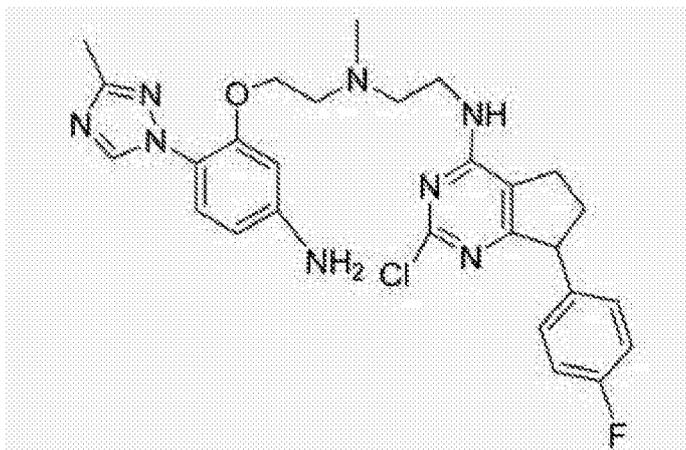
[0926] 将 325 目的铁粉 (0.129 mg, 2.21 mmol) 添加至装有制剂 Sc(0.2 g, 0.442 mmol)、2:1 的甲醇:水 (7.5 mL) 和氯化铵 (0.119 g, 2.21 mmol) 的混合物的圆底烧瓶中。将水冷却回流冷凝器连接至烧瓶并在剧烈搅拌下加热非均质混合物至 65℃ 维持 120 分钟。过滤反应混合物并用甲醇洗涤。在真空中移除溶剂。将 EtOAc 添加至残余物中并用水和盐水洗涤。有机层在硫酸钠上干燥, 过滤并浓缩。残余物经快速柱色谱 (使用 Teledyne Isco 仪器 (4 g RediSep 二氧化硅柱, 含 10% MeOH 的  $\text{CHCl}_3$ )) 得到呈淡黄色固体状的标题化合物 (150 mg, 产率 80%)。LC-MS  $(\text{M}+\text{H})^+=523.2$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8.31 (1H, s), 7.25-6.94 (5H, m), 6.36-6.34 (3H, m), 4.32-4.25 (2H, m), 4.22-4.20 (2H,

m), 4.93-4.90 (2H, m), 3.81-3.78 (2H, m), 3.20 (2H, br s), 3.10 (2H, br s), 2.85-2.67 (3H, m), 2.44 (3H, s), 2.01-1.97 (1H, m)。

[0927] 合成子 *SdJ*

[0928] *M*-(2-(5-氨基-2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯氧基)乙基)-*N*2-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)-*M*-甲基乙烷-1,2-二胺

[0929]

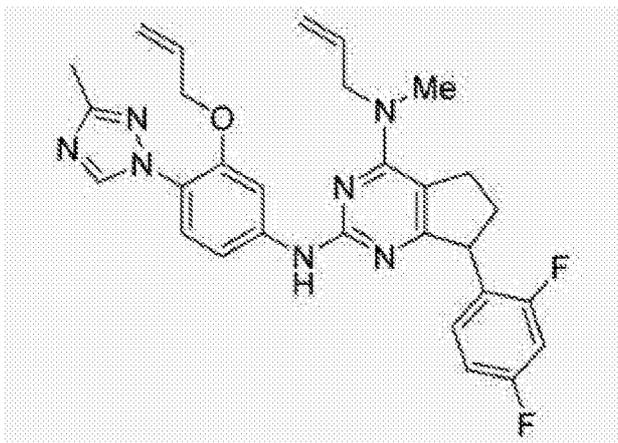


[0930] 将325目的铁粉(0.345 g, 6.17 mmol)添加至装有制剂 *Sd*(0.7 g, 1.235 mmol)、2:1的甲醇:水(45 mL)和氯化铵(0.330 g, 6.17 mmol)的混合物的圆底烧瓶中。将水冷却回流冷凝器连接至烧瓶并在剧烈搅拌下加热非均质混合物至65°C维持120分钟。过滤反应混合物并用甲醇洗涤。在真空中移除溶剂。将EtOAc添加至残余物中并用水和盐水洗涤。有机层在硫酸钠上干燥,过滤并浓缩。残余物经快速柱色谱(使用Teledyne Isco仪器(12 g RediSep二氧化硅柱,含10% MeOH的CHCl<sub>3</sub>))得到呈淡黄色固体状的标题化合物(305 mg, 产率46%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=537.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.35 (1H, s), 7.14-7.08 (6H, m), 6.41 (1H, s), 6.33-6.31 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 4.39-4.35 (2H, m), 4.16-4.13 (1H, t, *J*=7.2 Hz), 3.93-3.88 (4H, m), 3.34 (3H, s), 3.22-3.11 (6H, m), 3.55-3.46 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.01-1.98 (1H, m)。

[0931] 合成子 *TbB*

[0932] *M*-烯丙基-*N*2-(3-(烯丙氧基)-4-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-7-(2,4-二氟苯基)-*M*-甲基-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]嘧啶-2,4-二胺

[0933]

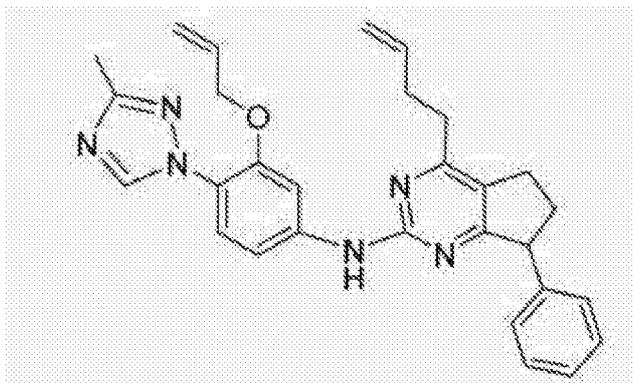


[0934] 在 150℃下加热制剂 B(0.686 g, 2.98 mmol) 和制剂 Tb(1 g, 2.98 mmol) 60 分钟同时通过 LC-MS 进行监测。反应完成后, 冷却至室温且反应物溶解于二氯甲烷 (15 mL) 和二氧化硅 (2 g) 中。二氧化硅上所得化合物的浆料经快速柱色谱 (使用 Teledyne Isco 仪器 (40 g RediSep 二氧化硅柱, 含 5% MeOH 的  $\text{CHCl}_3$ )) 得到呈棕色固体状的标题化合物 (700 mg, 44.4%)。LC-MS  $(\text{M}+\text{H})^+=530.2$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 8.51 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.53 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.10–7.08 (2H, m), 6.83–6.79 (2H, m), 5.93–5.86 (2H, m), 5.32–5.19 (4H, m), 4.42–4.21 (5H, m), 3.21 (3H, s), 3.09 (2H, m), 2.56–2.48 (1H, m), 2.46 (3H, s), 1.92 (1H, m)。

[0935] 合成子 *RhB*

[0936] *N*-(3-(烯丙氧基)-4-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯基)-4-(丁-3-烯基)-7-苯基-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]咪啉-2-胺

[0937]

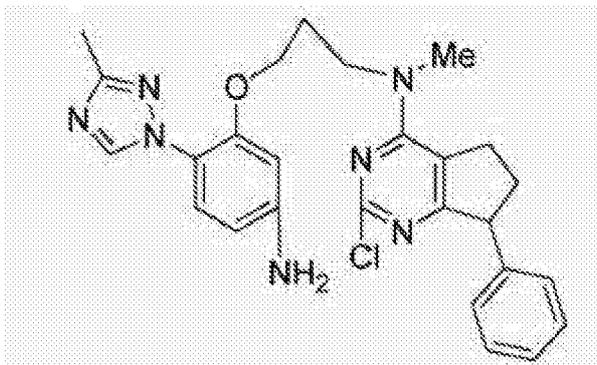


[0938] 在 150℃下加热制剂 B(0.873 g, 3.79 mmol) 和制剂 Rh(0.900 g, 3.16 mmol) 45 分钟同时通过 LC-MS 进行监测。反应完成后, 冷却至室温且反应物溶解于二氯甲烷 (10 mL) 和二氧化硅 (4.5 g) 中。二氧化硅上所得化合物的浆料经快速柱色谱 (使用 Teledyne Isco 仪器 (12 g RediSep 二氧化硅柱, 含 4% MeOH 的  $\text{CHCl}_3$ )) 得到呈浅棕色固体状的标题化合物 (0.625 g, 41.3%)。LC-MS  $(\text{M}+\text{H})^+=479.2$ 。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 9.75 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.10 (1H, s), 7.38–7.16 (7H, m), 5.98–5.94 (2H, m), 5.30–5.23 (2H, m), 5.13–5.01 (2H, m), 4.35–4.31 (3H, m), 2.81–2.77 (1H, m), 2.56–2.51 (6H, m), 2.32 (3H, s), 2.05–1.95 (1H, m)。

[0939] 合成子 *RiL*

[0940] *N*-(3-(5-氨基-2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯氧基)丙基)-2-氯-*N*-甲基-7-苯基-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]嘧啶-4-胺

[0941]

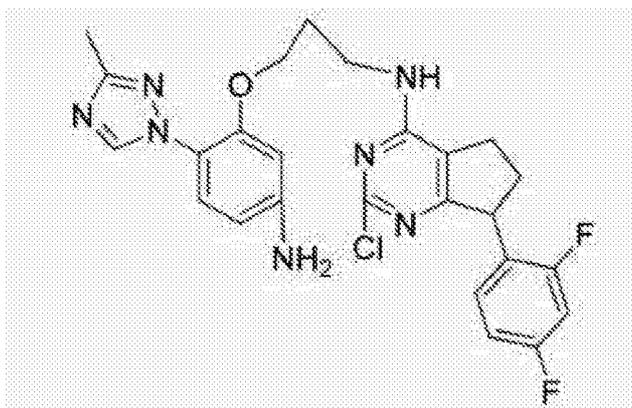


[0942] 将325目的铁粉(0.644 mg, 11.54 mmol)添加至装有制剂Ri(1.2 g, 2.308 mmol)、3:1的甲醇:水(45 mL)和氯化铵(0.617 g, 11.54 mmol)的混合物的圆底烧瓶中。将水冷却回流冷凝器连接至烧瓶并在剧烈搅拌下加热非均质混合物至65°C维持120分钟。过滤反应混合物并用甲醇洗涤。在真空中移除溶剂。将EtOAc添加至残余物中并用水和盐水洗涤。有机层在硫酸钠上干燥,过滤并浓缩。残余物经快速柱色谱(使用Teledyne Isco仪器(12 g RediSep二氧化硅柱,含10% MeOH的CHCl<sub>3</sub>))得到呈黄色固体状的标题化合物(900 mg, 产率80%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=490.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.35 (1H, s), 7.36-7.11 (6H, m), 6.35-6.33 (2H, m), 4.17-4.04 (2H, m), 3.84 (2H, br s), 3.70-3.66 (2H, m), 3.18 (3H, s), 3.15-3.00 (2H, m), 3.55-3.48 (2H, m), 3.45 (3H, s), 2.12-2.04 (3H, m)。

[0943] 合成子TeK

[0944] *N*-(3-(5-氨基-2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯氧基)丙基)-2-氯-7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]嘧啶-4-胺

[0945]



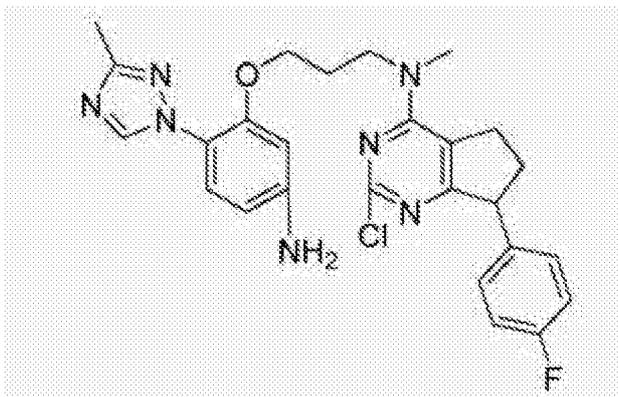
[0946] 将325目的铁粉(0.309 mg, 5.54 mmol)添加至装有制剂Te(0.6 g, 1.107 mmol)、3:1的甲醇:水(16 mL)和氯化铵(0.296 g, 5.54 mmol)的混合物的圆底烧瓶中。将水冷却回流冷凝器连接至烧瓶并在剧烈搅拌下加热非均质混合物至65°C维持120分钟。过滤反应混合物并用甲醇洗涤。在真空中移除溶剂。将EtOAc添加至残余物中并用水和盐水洗涤。有机层在硫酸钠上干燥,过滤并浓缩。残余物经快速柱色谱(使用Teledyne Isco仪器(12 g RediSep二氧化硅柱,含10% 甲醇的氯仿))得到呈淡黄色固体状的标题化合物

(500 mg, 产率 88%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=512.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.35 (1H, s), 7.29-7.27 (1H, m), 6.94-6.76 (3H, m), 6.35-6.33 (2H, m), 5.34 (1H, br s), 4.44-4.13 (1H, t, *J*=8.8 Hz), 4.13-4.06 (2H, m), 3.86 (2H, s), 3.62-3.59 (2H, m), 3.59-3.52 (3H, m), 3.45 (3H, s), 2.13-2.10 (2H, m), 1.99-1.94 (1H, m)。

[0947] 合成子 *SeL*

[0948] *N*-(3-(5-氨基-2-(3-甲基-1*H*,2,4-三唑-1-基)苯氧基)丙基)-2-氯-7-(4-氟苯基)-*N*-甲基-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]嘧啶-4-胺

[0949]

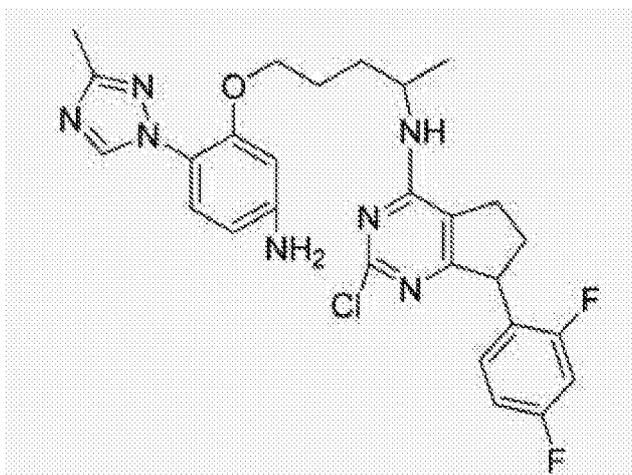


[0950] 将 325 目的铁粉 (1.142 g, 20.45 mmol) 添加至装有制剂 Se (1.10 g, 2.045 mmol)、1:1:3 的甲醇:水:THF (100 mL) 和氯化铵 (1.094 g, 20.45 mmol) 的混合物的圆底烧瓶中。将水冷却回流冷凝器连接至烧瓶并在剧烈搅拌下加热非均质混合物至 65°C 维持 2 小时。过滤反应混合物并用甲醇洗涤。在真空中移除溶剂。将 EtOAc 添加至残余物中并用水和盐水洗涤。有机层在硫酸钠上干燥, 过滤并浓缩得到呈黄色固体状的标题化合物 (850 mg, 产率 82%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>= 508.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 9.30 (1H, s), 7.34 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.09-7.07 (2H, m), 6.98-6.94 (2H, m), 6.35-6.28 (1H, m), 4.14-4.09 (3H, m), 4.10 (2H, m), 3.83 (2H, m), 3.16 (1H, s), 3.01 (2H, m), 2.49-2.4 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.09-2.90 (4H, m)。

[0951] 合成子 *TgP*

[0952] *N*-(5-(5-氨基-2-(3-甲基-1*H*,2,4-三唑-1-基)苯氧基)戊-2-基)-2-氯-7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]嘧啶-4-胺

[0953]

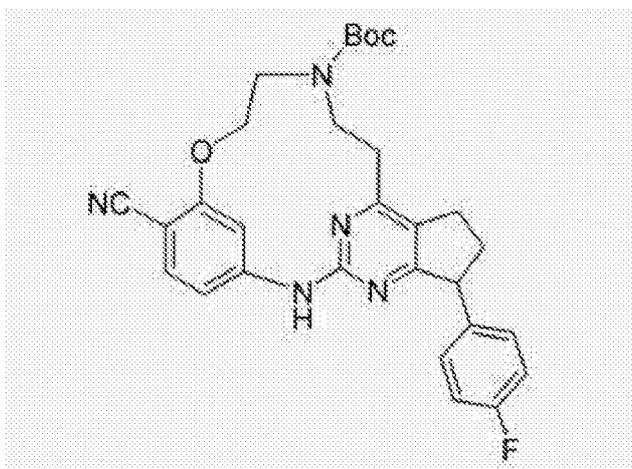


[0954] 将 325 目的铁粉 (0.63 g, 11.4 mmol) 添加至装有 2-氯-7-(2,4-二氟苯基)-N-(5-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)戊-2-基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-胺 (0.65 g, 1.14 mmol)、甲醇 (15 mL)、THF (30 mL)、水 (15 mL) 和氯化铵 (0.61 g, 11.4 mmol) 的混合物的圆底烧瓶中。将水冷却回流冷凝器连接至烧瓶并在剧烈搅拌下在 70°C 下加热非均质混合物 2 小时。过滤反应混合物并用甲醇洗涤。在真空中浓缩滤液。添加 EtOAc (250 mL) 至残余物中并用盐水洗涤。有机层在无水硫酸钠上干燥, 过滤并浓缩得到浅黄色固体 N-(5-(5-氨基-2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯氧基)戊-2-基)-2-氯-7-(2,4-二氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-胺 (500 mg, 81%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=540.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.32 (1H, s), 7.32-7.30 (1H, m), 6.96-6.94 (1H, m), 6.81-6.75 (2H, m), 6.34-6.29 (2H, m), 4.83 (1H, br m), 4.44-4.43 (2H, m), 4.09-4.00 (2H, m), 3.77 (2H, br s), 3.13-3.12 (1H, m), 2.64-2.56 (2H, m), 2.47 (3H, s), 1.94-1.80 (3H, m), 1.63-1.61 (2H, m), 1.27-1.22 (3H, m)。

[0955] 合成子 ShQ

[0956] 7-氰基-18-(4-氟苯基)-10,11,14,16,17,18-六氢-3H-15,2-(次氮基桥)-4,8-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,4,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯-12(13H)-甲酸叔丁酯

[0957]

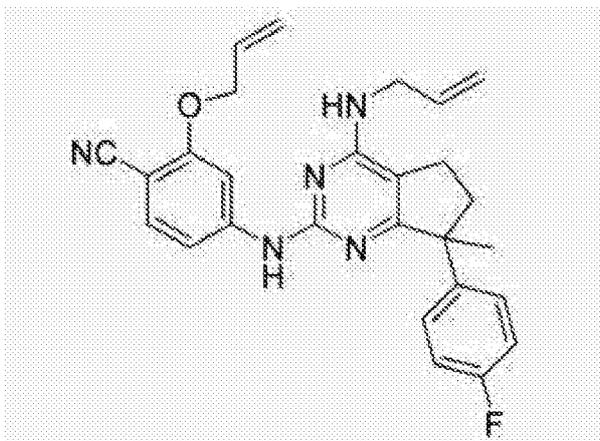


[0958] 用氮气使 (2-(5-氨基-2-氰基苯氧基)乙基)(2-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯 (0.01 g, 0.18 mmol)、Xanthphos (1.57 mg, 0.0027 mmol) 和碳酸铯 (0.012 g, 0.036 mmol) 于 1,4-二噁烷 (3 mL) 中的混合物脱气 1 小时, 然后添加 Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.407 mg, 0.00181 mmol)。在 110°C 下加热反应混合物 60 分钟。在减压下移除溶剂且残余物溶解于乙酸乙酯 (3 mL) 中并经硅藻土过滤。浓缩滤液且使用含 10% 甲醇的氯仿通过柱色谱 (60-120 目二氧化硅) 纯化粗化合物得到呈浅黄色固体状的标题化合物 (0.002 g, 21.41%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>= 516.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9.01 (1H, s), 7.39 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.14-7.11 (3H, m), 7.04-6.99 (2H, m), 6.38 (1H, d, *J*=8.0 Hz), 4.55-4.49 (2H, m), 4.24 (1H, t, *J*=8.8 Hz), 3.80-3.75 (4H, m), 3.05-2.95 (4H, m), 2.72-2.63 (1H, m), 2.17-2.12 (1H, m), 1.55 (9H, s)。

[0959] 合成子 *UaD*

[0960] 4-(4-(烯丙基氨基)-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基氨基)-2-(烯丙氧基)苯甲腈

[0961]

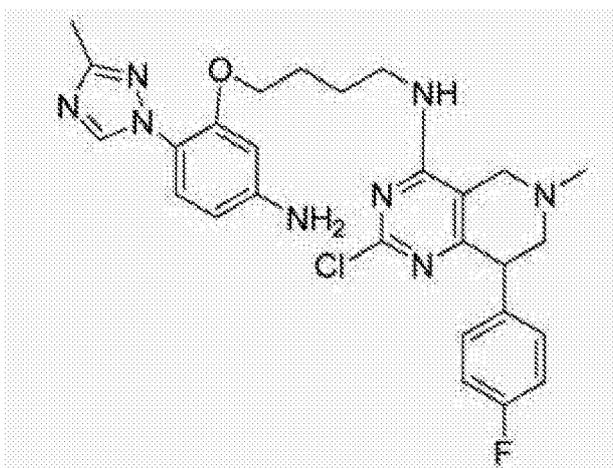


[0962] 向 2-(烯丙氧基)-4-氨基苯甲腈 (制剂 D, 168 mg, 0.963 mmol) 和 N-烯丙基-2-氯-7-(4-氟苯基)-7-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-胺 (制剂 Ua, 204 mg, 0.642 mmol) 于 N-甲基-2-吡咯啉酮 (5135  $\mu$ L) 中的溶液中添加  $H_2SO_4$  (54.7  $\mu$ L, 1.027 mmol)。在 100 $^{\circ}C$  下搅拌混合物过夜。通过 PREP HPLC 纯化粗反应混合物: (50 $\times$ 250 mm HPLC XTerra C18 15% 至 100% A:B 历时 40 分钟, 100% B 下 3 分钟 (A 为 90:10:0.1 的水:MeOH:TFA; B 为 90:10:0.1 的 MeOH:水:TFA))。在真空中浓缩合适的洗脱份得到 4-(4-(烯丙基氨基)-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-2-基氨基)-2-(烯丙氧基)苯甲腈 (74 mg, 产率 25%)。LC-MS (M+H) $^+$ =456.1。

[0963] 合成子 *VaB*

[0964] N-(4-(5-氨基-2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯氧基)丁基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺

[0965]



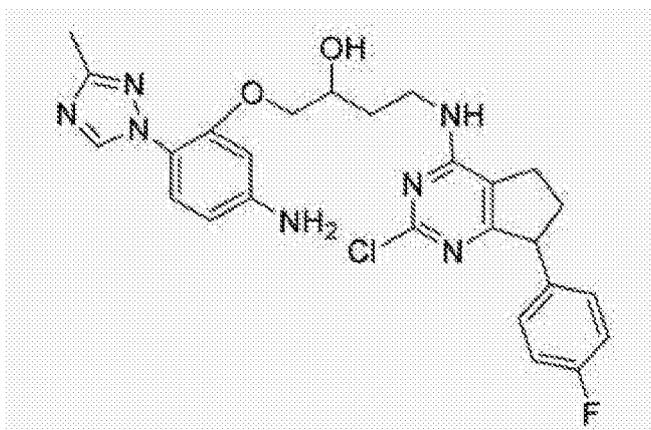
[0966] 在 80 $^{\circ}C$  下加热 2-氯-8-(4-氟苯基)-6-甲基-N-(4-(2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丁基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺, TFA 盐 (420 mg, 0.617 mmol)、铁 (207 mg, 3.70 mmol) 和氯化铵 (330 mg, 6.17 mmol) 于 MeOH (4.1 mL)/水 (2.1 mL) 中的混合物 1 小时。冷却反应混合物至室温并滤除固体。在真空中浓缩滤液

并通过制备型 HPLC 纯化残余物得到 *N*-(4-(5-氨基-2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯氧基)丁基)-2-氯-8-(4-氟苯基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4-胺 (215 mg, 产率 65%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=537.2。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*<sub>4</sub>) δ 8.93 (br. s., 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.43 (dd, *J*=8.8, 5.0 Hz, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.15-7.08 (m, 2H), 6.95 (br. s., 1H), 6.86-6.78 (m, 1H), 4.46 (dd, *J*=10.4, 6.4 Hz, 1H), 4.28 (d, *J*=18.3 Hz, 2H), 4.21 (t, *J*=6.1 Hz, 2H), 3.89 (dd, *J*=12.5, 6.3 Hz, 1H), 3.61-3.52 (m, 3H), 3.15-3.08 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.84-1.72 (m, 2H)。

[0967] 合成子 *YaB*

[0968] 1-(5-氨基-2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯氧基)-4-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基氨基)丁-2-醇

[0969]

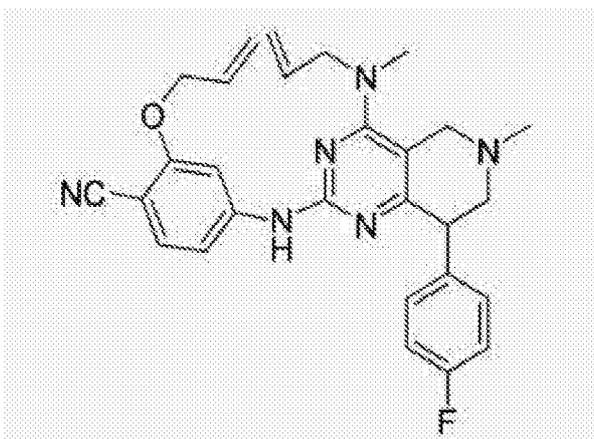


[0970] 在 80 °C 下加热 4-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基氨基)-1-(2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-5-硝基苯氧基)丁-2-醇 (70 mg, 0.126 mmol)、铁 (42.3 mg, 0.758 mmol) 和氯化铵 (67.6 mg, 1.264 mmol) 于 MeOH (842 μL) 和水 (421 μL) 中的混合物 1 小时。通过制备型 HPLC 纯化粗产物得到 1-(5-氨基-2-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)苯氧基)-4-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5*H*-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基氨基)丁-2-醇 (53 mg, 产率 80%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=524.3。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*<sub>4</sub>) δ 9.30 (s, 1H), 7.70 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.23-7.15 (m, 2H), 7.10-7.04 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.84 (dd, *J*=8.9, 1.8 Hz, 1H), 4.38-4.32 (m, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 4.19-4.07 (m, 2H), 3.77-3.67 (m, 2H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.76-2.70 (m, 2H), 2.50 (d, *J*=1.5 Hz, 3H), 2.09-2.03 (m, 1H), 2.01-1.94 (m, 1H), 1.87 (d, *J*=5.5 Hz, 1H)。

[0971] 合成子 *VcD*

[0972] 4-(4-(烯丙基(甲基)氨基)-8-(4-氟苯基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-2-基氨基)-2-(烯丙氧基)苯甲腈

[0973]

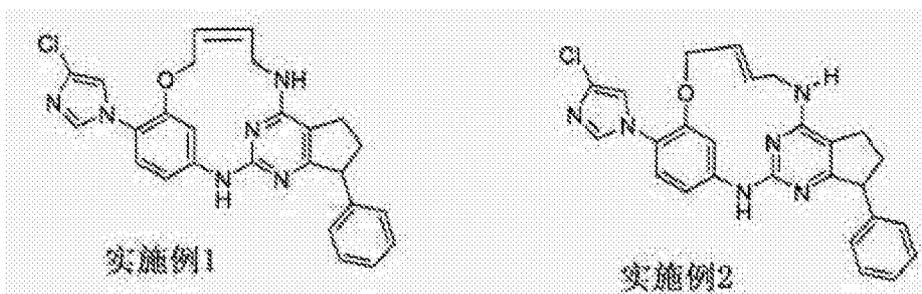


[0974] 在 90℃ 下加热 N-烯丙基-2-氯-8-(4-氟苯基)-N,6-二甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺(制剂 Vc, 655 mg, 1.889 mmol)、2-(烯丙氧基)-4-氨基苯甲腈(制剂 D, 329 mg, 1.889 mmol) 和 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(232 μL, 4.34 mmol) 于 NMP(3.8 mL) 中的混合物过夜。通过制备型 HPLC 纯化粗产物得到 4-((4-(烯丙基(甲基)氨基)-8-(4-氟苯基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-2-(烯丙氧基)苯甲腈 TFA 盐(158 mg, 产率 13.98%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup> = 485.6。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 7.68 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.41-7.32 (m, 3H), 7.22-7.13 (m, 2H), 7.05 (dd, J=8.5, 1.8 Hz, 1H), 6.12-5.92 (m, 2H), 5.53-5.25 (m, 4H), 4.71-4.60 (m, 1H), 4.57-4.39 (m, 2H), 4.39-4.30 (m, 1H), 4.30-4.17 (m, 1H), 4.12-3.85 (m, 2H), 3.59-3.42 (m, 1H), 3.17-2.96 (m, 7H)。

[0975] 实施例 1 和 2

[0976] (11Z)-7-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯和 (11E)-7-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯

[0977]



[0978] 将合成子 RaA(2.0 g, 4.016 mmol) 于 1,2-二氯乙烷(2 L) 中的溶液装入配备有回流冷凝器和氮气入口的 5 L 三颈圆底烧瓶中。溶液用氮气脱气 1 小时并添加第 II 代 Hoveyda-Grubbs 催化剂(0.63 g, 1.0 mmol)。在氮气下于 85℃ 下加热混合物 16 小时同时通过 LC-MS 进行监测。在减压下蒸发溶剂且残余物经快速柱色谱(使用 Teledyne Isco 仪器(120 g RediSep 二氧化硅柱, 含 10% MeOH 的 CHCl<sub>3</sub>)) 以移除金属杂质及其它杂质。浓缩具有所需化合物的洗脱份并通过手性 SFC(手性 cel-0J-H, 30×250 mm, 5 μm 柱, CO<sub>2</sub> 中在 100 巴和 35℃ 下 120 mL/min 50% MeOH(0.5% DEA)) 进一步分离组分异构体。

[0979] 实施例 1 :

[0980] 顺-(+)-对映异构体 (1A) 的分析数据:(210 mg, 11.2%) 灰白色固体。滞留时间 2.71 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=471.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 9.74 (1H, s), 9.35 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.79-7.47 (1H, m), 7.46 (1H, s), 7.30-7.26 (2H, m), 7.21-7.10 (4H, m), 6.63-6.11 (1H, m), 5.62-5.58 (2H, m), 5.1 (1H, m), 4.62-4.58 (1H, d, *J*=14.8 Hz), 4.12-4.10 (1H, m), 3.57 (1H, m), 2.79-2.77 (1H, m), 2.66-2.62 (1H, m), 1.93-1.92 (1H, m)。

[0981] 顺-(-)-对映异构体 (1B) 的分析数据:(231 mg, 12.3%) 灰白色固体。滞留时间 3.95 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=471.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 与其对映体 1A 相同。

[0982] 实施例 2 :

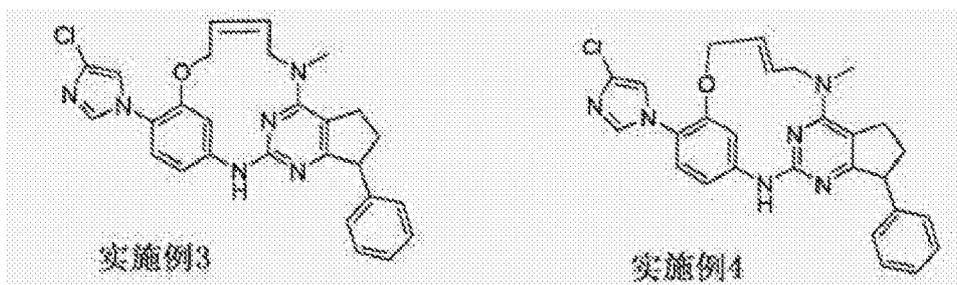
[0983] 反-(+)-对映异构体 (2A) 的分析数据:(222 mg, 11.7%) 灰白色固体。滞留时间 9.30 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=471.1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, , DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 9.25 (1H, s), 8.31 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.32-7.10 (8H, m), 6.59-6.57 (1H, m), 6.01-5.67 (1H, d, *J*=15.6 Hz), 5.68-5.64 (1H, d, *J*=16 Hz), 4.80 (2H, m), 4.12-4.08 (1H, t, *J*=16 Hz), 3.89 (2H, m), 2.81-2.76 (1H, m), 2.68-2.51 (2H, m), 1.97-1.94 (1H, m)。

[0984] 反-(-)-对映异构体 (2B) 的分析数据:(222 mg, 11.7%) 灰白色固体。滞留时间 12.37 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=471.1。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, , DMSO-d<sub>6</sub>): 与其对映体 2A 相同。

[0985] 实施例 3 和 4

[0986] (11Z)-7-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-14-甲基-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯和 (11E)-7-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-14-甲基-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯

[0987]



[0988] 将合成子 RbA (1 g, 1.92 mmol) 于 1,2-二氯乙烷 (2 L) 中的溶液装入配备有回流冷凝器和氮气入口的 5 L 三颈圆底烧瓶中。溶液用氮气脱气 1 小时并添加第 II 代 Hoveyda-Grubbs 催化剂 (0.1 g, 0.15 mmol)。在氮气下于 100℃ 下加热混合物 18 小时同时通过 LC-MS 进行监测。在减压下蒸发溶剂且残余物经快速柱色谱 (使用 Teledyne Isco 仪器 (24 g RediSep 二氧化硅柱, 含 10% MeOH 的 CHCl<sub>3</sub>)) 以移除金属及其它杂质。浓缩具有所需化合物的洗脱份并通过手性 SFC (Chiralcel OD-H, 30×250 mm, 5 μm 柱, CO<sub>2</sub> 中在 150 巴和 35℃ 下 70 mL/min 35% MeOH (0.1% DEA)) 进一步分离组分异构体。

[0989] 实施例 3 :

[0990] 顺-对映异构体 I(3A) 的分析数据:(38.8 mg, 3.9%) 棕色固体。滞留时间 26.45 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=485.6。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 9.44 (1H, s), 9.34 (1H, s), 7.79 (1H, m), 7.46 (1H, s), 7.46-7.11 (6H, m), 6.67 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 5.80 (1H, d, *J*=10 Hz), 5.62 (1H, m), 5.16-5.01 (2H, m), 4.60 (1H, m), 4.10-4.05 (1H, m), 3.52-3.48 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.32-3.15 (2H, m), 2.51-2.01 (1H, m), 1.92-1.90 (1H, m)。

[0991] 顺-对映异构体 II(3B) 的分析数据:(35.5 mg, 3.6%) 棕色固体。滞留时间 32.85 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=485.6。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 与其对映体 3A 相同。

[0992] 实施例 4:

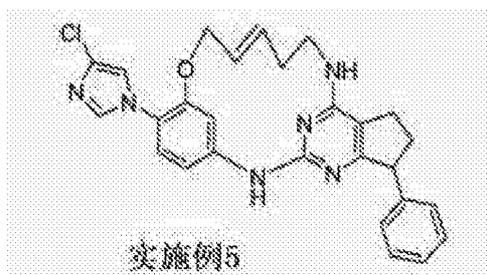
[0993] 反-对映异构体 I(4A) 的分析数据:(20.1 mg, 2.1%) 浅棕色固体。滞留时间 19.80 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=485.6。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 9.24 (1H, s), 7.94 (1H, s), 7.94 (1H, m), 7.77 (1H, s), 7.76-7.45 (2H, m), 7.32-7.28 (3H, m), 7.19-7.09 (1H, m), 6.58-6.56 (1H, m), 6.05 (1H, t, *J*=16.4 Hz), 5.50 (1H, m), 4.81(2H, d, *J*=5.2 Hz), 4.09-4.00 (3H, m), 3.32 (3H, s), 3.21-3.12 (2H, m), 2.50-2.44 (2H, s)。

[0994] 反-对映异构体 I(4B) 的分析数据:(19.3 mg, 2.1%) 浅棕色固体。滞留时间 23.46 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=485.6。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 与其对映体 4A 相同。

[0995] 实施例 5

[0996] (11E)-7-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-19-苯基-3,10,13,14,15,17,18,19-八氢-2,16-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[j][1,7,9,13]氧杂三氮杂环十八碳九烯

[0997]



[0998] 将合成子 RcA(1 g, 1.95 mmol) 于 1,2-二氯乙烷 (2 L) 中的溶液装入配备有回流冷凝器和氮气入口的 5 L 三颈圆底烧瓶中。溶液用氮气脱气 1 小时并添加第 II 代 Hoveyda-Grubbs 催化剂 (0.1 g, 0.15 mmol)。在氮气下于 100℃ 下加热混合物 18 小时同时通过 LC-MS 进行监测。在减压下蒸发溶剂且残余物经快速柱色谱 (使用 Teledyne Isco 仪器 (24 g Redi-Sep 二氧化硅柱, 含 10% MeOH 的 CHCl<sub>3</sub>)) 以移除金属杂质及其它杂质。浓缩具有所需化合物的洗脱份并通过手性 HPLC [CHRIAL PAK IC(250×4.6)mm, 流动相 A: 正己烷 (60%), B: EtOH 40%] 进一步分离其组分异构体。

[0999] 实施例 5A: 反-(+) 异构体 (0.250 g, 27.7%)。滞留时间 7.09 分钟。

[1000] LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=485.4。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 7.87 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.34-7.20 (5H, m), 7.18-7.02 (2H, m), 6.93 (1H, s), 6.36 (1H, q, *J*=2.4 Hz), 6.10 (1H, t, *J*=8.00 Hz), 5.63 (1H, t, *J*=7.60 Hz), 4.69-4.59 (2H, m),

4.18 (1H, t,  $J=6.8$  Hz), 3.72 (2H, m), 2.77-2.62 (2H, m), 2.34-2.11 (2H, m), 2.10-2.04 (1H, m)。

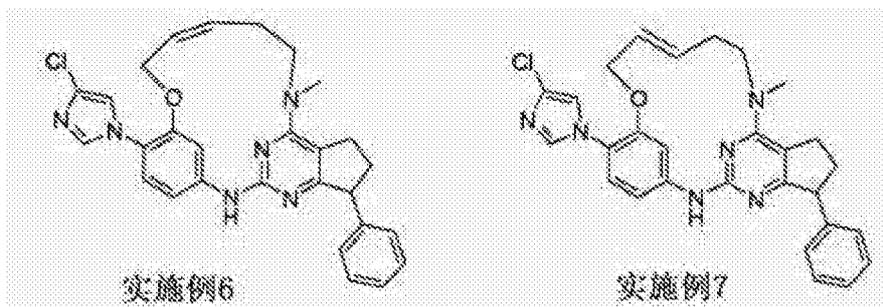
[1001] 实施例 5B:反(-) 异构体 (0.250 g, 27.7%)。滞留时间 8.71 分钟。

[1002] LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=485.4。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):与其对映体 5A 相同。

[1003] 实施例 6 和 7

[1004] (11Z)-7-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-14-甲基-19-苯基-3,10,13,14,15,17,18,19-八氢-2,16-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[j][1,7,9,13]氧杂三氮杂环十八碳九烯和 (11E)-7-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-14-甲基-19-苯基-3,10,13,14,15,17,18,19-八氢-2,16-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[j][1,7,9,13]氧杂三氮杂环十八碳九烯

[1005]



[1006] 将合成子 RdA (0.975 g, 1.85 mmol) 于 1,2-二氯乙烷 (2.5 L) 中的溶液装入配备有回流冷凝器和氮气入口的 5 L 三颈圆底烧瓶中。溶液用氮气脱气 1 小时并添加第 II 代 Hoveyda-Grubbs 催化剂 (0.1 g, 0.15 mmol)。在氮气下于 100°C 下加热混合物 18 小时同时通过 LC-MS 进行监测。在减压下蒸发溶剂且残余物经柱色谱 (使用含 60% 乙酸乙酯的二氯甲烷) 以移除金属杂质及其它杂质。浓缩具有所需化合物的洗脱份且分两个阶段进一步分离组分异构体:通过逆相 HPLC {Symmetry Shield RP18 (250×4.6 mm), 流动相 A: 20 mM 乙酸铵水溶液, 流动相 B: 乙腈} 纯化顺式/反式混合物得到顺式 (100 mg) 和反式 (250 mg) 异构体。通过手性制备型 HPLC [WHELK (250×4.6) mm, 流动相 A: 正庚烷 (70%), B: MeOH+EtOH (1:1) 30%] 进行顺式对映异构体与反式对映异构体的手性分离。

[1007] 实施例 6A:顺-(+) 异构体 (23 mg, 2.4%)。滞留时间 18.12 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=499.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.08 (1H, s), 8.15 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.32-7.13 (6H, m), 6.67-6.64 (1H, m), 5.63-5.61 (2H, m), 4.79-4.76 (2H, m), 4.077-4.03 (1H, t), 3.54 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.33-3.29 (1H, m), 3.15-3.13 (1H, m), 2.52-2.48 (3H, m), 1.90-1.89 (1H, m)。

[1008] 实施例 6B:顺-(-) 异构体 (21 mg, 2.27%)。滞留时间 22.25 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=499.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 与其对映体 6A 相同。

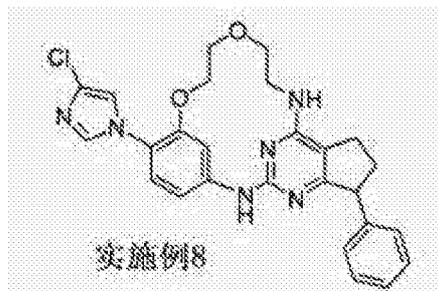
[1009] 实施例 7A:反-(+) 异构体 (45 mg, 4.8%)。滞留时间 16.65 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=499.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 9.08 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.44-7.13 (6H, m), 6.56-6.55 (1H, m), 6.03-5.97 (1H, m), 5.60-5.55 (1H, m), 4.64 (2H, s), 4.08 (1H, s), 3.40-3.32 (4H, m), 3.24 (3H, s), 2.52-2.48 (3H, m), 1.94-1.91 (1H, m)。

[1010] 实施例 7B: 反(-)-异构体 (48 mg, 5.1%)。滞留时间 20.54 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=499.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 与其对映体 7A 相同。

[1011] 实施例 8

[1012] 7-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-19-苯基-10, 11, 13, 14, 15, 17, 18, 19-八氢-16, 2-(次氨基桥)-8, 4-(次甲基桥)环戊二烯并 [i][1, 4, 7, 11, 13]二氧杂三氮杂环十八碳九烯

[1013]



[1014] 将合成子 ReA (0.35 g, 0.66 mmol)、Xanthphos (0.57 g, 0.1 mmol) 和碳酸铯 (0.325 g, 1.0 mmol) 于 1, 4-二噁烷 (20 mL) 中的混合物用氮气脱气 1 小时。接着, 添加 Pd(dba)<sub>3</sub> (0.06 g, 0.066 mmol) 并在 110°C 下搅拌反应混合物 14 小时。在减压下移除溶剂且残余物溶解于乙酸乙酯 (200 mL) 中并经硅藻土过滤。在减压下浓缩滤液且使用含 50%-70% 乙酸乙酯的氯仿作为流动相通过柱色谱 (60-120 目二氧化硅) 纯化粗残余物得到外消旋标题化合物。通过手性色谱 [Chiralpak IC (250×4.6 mm), 流动相: A: 含 0.2% DEA 的正己烷 (50), B: 乙醇 (50)] 分离对映异构体得到两种对映异构体。

[1015] 实施例 8:

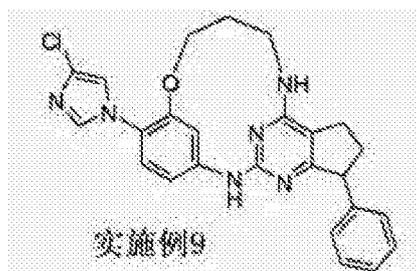
[1016] (+)-对映异构体 (8A) 的分析数据: (0.04 g, 13.79%) 灰白色固体。滞留时间 12.67 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=489.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 8.64 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.27-7.12 (7H, m), 6.66-6.64 (1H, m), 4.27-4.26 (2H, m), 4.12-4.08 (1H, T<sub>j</sub>=8), 3.77-3.70 (2H, m), 3.68-3.54 (4H, m), 2.77-2.50 (3H, m), 1.94-1.91 (1H, m)。

[1017] (-)-对映异构体 (8B) 的分析数据: (0.03 g, 10.34%) 灰白色固体。滞留时间 8.84 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=489.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 与其对映体 8A 相同。

[1018] 实施例 9

[1019] 7-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-17-苯基-11, 12, 13, 15, 16, 17-六氢-10H-14, 2-(次氨基桥)-8, 4-(次甲基桥)环戊二烯并 [g][1, 5, 9, 11]氧杂三氮杂环十六碳八烯

[1020]



[1021] 将合成子 RfA (0.23 g, 0.46 mmol)、Xanthphos (0.040 g, 0.06 mmol) 和碳酸铯

(0.226 g, 0.696 mmol) 于 1,4-二噁烷 (15 mL) 中的混合物用氮气脱气 1 小时, 然后添加  $\text{Pd}(\text{dba})_3$  (0.042 g, 0.046 mmol)。在 110°C 下加热反应混合物 14 小时。在减压下移除溶剂且残余物溶解于乙酸乙酯 (200 mL) 中并经硅藻土过滤。浓缩滤液并使用含 50-60% 乙酸乙酯的氯仿作为流动相通过柱色谱 (60-120 目二氧化硅) 纯化粗化合物得到外消旋标题化合物。通过手性色谱 [Chiralpak IC (250×4.6 mm), 流动相:A:含 0.2% DEA 的正己烷 (50%), B:乙醇 (50%)] 分离对映异构体得到以下对映异构体。

[1022] (+)-对映异构体 (9A) 的分析数据:(6 mg, 2.83%) 灰白色固体:

[1023] 滞留时间 5.87 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=459.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 9.01 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.32-7.02 (7H, m), 6.53 (1H, d,  $J=8$  Hz), 4.92 (1H, m), 4.38-4.35 (2H, m), 4.18-4.16 (1H, m), 3.62-3.54 (2H, m), 2.75-2.59 (3H, m), 2.39-2.34 (3H, m), 2.09-2.03 (1H, m)。

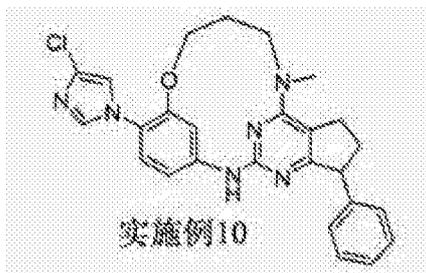
[1024] (-)-对映异构体 (9B) 的分析数据:(4 mg, 1.88%) 灰白色固体:

[1025] LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=459.0。手性 HPLC 滞留时间 7.4 分钟。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 与其对映体 9A 相同。

[1026] 实施例 10

[1027] 7-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-13-甲基-17-苯基-11,12,13,15,16,17-六氢-10H-14,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[g][1,5,9,11]氧杂三氮杂环十六碳八烯

[1028]



[1029] 将合成子 RgA (0.17 g, 0.35 mmol)、Xanthphos (0.040 g, 0.05 mmol) 和碳酸铯 (0.163 g, 0.502 mmol) 于 1,4-二噁烷 (15 mL) 中的混合物用氮气脱气 1 小时, 然后添加  $\text{Pd}(\text{dba})_3$  (0.042 g, 0.046 mmol)。在 110°C 下加热反应混合物 14 小时。在减压下移除溶剂且残余物溶解于乙酸乙酯 (150 mL) 中并经硅藻土过滤。浓缩滤液并使用含 50-60% 乙酸乙酯的石油醚作为流动相通过柱色谱 (60-120 目二氧化硅) 纯化粗化合物得到外消旋体 (25 mg)。通过手性色谱 [Chiralpak IA (250×4.6 mm), 流动相:A:含 0.2% DEA 的正己烷 (70%), B:乙醇 (30%)] 分离对映异构体得到对映异构体。

[1030] 实施例 10:

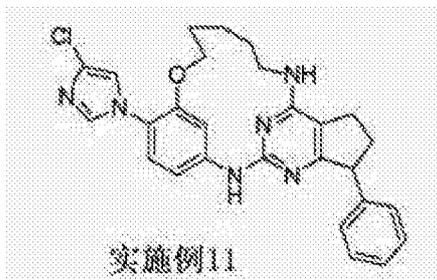
[1031] (+)-对映异构体 (10A) 的分析数据:(0.004 g, 2.53%) 灰白色固体。滞留时间 10.65 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=473.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  ppm 8.7 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.34-6.99 (8H, m), 6.75 (1H, s), 4.27-4.22 (3H, m) 3.31 (3H, s), 3.22-3.08 (2H, m), 2.61-2.58 (3H, m), 2.3-2.05 (3H, m)。

[1032] (-)-对映异构体 (10B) 的分析数据:(0.004 g, 2.53%) 灰白色固体。滞留时间 14.42 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=473.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 与其对映体 10A 相同。

[1033] 实施例 11

[1034] 7-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-19-苯基-3,10,11,12,13,14,15,17,18,19-十氢-2,16-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[j][1,7,9,13]氧杂三氮杂环十八碳九烯

[1035]



[1036] 在室温下在氧化铂(IV) (0.011 g, 0.048 mmol) 存在下氢化 ( $H_2$  气球 (ballon of  $H_2$ )) 含实施例 5A (0.110 g, 0.227 mmol) 的 10 mL 1:1 (MeOH:THF) 40 分钟。反应混合物用氮气脱气并经硅藻土过滤。在减压下移除溶剂并通过手性制备型 HPLC [Chiralpak IA (250×4.6 mm), 5 微米, 流动相: 正己烷: 乙醇 (50:50)] 纯化残余物得到实施例 11A 和开环酚类化合物。以相同规模类似地氢化实施例 5B 得到实施例 11B 和相应的开环酚类化合物。

[1037] 实施例 11:

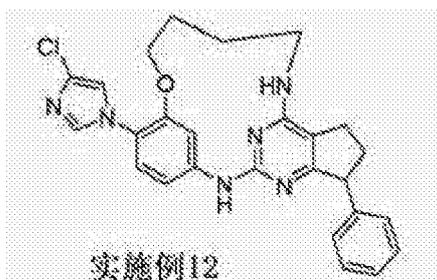
[1038] (+)-对映异构体 (11A) 的分析数据: (36 mg, 32%) 灰白色固体。滞留时间 5.24 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=487.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9.22 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.41 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.31-7.27 (2H, m), 7.25-7.14 (5H, m), 6.69-6.66 (1H, dd  $J=2.0, 8.8$  Hz), 4.19-4.15 (2H, m), 4.10 (1H, t  $J=8.4$  Hz), 3.40-3.06 (2H, m), 2.82-2.75 (1H, m), 2.68-2.54 (2H, m), 1.95-1.86 (3H, m), 1.72 (2H, m), 1.27-1.24 (2H, m)。

[1039] (-)-对映异构体 (11B) 的分析数据: (29 mg, 26%) 灰白色固体。滞留时间 7.17 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=487.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 与其对映体 11A 相同。

[1040] 实施例 12

[1041] 7-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-18-苯基-10,11,12,13,14,16,17,18-八氢-15,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯

[1042]



[1043] 在室温下在氧化铂(IV) (0.011 g, 0.048 mmol) 存在下氢化实施例 1 和 2 (0.250 g, 0.53 mmol) 于 10 mL 1:1 (MeOH:THF) 中的混合物 40 分钟。反应混合物用氮气脱气并经

硅藻土过滤。在减压下移除溶剂并通过手性制备型 HPLC [Chiralpak IA(250×4.6 mm), 5 微米, 流动相: 正己烷: 乙醇 (80:20)] 纯化残余物得到实施例 12 和开环酚类化合物。

[1044] 实施例 12:

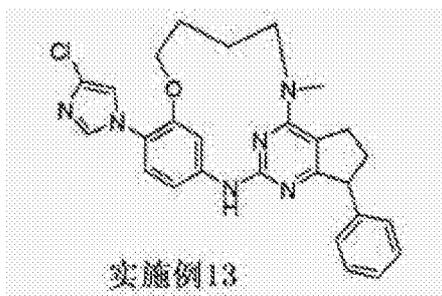
[1045] (+)-对映异构体 (12A) 的分析数据:(30 mg, 12%) 灰白色固体。滞留时间 10.61。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=473.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9.26 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.33-7.15 (5H, m), 7.06-7.02 (3H, m), 6.38-6.36 (1H, dd, *J*=5.6, 8.4 Hz), 4.86 (1H, m), 4.38-4.36 (2H, t, *J*=6 Hz), 4.20-4.17 (1H, m), 3.58-3.55 (2H, m), 2.75-2.61 (3H, m), 2.10-2.00 (3H, m), 1.94-1.96 (2H, m)。

[1046] (-)-对映异构体 (12B) 的分析数据:(30 mg, 12%) 灰白色固体。滞留时间 13.3 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=473.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 与其 (+)-对映体相同。

[1047] 实施例 13

[1048] 7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-14-甲基-18-苯基-10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18-八氢-15, 2-(次氨基桥)-8, 4-(次甲基桥)环戊二烯并 [h][1, 6, 10, 12]氧杂三氮杂环十七碳八烯

[1049]



[1050] 在室温下在氧化铂 (IV) (0.032 g, 0.155 mmol) 存在下氢化 (H<sub>2</sub>气球) 实施例 3(顺-外消旋, 0.320 g, 0.659 mmol) 于 20 mL 1:1 (MeOH:THF) 中的悬浮液 40 分钟。反应混合物用氮气脱气并经硅藻土过滤。在减压下移除溶剂并通过手性制备型 HPLC [Chiralpak IA(250×4.6 mm), 5 微米, 流动相: 正己烷: 乙醇 (50:50)] 纯化残余物得到实施例 13 和开环酚类化合物。

[1051] 实施例 13:

[1052] (+)-对映异构体 (13A) 的分析数据:(0.024 g, 2.4%) 灰白色固体。滞留时间 7.41 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=487.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 9.30 (1H, s), 9.25 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.32-7.28 (2H, m), 7.22-7.12 (4H, m), 6.71-6.68 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 4.35 (2H, brs), 4.10-4.06 (1H, t, *J*=8.4 Hz), 3.31 (3H, s), 3.29-3.13 (2H, m), 2.52-2.50 (3H, m), 1.97-1.85 (5H, m)。

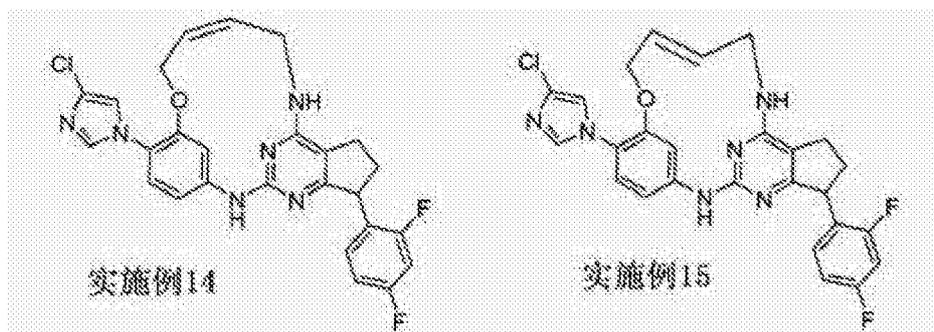
[1053] (-)-对映异构体 (13B) 的分析数据:(0.044 g, 4.41%) 灰白色固体。滞留时间 9.94 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=487.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 与其对映体 13A 相同。

[1054] 实施例 14 和 15

[1055] (1*I*Z)-7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-18-(2, 4-二氟苯基)-10, 13, 14, 16, 17, 18-六氢-15, 2-(次氨基桥)-8, 4-(次甲基桥)环戊二烯并 [h][1, 6, 10, 12]氧杂三氮杂环十七碳八烯和 (1*I*E)-7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-18-(2, 4-二氟苯基)-10, 13, 14, 16, 17, 18-六氢-15, 2-(次氨基桥)-8, 4-(次甲基桥)环戊二烯并 [h][1, 6, 10, 12]氧杂三氮杂环十七

## 碳八烯

[1056]



[1057] 在 5 L 圆底烧瓶中,将 1,2-二氯乙烷 (2 L) 用氮气脱气 1 小时。依次添加合成子 TaA (0.600 g, 1.122 mmol) 和第 II 代 Hoveyda-Grubbs 催化剂 (0.100 g, 0.162 mmol)。在 85°C 下加热混合物 16 小时。在减压下移除溶剂。经硅胶柱色谱移除金属杂质后,经手性 SFC [Chiralcel OJ-H 250×4.6 mm, 5 微米, 含 0.2% DEA 的己烷 (60%) / 乙醇 (40%)] 分离组分得到实施例 14 和实施例 15。

[1058] 实施例 14:

[1059] 顺-(+)-对映异构体 (14A) 的分析数据:(30.01 mg, 5.28%) 黑灰色固体。滞留时间 11.01 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>= 507.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9.73 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.08-7.00 (4H, m), 6.98-6.80 (2H, m), 6.33-6.30 (1H, m), 5.73-5.65 (2H, m), 5.14-5.05 (2H, m), 4.66-4.62 (2H, m), 4.44-4.40 (1H, t, J=8 Hz), 2.75-2.70 (3H, m), 2.00-1.97 (1H, m)。

[1060] 顺-(-)-对映异构体 (14B) 的分析数据:(32.7 mg, 5.75%) 黑灰色固体。滞留时间 4.00 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=507.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):与其对映体 14A 相同。

[1061] 实施例 15:

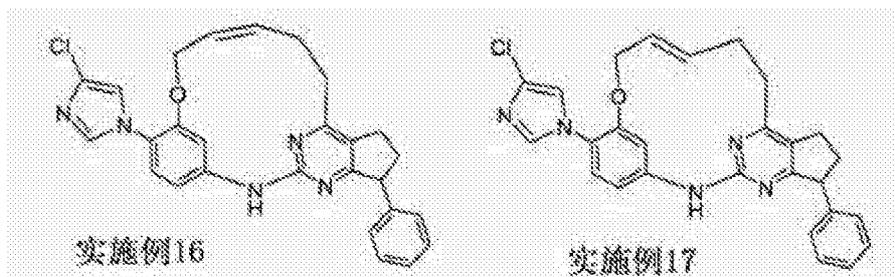
[1062] 反-(+)-对映异构体 (15A) 的分析数据:(14.48 mg, 2.25%) 黑灰色固体。滞留时间 3.91 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>= 507.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.36 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.06-7.00 (4H, m), 6.84-6.81 (2H, m), 6.40-6.37 (1H, d, J=2 Hz), 6.00-5.95 (1H, d, J=6 Hz), 5.75-5.71 (2H, d, J=6.4 Hz), 4.84-4.82 (2H, m), 4.44-4.40 (1H, t, J=7.2 Hz), 4.06-4.00 (2H, m), 2.74-2.64 (3H, m), 2.02-1.96 (1H, m)。

[1063] 反-(-)-对映异构体 (15B) 的分析数据:(17.07 mg, 3.30%) 黑灰色固体。滞留时间 9.16 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>= 507.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 与其对映体 15A 相同。

[1064] 实施例 16 和 17

[1065] (11Z)-7-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,10,12]氧杂二氮杂环十七碳八烯和 (11E)-7-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,10,12]氧杂二氮杂环十七碳八烯

[1066]



[1067] 将合成子 RhA (0.4 g, 0.8032 mmol) 于 1.5 L 1,2-二氯乙烷中的溶液用氮气脱气 2 小时。添加 Hoveyda-Grubbs II (0.04 g, 0.063 mmol) 并在回流下加热混合物 18 小时。在减压下移除溶剂并使用含 60% 乙酸乙酯的氯仿通过柱色谱纯化残余物得到 0.3 g 实施例 16 和实施例 17。通过手性逆相超临界流体色谱 (Chiralcel OD-H 30×250 mm, 5 μm 柱, CO<sub>2</sub> 中 150 巴和 35℃ 下 70 mL/min 35% MeOH (0.1% DEA)) 将四种化合物的混合物分离为组分。

[1068] 实施例 16:

[1069] 顺-(+)-对映异构体 (16A) 的分析数据:(18.6 mg) 灰白色蜡:

[1070] 滞留时间 21.5 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=470.1。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 9.62 (1H, d, *J*=1.8 Hz), 7.57 (1H, s), 7.32 (2H, t, *J*=7.3 Hz), 7.22-7.27 (1H, m), 7.11-7.19 (3H, m), 7.07 (1H, s), 7.02 (1H, d, *J*=8.2 Hz), 6.32 (1H, d, *J*=7.9 Hz), 5.62-5.73 (1H, m), 5.48-5.57 (1H, m), 5.10 (1H, t, *J*=11.9 Hz), 4.67 (1H, t, *J*=13.4 Hz), 4.24 (1H, d, *J*=1.2 Hz), 3.23-3.26 (1H, m), 3.08-3.22 (1H, m), 2.89-3.01 (2H, m), 2.78-2.87 (1H, m), 2.60-2.71 (1H, m), 2.29-2.40 (1H, m), 2.06-2.17 (1H, m)。

[1071] 顺-(-)-对映异构体 (16B) 的分析数据:(23.2 mg) 灰白色蜡:

[1072] 滞留时间 43.1 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=470.2。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 与对映体 16A 相同。

[1073] 实施例 17:

[1074] 反-(+)-对映异构体 (17A) 的分析数据:(12.6 mg) 灰白色蜡:

[1075] 滞留时间 17.7 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=470.1。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 8.71 (1H, d, *J*=2.1 Hz), 7.55 (1H, d, *J*=1.2 Hz), 7.33 (2H, t, *J*=7.6 Hz), 7.22-7.29 (1H, m), 7.16 (2H, d, *J*=7.0 Hz), 7.10 (1H, s), 7.00-7.07 (2H, m), 6.37 (1H, dd, *J*=8.4, 2.3 Hz), 5.95 (1H, dt, *J*=15.6, 5.9 Hz), 5.64 (1H, ddd, *J*=15.6, 6.3, 6.1 Hz), 4.76 (2H, d, *J*=6.1 Hz), 4.24 (1H, t, *J*=8.4 Hz), 2.91-3.05 (3H, m), 2.83 (1H, dt, *J*=15.6, 7.9 Hz), 2.59-2.73 (4H, m)。

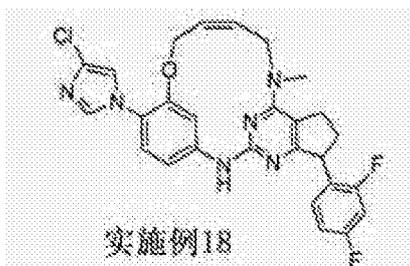
[1076] 反-(-)-对映异构体 (17B) 的分析数据:(11.4 mg) 灰白色蜡:

[1077] 滞留时间 40.6 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=470.2。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 与对映体 17A 相同。

[1078] 实施例 18

[1079] (11*Z*)-7-(4-氯-1*H*-咪唑-1-基)-18-(2,4-二氟苯基)-14-甲基-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并 [1,6,10,12] 氧杂三氮杂环十七碳八烯

[1080]



[1081] 合成子TbA(1.2 g, 2.186 mmol)于1,2-二氯乙烷(5 L)中的溶液用氮气脱气1小时。添加第II代Hoveyda-Grubbs催化剂(0.200 g, 0.319 mmol)并在85℃下加热混合物16小时。在减压下移除溶剂并经硅胶柱色谱以移除金属杂质。通过SFC [Chiralcel OD-H, 30×250 mm, 5 μm柱, CO<sub>2</sub>中150巴和35℃下70 mL/min 35% MeOH(0.1% DEA)]分离两种对映异构体。

[1082] 实施例18:

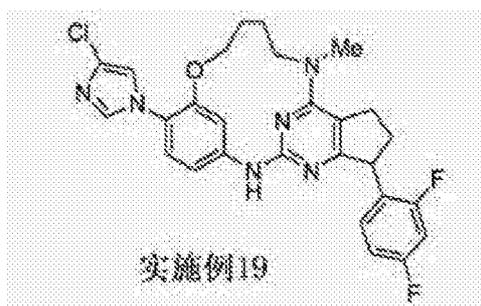
[1083] 顺-(+)-对映异构体(18A)的分析数据:(120 mg, 10.54%)深棕色固体。滞留时间11.2分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=521.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9.47 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.26-7.00 (4H, m), 6.99-6.83 (2H, m), 6.33-6.28 (1H, m), 5.78-5.60 (2H, m), 5.28-5.21 (1H, m), 5.05-5.02 (1H, m), 4.62-4.58 (1H, m), 4.37-4.34 (1H, m), 3.47-3.46 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.21-3.01 (2H, m), 2.52-2.55 (1H, m), 1.94-1.91 (1H, m)。

[1084] 顺-(-)-对映异构体(18B)的分析数据:(100 mg, 8.78%)深棕色固体。滞留时间8.52分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=521.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)与其对映体18A相同。

[1085] 实施例19

[1086] 7-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-18-(2,4-二氟苯基)-14-甲基-10,11,12,13,14,16,17,18-八氢-15,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯

[1087]



[1088] 在室温下在氧化铂(IV)(0.008 g, 0.032 mmol)存在下,氢化(H<sub>2</sub>气球)实施例18A(0.10 g, 0.154 mmol)于5 mL 1:1 (MeOH:THF)中的溶液40分钟。反应混合物用氮气脱气并经硅藻土过滤。在减压下移除溶剂并通过手性制备型HPLC [Chiralpak IC(250×4.6 mm), 5微米, 流动相:含0.2% DEA的正己烷:乙醇(70:30)]纯化残余物得到实施例19A。当使用以上条件以相同规模使18B经受氢化作用时获得实施例19B。在两种情况下还获得开环酚类异构体。

[1089] 实施例19:

[1090] (+)-对映异构体(19A)的分析数据:(10.4 mg, 10.4%)灰白色固体。滞留时间

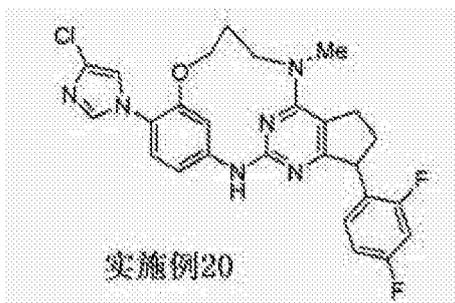
19.79 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=523.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9.20 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.27-7.24 (3H, m), 7.05-6.85 (3H, m), 6.37-6.35 (1H, d, *J*=6.4 Hz), 4.38-4.34 (3H, m), 3.31 (3H, s), 3.19-3.10 (2H, m), 2.56-2.53 (1H, m), 2.07-1.87 (5H, m), 1.60 (2H, m)。

[1091] (-)-对映异构体 (19B) 的分析数据:(16.4 mg, 20%) 灰白色固体。滞留时间 14.21 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=523.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 与其对映体 19A 相同。

[1092] 实施例 20

[1093] 7-(4-氯-1H-咪唑-1-基)-17-(2,4-二氟苯基)-13-甲基-11,12,13,15,16,17-六氢-10H-14,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[g][1,5,9,11]氧杂三氮杂环十六碳八烯

[1094]



[1095] 合成子 TfA(1.2 g, 2.200 mmol)、Xanthphos(0.191 g, 0.330 mmol)、碳酸铯(1.075 g, 3.30 mmol) 和 Pd(OAc)<sub>2</sub>(0.049 g, 0.220 mmol) 于 1,4-二噁烷(60 mL) 中的混合物用氮气脱气 1 小时,接着在 100°C 下加热 4 小时。在减压下移除溶剂且残余物溶解于乙酸乙酯(500 mL) 中并经硅藻土过滤。在减压下蒸发滤液并使用含 17-20% 乙酸乙酯的氯仿作为流动相通过柱色谱(60-120 目二氧化硅) 纯化粗化合物得到 180 mg 外消旋实施例 20。通过手性色谱[Chiralcel AD-H(250×4.6 mm), 流动相:A:含 0.2% DEA 的正己烷(70%), B:乙醇(30%)] 分离对映异构体得到对映异构组分实施例 20A 和实施例 20B。

[1096] 实施例 20:

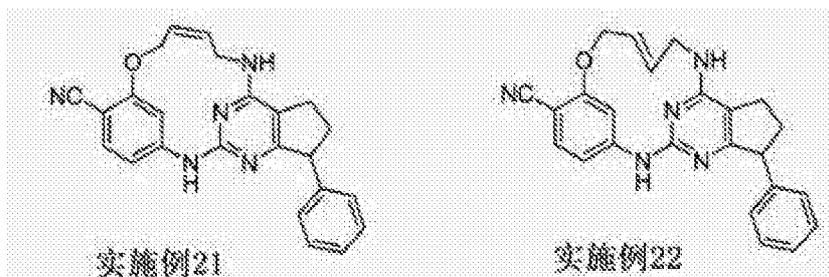
[1097] (+)-对映异构体 (20A) 的分析数据:(0.0115 g, 1.06%) 灰白色固体。滞留时间 10.15 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=509.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 8.82 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.27-7.00 (3H, m), 6.99-6.81 (3H, m), 6.50-6.48 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 4.37-4.28 (3H, m), 3.75-3.55 (2H, m), 3.24 (3H, s), 3.22-3.03 (2H, m), 2.57-2.53 (1H, m), 2.31-2.28 (2H, m), 1.99-1.94 (1H, m), 2.52-2.48 (3H, m), 1.94-1.91 (1H, m)。

[1098] (-)-对映异构体 (20B) 的分析数据:(0.0135 g, 1.24%) 灰白色固体。滞留时间 16.34 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=509.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 与其对映体 20A 相同。

[1099] 实施例 21 和 22

[1100] (11Z)-7-氰基-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯和 (11E)-7-氰基-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯

[1101]



[1102] 将合成子 RaD (1.4 g, 0.033 mmol) 于 1,2-二氯乙烷 (1.5 L) 中的溶液装入配备有回流冷凝器和氮气入口的 3 L 三颈圆底烧瓶中。溶液用氮气脱气 1 小时并添加第 II 代 Hoveyda-Grubbs 催化剂 (0.14 g, 0.021 mmol)。在氮气下于 100℃ 下加热混合物 18 小时同时通过 LC-MS 进行监测。在减压下蒸发溶剂且残余物经快速柱色谱 (使用 Teledyne Isco 仪器 (40 g RediSep 二氧化硅柱, 含 50% 乙酸乙酯的 DCM)) 以移除金属杂质及其它杂质。浓缩具有所需化合物的洗脱份并通过手性正相 HPLC [Chiralpak IC (250×4.6) mm, 5 mm 柱, 1.0 mL/min 含 0.2% DEA 的己烷:乙醇 (70:30) 作为流动相] 进一步分离组分异构体。

[1103] 实施例 21:

[1104] 顺-(+)-对映异构体 (21A) 的分析数据:(50 mg, 3.96%) 灰白色固体。滞留时间 8.61 分钟。LC-MS (M-H)<sup>+</sup>=394.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 9.70 (1H, s), 9.69 (1H, s) 7.61-7.14 (7H, m), 6.63 (1H, d, *f*=8 Hz), 5.62 (2H, d, *f*=11.2 Hz), 5.20-5.19 (1H, m), 4.72-4.69 (1H, m), 4.59 (1H, t, *f*=15.2 Hz), 4.16-4.11 (1H, m), 3.60-3.32 (1H, m), 2.81-2.50 (2H, m), 1.93 (1H, d, *f*=5.6 Hz)。

[1105] 顺-(-)-对映异构体 (21B) 的分析数据:(60 mg, 4.76%) 灰白色固体。滞留时间 8.38 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=396.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 与其对映体 21A 相同。

[1106] 实施例 22:

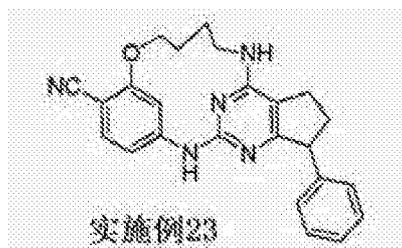
[1107] 反-(+)-对映异构体 (22A) 的分析数据:(60 mg, 4.76%) 灰白色固体。滞留时间 10.4 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=396.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 9.70 (1H, s), 8.43 (1H, s), 7.36 (1H, d, *f*=8.4 Hz), 7.31-7.16 (7H, m), 6.58 (1H, d, *f*=1.6 Hz), 6.01 (1H, d, *f*=15.6 Hz), 5.72 (1H, d, *f*=16 Hz), 4.7 (1H, s), 4.13 (1H, t, *f*=8 Hz), 3.91 (2H, m), 2.84-2.50 (3H, m), 1.94 (1H, t, *f*=3.6 Hz)。

[1108] 反-(-)-对映异构体 (22B) 的分析数据:(38 mg, 3%) 灰白色固体。滞留时间 10.7 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=396.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 与其对映体 22A 相同。

[1109] 实施例 23

[1110] 7-氰基-18-苯基-10,11,12,13,14,16,17,18-八氢-15,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并 [h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯

[1111]



[1112] 将合成子 RkN (0.5 g, 0.15 mmol)、Xanthphos (0.100 g, 0.173 mmol) 和碳酸铯

(0.560 g, 1.732 mmol) 于 1,4-二噁烷 (25 mL) 中的混合物装入配备有回流冷凝器和氮气入口的两颈 100 mL 圆底烧瓶中。混合物用氮气脱气 1 小时且, 然后添加 Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.025 g, 0.11 mmol)。在 110°C 下加热反应混合物 18 小时同时通过 TLC 和 LC-MS 进行监测。在减压下蒸发溶剂且残余物溶解于乙酸乙酯 (20 mL) 中并经硅藻土过滤。浓缩滤液并通过快速柱色谱 (使用 Teledyne Isco 仪器 (12 g RediSep 二氧化硅柱, 含 10% 甲醇的氯仿)) 纯化粗化合物得到目标化合物的对映异构混合物 (130 mg)。通过手性正相 HPLC [Chiralpak IA (250×4.6) mm, 5 mm 柱, 1.0 mL/min 含 0.2% DEA 的己烷:乙醇 (70:30)] 进一步分离对映异构体。

[1113] 实施例 23:

[1114] (+)-对映异构体 (23A) 的分析数据:(0.025 g, 5.4%) 灰白色固体。

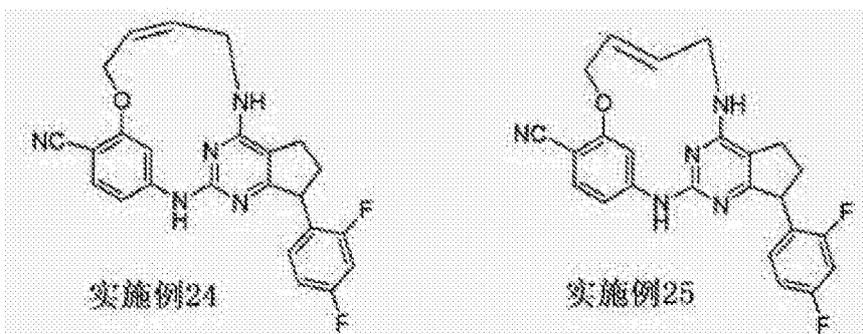
[1115] 滞留时间 6.80 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=397.19。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 9.62 (1H, s), 9.35 (1H, s), 7.41-7.15 (8H, m), 6.68-6.66 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 4.43 (2H, br s), 4.15-4.11 (1H, t, *J*=8 Hz), 3.41-3.31 (2H, br s), 2.78-2.59 (3H, m), 1.99-1.92 (5H, m)。

[1116] (-)-对映异构体 (23B) 的分析数据:(0.025 g, 5.4%) 灰白色固体。滞留时间 6.84 分钟。LC-MS 和 <sup>1</sup>H NMR: 与其对映体 23A 相同。

[1117] 实施例 24 和 25

[1118] (11Z)-7-氰基-18-(2,4-二氟苯基)-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯和 (11E)-7-氰基-18-(2,4-二氟苯基)-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯

[1119]



[1120] 将合成子 TaD (0.520 g, 1.13 mmol) 于 1,2-二氯乙烷 (2.5 L) 中的溶液装入配备有回流冷凝器和氮气入口的 3 L 三颈圆底烧瓶中。溶液用氮气脱气 1 小时并添加第 II 代 Hoveyda-Grubbs 催化剂 (0.177 g, 0.282 mmol)。在氮气下 95°C 下加热混合物 18 小时同时通过 LC-MS 进行监测。在减压下蒸发溶剂且残余物经快速柱色谱 (使用 Teledyne Isco 仪器 (40 g RediSep 二氧化硅柱, 10% MeOH/CHCl<sub>3</sub>)) 以移除金属杂质及其它杂质。浓缩具有所需化合物的洗脱份并通过手性 SFC [Chiralcel OJ H, 30×250 mm, 5 μm 柱, CO<sub>2</sub> 中在 100 巴和 35°C 下 125 mL/min 30% MeOH (0.5% DEA)] 进一步分离组分异构体。

[1121] 实施例 24:

[1122] 顺-(+)-对映异构体 (24A) 的分析数据:(35.12 mg, 7.1%) 浅棕色固体。

[1123] 滞留时间 4.98 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=432.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm

9.81 (1H, s), 7.33–7.31 (1H, m), 7.15 (1H, s), 7.01–6.99 (1H, m), 6.83–6.79 (2H, m), 6.30–6.26 (1H, m), 5.74–5.69 (2H, m), 5.16–5.08 (2H, m), 4.79–4.73 (2H, q,  $J=7.6$  Hz), 4.43 (1H, t,  $J=7.6$  Hz), 3.74–3.69 (1H, m), 2.78–2.67 (3H, m), 2.01–1.99 (1H, m)。

[1124] 顺-(–)-对映异构体 (24B) 的分析数据:(38.12 mg, 7.7%) 浅棕色固体。

[1125] 滞留时间 8.53 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=432.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 与其对映体 24A 相同。

[1126] 实施例 25:

[1127] 反-(+)-对映异构体 (25A) 的分析数据:(6.57 mg, 1.3%) 浅棕色固体。

[1128] 滞留时间 3.88 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=432.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  ppm 8.41 (1H, s), 7.34 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.27 (1H, s), 7.05–6.99 (1H, m), 6.84–6.80 (2H, m), 6.35–6.33 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 5.96 (1H, q,  $J=5.4$  Hz) 5.84 (1H, q,  $J=6$  Hz), 4.88 (3H, m), 4.43 (1H, t,  $J=6$  Hz), 4.08 (2H, m), 2.78–2.62 (3H, m), 2.04–1.98 (1H, m)。

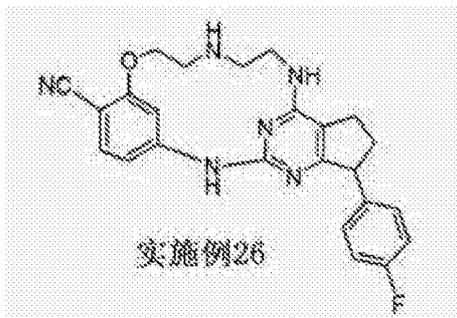
[1129] 反-(–)-对映异构体 (25B) 的分析数据:(13.85 mg, 2.7%) 浅棕色固体。

[1130] 滞留时间 3.88 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=432.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):与其对映体 25A 相同。

[1131] 实施例 26

[1132] 7-氰基-19-(4-氟苯基)-11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19-八氢-10H-16, 2-(次氨基桥)-8, 4-(次甲基桥)环戊二烯并 [i][1, 4, 7, 11, 13]氧杂四氮杂环十八碳九烯

[1133]



[1134] 将冰冷的 (ice-cooled) 合成子 SfN (0.1 g, 0.214 mmol) 于 NMP (1 mL) 中的溶液装入圆底烧瓶中并用 0.1 mL 浓 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 处理。在 100°C 下加热混合物 18 小时同时通过 LC-MS 进行监测。冷却反应混合物至室温, 用乙酸乙酯 (10 mL) 稀释并用饱和碳酸氢钠 (15 mL) 处理。分离乙酸乙酯层并用乙酸乙酯 (2×10 mL) 进一步萃取水层。合并的有机层用盐水 (2×10 mL) 洗涤, 在无水硫酸钠上干燥并在减压下浓缩。使用 Teledyne Isco 仪器 (12 g RediSep 二氧化硅柱, 含 10% 甲醇的氯仿) 通过快速柱色谱纯化粗化合物。经手性 HPLC [Chiral OD-H (250×4.6 mm), 5 mm 柱, 1.0 mL/min 含 0.2% DEA 的己烷: 乙醇 (70:30) 作为流动相] 分离对映异构体。

[1135] 实施例 26:

[1136] 对映异构体 -I (26A) 的分析数据:(0.003 g, 3.2%) 灰白色固体。滞留时间 7.8 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=431.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  ppm 9.71 (1H, s), 8.44 (1H,

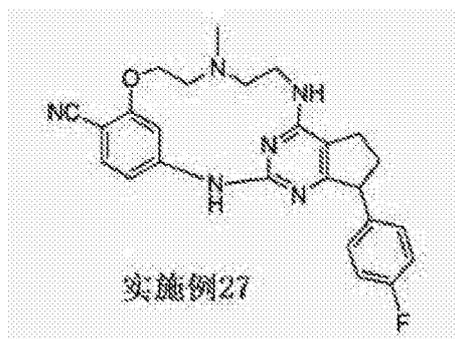
s), 8.46 (1H, s), 7.46-7.43 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.32-7.10 (5H, m), 6.73-6.70 (1H, d  $J=8.8$  Hz), 4.41 (2H, m), 1.19-4.05 (1H, m) 3.67 (2H, m), 3.25-3.22 (2H, m), 3.16-3.08 (4H, m), 2.54-2.48 (1H, m), 2.01-1.93 (1H, m)。

[1137] 对映异构体 -II (26B) 的分析数据:(0.003 g, 3.2%) 灰白色固体。滞留时间 16.8 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=431.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):与其对映体 26A 相同。

[1138] 实施例 27

[1139] 7-氰基 -19-(4-氟苯基)-12-甲基 -11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19-八氢 -10H-16, 2-(次氨基桥)-8, 4-(次甲基桥)环戊二烯并 [i][1, 4, 7, 11, 13]氧杂四氮杂环十八碳九烯

[1140]



[1141] 将冰冷的 (ice-cooled) 合成子 SgN (0.35 g, 0.72 mmol) 于 NMP (5 mL) 中的溶液装入圆底烧瓶中并用 0.35 mL 浓 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 处理。在 100°C 下加热混合物 18 小时同时通过 LC-MS 进行监测。冷却反应混合物至室温, 用乙酸乙酯 (20 mL) 稀释并用饱和碳酸氢钠 (25 mL) 处理。分离乙酸乙酯层并用乙酸乙酯 (2×10 mL) 进一步萃取水层。合并的有机层用盐水 (2×10 mL) 洗涤, 在无水硫酸钠上干燥并在减压下浓缩。使用 Teledyne Isco 仪器 (12 g Redi Sep 二氧化硅柱, 含 10% 甲醇的氯仿溶剂体系) 通过快速柱色谱纯化粗化合物。经手性 HPLC [Chiralpak AD-H (250×4.6) mm, 5 mm 柱, 1.0 mL/min 含 0.2% DEA 的己烷:乙醇 (50:50) 作为流动相] 分离对映异构体。

[1142] 实施例 27:

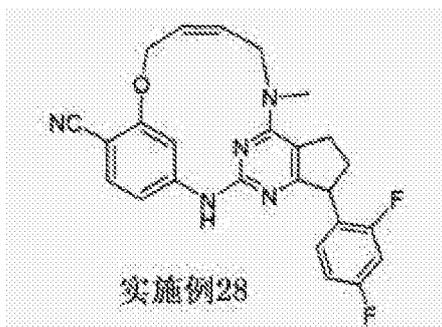
[1143] 对映异构体 -I (27A) 的分析数据:(3 mg, 1%) 灰白色固体。滞留时间 12.63 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=445.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 8.28 (1H, s), 7.37-7.35 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.18-7.14 (2H, m), 7.02-6.98 (2H, m), 6.45-6.35 (1H, m), 4.33-4.30 (2H, m), 4.17-4.05 (1H, s), 3.75-3.60 (5H, m), 3.44 (3H, s), 3.35-3.05 (5H, m), 2.58-2.54 (1H, m), 2.05-2.02 (1H, m)。

[1144] 对映异构体 -II (27B) 的分析数据:(3 mg, 1%) 灰白色固体。滞留时间 8.55 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=445.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):与其对映体 27A 相同。

[1145] 实施例 28

[1146] (11Z)-7-氰基 -18-(2, 4-二氟苯基)-14-甲基 -10, 13, 14, 16, 17, 18-六氢 -15, 2-(次氨基桥)-8, 4-(次甲基桥)环戊二烯并 [h][1, 6, 10, 12]氧杂三氮杂环十七碳八烯

[1147]



[1148] 将合成子 TbD (0.400 g, 0.845 mmol) 于 1,2-二氯乙烷 (2.5 L) 中的溶液装入配备有回流冷凝器和氮气入口的 3 L 三颈圆底烧瓶中。将溶液用氮气脱气 1 小时并添加第 II 代 Hoveyda-Grubbs 催化剂 (0.125 g, 0.199 mmol)。在氮气下于 95°C 下加热混合物 18 小时同时通过 LC-MS 进行监测。在减压下蒸发溶剂且残余物经快速柱色谱 (使用 Teledyne Isco 仪器 (40 g Redi-Sep 二氧化硅柱, 含 10% MeOH 的 CHCl<sub>3</sub>)) 以移除金属杂质及其它杂质。浓缩具有所需化合物的洗脱份并通过手性 SFC [Chiralcel-OJ-H, 30×250 mm, 5 μm 柱, CO<sub>2</sub> 中在 100 巴和 35°C 下 125 mL/min 40% MeOH (0.5% DEA)] 进一步分离其组分异构体。

[1149] 实施例 28:

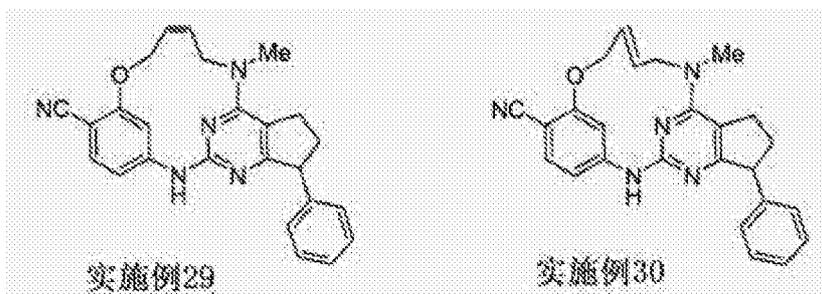
[1150] 顺-(+)-对映异构体 (28A) 的分析数据:(65 mg, 17.2%) 棕色固体。滞留时间 4.25 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=446.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 9.47 (1H, s), 7.32-7.31 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.00-6.98 (1H, m), 6.81-6.79 (2H, m), 6.27-6.23 (1H, m), 5.81-5.76 (2H, m), 5.21-5.18 (1H, m), 5.04 (1H, t, J=10.4 Hz), 4.74 (1H, d, J=15.2 Hz), 4.37-4.34 (1H, m), 3.48 (1H, m), 3.44 (3H, s), 3.20-3.19 (2H, m), 2.58-2.54 (1H, m), 1.95-1.92 (1H, m)。

[1151] 顺-(-)-对映异构体 (28B) 的分析数据:(75 mg, 20%) 棕色固体。滞留时间 8.99 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=446.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 与其对映体 28A 相同。

[1152] 实施例 29 和 30

[1153] (11Z)-7-氰基-14-甲基-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯和 (11E)-7-氰基-14-甲基-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯

[1154]



[1155] 将合成子 RbD (0.5 g, 1.143 mmol) 于 1,2-二氯乙烷 (3000 mL) 中的溶液装入配备有回流冷凝器和氮气入口的 5 L 三颈圆底烧瓶中。将溶液用氮气脱气 1 小时并添加第 II 代 Hoveyda-Grubbs 催化剂 (0.1 g, 0.159 mmol)。在氮气下于 100°C 下加热混合物 18 小时同时通过 LC-MS 进行监测。进行另两批相同反应,并一起进行处理。在减压下蒸发溶剂

且残余物经快速柱色谱（使用 Teledyne Isco 仪器（40 g RediSep 二氧化硅柱，含 10% 乙酸乙酯的氯仿））以移除金属杂质及其它杂质。浓缩具有所需化合物的洗脱份并通过手性 HPLC [WELKO(250×4.6)mm, 5 mm 柱, 1.0 mL/min 含 0.2% DEA 的己烷：乙醇 (70:30) 作为流动相] 进一步分离其组分异构体。

[1156] 实施例 29：

[1157] 顺-(+)-对映异构体 (29A) 的分析数据：(0.042 g, 3%) 灰白色固体。滞留时间 21.24 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=410.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 9.65 (1H, s), 9.47 (1H, s), 7.37-7.16 (6H, m), 6.67-6.64 (1H, d, J=8.4 Hz), 5.81-5.79 (1H, m), 5.61-5.58 (1H, m), 4.69-4.66 (1H, m), 4.12-4.06 (1H, m), 3.61-3.58 (2H, m), 3.51 (3H, s), 3.39-3.12 (2H, m), 2.52-2.48 (2H, m), 1.99-1.95 (1H, m)。

[1158] 顺-(-)-对映异构体 (29B) 的分析数据：(0.058 g, 4%) 灰白色固体。滞留时间 26.65 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=410.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 与其对映体 29A 相同。

[1159] 实施例 30：

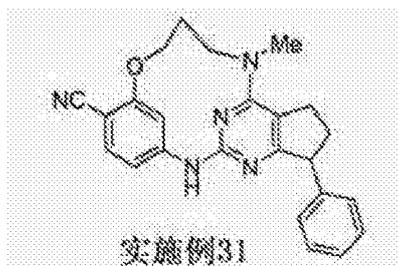
[1160] 反-对映异构体 -I (30A) 的分析数据：(0.008 g, 5.3%) 棕色固体。滞留时间 17.5 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=410.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 9.59 (1H, s), 8.06 (1H, s), 7.42-7.19 (6H, m), 6.61-6.59 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.08-6.04 (1H, d, J=16 Hz), 5.59-5.57 (1H, d, J=16 Hz), 4.91-4.90 (2H, m), 3.61-3.58 (2H, m), 3.51 (3H, s), 3.39-3.12 (2H, m), 2.52-2.48 (2H, m), 1.99-1.95 (1H, m)。

[1161] 反-(-)-对映异构体 -II (30B) 的分析数据：滞留时间 23.1 分钟。

[1162] 实施例 31

[1163] 7-氰基 -13-甲基 -17-苯基 -11, 12, 13, 15, 16, 17-六氢 -10H-14, 2-(次氮基桥) -8, 4-(次甲基桥) 环戊二烯并 [g][1, 5, 9, 11] 氧杂三氮杂环十六碳八烯

[1164]



[1165] 将合成子 RjI (0.5 g, 1.152 mmol)、Xanthphos (0.1 g, 0.173 mmol) 和碳酸铯 (0.563 g, 1.728 mmol) 于 1,4-二噁烷 (5 mL) 中的混合物装入配备有回流冷凝器和氮气入口的两颈 50 mL 圆底烧瓶中。混合物用氮气脱气 1 小时并添加 Pd(dba)<sub>3</sub> (0.026 g, 0.115 mmol)。在 105°C 下加热反应混合物 5 小时同时通过 TLC 和 LC-MS 进行监测。在减压下蒸发溶剂且残余物溶解于乙酸乙酯 (20 mL) 中并经硅藻土过滤。浓缩滤液并通过快速柱色谱（使用 Teledyne Isco 仪器（12 g RediSep 二氧化硅柱，使用含 50% 乙酸乙酯的石油醚））纯化粗化合物得到目标化合物的外消旋混合物 (90 mg)。通过手性 HPLC [Chiralpak AD H(250×4.6)mm, 5 mm 柱, 1.0 mL/min 含 0.2% DEA 的己烷：乙醇 (50:50) 作为流动相] 进一步分离对映异构体。

[1166] 实施例 31：

[1167] (+)-对映异构体 (31A) 的分析数据:(0.027 g,6%) 灰白色固体。滞留时间 15.56 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=398.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 8.93 (1H, s), 7.34-7.22 (6H, m), 6.83 (1H, br s), 7.16 (1H, d, *J*=7.2 Hz), 4.44-4.43 (2H, br s), 4.13-4.09 (1H, t, *J*=7.6 Hz), 3.68-3.61 (2H, m), 3.23 (3H, s), 3.20-3.06 (2H, m), 2.59-2.53 (1H, m), 2.41-2.35 (2H, m), 1.99-1.98 (1H, m)。

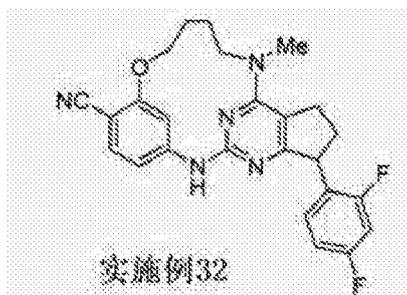
[1168] (-)-对映异构体 (31B) 的分析数据:(0.035 g,7.6%) 灰白色固体。

[1169] 滞留时间 12.37 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=398.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):与其对映体 31A 相同。

[1170] 实施例 32

[1171] 7-氰基 -18-(2,4-二氟苯基)-14-甲基 -10,11,12,13,14,16,17,18-八氢 -15,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并 [h] [1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯

[1172]



[1173] 在室温下在氧化铂 (IV) (0.012 g,0.052 mmol) 存在下氢化 (球压 H<sub>2</sub>(ballon pressure H<sub>2</sub>)) 含实施例 28A(0.120 g,0.269 mmol) 的 20 mL 1:1 (MeOH:THF) 30 分钟。同时通过 LC-MS 进行监测。反应混合物用氮气脱气并经硅藻土过滤。在减压下浓缩滤液且残余物经手性制备型 SFC(Chiralcel-OD-H,30×250 mm,5 μm 柱,CO<sub>2</sub>中 100 巴和 35℃下 125 mL/min 30% MeOH(0.5% DEA)) 得到实施例 32A 和开环酚类化合物。

[1174] 在室温下在氧化铂 (IV) (0.012 g,0.052 mmol) 存在下氢化 (球压 H<sub>2</sub>) 含实施例 28B(0.128 g,0.287 mmol) 的 12 mL 1:1 (MeOH:THF) 30 分钟同时通过 LC-MS 进行监测。反应混合物用氮气脱气并经硅藻土过滤。在减压下浓缩滤液且残余物经手性制备型 SFC(Chiralcel-OD-H,30×250 mm,5 μm 柱,CO<sub>2</sub>中 100 巴和 35℃下 125 mL/min 30% MeOH(0.5% DEA)) 得到实施例 32B 和开环酚类化合物。

[1175] 实施例 32:

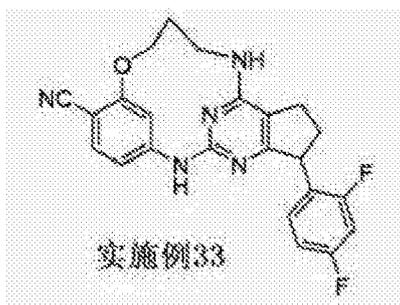
[1176] (+)-对映异构体 (32A) 的分析数据:(10 mg,8.8%) 浅棕色固体。滞留时间 6.68 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=448.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 9.60 (1H, s), 9.20 (1H, s), 7.37 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.21-6.94 (3H, m), 6.72-6.69(1H, dd, *J*=2, 8.8 Hz), 4.31 (2H, m), 3.31 (1H, t, *J*=8.8 Hz), 3.31 (3H, s), 3.11-3.09 (3H, m), 2.47-2.44 (2H, m), 1.91-1.82 (5H, m)。

[1177] (-)-对映异构体 (32B) 的分析数据:(15 mg,12.5%) 浅棕色固体。滞留时间 7.14 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=448.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):与其对映体相同。

[1178] 实施例 33

[1179] 7-氰基 -17-(2,4-二氟苯基)-11,12,13,15,16,17-六氢 -10H-14,2-(次氨基

桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并 [g][1,5,9,11]氧杂三氮杂环十六碳八烯  
[1180]



[1181] 将合成子 TcH (0.8 g, 1.755 mmol)、Xanthphos (0.152 g, 0.263 mmol) 和碳酸铯 (0.858 g, 2.63 mmol) 于 1,4-二噁烷 (10 mL) 中的混合物装入配备有回流冷凝器和氮气入口的两颈 50 mL 圆底烧瓶中。混合物用氮气脱气 1 小时, 然后添加 Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.0394 g, 0.175 mmol)。在 110°C 下加热反应混合物 4 小时同时通过 TLC 和 LC-MS 进行监测。在减压下蒸发溶剂且残余物溶解于乙酸乙酯 (250 mL) 中并经硅藻土过滤。浓缩滤液并通过快速柱色谱 (使用 Teledyne Isco 仪器 (40 g RediSep 二氧化硅柱, 含 15-25% 乙酸乙酯的氯仿梯度)) 纯化粗化合物得到外消旋目标化合物 (130 mg)。通过手性 HPLC [Chiralcel OJH (250×4.6) mm, 5 mm 柱, 1.0 mL/min 含 0.2% DEA 的己烷:乙醇 (70:30) 作为流动相] 进一步分离对映异构体。

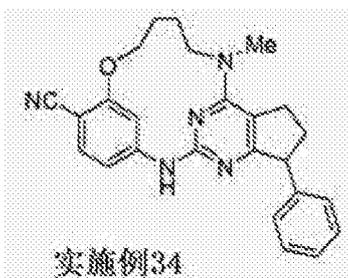
[1182] 实施例 33:

[1183] (+)-对映异构体 (33A) 的分析数据:(0.0428 g, 5.53%) 灰白色固体。滞留时间 13.66 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=420.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 9.07 (1H, s), 7.32 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 6.99-6.98 (1H, m), 6.83-6.76 (3H, m), 6.44-6.42 (1H, dd, *J*=2, 8.8 Hz), 4.82 (1H, m), 4.52-4.56 (3H, m), 3.63-3.59 (2H, m), 2.70-2.60 (3H, m), 2.43 (2H, m), 1.97-1.95 (1H, m)。

[1184] (-)-对映异构体 (33B) 的分析数据:(0.0437 g, 5.66%) 灰白色固体。滞留时间 24.3 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=420.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 与其对映体 33A 相同。

[1185] 实施例 34

[1186] 7-氰基-14-甲基-18-苯基-10,11,12,13,14,16,17,18-八氢-15,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并 [h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯  
[1187]



[1188] 在室温下在氧化铂 (IV) (0.0022 g, 0.0096 mmol) 存在下氢化 (球压 H<sub>2</sub>) 含实施例 29A (0.022 g, 0.054 mmol) 的 8 mL 1:1 (MeOH:THF) 40 分钟同时通过 LC-MS 进行监测。反应混合物用氮气脱气并经硅藻土过滤。在减压下浓缩滤液且残余物经手性逆相超临界流体色谱 [Chiralcel OD-H (30×250) mm, 5 mm 柱, CO<sub>2</sub> 中 101 巴压力和 32.7°C 下 20 mL/min

含 0.5% DEA] 得到实施例 34A 和开环酚类化合物。类似地,以 38 mg 规模 (scale) 还原实施例 29B 得到实施例 34B。

[1189] 实施例 34:

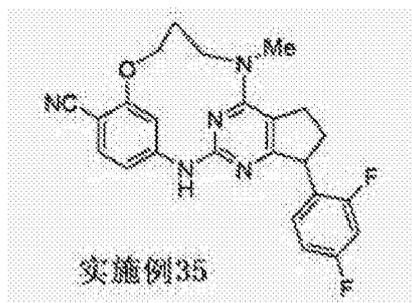
[1190] 对映异构体 -I (34A) 的分析数据:(0.0039 g, 16.5%) 灰白色固体。滞留时间 8.59 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=412.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 9.17 (1H, s), 7.33-7.15 (7H, m), 6.29 (1H, d, *J*=7.2 Hz), 4.45 (2H, m), 4.11 (1H, t, *J*=7.6 Hz), 3.27 (3H, s), 3.23-3.21 (1H, m), 3.12-3.10 (1H, m), 2.56-2.53 (1H, m), 2.05-1.98 (4H, m), 1.42-1.22 (3H, m)。

[1191] 对映异构体 -II (34B) 的分析数据:(0.00711 g, 18.62%) 灰白色固体。滞留时间 14.62 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=412.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 9.17 (1H, s), 7.33-7.15 (7H, m), 6.29 (1H, d, *J*=7.2 Hz), 4.45 (2H, m), 4.11 (1H, t, *J*=7.6 Hz), 3.27 (3H, s), 3.23-3.21 (1H, m), 3.12-3.10 (1H, m), 2.56-2.53 (1H, m), 2.05-1.98 (4H, m), 1.42-1.22 (3H, m)。

[1192] 实施例 35

[1193] 7-氰基 -17-(2,4-二氟苯基)-13-甲基 -11,12,13,15,16,17-六氢 -10H-14,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并 [g][1,5,9,11]氧杂三氮杂环十六碳八烯

[1194]



[1195] 将合成子 TdI (0.76 g, 1.67 mmol)、Xanthphos (0.14 g, 0.243 mmol) 和碳酸铯 (0.79 g, 2.42 mmol) 于 1,4-二噁烷 (40 mL) 中的混合物装入配备有回流冷凝器和氮气入口的两颈 100 mL 圆底烧瓶中。混合物用氮气脱气 1 小时并添加 (0.0363 g, 0.162 mmol)。在 100°C 下加热反应混合物 4 小时同时通过 TLC 和 LC-MS 进行监测。在减压下蒸发溶剂且残余物溶解于乙酸乙酯 (250 mL) 中并经硅藻土过滤。浓缩滤液并通过快速柱色谱 (使用 Teledyne Isco 仪器 (40 g RediSep 二氧化硅柱, 含 8% 乙酸乙酯的氯仿)) 纯化粗化合物得到外消旋目标化合物 (200 mg)。通过手性正相 HPLC [Chiralcel AD-H (250×4.6) mm, 5 mm 柱, 1.0 mL/min 含 0.2% DEA 的己烷:乙醇 (70:30) 作为流动相] 进一步分离对映异构体。

[1196] 实施例 35:

[1197] (+)-对映异构体 (35A) 的分析数据:(0.0617 g, 8.37%) 灰白色固体。滞留时间 12.06 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=434.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 8.90 (1H, s), 7.365-7.344 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.06-7.00 (2H, m), 6.87-6.81 (2H, m), 6.48-6.46 (1H, m), 4.49-4.36 (3H, m), 3.85-3.505 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.2-3.05 (2H, m), 2.60-2.56 (1H, m), 2.43-2.36 (2H, m), 1.96-1.93 (1H, m)。

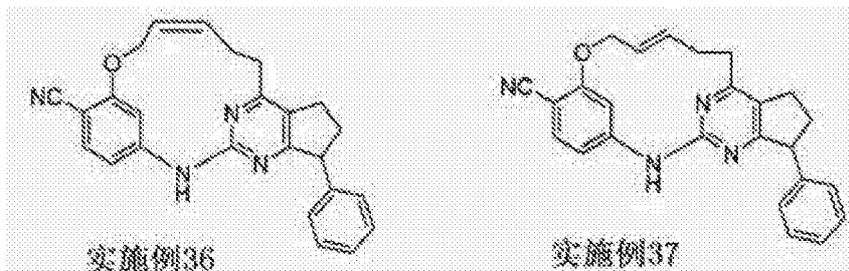
[1198] (-)-对映异构体 (35B) 的分析数据:(0.0522 g, 7.08%) 灰白色固体。滞留时间

17.95 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=434.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):与其对映体 35A 相同。

[1199] 实施例 36 和 37

[1200] (11Z)-7-氰基-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,10,12]氧杂二氮杂环十七碳八烯和 (11E)-7-氰基-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,10,12]氧杂二氮杂环十七碳八烯

[1201]



[1202] 将合成子 RhD (0.5 g, 1.183 mmol) 于 1,2-二氯乙烷 (2.5 L) 中的溶液装入配备有回流冷凝器和氮气入口的 3 L 三颈圆底烧瓶中。溶液用氮气脱气 1 小时并添加第 II 代 Hoveyda-Grubbs 催化剂 (0.05 g, 0.080 mmol)。在氮气下于 100℃ 下加热混合物 18 小时同时通过 LC-MS 进行监测。以相同规模进行另外两批反应并一起处理。在减压下蒸发溶剂且残余物经快速柱色谱 (使用 Teledyne Isco 仪器 (40 g RediSep 二氧化硅柱, 含 20% 乙酸乙酯的氯仿)) 以移除金属杂质及其它杂质。浓缩具有所需化合物的洗脱份并通过手性逆相超临界流体色谱 [Chiralcel OJ-H (30×250) mm, 5 mm 柱, CO<sub>2</sub> 中 96 巴压力和 32.7℃ 下 15 mL/min 0.5% DEA] 进一步分离其组分异构体。

[1203] 实施例 36:

[1204] 顺-(+)-对映异构体 (36A) 的分析数据:(0.16 g, 12.3%) 灰白色固体。滞留时间 11.7 分钟。LC-MS (M-H)<sup>+</sup>=395.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 9.62 (1H, s), 7.34-7.13 (8H, m), 6.28-6.26 (1H, d, J=8.8 Hz), 5.68-5.58 (2H, m), 5.15-5.09 (1H, m), 4.83-4.79 (1H, m), 4.26-4.25 (1H, m), 3.30-2.81 (5H, m), 2.37-2.11 (2H, m)。

[1205] 顺-(-)-对映异构体 36B 的分析数据:(0.18 g, 13.8%) 灰白色固体。滞留时间 6.45 分钟。LC-MS (M-H)<sup>+</sup>=395.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):与其对映体 36A 相同。

[1206] 实施例 37:

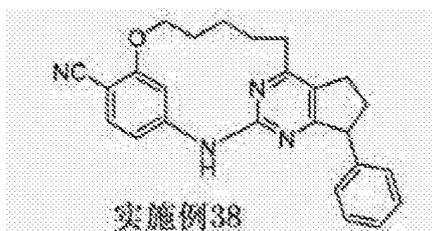
[1207] 反-(+)-对映异构体 (37A) 的分析数据:(0.09 g, 6.92%) 灰白色固体。滞留时间 9.87 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=395.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 8.83 (1H, s), 7.35-7.14 (8H, m), 6.31-6.29 (1H, d, J=8.4 Hz), 5.98-5.94 (1H, d, J=15.6 Hz), 5.73-5.69 (1H, d, J=15.6 Hz), 4.89-4.87 (2H, m), 4.27-4.23 (1H, t, J=8.4 Hz), 3.03-2.93 (3H, m), 2.67-2.62 (3H, m), 2.11-2.09 (1H, m)。

[1208] 反-(-)-对映异构体 (37B) 的分析数据:(0.09 g, 6.92%) 灰白色固体。滞留时间 5.18 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=395.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):与其对映体 37A 相同。

[1209] 实施例 38

[1210] 7-氰基-18-苯基-10,11,12,13,14,16,17,18-八氢-15,2-(次氨基桥)-8,4-(次

甲基桥)环戊二烯并 [h][1, 10, 12]氧杂二氮杂环十七碳八烯  
[1211]



[1212] 在室温下在钨碳催化剂 (0.006 g, 0.056 mmol) 和氨 (10 mL) 存在下氢化 (球压  $H_2$ ) 含实施例 37A (0.06 g, 0.152 mmol) 的 100 mL 1:1 (MeOH:THF) 14 小时同时通过 LC-MS 进行监测。反应混合物用氮气脱气并经硅藻土过滤。在减压下浓缩滤液且残余物经手性正相超临界流体色谱 [Chiralcel OD-H (30×250) mm, 5 mm 柱,  $CO_2$  中 100 巴压力和 31.2℃ 下 20 mL/min 含 0.5% DEA 的甲醇] 得到实施例 38A。类似地, 氢化实施例 37B 得到实施例 38B。

[1213] 实施例 38:

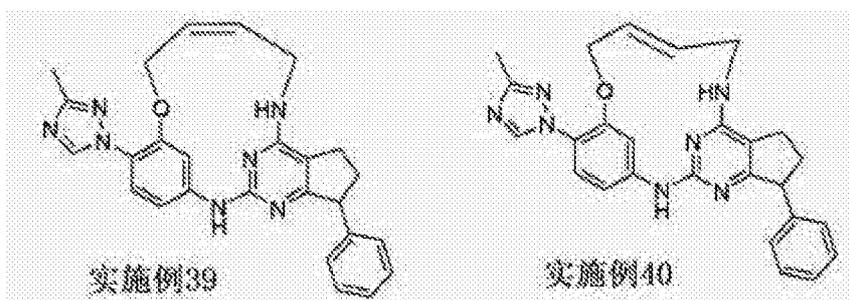
[1214] (+)-对映异构体 (38A) 的分析数据:(0.012 g, 20%) 棕色固体。滞留时间 5.7 分钟。LC-MS  $(M+H)^+=397.2$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  ppm 7.61 (1H, s), 7.38-7.19 (7H, m), 6.89-6.87 (1H, m), 5.52-5.50 (2H, m), 4.28-4.26 (1H, t,  $J=8.4$  Hz), 2.70-2.46 (7H, m), 2.22-2.10 (2H, m), 1.67-1.52 (4H, m)。

[1215] (-)-对映异构体 (38B) 的分析数据:(0.0106 g, 20.02%) 棕色固体。滞留时间 3.76 分钟。LC-MS  $(M+H)^+=397.2$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 与其对映体 38A 相同。

[1216] 实施例 39 和 40

[1217] (1Z)-7-(3-甲基-1H-1, 2, 4-三唑-1-基)-18-苯基-10, 13, 14, 16, 17, 18-六氢-15, 2-(次氨基桥)-8, 4-(次甲基桥)环戊二烯并 [h][1, 6, 10, 12]氧杂三氮杂环十七碳八烯和 (1E)-7-(3-甲基-1H-1, 2, 4-三唑-1-基)-18-苯基-10, 13, 14, 16, 17, 18-六氢-15, 2-(次氨基桥)-8, 4-(次甲基桥)环戊二烯并 [h][1, 6, 10, 12]氧杂三氮杂环十七碳八烯

[1218]



[1219] 将合成子 RaB (1.2 g, 2.50 mmol) 于 1, 2-二氯乙烷 (1.2 L) 中的溶液装入配有回流冷凝器和氮气入口的 2 L 三颈圆底烧瓶中。溶液用氮气脱气 1 小时并添加第 II 代 Hoveyda-Grubbs 催化剂 (0.156 g, 0.25 mmol)。在氮气下于 100℃ 下加热混合物 18 小时同时通过 LC-MS 进行监测。在减压下蒸发溶剂且残余物经快速柱色谱 (使用 Teledyne Isco 仪器 (40 g RediSep 二氧化硅柱)) 以移除金属杂质及其它杂质。浓缩具有所需化合物的洗脱份并通过手性正相 HPLC [Chiralpak IC (250×4.6) mm, 5 mm 柱, 1.0 mL/min 含 0.2% DEA 的己烷:乙醇 (80:20) 作为流动相] 进一步分离其组分异构体。

[1220] 实施例 39 :

[1221] 顺-(+)-对映异构体 (39A) 的分析数据:(0.065 g, 5.7%) 灰白色固体。滞留时间 11.47 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=452.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 9.77 (1H, s), 9.44 (1H, s), 8.68 (1H, s), 7.53-7.50 (1H, m), 7.31-7.15 (6H, m), 6.67-6.63 (1H, m), 5.61-5.59 (2H, m), 5.17-5.10 (1H, m), 4.67-4.64 (2H, m), 4.13-4.11 (1H, m), 3.61-3.56 (1H, m), 2.68-2.56 (2H, m), 2.56-2.50 (1H, m), 2.32 (3H, s), 1.97-1.91 (1H, m)。

[1222] 顺-(-)-对映异构体 (39B) 的分析数据:(0.065 g, 5.7%) 灰白色固体。滞留时间 10.97 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=452.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):与其对映体相同。

[1223] 实施例 40 :

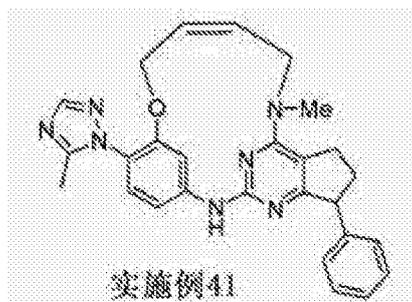
[1224] 反-(+)-对映异构体 (40A) 的分析数据:(0.065 g, 5.7%) 灰白色固体。滞留时间 11.07 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=452.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 9.3 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.32-7.17 (7H, m), 6.61-6.58 (1H, m), 6.03-5.99 (1H, d, *J*=16 Hz), 5.68-5.64 (1H, d, *J*=16 Hz), 4.84 (2H, s), 4.13-4.09 (1H, t, *J*=8 Hz), 3.89 (2H, s), 2.80-2.76 (1H, m), 2.68-2.62 (1H, m), 2.56-2.50 (1H, m), 2.32 (3H, s), 1.97-1.91 (1H, m)。

[1225] 反-(-)-对映异构体 (40B) 的分析数据:(0.065 g, 5.7%) 灰白色固体。滞留时间 13.74 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=452.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):与其对映体相同。

[1226] 实施例 41

[1227] (11*Z*)-14-甲基-7-(5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[*h*][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯

[1228]



[1229] 将合成子 RbC (0.600 g, 1.121 mmol) 于 1,2-二氯乙烷 (2.5 L) 中的溶液装入配备有回流冷凝器和氮气入口的 3 L 三颈圆底烧瓶中。溶液用氮气脱气 1 小时并添加第 II 代 Hoveyda-Grubbs 催化剂 (0.190 g, 0.319 mmol)。在氮气下 90°C 下加热混合物 18 小时同时通过 LC-MS 进行监测。在减压下蒸发溶剂且残余物经快速柱色谱 (使用 Teledyne Isco 仪器 (40 g Redi-Sep 二氧化硅柱, 10% MeOH/CHCl<sub>3</sub>)) 以移除金属杂质及其它杂质。浓缩具有所需化合物的洗脱份并通过手性正相 HPLC [CHIRALPAK IA (250×4.6) mm, 5 微米, A: 含 0.2% DEA 的正己烷 (50), B: 乙醇 (50), 流动速率: 1.0 mL/min] 进一步分离其组分异构体。

[1230] 实施例 41 :

[1231] 顺-(+)-对映异构体 (41A) 的分析数据:(65 mg, 11.6%) 灰白色固体。滞留时间 14.5 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=466.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 9.50 (1H, s), 7.93

(1H, s), 7.35-7.29 (3H, m), 7.26-7.10 (2H, m), 7.09-7.07 (1H, m), 6.35 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 5.81-5.64 (2H, m), 5.24 (1H, m), 5.02 (1H, t,  $J=13.2$  Hz), 4.53 (1H, d,  $J=14$  Hz), 4.13 (1H, q,  $J=5.6$  Hz), 3.46 (3H, s), 3.46-3.42 (1H, m), 3.27-3.12 (2H, m), 2.58-2.35 (1H, m), 2.05 (3H, s), 2.05-2.02 (1H, m)。

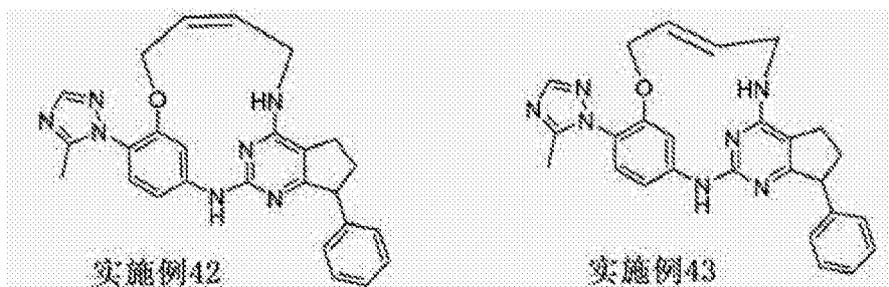
[1232] 顺(-)-对映异构体(41B)的分析数据:(65 mg, 11.6%) 灰白色固体。

[1233] 滞留时间 8.33 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=466.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 与其对映体 41A 相同。

[1234] 实施例 42 和 43

[1235] (11Z)-7-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯和 (11E)-7-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯

[1236]



[1237] 将合成子 RaC(1.4 g, 2.92 mmol) 于 1,2-二氯乙烷 (1.5 L) 中的溶液装入配备有回流冷凝器和氮气入口的 2 L 三颈圆底烧瓶中。溶液用氮气脱气 1 小时并添加第 II 代 Hoveyda-Grubbs 催化剂 (0.183 g, 0.292 mmol)。在氮气下于 100℃ 下加热混合物 18 小时同时通过 LC-MS 进行监测。在减压下蒸发溶剂且残余物经快速柱色谱 (使用 Teledyne Isco 仪器 (40 g RediSep 二氧化硅柱)) 以移除金属杂质及其它杂质。浓缩具有所需化合物的洗脱份并通过手性正相 HPLC [Chiralpak IC(250×4.6)mm, 5 mm 柱, 1.0 mL/min 含 0.2% DEA 的己烷:乙醇 (80:20) 作为流动相] 进一步分离其组分异构体。

[1238] 实施例 42:

[1239] 顺-(+)-对映异构体(42A)的分析数据:(0.035 g, 2.6%) 灰白色固体。滞留时间 16.63 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=452.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 9.77 (1H, s), 9.44 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.32-7.22 (2H, m), 7.21-7.16 (3H, m), 7.06-7.03 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 6.68-6.64 (1H, m), 5.76-5.4 (2H, m), 5.22-5.05 (1H, m), 4.71-4.51 (2H, m), 4.20-4.05 (1H, m), 3.65-3.55 (1H, m), 2.92-2.55 (3H, m), 2.25 (3H, s), 1.97-1.91 (1H, m)。

[1240] 顺(-)-对映异构体(42B)的分析数据:(0.035 g, 2.6%) 灰白色固体。滞留时间 16.17 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=452.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 与其对映体 42A 相同。

[1241] 实施例 43:

[1242] 反-(+)-对映异构体(43A)的分析数据:(0.035 g, 2.6%) 灰白色固体。滞留时间 17.39 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=452.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 9.33 (1H, s),

8.37 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.32-7.22 (2H, m), 7.20-7.17 (4H, m), 7.06-7.04 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 6.62-6.60 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 6.02-5.98 (1H, d,  $J=16$  Hz), 5.65-5.61 (1H, d,  $J=16$  Hz), 4.77 (2H, s), 4.14-4.10 (1H, t,  $J=8$  Hz), 3.90 (2H, s), 2.80-2.50 (3H, m), 2.24 (3H, s), 1.97-1.91 (1H, m)。

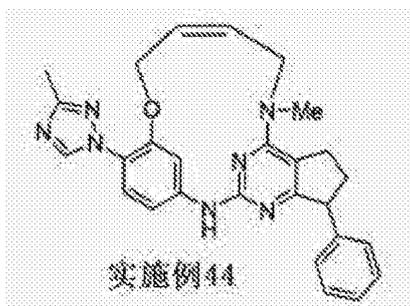
[1243] 反(-)-对映异构体(43B)的分析数据:(0.025 g, 2%) 灰白色固体。

[1244] 滞留时间 25.67 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=452.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 与其对映体 43A 相同。

[1245] 实施例 44

[1246] (11Z)-14-甲基-7-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯

[1247]



[1248] 将合成子 RbB(1.6 g, 3.232 mmol) 于 1,2-二氯乙烷(2.5 L) 中的溶液装入配有回流冷凝器和氮气入口的 3 L 三颈圆底烧瓶中。溶液用氮气脱气 1 小时并添加第 II 代 Hoveyda-Grubbs 催化剂(0.508 g, 0.811 mmol)。在氮气下 95°C 下加热混合物 18 小时同时通过 LC-MS 进行监测。在减压下蒸发溶剂且残余物经快速柱色谱(使用 Teledyne Isco 仪器(40 g Redi-Sep 二氧化硅柱, 含 10% MeOH 的 CHCl<sub>3</sub>)) 以移除金属杂质及其它杂质。浓缩具有所需化合物的洗脱份并通过手性正相 HPLC [CHIRALPAK IA(250×4.6)mm, 5 微米, A: 含 0.2% DEA 的正己烷(50), B: 乙醇(50), 流动速率: 1.0 mL/min] 进一步分离其组分异构体。

[1249] 实施例 44:

[1250] 顺-(+)-对映异构体(44A)的分析数据:(30 mg, 2%) 浅棕色固体。

[1251] 滞留时间 10.27 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=466.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  ppm 9.46 (1H, s), 9.37 (1H, s), 8.66 (1H, s), 7.32-7.16 (5H, m), 6.68 (1H, d,  $J=2$  Hz), 5.79 (2H, m), 5.11-5.08 (1H, m), 4.63 (1H, d,  $J=14$  Hz), 7.09-7.07 (1H, m), 6.35 (1H, t,  $J=7.8$  Hz), 5.81-5.64 (2H, m), 5.24 (1H, m), 5.02 (1H, t,  $J=13.2$  Hz), 4.53 (1H, d,  $J=14$  Hz), 4.13 (1H, q,  $J=5.6$  Hz), 3.45 (1H, d,  $J=14$  Hz), 3.40 (3H, s), 3.31-3.17 (1H, m), 2.50-2.48 (1H, m), 2.32 (3H, s), 1.92 (1H, m)。

[1252] 顺-(-)-对映异构体(44B)的分析数据:(30 mg, 2%) 浅棕色固体。

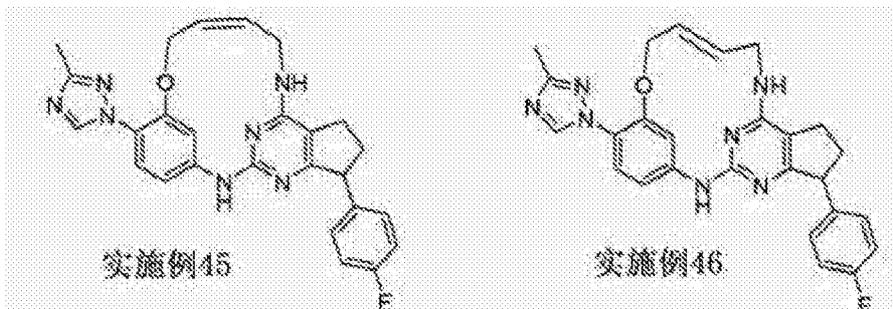
[1253] 滞留时间 9.76 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=466.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 与其对映体相同。

[1254] 实施例 45 和 46

[1255] (11Z)-18-(4-氟苯基)-7-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-10,

13, 14, 16, 17, 18-六氢-15, 2-(次氨基桥)-8, 4-(次甲基桥)环戊二烯并 [h] [1, 6, 10, 12] 氧杂三氮杂环十七碳八烯和 (11E)-18-(4-氟苯基)-7-(3-甲基-1H-1, 2, 4-三唑-1-基)-10, 13, 14, 16, 17, 18-六氢-15, 2-(次氨基桥)-8, 4-(次甲基桥)环戊二烯并 [h][1, 6, 10, 12]氧杂三氮杂环十七碳八烯

[1256]



[1257] 将合成子 SaB (0.75 g, 1.50 mmol) 于 1, 2-二氯乙烷 (0.8 L) 中的溶液装入配备有回流冷凝器和氮气入口的 2 L 三颈圆底烧瓶中。溶液用氮气脱气 1 小时并添加第 II 代 Hoveyda-Grubbs 催化剂 (0.094 g, 0.15 mmol)。在氮气下于 100°C 下加热混合物 18 小时同时通过 LC-MS 进行监测。在减压下蒸发溶剂且残余物经快速柱色谱 (使用 Teledyne Isco 仪器 (24 g RediSep 二氧化硅柱)) 以移除金属杂质及其它杂质。浓缩具有所需化合物的洗脱份并通过手性正相 HPLC [Chiralpak IC (250×4.6) mm, 5 mm 柱, 1.0 mL/min 含 0.2% DEA 的己烷:乙醇 (80:20) 作为流动相] 进一步分离其组分异构体。

[1258] 实施例 45:

[1259] 顺-(+)-对映异构体 (45A) 的分析数据:(0.07 g, 10%) 灰白色固体。滞留时间 11.49 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=470.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 9.76 (1H, s), 9.39 (1H, s) 8.67 (1H, s), 7.53-7.50 (1H, m), 7.29-7.11 (5H, m), 6.67-6.63 (1H, m), 5.61-5.59 (2H, m), 5.17-5.10 (1H, m), 4.66-4.63 (2H, m), 4.15-4.13 (1H, m), 3.61-3.56 (1H, m), 2.78-2.53 (2H, m), 2.56-2.49 (1H, m), 2.31 (3H, s), 1.97-1.91 (1H, m)。

[1260] 顺-(-)-对映异构体 (45B) 的分析数据:(0.06 g, 8.5%) 灰白色固体。滞留时间 10.60 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=470.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 与其对映体 45A 相同。

[1261] 实施例 46:

[1262] 反-(+)-对映异构体 (46A) 的分析数据:(0.04 g, 5.7%) 灰白色固体。滞留时间 11.26 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=470.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 9.25 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.32 (1H, s), 7.27-7.08 (6H, m), 6.61-6.58 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.01-5.97 (1H, d, J=16 Hz), 5.67-5.63 (1H, d, J=16 Hz), 4.84-4.82 (2H, br s), 4.15-4.11 (1H, t, J=8 Hz), 3.89 (2H, br s), 2.79-2.74 (1H, m), 2.68-2.62 (1H, m), 2.59-2.52 (1H, m), 2.31 (3H, s), 1.97-1.91 (1H, m)。

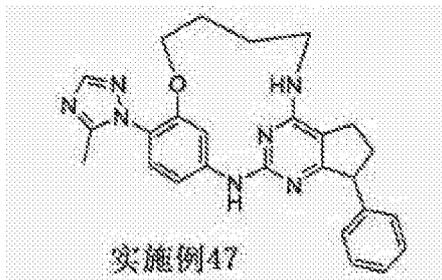
[1263] 反-(-)-对映异构体 (46B) 的分析数据:(0.035 g, 5%) 灰白色固体。滞留时间 14.07 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=470.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 与其对映体 46A 相同。

[1264] 实施例 47

[1265] 7-(5-甲基-1H-1, 2, 4-三唑-1-基)-18-苯基-10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18-八

氢 -15, 2-(次氨基桥)-8, 4-(次甲基桥)环戊二烯并 [h][1, 6, 10, 12]氧杂三氮杂环十七碳八烯

[1266]



[1267] 在室温下在氧化铂 (IV) (0.0037 g, 0.016 mmol) 存在下氢化 (球压  $H_2$ ) 含实施例 42A (0.03 g, 0.066 mmol) 的 4 mL 1:1 (MeOH:THF) 60 分钟同时通过 LC-MS 进行监测。反应混合物用氮气脱气并经硅藻土过滤。在减压下浓缩滤液且残余物经手性正相 HPLC [Chiralpak IC(250×4.6)mm, 5 mm 柱, 1.0 mL/min 含 0.2% DEA 的己烷:乙醇 (80:20) 作为流动相] 得到实施例 47A 和开环酚类化合物。类似地, 还原实施例 42B (35 mg) 得到实施例 47B 和相应的开环酚类化合物。

[1268] 实施例 47:

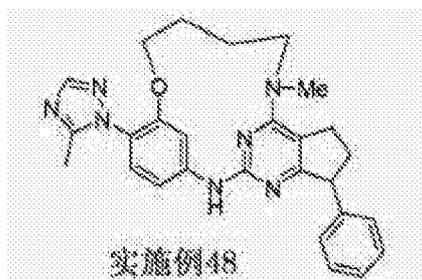
[1269] (+)-对映异构体 (47A) 的分析数据:(0.008 g, 26%) 灰白色固体。滞留时间 17.54 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=454.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  ppm 9.24 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.33-7.10 (7H, m), 6.43-6.40 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 4.87-4.80 (1H, m), 4.34-4.32 (2H, m), 4.19-4.18 (1H, m), 3.55-3.50 (2H, m), 2.75-2.65 (3H, m), 2.33 (3H, s), 2.08-2.03 (4H, m), 1.92-1.90 (1H, m)。

[1270] (-)-对映异构体 (47B) 的分析数据:(0.01 g, 28.5%) 灰白色固体。滞留时间 18.17min。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=454.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 与其对映体 47A 相同。

[1271] 实施例 48

[1272] 14-甲基-7-(5-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-18-苯基-10,11,12,13,14,16,17,18-八氢-15,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并 [h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯

[1273]



[1274] 在室温下在氧化铂 (IV) (0.006 g, 0.026 mmol) 存在下氢化 (球压  $H_2$ ) 含实施例 41A (0.05 g, 0.107 mmol) 的 4 mL 1:1 (MeOH:THF) 60 分钟同时通过 LC-MS 进行监测。反应混合物用氮气脱气并经硅藻土过滤。在减压下浓缩滤液且残余物经手性正相 HPLC [Chiralpak IC(250×4.6)mm, 5 mm 柱, 1.0 mL/min 含 0.2% DEA 的己烷:乙醇 (80:20) 作为流动相] 得到实施例 48A 和开环酚类化合物。类似地, 还原实施例 41B 得到实施例 48B

和相应的开环酚类化合物。

[1275] 实施例 48 :

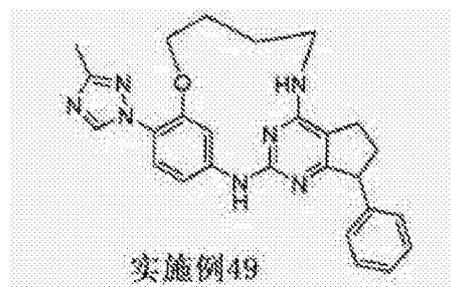
[1276] (+)-对映异构体 (48A) 的分析数据 : (0.008 g, 16%) 灰白色固体。滞留时间 45.52 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=468.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 9.20 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.33-7.07 (7H, m), 6.39-6.36 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 4.32 (2H, br s), 4.13-4.09 (1H, m), 3.81-3.62 (2H, m), 3.31 (3, s), 3.27-3.12 (2H, m), 2.60-2.51 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.08-2.03 (3H, m), 1.92-1.90 (2H, m)。

[1277] (-)-对映异构体 (48B) 的分析数据 : (0.014 g, 28%) 灰白色固体。滞留时间 45.05 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=468.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 与其对映体 48A 相同。

[1278] 实施例 49

[1279] 7-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-18-苯基-10,11,12,13,14,16,17,18-八氢-15,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并 [h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯

[1280]



[1281] 在室温下在氧化铂 (IV) (0.006 g, 0.026 mmol) 存在下氢化 (球压 H<sub>2</sub>) 含实施例 39A (0.05 g, 0.107 mmol) 的 4 mL 1:1 (MeOH:THF) 60 分钟同时通过 LC-MS 进行监测。反应混合物用氮气脱气并经硅藻土过滤。在减压下浓缩滤液且残余物经手性正相 HPLC [Chiralcel OJH (250×4.6) mm, 5 mm 柱, 1.0 mL/min 含 0.2% DEA 的己烷:乙醇 (80:20) 作为流动相] 得到实施例 49A 和开环酚类化合物。类似地, 还原实施例 39B 得到实施例 49B 和相应的开环酚类化合物。

[1282] 实施例 49 :

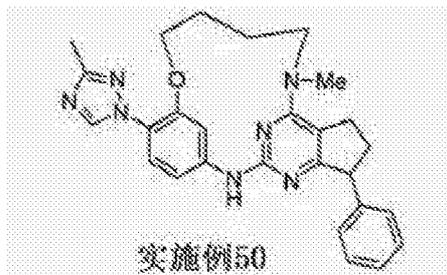
[1283] (+)-对映异构体 (49A) 的分析数据 : (0.011 g, 22%) 灰白色固体。滞留时间 11.3 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=454.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 9.28 (1H, s), 8.53 (1H, s), 7.49 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.33-7.15 (6H, m), 6.40-6.38 (1H, dd, *J*=2.4, 8.4 Hz), 4.85 (1H, m), 4.43 (1H, t, *J*=5.6 Hz), 4.18 (1H, m), 3.66-3.57 (3H, m), 2.75-2.65 (3H, m), 2.47 (3H, s), 2.10-1.97 (5H, m)。

[1284] (-)-对映异构体 (49B) 的分析数据 : (0.014 g, 28%) 灰白色固体。滞留时间 10.97 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=454.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 与其对映体 49A 相同。

[1285] 实施例 50

[1286] 14-甲基-7-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-18-苯基-10,11,12,13,14,16,17,18-八氢-15,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并 [h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯

[1287]



[1288] 在室温下在氧化铂(IV) (0.0024 g, 0.001 mmol) 存在下氢化 (球压  $H_2$ ) 含实施例 44A (0.02 g, 0.042 mmol) 的 2 mL 1:1 (MeOH:THF) 30 分钟同时通过 LC-MS 进行监测。反应混合物用氮气脱气并经硅藻土过滤。在减压下浓缩滤液且残余物经手性正相 HPLC [Chiralpak IC (250×4.6) mm, 5 mm 柱, 1.0 mL/min 含 0.2% DEA 的己烷:乙醇 (80:20) 作为流动相] 得到实施例 50A 和开环酚类化合物。类似地, 还原实施例 44B 得到实施例 50B 和相应的开环酚类化合物。

[1289] 实施例 50:

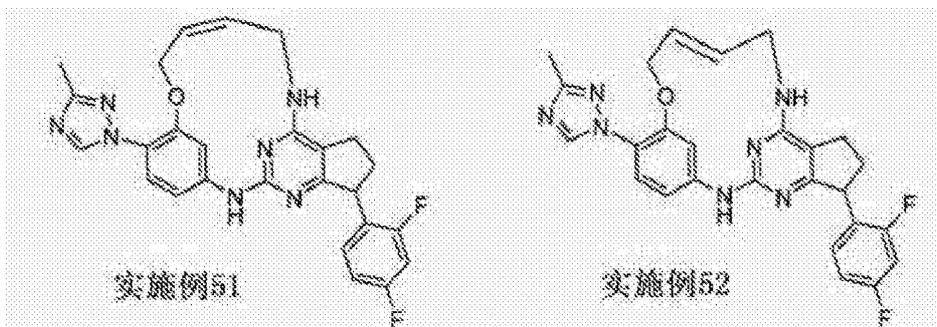
[1290] (+)-对映异构体 (50A) 的分析数据:(0.002 g, 10%) 灰白色固体。滞留时间 25.37 分钟。LC-MS  $(M+H)^+=468.2$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  ppm 9.22 (1H, s), 8.52 (1H, s), 7.48-7.46 (1H, m), 7.33-7.18 (5H, m), 6.98 (1H, br s), 6.41-6.38 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 4.42 (2H, br s), 4.13-4.09 (1H, t,  $J=7.2$  Hz), 3.81-3.62 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.27-3.12 (2H, m), 2.60-2.51 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.08-2.03 (3H, m), 1.92-1.90 (2H, m)。

[1291] (-)-对映异构体 (50B) 的分析数据:(0.0025 g, 12.5%) 灰白色固体。滞留时间 24.02 分钟。LC-MS  $(M+H)^+=468.2$ 。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 与其对映体 50A 相同。

[1292] 实施例 51 和 52

[1293] (11Z)-18-(2,4-二氟苯基)-7-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并 [h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯和 (11E)-18-(2,4-二氟苯基)-7-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并 [h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯

[1294]



[1295] 将合成子 TaB (0.430, 0.834 mmol) 于 1,2-二氯乙烷 (2.5 L) 中的溶液装入配有回流冷凝器和氮气入口的 2 L 三颈圆底烧瓶中。溶液用氮气脱气 1 小时并添加第 II 代 Hoveyda-Grubbs 催化剂 (0.130 g, 0.208 mmol)。在氮气下 95°C 下加热混合物 18 小时同时通过 LC-MS 进行监测。在减压下蒸发溶剂且残余物经快速柱色谱 (使用 Teledyne Isco 仪

器(40 g RediSep二氧化硅柱,10% MeOH/CHCl<sub>3</sub>)以移除金属杂质及其它杂质。浓缩具有所需化合物的洗脱份且于CO<sub>2</sub>中在100巴和35℃下通过手性SFC(手性cel-OJ-H,30×250 mm,5 μm柱,125 mL/min 25% MeOH(0.5% DEA))进一步分离其组分异构体。

[1296] 实施例 51:

[1297] 顺-(+)-对映异构体(51A)的分析数据:(24 mg,6%)浅棕色固体。

[1298] 滞留时间5.45分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=488.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 9.73 (1H, s), 8.57 (1H, m), 7.51-7.49 (1H, m), 7.03-6.99 (2H, m), 6.83-6.78 (2H, m), 6.39-6.35 (1H, m), 5.73-5.68 (2H, m), 5.15-5.05 (2H, m), 4.71-4.68 (2H, m), 4.42 (1H, t, *J*=7.2 Hz), 3.71-3.69 (1H, m), 2.76-2.63 (3H, m), 2.48 (3H, s), 1.98-1.97 (1H, m)。

[1299] 顺-(-)-对映异构体(51B)的分析数据:(33 mg,8.2%)浅棕色固体。

[1300] 滞留时间8.04分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=488.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):与其对映体51A相同。

[1301] 实施例 52:

[1302] 反-(+)-对映异构体(52A)的分析数据:(3 mg,1%)棕色固体。

[1303] 滞留时间4.25分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=488.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 9.33 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.33 (1H, s), 7.28-7.19 (4H, m), 7.18-7.15 (1H, m), 6.59 (1H, dd, *J*=2, 8.8 Hz), 6.29 (1H, d, *J*=16 Hz), 5.66 (1H, d, *J*=16 Hz), 4.84-4.83 (2H, m), 4.34 (1H, t, *J*=8.4 Hz), 3.89 (2H, m), 2.78-2.61 (3H, m), 2.33 (3H, s), 1.91-1.87 (1H, m)。

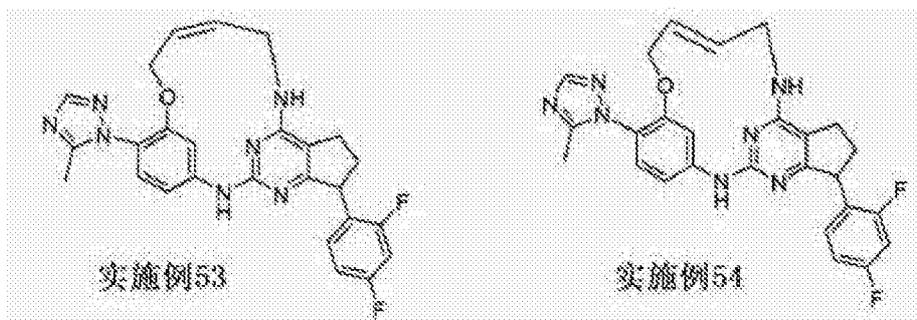
[1304] 反-(-)-对映异构体(52B)的分析数据:(6 mg,1.5%)棕色固体。

[1305] 滞留时间6.43分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=488.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):与其对映体52A相同。

[1306] 实施例 53和 54

[1307] (11*Z*)-18-(2,4-二氟苯基)-7-(5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[*h*][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯和 (11*E*)-18-(2,4-二氟苯基)-7-(5-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[*h*][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯

[1308]



[1309] 将合成子TaC(0.450 g,0.873 mmol)于1,2-二氯乙烷(2.5 L)中的溶液装入配备有回流冷凝器和氮气入口的2 L三颈圆底烧瓶中。溶液用氮气脱气1小时并添加第II代

Hoveyda-Grubbs 催化剂 (0.136 g, 0.218 mmol)。在氮气下 95°C 下加热混合物 18 小时同时通过 LC-MS 进行监测。在减压下蒸发溶剂且残余物经快速柱色谱 (使用 Teledyne Isco 仪器 (40 g RediSep 二氧化硅柱, 10% MeOH/CHCl<sub>3</sub>)) 以移除金属杂质及其它杂质。浓缩具有所需化合物的洗脱份并通过手性 SFC [Chiralcel-OJ-H, 30×250 mm, 5 μm 柱, CO<sub>2</sub> 中在 100 巴和 35°C 下 125 mL/min 25% MeOH (0.5% DEA)] 进一步分离其组分异构体。

[1310] 实施例 53:

[1311] 顺-对映异构体 -I (53A) 的分析数据:(13.15 mg, 3.1%) 棕色固体。

[1312] 滞留时间 6.43 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=488.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 9.79 (1H, s), 9.77 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.57 (1H, m), 7.22-7.01 (4H, m), 6.69-6.66 (1H, m), 5.61 (2H, m), 5.14 (1H, m), 4.56-4.35 (3H, m), 3.52 (1H, m), 2.79-2.66 (3H, m), 2.23 (3H, s), 1.91 (1H, m)。

[1313] 顺-对映异构体 -II (53B) 的分析数据:(18 mg, 4.2%) 浅棕色固体。

[1314] 滞留时间 5.61 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=488.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 与其对映体 53A 相同。

[1315] 实施例 54:

[1316] 反-(+)-对映异构体 (54A) 的分析数据:(12 mg, 2.8%) 浅棕色固体。

[1317] 滞留时间 3.3 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=488.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 9.34 (1H, s), 8.36 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.24-7.16 (3H, m), 7.15-7.00 (2H, m), 6.63-6.30 (1H, dd, *J*=2, 8.8, Hz), 5.99 (1H, d, *J*=10 Hz), 5.63 (1H, d, *J*=10 Hz), 4.77 (1H, m), 4.35 (1H, t, *J*=8 Hz), 3.89 (1H, m), 2.79-2.76 (1H, m), 2.67-2.57 (2H, m), 2.50 (3H, s), 1.94-1.90 (1H, m)。

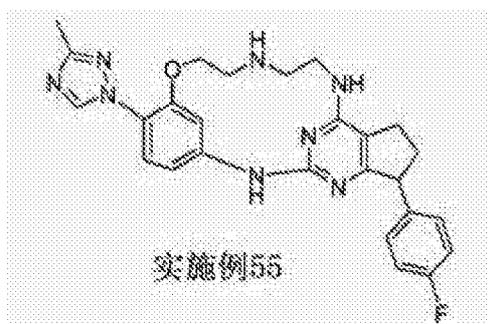
[1318] 反-(-)-对映异构体 (54B) 的分析数据:(18 mg, 4.2%) 浅棕色固体。

[1319] 滞留时间 4.23 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=488.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 与其对映体 54A 相同。

[1320] 实施例 55

[1321] 19-(4-氟苯基)-7-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-11,12,13,14,15,17,18,19-八氢-10H-16,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并 [1,4,7,11,13] 氧杂四氮杂环十八碳九烯

[1322]



[1323] 将冰冷的 (ice-cooled) 合成子 ScJ (0.1 g, 0.191 mmol) 于 NMP (1 mL) 中的溶液装入圆底烧瓶中并用 0.1 mL 浓 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 处理。在 100°C 下加热混合物 18 小时同时通过 LC-MS 进行监测。冷却反应混合物至室温, 用乙酸乙酯 (10 mL) 稀释并用饱和碳酸氢钠 (15 mL)

处理。分离乙酸乙酯层并用乙酸乙酯 (2×10 mL) 进一步萃取水层。合并的有机层用盐水 (2×10 mL) 洗涤, 在无水硫酸钠上干燥并在减压下浓缩。使用 Teledyne Isco 仪器 (12 g Redi-Sep 二氧化硅柱, 含 10% 甲醇的氯仿) 通过快速柱色谱纯化粗化合物。经手性正相 HPLC [Chiralpak AD-H(250×4.6)mm, 5 μm 柱, 1.0 mL/min 含 0.2% DEA 的己烷: 乙醇 (50:50) 作为流动相] 分离对映异构体。

[1324] 实施例 55:

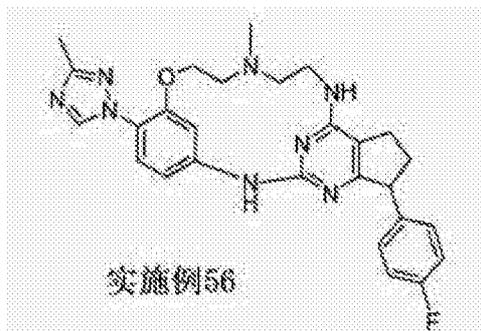
[1325] 对映异构体 -I (55A) 的分析数据: (0.01 g, 11%) 白色固体。滞留时间 17.69 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=487.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 8.57 (1H, s), 8.47 (1H, s), 7.51-7.49 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 7.16-7.12 (2H, m), 7.02-7.00 (2H, m), 6.44-6.42 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 4.81 (1H, br s), 4.32-4.28 (2H, t, *J*=7.8 Hz), 4.18-4.15 (1H, m), 3.67-3.65 (2H, m), 3.21-3.18 (2H, m), 3.11-3.07 (2H, m), 2.65-2.62 (3H, m), 2.47 (3H, s), 2.01-1.98 (1H, m)。

[1326] 对映异构体 -II (55B) 的分析数据: (0.011 g, 12%) 白色固体。滞留时间 6.00 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=487.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 与其对映体 55A 相同。

[1327] 实施例 56

[1328] 19-(4-氟苯基)-12-甲基-7-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-11,12,13,14,15,17,18,19-八氢-10*H*-16,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并 [1,4,7,11,13] 氧杂四氮杂环十八碳九烯

[1329]



[1330] 将冰冷的 (ice-cooled) 合成子 SdJ (0.15 g, 0.279 mmol) 于 NMP (1.5 mL) 中的溶液装入圆底烧瓶中并用 0.15 mL 浓 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 处理。在 100°C 下加热混合物 18 小时同时通过 LC-MS 进行监测。冷却反应混合物至室温, 用乙酸乙酯 (10 mL) 稀释并用饱和碳酸氢钠 (20 mL) 处理。分离乙酸乙酯层并用乙酸乙酯 (2×10 mL) 进一步萃取水层。合并的有机层用盐水 (2×10 mL) 洗涤, 在无水硫酸钠上干燥并在减压下浓缩。使用 Teledyne Isco 仪器 (12 g Redi-Sep 二氧化硅柱, 含 10% MeOH 的 CHCl<sub>3</sub>) 通过快速柱色谱纯化粗化合物。通过手性正相 HPLC [Chiral OD-H(250×4.6)mm, 5 mm 柱, 1.0 mL/min 含 0.2% DEA 的己烷: 乙醇 (70:30) 作为流动相] 分离对映异构体。

[1331] 实施例 56:

[1332] (+)-对映异构体 (56A) 的分析数据: (0.018 g, 13%) 灰白色固体。滞留时间 8.81 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=501.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 8.44 (1H, s), 8.43 (1H, s), 7.49-7.47 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.26-7.12 (2H, m), 7.03-7.00 (2H, m), 6.42-6.39 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 4.3-4.26 (1H, t, *J*=7.2 Hz), 4.32-4.28

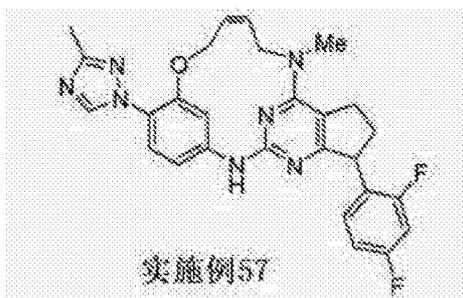
(2H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.10-4.06 (1H, t,  $J=8.4$  Hz), 3.67 (2H, br s), 3.35 (3 H, s), 3.25-3.22 (2H, m), 3.16-3.08 (4H, m), 2.54-2.48 (1 H, m), 2.47 (3H, s), 2.01-1.93 (1H, m)。

[1333] (-)-对映异构体 (56B) 的分析数据:(0.016 g, 11.5%) 灰白色固体。滞留时间 13.11 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=501.0。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 与其对映体 56A 相同。

[1334] 实施例 57

[1335] (11Z)-18-(2,4-二氟苯基)-14-甲基-7-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯

[1336]



[1337] 将合成子 TbB (0.500 g, 0.945 mmol) 于 1,2-二氯乙烷 (2.5 L) 中的溶液装入配有回流冷凝器和氮气入口的 3 L 三颈圆底烧瓶中。溶液用氮气脱气 1 小时并添加第 II 代 Hoveyda-Grubbs 催化剂 (0.148 g, 0.236 mmol)。在氮气下 95°C 下加热混合物 18 小时同时通过 LC-MS 进行监测。在减压下蒸发溶剂且残余物经快速柱色谱 (使用 Teledyne Isco 仪器 (40 g Redi-Sep 二氧化硅柱, 10% MeOH/CHCl<sub>3</sub>)) 以移除金属杂质及其它杂质。浓缩具有所需化合物的洗脱份并通过手性 SFC [Chiralcel-OJ-H, 30×250 mm, 5 μm 柱, CO<sub>2</sub> 中在 100 巴和 35°C 下 125 mL/min 40% MeOH (0.5% DEA)] 进一步分离其组分异构体。

[1338] 实施例 57:

[1339] 顺-(+)-对映异构体 (57A) 的分析数据:(65 mg, 13.5%) 暗灰色固体。

[1340] 滞留时间 6.19 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=502.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 9.47 (1H, s), 8.54 (1H, s), 7.47 (1H, t,  $J=6.8$  Hz), 7.00-6.98 (2H, m), 6.80 (2H, t,  $J=9.6$  Hz), 6.37-6.32 (1H, m), 5.81-5.71 (2H, m), 5.22 (1H, q,  $J=9.2$  Hz), 5.10-5.04 (1H, m), 4.65 (1H, d,  $J=14$  Hz), 4.39 (1H, m), 3.46 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.25-3.07 (2H, m), 2.58-2.49 (1H, m), 2.47 (3H, s), 1.95-1.88 (1H, m)。

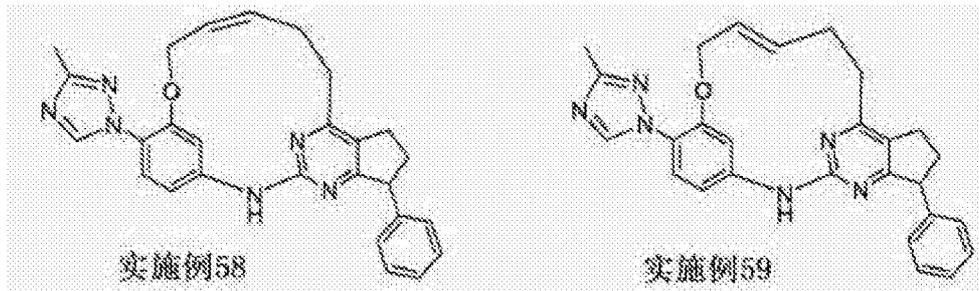
[1341] 顺-(-)-对映异构体 (57B) 的分析数据:(75 mg, 15%) 黑灰色固体。

[1342] 滞留时间 2.93 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=502.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 与其对映体 57A 相同。

[1343] 实施例 58 和 59

[1344] (11Z)-7-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,10,12]氧杂二氮杂环十七碳八烯和 (11E)-7-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-18-苯基-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,10,12]氧杂二氮杂环十七碳八烯

[1345]



[1346] 将合成子 RhB (0.45 g, 0.940 mmol) 于 1,2-二氯乙烷 (2.5 L) 中的溶液装入配备有回流冷凝器和氮气入口的 5 L 三颈圆底烧瓶中。溶液用氮气脱气 1 小时并添加第 II 代 Hoveyda-Grubbs 催化剂 (0.045 g, 0.076 mmol)。在氮气下于 100℃ 下加热混合物 18 小时同时通过 LC-MS 进行监测。以相同规模进行另外两批反应并一起进行处理。在减压下蒸发溶剂且残余物经快速柱色谱 (使用 Teledyne Isco 仪器 (40 g Redi-Sep 二氧化硅柱, 含 50% 乙酸乙酯的氯仿)) 以移除金属杂质及其它杂质。浓缩具有所需化合物的洗脱份并通过手性逆相超临界流体色谱 [Chiralcel OD-H (30×250) mm, 5 mm 柱, CO<sub>2</sub> 中 101 巴压力和 32.7℃ 下 40 mL/min 0.5% DEA] 进一步分离其组分异构体。

[1347] 实施例 58:

[1348] 顺-(+)-对映异构体 (58A) 的分析数据:(0.21 g, 16.5%) 浅棕色固体。滞留时间 14.7 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=451.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 9.75 (1H, s), 9.61 (1H, s), 8.68 (1H, s), 7.33-7.18 (6H, m), 6.72-6.70 (1H, m), 5.69-5.67 (1H, m), 5.47-5.38 (1H, m), 5.12-5.05 (1H, m), 4.73-4.69 (1H, m), 4.29-4.28 (1H, m), 3.24-2.99 (4H, m), 2.86-2.60 (2H, m), 2.32 (3H, m), 2.28-2.02 (2H, m)。

[1349] 顺-(-)-对映异构体 (58B) 的分析数据:(0.20 g, 15.74%) 浅棕色固体。滞留时间 8.05 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=451.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 与其对映体 58A 相同。

[1350] 实施例 59:

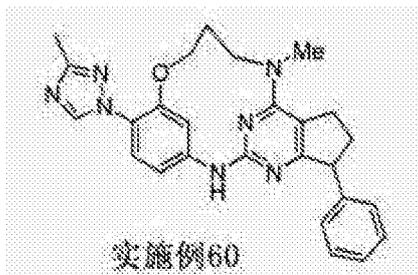
[1351] 反-(+)-对映异构体 (59A) 的分析数据:(0.12 g, 9.44%) 浅棕色固体。滞留时间 10.5 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=451.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 9.65 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.64 (1H, s), 7.33-7.20 (6H, m), 6.71-6.68 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 6.05-5.02 (1H, d, *J*=16 Hz), 5.65-5.52 (1H, d, *J*=16 Hz), 4.80-4.79 (2H, m), 4.30-4.26 (1H, t, *J*=8.4 Hz), 3.01-2.83 (4H, m), 2.68-2.58 (3H, m), 2.33 (3H, s), 2.01-2.00 (1H, m)。

[1352] 反-(-)-对映异构体 (59B) 的分析数据:(0.105 g, 8.26%) 浅棕色固体。滞留时间 6.8 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=451.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 与其对映体 59A 相同。

[1353] 实施例 60

[1354] 13-甲基-7-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-17-苯基-11,12,13,15,16,17-六氢-10*H*-14,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[*g*][1,5,9,11]氧杂三氮杂环十六碳八烯

[1355]



[1356] 将合成子 RiL (0.8 g, 1.633 mmol)、Xanthphos (0.142 g, 0.245 mmol) 和碳酸铯 (0.798 g, 2.449 mmol) 于 1,4-二噁烷 (50 mL) 中的混合物装入配备有回流冷凝器和氮气入口的两颈 100 mL 圆底烧瓶中。混合物用氮气脱气 1 小时并添加 Pd(dba)<sub>3</sub> (0.037 g, 0.163 mmol)。在 105°C 下加热反应混合物 4 小时同时通过 TLC 和 LC-MS 进行监测。在减压下蒸发溶剂且残余物溶解于乙酸乙酯 (20 mL) 中并经硅藻土过滤。浓缩滤液并通过快速柱色谱 (使用 Teledyne Isco 仪器 (40 g Redi-Sep 二氧化硅柱, 含 50% 乙酸乙酯的石油醚)) 纯化粗化合物得到标题化合物 (140 mg)。通过手性正相 HPLC [Chiralcel OJH (250×4.6) mm, 5 μm 柱, 1.0 mL/min 含 0.2% DEA 的己烷:乙醇 (60:40) 作为流动相] 进一步分离对映异构体。

[1357] 实施例 60:

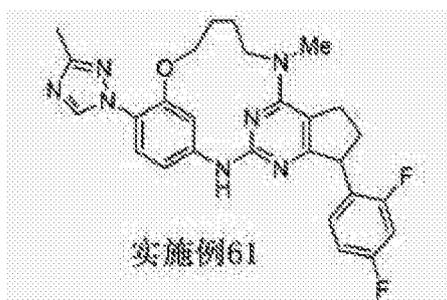
[1358] (+)-对映异构体 (60A) 的分析数据:(0.061 g, 8%) 灰白色固体。滞留时间 10.11 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=454.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 8.84 (1H, s), 8.55 (1H, s), 7.50-7.48 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.33-7.14 (5H, m), 6.62 (1H, br s), 6.51-6.49 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 4.38-4.35 (2H, m), 4.13-4.09 (1H, m), 3.66-3.60 (2H, m), 3.24 (3H, s) 3.16-3.03 (2H, m), 2.54-2.52 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.46-2.30 (2H, m), 1.99-1.98 (1H, m)。

[1359] (-)-对映异构体 (60B) 的分析数据:(0.058 g, 7.5%) 灰白色固体。滞留时间 8.84 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=454.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 与其对映体 60A 相同。

[1360] 实施例 61

[1361] 18-(2,4-二氟苯基)-14-甲基-7-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-10,11,12,13,14,16,17,18-八氢-15,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[*h*][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯

[1362]



[1363] 在室温下在氧化铂 (IV) (0.005 g, 0.022 mmol) 存在下氢化 (球压 H<sub>2</sub>) 含实施例 57A (0.045 g, 0.089 mmol) 的 6 mL 1:1 (MeOH:THF) 30 分钟同时通过 LC-MS 进行监测。反应混合物用氮气脱气并经硅藻土过滤。在减压下浓缩滤液且残余物经手性制备型 SFC [Chiralcel-OD-H, 30×250 mm, 5 μm 柱, CO<sub>2</sub> 中 100 巴和 35°C 下 125 mL/min 40% MeOH (0.5%

DEA)] 得到实施例 61A 和开环酚类化合物。类似地还原 55 mg 实施例 57B 得到实施例 61B 和相应的开环酚类化合物。

[1364] 实施例 61 :

[1365] (+)-对映异构体 (61A) 的分析数据 : (7 mg, 15%) 棕色固体。

[1366] 滞留时间 5.01 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=504.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 9.22 (1H, s), 8.53 (1H, s), 7.49-7.47 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.01-6.95 (2H, m), 6.84-6.79 (2H, m), 6.42-6.40 (1H, m), 4.42-4.33 (3H, m), 3.81 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.22-3.05 (5H, m), 2.62-2.55 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.08-2.01 (3H, m)。

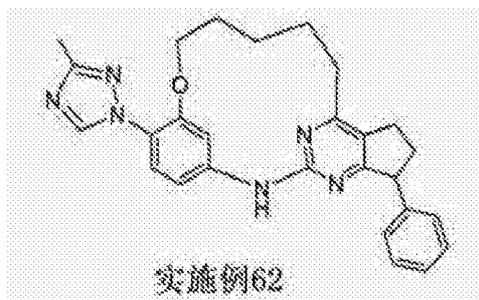
[1367] (-)-对映异构体 (61B) 的分析数据 : (9 mg, 20%) 棕色固体。

[1368] 滞留时间 4.23 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=504.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 与其对映体 61A 相同。

[1369] 实施例 62

[1370] 7-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-18-苯基-10,11,12,13,14,16,17,18-八氢-15,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并 [h][1,10,12]氧杂二氮杂环十七碳八烯

[1371]



[1372] 在室温下在氧化铂 (IV) (0.016 g, 0.070xx mmol) 存在下氢化 (球压 H<sub>2</sub>) 含实施例 58A (0.158 g, 0.351 mmol) 的 80 mL 1:1 (MeOH:THF) 40 分钟同时通过 LC-MS 进行监测。反应混合物用氮气脱气并经硅藻土过滤。在减压下浓缩滤液且残余物经手性正相超临界流体色谱 [Chiralcel OD-H (30×250)mm, 5 μm 柱, CO<sub>2</sub> 中 100 巴压力和 31.2°C 下 30 mL/min 含 0.5% DEA 的甲醇] 得到实施例 62A 和开环酚类化合物。类似地, 以相同规模还原实施例 58B 得到实施例 62B 和相应的开环酚类化合物。

[1373] 实施例 62 :

[1374] (+)-对映异构体 (62A) 的分析数据 : (0.0583 g, 34.9%) 灰白色固体。滞留时间 9.02 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=453.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 8.93 (1H, s), 8.56 (1H, s), 7.53-7.51 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.35-7.16 (5H, m), 6.45-6.45 (1H, m), 4.39-4.38 (2H, m), 4.27-4.23 (1H, t, *J*=8 Hz), 3.03-2.63 (6H, m), 2.47 (3H, s), 2.13-2.10 (1H, m), 2.02-1.91 (6H, m)。

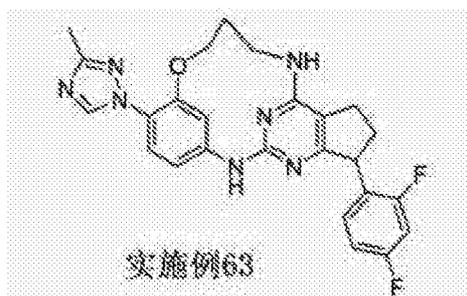
[1375] (-)-对映异构体 (62B) 的分析数据 : (45.58 g, 27.9%) 灰白色固体。滞留时间 9.02 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=453.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 与其对映体 62A 相同。

[1376] 实施例 63

[1377] 17-(2,4-二氟苯基)-7-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-11,12,13,15,16,17-六氢-10*H*-14,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并 [g][1,5,9,11]

## 氧杂三氮杂环十六碳八烯

[1378]



[1379] 将合成子 TeK (0.4 g, 0.781 mmol)、Xanthphos (0.068 g, 0.117 mmol) 和碳酸铯 (0.382 g, 1.172 mmol) 于 1,4-二噁烷 (25 mL) 中的混合物装入配备有回流冷凝器和氮气入口的两颈 100 mL 圆底烧瓶中。混合物用氮气脱气 1 小时并添加 Pd(dba)<sub>3</sub> (0.018 g, 0.078 mmol)。在 105°C 下加热反应混合物 4 小时同时通过 TLC 和 LC-MS 进行监测。在减压下蒸发溶剂且残余物溶解于乙酸乙酯 (20 mL) 中并经硅藻土过滤。浓缩滤液并通过快速柱色谱 (使用 Teledyne Isco 仪器 (24 g RediSep 二氧化硅柱, 含 50% 乙酸乙酯的石油醚)) 纯化粗化合物得到目标化合物的外消旋混合物 (70 mg)。通过手性正相 HPLC [Chiralpak ADH (250×4.6) mm, 5 μm 柱, 1.0 mL/min 含 0.2% DEA 的己烷:乙醇 (80:20) 作为流动相] 进一步分离对映异构体。

[1380] 实施例 63:

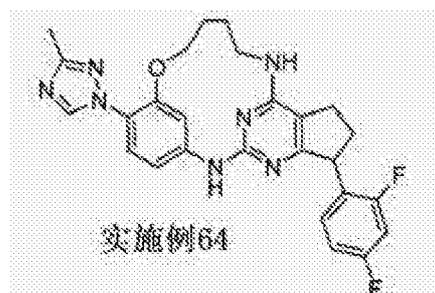
[1381] (+)-对映异构体 (63A) 的分析数据:(0.014 g, 3.7%) 灰白色固体。滞留时间 15.56 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=476.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 9.00 (1H, s), 8.57 (1H, s), 7.53-7.51 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.05-6.98 (1H, m), 6.83-6.79 (2H, m), 6.66 (1H, br s), 6.55-6.52 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 4.78-4.76 (1H, m), 4.46-4.40 (3H, m), 3.62-3.56 (2H, m), 2.69-2.60 (3H, m), 2.47 (3H, s), 2.41-2.38 (2H, m), 1.99-1.98 (1H, m)。

[1382] (-)-对映异构体 (63B) 的分析数据:(0.012 g, 3.2%) 灰白色固体。滞留时间 12.37 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=476.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 与其对映体 63A 相同。

[1383] 实施例 64

[1384] 18-(2,4-二氟苯基)-7-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-10,11,12,13,14,16,17,18-八氢-15,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯

[1385]



[1386] 在室温下在氧化铂 (IV) (0.011 g, 0.051 mmol) 存在下氢化 (球压 H<sub>2</sub>) 含实施

例 51A (0.10 g, 0.205 mmol) 的 4 mL 1:1 (MeOH:THF) 30 分钟同时通过 LC-MS 进行监测。反应混合物用氮气脱气并经硅藻土过滤。在减压下浓缩滤液且残余物经手性制备型 SFC [Chiralcel-OJ-H, 30×250 mm, 5 μm 柱, CO<sub>2</sub> 中 100 巴和 35℃ 下 125 mL/min 20% MeOH (0.5% DEA)] 得到实施例 64A 和开环酚类化合物。类似地, 还原实施例 51B 得到实施例 64B 和相应的开环酚类化合物。

[1387] 实施例 64:

[1388] (+)-对映异构体 (64A) 的分析数据:(15 mg, 15%) 棕色固体。

[1389] 滞留时间 14.93 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=490.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 9.28 (1H, s), 8.54 (1H, s), 7.52–7.50 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 7.00–6.75 (3H, m), 6.44–6.41 (1H, m), 4.85–4.84 (1H, m), 4.42–4.40 (3H, m), 3.58–3.56 (2H, m), 2.75–2.61 (4H, m), 2.47 (3H, s), 2.08–1.94 (5H, m)。

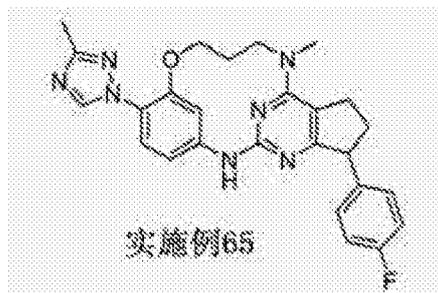
[1390] (-)-对映异构体 (64B) 的分析数据:(16 mg, 16%) 棕色固体。

[1391] 滞留时间 7.18 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=490.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 与其对映体 64A 相同。

[1392] 实施例 65

[1393] 13-甲基-7-(3-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)-17-(4-氟苯基)-11,12,13,15,16,17-六氢-10*H*-14,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并 [1,5,9,11] 氧杂三氮杂环十六碳八烯

[1394]



[1395] 将合成子 SeL (0.600 g, 1.183 mmol)、Xanthphos (0.099 g, 0.176 mmol) 和碳酸铯 (0.776 g, 2.365 mmol) 于 1,4-二噁烷 (50 mL) 中的混合物装入配备有回流冷凝器和氮气入口的两颈 100 mL 圆底烧瓶中。混合物用氮气脱气 1 小时并添加 Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.026 g, 0.116 mmol)。在 110℃ 下加热反应混合物 16 小时同时通过 TLC 和 LC-MS 进行监测。在减压下蒸发溶剂且残余物溶解于 DCM (100 mL) 中并经硅藻土过滤。浓缩滤液并通过快速柱色谱 (使用 Teledyne Isco 仪器 (40 g RediSep 二氧化硅柱, 含 10% MeOH 的 CHCl<sub>3</sub>)) 纯化粗化合物得到标题化合物的外消旋混合物 (250 mg)。通过手性 SFC [Chiralcel-OD-H, 30×250 mm, 5 μm 柱, CO<sub>2</sub> 中在 100 巴和 35℃ 下 125 mL/min 30% MeOH (0.5% DEA)] 进一步分离对映异构体。

[1396] 实施例 65:

[1397] (+)-对映异构体 (65A) 的分析数据:(58 mg, 10.3%) 灰白色固体。

[1398] 滞留时间 3.8 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=472.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ ppm 8.82 (1H, s), 8.55 (1H, s), 7.55 (1H, d, *J*=8.8 Hz), 7.13–6.97 (4H, m), 6.61 (1H, s), 6.50–6.48 (1H, dd, *J*=2.4, 8.8 Hz), 4.38–4.34 (2H, m), 4.11–4.07 (1H,

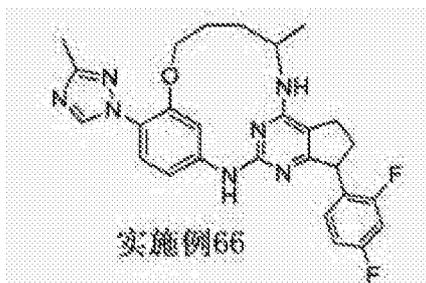
m), 3.72-3.50 (2H, m), 3.24 (3H, s), 3.14-3.02 (2H, m), 2.62-2.50 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.34-2.30 (2H, m), 1.95-1.90 (1H, m)。

[1399] (-)-对映异构体 (65B) 的分析数据:(57 mg, 10.2%) 灰白色固体。滞留时间 7.66 分钟。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=472.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 与其对映体 65A 相同。

[1400] 实施例 66

[1401] 18-(2,4-二氟苯基)-13-甲基-7-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-10,11,12,13,14,16,17,18-八氢-2-(次氨基桥)-4,8-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯

[1402]

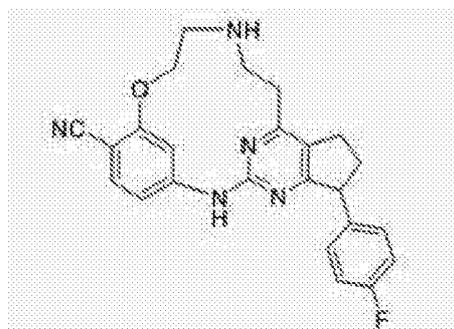


[1403] 合成子 TgP(0.5 g, 0.926 mmol)、Xanthphos(80 mg, 0.139 mmol) 和 碳酸铯 (453 mg, 1.389 mmol) 于 1,4-二噁烷 (50 mL) 中的混合物用氮气脱气 1 小时, 然后添加 Pd(OAc)<sub>2</sub>(21 mg, 0.093 mmol)。在 100℃ 下加热混合物 4 小时同时通过 LC-MS 进行监测。在减压下移除溶剂且残余物溶解于乙酸乙酯 (300 mL) 中并经硅藻土过滤。在减压下蒸发滤液并通过 Teledyne ISCO 仪器 (40 g 柱, 含 2-3% 甲醇的氯仿) 纯化粗化合物得到 290 mg 四种化合物的非对映异构混合物。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=504.2。<sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.82 (1H, s), 8.53 (1H, s), 7.53-7.50 (1H, m), 7.07-6.98 (2H, m), 6.84-6.79 (2H, m), 6.44-6.41 (1H, m), 4.60 (1H, br m), 4.42-4.39 (2H, m), 4.14-3.93 (2H, m), 2.72-2.62 (4H, m), 2.48 (3H, s), 2.17-2.16 (1H, m), 2.05-1.95 (1H, m), 1.98-1.97 (1H, m), 1.54-1.48 (1H, m), 1.34-1.32 (3H, m)。

[1404] 实施例 67

[1405] 18-(4-氟苯基)-3,11,12,13,14,16,17,18-八氢-10H-2,15-(次氨基桥)-4,8-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,4,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯-7-甲腈

[1406]



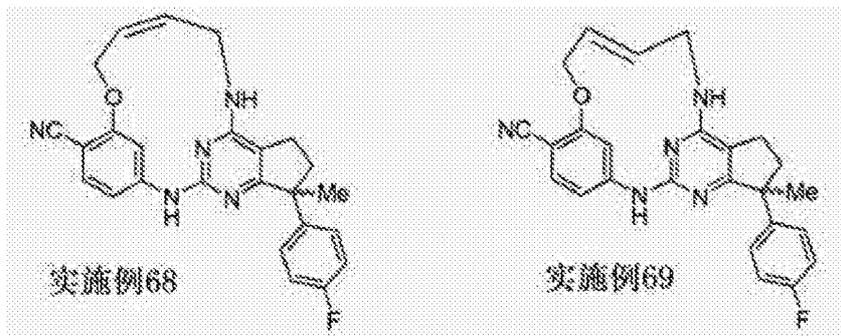
[1407] 向冰冷的合成子 ShQ(2 mg, 0.0038 mmol) 于 DCM(2 mL) 中的溶液中添加 TFA(0.2 mL)。在室温下搅拌反应混合物 30 分钟。在减压下移除溶剂并用饱和碳酸氢钠溶液 (1 mL) 处理, 用乙酸乙酯 (2×2 mL) 萃取。有机层在无水硫酸钠上干燥并在减压下浓缩得到呈外

消旋混合物状的实施例 67。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=416.2。

[1408] 实施例 68 和 69

[1409] (11E)-7-氰基-18-(4-氟苯基)-18-甲基-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯 TFA盐  
和 (11Z)-7-氰基-18-(4-氟苯基)-18-甲基-10,13,14,16,17,18-六氢-15,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯, TFA盐

[1410]

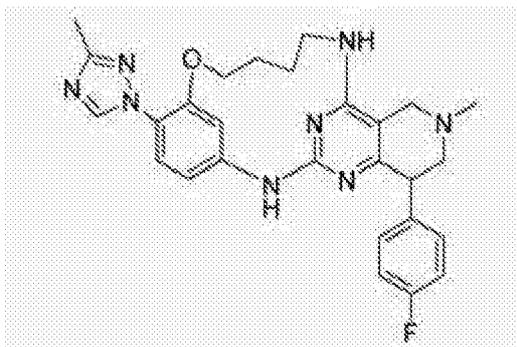


[1411] 向合成子 UaD(74 mg, 0.162 mmol) 于 1,2-二氯乙烷 (3249  $\mu$ L) 中的溶液中添加 Hoveyda-Grubbs II 催化剂 (6.90 mg, 8.12  $\mu$ mol)。在 90 $^{\circ}$ C 下搅拌所得溶液过夜。通过制备型 HPLC (30 $\times$ 150 mm HPLC XTerra C18 0 至 100% A:B 历时 26 分钟, 100% B 下 4 分钟 (A 为 90:10:0.1 的水:MeOH:TFA; B 为 90:10:0.1 的 MeOH:水:TFA)) 纯化粗反应混合物。在真空中浓缩合适洗脱份。实施例 68 (顺式): LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=428.1。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 11.97 (1 H, s), 7.86 (1 H, d,  $J$ =1.83 Hz), 7.42 (1 H, d,  $J$ =8.55 Hz), 7.23-7.31 (3 H, m), 6.98-7.07 (2 H, m), 6.81 (1 H, dd,  $J$ =8.24, 1.83 Hz), 5.94 (1 H, dt,  $J$ =15.87, 5.65 Hz), 5.74-5.84 (2 H, m), 4.90 (2 H, br. s.), 4.13 (2 H, app. br t), 2.76-2.85 (2 H, m), 2.60 (1 H, ddd,  $J$ =13.28, 8.24, 4.73 Hz), 2.33-2.42 (1 H, m), 1.84 (3 H, s)。实施例 69 (反式, 滞转异构体): LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=428.1。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 11.72-11.83 (1 H, d,  $J$ =23.2 Hz), 9.34 (1 H, dd,  $J$ =14.95, 1.83 Hz), 7.38 (1 H, dd,  $J$ =8.39, 2.90 Hz), 7.21-7.25 (3 H, m), 6.96-7.05 (2 H, m), 6.81 (1 H, ddd,  $J$ =8.32, 4.65, 1.98 Hz), 6.23 (1 H, t,  $J$ =5.34 Hz), 5.77 (1 H, q,  $J$ =10.88 Hz), 5.59-5.68 (1 H, m), 5.04 (1 H, ddd,  $J$ =14.34, 10.99, 3.97 Hz), 4.69-4.80 (2 H, m), 3.82-3.91 (1 H, m), 2.78-2.87 (2 H, m), 2.53-2.62 (1 H, m), 2.33-2.42 (1 H, m), 1.82 (3 H, d,  $J$ =7.32 Hz)。

[1412] 实施例 70

[1413] 19-(4-氟苯基)-17-甲基-7-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-11,12,13,14,16,17,18,19-八氢-10H-15,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)吡啶并[3,4-h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯 (+/-), TFA盐

[1414]



[1415] 用  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (8.0  $\mu\text{L}$ , 0.150 mmol) 处理 N-(4-(5-氨基-2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯氧基)丁基)-2-氯-8-(4-氟苯基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-4-胺 (35 mg, 0.065 mmol) 于 NMP (915  $\mu\text{L}$ ) 中的溶液。在  $90^\circ\text{C}$  下加热混合物 24 小时。粗产物通过制备型 HPLC 纯化得到呈 TFA 盐形式的标题化合物 (8.0 mg, 产率 20%)。

[1416] LC-MS  $(\text{M}+\text{H})^+=501.2$ 。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.95 (s, 1H), 8.83 (br. s., 1H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.46-7.33 (m, 2H), 7.27-7.18 (m, 2H), 6.75 (dd,  $J=8.7, 2.3$  Hz, 1H), 4.64 (dd,  $J=10.1, 6.2$  Hz, 1H), 4.52 (br. s., 2H), 4.33 (d,  $J=15.0$  Hz, 1H), 4.29-4.21 (m, 1H), 3.93 (dd,  $J=12.4, 5.8$  Hz, 1H), 3.67-3.53 (m, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.51-2.37 (m, 3H), 2.09 (br. s., 2H), 2.00 (br. s., 2H)。

[1417] 通过手性 SFC 色谱 [Chiralpak AD-H, 制备级柱,  $30 \times 250$  mm, 5  $\mu\text{m}$  柱,  $\text{CO}_2$  中 150 巴和  $35^\circ\text{C}$  下 70 mL/min 40% MeOH (0.1% DEA)] 分离实施例 70 (+/-) TFA 盐 (48 mg, 0.078 mmol) 得到对映异构体实施例 70A (5.8 mg, 产率 13.35%) 和实施例 70B (5.6 mg, 产率 12.89%)。

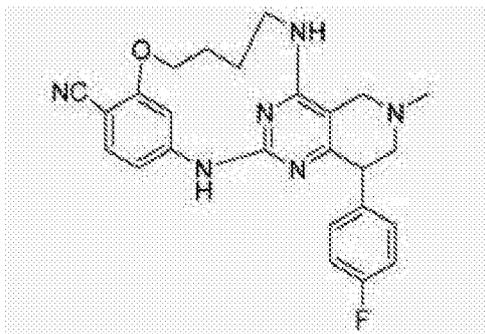
[1418] 实施例 70A: LC-MS  $(\text{M}+\text{H})^+=501.2$ 。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  9.34 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.39 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.29-7.16 (m, 2H), 7.06-6.97 (m, 2H), 6.55 (dd,  $J=8.5, 2.3$  Hz, 1H), 4.46 (br. s., 2H), 4.09 (t,  $J=6.7$  Hz, 1H), 3.55 (br. s., 2H), 3.50-3.41 (m, 1H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.08 (dd,  $J=11.4, 6.0$  Hz, 1H), 2.68 (dd,  $J=11.7, 7.9$  Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.05 (br. s., 2H), 2.02-1.85 (m, 2H)。

[1419] 实施例 70B: LC-MS  $(\text{M}+\text{H})^+=501.3$ 。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  9.34 (br. s., 1H), 8.66 (s, 1H), 7.39 (d,  $J=8.5$  Hz, 1H), 7.30-7.18 (m, 2H), 7.11-6.96 (m, 2H), 6.55 (dd,  $J=8.5, 2.3$  Hz, 1H), 4.46 (br. s., 2H), 4.09 (t,  $J=6.7$  Hz, 1H), 3.55 (br. s., 2H), 3.50-3.42 (m, 1H), 3.42-3.34 (m, 1H), 3.08 (dd,  $J=11.8, 5.9$  Hz, 1H), 2.68 (dd,  $J=11.7, 8.1$  Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.04 (d,  $J=12.7$  Hz, 2H), 2.00-1.82 (m, 2H)。

[1420] 实施例 71

[1421] 7-氨基-19-(4-氟苯基)-17-甲基-11,12,13,14,16,17,18,19-八氢-10H-15,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)吡啶并[3,4-h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯 (+/-), TFA 盐

[1422]

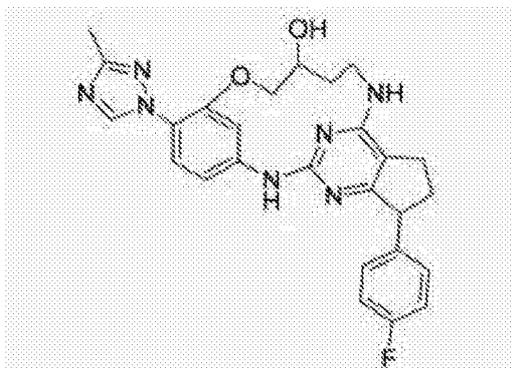


[1423] 4-氨基-2-(4-((2-氯-8-(4-氟苯基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]噻啶-4-基)氨基)丁氧基)苯甲腈如实施例70中所描述的与 $H_2SO_4$ 于NMP中反应产生呈双-TFA盐形式的标题化合物(产率33%)。LC-MS  $(M+H)^+=445.2$ 。 $^1H$  NMR (500 MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  8.87 (br. s., 1H), 7.47 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 2H), 6.65 (dd,  $J=8.4, 2.0$  Hz, 1H), 4.62 (dd,  $J=10.4, 6.6$  Hz, 1H), 4.51 (br. s., 2H), 4.34 (d,  $J=14.8$  Hz, 1H), 4.26 (dd,  $J=15.0, 1.7$  Hz, 1H), 3.93 (dd,  $J=12.1, 5.9$  Hz, 1H), 3.68-3.54 (m, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.14-1.90 (m, 4H)。

[1424] 实施例72A-D

[1425] 18-(4-氟苯基)-7-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-10,11,12,13,14,16,17,18-八氢-15,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯-11(3H)-醇(4种化合物的非对映异构混合物), TFA盐

[1426]



[1427] 在 $100^\circ C$ 下加热1-(5-氨基-2-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)苯氧基)-4-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]噻啶-4-基氨基)丁-2-醇(250 mg, 0.477 mmol)、 $PdOAc_2$ (5.36 mg, 0.024 mmol)、 $Cs_2CO_3$ (311 mg, 0.954 mmol)和4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(xantphos)(27.6 mg, 0.048 mmol)于二噁烷(4771  $\mu l$ )中的混合物6小时。通过制备型HPLC纯化粗产物得到呈TFA盐形式的18-(4-氟苯基)-7-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-10,11,12,13,14,16,17,18-八氢-15,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯-11(3H)-醇(4种化合物的非对映异构混合物)(170 mg, 产率24.42%)。LC-MS  $(M+H)^+=488.3$ 。 $^1H$  NMR (500 MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  9.03 (d,  $J=4.0$  Hz, 1H), 7.70-7.63 (m, 1H), 7.34-7.26 (m, 2H), 7.18-7.07 (m, 2H), 6.85-6.77 (m, 1H), 4.65 (d,  $J=13.4$  Hz, 1H), 4.56-4.46 (m, 1H), 4.39-4.23 (m, 2H), 3.84-3.72 (m, 1H), 3.65-3.52 (m, 1H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.88-2.72 (m, 2H), 2.51-2.43 (m, 3H), 2.22-2.07

(m, 3H)。

[1428] 通过手性SFC色谱 [Chiralpak AD-H制备级柱, 20×250 mm, 5 μm, CO<sub>2</sub>中150巴和35℃下45 mL/min 35% MeOH(0.1% DEA)] 分离呈TFA盐形式的18-(4-氟苯基)-7-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)-10,11,12,13,14,16,17,18-八氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯-11(3H)-醇(4种化合物的非对映异构混合物)(170 mg, 0.283 mmol) 得到实施例72A(29 mg, 产率18.94%)、实施例72B(27 mg, 产率17.64%)、实施例72C(33 mg, 产率21.56%) 和实施例72D(28 mg, 产率18.29%)。

[1429] 实施例72A:LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=488.3。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 9.21 (br. s., 1H), 8.77-8.72 (m, 1H), 7.42 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.19-7.12 (m, 2H), 7.05-6.96 (m, 2H), 6.59 (dd, J=8.5, 2.3 Hz, 1H), 4.56 (d, J=13.1 Hz, 1H), 4.36 (br. s., 1H), 4.26-4.16 (m, 1H), 4.10 (t, J=7.9 Hz, 1H), 3.71 (br. s., 1H), 3.50-3.39 (m, 1H), 2.82-2.52 (m, 3H), 2.47-2.36 (m, 3H), 2.20-1.90 (m, 3H)。

[1430] 实施例72B:LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=488.3。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 9.15 (br. s., 1H), 8.74 (s, 1H), 7.43 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.23-7.11 (m, 2H), 7.08-6.98 (m, 2H), 6.61 (dd, J=8.5, 2.1 Hz, 1H), 4.60 (d, J=12.5 Hz, 1H), 4.41 (br. s., 1H), 4.32-4.20 (m, 1H), 4.16 (t, J=7.9 Hz, 1H), 3.75 (br. s., 1H), 3.59-3.45 (m, 1H), 2.88-2.74 (m, 1H), 2.74-2.53 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.14 (br. s., 1H), 2.11-2.04 (m, 1H), 2.04-1.90 (m, 1H)。

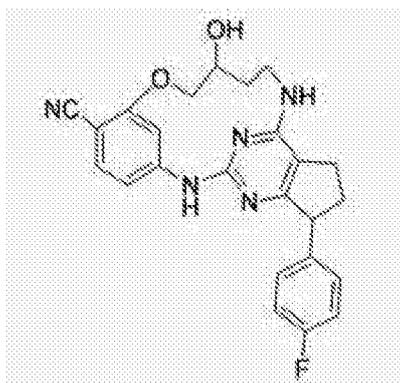
[1431] 实施例72C:LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=488.3。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 9.14 (br. s., 1H), 8.75 (s, 1H), 7.43 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.22-7.13 (m, 2H), 7.08-6.95 (m, 2H), 6.61 (dd, J=8.7, 2.1 Hz, 1H), 4.60 (d, J=12.3 Hz, 1H), 4.41 (br. s., 1H), 4.27-4.19 (m, 1H), 4.16-4.07 (m, 1H), 3.77-3.68 (m, 1H), 3.57-3.43 (m, 1H), 2.84-2.55 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.16-1.89 (m, 3H)。

[1432] 实施例72D:LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=488.3。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 9.24 (br. s., 1H), 8.76 (s, 1H), 7.44 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.25-7.13 (m, 2H), 7.10-6.98 (m, 2H), 6.62 (dd, J=8.7, 2.1 Hz, 1H), 4.70-4.55 (m, 1H), 4.40 (d, J=7.0 Hz, 1H), 4.30-4.19 (m, 1H), 4.16-4.07 (m, 1H), 3.82-3.68 (m, 1H), 3.53-3.43 (m, 1H), 2.87-2.73 (m, 1H), 2.73-2.52 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.23-1.93 (m, 3H)。

[1433] 实施例73A-D

[1434] 7-氟基-18-(4-氟苯基)-10,11,12,13,14,16,17,18-八氢-15,2-(次氮基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯-11(3H)-醇(4种化合物的非对映异构体混合物), TFA盐

[1435]



[1436] 呈 TFA 盐形式的 4-氨基-2-(4-(2-氯-7-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]咪唑-4-基氨基)-2-羟基丁氧基)苯甲腈如实施例 72 中所描述的与 Pd(OAc)<sub>2</sub>、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 和 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(xantphos)于二噁烷中反应产生 7-氰基-18-(4-氟苯基)-10,11,12,13,14,16,17,18-八氢-15,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯-11(3H)-醇, TFA 盐(4 种化合物的非对映异构混合物)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=432.2。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 8.47 (br. s., 1H), 7.55 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.36-7.24 (m, 2H), 7.19-7.07 (m, 2H), 6.81-6.69 (m, 1H), 4.64 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 4.56-4.43 (m, 1H), 4.43-4.30 (m, 1H), 4.24 (br. s., 1H), 3.78 (d, *J*=12.5 Hz, 1H), 3.65-3.50 (m, 1H), 2.99-2.86 (m, 1H), 2.86-2.69 (m, 2H), 2.30-2.04 (m, 3H)。

[1437] 通过手性 HPLC [Chiralpak AD-H 制备级柱, 30×250 mm, 5 μm, CO<sub>2</sub> 中 130 巴和 35℃ 下 70 mL/min 35% MeOH(0.1% DEA)] 分离呈 TFA 盐形式的 7-氰基-18-(4-氟苯基)-10,11,12,13,14,16,17,18-八氢-15,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)环戊二烯并[h][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯-11(3H)-醇(4 种化合物的非对映异构体混合物)(100 mg, 0.232 mmol) 得到实施例 73A(16 mg, 产率 14.40%), 实施例 73B 和实施例 73C 的混合物, 以及实施例 73D(17 mg, 产率 13.50%)。通过手性 HPLC [Chiralcel OJ-H 制备级柱, 30×250 mm, 5 μm, CO<sub>2</sub> 中 150 巴和 35℃ 下 70 mL/min 35% MeOH(0.1% DEA)] 分离实施例 73B 和实施例 73C 的混合物得到实施例 73B(17 mg, 产率 15.30%) 和实施例 73C(14 mg, 产率 12.60%)。

[1438] 实施例 73A: LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=432.2。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 9.23 (br. s., 1H), 7.42-7.31 (m, 1H), 7.22-7.09 (m, 2H), 7.09-6.94 (m, 2H), 6.56 (dd, *J*=8.5, 1.8 Hz, 1H), 4.61 (d, *J*=11.6 Hz, 1H), 4.44-4.22 (m, 2H), 4.22-4.09 (m, 1H), 3.85-3.68 (m, 1H), 3.57-3.42 (m, 1H), 2.83-2.59 (m, 3H), 2.11 (d, *J*=14.3 Hz, 2H), 2.07-1.91 (m, 1H)。

[1439] 实施例 73B: LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=432.2。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 9.11 (br. s., 1H), 7.39-7.32 (m, 1H), 7.22-7.14 (m, 2H), 7.06-6.91 (m, 2H), 6.54 (dd, *J*=8.2, 1.8 Hz, 1H), 4.59 (d, *J*=11.3 Hz, 1H), 4.34 (br. s., 1H), 4.30-4.13 (m, 2H), 3.74 (br. s., 1H), 3.55-3.43 (m, 1H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.75-2.58 (m, 2H), 2.13 (br. s., 2H), 2.08-1.87 (m, 1H)。

[1440] 实施例 73C: LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=432.1。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δ 9.11 (br. s., 1H), 7.36 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.24-7.12 (m, 2H), 7.08-6.93 (m, 2H), 6.55

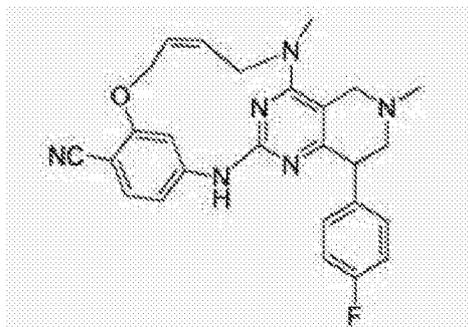
(dd,  $J=8.5, 1.8$  Hz, 1H), 4.60 (d,  $J=11.9$  Hz, 1H), 4.35 (br. s., 1H), 4.27 (d,  $J=13.1$  Hz, 1H), 4.17 (t,  $J=7.9$  Hz, 1H), 3.74 (br. s., 1H), 3.58-3.42 (m, 1H), 2.90-2.76 (m, 1H), 2.76-2.55 (m, 2H), 2.13 (br. s., 2H), 2.07-1.93 (m, 1H)。

[1441] 实施例73D:LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=432.2。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 甲醇-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  9.22 (br. s., 1H), 7.36 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 7.24-7.11 (m, 2H), 7.10-6.92 (m, 2H), 6.56 (dd,  $J=8.2, 1.8$  Hz, 1H), 4.61 (d,  $J=12.2$  Hz, 1H), 4.44-4.23 (m, 2H), 4.16 (t,  $J=7.8$  Hz, 1H), 3.76 (br. s., 1H), 3.52-3.45 (m, 1H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.75-2.58 (m, 2H), 2.11 (d,  $J=14.6$  Hz, 2H), 2.04-1.93 (m, 1H)。

[1442] 实施例74

[1443] (11Z)-14,17-二甲基-7-氰基-19-(4-氟苯基)-13,14,16,17,18,19-六氢-10H-15,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)吡啶并[3,4-*h*][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯(+/-)

[1444]



[1445] 在 90 °C 下加热 4-((4-(烯丙基(甲基)氨基)-8-(4-氟苯基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-2-基)氨基)-2-(烯丙氧基)苯甲腈, TFA (135 mg, 0.226 mmol) 和第 II 代 Hoveyda-Grubbs 催化剂 (42.5 mg, 0.068 mmol) 于 DCE (75.3 ml) 中的混合物过夜。通过制备型 HPLC 纯化粗产物得到 (11Z)-14,17-二甲基-7-氰基-19-(4-氟苯基)-13,14,16,17,18,19-六氢-10H-15,2-(次氨基桥)-8,4-(次甲基桥)吡啶并[3,4-*h*][1,6,10,12]氧杂三氮杂环十七碳八烯(+/-) (6 mg, 产率 4.95%)。LC-MS (M+H)<sup>+</sup>=457.6。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 氯仿-*d*)  $\delta$  9.39 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H), 7.34-7.25 (m, 2H), 7.24-7.15 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 2H), 7.07-6.92 (m, 2H), 6.25 (d,  $J=8.2$  Hz, 1H), 5.97-5.84 (m, 1H), 5.84-5.62 (m, 1H), 5.14-4.95 (m, 2H), 4.84-4.69 (m, 1H), 4.51 (m, 0.5H), 4.20-4.13 (m, 0.5H), 3.71-3.49 (m, 2H), 3.31 (d,  $J=4.0$  Hz, 3H), 3.17 (ddd,  $J=11.8, 7.0, 2.1$  Hz, 1H), 2.90 (m, 0.5H), 2.71 (m, 0.5H), 2.40 (s, 3H)。

[1446] 生物学方法

[1447] 抑制 A $\beta$  1-40 和 A $\beta$  1-42 产生的细胞测定

[1448] 将用含有瑞典型突变 (Swedish mutation) 的 APP751 稳定转染的 H4 细胞 (H4 APP751 SWE 纯是 8.20, BMS 研发), 维持于对数期中经历每周两次的传代 (1:20 分裂)。在 IC<sub>50</sub> 测定中, 将含 30  $\mu$ l 细胞 (1.5 $\times$ 10<sup>4</sup> 个细胞/孔) 的 DMEM 培养基 (含有 0.0125% BSA (Sigma A8412)) 直接涂于含有 0.1  $\mu$ l 于 DMSO 中连续稀释的化合物的 384 孔化合物板 (Costar 3709) 中。在 37 °C 下于 5% CO<sub>2</sub> 中培育 19 小时后, 对板进行简短的离心分离 (1000

rpm, 5 分钟)。将来自各孔的 10  $\mu$ l 等分试样转移至第二测定板 (Costar 3709) 中用于 A $\beta$  40 测量。通过稀释到含有 0.2% BSA 的 40 mM Tris-HCl (pH 7.4) 中来新鲜制备抗体混合物并添加至检定板中。在 A $\beta$  42 测量中, 混入对 A $\beta$  42 新抗原决定基 (A $\beta$  42 neoepitope) (565, BMS 研发; 结合于 Wallac 试剂 (Perkin Elmer)) 和 A $\beta$  肽的 N 端序列 (26D6, SIBIA 研发; 结合于 APC (Perkin Elmer)) 具特异性的抗体, 并将 20  $\mu$ l 混合物添加至经培育的细胞板的各孔中使得最终浓度为 0.8 奈克 / 孔 565 和 75 奈克 / 孔 26D6。在 A $\beta$  40 测量中, 混入对 A $\beta$  40 新抗原决定基 (TSD, BMS 研发; 结合于 Wallac 试剂 (Perkin Elmer)) 和如上文所述的 26D6 具特异性的抗体, 并将 20  $\mu$ l 混合物添加至先前自细胞板移取的 10  $\mu$ l 等分试样中使得最终浓度为 1.6 奈克 / 孔 TSD 和 17.5 奈克 / 孔 26D6。将含有抗体的测定板用铝箔密封并在 4°C 下培育过夜。使用 Viewlux 计数器 (Perkin Elmer) 测定信号并在 CurveMaster 中使用曲线拟合 (基于 Excel Fit) 测定 IC<sub>50</sub> 值。

[1449] 本发明的代表性化合物的活性 (基于 H4 APP751 SWE 纯是 8.20 中的 A $\beta$  42 细胞 IC<sub>50</sub> 值) 说明于表 1 (下面) 中。

[1450] 表 1

[1451]

实施例化合物	活性级别 <sup>a</sup>	实施例化合物	活性级别 <sup>a</sup>
1A	3.9	1B	++
2A	++	2B	15
3A	+++	3B	++
4A	+++	4B	++
5A	+++	5B	++
6A	3.6	6B	++
7A	8.8	7B	+
8A	+++	8B	+++
9A	+++	9B	17
10A	++	10B	++
11A	3.8	11B	++
12A	+++	12B	++
13A	+++	13B	26
14A	+++	14B	++
15A	+++	15B	23
16A	+++	16B	++
17A	5.6	17B	++
18A	+++	18B	47
19A	+++	19B	++
20A	+++	20B	11
21A	7.8	21B	++
22A	++	22B	++
23A	++	23B	++
24A	+++	24B	43
25A	++	25B	53
26A	++	26B	+
27A	++	27B	+
28A	13	28B	+
29A	+++	29B	+
30A	++	30B	++
31A	++	31B	31

32A	++	32B	+
33A	++	33B	37
34A	21	34B	160
35A	++	35B	140
36A	+	37B	++
38A	+	38B	+
39A	4.0	39B	++
40A	+++	40B	25
41A	++	41B	++
42A	6.6	42B	++
43A	+++	43B	53
44A	+++	44B	30
45A	++	45B	++
46A	+	46B	+
47A	5.6	47B	++
48A	+++	48B	88
49A	+++	49B	++
50A	+++	50B	++
51A	+++	51B	++
52A	11	52B	++
53A	+++	53B	17
54A	+++	54B	++
55A	++	55B	++
56A	++	56B	++
57A	5.5	57B	++
58A	+++	58B	24
59A	+++	59B	32
60A	++	60B	++
61A	4.1	61B	++
62A	+++	62B	22
63A	+++	63B	25
64A	5.3	64B	++
65A	++	65B	++
68	160	69	120
70A	++	70B	+++
71	++	74	++
72A	+++	72B	+++
72C	+++	72D	+++
73A	++	74B	10
73C	++	74D	+++

[1452] <sup>a</sup> 基于 H4 APP751 SWE 纯是 8.20 中的 A $\beta$  42 细胞 IC<sub>50</sub> 值的活性

[1453] +++ = <0.010  $\mu$ M

[1454] ++ = 0.010-0.100  $\mu$ M

[1455] + = 0.100-1.0  $\mu$ M。

[1456] 本领域技术人员将显而易见,本发明不限于前述说明性实施例且其可在不偏离其基本属性的情况下以其它特定形式具体化。因此,需要在各个方面将实施例视为说明性而非限制性的,因此对随附权利要求书而非前述实施例的参考和属于权利要求书的等效形式的含义和范围范围内的所有变化均意欲涵盖于其中。