(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105745206 B
(45)授权公告日 2019.08.13

(21)申请号 201480063521.X

(22)申请日 2014.09.19

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105745206 A

(43)申请公布日 2016.07.06

(30)优先权数据
61/880,752 2013.09.20 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.05.20

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2014/056555 2014.09.19

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2015/042397 EN 2015.03.26

(73)专利权人 生物马林药物股份有限公司
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 兵·王 丹尼尔·楚
亚历山大·詹姆斯·布里奇斯

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
代理人 郑霞

(51)Int.Cl.
C07D 405/14(2006.01)
C07D 319/18(2006.01)
C07D 405/12(2006.01)
C07D 407/12(2006.01)
C07D 417/12(2006.01)
C07D 307/79(2006.01)
C07D 409/12(2006.01)
C07D 213/64(2006.01)
C07D 295/12(2006.01)
C07D 309/10(2006.01)
C07D 311/12(2006.01)
C07D 413/12(2006.01)
C07D 265/30(2006.01)
C07D 205/04(2006.01)
C07D 333/16(2006.01)

(56)对比文件
WO 2008150486 A2,2008.12.11,第3页第12行-第6页第2行,第75页第15行-第80页第16行,第166页.
CN 101888840 A,2010.11.17,实施例1E12,权利要求1-63,说明书第[0009]-[0024]段,第[0653]-[0661]段.
WO 2013059119 A1,2013.04.25,全文.
CN 102271678 A,2011.12.07,权利要求1-77,第122页.
Lihsueh Lee等.Improved Inhibitors of Glucosylceramide Synthase.《JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY》.1999,第274卷(第21期),第14662-14669页.

审查员 吴姗姗

权利要求书18页 说明书359页

(54)发明名称

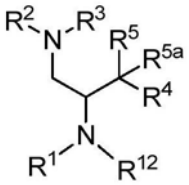
用于治疗疾病的葡萄糖神经酰胺合成酶抑制剂

(57)摘要

本文描述了式I的化合物、制备这类化合物的方法、含有这类化合物的药物组合物和药物，以及使用这类化合物治疗或预防与葡萄糖神经酰胺合成酶(GCS)这种酶有关的疾病或病症的方法。

CN 105745206 B

1.式I的化合物：



式I；

可选地其互变异构体、单个立体异构体或立体异构体的混合物以及附加地、可选地其药学上可接受的盐，其中

R^1是-C(O)C(R^6)(R^{6a})R^{1a}或-C(O)C(R^6)(R^{6a})-X^1-R^{1a}；

X^1是亚烃基、亚烯基或环亚烃基；

R^{1a}是烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其每种可选地用1、2或3个R^7基团取代；

R^2和R^3连同它们所连接的氮形成3-10元杂环烷基环，可选地用1、2、3、4、5、6、7或8个R^8取代；

R^4是芳基，其被卤代和环烷氧基取代；

R^5是-OH，以及R^{5a}是氢；

R^6和R^{6a}连同它们所连接的碳形成C(=NOH)或C(O)；

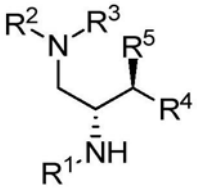
每种R^7，当存在时，独立地为硝基、氰基、氨基、烷氨基、二烷氨基、卤代、卤代烷基、烷基、烯基、炔基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基、环烷基、杂环烷基、苯基、苯基烷基、苯氧基、杂芳基、杂芳基烷基或杂芳氧基；其中该苯基以及该杂芳基，单独或作为其他基团的部分，独立地可选地由1、2或3个R^{7a}取代；

每种R^{7a}，当存在时，独立地选自氰基、卤代、烷基、烯基、卤代烷基、羟基烷基以及环烷基；

每种R^8，当存在时，独立地为氘、氨基、烷氨基、二烷氨基、烷基、羟基、烷氧基、卤代、卤代烷基或环烷基；或两个R^8连同它们所连接的碳形成C(O)；以及

R^{12}是氢或C_{1-5}烷基。

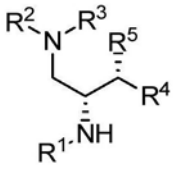
2.权利要求1所述的化合物，其中该式I的化合物为式I(b)：



式I(b)，

其可选地作为其互变异构体、单个立体异构体或立体异构体的混合物以及附加地、可选地作为其药学上可接受的盐。

3.权利要求1所述的化合物，其中该式I的化合物为式I(c)：



式 I(c),

其可选地作为其互变异构体、单个立体异构体或立体异构体的混合物以及附加地、可选地作为其药学上可接受的盐。

4.权利要求1-3任一项所述的化合物，其中R^2和R^3连同它们所连接的氮形成4-5元单环杂环烷基环或7-8元双环杂环烷基；其每种可选地用1或2个R^8取代；其可选地作为其互变异构体、单个立体异构体或立体异构体的混合物以及附加地、可选地作为其药学上可接受的盐。

5.权利要求4所述的化合物，其中R^2和R^3连同它们所连接的氮形成4-5元单环杂环烷基环，可选地用1或2个R^8取代；其可选地作为其互变异构体、单个立体异构体或立体异构体的混合物以及附加地、可选地作为其药学上可接受的盐。

6.权利要求1所述的化合物，其中R^4是用卤代和环烷氧基基团取代的苯基；其可选地作为其互变异构体、单个立体异构体或立体异构体的混合物以及附加地、可选地作为其药学上可接受的盐。

7.权利要求1-3任一项所述的化合物，其中R^1是-C(O)C(R^6)(R^{6a})R^{1a}；其可选地作为其互变异构体、单个立体异构体或立体异构体的混合物以及附加地、可选地作为其药学上可接受的盐。

8.权利要求1-3任一项所述的化合物，其中R^1是-C(O)C(R^6)(R^{6a})-X^1-R^{1a}；其可选地作为其互变异构体、单个立体异构体或立体异构体的混合物以及附加地、可选地作为其药学上可接受的盐。

9.权利要求8所述的化合物，其中X^1是C_{1-3}亚烃基；其可选地作为其互变异构体、单个立体异构体或立体异构体的混合物以及附加地、可选地作为其药学上可接受的盐。

10.权利要求1-3任一项所述的化合物，其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的芳基；其可选地作为其互变异构体、单个立体异构体或立体异构体的混合物以及附加地、可选地作为其药学上可接受的盐。

11.权利要求10所述的化合物，其中R^{1a}是可选地用1个R^7基团取代的苯基，其中每种R^7，当存在时，独立地为苯基、杂环烷基或杂芳基；其中该苯基以及该杂芳基独立地可选地用1或2个R^{7a}取代；其可选地作为其互变异构体、单个立体异构体或立体异构体的混合物以及附加地、可选地作为其药学上可接受的盐。

12.权利要求1-3任一项所述的化合物，其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的杂芳基；其可选地作为其互变异构体、单个立体异构体或立体异构体的混合物以及附加地、可选地作为其药学上可接受的盐。

13.权利要求12所述的化合物，其中R^{1a}是可选地用1或2个R^7基团取代的杂芳基，其中每种R^7，当存在时，独立地为卤代、烷基、环烷基、杂环烷基、苯基、苯基烷基或杂芳基；其中该苯基以及该杂芳基，单独或作为其他基团的部分，独立地可选地用1个R^{7a}取代；其可选地作为其互变异构体、单个立体异构体或立体异构体的混合物以及附加地、可选地作为其药学

上可接受的盐。

14.权利要求1-3任一项所述的化合物，其中R^6和R^{6a}连同它们所连接的碳形成C(O)；其可选地作为其互变异构体、单个立体异构体或立体异构体的混合物以及附加地、可选地作为其药学上可接受的盐。

15.权利要求1所述的化合物，可选地其互变异构体、单个立体异构体或立体异构体的混合物以及附加地、可选地其药学上可接受的盐，其中：

R^1是-C(O)C(R^6)(R^{6a})R^{1a}或-C(O)C(R^6)(R^{6a})-X^1-R^{1a}；

X^1是亚烃基、亚烯基或环亚烃基；

R^{1a}是烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其每种可选地用1、2或3个R^7基团取代；

R^2和R^3连同它们所连接的氮形成4-5元单环杂环烷基环或7-8元双环杂环烷基；其每种可选地用1或2个R^8取代；

R^4是芳基，其被卤代和环烷氧基取代；

R^5是-OH，以及R^{5a}是氢；

R^6和R^{6a}连同它们所连接的碳形成C(=NOH)或C(O)；

每种R^7，当存在时，独立地为硝基、氰基、卤代、卤代烷基、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、苯基、苯基烷基、苯氧基、杂芳基、杂芳基烷基或杂芳氧基；其中该苯基以及该杂芳基，单独或作为其他基团的部分，独立地可选地由1、2或3个R^{7a}取代；

每种R^{7a}，当存在时，独立地选自氰基、卤代、烷基、烯基、卤代烷基、羟基烷基以及环烷基；

每种R^8，当存在时，独立地为氨基、烷氨基、二烷氨基、烷基、卤代或环烷基；或两个R^8连同它们所连接的碳形成C(O)；以及

R^{12}是氢或CH_3。

16.权利要求1所述的化合物，可选地其互变异构体、单个立体异构体或立体异构体的混合物以及附加地、可选地其药学上可接受的盐，其中：

R^1是-C(O)C(R^6)(R^{6a})R^{1a}或-C(O)C(R^6)(R^{6a})-X^1-R^{1a}；

X^1是亚烃基；

R^{1a}是杂环烷基、芳基或杂芳基，其每种可选地用1、2或3个R^7基团取代；

R^2和R^3连同它们所连接的氮形成4-5元单环杂环烷基环或7-8元双环杂环烷基；其每种可选地用1或2个R^8取代；

R^4是芳基，其被卤代和环烷氧基取代；

R^5是-OH，以及R^{5a}是氢；

R^6和R^{6a}连同它们所连接的碳形成C(O)；

每种R^7，当存在时，独立地为硝基、氰基、卤代、卤代烷基、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、苯基、苯基烷基、苯氧基、杂芳基、杂芳基烷基或杂芳氧基；其中该苯基以及该杂芳基，单独或作为其他基团的部分，独立地可选地由1、2或3个R^{7a}取代；

每种R^{7a}，当存在时，独立地选自氰基、卤代、烷基、烯基、卤代烷基、羟基烷基以及环烷基；

每种R^8，当存在时，独立地为氨基、烷氨基、二烷氨基、烷基或卤代；以及

R^{12}是氢或CH_3。

17.选自如下的化合物;其可选地作为其互变异构体、单个立体异构体或立体异构体的混合物以及附加地,可选地作为其药学上可接受的盐:

2-(2,3-二氢-1H-茚-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺;

2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺;

(E)-2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺;

N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代-2-(5-(吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-2-基)乙酰胺;和

2-(5-氯代-2,3-二氢-1H-茚-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺。

18.选自如下的化合物;其可选地作为其互变异构体、单个立体异构体或立体异构体的混合物以及附加地,可选地作为其药学上可接受的盐:

N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代-2-(4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-基)乙酰胺;

N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2-氧代乙酰胺;

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2-氧代乙酰胺;

N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2-氧代乙酰胺;

N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-4-(6-氟代萘-2-基)-2-氧代丁酰胺;

2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺;

N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺;

2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺;

(E)-2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺;

(E)-2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺;

(E)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-4-(6-氟代萘-2-基)-2-(羟基亚氨基)丁酰胺;

N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-4-(6-氟代萘-2-基)-2-氧代丁酰胺;

(E)-N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-

基)-4-(6-氟代萘-2-基)-2-(羟基亚氨基)丁酰胺；

(E)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-4-(6-氟代萘-2-基)-2-(羟基亚氨基)丁酰胺；

(E)-N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-4-(6-氟代萘-2-基)-2-(羟基亚氨基)丁酰胺；

N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺；

(E)-N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺；

(E)-N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基丙烷-2-基)-4-(6-氟代萘-2-基)-2-(羟基亚氨基)丁酰胺；

(E)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺；

(E)-N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(羟基亚氨基)-4-(萘-2-基)丁酰胺；

(E)-N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(羟基亚氨基)-4-(萘-2-基)丁酰胺；

N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-4-(萘-2-基)-2-氧代丁酰胺；

N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-4-(萘-2-基)-2-氧代丁酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-4-(萘-2-基)-2-氧代丁酰胺；

(E)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(羟基亚氨基)-4-(萘-2-基)丁酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺；

2-(6-氯代萘-2-基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺；

(E)-N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺；

N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基丙烷-2-基)-4-(6-氟代萘-2-基)-2-氧代丁酰胺；

(E)-N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺;

2-(7-氯代萘-2-基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺;

(E)-2-(6-氯代萘-2-基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺;

(E)-N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(羟基亚氨基)-4-(萘-2-基)丁酰胺;

(E)-N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺;

N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基丙烷-2-基)-4-(萘-2-基)-2-氧代丁酰胺;

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(6-氯代萘-2-基)-2-氧代乙酰胺;

(E)-N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(6-氯代萘-2-基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺;

N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(5-(4-氟代苯基)噻吩-2-基)-2-氧代乙酰胺;

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(5-氟代吡啶-2-基)苯基)-2-氧代乙酰胺;

N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(5-氟代吡啶-2-基)苯基)-2-氧代乙酰胺;

(E)-N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺;

(Z)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(5-(4-氟代苯基)噻吩-2-基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺;

(E)-N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(5-氟代吡啶-2-基)苯基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺;

N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(6-氯代萘-2-基)-2-氧代乙酰胺;

N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(5-氟代吡啶-2-基)苯基)-2-氧代乙酰胺;

(E)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(5-氟代吡啶-2-基)苯基)-2-氧代乙酰胺;

(E)-N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(6-氯代萘-2-基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺;

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-(2-羟基-2-甲基丙氧基)苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺;

N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙

烷-2-基)-2-氧代-2-(4-(吡啶-2-基)苯基)乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(3-(4-氟代苯氧基)苯基)-2-氧代乙酰胺；

N-((2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代-2-(4-(哌啶-1-基)苯基)乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(3-(4-氟代苯氧基)苯基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)苯基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)苯基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基-3-氟代苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(萘-2-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代-2-(4-(吡啶-2-基)苯基)乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(2-(4-氟代苯基)噻唑-5-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(5-(4-氟代苯基)噻吩-2-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)苯基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(4-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)苯基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(2-氯代苯并[b]噻吩-5-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(2-(4-氟代苯基)噻唑-4-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-氧代-2-(4-(哌啶-1-基)苯基)乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代-2-(4-(吡啶-2-基)苯基)乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(2-(4-氟代苯基)噻唑-4-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(5-(4-氟代苯基)噻吩-2-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代-2-(4-(哌啶-1-基)苯基)乙酰胺；

2-(苯并[b]噻吩-5-基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(8-氯代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(2-甲基-2H-吲唑-5-基)苯基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(4-氟代苯氧基)苯基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(6-氯代苯并[b]噻吩-2-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)苯基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)苯基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(3-(4-氟代苯氧基)苯基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(3-(4-氟代苯氧基)苯基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-3-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-3-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(4-氟代苯基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(4-氟代苯基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙酰胺；

2-(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-

1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(1-异丙基-1H-吲唑-6-基)苯基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(2-异丙基-2H-吲唑-6-基)苯基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(1-异丙基-1H-吲唑-5-基)苯基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(2-异丙基-2H-吲唑-5-基)苯基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(3-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)苯基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(4-氟代苯基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(2-氯代苯并[b]噻吩-5-基)苯基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(5-(4-氟代苯基)吡啶-2-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基-3-(三氟代甲基)苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(1-异丙基-1H-吲哚-5-基)苯基)-2-氧代乙酰胺；

2-(4'-氯代-[1,1'-联苯基]-4-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(5-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(1-异丙基-1H-吲哚-5-基)苯基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氯代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)苯基)-2-氧代乙酰胺；

2-(4'-氯代-[1,1'-联苯基]-4-基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代-2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代-2-(4'-(三氟代甲基)-[1,1'-联苯基]-4-基)乙酰胺；

2-(4-(1-环丙基-1H-吲唑-5-基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(8-氯代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(1-环丙基-1H-吲唑-5-基)苯基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(1-环丙基-1H-吲唑-5-基)苯基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(4-(1-环丙基-1H-吲唑-5-基)苯基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(4-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)苯基)-2-氧代乙酰胺；

2-(4-(苯并[d]异噁唑-6-基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(1-环丙基-1H-吲唑-6-基)苯基)-2-氧代乙酰胺

2-(4-(1-环丙基-1H-吲唑-6-基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(4-(1-环丙基-1H-吲唑-6-基)苯基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(2-环丙基-2H-吲唑-6-基)苯基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(8-氯代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(4-(1-环丙基-1H-吲唑-5-基)苯基)-2-氧代乙酰胺；

2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-N-((1R,2R)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)-1-(8-(三氟代甲基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(6-(4-氟代苯基)吡啶-3-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(1-(4-氟代苄基)-1H-吲唑-5-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(1-(4-氟代苄基)-1H-吲唑-5-基)-2-氧代乙酰胺；

2-(4-(苯并[d]异噁唑-5-基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(4-(叔丁氧基)-3-氯代苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺；

2-(6-氯代苯并[b]噻吩-2-基)-N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基-3-氟代苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺；

2-(4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-

(4'-氟代-2'-甲基-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺；

2-(4-(苯并[d]噻唑-5-基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺；

2-(4-(苯并[d]噻唑-6-基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-2-甲基-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-2-甲基-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(8-氯代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氰基-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺；

2-(8-溴代二苯并[b,d]呋喃-2-基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(2-(4-氟代苯甲基)-2H-吲唑-5-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(2-(4-氟代苯甲基)-2H-吲唑-5-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(1-异丙基-1H-吲唑-6-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(1-异丙基-1H-吲唑-6-基)-2-氧代乙酰胺；

2-(6-氯代苯并[b]噻吩-2-基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-(环戊氧基)苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(2-异丙基-3-甲基-2H-吲唑-5-基)苯基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(2-异丙基-2H-吲唑-5-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(2-异丙基-2H-吲唑-6-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丁氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(1-异丙基-3-甲基-1H-吲唑-5-基)苯基)-2-氧代乙酰胺；

2-(4'-氟代-2'-甲基-[1,1'-联苯基]-4-基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(2-异丙基-2H-吲唑-6-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(1-异丙基-3-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(1,3-二甲基-1H-吲唑-5-基)苯基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-(环丙基硫代)苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(1-异丙基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代乙酰胺；

2-(4-(1,3-二甲基-1H-吲唑-5-基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(1-异丙基-1H-吲哚-5-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(1-异丙基-1H-吲哚-5-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-吗啉代苯基)-2-氧代乙酰胺；

(S)-N-(1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-氧代-2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-(乙烯基氧基)苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(1-异丙基-1H-吲哚-6-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(1-异丙基-1H-吲哚-6-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(1-异丙基-3-甲基-1H-吲唑-6-基)苯基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(2-异丙基-3-甲基-2H-吲唑-6-基)苯基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-

(4-(2-异丙基-3-甲基-2H-吲唑-6-基)苯基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(1-异丙基-3-甲基-1H-吲唑-6-基)苯基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(6-氯代苯并[b]噻吩-2-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-异丙基-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(1,3-二甲基-1H-吲唑-6-基)苯基)-2-氧代乙酰胺；

2-(4-(1,3-二甲基-1H-吲唑-6-基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺；

2-(4-(2,3-二甲基-2H-吲唑-6-基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代-2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氟代-4-异丙氧基-5-甲氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(1-异丙基-1H-吲哚-6-基)苯基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(1-异丙基-1H-吲哚-6-基)苯基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(2,3-二甲基-2H-吲唑-6-基)苯基)-2-氧代乙酰胺；

2-(6-氯代苯并[b]噻吩-2-基)-N-((1R,2R)-1-(3-氟代-4-异丙氧基-5-甲氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(1-环丙基-1H-吡唑-3-基)苯基)-2-氧代乙酰胺；

2-(4-(1-环丙基-1H-吡唑-3-基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(1-异丙基-1H-吡唑-3-基)苯基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(1-异丙基-1H-吡唑-3-基)苯基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(1-(4-氟代苯基)-1H-吲唑-5-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(2-(4-氟代苯基)-2H-吲唑-5-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代-2-(4'-(丙-1-烯-2-基)-[1,1'-联苯基]-4-基)乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-(2-羟基丙烷-2-基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺;

N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-异丙基-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺;

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-(2-羟基丙烷-2-基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺;

2-(4-(5-氯代噻吩-2-基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基-3-氟代苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺;

2-(4-(5-氯代噻吩-2-基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺;

N-((1R,2R)-1-(3-氟代-5-异丙氧基-4-甲氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺;

N-((1R,2R)-1-(8-氟代-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺;

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(5-氯代噻吩-2-基)苯基)-2-氧代乙酰胺;

2-(6-氯代苯并[b]噻吩-2-基)-N-((1R,2R)-1-(3-氟代-5-异丙氧基-4-甲氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺;

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(6-氯代苯并呋喃-2-基)-2-氧代乙酰胺;

2-(6-氯代苯并呋喃-2-基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺;

N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-氧代-2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)乙酰胺;

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-吗啉代苯基)-2-氧代乙酰胺;

N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(4-吗啉代苯基)-2-氧代乙酰胺;

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-环丙基-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺;

2-(4'-环丙基-[1,1'-联苯基]-4-基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺;

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代-2-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)乙酰胺;

N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代-2-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)乙酰胺;

N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-吗啉代苯基)-2-氧代乙酰胺;

2-(4-(氮杂环丁烷-1-基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-

3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-氟代苯基)-2-氧代乙酰胺；

2-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基-3-氟代苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-乙炔基苯基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-氟代苯基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(1-(4-氟代苯基)哌啶-4-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(4-环丙氧基-3-氟代苯基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(6-氯代苯并[b]噻吩-2-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基-3-氟代苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-N-甲基-2-氧代乙酰胺；和

2-(6-氯代苯并[b]噻吩-2-基)-N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基-3-氟代苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-N-甲基-2-氧代乙酰胺。

19.选自如下的化合物；其可选地作为其互变异构体、单个立体异构体或立体异构体的混合物以及附加地、可选地作为其药学上可接受的盐：

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(5-氯代苯并[b]噻吩-2-基)-2-氧代乙酰胺；

2-(4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺；

2-(6-氯代苯并[b]噻吩-2-基)-N-((1R,2R)-1-(4-氯代苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(4-环丙氧基-3-氟代苯基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(5-氯代苯并[b]噻吩-2-基)-2-氧代乙酰胺；

2-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(4-氯代苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺；

2-(5-氯代苯并[b]噻吩-2-基)-N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺；

2-(4-(5-氯代噻吩-2-基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基-3-氟代苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-环丙基苯基)-2-氧代乙酰胺；

2-(6-氯代苯并[b]噻吩-2-基)-N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺；

2-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-乙炔基苯基)-2-氧代乙酰胺；

2-(4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基-3-氟代苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-N-甲基-2-氧代乙酰胺；

2-(6-氯代苯并[b]噻吩-2-基)-N-((1R,2R)-1-(4-(二氟代甲氧基)苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺；

(E)-N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-4-(6-氟代萘-2-基)-2-(羟基亚氨基)丁酰胺；

N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(4-环丙氧基苯基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(异噁唑烷-2-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(异噁唑烷-2-基)丙烷-2-基)-2-(6-氯代苯并[b]噻吩-2-基)-2-氧代乙酰胺；

2-(5'-氯代-[2,2'-二噻吩]-5-基)-N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基-3-氟代苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(2',4'-二氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺；

2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-N-((1R,2R)-1-(6-环丙氧基吡啶-3-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺；

(E)-2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-N-((1R,2R)-1-(6-环丙氧基吡啶-3-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺；

2-(5-氯代-2,3-二氢-1H-茚-2-基)-N-((1R,2R)-1-(6-环丙氧基吡啶-3-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺；

(E)-2-(5-氯代-2,3-二氢-1H-茚-2-基)-N-((1R,2R)-1-(6-环丙氧基吡啶-3-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(6-环丙氧基吡啶-3-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-4-(6-氟代萘-2-基)-2-氧代丁酰胺；

(E)-N-((1R,2R)-1-(6-环丙氧基吡啶-3-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-4-(6-氟代萘-2-基)-2-(羟基亚氨基)丁酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-4-(6-氟代萘-2-基)-2-氧代丁酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代-2-(5-(三氟代甲基)苯并呋喃-2-基)乙酰胺；

(E)-N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-

基)-2-(羟基亚氨基)-2-(5-(三氟代甲基)苯并呋喃-2-基)乙酰胺；

(E)-N-((1R,2R)-1-(6-环丙氧基吡啶-3-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(羟基亚氨基)-2-(5-(三氟代甲基)苯并呋喃-2-基)乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(6-环丙氧基吡啶-3-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代-2-(5-(三氟代甲基)苯并呋喃-2-基)乙酰胺；

(E)-N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代-2-(3-(吡啶-2-基氧基)苯基)乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(3-((1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)苯基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(3-((1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)苯基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(1-(4-氟代苯基)-1H-咪唑-4-基)-2-氧代乙酰胺；

2-(1-(6-氯代萘-2-基)-1H-吡唑-3-基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺；

2-(1-(6-氯代萘-2-基)-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(1-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-氧代乙酰胺；

2-(4-(6-氯代萘-2-基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(4-氟代苯基)-1-甲基-1H-咪唑-2-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(2-(4-氟代苯氧基)吡啶-4-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R,3S)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丁烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-(二氟代甲氧基)苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(6-氯代苯并[b]噻吩-2-基)-2-氧代乙酰胺；

2-(6-氯代苯并[b]噻吩-2-基)-N-((1R,2R)-1-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(1-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡唑烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡唑烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(6-氯代苯并[b]噻吩-2-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基-3-氟代苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代-2-(4-(丙-1-炔-1-基)苯基)乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(6-(5-氯代噻吩-2-基)吡啶-3-基)-2-氧代乙酰胺；和

2-(6-(5-氯代噻吩-2-基)吡啶-3-基)-N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基-3-氟代苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺。

20.选自如下的化合物；其可选地作为其互变异构体、单个立体异构体或立体异构体的混合物以及附加地、可选地作为其药学上可接受的盐：

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(6-氯代萘-2-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代-2-(4-(吡啶-2-基)苯基)乙酰胺；

N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(2-(4-氟代苯基)噻唑-5-基)-2-氧代乙酰胺；

N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺；以及

2-(4'-氯代-[1,1'-联苯基]-4-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺。

21.药物组合物，其包含i)权利要求1-20任一项的化合物，其可选地作为其互变异构体、单个立体异构体或立体异构体的混合物以及附加地，可选地作为其药学上可接受的盐，以及ii)药学上可接受的赋形剂或药学上可接受的载体。

22.根据权利要求1-20任一项的化合物或权利要求21的药物组合物在制备用于治疗疾病的药物中的用途，其中该疾病选自糖脂储存疾病；与糖脂积聚相关的疾病；引起肾肥大或增生性的疾病；引起高血糖或高胰岛素血症的疾病；将细胞表面糖脂用作受体的生物体引起的传染病或者其中葡萄糖神经酰胺的合成是必不可少的或重要的传染病；以及炎性疾病。

23.根据权利要求1-20任一项的化合物或权利要求21的药物组合物在制备用于治疗其中糖脂合成异常的癌症的药物中的用途。

24.根据权利要求1-20任一项的化合物或权利要求21的药物组合物在制备用于治疗神经元障碍的药物中的用途。

25.根据权利要求1-20任一项的化合物或权利要求21的药物组合物在制备用于治疗动脉粥样硬化、多囊肾病、肾肥大、糖尿病、神经元损伤或肥胖症的药物中的用途。

26.根据权利要求1-20任一项的化合物或权利要求21的药物组合物在制备用于治疗乳腺癌、肾腺癌、脑癌、成神经细胞瘤、肺癌、肠癌、胰腺癌或前列腺癌的药物中的用途。

用于治疗疾病的葡萄糖神经酰胺合成酶抑制剂

[0001] 对相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2013年9月20日提交的美国临时申请号61/880,752的优先权权益，其内容在此通过引用被整体并入本文。

技术领域

[0003] 本文描述了化合物、制备这类化合物的方法、含有这类化合物的药物组合物和药物，以及使用这类化合物治疗或预防与葡萄糖神经酰胺合成酶(glucosylceramide synthase,GCS)这种酶有关的疾病或病症的方法。

[0004] 发明背景

[0005] 葡萄糖神经酰胺合成酶(GCS)是催化基于葡萄糖神经酰胺的鞘糖脂(GSL)的生物合成(即经由葡萄糖从UDP-葡萄糖(UDP-Glc)转移到神经酰胺以形成葡萄糖神经酰胺)中的初始糖基化步骤的关键酶。GCS是一种跨膜，位于顺/内侧高尔基体内的III型整合蛋白。鞘糖脂(GSL)被认为在许多细胞膜事件(包括细胞相互作用、信号传导和输送)中是整合的。GSL结构的合成已经显示(Proc.Natl.Acad.Sci CJSA 1999,96(16),9142-9147)对于胚胎发育且对于一些组织的分化是必不可少的。神经酰胺在鞘脂代谢中起着中心作用，以及GCS活性的下调已经显示对鞘糖脂的表达减弱的鞘脂类型具有显着效果。鞘脂类在生理以及病理心血管病症中具有作用。特别是，鞘脂类及其调节酶看起来在新生大鼠心脏内慢性缺氧的适应性反应中发挥作用(Prostaglandins&Other Lipid Mediators 2005,78(1-4),249-263)。

[0006] 已经提出将GCS抑制剂用于各种疾病的治疗(见，例如WO2005068426)。这样的疾病包括糖脂储存疾病(如Tay Sachs、桑德霍夫疾病、GM1神经节苷脂沉积症和法布里病)，与糖脂积聚相关的疾病(如戈谢病)，引起肾肥大或增生(如糖尿病性肾病)的疾病，引起高血糖或高胰岛素血症的疾病，其中糖脂合成异常的癌症，将细胞表面糖脂用作受体的生物体引起的传染病，其中葡萄糖神经酰胺的合成是必不可少的或重要的传染病，其中发生过度的糖脂合成的疾病(如动脉粥样硬化、多囊肾病和肾肥大)，神经元紊乱，神经元损伤，与巨噬细胞募集和激活相关的炎症性疾病或病症(如类风湿关节炎、克罗恩病、哮喘和败血症)，疼痛(见WO2008011483-神经性疼痛、炎性疼痛、头痛、躯体痛、内脏痛，简称疼痛)，认知障碍(见WO2008/109286-失认；健忘症；失语症；失用症；谵妄；痴呆，包括艾滋病痴呆综合症、宾斯旺格氏病、路易体痴呆、额颞痴呆、轻度认知损伤、多发梗塞性痴呆、皮克病、语义痴呆、老年性痴呆以及血管性痴呆；以及学习障碍，包括阿斯伯格综合征、注意力缺陷障碍、注意力缺陷多动障碍、自闭症、童年瓦解性障碍和Rett综合征)，神经退行性疾病(如阿尔茨海默氏病、皮质基底节变性、克-雅氏病、额颞叶变性、亨廷顿病、多发性硬化症、正常压力脑积水、有机慢性脑综合征、帕金森氏病、皮克病、进行性核上性麻痹和老年性痴呆(阿尔茨海默型)，肾小球疾病，以及糖尿病和肥胖症(见WO 2006053043)。由糖尿病引起的肾肥大与鞘糖脂类(如积聚在大鼠肾脏的葡糖苷和神经节苷脂GM_3)增强的合成有关(J.Clin.Invest.1993,91(3),797)。

[0007] 已经显示GCS的过表达在多药耐药中有牵扯并且破坏神经酰胺诱导的细胞凋亡。例如,Turzanski等人(Experimental Hematology 2005,33(1),62-72)已经表明,神经酰胺在急性髓细胞性白血病(AML)细胞中诱导细胞凋亡以及P-糖蛋白(p-gp)赋予对神经酰胺诱导的细胞凋亡的抗性,其中神经酰胺-葡萄糖神经酰胺途径的调节对TF-1细胞中这种抗性做了显着的贡献。因此,GCS抑制剂可以通过在患病细胞中诱导细胞凋亡而用于治疗增殖性疾病(如癌症)。

[0008] 桑德霍夫(或2型GM2神经节苷脂沉积症)是由β-氨基己糖苷酶A和B活性的缺乏引起的,其导致神经节苷脂GM_2和其它糖脂的积聚,造成中枢神经系统损伤并最终致死(PLoS One 2011,6(6),e21758)。Tay Sachs(或GM_2神经节苷脂沉积症)是由β-氨基己糖苷酶A的缺乏引起的,其导致神经节苷脂在大脑的神经细胞中积聚,最终导致其过早死亡。缺失的酶的静脉注射不是一个可行的选择,因为该酶不能穿越血液-脑的阻碍(Genetics in Medicine 2009,1(6),425)。葡萄糖神经酰胺合成酶是合成葡萄糖神经酰胺和其它鞘糖脂类中的关键酶。其抑制可降低积聚在桑德霍夫疾病内的鞘糖脂类的量。

[0009] 法布里病是由溶酶体水解酶α-半乳糖苷酶活性的缺乏引起的,其导致鞘糖脂(尤其是三聚己糖神经酰胺)的积聚,引起疼痛、肾疾病和衰竭、脑血管疾病以及心肌梗死(Kidney International 2000,57,446)。一个治疗策略是向患者提供有缺陷的酶;然而,酶替代疗法只能延缓疾病的进展,但不能治愈。一种替代或补充策略是这样的策略,其中用小分子抑制鞘糖脂合成中的一种关键酶葡萄糖神经酰胺合成酶,从而减少三聚己糖神经酰胺和其他需要由水解酶α-半乳糖苷酶分解的基于葡萄糖神经酰胺的脂类的量。

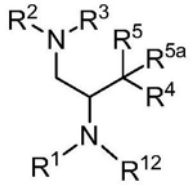
[0010] 戈谢病是由溶酶体葡糖脑苷脂酶这种酶的缺陷引起的,这种酶负责催化葡萄糖神经酰胺的分解,然后葡萄糖神经酰胺积聚在受侵袭的人的组织中(J.Org.Chem.2007,72(4),1088),引起肝障碍、骨骼疾病、痛性骨病变、脾功能亢进、全血细胞减少以及神经症状(抽搐、亢进、智力迟钝、呼吸暂停、痴呆和眼部肌肉失用)。一个治疗策略是向患者提供有缺陷的酶;然而,酶替代疗法不适合所有患者以及没有解决2型和3型患者的疾病的神经系统表现。一种替代或补充策略是这样的策略,其中用一些小分子抑制葡萄糖神经酰胺合成酶,从而减少需要由葡糖脑苷脂酶分解的葡萄糖神经酰胺的量。

[0011] 非酒精性脂肪肝病(NALD)是这样的疾病,其中脂肪积聚在极少或不饮酒的人的肝脏内并导致肝脏炎症和瘢痕,其可进展为肝衰竭。对ob/ob小鼠内葡萄糖神经酰胺合成酶的抑制降低了葡萄糖水平,降低了肝脏/体重比,降低了甘油三酯的积聚,以及防止和逆反了脂肪变性(Hepatology2009,50(1),85-93)。因而GCS抑制剂对NALD的预防和治疗是有用的。

[0012] 多囊性肾脏疾病(PKD)是一种遗传性疾病,其特征是填充有流体并导致肾脏增大的非癌性囊肿,其可导致生活质量的下降(如头痛、高血压、背部和侧面疼痛、结肠问题、二尖瓣脱垂以及肾结石),并且可以是威胁生命的(例如肾衰竭、大脑内动脉瘤,以及可导致心脏疾病和中风的高血压)。PKD也可损害肝脏、脾脏、胰腺、血管、睾丸、精囊和肠。肾脏内葡萄糖神经酰胺和神经节苷脂GM3的葡糖水平比正常组织内更高(Nat Med2010,16(7),788)。因此,用GCS的抑制剂阻断葡萄糖神经酰胺的合成可以用于PKD的治疗,以减少新囊肿形成(部分或完全抑制囊肿生成),减少囊肿块,减小囊肿的尺寸和数量和/或降低相关的症状的严重程度。目前所有的PKD治疗解决了症状,但是未治疗根本病因(Nat Med 2010,16(7),788)。

[0013] 发明概述

[0014] 在一方面，提供式I的化合物：

[0015] 

式I

[0016] 可选地其互变异构体、单个立体异构体或立体异构体的混合物以及附加地可选地其药学上可接受的盐，其中

[0017] R^1是-C(O)C(R^6)(sR^{6a})R^{1a}或-C(O)C(R^6)(R^{6a})-X^1-R^{1a}；

[0018] X^1是亚烃基、亚烯基或环亚烃基；

[0019] R^{1a}是烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其每种可选地由1、2或3R^7基团取代；

[0020] R^2和R^3连同它们所连接的氮d3-10元杂环烷基环，可选地由1、2、3、4、5、6、7或8个R^8取代；

[0021] R^4是芳基或杂芳基，其每种可选地由1、2、3或4个R^9基团取代；

[0022] R^5是-OH，以及R^{5a}是氢；

[0023] R^6和R^{6a}是卤代；R^6和R^{6a}是氘；或R^6和R^{6a}连同它们所连接的碳形成C(=NOH)或C(O)；

[0024] 每种R^7，当存在时，独立地为硝基、氰基、氨基、烷氨基、二烷氨基、卤代、卤代烷基、烷基、烯基、炔基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基、环烷基、杂环烷基、苯基、苯基烷基、苯氧基、杂芳基、杂芳基烷基或杂芳氧基；其中该苯基以及该杂芳基，单独或作为其他基团的部分，独立地可选地由1、2或3个R^{7a}取代；

[0025] 每种R^{7a}，当存在时，独立地选自氰基、卤代、烷基、烯基、卤代烷基、羟基烷基以及环烷基；

[0026] 每种R^8，当存在时，独立地为氘、氨基、烷氨基、二烷氨基、烷基、羟基、烷氧基、卤代、卤代烷基或环烷基；或两个R^8连同它们所连接的碳形成C(O)；

[0027] 每种R^9，当存在时，独立地为氰基、硝基、氨基、烷氨基、二烷氨基、卤代、卤代烷基、烷基、羟基、烷氧基、烯基氧基、羟基烷氧基、卤代烷氧基、环烷基硫代、环烷氧基、环烷基烷氧基、杂环烷基、杂环烷氧基、杂环烷基烷氧基或苯基；其中该杂环烷基以及该苯基，单独或作为其他基团的部分，独立地可选地由1或2个R^{9a}取代；

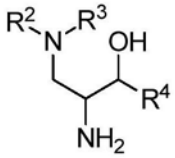
[0028] 每种R^{9a}，当存在时，独立地选自烷基、羟基、烷氧基、卤代、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基羰基、氨基、烷氨基以及二烷氨基；以及R^{12}是氢或C_{1-5}烷基。

[0029] 在进一步的方面，提供一种药物组合物，其包含1)式I的化合物，可选地作为其互变异构体、单个立体异构体或立体异构体的混合物以及附加地，可选地作为其药学上可接受的盐，以及2)药学上可接受的赋形剂或药学上可接受的载体。

[0030] 在进一步的方面，提供一种治疗疾病或紊乱的方法，其包括施用式I的化合物，其可选地作为其互变异构体、单个立体异构体或立体异构体的混合物以及附加地，可选地作为其药学上可接受的盐；或附加地其药物组合物，其包含药学上可接受的赋形剂或药学上可接受的载体。

[0031] 在进一步的方面，提供一种制备式I的化合物的方法，其包括

[0032] a)使用标准的酰胺偶联条件用式$R^1C(O)OH$的中间体处理式100

[0033] 

100

[0034] 的中间体或其盐(其中R^2、R^3、R^4以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义)以收获式I的化合物(其中R^5是羟基以及R^{5a}是氢以及R^1如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义);以及

[0035] b)可选地分离单个同分异构体。

[0036] 发明详述

[0037] 缩写

[0038]

缩写	含义
ACN	乙腈
aq	水性
Boc	叔-丁氧基羰基
CBz	
conc	浓缩的
DAST	二乙氨基三氟化硫
DIPEA	二异丙基乙胺
DCM	二氯甲烷
DIBAL	二异丁基氢化铝
DMF	二甲基甲酰胺
DMP	戴斯-马丁高碘烷
DMSO	二甲基亚砜
EDCI	1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳化二亚胺

[0039]

缩写	含义
h	小时
HATU	*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N*,*N*,*N*′,*N*′-四甲基脲鎓六氟磷酸盐
HOBt	羟基苯并三唑
mg	毫克
mHz	兆赫
mL	毫升
μL	微升
Ms	甲磺酰基
NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
NMR	核磁共振
PE	石油醚
rt 或 RT	室温
sat	饱和的
TBAF	四-正-丁基氟化铵
TBDMS	叔-丁基二甲基甲硅烷基
TBS	叔-丁基-甲硅烷基
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱法

[0040] 定义

[0041] 为了便于对本文所阐述的披露内容的理解，许多术语定义如下。通常，本文所用的命名法和本文所述的有机化学、药物化学和药理学中的实验室程序为本领域所公知且常用。除非另有定义，本文使用的所有技术和科学术语通常具有的含义与本披露所属领域内的普通技术人员通常所理解的相同。

[0042] 如本申请和所附权利要求书通篇所使用的，下列术语具有以下含义：

[0043] “约”在一个数值前指指定的值±10％的值的范围。

[0044] 如本文所用，关于制剂、组合物或成分，“可接受的”是指对被治疗的对象的一般健康没有持久的有害作用。

[0045] “烷氧基”是指-OR基团，其中R是烷基，如本文所定义。在一些实施方式中，烷氧基包含，但不限于，甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、丁氧基、叔-丁氧基、戊基氧基以及己基氧基。

[0046] “烷氧基羰基”是指-C(O)R基团，其中R是烷氧基，如本文所定义。

[0047] “烯基”是指具有2至8个碳原子以及至少一个双链的直链或支链烃自由基。“低级烯基”是指具有一至六个碳原子的烯基基团。在一些实施方式中，烯基包含乙烯基、丙烯基、1-丁-3-烯基、1-戊-3-烯基、1-己-5-烯基以及诸如此类。

[0048] “亚烯基”是指二价烯基基团，如本文所定义。

[0049] “烯基氧基”是指-OR基团，其中R是烯基，如本文所定义。

[0050] “烷基”是指包含1-10个碳原子，在另一例子中，1-6个碳原子的直链或支链的饱和的烃自由基。在一些实施方式中，烷基包含，但不限于，甲基、乙基、正丙基、异-丙基、正丁基、仲-丁基、叔-丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、3-甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,3-二甲基己基、正庚基、正辛基、正壬基以及正癸基。

[0051] “烷氨基”是指-NHR自由基，其中R是烷基，如本文所定义；或其N-氧化物衍生物。在一些实施方式中，烷氨基包含甲氨基、乙氨基、正丙氨基、异-丙氨基、正丁氨基、异-丁氨基、叔-丁氨基或甲氨基-N-氧化物，以及诸如此类。

[0052] “烷氨基烷基”是指由一个或两个烷氨基基团取代的烷基基团，如本文所定义。

[0053] “烷氨基羰基”是指-C(O)NHR基团，其中R是烷基，如本文所定义。

[0054] “亚烃基”是指二价烷基基团，如本文所定义。

[0055] “炔基”是指具有2至8个碳原子以及至少一个三键的直链或支链烃自由基。

[0056] “氨基”是指-NH_2。

[0057] “氨基烷基”是指用至少一个，例如一个、两个或三个氨基基团取代的烷基基团。

[0058] “氨基羰基”是指-C(O)NH_2基团。

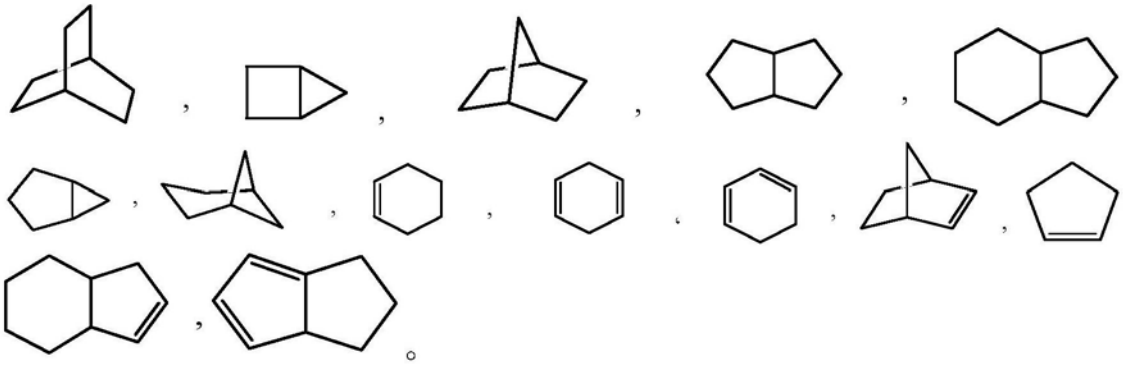
[0059] “芳基”是指单价六元至十四元的单碳环或双碳环，其中单环是芳香族的以及双环中至少一个环是芳香族的。在一些实施方式中，芳基的例子包含苯基、萘基和茚满基以及诸如此类。

[0060] “羧基”是指-C(O)OH基团。

[0061] “环烷基”是指含三个至十个碳环原子的单环或稠合的双环，饱和的或部分地不饱和的(但非芳香族的)烃自由基。稠合的双环烃自由基包含桥环。环烷基包含螺旋环烷基环。除非另有说明，该基团的化合价可以位于该自由基内任何环的任何原子上，这是化合价规则所允许的。一个或两个环碳原子可以被-C(O)-、-C(S)-或-C(=NH)-基团替换。

[0062] 在一些实施方式中，环烷基包含但不限于：

[0063]



[0064] “环亚烃基”是指二价环烷基基团，如本文所定义。

[0065] “环烷基烷基”是指由至少一个，在另一例子中，1或2个，如本文所定义的环烷基基

团取代的如本文所定义的烷基基团。

[0066] “环烷基烷氧基”是指-OR基团，其中R是环烷基烷基基团，如本文所定义。

[0067] “环烷氧基”是指-OR基团，其中R是环烷基，如本文所定义。

[0068] “环烷基硫代”是指-SR基团，其中R是环烷基，如本文所定义。

[0069] “二烷氨基”是指-NRR’自由基，其中R和R’独立地为烷基，如本文所定义；或其N-氧化物衍生物或受保护的衍生物。在一些实施方式中，二烷氨基包含二甲氨基、二乙氨基、N,N-甲基丙氨基或N,N-甲基乙氨基以及诸如此类。

[0070] “二烷氨基烷基”是指用如本文所定义的至少一个，例如一个或两个二烷氨基基团取代的烷基基团。

[0071] “二烷氨基羰基”是指-C(O)NRR’基团，其中R和R’是烷基，如本文所定义。

[0072] “卤代烷氧基”是指用一个或多个卤代原子，在另一例子中，被1、2或3个卤代原子取代的如本文所定义的烷氧基基团。

[0073] “卤代烷基”是指用一个或多个卤代原子，在另一例子中，被1、2、3、4、5或6个卤代原子，在另一例子中，被1、2或3个卤代原子取代的烷基基团。在一些实施方式中，卤代烷基包含，但不限于，三氟甲基、氯代甲基以及诸如此类。

[0074] “杂芳基”是指单环、稠合的双环或稠合的三环自由基，其5至14个环原子包含一个或多个，在另一例子中，一个、两个、三个或四个独立地选自-O-、-S(O)$_n$-(n是0、1或2)、-N-、-N(H)-以及N-氧化物的环杂原子的，以及其余的环原子为碳，其中包括单环自由基的环是芳香族的以及其中包括双环或三环自由基的稠合的环的至少一种是芳香族的(但不必是包含杂原子，如2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基的环)。包括双环或三环自由基的任何非芳香族环的一个或两个环碳原子可以-C(O)-、-C(S)-或-C(=NH)-基团替换。稠合的双环自由基包含桥环系统。除非另有说明，化合价可以位于该杂芳基基团的任何环的任何原子之上，这是化合价规则所允许的。

[0075] 在一些实施方式中，杂芳基包含，但不限于，三唑基、四唑基、吡咯基、咪唑基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、吲哚基、2,3-二氢-1H-吲哚基(包含，例如，2,3-二氢-1H-吲哚-2-基或2,3-二氢-1H-吲哚-5-基，以及诸如此类)、吲唑基、邻苯二甲酰亚胺基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并吡喃基、苯并噻唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基(包含，例如，四氢异喹啉-4-基或四氢异喹啉-6-基，以及诸如此类)、吡咯并[3,2-c]吡啶基(包含，例如，吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基或吡咯并[3,2-c]吡啶-7-基，以及诸如此类)、吡咯并[1,2-b]哒嗪基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑基、苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯基、2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英基、呋喃并[2,3-d]噻唑基、噻吩并[2,3-d]噁唑基、噻吩并[3,2-b]呋喃基、呋喃并[2,3-d]嘧啶基、呋喃并[3,2-b]吡啶基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶基以及7,8-二氢-6H-环戊二烯并[g]喹喔啉基；以及其衍生物、N-氧化物和受保护的衍生物。

[0076] “杂芳基烷基”是指用如本文所定义的一个或两个杂芳基基团取代的如本文所定义的烷基基团。

[0077] “杂芳氧基”是指-OR基团，其中R是如本文所定义的杂芳基。

[0078] “杂环烷基”是指3至9环原子的饱和的或部分地不饱和的(但非芳香族的)单价单

环基团或5至12环原子的饱和的或部分地不饱和的(但非芳香族的)单价稠合的双环基团，其中一个或多个杂原子，例如一个、两个、三个或四个环杂原子，独立地选自-O-、-S(O)$_n$-(n是0、1或2)、-N＝、-NH-、以及N-氧化物，其余的环原子为碳。一个或两个环碳原子可以替换被a-C(O)-，-C(S)-，或-C(＝NH)-基团。稠合的双环自由基包含桥环系统。除非另有说明，该基团的化合价可以位于该自由基的任何环的任何原子之上，这是化合价规则所允许的。杂环烷基包含螺旋杂环烷基环。

[0079] 在一些实施方式中，杂环烷基包含，但不限于，氮杂环丁烷基、吡咯烷基、2-氧代吡咯烷基、2,5-二氢-1H-吡咯啉基、2,5-二氧代-1H-吡咯基、2,5-二氧代-吡咯烷基、2,5-二氢-1H-吡咯基、哌啶基、2-氧代哌啶基、4-哌啶酮基、吗啉基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、二氧代哌嗪基、吡喃基、四氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、1,3-二噁英基、1,3-二噁烷基、1,4-二噁英基、1,4-二噁烷基、硫代吗啉基、噻吗啉基、全氢吖庚因基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、2,4-二氧代-咪唑烷基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、噁唑啉基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、奎宁环基、异噻唑烷基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、十氢异喹啉基、四氢呋喃基、2-氮杂螺旋[3.3]庚烷基、7-氮杂双环[2.2.1]庚烷基以及8-氮杂双环[3.2.1]辛烷基，以及其衍生物及其N-氧化物(例如1-环氧-吡咯烷-1-基)或受保护的衍生物。

[0080] “杂环烷基烷基”是指用如本文所定义的至少一个，在另一例子中，1或2个，杂环烷基基团取代的烷基基团。

[0081] “杂环烷基烷氧基”是指-OR基团，其中R是杂环烷基烷基基团，如本文所定义。

[0082] “杂环烷氧基”是指-OR基团，其中R是杂环烷基，如本文所定义。

[0083] “羟基烷基”是指用1、2或3个羟基基团取代的如本文所定义的烷基基团。

[0084] “羟基烷氧基”是指-OR基团，其中R是羟基烷基，如本文所定义。

[0085] “苯基烷基”是指用一个或两个苯基基团取代的如本文所定义的烷基基团。

[0086] “苯氧基”是指-OR基团，其中R是苯基。

[0087] 术语“保护基团”指修改官能基团，例如，羟基、酮或胺针对合成程序期间不期望的反应的反应性且之后要被移除的可移除的基团。羟基-保护基团的例子包含，但不限于，甲基硫代甲基；叔-二甲基甲硅烷基；叔-丁基二苯基甲硅烷基；醚类，如甲氧基甲基；以及酯类，包含乙酰基、苯甲酰基，以及诸如此类。酮保护基团的例子包含，但不限于，酮缩醇类；肟类，O-取代的肟类，例如O-苯甲酰基肟、O-苯基硫代甲基肟、1-异丙氧基环己基肟，以及诸如此类。胺保护基团的例子包含，但不限于，叔-丁氧基羰基(Boc)和苄氧羰基(Cbz)。

[0088] “立体异构体”包含(但不限于)几何同分异构体、对映异构体、非对映异构体，以及几何同分异构体、对映异构体或非对映异构体的混合物。在一些实施方式中，化合物的立体异构体个体从包含不对称或手性中心的可市购的起始材料合成或通过制备外消旋混合物继之以拆分而制备得到。这些拆分方法通过如下得以示范：(1)对映异构体的混合物附接至手性助剂，通过再结晶或色谱法分离所得的非对映异构体的混合物以及从该助剂中释放光学纯的产物；或(2)在手性色谱柱上对光学对映异构体的混合物的直接分离。

[0089] 如本文使用的，通过特定的化合物或药物组合物的给药，特定紊乱的症状的“改善”是指可以归因于或与该化合物或组合物的给药相关的严重程度的任何减轻，发病的延迟，进展的减缓或持续时间的缩短，无论是永久或暂时的，持久的或瞬时的。

[0090] 术语“载体”包含用于生产药物组合物的药学上惰性的，无机或有机载体。乳糖、玉

米淀粉或其衍生物、滑石粉、硬脂酸或其盐以及诸如此类可以使用，例如，用于片剂、包衣片剂、糖锭剂和硬明胶胶囊的载体本身。用于软明胶胶囊的合适的载体是，例如，植物油、蜡、脂肪、半固体和液体多元醇以及诸如此类。然而，根据活性成分的性质，在软明胶胶囊的情况下，除了该软明胶本身，通常无需载体。用于生产溶液和糖浆的合适的载体是，例如，水、多元醇、甘油、植物油以及诸如此类。用于栓剂的合适的载体是，例如，天然或硬化油、蜡、脂肪、半液体或液体多元醇以及诸如此类。

[0091] 术语“稀释剂”指在递送之前被用来稀释相关化合物的化合物。稀释剂包含因为其提供更加稳定的环境而用来稳定化合物的化学品。在一些或任何实施方式中，溶解于缓冲溶液中的盐(其还可以提供pH控制或维持)被用作稀释剂，包含，但不限于磷酸盐缓冲盐水溶液。

[0092] 术语“有效量”或“治疗有效量”，如本文中所用，指将在某种程度上缓解正在治疗的疾病或病症的一种或多种症状而正在施用的足够量的药剂或化合物。结果包含疾病的迹象、症状或病因的减少和/或减轻；或生物系统的任何其他期望的改变。例如，用于治疗用途的“有效量”是提供疾病症状的临床上显著降低所需要的包括如本文中所披露的化合物的组合物的量。在任何个别情况下，适当的“有效”量利用任何合适的技术，如剂量递增研究得以确定。

[0093] “赋形剂”或“药学上可接受的赋形剂”是指药学上可接受的材料、组合物或溶媒，例如液体或固体填料、稀释剂、溶剂或封装材料。在一个实施方式中，如果每种成分与药物制剂的其他成分相配伍，且适于与人类和动物的组织或器官接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应、致免疫性或其他问题或并发症，且利益/风险比合理相称，则说其是“药学上可接受的”。见，例如，Remington:The Science and Practice of Pharmacy,21st ed.;Lippincott Williams&Wilkins:Philadelphia,PA,2005;Handbook of Pharmaceutical Excipients,6th ed.;Rowe等人,Eds.;The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association:2009;Handbook of Pharmaceutical Additives,3rd ed.;Ash and Ash Eds.;Gower Publishing Company:2007;Pharmaceutical Preformulation and Formulation,2nd ed.;Gibson Ed.;CRC Press LLC:Boca Raton,FL,2009。

[0094] “药学上可接受的盐”是指对施用其的生物体不引起显著刺激且不消除化合物的生物活性和性质的化合物的制剂。在某些情况下，药学上可接受的盐通过使本文所述的化合物与酸类(如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸以及诸如此类)进行反应得到。在一些情况下，药学上可接受的盐通过使具有本文所述的酸性基团的化合物与碱进行反应以形成盐(如铵盐；碱金属盐，如钠或钾盐；碱土金属盐，如钙或镁盐；有机碱的盐，如二环己基胺、N-甲基-D-葡糖胺、三(羟甲基)甲胺；以及具有氨基酸的盐，如精氨酸、赖氨酸以及诸如此类)或者通过先前确定的其他方法得到。药学上可接受的盐只要可以在药物中使用，则没有特别地限制。本发明的化合物与碱形成的盐的例子包括如下：与无机碱，其盐如钠、钾、镁、钙和铝；与有机碱，其盐如甲胺、乙胺和乙醇胺；与碱性氨基酸，其盐如赖氨酸和鸟氨酸；以及铵盐。该盐可以是酸加成盐，其具体实例为具有以下的酸加成盐：矿物酸，如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸和磷酸；有机酸，如甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸和乙磺酸；酸性氨基

酸，如天冬氨酸和谷氨酸。

[0095] 术语“药物组合物”是指本文所述的化合物与其它化学组分，例如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂和/或赋形剂的混合物。该药物组合物便于该化合物施用给生物体。施用化合物的多种技术在本领域中存在，包括但不限于：静脉内、口腔、气雾剂、肠胃外、眼、肺和局部给药。

[0096] “对象”指动物，包括但不限于灵长类动物(例如人)、猴、牛、猪、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠或小鼠。术语“对象”和“患者”在指例如，哺乳动物对象，如人时可以互换使用。

[0097] 在治疗疾病或紊乱的上下文中，“治疗”意在包括减轻或消除紊乱、疾病或病症或者与该紊乱、疾病或病症相关的一种或多种症状；或减缓疾病、紊乱或病症或者其一种或多种症状的进展、扩散或恶化。在通常情况下，对象从治疗剂中得到的有益作用不会导致疾病、紊乱或病症的完全治愈。

[0098] 实施方式

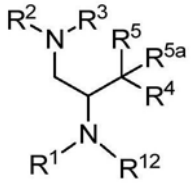
[0099] 下面的段落给出了本文披露的化合物的许多实施方式。在每个实例中，实施方式包括一种或多种所引用的化合物以及其单个立体异构体或立体异构体的混合物，以及其药学上可接受的盐。该化合物包括N-氧化物或其药学上可接受的盐。在某些情况下，该化合物作为互变异构体存在。所有的互变异构体都包括在本文提供的化合物的范围之内。

[0100] 本文所述的化合物，以及它们相应的药学上可接受的盐可以以同位素标记的形式存在，其中该化合物的一个或多个原子被具有相同原子数但原子质量不同于自然界中通常发现的原子质量的原子代替。可被掺入到本发明化合物中的同位素的例子包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素，分别如^{2}H(氘)、^{3}H(氚)、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{17}O、^{18}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F和^{36}Cl。本发明的同位素标记的化合物，以及其药学上可接受的盐通常可以通过用容易获得的同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂，通过执行本文的方案和/或实施例和制备中披露的程序得以制备。

[0101] 在本发明的化合物中，除非另有说明，任何原子没有特别地指定为特定的同位素意在表示该原子的任何稳定的同位素具有天然丰度。当位置被指定为“H”或“氢”，该位置将被理解为具有氢，是具有天然丰度的同位素组合物，理解的是，天然同位素丰度的某些变化取决于合成中所使用的化学物质的来源而发生在合成的化合物中。当特定的位置被指定为“D”或“氘”时，将理解的是，在该位置上的氘的丰度基本上大于氘的天然丰度(其为0.015％)，并且典型地在该位置具有至少50％的氘掺入量。

[0102] 本文披露的方法也包括通过单独施用本发明的氘化化合物或本发明的其它同位素标记的化合物或将其作为药物组合物施用而治疗疾病的方法。在其中的一些情况下，用较重同位素例如氘取代氢原子可以因较大的代谢稳定性而提供某些治疗优势(如体内半衰期增加或剂量需求降低)。此外，某些同位素标记的化合物，例如那些在其中掺入放射性同位素如^{3}H和^{14}C的同位素标记的化合物，可用于药物和/或底物组织分布检定，如正电子发射断层扫描(PET)。氚(^{3}H)和碳-14(^{14}C)同位素对于这些实施方式是有用的。

[0103] 在一方面，提供式I的化合物：

[0104] 

式I

[0105] 可选地其互变异构体、单个立体异构体或立体异构体的混合物以及附加地可选地其药学上可接受的盐，其中

[0106] R^1是-C(O)C(R^6)(R^{6a})R^{1a}或-C(O)C(R^6)(R^{6a})-X^1-R^{1a}；

[0107] X^1是亚烃基、亚烯基或环亚烃基；

[0108] R^{1a}是烷基，环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其每种可选地用1、2或3个R^7基团取代；

[0109] R^2是氢、羟基或烷基；以及R^3是烷基、氨基烷基、烷氨基烷基或二烷氨基烷基；R^2和R^3连同它们所连接的氮形成3-10元杂环烷基环，可选地用1、2、3、4、5、6、7或8个R^8取代；

[0110] R^4是芳基或杂芳基，其每种可选地用1、2、3或4个R^9基团取代；

[0111] R^5是卤代、-OH、-OTBS、-N_3、-NH_2、-NH(OCH_3)、-NHC(O)CH_3或-NHC(O)H；以及R^{5a}是氢、烷基或氘；或R^5和R^{5a}连同它们所连接的碳形成C(O)或C(NOH)；

[0112] R^6是卤代或氘；以及R^{6a}是氢、卤代或氘；或R^6和R^{6a}连同它们所连接的碳形成C(=NOR^{10})或C(O)；

[0113] 每种R^7，当存在时，独立地为硝基、氰基、氨基、烷氨基、二烷氨基、卤代、卤代烷基、烷基、烯基、炔基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基、环烷基、杂环烷基、苯基、苯基烷基、苯氧基、杂芳基、杂芳基烷基或杂芳氧基；其中该苯基以及该杂芳基，单独或作为其他基团的部分，独立地可选地由1、2或3个R^{7a}取代；

[0114] 每种R^{7a}，当存在时，独立地选自氰基、卤代、烷基、烯基、卤代烷基、羟基烷基以及环烷基；

[0115] 每种R^8，当存在时，独立地为氘、氨基、烷氨基、二烷氨基、烷基、羟基、烷氧基、卤代、卤代烷基或环烷基；或两个R^8连同它们所连接的碳形成C(O)；每种R^9，当存在时，独立地为氰基、硝基、氨基、烷氨基、二烷氨基、卤代、卤代烷基、烷基、-NR^{11}C(O)$NR^{11a}R^{11b}$、羟基、烷氧基、烯基氧基、羟基烷氧基、卤代烷氧基、环烷基硫代、环烷氧基、环烷基烷氧基、杂环烷基、杂环烷氧基、杂环烷基烷氧基或苯基；其中该杂环烷基以及该苯基，单独或作为其他基团的部分，独立地可选地用1或2个R^{9a}取代；

[0116] 每种R^{9a}，当存在时，独立地选自烷基、羟基、烷氧基、卤代、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基羰基、氨基、烷氨基以及二烷氨基；

[0117] R^{10}是氢、烷基或苯基；

[0118] R^{11}、R^{11a}以及R^{11b}独立地为氢、烷基或环烷基；以及

[0119] R^{12}是氢或C_{1-5}烷基。

[0120] 在一些或任何实施方式中，该式I的化合物是这样的化合物，可选地其互变异构体、单个立体异构体或立体异构体的混合物以及附加地可选地其药学上可接受的盐，其中

[0121] R^1是-C(O)C(R^6)(R^{6a})R^{1a}或-C(O)C(R^6)(R^{6a})-X^1-R^{1a}；

[0122] X^1是亚烃基、亚烯基或环亚烃基；

[0123] R^{1a}是烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其每种可选地用1、2或3个R^7基团取代；

[0124] R^2和R^3连同它们所连接的氮形成3-10元杂环烷基环，可选地用1、2、3、4、5、6、7或8个R^8取代；

[0125] R^4是芳基或杂芳基，其每种可选地用1、2、3或4个R^9基团取代；

[0126] R^5是-OH，以及R^{5a}是氢；

[0127] R^6和R^{6a}是卤代；R^6和R^{6a}是氘；或R^6和R^{6a}连同它们所连接的碳形成C(=NOH)或C(O)；

[0128] 每种R^7，当存在时，独立地为硝基、氰基、氨基、烷氨基、二烷氨基、卤代、卤代烷基、烷基、烯基、炔基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基、环烷基、杂环烷基、苯基、苯基烷基、苯氧基、杂芳基、杂芳基烷基或杂芳氧基；其中该苯基以及该杂芳基，单独或作为其他基团的部分，独立地可选地由1、2或3个R^{7a}取代；

[0129] 每种R^{7a}，当存在时，独立地选自氰基、卤代、烷基、烯基、卤代烷基、羟基烷基以及环烷基；

[0130] 每种R^8，当存在时，独立地为氘、氨基、烷氨基、二烷氨基、烷基、羟基、烷氧基、卤代、卤代烷基或环烷基；或两个R^8连同它们所连接的碳形成C(O)；每种R^9，当存在时，独立地为氰基、硝基、氨基、烷氨基、二烷氨基、卤代、卤代烷基、烷基、羟基、烷氧基、烯基氧基、羟基烷氧基、卤代烷氧基、环烷基硫代、环烷氧基、环烷基烷氧基、杂环烷基、杂环烷氧基、杂环烷基烷氧基或苯基；其中该杂环烷基以及该苯基，单独或作为其他基团的部分，独立地可选地用1或2个R^{9a}取代；

[0131] 每种R^{9a}，当存在时，独立地选自烷基、羟基、烷氧基、卤代、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基羰基、氨基、烷氨基以及二烷氨基；以及

[0132] R^{12}是氢或C_{1-5}烷基。

[0133] 在一些或任何实施方式中，该式I的化合物是这样的化合物，可选地其互变异构体、单个立体异构体或立体异构体的混合物以及附加地可选地其药学上可接受的盐，其中

[0134] R^1是-C(O)C(R^6)(R^{6a})R^{1a}或-C(O)C(R^6)(R^{6a})-X^1-R^{1a}；

[0135] X^1是亚烃基、亚烯基或环亚烃基；

[0136] R^{1a}是烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基，其每种可选地用1、2或3个R^7基团取代；

[0137] R^2和R^3连同它们所连接的氮形成4-5元单环杂环烷基环或7-8元双环杂环烷基；其每种可选地用1或2个R^8取代；

[0138] R^4是芳基或杂芳基，其每种可选地用1、2或3个R^9基团取代；

[0139] R^5是-OH，以及R^{5a}是氢；

[0140] R^6和R^{6a}是卤代；或R^6和R^{6a}连同它们所连接的碳形成C(=NOH)或C(O)；每种R^7，当存在时，独立地为硝基、氰基、卤代、卤代烷基、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、苯基、苯基烷基、苯氧基、杂芳基、杂芳基烷基或杂芳氧基；其中该苯基以及该杂芳基，单独或作为其他基团的部分，独立地可选地由1、2或3个R^{7a}取代；

[0141] 每种R^{7a}，当存在时，独立地选自氰基、卤代、烷基、烯基、卤代烷基、羟基烷基以及环烷基；

[0142] 每种R^8，当存在时，独立地为氨基、烷氨基、二烷氨基、烷基、卤代或环烷基；或两个R^8连同它们所连接的碳形成C(O)；

[0143] 每种R^9，当存在时，独立地为氰基、硝基、氨基、烷氨基、二烷氨基、卤代、卤代烷基、

烷基、羟基、烷氧基、烯基氧基、羟基烷氧基、卤代烷氧基、环烷基硫代、环烷氧基、环烷基烷氧基、杂环烷基、杂环烷氧基、杂环烷基烷氧基或苯基；其中该杂环烷基以及该苯基，单独或作为其他基团的部分，独立地可选地用1或2个R^{9a}取代；

[0144] 每种R^{9a}，当存在时，独立地选自烷基、羟基、烷氧基、卤代、卤代烷基、卤代烷氧基、烷氧基羰基、氨基、烷氨基以及二烷氨基；以及

[0145] R^{12}是氢或CH_3。

[0146] 在一些或任何实施方式中，该式I的化合物是这样的化合物，以及可选地其互变异构体、单个立体异构体或立体异构体的混合物以及附加地可选地其药学上可接受的盐，其中

[0147] R^1是-C(O)C(R^6)(R^{6a})R^{1a}或-C(O)C(R^6)(R^{6a})-X^1-R^{1a}；

[0148] X^1是亚烃基或亚烯基；

[0149] R^{1a}是杂环烷基、芳基或杂芳基，其每种可选地用1或2个R^7基团取代；

[0150] R^2和R^3连同它们所连接的氮形成4-5元单环杂环烷基环或7-8元双环杂环烷基；其每种可选地用1或2个R^8取代；

[0151] R^4是芳基或杂芳基，其每种可选地用1、2或3个R^9基团取代；

[0152] R^5是-OH，以及R^{5a}是氢；

[0153] R^6和R^{6a}是卤代；或R^6和R^{6a}连同它们所连接的碳形成C(=NOH)或C(O)；

[0154] 每种R^7，当存在时，独立地为氰基、卤代、卤代烷基、烷基、炔基、环烷基、杂环烷基、苯基、苯基烷基、苯氧基、杂芳基或杂芳氧基；其中该苯基以及该杂芳基，单独或作为其他基团的部分，独立地可选地用1或2个R^{7a}取代；

[0155] 每种R^{7a}，当存在时，独立地选自氰基、卤代、烷基、烯基、卤代烷基、羟基烷基以及环烷基；

[0156] 每种R^8，当存在时，独立地为氨基、烷基或卤代；或两个R^8连同它们所连接的碳形成C(O)；

[0157] 每种R^9，当存在时，独立地为氨基、卤代、卤代烷基、烷基、烷氧基、烯基氧基、羟基烷氧基、卤代烷氧基、环烷基硫代、环烷氧基、杂环烷氧基、杂环烷基烷氧基或苯基；其中该杂环烷基以及该苯基，单独或作为其他基团的部分，独立地可选地用1或2个R^{9a}取代；

[0158] 每种R^{9a}，当存在时，独立地选自烷基或卤代；

[0159] R^{10}是氢或CH_3；

[0160] R^{12}是氢。

[0161] 在一些或任何实施方式中，该式I的化合物是这样的化合物，可选地其互变异构体、单个立体异构体或立体异构体的混合物以及附加地可选地其药学上可接受的盐，其中

[0162] R^1是-C(O)C(R^6)(R^{6a})R^{1a}或-C(O)C(R^6)(R^{6a})-X^1-R^{1a}；

[0163] X^1是亚烃基；

[0164] R^{1a}是杂环烷基、芳基或杂芳基，其每种可选地用1、2或3个R^7基团取代；

[0165] R^2和R^3连同它们所连接的氮形成4-5元单环杂环烷基环或7-8元双环杂环烷基；其每种可选地用1或2个R^8取代；

[0166] R^4是芳基或杂芳基，其每种可选地用1、2或3个R^9基团取代；

[0167] R^5是-OH，以及R^{5a}是氢；

[0168] R^6和R^{6a}是卤代;或R^6和R^{6a}连同它们所连接的碳形成C(O);

[0169] 每种R^7,当存在时,独立地为硝基、氰基、卤代、卤代烷基、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、苯基、苯基烷基、苯氧基、杂芳基、杂芳基烷基或杂芳氧基;其中该苯基以及该杂芳基,单独或作为其他基团的部分,独立地可选地由1、2或3个R^{7a}取代;

[0170] 每种R^{7a},当存在时,独立地选自氰基、卤代、烷基、烯基、卤代烷基、羟基烷基以及环烷基;

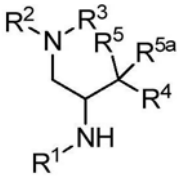
[0171] 每种R^8,当存在时,独立地为氨基、烷氨基、二烷氨基、烷基或卤代;

[0172] 每种R^9,当存在时,独立地为氨基、烷氨基、二烷氨基、卤代、卤代烷基、烷基、羟基、烷氧基、烯基氧基、羟基烷氧基、卤代烷氧基、环烷基硫代、环烷氧基、环烷基烷氧基、杂环烷基、杂环烷氧基、杂环烷基烷氧基或苯基;其中该杂环烷基以及该苯基,单独或作为其他基团的部分,独立地可选地用1或2个R^{9a}取代;

[0173] 每种R^{9a},当存在时,独立地选自烷基和卤代;以及

[0174] R^{12}是氢或CH_3。

[0175] 在另一方面,提供式I的化合物I:

[0176] 

式II

[0177] 以及可选地其互变异构体、单个立体异构体或立体异构体的混合物以及附加地可选地其药学上可接受的盐,其中

[0178] R^1是-C(O)C(R^6)(R^{6a})R^{1a}或-C(O)C(R^6)(R^{6a})-X^1-R^{1a};

[0179] X^1是亚烃基、亚烯基或环亚烃基;

[0180] R^{1a}是烷基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基,其每种可选地用1、2或3个R^7基团取代;

[0181] R^2是氢、羟基或烷基;以及R^3是烷基、氨基烷基、烷氨基烷基或二烷氨基烷基;或R^2和R^3连同它们所连接的氮形成3-10元杂环烷基环,其可选地用1、2、3或4个R^8取代;

[0182] R^4是芳基或杂芳基,其每种可选地用1、2或3个R^9基团取代;

[0183] R^5是卤代、-OH、-OTBS、-N_3、-NH_2、-NH(OCH_3)、-NHC(O)CH_3或-NHC(O)H以及R^{5a}是氢、烷基或氘;或R^5和R^{5a}连同它们所连接的碳形成C(O)或C(NOH);

[0184] R^6是卤代或氘;以及R^{6a}是氢、卤代或氘;或R^6和R^{6a}连同它们所连接的碳形成C(=NOR^{10})或C(O);

[0185] 每种R^7,当存在时,独立地为硝基、氰基、氨基、烷氨基、二烷氨基、卤代、卤代烷基、烷基、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、羧基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷氨基羰基、二烷氨基羰基或杂芳基;

[0186] 每种R^8,当存在时,独立地为氘、氨基、烷氨基、二烷氨基、烷基、羟基、烷氧基、卤代、卤代烷基或环烷基;

[0187] 每种R^9,当存在时,独立地为氰基、硝基、氨基、烷氨基、二烷氨基、卤代、卤代烷基、烷基、-NR^{11}C(O)$NR^{11a}R^{11b}$、羟基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷氧基、环烷基烷氧基、杂环烷氧基

或杂环烷基烷氧基，其可选地用1或2个羟基取代；

[0188] R^{10}是氢、烷基或苯基；

[0189] R^{11}、R^{11a}以及R^{11b}独立地为氢、烷基或环烷基。

[0190] 在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^1是-C(O)C(R^6)(R^{6a})R^{1a}；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^1是-C(O)C(R^6)(R^{6a})R^{1a}；R^6和R^{6a}是卤代；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^1是-C(O)CF_2R^{1a}；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^1是-C(O)C(R^6)(R^{6a})R^{1a}；R^6是卤代以及R^{6a}是氢；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^1是-C(O)C(H)(F)R^{1a}；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^1是-C(O)CD_2R^{1a}；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^1是-C(O)C(R^6)(R^{6a})R^{1a}；R^6和R^{6a}连同它们所连接的碳形成C(=NOR^{10})；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^1是-C(O)C(R^6)(R^{6a})R^{1a}；R^6和R^{6a}连同它们所连接的碳形成C(O)；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。

[0191] 在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^1是-C(O)C(R^6)(R^{6a})-X^1-R^{1a}；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^1是-C(O)C(R^6)(R^{6a})-X^1-R^{1a}；R^6和R^{6a}是卤代；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^1是-C(O)CF_2-X^1-R^{1a}；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。

[0192] 在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^1是-C(O)C(R^6)(R^{6a})-X^1-R^{1a}；X^1是亚烃基；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^1是-C(O)C(R^6)(R^{6a})-CH_2-R^{1a}；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^1是-C(O)C(R^6)(R^{6a})-CH_2CH_2-R^{1a}；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^1是-C(O)C(R^6)(R^{6a})-X^1-R^{1a}；X^1是亚烯基；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^1是-C(O)C(R^6)(R^{6a})-X^1-R^{1a}；X^2是-CH=CH-或-C(=CH_2)CH_2-；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。

[0193] 在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^1是-C(O)C

$(R^6)(R^{6a})-X^1-R^{1a}$，其是-C(O)C(卤代)$_2CH_2R^{1a}$、-C(O)C(卤代)$_2CH_2CH_2R^{1a}$、-C(O)C(O)$CH_2CH_2R^{1a}$、-C(O)C(=NOH)$CH_2CH_2R^{1a}$、-C(O)C(=NOCH$_3$)$CH_2CH_2R^{1a}$、-C(O)C(卤代)$_2$-CH=CHR^{1a}或-C(O)C(卤代)$_2$-C(=CH_2)CH_2R^{1a}；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^1是-C(O)C$(R^6)(R^{6a})-X^1-R^{1a}$，其是-C(O)$CF_2CH_2R^{1a}$、-C(O)$CF_2CH_2CH_2R^{1a}$、-C(O)CF_2-CH=CHR^{1a}或-C(O)CF_2-C(=CH_2)CH_2R^{1a}；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。

[0194] 在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^1是-C(O)C$(R^6)(R^{6a})R^{1a}$；R^6和R^{6a}连同它们所连接的碳形成C(O)；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。

[0195] 在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的烷基；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^{1a}是甲基；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。

[0196] 在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的芳基；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^{1a}是可选地用1或2个R^7基团取代的萘基；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^{1a}是可选地用1或2个R^7基团取代的萘基以及每种R^7，当存在时，是卤代；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^{1a}是可选地用1或2个R^7基团取代的茚满基；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^{1a}是可选地用1或2个R^7基团取代的茚满基以及每种R^7，当存在时，独立地为杂芳基(在另一例子中，吡啶基)或卤代；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的苯基；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^{1a}是可选地用1或2个R^7基团取代的苯基以及每种R^7，当存在时，独立地为卤代、卤代烷氧基或杂芳基(在另一例子中，吡啶基)；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^{1a}是可选地用1或2个R^7基团取代的苯基以及每种R^7，当存在时，独立地为芳基或杂芳基；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^{1a}是可选地用1或2个R^7基团取代的苯基以及每种R^7，当存在时，独立地为苯基或杂芳基；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。

[0197] 在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的杂芳基；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中

R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的稠合的双环杂芳基;以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中,该式I或II的化合物是这样的化合物,其中R^{1a}是苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、苯并咪唑基、6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶基、苯并噻唑基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、吡咯并[1,2-b]哒嗪基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、呋喃并[3,2-b]吡啶基、呋喃并[2,3-d]嘧啶基、噻吩并[3,2-b]呋喃基、噻吩并[2,3-d]噁唑基或呋喃并[2,3-d]噻唑基,其每种可选地用1或2个R^7基团取代;以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中,该式I或II的化合物是这样的化合物,其中R^{1a}是苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、苯并咪唑基、6,7-二氢-5H-环戊二烯并[b]吡啶基或苯并噻唑基,其每种可选地用1或2个R^7基团取代;以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中,该式I或II的化合物是这样的化合物,其中R^{1a}是可选地用1或2个R^7基团取代的苯并呋喃基;以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。

[0198] 在一些或任何实施方式中,该式I或II的化合物是这样的化合物,其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的稠合的双环杂芳基,其中每种R^7,当存在时,独立地为卤代、烷基或卤代烷基;以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中,该式I或II的化合物是这样的化合物,其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的稠合的双环杂芳基,其中每种R^7,当存在时,独立地为氯代、溴代、氟代、甲基或三氟甲基;以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。

[0199] 在一些或任何实施方式中,该式I或II的化合物是这样的化合物,其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的稠合的三环杂芳基;以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中,该式I或II的化合物是这样的化合物,其中R^{1a}是7,8-二氢-6H-环戊二烯并[g]喹喔啉基;以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。

[0200] 在一些或任何实施方式中,该式I或II的化合物是这样的化合物,其中每种R^7,当存在时,独立地可选地由1、2或3个R^{7a}基团取代,其中每种R^{7a},当存在时,独立地为氰基、卤代、烷基、烯基、卤代烷基、羟基烷基以及环烷基;以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中,该式I或II的化合物是这样的化合物,其中每种R^7,当存在时,是芳基或杂芳基,单独或作为其他基团的部分,这类芳基或杂芳基独立地可选地由1、2或3个R^{7a}基团取代,如本文所述。在一些或任何实施方式中,该式I或II的化合物是这样的化合物,其中每种R^7,当存在时,是苯基或杂芳基,单独或作为其他基团的部分,这类苯基或杂芳基独立地可选地由1、2或3个R^{7a}基团取代,如本文所述。

[0201] 在一些或任何实施方式中,该式I或II的化合物是这样的化合物,其中R^2是氢、羟基或烷基;以及R^3是烷基、氨基烷基、烷氨基烷基或二烷氨基烷基;以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中,该式I或II的化合物是这样的化合物,其中R^2是羟基和R^3是烷基;以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。

[0202] 在一些或任何实施方式中,该式I或II的化合物是这样的化合物,其中R^2和R^3连同它们所连接的氮形成3-10元杂环烷基环,其可选地用1、2、3或4个R^8取代;以及所有其他的

基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^2和R^3连同它们所连接的氮形成4-8元杂环烷基环，其可选地用1、2、3或4个R^8取代；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^2和R^3连同它们所连接的氮形成氮杂环丁烷基、吡咯烷基、2-氮杂双环[2.2.1]庚烷基、7-氮杂双环[2.2.1]庚烷基、2-氮杂螺旋[3.3]庚烷基、1-环氧吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或8-氮杂双环[3.2.1]辛烷基，其每种可选地用1或2个R^8取代；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^2和R^3连同它们所连接的氮形成可选地用1、2、3或4个R^8取代的吡咯烷基；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^2和R^3连同它们所连接的氮形成可选地用1或2个R^8取代的吡咯烷基；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^2和R^3连同它们所连接的氮形成可选地用1、2、3或4个R^8取代的吡咯烷基，其中每种R^8，当存在时，独立地为氘、氨基、烷基、卤代或环烷基；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^2和R^3连同它们所连接的氮形成未被取代的吡咯烷基；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^2和R^3连同它们所连接的氮形成可选地用1或2个R^8取代的氮杂环丁烷基；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^2和R^3连同它们所连接的氮形成可选地用1或2个R^8取代的氮杂环丁烷基，其中每种R^8，当存在时，独立地为烷基；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。

[0203] 在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^2和R^3连同它们所连接的氮形成3-10元杂环烷基环，其可选地用1、2、3或4个R^8取代，其中每种R^8，当存在时，独立地为氘、氨基、烷基、卤代或环烷基；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^2和R^3连同它们所连接的氮形成3-10元杂环烷基环，其可选地用1、2、3或4个R^8取代，其中每种R^8，当存在时，独立地为氘、氨基、甲基、氟代或环丙基；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^2和R^3连同它们所连接的氮形成3-10元杂环烷基环，其可选地用1或2个R^8取代，其中每种R^8，当存在时，独立地为氨基、甲基、氟代或环丙基；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。

[0204] 在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^4是可选地用1、2或3个R^9基团取代的芳基；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^4是可选地用1、2或3个R^9基团取代的苯基；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^4是可选地用1、2或3个R^9基团取代的苯基，其中每种R^9，当存在时，独立地为卤代、

烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷氧基、杂环烷氧基或杂环烷基烷氧基，其可选地用一个羟基取代；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^4是可选地用1或2个R^9基团取代的苯基，其中每种R^9，当存在时，独立地为溴代、氯代、氟代、甲氧基、二氟代甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、环丙基氧基、四氢呋喃基氧基或四氢吡喃基甲基，其可选地用一个羟基取代；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^4是可选地用2个R^9基团(其一种是卤代以及其一种是烷氧基)取代的苯基；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。

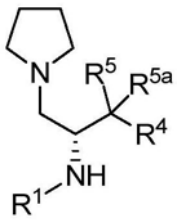
[0205] 在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^4是可选地用1、2或3个R^9基团取代的杂芳基；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^4是吡啶基、1H-吲唑基、苯并呋喃基、2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基或喹啉基，其每种可选地用1或2个R^9基团取代；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^4是吡啶基、1H-吲唑基、苯并呋喃基、2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基或喹啉基；R^9，当存在时，是卤代、烷基、烷氧基、卤代烷氧基、环烷氧基或杂环烷基烷氧基，其可选地用一个羟基取代；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^4是吡啶基、1H-吲唑基、苯并呋喃基、2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基或喹啉基；R^9，当存在时，是氯代、氟代、甲基、甲氧基、异丙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、环丙基氧基或四氢吡喃基甲基，其可选地用一个羟基取代；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^4是未被取代的2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。

[0206] 在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^5是卤代、-OH、-OTBS、$-N_3$、$-NH_2$、$-NH(OCH_3)$、$-NHC(O)CH_3$、或$-NHC(O)H$以及R^{5a}是氢、烷基或氘；或R^5和R^{5a}连同它们所连接的碳形成C(O)或C(NOH)；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^5是-OH、$-NH_2$、$-NH(OCH_3)$、$-NHC(O)CH_3$或$-NHC(O)H$以及R^{5a}是氢、烷基或氘；或R^5和R^{5a}连同它们所连接的碳形成C(O)或C(NOH)；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^5是OH以及R^{5a}是氢；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^5是$-NH_2$以及R^{5a}是氢；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^5是OH以及R^{5a}是氘；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^5是$-NH(OCH_3)$以及R^{5a}是氢；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实

施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^5是OH以及R^{5a}是烷基；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^5是-NHC(O)H以及R^{5a}是氢；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^5和R^{5a}连同它们所连接的碳形成C(O)；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^5和R^{5a}连同它们所连接的碳形成C(NOH)；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^5是OH以及R^{5a}是氢，R^5是$-NH_2$以及R^{5a}是氢，R^5是OH以及R^{5a}是氘，R^5是$-NH(OCH_3)$以及R^{5a}是氢，R^5是OH以及R^{5a}是烷基，R^5是-NHC(O)H以及R^{5a}是氢，R^5和R^{5a}连同它们所连接的碳形成C(O)或R^5和R^{5a}连同它们所连接的碳形成C(NOH)；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。

[0207] 在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^{10}是氢；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^{10}是烷基；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^{10}是甲基；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。在一些或任何实施方式中，该式I或II的化合物是这样的化合物，其中R^{10}是苯基；以及所有其他的基团如本发明概述或如本文所述的任何实施方式中所定义。

[0208] 在一些或任何实施方式中，该式I的化合物为式I(a)：

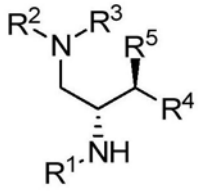
[0209] 

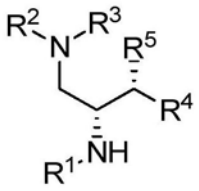
式 I(a)

[0210] 其中所有基团如本发明概述中所定义或如任何上述实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(a)的化合物是这样的化合物，其中R^{5a}是氢；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(a)的化合物是这样的化合物，其中R^5是OH；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(a)的化合物是这样的化合物，其中R^1是$-C(O)C(R^6)(R^{6a})R^{1a}$；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(a)的化合物是这样的化合物，其中R^4是可选地用1、2或3个R^9基团取代的杂芳基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(a)的化合物是这样的化合物，其中R^4是可选地用1、2或3个R^9基团取代的芳基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(a)的化合物是这样的化合物，其中R^2和R^3连同它们所连接的氮形成3-10元杂环烷基环，其可选地用1、2或3个R^8

取代;以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。

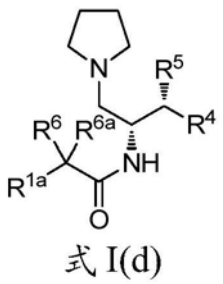
[0211] 在一些或任何实施方式中,该式I的化合物为式I(b)或I(c):

[0212] 
式I(b)


式I(c)

[0213] 其中所有基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中,该式I(b)或I(c)的化合物是这样的化合物,其中R^5是OH;以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中,该式I(b)或I(c)的化合物是这样的化合物,其中R^1是-C(O)C(R^6)(R^{6a})R^{1a};以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中,该式I(b)或I(c)的化合物是这样的化合物,其中R^1是-C(O)C(R^6)(R^{6a})R^{1a};R^{1a}是未被取代的茚满基;以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中,该式I(b)或I(c)的化合物是这样的化合物,其中R^4是可选地用1、2或3个R^9基团取代的杂芳基;以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中,该式I(b)或I(c)的化合物是这样的化合物,其中R^4是可选地用1、2或3个R^9基团取代的芳基;以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中,该式I(b)或I(c)的化合物是这样的化合物,其中R^2和R^3连同它们所连接的氮形成3-10元杂环烷基环,其可选地用1、2或3个R^8取代;以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。

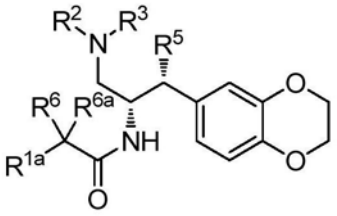
[0214] 在一些或任何实施方式中,该式I的化合物为式I(d):

[0215] 
式I(d)

[0216] 其中所有基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中,该式I(d)的化合物是这样的化合物,其中R^5是OH;以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中,该式I(d)的化合物是这样的化合物,其中R^4是可选地用1、2或3个R^9基团取代的杂芳基;以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中,该式I(d)的化合物是这样的化合物,其中R^4是可选地用1、2或3个R^9基团取代的芳基;以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中,该式I(d)的化合物是这样的化合物,其中R^2和R^3连同它们所连接的氮形成3-

10元杂环烷基环，其可选地用1、2或3个R^8取代；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(d)的化合物是这样的化合物，其中R^6和R^{6a}是卤代；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(d)的化合物是这样的化合物，其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的杂芳基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(d)的化合物是这样的化合物，其中至少一种R^7是卤代；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。

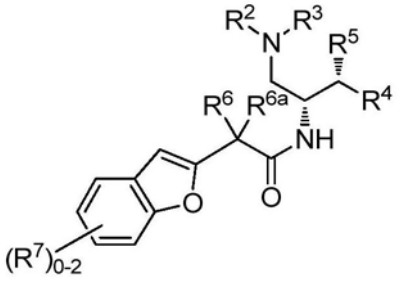
[0217] 在一些或任何实施方式中，该式I的化合物为式I(e)：

[0218] 

式 I(e)

[0219] 其中所有基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(e)的化合物是这样的化合物，其中R^5是OH；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(e)的化合物是这样的化合物，其中R^2和R^3连同它们所连接的氮形成3-10元杂环烷基环，其可选地用1、2或3个R^8取代；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(e)的化合物是这样的化合物，其中R^6和R^{6a}是卤代；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(e)的化合物是这样的化合物，其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的杂芳基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(e)的化合物是这样的化合物，其中至少一种R^7是卤代；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。

[0220] 在一些或任何实施方式中，该式I的化合物为式I(f)：

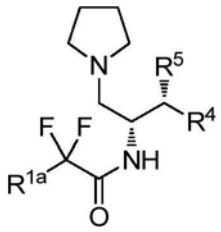
[0221] 

式 I(f)

[0222] 其中所有基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(f)的化合物是这样的化合物，其中R^5是OH；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(f)的化合物是这样的化合物，其中R^2和R^3连同它们所连接的氮形成3-10元杂环烷基环，其

可选地用1、2或3个R^8取代;以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中,该式I(f)的化合物是这样的化合物,其中R^6和R^{6a}是卤代;以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中,该式I(f)的化合物是这样的化合物,其中至少一种R^7是卤代;以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中,该式I(f)的化合物是这样的化合物,其中R^4是可选地用1、2或3个R^9基团取代的杂芳基;以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中,该式I(f)的化合物是这样的化合物,其中R^4是可选地用1、2或3个R^9基团取代的芳基;以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。

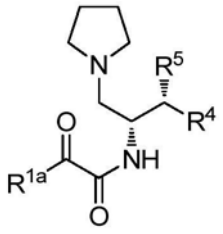
[0223] 在一些或任何实施方式中,该式I的化合物为式I(g):

[0224] 

式I(g)

[0225] 其中所有基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中,该式I(g)的化合物是这样的化合物,其中R^5是OH;以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中,该式I(g)的化合物是这样的化合物,其中R^4是可选地用1、2或3个R^9基团取代的杂芳基;以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中,该式I(g)的化合物是这样的化合物,其中R^4是未被取代的2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英基;以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中,该式I(g)的化合物是这样的化合物,其中R^4是可选地用1、2或3个R^9基团取代的芳基;以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中,该式I(g)的化合物是这样的化合物,其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的杂芳基;以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中,该式I(g)的化合物是这样的化合物,其中至少一种R^7是卤代;以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中,该式I(g)的化合物是这样的化合物,其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的苯并呋喃基;以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。

[0226] 在一些或任何实施方式中,该式I的化合物为式I(s):

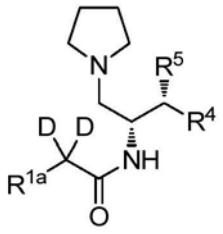
[0227] 

式 I(s)

[0228] 其中所有基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(s)的化合物是这样的化合物，其中R^5是OH；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(s)的化合物是这样的化合物，其中R^4是可选地用1、2或3个R^9基团取代的杂芳基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(s)的化合物是这样的化合物，其中R^4是未被取代的2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(s)的化合物是这样的化合物，其中R^4是可选地用1、2或3个R^9基团取代的芳基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(s)的化合物是这样的化合物，其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的杂芳基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(s)的化合物是这样的化合物，其中至少一种R^7是卤代；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(s)的化合物是这样的化合物，其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的苯并呋喃基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。

[0229] 在另一实施方式中，该式I(s)的化合物是这样的化合物，其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的苯并噻吩；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(s)的化合物是这样的化合物，其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的芳基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(s)的化合物是这样的化合物，其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的苯基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(s)的化合物是这样的化合物，其中至少一种R^7是卤代；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(s)的化合物是这样的化合物，其中R^7是可选地用至少一种R^{7a}取代的苯基或杂芳基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(s)的化合物是这样的化合物，其中至少一种R^{7a}是卤代；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。

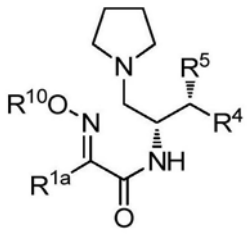
[0230] 在一些或任何实施方式中，该式I的化合物为式I(t)：

[0231] 

式 I(t)

[0232] 其中所有基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(t)的化合物是这样的化合物，其中R^5是OH；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(t)的化合物是这样的化合物，其中R^4是可选地用1、2或3个R^9基团取代的杂芳基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(t)的化合物是这样的化合物，其中R^4是未被取代的2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(t)的化合物是这样的化合物，其中R^4是可选地用1、2或3个R^9基团取代的芳基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(t)的化合物是这样的化合物，其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的杂芳基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(t)的化合物是这样的化合物，其中至少一种R^7是卤代；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(t)的化合物是这样的化合物，其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的苯并呋喃基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。

[0233] 在一些或任何实施方式中，该式I的化合物为式I(u)：

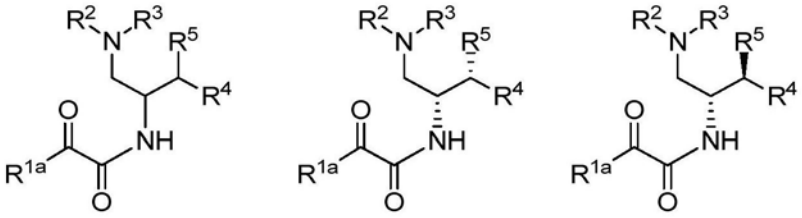
[0234] 

式 I(u)

[0235] 其中所有基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(u)的化合物是这样的化合物，其中R^5是OH；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(u)的化合物是这样的化合物，其中R^4是可选地用1、2或3个R^9基团取代的杂芳基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(u)的化合物是这样的化合物，其中R^4是未被取代的2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(u)的化合物是这样的化合物，其中R^4是可选地用1、2或3个R^9基团取代的芳基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方

式中所定义。在另一实施方式中，该式I(u)的化合物是这样的化合物，其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的杂芳基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(u)的化合物是这样的化合物，其中至少一种R^7是卤代；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(u)的化合物是这样的化合物，其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的苯并呋喃基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。

[0236] 在一些或任何实施方式中，该式I的化合物为式I(v)、式I(v′)或式I(v″)：

[0237] 

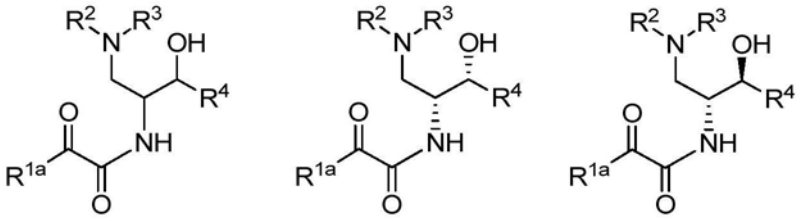
式 I(v) 式 I(v′) 式 I(v″)

[0238] 其中所有基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(v)、式I(v′)或式I(v″)的化合物是这样的化合物，其中R^2和R^3连同它们所连接的氮形成3-10元杂环烷基环，其可选地用1、2或3个R^8取代；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(v)、式I(v′)或式I(v″)的化合物是这样的化合物，其中R^5是OH；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(v)、式I(v′)或式I(v″)的化合物是这样的化合物，其中R^4是可选地用1、2或3个R^9基团取代的杂芳基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(v)、式I(v′)或式I(v″)的化合物是这样的化合物，其中R^4是未被取代的2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(v)、式I(v′)或式I(v″)的化合物是这样的化合物，其中R^4是可选地用1、2或3个R^9基团取代的芳基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(v)、式I(v′)或式I(v″)的化合物是这样的化合物，其中至少一种R^9是卤代；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(v)、式I(v′)或式I(v″)的化合物是这样的化合物，其中至少一种R^9是烷氧基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(v)、式I(v′)或式I(v″)的化合物是这样的化合物，其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的杂芳基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(v)、式I(v′)或式I(v″)的化合物是这样的化合物，其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的苯并呋喃基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(v)、式I(v′)或式I(v″)的化合物是这样的化合物，其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的苯并噻吩；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(v)、式I(v′)或式I(v″)的化合物是这样的化合

物，其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的芳基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(v)、式I(v′)或式I(v″)的化合物是这样的化合物，其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的苯基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(v)、式I(v′)或式I(v″)的化合物是这样的化合物，其中至少一种R^7是卤代；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(v)、式I(v′)或式I(v″)的化合物是这样的化合物，其中R^7是可选地用至少一种R^{7a}取代的苯基或杂芳基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(v)、式I(v′)或式I(v″)的化合物是这样的化合物，其中至少一种R^{7a}是卤代；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。

[0239] 在一些或任何实施方式中，该式I的化合物为式I(w)、式I(w′)或式I(w″)：

[0240]



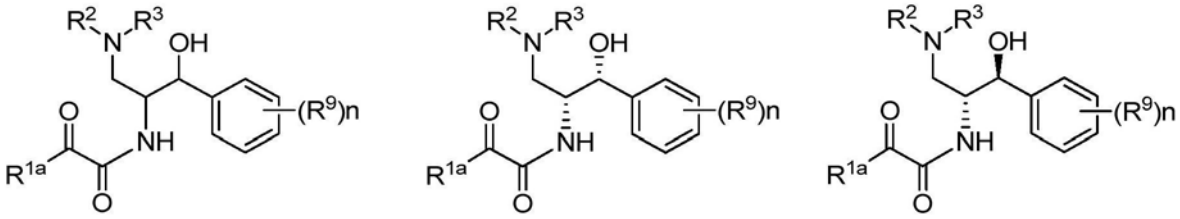
[0241] 式 I(w) 式 I(w′) 式 I(w″)

[0242] 其中所有基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(w)、式I(w′)或式I(w″)的化合物是这样的化合物，其中R^2和R^3连同它们所连接的氮形成3-10元杂环烷基环，其可选地用1、2或3个R^8取代；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(w)、式I(w′)或式I(w″)的化合物是这样的化合物，其中R^4是可选地用1、2或3个R^9基团取代的杂芳基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(w)、式I(w′)或式I(w″)的化合物是这样的化合物，其中R^4是未被取代的2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(w)、式I(w′)或式I(w″)的化合物是这样的化合物，其中R^4是可选地用1、2或3个R^9基团取代的芳基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(w)、式I(w′)或式I(w″)的化合物是这样的化合物，其中至少一种R^9是卤代；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(w)、式I(w′)或式I(w″)的化合物是这样的化合物，其中至少一种R^9是烷氧基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(w)、式I(w′)或式I(w″)的化合物是这样的化合物，其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的杂芳基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(w)、式I(w′)或式I(w″)的化合物是这样的化合物，其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的苯并呋喃基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(w)、式I(w′)或式I(w″)的化合物是这样的化合物，其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基

团取代的苯并噻吩;以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中,该式I(w)、式I(w′)或式I(w″)的化合物是这样的化合物,其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的芳基;以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中,该式I(w)、式I(w′)或式I(w″)的化合物是这样的化合物,其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的苯基;以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中,该式I(w)、式I(w′)或式I(w″)的化合物是这样的化合物,其中至少一种R^7是卤代;以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中,该式I(w)、式I(w′)或式I(w″)的化合物是这样的化合物,其中R^7是可选地用至少一种R^{7a}取代的苯基或杂芳基;以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中,该式I(w)、式I(w′)或式I(w″)的化合物是这样的化合物,其中至少一种R^{7a}是卤代;以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。

[0243] 在一些或任何实施方式中,该式I的化合物为式I(x)、式I(x′)或式I(x″):

[0244]



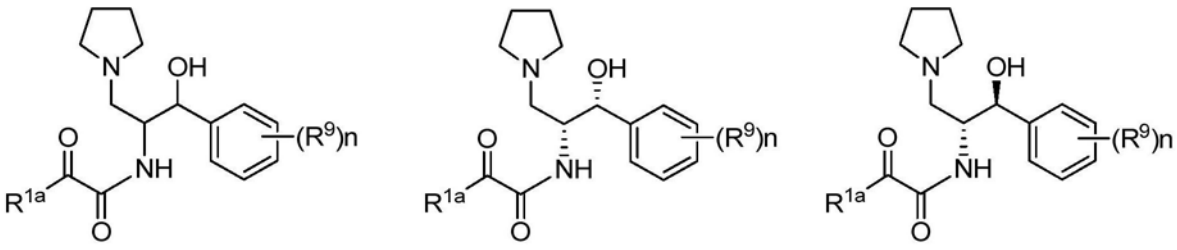
式 I(x) 式 I(x′) 式 I(x″)

[0245] 其中所有基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中,该式I(x)、式I(x′)或式I(x″)的化合物是这样的化合物,其中R^2和R^3连同它们所连接的氮形成3-10元杂环烷基环,其可选地用1、2或3个R^8取代;以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中,该式I(x)、式I(x′)或式I(x″)的化合物是这样的化合物,其中至少一种R^9是卤代;以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中,该式I(x)、式I(x′)或式I(x″)的化合物是这样的化合物,其中至少一种R^9是烷氧基;以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中,该式I(x)、式I(x′)或式I(x″)的化合物是这样的化合物,其中有2个R^9基团,其中一个R^9是卤代以及一个R^9是烷氧基,优选地环丙基氧基;以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中,该式I(x)、式I(x′)或式I(x″)的化合物是这样的化合物,其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的杂芳基;以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中,该式I(x)、式I(x′)或式I(x″)的化合物是这样的化合物,其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的苯并呋喃基;以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中,该式I(x)、式I(x′)或式I(x″)的化合物是这样的化合物,其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的苯并噻吩;以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式

中，该式I(x)、式I(x′)或式I(x″)的化合物是这样的化合物，其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的芳基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(x)、式I(x′)或式I(x″)的化合物是这样的化合物，其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的苯基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(x)、式I(x′)或式I(x″)的化合物是这样的化合物，其中至少一种R^7是卤代；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(x)、式I(x′)或式I(x″)的化合物是这样的化合物，其中R^7是苯基或可选地用至少一种R^{7a}取代的杂芳基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(x)、式I(x′)或式I(x″)的化合物是这样的化合物，其中至少一种R^{7a}是卤代；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。

[0246] 在一些或任何实施方式中，该式I的化合物为式I(y)、式I(y′)或式I(y″)：

[0247]



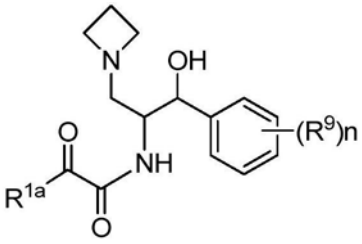
式 I(y) 式 I(y′) 式 I(y″)

[0248] 其中所有基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(y)、式I(y′)或式I(y″)的化合物是这样的化合物，其中至少一种R^9是卤代；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(y)、式I(y′)或式I(y″)的化合物是这样的化合物，其中至少一种R^9是烷氧基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(y)、式I(y′)或式I(y″)的化合物是这样的化合物，其中有2个R^9基团，其中一个R^9是卤代以及一个R^9是烷氧基，优选地环丙基氧基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(y)、式I(y′)或式I(y″)的化合物是这样的化合物，其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的杂芳基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(y)、式I(y′)或式I(y″)的化合物是这样的化合物，其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的苯并呋喃基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(y)、式I(y′)或式I(y″)的化合物是这样的化合物，其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的苯并噻吩；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(y)、式I(y′)或式I(y″)的化合物是这样的化合物，其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的芳基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(y)、式I(y′)或式I(y″)的化合

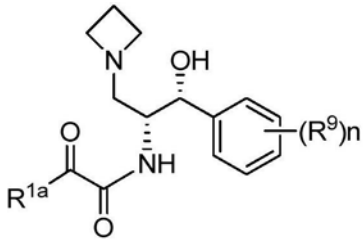
物是这样的化合物，其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的苯基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(y)、式I(y′)或式I(y″)的化合物是这样的化合物，其中至少一种R^7是卤代；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(y)、式I(y′)或式I(y″)的化合物是这样的化合物，其中R^7是可选地用至少一种R^{7a}取代的苯基或杂芳基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(y)、式I(y′)或式I(y″)的化合物是这样的化合物，其中至少一种R^{7a}是卤代；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。

[0249] 在一些或任何实施方式中，该式I的化合物为式I(z)、式I(z′)或式I(z″)：

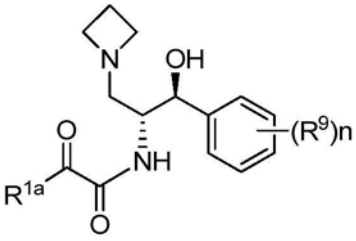
[0250]



式 I(z)



式 I(z′)



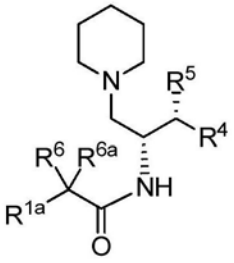
式 I(z″)

[0251] 其中所有基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(z)、式I(z′)或式I(z″)的化合物是这样的化合物，其中至少一种R^9是卤代；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(z)、式I(z′)或式I(z″)的化合物是这样的化合物，其中至少一种R^9是烷氧基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(v)，式I(v′)或式I(v″)的化合物是这样的化合物，其中有2个R^9基团，其中一个R^9是卤代以及一个R^9是烷氧基，优选地环丙基氧基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(z)、式I(z′)或式I(z″)的化合物是这样的化合物，其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的杂芳基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(z)、式I(z′)或式I(z″)的化合物是这样的化合物，其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的苯并呋喃基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(z)、式I(z′)或式I(z″)的化合物是这样的化合物，其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的苯并噻吩；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(z)、式I(z′)或式I(z″)的化合物是这样的化合物，其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的芳基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(z)、式I(z′)或式I(z″)的化合物是这样的化合物，其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的苯基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(z)、式I(z′)或式I(z″)的化合物是这样的化合物，其中至少一种R^7是卤代；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式

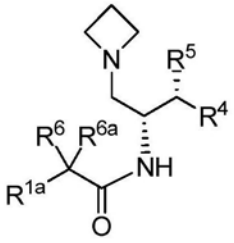
中，该式I(z)、式I(z′)或式I(z″)的化合物是这样的化合物，其中R^7是可选地用至少一种R^{7a}取代的苯基或杂芳基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(z)、式I(z′)或式I(z″)的化合物是这样的化合物，其中至少一种R^{7a}是卤代；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。

[0252] 在一些或任何实施方式中，该式I的化合物为式I(aa)、式I(ab)、式I(ac)、式I(ad)或式I(ae)：

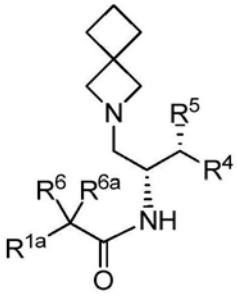
[0253]



式 I(aa)

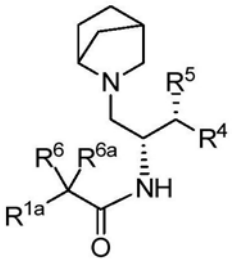


式 I(ab)

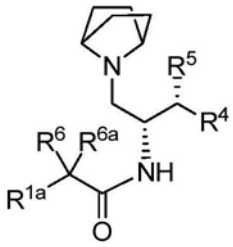


式 I(ac)

[0254]



式 I(ad)



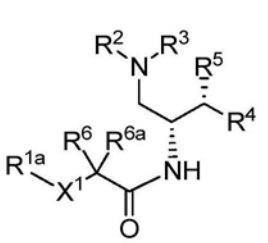
式 I(ae)

[0255] 其中所有基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(aa)、式I(ab)、式I(ac)、式I(ad)或式I(ae)的化合物是这样的化合物，其中R^5是OH；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(aa)、式I(ab)、式I(ac)、式I(ad)或式I(ae)的化合物是这样的化合物，其中R^4是可选地用1、2或3个R^9基团取代的杂芳基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(aa)、式I(ab)、式I(ac)、式I(ad)或式I(ae)的化合物是这样的化合物，其中R^4是可选地用1、2或3个R^9基团取代的芳基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(aa)、式I(ab)、式I(ac)、式I(ad)或式I(ae)的化合物是这样的化合物，其中R^2和R^3连同它们所连接的氮形成3-10元杂环烷基环，其可选地用1、2或3个R^8取代；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(aa)、式I(ab)、式I(ac)、式I(ad)或式I(ae)的化合物是这样的化合物，其中R^6和R^{6a}是卤代；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(aa)、式I(ab)、式I(ac)、式I(ad)或式I(ae)的化合物是这样的化合物，其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的杂芳基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式

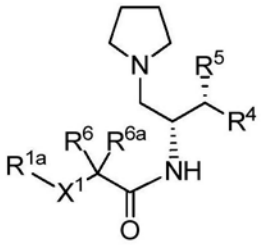
中所定义。在另一实施方式中，该式I(aa)、式I(ab)、式I(ac)、式I(ad)或式I(ae)的化合物是这样的化合物，其中至少一种R^7是卤代；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。

[0256] 在一些或任何实施方式中，该式I为式I(af)、式I(ag)、式I(ah)、式I(ai)、式I(aj)或式I(ak)：

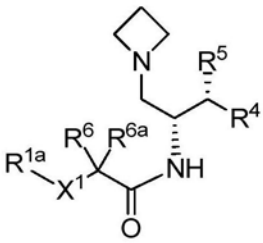
[0257]



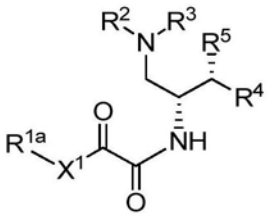
式 I(af)



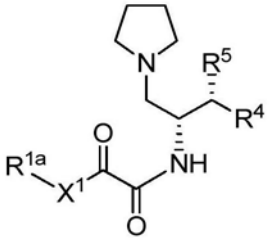
式 I(ag)



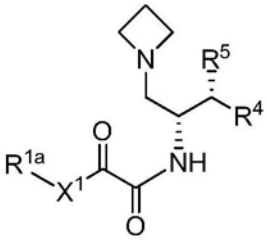
式 I(ah)



式 I(ai)



式 I(aj)



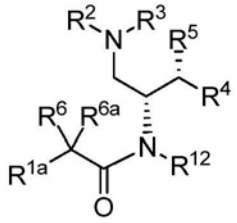
式 I(ak)

[0258] 其中所有基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(af)、式I(ag)、式I(ah)、式I(ai)、式I(aj)或式I(ak)的化合物是这样的化合物，其中X^1是亚烃基或亚烯基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(af)、式I(ag)、式I(ah)、式I(ai)、式I(aj)或式I(ak)的化合物是这样的化合物，其中R^5是OH；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(af)、式I(ag)、式I(ah)、式I(ai)、式I(aj)或式I(ak)的化合物是这样的化合物，其中R^4是可选地用1、2或3个R^9基团取代的杂芳基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(af)、式I(ag)、式I(ah)、式I(ai)、式I(aj)或式I(ak)的化合物是这样的化合物，其中R^4是可选地用1、2或3个R^9基团取代的芳基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(af)或式I(ai)的化合物是这样的化合物，其中R^2和R^3连同它们所连接的氮形成3-10元杂环烷基环，其可选地用1、2或3个R^8取代；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(af)、式I(ag)或式I(ah)的化合物是这样的化合物，其中R^6和R^{6a}是卤代；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(af)、式I(ag)、式I(ah)、式I(ai)、式I(aj)或式I(ak)的化合物是这样的化合物，其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的芳基或杂芳基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(af)、式I(ag)、式I(ah)、式I(ai)、式I(aj)或式I(ak)的化合物是这样的化合物，其中至少一种R^7是卤代；以及

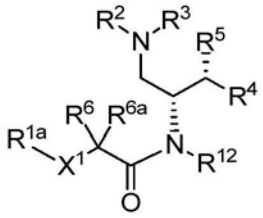
所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。

[0259] 在一些或任何实施方式中，该式I为式I(al)、式I(am)、式I(an)或式I(ao)：

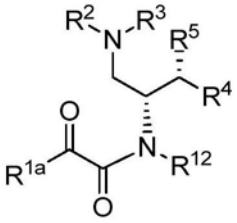
[0260]



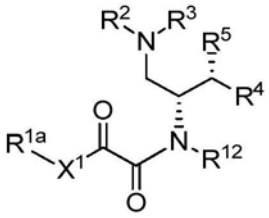
式 I(al)



式 I(am)



式 I(an)



式 I(ao)

[0261] 其中所有基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(am)或式I(ao)的化合物是这样的化合物，其中X^1是亚烃基或亚烯基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(al)、式I(am)、式I(an)或式I(ao)的化合物是这样的化合物，其中R^5是OH；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(al)、式I(am)、式I(an)或式I(ao)的化合物是这样的化合物，其中R^4是可选地用1、2或3个R^9基团取代的杂芳基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(al)、式I(am)、式I(an)或式I(ao)的化合物是这样的化合物，其中R^4是可选地用1、2或3个R^9基团取代的芳基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(al)、式I(am)、式I(an)或式I(ao)的化合物是这样的化合物，其中R^2和R^3连同它们所连接的氮形成3-10元杂环烷基环，其可选地用1、2或3个R^8取代；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(al)或式I(am)的化合物是这样的化合物，其中R^6和R^{6a}是卤代；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(al)、式I(am)、式I(an)或式I(ao)的化合物是这样的化合物，其中R^{1a}是可选地用1、2或3个R^7基团取代的芳基或杂芳基；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(al)、式I(am)、式I(an)或式I(ao)的化合物是这样的化合物，其中至少一种R^7是卤代；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。在另一实施方式中，该式I(al)、式I(am)、式I(an)或式I(ao)的化合物是这样的化合物，其中至少一种R^{12}是CH_3；以及所有其他的基团如本发明概述中所定义或如本文所述的任何实施方式中所定义。

[0262] 在一些或任何实施方式中，该化合物是实施例1-74的任何一项的化合物。

[0263] 在一些或任何实施方式中，该化合物是实施例77-383的任何一项的化合物。

[0264] 在一些或任何实施方式中，该化合物是实施例384-478的任何一项的化合物。

[0265] 在一些或任何实施方式中，该化合物选自表1。

[0266] 在一些或任何实施方式中，该化合物选自表2。

[0267] 在一些或任何实施方式中，该化合物选自表3。

[0268] 在一些或任何实施方式中，该化合物选自表1，其中R^{1a}是芳基，其可选地用1、2或3个R^7基团取代。

[0269] 在一些或任何实施方式中，该化合物选自表1，其中R^{1a}是杂环烷基，其可选地用1、2或3个R^7基团取代。

[0270] 在一些或任何实施方式中，该化合物选自表1，其中R^{1a}是杂芳基，其可选地用1、2或3个R^7基团取代。

[0271] 在一些或任何实施方式中，该化合物选自表1，其中R^2和R^3连同它们所连接的氮形成4-5元单环杂环烷基环，其可选地用1或2个R^8取代。

[0272] 在一些或任何实施方式中，该化合物选自表1，其中R^2和R^3连同它们所连接的氮形成7-8元双环杂环烷基环，其可选地用1或2个R^8取代。

[0273] 在一些或任何实施方式中，该化合物选自表1，其中R^4是芳基，其可选地用1、2或3个R^9基团取代。

[0274] 在一些或任何实施方式中，该化合物选自表1，其中R^4是杂芳基，其可选地用1、2或3个R^9基团取代。

[0275] 在一些或任何实施方式中，该化合物选自表1，其中R^5是-OH。

[0276] 在一些或任何实施方式中，该化合物选自表1，其中R^6和R^{6a}连同它们所连接的碳形成C(O)。

[0277] 在一些或任何实施方式中，该化合物选自表2，其中R^{1a}是杂环烷基，其可选地用1、2或3个R^7基团取代。

[0278] 在一些或任何实施方式中，该化合物选自表2，其中R^{1a}是杂芳基，其可选地用1、2或3个R^7基团取代。

[0279] 在一些或任何实施方式中，该化合物选自表2，其中R^2和R^3连同它们所连接的氮形成4-5元单环杂环烷基环，其可选地用1或2个R^8取代。

[0280] 在一些或任何实施方式中，该化合物选自表2，其中R^2和R^3连同它们所连接的氮形成7-8元双环杂环烷基环，其可选地用1或2个R^8取代。

[0281] 在一些或任何实施方式中，该化合物选自表2，其中R^4是芳基，其可选地用1、2或3个R^9基团取代。

[0282] 在一些或任何实施方式中，该化合物选自表2，其中R^4是杂芳基，其可选地用1、2或3个R^9基团取代。

[0283] 在一些或任何实施方式中，该化合物选自表2，其中R^5是-OH。

[0284] 在一些或任何实施方式中，该化合物选自表2，其中R^6和R^{6a}连同它们所连接的碳形成C(O)。

[0285] 在一些或任何实施方式中，该化合物选自表3，其中R^{1a}是杂环烷基，其可选地用1、2或3个R^7基团取代。

[0286] 在一些或任何实施方式中，该化合物选自表3，其中R^{1a}是杂芳基，其可选地用1、2或3个R^7基团取代。

[0287] 在一些或任何实施方式中，该化合物选自表3，其中R^2和R^3连同它们所连接的氮形成4-5元单环杂环烷基环，其可选地用1或2个R^8取代。

[0288] 在一些或任何实施方式中，该化合物选自表3，其中R^2和R^3连同它们所连接的氮形成7-8元双环杂环烷基环，其可选地用1或2个R^8取代。

[0289] 在一些或任何实施方式中，该化合物选自表3，其中R^4是芳基，其可选地用1、2或3

个R^9基团取代。

[0290] 在一些或任何实施方式中，该化合物选自表3，其中R^4是杂芳基，其可选地用1、2或3个R^9基团取代。

[0291] 在一些或任何实施方式中，该化合物选自表3，其中R^5是-OH。

[0292] 在一些或任何实施方式中，该化合物选自表3，其中R^6和R^{6a}连同它们所连接的碳形成C(O)。

[0293] 在一些或任何实施方式中，提供一种药物组合物，其包含1)式I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f)、I(g)、I(h)、I(j)、I(k)、I(m)、I(n)、I(p)、I(q)、I(r)、I(s)、I(t)、I(u)、I(v)、I(v′)、I(v″)、I(w)、I(w′)、I(w″)、I(x)、I(x′)、I(x″)、I(y)、I(y′)、I(y″)、I(z)、I(z′)、I(z″)、I(aa)、I(ab)、I(ac)、I(ad)、I(ae)、I(af)、I(ag)、I(ah)、I(ai)、I(aj)、I(ak)、I(al)、I(am)、I(an)或I(ao)的化合物或表1、2或3中的化合物，其可选地作为其互变异构体、单个立体异构体或立体异构体的混合物以及附加地，可选地作为其药学上可接受的盐，以及2)药学上可接受的赋形剂或药学上可接受的载体。

[0294] 药物组合物/制剂

[0295] 在一些或任何实施方式中，可选地组合任何或所有以上各种实施方式，本文提供一种药物组合物，其包含式I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f)、I(g)、I(h)、I(j)、I(k)、I(m)、I(n)、I(p)、I(q)、I(r)、I(s)、I(t)、I(u)、I(v)、I(v′)、I(v″)、I(w)、I(w′)、I(w″)、I(x)、I(x′)、I(x″)、I(y)、I(y′)、I(y″)、I(z)、I(z′)、I(z″)、I(aa)、I(ab)、I(ac)、I(ad)、I(ae)、I(af)、I(ag)、I(ah)、I(ai)、I(aj)、I(ak)、I(al)、I(am)、I(an)或I(ao)的化合物或表1、2或3的化合物或立体异构体或药学上可接受的盐，以及一个或多个药学上可接受的载体、赋形剂、粘合剂或稀释剂。此外，该药物组合物可以包含防腐剂、增溶剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、调味剂、用于改变渗透压的盐、缓冲液、包衣剂或抗氧化剂。

[0296] 在一些或任何实施方式中，本文披露一种药物组合物，其包含化合物、本文披露的任何化合物的药学上可接受的盐、药学上可接受的N-氧化物、药学活性代谢物、药学上可接受的前药或药学上可接受的溶剂化物。在一些实施方式中，该药物组合物进一步包含药学上可接受的稀释剂、赋形剂或粘合剂。

[0297] 在一些或任何实施方式中，药物组合物以任何方式配制，包含使用一种或多种生理学上可接受的载体，其包括便于将活性化合物加工成药物制剂的赋形剂和/或助剂。在一些实施方式中，适当的制剂取决于所选的给药途径。在各种实施方式中，适当的时候使用任何技术、载体以及赋形剂。

[0298] 药物组合物，如本文中所用，指本文所述的化合物与其他的化学组分，如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂和/或赋形剂的混合物。在一些或任何实施方式中，药物组合物便于该化合物施用给生物体。在一些实施方式中，实施本文提供的治疗方法或用途包含施用或使用包括治疗有效量的本文提供的化合物的药物组合物。在具体的实施方式中，本文提供的治疗方法包含将这类药物组合物施用至具有疾病或病症的待治疗的哺乳动物。在一种实施方式中，该哺乳动物是人类。在一些实施方式中，该治疗有效量依据该疾病的严重程度、对象的年龄和相对健康状况、所用的化合物的效力和其他的因素而变化很大。在各种实施方式中，本文所述的化合物单独或组合一种或多种治疗剂作为混合物组分而使用。

[0299] 在一些或任何实施方式中，提供一种形成组合物的方法，其包括提供一种化合物和形成该组合物。在一些实施方式中，该组合物进一步包括药学上可接受的载体。在该组合物的一些实施方式中，可选地组合任何或所有以上各种实施方式，该组合物被配制为用于局部或全身递送的制剂。这类制剂的例子是用于口服、注射、局部给药，经肺给药或植入物的制剂。在一些或任何实施方式中，该化合物根据上文或下文所述的任何各种实施方式。

[0300] 在一些或任何实施方式中，本文提供的药物组合物被被配制用于静脉注射。在某些方面，本文提供的静脉注射制剂被配制为水性溶液，以及，在一些实施方式中，含于生理学上相容的缓冲液，如汉克氏溶液、林格氏溶液或生理盐水缓冲液。在某些实施方式中，本文提供的药物组合物被配制用于经粘膜给药。在一些方面，经粘膜制剂包含适于待渗透的屏障的渗透剂。在某些实施方式中，本文提供的药物组合物被配制用于其他的胃肠外注射，适合的制剂包含水性或非水性溶液，以及在一种实施方式中，具有生理学上相容的缓冲液或赋形剂。

[0301] 在一些或任何实施方式中，本文提供的药物组合物被配制用于口服。在某些方面，本文提供的口服制剂包括用药学上可接受的载体或赋形剂配制的本文所述的化合物。这类载体使本文所述的化合物能够被配制为用于待治疗的患者口服的片剂、粉剂、丸剂、糖锭剂、胶囊、液体、凝胶、糖浆、酏剂、膏剂、悬浮液以及诸如此类。

[0302] 在一些或任何实施方式中，通过混合一种或多种固体赋形剂与本文所述的一种或多种化合物，可选地研磨所得的混合物，以及在添加合适的助剂之后(如果需要)，加工微粒的混合物以获得片剂或糖锭剂核心而获得口服用途的药物制剂。合适的赋形剂包含，尤其是，填料，如糖类，包含乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇；纤维素制剂，例如：如玉米淀粉、小麦淀粉、米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠；或其他，如：聚乙烯吡咯烷酮(PVP或聚烯吡酮)或磷酸钙。如果需要，可选地添加崩解剂，如交联的交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐，如海藻酸钠。

[0303] 在一些或任何实施方式中，本文提供一种被配制为具有合适包衣的糖锭剂核心的药物组合物。在一些或任何实施方式中，浓缩的糖溶液被用于形成该合适的包衣，以及可选地包含阿拉伯树胶；滑石粉；聚乙烯吡咯烷酮；卡伯波凝胶；聚乙二醇；和/或二氧化钛；清漆溶液，以及合适的有机溶剂或溶剂混合物。在一些实施方式中，染料和/或色素被添加到片剂、糖锭剂和/或其包衣中以，例如，确认或以表征活性化合物剂量的不同的组合。

[0304] 在一些或任何实施方式中，口服使用的药物制剂包括由明胶制成的推入配合(push-fit)胶囊，以及由明胶和增塑剂，如甘油或山梨糖醇制成的软的密封胶囊。在一些实施方式中，该推入配合胶囊包含活性成分，混合有填料，如乳糖；粘合剂，如淀粉；和/或润滑剂，如滑石粉或硬脂酸镁；以及，可选地，稳定剂。在一些或任何实施方式中，在软胶囊中，活性化合物被溶解或悬浮于合适的液体中，如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇。此外，可选地添加稳定剂。在一些或任何实施方式中，用于口服的制剂按适于这类给药的剂量。

[0305] 在一些或任何实施方式中，本文提供的药物组合物被配制用于口腔或舌下给药。在一些或任何实施方式中，口腔或舌下组合物采用以常规方式配制的片剂、锭剂或凝胶的形式。在一些或任何实施方式中，肠胃外注射涉及弹丸注射或连续输注。在一些实施方式中，用于注射的制剂呈现为具有添加的防腐剂的单位剂量形式，例如含于安瓿或多剂量容

器中。在一些实施方式中，本文所述的药物组合物以适合于肠胃外注射的形式作为含于油性或水性溶媒中的无菌悬浮液、溶液或乳液，以及可选地含有配制剂如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。用于肠胃外给药的药物制剂包括水溶性形式的活性化合物的水性溶液。在一些实施方式中，活性化合物的悬浮液被制备成适当的油性注射悬浮液。合适的亲脂性溶剂或溶媒包括脂肪油，如芝麻油；或合成脂肪酸酯，如油酸乙酯或甘油三酯；或脂质体。在一些或任何实施方式中，水性注射悬浮液含有增加该悬浮液的粘度的物质，如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或葡聚糖。可选地，该悬浮液还含有合适的稳定剂或增加化合物的溶解度以允许高度浓缩溶液的制备的药剂。在替代性实施方式中，活性成分是粉末形式，用于在使用前用合适的溶媒，例如，无菌无热原水加以复原。

[0306] 在一些实施方式中，本文所述的化合物被局部给药。在具体的实施方式中，本文所述的化合物被配制成各种可局部给药的组合物，如溶液、悬浮液、洗剂、凝胶、糊剂、药棒、香膏、乳膏或软膏。这种药物化合物可选地含有增溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲液和/或防腐剂。

[0307] 在一些或任何实施方式中，本文所提供的药物组合物被配制用于本文所述的化合物的透皮给药。在一些实施方式中，这些组合物的施用采用透皮递送装置和透皮递送贴剂。在一些或任何实施方式中，该组合物是溶解和/或分散在聚合物或粘合剂中的亲脂性乳剂或缓冲的水性溶液。此类贴剂包括那些经构成用于连续、间歇或经要求的药剂递送的贴剂。在一些实施方式中，本文所述的化合物的透皮递送通过使用离子电渗贴剂等来实现。在一些或任何实施方式中，透皮贴剂提供对本文提供的化合物(例如(作为举例)，式(I)的化合物)的受控递送。在一些或任何实施方式中，吸收率通过使用速率控制膜或通过将该化合物捕获在聚合物基质或凝胶中得以减缓。相反，吸收增进剂可选地用于增加吸收。吸收增强剂和载体包括协助该化合物通过皮肤的可吸收的药学上可接受的溶剂。例如，透皮装置以绷带的形式，该绷带包括背衬构件，包含可选地具有载体的化合物的储库，可选地速率控制屏障以在延长的时间段内按受控和预定的速率将该化合物递送至宿主的皮肤，以及将该装置固定在皮肤上的工具。

[0308] 在一些或任何实施方式中，本文提供的药物组合物被配制用于吸入给药。在一些或任何实施方式中，在这类被配制用于吸入的药物组合物中，本文所述的化合物作为气雾剂、雾或粉末的形式。在一些实施方式中，使用合适的推进剂，例如，二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它合适的气体将本文所述的药物组合物以气雾剂喷雾成品规格的形式从加压的包装或喷雾器中方便地递送。在加压气雾剂的某些方面，剂量单位通过提供阀门以递送计量的量来确定。在一些或任何实施方式中，在吸入器或吹入器中使用的，如(仅以举例的方式)明胶的胶囊和药筒被配制为含有本文所述的化合物和合适的粉末基质(如乳糖或淀粉)的粉末混合物。

[0309] 在一些实施方式中，本文所述的化合物被配制含于直肠组合物(如灌肠剂、直肠凝胶、直肠泡沫、直肠气雾剂、栓剂、胶冻栓剂或保留灌肠剂)中。在一些或任何实施方式中，直肠组合物可选地含有常规的栓剂基质，如可可脂或其它甘油酯，以及合成聚合物，如聚乙烯吡咯烷酮、PEG以及诸如此类。在一些或任何栓剂形式的组合物中，低熔点蜡，例如但不限于脂肪酸甘油酯的混合物，可选地组合可可脂首先熔化。

[0310] 在本文提供的各种实施方式中，该药物组合物使用一种或多种生理学上可接受的

载体以常规方式配制，该载体包括便于将活性化合物加工成药学上可接受的制剂的赋形剂和助剂。在一些或任何实施方式中，适当的制剂取决于所选的给药途径。在各种实施方式中，适当的时候使用任何技术、载体以及赋形剂。在一些实施方式中，包含本文所述的化合物的药物组合物以常规方式制造，例如(仅以举例的方式)通过常规的混合、溶解、制粒、制锭、研磨、乳化、包封、包埋或压缩流程。

[0311] 在一些或任何实施方式中，该药物组合物包含至少一种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂以及以游离酸或游离碱的形式或者以药学上可接受的盐的形式作为活性成分的本文所述的化合物。此外，本文所述的方法和药物组合物包括使用N-氧化物、结晶形式(也称为多晶型物)，以及这些化合物的具有相同类型活性的活性代谢物。在一些情况下，本文所述的化合物作为互变异构体存在。所有的互变异构体都包括在本文呈现的化合物的范围之内。另外，本文包括溶剂化和非溶剂化形式的本文所述的化合物。溶剂化的化合物包括那些用药学上可接受的溶剂(例如水、乙醇以及诸如此类)进行溶剂化的化合物。本文呈现的溶剂化形式的化合物也被认为在此披露。在一些实施方式中，本文所述的药物组合物包括其它医学或医药剂、载体、佐剂，如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、溶解促进剂、用于调节渗透压的盐和/或缓冲液。在另外的实施方式中，本文所述的药物组合物还含有其它治疗上有价值的物质。

[0312] 用于制备包含本文所述的化合物的组合物的方法包括用一种或多种惰性的，药学上可接受的赋形剂或载体配制该化合物，以形成固体、半固体或液体。固体组合物包括但不限于粉剂、片剂、可分散颗粒、胶囊、扁囊剂和栓剂。液体组合物包括其中溶解有化合物的溶液；包含化合物的乳剂；或包含脂质体、胶束的溶液；或包含如本文所披露的化合物的纳米颗粒。半固体组合物包括但不限于，凝胶、悬浮液和乳膏。在各种实施方式中，该组合物含于液体溶液或悬浮液；适合于在使用前溶解或悬浮在液体中的固体形式；或作为乳剂。这些组合物可选地包含少量的无毒辅助物质，如润湿剂或乳化剂、pH缓冲剂等等。

[0313] 在一些实施方式中，包含本文所述的化合物的组合物采用液体的形式，其中药剂存在于溶液、悬浮液或二者中。在一些实施方式中，当该组合物作为溶液或悬浮液施用时，药剂的第一部分存在于溶液中而药剂的第二部分以颗粒形式存在于液体基质中的悬浮液中。在一些实施方式中，液体组合物包括凝胶制剂。在其他实施方式中，该液体组合物是水性的。

[0314] 有用的水性悬浮液可选地包含一种或多种聚合物作为悬浮剂。有用的聚合物包括水溶性聚合物，如纤维素聚合物，如羟丙基甲基纤维素，以及水不溶性聚合物，如交联的含羧基的聚合物。有用的组合物可选地包含粘膜粘附聚合物，选自例如羧甲基纤维素、卡波姆(丙烯酸聚合物)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚丙烯酰胺、聚卡波非、丙烯酸/丙烯酸丁酯共聚物、海藻酸钠和葡聚糖。

[0315] 有用的组合物可选地包含增溶剂以在本文所述的化合物的溶解度方面提供帮助。术语“增溶剂”一般包括导致药剂的胶束溶液或真溶液的形成的药剂。增溶剂包括某些可接受的非离子表面活性剂，例如聚山梨醇酯80，和眼科上可接受的二醇；聚二醇，例如聚乙二醇400；以及乙二醇醚。

[0316] 有用的组合物可选地包括一种或多种pH调节剂或缓冲剂，包括酸，例如乙酸、硼酸、柠檬酸、乳酸、磷酸和盐酸；碱，如氢氧化钠、磷酸钠、硼酸钠、柠檬酸钠、乙酸钠、乳酸钠

和三羟甲基氨基甲烷;以及缓冲液,如柠檬酸盐/右旋糖、碳酸氢钠和氯化铵。在可接受的范围内以维持该组合物的pH值所需的量包含这样的酸、碱和缓冲液。

[0317] 有用的组合物可选地包含使该组合物的重量渗克分子浓度在可接受范围内所需的量的一种或多种盐。这样的盐包括那些具有钠、钾或铵阳离子以及氯根、柠檬酸根、抗坏血酸根、硼酸根、磷酸根、碳酸氢根、硫酸根、硫代硫酸根或亚硫酸氢根阴离子的盐;合适的盐包括氯化钠、氯化钾、硫代硫酸钠、亚硫酸氢钠和硫酸铵。

[0318] 某些有用的组合物可选地包括一种或多种防腐剂以抑制微生物的活性。合适的防腐剂包括含汞物质,如硼酸苯汞和硫柳汞;稳定的二氧化氯;以及季铵化合物,如苯扎氯铵、十六烷基三甲基溴化铵和氯化十六烷基吡啶。

[0319] 一些有用的组合物可选地包括一种或多种表面活性剂以增强物理稳定性或用于其它目的。合适的非离子表面活性剂包括聚氧乙烯脂肪酸甘油酯和植物油,如聚氧乙烯(60)氢化蓖麻油;以及聚氧乙烯烷基醚和烷基苯基醚,如辛苯聚醇10、辛苯聚醇40。

[0320] 某些有用的组合物可选地包含一种或多种抗氧化剂以在需要时增强化学稳定性。合适的抗氧化剂包括,仅举例来说,抗坏血酸和焦亚硫酸钠。

[0321] 在一些实施方式中,水性悬浮液组合物被包装在单剂量的不可再封闭的容器中。在替代性实施方式中,使用多剂量的可再封闭容器,在这种情况下,典型的是在该组合物中包含防腐剂。

[0322] 在各种实施方式中,采用用于疏水性药物化合物的任何递送系统。脂质体和乳剂是用于疏水性药物的递送溶媒或载体的例子。在一些或任何实施方式中,采用某些有机溶剂,如N-甲基吡咯烷酮。在一些实施方式中,使用持续释放系统,如含有治疗剂的固体疏水性聚合物的半透性基质递送该化合物。各种持续释放材料被用在本文的实施方式中。在一些或任何实施方式中,持续释放胶囊释放该化合物达数周乃至高达100天以上。在一些实施方式中,根据治疗剂的化学性质和生物稳定性,采用用于蛋白质稳定化的其他策略。

[0323] 在一些或任何实施方式中,本文所述的制剂或组合物得益于和/或可选地包含抗氧化剂、金属螯合剂、含硫醇的化合物和其它一般稳定剂。这种稳定剂的例子包括,但不限于:(a)约0.5%至约2%w/v甘油,(b)约0.1%至约1%w/v蛋氨酸,(c)约0.1%至约2%w/v单硫代甘油,(d)约1mM至约10mM EDTA,(e)约0.01%至约2%w/v抗坏血酸,(f)0.003%至约0.02%w/v聚山梨醇酯80,(g)0.001%至约0.05%w/v.聚山梨醇酯20,(h)精氨酸,(i)肝素,(j)葡聚糖硫酸酯,(k)环糊精,(l)戊聚糖多硫酸酯和其它类肝素,(m)二价阳离子,如镁和锌;或(n)其组合。

[0324] 给药方法和治疗方案

[0325] 在一些或任何实施方式中,该方法可以在哺乳动物的活体内进行。在这种情况下,该化合物可以被施用至该哺乳动物。

[0326] 在一些或任何实施方式中,本文所述的化合物被用于制备或制造用于治疗疾病或病症的药物,该疾病或病症通过酶GCS介导或其中酶GCS的抑制改善该疾病或病症。在一些实施方式中,用于治疗需要这类治疗的对象体内的本文所述的任何疾病或病症的方法涉及按治疗有效量向所述对象施用包含本文所述的至少一种化合物或其药学上可接受的盐、药学上可接受的N-氧化物、药学活性代谢物、药学上可接受的前药或药学上可接受的溶剂化物的药物组合物。

[0327] 在一些或任何实施方式中，提供一种治疗或改善医学病症的方法，其包括根据本文所述的任何各种实施方式向需要其的对象施用化合物或根据本文所述的任何各种实施方式向需要其的对象施用药物组合物。

[0328] 在一些或任何实施方式中，本文提供治疗或改善通过GCS的抑制而得以改善的疾病的方法，其包括向需要治疗的对象施用治疗有效量的式I、I(a)、I(b)、I(c)、I(d)、I(e)、I(f)、I(g)、I(h)、I(j)、I(k)、I(m)、I(n)、I(p)、I(q)、I(r)、I(s)、I(t)、I(u)、I(v)、I(v′)、I(v″)、I(w)、I(w′)、I(w″)、I(x)、I(x′)、I(x″)、I(y)、I(y′)、I(y″)、I(z)、I(z′)、I(z″)、I(aa)、I(ab)、I(ac)、I(ad)、I(ae)、I(af)、I(ag)、I(ah)、I(ai)、I(aj)、I(ak)、I(al)、I(am)、I(an)或I(ao)的化合物或表1、2或3中的化合物，可选地作为其互变异构体、单个立体异构体或立体异构体的混合物以及附加地，可选地作为其药学上可接受的盐。在一些或任何实施方式中，该疾病选自糖脂储存疾病(如Tay Sachs、桑德霍夫疾病、GM1神经节苷脂沉积症和法布里病)；与糖脂积聚相关的疾病(如戈谢病)；引起肾肥大或增生(如糖尿病性肾病)的疾病；引起高血糖或高胰岛素血症的疾病；其中糖脂合成异常的癌症；将细胞表面糖脂用作受体的生物体引起的传染病；其中葡萄糖神经酰胺的合成是必不可少的或重要的传染病；代谢病症，如动脉粥样硬化、多囊肾病、肾肥大、糖尿病和肥胖症；癌症，如乳腺癌、肾腺癌、脑癌、成神经细胞瘤、肺癌、肠癌、胰腺癌和前列腺癌；神经元障碍；神经元损伤；炎性疾病或病症(如类风湿关节炎、克罗恩病、哮喘和败血症)，以及糖尿病和肥胖症。

[0329] 在任何上述的实施方式中是进一步的实施方式，其包含有效量的该化合物的单一给药，包含进一步的实施方式，其中该化合物(i)一次；(ii)在一天跨度内多次；(iii)多次重复地；或(iv)连续地被施用至该对象。

[0330] 在任何上述的实施方式中是进一步的实施方式，其中给药是小肠内、胃肠外或两者，以及其中：

[0331] (a)有效量的该化合物被全身施用至该对象；

[0332] (b)有效量的该化合物被经口施用至该对象；

[0333] (c)有效量的该化合物由静脉内被施用至该对象；

[0334] (d)有效量的该化合物通过吸入被施用；

[0335] (e)有效量的该化合物通过鼻内给药被施用；

[0336] (f)有效量的该化合物通过注射向该对象施用；

[0337] (g)有效量的该化合物经局部(皮肤)被施用至该对象；

[0338] (h)有效量的该化合物通过眼部给药被施用；和/或

[0339] (i)有效量的该化合物经直肠被施用至该对象。

[0340] 在一些或任何实施方式中，包含本文所述的一种或多种化合物的组合物被施用用于预防和/或治疗性治疗。在一些或任何治疗应用中，按足以治愈或至少部分阻止疾病或病症的症状的量将该组合物施用至已经患有该疾病或病症的患者。在一些实施方式中，对这种用途有效的量将取决于该疾病或病症的严重程度、先前的疗法、该患者的健康状况、体重和对药物的反应，以及治疗医师的判断。在某些情况下，通过常规实验(包括但不限于剂量递增临床试验)确定这类治疗有效量被认为对于护理者来说是合适的。

[0341] 在一些或任何预防性应用中，包含本文所述的化合物的组合物被施用至易患或以其他方式有患特定疾病、紊乱或病症的风险的患者。在一些实施方式中，施用的量被定义为

“预防有效量或剂量”。在这种用途的一些或任何实施方式中，施用的化合物的精确量取决于该患者的健康状况、体重以及诸如此类。在一些实施方式中，通过常规实验(如剂量递增临床试验)确定这类预防有效量被认为对于护理者来说是合适的。在一些或任何实施方式中，当在患者中使用时，用于这种用途的有效量将取决于该疾病、紊乱或病症的严重程度、先前的疗法、该患者的健康状况和对药物的反应，以及治疗医师的判断。

[0342] 在一些或任何实施方式中是进一步的实施方式，其包括有效量的化合物的多次施用，包括进一步的实施方式，其中：

[0343] (i)该化合物以单次剂量施用；

[0344] (ii)多次施用之间的时间是每6小时；

[0345] (iii)该化合物每8小时被施用至该患者。

[0346] 在进一步或替代性实施方式中，该方法包括休药期，其中该化合物的施用被暂时中止或被施用的该化合物的剂量被暂时减少；在该休药期结束时，恢复该化合物的给药。在一些实施方式中，该休药期的长度在2天到1年间变化。

[0347] 在某些情况下，患者的状况没有改善或不显著改善本文所述的化合物或组合物接下来的施用以及，基于医生的判断，该化合物的施用可选地被长期(即在较长的时间段内，包括该患者整个生命的持续期间)施用，以改善或以其它方式控制或限制该患者的疾病或病症的症状。

[0348] 在某些其中该患者的状况确实改善或基本上没改善的情况下，基于医生的判断，该化合物的施用可选地被连续地给出；可替代地，被施用的药物的剂量可选地被暂时减少或暂时中止一定的时间长度(即“休药期”)。在一些或任何实施方式中，该休药期的长度在2天到1年之间变化，包括仅通过举例的方式，2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天、35天、50天、70天、100天、120天、150天、180天、200天、250天、280天、300天、320天、350天或365天。休药期期间的剂量减少包括从约10％到约100％的减少，包含，仅以举例的方式，约10％、约15％、约20％、约25％、约30％、约35％、约40％、约45％、约50％、约55％、约60％、约65％、约70％、约75％、约80％、约85％、约90％、约95％或约100％。

[0349] 在一些或任何实施方式中，一旦患者的状况已经发生改善，如果必要时施用维持剂量。在一些实施方式中，剂量(如该维持剂量)或施用频率或两者作为症状的函数都被减少到改善的疾病、紊乱或病症得以保持的水平。然而，在某些或任何实施方式中，在有任何症状复发之后，在长期基础上，可选地给予患者间歇性治疗。

[0350] 在一些或任何实施方式中，对应于有效量的给定药剂的量取决于许多因素，如特定的化合物、疾病或病症及其严重程度、需要治疗的对象或宿主的特性(如体重)而变化。不过，在一些实施方式中，该有效量根据围绕病历的特定情况(包括，例如，施用的具体药剂、给药途径、所治疗的病症，以及正被治疗的对象或宿主)得以确定。然而，在一些或任何实施方式中，针对成人治疗所采用的剂量在约0.02至约5000mg/天，在具体的实施方式中，约1至约1500mg/天的范围内。在各种实施方式中，所需的剂量方便地呈现为单次剂量或作为分份剂量(例如作为每天两个、三个、四个或更多个分剂量)被同时(或在短的时间段内)或以适当的间隔施用。

[0351] 在一些或任何实施方式中，本文所述的药物组合物是适于精确剂量的单次施用的单位剂型。在一些情况下，在单位剂型中，制剂被分成含有适当量的一种或多种化合物的单

位剂量。在一些或任何实施方式中，该单位剂量是含有离散量的制剂的包装件的形式。非限制性例子是包装的片剂或胶囊，以及含于小瓶或安瓿中的粉剂。在一些实施方式中，水性悬浮液组合物被包装在单剂量的不可再封闭的容器中。在替代性实施方式中，多剂量的可再封闭容器被使用，在这种情况下，典型的是在该组合物中包含防腐剂。仅通过举例的方式，用于肠胃外注射的制剂，在一些实施方式中，呈现为具有添加的防腐剂的单位剂量形式，其包括，但不限于安瓿或含于多剂量的容器中。

[0352] 在一些或任何实施方式中，适合于本文所述的化合物的日剂量是约0.01至约2.5mg/kg体重。在一些实施方式中，在较大的对象(包括，但不限于人类)体内的指示日剂量在约0.5mg至约100mg的范围内，以分份剂量，包括，但不限于，每天高达四次或以延长释放的形式被方便地施用。在一些或任何实施方式中，用于口服的合适的单位剂型包括约1至约50mg活性成分。上述范围仅是提示，因为关于个体治疗方案的变量的数目大，并且关于这些推荐值的相当大的偏移并不少见。在一些或任何实施方式中，剂量取决于许多变量(不限于所用化合物的活性、待治疗的疾病或病症、给药方式、各个对象的要求、正在治疗的疾病或病症的严重程度，以及医师的判断)而变化。

[0353] 在一些或任何实施方式中，这类治疗方案的毒性和治疗功效通过在细胞培养物或实验动物中的标准药学方法(包括，但不限于LD_{50}(50％人口的致死剂量)和ED_{50}(50％人口中治疗有效的剂量))来确定。毒性和治疗效果之间的剂量比是治疗指数以及它可以表示为LD_{50}和ED_{50}之间的比率。在一些或任何实施方式中，表现出高治疗指数的化合物是优选的。在一些实施方式中，从细胞培养试验和动物研究中获得的数据被用于制定用于人类的剂量范围。在具体的实施方式中，这类化合物的剂量在包括最小毒性的ED_{50}的循环浓度的范围内。在一些或任何实施方式中，剂量根据所采用的剂型和所用的给药途径在此范围内变化。

[0354] 试剂盒/制品

[0355] 提供制品，其包括包装材料，该包装材料之内的本文提供的可有效地用于调节酶GCS的活性或用于治疗、预防或改善GCS介导的疾病或病症的一种或多种症状的化合物，以及指示将化合物或组合物或其药学上可接受的盐、药学上可接受的N-氧化物、药学活性代谢物、药学上可接受的前药或药学上可接受的溶剂化物用于调节GCS的活性或用于治疗、预防或改善GCS介导的疾病或病症的一种或多种症状的标签。

[0356] 对于本文所述的在治疗应用中的用途，本文还描述了试剂盒和制品。在各种的实施方式中，这类试剂盒包括载体、包装件或被划分以容纳一个或多个容器(如小瓶、管等)的容器，该一个或多个容器的每个都包括在本文所述的方法中使用的一个单独的元件。合适的容器包括，例如瓶子、小瓶、注射器和试管。在一些实施方式中，该容器由各种材料(如玻璃或塑料)制成。

[0357] 在一些实施方式中，本文提供的制品包含包装材料。用于包装药物产品的包装材料包括，但不限于泡罩包装、瓶子、管、吸入器、泵、袋、小瓶、容器、注射器、瓶子和任何适于所选制剂和预期的给药途径和治疗的包装材料。

[0358] 在一些实施方式中，本文所述的一个或多个容器包括本文所述的一种或多种化合物，可选地含于组合物或与如本文所披露的另一种药剂组合。该一个或多个容器可选地具有无菌存取口(例如，在一些实施方式中，该容器是具有可被皮下注射针刺穿的塞子的静脉内溶液袋或小瓶)。这类试剂盒可选地包括化合物，具有涉及其在本文所述的方法中的用途

的识别描述或标签或指令。

[0359] 在一些实施方式中，试剂盒将包括一个或多个另外的容器，每个具有从本文所述的化合物的用途的商业和用户立场上所需的各种材料(如试剂，可选地浓缩形式的试剂；和/或设备)的一种或多种。这类材料的非限制性例子包括，但不限于缓冲液、稀释剂、滤器、针头、注射器；载体、包装件、容器、列出内容物和/或使用说明的小瓶和/或管标签，以及带有使用说明的包装插页。可选地包括一组指令。

[0360] 在一些或任何实施方式中，标签在该容器上或与其相关联。在一些实施方式中，当形成标签的字母、数字或其他字符附着、模制或蚀刻在容器本身里面，该标签是在该容器上的；当其存在于也持有容器的贮器或载体内，例如作为包装插页时，标签与该容器相关联。在一些或任何实施方式中，标签指示内容物将被用于特定的治疗应用。在一些实施方式中，该标签指示内容物的用途方向，如用于本文所述的方法中。

[0361] 在一些或任何实施方式中，该药物组合物被呈现在包含含有本文提供的化合物的一种或多种单位剂型的包装件或分配器装置中。在一些实施方式中，该包装件包含金属或塑料箔，如泡罩包装。该包装件或分配器装置可选地带有施用说明书。在一些实施方式中，该包装件或分配器带有以规定药品的制造、使用或销售的政府机构指定的形式与该容器相关联的通知，该通知反映了该机构对用于人类或兽医学给药的药物的形式的批准。在一些或任何实施方式中，这样的通知是，例如，由美国食品和药物管理局批准的用于处方药的标记；或批准的产品插页。在一些实施方式中，含有本文提供的化合物的组合物被配制含于相配伍的药物载体中并且被放置在标记为用于指定病症的治疗的适当的容器中。

[0362] 本文考虑到针对各种变量的上述组的任何组合。

[0363] 化合物的制备

[0364] 以下是可以如何制备并测试该化合物的说明性实施例。尽管该实施例仅可以表示一些实施方式，但是应当理解的是，以下实施例是说明性的而不是限制性的。

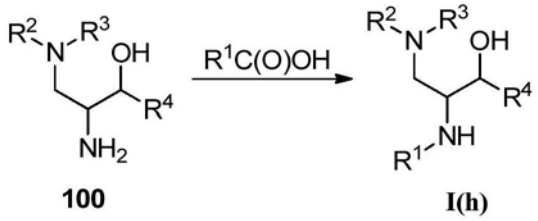
[0365] 在进一步的方面，提供了一种制造化合物的方法，其包括如上文或下文所述的任何各种实施方式合成化合物。该方法的例子在实施例中进一步描述。

[0366] 本文披露的化合物是可购得的或可以根据有机合成领域中确定的方法论从可市购的起始材料容易地制备。合成该化合物的一般方法可以被发现于，例如Stuart Warren和Paul Wyatt,Workbook for Organic Synthesis:The Disconnection Approach,second Edition,Wiley,2010。一些该化合物的合成在下面详细举例说明。

[0367] 在一些实施方式中，化合物的个别立体异构体从包含不对称或手性中心的可市购的起始材料合成或通过制备外消旋混合物继之以拆分而制备得到。这些拆分方法通过如下得以示范：(1)对映异构体的混合物附接至手性助剂，通过再结晶或色谱法分离所得的非对映异构体的混合物以及从该助剂中释放光学纯的产物；或(2)在手性色谱柱上对光学对映异构体的混合物的直接分离。

[0368] 材料从商业供应商处获得以及不经进一步纯化而使用。空气或湿气敏感性反应使用烘箱干燥的玻璃器皿和标准注射器/隔片技术在氩气氛下进行。除非另有说明，在400MHz下测量^{1}H NMR谱以及根据内标(TMS，0.0ppm)以ppm(δ)将数据报告如下：化学位移(多重性、集成、Hz偶合常数)。

[0369] 总体方案1

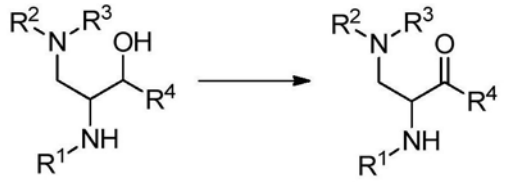
[0370] 

100 I(h)

[0371] 式I(h)的化合物(其中所有基团如本发明概述中关于式I的化合物或根据本文披露的任何实施方式所定义)可以根据总体方案1制备。

[0372] 式I(h)的化合物可以使用标准的酰胺偶联条件制备。更具体地,可选地在碱(如DIPEA或TEA)的存在下,以及在偶联剂(如EDCI和/或HOBt)的存在下用溶剂(如DMF、DCM或THF)处理式100的中间体(其可以使用本文披露的或本领域的普通技术人员已知的程序得以制备),以收获式I(h)的化合物。该混合物可以可选地使用本领域的普通技术人员已知的程序纯化。替代性地,式$R^1C(O)OH$的中间体可以用含于溶剂(如DMF)的氯化剂(如草酰氯)处理,继之以用式100的该中间体处理以收获式I(h)的化合物。混合物可以可选地使用本领域的普通技术人员已知的程序纯化。

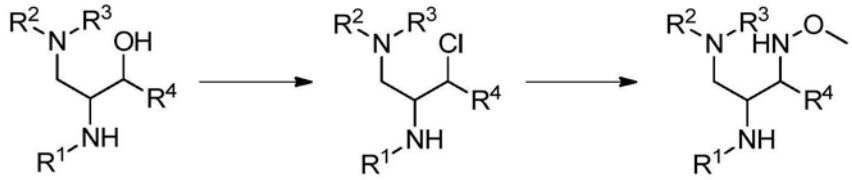
[0373] 总体方案2

[0374] 

I(h) I(j)

[0375] 式I(j)的化合物(其中所有基团如本发明概述中关于式I的化合物或根据本文披露的任何实施方式所定义)可以根据总体方案2制备。在$NHCO_3$的存在下,以及在溶剂(如DCM)中用碱(如NMP)处理式I(h)的化合物,以收获式I(j)的化合物。

[0376] 总体方案3

[0377] 

I(h) I(k) I(m)

[0378] 式I(k)或I(m)的化合物(其中所有基团如本发明概述中关于式I的化合物或根据本文披露的任何实施方式所定义)可以根据总体方案3制备。用含于溶剂(如DCM)的氯化剂(如$SOCl_2$)处理式I(h)的化合物以收获式I(k)的化合物。通过用含于溶剂(如MeOH)的NH_2OCH_3处理式I(k)的化合物制备式I(m)的化合物。

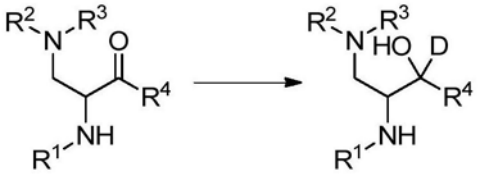
[0379] 总体方案4

[0380]

I(j) I(n)

[0381] 式I(n)的化合物(其中所有基团如本发明概述中关于式I的化合物或根据本文披露的任何实施方式所定义)可以根据总体方案4制备。用含于溶剂(如MeOH)的羟胺处理式I(j)的化合物以收获式I(n)的化合物。

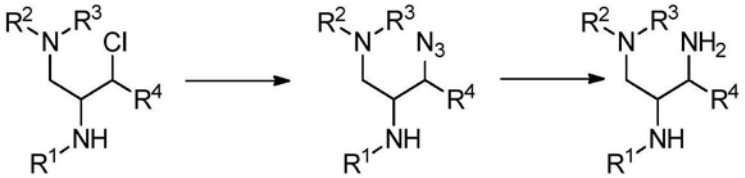
[0382] 总体方案5

[0383] 

I(j) I(p)

[0384] 式I(p)的化合物(其中所有基团如本发明概述中关于式I的化合物或根据本文披露的任何实施方式所定义)可以根据总体方案5制备。用含于氘化的溶剂(如CD_3OD)的$NaBD_4$处理式I(j)的化合物以收获式I(p)的化合物。

[0385] 总体方案6

[0386] 

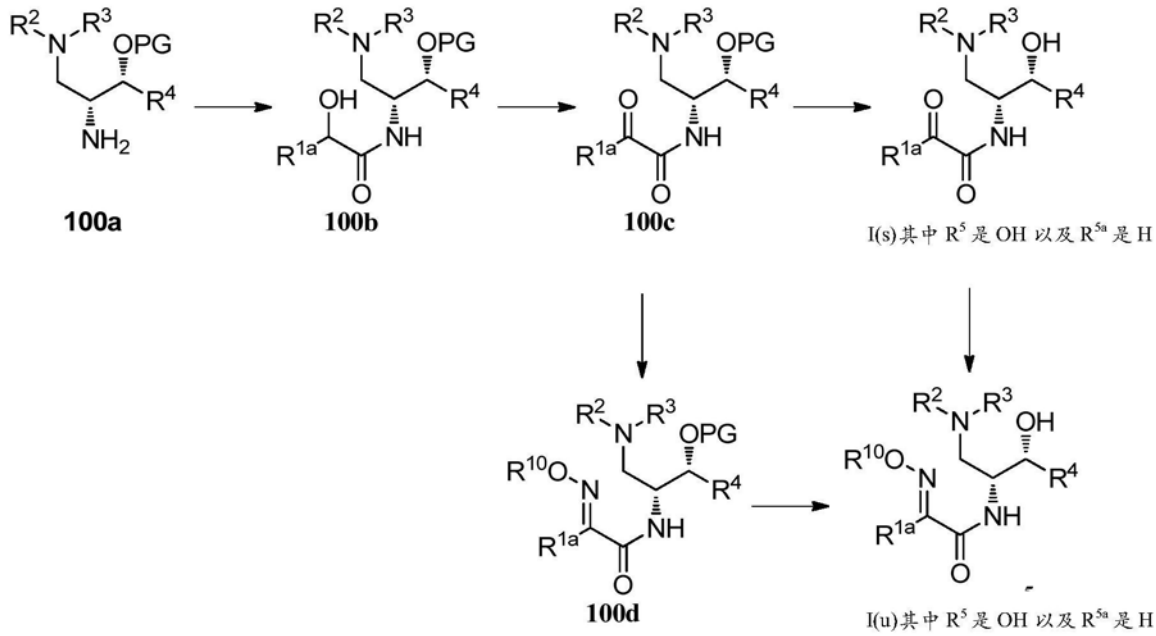
I(k) I(q) I(r)

[0387] 式I(q)或I(r)的化合物(其中所有基团如本发明概述中关于式I的化合物或根据本文披露的任何实施方式所定义)可以根据总体方案6制备。用含于溶剂(如DMF)的NaN_3处理式I(k)的化合物并加热到约50℃以收获式I(q)的化合物,其可以可选地经后处理,然后进行到下一步骤。然后用含于溶剂(如THF)的PPh_3处理该式I(q)的化合物以收获该式I(r)的化合物。

[0388] 在总体方案1-6的一些或任何实施方式中,式100的中间体或该式I(h)、I(j)或I(k)的化合物是这样的,其中R^2和R^3连同它们所连接的氮形成可选地用1、2或3个R^8基团取代的3-10元环。

[0389] 总体方案7

[0390]



[0391] 式I(s)的化合物(其中R^5是羟基以及R^{5a}是氢以及所有基团如本发明概述中关于式I的化合物或根据本文披露的任何实施方式所定义)可以根据总体方案7制备。

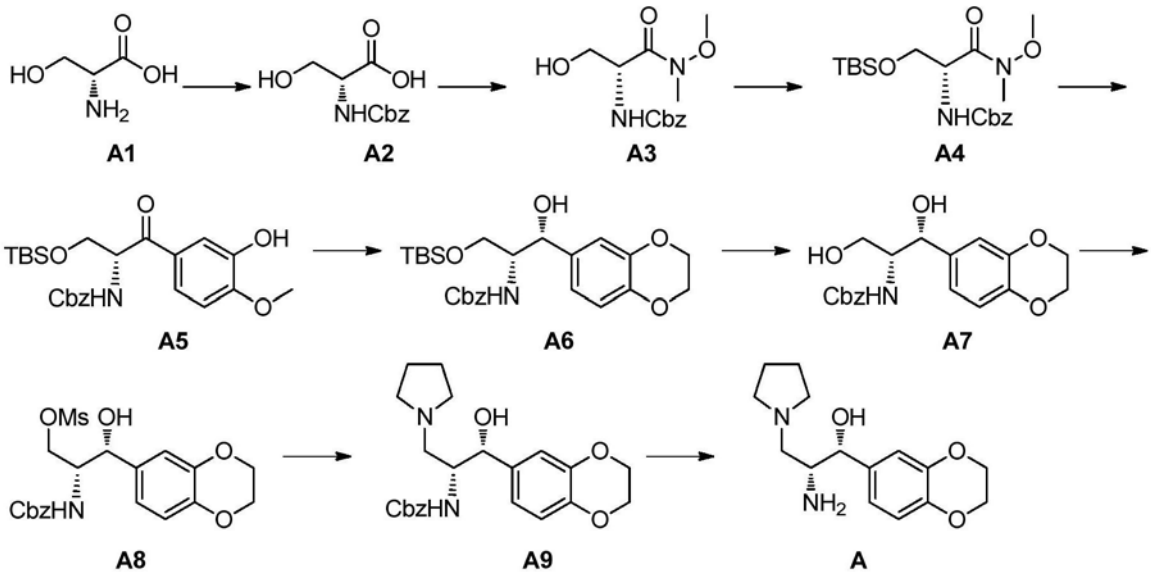
[0392] 式100b的中间体可以使用标准的酰胺偶联条件制备。更具体地,可选地在碱(如DIPEA或TEA)的存在下,以及在偶联剂(如EDCI和/或HOBt)的存在下用溶剂(如DMF、DCM或THF)处理式100a的中间体(其可以使用本文披露的或本领域的普通技术人员已知的程序得以制备)以收获式100c的中间体(如式I(s)的化合物,其中R^5是-OTBS以及R^{5a}是氢)。然后在含于溶剂(如THF)的TBAF的存在下去除式100c的中间体内的保护基团。混合物可以可选地使用本领域的普通技术人员已知的程序纯化。替代性地,式I(s)的化合物(其中R^5是羟基以及R^{5a}是氢以及所有基团如本发明概述中关于式I的化合物或根据本文披露的任何实施方式所定义)可以通过使用本文所述的或本领域的普通技术人员已知的标准的酰胺偶联程序用$R^{1a}C(O)C(O)OH$处理式100a的中间体得以制备。混合物可以可选地使用本领域的普通技术人员已知的程序纯化。

[0393] 式I(u)的化合物(其中R^5是羟基以及R^{5a}是氢和所有基团如本发明概述中关于式I的化合物或根据本文披露的任何实施方式所定义)可以根据总体方案7制备。在含于溶剂(如乙醇或甲醇)的醋酸钠的存在下用式$R^{1a}ONH_2$的中间体处理该式100c的中间体以收获式100d的中间体(如式I(u)的化合物,其中R^5是-OTBS以及R^{5a}是氢以及所有基团如本发明概述中关于式I的化合物或根据本文披露的任何实施方式所定义)。该100d的中间体式用含于溶剂(如THF)的TBAF处理以收获式I(u)的化合物。混合物可以可选地使用本领域的普通技术人员已知的程序纯化。替代性地,该式I(s)的化合物(其中R^5是羟基以及R^{5a}是氢以及所有基团如本发明概述中关于式I的化合物或根据本文披露的任何实施方式所定义)用含于溶剂(如乙醇或甲醇)的式$R^{1a}ONH_2$的中间体处理以收获式I(u)的化合物。混合物可以可选地使用本领域的普通技术人员已知的程序纯化。

[0394] 合成实施例

[0395] 中间体A

[0396]



[0397] 将氯甲酸苄基酯(50mL,50w.t.%甲苯溶液,148mmol)加入到含于饱和aq $NaHCO_3$溶液(400mL)的(R)-2-氨基-3-羟基丙酸(A1)(10.5g,100mmol)的溶液中。20℃用力搅拌混合物达4h,以及用醚(400mL x 2)萃取水性溶液。用浓盐酸使水相酸化至pH=2并用乙酸乙酯(300mL x 3)萃取。将合并的有机相用Na_2SO_4干燥并浓缩以提供作为白色固体的粗制品化合物A2(20g,收率84%)。LC-MS(m/z):240$[M+1]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz)峰值:δ(ppm)3.653(m,2H),4.051(m,1H),4.884(m,1H),5.038(s,2H),7.303-7.373(m,6H),12.658(s,1H)。

[0398] 向含于DCM(50mL)的EDCI·HCl(2.4g,12.5mmol)、HOBt(1.7g,12.5mmol)、DIPEA(2.7g,20mmol)的混合物中添加化合物A2(1g,4mmol)和N,O-二甲基羟胺盐酸盐(1.2g,12.5mmol)。rt下将该混合物搅拌过夜。将该混合物用盐酸溶液(1M,50mL x 2)、饱和的水性$NaHCO_3$(20mL)、盐水(20mL)清洗,以及在Na_2SO_4之上干燥。通过硅胶柱色谱法(含于石油的乙酸乙酯,30%v/v)纯化粗制品以提供作为无色液体的化合物A3(826mg,收率70%)。LC-MS(m/z):283$[M+1]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)峰值:δ(ppm)3.113(s,3H),3.673(s,3H),3.743(t,J=4.8Hz,2H),4.766(m,1H),4.959-5.044(m,2H),6.046(d,J=8.0Hz,1H),7.200-7.254(m 5H)。

[0399] 于0℃将含于THF(10mL)的TBDMS-Cl(800mg,5.31mmol)逐滴添加至化合物A3(500mg,1.77mmol)和咪唑(602mg,8.86mmol)的THF(20mL)溶液。rt下搅拌混合物达2h,然后过滤。将滤出物用1N HCl(50mL x2)和盐水(50mL)清洗,以及在Na_2SO_4之上干燥。用硅胶柱色谱法(含于石油的乙酸乙酯,13%v/v)纯化粗制品以提供作为无色液体的化合物A4(526mg,收率75%)。LC-MS(m/z):396$[M+1]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)峰值:δ(ppm)0.012(s,3H),0.085(s,6H),0.852(s,9H),3.211(s,3H),3.756(s,3H),3.794-3.896(m,2H),4.809(m,1H),5.085(q,J=11.2Hz,2H),5.662(d,J=8.8Hz,1H),7.286-7.351(m 5H)。

[0400] 在N_2下于-60℃向6-溴代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英(4.9g,23mmol)的THF(100mL)溶液中添加n-BuLi(1.6M,15mL)并搅拌达0.5h,之后缓慢地添加化合物A4(3g,7.6mmol)的THF(50mL)溶液。于-60℃将混合物搅拌达1h,继之以添加饱和的NH_4Cl溶液。将混合物用乙酸乙酯(100mL x 2)、盐水(100mL)萃取,然后在Na_2SO_4之上干燥。通过硅胶(含于

石油的乙酸乙酯,10%v/v)上柱色谱法纯化粗制品以提供作为无色液体的化合物A5(3g,收率84%)。LC-MS(m/z):472[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(CDCl$_3$,400MHz)峰值:δ(ppm)0.000(s,3H),0.024(s,3H),0.892(s,9H),4.024-4.116(m,1H),4.402-4.465(m,4H),5.262(s,2H),5.421(m,1H),6.066(d,J=8.0Hz,1H),7.043(d,J=8.0Hz,1H),7.444-7.505(m,5H),7.618-7.639(m,2H)。

[0401] 将化合物A5(2g,4.2mmol)溶解于THF(30mL)并在氮气氛下将溶液冷却至-70℃。逐滴添加三仲丁基硼氢化锂(8.5mL,1M THF溶液,8.5mmol),同时保持温度在-70℃。1小时之后,将反应用饱和的NH$_4$Cl溶液淬灭并用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取。将萃取物在Na$_2$SO$_4$之上干燥以收获粗制品,其通过硅胶(含于石油的乙酸乙酯,10%v/v)上柱色谱法纯化以提供作为无色油的化合物A6(1.4g,收率70%)。LC-MS(m/z):474[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(CDCl3,400MHz)峰值:δ(ppm)0.08(m,6H),0.85(s,9H),3.71(m,1H),3.77(m,2H),4.18(s,4H),4.88(m,1H),4.50(m,2H),5.36(d,J=7.6Hz,1H),6.76(s,2H),6.83(s,1H),7.28(m,5H)。

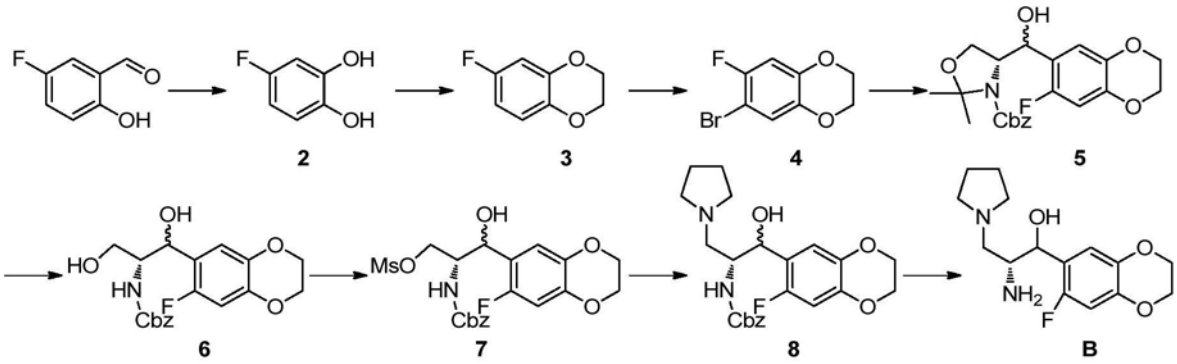
[0402] 于0℃向化合物A6(1.4g,3mmol)的THF(50mL)溶液中添加TBAF(155mg,0.6mmol)的THF(5mL)溶液,然后rt下搅拌混合物过夜。通过蒸发去除溶剂之后,将水(50mL)添加至该混合物,然后将其用乙酸乙酯(2x 50mL)萃取,用盐水(1x100mL)清洗,以及在Na$_2$SO$_4$之上干燥以获得化合物A7(1g,粗制品)。LC-MS(m/z):342[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(CDCl3,400MHz)峰值:δ(ppm)3.620-3.737(m,3H),3.772-3.814(m,1H),4.014(s,1H),4.224(s,4H),4.867(m,1H),5.024(s,2H),5.607(d,J=8.8Hz,1H),6.809(s,2H),6.888(s,1H),7.24(m,5H)。

[0403] 向化合物A7(3.6g,10mmol)的THF(50mL)溶液中添加Et$_3$N(3g,30mmol),然后将混合物冷却至-15℃,之后缓慢地添加MsCl(0.8mL)。于-15℃搅拌混合物约半小时。将反应混合物用水(30mL)吸收,用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取,在无水硫酸钠之上干燥,以及蒸发以得到化合物A8。向所得的甲磺酸盐中间体(A8)的THF(50mL)溶液添加吡咯烷(5.7g,80mmol)、K$_2$CO$_3$(11g,80mmol)和NaI(3g)。于50℃加热混合物过夜。过滤和蒸发之后,通过硅胶(含于二氯甲烷的甲醇,5%v/v)上柱色谱法纯化粗制品以提供作为无色油的化合物A9(2.5g,收率61%)。LC-MS(m/z):413[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(CDCl$_3$,400MHz)峰值:δ(ppm)1.756(m,4H),2.534(m,1H),2.660(m,4H),2.877(m,1H),4.019(m,1H),4.236(s,4H),4.924(d,J=2.8Hz,1H),5.043(s,2H),5.079(m,1H),6.7756-6.892(m,3H),7.266-7.361(m,5H)。

[0404] 向化合物A9(2.5g,6.1mmol)的甲醇(20mL)溶液中添加Pd(OH)$_2$(250mg),然后H$_2$下rt下搅拌混合物过夜。将该混合物过滤并将滤出物蒸发至干以提供中间体A(1.7g)。LC-MS(m/z):279[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(CDCl$_3$,400MHz)峰值:δ(ppm)1.70(m,4H),2.53(m,6H),3.05(m,1H),4.18(s,4H),4.47(d,J=3.6Hz,1H),6.75(m,3H)。

[0405] 中间体B

[0406]



[0407] 于0℃向5-氟代-2-羟基苯甲醛(14.0g,0.1mol)的THF(150mL)溶液中逐滴添加饱和aq.NaOH溶液(0.05N,300mL,15mmol),继之以30％H_2O_2溶液(40mL)。rt下搅拌达2h之后,添加逐滴第二部分的30％H_2O_2(40mL)并搅拌达另外的4h。将反应混合物冷却至0℃并使用aq.NaOH溶液(2N,60mL)将pH调节至10-11。将该混合物搅拌达0.5h,之后于0℃用浓HCl将其淬灭至pH 2～3。将该混合物用DCM(150mL x 3)萃取并用盐水(150mL x 1)清洗,在硫酸钠之上干燥,以及蒸发至干以收获作为黄色油的化合物B1(12.8g,收率100％)。^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)6.38-6.56(m,1H),6.53-6.56(m,1H),6.66-6.70(m,1H),8.83(s,1H),9.30(s,1H)。

[0408] 首先于40℃将含于DMF(200mL)的化合物B1(12.8g,0.1mol),Cs_2CO_3(81.5g,0.25mol)的混合物搅拌达0.5h,然后添加1,2-二溴乙烷(11.7mL,0.135mol)并于80℃将该混合物搅拌达16h。将其冷却至rt之后,将该混合物过滤并用乙酸乙酯(100mL)清洗滤饼。将滤出物用水(400mL)稀释并用乙酸乙酯(200mL x 3)萃取。将该合并的有机层用水(200mL x 5)和盐水(200ml x 1)清洗,在硫酸钠之上干燥,浓缩,以及通过硅胶(乙酸乙酯/PE＝1/20,v/v)上柱色谱法纯化以得到作为黄色油的化合物B2(4.3g,收率30％)。^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)4.20-4.25(m,4H),6.51-6.56(m,1H),6.58-6.61(m,1H),6.76-6.80(m,1H)。

[0409] rt下向化合物B2(4.1g,26.5mmol)和NBS(7.1g,40mmol)的ACN(30mL)溶液中添加TFA(302mg,2.65mmol)并将混合物保持在rt下搅拌过夜。去除溶剂之后,通过硅胶(乙酸乙酯/PE＝1/25,v/v)上柱色谱法纯化残余物以收获作为白色固体的化合物B3(4.9g,收率79％)。^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)4.21-4.26(m,4H),6.67-6.69(d,J＝9.2Hz,1H),7.02-7.04(d,J＝6.8Hz,1H)。

[0410] 在N_2下于-60℃向化合物B3(700mg,53.7mmol)的THF(10mL)溶液中添加n-BuLi(2.5M,1.24mL,3.1mmol)。30min之后,(R)-苯甲酰基4-甲酰基-2,2-二甲基噁唑烷-3-羧酸盐(263mg,1mmol)的THF(3mL)溶液。在N_2下于-60℃将混合物搅拌达另外的30min,之后用饱和的水性NH_4Cl溶液(20mL)将其淬灭。将该混合物用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取,用盐水(20mL x 1)清洗,在无水Na_2SO_4之上干燥,以及通过二氧化硅(含于石油的乙酸乙酯,30％v/v)之上的柱色谱法纯化以收获作为白色泡沫的化合物B4(120mg,收率29％)。LCMS(m/z):440[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.41-1.70(m,6H),3.63-3.94(m,1.5H),4.09(m,0.5H),4.19(m,4H),4.29-4.41(m,1H),4.95-4.98(m,1H),5.09-5.22(m,2H),6.54(m,1H),6.98(m,1H),7.35(m,5H)。

[0411] 向化合物B4(2g,4.8mmol)的THF(20mL)溶液中添加3N HCl(8mL)并于50℃搅拌达6h。将混合物用水(50mL)稀释,用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取,用盐水(30mL x 1)清洗,在无水Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩以获得作为黄色油的化合物B5(1.8g,收率100%)。LCMS(m/z):400[M+23]$^+$。

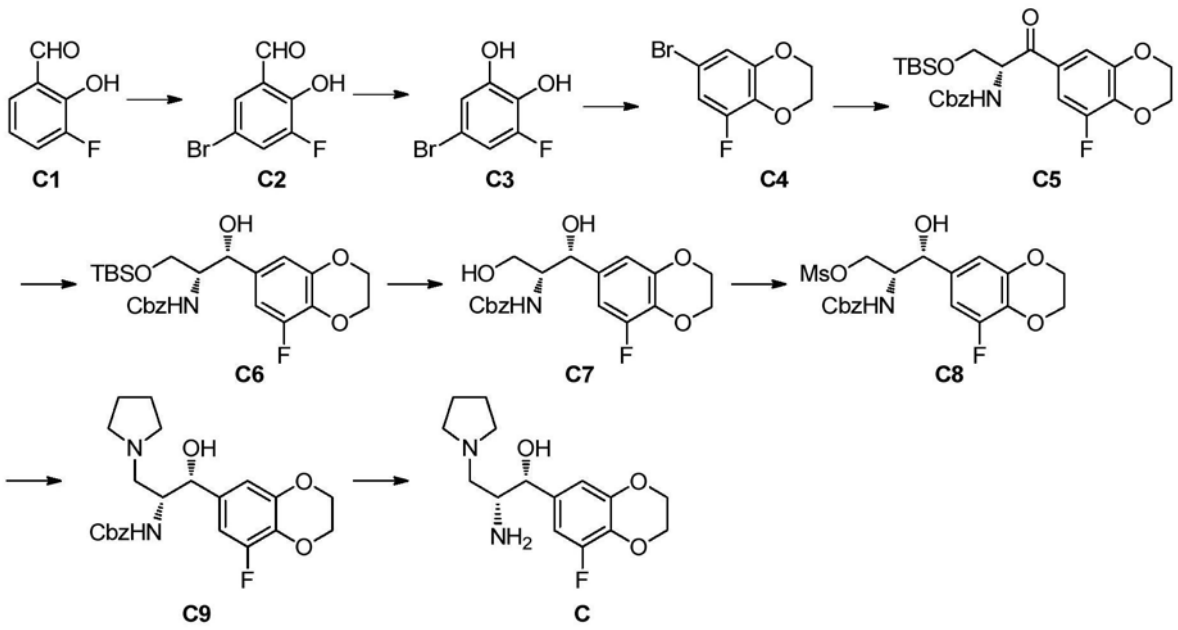
[0412] 于-50℃向化合物B5(1.8g,4.8mmol)和Et_3N(1mL,7.2mmol)的THF(40mL)溶液中添加MsCl(1.44mL)。在N_2下于这种温度下搅拌达2h,将反应用饱和水性$NaHCO_3$溶液(50mL)淬灭。将其用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取,用盐水(30mL x 1)清洗,用无水Na_2SO_4干燥,用硅胶柱(含于DCM的MeOH,3%v/v)纯化以提供作为无色油的化合物B6(1.2g,收率55%)。LCMS(m/z):478[M+23]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.94-3.09(m,3H),4.13-4.55(m,7H),5.00-5.31(m,4H),6.56-6.60(m,1H),6.94-6.98(m,1H),7.27-7.37(m,5H)。

[0413] 向化合物B6(1.2g,2.6mmol)的THF(40mL)溶液中添加吡咯烷(2mL,23.7mmol)并于50℃搅拌过夜。将混合物冷却之后,将该混合物用水(100mL)稀释,用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取,用水(100mL x 3)、盐水(100mL x 1)清洗,在无水Na_2SO_4之上干燥,以及使用硅胶柱色谱法(含于DCM的MeOH,4%v/v)纯化以获得作为白色固体的化合物B7(0.4g,36%)。LCMS(m/z):431[M+1]$^+$。

[0414] 向含于EtOH(20mL)和水(2mL)的化合物B7(400mg,0.93mmol)的溶液中添加LiOH·H_2O(120mg,2.79mmol)。将混合物回流搅拌达4h,继之以添加水(50mL)。将该混合物用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取,用盐水(50mL x1)清洗,在无水Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩以提供作为黄色固体的中间体B(300mg,收率100%)。LCMS(m/z):297[M+1]$^+$。

[0415] 中间体C

[0416]



[0417] rt下向化合物C1(50g,357mmol)的ACN(400mL)溶液中添加NBS(60.08g,360mmol)和HC(O)O$^-$$NH_4^+$(2.47mg,39mmol),然后rt下搅拌混合物达2h。去除溶剂并用乙酸乙酯(200mL)稀释之后,将该混合物用盐水清洗,在无水Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩以提供作为黄色固体的化合物C2(78g,收率100%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)7.48-7.23(m,2H),9.87(s,1H),10.89(s,1H)。

[0418] 于0℃向化合物C2(40g,183mmol)的THF(260mL)溶液逐滴添加aq.NaOH溶液(0.05N,720mL,37mmol),然后添加30％H_2O_2溶液(90mL)。rt下将混合物搅拌达2h,继之以添加第二部分30％H_2O_2(90mL)。搅拌达4h之后,将其冷却至0℃并添加aq.NaOH溶液(2N,112mL)直到达到pH10～11,然后将该混合物搅拌达0.5h并于0℃用浓HCl淬灭至pH2～3。将其用二氯甲烷(250mL x 3)萃取并用盐水(300mL x 2)清洗,在Na2SO4之上干燥,以及浓缩以提供作为黄色油的化合物C3(37g,收率98％)。LC-MS(m/z):205$[M-1]^-$。

[0419] 向含于DMF(450mL)的化合物C3(30g,146mol)、K_2CO_3(60.3g,437mol)的混合物中添加1,2-二溴乙烷(63mL,730mol)。于80℃将该混合物搅拌达4h。冷却至rt之后,将其过滤并用乙酸乙酯(100mL)清洗滤饼。将滤出物用水(900mL)稀释并用乙酸乙酯(400mL x 3)萃取。将有机层用水(900mL x 5)和盐水(900ml x 1)清洗,干燥,浓缩,以及通过硅胶(含于石油的乙酸乙酯,5％v/v)上柱色谱法纯化以提供作为无色油的化合物C4(20.4g,收率60％)。^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)4.35(s,4H),6.91(t,J＝8Hz,2H),7.33(s,1H)。

[0420] 在N_2下于-60℃向化合物C4(10.5g,45mmol)的THF(300mL)溶液中添加n-BuLi(2.4M,20mL,46.5mmol)并在这种条件下将其搅拌达0.5h。向其中添加化合物A4(6g,15mmol)的THF(10mL)溶液。在N_2下于-60℃将混合物搅拌达20min,用饱和的水性NH_4Cl溶液(200mL)淬灭,用乙酸乙酯(200mL x 3)萃取,用盐水(200mL x 1)清洗,在无水Na_2SO_4之上干燥,以及通过硅胶(含于石油的乙酸乙酯,10％v/v)上柱色谱法纯化以获得作为无色油的化合物C5(4.87g,收率66％)。LC-MS(m/z):490$[M+1]^+$。

[0421] 在N_2下于-60℃向化合物C5(4g,8.1mmol)的THF(50mL)溶液中添加三仲丁基硼氢化锂(16.3mL)。在相同的条件下将混合物搅拌达1h,之后用饱和的水性NH_4Cl溶液(50mL)淬灭。将其用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取,用盐水清洗,在无水Na_2SO_4之上干燥,以及通过硅胶(含于石油的乙酸乙酯,9％v/v)上柱色谱法纯化以收获作为无色油的化合物C6(4g,收率100％)。LC-MS(m/z):474$[M+1-18]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)3.77-3.83(m,2H),4.28(t,J＝8Hz,4H),4.92-5.05(m,2H),5.11(m,1H),5.38-5.57(m,1H),6.67-6.74(m,2H),7.29-7.36(m,5H)。

[0422] 于0℃向化合物C6(4.15g,8.4mmol)的THF(150mL)溶液中添加TBAF(1.1g,4.2mmol)并于rt下将其搅拌过夜。向混合物中添加水(100mL),用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取,用盐水(100mL x 2)清洗,在无水Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩以提供作为无色油的化合物C7(3.18g,收率100％)。LC-MS(m/z):360$[M+1-18]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)4.14-4.16(m,6H),4.91(s,2H),4.98(s,1H),5.47(d,J＝8Hz,2H),6.55-6.63(m,2H),7.17-7.26(m,5H)。

[0423] 于-40℃向化合物C7(3.18g,8.4mmol)和Et_3N(3.5mL,25.3mmol)的THF(80mL)溶液中添加MsCl(0.71mL,9.3mmol)并于-40℃将混合物搅拌达4h。向其中添加水(100mL),用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取,用盐水(100mL x 1)清洗,在无水Na_2SO_4之上干燥,以及通过硅胶(含于石油的乙酸乙酯,30％v/v)上柱色谱法纯化以提供作为无色油的化合物C8(1.35g,收率35％)。LC-MS(m/z):438$[M+1-18]^+$。

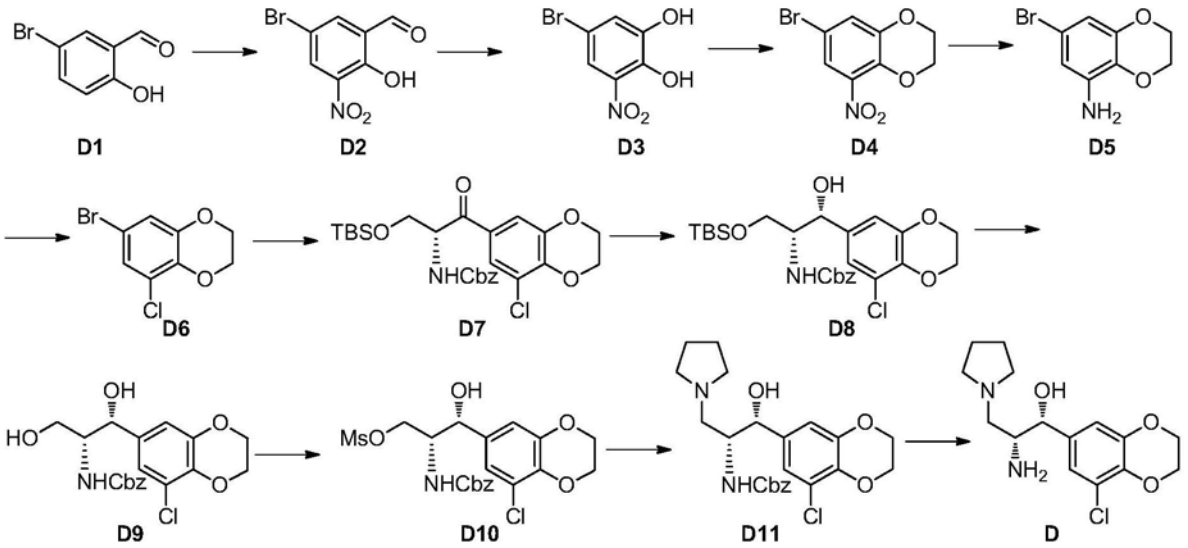
[0424] 向化合物C8(1g,3mmol)的THF(20mL)溶液中添加吡咯烷(2.66mL,30mmol)。于60℃将混合物搅拌过夜。向其中添加水(20mL),用乙酸乙酯(10mL x 3)萃取,用盐水(30mL x 1)

清洗，在无水Na_2SO_4之上干燥并在真空下浓缩以提供作为黄色油的化合物C9(900mg，粗制品)。LC-MS(m/z)：431[M+1]$^+$。

[0425] 向化合物C9(900mg，2.1mmol)的EtOH/水(20mL，9:1，v/v)溶液中添加LiOH·H_2O(264mg，6.3mmol)。将混合物回流达36h，然后用水(20mL)稀释。将其用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。将合并的有机层在无水Na_2SO_4之上干燥并在真空下浓缩以提供作为黄色油的中间体C(800mg，粗制品)。LC-MS(m/z)：297[M+1]$^+$。

[0426] 中间体D

[0427]



[0428] 于10℃向化合物D1(80g，266mmol)的CH_3CO_2H(400ml)溶液中添加发烟的HNO_3(24mL)并于32℃将该混合物搅拌达1h。添加水(200mL)并过滤混合物。将滤出物用水清洗以去除CH_3CO_2H并干燥以提供作为黄色固体的化合物D2(80g，收率82％)。LC-MS(m/z)：244[M-1]$^-$。

[0429] 于0℃向化合物D2(40g，163mmol)的THF(260mL)溶液中逐滴添加aq.NaOH溶液(0.05N，640mL，33mmol)和30％H_2O_2溶液(80mL)。rt下将混合物搅拌达2h。添加逐滴第二部分的30％H_2O_2(80mL)并将该混合物搅拌达4h。冷却至0℃之后，逐滴添加aq.NaOH溶液(2N，98mL)直到pH10～11。将该混合物搅拌达0.5h并于0℃用浓HCl淬灭直到pH 2～3。将该混合物用二氯甲烷(250mL x 3)萃取并用盐水(300mL x 2)清洗，在Na_2SO_4之上干燥，以及浓缩以提供作为黄色固体的化合物D3(37g，收率98％)。LC-MS(m/z)：232[M-1]$^-$；^{1}H-NMR($CDCl_3$，400MHz)主要特征峰值：δ(ppm)7.17(s，1H)，7.48(s，1H)，10.59(s，2H)。

[0430] 向含于DMF(500mL)的化合物D3(32g，137mol)和K_2CO_3(73g，549mol)的混合物中添加1，2-二溴乙烷(147mL，343mol)。于80℃将该混合物搅拌达4h。冷却至rt之后，将该混合物过滤并用乙酸乙酯(100mL)清洗滤饼。将滤出物用水(900mL)稀释并用乙酸乙酯(400mL x 3)萃取。将有机层用水(900mL x 5)和盐水(900ml x 1)清洗，干燥，浓缩，以及通过硅胶(含于石油的乙酸乙酯，5％v/v)上柱色谱法纯化以收获作为无色油的化合物D4(30g，收率84％)。^{1}H-NMR($CDCl_3$，400MHz)主要特征峰值：δ(ppm)4.35(s，4H)，6.91(t，J＝8Hz，2H)，7.33(s，1H)。

[0431] 向化合物D4(11g，42.5mmol)的EtOH(200mL)溶液中添加HCl(7mL)。在0.5h内添加

Fe(7.1g,127mmol)。然后添加HCl以达到pH 3-4。于100℃将混合物搅拌达2h。冷却至rt之后,逐滴添加10%NaOH aq直到pH 10～11。将该混合物过滤并用THF清洗滤饼。使滤出物冷凝并用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取,用盐水(200mL x 1)清洗,在无水Na_2SO_4之上干燥,浓缩,以及通过硅胶(含于石油的乙酸乙酯,20%v/v)上柱色谱法纯化以获得作为白色固体的化合物D5(9g,收率93%)。LC-MS(m/z):230$[M+1]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)4.23-4.27(m,4H),6.46(d,J=8Hz,2H)。

[0432] 将含于H_2O(15mL)和浓缩的HCl(4mL,48mmol)的D5(3.3g,14.7mmol)的溶液冷却至5℃。逐滴添加$NaNO_2$(1.09g,15.8mmol)的H_2O(7mL)溶液。然后将重氮盐的棕色溶液逐滴添加到CuCl(2.96g,28.4mmol)的浓缩的HCl(5mL)溶液中,维持内部温度约为10℃。然后用H_2O(120ml)稀释混合物并在rt下将该溶液搅拌达另外的1h。将产物萃取到乙酸乙酯(50mL x 3)中,用盐水(200mL x 1)清洗,在无水Na_2SO_4之上干燥,浓缩,以及通过硅胶(含于石油的乙酸乙酯,20%v/v)上柱色谱法纯化以获得作为白色固体的化合物D6(1.9g,收率53%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)4.26(t,J=8Hz,2H),4.34(t,J=8Hz,2H),6.95(s,1H),7.08(s,1H)。

[0433] 在N_2下于-60℃向化合物D6(8.05g,32mmol)的THF(300mL)溶液中添加n-BuLi(2.4M,14mL,29.4mmol)并搅拌达0.5h。然后向其中添加化合物A6(4.3g,11mmol)的THF(10mL)溶液。在N_2下于-60℃将混合物搅拌达20min,用饱和的水性NH_4Cl溶液(200mL)淬灭,用乙酸乙酯(200mL x 3)萃取,用盐水(200mL x 1)清洗,在无水Na_2SO_4之上干燥,通过硅胶(含于石油的乙酸乙酯,10%v/v)上柱色谱法纯化以收获作为无色油的化合物D7(4.87g,收率66%)。LC-MS(m/z):506$[M+1]^+$。

[0434] 在N_2下于-60℃向化合物D7(4.5g,8.8mmol)的THF(50mL)溶液中添加三仲丁基硼氢化锂(17.7mL)。搅拌达1h之后,将混合物用饱和的水性NH_4Cl溶液(50mL)淬灭,用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取,用盐水清洗,在无水Na_2SO_4之上干燥,以及通过硅胶(含于石油的乙酸乙酯,20%v/v)上柱色谱法纯化以提供作为白色固体的化合物D8(3.8g,收率85%)。LC-MS(m/z):490$[M+1-18]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)0.90(s,9H),3.77-3.85(m,2H),4.25(s,2H),4.34(s,2H),4.90(s,1H),5.01-5.12(m,2H),5.40(d,J=8Hz,1H),6.80(s,1H),6.97(s,1H),7.32-7.36(m,5H)。

[0435] 于0℃向化合物D8(3.8g,7.5mmol)的THF(150mL)溶液中添加TBAF(1g,3.8mmol)并于rt下将其搅拌过夜。向混合物中添加水(100mL),用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取,用盐水(100mL x 2)清洗,在无水Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩以收获作为无色油的D9(2.81g,收率100%)。LC-MS(m/z):376$[M+1-18]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)3.72-3.80(m,2H),4.23(s,2H),4.31(s,2H),4.69-4.86(m,1H),5.02-5.15(m,2H),5.51(d,J=8Hz,1H),6.75-6.96(m,2H),7.29-7.36(m,5H)。

[0436] 于-40℃向化合物D9(1.4g,3.6mmol)和TEA(1.5mL,10.8mmol)的THF(30mL)溶液中添加MsCl(0.31mL,3.9mmol)。于-0℃搅拌达4h之后,添加水(50mL)并将产物萃取到乙酸乙酯(50mL x 3)中,将其用盐水(100mL x 1)清洗并在无水Na_2SO_4之上干燥。将该产物通过硅胶(含于石油的乙酸乙酯,50%v/v)上柱色谱法纯化以提供作为白色固体的化合物D10(756mg,收率45%)。LC-MS(m/z):454$[M+1-18]^+$。

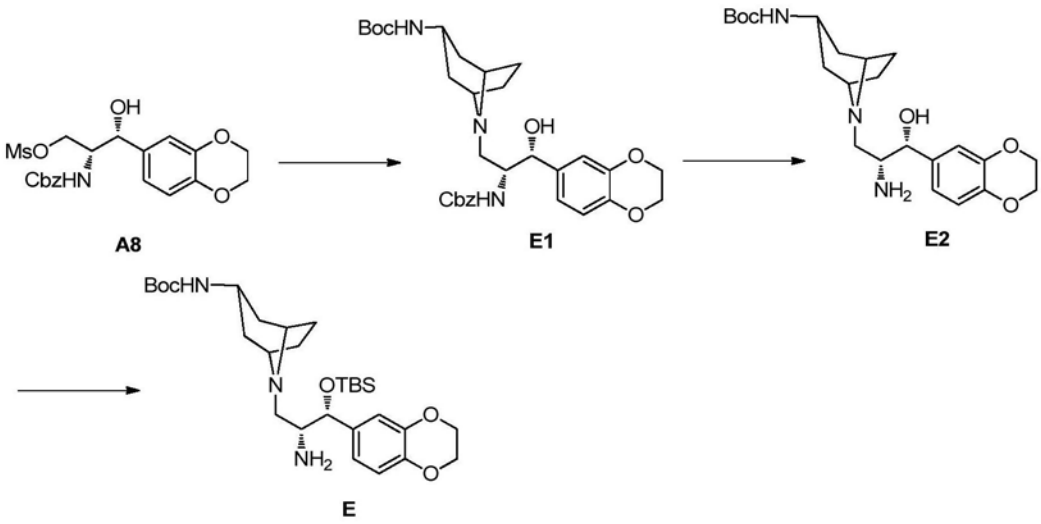
[0437] 向化合物D10(756mg,1.6mmol)的THF(20mL)溶液中添加吡咯烷(1.4mL,16mmol)。

于60℃将该混合物搅拌过夜。向其中添加水(20mL)，用乙酸乙酯(10mL x 3)萃取，用盐水(30mL x 1)清洗，在无水Na_2SO_4之上干燥，以及在真空下浓缩以提供作为白色固体的粗制品化合物D11(715mg，粗制品)。LC-MS(m/z):447$[M+1]^+$。

[0438] 向化合物D11(714mg，1.6mmol)的EtOH/水(24mL，2:1，v/v)溶液中添加$LiOH \cdot H_2O$(672mg，16mmol)。将混合物回流达24h，之后添加水(20mL)。将其用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。将合并的有机层在无水Na_2SO_4之上干燥并在真空下浓缩以提供作为黄色油的粗制品中间体D(620mg，粗制品)。LC-MS(m/z):313$[M+1]^+$。

[0439] 中间体E

[0440]



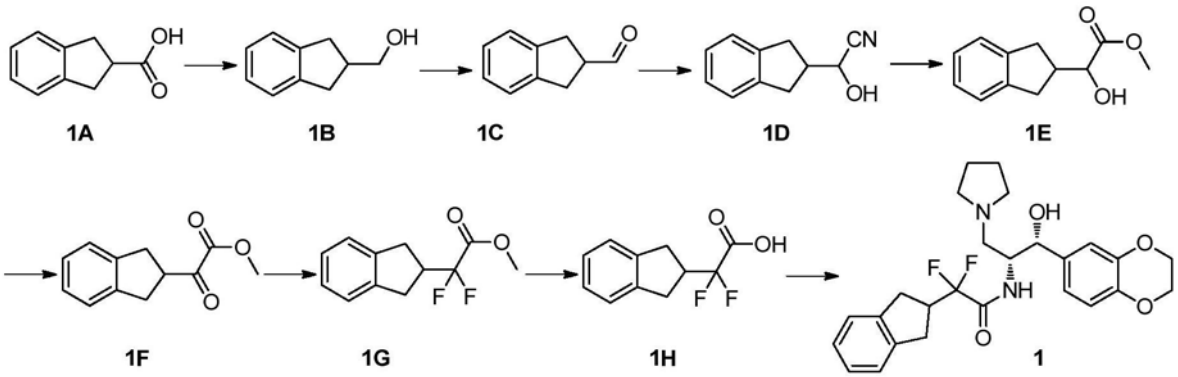
[0441] 于60℃将含于ACN(30mL)的化合物A8(1.00g，2.29mmol mmol)、叔-丁基-8-氮杂-双环[3.2.1]辛烷-3-基氨基甲酸酯(1.96g，6.86mmol)和K_2CO_3(1.58g，11.45mmol)的悬浮液搅拌过夜。将混合物用乙酸乙酯(150mL)稀释并蒸发以提供作为无色油的化合物E1(1.20g，收率92％)。LCMS(m/z):568$[M+1]^+$。

[0442] 于80℃将含于H_2O/EtOH(10/50mL)的化合物E1(1.20g，2.12mmol)和NaOH(423mg，10.58mmol)的混合物搅拌过夜。将该混合物用乙酸乙酯(150mL)稀释，用水和盐水清洗，以及通过制备型HPLC纯化以收获作为无色油的化合物E2(980mg，收率100％)。LCMS(m/z):433$[M+1]^+$。

[0443] rt下向化合物E2(980mg，2.26mmol)和咪唑(461mg，6.78mmol)的THF(10mL)溶液中添加TBDMSCl(678mg，4.53mmol)。rt下搅拌混合物达2h。将其用乙酸乙酯(150mL)稀释，用水和盐水清洗，用无水Na_2SO_4干燥，以及蒸发以提供作为无色油的中间体E(1.10g，收率89％)，其被直接用于下一步骤。LCMS(m/z):548$[M+1]^+$。

[0444] 实施例1

[0445]



[0446] 于-78℃向化合物1A(2.75g,17mmol)的DCM(40mL)搅拌溶液中添加THF-硼烷(1M,20mL,20mmol)。允许所得的混合物在1h之内温热至rt。向该混合物中添加MeOH(8mL)并将其加热回流达2h。用aq.$NaHCO_3$(20mL)稀释,在搅拌下将该混合物缓慢地倒入碎冰。然后用EtOAc(20mL x 3)萃取该混合物。将合并的有机层在Na_2SO_4之上干燥并浓缩以提供粗制品,其通过硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从1%至25%v/v)上柱色谱法纯化以收获作为白色固体的化合物1B(2.4g,收率96%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.79-2.75(m,3H),3.01-3.08(m,2H),3.61-3.64(m,2H),7.10-7.23(m,4H)。

[0447] rt下将化合物1B(200mg,1.4mmol)和戴斯-马丁试剂(688mg,1.6mmol)的二氯甲烷(20mL)溶液搅拌达4h。将所得的溶液倒入其中事先溶解有五水硫代硫酸钠的饱和的碳酸氢钠(20mL)溶液。用力搅拌15min之后,收集有机相并用二乙基醚(10mL x 3)萃取水相。将合并的有机层干燥并蒸发以提供粗制品,其通过硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从1%至4%v/v)上柱色谱法纯化以提供作为黄色油的化合物1C(190mg,收率96%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)3.05-3.23(m,5H),7.06-7.15(m,4H),9.67(s,1H)。

[0448] 将化合物1C(292mg,2mmol)加入到焦亚硫酸钠(196mg,4mmol)的水(3mL)溶液中。rt下将混合物用力搅拌达2h以及添加氰化钠(380mg,2mmol)之后,然后搅拌达1h。用二乙基醚(20mL x 3)萃取该混合物。将合并的有机层用盐水(20mL)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩以提供作为黄色油的粗制品1D(316mg,收率91%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.89-3.01(m,3H),3.14-3.24(m,2H),4.41-4.43(d,J=8Hz,1H),7.16-7.26(m,4H)。

[0449] 将化合物1D(300mg,1.7mmol)的HCl/MeOH(3M,2mL)溶液加热回流达18h。将混合物通过蒸发浓缩并通过硅胶上柱色谱法纯化以提供化合物1E(116mg,收率32%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.85-3.01(m,6H),3.75(s,3H),4.28(s,1H),7.11-7.19(m,4H)。

[0450] rt下将化合物1E(550mg,2.70mmol)和戴斯-马丁试剂(1.3g,3.2mmol)的二氯甲烷(20mL)溶液搅拌达4h。将悬浮液用二乙基醚(60mL)稀释,之后缓慢地倒入其中包含预溶解的五水硫代硫酸钠(1.6g,6.4mmol)的饱和的碳酸氢钠(20mL)溶液。用力搅拌15min之后,收集有机相并用二乙基醚(10mL x 3)萃取水相。将合并的有机层干燥并蒸发以提供作为黄色油的粗制品1F(500mg,收率92%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)3.24-3.26(d,J=4Hz,4H),3.89-3.91(m,3H),4.01-4.05(m,1H),7.14-7.20(m,4H)。

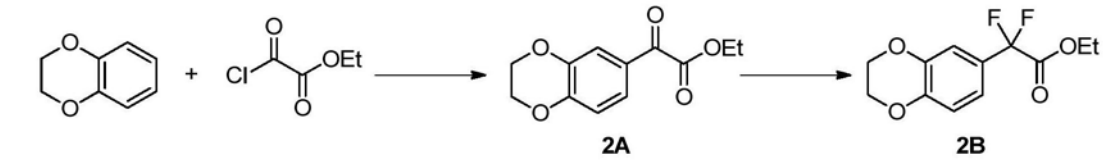
[0451] 于0℃向化合物1F(200mg,1mmol)的DCM(4mL)搅拌溶液中添加DAST(0.8mL,

6mmol)。rt下将所得的混合物搅拌达24h。在搅拌下将该混合物缓慢地倒入碎冰。将该混合物搅拌达30min,然后用DCM(10mL x3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩以提供粗制品。通过制备型TLC(作为洗脱剂的石油醚)纯化该粗制品以提供化合物1G(80mg,收率36%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.98-3.19(m,5H),3.74(s,3H),7.07-7.17(m,4H)。

[0452] 向化合物1G(140mg,0.6mmol)的EtOH(2mL)和H_2O(2mL)的搅拌溶液中添加冰浴的LiOH·H_2O(50mg,1.2mmol)。rt下将所得的混合物搅拌达2h,继之以用2M HCl酸化至pH 2。用EtOAc(20mL x 2)萃取该混合物。将合并的有机层在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩以提供作为黄色油的化合物1H(130mg,收率100%)。LC-MS(m/z):211[M-1]$^-$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)3.09-3.12(m,5H),7.13-7.18(m,4H)。

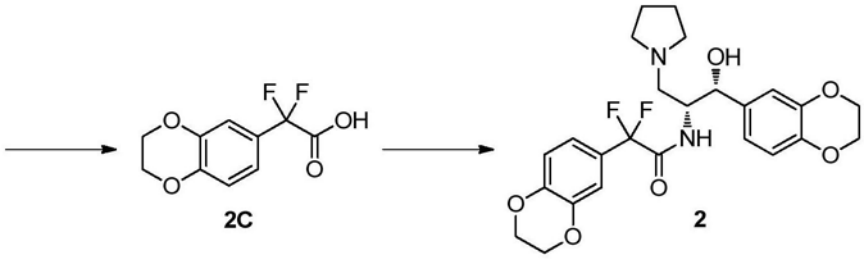
[0453] 向含于DMF(3mL)的化合物1H(31.8mg,0.15mmol)和中间体A(62.55mg,0.23mmol)的搅拌混合物中添加HOBt(30mg,0.25mmol)和EDCI(43.2mg,0.23mmol)。rt下将所得的混合物搅拌过夜。将该混合物用水(15mL)稀释,以及用EtOAc(15mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩以提供粗制品。通过制备型HPLC纯化该粗制品以提供作为白色固体的化合物1的三氟乙酸盐(11.1mg,收率15.5%)。LC-MS(m/z):473[M+1]$^+$;1H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.62(s,4H),2.16(s,4H),2.58-2.64(m,2H),2.85-3.09(m,4H),3.52-3.57(m,1H),3.52-3.57(m,1H),4.11-4.21(m,4H),4.39-4.41(m,1H),5.16(s,1H),6.80-6.90(m,3H),7.13-7.15(t,J=4Hz,4H),7.37-7.39(d,J=8Hz,1H)。

[0454] 实施例2



2A 2B

[0455]



2C 2

[0456] 于0℃向$AlCl_3$(26.7g,200mmol)的DCM(100mL)的搅拌悬浮液中逐滴添加乙基2-氯代-2-氧代乙酸酯(27.3g,200mL)。于0℃搅拌达30min之后,于0℃将2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英(13.6g,100mmol)逐滴添加到混合物中。rt下将所得的混合物搅拌达3h,倒入冰水(300mL)中,然后用DCM(150mL x 3)萃取。将合并的有机层用aq.$NaHCO_3$(200mL)、盐水(200mL)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩以提供粗制品。通过硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从5%至10%v/v)上柱色谱法纯化该粗制品以收获作为黄色固体的化合物2A(18g,收率76%)。LC-MS(m/z):162[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.40-1.43(t,J=7.2Hz,3H),4.28-4.33(m,2H),4.34-4.36(m,2H),4.40-4.45(m,2H),6.94-6.96(dd,J=7.6,1.6Hz,1H),7.54-7.56(m,2H)。

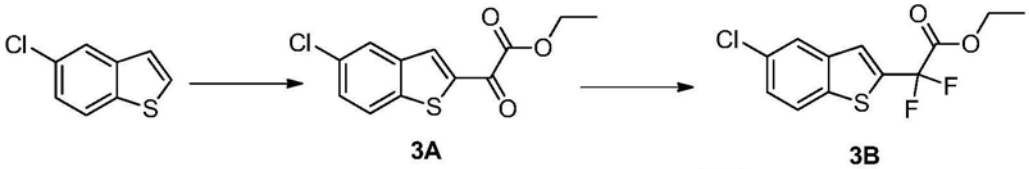
[0457] 于0℃向化合物2A(4.72g,20mmol)的DCM(50mL)搅拌溶液中添加DAST(16.1g,

100mmol)。rt下将所得的混合物搅拌达24h并在搅拌下缓慢地倒入碎冰。将该混合物搅拌达30min,然后用DCM(40mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩以提供粗制品。通过硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从0%至3%v/v)上柱色谱法纯化该粗制品以提供作为黄色油的化合物2B(4.28g,收率83%)。LC-MS(m/z):259$[M+1]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.29-1.33(t,J=7.2Hz,3H),4.26-4.32(m,6H),6.90-6.92(d,J=8.0Hz,1H),7.07-7.12(dd,J=7.6,2.4Hz,1H),7.12-7.13(d,J=2.0Hz,1H)。

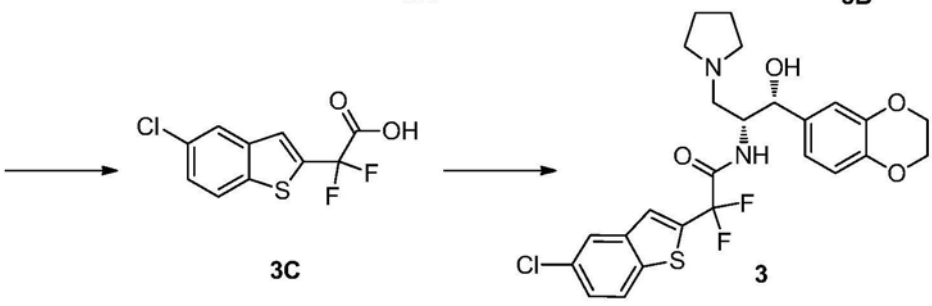
[0458] 向化合物2B(4.28g,16.59mmol)的THF(20mL)和H_2O(20mL)的搅拌溶液中添加冰浴的LiOH·H_2O(1.393g,33.18mmol)。rt下将所得的混合物搅拌达16h。减压去除THF。将残余物用水(20mL)稀释,用2M HCl酸化至pH 2,然后用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机层在Na_2SO_4之上干燥并浓缩以提供作为淡黄色固体的化合物2C(3.8g,收率98%)。LC-MS(m/z):211$[M-19]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)4.28-4.30(t,J=4.4Hz,4H),6.98-7.04(m,3H)。

[0459] 向含于DMF(1mL)的化合物2C(23mg,0.1mmol)和中间体A(41.7mg,0.15mmol)的搅拌混合物中添加HOBt(20mg,0.15mmol)和EDCI(30mg,0.15mmol)。rt下将所得的混合物搅拌过夜。将该混合物用水(10mL)稀释并用EtOAc(10mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩以提供粗制品。通过制备型HPLC纯化该粗制品以提供作为白色固体的化合物2的三氟乙酸盐(18.9mg,收率39%)。LC-MS(m/z):491$[M+1]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.07(s,3H),2.86(s,1H),3.00(s,1H),3.46(s,2H),3.76(s,2H),4.20-4.25(m,8H),4.37(s,1H),5.05(s,1H),6.72-6.81(m,4H),6.91(s,1H),7.65(s,1H),11.67(s,1H)。

[0460] 实施例3



[0461]



[0462] 于-78℃向5-氯代苯并[b]噻吩(2.00g,11.83mmol)的THF(50mL)溶液中逐滴添加含于THF的n-BuLi(5.20mL,13.01mmol)。然后于-50℃将其搅拌达1h。于-78℃将草酸二乙酯(4.32g,29.58mmol)快速添加到混合物中。于-50℃将该混合物搅拌达1h。将其用乙酸淬灭,用乙酸乙酯(200mL)稀释,用水和盐水清洗,用无水Na_2SO_4干燥,以及蒸发以提供残余物,将其用石油醚清洗以获得作为淡黄色固体的化合物3A(2.60g,收率82%)。LCMS:269$[M+1]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.46(t,J=7.6Hz,3H),4.45-4.51(m,2H),7.48(d,J=8.8Hz,1H),7.82(d,J=8.8Hz,1H),7.92(s,1H),8.37(s,1H)。

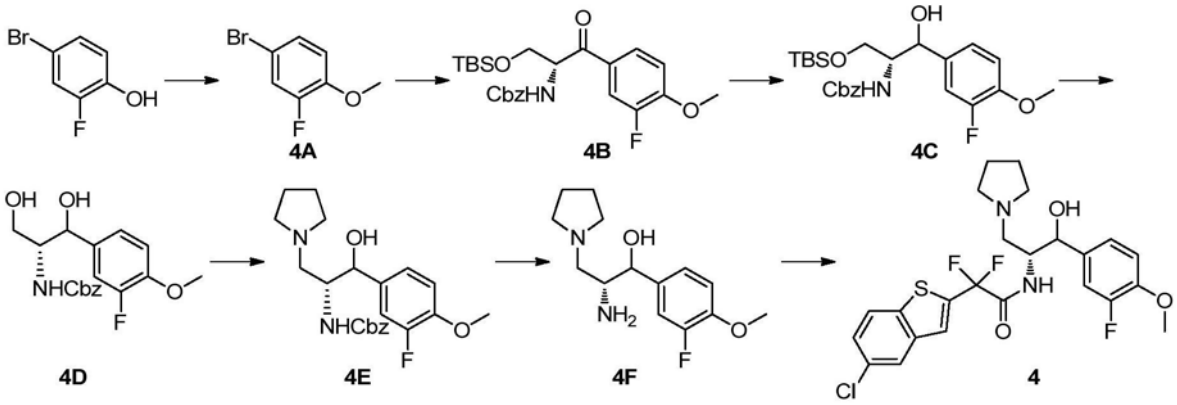
[0463] rt下向化合物3A(600mg,2.25mmol)的DCM(120mL)溶液中逐滴添加DAST(1.5mL,11.19mmol)。rt下搅拌混合物过夜。然后用冰将其淬灭,用乙酸乙酯(150mL)稀释,用水和盐水清洗,用无水Na_2SO_4干燥,以及蒸发以收获作为黄色油的化合物3B(420mg,收率64%)。LCMS:291$[M+1]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.37(t,J=7.2Hz,3H),4.35-4.41(m,2H),7.38(d,J=8.8Hz,1H),7.58(s,1H),7.77-7.82(m,2H)。

[0464] rt下将化合物3B(420mg,1.45mmol)和LiOH·H_2O(122mg,2.90mmol)的THF/MeOH/H_2O(10/10/5mL)溶液搅拌达2h。用浓HCl将混合物调节至pH 2,用乙酸乙酯(150mL)稀释,用水和盐水清洗,用无水Na_2SO_4干燥,以及蒸发以提供作为白色固体的化合物3C(400mg,收率100%)。LCMS:261$[M-1]^-$。

[0465] rt下将含于DCM(5mL)的中间体A(80mg,0.29mmol)、化合物3C(94mg,0.34mmol)、EDCI(84mg,0.44mmol)、HOBt(59mg,0.44mmol)和DIPEA(0.2mL)的混合物搅拌过夜。然后将其用乙酸乙酯(150mL)稀释,用水和盐水清洗,通过制备型HPLC纯化以提供作为白色固体的化合物3(50mg,收率33%)。LCMS:523$[M+1]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.14(br s,4H),2.59(br s,4H),2.89-3.03(m,2H),3.45-3.51(m,2H),3.82(br s,2H),4.00-4.16(m,4H),4.44(br s,1H),5.15(s,1H),6.72-6.82(m,3H),7.10(s,1H),3.37(d,J=10.4Hz,1H),7.70-7.78(m,2H),11.95(s,1H)。

[0466] 实施例4

[0467]



[0468] 向4-溴代-2-氟苯酚(15g,78.5mmol)的DMF(200mL)溶液中添加K_2CO_3(32.25g,235.6mmol)、CH_3I(12.3mL,96.3mmol)。rt下搅拌混合物过夜。将水(500mL)添加到该混合物中并将该混合物用乙酸乙酯(200mL x 3)萃取,在无水Na_2SO_4之上干燥,以及通过硅胶(石油100%)上柱色谱法纯化以获得作为无色油的化合物4A(11.3g,70%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)3.86(s,3H),6.83(t,J=8.8Hz,1H),7.20(m,2H)。

[0469] 在N_2下于-60℃向化合物4A(11g,53.7mmol)的THF(250mL)溶液中添加n-BuLi(2.5M,22.2mL,55.5mmol)。在N_2下于-0℃将混合物搅拌达0.5h。然后向其中添加中间体A4(7.1g,17.9mmol)的THF(50mL)溶液。在N_2下于-60℃将该混合物搅拌达另5min,之后用饱和的水性NH_4Cl溶液(200mL)淬灭。将该混合物用乙酸乙酯(200mL x 3)萃取,用盐水(200mL x 1)清洗,在无水Na_2SO_4之上干燥,以及通过二氧化硅(含于石油的乙酸乙酯,9%v/v)上柱色谱法纯化以收获作为无色油的化合物4B(7.1g,86%)。LCMS:462$[M+1]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)-0.14(s,3H),-0.12(s,3H),0.75(s,9H),3.89(m,1H),3.96

(m,4H),5.13(s,2H),5.29(m,1H),5.89(m,1H),7.01(m,1H),7.35(m,5H),7.73(m,2H)。

[0470] 在N_2下于-60℃向化合物4B(7.1g,15.4mmol)的THF(100mL)溶液中添加三仲丁基硼氢化锂(31mL)并在N_2下于-60℃搅拌达1h。将混合物用饱和的水性NH_4Cl溶液(100mL)淬灭并用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取,用盐水清洗,在无水Na_2SO_4之上干燥,然后通过硅胶(含于石油的乙酸乙酯,9%v/v)上柱色谱法纯化以提供作为无色油的化合物4C(6.7g,94%)。LCMS:446$[M+1-18]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)0.03(m,6H),0.90(d,9H),3.68(m,1H),3.88(m,5H),4.89(m,1H),5.04(m,2H),5.39(m,1H),6.88(m,1H),7.03(m,1H),7.12(m,1H),7.30(m,5H)。

[0471] 于0℃向化合物4C(6.7g,13.6mmol)的THF(250mL)溶液中添加TBAF(1.8g,6.8mmol)并rt下搅拌过夜。向混合物中添加水(200mL),用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取,用盐水(200mL x 1)清洗,在无水Na_2SO_4之上干燥,浓缩以获得作为黄色油的化合物4D(5g,98%)。LCMS:332$[M+1-18]^+$。

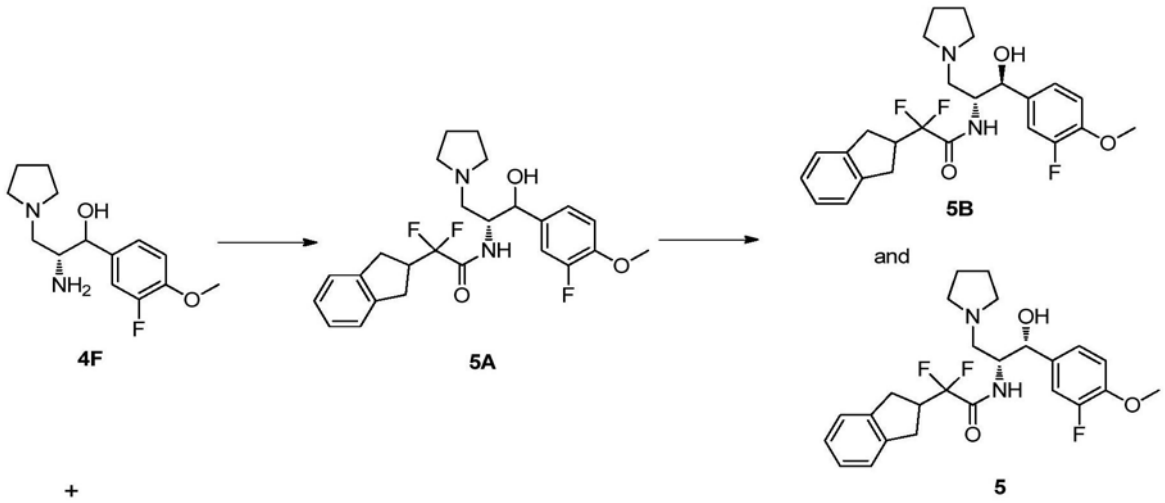
[0472] 于-60℃向化合物4D(5g,14.3mmol)和TEA(6mL,42.9mmol)的THF(80mL)溶液中添加MsCl(1.2mL)并于-60℃搅拌达2h。向混合物中添加吡咯烷(12mL,143mmol)并于50℃搅拌过夜。将该混合物冷却之后,添加水(200mL)。用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取该混合物。将合并的有机层用盐水(200mL x 1)清洗,以及在无水Na_2SO_4之上干燥。通过制备型HPLC纯化粗制品以获得作为无色油的化合物4E(1.9g,33%)。LCMS:403$[M+1]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.78(m,4H),2.64(m,6H),3.88(m,4H),5.03(m,4H),6.89(m,1H),6.70(m,1H),7.11(m,1H),7.28(m,5H)。

[0473] 向化合物4E(1.9g,4.7mmol)的MeOH(30mL)溶液中添加$Pd(OH)_2$(660mg,4.7mmol)。在H_2下rt下搅拌混合物过夜。将该混合物过滤并将滤出物浓缩以获得作为无色油的化合物4F(1.2g,95%)。LCMS:269$[M+1]^+$。

[0474] 向含于DCM(10mL)的化合物4F(194mg,0.74mmol)的混合物中添加EDCI(213mg,1.11mmol)、HOBt(150mg,1.11mmol)和化合物3C(200mg,0.74mmol)并rt下搅拌过夜。然后向其中添加水(50mL),用DCM(20mL x3)萃取,在无水Na_2SO_4之上干燥,通过制备型HPLC纯化以提供作为白色固体的4(50mg,14%)。LCMS:514$[M+1]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.88(m,2H),2.02(m,2H),3.12(m,2H),3.49(s,3H),3.56(m,4H),4.28(m,1H),4.48(d,J=9.2Hz,1H),6.06(br,1H),6.71(t,J=8.8Hz,1H),6.93(d,J=8Hz,1H),7.05(dd,1H),7.20(s,1H),7.52(dd,1H),7.95(d,J=2.4Hz,1H),8.07(d,J=8.4Hz,1H),9.23(m,1H),9.78(br,1H)。

[0475] 实施例5

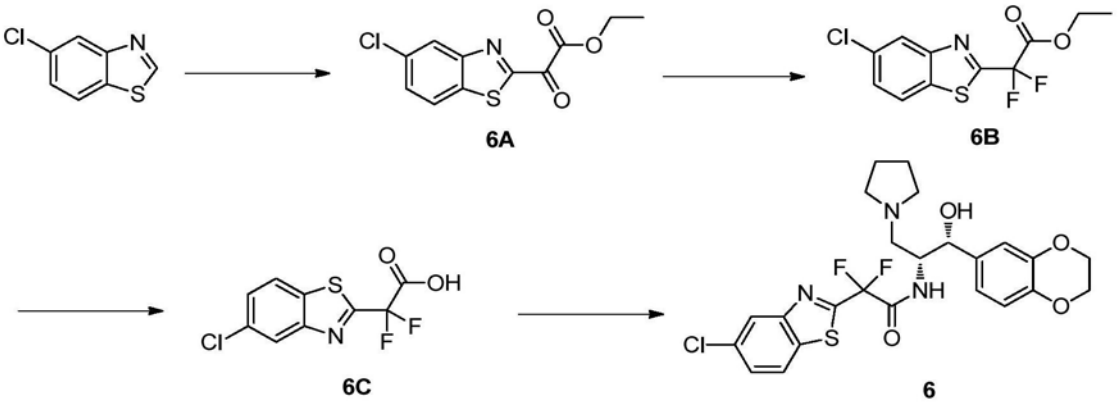
[0476]



[0477] 向含于DCM(10mL)的化合物4F(157mg,0.74mmol)的混合物中添加EDCI(213mg,1.11mmol)、HOBt(150mg,1.11mmol)和化合物1H(200mg,0.74mmol)并rt下搅拌过夜。将水(50mL)添加到该混合物中,然后用DCM(20mL x 3)将其萃取。将合并的有机相在无水Na_2SO_4之上干燥并蒸发以去除溶剂。将残余物通过制备型HPLC纯化以收获作为白色固体的5(30mg,收率9%)。LCMS:463$[M+1]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.88(m,2H),2.03(m,2H),3.10(m,2H),3.54(m,5H),3.76(s,3H),4.31(m,1H),4.50(d,J=7.2Hz,1H),6.09(br,1H),7.13(m,7H),8.86(d,J=8.8Hz,1H),9.51(br,1H)。

[0478] 实施例6

[0479]



[0480] 在氮的保护下于-78℃向5-氯代苯并[d]噻唑(500mg,2.95mmol)的THF(20mL)溶液中添加n-BuLi(1.42ml,3.54mmol)。于-78℃将混合物搅拌达1h,然后向该混合物中添加草酸二乙酯(1.08g,7.37mmol)并于-78℃搅拌达另外的一小时。用饱和水性NH_4Cl淬灭反应。将有机相分离并用盐水清洗,在无水Na_2SO_4之上干燥,以及用硅胶(含于石油的乙酸乙酯20%v/v)上柱色谱法纯化以提供作为黄色固体的化合物6A(200mg,收率25%)。LCMS(m/z):288$[M+18]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.46(t,J=7.2Hz,3H),4.54(q,J=7.2Hz,2H),7.57(dd,J=2.0,8.8Hz,1H),7.95(d,J=8.8Hz,1H),8.27(d,J=2.0Hz,1H)。

[0481] 在N2下于0℃向化合物6A(170mg,0.63mmol)的DCM(10mL)溶液中添加DAST(305mg,1.89mmol)并于15℃搅拌过夜。将反应混合物倒入100mL的冰-水并用DCM(50mL x 3)萃取。

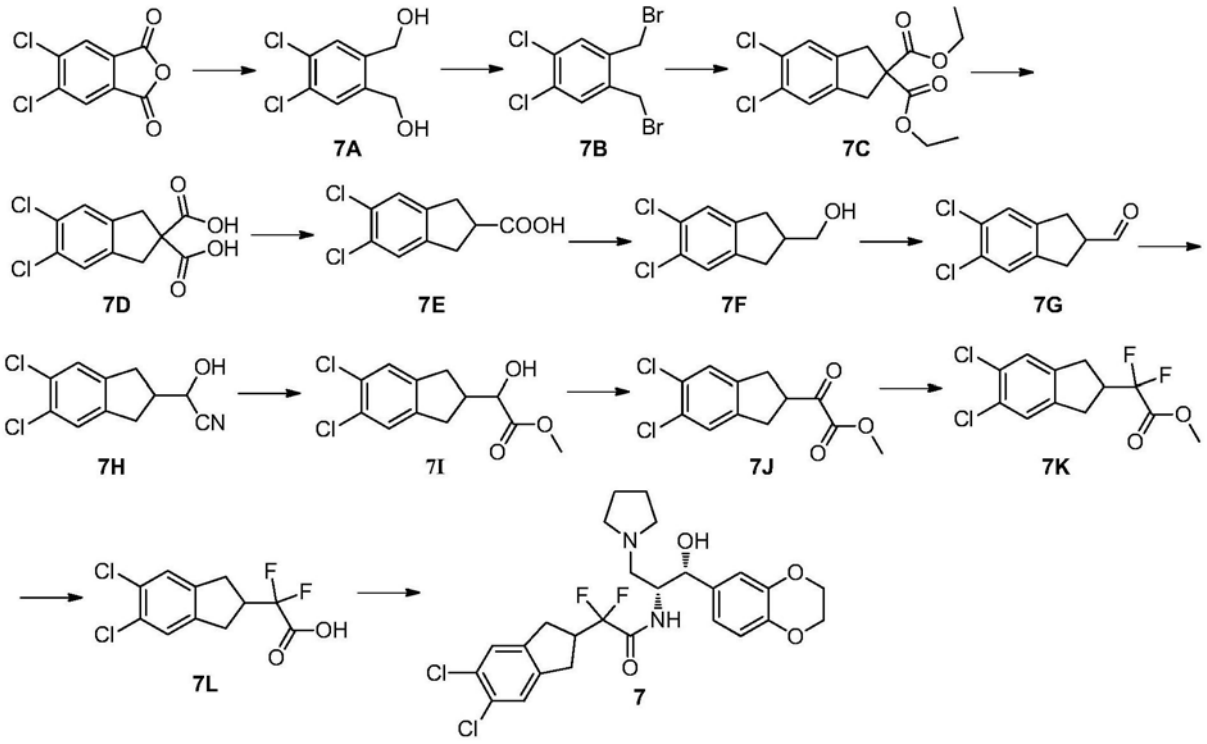
将合并的有机相用盐水清洗，以及在无水Na_2SO_4之上干燥，以及通过硅胶(含于石油的乙酸乙酯，9％v/v)上柱色谱法纯化以收获作为黄色油的化合物6B(105mg，收率52％)。LCMS(m/z)：292[M+1]$^+$；^{1}H-NMR($CDCl_3$，400MHz)主要特征峰值：δ(ppm)1.27(t，J＝7.2Hz，3H)，4.43(q，J＝7.2Hz，2H)，7.72(dd，J＝2.0，8.8Hz，1H)，8.36(m，2H)。

[0482] 向化合物6B(105mg，0.36mmol)的THF/MeOH/水(6mL，1：1：1，v/v/)溶液中添加LiOH·H_2O(15mg)。于25℃将混合物搅拌达2h。去除溶剂并用1N HCl调节pH至7之后，将该混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释，用水、盐水清洗，以及在无水Na_2SO_4之上干燥。将粗制品不经进一步的纯化而用于下一步骤。获得作为黄色油的化合物6C(95mg，收率99％)。LCMS(m/z)：264[M+1]$^+$；^{1}H-NMR($CDCl_3$，400MHz)主要特征峰值：δ(ppm)7.51(dd，J＝1.6，8.8Hz，1H)，7.90(d，J＝8.84Hz，1H)，8.14(d，J＝1.6Hz，1H)。

[0483] 向含于DCM(10mL)的化合物6C(95mg，0.36mmol)的混合物中添加EDCI(104mg，0.54mmol)、HOBt(73mg，0.54mmol)和中间体A(100mg，0.36mmol)并于25℃搅拌过夜。将该混合物用水(5mL)稀释，用DCM(20mL x 3)萃取。将有机相在无水Na_2SO_4之上干燥并用制备型HPLC纯化以提供作为无色油的化合物6(10mg，收率6％)。LCMS(m/z)：524[M+1]$^+$；^{1}H-NMR($CDCl_3$，400MHz)主要特征峰值：δ(ppm)1.91(m，4H)，2.75(m，2H)，2.93-3.01(m，6H)，3.23(m，2H)，4.24(s，4H)，4.63(d，J＝9.6Hz，1H)，6.80(m，2H)，7.41(d，J＝8.4Hz，1H)，7.83(d，J＝8.8Hz，1H)，7.93(d，J＝2.0Hz，1H)。

[0484] 实施例7

[0485]



[0486] 于0℃向5，6-二氯异苯并呋喃-1，3-二酮(12.00g，55.30mmol)的THF(300mL)溶液中小心地添加$LiAlH_4$(3.15g，82.95mmol)。rt下搅拌混合物过夜。然后用水(13mL)、15％水性NaOH(3.2mL)将其淬灭。过滤之后，将滤出物蒸发至干以收获作为白色固体的化合物7A(11.20g，收率98％)。LCMS：207[M+1]$^+$，^{1}H-NMR(DMSO-d_6，400MHz)主要特征峰值：δ(ppm)4.47

(d,J＝5.6Hz,4H),5.34(t,J＝5.6Hz,2H),7.57(s,2H)。

[0487] 于90℃将含于浓HBr(100mL)的化合物7A(4.80g,23.2mmol)的悬浮液搅拌过夜。将混合物用乙酸乙酯(100mL)和石油醚(100mL)稀释,用水和盐水清洗,浓缩,然后通过硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,8%v/v)上二氧化硅色谱法纯化以提供作为淡黄色固体的化合物7B(5.20g,收率68%)。LCMS:333[M+1]$^+$,^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)4.55(s,4H),7.47(s,2H)。

[0488] 向化合物7B(5.88g,36.8mmol)的THF(300mL)溶液中添加NaH(882mg,36.8mmol)。rt下搅拌混合物达10min。然后将丙二酸二乙酯(12.20g,36.75mmol)添加到该混合物中。搅拌达20min之后,添加另外部分的NaH(882mg,36.8mmol)。于rt搅拌过夜之后,将该混合物蒸发至干以提供作为白色固体的化合物7C(12.6g,收率100%)。LCMS:331[M+1]$^+$。

[0489] rt下将含于THF/MeOH/H_2O(100/100/50mL)的化合物7C(12.6g,38.2mmol)和LiOH·H_2O(5.80g,0.15mol)的混合物搅拌过夜。通过去除溶剂将该混合物冷凝并用浓HCl调节至pH 1。将沉淀物过滤以获得作为白色固体的化合物7D(11.2g,收率100%)。LCMS:273[M-1]$^-$,^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)3.47(s,4H),7.57(s,2H),13.16(s,2H)。

[0490] 于130℃将含于DMSO(100mL)的化合物7D(4.80g,17.5mmol)和NaCl(4.80g)的混合物搅拌达5h。将该混合物用乙酸乙酯(200mL)稀释,用水和盐水清洗,用无水Na_2SO_4干燥,以及蒸发至干以提供作为白色固体的化合物7E(3.40g,收率84%)。LCMS:229[M-1]$^-$,^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)3.12-3.23(m,4H),3.34-3.42(m,1H),7.55(s,2H),12.45(s,1H)。

[0491] 向化合物7E(3.40g,1.47mmol)的THF(100mL)溶液中添加$LiAlH_4$(554mg,1.47mmol)。rt下搅拌混合物过夜。用水(2.4mL)和水性NaOH(15%,0.56mL)淬灭之后,将沉淀物滤出并将滤出物蒸发以提供作为白色固体的化合物7F(2.80g,收率88%)。LCMS:217[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.50-2.60(m,1H),2.89-2.95(m,2H),3.32(s,4H),4.65-4.68(m,1H),7.44(s,2H)。

[0492] 向化合物7F(2.80g,12.96mmol)的DCM(100mL)溶液中添加DMP(6.60g,15.6mmol)。rt下搅拌混合物达2h。将固体滤出并将滤出物用乙酸乙酯(200mL)稀释,用水和盐水清洗,以及通过硅胶色谱法(含于PE的乙酸乙酯,15%v/v)纯化以提供作为淡黄色固体的化合物7G(2.10g,收率76%)。LCMS:215[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)3.06-3.12(m,2H),3.19-3.24(m,2H),3.37-3.44(m,1H),7.51(s,2H),9.68(s,1H)。

[0493] rt下将含于EtOH/H_2O(20/20mL)的化合物7G(2.70g,12.6mmol)和$Na_2O_5S_2$(1.24g,25.2mmol)的悬浮液搅拌达2h,之后添加NaCN(1.24g,25.24mmol)。rt下搅拌混合物过夜。将其用乙酸乙酯(200mL)稀释,用水和盐水清洗,通过硅胶色谱法(含于石油醚的乙酸乙酯,30%v/v)纯化以收获作为白色固体的化合物7H(2.10g,收率69%)。LCMS:242[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.79-2.87(m,3H),3.01-3.08(m,2H),4.57(t,J＝6.8Hz,1H),6.60(d,J＝6.4Hz,1H),7.50(s,2H)。

[0494] 在HCl气体的存在下在rt下将化合物7H(2.10g,8.71mmol)的MeOH(100mL)溶液搅拌过夜。添加水(20mL)之后,rt下搅拌混合物达2h,然后用乙酸乙酯(200mL)稀释,用水和盐水清洗,用无水Na_2SO_4干燥。通过蒸发去除溶剂得到作为白色固体的化合物7I(1.80g,收率

75%)。LCMS:275[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.76-2.92(m,5H),3.63(s,3H),4.08(t,J=5.6Hz,1H),5.65(d,J=6.0Hz,1H),7.44(s,2H)。

[0495] 向化合物7I(1.00g,3.65mmol)的DCM(30mL)溶液中添加DMP(1.55g,3.65mmol)。rt下搅拌混合物达2h。然后将其用乙酸乙酯(200mL)稀释,用水和盐水清洗,以及通过硅胶色谱法(含于石油醚的乙酸乙酯,25%v/v)纯化以提供作为白色固体的化合物7J(880mg,收率87%)。LCMS:273[M+1]$^+$。

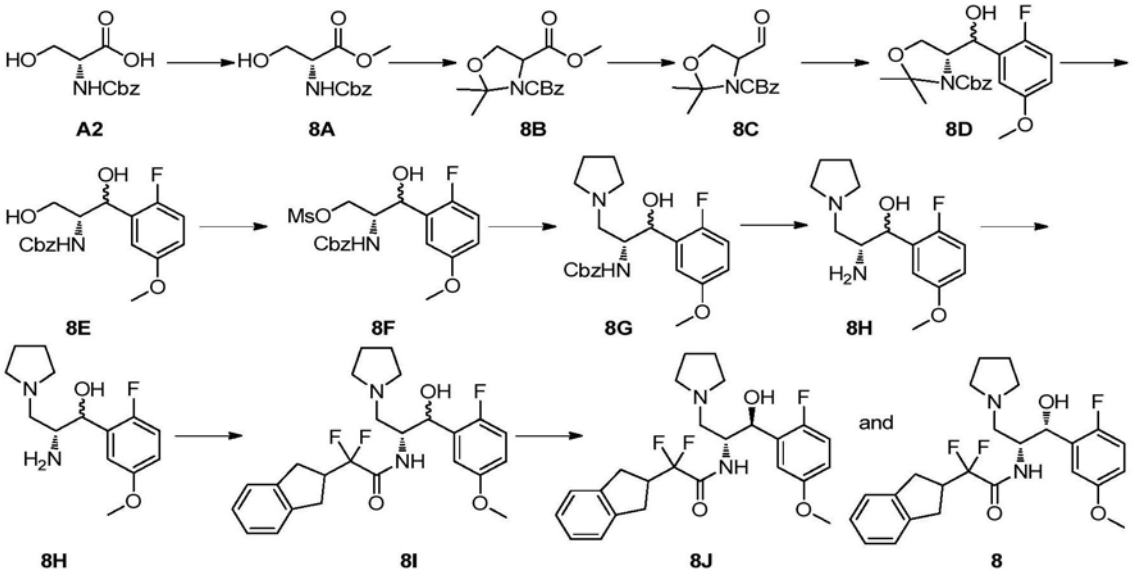
[0496] 向化合物7J(272mg,1.00mmol)的DCM(10mL)溶液中添加DAST(0.66mL,5.00mmol)。于25℃将混合物搅拌过夜。然后将其用乙酸乙酯(150mL)稀释,用水和盐水清洗,以及通过硅胶色谱法(含于PE的乙酸乙酯,10%v/v)纯化以收获作为白色固体的化合物7K(210mg,收率71%)。LCMS:295[M+1]$^+$。

[0497] rt下将含于THF/MeOH/H_2O(5/5/2mL)的化合物7K(120mg,0.41mmol)和LiOH·H_2O(52mg,1.23mmol)的混合物搅拌达2h。去除溶剂之后,将残余物通过制备型HPLC纯化以提供作为白色固体的化合物7L(90mg,收率78%)。LCMS:279[M-1]$^-$。

[0498] 于25℃将含于DCM(5mL)的中间体A(100mg,0.36mmol)、化合物7L(100mg,0.36mmol)、EDCI(103mg,0.54mmol)、HOBt(73mg,0.54mmol)和Et_3N(0.2mL)的混合物搅拌过夜。将其用乙酸乙酯(150mL)稀释,用水和盐水清洗,以及通过制备型HPLC纯化以提供作为白色固体的7(50mg,收率37%)。LCMS:541[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.14(br s,4H),2.52-2.59(m,2H),2.65-2.87(m,3H),2.93-3.11(m,3H),3.38-3.50(m,2H),3.82(br s,2H),4.14-4.25(m,4H),4.42(br s,1H),5.12(s,1H),6.80-6.88(m,3H),7.21(s,2H),7.45(br s,1H),11.99(s,1H)。

[0499] 实施例8

[0500]



[0501] 在N_2下在冰-水浴中于0℃将乙酰氯(10g,130mmol)加入到甲醇(100mL)中。将混合物搅拌达5min,之后添加化合物A2(10g,42mmol)。将该混合物加热回流并搅拌达2h。通过蒸发去除溶剂得到作为白色固体的化合物8A(9g,收率85%),其不经进一步纯化而被用于下一步骤。

[0502] 向化合物8A(10g,40mmol)的丙酮(100mL)溶液中添加2,2-二甲氧基丙烷(37g,

0.36mol)和$BF_3.Et_2O$(2mL)。rt下将所得的橙色溶液搅拌达3h。将混合物用TEA(4mL)处理,然后蒸发至干。将残余物分隔在乙酸乙酯(50mL)和水(50mL)之间。将有机层用盐水清洗,然后蒸发以提供粗制品,其通过硅胶柱色谱法(含于石油醚的乙酸乙酯,10%v/v)纯化以收获作为无色油的化合物8B(7.5g,收率80%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.49-1.57(d,3H),1.64-1.71(d,3H),3.64,3.77(s,3H),4.08-4.19(m,2H),4.47-4.57(m,1H),5.03-5.20(m,2H),7.28-7.37(m,5H)。

[0503] 于-78℃向化合物8B(6g,20mmol)的甲苯(50mL)溶液中添加1.0M DIBAL(30mL)。于这种温度下将混合物搅拌达2h,用薄荷醇(6mL)淬灭,用1N aq HCl(25mL)稀释,用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取,用盐水(100mL x2)清洗,以及蒸发以去除挥发物。通过硅胶柱色谱法(含于石油醚的乙酸乙酯,10%v/v)纯化粗制品以提供作为无色油的化合物8C(2.7g,收率51%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.51-1.58(d,3H),1.60-1.68(d,3H),4.08-4.16(m,2H),4.31-4.36(m,1H),5.10(m,2H),7.28-7.37(m,5H),9.56-9.63(s,1H)。

[0504] 于-60℃在N_2下向2-溴代-1-氟代-4-甲氧基苯(3.5g,34mmol)的THF(60mL)溶液中添加n-BuLi(9.2mL,2.5M)。搅拌达1h,向混合物中添加含于THF(10mL)的化合物8C(3g,11.4mmol)。rt下搅拌达另外的3h之后,将该混合物用饱和aq.NH_4Cl(40mL)稀释,用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取,用盐水(100mL x 2)清洗,然后蒸发以提供粗制品,其通过硅胶柱色谱法(含于石油醚的乙酸乙酯,30%v/v)纯化以收获作为无色油的化合物8D(1.8g,收率41%)。LC-MS(m/z):390$[M+1]^+$。

[0505] rt下将化合物8D(0.39g,1mmol)的THF(10mL)和1N aq HCl(2mL)溶液搅拌达5h。将混合物用水(10mL)淬灭,用乙酸乙酯(20mL x 2)萃取,用盐水(30mL x 2)清洗,以及蒸发以去除溶剂。通过硅胶柱色谱法(含于石油醚的乙酸乙酯,50%v/v)纯化粗制品以提供作为无色油的化合物8E(283mg,收率81%)。LC-MS(m/z):350$[M+1]^+$。

[0506] 于-40℃在N_2下向化合物8E(1g,2.9mmol)的THF(25mL)溶液中添加三乙胺(0.44g,4.4mmol)和MsCl(0.4g,3.5mmol)。在这种温度下将混合物搅拌达3h,之后用水(40mL)淬灭。将其用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取,用盐水(100mL x 2)清洗,以及蒸发以提供粗制品,其通过硅胶柱色谱法(含于石油醚的乙酸乙酯,50%v/v)纯化以收获作为无色油的化合物8F(0.85g,收率69%)。LC-MS(m/z):410$[M-17]^+$。

[0507] 向化合物8F(0.8g,2.3mmol)的THF(25mL)溶液中添加吡咯烷(1.5g,21mmol)。于60℃将混合物搅拌过夜,用水(40mL)淬灭,用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取,用盐水(100mL x 2)清洗,以及蒸发以去除溶剂。通过硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,50%v/v)上柱色谱法纯化该粗制品以提供作为无色油的化合物8G(0.5g,54%)。LC-MS(m/z):403$[M+1]^+$。

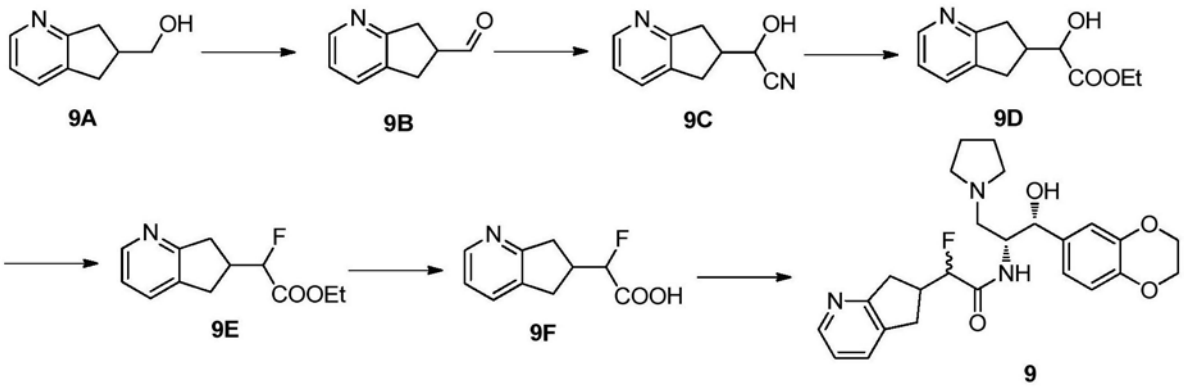
[0508] 将化合物8G(0.5g,1.2mmol)和$LiOH\cdot H_2O$(157mg,3.6mmol)的乙醇(20mL)溶液加热回流过夜。将混合物用水(40mL)淬灭,用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取,用盐水(100mL x 2)清洗,以及蒸发以收获作为无色油的化合物8H(0.3g,93%)。LC-MS(m/z):269$[M+1]^+$。

[0509] 向化合物8H(0.2g,0.75mmol)的二氯甲烷(15mL)溶液中添加化合物1H(191mg,0.9mmol)、EDCI(216mg,1.13mmol)、HOBt(152mg,1.13mmol)。rt下搅拌混合物过夜,用水(20mL)淬灭,用DCM(20mL x 2)萃取,用盐水(50mL x 2)清洗,以及蒸发。通过制备型HPLC纯化粗制品以提供8I,继之以手性-制备型HPLC以提供两个同分异构体作为白色固体的8J(5mg)和作为白色固体的8K(105mg)。对于8J:LC-MS(m/z):463$[M+1]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,

400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.87(m,4H),2.80(m,3H),2.86(m,2H),2.96(m,3H),3.10(m,3H),3.72(s,3H),3.81(s,1H),4.34(s,1H),5.46(s,1H),6.80(m,1H),6.96(m,2H),7.14(m,5H)。对于8K:LC-MS(m/z):463[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.84(s,4H),2.80(m,7H),3.02(m,3H),3.18(m,1H),3.81(s,3H),4.21(s,1H),5.16(m,1H),6.81(m,1H),6.94(m,1H),7.16(m,5H)。

[0510] 实施例9

[0511]



[0512] 向化合物9A(2.18g,15mmol)的DCM(50mL)溶液中添加DMP(7.44g,18mmol)。rt下搅拌混合物达2h,继之以过滤。将滤出物用饱和aq.$NaHCO_3$(50mL x 2)清洗,用DCM(50mL x 2)萃取,用盐水(1x 50mL)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,浓缩,以及通过硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,10%v/v)上柱色谱法纯化以提供作为白色固体的化合物9B(1.2g,收率56%)。LC-MS(m/z):148[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)3.17(m,1H),3.38(m,4H),7.09(m,1H),7.53(d,J=8.0Hz,1H),8.39(d,J=4.4Hz,1H),9.82(s,1H)。

[0513] 将化合物9B(1.2g,8.2mmol)加入到焦亚硫酸钠(1.55g,8.2mmol)的水(35mL)溶液中。rt下将混合物用力搅拌达2h,之后添加NaCN(800mg,16mmol)。搅拌过夜,将该混合物用水(30mL)和THF(10mL)稀释。将该混合物用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取,用盐水(100mL x 1)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩以提供作为白色固体的化合物9C(1.15g,收率81%)。LC-MS(m/z):175[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.86(m,3H),3.08(m,2H),4.62(m,1H),6.63(t,J=3.2Hz,1H),7.13(t,J=7.2Hz,1H),7.60(d,J=7.6Hz,1H),8.29(d,J=4.8Hz,1H)。

[0514] 于0℃用HCl(气体)缓流(在浓H_2SO_4之上干燥)对化合物9C(1.15g,6.6mmol)的EtOH(20mL)溶液鼓泡达5h。向混合物中添加水(20mL),rt下搅拌达2h,然后用稀释NaOH(2M)调节pH至7。将其用DCM(50mL x2)萃取,用盐水(50mL x 1)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,浓缩,以及通过硅胶柱色谱法(含于石油醚的乙酸乙酯,50%v/v)纯化以收获作为无色油的化合物9D(1g,收率69%)。LC-MS(m/z):222[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.29(m,3H),3.055(m,5H),4.24(m,3H),7.03(m,1H),7.46(m,1H),8.33(d,J=4.4Hz,1H)。

[0515] 于0℃向化合物9D(500mg,2.26mmol)的DCM(20mL)溶液中添加DAST(1.1g,6.78mmol),然后rt下搅拌混合物过夜。将该混合物倒入冰-水,添加饱和aq $NaHCO_3$(20mL),用DCM(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL x 1)清洗,在Na_2SO_4之上干燥并蒸发。通过硅胶柱色谱法(含于石油醚的乙酸乙酯,50%v/v)纯化粗制品以提供作为无色油的化合物9E(170mg,收率34%)。LC-MS(m/z):224[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.29(t,J=

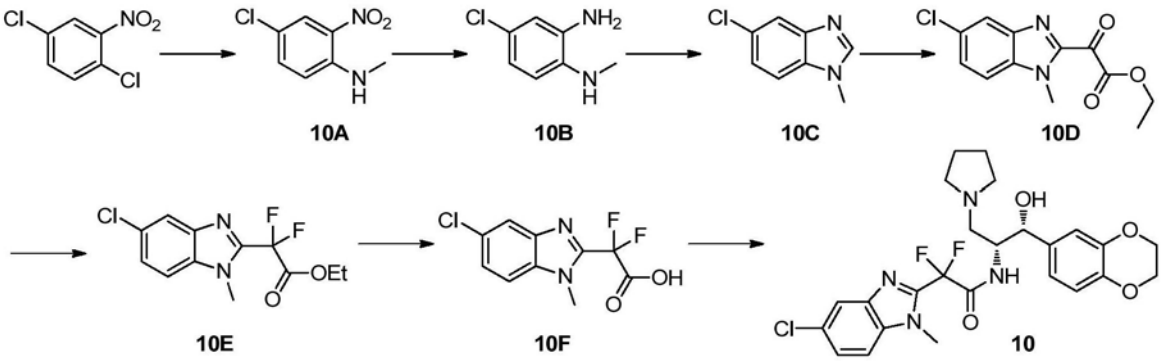
7.2Hz,3H),3.12(m,5H),4.26(q,J＝7.2Hz,2H),5.01(m,1H),7.06(m,1H),7.49(d,J＝7.6Hz,1H),8.35(d,J＝5.2Hz,1H)。

[0516] 向化合物9E(170mg,0.76mmol)的EtOH(5mL)溶液中添加含于水(5mL)的LiOH(96mg,2.29mmol)。rt下搅拌混合物过夜并浓缩以去除EtOH。用稀释的aq HCl调节pH至7之后,对溶液的冻干产生化合物9F(148mg,粗制品),其不经进一步的纯化而被用于下一步骤。LC-MS(m/z):196[M+1]$^+$。

[0517] rt下将含于THF(20mL)的化合物9F(100mg,0.51mmol)、EDCI(148mg,0.77mmol)、HOBt(105mg,0.77mmol)、DIPEA(198mg,1.54mmol)、中间体A(142mg,0.51mmol)的混合物搅拌过夜。添加aq饱和$NaHCO_3$之后,将该混合物用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL x 1)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩。通过制备型HPLC纯化粗制品以提供作为白色固体的化合物9(39mg,收率18%)。LC-MS(m/z):456[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.73(s,4H),2.86(m,11H),4.16(m,5H),4.76(s,0.5H),4.87(m,1H),4.98(s,0.5H),6.75(m,4H),6.95(m,1H),7.35(m,1H),8.24(m,1H)。

[0518] 实施例10

[0519]



[0520] 于50℃将含于30%甲胺醇溶液(50mL)的1,4-二氯-2-硝基苯(5g,26mmol)溶液搅拌达4h。将混合物用水(50mL)淬灭并用乙酸乙酯(80mL x 3)萃取。将有机层用盐水(150mL x 2)清洗,然后蒸发以提供作为红色固体的化合物10A(4g,收率84%)。LC-MS(m/z):187[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.95(d,J＝4.8Hz,3H),7.04(d,J＝9.2Hz,1H),7.59(d,J＝9.2Hz,1H),8.05(s,1H),8.24(s,1H)。

[0521] 向化合物10A(3g,16mmol)的乙醇(100mL)溶液中添加10N aq HCl(2mL)和Fe(9g,0.16mmol)。于80℃将混合物搅拌过夜。过滤之后,将滤出物用3N aq NaOH(50mL)清洗,用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取,以及在Na_2SO_4之上干燥。过滤和溶剂蒸发产生作为红色固体的粗制品化合物10B(2.7g,粗制品),其不经纯化而被用于下一步骤。LC-MS(m/z):157[M+1]$^+$。

[0522] 向化合物10B(2.5g,16mmol)的甲醇(50mL)溶液中添加三乙氧基甲烷(2.8g,19mmol)和氨基磺酸(155mg,1.6mmol)。rt下搅拌混合物达5h。去除溶剂之后,将该混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将有机层在Na_2SO_4之上干燥。溶剂的过滤和蒸发得到作为红色固体的粗制品化合物10C(2.3g,粗制品),其不经纯化被用于下一步骤。LC-MS(m/z):167[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)3.84(s,3H),7.30(d,J＝8.4Hz,1H),7.61(d,J＝8.8Hz,1H),7.70(s,1H),8.25(s,1H)。

[0523] 于-20℃在20min之内将乙基草酰氯(2.7g,20mmol)逐滴添加至化合物10C(2.5g,

15mmol)的二氯甲烷(60mL)搅拌溶液中。然后添加DIPEA(3.9g,30mmol)并将混合物温热至rt并保持搅拌过夜。将该混合物用水(50mL)淬灭并用二氯甲烷(50mL x 2)萃取。将有机层在Na_2SO_4之上干燥,之后过滤并浓缩,提供粗制品。通过硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,30%v/v)上柱色谱法纯化该粗制品以提供作为黄色固体的化合物10D(3.3g,收率83%)。LC-MS(m/z):267$[M+1]^+$。

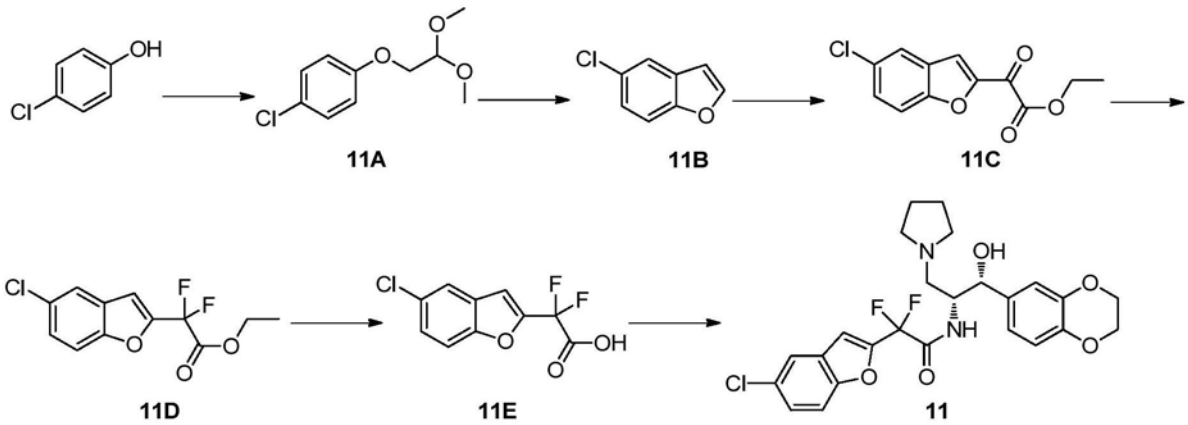
[0524] 向化合物10D(1.5g,5.6mmol)的二氯甲烷(30mL)溶液中添加DAST(2.7g,17mmol)。rt下搅拌混合物过夜,用水(30mL)淬灭,以及用二氯甲烷(50mL x 2)萃取。之后在Na_2SO_4之上干燥,将有机层过滤并浓缩以提供作为无色油的粗制品化合物10E(0.9g,粗制品),其不经纯化被用于下一步骤。LC-MS(m/z):289$[M+1]^+$。

[0525] 向化合物10E(1g,3.5mmol)的甲醇(20mL)和H_2O(10mL)溶液中添加$LiOH \cdot H_2O$(294mg,7mmol)。rt下搅拌混合物达5h,用水(30mL)淬灭,以及用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取。将有机层在Na_2SO_4之上干燥。溶剂的过滤和去除产生作为无色油的粗制品化合物10F(0.4g,粗制品),其不经纯化被用于下一步骤。LC-MS(m/z):261$[M+1]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm)3.97(s,3H),7.47(d,J=10.4Hz,1H),7.78(d,J=8.8Hz,1H),7.86(s,1H)。

[0526] 向中间体A(0.16g,0.58mmol)的二氯甲烷(15mL)溶液中添加化合物10F(150mg,0.58mmol)、EDCI(167mg,0.87mmol)、HOBt(116mg,0.87mmol)。rt下搅拌混合物过夜,用水(20mL)淬灭,用二氯甲烷(20mL x 2)萃取,用盐水(50mL x 2)清洗,以及蒸发。通过制备型HPLC纯化粗制品以提供作为白色固体的化合物10(29mg,收率9.6%)。LC-MS(m/z):521$[M+1]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.95(m,4H),3.47(m,6H),3.89(s,3H),4.16(s,4H),4.42(s,1H),4.69(s,1H),5.91(s,1H),6.57(d,J=8.8Hz,1H),6.79(d,J=10.4Hz,1H),6.81(s,1H),7.50(d,J=11.2Hz,1H),7.80(d,J=10.8Hz,2H),8.96(d,J=9.2Hz,1H),9.37(s,1H)。

[0527] 实施例11

[0528]



[0529] 将含于DMF(50mL)的4-氯酚(10g,78mmol)、2-溴代-1,1-二甲氧基乙烷(13.1g,78mmol)、K_2CO_3(14g,101mmol)、KI(100mg)的混合物回流搅拌达3h。将该混合物冷却至rt并过滤。向滤出物中添加水(200mL),用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取,用水(100mL x 3)、盐水(100mL x 1)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,浓缩,以及通过硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,10%v/v)上柱色谱法纯化以收获作为无色液体的化合物11A(15g,收率89%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)3.45(s,6H),3.96(d,J=5.2Hz,2H),4.70(t,J=5.6Hz,1H),

6.85(d,J＝8.8Hz,2H),7.21(d,J＝8.8Hz,2H)。

[0530] 将多磷酸(90g)的甲苯溶液加热至90℃。向这种溶液中添加含于甲苯(20mL)的化合物11A(15.4g,71mmol),继之以于90℃搅拌达3h。将混合物倒入冰中并搅拌达30min。将其用乙酸乙酯(2x 100mL)萃取,用盐水(100mL x 1)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,浓缩并通过硅胶(石油醚,100％v/v)上柱色谱法纯化以收获作为红色液体的化合物11B(4.5g,收率50％)。^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)6.72(m,1H),7.24(dd,J_1,J_2＝8.8,2.4Hz,1H),7.42(d,J＝8.8Hz,1H),7.56(d,J＝2.0Hz,1H),7.63(d,J＝2.4Hz,1H)。

[0531] 在N_2下于-78℃向化合物11B(4.5g,30mmol)的THF(20mL)溶液中添加n-BuLi(14mL)。搅拌达30min,向混合物中添加草酸二乙酯(10.8g,74mmol)。于-78℃将该混合物搅拌达1h,之后添加aq饱和NH_4Cl。将其用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取,用饱和$NaHCO_3$(50mL x 2)、盐水(50mL x1)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,浓缩并通过硅胶柱色谱法(含于石油醚的乙酸乙酯,20％v/v)纯化以提供作为黄色固体的化合物11C(3.5g,收率47％)。^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.37(t,J＝6.8Hz,3H),4.41(q,J＝6.8Hz,2H),7.64(m,1H),7.82(d,J＝8.8Hz,1H),8.03(d,J＝2.4Hz,1H),8.19(s,1H)。

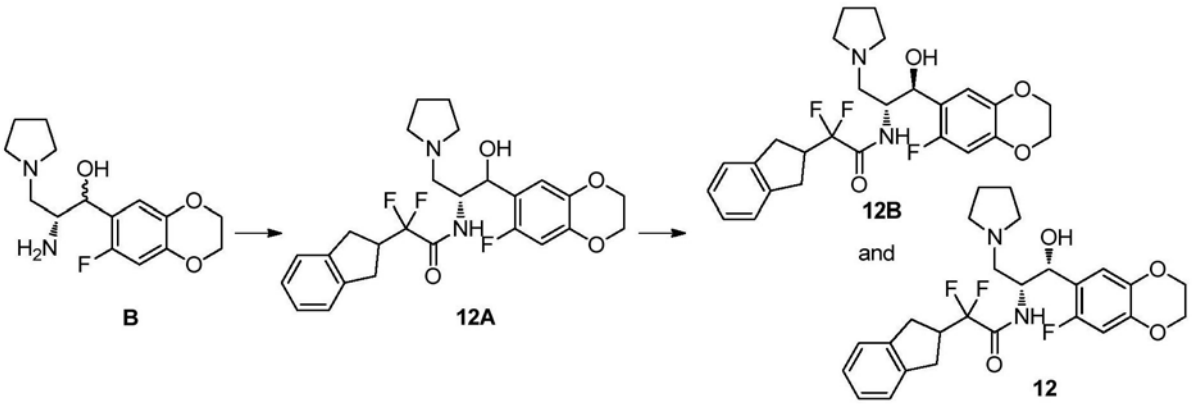
[0532] 于0℃向化合物11C(1g,3.95mmol)的DCM(50mL)溶液中添加DAST(3.18g,18mmol),然后rt下搅拌混合物过夜。通过添加冰-水和饱和aq $NaHCO_3$(20mL)将反应淬灭。然后将其用DCM(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL x 1)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及蒸发以去除溶剂。通过硅胶柱色谱法(含于石油醚的乙酸乙酯,10％v/v)纯化粗制品以收获作为黄色液体的化合物11D(700mg,收率65％)。^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.37(t,J＝6.8Hz,3H),4.41(q,J＝6.8Hz,2H),7.10(s,1H),7.36(m,1H),7.47(d,J＝8.8Hz,1H),7.62(d,J＝2.0Hz,1H)。

[0533] 向化合物11D(120mg,0.44mmol)的EtOH(5mL)溶液中添加含于水(5mL)的LiOH(46mg,1.09mmol)。rt下搅拌混合物过夜,继之以去除EtOH。用稀释的HCl将其调节至pH 7以及冷冻-干燥以提供化合物11E(100mg,粗制品),其不经进一步的纯化被用于下一步骤。LC-MS(m/z):245$[M-1]^-$。

[0534] rt下将含于DCM(20mL)的化合物11E(100mg,0.41mmol)、EDCI(117mg,0.61mmol)、HOBt(83mg,0.61mmol)、中间体A(115mg,0.41mmol)的混合物搅拌过夜。通过添加饱和$NaHCO_3$将反应淬灭。将所得的混合物用DCM(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL x 1)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及蒸发至干。通过制备型HPLC纯化粗制品以提供作为白色固体的化合物11(49mg,收率24％)。LC-MS(m/z):507$[M+1]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.13(s,4H),2.91(m,2H),3.48(s,2H),3.84(s,2H),4.15(m,4H),4.46(m,1H),5.13(s,1H),6.77(s,3H),6.84(s,1H),7.35(m,1H),7.42(d,J＝8.8Hz,1H),7.58(d,J＝2.0Hz,1H),7.43(d,J＝7.6Hz,1H),11.68(s,1H)。

[0535] 实施例12

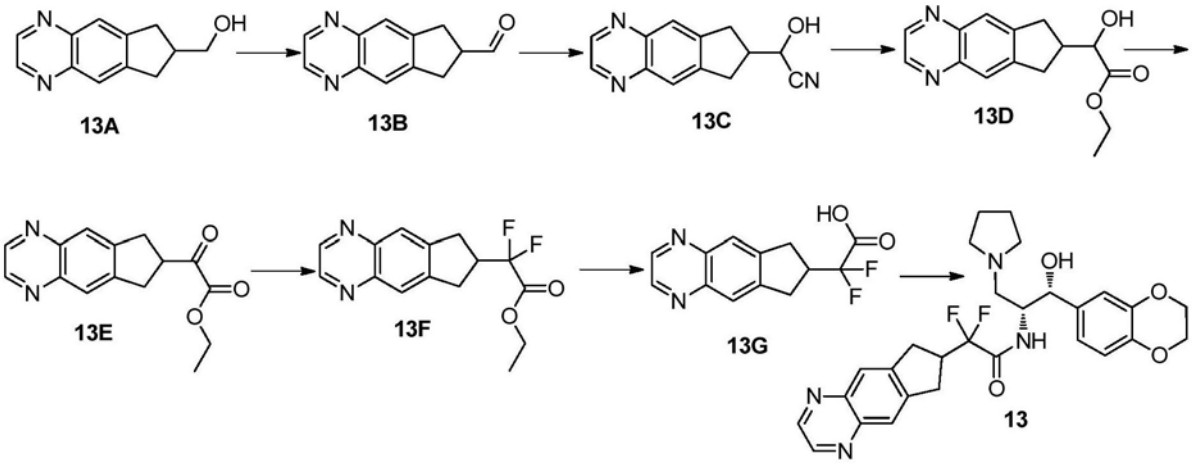
[0536]



[0537] 向含于DCM(15mL)的中间体B(300mg,1mmol)的混合物中添加EDCI(400mg,2mmol)、HOBt(264mg,2mmol)和化合物1H(300mg,1.5mmol)并在rt下搅拌过夜。将反应混合物倒入水(50mL)中,用DCM(20mL x 3)萃取,在无水Na_2SO_4之上干燥,以及通过制备型HPLC纯化以提供作为白色固体的粗制品12A(100mg,收率20%)。使用手性-制备型HPLC实现对化合物12A的手性拆分以提供化合物12B(70mg)和12(1.2mg)。对于化合物12B,LCMS:491$[M+1]^+$;^{1}H-NMR(CDCl3,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.82(m,4H),2.82(m,7H),3.04(m,3H),3.19(m,1H),4.16(m,1H),4.26(m,4H),5.05(m,1H),6.56(d,J=10.8Hz,1H),6.69(m,1H),7.06(d,J=7.2Hz,1H),7.16(m,4H)。对于化合物12,LCMS:491$[M+1]^+$;^{1}H-NMR(CDCl3,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.23(m,4H),2.67(m,1H),2.82(m,1H),2.97(m,2H),3.12(m,2H),3.65(m,1H),3.81(m,1H),3.89(m,1H),4.03(m,1H),4.12(m,1H),4.18(m,1H),4.47(m,1H),5.43(m,1H),6.60(d,J=11.2Hz,1H),7.08(d,J=7.2Hz,1H),7.16(m,5H)。

[0538] 实施例13

[0539]



[0540] 向化合物13A(2.00g,10mmol)的DCM(50mL)溶液中添加DMP(7.44g,18mmol)。rt下搅拌混合物达2h并过滤。将滤出物用饱和aq $NaHCO_3$(50mL x 2)清洗,用DCM(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,浓缩,以及通过硅胶柱色谱法(含于石油醚的乙酸乙酯,10%v/v)纯化以得到作为白色固体的化合物13B(1.2g,收率56%)。LC-MS(m/z):199$[M+1]^+$。

[0541] 将化合物13B(1.13g,5mmol)加入到焦亚硫酸钠(1.55g,8.2mmol)的水(35mL)溶液

中。rt下将混合物用力搅拌达2h，之后添加NaCN(800mg，16mmol)。搅拌过夜之后，将反应混合物倒入水(30mL)和THF(10mL)的混合物中。然后将其用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取，用盐水(00mL)清洗，在Na_2SO_4之上干燥，以及浓缩以提供作为白色固体的化合物13C(1.15g，81％)。LC-MS(m/z):226$[M+1]^+$。

[0542] 于0℃用HCl(气体)缓流(在con.H_2SO_4之上干燥)对化合物13C(1.15g，5mmol)的EtOH(20mL)溶液鼓泡达5h。将水(20mL)添加到混合物中并rt下搅拌达2h。将其用稀释的NaOH(2M)调节至pH＝7，用DCM(50mL x 2)萃取，用盐水(50mL)清洗，在Na_2SO_4之上干燥，浓缩，以及通过硅胶柱色谱法(含于石油醚的乙酸乙酯，50％v/v)纯化以得到作为无色油的化合物13D(1g，收率69％)。LC-MS(m/z):273$[M+1]^+$。

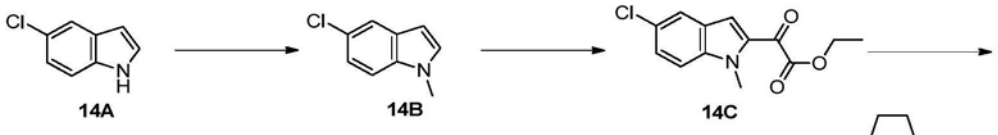
[0543] 向化合物13D(2.72g，10mmol)的DCM(50mL)溶液中添加DMP(7.44g，18mmol)。rt下搅拌混合物达2h并过滤。将滤出物用饱和aq $NaHCO_3$(50mL x 2)清洗，用DCM(50mL x 2)萃取，用盐水(50mL)清洗，在Na_2SO_4之上干燥，浓缩，以及通过硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯，10％v/v)上柱色谱法纯化以得到作为白色固体的化合物13E(1.2g，收率56％)。LC-MS(m/z):271$[M+1]^+$。

[0544] 于0℃向化合物13E(540mg，2mmol)的DCM(20mL)溶液中添加DAST(1.1g，6.78mmol)，然后rt下搅拌混合物过夜。将反应混合物通过倒入冰-水淬灭。用饱和$NaHCO_3$(20mL)中和之后，将该混合物用DCM(2x50mL)萃取，用盐水(1x 50mL)清洗，在Na_2SO_4之上干燥，以及蒸发至干。通过硅胶柱色谱法(含于石油醚的乙酸乙酯，50％v/v)纯化粗制品以收获作为无色油的化合物13F(170mg，收率34％)。LC-MS(m/z):293$[M+1]^+$。

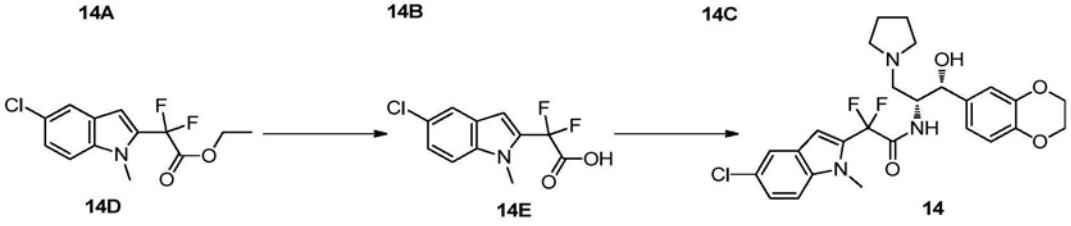
[0545] 向化合物13F(293mg，1mmol)的EtOH(5mL)溶液中添加含于水(5mL)的LiOH(96mg，2.29mmol)。rt下搅拌混合物过夜，浓缩以去除EtOH，以及用稀释的HCl调节至pH 7。然后将其冻干以提供化合物13G(148mg，粗制品)，其不经进一步的纯化被用于下一步骤。LC-MS(m/z):265$[M+1]^+$。

[0546] rt下将含于THF(20mL)的化合物13G(132mg，0.51mmol)、EDCI(148mg，0.77mmol)、HOBt(105mg，0.77mmol)、DIPEA(198mg，1.54mmol)、中间体A(142mg，0.51mmol)的混合物搅拌过夜。添加饱和aq $NaHCO_3$之后，将该混合物用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取，用盐水(50mL)清洗，在Na_2SO_4之上干燥，以及蒸发至干。通过制备型HPLC纯化粗制品以提供作为白色固体的化合物13(39mg，收率18％)。LC-MS(m/z):525$[M+1]^+$；^{1}H-NMR($CDCl_3$，400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.84(m，4H)，2.75(m，4H)，3.03(m，6H)，4.22(m，6H)，5.11(m，1H)，6.90(m，4H)，7.85(s，2H)，8.76(s，2H)。

[0547] 实施例14



[0548]



[0549] 在N_2气氛下向化合物14A(1.21g，8mmol)的THF(20mL)溶液中添加NaH(480mg，

12mmol)。于0℃将混合物搅拌达1h。添加CH3I(0.47mL,16mmol)。于25℃将该混合物搅拌达另外的2h。将其用NH_4Cl(30mL)稀释并用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(60mL)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩以提供粗制品,其通过硅胶(含于石油的乙酸乙酯10%v/v)上柱色谱法纯化以收获作为红色油的化合物14B(1.2g,收率90%)。LCMS(m/z):166$[M+1]^+$.^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)3.76(s,3H),6.40(d,J=3.2Hz,1H),7.05(d,J=3.2Hz,1H),7.16(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.20(d,J=8.4Hz,1H),7.57(d,J=1.6Hz,1H)。

[0550] 在氮的保护下于-78℃向化合物14B(1.04g,6mmol)的THF(20mL)溶液中添加n-BuLi(3ml,8mmol)。然后允许其在一小时之内温热至rt。此时,于-78℃将草酸二乙酯(2.1mL,16mmol)添加到混合物中,然后允许其在一小时之内温热至rt。将该混合物用饱和aq NH_4Cl淬灭。将有机相用盐水清洗,在无水Na_2SO_4之上干燥,以及通过硅胶柱色谱法(含于石油的乙酸乙酯3%至10%v/v)纯化以提供作为黄色固体的化合物14C(1.38g,收率86%)。LCMS(m/z):266$[M+1]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.45(t,J=7.2Hz,3H),4.08(s,3H),4.45(q,J=7.2Hz,1H),7.33(d,J=8.4Hz,1H),7.39(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.53(s,1H),7.69(d,J=1.6Hz,1H)。

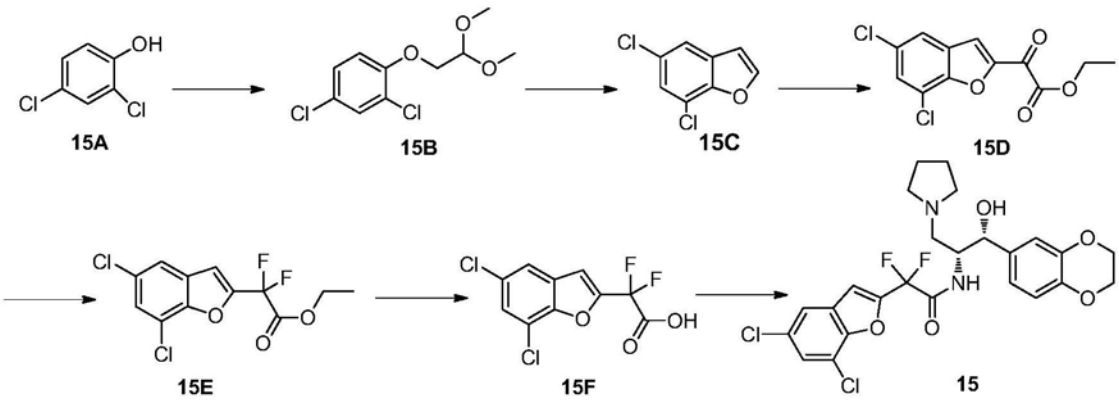
[0551] 在N2下于0℃向化合物14C(530mg,2mmol)的DCM(20mL)溶液中添加DAST(1.6mL,12mmol)并于25℃搅拌过夜。将其倒入50mL的冰-水中并用DCM(20mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水清洗,以及在无水Na_2SO_4之上干燥,以及通过硅胶柱色谱法(含于石油的乙酸乙酯,10%v/v)纯化以收获作为黄色油的化合物14D(195mg,收率33%)。LCMS(m/z):288$[M+1]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.37(t,J=8.8Hz,3H),3.86(s,3H),4.40(q,J=8.8Hz,2H),6.73(s,1H),7.28(s,2H),7.60(s,1H)。

[0552] 向化合物14D(195mg,0.68mmol)的THF/MeOH/水(6mL,1:1:1,v/v/)溶液中添加LiOH·H_2O(34mg,0.81mmol)。于25℃将混合物搅拌达1h。去除溶剂之后,用1N HCl将其调节至pH 6。将该混合物用乙酸乙酯(100mL)溶解,用水、盐水清洗,以及在无水Na_2SO_4之上干燥。通过蒸发去除溶剂导致获得作为黄色固体的粗制品化合物14E(140mg,收率80%),其不经纯化被用于下一步骤。LCMS(m/z):260$[M+1]^+$。

[0553] 向含于DCM(20mL)的化合物14E(70mg,0.27mmol)的混合物中添加EDCI(78mg,0.40mmol)、HOBt(54mg,0.40mmol)和中间体A(66mg,0.27mmol)并于25℃搅拌过夜。通过添加水(10mL)将反应淬灭。将该混合物用DCM(20mL x 3)萃取,在无水Na_2SO_4之上干燥,以及通过制备型HPLC纯化以提供作为无色固体的化合物14的三氟乙酸盐(80mg,收率56%)。LCMS(m/z):529$[M+1]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.13(m,4H),2.70-2.91(m,2H),3.06-3.43(s,2H),3.73(s,3H),3.86(s,2H),4.00-4.09(m,1H),4.09-4.21(m,2H),4.49(s,1H),5.17(s,1H),6.09(s,1H),6.76-6.80(m,2H),6.83(s,1H),7.23-7.24(m,2H),7.54(s,2H)。

[0554] 实施例15

[0555]



[0556] 将含于DMF(50mL)的化合物15A(12.64g,78mmol)、2-溴代-1,1-二甲氧基乙烷(13.6g,79mmol)、K_2CO_3(14g,101mmol)、KI(100mg)的混合物回流搅拌达3h,然后冷却至rt,以及过滤。将滤出物用水(200mL)稀释,用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取,用水(100mL x 3)、盐水(100mL x 1)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,浓缩,以及通过硅胶柱色谱法(含于石油醚的乙酸乙酯,10%v/v)纯化以收获作为红色液体的化合物15B(17.2g,收率88%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)3.49(s,6H),4.02(d,J=5.2Hz,2H),4.73(t,J=5.6Hz,1H),6.86(d,J=8.8Hz,1H),7.15-7.18(dd,J=2.8,8.8Hz,1H),7.36(d,J=2.8Hz,1H)。

[0557] 将多磷酸(90g)的甲苯溶液搅拌至90℃,然后向该溶液中添加含于甲苯(20mL)的化合物15B(15g,60mmol)。于90℃将混合物搅拌达3h,之后将其倒入冰中并搅拌达30min。然后将其用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取,用盐水(100mL x 1)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,浓缩,以及通过硅胶柱色谱法(石油醚,100%v/v)纯化以提供作为白色固体的化合物15C(2.6g,收率23%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)6.76(d,J=2.4Hz,1H),7.30(d,J=2.0Hz,1H),7.46(d,J=2.0Hz,1H),7.69(d,J=2.4Hz,1H)。

[0558] 在N_2下于-78℃向化合物15C(1.6g,8.6mmol)的THF(10mL)溶液中添加n-BuLi(4.2mL)。搅拌达30min之后,向混合物中添加草酸二乙酯(10.8g,74mmol)。于-78℃将其搅拌达1h,之后通过添加aq饱和NH_4Cl将其淬灭。将该混合物顺次地用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取,用饱和$NaHCO_3$(50mL x 2)、盐水(50mL x 1)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,浓缩,以及通过硅胶柱色谱法(含于石油醚的乙酸乙酯,20%v/v)纯化以收获作为黄色固体的化合物15D(1.64g,收率67%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.46(t,J=7.2Hz,3H),4.48(q,J=7.2Hz,2H),7.54(m,1H),7.66(d,J=1.6Hz,1H),8.04(s,1H)。

[0559] 于0℃向化合物15D(500mg,1.75mmol)的DCM(15mL)溶液中添加DAST(1.15g,8.74mmol)。rt下搅拌混合物过夜,之后将其倒入冰-水中,继之以添加饱和aq $NaHCO_3$(20mL)。将所得的混合物用DCM(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL x 1)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩以提供粗制品,其通过硅胶柱色谱法(含于石油醚的乙酸乙酯,10%v/v)纯化以提供作为红色液体的化合物15E(269mg,收率50%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.37(t,J=6.8Hz,3H),4.44(q,J=7.2Hz,2H),7.14(s,1H),7.41(m,1H),7.54(m,1H)。

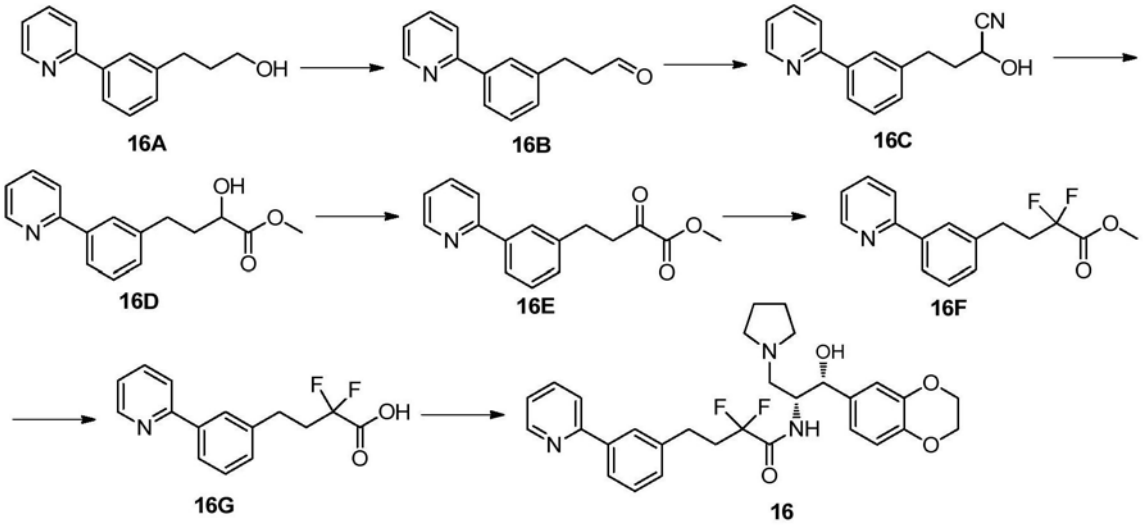
[0560] 向化合物15E(260mg,0.88mmol)的EtOH(0.5mL)溶液中添加含于水(0.5mL)的LiOH(46mg,1.09mmol)。rt下搅拌混合物过夜,蒸发以去除EtOH,以及用稀释的HCl中和。将这种

水性溶液冻干以收获粗制品化合物15F(193mg),其不经进一步的纯化被用于下一步骤。LC-MS(m/z):279[M-1]⁻。

[0561] 于28℃将含于DCM(10mL)的化合物15F(70mg,0.25mmol)、EDCI·HCl(71mg,0.37mmol)、HOBt(50mg,0.37mmol)、中间体A(61mg,0.25mmol)的混合物搅拌过夜。通过添加aq饱和$NaHCO_3$将反应淬灭。将该混合物用DCM(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL x 1)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩以提供粗制品,其通过制备型HPLC纯化以提供作为白色固体的化合物15(46.3mg,收率23%)。LC-MS(m/z):541[M+1]⁺;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.12-2.17(m,4H),2.93-2.99(m,2H),3.45-3.55(m,2H),3.82-3.92(m,3H),4.10-4.16(m,4H),4.52(s,1H),5.05(s,1H),6.70-6.83(m,4H),7.40(s,1H),7.49(s,1H),7.94-7.96(d,J=8.0Hz,1H),11.53(s,1H)。

[0562] 实施例16

[0563]



[0564] rt下向含于DCM(100mL)的化合物16A(4.10g,19.25mmol)的混合物中添加DMP(9.79g,23.09mmol)。rt下搅拌达1h之后,将该混合物用乙酸乙酯(200mL)稀释,过滤以去除固体,用水和盐水清洗,以及通过硅胶色谱法(含于石油醚的乙酸乙酯,20%v/v)纯化以提供作为无色油的化合物16B(3.10g,收率76%)。LCMS(m/z):212[M+1]⁺,^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.90(t,J=9.2Hz,2H),3.06(t,J=9.2Hz,2H),7.25-7.32(m,2H),7.43(t,J=12.8Hz,1H),7.78-7.93(m,4H),8.74(s,1H),9.86(s,1H)。

[0565] rt下将含于H_2O/二噁烷(50/10mL)的化合物16B(3.00g,14.22mmol)和$2NaO_5S_2$(2.70g,14.22mmol)的混合物搅拌达2h。添加NaCN(1.39g,28.43mmol)之后,rt下搅拌该混合物过夜。将其用乙酸乙酯(200mL)稀释,用水和盐水清洗,以及通过硅胶柱色谱法(含于石油醚的乙酸乙酯,50%v/v)纯化以收获作为无色油的化合物16C(2.00g,收率59%)。LCMS(m/z):239[M+1]⁺;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.05-2.26(m,2H),2.83-2.96(m,2H),4.36(t,J=6.8Hz,1H),4.97(s,1H),7.22-7.31(m,2H),7.41(t,J=7.6Hz,1H),7.69-7.82(m,4H),8.68(s,1H)。

[0566] rt下用HCl气体鼓泡将化合物16C(2.00g,8.40mmol)的MeOH(50mL)溶液搅拌达6h。用H_2O(10mL)将反应淬灭并rt下搅拌达1h。将其用乙酸乙酯(150mL)稀释,用水和盐水清洗,用无水$NaSO_4$干燥,以及蒸发以提供作为无色油的化合物16D(1.90g,收率83%)。LCMS(m/

z):272[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(CDCl$_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.96-2.06(m,1H),2.14-2.23(m,1H),2.83-2.90(m,2H),3.75(s,3H),4.21-4.24(m,1H),7.21-7.29(m,1H),7.40(t,J=7.6Hz,1H),7.22-7.80(m,3H),7.87(s,1H),8.70(s,1H)。

[0567] 向化合物16D(800mg,2.95mmol)的DCM(20mL)溶液中添加DMP(1.50g,3.54mmol)。rt下搅拌混合物达2h。然后将其用乙酸乙酯(150mL)稀释,过滤以去除固体,用水和盐水清洗,用无水Na$_2$SO$_4$干燥,以及通过硅胶柱色谱法(含于PE的乙酸乙酯,30%v/v)纯化以收获作为无色油的化合物16E(300mg,收率38%)。LCMS(m/z):270[M+1]$^+$,^{1}H-NMR(CDCl$_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)3.07(t,J=7.2Hz,2H),3.28(t,J=7.2Hz,2H),3.86(m,3H),7.25-7.35(m,2H),7.43(t,J=7.2Hz,1H),7.78-7.93(m,4H),8.74(s,1H)。

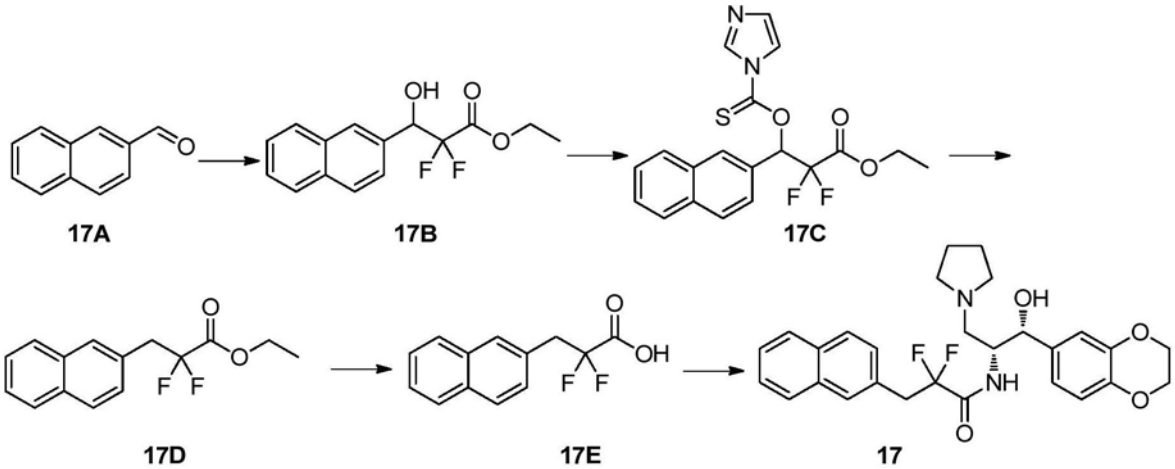
[0568] rt下向化合物16E(400mg,1.48mmol)的DCM(15mL)溶液中添加DAST(1.23g,7.43mmol)。rt下搅拌混合物过夜。然后将其用乙酸乙酯(150mL)稀释,用饱和的NaHCO$_3$、水和盐水清洗,通过硅胶柱色谱法(含于石油醚的乙酸乙酯,40%v/v)纯化以提供作为白色固体的化合物16F(120mg,收率28%)。LCMS(m/z):292[M+1]$^+$。

[0569] rt下将含于THF/MeOH/H$_2$O(5/5/2mL)的化合物16F(120mg,0.41mmol)和LiOH·H$_2$O(52mg,1.24mmol)的混合物搅拌达2h。用1M HCl将其调节至pH 6并通过制备型HPLC纯化以提供作为白色固体的化合物16G(80mg,收率70%)。LCMS(m/z):278[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(CDCl$_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.40-2.53(m,2H),2.89-2.93(m,2H),7.26-7.37(m,2H),7.42(t,J=7.2Hz,1H),7.73-7.88(m,4H),8.72(s,1H)。

[0570] rt下将中间体A(80mg,0.29mmol)、化合物16G(80mg,0.29mmol)、EDCI(83mg,0.44mmol)和HOBt(59mg,0.44mmol)的DCM(5mL)溶液搅拌过夜。然后将其用乙酸乙酯(150mL)稀释,用水和盐水清洗,以及通过制备型HPLC纯化以提供作为白色固体的化合物16(50mg,收率32%)。LCMS(m/z):538[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(CDCl3,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.58(br s,2H),1.86(s,4H),2.21-2.42(m,3H),2.56-2.64(m,1H),2.75-2.85(m,3H),3.02(s,2H),3.88-4.06(m,4H),4.21(s,1H),5.12(s,1H),6.78-6.87(m,4H),7.14(d,J=7.6,1H),7.39(t,J=7.6Hz,1H),7.72-7.82(m,4H),8.69(s,1H)。

[0571] 实施例17

[0572]



[0573] 向化合物17A(3.12g,20mmol)的无水四氢呋喃(80mL)溶液中添加锌(2.1g,26mmol)。在N$_2$气氛下于75℃加热混合物以及缓慢地添加乙基2-溴代-2,2-二氟乙酸酯

(3.2mL,29mmol)。在相同的条件下加热混合物达2h。冷却之后,将其过滤。将滤出物浓缩以提供粗制品,其通过硅胶(含于石油的乙酸乙酯5%至20%v/v)上柱色谱法纯化以收获作为白色固体的化合物17B(3.9g,收率70%)。LCMS(m/z):281[M+1]$^{+\cdot}$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.26(t,J=7.2Hz,3H),4.30(q,J=7.2Hz,2H),5.34(q,J=8Hz,1H),7.50-7.56(m,3H),7.83-7.88(m,3 3H),7.91(s,1H)。

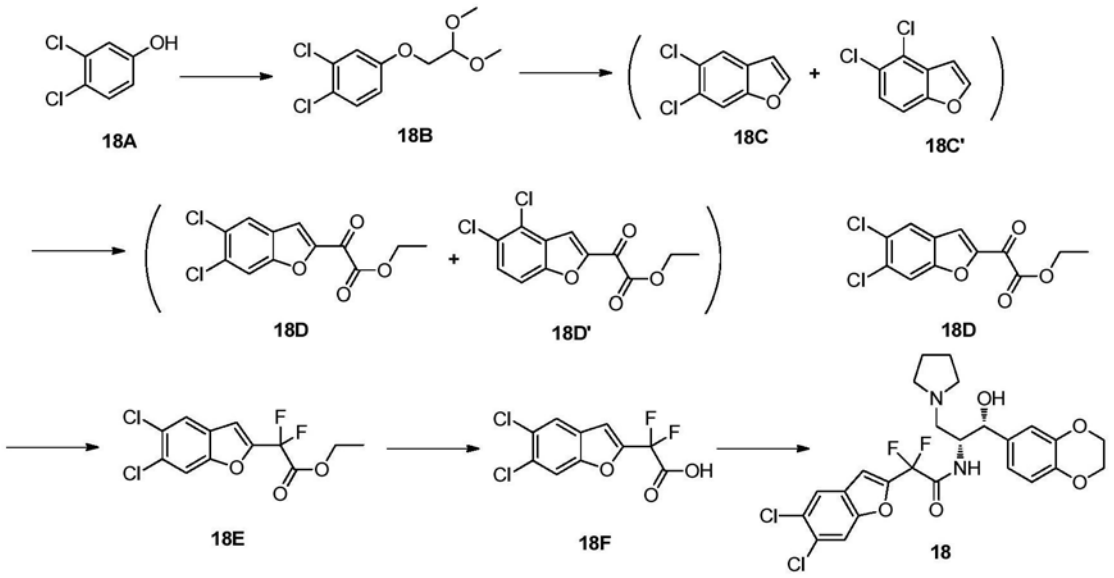
[0574] 于72℃向化合物17B(280mg,1mmol)的DCM(20mL)溶液中逐滴添加含于DCM(10mL)的N,N'-硫代羰基二咪唑(25.0g,126mmol)。搅拌达3h之后,将反应混合物冷却至rt并在真空下浓缩以提供粗制品。将其通过硅胶柱色谱法(含于石油的乙酸乙酯5%至20%v/v)纯化以提供作为黄色油的化合物17C(310mg,收率79%)。LCMS(m/z):391[M+1]$^{+}$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.24(t,J=7.2Hz,3H),4.30(q,J=7.2Hz,2H),6.98(m,1H),7.10(s,1H),7.53-7.55(m,3H),7.70(s,1H),7.84-7.90(m,3H),7.94(s,1H),8.43(s,1H)。

[0575] 向n-Bu_3SnH(922mg,1.59mmol)和AIBN(2mg,cat.)的回流甲苯(10ml)溶液中逐滴添加含于甲苯(10ml)的化合物17C(310mg,0.79mmol)。于110℃搅拌达3h之后,将反应混合物冷却至rt并在真空下浓缩以提供作为黄色油的粗制品化合物17D(500mg,粗制品)。将其不经纯化用于下一步骤。LCMS(m/z):265[M+1]$^{+}$。

[0576] 向化合物17D(500mg,0.79mmol)的THF/MeOH/水(3mL,1:1:1,v/v/)溶液中添加LiOH·H_2O(60mg,1.5mmol)。于25℃将混合物搅拌达1h。添加水(20mL)之后,用乙酸乙酯(20mL x 2)萃取该混合物。将水相用1N HCl调节至pH 6并用乙酸乙酯(20mL x 2)萃取。将合并的有机层在无水Na_2SO_4之上干燥并在真空下浓缩以提供作为白色固体的粗制品化合物17E(169mg,收率80%)。LCMS(m/z):235[M-1]$^{-}$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)3.59(t,J=17.2Hz,2H),7.42(d,J=8Hz,1H),7.52(d,J=8Hz,1H),7.82(s,1H),7.90(t,J=8Hz,3H),14.75(s,1H)。

[0577] 向含于DCM(10mL)的化合物17E(67mg,0.25mmol)的混合物中添加EDCI(72mg,0.38mmol)、HOBt(51mg,0.38mmol)和中间体A(61mg,0.25mmol)并于25℃搅拌过夜。添加水(10mL)之后,将该混合物用DCM(20mL x 3)萃取,在无水Na_2SO_4之上干燥,以及通过制备型HPLC纯化以提供作为白色固体的化合物17的三氟乙酸盐(47mg,收率27%)。LCMS(m/z):496[M+1]$^{+}$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.62-2.03(m,4H),2.53(s,1H),2.95(s,1H),3.33-3.56(m,4H),3.94(s,2H),4.19(s,4H),4.25(s,1H),4.89(s,1H),6.60(d,J=8Hz,1H),6.71(d,J=8Hz,1H),6.78(s,1H),7.34(t,J=8Hz,2H),7.48(d,J=8Hz,2H),7.70(s,1H),7.77-7.83(m,3H),11.31(s,1H)。

[0578] 实施例18

[0579] 

[0580] 将含于DMF(150mL)的化合物18A(30g,184mmol)、2-溴代-1,1-二甲氧基乙烷(37g,221mmol)、K_2CO_3(38g,276mmol)、KI(600mg)的混合物回流搅拌过夜。冷却至rt,将其过滤。将滤出物用水(500mL)稀释,用乙酸乙酯(250mL x 2)萃取,用水(250mL x 3)和盐水(250mL)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及蒸发至干以收获粗制品化合物18B(46g,收率100%),其不经进一步纯化而被用于下一步骤。

[0581] 将多磷酸(75g)的甲苯溶液搅拌至90℃,然后向该溶液中添加含于甲苯(20mL)的化合物18B(46g)。于90℃将混合物搅拌达4h,然后倒入冰中,以及搅拌达30min。冷却至rt,将该混合物用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取,用盐水(100mL)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,浓缩,以及通过硅胶柱色谱法(石油醚,100%v/v)纯化以收获作为白色固体的化合物18C和化合物18C'的混合物(7g,收率21%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)6.69(d,J=1.6Hz,1H),6.84(d,J=1.6Hz,1H),7.34(s,2H),7.61(s,1H),7.62(d,J=2.0Hz,1H),7.65(s,1H)。

[0582] 在N_2下于-78℃向化合物18C和18C'(8g,42.8mmol)的THF(60mL)溶液中添加n-BuLi(20mL)。搅拌达30min之后,将草酸二乙酯(6g,51mmol)添加到混合物中并于-78℃将其搅拌达1h,继之以添加aq饱和NH_4Cl。将所得的混合物用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取,用aq饱和$NaHCO_3$(100mL x 2)、盐水(100mL)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,浓缩,以及通过硅胶柱色谱法(含于石油醚的乙酸乙酯,20%v/v)纯化以提供作为黄色固体的化合物18D(2.5g,收率19%)和化合物18D'(250mg,收率1.9%)。化合物18D:LC-MS(m/z):287[M1]$^-$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.45(t,J=6.8Hz,3H),4.45(q,J=6.8Hz,2H),6.79(d,J=2.4Hz,1H),7.70(d,J=2.4Hz,1H),7.83(s,1H)。化合物18D':LC-MS(m/z):287[M+1]$^-$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.47(t,J=6.8Hz,3H),4.50(q,J=8.8Hz,2H),7.47(d,J=2.4Hz,1H),7.58(d,J=8.8Hz,1H),8.12(s,1H)。

[0583] 于0℃向化合物18D(750mg,2.6mmol)的DCM(50mL)溶液中添加DAST(2.5g,15.7mmol)并在rt下搅拌混合物过夜。将其倒入冰-水中,继之以添加饱和aq $NaHCO_3$(20mL)。将所得的混合物用DCM(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩。通过硅胶柱色谱法(含于石油醚的乙酸乙酯,10%v/v)纯化粗制品以提供作为黄色

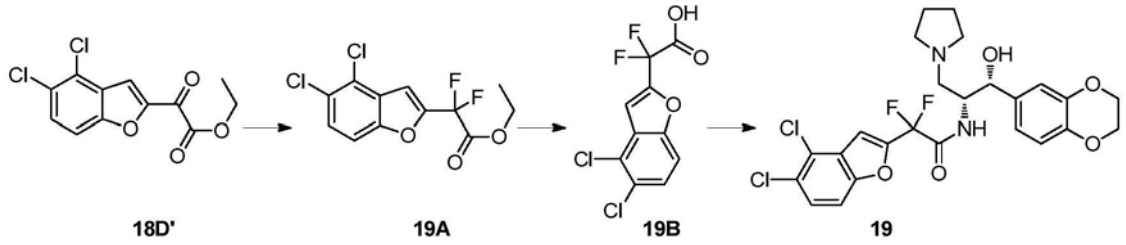
液体的化合物18E(350mg,收率51%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.26(t,J=6.8Hz,3H),4.31(q,J=6.8Hz,2H),6.71(d,J=1.6Hz,1H),7.66(d,J=1.6Hz,1H),7.76(s,1H)。

[0584] 向化合物18E(150mg,0.5mmol)的THF(20mL)溶液中添加含于水(5mL)的LiOH(24mg,0.6mmol)并在rt下搅拌混合物3h。通过去除EtOH将其浓缩并用稀释的HCl调节至pH 7。冻干该溶液产生化合物18F(124mg,粗制品),其不经进一步的纯化被用于下一步骤。LC-MS(m/z):280[M-1]$^-$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)7.17(s,1H),8.24(s,1H),8.26(s,1H)。

[0585] rt下将含于DCM(20mL)的化合物18F(124mg,0.44mmol)、EDCI(117mg,0.61mmol)、HOBt(83mg,0.61mmol)、中间体A(115mg,0.41mmol)的混合物搅拌过夜。向该混合物中添加逐滴aq饱和$NaHCO_3$。然后将其用DCM(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩。通过制备型HPLC纯化粗制品以提供作为白色固体的化合物18(78mg,收率26%)。LC-MS(m/z):541[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.13(s,4H),2.89(m,2H),3.09(brs,1H),3.37(brs,1H),3.62(brs,1H),3.87(brs,2H),4.25(s,4H),4.36(m,1H),5.21(s,1H),6.75(s,1H),6.83(s,2H),6.89(s,1H),7.62(d,J=2Hz,,1H),7.68(d,J=2Hz,,1H),7.80(s,1H),11.41(s,1H)。

[0586] 实施例19

[0587]



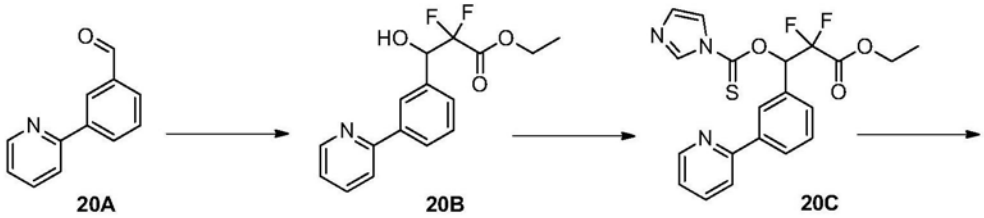
[0588] 于0℃向化合物18D'(240mg,0.84mmol)的DCM(11mL)溶液中添加DAST(740mg,4.59mmol)并在rt下搅拌混合物过夜。通过将混合物倒入冰-水将反应淬灭,继之以添加饱和aq $NaHCO_3$(20mL)。将其用DCM(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL x 1)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩。通过硅胶柱色谱法纯化(含于石油醚的乙酸乙酯,10%v/v)粗制品以提供作为黄色液体的化合物19A(245mg,收率94.8%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.35-1.40(m,3H),4.35-4.44(m,2H),7.23(s,1H),7.40-7.42(d,J=8.8Hz,1H),7.46-7.48(d,J=8.8Hz,1H)。

[0589] 向化合物19A(245mg,0.795mmol)的THF(10mL)溶液中添加含于水(5mL)的LiOH(63mg,1.49mmol)并在rt下搅拌混合物达4h。通过去除溶剂将该混合物浓缩,然后用稀释的HCl调节至pH 6。冻干该溶液产生化合物19B(210mg,粗制品),其不经进一步的纯化被用于下一步骤。LC-MS(m/z):279[M-1]$^-$。

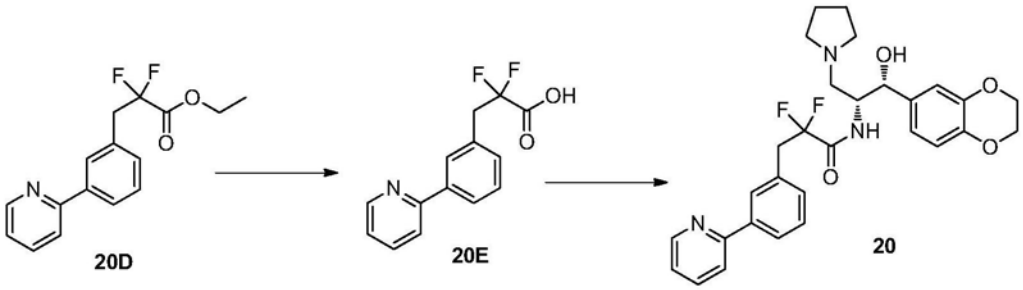
[0590] rt下将含于DCM(20mL)的化合物19B(135mg,0.48mmol)、EDCI(135mg,0.70mmol)、HOBt(94mg,0.69mmol)、中间体A(130mg,0.47mmol)的混合物搅拌过夜。将该混合物用aq饱和$NaHCO_3$稀释,用DCM(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL x 1)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩。通过制备型HPLC纯化该粗制品以提供作为白色固体的19(83mg,收率32%)。LC-MS(m/z):541.2[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(CDC13,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.11(s,4H),2.91-2.99(m,

2H),3.41-3.42(m,1H),3.56-3.62(m,1H),3.78(s,1H),3.94-3.80(m,2H),4.11-4.15(m,4H)4.48(s,1H),5.03(s,1H),6.69-6.77(m,2H),6.80(s,1H),7.35-7.38(d,J=9.2Hz,1H),7.44-7.46(d,J=8.8Hz,1H),8.02-8.04(d,J=8.8Hz,1H),11.70(s,1H)。

[0591] 实施例20



[0592]



[0593] 向化合物20A(2.2g,12mmol)的无水四氢呋喃(80mL)溶液中添加锌(1.01g,15.6mmol)。在N_2气氛下于75℃加热混合物以及缓慢地添加乙基2-溴代-2,2-二氟乙酸酯(1.9mL,15mmol)。在相同的条件下加热该混合物达2h。冷却之后,将其过滤。将滤出物浓缩以提供粗制品,其通过硅胶柱色谱法(含于石油醚的乙酸乙酯,20%v/v)纯化以提供作为无色油的化合物20B(1.9g,收率58%)。LCMS(m/z):309$[M+1]^+$。

[0594] 于72℃向化合物20B(500mg,1.63mmol)的DCM(20mL)溶液中逐滴添加含于DCM(10mL)的N,N'-硫代羰基二咪唑(349mg,1.95mmol)。3h之后,将反应混合物冷却至rt并在真空下浓缩以提供粗制品。将其通过硅胶柱色谱法(含于石油醚的乙酸乙酯,20%v/v)纯化以提供作为无色油的化合物20C(590mg,收率87%)。LCMS(m/z):418$[M+1]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.26(t,J=6.8Hz,3H),4.31(q,J=6.8Hz,2H),6.92(m,1H),7.09(s,1H),7.28(m,1H),7.60(m,2H),7.70-7.81(m,3H),8.07(d,J=7.2Hz,1H),8.13(s,1H),8.41(s,1H),8.70(d,J=4.4Hz,1H)。

[0595] 向n-Bu_3SnH(821mg,2.8mmol)和AIBN(2mg,cat.)的回流甲苯(10ml)溶液中逐滴添加含于甲苯(10ml)的化合物20C(590mg,1.4mmol)。于110℃搅拌达3h之后,将反应混合物冷却至rt并在真空下浓缩,通过硅胶柱色谱法(含于石油醚的乙酸乙酯,20%v/v)纯化以提供作为无色油的化合物20D(200mg,收率50%)。LCMS(m/z):392$[M+1]^+$。

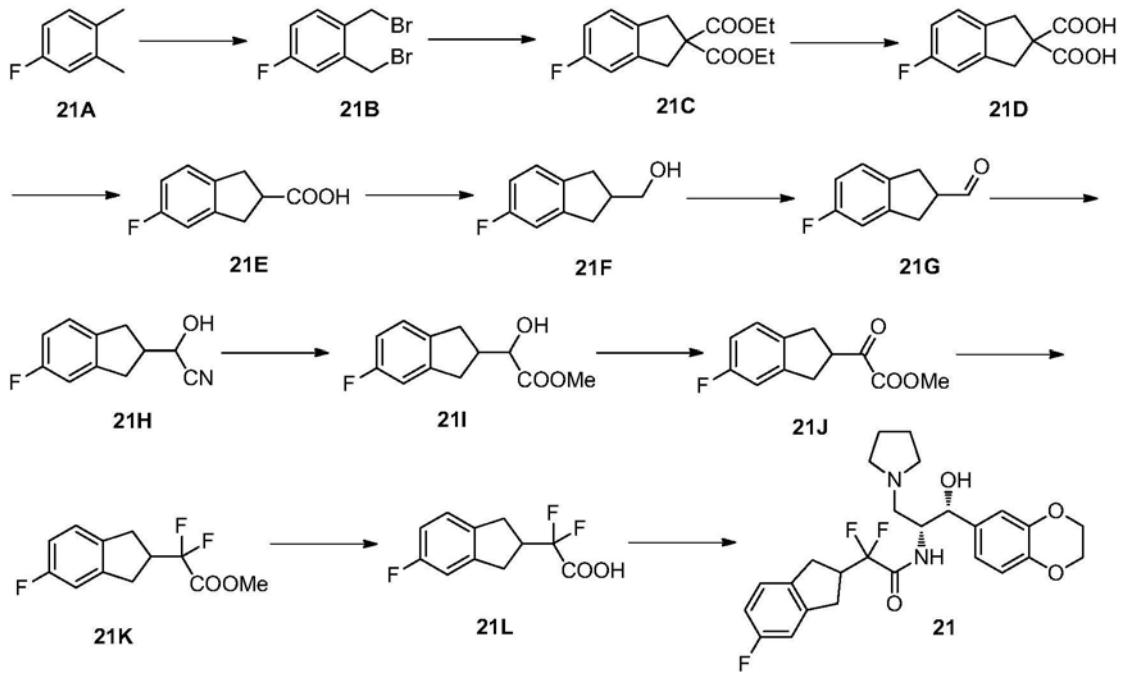
[0596] 向化合物20D(100mg,0.34mmol)的THF/MeOH/水(3mL,1:1:1,v/v)溶液中添加LiOH·H_2O(36mg,1.5mmol)。于25℃将混合物搅拌达1h。反应完成之后,添加水(20mL)。用乙酸乙酯(20mL x 2)将其萃取。用1N HCl将水相调节至pH 6并用乙酸乙酯(20mL x 2)萃取。将合并的有机层在无水Na_2SO_4之上干燥并在真空下浓缩以提供作为黄色固体的粗制品化合物20E(90mg,粗制品)。LCMS(m/z):264$[M+1]^+$。

[0597] 向含于DCM(10mL)的化合物20E(80mg,0.3mmol)的混合物中添加EDCI(88mg,0.45mmol)、HOBt(62mg,0.45mmol)和中间体A(85mg,0.3mmol)并于25℃搅拌过夜。添加水

(10mL)之后,将该混合物用DCM(20mL x 3)萃取,在无水Na_2SO_4之上干燥,通过制备型HPLC纯化以提供作为白色固体的化合物20(35mg,收率22%)。LCMS(m/z):524[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.99(s,4H),2.72(m,2H),3.19(s,1H),3.42-3.66(m,6H),4.20(s,4H),4.40(s,1H),4.77(s,1H),4.89(s,1H),6.68(m,1H),6.76(m,2H),7.45-7.54(m,2H),7.70(m,1H),7.77-7.85(m,3H),7.99(d,J=8.0Hz,1H),8.28(t,J=7.6Hz,1H),8.90(s,1H),11.43(s,1H)。

[0598] 实施例21

[0599]



[0600] 向化合物21A(2.5g,20mmol)的CCl_4(100mL)溶液中添加NBS(7.12g,40mmol)、BPO(100mg)并将其回流搅拌过夜。将混合物通过硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,10%v/v)上柱色谱法纯化以提供作为无色油的化合物21B(2.34g,收率41%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)4.60(s,2H),4.62(s,2H),6.98(m,1H),7.08(m,1H),7.33(m,1H)。

[0601] 于0℃向丙二酸二乙酯(1.52mL,10mmol)的THF(100mL)溶液中添加NaH(60%,400mg,10mmol)并于0℃搅拌达15min。于0℃向混合物中添加化合物21B(2.8g,10mmol)并搅拌达15min,然后继之以于0℃添加NaH(60%,400mg,10mmol)。rt下搅拌该混合物达2h并过滤以去除盐。将滤出物浓缩并通过闪蒸塔(含于石油醚的乙酸乙酯,10%v/v)纯化以提供作为无色油的化合物21C(2.2g,收率79%)。LC-MS(m/z):281[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.26(t,J=7.0Hz,6H),3.53(s,2H),3.56(s,2H),4.20(m,4H),6.87(m,2H),7.12(m,1H)。

[0602] 向化合物21B(2.2g,7.9mmol)的乙醇(30mL)溶液中添加LiOH(1.26g,31.4mmol)的水(30mL)溶液并在rt下搅拌过夜。将混合物浓缩以去除乙醇,用浓水性HCl溶液酸化,用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取并浓缩以提供作为黄色固体的化合物21D(1g,收率62%)。LC-MS(m/z):247[M+23]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)3.38(s,2H),3.42(s,2H),6.93(m,1H),7.05(m,1H),7.21(m,1H),12.93(s,2H)。

[0603] 向化合物21D(1g,4.5mmol)的DMSO(15mL)溶液中添加NaCl(1g)。于130℃将混合物

搅拌达6h。添加乙酸乙酯(100mL)之后,将该混合物用水(200mL x 3)和盐水(200mL x 1)清洗,在无水Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩以收获作为棕色固体的化合物21E(0.6g,收率74%)。^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)3.08(m,4H),3.29(m,1H),6.92(m,1H),7.03(m,1H),7.21(m,1H),12.37(s,1H)。

[0604] 在N_2下于-78℃向化合物21E(0.6g,3.3mmol)的DCM(10mL)溶液中添加含于THF溶液(1M,4mL,4mmol)的B_2H_6并rt下搅拌达1h。将MeOH(2mL)添加到混合物中并在相同温度下将其搅拌过夜。去除溶剂之后,用快速柱层析(含于石油醚的乙酸乙酯,35%v/v)纯化残余物以提供作为黄色油的化合物21F(250mg,收率46%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.70(m,3H),3.04(m,2H),3.65(d,J=6.4Hz,2H),6.80(m,1H),6.87(m,1H),7.11(m,1H)。

[0605] 于0℃向化合物21F(6.3g,38mmol)的DCM(300mL)溶液中添加DMP(19g,45.5mmol)并于rt下将其搅拌达3h。将混合物浓缩并通过快速柱层析(含于石油醚的乙酸乙酯,20%v/v)纯化以提供作为黄色油的化合物21G(6g,收率96%)。1H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)3.23(m,5H),6.88(m,2H),7.15(m,1H),9.77(d,J=0.8Hz,1H)。

[0606] 向$Na_2S_2O_5$(3.6g,73.2mmol)的水(100mL)溶液中添加化合物21G(6g,36.6mmol)并于rt下将其搅拌达2h,继之以添加NaCN(3.6g,73.2mmol)。rt下搅拌混合物过夜。将其用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取,在无水Na_2SO_4之上干燥,通过快速柱层析(含于石油的乙酸乙酯,30%v/v)纯化以提供作为无色油的化合物21H(3.3g,47%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.96(m,3H),3.16(m,2H),4.45(m,1H),6.86(m,2H),7.14(m,1H)。

[0607] 用HCl气体缓流(在浓H_2SO_4之上干燥)对化合物21H(3.3g,17.3mmol)的MeOH(100mL)溶液鼓泡达6h并允许于4℃静置过夜。向混合物中添加水(50mL)并于rt下将其搅拌达3h。添加饱和的水性$NaHCO_3$溶液以调节pH>7,然后将该混合物用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取,用盐水(100mL x1)清洗,在无水Na_2SO_4之上干燥,以及通过快速柱层析(含于石油醚的乙酸乙酯,25%v/v)纯化以提供作为黄色油的化合物21I(1.9g,收率49%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.90(m,5H),3.77(d,J=2.4Hz,3H),4.27(d,J=3.6Hz,1H),6.81(m,2H),7.07(m,1H)。

[0608] 于0℃向化合物21I(1.9g,8.5mmol)的DCM(100mL)溶液中添加DMP(5.4g,12.7mmol)并于rt下将其搅拌达3h。去除溶剂之后,将残余物通过快速柱层析(含于石油醚的乙酸乙酯,10%v/v)纯化以提供作为无色油的化合物21J(1.7g,收率90%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)3.19(m,4H),3.91(s,3H),4.07(m,1H),6.83(m,2H),7.10(m,1H)。

[0609] 向化合物21J(444mg,2mmol)的DCM(10mL)溶液中添加DAST(1mL,8mmol)并于25℃将其搅拌过夜。将混合物通过快速柱层析(含于石油醚的乙酸乙酯,2%v/v)纯化以提供作为黄色油的21K(300mg,61%)。LC-MS(m/z):225$[M-19]^+$。

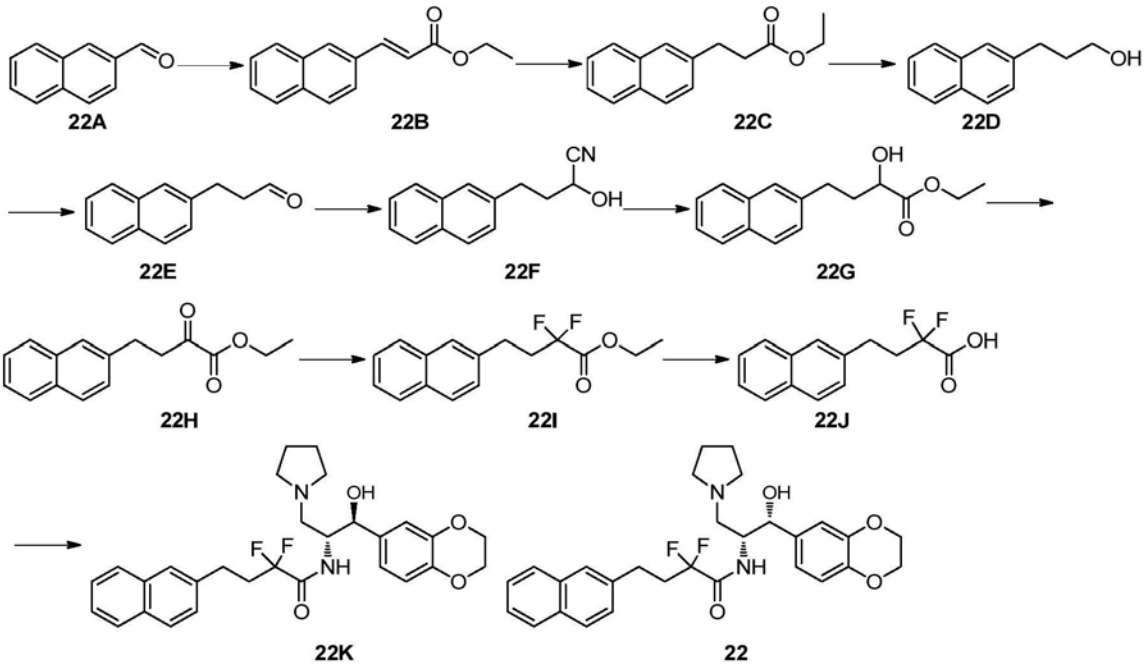
[0610] 向化合物21K(300mg,1.23mmol)的MeOH(5mL)溶液中添加LiOH(100mg,2.46mmol)的水(5mL)溶液并于rt下将其搅拌过夜。使用1M水性HCl溶液使该混合物酸化,用乙酸乙酯(10mL x 3)萃取,在无水Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩以提供作为无色油的化合物21L(200mg,收率35%)。LC-MS(m/z):229$[M-1]^-$。

[0611] 向化合物21L(230mg,0.87mmol)的DCM(10mL)溶液中添加EDCI(250mg,1.3mmol)、

HOBt(175mg,1.3mmol)、中间体A(240mg,0.87mmol)并于rt下将其搅拌过夜。将混合物用DCM(20mL)稀释,用水(50mL x 2)和盐水(50mL x 1)清洗,在无水Na_2SO_4之上干燥,浓缩,以及通过制备型HPLC纯化以提供作为白色固体的化合物21(20mg,收率5%)。LC-MS(m/z):491[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.15(br,4H),2.61(m,2H),2.91(m,5H),3.38(br,1H),3.54(br,1H),3.88(s,2H),4.20(m,4H),4.44(s,1H),5.20(s,1H),6.83(m,4H),6.90(m,1H),7.05(m,1H),7.39(m,1H),11.42(s,1H)。

[0612] 实施例22

[0613]



[0614] 在N_2下于0℃向乙基2-(二乙氧基磷酰基)乙酸酯(7.2g,32mmol)的THF(150mL)溶液中添加NaH(1.3g,32mmol)并于这种温度下将其搅拌达30min,继之以添加含于THF(15mL)的化合物22A(5g,32mmol)。于40℃搅拌达1h,首先将混合物冷却至rt,然后添加水,用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL x 1)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,浓缩,以及通过硅胶柱色谱法(含于石油醚的乙酸乙酯,20%v/v)纯化以提供化合物22B(7g,收率97%)。LC-MS(m/z):227[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.36(t,J=6.8Hz,3H),4.28(q,J=7.2Hz,2H),6.54(d,J=16Hz,1H),7.5(m,2H),7.65(d,J=10Hz,1H),7.82(m,4H),7.91(s,1H)。

[0615] 向化合物22B(7g,31mmol)的甲醇(50mL)和THF(30mL)溶液中添加Pd/C(700mg)并在H_2下于25℃将其搅拌达4h。将混合物过滤,以及将滤出物浓缩以提供化合物22C(7g,粗制品),其不经进一步的纯化被用于下一步骤。LC-MS(m/z):229[M+1]$^+$。

[0616] 在N_2下于-60℃向$AlLiH_4$(1.16g,31mmol)的THF(100mL)溶液中添加含于THF(20mL)的化合物22C(7g,31mmol)并将混合物搅拌达2h,然后允许温度升至rt。向该混合物中添加硫酸钠。过滤之后,将滤出物通过硅胶柱色谱法(含于石油醚的乙酸乙酯,20%v/v)纯化以收获作为白色固体的化合物22D(5.6g,收率98%)。LC-MS(m/z):169[M-18]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.06(s,1H),1.97(m,2H),2.87(d,J=7.6Hz,2H),3.70(d,J=6.4Hz,2H),7.33(d,J=8.4Hz,1H),7.43(m,2H),7.63(s,1H),7.78(m,3H)。

[0617] 向化合物22D(3g,16mmol)的DCM(100mL)溶液中添加DMP(8.2g,19mmol)并在rt下搅拌混合物达2h,然后过滤。将滤出物用aq饱和$NaHCO_3$(2x 50mL)清洗,用DCM(2x 50mL)萃取,用盐水(1x 50mL)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,浓缩,以及通过硅胶柱色谱法(含于石油醚的乙酸乙酯,20%v/v)纯化以提供作为无色油的化合物22E(2.6g,收率88%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.87(d,J=7.2Hz,2H),3.12(d,J=7.6Hz,2H),7.33(d,J=8.4Hz,1H),7.44(m,2H),7.63(s,1H),7.79(m,3H),9.86(s,1H)。

[0618] 将化合物22E(2.6g,14mmol)加入到焦亚硫酸钠(2.7g,14mmol)的水(100mL)溶液中。rt下将混合物用力搅拌达2h,以及在添加NaCN(1.4mg,28mmol)之后,将其搅拌过夜。向该混合物中添加水(30mL)和THF(10mL),用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取,用盐水(100mL x 1)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,浓缩以收获化合物22F(2g,66%收率)。LC-MS(m/z):212$[M+1]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.25(m,2H),2.99(m,2H),4.43(t,J=6.8Hz,1H),7.33(d,J=8.8Hz,1H),7.44(m,2H),7.65(s,1H),7.81(m,3H)。

[0619] 于0℃用HCl(气体)缓流(在con.H_2SO_4之上干燥)对化合物22F(2.0g,9.5mmol)的EtOH(30mL)溶液鼓泡达5h。向混合物中添加水(20mL),rt下搅拌达2h,以及用稀释的NaOH(2M)调节至pH 7。将其用DCM(100mL x 2)萃取,用盐水(50mL x 1)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,浓缩,以及通过硅胶柱色谱法(含于石油醚的乙酸乙酯,33%v/v)纯化以提供作为黄色油的化合物22G(1.56g,收率64%)。LC-MS(m/z):259$[M+1]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.27(t,J=7.6Hz,1H),2.03(m,1H),2.22(m,1H),2.92(m,2H),4.20(m,3H),7.35(d,J=9.2Hz,1H),7.44(m,2H),7.65(s,1H),7.79(m,3H)。

[0620] 向化合物22G(500mg,1.94mmol)的DCM(20mL)溶液中添加DMP(986mg,2.3mmol)并在rt下搅拌混合物达2h,然后过滤。将滤出物用aq饱和$NaHCO_3$(50mL x 2)和aq饱和$Na_2S_2O_3$(50mL x 2)清洗,用DCM(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL x 1)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩以收获作为黄色油的化合物22H(450mg,收率91%)。LC-MS(m/z):239$[M-18]^+$。

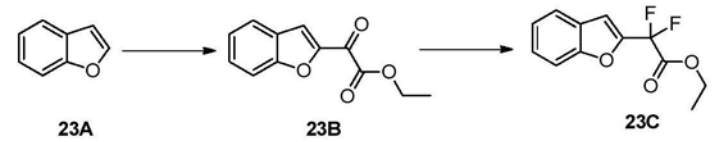
[0621] 于0℃向化合物22H(450mg,1.76mmol)的DCM(20mL)溶液中添加DAST(1.4g,8.8mmol)并在rt下搅拌混合物过夜。将反应混合物倒入冰-水中,用DCM(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL x 1)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩。通过硅胶柱色谱法(含于石油醚的乙酸乙酯,20%v/v)纯化粗制品以收获作为无色油的化合物22I(450mg,收率92%)。LC-MS(m/z):279$[M+1]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.31(t,J=7.2Hz,1H),2.47(m,2H),2.98(m,2H),4.27(q,J=7.2Hz,2H),7.31(d,J=8.4Hz,1H),7.45(m,2H),7.63(s,1H),7.77(m,3H)。

[0622] 向化合物22I(450mg,1.6mmol)的EtOH(5mL)溶液中添加含于水(5mL)的LiOH(136mg,3.2mmol)并在rt下搅拌混合物过夜。通过蒸发浓缩之后,用稀释的HCl将混合物调节至pH 2,用DCM(20mL x 2)萃取,用盐水(20mL x 1)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩以提供化合物22J(250mg,收率62%),其不经进一步的纯化被用于下一步骤。LC-MS(m/z):251$[M+1]^+$。

[0623] rt下将含于DCM(20mL)的化合物22J(100mg,0.4mmol)、EDCI(115mg,0.6mmol)、HOBt(82mg,0.6mmol)、中间体A(110mg,0.4mmol)的混合物搅拌过夜。将反应混合物用水稀释,用DCM(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL x 1)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩。首先通过制备型HPLC,继之以手性-制备型HPLC纯化粗制品以提供作为白色固体的化合物22K(24mg,

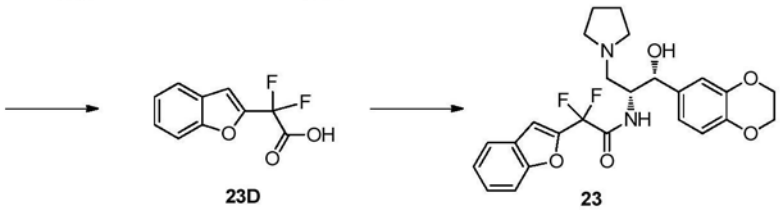
收率12%)和作为白色固体的化合物22(22mg,收率11%)。对于化合物22K:LC-MS(m/z):511[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.81(s,4H),2.46(m,3H),2.70(m,5H),2.98(d,J=3.6Hz,2H),3.94(m,4H),4.20(s,1H),5.07(s,1H),6.82(m,4H),7.22(m,1H),7.45(m,2H),7.54(s,1H),7.77(m,3H)。对于化合物22:LC-MS(m/z):511[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.89(s,4H),2.36(m,2H),2.88(m,4H),2.99(m,3H),3.19(s,1H),4.04(m,4H),4.25(s,1H),4.77(d,J=5.6Hz,1H),6.86(m,3H),7.28(m,1H),7.44(m,2H),7.59(s,1H),7.78(m,3H)。

[0624] 实施例23



23A 23B 23C

[0625]



23D 23

[0626] 向-70℃(CO_2,丙酮浴)搅拌中的化合物23A(2.36g,20.0mmol)的四氢呋喃(30mL)溶液中添加n-BuLi(8.0mL,20.0mmol,1.6M含于己烷)。将反应搅拌达30min(黄色)并经由空心针逐滴添加到-70℃搅拌中的草酸二乙酯(2.92g,20.0mmol)的四氢呋喃(20mL)溶液中。将反应混合物搅拌达1h,然后用饱和的水性氯化铵溶液淬灭。将该混合物温热至rt,用二氯甲烷稀释,以及用0.1N HCl清洗。将有机层分离,在无水硫酸镁之上干燥,过滤,以及减压蒸发。通过硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,10%v/v)上色谱法纯化残余物以提供化合物23B(1.10g,收率25%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.46(t,J=7.2Hz,3H),4.87(q,J=7.2Hz,2H),7.35-7.37(m,1H),7.55-7.57(m,1H),7.61-7.64(m,1H),7.77-7.78(m,1H),8.09-8.10(m,1H)。

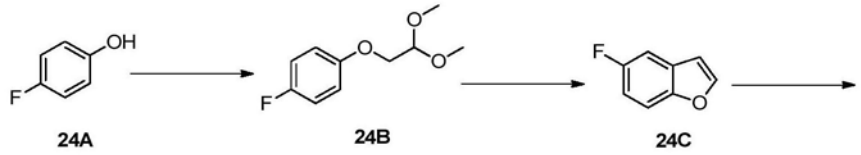
[0627] 向化合物23B(800mg,3.67mmol)的CH_2Cl_2(10mL)溶液中添加DAST(1.77g,11.01mmol)。将反应混合物搅拌达10h,然后倒入冰-水中,用CH_2Cl_2萃取。将合并的有机层在Na2SO4之上干燥,过滤,蒸发以提供所需的产物化合物23C(860mg,收率97%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.35-1.40(m,3H),4.33-4.43(m,2H),7.14-7.15(m,1H),7.31-7.33(m,1H),7.38-7.42(m,1H),7.54-7.56(m,1H),7.64-7.66(m,1H)。

[0628] 向化合物23C(480mg,2mmol)的THF(2mL)溶液中添加LiOH·H_2O(3mmol,126mg)、H_2O(2mL)和MeOH(2mL)。于25℃将反应混合物搅拌达3h,用1N HCl中和,以及蒸发至干。将残余物溶解于H_2O中并用乙酸乙酯萃取。将有机层在Na_2SO_4之上干燥,过滤,蒸发以提供化合物23D(290mg,收率68%)。LCMS(m/z):213[M+1]$^+$。

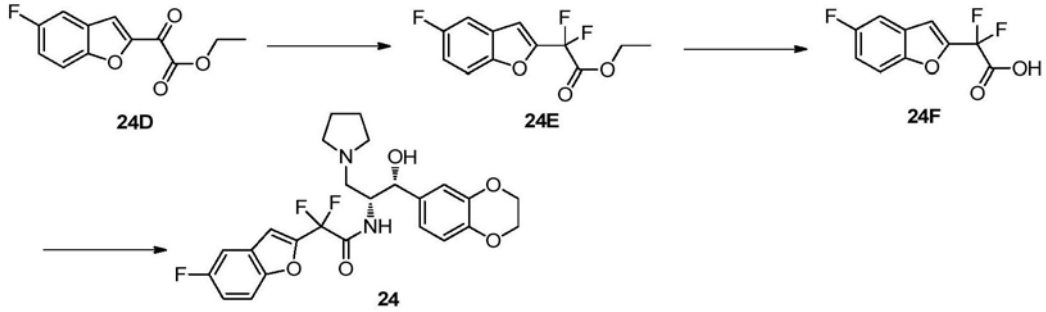
[0629] 向化合物23D(88mg,0.41mmol)的DCM(10mL)溶液中添加中间体A(114mg,0.41mmol)、HOBt(82mg,0.61mmol)和EDCI(116mg,0.61mmol)。于25℃将混合物搅拌达3h,用盐水清洗,在Na_2SO_4之上干燥,过滤,蒸发,以及通过制备型HPLC纯化以提供作为白色固体的化合物23(30mg,收率15%)。LC-MS(m/z):473[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(MeOD-d_4,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.77-1.78(m,4H),2.55-2.64(m,4H),2.74-2.75(m,2H),4.08-4.14(m,4H),

4.35-4.36(m,1H),4.79(d,J＝4.0Hz,1H),6.66-6.68(m,1H),6.76-6.78(m,1H),6.83-6.84(m,1H),7.00(s,1H),7.30-7.34(m,1H),7.41-7.45(m,1H),7.55-7.57(m,1H),7.66-7.68(m,1H),7.81-7.83(m,1H)。

[0630] 实施例24



[0631]



[0632] 将含于DMF(100mL)的化合物24A(10g,89mmol)、2-溴代-1,1-二甲氧基乙烷(15g,89mmol)、K_2CO_3(18.4g,134mmol)、KI(100mg)的混合物回流搅拌达3h,然后冷却至rt,以及过滤。向滤出物中添加水(200mL),用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取,用水(100mL x 3)、盐水(100mL x 1)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,浓缩,以及通过硅胶柱色谱法(含于石油醚的乙酸乙酯,10%v/v)纯化以提供作为无色液体的化合物24B(15g,收率85%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)3.46(s,6H),3.96(d,J＝5.2Hz,2H),4.71(t,J＝5.6Hz,1H),6.90(m,2H),7.26(m,2H)。

[0633] 将多磷酸(90g)的甲苯溶液搅拌至90℃,然后向该溶液中添加含于甲苯(20mL)的化合物24B(15g,75mmol)并于90℃将混合物搅拌达3h,然后倒入冰中,以及搅拌达30min。将其用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取,用盐水(100mL x 1)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,浓缩,以及通过硅胶(石油醚,100%v/v)上柱色谱法纯化以收获作为红色液体的化合物24C(4.5g,收率44%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)6.742-6.746(m,1H),6.994-7.035(m,1H),7.24-7.26(m,1H),7.41-7.44(m,1H),7.651-7.655(d,J＝1.6Hz,1H)。

[0634] 在N_2下于-78℃向化合物24C(4.5g,33mmol)的THF(20mL)溶液中添加n-BuLi(15mL)并将混合物搅拌达30min,之后添加草酸二乙酯(10.8g,74mmol)。于-78℃将该混合物搅拌达1h,以及通过添加aq饱和NH_4Cl淬灭。将其用乙酸乙酯(2x 50mL)萃取,用饱和$NaHCO_3$(50mL x 2)、盐水(50mL)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,浓缩,以及通过硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,20%v/v)上柱色谱法纯化以提供作为黄色固体的化合物24D(2.5g,收率32%)。

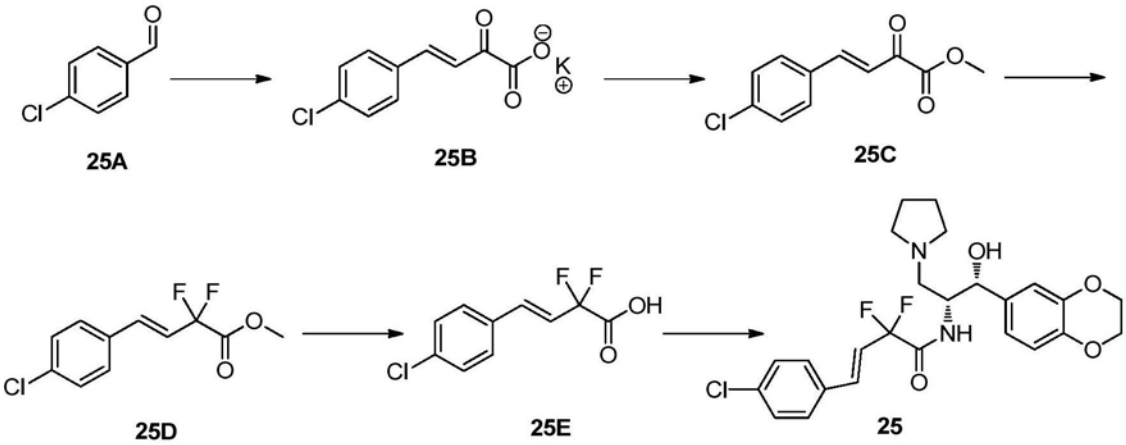
[0635] 于0℃向化合物24D(1g,4.2mmol)的DCM(50mL)溶液中添加DAST(3.18g,18mmol)并在rt下搅拌混合物过夜,倒入冰-水中,以及添加饱和aq $NaHCO_3$(20mL)。将该混合物用DCM(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL x1)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩。通过硅胶柱色谱法(含于石油醚的乙酸乙酯,10%v/v)纯化粗制品以收获作为黄色液体的化合物24E(600mg,收率55%)。

[0636] 向化合物24E(120mg,0.46mmol)的EtOH(5mL)溶液中添加含于水(5mL)的LiOH(46mg,1.09mmol)并在rt下搅拌混合物过夜,浓缩以去除EtOH,以及用稀释的HCl调节至pH 7。冻干该溶液提供化合物24F(60mg,粗制品),其不经进一步的纯化被用于下一步骤。LC-MS(m/z):229[M-1]$^-$。

[0637] rt下将含于DCM(10mL)的化合物24F(60mg,0.26mmol)、EDCI(75mg,0.39mmol)、HOBt(53mg,0.39mmol)、中间体A(72mg,0.41mmol)的混合物搅拌过夜。用饱和$NaHCO_3$淬灭之后,将该混合物用DCM(2x 50mL)萃取,用盐水(1x50mL)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,浓缩。通过制备型HPLC纯化该粗制品以提供作为白色固体的化合物24(2mg,收率2%)。LC-MS(m/z):491[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.85(m,4H),3.07(m,2H),3.43(m,4H),4.15(s,4H),4.45(s,1H),4.70(s,1H),5.90(s,1H),6.67(m,2H),6.79(s,1H),7.02(s,1H),7.36(s,1H),7.56(s,1H),7.73(s,1H),8.85(s,1H),9.49(s,1H)。

[0638] 实施例25

[0639]



[0640] 将化合物25A(5.64g,40mmol)和2-氧代丙酸(3.52g,40mmol)溶解于MeOH(4mL)中。向这种溶液中添加含于MeOH(10mL)的KOH(3.95g,60mmol)中。rt下搅拌混合物达5h。通过过滤分离沉淀物。获得作为黄色固体的化合物25B(8.5g,收率85%)。LCMS(m/z):211[M+1]$^+$。

[0641] 于0℃将乙酰氯(3.84mL)添加逐滴至MeOH(23mL)中。然后将化合物25B(3.98mg,16mmol)添加到混合物中。加热该混合物至回流过夜。蒸发之后,将该混合物用水稀释,通过乙酸乙酯萃取并在无水Na_2SO_4之上干燥。蒸发至干之后,从EtOH中再结晶得到残余物。获得作为黄色固体的化合物25C(1.34g,收率37%)。LCMS(m/z):247[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)3.94(s,3H),7.36(d,J=16Hz,1H),7.40(d,J=8.4Hz,2H),7.57(d,J=8.4Hz,2H),7.82(d,J=16.4Hz,1H)。

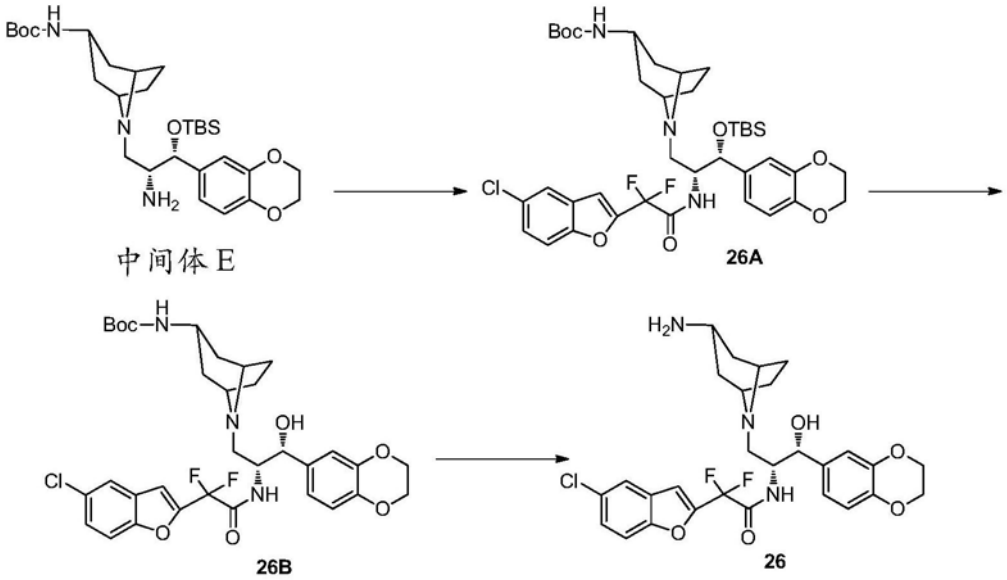
[0642] 于0℃向化合物25C(225mg,1mmol)的CH_2Cl_2(5mL)溶液中添加DAST(483.6mg,3mmol)。rt下搅拌混合物过夜。蒸发之后,通过硅胶柱色谱法(含于石油的乙酸乙酯,5%v/v)纯化残余物。获得作为黄色固体(150mg,60%)的化合物25D。LCMS(m/z):227[M-19]$^+$。

[0643] 于0℃向化合物25D(86mg,0.35mmol)的MeOH(5mL)和H_2O(1.5mL)溶液中添加LiOH·H_2O(74mg,1.75mmol)。rt下将混合物搅拌达一小时。蒸发溶剂之后,用水稀释残余物并用1M HCl将该混合物调节至pH 4。将所得的混合物用乙酸乙酯萃取并在无水Na_2SO_4之上干燥。蒸发之后,获得作为黄色固体(63mg,收率77%)的化合物25E。LCMS(m/z):231[M-1]$^-$;

^{1}H-NMR(CDCl$_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)6.27-6.31(m,1H),7.08(d,J=16.4Hz,1H),7.34-7.40(m,4H)。

[0644] 向化合物25E(63mg,0.27mmol)、中间体A(75mg,0.27mmol)的DCM(4mL)溶液中添加EDCI(52mg,0.27mmol)。rt下搅拌混合物过夜。蒸发之后,通过制备型HPLC纯化粗制品以提供作为白色固体的化合物25(11mg,收率6.7%)。LCMS(m/z):493[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(CDCl$_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.02(m,4H),2.71-2.85(m,2H),3.09(m,2H),3.60-3.89(m,3H),4.15(s,4H),4.34(s,1H),4.91(s,1H),6.19-6.23(m,1H),6.78-7.00(m,4H),7.30-7.35(m,4H),8.72(s,1H),11.7(s,1H)。

[0645] 实施例26

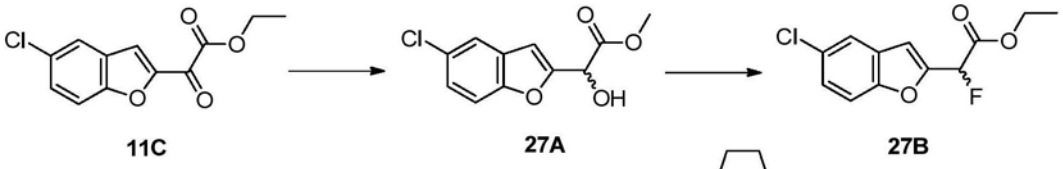
[0646] 

[0647] rt下将化合物11E(100mg,0.41mmol)、中间体C(222mg,0.41mmol)、EDCI(118mg,0.62mmol)和HOBt(84mg,0.62mmol)的DCM(20mL)溶液搅拌过夜。将混合物用乙酸乙酯(150mL)稀释,用水和盐水清洗,在无水Na$_2$SO$_4$之上干燥,以及蒸发以提供作为黄色油的化合物26A(200mg,收率63%),其被直接用于下一步骤。LCMS(m/z):776[M+1]$^+$。

[0648] 于25℃将含于THF(10mL)的化合物26A(200mg,0.23mmol)和Bu$_4$NF(20mg)的混合物搅拌过夜。然后将其用乙酸乙酯(150mL)稀释,用水和盐水清洗,用无水Na$_2$SO$_4$干燥,蒸发,以及通过制备型HPLC纯化以收获作为无色油的化合物26B(103mg,收率68%)。LCMS(m/z):662[M+1]$^+$。

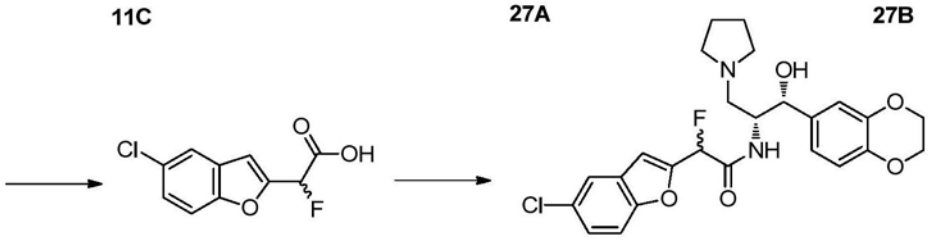
[0649] rt下将化合物26B(103mg,0.16mmol)和TFA(0.5mL)的DCM(5mL)溶液搅拌达2h。将反应用饱和的水性NaHCO$_3$淬灭,用乙酸乙酯(150mL)稀释,用水和盐水清洗,用无水Na$_2$SO$_4$干燥,蒸发,以及通过制备型HPLC纯化以提供作为白色固体的化合物26(30mg,收率33%)。LCMS(m/z):562[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d$_6$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.92-2.16(m,7H),3.26-3.60(m,6H),4.05-4.20(m,5H),4.51(s,1H),6.00-6.13(m,1H),6.68-6.84(m,3H),7.51-7.54(m,1H),7.72(t,J=8.4Hz,1H),7.80(d,J=17.6Hz,1H),8.15(br s,2H)。

[0650] 实施例27



11C 27A 27B

[0651]



27C 27

[0652] 于-76℃在氮气氛下向化合物11C(564mg,2.24mmol)的二氯甲烷溶液中添加二异丁基氢化铝(2.95ml,2.95mmol)。于-76℃将该溶液搅拌达45min,然后允许温热至rt。逐滴添加水/甲醇(10mL,1/1v/v)的混合物。将两个层分离并用二氯甲烷萃取水相。将合并的有机萃取物干燥,蒸发并在硅胶柱(乙酸乙酯/PE)上纯化以提供作为黄色固体的化合物27A(153mg,收率27%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.25-1.29(m,3H),4.27-4.35(m,2H),5.29(s,1H),6.72(s,1H),7.242-7.248(d,J=2.4Hz,1H),7.261-7.269(d,J=3.2Hz,1H),7.38-7.40(d,J=8.4Hz,1H)。7.534-7.538(d,J=2.4Hz,1H)。

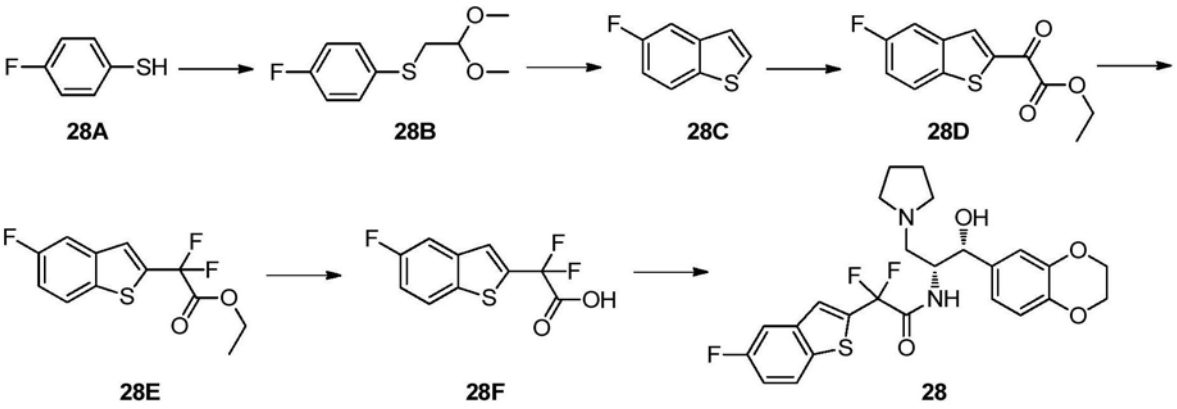
[0653] 于0℃向化合物27A(184mg,0.72mmol)的DCM(8mL)溶液中添加DAST(380mg,2.36mmol)并在rt下搅拌混合物过夜。将其倒入冰-水中,用DCM(2x 50mL)萃取,用盐水(1x 50mL)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩。通过硅胶柱色谱法(含于石油醚的乙酸乙酯,10%v/v)纯化粗制品以提供作为黄色液体的化合物27B(70mg,收率37.9%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.30-1.34(m,3H),4.33-4.37(m,2H),5.85-5.97(d,J=47.6Hz,1H),6.89-6.90(d,J=4.0Hz,1H),7.30-7.33(d,J=8.8Hz,1H),7.43-7.45(d,J=8.8Hz,1H),7.583-7.588(d,J=2.0Hz,1H)。

[0654] 向化合物27B(70mg,0.273mmol)的THF(5mL)溶液中添加含于水(2.5mL)的LiOH(22mg,0.52mmol)并在rt下搅拌混合物达4h。将其浓缩并用稀释的HCl调节至pH 6。冻干该溶液产生化合物27C(210mg,粗制品),其不经进一步的纯化被用于下一步骤。LC-MS(m/z):227[M-1]$^-$。

[0655] rt下将含于DCM(12mL)的化合物27C(66mg,0.29mmol)、EDCI(80.8mg,0.42mmol)、HOBt(56mg,0.42mmol)、中间体A(77.8mg,0.28mmol)的混合物搅拌过夜。将其用饱和aq $NaHCO_3$稀释,用DCM(2x 50mL)萃取,用盐水(1x 50mL)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩。通过制备型HPLC纯化粗制品以提供作为白色固体的化合物27(15mg,收率10.6%)。LC-MS(m/z):489.1[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.03-2.08(m,4H),2.48(s,6H),2.73-3.50(m,3H),3.83-3.90(m,2H),4.16-4.22(m,3H),4.45-4.64(m,1H),4.88-5.08(m,1H),5.72-5.96(m,1H),6.76-6.95(m,3H),7.28-7.38(m,1H),7.49-7.56(m,1H),7.75-8.70(m,1H),11.11-11.80(m,1H)。

[0656] 实施例28

[0657]



[0658] 于rt氮下向含于无水丙酮(40mL)的4-氟代硫代苯酚28A(1.28g,10mmol)中添加碳酸钾(1.38g,10mmol)。向混合物中缓慢地添加溴代乙醛缩二乙醇(1.69g,10mmol)。将反应混合物rt下搅拌过夜。将碳酸钾滤出并用丙酮彻底清洗。然后将滤出物浓缩并将含油的残余物用H_2O稀释并用乙酸乙酯萃取。将乙酸乙酯萃取物用0.5M KOH、H_2O和盐水清洗,在无水硫酸镁之上干燥,过滤并浓缩。通过硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,10%v/v)上柱色谱法纯化提供化合物28B(1.54g,收率71%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)3.05(d,J=6.4Hz,2H),3.32(s,6H),4.49(t,J=6.4Hz,1H),6.97-7.01(m,2H),7.38-7.42(m,2H)。

[0659] 向3颈100mL烧瓶中引入多磷酸(5g)和无水氯苯(30ml)。氮下回流搅拌混合物。然后在5min期间内将化合物28B(1.54g,7.1mmol)加入2mL的氯苯中。在30min内,反应混合物变得相对深色并在回流下将其保持达3h。将该混合物冷却至rt并将氯苯层滗析。将黑色焦油悬浮于H_2O(50mL)中并搅拌达约30min。用CH_2Cl_2萃取水层。将有机萃取物用该氯苯层成池,用盐水处理,在无水硫酸镁之上干燥,过滤并浓缩。通过硅胶(石油醚,100%v/v)上柱色谱法纯化提供化合物28C(470mg,收率43%)。^{1}H-NMR(MeOD-d_4,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)7.11-7.16(m,1H),7.34-7.35(m,1H),7.53-7.56(m,1H),7.66-7.67(m,1H),7.86-7.89(m,1H)。

[0660] 将化合物28C(470mg,3.1mmol)加入到THF(10mL)中,继之以rt下添加n-BuLi(1.24mL,3.1mmol)。rt下将反应混合物搅拌达60min。于-78℃将草酸二乙酯(905mg,6.2mmol)加入到THF(30mL)中。向这种溶液中逐滴添加5-氟代苯并[b]噻吩阴离子溶液并于-78℃将反应搅拌达20min。将其用饱和的水性NH_4Cl(30mL)淬灭并用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取。将有机萃取物在真空下浓缩并通过硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,10%v/v)上柱色谱法纯化以提供作为橙色油的化合物28D(450mg,收率57%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.36(t,J=7.2Hz,3H),4.36(q,J=7.2Hz,2H),7.25-7.30(m,1H),7.65-7.68(m,1H),7.87-7.91(m,1H),7.77-7.78(m,1H),8.35(s,1H)。

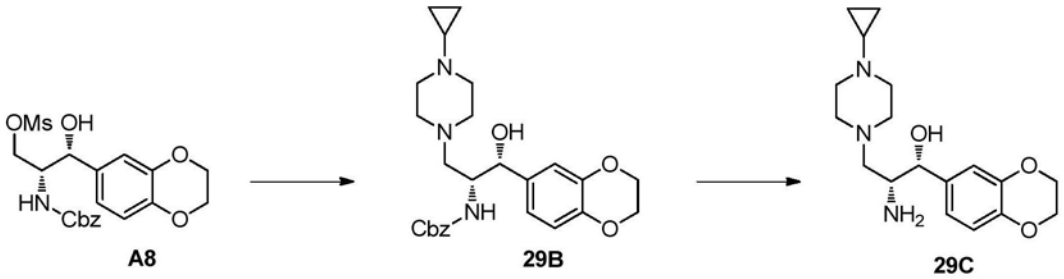
[0661] 向化合物28D(450mg,1.78mmol)的CH_2Cl_2(10mL)溶液中添加DAST(2.86g,17.8mmol)。将反应混合物搅拌达10h,之后倒入冰-水中并用CH_2Cl_2(50mL x 2)萃取。将合并的有机层在Na_2SO_4之上干燥,过滤,以及蒸发以提供化合物28E(88mg,收率18%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.34(t,J=7.2Hz,3H),4.40(q,J=7.2Hz,2H),7.26-7.31(m,1H),7.64-7.67(m,1H),7.72(s,1H),7.94-7.98(m,1H)。

[0662] 向化合物28E(88mg,0.32mmol)的THF(2mL)溶液中添加LiOH·H_2O(20mg,

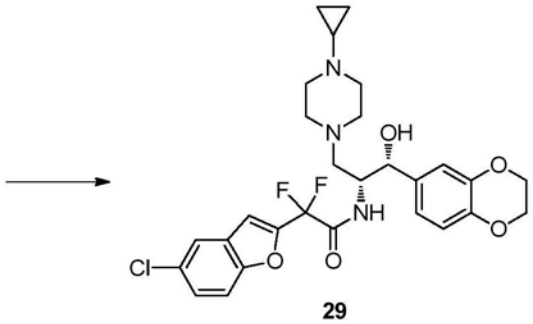
0.48mmol)、H_2O(2mL)和MeOH(2mL)。于25℃将反应混合物搅拌达3个小时，然后用1N HCl中和，将其蒸发至干，将所得的残余物溶解于H_2O中并用乙酸乙酯萃取。将有机层在Na_2SO_4之上干燥，过滤，以及蒸发以提供化合物28F(80mg，收率100％)。LCMS(m/z)：245[M-1]$^-$。

[0663] 向化合物28F(80mg，0.32mmol)的DCM(10mL)溶液中添加中间体A(88mg，0.32mmol)、HOBt(65mg，0.48mmol)和EDCI(92mg，0.48mmol)。于25℃将混合物搅拌过夜，然后用盐水清洗，在Na_2SO_4之上干燥，过滤，蒸发，以及通过制备型HPLC纯化以提供作为白色固体的化合物28(31mg，收率19％)。LC-MS(m/z)：507[M+1]$^+$；^{1}H-NMR($CDCl_3$，400MHz)主要特征峰值：δ(ppm)2.11-2.17(m,4H)，2.89-3.01(m,2H)，3.494-3.51(m,2H)，3.79-3.81(m,2H)，4.03-4.13(m,4H)，4.45-4.47(m,1H)，5.08(s,1H)，6.72-6.74(m,1H)，6.82(s,1H)，7.17-7.19(m,2H)，7.43-7.46(m,1H)，7.73-7.77(m,1H)，7.85-7.87(m,1H)，7.66-7.68(m,1H)，11.94(br,1H)。

[0664] 实施例29



[0665]



[0666] 向化合物A8(406mg，0.93mmol)的CH_3CN(15mL)溶液中添加1-环丙基哌嗪(350mg，2.80mmol)、K_2CO_3(387mg，2.80mmol)和NaI(100mg)。于82℃加热混合物达2h。将其冷却至rt并过滤。将滤出物在真空下浓缩以提供作为黄色油的粗制品化合物29B(450mg，粗制品)。LCMS(m/z)：468[M+1]$^+$。

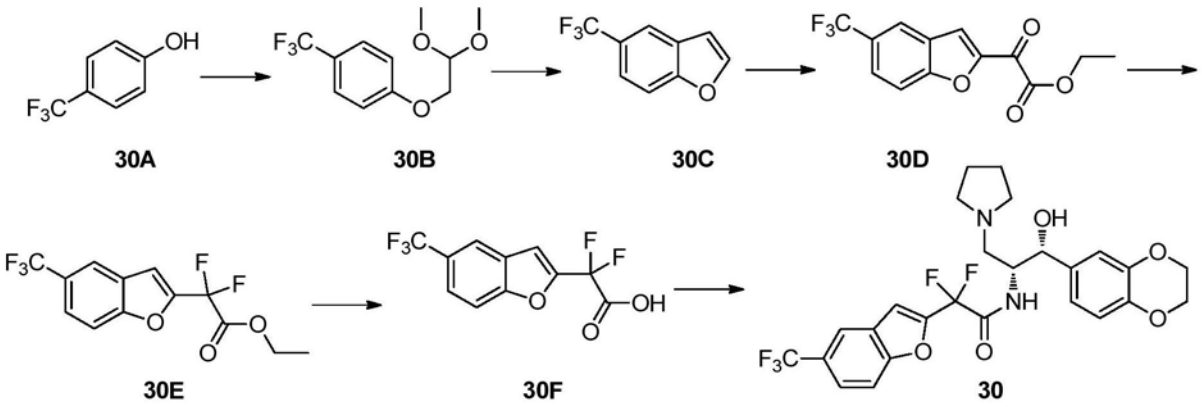
[0667] 向化合物29B(450mg，0.96mmol)的EtOH/水(10mL，9:1，v/v)溶液中添加LiOH·H_2O(126mg，2.88mmol)。回流过夜之后，将水(20mL)添加到混合物中。用乙酸乙酯(20mL x 3)将其萃取。将合并的有机层在无水Na_2SO_4之上干燥并在真空下浓缩以提供作为黄色油的粗制品化合物29C(350mg，粗制品)。LCMS(m/z)：334[M+1]$^+$。

[0668] 向含于DCM(10mL)的化合物29C(100mg，0.30mmol)的混合物中添加EDCI(86mg，0.45mmol)、HOBt(61mg，0.45mmol)和中间体A(88mg，0.30mmol)并于25℃搅拌达2h。将水(10mL)添加到该混合物中，然后将该混合物用DCM(20mL x 3)萃取，在无水Na_2SO_4之上干燥，以及通过制备型HPLC纯化以收获作为白色固体的化合物29的三氟乙酸盐(33mg，收率20％)。LCMS(m/z)：562[M+1]$^+$；^{1}H-NMR($CDCl_3$，400MHz)主要特征峰值：δ(ppm)0.87(d,J＝8Hz,2H)，1.17(s,2H)，2.45(s,1H)，3.28(d,J＝16Hz,1H)，3.49-3.63(m,10H)，4.12-4.16

(m,4H),4.54(s,1H),4.84(s,1H),6.78-6.86(m,4H),7.35(d,J＝8Hz,1H),7.44(d,J＝8Hz,1H),7.59(s,1H),8.23(d,J＝8Hz,1H)。

[0669] 实施例30

[0670]



[0671] 于65℃将含于DMF(10mL)的化合物30A(10g,62mmol)、2-溴代-1,1-二甲氧基乙烷(18.2g,108mmol)、Cs_2CO_3(28g,86mmol)、NaI(100mg)的混合物搅拌过夜。然后将其冷却至rt并过滤。向滤出物中添加水(200mL),以及用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。将合并的萃取物用水(100mL x 3)、盐水(100mL x 1)清洗,以及在Na_2SO_4之上干燥。过滤并浓缩该混合物产生作为黄色液体的化合物30B(10g,收率67%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)3.46(s,6H),4.03-4.05(d,J＝5.2Hz,2H),4.72-4.74(t,J＝4.8Hz,1H),6.98-6.99(d,J＝8.8Hz,2H),7.53-7.55(d,J＝8.8Hz,2H)。

[0672] 向多磷酸(8.1g,24mmol)的甲苯(10mL)溶液中添加含于甲苯(10mL)的化合物30B(5g,20mmol)并于80℃将混合物搅拌达2h。然后将其倒入冰中,搅拌达30min,以及用DCM(50mL x 3)萃取。将合并的萃取物用盐水(50mL x 1)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,浓缩,以及通过硅胶(石油,100%v/v)上柱色谱法纯化以提供作为含于石油的黄色溶液的化合物30C(690mg,收率19%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)6.79(s,1H),7.54(m,2H),7.67(s,1H),7.87(s,1H)。

[0673] 在N_2下于-78℃向来自上一步骤的含于石油醚的化合物30C(690mg,3.71mmol)和无水THF(10mL)的溶液中添加n-BuLi(2.5M含于己烷,1.78mL)。搅拌达30min之后,向混合物中添加草酸二乙酯(2.7g,18.5mmol)。于-78℃搅拌达1h,将其用饱和aq NH_4Cl淬灭,以及用乙酸乙酯(50mL x2)萃取。将合并的萃取物用盐水(50mL x 1)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,浓缩并从MeOH(3mL)中再结晶以提供作为黄色固体的化合物30D(500g,收率47%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.35-1.38(t,J＝7.2Hz,3H),4.37-4.43(q,J＝7.6Hz,2H),7.93-8.03(m,2H),8.34(s,1H),8.42-8.44(m,1H)。

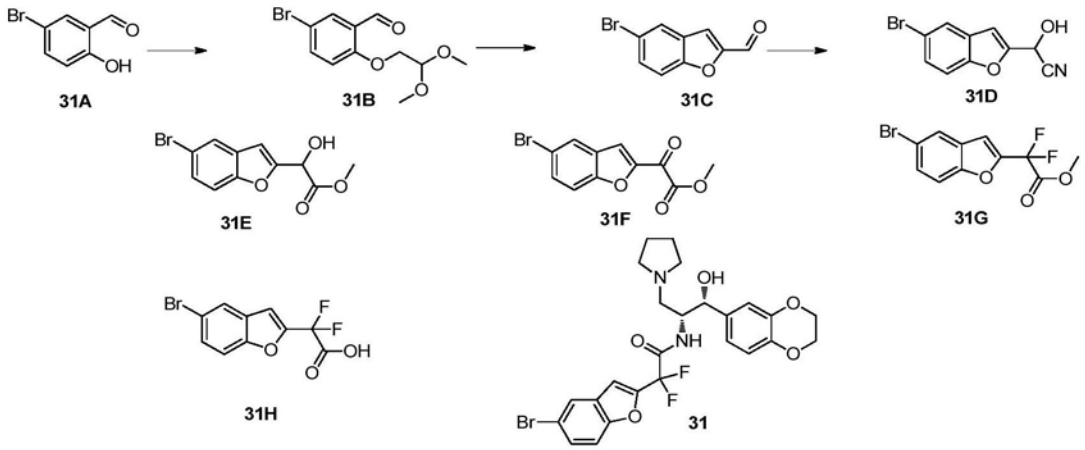
[0674] 于0℃向化合物30D(500mg,1.75mmol)的DCM(10mL)溶液中添加DAST(1.41g,8.76mmol)并在rt下搅拌混合物达1h。将其倒入冰-水中,添加饱和$NaHCO_3$(20mL),以及用DCM(50mL x 2)萃取。将合并的萃取物用盐水(50mL x 1)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩。通过硅胶(含于石油的乙酸乙酯,4%v/v)上柱色谱法纯化粗制品以提供作为黄色液体的化合物30E(200mg,收率62%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.36-1.39(t,J＝7.2Hz,3H),4.39-4.45(q,J＝7.2Hz,2H),7.23(s,1H),7.63-7.68(m,2H),7.96(s,

1H)。

[0675] 向化合物30E(170mg,0.55mmol)的EtOH(2mL)溶液中添加含于水(0.5mL)的LiOH·H_2O(28mg,0.66mmol)并在rt下搅拌混合物过夜。然后用1N HCl将其调节至pH 4-5,以及用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将合并的萃取物用盐水(20mL)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩以提供作为黄色固体的化合物30F(150mg,收率100%)。LC-MS(m/z):279$[M-1]^-$。

[0676] 于28℃将含于DCM(5mL)的化合物30F(60mg,0.21mmol)、EDCI(61mg,0.31mmol)、HOBt(48mg,0.31mmol)、中间体A(59mg,0.21mmol)的混合物搅拌过夜,之后用饱和aq $NaHCO_3$淬灭。用DCM(50mL x 2)萃取该混合物。将合并的萃取物用盐水(50mL x 1)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩。通过制备型HPLC纯化粗制品以提供作为白色固体的化合物30(5mg,收率4%)。LC-MS(m/z):541$[M+1]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.13(m,4H),2.70-3.02(m,2H),3.49-3.54(m,2H),3.83(m,2H),4.13-4.18(m,4H),4.50(m,1H),5.10(s,1H),6.75-6.84(m,4H),7.60-7.67(m,2H),7.88-7.92(m,2H),11.96(s,1H)。

[0677] 实施例31

[0678] 

[0679] 于150℃将含于DMF(26mL)的化合物31A(3.00g,14.93mmol)、2-溴代-1,1-二甲氧基乙烷(2.77g,16.42mmol)和K_2CO_3(4.12g,29.86mmol)的混合物搅拌达2h。将其蒸发以去除DMF。将残余物用乙酸乙酯(200mL)稀释,用水和盐水清洗,用无水Na_2SO_4干燥,以及蒸发以提供作为白色固体的化合物31B(3.80g,收率88%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)4.10(d,J=5.2Hz,2H),4.75(t,J=5.2Hz,1H),6.89(d,J=9.2Hz,1H),7.61-7.64(m,1H),7.93(s,1H),10.42(s,1H)。

[0680] 于120℃将含于乙酸(50mL)的化合物31B(2.00g,6.90mmol)的混合物搅拌过夜。将该混合物蒸发以去除乙酸,用乙酸乙酯(200mL)稀释,用水和盐水清洗,用无水Na_2SO_4干燥,以及蒸发以收获作为白色固体的化合物31C(1.26g,收率81%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)7.49-7.52(m,2H),7.60-7.64(m,1H),7.90(s,1H),9.89(s,1H)。

[0681] 向化合物31C(2.00g,8.93mmol)和NaCN(1.31g,26.78mmol)的MeOH(100mL)溶液中添加乙酸(1.61g,26.78mmol)。rt下搅拌混合物过夜。然后将其用饱和aq $NaHCO_3$溶液淬灭,用乙酸乙酯(200mL)稀释,用水和盐水清洗,以及通过硅胶柱色谱法(含于石油的乙酸乙酯,30%v/v)纯化以提供作为无色油的化合物31D(1.60g,收率71%)。LCMS:252$[M+1]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)6.10(d,J=6.8Hz,1H),7.06(s,1H),7.48-7.54(m,2H),7.65(d,J=8.8Hz,1H),7.93(s,1H)。

[0682] rt下用HCl气体鼓泡将化合物31D(1.00g,3.98mmol)的MeOH(20mL)溶液搅拌过夜。将反应用H_2O(100mL)淬灭并rt下搅拌达2h。将其蒸发以去除MeOH,用乙酸乙酯(150mL)稀释,用水和盐水清洗,用无水Na_2SO_4干燥,以及蒸发以提供作为白色固体的化合物31E(900mg,收率82%)。LCMS:285[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)3.69(s,3H),5.41(d,J=6.4Hz,1H),6.52(t,J=6.4Hz,1H),6.90(s,1H),7.43-7.47(m,1H),7.55-7.58(m,1H),7.86(s,1H)。

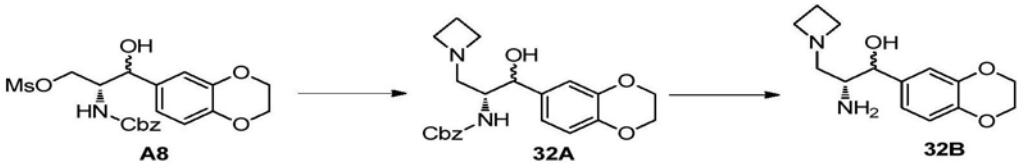
[0683] rt下将含于DCM(20mL)的化合物31E(400mg,1.40mmol)和DMP(712mg,1.68mmol)的悬浮液搅拌过夜。将其用饱和的aq $Na_2S_2O_3$淬灭,用乙酸乙酯(150mL)稀释,用水和盐水清洗,以及通过用含于石油的乙酸乙酯(从10%至20%,v/v)洗脱的硅胶柱色谱法纯化以提供作为白色固体的化合物31F(180mg,收率46%)。LCMS:283[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)3.92(s,3H),7.77(m,2H),8.19(d,J=7.6Hz,2H)。

[0684] 向化合物31F(500mg,1.77mmol)的DCM(5mL)溶液中添加DAST(1.42g,8.85mmol)。rt下搅拌混合物过夜。将该混合物通过用含于石油的乙酸乙酯(10%,v/v)洗脱的硅胶柱色谱法纯化以收获作为白色固体的化合物31G(300mg,收率55%)。^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)3.95(s,3H),7.55(s,1H),7.65(d,J=9.2Hz,1H),7.74(d,J=9.6Hz,1H),8.01(s,1H)。

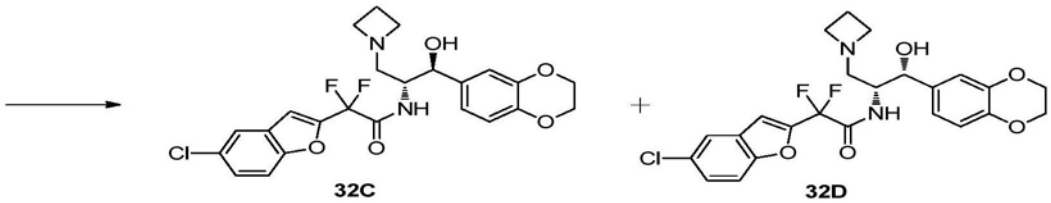
[0685] rt下将含于MeOH/H_2O(10mL/2mL)的化合物31G(300mg,0.98mmol)和LiOH·H_2O(123mg,2.94mmol)的混合物搅拌达2h。将该混合物蒸发以去除MeOH。将残余物用1N HCl调节至pH 3并过滤以提供作为白色固体的化合物31H(200mg,收率70%)。LCMS:289[M-1]$^-$。

[0686] rt下将中间体A(95mg,0.34mmol)、化合物31H(100mg,0.34mmol)、EDCI(98mg,0.51mmol)和HOBt(67mg,0.51mmol)的DCM(5mL)溶液搅拌过夜。将混合物用乙酸乙酯(150mL)稀释,用水和盐水清洗,用无水Na_2SO_4干燥,以及通过制备型HPLC纯化以提供作为白色固体的化合物31(100mg,收率53%)。LCMS:551[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.12(br s,4H),2.89-3.02(m,2H),3.48(s,2H),3.81(br s,3H),4.07-4.19(m,4H),4.45-4.52(m,1H),5.09(s,1H),6.73-6.76(m,3H),6.83(s,1H),7.38(d,J=8.8Hz,1H),7.39-7.50(m,1H),7.74(s,1H),7.83(s,1H)。

[0687] 实施例32



[0688]



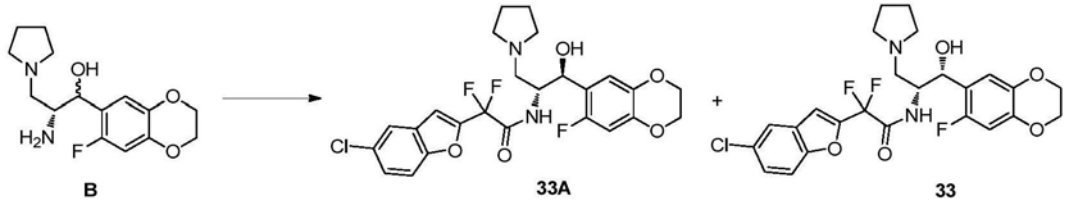
[0689] 向化合物A8(437mg,1mmol)的ACN(20mL)溶液中添加氮杂环丁烷(171mg,3mmol)、K_2CO_3(414mg,3mmol)和NaI(449mg,3mmol)。于82℃加热混合物过夜。将其冷却至rt并过滤。在真空下浓缩滤出物以提供作为黄色油的粗制品化合物32A(330mg,粗制品)。LCMS(m/z):

399[M+1]$^+$。

[0690] 向化合物32A(330mg,0.83mmol)的EtOH/水(10mL,9:1,v/v)溶液中添加LiOH·H_2O(104mg,2.48mmol)。将混合物回流过夜。反应之后,添加水(20mL)。用乙酸乙酯(20mL x 3)将其萃取。将合并的有机层在无水Na_2SO_4之上干燥并在真空下浓缩以提供作为黄色油的粗制品化合物32B(170mg,粗制品)。LCMS(m/z):265[M+1]$^+$。

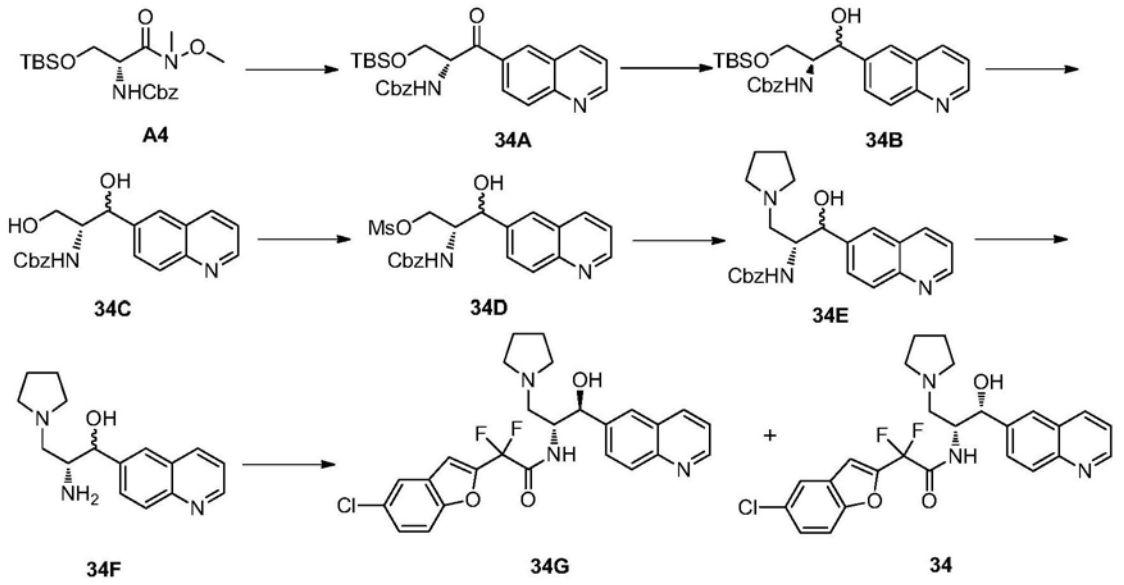
[0691] 向含于DCM(20mL)的化合物32B(150mg,0.57mmol)的混合物中添加EDCI(164mg,0.85mmol)、HOBt(115mg,0.85mmol)和化合物11E(140mg,0.57mmol)并于25℃搅拌过夜。向其中添加水(10mL),用DCM(20mL x 3)萃取,在无水Na_2SO_4之上干燥,以及通过制备型HPLC,继之以制备型手性-HPLC纯化以提供作为白色固体的化合物32C(10mg,收率3.6%)和作为白色固体的化合物32D(5mg,收率1.8%)的三氟乙酸盐。对于化合物32C,LCMS(m/z):493[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.42(s,1H),2.66(s,2H),3.50-3.61(m,2H),4.06-4.14(m,6H),4.23-4.30(m,3H),4.12-4.16(m,4H),4.63(d,J=8Hz,1H),6.56(s,1H),6.73(d,J=8Hz,1H),6.80-6.85(m,3H),7.37(d,J=8Hz,1H),7.45(d,J=8Hz,1H),7.61(s,1H);对于化合物32D,LCMS(m/z):493[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.40(s,1H),2.70(s,1H),3.38(s,1H),3.47(d,J=8Hz,2H),4.10-4.17(m,5H),4.20-4.30(m,3H),4.89-4.90(d,J=4Hz,1H),6.75(s,3H),6.82(s,1H),7.36(d,J=8Hz,1H),7.45(d,J=8Hz,1H),7.60(s,1H)。

[0692] 实施例33

[0693] 

[0694] 向中间体B(300mg,1mmol)的DCM(15mL)溶液中添加EDCI(288mg,1.5mmol)、HOBt(200mg,1.5mmol),以及化合物11E(247mg,1mmol)。于rt下将其搅拌过夜。向混合物中添加DCM(20mL),用水(50mL x 2)、盐水(50mL x 1)清洗,以及在无水Na_2SO_4之上干燥。将残余物通过制备型HPLC,继之以制备型手性-HPLC纯化以提供作为白色泡沫的化合物33A(70mg,收率13%)和作为白色泡沫的化合物33(65mg,收率12%)。对于化合物33A,LC-MS(m/z):525[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.09(s,4H),2.87(d,J=39.6Hz,2H),3.34(s,1H),3.81(s,3H),4.11(m,4H),4.60(s,1H),5.12(s,1H),6.45(d,J=10.8Hz,1H),6.91(m,2H),7.32(m,1H),7.41(d,J=8.8Hz,1H),7.57(d,J=2.4Hz,1H),8.49(d,J=6.8Hz,1H),10.65(s,1H)。对于化合物33,LC-MS(m/z):525[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.09(s,4H),2.84(d,J=44Hz,2H),3.29(d,J=10.8Hz,1H),3.73(m,3H),4.12(m,4H),4.58(s,1H),5.14(d,J=5.2Hz,1H),6.47(d,J=10.8Hz,1H),6.94(m,2H),7.32(m,1H),7.42(d,J=8.8Hz,1H),7.58(d,J=1.6Hz,1H),8.60(d,J=8Hz,1H),11.06(s,1H)。

[0695] 实施例34

[0696] 

[0697] 在N_2下于-60℃向6-溴代喹啉(7.9g,38mmol)的THF(200mL)溶液中添加n-BuLi(15mL)以及搅拌达0.5h之后,缓慢地添加含于THF(10mL)的化合物A4(5g,13mmol)。搅拌下将反应混合物维持在这种温度达1h,然后添加饱和的aq NH_4Cl,用乙酸乙酯(100mL x 2)、盐水(100mL)萃取,以及在Na_2SO_4之上干燥。通过硅胶(含于石油的乙酸乙酯,10%v/v)上柱色谱法纯化粗制品以提供作为无色液体的化合物34A(4.4g,收率75%)。LC-MS(m/z):465[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)0.00(s,3H),0.04(s,3H),0.89(s,9H),4.22(m,2H),5.33(s,2H),5.40(s,1H),7.55(m,5H),8.37(m,4H),8.66(s,1H),9.20(m,1H)。

[0698] 将化合物34A(4.4g,9.5mmol)溶解于THF(60mL)并在氮气氛下冷却至-80℃。逐滴添加三仲丁基硼氢化锂(20mL的1M THF溶液,18.9mmol)同时将温度保持在-80℃。1小时之后,用饱和的aq NH_4Cl溶液将反应淬灭并将该混合物用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取,用盐水(100mL)清洗,以及在Na_2SO_4之上干燥。通过硅胶(含于石油的乙酸乙酯,10%v/v)上柱色谱法纯化粗制品以提供作为无色液体的化合物34B(3g,收率68%)。LC-MS(m/z):466[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)0.03(m,6H),0.92(m,9H),4.10(m,3H),4.96(m,1H),5.12(s,1H),7.20(s,1H),7.35(m,2H),7.41(m,1H),7.62(m,1H),7.88(m,1H),8.18(m,2H),8.91(s,1H)。

[0699] 于0℃将化合物34B(3g,6.4mmol)溶解于THF(50mL)中,于0℃向这种溶液中添加TBAF(839mg,3.2mmol)。rt下搅拌混合物过夜。通过蒸发溶剂将其冷凝,添加水(50mL),以及用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取,用盐水(100mL)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩。将残余物悬浮于含于石油的乙酸乙酯(10%v/v)的混合物。过滤得到作为白色固体的化合物34C(1.7g,收率75%)。LC-MS(m/z):466[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)3.72(m,3H),4.89(m,4H),5.63(m,1H),6.80(m,1H),7.15(m,5H),7.52(m,1H),7.74(m,1H),7.89(s,1H),7.93(m,1H),8.32(m,1H),8.87(s,1H)。

[0700] 将化合物34C(1g,2.8mmol)溶解于THF(20mL),向混合物中添加TEA(860mg,8.5mmol)。将该混合物冷却至-15℃,向该混合物中缓慢地添加MsCl(360mg,3.1mmol)。于这种温度下搅拌达30min,将该混合物用水稀释,用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩以收获化合物34D(1.2g,粗制品),其不经进一步的纯化

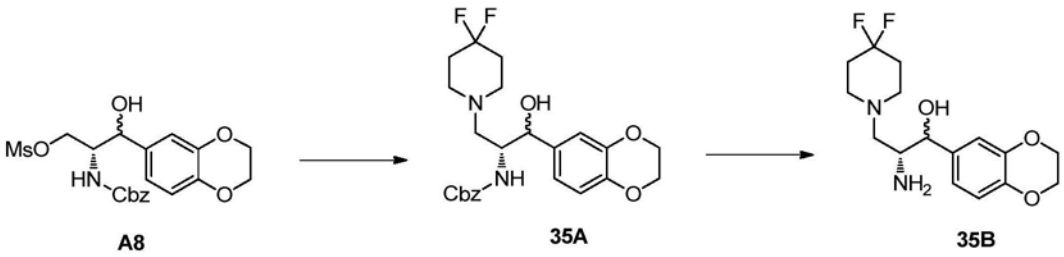
被用于下一步骤。LC-MS(m/z):431[M+1]$^+$。

[0701] 向化合物34D(1.2g,2.8mmol)的THF(20mL)溶液中添加吡咯烷(2g,28mmol)。允许反应混合物温热至rt,然后于50℃加热过夜。通过硅胶(含于二氯甲烷的甲醇,5%v/v)上柱色谱法纯化粗制品以提供34E(1g,收率91%)。LC-MS(m/z):406[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.88(m,4H),2.77(s,2H),2.86(m,4H),3.63(m,1H),4.15(m,1H),4.94(s,1H),5.04(s,1H),7.15(s,1H),7.24(m,4H),7.39(m,1H),7.68(m,1H),7.85(m,1H),8.08(m,2H),8.90(m,1H)。

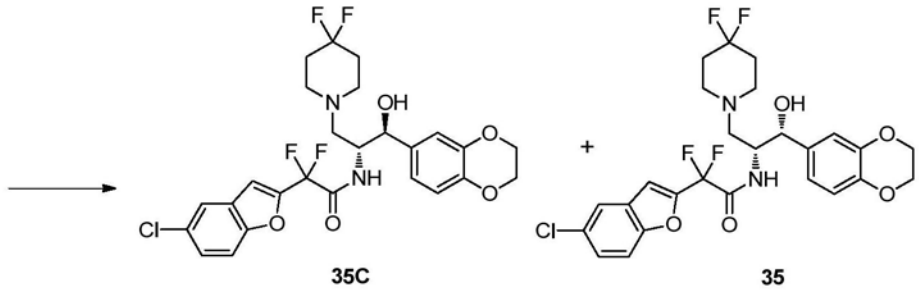
[0702] 向化合物34E(1g,2.5mmol)的甲醇(20mL)溶液中添加$Pd(OH)_2$(100mg)并在H_2下于rt下搅拌混合物过夜。过滤和蒸发该混合物得到化合物34F(400mg,收率60%)。LC-MS(m/z):272[M+1]$^+$。

[0703] rt下将含于DCM(20mL)的化合物11E(182mg,0.74mmol)、EDCI(212mg,1.1mmol)、HOBt(150mg,1.1mmol)、化合物34F(200mg,0.74mmol)的混合物搅拌过夜。添加水之后,将该混合物用DCM(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩。通过制备型HPLC,继之以手性-制备型HPLC纯化粗制品以提供作为白色固体的化合物34G(46mg,收率13%)和作为白色固体的化合物34(58mg,收率16%)。对于化合物34G,LC-MS(m/z):500[M+1]$^+$.^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.08(s,4H),2.90(m,2H),3.52(m,1H),3.64(m,2H),3.94(t,J=16.8Hz,1H),4.71(m,2H),5.14(d,J=7.2Hz,1H),6.79(s,1H),7.20(m,1H),7.23(s,1H),7.38(s,1H),7.66(m,1H),8.06(m,2H),8.22(d,J=8.8Hz,1H),8.52(d,J=8.4Hz,1H),8.88(d,J=4.0Hz,1H),9.43(d,J=8.4Hz,1H),11.56(s,1H);对于化合物34,LC-MS(m/z):500[M+1]$^+$.^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.16(s,2H),3.05(s,2H),3.74(s,3H),4.32(s,4H),4.81(s,1H),5.43(s,1H),6.70(s,1H),7.17(m,1H),7.24(m,1H),7.34(m,1H),7.66(m,1H),7.90(d,J=8.8Hz,1H),8.05(s,1H),8.23(m,1H),8.45(d,J=8.4Hz,1H),8.96(d,J=4.4Hz,1H),11.80(s,1H)。

[0704] 实施例35



[0705]



[0706] 向化合物A8(847mg,2mmol)的ACN(20mL)溶液中添加4,4-二氟哌啶(628mg,4mmol)、K_2CO_3(414mg,3mmol)和NaI(449mg,3mmol)。于82℃加热混合物过夜。将其冷却至rt,过滤并添加乙酸乙酯(30mL)。将其用盐水清洗,在无水Na_2SO_4之上干燥并在真空下浓缩以提

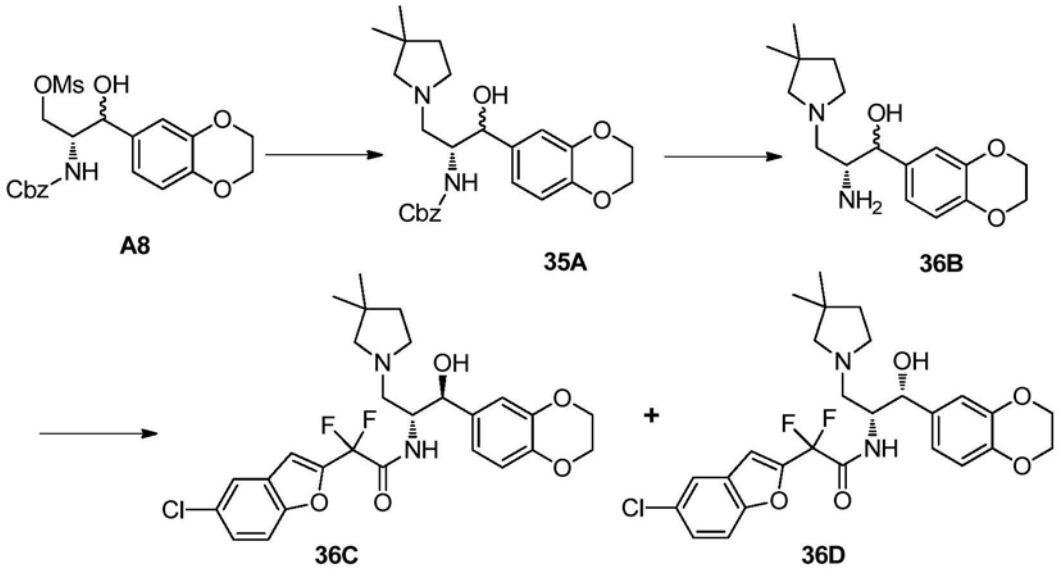
供作为无色固体的粗制品化合物35A(900mg,粗制品)。LCMS(m/z):463[M+1]$^+$。

[0707] 向化合物35A(100mg,0.22mmol)的EtOH/水(10mL,9:1,v/v)溶液中添加LiOH·H_2O(28mg,0.66mmol)。将混合物回流过夜,冷却至rt,以及添加水(20mL)。用乙酸乙酯(20mL x 3)将其萃取。将合并的有机层在无水Na_2SO_4之上干燥并在真空下浓缩以提供作为黄色油的粗制品化合物35B(70mg,粗制品)。LCMS(m/z):329[M+1]$^+$。

[0708] 向含于DCM(10mL)的化合物35B(70mg,0.20mmol)的混合物中添加EDCI(57mg,0.30mmol)、HOBt(40mg,0.30mmol)和化合物11E(49mg,0.2mmol)并于25℃搅拌过夜。将其用水(10mL)稀释,用DCM(20mL x 3)萃取,在无水Na_2SO_4之上干燥,以及通过手性-制备型HPLC纯化以提供作为白色固体的化合物35C(6.5mg,收率4.5%)和作为白色固体的化合物35(16.5mg,收率11.5%)。对于化合物35C,LCMS(m/z):557[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.32(s,4H),3.16(dd,J=4,12Hz,2H),3.81(t,J=12Hz,1H),4.14-4.20(m,5H),4.55(s,1H),4.89(d,J=4Hz,1H),6.77-6.84(m,2H),6.89(d,J=8Hz,2H),7.32-7.37(m,1H),7.42(d,J=8Hz,1H),7.60(s,1H),8.93(d,J=8Hz,1H);对于化合物35,LCMS(m/z):557[M+1]$^+$;^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.38(s,4H),3.33(dd,J=4,12Hz,2H),3.52-3.58(m,2H),4.07-4.21(m,5H),4.56(s,1H),4.98(s,1H),6.75(s,2H),6.82(s,2H),7.35(d,J=8Hz,1H),7.43(d,J=8Hz,1H),7.59(s,1H),7.94(d,J=8Hz,1H)。

[0709] 实施例36

[0710]



[0711] 向3,3-二甲基吡咯烷(645mg,4.79mmol)的THF(15mL)溶液中添加化合物A8(520mg,1.19mmol)和TEA(1mL)。于85℃将反应混合物搅拌过夜。去除溶剂并通过制备型HPLC纯化残余物以提供化合物36A(110mg,收率21%)。LCMS:441[M+1]$^+$。

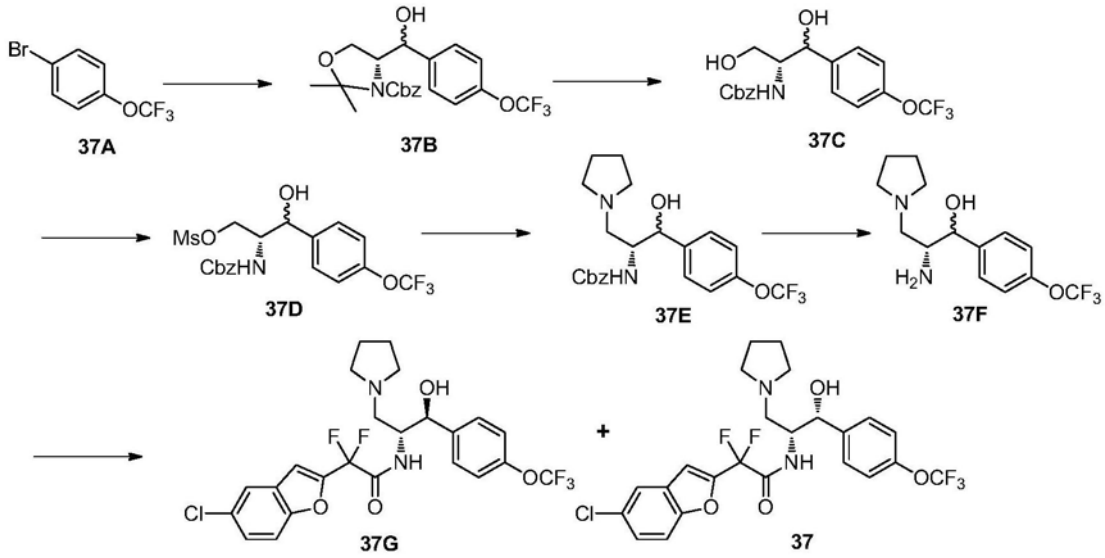
[0712] 向化合物36A(110mg,0.25mmol)的MeOH(5mL)溶液中添加$Pd(OH)_2$(15mg)。rt下将反应混合物搅拌过夜,然后过滤并蒸发以提供化合物36B(80mg,收率100%)。LCMS:307[M+1]$^+$。

[0713] rt下将化合物36B(80mg,0.26mmol)、化合物11E(64.5mg,0.26mmol)、HOBt(53mg,0.39mmol)、EDCI(75mg,0.39mmol)的DCM(10mL)溶液搅拌过夜。添加水(50mL)之后,用DCM(50mL x 2)萃取混合物。将合并的有机相在Na_2SO_4之上干燥,过滤,蒸发,以及通过手性-制备型HPLC纯化以提供作为白色固体的化合物36C(13.8mg,收率10%)和作为白色固体的化

合物36D(10.4mg,收率7.5%)。对于化合物36C,LCMS(m/z):535[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.09-1.31(m,6H),1.84-1.94(d,J=20Hz,2H),2.46-2.52(m,1H),2.90-3.01(m,1H),3.13-3.27(m,2H),3.55-3.96(m,2H),4.16-4.19(m,4H),4.43(s,1H),4.90(s,1H),6.76-6.78(m,1H),6.82-6.91(m,3H),7.31-7.34(m,1H),7.42-7.44(m,1H),7.58-7.59(m,1H),9.07-9.38(m,1H),11.85(s,1H);对于化合物36D,LCMS(m/z):535[M+1]$^+$;^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.19-1.24(m,6H),1.90-2.00(d,J=20Hz,2H),2.65-2.83(m,1H),3.07-3.09(m,1H),3.42(s,1H),3.54(s,2H),3.88(s,1H),4.06-4.20(m,4H),4.44(s,1H),5.08-5.12(m,1H),6.72-6.75(m,3H),6.83(s,1H),7.32-7.35(m,1H),7.40-7.43(m,1H),7.57-7.58(m,1H),7.70-7.988(m,1H),11.78-12.01(m,1H)。

[0714] 实施例37

[0715]



[0716] 于-60℃在N_2下向化合物37A(2g,8.3mmol)的THF(30mL)溶液中添加n-BuLi(4mL,2.5M)。将混合物搅拌达1h,添加含于THF(10mL)的化合物8C(2.2g,8.3mmol)。rt下搅拌达15min,将该混合物用aq NH_4Cl(40mL)稀释,用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取,用盐水(100mL x 2)清洗,以及蒸发至干。通过硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,30%v/v)上柱色谱法纯化粗制品以提供作为无色油的化合物37B(1.4g,收率40%)。LC-MS(m/z):426[M+1]$^+$。

[0717] rt下将化合物37B(1g,2.4mmol)的THF(10mL)和1N aq HCl(5mL)溶液搅拌达5h。将混合物用水(10mL)淬灭,用乙酸乙酯(20mL x 2)萃取,用盐水(30mL x 2)清洗,以及蒸发至干。通过硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,50%v/v)柱色谱法纯化粗制品以提供作为无色油的化合物37C(693mg,收率75%)。LC-MS(m/z):386[M+1]$^+$。

[0718] 于-40℃在N_2下向化合物37C(0.5g,1.3mmol)的THF(10mL)溶液中添加三乙胺(0.26g,2.6mmol)和MsCl(164mg,1.4mmol)。于这种温度下将混合物搅拌达3h,用水(20mL)淬灭,用乙酸乙酯(30mL x 2)萃取,用盐水(50mL x 2)清洗,以及蒸发至干。通过硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,50%v/v)上柱色谱法纯化粗制品以收获作为无色油的化合物37D(0.42g,收率70%)。LC-MS(m/z):464[M-17]$^+$。

[0719] 向化合物37D(0.4g,0.86mmol)的THF(10mL)溶液中添加吡咯烷(0.61g,8.6mmol)。于60℃将混合物搅拌过夜,用水(20mL)淬灭,用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取,用盐水(100mL x

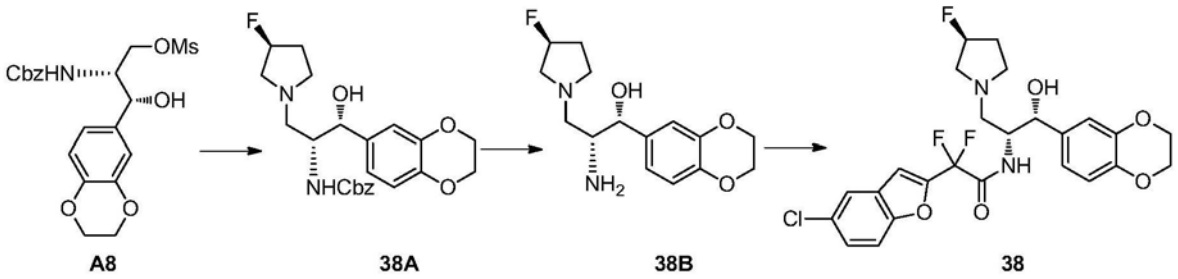
2)清洗,以及蒸发至干。通过硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,50%v/v)上柱色谱法纯化粗制品以提供作为无色油的化合物37E(0.2g,收率53%)。LC-MS(m/z):439[M+1]$^+$。

[0720] 将化合物37E(0.2g,0.46mmol)和LiOH·H_2O(57mg,1.4mmol)的乙醇(10mL)溶液加热回流过夜。将混合物用水(10mL)淬灭,用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取,用盐水(50mL x 2)清洗,以及蒸发至干以提供作为无色油的化合物37F(126mg,收率90%)。LC-MS(m/z):305[M+1]$^+$。

[0721] 向化合物37F(0.1g,0.33mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中添加化合物11E(81mg,0.33mmol)、EDCI(95mg,0.5mmol)、HOBt(68mg,0.5mmol)。rt下搅拌混合物过夜,用水(20mL)淬灭,用二氯甲烷(20mL x 2)萃取,用盐水(50mL x 2)清洗,以及蒸发至干。通过制备型HPLC继之以手性-HPLC纯化粗制品以提供两种同分异构体作为白色固体的化合物37G(11mg)和作为白色固体的化合物37(6mg)。对于化合物37G,LC-MS(m/z):533[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.88(m,4H),3.11(m,2H),3.52(m,4H),4.31(m,1H),4.60(m,1H),6.22(s,1H),6.84(s,1H),7.12(m,2H),7.38(m,2H),7.52(m,1H),7.67(m,1H),7.78(m,1H),9.28(m,1H),9.82(s,1H)。对于化合物37,LC-MS(m/z):533[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.87(m,4H),3.10(m,2H),3.50(m,4H),4.51(m,1H),4.89(m,1H),6.11(s,1H),7.05(m,3H),7.39(m,2H),7.54(m,1H),7.73(m,1H),7.82(m,1H),8.94(m,1H),9.63(s,1H)。

[0722] 实施例38

[0723]



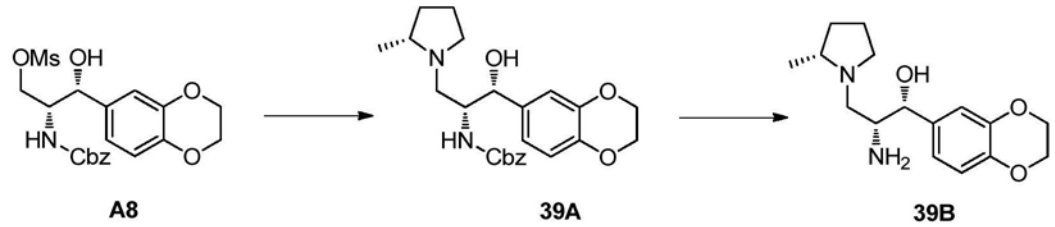
[0724] 向(S)-3-氟吡咯烷(650mg,5.2mmol)的CH_3CN(50mL)溶液中添加Na_2CO_3(717mg,5.2mmol)并于rt下将其搅拌达30min。添加化合物A6(756mg,1.73mmol)并将反应混合物加热回流过夜。将其倒入冰-水中,用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取,用盐水(100mL x 1)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及蒸发至干。通过制备型HPLC纯化粗制品以提供作为黄色液体的化合物38A(270mg,收率36%)。LCMS:431[M+1]$^+$。

[0725] 向化合物38A(170mg,0.55mmol)的EtOH(2mL)溶液中添加含于水(1mL)的LiOH·H_2O(79mg,1.89mmol)并将混合物回流搅拌过夜。将其用H_2O(50mL)淬灭,通过乙酸乙酯(50mL x 3)萃取,用盐水(20mL)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及蒸发至干以提供作为黄色油的化合物38B(200mg,100%)。LC-MS(m/z):297[M+1]$^-$。

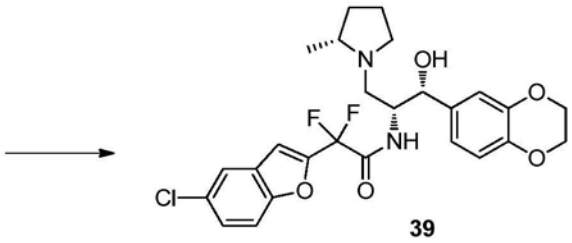
[0726] 于28℃将含于DCM(10mL)的化合物11E(165mg,0.67mmol)、EDCI·HCl(192mg,0.99mmol)、HOBt(135mg,0.99mmol)、化合物38B(200mg,0.67mmol)的混合物搅拌过夜。用饱和aq $NaHCO_3$(100mL)将反应淬灭。将该混合物用DCM(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL x 1)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及蒸发至干。通过制备型HPLC纯化粗制品以提供作为白色固体的化合物38(100mg,收率28%)。LC-MS(m/z):525[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰

值:δ(ppm)2.04-2.49(m,2H),3.21-3.97(m,6H),4.06-4.20(m,4H),4.52(s,1H),5.04(s,1H),5.32-5.45(d,J＝52.4Hz,1H),6.70-6.83(m,4H),7.33-7.44(m,2H),7.58(s,1H),7.74-7.76(d,J＝7.6Hz,1H)。

[0727] 实施例39



[0728]

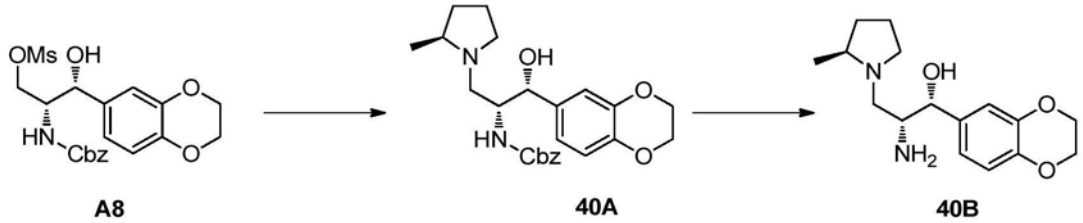


[0729] 向化合物A8(514mg,1.16mmol)的THF(15mL)溶液中添加(R)-2-甲基吡咯烷(400mg,4.7mmol)和Et_3N(0.5mL)。于85℃将反应混合物搅拌过夜。去除溶剂之后,通过制备型HPLC纯化残余物以提供作为白色固体的化合物39A(150mg,收率30%)。LCMS:427[M+1]$^+$。

[0730] 向化合物39A(150mg,0.35mmol)的MeOH(5mL)溶液中添加$Pd(OH)_2$(15mg)。rt下在H_2的存在下将反应混合物搅拌过夜。过滤和蒸发该溶液产生作为无色油的化合物39B(102mg,收率100%)。LCMS:293[M+1]$^+$。

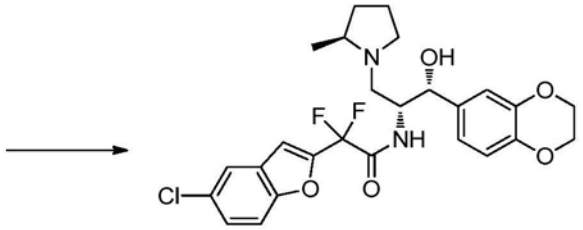
[0731] rt下将化合物39B(102mg,0.35mmol)、化合物11E(86.3mg,0.35mmol)、HOBt(71.4mg,0.52mmol)、EDCI(100mg,0.52mmol)的DCM(10mL)溶液搅拌过夜。向其中添加水(50mL),用DCM(50mL x 2)萃取,在Na_2SO_4之上干燥,过滤,以及蒸发至干。通过制备型HPLC纯化残余物以提供作为无色油的所需的产物化合物39(8.7mg,收率5%)。LCMS(m/z):521[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.25-1.49(m,3H),1.97-2.11(m,2H),2.25-2.26(m,2H),2.96-3.19(m,3H),3.75-3.80(m,1H),4.01(s,1H),4.04-4.19(m,4H),4.46(s,1H),5.23(s,1H),6.64(s,1H),6.69-6.79(m,2H),6.84(s,1H),7.31-7.35(m,1H),7.40-7.43(m,1H),7.53-7.57(m,2H),11.48(s,1H)。

[0732] 实施例40



A8 40A 40B

[0733]



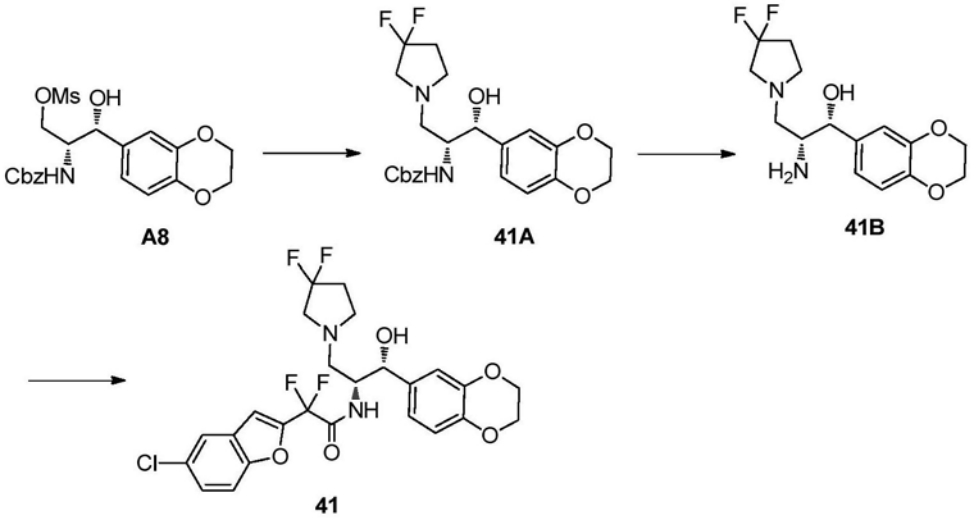
40

[0734] 向(S)-2-甲基吡咯烷盐酸盐(540mg,4.4mmol)的CH_3CN(10mL)溶液中添加Na_2CO_3(600mg,4.4mmol)。rt下搅拌达30min,添加化合物A8(437mg,1mmol)。将反应混合物回流搅拌过夜。将其倒入冰-水中,用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取,用盐水(100mL x 1)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩以提供作为黄色油的化合物40A的混合物(300mg)。LCMS:427[M+1]$^+$。

[0735] 向化合物40A(300mg)的EtOH(10mL)溶液中添加含于水(5mL)的LiOH·H_2O(197mg,4.7mmol)并将混合物回流搅拌过夜。将其在H_2O(50mL)中淬灭并将该混合物通过乙酸乙酯(50mL x 3)萃取,用盐水(20mL)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩以提供作为黄色油的化合物40B(326mg,收率100%)。LC-MS(m/z):293[M+1]$^+$。

[0736] 于28℃将含于DCM(10mL)的化合物40B(326mg,1.12mmol)、EDCI·HCl(233mg,1.66mmol)、HOBt(164mg,1.66mmol)、化合物11E(200mg,1.12mmol)的混合物搅拌过夜。用饱和aq $NaHCO_3$(100mL)淬灭之后,将该混合物用DCM(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL x 1)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩。通过制备型HPLC纯化粗制品以提供作为白色固体的化合物40(126mg,收率18%)。LC-MS(m/z):525[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.31-1.33(d,J=6.4Hz,3H),1.59-1.65(m,1H),1.90-2.00(m,2H),2.16-2.21(m,1H),3.21-3.26(m,1H),3.42-3.61(m,4H),4.06-4.16(m,4H),4.45-4.47(m,1H),4.66-4.67(m,1H),5.91(s,1H),6.62-6.77(m,3H),7.01(s,1H),7.52-7.55(m,1H),7.75-7.77(d,J=8.8Hz,1H),7.83-7.85(m,1H),8.92-8.99(m,2H)。

[0737] 实施例41

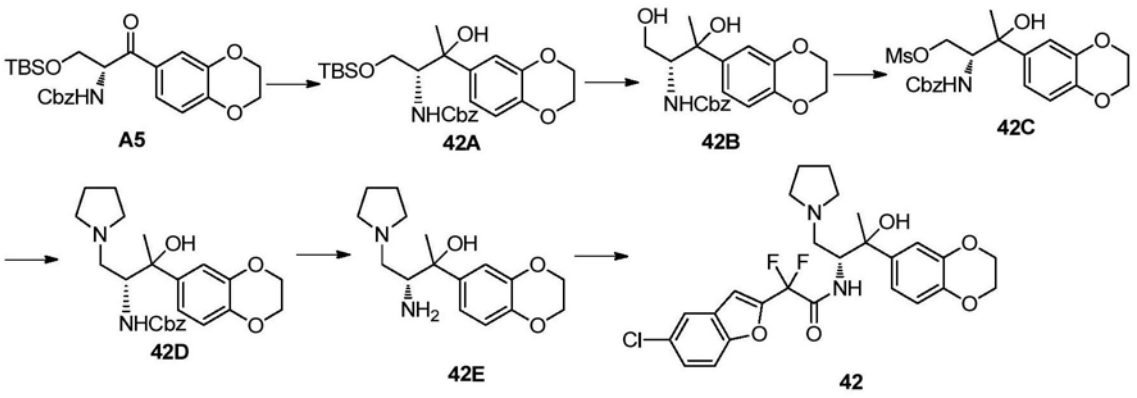
[0738] 

[0739] 向3,3-二氟吡咯烷(384mg,3mmol)的CH_3CN(20mL)溶液中添加化合物A8(437mg,1mmol)、K_2CO_3(414mg,3mmol)和NaI(449mg,3mmol)。于82℃加热混合物过夜。将其冷却至rt,过滤并在真空下浓缩以提供作为黄色油的粗制品化合物41A(250mg,粗制品)。LCMS(m/z):449$[M+1]^+$。

[0740] 向化合物41A(200mg,0.45mmol)的EtOH/水(10mL,9:1,v/v)溶液中添加$LiOH \cdot H_2O$(93.6mg,2.23mmol)。将混合物回流过夜。将该混合物用水(20mL)稀释,然后用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取,在无水Na_2SO_4之上干燥,以及在真空下浓缩以提供作为黄色油的粗制品化合物41B(170mg,粗制品)。LCMS(m/z):315$[M+1]^+$。

[0741] 向含于DCM(20mL)的化合物41B(150mg,0.47mmol)的混合物中添加EDCI(164mg,0.85mmol)、HOBt(115mg,0.85mmol)和化合物11E(140mg,0.57mmol)并于25℃搅拌过夜。添加水(10mL)之后,将该混合物用DCM(20mL x 3)萃取,在无水Na_2SO_4之上干燥,以及通过制备型HPLC纯化以提供作为白色固体的化合物41(40mg)。LCMS(m/z):543$[M+1]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.59(s,2H),3.44(s,1H),3.60-3.74(m,4H),4.07-4.15(m,4H),4.46(s,1H),4.99(s,1H),6.73-6.80(m,4H),7.32-7.35(m,1H),7.40-7.43(d,1H),7.57(d,1H),7.78(s,1H)。

[0742] 实施例42

[0743] 

[0744] 将化合物A5(4.64g,9.85mmol)溶解于无水THF(100mL)中并在氮气氛下冷却至-30℃。逐滴添加CH_3MgBr(9.85mL,3M醚溶液,29.55mmol)同时将温度保持在-30℃。然后将反应

温热至rt并搅拌达3hr。将反应用饱和的aq NH_4Cl溶液淬灭并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将合并的有机相用水、盐水清洗,以及在Na_2SO_4之上干燥。通过硅胶上(含于石油的乙酸乙酯,10%v/v)柱色谱法纯化粗制品以提供作为白色固体的化合物42A(3.76g,收率78%)。LC-MS(m/z):193$[M+1]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)-0.09(s,3H),-0.05(s,3H),0.84(s,9H),1.42(s,3H),3.51(dd,J=2.0,10.4Hz,1H),3.53(dd,J=2.0,10.4Hz,1H),3.91(d,J=7.2Hz,1H),3.71(m,1H),4.26(s,4H),4.45(m,1H),5.16(s,2H),5.72(d,J=7.2Hz,1H),6.85(m,2H),6.95(s,1H),7.38(m,5H)。

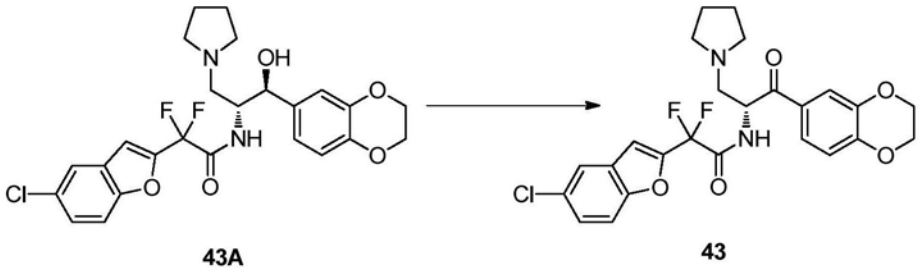
[0745] 于0℃向化合物42A(5.9g,12.11mmol)的THF(120mL)溶液中添加TBAF(1.58g,6.06mmol)的THF(10mL)溶液并于25℃将混合物搅拌过夜。通过去除溶剂将该混合物冷凝并添加水(50mL)。将其用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取,用盐水(100mL x 1)清洗,在Na_2SO_4之上干燥。通过硅胶(含于二氯甲烷的甲醇,3%v/v)上柱色谱法纯化粗制品以提供作为黄色油的化合物42B(3.2g,收率71%)。LC-MS(m/z):356$[M-17]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.49(s,3H),3.34(s,1H),3.58(m,2H),3.91(d,J=8.8Hz,1H),4.25(s,4H),5.15(s,2H),5.79(d,J=8.8Hz,1H),6.85(m,2H),6.96(s,1H),7.38(m,5H)。

[0746] 向化合物42B(3.2g,8.58mmol)的THF(80mL)溶液中添加Et_3N(2.6g,25.7mmol)并将混合物冷却至-40℃,缓慢地添加MsCl(0.7mL,9.01mmol)并在搅拌下保持在-40℃约0.5h。添加吡咯烷(5.48g,77.2mmol)到-40℃。允许反应混合物温热至rt,然后加热至50℃过夜。向该混合物中添加水(50mL),用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取,用盐水(100mL x 1)清洗,以及在Na_2SO_4之上干燥。通过硅胶(含于二氯甲烷的甲醇,3%v/v)上柱色谱法纯化粗制品以提供作为白色糖浆的化合物42C(2.52g,收率77%)。LC-MS(m/z):356$[M-17]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.40(s,3H),1.69(m,4H),2.35(m,1H),2.57(m,1H),4.16(m,1H),4.27(s,4H),5.15(s,2H),5.59(d,J=10.2Hz,1H),6.86(m,2H),6.98(s,1H),7.38(m,5H)。

[0747] 向化合物42C(2.52g,5.92mmol)的甲醇(60mL)溶液中添加$Pd(OH)_2$(250mg),然后在H_2下于25℃将混合物搅拌过夜。将其过滤并蒸发以提供化合物42D(1.82g,粗制品)。LC-MS(m/z):356$[M-17]^+$。

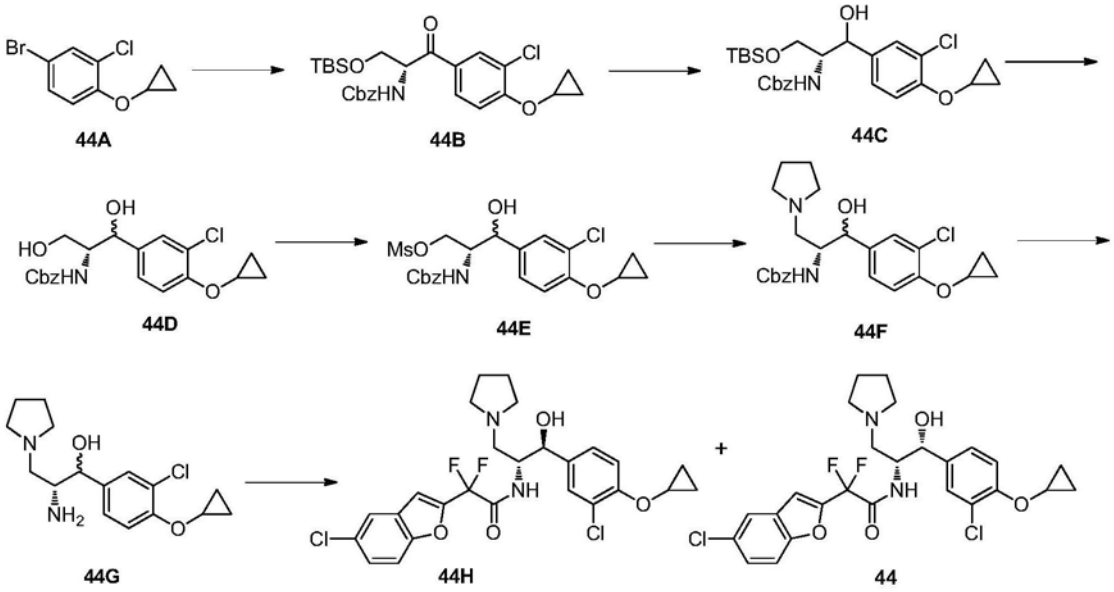
[0748] 在N_2下向化合物42D(200mg,0.68mmol)和化合物11E(168mg,0.68mmol)的DCM(210mL)溶液中添加EDCI(197mg,1.03mmol)和HOBt(139mg,1.03mmol)。于25℃将混合物搅拌过夜。当TLC显示起始材料被消耗时,向该混合物中添加水。然后用DCM(50mL x 3)将其萃取。将合并的有机层用盐水清洗,在硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供粗制品。通过制备型HPLC纯化该粗制品以提供作为白色固体的化合物42(145mg,收率41%)。LC-MS(m/z):521$(M+1)^+$;^{1}H-NMR(CDC13,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.52(s,3H),1.99-2.06(m,4H),2.60-2.74(m,4H),3.60-3.69(m,2H),3.88(t,J=7.2Hz,1H),4.03(m,2H),4.27(s,4H),4.61(t,J=7.2Hz,1H),6.86(d,J=8.4Hz,1H),6.93(d,J=8.4Hz,1H),7.03(s,1H),7.15(s,1H),7.34(d,J=8.4Hz,1H),7.44(d,J=8.4Hz,1H),7.62(s,1H),9.19(d,J=8.4Hz,1H),11.20(s,1H)。

[0749] 实施例43

[0750] 

[0751] rt下将化合物43A(100mg,0.2mmol)、$NaHCO_3$(33mg,0.4mmol)和NMP(126mg,0.3mmol)的DCM(5mL)搅拌溶液搅拌达2h。将混合物用饱和aq $NaHSO_3$(15mL)稀释并用EtOAc(15mL x 3)萃取。将合并的有机层用饱和的aq $NaHSO_3$(15mL)、盐水(15mL)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩以提供粗制品。通过制备型HPLC纯化该粗制品以提供作为白色固体的化合物43(17mg,收率14%)。LC-MS(m/z):505$[M+1]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.13(s,4H),2.95-2.96(m,2H),3.58-3.61(m,2H),3.89-3.99(m,2H),4.06-4.23(m,4H),5.47(s,1H),6.70-6.72(d,J=9Hz,2H),6.86(s,1H),7.30-7.33(m,4H),7.54(s,1H),9.66-9.68(d,J=8Hz,1H)。

[0752] 实施例44

[0753] 

[0754] 在N_2下于-60℃向化合物44A(3.73g,15.1mmol)的THF(200mL)溶液中添加n-BuLi(6.1mL)并将其搅拌达0.5h,然后缓慢地添加含于THF(10mL)的化合物A4(2g,5.06mmol)。于-60℃将混合物搅拌达1h。添加饱和的aq NH_4Cl溶液之后,将该混合物用乙酸乙酯(100mL x 2)、盐水(100mL)萃取,以及在Na_2SO_4之上干燥。通过硅胶(含于石油的乙酸乙酯,10%v/v)上柱色谱法纯化粗制品以收获作为无色油的化合物44B(1.2g,收率47%)。LC-MS(m/z):504.2$[M+1]^+$。

[0755] 将化合物44B(714mg,1.42mmol)溶解于THF(9mL)并在氮气氛下冷却至-80℃。逐滴添加三仲丁基硼氢化锂(3mL的1M THF溶液,18.9mmol)同时将温度保持在-80℃。1小时之后,将反应用饱和的aq NH_4Cl溶液淬灭并用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取,用盐水(100mL)清洗,以及在Na_2SO_4之上干燥。通过硅胶(10%含于石油的乙酸乙酯)上柱色谱法纯化粗制品以提供作为无色油的化合物44C(350g,收率49%)。LC-MS(m/z):488.2$[M-17]^+$。

[0756] 于0℃向化合物44C(2.08g,4.11mmol)的THF(40mL)溶液中添加TBAF(537mg,2.06mmol)并在rt下搅拌混合物过夜。将该混合物冷凝,然后添加水(50mL)。将其用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取,用盐水(100mL)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩。将残余物悬浮于含于石油的乙酸乙酯(10%v/v)的混合物溶液中。过滤得到作为白色固体的化合物44D(1g,收率65%)。LC-MS(m/z):374.1$[M+1]^+$。

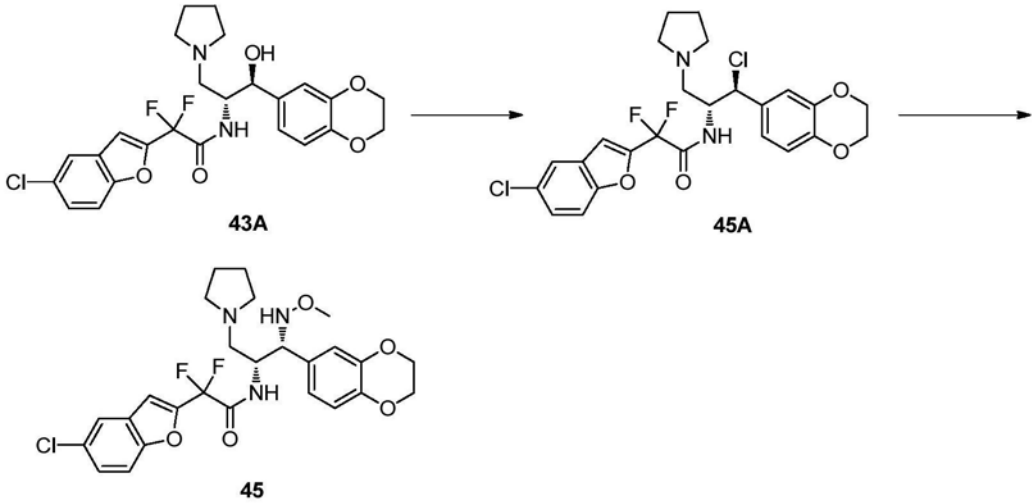
[0757] 向化合物44D(0.9g,2.3mmol)的THF(60mL)溶液中添加Et_3N(700mg,6.9mmol)并将混合物冷却至-15℃,向该混合物中缓慢地添加MsCl(467mg,4.1mmol)。于-15℃将该混合物搅拌约半小时,然后用水稀释。将其用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩以提供化合物44E(1.12g,粗制品),其不经进一步的纯化被用于下一步骤。LC-MS(m/z):452.1$[M+1]^+$。

[0758] 向化合物44E(1.12g,2.83mmol)的THF(60mL)溶液中添加吡咯烷(2g,28mmol)。允许反应混合物温热至rt,然后于50℃加热过夜。通过硅胶(含于二氯甲烷的甲醇,5%v/v)上柱色谱法纯化粗制品以提供化合物44F(0.5g,收率50%)。LC-MS(m/z):445$[M+1]^+$。

[0759] 向化合物44F(520mg,1.17mmol)的乙醇(12mL)和水(2mL)溶液中添加$LiOHH_2O$(197mg,4.68mmol)。于80℃将混合物搅拌过夜,用水稀释,用DCM(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩以提供化合物44G(360mg,粗制品),其不经进一步的纯化被用于下一步骤。LC-MS(m/z):311.1$[M+1]^+$。

[0760] rt下将含于DCM(10mL)的化合物11E(149mg,0.60mmol)、EDCI(175mg,0.9mmol)、HOBt(150mg,1.1mmol)、化合物44G(188mg,0.60mmol)的混合物搅拌过夜。向该混合物中添加水,用DCM(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩。通过制备型HPLC,继之以手性-制备型HPLC纯化粗制品以提供作为白色固体的化合物44H(23mg,收率7%)和作为白色固体的化合物44(22mg,收率7%)。对于化合物44H,LC-MS(m/z):539.1$[M+1]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)0.72-0.79(m,4H),2.06(s,4H),2.78-3.20(m,6H),3.60-3.93(m,4H),4.50(s,1H),4.93-4.95(d,J=5.6Hz,1H),6.83(s,1H),7.10-7.12(d,J=8.4Hz,1H),7.20-7.22(d,J=8.0Hz,1H),7.30-7.33(dd,J=2.0,8.8Hz,1H),7.40-7.42(m,2H),7.56-7.57(d,J=2.0Hz,1H),9.07-9.09(d,J=8.0Hz,1H)。对于化合物44,LC-MS(m/z):539.1$[M+1]^+$;^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)0.72-0.77(m,4H),2.08-2.14(d,J=24.4Hz,4H),2.94-3.02(d,J=34.4Hz,5H),3.53-3.58(m,3H),3.81-3.82(d,J=2.4Hz,2H),4.48-4.50(d,J=9.6Hz,1H),5.14(s,1H),6.71(s,1H),7.04-7.06(d,J=8.4Hz,1H),7.12-7.14(d,J=8.4Hz,1H),7.32-7.41(m,3H),7.56(s,1H),7.88-7.90(d,J=7.2Hz,1H)。

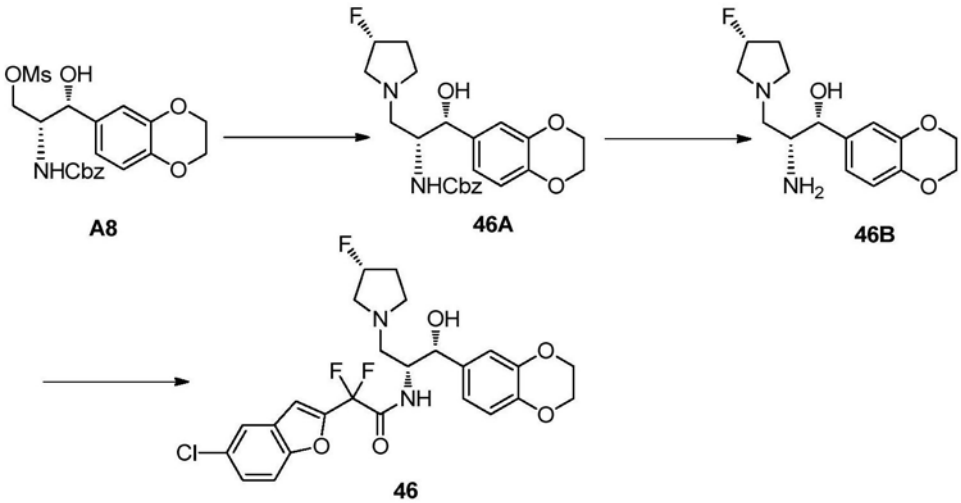
[0761] 实施例45

[0762] 

[0763] 向化合物43A(100mg,0.2mmol)的DCM(10mL)溶液中添加$SOCl_2$(0.1mL)。于25℃将混合物搅拌达3h,以及浓缩以提供作为黄色液体的化合物45A(105mg)。LCMS(m/z):525[M+1]$^+$。

[0764] 将NH_2OCH_3的MeOH(30%,m/v,1mL)溶液加入到该化合物45A(105mg,0.2mmol)中。于25℃将混合物搅拌达3h。反应之后,将该混合物浓缩。通过制备型HPLC纯化粗制品以提供作为白色固体的化合物45(15mg,收率15%)。LC-MS(m/z):536[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.82(m,4H),2.72(m,5H),2.91-2.96(m,1H),3.76(s,3H),4.06-4.07(m,1H),4.23-4.27(m,4H),4.94(d,J=2.4Hz,1H),5.26-5.28(d,J=10.8Hz,1H),6.72(s,1H),6.75-6.81(m,2H),6.86(s,1H),7.31-7.34(m,1H),7.43-7.45(m,1H),7.55-7.56(m,1H)。

[0765] 实施例46

[0766] 

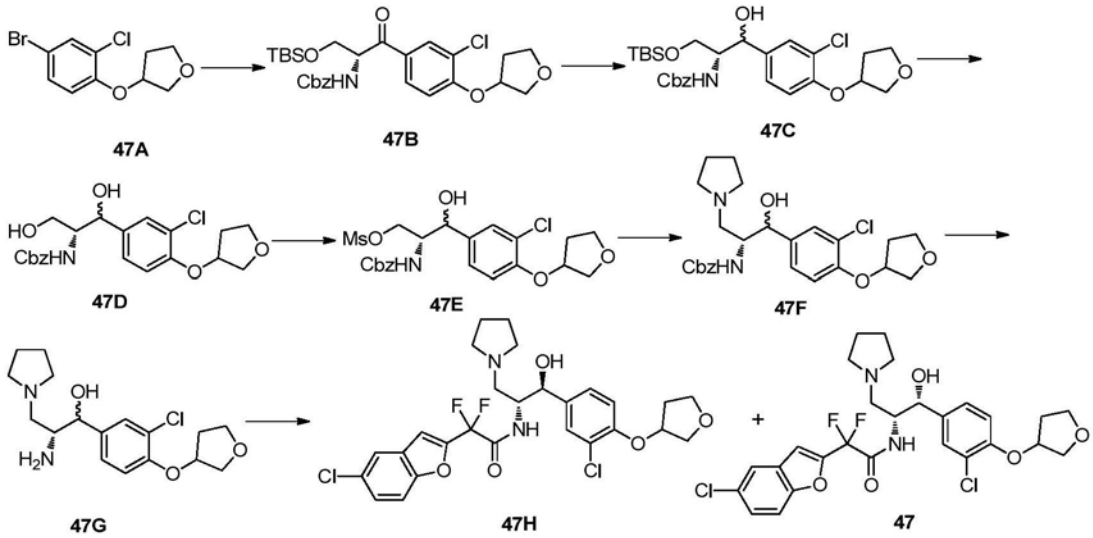
[0767] 向(R)-3-氟吡咯烷(174mg,1.38mmol)的CH_3CN(10mL)溶液中添加K_2CO_3(190mg,1.38mmol)。rt下搅拌达30min,添加化合物A8(200mg,0.46mmol)。将反应混合物回流搅拌过夜。将其倒入冰-水中,用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取,用盐水(100mL x 1)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩以提供粗制品化合物46A(200mg,100%),其不经进一步的纯化被用于下一步骤。LC-MS(m/z):431[M+1]$^+$。

[0768] 向化合物46A(200mg,0.62mmol)的EtOH(10mL)溶液中添加含于水(10mL)的LiOH·

H_2O(130mg,3.1mmol)并将混合物回流搅拌过夜。将其倒入H_2O(50mL)中,用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取,用盐水(20mL)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩以收获作为黄色油的粗制品化合物46B(170mg,收率100%)。LC-MS(m/z):297$[M+1]^+$。

[0769] 于28℃将含于DCM(20mL)的化合物11E(140mg,0.57mmol)、EDCI(160mg,0.84mmol)、HOBt(113mg,0.84mmol)和化合物46B(170mg,0.57mmol)的混合物搅拌过夜。向该混合物中添加饱和$NaHCO_3$(100mL),用DCM(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL x 1)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩。通过制备型HPLC纯化粗制品以提供作为白色固体的化合物46(60mg,20%)。LC-MS(m/z):525$[M+1]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.08-2.39(m,2H),3.19-3.86(m,6H),4.03-4.14(m,4H),4.49(s,1H),4.71(s,1H),5.38-5.54(d,J=48.4Hz,1H),5.91(s,1H),6.64-6.72(m,3H),6.96-6.99(m,1H),7.52-7.55(m,1H),7.71-7.83(m,2H),8.82-8.89(m,1H),10.33(s,1H)。

[0770] 实施例47

[0771] 

[0772] 在N_2下于-60℃向化合物47A(12.6g,45.5mmol)的THF(300mL)溶液中添加n-BuLi(18.3mL)并将其搅拌达0.5h,然后缓慢地添加含于THF(40mL)的A4(6g,15.2mmol)。于-60℃将混合物搅拌达1h,继之以添加饱和的aq NH_4Cl溶液。将其用乙酸乙酯(300mL x 2)、盐水(200mL)萃取,在Na_2SO_4之上干燥。通过硅胶(含于石油的乙酸乙酯,10v/v)上柱色谱法纯化粗制品以提供作为无色油的化合物47B(4g,收率50%)。LC-MS(m/z):534.2$[M+1]^+$。

[0773] 将化合物47B(4.05g,7.6mmol)溶解于THF(48mL)中并在氮气氛下冷却至-80℃。逐滴添加三仲丁基硼氢化锂(16mL的1M THF溶液,15mmol)同时将温度保持在-80℃。1小时之后,将反应用饱和的aq NH_4Cl溶液淬灭,然后用乙酸乙酯(200mL x 2)萃取,用盐水(200mL)清洗,以及在Na_2SO_4之上干燥。通过硅胶(含于石油的乙酸乙酯,10%v/v)上柱色谱法纯化粗制品以提供作为无色油的化合物47C(3.2g,79%)。LC-MS(m/z):518.2$[M-17]^+$。

[0774] 于0℃向化合物47C(3.2g,5.98mmol)的THF(40mL)溶液中添加TBAF(780mg,3mmol)。rt下搅拌混合物过夜,通过去除溶剂冷凝,以及添加水(150mL)。将其用乙酸乙酯(250mL x 2)萃取,用盐水(100mL)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,浓缩。将残余物悬浮于含于石油的乙酸乙酯(10%v/v)的溶液。过滤悬浮液得到作为白色固体的化合物47D(2.25g,收率89%)。LC-MS(m/z):422.1$[M+1]^+$。

[0775] 于-15℃向化合物47D(2.25g,5.34mmol)的THF(120mL)溶液中缓慢地添加Et_3N(1.63g,16mmol)和MsCl(1.08g,9.43mmol)。将混合物搅拌约半小时,然后用水稀释,用乙酸乙酯(200mL x 2)萃取,用盐水(150mL)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩以提供化合物47E(2.3g,粗制品),其不经进一步的纯化被用于下一步骤。LC-MS(m/z):482[M-17]$^+$。

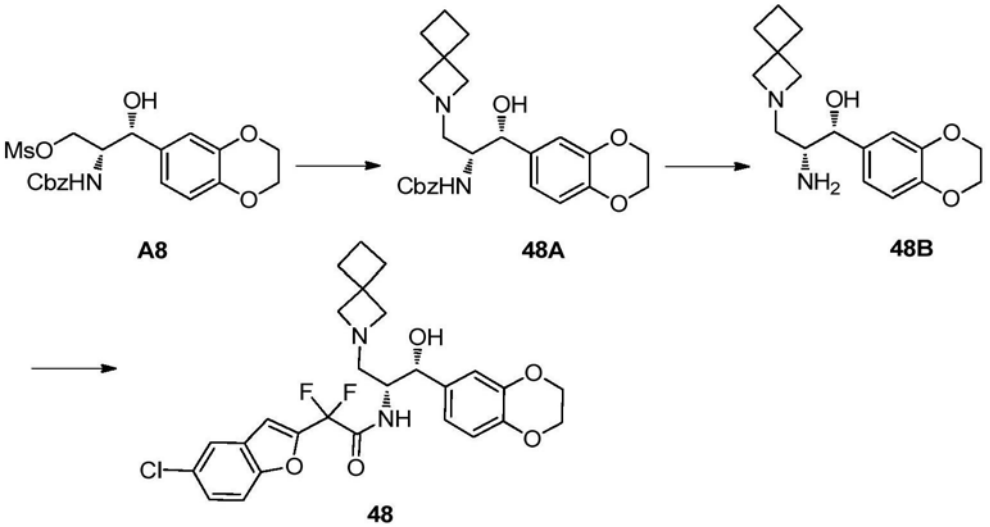
[0776] 向化合物47E(2.3g,4.61mmol)的THF(60mL)溶液中添加吡咯烷(3.5g,49mmol)。允许反应混合物温热至rt,然后于50℃加热过夜。通过硅胶(含于二氯甲烷的甲醇,5%v/v)上柱色谱法纯化粗制品以提供化合物47F(0.52g,收率23.8%)。LC-MS(m/z):475[M+1]$^+$。

[0777] 向化合物47F(520mg,1.1mmol)的乙醇(12mL)和水(2mL)溶液中添加$LiOHH_2O$(197mg,4.68mmol)。于80℃将混合物搅拌过夜,然后用水稀释,用DCM(150mL x 2)萃取,用盐水(150mL)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩以提供化合物47G(360mg,粗制品),其不经进一步的纯化被用于下一步骤。LC-MS(m/z):341.2[M+1]$^+$。

[0778] rt下将含于DCM(10mL)的化合物11E(149mg,0.60mmol)、EDCI(175mg,0.9mmol)、HOBt(150mg,1.1mmol)、化合物47G(206mg,0.60mmol)的混合物搅拌过夜。向该混合物中添加水,用DCM(150mL x 2)萃取,用盐水(100mL)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩。通过制备型HPLC,继之以手性-制备型HPLC纯化粗制品以提供作为白色固体的化合物47H(13mg,收率4%)和作为白色固体的化合物47(31mg,10.5%)。对于化合物47H,LC-MS(m/z):569.2[M+1]$^+$;^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.05-2.81(m,6H),2.78-2.89(m,5H),3.21-3.22(d,J=4.0Hz,1H),3.62(s,1H),3.75(S,1H),3.90-4.02(m,5H),4.50(s,1H),4.77(s,1H),4.90(s,1H),6.63-6.66(dd,J_1=5.2Hz,J_2=8.0Hz,1H),6.80-6.81(d,J=4.8Hz,1H),7.17-7.19(d,J=8.0Hz,1H),7.30-7.32(m,1H),7.38-7.41(dd,J_1=3.2Hz,J_2=8.0Hz,1H),7.44-7.46(d,J=6.4Hz,1H),7.55-7.56(m,1H),9.14(s,1H),11.57(s,1H)。对于化合物47,LC-MS(m/z):569.2[M+1]$^+$;^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.02-2.11(m,6H),2.97-3.02(m,2H),3.50(s,1H),3.69-4.12(m,9H),4.56(m,1H),4.71(s,1H),5.10(s,1H),6.55-6.57(d,J=8.0Hz,1H),6.63-6.65(d,J=7.6Hz,1H),7.09-7.11(d,J=7.2Hz,1H),7.31-7.40(m,3H),7.55(1s,1H),8.06(s,1H),11.48(s,1H)。

[0779] 实施例48

[0780]



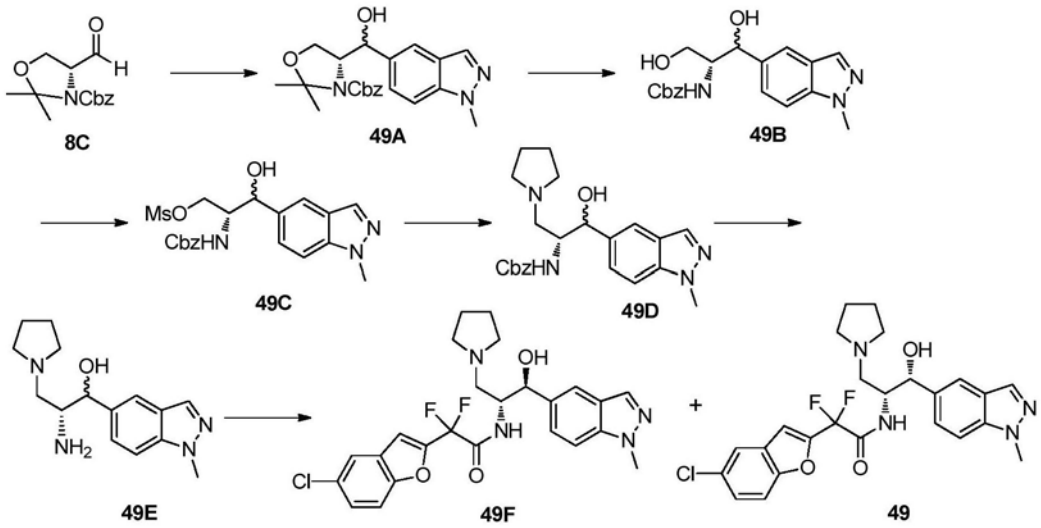
[0781] 向2-氮杂螺旋[3.3]庚烷(100mg,1.0mmol)的CH_3CN(10mL)溶液中添加K_2CO_3(414mg,3.0mmol)和化合物A6(437mg,1.0mmol)。将反应混合物回流搅拌过夜。将其倒入冰-

水中，用乙酸乙酯(20mL x 2)萃取，用盐水(20mL x 1)清洗，在Na_2SO_4之上干燥，以及浓缩以提供作为黄色液体的化合物48A(180mg，收率40%)。LC-MS(m/z):439$[M+1]^+$。

[0782] 向化合物48A(180mg，0.4mmol)的EtOH(3mL)溶液中添加含于水(1mL)的LiOH·H_2O(84mg，2.0mmol)并将混合物回流搅拌过夜。将该混合物用H_2O(30mL)稀释，通过乙酸乙酯(30mL x 3)萃取，用盐水(20mL)清洗，通过Na_2SO_4干燥，以及浓缩以提供作为黄色油的化合物48B(100mg，收率80%)。LC-MS(m/z):305$[M+1]^+$。

[0783] 于28℃将含于DCM(5mL)的化合物11E(81mg，0.3mmol)、EDCI(76mg，0.4mmol)、HOBt(54mg，0.4mmol)、化合物48B(100mg，0.3mmol)的混合物搅拌过夜。添加饱和aq $NaHCO_3$(100mL)之后，将该混合物用DCM(30mL x 2)萃取，用盐水(30mL x 1)清洗，在Na_2SO_4之上干燥，以及浓缩。通过制备型HPLC纯化粗制品以提供作为白色固体的化合物48(14mg，收率8%)。LC-MS(m/z):533$[M+1]^+$；^{1}H-NMR($CDCl_3$，400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.83-1.88(m，2H)，2.15(s，2H)，2.34(s，2H)，3.34(s，2H)，3.78-3.84(m，2H)，4.06-4.19(m，4H)，4.28-4.38(m，3H)，5.01(s，1H)，6.74-6.81(m，4H)，7.34-7.7.36(m，1H)，7.42-7.44(m，1H)，7.58-7.58(m，1H)，7.84-7.86(m，1H)，12.29-12.30(m，1H)。

[0784] 实施例49

[0785] 

[0786] 于-60℃在N_2下向5-溴代-1-甲基-1H-吲唑(3.2g，15mmol)的THF(50mL)溶液中添加n-BuLi(7.2mL，2.5M)。将混合物搅拌达1h，添加含于THF(10mL)的化合物8C(1.3g，5mmol)。rt下搅拌达3h之后，将该混合物用aq NH_4Cl(40mL)溶液稀释，用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取，用盐水(100mL x 2)清洗，以及蒸发。通过硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯，30%v/v)上柱色谱法纯化粗制品以提供作为无色油的化合物49A(1.0g，收率51%)。LC-MS(m/z):396$[M+1]^+$。

[0787] rt下将化合物49A(0.5g，1.3mmol)的THF(20mL)和1N aq HCl(4mL)溶液搅拌达5h。将混合物用水(10mL)淬灭，用乙酸乙酯(20mL x 2)萃取，用盐水(30mL x 2)清洗，以及蒸发以去除溶剂。通过硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯，50%v/v)上柱色谱法纯化粗制品以提供作为无色油的化合物49B(374mg，收率81%)。LC-MS(m/z):356$[M+1]^+$。

[0788] 于-40℃在N_2下向化合物49B(1g，2.8mmol)的THF(25mL)溶液中添加三乙胺(0.44g，4.4mmol)和MsCl(0.4g，3.5mmol)。于这种温度下将混合物搅拌达3h，用水(40mL)淬灭，用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取，用盐水(100mL x 2)清洗，NS蒸发至干。通过硅胶(含于石

油醚的乙酸乙酯,50%v/v)上柱色谱法纯化粗制品以提供作为无色油的化合物49C(0.87g,收率72%)。LC-MS(m/z):416[M-17]$^+$。

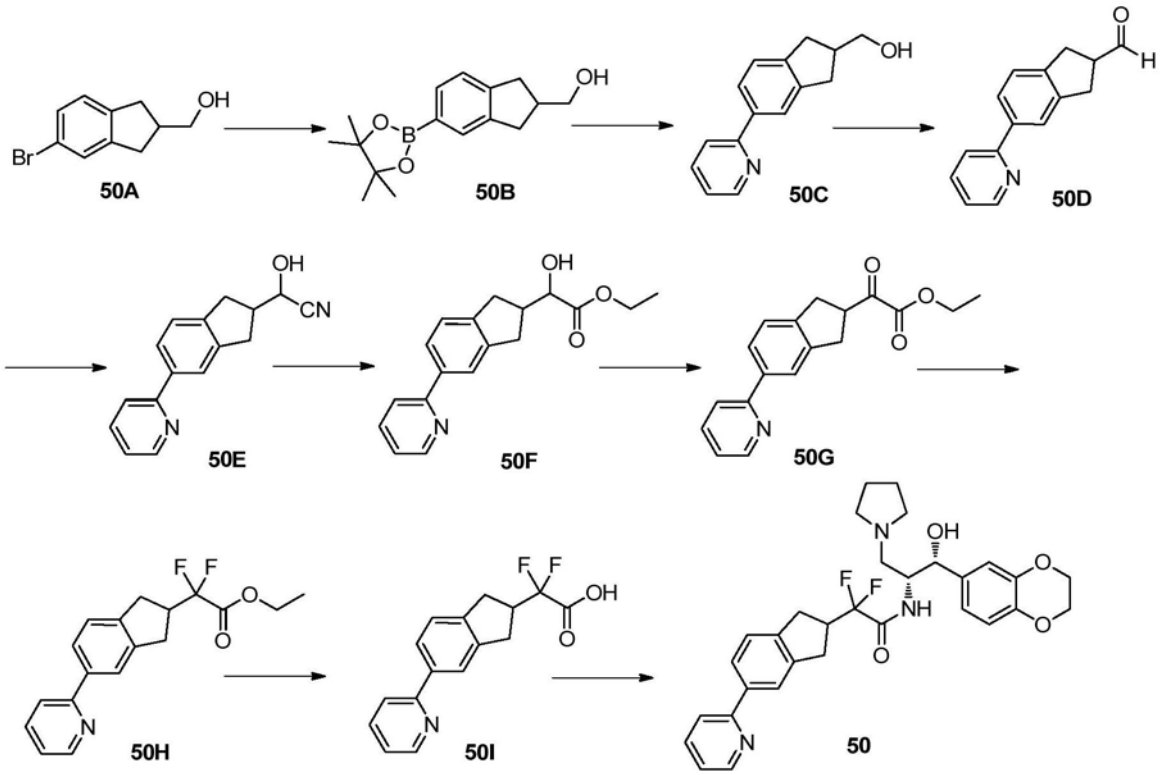
[0789] 向化合物49C(0.8g,1.8mmol)的THF(25mL)溶液中添加吡咯烷(1.3g,18mmol)。于60℃将混合物搅拌过夜,用水(40mL)淬灭,用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取,用盐水(100mL x 2)清洗,以及蒸发至干。通过硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,50%v/v)上柱色谱法纯化粗制品以提供作为无色油的化合物49D(0.4g,收率55%)。LC-MS(m/z):409[M+1]$^+$。

[0790] 将化合物49D(0.4g,1mmol)和LiOH·H_2O(157mg,3.6mmol)的乙醇(20mL)溶液加热回流过夜。添加水(40mL)之后,将混合物用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取,用盐水(100mL x 2)清洗,蒸发以提供作为无色油的化合物49E(247mg,收率90%)。LC-MS(m/z):275[M+1]$^+$。

[0791] 向化合物49E(0.2g,0.73mmol)的二氯甲烷(15mL)溶液中添加化合物11E(222mg,0.9mmol)、EDCI(216mg,1.13mmol)、HOBt(152mg,1.13mmol)。rt下搅拌混合物过夜,用水(20mL)淬灭,用二氯甲烷(20mL x 2)萃取,用盐水(50mL x 2)清洗,以及蒸发至干。通过制备型HPLC,继之以手性-制备型HPLC纯化粗制品以提供两种同分异构体作为白色固体的化合物49F(5mg)和作为白色固体的化合物49(5mg)。对于化合物49F,LC-MS(m/z):503[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.88(m,4H),3.14(m,2H),3.58(m,2H),3.68(m,1H),3.92(s,3H),4.44(m,1H),4.66(m,1H),6.12(s,2H),7.47(m,5H),7.63(s,1H),7.92(s,1H),9.27(s,1H),9.70(s,1H);对于化合物49,LC-MS(m/z):503[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.0(m,6H),3.17(m,3H),3.50(m,3H),3.98(m,4H),4.60(s,1H),4.96(s,1H),6.05(s,1H),6.69(s,1H),7.57(m,9H),7.88(s,1H),8.92(s,1H),9.65(s,1H)。

[0792] 实施例50

[0793]



[0794] 在N_2下向化合物50A(500mg,2.21mmol)的二噁烷(10mL)搅拌溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(618mg,2.43mmol)、KOAc(694mg,7.08mmol)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(90mg,0.11mmol)。于90℃将混合物搅拌过夜。将反应混合物蒸发以去除溶剂。将残余物用乙酸乙酯(100mL)稀释,用水、盐水清洗,以及在无水Na_2SO_4之上干燥。过滤和蒸发溶剂得到作为棕色油的化合物50B(606mg,收率100%),其不经纯化而被用于下一步骤。LCMS:(m/z)275[M+1]$^+$;

[0795] 在N_2下向化合物50B(606mg,2.21mmol)的二噁烷(10mL)搅拌溶液中添加$Pd(PPh_3)_4$(127mg,0.11mmol)、2-溴吡啶(384mg,2.43mmol)和3mL的30%aq NaOH。于90℃将混合物搅拌过夜。将该混合物蒸发以去除溶剂。将残余物用乙酸乙酯(100mL)稀释,用水、盐水清洗,以及在无水Na_2SO_4之上干燥。通过硅胶(含于DCM的甲醇,5%v/v)上柱色谱法纯化粗制品以提供作为黄色油的化合物50C(230mg,收率46%,两个步骤)。LCMS:(m/z)226[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.58(brs,1H),2.76-2.85(m,3H),3.10-3.18(m,2H),3.69(d,J=6.0Hz,2H),7.20(m,1H),7.30(d,J=8.0Hz,1H),7.71-7.75(m,3H),7.86(s,1H),8.67(d,J=4.8Hz,1H)。

[0796] 向化合物50C(230mg,1.02mmol)的DCM(10mL)搅拌溶液中添加DMP(520mg,1.23mmol)。rt下搅拌混合物达3h。将反应混合物用饱和aq Na_2SO_3溶液淬灭。用DCM(50mL x 3)萃取水相。将合并的有机相用水、盐水清洗,以及在无水Na_2SO_4之上干燥。通过硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,34%v/v)上柱色谱法纯化粗制品以提供作为无色油的化合物50D(200mg,收率88%)。LCMS:(m/z)224[M+1]$^+$。

[0797] 向化合物50D(200mg,0.90mmol)的H_2O(10mL)搅拌溶液中添加NaS_2O_5(170mg,0.90mmol)。rt下搅拌混合物达3h,以及向该混合物中添加NaCN(88mg,1.79mmol)。rt下搅拌过夜之后,将该混合物用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。将合并的有机相用水、盐水清洗,以及在无水Na_2SO_4之上干燥。过滤和蒸发溶剂得到作为白色固体的化合物50E(180mg,收率80%)。LCMS:(m/z)251[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.86-3.03(m,3H),3.15-3.18(m,3H),4.28(d,J=4.2Hz,1H),7.30(m,2H),7.65-7.69(m,2H),7.77-7.80(m,2H),8.70(d,J=2.8Hz,1H)。

[0798] 用HCl气体缓流(在conc H_2SO_4之上干燥)对化合物50E(1.88g,7.52mmol)的乙醇(80mL)溶液鼓泡达6h并于4℃使其静置过夜。向混合物中添加水(30mL)并于80℃搅拌达2h。冷却至rt之后,将该混合物用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。将合并的有机相用水、盐水清洗,以及在无水Na_2SO_4之上干燥,以及通过硅胶(含于二氯甲烷的甲醇,3%v/v)上柱色谱法纯化以收获作为黄色固体的化合物50F(1.17g,收率52%)。LCMS:(m/z)298[M+1]$^+$。

[0799] 于0℃向化合物50F(210mg,0.71mmol)的DCM(11mL)搅拌溶液中添加$NaHCO_3$(119mg,1.41mmol),以及DMP(360mg,0.85mmol)。于0℃将混合物搅拌达一小时。将反应混合物用饱和aq Na_2SO_3溶液淬灭。用DCM(50mL x 3)萃取水相。将合并的有机相用水、盐水清洗,以及在无水Na_2SO_4之上干燥。通过硅胶(含于二氯甲烷的甲醇,3%v/v)上柱色谱法纯化粗制品以提供作为黄色油的化合物50G(180mg,收率86%)。LCMS:(m/z)224[M+1]$^+$。

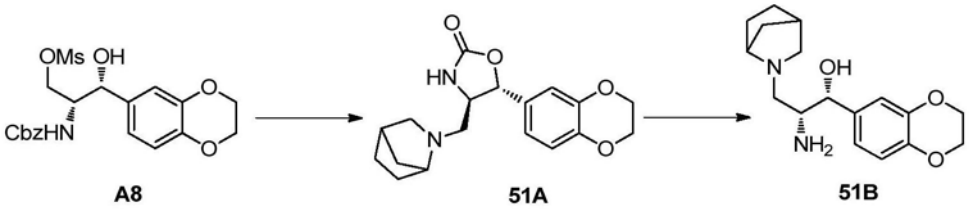
[0800] 向化合物50G(233mg,0.79mmol)的DCM(10mL)搅拌溶液中添加DAST(720mg,4.47mmol)。rt下搅拌混合物过夜。冷却至rt之后,将该混合物倒入水中,然后用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。将合并的有机相用水、盐水清洗,以及在无水Na_2SO_4之上干燥,通过硅胶

(含于二氯甲烷的甲醇,5%v/v)上柱色谱法纯化以提供作为黄色油的化合物50H(140mg,收率56%)。LCMS:(m/z)318[M+1]$^+$。

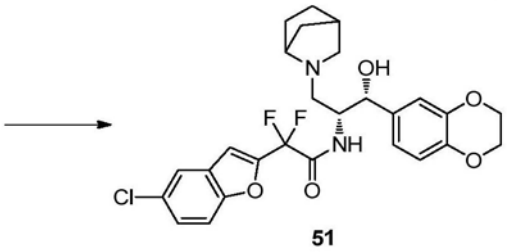
[0801] 向化合物50H(140mg,0.44mmol)的THF(10mL)搅拌溶液中添加LiOH•H_2O(37mg,0.88mmol)和水(2mL)。rt下搅拌混合物达3h。用1M HCl使该混合物酸化至pH 1并蒸发。用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取水相。将合并的有机相用水、盐水清洗,以及在无水Na_2SO_4之上干燥,浓缩以提供作为黄色油的化合物50I(110mg,收率86%)。LCMS:(m/z)290[M+1]$^+$。

[0802] 向化合物50I(110mg,0.38mmol)的DCM(10mL)溶液中添加EDCI(110mg,0.57mmol)、HOBt(77mg,0.57mmol)、中间体A(106mg,0.38mmol)。然后于rt下将其搅拌过夜。向混合物中添加DCM(20mL),用水(50mL x 2)和盐水(50mL x 1)清洗,在无水Na_2SO_4之上干燥,浓缩,以及通过制备型HPLC纯化两次以提供作为无色油的化合物50(1.6mg,收率1%)。LC-MS(m/z):550[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.95(m,4H),2.68-2.96(m,5H),3.29-3.38(m,2H),3.76(s,2H),4.11(s,4H),4.37(s,1H),5.08(m,1H),5.28(s,1H),6.79-6.85(m,3H),7.30(s,1H),7.47(m,1H),7.65(m,3H),7.92(m,1H),8.24(m,1H),8.96(m,1H),11.79(s,1H)。

[0803] 实施例51



[0804]



[0805] 向2-氮杂双环[2.2.1]庚烷(132mg,1mmol)的MeCN(10mL)溶液中添加K_2CO_3(69mg,0.5mmol)和化合物A8(219mg,0.5mmol)。于70℃将混合物搅拌达48h。蒸发以去除溶剂之后,将残余物溶解于H_2O中,用乙酸乙酯萃取;将合并的有机层在无水Na_2SO_4之上干燥。过滤和蒸发之后,获得作为油的粗制品化合物51A(210mg),其直接被用于下一步骤。LCMS(m/z):331[M+1]$^+$。

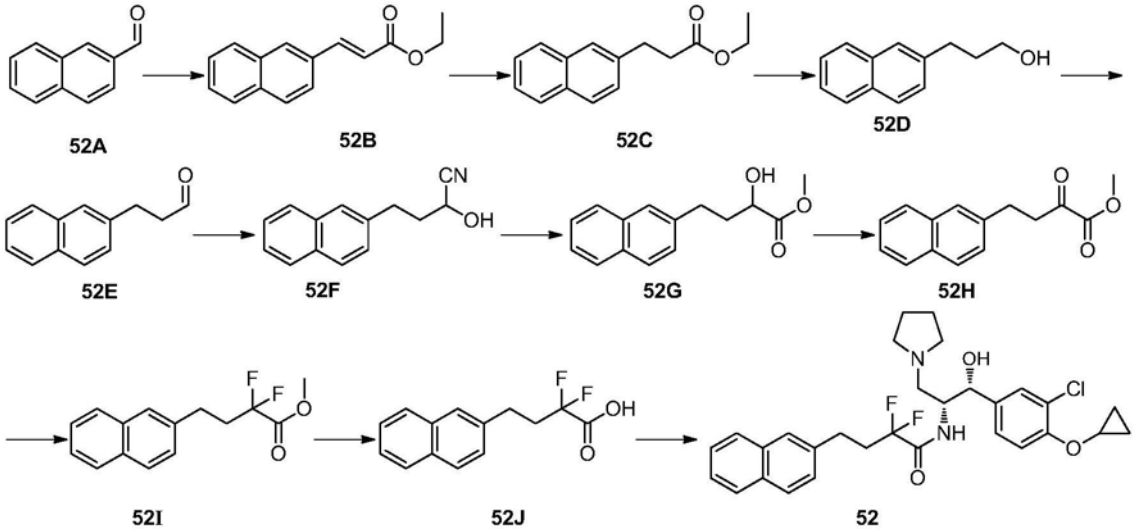
[0806] 向化合物51A(210mg,0.64mmol)的EtOH(9mL)和H_2O(9mL)溶液中添加LiOH•H_2O(267mg,6.4mmol)。将反应混合物回流达24h。去除溶剂之后,将残余物溶解于H_2O中,用乙酸乙酯萃取,以及在Na_2SO_4之上干燥以提供化合物51B(190mg),其不经纯化而被用于下一步骤。LCMS(m/z):305[M+1]$^+$。

[0807] 向化合物51B(91mg,0.3mmol)的DCM(12mL)溶液中添加化合物11E(111mg,0.45mmol)、HOBt(61mg,0.45mmol)和EDCI(86mg,0.45mmol)。于25℃将混合物搅拌达12h。将该混合物用盐水清洗并在无水Na_2SO_4之上干燥。过滤和蒸发之后,将残余物通过制备型HPLC纯化以提供作为白色固体的化合物51(38mg,收率19%)。LC-MS(m/z):507[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.52-1.90(m,4H),2.04-2.24(m,1H),2.57-2.98(m,

2H),3.30-3.72(m,3H),4.07-4.50(m,8H),5.01-5.16(m,1H),6.68-6.83(m,4H),7.33-7.35(m,1H),7.42-7.44(m,1H),7.57(d,J=1.2Hz,1H),8.02-8.17(m,1H),10.21-10.33(m,1H)。

[0808] 实施例52

[0809]



[0810] 室温下向乙基2-(二乙氧基磷酰基)乙酸酯(10.77g,48.08mmol)的THF(50mL)溶液中添加t-BuOK(5.38g,48.08mmol)。搅拌达30min之后,添加化合物52A(5.00g,32.05mmol)。室温下将混合物搅拌过夜。将其用乙酸乙酯(200mL)稀释,用水和盐水清洗,以及用硅胶柱色谱法(含于石油醚的乙酸乙酯,10%v/v)纯化以提供作为无色油的化合物52B(6.60g,收率91%)。LC-MS(m/z):227[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.36(t,J=7.2Hz,3H),426-4.32(m,2H),6.55(d,J=15.6Hz,1H),7.5-7.53(m,2H),7.65-7.69(m,1H),7.83-7.87(m,4H)。

[0811] 在H_2下于室温将含于MeOH(100mL)的Pd/C(1.00g,10%)和化合物52B(7.30g,32.0mmol)的悬浮液搅拌过夜。将混合物过滤以去除Pd/C。将滤出物蒸发以收获作为无色油的化合物52C(7.30g,收率100%)。LC-MS(m/z):229[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.23(t,J=7.2Hz,3H),2.71(t,J=7.6Hz,2H),3.12(t,J=8.4,2H),4.10-4.16(m,2H),7.34(d,J=7.6Hz,1H),7.40-7.47(m,2H),7.64(s,1H),7.76-7.81(m,3H)。

[0812] 于0℃向化合物52C(7.30g,32.02mmol)的干燥THF(80mL)溶液中添加$LiAlH_4$(1.20g,32.0mmol)。然后将其温热至室温并搅拌达2h。向其中添加$Na_2SO_4.10H_2O$并过滤以去除固体。将滤出物蒸发以提供作为无色油的化合物52D(6.10g,收率100%)。LC-MS(m/z):187[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.95-2.02(m,2H),2.88(t,J=8.0Hz,2H),3.72(t,J=6.8Hz,2H),7.33(d,J=7.2Hz,1H),7.39-7.47(m,2H),7.63(s,1H),7.76-7.81(m,3H)。

[0813] 室温下向含于DCM(300mL)的化合物52D(16g,86mmol)的混合物中添加DMP(43g,103mmol)。然后室温下将其搅拌达1h。将该混合物用EA(400mL)稀释,过滤以去除固体,用水和盐水清洗,以及通过硅胶柱色谱法(含于石油醚的乙酸乙酯,20%v/v)纯化以提供作为无色油的化合物52E(14g,收率88%)。LC-MS(m/z):185[M+1]$^+$。

[0814] 室温下将含于水/二噁烷(100/20mL)的化合物52E(8.00g,43.4mmol)和$2NaO_5S_2$(8.3g,43.4mmol)的混合物搅拌达2h。然后添加NaCN(4g,86.95mmol)。室温下将该混合物搅

拌过夜。将其用乙酸乙酯(200mL)稀释，用水和盐水清洗，以及通过硅胶柱色谱法(含于石油醚的乙酸乙酯，50％v/v)纯化以提供作为无色油的化合物52F(6.6g，收率72％)。LC-MS(m/z)：212[M+1]$^+$；^{1}H-NMR(DMSO-d_6，400MHz)主要特征峰值：δ(ppm)2.07-2.13(m，2H)，2.87-2.91(m，2H)，4.50-4.55(m，1H)，6.48-6.49(d，J＝4Hz，1H)，7.40-7.51(m，3H)，7.73(s，1H)，7.85-7.89(m，3H)。

[0815] 室温下用HCl气体缓流对化合物52F(6.6g，31.27mmol)的MeOH(150mL)溶液鼓泡达6h。然后将其用H_2O(30mL)淬灭并室温下搅拌达1h。将混合物用乙酸乙酯(300mL)稀释，用水和盐水清洗，用无水Na_2SO_4干燥，以及蒸发以提供作为无色油的化合物52G(6.7g，收率87％)。LC-MS(m/z)：245[M+1]$^+$；^{1}H-NMR(DMSO-d_6，400MHz)主要特征峰值：δ(ppm)1.91-2.03(m，2H)，2.81-2.85(t，J＝8Hz，2H)，3.64(s，3H)，5.54-5.55(m，1H)，7.37-7.39(m，1H)，7.42-7.50(m，2H)，7.69(s，1H)，7.83-7.87(t，J＝8Hz，3H)。

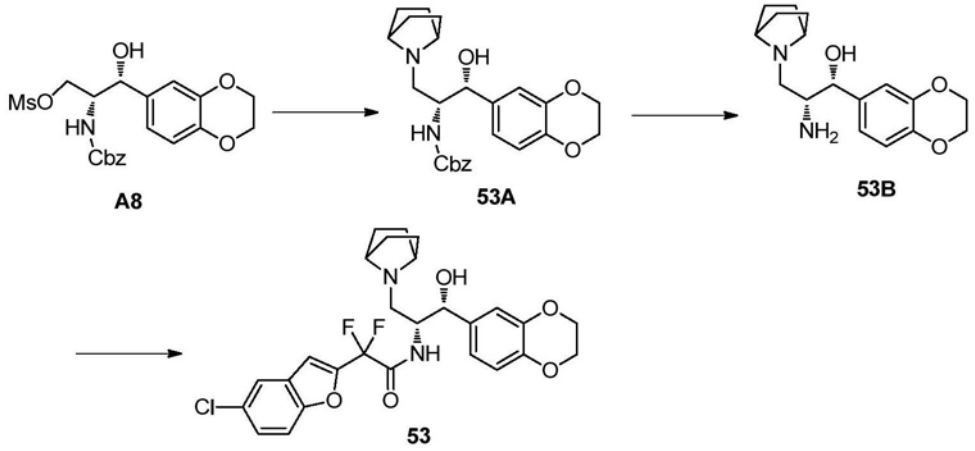
[0816] 向化合物52G(6.7g，27.46mmol)的DCM(50mL)溶液中添加DMP(14g，33mmol)。室温下将混合物搅拌达2h。然后将其用乙酸乙酯(150mL)稀释，过滤以去除固体，用水和盐水清洗，在无水Na_2SO_4之上干燥，以及通过硅胶柱色谱法(含于石油醚的乙酸乙酯，30％v/v)纯化以收获作为无色油的化合物52H(5g，收率75％)。LC-MS(m/z)：243[M+1]$^+$；^{1}H-NMR(DMSO-d_6，400MHz)主要特征峰值：δ(ppm)2.98-3.02(t，J＝8Hz，2H)，3.24-3.28(t，J＝8Hz，2H)，3.77(s，3H)，7.39-7.48(m，3H)，7.71(s，1H)，7.82-7.87(m，3H)。

[0817] 室温下向化合物52H(2.0g，8.26mmol)的DCM(50mL)溶液中添加DAST(3mL，41.3mmol)。室温下将混合物搅拌过夜。然后将其用乙酸乙酯(150mL)稀释，用饱和的$NaHCO_3$、水和盐水清洗，以及通过硅胶柱色谱法(含于石油醚的乙酸乙酯，40％v/v)纯化以提供作为白色固体的化合物52I(2.0g，收率91％)。LC-MS(m/z)：265[M+1]$^+$。

[0818] 室温下将含于THF/MeOH/H_2O(10/10/4mL)的化合物52I(2.5g，4.47mmol)和LiOH.H_2O(1.2g，28.4mmol)的混合物搅拌达2h。然后用1M HCl aq溶液将其调节至pH 6。将该混合物用乙酸乙酯(150mL)稀释，用水和盐水清洗，用无水Na_2SO_4干燥，以及通过硅胶柱色谱法(含于石油醚的乙酸乙酯，30％v/v)纯化以提供作为白色固体的化合物52J(1.8g，收率75％)。LC-MS(m/z)：251[M+1]$^+$；^{1}H-NMR(DMSO-d_6，400MHz)主要特征峰值：δ(ppm)2.45-2.49(m，2H)，2.88-2.92(m，2H)，7.42-7.50(m，3H)，7.76(s，1H)，7.84-7.88(m，3H)。

[0819] 室温下将化合物11E(200mg，0.64mmol)、化合物52J(241mg，0.96mmol)、EDCI(183mg，0.96mmol)和HOBt(130mg，0.96mmol)的DCM(15mL)溶液搅拌过夜。然后将其用乙酸乙酯(150mL)稀释，用水和盐水清洗，以及通过制备型HPLC纯化以提供作为白色固体的化合物52(108mg，收率30％)。LC-MS(m/z)：543[M+1]$^+$；^{1}H-NMR(DMSO-d_6，400MHz)主要特征峰值：δ(ppm)0.41-0.44(m，2H)，0.54-0.59(m，2H)，1.87-1.88(m，2H)，2.01(s，2H)，2.16-2.27(m，2H)，2.49-2.71(m，2H)，3.10-3.15(m，2H)，3.46-3.61(m，5H)，4.47-4.48(m，1H)，4.82(s，1H)，6.01-6.02(m，1H)，7.24-7.34(m，3H)，7.38(s，1H)，7.45-7.51(m，2H)，7.65(s，1H)，7.83-7.89(m，3H)，8.41-8.44(m，1H)，9.52(s，1H)。

[0820] 实施例53

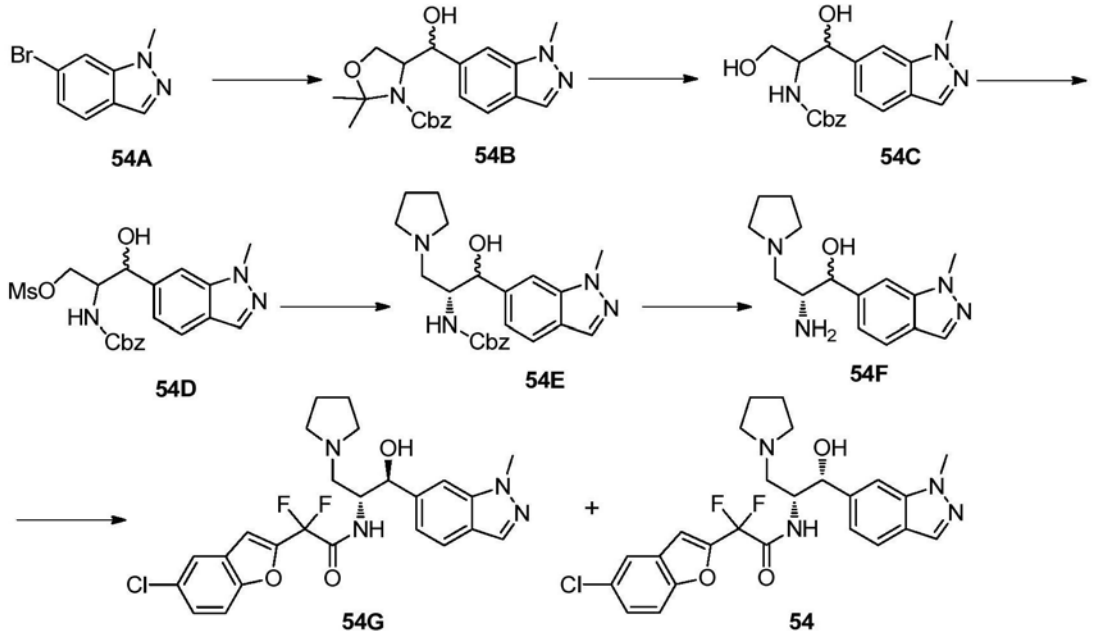
[0821] 

[0822] 向化合物A8(500mg,1.1mmol)的THF(20mL)溶液中添加7-氮杂双环[2.2.1]庚烷(1.1g,11mmol)并于50℃搅拌达16h。向混合物中添加水(50mL)并用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取。将有机层用水(50mL x 3)、盐水(50mL x1)清洗,在无水Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩以提供作为无色油的化合物53A(600mg,粗制品)。LCMS:439$[M+1]^+$。

[0823] 于100℃将含于EtOH(30mL)和H_2O(5mL)的化合物53A(660mg,粗制品)、$LiOH \cdot H_2O$(150mg)的混合物搅拌达16h。将该混合物浓缩并添加水(50mL),然后用DCM(30mL x 3)萃取,在无水Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩以提供作为无色油的化合物53B(400mg,粗制品)。LCMS:305$[M+1]^+$。

[0824] 向化合物11E(250mg)、EDCI(290mg)、HOBt(200mg,0.75mmol)的DCM(10mL)溶液中添加化合物53B(400mg,粗制品)。于25℃将混合物搅拌达24h,添加水(50mL),用DCM(30mL x 3)萃取,在无水Na_2SO_4之上干燥,以及通过制备型HPLC纯化以提供作为无色油的化合物53(15mg,收率2%)。LCMS:533$[M+1]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.69(m,4H),2.14(m,4H),3.35(br,1H),3.47(br,1H),4.11(m,5H),4.49(br,2H),5.06(s,1H),6.78(m,4H),7.33(m,1H),7.41(m,1H),7.58(m,1H),8.10(br,1H),10.58(br,1H)。

[0825] 实施例54

[0826] 

[0827] 于-68℃向化合物54A(14.1g,19.4mmol)的THF(15mL)溶液中小心地添加n-BuLi(8.1mL,19.4mmol)。于-68℃将混合物搅拌达15min,然后添加含于THF(10mL)的化合物8C(1.70g,6.48mmol)。于-68℃将该混合物搅拌达15min,之后用饱和的aq NH_4Cl淬灭。将其用乙酸乙酯(100mL)稀释,用水和盐水清洗,用无水Na_2SO_4干燥,以及蒸发以提供作为淡黄色油的化合物54B(1.90g,收率79%)。LC-MS(m/z):396$[M+1]^+$。

[0828] 于20℃将含于THF(5mL)和盐酸(6M,5mL)的化合物54B(1.90g,4.81mmol)的混合物搅拌过夜。将其用乙酸乙酯(200mL)稀释,用水和盐水清洗,通过用含于DCM的MeOH(从0%至5%,v/v)洗脱的硅胶色谱法纯化以提供作为无色油的化合物54C(500mg,收率48%)。LC-MS(m/z):356$[M+1]^+$。

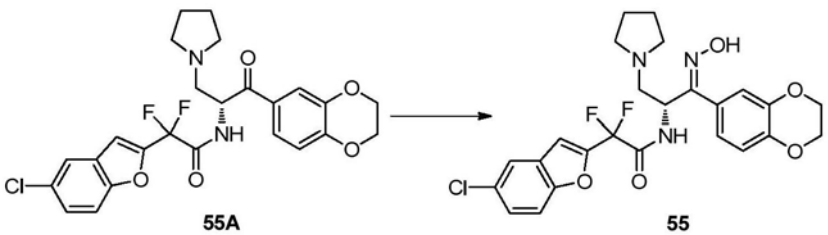
[0829] 于-40℃向化合物54C(520mg,1.46mmol)的THF(50mL)溶液中逐滴添加MsCl(184mg,161mmol)。于-30℃将混合物搅拌达2h。将其用冰-水淬灭,用乙酸乙酯(200mL)稀释,用水和盐水清洗,用无水Na_2SO_4干燥,以及蒸发以提供作为无色油的化合物54D(500mg,收率79%)。LC-MS(m/z):434$[M+1]^+$。

[0830] 于50℃将含于THF(20mL)的化合物54D(500mg,1.15mmol)和吡咯烷(3mL)的混合物搅拌过夜。将其蒸发以去除THF。将残余物用乙酸乙酯(150mL)稀释,用水和盐水清洗,通过硅胶色谱法(含于二氯甲烷的甲醇,从0%至8%v/v)纯化以收获作为无色油的化合物54E(120mg)。LC-MS(m/z):409$[M+1]^+$。

[0831] 于85℃将含于$EtOH/H_2O$(10/2mL)的化合物54E(120mg,0.29mmol)的混合物搅拌过夜。将其用乙酸乙酯(150mL)稀释,用水和盐水清洗,以及通过硅胶色谱法(含于二氯甲烷的甲醇,从0%至10%v/v)纯化以提供作为无色油的化合物54F(90mg,收率100%)。LC-MS(m/z):275$[M+1]^+$。

[0832] 于20℃将含于DCM(5mL)的化合物54F(90mg,0.33mmol)、EDCI(95mg,0.50mmol)、HOBt(68mg,0.50mmol)和化合物11E(81mg,0.33mmol)的混合物搅拌过夜。将其用乙酸乙酯(150mL)稀释,用水和盐水清洗,以及通过制备型HPLC纯化以提供作为白色固体的化合物54G(20mg)和作为白色固体的化合物54(15mg)。对于化合物54G,LC-MS(m/z):503$[M+1]^+$;^{1}H-NMR(MeOD,400MHz)主要特征峰值:ä(ppm)2.07(s,2H),2.21(s,2H),3.13-3.26(m,2H),3.52-3.58(m,1H),3.77-3.89(m,3H),3.91(s,3H),4.61-4.67(m,1H),4.82(d,J=5.2Hz,1H),6.34(s,1H),7.21-7.27(m,2H),7.35-7.38(m,2H),7.47(s,2H),7.58(d,J=8.8Hz,1H),7.87(s,1H)。对于化合物54,LC-MS(m/z):503$[M+1]^+$;^{1}H-NMR(MeOD,400MHz)主要特征峰值:ä(ppm)2.05(s,2H),2.20(s,2H),3.17-3.26(m,2H),3.64-3.82(m,4H),3.85(s,3H),4.80(d,J=5.2Hz,1H),5.16(s,1H),6.34(s,1H),7.18-7.21(m,1H),7.32-7.34(m,1H),7.38-7.40(m,2H),7.55-7.60(m,2H),7.91(s,1H)。

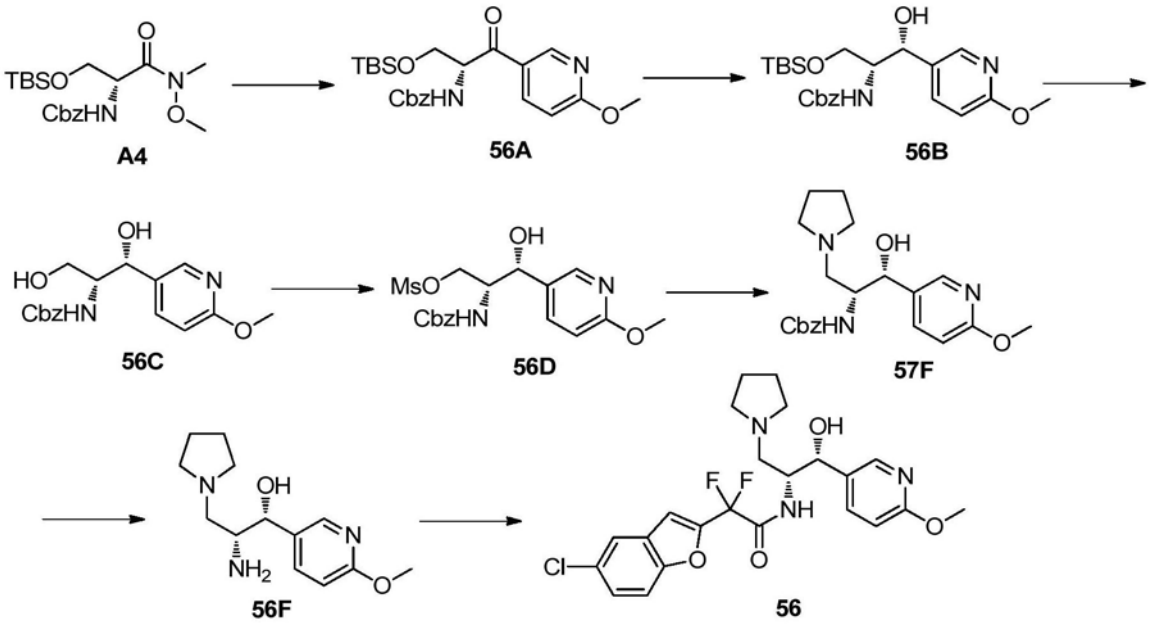
[0833] 实施例55

[0834] 

[0835] 于25℃将化合物55A(100mg,0.2mmol)、羟胺盐酸盐(41mg,0.6mmol)的MeOH(5mL)溶液搅拌达16h。将混合物用饱和aq $NaHCO_3$(15mL)稀释并用EtOAc(15mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩以提供粗制品。通过制备型HPLC纯化该粗制品以提供作为白色固体的化合物55的三氟乙酸盐(1.6mg,收率1.3%)。LC-MS(m/z):520[M+1]$^+$;1H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.82(s,4H),2.00-2.22(m,2H),2.65-2.75(m,3H),2.92-2.97(m,1H),4.18-4.24(m,4H),5.33-5.47(m,2H),6.82-6.84(m,1H),6.95(s,1H),7.13-7.14(m,2H),7.33-7.34(m,1H),7.40-7.43(m,1H),7.54-7.55(m,1H)。

[0836] 实施例56

[0837]



[0838] 在N_2下于-60℃向5-溴代-2-甲氧基吡啶(10g,53.2mmol)的THF(200mL)溶液中添加n-BuLi(2.5M,22mL)。将其搅拌达0.5h,然后添加化合物A4(7.02g,17.7mmol)的THF(50mL)溶液。于-60℃将反应混合物搅拌达另外的1h,之后用饱和的aq NH_4Cl溶液淬灭。将其用乙酸乙酯(100mL x2)、盐水(100mL)萃取,以及在Na_2SO_4之上干燥。通过硅胶(含于石油的乙酸乙酯,10%v/v)上柱色谱法纯化粗制品以提供作为无色液体的化合物56A(7.5g,收率95%)。LC-MS(m/z):445[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)-0.13(s,3H),-0.11(s,3H),0.75(s,9H),3.88-3.92(m,1H),3.99-4.00(m,1H),4.02(s,3H),5.14(s,2H),5.29(t,J=3.6Hz,1H),5.93(d,J=6.8Hz,1H),6.81(d,J=8.8Hz,1H),7.37-7.38(m,5H),8.13(dd,J=2.0,8.8Hz,1H),8.80(d,J=2.0Hz,1H)。

[0839] 将化合物56A(7.5g,16.9mmol)溶解于无水THF(500mL)中并在氮气氛下冷却至-80℃。向溶液中逐滴添加三仲丁基硼氢化锂(33.8mL,1M THF溶液,33.8mmol)同时保持温度在-80℃。于-80℃搅拌反应达0.5h,之后用饱和的aq NH_4Cl溶液淬灭。用乙酸乙酯(100mL x 3)将其萃取。将合并的有机相用水和盐水清洗,以及在Na_2SO_4之上干燥。通过硅胶(含于石油的乙酸乙酯,20%v/v)上柱色谱法纯化粗制品以提供作为无色油的化合物56B(5.1g,收率68%)。LC-MS(m/z):447[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)-0.08(s,6H),0.92(s,9H),3.68(m,1H),3.84(m,3H),3.94(s,3H),5.05(m,3H),5.46(d,J=7.6Hz,1H),

6.71(d,J＝8.4Hz,1H),7.32-7.34(m,5H),7.59(d,J＝8.4Hz,1H),8.14(s,1H)。

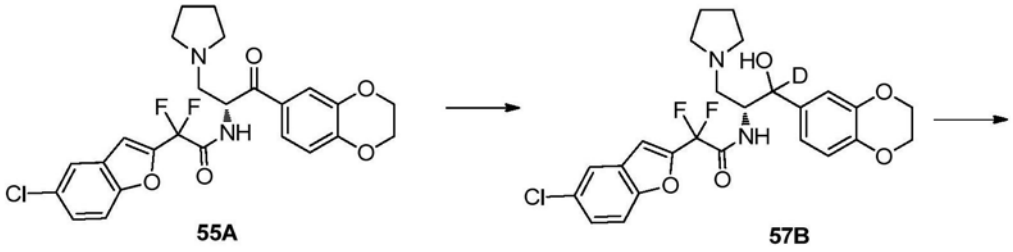
[0840] 于0℃向化合物56B(5.1g,11.4mmol)的THF(120mL)溶液中添加TBAF(1.49g,5.7mmol)的THF(10mL)溶液。于25℃将混合物搅拌过夜,然后蒸发以减小体积,添加水(50mL),用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取,用盐水清洗,以及在Na_2SO_4之上干燥。通过硅胶(含于二氯甲烷的甲醇,5%v/v)上柱色谱法纯化粗制品以提供作为无色油的化合物56C(3.42g,收率52%)。LC-MS(m/z):333$[M+1]^+$。

[0841] 向化合物56C(3.42g,8.58mmol)的THF(100mL)溶液中添加Et_3N(3.12g,30.9mmol)。将混合物冷却至-40℃,然后缓慢地添加MsCl(1.30g,11.3mmol)。于-40℃将其搅拌约半小时,之后添加吡咯烷(3.78g,53.2mmol)。允许反应混合物温热至rt,然后加热至50℃。搅拌过夜,向该混合物中添加水(50mL),用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取,用盐水(100mL)清洗,以及在Na_2SO_4之上干燥。通过硅胶(含于二氯甲烷的甲醇,3%v/v)上柱色谱法和闪蒸塔(反相,0.05%NH_4OH/MeOH,v/v)纯化粗制品以提供作为白色糖浆的化合物56D(800mg,收率39%)。LC-MS(m/z):386$[M+1]^+$。

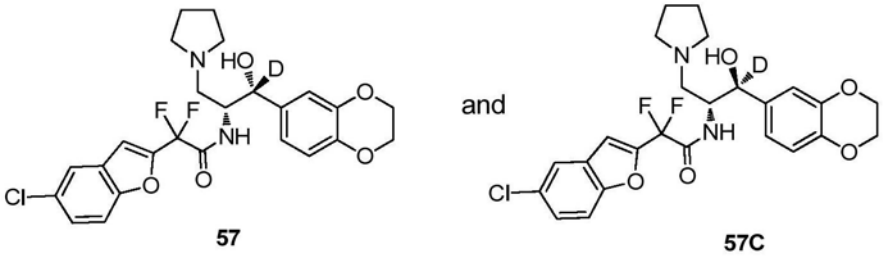
[0842] 向化合物56D(400mg,1.04mmol)的甲醇(10mL)溶液中添加$Pd(OH)_2$(40mg)。在H_2下于25℃将混合物搅拌过夜。将其过滤并蒸发以提供化合物56E(260mg,粗制品)。LC-MS(m/z):252$[M+1]^+$。

[0843] 在N_2下向化合物56E(260mg,1.04mmol)和化合物11E(255mg,1.04mmol)的DCM(10mL)溶液中添加EDCI(298mg,1.55mmol)和HOBt(210mg,1.55mmol)。于25℃将混合物搅拌过夜。TLC显示起始材料被完全消耗;向该混合物中添加水,然后用DCM(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水清洗,在硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供粗制品。通过制备型HPLC纯化该粗制品以提供作为白色固体的化合物56(98.6mg,收率19%)。LC-MS(m/z):480$[M+1]^+$;^{1}H-NMR(CDCl3,400MHz)主要特征峰值δ(ppm):2.10(s,4H),3.03(s,2H),3.58-3.72(m,4H),3.86(s,3H),4.26(s,1H),5.24(m,1H),6.71(s,1H),6.84(s,1H),7.33(d,J＝8.4Hz,1H),7.40(d,J＝8.4Hz,1H),7.55(s,1H),7.86(s,1H),8.38(m,2H),11.43(s,1H)。

[0844] 实施例57



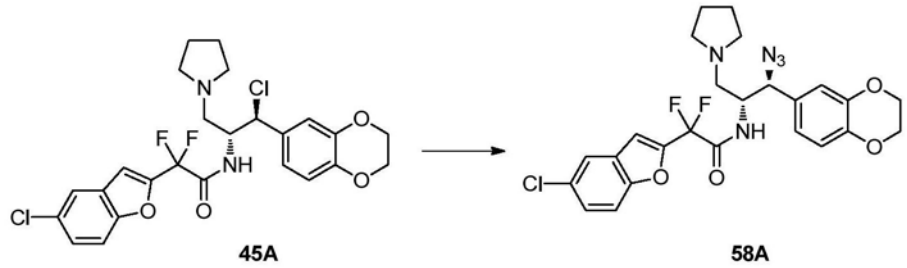
[0845]

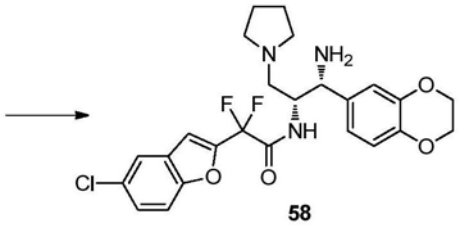


[0846] 在氮气氛下于-30℃向溶解于CD_3OD(5mL)的化合物55A的溶液中添加$NaBD_4$(13mg,0.32mmol)。将反应温热至0℃并保持搅拌达1h。用含于D_2O的2%CD_3COOD淬灭之后,将混合物

用二氯甲烷(50mL x 3)萃取并用D_2O清洗。通过制备型HPLC纯化粗制品以提供作为白色固体的化合物57(20mg,收率25%)。LC-MS(m/z):508[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.13(s,4H),3.01(s,2H),3.49(s,2H),3.81(s,2H),4.12-4.17(m,4H),4.47-4.49(m,1H),6.76(m,2H),6.84(s,1H),7.35(dd,J=2.0,8.8Hz,1H),7.44(d,J=8.8Hz,1H),7.45(s,1H),7.90(d,J=2.0Hz,1H),11.95(s,1H)。

[0847] 实施例58

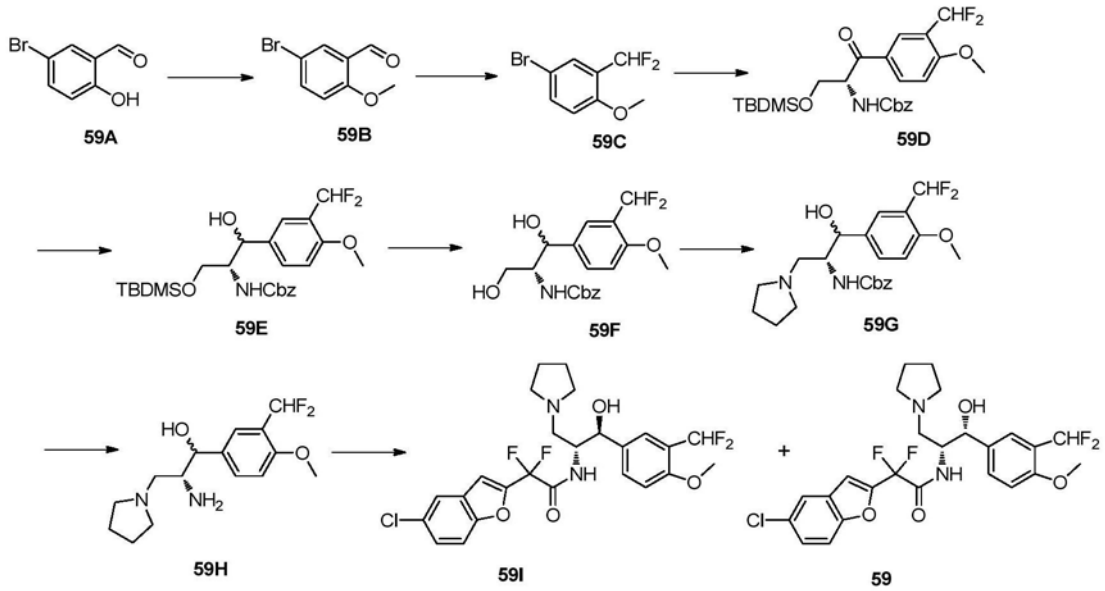
[0848] 



[0849] 向化合物45A(62mg,0.12mmol)的DMF(2mL)溶液中添加NaN_3(24mg,0.36mmol)并于50℃将混合物搅拌达3h。向该混合物中添加H_2O(mL)并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水清洗,以及浓缩以提供作为白色固体的化合物58A(40mg,收率63%)。LC-MS(m/z):532[M+1]$^+$。

[0850] 向化合物58A(40mg,0.075mmol)的THF(1mL)溶液中添加PPh_3(21mg,0.08mmol),于20℃将混合物搅拌达18h。向其中添加H_2O(mL)并搅拌达2h并浓缩。通过制备型HPLC纯化粗制品以提供作为白色固体的化合物58(5mg,收率13%)。LC-MS(m/z):506[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.79-1.81(m,4H),2.40-2.45(m,1H),2.56-2.64(m,6H),3.34-3.38(m,1H),4.14-4.34(m,5H),4.90-4.91(m,2H),6.75-6.84(m,3H),7.07(s,1H),7.32-7.35(m,1H),7.45-7.58(m,1H),7.59(s,1H),9.66-9.67(m,1H)。

[0851] 实施例59

[0852] 

[0853] 向化合物59A(10g,50mmol)和K_2CO_3(20.7g,150mmol)的DMF(30mL)溶液中添加MeI(21.3g,150mmol),以及于25℃将混合物搅拌达15h。TLC显示起始材料完全消失之后,通过添加水将反应淬灭。用乙酸乙酯将其萃取。将萃取物蒸发至干以提供作为黄色固体的化合物59B(10.6g,收率98%)。LC-MS(m/z):215$[M+1]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)3.92(s,3H),6.90(d,J=8.8Hz,1H),7.63(dd,J=8.8,2.0Hz,1H),7.91(d,J=2.0Hz,1H),10.39(s,1H)。

[0854] 向化合物59B(9g,42mmol)的DCM(90mL)溶液中添加DAST(33.7g,209mmol),以及于25℃将混合物搅拌达18h。用饱和的$NaHCO_3$将该混合物调节至pH 8,用DCM萃取,以及在无水Na_2SO_4之上干燥。蒸发之后,通过硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,3%v/v)上柱色谱法纯化粗制品以得到作为无色油的化合物59C(5.14g,收率52%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)3.85(s,3H),6.82(d,J=9.2Hz,1H),6.89(t,J_{F-H}=552Hz,1H),7.52(dt,J=8.8,1.2Hz,1H),7.66(t,J=1.2Hz,1H)。

[0855] 在N_2下于-60℃向化合物59C(5g,21mmol)的THF(100mL)溶液中添加n-BuLi(2.4M,8.75mL)。搅拌达0.5h之后,缓慢地添加化合物A4(2.77g,7mmol)的THF(50mL)溶液。于-60℃将混合物搅拌达1h,之后用饱和的aq NH_4Cl溶液淬灭。将其用乙酸乙酯萃取,用盐水(100mL)清洗并在Na_2SO_4之上干燥。通过硅胶(含于石油的乙酸乙酯,20%v/v)上柱色谱法纯化粗制品以提供作为黄色油的化合物59D(2.65g,收率76%)。LC-MS(m/z):494$[M+1]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)-0.15(s,3H),-0.12(s,3H),0.74(s,9H),3.85-3.92(m,2H),3.96(s,3H),5.13(s,2H),5.33-5.38(m,1H),5.93(d,J=7.6Hz,1H),6.79-7.06(m,2H),7.31-7.37(m,5H),8.10(d,J=8.4Hz,1H),8.18(s,1H)。

[0856] 将化合物59D(2.65g,5.36mmol)溶解于THF(100mL)中并在氮气氛下冷却至-70℃。逐滴添加三仲丁基硼氢化锂(1M THF溶液,10.7mL)同时将温度保持在-70℃。1小时之后,用饱和的aq NH_4Cl溶液将反应淬灭并将混合物用乙酸乙酯萃取,以及在Na_2SO_4之上干燥。通过硅胶(含于石油的乙酸乙酯,20%v/v)上柱色谱法纯化粗制品以提供作为无色油的化合物59E(2.1g,收率79%)。LC-MS(ESI)m/z:478$[M-17]^+$。

[0857] 于0℃向化合物59E(2.1g,4.23mmol)的THF(50mL)溶液中添加TBAF(555mg,

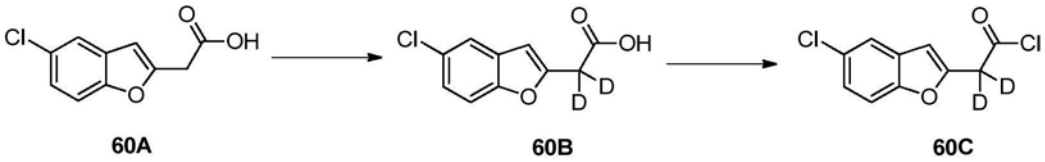
2.12mmol)的THF(5mL)溶液。rt下搅拌混合物达18h,冷凝,添加水,以及用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水清洗并在Na_2SO_4之上干燥。通过硅胶(含于H_2O的MeOH,40%v/v)上快速柱层析纯化粗制品以提供作为无色油的化合物59F(760mg,收率47%)。LC-MS(m/z):364[M-17]$^+$。

[0858] 于-40℃向化合物59F(0.76g,2mmol)的THF(50mL)溶液中添加Et_3N(0.6g,6mmol)。缓慢地添加MsCl(241mg,2.09mmol)并于-20℃将混合物搅拌达7h。添加吡咯烷(1.13g,16mmol)并允许反应混合物温热至rt,然后加热至50℃达15h。通过硅胶(含于二氯甲烷的甲醇,5%v/v)柱色谱法纯化粗制品以提供作为无色油的化合物59G(270mg,收率31%)。LC-MS(m/z):435[M+1]$^+$。

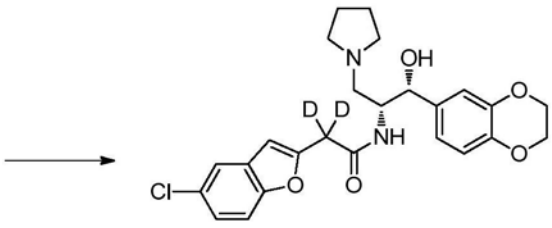
[0859] 向化合物59G(270mg,0.62mmol)的甲醇(20mL)溶液中添加$Pd(OH)_2$(27mg)并在H_2下于25℃将混合物搅拌达24h。将该混合物过滤并蒸发以提供作为白色固体的化合物59H(260mg,收率98%)。LC-MS(m/z):301[M+1]$^+$。

[0860] 于25℃将含于DCM(15mL)的化合物59H(180mg,0.6mmol)、EDCI(173mg,0.9mmol)、HOBt(122mg,0.9mmol)和化合物11E(178mg,0.72mmol)的混合物搅拌达16h。用饱和的aq $NaHCO_3$和盐水清洗该混合物。蒸发之后,通过制备型HPLC纯化残余物以提供作为白色固体的化合物59I(64mg,收率11%)和作为白色固体的化合物59(59mg,收率10%)。对于化合物59I,LC-MS(m/z):529[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.07-2.19(m,4H),2.77-2.91(m,2H),3.21-3.24(m,1H),3.63-3.64(m,1H),3.76(s,3H),3.80-3.82(m,1H),3.88-3.90(m,1H),4.52(s,1H),5.02(s,1H),6.72-7.00(m,3H),7.31-7.34(m,1H),7.40-7.42(m,2H),7.52-7.62(m,2H),9.15(d,J=4.8Hz,1H),11.78(s,1H)。对于化合物59,LC-MS(m/z):529[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.13(s,4H),2.88-3.04(m,2H),3.53-3.63(m,2H),3.71(s,3H),3.74-3.81(m,2H),4.60(s,1H),5.19(s,1H),6.65-6.98(m,3H),7.32-7.39(m,3H),7.51-7.53(m,2H),7.95(d,J=6.4Hz,1H),11.69(s,1H)。

[0861] 实施例60



[0862]



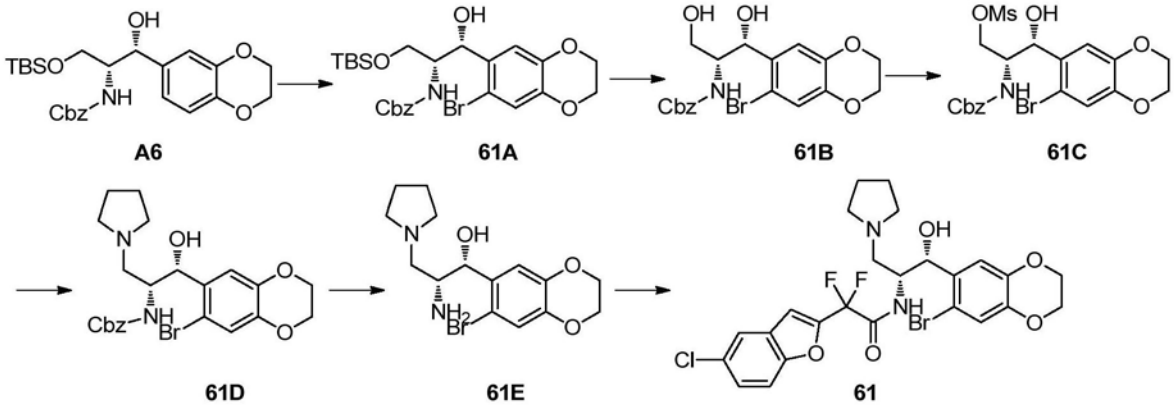
[0863] 在N_2下于110℃将化合物60A(21mg,0.1mmol)和K_2CO_3(55mg,0.4mmol)的D_2O(3mL)溶液搅拌达16h。通过添加1M HCl溶液使混合物酸化,用DCM(20mL x 2)萃取,在无水Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩以收获作为白色固体的化合物60B(15mg,收率71%)。LC-MS(m/z):167[M-45]$^-$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)6.63(s,1H),7.21(m,1H),7.35(d,J=8.8Hz,1H),7.50(d,J=2.0Hz,1H)。

[0864] 于25℃将含于$SOCl_2$(3mL)的化合物60B(100mg,0.47mmol)的混合物搅拌达2h。将该混合物浓缩以提供作为黄色油的化合物60C(100mg,粗制品),其不经进一步的纯化被用于下一步骤。

[0865] 将中间体A溶解于CD_3OD中并蒸发溶剂。向中间体A(100mg,0.36mmol)的DCM(3mL)溶液中添加化合物60C溶液(100mg,0.43mmol)。于25℃将混合物搅拌达0.5h。向该混合物中添加水(30mL),用DCM(30mL x 3)萃取,在无水Na_2SO_4之上干燥,以及通过制备型HPLC纯化以提供作为白色泡沫的化合物60(19mg,收率9%)。LC-MS(m/z):473$[M+1]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.03(m,4H),2.82(m,2H),3.16(m,1H),3.48(m,1H),3.73(br,2H),4.14(m,4H),4.45(m,1H),4.84(d,J=2.4Hz,1H),6.41(s,1H),6.64(s,2H),6.76(s,1H),7.18(m,1H),7.32(d,J=8.4Hz,1H),7.45(d,J=2.0Hz,1H),7.53(d,J=8.8Hz,1H),11.42(br,1H)。

[0866] 实施例61

[0867]



[0868] 向化合物A6(1g,2mmol)的CH_3CN(15mL)溶液中添加NBS(564mg,3.2mmol)并于50℃将混合物搅拌达1.5h。将其冷却至rt,用DCM(50mL)稀释,用水(100mL x 3)和盐水(100mL)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩以提供作为黄色固体的化合物61A(1.2g,粗制品)。LC-MS(m/z):534$[M-18]^+$。

[0869] 于0℃向化合物61A(1g,2.1mmol)的THF(20mL)溶液中添加TBAF(275mg,1.05mmol)。rt下搅拌混合物过夜,蒸发以去除溶剂,以及添加水(50mL)。将其用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取,用盐水(100mL)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,浓缩以及,通过硅胶(33%含于石油的乙酸乙酯)上柱色谱法纯化以提供作为白色固体的化合物61B(720mg,收率80%)。LC-MS(m/z):420$[M-18]^+$。

[0870] 向化合物61B(720mg,1.6mmol)的THF(20mL)溶液中添加Et_3N(500mg,4.94mmol)。将混合物冷却至-15℃,缓慢地添加MsCl(207mg,1.8mmol),以及于-15℃搅拌达半小时。将其用水稀释,用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩以提供化合物61C(700mg,收率83%),其不经进一步的纯化被用于下一步骤。LC-MS(m/z):498$[M-18]^+$。

[0871] 向化合物61C(700mg,1.36mmol)的THF(20mL)溶液中添加和吡咯烷(1g,13.6mmol)。允许反应混合物温热至rt,然后于50℃加热过夜。冷却至rt并添加水(20mL)之后,将该混合物用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取,用水(50ml x 3)和盐水(50mL)清洗,在Na_2SO_4

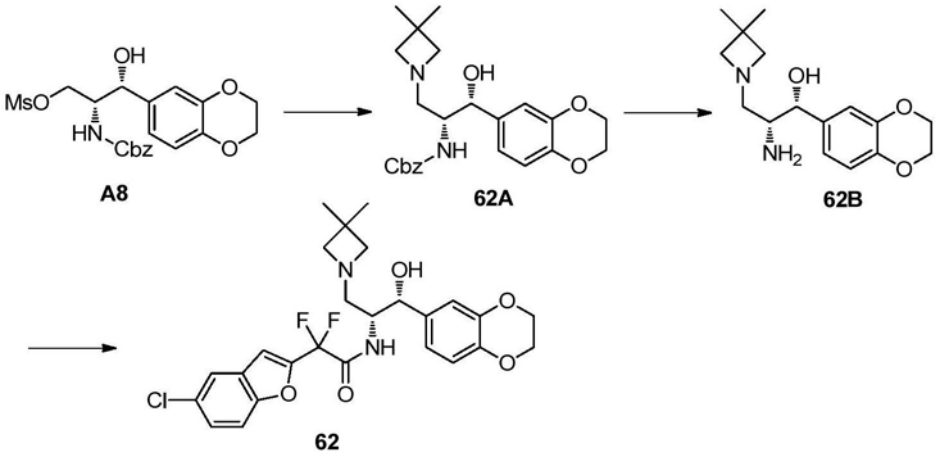
之上干燥，以及浓缩以提供化合物61D(600mg，粗制品)。LC-MS(m/z)：491[M+1]$^+$。

[0872] 向化合物61D(600mg，1.22mmol)的EtOH(20mL)和H_2O(2mL)溶液中添加LiOH(154mg，3.67mmol)，然后于100℃将混合物搅拌过夜。冷却至rt并添加水(50mL)之后，将该混合物用DCM(50mL x 2)萃取，用盐水(50mL)清洗，在Na_2SO_4之上干燥，以及浓缩以收获作为黄色液体的化合物61E(200mg，收率50％)。LC-MS(m/z)：357[M+1]$^+$。

[0873] rt下将含于DCM(20mL)的化合物11E(166mg，0.67mmol)、EDCI(216mg，1.12mmol)、HOBt(216mg，1.12mmol)以及化合物61E(200mg，0.56mmol)的混合物搅拌过夜。向该混合物中添加水，用DCM(50mL x 2)萃取，用盐水(50mL)清洗，在Na_2SO_4之上干燥，以及浓缩。通过制备型HPLC纯化粗制品以提供作为白色固体的化合物61(130mg，收率40％)。LC-MS(m/z)：585[M+1]$^+$；^{1}H-NMR($CDCl_3$，400MHz)主要特征峰值：δ(ppm)2.15(s，4H)，2.95(s，1H)，3.10(s，1H)，2.57(m，2H)，3.87(m，2H)，3.94(m，2H)，4.04(m，1H)，4.13(m，1H)，4.68(d，J＝7.2Hz，1H)，5.31(s，1H)，6.79(s，1H)，7.01(s，1H)，7.08(s，1H)，7.33(m，1H)，7.44(d，J＝8.8Hz，1H)，7.56(d，J＝1.6Hz，1H)，7.67(d，J＝8.4Hz，1H)，11.79(s，1H)。

[0874] 实施例62

[0875]



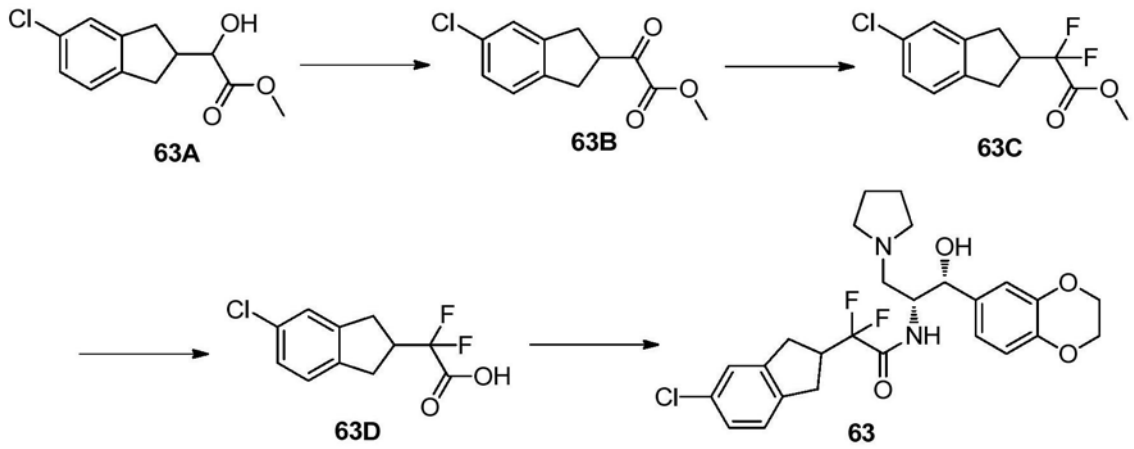
[0876] 向化合物A8(437mg，1mmol)的CH_3CN(20mL)溶液中添加3，3-二甲基氮杂环丁烷(363mg，3mmol)、K_2CO_3(414mg，3mmol)，以及NaI(449mg，3mmol)。于82℃加热混合物过夜。将其冷却至rt，过滤并在真空下浓缩以提供作为黄色油的粗制品化合物62A(426mg，粗制品)。LC-MS(m/z)：427[M+1]$^+$。

[0877] 向化合物62A(426mg，1mmol)的EtOH/水(20mL，9：1，v/v)溶液中添加LiOH·H_2O(420mg，10mmol)。将混合物回流达36h。向其中添加水(20mL)并用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。将合并的有机层在无水Na_2SO_4之上干燥并在真空下浓缩以收获作为黄色油的化合物62B(300mg，粗制品)。LC-MS(m/z)：293[M+1]$^+$。

[0878] 向含于DCM(20mL)的化合物62B(292mg，1mmol)的混合物中添加EDCI(288mg，1.5mmol)、HOBt(202mg，1.5mmol)和化合物11E(246mg，1mmol)。于25℃将其搅拌过夜，添加水(10mL)，用DCM(20mL x 3)萃取，在无水Na_2SO_4之上干燥，以及通过制备型HPLC纯化以提供作为白色固体的化合物62的三氟乙酸盐(139mg，收率27％)。LC-MS(m/z)：521[M+1]$^+$；^{1}H-NMR($CDCl_3$，400MHz)主要特征峰值：δ(ppm)1.30(s，3H)，1.43(s，3H)，3.50(s，2H)，3.64(t，J＝12Hz，2H)，4.05-4.19(m，6H)，4.30(s，1H)，5.01(s，1H)，6.73(s，3H)，6.8(s，1H)，7.34(d，J＝8Hz，1H)，7.42(d，J＝8Hz，1H)，7.58(s，1H)，7.89(d，J＝8Hz，1H)，12.23(s，1H)。

[0879] 实施例63

[0880]



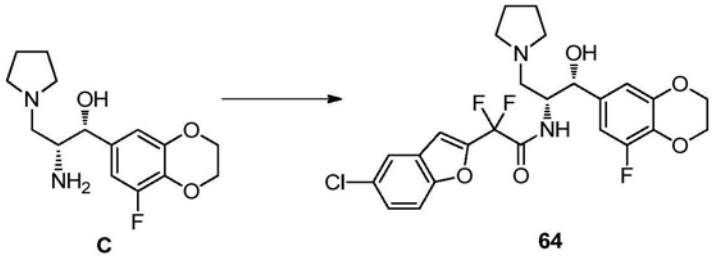
[0881] 向化合物63A(3.00g,12.50mmol)的DCM(100mL)溶液中小心地添加DMP(6.36g,15.00mmol)。于25℃将混合物搅拌过夜。将该混合物用aq $Na_2S_2O_3$溶液淬灭,用乙酸乙酯(200mL)稀释,用水和盐水清洗,以及用硅胶柱色谱法(含于石油醚的乙酸乙酯,从0%至20%v/v)纯化以提供作为白色固体的化合物63B(2.10g,收率70%)。LC-MS(m/z):239$[M+1]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)3.06-3.11(m,3H),3.15-3.30(m,1H),3.84(s,3H),3.90-3.93(m,0.5H),4.06-4.10(m,0.5H),7.10-7.20(m,3H)。

[0882] 于20℃向化合物63B(200mg,1.26mmol)的DCM(5mL)溶液中逐滴添加DAST(1.01g,6.30mmol)。于20℃将混合物搅拌过夜。将该混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释,用水和盐水清洗,以及通过硅胶柱色谱法(含于石油醚的二氯甲烷,从0%至8%v/v)纯化以收获作为无色油的化合物63C(280mg,收率85%)。LC-MS(m/z):261$[M+1]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)3.06-3.11(m,3H),3.15-3.30(m,1H),3.84(s,3H),3.90-3.93(m,0.5H),4.06-4.10(m,0.5H),7.10-7.20(m,3H)。

[0883] 于20℃将含于THF/MeOH/H_2O(10/10/5mL)的化合物63C(280mg,1.08mmol)和LiOH·H_2O(136mg,3.24mmol)的混合物搅拌过夜。用稀释的HCl使混合物酸化至pH 2并用DCM萃取。然后将有机相用水和盐水清洗,在无水Na_2SO_4之上干燥,以及蒸发以提供作为白色固体的化合物63D(230mg,收率86%)。LC-MS(m/z):465$[M-1]^-$。

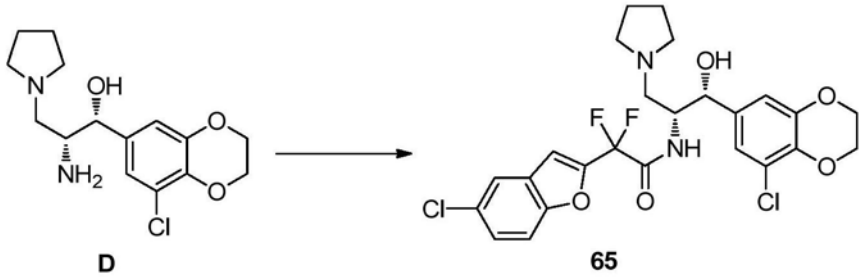
[0884] 于25℃将含于DCM(10mL)的化合物63D(89mg,0.36mmol)、化合物11E(100mg,0.36mmol)、EDCI(104mg,0.54mmol)和HOBt(73mg,0.54mmol)的混合物搅拌过夜。将该混合物用乙酸乙酯(150mL)稀释,用水和盐水清洗,以及通过制备型HPLC纯化以提供作为白色固体的化合物63(100mg,收率55%)。LC-MS(m/z):507$[M+1]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.88(br s,2H),2.01(br s,2H),2.50-2.83(m,4H),3.00-3.16(m,3H),3.50-3.55(m,5H),4.13-4.20(m,4H),4.42-4.50(m,1H),4.74(br s,1H),5.88(s,1H),6.78-6.84(m,3H),7.20-7.26(m,3H),8.40(d,J=8.8Hz,1H),9.50(s,1H)。

[0885] 实施例64

[0886] 

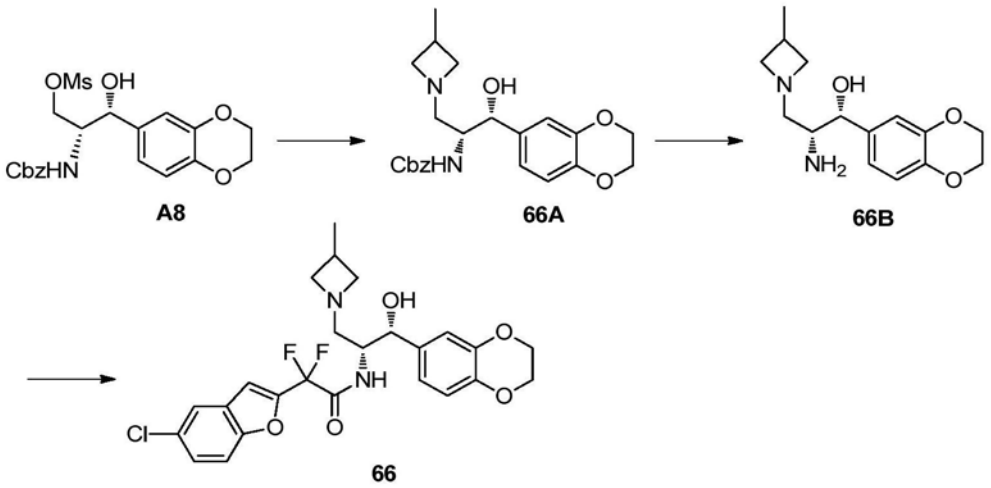
[0887] 向中间体C(292mg,1mmol)的DCM(20mL)溶液中添加EDCI(288mg,1.5mmol)、HOBt(202mg,1.5mmol)和化合物11E(246mg,1mmol)并于25℃将其搅拌过夜。向混合物中添加水(10mL),用二氯甲烷(20mL x3)萃取,在无水Na_2SO_4之上干燥,以及通过制备型HPLC纯化以提供作为白色固体的化合物64的三氟乙酸盐(120mg,收率19%)。LC-MS(m/z):525$[M+1]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.14(s,4H),2.91-3.03(m,2H),3.50(d,J=4Hz,2H),3.82(s,2H),4.11-4.19(m,4H),4.44(d,J=4Hz,1H),5.07(s,1H),6.61(s,1H),6.70(d,J=12Hz,1H),6.86(s,1H),7.34(d,J=12Hz,1H),7.43(d,J=12Hz,1H),7.58(s,1H),7.80(d,J=8Hz,1H),11.76(s,1H)。

[0888] 实施例65

[0889] 

[0890] 向中间体D(250mg,0.8mmol)的二氯甲烷(20mL)溶液中添加EDCI(230mg,1.2mmol)、HOBt(162mg,1.2mmol)和化合物11E(196mg,0.8mmol)。于25℃将混合物搅拌过夜,添加水(10mL),用二氯甲烷(20mL x3)萃取,在无水Na_2SO_4之上干燥,以及通过制备型HPLC纯化以提供作为白色固体的化合物65的三氟乙酸盐(75mg,收率14%)。LC-MS(m/z):541$[M+1]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.13(s,4H),3.01(s,2H),3.51(s,2H),3.80(s,2H),4.06(s,2H),4.20(s,2H),4.47(d,J=4Hz,1H),5.06(s,1H),6.74(s,1H),6.80(s,1H),6.94(s,1H),7.34(d,J=12Hz,1H),7.43(d,J=12Hz,1H),7.58(s,1H),7.80(d,J=8Hz,1H),11.76(s,1H)。

[0891] 实施例66

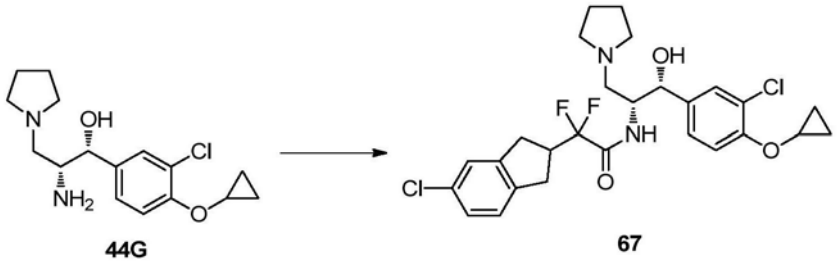
[0892] 

[0893] 向化合物A8(437mg,1mmol)的CH_3CN(20mL)溶液中添加3-甲基氮杂环丁烷盐酸盐(321mg,3mmol)、K_2CO_3(414mg,3mmol)和NaI(449mg,3mmol)。于82℃加热混合物过夜。将其冷却至rt,过滤,以及在真空下浓缩以提供作为黄色油的粗制品化合物66A(426mg,粗制品)。LC-MS(m/z):413$[M+1]^+$。

[0894] 向化合物66A(412mg,1mmol)的EtOH/水(20mL,9:1,v/v)溶液中添加$LiOH \cdot H_2O$(420mg,10mmol)。将混合物回流达24h并添加水(20mL)。用乙酸乙酯(20mL x 3)将其萃取。将合并的有机层在无水Na_2SO_4之上干燥并在真空下浓缩以提供作为黄色油的粗制品化合物66B(280mg,粗制品)。LC-MS(m/z):278$[M+1]^+$。

[0895] 向含于DCM(10mL)的化合物66B(140mg,0.5mmol)的混合物中添加EDCI(144mg,0.75mmol)、HOBt(100mg,0.75mmol)以及化合物11E(123mg,0.5mmol)并于30℃搅拌过夜。向其中添加水(10mL),用DCM(20mLx 3)萃取,在无水Na_2SO_4之上干燥,以及通过制备型HPLC纯化以提供作为白色固体的化合物66的三氟乙酸盐(20mg,收率6%)。LC-MS(m/z):507$[M+1]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.23-1.38(m,3H),2.92(s,1H),3.15(s,1H),3.49(s,3H),4.01-4.15(m,5H),4.30(s,1H),4.43(s,1H),5.00(s,1H),6.73(s,3H),6.80(s,1H),7.34(d,J=8Hz,1H),7.42(d,J=8Hz,1H),7.58(s,1H),7.85(s,1H),12.34(s,1H)。

[0896] 实施例67

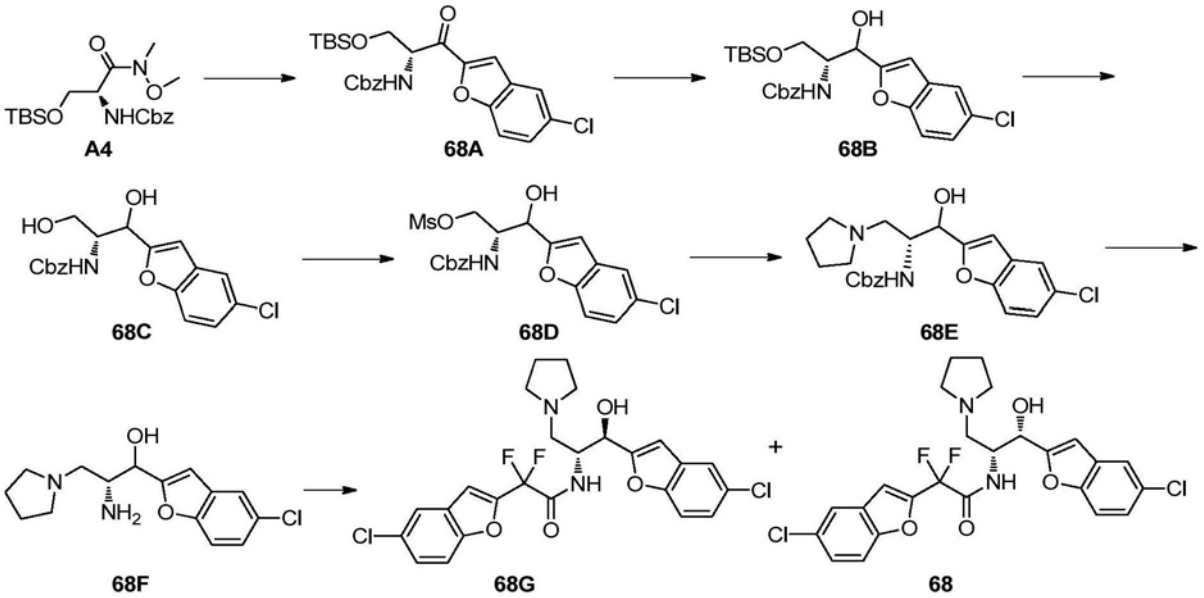
[0897] 

[0898] 于28℃将含于DCM(5mL)的化合物11E(100mg,0.41mmol)、EDCI.HCl(118mg,0.62mmol)、HOBt(81mg,0.62mmol)、化合物44G(126mg,0.41mmol)的混合物搅拌过夜。向该混合物中逐滴添加饱和aq$NaHCO_3$,然后用DCM(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL x 1)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩。通过制备型HPLC纯化粗制品以提供作为白色固体的化合物67(62mg,收率28%)。LC-MS:539$[M+1]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz)主要特征峰值:$\ddot{a}$(ppm)0.62(m,2H),081(m,2H),1.88(m,2H),2.03(m,2H),2.60-2.65(m,2H),2.76-2.80(m,2H),3.06-

3.20(m,3H),3.41-3.54(m,4H),3.88(s,1H),5.53(s,1H),8.84(s,1H),6.00(s,1H),7.15-7.21(m,3H),7.27-7.31(m,1H),7.36-7.40(m,2H),8.45(d,J＝9.2Hz,1H)。

[0899] 实施例68

[0900]



[0901] 在N_2下于-60℃向化合物11B(4.59g,30mmol)的THF(125mL)溶液中添加n-BuLi(2.4M,12.5mL)并搅拌达0.5h,然后缓慢地添加化合物A4(3.97g,10mmol)的THF(50mL)溶液。于-60℃将混合物搅拌达1h,之后通过添加饱和的aq NH_4Cl溶液淬灭。将该混合物用乙酸乙酯、盐水萃取,以及在Na_2SO_4之上干燥。通过硅胶(含于石油的乙酸乙酯,5%v/v)上柱色谱法纯化粗制品以提供作为黄色油的化合物68A(3.48g,收率71%)。LC-MS(m/z):488[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)-0.11(s,3H),-0.08(s,3H),0.75(s,9H),4.99(dd,J＝4.4,10.0Hz,1H),4.19(dd,J＝3.6,10.0Hz,1H),5.14(s,2H),5.26-5.30(m,1H),5.87(d,J＝7.6Hz,1H),7.32-7.38(m,5H),7.45-7.57(m,3H),7.70(d,J＝2.0Hz,1H)。

[0902] 在氮气氛下于-70℃向化合物68A(3.48g,7.14mmol)的THF(200mL)溶液中逐滴添加三仲丁基硼氢化锂(1M THF溶液,14.3mL)。搅拌达一小时之后,用饱和的aq NH_4Cl溶液将反应淬灭并将混合物用乙酸乙酯萃取并在Na_2SO_4之上干燥。通过硅胶(含于石油的乙酸乙酯,20%v/v)上柱色谱法纯化粗制品以提供作为无色油的化合物68B(3.41g,收率97%)。LC-MS(m/z):472[M-17]$^+$。

[0903] 于0℃向化合物68B(3.41g,6.95mmol)的THF(100mL)溶液中添加TBAF(0.91mg,3.48mmol)的THF(10mL)溶液。rt下搅拌达18h之后,将混合物蒸发以去除溶剂。将残余物用水吸收,用乙酸乙酯萃取,用盐水清洗,以及在Na_2SO_4之上干燥。通过硅胶(含于DCM的MeOH,5%v/v)上快速柱层析纯化粗制品以提供作为白色固体的化合物69C(2.01g,收率76%)。LC-MS(m/z):358[M-17]$^+$。

[0904] 于-40℃向化合物68C(2.01g,5.35mmol)的THF(100mL)溶液中添加Et_3N(1.62g,16.01mmol)。缓慢地添加MsCl(646mg,5.62mmol)并于-20℃将混合物搅拌达4h。蒸发之后,获得作为黄色油的化合物68D(2.28g,收率100%),其不经纯化而被用于下一步骤。

[0905] 向化合物68D(2.28g,5.35mmol)的THF(100mL)溶液中添加吡咯烷(3.03g,

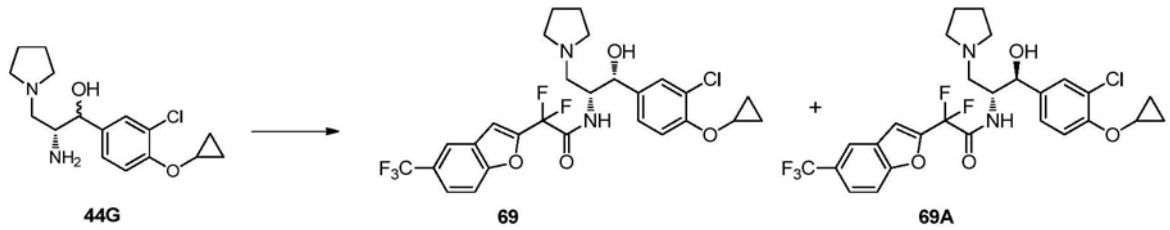
42.8mmol)。于50℃将反应混合物加热达15h。蒸发之后,通过硅胶(含于二氯甲烷的甲醇,5%v/v)上柱色谱法纯化粗制品以提供作为无色油的化合物68E(940mg)。LC-MS(m/z):429 $[M+H]^+$。

[0906] 向化合物68E(310mg,0.72mmol)的乙醇(10mL)和H_2O(10mL)溶液中添加LiOH(152mg,3.61mmol)。将混合物回流达4h。蒸发之后,将该混合物通过DCM萃取,以及通过盐水清洗,以及在无水Na_2SO_4之上干燥。过滤和蒸发之后,获得作为黄色油的化合物69F(210mg,收率98%)。LC-MS(m/z):295$[M+1]^+$。

[0907] 于25℃将含于DCM(10mL)的化合物68F(210mg,0.71mmol)、EDCI(204mg,1.07mmol)、HOBt(145mg,1.07mmol)和化合物11E(210mg,0.85mmol)的混合物搅拌达16h。将该混合物通过饱和的$NaHCO_3$和盐水清洗。蒸发之后,通过制备型HPLC,继之以手性-制备型HPLC纯化粗制品以提供作为白色固体的化合物68G(77mg,收率17%)和作为白色固体的化合物68(82mg,收率18%)。对于化合物68G,LCMS(m/z):523$[M+1]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.07(s,4H),2.82-2.91(m,2H),3.26-3.29(m,1H),3.70-3.95(m,3H),4.82(s,1H),5.02(d,J=4.0Hz,1H),6.68(s,1H),6.91(s,1H),7.19-7.21(m,1H),7.28-7.33(m,3H),7.35(d,J=2.0Hz,1H),7.50(d,J=1.2Hz,1H),9.18(d,J=7.2Hz,1H),11.70(s,1H)。对于化合物68,LC-MS(m/z):523$[M+1]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.13(s,4H),2.94-3.06(m,2H),3.61(s,2H),3.85(s,2H),4.81(d,J=6.0Hz,1H),5.33(s,1H),6.64(s,2H),7.06-7.09(m,1H),7.14-7.15(m,1H),7.19-7.21(m,1H),7.28-7.31(m,2H),7.39-7.40(m,1H),7.96(d,J=7.2Hz,1H),11.78(s,1H)。

[0908] 实施例69

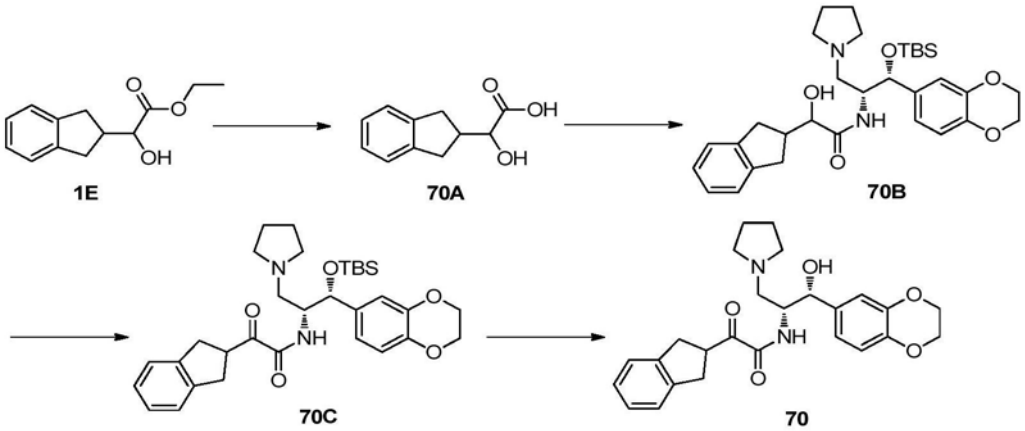
[0909]



[0910] 于28℃将含于DCM(5mL)的化合物33F(150mg,0.54mmol)、EDCI.HCl(154mg,0.81mmol)、HOBt(109mg,0.81mmol)、化合物44G(166mg,0.54mmol)的混合物搅拌过夜。通过添加饱和aq $NaHCO_3$将反应淬灭并将该混合物用DCM(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL x 1)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩。通过制备型HPLC纯化粗制品以提供作为白色固体的化合物70(42mg,收率14.1%)和作为白色固体的化合物69A(42mg,收率14.1%)。对于化合物69,LC-MS(m/z):573$[M+1]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)0.52-0.61(m,2H),0.73-0.76(m,2H),1.89(br s,2H),2.02(br s,2H),3.08-3.21(m,2H),3.50(s,4H),3.67-3.72(m,1H),4.53(s,1H),4.82(s,1H),6.04(s,1H),7.02(s,1H),7.13(d,J=8.8Hz,1H),7.21(d,J=8.8Hz,1H),7.32(s,1H),7.86(s,1H),7.93(d,J=8.8Hz,1H),8.16(s,1H),8.93(d,J=9.2Hz,1H),9.66(s,1H)。对于化合物69A,LC-MS(m/z):573$[M+1]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)0.46-0.54(m,2H),0.70-0.74(m,2H),1.89(br s,2H),2.04(br s,2H),3.15(s,2H),3.38-3.48(m,4H),3.60-3.65(m,1H),4.13-4.37(s,1H),4.52(s,1H),6.09(s,1H),6.73(s,1H),7.14(d,J=8.8Hz,1H),7.23(d,J=8.8Hz,1H),7.82-7.90

(m,2H),8.09(s,1H),9.27(d,J=9.2Hz,1H),9.62(s,1H)。

[0911] 实施例70

[0912] 

[0913] 向化合物1E(500mg,2.27mmol)的THF(8mL)搅拌溶液中添加LiOH.H2O(99mg,2.27mmol)和水(2mL)。室温下将混合物搅拌达3h。反应之后,用1M HCl将该混合物调节至pH 1并通过蒸发浓缩。用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取水相。将合并的有机相用水和盐水清洗,在无水Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩以提供作为黄色固体的化合物70A(403mg,收率92%)。LCMS:(m/z)193[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.97(m,3H),3.07-3.09(m,2H),4.39(d,J=4.4Hz,1H),7.15-7.19(m,4H)。

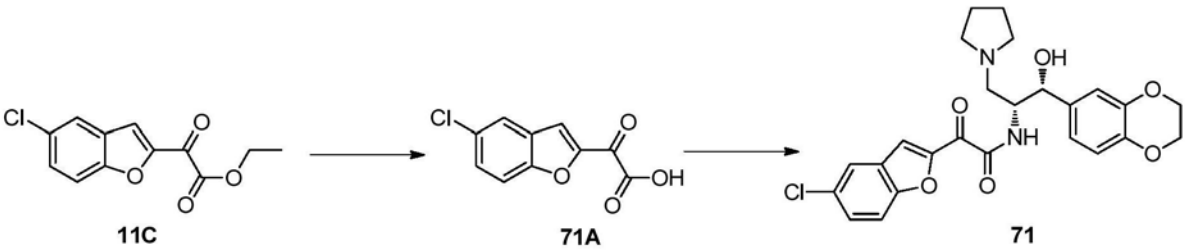
[0914] 向(1R,2R)-1-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-胺(392mg,1.0mmol)的DCM(20mL)溶液中添加EDCI(288mg,1.5mmol)、HOBt(202mg,1.5mmol)和化合物70A(192mg,1.0mmol)。室温下将混合物搅拌过夜并用DCM(20mL)稀释。将其用水(50mL x 2)、盐水(50mL x 1)清洗,在无水Na_2SO_4之上干燥,浓缩,以及通过硅胶柱色谱法(含于二氯甲烷的甲醇,5%v/v)纯化以提供作为黄色油的化合物70B(360mg,收率64%)。LC-MS(m/z):567[M+1]$^+$。

[0915] 向化合物70B(360mg,0.64mmol)的DCM(20mL)搅拌溶液中添加DMP(324mg,0.76mmol)。室温下将混合物搅拌过夜。将其用饱和aq Na_2SO_3溶液淬灭,然后通过蒸发浓缩。用DCM(50mL x 3)萃取水相。将合并的有机相用水、盐水清洗,以及在无水Na_2SO_4之上干燥。过滤和蒸发至干得到作为黄色油的化合物70C(210mg,收率60%)。LCMS:(m/z)565[M+1]$^+$。

[0916] 向化合物70C(210mg,0.37mmol)的THF(20mL)溶液中添加TBAF(195mg,0.74mmol)。室温下将混合物搅拌过夜,用饱和aq NH_4Cl溶液淬灭,以及通过蒸发浓缩。用DCM(50mL x 3)萃取水相。将合并的有机相用水、盐水清洗,以及在无水Na_2SO_4之上干燥。去除溶剂产生粗制品,其通过制备型HPLC纯化以提供作为黄色固体的化合物70(12mg,收率7%)。LC-MS(m/z):451[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.07(s,4H),2.87(m,3H),3.21(m,4H),3.82(m,3H),4.08(m,1H),4.21(s,4H),4.45(m,2H),4.96(m,1H),6.76-6.82(m,3H),7.14(m,4H),7.86(s,1H),11.11(s,1H)。

[0917] 实施例71

[0918]

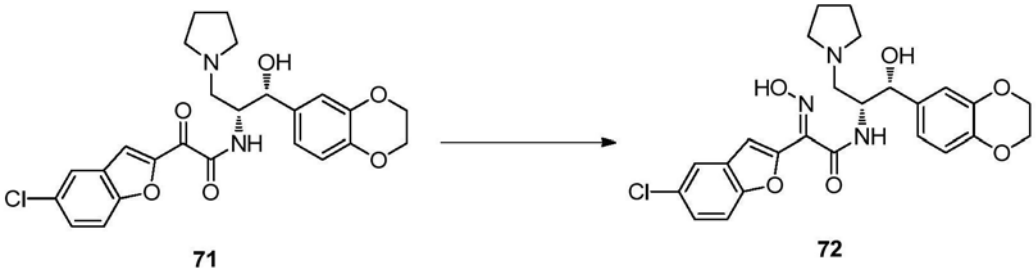


[0919] 向化合物11C(300mg,1.19mmol)的EtOH(5mL)溶液中添加含于水(5mL)的LiOH(43mg,1.78mmol)。室温下将混合物搅拌过夜。通过蒸发去除EtOH之后,用稀释的HCl将该混合物调节至pH 7。冻干该溶液得到化合物71A(200mg,粗制品),其不经进一步的纯化被用于下一步骤。LC-MS(m/z):223[M-1]$^-$。

[0920] 室温下将含于DCM(10mL)的化合物71A(100mg,0.45mmol)、EDCI(130mg,0.68mmol)、HOBt(91mg,0.68mmol)、中间体A(125mg,0.45mmol)的混合物搅拌过夜。添加饱和aq $NaHCO_3$之后,将该混合物用DCM(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩。通过制备型HPLC纯化粗制品以提供作为白色固体的化合物71(68mg,收率31%)。LC-MS(m/z):485[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.84(m,4H),3.13(m,2H),3.51(m,4H),4.18(s,4H),4.42(s,1H),4.70(s,1H),5.92(s,1H),6.80(m,3H),7.65(m,1H),7.81(m,1H),8.05(s,1H),8.19(m,1H),8.59(s,1H),9.18(s,1H)。

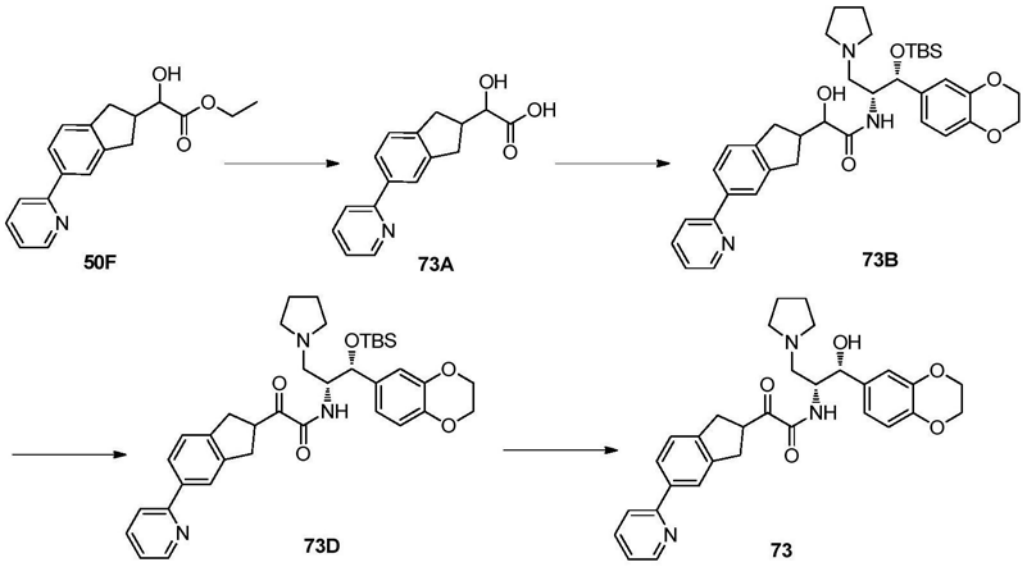
[0921] 实施例72

[0922]



[0923] 于70℃将含于甲醇(5mL)的化合物71(20mg,0.042mmol)和饱和的羟胺溶液的混合物搅拌达5h。添加饱和aq NH_4Cl(10mL)之后,将该混合物用DCM(10mL x 2)萃取,用盐水(30mL)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩。通过制备型HPLC纯化粗制品以提供作为白色固体的化合物72(3mg,收率14%)。LC-MS(m/z):500[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.92(m,4H),3.11(m,2H),3.55(m,4H),4.21(s,4H),4.58(s,1H),4.80(s,1H),5.95(s,1H),6.46(s,1H),6.87(m,3H),7.40(m,1H),7.64(m,2H),8.84(m,1H),10.07(s,1H),12.42(s,1H)。

[0924] 实施例73

[0925] 

[0926] 向化合物50F(250mg,0.84mmol)的THF(10mL)搅拌溶液中添加LiOH.H_2O(71mg,1.68mmol)和水(2mL)。室温下将混合物搅拌达3h。用1M HCl调节至pH 1之后,将该混合物通过蒸发浓缩。用乙酸乙酯(50mL x3)萃取水相。将合并的有机相用水、盐水清洗,以及在无水Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩以提供作为黄色固体的化合物73A(160mg,收率71%)。LCMS:(m/z)270$[M+1]^+$。

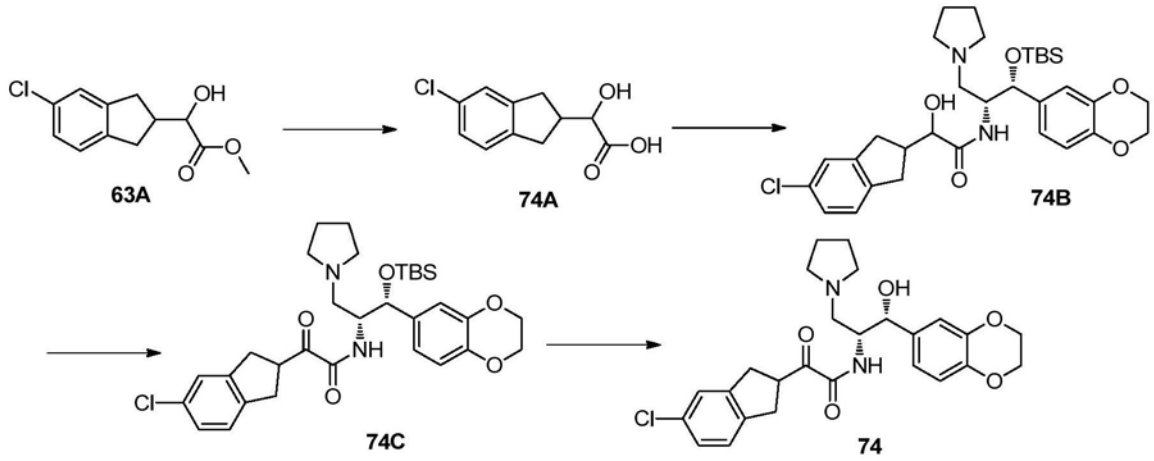
[0927] 向(1R,2R)-1-((叔-丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-胺(233mg,0.59mmol)的DCM(10mL)溶液中添加EDCI(171mg,0.89mmol)、HOBt(120mg,0.89mmol)和化合物73A(160mg,0.59mmol)。于25℃将混合物搅拌过夜。用DCM(20mL)稀释之后,将其用水(50mL x 2)、盐水(50mL x 1)清洗,在无水Na_2SO_4之上干燥,浓缩,以及通过硅胶(含于二氯甲烷的甲醇,5%v/v)上柱色谱法纯化以提供作为黄色油的化合物73B(120mg,收率31%)。LC-MS(m/z):644$[M+1]^+$。

[0928] 向化合物73B(120mg,0.19mmol)的DCM(10mL)搅拌溶液中添加DMP(97mg,0.23mmol)和$NaHCO_3$(31mg,0.37mmol)。于25℃将混合物搅拌过夜。添加饱和aq Na_2SO_3溶液之后,将该混合物通过蒸发浓缩。用DCM(50mL x 3)萃取水相。将合并的有机相用水、盐水清洗,以及在无水Na_2SO_4之上干燥。将该溶液过滤并蒸发至干得到作为无色油的化合物73C(110mg,收率92%)。LCMS(m/z):642$[M+1]^+$。

[0929] 向化合物73C(110mg,0.17mmol)的THF(10mL)溶液中添加TBAF(22mg,0.09mmol)。于25℃将混合物搅拌过夜,继之以用饱和aq NH_4Cl溶液淬灭。用DCM(50mL x 3)萃取水相。将合并的有机相用水、盐水清洗,以及在无水Na_2SO_4之上干燥。去除溶剂之后,通过制备型HPLC纯化粗制品两次以提供作为白色固体的化合物73(5.9mg,收率7%)。LC-MS(m/z):528$[M+1]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.72(m,2H),1.85(m,3H),1.94-1.97(m,1H),2.31(s,1H),2.53(s,1H),2.77(m,3H),2.92-3.12(m,3H),3.26-3.28(m,3H),4.23-4.24(m,5H),4.62(d,J=4.8HZ,0.36H),5.03(m,0.64H),6.62-6.72(m,1H),6.79-6.85(m,2H),7.21(m,1H),7.29-7.34(m,1H),7.70-7.72(m,3H),7.83-7.86(m,1H),8.66(m,1H)。

[0930] 实施例74

[0931]



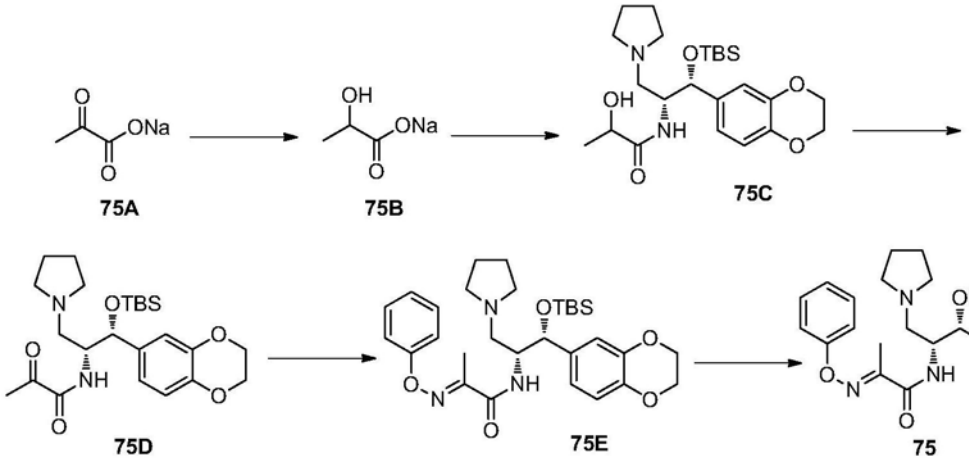
[0932] 于25℃将含于THF/MeOH/H_2O(20/20/10mL)的化合物63A(1.10g,4.58mmol)和LiOH.H_2O(577mg,13.75mmol)的混合物搅拌达3h。将其用冰-水(150mL)稀释并用浓HCl调节至pH 1。过滤以收集固体得到作为白色固体的化合物74A(900mg,收率87%)。^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.75-2.91(m,5H),3.96(s,1H),7.12-7.24(m,3H)。

[0933] 于25℃将含于DCM(10mL)的化合物74A(100mg,0.44mmol)、EDCI(127mg,0.66mmol)、HOBt(89mg,0.66mmol)和(1R,2R)-1-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-胺(173mg,0.44mmol)的混合物搅拌过夜。将其用乙酸乙酯(150mL)稀释,用水和盐水清洗,以及通过硅胶柱色谱法(含于二氯甲烷的甲醇,从0%至8%v/v)纯化以提供作为白色固体的化合物74B(230mg,收率87%)。LC-MS(m/z):601$[M+1]^+$。

[0934] 于25℃将含于DCM(10mL)的化合物74B(200mg,0.33mmol)和DMP(212mg,0.50mmol)的混合物搅拌过夜。将该混合物用乙酸乙酯(150mL)稀释,用水和盐水清洗,以及通过硅胶柱色谱法(含于二氯甲烷的甲醇,从0%至8%v/v)纯化以提供作为无色油的化合物74C(160mg,收率80%)。LC-MS(m/z):599$[M+1]^+$。

[0935] 于25℃将含于THF(20mL)的化合物74C(160mg,0.27mmol)和Bu_4NF(50mg)的混合物搅拌过夜。将该混合物用乙酸乙酯(150mL)稀释,用水和盐水清洗,以及通过制备型HPLC纯化以收获作为白色固体的化合物74(60mg,收率46%)。LC-MS(m/z):485$[M+1]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.72(br s,4H),1.87-1.96(m,2H),2.30(br s,1H),2.54-2.65(m,2H),2.95-3.03(m,3H),3.12-3.25(m,3H),3.49-3.56(m,1H),4.59(s,5H),4.60(d,J=8.0Hz,1H),5.09(s,1H),6.57-6.63(m,1H),6.77-6.85(m,2H),7.10-7.17(m,4H)。

[0936] 实施例75

[0937] 

[0938] 在H_2的存在下于25℃将含于MeOH(20mL)的75A(1.00g,9.09mmol)和Pd/C(1.00g,10%)的混合物搅拌过夜。然后过滤混合物以去除Pd/C。将滤出物蒸发以提供作为白色固体的化合物75B(1.00g,收率100%)。LC-MS(m/z):89[M-1]$^-$。

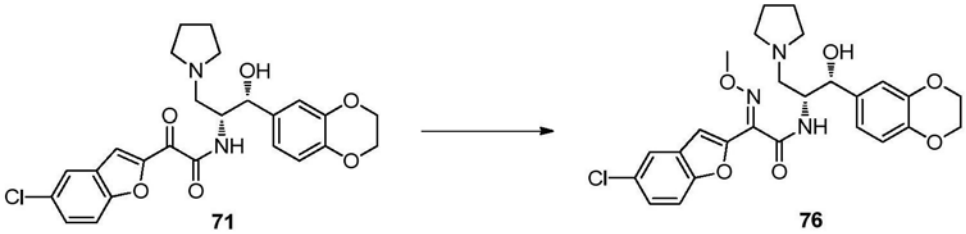
[0939] 于20℃将含于DMSO(5mL)的化合物75B(57mg,0.51mmol)、(1R,2R)-1-(叔-丁基二甲基甲硅烷基氧基)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-3-(吡咯烷-1-基)丙-2-胺(200mg,0.51mmol)、EDCI(147mg,0.76mmol)和HOBt(103mg,0.76mmol)的混合物搅拌过夜。将其用乙酸乙酯(200mL)稀释,用水和盐水清洗,以及通过硅胶柱色谱法(含于二氯甲烷的甲醇,从0%至8%v/v)纯化以收获作为无色油的化合物75C(180mg,收率76%)。LC-MS(m/z):465[M+1]$^+$。

[0940] 于20℃向化合物75C(470mg,1.01mmol)的DCM(10mL)溶液中添加DMP(478mg,1.11mmol)。于20℃将混合物搅拌过夜。将该混合物用$Na_2S_2O_3$水性溶液淬灭,用乙酸乙酯(200mL)稀释,用水和盐水清洗,用无水Na_2SO_4干燥,以及通过硅胶柱色谱法(含于二氯甲烷的甲醇,从0%至8%v/v)纯化以提供作为无色油的化合物75D(320mg,收率68%)。LC-MS(m/z):463[M+1]$^+$。

[0941] 于85℃将含于EtOH(10mL)的化合物75D(150mg,0.32mmol)、醋酸钠(53mg,0.64mmol)和邻苯基羟胺盐酸盐(91mg,0.64mmol)的混合物将搅拌达3h。通过制备型HPLC纯化得到作为无色油的化合物75E(100mg,收率56%)。LC-MS(m/z):554[M+1]$^+$。

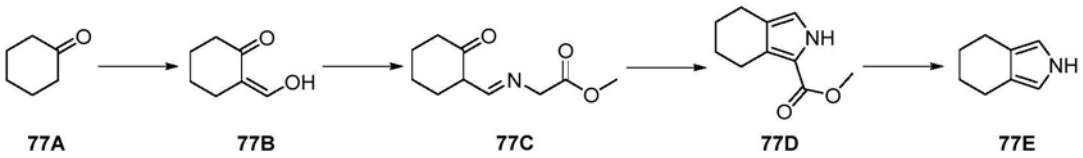
[0942] 于20℃将含于THF(10mL)的化合物75E(100mg,0.23mmol)和Bu_4NF(10mg)的混合物搅拌过夜。将该混合物用乙酸乙酯(150mL)稀释,用水和盐水清洗,以及通过制备型HPLC纯化以提供作为白色固体的化合物75(22mg,收率22%)。LC-MS(m/z):440[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(MeOD,400MHz)主要特征峰值:ä (ppm)1.99-2.06(m,2H),2.17(s,5H),3.14-3.23(m,2H),3.43-3.49(m,1H),3.59-3.68(m,2H),3.80-3.87(m,1H),4.21(s,4H),4.50-4.55(m,1H),4.83(s,1H),6.80(d,J=8.0Hz,1H),6.87-6.90(m,1H),6.96(s,1H),7.12-7.16(m,1H),7.30-7.33(m,2H),7.38-7.42(m,2H)。

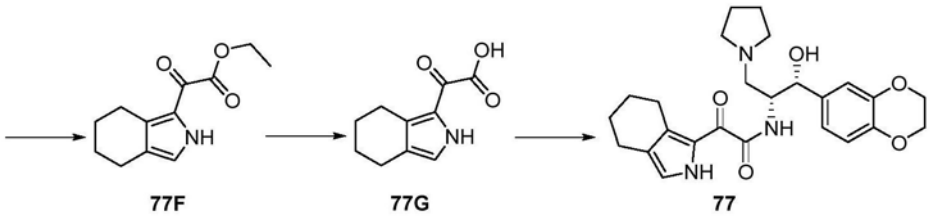
[0943] 实施例76

[0944] 

[0945] 于60℃将含于甲醇(5mL)的化合物71(30mg,0.062mmol)、邻甲基羟胺(29mg,0.62mmol)的混合物搅拌达5h。添加饱和aq NH_4Cl(10mL)之后,将该混合物用DCM(10mL x 2)萃取,用盐水(30mL x 1)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩。通过制备型HPLC纯化粗制品以提供作为白色固体的化合物76(10mg,收率:31%)。LC-MS(m/z):514$[M+1]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.88(m,4H),3.10(m,2H),3.61(m,4H),3.96(m,3H),4.20(m,4H),4.48(m,1H),4.83(m,1H),5.98(s,1H),6.44(s,1H),6.91(m,3H),7.61(m,1H),8.40(m,1H),9.61(m,1H)。

[0946] 实施例77



[0947] 

[0948] 将NaH(60%,20g,500mmol)、THF(3L)、EtOH(2.5mL)的混合物冷却至0℃,添加甲酸乙酯(55.5g,750mmol)和化合物77A(49g,500mmol)。将该混合物搅拌达6h,以及静置达24h。添加EtOH(10mL)之后,将该混合物搅拌达1hr,添加水(1L)和EA(1L),用水(500mL x 2)清洗。用6N HCl使水层酸化,用EA(300mL x 2)萃取,用盐水(300mL x 1)清洗,在无水Na_2SO_4之上干燥,以及通过二氧化硅(含于石油醚的乙酸乙酯,10%v/v)上柱色谱法纯化以提供化合物77B。

[0949] 向化合物77B(23g,183mmol)的MeOH(300mL)溶液中添加2-氨基乙酸酯盐酸盐(23g,183mmol)和NEt_3(18.4g,183mmol)。于25℃将混合物搅拌达16h。将该混合物浓缩并添加水(100mL),用DCM(100mL x 3)萃取,用盐水(100mL x 1)清洗,在无水Na_2SO_4之上干燥,浓缩以提供化合物77C。

[0950] 向NaOMe(6.86g,127mmol)的MeOH(200mL)溶液中添加化合物77C(25g,127mmol)。于90℃将混合物搅拌达3h。将该混合物倒入水(500mL)中,用EA(100mL x 3)萃取,用水(50mL x 1)清洗,在无水Na_2SO_4之上干燥,通过柱色谱法(二氯甲烷,100%v/v)纯化以提供化合物77D。

[0951] 于200℃将含于乙烷-1,2-二醇(20mL)的化合物77D(1g,5.6mmol)和KOH(0.6g,11.2mmol)的混合物搅拌达3h。将该混合物冷却,添加DCM(50mL),用水(50mL x 3)、盐水(50mL x 1)清洗,在无水Na_2SO_4之上干燥,通过FCC(含于石油醚的乙酸乙酯,0-20%v/v)纯

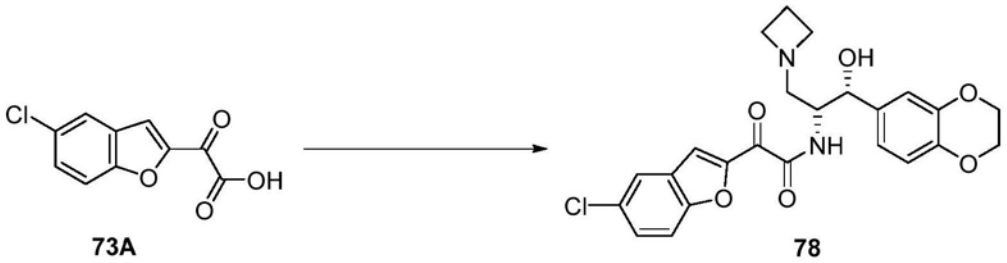
化以提供化合物77E。

[0952] 向化合物77E(200mg,1.7mmol)和NEt_3(550mg,5.1mmol)的DCM(20mL)溶液中添加乙基2-氯代-2-氧代乙酸酯(455mg,3.4mmol)并于25℃搅拌达3h。向混合物中添加DCM(50mL),用水(50mL x 3)、盐水(50mL x 1)清洗,在无水Na_2SO_4之上干燥,通过FCC(含于石油醚的乙酸乙酯,0-20%v/v)纯化以提供化合物77F。

[0953] 向化合物77F(350mg,1.58mmol)的EtOH(30mL)和H_2O(3mL)溶液中添加$LiOH.H_2O$(133mg,3.17mmol)并于25℃搅拌达10min,浓缩并添加水(30mL),用DCM(20mL x 2)萃取。经由添加1N HCl使水层酸化,用DCM(20mL x 3)萃取,在无水Na_2SO_4之上干燥,浓缩以提供化合物77G。

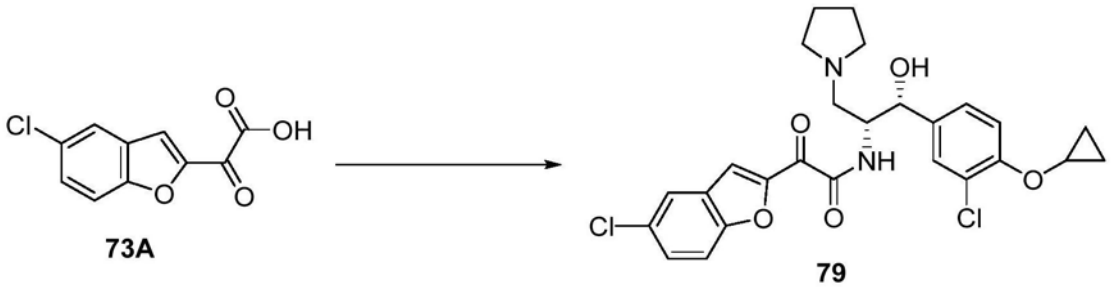
[0954] 向化合物77G(100mg,0.5mmol)、EDCI(144mg,0.75mmol)、HOBt(100mg,0.75mmol)的DCM(10mL)溶液中添加中间体A(140mg,0.5mmol)。于25℃将混合物搅拌达24h,添加水(50mL),用DCM(30mL x 3)萃取,在无水Na_2SO_4之上干燥,通过制备型HPLC纯化以提供化合物77。LCMS:454$[M+H]^+$;^1H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm)1.73(m,4H),2.10(m,5H),2.51(m,2H),2.84(m,2H),2.97(br,1H),3.40(m,2H),3.92(m,2H),4.21(s,4H),4.44(s,1H),5.10(s,1H),6.80(m,3H),6.88(s,1H),8.20(br,1H),11.02(br,1H),11.49(br,1H)。

[0955] 实施例78

[0956] 

[0957] 室温下将含于DCM(20mL)的化合物73A(200mg,0.75mmol)、EDCI(218mg,1.13mmol)、HOBt(154mg,1.13mmol)、中间体F(168mg,0.75mmol)的混合物搅拌过夜。然后添加水,用DCM(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,浓缩。通过制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物78。LC-MS(ESI)m/z:471$[M+H]^+$;^1H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm)2.43(m,2H),3.14(s,3H),3.58(m,2H),4.13(s,4H),4.41(m,2H),4.99(s,1H),6.83(m,3H),7.44(s,2H),7.67(s,1H),8.01(s,1H),8.19(s,1H),10.96(s,1H)。

[0958] 实施例79

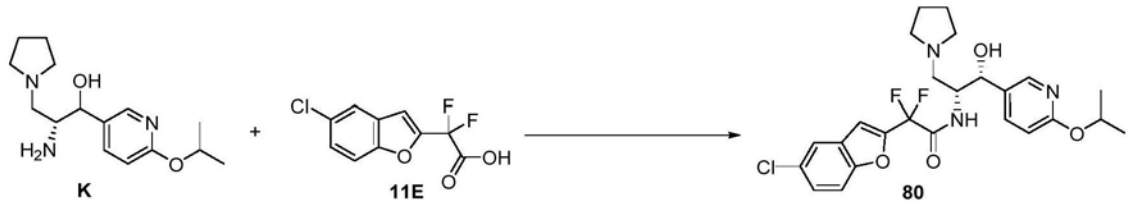
[0959] 

[0960] 室温下将含于DCM(25mL)的化合物73A(254mg,1.13mmol)、EDCI.HCl(325mg,1.69mmol)、HOBt(230mg,1.69mmol)和中间体I(350mg,1.13mmol)的混合物搅拌过夜。然后将该混合物用水处理,用DCM(150mL x 2)萃取,用盐水(100mL x 1)清洗,在Na_2SO_4之上干燥并浓缩。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物79。LC-MS(ESI)m/z:517.0$[M+H]^+$;^1H NMR

($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm)0.74-0.76(d,J＝5.2Hz,4H),2.15(s,4H),2.98-2.99(m,3H),3.66(s,1H),3.68-3.77(m,2H),3.91(s,2H),4.53(s,1H),5.14(s,1H),7.17-7.22(m,2H),7.35(s,1H),7.43-7.49(m,2H),7.685-7.688(d,J＝1.2Hz,1H),8.11-8.18(m,2H),11.77(s,1H)。

[0961] 实施例80

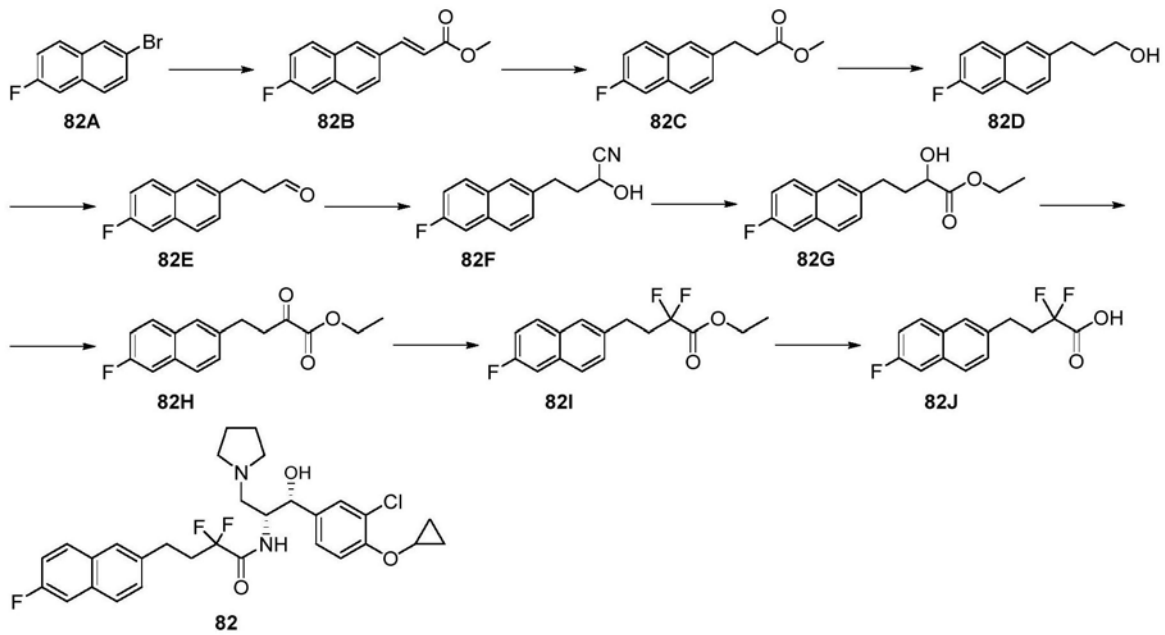
[0962]



[0963] 在N_2下向中间体K(200mg,0.72mmol)和化合物11E(176mg,0.72mmol)的DCM(10mL)溶液中添加EDCI.HCl(207mg,1.08mmol)和HOBt(146mg,1.08mmol)。于30℃将混合物搅拌过夜。TLC和LC-MS显示起始材料被完全消耗,然后向该混合物中添加水(3mL),然后用DCM(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL x 2)清洗,在无水Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩以提供该粗制品。用制备型HPLC纯化粗制品以提供作为白色固体的外消旋混合物(45mg,收率:12%),其通过手性HPLC(AD-H,0.1%含于甲醇的DEA)进一步纯化以提供化合物80。LC-MS(ESI)m/z:508$[M+H]^+$;^1H NMR(MeOD,400MHz)δ(ppm)1.29(m,6H),1.83(s,4H),2.69-2.73(m,4H),2.91(d,J＝6.8Hz,2H),4.41(m,1H),4.93(d,J＝3.6Hz,1H),5.08(m,1H),6.56(d,J＝8.4Hz,1H),7.07(s,1H),7.45(dd,J＝2.4,8.8Hz,1H),7.59(d,J＝8.8Hz,1H),7.63(dd,J＝2.4,8.8Hz,1H),7.71(d,J＝2.0Hz,1H),8.09(d,J＝2.8Hz,1H)。

[0964] 实施例82

[0965]



[0966] 于100℃将含于DMF(100mL)的化合物82A(20g,89mmol)、丙烯酸甲酯(23g,268mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(3g,45mmol)和K_2CO_3(30g,223mmol)的混合物搅拌达12h,然后冷却至室温,然后过滤。将滤出物用水处理,用DCM(100mL x 2)萃取,用水(100mL x 3)、盐水

(100mL)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩以提供固体,然后将该固体用PE清洗,过滤以提供粗制品化合物82B。

[0967] 向化合物82B(17g,74mmol)的MeOH(200mL)和THF(80mL)溶液中添加Pd/C(2g),然后在H_2下室温下将混合物搅拌达12h,然后过滤。将滤出物浓缩以提供粗制品化合物82C。

[0968] 在N_2下于-78℃向$LiAlH_4$(3g,73mmol)的THF(100mL)溶液中逐滴添加含于THF(50mL)的化合物82C(17g,73mmol),然后于-78℃将混合物搅拌达30min,然后用$Na_2SO_4.10H_2O$淬灭并过滤。将滤出物浓缩以提供粗制品化合物82D。

[0969] 于0℃向化合物82D(13g,64mmol)的DCM(100mL)溶液中添加DMP(32g,76mmol),然后室温下将混合物搅拌达2h,然后过滤。将滤出物浓缩并用柱色谱法(含于石油的乙酸乙酯,10%v/v)纯化残余物以提供化合物82E。

[0970] 将化合物82E(25g,0.12mol)加入到$Na_2S_2O_5$(24g,0.12mol)的水(300mL)溶液中,然后室温下将混合物搅拌达2h。以及添加NaCN(12g,0.24mol)达15h之后,将该混合物用EA(50mL)稀释,用EA(100mL x 2)萃取,用饱和$NaHCO_3$(100mL x 2)、盐水(100mL)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩以提供粗制品化合物82F。

[0971] 于0℃用HCl气体缓流(在con.H_2SO_4之上干燥)对化合物82F(5g,22mmol)的EtOH(50mL)溶液鼓泡达5h。然后于0℃用水缓慢地处理混合物,室温下搅拌达2h,然后用DCM(100mL x 2)萃取,用盐水(100mL)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,浓缩并用柱色谱法(含于石油的乙酸乙酯,10%v/v)纯化以提供化合物82G。

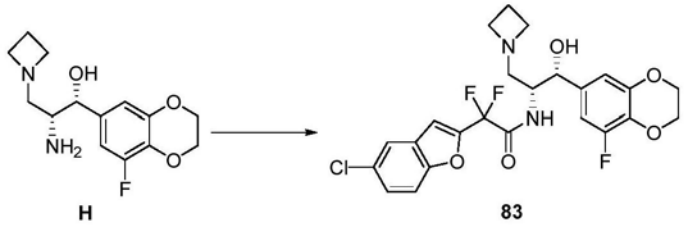
[0972] 向化合物82G(4g,14.5mmol)的DCM(100mL)溶液中添加DMP(7.4g,17.4mmol),然后室温下将混合物搅拌达1h,然后过滤。将滤出物浓缩并用柱色谱法(10%含于石油的乙酸乙酯)将残余物纯化以提供化合物82H。

[0973] 向化合物82H(2g,7.3mmol)的DCM(50mL)溶液中添加DAST(5.9g,36mmol),然后室温下将混合物搅拌达12h,倒入冰水中,用DCM(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,浓缩并用柱色谱法(10%含于石油的乙酸乙酯)纯化以提供化合物82I。

[0974] 向化合物82I(1.8g,6.07mmol)的THF(30mL)溶液中添加含于水(2mL)的LiOH(383mg,9.1mmol),然后室温下将混合物搅拌达2h,然后蒸发以去除溶剂。将该混合物用水处理,用稀释的HCl调节至PH 2,然后用EA(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL)清洗,在Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩以提供化合物82J。

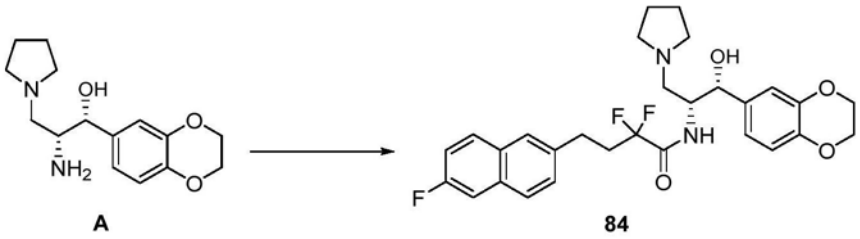
[0975] 向化合物82J(173mg,0.64mmol)的DCM(50mL)溶液中添加EDCI.HCl(186mg,0.97mmol)、HOBt(132mg,0.97mmol),以及(1R,2R)-2-氨基-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-3-(吡咯烷-1-基)丙-1-醇(200mg,0.97mmol),然后室温下将混合物搅拌过夜。将该混合物用水(50mL)处理,用DCM(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL)清洗,在Na_2SO_4之上干燥并浓缩。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物82。LC-MS(ESI)m/z:561$[M+H]^+$;^1H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm)0.56(m,4H),2.13(m,4H),2.41(m,2H),2.60(m,2H),2.90(m,2H),3.43(s,3H),3.81(s,2H),4.47(s,1H),5.16(s,1H),7.16(m,3H),7.40(m,2H),7.49(s,1H),7.56(s,1H),7.68(s,1H),7.75(m,1H),7.79(m,1H),11.99(s,1H)。

[0976] 实施例83

[0977] 

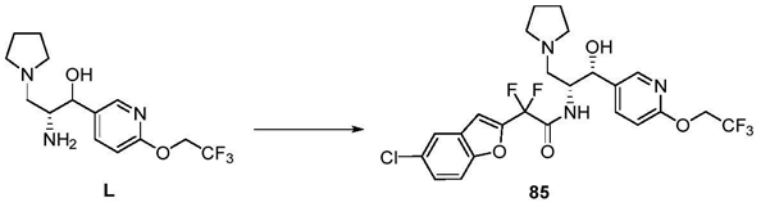
[0978] 向含于二氯甲烷(20mL)的化合物11E(106mg,0.3mmol)的混合物中添加EDCI.HCl(86mg,0.45mmol)、HOBt(61mg,0.45mmol)和中间体H(74mg,0.3mmol)。于30℃将其搅拌达5h。然后将其用水(20mL)处理,用二氯甲烷(20mL x 3)萃取,在无水Na_2SO_4之上干燥,蒸发并用制备型HPLC纯化以提供化合物83的三氟乙酸盐。LC-MS(ESI)m/z:493$[M+H]^+$;^1H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm)2.42(s,1H),2.60(s,1H),3.55-3.58(m,2H),4.05-4.13(m,4H),4.24(s,1H),4.41(t,J=8Hz,1H),4.80(s,1H),6.64(s,1H),6.72(d,J=12Hz,1H),6.90(s,1H),7.43(d,J=8Hz,1H),7.46(d,J=8Hz,1H),7.70(s,1H)。

[0979] 实施例84

[0980] 

[0981] 室温下将含于DCM(20mL)的中间体A(100mg,0.36mmol)、化合物82J(96mg,0.36mmol)、EDCI.HCl(104mg,0.54mmol)和HOBt(73mg,0.54mmol)的混合物搅拌过夜。将该混合物用水(50mL)处理,用DCM(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL)清洗,在Na_2SO_4之上干燥并浓缩。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物84。LC-MS(ESI)m/z:529$[M+H]^+$;^1H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm)2.09(s,4H),2.22(m,2H),2.49(m,1H),2.65(m,1H),3.45(m,4H),3.89(m,4H),4.48(s,1H),5.05(s,1H),6.80(s,2H),6.90(s,1H),7.24(m,2H),7.41(m,1H),7.52(s,1H),7.79(m,2H),7.76(m,1H),11.76(s,1H)。

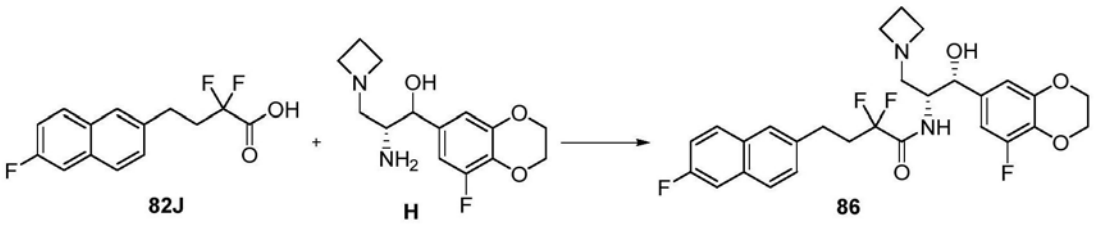
[0982] 实施例85

[0983] 

[0984] 在N_2下向中间体L(200mg,0.63mmol)和11E(185mg,0.75mmol)的DCM(10mL)溶液中添加EDCI.HCl(181mg,0.94mmol)和HOBt(127mg,0.94mmol)。于30℃将混合物搅拌过夜。TLC和LC-MS显示起始材料被完全消耗,以及向该混合物中添加饱和$NaHCO_3$(3mL),然后用DCM(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL x 2)清洗,在无水Na_2SO_4之上干燥,以及浓缩以提供粗制品。用制备型HPLC纯化该粗制品以提供化合物85。LC-MS(ESI)m/z:548$[M+H]^+$;^1H NMR(MeOD,400MHz)δ(ppm)2.08-2.22(m,4H),3.25(m,2H),3.65-3.77(m,4H),4.55-4.57(m,1H),4.67-4.72(m,2H),6.71(d,J=2.8Hz,1H),6.62(d,J=8.4Hz,1H),7.02(s,1H),7.48(dd,J=2.0,8.8Hz,1H),7.59(d,J=9.2Hz,1H),7.71(dd,J=2.4,8.4,1H),7.75(d,J=

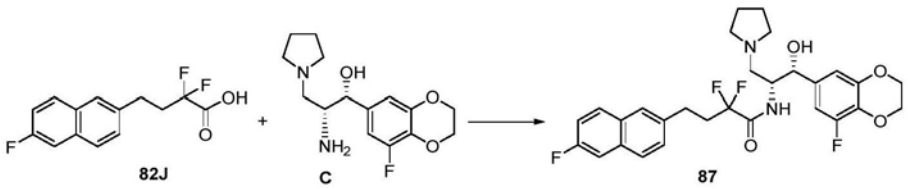
2.0,Hz,1H),8.15(d,J=2.4Hz,1H)。

[0985] 实施例86

[0986] 

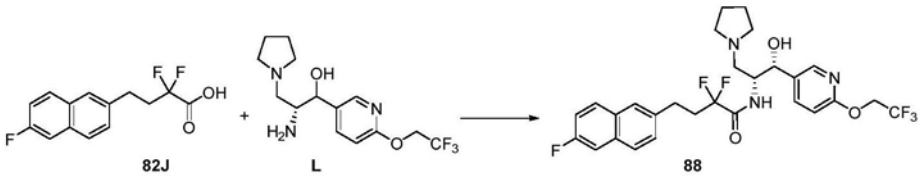
[0987] 向含于二氯甲烷(10mL)的化合物82J(99mg,0.35mmol)的混合物中添加EDCI.HCl(99mg,0.52mmol)、HOBt(71mg,0.52mmol)和中间体H(94mg,0.35mmol)。于30℃将其搅拌达2h。然后将其用水(20mL)处理,用二氯甲烷(20mL x 3)萃取,在无水Na_2SO_4之上干燥,蒸发并用制备型HPLC纯化以提供化合物86的三氟乙酸盐。LC-MS(ESI)m/z:533$[M+H]^+$;^1H NMR($CDCl_3$,400MHz)of Compoundδ(ppm)2.18-2.68(m,6H),3.56-3.59(m,2H),3.72-3.95(m,4H),4.25-4.45(m,4H),4.46(m,1H),4.85-4.86(d,J=2.8Hz,1H),6.75-6.82(m,2H),7.28-7.34(m,2H),7.49-7.52(m,1H),7.63(s,1H),7.79-7.90(m,2H)。

[0988] 实施例87

[0989] 

[0990] 向含于二氯甲烷(10mL)的化合物82J(80mg,0.3mmol)的混合物中添加EDCI.HCl(86mg,0.45mmol)、HOBt(61mg,0.45mmol)和中间体C(118mg,0.4mmol)以及于30℃将所得的混合物搅拌达15h。然后将其用水(20mL)处理,用二氯甲烷(20mL x 3)萃取,在无水Na_2SO_4之上干燥,蒸发并用制备型HPLC纯化以提供化合物87的三氟乙酸盐。LC-MS(ESI)m/z:557$[M+H]^+$;^1H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm)2.12-2.31(m,3H),2.45-2.52(m,1H),2.62-2.70(m,1H),2.90(s,1H),3.01-3.11(m,5H),3.46(m,2H),3.79-3.98(m,6H),4.45(s,1H),5.50(s,1H),6.68-6.74(m,2H),7.22-7.24(m,1H),7.39(d,J=12Hz,1H),7.53-7.58(m,2H),7.70(d,J=12Hz,1H),7.76(t,J=8Hz,1H),11.62(s,1H)。

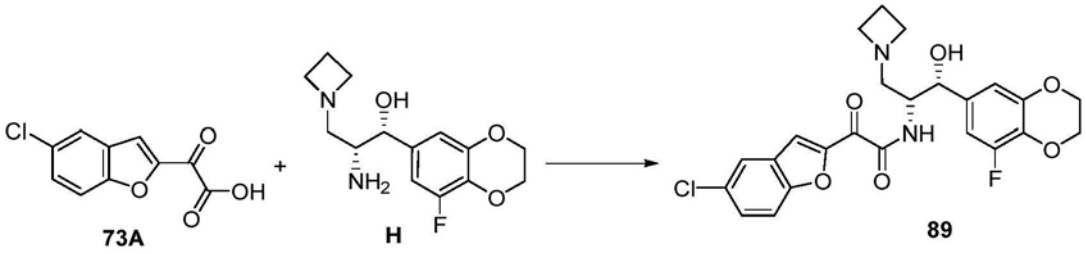
[0991] 实施例88

[0992] 

[0993] 在N_2下向中间体L(238mg,0.75mmol)和化合物82J(200mg,0.75mmol)的DCM(10mL)溶液中添加EDCI.HCl(216mg,1.12mmol)和HOBt(152mg,1.12mmol)。于30℃将混合物搅拌过夜。TLC和LC-MS显示起始材料被完全消耗,然后向该混合物中添加饱和$NaHCO_3$(5mL),然后用DCM(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用水(5mL)、盐水(5mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供粗制品。用制备型HPLC纯化该粗制品至提供化合物88。LC-MS(ESI)m/z:548$[M+H]^+$;^1H NMR(MeOD,400MHz)δ(ppm)2.06(m,2H),2.17-2.26(m,4H),2.49-2.56(m,1H),2.67-2.75(m,1H),3.20-3.26(m,2H),3.57-3.61(m,1H),3.67-3.73(m,3H),4.29-4.34(m,

1H),4.58-4.67(m,2H),5.02(d,J=2.8Hz,1H),6.86(d,J=8.4Hz,1H),7.27-7.33(m,2H),7.49(dd,J=2.4,10.0Hz,1H),7.64(s,1H),7.79-7.88(m,3H),8.25(d,J=2.4Hz,1H)。

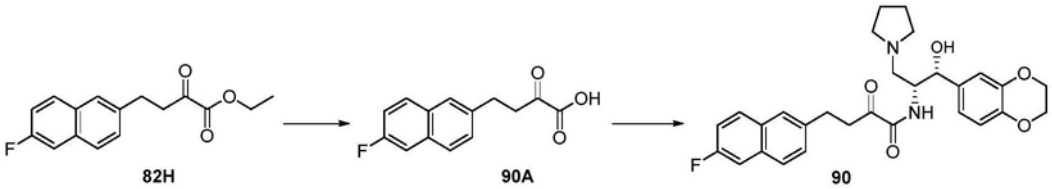
[0994] 实施例89

[0995] 

73A H 89

[0996] 向化合物73A(114mg,0.5mmol)、HATU(285mg,0.75mmol)的DCM(5mL)溶液中添加中间体H(141mg,0.5mmol)。然后室温下搅拌反应达1.5h。然后将混合物用水处理,用DCM(25mL x 2)萃取,用盐水(50mL)清洗,在硫酸钠之上干燥并浓缩。用制备型HPLC和手性HPLC(OJ-H,乙醇-DEA),继之以制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物89的三氟乙酸盐。LC-MS(ESI)m/z:489[M+H]$^+$;^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm)2.41(m,2H),3.31-3.50(m,1H),4.13-4.23(m,10H),4.79-4.80(d,J=2.8Hz,1H),6.63-6.68(m,2H),7.42-7.48(m,2H),7.65-7.66(s,1H),8.10-8.11(s,1H)。

[0997] 实施例90

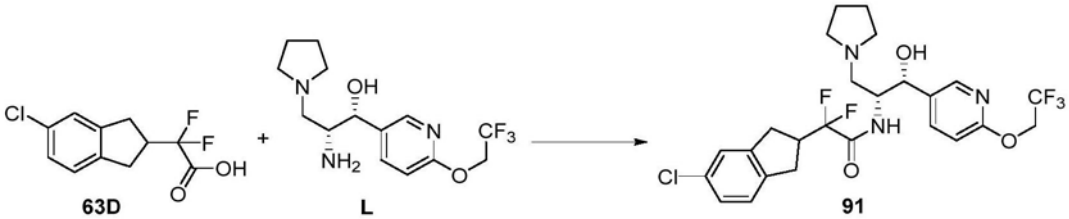
[0998] 

82H 90A 90

[0999] 于-10℃向化合物82H(1.1g,4.0mmol)的THF(50mL)溶液中添加含于水(5mL)的LiOH(252mg,6.0mmol),然后于-10℃将混合物搅拌达30min,然后添加冰水,用稀释的HCl调节至pH 2,用EtOAc(50mL x 2)萃取。将有机层浓缩以形成固体,用PE清洗,过滤以提供化合物90A。

[1000] 室温下将含于DMF(20mL)的化合物90A(177mg,0.72mmol)、中间体A(200mg,0.72mmol)、EDCI.HCl(207mg,1.08mmol)、HOBt(147mg,1.08mmol)的混合物搅拌过夜,然后用制备型HPLC纯化以提供化合物90。LC-MS(ESI)m/z:507[M+H]$^+$;^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm)2.05(s,4H),2.85(m,6H),3.22(s,2H),3.65(s,1H),3.83(s,1H),4.18(s,4H),4.40(s,1H),4.92(s,1H),6.77(s,2H),6.84(s,1H),7.30(m,1H),7.38(m,2H),7.59(s,1H),7.73(m,3H),11.58(s,1H)。

[1001] 实施例91

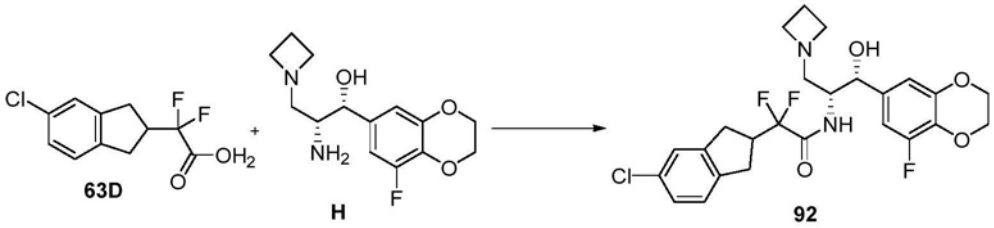
[1002] 

63D L 91

[1003] 于25℃将化合物63D(60mg,0.24mmol)、中间体L(77mg,0.24mmol)、EDCI.HCl(68mg,0.36mmol)和HOBt(49mg,0.36mmol)的DCM(5mL)溶液搅拌达16h。然后将其用EA

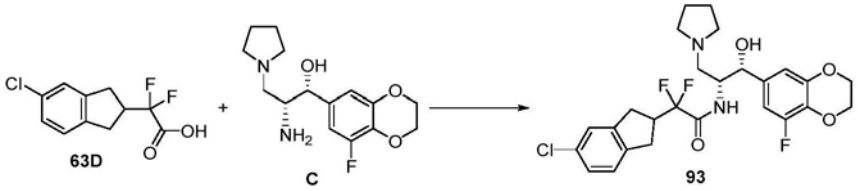
(150mL)稀释,用水(50mL x 3)和盐水(50x 2mL)清洗,在硫酸盐之上干燥,蒸发并用制备型HPLC纯化以提供化合物91。LC-MS(ESI)m/z:548[M+H]$^+$;^{1}H NMR(MeOD,400MHz)ä2.06(br s,2H),2.19(br s,2H),2.68-2.76(m,3H),2.84-2.92(m,2H),2.97-3.07(m,2H),2.56-3.69(m,3H),3.75(br s,1H),4.65-4.72(m,2H),4.74-4.83(m,1H),5.02(s,1H),6.91(d,J=8.8Hz,1H),7.10-7.15(m,3H),7.83(d,J=8.8Hz,1H),8.24(s,1H)。

[1004] 实施例92

[1005] 

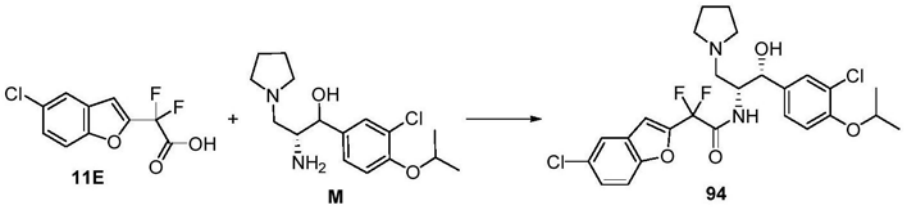
[1006] 向含于二氯甲烷(9mL)的化合物63D(59mg,0.24mmol)和中间体H(59mg,0.2mmol)的混合物中添加EDCI.HCl(58mg,0.3mmol)、HOBt(41mg,0.3mmol)。于30℃将其搅拌达2h。然后将其用水(20mL)处理,用二氯甲烷(20mL x 3)萃取,在无水硫酸钠之上干燥,蒸发并用制备型HPLC纯化以提供化合物92的三氟乙酸盐。LC-MS(ESI)m/z:511[M+H]$^+$;^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm)2.38-3.07(m,7H),3.48(s,2H),3.96-4.39(m,9H),5.00(s,1H),6.65-6.73(m,2H),7.03-7.12(m,3H),7.50-7.52(d,J=4Hz,1H),12.33(br,1H)。

[1007] 实施例93

[1008] 

[1009] 向含于二氯甲烷(10mL)的化合物63D(118mg,0.48mmol)的混合物中添加EDCI.HCl(115mg,0.60mmol)、HOBt(81mg,0.60mmol)和中间体C(118mg,0.4mmol)。于30℃将其搅拌达2h。然后将其用水(20mL)处理,用二氯甲烷(20mL x 3)萃取,在无水硫酸钠之上干燥,蒸发并用制备型HPLC纯化以提供化合物93的三氟乙酸盐。LC-MS(ESI)m/z:525[M+H]$^+$;^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm)2.12(s,4H),2.57-2.66(m,2H),2.80-2.93(m,5H),3.47(s,2H),3.77(s,2H),4.16-4.24(m,4H),4.44(s,1H),5.06(s,1H),6.68-6.75(m,2H),7.03-7.11(m,3H),7.58(s,1H),11.69(s,1H)。

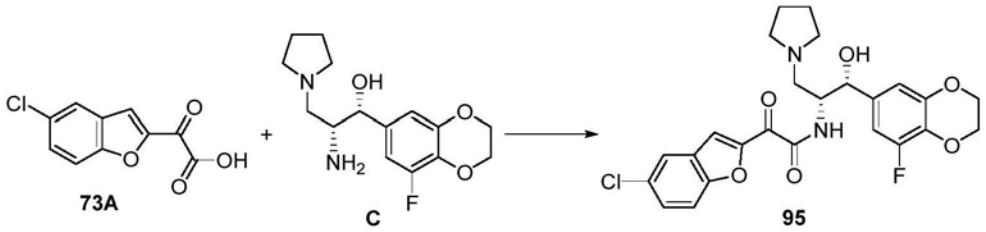
[1010] 实施例94

[1011] 

[1012] 于25℃将含于DCM(15mL)的中间体M(150mg,0.48mmol)、EDCI.HCl(138mg,0.72mmol)、HOBt(97mg,0.72mmol)和化合物11E(142mg,0.58mmol)的混合物搅拌达18h。然后将该混合物用饱和的$NaHCO_3$(15mL)和盐水(15mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥。蒸发之后,用制备型HPLC纯化粗制品化合物以提供化合物94。LC-MS(ESI)m/z:541[M+H]$^+$;^{1}H NMR

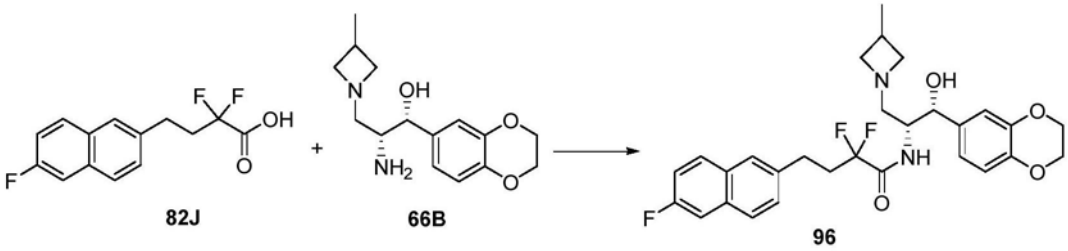
(CDCl3,400MHz)δ(ppm)1.26-1.34(m,6H),2.11(m,4H),2.93-3.01(m,4H),3.52-3.55(m,1H),3.79(m,1H),4.37-4.43(m,1H),4.52(m,1H),5.13(s,1H),6.67(s,1H),6.71(d,J＝4.4Hz,1H),7.10(d,J＝8.4Hz,1H),7.32-7.43(m,3H),7.94(d,J＝6.4Hz,1H),11.80(s,1H)。

[1013] 实施例95

[1014] 

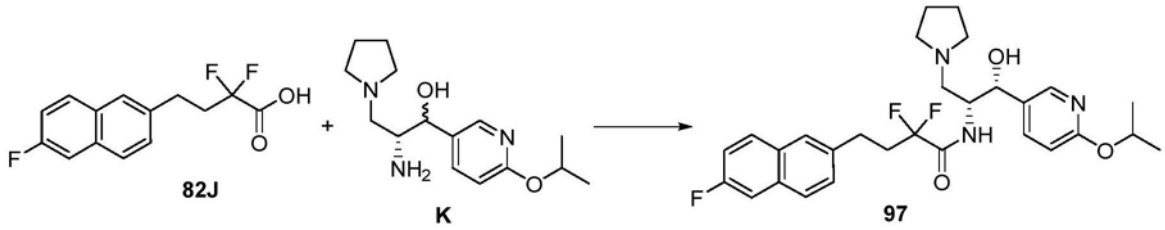
[1015] 向含于二氯甲烷(20mL)的化合物73A(180mg,0.8mmol)的混合物中添加HATU(456mg,1.2mmol)、DMF(0.1mL)和中间体C(237mg,0.8mmol)。于30℃将其搅拌达2h。然后将其用水(20mL)处理,用二氯甲烷(20mL x 3)萃取,在无水硫酸钠之上干燥,蒸发并用制备型HPLC纯化以提供混合物。然后用手性分离,制备型HPLC将该混合物进一步纯化以提供化合物95的三氟乙酸盐。LC-MS(ESI)m/z:503[M+H]+;1H NMR(CDCl3,400MHz)δ(ppm)2.18(s,4H),2.95-3.08(m,2H),3.52(s,2H),3.93(s,2H),4.23(s,4H),4.47(s,1H),5.13(s,1H),6.73(d,J＝12Hz,2H),7.46-7.53(m,2H),7.70(s,1H),7.99(s,1H),8.25(s,1H),11.86(s,1H)。

[1016] 实施例96

[1017] 

[1018] 室温下将含于DCM(10mL)的化合物82J(80mg,0.3mmol)、EDCI.HCl(86mg,0.45mmol)、HOBt(61mg,0.45mmol)和化合物66B(83mg,0.3mmol)的混合物搅拌达5h。然后将反应混合物用水(20mL)处理,用DCM(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL)清洗,在硫酸钠之上干燥并在真空下浓缩。用制备型HPLC纯化残余物以提供化合物96。LC-MS(ESI)m/z:529[M+H]+;1H NMR(CDCl3,400MHz)δ(ppm)1.21-1.35(m,3H),2.21(s,2H),2.47(s,1H),2.61(s,1H),3.10(s,2H),3.39-3.49(m,3H),3.81-3.96(m,5H),4.30-4.38(m,2H),4.98(s,1H),6.78-6.86(m,3H),7.25(d,J＝8Hz,1H),7.51(s,1H),7.68-7.77(m,3H),12.13(s,1H)。

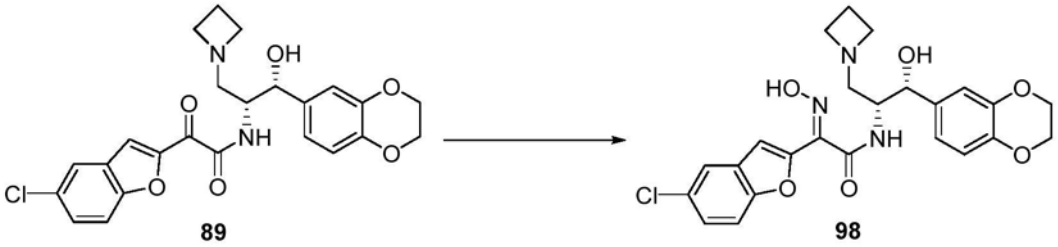
[1019] 实施例97

[1020] 

[1021] 于25℃将含于DCM(20mL)的中间体K(200mg,0.72mmol)、82J(192mg,0.72mmol)、

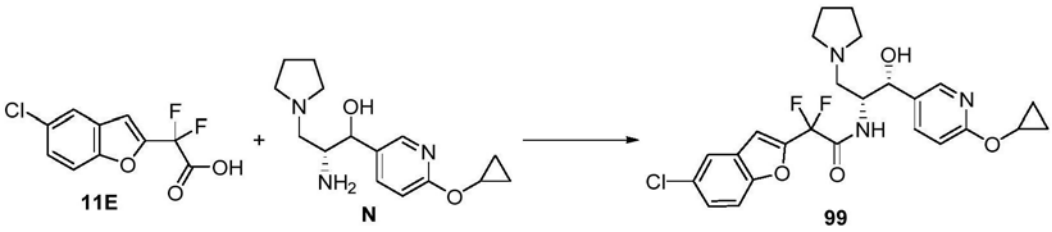
EDCI.HCl(206mg,1.07mmol)、HOBt(146mg,1.07mmol)的混合物搅拌达4h,添加水,用DCM(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL)清洗,在硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用制备型HPLC纯化以提供化合物97。LC-MS(ESI)m/z:529[M+H]$^+$.^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm)1.20-1.23(m,6H),2.07(s,4H),2.23-2.28(m,2H),2.64-2.69(m,2H),3.00(s,2H),3.62-3.82(m,4H),4.63(s,1H),4.94(s,1H),5.26(s,1H),6.85(s,1H),7.19-7.23(m,2H),7.36-7.39(m,1H),7.52(s,1H),7.65-7.74(m,2H),8.04(s,2H),8.41(s,1H),11.54(s,1H)。

[1022] 实施例98

[1023] 

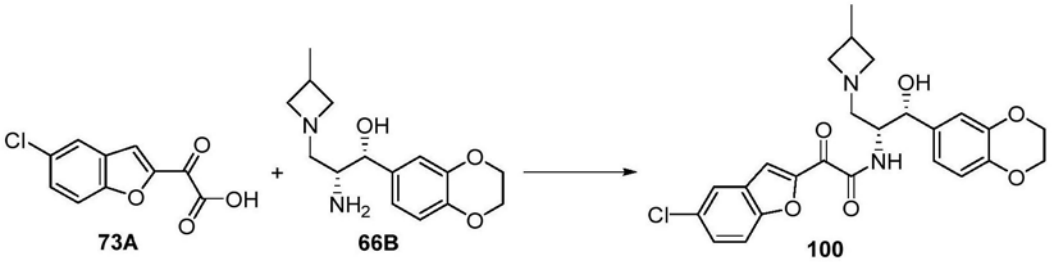
[1024] 于30℃向89(12mg,0.025mmol)的MeOH(6mL)溶液中添加羟胺盐酸盐(34mg,0.5mmol),然后于55℃将反应搅拌达4h。然后用制备型HPLC将其纯化以提供化合物98。LC-MS(ESI)m/z:504[M+H]$^+$;^{1}H NMR(MeOD,400MHz)δ(ppm)2.21-2.61(m,2H),3.37-3.41(m,2H),4.12-4.18(m,9H),4.74-4.79(m,1H),6.36(s,1H),6.63-6.71(m,2H),7.26-7.27(m,1H),7.28-7.54(m,3H)。

[1025] 实施例99

[1026] 

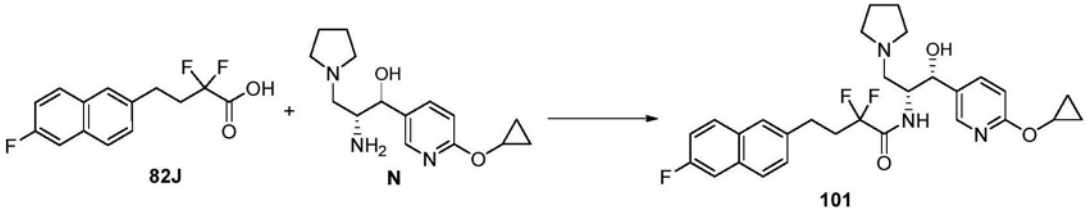
[1027] 向中间体N(110mg,0.397mmol)的CH_2Cl_2(5mL)溶液中添加化合物11E(97mg,0.397mmol)、EDCI.HCl(113mg,0.595mmol)和HOBt(80mg,0.595mmol)。于30℃将反应混合物搅拌达10个小时。减压去除溶剂,以及依次通过制备型TLC(含于CH_2Cl_2的MeOH,10%v/v)和手性HPLC(潜溶剂MeOH(0.1%DEA),柱,AD-H 4.6*250mm,5um)将残余物纯化以提供所需的产物化合物99。LC-MS(ESI)m/z:506[M+H]$^+$;^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm)0.73-0.79(m,4H),1.78-1.82(m,4H),2.64-2.67(m,2H),2.74-2.76(m,2H),2.97-3.07(m,2H),4.07-4.10(m,1H),4.23(br,1H),5.17(s,1H),6.68(d,J=8.4Hz,1H),6.87(s,1H),7.32-7.35(m,1H),7.41-7.44(m,1H),7.53-7.58(m,2H),8.21(d,J=2.0Hz,1H)。

[1028] 实施例100

[1029] 

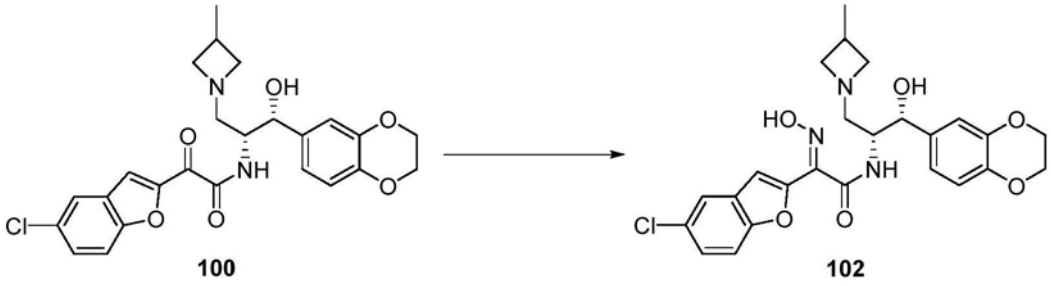
[1030] 室温下将含于DCM(20mL)和DMF(2mL)的化合物73A(145mg,0.65mmol)、HATU(370mg,0.97mmol),以及化合物66B(180mg,0.65mmol)的混合物搅拌达2h。然后将反应混合物用水(20mL)处理,用DCM(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL)清洗,在硫酸钠之上干燥并浓缩。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物100。LC-MS(ESI)m/z:485[M+H]$^+$;^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm)1.25-1.37(m,3H),2.31-2.45(m,1H),3.01-3.15(m,1H),3.47-3.59(m,3H),4.08-4.16(m,5H),4.33(s,1H),4.51(s,1H),5.01(s,1H),6.78-6.85(m,3H),7.43-7.49(m,2H),7.69(s,1H),7.95(s,1H),8.24(s,1H),11.32(s,1H)。

[1031] 实施例101

[1032] 

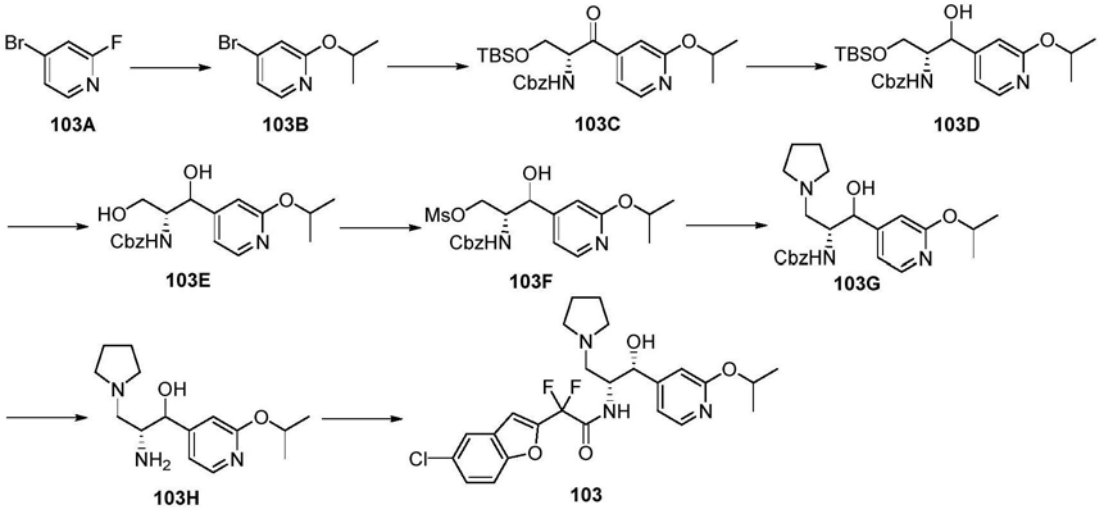
[1033] 于25℃将含于DCM(20mL)的中间体N(100mg,0.36mmol)、化合物82J(96mg,0.36mmol)、EDCI.HCl(104mg,0.54mmol)、HOBt(74mg,0.54mmol)的混合物搅拌过夜,添加水,用DCM(50mL x 2)、盐水(50mL)萃取,在硫酸钠之上干燥,浓缩并用制备型HPLC纯化以提供化合物101。LC-MS(ESI)m/z:528[M+H]$^+$;^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm)0.67-0.72(m,4H),2.06(s,4H),2.17-2.27(m,2H),2.57-2.71(m,2H),3.04(s,2H),3.53-3.67(m,3H),3.88(s,2H),4.67(s,1H),5.23(s,1H),6.01(s,1H),7.10(s,1H),7.19-7.24(m,2H),7.37-7.39(m,1H),7.51(s,1H),7.66-7.68(m,1H),7.70-7.74(m,1H),8.10(s,2H),8.50(s,1H),11.31(s,1H)。

[1034] 实施例102

[1035] 

[1036] 室温下将含于MeOH(3mL)的100(12mg,0.025mmol)和羟胺盐酸盐(17mg,0.25mmol)的混合物搅拌达4h。然后用制备型HPLC直接将其纯化以提供化合物102。LC-MS(ESI)m/z:500[M+H]$^+$;^{1}H NMR(MeOD,400MHz)δ(ppm)1.26-1.35(m,3H),3.12(s,1H),3.45-3.52(m,2H),3.78-4.14(m,4H),4.38-4.52(m,5H),4.86-4.93(m,1H),6.23(s,1H),6.80-6.94(m,3H),7.29(s,J=8Hz,1H),7.34-7.41(m,1H),7.44-7.62(m,2H)。

[1037] 实施例103

[1038] 

[1039] 在N_2下室温下将60％NaH(1.04g,26mmol)分两份添加到异丙醇(30mL)(约30℃)中。于60℃将混合物搅拌达30min。将化合物103A(2g,11.36mmol)分两份添加并于80℃将该混合物回流搅拌4h过夜。在真空中浓缩溶液。添加水(100mL)和乙酸乙酯(200mL)并分离层。用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取水层。将合并的有机层用水(10mL x 2)、盐水(10mL x 2)清洗并在无水硫酸钠之上干燥。过滤之后,在真空中去除溶剂。使粗制品经受快速色谱法(二氧化硅,含于石油的乙酸乙酯,0～10％v/v)以提供化合物103B。

[1040] 在N_2下于-60℃向化合物103B(13g,60mmol)的THF(300mL)溶液中添加n-BuLi(2.4M,25mL)以及将所得的混合物搅拌达0.5h,然后添加化合物A4(8g,20mmol)的THF(50mL)溶液,然后于-60℃将该混合物搅拌达1h。通过LC-MS和TLC监测反应之后,添加饱和的NH_4Cl溶液(50mL),用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取,用盐水(100mL x 2)清洗,以及在无水硫酸钠之上干燥。用柱色谱法(含于石油的乙酸乙酯,0-20％v/v)纯化粗制品以提供化合物103C。

[1041] 将化合物103C(472mg,1mmol)溶解于无水THF(10mL)中并在氮气氛下冷却至-70℃。逐滴添加三仲丁基硼氢化锂(2mL,1M THF溶液,2mmol)同时将温度保持在-70℃。然后于-70℃将反应搅拌达0.5h。通过TLC监测反应之后,将反应用饱和的NH_4Cl溶液(30mL)淬灭并用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取。将合并的有机相用水(30mL)、盐水(30mL x 2)清洗,以及在无水硫酸钠之上干燥。用柱色谱法(含于石油的乙酸乙酯,0-20％v/v)纯化粗制品以提供化合物103D。

[1042] 于0℃向化合物103D(2.1g,4.4mmol)的THF(40mL)溶液中添加TBAF(0.58g,2.2mmol)的THF(10mL)溶液,然后于30℃将混合物搅拌过夜。通过TLC和LC-MS监测反应之后,蒸发THF。然后将残余物用水(50mL)处理并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取,用盐水(50mL)清洗,以及在无水硫酸钠之上干燥。用闪蒸塔(二氧化硅,含于二氯甲烷的甲醇,0-10％v/v)纯化粗制品以提供化合物103E。

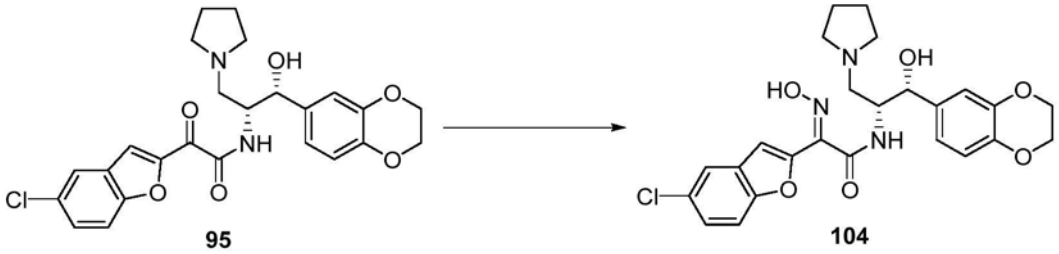
[1043] 在N_2下向化合物103E(1.2g,3.3mmol)的干DCM(20mL)溶液中添加Et_3N(1mL),然后将混合物冷却至-40℃,缓慢地添加MsCl(0.31mL,4mmol)。然后于-40℃将该混合物搅拌约1小时。通过TLC监测反应之后,将该混合物用水处理(10mL)并用DCM(50mL x 3)萃取,用盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥。用闪蒸塔(二氧化硅,含于二氯甲烷的甲醇,0-30％v/v)纯化粗制品以提供化合物103F。

[1044] 在N_2下向化合物103F(1g,2.3mmol)的THF(40mL)溶液中添加吡咯烷(2mL),然后于50℃将混合物搅拌达16h。通过LC-MS监测反应之后,将该混合物用水(50mL)处理并用EA(50mL x 3)萃取,用盐水(50mL x 2)清洗,在无水硫酸钠之上干燥。用柱色谱法(含于二氯甲烷的甲醇,0-10%v/v)纯化粗制品以提供化合物103G。

[1045] 向化合物103G(400mg,0.97mmol)的EtOH(20mL)和水(5mL)溶液中添加$LiOH.H_2O$(163mg,3.87mmol)。于90℃将混合物搅拌过夜,浓缩并添加水(50mL),用DCM(30mL x 3)萃取,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供产物化合物103H。

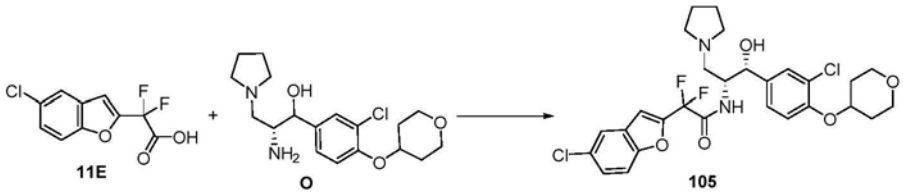
[1046] 在N_2下向化合物103H(140mg,0.5mmol)和化合物11E(123mg,0.5mmol)的DMF(5mL)溶液中添加EDCI.HCl(144mg,0.75mmol)和HOBt(101mg,0.75mmol)。于30℃将混合物搅拌过夜。TLC和LC-MS显示起始材料通过完全消耗,向该混合物中添加EA(50mL),然后用水(50mL x 3)、盐水(50mL x 1)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供粗制品。用制备型HPLC纯化该粗制品以提供作为白色固体的混合物(50mg,20%),然后通过手性-HPLC(潜溶剂EtOH(0.1%DEA),柱OJ-H 250*4.6mm 5um)将该混合物分离以提供化合物103。

[1047] 实施例104

[1048] 

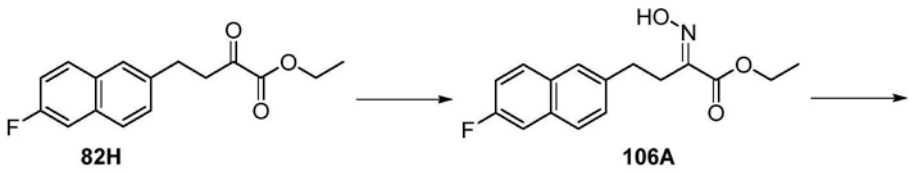
[1049] 室温下将含于MeOH(3mL)的95(18mg,0.036mmol)和羟胺盐酸盐(25mg,0.36mmol)的混合物搅拌达8h。然后用制备型HPLC直接将其纯化以提供化合物104。LC-MS(ESI)m/z:518$[M+H]^+$;^1H NMR(MeOD,400MHz)δ(ppm)2.06-2.18(m,4H),3.24(s,2H),3.48-3.83(m,4H),4.15-4.34(m,4H),4.59-4.77(m,1H),4.91(d,J=4Hz,1H),6.39(s,1H),6.80-6.89(m,2H),7.35-7.60(m,3H),7.67-7.71(m,1H)。

[1050] 实施例105

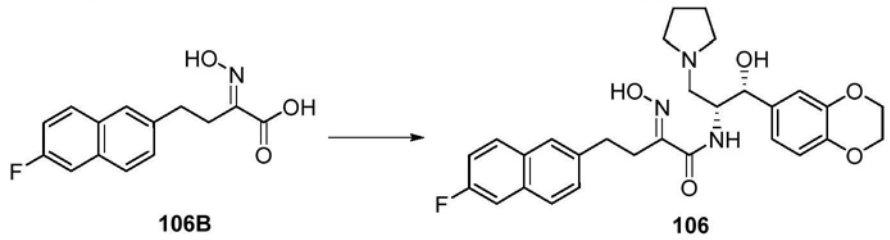
[1051] 

[1052] 于25℃将含于DCM(15mL)的中间体O(120mg,0.34mmol)、EDCI.HCl(98mg,0.51mmol)、HOBt(69mg,0.51mmol)和化合物11E(101mg,0.41mmol)的混合物搅拌达18h。然后将该混合物用饱和的$NaHCO_3$(10mL)和盐水(10mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥。蒸发之后,用制备型HPLC纯化粗制品化合物以提供化合物105。LC-MS(ESI)m/z:583$[M+H]^+$;^1H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm)1.75-1.84(m,2H),1.96-2.14(m,6H),2.77-2.87(m,2H),3.17-3.20(m,1H),3.55-3.60(m,3H),3.76(m,1H),3.88-4.02(m,3H),4.41-4.48(m,2H),4.95(d,J=4.8Hz,1H),6.79(d,J=8.4Hz,1H),6.87(s,1H),7.19(dd,J=8.4,1.6Hz,1H),7.32(dd,J=8.8,2.0Hz,1H),7.42(d,J=9.2Hz,1H),7.46(d,J=1.6Hz,1H),7.58(d,J=2.0Hz,1H),9.23(d,J=8.0Hz,1H),11.87(s,1H)。

[1053] 实施例106



[1054]



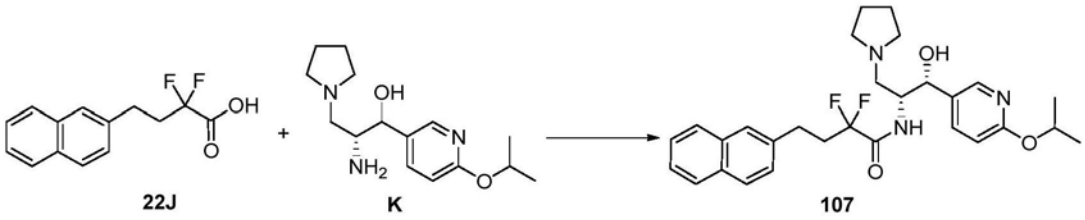
[1055] 向化合物82H(310mg,1.13mmol)的乙醇(10mL)溶液中添加羟胺盐酸盐(102mg,1.47mmol)和K_2CO_3(203mg,1.47mmol),然后于25℃将混合物搅拌达12h并过滤。将滤出物浓缩以提供化合物106A。LC-MS(ESI)m/z:290$[M+H]^+$;^1H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm)1.25(t,J=6.8Hz,3H),2.98(s,4H),4.17-4.23(m,2H),7.18-7.26(m,1H),7.37-7.41(m,2H),7.63(s,1H),7.70-7.73(m,2H)。

[1056] 向化合物106A(1500mg,0.52mmol)的THF(15mL)溶液中添加含于水(2mL)的LiOH(65mg,1.55mmol),然后于25℃将混合物搅拌达12h,然后添加水,用EA(20mL)稀释,用稀释的HCl调节至PH=2,用EA(50mL x 2)、盐水(50mL)萃取,在硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供粗制品化合物106B。

[1057] 于25℃将含于DMF(8mL)的化合物106B(135mg,0.52mmol)、中间体A、EDCI.HCl(149mg,0.77mmol)、HOBt(106mg,0.77mmol)的混合物搅拌过夜,用制备型HPLC纯化以提供化合物106。LC-MS(ESI)m/z:522$[M+H]^+$;^1H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm)1.97(s,4H),2.83-2.87(m,6H),3.09(s,1H),3.49(s,1H),3.72(s,2H),4.14(s,4H),4.48(s,1H),4.84(s,1H),6.74-6.79(m,2H),6.87(s,1H),7.16-7.23(m,1H),7.36-7.40(m,2H),7.61(s,1H),7.65-7.67(m,1H),7.71-7.75(m,1H),11.17(s,1H)。

[1058] 实施例107

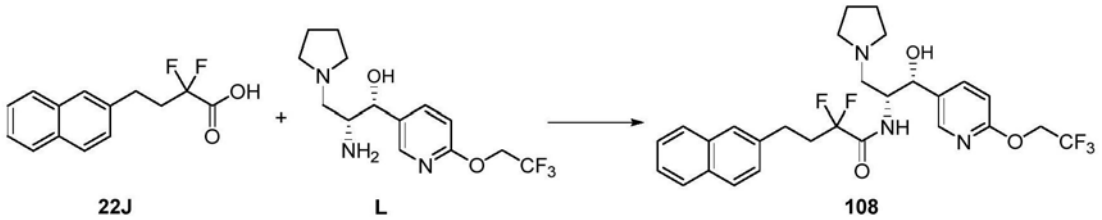
[1059]



[1060] 在N_2下向中间体K(167mg,0.60mmol)和化合物22J(150mg,0.60mmol)的DMF(10mL)溶液中添加EDCI.HCl(173mg,0.90mmol)和HOBt(122mg,0.90mmol)。于25℃将混合物搅拌过夜。TLC和LC-MS显示起始材料被完全消耗,向该混合物中添加饱和$NaHCO_3$(5mL),然后用EA(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用水(5mL)、盐水(5mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供粗制品。用制备型HPLC纯化该粗制品以提供化合物107。LC-MS(ESI)m/z:512$[M+H]^+$;^1H NMR(MeOD,400MHz)δ(ppm)0.97(d,J=6.0Hz,3H),1.06(d,J=6.4Hz,3H),1.98-2.01(m,2H),2.13-2.25(m,4H),2.49-2.57(m,1H),2.65-2.73(m,1H),3.13-3.21(m,2H),3.52-3.56(m,1H),3.61-3.67(m,3H),4.61(d,J=10.0Hz,1H),4.82-4.85(m,1H),4.97(d,J

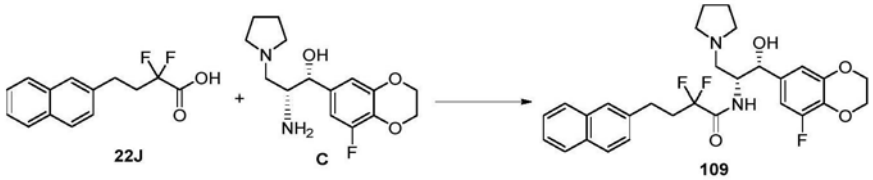
＝2.4Hz,1H),6.79-6.81(m,1H),7.24(dd,J＝8.4,1.6Hz,1H),7.38-7.44(m,2H),7.57(s,1H),7.75-7.79(m,3H),7.82-7.85(m,1H),8.17(s,1H)。

[1061] 实施例108

[1062] 

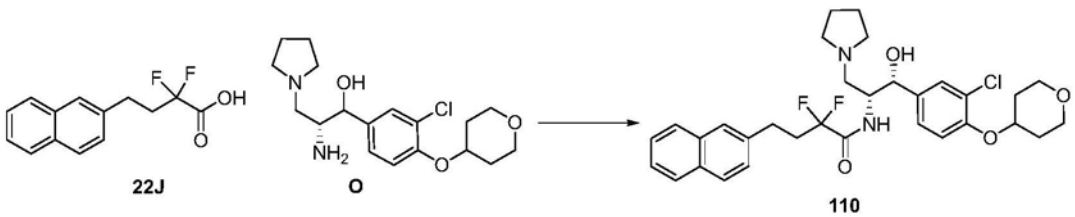
[1063] 室温下将中间体L(230mg,0.72mmol)、化合物22J(150mg,0.60mmol)、EDCI.HCl(172mg,0.90mmol)和HOBt(122mg,0.90mmol)的DCM(10mL)溶液搅拌过夜。然后将其用EA(150mL)稀释,用水(50mL x 3)和盐水(50x 2mL)清洗,在硫酸盐之上干燥,蒸发并用制备型HPLC纯化以提供化合物108。LC-MS(ESI)m/z:552[M+H]$^+$;^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm)2.02-2.16(m,4H),2.09-2.36(m,2H),2.53-2.60(m,2H),2.77-2.99(m,2H),3.34-3.40(m,2H),3.67-3.77(m,2H),4.42-4.47(m,2H),4.54-4.60(m,1H),5.18(s,1H),6.80-6.82(m,1H),7.19-7.21(m,1H),7.43-7.46(m,2H),7.53(s,1H),7.61-7.63(m,2H),7.75-7.80(m,3H),8.14(s,1H),11.88(s,1H)。

[1064] 实施例109

[1065] 

[1066] 于30℃将含于二氯甲烷(20mL)的化合物22J(100mg,0.40mmol)、EDCI.HCl(115mg,0.60mmol)和HOBt(81mg,0.60mmol)的混合物搅拌达15min。添加中间体C(148mg,0.50mmol)。于30℃将反应搅拌达15h。将其用水(20mL)处理,用二氯甲烷(20mL x 3)萃取。将有机层用水(50mL x2)和盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,蒸发并用制备型HPLC纯化以提供化合物109。LC-MS(ESI)m/z:529[M+H]$^+$;^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm)2.10(m,4H),2.27(s,1H),2.45-2.54(m,1H),2.63-2.71(m,1H),2.84(s,1H),2.98(s,1H),3.42(s,2H),3.77-3.95(m,6H),4.43(s,1H),5.04(s,1H),6.68-6.73(m,2H),7.22-7.24(m,1H),7.41-7.47(m,2H),7.54(s,2H),7.75-7.80(m,3H),11.59(s,1H)。

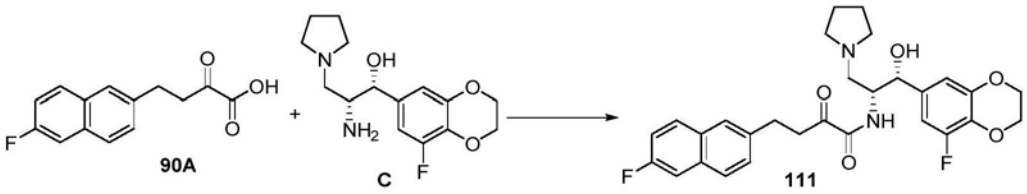
[1067] 实施例110

[1068] 

[1069] 于25℃将含于DCM(15mL)的中间体O(120mg,0.34mmol)、EDCI.HCl(98mg,0.51mmol)、HOBt(69mg,0.51mmol)和化合物22J(103mg,0.41mmol)的混合物搅拌达3h。然后将该混合物用饱和的$NaHCO_3$(10mL)和盐水(10mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥。蒸发之后,用制备型HPLC纯化粗制品化合物以提供化合物110。LC-MS(ESI)m/z:587[M+H]$^+$;^{1}H NMR

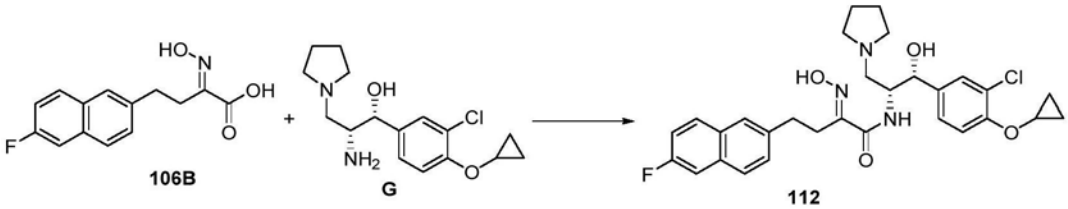
($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm)1.57(m,2H),1.71(m,2H),2.10(m,4H),2.23-2.33(m,2H),2.44-2.68(m,2H),2.81-2.95(m,2H),3.32-3.42(m,4H),3.77-3.79(m,4H),4.21(m,1H),4.45(m,1H),5.12(s,1H),6.82(d,J＝8.0Hz,1H),7.14-7.22(m,2H),7.41-7.48(m,3H),7.59(s,1H),7.63(s,1H),7.74-7.80(m,3H),11.7(s,1H)。

[1070] 实施例111

[1071] 

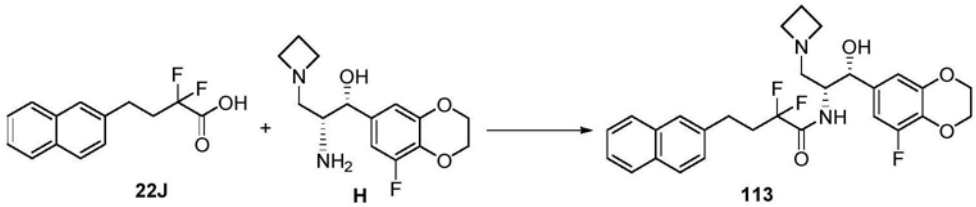
[1072] 于30℃将含于二氯甲烷(20mL)的化合物90A(160mg,0.65mmol)、HATU(370mg,0.97mmol)和DMF(0.5mL)的混合物搅拌达15min。添加中间体C(192mg,0.65mmol)。于30℃将反应搅拌达4h。然后将水(20mL)加入到反应混合物中。将所得的混合物用二氯甲烷(20mL x 3)萃取,在无水硫酸钠之上干燥,蒸发并用制备型HPLC纯化以提供化合物111的三氟乙酸盐。LC-MS(ESI)m/z:525$[M+H]^+$;^1H NMR($CDCl_3$&MeOD,400MHz)δ(ppm)1.97-2.05(m,4H),2.93-2.97(m,3H),3.12-3.16(m,3H),3.09-3.33(m,1H),3.47(t,J＝12Hz,1H),3.62(s,1H),3.76(s,1H),4.14-4.18(m,4H),4.23-4.27(m,1H),4.74(s,1H),6.60-6.65(m,2H),7.16(t,J＝8Hz,1H),7.27(d,J＝8Hz,1H),7.34(d,J＝12Hz,1H),7.56(s,1H),7.61-7.71(m,2H)。

[1073] 实施例112

[1074] 

[1075] 于25℃将含于DMF(5mL)的化合物106B(150mg,0.57mmol)、中间体G(178mg,0.57mmol)、EDCI.HCl(165mg,0.86mmol)、HOBt(117mg,0.86mmol)的混合物搅拌达12h,用制备型HPLC纯化以提供化合物112。LC-MS(ESI)m/z:529$[M+H]^+$.^1H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm)0.72(s,4H),1.97(s,4H),2.77-2.82(m,7H),3.66(s,4H),4.52(s,1H),4.92(s,1H),7.16-7.21(m,3H),7.34-7.38(m,3H),7.57(s,1H),7.63-7.65(m,1H),7.68-7.72(m,2H),8.15(s,1H),10.90(s,1H)。

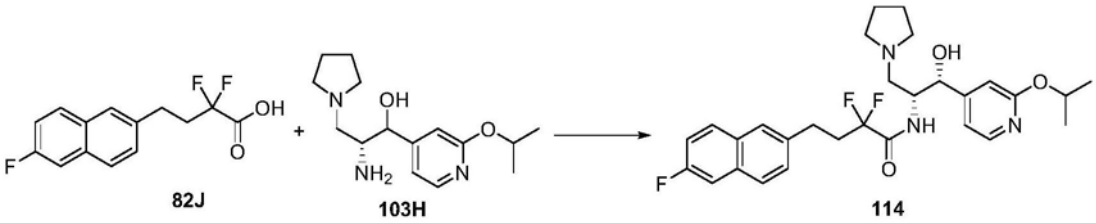
[1076] 实施例113

[1077] 

[1078] 向化合物22J(100mg,0.40mmol)的二氯甲烷(20mL)溶液中添加EDCI.HCl(115mg,0.60mmol)、HOBt(81mg,0.60mmol),以及于30℃将所得的混合物搅拌达15min。然后添加中间体H(140mg,0.50mmol)。于30℃将反应搅拌达15h。将其倒入冰水(20mL)中,用二氯甲烷

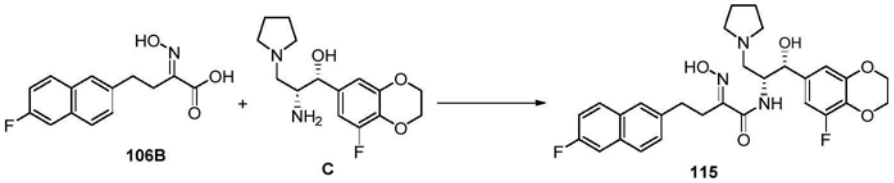
(20mL x3)萃取。将有机层用水(50mL x 2)和盐水(30mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,蒸发并用制备型HPLC纯化以提供化合物113。LC-MS(ESI)m/z:515[M+H]$^+$;^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm)2.56-2.66(m,6H),3.43(s,2H),3.82-3.95(m,6H),4.18-4.45(m,3H),4.98(s,1H),6.66-6.72(m,2H),7.21-7.25(m,1H),7.43-7.54(m,4H),7.75-7.81(m,3H),12.25(s,1H)。

[1079] 实施例114

[1080] 

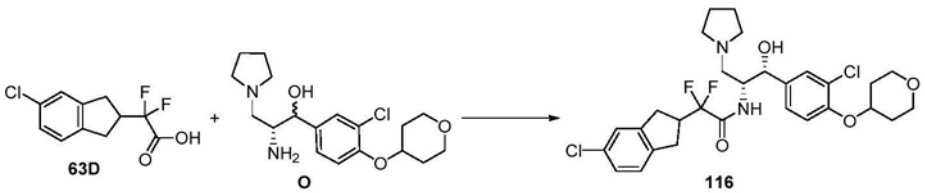
[1081] 在N_2下向中间体103H(140mg,0.5mmol)和化合物82J(134mg,0.5mmol)的DCM(5mL)溶液中添加EDCI.HCl(144mg,0.75mmol)和HOBt(101mg,0.75mmol)。于30℃将混合物搅拌过夜。TLC和LC-MS显示起始材料被完全消耗,向该混合物中添加EA(50mL),然后用水(50mL x 3)、盐水(50mL x 1)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供粗制品。用制备型HPLC纯化该粗制品以提供作为白色固体的混合物(50mg,收率:57%),然后通过手性-HPLC(潜溶剂EtOH(0.1%DEA),柱OZ-H 250*4.6mm 5um)将该混合物分离以提供化合物114。LC-MS(ESI)m/z:530[M+H]$^+$;^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm)1.12(d,J=6.0Hz,3H),1.20(d,J=6.4Hz,3H),2.00(m,4H),2.26(m,2H),2.50(m,1H),2.67(m,1H),3.14(m,4H),3.30(m,1H),3.47(m,1H),4.47(m,1H),5.11(m,2H),6.73(s,1H),6.82(m,1H),7.21(m,2H),7.41(m,1H),7.51(m,2H),7.68(d,J=8.4Hz,1H),7.74(m,1H),8.05(d,J=5.2Hz,1H)。潜溶剂:EtOH(0.1%DEA),柱:OZ-H 250*4.6mm 5um,Rt:3.56min。

[1082] 实施例115

[1083] 

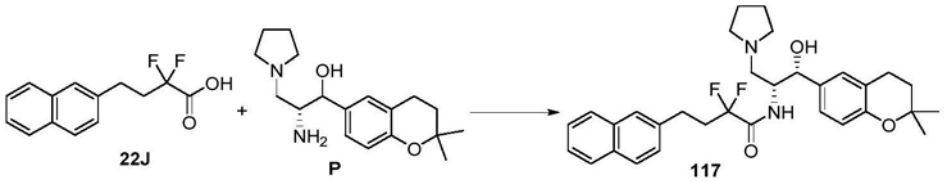
[1084] 于25℃将含于DMF(5mL)的中间体C(200mg,0.67mmol)、化合物106B(176mg,0.67mmol)、EDCI.HCl(194mg,1.01mmol)、HOBt(137mg,1.01mmol)的混合物搅拌达12h,用制备型HPLC纯化以提供化合物115。LC-MS(ESI)m/z:540[M+H]$^+$,^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm)1.99(s,4H),2.84(s,6H),3.14(s,1H),3.45(s,1H),3.74(s,2H),4.19(s,4H),4.45(s,1H),4.87(s,1H),6.66-6.69(m,2H),7.18-7.23(m,1H),7.35-7.40(m,2H),7.59-7.71(m,3H),7.73-7.75(m,1H),11.19(s,1H)。

[1085] 实施例116

[1086] 

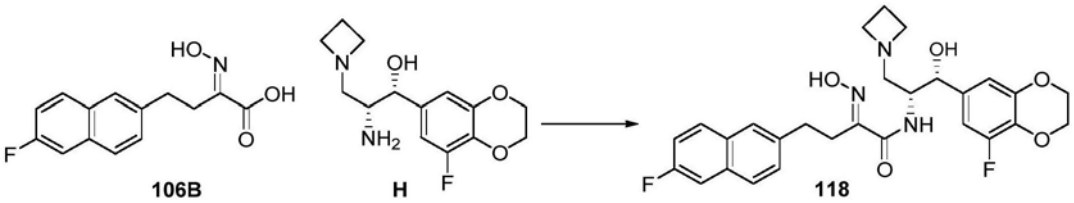
[1087] 于25℃将含于DCM(15mL)的化合物63D(150mg,0.42mmol)、EDCI.HCl(121mg,0.63mmol)、HOBt(85mg,0.63mmol)和中间体O(152mg,0.62mmol)的混合物搅拌达16h。然后将该混合物用饱和的$NaHCO_3$(10mL)和盐水(10mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥。蒸发之后,用制备型HPLC纯化粗制品化合物以提供化合物116。LC-MS(ESI)m/z:583$[M+H]^+$;^1H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm)1.84(m,2H),1.99(m,2H),2.16(m,4H),2.45(d,J=8.8Hz,1H),7.55(d,J=8.8Hz,1H),2.83-3.04(m,5H),3.43-3.58(m,4H),3.82(m,2H),4.01(m,2H),4.48-4.54(m,2H),5.18(s,1H),6.91-6.93(m,1H),7.04-7.11(m,3H),7.18-7.19(m,1H),7.43(s,1H),7.50(s,1H),11.75(s,1H)。

[1088] 实施例117

[1089] 

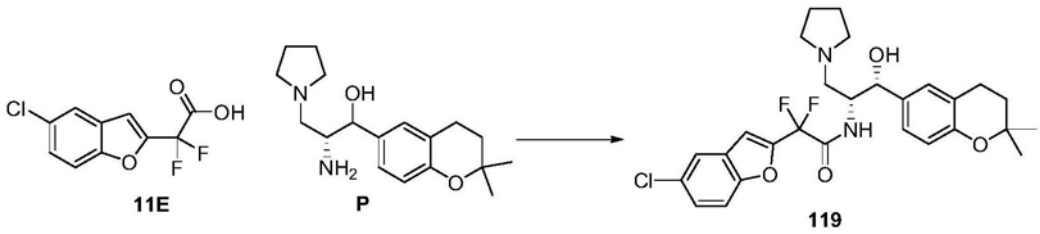
[1090] 于25℃将含于DCM(10mL)的化合物22J(188mg,0.618mmol)、中间体P(155mg,0.618mmol)、EDCI.HCl(176mg,0.927mmol)和HOBt(125mg,0.927mmol)的混合物搅拌达16h。然后将其用乙酸乙酯(100mL)稀释,用水(50mL x 3)和盐水(50mL x 2)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用制备型HPLC纯化以提供化合物117。LC-MS(ESI)m/z:537$[M+H]^+$;^1H-NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ(ppm)1.03(s,3H),1.05(s,3H),1.47-1.52(m,2H),1.83-1.82(m,2H),1.98-2.02(m,2H),2.27-2.29(m,2H),2.53-2.60(m,2H),2.63-2.76(m,2H),3.06-3.40(m,2H),3.43-3.48(m,4H),4.52(s,1H),4.72(s,1H),5.82(s,4H),6.63(d,J=8.8Hz,1H),7.00-7.12(m,2H),7.35(d,J=8.8Hz,1H),7.45-7.52(m,2H),7.68(s,1H),7.84-7.90(m,3H),8.35(d,J=8.8Hz,1H),9.49(s,1H)。

[1091] 实施例118

[1092] 

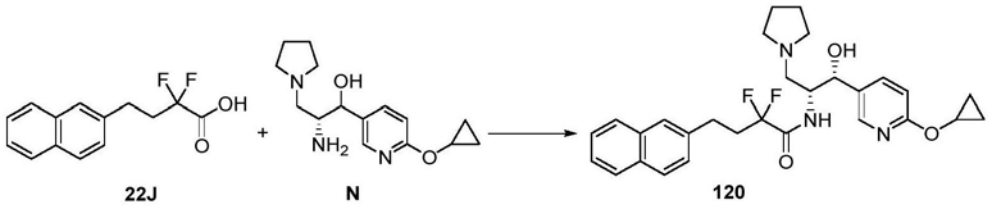
[1093] 室温下将含于DMF(5mL)的中间体H(200mg,0.71mol)、EDCI.HCl(204,1.06mmol)、HOBt(145,1.01mmol)和化合物106B(185mg,0.71mol)的混合物搅拌过夜。然后将反应混合物用制备型HPLC纯化以提供化合物118。LC-MS(ESI)m/z:526$[M+H]^+$;^1H-NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm)2.15(s,1H),2.50(m,1H),2.81-2.90(m,4H),3.27-3.37(m,2H),3.76(s,3H),4.15-4.17(m,5H),4.29(s,1H),4.82(s,1H),6.61-6.64(m,2H),7.18-7.22(m,1H),7.34-7.39(m,2H),7.52(s,1H),7.59(s,1H),7.65-7.67(m,1H),7.71-7.74(m,1H),11.37(s,1H)。

[1094] 实施例119

[1095] 

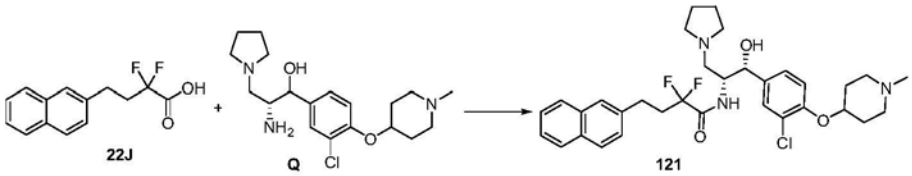
[1096] 于25℃将含于DCM/Et_3N(10/0.5mL)的中间体P(150mg,0.490mmol)、化合物11E(121mg,0.490mmol)、EDCI.HCl(140mg,0.740mmol)和HOBt(100mg,0.740mmol)的混合物搅拌达16h。然后将其用乙酸乙酯(100mL)稀释,用水(50mL x 3)和盐水(50mL x 2)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用制备型HPLC纯化以提供化合物119。LC-MS(ESI)m/z:533[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ(ppm)1.24(s,6H),1.62-1.67(m,2H),1.84-1.90(m,2H),2.00(s,2H),2.57-2.60(m,2H),3.06-3.18(m,2H),3.41-3.47(m,4H),4.46-4.51(m,1H),4.72(s,1H),5.82(s,1H),5.58(d,J=8.4Hz,1H),6.82(s,1H),6.95-7.00(m,2H),7.53(d,J=6.8Hz,1H),7.74(d,J=8.4Hz,1H),7.82(s,1H),8.86(d,J=9.2Hz,1H),9.48(s,1H)。

[1097] 实施例120

[1098] 

[1099] 向中间体N(130mg,0.52mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液中添加化合物22J(120mg,0.433mmol)、EDCI.HCl(149mg,0.7794mmol),以及HOBt(107mg,0.7794mmol)。于30℃将混合物搅拌达2h。在真空中将该混合物蒸发以提供粗制品化合物。用制备型HPLC纯化该粗制品化合物以提供白色固体(83mg,收率37%),其通过手性HPLC(潜溶剂IPA(0.5%DEA),柱AD-H 250*4.6mm 5um)分离以提供化合物120。LC-MS(ESI)m/z:510[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(MeOD,400MHz)δ(ppm)0.46-0.61(m,4H),1.78-1.80(m,4H),2.26-2.30(m,2H),2.56-2.63(m,5H),2.73-2.81(m,3H),3.76-3.79(m,1H),4.36(brs,1H),4.96(d,J=2.8Hz,1H),6.88-6.89(m,1H),7.27-7.29(m,1H),7.41-7.45(m,2H),7.59(s,1H),7.75-7.81(m,4H),8.16(s,1H)。潜溶剂:IPA(0.5%DEA),柱:AD-H 250*4.6mm 5um,Rt:3.51min。

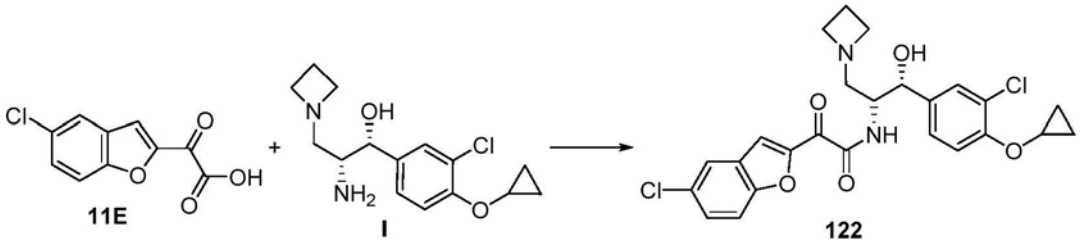
[1100] 实施例121

[1101] 

[1102] 于25℃将含于DCM(5mL)的中间体Q(150mg,0.41mmol)、EDCI.HCl(118mg,0.62mmol)、HOBt(84mg,0.62mmol)和化合物22J(103mg,0.41mmol)的混合物搅拌达18h。然后将该混合物用水(50mL)和盐水(50mL)清洗并在无水硫酸钠之上干燥。蒸发之后,用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物121。LC-MS(ESI)m/z:600[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(MEOD,400MHz)δ(ppm)1.65-2.11(m,11H),2.49-3.20(m,10H),3.54-3.66(m,4H),4.31(s,1H),4.58-4.61(d,J=10Hz,1H),4.91(s,1H),6.93-6.95(m,1H),7.19-7.30(m,2H),7.39-7.52(m,4H),

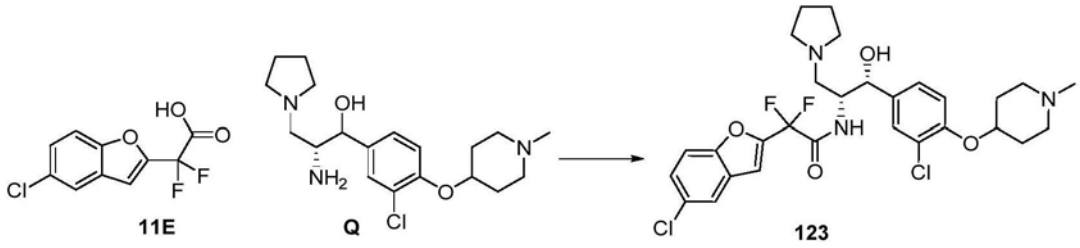
7.74-7.76(m,3H)。

[1103] 实施例122

[1104] 

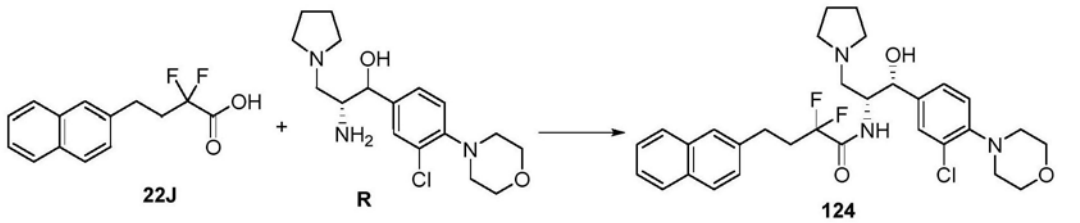
[1105] 室温下将含于DCM(15mL)的中间体I(117mg,0.4mmol)、EDCI.HCl(114mg,0.59mmol)、HOBt(78mg,0.59mmol)和化合物11E(88.5mg,0.4mmol)的混合物搅拌过夜。然后将反应混合物用水(20mL)处理,用DCM(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物122。LC-MS(ESI)m/z:503[M+H]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm)0.67-0.75(m,4H),2.35-2.36(m,1H),2.64(s,1H),3.48(s,1H),3.59-3.69(m,2H),4.0(s,2H),4.35-4.63(m,5H),4.99(s,1H),7.09-7.11(m,1H),7.30(s,1H),7.35-7.40(m,2H),7.60(s,1H),8.04-8.06(d,J=8.0Hz,1H),8.21(s,1H),11.38(s,1H)。

[1106] 实施例123

[1107] 

[1108] 于25℃将含于DCM(5mL)的中间体Q(150mg,0.41mmol)、EDCI.HCl(118mg,0.62mmol)、HOBt(84mg,0.62mmol)和化合物11E(101mg,0.41mmol)的混合物搅拌达18h。然后将该混合物用水(50mL)和盐水(50mL)清洗,以及在无水硫酸钠之上干燥。蒸发之后,用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物123。LC-MS(ESI)m/z:596[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(MeOD,400MHz)δ(ppm)2.06-2.28(m,8H),2.92(s,3H),3.13-3.32(m,4H),3.42-3.76(m,6H),4.60-4.68(m,2H),4.96(s,1H),6.69-6.78(m,1H),6.87-6.95(m,1H),7.27-7.29(m,1H),7.28(s,2H),7.57-7.59(m,1H),7.74(m,1H)。

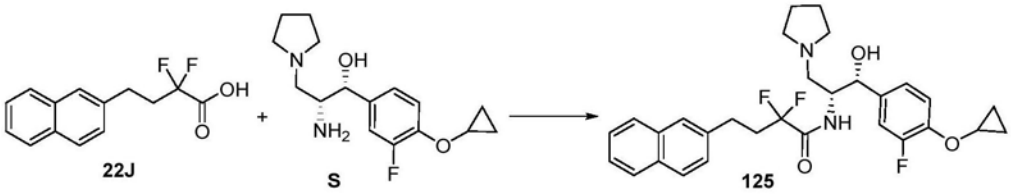
[1109] 实施例124

[1110] 

[1111] 于25℃将含于DCM(10mL)的中间体R(180mg,0.530mmol)、化合物22J(132mg,0.530mmol)、EDCI.HCl(153mg,0.800mmol)和HOBt(108mg,0.800mmol)的混合物搅拌达16h。然后将其用乙酸乙酯(100mL)稀释,用水(200mL)和盐水(200mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用制备型HPLC纯化以提供化合物124。LC-MS(ESI)m/z:572[M+H]$^+$;^{1}H-NMR

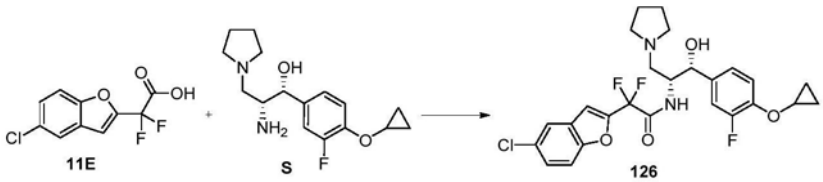
(DMSO-d_6,400MHz)δ(ppm)1.86-1.90(m,2H),2.00-2.19(m,4H),2.50-2.68(m,6H),3.07-3.20(m,2H),3.34-3.40(m,4H),3.42-3.49(m,4H),4.47-4.53(m,1H),4.83(s,2H),6.03(s,1H),6.98(d J=8.4Hz,1H),7.25-7.34(m,2H),7.38(s,1H),7.45-7.53(m,2H),7.66(s,1H),7.84-7.90(m,3H),8.42(d,J=8.4Hz,1H)。

[1112] 实施例125

[1113] 

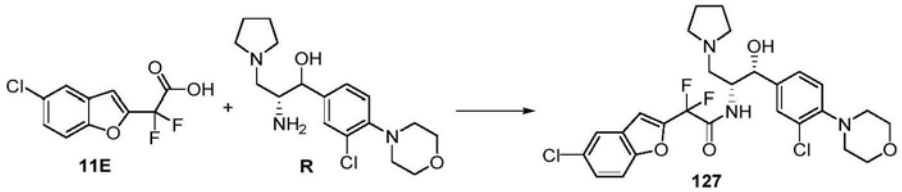
[1114] 于25℃将含于DCM(5mL)的中间体S(140mg,0.48mmol)、EDCI.HCl(137mg,0.72mmol)、HOBt(97mg,0.72mmol)和化合物22J(120mg,0.48mmol)的混合物搅拌达18h。然后将该混合物用H_2O(50mL)和盐水(50mL)清洗,以及在无水硫酸钠之上干燥。蒸发之后,用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物125。LC-MS(ESI)m/z:527$[M+H]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm)0.51-0.52(m,4H),2.08(s,4H),2.22-2.47(m,2H),2.49-2.53(m,1H),2.62-2.69(m,1H),2.81-2.95(m,2H),3.41-3.42(m,3H),3.76(s,2H),4.46-4.47(m,1H),5.12(s,1H),7.05-7.22(m,4H),7.41-7.47(m,2H),7.52(s,1H),7.59-7.61(d,J=8.0Hz,1H),7.74-7.79(m,3H),11.7(s,1H)。

[1115] 实施例126

[1116] 

[1117] 于25℃将含于DCM(5mL)的中间体S(140mg,0.48mmol)、EDCI.HCl(137mg,0.72mmol)、HOBt(97mg,0.72mmol)和化合物11E(119mg,0.48mmol)的混合物搅拌达18h。然后将该混合物用H_2O(50mL)和盐水(50mL)清洗,以及在无水硫酸钠之上干燥。蒸发之后,用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物126。LC-MS(ESI)m/z:523$[M+H]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm)0.66-0.74(m,4H),2.11(s,4H),2.95-3.02(m,2H),3.41-3.65(m,5H),4.47(s,1H),5.10(s,1H),6.74(s,1H),6.68-7.15(m,3H),7.32-7.35(m,1H),7.39-7.41(d,J=8.8Hz,1H),7.55(d,J=1.6Hz,1H),7.99(d,J=6.0Hz,1H),11.45(s,1H)。

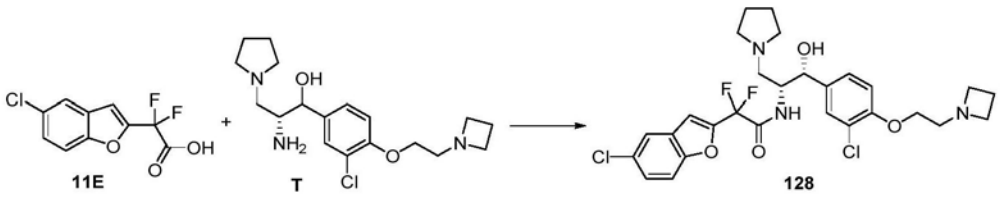
[1118] 实施例127

[1119] 

[1120] 于25℃将含于DCM/Et_3N(10/0.3mL)的中间体R(150mg,0.442mmol)、化合物11E(109mg,0.442mmol)、EDCI.HCl(127mg,0.663mmol)和HOBt(90mg,0.663mmol)的混合物搅拌达16h。然后将其用乙酸乙酯(100mL)稀释,用水(200mL)和盐水(200mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用制备型HPLC纯化以提供化合物127。LC-MS(ESI)m/z:568$[M+H]^+$;^{1}H-

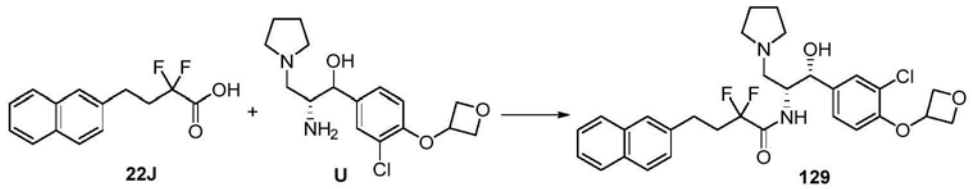
NMR(MeOD,400MHz)δ(ppm)2.06(s,2H),2.20(s,2H),2.75-2.88(m,4H),3.17-3.22(m,2H),3.58-3.70(m,4H),3.75-3.83(m,4H),4.65-4.69(m,1H),4.93(s,1H),6.68(s,1H),6.82(d,J=8.0Hz,1H),7.24(d,J=8.0Hz,1H),7.42-7.48(m,2H),7.59(d,J=8.0Hz,1H),7.79(s,1H)。

[1121] 实施例128

[1122] 

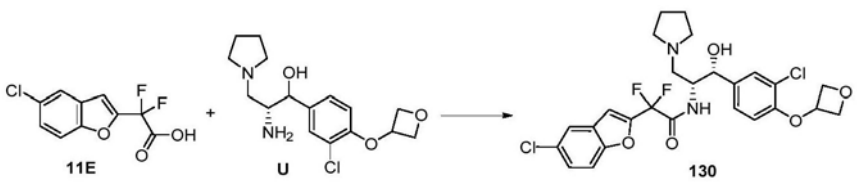
[1123] 在氮下向中间体T(100mg,0.28mmol)和化合物11E(69mg,0.28mmol)的DMF(10mL)溶液中添加EDCI.HCl(82mg,0.42mmol)和HOBt(58mg,0.42mmol)。于25℃将混合物搅拌过夜。TLC和LC-MS显示起始材料被完全消耗,向该混合物中添加饱和碳酸氢钠(3mL),然后用EA(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用水(5mL x 3)和盐水(5mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供粗制品。用制备型HPLC纯化该粗制品以提供化合物128。LC-MS(ESI)m/z:582[M+H]$^+$.^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm)2.16-2.17(m,4H),2.39-2.44(m,1H),2.75-2.83(m,1H),2.92-3.01(m,2H),3.45-3.54(m,4H),3.76(s,2H),4.14-4.16(m,4H),4.44-4.53(m,3H),5.08(d,J=2.8Hz,1H),6.62(d,J=8.4Hz,1H),6.81(s,1H),7.12(dd,J=2.0,8.8Hz,1H),7.34-7.38(m,2H),7.43(d,J=8.8Hz,1H),7.58(d,J=2.0,1H),8.08(d,J=8.8Hz,1H),11.95(brs,1H),13.25(brs,1H)。

[1124] 实施例129

[1125] 

[1126] 室温下将含于DCM(15mL)的中间体U(108mg,0.33mmol)、EDCI.HCl(96mg,0.50mmol)、HOBt(67mg,0.50mmol)和化合物22J(84mg,0.33mmol)的混合物搅拌达4个小时。然后将反应混合物用水(20mL)处理,用DCM(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL)清洗,在硫酸钠之上干燥,以及浓缩。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物129。LC-MS(ESI)m/z:559[M+H]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm)2.04-2.40(m,7H),2.52-2.59(m,1H),2.85-2.97(m,2H),3.34-3.77(m,4H),4.46-4.60(m,6H),5.11(s,1H),6.24-6.26(d,J=8.0Hz,1H),7.14-7.20(m,2H),7.42-7.48(m,4H),7.60-7.63(m,1H),7.75-7.81(m,3H)。

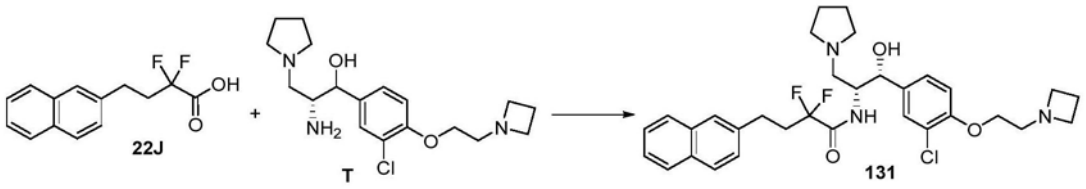
[1127] 实施例130

[1128] 

[1129] 室温下将含于DCM(15mL)的中间体U(108mg,0.33mmol)、EDCI.HCl(96mg,0.50mmol)、HOBt(67mg,0.50mmol)和化合物11E(82mg,0.33mmol)的混合物搅拌达4个小时。

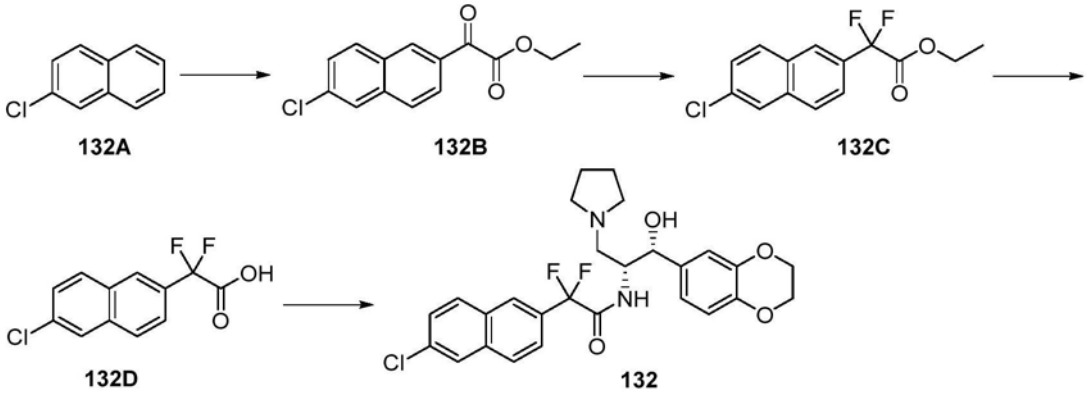
然后将反应混合物用水(20mL)处理,用DCM(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL)清洗,在硫酸钠之上干燥,以及浓缩。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物130。LC-MS(ESI)m/z:555[M+H]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm)2.13(s,4H),2.96-3.09(m,2H),3.22-3.88(m,4H),4.52(s,1H),4.67-4.74(m,2H),4.91-4.96(m,3H),5.12(s,1H),6.18-6.20(d,J=8.4Hz,1H),6.72(s,1H),7.06-7.08(m,1H),7.33-7.42(m,3H),7.58(s,1H),7.96(m,1H),11.65(s,1H)。

[1130] 实施例131

[1131] 

[1132] 在氮下向中间体T(100mg,0.28mmol)和化合物22J(71mg,0.28mmol)的DCM(10mL)溶液中添加EDCI.HCl(81mg,0.42mmol)和HOBt(57mg,0.42mmol)。于25℃将混合物搅拌过夜。TLC和LC-MS显示起始材料被完全消耗,然后向该混合物中添加饱和碳酸氢钠(5mL),然后用EA(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用水(5mL)和盐水(5mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供粗制品。用制备型HPLC纯化该粗制品以提供化合物131。LC-MS(ESI)m/z:586[M+H]$^+$.^{1}H-NMR(MeOD,400MHz)δ(ppm)2.03-2.22(m,8H),2.34-2.42(m,1H),2.51-2.59(m,1H),2.90-3.01(m,2H),3.15-3.17(m,1H),3.23-3.24(m,1H),3.54-3.58(m,1H),3.63-3.68(m,3H),3.74-3.78(m,2H),3.82-3.93(m,2H),4.01-4.04(m,2H),4.64(d,J=10.4Hz,1H),4.96(d,J=2.4Hz,1H),6.89(d,J=8.4Hz,1H),7.24(dd,J=2.0,8.4Hz,1H),7.34(dd,J=2.0,8.4Hz,1H),7.46-7.52(m,3H),7.57(s,1H),7.81-7.88(m,3H)。

[1133] 实施例132

[1134] 

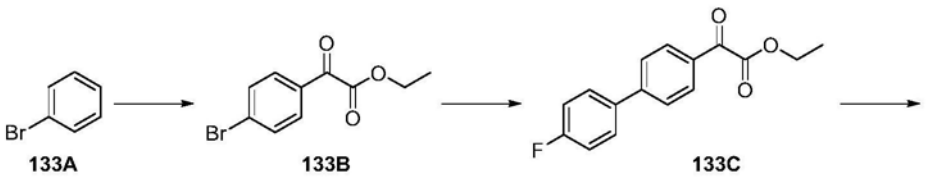
[1135] 室温下向含于二氯甲烷(60mL)的三氯化铝(1.61g,12mmol)和氯乙酸乙酯(1.63g,12mmol)的悬浮液中逐滴添加含于二氯甲烷(15mL)的化合物132A(1.62g,10mmol)过夜。24h之后,逐滴添加冰水(100mL)和饱和的碳酸氢钠溶液(100mL)的溶液。用二氯甲烷(50mL x 3)萃取水层。将合并的有机物用盐水(200mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,2%v/v)上快速柱层析纯化残余物以提供化合物132B。

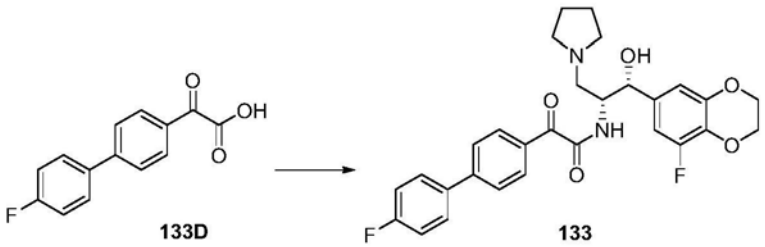
[1136] 室温下向化合物132B(2.62g,10mmol)的二氯甲烷(350mL)溶液中添加DAST(4mL)。室温下搅拌反应混合物。14h之后,将该混合物倒入冰水(50mL)中并用二氯甲烷(50mL x 2)萃取。将合并的有机物用盐水(200mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩。通过硅胶色谱法(含于石油醚的乙酸乙酯,2%v/v)纯化得到化合物132C。

[1137] 向化合物132C(284mg,1mmol)的乙醇/水(16mL)溶液中添加LiOH.H_2O(84mg,2mmol)。室温下将混合物搅拌过夜。反应完成之后,将该混合物用水性HCl溶液(3N,40mL)调节至pH 2并用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供化合物132D。

[1138] 向132D(256mg,1mmol)的DCM(30mL)溶液中添加中间体A(278mg,1mmol)、EDCI.HCl(286mg,1.5mmol)、HOBt(202mg,1.5mmol),以及DIPEA(1mL)。室温下将混合物搅拌过夜。将反应混合物通过DCM(30mL)稀释,用盐水(50mL)清洗,在硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供粗制品,其用制备型HPLC纯化以提供化合物132。LC-MS(ESI)m/z:517$[M+H]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm)1.65-1.68(m,4H),2.53-2.63(m,4H),2.86-2.88(m,2H),4.02-4.15(m,5H),4.94-4.95(m,1H),6.66-6.69(m,3H),6.89-6.70(m,1H),7.33-7.40(m,2H),7.64-7.79(m,4H)。

[1139] 实施例133

[1140] 



[1141] 于-10℃向含于二氯甲烷(40mL)的$AlCl_3$(8.5g,64mmol)的搅拌悬浮液中逐滴添加乙基2-氯代-2-氧代乙酸酯(8.7g,64mmol)。于-10℃将混合物搅拌达15分钟。于-10℃逐滴添加化合物133A(5g,32mmol)。于20℃将所得的混合物搅拌达15个小时。将该混合物倒入冰水(100mL)中以淬灭反应并用二氯甲烷(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用饱和的碳酸氢钠溶液(200mL)和盐水(200mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供粗制品化合物。用硅胶(石油醚)上快速柱层析纯化该粗制品以提供化合物133B。

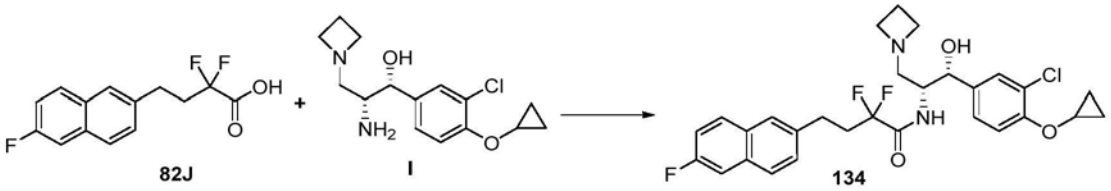
[1142] 将含于甲苯(40mL)的化合物133B(3.7g,14.4mmol)、4-氟苯硼酸(2.4g,17.3mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(497mg,0.4mmol)和K_3PO_4的混合物加热回流,搅拌达3h,以及过滤。将滤出物浓缩以提供粗制品化合物。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,10%v/v)上快速柱层析纯化该粗制品以提供化合物133C。

[1143] 向化合物133C(1.1g,4mmol)的THF/水(30mL,15:1,v/v)溶液中添加LiOH.H_2O(250mg,6mmol)。于-10℃将混合物搅拌达3h。反应完成之后,将其用3N HCl调节至pH 6并用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。在真空中浓缩合并的有机层以提供化合物133D。

[1144] 于30℃将含于二氯甲烷(20mL)的化合物133D(195mg,0.8mmol)、中间体C(237mg,0.8mmol)、HATU(456mg,1.2mmol)的混合物搅拌达15h。然后将其用水(20mL)处理,用二氯甲烷(20mL x 3)萃取,在无水硫酸钠之上干燥,在真空下浓缩并用制备型HPLC纯化以提供化合物133。LC-MS(ESI)m/z:524$[M+H]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm)2.14(s,5H),3.11(s,2H),3.51(s,1H),3.79(s,1H),3.93(s,2H),4.16-4.21(m,4H),4.52(s,1H),5.04(s,1H),

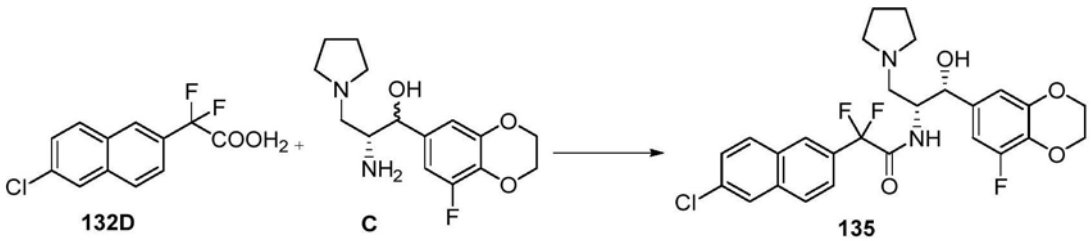
6.72(t,J＝8Hz,2H),7.14(t,J＝8Hz,2H),7.54-7.57(m,4H),7.82(d,J＝8Hz,1H),8.08(d,J＝8Hz,2H),9.21(s,1H)。

[1145] 实施例134

[1146] 

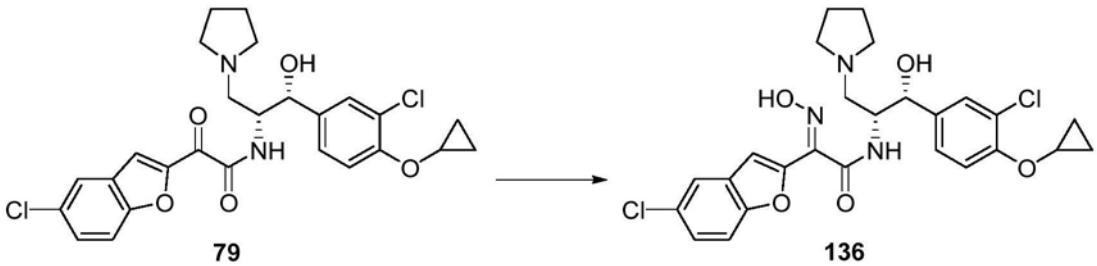
[1147] 室温下将含于DMF(5mL)的中间体I(100mg,0.33mmol)、EDCI.HCl(97mg,0.51mmol)、HOBt(69mg,0.51mmol)和化合物82J(91mg,0.33mmol)的混合物搅拌过夜。然后用制备型HPLC纯化反应混合物以提供化合物134。LC-MS(ESI)m/z:547[M+H]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm)0.47-0.55(m,4H),2.22(s,2H),2.40(s,2H),2.56(s,2H),3.40-3.50(m,3H),3.96(s,2H),4.34(s,3H),5.05(s,1H),7.15-7.22(m,4H),7.37-7.42(m,2H),7.48(s,1H),7.61(s,1H),7.68-7.71(m,1H),7.75-7.79(s,1H),12.13(s,1H)。

[1148] 实施例135

[1149] 

[1150] 于25℃将含于DCM(30mL)的化合物132D(256mg,1mmol)、中间体C(296mg,1mmol)、EDCI.HCl(286mg,1.5mmol)和HOBt(202mg,1.5mmol)的混合物搅拌达16h。然后将其用DCM(70mL)稀释,用水(50mL x 3)和盐水(50mL x 2)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用制备型HPLC纯化以提供化合物135。LC-MS(ESI)m/z:535[M+H]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm)2.10-2.11(m,4H),2.86-3.01(m,4H),3.49-3.51(m,2H),4.05-4.10(m,4H),4.37-4.39(m,1H),5.03(s,1H),6.51(s,1H),6.68(d,J＝2Hz,1H),7.42(d,J＝4.4Hz,1H),7.47-7.50(m,1H),7.75(d,J＝2Hz,1H),7.74-7.84(m,3H),7.90(s,1H),11.84(s,1H)。

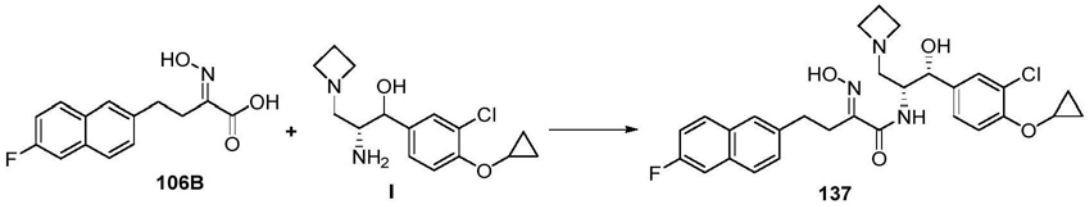
[1151] 实施例136

[1152] 

[1153] 于50℃将化合物79(38mg,0.74mmol)、羟胺盐酸盐(138mg,2mmol)和甲醇(9mL)的混合物搅拌过夜。然后用制备型HPLC纯化该混合物以提供化合物136。LC-MS(ESI)m/z:532.1[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(MeOD,400MHz)δ(ppm)0.74-0.86(m,4H),2.05-2.19(m,4H),3.25-3.30(m,1H),3.52-3.58(m,1H),3.72-3.76(m,1H),3.84-3.89(m,3H),4.81-4.85(m,1H),5.02(d,J＝2.4Hz,1H),5.97(s,1H),7.32-7.36(m,1H),7.40(s,2H),7.44-7.47(d,J＝8.4Hz,

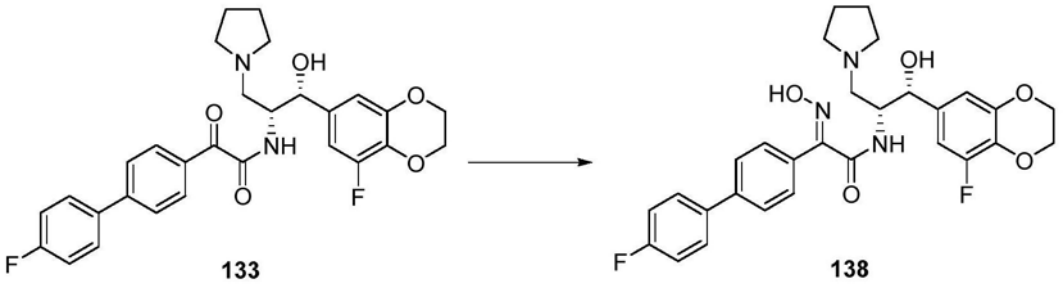
2H),7.54-7.56(m,2H)。

[1154] 实施例137

[1155] 

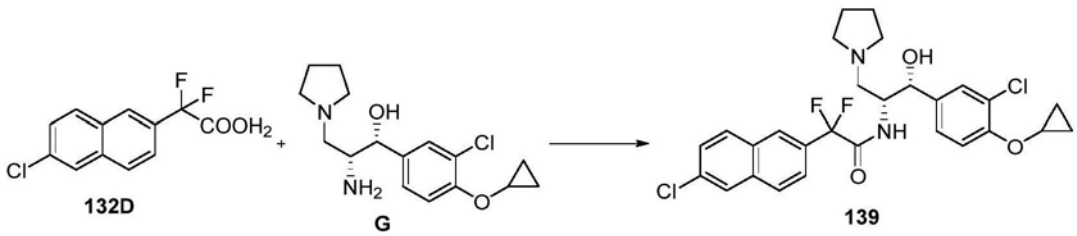
[1156] 室温下将含于DMF(5mL)的中间体I(100mg,0.33mmol)、EDCI.HCl(97mg,0.51mmol)、HOBt(69mg,0.51mmol)和化合物106B(88mg,0.33mmol)的混合物搅拌过夜。然后用制备型HPLC纯化反应混合物以提供化合物137。LC-MS(ESI)m/z:540[M+H]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm)0.71-0.72(m,4H),1.26(s,1H),2.11(s,1H),2.46(s,1H),2.78-2.82(m,4H),3.22(s,1H),3.65(s,3H),4.10-4.18(m,2H),4.33(s,1H),4.83(s,1H),7.10-7.22(m,3H),7.32-7.38(m,3H),7.58(s,1H),7.62-7.65(m,1H),7.71-7.75(m,1H),11.02(s,1H)。

[1157] 实施例138

[1158] 

[1159] 室温下将含于MeOH(10mL)的化合物133(41mg,0.078mmol)和羟胺盐酸盐(109mg,1.56mmol)的混合物搅拌达4h。然后用制备型HPLC直接将其纯化以提供化合物138。LC-MS(ESI)m/z:538[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(MeOD,400MHz)δ(ppm)2.02(s,2H),2.20(s,2H),3.12-3.28(m,2H),3.45-3.87(m,4H),4.26-4.60(m,5H),4.78-4.82(m,1H),6.82(t,J=12Hz,2H),7.17-7.42(m,4H),7.53-7.68(m,4H)。

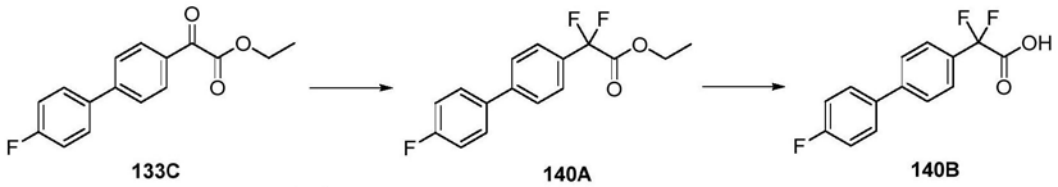
[1160] 实施例139

[1161] 

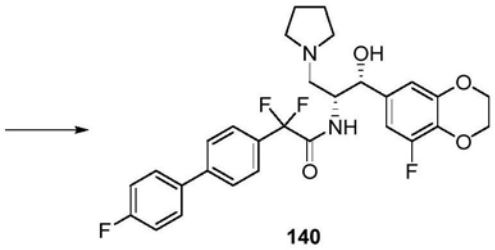
[1162] 于25℃将含于DCM(30mL)的化合物132D(256mg,1mmol)、中间体G(296mg,1mmol)、EDCI.HCl(286mg,1.5mmol)和HOBt(202mg,1.5mmol)的混合物搅拌达16h。然后将其用DCM(70mL)稀释,用水(50mL x 3)和盐水(50mL x 2)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用制备型HPLC纯化以提供化合物139。LC-MS(ESI)m/z:549[M+H]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm)0.69-0.71(m,4H),1.65-1.68(m,4H),2.34-2.37(m,4H),2.64-2.68(m,2H),3.51-3.52(m,1H),4.15(s,1H),5.09(s,1H),6.91-6.92(m,1H),7.12-7.13(m,2H),7.35(s,1H),

6.94(m,1H),7.50-7.52(t,J=4.8Hz,2H),7.78-7.86(m,3H),7.96(s,1H)。

[1163] 实施例140



[1164]

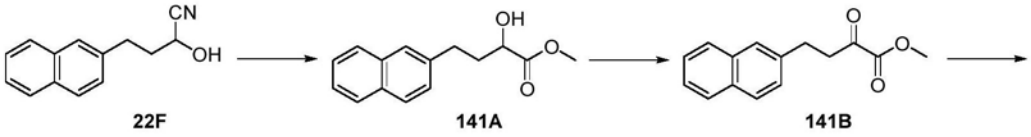


[1165] 向化合物133C(1.78g,6.54mmol)的干二氯甲烷(40mL)溶液中添加DAST(2.2mL,16.36mmol)。然后于25℃将混合物搅拌达14h。反应完成之后,添加二氯甲烷(25mL)。将有机层用水(50mL),继之以aq.碳酸氢钠(30mL)和盐水(50mL)清洗,在硫酸钠之上干燥并浓缩以提供粗制品。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,20%v/v)上快速柱层析纯化该粗制品以提供化合物140A。

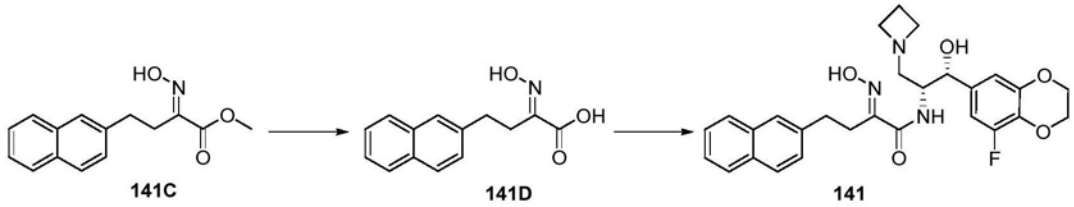
[1166] 向化合物140A(2.3g,7.8mmol)的THF/水/MeOH(30mL,1:1:1,v/v)溶液中添加LiOH.H_2O(493mg,11.7mmol)。于28℃将混合物搅拌达1h。反应完成之后,将其用2N HCl调节至pH 6并用乙酸乙酯(60mL x 3)萃取。将合并的有机层在真空下浓缩以提供粗制品化合物140B。

[1167] 于19℃向化合物140B(133mg,0.5mmol)、中间体C(156mg,0.53mmol),以及EDCI.HCl(144mg,0.75mmol)的二氯甲烷(20mL)溶液中添加HOBt(102mg,0.75mmol),然后于19℃将反应搅拌达4h。然后将其用水(20mL)处理,用二氯甲烷(20mL x 3)萃取,在无水硫酸钠之上干燥,在真空下浓缩并用制备型HPLC纯化以提供化合物140。LC-MS(ESI)m/z:545[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(MeOD,400MHz)δ(ppm)2.12(m,4H),2.90-3.10(m,2H),3.45-3.48(m,2H),3.75-3.85(m,2H),4.11-4.12(m,4H),4.15-4.22(m,1H),4.90-4.91(d,J=2.8Hz,1H),6.57-6.67(m,2H),7.14-7.19(m,2H),7.43-7.46(m,2H),7.55-7.61(m,4H)。

[1168] 实施例141



[1169]



[1170] 室温下在HCl气体下将化合物22F(6.6g,31.27mmol)的甲醇(150mL)溶液搅拌达6h。将其用水(30mL)淬灭并室温下搅拌达1h。去除溶剂之后,将残余物溶解于乙酸乙酯(200mL)中,用水(50mL x 3)和盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供

化合物141A。

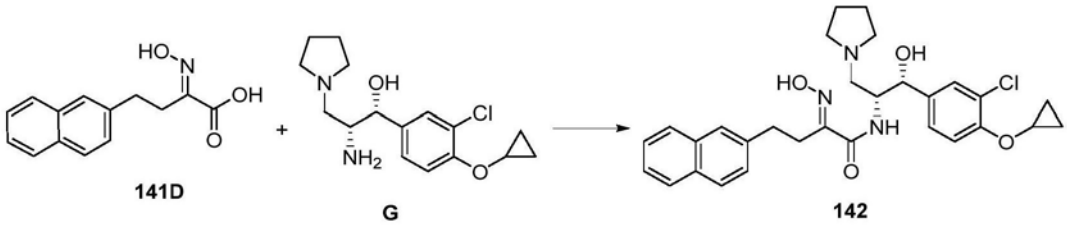
[1171] 室温下将化合物141A(6.7g,27.46mmol)和戴斯-马丁高碘烷(14g,33mmol)的DCM(50mL)溶液搅拌达2h。去除溶剂之后,将残余物溶解于乙酸乙酯(200mL)中,用水(50mL x 3)和盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供残余物。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从20%至30%v/v)上快速柱层析纯化粗制品以提供化合物141B。

[1172] 室温下向化合物141B(2.0g,8.26mmol)的EtOH(20mL)溶液中添加碳酸钾(1.48g,10.7mmol)和羟胺盐酸盐(0.74g,10.7mmol),然后室温下搅拌过夜。然后将其过滤并浓缩以获得化合物141C。

[1173] 室温下将含于THF/MeOH/H_2O(10/10/4mL)的化合物141C(2.0g,7.78mmol)和LiOH.H_2O(1.0g,23.3mmol)的混合物搅拌达3h。将溶液浓缩以去除有机溶剂,然后将其用3M HCl(5mL)调节至PH 6,过滤并用PE(100mL)清洗,干燥以获得化合物141D。

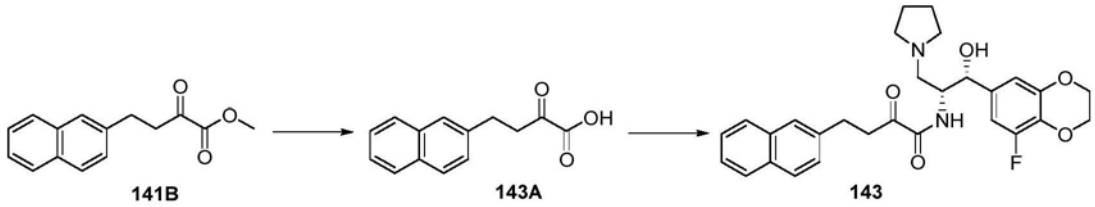
[1174] 向化合物141D(72mg,0.3mmol)和中间体H(90mg,0.3mmol)的DMF溶液中添加EDCI.HCl(86mg,0.45mmol),继之以HOBt(62mg,0.45mmol)。然后室温下搅拌反应达15个小时。然后将反应混合物用水(40mL)处理,用DCM(100mL x 2)萃取,用盐水(50mL)清洗,在硫酸钠之上干燥,以及浓缩。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物141。LC-MS(ESI)m/z:508 $[M+H]^+$;^{1}H-NMR(MeOD,400MHz)δ(ppm)2.15-2.20(m,1H),2.41-2.55(m,1H),3.15-3.27(m,2H),3.65-3.90(m,2H),4.12-4.15(m,3H),4.24(s,4H),4.75-4.76(d,J=2.8Hz,1H),6.65-6.71(m,2H),7.36-7.46(m,3H),7.64(s,1H),7.75-7.82(m,3H)。

[1175] 实施例142

[1176] 

[1177] 室温下将含于DMF(8mL)的化合物141D(150mg,0.62mmol)、EDCI.HCl(178mg,0.93mmol)、HOBt(126mg,0.92mmol)和中间体G(230mg,0.7mmol)的混合物搅拌过夜。然后用制备型HPLC纯化反应混合物以提供化合物142。LC-MS(ESI)m/z:536.2$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(MeOD,400MHz)δ(ppm)0.63-0.73(m,4H),1.95-2.09(m,4H),2.65-3.14(m,7H),3.43-3.47(m,1H),3.55-3.58(m,2H),3.70-3.77(m,2H),4.47-4.50(m,1H),4.84-4.85(d,J=2.4Hz,1H),7.25-7.32(m,3H),7.40-7.45(m,3H),7.74(s,1H),7.76-7.80(m,3H)。

[1178] 实施例143

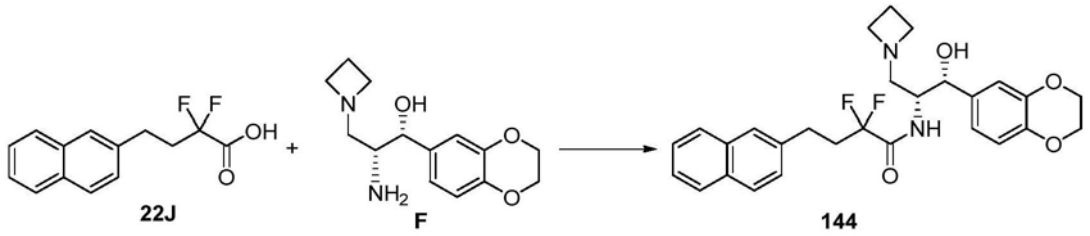
[1179] 

[1180] 室温下将含于THF/MeOH/H_2O(10/10/4mL)的化合物141B(2.0g,8.26mmol)和LiOH.H_2O(1.0g,24.8mmol)的混合物搅拌达5h。用水性HCl溶液(6N,1.0mL)将该混合物调节至pH 6。去除溶剂之后,将残余物溶解于乙酸乙酯(100mL)中,用水(50mL x 2)和盐水

(30mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供残余物。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从10%至30%v/v)上快速柱层析纯化粗制品以提供化合物143A。

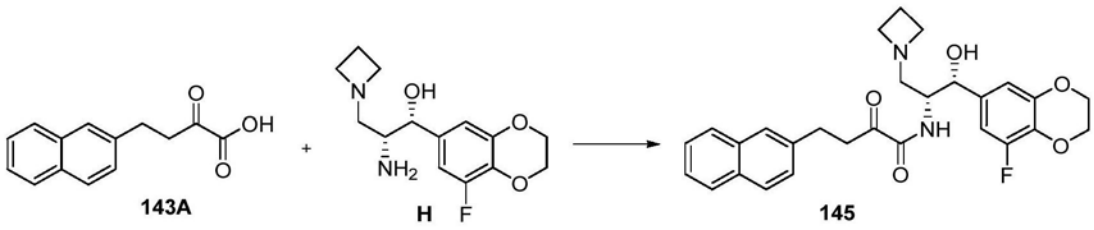
[1181] 于30℃将含于二氯甲烷(10mL)的化合物143A(90mg,0.4mmol)、中间体C(118mg,0.4mmol),以及HATU(228mg,0.6mmol)的混合物搅拌达15h。然后将其用水(20mL)处理,用二氯甲烷(20mL x 3)萃取,在无水硫酸钠之上干燥,在真空下浓缩并用制备型HPLC纯化以提供化合物143。LC-MS(ESI)m/z:506[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ(ppm)1.77(s,2H),1.93(s,2H),2.87-2.96(m,2H),3.00-3.10(m,4H),3.21-3.27(m,4H),4.18-4.30(m,5H),4.61(s,1H),5.95(s,1H),6.67(t,J=12Hz,2H),7.36(d,J=8Hz,1H),7.40-7.47(m,2H),7.67(s,1H),7.78-7.84(m,3H),8.14(d,J=12Hz,1H),9.03(s,1H)。

[1182] 实施例144

[1183] 

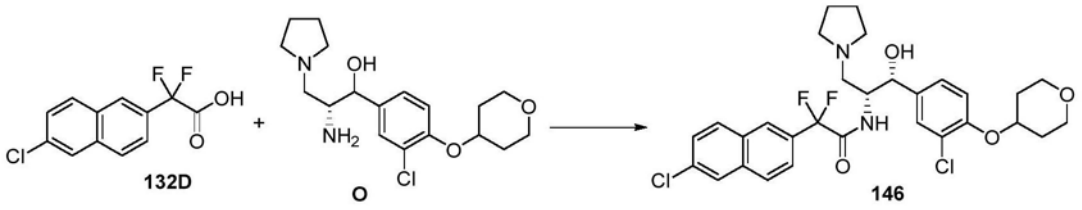
[1184] 于25℃将含于DCM(2mL)的化合物22J(0.1g,0.4mmol)、中间体F(0.11g,0.4mmol)、DIPEA(0.10g,0.8mmol)、EDCI.HCl(0.11g,0.6mmol)和HOBt(0.08g,0.6mmol)的混合物搅拌达16h。然后将该混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释,用水(10mL x 2)和盐水(10mL)清洗,在硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用制备型HPLC纯化以提供化合物144。LC-MS(ESI)m/z:497[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(MeOD,400MHz)δ(ppm)2.15-2.22(m,2H),2.41-2.71(m,4H),3.54-3.63(m,3H),3.77-3.89(m,3H),4.20-4.23(m,4H),4.39-4.42(m,1H),4.85(d,J=3.2Hz,1H),6.77-6.79(m,1H),6.84-6.90(m,2H),7.26-7.29(m,1H),7.44-7.48(m,2H),7.59(s,1H),7.80-7.83(m,3H)。

[1185] 实施例145

[1186] 

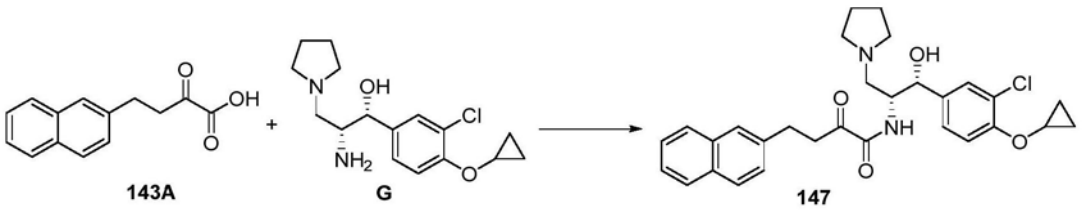
[1187] 向化合物143A(90mg,0.4mmol)的干二氯甲烷(8mL)和DMF(2mL)溶液中添加HATU(228mg,0.6mmol),继之以含于DMF的中间体H(90mg,0.3mmol)。然后添加EDCI.HCl(86mg,0.45mmol)和HOBt(62mg,0.45mmol)。室温下搅拌反应达15个小时,过滤,以及蒸发以提供含于DMF(3mL)的粗制品。将其用制备型HPLC纯化以提供化合物145。LC-MS(ESI)m/z:493[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ(ppm)2.20-2.35(m,2H),2.90-3.00(m,2H),3.12-3.35(m,4H),3.80-4.20(m,5H),4.25(s,4H),4.62(s,1H),5.96(s,1H),6.65-6.74(m,2H),7.38-7.51(m,3H),7.71(s,1H),7.82-7.88(m,3H),8.09-8.12(d,J=9.6Hz,1H),9.35(br,1H)。

[1188] 实施例146

[1189] 

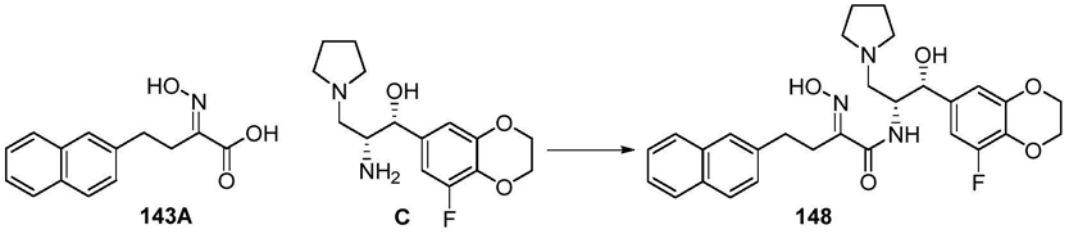
[1190] 于25℃将含于DCM(10mL)的中间体O(120mg,0.34mmol)、EDCI.HCl(98mg,0.51mmol)、HOBt(69mg,0.51mmol)和化合物132D(120mg,0.34mmol)的混合物搅拌达12h。然后将该混合物用饱和的碳酸氢钠(15mL)和盐水(15mL)清洗,以及在无水硫酸钠之上干燥。蒸发之后,用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物146。LC-MS(ESI)m/z:593[M+H]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm)1.63-1.70(m,2H),1.78-1.84(m,2H),2.03(m,4H),2.83(m,1H),2.93(m,1H),3.71-3.92(m,8H),4.17-4.22(m,1H),4.37(m,1H),5.00(s,1H),6.48(d,J=8.4Hz,1H),6.91(d,J=8.4Hz,1H),7.25(s,1H),7.31(d,J=9.2Hz,1H),7.41(dd,J=8.8,2.0Hz,1H),7.65(d,J=8.8Hz,1H),7.72(d,J=8.8Hz,1H),7.76(m,1H),7.82-7.86(m,2H),11.44(s,1H)。

[1191] 实施例147

[1192] 

[1193] 室温下将含于DMF(6mL)的化合物143A(152mg,0.67mmol)、HATU(456mg,1.2mmol),DCM(16mL)和中间体G(248mg,0.8mmol)的混合物搅拌过夜。然后将反应混合物用水(20mL)处理,用DCM(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物147。LC-MS(ESI)m/z:521.3[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ(ppm)0.63-0.78(m,4H),1.82-1.98(m,4H),2.94-3.12(m,5H),3.21-3.24(m,1H),3.46-3.49(m,3H),3.83-3.86(m,2H),4.31-4.36(m,1H),4.74(d,J=2.8Hz,1H),6.01(s,1H),7.21-7.24(m,1H),7.30-7.40(m,3H),7.45-7.50(m,2H),7.70(s,1H),7.82-7.88(m,3H),8.20(d,J=9.6Hz,1H),9.38(s,1H)。

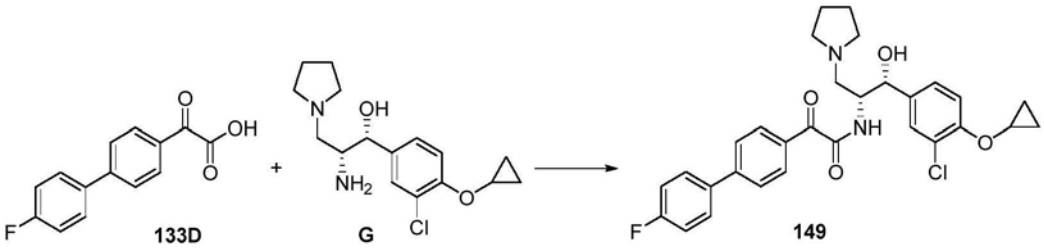
[1194] 实施例148

[1195] 

[1196] 于30℃将含于DMF(10mL)的化合物143A(97mg,0.4mmol)、中间体C(118mg,0.4mmol)、HOBt(81mg,0.6mmol),以及EDCI.HCl(115mg,0.6mmol)的混合物搅拌达8h。用制备型HPLC直接纯化该混合物以提供化合物148。LC-MS(ESI)m/z:522[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(MeOD,400MHz)δ(ppm)1.93(s,2H),2.09(s,2H),2.68-2.95(m,4H),3.04-3.17(m,2H),3.40-3.44(m,1H),3.54(t,J=12Hz,2H),3.69(s,1H),4.14-4.21(m,4H),4.44-4.49(m,1H),4.75(s,

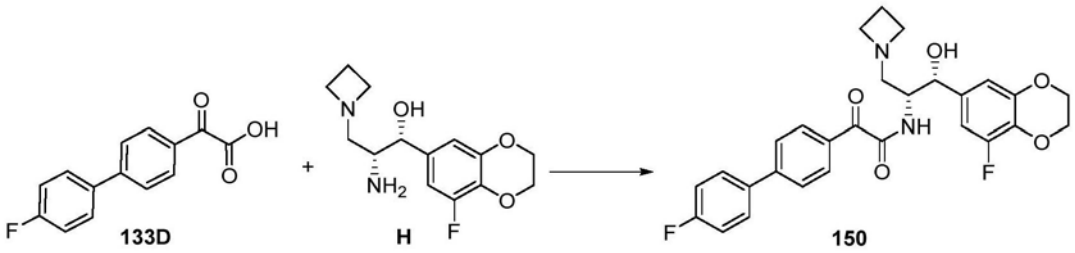
1H),6.74(d,J＝12Hz,2H),7.33(d,J＝8Hz,1H),7.38-7.45(m,2H),7.62(s,1H),7.70(d,J＝8Hz,0.5H),7.70-7.85(m,3H)。

[1197] 实施例149

[1198] 

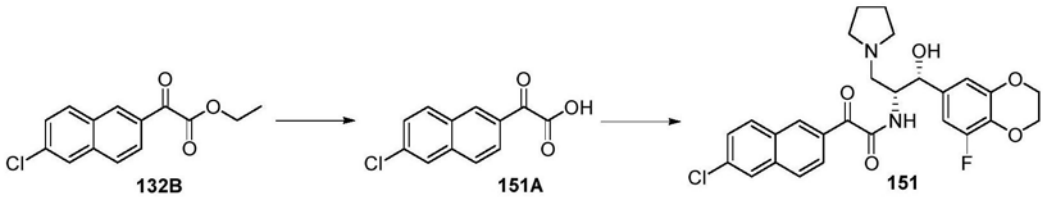
[1199] 室温下将含于DCM(25mL)的化合物133D(230mg,0.94mmol)、HATU(515mg,1.36mmol),以及中间体G(324mg,1.05mmol)的混合物搅拌过夜。然后将反应混合物用水(20mL)处理,用DCM(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物149。LC-MS(ESI)m/z:537.2$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(MeOD,400MHz)δ(ppm)0.69-0.83(m,4H),1.82-1.98(m,4H),2.94-3.12(m,5H),3.21-3.24(m,1H),3.46-3.49(m,3H),2.04-2.08(m,3H),2.19-2.22(m,2H),3.23-3.33(m,1H),3.58-3.75(m,4H),3.82-3.86(m,2H),4.70-4.73(m,2H),5.01(s,1H),7.23-7.27(m,2H),7.39(d,J＝0.8Hz,1H),7.64-7.70(m,4H),7.73-7.76(m,2H)。

[1200] 实施例150

[1201] 

[1202] 于30℃将含于二氯甲烷(20mL)的化合物133D(195mg,0.8mmol)、中间体H(225mg,0.8mmol),以及HATU(456mg,1.2mmol)的混合物搅拌达8h。然后将其用水(20mL)处理,用二氯甲烷(20mL x 3)萃取,在无水硫酸钠之上干燥,在真空下浓缩并用制备型HPLC纯化以提供化合物150。LC-MS(ESI)m/z:509$[M+H]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm)2.47(s,2H),3.46-3.65(m,2H),4.12-4.34(m,9H),4.89(s,1H),6.69(d,J＝12Hz,2H),7.12(t,J＝8Hz,2H),7.55(t,J＝8Hz,4H),7.90(d,J＝8Hz,2H)。

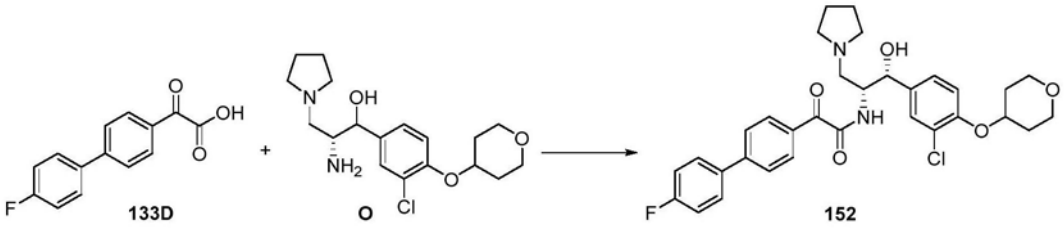
[1203] 实施例151

[1204] 

[1205] 向化合物132B(262mg,1mmol)的乙醇/水(16mL,15/1v/v)溶液中添加$LiOH.H_2O$(84mg,2mmol)。室温下将混合物搅拌过夜。反应完成之后,将该混合物用水性HCl溶液(3N,40mL)调节至pH 2并用乙酸乙酯(20mL x3)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以收获化合物151A。

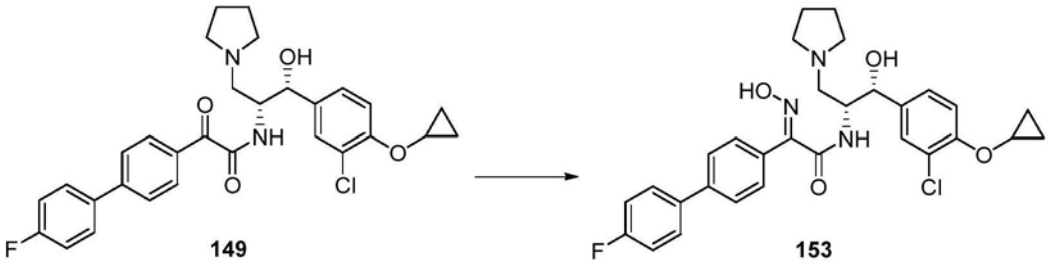
[1206] 于25℃向化合物151A(170mg,0.73mmol)和中间体C(216mg,0.73mmol)的二氯甲烷(6mL)溶液中添加HATU(414mg,1.09mmol)。然后于25℃将反应搅拌达15个小时。然后将反应混合物用水(40mL)处理,用DCM(10mL x 2)萃取,用盐水(10mL)清洗,在硫酸钠之上干燥,以及浓缩。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物151。LC-MS(ESI)m/z:513[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(MeOD,400MHz)δ(ppm)2.05-2.07(m,2H),2.22-2.25(m,1H),3.20-3.22(m,2H),3.58-3.95(m,4H),4.05-4.24(m,4H),4.56-4.59(d,J=10.4Hz,1H),4.95-4.96(d,J=2.4Hz,1H),6.75-6.81(m,2H),7.52-7.55(dd,J=2.0Hz,J=8.4Hz,1H),7.79-7.97(m,4H),8.49(s,1H)。

[1207] 实施例152

[1208] 

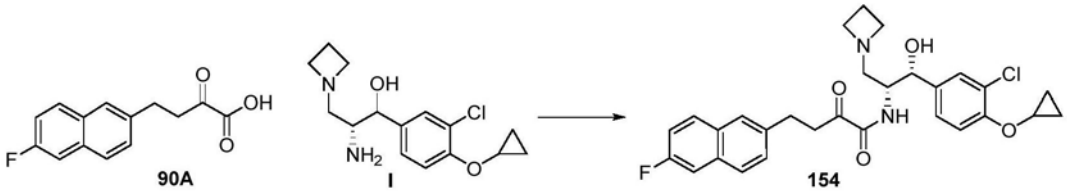
[1209] 于25℃将含于DCM(10mL)的化合物133D(82.5mg,0.34mmol)、HATU(193.8mg,0.51mmol)和中间体O(120mg,0.34mmol)的混合物搅拌达12h。然后将该混合物用水(15mL)和盐水(15mL)清洗,以及在无水硫酸钠之上干燥。蒸发之后,用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物152。LC-MS(ESI)m/z:581[M+H]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm)1.68-1.75(s,2H),1.88-1.90(s,2H),2.08-2.15(m,4H),3.14-3.26(m,4H),3.47-3.52(m,2H),3.87-3.91(m,4H),4.41-4.45(m,1H),4.55-4.57(m,1H),5.08(s,1H),6.85(d,J=17.2Hz,1H),7.10-7.14(m,2H),7.20-7.22(m,1H),7.40(s,1H),7.50-7.54(m,4H),7.90-7.94(m,3H),9.01(s,1H)。

[1210] 实施例153

[1211] 

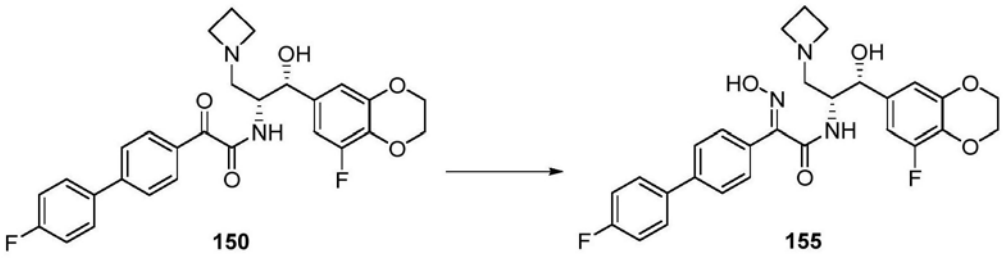
[1212] 于50℃将含于甲醇(6mL)的149(36mg,0.07mmol)和羟胺盐酸盐(69mg,1.0mmol)的混合物搅拌达16个小时。然后用制备型HPLC纯化反应混合物以提供化合物153。LC-MS(ESI)m/z:552.1[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(MeOD,400MHz)δ(ppm)0.72-0.83(m,4H),1.82-1.98(m,4H),2.94-3.12(m,5H),3.21-3.24(m,1H),3.46-3.49(m,3H),2.04-2.08(m,3H),2.04-2.21(m,4H),3.20-3.33(m,2H),3.59-3.89(m,5H),4.83-4.87(m,1H),5.03(d,J=2.4Hz,1H),7.09(d,J=8.8Hz,2H),7.38-7.42(m,2H),7.48-7.52(m,3H),7.66-7.69(m,2H)。

[1213] 实施例154

[1214] 

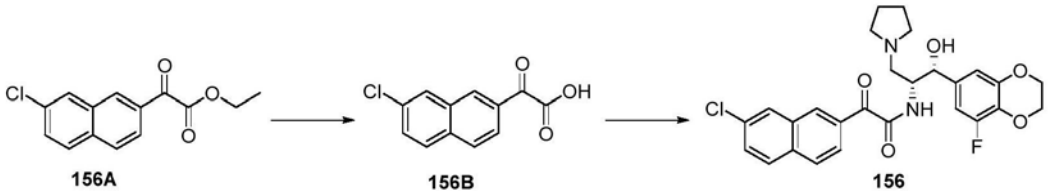
[1215] 于25℃将含于DMF(3mL)和DCM(6mL)的中间体I(145mg,0.49mmol)、HATU(278mg,0.73mmol),以及化合物90A(100mg,0.406mmol)的混合物搅拌过夜。然后将反应混合物浓缩以去除DCM。用制备型HPLC纯化残余物以提供化合物154。LC-MS(ESI)m/z:525[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ(ppm)0.61-0.65(m,2H),0.76-0.81(m,2H),2.16-2.25(m,1H),2.31-2.39(m,1H),2.93-2.98(m,2H),3.05-3.14(m,1H),3.20-3.42(m,3H),3.84-3.88(m,1H),3.92-3.99(m,2H),4.05-4.18(m,3H),4.69(s,1H),5.97(s,1H),7.21(d,J=8.8Hz,1H),7.31-7.33(m,2H),7.39-7.45(m,2H),7.66(d,J=12.8Hz,1H),7.75(s,1H),7.84(d,J=8.8Hz,1H),7.91-7.94(m,1H),8.13(d,J=9.6Hz,1H),9.34(s,1H)。

[1216] 实施例155

[1217] 

[1218] 室温下将含于MeOH(10mL)的150(90mg,0.18mmol)和羟胺盐酸盐(248mg,3.54mmol)的混合物搅拌达4h。然后用制备型HPLC直接将其纯化以提供化合物155。LC-MS(ESI)m/z:523[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(MeOD,400MHz)δ(ppm)2.44(s,1H),2.56-2.66(m,1H),3.53-3.67(m,2H),4.18-4.45(m,9H),4.45(s,0.5H),4.81(s,0.5H),6.77-6.83(m,2H),7.17-7.23(m,3H),7.40-7.69(m,5H)。

[1219] 实施例156

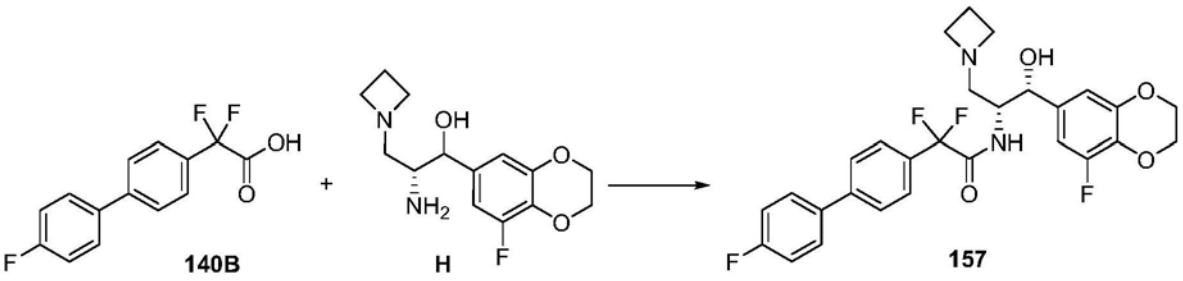
[1220] 

[1221] 向化合物156A(100mg,0.38mmol)的THF/水(8mL,15:1,v/v)溶液中添加LiOH.H_2O(25mg,0.58mmol)。于-10℃将混合物搅拌达1h。反应完成之后,将其用3N HCl调节至pH 6并用乙酸乙酯(15mL x 3)萃取。将合并的有机层在真空下浓缩而不经干燥以提供所需的产物化合物156B。

[1222] 于25℃向化合物156B(85mg,0.36mmol)和中间体C(108mg,0.36mmol)的二氯甲烷(3mL)溶液中添加HATU(207mg,0.54mmol)。然后于25℃将反应搅拌达15个小时。然后将反应混合物用水(20mL)处理,用DCM(10mL x 2)萃取,用盐水(10mL)清洗,在硫酸钠之上干燥,以及浓缩。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物156。LC-MS(ESI)m/z:513[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(MeOD,400MHz)δ(ppm)2.05-2.17(m,4H),3.11-4.12(m,6H),4.17-4.31(m,4H),4.55-4.57(m,1H),4.95(d,J=2.0Hz,1H),6.75-6.83(m,2H),7.48-7.56(m,2H),7.75-7.98(m,4H),8.55(d,J=9.2Hz,1H)。

[1223] 实施例157

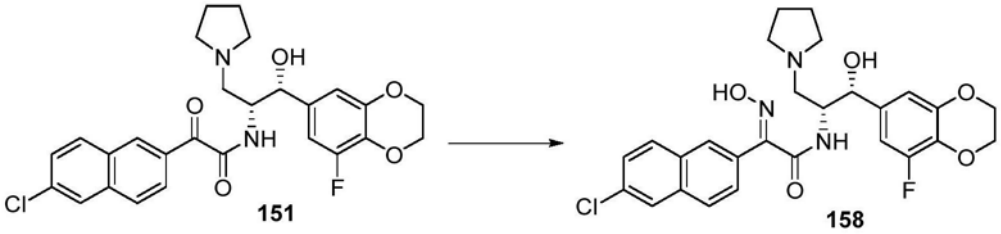
[1224]



[1225] 于19℃向化合物140B(67mg,0.25mmol)、中间体H(78mg,0.26mmol),以及EDCI.HCl(72mg,0.375mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中添加HOBt(51mg,0.375mmol),然后于19℃将反应搅拌达4h。然后将其用水(20mL)处理,用二氯甲烷(20mL x 3)萃取,在无水硫酸钠之上干燥,在真空下浓缩并用制备型HPLC纯化以提供化合物157。LC-MS(ESI)m/z:531[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(MeOD,400MHz)δ(ppm)2.29-2.38(m,2H),2.72(br,1H),4.08-4.37(m,10H),4.91(s,1H),6.54-6.66(m,2H),7.12-7.17(m,2H),7.41(d,J=8.4Hz,2H),7.53-7.58(m,4H)。

[1226] 实施例158

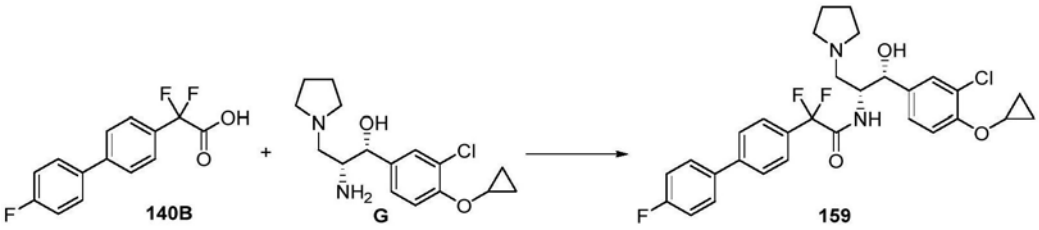
[1227]



[1228] 于30℃向151(40mg,0.064mmol)的MeOH(15mL)溶液中添加羟胺盐酸盐(90mg,1.28mmol),然后于55℃将反应搅拌达4h。然后将其用制备型HPLC纯化以提供化合物158。LC-MS(ESI)m/z:528[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(MeOD,400MHz)δ(ppm)2.03-2.23(m,4H),3.28-3.34(m,1H),3.50-3.92(m,4H),4.13-4.32(m,4H),4.84-4.93(m,1H),6.81-6.90(m,2H),7.50-7.53(m,2H),7.72-7.92(m,4H)。

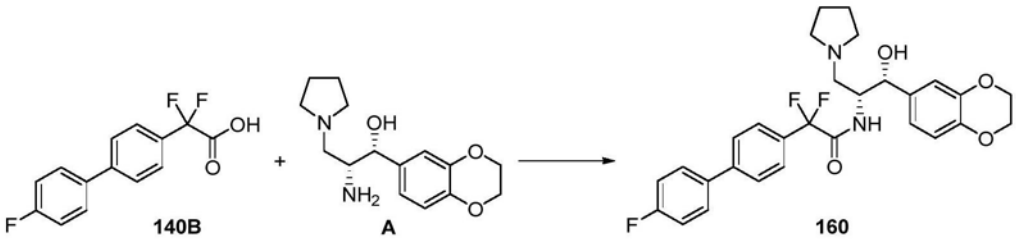
[1229] 实施例159

[1230]



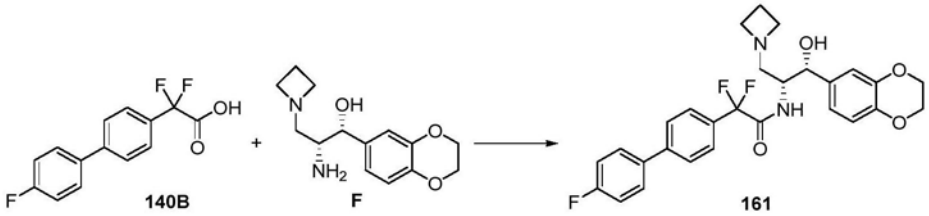
[1231] 室温下将含于DCM(15mL)的化合物140B(172mg,0.64mmol)、EDCI.HCl(186mg,0.97mmol)、HOBt(132mg,0.97mmol)和中间体G(200mg,0.64mmol)的混合物搅拌过夜。然后将反应混合物用水(20mL)处理,用DCM(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物159。LC-MS(ESI)m/z:559.2[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(MeOD,400MHz)δ(ppm)0.49-0.61(m,4H),2.03-2.04(m,4H),3.15-3.30(m,2H),3.53-3.81(m,5H),4.63(d,J=10.4Hz,1H),7.04(d,J=8.4Hz,1H),7.11-7.13(m,1H),7.21-7.25(m,2H),7.34-7.36(m,3H),7.63(d,J=8.0Hz,2H),7.71-7.75(m,2H)。

[1232] 实施例160

[1233] 

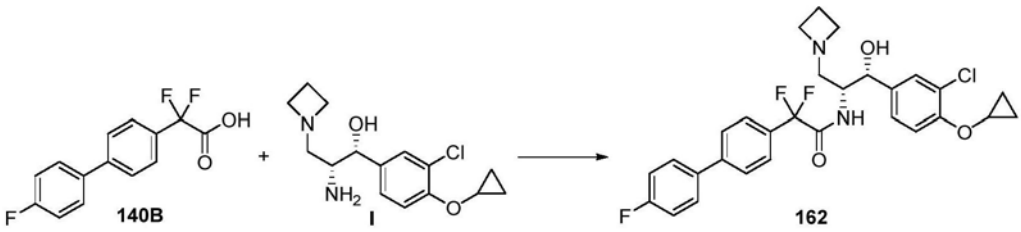
[1234] 于25℃将含于DCM(2mL)的化合物140B(0.10g,0.4mmol)、中间体A(0.10g,0.4mmol)、DIPEA(0.1g,0.8mmol)、EDCI.HCl(0.10g,0.6mmol)和HOBt(0.08g,0.6mmol)的混合物搅拌达16h。然后将该混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释,用水(10mL x 2)和盐水(10mL)清洗,在硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用制备型HPLC纯化以提供化合物160。LC-MS(ESI)m/z:527[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(MeOD,400MHz)δ(ppm)2.01-2.25(m,4H),3.15-3.22(m,2H),3.52-3.66(m,3H),3.77-3.79(m,1H),4.07(s,4H),4.56-4.58(m,1H),4.83(d,J=3.2Hz,1H),6.63-6.65(m,1H),6.72-6.77(m,2H),7.20-7.25(m,2H),7.43-7.45(m,2H),7.65-7.73(m,4H)。

[1235] 实施例161

[1236] 

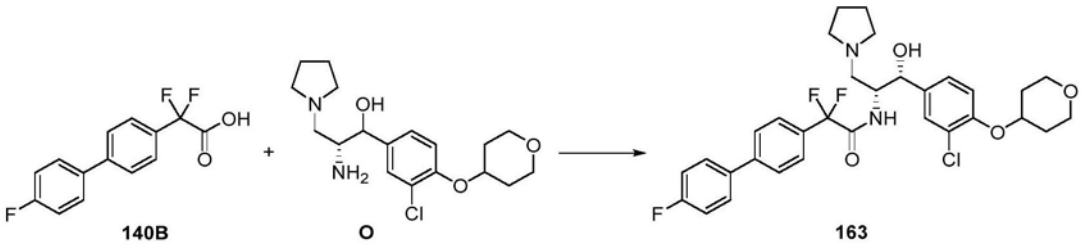
[1237] 于25℃将含于DCM(2mL)的化合物140B(0.10g,0.4mmol)、中间体F(0.10g,0.4mmol)、DIPEA(0.1g,0.8mmol)、EDCI.HCl(0.10g,0.6mmol)和HOBt(0.08g,0.6mmol)的混合物搅拌达16h。然后将该混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释,用水(10mL x 2)和盐水(10mL)清洗,在硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用制备型HPLC纯化以提供化合物161。LC-MS(ESI)m/z:513[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(MeOD,400MHz)δ(ppm)2.38-2.62(m,2H),3.53-3.56(m,2H),4.08(s,4H),4.19-4.26(m,4H),4.36-4.38(m,1H),4.80(d,J=3.2Hz,1H),6.64-6.77(m,3H),7.21-7.25(m,2H),7.41-7.43(m,2H),7.65-7.73(m,4H)。

[1238] 实施例162

[1239] 

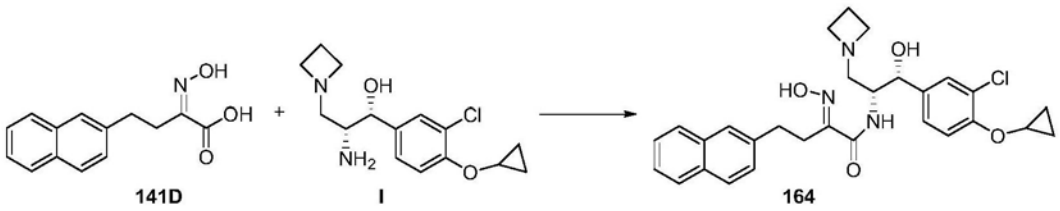
[1240] 室温下将含于DCM(15mL)的化合物140B(172mg,0.64mmol)、EDCI.HCl(186mg,0.97mmol)、HOBt(132mg,0.97mmol)和中间体I(191mg,0.64mmol)的混合物搅拌过夜。然后将反应混合物用水(20mL)处理,用DCM(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物162。LC-MS(ESI)m/z:545.1[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(MeOD,400MHz)δ(ppm)0.49-0.64(m,4H),2.43-2.61(m,2H),3.54-3.62(m,3H),4.21-4.47(m,6H),7.06(d,J=8.4Hz,1H),7.11-7.13(m,1H),7.21-7.25(m,2H),7.32-7.36(m,3H),7.61-7.64(m,3H),7.71-7.74(m,2H)。

[1241] 实施例163

[1242] 

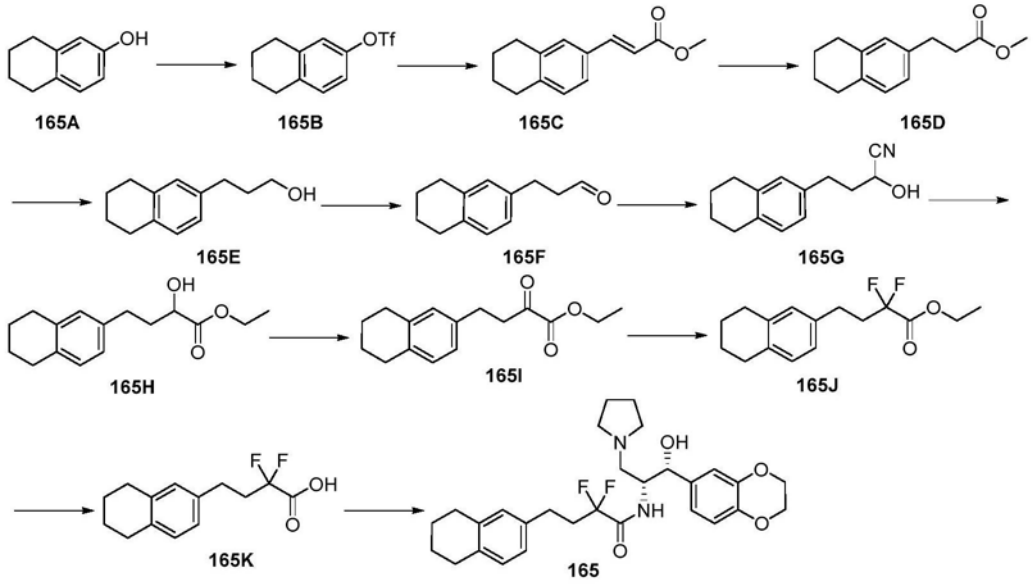
[1243] 于25℃将含于DCM(10mL)的中间体O(120mg,0.34mmol)、EDCI.HCl(98mg,0.51mmol)、HOBt(69mg,0.51mmol)和化合物140B(90mg,0.34mmol)的混合物搅拌达12h。然后将该混合物用饱和的碳酸氢钠(15mL)和盐水(15mL)清洗,以及在无水硫酸钠之上干燥。蒸发之后,用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物163。LC-MS(ESI)m/z:603[M+H]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm)1.65-1.75(m,2H),1.85-1.89(m,2H),2.13(m,4H),2.91-3.03(m,2H),3.49-3.54(m,4H),3.76-3.94(m,4H),4.40(m,2H),5.16(s,1H),6.78(d,J=8.8Hz,1H),7.07-7.15(m,3H),7.31-7.37(m,3H),7.50-7.57(m,4H),7.69(d,J=4.8Hz,1H),11.80(s,1H)。

[1244] 实施例164

[1245] 

[1246] 在氮下室温下将化合物141D(150mg,0.60mmol)、中间体I(182mg0.6mmol)、EDCI.HCl(171mg,0.9mmol)、HOBt(121mg,0.9mmol),以及DIPEA(0.2mL,2.40mmol)的DCM(10mL)和DMF(10mL)溶液搅拌过夜。然后将其蒸发并用制备型HPLC纯化以提供化合物164。LC-MS(ESI)m/z:522[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(MeOD,400MHz)δ(ppm)0.64-0.75(m,4H),2.21-2.48(m,2H),2.64-2.80(m,2H),2.82-2.98(m,2H),3.38-3.55(m,2H),3.73-3.80(m,1H),3.80-3.89(m,2H),4.06-4.19(m,2H),4.21-4.32(m,1H),4.80-4.83(m,1H),7.22-7.27(m,1H),7.30-7.34(m,2H),7.38-7.47(m,3H),7.58-7.62(m,1H),7.74-7.83(m,3H)。

[1247] 实施例165

[1248] 

[1249] 于0℃向化合物165A(10g,67mmol),2,6-二甲基吡啶(10.8g,101mmol),以及DMAP(1.65mmol,13mmol)的DCM(100mL)冷却溶液中逐滴添加Tf_2O(30.5g,108mmol)。室温下将所得的混合物搅拌过夜,用DCM稀释,以及用稀释的HCl清洗。将该混合物用DCM(50mL x 2)萃取,用饱和碳酸氢钠(50mL)和盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,5%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物165B。

[1250] 于100℃将含于DMF(100mL)的化合物165B(18g,64mmol)、丙烯酸甲酯(16.6g,193mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(2.26g,3.2mmol),以及K_2CO_3(22g,161mmol)的混合物搅拌达12h。将该混合物冷却至室温,以及过滤。将滤出物用水(50mL)处理,用DCM(100mL x 2)萃取,用水(100mL x 3)和盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,5%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物165C。

[1251] 向化合物165C(11g,51mmol)的甲醇(150mL)溶液中添加Pd/C(1.1g)。在H_2下室温下将所得的混合物搅拌达12h并过滤。将滤出物浓缩以提供粗制品化合物165D。

[1252] 于-78℃在氮下向$AlLiH_4$(1.2g,31mmol)的THF(25mL)溶液中逐滴添加含于THF(20mL)的化合物165D(6.76g,31mmol)。于-78℃将混合物搅拌达2h并用$Na_2SO_4.10H_2O$淬灭。将滤出物浓缩以提供粗制品化合物165E。

[1253] 于0℃向化合物165E(5.2g,27mmol)的DCM(100mL)溶液中添加戴斯-马丁高碘烷(13.9g,33mmol)。室温下将所得的混合物搅拌达2h并过滤。将滤出物浓缩并用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,5%v/v)上快速柱层析纯化所得的残余物以提供化合物165F。

[1254] 将化合物165F(4g,22mmol)加入到$Na_2S_2O_5$(4.11g,22mmol)的水(150mL)溶液中。室温下将所得的混合物搅拌达2h,以及添加NaCN(2.1g,43mmol)。搅拌达15h之后,将该混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释,用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取,用饱和碳酸氢钠(100mL x 2)和盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,10%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物165G。

[1255] 于0℃用HCl气体缓流(在con.H_2SO_4之上干燥)对化合物165G(4.4g,20mmol)的乙醇(50mL)溶液鼓泡达5h。于0℃将混合物用水缓慢地处理并室温下搅拌达2h。将该混合物用DCM(100mL x 2)萃取,用盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用硅胶(含

于石油醚的乙酸乙酯,10%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物165H。

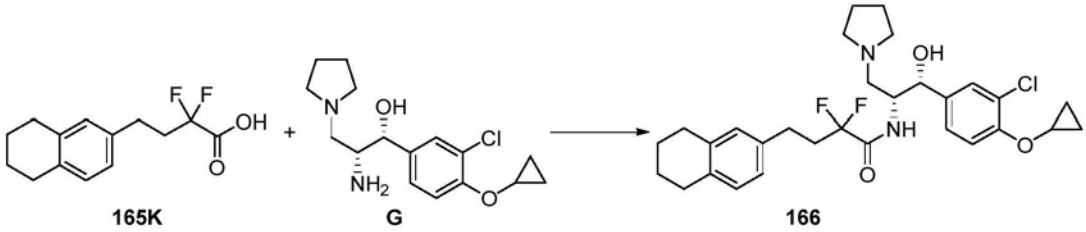
[1256] 向化合物165H(2g,7.6mmol)的DCM(20mL)溶液中添加戴斯-马丁高碘烷(3.88g,9.1mmol)。室温下将混合物搅拌达2h并过滤。将滤出物浓缩并用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,10%v/v)上快速柱层析纯化所得的残余物以提供化合物165I。

[1257] 向化合物165I(1.7g,6.5mmol)的DCM(20mL)溶液中添加DAST(5.3g,33mmol)。室温下将混合物搅拌达12h并倒入冰水中。将该混合物用DCM(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,10%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物165J。

[1258] 向化合物165J(1.7g,6.0mmol)的THF(50mL)溶液中添加含于水(5mL)的$LiOH.H_2O$(758mg,18mmol)。室温下将所得的混合物搅拌达2h并蒸发以去除溶剂。将该混合物用水(50mL)处理,用稀释的HCl调节至pH 2,用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供化合物165K。

[1259] 于25℃将含于DCM(10mL)的化合物165K(164mg,0.65mmol)、中间体A(150mg,0.54mmol)、EDCI.HCl(155mg,0.81mmol),以及HOBt(110mg,0.81mmol)的混合物搅拌过夜。然后将反应混合物浓缩以去除DCM。用制备型HPLC纯化残余物以提供化合物165。LC-MS(ESI)m/z:515$[M+H]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm)1.77(s,4H),2.11-2.13(m,5H),2.20-2.29(m,1H),2.72(s,4H),2.87(s,3H),3.03(s,1H),3.44-3.46(m,2H),3.83(s,2H),3.98-4.05(m,4H),4.42-4.44(m,1H),5.08(s,1H),6.78-6.82(m,4H),6.87(s,1H),6.96(d,J=7.6Hz,1H),7.48(d,J=8.0Hz,1H),11.76(s,1H)。

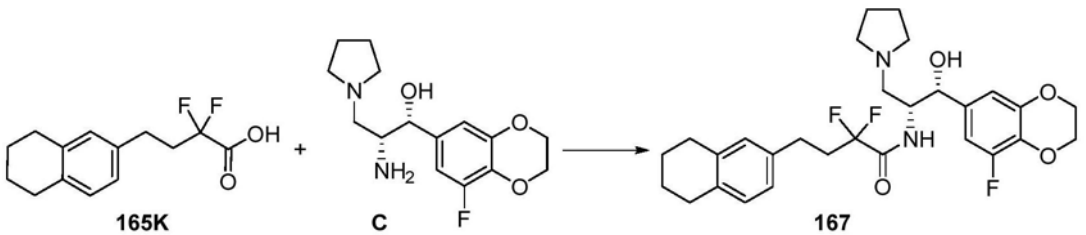
[1260] 实施例166

[1261] 

165K G 166

[1262] 于25℃将含于DCM(10mL)的中间体G(200mg,0.64mmol)、化合物165K(164mg,0.64mmol)、EDCI.HCl(188mg,0.97mmol),以及HOBt(131mg,0.97mmol)的混合物搅拌过夜。然后将反应混合物浓缩以去除DCM。用制备型HPLC纯化残余物以提供化合物165。LC-MS(ESI)m/z:547$[M+H]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm)0.63-0.69(m,4H),1.77(s,4H),2.14-2.16(m,5H),2.33-2.40(m,1H),2.71(s,4H),2.91-2.93(m,1H),3.04(s,1H),3.50(s,5H),3.82(s,2H),4.47-4.48(m,1H),5.13(s,1H),6.75-6.78(m,2H),6.95(d,J=7.6Hz,1H),7.16-7.21(m,2H),7.36(s,1H),7.53(d,J=8.0Hz,1H),11.60(s,1H)。

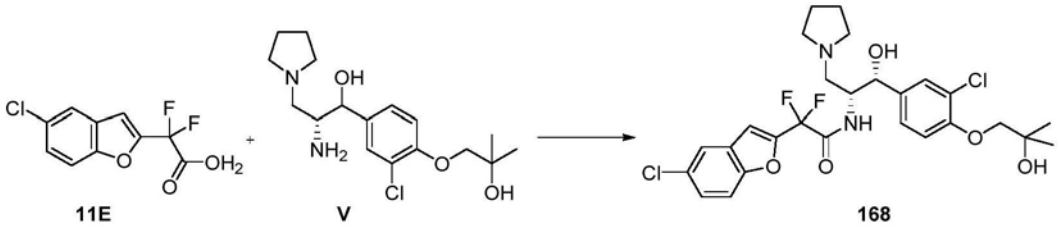
[1263] 实施例167

[1264] 

165K C 167

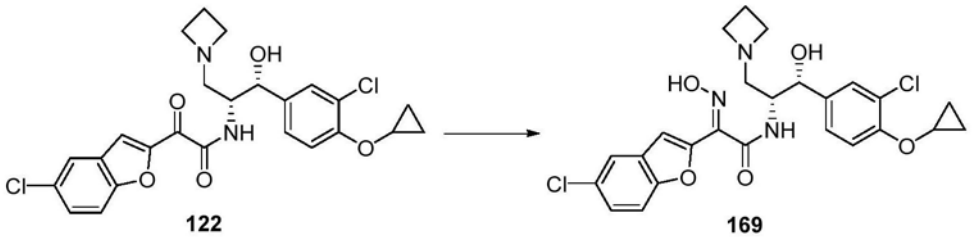
[1265] 于25℃将含于DCM(10mL)的中间体C(200mg,0.67mmol)、化合物165K(172mg,0.67mmol)、EDCI.HCl(197mg,1.01mmol),以及HOBt(136mg,1.01mmol)的混合物搅拌过夜。然后将反应混合物浓缩以去除DCM。用制备型HPLC纯化残余物以提供化合物167。LC-MS(ESI)m/z:533[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(CDCl$_3$,400MHz)δ(ppm)1.75-1.78(m,4H),2.15-2.21(m,6H),2.38-2.44(m,1H),2.71(s,4H),2.91(s,1H),3.05-3.13(m,3H),3.48(s,2H),3.83(s,2H),4.00-4.06(m,3H),4.44-4.45(m,1H),5.07(s,1H),6.67-6.72(m,2H),6.78-6.82(m,2H),6.96(d,J=8.0Hz,1H),7.45(d,J=8.4Hz,1H),11.70(s,1H)。

[1266] 实施例168

[1267] 

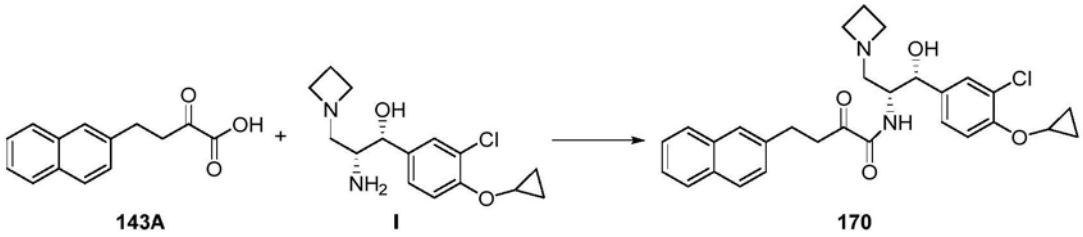
[1268] 在氮下向中间体V(100mg,0.29mmol)和化合物11E(72mg,0.29mmol)的DMF(10mL)溶液中添加EDCI.HCl(84mg,0.44mmol)和HOBt(59mg,0.44mmol)。于25℃将混合物搅拌过夜。TLC和LC-MS显示起始材料被完全消耗,向该混合物中添加饱和碳酸氢钠(5mL),然后用EA(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用水(5mL x 3)和盐水(5mL)清洗,以及在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供粗制品。用制备型HPLC纯化该粗制品以提供化合物168。LC-MS(ESI)m/z:571[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(MeOD,400MHz)δ(ppm)1.31(s,6H),1.98-2.00(m,2H),2.14-2.15(m,2H),3.15-3.23(m,2H),3.59-3.67(m,5H),3.72-3.75(m,1H),4.60-4.62(m,1H),4.90(d,J=2.4Hz,1H),6.72(d,J=8.4Hz,1H),6.74(s,1H),7.19(d,J=8.4Hz,1H),7.39-7.41(m,2H),7.53(d,J=9.2,1H),7.68(d,J=2.0Hz,1H)。

[1269] 实施例169

[1270] 

[1271] 于50℃将122(40.8mg,0.08mmol)、羟胺盐酸盐(76mg,1.1mmol)和甲醇(9mL)的混合物搅拌过夜。然后用制备型HPLC纯化该混合物以提供化合物169。LC-MS(ESI)m/z:518.1[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(MeOD,400MHz)δ(ppm)0.75-0.85(m,4H),2.15-2.29(m,2H),3.58-3.69(m,2H),3.83-3.86(m,1H),4.25-4.42(m,4H),4.65-4.67(m,1H),4.99(d,J=2.0Hz,1H),5.86(s,1H),7.32-7.35(m,1H),7.38(s,2H),7.44-7.46(d,J=8.8Hz,1H),7.52-7.54(m,2H)。

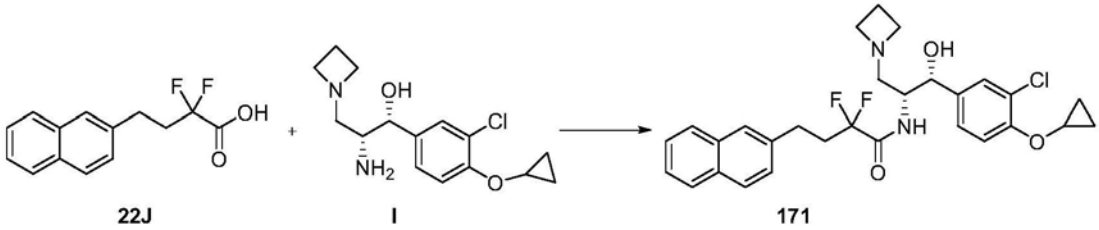
[1272] 实施例170

[1273] 

143A I 170

[1274] 在氮下室温下将化合物143A(114mg,0.5mmol)、中间体I(148mg,0.5mmol),以及HATU(684mg,0.9mmol)的DCM(16mL)和DMF(6mL)溶液搅拌过夜。然后将其蒸发并用制备型HPLC纯化以提供化合物170。LC-MS(ESI)m/z:507[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(MeOD,400MHz)δ(ppm)0.10-0.90(m,4H),1.77-2.05(m,2H),2.05-2.43(m,3H),2.85-3.21(m,2H),3.45-3.76(m,2H),4.08-4.41(m,5H),4.88(m,1H),7.12-7.14(m,2H),7.21-7.51(m,4H),7.65-7.87(m,4H)。

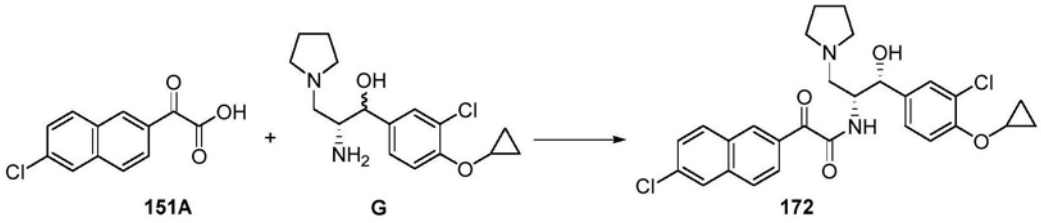
[1275] 实施例171

[1276] 

22J I 171

[1277] 在氮下室温下将中间体I(150mg,0.60mmol)、化合物22J(148mg,0.5mmol)、EDCI.HCl(143mg,0.75mmol)、HOBt(101mg,0.75mmol),以及DIPEA(0.1mL,1.20mmol)的DCM(20mL)溶液搅拌过夜。然后将其蒸发,以及用制备型HPLC纯化以提供作为白色固体的混合物(100mg,收率38%),然后将该混合物用手性HPLC(潜溶剂:MeOH(0.5%DEA),柱OZ-H(250*4.6mm 5um))和制备型HPLC进一步分离以提供化合物171。LC-MS(ESI)m/z:529[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(MeOD,400MHz)δ(ppm)0.29-0.44(m,4H),2.11-2.17(m,2H),2.37-2.41(m,2H),2.57-2.65(m,2H),3.26-3.27(m,1H),3.57-3.60(m,2H),4.19-4.32(m,4H),4.45-4.47(m,1H),4.92-4.93(m,1H),7.17-7.19(m,1H),7.23-7.25(m,1H),7.29-7.32(m,1H),7.43-7.49(m,3H),7.55(s,1H),7.79-7.83(m,3H)。

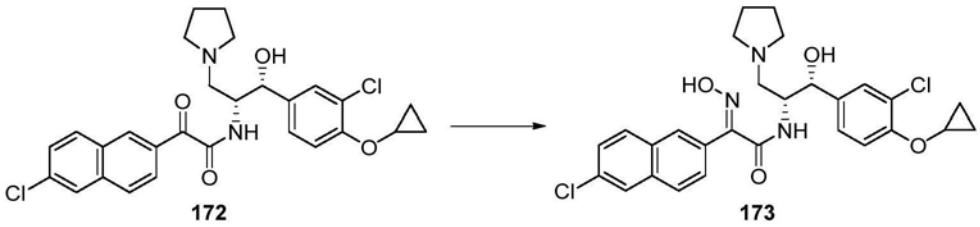
[1278] 实施例172

[1279] 

151A G 172

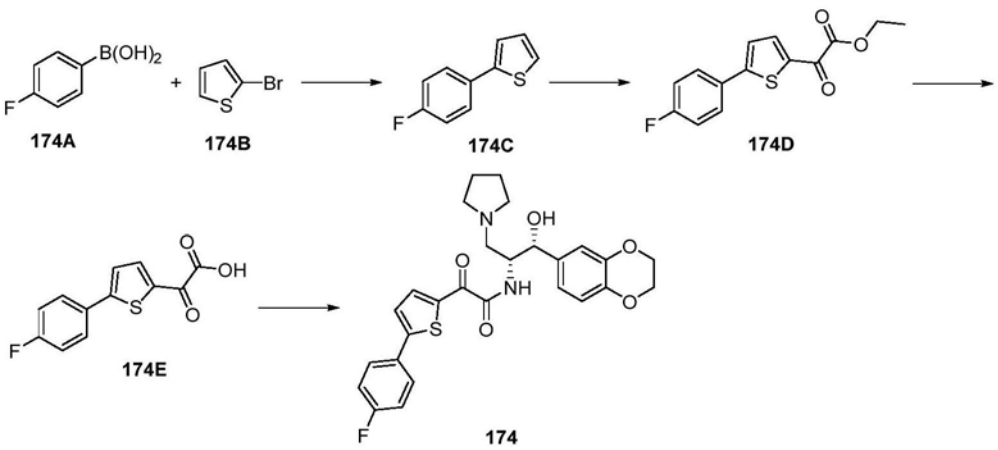
[1280] 室温下将含于DCM(16mL)的化合物151A(137mg,0.59mmol)、HATU(445mg,1.17mmol)、DMF(4mL),以及中间体G(218mg,0.70mmol)的混合物搅拌过夜。将反应混合物用水(20mL)处理,用DCM(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物172。LC-MS(ESI)m/z:527[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz):δ(ppm)0.54-0.79(m,4H),2.04-2.22(m,5H),3.23-3.26(m,1H),3.58-3.82(m,6H),4.70-4.73(m,1H),4.99(d,J=2.8Hz,1H),7.30(d,J=8.4Hz,1H),7.37-7.41(m,1H),7.50(d,J=2.0Hz,1H),7.57-7.59(m,1H),7.88-7.93(m,3H),7.99(d,J=1.2Hz,1H),8.29(s,1H)。

[1281] 实施例173

[1282] 

[1283] 于50℃将172(40.8mg,0.08mmol)、羟胺盐酸盐(76mg,1.1mmol)和甲醇(9mL)的混合物搅拌过夜。然后用制备型HPLC纯化该混合物以提供化合物173。LC-MS(ESI)m/z:542.1 $[M+H]^+$;^{1}H-NMR(MeOD,400MHz)δ(ppm)0.69-0.84(m,4H),2.02-2.22(m,4H),3.21-3.29(m,1H),3.62-3.80(m,5H),4.70-4.73(m,1H),5.01(d,J=2.8Hz,1H),7.32-7.34(m,1H),7.39-7.43(m,1H),7.45-7.49(m,1H),7.51-7.53(m,1H),7.63-7.85(m,3H),7.88-7.90(m,1H)。

[1284] 实施例174

[1285] 

[1286] 在氮下向化合物174A(2.0g,15.4mmol)的二噁烷(60mL)和水(20mL)搅拌溶液中添加$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(1.08g,1.54mmol)、化合物174B(3.0g,18.5mmol)和Na_2CO_3(6.53g,61.6mmol)。于80℃将混合物搅拌过夜。反应完成之后,将其蒸发以去除溶剂。将残余物用EA(200mL)稀释,用水(5mL)和盐水(5mL)清洗,以及在无水硫酸钠之上干燥。用硅胶(含于乙酸乙酯的石油,3%v/v)上快速柱层析纯化粗制品以提供化合物174C。

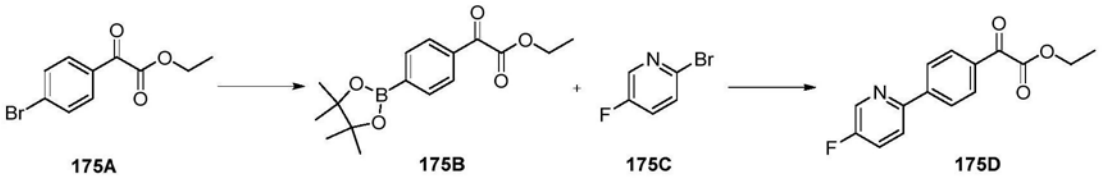
[1287] 于-70℃在氮下向化合物174C(890mg,5.0mmol)的干THF(50mL)溶液中逐滴添加LDA(2.0M,3.0mL,6.0mmol)。搅拌达30min之后,尽可能快地添加草酸二乙酯(2.19g,15.0mmol)。然后于-70℃将混合物搅拌达约1h。然后将该混合物用饱和NH_4Cl(10mL)淬灭,用乙酸乙酯(50mL x3)萃取,用水(5mL)和盐水(5mL)清洗,以及在硫酸钠之上干燥。用硅胶(含于乙酸乙酯的石油,10%v/v)上快速柱层析纯化粗制品以提供化合物174D。

[1288] 于-30℃向化合物174D(500mg,1.8mmol)的THF(6mL)溶液中缓慢地逐滴添加$LiOH.H_2O$(83mg,1.98mmol)的水(1.5mL)溶液。然后于-30℃将混合物搅拌约0.5h。将其用HCl(1N)调节至pH 3,以及用DCM(100mL x 3)萃取。将有机相在硫酸钠之上干燥,过滤并浓缩以提供化合物174E。

[1289] 向化合物174E(360mg,1.44mmol)的DMF(15mL)溶液中添加HATU(821mg,2.16mmol)。于25℃搅拌达两个小时之后,添加中间体A(400mg,1.44mmol)并于25℃将所得的混合物搅拌过夜。TLC和LC-MS显示起始材料被完全消耗,以及向该混合物中添加饱和碳

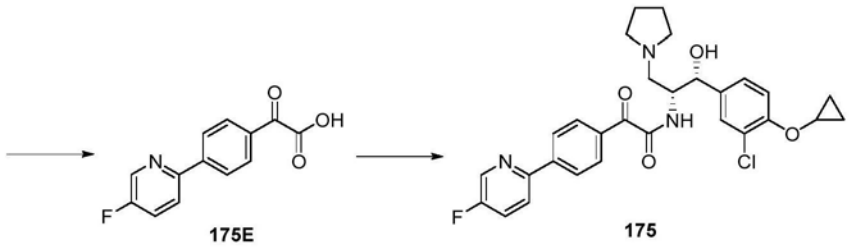
酸氢钠(5mL),然后用EA(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用水(5mL x 3)和盐水(5mL)清洗,以及在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供粗制品。用制备型HPLC纯化该粗制品以提供化合物174。LC-MS(ESI)m/z:511[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(MeOD,400MHz)δ(ppm)1.97-2.02(m,2H),2.13-2.17(m,2H),3.16-3.23(m,2H),3.40-3.44(m,1H),3.60-3.70(m,2H),3.76-3.82(m,1H),4.11-4.18(m,4H),4.46-4.51(m,1H),4.82(d,J=3.6Hz,1H),6.77(d,J=8.0Hz,1H),6.85(dd,J=2.0,8.4Hz,1H),6.89(d,J=1.6Hz,1H),7.21(t,J=8.8Hz,2H),7.49(d,J=4.4Hz,1H),7.78-7.82(m,2H),8.15(d,J=4.4Hz,1H)。

[1290] 实施例175



175A 175B 175C 175D

[1291]



175E 175

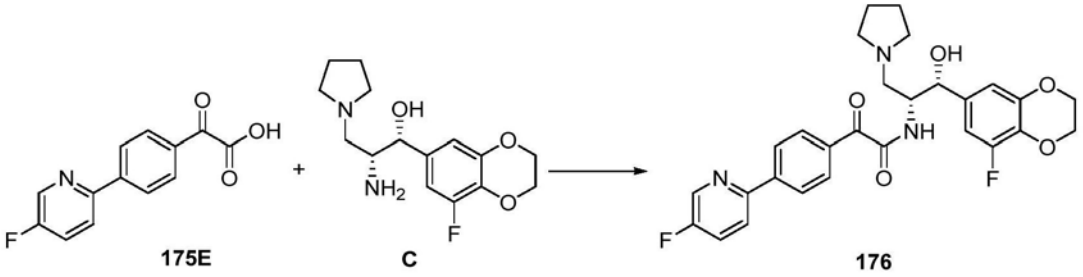
[1292] 向化合物175A(5.12g,20mmol)的二噁烷(75mL)溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(6.10g,24mmol)、Pd(dppf)Cl_2(902mg,1mmol)和KOAc(5.9g,60mmol)。将反应混合物加热至90℃达2.5h,然后将该溶液冷却至r.t并过滤。将滤出物浓缩以提供粗制品。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,50%v/v)上快速柱层析纯化该粗制品以提供化合物175B。

[1293] 将含于甲苯(20mL)的化合物175B(730mg,2.4mmol)、化合物175C(350mg,2mmol)、Pd$(PPh_3)_4$(116mg,0.1mmol)和K_3PO_4(1.27g,6mmol)的混合物加热回流,搅拌达3h并过滤。将滤出物浓缩以提供粗制品。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,20%v/v)上快速柱层析纯化该粗制品以提供化合物175D。

[1294] 向化合物175D(119mg,0.44mmol)的THF/水(11mL,15:1,v/v)溶液中添加LiOH.H_2O(28mg,0.66mmol)。于-10℃将混合物搅拌达1h。反应之后,将其用3N HCl调节至pH 6并用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。将合并的有机层在真空下浓缩而不经干燥以提供粗制品化合物175E。

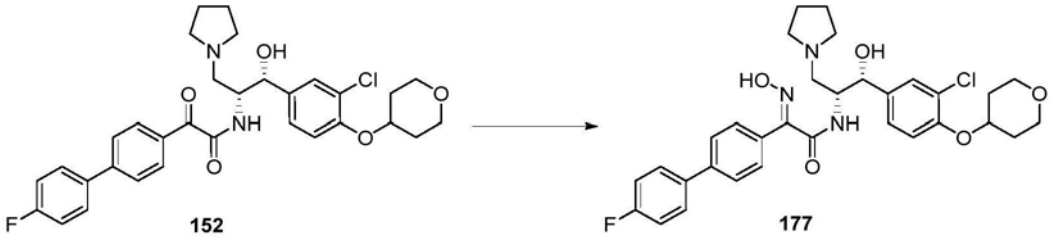
[1295] 于25℃将含于二氯甲烷(2mL)和DMF(2mL)的化合物175E(100mg,0.408mmol)、中间体G(124mg,0.408mmol)和HATU(233mg,0.612mmol)的混合物搅拌达15h。然后将其用水(20mL)处理,用二氯甲烷(20mL x 3)萃取,在无水硫酸钠之上干燥,在真空下浓缩并用制备型HPLC纯化以获得化合物175。LC-MS(m/z):538[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz)δ(ppm)0.79-0.84(m,4H),2.11-2.14(m,4H),3.01-3.19(m,2H),3.42-3.90(m,5H),4.55-4.57(m,1H),4.79(m,1H),7.28-7.32(m,2H),7.41-7.62(m,2H),7.82-7.86(m,1H),7.95-8.01(m,4H),8.57(d,J=3.2Hz,1H)。

[1296] 实施例176

[1297] 

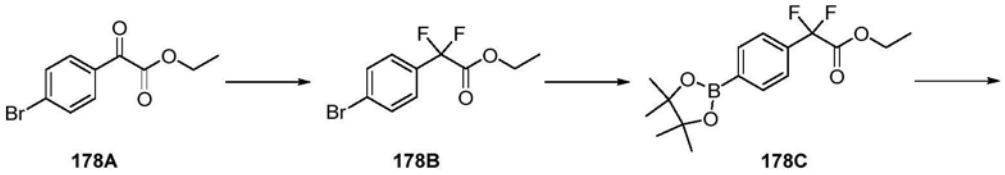
[1298] 于30℃将含于DMF(10mL)的化合物175E(98mg,0.4mmol)、中间体C(118mg,0.4mmol),以及HATU(228mg,0.6mmol)的混合物搅拌达8h。然后将其用水(20mL)处理,用二氯甲烷(20mL x 3)萃取,在无水硫酸钠之上干燥,在真空下浓缩并用制备型HPLC纯化以获得化合物176。LC-MS(m/z):524[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz)δ(ppm)2.04(s,2H),2.19(s,2H),3.18-3.30(m,2H),3.48-3.57(m,1H),3.65-3.74(m,2H),3.78-3.84(m,1H),4.19-4.34(m,5H),4.65(d,J=8Hz,1H),6.81(d,J=12Hz,1H),7.69-7.76(m,1H),7.90(d,J=8Hz,2H),8.02-8.05(m,1H),8.11(d,J=8Hz,2H),8.60(s,1H)。

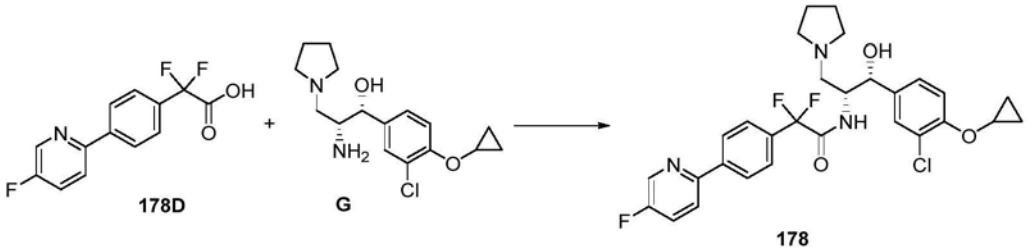
[1299] 实施例177

[1300] 

[1301] 于55℃将含于MeOH(3mL)的152(30mg,0.04mmol)和$NH_2OH.HCl$(27.6mg,0.4mmol)的混合物搅拌达4h。过滤之后,将滤出物用制备型HPLC纯化以提供化合物177。LC-MS(m/z):596[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)172-1.81(m,2H),1.98-2.08(m,2H),3.30(m,1H),3.51-3.74(m,4H),3.88-3.99(m,4H),4.65-4.70(m,1H),5.03(s,1H),7.09-7.11(m,2H),7.15-7.23(m,3H),7.35(dd,J=8.4,2.0Hz,1H),7.49(d,J=8.4Hz,2H),7.55(d,J=2.0Hz,1H),7.66-7.70(m,2H)。

[1302] 实施例178



[1303] 

[1304] 向化合物178A(2.56g,10mmol)的干二氯甲烷(50mL)溶液中添加DAST(3.30mL,25mmol)。然后于25℃将混合物搅拌达14h。反应之后,添加二氯甲烷(25mL),然后将有机层用水(50mL)清洗,继之以添加aq.碳酸氢钠(30mL)和盐水(50mL),在硫酸钠之上干燥并浓缩

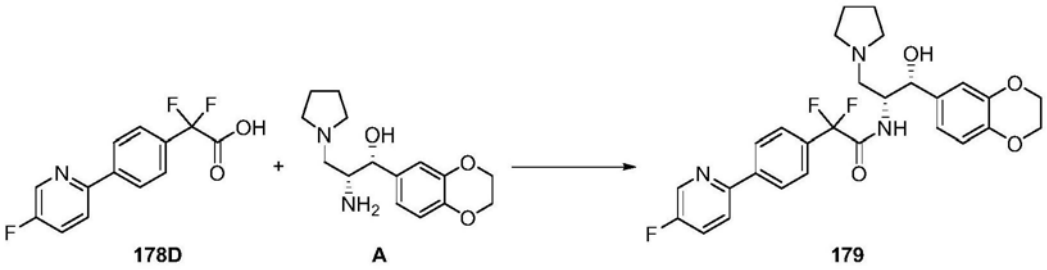
以提供粗制品。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,20%v/v)上快速柱层析纯化该粗制品以提供化合物178B。

[1305] 向化合物178B(2.58g,9.3mmol)的二噁烷(45mL)溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(2.82g,11.1mmol)、Pd(dppf)Cl_2(409mg,0.5mmol)和KOAc(2.72g,27.8mmol)。将反应混合物加热至90℃达2.5h,然后将该溶液冷却至r.t并过滤。将滤出物浓缩以提供粗制品。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,10%v/v)上快速柱层析纯化该粗制品以提供化合物178C。

[1306] 在氮下于25℃向化合物178C(717mg,2.2mmol)、2-溴代-5-氟代吡啶(350mg,2mmol),以及K_3CO_3(828mg,6mmol)的二噁烷(20mL)和水(2mL)溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(82mg,0.1mmol)。然后加热混合物至回流,搅拌达3h并过滤。将滤出物浓缩以提供粗制品。添加水(10mL),以及用乙酸乙酯(100mL)萃取混合物。然后将2N HCl添加到水层中,调节至pH=6～7,然后用含于乙酸乙酯的THF(20%v/v,35mL x 3)萃取。将有机层在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及蒸发以获得化合物178D。

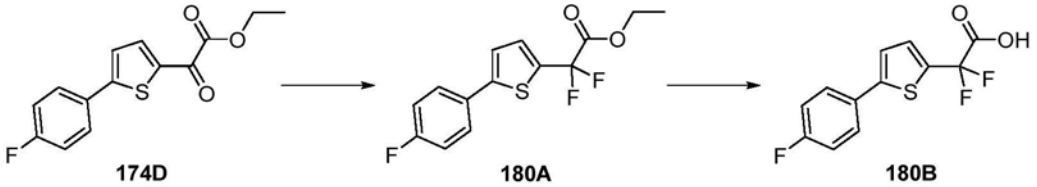
[1307] 于25℃将含于二氯甲烷(2mL)和DMF(2mL)的化合物178D(88mg,0.33mmol)、中间体G(105mg,0.34mmol)、EDCI.HCl(96mg,0.49mmol),以及HOBt(67mg,0.49mmol)的混合物搅拌达5h。然后将其用水(20mL)处理,用二氯甲烷(20mL x 3)萃取,在无水硫酸钠之上干燥,在真空下浓缩并用制备型HPLC纯化以获得化合物178。LC-MS(m/z):560[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm)0.63-0.69(m,4H),2.13(br,2H),3.03-3.05(br,2H),3.36-3.61(m,5H),4.51(d,J=8.0Hz,1H),4.95(d,J=3.2Hz,1H),7.08(s,2H),7.34(s,1H),7.41-7.44(m,2H),7.58-7.62(m,1H),7.83-7.95(m,3H),8.54(d,J=3.2Hz,1H)。

[1308] 实施例179

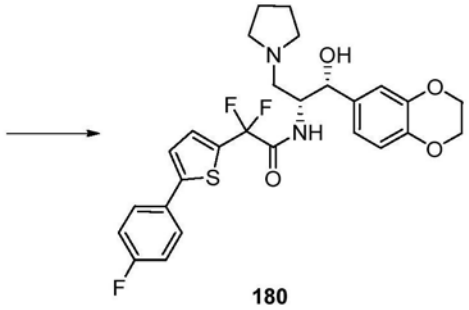
[1309] 

[1310] 于25℃将含于二氯甲烷(15mL)和DMF(2mL)的化合物178D(88mg,0.33mmol)、中间体A(100mg,0.35mmol)、EDCI.HCl(96mg,0.49mmol),以及HOBt(67mg,0.49mmol)的混合物搅拌达15h。然后将其用水(20mL)处理,用二氯甲烷(20mL x 3)萃取,在无水硫酸钠之上干燥,在真空下浓缩并用制备型HPLC纯化以获得化合物179。LC-MS(m/z):528[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz)δ(ppm)2.09-2.14(m,4H),2.81-2.84(m,2H),3.41-3.45(m,2H),3.72-3.88(m,2H),4.15(s,4H),4.41(m,1H),5.06(d,J=2.0Hz,1H),6.73-6.80(m,3H),7.43-7.52(m,3H),7.72-7.76(m,2H),7.92(d,J=8.4Hz,2H),8.56(d,J=2.8Hz,1H),11.79(brs,1H)。

[1311] 实施例180



[1312]



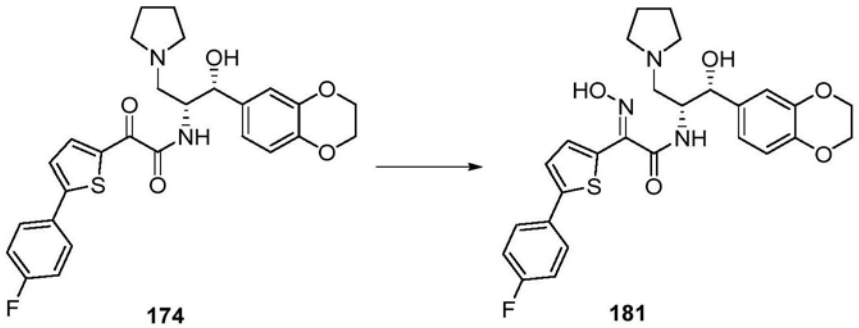
[1313] 室温下向化合物174D(290mg,1.07mmol)的DCM(5mL)溶液中添加DAST(1mL,过量)以及于30℃将所得的混合物搅拌过夜。倒入冰-水(100mL)中并用DCM(50mL x 3)萃取。将合并的有机相用水(5mL)和盐水(5mL)清洗,以及在无水硫酸钠之上干燥。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,10%v/v)上快速柱层析纯化粗制品以获得化合物180A。

[1314] 向化合物180A(130mg,0.43mmol)的THF/水(6mL,4:1,v/v)溶液中添加LiOH.H_2O(73mg,1.73mmol)。于25℃将混合物搅拌达2h。反应之后,用HCl(1N)将其调节至pH 3并分离。在硫酸钠之上干燥有机相。过滤并浓缩以提供化合物180C。

[1315] 在氮下向含于DMF(10mL)的化合物180C(98mg,0.36mmol)的混合物中添加EDCI.HCl(104mg,0.54mmol)、HOBt(73mg,0.54mmol)和化合物(A)(100mg,0.36mmol)。于25℃将混合物搅拌过夜。TLC和LC-MS显示起始材料被完全消耗。然后将饱和碳酸氢钠(5mL)添加到该混合物,将其用EA(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用水(5mL x 3)和盐水(5mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供粗制品。用制备型HPLC纯化该粗制品以提供化合物180。LC-MS(m/z):533[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.96-2.00(m,2H),2.11-2.14(m,2H),3.11-3.20(m,2H),3.46-3.50(m,1H),3.56-3.62(m,2H),3.71-3.77(m,1H),4.01(s,4H),4.50-4.53(m,1H),4.79(d,J=3.2Hz,1H),6.59(d,J=8.4Hz,1H),6.70(dd,J=2.0,8.4Hz,1H),6.74(d,J=2.4Hz,1H),7.04(d,J=3.6Hz,1H),7.15(t,J=8.4Hz,2H),7.23(d,J=4.0Hz,1H),7.63-7.67(m,2H)。

[1316] 实施例181

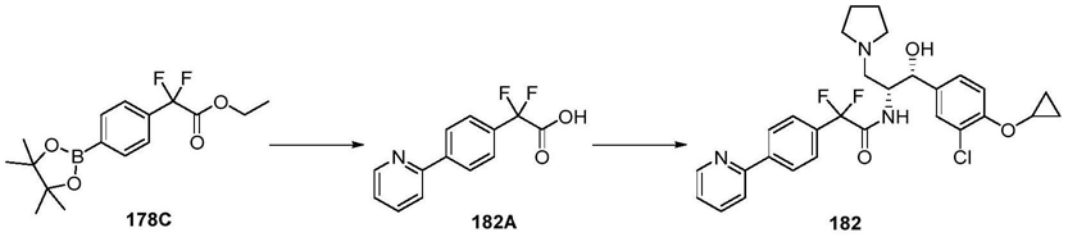
[1317]



[1318] 向174(50mg,0.08mmol)的MeOH(10mL)溶液中添加羟胺盐酸盐(112mg,1.6mmol)。于25℃将混合物搅拌过夜。LC-MS显示起始材料被完全消耗,以及蒸发溶剂。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物181。LC-MS(m/z):526[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz)主要特征峰

值:δ(ppm)1.97-2.00(m,2H),2.13-2.15(m,2H),3.14-3.23(m,2H),3.42-3.46(m,1H),3.57-3.63(m,2H),3.74-3.81(m,1H),4.15-4.20(m,4H),4.57-4.69(m,1H),4.70(d,J＝2.8Hz,1H),6.74-6.86(m,2H),6.90-6.94(m,1H),7.10-7.15(m,2H),7.27(d,J＝4.0Hz,1H),7.51(d,J＝4.0Hz,1H),7.61-7.69(m,2H)。

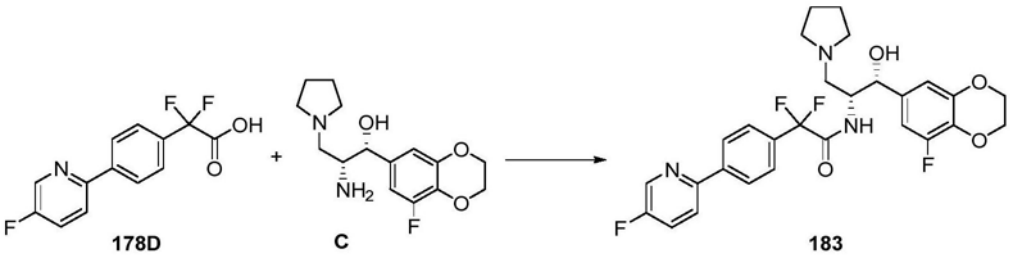
[1319] 实施例182

[1320] 

[1321] 于100℃在氮下将含于二噁烷(30mL)和水(4mL)的化合物178C(1.3g,4mmol)、2-溴吡啶(628mg,4mmol)、Pd(dppf)$_2$Cl$_2$(160mg,0.2mmol),以及Na_2CO_3(1.27g,12mmol)的混合物搅拌达3h。将反应混合物冷却至室温并用乙酸乙酯(50mL)稀释。将该混合物过滤并将滤出物用水(50mL)处理,用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取,然后将水层通过水性HCl溶液(3N)调节至pH 3,以及用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取。将乙酸乙酯层用水(50mL x 2)清洗,在硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供化合物182A。

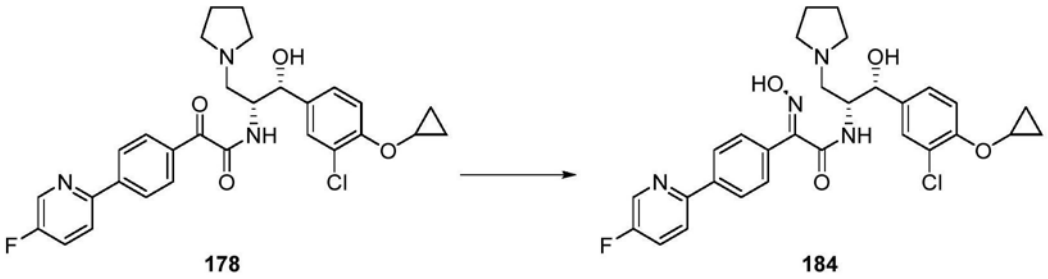
[1322] 于10℃将含于DCM(5mL)的化合物182A(90mg,0.36mmol)、EDCI.HCl(103mg,0.54mmol)、HOBt(73mg,0.54mmol),以及中间体G(111mg,0.36mmol)的混合物搅拌达18h。然后将该混合物通过乙酸乙酯(50mL)稀释,用饱和碳酸氢钠溶液(50mL x 2)和盐水(50mL)清洗,以及在无水硫酸钠之上干燥。蒸发之后,用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物182。LC-MS(m/z):542[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)0.48-0.59(m,4H),2.03-2.24(m,4H),3.17-3.26(m,2H),3.54-3.81(m,5H),4.62(d,J＝9.2Hz,1H),4.94-4.96(m,1H),7.00-7.03(m,1H),7.09-7.11(m,1H),7.34-7.36(m,1H),7.47-7.59(m,3H),8.02-8.14(m,4H),8.71-8.74(m,1H)。

[1323] 实施例183

[1324] 

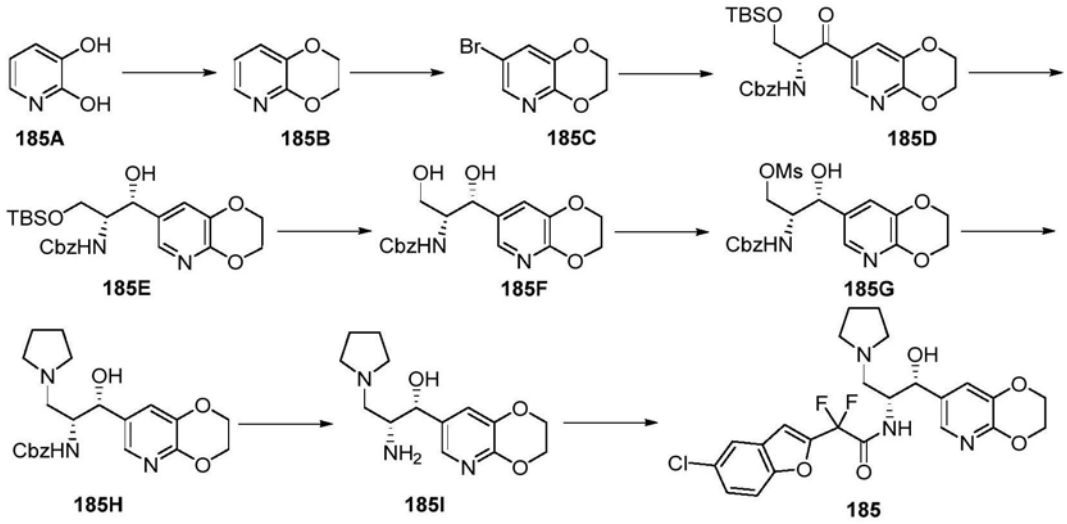
[1325] 于25℃将含于二氯甲烷(15mL)的化合物178D(88mg,0.33mmol)、中间体C(105mg,0.34mmol)、EDCI.HCl(96mg,0.49mmol),以及HOBt(67mg,0.49mmol)的混合物搅拌达15h。然后将其用水(20mL)处理,用二氯甲烷(20mL x 3)萃取,在无水硫酸钠之上干燥,在真空下浓缩并用制备型HPLC纯化以获得化合物183。LC-MS(m/z):546[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz)δ(ppm)2.02-2.19(m,4H),3.15-3.31(m,2H),3.52-3.56(m,3H),3.79-3.80(m,1H),4.04-4.08(m,4H),4.56(d,J＝10.4Hz,1H),4.81(d,J＝2.8Hz,1H),6.57-6.68(m,2H),7.48(d,J＝8.4Hz,2H),7.71-7.76(m,1H),8.01-8.07(m,3H),8.59(d,J＝3.2Hz,1H)。

[1326] 实施例184

[1327] 

[1328] 于25℃向化合物178(56mg,0.086mmol)的MeOH(20mL)溶液中添加羟胺盐酸盐(120mg,1.72mmol),然后于55℃将反应搅拌达14h。然后将其用制备型HPLC纯化以获得化合物184。LC-MS(m/z):553[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)0.77-0.85(m,4H),2.03-2.06(m,2H),2.20-2.22(m,2H),3.19-3.26(m,1H),3.62-3.92(m,5H),4.60-4.89(m,2H),5.02(d,J=2.8Hz,1H),7.16-7.51(m,5H),7.51-7.74(m,1H),7.86-7.98(m,3H),8.51-8.54(m,1H)。

[1329] 实施例185

[1330] 

[1331] 在氮保护下于100℃将含于DMSO(270mL)的化合物185A(22.2g,200mmol)、1,2-二溴乙烷(55.8g,300mmol),以及K_2CO_3(55.2g,600mmol)的混合物搅拌达10h。然后将其冷却至室温并用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。将乙酸乙酯层合并并用水(50mL x 3)和盐水(50mL)清洗,在硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供标题化合物185B。

[1332] 于25℃将含于DCM(27mL)的化合物185B(1.37g,10mmol)和Br_2(1.6g,10mmol)的混合物搅拌达24h,冷却至室温,通过NH_4Cl(20mL)淬灭,以及用DCM(100mL x 3)萃取。将DCM层合并并用水(50mL x 3)和盐水(50mL)清洗,在硫酸钠之上干燥,浓缩并从甲醇中再结晶以提供标题化合物185C。

[1333] 于-65℃向含于THF(27mL)的化合物185C(3.23g,15mmol)的混合物中添加n-BuLi溶液(6.45mL),以及于-65℃将该混合物搅拌达1h。然后添加化合物A4(1.98g,5mmol)的THF(10mL)溶液。将所得的混合物搅拌达1h,通过NH_4Cl(20mL)淬灭,以及用EA(100mL x 3)萃取。将EA层合并并用水(50mL x 3)和盐水(50mL)清洗,在硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用具有含于PE的EA(1/20至1/5v/v)的硅胶上快速柱层析纯化以提供标题化合物185D。

[1334] 于-90℃向含于THF(17mL)的化合物185D(1.4g,3mmol)的混合物中添加三仲丁基硼氢化锂(1M含于THF,6mL),然后于-90℃将其搅拌达0.5h,通过NH_4Cl(20mL)淬灭,以及用

EA(100mL x 3)萃取。将EA层合并并用水(50mL x 3)和盐水(50mL)清洗,在硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用具有含于PE的EA(1/2v/v)的硅胶上快速柱层析纯化以提供标题化合物185E。

[1335] 于20℃将含于THF(17mL)的化合物185E(1.4g,3mmol)和TBAF.$3H_2O$(945mg,3mmol)的混合物搅拌达15h。然后将其通过EA(50mL)稀释,用水(10mL x 3)和盐水(10mL)清洗,在硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用具有含于DCM的甲醇(1/100至1/20v/v)的硅胶上快速柱层析纯化以提供标题化合物185F。

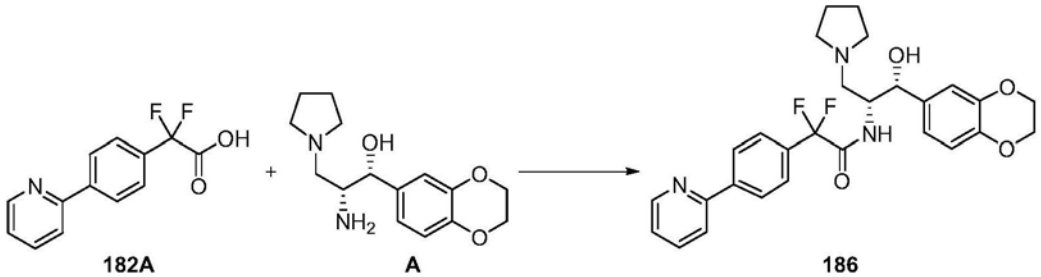
[1336] 于20℃向含于DCM(8mL)的化合物185F(800mg,2.2mmol)和TEA(404mg,4.4mmol)的混合物中添加MsCl(1.77mL,2.2mmol)。将该混合物搅拌达30min,通过水(5mL)淬灭,以及用DCM萃取(10mL x 3)。将合并的DCM层用水(10mL x 3)和盐水(10mL)清洗,在硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用具有含于DCM的甲醇(1/100至1/50v/v)的硅胶上快速柱层析纯化以提供标题化合物185G。

[1337] 于50℃将含于THF(8mL)的化合物185G(390mg,0.9mmol)和吡咯烷(632mg,9mmol)的混合物搅拌达13h然后浓缩。将残余物溶解于EA(50mL)中,用水(10mL x 3)和盐水(10mL)清洗,在硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供标题化合物185H。

[1338] 于100℃将含于EtOH(4mL)的化合物185H(380mg,0.9mmol)和LiOH.H_2O(77mg,1.8mmol)的混合物搅拌达13h,然后浓缩。将残余物溶解于DCM(50mL)中,用水(10mL x 3)和盐水(10mL)清洗,在硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供标题化合物185I。

[1339] 于r.t.下将含于DCM(4mL)的化合物185I(180mg,0.644mmol)、化合物11E(159mg,0.644mmol)、HATU(294mg,0.773mmol)和DIPEA(125mg,0.966mmol)的混合物搅拌过夜,然后浓缩。将残余物溶解于DCM(50mL)中,用水(10mL x 3)和盐水(10mL)清洗,在硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用手性HPLC纯化以提供化合物185。LC-MS(m/z):508$[M+1]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.75(m,4H),2.61-2.69(m,4H),2.77-2.81(m,1H),2.92-2.97(m,1H),4.03-4.10(m,1H),4.18-4.36(m,4H),5.19(d,J=7.6Hz,1H),5.27-5.29(m,1H),6.91(s,1H),7.12(d,J=5.2Hz,1H),7.27-7.30(m,1H),7.37-7.39(m,1H),7.40-7.42(m,1H),7.51(d,J=1.6Hz,1H),7.83(d,J=5.2Hz,1H)。

[1340] 实施例186

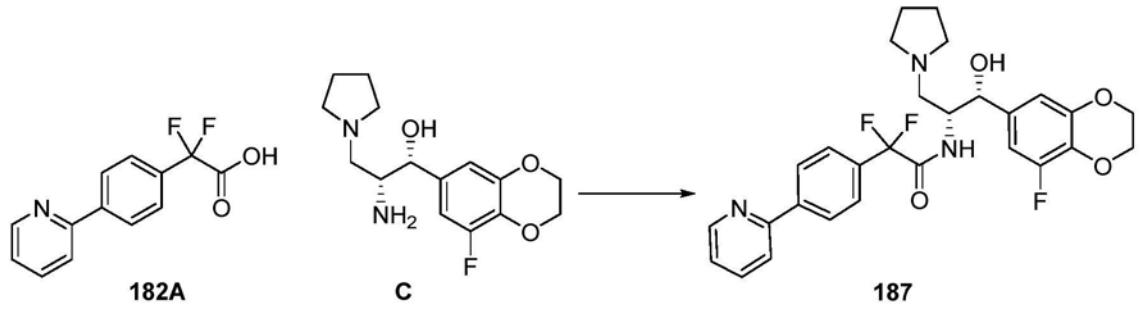
[1341] 

[1342] 于10℃将含于DCM(5mL)的化合物182A(90mg,0.36mmol)、EDCI.HCl(103mg,0.54mmol)、HOBt(73mg,0.54mmol),以及中间体A(100mg,0.36mmol)的混合物搅拌达18h。然后将该混合物通过乙酸乙酯(50mL)稀释,用饱和碳酸氢钠溶液(50mL x 2)和盐水(50mL)清洗,以及在无水硫酸钠之上干燥。蒸发之后,用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物186。LC-MS(m/z):510$[M+1]^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.02-2.04(m,4H),3.13-3.20(m,2H),3.49-3.67(m,4H),4.06-4.09(m,4H),4.55-4.57(m,1H),4.81(d,J=

3.2Hz,1H),6.61(d,J=8.0Hz,1H),6.73(dd,J=8.4,2.0Hz,1H),6.77(d,J=2.0Hz,1H),7.62(d,J=8.8Hz,2H),7.75(t,J=6.4Hz,1H),8.04(d,J=8.4Hz,2H),8.18(d,J=8.4Hz,1H),8.30-8.32(m,1H),8.80(d,J=5.2Hz,1H)。

[1343] 实施例187

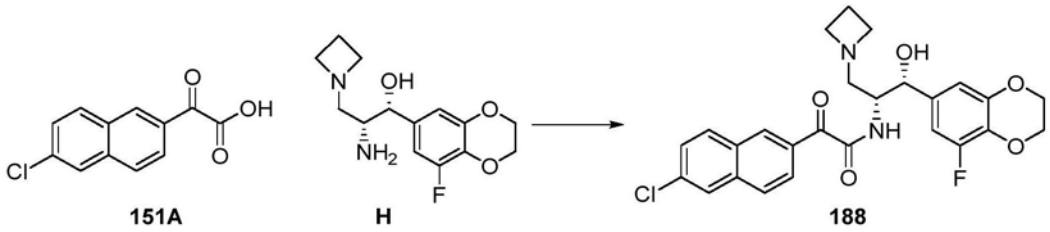
[1344]



[1345] 于10℃将含于DCM(5mL)的化合物182A(90mg,0.36mmol)、EDCI.HCl(103mg,0.54mmol)、HOBt(73mg,0.54mmol),以及中间体C(107mg,0.36mmol)的混合物搅拌达18h。然后将该混合物通过乙酸乙酯(50mL)稀释,用饱和碳酸氢钠溶液(50mL x 2)和盐水(50mL)清洗,以及在无水硫酸钠之上干燥。蒸发之后,用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物187。LC-MS(m/z):528[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.04-2.16(m,4H),3.31-3.32(m,2H),3.52-3.19(m,4H),4.05-4.11(m,4H),4.56-4.59(m,1H),4.81(d,J=3.2Hz,1H),6.58(s,1H),6.64(dd,J=11.2,2.0Hz,1H),7.59(d,J=8.4Hz,2H),7.64-7.67(m,1H),8.04(d,J=8.0Hz,2H),8.14(d,J=8.0Hz,1H),8.20-8.23(m,1H),8.76(d,J=9.0Hz,1H)。

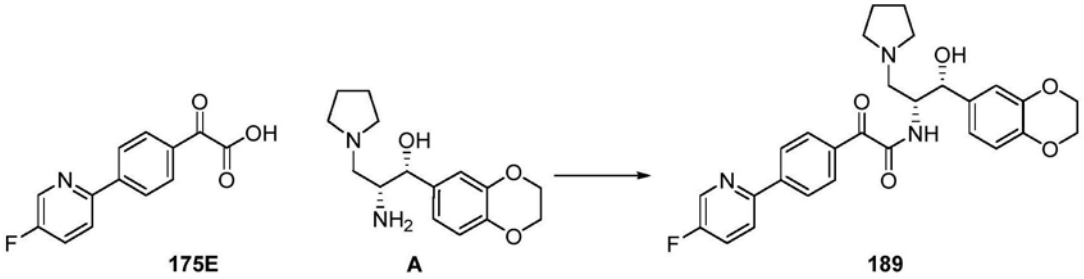
[1346] 实施例188

[1347]



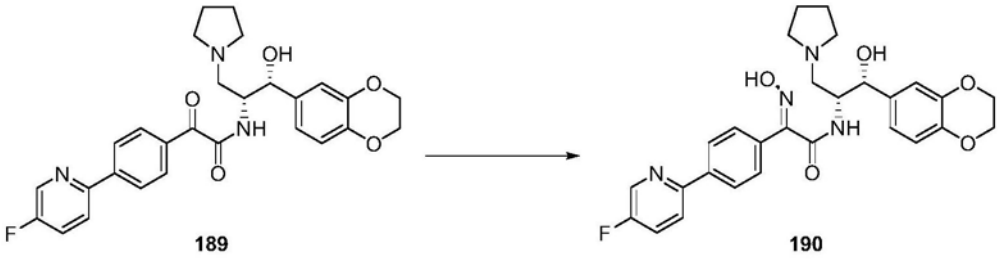
[1348] 于25℃向化合物151A(85mg,0.37mmol)和中间体H(104mg,0.37mmol)的二氯甲烷(6mL)和DMF(2mL)溶液中添加HATU(208mg,0.55mmol)。然后于28℃将反应搅拌达15个小时。然后将反应混合物用水(40mL)处理,用DCM(20mL x 2)萃取,用盐水(10mL)清洗,在硫酸钠之上干燥,以及浓缩。用制备型HPLC纯化粗制品以获得化合物188。LC-MS(m/z):499[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz)δ(ppm)2.08-2.40(m,2H),2.70-3.35(m,2H),3.50-4.10(m,3H),4.24-4.29(m,6H),4.78(s,1H),6.76-6.85(m,2H),7.67-7.70(m,1H),7.87(d,J=1.6Hz,1H),8.02(d,J=8.8Hz,1H),8.10(d,J=8.8Hz,1H),8.20(d,J=2.0Hz,1H),8.48(s,1H),8.76(br,1H)。

[1349] 实施例189

[1350] 

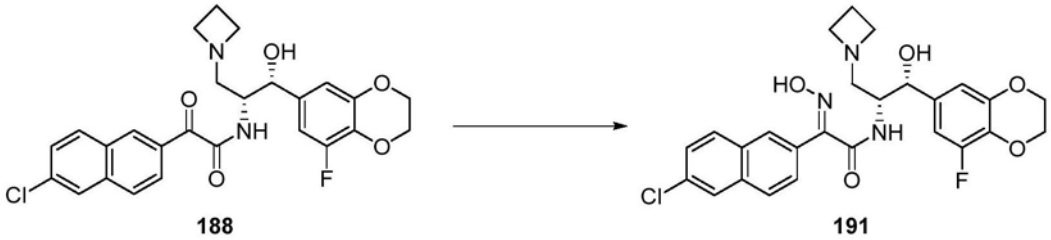
[1351] 于25℃将含于二氯甲烷(4mL)和DMF(2mL)的化合物175E(100mg,0.408mmol)和中间体A(114mg,0.408mmol)和HATU(155mg,0.612mmol)的混合物搅拌达15h。然后将其用水(20mL)处理,用二氯甲烷(20mL x 3)萃取,在无水硫酸钠之上干燥,在真空下浓缩并用制备型HPLC纯化以获得化合物189。LC-MS(m/z):506[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz)δ(ppm)2.03-2.24(m,6H),3.12-3.25(m,3H),3.60-3.71(m,2H),3.82-3.95(m,1H),4.19-4.28(m,2H),4.55-4.58(m,1H),4.93(d,J=2.8Hz,1H),6.85-6.92(m,3H),7.61-7.90(m,2H),8.00(s,4H),8.59(d,J=2.8Hz,1H)。

[1352] 实施例190

[1353] 

[1354] 于25℃向189(40mg,0.065mmol)的MeOH(18mL)溶液中添加羟胺盐酸盐(90mg,1.29mmol),然后于55℃将反应搅拌达14h。然后用制备型HPLC将其纯化以获得化合物190。LC-MS(m/z):521[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.91-2.10(m,4H),2.56-3.17(m,1H),3.17-3.77(m,4H),4.12-4.19(m,4H),4.46-4.71(m,2H),4.83-4.84(m,1H),6.70-6.90(m,3H),7.19-7.34(m,2H),7.57-7.63(m,1H),7.82-7.85(m,3H),8.47-8.50(m,1H)。

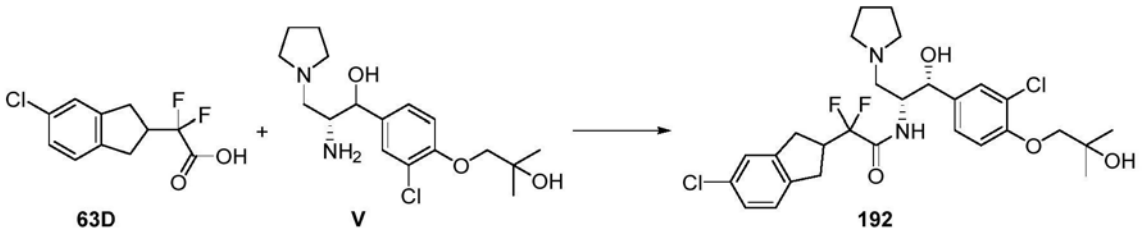
[1355] 实施例191

[1356] 

[1357] 于30℃向188(30mg,0.049mmol)的MeOH(15mL)溶液中添加羟胺盐酸盐(80mg,0.98mmol),然后于55℃将反应搅拌达4h。然后用制备型HPLC将其纯化以获得化合物191。LC-MS(m/z):514[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.40-2.71(m,2H),3.55-3.64(m,2H),4.02-4.50(m,9H),4.63-4.83(m,1H),6.78-6.85(m,2H),7.47-7.51(m,2H),7.68-7.90(m,4H)。

[1358] 实施例192

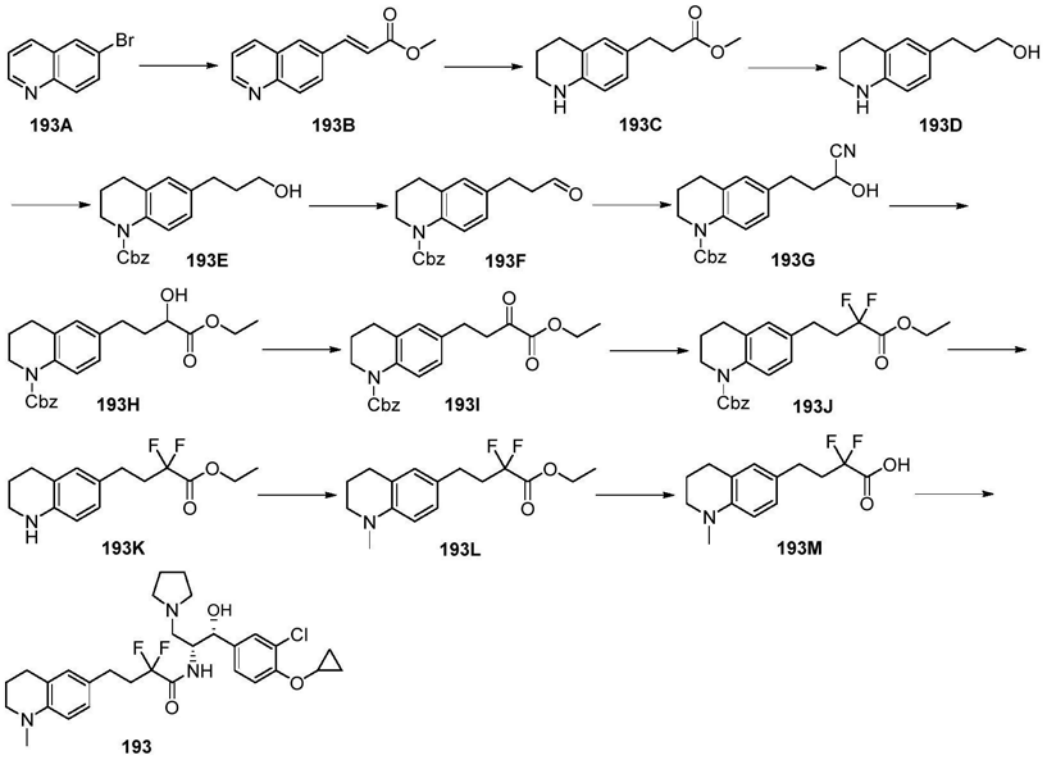
[1359]



[1360] 在氮下向中间体V(100mg,0.29mmol)和化合物63D(72mg,0.29mmol)的DMF(10mL)溶液中添加EDCI.HCl(84mg,0.44mmol),以及HOBt(59mg,0.44mmol)。于25℃将混合物搅拌过夜。TLC和LC-MS显示起始材料被完全消耗,向该混合物中添加饱和碳酸氢钠(5mL),然后用EA(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用水(5mL x 3)和盐水(5mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供粗制品。用制备型HPLC纯化该粗制品以提供化合物192。LC-MS(m/z):571[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.31-1.34(m,6H),2.00-2.03(m,3H),2.14-2.17(m,2H),2.55-2.61(m,2H),2.64-2.72(m,1H),2.78-2.98(m,2H),3.15-3.25(m,2H),3.51-3.55(m,1H),3.60-3.66(m,2H),3.74-3.79(m,3H),4.62-4.65(m,1H),4.92(d,J=2.8Hz,1H),7.02(dd,J=1.2,8.8Hz,1H),7.08-7.15(m,3H),7.29(dd,J=1.6,8.4Hz,1H),7.48(d,J=2.4Hz,1H)。

[1361] 实施例193

[1362]



[1363] 于100℃将含于DMF(100mL)的化合物193A(13g,62mmol)、丙烯酸甲酯(16.0g,187mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(2.0g,3.0mmol),以及K_2CO_3(22g,156mmol)的混合物搅拌达12h,然后冷却至室温并过滤。将滤出物用水(50mL)处理,用DCM(100mL x 2)萃取,用水(100mL x 3)和盐水(100mL)清洗,在硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用硅胶(20%含于石油的乙酸乙酯)上快速柱层析纯化以提供化合物193B。

[1364] 向化合物193B(11.5g,54mmol)的MeOH(100mL)溶液中添加Pd/C(1.1g),然后在H_2

下于室温下将混合物搅拌达12h，然后过滤。将滤出物浓缩以提供粗制品化合物193C。

[1365] 在氮下于-78℃向$AlLiH_4$(1.56g，41mmol)的THF(100mL)溶液中逐滴添加含于THF(20mL)的化合物193C(9.0g，41mmol)，然后于-78℃将混合物搅拌达2h并用$Na_2SO_4.10H_2O$淬灭。添加硅胶并过滤所得的混合物。将滤出物浓缩以提供粗制品化合物193D。

[1366] 在冰冷却下向化合物193D(8g，42mmol)的THF(80mL)溶液中添加K_2CO_3(5.8g，42mmol)、水(25mL)，以及CbzCl(7.1mL)，以及于25℃将所得的混合物搅拌达12h。添加EA(200mL)。将有机层分离，在硫酸钠之上干燥，浓缩，以及用硅胶(20％含于石油的乙酸乙酯)上快速柱层析纯化以提供化合物193E。

[1367] 于0℃向化合物193E(12.2g，37.5mmol)的DCM(100mL)溶液中添加DMP(16.0g，37.5mmol)，然后室温下将混合物搅拌达2h，然后过滤。将滤出物浓缩并用硅胶(20％含于石油的乙酸乙酯)上快速柱层析纯化所得的残余物以提供化合物193F。

[1368] 将化合物193F(9.8g，30mmol)加入到$Na_2S_2O_5$(5.8g，30mmol)的水(150mL)溶液中，然后室温下将混合物搅拌达2h。以及添加NaCN(3g，61mmol)之后，将该混合物搅拌达15h，用EA(50mL)稀释，用EA(100mL x 2)萃取，用饱和碳酸氢钠(100mL x 2)和盐水(100mL)清洗，在硫酸钠之上干燥，浓缩，以及用硅胶(20％含于石油的乙酸乙酯)上快速柱层析纯化以提供化合物193G。

[1369] 用HCl气体缓流(在con.H_2SO_4之上干燥)对冷却至0℃的化合物193G(10g，28mmol)的EtOH(150mL)溶液鼓泡达5h。然后于0℃将混合物用水缓慢地处理，室温下搅拌达2h，然后用DCM(100mL x 2)萃取，用盐水(100mL)清洗，在硫酸钠之上干燥，浓缩，以及用硅胶(20％含于石油的乙酸乙酯)上快速柱层析纯化以提供化合物193H。

[1370] 于0℃向化合物193H(845mg，2.13mmol)的DCM(20mL)溶液中添加DMP(1.1g，2.55mmol)，然后室温下将混合物搅拌达2h，然后过滤。将滤出物浓缩并用硅胶(20％含于石油的乙酸乙酯)上快速柱层析纯化所得的残余物以提供化合物193I。

[1371] 向化合物193I(730mg，1.84mmol)的DCM(20mL)溶液中添加DAST(1.5g，9.24mmol)，然后室温下将混合物搅拌达12h，倒入冰水中，用DCM(50mL x 2)萃取，用盐水(50mL)清洗，在硫酸钠之上干燥，浓缩，以及用硅胶(20％含于石油的乙酸乙酯)上快速柱层析纯化以提供化合物193J。

[1372] 将化合物193J(730mg，1.75mmol)溶解于乙醇(20mL)中，然后添加$Pd(OH)_2$(100mg)，然后在H_2下于室温下将混合物搅拌过夜，然后过滤并蒸发以提供产物化合物193K。

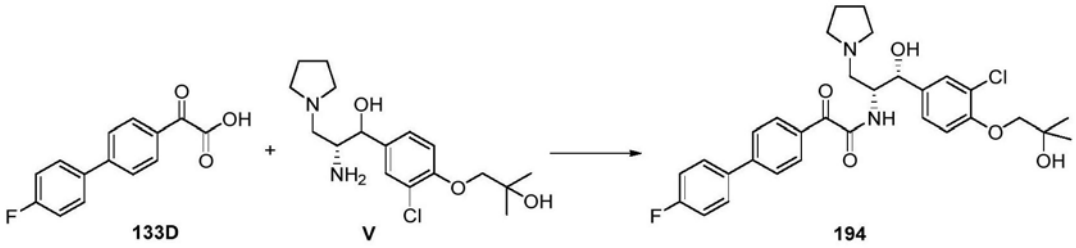
[1373] 向化合物193K(350mg，1.24mmol)的CH_3CN(5mL)溶液中添加CH_3I(526mg，3.71mmol)，然后于70℃将混合物搅拌达2h，然后冷却至室温，蒸发并用硅胶(20％含于石油的乙酸乙酯)上快速柱层析纯化以提供化合物193L。

[1374] 向化合物193L(200mg，0.67mmol)的THF(10mL)溶液中添加含于水(2mL)的LiOH(85mg，2.02mmol)，然后室温下将混合物搅拌达2h，然后蒸发以去除溶剂。将该混合物用水(50mL)处理，用稀释的HCl调节至pH 2，然后用EA(50mL x 2)萃取，用盐水(50mL)清洗，在硫酸钠之上干燥，以及浓缩以提供化合物193M。

[1375] 室温下将含于DCM(10mL)的化合物193M(96mg，0.36mmol)、中间体G(111mg，0.36mmol)、EDCI.HCl(103mg，0.54mmol)，以及HOBt(73mg，0.54mmol)的混合物搅拌过夜。将

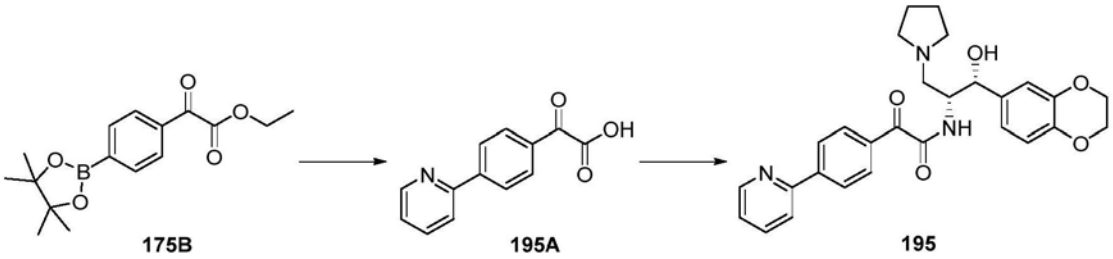
该混合物用水(50mL)处理,用DCM(50mL x 2)萃取,用水(50mL x 2)和盐水(50mL)清洗,在硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用制备型HPLC纯化以提供化合物193。LC-MS(m/z):562[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)0.66-0.75(m,4H),2.13(s,8H),2.24-2.31(m,1H),2.41-2.49(m,1H),2.87-2.90(m,4H),3.13(s,3H),3.39-3.64(m,5H),3.76(s,2H),4.50(s,1H),5.05(s,1H),6.90(s,1H),6.99(d,J=8.0Hz,1H),7.19(s,2H),7.27(s,1H),7.29(s,1H),7.69(d,J=8.8Hz,1H),11.62(s,1H)。

[1376] 实施例194

[1377] 

[1378] 向中间体V(100mg,0.29mmol)的DMF(10mL)溶液中添加HATU(167mg,0.44mmol)。于25℃搅拌达两个小时之后,添加化合物133D(71mg,0.29mmol)并于25℃将所得的混合物搅拌过夜。TLC和LC-MS显示起始材料被完全消耗,以及将饱和碳酸氢钠(5mL)添加到该混合物中,用乙酸乙酯(50mL x 3)将其萃取。将合并的有机层用水(5mL x 3)和盐水(5mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供粗制品。用制备型HPLC纯化该粗制品以提供化合物194。LC-MS(m/z):569[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.27-1.31(m,6H),2.02-2.07(m,2H),2.20-2.23(m,2H),3.19-3.24(m,1H),3.46-3.56(m,1H),3.60-3.83(m,5H),4.56-4.57(m,1H),4.69-4.72(m,1H),4.98(d,J=2.4Hz,1H),7.06(d,J=8.4Hz,1H),7.22(t,J=8.4Hz,2H),7.35(dd,J=2.0,8.4Hz,1H),7.50(d,J=2.0Hz,1H),7.64-7.67(m,3H),7.71-7.74(m,3H)。

[1379] 实施例195

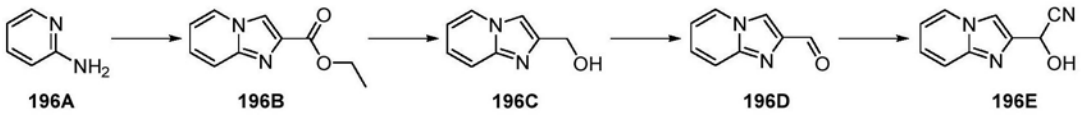
[1380] 

[1381] 于100℃将含于二噁烷(15mL)和水(2mL)的化合物175B(608mg,2mmol)、2-溴吡啶(314mg,2mmol)、Pd(dppf)Cl_2(82mg,0.1mmol),以及Na_2CO_3(636mg,6mmol)的混合物搅拌达3h并浓缩。将该混合物用水(50mL)处理并用DCM(50mL x 3)萃取。用1M HCl使水层酸化并用DCM(50mL x 3)萃取。用制备型HPLC纯化该水层以提供化合物195A。

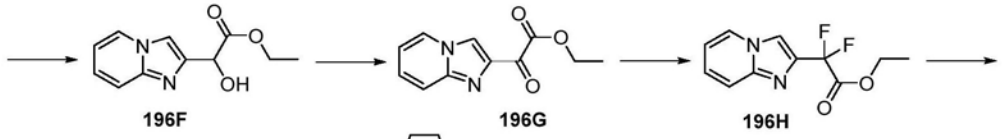
[1382] 于25℃将化合物195A(100mg,0.44mmol)、中间体A(122mg,0.44mmol),以及HATU(335mg,0.88mmol)的DMF(10mL)溶液搅拌达16h。然后将其用EA(50mL)处理,用水(20mL x 3)和盐水(20mL x 1)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用制备型HPLC纯化以获得化合物195。LC-MS(m/z):488[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.75(s,4H),2.64(m,4H),2.81-2.94(m,2H),4.15(s,4H),4.27(s,1H),4.99(s,1H),6.77(m,3H),

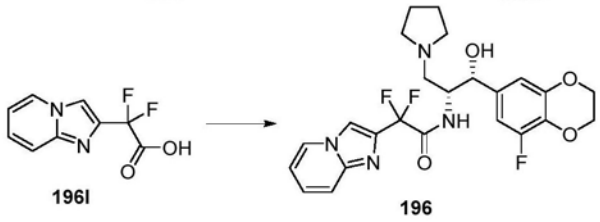
7.31(m,1H),7.72(s,2H),8.00(m,2H),8.26(m,2H),8.66(m,1H)。

[1383] 实施例196



[1384]





[1385] 于r.t.将含于THF(300mL)的化合物196A(10g,106mmol)和3-溴代-2-氧代丙酸乙酯(22.8g,117mmol)的混合物搅拌达1h,然后加热至80℃过夜,冷却至室温,用水(50mL)稀释,用Na_2CO_3调节至pH>9,以及用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。将乙酸乙酯层合并并用盐水(100mL)清洗,在硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,33%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物196B。

[1386] 在氮下于0℃向含于THF(200mL)的$AlLiH_4$(4.2g,111.3mmol)的悬浮液中逐滴添加含于THF(50mL)的化合物196B(10.7g,55.6mmol)。然后于0℃将混合物搅拌达30min,用$Na_2SO_4.10H_2O$淬灭并过滤。将滤出物浓缩以提供粗制品化合物196C。

[1387] 于0℃向化合物196C(6.9g,46.6mmol)的DCM(140mL)溶液中添加DMP(23.7g,55.9mmol),然后室温下将混合物搅拌达2h,然后过滤。将滤出物浓缩并用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,33%v/v)上快速柱层析纯化所得的残余物以提供化合物196D。

[1388] 将化合物196D(2.5g,17.1mmol)加入到$Na_2S_2O_5$(3.25g,17.1mol)的水(300mL)溶液中,然后室温下将混合物搅拌达2h。以及添加NaCN(1.68g,34.2mol)之后,再次将其搅拌达15h,用水(50mL)稀释,搅拌达30min,以及过滤。将固体收集,用水(50mL)清洗,以及干燥以提供化合物196E。

[1389] 于0℃用HCl气体缓流(在con.H_2SO_4之上干燥)对化合物196E(2.8g,16.2mmol)的EtOH(80mL)溶液鼓泡达5h。然后于0℃将混合物用冰-水缓慢地处理,室温下搅拌达2h,用碳酸氢钠调节至pH>7,用DCM(100mL x 2)萃取,用盐水(100mL)清洗,在硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供化合物196F。

[1390] 向化合物196F(1.7g,7.72mmol)的DCM(30mL)溶液中添加DMP(3.93g,9.26mmol),然后于0℃将混合物搅拌达2h,然后过滤。将滤出物浓缩并用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,50%v/v)上快速柱层析纯化所得的残余物以提供化合物196G。

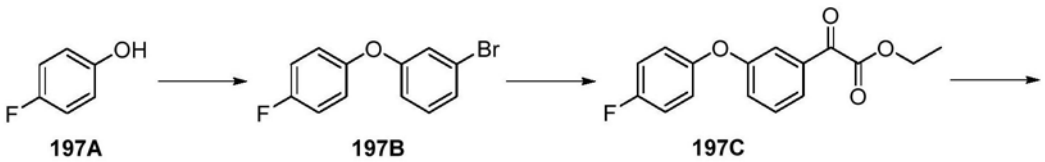
[1391] 向化合物196G(1.68g,7.72mmol)的DCM(60mL)溶液中添加DAST(6.22g,38.6mmol),然后室温下将混合物搅拌过夜,倒入冰水中,用DCM(100mL x 2)萃取,用盐水(50mL)清洗,在硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,33%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物196H。

[1392] 向化合物196H(960mg,4.0mmol)的THF(20mL)和水(2mL)溶液中添加LiOH(252mg,

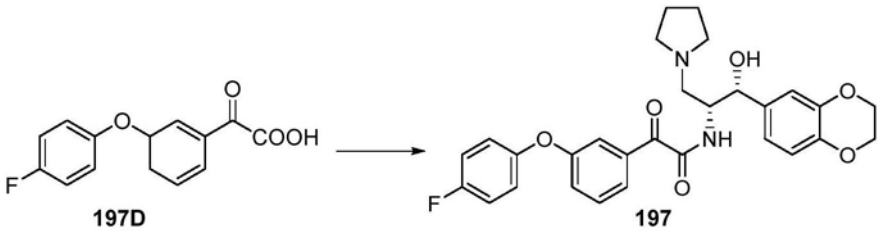
6.0mmol)，然后室温下将混合物搅拌过夜，然后蒸发以去除溶剂。将该混合物用水(50mL)处理，用稀释的HCl调节至pH 2，以及用制备型HPLC纯化以提供化合物196I。

[1393] 室温下将含于DCM(2mL)的化合物196I(100mg，0.471mmol)、中间体C(140mg，0.471mmol)，以及HATU(215mg，0.565mmol)的混合物搅拌过夜并浓缩。将残余物溶解于DCM(50mL)中，用水(50mL)和盐水(10mL)清洗，在硫酸钠之上干燥，浓缩，以及用手性HPLC纯化以提供化合物196。LC-MS(m/z)：490[M+1]$^+$；^{1}H-NMR(DMSO-d_6，400MHz)主要特征峰值：ä(ppm)1.82-2.01(m,4H)，3.05-3.11(m,2H)，3.31-3.38(m,1H)，3.44-3.52(m,3H)，4.19-4.23(m,4H)，4.35-4.41(m,1H)，4.66-4.67(m,1H)，6.62(s,1H)，6.69-6.73(m,1H)，7.03-7.07(m,1H)，7.39-7.43(m,1H)，7.59-7.61(m,1H)，8.26(s,1H)，8.59(d,J＝6.8Hz,1H)，8.68-8.70(m,1H)，9.41(brs,1H)。

[1394] 实施例197



[1395]



[1396] 将含于水(10mL)的KOH(4.9g，87.5mmol)的水性溶液加入到4-氟苯酚197A(8.4g，75mmol)的甲醇(25mL)搅拌溶液中。当添加完成时，在真空中蒸发混合物以及将残余固体溶解于1-甲基-2-吡咯烷酮(30mL)中并添加3-氟溴苯(13g，75mmol)以及将混合物回流达24个小时，然后冷却至室温，倒入水(150mL)中并用醚(30mL x 2)萃取。将合并的萃取物在硫酸钠之上干燥并浓缩。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯，从10％至50％v/v)上快速柱层析纯化残余物以提供化合物197B。

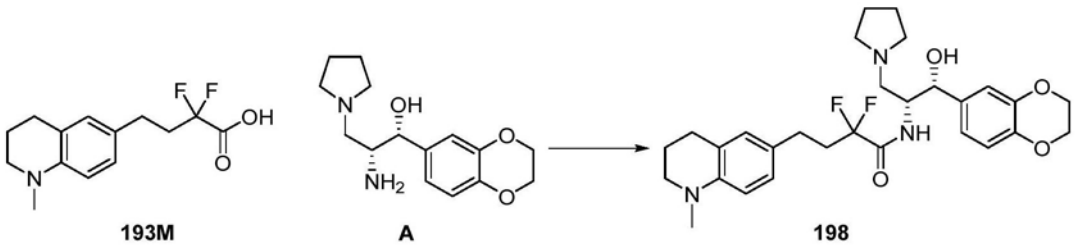
[1397] 在氮下于-78℃向化合物197B(2.66g，10mmol)的THF(30mL)溶液中逐滴添加n-BuLi溶液(2.5M，4mL，10mmol)。于-78℃将混合物搅拌达0.5h，然后于-78℃将该混合物加入到草酸二乙酯(3g，20mmol)的THF(20mL)溶液中。室温下将该混合物搅拌过夜。将该混合物用饱和的水性NH_4Cl溶液(40mL)淬灭。将反应混合物用EA(50mL x 3)萃取，在无水硫酸钠之上干燥，以及浓缩。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯，从10％至50％v/v)上快速柱层析纯化残余物以提供化合物197C。

[1398] 将氢氧化锂(420mg，10mmol)加入到化合物197C(1.44mg，5mmol)的EtOH(20mL)和水(5mL)溶液中。室温下搅拌反应混合物达2h。向反应混合物中添加1N HCl以调节至pH 7并在真空下浓缩。将残余物用EA(50mL x 3)萃取，在无水硫酸钠之上干燥，以及浓缩以提供化合物197D。

[1399] 于25℃将含于DMF(20mL)的化合物197D(262mg，1mmol)、中间体A(278mg，1mmol)，以及HATU(760mg，2mmol)的混合物搅拌达16h。然后将其用DCM(70mL)稀释，用水(50mL x 3)和盐水(50x 2mL)清洗，在无水硫酸钠之上干燥，浓缩，以及用制备型HPLC纯化以获得化合

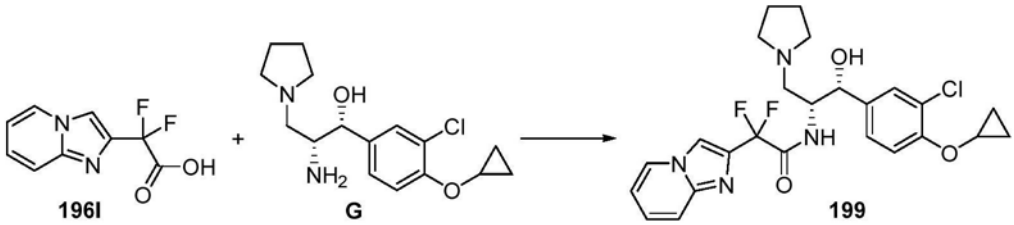
物197。LC-MS(m/z):521[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.79-1.81(m,4H),2.70-2.75(m,4H),2.83-3.02(m,2H),4.22(s,4H),4.23-4.27(m,1H),5.04(s,1H),6.81-6.86(m,3H),6.87-6.98(m,4H),6.98-7.05(m,1H),7.27(m,1H),7.35-7.42(t,J=4.8Hz,1H),7.77(s,1H),7.95-7.97(d,J=4.2Hz,1H)。

[1400] 实施例198

[1401] 

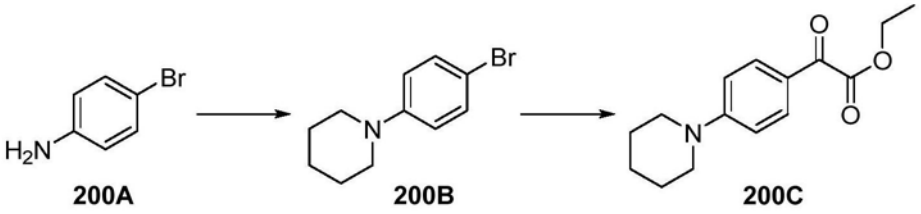
[1402] 于25℃将含于DCM(10mL)的化合物193M(80mg,0.3mmol)、中间体A(83mg,0.3mmol)、EDCI.HCl(86mg,0.45mmol),以及HOBt(61mg,0.45mmol)的混合物搅拌过夜。然后将反应混合物浓缩以去除DCM。用制备型HPLC纯化残余物以提供化合物198。LC-MS(m/z):530[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)2.13(s,8H),2.30-2.37(m,1H),2.45-2.53(m,1H),2.85-2.88(m,3H),2.91(s,1H),3.10(s,3H),3.43-3.46(m,2H),3.79(s,2H),4.00-4.09(m,5H),4.26(s,1H),4.45-4.48(m,1H),5.01(s,1H),6.80(s,2H),6.86-6.90(m,1H),6.98-7.01(m,1H),7.21-7.24(m,1H),7.61(t,J=8.0Hz,1H),11.89(s,1H)。

[1403] 实施例199

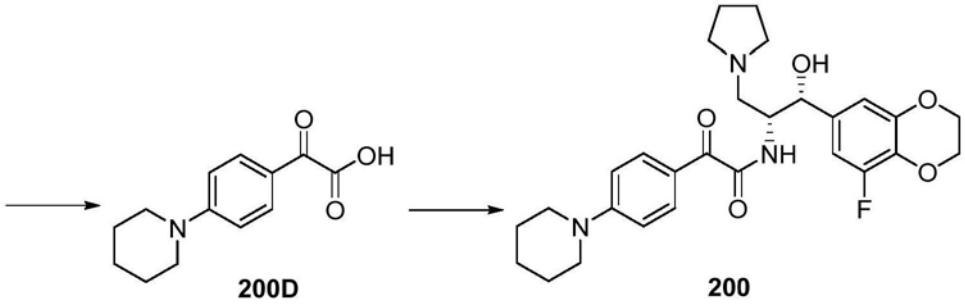
[1404] 

[1405] 室温下将含于DCM(2mL)的化合物196I(100mg,0.471mmol)、中间体G(146mg,0.471mmol),以及HATU(215mg,0.565mmol)的混合物搅拌过夜并浓缩。将残余物溶解于DCM(50mL)中,用水(50mL)和盐水(10mL)清洗,在硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用手性HPLC纯化以提供化合物199。LC-MS(m/z):505[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz)主要特征峰值:ä(ppm)0.61-0.65(m,2H),0.77-0.82(m,2H),1.82-2.00(m,4H),3.06-3.14(m,2H),3.35-3.42(m,1H),3.49-3.53(m,3H),3.79-3.84(m,1H),4.38-4.45(m,1H),4.75-4.76(m,1H),7.04-7.08(m,1H),7.15-7.21(m,2H),7.30(d,J=1.6Hz,1H),7.39-7.44(m,1H),7.62-7.64(m,1H),8.23(s,1H),8.59(d,J=7.2Hz,1H),8.69-8.71(m,1H),9.52(brs,1H)。

[1406] 实施例200



[1407]



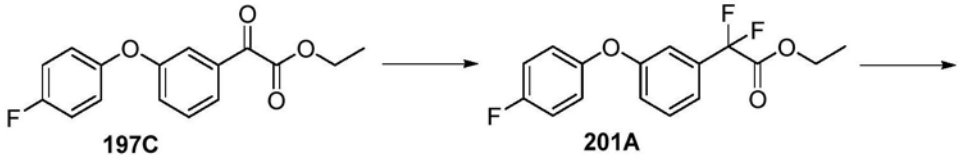
[1408] 将化合物200A(1.72g,10.0mmol)、1,5-二溴戊烷(2.52g,11.0mmol),以及K_2CO_3(1.51g,11.0mmol)放于水(5mL)中并在微波炉中于100℃加热达20min。将反应混合物冷却至室温并用乙酸乙酯(30mL x 2)萃取。将合并的有机萃取物在硫酸钠之上干燥,蒸发,以及用硅胶(含于乙酸乙酯的石油醚,10%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物200B。

[1409] 在氮气氛下于-60℃向化合物200B(240mg,1.0mmol)的THF(25mL)溶液中逐滴添加n-BuLi(2.5M含于己烷,0.48mL)。在相同温度下将反应混合物搅拌达30min。于-60℃将所得的混合物添加到草酸二乙酯(292mg,2.0mmol)THF(25mL)溶液中。于-60℃将反应混合物搅拌达2个小时,用sat NH_4Cl淬灭,以及用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL)清洗,在硫酸钠之上干燥,蒸发,以及用制备型TLC(含于乙酸乙酯的石油醚,20%v/v)纯化以收获化合物200C。

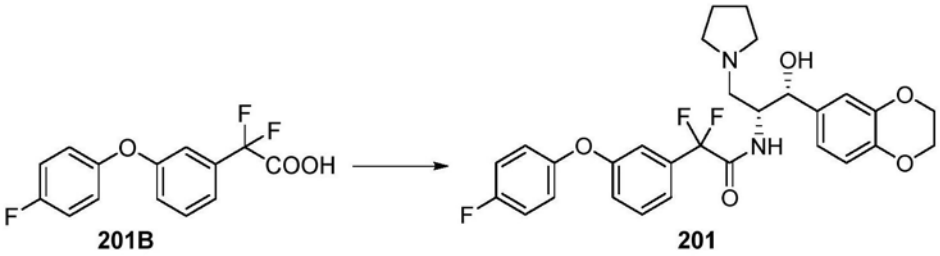
[1410] 向化合物200C(97mg,0.37mmol)的MeOH(5mL)溶液中添加$LiOH \cdot H_2O$(18mg,0.42mmol)和水(0.5mL)。于15℃将反应混合物搅拌过夜,并用1N HCl中和,以及蒸发。将残余物溶解于水(5mL)中,用乙酸乙酯(10mL x 2)萃取,在硫酸钠之上干燥,过滤,以及蒸发以提供化合物200D。

[1411] 向化合物200D(58mg,0.25mmol)的CH_2Cl_2(5mL)溶液中添加中间体C(74mg,0.25mmol)和HATU(142mg,0.375mmol)。于15℃将反应混合物搅拌过夜,蒸发并用制备型HPLC纯化以提供化合物200。LC-MS:(m/z)512$[M+1]^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.71(br,6H),1.95-2.07(m,4H),2.18-2.21(m,2H),3.52-3.53(m,4H),3.64-3.71(m,4H),4.21-4.30(m,5H),4.88-4.89(m,2H),6.76-6.82(m,2H),6.91-6.93(m,2H),7.57-7.63(m,2H)。

[1412] 实施例201



[1413]

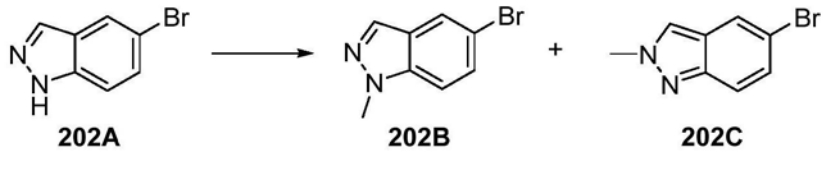


[1414] 室温下向化合物197C(2.89g,10mmol)的DCM(120mL)溶液中逐滴添加DAST(4mL)。室温下将混合物搅拌过夜。然后将其用冰淬灭,用DCM(30mL x 3)萃取,用水(50mL x 3)和盐水(50x 2mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及蒸发以获得化合物201A。

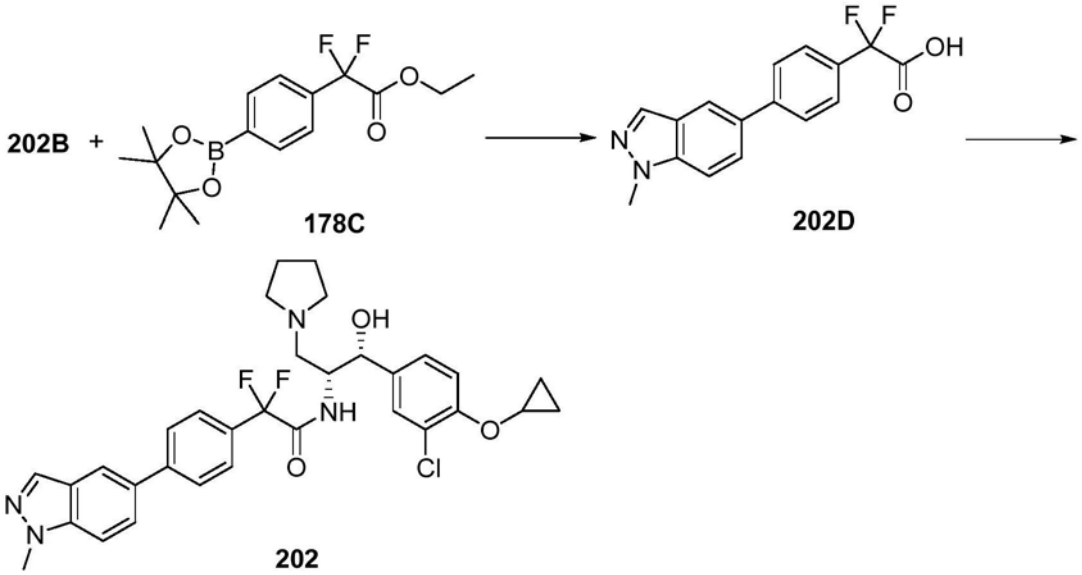
[1415] 将氢氧化锂(420mg,10mmol)加入到化合物201A(1.55g,5mmol)的EtOH(20mL)和水(5mL)溶液中。室温下搅拌反应混合物达2h。向反应混合物中添加1N HCl以调节至pH 7并在真空下浓缩。将残余物用EA(50mL x 3)萃取,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供化合物201B。

[1416] 于25℃将含于DMF(5mL)的化合物201B(141mg,0.5mmol)、中间体A(139mg,0.5mmol)、HATU(380mg,1mmol)的混合物搅拌达16h。然后将其用DCM(70mL)稀释,用水(50mL x 3)和盐水(50x 2mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用制备型HPLC纯化以获得化合物201。LC-MS(m/z):543[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)1.71-1.80(m,4H),2.64-2.69(m,4H),2.94(d,J=4.4Hz,2H),4.14(m,1H),4.22(m,4H),5.02(s,1H),6.71-6.73(m,1H),6.78-6.82(m,3H),6.98-7.07(m,7H),7.30-7.32(m,1H)。

[1417] 实施例202



[1418]

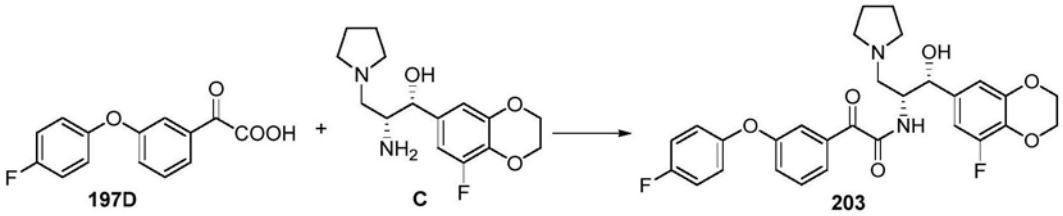


[1419] 于0℃向5-溴代-1H-吲唑，202A，(4.92g，25.0mmol)的THF(300mL)溶液中添加NaH(1.10g，27.5mmol)。于这种温度下将反应溶液搅拌达1小时，之后于0℃添加甲基碘(5.32g，37.5mmol)。允许反应缓慢地温热至室温，搅拌达2个小时，以及用水淬灭并在真空中浓缩。将残余物用水稀释并用二氯甲烷(80mL x 2)萃取。将有机层合并，在无水硫酸钠之上干燥，以及浓缩。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯，10％v/v)上快速柱层析纯化粗制品以提供化合物202B和化合物202C。

[1420] 于100℃在氮下将含于二噁烷(3mL)和水(3mL)的化合物178C(153mg，0.47mmol)、202B(100mg，0.47mmol)、$Pd(dppf)_2Cl_2$(20mg，0.02mmol)，以及K_2CO_3(195mg，1.41mmol)的混合物搅拌达3h。将反应混合物冷却至室温，以及用乙酸乙酯(50mL)稀释。将该混合物通过celite过滤，然后将滤出物用水(40mL)处理，用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取。用快速色谱法纯化水层以提供化合物202D。

[1421] 于10℃将含于DCM(5mL)的化合物202D(90mg，0.30mmol)、EDCI.HCl(86mg，0.45mmol)、HOBt(61mg，0.45mmol)，以及中间体G(93mg，0.30mmol)的混合物搅拌达18h。然后将该混合物通过乙酸乙酯(50mL)稀释，用水(50mL x 2)和盐水(50mL)清洗，以及在无水硫酸钠之上干燥。蒸发之后，用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物202。LC-MS(m/z)：595[M+1]$^+$；^{1}H-NMR(CD_3OD，400MHz)主要特征峰值：δ(ppm)0.49-0.51(m，4H)，2.03-2.17(m，4H)，3.16-3.31(m，2H)，3.51-3.74(m，5H)，4.11(s，3H)，4.64(d，J＝10.4Hz，1H)，7.03(d，J＝8.8Hz，1H)，7.12(dd，J＝8.8，1.2Hz，1H)，7.36-7.38(m，3H)，7.65-7.71(m，3H)，7.79(dd，J＝8.8，1.6Hz，1H)，8.08-8.09(m，2H)。

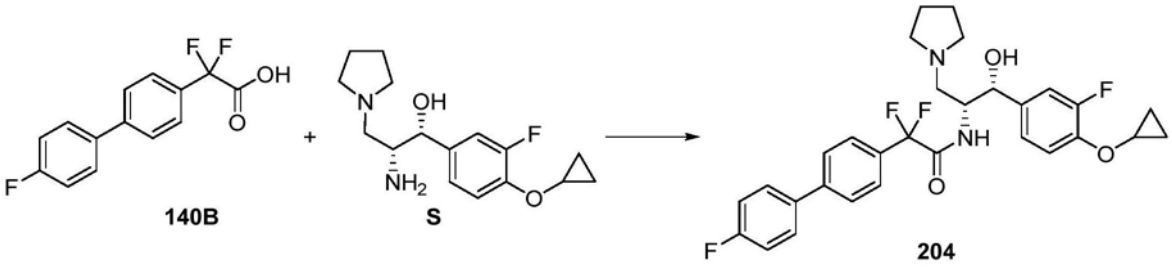
[1422] 实施例203

[1423] 

[1424] 于25℃将含于DMF(5mL)的化合物197D(131mg，0.5mmol)、中间体C(154mg，0.5mmol)、HATU(380mg，1mmol)的混合物搅拌达16h。然后将其用DCM(20mL)稀释，用水(50mL x 3)和盐水(50x 2mL)清洗，在无水硫酸钠之上干燥，浓缩，以及用制备型HPLC纯化以获得化合物203。LC-MS(m/z)：539[M+1]$^+$；^{1}H-NMR($CDCl_3$，400MHz)主要特征峰值：δ(ppm)2.08-2.19(m，4H)，2.87-3.04(m，4H)，3.45-3.56(m，2H)，3.87(m，1H)4.20-4.28(m，4H)，4.47(m，1H)，5.05(s，1H)，6.71-6.76(m，2H)，6.87-6.98(m，4H)，6.98-7.05(m，1H)，7.27(m，1H)，7.35-7.42(m，1H)，7.65(s，1H)，7.90-7.93(m，1H)，11.77s，1H)。

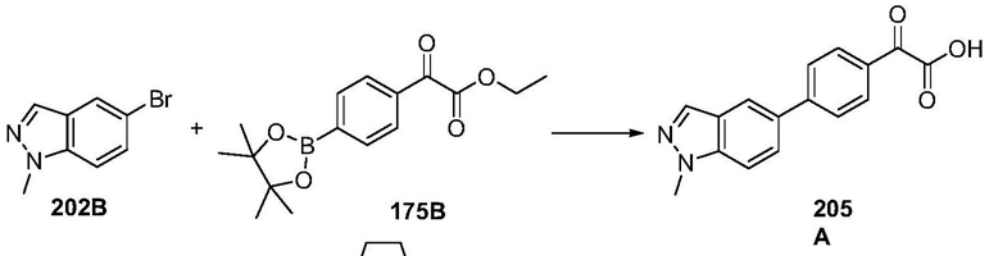
[1425] 实施例204

[1426]

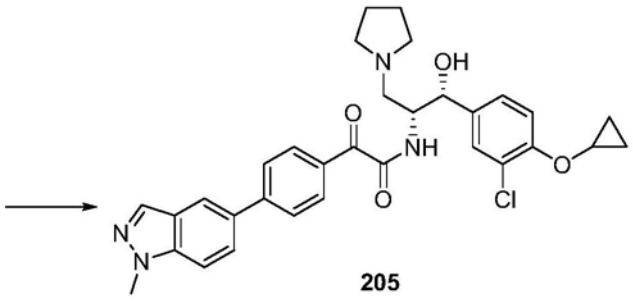


[1427] 于10℃将含于二氯甲烷(10mL)的中间体S(88mg,0.30mmol)、化合物140B(78mg,0.30mmol)、EDCI.HCl(86mg,0.45mmol),以及HOBt(60mg,0.45mmol)的混合物搅拌达15h。然后将其用水(20mL)处理,用二氯甲烷(20mL x 3)萃取,在无水硫酸钠之上干燥,在真空下浓缩,以及用制备型HPLC纯化以获得化合物204。LC-MS(m/z):543[M+1]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz)δ(ppm)0.49-0.62(m,4H),2.04(s,2H),2.18(s,2H),3.17(s,1H),3.27(s,1H),3.54-3.71(m,4H),3.78(s,1H),4.58(d,J=12Hz,1H),4.89(s,1H),6.95(d,J=8Hz,1H),7.04(t,J=8Hz,2H),7.22(t,J=8Hz,2H),7.39(d,J=8Hz,2H),7.63(d,J=8Hz,2H),7.72(t,J=8Hz,2H)。

[1428] 实施例205



[1429]



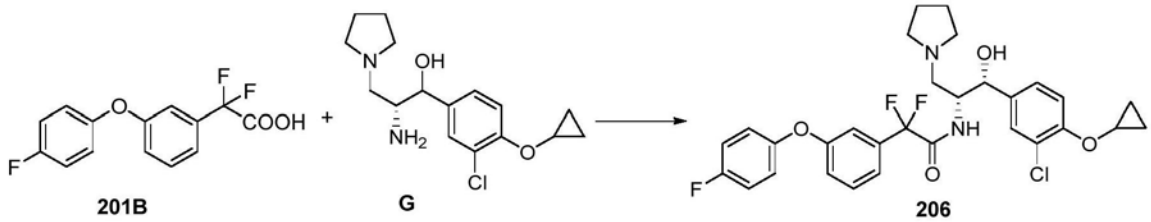
[1430] 于90℃在氮下将含于二噁烷(5mL)和水(5mL)的化合物175B(288mg,0.95mmol)、202B(200mg,0.95mmol)、Pd(dppf)Cl_2(40mg,0.05mmol),以及K_2CO_3(393mg,2.85mmol)的混合物搅拌达3h。将反应混合物冷却至室温,以及用乙酸乙酯(50mL)稀释。将该混合物通过celite过滤,然后将滤出物用水(40mL)处理,用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取。将水层通过水性HCl溶液(3N)调节至pH 3,用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取并将乙酸乙酯层用水(50mL x 2)清洗,在硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供化合物205A。

[1431] 于10℃将含于DMF(5mL)的化合物205A(120mg,0.43mmol)、HATU(247mg,0.65mmol),以及中间体G(133mg,0.43mmol)的混合物搅拌达18h。然后用制备型HPLC纯化该混合物以提供化合物205。LC-MS(m/z):573[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz)主要特征峰值:δ(ppm)0.71-0.83(m,4H),2.05-2.23(m,4H),3.24-3.34(m,2H),3.59-3.88(m,5H),4.12(s,3H),4.72-4.75(m,1H),5.02(d,J=2.4Hz,1H),7.40(s,2H),7.50(s,1H),7.67-7.75(m,

5H),7.81(dd,J=8.8,1.2Hz,1H),8.12-8.13(m,2H)。

[1432] 实施例206

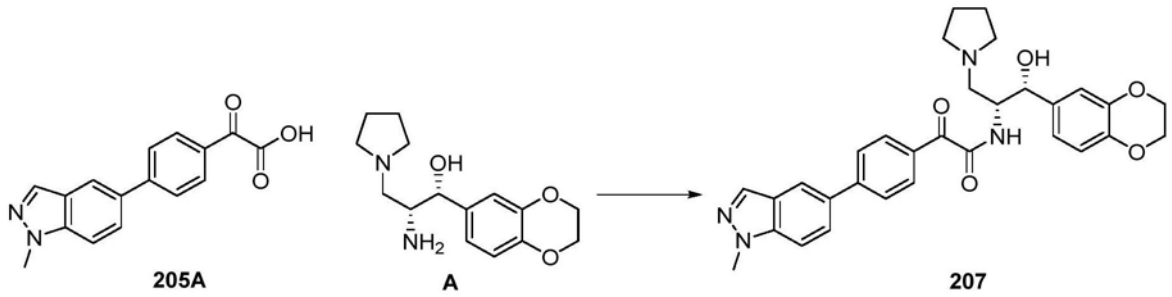
[1433]



[1434] 于25℃将含于DMF(5mL)的化合物133D(141mg,0.5mmol)、中间体G(155mg,0.5mmol),以及HATU(380mg,1mmol)的混合物搅拌过夜。将反应混合物用DCM(70mL)稀释,用水(30mL)和盐水(30mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩。用制备型HPLC纯化残余物以提供化合物206。LC-MS(ESI)m/z:575[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz):δ(ppm)0.66-0.81(m,4H),2.00-2.15(m,4H),3.12-3.23(m,2H),3.51-3.65(m,3H),3.73-3.77(m,2H),4.54(m,1H),4.87(s,1H),7.02-7.07(m,5H),7.10-7.15(m,4H),7.30(s,1H),7.38(m,1H)。

[1435] 实施例207

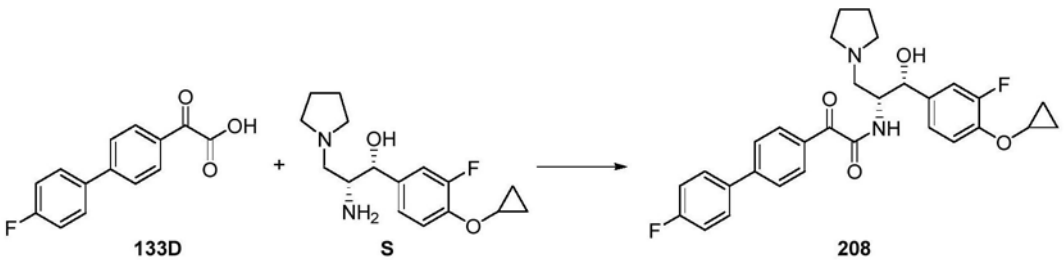
[1436]



[1437] 于10℃将含于DMF(5mL)的化合物205A(144mg,0.51mmol)、HATU(293mg,0.77mmol),以及中间体A(142mg,0.51mmol)的混合物搅拌达18h。将反应混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释,用水(30mL)和盐水(30mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,蒸发,以及用制备型HPLC纯化以收获化合物207。LC-MS(ESI)m/z:541[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz):δ(ppm)2.01-2.24(m,4H),3.19-3.31(m,2H),3.52-3.56(m,1H),3.68-3.72(m,2H),3.81-3.88(m,1H),4.10-4.21(m,7H),4.65-4.69(m,1H),4.87(s,1H),6.85(d,J=8.4Hz,1H),6.91-6.94(m,1H),6.97(d,J=2.0Hz,1H),7.69(d,J=8.8Hz,1H),7.79-7.83(m,3H),7.87-7.89(m,2H),8.12-8.13(m,2H)。

[1438] 实施例208

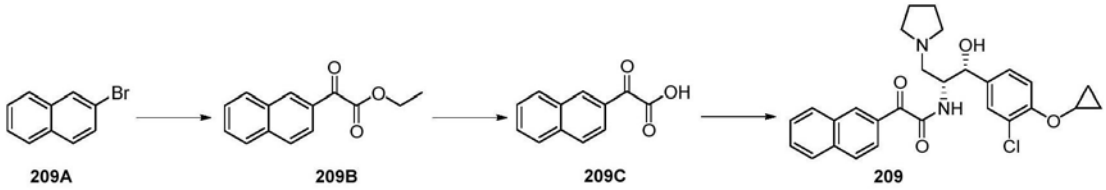
[1439]



[1440] 于30℃将含于二氯甲烷(10mL)的中间体S(118mg,0.40mmol)、化合物133D(97mg,0.40mmol),以及HATU(228mg,0.60mmol)的混合物搅拌达15h。然后将其用水(20mL)处理,用

二氯甲烷(20mL x 3)萃取,在无水硫酸钠之上干燥,在真空下浓缩,以及用制备型HPLC纯化以获得化合物208。LC-MS(m/z):521[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz)δ(ppm)0.67-0.82(m,4H),2.05(s,2H),2.21(s,2H),3.10-3.27(m,2H),3.56-3.60(m,1H),3.68-3.74(m,2H),3.80-3.88(m,2H),4.70(d,J=8Hz,1H),4.98(s,1H),7.19-7.27(m,4H),7.37(t,J=8Hz,1H),7.68(d,J=8Hz,2H),7.72-7.78(m,4H)。

[1441] 实施例209

[1442] 

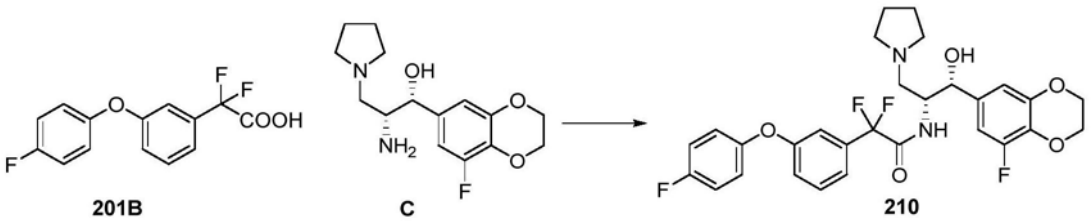
209A 209B 209C 209

[1443] 于50℃将化合物209A(1.0g,4.85mmol)、镁屑(0.17g,7.0mmol)和THF(15mL)的混合物搅拌达1h,以及添加草酸二乙酯(3mL)。于60℃将该混合物搅拌达3h,以及添加饱和的NH_4Cl溶液(10mL)。将其用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩。用硅胶(10%含于石油醚的乙酸乙酯)上快速柱层析纯化粗制品以提供化合物209B。

[1444] 于-10℃向化合物209B(1.4g,6.1mmol)的THF(15mL)溶液中添加含于水(15mL)的LiOH(390mg,9.0mmol),以及于这种温度下将混合物搅拌达5h。将反应混合物用冰水(20mL)处理并用乙酸乙酯(50mL)萃取。将水层用1M HCl调节至pH 2并用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩。用石油醚清洗所得的固体并过滤以提供粗制品化合物209C。

[1445] 室温下将含于DCM(8mL)的化合物209C(160mg,0.8mmol)、HATU(608mg,1.6mmol)、DMF(6.5mL),以及中间体G(298mg,0.96mmol)的混合物搅拌过夜。将反应混合物用水(20mL)处理,用DCM(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物209。LC-MS(ESI)m/z:493[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz):δ(ppm)0.5-0.75(m,4H),2.06-2.21(m,4H),3.26-3.30(m,1H),3.58-3.82(m,6H),4.73(d,J=8.0Hz,1H),5.0(s,1H),7.30(d,J=8.8Hz,1H),7.40(d,J=8.8Hz,1H),7.51(s,1H),7.57-7.71(m,2H),7.84-7.95(m,4H),8.26(s,1H)。

[1446] 实施例210

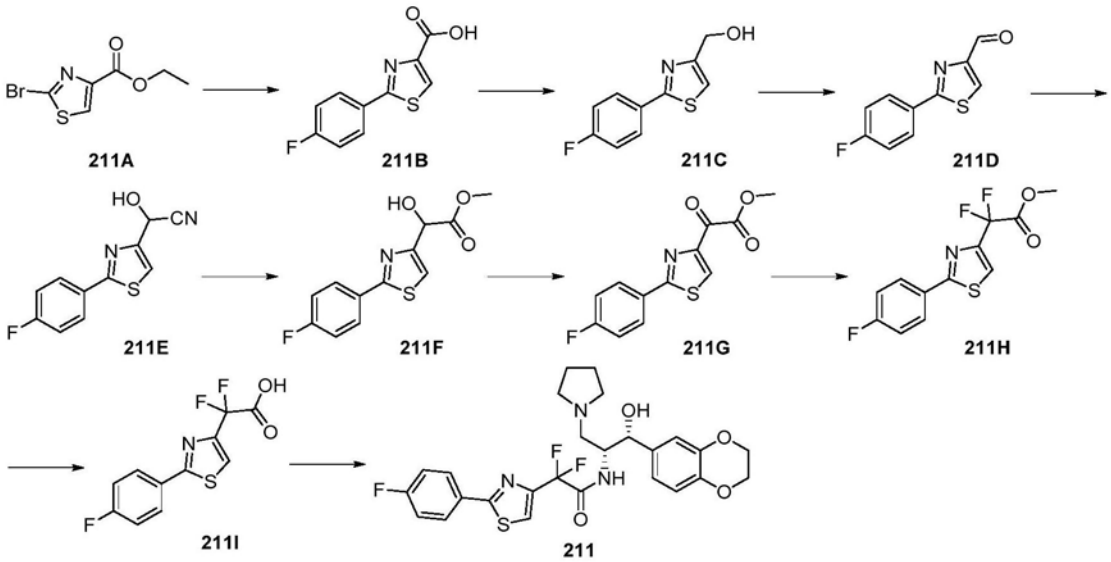
[1447] 

201B C 210

[1448] 于25℃将含于DMF(5mL)的化合物201B(141mg,0.5mmol)、中间体C(148mg,0.5mmol),以及HATU(380mg,1mmol)的混合物搅拌达16h。将该混合物用DCM(70mL)稀释,以及用水(30mL)和盐水(30mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩。用制备型HPLC纯化残余物以收获化合物210。LC-MS(ESI)m/z:561[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz):δ(ppm)2.00-2.15(m,4H),3.14-3.26(m,2H),3.50-3.64(m,3H),3.75(m,1H),4.21-4.23(m,4H),4.54(m,1H),4.79(s,1H),6.60-6.63(m,2H),7.05-7.09(m,5H),7.15-7.17(m,2H),7.34(t,J=

8.0Hz,1H)。

[1449] 实施例211

[1450] 

[1451] 于90℃将含于二噁烷(150mL)和水(30mL)的化合物211A(10.00g,42.37mmol)、4-氟苯硼酸(5.51g,42.37mol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$(1.49g,2.12mmol),以及碳酸氢钠(10.68g,127.11mmol)的混合物搅拌达16h。用水性HCl溶液(6N,10mL)将其调节至pH 1。用二氯甲烷(100mL x 3)萃取该混合物。将合并的有机相用水(200mL)和盐水(200mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用硅胶(含于二氯甲烷的甲醇,从0%至8%v/v)上快速柱层析纯化以收获化合物211B。

[1452] 向化合物211B(2.00g,7.97mmol)的THF(50mL)溶液中小心地添加$LiAlH_4$(303mg,7.97mmol)。于25℃将混合物搅拌达16h。将反应混合物缓慢地用冰水(4mL)淬灭,过滤,以及浓缩。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从0%至50%v/v)上快速柱层析纯化残余物以提供化合物211C。

[1453] 向化合物211C(4.30g,20.57mmol)的DCM(100mL)溶液中小心地添加戴斯-马丁高碘烷(9.60g,22.63mmol)。于25℃将混合物搅拌达16h。将该混合物过滤以去除固体并浓缩。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从0%至20%v/v)上快速柱层析纯化残余物以提供化合物211D。

[1454] 向化合物211D(1.80g,3.69mmol)和NaCN(352mg,17.39mmol)的甲醇(20mL)溶液中小心地添加AcOH(222mg,3.69mmol)。于25℃将混合物搅拌达16h,用冰水淬灭以形成固体,过滤,以及干燥以提供化合物211E。

[1455] 于20℃将HCl气体下的含于甲醇(20mL)的化合物211E(1.20g,5.13mmol)的混合物搅拌达16h。将反应混合物用冰水淬灭并用二氯甲烷(50mL x 3)萃取。将合并的有机相用水(150mL)和盐水(150mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及蒸发以提供化合物211F。

[1456] 向化合物211F(1.20g,4.49mmol)的DCM(20mL)溶液中小心地添加戴斯-马丁高碘烷(1.91g,4.49mmol)。于25℃将混合物搅拌达16h。将该混合物过滤以去除固体。将滤出物浓缩并用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从0%至30%v/v)上快速柱层析纯化以收获化合物211G。

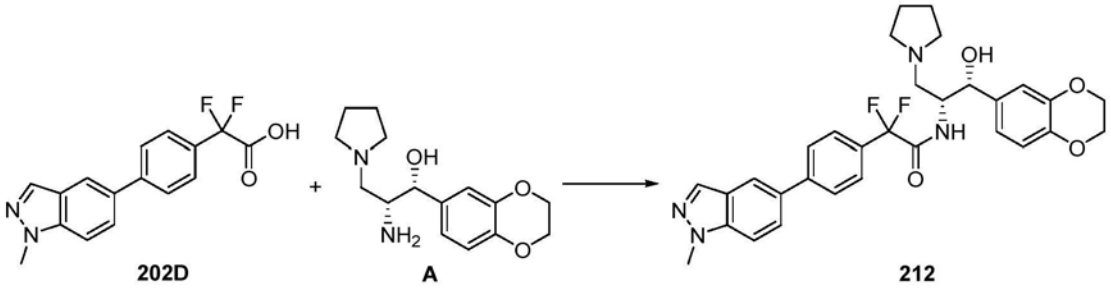
[1457] 向化合物211G(1.00g,3.80mmol)的DCM(10mL)溶液中逐滴添加DAST(3.06g,

19.00mmol)。于25℃将混合物搅拌达16h并浓缩。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从0%至15%v/v)上快速柱层析纯化残余物以提供化合物211H。

[1458] 于25℃将化合物211H(900mg,3.14mmol)和水性LiOH.H_2O溶液(1N,4.7mL,4.70mmol)的THF(10mL)溶液搅拌达2h。将混合物用水性HCl溶液(6N,5mL)调节至pH 1,用冰水(50mL)稀释以形成固体,过滤,以及干燥以收获化合物211I。

[1459] 于25℃将含于二氯甲烷(5mL)和三乙胺(0.2mL)的化合物211I(100mg,0.37mmol)、中间体A(102mg,0.37mmol)、EDCI(106mg,0.56mmol),以及HOBt(76mg,0.56mmol)的混合物搅拌达16h。将反应混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释,用水(30mL)和盐水(30mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用制备型HPLC纯化以提供化合物211。LC-MS(ESI)m/z:534[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz):δ(ppm)1.92-2.13(m,4H),3.12-3.22(m,2H),3.55-3.65(m,3H),3.72-3.78(m,1H),4.12(s,4H),4.50-4.55(m,1H),4.80(s,1H),6.64(d,J=8.4Hz,1H),6.75-6.81(m,2H),7.26(t,J=8.8Hz,2H),7.85(s,1H),8.04-8.08(m,2H)。

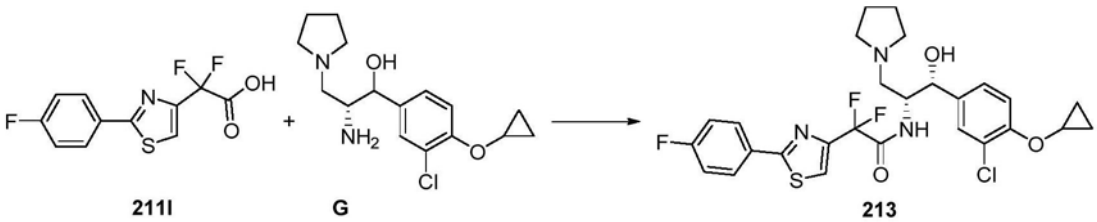
[1460] 实施例212

[1461] 

202D A 212

[1462] 于10℃将含于DCM(5mL)的化合物202D(50mg,0.16mmol)、EDCI(48mg,0.25mmol)、HOBt(34mg,0.25mmol),以及中间体A(28mg,0.26mmol)的混合物搅拌达18h。将该混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释,用水(50mL x 2)和盐水(50mL)清洗,以及在无水硫酸钠之上干燥。蒸发之后,用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物212。LC-MS(ESI)m/z:563[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz):δ(ppm)2.02-2.18(m,4H),3.14-3.24(m,2H),3.53-3.65(m,3H),3.77-3.84(m,1H),4.06(s,4H),4.12(s,3H),4.55-4.57(m,1H),4.82(d,J=3.2Hz,1H),6.65(d,J=8.4Hz,1H),6.74(dd,J=8.4,2.0Hz,2H),6.77(d,J=2.0Hz,1H),7.45(d,J=8.8Hz,1H),7.68(d,J=8.8Hz,1H),7.75(d,J=8.4Hz,2H),7.80(dd,J=8.8,1.6Hz,1H),8.08-8.09(m,1H),8.10(d,J=1.2Hz,1H)。

[1463] 实施例213

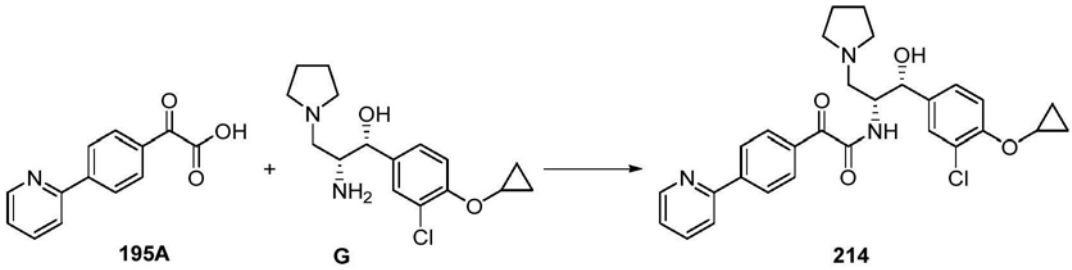
[1464] 

211I G 213

[1465] 于环境温度下将含于二氯甲烷(5mL)和三乙胺(0.2mL)的化合物211I(100mg,0.37mmol)、中间体G(115mg,0.37mmol)、HOBt(76mg,0.56mmol),以及EDCI(106mg,0.56mmol)的混合物搅拌达16个小时。将反应混合物用乙酸乙酯(120mL)稀释,用水(100mL)和盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用制备型HPLC纯化以提供化合物213。LC-MS(ESI)m/z:566[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz):δ(ppm)0.62-0.75(m,4H),1.96-

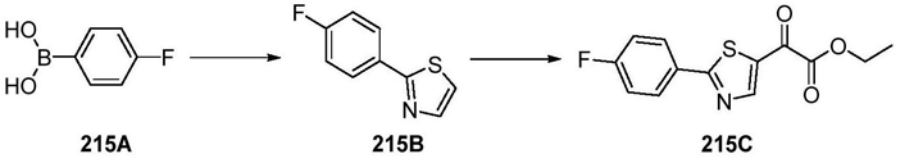
2.14(m,4H),3.13-3.26(m,2H),3.60-3.67(m,4H),3.73-3.78(m,1H),4.54-4.58(m,1H),4.88(s,1H),7.14(d,J＝8.4Hz,1H),7.24-7.29(m,3H),7.34(s,1H),7.85(s,1H),8.04-8.08(m,2H)。

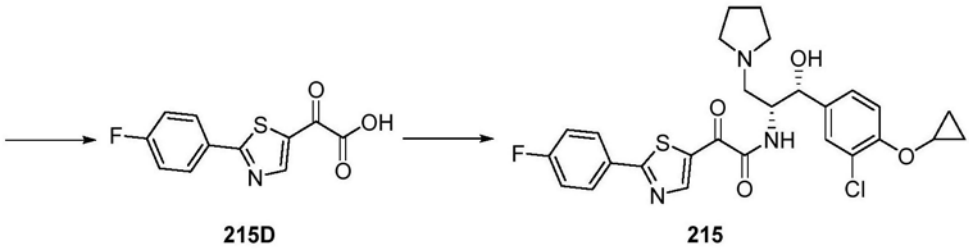
[1466] 实施例214

[1467] 

[1468] 于25℃将含于DMF(20mL)的化合物195A(150mg,0.66mmol)、中间体G(205mg,0.66mmol)、HATU(500mg,1.32mmol),以及DIPEA(0.2mL)的混合物搅拌达16h。将反应混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释,用水(20mL x 3)和盐水(20mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用制备型HPLC和手性HPLC纯化以提供所需的产物,其进一步用制备型HPLC纯化以收获化合物214。LC-MS(ESI)m/z:520$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz):δ(ppm)0.62-0.81(m,4H),2.05-2.23(m,4H),3.15-3.28(m,2H),3.58-3.85(m,5H),4.69-4.72(m,1H),4.99(m,1H),7.09-8.06(m,10H),8.72(m,1H)。

[1469] 实施例215



[1470] 

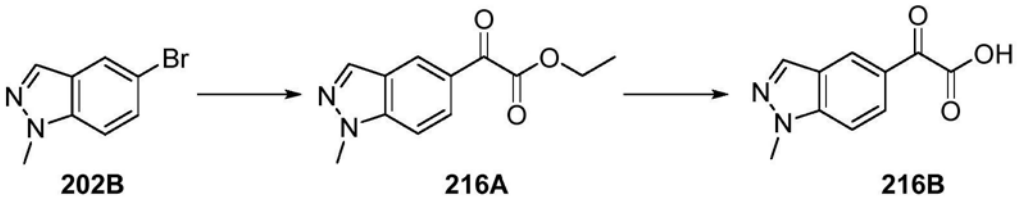
[1471] 于80℃将含于二噁烷(40mL)和水(4mL)的化合物215A(2.05g,14.6mmol)、2-溴代噻唑(2g,12.2mmol)、K_2CO_3(3.12g,24.4mmol)和Pd$(PPh_3)_2Cl_2$(856mg,1.22mmol)的混合物搅拌达2h。将该混合物冷却至室温,用水(50mL)稀释,用乙酸乙酯(100mL)萃取。将乙酸乙酯层用水(100mL x 3)和盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,10%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物215B。

[1472] 于-78℃向化合物215B(1.4g,7.8mmol)的THF(30mL)溶液中逐滴添加n-BuLi(3.4mL,8.6mmol)。将混合物搅拌达15min并于-78℃添加草酸二乙酯(2.28g,15.6mmol)。将该混合物搅拌达1h。将反应混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释,用水(50mL x 3)和盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供化合物215C。

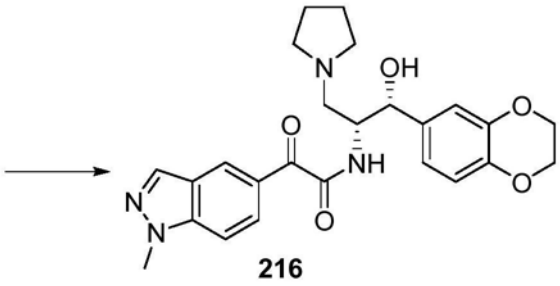
[1473] 向化合物215C(400mg,1.43mmol)的THF(10mL)和水(1mL)溶液中添加LiOH(90mg,2.15mmol)。室温下将混合物搅拌过夜,用水(50mL)稀释,以及用乙酸乙酯(50mL)萃取。用1M HCl将水层调节至pH 2。通过过滤收集沉淀物并干燥以提供化合物215D。

[1474] 向含于DCM(2mL)的化合物215D(97mg,0.386mmol)的混合物中添加HATU(176mg,0.463mmol)和中间体G(120mg,0.386mmol)。室温下将该混合物搅拌过夜。将该混合物用水(50mL)处理,用DCM(50mL x 2)萃取,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物215。LC-MS(ESI)m/z:544[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)0.61-0.66(m,2H),0.76-0.82(m,2H),1.80-1.88(m,2H),1.96-2.03(m,2H),3.09-3.17(m,2H),3.30-3.37(m,1H),3.47-3.60(m,3H),3.87-3.91(m,1H),4.41-4.47(m,1H),4.79-4.80(m,1H),6.02-6.07(m,1H),7.28-7.45(m,5H),8.14-8.18(m,2H),8.63(d,J=9.2Hz,1H),8.81(s,1H),9.10-9.18(m,1H)。

[1475] 实施例216



[1476]

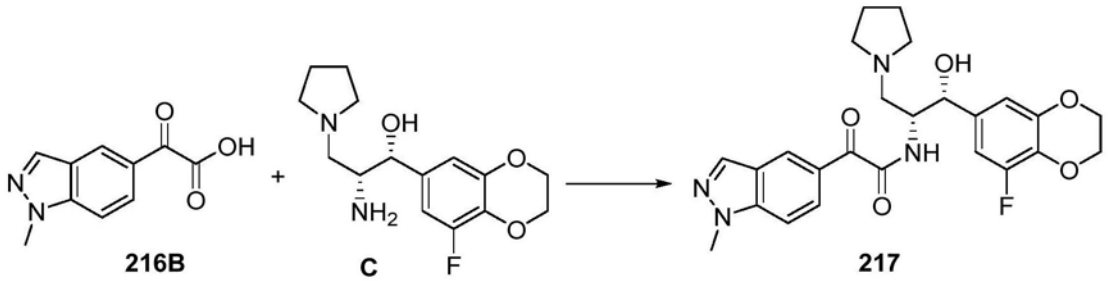


[1477] 于-78℃在氮下向化合物202B(400mg,1.89mmol)的THF(10mL)溶液中添加n-BuLi(2.5N,0.76mL),以及将所得的混合物搅拌达30min。然后将草酸二乙酯(0.65mL,4.73mmol)加入到以上混合物中,以及于-78℃将所得的混合物搅拌达1h。将该混合物用饱和的水性NH_4Cl溶液(10mL)淬灭,以及用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取,用饱和的水性碳酸氢钠溶液(50mL x 2)和盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供化合物216A。

[1478] 向化合物216A(490mg,2.11mmol)的甲醇(5mL)溶液中添加LiOH.H_2O(177mg,4.22mmol)的水(5mL)溶液,以及室温下将混合物搅拌过夜。使用洗脱剂(含于水的甲醇,从0%至7%v/v),用反相色谱法纯化粗制品以提供化合物216B。

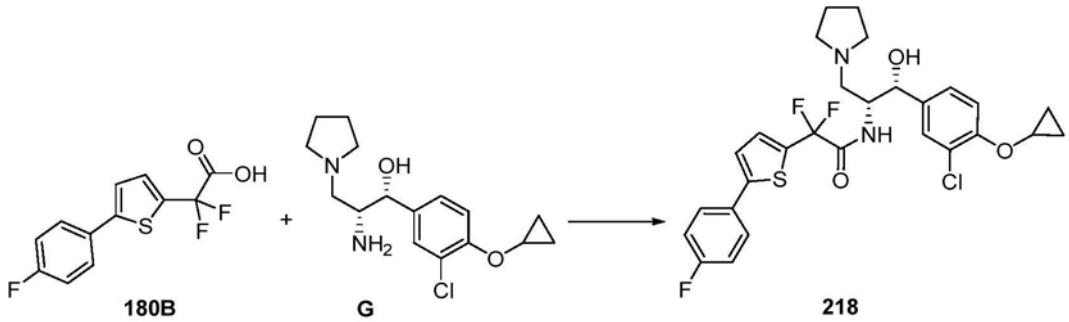
[1479] 于10℃将含于DMF(5mL)的化合物216B(100mg,0.49mmol)、HATU(279mg,0.74mmol),以及中间体A(136mg,0.49mmol)的混合物搅拌达18h。用制备型HPLC纯化该混合物以提供化合物216。LC-MS(ESI)m/z:465[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz):δ(ppm)2.03-2.07(m,2H),2.18-2.22(m,2H),3.22-3.27(m,2H),3.54-3.58(m,1H),3.67-3.73(m,2H),3.79-3.85(m,1H),4.03-4.24(m,7H),4.68-4.71(m,1H),4.92(s,1H),6.84(d,J=8.0Hz,1H),6.93(dd,J=8.4,2.0Hz,1H),6.97(d,J=1.6Hz,1H),7.63(d,J=9.2Hz,1H),7.96(dd,J=8.8,1.6Hz,1H),8.11(s,1H),8.20(s,1H)。

[1480] 实施例217

[1481] 

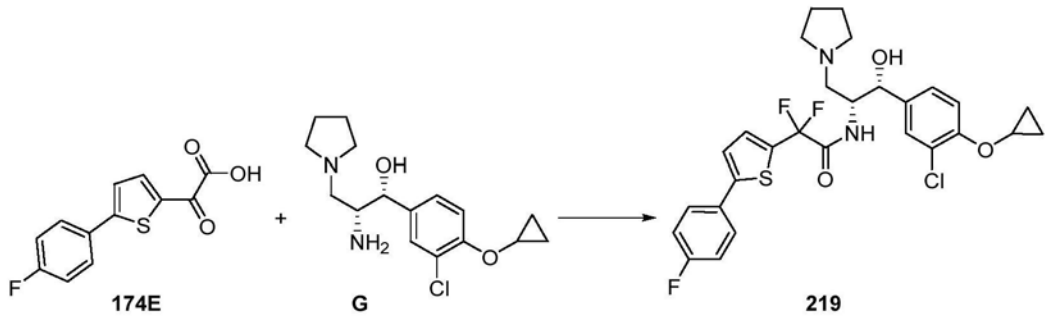
[1482] 于10℃将含于DMF(5mL)的化合物216B(100mg,0.49mmol)、HATU(279mg,0.74mmol),以及中间体C(138mg,0.49mmol)的混合物搅拌达18h。用制备型HPLC纯化该混合物以提供化合物217。LC-MS(ESI)m/z:483[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz):δ(ppm)2.03-2.07(m,2H),2.20-2.22(m,2H),3.20-3.29(m,2H),3.55-3.59(m,1H),3.67-3.73(m,2H),3.78-3.84(m,1H),4.08-4.13(m,4H),4.20-4.31(m,3H),4.68-4.71(m,1H),4.90(d,J=2.4Hz,1H),6.82-6.86(m,2H),7.63(d,J=8.8Hz,1H),7.96(dd,J=8.8,1.6Hz,1H),8.17(s,1H),8.19(s,1H)。

[1483] 实施例218

[1484] 

[1485] 向化合物180B(88mg,0.32mmol)的DMF(10mL)溶液中添加EDCI(93mg,0.48mmol)、HOBt(65mg,0.48mmol)和中间体G(100mg,0.32mmol)。于25℃将混合物搅拌过夜。将反应混合物用饱和的碳酸氢钠溶液(5mL)淬灭并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将合并的有机相用水(5mL)和盐水(5mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物218。LC-MS(ESI)m/z:565[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz):δ(ppm)0.54-0.56(m,2H),0.63-0.64(m,2H),2.03-2.05(m,2H),2.16-2.18(m,2H),3.18-3.26(m,2H),3.54-3.59(m,2H),3.66-3.72(m,2H),3.78-3.79(m,1H),4.61-4.64(m,1H),4.91(s,1H),7.05(d,J=3.2Hz,1H),7.10(d,J=8.4Hz,1H),7.17-7.21(m,3H),7.24(d,J=3.6Hz,1H),7.34(d,J=1.2Hz,1H),7.67-7.70(m,2H)。

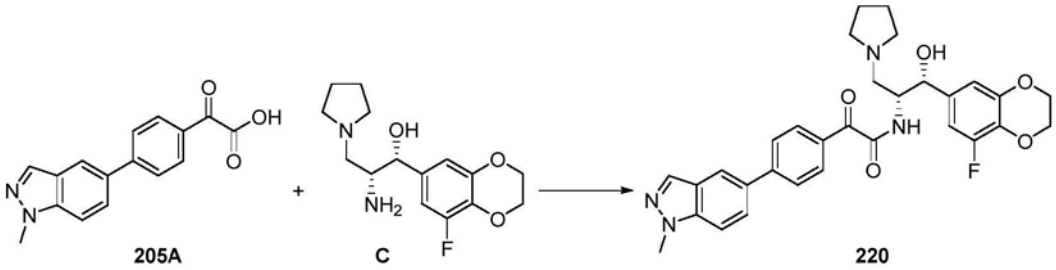
[1486] 实施例219

[1487] 

[1488] 向中间体G(136mg,0.44mmol)的DMF(10mL)溶液中添加化合物174E(110mg,

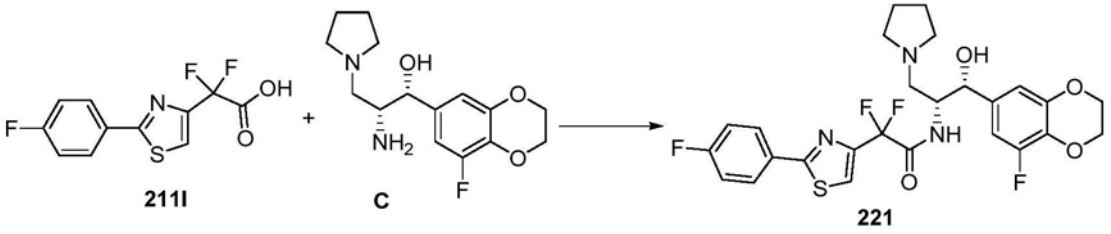
0.44mmol)、HATU(251mg,0.66mmol),以及DIPEA(114mg,0.88mmol)。于25℃将混合物搅拌过夜。将反应混合物用饱和的碳酸氢钠溶液(5mL)淬灭并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将合并的有机相用水(5mL)和盐水(5mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物219。LC-MS(ESI)m/z:543[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz):δ(ppm)0.62-0.66(m,2H),0.73-0.78(m,2H),2.00-2.04(m,2H),2.16-2.19(m,2H),3.19-3.28(m,2H),3.48-3.52(m,1H),3.65-3.79(m,4H),4.52-4.54(m,1H),4.91(s,1H),7.22(t,J=8.8Hz,2H),7.32(s,2H),7.41(s,1H),7.48(t,J=2.4Hz,1H),7.78-7.82(m,2H),8.11(d,J=4.4Hz,1H)。

[1489] 实施例220

[1490] 

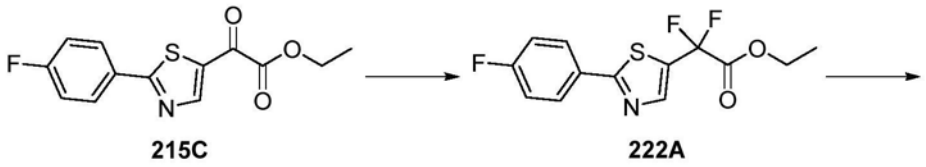
[1491] 于10℃将含于DMF(10mL)的化合物205A(56mg,0.20mmol)、中间体C(59mg,0.20mmol),以及HATU(119mg,0.30mmol)的混合物搅拌达2h。将反应混合物用水(10mL)处理,用二氯甲烷(20mL x 3)萃取,在无水硫酸钠之上干燥,在真空中浓缩,以及用制备型HPLC纯化以收获化合物220。LC-MS(ESI)m/z:559[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)1.88(s,2H),2.03(s,2H),3.09-3.21(m,2H),3.45(d,J=8Hz,2H),3.56(s,2H),4.09(s,3H),4.28(s,4H),4.51(s,1H),4.78(s,1H),6.81(t,J=16Hz,2H),7.80(q,J=12Hz,2H),7.91(dd,J=12,4Hz,4H),8.17(s,2H),8.74(d,J=8Hz,1H)。

[1492] 实施例221

[1493] 

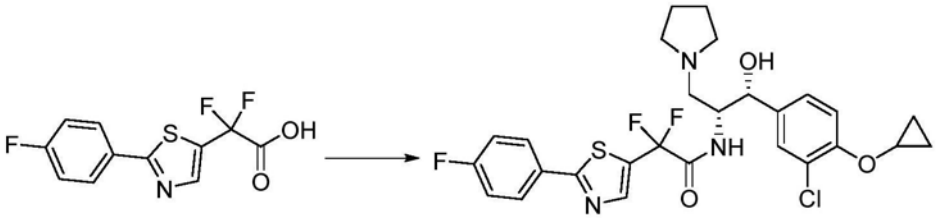
[1494] 于环境温度下将含于二氯甲烷(5mL)和三乙胺(0.2mL)的化合物211I(100mg,0.37mmol)、中间体C(110mg,0.37mmol)、HOBt(76mg,0.56mmol),以及EDCI(106mg,0.56mmol)的混合物搅拌达16个小时。将反应混合物用乙酸乙酯(120mL)稀释,用水(100mL)和盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用制备型HPLC纯化以提供化合物221。LC-MS(ESI)m/z:552[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz):δ(ppm)1.95-2.14(m,4H),3.14-3.31(m,2H),3.58-3.64(m,3H),3.72-3.78(m,1H),4.17(s,4H),4.52-4.56(m,1H),4.82(s,1H),6.85-6.70(m,2H),7.24-7.29(m,2H),7.91(s,1H),8.05-8.09(m,2H)。

[1495] 实施例222



215C 222A

[1496]



222B 222

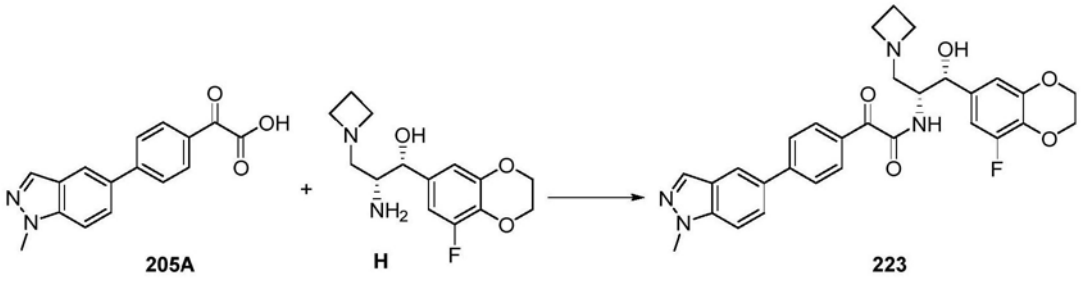
[1497] 向化合物215C(1.0g,3.58mmol)的DCM(20mL)溶液中添加DAST(2.89g,17.9mmol)并于30℃将混合物搅拌过夜。将该混合物用DCM稀释(100mL),用水(50mL x 3)和盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,10%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物222A。

[1498] 向化合物222A(1.04g,3.45mmol)的THF(20mL)和水(2mL)溶液中添加LiOH(217mg,5.18mmol)。室温下将混合物搅拌过夜,用水(50mL)稀释,以及用1M HCl调节至pH 2。通过过滤收集沉淀物并干燥以提供化合物222B。

[1499] 向含于DCM(2mL)的化合物222B(100mg,0.366mmol)的混合物中添加HATU(167mg,0.44mmol)和中间体G(114mg,0.366mmol)。室温下将该混合物搅拌过夜。将该混合物用水(50mL)处理,用DCM(50mL x 2)萃取,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物222。LC-MS(ESI)m/z:566[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)0.51-0.53(m,2H),0.66-0.67(m,2H),1.85-1.90(m,2H),1.98-2.02(m,2H),3.10-3.21(m,2H),3.42-3.53(m,4H),3.63-3.67(m,1H),4.45-4.51(m,1H),4.80(s,1H),5.98-6.01(m,1H),7.14-7.18(m,2H),7.26(s,1H),7.39-7.43(m,2H),7.94(s,1H),8.02-8.05(m,2H),8.89(d,J=9.2Hz,1H),9.38-9.47(m,1H)。

[1500] 实施例223

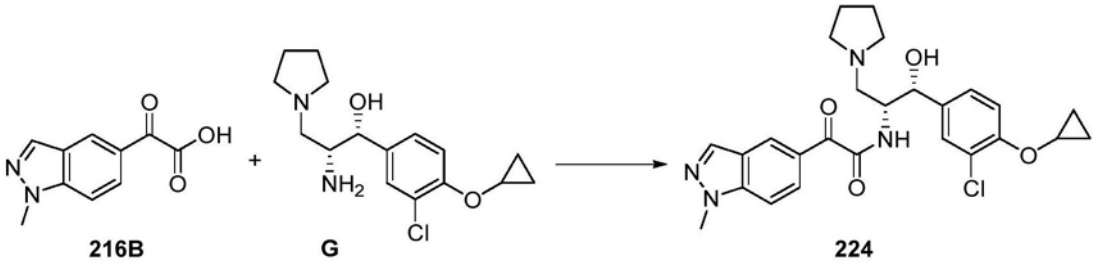
[1501]



205A H 223

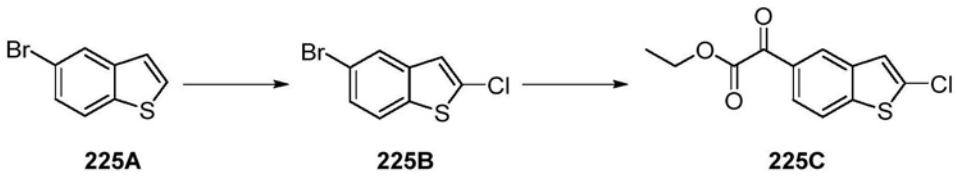
[1502] 于10℃将含于DMF(10mL)的化合物205A(56mg,0.20mmol)、中间体H(56mg,0.20mmol),以及HATU(119mg,0.30mmol)的混合物搅拌达2h。将反应混合物用水(10mL)处理,用二氯甲烷(20mL x 3)萃取,在无水硫酸钠之上干燥,在真空中浓缩,以及用制备型HPLC纯化以收获化合物223。LC-MS(ESI)m/z:545[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)2.26(s,1H),2.42(t,J=8Hz,1H),3.44-3.48(m,2H),4.09(s,3H),4.19-4.43(m,9H),4.74(s,1H),6.80(t,J=16Hz,2H),7.81-7.87(m,6H),8.17(s,2H),8.74(d,2H),9.63(brs,2H)。

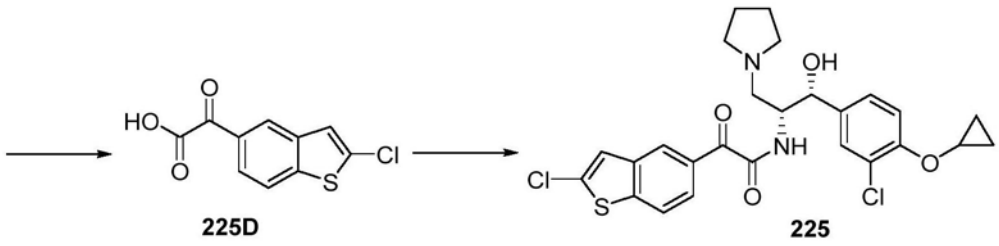
[1503] 实施例224

[1504] 

[1505] 于10℃将含于DMF(5mL)的化合物216B(100mg,0.49mmol)、HATU(279mg,0.74mmol),以及中间体G(152mg,0.49mmol)的混合物搅拌达18h。用制备型HPLC纯化该混合物以提供化合物224。LC-MS(ESI)m/z:497[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz):δ(ppm)0.59-0.83(m,4H),2.04-2.23(m,4H),3.24-3.27(m,1H),3.34-3.35(m,1H),3.59-3.82(m,5H),4.11(s,3H),4.73-4.77(m,1H),5.01(s,1H),7.34(d,J=8.8Hz,1H),7.40(dd,J=8.4,1.6Hz,1H),7.49(d,J=2.0Hz,1H),7.59(d,J=8.8Hz,1H),7.89(d,J=8.8Hz,1H),7.99(s,1H),8.15(s,1H)。

[1506] 实施例225



[1507] 

[1508] 于-78℃向氮下的含于四氢呋喃(10mL)的LDA(2N,8.3mL,16.5mmol)的混合物中缓慢地添加含于四氢呋喃(5mL)的化合物225A(3.2g,15.0mmol)。于-78℃将其搅拌达1h,以及于-78℃将该混合物加入到四氯化碳(5.5mL,56.6mmol)的四氢呋喃(15mL)溶液中。于-78℃将所得的混合物搅拌达1.5h,用氯化铵溶液(50mL)淬灭,温热至室温,以及用DCM(100mL x 2)萃取。将合并的有机相用水(50mL)和盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩。用硅胶(石油醚,100%v/v)上快速柱层析纯化残余物以提供化合物225B。

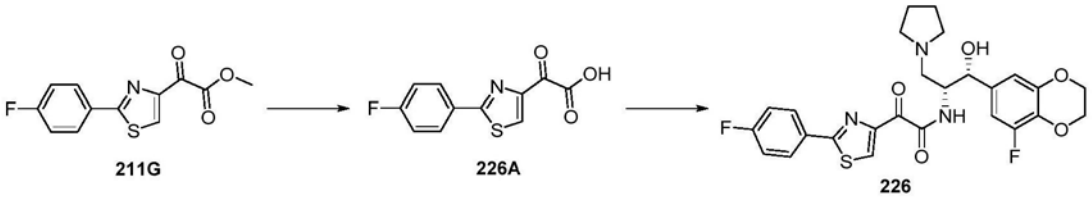
[1509] 于-78℃向氮下的化合物225B(1.2g,5mmol)的THF(10mL)溶液中添加n-BuLi(2.4N,2.5mL,6mmol)。于-78℃将混合物搅拌达30min。向以上混合物中添加草酸二乙酯(5mL)。于-78℃将所得的溶液搅拌达15min,用饱和的水性NH_4Cl溶液(10mL)淬灭,以及用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取。将合并的有机相用水(50mL)和盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩。用硅胶(石油醚,100%v/v)上快速柱层析纯化残余物以提供化合物225C。

[1510] 向化合物225C(268mg,1mmol)的MeOH(5mL)溶液中添加$LiOH.H_2O$(126mg,3mmol)的水(2mL)溶液。室温下将混合物搅拌过夜。将该溶液浓缩以去除甲醇,用HCl(6N,2mL)调节至pH 2,以及用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取。将合并的有机相用水(50mL)和盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从10%至20%v/v)

上快速柱层析纯化残余物以提供化合物225D。

[1511] 于25℃将含于DMF(2mL)和DCM(5mL)的化合物225D(125mg,0.5mmol)、HATU(342mg,0.9mmol),以及中间体G(162mg,0.5mmol)的混合物搅拌过夜。将该混合物浓缩,以及用制备型HPLC纯化以收获化合物225。LC-MS(ESI)m/z:533[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz):δ(ppm)0.65-.090(m,4H),1.97-2.23(m,4H),3.12-3.27(m,1H),3.58-3.62(m,1H),3.69-3.85(m,5H),4.60-4.63(m,1H),5.01(s,1H),7.37-7.52(m,4H),7.52(s,1H),7.68(d,J=8.0Hz,1H),7.84(d,J=8.0Hz,1H)。

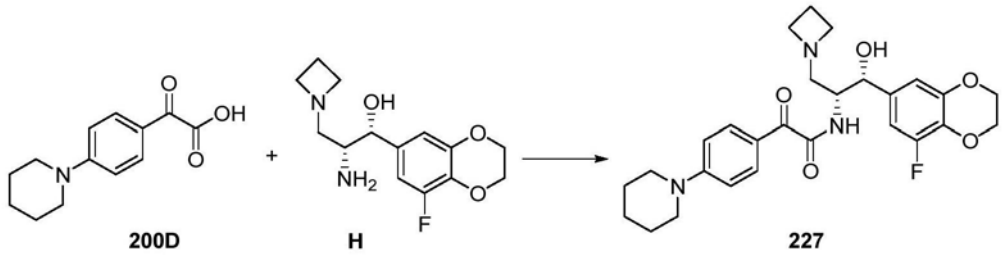
[1512] 实施例226

[1513] 

[1514] 于-10℃将化合物211G(500mg,1.89mmol)和$LiOH.H_2O$(119mg,2.83mmol)的THF(10mL)和水(2mL)溶液搅拌达1h。将其用冰水(20mL)稀释并用稀释的盐酸(6M)调节至pH 1以形成固体。过滤混合物并干燥所得的固体以收获化合物226A。

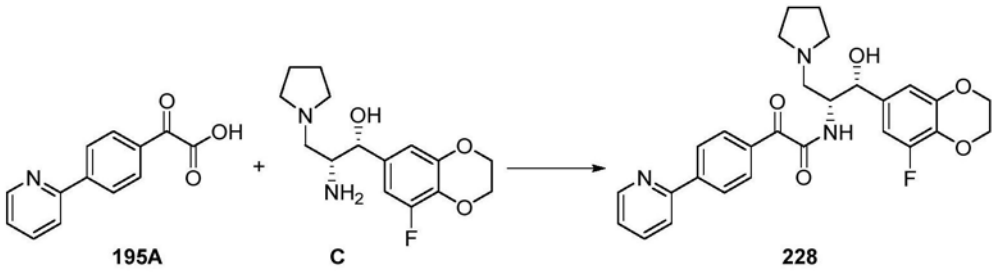
[1515] 室温下将含于DMF(3mL)的化合物226A(100mg,0.40mmol)、中间体C(118mg,0.40mmol),以及HATU(228mg,0.60mmol)的混合物搅拌达16h。将其用乙酸乙酯(120mL)稀释,用水(100mL)和盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用制备型HPLC纯化以提供化合物226。LC-MS(ESI)m/z:530[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)1.84(brs,2H),1.99(brs,2H),3.08-3.16(m,2H),3.38-3.54(m,4H),4.25(s,4H),4.45(t,J=6.0Hz,1H),4.76(s,1H),6.14(brs,1H),6.74(s,1H),6.81(d,J=11.6Hz,1H),7.40(t,J=8.8Hz,2H),8.08-8.12(m,2H),8.80(d,J=9.6Hz,1H),8.96(s,1H),9.37(brs,1H)。

[1516] 实施例227

[1517] 

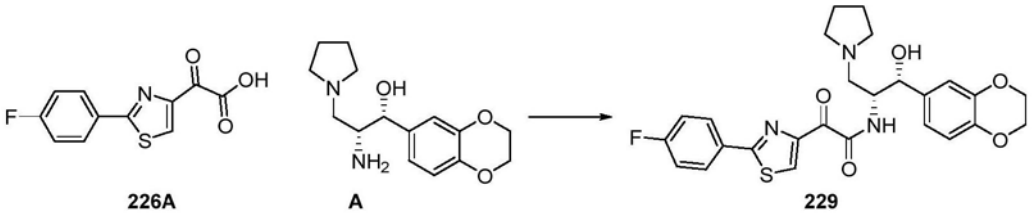
[1518] 于10℃将含于DMF(10mL)的化合物200D(46mg,0.20mmol)、中间体H(63mg,0.20mmol),以及HATU(119mg,0.30mmol)的混合物搅拌达3h。将反应混合物用水(10mL)处理,用二氯甲烷(20mL x 3)萃取,在无水硫酸钠之上干燥,在真空中浓缩,以及用制备型HPLC纯化以收获化合物227。LC-MS(ESI)m/z:498[M+H]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz):δ(ppm)1.22(s,2H),1.66(s,6H),3.44-3.48(m,5H),3.67(d,J=12Hz,1H),4.15-4.33(m,9H),4.90(s,1H),6.69(d,J=12Hz,2H),6.76(d,J=8Hz,2H),7.67(d,J=8Hz,2H)。

[1519] 实施例228

[1520] 

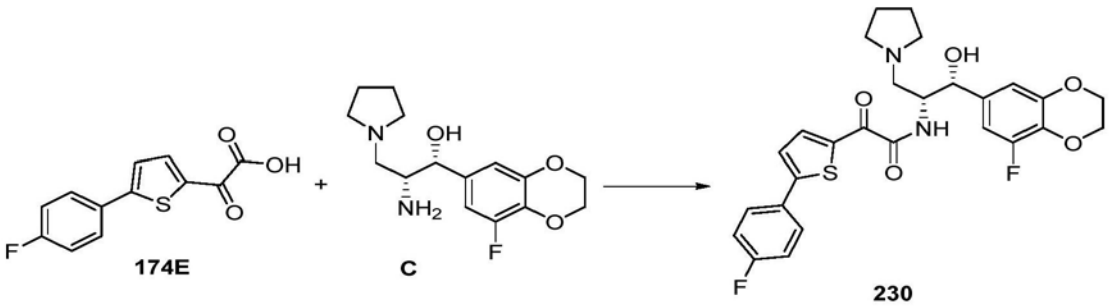
[1521] 室温下将含于DMF(10mL)的化合物195A(100mg,0.44mmol)、中间体C(130mg,0.44mmol),以及HATU(335mg,0.88mmol)的混合物搅拌过夜。将反应混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释,用水(20mL x 3)和盐水(20mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用制备型HPLC纯化以收获化合物228。LC-MS(ESI)m/z:506[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)1.73-1.75(m,4H),2.54-2.68(m,6H),4.31-4.33(m,5H),4.76-4.77(s,1H),5.69(s,1H),6.75(s,1H),6.81(d,J=10.4Hz,1H),7.45-7.46(m,1H),7.83-7.98(m,3H),8.07-8.08(m,1H),8.19-8.20(m,2H),8.63-8.64(m,1H),8.74-8.75(m,1H)。

[1522] 实施例229

[1523] 

[1524] 室温下将含于DMF(3mL)的化合物226A(100mg,0.40mmol)、中间体A(111mg,0.40mmol),以及HATU(228mg,0.60mmol)的混合物搅拌达16h。将其用乙酸乙酯(120mL)稀释,用水(100mL)和盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用制备型HPLC纯化以提供化合物229。LC-MS(ESI)m/z:512[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)1.83(brs,2H),1.99(brs,2H),3.06-3.17(m,2H),3.37-3.53(m,4H),4.18(s,4H),4.43(t,J=11.2Hz,1H),4.74(s,1H),5.99(brs,1H),6.77-6.87(m,3H),7.40(t,J=8.8Hz,2H),8.08-8.12(m,2H),8.80(d,J=9.6Hz,1H),8.95(s,1H),9.24(brs,1H)。

[1525] 实施例230

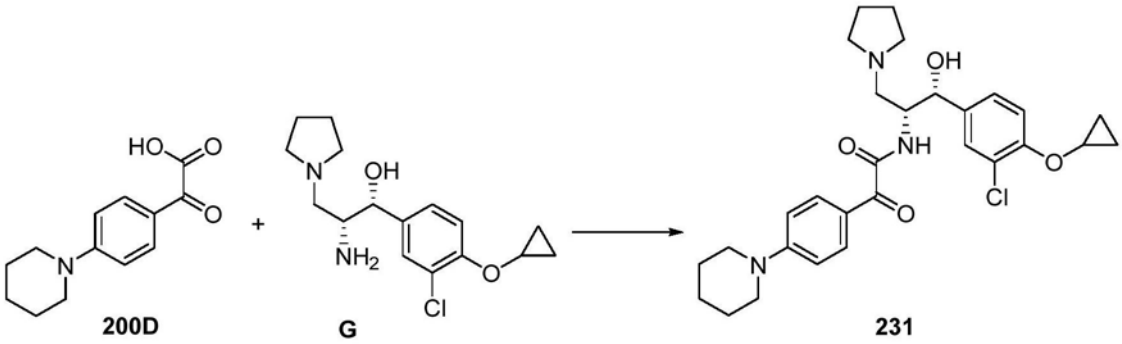
[1526] 

[1527] 向化合物174E(62mg,0.25mmol)的DMF(5mL)溶液中添加中间体C(74mg,0.25mmol)和HATU(141mg,0.37mmol)。于25℃将反应混合物搅拌达16h。用制备型HPLC纯化该混合物以收获化合物230。LC-MS(m/z)529[M+H]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz):δ(ppm)2.14-2.17(m,4H),2.77-2.87(m,2H),3.11-3.14(m,2H),3.49-3.51(m,1H),3.82-3.92(m,3H),4.15-4.19(m,3H),4.89(brs,1H),5.16(s,1H),6.70-6.74(m,2H),7.07-7.11(m,2H),7.24-7.25(m,1H),

7.59-7.63(m,2H),8.03-8.06(m,1H),8.16-8.17(m,1H),9.70(brs,1H)。

[1528] 实施例231

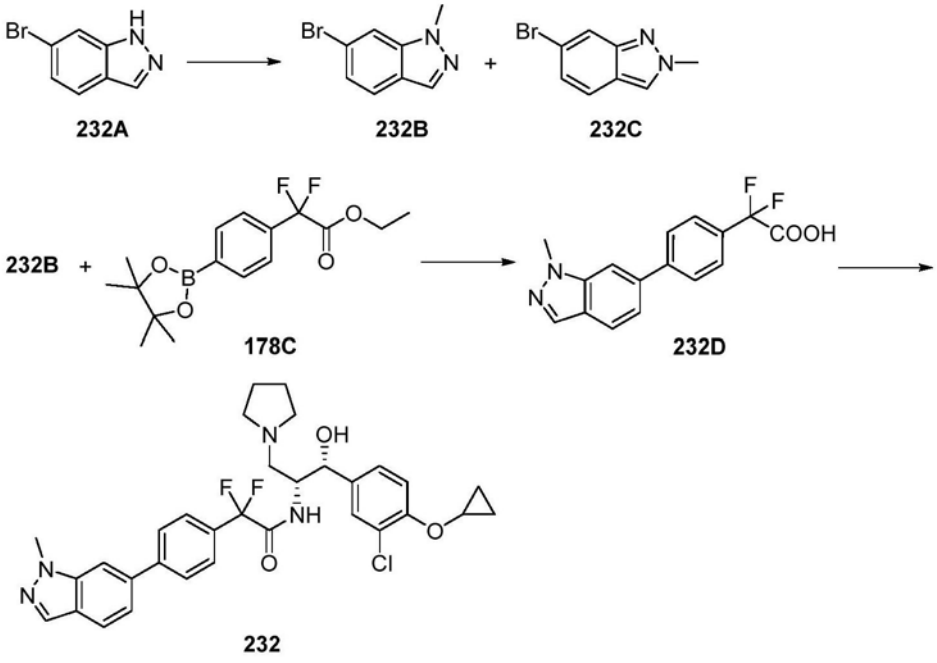
[1529]



[1530] 向化合物200D(100mg,0.43mmol)的DMF(5mL)溶液中添加中间体G(151mg,0.43mmol)和HATU(151mg,0.43mmol)。于15℃将反应混合物搅拌过夜。用制备型HPLC纯化该混合物以提供化合物231。LC-MS(m/z)526[M+H]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz):δ(ppm)0.77-0.79(m,4H),1.66(s,6H),2.04-2.08(m,4H),3.34-3.51(m,10H),3.72-3.74(m,1H),4.49-4.51(m,1H),5.15(s,1H),6.70-6.73(m,2H),7.20-7.24(m,1H),7.36(s,1H),7.75-7.77(m,1H),7.89-7.91(m,2H)。

[1531] 实施例232

[1532]



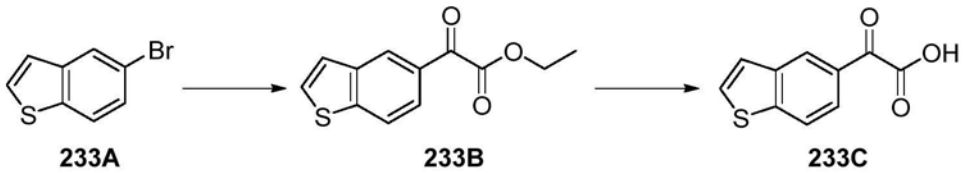
[1533] 向含于THF(50mL)的化合物232A(10g,50.8mmol)中添加冰浴冷却的氢化钠(60%含于矿物,2.2g,55.8mmol)。室温下将混合物搅拌达30min。室温下添加甲基碘(4.74mL,76.1mmol)。室温下搅拌反应混合物达1h,用饱和的水性氯化铵溶液(30mL)淬灭,以及用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,10%至30%v/v)上快速柱层析纯化得到化合物232B和化合物232C。

[1534] 于100℃在氮下将含于二噁烷(5mL)和水(5mL)的化合物232B(600mg,2.84mmol)、

化合物178B(926mg,2.84mmol)、Pd(dppf)Cl_2(116mg,0.14mmol),以及K_2CO_3(1.18g,8.52mmol)的混合物搅拌达3h。将反应混合物冷却至室温并通过celite过滤。将滤出物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取,然后丢弃有机层。用水性HCl溶液(1N)使水层酸化至pH 3并用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取。将合并的有机层用水(50mL x 2)和盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供化合物232D。

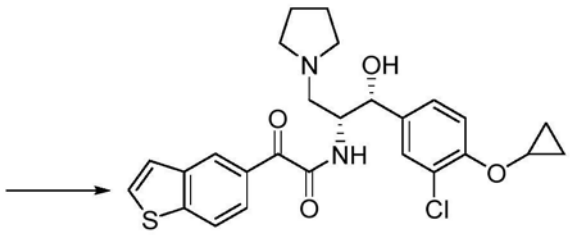
[1535] 于10℃将含于二氯甲烷(5mL)的化合物232D(100mg,0.33mmol)、EDCI(95mg,0.5mmol)、HOBt(68mg,0.5mmol),以及中间体G(102mg,0.33mmol)的混合物搅拌达18h。将该混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释,用水(50mL x 2)和盐水(50mL)清洗,以及在无水硫酸钠之上干燥。蒸发之后,用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物232。LC-MS(ESI)m/z:595$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz):δ(ppm)0.33-0.41(m,4H),1.95-2.08(m,4H),3.08-3.17(m,2H),3.38-3.64(m,4H),3.70-3.72(m,1H),4.05(s,3H),4.54-4.56(m,1H),4.82(d,J=2.4Hz,1H),6.94(d,J=8.4Hz,1H),7.02(dd,J=8.8,1.6Hz,1H),7.28-7.30(m,3H),7.42(d,J=9.2Hz,1H),7.66(d,J=7.6Hz,2H),7.75-7.77(m,2H),7.95(s,1H)。

[1536] 实施例233



233A 233B 233C

[1537]



233

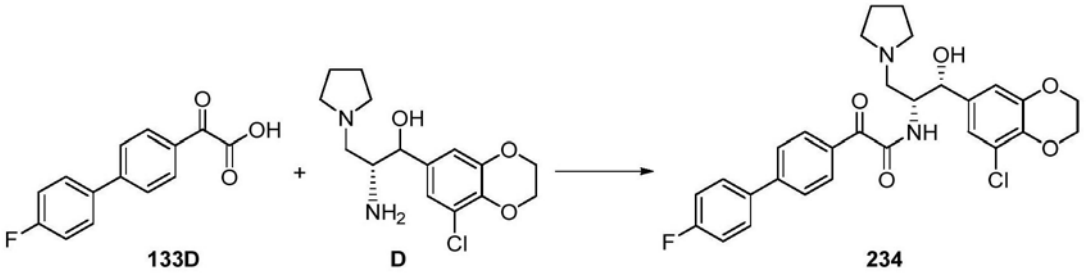
[1538] 室温下向化合物233A(1.0g,4.7mmol)的THF(30mL)溶液中添加镁屑(0.23g,9.4mmol)。于50℃将混合物搅拌达2h,然后一次性添加草酸二乙酯(3mL)。于60℃将该混合物搅拌达3h。将该溶液用饱和的NH_4Cl溶液淬灭并用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取。将合并的有机相用水(15mL)和盐水(15mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,10%v/v)上快速柱层析纯化粗制品以提供化合物233B。

[1539] 于-10℃向化合物233B(1.4g,6.1mmol)的THF(15mL)溶液中添加含于水(15mL)的$LiOH.H_2O$(390mg,9.0mmol),以及于这种温度下将混合物搅拌达5个小时。将反应混合物用冰水(20mL)处理并用乙酸乙酯(50mL)萃取。将水层用稀释的HCl调节至pH 2并用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩。用石油醚清洗所得的固体并滤出以提供粗制品化合物233C。

[1540] 室温下将含于DCM(8mL)的化合物233C(160mg,(0.8mmol)、HATU(608mg,1.6mmol)、DMF(6.5mL)和中间体G(298mg,0.96mmol)的混合物搅拌过夜。将反应混合物用水(20mL)处理,用DCM(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物233。LC-MS(ESI)m/z:499.1$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz):δ(ppm)0.61-0.79(m,4H),2.01-2.23(m,4H),3.21-3.30(m,1H),3.58-3.86(m,

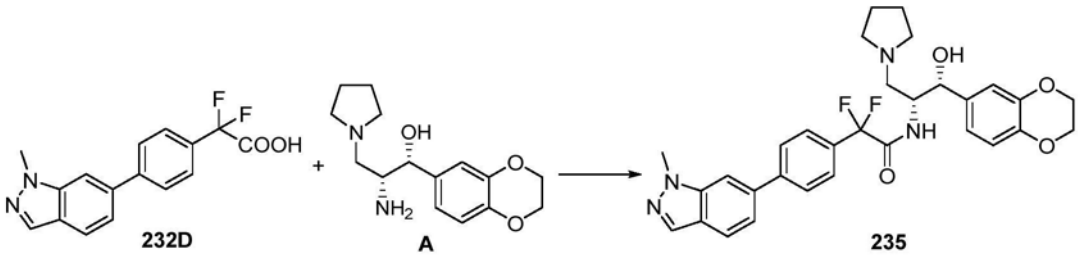
6H),4.73(d,J=10.8Hz,1H),5.00(s,1H),7.32(d,J=8.4Hz,1H),7.39(d,J=8.8Hz,1H),7.47(d,J=5.2Hz,1H),7.50(d,J=1.2Hz,1H),7.73-7.75(m,2H),7.98(d,J=8.4Hz,1H),8.15(s,1H)。

[1541] 实施例234

[1542] 

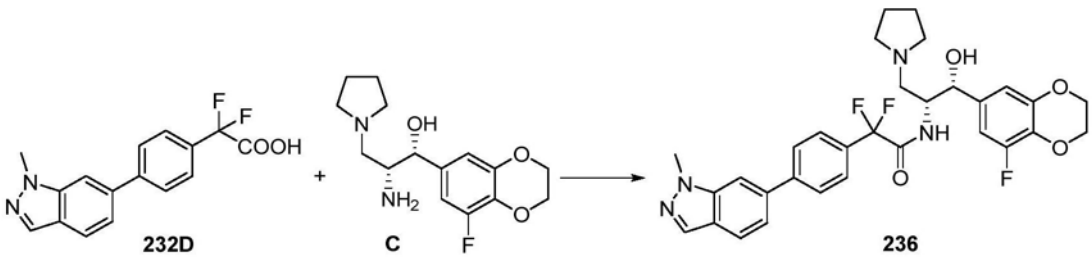
[1543] 于10℃将含于二氯甲烷(10mL)的化合物133D(156mg,0.50mmol)、中间体D(100mg,0.45mmol),以及HATU(285mg,0.75mmol)的混合物搅拌达15h。然后将其用水(10mL)处理并用二氯甲烷(10mL x 3mL)萃取。将有机层用水(20mL x 3)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,在真空中浓缩,以及用制备型HPLC纯化以提供化合物234。LC-MS(ESI)m/z:539[M+H]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz):δ(ppm)2.09(s,4H),3.06(s,2H),3.46(s,1H),3.73(t,J=12Hz,1H),3.89(s,2H),4.10-4.19(m,4H),4.43(s,1H),4.99(s,1H),6.76(s,1H),6.92(s,1H),7.08(t,J=8Hz,2H),7.50(t,J=8Hz,4H),7.67(d,J=8Hz,2H),7.80(d,J=8Hz,2H),8.50(s,1H)。

[1544] 实施例235

[1545] 

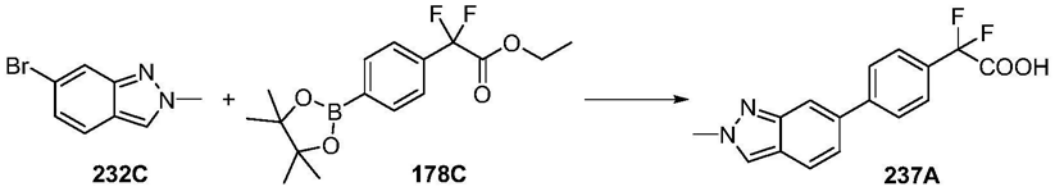
[1546] 于10℃将含于二氯甲烷(5mL)的化合物232D(100mg,0.33mmol)、EDCI(95mg,0.5mmol)、HOBt(68mg,0.5mmol),以及中间体A(92mg,0.33mmol)的混合物搅拌达18h。将该混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释,用水(50mL x 2)和盐水(50mL)清洗,以及在无水硫酸钠之上干燥。蒸发之后,用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物235。LC-MS(ESI)m/z:563[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz):δ(ppm)2.03-2.17(m,4H),3.15-3.24(m,2H),3.53-3.67(m,3H),3.80-3.82(m,1H),4.07(s,4H),4.15(s,3H),4.56-4.58(m,1H),4.83(d,J=3.2Hz,1H),6.64(d,J=8.4Hz,1H),6.72-6.79(m,2H),7.47-7.53(m,3H),7.81(d,J=8.0Hz,2H),7.86-7.88(m,2H),8.05(s,1H)。

[1547] 实施例236

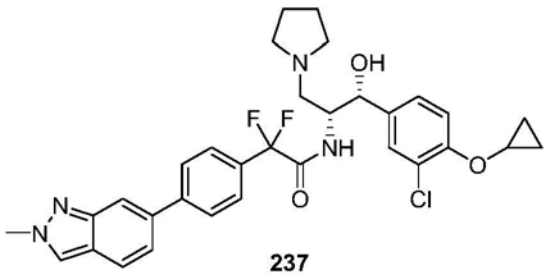
[1548] 

[1549] 于10℃将含于二氯甲烷(5mL)的化合物232D(100mg,0.33mmol)、EDCI(95mg,0.5mmol)、HOBt(68mg,0.5mmol),以及中间体C(98mg,0.33mmol)的混合物搅拌达18h。将该混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释,用水(50mL x 2)和盐水(50mL)清洗,以及在无水硫酸钠之上干燥。蒸发之后,用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物236。LC-MS(ESI)m/z:581[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz):δ(ppm)2.03-2.18(m,4H),3.17-3.27(m,2H),3.53-3.81(m,4H),4.01-4.07(m,4H),4.15(s,3H),4.59-4.62(m,1H),4.84(d,J=2.8Hz,1H),6.59(s,1H),6.68(dd,J=11.6,2.0Hz,1H),7.48(d,J=8.0Hz,2H),7.52(d,J=8.8Hz,1H),7.79(d,J=8.4Hz,2H),7.86-7.88(m,2H),8.05(s,1H)。

[1550] 实施例237



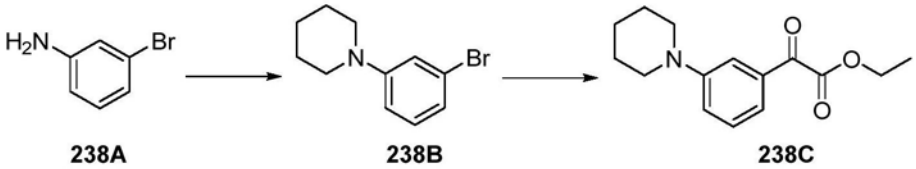
[1551]



[1552] 于100℃在氮下将含于二噁烷(3mL)和水(3mL)的化合物232C(200mg,0.95mmol)、化合物178C(310mg,0.95mmol)、Pd(dppf)Cl_2(39mg,0.05mmol),以及K_2CO_3(393mg,2.85mmol)的混合物搅拌达4h。将反应混合物冷却至室温并通过celite过滤。将滤出物用水(50mL)处理并用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取。用水性HCl溶液(1N)使水层酸化至pH 3并用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取。将合并的有机层用水(50mL x 2)和盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供化合物237A。

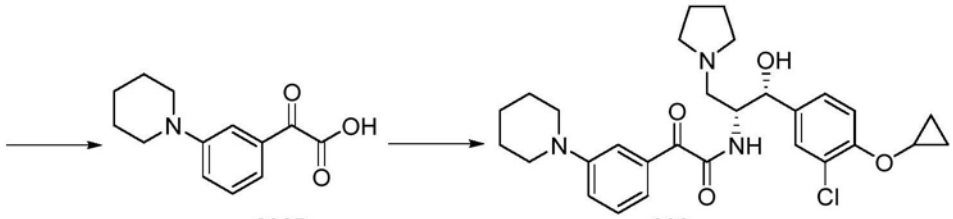
[1553] 于10℃将含于二氯甲烷(5mL)的化合物237A(100mg,0.33mmol)、EDCI(95mg,0.5mmol)、HOBt(68mg,0.5mmol),以及中间体G(102mg,0.33mmol)的混合物搅拌达18h。将该混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释,用水(50mL x 2)和盐水(50mL)清洗,以及在无水硫酸钠之上干燥。蒸发之后,用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物237。LC-MS(ESI)m/z:595[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz):δ(ppm)0.45-0.54(m,4H),2.04-2.18(m,4H),3.17-3.32(m,2H),3.49-3.81(m,5H),4.26(s,3H),4.62-4.64(m,1H),4.90(s,1H),7.03(d,J=8.4Hz,1H),7.11(dd,J=8.4,1.6Hz,1H),7.37-7.40(m,3H),7.47(d,J=8.8Hz,1H),7.74(d,J=8.0Hz,2H),7.82(d,J=8.8Hz,1H),7.90(s,1H),8.25(s,1H)。

[1554] 实施例238



238A 238B 238C

[1555]



238D 238

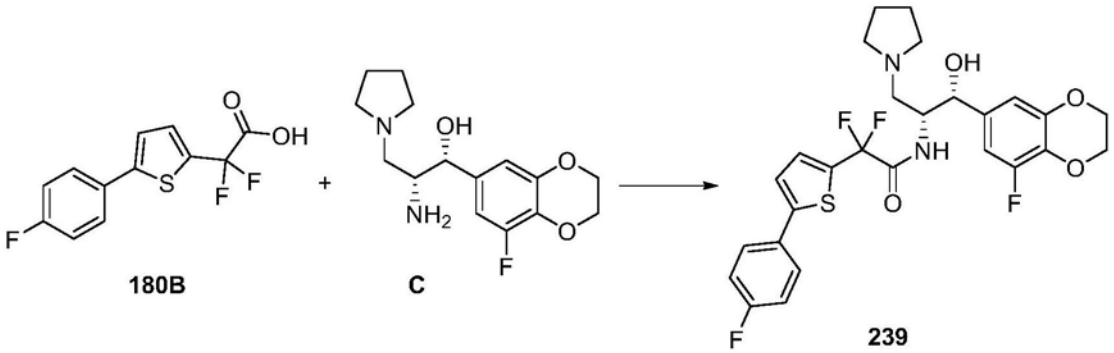
[1556] 于100℃将含于水(20mL)的化合物238A(1.72g,10mmol)、1,5-二溴戊烷(2.75g,12mmol)、十二烷基硫酸钠(SDS,cat.40mg),以及碳酸氢钠(1g,12mmol)的混合物加热达1.5个小时。将反应混合物用水(20mL)处理并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将萃取物用水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从0%至1%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物238B。

[1557] 于-70℃在氮下向化合物238B(2.4g,10mmol)的干THF(50mL)溶液中逐滴添加LDA(2.0M,5.0mL,12.0mmol)。搅拌达30min.之后,快速添加草酸二乙酯(2.19g,15.0mmol)。于-70℃将混合物搅拌达约1小时。将其用饱和的氯化铵(10mL)溶液淬灭并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将合并的有机相用水(5mL)和盐水(5mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供残余物。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从0%至10%v/v)上快速柱层析纯化粗制品以提供化合物238C。

[1558] 向化合物238C(261mg,1mmol)的甲醇(5mL)溶液中逐滴添加氢氧化锂(1N,2mL,2mmol)。室温下搅拌反应混合物达2h。将反应混合物浓缩之后,加入HCl(2N,1mL)以调节pH 7,继之以用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将合并的有机相用水(5mL)和盐水(5mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供化合物238D。

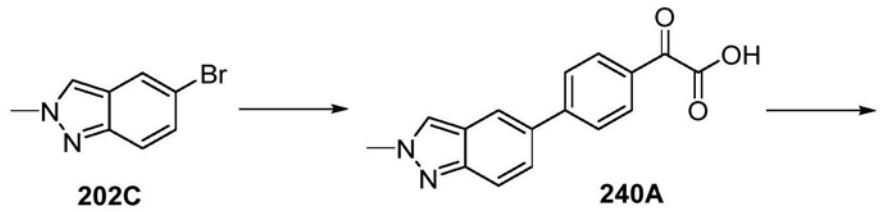
[1559] 向化合物238D(100mg,0.429mmol)的二氯甲烷(3mL)溶液中添加中间体G(130mg,0.429mmol)和HATU(196mg,0.515mmol)。室温下将混合物搅拌达2h。将其浓缩并用制备型HPLC纯化所得的残余物以提供化合物238。LC-MS(ESI)m/z:526$[M+H]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz):δ(ppm)0.79-0.83(m,4H),1.57-1.61(m,2H),1.67-1.72(m,5H),1.85-1.87(m,4H),2.71-2.92(m,4H),2.96-3.07(m,2H),3.17-3.19(m,4H),3.75-3.78(m,1H),4.31-4.32(m,1H),5.14(d,J=1.6Hz,1H),7.16-7.23(m,2H),7.24-7.37(m,3H),7.58-7.60(m,1H),7.76-7.78(m,1H)。

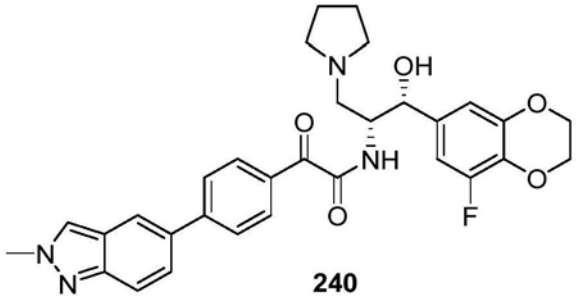
[1560] 实施例239

[1561] 

[1562] 向化合物180B(68mg,0.25mmol)的DMF(5mL)溶液中添加中间体C(74mg,0.25mmol)和HATU(142mg,0.37mmol)。于25℃将反应混合物搅拌达16h。用制备型HPLC纯化该混合物以收获化合物239。LC-MS(m/z)551[M+H]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz):δ(ppm)2.15-2.18(m,4H),2.94-2.97(m,1H),3.06-3.10(m,1H),3.50-3.53(m,2H),3.82-3.88(m,2H),4.08-4.10(m,3H),4.16-4.23(m,1H),4.39-4.42(m,1H),5.08(brs,1H),6.59-6.67(m,2H),7.08-7.11(m,3H),7.51-7.55(m,3H)。

[1563] 实施例240

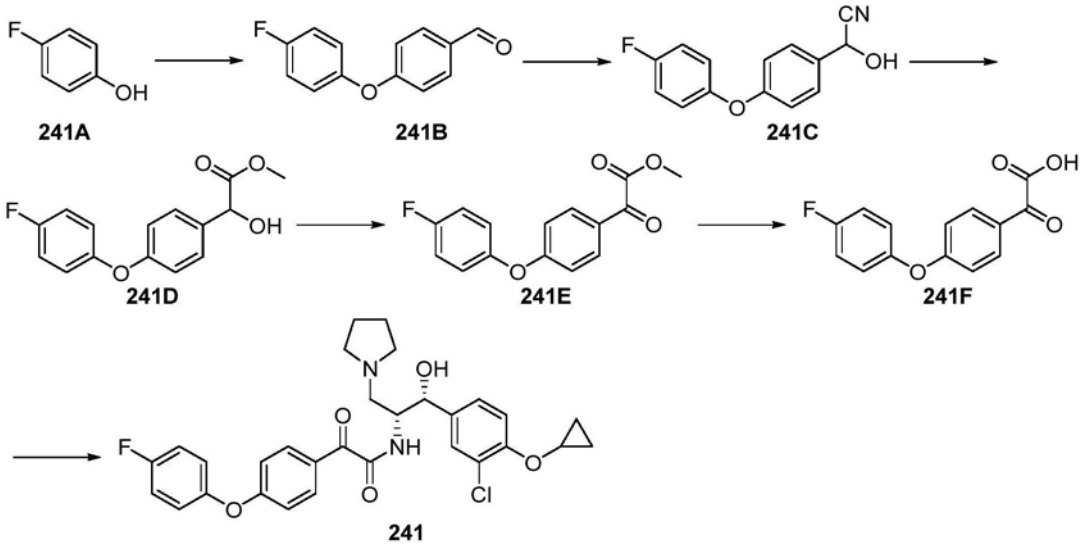


[1564] 

[1565] 在氮下向化合物202C(158mg,0.75mmol)的1,4-二噁烷(15mL)溶液中添加乙基178C(250mg,0.825mmol)、Pd(dppf)Cl_2(30mg,0.0375mmol)、碳酸钾(310mg,2.25mmol)和水(1mL)。于100℃将反应混合物搅拌达2个小时。将所得的混合物冷却至25℃。将沉淀的固体过滤并干燥以提供化合物240A。

[1566] 向化合物240A(68mg,0.24mmol)的DMF(3mL)溶液中添加中间体C(71mg,0.24mmol)和HATU(137mg,0.36mmol)。于10℃将反应混合物搅拌过夜。用制备型HPLC纯化该混合物以收获产物化合物240。LC-MS(m/z)559[M+H]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz):δ(ppm)2.15-2.22(m,4H),2.94-2.95(m,2H),3.08-3.09(m,2H),3.49-3.50(m,1H),3.56-3.57(m,1H),3.91-3.94(m,2H),4.23-4.27(m,5H),4.49-4.52(m,1H),5.12-5.13(m,1H),6.73-6.78(m,2H),7.58-7.61(m,1H),7.69-7.71(m,2H),7.79-7.81(m,1H),7.85-7.90(m,2H),7.99(s,1H),8.19-8.21(m,2H)。

[1567] 实施例241

[1568] 

[1569] 向化合物241A(3.1g,27.6mmol)和碳酸钾(4.15g,30.0mmol)的DMF(50mL)溶液中添加4-溴代苯甲醛(5.0g,27.6mmol)。于130℃将反应混合物搅拌达12h。将反应用水(50mL)淬灭并用二氯甲烷(150mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(150mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及蒸发。将其余的残余物用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从0%至10%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物241B。

[1570] 将含于水(40mL)的化合物241B(1.9g,8.8mmol),以及焦亚硫酸钠(3.3g,17.6mmol)的混合物预先搅拌达1h,然后向上述混合物中添加NaCN(431.2mg,8.8mmol),以及室温下将整个反应溶液搅拌达12h。将反应用水(100mL)处理并用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及蒸发。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从0%至30%v/v)上快速柱层析纯化粗制品以提供化合物241C。

[1571] 用通过冷凝的H_2SO_4和NaCl制备的HCl(气体)对化合物241C(1.0g,27.6mmol)的甲醇(50mL)溶液鼓泡。4h之后,将反应用水(50mL)淬灭并用二氯甲烷(150mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(150mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及蒸发。将其余的残余物用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从0%至30%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物241D。

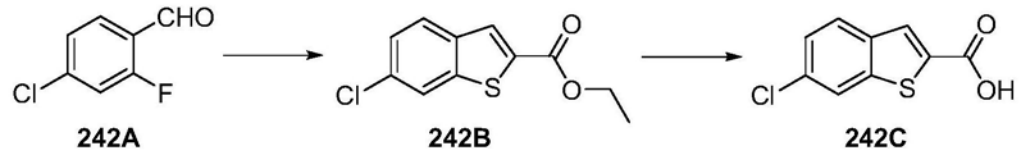
[1572] 向化合物241D(170mg,0.62mmol)的二氯甲烷(15mL)溶液中添加戴斯-马丁高碘烷(313mg,0.74mmol)。于0℃将反应搅拌达0.5h。将反应用水(50mL)处理并用二氯甲烷(150mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(150mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及蒸发。将其余的残余物用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,3%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物241E。

[1573] 向化合物241E(160mg,0.58mmol)的甲醇(15mL)溶液中添加LiOH溶液(1N,0.6mL,0.60mmol)。于0℃将反应搅拌达0.5h。将反应用水(50mL)淬灭并用HCl(1M)中和至pH 1。将混合物用二氯甲烷(150mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(150mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及蒸发以提供化合物241F。

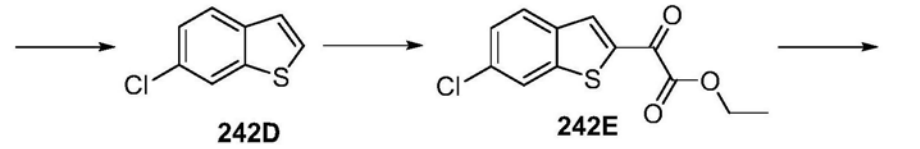
[1574] 向含于二氯甲烷(14mL)和DMF(2mL)的混合物的化合物241F(100mg,0.38mmol)的溶液中添加中间体G(119mg,0.38mmol)和HATU(175mg,0.46mmol)。室温下将混合物搅拌达12h。将反应用水(50mL)淬灭并用二氯甲烷(150mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水

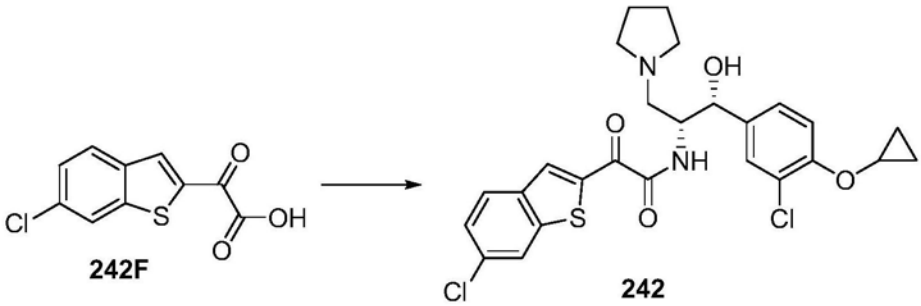
(150mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及蒸发。将其余的残余物用制备型HPLC纯化以提供化合物241。LC-MS(ESI)m/z:553[M+H]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz):δ(ppm)0.65-0.82(m,4H),2.14(s,4H),2.66-2.96(m,4H),3.51-3.90(m,4H),4.54(s,1H),5.12(s,1H),6.88(d,J=8.6Hz,2H),7.00-7.12(m,4H),7.16-7.26(m,2H),7.34-7.37(m,1H),7.97-8.03(m,3H),11.60(s,1H)。

[1575] 实施例242



[1576]





[1577] 将化合物242A(2.44g,15.4mmol)和碳酸钾(2.76g,20.0mmol)悬浮于干DMF(15mL)中并将所得的混合物冷却至0℃。在1h之内分次加入硫代乙醇酸乙酯(1.7mL,15.5mmol)并将反应混合物缓慢地温热至室温并于25℃搅拌达16h。于60℃将反应加热达5.5h,之后冷却并添加水(30mL)。室温下将所得的混合物搅拌达30min并过滤。将残余物用水(5mL x 2)清洗并干燥以提供化合物242B。

[1578] 将化合物242B(500mg,2.08mmol)溶解于热的乙醇(12mL)中并将氢氧化钾(642mg,11.5mmol)的水(12mL)溶液添加到混合物中。回流加热悬浮液达1.5h,期间其大部分溶解。逐滴添加稍微冷却的水性HCl溶液(6N,5mL)之后,在真空中蒸发乙醇并过滤残余固体。将过滤的滤饼用水(20mL)清洗并干燥以提供化合物242C。

[1579] 将化合物242C(420mg,1.98mmol)和铜粉(63mg,0.99mmol)悬浮于喹啉(10mL)中并于185℃将所得的混合物加热达2h。冷却至室温之后,添加乙酸乙酯(25mL)并过滤悬浮液。将过滤的滤饼用乙酸乙酯(5mL x 2)清洗并将合并的有机层用水性HCl溶液(2N,10mL x 2)清洗。在无水硫酸钠之上干燥之后,将溶液过滤并在真空中蒸发以提供残余物。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从0%至10%v/v)上快速柱层析纯化粗制品以提供化合物242D。

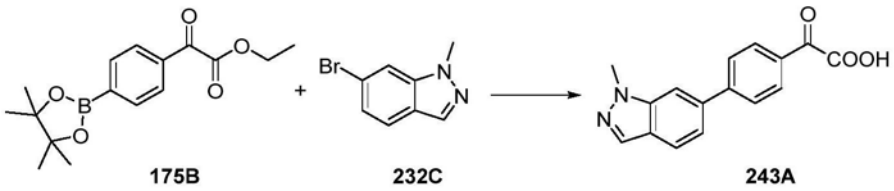
[1580] 于-78℃在氮下向化合物242D(310mg,1.85mmol)的干THF(20mL)溶液中逐滴添加n-BuLi(2.4M含于己烷的溶液,1.2mL,2.78mmol)。搅拌达30min之后,快速添加草酸二乙酯(808mg,5.54mmol)。于-78℃将混合物搅拌达约1小时。将所得的混合物用饱和的水性NH_4Cl溶液(5mL)淬灭,用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取,用水(5mL)和盐水(5mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以收获粗制品化合物。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,10%v/v)

上快速柱层析纯化粗制品以提供化合物242E。

[1581] 于-30℃向化合物242E(150mg,0.56mmol)的THF(10mL)溶液中逐滴添加LiOH.H_2O(25mg,0.62mmol)的水(2.5mL)溶液。于-30℃将混合物搅拌达半小时。将反应溶液用水性HCl溶液(1N,2.5mL)调节至pH 3并分离。将有机层在无水硫酸钠之上直接干燥,过滤,以及浓缩以提供化合物242F。

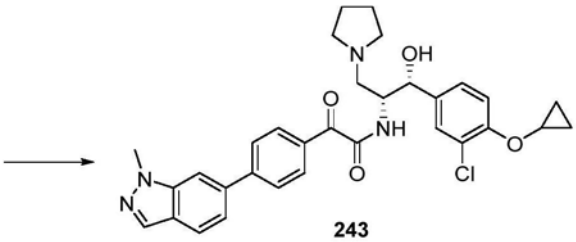
[1582] 在氮下向中间体G(129mg,0.42mmol)的DMF(10mL)溶液中添加化合物242F(100mg,0.42mmol)、HATU(237mg,0.62mmol),以及N,N-二异丙基乙胺(107mg,0.83mmol)。于25℃将混合物搅拌过夜。将所得的混合物用饱和的水性碳酸氢钠溶液(5mL)淬灭并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将合并的有机相用水(5mL)和盐水(5mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供粗制品化合物。用制备型HPLC纯化该粗制品以提供化合物242。LC-MS(ESI)m/z:533$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz):δ(ppm)0.58-0.70(m,2H),0.73-0.79(m,2H),2.01-2.04(m,2H),2.16-2.21(m,2H),3.20-3.26(m,2H),3.49-3.53(m,1H),3.70-3.76(m,4H),4.58-4.60(m,1H),4.91(d,J=2.8Hz,1H),7.32-7.34(m,2H),7.44(d,J=1.6Hz,1H),7.47(dd,J=8.8,2.0Hz,1H),7.97(d,J=8.4Hz,1H),8.04(s,1H),8.38(s,1H)。

[1583] 实施例243



175B 232C 243A

[1584]

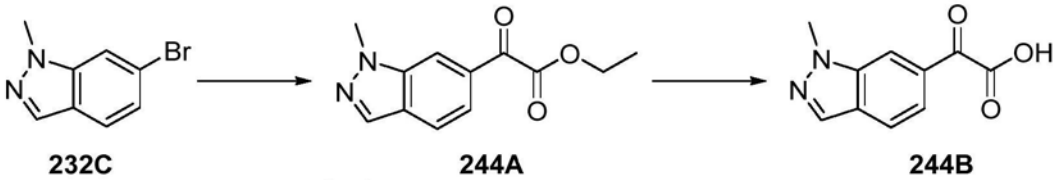


243

[1585] 于100℃在氮下将含于二噁烷(5mL)和水(5mL)的化合物232C(600mg,2.84mmol)、化合物175B(863mg,2.84mmol)、Pd(dppf)Cl_2(116mg,0.14mmol),以及K_2CO_3(1.18g,8.52mmol)的混合物搅拌达3h。将反应混合物冷却至室温并通过celite过滤。将滤出物用水(50mL)处理并用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取。用水性HCl溶液(1N)使水层酸化至pH 3并过滤。将滤饼用水(20mL)清洗并在真空中干燥以提供化合物243A。

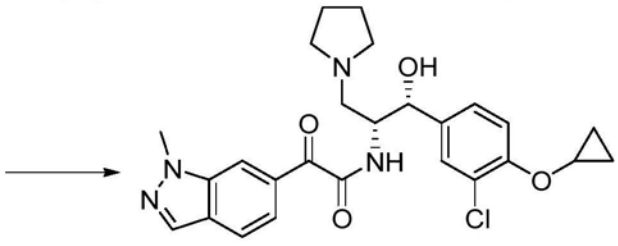
[1586] 于10℃将含于DMF(5mL)的化合物243A(100mg,0.36mmol)、HATU(205mg,0.54mmol),以及中间体A(112mg,0.36mmol)的混合物搅拌达18h。用制备型HPLC纯化该混合物以提供化合物243。LC-MS(ESI)m/z:573$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz):δ(ppm)0.72-0.82(m,4H),2.07-2.08(m,2H),2.23-2.24(m,2H),3.31-3.32(m,2H),3.60-3.63(m,1H),3.71-3.77(m,2H),3.83-3.89(m,2H),4.15-4.16(m,3H),4.72-4.76(m,1H),5.02(s,1H),7.41(s,2H),7.50(s,1H),7.53-7.55(m,1H),7.70-7.72(m,2H),7.79-7.81(m,2H),7.88-7.89(m,2H),8.07(s,1H)。

[1587] 实施例244



232C 244A 244B

[1588]



244

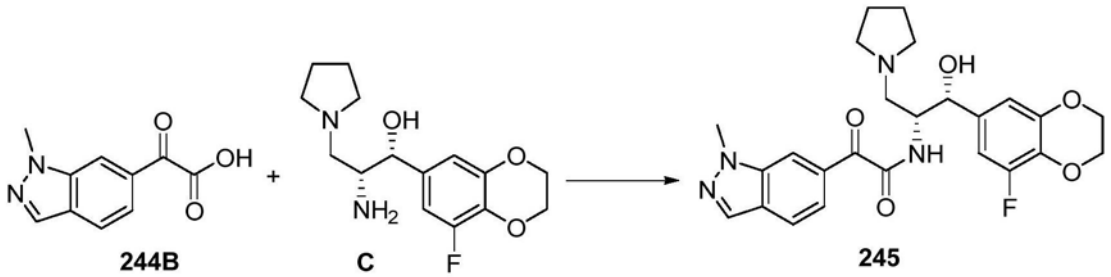
[1589] 于-78℃在氮下向化合物232C(800mg,3.79mmol)的干THF(10mL)溶液中添加n-BuLi(2.5N含于己烷的溶液,1.53mL)。于-78℃将所得的溶液搅拌达30min并于-78℃转移到草酸二乙酯(1.39g,9.5mmol)的干THF(5mL)搅拌溶液中。于-78℃将该溶液搅拌达1h,通过添加饱和的NH_4Cl溶液(10mL)淬灭,倒入水(100mL)中,以及用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及在真空中浓缩以提供固体。将这种固体用甲醇研磨并过滤。将滤出物浓缩以提供所需的化合物244A,其不经进一步的纯化被用于下一步骤。

[1590] 向化合物244A(500mg,2.16mmol)的甲醇(10mL)溶液中添加$LiOH.H_2O$(200mg,4.32mmol)的水(5mL)溶液。室温下将混合物搅拌过夜并使用洗脱剂(含于水的甲醇,从0%至7%v/v),用反相色谱法纯化以提供化合物244B。

[1591] 于10℃将含于DMF(5mL)的化合物244B(70mg,0.34mmol)、HATU(194mg,0.51mmol),以及中间体G(105mg,0.34mmol)的混合物搅拌达18h。用制备型HPLC纯化该混合物以提供化合物244。LC-MS(ESI)m/z:497$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)0.62-0.82(m,4H),1.88-1.91(m,2H),2.03-2.05(m,2H),3.13-3.20(m,2H),3.47-3.59(m,4H),3.89-3.90(m,1H),4.14(s,3H),4.54-4.56(m,1H),4.86(d,J=2.8Hz,1H),7.33-7.39(m,2H),7.45-7.49(m,2H),7.84(d,J=8.8Hz,1H),8.21(s,1H),8.27(s,1H),8.83(d,J=9.2Hz,1H),9.32(brs,1H)。

[1592] 实施例245

[1593]

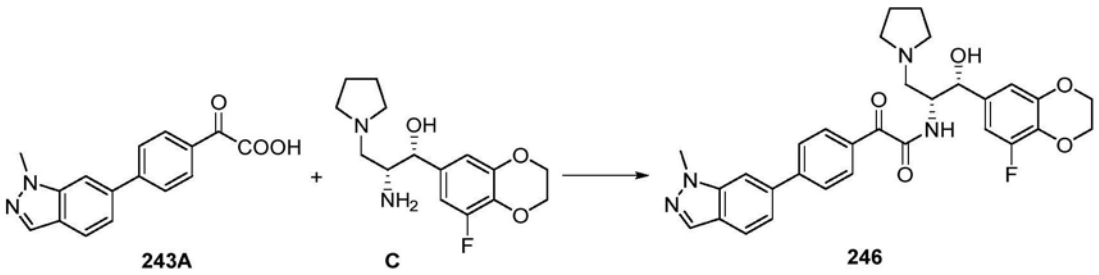


244B C 245

[1594] 于10℃将含于DMF(5mL)的化合物244B(60mg,0.29mmol)、HATU(167mg,0.44mmol),以及中间体C(86mg,0.29mmol)的混合物搅拌达18h。用制备型HPLC纯化该混合物以提供化合物245。LC-MS(ESI)m/z:483$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)1.87-2.04(m,4H),3.08-3.21(m,2H),3.43-3.46(m,2H),3.54-3.57(m,2H),4.12(s,3H),4.22-4.32(m,4H),4.48-4.55(m,1H),4.77(d,J=2.8Hz,1H),6.77(s,1H),6.84(dd,J=11.6,1.6Hz,1H),7.51

(dd,J＝8.4,0.8Hz,1H),7.86(d,J＝8.8Hz,1H),8.21(s,1H),8.31(s,1H),8.81(d,J＝9.2Hz,1H),9.31(brs,1H)。

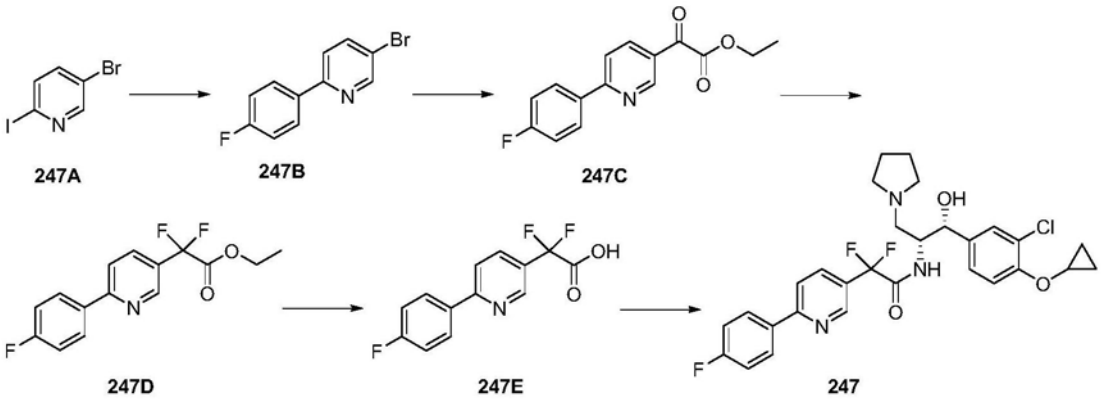
[1595] 实施例246

[1596] 

243A C 246

[1597] 于10℃将含于DMF(5mL)的化合物243A(100mg,0.36mmol)、HATU(205mg,0.54mmol),以及中间体C(107mg,0.36mmol)的混合物搅拌达18h。用制备型HPLC纯化该混合物以提供化合物246。LC-MS(ESI)m/z:559[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)1.73-1.74(m,4H),2.54-2.61(m,5H),2.66-2.71(m,1H),4.13(s,3H),4.27-4.31(m,5H),4.78(d,J＝2.8Hz,1H),6.76(s,1H),6.83(dd,J＝11.2,1.2Hz,1H),7.52(dd,J＝8.4,1.2Hz,1H),7.79-7.92(m,5H),8.05(s,1H),8.11(s,1H),8.66(d,J＝9.6Hz,1H)。

[1598] 实施例247

[1599] 

247A 247B 247C 247D 247E 247

[1600] 将含于二噁烷(600mL)和水(80mL)的化合物247A(14.2g,50mmol)、化合物(4-氟代苯基)硼酸(7.7g,55mmol)、Pd(dppf)Cl_2(2.05g,2.5mmol)和K_2CO_3(20.7g,150mmol)的混合物加热回流达2h。添加乙酸乙酯(500mL)。将有机层用水(50mL)、饱和的碳酸氢钠溶液(100mL)和盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供粗制品化合物。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从5％至10％v/v)上快速柱层析纯化粗制品以提供化合物247B。

[1601] 于-76℃在氮下向化合物247B(2.51g,10mmol)的THF(20mL)溶液中逐滴添加n-BuLi(4.4mL,2.4M含于己烷,11mmol)。于-76℃将反应混合物搅拌达15分钟。于-60℃在氮下将反应物加入到草酸二乙酯(4.7mL,35mmol)的THF(10mL)溶液中达30分钟。将反应混合物用饱和的NH_4Cl溶液(10mL)和水(50mL)淬灭并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水清洗(25mL),在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及蒸发以提供粗制品化合物。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从5％至10％v/v)上快速柱层析纯化该粗制品以提供化合物247C。

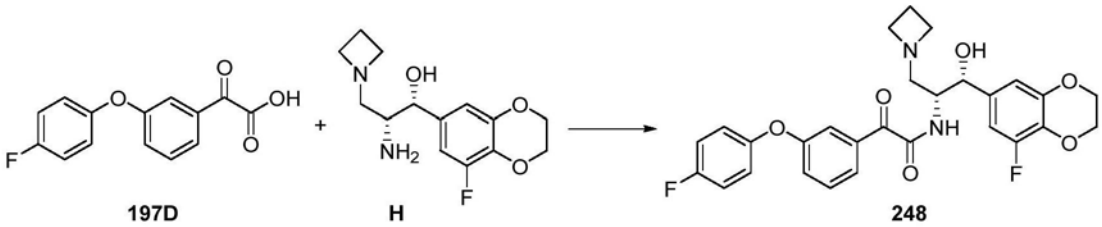
[1602] 向化合物247C(445mg,1.64mmol)的干二氯甲烷(10mL)溶液中添加DAST(0.55mL,

4.09mmol)。于25℃将混合物搅拌达14个小时。反应完成之后，添加二氯甲烷(35mL)。将有机层用水(20mL)、饱和的碳酸氢钠溶液(20mL)和盐水(20mL)清洗，在无水硫酸钠之上干燥，以及浓缩以提供粗制品化合物。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯，从10％至20％v/v)上快速柱层析纯化该粗制品以提供化合物247D。

[1603] 向化合物247D(458mg，1.57mmol)的THF/水/MeOH(9mL，1:1:1，v/v)溶液中添加LiOH.H_2O(98mg，2.35mmol)。于28℃将混合物搅拌达1h。反应完成之后，用2N HCl将其调节至pH 6。将反应混合物在真空中浓缩。将粗制品冻干以提供化合物247E。

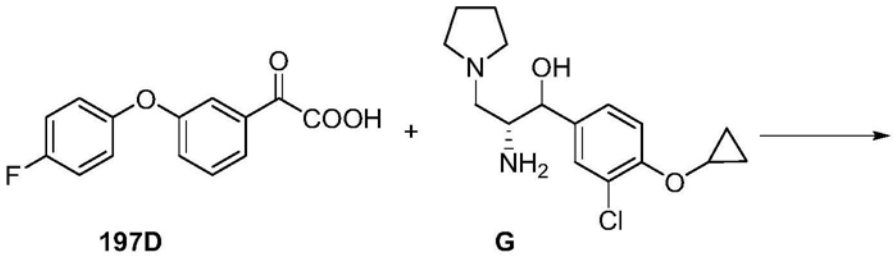
[1604] 于25℃将含于二氯甲烷(15mL)和DMF(2mL)的化合物247E(88mg，0.33mmol)、中间体G(128mg，0.41mmol)、EDCI.HCl(96mg，0.49mmol)，以及HOBt(67mg，0.49mmol)的混合物搅拌达5h。将其用水(20mL)处理，用二氯甲烷(20mL x 3)萃取，在无水硫酸钠之上干燥，在真空中浓缩，以及用制备型HPLC纯化以提供化合物247。LC-MS(ESI)m/z:560$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz):δ(ppm)0.65-0.68(m,4H),2.12-2.15(m,4H),3.00-3.02(m,2H),3.38-3.45(m,2H),3.53-3.62(m,2H),3.75-3.82(m,2H),4.50-4.52(m,1H),4.94-4.96(d,J＝2.8Hz,1H),7.07(s,2H),7.20(t,J＝8.8Hz,2H),7.32-7.34(m,1H),7.65-7.71(m,2H),8.00-8.04(m,2H),8.68(s,1H)。

[1605] 实施例248

[1606] 

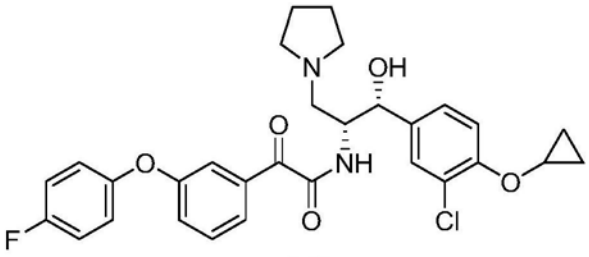
[1607] 于10℃将含于DMF(5mL)的化合物197D(52mg，0.20mmol)、中间体H(63mg，0.20mmol)，以及HATU(119mg，0.30mmol)的混合物搅拌达3h。用制备型HPLC纯化该混合物以提供化合物248。LC-MS(ESI)m/z:525$[M+H]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz):δ(ppm)2.34-2.46(m,1H),2.55-2.66(m,1H),3.34(s,1H),3.41-3.47(m,1H),3.56(dd,J＝8,12Hz,1H),4.07-4.15(s,5H),4.22-4.29(m,3H),4.85(s,1H),6.62-6.63(m,2H),6.66-7.02(m,4H),7.13(d,J＝8Hz,1H),7.31(t,J＝8Hz,1H),7.52(t,J＝8Hz,2H)。

[1608] 实施例249



197D G

[1609]

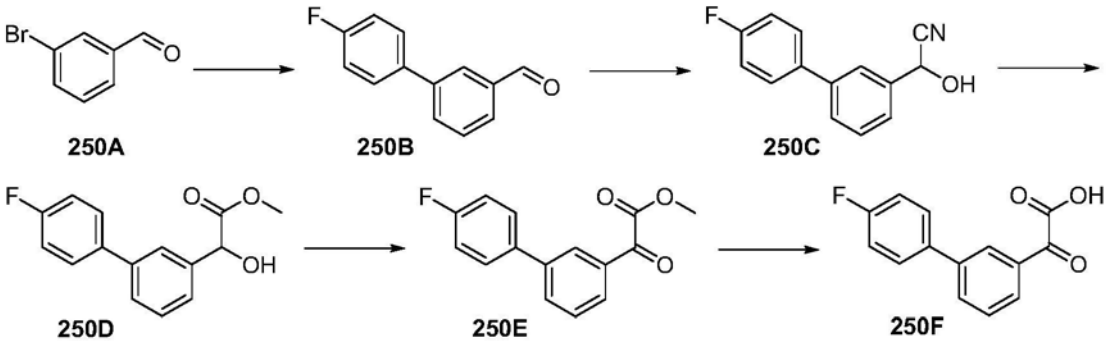


249

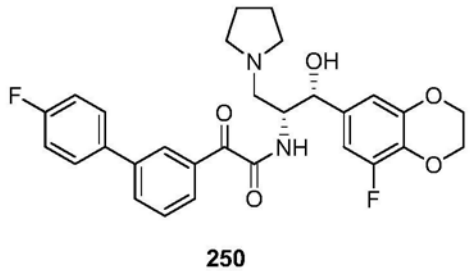
[1610] 向含于DMF(5mL)的化合物197D(130mg,0.5mmol)和中间体G(148mg,0.5mmol)的混合物中添加HATU(380mg,1mmol)。室温下搅拌反应混合物过夜。将所得的溶液用盐水(30mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩。使用洗脱剂(含于水的甲醇,从10%至50%v/v),用反相色谱法将残余物纯化以提供化合物249。LC-MS(ESI)m/z:553[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)0.67-0.68(m,2H),0.81-0.82(m,2H),1.63-1.69(m,4H),2.462-2.468(m,2H),2.56-2.63(m,4H),3.91-3.92(m,1H),4.21-4.25(m,1H),4.80(s,1H),5.69(s,1H),7.11-7.13(m,2H),7.27-7.54(m,9H),8.64-8.66(d,J=8.6Hz,1H)。

[1611] 实施例250

[1612]



250A 250B 250C 250D 250E 250F



250

[1613] 于120℃在氮气氛下将化合物250A(5.0g,27mmol)、4-氟苯硼酸(4.92g,35.13mmol)、[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(1.19g,1.62mmol)、碳酸钾(11.2g,81.07mmol)、水(38mL)和1,4-二噁烷(38mL)的混合物搅拌达6h。冷却之后,添加水(20mL),以及用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取该混合物。清洗合并的有机层直到中性并在无水硫酸钠之上干燥。在真空中去除溶剂之后,用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从5%至10%v/v)上快速柱层析纯化粗制品以提供化合物250B。

[1614] 向化合物250B(3.0g,14.98mmol)的水(40mL)溶液中添加焦亚硫酸钠(2.85g,14.98mmol)。室温下搅拌反应混合物达1h。这之后,小心地添加NaCN(1.47g,29.97mmol)。将该混合物搅拌达12h并用乙酸乙酯(100mL)处理。将所得的双相性混合物转移至分液漏斗中。分离层并将有机相用水(20mL)和盐水(20mL)清洗。将有机相在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及在真空中浓缩以提供粗制品,其用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从20%至40%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物250C。

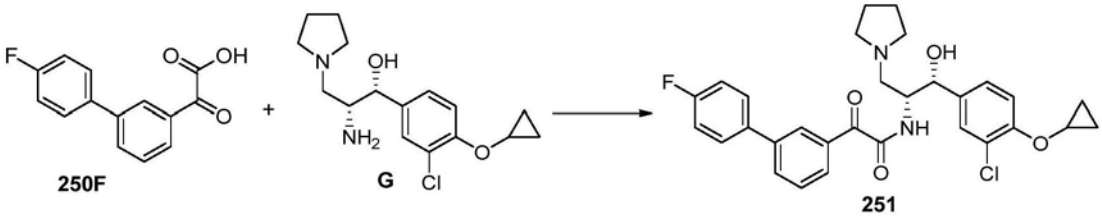
[1615] 于0℃用缓流HCl(气体)(在con.H_2SO_4之上干燥)对化合物250C(2.5g,11mmol)的甲醇(25mL)溶液鼓泡达6h。将反应混合物用水(20mL)稀释并室温下搅拌达2h。将NaOH(2M)的水性溶液逐滴添加到反应混合物中直到将pH调节至7。将该混合物用二氯甲烷(50mL x 3)萃取并用水(50mL)和盐水(50mL)清洗。将合并的有机相在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供粗制品。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从15%至20%v/v)上快速柱层析纯化粗制品化合物以提供化合物250D。

[1616] 于0℃向化合物250D(2.3g,8.84mmol)的二氯甲烷(30mL)溶液中添加1,2-苯碘酰-3(1H)-酮(2.41g,9.72mmol)。于这种温度下将混合物搅拌达4h。这之后,将反应溶液用饱和的氯化铵溶液(10mL)淬灭并用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取。将有机相用水(20mL)和盐水(20mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供粗制品。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从5%至10%v/v)上快速柱层析纯化原油以提供化合物250E。

[1617] 于0℃向化合物250E(1.80g,6.97mmol)的THF(20mL)溶液中添加含于水(14mL)的$LiOH.H_2O$(335mg,7.98mmol)。室温下将混合物搅拌达1h。将反应混合物用冰水(10mL)处理并用乙酸乙酯(50mL)萃取。将水层用稀释的HCl调节至pH 2并用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩。用石油醚清洗所得的固体并滤出以提供化合物250F。

[1618] 于0℃将含于二氯甲烷(3mL)和DMF(3mL)的化合物250F(110mg,0.45mmol)、中间体C(146mg,0.49mmol),以及HATU(205mg,0.54mmol)的混合物搅拌达4h。将该混合物在真空中浓缩并用制备型HPLC纯化所得的残余物以提供作为白色固体的粗制品。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,30%v/v)上制备型TLC纯化进一步粗制固体以提供化合物250。LC-MS(ESI)m/z:523$[M+H]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz):δ(ppm)1.82-1.85(m,4H),2.72-2.78(m,4H),2.99-3.03(m,2H),4.23-4.31(m,5H),5.05(d,J=2.1,1H),6.70(s,1H),6.74(dd,J=11.3,1.9Hz,1H),7.15(t,J=8.7Hz,3H),7.42-7.59(m,3H),7.79(d,J=8.3,1H),8.20(d,J=6.7,1H),8.44(s,1H)。手性分离情况:n-己烷(0.1%DEA):EtOH(0.1%DEA)=30:60,柱:OD-H(250*4.6mm 5μm),滞留时间:4.09min。

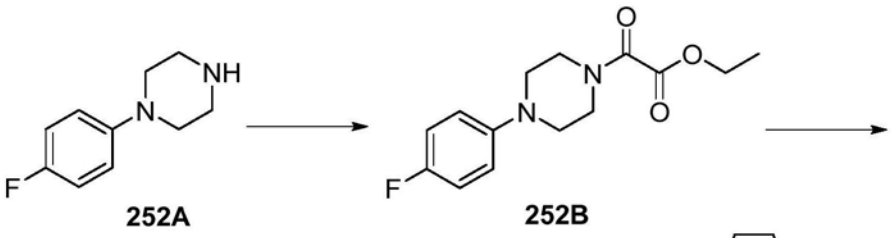
[1619] 实施例251

[1620] 

[1621] 于0℃将含于二氯甲烷(3mL)和DMF(3mL)的化合物250F(130mg,0.53mmol)、中间体G(182mg,0.58mmol),以及HATU(304mg,0.79mmol)的混合物搅拌达4h。将该混合物在真空中

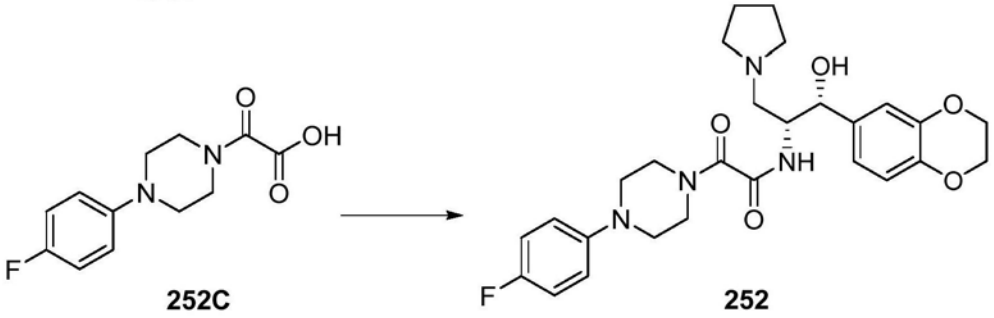
浓缩并用制备型HPLC纯化以提供作为黄色固体的粗制品。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯，30％v/v)上制备型TLC进一步纯化粗制固体以提供化合物251。LC-MS(ESI)m/z:537[M+H]$^+$；^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz):δ(ppm)0.71(dd,J＝10.7,4.5Hz,4H),1.89(s,1H),2.08(s,4H),3.12(s,2H),3.48-3.71(m,2H),3.83-3.94(m,3H),4.55(s,1H),5.07(s,1H),7.08-7.12(m,2H),7.15-7.23(m,2H),7.35(d,J＝1.8Hz,1H),7.38-7.49(m,3H),7.71(d,J＝7.9Hz,1H),7.81(d,J＝7.8Hz,1H),7.94(d,J＝9.6Hz,1H),8.12(s,1H)。

[1622] 实施例252



252A 252B

[1623]



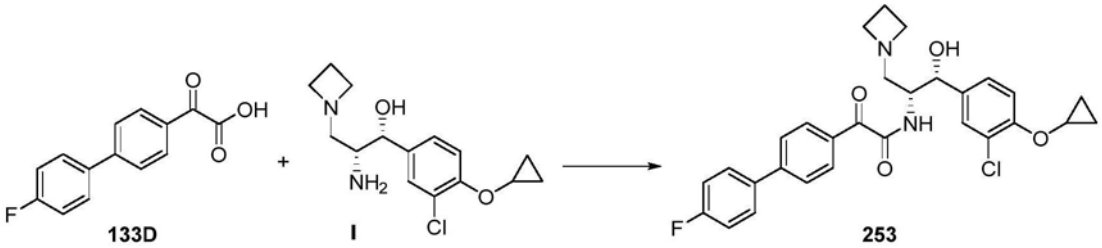
252C 252

[1624] 向含于二氯甲烷(100mL)的化合物252A(1.8g,0.01mol)和三乙胺(3g,0.03mol)的混合物中添加乙基2-氯代-2-氧代乙酸酯(2.1g,0.015mol)。室温下将混合物搅拌达约2h直到通过薄层色谱分析将其完成。将所得的混合物用盐水(100mL)清洗，在无水硫酸钠之上干燥，过滤，以及浓缩。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯，从10％至50％v/v)上快速柱层析纯化残余物以提供化合物252B。

[1625] 向化合物252B(2.8g,0.01mol)的乙醇/水(40mL/10mL)溶液中添加LiOH.H_2O(840mg,0.02mol)。室温下将混合物搅拌达约2h直到通过薄层色谱分析将其完成。用水性HCl溶液(1.0N,40mL)使反应混合物酸化至pH2并用乙酸乙酯(30mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)清洗，在无水硫酸钠之上干燥，过滤，以及浓缩以提供化合物252C。

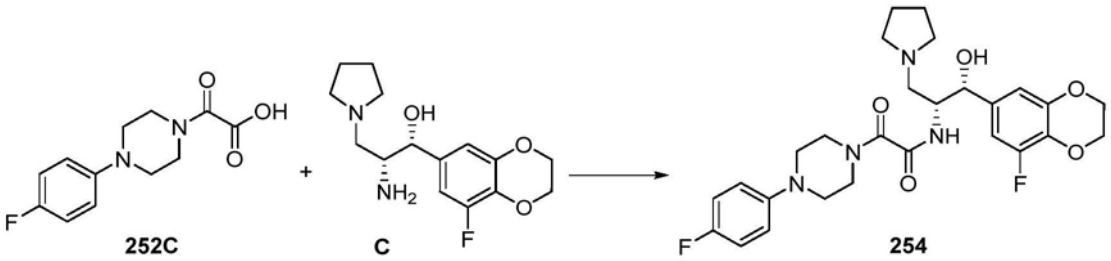
[1626] 向含于DMF(5mL)的化合物252C(126mg,0.5mmol)和中间体A(139mg,0.5mmol)的混合物中添加HATU(380mg,1mmol)。室温下搅拌反应混合物过夜。将所得的溶液用盐水(30mL)清洗，在无水硫酸钠之上干燥，过滤，以及浓缩。使用洗脱剂(含于水的甲醇，从10％至55％v/v)，用反相色谱法将残余物纯化以提供化合物252。LC-MS(ESI)m/z:513[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz):δ(ppm)1.83-1.84(m,4H),2.68-2.72(m,5H),2.88-2.94(m,2H),3.03-3.06(m,2H),3.09-3.14(m,1H),3.33-3.37(m,2H),3.58-.366(m,1H),3.75-3.81(m,1H),4.20-4.21(m,4H),4.37-4.39(m,1H),4.84-4.85(m,1H),6.79-6.81(m,1H),6.86-6.88(m,1H),6.96(s,1H),7.01-7.04(m,4H)；

[1627] 实施例253

[1628] 

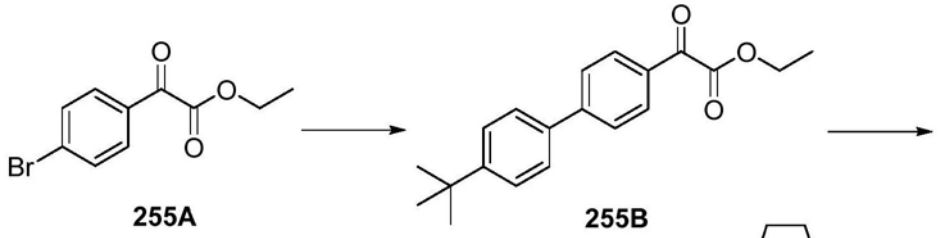
[1629] 室温下将含于DCM(20mL)的化合物133D(146mg,0.60mmol)、EDCI(193mg,0.90mmol)、HOBt(119mg,0.9mmol)和中间体I(178mg,0.60mmol)的混合物搅拌过夜。将反应混合物用水(50mL)处理,用DCM(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物253。LC-MS(ESI)m/z:523.1[M+H]$^+$,^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz):δ(ppm)0.71-0.84(m,4H),2.45-2.66(m,2H),3.57-3.67(m,2H),3.84-3.86(m,1H),4.21-4.36(m,5H),4.55-4.57(m,1H),4.98(d,J=2.4Hz,1H),7.21-7.28(m,2H),7.35-7.40(m,2H),7.52(s,1H),7.64-7.67(m,4H),7.73-7.77(m,2H)。

[1630] 实施例254

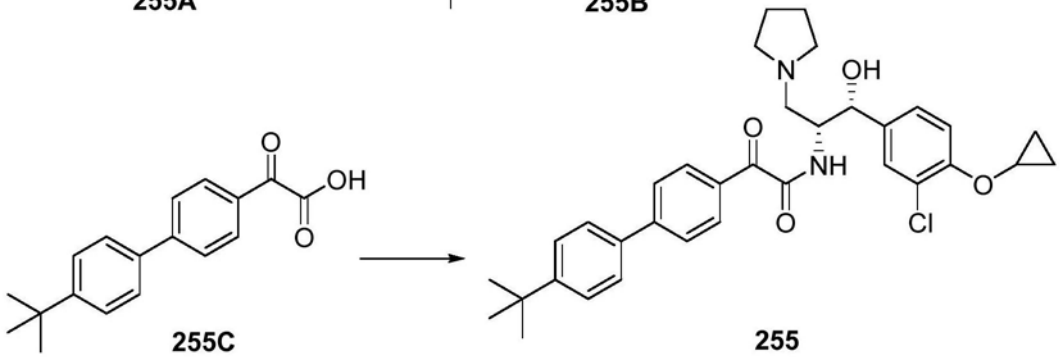
[1631] 

[1632] 向含于DMF(5mL)的化合物252C(126mg,0.5mmol)和中间体C(150mg,0.5mmol)的混合物中添加HATU(380mg,1mmol)。室温下搅拌反应混合物过夜。将所得的溶液用盐水(30mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩。使用洗脱剂(含于水的甲醇,从10%至55%v/v),用反相色谱法将所得的残余物纯化以提供化合物254。LC-MS(ESI)m/z:531[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)1.86-2.01(m,4H),2.87-3.84(m,14H),4.27(s,4H),4.40-4.43(m,1H),4.47(s,1H),6.73(s,1H),6.80-6.81(m,1H),6.83-6.85(m,2H),7.06-7.18(m,2H),8.68(d,J=9.6Hz,1H),9.83(brs,1H)。

[1633] 实施例255



[1634]



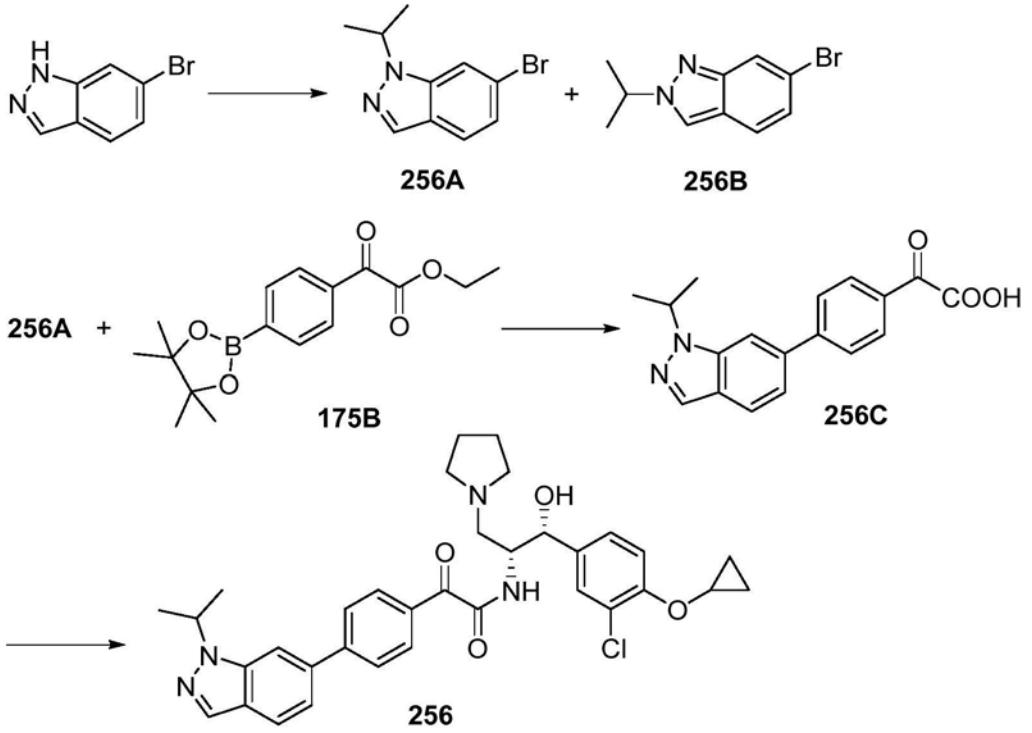
[1635] 于100℃在氮下将含于甲苯(10mL)的化合物255A(0.72g,2.8mmol)、K_3PO_4(1.78g,8.4mmol)、(4-(叔-丁基)苯基)硼酸(0.5g,2.8mmol),以及Pd(dppf)Cl_2(20mg,0.28mmol)的混合物搅拌达16h。将该混合物冷却至25℃,用乙酸乙酯(50mL)稀释,用水(20mL x 2)和盐水(20mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从0%至10%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物255B。

[1636] 于0℃将含于THF(5mL)和水(2mL)的化合物255B(0.45g,1.5mmol)和LiOH·H_2O(0.09g,2.2mmol)的混合物搅拌达2h。将该混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释,用水(10mL x 2)和盐水(10mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及使用洗脱剂(含于水的甲醇,从0%至100%v/v),用反相色谱法纯化以提供化合物255C。

[1637] 于25℃将含于二氯甲烷(5mL)的化合物255C(0.1g,0.35mmol)、HATU(0.2g,0.5mmol),以及中间体G的混合物搅拌达16h。将该混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释,用水(10mL x 2)和盐水(10mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用制备型HPLC纯化以提供化合物255。LC-MS(ESI)m/z:575$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):$\ddot{a}$(ppm)0.67-0.68(m,2H),0.82-0.83(m,2H),1.33(s,9H),1.88-1.90(m,2H),2.04(s,2H),3.13-3.23(m,2H),3.48-3.56(m,4H),3.93(s,1H),4.54-4.59(m,1H),4.88(s,1H),6.05(s,1H),7.36-7.44(m,3H),7.53-7.56(m,2H),7.68-7.77(m,6H),8.78-8.81(m,1H),9.36(s,1H)。

[1638] 实施例256

[1639]

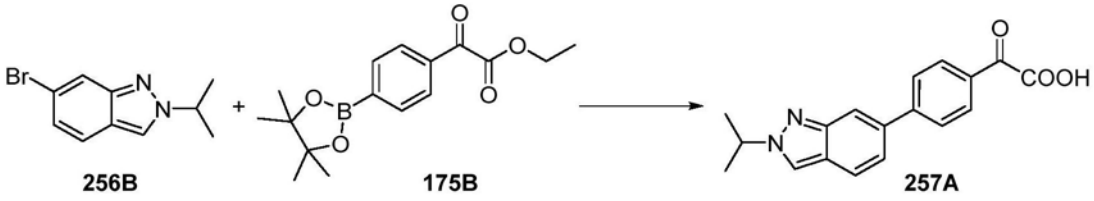


[1640] 向含于DMF(30mL)的6-溴吲唑(3.2g,16.2mmol)中添加冰浴冷却的氢化钠(60％含于矿物,712mg,17.8mmol)。室温下将混合物搅拌达30min。室温下添加化合物2-碘丙烷(8.3g 48.6mmol)。室温下搅拌反应混合物达1h,用饱和的水性氯化铵溶液(30mL)淬灭,以及用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从0％至1％v/v)上快速柱层析纯化得到化合物256A和化合物256B。

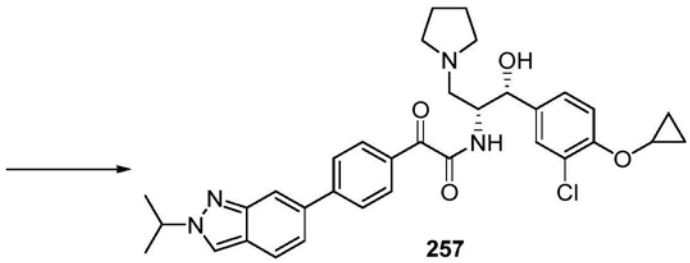
[1641] 于100℃在氮下将含于二噁烷(20mL)和水(20mL)的化合物256A(1.0g,4.2mmol)、化合物175B(1.28g,4.2mmol)、Pd(dppf)Cl_2(171mg,0.21mmol),以及K_2CO_3(1.74g,12.6mmol)的混合物搅拌达3.5h。将反应混合物冷却至室温并通过celite过滤。将滤出物用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取。用水性HCl溶液(1N)使水层酸化至pH 3并用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取。将合并的有机层用水(100mL x 2)和盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供化合物256C。

[1642] 于10℃将含于DMF(5mL)的化合物256C(100mg,0.32mmol)、HATU(182mg,0.48mmol),以及中间体G(99mg,0.32mmol)的混合物搅拌达18h。将该混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释,用水(50mL x 2)和盐水(50mL)清洗,以及在无水硫酸钠之上干燥。蒸发之后,用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物256。LC-MS(ESI)m/z:601$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)0.63-0.85(m,4H),1.52(dd,J＝6.4,1.6Hz,6H),1.89-2.05(m,4H),3.13-3.25(m,2H),3.41-3.58(m,4H),3.93-3.98(m,1H),4.57-4.62(m,1H),4.91(s,1H),5.12-5.18(m,1H),6.10(s,1H),7.37(dd,J＝8.4,1.6Hz,1H),7.43-7.48(m,2H),7.52(dd,J＝8.4,1.2Hz,1H),7.78(d,J＝8.4Hz,2H),7.89(d,J＝8.8Hz,3H),8.09(s,1H),8.14(s,1H),8.84(d,J＝9.6Hz,1H),9.59(brs,1H)。

[1643] 实施例257



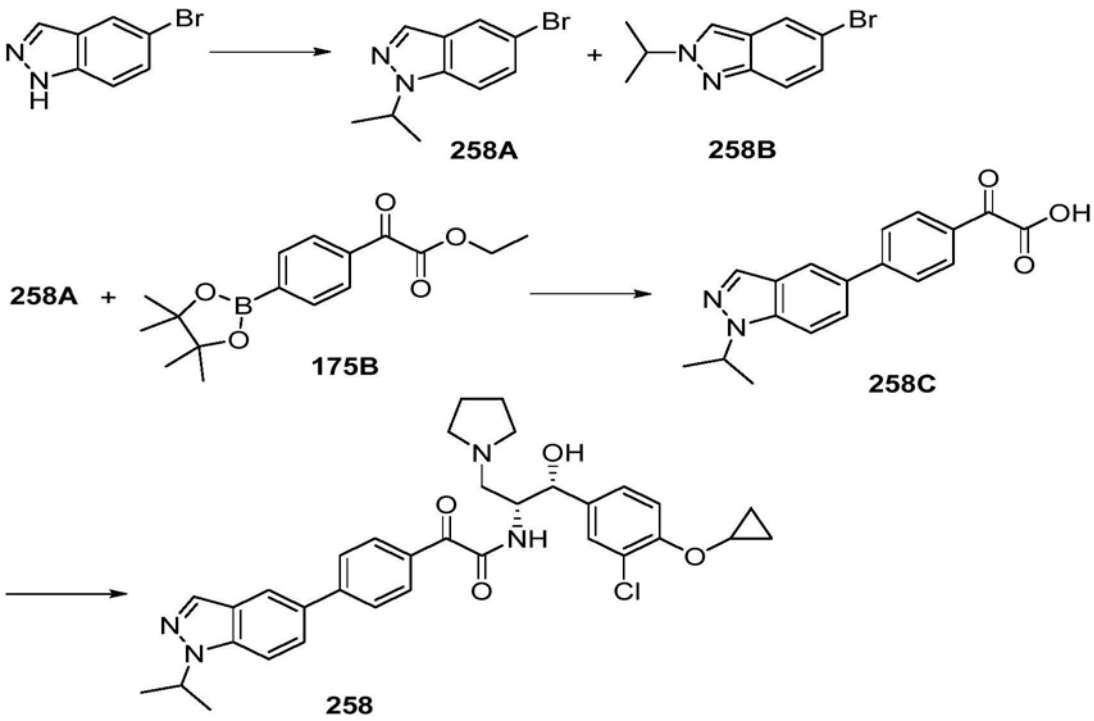
[1644]



[1645] 于100℃在氮下将含于二噁烷(10mL)和水(10mL)的化合物175B(500mg,2.1mmol)、化合物256B(638mg,2.1mmol)、Pd(dppf)Cl_2(92mg,0.11mmol),以及K_2CO_3(869mg,6.3mmol)的混合物搅拌达3.5h。将反应混合物冷却至室温并通过celite过滤。将滤出物用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取。用水性HCl溶液(1N)使水层酸化至pH 3并用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取。将合并的有机层用水(100mL x 2)和盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供化合物257A。

[1646] 于10℃将含于DMF(5mL)的化合物257A(100mg,0.32mmol)、HATU(182mg,0.48mmol),以及中间体G(99mg,0.32mmol)的混合物搅拌达18h。将该混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释,用水(50mL x 2)和盐水(50mL)清洗,以及在无水硫酸钠之上干燥。蒸发之后,用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物257。LC-MS(ESI)m/z:601$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)0.68-0.84(m,4H),1.58(d,J=6.4Hz,6H),1.89-2.04(m,4H),3.09-3.22(m,2H),3.43-3.58(m,4H),3.93-3.97(m,1H),4.56-4.61(m,1H),4.84-4.92(m,2H),6.08-609(m,1H),7.35-7.38(m,1H),7.41-7.46(m,3H),7.75-7.77(m,2H),7.82-7.85(m,3H),8.01(s,1H),8.48(s,1H),8.83(d,J=10.0Hz,1H),9.65(brs,1H)。

[1647] 实施例258

[1648] 

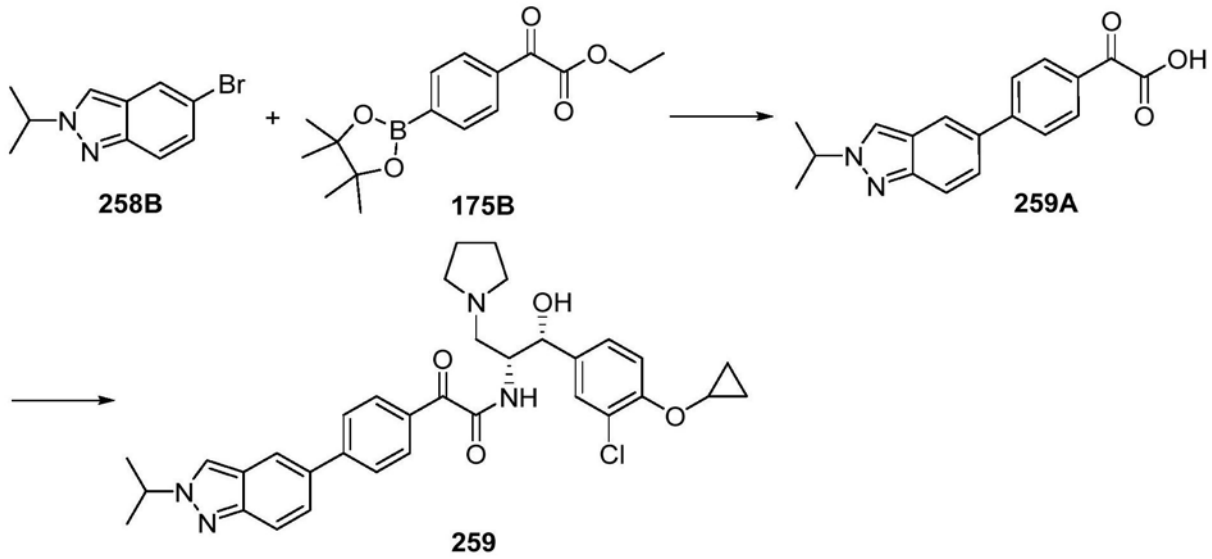
[1649] 室温下向5-溴代-1H-吲唑(5.91g,30mmol)的无水DMF(100mL)溶液中添加2-溴代丙烷(8.67g,70.5mmol)和碳酸铯(29.2g,90mmol)。室温下搅拌反应混合物达3h之后,添加2N盐酸直到达到中性pH。将水层用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(100mL x 2)清洗并在无水硫酸钠之上干燥。过滤之后,在真空中去除溶剂并用硅胶上快速柱层析纯化残余物以提供化合物258A和化合物258B。

[1650] 在氮下向化合物258A(180mg,0.75mmol)的1,4-二噁烷(15mL)溶液中添加化合物175B(250mg,0.825mmol)、Pd(dppf)Cl_2(30mg,0.0375mmol)、碳酸钾(310mg,2.25mmol)和水(1mL)。于100℃将反应混合物搅拌达2个小时。将所得的混合物冷却至25℃。将沉淀的固体过滤并干燥以提供化合物258C。

[1651] 向化合物258C(45mg,0.146mmol)的DMF(3mL)溶液中添加中间体G(45mg,0.146mmol)和HATU(83mg,0.219mmol)。于20℃将反应混合物搅拌达10h。用制备型HPLC纯化该混合物以收获产物化合物258。LC-MS(m/z)601$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(丙酮-d_6,400MHz):δ(ppm)0.71-0.72(m,2H),0.82-0.84(m,2H),1.57(s,3H),1.58(s,3H),2.05-2.25(m,4H),3.45-3.60(m,2H),3.82-4.15(m,5H),4.92-4.97(m,1H),5.02-5.09(m,1H),5.20-5.21(m,1H),5.47-5.50(m,1H),7.42-7.44(m,2H),7.51-7.52(m,1H),7.79-7.83(m,4H),7.97-7.99(m,2H),8.12-8.16(m,2H),8.19-8.21(m,1H),8.94(brs,1H)。

[1652] 实施例259

[1653]



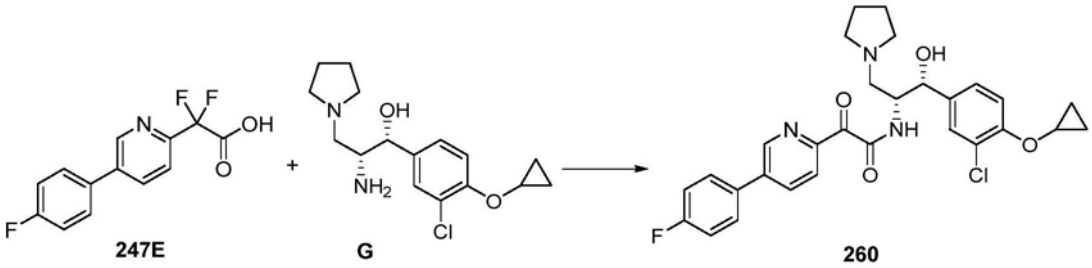
258B 175B 259A 259

[1654] 在氮下向化合物258B(180mg,0.75mmol)的1,4-二噁烷(15mL)溶液中添加化合物175B(250mg,0.825mmol)、Pd(dppf)Cl_2(30mg,0.0375mmol)、碳酸钾(310mg,2.25mmol)和水(1mL)。于100℃将反应混合物搅拌达2个小时。将所得的混合物冷却至25℃。将沉淀的固体过滤并干燥以提供化合物259A。

[1655] 向化合物259A(74mg,0.24mmol)的DMF(3mL)溶液中添加中间体G(74mg,0.24mmol)和HATU(136mg,0.36mmol)。于20℃将反应混合物搅拌达10h。用制备型HPLC纯化该混合物以收获产物化合物259。LC-MS(m/z)601$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(丙酮-d_6,400MHz):δ(ppm)0.70-0.72(m,2H),0.79-0.84(m,2H),1.68(s,3H),1.70(s,3H),2.05-2.13(m,2H),2.26-2.28(m,2H),3.43-3.56(m,2H),3.85-3.91(m,3H),4.06-4.09(m,2H),4.93-5.01(m,2H),5.20-5.21(m,1H),7.39-7.46(m,2H),7.51-7.52(m,1H),7.75-7.82(m,4H),7.97-7.99(m,2H),8.16-8.21(m,2H),8.58-8.59(m,1H),8.82(brs,1H)。

[1656] 实施例260

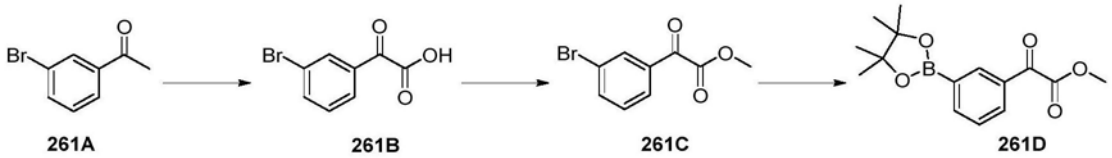
[1657]



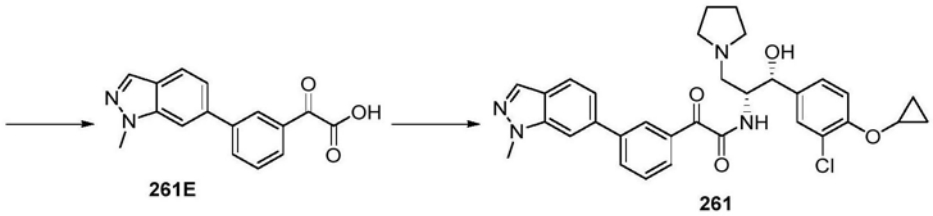
247E G 260

[1658] 向含于THF(10mL)和DMF(2mL)的化合物247E(100mg,0.3mmol)的混合物中添加EDCI(106mg,0.55mmol)、HOBt(74mg,0.55mmol)和中间体G(115mg,0.37mmol)。于25℃将该混合物搅拌达15个小时。将其用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水清洗(25mL),在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供粗制品化合物。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物260。LC-MS(ESI)m/z:538$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz):δ(ppm)0.61-0.75(m,4H),2.06-2.20(m,4H),3.22-3.28(m,2H),3.56-3.80(m,5H),4.61-4.64(m,1H),4.94(s,1H),7.21-7.31(m,4H),7.41(d,J=1.6Hz,1H),7.72(d,J=8.0Hz,1H),7.77-7.80(m,2H),8.19(dd,J=8.0,2.0Hz,1H),8.82(s,1H)。

[1659] 实施例261



[1660]



[1661] 于100℃将含于吡啶(50mL)的化合物261A(6.00g,30.15mmol)和SeO_2(5.02g,45.22mmol)的悬浮液搅拌达16h。将其过滤以去除所得的固体并将滤出物蒸发以去除吡啶。将残余物溶解于水性NaOH溶液(5%w/w,200mL)并用二乙基醚(100mL x 2)萃取。用con.HCl将水相调节至pH 1以形成固体,将其过滤并干燥以提供化合物261B。

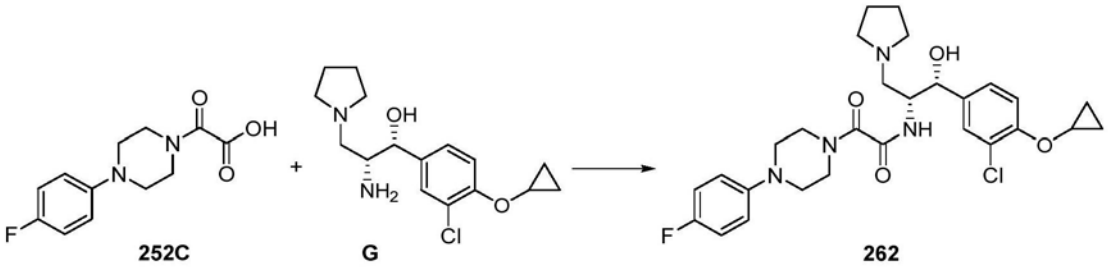
[1662] 于80℃将含于甲醇(50mL)的化合物261B(3.00g,13.22mmol)和浓缩的H_2SO_4(1mL)的混合物搅拌达16。蒸发之后,将残余物用乙酸乙酯(200mL)稀释,用水(200mL)和盐水(200mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从0%至10%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物261C。

[1663] 于90℃在氮下将含于二噁烷(50mL)的化合物261C(1.58g,6.53mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(1.82g,7.18mmol)、KOAc(1.92g,19.59mmol),以及$PdCl_2(PPh_3)_2$(229mg,0.33mmol)的混合物搅拌达16h。将其用乙酸乙酯(150mL)稀释,用水(200mL)和盐水(200mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及蒸发以提供化合物261D。

[1664] 于85℃在氮下将含于二噁烷(10mL)和水(2mL)的化合物261D(500mg,1.72mmol)、6-溴代-1-甲基-1H-吲唑(364mg,1.72mmol)、K_2CO_3(475mg,3.44mmol),以及$Pd(dppf)Cl_2$(70mg,0.09mmol)的混合物搅拌达16h。将该混合物冷却至室温并使用洗脱剂(含于水的甲醇,从0%至100%v/v),用反相色谱法纯化以提供化合物261E。

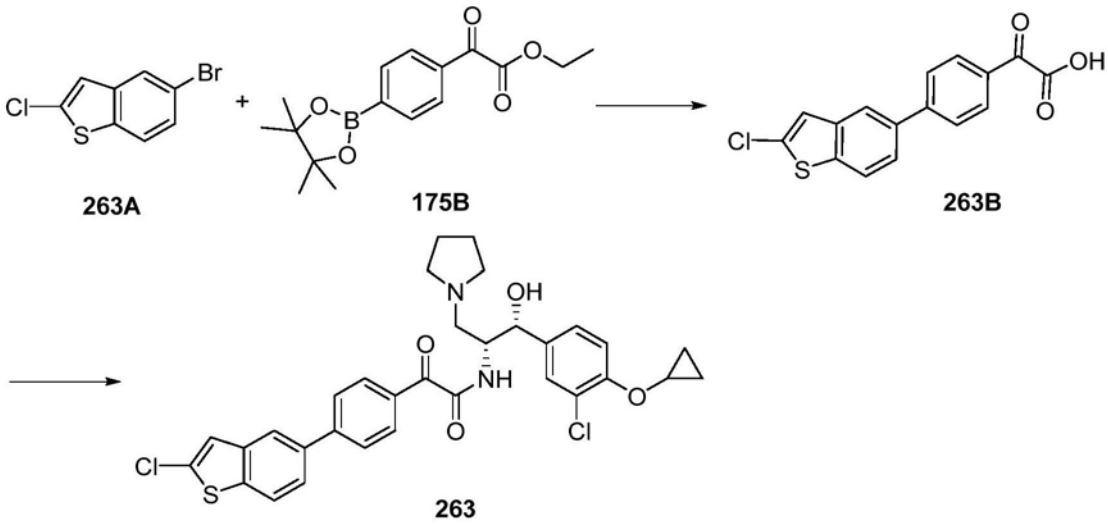
[1665] 室温下将含于DMF(5mL)的化合物261E(100mg,0.36mmol)、中间体G(111mg,0.36mmol),以及HATU(207mg,0.54mmol)的混合物搅拌达16h。将其用乙酸乙酯(120mL)稀释,用水(100mL)和盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用制备型HPLC纯化以收获化合物261。LC-MS(ESI)m/z:573$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)0.63-0.78(m,4H),1.87-2.03(m,4H),3.15(brs,2H),3.49-3.84(m,4H),4.12(s,4H),4.54(s,1H),4.86(s,1H),6.09(s,1H),7.34-7.68(m,6H),7.86-8.31(m,5H),8.81(s,1H),9.42(s,1H)。

[1666] 实施例262

[1667] 

[1668] 向含于DMF(5mL)的化合物252C(126mg,0.5mmol)和中间体G(160mg,0.5mmol)的混合物中添加HATU(380mg,1mmol)。室温下搅拌反应混合物过夜。将所得的溶液用二氯甲烷(50mL)稀释,用盐水(30mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩。使用洗脱剂(含于水的甲醇,从10%至55%v/v),用反相色谱法将所得的残余物纯化以提供化合物262。LC-MS(ESI)m/z:545[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)0.64-0.65(m,2H),0.81-0.82(m,2H),1.86-2.01(m,4H),2.80-3.65(m,14H),3.91-3.93(m,1H),4.47-4.48(m,1H),4.87-4.88(m,1H),6.04(br s,1H),6.94-6.96(m,2H),7.13-7.18(m,2H),7.68-7.84(m,3H),8.69(d,J=9.6Hz,1H),10.10(brs,1H)。

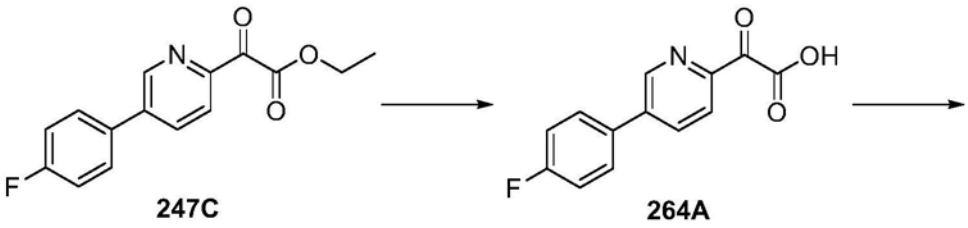
[1669] 实施例263

[1670] 

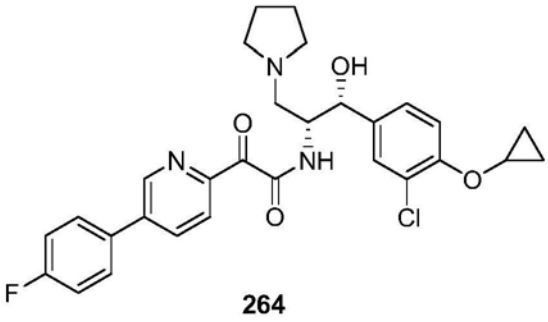
[1671] 于100℃在氮下将含于二噁烷(20mL)和水(4mL)的化合物263A(492mg,2mmol)、化合物175B(669mg,2.2mmol)、K_2CO_3(828mg,6mmol),以及Pd(dppf)Cl_2(50mg,0.07mmol)的混合物搅拌过夜。将溶液冷却至室温并用水性盐酸溶液(6N,1mL)调节至pH 6。用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取溶液。将有机层用水(50mL)和盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及蒸发以提供化合物263B。

[1672] 于25℃将含于二氯甲烷(10mL)和DMF(4mL)的化合物263B(156mg,0.5mmol)、HATU(342mg,0.9mmol),以及中间体G(155mg,0.5mmol)的混合物搅拌过夜。用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取溶液。将合并的有机相用水(50mL)和盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供残余物。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物263。LC-MS(ESI)m/z:609[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz):δ(ppm)0.66-0.85(m,4H),2.05-2.25(m,4H),3.42-3.90(m,7H),4.71-4.74(m,1H),5.00(s,1H),7.38-7.39(m,2H),7.42(s,1H),7.47-7.52(m,1H),7.73-7.76(m,5H),7.93-7.95(m,1H),8.08-8.09(m,1H)。

[1673] 实施例264



[1674]

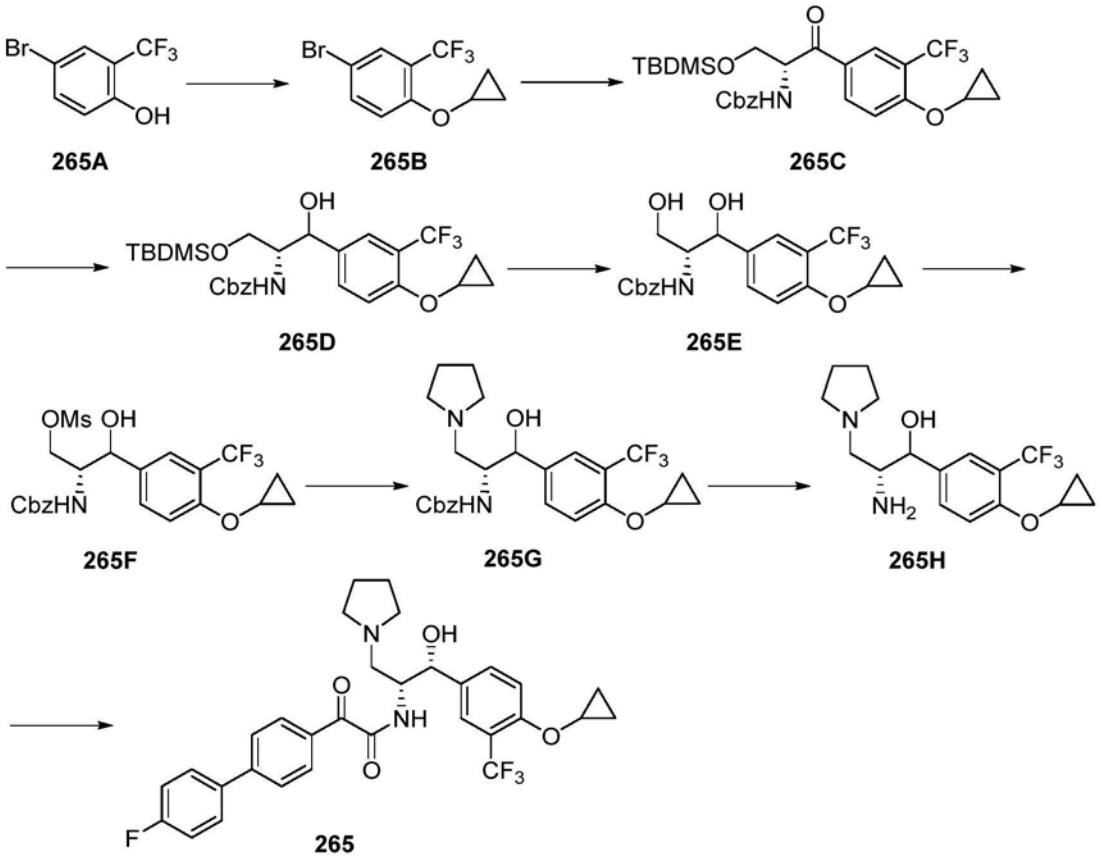


[1675] 向化合物247C(500mg,1.82mmol)的甲醇/水(10mL,1:1,v/v)溶液中添加LiOH.H_2O(153mg,3.64mmol)。于15℃将反应混合物搅拌达18h。反应完成之后,用水性HCl溶液(3N)将其调节至pH 6并在真空中浓缩以提供粗制品化合物。将该粗制品冻干以提供化合物264A。

[1676] 向含于二氯甲烷(5mL)的化合物264A(90mg,0.37mmol)的混合物中添加HATU(213mg,0.55mmol)和中间体G(115mg,0.37mmol)。于15℃将该混合物搅拌达18h。将其用水(20mL)处理并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供粗制品化合物。用制备型HPLC纯化该粗制品以提供化合物264。LC-MS(ESI)m/z:538$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)0.65-0.84(m,4H),1.87-2.08(m,4H),3.10-3.26(m,3H),3.62-3.72(m,3H),3.91-3.95(m,1H),4.50-4.55(m,1H),4.88(d,J=2.8Hz,1H),6.09(brs,1H),7.36-7.49(m,5H),7.91-7.94(m,2H),8.06(d,J=8.4Hz,1H),8.33(dd,J=8.0,2.0Hz,1H),8.99(d,J=2.0Hz,1H),9.13(d,J=9.2Hz,1H),9.53(brs,1H)。

[1677] 实施例265

[1678]



[1679] 向化合物265A(11.6g,48mmol)的1-甲基-2-吡咯烷酮(150mL)溶液中添加碳酸铯(33g,87mmol)和溴代环丙烷(16.5mL,1999mmol)。将混合物搅拌达24h同时保持内部温度在145℃和155℃之间。将反应冷却至环境温度之后,将深色的溶液用水(400mL)稀释并用含于石油醚的乙酸乙酯(15%v/v)的混合物(300mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(150mL x 4)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供作为棕色油的粗制品。用硅胶(石油醚)上快速柱层析纯化粗制品以提供化合物265B。

[1680] 在20分钟的时间段内在氮气氛下向维持于-70℃的化合物265B(6.79g,8.1mmol)的干THF(200mL)溶液中逐滴添加n-BuLi(2.5M含于己烷,9.76mL)。于-70℃将反应搅拌达40分钟之后,以将内部温度维持在-70℃和-50℃之间的速率将溶解于干THF(20mL)的中间体A4(3.2g,8.1mmol)缓慢地添加到冷溶液中。添加完成之后,将该溶液搅拌达1h。将反应用饱和的氯化铵溶液(400mL)淬灭并用乙酸乙酯(300mL x 3)萃取。将有机相用水(200mL)和盐水(200mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供粗制品化合物265C。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从5%至10%v/v)上快速柱层析纯化粗制品以提供化合物265C。

[1681] 在氮气氛下向化合物265C(5.95g,110mmol)的干THF(70mL)溶液中逐滴添加三仲丁基硼氢化锂(1.0M含于THF,23.7mL)同时保持温度在-90℃。添加完成之后,允许于这种温度下将该溶液搅拌达1h。将反应用饱和的氯化铵溶液(50mL)淬灭,用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取,用水(100mL)和盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供粗制品化合物。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,10%v/v)上快速柱层析纯化粗制品以提供化合物265D。

[1682] 于0℃向化合物265D(5.4g,10mmol)的THF(100mL)溶液中添加四丁基氟化铵(1.31g,5.0mmol)。室温下将混合物搅拌达12h。这之后,将反应混合物蒸发以去除四氢呋

喃。将该混合物用水(50mL)处理并用乙酸乙酯(150mL x 3)萃取。将合并的有机相用水(150mL)和盐水(150mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供粗制品化合物。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,20%v/v)上快速柱层析纯化粗制品以提供化合物265E。

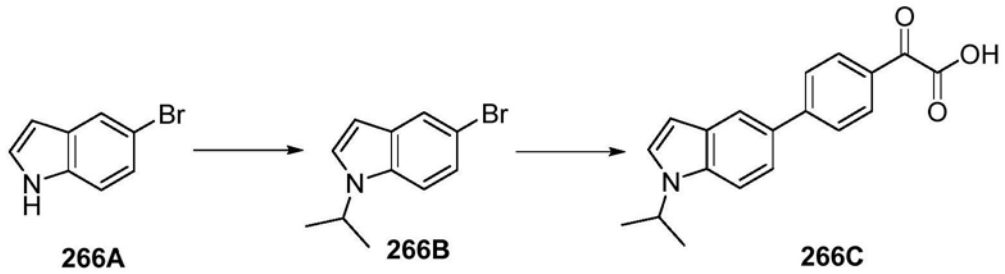
[1683] 向溶解于THF(50mL)的化合物265E(1.18g,2.78mmol)的溶液中添加三乙胺(866mg,8.5mmol)。将混合物冷却至-30℃,然后在15分钟的时间段内逐滴添加甲磺酰氯(389mg,3.41mmol)。添加完成之后,于-30℃将反应搅拌达1.5h,用水(50mL)稀释,以及用乙酸乙酯(150mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(150mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供化合物265F。

[1684] 向化合物265F(1.0g,1.98mmol)的THF(30mL)溶液中添加吡咯烷(2.3g,32mmol)。允许反应混合物加热至50℃达16h。将该混合物用水(100mL)稀释,用乙酸乙酯(150mL x 2)萃取,用盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供粗制品化合物。用硅胶(含于二氯甲烷的甲醇,5%v/v)上快速柱层析纯化粗制品以提供化合物265G。

[1685] 向化合物265G(100mg,0.21mmol)的乙醇(8mL)和水(2mL)溶液中添加$LiOH.H_2O$(56mg,1.33mmol)。加热混合物至80℃并搅拌达16h。然后将其用水(15mL)稀释并用二氯甲烷(50mL x 2)萃取。将合并的有机相用水(50mL)和盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供化合物265H。

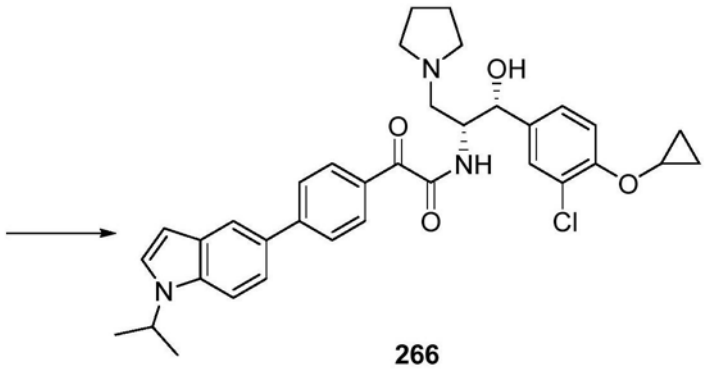
[1686] 室温下将含于DCM(15mL)的化合物265H(100mg,(0.21mmol)、HATU(95mg,0.25mmol),以及中间体C(40.8mg,0.17mmol)的混合物搅拌过夜。将反应混合物用水(20mL)处理,用DCM(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物265。LC-MS(ESI)m/z:571.2$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz):δ(ppm)0.66-0.82(m,4H),2.04-2.23(m,4H),3.23-3.26(m,1H),3.60-3.89(m,6H),4.72-4.76(m,1H),5.06(d,J=2.4Hz,1H),7.22-7.26(m,2H),7.47(d,J=8.8Hz,1H),7.65(s,1H),7.67-7.77(m,8H)。

[1687] 实施例266



266A 266B 266C

[1688]



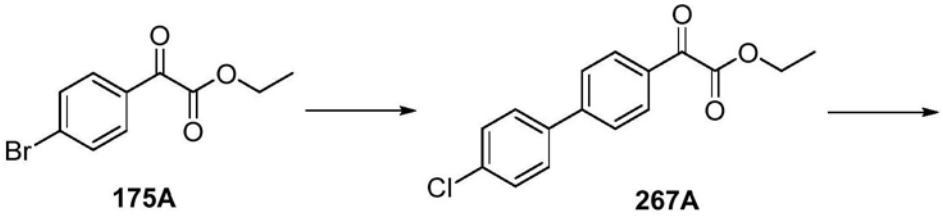
266

[1689] 于0℃向化合物266A(1.96g,10mmol)的DMF(50mL)溶液中添加氢化钠(60％悬浮于油中,800mg,20mmol)。于0℃将混合物搅拌达0.5h并于0℃添加2-碘丙烷(2.55g,15mmol)。室温下将所得的混合物搅拌过夜,用乙酸乙酯(100mL)稀释,用水(50mL x 3)和盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,10％v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物266B。

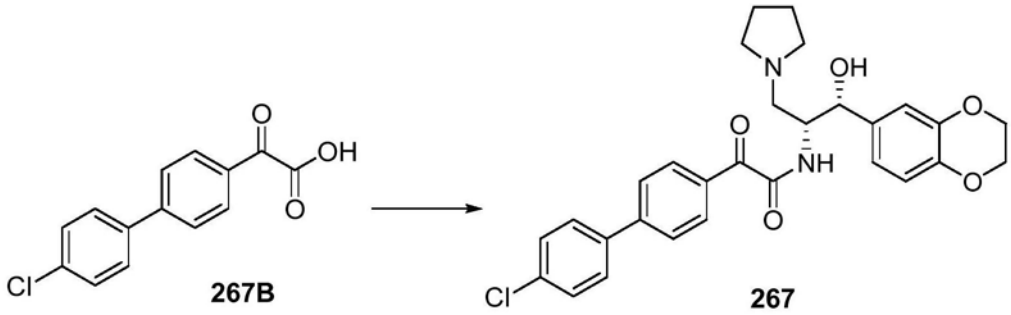
[1690] 于100℃在氮下将含于二噁烷(15mL)和水(2mL)的化合物266B(500mg,2.1mmol)、Pd(dppf)Cl_2(86mg,0.1mmol)、175B(638mg,2.1mmol),以及K_2CO_3(668mg,6.3mmol)的混合物搅拌过夜。将该混合物冷却至室温,浓缩,用水(50mL)稀释,以及用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取。用水性HCl溶液(1N)使水层酸化至pH 2并用二氯甲烷(10mL x 3)萃取。将二氯甲烷层在无水硫酸钠之上干燥并过滤以提供化合物266C/二氯甲烷溶液。化合物266C的二氯甲烷溶液不经进一步的纯化被直接用于下一步骤。

[1691] 向化合物266C的二氯甲烷(15mL,来自之前的步骤)溶液中添加中间体G(155mg,0.5mmol)和HATU(380mg,1mmol)。室温下将混合物搅拌过夜。用制备型HPLC纯化该混合物以提供化合物266。LC-MS(ESI)m/z:600$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)0.67-0.71(m,2H),0.81-0.86(m,2H),1.48(d,J＝6.4Hz,6H),1.88-1.92(m,2H),2.03-2.08(m,2H),3.13-3.24(m,2H),3.43-3.52(m,4H),3.93-3.97(m,1H),4.56-4.61(m,1H),4.79-4.86(m,1H),4.89-4.89(m,1H),6.04(brs,1H),6.56(d,J＝3.6Hz,1H),7.35-7.37(m,1H),7.42-7.46(m,2H),7.52-7.55(m,1H),7.59-7.59(m,1H),7.66-7.68(m,1H),7.72-7.74(m,2H),7.78-7.80(m,2H),7.69(d,J＝1.6Hz,1H),8.79(d,J＝9.2Hz,1H),9.34(brs,1H)。

[1692] 实施例267



[1693]

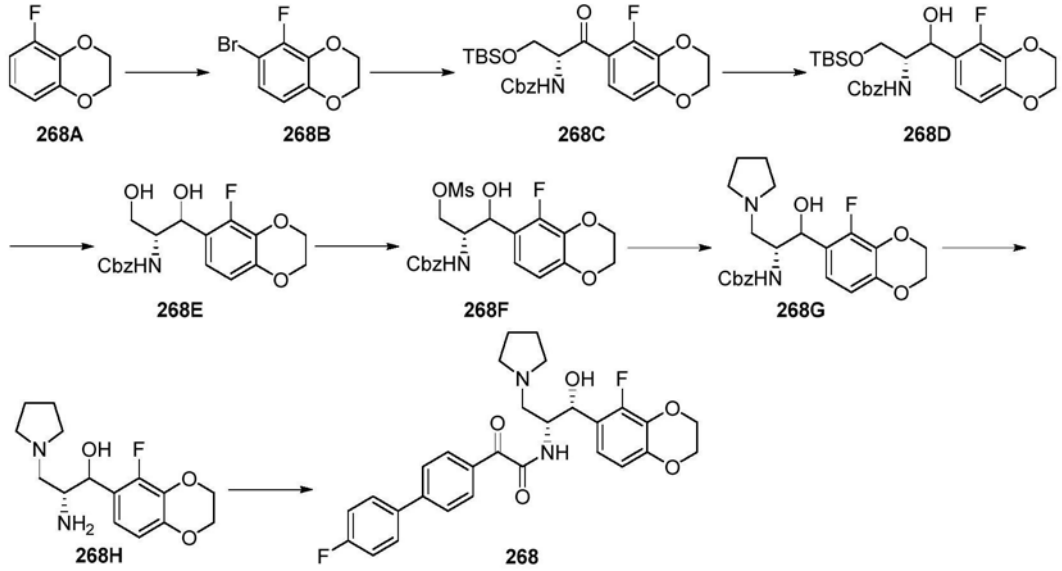


[1694] 向含于甲苯(80mL)的化合物175A(2.56g,0.01mol)、4-氯代苯基硼酸(2g,1.32mol),以及K_3PO_4(6.4g,0.03mol)的混合物中添加$Pd(PPh_3)_4$(1.156g,0.001mol)。于100℃在氮下将反应混合物搅拌过夜。将所得的混合物冷却至室温,用盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从10%至50%v/v)上快速柱层析纯化残余物以提供化合物267A。

[1695] 向化合物267A(2.9g,0.01mol)的乙醇/水(40mL/10mL)溶液中添加$LiOH.H_2O$(840mg,0.02mol)。室温下将混合物搅拌达约2h直到通过薄层色谱分析完成。用水性HCl溶液(1.0N,40mL)使反应混合物酸化至pH 2并用乙酸乙酯(30mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供化合物267B。

[1696] 向含于DMF(5mL)的化合物267B(130mg,0.5mmol)和中间体A(139mg,0.5mmol)的混合物中添加HATU(380mg,1mmol)。室温下搅拌反应混合物过夜。将所得的溶液用盐水(30mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩。使用洗脱剂(含于水的甲醇,从10%至55%v/v),用反相色谱法纯化残余物以提供化合物267。LC-MS(ESI)m/z:521$[M+H]^+$;^{1}H-NMR($DMSO-d_6$,400MHz):δ(ppm)1.66-1.74(m,4H),2.50-2.70(m,6H),4.21-4.22(m,5H),4.75(s,1H),5.57(s,1H),6.82(s,2H),6.87(s,1H),7.58-7.60(m,2H),7.78-7.83(m,6H),8.61(d,J=9.6Hz,1H)。

[1697] 实施例268

[1698] 

[1699] 于-10℃向化合物268A(3.35g,21.73mmol)的甲醇(10mL)溶液中逐滴添加溴(1.34mL,26.10mmol)。室温下将混合物搅拌达5h。将其用饱和的水性$Na_2S_2O_3$溶液(100mL)淬灭并过滤以去除所得的固体。将滤出物蒸发并用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从0%至3%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物268B。

[1700] 于-78℃在氮下向化合物268B(12.00g,51.72mmol)的THF(30mL)溶液中逐滴添加n-BuLi(2.4M含于己烷,22mL,51.72mmol)。于-78℃将混合物搅拌达30min。于-78℃在氮下逐滴添加中间体A4(6.77g,17.11mmol)的THF(20mL)溶液。于-78℃将该混合物搅拌达20min并用饱和的水性氯化铵溶液(100mL)淬灭。将该混合物用乙酸乙酯(300mL)稀释,用水(200mL)和盐水(200mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从0%至10%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物268C。

[1701] 于-90℃在氮下向化合物268C(7.20g,14.72mmol)的THF(200mL)溶液中逐滴添加三仲丁基硼氢化锂(1M含于THF,29mL,29.00mmol)。于-90℃将混合物搅拌达1h并用饱和的水性氯化铵溶液(100mL)淬灭。将其用乙酸乙酯(300mL)稀释,用水(200mL)和盐水(200mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从0%至20%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物268D。

[1702] 于20℃将含于THF(20mL)的化合物268D(2.00g,4.07mmol)和Bu_4NF(641mg,2.04mmol)的混合物搅拌达16h。将其用乙酸乙酯(200mL)稀释,用水(200mL)和盐水(200mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及用硅胶(含于二氯甲烷的甲醇,从0%至5%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物268E。

[1703] 于-15℃向化合物268E(1.70g,4.50mmol)和三乙胺(909mg,9.00mmol)的THF(20mL)溶液中逐滴添加甲磺酰氯(565mg,4.96mmol)。于-15℃将混合物搅拌达1h。将其用饱和的冰水(50mL)淬灭,用乙酸乙酯(200mL)稀释,用水(150mL)和盐水(200mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从0%至80%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物268F。

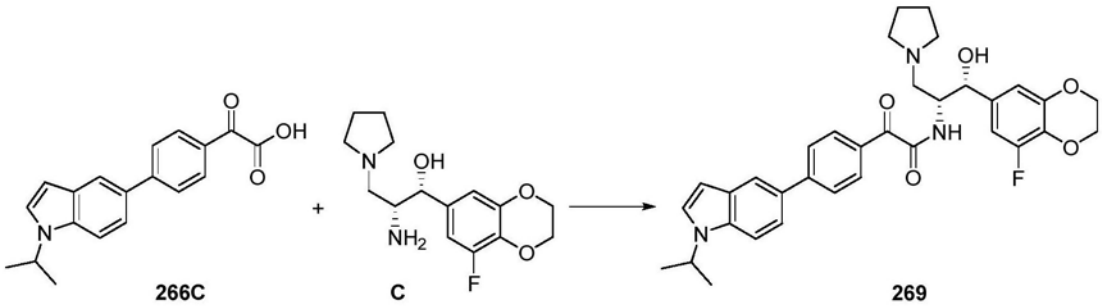
[1704] 于50℃将化合物268F(1.50g,3.30mmol)和吡咯烷(2.34g,32.92mmol)的THF(10mL)溶液搅拌达16h。将其用乙酸乙酯(200mL)稀释,用水(200mL)和盐水(200mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及使用洗脱剂(含于水的甲醇,从0%至100%v/v),用反相色谱法

纯化以提供化合物268G。

[1705] 于20℃在氢下将含于甲醇(10mL)的化合物268G(900mg,2.09mmol)和$Pd(OH)_2/C$(20%,500mg)的混合物搅拌达16h。将其过滤以去除$Pd(OH)_2/C$并将滤出物蒸发以提供化合物268H。

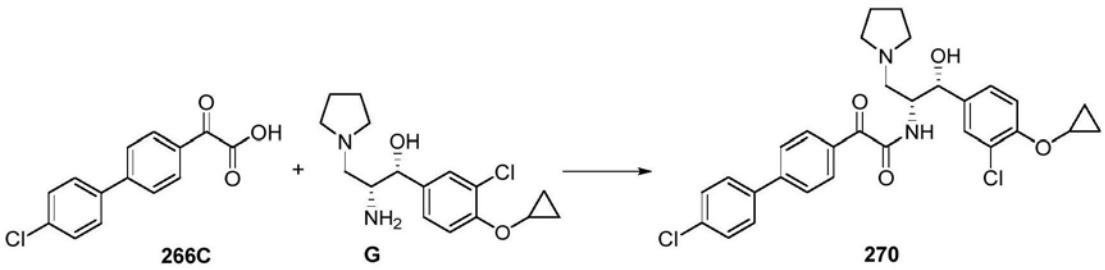
[1706] 室温下将含于DMF(5mL)的化合物268H(100mg,0.34mmol)、化合物133D(82mg,0.34mmol),以及HATU(194mg,0.51mmol)的混合物搅拌达16h。将其用乙酸乙酯(120mL)稀释,用水(100mL)和盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用制备型HPLC纯化以收获化合物268。LC-MS(ESI)m/z:523$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)1.82-2.03(m,4H),3.08-3.19(m,2H),3.47-3.60(m,4H),4.17-4.30(m,4H),4.4-4.54(m,1H),4.80(d,J=8.0Hz,1H),6.10(s,1H),6.75(d,J=7.6Hz,1H),6.92(t,J=8.0Hz,1H),7.37(t,J=8.8Hz,2H),7.79-7.90(m,6H),9.01(d,J=8.8Hz,1H),9.41(s,1H)。

[1707] 实施例269

[1708] 

[1709] 向化合物266C的二氯甲烷(15mL,来自之前的步骤)溶液中添加中间体C(150mg,0.5mmol)和HATU(380mg,1mmol)。室温下将混合物搅拌过夜。将该混合物用制备型HPLC直接纯化以提供化合物269。LC-MS(ESI)m/z:586$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)1.48(d,J=6.8Hz,6H),1.88-1.89(m,2H),2.03-2.03(m,2H),3.12-3.20(m,2H),3.45-3.55(m,4H),4.28-4.30(m,4H),4.51-4.54(m,1H),4.79-4.83(m,2H),6.04-6.05(m,1H),6.57-6.58(m,1H),6.78(s,1H),6.83-6.85(m,1H),7.53-7.55(m,1H),7.58-7.59(m,1H),7.65-7.67(m,1H),7.83-7.89(m,4H),7.96-7.97(m,1H),8.73-8.76(m,1H),9.36(brs,1H)。

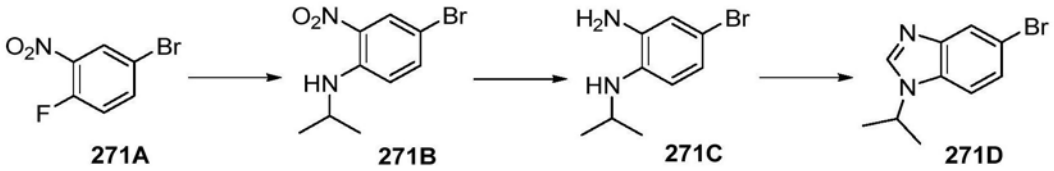
[1710] 实施例270

[1711] 

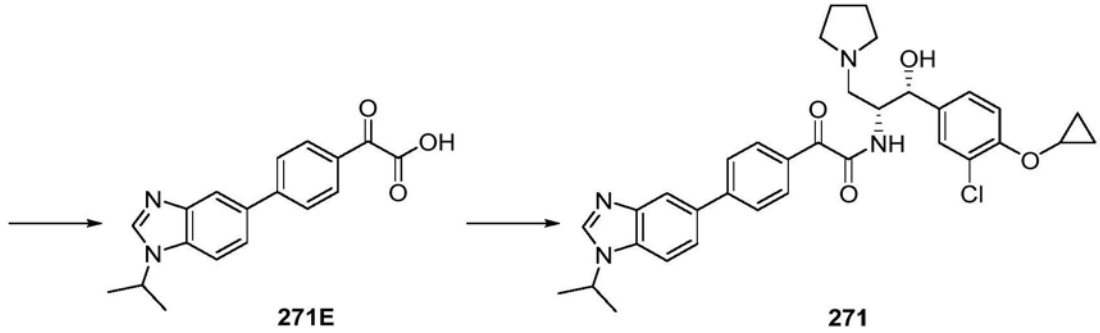
[1712] 向含于DMF(5mL)的化合物266C(130mg,0.5mmol)和中间体G(151mg,0.5mmol)的混合物中添加HATU(380mg,1mmol)。室温下搅拌反应混合物过夜。将所得的溶液用盐水(30mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩。使用洗脱剂(含于水的甲醇,从10%至55%v/v),用反相色谱法纯化残余物以提供化合物270。LC-MS(ESI)m/z:553$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)0.66-0.83(m,4H),1.88-2.04(m,4H),3.15-3.20(m,2H),3.49-3.56(m,4H),3.93(s,1H),4.56(s,1H),4.88(s,1H),6.07(s,1H),7.36-7.44(m,3H),7.59-

7.62(m,2H),7.77-7.80(m,6H),8.80-8.83(d,J＝10.0Hz,1H),9.48(s,1H)。

[1713] 实施例271



[1714]



[1715] 于0℃向化合物271A(6.6g,30mmol)的二氯甲烷(30mL)溶液中添加丙-2-胺(3.54g,60mmol)。于40℃将混合物搅拌过夜并将该混合物分散在水(100mL)和乙酸乙酯(200mL)之间。分离之后,将有机相用水(10mL x 3)和盐水(10mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供化合物271B。

[1716] 向化合物271B(2.0g,7.75mmol)的乙醇(60mL)溶液中添加氯化锡(5.25g,23.3mmol)。将混合物回流搅拌达4h。冷却至室温之后,向混合物中逐滴添加水性氢氧化钠溶液(4N,5mL)并将所得的混合物过滤。去除溶剂之后,将残余物用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取,用水(10mL x 2)和盐水(10mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从0%至20%v/v)上快速柱层析纯化粗制品以提供化合物271C。

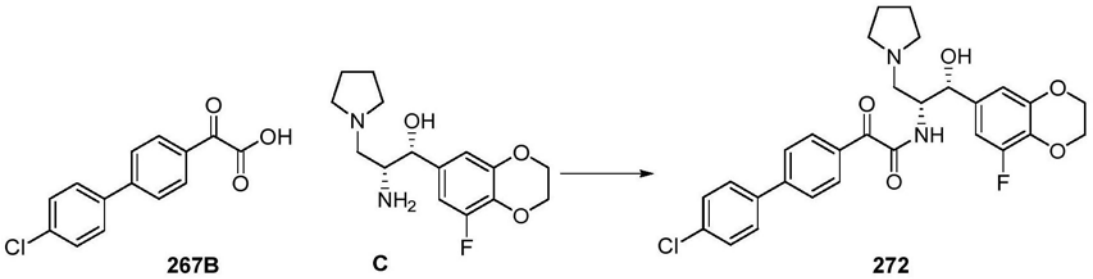
[1717] 向化合物271C(1.3g,5.70mmol)的DMF(30mL)溶液中添加三乙氧基甲烷(4.74mL,28.5mmol)和con.HCl(1.5mL)。于100℃将混合物搅拌达8h。冷却至室温之后,将该混合物倒入水(150mL)中并用饱和的水性碳酸氢钠溶液(3.5mL)调节至pH 8。将该混合物用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取和分离。将合并的有机相用水(10mL x 2)和盐水(10mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从0%至50%v/v)上快速柱层析纯化粗制品以收获化合物271D。

[1718] 向化合物271D(476mg,2.0mmol)的二噁烷(30mL)和水(5mL)溶液中添加K_2CO_3(828mg,6.0mmol)、化合物175B(608mg,2.0mmol),以及Pd(dppf)Cl_2(146mg,0.2mmol)。于100℃在氮下将混合物搅拌达2h。去除溶剂之后,将残余物溶解于乙酸乙酯(150mL)中,用水(5mL x 2)和盐水(5mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以收获粗制品化合物。使用洗脱剂(含于纯水的甲醇,50%v/v),用反相色谱法纯化粗制品以提供化合物271E。

[1719] 向中间体G(121mg,0.39mmol)的DMF(10mL)溶液中添加化合物271E(100mg,0.32mmol)、HATU(182mg,0.48mmol),以及N,N-二异丙基乙胺(124mg,0.96mmol)。于25℃在氮下将混合物搅拌过夜。将所得的混合物用饱和的水性碳酸氢钠溶液(5mL)淬灭并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将合并的有机相用水(5mL)和盐水(5mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供粗制品化合物。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物271。LC-MS(ESI)m/z:601$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz):δ(ppm)0.68-0.70(m,2H),0.82-0.83(m,

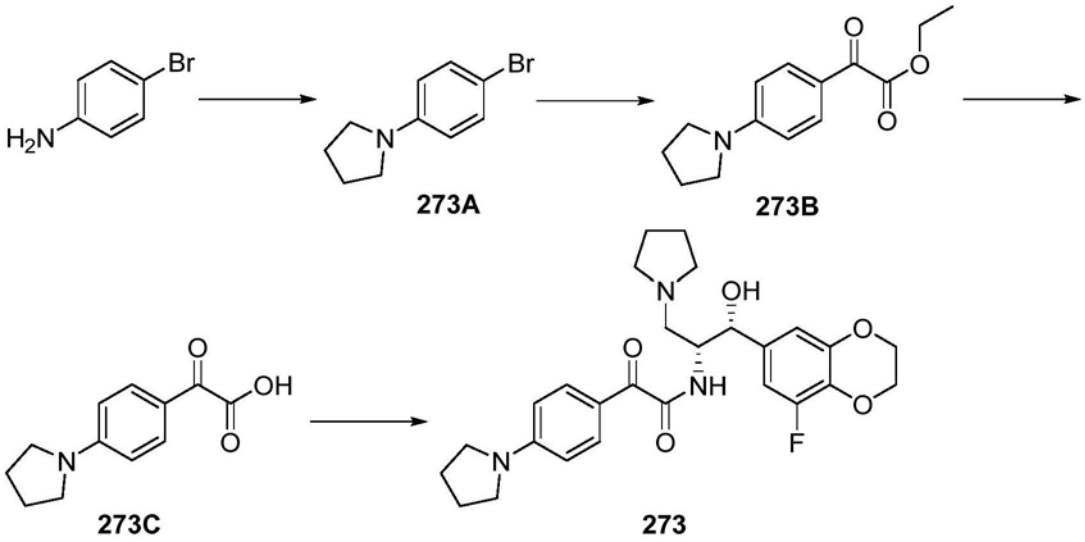
2H),1.65(d,J=6.4Hz,6H),1.90-1.93(m,2H),2.02-2.05(m,2H),3.14-3.24(m,2H),3.50-3.59(m,4H),3.93-3.97(m,1H),4.57-4.60(m,1H),4.92(d,J=2.4Hz,1H),5.02-5.09(m,1H),7.36-7.46(m,3H),7.81-7.88(m,4H),7.92-7.95(m,1H),8.16-8.19(m,2H),9.54(s,1H),9.84(brs,1H)。

[1720] 实施例272

[1721] 

[1722] 向含于DMF(5mL)的化合物267B(130mg,0.5mmol)和中间体C(143mg,0.5mmol)的混合物中添加HATU(380mg,1mmol)。室温下搅拌反应混合物过夜。将所得的溶液用盐水(30mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩。使用洗脱剂(含于水的甲醇,从10%至55%v/v),用反相色谱法纯化残余物以提供化合物272。LC-MS(ESI)m/z:539[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)1.87-2.03(m,4H),3.10-3.18(m,2H),3.42-3.54(m,4H),4.23-4.28(m,4H),4.51(s,1H),4.78(s,1H),6.05(s,1H),6.76(s,1H),6.81(d,J=11.6Hz,1H),7.59(m,2H),7.79-7.84(m,4H),7.91-7.93(m,2H),8.75(d,J=10.0Hz,1H),9.37(s,1H)。

[1723] 实施例273

[1724] 

[1725] 于60℃在氮下将含于DMF(40mL)的4-溴苯胺(2g,11.7mmol)、Cs_2CO_3(11.4g,35.1mmol),以及1,4-二溴丁烷(3.7g,17.5mmol)的混合物搅拌达16h。将该混合物冷却至室温,用乙酸乙酯(200mL)稀释,用水(50mL x 2)和盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从0%至10%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物273A。

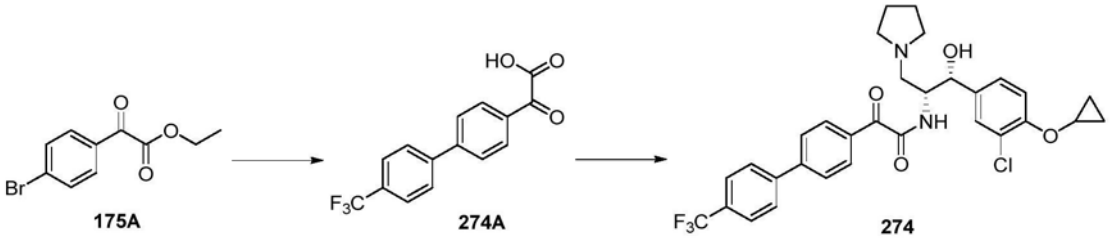
[1726] 于-78℃在氮下向化合物273A(300mg,1.3mmol)的干THF(10mL)溶液中添加n-BuLi(2.5N含于己烷,0.6mL,1.5mmol)。于-78℃将所得的溶液搅拌达30min并于这种温度下转移到草酸二乙酯(0.97g,6.6mmol)的干THF(5mL)搅拌溶液中。将该溶液于-78℃搅拌达1h,通

过添加饱和的水性氯化铵溶液(10mL)淬灭,倒入水(50mL)中,以及用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及在真空中浓缩以提供化合物273B。

[1727] 于0℃将含于THF(5mL)和水(2mL)的化合物273B(0.2g,0.8mmol)和$LiOH \cdot H_2O$(68mg,1.6mmol)的混合物搅拌达2h。将该混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释,用水(10mL x 2)和盐水(10mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及使用洗脱剂(含于水的甲醇,从0%至100%v/v),用反相色谱法纯化以提供化合物273C。

[1728] 于25℃将含于二氯甲烷(5mL)的化合物273C(74mg,0.3mmol)、HATU(200mg,0.5mmol),以及中间体C(100mg,0.3mmol)的混合物搅拌达16h。将该混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释,用水(10mL x 2)和盐水(10mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用制备型HPLC纯化以提供化合物273。LC-MS(ESI)m/z:498[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):ä(ppm)1.85(s,2H),1.98(s,6H),3.09-3.17(m,2H),3.41-3.53(m,4H),3.98-4.11(m,4H),4.27(m,4H),4.47(s,1H),4.74(s,1H),6.55(d,J=9.2Hz,2H),6.72-6.81(m,2H),7.75(d,J=8.8Hz,2H),8.42(d,J=9.6Hz,1H),9.28(s,1H)。

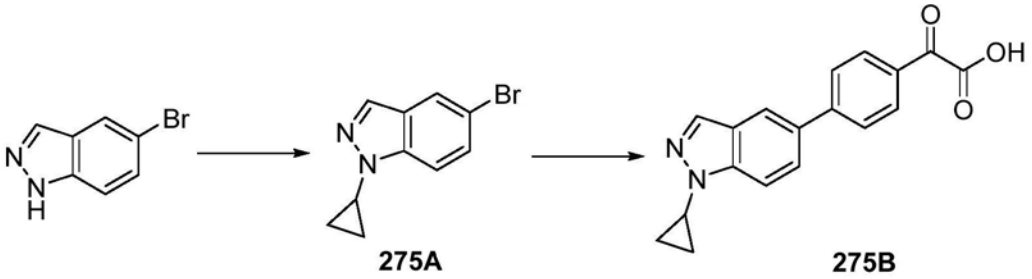
[1729] 实施例274

[1730] 

[1731] 于90℃在氮气氛下将(4-(三氟甲基)苯基)硼酸(500mg,2.63mmol)、化合物175A(615mg,2.39mmol)、Pd(dppf)Cl_2(87.5mg,0.12mmol)、碳酸钾(992mg,7.18mmol)、水(3mL),以及1,4-二噁烷(10mL)的混合物加热达2h。冷却之后,添加水(5mL),以及用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取该混合物。将合并的有机层清洗直到中和并在无水硫酸钠之上干燥。在真空中去除溶剂之后,用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从10%至20%v/v)上快速柱层析纯化粗制品以提供化合物274A。

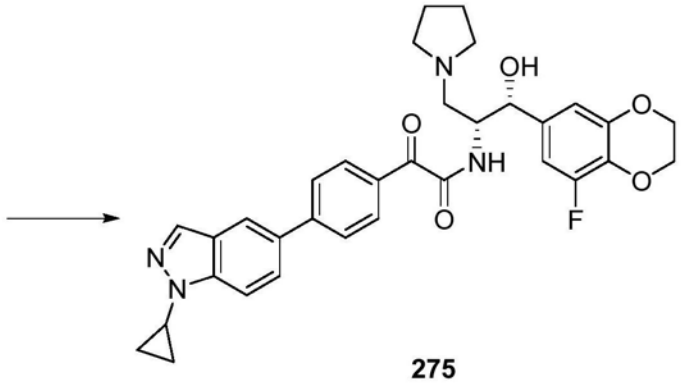
[1732] 于25℃在氮气氛下将含于二氯甲烷(10mL)的化合物274A(130mg,0.44mmol)、中间体G(164mg,0.53mmol),以及HATU(252mg,0.66mmol)的混合物搅拌达5h。将该混合物用水淬灭(5mL)。将有机层用盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及在真空中浓缩以提供粗制品化合物。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物274。LC-MS(ESI)m/z:587[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)0.64-0.68(m,2H),0.79-0.84(m,2H),1.88-1.91(m,2H),1.99-2.04(m,2H),3.14-3.19(m,2H),3.47-3.49(m,3H),3.87-3.95(m,1H),4.55(t,J=4.0Hz,1H),4.87(s,1H),6.05(d,J=4.0Hz,1H),7.33-7.44(m,3H),7.85-7.89(m,4H),7.91-7.99(m,4H),8.82(d,J=9.7Hz,1H),9.34(brs,1H)。

[1733] 实施例275



275A 275B

[1734]



275

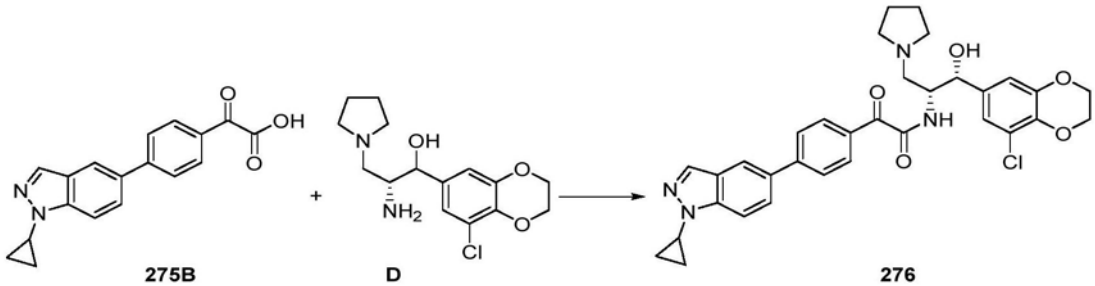
[1735] 室温下向含于1,2-二氯乙烷(30mL)的5-溴代-1H-吲唑(600mg,3.1mmol)的悬浮液中添加环丙基硼酸(532mg,6.2mmol)、乙酸铜(562mg,6.2mmol)、碳酸钠(658mg,6.2mmol)、2,2'-双吡啶(967mg,6.2mmol)和分子筛(2.0g)。室温下搅拌反应混合物达48h。将反应用饱和的水性氯化铵溶液淬灭并用二氯甲烷(50mL x 2)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(100mL x 2)清洗并在无水硫酸钠之上干燥。过滤之后,在真空中去除溶剂并用制备型TLC(含于石油醚的乙酸乙酯,10%v/v)纯化残余物以提供化合物275A。

[1736] 在氮下向化合物275A(575mg,2.43mmol)的1,4-二噁烷(15mL)溶液中添加175B(738mg,2.43mmol)、Pd(dppf)Cl_2(98mg,0.12mmol)、碳酸钾(1.06g,7.29mmol)和水(1mL)。于110℃将反应混合物搅拌达3个小时。将所得的混合物冷却至25℃。将沉淀的固体过滤并干燥以提供化合物275B。

[1737] 向化合物275B(60mg,0.196mmol)的DMF(5mL)溶液中添加中间体C(58mg,0.196mmol)和HATU(111mg,0.294mmol)。于20℃将反应混合物搅拌达2h。用制备型HPLC纯化该混合物以收获产物化合物275。LC-MS(m/z)585$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(丙酮-d_6,400MHz):δ(ppm)1.27-1.29(m,4H),2.06-2.13(m,2H),2.28-2.30(m,2H),3.50-3.63(m,2H),4.04-4.11(m,5H),4.23-4.31(m,5H),4.90-4.91(m,1H),5.10-5.11(m,1H),6.82-6.88(m,2H),7.87-7.95(m,4H),8.11-8.14(m,3H),8.24-8.25(m,1H),8.35(s,1H)。

[1738] 实施例276

[1739]

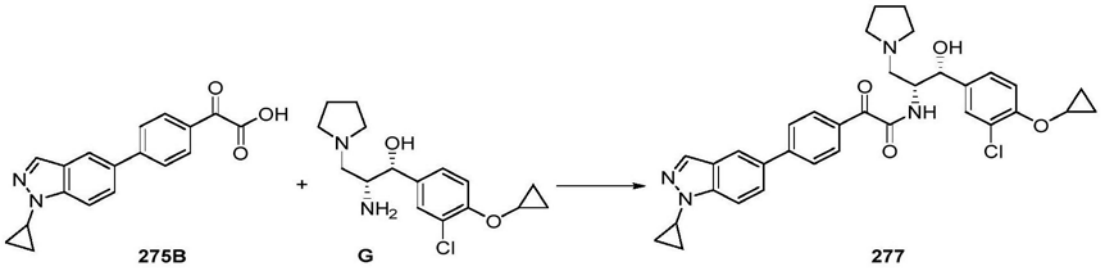


275B D 276

[1740] 于10℃将含于DMF(5mL)的中间体D(97mg,0.31mmol)、化合物275B(80mg,

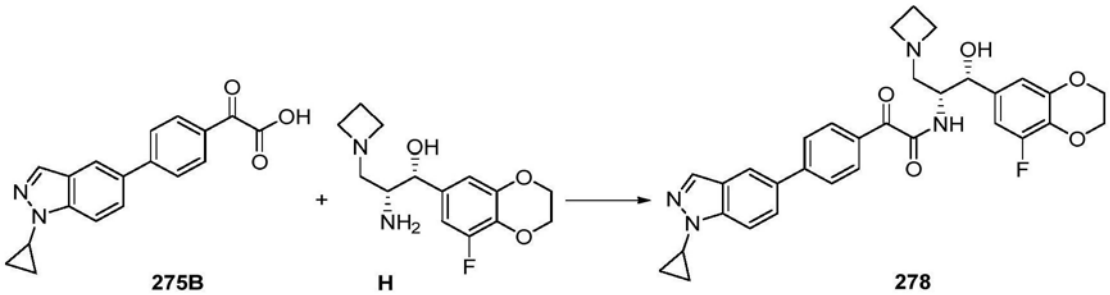
0.26mmol)，以及HATU(150mg，0.40mmol)的混合物搅拌达1.5h。然后用制备型HPLC将其纯化以收获化合物276。LC-MS(ESI)m/z:601[M+H]$^+$;^{1}H-NMR($(CD_3)_2CO$,400MHz):δ(ppm)1.18-1.19(m,4H),2.03-2.17(m,2H),2.24(s,2H),3.47(m,3H),3.73-3.83(m,2H),3.88-3.99(m,3H),4.20-4.38(m,4H),4.87(s,1H),5.14(d,J＝2.0Hz,1H),6.96(d,J＝2.0Hz,1H),7.09(d,J＝2.0Hz,1H),7.83(d,J＝8.4Hz,4H),8.03(d,J＝9.6Hz,3H),8.15(d,J＝10.4Hz,2H),9.93(brs,1H)。

[1741] 实施例277

[1742] 

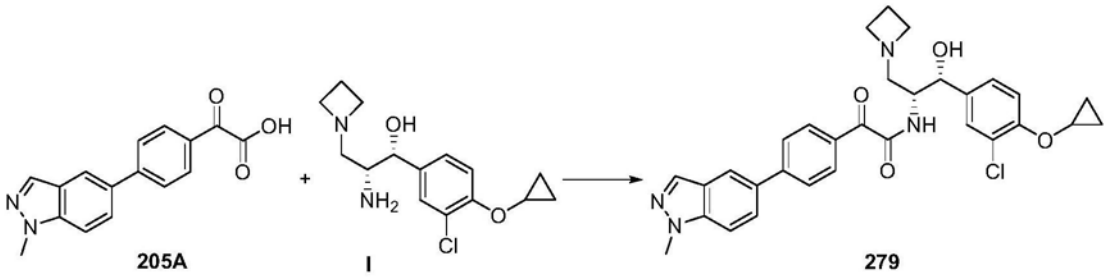
[1743] 向化合物275B(60mg，0.196mmol)的DMF(5mL)溶液中添加中间体G(60mg，0.196mmol)和HATU(111mg，0.294mmol)。于20℃将反应混合物搅拌达2h。用制备型HPLC纯化该混合物以收获化合物277。LC-MS(m/z)599[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(丙酮-d_6,400MHz):δ(ppm)0.69-0.71(m,2H),0.79-0.84(m,2H),1.18-1.20(m,4H),2.06-2.09(m,1H),2.25-2.27(m,2H),3.46-3.55(m,2H),3.77-3.78(m,1H),3.88-3.92(m,2H),3.96-4.08(m,4H),4.90-4.94(m,1H),5.20(s,1H),7.36-7.46(m,2H),7.51-7.52(m,1H),7.80-7.82(m,4H),7.98-8.00(m,2H),8.05(s,1H),8.14(s,1H),8.17-8.20(m,1H),9.14(brs,1H)。

[1744] 实施例278

[1745] 

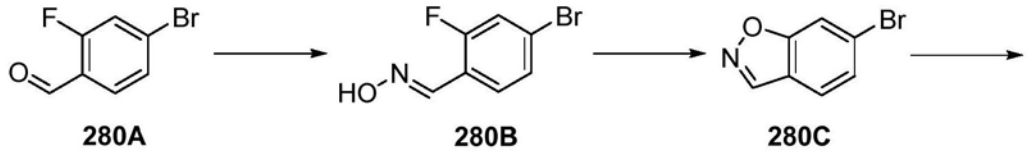
[1746] 向化合物275B(60mg，0.196mmol)的DMF(5mL)溶液中添加中间体H(55mg，0.196mmol)和HATU(111mg，0.294mmol)。于20℃将反应混合物搅拌达2h。用制备型HPLC纯化该混合物以收获化合物278。LC-MS(ESI)m/z:571[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(丙酮-d_6,400MHz):δ(ppm)1.33-1.37(m,4H),2.60-2.62(m,1H),2.71-2.74(m,1H),3.92-3.95(m,3H),4.27-4.31(m,4H),4.61-4.64(m,4H),4.73-4.74(m,1H),5.10-5.11(m,1H),6.82-6.88(m,2H),7.88-7.90(m,2H),7.98-8.10(m,4H),8.31(s,1H),8.56(s,1H)。

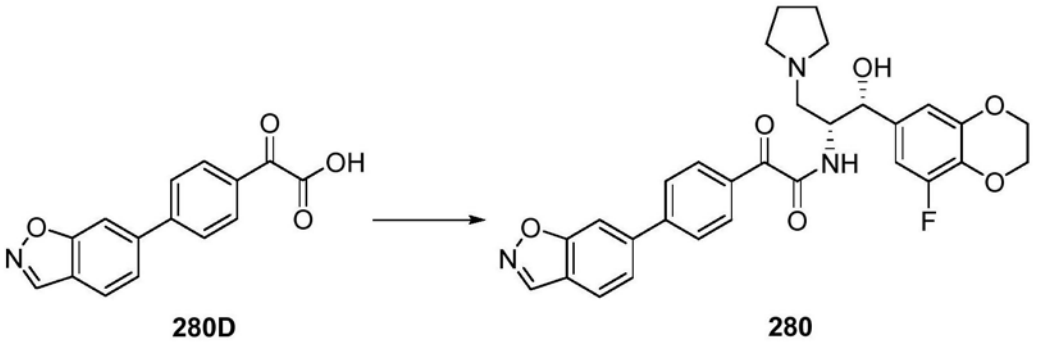
[1747] 实施例279

[1748] 

[1749] 向化合物205A(70mg,0.25mmol)的DMF(3mL)溶液中添加中间体I(74mg,0.25mmol)和HATU(142mg,0.375mmol)。于15℃将反应混合物搅拌过夜。用制备型HPLC纯化该混合物以收获化合物279。LC-MS(m/z)559[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(丙酮-d_6,400MHz):δ(ppm)0.70-0.73(m,2H),0.80-0.84(m,2H),2.56-2.57(m,1H),2.71-2.74(m,1H),3.86-3.96(m,4H),4.13(s,3H),4.47-4.60(m,4H),4.77-4.78(m,1H),5.20-5.21(m,1H),7.39-7.45(m,2H),7.50-7.51(m,1H),7.71-7.74(m,1H),7.79-7.8 2(m,3H),7.93-7.95(m,2H),8.09(s,1H),8.13-8.15(m,2H),9.51(brs,1H)。

[1750] 实施例280



[1751] 

[1752] 于25℃在氮下将含于水(5mL)和乙醇(20mL)的化合物280A(2g,10mmol)、羟胺盐酸盐(830mg,12mmol),以及醋酸钠(656mg,8mmol)的混合物搅拌达5h。将溶液浓缩至干。将粗制品用水(5mL)清洗并干燥以提供化合物280B。

[1753] 于25℃向化合物280B(717mg,3.3mmol)的DMSO(10mL)溶液中添加碳酸钾(638mg,4.6mmol)。于120℃将混合物搅拌过夜。将该溶液冷却至室温并用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取。将合并的有机层用水(50mL)和盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及蒸发以提供化合物280C。

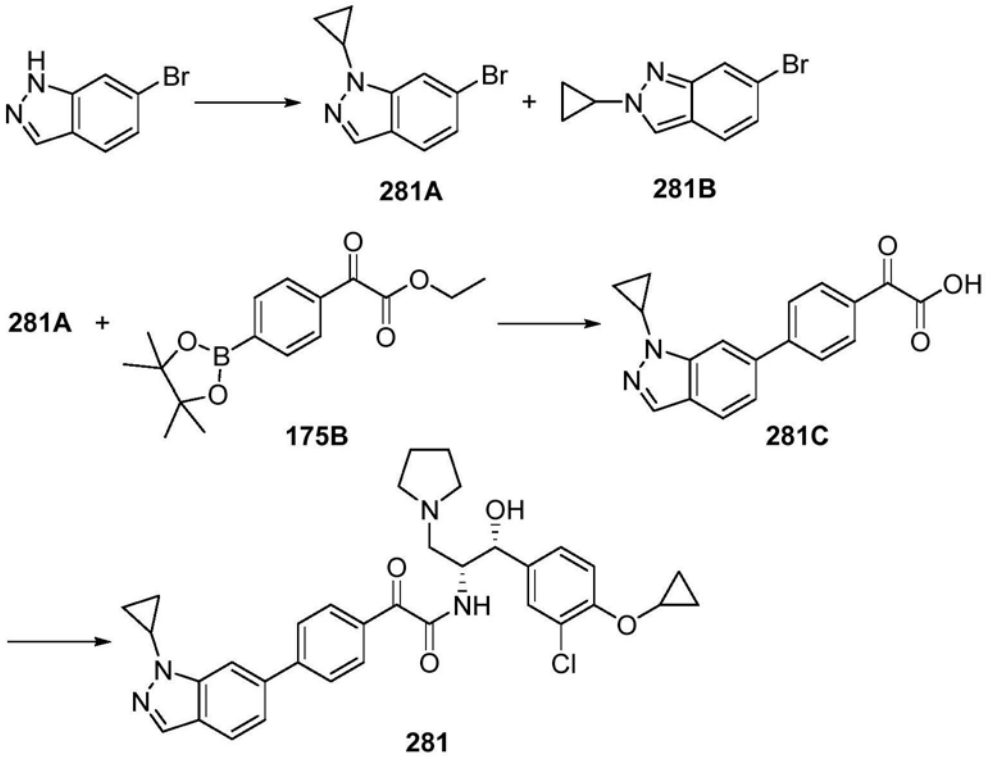
[1754] 于100℃在氮下将含于二噁烷(10mL)和水(2mL)的化合物280C(197mg,1mmol)、化合物175B(334mg,1.1mmol)、碳酸钾(414mg,3mmol),以及Pd(dppf)Cl_2(20mg,0.04mmol)的混合物搅拌过夜。将溶液冷却至室温,用水性盐酸溶液(6N,2mL)调节至pH 4,以及用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。将有机层用水(50mL)和盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及蒸发以提供化合物280D。

[1755] 于25℃将含于二氯甲烷(10mL)和DMF(4mL)的化合物280D(133.5mg,0.5mmol)、HATU(342mg,0.9mmol),以及中间体C(148mg,0.5mmol)的混合物搅拌过夜。将溶液用乙酸乙

酯(50mL x 2)萃取。将合并的有机相用水(50mL)和盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供残余物。用制备型HPLC纯化该残余物以提供化合物280。LC-MS(ESI)m/z:546[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)1.84-2.03(m,4H),3.09-3.20(m,2H),3.45-3.53(m,4H),4.22-4.32(m,4H),4.47-4.50(m,1H),4.77(s,1H),6.04(s,1H),6.76-6.84(m,2H),7.29-7.32(m,2H),7.76-7.79(m,3H),7.92-7.94(m,2H),8.76-8.79(m,1H),9.24-9.26(m,1H),11.41(s,1H)。

[1756] 实施例281

[1757]



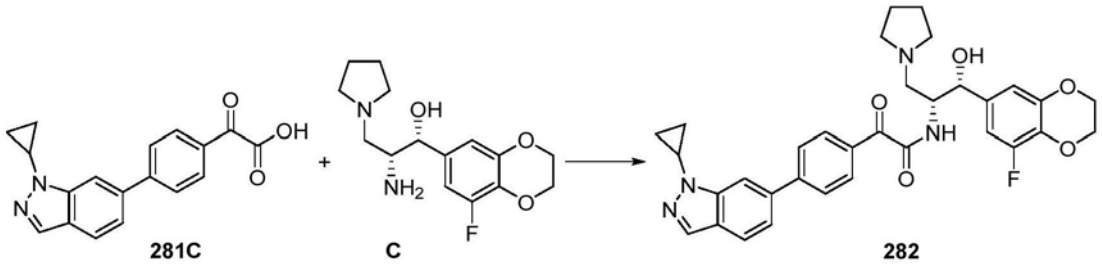
[1758] 将溶剂1,2-二氯乙烷(30mL)加入到包含6-溴吲唑(3g,15.2mmol)、环丙基硼酸(2.6g,30.4mmol)、Cu(OAc)$_2$(5.5g,30.4mmol)、Na_2CO_3(3.2g,30.4mmol)、双吡啶(1.7g,30.4mmol),以及4 Å 分子筛(8g)的500mL圆底烧瓶中。该烧瓶装备有干燥管。室温下将混合物搅拌达4天并通过celite过滤。将滤出物用水(200mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从0%至10%v/v)上快速柱层析纯化残余物以提供化合物281A和化合物281B。

[1759] 于100℃在氮下将含于二噁烷(10mL)和水(10mL)的化合物281A(600mg,2.53mmol)、化合物175B(769mg,2.53mmol)、Pd(dppf)Cl_2(106mg,0.13mmol),以及K_2CO_3(1.05g,7.59mmol)的混合物搅拌达3h。将反应混合物冷却至室温并通过celite过滤。将滤出物用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取。将有机层丢弃。用水性HCl溶液(1N)使水层酸化至pH 3并用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取。将合并的有机层用水(100mL x 2)和盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供化合物281C。

[1760] 于10℃将含于DMF(5mL)的化合物281C(100mg,0.33mmol)、HATU(190mg,0.50mmol),以及中间体G(102mg,0.33mmol)的混合物搅拌达18h。将该混合物用制备型HPLC

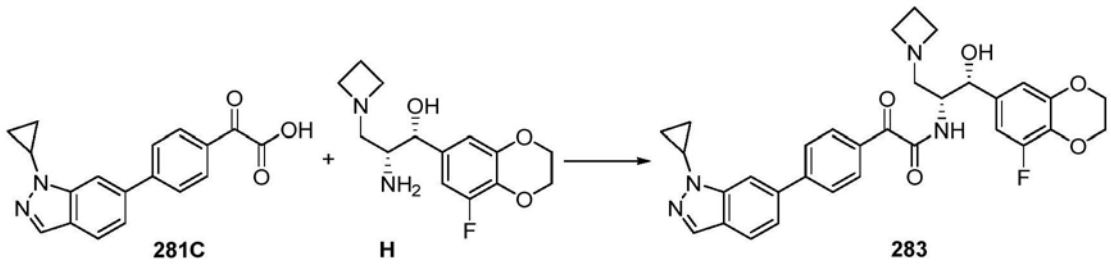
直接纯化以提供化合物281。LC-MS(ESI)m/z:599[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)0.66-0.85(m,4H),1.17-1.19(m,4H),1.88-2.08(m,4H),3.12-3.25(m,2H),3.48-3.59(m,4H),3.83-3.88(m,1H),3.93-3.98(m,1H),4.56-4.63(m,1H),4.90(s,1H),6.17(brs,1H),7.37(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),7.43-7.47(m,2H),7.55(dd,J=8.4,1.2Hz,1H),7.79(d,J=8.0Hz,2H),7.88-7.92(m,3H),8.03(s,1H),8.09(s,1H),8.86(d,J=10.0Hz,1H),9.41(brs,1H)。

[1761] 实施例282

[1762] 

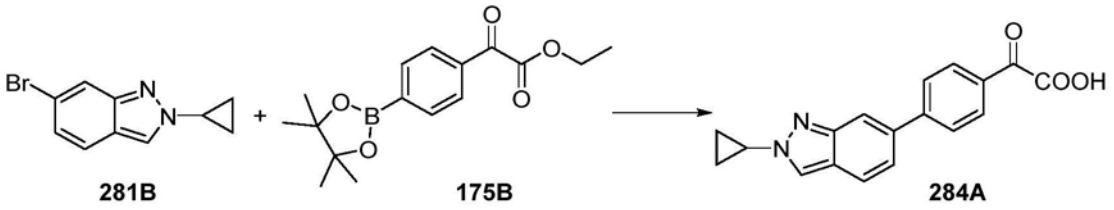
[1763] 于10℃将含于DMF(5mL)的化合物281C(100mg,0.33mmol)、HATU(190mg,0.50mmol),以及中间体C(98mg,0.33mmol)的混合物搅拌达18h。将该混合物用制备型HPLC直接纯化以提供化合物282。LC-MS(ESI)m/z:585[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)1.17-1.19(m,4H),1.88-2.08(m,4H),3.11-3.22(m,2H),3.46-3.56(m,4H),3.84-3.89(m,1H),4.29-4.31(m,4H),4.52-4.54(m,1H),4.80(d,J=2.4Hz,1H),6.05(brs,1H),6.79(s,1H),6.84(d,J=12.0Hz,1H),7.55(d,J=8.4Hz,1H),7.89-7.94(m,5H),8.04(s,1H),8.09(s,1H),8.79(d,J=9.2Hz,1H),9.33(brs,1H)。

[1764] 实施例283

[1765] 

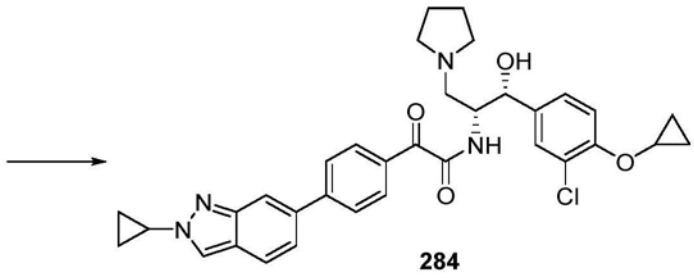
[1766] 于10℃将含于DMF(5mL)的化合物281C(100mg,0.33mmol)、HATU(190mg,0.50mmol),以及中间体H(93mg,0.33mmol)的混合物搅拌达18h。将该混合物用制备型HPLC直接纯化以提供化合物283。LC-MS(ESI)m/z:571[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)1.16-1.18(m,4H),2.26-2.30(m,1H),2.40-2.48(m,1H),3.32-3.39(m,1H),3.49-3.54(m,1H),3.84-3.89(m,1H),4.05-4.40(m,9H),4.76(d,J=3.2Hz,1H),6.03(brs,1H),6.78(s,1H),6.83(dd,J=11.2,1.6Hz,1H),7.55(dd,J=8.4,1.2Hz,1H),7.85-7.94(m,5H),8.03(s,1H),8.09(s,1H),8.79(d,J=9.6Hz,1H),9.65(brs,1H)。

[1767] 实施例284



281B 175B 284A

[1768]



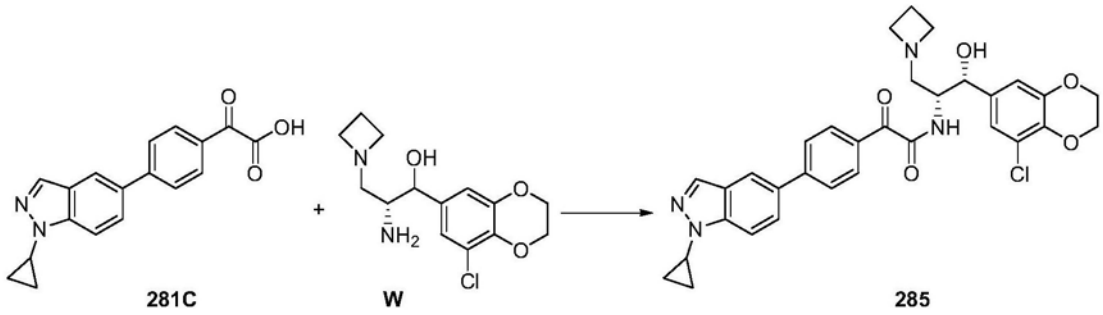
284

[1769] 于100℃在氮下将含于二噁烷(5mL)和水(5mL)的化合物281B(100mg,0.42mmol)、化合物175B(128mg,0.42mmol)、Pd(dppf)Cl_2(17mg,0.02mmol),以及K_2CO_3(174mg,1.26mmol)的混合物搅拌达3h。将反应混合物冷却至室温并通过celite过滤。将滤出物用水(100mL)稀释,用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取,以及丢弃有机层。用水性HCl溶液(1N)使水层酸化至pH 3并用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取。将合并的有机层用水(100mL x 2)和盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供化合物284A。

[1770] 于10℃将含于DMF(5mL)的化合物284A(80mg,0.26mmol)、HATU(148mg,0.39mmol),以及中间体G(81mg,0.26mmol)的混合物搅拌达18h。将该混合物用制备型HPLC直接纯化以提供化合物284。LC-MS(ESI)m/z:599$[M+H]^+$;1H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)0.67-0.85(m,4H),1.12-1.34(m,4H),1.87-1.92(m,4H),3.11-3.24(m,2H),3.46-3.58(m,4H),3.92-3.96(m,1H),4.18-4.23(m,1H),4.43-4.56(m,1H),4.89(d,J=2.8Hz,1H),6.05(brs,1H),7.35-7.46(m,4H),7.77(d,J=8.4Hz,2H),7.81-7.85(m,3H),7.97(s,1H),8.55(s,1H),8.83(d,J=10.0Hz,1H),9.38(brs,1H)。

[1771] 实施例285

[1772]

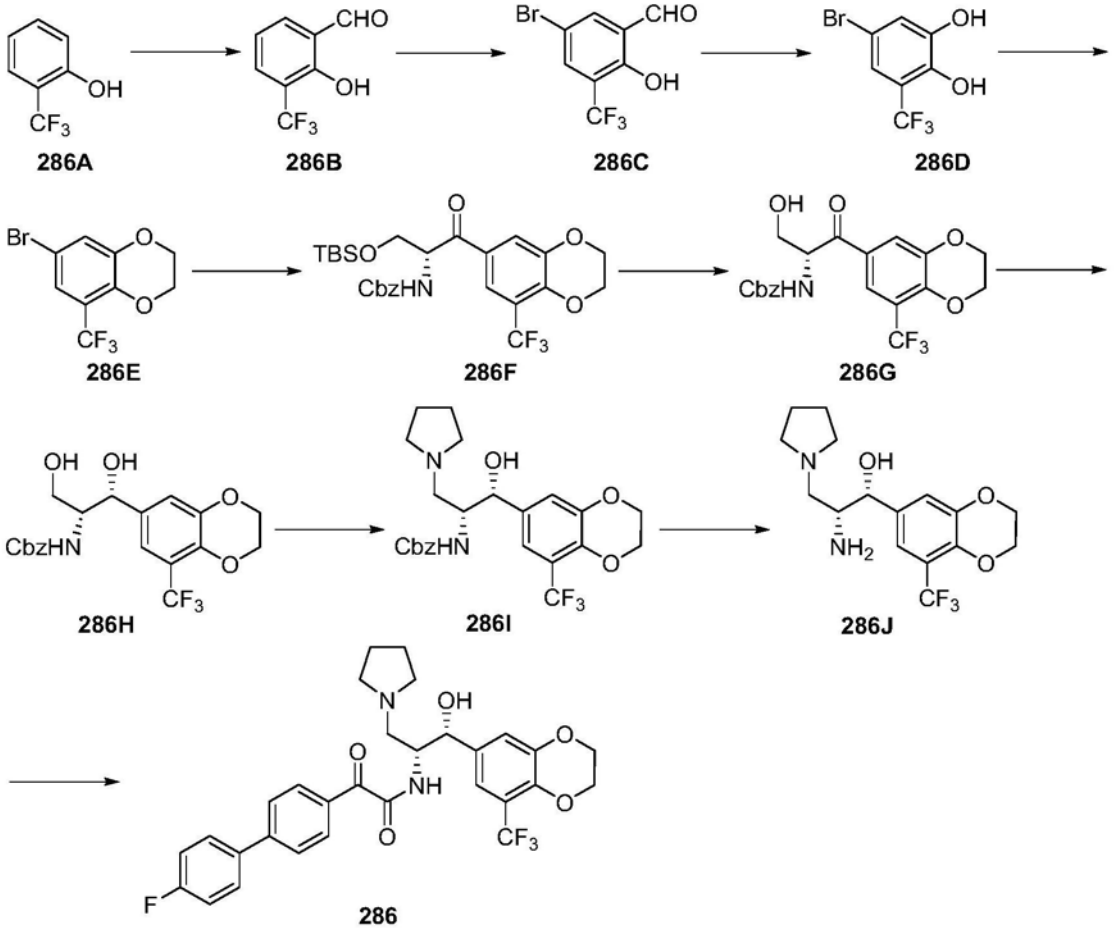


281C W 285

[1773] 于10℃将含于DMF(4mL)的中间体W(89mg,0.30mmol)、化合物281C(90mg,0.30mmol),以及HATU(148mg,0.39mmol)的混合物搅拌达1.5h。然后用制备型HPLC将其纯化以收获化合物285。LC-MS(ESI)m/z:587$[M+H]^+$;^{1}H-NMR($(CD_3)_2CO$,400MHz):δ(ppm)1.21-1.23(m,4H),2.56-2.65(m,1H),2.69-2.81(m,1H),3.77-3.82(m,1H),3.91-4.05(m,2H),4.21-4.39(m,4H),4.50-4.68(m,4H),4.72-4.78(m,1H),5.11(d,J=2.8Hz,1H),6.95(d,J=2.0Hz,1H),7.08(d,J=2.0Hz,1H),7.85(d,J=8.8Hz,4H),8.02(t,J=8.4Hz,2H),8.10(d,J=9.6Hz,1H),8.14(s,1H),8.18(s,1H),8.86(brs,1H)。

[1774] 实施例286

[1775]



[1776] 向化合物286A(5g,31mmol)的2,2,2-三氟乙酸(50mL)溶液中添加六亚甲基四胺(4.7g,33.6mmol)。将反应溶液回流加热过夜。冷却之后,室温下将混合物用50%H_2SO_4(20mL)处理达4h并用醚(50mL x 3)萃取。将合并的醚相用水性HCl溶液(5M,50mL)、水(50mL)和盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,10%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物286B。

[1777] 于0℃向化合物286B(1g,5.3mmol)的乙腈(15mL)溶液中添加NBS(0.88g,5.3mmol)和甲酸铵(32mg,0.5mmol)。室温下将混合物搅拌达2h。将溶剂去除以提供黄色固体。将该黄色固体用乙酸乙酯(100mL)稀释,用盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以收获化合物286C。

[1778] 于0℃向化合物286C(1.3g,4.8mmol)的THF(10mL)溶液逐滴添加水性NaOH溶液(0.05N,18mL),以及逐滴添加30%H_2O_2(2.3mL)。室温下将混合物搅拌达2h。逐滴添加另一部分的30%H_2O_2(2.3mL)。将该混合物搅拌达4h。将其冷却至0℃并逐滴添加aq.NaOH溶液(2N,2mL)直到pH 10～11。于25℃将该混合物搅拌达0.5h,于0℃用浓缩的HCl调节至pH 2～3,以及用二氯甲烷(20mL x 3)萃取。将有机层用盐水清洗(20mL x 2),在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供化合物286D。

[1779] 向含于DMF(12mL)的化合物286D(1.2g,4.7mol)和K_2CO_3(1.9g,14.1mol)的混合物中添加1,2-二溴乙烷(4.4g,23.5mol)。于80℃将该混合物搅拌达4h。将其冷却至室温并过滤。用乙酸乙酯(50mL)清洗滤饼。将滤出物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将有机层用水(50mL x 5)和盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用硅胶

(含于石油的乙酸乙酯,5%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物286E。

[1780] 于-60℃在氮下向化合物286E(0.9g,3.2mmol)的干THF(10mL)溶液中添加n-BuLi溶液(2.5N含于己烷,1.3mL)。于-60℃将以上混合物搅拌达0.5h。添加化合物A4(0.4g,1.1mmol)的THF(4mL)溶液。于-60℃将所得的混合物搅拌达0.5h,用饱和的水性氯化铵溶液(20mL)淬灭,用乙酸乙酯(30mL x 2)萃取,用盐水(30mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供粗制品化合物。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,10%v/v)上快速柱层析纯化粗制品以收获化合物286F。

[1781] 向化合物286F(4.8g,8.9mmol)的THF(25mL)和水(25mL)溶液中添加乙酸(75mL)。于35℃将所得的混合物搅拌达16h,用盐水(150mL)稀释,以及用饱和的水性碳酸氢钠溶液(75mL)调节至pH 8。将该混合物用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取,用盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用硅胶(含于石油的乙酸乙酯,20%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物286G。

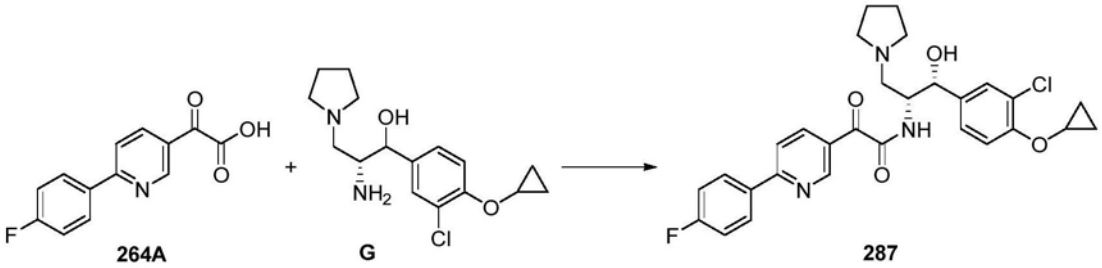
[1782] 于-80℃在氮下向化合物286G(2g,4.7mmol)的干THF(60mL)溶液中逐滴添加DIBAL-H(1N含于甲苯,9.4mL,9.4mmol)。于-80℃将所得的混合物搅拌达30min以及再次逐滴添加另外的DIBAL-H(1N含于甲苯,9.4mL,9.4mmol)。于-80℃将该混合物搅拌达1h并于-20℃用水性HCl溶液(2N,28mL)淬灭。将该混合物用乙酸乙酯(200mL x 2)萃取,用水(200mL)和盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及用硅胶(含于石油的乙酸乙酯,50%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物286H。

[1783] 向化合物286H(1.5g,3.5mmol)的THF(50mL)溶液中添加三乙胺(1.1g,10.5mmol)。将混合物冷却至-20℃并缓慢地添加MsCl(0.44g,3.9mmol)。于-20℃将该混合物搅拌达约半小时并向该混合物中添加吡咯烷(2.1g,30mmol)。于-60℃将所得的混合物搅拌达16h并冷却至25℃。将该混合物用乙酸乙酯(200mL)稀释,用水(50mL x 2)和盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用硅胶(含于二氯甲烷的甲醇,从5%至10%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物286I。

[1784] 向化合物286I(0.5g,1.2mmol)的甲醇(10mL)溶液中添加$Pd(OH)_2$(100mg)。室温下在氢下将混合物搅拌过夜。通过过滤去除$Pd(OH)_2$之后,将滤出物蒸发以提供化合物286J。

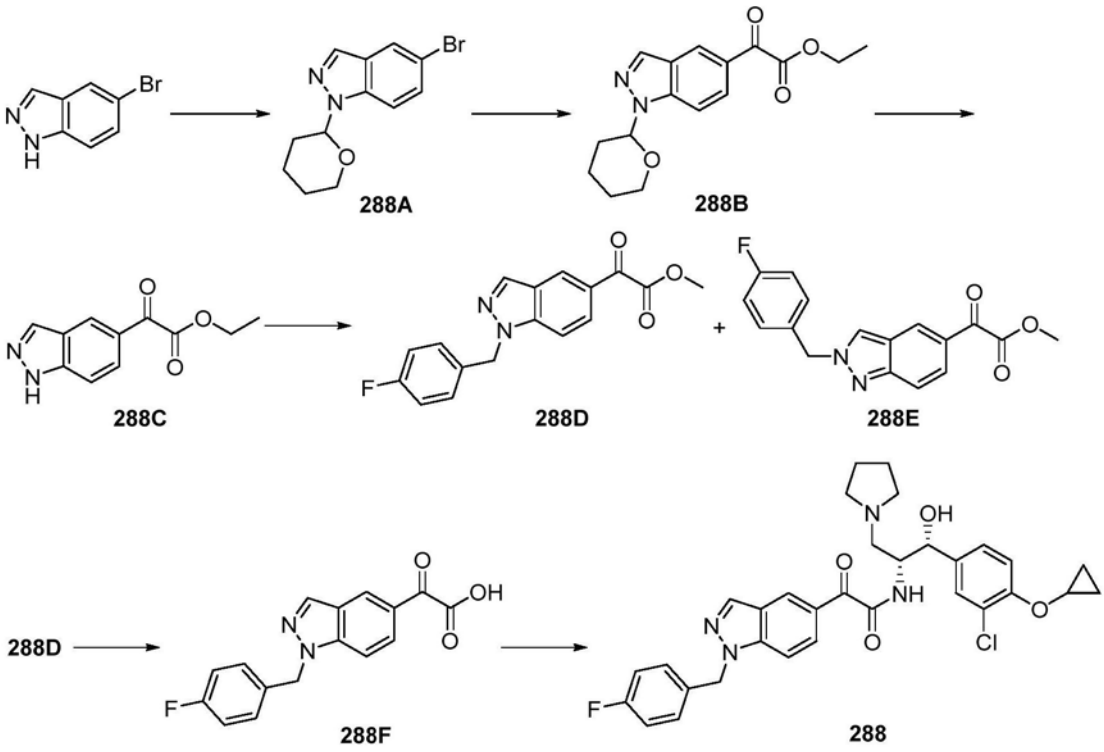
[1785] 于25℃将含于DMF(3mL)的化合物286I(0.1g,0.28mmol)、HATU(0.16g,0.43mmol),以及中间体C(70mg,0.28mmol)的混合物搅拌达16h。将该混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释,用水(10mL x 2)和盐水(10mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用制备型HPLC纯化以收获化合物286。LC-MS(ESI)m/z:573$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):$\ddot{a}$(ppm)1.88-1.89(m,2H),2.03-2.04(m,2H),3.14-3.20(m,2H),3.52-3.55(m,4H),4.29-4.35(m,4H),4.53-4.56(m,1H),4.87(s,1H),6.10(d,J=4Hz,1H),7.20-7.23(m,2H),7.35-7.40(m,2H),7.79-7.88(m,6H),8.77-8.79(m,1H),9.30(s,1H)。

[1786] 实施例287

[1787] 

[1788] 于25℃将含于二氯甲烷(2mL)和DMF(2mL)的化合物264A(100mg,0.40mmol)、中间体G(150mg,0.48mmol),以及HATU(233mg,0.60mmol)的混合物搅拌达15h。反应完成之后,将其倒入水(20mL)中并用二氯甲烷(20mL x 3)萃取。将合并的有机层在无水硫酸钠之上干燥,在真空中浓缩,以及用制备型HPLC纯化以提供化合物287。LC-MS(ESI)m/z:538[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)0.68-0.81(m,4H),1.88-2.04(m,5H),3.01-3.20(m,3H),3.41-3.55(m,4H),4.51-4.53(m,1H),4.86(s,1H),7.32-7.44(m,5H),8.12-8.31(m,4H),8.76-8.81(m,1H),9.01(s,1H)。

[1789] 实施例288

[1790] 

[1791] 室温下将含于二氯甲烷(50mL)的5-溴吲唑(4g,20.3mmol)、4-甲苯磺酸(1.9g,10.1mmol),以及DHP(3.4g,40.6mmol)的混合物搅拌达18个小时。将反应混合物用乙酸乙酯(500mL)处理,用碳酸氢钠溶液(500mL x 3)和水(500mL x 3)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从10%至33%v/v)上快速柱层析纯化粗制品以提供化合物288A。

[1792] 于-70℃在氮下向化合物288A(4.2g,14.8mmol)的干THF(50mL)溶液中逐滴添加n-BuLi(2.0M,7.5mL,17.8mmol)。搅拌达30min.之后,快速添加草酸二乙酯(6.5g,44.4mmol)。于-70℃将混合物搅拌达一小时。将其用饱和的氯化铵溶液(10mL)淬灭并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将合并的有机相用水(5mL)和盐水(5mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以

及浓缩以提供残余物。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从0%至20%v/v)上快速柱层析纯化残余物以提供化合物288B。

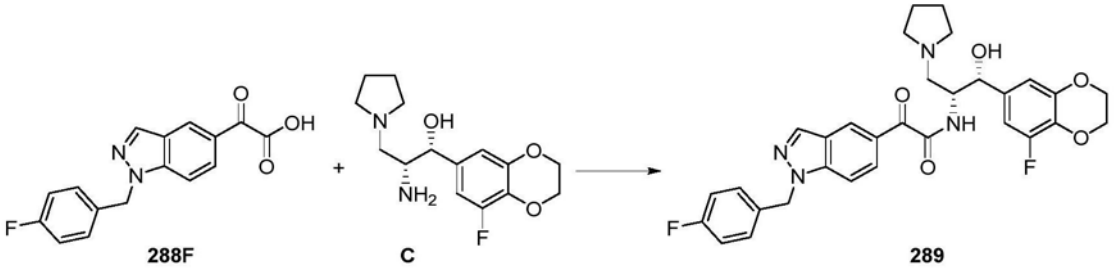
[1793] 向化合物288B(1.4g,4.6mmol)的乙醇(10mL)溶液中逐滴添加2N氯化氢(10mL,18.5mmol)。室温下搅拌反应混合物达8h。添加碳酸氢钠溶液以调节pH 7,继之以用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将合并的有机相用水(5mL)和盐水(5mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供化合物288C。

[1794] 室温下将含于1-甲基吡咯烷-2-酮(20mL)的化合物288C(500mg,2.29mmol)、1-(溴代甲基)-4-氟苯(647mg,3.44mmol),以及Cs_2CO_3(897mg,2.75mmol)的混合物搅拌达18个小时。将反应混合物用H_2O(50mL)和乙酸乙酯(50mL)处理,用水(500mL x 3)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从10%至33%v/v)上快速柱层析纯化粗制品以提供化合物288D和化合物288E。

[1795] 向化合物288D(300mg,0.91mmol)的THF(2mL)溶液中逐滴添加1N氢氧化锂(2mL,2mmol)。室温下搅拌反应混合物达2h。将反应混合物浓缩之后,添加2N HCl(1mL)以调节pH 7,以及用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将合并的有机相用水(5mL)和盐水(5mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供化合物288F。

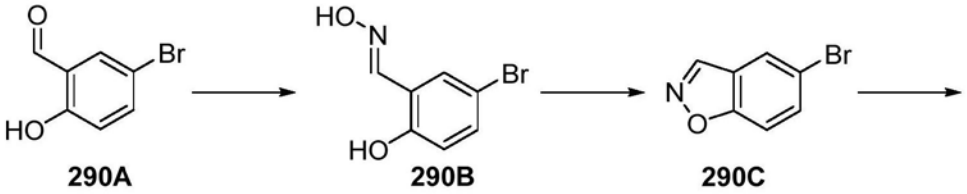
[1796] 向化合物288F(50mg,0.167mmol)的二氯甲烷(3mL)溶液中添加中间体G(62mg,0.201mmol)和HATU(95mg,0.25mmol)。室温下将混合物搅拌达2h。将其浓缩并用制备型HPLC纯化所得的残余物以提供化合物288。LC-MS(ESI)m/z:591$[M+H]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz):δ(ppm)0.68-0.91(m,4H),2.11-2.15(m,4H),2.97-3.05(m,2H),3.48-3.50(m,1H),3.65-3.68(m,1H),3.70-3.85(m,1H),3.87-3.91(m,2H),4.53-4.57(m,1H),5.01-5.06(m,1H),5.56(s,2H),6.96-7.00(m,2H),7.13-7.19(m,3H),7.20-7.23(m,1H),7.28-7.31(m,1H),7.38(s,1H),7.93-7.95(m,1H),8.11-8.13(m,2H),8.58(s,1H),11.48(brs,1H)。

[1797] 实施例289

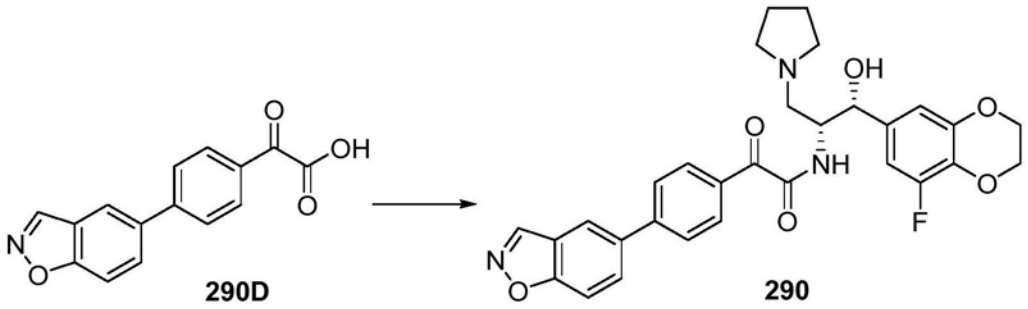
[1798] 

[1799] 向化合物288F(50mg,0.167mmol)的二氯甲烷(3mL)溶液中添加中间体C(59mg,0.201mmol)和HATU(95mg,0.25mmol)。室温下将混合物搅拌达2个小时。将其浓缩并用制备型HPLC纯化所得的残余物以提供化合物289。LC-MS(ESI)m/z:577$[M+H]^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz):δ(ppm)2.18-2.19(m,4H),3.01-3.05(m,2H),3.49-3.51(m,1H),3.71-3.79(m,2H),3.96-4.02(m,2H),4.18-4.22(m,4H),4.45-4.47(m,1H),5.10(d,J=3.2Hz,1H),5.56(s,2H),6.72-6.73(m,2H),6.97-7.03(m,2H),7.16-7.19(m,2H),7.35-7.37(m,1H),7.68-7.70(m,1H),8.02-8.04(m,1H),8.18(s,1H),8.73(s,1H)。

[1800] 实施例290



[1801]



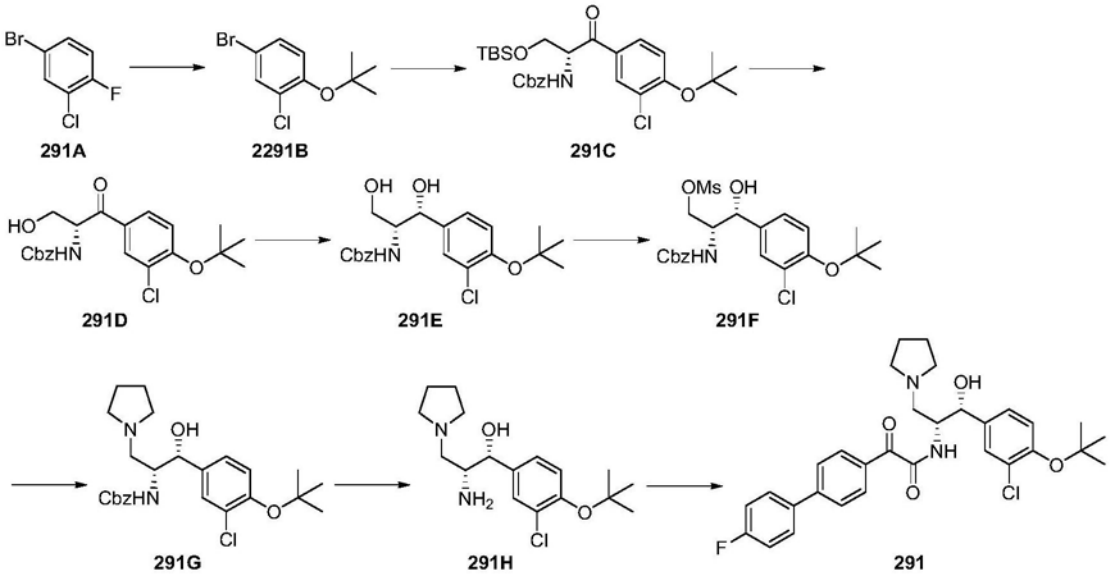
[1802] 室温下将含于乙醇(50mL)的化合物290A(2g,9.85mmol)和氨氧基磺酸(1.67g,14.78mmol)的混合物搅拌达2h。将该混合物用DCM稀释(200mL),用水(200mL x 2)和盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供化合物290B。

[1803] 室温下向PPh_3(3.44g,13.12mmol)的DCM(40mL)溶液中分次添加DDQ(2.98g,13.12mmol)并将所得的混合物搅拌达5min。添加化合物290B(1.89g,8.75mmol)。将反应混合物搅拌达5min,用DCM(100mL)稀释,以及过滤。将滤出物用水(100mL x 2)和盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,10%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物290C。

[1804] 于80℃将含于二噁烷(5mL)和水(0.5mL)的化合物290C(198mg,1mmol)、化合物175B(456mg,1.5mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(70mg,0.1mmol),以及K_2CO_3(256mg,2mmol)的混合物搅拌达2h。将该混合物冷却并过滤。将沉淀物溶解于水并过滤。使用洗脱剂(含于水的甲醇,从0%至100%v/v),用反相色谱法纯化滤出物以收获化合物290D。

[1805] 室温下将含于DCM(3mL)的化合物290D(100mg,0.374mmol)、中间体C(111mg,0.374mmol),以及HATU(171mg,0.449mmol)的混合物搅拌过夜。将该混合物用DCM(100mL)稀释,用水(50mL x 2)和盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物290。LC-MS(ESI)m/z:546$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(丙酮-d_6,400MHz):δ(ppm)2.09-2.22(m,4H),3.27-3.40(m,3H),3.72-3.77(m,2H),3.87-3.96(m,2H),4.26-4.33(m,4H),4.77-4.82(m,1H),5.12-5.13(m,1H),6.84-6.90(m,2H),7.36(dd,J_1=1.2Hz,J_2=8.0Hz,1H),7.44(d,J=1.6Hz,1H),7.72-7.78(m,3H),8.05(d,J=8.8Hz,2H),8.18-8.20(m,1H)。

[1806] 实施例291

[1807] 

[1808] 室温下向化合物291A(10.00g,47.85mmol)的DMF(100mL)溶液中添加t-BuOK(8.04mL,71.77mmol)。室温下将混合物搅拌达2h并用水(100mL)淬灭。将该混合物用乙酸乙酯(300mL)稀释,用水(200mL)和盐水(200mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从0%至5%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物291B。

[1809] 于-68℃在氮下向化合物291B(11.00g,0.042mol)的THF(30mL)溶液中逐滴添加n-BuLi溶液(2.5M含于己烷,16.8mL,0.042mol)。于-78℃将混合物搅拌达30min并于-78℃在氮下逐滴添加化合物A4(5.50g,13.89mmol)的THF(20mL)溶液。于-78℃将该混合物搅拌达20min并用饱和的水性氯化铵溶液(100mL)淬灭。将该混合物用乙酸乙酯(300mL)稀释,用水(200mL)和盐水(200mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从0%至10%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物291C。

[1810] 于25℃将化合物291C(6.00g,11.56mmol)的THF(40mL)、AcOH(120mL)和水(40mL)溶液搅拌达48h。将混合物蒸发以去除溶剂,用乙酸乙酯(300mL)稀释,用水(200mL)和盐水(200mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从0%至50%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物291D。

[1811] 于-80℃在氮下向化合物291D(3.20g,7.90mmol)的THF(20mL)溶液中逐滴添加DIBAL-H溶液(1M含于甲苯,15.8mL,15.80mmol)。30min之后,于-80℃在氮下逐滴添加另外的DIBAL-H溶液(1M含于甲苯,15.8mL,15.80mmol)。于-80℃在氮下将混合物搅拌达2h并于-20℃用饱和的水性氯化铵溶液淬灭(200mL)。将该混合物用乙酸乙酯(200mL)稀释,用水(200mL)和盐水(200mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及用硅胶(含于二氯甲烷的甲醇,从0%至5%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物291E。

[1812] 于-15℃向化合物291E(1.10g,2.70mmol)和三乙胺(818mg,8.10mmol)的THF(10mL)溶液中逐滴添加甲磺酰氯(370mg,3.24mmol)。于-15℃将混合物搅拌达1h。将其用饱和的冰水(50mL)淬灭,用乙酸乙酯(200mL)稀释,用水(150mL)和盐水(200mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及蒸发以提供化合物291F。目标化合物不经进一步纯化而直接被用于下一步骤。

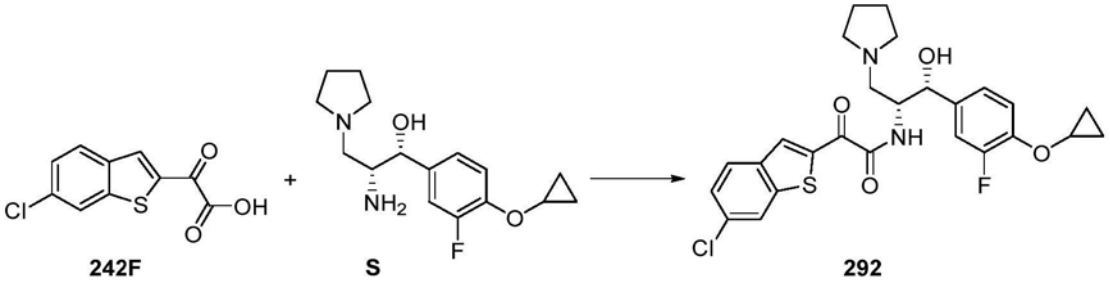
[1813] 于50℃将化合物291F(1.10g,2.27mmol)和吡咯烷(1.68g,22.68mmol)的THF(10mL)溶液搅拌达16h。将混合物冷却至室温并用乙酸乙酯(200mL)稀释。将有机层用水

(200mL)和盐水(200mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及用硅胶(含于二氯甲烷的甲醇,从0%至8%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物291G。

[1814] 于80℃将含于甲醇(10mL)和水(2mL)的化合物291G(300mg,0.65mmol)和$LiOH.H_2O$(356mg,6.52mmol)的混合物搅拌达16h。将其用乙酸乙酯(200mL)稀释,用水(200mL)和盐水(200mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及使用洗脱剂(含于水的甲醇,从0%至100%v/v),用反相色谱法纯化以提供化合物291H。

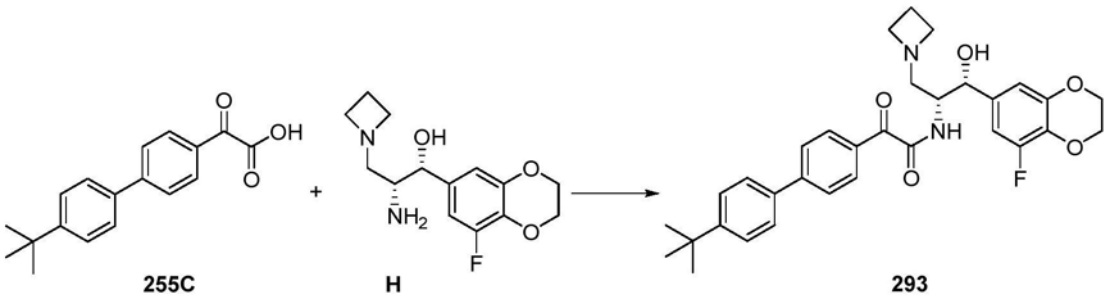
[1815] 室温下将含于DMF(5mL)的化合物291H(110mg,0.34mmol)、中间体C(82mg,0.34mmol),以及HATU(190mg,0.51mmol)的混合物搅拌达16h。将其用乙酸乙酯(120mL)稀释,用水(100mL)和盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及用制备型HPLC纯化以提供化合物291。LC-MS(ESI)m/z:553$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)1.33(s,9H),1.84-1.93(m,2H),2.00-2.06(m,2H),3.11-3.24(m,2H),3.49-3.53(m,4H),4.52-4.57(m,1H),4.91(s,1H),6.08(s,1H),7.21(d,J=8.4Hz,1H),7.27-7.30(m,1H),7.37(t,J=8.8Hz,2H),7.47(s,1H),7.78-7.85(m,6H),8.79(d,J=9.2Hz,1H),7.43(s,1H)。

[1816] 实施例292

[1817] 

[1818] 向化合物S(118mg,0.40mmol)的DMF(10mL)溶液中添加化合物(80mg,0.33mmol)、HATU(190mg,0.50mmol),以及N,N-二异丙基乙胺(129mg,1.0mmol)。于25℃在氮下将混合物搅拌过夜。将所得的混合物用饱和的水性碳酸氢钠溶液(5mL)淬灭并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将合并的有机相用水(5mL)和盐水(5mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供粗制品化合物。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物292。LC-MS(ESI)m/z:517$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6 400MHz):δ(ppm)0.64-0.76(m,4H),1.84-2.00(m,4H),3.09-3.17(m,2H),3.33-3.38(m,1H),3.50-3.56(m,3H),3.86-3.90(m,1H),4.43-4.48(m,1H),4.79(s,1H),6.06(s,1H),7.14-7.20(m,2H),7.35(t,J=8.8Hz,1H),7.55(dd,J=8.8,2.0Hz,1H),8.13(d,J=8.4Hz,1H),8.30(d,J=2.0Hz,1H),8.58(s,1H),8.63(d,J=10.0Hz,1H),9.06(s,1H)。

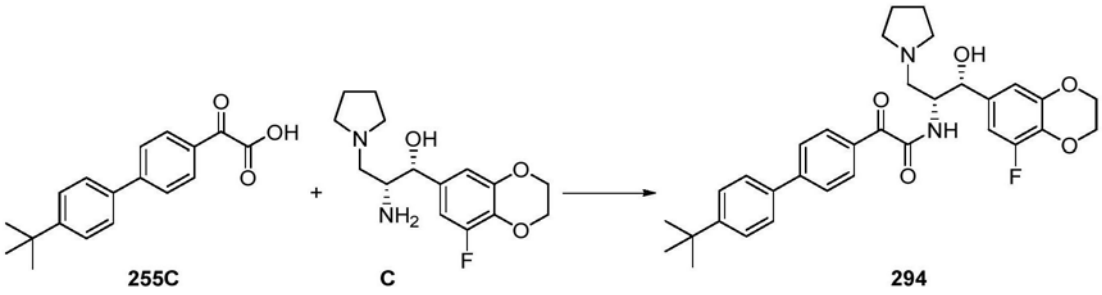
[1819] 实施例293

[1820] 

[1821] 于25℃将含于DMF(3mL)的化合物255C(50mg,0.18mmol)、HATU(100mg,0.27mmol),

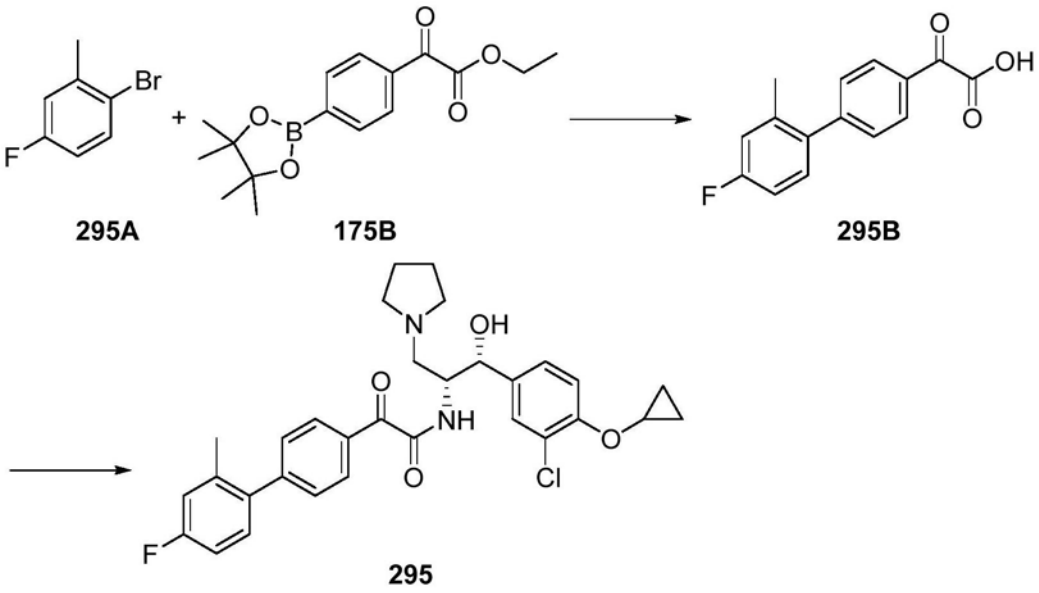
以及中间体H(50mg,0.18mmol)的混合物搅拌达16h。将该混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释,用水(10mL x 2)和盐水(10mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用制备型HPLC纯化以提供化合物293。LC-MS(ESI)m/z:547[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):ä(ppm)1.33(s,9H),2.26-2.45(m,2H),3.36-3.48(m,2H),4.07-4.30(m,9H),4.74(s,1H),6.02(s,1H),6.76-6.84(m,2H),7.54-7.56(m,2H),7.69-7.71(m,2H),7.78-7.84(m,4H),8.75(d,J=9.6Hz,1H),9.67(s,1H)。

[1822] 实施例294

[1823] 

[1824] 于25℃将含于DMF(3mL)的化合物255C(50mg,0.18mmol)、HATU(100mg,0.27mmol),以及中间体C(53mg,0.18mmol)的混合物搅拌达16h。将该混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释,用水(10mL x 2)和盐水(10mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用制备型HPLC纯化以提供化合物294。LC-MS(ESI)m/z:561[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):ä(ppm)1.33(s,9H),1.87-2.03(m,4H),3.12-3.19(m,2H),3.46-3.55(m,4H),4.26-4.30(m,4H),4.51-4.52(m,1H),4.79(s,1H),6.06(s,1H),6.77-6.84(m,2H),7.54-7.56(m,2H),7.71-7.89(m,6H),8.76(d,J=9.6Hz,1H),9.44(s,1H)。

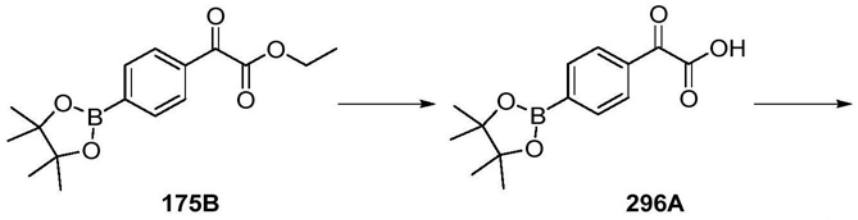
[1825] 实施例295

[1826] 

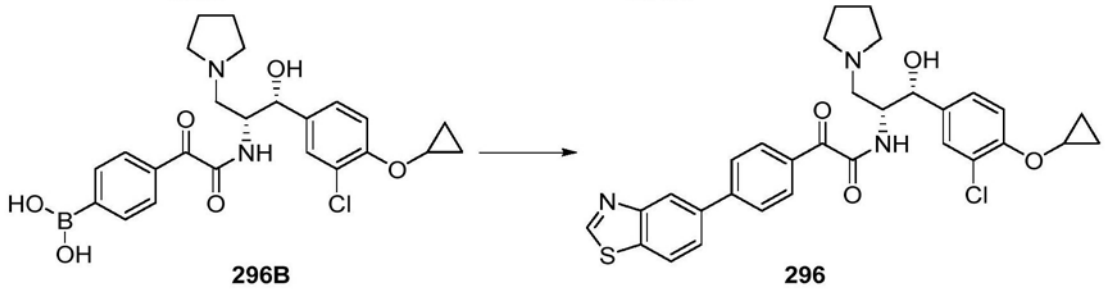
[1827] 于20℃在氮下向化合物295A(752mg,4mmol)的1,4-二噁烷(32mL)和水(4mL)溶液中添加化合物175B(1.4g,4.4mmol)、Pd(dppf)Cl_2(164mg,0.2mmol),以及碳酸钾(1.66g,12mmol)。于110℃将反应混合物搅拌达3个小时。将所得的混合物冷却至20℃。用2N HCl将其调节至pH 5并用乙酸乙酯(40mL x 3)萃取。将合并的有机层在真空中浓缩而不经干燥以提供粗制品化合物295B。

[1828] 向化合物295B(78mg,0.3mmol)的DMF(3mL)和二氯甲烷(4mL)溶液中添加中间体G(112mg,0.36mmol)和HATU(171mg,0.45mmol)。于25℃将反应混合物搅拌达3个小时。用制备型HPLC纯化该混合物以收获产物化合物295。LC-MS(m/z)551[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)0.74-0.90(m,4H),1.93-2.01(m,5H),2.27(s,3H),2.95-3.10(m,2H),3.11-3.3.15(m,1H),3.61-3.65(m,3H),4.00-4.02(m,1H),4.76-4.79(m,1H),5.52(d,J=10.4Hz,1H),7.13-7.17(m,1H),7.20-7.24(m,1H),7.28-7.32(m,1H),7.48(d,J=8.8Hz,2H),7.55(s,2H),7.69(s,1H),8.16(d,J=8.4Hz,2H),9.73(brs,1H)。

[1829] 实施例296



[1830]

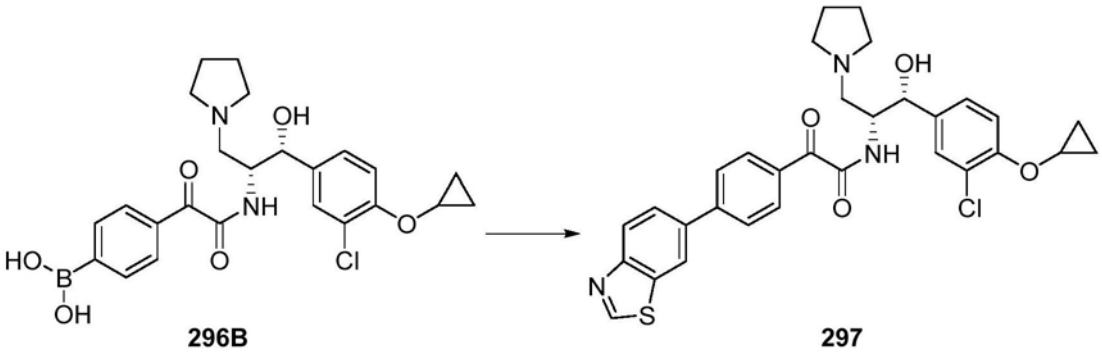


[1831] 于0℃向化合物175B(600mg,1.97mmol)的THF(20mL)溶液中添加溶解于水(3mL)的LiOH.H_2O(124mg,2.96mmol)。室温下将混合物搅拌达4h。将反应混合物用水(10mL)处理并用乙酸乙酯(10mL)萃取。用稀释的HCl将水层调节至pH 6并用乙酸乙酯(25mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供化合物296A,其不经进一步的纯化被用于下一步骤。

[1832] 于25℃将含于二氯甲烷(20mL)的化合物296A(480mg,1.74mmol)、中间体G(594mg,1.91mmol),以及HATU(991mg,2.61mmol)的混合物搅拌达10h。将该混合物用水(10mL)淬灭。将有机层用盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及在真空中浓缩以提供粗制品化合物。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物296B。

[1833] 于100℃在氮气氛下将5-溴代苯并[d]噻唑(35mg,0.16mmol)、化合物296B(104mg,0.22mmol)、[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(6mg,8.2μmol)、碳酸钾(68mg,0.49mmol)、水(0.5mL),以及1,4-二噁烷(2mL)的混合物加热达1h。冷却之后,添加水(5mL),以及将该混合物用乙酸乙酯(10mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水清洗(5mL)。将合并的有机层在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供作为黑色油的粗制品。用制备型HPLC纯化该油以提供化合物296。LC-MS(ESI)m/z:576[M+H]$^+$;^{1}H-NMR($(CD_3)_2CO$,400MHz):δ(ppm)0.71-0.73(m,2H),0.81-0.84(m,2H),2.09-2.13(m,2H),2.28(s,2H),3.55(s,1H),3.89-3.90(m,2H),4.05-4.08(m,4H),4.94(s,1H),5.21(d,J=2Hz,1H),7.42-7.43(m,2H),7.51(d,J=1.6Hz,1H),7.91(dd,J=8.5,3.0Hz,4H),8.03(d,J=8.5Hz,2H),8.21(d,J=9.7Hz,1H),8.31(d,J=8.5Hz,1H),8.45(d,J=1.5Hz,1H),9.37(s,1H)。

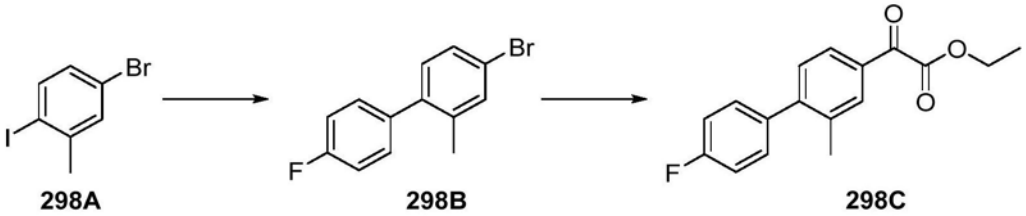
[1834] 实施例297

[1835] 

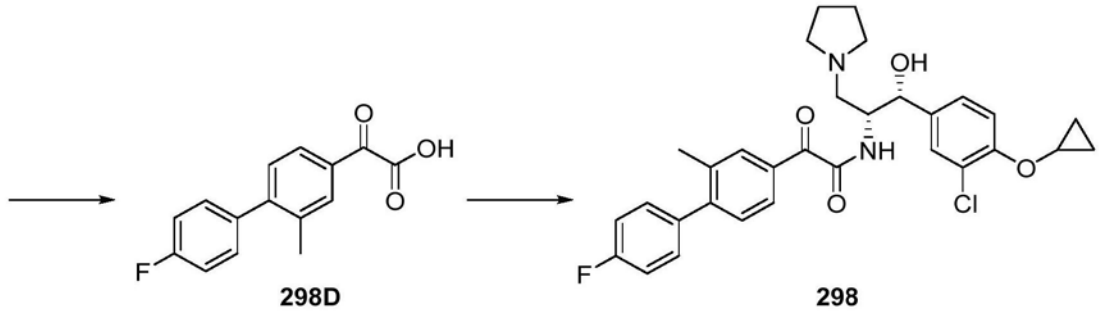
296B 297

[1836] 于100℃在氮气氛下将6-溴代苯并[d]噻唑(30mg,0.14mmol)、化合物296B(90mg,0.18mmol)、[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(6mg,8.2μmol)、碳酸钾(58mg,0.42mmol)、水(0.5mL),以及1,4-二噁烷(2mL)的混合物加热达1h。冷却之后,添加水(5mL),以及将该混合物用乙酸乙酯(10mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水清洗(5mL)。将合并的有机层在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供作为黑色油的粗制品。用制备型HPLC纯化该油以提供化合物297。LC-MS(ESI)m/z:576$[M+H]^+$;^{1}H-NMR($(CD_3)_2CO$,400MHz):δ(ppm)0.60-0.86(m,4H),2.06-2.38(m,4H),3.27(s,1H),3.52-3.64(m,2H),3.89-3.91(m,2H),4.01(d,J=5.7Hz,1H),4.06-4.16(m,2H),4.92-4.97(m,1H),5.20(d,J=2.1Hz,1H),7.35-7.45(m,2H),7.49(d,J=1.7Hz,1H),7.83-7.90(m,2H),7.95(dd,J=8.6,1.8Hz,1H),8.03(d,J=8.6Hz,2H),8.19-8.23(m,2H),8.55(d,J=1.6Hz,1H),9.36(s,1H)。

[1837] 实施例298



298A 298B 298C

[1838] 

298D 298

[1839] 向含于1,2-二甲氧基乙烷(80mL)的化合物298A(2.96g,0.01mol)、4-氟苯硼酸(2g,1.32mol),以及K_3PO_4(6.4g,0.03mol)的混合物中添加Pd(dppf)Cl_2(733mg,1.0mmol)。室温下在氮下将反应混合物搅拌过夜。将所得的混合物用盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从10%至50%v/v)上快速柱层析纯化残余物以提供化合物298B。

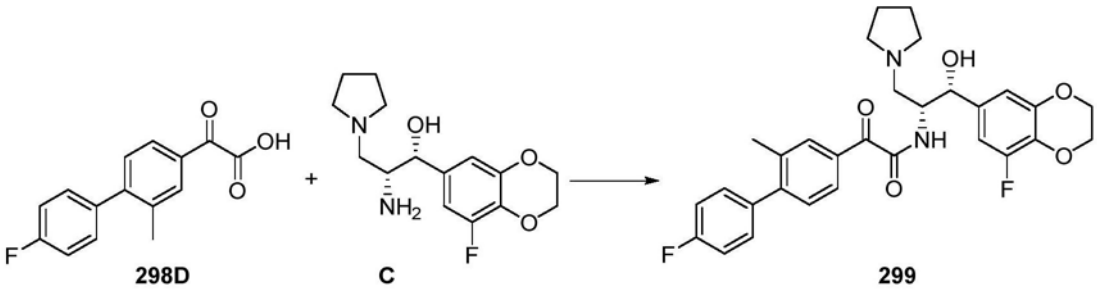
[1840] 于-78℃在氮下向化合物298B(2.64g,10mmol)的THF(30mL)溶液中逐滴添加n-BuLi溶液(2.5M含于己烷,4mL,10mmol)。于-78℃将混合物搅拌达0.5h并于-78℃在氮下将该溶液加入到草酸二乙酯(3g,20mmol)的THF(20mL)溶液中。室温下将该混合物搅拌过夜并用饱和的水性氯化铵溶液(40mL)淬灭。将反应混合物用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取,用水

(100mL)和盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从10%至50%v/v)上快速柱层析纯化残余物以提供化合物298C。

[1841] 向化合物298C(2.8g,0.01mol)的乙醇/水(40mL/10mL)溶液中添加LiOH.H_2O(840mg,0.02mol)。室温下将混合物搅拌达约2h直到通过薄层色谱分析完成。用水性HCl溶液(1.0N,40mL)使反应混合物酸化至pH 2并用乙酸乙酯(30mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供化合物298D。

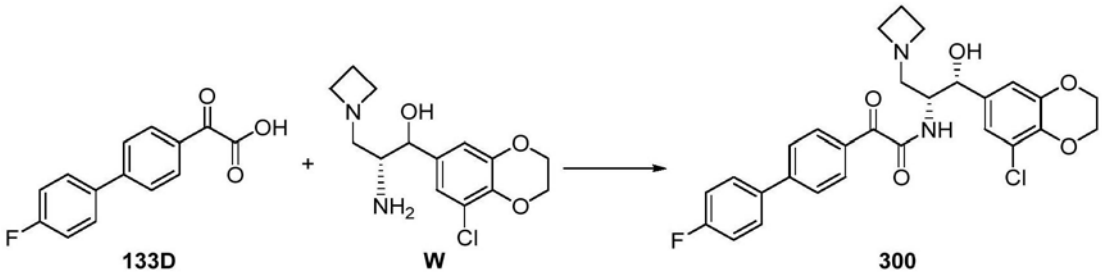
[1842] 向含于DMF(5mL)的化合物298D(126mg,0.5mmol)和中间体G(155mg,0.5mmol)的混合物中添加HATU(380mg,1mmol)。室温下搅拌反应混合物过夜。将所得的溶液用盐水(30mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩。用制备型HPLC纯化残余物以提供化合物298。LC-MS(ESI)m/z:551$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)0.62-0.87(m,4H),1.88-2.04(m,4H),2.26(s,3H),3.13-3.21(m,2H),3.50-3.56(m,4H),3.88-3.89(m,1H),4.54-4.56(m,1H),4.87(s,1H),6.05(s,1H),7.27-7.45(m,8H),7.53(d,J=6.8Hz,1H),7.76(s,1H),8.80(d,J=9.2Hz,1H),9.40(s,1H)。

[1843] 实施例299

[1844] 

[1845] 向含于DMF(5mL)的化合物298D(130mg,0.5mmol)和中间体C(143mg,0.5mmol)的混合物中添加HATU(380mg,1mmol)。室温下搅拌反应混合物过夜。将所得的溶液用盐水(30mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩。用制备型HPLC纯化残余物以提供化合物299。LC-MS(ESI)m/z:537$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)1.86-2.04(m,4H),2.27(s,3H),3.11-3.18(m,2H),3.42-3.54(m,4H),4.23-4.28(m,4H),4.49(s,1H),4.77(s,1H),6.04(s,1H),6.75(s,1H),6.81-6.84(m,1H),7.31-7.35(m,3H),7.42-7.46(m,2H),7.65(d,J=7.6Hz,1H),7.80(s,1H),8.75(d,J=9.6Hz,1H),9.30(s,1H)。

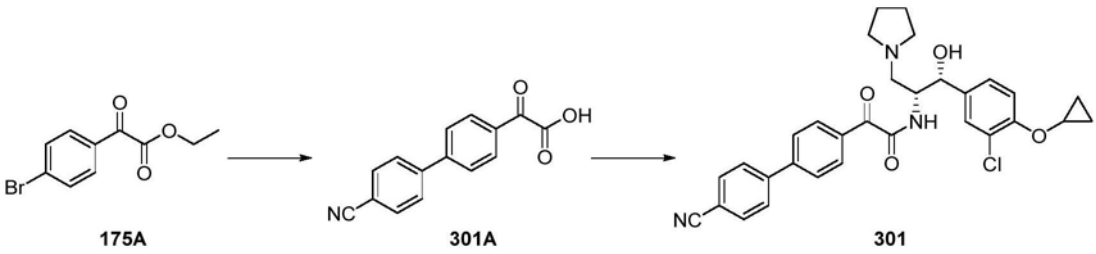
[1846] 实施例300

[1847] 

[1848] 于10℃将含于二氯甲烷(10mL)的化合物133D(110mg,0.37mmol)、中间体W(90mg,0.37mmol),以及HATU(182mg,0.48mmol)的混合物搅拌达15h。然后将其用水(10mL)处理并用二氯甲烷(10mL x 3mL)萃取。将有机层用水(20mL x 3)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,在真空中浓缩,以及用制备型HPLC纯化以收获化合物300。LC-MS(ESI)m/z:525$[M+H]^+$;^{1}H-NMR

($(CD_3)_2CO$,400MHz):δ(ppm)2.58(s,1H),2.70-2.77(m,1H),3.88-4.01(m,2H),4.22-4.38(m,4H),4.49-4.64(m,4H),4.71-4.77(m,1H),5.12(s,1H),5.47(s,1H),6.94(d,J=1.6Hz,1H),7.07(d,J=2.0Hz,1H),7.30(t,J=8.8Hz,2H),7.77-7.84(m,4H),7.99(d,J=8.4Hz,2H),8.11(d,J=9.6Hz,1H),9.19(s,1H)。

[1849] 实施例301

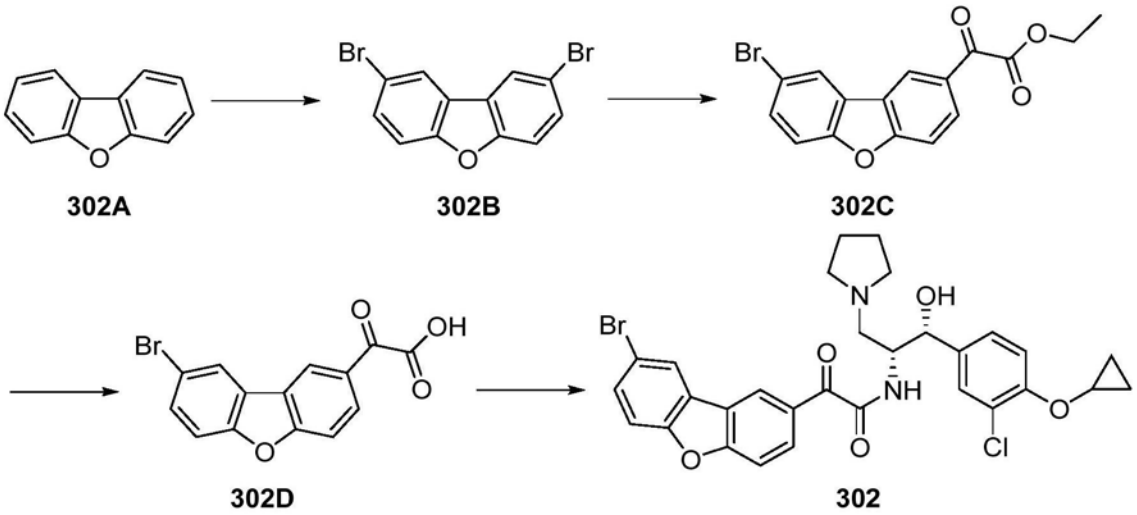
[1850] 

175A 301A 301

[1851] 于100℃在氮下将含于二噁烷(20mL)和水(4mL)的化合物175A(512mg,2mmol)、4-氰基苯硼酸(294mg,2mmol)、碳酸钾(828mg,6mmol),以及$Pd(dppf)Cl_2$(40mg,0.08mmol)的混合物搅拌过夜。将溶液冷却至室温,用水性盐酸溶液(6N,2mL)调节至pH 4,以及用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用水(50mL)和盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及蒸发以提供化合物301A。

[1852] 于25℃将含于二氯甲烷(10mL)和DMF(2mL)的化合物301A(100mg,0.4mmol)、HATU(273mg,0.72mmol),以及中间体G(124mg,0.4mmol)的混合物搅拌过夜。将溶液用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取。将合并的有机相用水(50mL)和盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供残余物。用制备型HPLC纯化该残余物以提供化合物301。LC-MS(ESI)m/z:544$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)0.66-0.82(m,4H),1.88-2.02(m,4H),3.12-3.21(m,2H),3.47-3.64(m,4H),3.88-3.93(m,1H),4.53-4.61(m,1H),4.87(s,1H),6.05(s,1H),7.33-7.43(m,3H),7.85-7.86(m,3H),7.95-8.03(m,5H),8.81-8.83(m,1H),9.39(s,1H)。

[1853] 实施例302

[1854] 

302A 302B 302C 302D 302

[1855] 于0℃向化合物302A(1g,0.59mmol)的$CHCl_3$(6mL)溶液中添加溴(0.68mL,13.26mmol)。于25℃将混合物搅拌达48h。将其倒入aq.$Na_2S_2O_3$(50mL)中并用乙酸乙酯(20mL

x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及在真空中浓缩以提供粗制品。将其从甲醇中再结晶以提供化合物302B。

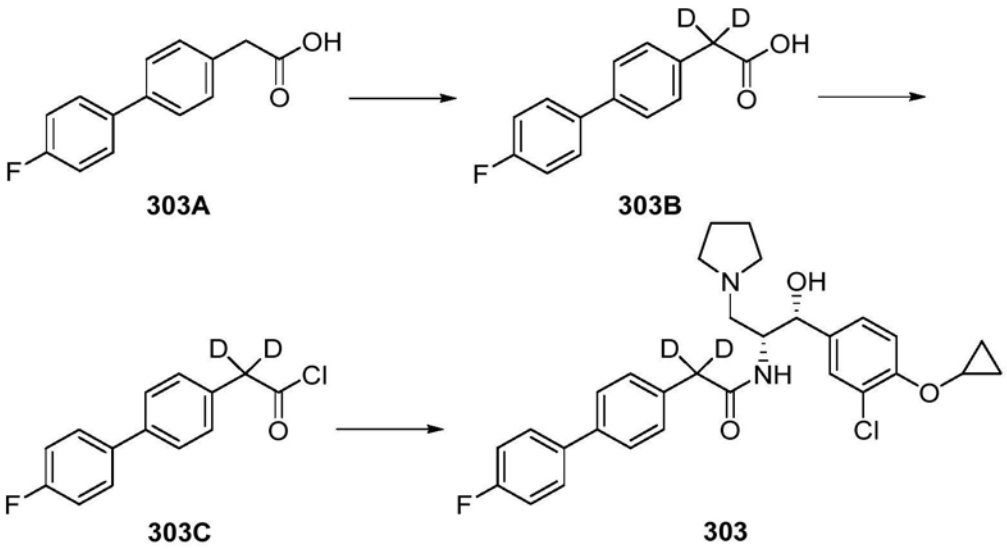
[1856] 于-60℃在氮下向化合物302B(324mg,1mmol)的THF(20mL)溶液中添加n-BuLi(2.5M,0.4mL,1.06mmol)。于-60℃将其搅拌达0.5h。然后添加草酸二乙酯(0.4mL,3mmol)的THF(5mL)溶液。于-60℃将混合物搅拌达0.5h,用饱和的氯化铵溶液(200mL)淬灭,用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取,用盐水(20mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,5%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物302C。

[1857] 向化合物302C(39mg,0.11mmol)的THF/水(6mL,5:1,v/v)溶液中添加$LiOH.H_2O$(52mg,0.12mmol)。于0℃将混合物搅拌达1h。反应完成之后,添加水(20mL)。用乙酸乙酯(20mL)将其萃取。将水调节至pH 2。用乙酸乙酯(20mL x 3)将其萃取。将合并的有机层在无水硫酸钠之上干燥并在真空中浓缩以提供粗制品化合物302D。

[1858] 于10℃将含于DMF(4mL)的化合物302D(35mg,0.11mmol)、中间体G(43mg,0.14mmol),以及HATU(54mg,0.14mmol)的混合物搅拌达3h。然后用制备型HPLC将其纯化以提供化合物302。LC-MS(ESI)m/z:611$[M+H]^+$;^{1}H-NMR($(CD_3)_2CO$,400MHz):δ(ppm)0.58-0.83(m,4H),2.07-2.16(m,2H),2.24(s,2H),3.45(s,2H),3.80-3.85(m,2H),3.96(s,3H),4.90(s,1H),5.20(s,1H),7.36(d,J=8.0Hz,1H),7.44(dd,J_1=8.4Hz,J_2=1.6Hz,1H),7.53(d,J=2.0Hz,1H),7.69-7.77(m,3H),8.17(dd,J_1=8.4Hz,J_2=1.6Hz,1H),8.23(d,J=9.6Hz,1H),8.43(d,J=2Hz,1H),8.84(d,J=1.2Hz,1H),10.19(brs,1H)。

[1859] 实施例303

[1860]



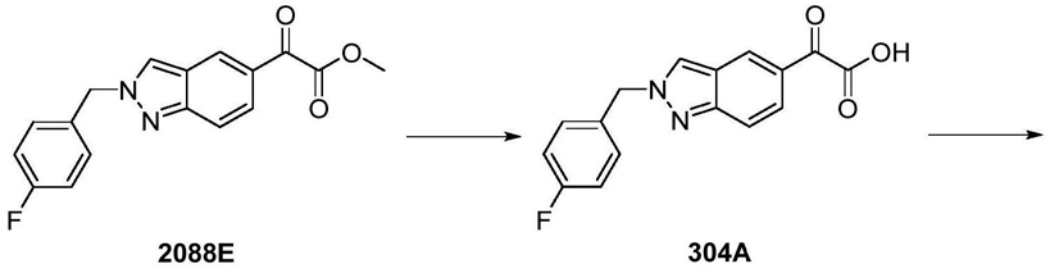
[1861] 于110℃将化合物303A(191mg,0.83mmol)、K_2CO_3(456mg,3.3mmol),以及D_2O(12mL)的混合物搅拌过夜。通过添加1M HCl使混合物酸化,用DCM(20mL x 2)萃取,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供化合物303B。

[1862] 于25℃将含于$SOCl_2$(4.5mL)的化合物303B(145mg,0.63mmol)的混合物搅拌达2h。将该混合物浓缩以提供作为黄色油的化合物303C(160mg,收率100%),其不经进一步纯化而直接被用于下一步骤。

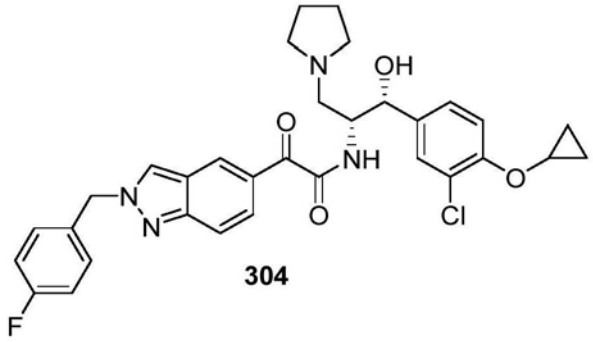
[1863] 将中间体G(200mg,0.63mmol)的CD_3OD溶液蒸发至干并将残余物溶解于$CDCl_3$(8mL)。将该溶液加入到化合物303C(200mg,0.63mmol)中。于25℃将混合物搅拌达0.5h。将

反应混合物用水(20mL)处理,用DCM(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物303。LC-MS(ESI)m/z:525.2[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz):δ(ppm)0.57-0.66(m,4H),2.02-2.23(m,4H),3.13-3.30(m,2H),3.48-3.68(m,4H),3.80-3.88(m,1H),4.51-4.54(m,1H),4.87(d,J=2.4Hz,1H),7.06-7.20(m,6H),7.42-7.49(m,3H),7.62-7.66(m,2H)。

[1864] 实施例304



[1865]

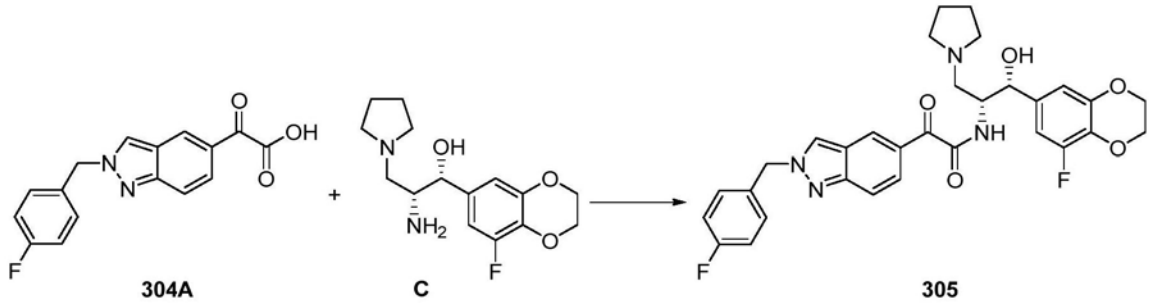


[1866] 向化合物288E(150mg,0.45mmol)的THF(1mL)溶液中逐滴添加1N氢氧化锂(1mL,1mmol)。室温下搅拌反应混合物达2h。将反应混合物浓缩之后,添加2N HCl(1mL)以调节pH 7,以及用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将合并的有机相用水(5mL)和盐水(5mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供化合物304A。

[1867] 向化合物304A(50mg,0.167mmol)的二氯甲烷(3mL)溶液中添加中间体G(62mg,0.201mmol)和HATU(95mg,0.25mmol)。室温下将混合物搅拌达2h。将其浓缩并用制备型HPLC纯化所得的残余物以提供化合物304。LC-MS(ESI)m/z:591[M+H]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz):δ(ppm)0.74-0.76(m,4H),2.13-2.15(m,4H),3.01-3.05(m,1H),3.50-3.58(m,1H),3.59-3.81(m,3H),3.87-4.01(m,2H),4.53-4.57(m,1H),5.11-5.16(m,1H),5.56(s,2H),7.05-7.09(m,2H),7.21-7.23(m,1H),7.27-7.33(m,3H),7.36-7.37(m,1H),7.66-7.68(s,1H),7.79-7.80(m,1H),8.12(s,2H),8.58(s,1H)。

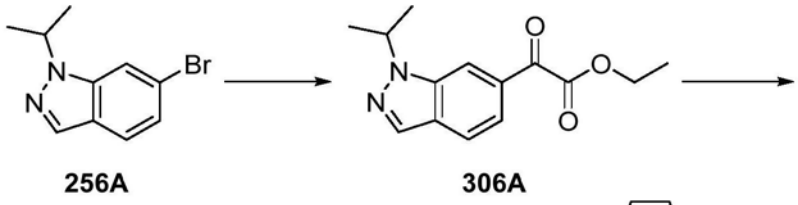
[1868] 实施例305

[1869]



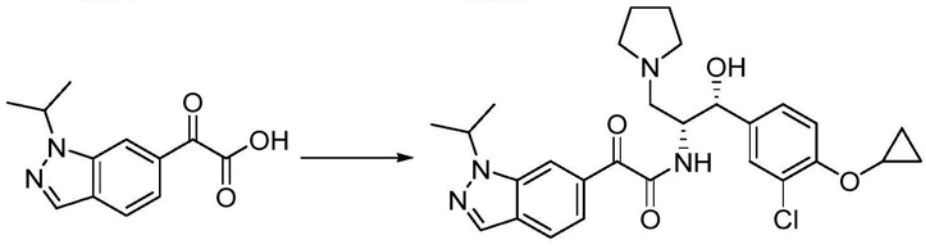
[1870] 向化合物304A(50mg,0.167mmol)的二氯甲烷(3mL)溶液中添加中间体C(59mg,0.201mmol)和HATU(95mg,0.25mmol)。室温下将混合物搅拌达2h。用制备型HPLC和制备型TLC将其纯化以提供化合物305。LC-MS(ESI)m/z:577[M+H]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz):δ(ppm)1.82-1.85(m,4H),2.75-2.84(m,4H),3.01-3.04(m,2H),4.16-4.33(m,5H),5.03(d,J=1.6Hz,1H),5.57(s,2H),6.69-6.74(m,2H),7.04-7.09(m,2H),7.26-7.32(m,2H),7.42-7.45(m,1H),7.69(d,J=8.8Hz,1H),7.92(d,J=8.8Hz,1H),8.09(s,1H),8.93(s,1H)。

[1871] 实施例306



256A 306A

[1872]



306B 306

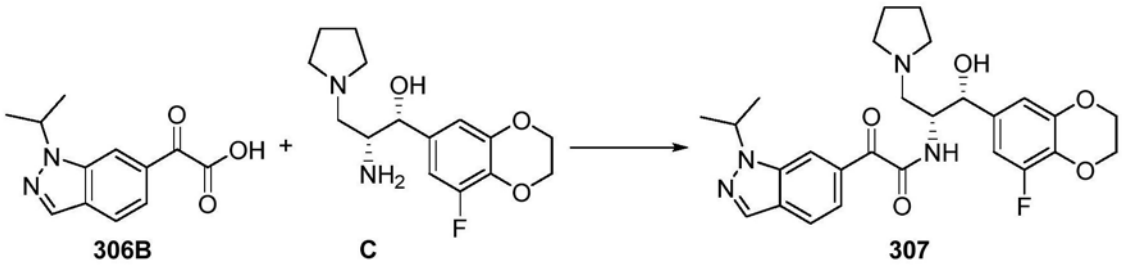
[1873] 于-78℃在氮下向化合物256A(640mg,2.69mmol)的干THF(10mL)溶液中逐滴添加n-BuLi溶液(2.5M含于己烷,1.1mL,2.72mmol)。于-78℃将混合物搅拌达30min并将草酸二乙酯(0.91mL,6.73mmol)快速添加到以上混合物中。于-78℃将该混合物搅拌达30min,用饱和的水性氯化铵溶液(10mL)淬灭,以及用乙酸乙酯(80mL x 2)萃取。将合并的有机萃取物在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及在真空中浓缩。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从0%至5%v/v)上快速柱层析纯化粗制品以提供化合物306A。

[1874] 向化合物306A(490mg,2.11mmol)的甲醇(5mL)溶液中添加含于水(5mL)的$LiOH.H_2O$(177mg,4.22mmol)并室温下将混合物搅拌过夜。反应完成之后,用水性HCl溶液(3N)将该混合物调节至pH 6并在真空中浓缩。将残余物冻干以提供化合物306B。

[1875] 于10℃将含于DMF(5mL)的化合物306B(70mg,0.30mmol)、HATU(171mg,0.45mmol),以及中间体G(93mg,0.30mmol)的混合物搅拌达18h。将该混合物用制备型HPLC直接纯化以收获化合物306。LC-MS(ESI)m/z:525[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)0.59-0.81(m,4H),1.47(d,J=6.4Hz,3H),1.52(d,J=6.8Hz,3H),1.87-2.04(m,4H),3.06-3.22(m,2H),3.47-3.56(m,4H),3.87-3.91(m,1H),4.54-4.56(m,1H),4.86(d,J=2.8Hz,1H),5.01-5.05(m,1H),6.07(brs,1H),7.33-7.39(m,2H),7.45-7.48(m,2H),7.83(d,J=8.8Hz,1H),8.23(s,1H),8.35(s,1H),8.81(d,J=9.6Hz,1H),9.34(brs,1H)。

[1876] 实施例307

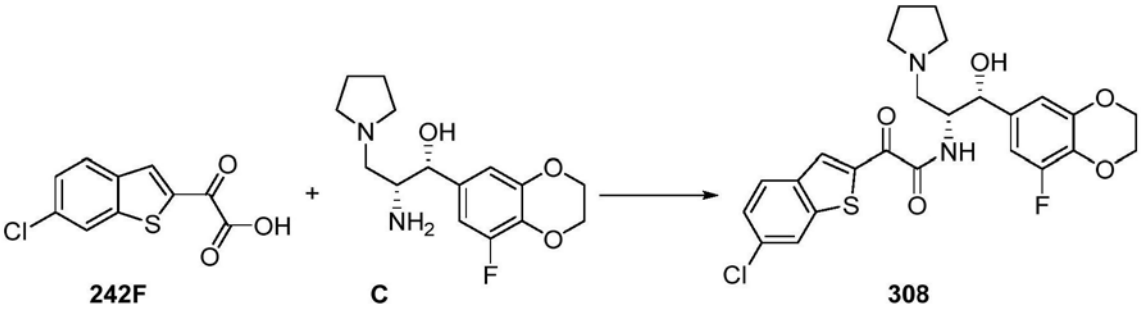
[1877]



[1878] 于10℃将含于DMF(5mL)的化合物306B(70mg,0.30mmol)、HATU(171mg,0.45mmol),以及中间体C(93mg,0.30mmol)的混合物搅拌达18h。将该混合物用制备型HPLC直接纯化以提供化合物307。LC-MS(ESI)m/z:511[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)1.49(d,J=6.8Hz,3H),1.52(d,J=6.8Hz,3H),1.87-1.89(m,2H),2.02-2.04(m,2H),3.10-3.21(m,2H),3.43-3.55(m,4H),4.21-4.31(m,4H),4.48-4.55(m,1H),4.77(d,J=3.2Hz,1H),5.02-5.08(m,1H),6.77(s,1H),6.84(dd,J=11.6,1.6Hz,1H),7.50(dd,J=8.4,1.2Hz,1H),7.86(d,J=8.8Hz,1H),8.24(s,1H),8.38(s,1H),8.79(d,J=9.6Hz,1H),9.30(brs,1H)。

[1879] 实施例308

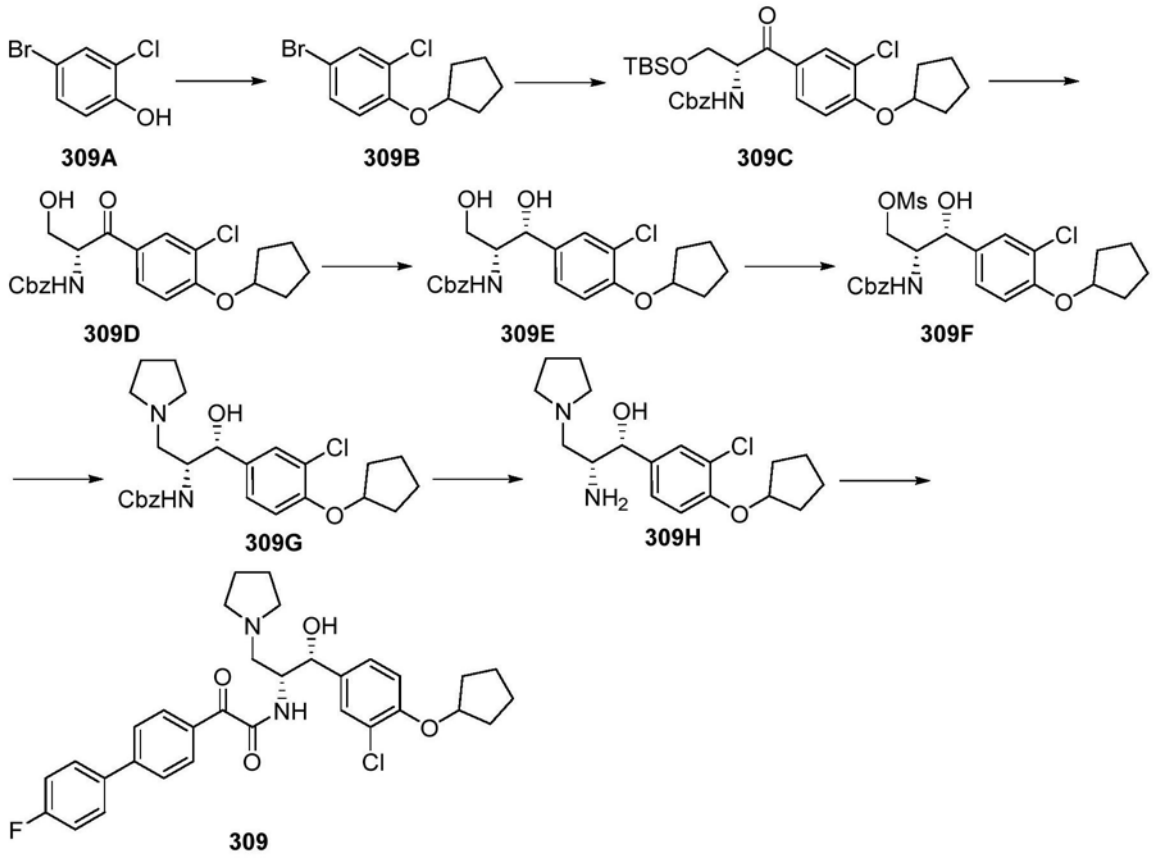
[1880]



[1881] 向中间体C(118mg,0.40mmol)的DMF(10mL)溶液中添加化合物242F(80mg,0.33mmol)、HATU(190mg,0.50mmol),以及N,N-二异丙基乙胺(129mg,1.0mmol)。于25℃在氮下将混合物搅拌过夜。将所得的混合物用饱和的水性碳酸氢钠溶液(5mL)淬灭并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将合并的有机相用水(5mL)和盐水(5mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供粗制品化合物。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物308。LC-MS(ESI)m/z:519[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz):δ(ppm)2.00-2.04(m,2H),2.15-2.18(m,2H),3.19-3.29(m,2H),3.46-3.50(m,1H),3.67-3.81(m,3H),4.11-4.23(m,4H),4.29-4.35(m,2H),4.54-4.57(m,1H),4.85(d,J=3.2Hz,1H),6.76-6.81(m,2H),7.46(dd,J=8.8,2.0Hz,1H),7.98(d,J=8.8Hz,1H),8.04(d,J=1.6Hz,1H),8.48(s,1H)。

[1882] 实施例309

[1883]



[1884] 向化合物309A(31.7g,154mmol)的1-甲基-2-吡咯烷酮(300mL)溶液中添加碳酸铯(100.4g,308mmol)和溴代环戊烷(68.4g,462mmol)。将混合物搅拌达24h同时保持内部温度在145℃和155℃之间。将反应冷却至环境温度之后,将深色的溶液用水(400mL)稀释并用含于石油醚的乙酸乙酯(15%v/v)的混合物(300mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(150mL x 4)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供作为棕色油的粗制品。用硅胶(石油醚)上快速柱层析纯化粗制品以提供化合物309B。

[1885] 在20分钟的时间段内在氮气氛下向维持于-70℃的化合物309B(32g,116.8mmol)的干THF(360mL)溶液中逐滴添加n-BuLi(2.5M含于己烷,46.7mL)。之后于-70℃将反应搅拌达40分钟,以将内部温度维持在-70℃和-50℃之间的速率将溶解于干THF(50mL)的化合物A4(18.5g,46.7mmol)缓慢地添加到冷溶液中。添加完成之后,将该溶液搅拌达1h。将反应用饱和的氯化铵溶液(400mL)淬灭,用乙酸乙酯(400mL x 3)萃取,用水(200mL)和盐水(200mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供粗制品化合物(3)。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从5%至20%v/v)上快速柱层析纯化粗制品以提供化合物309C。

[1886] 于25℃将含于四氢呋喃水和冰醋酸的混合物(450mL,1/1/3,v/v/v)的化合物309C(14.1g,26.5mmol)的溶液搅拌达30h。这之后,将反应混合物减压浓缩以去除过量溶剂。将反应残余物倒入冰水(20g)中并用水性氢氧化钠(1N)和饱和的水性碳酸氢钠溶液调节pH 7~8。将溶液用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供粗制品目标化合物,其进一步用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从30%至50%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物309D。

[1887] 在15分钟的时间段内在氮气氛下向维持于-78℃的化合物309D(10.0g,24.0mmol)

的干THF(500mL)溶液中逐滴添加二异丁基氢化铝(1.0M含于甲苯,96mL)。于-70℃将反应搅拌达1h之后,向该混合物中缓慢地添加HCl溶液(2N,100mL)。将反应混合物用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供粗制品目标化合物,其进一步用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从50%至150%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物309E。

[1888] 向溶解于四氢呋喃(300mL)的化合物309E(9.25g,24.0mmol)的溶液中添加三乙胺(7.3g,72.0mmol)。将混合物冷却至-30℃,然后在15分钟的时间段内逐滴添加甲磺酰氯(3g,26.4mmol)。添加完成之后,于-30℃将反应搅拌达1.5h,用水(150mL)稀释,以及用乙酸乙酯(150mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供粗制品化合物309F,其不经进一步的纯化而直接被用于下一步骤。

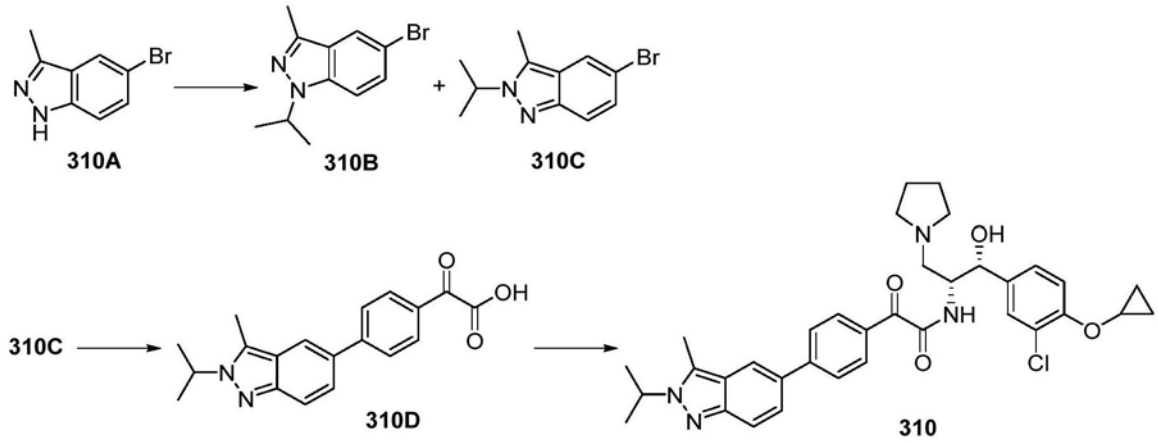
[1889] 向化合物309F(11.2g,纯度70%)的四氢呋喃(50mL)溶液中添加吡咯烷(13.5g,190mmol)。允许反应混合物加热至50℃达16h。将该混合物用水(100mL)稀释,用乙酸乙酯(250mL x 2)萃取,用盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供粗制品化合物。用硅胶(含于二氯甲烷的甲醇,5%v/v)上快速柱层析纯化粗制品以提供化合物309G。

[1890] 向化合物309G(800mg,1.69mmol)的乙醇(12mL)和水(2mL)溶液中添加$LiOH.H_2O$(284mg,6.76mmol)。加热混合物至80℃并搅拌达16h。将反应混合物用水(15mL)稀释并用二氯甲烷(50mL x 2)萃取。将合并的有机相用水(50mL)和盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供化合物309H,其不经进一步的纯化而直接被用于下一步骤。

[1891] 室温下将化合物309H(200mg,0.6mmol)、中间体C(146mg,0.6mmol),以及HATU(456mg,1.2mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(3mL)溶液搅拌达1h。将反应溶液用制备型HPLC纯化以提供化合物309。LC-MS(ESI)m/z:565$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)1.55-1.74(m,6H),1.87-202(m,6H),3.05-3.54(m,6H),4.51-4.91(m,3H),6.01(d,J=4.4Hz,1H),7.12(d,J=8.8Hz,1H),7.29(dd,J=8.8,2.0Hz,1H),7.33-7.42(m,3H),7.70-7.81(m,6H),8.81(d,J=10.0Hz,1H),9.34(s,1H)。

[1892] 实施例310

[1893]



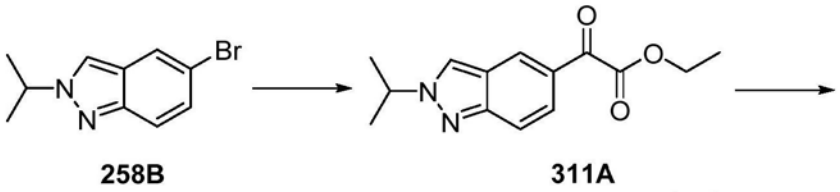
[1894] 于100℃将含于DMF(40mL)的化合物310A(2.11g,10mmol)、2-溴代丙烷(2.46g,20mmol),以及K_2CO_3的混合物搅拌过夜。将该混合物用乙酸乙酯(200mL)稀释,用水(200mL x

4)和盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,33%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物310B和化合物310C。

[1895] 于80℃将含于二噁烷(6mL)和水(0.6mL)的化合物310C(330mg,1.3mmol)、化合物175B(594mg,1.96mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(91mg,0.13mmol),以及K_2CO_3(333mg,2.6mmol)的混合物搅拌达2h。将该混合物冷却并过滤。将沉淀物溶解于水并用乙酸乙酯(50mL)清洗。将水层用浓缩的HCl调节至pH 2并用乙酸乙酯(200mL)萃取。将有机层在无水硫酸钠之上干燥并浓缩以收获化合物310D。

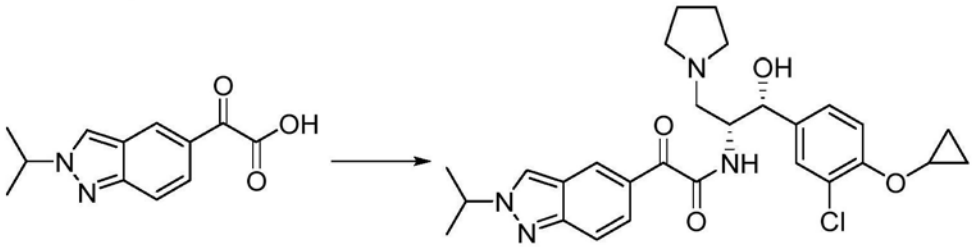
[1896] 室温下将含于DCM(2mL)的化合物310D(100mg,0.31mmol)、中间体C(96mg,0.31mmol),以及HATU(177mg,0.465mmol)的混合物搅拌过夜。将该混合物用DCM(100mL)稀释,用水(50mL x 2)和盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物310。LC-MS(ESI)m/z:615$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)0.64-0.70(m,2H),0.79-0.85(m,2H),1.52(d,J=6.4Hz,6H),1.86-1.92(m,2H),2.01-2.06(m,2H),2.71(s,3H),3.09-3.24(m,2H),3.46-3.59(m,4H),3.93-3.98(m,1H),4.56-4.60(m,1H),4.86-4.91(m,2H),6.04-6.08(m,1H),7.35-7.46(m,3H),7.60-7.62(m,1H),7.67-7.69(m,1H),7.74-7.76(m,2H),7.81-7.84(m,2H),8.13(s,1H),8.81(d,J=10.0Hz,1H),9.43(brs,1H)。

[1897] 实施例311



258B 311A

[1898]



311B 311

[1899] 于-60℃在氮气氛下向化合物256B(717mg,3.0mmol)的THF(20mL)溶液中逐滴添加n-BuLi(1.2mL,2.5M含于己烷,3.0mmol)。在相同温度下将反应混合物搅拌达30分钟。添加化合物草酸二乙酯(1.31g,9.0mmol)。于-60℃将所得的混合物搅拌达另外的30分钟。将反应混合物用饱和的氯化铵溶液(30mL)淬灭并用乙酸乙酯(40mL x 2)萃取。将合并的有机相在无水硫酸钠之上干燥,过滤,蒸发,以及用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,10%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物311A。

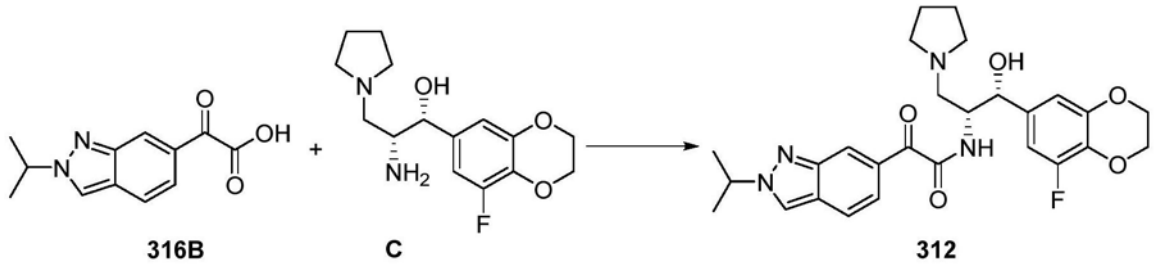
[1900] 向化合物311A(20mg,0.077mmol)的MeOH(2mL)溶液中添加$LiOH \cdot H_2O$(4mg,0.095mmol)和水(1.0mL)。于15℃将反应混合物搅拌达4h。用HCl(1N)中和反应混合物。蒸发所得的混合物。将残余物溶解于水(3mL)。将混合物用乙酸乙酯(5mL x 2)萃取,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及蒸发以提供化合物311B。

[1901] 向化合物311B(17mg,0.073mmol)的DMF(3mL)溶液中添加中间体G(22mg,0.073mmol)和HATU(28mg,0.073mmol)。于20℃将反应混合物搅拌达2h。用制备型HPLC纯化

该混合物以收获化合物311。LC-MS(m/z)525[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)0.62-0.66(m,2H),0.80-0.81(m,2H),1.57(d,J＝10.8Hz,6H),1.87-1.89(m,2H),2.01-2.03(m,2H),3.11-3.22(m,2H),3.47-3.55(m,4H),3.90-3.93(m,1H),4.55-4.60(m,2H),4.85-4.91(m,2H),7.35-7.44(m,3H),7.64-7.67(m,2H),8.27(s,1H),8.64(s,1H),8.71-8.74(m,1H),9.39(brs,1H)。

[1902] 实施例312

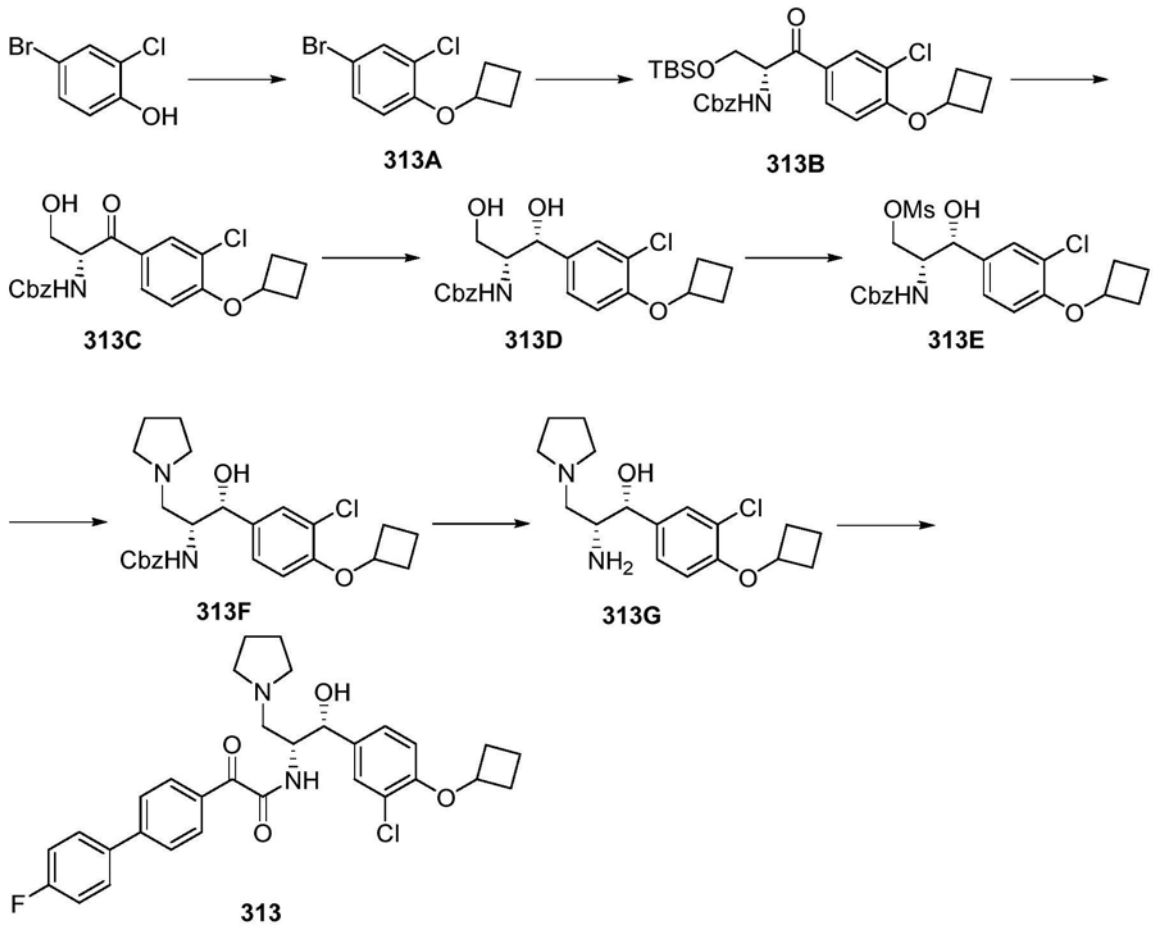
[1903]



[1904] 于10℃将含于DMF(5mL)的化合物316B(70mg,0.30mmol)、HATU(171mg,0.45mmol),以及中间体C(93mg,0.30mmol)的混合物搅拌达18h。将该混合物用制备型HPLC直接纯化以提供化合物312。LC-MS(ESI)m/z:511[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)1.57(d,J＝6.8Hz,6H),1.88-2.04(m,4H),3.10-3.20(m,2H),3.43-3.56(m,4H),4.24-4.30(m,4H),4.51-4.55(m,1H),4.77(d,J＝2.4Hz,1H),4.86-4.96(m,1H),6.76(s,1H),6.82(dd,J＝11.6,2.0Hz,1H),7.45(dd,J＝8.4,1.2Hz,1H),7.80(d,J＝8.8Hz,1H),8.29(m,1H),8.56(s,1H),8.71(d,J＝9.6Hz,1H),9.29(brs,1H)。

[1905] 实施例313

[1906]



[1907] 向4-溴代-2-氯酚(5.0g,24mmol)的1-甲基-2-吡咯烷酮(70mL)溶液中添加碳酸铯(15.6g,48mmol)和溴代环丁烷(9.7g,72mmol)。将混合物搅拌达24h同时保持内部温度在145℃和155℃之间。将反应混合物冷却至环境温度之后,将深色的溶液用水(100mL)稀释并用含于石油醚的乙酸乙酯(15%v/v)的混合物(100mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(150mL x 4)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供作为棕色油的粗制品。用硅胶(石油醚)上快速柱层析纯化粗制品以提供化合物313A。

[1908] 在20分钟的时间段内在氮气氛下向维持于-70℃的化合物313A(15.6g,60mmol)的干THF(500mL)溶液中逐滴添加n-BuLi(60mmol,2.4M含于己烷,25mL)。于-70℃将反应混合物搅拌达40分钟之后,以将内部温度维持在-70℃和-50℃之间的速率将溶解于干THF(50mL)的化合物A4(7.9g,20mmol)缓慢地添加到冷溶液中。添加完成之后,将该溶液搅拌达1h。将反应混合物用饱和的氯化铵溶液(100mL)淬灭并用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。将有机相用水(100mL)和盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供粗制品化合物313B。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从5%至10%v/v)上快速柱层析纯化粗制品以提供化合物313B。

[1909] 于25℃将含于四氢呋喃、水以及冰醋酸的混合物(250mL,1/1/3,v/v/v)的化合物313B(8.5g,16.4mmol)的溶液搅拌达72h。将反应混合物减压浓缩以去除过量溶剂。将残余物倒入冰水(20g)中并用水性氢氧化钠(1N)和饱和的水性碳酸氢钠溶液调节至pH 7～8。将混合物用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠

之上干燥，过滤，以及浓缩以提供粗制品目标化合物，其进一步用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯，从30％至50％v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物313C。

[1910] 在15分钟的时间段内在氮气氛下向维持于-78℃的化合物313C(1.2g，2.97mmol)的干THF(700mL)溶液中逐滴添加二异丁基氢化铝(1.0M含于甲苯，11.9mL)。于-70℃将反应混合物搅拌达1h之后，向该混合物中缓慢地添加HCl的溶液(2N，20mL)。将反应混合物用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取，在无水硫酸钠之上干燥，过滤，以及浓缩以提供粗制品目标化合物，其进一步用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯，从50％至150％v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物313D。

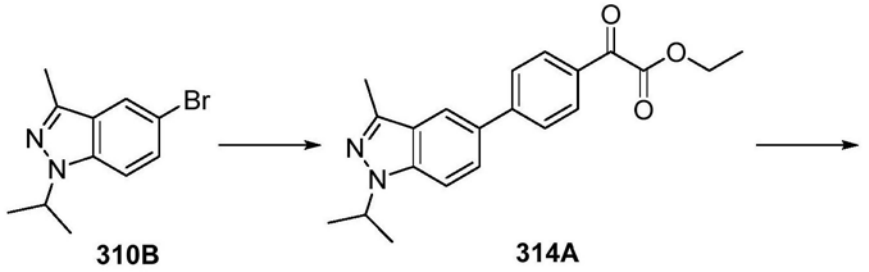
[1911] 向溶解于THF(15mL)的化合物313D(607mg，1.50mmol)的溶液中添加三乙胺(454mg，4.50mmol)。将混合物冷却至-30℃，然后在15分钟的时间段内逐滴添加甲磺酰氯(188mg，1.65mmol)。添加完成之后，于-30℃将反应混合物搅拌达1.5h，用水(30mL)稀释，以及用乙酸乙酯(30mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)清洗，在无水硫酸钠之上干燥，过滤，以及浓缩以提供化合物313E，其不经进一步纯化而直接被用于下一步骤。

[1912] 向化合物313E(690mg，1.42mmol)的THF(30mL)溶液中添加吡咯烷(1.0g，14.2mmol)。允许反应混合物加热至50℃达16h。将该混合物用水(15mL)稀释，用乙酸乙酯(75mL x 2)萃取，用盐水(25mL)清洗，在无水硫酸钠之上干燥，过滤，以及浓缩以提供粗制品化合物。用硅胶(含于二氯甲烷的甲醇，5％v/v)上快速柱层析纯化粗制品以提供化合物313F。

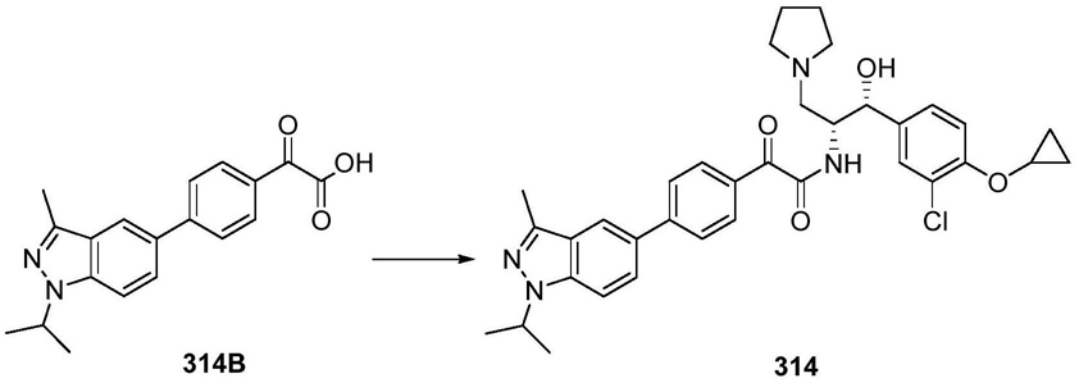
[1913] 向化合物313F(330mg，0.72mmol)的乙醇(6mL)和水(1mL)溶液中添加$LiOH.H_2O$(121mg，2.88mmol)。加热混合物至80℃并搅拌达10h。将反应混合物用水(10mL)稀释并用二氯甲烷(20mL x 2)萃取。将合并的有机相用水(20mL)和盐水(20mL)清洗，在无水硫酸钠之上干燥，过滤，以及浓缩以提供化合物313G，其不经进一步的纯化而直接被用于下一步骤。

[1914] 向化合物313G(75mg，0.23mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液中添加中间体C(56mg，0.23mmol)和1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶盐3-氧化物六氟磷酸盐(131mg，0.345mmol)。于20℃将反应混合物搅拌达5h。将所得的混合物用盐水清洗。将有机相在无水硫酸钠之上干燥，过滤，以及浓缩。用制备型HPLC纯化粗制品以收获化合物313。LC-MS(ESI)m/z:551$[M+H]^+$；^{1}H-NMR(DMSO-d_6，400MHz)：δ(ppm)1.60-1.63(m,1H)，1.74-1.77(m,1H)，1.89-1.91(m,2H)，2.00-2.08(m,4H)，2.41-2.45(m,2H)，3.15-3.22(m,2H)，3.45-3.48(m,3H)，3.55-3.56(m,2H)，4.55-4.56(m,1H)，4.71-4.75(m,1H)，4.87(s,1H)，6.03(s,1H)，6.95-6.98(m,1H)，7.26-7.29(m,1H)，7.36-7.40(m,2H)，7.44-7.45(m,1H)，7.73-7.76(m,3H)，7.80-7.84(m,2H)，8.79-8.81(m,1H)，9.47(brs,1H)。

[1915] 实施例314



[1916]



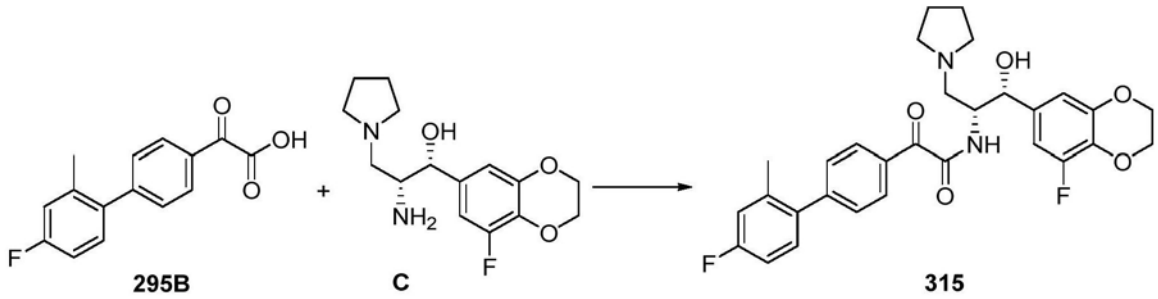
[1917] 于80℃将含于二噁烷(6mL)和水(0.6mL)的化合物310B(330mg,1.3mmol)、化合物175B(594mg,1.96mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(91mg,0.13mmol),以及K_2CO_3(333mg,2.6mmol)的混合物搅拌达2h。将该混合物冷却,用乙酸乙酯(200mL)稀释,用水(200mL x 4)和盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,20%v/v)上快速柱层析纯化以收获化合物314A。

[1918] 室温下将含于THF(5mL)和水(0.5mL)的化合物314A(240mg,0.68mmol)和$LiOH.H_2O$(43mg,1.03mmol)的混合物搅拌过夜。将该混合物用水(50mL)稀释,用浓缩的HCl调节至pH 2,以及用乙酸乙酯(200mL)萃取。将有机层在无水硫酸钠之上干燥并浓缩以收获化合物314B。

[1919] 室温下将含于二氯甲烷(3mL)的化合物314B(120mg,0.372mmol)、中间体G(115mg,0.372mmol),以及HATU(211mg,0.555mmol)的混合物搅拌过夜。将该混合物用二氯甲烷(100mL)稀释,用水(50mL x 2)和盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物314。LC-MS(ESI)m/z:615$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)0.63-0.70(m,2H),0.79-0.86(m,2H),1.48(d,J=6.4Hz,6H),1.87-1.93(m,2H),2.02-2.07(m,2H),2.57(s,3H),313-3.24(m,2H),3.49-3.60(m,4H),3.93-3.98(m,1H),4.52-4.61(m,1H),4.89-5.00(m,2H),6.06-6.07(m,1H),7.35-7.46(m,3H),7.73-7.79(m,4H),7.82-7.86(m,2H),8.11(d,J=7.2Hz,1H),8.81-8.83(m,1H),9.43(brs,1H)。

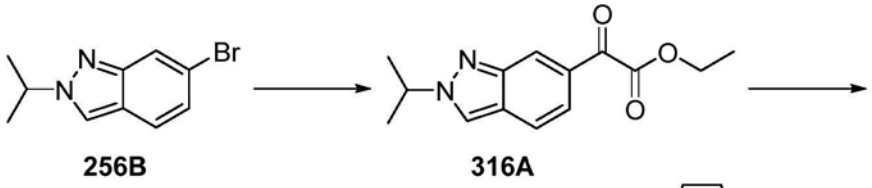
[1920] 实施例315

[1921]

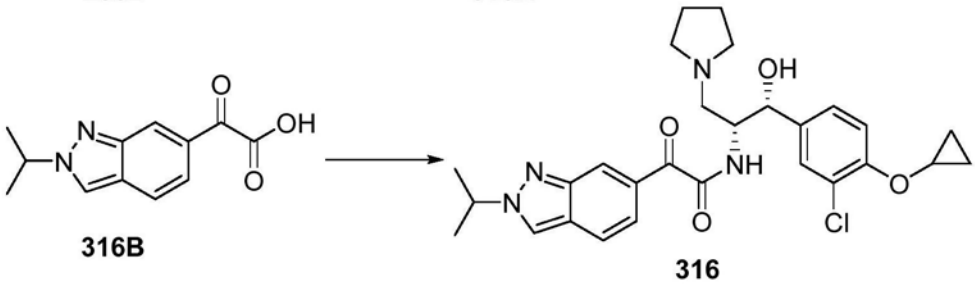


[1922] 向化合物295B(78mg,0.3mmol)的DMF(1.5mL)和二氯甲烷(4mL)溶液中添加中间体C(100mg,0.33mmol)和HATU(171mg,0.45mmol)。于25℃将反应混合物搅拌达3个小时。用制备型HPLC纯化该混合物以收获化合物315。LC-MS(m/z)537[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)1.80-1.87(m,4H),2.25(s,3H),3.04-3.15(m,2H),3.44-3.53(m,3H),4.25-4.27(m,5H),4.47-4.52(m,1H),4.76(s,1H),6.05(s,1H),6.76-6.80(m,2H),7.17-7.26(m,2H),7.49(d,J=8.4Hz,2H),7.88(d,J=8.4Hz,2H),8.76(d,J=10Hz,1H),9.30(brs,1H)。

[1923] 实施例316



[1924]



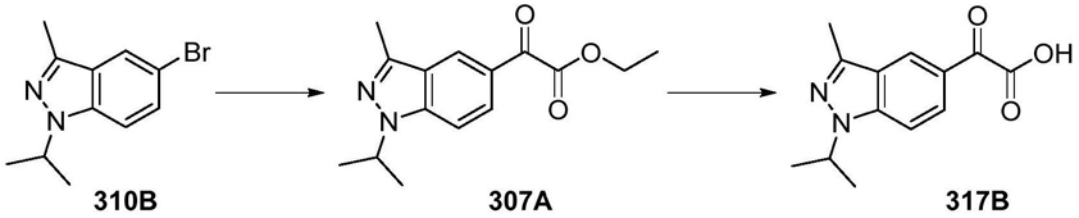
[1925] 于-78℃在氮下向化合物256B(640mg,2.69mmol)的干THF(10mL)溶液中逐滴添加n-BuLi溶液(2.5M含于己烷,1.1mL,2.72mmol)。于-78℃将混合物搅拌达30min并将草酸二乙酯(0.91mL,6.73mmol)快速添加到以上混合物中。于-78℃将该混合物搅拌达30min,用饱和的水性氯化铵溶液(10mL)淬灭,以及用乙酸乙酯(80mL x 2)萃取。将合并的有机萃取物在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及在真空中浓缩。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从0%至20%v/v)上快速柱层析纯化粗制品以提供化合物316A。

[1926] 向化合物316A(180mg,0.69mmol)的甲醇(3mL)溶液中添加含于水(3mL)的LiOH.H_2O(44mg,1.04mmol)并室温下将混合物搅拌过夜。反应完成之后,将该混合物用水性HCl溶液(3N)调节至pH 3并在真空中浓缩。将残余物冻干以提供化合物316B。

[1927] 于10℃将含于DMF(5mL)的化合物316B(70mg,0.30mmol)、HATU(171mg,0.45mmol),以及中间体G(93mg,0.30mmol)的混合物搅拌达18h。将该混合物用制备型HPLC直接纯化以收获化合物316。LC-MS(ESI)m/z:525[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz):δ(ppm)0.67-0.81(m,4H),1.67(d,J=6.8Hz,6H),2.04-2.22(m,4H),3.22-3.28(m,2H),3.55-3.61(m,1H),3.68-

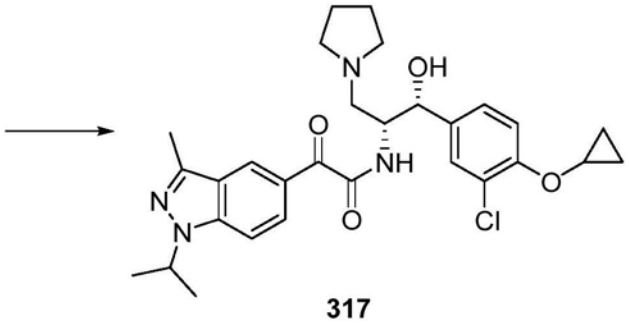
3.89(m,4H),4.66-4.69(m,1H),4.87-4.90(m,1H),4.95(d,J＝3.2Hz,1H),7.37(s,2H),7.44-7.47(m,2H),7.75(d,J＝8.8Hz,1H),8.37(s,1H),8.39(s,1H)。

[1928] 实施例317



310B 307A 317B

[1929]



317

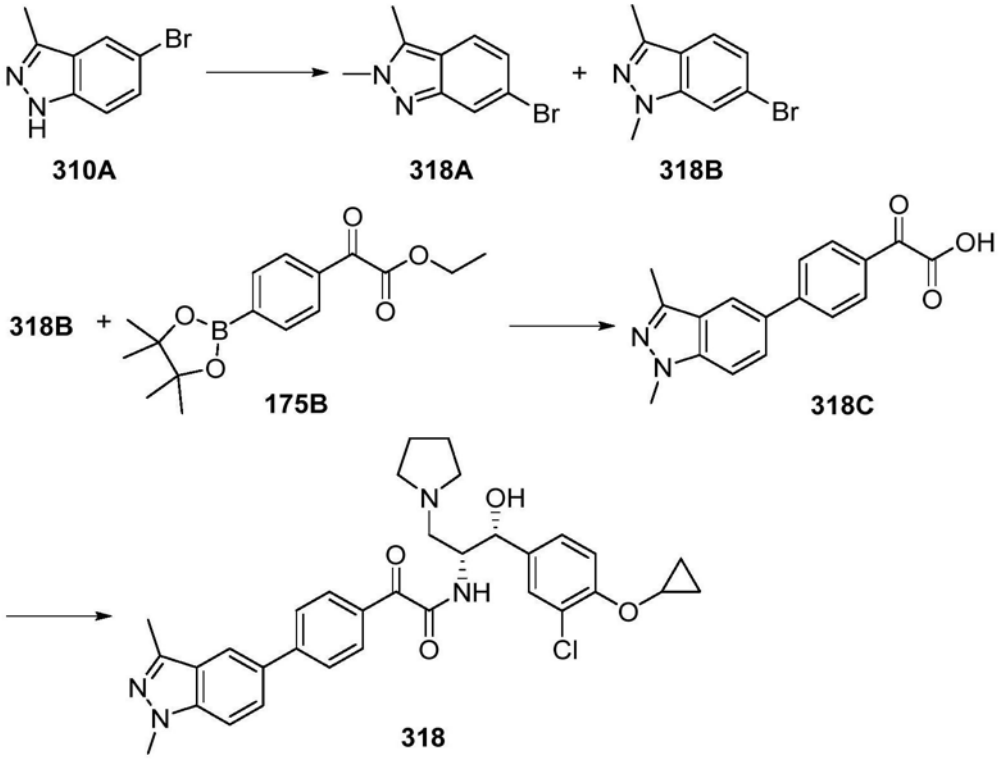
[1930] 在5分钟的时间段内在氮气氛下向维持于-70℃的化合物310B(245mg,0.97mmol)的干THF(12mL)溶液中逐滴添加n-BuLi(2.5M含于己烷,0.4mL)。于-70℃将反应混合物搅拌达40分钟之后,一次性添加草酸二乙酯(355mg,2.4mmol)。于60℃将该混合物搅拌达2个小时。将溶液用饱和的氯化铵溶液淬灭并用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取。将合并的有机相用水(15mL)和盐水(15mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供化合物317A。

[1931] 于-5℃向化合物317A(260mg,0.96mmol)的THF(9mL)溶液中添加含于水(3mL)的$LiOH.H_2O$(70mg,1.66mmol),于这种温度下将混合物搅拌达5个小时。将反应混合物用冰水(20mL)处理并用乙酸乙酯(50mL)萃取。将水层用稀释的HCl调节至pH 2并用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩。用石油醚清洗所得的固体并过滤以提供粗制品化合物317B。

[1932] 室温下将含于二氯甲烷(10mL)的化合物317B(75mg,(0.3mmol)、HATU(174mg,0.46mmol),以及中间体G(113mg,0.36mmol)的混合物搅拌过夜。将反应混合物用水(20mL)处理,用二氯甲烷(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物317。LC-MS(ESI)m/z:539.2$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz):δ(ppm)0.45-0.75(m,4H),1.53-1.56(m,6H),2.04-2.23(m,4H),2.55(d,J＝4.0Hz,3H),3.21-3.32(m,2H),3.59-3.60(m,1H),3.70-3.77(m,4H),4.67(d,J＝10.8Hz,1H),4.90(s,1H),4.98(d,J＝2.8Hz,1H),7.28(d,J＝8.4Hz,1H),7.37(dd,J＝2.0Hz,8.4Hz,1H),7.46(d,J＝2.0Hz,1H),7.52(d,J＝8.8Hz,1H),7.76(dd,J＝1.6Hz,9.2Hz,1H),8.36(d,J＝0.8Hz,1H)。

[1933] 实施例318

[1934]



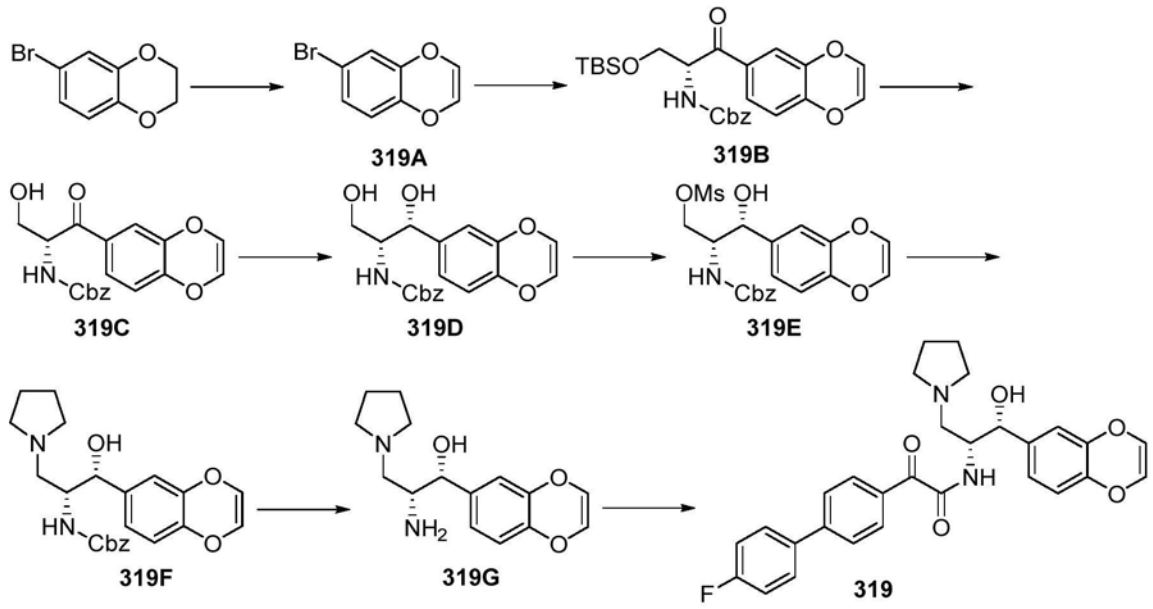
[1935] 向含于DMF(15mL)的化合物310A(1.9g,9.05mmol)中添加用冰浴冷却的氢化钠(60％含于矿物,398mg,9.96mmol)。室温下将混合物搅拌达30min并添加碘甲烷(0.94mL,27.15mmol)。室温下搅拌反应混合物达3h,用氯化铵溶液(30mL)淬灭,以及用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从0％至90％v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物318A和化合物318B。

[1936] 于80℃将含于二噁烷(5mL)和水(0.5mL)的化合物318B(225mg,1mmol)、化合物175B(477mg,1.57mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(70mg,0.1mmol),以及K_2CO_3(256mg,2mmol)的混合物搅拌达2h。将该混合物冷却并过滤。将沉淀物用水(10mL)溶解并使用洗脱剂(含于水的甲醇,从0％至100％v/v),用反相色谱法纯化以收获化合物318C。

[1937] 室温下将含于二氯甲烷(2mL)的化合物318C(70mg,0.238mmol)、中间体G(74mg,0.238mmol),以及HATU(136mg,0.357mmol)的混合物搅拌过夜。将该混合物用二氯甲烷(100mL)稀释,用水(50mL x 2)和盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物318。LC-MS(ESI)m/z:587$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)0.66-0.70(m,2H),0.80-0.85(m,2H),1.87-1.92(m,2H),2.02-2.07(m,2H),2.55(s,3H),3.11-3.24(m,2H),3.49-3.58(m,4H),3.93-3.98(m,1H),4.00(s,3H),4.55-4.62(m,1H),4.89-4.90(m,1H),6.06-6.07(m,1H),7.35-7.46(m,3H),7.70-7.86(m,6H),8.13(s,1H),8.82(d,J＝9.6Hz,1H),9.44(brs,1H)。

[1938] 实施例319

[1939]



[1940] 在氮下使含于CCl_4(60mL)的6-溴代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烷(1.07g,5mmol)、NBS(2.1g,12mmol),以及AIBN(20mg)的混合物回流18h。将该混合物冷却至室温并过滤。将滤出物用水(50mL x 2)清洗并在无水硫酸镁之上干燥。去除溶剂之后,将残余物溶解于丙酮(50mL)中并用NaI(3.75g,25mmol)在氮下回流3h。将混合物冷却至室温并蒸发。将残余物用水(100mL)稀释并用二氯甲烷(50mL x 3)萃取。将有机层用水性$Na_2S_2O_3$溶液(100mL x 2)和盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用硅胶(石油醚,100%v/v)上快速柱层析纯化以收获化合物319A。

[1941] 于-78℃在氮下向化合物A4(5.7g,26.8mmol)的THF(120mL)溶液中添加n-BuLi(2.5M含于己烷,14.4mL,36mmol)。于-78℃将混合物搅拌达0.5h并添加化合物319A(3.6g,9mmol)的THF(30mL)溶液。于-78℃将混合物搅拌达5min,用饱和的水性氯化铵溶液(100mL)淬灭,以及用乙酸乙酯(200mL x 3)萃取。将有机层用盐水(200mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,9%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物319B。

[1942] 于40℃将含于AcOH(5mL)、THF(2mL),以及水(2mL)的化合物319B(100mg)的混合物搅拌过夜。将该混合物冷却至室温,用盐水(20mL)稀释,以及用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。将有机层用饱和的水性碳酸氢钠溶液(30mL)调节至pH 8并分离。将有机层在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,50%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物319C。

[1943] 于-80℃在氮下向化合物319C(1.5g,4.2mmol)的THF(30mL)溶液中逐滴添加DIBAL-H(1.5N含于甲苯,12mL,17mmol)。于-70℃在氮下将混合物搅拌达0.5h,用水性氯化氢溶液(1N,50mL)淬灭,以及用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将有机层用盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,55%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物319D。

[1944] 于-20℃在氮下向化合物319D(1.48g,4mmol)和三乙胺(1.2g,12mmol)的THF(30mL)溶液中逐滴添加MsCl(0.52g,4.6mmol)。于-15℃在氮下将混合物搅拌达1h,用水

(100mL)淬灭,以及用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将有机层用盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供化合物319E。

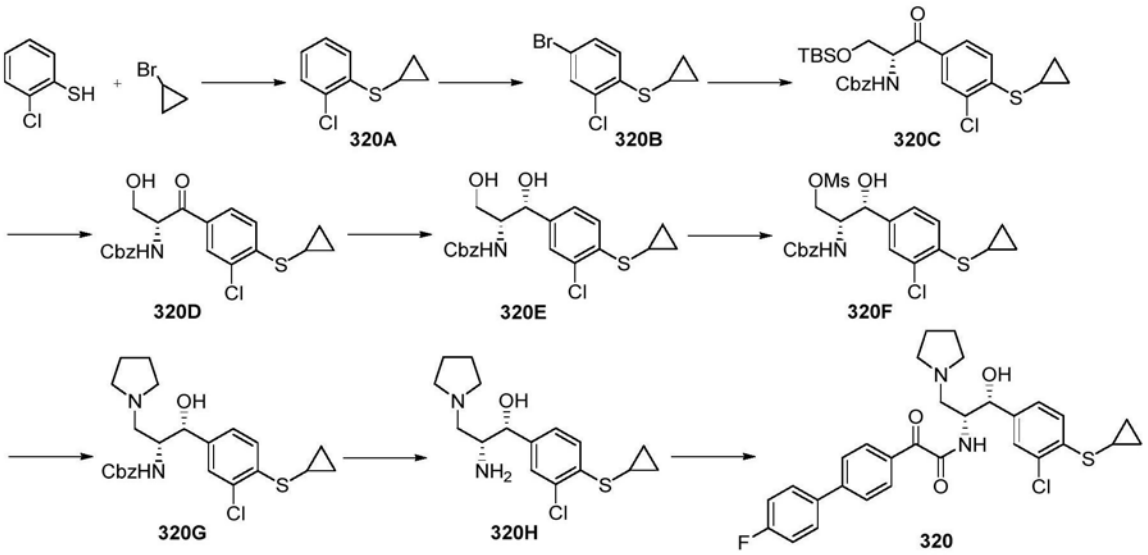
[1945] 向化合物319E(1.74g,4mmol)的THF(50mL)溶液中添加吡咯烷(2.8g,40mmol)。于50℃将混合物搅拌过夜。将该混合物冷却至室温,用水(100mL)稀释,以及用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将有机层用盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用硅胶(含于二氯甲烷的甲醇,5%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物319F。

[1946] 向化合物319F(550mg,1.34mmol)的乙醇(20mL)溶液中添加$LiOH.H_2O$(225mg,5.37mmol)的水(5mL)溶液。于100℃将混合物搅拌过夜。去除乙醇之后,将该混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取。将有机层用盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供化合物319G。

[1947] 室温下将含于DMF(3mL)的化合物319G(100mg,0.36mmol)、化合物133D(88mg,0.36mmol),以及HATU(275mg,0.72mmol)的混合物搅拌过夜。将该混合物用制备型HPLC直接纯化以收获化合物319。LC-MS(ESI)m/z:503$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)1.86-1.93(m,2H),2.02-2.03(m,2H),3.10-3.22(m,2H),3.44-3.47(m,2H),3.53-3.56(m,2H),4.47-4.54(m,1H),4.76(s,1H),5.99(s,1H),6.19(d,J=4.0Hz,1H),6.22(d,J=3.6Hz,1H),6.72(d,J=8.0Hz,1H),6.74(d,J=2.0Hz,1H),6.89-6.92(m,1H),7.35-7.40(m,2H),7.82-7.90(m,6H),8.79(d,J=10.0Hz,1H),9.34(s,1H)。

[1948] 实施例320

[1949]



[1950] 于5℃在氮下向2-氯苯硫醇(7.2g,50mmol)的DMSO(20mL)溶液中分次添加叔丁醇钾(6.7g,60mmol)。于25℃将反应混合物搅拌达15min。向以上溶液中逐滴添加含于DMSO(10mL)的溴代环丙烷(12g,100mmol)。于80℃在氮下将反应混合物搅拌。将反应混合物冷却至环境温度之后,将深色的溶液用水(400mL)稀释并用乙酸乙酯的混合物(60mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL x 2)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供作为棕色油的粗制品。用硅胶(石油醚)上快速柱层析纯化粗制品以提供化合物320A。

[1951] 于5℃向化合物320A(36g,195.6mmol)的干二氯甲烷(600mL)溶液中逐滴添加Br_2(37.6g,235mmol)。于25℃将反应混合物搅拌达22个小时。将其用水(200mL)、饱和的硫代硫

酸钠(200mL)和盐水(200mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供作为棕色油的粗制品。用硅胶(石油醚)上快速柱层析纯化粗制品以提供化合物320B。

[1952] 在20分钟的时间段内在氮气氛下向维持于-70℃的化合物320B(23.6g,90mmol)的干THF(400mL)溶液中逐滴添加n-BuLi(2.5M含于己烷,36.4mL)。于-70℃将反应混合物搅拌达40分钟之后,以将内部温度维持在-70℃和-50℃之间的速率将溶解于干THF(20mL)的化合物A4(11.9g,30mmol)缓慢地添加到冷溶液中。添加完成之后,将该溶液搅拌达1h。将反应混合物用饱和的氯化铵溶液(200mL)淬灭并用乙酸乙酯(200mL x 3)萃取。将有机相用水(100mL)和盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供粗制品化合物320C。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从5%至10%v/v)上快速柱层析纯化粗制品以提供纯的化合物320C。

[1953] 于25℃将含于四氢呋喃、水以及冰醋酸的混合物(145mL,1/1/3,v/v/v)的化合物320C(7.0g,13.5mmol)的溶液搅拌达30h。将反应混合物减压浓缩以去除过量溶剂。将残余物倒入冰水(20g)中并用水性氢氧化钠(1N)和饱和的水性碳酸氢钠溶液调节至pH 7～8。用乙酸乙酯(60mL x 3)萃取混合物。将合并的有机相用盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供粗制品目标化合物,其进一步用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从30%至50%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物320D。

[1954] 在15分钟的时间段内在氮气氛下向维持于-78℃的化合物320D(2.4g,5.9mmol)的干THF(50mL)溶液中逐滴添加二异丁基氢化铝(1.5M含于甲苯,16mL)。于-70℃将反应混合物搅拌达1h之后,向该混合物中缓慢地添加HCl的溶液(2N)。将反应混合物用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供粗制品目标化合物,其进一步用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从50%至67%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物320E。

[1955] 向溶解于THF(30mL)的化合物320E(1.69g,4.15mmol)的溶液中添加三乙胺(1.26g,12.5mmol)。将混合物冷却至-30℃,然后在15分钟的时间段内逐滴添加甲磺酰氯(526mg,4.57mmol)。添加完成之后,于-30℃将反应混合物搅拌达1.5h,用水(50mL)稀释,以及用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供化合物320F,其不经进一步的纯化而直接被用于下一步骤。

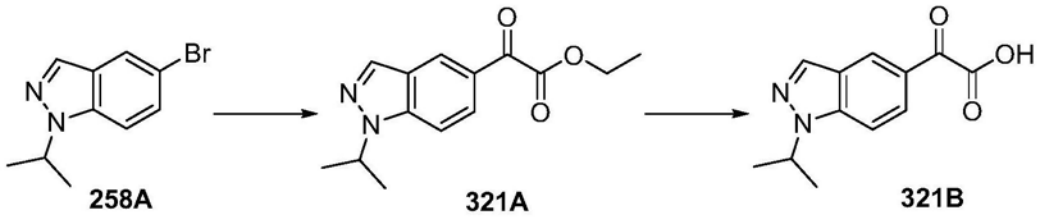
[1956] 向化合物320F(910mg,1.88mmol)的THF(60mL)溶液中添加吡咯烷(1.33g,18.8mmol)。允许反应混合物加热至50℃达16h。将该混合物用水(30mL)稀释,用乙酸乙酯(60mL x 2)萃取,用盐水(20mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供粗制品化合物。用硅胶(含于二氯甲烷的甲醇,7%v/v)上快速柱层析纯化粗制品以提供化合物320G。

[1957] 向化合物320G(548mg,1.19mmol)的乙醇(14mL)和水(2mL)溶液中添加$LiOH.H_2O$(200mg,4.77mmol)。加热混合物至80℃并搅拌达16个小时。将反应混合物用水(10mL)稀释并用二氯甲烷(50mL x 2)萃取。将合并的有机相用水(50mL)和盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供化合物320H,其不经进一步的纯化而直接被用于下一步骤。

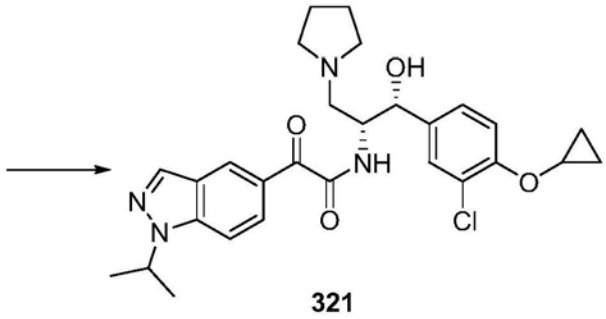
[1958] 向化合物320H(100mg,0.3mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中添加化合物133D(56mg,0.23mmol)和HATU(131mg,0.35mmol)。于25℃将反应混合物搅拌达3个小时。用制备型HPLC

纯化该混合物以收获化合物320。LC-MS(m/z)553[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)0.57(s,2H),1.15(d,J＝7.6Hz,2H),1.88-1.90(m,2H),2.04(s,2H),2.24-2.26(m,1H),3.12-3.23(m,2H),3.42-3.56(m,4H),4.59-4.61(m,1H),4.92(s,1H),6.12(d,J＝4.0Hz,1H),7.36-7.46(m,4H),7.61(d,J＝8.4Hz,1H),7.71-7.81(m,6H),8.85(d,J＝10.0Hz,1H),9.36(s,1H)。

[1959] 实施例321



[1960]



321

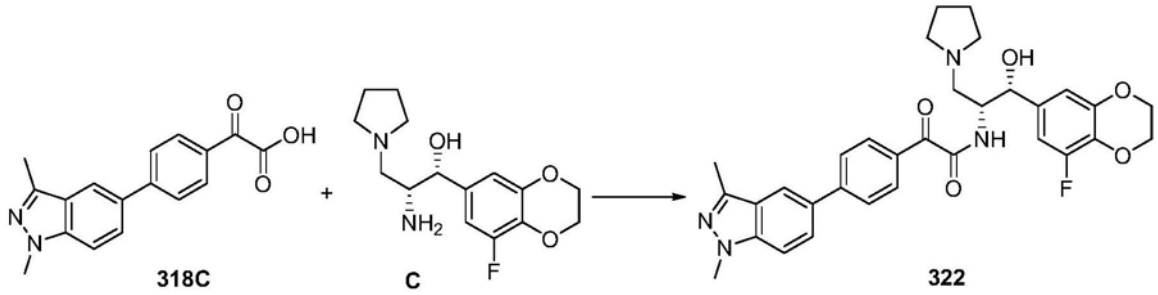
[1961] 于-60℃在氮气氛下向化合物258A(960mg,4.0mmol)的THF(30mL)溶液中逐滴添加n-BuLi(1.6mL,2.5M含于己烷,4.0mmol)。在相同温度下将反应混合物搅拌达30分钟。添加化合物草酸二乙酯(1.75g,12.0mmol)。于-60℃将所得的混合物搅拌达另外的30分钟。将反应混合物用饱和的氯化铵溶液(40mL)淬灭并用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取。将合并的有机相在无水硫酸钠之上干燥,过滤,蒸发,以及用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,10%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物321A。

[1962] 向化合物321A(160mg,0.61mmol)的MeOH(5mL)溶液中添加LiOH·H_2O(51mg,1.22mmol)和水(1.0mL)。于15℃将反应混合物搅拌达4h。用HCl(1N)中和反应混合物。将所得的混合物蒸发。将残余物溶解于水(5mL)。将混合物用乙酸乙酯(10mL x 2)萃取,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及蒸发以提供化合物321B。

[1963] 向化合物321B(70mg,0.30mmol)的DMF(4mL)溶液中添加中间体G(93mg,0.30mmol)和HATU(81mg,0.45mmol)。于20℃将反应混合物搅拌达5h。用制备型HPLC纯化该混合物以收获化合物321。LC-MS(m/z)525[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(丙酮-d_6,400MHz):δ(ppm)0.57-0.59(m,1H),0.67-0.68(m,1H),0.76-0.81(m,2H),1.57(d,J＝6.8Hz,6H),2.09-2.11(m,2H),2.27(s,2H),3.47-3.51(m,2H),3.82-3.86(m,2H),3.99-4.02(m,3H),4.91-4.92(m,1H),5.04-5.07(m,1H),5.19(s,1H),1.27(m,1H),7.41-7.43(m,1H),7.50(s,1H),7.69-7.71(m,1H),7.93-7.96(m,1H),8.12-8.14(m,1H),8.21(s,1H),8.55(s,1H),9.01(brs,1H)。

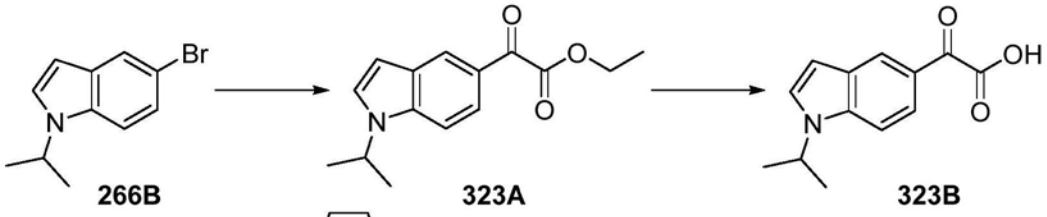
[1964] 实施例322

[1965]

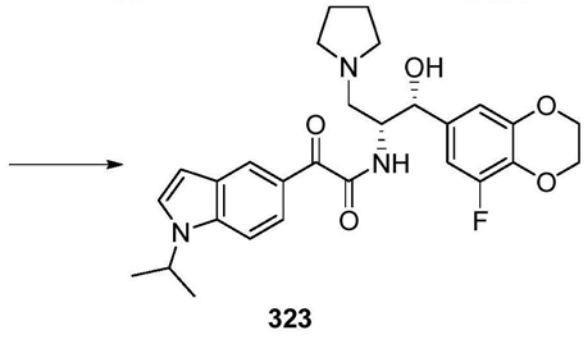


[1966] 室温下将含于二氯甲烷(2mL)的化合物318C(80mg,0.272mmol)、中间体C(81mg,0.272mmol),以及HATU(155mg,0.408mmol)的混合物搅拌过夜。将该混合物用二氯甲烷(100mL)稀释,用水(50mL x 2)和盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物322。LC-MS(ESI)m/z:573[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)1.84-1.93(m,2H),1.99-2.08(m,2H),2.55(s,3H),3.11-3.21(m,2H),3.43-3.56(m,4H),4.00(s,3H),4.25-4.29(m,4H),4.49-4.56(m,1H),4.78-4.80(m,1H),6.05-6.06(m,1H),6.77(s,1H),6.83(d,J=11.2Hz,1H),7.69-7.72(m,1H),7.79-7.82(m,1H),8.02-8.04(m,4H),8.17(s,1H),8.74(d,J=10.0Hz,1H),9.40(brs,1H)。

[1967] 实施例323



[1968]



[1969] 于-78℃在氮下向化合物266B(1.6g,6.7mmol)的THF(70mL)溶液中添加n-BuLi(2.5M含于己烷,3.2mL,8mmol)。于-78℃将混合物搅拌达0.5h并于这种温度下添加草酸二乙酯(1.96g,13.4mmol)。于-78℃将该混合物搅拌达0.5h,用饱和的水性氯化铵溶液(100mL)淬灭,以及用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将有机层用盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,10%v/v)上快速柱层析纯化以收获化合物323A。

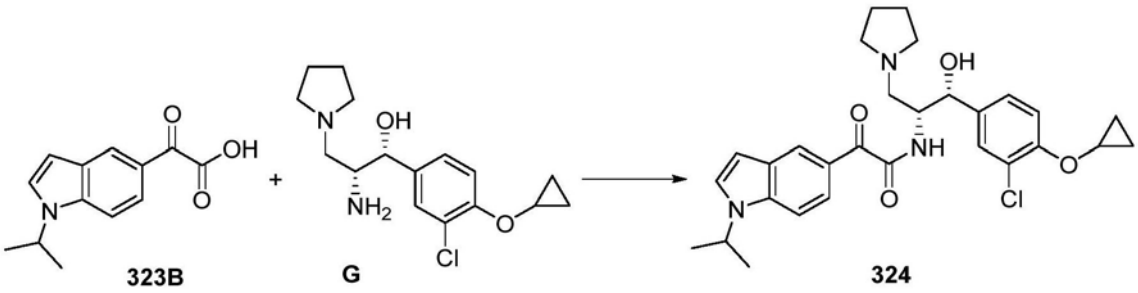
[1970] 向化合物323A(259mg,1mmol)的THF(10mL)溶液中添加LiOH.H_2O(84mg,2mmol)的水(3mL)溶液。室温下将混合物搅拌过夜。去除THF之后,用水性HCl溶液(1N)使混合物酸化至pH 1并用二氯甲烷(20mL)萃取。将有机层在无水硫酸钠之上干燥并作为二氯甲烷溶液直接被用于下一步骤。

[1971] 室温下将含于二氯甲烷(10mL)和DMF(3mL)的含于二氯甲烷溶液的化合物323B

(115mg,0.5mmol)、中间体C(150mg,0.5mmol),以及HATU(380mg,1mmol)的混合物搅拌过夜。将该混合物浓缩并用制备型HPLC纯化所得的残余物以收获化合物323。LC-MS(ESI)m/z:510 $[M+H]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)1.47(d,J=6.8Hz,6H),1.87-1.90(m,2H),2.01-2.03(m,2H),3.09-3.21(m,2H),3.37-3.43(m,2H),3.53-3.59(m,2H),4.22-4.32(m,4H),4.52-4.56(m,1H),4.78-4.79(m,1H),4.82-4.87(m,1H),6.00(s,1H),6.65(d,J=2.8Hz,1H),6.77(s,1H),6.82(d,J=13.2Hz,1H),7.60-7.69(m,3H),8.10(s,1H),8.67(d,J=9.6Hz,1H),9.34(s,1H)。

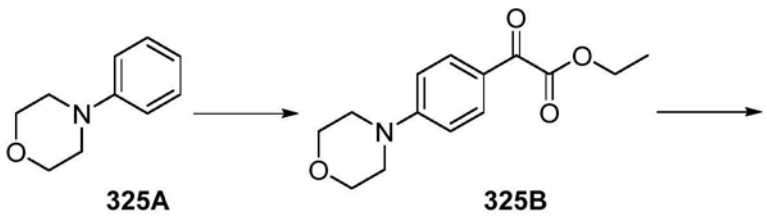
[1972] 实施例324

[1973]

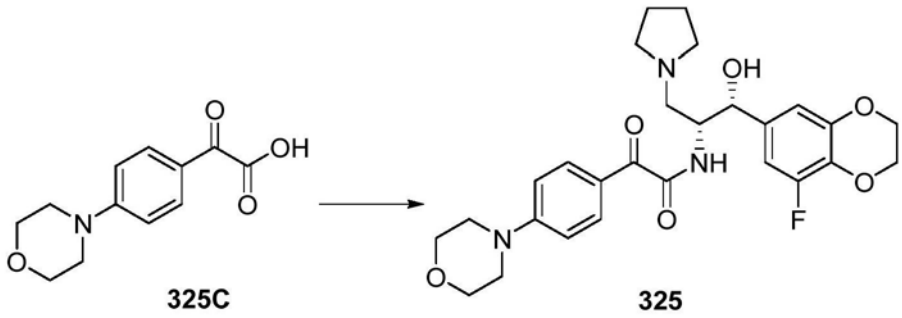


[1974] 室温下将含于二氯甲烷(10mL)和DMF(3mL)的含于二氯甲烷溶液的化合物323B(115mg,0.5mmol)、中间体G(155mg,0.5mmol),以及HATU(380mg,1mmol)的混合物搅拌过夜。将该混合物浓缩并用制备型HPLC纯化所得的残余物以收获化合物324。LC-MS(ESI)m/z:524 $[M+H]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)0.59-0.69(m,2H),0.80-0.81(m,2H),1.46(d,J=6.8Hz,6H),1.87-1.89(m,2H),2.03(s,2H),3.12-3.20(m,2H),3.43-3.57(m,4H),3.89-3.90(m,1H),4.57-4.62(m,1H),4.80-4.83(m,1H),4.88(s,1H),6.01(d,J=4.0Hz,1H),6.62(d,J=3.2Hz,1H),7.34-7.40(m,2H),7.45(s,1H),7.58(s,2H),7.68(d,J=3.6Hz,1H),8.04(s,1H),8.68(d,J=9.2Hz,1H),9.38(s,1H)。

[1975] 实施例325



[1976]



[1977] 于-10℃向化合物325A(1.63g,10.0mmol)和乙基2-氯代-2-氧代乙酸酯(1.49g,11.0mmol)的二氯甲烷(50mL)溶液中逐滴添加氯化钛溶液(1M含于二氯甲烷,20mL,20.0mmol)。将混合物搅拌达4个小时同时将温度保持在～10℃。将该混合物倒入冰水中,然

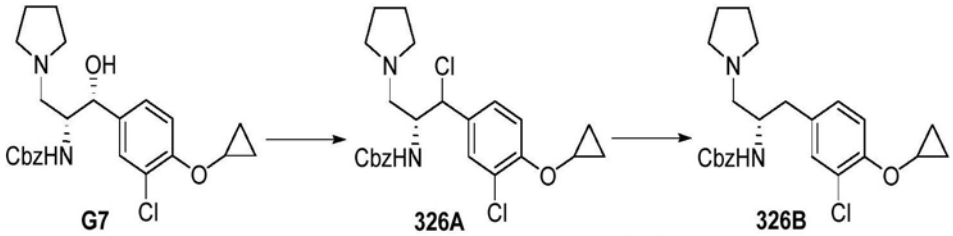
后用二乙基醚(50mL x 3)萃取。将所得的产物减压浓缩并用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯，30％v/v)柱色谱法纯化以提供化合物325B。

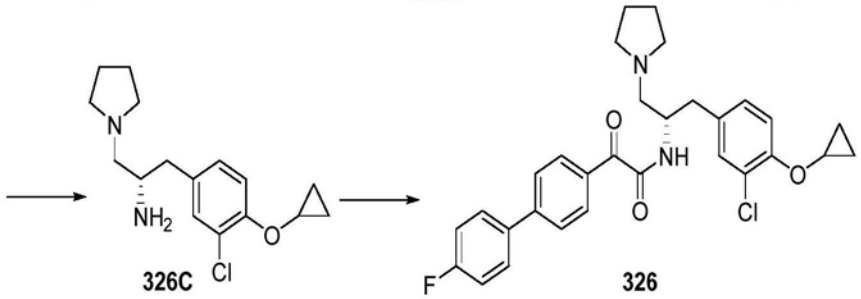
[1978] 向化合物325B(263mg，1.00mmol)的MeOH(5mL)溶液中添加LiOH·H_2O(63mg，1.50mmol)和水(1.0mL)。于15℃将反应混合物搅拌达4h。用HCl(1N)中和反应混合物。将所得的混合物蒸发。将残余物溶解于水(5mL)。将混合物用乙酸乙酯(10mL x 2)萃取，在无水硫酸钠之上干燥，过滤，以及蒸发以提供化合物325C。

[1979] 向化合物325C(71mg，0.31mmol)的DMF(4mL)溶液中添加中间体C(92mg，0.31mmol)和HATU(81mg，0.45mmol)。于20℃将反应混合物搅拌达5h。用制备型HPLC纯化该混合物以收获化合物325。LC-MS(m/z)514$[M+H]^+$；^{1}H-NMR(丙酮-d_6，400MHz)：δ(ppm)2.06-2.12(m,2H)，2.26-2.28(m,2H)，3.55-3.64(m,5H)，3.82-3.85(m,1H)，3.93-4.10(m,7H)，4.23-4.31(m,5H)，4.80-4.87(m,1H)，5.05-5.06(m,1H)，6.78-6.84(m,2H)，7.33-7.34(m,2H)，8.04-8.06(m,1H)，8.11-8.14(m,2H)，8.56(brs,1H)。

[1980] 实施例326

[1981]





[1982] 于0℃在氮下向化合物G7(3.8g，8.6mmol)的二氯甲烷(20mL)溶液中逐滴添加$SOCl_2$(3.05g，25.7mmol)。室温下将所得的混合物搅拌达2h。将该混合物用饱和碳酸氢钠溶液调节至pH 8，用二氯甲烷(50mL x 2)萃取，用盐水(50mL)清洗，在无水硫酸钠之上干燥，浓缩，以及用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯，50％v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物326A。

[1983] 向化合物326A(600mg，1.30mmol)的甲醇(20mL)溶液中添加K_2CO_3(89mg，0.65mmol)和Pt/C(60mg)。于25℃在H_2下将所得的混合物搅拌达12h。将该混合物过滤。将滤出物浓缩并用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯，50％v/v)上快速柱层析纯化所得的残余物以提供化合物326B。

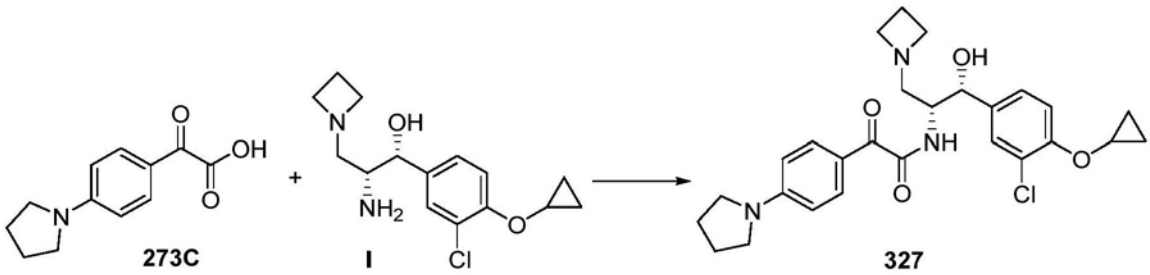
[1984] 向化合物326B(288mg，0.67mmol)的二氯甲烷(15mL)溶液中添加$PdCl_2$(30mg)。室温下在H_2下将所得的混合物搅拌达12h。将该混合物过滤。将滤出物用水(20mL)和$NH_3.H_2O$(20mL)处理。室温下将混合物搅拌达10min，用二氯甲烷(50mL x 2)萃取，用盐水(50mL)清洗，在无水硫酸钠之上干燥，以及浓缩以提供化合物326C。

[1985] 室温下将含于二氯甲烷(20mL)的化合物326C(90mg，0.3mmol)、中间体C(75mg，

0.3mmol)，以及HATU(170mg，0.47mmol)的混合物搅拌达4h。将该混合物用水(50mL)处理，用二氯甲烷(20mL x 2)萃取，用水(20mL x 3)和盐水(50mL)清洗，在无水硫酸钠之上干燥，浓缩，以及用制备型HPLC纯化以提供化合物326。LC-MS(ESI)m/z:521[M+H]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz):δ(ppm)0.73-0.75(m,4H),2.07(s,4H),2.85-3.05(m,4H),3.19-3.24(m,1H),3.66-3.77(m,3H),3.91(s,1H),4.67(s,1H),7.09-7.11(m,3H),7.14-7.16(m,1H),7.18-7.24(m,1H),7.50-7.54(m,4H),7.85(d,J＝9.2Hz,1H),7.95(d,J＝8.4Hz,2H),8.94(s,1H)。

[1986] 实施例327

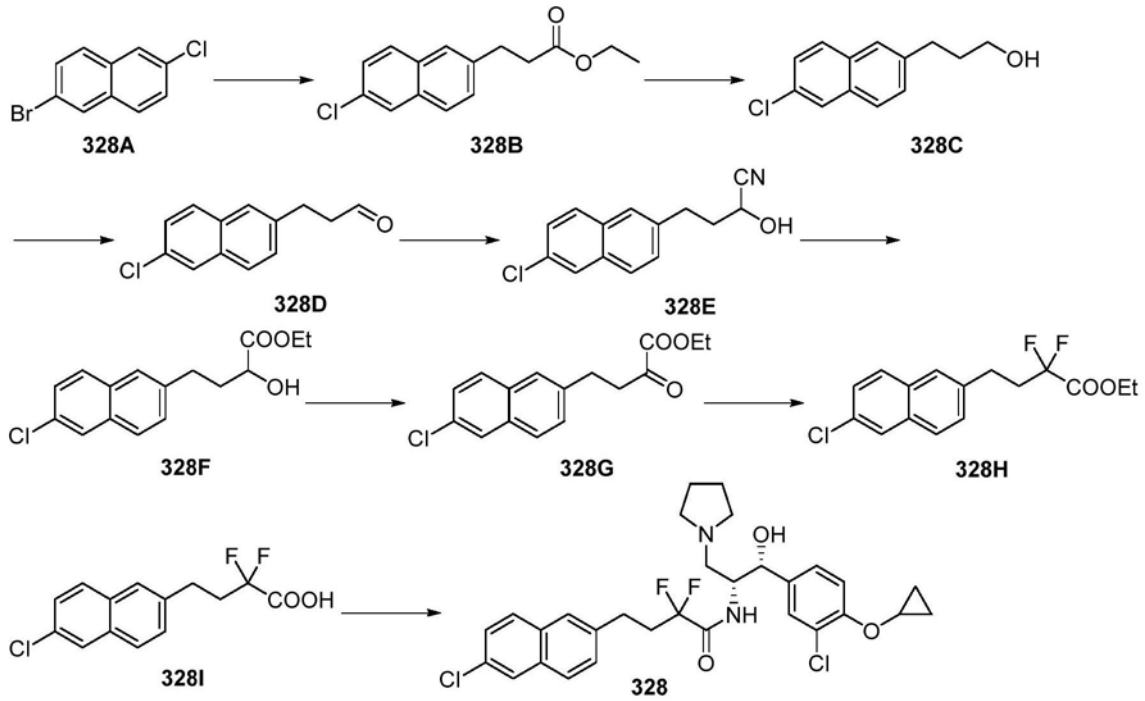
[1987]



[1988] 于25℃将含于DMF(3mL)的化合物273C(90mg，0.41mmol)、HATU(234mg，0.62mmol)，以及中间体I(121mg，0.41mmol)的混合物搅拌达16h。将该混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释，用水(10mL x 2)和盐水(10mL)清洗，在无水硫酸钠之上干燥，浓缩，以及用制备型HPLC纯化以提供化合物327。LC-MS(ESI)m/z:498[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):ä(ppm)0.67-0.68(m,2H),0.82-0.84(m,2H),1.97-2.00(m,4H),2.25-2.30(m,1H),2.38-2.46(m,1H),3.47-4.19(m,11H),4.35-4.40(m,1H),4.79(s,1H),5.96(s,1H),6.49(d,J＝8.8Hz,2H),7.28-7.31(m,1H),7.38-7.40(m,2H),7.56(d,J＝8.8Hz,2H),8.47(d,J＝9.6Hz,1H),9.62(s,1H)。

[1989] 实施例328

[1990]



[1991] 向含于DMF(80mL)的化合物328A(2.4g,10mmol)、3,3-二乙氧基丙-1-烯(4g,30mmol),以及TBAC(2.7g,10mmol)的混合物中添加$Pd(OAc)_2$(224mg,1mmol)。于90℃在氮下将反应混合物搅拌过夜。反应完成之后,将所得的混合物冷却至室温,用盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供残余物。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从10%至50%v/v)上快速柱层析纯化粗制品以提供化合物328B。

[1992] 于0℃在氮下向化合物328B(2.64g,10mmol)的无水THF(30mL)溶液中分次添加氢化铝锂(458mg,12mmol)。室温下将混合物搅拌达0.5h并通过添加水(2mL)淬灭。将所得的沉淀过滤。将滤出物在无水硫酸钠之上干燥并在真空中蒸发至干以提供化合物328C。

[1993] 向化合物328C(2.2g,0.01mol)的二氯甲烷(40mL)溶液中添加戴斯-马丁高碘烷(845mg,0.02mol)。4个小时之后,将反应混合物用盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供残余物。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从10%至50%v/v)上快速柱层析纯化粗制品以收获化合物328D。

[1994] 向含于甲醇(5mL)的化合物328D(218mg,1mmol)和NaCN(74mg,1.5mmol)的悬浮液中小心地逐滴添加AcOH(1mL)。室温下搅拌反应混合物过夜。去除甲醇之后,将残余物溶解于二氯甲烷(40mL)中,用盐水(30mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从10%至50%v/v)上快速柱层析纯化残余物以提供化合物328E。

[1995] 室温下在HCl气体下将化合物328E(2.5g,10mmol)的甲醇(50mL)溶液搅拌达6h。将反应混合物用水(30mL)淬灭并室温下搅拌达1h。去除溶剂之后,将残余物溶解于乙酸乙酯(200mL)中,用盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供化合物328F。

[1996] 室温下将化合物328F(2.9g,10mmol)和戴斯-马丁高碘烷(6.3g,15mmol)的二氯甲烷(50mL)溶液搅拌达2h。反应完成之后,将反应混合物用盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供残余物。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从20%至30%v/v)上快速柱层析纯化粗制品以提供化合物328G。

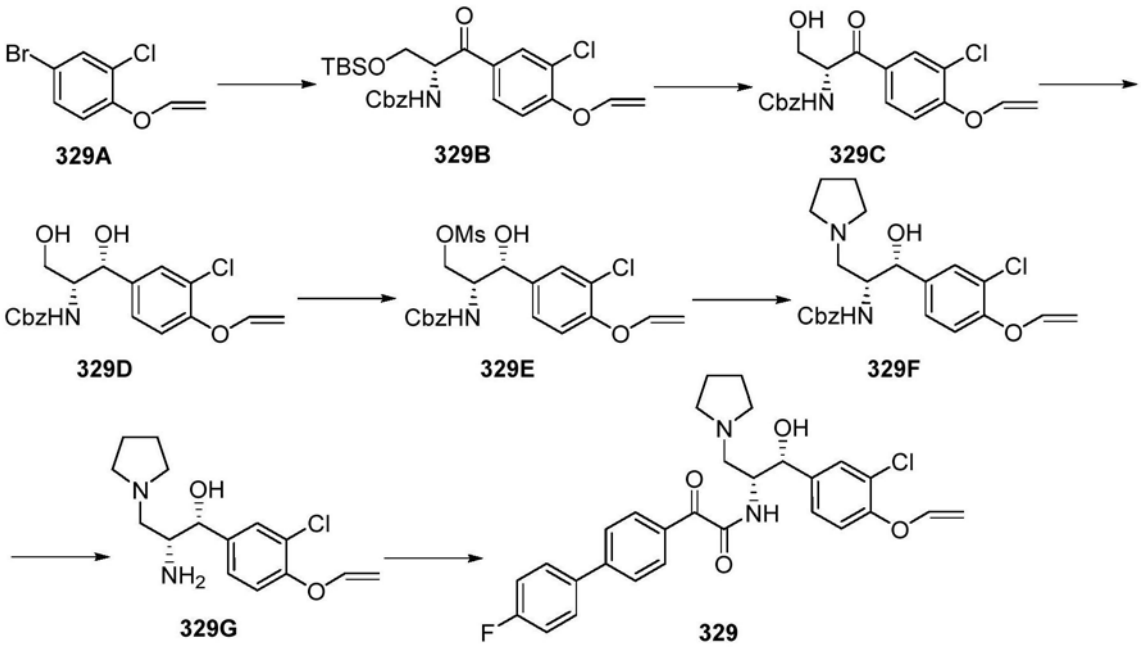
[1997] 室温下向化合物328G(2.9g,10mmol)的二氯甲烷(50mL)溶液中添加DAST(3mL,41.3mmol)。室温下将混合物搅拌过夜。反应完成之后,将反应混合物用水(50mL x 3)和盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供残余物。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从20%至40%v/v)上快速柱层析纯化粗制品以提供化合物328H。

[1998] 室温下将含于乙醇/水(40mL/4mL)的化合物328H(3.1g,10mmol)和$LiOH.H_2O$(1.2g,28.4mmol)的混合物搅拌过夜。反应完成之后,用水性HCl溶液(2N,1.5mL)将反应混合物调节至pH 6。去除溶剂之后,将残余物溶解于乙酸乙酯(200mL)中,用水(50mL x 3)和盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供化合物328I。

[1999] 向含于DMF(5mL)的化合物328I(142mg,0.5mmol)和中间体G(232mg,0.75mmol)的混合物中添加HATU(380mg,1mmol)。室温下搅拌反应混合物过夜以及将所得的溶液用乙酸乙酯(30mL)稀释。将有机层用盐水(30mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩。使用洗脱剂(含于水的甲醇,从10%至55%v/v),用反相色谱法纯化残余物以提供化合物328。LC-MS(ESI)m/z:577$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz):δ(ppm)0.28-0.29(m,2H),0.41-0.51(m,2H),2.01-2.23(m,6H),2.39-2.65(m,2H),3.18-3.35(m,3H),3.51-3.59(m,1H),3.63-3.84(m,3H),3.61-3.65(m,1H),4.94(s,1H),7.19-7.21(m,1H),7.31-7.38(m,2H),7.42-7.51(m,2H),7.61(s,1H),7.76-7.89(m,3H)。

[2000] 实施例329

[2001]



[2002] 在20分钟的时间段内在氮气氛下向维持于-70℃的化合物329A(19.8g,85.4mmol)的干THF(600mL)溶液中逐滴添加n-BuLi(2.5M含于己烷,34.5mL)。于-70℃将反应混合物搅拌达40分钟之后,以将内部温度维持在-70℃和-50℃之间的速率将溶解于干THF(50mL)的化合物A4(12g,30.4mmol)缓慢地添加到冷溶液中。添加完成之后,将该溶液搅拌达1h。将反应混合物用饱和的氯化铵溶液(400mL)淬灭并用乙酸乙酯(300mL x 3)萃取。将有机相用水(200mL)和盐水(200mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供粗制品化合物329B。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从5%至10%v/v)上快速柱层析纯化粗制品以提供

化合物329B。

[2003] 于25℃将含于四氢呋喃、水以及冰醋酸(153mL,1/1/3,v/v/v)的混合物的化合物329B(7.4g,15.1mmol)的溶液搅拌达30h。将反应混合物减压浓缩以去除过量溶剂。将残余物倒入冰水(20g)中并用水性氢氧化钠(1N)和饱和的水性碳酸氢钠溶液调节至pH 7～8。将混合物用乙酸乙酯(60mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供粗制品目标化合物,其进一步用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从30％至50％v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物329C。

[2004] 在15分钟的时间段内在氮气氛下向维持于-78℃的化合物329C(3.0g,8mmol)的干THF(140mL)溶液中逐滴添加二异丁基氢化铝(1.5M含于甲苯,25mL)。于-70℃将反应混合物搅拌达1h之后,向该混合物中缓慢地添加HCl溶液(2N,40mL)。将反应混合物用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供粗制品目标化合物,其进一步用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从50％至150％v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物329D。

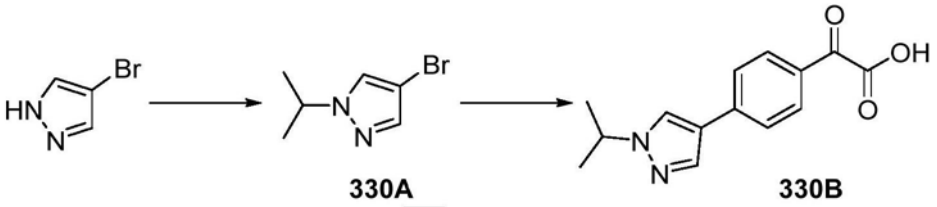
[2005] 向溶解于THF(100mL)的化合物329D(2.30g,6.10mmol)的溶液中添加三乙胺(1.90g,18.81mmol)。将混合物冷却至-30℃,然后在15分钟的时间段内逐滴添加甲磺酰氯(0.80g,6.98mmol)。添加完成之后,于-30℃将反应混合物搅拌达1.5h,用水(100mL)稀释,以及用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供化合物329E,其不经进一步纯化而直接被用于下一步骤。

[2006] 向化合物329E(3.81g,6.10mmol)的THF(100mL)溶液中添加吡咯烷(11g,154mmol)。允许反应混合物加热至50℃达16h。将该混合物用水(100mL)稀释,用乙酸乙酯(150mL x 2)萃取,用盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供粗制品化合物。用硅胶(含于二氯甲烷的甲醇,5％v/v)上快速柱层析纯化粗制品以提供化合物329F。

[2007] 向化合物329F(1.33g,3.08mmol)的乙醇(30mL)和水(7mL)溶液中添加$LiOH.H_2O$(570mg,13.51mmol)。加热混合物至80℃并搅拌达16h。将反应混合物用水(50mL)稀释并用二氯甲烷(50mL x 2)萃取。将合并的有机相用水(50mL)和盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供化合物329G,其不经进一步的纯化而直接被用于下一步骤。

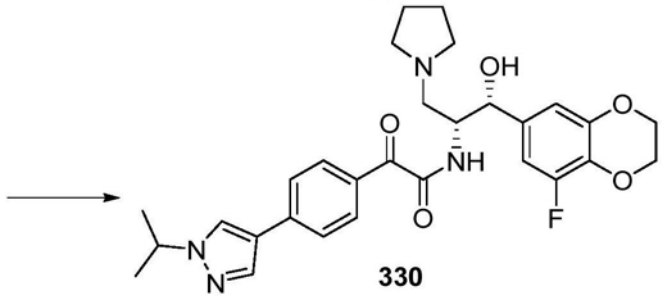
[2008] 室温下将含于二氯甲烷(20mL)的中间体C(80mg,0.32mmol)、化合物329G(116mg,0.39mmol),以及HATU(187mg,0.49mmol)的混合物搅拌过夜。将该混合物用二氯甲烷(100mL)稀释,用水(50mL x 2)和盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物329。LC-MS(ESI)m/z:523$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz):δ(ppm)2.05-2.23(m,4H),3.20-3.37(m,2H),3.60-3.77(m,4H),4.48-4.50(m,1H),4.68-4.74(m,2H),5.04(s,1H),6.73-6.78(m,1H),7.15(d,J＝8.4Hz,1H),7.22-7.27(m,2H),7.42(dd,J＝8.4Hz,2.0Hz,1H),7.58(d,J＝1.6Hz,1H),7.65-7.76(m,6H)。

[2009] 实施例330



330A 330B

[2010]



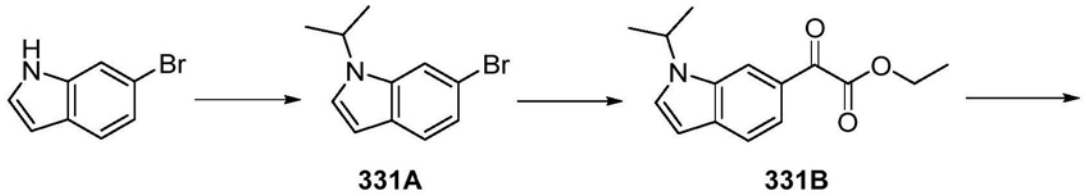
330

[2011] 室温下向4-溴代-1H-吡唑(2.92g,20.0mmol)的无水DMF(50mL)溶液中添加2-溴代丙烷(3.69g,30.0mmol)和碳酸钾(6.90g,50mmol)。将反应混合物搅拌达10h。将该混合物用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(150mL x 3)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(150mL x 2)清洗并在无水硫酸钠之上干燥。过滤之后,在真空中去除溶剂并用硅胶上快速柱层析纯化残余物以提供化合物330A。

[2012] 在氮下向化合物330A(189mg,1.0mmol)的1,4-二噁烷(10mL)溶液中添加中间体175B(304mg,1.0mmol)、Pd(dppf)Cl_2(35mg,0.05mmol)、碳酸钠(318mg,3.0mmol),以及水(1mL)。于110℃将反应混合物搅拌达2个小时。将所得的混合物冷却至25℃。将沉淀的固体过滤并干燥以提供化合物330B。

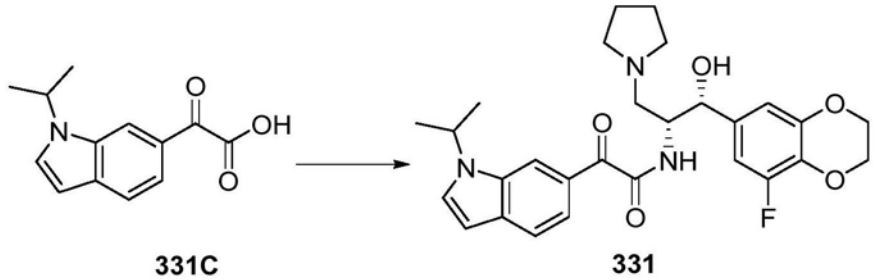
[2013] 向化合物330B(25mg,0.10mmol)的DMF(2mL)溶液中添加中间体C(30mg,0.10mmol)和HATU(57mg,0.15mmol)。于20℃将反应混合物搅拌达2h。用制备型HPLC纯化该混合物以收获化合物330。LC-MS(ESI)m/z:537$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(丙酮-d_6,400MHz):δ(ppm)1.61(d,J=6.4Hz,6H),2.09-2.12(m,1H),2.25-2.31(m,2H),2.86(s,1H),3.03(s,1H),3.46-3.54(m,2H),3.82-3.85(m,1H),3.95-4.07(m,3H),4.24-4.30(m,4H),5.07-5.08(m,1H),6.81-6.87(m,2H),7.79-7.81(m,2H),8.06-8.10(m,3H),8.30(s,1H),8.56(s,1H),8.69(brs,1H)。

[2014] 实施例331



331A 331B

[2015]



331C 331

[2016] 于0℃向6-溴代-1H-吲哚(6g,30mmol)的DMF(150mL)溶液中添加氢化钠(60%悬浮于油中,2.4g,60mmol)。于0℃将混合物搅拌达0.5h并于0℃添加2-碘丙烷(7.6g,45mmol)。

室温下将所得的混合物搅拌过夜并用乙酸乙酯(300mL)稀释。将有机层用水(100mL x 3)和盐水(100mL)清洗，在无水硫酸钠之上干燥，浓缩，以及用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯，10％v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物331A。

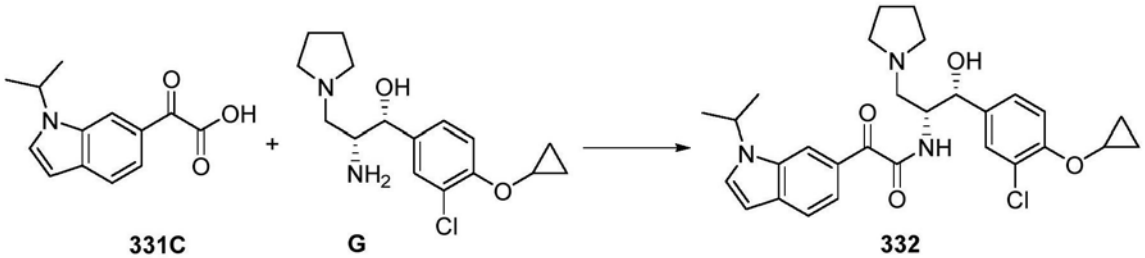
[2017] 于-78℃在氮下向化合物331A(476mg，2mmol)的THF(20mL)溶液中添加n-BuLi(2.5M含于己烷，1mL，2.4mmol)。于-78℃将混合物搅拌达0.5h并于-78℃添加草酸二乙酯(584mg，4mmol)。于-78℃将该混合物搅拌达0.5h，用饱和的水性氯化铵溶液(50mL)淬灭，以及用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将有机层用盐水(100mL)清洗，在无水硫酸钠之上干燥，浓缩，以及用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯，10％v/v)上快速柱层析纯化以收获化合物331B。

[2018] 向化合物331B(368mg，1.42mmol)的THF(10mL)溶液中添加$LiOH.H_2O$(120mg，2.84mmol)的水(3mL)溶液。室温下将混合物搅拌过夜。去除THF之后，用水性HCl溶液(1N)使混合物酸化至pH 1并用二氯甲烷(20mL)萃取。将有机层在无水硫酸钠之上干燥并作为二氯甲烷溶液直接被用于下一步骤。

[2019] 室温下将含于二氯甲烷(10mL)和DMF(3mL)的含于二氯甲烷溶液的化合物331C(115mg，0.5mmol)、中间体C(150mg，0.5mmol)，以及HATU(380mg，1mmol)的混合物搅拌过夜。将该混合物浓缩并用制备型HPLC纯化所得的残余物以收获化合物331。LC-MS(ESI)m/z:510 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR(DMSO-d_6，400MHz)：δ(ppm)1.46(d，J＝6.8Hz，3H)，1.50(d，J＝6.4Hz，3H)，1.85-1.88(m，2H)，2.02-2.03(m，2H)，3.09-3.20(m，2H)，3.41-3.44(m，2H)，3.52-3.56(m，2H)，4.23-4.25(m，4H)，4.50-4.55(m，1H)，4.76-4.81(m，2H)，6.02(s，1H)，6.60(d，J＝3.2Hz，1H)，6.76(s，1H)，6.82-6.85(m，1H)，7.45-7.47(m，1H)，7.61(d，J＝8.4Hz，1H)，7.85(d，J＝3.2Hz，1H)，8.27(s，1H)，8.66(d，J＝9.2Hz，1H)，9.33(s，1H)。

[2020] 实施例332

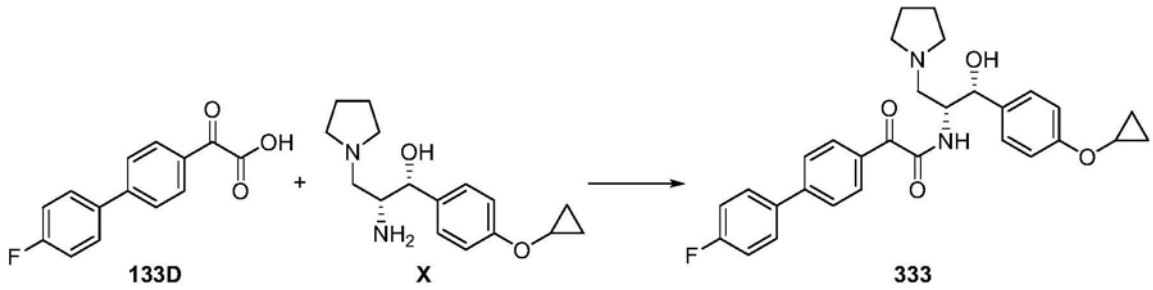
[2021]



[2022] 室温下将含于二氯甲烷(10mL)和DMF(3mL)的含于二氯甲烷溶液化合物331C(115mg，0.5mmol)、中间体G(155mg，0.5mmol)，以及HATU(380mg，1mmol)的混合物搅拌过夜。将该混合物浓缩并用制备型HPLC纯化所得的残余物以收获化合物332。LC-MS(ESI)m/z:524 $[M+H]^+$；^{1}H-NMR(DMSO-d_6，400MHz)：δ(ppm)0.62-0.65(m，2H)，0.79-0.81(m，2H)，1.45(d，J＝6.8Hz，3H)，1.49(d，J＝6.8Hz，3H)，1.86-1.88(m，2H)，2.00-2.03(m，2H)，3.12-3.20(m，2H)，3.45-3.47(m，4H)，3.87-3.90(m，1H)，4.54-4.58(m，1H)，4.74-4.80(m，1H)，4.85(s，1H)，6.05(s，1H)，6.59(d，J＝3.2Hz，1H)，7.32-7.38(m，2H)，7.41-7.45(m，2H)，7.58(d，J＝8.8Hz，1H)，7.84(d，J＝3.2Hz，1H)，8.24(s，1H)，8.67(d，J＝9.2Hz，1H)，9.39(s，1H)。

[2023] 实施例333

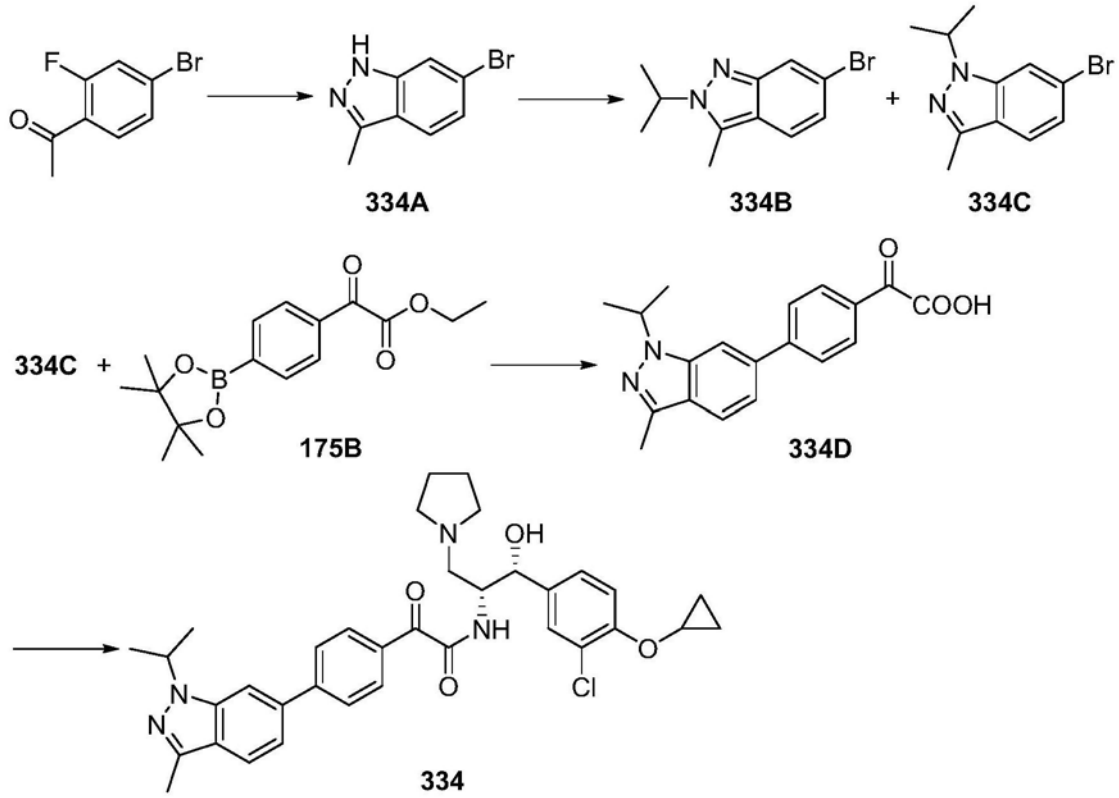
[2024]



[2025] 向含于二氯甲烷(3mL)和DMF(3mL)的混合物的中间体X(80mg,0.29mmol)的溶液中添加化合物133D(72mg,0.29mmol)和HATU(165mg,0.43mmol)。室温下将混合物搅拌达4h。将反应混合物浓缩并用制备型HPLC纯化所得的残余物以提供化合物333。LC-MS(ESI)m/z:503 $[M+H]^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz):δ(ppm)0.64-0.65(m,2H),0.74-0.77(m,2H),1.29(s,1H),2.02-2.07(m,2H),2.17-2.21(m,2H),3.23-3.26(m,1H),3.56(dd,J=13.3,2.8Hz,1H),3.67-3.80(m,3H),3.81-3.83(m,1H),4.66-4.70(m,1H),4.98(d,J=3.1Hz,1H),7.04(d,J=8.7Hz,2H),7.22-7.26(m,2H),7.38(d,J=8.6Hz,2H),7.68(d,J=8.5Hz,2H),7.71-7.75(m,2H),7.78(d,J=8.5Hz,2H)。

[2026] 实施例334

[2027]



[2028] 室温下向1-(4-溴代-2-氟代苯基)乙-1-酮(1.0g,3.89mmol)的1,2-乙烷二醇(12mL)溶液中添加80%的水合联氨(0.6mL,7.78mmol)。在微波中于200℃将反应混合物搅拌达4.5h,冷却至室温,以及用水(50mL)淬灭。将固体沉淀物过滤,用水(20mL)清洗,以及在真空下干燥以提供化合物334A。

[2029] 向含于DMF(15mL)的化合物334A(1.9g,9.05mmol)中添加用冰浴冷却的氢化钠

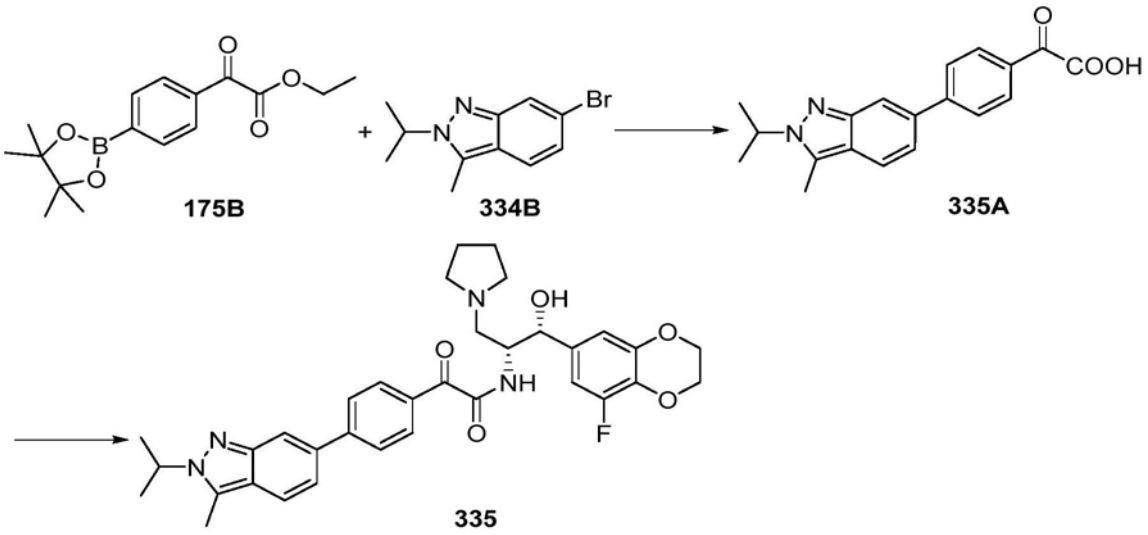
(60％含于矿物,398mg,9.96mmol)。室温下将混合物搅拌达30min并添加2-碘丙烷(2.7mL,27.15mmol)。室温下搅拌反应混合物达1h,用氯化铵溶液(30mL)淬灭,以及用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从0％至20％v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物334B和化合物334C。

[2030] 于100℃在氮下将含于二噁烷(5mL)和水(5mL)的化合物334C(400mg,1.59mmol)、化合物175B(483mg,1.59mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(65mg,0.08mmol),以及K_2CO_3(658mg,4.77mmol)的混合物搅拌达3h。将反应混合物冷却至室温并通过celite过滤。将滤出物用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取。用水性HCl溶液(1N)使水层酸化至pH 3并用二氯甲烷(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以收获化合物334D。

[2031] 于20℃将含于DMF(5mL)的化合物334D(80mg,0.25mmol)、HATU(143mg,0.37mmol),以及中间体G(78mg,0.25mmol)的混合物搅拌达18h。将该混合物用制备型HPLC直接纯化以提供化合物334。LC-MS(ESI)m/z:615$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)0.65-0.85(m,4H),1.48-1.51(m,6H),1.89-2.08(m,4H),2.53(s,3H),3.14-3.25(m,2H),3.45-3.49(m,4H),3.94-3.97(m,1H),4.57-4.62(m,1H),4.92(s,1H),5.03-5.09(m,1H),6.10(brs,1H),7.37-7.49(m,4H),7.77(d,J＝8.4Hz,2H),7.81(d,J＝5.6Hz,1H),7.88(d,J＝8.8Hz,2H),8.01(s,1H),8.86(d,J＝10.0Hz,1H),9.57(brs,1H)。

[2032] 实施例335

[2033]



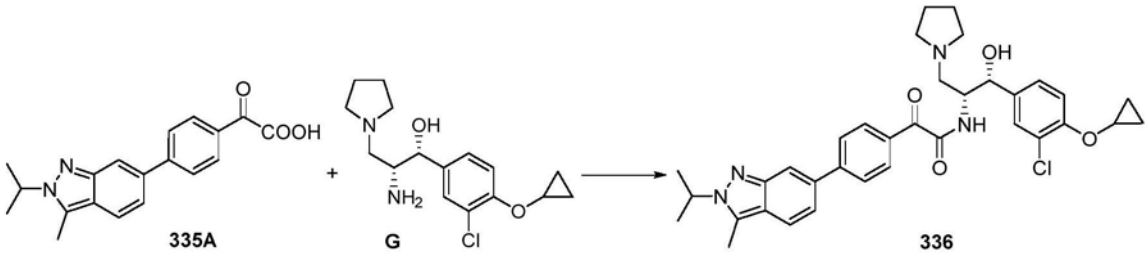
[2034] 于100℃在氮下将含于二噁烷(5mL)和水(5mL)的化合物334B(460mg,1.82mmol)、化合物175B(553mg,1.82mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$(73mg,0.09mmol),以及K_2CO_3(753mg,5.46mmol)的混合物搅拌达3h。将反应混合物冷却至室温并通过celite过滤。将滤出物用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取。用水性HCl溶液(1N)使水层酸化至pH 3并用二氯甲烷(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用水(100mL x 3)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供化合物335A。

[2035] 于20℃将含于DMF(5mL)的化合物335A(80mg,0.25mmol)、HATU(143mg,0.37mmol),以及中间体C(74mg,0.25mmol)的混合物搅拌达18h。将该混合物用制备型HPLC直接纯化以

提供化合物335。LC-MS(ESI)m/z:601[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)1.52(d,J＝6.4Hz,6H),1.88-2.05(m,4H),2.67(s,3H),3.10-3.22(m,2H),3.43-3.55(m,4H),4.24-4.29(m,4H),4.49-4.54(m,1H),4.78(d,J＝2.8Hz,1H),4.86-4.92(m,1H),5.99(brs,1H),6.77(s,1H),6.84(dd,J＝11.6,1.6Hz,1H),7.36(dd,J＝8.8,1.2Hz,1H),7.82(d,J＝8.8Hz,1H),7.88-8.01(m,5H),8.75(d,J＝9.6Hz,1H),9.33(brs,1H)。

[2036] 实施例336

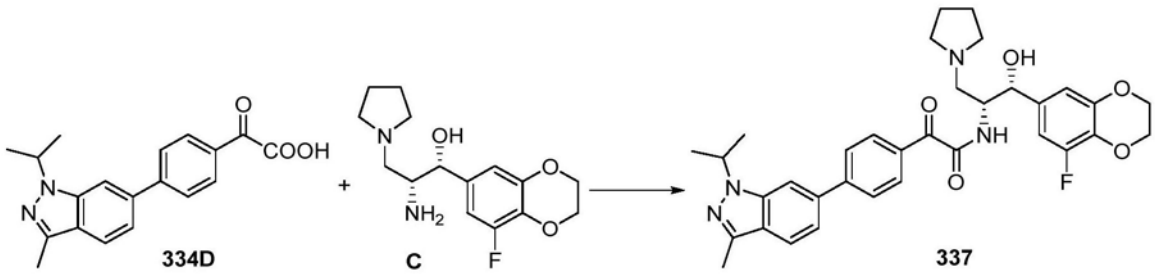
[2037]



[2038] 于20℃将含于DMF(5mL)的化合物335A(80mg,0.25mmol)、HATU(143mg,0.37mmol),以及中间体G(78mg,0.25mmol)的混合物搅拌达18h。将该混合物用制备型HPLC直接纯化以提供化合物336。LC-MS(ESI)m/z:615[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)0.69-0.85(m,4H),1.52(d,J＝6.8Hz,6H),1.89-2.08(m,4H),2.67(s,3H),3.11-3.24(m,2H),3.45-3.57(m,4H),3.93-3.97(m,1H),4.55-4.59(m,1H),4.86-4.93(m,2H),5.99(brs,1H),7.36(d,J＝8.8Hz,2H),7.42-7.46(m,2H),7.77(d,J＝8.8Hz,2H),7.80-7.85(m,3H),7.95(s,1H),8.82(d,J＝10.0Hz,1H),9.34(brs,1H)。

[2039] 实施例337

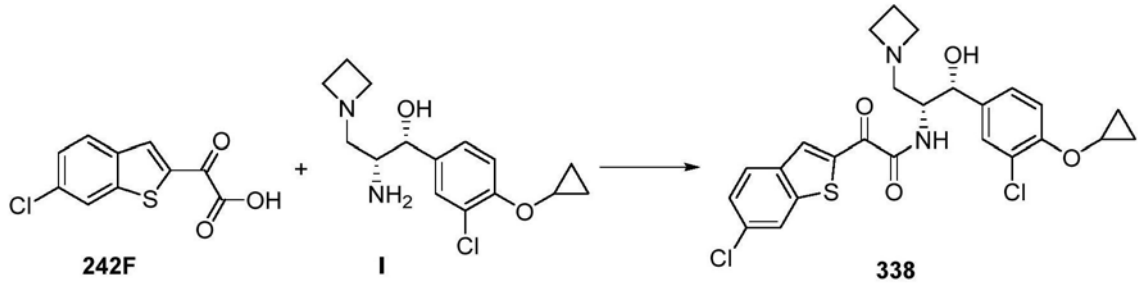
[2040]



[2041] 于20℃将含于DMF(5mL)的化合物334D(80mg,0.25mmol)、HATU(143mg,0.37mmol),以及中间体C(74mg,0.25mmol)的混合物搅拌达18h。将该混合物用制备型HPLC直接纯化以提供化合物337。LC-MS(ESI)m/z:601[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)1.48(d,J＝6.4Hz,6H),1.88-2.08(m,4H),2.53(s,3H),3.11-3.22(m,2H),3.39-3.55(m,4H),4.20-4.29(m,4H),4.51-4.55(m,1H),4.79(d,J＝2.8Hz,1H),5.03-5.09(m,1H),6.03(brs,1H),6.78(s,1H),6.84(d,J＝11.6Hz,1H),7.48(d,J＝8.8Hz,1H),7.82(d,J＝8.4Hz,1H),7.92-7.97(m,4H),8.02(s,1H),8.77(d,J＝9.6Hz,1H),9.31(brs,1H)。

[2042] 实施例338

[2043]

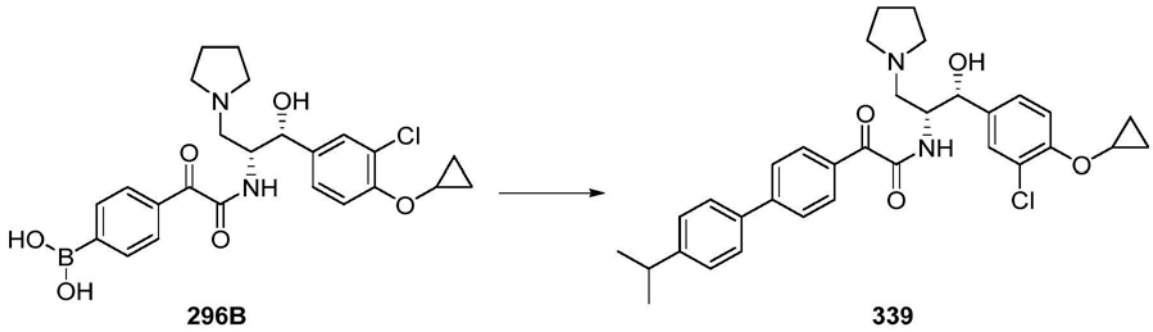


242F I 338

[2044] 向中间体I(172mg,0.58mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中添加化合物242F(140mg,0.58mmol)和HATU(332mg,0.87mmol)。室温下在氮下将混合物搅拌过夜。将所得的混合物用饱和的水性碳酸氢钠溶液(5mL)淬灭并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将合并的有机相用水(5mL)和盐水(5mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供粗制品化合物。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物338。LC-MS(ESI)m/z:519[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)0.62-0.64(m,2H),0.78-0.79(m,2H),2.22-2.28(m,1H),2.33-2.42(m,1H),3.30-3.31(m,1H),3.86-3.90(m,1H),4.02-4.30(m,6H),4.78(d,J=2.4Hz,1H),6.04(s,1H),7.29(dd,J=8.8,2.0Hz,1H),7.37(d,J=8.4Hz,1H),7.39(d,J=2.4Hz,1H),7.55(dd,J=8.4,2.0Hz,1H),8.11(d,J=8.8Hz,1H),8.30(d,J=1.6Hz,1H),8.49(s,1H),8.57(d,J=10.0Hz,1H),9.49(s,1H)。

[2045] 实施例339

[2046]

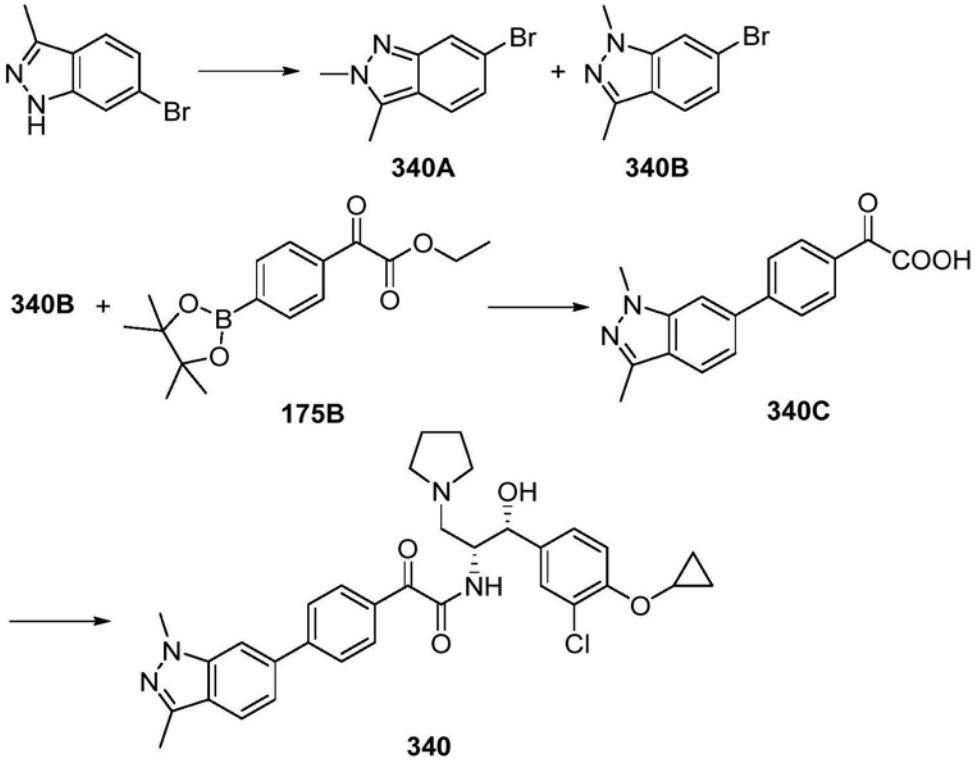


296B 339

[2047] 于80℃在氮气氛下将1-溴代-4-异丙基苯(44mg,0.22mmol)、化合物296B(110mg,0.22mmol)、[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(6mg,8.2μmol)、碳酸钠(47mg,0.44mmol),水(0.5mL),以及1,4-二噁烷(5mL)的混合物搅拌达2h。冷却之后,将反应混合物用水(5mL)处理,用乙酸乙酯(10mL x 3)萃取,用盐水(5mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供作为黑色油的粗制品。用制备型HPLC纯化该油以提供化合物339。LC-MS(ESI)m/z:561[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)0.60-0.66(m,2H),0.76-0.84(m,2H),1.23(d,J=7.2Hz,6H),1.82-1.92(m,2H),1.97-2.07(m,2H),2.91-3.00(m,1H),3.08-3.27(m,2H),3.41-3.61(m,4H),3.86-3.95(m,1H),4.42-4,61(m,1H),4.85-4.91(m,1H),6.04(d,J=4.8Hz,1H),7.33-7.44(m,5H),7.64(d,J=12.4Hz,2H),7.69-7.80(m,4H),8.77(d,J=10,0Hz,1H),9.34(s,1H)。

[2048] 实施例340

[2049]



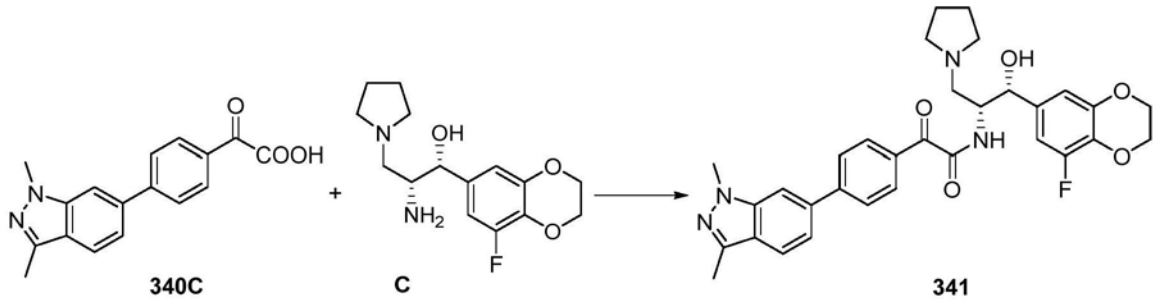
[2050] 向含于DMF(15mL)的6-溴代-3-甲基-1H-吲唑(1.9g,9.05mmol)中添加用冰浴冷却的氢化钠(60％含于矿物,398mg,9.96mmol)。室温下将混合物搅拌达30min并添加碘甲烷(0.94mL,27.15mmol)。室温下搅拌反应混合物达3h,用氯化铵溶液(30mL)淬灭,以及用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从0％至90％v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物340A和化合物340B。

[2051] 于100℃在氮下将含于二噁烷(10mL)和水(10mL)的化合物340B(500mg,2.23mmol)、化合物175B(678mg,2.23mmol)、Pd(dppf)Cl_2(90mg,0.11mmol),以及K_2CO_3(923mg,6.69mmol)的混合物搅拌达3h。将反应混合物冷却至室温并通过celite过滤。将滤出物用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取。用水性HCl溶液(1N)使水层酸化至pH 3并用二氯甲烷(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供化合物340C。

[2052] 于20℃将含于DMF(5mL)的化合物340C(70mg,0.24mmol)、HATU(137mg,0.36mmol),以及中间体G(75mg,0.24mmol)的混合物搅拌达18h。将该混合物用制备型HPLC直接纯化以提供化合物340。LC-MS(ESI)m/z:587$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)0.65-0.87(m,4H),1.85-2.04(m,4H),2.53(s,3H),3.10-3.24(m,2H),3.44-3.58(m,4H),3.93-3.98(m,1H),4.04(s,3H),4.55-4.59(m,1H),4.89(d,J＝2.0Hz,1H),6.06(brs,1H),7.36(dd,J＝8.4,2.0Hz,1H),7.42-7.50(m,3H),7.80-7.86(m,3H),7.89(d,J＝8.4Hz,2H),7.96(s,1H),8.83(d,J＝9.6Hz,1H),9.35(brs,1H)。

[2053] 实施例341

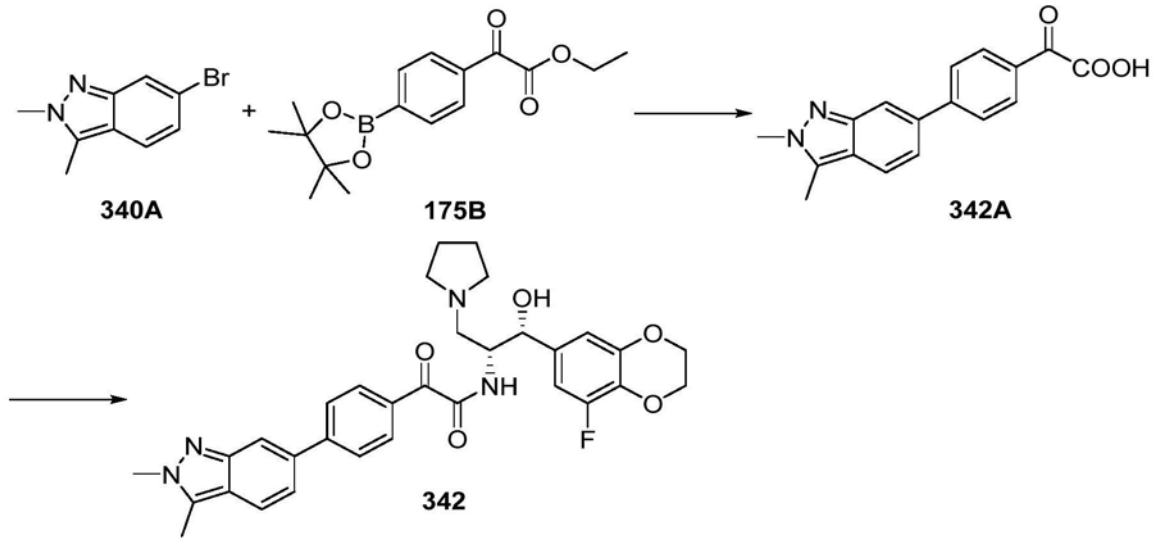
[2054]



[2055] 于20℃将含于DMF(5mL)的化合物340C(70mg,0.24mmol)、HATU(137mg,0.36mmol),以及中间体C(71mg,0.24mmol)的混合物搅拌达18h。将该混合物用制备型HPLC直接纯化以提供化合物341。LC-MS(ESI)m/z:573[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)1.88-2.08(m,4H),2.50(s,3H),3.13-3.19(m,2H),3.50-3.51(m,4H),4.04(s,3H),4.26-4.29(m,4H),4.51-4.53(m,1H),4.79(d,J=2.4Hz,1H),6.06(brs,1H),6.78(s,1H),6.84(d,J=10.8Hz,1H),7.49(d,J=8.4Hz,1H),7.84(d,J=8.4Hz,1H),7.95-7.97(m,5H),8.77(d,J=9.6Hz,1H),9.31(brs,1H)。

[2056] 实施例342

[2057]



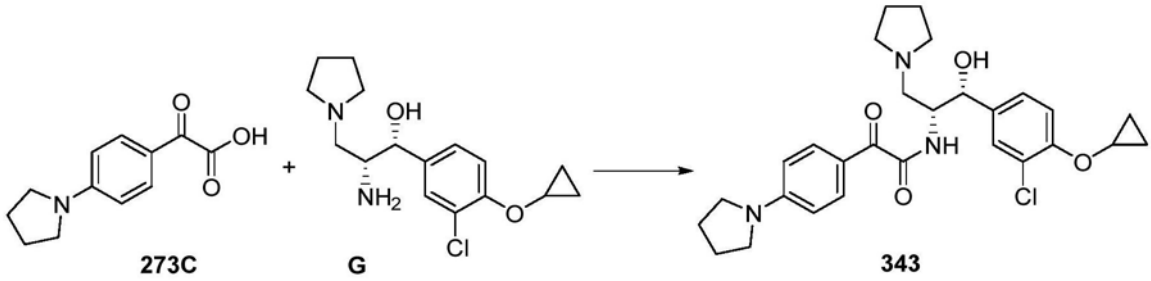
[2058] 于100℃在氮下将含于二噁烷(10mL)和水(10mL)的化合物340A(500mg,2.23mmol)、化合物175B(678mg,2.23mmol)、Pd(dppf)Cl_2(90mg,0.11mmol),以及K_2CO_3(923mg,6.69mmol)的混合物搅拌达3h。将反应混合物冷却至室温并通过celite过滤。将滤出物用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取。用水性HCl溶液(1N)使水层酸化至pH 3并用二氯甲烷(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供化合物342A。

[2059] 于20℃将含于DMF(5mL)的化合物342A(70mg,0.24mmol)、HATU(137mg,0.36mmol),以及中间体C(71mg,0.24mmol)的混合物搅拌达18h。将该混合物用制备型HPLC直接纯化以提供化合物342。LC-MS(ESI)m/z:573[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)1.88-2.03(m,4H),2.65(s,3H),3.13-3.21(m,2H),3.41-3.55(m,4H),4.09(s,3H),4.27-4.29(m,4H),4.48-4.53(m,1H),4.78(d,J=2.0Hz,1H),6.77(s,1H),6.83(d,J=12.8Hz,1H),7.39(d,J

＝8.8Hz,1H),7.82-7.93(m,6H),7.76(d,J＝9.6Hz,1H),9.29(brs,1H)。

[2060] 实施例343

[2061]

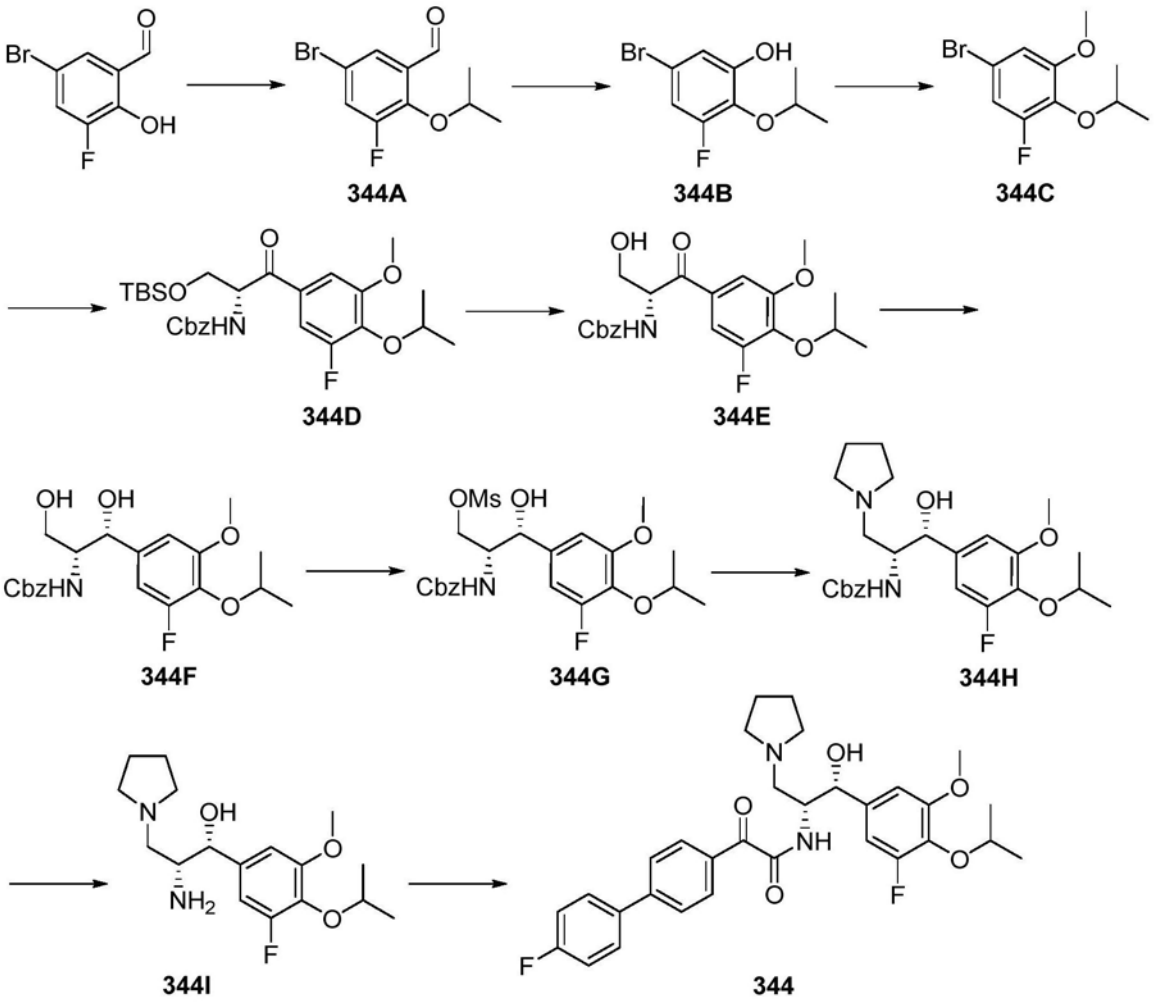


273C G 343

[2062] 于25℃将含于DMF(3mL)的化合物273C(90mg,0.41mmol)、HATU(234mg,0.62mmol),以及中间体G(127mg,0.41mmol)的混合物搅拌达16h。将该混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释,用水(10mL x 2)和盐水(10mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用制备型HPLC纯化以提供化合物343。LC-MS(ESI)m/z:512[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):ä(ppm)0.65-0.67(m,2H),0.82-0.83(m,2H),1.85-1.87(m,2H),1.97-2.01(m,6H),3.09-3.20(m,2H),3.48-3.54(m,8H),3.89-3.94(m,1H),4.50-4.55(m,1H),4.84(d,J＝2.4Hz,1H),5.97-6.04(m,1H),6.51(d,J＝9.2Hz,2H),7.30-7.32(m,1H),7.37-7.41(m,2H),7.64(d,J＝9.2Hz,2H),8.47(d,J＝9.6Hz,1H),9.32(s,1H)。

[2063] 实施例344

[2064]



[2065] 向含于DMF(400mL)的5-溴代-3-氟代-2-羟基苯甲醛(21.8g,100mol)和K_2CO_3(110g,800mol)的混合物中添加2-碘丙烷(20mL,200mol)。于70℃将该混合物搅拌达4h。将其冷却至室温并过滤。用乙酸乙酯(50mL)清洗滤饼。将滤出物用水(900mL)稀释并用乙酸乙酯(400mL x 3)萃取。将有机层用水(900mL x 5)和盐水(900mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用二氧化硅(含于石油的乙酸乙酯,10%v/v)上硅胶上快速柱层析纯化以提供化合物344A。

[2066] 在氮下使含于二氯甲烷(40mL)的化合物344A(4.3g,16.5mol)和间氯过氧苯甲酸(5.7g,33mole)的混合物回流过夜。将冷却的混合物过滤并用二氯甲烷清洗沉淀物。将合并的滤出物和洗涤物用aq.碳酸氢钠(40mL x 3)和NaCl(40mL)清洗并浓缩以提供固体。将该固体溶解于MeOH(27mL)。冷却下添加10%NaOH(9mL)的溶液。室温下搅拌达45min之后,将混合物浓缩并添加5%NaOH(100mL)。用醚(80mL x 2)清洗溶液。将碱性溶液用con.HCl酸化并用醚(80mL x 2)萃取。将醚萃取物用aq.碳酸氢钠(100mL x 3)清洗,在$MgSO_4$之上干燥,以及浓缩以提供粗制品化合物344B。

[2067] 向含于DMF(60mL)的化合物344B(4.2g,17mol)和K_2CO_3(3.5g,26mol)的混合物中添加碘甲烷(1.27mL,20mol)。于25℃将该混合物搅拌过夜。将其过滤。用乙酸乙酯(10mL)清洗滤饼。将滤出物用水(120mL)稀释并用乙酸乙酯(40mL x 3)萃取。将有机层用水(100mL x 5)和盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用在二氧化硅(含于石油的乙酸

乙酯,5%v/v)上硅胶上快速柱层析纯化以提供化合物344C。

[2068] 于-60℃在氮下向化合物344C(6.37g,24mmol)的THF(70mL)溶液中添加n-BuLi(2.4M,10mL,24mmol)。于-60℃将其搅拌达0.5h。然后向其中添加化合物A4(3.21g,8mmol)的THF(20mL)溶液。于-60℃将混合物搅拌达0.5h,用饱和的氯化铵溶液(50mL)淬灭,用乙酸乙酯(60mL x 3)萃取,用盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,10%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物344D。

[2069] 向化合物344D(3.89g,7.5mmol)的THF(30mL)溶液中添加已经用CH_3COOH调节至pH 6-7的TBAF(1M,2.2mL)。于35℃将混合物搅拌达16h。添加水(50mL)。将其用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将有机层用盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,30%v/v)上快速柱层析纯化以收获化合物344E。

[2070] 于-60℃在氮下向化合物344E(1.54g,3.70mmol)的干THF(35mL)溶液中缓慢地逐滴添加DIBAL-H(1.5M,5mL,7.5mmol)。于-65℃将其搅拌达0.5h。然后将DIBAL-H(1.5M,5mL,7.5mmol)添加到反应中。于-65℃将其搅拌达另0.5h。添加HCl溶液(2M)以淬灭反应。将其用乙酸乙酯(50mL)萃取,用盐水(40mL x 2)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以收获粗制品。将其用硅胶(含于二氯甲烷的甲醇,5%v/v)上快速柱层析纯化以收获化合物344F。

[2071] 于-30℃向化合物344F(1.04g,2.56mmol)和三乙胺(0.7mL,5.12mmol)的二氯甲烷(30mL)溶液中添加MsCl(0.22mL,2.81mmol)并于-30℃将所得的混合物搅拌达2h。用水(20mL)将其处理。将有机层用水(40mL x 2)和盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供化合物344G。

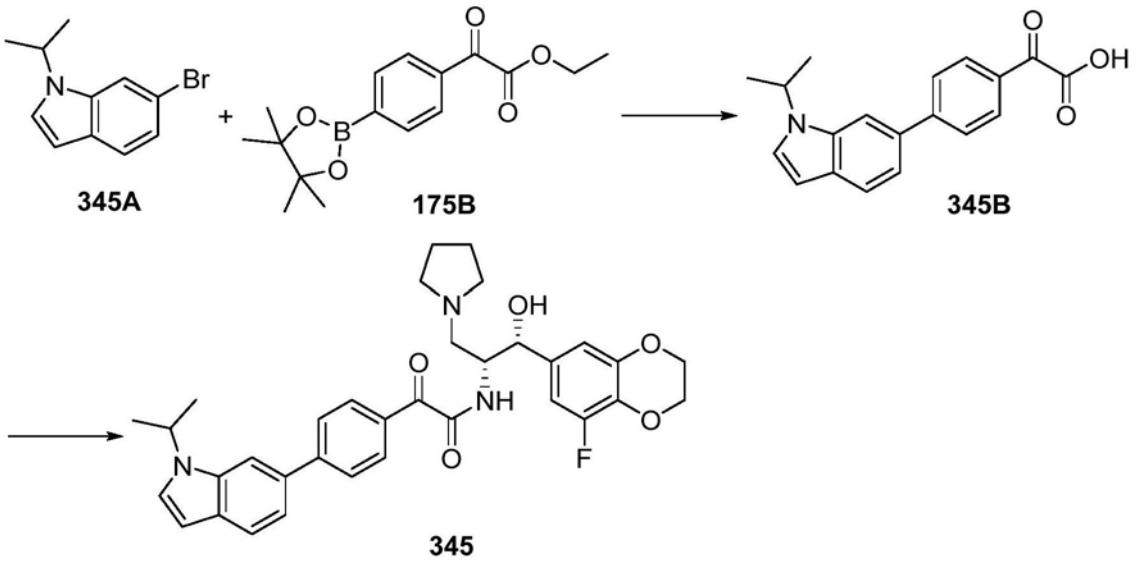
[2072] 向化合物344G(1.2g,2.5mmol)的THF(20mL)溶液中添加吡咯烷(2.3mL,25mmol)。于50℃将混合物搅拌过夜。将其用水(20mL)处理,用乙酸乙酯(10mL x 3)萃取,用盐水(30mL x 1)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及在真空中浓缩以提供粗制品。将其用硅胶(含于二氯甲烷的甲醇,20%v/v)上快速柱层析纯化以收获化合物344H。

[2073] 向化合物344H(840mg,1.8mmol)的MeOH(30mL)溶液中添加10%$Pd(OH)_2$(150mg)。于25℃在H_2气氛下将该溶液搅拌达24h。将该溶液过滤。将滤出物浓缩以收获制品化合物344I。

[2074] 于20℃将含于DMF(4mL)的化合物344I(72mg,0.22mmol)、化合物133D(49mg,0.20mmol),以及HATU(91mg,0.24mmol)的混合物搅拌达15h。用制备型HPLC将其纯化以提供化合物344。LC-MS(ESI)m/z:553$[M+H]^+$;^{1}H-NMR($(CD_3)_2CO$,400MHz):δ(ppm)1.22(t,J=6.4Hz,6H),2.08-2.17(m,2H),2.25(s,2H),2.49(s,3H),3.74(s,3H),3.85(s,1H),3.90-4.03(m,3H),4.32-4.38(m,1H),4.91(s,1H),5.23(s,1H),6.90(dd,J_1=11.2Hz,J_2=1.6Hz,1H),7.01(s,1H),7.29(t,J=8.8Hz,2H),7.76(d,J=8.8Hz,2H),7.80-7.84(m,2H),7.98(d,J=8.4Hz,2H),8.15(d,J=10Hz,1H),9.52(brs,1H)。

[2075] 实施例345

[2076]



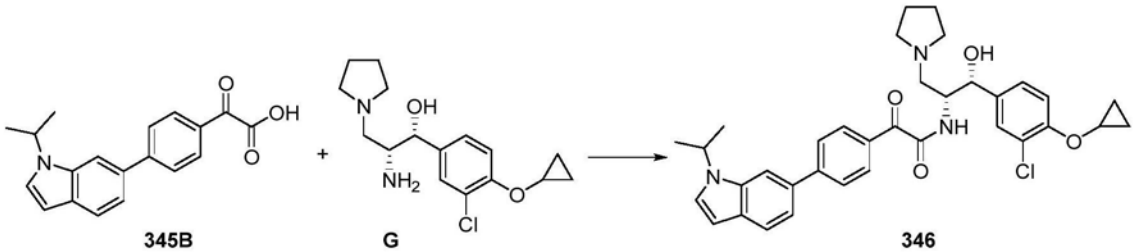
345A 175B 345B 345

[2077] 于100℃在氮下将含于1,4-二噁烷(15mL)和水(2mL)的化合物345A(500mg,2.1mmol)、Pd(dppf)Cl_2(86mg,0.1mmol)、乙基2-氧代-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)乙酸酯175B(638mg,2.1mmol),以及K_2CO_3(668mg,6.3mmol)的混合物搅拌过夜。将该混合物冷却至室温,浓缩,用水(50mL)稀释,以及用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取。用水性HCl溶液(1N)使水层酸化至pH 2并用二氯甲烷(10mL x 3)萃取。将二氯甲烷层在无水硫酸钠之上干燥,过滤以提供化合物345B/二氯甲烷溶液。化合物345B的二氯甲烷溶液不经进一步的纯化而直接被用于下一步骤。

[2078] 向化合物345B的二氯甲烷(15mL,来自之前的步骤)和DMF(3mL)溶液中添加中间体C(155mg,0.5mmol)和HATU(380mg,1mmol)。室温下将混合物搅拌过夜。将该混合物浓缩并用制备型HPLC纯化所得的残余物以提供化合物345。LC-MS(ESI)m/z:586$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)1.49-1.51(m,6H),1.88-1.89(m,2H),2.02-2.03(m,2H),3.12-3.21(m,2H),3.60-3.62(m,4H),4.25-4.29(m,4H),4.50-4.54(m,1H),4.79(s,1H),4.90-4.97(m,1H),6.04(s,1H),6.52-6.52(m,1H),6.78(s,1H),6.82-6.85(m,1H),7.43-7.45(m,1H),7.61-7.62(m,1H),7.66-7.68(m,1H),7.88-7.94(m,5H),8.74-8.76(m,1H),9.32(brs,1H)。

[2079] 实施例346

[2080]



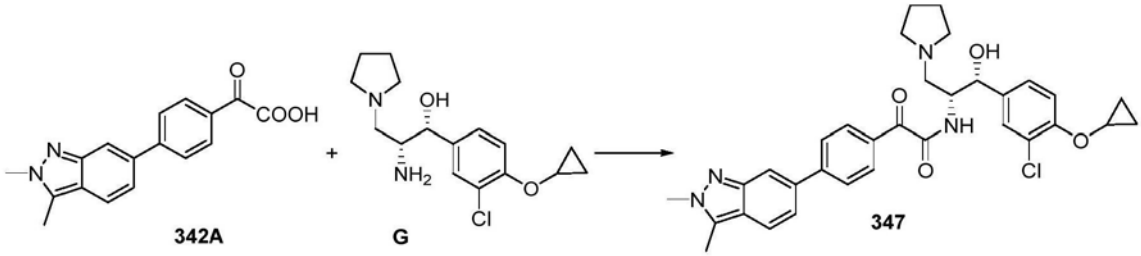
345B G 346

[2081] 向化合物346B的二氯甲烷(15mL,来自之前的步骤)溶液中添加中间体G(155mg,0.5mmol)和HATU(380mg,1mmol)。室温下将混合物搅拌过夜。将该混合物浓缩并用制备型HPLC纯化所得的残余物以提供化合物346。LC-MS(ESI)m/z:600$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)0.68-0.70(m,2H),0.82-0.83(m,2H),1.49-1.52(m,6H),1.89-1.90(m,

2H),2.03-2.04(m,2H),3.13-3.22(m,2H),3.55-3.59(m,4H),3.94-3.98(m,1H),4.57-4.62(m,1H),4.91-4.95(m,2H),6.06-6.07(m,1H),6.52-6.53(m,1H),7.36-7.46(m,4H),7.62-7.73(m,4H),7.84-7.86(m,2H),7.92(s,1H),8.82-8.84(m,1H),9.52(brs,1H)。

[2082] 实施例347

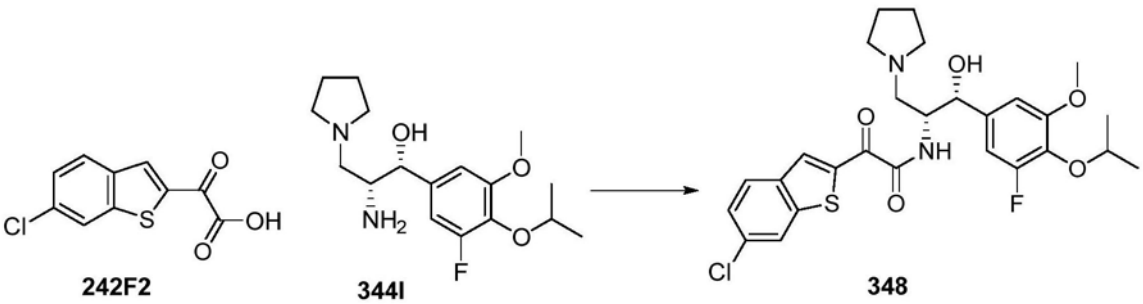
[2083]



[2084] 于25℃将含于DMF(5mL)的化合物342A(70mg,0.24mmol)、HATU(137mg,0.36mmol)、DIPEA(0.04mL,0.24mmol),以及中间体G(75mg,0.24mmol)的混合物搅拌达2h。将该混合物用制备型HPLC直接纯化以提供化合物347。LC-MS(ESI)m/z:587[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)0.68-0.85(m,4H),1.89-2.04(m,4H),2.65(s,3H),3.11-3.24(m,2H),3.47-3.57(m,4H),3.92-3.97(m,1H),4.09(s,3H),4.56-4.60(m,1H),4.88(s,1H),7.35-7.39(m,2H),7.42-7.46(m,2H),7.75-7.84(m,5H),7.89(s,1H),8.82(d,J=9.6Hz,1H),9.34(brs,1H)。

[2085] 实施例348

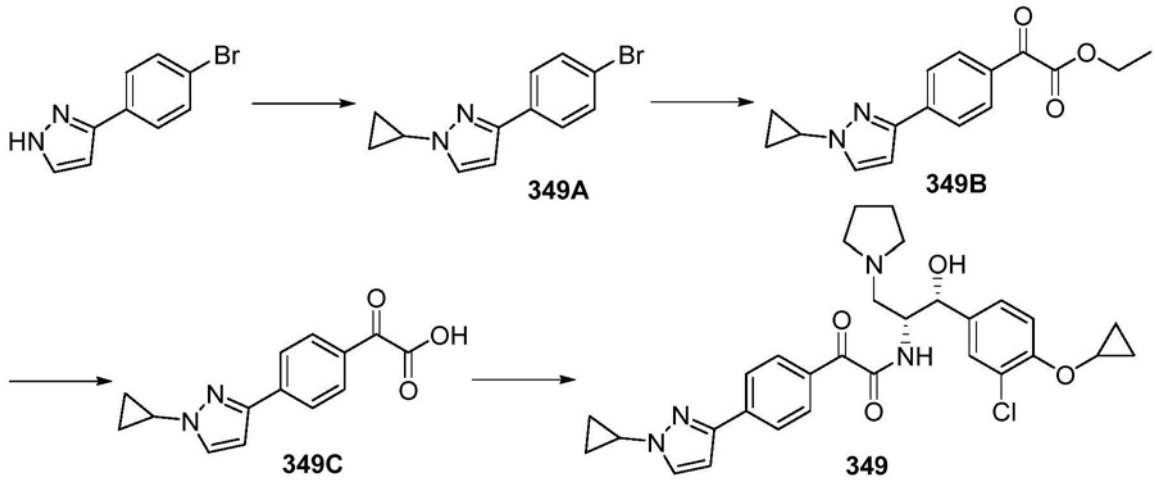
[2086]



[2087] 于20℃将含于DMF(4mL)的化合物344I(72mg,0.22mmol)、化合物242F(48mg,0.20mmol),以及HATU(91mg,0.24mmol)的混合物搅拌达15h。用制备型HPLC将其纯化以提供化合物348。LC-MS(ESI)m/z:549[M+H]$^+$;^{1}H-NMR((CD$_3$)$_2$CO,400MHz):δ(ppm)1.34(dd,J_1=15.2Hz,J_2=10.4Hz,6H),2.22(s,2H),2.97(s,3H),3.45(s,2H),3.78-3.81(m,4H),3.95(s,3H),4.23-4.29(m,1H),4.86(s,1H),5.17(s,1H),6.86(dd,J_1=10.8Hz,J_2=1.6Hz,1H),6.98(s,1H),7.51(dd,J_1=8.8Hz,J_2=2Hz,1H),8.09-8.17(m,3H),8.60(s,1H),9.83(brs,1H)。

[2088] 实施例349

[2089]



[2090] 于30℃将含于1,2-二氯乙烷(20mL)的3-(4-溴代苯基)-1H-吡唑(1.0g,4.5mmol)、环丙基硼酸(0.8g,9mmol)、Cu(OAc)$_2$(1.6g,9mmol)、Na_2CO_3(0.9g,9mmol)、双吡啶(1.4g,9mmol),以及4 Å分子筛粉末(5g)的混合物搅拌达72h。过滤之后,将该混合物用二氯甲烷(50mL)稀释,用水(30mL x 2)和盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供粗制品化合物。用硅胶上(含于石油醚的乙酸乙酯,从0%至10%v/v)快速柱层析纯化粗制品以提供化合物349A。

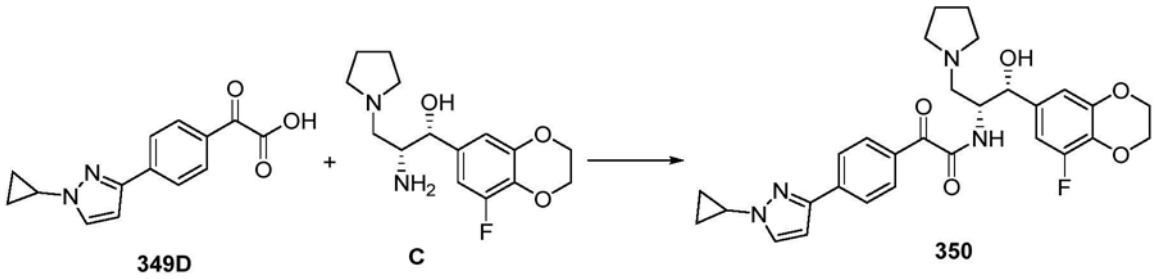
[2091] 于-78℃在氮下向化合物349A(342mg,1.3mmol)的干THF(10mL)溶液中添加n-BuLi(2.5N含于己烷,0.6mL,1.5mmol)。于-78℃将所得的溶液搅拌达30min并于这种温度下转移到草酸二乙酯(0.97g,6.6mmol)的干THF(5mL)搅拌溶液中。于-78℃将该溶液搅拌达1h,通过添加饱和的水性氯化铵溶液(10mL)淬灭,倒入水(50mL)中,以及用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及在真空中浓缩以提供化合物349B,其不经进一步的纯化被用于下一步骤。

[2092] 于0℃将含于THF(5mL)和水(2mL)的化合物349B(0.26g,0.9mmol)和$LiOH \cdot H_2O$(77mg,1.8mmol)的混合物搅拌达2h。将该混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释,用水(10mL x 2)和盐水(10mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及使用洗脱剂(含于水的甲醇,从0%至100%v/v),用反相色谱法纯化以提供化合物349C。

[2093] 于25℃将含于二氯甲烷(5mL)的化合物349D(77mg,0.3mmol)、HATU(200mg,0.5mmol),以及中间体G(93mg,0.3mmol)的混合物搅拌达16h。将该混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释,用水(10mL x 2)和盐水(10mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以收获粗制品化合物。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物349。LC-MS(ESI)m/z:549$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):$\ddot{a}$(ppm)0.69-0.71(m,2H),0.83-0.84(m,2H),1.01-1.03(m,2H),1.11-1.12(m,2H),1.88-1.89(m,2H),2.02-2.04(m,2H),3.12-3.21(m,2H),3.48-3.55(m,4H),3.77-3.84(m,1H),3.92-3.97(m,1H),4.57(s,1H),4.87(s,1H),6.01-6.10(m,1H),6.82-6.83(m,1H),7.35-7.45(m,3H),7.72-7.74(m,2H),7.87-7.91(m,3H),8.77(d,J=10Hz,1H),9.32(s,1H)。

[2094] 实施例350

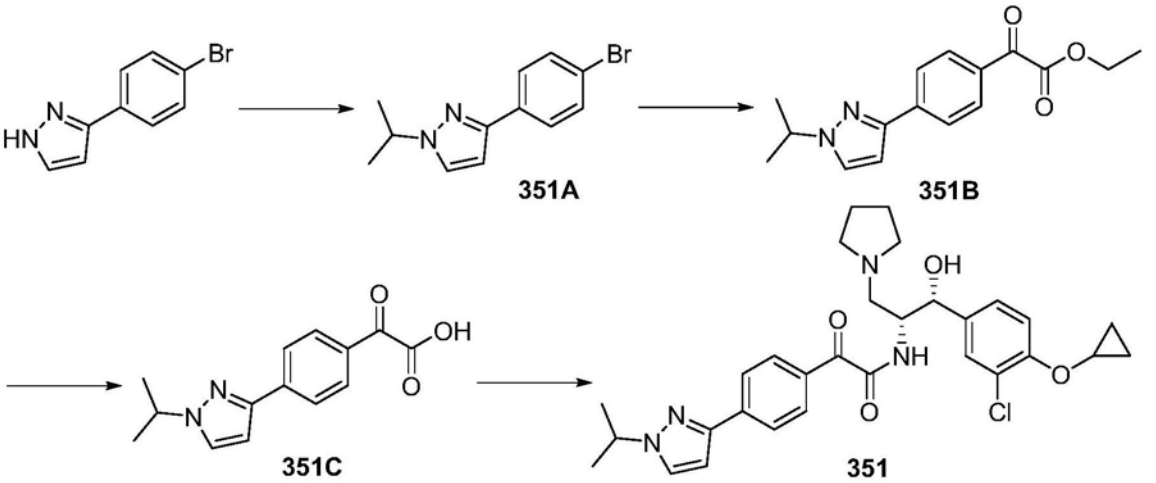
[2095]



[2096] 于25℃将含于二氯甲烷(5mL)的化合物349D(77mg,0.3mmol)、HATU(200mg,0.5mmol),以及中间体C(89mg,0.3mmol)的混合物搅拌达16h。将该混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释,用水(10mL x 2)和盐水(10mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以收获粗制品化合物。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物350。LC-MS(ESI)m/z:535$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):ä(ppm)1.01-1.03(m,2H),1.10-1.11(m,2H),1.87-1.88(m,2H),2.02-2.03(m,2H),3.10-3.20(m,2H),3.43-3.45(m,2H),3.53-3.56(m,2H),3.78-3.83(m,1H),4.27-4.30(m,4H),4.51-4.53(m,1H),4.77(s,1H),6.76-6.85(m,3H),7.83-7.85(m,2H),7.90-7.93(m,3H),8.73(d,J=9.6Hz,1H),9.29(s,1H)。

[2097] 实施例351

[2098]



[2099] 向3-(4-溴代苯基)-1H-吡唑(1.0g,4.5mmol)的DMF(20mL)溶液中添加NaH(198mg,5mmol)。于25℃将混合物搅拌达0.5h并添加2-碘丙烷(1.53g,9mmol)。于25℃将该混合物搅拌达2h。将该混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及在真空中浓缩以提供粗制品化合物。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从0%至10%v/v)上快速柱层析纯化粗制品以提供化合物351A。

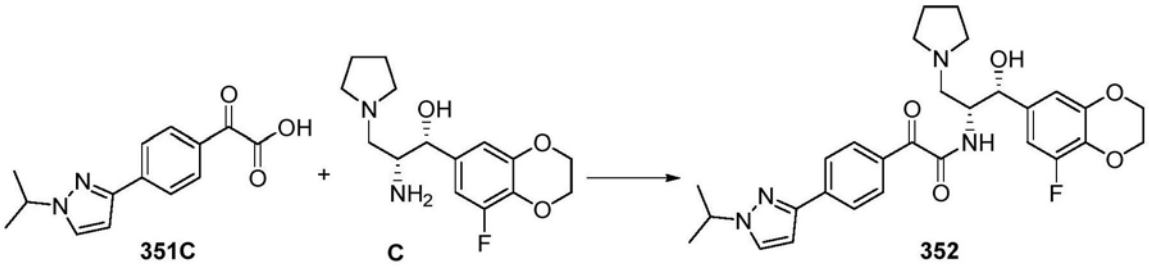
[2100] 于-78℃在氮下向化合物351A(343mg,1.3mmol)的干THF(10mL)溶液中添加n-BuLi(2.5N含于己烷,0.6mL,1.5mmol)。于-78℃将所得的溶液搅拌达30min并于这种温度下转移到草酸二乙酯(0.97g,6.6mmol)的干THF(5mL)搅拌溶液中。于-78℃将该溶液搅拌达1h,通过添加饱和的水性氯化铵溶液(10mL)淬灭,倒入水(50mL)中,以及用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及在真空中浓缩以提供化合物351B,其不经进一步的纯化被用于下一步骤。

[2101] 于0℃将含于THF(5mL)和水(2mL)的化合物351B(0.27g,0.9mmol)和LiOH•H_2O(77mg,1.8mmol)的混合物搅拌达2h。将该混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释,用水(10mL x 2)和盐水(10mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及使用洗脱剂(含于水的甲醇,从0%至100%v/v),用反相色谱法纯化以提供化合物351C。

[2102] 于25℃将含于二氯甲烷(5mL)的化合物351C(77mg,0.3mmol)、HATU(200mg,0.5mmol),以及中间体G(93mg,0.3mmol)的混合物搅拌达16h。将该混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释,用水(10mL x 2)和盐水(10mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以收获粗制品化合物。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物351。LC-MS(ESI)m/z:551$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):ä(ppm)0.70-0.71(m,2H),0.83-0.84(m,2H),1.47(s,3H),1.48(s,3H),1.89-1.90(m,2H),2.04-2.05(m,2H),3.12-3.21(m,2H),3.48-3.51(m,4H),3.94(s,1H),4.56-4.58(m,2H),4.88(s,1H),6.05-6.07(m,1H),6.82-6.83(m,1H),7.35-7.45(m,3H),7.71-7.73(m,2H),7.88-7.90(m,3H),8.78(d,J=9.2Hz,1H),9.41(s,1H)。

[2103] 实施例352

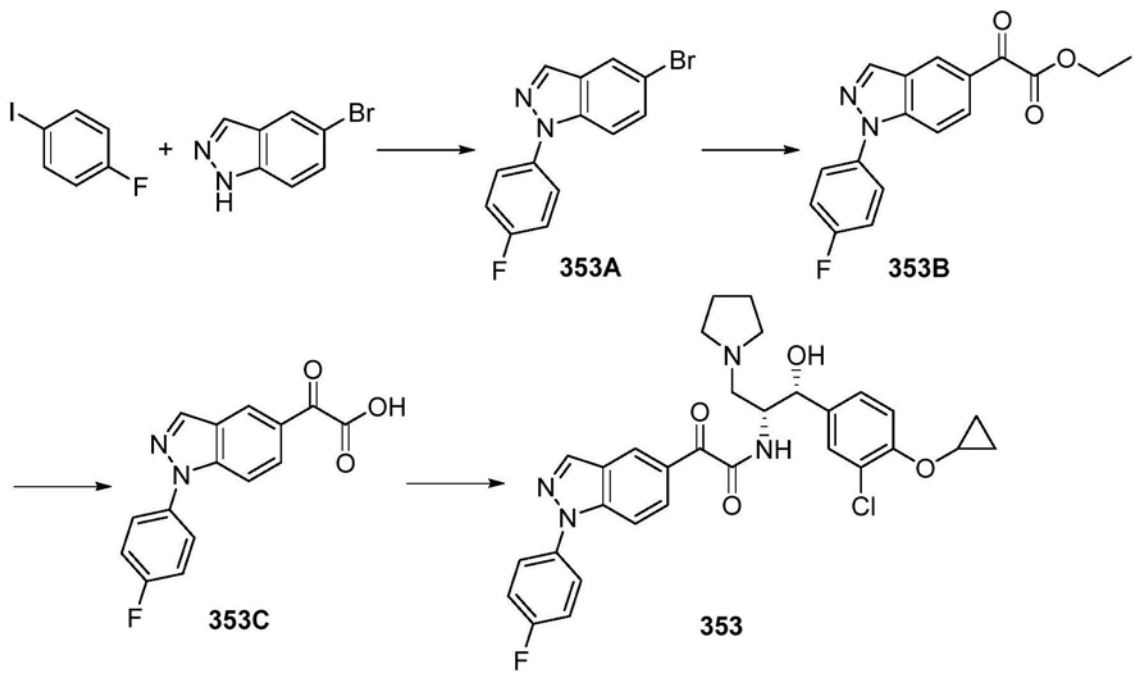
[2104]



[2105] 于25℃将含于DMF(5mL)的化合物351C(77mg,0.3mmol)、HATU(200mg,0.5mmol),以及中间体C(89mg,0.3mmol)的混合物搅拌达16h。将该混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释,用水(10mL x 2)和盐水(10mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以收获粗制品化合物。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物352。LC-MS(ESI)m/z:537$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):ä(ppm)1.47(s,3H),1.48(s,3H),1.87-1.88(m,2H),2.02-2.03(m,2H),3.12-3.21(m,2H),3.43-3.45(m,2H),3.54-3.56(m,2H),4.27-4.30(m,4H),4.52-4.58(m,2H),4.78(s,1H),6.77-6.85(m,3H),7.83-7.85(m,2H),7.90-7.94(m,3H),8.74(d,J=9.6Hz,1H),9.29(s,1H)。

[2106] 实施例353

[2107]



[2108] 在氮下回流搅拌含于1,4-二噁烷(200mL)的1-氟代-4-碘苯(5g,23mmol)、5-溴代-1H-吲唑(4.4g,23mmol)、CuI(428mg,2.3mmol)、L-脯氨酸(518mg,4.5mmol),以及K_3PO_4(9.55g,45mmol)的混合物达24h。将所得的混合物冷却至室温。将该混合物用水(200mL)处理,用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取,用饱和碳酸氢钠(100mL x 2)和盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,10%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物353A。

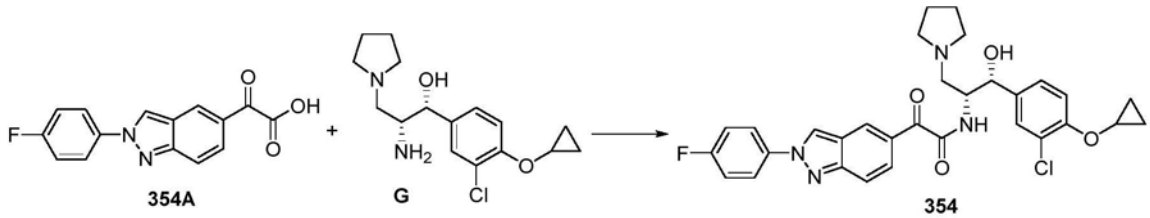
[2109] 于-78℃在氮下向化合物353A(650mg,2.2mmol)的THF(50mL)溶液中逐滴添加n-BuLi(1.1mL,2.7mmol)。于-78℃将所得的混合物搅拌达15min。向所得的混合物中尽可能快地添加草酸二乙酯(1.6g,11.2mmol)。于-78℃将该混合物搅拌达1h,用饱和氯化铵溶液淬灭,用水(50mL)处理,用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,10%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物353B。

[2110] 于-20℃向化合物353B(130mg,0.42mmol)的THF(5mL)溶液中逐滴添加含于水(2mL)的$LiOH.H_2O$(35mg,0.83mmol)。于-20℃将所得的混合物搅拌达1h。用稀释的HCl将该混合物调节至pH 1。将所得的混合物用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取,然后有机层在无水硫酸钠之上干燥并浓缩以提供化合物353C。

[2111] 室温下将含于DMF(5mL)的化合物353C(100mg,0.35mmol)、中间体353G(109mg,0.35mmol),以及HATU(210mg,0.53mmol)的混合物搅拌达12h。将该混合物用水(50mL)处理,用二氯甲烷(20mL x 2)萃取,用水(20mL x 3)和盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用制备型HPLC纯化以提供化合物353。LC-MS(ESI)m/z:577$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)0.59-0.81(m,4H),1.86-2.05(m,4H),3.13-3.22(m,2H),3.50-3.57(m,4H),3.89-3.92(m,1H),4.56-4.62(m,1H),4.89(s,1H),6.05-6.06(m,1H),7.34-7.51(m,5H),7.79-7.85(m,4H),7.43(s,1H),8.56(s,1H),8.01(d,J=9.6Hz,1H),9.39(s,1H)。

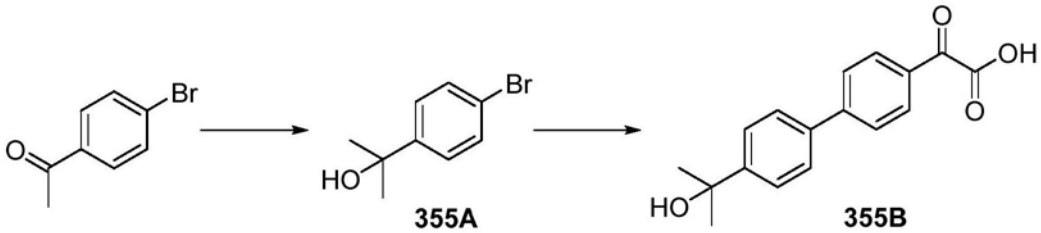
[2112] 实施例354

[2113]

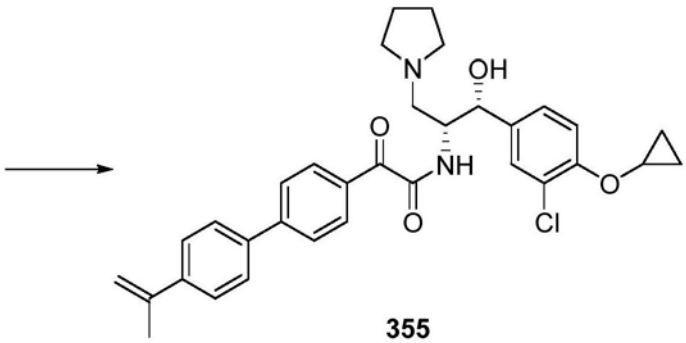


[2114] 室温下将含于DMF(5mL)的化合物354A(100mg,0.35mmol)、中间体G(109mg,0.35mmol),以及HATU(210mg,0.53mmol)的混合物搅拌达12h。将该混合物用水(50mL)处理,用二氯甲烷(20mL x 2)萃取,用水(20mL x 3)和盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用制备型HPLC纯化以提供化合物354。LC-MS(ESI)m/z:577[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)0.61-0.79(m,4H),1.86-2.02(m,4H),3.11-3.18(m,2H),3.45-3.53(m,4H),3.85-3.89(m,1H),4.45-4.50(m,1H),4.81(s,1H),6.01(s,1H),6.93(d,J=9.2Hz,1H),7.25-7.39(m,7H),7.73-7.76(m,1H),8.27-8.28(d,J=2.0Hz,1H),8.63(d,J=9.6Hz,1H),9.21(s,1H),9.30(s,1H)。

[2115] 实施例355



[2116]



[2117] 将含于四氢呋喃(30mL)的1-(4-溴代苯基)乙-1-酮(2.0g,10mmol)的混合物维持于-70℃,以及于-70℃添加甲基溴化镁(3M,6.7mL)。于-78℃将反应混合物搅拌达0.5h。将反应混合物用水(30mL)处理并用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩。将其余的残余物用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从10%至25%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物355A。

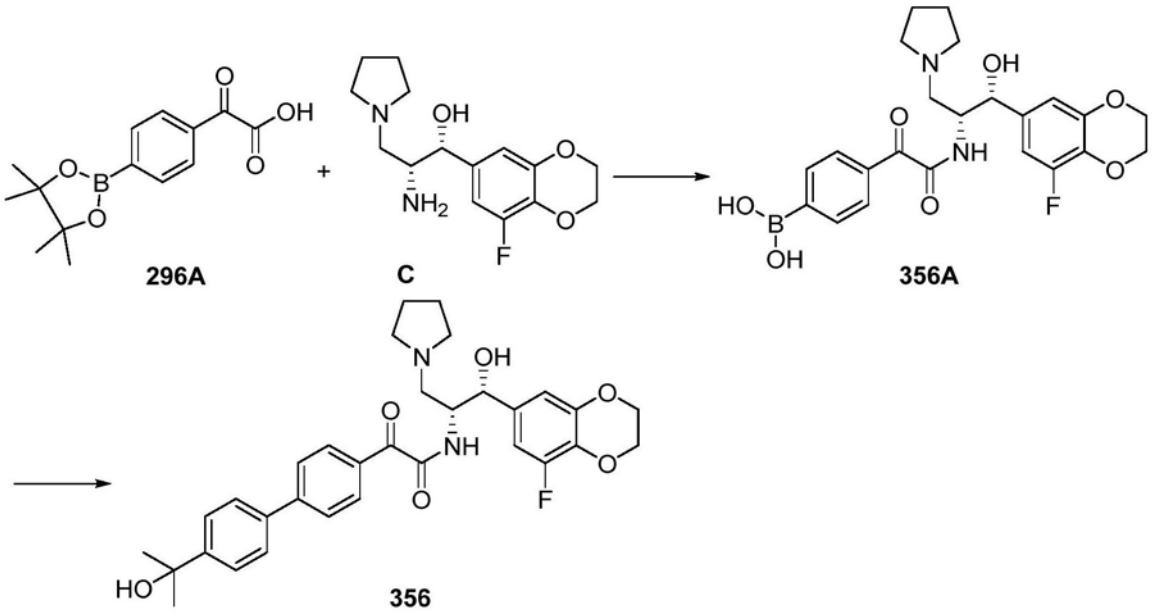
[2118] 于80℃在氮气氛下将化合物175B(616mg,2mmol)、化合物355A(428mg,2mmol)、[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(168mg,0.2mol)、碳酸钠(424mg,4mmol)、水(0.5mL),以及1,4-二噁烷(5mL)的混合物搅拌达2h。冷却之后,将反应混合物用水(30mL)处理,用乙酸乙酯(30mL x3)清洗,用盐酸(1M)调节至pH 2.0,用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取,用盐水(5mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供化合物355B。

[2119] 于25℃将含于DMF(3.5mL)的化合物355B(100mg,0.35mmol)、中间体G(108mg,

0.35mmol)，以及HATU(266mg，0.70mmol)的混合物搅拌达2h。用制备型HPLC直接纯化该混合物以提供化合物355。LC-MS(ESI)m/z:559[M+H]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz):δ(ppm)0.68-0.76(m,2H),0.77-0.88(m,2H),1.68-1.92(m,1H),2.07-2.21(m,2H),2.22(s,3H),2.23-2.28(m,1H),3.33-3.50(m,2H),3.76-3.97(m,6H),4.84-4.90(m,1H),5.18-5.26(m,2H),5.53(s,1H),7.28-7.43(m,2H),7.45-7.57(m,1H),7.67(d,J＝8.4Hz,2H),7.75-7.81(m,4H),7.92-8.01(m,2H),8.21(d,J＝6.0Hz,1H),10.84(brs,1H)。

[2120] 实施例356

[2121]

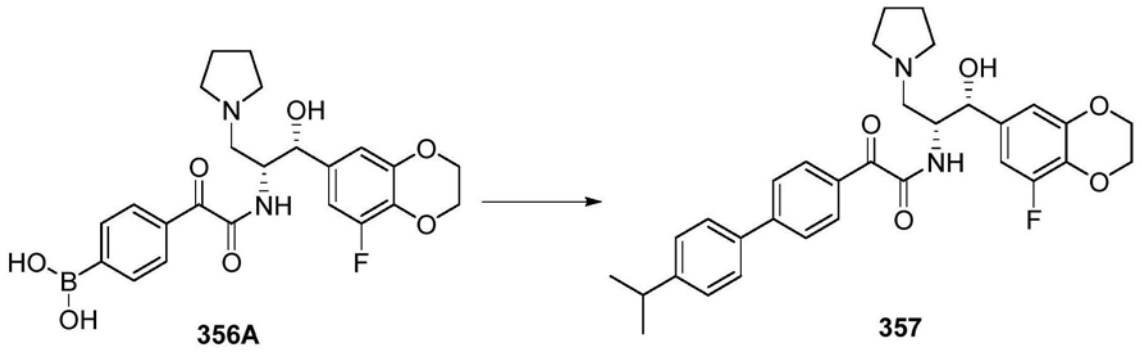


[2122] 于25℃将含于二氯甲烷(5mL)的化合物296A(150mg，0.54mmol)、中间体C(175mg，0.59mmol)，以及HATU(308mg，0.81mmol)的混合物搅拌过夜。将该混合物用水(10mL)淬灭，用二氯甲烷(5mL x 2)萃取，用盐水(5mL)清洗，在无水硫酸钠之上干燥，过滤，以及浓缩。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物356A。

[2123] 于80℃在氮气氛下将2-(4-溴代苯基)丙-2-醇(34mg，0.15mmol)、化合物356A(75mg，0.15mmol)、[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(7mg，8.2μmol)、碳酸钠(44mg，0.30mmol)、水(0.5mL)，以及1,4-二噁烷(5mL)的混合物搅拌达2h。冷却之后，将反应混合物用水(5mL)处理，用乙酸乙酯(10mL x 3)萃取，用盐水(5mL)清洗，在无水硫酸钠之上干燥，过滤，以及浓缩。用制备型HPLC纯化残余物。用碳酸氢钠溶液将溶液调节至pH＝8.0，用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取，在无水硫酸钠之上干燥，过滤，以及浓缩以提供化合物356。LC-MS(ESI)m/z:563[M+H]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz):δ(ppm)1.42-1.75(m,6H),1.79-1.86(m,4H),2.74-2.81(m,4H),2.96-3.04(m,2H),4.24-4.31(m,6H),5.05(d,J＝2.4Hz,1H),6.70-6.76(m,2H),7.39(d,J＝8.8Hz,1H),7.75-7.64(m,5H),7.68(d,J＝9.2Hz,2H),8.31(d,J＝8.8Hz,2H)。

[2124] 实施例357

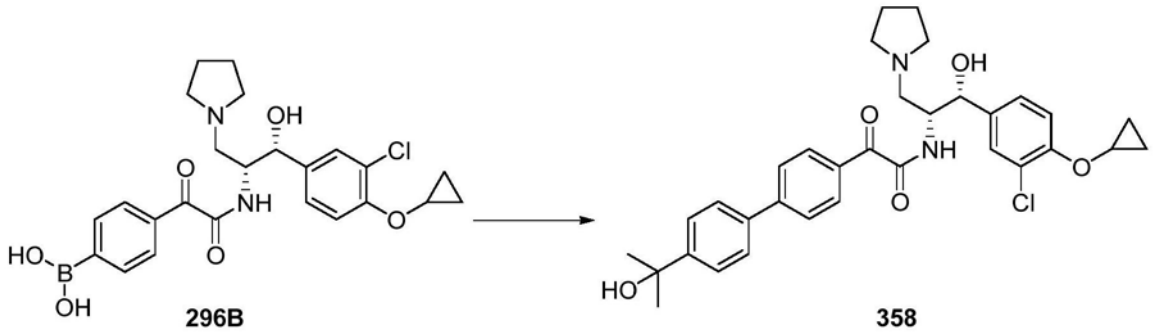
[2125]



[2126] 于80℃在氮气氛下将1-溴代-4-异丙基苯(30mg,0.15mmol)、化合物356A(75mg,0.15mmol)、[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(7mg,8.2μmol)、碳酸钠(32mg,0.30mmol)、水(0.5mL),以及1,4-二噁烷(5mL)的混合物搅拌达2h。冷却之后,将反应混合物用水(5mL)处理,用乙酸乙酯(10mL x 3)萃取,用盐水(5mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩。用制备型HPLC纯化残余物以提供化合物357。LC-MS(ESI)m/z:547[M+H]$^+$;^{1}H-NMR((CD$_3$)$_2$CO,400MHz):δ(ppm)1.64(m,6H),2.08-2.11(m,3H),2.17-2.23(m,1H),2.96-3.043(m,4H),3.17-3.82(m,4H),4.21-4.33(m,3H),4.37(d,1H),4.69-5.75(m,2H),6.85-7.07(m,2H),7.35-7.43(m,2H),7.46-7.79(m,3H),7.81-7.87(m,1H),7.89--7.98(m,1H),8.02-8.14(m,1H)。

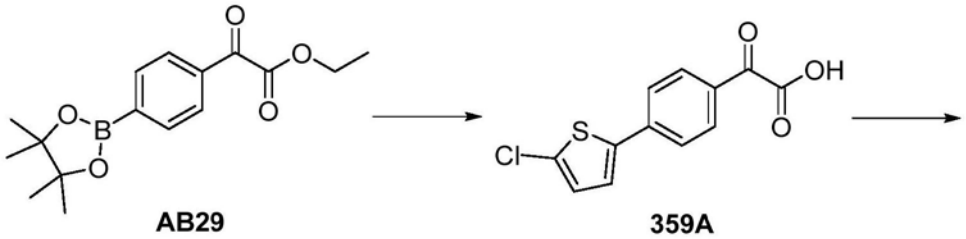
[2127] 实施例358

[2128]



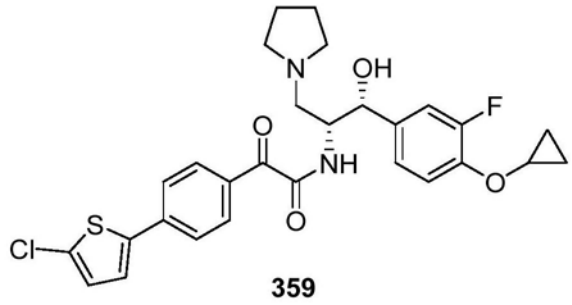
[2129] 于100℃在氮气氛下将2-(4-溴代苯基)丙-2-醇(49mg,0.23mmol)、化合物296B(110mg,0.23mmol)、[1,1′-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(8.4mg,10μmol)、碳酸钾(49mg,0.46mmol)、水(1mL),以及1,4-二噁烷(5mL)的混合物加热达2h。冷却之后,添加水(5mL),以及将该混合物用乙酸乙酯(10mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)清洗。将合并的有机层在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供作为黑色油的粗制品。用制备型HPLC纯化该油。将溶液用碳酸氢钠溶液调节至pH=8.0,用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供化合物358。LC-MS(ESI)m/z:577[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(CDCl$_3$,400MHz):δ(ppm)0.76-0.88(m,4H),1.23-1.30(m,1H),1.63(s,6H),1.83-1.88(m,4H),2.01(s,1H),2.73-2.81(m,5H),2.97-3.03(m,2H),3.74-3.79(m,1H),4.33(d,J=4.4Hz,1H),5.11(d,J=2.4Hz,1H),7.21-7.28(m,1H),7.35-7.51(m,3H),7.57-7.63(m,4H),7.68(d,J=7.2Hz,2H),8.26(d,J=8.8Hz,1H)。

[2130] 实施例359



AB29 359A

[2131]



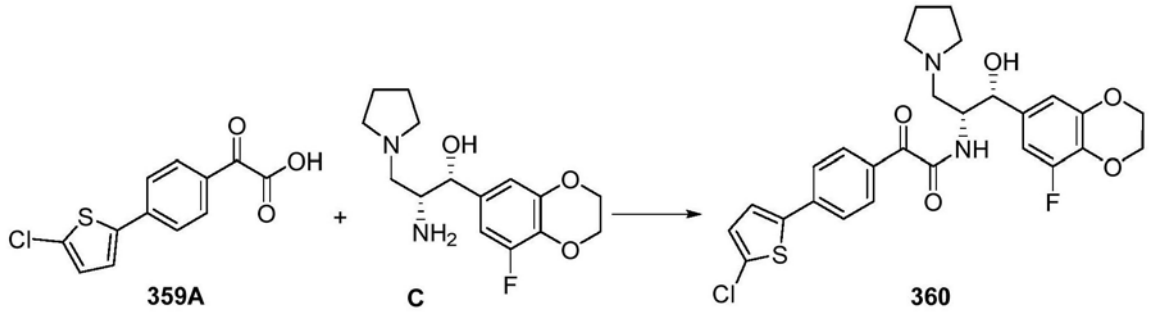
359

[2132] 向化合物175B(1.29g,4.24mmol)的DMF(20mL)和水(20mL)搅拌溶液中添加Na_2CO_3(1.12g,10.6mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(247mg,0.21mmol),以及2-溴代-5-氯代噻吩(838mg,4.24mmol)。于90℃在氮下将混合物搅拌达16h。将反应混合物冷却至室温并使用洗脱剂(含于水的甲醇(包含0.05%的$NH_3.H_2O$),从0%至40%v/v),用反相色谱法纯化以提供化合物359A。

[2133] 向中间体S(55mg,0.22mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中添加化合物359A(50mg,0.18mmol)和HATU(107mg,0.28mmol)。室温下在氮下将混合物搅拌过夜。将所得的混合物用饱和的水性碳酸氢钠溶液(5mL)淬灭并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将合并的有机相用水(5mL)和盐水(5mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供粗制品化合物。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物359。LC-MS(ESI)m/z:543$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)0.68-0.70(m,2H),0.79-0.81(m,2H),1.87-1.90(m,2H),2.02-2.04(m,2H),3.12-3.18(m,2H),3.45-3.55(m,4H),3.92-3.95(m,1H),4.51-4.53(m,1H),4.85(d,J=2.4Hz,1H),6.05(d,J=4.4Hz,1H),7.19(t,J=8.8Hz,2H),7.28(d,J=4.0Hz,1H),7.39(t,J=8.8Hz,1H),7.63(d,J=4.0Hz,1H),7.74(d,J=8.4Hz,2H),7.83(d,J=8.4Hz,2H),7.75(d,J=9.6Hz,1H),9.31(s,1H)。

[2134] 实施例360

[2135]



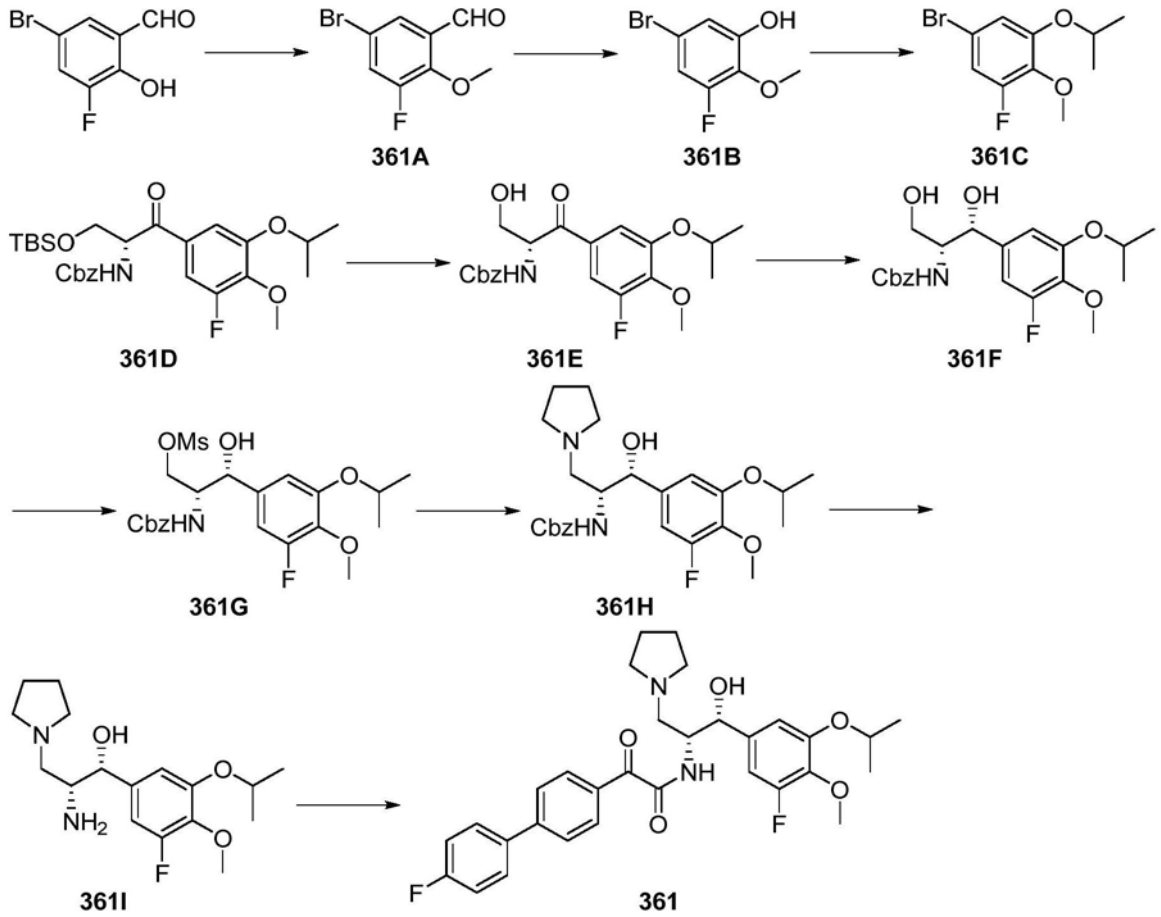
359A C 360

[2136] 向中间体C(100mg,0.34mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中添加化合物359A(75mg,0.28mmol)和HATU(160mg,0.42mmol)。室温下在氮下将混合物搅拌过夜。将所得的混合物用饱和的水性碳酸氢钠溶液(5mL)淬灭并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将合并的有机相用水

(5mL)和盐水(5mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供粗制品化合物。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物360。LC-MS(ESI)m/z:545[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)1.86-1.88(m,2H),2.01-2.04(m,2H),3.11-3.18(m,2H),3.52-3.54(m,4H),4.28-4.29(m,4H),4.48-4.50(m,1H),4.76(s,1H),6.03(s,1H),6.75(s,1H),6.81(d,J=11.6Hz,1H),7.27(d,J=2.0Hz,1H),7.65(d,J=3.6Hz,1H),7.76(d,J=8.4Hz,2H),7.87(d,J=8.4Hz,2H),8.73(d,J=9.6Hz,1H),9.28(s,1H)。

[2137] 实施例361

[2138]



[2139] 向含于DMF(200mL)的5-溴代-3-氟代-2-羟基苯甲醛(21g,97mol)和K_2CO_3(20g,145mmol)的混合物中添加碘甲烷(16.3g,115mmol)。室温下将该混合物搅拌过夜。将该混合物用水(500mL)稀释并用乙酸乙酯(400mL x 3)萃取。将有机层用水(500mL x 3)和盐水(200mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供化合物361A。

[2140] 于40℃将含于二氯甲烷(200mL)的化合物361A(15.6g,66.9mmol)和间氯过氧苯甲酸(23g,133.9mmol)的混合物搅拌过夜。将该混合物过滤并用二氯甲烷清洗沉淀物。将合并的滤出物和洗涤物用aq.碳酸氢钠(100mL x 3)和盐水(100mL)清洗并浓缩以提供黄色油。将粗制品化合物溶解于MeOH(300mL)。冷却中添加33%NaOH(30mL)溶液。室温下搅拌达2h之后,用浓缩的HC1使混合物酸化并用乙酸乙酯(200mL x 2)萃取。将萃取物用水性碳酸氢钠(100mL x 3)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供粗制品化合物361B。

[2141] 向含于DMF(100mL)的化合物361B(10.3g,46.6mmol)和K_2CO_3(12.9g,93.2mmol)的混合物中添加2-溴代丙烷(11.5g,93.2mmol)。于80℃将该混合物搅拌过夜。将该混合物用

水(500mL)稀释并用乙酸乙酯(200mL x 2)萃取。将有机层用水(300mL x 3)和盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用硅胶(含于石油的乙酸乙酯,5%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物361C。

[2142] 于-78℃在氮下向化合物361C(8.43g,32mmol)的THF(100mL)溶液中添加n-BuLi(2.4M,13.2mL,33.1mmol)。于-78℃将其搅拌达10min。添加化合物A4(4.2g,10.68mmol)的THF(10mL)溶液。于-78℃将混合物搅拌达0.5h,用饱和的氯化铵溶液(50mL)淬灭,用乙酸乙酯(200mL)萃取,用盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,10%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物361D。

[2143] 于35℃将化合物361D(5g,9.62mmol)的THF(25mL)、水(25mL),以及乙酸(75mL)溶液搅拌过夜。通过减压蒸发去除溶剂并将残余物用水(200mL)稀释并用乙酸乙酯(200mL)萃取。将有机层用水性碳酸氢钠(100mL)和盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,33%v/v)上快速柱层析纯化以收获化合物361E。

[2144] 于-78℃在氮下向化合物361E(1.6g,3.95mmol)的干THF(70mL)溶液中缓慢地逐滴添加DIBAL-H(1M,15.8mL,15.8mmol)。于-78℃将其搅拌达1h。添加HCl溶液(2M,20mL)以淬灭反应。将其用乙酸乙酯(50mL)萃取,用盐水(40mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以收获粗制品。将其用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,50%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物361F。

[2145] 于-30℃向化合物361F(1.44g,3.53mmol)和三乙胺(1.07g,10.6mmol)的二氯甲烷(30mL)溶液中添加MsCl(445mg,3.89mmol)并于-30℃将所得的混合物搅拌达1h。用水(100mL)和二氯甲烷(100mL)将其处理。将有机层用水(40mL x 2)和盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供化合物361G。

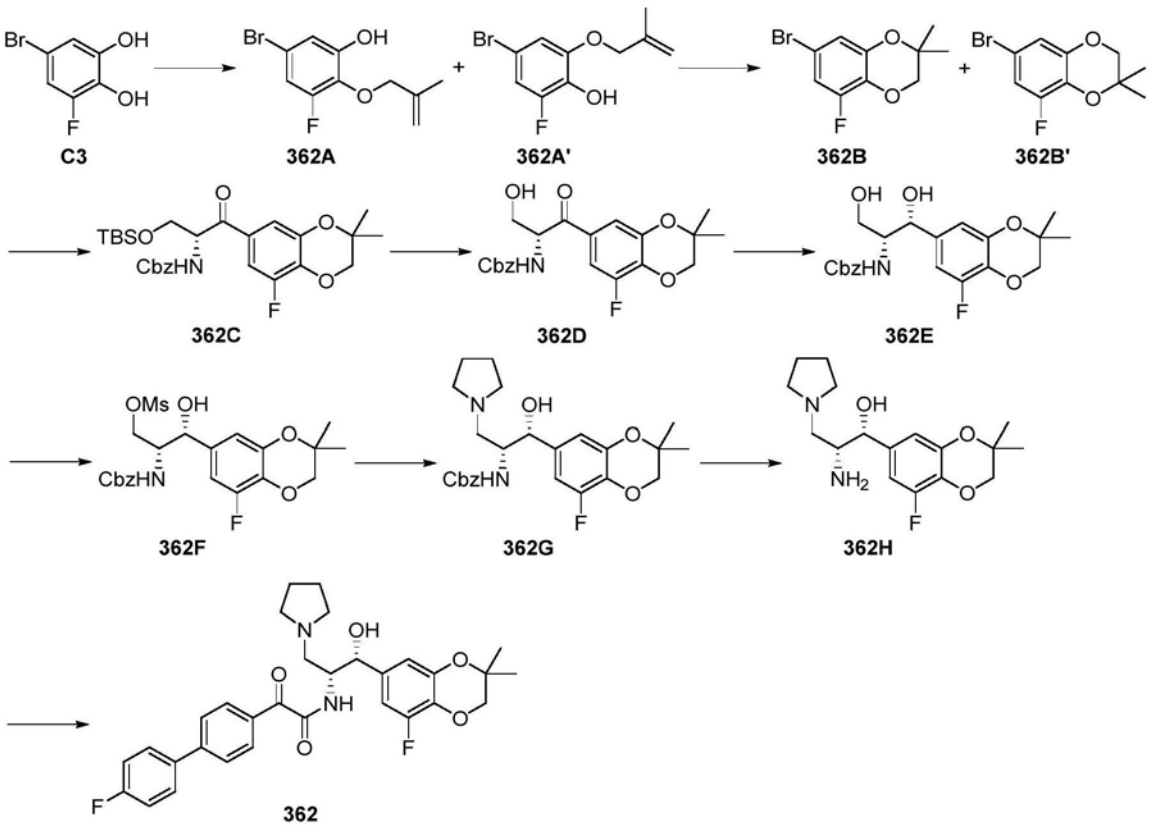
[2146] 向化合物361G(1.71g,3.6mmol)的THF(40mL)溶液中添加吡咯烷(2.61g,36mmol)。于50℃将混合物搅拌过夜。将其用水(100mL)处理,用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取,用盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及在真空中浓缩以提供粗制品。将其用硅胶(含于二氯甲烷的甲醇,5%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物361H。

[2147] 向化合物361H(1.25g,2.71mmol)的乙醇(24mL)溶液中添加$LiOH.H_2O$(456mg,10.86mmol)。于80℃将该溶液搅拌过夜。将混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释,用水(100mL)和盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以收获制品化合物361I。

[2148] 室温下将含于二氯甲烷(2mL)的化合物361I(100mg,0.306mmol)、中间体C(69mg,0.306mmol),以及HATU(174mg,0.459mmol)的混合物搅拌过夜。将该混合物用二氯甲烷(50mL)稀释,用水(100mL)和盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用制备型HPLC纯化以提供化合物361。LC-MS(ESI)m/z:553$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)1.17(d,J=6.0Hz,3H),1.26(d,J=6.0Hz,3H),1.87-1.93(m,2H),2.01-2.05(m,2H),3.11-3.24(m,2H),3.45-3.57(m,4H),3.77(s,3H),4.49-4.57(m,2H),4.84-4.85(m,1H),6.09(d,J=4.0Hz,1H),6.85(d,J=11.6Hz,1H),6.89(s,1H),7.38(t,J=8.8Hz,2H),7.78-7.87(m,6H),8.77(d,J=10.0Hz,1H),9.38(brs,1H)。

[2149] 实施例362

[2150]



[2151] 向含于DMF(250mL)的化合物C3(31g,150mol)和Li_2CO_3(22.4g,310mol)的混合物中添加3-溴代-2-甲基丙-1-烯(31.9mL,310mol)。于55℃将该混合物搅拌达48h,冷却至室温,以及过滤。用乙酸乙酯(100mL)清洗滤饼。将滤出物用水(500mL)稀释并用乙酸乙酯(200mL x 3)萃取。将有机层用饱和的水性LiCl溶液(100mL x 5)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,5%v/v)上快速柱层析纯化粗制品以提供化合物362A和化合物362A'的混合物。

[2152] 将化合物362A和化合物362A'(23g,88.5mmol)的甲酸(200mL)溶液搅拌并加热至回流达2h。去除溶剂之后,将残余物用二氯甲烷(200mL)稀释。于0℃用饱和的水性碳酸氢钠溶液将混合物小心地调节至pH 9并用二氯甲烷(100mL x 3)萃取。将合并的有机相用水(50mL x 2)和盐水(50mL x 2)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供粗制品化合物。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,10%v/v)上快速柱层析纯化粗制品以提供化合物362B和化合物362B'的混合物。

[2153] 在20分钟的时间段内在氮气氛下向维持于-60℃的化合物362B和化合物362B'(3.8g,14.6mmol)的干THF(80mL)溶液中逐滴添加n-BuLi(2.5M含于己烷,6.0mL,15.1mmol)。于-60℃将反应混合物搅拌达40分钟之后,缓慢地添加化合物A4(1.93g,4.87mmol)的干THF(20mL)溶液。添加完成之后,于-60℃将该溶液搅拌达0.5h。将反应混合物用饱和的水性氯化铵溶液(20mL)淬灭并用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。将有机相用盐水(20mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供粗制品化合物。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从5%至10%v/v)上快速柱层析纯化粗制品以收获化合物362C。

[2154] 于35℃将含于四氢呋喃、水以及冰醋酸的混合物(25mL,1/1/3v/v/v)的化合物

362C(1.1g,2.13mmol)的溶液搅拌达16h。将反应混合物减压浓缩以去除过量溶剂。将残余物倒入乙酸乙酯(50mL)和水(20mL)中。用饱和的水性碳酸氢钠溶液将混合物调节至pH 7～8并用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(10mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供粗制品目标化合物。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,50％v/v)上快速柱层析进一步纯化粗制品以提供化合物362D。

[2155] 在15分钟的时间段内在氮气氛下向维持于-78℃的化合物362D(690mg,1.71mmol)的干THF(20mL)溶液中逐滴添加二异丁基氢化铝(1.0M含于甲苯,6.85mL)。于-70℃将反应混合物搅拌达1h之后,向该混合物中缓慢地添加氯化铵溶液(10mL)的饱和溶液。将反应混合物用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取,用水(10mL)和盐水(10mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供粗制品目标化合物。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从50％至87％v/v)上快速柱层析进一步纯化粗制品以提供化合物362E。

[2156] 向溶解于干THF(15mL)的化合物362E(600mg,1.48mmol)的溶液中添加三乙胺(0.62mL,4.44mmol)。将混合物冷却至-40℃,然后逐滴添加甲磺酰氯(0.17mL,2.22mmol)。添加完成之后,于-40℃将反应混合物搅拌达2h,用水(30mL)稀释,以及用乙酸乙酯(30mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供粗制品化合物。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,50％v/v)上快速柱层析纯化粗制品以提供化合物362F。

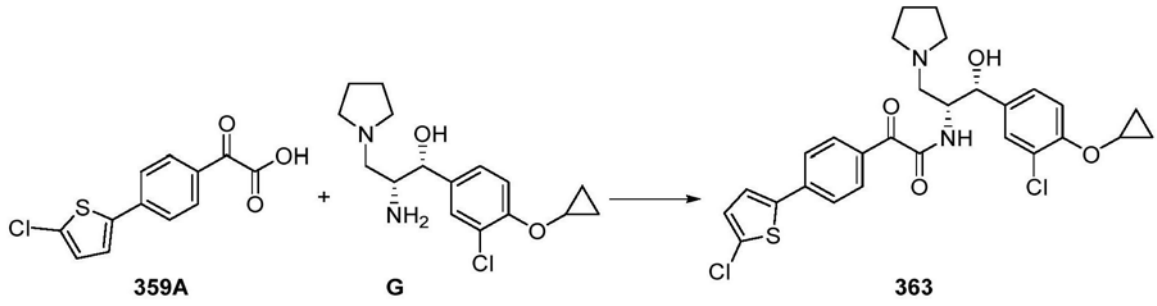
[2157] 向化合物362F(320mg,0.66mmol)的THF(10mL)溶液中添加吡咯烷(0.55mL,6.6mmol)。允许反应混合物加热至50℃达16h。将该混合物用水(10mL)稀释,用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取,用水(10mL)和盐水(10mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供粗制品化合物。用硅胶(含于二氯甲烷的甲醇,8％v/v)上快速柱层析纯化粗制品以提供化合物362G。

[2158] 将化合物362G(215mg,0.47mmol)溶解于甲醇(20mL),以及添加20％$Pd(OH)_2$(45mg)。室温下在氢下将混合物搅拌过夜。过滤之后,将滤出物蒸发以提供化合物362H。

[2159] 向化合物362H(93mg,0.29mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中添加化合物133D(70mg,0.29mmol)和HATU(164mg,0.43mmol)。室温下在氮下将混合物搅拌过夜。将所得的混合物用饱和的水性碳酸氢钠溶液(5mL)淬灭并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将合并的有机相用水(5mL)和盐水(5mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供粗制品化合物。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物362。LC-MS(ESI)m/z:551$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)1.23(s,3H),1.28(s,3H),1.88-2.02(m,4H),3.10-3.17(m,2H),3.44-3.54(m,4H),3.98(s,2H),4.50(s,1H),4.77(s,1H),6.01(d,J＝2.8Hz,1H),6.72(s,1H),6.81(d,J＝10.8Hz,1H),7.37(t,J＝8.4Hz,2H),7.80-7.92(m,6H),8.73(d,J＝9.2Hz,1H),9.31(s,1H)。

[2160] 实施例363

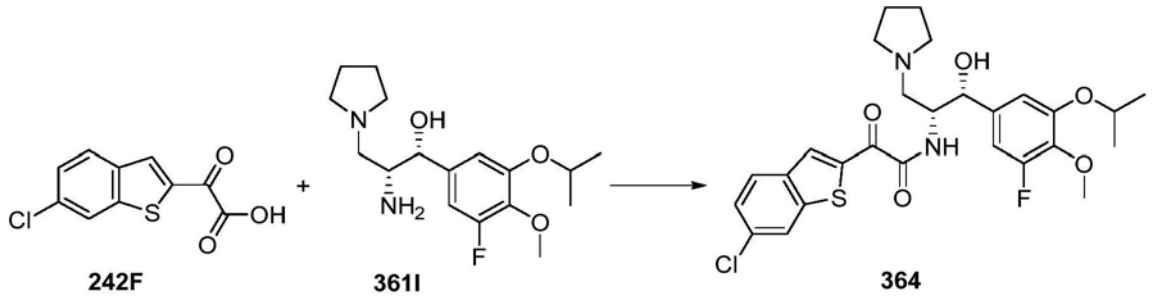
[2161]



[2162] 向中间体G(112mg,0.36mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中添加化合物359A(80mg,0.30mmol)和HATU(171mg,0.45mmol)。室温下在氮下将混合物搅拌过夜。将所得的混合物用饱和的水性碳酸氢钠溶液(5mL)淬灭并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将合并的有机相用水(5mL)和盐水(5mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供粗制品化合物。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物363。LC-MS(ESI)m/z:559[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)0.68-0.70(m,2H),0.82-0.84(m,2H),1.87-1.91(m,2H),2.02-2.04(m,2H),3.11-3.20(m,2H),3.47-3.55(m,4H),3.92-3.96(m,1H),4.53-4.57(m,1H),4.88(s,1H),6.06(d,J=3.2Hz,1H),7.27(d,J=4.0Hz,1H),7.34(dd,J=8.8,1.6Hz,1H),7.41(d,J=8.4Hz,1H),7.43(d,J=1.6Hz,1H),7.62(d,J=4.0Hz,1H),7.70-7.76(m,4H),8.78(d,J=9.6Hz,1H),9.48(s,1H)。

[2163] 实施例364

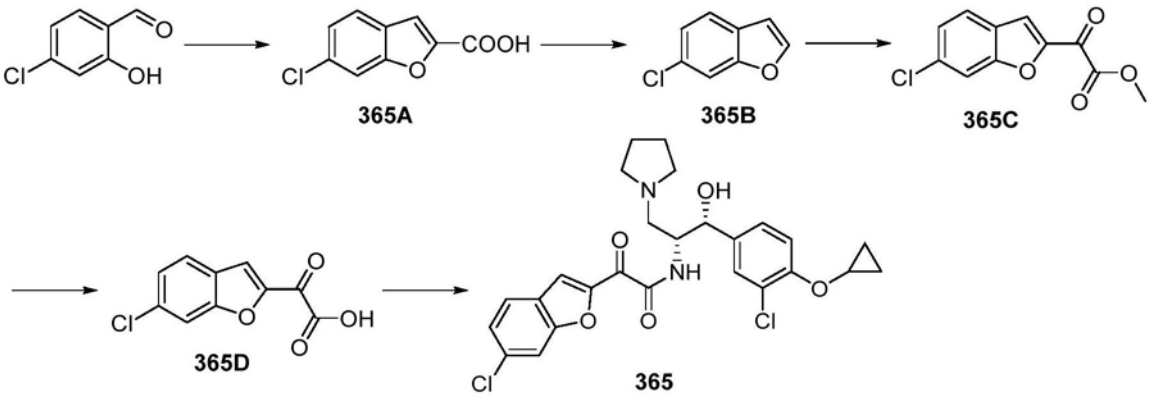
[2164]



[2165] 室温下将含于二氯甲烷(2mL)的化合物361I(100mg,0.306mmol)、化合物242F(74mg,0.306mmol),以及HATU(174mg,0.459mmol)的混合物搅拌过夜。将该混合物用二氯甲烷(50mL)稀释,用水(100mL)和盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用制备型HPLC纯化以提供化合物364。LC-MS(ESI)m/z:549[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)1.17(d,J=6.0Hz,3H),1.25(d,J=6.0Hz,3H),1.81-1.88(m,2H),1.98-2.05(m,2H),3.09-3.20(m,2H),3.40-3.57(m,4H),3.71(s,3H),4.44-4.56(m,2H),4.78-4.80(m,1H),6.10(d,J=2.0Hz,1H),6.80-6.86(m,2H),7.54(dd,J_1=1.6Hz,J_2=8.4Hz,1H),8.13(d,J=8.8Hz,1H),8.29(d,J=2.0Hz,1H),8.55(s,1H),8.60(d,J=9.6Hz,1H),9.19(brs,1H)。

[2166] 实施例365

[2167]



[2168] 将含于2-丁酮(80mL)的4-氯代-2-羟基苯甲醛(1.56g,0.01mol)、二乙基2-溴代丙二酸酯(2.38g,0.01mol),以及K_2CO_3(1.38g,0.01mol)的混合物回流过夜。反应完成之后,将所得的混合物冷却至室温,倒入水中,用稀释的水性硫酸溶液(2N)酸化至pH 2,以及用醚(40mL x 3)萃取。去除有机溶剂之后,将残余物溶解于钾碱醇液(从20mL的酒精和2g的固体氢氧化钾制备得到)并回流达2h。将溶剂浓缩并将残余物溶解于水(20mL)。用稀释的水性硫酸溶液(2N)使水层酸化至pH 2并使固体沉淀。将形成的固体通过过滤收集,用水(20mL)清洗,以及干燥以提供化合物365A。

[2169] 在喹啉(20mL)中回流化合物365A(1.98g,10mmol)和铜粉(0.4g)的溶液达2h。冷却至室温之后,将混合物用醚(80mL)稀释并用稀释的水性HCl溶液(2N,40mL x 3)清洗。将有机层用水(30mL)和盐水(30mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及于0℃小心地浓缩以提供化合物365B。

[2170] 于-78℃在氮下向化合物365B(1.53g,10mmol)的THF(30mL)溶液中逐滴添加n-BuLi溶液(2.5M含于己烷,4mL,10mmol)。于-78℃将混合物搅拌达0.5h并于-78℃在氮下将以上溶液加入到草酸二乙酯(3g,20mmol)的THF(20mL)溶液中。将混合物缓慢地温热至室温并室温下搅拌过夜。将该混合物用饱和的水性氯化铵溶液(40mL)淬灭并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用水(100mL)和盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,从10%至50%v/v)上快速柱层析纯化残余物以提供化合物365C。

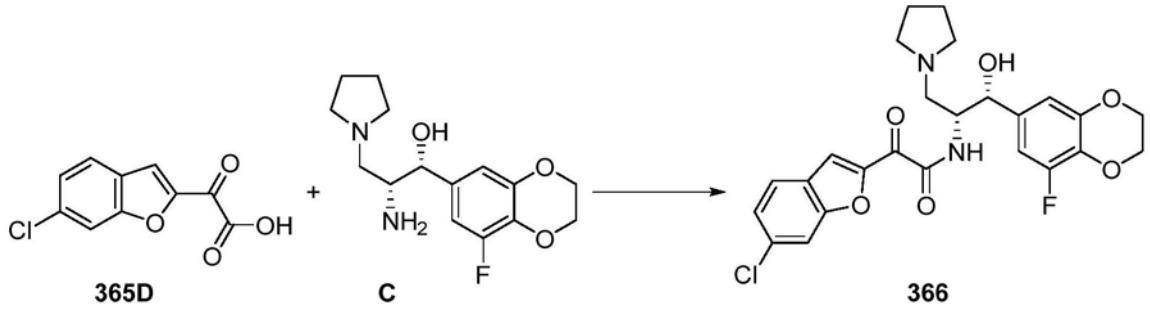
[2171] 向化合物365C(2.4g,10mmol)的THF/H_2O(40mL/10mL)溶液中添加LiOH.H_2O(840mg,20mmol)。室温下将混合物搅拌达约2h直到通过薄层色谱分析完成。用稀释的水性HCl溶液(1.0N,40mL)使反应混合物酸化至pH 2并用乙酸乙酯(30mL x 2)萃取。将合并的有机层用水(100mL)和盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以收获化合物365D。

[2172] 向含于DMF(5mL)的化合物365D(112mg,0.5mmol)和中间体G(155mg,0.5mmol)的混合物中添加HATU(380mg,1mmol)。室温下搅拌反应混合物过夜。将所得的溶液用乙酸乙酯(50mL)稀释,用水(30mL)和盐水(30mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩。用制备型HPLC纯化残余物以提供化合物365。LC-MS(ESI)m/z:517$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)0.63-0.79(m,4H),1.88-1.99(m,4H),3.13-3.21(m,2H),3.38-3.56(m,4H),3.88-3.89(m,1H),4.43-4.45(m,1H),4.78-4.79(m,1H),6.04(s,1H),7.27-7.39(m,

3H),7.47-7.49(m,1H),7.93(d,J＝8.4Hz,1H),8.01(s,1H),8.20(s,1H),8.62(d,J＝10.0Hz,1H),9.07(brs,1H)。

[2173] 实施例366

[2174]

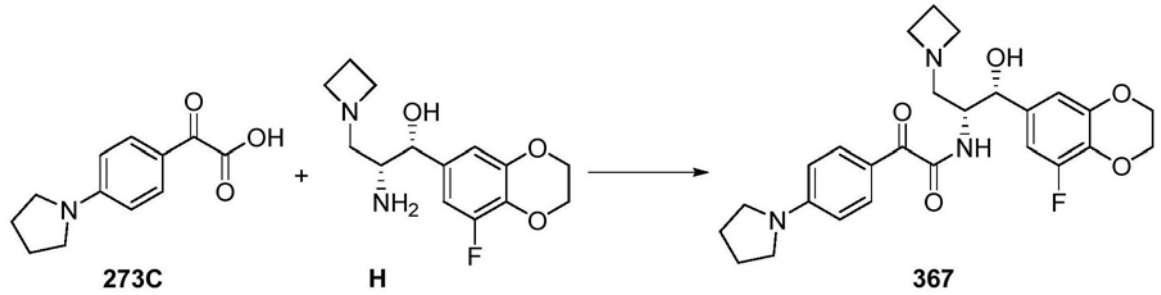


365D C 366

[2175] 向含于DMF(5mL)的化合物365D(114mg,0.5mmol)和中间体C(143mg,0.5mmol)的混合物中添加HATU(380mg,1mmol)。室温下搅拌反应混合物过夜。将所得的溶液用乙酸乙酯(30mL)稀释,用水(30mL)和盐水(30mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩。用制备型HPLC纯化残余物以提供化合物366。LC-MS(ESI)m/z:503[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)1.84-2.01(m,4H),3.11-3.13(m,2H),3.31-3.54(m,4H),4.23-4.27(m,4H),4.40-4.43(m,1H),4.71(s,1H),6.04(br s,1H),6.72(s,1H),6.77-6.81(m,1H),7.47(d,J＝8.4Hz,1H),7.98(d,J＝8.4Hz,1H),8.02(s,1H),8.26(s,1H),8.60(d,J＝9.6Hz,1H),9.04(br s,1H)。

[2176] 实施例367

[2177]

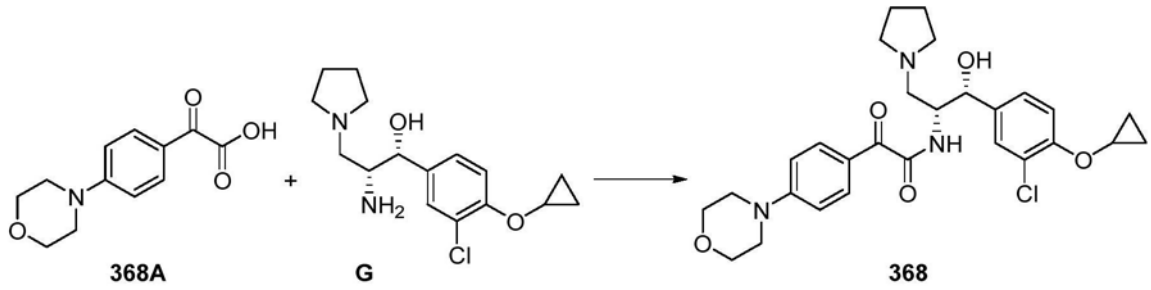


273C H 367

[2178] 于25℃将含于DMF(5mL)的化合物273C(66mg,0.3mmol)、HATU(200mg,0.5mmol),以及中间体H(85mg,0.3mmol)的混合物搅拌达16h。将该混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释,用水(10mL x 2)和盐水(10mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以收获粗制品化合物。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物367。LC-MS(ESI)m/z:484[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):ä(ppm)1.97-2.00(m,4H),2.24-2.27(m,1H),2.38-2.43(m,1H),3.31-3.35(m,6H),4.07-4.16(m,4H),4.28-4.33(m,5H),4.72(s,1H),6.00(s,1H),6.52-6.54(m,2H),6.72-6.80(m,2H),7.64-7.66(m,2H),8.43(d,J＝10Hz,1H),9.84(s,1H)。

[2179] 实施例368

[2180]

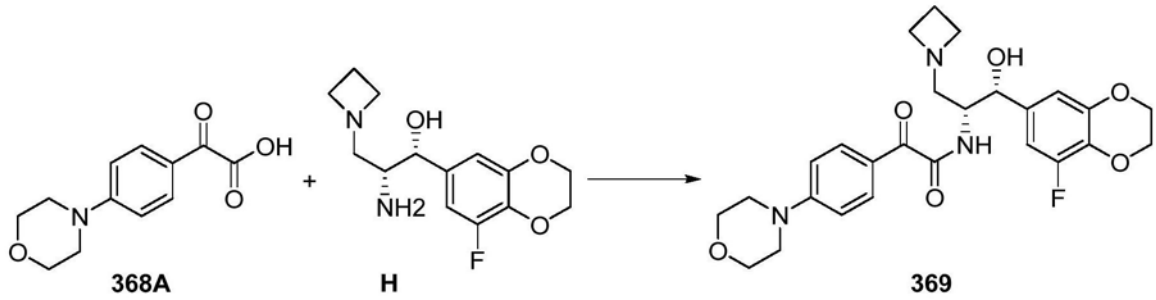


368A G 368

[2181] 室温下将含于DMF(5mL)的中间体G(177mg,0.57mmol)、化合物368A(117mg,0.52mmol),以及HATU(350mg,0.92mmol)的混合物搅拌过夜。将该混合物用二氯甲烷(100mL)稀释,用水(50mL x 2)和盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物368。LC-MS(ESI)m/z:528.2[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz):δ(ppm)0.72-0.86(m,4H),2.03-2.23(m,4H),3.21-3.31(m,2H),3.40-3.43(m,4H),3.55-3.58(m,1H),3.68-3.74(m,2H),3.79-3.89(m,6H),4.70-4.73(m,1H),4.98(d,J=2.8Hz,1H),6.84(d,J=9.2Hz,2H),7.38(s,2H),7.44-7.47(m,3H)。

[2182] 实施例369

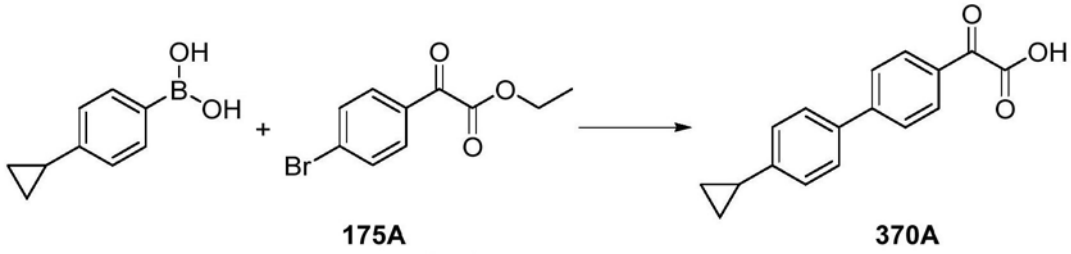
[2183]



368A H 369

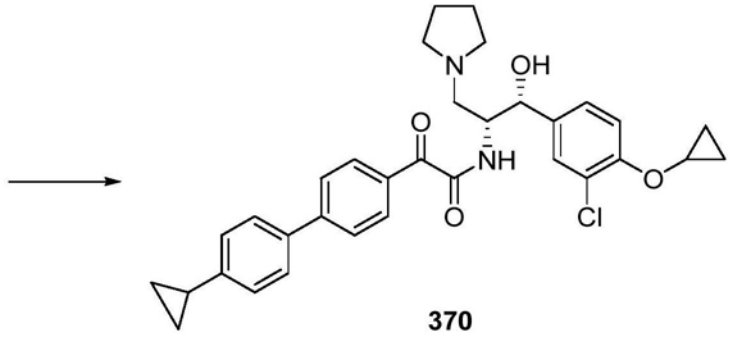
[2184] 室温下将含于DMF(5mL)的中间体H(100mg,0.42mmol)、化合物368A(141mg,0.50mmol),以及HATU(290mg,0.76mmol)的混合物搅拌过夜。将该混合物用二氯甲烷(100mL)稀释,用水(50mL x 2)和盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物369。LC-MS(ESI)m/z:500.2[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz):δ(ppm)2.40-2.68(m,2H),3.40-3.43(m,4H),3.51-3.75(m,3H),3.82-3.85(m,4H),4.06-4.20(m,1H),4.20-4.34(m,9H),4.34-4.49(m,1H),4.86(d,J=3.2Hz,1H),6.77-6.80(m,2H),6.93(d,J=9.2Hz,2H),7.64(d,J=9.2Hz,2H)。

[2185] 实施例370



175A 370A

[2186]



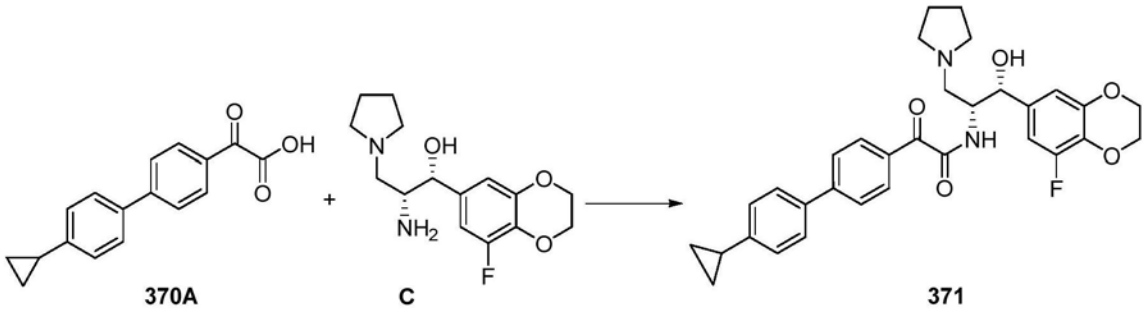
370

[2187] 于100℃在氮下将含于1,4-二噁烷(10mL)和水(10mL)的化合物175A(200mg,1.23mmol)、乙基2-(4-溴代苯基)-2-氧代乙酸酯(316mg,1.23mmol)、Pd(dppf)Cl_2(49mg,0.06mmol),以及K_2CO_3(509mg,3.69mmol)的混合物搅拌达3h。将反应混合物冷却至室温并通过celite过滤。将滤出物用水(100mL)稀释并用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取。用水性HCl溶液(1N)使水层酸化至pH 3并用二氯甲烷(100mL x 3)萃取。将合并的二氯甲烷层用水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供化合物370A。

[2188] 于25℃将含于DMF(5mL)的化合物370A(65mg,0.24mmol)、HATU(137mg,0.36mmol),以及中间体G(74mg,0.24mmol)的混合物搅拌过夜。将该混合物用制备型HPLC直接纯化以提供化合物370。LC-MS(ESI)m/z:559$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)0.65-0.85(m,6H),0.99-1.03(m,2H),1.90-2.02(m,5H),3.12-3.19(m,2H),3.41-3.55(m,4H),3.91-3.96(m,1H),4.55-4.59(m,1H),4.91(s,1H),6.07(s,1H),7.22(d,J=8.4Hz,2H),7.35(dd,J=8.4,1.6Hz,1H),7.41(d,J=8.4Hz,1H),7.45(d,J=1.6Hz,1H),7.64(d,J=8.8Hz,2H),7.71-7.74(m,4H),8.80(d,J=9.6Hz,1H),9.67(brs,1H)。

[2189] 实施例371

[2190]



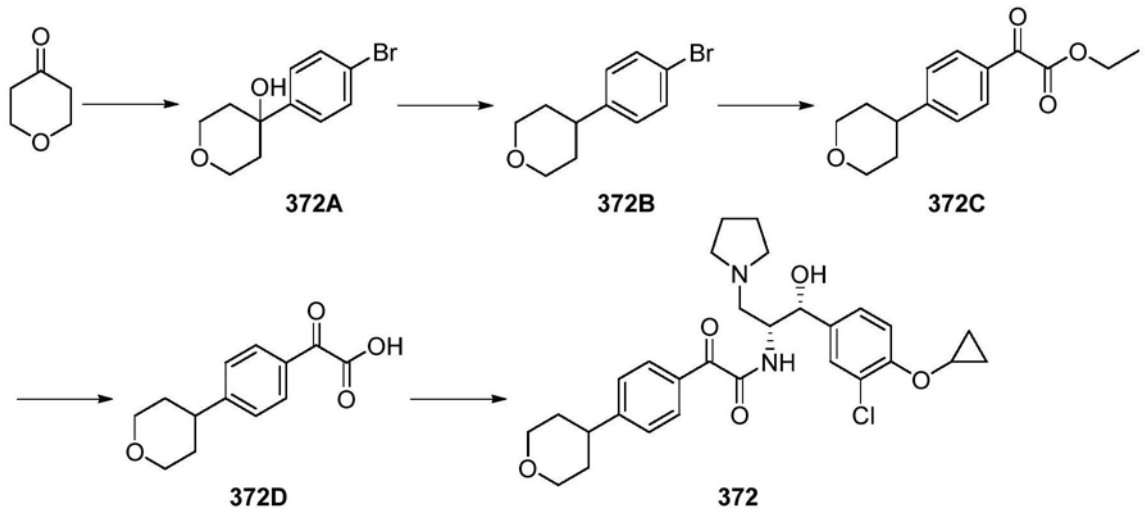
370A C 371

[2191] 于25℃将含于DMF(5mL)的化合物370A(65mg,0.24mmol)、HATU(137mg,0.36mmol),以及中间体C(71mg,0.24mmol)的混合物搅拌过夜。将该混合物用制备型HPLC直接纯化以提供化合物371。LC-MS(ESI)m/z:545$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)0.72-0.76(m,2H),0.99-1.03(m,2H),1.88-2.02(m,5H),3.11-3.14(m,2H),3.26-3.55(m,4H),4.23-4.29

(m,4H),4.49-4.54(m,1H),4.80(s,1H),6.05(d,J＝4.0Hz,1H),6.77(s,1H),6.83(dd,J＝12.0,1.6Hz,1H),7.22(d,J＝8.4Hz,2H),7.65(d,J＝8.4Hz,2H),7.78(d,J＝8.4Hz,2H),7.87(d,J＝8.4Hz,2H),8.74(d,J＝9.6Hz,1H),9.51(brs,1H)。

[2192] 实施例372

[2193]



372A 372B 372C 372D 372

[2194] 于-78℃在氮下在15min的时间段内向四氢-4H-吡喃-4-酮(380mg,3.8mmol)和1-溴代-4-碘苯(2.4g,8.5mmol)的干THF(50mL)溶液中逐滴添加n-BuLi(2.5M含于己烷的溶液,1.52mL,3.8mmol)。允许所得的溶液缓慢地温热至室温并搅拌达3.5h。将所得的混合物用饱和的水性氯化铵溶液(10mL)淬灭并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将有机层用水(10mL)和盐水(10mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以收获粗制品。用硅胶(乙酸乙酯,100%v/v)上快速柱层析纯化粗制品以提供化合物372A。

[2195] 向化合物372A(620mg,2.42mmol)的干二氯甲烷(10mL)溶液中添加三乙基硅烷(0.43mL,2.71mmol)。逐滴添加三氟乙酸(1.83mL,24.2mmol)。于-78℃一小时之后,将混合物温热至室温并搅拌达3h。将所得的混合物用水性NaOH溶液(1N,5mL)淬灭并用二氯甲烷(50mL x 3)萃取。将有机层用水(10mL)和盐水(10mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以收获粗制品。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,80%v/v)上快速柱层析纯化粗制品以提供化合物372B。

[2196] 于-78℃在氮下向化合物372B(295mg,1.23mmol)的干THF(20mL)溶液中逐滴添加n-BuLi(2.5M含于己烷的溶液,0.74mL,1.84mmol)。搅拌达30min之后,一次性添加草酸二乙酯(449mg,3.07mmol)。于-78℃将混合物搅拌达约1小时。将所得的混合物用饱和的水性氯化铵溶液(10mL)淬灭并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将有机层用水(5mL)和盐水(5mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以收获粗制品。用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,10%v/v)上快速柱层析纯化粗制品以提供化合物372C。

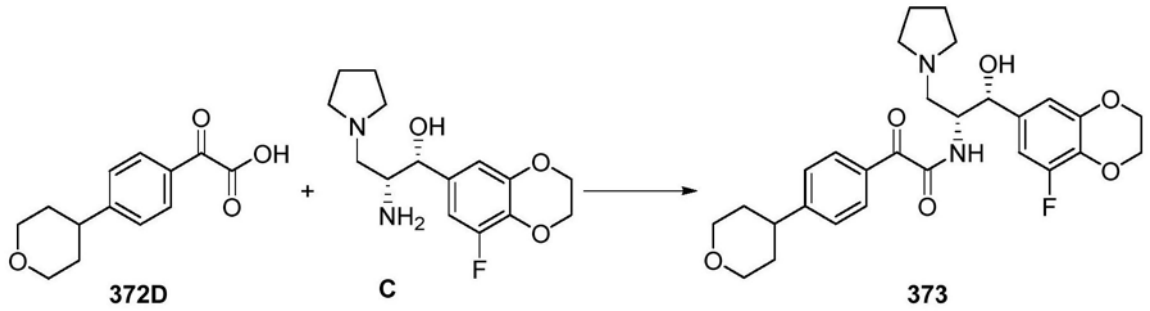
[2197] 向化合物372C(155mg,0.59mmol)的THF(10mL)溶液逐滴添加$LiOH.H_2O$(50mg,1.18mmol)的水(3mL)溶液。室温下将混合物搅拌达3h。用水性HCl溶液(1N,1.5mL)将反应溶液调节至pH 3并分离。将有机层在无水硫酸钠之上直接干燥,过滤,以及浓缩以提供化合物372D。

[2198] 在氮下向中间体G(87mg,0.28mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中添加化合物372D

(55mg,0.23mmol)和HATU(134mg,0.35mmol)。室温下将混合物搅拌过夜。将所得的混合物用饱和的水性碳酸氢钠溶液(5mL)稀释并用二氯甲烷(50mL x 3)萃取。将合并的有机相用水(5mL)和盐水(5mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供粗制品。用制备型HPLC纯化该粗制品以提供化合物372。LC-MS(ESI)m/z:527[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)0.68-0.84(m,4H),1.62-1.69(m,4H),1.87-2.03(m,4H),2.83-2.91(m,1H),3.11-3.20(m,2H),3.44-3.54(m,6H),3.95-3.97(m,3H),4.53-4.58(m,1H),4.87(s,1H),6.05(d,J=4.0Hz,1H),7.34-7.42(m,5H),7.62(d,J=8.4Hz,2H),8.76(d,J=9.6Hz,1H),9.51(s,1H)。

[2199] 实施例373

[2200]

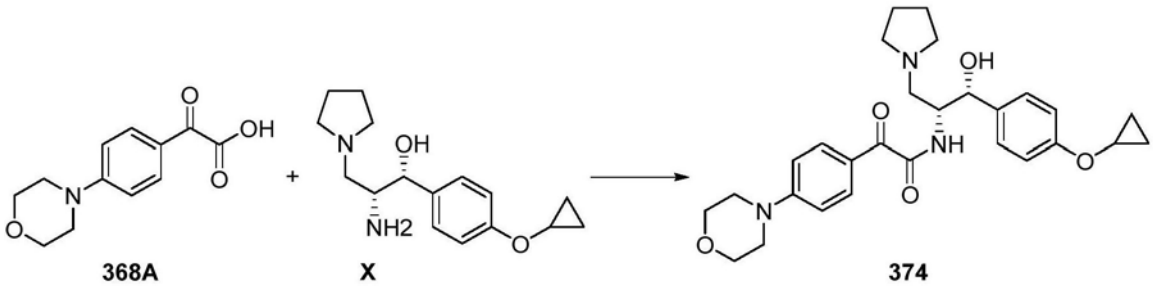


372D C 373

[2201] 在氮下向中间体C(83mg,0.28mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中添加化合物372D(55mg,0.23mmol)和HATU(134mg,0.35mmol)。室温下将混合物搅拌过夜。将所得的混合物用饱和的水性碳酸氢钠溶液(5mL)稀释并用二氯甲烷(50mL x 3)萃取。将合并的有机相用水(5mL)和盐水(5mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供粗制品。用制备型HPLC纯化该粗制品以提供化合物373。LC-MS(ESI)m/z:513[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)1.66-1.71(m,4H),1.87-2.02(m,4H),2.85-2.91(m,1H),3.10-3.16(m,2H),3.48-3.54(m,6H),3.95-3.98(m,2H),4.26-4.29(m,4H),4.47-4.52(m,1H),4.77(s,1H),6.03(d,J=2.4Hz,1H),6.75(s,1H),6.81(dd,J=11.2,1.6Hz,1H),7.40(d,J=8.4Hz,2H),7.74(d,J=8.4Hz,2H),8.70(d,J=9.6Hz,1H),9.42(s,1H)。

[2202] 实施例374

[2203]



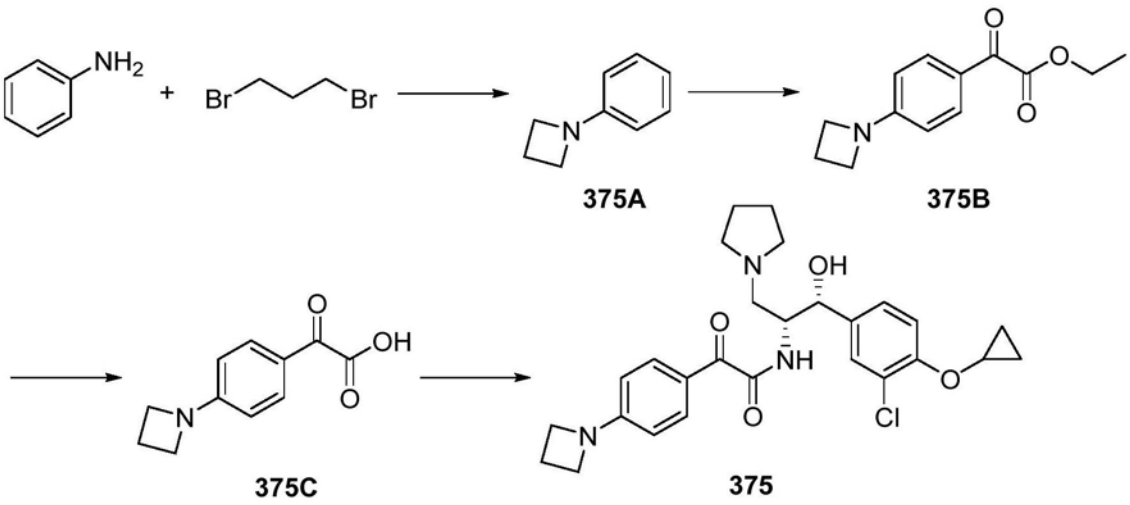
368A X 374

[2204] 室温下将含于DMF(5mL)的中间体X(77mg,0.34mmol)、化合物368A(55mg,0.24mmol),以及HATU(175mg,0.46mmol)的混合物搅拌过夜。将该混合物用二氯甲烷(100mL)稀释,用水(50mL x 2)和盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物374。LC-MS(ESI)m/z:494.2[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz):δ(ppm)0.68-0.69(m,2H),0.77-0.81(m,2H),2.05-2.22(m,5H),3.20-3.30(m,

2H),3.40-3.42(m,4H),3.53-3.60(m,1H),3.66-3.72(m,2H),3.76-3.85(m,7H),4.66-4.69(m,1H),4.97(d,J＝2.8Hz,1H),6.88(d,J＝9.2Hz,2H),7.04(d,J＝8.4Hz,2H),7.37(d,J＝8.4Hz,2H),7.60(d,J＝9.2Hz,2H)。

[2205] 实施例375

[2206]



[2207] 向苯胺(9.3g,100mmol)的DMF(350mL)溶液中添加碳酸铯(100g,306mmol)和1,3-二溴代丙烷(27g,135mmol)。将混合物搅拌达24h同时保持内部温度在60℃和65℃之间。将反应混合物冷却至环境温度之后,将深色的溶液用水(400mL)稀释并用乙酸乙酯(300mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(150mL x 4)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及浓缩以提供作为棕色油的粗制品。用硅胶(石油醚)上快速柱层析纯化粗制品以提供化合物375A。

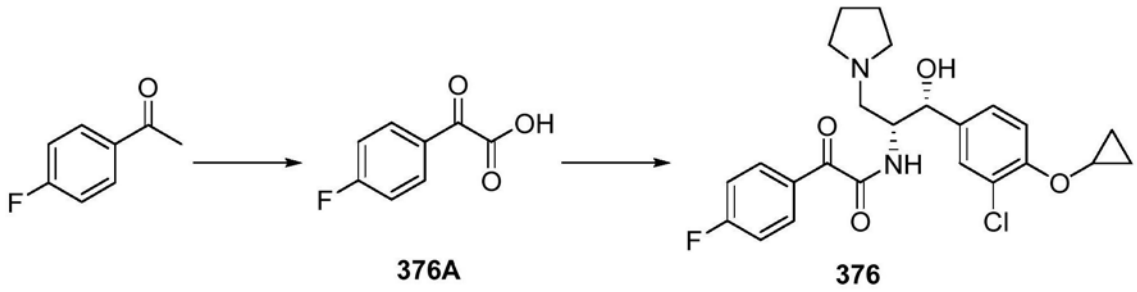
[2208] 于0℃向化合物375A(900mg,6.8mmol)和三氯化铝(5.0g,37.9mmol)的二氯甲烷(30mL)溶液中逐滴添加乙基2-氯代-2-氧代乙酸酯(1.06g,8.0mmol)。将混合物搅拌达4个小时同时将温度保持在0℃。将该混合物倒入冰水中并用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将所得的产物减压浓缩,以及将所得的残余物用硅胶柱色谱法(含于石油醚的乙酸乙酯,30%v/v)纯化以提供化合物375B。

[2209] 向化合物375B(333mg,1.00mmol)的MeOH(10mL)溶液中添加LiOH·H_2O(90mg,2.14mmol)和水(2mL)。于15℃将反应混合物搅拌达4h。用HCl(1N)中和反应混合物。将所得的混合物蒸发。将残余物溶解于水(5mL)。将混合物用乙酸乙酯(10mL x 2)萃取,在无水硫酸钠之上干燥,过滤,以及蒸发以提供化合物375C。

[2210] 室温下将含于DMF(5mL)的中间体G(203mg,0.65mmol)、化合物375C(110mg,0.53mmol),以及HATU(350mg,0.92mmol)的混合物搅拌过夜。将该混合物用二氯甲烷(150mL)稀释,用水(100mL x 2)和盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物375。LC-MS(ESI)m/z:498.2$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(CD_3OD,400MHz):δ(ppm)0.69-0.87(m,4H),1.90-2.26(m,4H),3.01-3.27(m,2H),3.43-3.68(m,4H),3.70-3.95(m,2H),4.19-4.42(m,2H),4.77(s,1H),4.98-5.17(m,2H),5.53-5.92(m,1H),6.96-7.31(m,5H),7.36-7.57(m,3H)。

[2211] 实施例376

[2212]

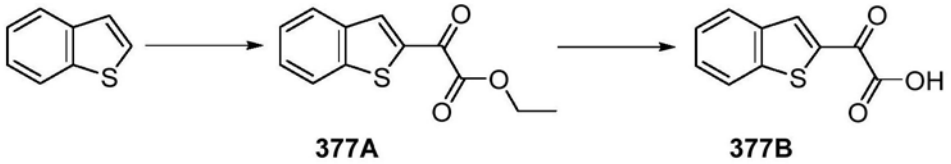


376A 376

[2213] 于70℃将含于吡啶(20mL)的1-(4-氟代苯基)乙-1-酮(5.00g,36.20mmol)和SeO_2(6.06g,54.30mmol)的混合物搅拌达16h。过滤以去除所得的固体之后,将滤出物蒸发以提供残余物。将粗制品溶解于水性氢氧化钠溶液(1M,20mL)和水(50mL)并用二乙基醚(160mL)萃取以去除副产物。用浓缩的盐酸(4mL)将水性溶液调节至pH 1并用二氯甲烷(100mL x 3)萃取。将有机层用盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及蒸发以提供化合物376A。

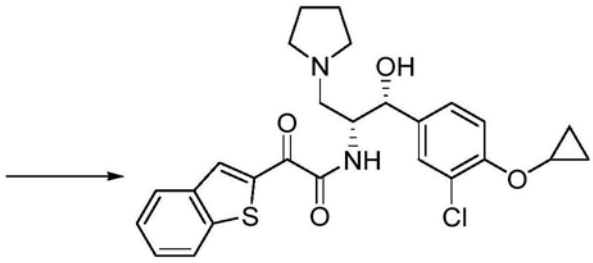
[2214] 于20℃将含于二氯甲烷(3mL)的化合物376A(54mg,0.32mmol)、中间体G(100mg,0.32mmol),以及HATU(183mg,0.48mmol)的混合物搅拌达16h。将该混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释,用水(100mL)和盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及蒸发以提供残余物。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物376。LC-MS(ESI)m/z:461$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)0.66-0.83(m,4H),1.86-2.02(m,4H),3.12-3.18(m,2H),3.46-3.53(m,4H),3.89-3.95(m,1H),4.48-4.55(m,1H),4.85(s,1H),6.08(s,1H),7.30-7.42(m,5H),7.89(t,J=8.8Hz,2H),8.74(d,J=9.6Hz,1H),9.57(s,1H)。

[2215] 实施例377



377A 377B

[2216]



377

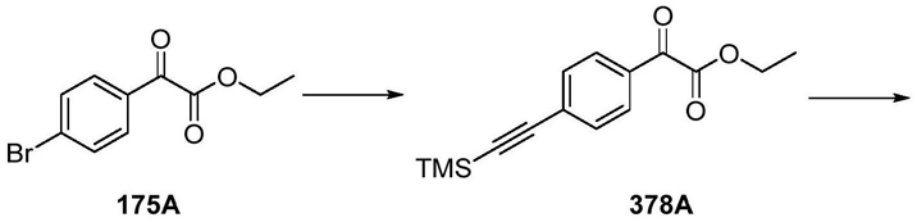
[2217] 于-78℃在氮下向苯并[b]噻吩(1g,7.5mmol)的THF(25mL)溶液中逐滴添加n-BuLi(3.6mL,8.9mmol)。于-78℃将所得的混合物搅拌达15min。向所得的混合物中快速添加草酸二乙酯(3.3g,8.9mmol)。于-78℃将该混合物搅拌达1h,用饱和氯化铵溶液淬灭,用水(50mL)处理,用乙酸乙酯(50mL x 2)萃取,用盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用硅胶(石油醚)上快速柱层析纯化以提供化合物377A。

[2218] 于-20℃向化合物377A(1.5g,6.4mmol)的THF(50mL)溶液中逐滴添加含于水(4mL)的$LiOH.H_2O$(538mg,12.8mmol)。于-20℃将所得的混合物搅拌达1h。用稀释的HCl将该混合物调节至pH 1。用乙酸乙酯(50mL x2)萃取所得的混合物。将有机层浓缩,用石油醚(50mL)

处理，以及搅拌达30min。形成黄色固体并过滤以提供化合物377B。

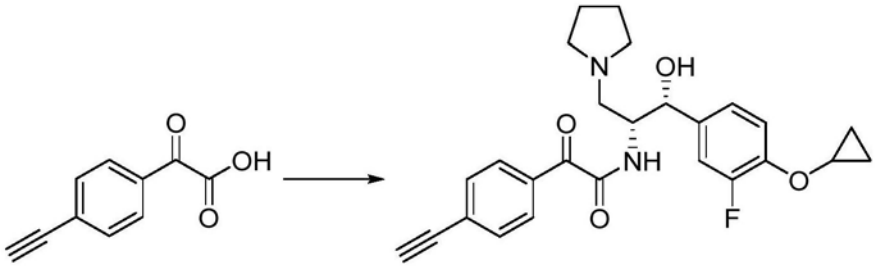
[2219] 室温下将含于DMF(5mL)的化合物377B(100mg，0.48mmol)、中间体G(150mg，0.48mmol)，以及HATU(277mg，0.73mmol)的混合物搅拌达12h。将该混合物用水(10mL)处理，用二氯甲烷(20mL x 2)萃取，用水(20mL x 3)和盐水(50mL)清洗，在无水硫酸钠之上干燥，浓缩，以及用制备型HPLC纯化以提供化合物377。LC-MS(ESI)m/z:499[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(丙酮-d_6,400MHz):δ(ppm)0.60-0.81(m,4H),2.23(s,2H),2.93(s,3H),3.50(s,2H),3.81-3.85(m,2H),4.00-4.06(m,3H),4.86(t,J＝7.2Hz,1H),5.15(d,J＝2.8Hz,1H),7.33-7.41(m,2H),7.47-7.53(m,2H),7.61(t,J＝7.2Hz,1H),8.04-8.09(m,2H),8.14-8.19(m,1H),8.64(s,1H),9.52(s,1H)。

[2220] 实施例378



175A 378A

[2221]



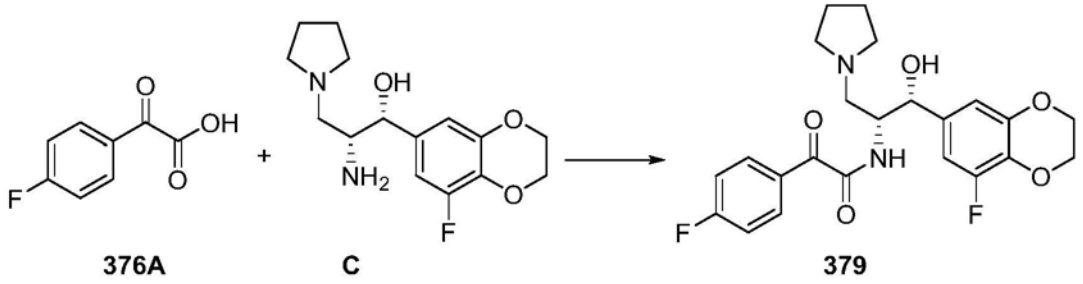
378B 378

[2222] 室温下在氮气氛下向化合物175A(2.57g，10.0mmol)、CuI(190mg，1.0mmol)，以及$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(210mg，0.3mmol)的三乙胺(80mL)溶液中逐滴添加乙炔基三甲基硅烷(1.17g，12.0mmol)。于90℃将反应混合物搅拌达30分钟。将固体通过过滤收集并用乙酸乙酯(80mL x 2)清洗。将滤出物减压浓缩以提供残余物，其用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯，5％v/v)上快速柱层析纯化以收获化合物378A。

[2223] 向化合物378A(500mg，1.8mmol)的THF(5mL)溶液中添加含于水(2.0mL)的$LiOH.H_2O$(113mg，2.7mmol)。室温下将所得的混合物搅拌达2h，蒸发，用水(5mL)处理，以及用稀释的HCl调节至pH 2。将该混合物用乙酸乙酯(10mL x 3)萃取，用盐水(10mL)清洗，在无水硫酸钠之上干燥，以及浓缩以提供化合物378B。

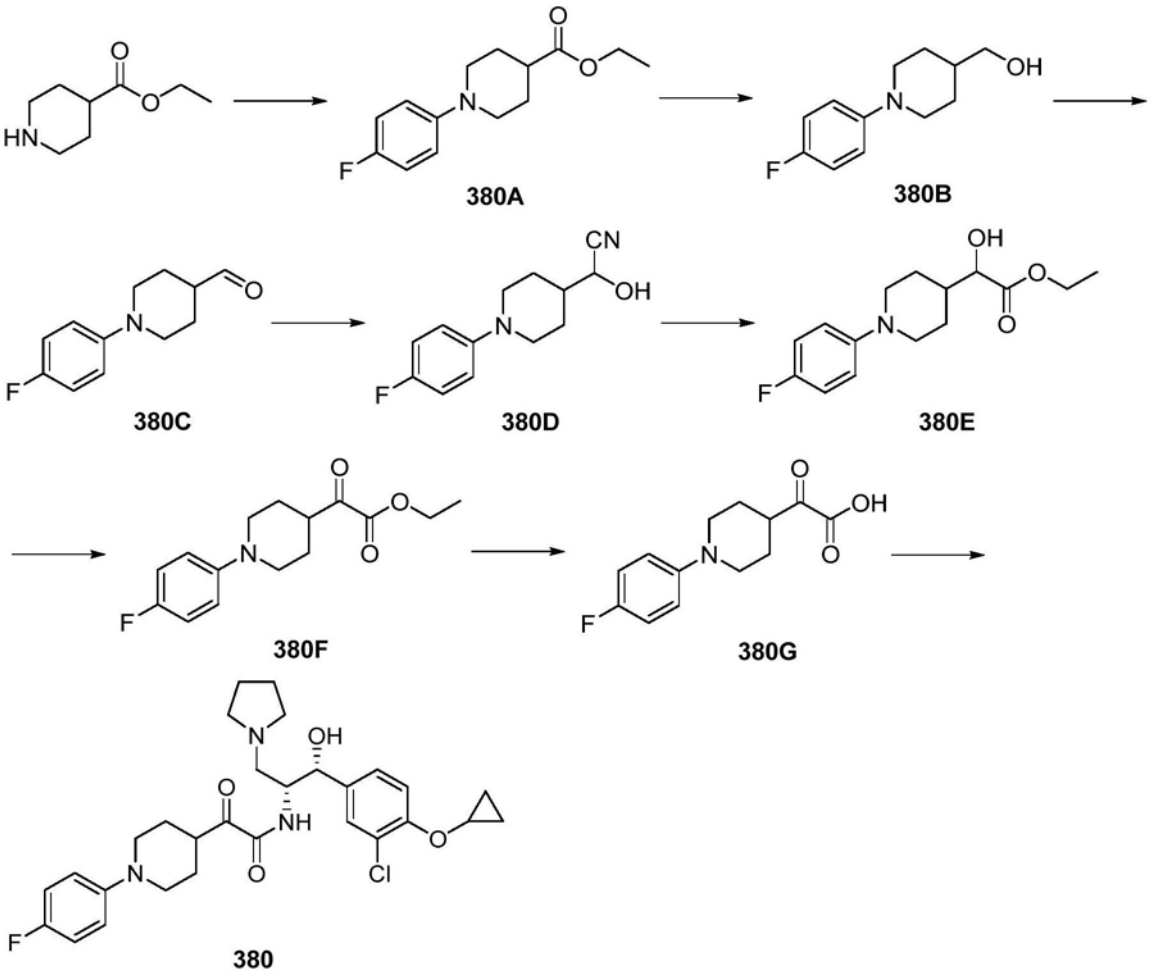
[2224] 向化合物378B(34mg，0.2mmol)的DMF(3mL)溶液中添加中间体S(59mg，0.2mmol)和HATU(114mg，0.3mmol)。室温下搅拌反应混合物达4h。用制备型HPLC纯化该混合物以提供化合物378。LC-MS(ESI)m/z:451[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(丙酮-d_6,400MHz):δ(ppm)0.68-0.70(m,2H),0.79-0.81(m,2H),2.04-2.09(m,4H),3.60-3.63(m,3H),3.88-3.93(m,5H),4.00(s,1H),4.81-4.83(m,1H),5.15(d,J＝2.8Hz,1H),7.23-7.25(m,2H),7.33-7.35(m,1H),7.58(d,J＝8.4Hz,2H),7.98(d,J＝8.4Hz,2H),8.15-8.18(m,1H),9.31(brs,1H)。

[2225] 实施例379

[2226] 

[2227] 于20℃将含于二氯甲烷(3mL)的化合物376A(54mg,0.32mmol)、中间体C(95mg,0.32mmol),以及HATU(183mg,0.48mmol)的混合物搅拌达16h。将该混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释,用水(100mL)和盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及蒸发以提供残余物。用制备型HPLC纯化粗制品以提供化合物379。LC-MS(ESI)m/z:447[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)1.83-2.04(m,4H),3.07-3.19(m,2H),3.41-3.47(m,4H),4.27(s,4H),4.42-4.50(m,1H),4.75(s,1H),6.04(s,1H),6.74(s,1H),6.80(d,J=10.4Hz,1H),7.36(t,J=8.8Hz,2H),7.93-7-98(m,2H),8.70(d,J=9.6Hz,1H),9.40(s,1H)。

[2228] 实施例380

[2229] 

[2230] 于85℃在氮下将含于DMSO(50mL)的乙基哌啶-4-羧酸盐(10g,64mmol)、1-氟代-4-碘苯(14g,64mmol),K_2CO_3(17.6g,127mmol),以及L-脯氨酸(1.46g,12.7mmol)的混合物搅拌达12h。向所得的混合物中添加$NH_3.H_2O$(50mL),用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取,用水(100mL x

3)和盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,10%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物380A。

[2231] 于-78℃在氮下向$AlLiH_4$(1.2g,31mmol)的THF(100mL)溶液中逐滴添加含于THF(50mL)的化合物380A(7.9g,31mmol)。于-78℃将所得的混合物搅拌达1.5h,用$Na_2SO_4.10H_2O$淬灭。将该混合物用二氧化硅凝胶处理并过滤。将滤出物浓缩并用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,20%v/v)上快速柱层析纯化所得的残余物以提供化合物380B。

[2232] 向草酰氯(9.1g,72mmol)的冷却的-78℃二氯甲烷(150mL)溶液中逐滴添加DMSO(7.5g,96mmol),维持内部温度在-40℃以下。30min之后,向反应混合物中逐滴添加含于二氯甲烷(10mL)的化合物380B(5g,24mmol)。于-78℃将反应混合物搅拌达45min,逐滴添加三乙胺(12g,120mmol),以及将该混合物温热至室温,搅拌达2h。将该混合物用水(100mL)处理,用二氯甲烷(50mL x 2)萃取,用水(50mL x 2)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,20%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物380C。

[2233] 将化合物380C(3.3g,16mol)加入到$Na_2S_2O_5$(3g,16mol)的水(100mL)溶液中。室温下将混合物搅拌达2h。添加NaCN(1.6g,32mmol)之后,将所得的混合物搅拌达15h,用乙酸乙酯(50mL)稀释,用乙酸乙酯(100mL x2)萃取,用饱和碳酸氢钠(100mL x 2)和盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供粗制品化合物380D。

[2234] 用HCl气体缓流(在con.H_2SO_4之上干燥)对冷却至0℃的化合物380D(3.7g,15.8mmol)的乙醇(80mL)溶液鼓泡达5h。于0℃将混合物用水缓慢地处理,室温下搅拌达2h,用NaOH(1M)调节至pH 8,用二氯甲烷(50mL x 2)萃取,用盐水(100mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,以及浓缩以提供化合物380E。

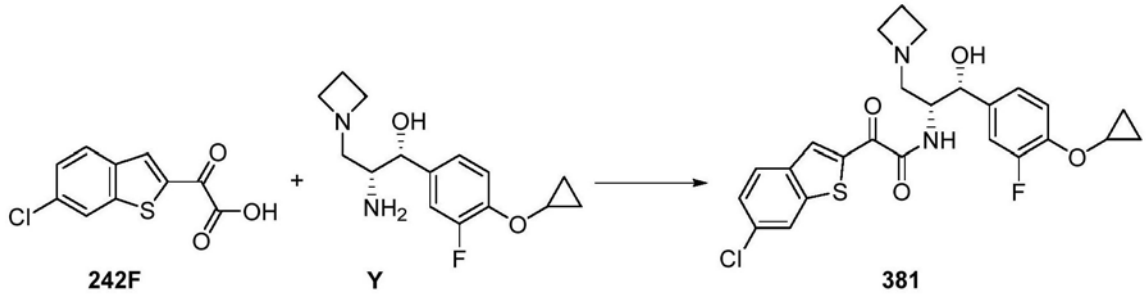
[2235] 向草酰氯(3.66g,28.8mmol)的冷却的-78℃二氯甲烷(50mL)溶液中逐滴添加DMSO(3g,38.4mmol),维持内部温度在-40℃以下。30min之后,向反应混合物中逐滴添加含于二氯甲烷(10mL)的化合物380E(2.7g,9.6mmol)。于-78℃将反应混合物搅拌达45min,逐滴添加三乙胺(4.85g,48mmol),以及将该混合物温热至室温,搅拌达2h。将该混合物用水(100mL)处理,用二氯甲烷(50mL x 2)萃取,用水(50mL x 2)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用硅胶(含于石油醚的乙酸乙酯,20%v/v)上快速柱层析纯化以提供化合物380F。

[2236] 于-30℃向化合物380F(878mg,3.14mmol)的THF(20mL)溶液中添加含于水(2mL)的$LiOH.H_2O$(264mg,6.29mmol)。于-30℃将所得的混合物搅拌达2h,蒸发,用水处理,用稀释的HCl调节至pH 2,以及冻干。使用洗脱剂(含于水的乙腈,从1%至100%v/v),用反相色谱法纯化固体以提供化合物380G。

[2237] 室温下将含于DMF(15mL)的化合物380G(300mg,1.19mmol)、中间体G(370mg,1.19mmol),以及HATU(681mg,0.73mmol)的混合物搅拌达12h。将该混合物用水(10mL)处理,用二氯甲烷(20mL x 2)萃取,用水(20mL x 3)和盐水(50mL)清洗,在无水硫酸钠之上干燥,浓缩,以及用反相色谱法纯化并使用含于水的乙腈(从1%至100%v/v)洗脱,以提供化合物380。LC-MS(ESI)m/z:544$[M+H]^+$;^{1}H-NMR(丙酮-d_6,400MHz):δ(ppm)0.69-0.84(m,4H),1.68(s,1H),1.92-2.13(m,9H),3.15-3.37(m,4H),3.62-3.69(m,3H),3.82-3.89(m,4H),4.65-4.68(m,1H),5.09(s,1H),7.14-7.19(m,1H),7.34-7.40(m,5H),7.79-7.81(m,1H),8.21(s,1H),11.31(s,1H)。

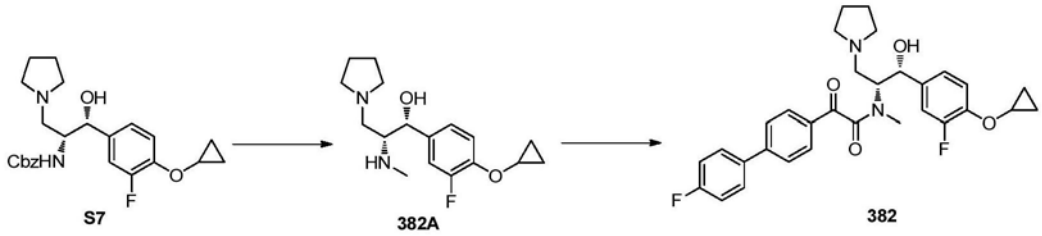
[2238] 实施例381

[2239]



[2240] 于25℃将含于DMF(5mL)的中间体Y(70mg,0.25mmol)、HATU(143mg,0.37mmol),以及化合物242F(60mg,0.25mmol)的混合物搅拌过夜。将该混合物用制备型HPLC直接纯化以提供化合物381。LC-MS(ESI)m/z:503[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ(ppm)0.61-0.79(m,4H),2.24-2.42(m,2H),3.33-3.49(m,2H),3.82-3.91(m,1H),4.02-4.33(m,5H),4.77(d,J=4.0Hz,1H),6.03(brs,1H),7.13-7.20(m,2H),7.36(t,J=8.4Hz,1H),7.56(dd,J=8.4,2.0Hz,1H),8.12(d,J=8.0Hz,1H),8.30(d,J=2.0Hz,1H),8.52(s,1H),8.56(d,J=10.0Hz,1H),9.44(brs,1H)。

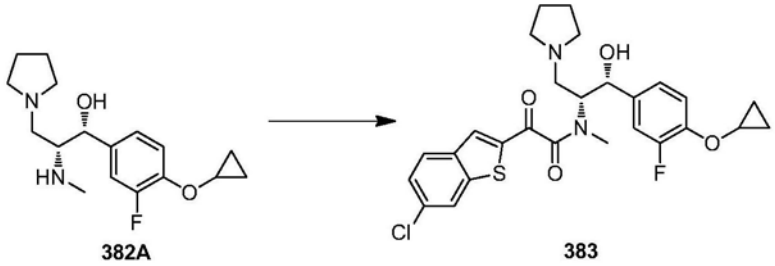
[2241] 实施例382

[2242] 

[2243] 在氮气氛下向$AlLiH_4$(76mg,2mmol)的THF(15mL)溶液中逐滴添加含于THF(5mL)的中间体S7(430mg,1mmol)。于60℃将所得的混合物搅拌达3h并用水性Na_2SO_4溶液淬灭。将滤出物浓缩以提供粗制品,其通过制备型HPLC纯化以提供化合物382A(240mg,收率78%)。LC-MS(ESI)m/z:309[M+H]$^+$;^{1}H-NMR($CDCl_3$,400MHz):δ(ppm)0.75-0.85(m,4H),1.76-1.79(m,4H),2.34(s,3H),2.43-2.59(m,6H),2.87-2.91(m,1H),3.77-3.82(m,1H),4.63-4.69(m,1H),7.02-7.12(m,2H),7.22-7.26(m,1H)。

[2244] 于25℃将含于DMF(4mL)的化合物382A(92mg,0.33mmol)、化合物133D(73mg,0.30mmol),以及HATU(137mg,0.36mmol)的混合物搅拌达4h。然后将其通过制备型HPLC纯化以提供作为白色固体的化合物382(70mg,收率36%)。LC-MS(ESI)m/z:535[M+H]$^+$;^{1}H-NMR($(CD_3)_2CO$,400MHz):δ(ppm)0.61-0.90(m,4H),2.06-2.25(m,4H),3.08-3.27(m,3H),3.45(s,2H),3.71-4.46(m,5H),5.08-5.38(m,1H),5.57-5.72(m,1H),6.88-7.85(m,11H),9.20-9.95(m,1H)。

[2245] 实施例383

[2246] 

[2247] 于25℃将含于DMF(3mL)的化合物382A(140mg,0.45mmol)、化合物242F(98mg,0.40mmol),以及HATU(182mg,0.48mmol)的混合物搅拌达15h。将其通过制备型HPLC纯化以提供作为白色固体的化合物383(88mg,收率34%)。LC-MS(ESI)m/z:531[M+H]$^+$;^{1}H-NMR(DMSO-d,400MHz):δ(ppm)0.30-0.84(m,4H),1.88-2.04(m,4H),2.99-3.29(m,6H),3.55-3.69(m,2H),3.81-4.08(m,2H),4.31-4.78(m,1H),4.95-5.15(m,1H),6.04-6.19(m,1H),6.90-7.71(s,5H),7.86-8.12(m,1H),8.26-8.32(m,1H),9.38-9.53(m,1H)。

[2248] 生物实施例

[2249] 以下描述了对本文所述的化合物进行检测以在酶法和基于细胞的测定中测量体外活性的方法。本领域的普通技术人员将知道的是,测定条件的变化可用于确定该化合物的活性。

[2250] 测定1:GCS酶法测定

[2251] 本测定是基于Larsen等人的研究修改的(J.Lipid Res.2011,53,282)。Madin-Darby犬肾(MDCK)细胞裂解物是在蛋白酶抑制剂混合物(Roche)的存在下,利用M-PER哺乳动物蛋白提取试剂(Thermal Scientific)得以制备的。使用BCA测定试剂盒(Pierce)测定蛋白质浓度。于37℃用分别含于最终反应体积为100μL的100mM Tris缓冲液(pH 7.5),从0.001μM到10μM的各种浓度的本文所述的化合物对六十微克的MDCK细胞裂解物进行孵育达1小时,该缓冲液包含10mM $MgCl_2$、1mM二硫苏糖醇、1mM EGTA、2mM NAD、100μM UDP-葡萄糖、10μM C6-NBD-神经酰胺(Matreya LLC,Pleasant Gap,PA)、35μM二油酰基磷脂酰基胆碱和5μM硫脑苷脂(Sigma)。将0.1%DMSO用作空白对照(mock)处理或对照(control)。通过加入100μL乙腈溶液终止反应并进行LC/MS分析。

[2252] NBD-神经酰胺和葡萄糖神经酰胺的定量分析通过岛津超快速液相色谱(日本岛津),再加上API 4000三重四极质谱仪(加拿大安大略省康卡德的Applied Biosystems)得以进行。样品分离在Waters Xbridge™ BEH130C18,100mm×4.6mm i.d,3.5μm(美国马萨诸塞州米尔福德)上进行。流动相由补充有0.1%甲酸(v/v)的水和乙腈组成。流速为1.0mL/min。初始流动相为20%乙腈并在0.4min内以线性方式升高到50%的乙腈。从0.4至1.5min,梯度升高到98%乙腈,然后保持在100%,直到8.0min。在1.5min内,乙腈被重置为20%,并一直保持到10.0min。总运行时间为10.0min。以ESI正模式进行了MS/MS检测。在15V的碰撞能量下,NBD-神经酰胺的质量转变为m/z 576.36→558.40,以及在21V碰撞能量下,葡萄糖神经酰胺的质量转变为m/z 738.35→558.40。将细胞裂解物用等体积的乙腈稀释。将等分试样的50μL稀释样品加入1.5mL管中,以及加入含有内标(100ng/mL甲苯磺丁脲)的100μL乙腈用于蛋白质沉淀。将混合物涡旋,然后以13000rpm离心10min。将70μL的上清液与140μL的H_2O混合并注入最终溶液以进行LC/MS/MS分析以及计算IC_{50}和/或抑制百分比。

[2253] 测定2:基于K562细胞的测定

[2254] 本测定是基于Gupta等人的研究修改的(J.Lipid Res.2010,51,866)。将K562细胞按3×10^5细胞/孔/mL接种到有5%FBS的RPMI-1640培养基中的12孔板并于37℃孵育24h。将所需浓度(含于DMSO的10mM、1mM、0.1mM、0.01mM、0.001mM和0.0001mM)的1μL本文所述的化合物或DMSO加入到对应孔中并混合。于37℃将细胞孵育4h。然后将含有110μM的NBD-神经酰胺、11%BSA、5%FBS和相应浓度的本文所述的化合物的100μL RPMI-1640培养基加入到每个孔中并混合。于37℃将细胞孵育额外的0.5h,随后用冰冷的PBS(pH 7.4)两次离心清洗该细胞并再悬浮于50μL的冷PBS+1%Triton X-100。将细胞裂解物超声处理15min,之后加入等体积的甲醇进行LCMS分析。将一小等分试样的细胞裂解物用于通过BCA测定试剂盒测定蛋白质浓度。

[2255] 测定1中使用的HPLC设备和方法也在本测定中使用,以及计算IC_{50}。

[2256] 测定3:基于NCI/ADR-Res细胞的测定

[2257] 将NCI/ADR-RES细胞接种到有10%FBS的RPMI-1640培养基中的12孔板(4×10^5细胞/孔)并于37℃孵育24h。在用本文所述的化合物处理之前,将细胞培养基除去并分别换之以每孔1mL的含有5%FBS的RPMI-1640培养基和所需浓度的本文所述的化合物(10μM、1μM、0.1μM、0.01μM、0.001μM和0.0001μM);或仅0.1%的DMSO。于37℃培养细胞达4个小时,接着在本文中所述的化合物的存在下用含有1%BSA和10μM的C6-NBD-神经酰胺的RPMI-1640替换培养基,并于37℃孵育另外0.5个小时。然后用冰冷的PBS(pH 7.4)将细胞清洗两次,用50μL的冷PBS+1%Trition X-100刮细胞。将细胞裂解物超声处理15min,之后加入等体积的甲醇进行LCMS分析。将一小等分试样的细胞裂解物用于通过BCA测定试剂盒测定蛋白质浓度。

[2258] 测定1中使用的HPLC设备和方法也在本测定中使用,以及计算IC_{50}和%抑制。

[2259] 使用上述测定,对下列化合物进行了检测。在下面的表中,“nt”表示该化合物未在测定中检测。无论IC_{50}还是%抑制数据都被包含在该表中。该%抑制数据由星号(“*”)标识。对于IC_{50}数据,“A”是指该化合物具有大于零,但小于或等于约50nM的IC_{50}而“B”是指该化合物具有大于约50,但小于或等于约5000nM的IC_{50}。对于%抑制数据,“A*”是指该化合物具有大于或等于约50%的%抑制(抑制百分比)而“B*”是指该化合物具有大于或等于约3%但小于约50%的%抑制。

[2260] 表1.提供的数据除了由*另外注明的(其是%抑制,也生成自测定1)以外,均是生成自测定1的IC_{50}(nm)。

[2261]

化合物编号	名称	数据
1	2-(2,3-二氫-1H-茚-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羥基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	A
2	2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羥基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	B
3	2-(5-氯代苯并[b]噻吩-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羥基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	A
4	2-(5-氯代苯并[b]噻吩-2-基)-2,2-二氟代-N-((2R)-1-(3-氟代-4-甲氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)乙酰胺	B*
5A	2-(2,3-二氫-1H-茚-2-基)-2,2-二氟代-N-((2R)-1-(3-氟代-4-甲氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)乙酰胺	B
5	2-(2,3-二氫-1H-茚-2-基)-2,2-二氟代-N-((1S,2R)-1-(3-氟代-4-甲氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)乙酰胺	A
5B	2-(2,3-二氫-1H-茚-2-基)-2,2-二氟代-N-((1R,2R)-1-(3-氟代-4-甲氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)乙酰胺	B*
6	2-(5-氯代苯并[d]噻唑-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羥基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	B*
7	2-(5,6-二氯-2,3-二氫-1H-茚-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羥基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	A
8	2-(2,3-二氫-1H-茚-2-基)-2,2-二氟代-N-((1R,2R)-1-(2-氟代-5-甲氧基苯基)-1-羥基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)乙酰胺	B*

[2262]

8J	2-(2,3-二氢-1H-茚-2-基)-2,2-二氟代-N-((1S,2R)-1-(2-氟代-5-甲氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)乙酰胺	B*
10	2-(5-氯代-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑并l-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	B*
11	2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	A
12B	2-(2,3-二氢-1H-茚-2-基)-2,2-二氟代-N-((1S,2R)-1-(7-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)乙酰胺	B
13	2-(7,8-二氢-6H-环戊二烯并[g]喹喔啉-7-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	B
14	2-(5-氯代-1-甲基-1H-吲哚-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	A
15	2-(5,7-二氯苯并呋喃-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	A
16	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-4-(3-(吡啶-2-基)苯基)丁酰胺	A
17	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-3-(萘-2-基)丙酰胺	B
18	2-(5,6-二氯苯并呋喃-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	B*
19	2-(4,5-二氯苯并呋喃-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	A
20	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-3-(3-(吡啶-2-基)苯基)丙酰胺	B*
21	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-2-(5-氟代-2,3-二氢-1H-茚-2-基)乙酰胺	A
22	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-4-(萘-2-基)丁酰胺	A
22K	N-((1S,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-4-(萘-2-基)丁酰胺	B*
23	2-(苯并呋喃-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	A
24	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-2-(5-氟代苯并呋喃-2-基)乙酰胺	A
25	(E)-4-(4-氯代苯基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代丁-3-烯酰胺	B*
26	N-((1R,2R)-3-(3-氨基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	B*
28	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-2-(5-氟代苯并[b]噻吩-2-基)乙酰胺	A
30	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-2-(5-(三氟甲基)苯并呋喃-2-基)乙酰胺	A
31	2-(5-溴代苯并呋喃-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	A

[2263]

32C	N-((1S,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	B*
32D	N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	A
33A	2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2,2-二氟代-N-((1S,2R)-1-(7-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)乙酰胺	B*
33	2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2,2-二氟代-N-((1R,2R)-1-(7-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)乙酰胺	B*
34G	2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2,2-二氟代-N-((1S,2R)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)-1-(喹啉-6-基)丙烷-2-基)乙酰胺	B*
34	2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2,2-二氟代-N-((1R,2R)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)-1-(喹啉-6-基)丙烷-2-基)乙酰胺	A*
36C	2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-N-((1S,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-3-(3,3-二甲基吡咯烷-1-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	B*
37G	2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2,2-二氟代-N-((1S,2R)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙烷-2-基)乙酰胺	B*
37	2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2,2-二氟代-N-((1R,2R)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)-1-(4-(三氟甲氧基)苯基)丙烷-2-基)乙酰胺	B*
38	2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-3-((S)-3-氟吡咯烷-1-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	B*
39	2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-((R)-2-甲基吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	A
40	2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-((S)-2-甲基吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	A
41	2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-N-((1R,2R)-3-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	B*
44H	N-((1S,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	B*
44	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	A
46	2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-3-((R)-3-氟吡咯烷-1-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	B
47	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-((四氢呋喃-3-基)氧基)苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	A
48	2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(2-氮杂螺旋[3.3]庚烷-2-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	B*
49	2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2,2-二氟代-N-((1R,2R)-1-羟基-1-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)乙酰胺	B
50	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-2-(5-(吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-2-基)乙酰胺	A
51	N-((1R,2R)-3-(2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	A
52	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-4-(萘-2-基)丁酰胺	A

[2264]

53	N-((1R,2R)-3-(7-氮杂双环[2.2.1]庚烷-7-基)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	A
54	2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2,2-二氟代-N-((1R,2R)-1-羟基-1-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)乙酰胺	B*
54G	2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2,2-二氟代-N-((1S,2R)-1-羟基-1-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)乙酰胺	B*
56	2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2,2-二氟代-N-((1R,2R)-1-羟基-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)乙酰胺	A
57B	N-[2-(2H,3H-苯并[e]1,4-二噁烷-6-基)(1R)-2-羟基-1-(吡咯烷基甲基)乙基]-2-(5-氯代苯并[d]呋喃-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	A
57	2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)- N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-含氘-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	A
57C	2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)- N-((1S,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-含氘-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	B*
59	2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-N-((1R,2R)-1-(3-(二氟代甲基)-4-甲氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	B
59I	2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-N-((1S,2R)-1-(3-(二氟代甲基)-4-甲氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	B*
60	2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氘-乙酰胺	A
61	N-((1R,2R)-1-(7-溴代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	B*
62	2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-3-(3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	B*
63	2-(5-氯代-2,3-二氢-1H-茚-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	A
64	2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2,2-二氟代-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)乙酰胺	A
65	N-((1R,2R)-1-(8-氯代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	A
66	2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	A
67	2-(5-氯代-2,3-二氢-1H-茚-2-基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	A
68G	2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-N-((1R,2R)-1-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	B*
68	2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-N-((1S,2R)-1-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	B*
69	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-2-(5-(三氟甲基)苯并呋喃-2-基)乙酰胺	A
69A	N-((1S,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-2-(5-(三氟甲基)苯并呋喃-2-基)乙酰胺	B
70	2-(2,3-二氢-1H-茚-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	A

[2265]

71	2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	A
72	(E)-2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺	A
73	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代-2-(5-(吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-2-基)乙酰胺	A
74	2-(5-氯代-2,3-二氢-1H-茚-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	A

[2266] 表2.提供的数据除了由*另外注明的(其是%抑制,也生成自测定1)以外,均是生成自测定1的IC_{50}(nm)。

[2267]

化合物编号	名称	数据
77	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代-2-(4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-基)乙酰胺	B*
78	N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2-氧代乙酰胺	A
79	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2-氧代乙酰胺	A
80	2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2,2-二氟代-N-((1S,2R)-1-羟基-1-(6-异丙氧基吡啶-3-基)-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)乙酰胺	B
82	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-4-(6-氟萘-2-基)丁酰胺	A
83	N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	A
84	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-4-(6-氟萘-2-基)丁酰胺	A
85	2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2,2-二氟代-N-((1R,2R)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)-1-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)丙烷-2-基)乙酰胺	A
86	N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2,2-二氟代-4-(6-氟萘-2-基)丁酰胺	A
87	2,2-二氟代-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-4-(6-氟萘-2-基)丁酰胺	A
88	2,2-二氟代-4-(6-氟萘-2-基)-N-((1R,2R)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)-1-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)丙烷-2-基)丁酰胺	A*
89	N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2-氧代乙酰胺	A
90	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-4-(6-氟萘-2-基)-2-氧代丁酰胺	A
91	2-(5-氯代-2,3-二氢-1H-茚-2-基)-2,2-二氟代-N-((1R,2R)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)-1-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)丙烷-2-基)乙酰胺	B*

[2268]

92	N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(5-氯代-2,3-二氢-1H-茚-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	A
93	2-(5-氯代-2,3-二氢-1H-茚-2-基)-2,2-二氟代-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)乙酰胺	A
94	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-异丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	A
95	2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	A
96	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-4-(6-氟萘-2-基)丁酰胺	A*
97	2,2-二氟代-4-(6-氟萘-2-基)-N-((1R,2R)-1-羟基-1-(6-异丙氧基吡啶-3-基)-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)丁酰胺	A*
98	N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺	A
99	2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-N-((1R,2R)-1-(6-环丙氧基吡啶-3-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	A
100	2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	B*
101	N-((1R,2R)-1-(6-环丙氧基吡啶-3-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-4-(6-氟萘-2-基)丁酰胺	A
102	(E)-2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(3-甲基氮杂环丁烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺	A
103	2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2,2-二氟代-N-((1S,2R)-1-羟基-1-(2-异丙氧基吡啶-4-基)-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)乙酰胺	B*
104	(E)-2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺	A
105	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	A
106	(E)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-4-(6-氟萘-2-基)-2-(羟基亚氨基)丁酰胺	A
107	2,2-二氟代-N-((1R,2R)-1-羟基-1-(6-异丙氧基吡啶-3-基)-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-4-(萘-2-基)丁酰胺	A
108	2,2-二氟代-N-((1R,2R)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)-1-(6-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-3-基)丙烷-2-基)-4-(萘-2-基)丁酰胺	B
109	2,2-二氟代-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-4-(萘-2-基)丁酰胺	A
110	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-4-(萘-2-基)丁酰胺	A
111	N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-4-(6-氟萘-2-基)-2-氧代丁酰胺	A
112	(E)-N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-4-(6-氟萘-2-基)-2-(羟基亚氨基)丁酰胺	A
113	N-((1S,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2,2-二氟代-4-(萘-2-基)丁酰胺	B*

[2269]

114	2,2-二氟代-4-(6-氟萘-2-基)-N-((1R,2R)-1-羟基-1-(2-异丙氧基吡啶-4-基)-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)丁酰胺	A*
115	(E)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-4-(6-氟萘-2-基)-2-(羟基亚氨基)丁酰胺	A
116	2-(5-氯代-2,3-二氢-1H-茚-2-基)-N-((1R,2R)-1-(3-氟代-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	A
117	N-((1S,2R)-1-(2,2-二甲基色满-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-4-(萘-2-基)丁酰胺	B*
118	(E)-N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-4-(6-氟萘-2-基)-2-(羟基亚氨基)丁酰胺	B
119	2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,2-二甲基色满-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	A*
120	N-((1R,2R)-1-(6-环丙氧基吡啶-3-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-4-(萘-2-基)丁酰胺	A*
121	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-4-(萘-2-基)丁酰胺	B*
122	N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2-氧代乙酰胺	A*
123	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	A*
124	N-((1S,2R)-1-(3-氯代-4-吗啉代苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-4-(萘-2-基)丁酰胺	B*
125	N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基-3-氟代苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-4-(萘-2-基)丁酰胺	A
126	2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基-3-氟代苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	A
127	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-吗啉代苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	B
128	N-((1R,2R)-1-(4-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)-3-氟代苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	A
129	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-(环氧丙烷-3-基氧基)苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-4-(萘-2-基)丁酰胺	A
130	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-(环氧丙烷-3-基氧基)苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	A
131	N-((1R,2R)-1-(4-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙氧基)-3-氟代苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-4-(萘-2-基)丁酰胺	A*
132	2-(6-氯代萘-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	A
133	N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺	A
134	N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基丙烷-2-基)-2,2-二氟代-4-(6-氟萘-2-基)丁酰胺	A*
135	2-(6-氯代萘-2-基)-2,2-二氟代-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)乙酰胺	A

[2270]

136	(E)-N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺	A
137	(E)-N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基丙烷-2-基)-4-(6-氟萘-2-基)-2-(羟基亚氨基)丁酰胺	B*
138	(E)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺	A
139	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(6-氯代萘-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	A*
140	2,2-二氟代-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)乙酰胺	A
141	(E)-N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(羟基亚氨基)-4-(萘-2-基)丁酰胺	A
142	(E)-N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(羟基亚氨基)-4-(萘-2-基)丁酰胺	A
143	N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-4-(萘-2-基)-2-氧代丁酰胺	A
144	N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2,2-二氟代-4-(萘-2-基)丁酰胺	A
145	N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-4-(萘-2-基)-2-氧代丁酰胺	A*
146	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(6-氟代萘-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	A
147	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-4-(萘-2-基)-2-氧代丁酰胺	A*
148	(E)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(羟基亚氨基)-4-(萘-2-基)丁酰胺	A
149	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺	A
150	N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺	A
151	2-(6-氟代萘-2-基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	A
152	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺	A
153	(E)-N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺	A
154	N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基丙烷-2-基)-4-(6-氟萘-2-基)-2-氧代丁酰胺	B*
155	(E)-N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺	A
156	2-(7-氯代萘-2-基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	A
157	N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2,2-二氟代-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)乙酰胺	A

[2271]

158	(E)-2-(6-氯代萘-2-基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺	A
159	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)乙酰胺	A
160	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)乙酰胺	A
161	N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2,2-二氟代-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)乙酰胺	A
162	N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基丙烷-2-基)-2,2-二氟代-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)乙酰胺	A*
163	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)乙酰胺	A
164	(E)-N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(羟基亚氨基)-4-(萘-2-基)丁酰胺	A*
165	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-4-(5,6,7,8-四氢萘-2-基)丁酰胺	A
166	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-4-(5,6,7,8-四氢萘-2-基)丁酰胺	A
167	2,2-二氟代-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-4-(5,6,7,8-四氢萘-2-基)丁酰胺	A
168	N-((1S,2R)-1-(3-氯代-4-(2-羟基-2-甲基丙氧基)苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	B*
169	(E)-N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺	A*
170	N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基丙烷-2-基)-4-(萘-2-基)-2-氧代丁酰胺	B*
171	N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基丙烷-2-基)-2,2-二氟代-4-(萘-2-基)丁酰胺	A
172	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(6-氯代萘-2-基)-2-氧代乙酰胺	A
173	(E)-N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(6-氯代萘-2-基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺	A
174	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(5-(4-氟代苯基)嘧啶-2-基)-2-氧代乙酰胺	A
175	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(5-氟代吡啶-2-基)苯基)-2-氧代乙酰胺	A
176	N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(5-氟代吡啶-2-基)苯基)-2-氧代乙酰胺	A
177	(E)-N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺	A
178	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-2-(4-(5-氟代吡啶-2-基)苯基)乙酰胺	A*
179	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-2-(4-(5-氟代吡啶-2-基)苯基)乙酰胺	A*

[2272]

180	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-2-(5-(4-氟代苯基)嘧吩-2-基)乙酰胺	A*
181	(Z)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(5-(4-氟代苯基)噻吩-2-基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺	A
182	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-2-(4-(吡啶-2-基)苯基)乙酰胺	A
183	2,2-二氟代-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(5-氟代吡啶-2-基)苯基)乙酰胺	A
184	(E)-N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(5-氟代吡啶-2-基)苯基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺	A
185	2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢-[1,4]二噁英o[2,3-b]吡啶-7-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	B*
186	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-2-(4-(吡啶-2-基)苯基)乙酰胺	A*
187	2,2-二氟代-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(吡啶-2-基)苯基)乙酰胺	A
188	N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(6-氯代萘-2-基)-2-氧代乙酰胺	A*
189	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(5-氟代吡啶-2-基)苯基)-2-氧代乙酰胺	A*
190	(E)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(5-氟代吡啶-2-基)苯基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺	A*
191	(E)-N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(6-氯代萘-2-基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺	A
192	2-(5-氯代-2,3-二氢-1H-茚-2-基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-(2-羟基-2-甲基丙氧基)苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	A*
193	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)丁酰胺	A*
194	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-(2-羟基-2-甲基丙氧基)苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺	A
195	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代-2-(4-(吡啶-2-基)苯基)乙酰胺	A*
196	2,2-二氟代-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙酰胺	B*
197	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(3-(4-氟代苯氧基)苯基)-2-氧代乙酰胺	A
198	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-4-(1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)丁酰胺	A*
199	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)乙酰胺	B*
200	N-((2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代-2-(4-(哌啶-1-基)苯基)乙酰胺	A
201	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-2-(3-(4-氟代苯氧基)苯基)乙酰胺	A*

[2273]

202	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-2-(4-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)苯基)乙酰胺	A
203	N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(3-(4-氟代苯氧基)苯基)-2-氧代乙酰胺	A
204	N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基-3-氟代苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)乙酰胺	A
205	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)苯基)-2-氧代乙酰胺	A
206	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-2-(3-(4-氟代苯氧基)苯基)乙酰胺	A*
207	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)苯基)-2-氧代乙酰胺	A
208	N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基-3-氟代苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺	A
209	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(萘-2-基)-2-氧代乙酰胺	A
210	2,2-二氟代-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(3-(4-氟代苯氧基)苯基)乙酰胺	A
211	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-2-(2-(4-氟代苯基)噻唑-4-基)乙酰胺	B*
212	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-2-(4-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)苯基)乙酰胺	A
213	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-2-(2-(4-氟代苯基)噻唑-4-基)乙酰胺	B*
214	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代-2-(4-(吡啶-2-基)苯基)乙酰胺	A
215	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(2-(4-氟代苯基)噻唑-5-基)-2-氧代乙酰胺	B*
216	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代乙酰胺	A
217	N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代乙酰胺	A
218	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-2-(5-(4-氟代苯基)噻吩-2-基)乙酰胺	B*
219	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(5-(4-氟代苯基)噻吩-2-基)-2-氧代乙酰胺	A*
220	N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)苯基)-2-氧代乙酰胺	A
221	2,2-二氟代-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(2-(4-氟代苯基)噻唑-4-基)乙酰胺	A*
222	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-2-(2-(4-氟代苯基)噻唑-5-基)乙酰胺	B*
223	N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(4-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)苯基)-2-氧代乙酰胺	A

[2274]

224	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代乙酰胺	A*
225	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(2-氯代苯并[b]噻吩-5-基)-2-氧代乙酰胺	B*
226	N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(2-(4-氟代苯基)噻唑-4-基)-2-氧代乙酰胺	B*
227	N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-氧代-2-(4-(哌啶-1-基)苯基)乙酰胺	A
228	N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代-2-(4-(吡啶-2-基)苯基)乙酰胺	A
229	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(2-(4-氟代苯基)噻唑-4-基)-2-氧代乙酰胺	B*
230	N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(5-(4-氟代苯基)噻吩-2-基)-2-氧代乙酰胺	A
231	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代-2-(4-(哌啶-1-基)苯基)乙酰胺	A
232	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-2-(4-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)苯基)乙酰胺	A
233	2-(苯并[b]噻吩-5-基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	A
234	N-((1R,2R)-1-(8-氯代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺	A
235	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-2-(4-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)苯基)乙酰胺	A
236	2,2-二氟代-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)苯基)乙酰胺	A
237	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-2-(4-(2-甲基-2H-吲唑-6-基)苯基)乙酰胺	A
238	N-((2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代-2-(3-(哌啶-1-基)苯基)乙酰胺	B*
239	2,2-二氟代-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(5-(4-氟代苯基)噻吩-2-基)乙酰胺	A
240	N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(2-甲基-2H-吲唑-5-基)苯基)-2-氧代乙酰胺	A
241	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(4-氟代苯氧基)苯基)-2-氧代乙酰胺	A
242	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(6-氯代苯并[b]噻吩-2-基)-2-氧代乙酰胺	A
243	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)苯基)-2-氧代乙酰胺	A
244	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-氧代乙酰胺	A
245	N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)-2-氧代乙酰胺	A*

[2275]

246	N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)苯基)-2-氧代乙酰胺	A
247	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-2-(6-(4-氟代苯基)吡啶-3-基)乙酰胺	A*
248	N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(3-(4-氟代苯氧基)苯基)-2-氧代乙酰胺	A
249	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(3-(4-氟代苯氧基)苯基)-2-氧代乙酰胺	A
250	N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-3-基)-2-氧代乙酰胺	A
251	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-3-基)-2-氧代乙酰胺	A
252	N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(4-氟代苯基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙酰胺	A*
253	N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺	A
254	N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(4-氟代苯基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙酰胺	A
255	2-(4'-(叔-丁基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	A
256	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(1-异丙基-1H-吲唑-6-基)苯基)-2-氧代乙酰胺	A
257	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(2-异丙基-2H-吲唑-6-基)苯基)-2-氧代乙酰胺	A
258	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(1-异丙基-1H-吲唑-5-基)苯基)-2-氧代乙酰胺	A
259	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(2-异丙基-2H-吲唑-5-基)苯基)-2-氧代乙酰胺	A
260	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-2-(5-(4-氟代苯基)吡啶-2-基)乙酰胺	A
261	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(3-(1-甲基-1H-吲唑-6-基)苯基)-2-氧代乙酰胺	A*
262	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(4-氟代苯基)哌嗪-1-基)-2-氧代乙酰胺	B*
263	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(2-氯代苯并[b]噻吩-5-基)苯基)-2-氧代乙酰胺	A
264	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(5-(4-氟代苯基)吡啶-2-基)-2-氧代乙酰胺	A
265	N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基-3-(三氟甲基)苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺	B*
266	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(1-异丙基-1H-吲哚-5-基)苯基)-2-氧代乙酰胺	A
267	2-(4'-氯代-[1,1'-联苯基]-4-基)-N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	A

[2276]

268	N-((1R,2R)-1-(5-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺	A
269	N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(1-异丙基-1H-吲哚-5-基)苯基)-2-氧代乙酰胺	A
270	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺	A
271	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑并l-5-基)苯基)-2-氧代乙酰胺	A
272	2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	A
273	N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代-2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)乙酰胺	A
274	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代-2-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯基]-4-基)乙酰胺	A
275	2-(4-(1-环丙基-1H-吲唑-5-基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	A
276	N-((1R,2R)-1-(8-氯代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(1-环丙基-1H-吲唑-5-基)苯基)-2-氧代乙酰胺	A
277	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(1-环丙基-1H-吲唑-5-基)苯基)-2-氧代乙酰胺	A
278	N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(4-(1-环丙基-1H-吲唑-5-基)苯基)-2-氧代乙酰胺	A
279	N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(4-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)苯基)-2-氧代乙酰胺	A
280	2-(4-(苯并[d]异噁唑-6-基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	A
281	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(1-环丙基-1H-吲唑-6-基)苯基)-2-氧代乙酰胺	A
282	2-(4-(1-环丙基-1H-吲唑-6-基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	A
283	N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(4-(1-环丙基-1H-吲唑-6-基)苯基)-2-氧代乙酰胺	A
284	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(2-环丙基-2H-吲唑-6-基)苯基)-2-氧代乙酰胺	A
285	N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(4-(1-环丙基-1H-吲唑-5-基)苯基)-2-氧代乙酰胺	A
286	2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-N-((1R,2R)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)-1-(8-(三氟甲基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	B
287	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(6-(4-氟代苯基)吡啶-3-基)-2-氧代乙酰胺	A
288	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(1-(4-氟代苯甲酰基)-1H-吲唑-5-基)-2-氧代乙酰胺	A
289	N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(1-(4-氟代苯甲酰基)-1H-吲唑-5-基)-2-氧代乙酰胺	A

[2277]

290	2-(4-(苯并[d]异噁唑-5-基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	A
291	N-((1R,2R)-1-(4-(叔-丁氧基)-3-氯代苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺	B
292	2-(6-氯代苯并[b]噻吩-2-基)-N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基-3-氟代苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	A
293	N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(4'-(叔-丁基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺	A
294	2-(4'-(叔-丁基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	A
295	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-2'-甲基-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺	B
296	2-(4-(苯并[d]噻唑-5-基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	A
297	2-(4-(苯并[d]噻唑-6-基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	A
298	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-2-甲基-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺	A
299	N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-2-甲基-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺	A
300	N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺	A
301	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氰基-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺	A
302	2-(8-溴代二苯并[b,d]呋喃-2-基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	A
303	N-[(1R,2R)-2-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-2-羟基-1-(吡咯烷基甲基)乙基]-2-[4-(4-氟代苯基)苯基]乙酰胺	A
304	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(2-(4-氟代苯甲酰基)-2H-吲唑-5-基)-2-氧代乙酰胺	A
305	N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(2-(4-氟代苯甲酰基)-2H-吲唑-5-基)-2-氧代乙酰胺	A
306	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(1-异丙基-1H-吲唑-6-基)-2-氧代乙酰胺	A
307	N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(1-异丙基-1H-吲唑-6-基)-2-氧代乙酰胺	A
308	2-(6-氯代苯并[b]噻吩-2-基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	A
309	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-(环戊基氧基)苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺	A
310	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(2-异丙基-3-甲基-2H-吲唑-5-基)苯基)-2-氧代乙酰胺	A
311	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(2-异丙基-2H-吲唑-5-基)-2-氧代乙酰胺	A

[2278]

312	N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(2-异丙基-2H-吲唑-6-基)-2-氧代乙酰胺	A
313	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丁氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺	A
314	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(1-异丙基-3-甲基-1H-吲唑-5-基)苯基)-2-氧代乙酰胺	A
315	2-(4'-氟代-2'-甲基-[1,1'-联苯基]-4-基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	A
316	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(2-异丙基-2H-吲唑-6-基)-2-氧代乙酰胺	A
317	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(1-异丙基-3-甲基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代乙酰胺	A
318	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(1,3-二甲基-1H-吲唑-5-基)苯基)-2-氧代乙酰胺	A
319	N-((1R,2R)-1-(苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺	A
320	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-(环丙基硫代)苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺	A
321	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(1-异丙基-1H-吲唑-5-基)-2-氧代乙酰胺	A
322	2-(4-(1,3-二甲基-1H-吲唑-5-基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	A
323	N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(1-异丙基-1H-吲哚-5-基)-2-氧代乙酰胺	A
324	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(1-异丙基-1H-吲哚-5-基)-2-氧代乙酰胺	A
325	N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-吗啉代苯基)-2-氧代乙酰胺	A
326	(S)-N-(1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺	B
327	N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-氧代-2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)乙酰胺	A
328	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-4-(6-氯代萘-2-基)-2,2-二氟代丁酰胺	A
329	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-(vinyl氧基)苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺	A
330	N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)苯基)-2-氧代乙酰胺	A
331	N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(1-异丙基-1H-吲哚-6-基)-2-氧代乙酰胺	A
332	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(1-异丙基-1H-吲哚-6-基)-2-氧代乙酰胺	A
333	N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺	A

[2279]

334	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(1-异丙基-3-甲基-1H-吲唑-6-基)苯基)-2-氧代乙酰胺	A
335	N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(2-异丙基-3-甲基-2H-吲唑-6-基)苯基)-2-氧代乙酰胺	A
336	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(2-异丙基-3-甲基-2H-吲唑-6-基)苯基)-2-氧代乙酰胺	A
337	N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(1-异丙基-3-甲基-1H-吲唑-6-基)苯基)-2-氧代乙酰胺	A
338	N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(3-氟代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(6-氯代苯并[b]噻吩-2-基)-2-氧代乙酰胺	A
339	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-异丙基-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺	A
340	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(1,3-二甲基-1H-吲唑-6-基)苯基)-2-氧代乙酰胺	A
341	2-(4-(1,3-二甲基-1H-吲唑-6-基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	A
342	2-(4-(2,3-二甲基-2H-吲唑-6-基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	A
343	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代-2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)乙酰胺	A
344	N-((1R,2R)-1-(3-氟代-4-异丙氧基-5-甲氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺	A
345	N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(1-异丙基-1H-吲哚-6-基)苯基)-2-氧代乙酰胺	A
346	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(1-异丙基-1H-吲哚-6-基)苯基)-2-氧代乙酰胺	A
347	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(2,3-二甲基-2H-吲唑-6-基)苯基)-2-氧代乙酰胺	A
348	2-(6-氯代苯并[b]噻吩-2-基)-N-((1R,2R)-1-(3-氟代-4-异丙氧基-5-甲氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	B
349	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(1-环丙基-1H-吡唑-3-基)苯基)-2-氧代乙酰胺	A
350	2-(4-(1-环丙基-1H-吡唑-3-基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	A
351	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(1-异丙基-1H-吡唑-3-基)苯基)-2-氧代乙酰胺	A
352	N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(1-异丙基-1H-吡唑-3-基)苯基)-2-氧代乙酰胺	A
353	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(1-(4-氟代苯基)-1H-吲唑-5-基)-2-氧代乙酰胺	A
354	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(2-(4-氟代苯基)-2H-吲唑-5-基)-2-氧代乙酰胺	A
355	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代-2-(4'-(丙-1-en-2-基)-[1,1'-联苯基]-4-基)乙酰胺	A

[2280]

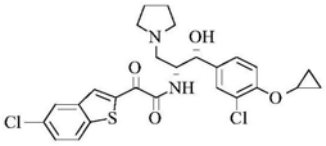
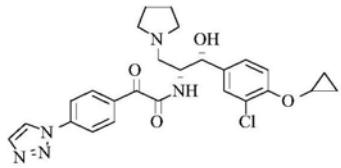
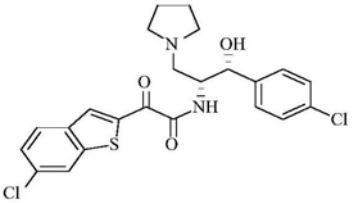
356	N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-(2-羟基丙烷-2-基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺	A
357	N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-异丙基-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺	A
358	N-((1R,2R)-1-(3-氟代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-(2-羟基丙烷-2-基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺	A
359	2-(4-(5-氟代嘧啶-2-基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基-3-氟代苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	A
360	2-(4-(5-氟代嘧啶-2-基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	A
361	N-((1R,2R)-1-(3-氟代-5-异丙氧基-4-甲氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺	B
362	N-((1R,2R)-1-(8-氟代-3,3-二甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺	A
363	N-((1R,2R)-1-(3-氟代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(5-氟代嘧啶-2-基)苯基)-2-氧代乙酰胺	A
364	2-(6-氟代苯并[b]噻吩-2-基)-N-((1R,2R)-1-(3-氟代-5-异丙氧基-4-甲氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	B
365	N-((1R,2R)-1-(3-氟代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(6-氟代苯并呋喃-2-基)-2-氧代乙酰胺	A
366	2-(6-氟代苯并呋喃-2-基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	A
367	N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-氧代-2-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)乙酰胺	nt
368	N-((1R,2R)-1-(3-氟代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-吗啉代苯基)-2-氧代乙酰胺	A
369	N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(4-吗啉代苯基)-2-氧代乙酰胺	A
370	N-((1R,2R)-1-(3-氟代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-环丙基-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺	A
371	2-(4'-环丙基-[1,1'-联苯基]-4-基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	A
372	N-((1R,2R)-1-(3-氟代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代-2-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)乙酰胺	A
373	N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代-2-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯基)乙酰胺	A
374	N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-吗啉代苯基)-2-氧代乙酰胺	B
375	2-(4-(氮杂环丁烷-1-基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(3-氟代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	B
376	N-((1R,2R)-1-(3-氟代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-氟代苯基)-2-氧代乙酰胺	A
377	2-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-((1R,2R)-1-(3-氟代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	A

[2281]

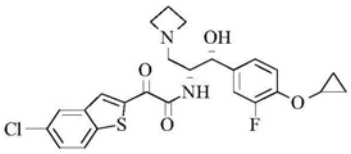
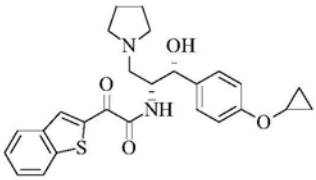
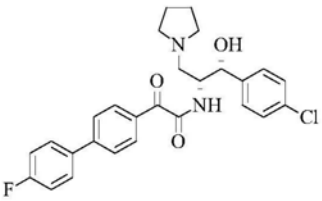
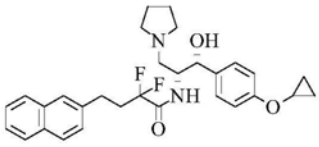
378	N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基-3-氟代苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-乙炔基苯基)-2-氧代乙酰胺	A
379	N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-氟代苯基)-2-氧代乙酰胺	A
380	N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(1-(4-氟代苯基)哌啶-4-基)-2-氧代乙酰胺	B
381	N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(4-环丙氧基-3-氟代苯基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(6-氯代苯并[b]噻吩-2-基)-2-氧代乙酰胺	A
382	N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基-3-氟代苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-N-甲基-2-氧代乙酰胺	A
383	2-(6-氯代苯并[b]噻吩-2-基)-N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基-3-氟代苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-N-甲基-2-氧代乙酰胺	A

[2282] 表3.提供的数据除了由*另外注明的(其是%抑制,也生成自测定1)以外,均是生成自测定1的IC_{50}(nm)。

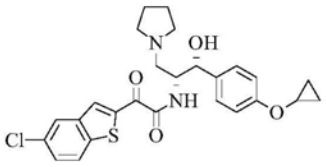
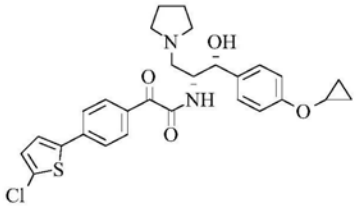
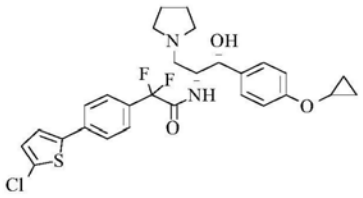
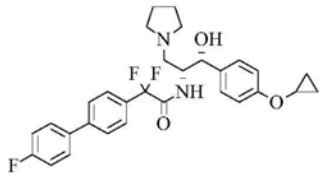
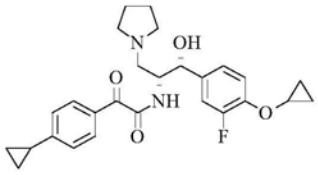
[2283]

Ex	结构	名称	数据
384		N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(5-氯代苯并[b]噻吩-2-基)-2-氧代乙酰胺	A
385		2-(4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	B
386		2-(6-氯代苯并[b]噻吩-2-基)-N-((1R,2R)-1-(4-氯代苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	B

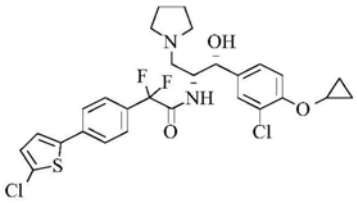
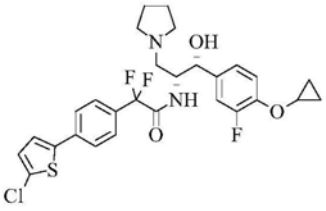
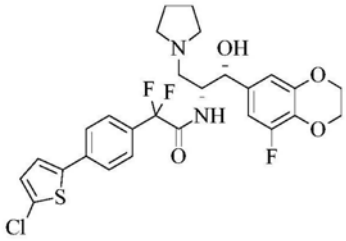
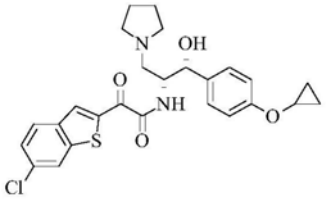
[2284]

387		N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(4-环丙氧基-3-氟代苯基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(5-氯代苯并[b]噻吩-2-基)-2-氧代乙酰胺	A
388		2-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	A
389		N-((1R,2R)-1-(4-氯代苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺	B
390		N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-4-(萘-2-基)丁酰胺	A

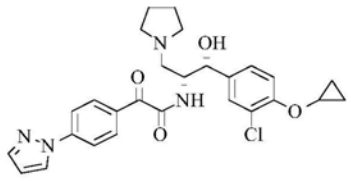
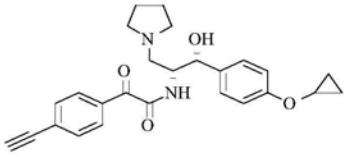
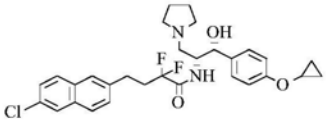
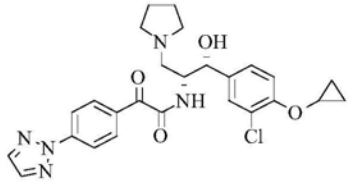
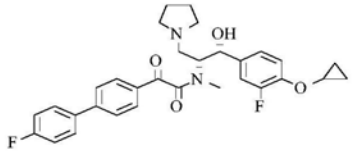
[2285]

391		2-(5-氯代苯并[b]噻吩-2-基)-N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	A
392		2-(4-(5-氯代噻吩-2-基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	A
393		2-(4-(5-氯代噻吩-2-基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	A
394		N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)乙酰胺	A
395		N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基-3-氟代苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-环丙基苯基)-2-氧代乙酰胺	A

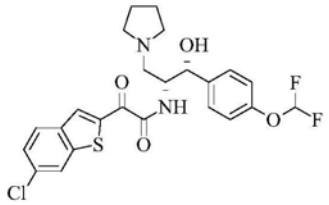
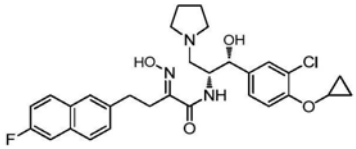
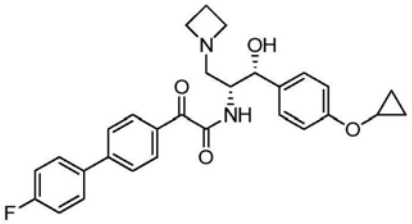
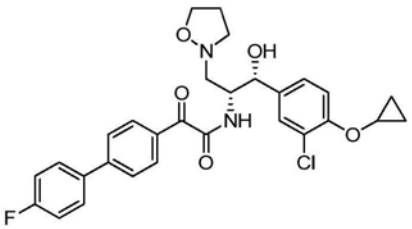
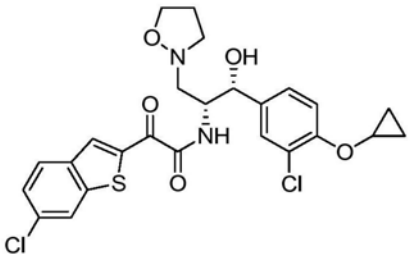
[2286]

396		N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(5-氯代噻吩-2-基)苯基)-2,2-二氟乙酰胺	A
397		2-(4-(5-氯代噻吩-2-基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基-3-氟代苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	A
398		2-(4-(5-氯代噻吩-2-基)苯基)-2,2-二氟代-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)乙酰胺	A
399		2-(6-氯代苯并[b]噻吩-2-基)-N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	A

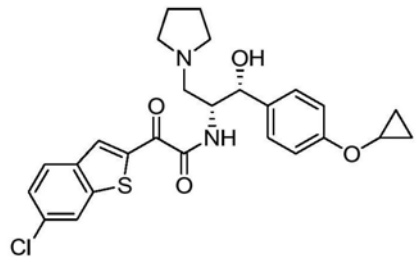
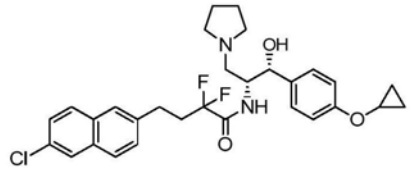
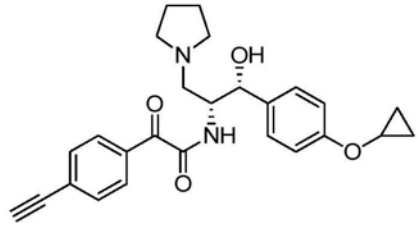
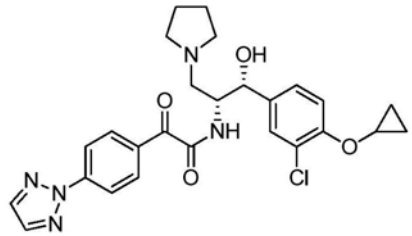
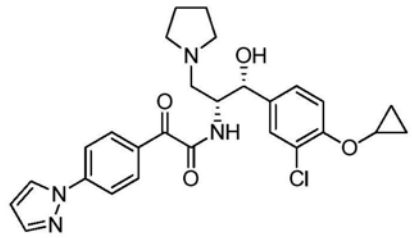
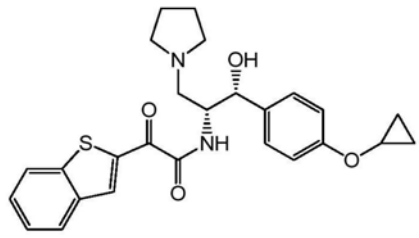
[2287]

400		2-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(3-氟代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	A
401		N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-乙炔基苯基)-2-氧代乙酰胺	B
402		4-(6-氟代萘-2-基)-N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代丁酰胺	B
403		2-(4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(3-氟代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	A
404		N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基-3-氟代苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-N-甲基-2-氧代乙酰胺	A

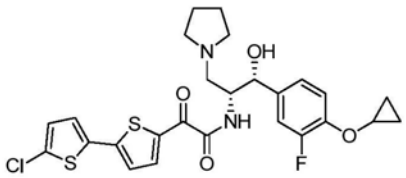
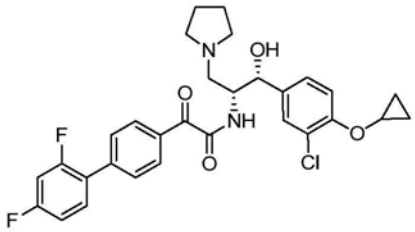
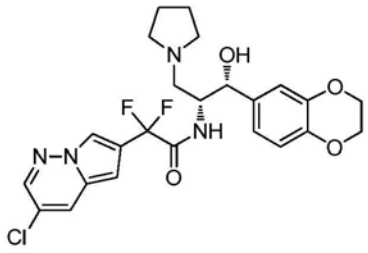
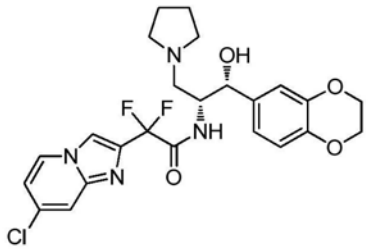
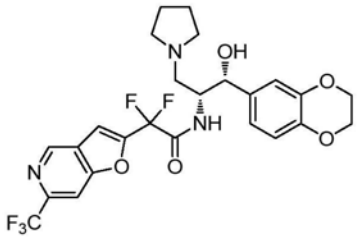
[2288]

405		2-(6-氯代苯并[b]噻吩-2-基)-N-((1R,2R)-1-(4-(二氟代甲氧基)苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	B
406		(E)-N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-4-(6-氟萘-2-基)-2-(羟基亚氨基)丁酰胺	A*
407		N-((1R,2R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(4-环丙氧基苯基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺	nt
408		N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(异噁唑烷-2-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺	nt
409		N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(异噁唑烷-2-基)丙烷-2-基)-2-(6-氯代苯并[b]噻吩-2-基)-2-氧代乙酰胺	nt

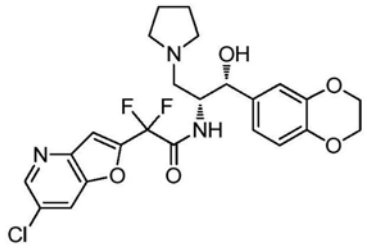
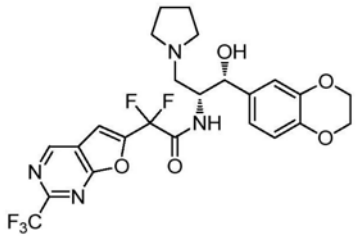
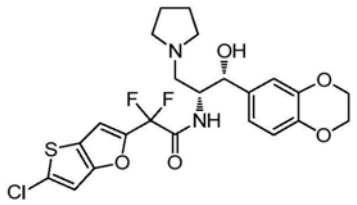
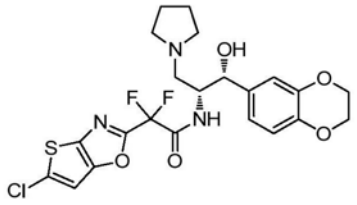
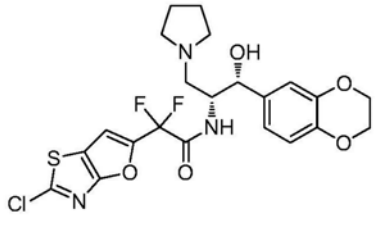
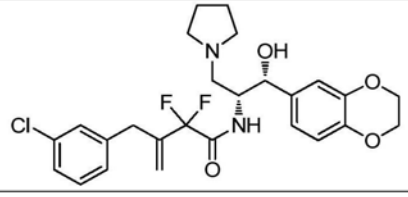
[2289]

410		2-(6-氯代苯并[b]噻吩-2-基)-N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	nt
411		4-(6-氯代萘-2-基)-N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代丁酰胺	nt
412		N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-乙炔基苯基)-2-氧代乙酰胺	nt
413		2-(4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	nt
414		2-(4-(1H-吡唑-1-基)苯基)-N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	nt
415		2-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	nt

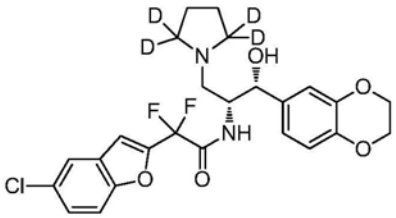
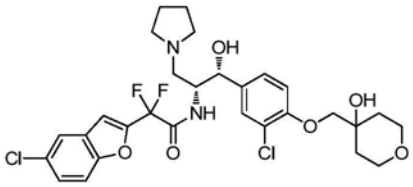
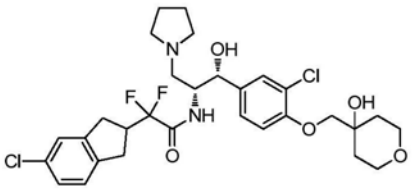
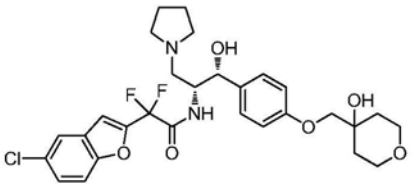
[2290]

416		2-(5'-氯代-[2,2'-联嘧吩]-5-基)-N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基-3-氟代苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	nt
417		N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(2',4'-二氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺	nt
418		2-(3-氯代吡咯并[1,2-*b*]哒嗪-6-基)-*N*-((1*R*,2*R*)-1-(2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	nt
419		2-(7-氯代咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-*N*-((1*R*,2*R*)-1-(2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	nt
420		*N*-((1*R*,2*R*)-1-(2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-2-(6-(三氟甲基)呋喃并[3,2-*c*]吡啶-2-基)乙酰胺	nt

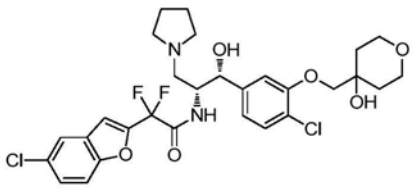
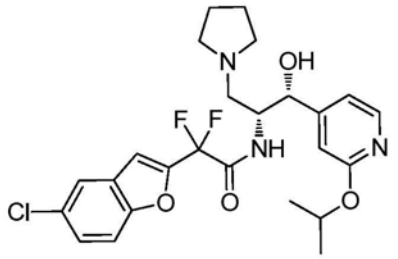
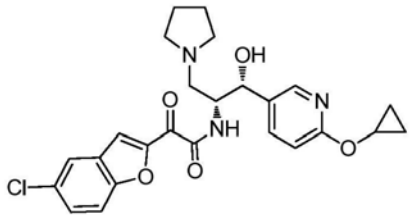
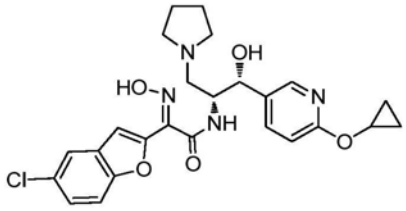
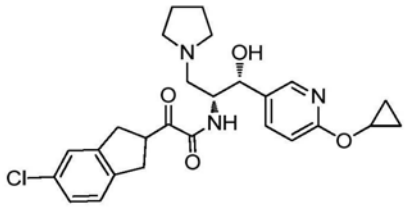
[2291]

421		2-(6-氯代呋喃并[3,2-*b*]吡啶-2-基)-*N*-((1*R*,2*R*)-1-(2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	nt
422		*N*-((1*R*,2*R*)-1-(2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-2-(2-(三氟甲基)呋喃并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)乙酰胺	nt
423		2-(5-氯代噻吩并[3,2-*b*]呋喃-2-基)-*N*-((1*R*,2*R*)-1-(2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	nt
424		2-(5-氯代噻吩并[2,3-*d*]噁唑-2-基)-*N*-((1*R*,2*R*)-1-(2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	nt
425		2-(2-氯代呋喃并[2,3-*d*]噻唑-5-基)-*N*-((1*R*,2*R*)-1-(2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	nt
426		3-(3-氯代苯甲酰基)-*N*-((1*R*,2*R*)-1-(2,3-二氢苯并	nt

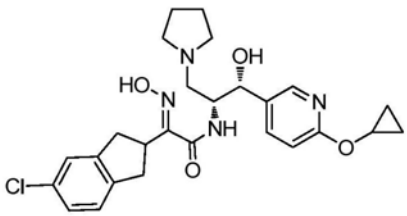
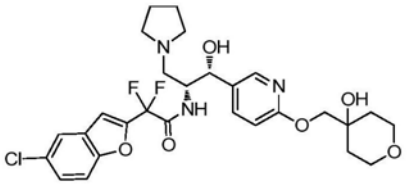
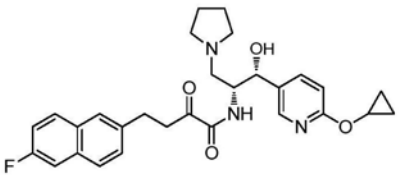
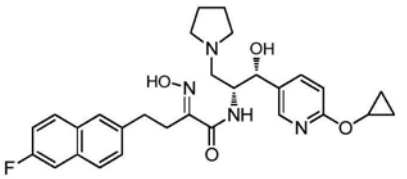
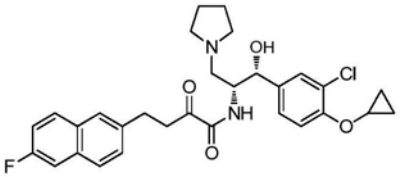
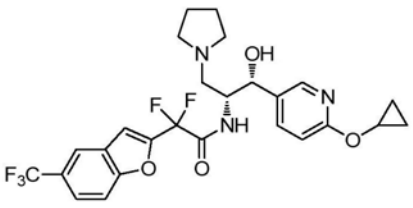
[2292]

		[*b*][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代丁-3-烯酰胺	
427		2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-*N*-((1*R*,2*R*)-1-(2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(2,2,5,5-四氘吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	nt
428		*N*-((1*R*,2*R*)-1-(3-氯代-4-((4-羟基四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲氧基)苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	nt
429		2-(5-氯代-2,3-二氢-1*H*-茚-2-基)-*N*-((1*R*,2*R*)-1-(3-氯代-4-((4-羟基四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲氧基)苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	nt
430		2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2,2-二氟代-*N*-((1*R*,2*R*)-1-羟基-1-(4-((4-羟基四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲氧基)苯基)-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)乙酰胺	nt

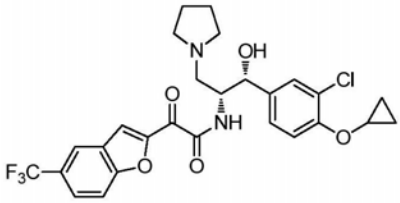
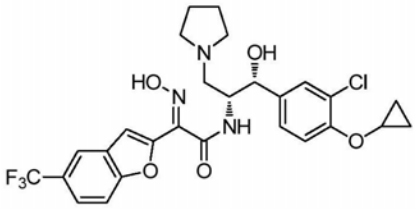
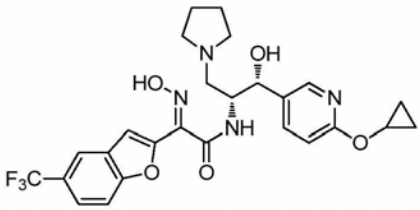
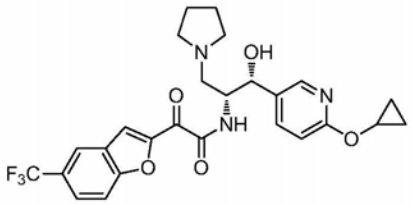
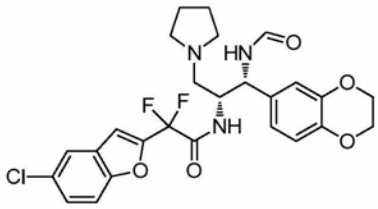
[2293]

431		*N*-((1*R*,2*R*)-1-(4-氯代-3-((4-羟基四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲氧基)苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	nt
432		2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2,2-二氟代-*N*-((1*R*,2*R*)-1-羟基-1-(2-异丙氧基吡啶-4-基)-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)乙酰胺	nt
433		2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-*N*-((1*R*,2*R*)-1-(6-环丙氧基吡啶-3-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	nt
434		(*E*)-2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-*N*-((1*R*,2*R*)-1-(6-环丙氧基吡啶-3-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺	nt
435		2-(5-氯代-2,3-二氢-1*H*-茚-2-基)-*N*-((1*R*,2*R*)-1-(6-环丙氧基吡啶-3-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	nt

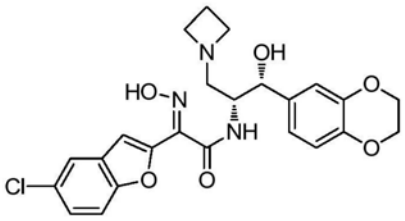
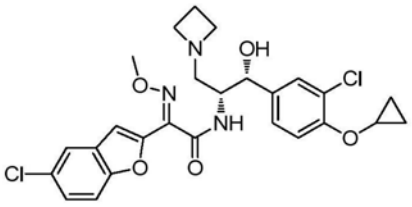
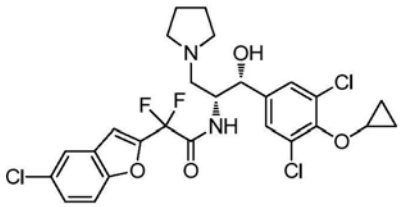
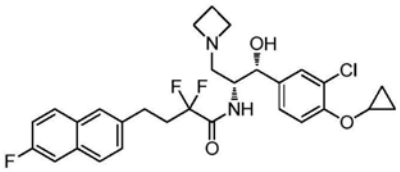
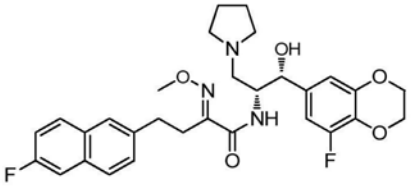
[2294]

436		(*E*)-2-(5-氯代-2,3-二氢-1*H*-茚-2-基)-*N*-((1*R*,2*R*)-1-(6-环丙氧基吡啶-3-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺	nt
437		2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2,2-二氟代-*N*-((1*R*,2*R*)-1-羟基-1-(6-((4-羟基四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-基)-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)乙酰胺	nt
438		*N*-((1*R*,2*R*)-1-(6-环丙氧基吡啶-3-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-4-(6-氟萘-2-基)-2-氧代丁酰胺	nt
439		(*E*)-*N*-((1*R*,2*R*)-1-(6-环丙氧基吡啶-3-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-4-(6-氟萘-2-基)-2-(羟基亚氨基)丁酰胺	nt
440		*N*-((1*R*,2*R*)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-4-(6-氟萘-2-基)-2-氧代丁酰胺	nt
442		*N*-((1*R*,2*R*)-1-(6-环丙氧基吡啶-3-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-2-(5-(三氟甲基)苯并	nt

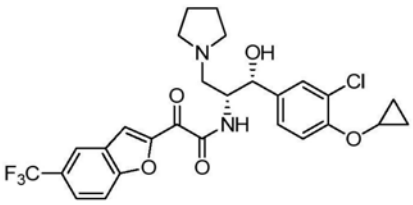
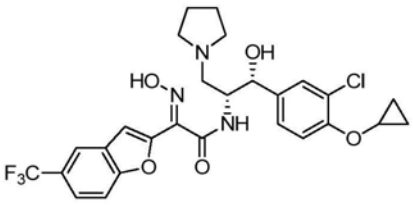
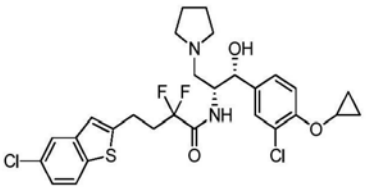
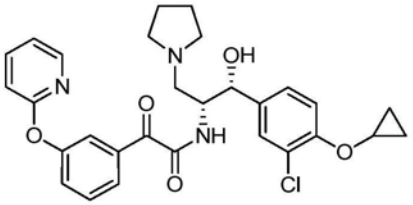
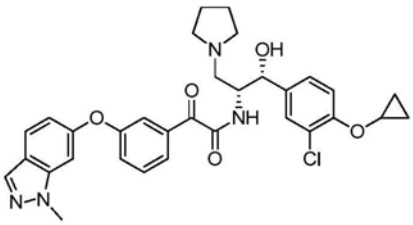
[2295]

		呋喃-2-基)乙酰胺	
443		*N*-((1*R*,2*R*)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代-2-(5-(三氟甲基)苯并呋喃-2-基)乙酰胺	nt
444		(*E*)-*N*-((1*R*,2*R*)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(羟基亚氨基)-2-(5-(三氟甲基)苯并呋喃-2-基)乙酰胺	nt
445		(*E*)-*N*-((1*R*,2*R*)-1-(6-环丙氧基吡啶-3-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(羟基亚氨基)-2-(5-(三氟甲基)苯并呋喃-2-基)乙酰胺	nt
446		*N*-((1*R*,2*R*)-1-(6-环丙氧基吡啶-3-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代-2-(5-(三氟甲基)苯并呋喃-2-基)乙酰胺	nt
447		2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-*N*-((1*R*,2*R*)-1-(2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二噁英-6-基)-1-甲酰胺基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	nt

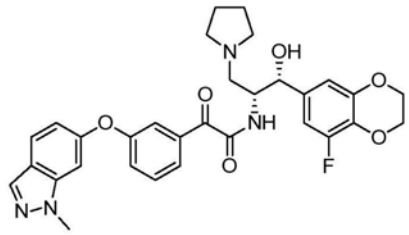
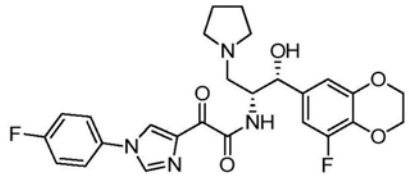
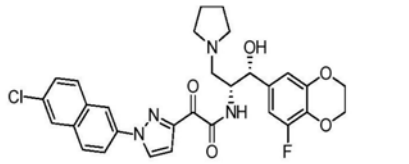
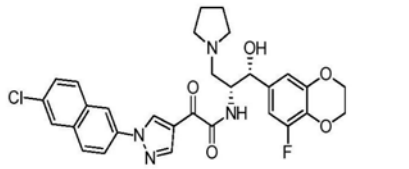
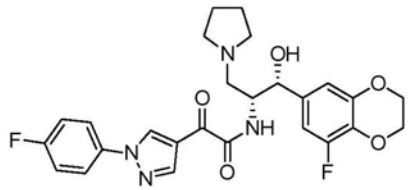
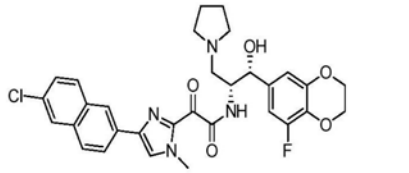
[2296]

448		(*E*)-*N*-((1*R*,2*R*)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2-(羟基亚氨基)乙酰胺	nt
449		(*E*)-*N*-((1*R*,2*R*)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基丙烷-2-基)-2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-2-(甲氧基亚氨基)乙酰胺	nt
450		2-(5-氯代苯并呋喃-2-基)-*N*-((1*R*,2*R*)-1-(3,5-二氯-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟乙酰胺	nt
451		*N*-((1*R*,2*R*)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基丙烷-2-基)-2,2-二氟代-4-(6-氟萘-2-基)丁酰胺	nt
452		(*E*)-*N*-((1*R*,2*R*)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-4-(6-氟萘-2-基)-2-(甲氧基亚氨基)丁酰胺	nt

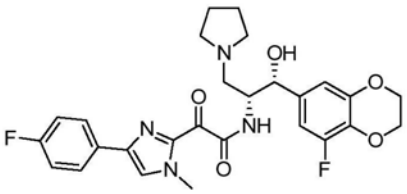
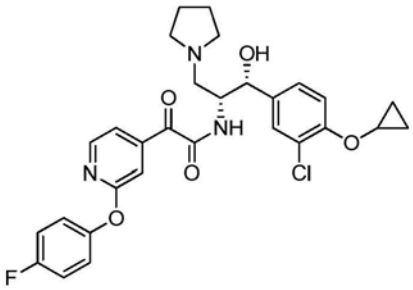
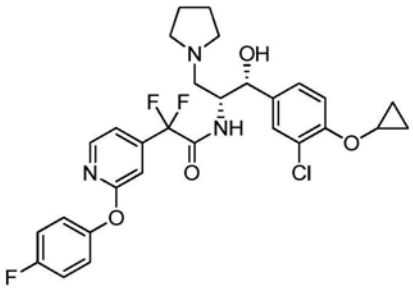
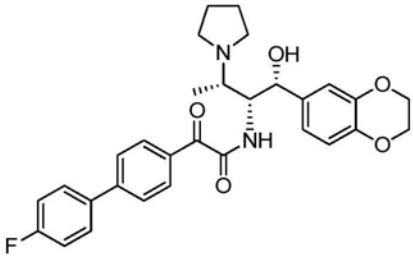
[2297]

453		N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代-2-(5-(三氟甲基)苯并呋喃-2-基)乙酰胺	nt
454		(E)-N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(羟基亚氨基)-2-(5-(三氟甲基)苯并呋喃-2-基)乙酰胺	nt
455		N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-4-(5-氯代苯并[b]噻吩-2-基)-2,2-二氟代丁酰胺	nt
456		N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代-2-(3-(吡啶-2-基氧基)苯基)乙酰胺	nt
457		N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(3-((1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)苯基)-2-氧代乙酰胺	nt

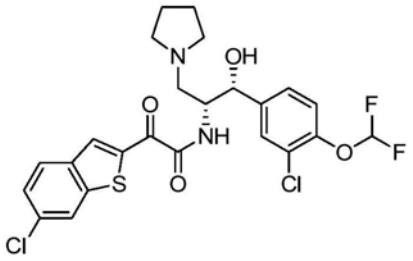
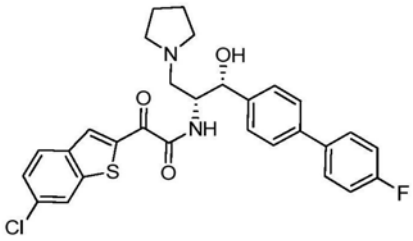
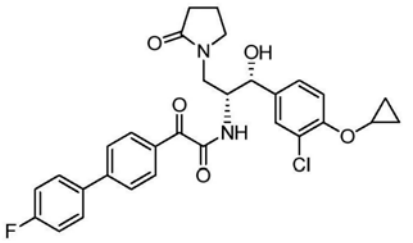
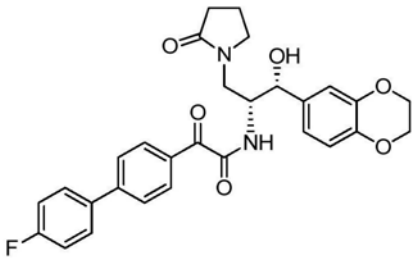
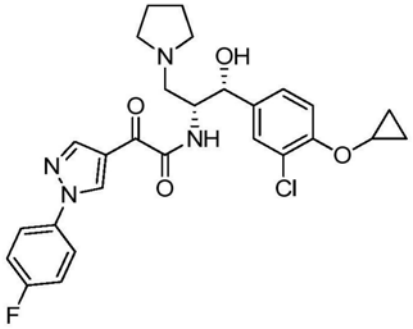
[2298]

458		N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(3-((1-甲基-1H-吲唑-6-基)氧基)苯基)-2-氧代乙酰胺	nt
459		N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(1-(4-氟代苯基)-1H-咪唑并l-4-基)-2-氧代乙酰胺	nt
460		2-(1-(6-氯代萘-2-基)-1H-吡唑-3-基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	nt
461		2-(1-(6-氯代萘-2-基)-1H-吡唑-4-基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	nt
462		N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(1-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-氧代乙酰胺	nt
463		2-(4-(6-氯代萘-2-基)-1-甲基-1H-咪唑并 l-2-基)-N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-	nt

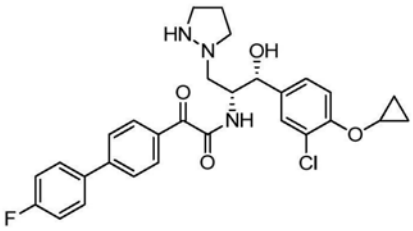
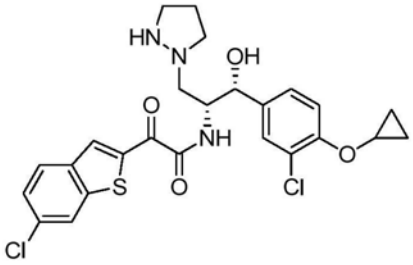
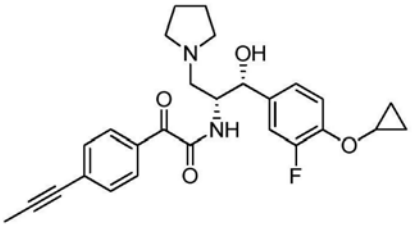
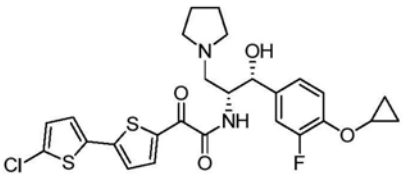
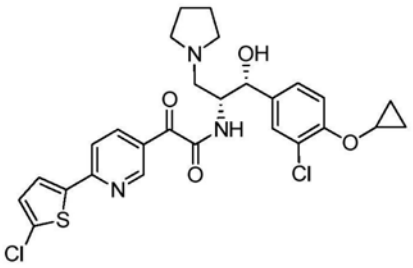
[2299]

		二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	
464		N-((1R,2R)-1-(8-氟代-2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4-(4-氟代苯基)-1-甲基-1H-咪唑并 l-2-基)-2-氧代乙酰胺	nt
465		N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(2-(4-氟代苯氧基)吡啶-4-基)-2-氧代乙酰胺	nt
466		N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2,2-二氟代-2-(2-(4-氟代苯氧基)吡啶-4-基)乙酰胺	nt
467		N-((1R,2R,3S)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丁烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺	nt

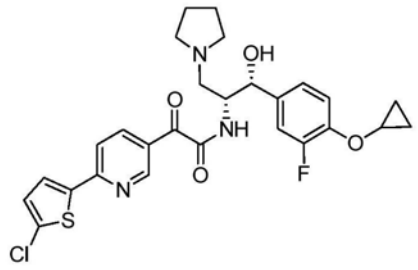
[2300]

468		N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-(二氟代甲氧基)苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(6-氯代苯并[b]噻吩-2-基)-2-氧代乙酰胺	nt
469		2-(6-氯代苯并[b]噻吩-2-基)-N-((1R,2R)-1-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	nt
470		N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺	nt
471		N-((1R,2R)-1-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)-1-羟基-3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺	nt
472		N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(1-(4-氟代苯基)-1H-吡唑-4-基)-2-氧代乙酰胺	nt

[2301]

473		N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡唑烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(4'-氟代-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-氧代乙酰胺	nt
474		N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡唑烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(6-氯代苯并[b]噻吩-2-基)-2-氧代乙酰胺	nt
475		N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基-3-氟代苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代-2-(4-(丙-1-炔-1-基)苯基)乙酰胺	nt
476		2-(5'-氯代-[2,2'-联噻吩]-5-基)-N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基-3-氟代苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	nt
477		N-((1R,2R)-1-(3-氯代-4-环丙氧基苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-(6-(5-氯代噻吩-2-基)吡啶-3-基)-2-氧代乙酰胺	nt

[2302]

478		2-(6-(5-氯代噻吩-2-基)吡啶-3-基)-N-((1R,2R)-1-(4-环丙氧基-3-氟代苯基)-1-羟基-3-(吡咯烷-1-基)丙烷-2-基)-2-氧代乙酰胺	nt

[2303] 桑德霍夫疾病小鼠模型

[2304] 桑德霍夫疾病的鼠模型是HEXB基因的敲除(KO),该基因和在人类体内一样,编码小鼠体内的β-氨基己糖苷酶。这种KO小鼠显示的表型与人类体内所见的非常类似,但是相比于人类,年龄较大。在～3月龄,该动物患有震颤并且四肢张力增加,后腿的情况更糟。这些表现逐渐变得更严重,直到4-5个月龄,那时该动物垂死且体重迅速减轻。运动表型已经通过活动监视器、过杆和倒转网屏测试定量(Jayakumar M等人Blood 2001,97,327-329;Cachon-Gonzalez等人PNAS 2006,103(27),1037-10378)。从组织学上讲,小鼠神经元似乎因溶酶体贮积材料鼓起,并且出现神经炎症的迹象。从生物化学上讲,β-不存在任何水平的氨基己糖苷酶,以及神经节苷脂GM2、GA2以及唾液酸的积聚可以得以证明(Cachon-Gonzalez等人2006;Arthur等人Neurochem Res 2013,DOI 10.1007/s11064-013-0992-5)。

[2305] 为了评价不同BioMarin底物减少化合物在桑德霍夫疾病中的潜在功效,使纯合雄性小鼠与杂合雌性交配。从3日龄开始,通过用相同的检品(或对照品)每日IP或SC注射处理一窝所有的幼崽(大约50%的KO和50%的het)达14天。基于待测化合物的药物动力学/药效学性质确定选定的给药途径。在给药期间结束时,通过鼻锥(4%诱导以及1.5%维持),使用异氟烷对幼仔进行深度麻醉,通过心脏穿刺法采集血液,然后对小鼠实施安乐死。收集大脑和肝脏并快速冷冻。将这些组织用于实验性端点(大脑中的GM2和唾液酸,肝脏中的GA2和唾液酸)的分析。收集另外的组织样本(尾尖或脚趾)并快速冷冻,然后送去进行基因分型。

[2306] 如果发现对实验性端点有显着影响的测试化合物,则进行附加实验,观察相对于溶媒处理的小鼠,对活动、倒转网屏和过杆测试,以及平均存活时间的影响。

[2307] 多囊肾病小鼠模型

[2308] 从26-64日龄开始,在食物(标准食物)中向jck小鼠随意施用本发明的化合物。对照jck小鼠从26-64日龄开始控制饮食。63日龄时,该动物被转移至代谢笼中进行24小时尿液收集。在64日龄时,处死动物,称重,以及通过心脏穿刺收集血液进行血清分离。将肾脏分离,等分并称重并将每个肾的一半固定在含于PBS的4%低聚甲醛中过夜,进行石蜡包埋以及苏木精和曙红染色。将肾脏重量与体重比率用于确定该化合物的活性。通过对来自处理过的动物和对照动物的肾脏的组织切片中的囊性面积的百分比进行定量并乘以肾脏重量/体重比率来测量囊肿体积。通过测量来自处死动物的血清样本中的血液尿素氮(BUN)水平来评估肾功能。未处理的对照组中BUN水平升高而处理过的动物表现出BUN水平的显著减少。

[2309] 本文所述的化合物、方法和组合物的其他目的、特征和优点将根据以下说明而变得显而易见。然而,应当理解的是,说明和具体的实施例,尽管指明了具体的实施方式,仅通

过举例说明的方式给出，因为在本说明书的精神和范围内的各种变化和修改将根据本详细说明而变得显而易见。

[2310] 本文引用的所有出版物，包括专利、专利申请和公布的专利申请为了所有目的通过引用被并入本文。