



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118974049 A

(43) 申请公布日 2024. 11. 15

(21) 申请号 202380028014.1

(22) 申请日 2023.03.31

(66) 本国优先权数据

PCT/CN2022/084377 2022.03.31 CN

PCT/CN2022/118935 2022.09.15 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.09.14

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2023/085320 2023.03.31

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/186060 EN 2023.10.05

(71) 申请人 益方生物科技(上海)股份有限公司

地址 201203 上海市浦东新区张衡路1000
弄63号楼

申请人 益方生物有限责任公司

(72) 发明人 郁有农 黄贤海 罗永 牛浩涛

杨红 翁吉芳 王耀林 代星

(74) 专利代理机构 北京金信知识产权代理有限公司 11225

专利代理师 张皓 严彩霞

(51) Int.Cl.

C07D 471/14 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

A61P 31/20 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

权利要求书15页 说明书236页 附图1页

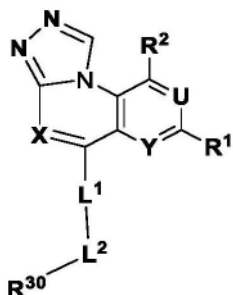
(54) 发明名称

激酶抑制剂,其制备方法和用途

(57) 摘要

本文提供了新的化合物,例如具有式III-1至III-12结构的化合物,或其药学上可接受的盐。本文还提供了制备所述化合物的方法和使用所述化合物的方法,例如用于抑制细胞中的DGK和/或用于治疗如癌症或病毒感染等的各种疾病。

1. III-2的化合物,或其药学上可接受的盐:



式 III-2

其中:

R^1 是氢、卤素(例如F、Cl或Br)、CN、OH、 NH_2 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 R^A 、 OR^A 、 $NH(R^A)$ 、 $N(R^A)_2$ 、 $COOR^A$ 、 $CONH(R^A)$ 、 $CON(R^A)_2$ 、 SR^A 、 SOR^A 、 SO_2R^A 或 $P(O)(R^A)_2$,其中, R^A 每次出现时独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基,任选取代的 C_{2-4} 烯基,任选取代的 C_{2-4} 炔基,任选取代的 C_{3-6} 环烷基,任选取代的具有1-4个独立选自O、S和N的环杂原子的5或6元杂芳基,或任选取代的4-7元杂环基;

R^2 是氢、卤素(例如F、Cl或Br)、CN、OH、 NH_2 、 R^B 、 OR^B 、 $NH(R^B)$ 或 $N(R^B)_2$,其中, R^B 每次出现时独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基,任选取代的 C_{2-4} 烯基,任选取代的 C_{2-4} 炔基,任选取代的 C_{3-6} 环烷基,或任选取代的4-7元杂环基;

X为N或 CR^5 ,其中 R^5 为氢、卤素、CN、 $CONH_2$ 、 $COOH$ 、 $CONH(R^C)$ 、 $CON(R^C)_2$ 、 OR^C 、或 $COOR^C$,其中 R^C 每次出现时独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基;

U为N或 CR^6 ,其中 R^6 为氢、卤素(例如,F、Cl或Br)、CN、OH、 NH_2 、 R^D 、 OR^D 、 $NH(R^D)$ 、 $N(R^D)_2$ 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 $COOR^D$ 、 $CONH(R^D)$ 、 $CON(R^D)_2$ 、 SR^D 、 SOR^D 、 SO_2R^D 或 $P(O)(R^D)_2$,其中 R^D 每次出现时独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{2-4} 烯基、任选取代的 C_{2-4} 炔基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基、任选取代的具有1-4个独立选自O、S和N的环杂原子的5或6元杂芳基,或任选取代的4-7元杂环基;

Y为N或 CR^7 ,其中 R^7 为氢、F、Cl、CN、任选取代的 C_{1-4} 烷基、或任选取代的 C_{1-4} 杂烷基;

L^1 为具有一个或多个环和1-4个各自独立地选自O、N或S的环杂原子的任选取代的4-12元亚杂环烷基,或 $-N(R^E)-$,其中 R^E 为任选取代的 C_{1-4} 烷基或任选取代的3-7元环;

L^2 为不存在、O、NH、 $-N(R^{E2})-$ 、C(O)、 SO_2 、任选取代的 C_{1-4} 亚烷基、任选取代的 C_{2-4} 亚烯基、任选取代的 C_{1-4} 亚炔基、任选取代的 C_{1-4} 杂亚烷基、或任选取代的3-7元环,其中 R^{E2} 为任选取代的 C_{1-4} 烷基或任选取代的3-7元环;

R^{30} 为氢、任选取代的苯基、任选取代5或6元杂芳基、或任选取代的具有两个或更多个环的8-12元环。

2. 根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中Y为N。

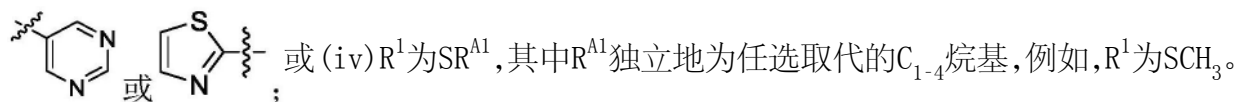
3. 根据权利要求1-2任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中U为 CR^6 。

4. 根据权利要求3所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^6 为氢。

5. 根据权利要求1-4任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^1 为CN。

6. 根据权利要求1-4任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中(i) R^1 为卤素,例如F或Cl; (ii) R^1 为 , (iii) R^1 为任选取代的具有1-4个独立选自O、S和N的环杂原

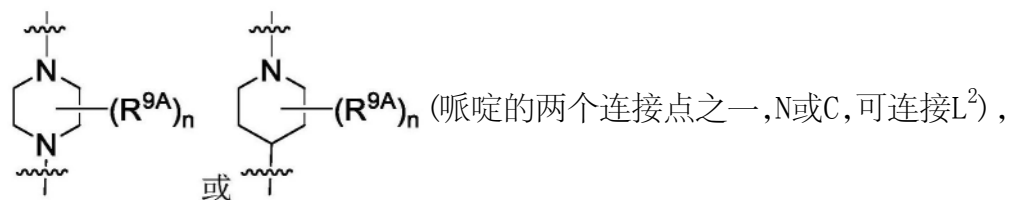
子的5或6元杂芳基,例如任选取代的嘧啶基或任选取代的噻唑基,例如, R^1 为



7. 根据权利要求1-6任意一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R^2 为氢。

8. 根据权利要求1-7任意一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中X为N。

9. 根据权利要求1-8任意一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 L^1 为



其中:

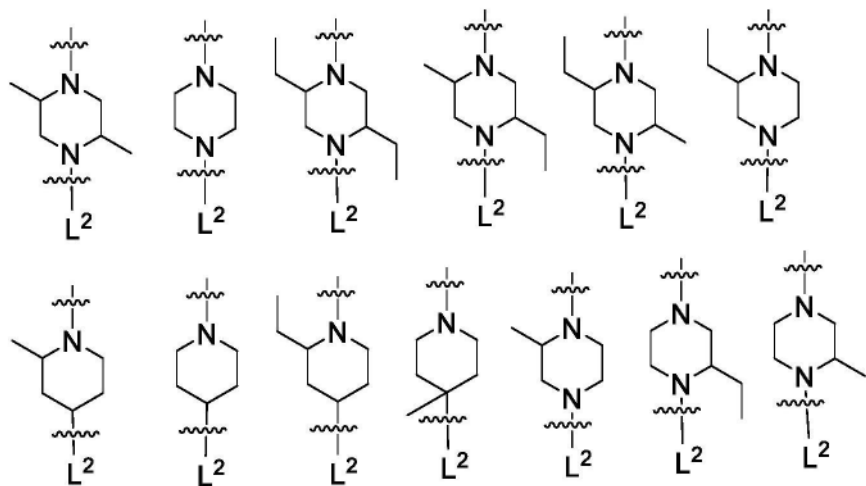
n 是0, 1, 2, 3或4, 以及

(1) R^{9A} 每次出现时独立地为 R^N 、 $COOR^N$ 、 COR^N 、 $CONH(R^N)$ 或 $CON(R^N)_2$, 其中, R^N 每次出现时独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基, 任选取代的 C_{2-4} 烯基, 任选取代的 C_{2-4} 炔基, 任选取代的 C_{3-6} 环烷基、任选取代的苯基、或任选取代的5或6元杂芳基; 或

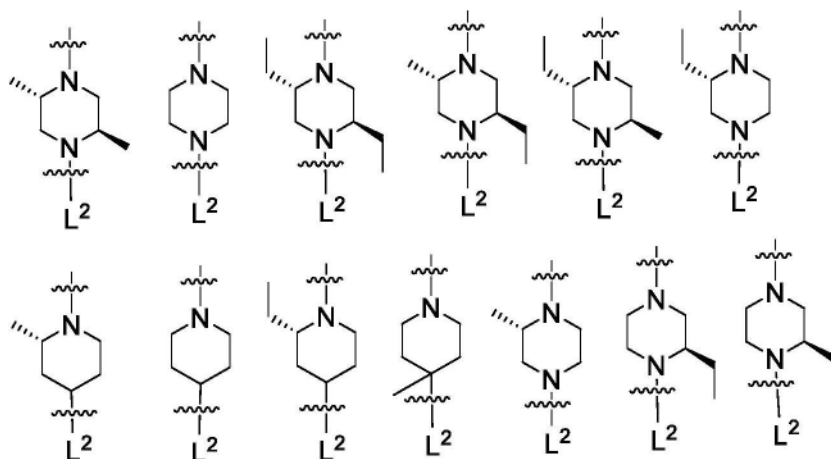
(2) R^{9A} 的两个实例可以连接以形成双键或3-5元环和 R^{9A} 的任何剩余的实例如(1)中定义。

10. 根据权利要求9所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R^{9A} 每次出现时独立地为 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、氟取代的 C_{1-3} 烷基(例如, CF_2H)、环丙基、环丁基、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 $CH_2OCH_2CH_3$ 、 CH_2NH_2 、 CH_2N_3 或 $CH_2NHC(O)OCH_3$ 。

11. 根据权利要求1-8任意一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 L^1 选自以下各项(底部连接点N或C连接 L^2):

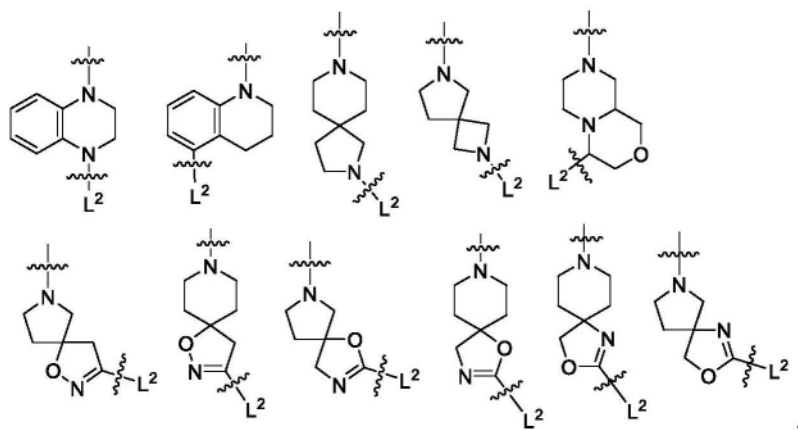


12. 根据权利要求1-8任意一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 L^1 选自以下各项(底部连接点N或C连接 L^2):



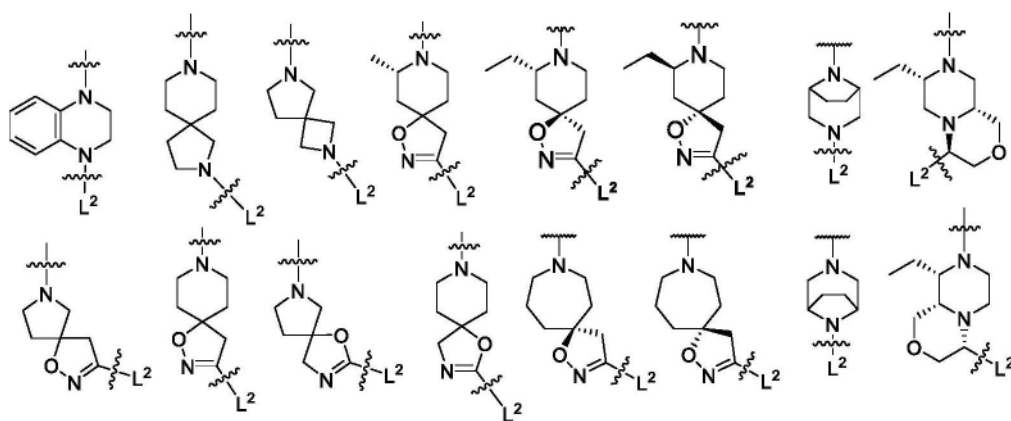
13. 根据权利要求1-8任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 L^1 是具有两个或更多个环和1-4个各自独立地选自O、N或S的环杂原子的任选取代的7-12元亚杂环基,当取代时,取代基可以连接到两个或更多个环中的任意一个或多个上。

14. 根据权利要求1-8任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 L^1 选自以下双环亚杂环基(底部连接点N或C连接 L^2):



其中,在各个双环亚杂环基中,两个环中的每一个都可以任选地由1-3个 R^{10} 取代,其中 R^{10} 每次出现时独立地为卤素、OH、 NH_2 、氧代(如适用)、 R^J 、 OR^J 、CN、 $NH(R^J)$ 或 $N(R^J)_2$,其中, R^J 每次出现时独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基,任选取代的 C_{2-4} 烯基,任选取代的 C_{2-4} 炔基,或任选取代的3-4元环。

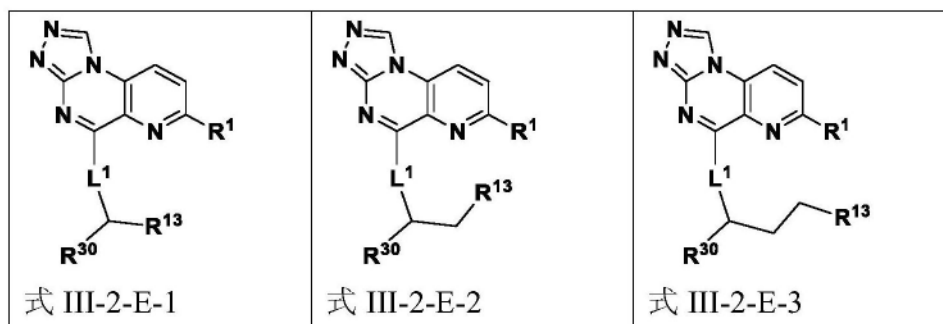
15. 根据权利要求1-8任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 L^1 选自以下双环亚杂环基(底部连接点N或C连接 L^2):



16. 根据权利要求1-15任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 L^2 不存在。

17. 根据权利要求1-15任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 L^2 是任选取代的 C_{1-4} 亚烷基。

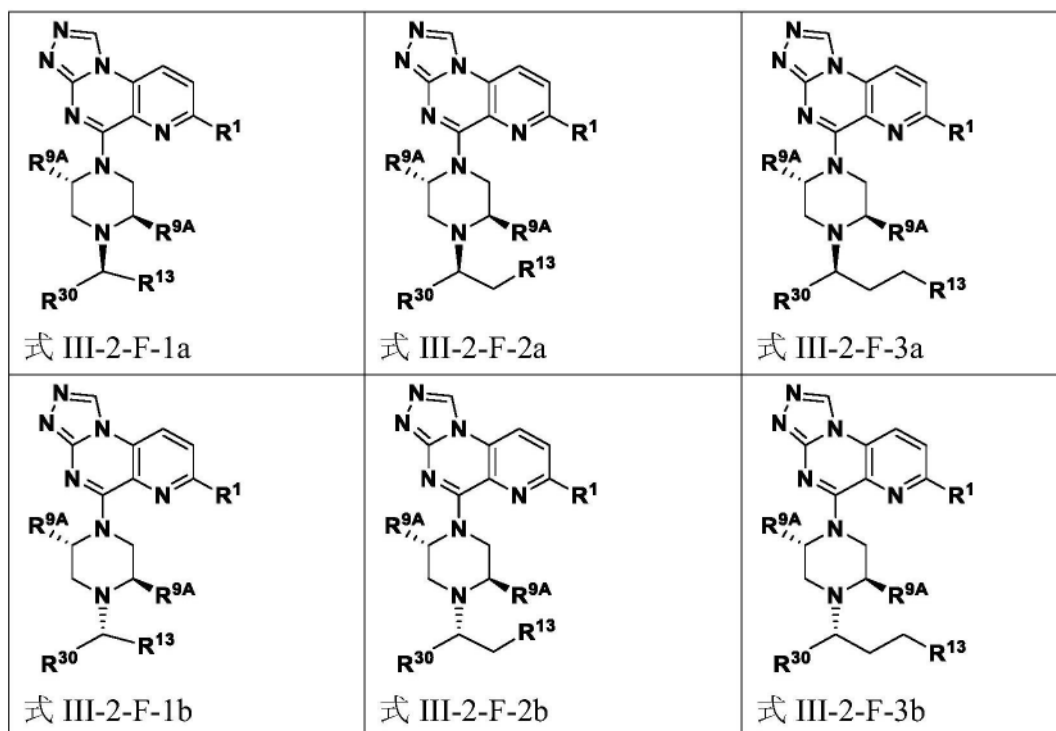
18. 根据权利要求1-15任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其特征在于,具有根据式III-2-E-1、III-2-E-2或III-2-E-3的结构:



其中:

R^{13} 选自氢、卤素(例如,F、Cl或Br)、CN、OH、 NH_2 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 SO_2NH_2 、 COR^K 、 $COOR^K$ 、 $CONH(R^K)$ 、 $CON(R^K)_2$ 、 SO_2R^K 、 $SO_2NH(R^K)$ 、 $SO_2N(R^K)_2$ 、 R^K 、 OR^K 、 $NH(R^K)$ 、 $N(R^K)_2$ 、 SR^K 、 SOR^K 、 SO_2R^K 或 $P(O)(R^K)_2$,其中, R^K 每次出现时独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基,任选取代的 C_{2-4} 烯基,任选取代的 C_{2-4} 炔基,任选取代的 C_{1-4} 杂烷基,任选取代的 C_{3-6} 环烷基,任选取代的苯基,任选取代的具有1-4个独立选自O、S和N的环杂原子的5或6元杂芳基,或任选取代的4-7元杂环基,其中,当取代时,任选取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 杂烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、5或6元杂芳基,或4-7元杂环基被1-3个独立选自如下的取代基取代:卤素(优选F或Cl)、OH、CN、任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷基、任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 杂烷基,以及任选地由F和/或甲基取代的3-4元环(包括环丙基、环丁基、氧杂环丁基、氮杂环丁基等)。

19. 根据权利要求18所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其特征在于,具有根据式III-2-F-1a、III-2-F-1b、III-2-F-2a、III-2-F-2b、III-2-F-3a或III-2-F-3b的结构:



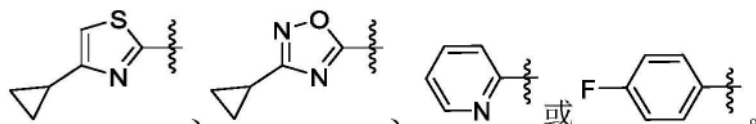
其中:

R^{9A} 每次出现时独立地为 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、氟取代的 C_{1-3} 烷基(例如, CF_2H)、环丙基、环丁基、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 $CH_2OCH_2CH_3$ 、 CH_2NH_2 、 CH_2N_3 或 $CH_2NHC(O)OCH_3$,优选地 R^{9A} 每次出现时独立地为 CH_3 、 CH_2CH_3 或 $CH_2CH_2CH_3$,更优选地, R^{9A} 在每次出现时是 CH_2CH_3 。

20. 根据权利要求18或19所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{13} 为氢。

21. 根据权利要求18或19所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{13} 是 C_{1-4} 烷基,例如甲基、异丙基等。

22. 根据权利要求18或19所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{13} 为 CN 、 OH 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、任选取代的苯基,或任选取代的具有1-3个独立选自 N 、 O 和 S 的环杂原子的5或6元杂芳基,其中,当取代时,任选取代的苯基或者5或6元杂芳基被1-3个取代基取代,所述取代基独立选自卤素(优选 F 或 Cl)、 OH 、 CN 、任选地由1-3个 F 取代的 C_{1-4} 烷基,任选地由1-3个 F 取代的 C_{1-4} 杂烷基,以及任选地由 F 和/或甲基取代的3-4元环(包括环丙基、环丁基、氧杂环丁基、氮杂环丁基等),例如 R^{13} 为 OH 、甲氧基、环丙基、苯基、

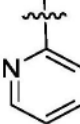
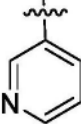
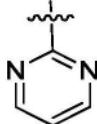


23. 根据权利要求1-22任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{30} 为任选取代的苯基,例如由1-3(例如,1或2)个 R^{22} 取代的苯基,其中, R^{22} 每次出现时独立地为卤素(例如, F 、 Cl 或 Br)、 CN 、 OH 、 NH_2 、 R^M 、 OR^M 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 $COOR^M$ 、 $CONH(R^M)$ 、 $CON(R^M)_2$ 、 $NHCO(R^M)$ 、 $N(R^M)CO(R^M)$ 、 SO_2R^M 、 SO_2NH_2 、 $S(O)(NH)R^M$ 、 $S(O)(NR^M)R^M$ 、 $SO_2N(R^M)_2$ 、 $NHSO_2R^M$ 、 $N(R^M)SO_2R^M$ 、 $P(O)(R^M)_2$ 、 $P(O)(OR^M)_2$ 、 $NH(R^M)$ 、 $N(R^M)_2$ 、 SR^M 或 SF_5 ,其中 R^M 每次出现时独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{2-4} 烯基、任选取代的 C_{2-4} 炔基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基、任选取代的苯基,任选取代的具有1-4个独立选自 O 、 S 和 N 的环杂原子的5或6元杂芳基,或任选取代的4-7元杂环

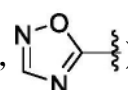
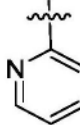
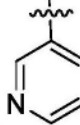
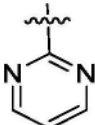
基。

24. 根据权利要求1-22任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{30} 是由1-3 (例如,1或2)个 R^{22} 取代的苯基,其中, R^{22} 每次出现时独立地为卤素(例如,F、Cl或Br)、CN、OH、 R^{M1} 、 OR^{M1} 、 SO_2R^{M1} 、 $P(O)(R^{M1})_2$ 、 SR^{M1} 或 SF_5 ,其中 R^{M1} 每次出现时独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基或任选取代的3-4元环(包括环丙基、环丁基、氧杂环丁基、氮杂环丁基等),其中当取代时,任选取代的 C_{1-4} 烷基或3-4元环由独立选自如下的1-3个取代基取代:卤素(优选F或Cl)、OH、CN、任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷基、任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 杂烷基,以及任选地由F和/或甲基取代的3-4元环(包括环丙基、环丁基、氧杂环丁基、氮杂环丁基等),优选地, R^{22} 每次出现时独立地为F、Cl、Br、 CF_3 、 OCF_3 、 SCF_3 、 SF_5 、OMe、CN、甲基、 CHF_2 、 CF_2CH_3 、环丙基、 CH_3SO_2 和 OCH_2 - (环丙基)。

25. 根据权利要求1-22任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{30} 是由1-3 (例如,1或2)个 R^{22} 取代的苯基,其中 R^{22} 每次出现时独立地为F、Cl、CN、 R^{M2} 、 OR^{M2} 、 SR^{M2} 或 SF_5 ,其中 R^{M2} 每次出现时独立地为任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷基,如 CF_3 。

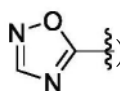
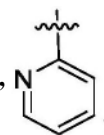
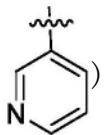
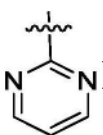
26. 根据权利要求1-22任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{30} 为任选取代的5元或6元杂芳基,例如吡啶基(例如,  或 ) 或嘧啶基(例如, ) ,其

由1-3 (例如,1或2)个 R^{22} 取代,其中, R^{22} 每次出现时独立地为卤素(例如,F、Cl或Br)、CN、OH、 NH_2 、 R^M 、 OR^M 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 $COOR^M$ 、 $CONH(R^M)$ 、 $CON(R^M)_2$ 、 $NHCO(R^M)$ 、 $N(R^M)CO(R^M)$ 、 SO_2R^M 、 SO_2NH_2 、 $S(O)(NH)R^M$ 、 $S(O)(NR^M)R^M$ 、 $SO_2N(R^M)_2$ 、 $NHSO_2R^M$ 、 $N(R^M)SO_2R^M$ 、 $P(O)(R^M)_2$ 、 $P(O)(OR^M)_2$ 、 $NH(R^M)$ 、 $N(R^M)_2$ 、 SR^M 或 SF_5 ,其中 R^M 每次出现时独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{2-4} 烯基、任选取代的 C_{2-4} 炔基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基、任选取代的苯基,具有1-4个独立选自O、S和N的环杂原子的任选取代的5或6元杂芳基,或任选取代的4-7元杂环基。

27. 根据权利要求1-22任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{30} 是5元杂芳基(例如, ) 或吡啶基(例如,  或 ) 或嘧啶基(例如, ) ,其由1-

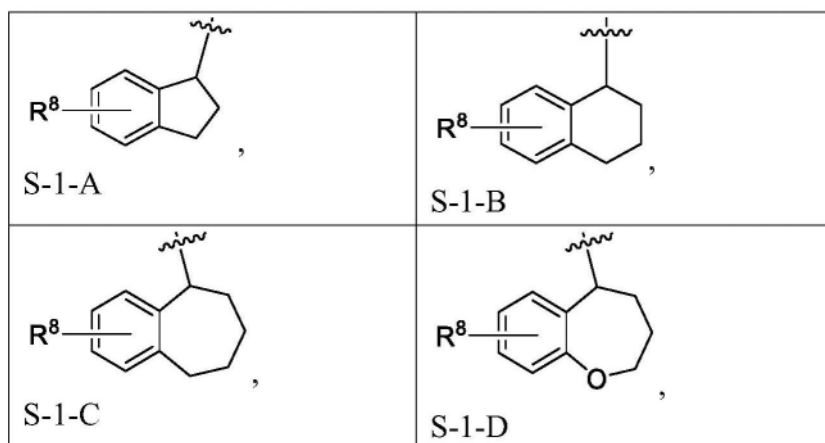
3 (例如,1或2)个 R^{22} 取代,在化合价允许的情况下,其中 R^{22} 每次出现时独立地为卤素(例如,F、Cl或Br)、CN、OH、 R^{M1} 、 OR^{M1} 、 SO_2R^{M1} 、 $P(O)(R^{M1})_2$ 、 SR^{M1} 或 SF_5 ,其中 R^{M1} 每次出现时独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基或任选取代的3-4元环(包括环丙基、环丁基、氧杂环丁基、氮杂环丁基等),其中当取代时,任选取代的 C_{1-4} 烷基或3-4元环由1-3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素(优选F或Cl)、OH、CN、任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷基、任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 杂烷基、以及任选地由F和/或甲基取代的3-4元环(包括环丙基、环丁基、氧杂环丁基、氮杂环丁基等),优选地, R^{22} 每次出现时独立地为F、Cl、Br、 CF_3 、 OCF_3 、 SCF_3 、 SF_5 、OMe、CN、甲基、 CHF_2 、 CF_2CH_3 、环丙基、 CH_3SO_2 和 OCH_2 - (环丙基)。

28. 根据权利要求1-22任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{30} 是5元

杂芳基(例如, ) 或吡啶基(例如,  或 ) 或嘧啶基(例如, ) , 其由1-

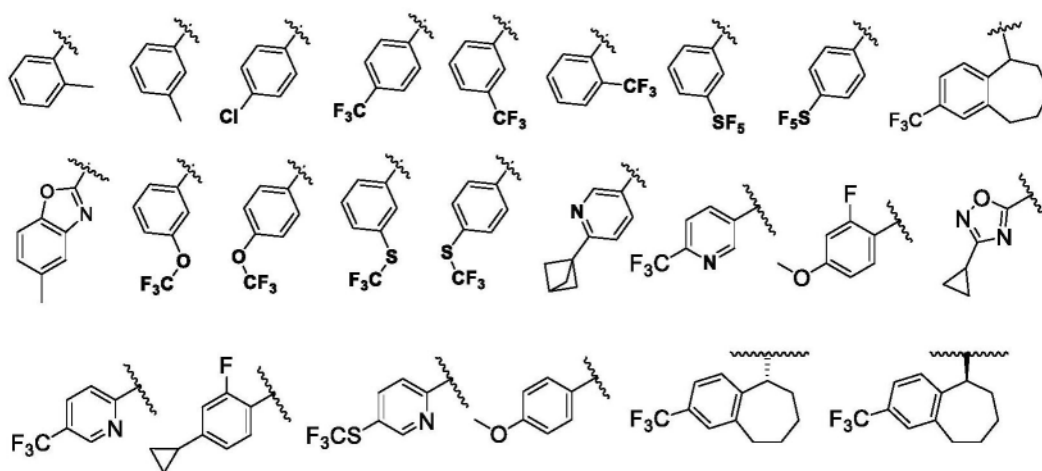
3 (例如, 1或2) 个 R^{22} 取代, 在化合价允许的情况下, 其中 R^{22} 每次出现时独立地为F、Cl、CN、 R^{M2} 、 OR^{M2} 、 SR^{M2} 或 SF_5 , 其中, R^{M2} 每次出现时独立地为任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷基, 例如 CF_3 。

29. 根据权利要求1-22任意一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R^{30} 具有根据S-1-A、S-1-B、S-1-C或S-1-D的结构:

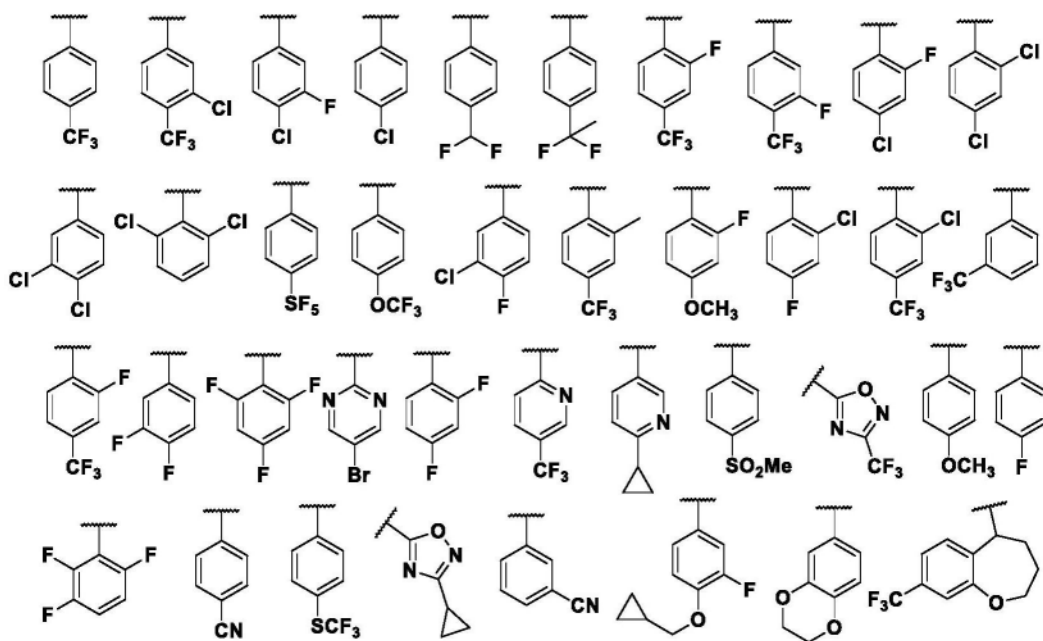


其中 R^8 为任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷基(如 CH_3 、 CF_3 等), 任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷氧基(如 OCH_3 、 OCF_3 等)、 SCF_3 、 SF_5 、环丙基、环丁基、或 。

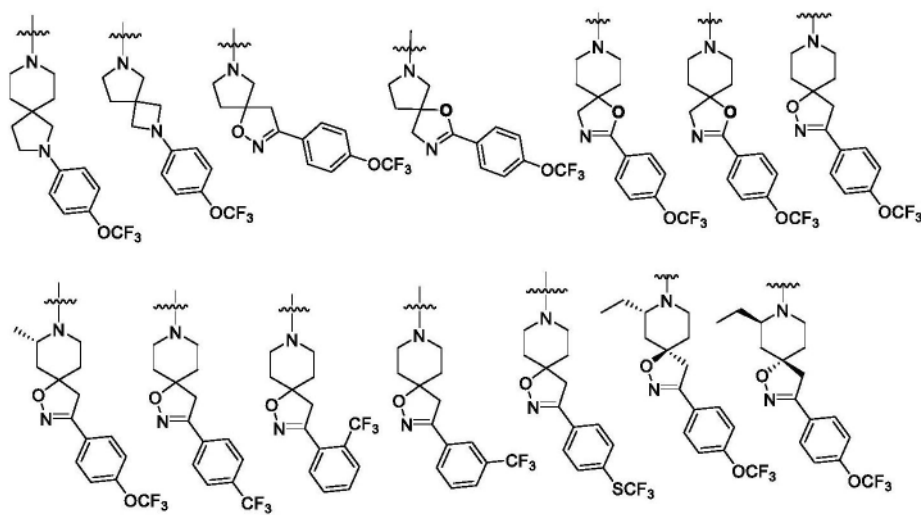
30. 根据权利要求1-22任意一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R^{30} 选自如下选项:



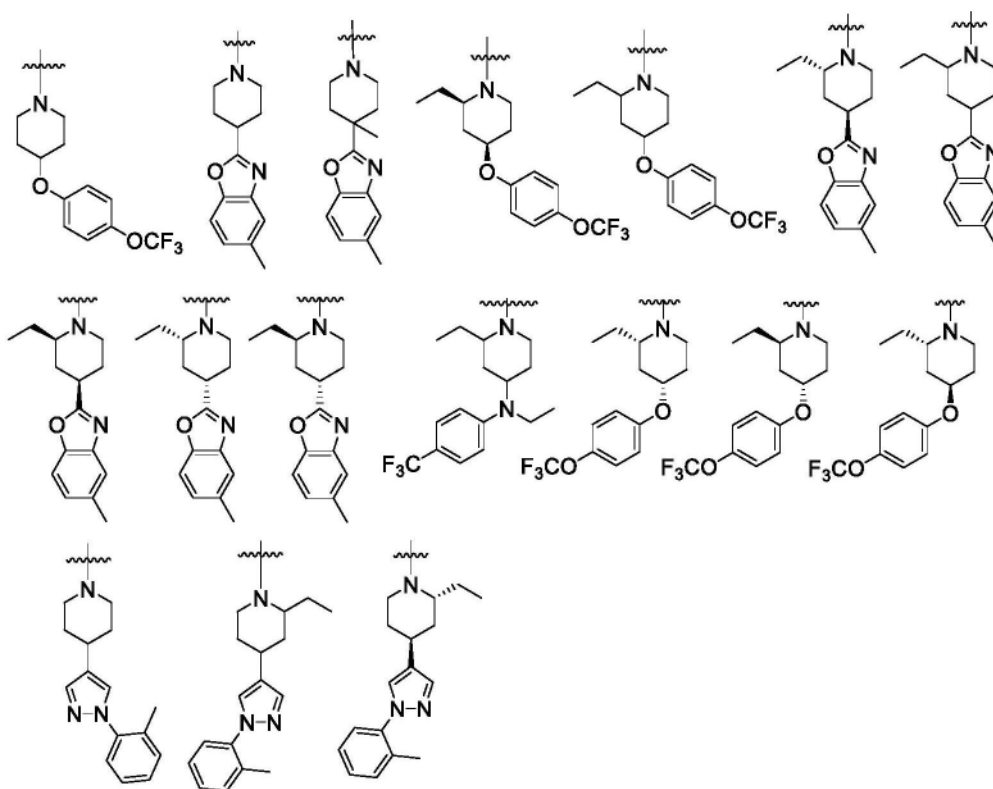
31. 根据权利要求1-22任意一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R^{30} 选自如下选项:



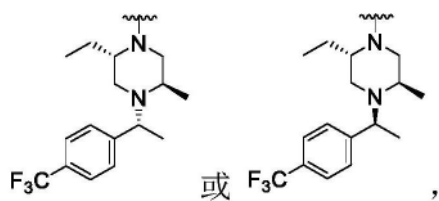
32. 根据权利要求1-8任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 L^1 、 L^2 和 R^{30} 一起(即 $L^1L^2R^{30}$)选自:



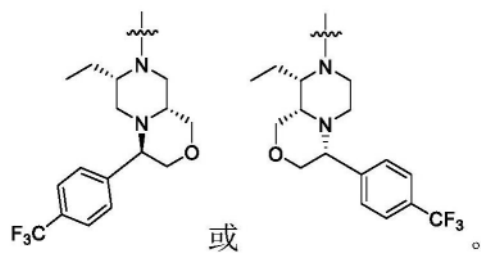
33. 根据权利要求1-8任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 L^1 、 L^2 和 R^{30} 一起选自:



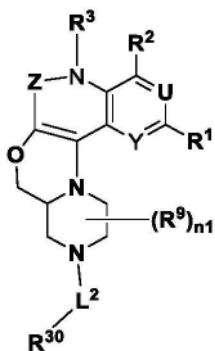
或者, L^1 、 L^2 和 R^{30} 一起 (即 L^1 - L^2 - R^{30}) 选自:



或者, L^1 、 L^2 和 R^{30} 一起 (即 L^1 - L^2 - R^{30}) 选自:



34. 式 III-4 的化合物, 或其药学上可接受的盐,



式 III-4

其中

R^1 为氢、卤素(例如F、Cl或Br)、CN、OH、 NH_2 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 R^A 、 OR^A 、 $NH(R^A)$ 、 $N(R^A)_2$ 、 $COOR^A$ 、 $CONH(R^A)$ 、 $CON(R^A)_2$ 、 SR^A 、 SOR^A 、 SO_2R^A 或 $P(O)(R^A)_2$,其中, R^A 每次出现时独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基,任选取代的 C_{2-4} 烯基,任选取代的 C_{2-4} 炔基,任选取代的 C_{3-6} 环烷基,任选取代的具有1-4个独立选自O、S和N的环杂原子的5或6元杂芳基,或任选取代的4-7元杂环基;

R^2 为氢、卤素(例如F、Cl或Br)、CN、OH、 NH_2 、 R^B 、 OR^B 、 $NH(R^B)$ 或 $N(R^B)_2$,其中, R^B 每次出现时独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基,任选取代的 C_{2-4} 烯基,任选取代的 C_{2-4} 炔基,任选取代的 C_{3-6} 环烷基,或任选取代的4-7元杂环基;

R^3 为氢,任选取代的 C_{1-4} 烷基,或任选取代的3-7元环,如任选取代的 C_{3-6} 环烷基,或任选取代的4-7元杂环基(如饱和4-7元杂环基);

U为N或 CR^6 ,其中 R^6 为氢、卤素(例如,F、Cl或Br)、CN、OH、 NH_2 、 R^D 、 OR^D 、 $NH(R^D)$ 、 $N(R^D)_2$ 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 $COOR^D$ 、 $CONH(R^D)$ 、 $CON(R^D)_2$ 、 SR^D 、 SOR^D 、 SO_2R^D 、或 $P(O)(R^D)_2$,其中 R^D 每次出现时独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{2-4} 烯基、任选取代的 C_{2-4} 炔基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基、任选取代的具有1-4个独立选自O、S和N的环杂原子的5或6元杂芳基,或任选取代的4-7元杂环基;

Y为N或 CR^7 ,其中 R^7 为氢、F、Cl、CN、任选取代的 C_{1-4} 烷基、或任选取代的 C_{1-4} 杂烷基;

Z是C(O)、C(=N-OH)、C(=N-O-(C_{1-4} 烷基))、C(=N-NH $_2$)、C(=N-NH-(C_{1-4} 烷基))、C(=N-N(C_{1-4} 烷基)(C_{1-4} 烷基))、SO、 SO_2 、S(O)(=NH)或S(O)(=N-(C_{1-4} 烷基));

L^2 为不存在、O、NH、-N(R^{E2})-、C(O)、 SO_2 、任选取代的 C_{1-4} 亚烷基、任选取代的 C_{2-4} 亚烯基、任选取代的 C_{1-4} 亚炔基、任选取代的 C_{1-4} 杂亚烷基、或任选取代的3-7元环,其中 R^{E2} 为任选取代的 C_{1-4} 烷基或任选取代的3-7元环;

R^{30} 为氢、任选取代的苯基、任选取代的5或6元杂芳基、或任选取代的具有两个或更多个环的8-12元环;

R^9 每次出现时独立地为 R^N 、 $COOR^N$ 、 COR^N 、 $CONH(R^N)$ 、或 $CON(R^N)_2$,其中 R^N 每次出现时独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基,任选取代的 C_{2-4} 烯基,任选取代的 C_{2-4} 炔基,任选取代的 C_{3-6} 环烷基,任选取代的苯基,或任选取代的5或6元杂芳基;和

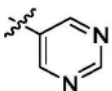
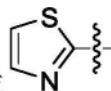
n1是0、1、2或3。

35. 根据权利要求34所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中Y为N。

36. 根据权利要求34-35任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中U为 CR^6 。

37. 根据权利要求36所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^6 为氢。

38. 根据权利要求34-37任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^1 为CN。

39. 根据权利要求34-37任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中(i) R^1 为卤素,例如F或Cl; (ii) R^1 为; (iii) R^1 为任选取代的具有1-4个独立选自O、S和N的环杂原子的5或6元杂芳基,例如任选取代的嘧啶基或任选取代的噻唑基,例如, R^1 为或; 或(iv) R^1 为 SR^{A1} ,其中 R^{A1} 独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基,例如, R^1 为 SCH_3 。

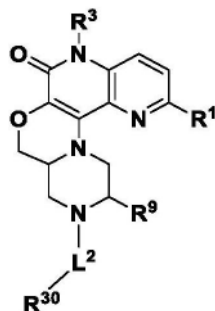
40. 根据权利要求34-39任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^2 为氢。

41. 根据权利要求34-40任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中Z为CO。

42. 根据权利要求34-41任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^3 为氢,任选取代的 C_{1-4} 烷基,如 CH_3 、 CD_3 、乙基、异丙基、 CH_2CHF_2 等,或任选取代的3-4元环,如环丙基或环丁基等,优选地 R^3 为甲基或 CD_3 。

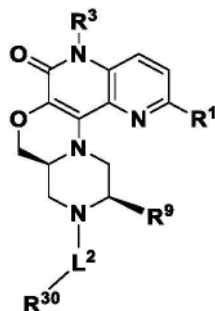
43. 根据权利要求34-42任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 n_1 为0或1。

44. 根据权利要求34-42任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其特征在于,具有根据式III-4-C的结构:



式 III-4-C。

45. 根据权利要求34-42任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中其特征在于,具有根据式III-4-C-4的结构:

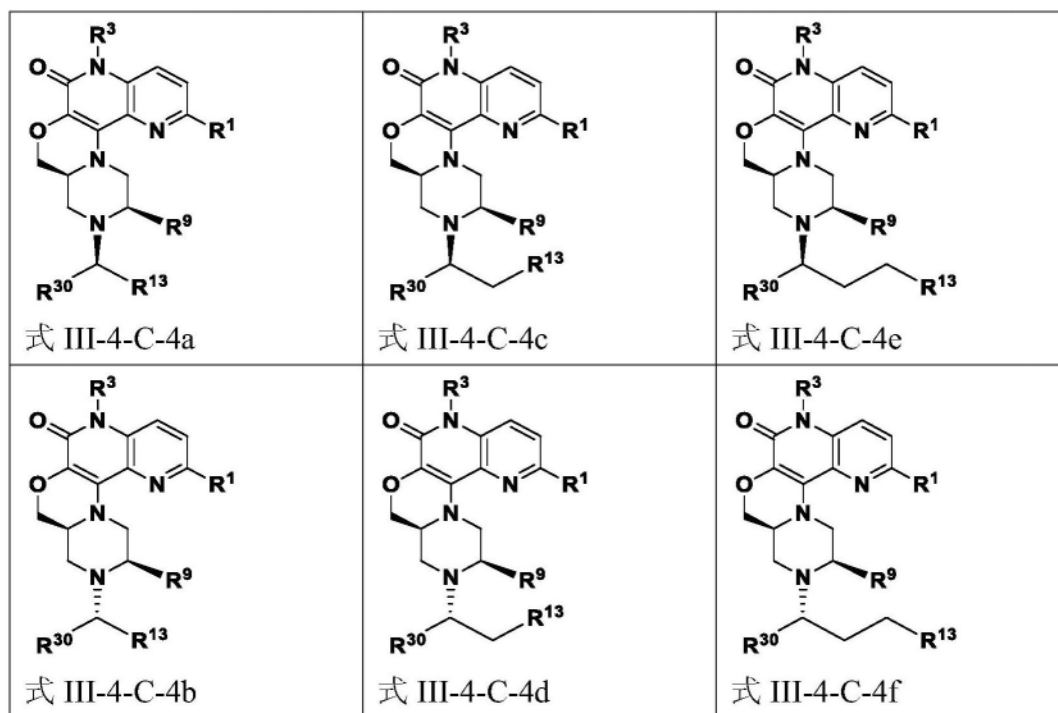


式 III-4-C-4。

46. 根据权利要求34-45任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^9 每次出现时独立地为 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、氟取代的 C_{1-3} 烷基(例如, CF_2H)、环丙基、环丁基、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 $CH_2OCH_2CH_3$ 、 CH_2NH_2 、 CH_2N_3 或 $CH_2NHC(O)OCH_3$,优选地, R^9 每次出现时独立地为 CH_3 、 CH_2CH_3 或 $CH_2CH_2CH_3$,更优选地, R^9 每次出现时独立地为 CH_2CH_3 。

47. 根据权利要求34-46任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 L^2 为任选取代的 C_{1-4} 亚烷基。

48. 根据权利要求34-46任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其特征在于,具有根据式III-4-C-4a、III-4-C-4b、III-4-C-4c、III-4-C-4d、III-4-C-4e或III-4-C-4f的结构:



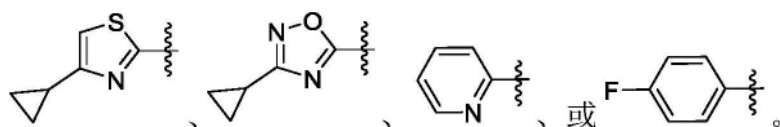
其中

R^{13} 选自氢、卤素(例如,F、Cl或Br)、CN、OH、 NH_2 、COOH、 $CONH_2$ 、 SO_2NH_2 、 COR^K 、 $COOR^K$ 、 $CONH(R^K)$ 、 $CON(R^K)_2$ 、 SO_2R^K 、 $SO_2NH(R^K)$ 、 $SO_2N(R^K)_2$ 、 R^K 、 OR^K 、 $NH(R^K)$ 、 $N(R^K)_2$ 、 SR^K 、 SOR^K 、 SO_2R^K 或 $P(O)(R^K)_2$,其中, R^K 每次出现时独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基,任选取代的 C_{2-4} 烯基,任选取代的 C_{2-4} 炔基,任选取代的 C_{1-4} 杂烷基,任选取代的 C_{3-6} 环烷基,任选取代的苯基,任选取代的具有1-4个独立选自O、S和N的环杂原子的5或6元杂芳基,或任选取代的4-7元杂环基,其中,当取代时,任选取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 杂烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、5或6元杂芳基,或4-7元杂环基被1-3个独立选自如下的取代基取代:卤素(优选F或Cl)、OH、CN、任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷基、任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 杂烷基,以及任选地由F和/或甲基取代的3-4元环(包括环丙基、环丁基、氧杂环丁基、氮杂环丁基等)。

49. 根据权利要求48所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{13} 为氢。

50. 根据权利要求48所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{13} 为 C_{1-4} 烷基,例如甲基、异丙基等。

51. 根据权利要求48所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{13} 为CN、OH、COOH、 $CONH_2$ 、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、任选取代的苯基,或具有1-3个独立地选自N、O和S的环杂原子的任选取代的5或6元杂芳基,其中,当取代时,任选取代的苯基或5或6元杂芳基被1-3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素(优选F或Cl)、OH、CN、任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷基,任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 杂烷基,以及任选地由F和/或甲基取代的3-4元环(包括环丙基、环丁基、氧杂环丁基、氮杂环丁基等),例如 R^{13} 是OH、甲氧基、环丙基、苯基、



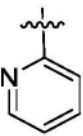
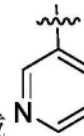
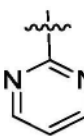
52. 根据权利要求34-51任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{30} 为任

选取代的苯基,例如由1-3个(例如,1或2) R^{22} 取代的苯基,其中, R^{22} 每次出现时独立地为卤素(例如,F、Cl或Br)、CN、OH、 NH_2 、 R^M 、 OR^M 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 $COOR^M$ 、 $CONH(R^M)$ 、 $CON(R^M)_2$ 、 $NHCO(R^M)$ 、 $N(R^M)CO(R^M)$ 、 SO_2R^M 、 SO_2NH_2 、 $S(O)(NH)R^M$ 、 $S(O)(NR^M)R^M$ 、 $SO_2N(R^M)_2$ 、 $NHSO_2R^M$ 、 $N(R^M)SO_2R^M$ 、 $P(O)(R^M)_2$ 、 $P(O)(OR^M)_2$ 、 $NH(R^M)$ 、 $N(R^M)_2$ 、 SR^M 或 SF_5 ,其中 R^M 每次出现时独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{2-4} 烯基、任选取代的 C_{2-4} 炔基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基、任选取代的苯基,任选取代的具有1-4个独立选自O、S和N的环杂原子的5或6元杂芳基,或任选取代的4-7元杂环基。

53. 根据权利要求34-51任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{30} 是由1-3(例如,1或2)个 R^{22} 取代的苯基,其中, R^{22} 每次出现时独立地为卤素(例如,F、Cl或Br)、CN、OH、 R^{M1} 、 OR^{M1} 、 SO_2R^{M1} 、 $P(O)(R^{M1})_2$ 、 SR^{M1} 或 SF_5 ,其中 R^{M1} 每次出现时独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基或任选取代的3-4元环(包括环丙基、环丁基、氧杂环丁基、氮杂环丁基等),其中当取代时,任选取代的 C_{1-4} 烷基或3-4元环由独立地选自如下的1-3个取代基取代:卤素(优选F或Cl)、OH、CN、任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷基、任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 杂烷基、以及任选地由F和/或甲基取代的3-4元环(包括环丙基、环丁基、氧杂环丁基、氮杂环丁基等),优选地, R^{22} 每次出现时独立地为F、Cl、Br、 CF_3 、 OCF_3 、 SCF_3 、 SF_5 、OMe、CN、甲基、 CHF_2 、 CF_2CH_3 、环丙基、 CH_3SO_2 和 OCH_2- (环丙基)。

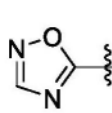
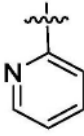
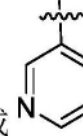
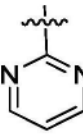
54. 根据权利要求34-51任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{30} 是由1-3(例如,1或2)个 R^{22} 取代的苯基,其中, R^{22} 每次出现时独立地为F、Cl、CN、 R^{M2} 、 OR^{M2} 、 SR^{M2} 或 SF_5 ,其中 R^{M2} 每次出现时独立地为任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷基,如 CF_3 。

55. 根据权利要求34-51任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{30} 为任

选取代的5元或6元杂芳基,例如吡啶基(例如,  或 ) 或嘧啶基(例如, ) ,

其由1-3(例如,1或2)个 R^{22} 取代,其中, R^{22} 每次出现时独立地为卤素(例如,F、Cl或Br)、CN、OH、 NH_2 、 R^M 、 OR^M 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 $COOR^M$ 、 $CONH(R^M)$ 、 $CON(R^M)_2$ 、 $NHCO(R^M)$ 、 $N(R^M)CO(R^M)$ 、 SO_2R^M 、 SO_2NH_2 、 $S(O)(NH)R^M$ 、 $S(O)(NR^M)R^M$ 、 $SO_2N(R^M)_2$ 、 $NHSO_2R^M$ 、 $N(R^M)SO_2R^M$ 、 $P(O)(R^M)_2$ 、 $P(O)(OR^M)_2$ 、 $NH(R^M)$ 、 $N(R^M)_2$ 、 SR^M 或 SF_5 ,其中 R^M 每次出现时独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{2-4} 烯基、任选取代的 C_{2-4} 炔基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基、任选取代的苯基,具有1-4个独立选自O、S和N的环杂原子的任选取代的5或6元杂芳基,或任选取代的4-7元杂环基。

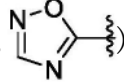
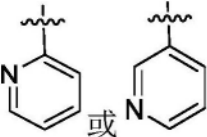
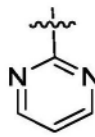
56. 根据权利要求34-51任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{30} 是5元

杂芳基(例如, ) 或吡啶基(例如,  或 ) 或嘧啶基(例如, ) ,其由1-

3(例如,1或2)个 R^{22} 取代,在化合价允许的情况下,其中 R^{22} 每次出现时独立地为卤素(例如,F、Cl或Br)、CN、OH、 R^{M1} 、 OR^{M1} 、 SO_2R^{M1} 、 $P(O)(R^{M1})_2$ 、 SR^{M1} 或 SF_5 ,其中 R^{M1} 每次出现时独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基或任选取代的3-4元环(包括环丙基、环丁基、氧杂环丁基、氮杂环丁基等),其中当取代时,任选取代的 C_{1-4} 烷基或3-4元环由1-3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素(优选F或Cl)、OH、CN、任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷基、任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 杂烷

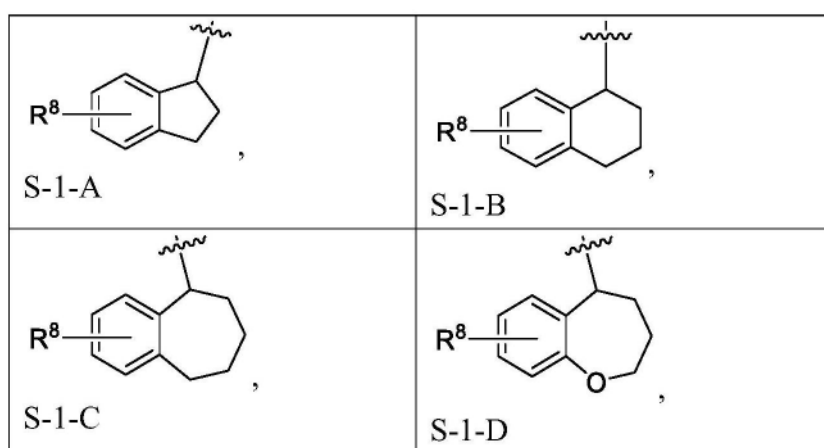
基、任选地由F和/或甲基取代的3-4元环(包括环丙基、环丁基、氧杂环丁基、氮杂环丁基等),优选地, R^{22} 每次出现时独立地为F、Cl、Br、 CF_3 、 OCF_3 、 SCF_3 、 SF_5 、OMe、CN、甲基、 CHF_2 、 CF_2CH_3 、环丙基、 CH_3SO_2 和 OCH_2 - (环丙基)。

57. 根据权利要求34-51任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{30} 是5元

杂芳基(例如, ) 或吡啶基(例如,  或 ) 或嘧啶基(例如, ) ,其由1-3

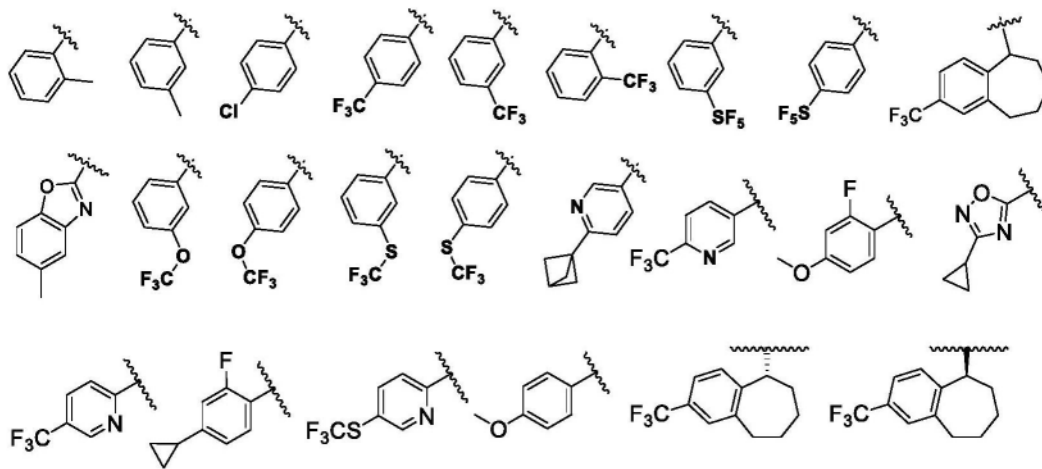
(例如,1或2)个 R^{22} 取代,在化合价允许的情况下,其中 R^{22} 每次出现时独立地为F、Cl、CN、 R^{M2} 、 OR^{M2} 、 SR^{M2} 或 SF_5 ,其中, R^{M2} 每次出现时独立地为任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷基,例如 CF_3 。

58. 根据权利要求34-51任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{30} 具有根据S-1-A、S-1-B、S-1-C或S-1-D的结构:

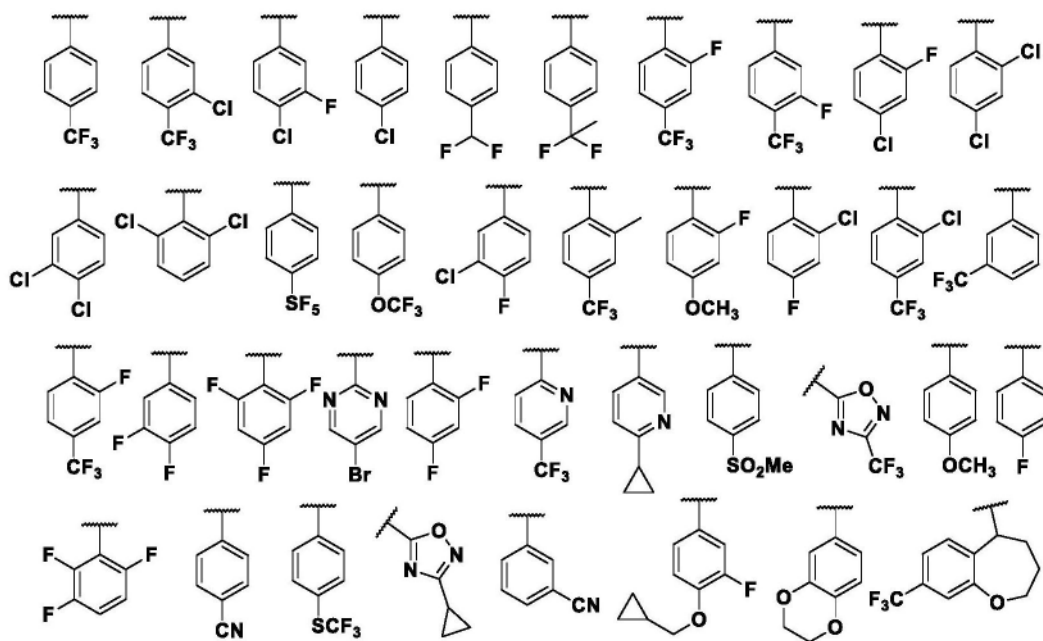


其中 R^8 为任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷基(如 CH_3 、 CF_3 等),任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷氧基(如 OCH_3 、 OCF_3 等)、 SCF_3 、 SF_5 、环丙基、环丁基、或 。

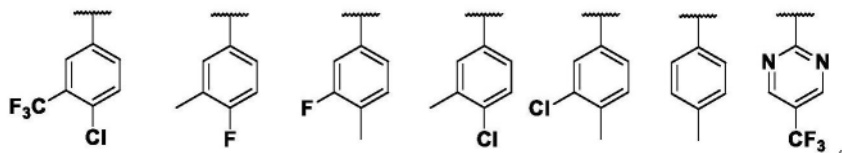
59. 根据权利要求34-51任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{30} 选自如下选项:



60. 根据权利要求34-51任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{30} 选自如下选项:



61. 根据权利要求34-51任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³⁰选自如下选项:



62. 如本文定义的式III-1、III-2、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7、III-8、III-9、III-10、III-11或III-12的化合物,或其药学上可接受的盐,例如在实施方案A1-A38和B1-B45中所定义。

63. 选自编号1-347的化合物或表A中公开的任何化合物中的化合物,或其药学上可接受的盐。

64. 药物组合物,其包含根据权利要求1-63任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和任选的药学上可接受的赋形剂。

65. 一种治疗疾病的方法,所述方法包括对有需要的受试者给予治疗有效量的至少一种根据权利要求1-63任意一项所述的化合物或者根据权利要求64所述的药物组合物,其中所述疾病为癌症或病毒感染。

66. 权利要求65所述的方法,其中所述癌症选自结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、卵巢癌、宫颈癌、肾癌、头颈癌、淋巴瘤、白血病和黑色素瘤。

67. 权利要求65或66所述的方法,其进一步包括向受试者给予免疫肿瘤药剂(例如,如本文所述,例如抑制T细胞活化的蛋白拮抗剂和/或刺激T细胞活化的蛋白激动剂),优选地,所述免疫肿瘤药剂为选自抗PD-1、抗PD-L1、抗CTLA-4及其组合的一种或多种抗体。

68. 一种抑制选自二酰基甘油激酶 α (DGKa) 和二酰基甘油激酶 ζ (DGKz) 的至少一种二酰基甘油激酶的活性的方法,包括向有需要的受试者给予治疗有效量的至少一种根据权利要求1-63任意一项所述的化合物或者根据权利要求64所述的药物组合物。

激酶抑制剂,其制备方法和用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 此申请要求于2022年3月31日提交的国际申请号为PCT/CN2022/084377和于2022年9月15日提交的国际申请号为PCT/CN2022/118935的优先权,其每一项的全部内容均通过参考并入本文。

技术领域

[0003] 在各种实施方案中,本公开大体涉及新型化合物,包含该化合物的组合物,其制备方法和使用该化合物,例如用于抑制DGK和/或用于治疗多种疾病或病症(例如癌症或感染)的方法。

背景技术

[0004] 二酰基甘油激酶(DGKs)已被证明用作细胞内检查点。DGKs的抑制有望增强T细胞信号通路和T细胞活化。例如参见,Riese M.J.et al.,Journal of Biological Chemistry, (2011) 7:5254-5265;Zha Y et al.,Nature Immunology, (2006) 12:1343;Olenchok B.A.et al., (2006) 11:1174-81)。DGKa (DGK alpha) 和DGKz (DGK zeta) 被视为癌症免疫疗法的靶点。仍然需要用作DGKa和DGKz之一或两者的抑制剂的化合物。

[0005] 简要说明

[0006] 本公开部分基于申请人发现了具有作为DGKa和DGKz之一或两者的抑制剂活性的化合物。在各种实施方案中,本公开提出了新型化合物、其药物组合物、其制备方法和其使用方法。通常,本文中的化合物是DGK抑制剂,例如DGKa和/或DGKz抑制剂。本文中的化合物和组合物可用于治疗各种疾病或病症,例如癌症或病毒感染。

[0007] 在一些实施方案中,本公开提供了如本文所定义的式III-1、III-2、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7、III-8、III-9、III-10、III-11或III-12的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,式III-2的化合物也可以表征为具有根据式III-2-A、III-2-B、III-2-C、III-2-C-1、III-2-C-2、III-2-C-3、III-2-C-4、III-2-D、III-2-D-1、III-2-D-2、III-2-D-3、III-2-D-4、III-2-E-1、III-2-E-2、III-2-E-3、III-2-E-1a、III-2-E-2a、III-2-E-3a、III-2-E-1b、III-2-E-2b、III-2-E-3b、III-2-F-1a、III-2-F-1b、III-2-F-2a、III-2-F-2b、III-2-F-3a或III-2-F-3b的子通式的结构。在一些实施方案中,式III-3的化合物也可以表征为具有根据式III-3-A的子通式的结构。在一些实施方案中,式III-4的化合物也可以表征为具有根据式III-4-A、III-4-B、III-4-C、III-4-D、III-4-C-1、III-4-C-2、III-4-C-3、III-4-C-4、III-4-D-1、III-4-D-2、III-4-C-4a、III-4-C-4b、III-4-C-4c、III-4-C-4d、III-4-C-4e或III-4-C-4f的子通式的结构。在一些实施方案中,式III-8的化合物也可以表征为具有根据式III-8-A或III-8-B的子通式的结构。在一些实施方案中,本公开还提供了一种选自本文表A所示化合物的化合物,或药学上可接受的盐。在一些实施方案中,本公开还提供了一种选自本文1-347号化合物的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0008] 本公开的某些实施方案涉及药物组合物,其包含本公开的一种或多种化合物(例

如,如下式的化合物,式III-1、III-2(例如,III-2-A、III-2-B、III-2-C、III-2-C-1、III-2-C-2、III-2-C-3、III-2-C-4、III-2-D、III-2-D-1、III-2-D-2、III-2-D-3、III-2-D-4、III-2-E-1、III-2-E-2、III-2-E-3、III-2-E-1a、III-2-E-2a、III-2-E-3a、III-2-E-1b、III-2-E-2b、III-2-E-3b、III-2-F-1a、III-2-F-1b、III-2-F-2a、III-2-F-2b、III-2-F-3a或III-2-F-3b)、III-3(例如III-3-A)、III-4(例如III-4-A、III-4-B、III-4-C、III-4-D、III-4-C-1、III-4-C-2、III-4-C-3、III-4-C-4、III-4-D-1、III-4-D-2、III-4-C-4a、III-4-C-4b、III-4-C-4c、III-4-C-4d、III-4-C-4e或III-4-C-4f)、III-5、III-6、III-7、III-8(例如III-8-A或III-8-B)、III-9、III-10、III-11或III-12,1-347号的任何化合物,选自本文表A所示化合物的任何化合物,或其药学上可接受的盐)和任选的药学上可接受的赋形剂。本文所述的药物组合物可配制用于各种给药途径,如口服给药、肠胃外给药或吸入等。

[0009] 某些实施方案涉及与DGKa, DGKz, 或DGKa和DGKz两者的活性相关的疾病或病症的治疗方法。在一些实施方案中,所述方法包括对有需要的受试者给予治疗有效量的本公开的化合物(例如,如下式的化合物,式III-1、III-2(例如,III-2-A、III-2-B、III-2-C、III-2-C-1、III-2-C-2、III-2-C-3、III-2-C-4、III-2-D、III-2-D-1、III-2-D-2、III-2-D-3、III-2-D-4、III-2-E-1、III-2-E-2、III-2-E-3、III-2-E-1a、III-2-E-2a、III-2-E-3a、III-2-E-1b、III-2-E-2b、III-2-E-3b、III-2-F-1a、III-2-F-1b、III-2-F-2a、III-2-F-2b、III-2-F-3a或III-2-F-3b)、III-3(例如III-3-A)、III-4(例如III-4-A、III-4-B、III-4-C、III-4-D、III-4-C-1、III-4-C-2、III-4-C-3、III-4-C-4、III-4-D-1、III-4-D-2、III-4-C-4a、III-4-C-4b、III-4-C-4c、III-4-C-4d、III-4-C-4e或III-4-C-4f)、III-5、III-6、III-7、III-8(例如III-8-A或III-8-B)、III-9、III-10、III-11或III-12,1-347号的任何化合物,选自本文表A所示化合物的任何化合物,或其药学上可接受的盐)或治疗有效量的本文所述药物组合物。适合用所述方法治疗的与DGKa, DGKz, 或DGKa和DGKz两者的活性相关的疾病或病症包括本文所述的那些疾病或病症。

[0010] 在一些实施方案中,提供了一种治疗癌症的方法。在一些实施方案中,该方法包括给有需要的受试者施用治疗有效量的本公开的化合物(例如,如下式的化合物,式III-1、III-2(例如,III-2-A、III-2-B、III-2-C、III-2-C-1、III-2-C-2、III-2-C-3、III-2-C-4、III-2-D、III-2-D-1、III-2-D-2、III-2-D-3、III-2-D-4、III-2-E-1、III-2-E-2、III-2-E-3、III-2-E-1a、III-2-E-2a、III-2-E-3a、III-2-E-1b、III-2-E-2b、III-2-E-3b、III-2-F-1a、III-2-F-1b、III-2-F-2a、III-2-F-2b、III-2-F-3a或III-2-F-3b)、III-3(例如III-3-A)、III-4(例如,III-4-A、III-4-B、III-4-C、III-4-D、III-4-C-1、III-4-C-2、III-4-C-3、III-4-C-4、III-4-D-1、III-4-D-2、III-4-C-4a、III-4-C-4b、III-4-C-4c、III-4-C-4d、III-4-C-4e或III-4-C-4f)、III-5、III-6、III-7、III-8(例如,III-8-A或III-8-B)、III-9、III-10、III-11或III-12,1-347号的任何化合物,选自本文表A所示化合物的任何化合物,或其药学上可接受的盐)或治疗有效量的本文所述的药物组合物。在各种实施方案中,所述癌症可以是结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、卵巢癌、宫颈癌、肾癌、头颈癌、淋巴瘤、白血病和/或黑色素瘤。

[0011] 在一些实施方案中,提供了一种治疗病毒感染的方法。在一些实施方案中,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本公开的化合物(例如,如下式的化合物,式III-1、III-2(例如,III-2-A、III-2-B、III-2-C、III-2-C-1、III-2-C-2、III-2-C-3、III-2-C-4、

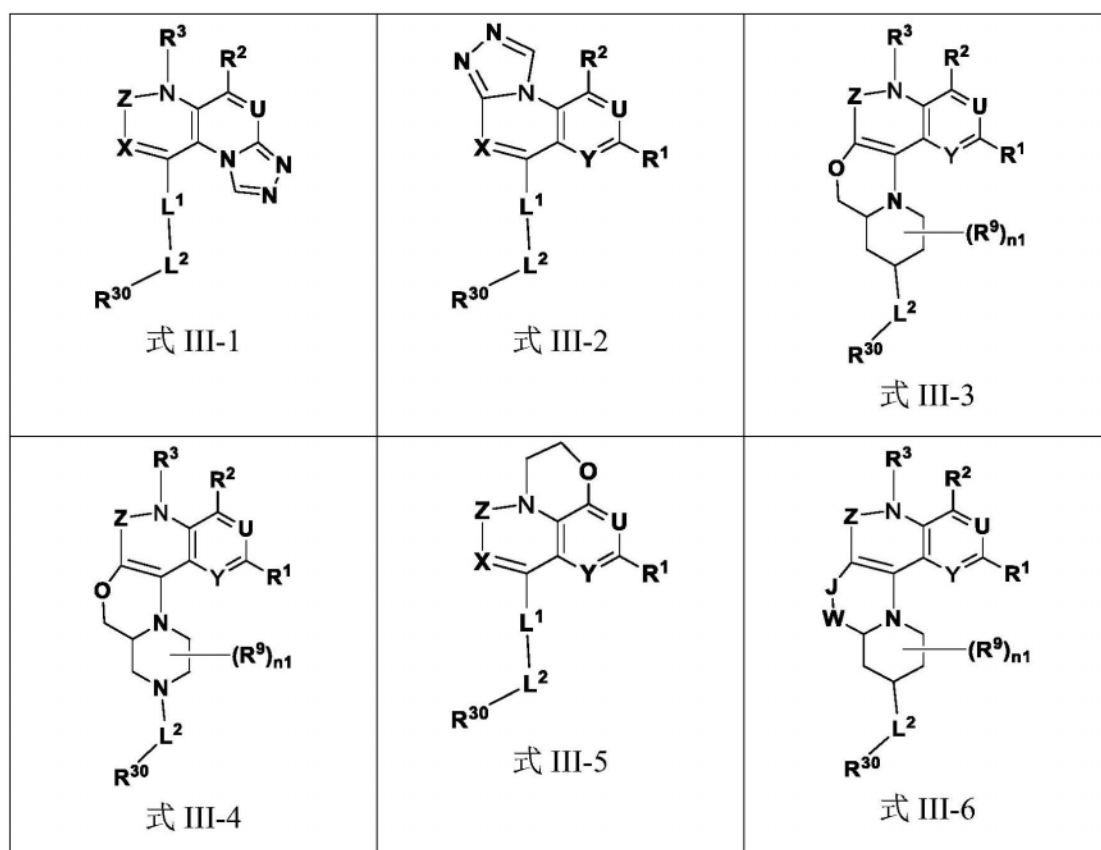
III-2-D、III-2-D-1、III-2-D-2、III-2-D-3、III-2-D-4、III-2-E-1、III-2-E-2、III-2-E-3、III-2-E-1a、III-2-E-2a、III-2-E-3a、III-2-E-1b、III-2-E-2b、III-2-E-3b、III-2-F-1a、III-2-F-1b、III-2-F-2a、III-2-F-2b、III-2-F-3a或III-2-F-3b)、III-3(例如III-3-A)、III-4(例如,III-4-A、III-4-B、III-4-C、III-4-D、III-4-C-1、III-4-C-2、III-4-C-3、III-4-C-4、III-4-D-1、III-4-D-2、III-4-C-4a、III-4-C-4b、III-4-C-4c、III-4-C-4d、III-4-C-4e或III-4-C-4f)、III-5、III-6、III-7、III-8(例如,III-8-A或III-8-B)、III-9、III-10、III-11或III-12,1-347号的任何化合物,选自本文表A所示化合物的任何化合物,或其药学上可接受的盐)或治疗有效量的本文所述的药物组合物。

[0012] 本文的所述方法中的给药不限于任何特定的给药途径。例如,在一些实施方案中,给药可以是口服、鼻腔、透皮、肺部、吸入、口腔、舌下、腹膜内、皮下、肌内、静脉内、直肠、胸膜内、鞘内和肠外给药。

[0013] 本公开的化合物可用作单药治疗或联合治疗。在一些实施方案中,联合治疗包括用靶向治疗剂、化疗药物、治疗性抗体、放疗、细胞疗法和/或免疫疗法治疗受试者。在一些实施方案中,联合治疗包括用本文的免疫肿瘤药物治疗受试者。在一些实施方案中,联合治疗包括用一种或多种额外的抗病毒药物治疗受试者。

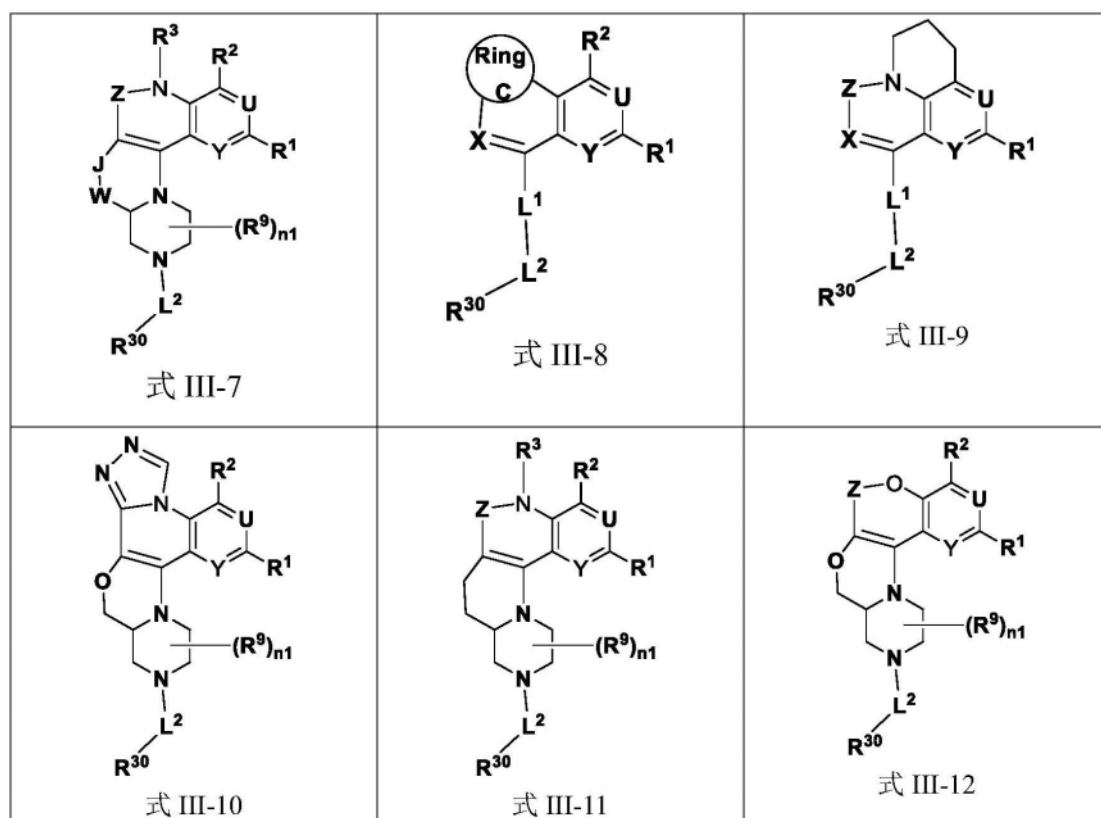
[0014] 在一些实施方案中,本公开提供了以下示例性列举的实施方案1-49:

[0015] 实施方案1. 式III-1、III-2、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7、III-8、III-9、III-10、III-11或III-12的化合物,或其药学上可接受的盐:



[0016]

[0017]



[0018] 其中：

[0019] R^1 是氢、卤素（例如F、Cl或Br）、CN、OH、 NH_2 、COOH、CONH $_2$ 、 R^A 、OR A 、NH(R^A)、N(R^A) $_2$ 、COOR A 、CONH(R^A)、CON(R^A) $_2$ 、SR A 、SOR A 、SO $_2R^A$ 或P(O)(R^A) $_2$ ，其中， R^A 每次出现时独立地为任选取代的C $_{1-4}$ 烷基，任选取代的C $_{2-4}$ 烯基，任选取代的C $_{2-4}$ 炔基，任选取代的C $_{3-6}$ 环烷基，任选取代的具有1-4个独立选自O、S和N的环杂原子的5或6元杂芳基，或任选取代的4-7元杂环基；

[0020] R^2 是氢、卤素（例如F、Cl或Br）、CN、OH、 NH_2 、 R^B 、OR B 、NH(R^B)或N(R^B) $_2$ ，其中， R^B 每次出现时独立地为任选取代的C $_{1-4}$ 烷基，任选取代的C $_{2-4}$ 烯基，任选取代的C $_{2-4}$ 炔基，任选取代的C $_{3-6}$ 环烷基，或任选取代的4-7元杂环基；

[0021] R^3 为氢，任选取代的C $_{1-4}$ 烷基，或任选取代的3-7元环，如任选取代的C $_{3-6}$ 环烷基，或任选取代的4-7元杂环基（如饱和4-7元杂环基）；

[0022] J为O、CO、SO $_2$ 、NR 15 或任选取代的亚甲基；

[0023] W不存在或为(W 1) $_p$ ，其中p为1、2或3，其中，W 1 每次出现时独立地为C(O)、NR 15 、SO $_2$ 、O或任选取代的亚甲基，条件是W 1 的最多一个实例是C(O)、NR 15 、SO $_2$ 或O；

[0024] 其中， R^{15} 每次出现时独立地为氢，任选取代的C $_{1-6}$ 烷基，任选取代的C $_{2-6}$ 烯基，任选取代的C $_{2-6}$ 炔基，任选取代的3-6元环，或氮保护基团；

[0025] X为N或CR 5 ，其中 R^5 为氢，卤素、OH、 NH_2 、NH(R^C)、N(R^C) $_2$ 、CN、CONH $_2$ 、COOH、CONH(R^C)、CON(R^C) $_2$ 、OR C 、或COOR C ，其中 R^C 每次出现时独立地为任选取代的C $_{1-4}$ 烷基；

[0026] U为N或CR 6 ，其中 R^6 为氢、卤素（例如，F、Cl或Br）、CN、OH、 NH_2 、 R^D 、OR D 、NH(R^D)、N(R^D) $_2$ 、COOH、CONH $_2$ 、COOR D 、CONH(R^D)、CON(R^D) $_2$ 、SR D 、SOR D 、SO $_2R^D$ 、或P(O)(R^D) $_2$ ，其中 R^D 每次出现时独立地为任选取代的C $_{1-4}$ 烷基、任选取代的C $_{2-4}$ 烯基、任选取代的C $_{2-4}$ 炔基、任选取代的C $_{3-6}$ 环烷基、任选取代的具有1-4个独立选自O、S和N的环杂原子的5或6元杂芳基，或任选取代的4-7

元杂环基；

[0027] Y为N或CR⁷，其中R⁷为氢、F、Cl、CN、任选取代的C₁₋₄烷基、或任选取代的C₁₋₄杂烷基；

[0028] Z是C(O)、C(=N-OH)、C(=N-O-(C₁₋₄烷基))、C(=N-NH₂)、C(=N-NH-(C₁₋₄烷基))、C(=N-N(C₁₋₄烷基)(C₁₋₄烷基))、SO、SO₂、S(O)(=NH)或S(O)(=N-(C₁₋₄烷基))；

[0029] 环C为5元或6元环，优选为具有2-3个环杂原子的5元或6元环杂芳基，例如具有2-3个环氮原子的5元杂芳基，例如咪唑环或三唑环，其中在式III-8中环C与相邻的环共享两个环原子；

[0030] L¹为任选取代的4-12元环，优选为具有一个或多个环和1-4个各自独立地选自O、N或S的环杂原子的4-12元亚杂环，或-N(R^E)-，其中R^E为任选取代的C₁₋₄烷基或任选取代的3-7元环；

[0031] L²为不存在、O、NH、-N(R^{E2})-、C(O)、SO₂、任选取代的C₁₋₄亚烷基、任选取代的C₂₋₄亚烯基、任选取代的C₁₋₄亚炔基、任选取代的C₁₋₄杂亚烷基、或任选取代的3-7元环，其中R^{E2}为任选取代的C₁₋₄烷基或任选取代的3-7元环；

[0032] R³⁰为氢、任选取代的苯基、任选取代的5或6元杂芳基、或任选取代的具有两个或更多个环的8-12元环；

[0033] R⁹每次出现时独立地为卤素、CN、OH、R^N、OR^N、NHR^N、N(R^N)₂、COOR^N、COR^N、CONH(R^N)、或CON(R^N)₂，其中R^N每次出现时独立地为任选取代的C₁₋₄烷基，任选取代的C₂₋₄烯基，任选取代的C₂₋₄炔基，或任选取代的3-7元环，如任选取代的C₃₋₆环烷基，任选取代的苯基，任选取代的4-7元杂环基，或任选取代的5或6元杂芳基；和

[0034] n1是0、1、2或3，优选地，n1是0或1，并且R⁹每次出现时独立地为CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、氟取代的C₁₋₃烷基（例如，CF₂H）、环丙基、环丁基、CH₂OH、CH₂OCH₃、CH₂OCH₂CH₃，CH₂NH₂，CH₂N₃，或CH₂NHC(O)OCH₃。

[0035] 实施方案2.如实施方案1所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中Y为N。

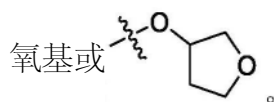
[0036] 实施方案3.如实施方案1所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中Y为CH。

[0037] 实施方案4.如实施方案1-3任意一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中U为N。

[0038] 实施方案5.如实施方案1-3任意一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中U为CR⁶。

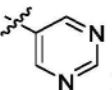
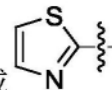
[0039] 实施方案6.如实施方案5所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁶为氢。

[0040] 实施方案7.如实施方案5所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁶为C₁₋₄烷



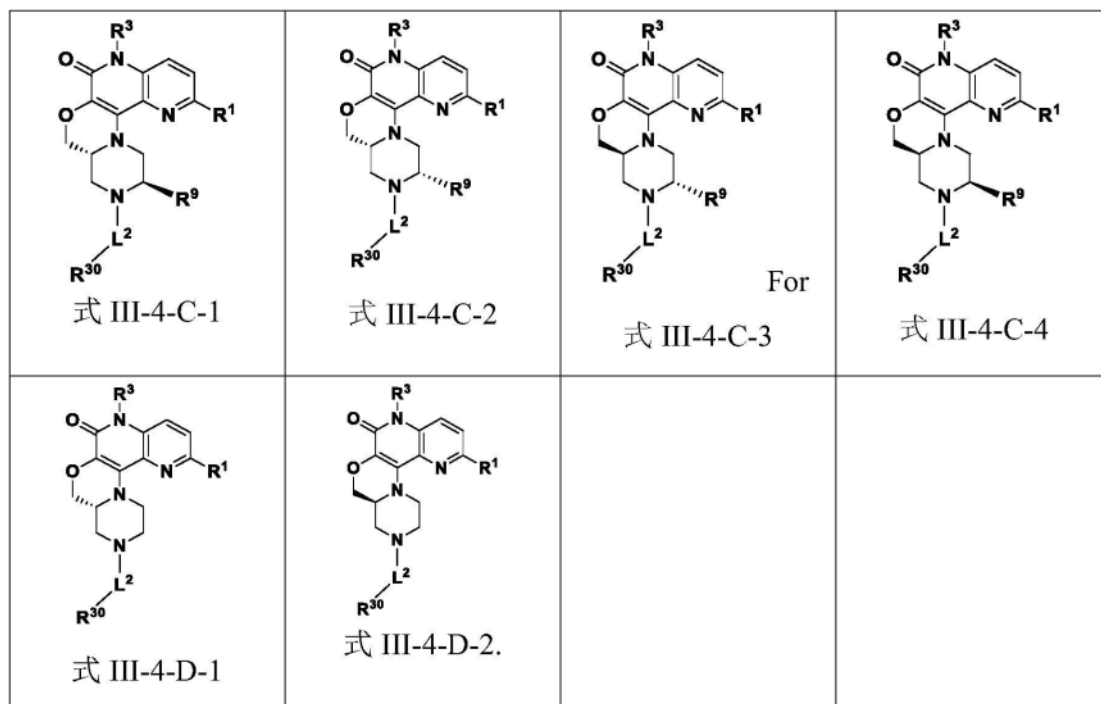
[0041] 实施方案8.如实施方案1-7任意一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中，如适用，R¹为CN。

[0042] 实施方案9.如实施方案1-7任意一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中，如适用，(i)R¹为卤素，例如F或Cl；(ii)R¹为；(iii)R¹为任选取代的具有1-4个独立选自O、S和N的环杂原子的5或6元杂芳基，例如任选取代的嘧啶基或任选取代的噻唑基，例

如, R^1 为  或 ; 或 (iv) R^1 为 SR^{A1} , 其中 R^{A1} 独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基, 例如, R^1 为 SCH_3 。

[0043] 实施方案10. 如实施方案1的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其特征在于具有根据式III-4-C-1、III-4-C-2、III-4-C-3、III-4-C-4、III-4-D-1或III-4-D-2的结构

[0044]



[0045] 实施方案11. 如实施方案1-9任意一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中, R^2 为氢。

[0046] 实施方案12. 如实施方案1-11任意一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中, (i) R^3 为任选取代的 C_{1-4} 烷基, 如 CH_3 、 CD_3 等; (ii) R^3 为氢; (iii) R^3 为任选取代的 C_{1-4} 烷基, 如 $CH(CH_3)_2$ 、 CH_2CH_3 、 CH_2CHF_2 等; 或 (iv) R^3 为任选取代的 C_{3-6} 环烷基, 如环丙基、环丁基等。

[0047] 实施方案13. 如实施方案1-12任意一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中, Z 为 $C(=O)$ 。

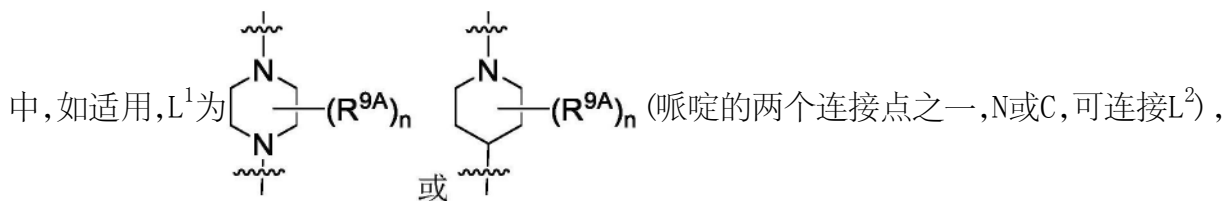
[0048] 实施方案14. 如实施方案1-13任意一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中, 如适用, R^9 每次出现时独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基或任选取代的 C_{3-6} 环烷基, 优选为 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、氟取代的 C_{1-3} 烷基 (例如, CF_2H)、环丙基、环丁基、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 $CH_2OCH_2CH_3$ 、 CH_2NH_2 、 CH_2N_3 或 $CH_2NHC(=O)OCH_3$ 。

[0049] 实施方案15. 如实施方案1-14任意一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中, 如适用, X 为 N 。

[0050] 实施方案16. 如实施方案1-14任意一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中, 如适用, X 为 CR^5 , 其中 R^5 为 CN 。

[0051] 实施方案17. 如实施方案1-14任意一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中, 如适用, X 为 CR^5 , 其中 R^5 为 $CONH_2$ 、 $COOH$ 、 $CONH(R^{C1})$ 、 $CON(R^{C1})_2$ 或 $COOR^{C1}$, 其中 R^{C1} 每次出现时独立地为 C_{1-4} 烷基, 如甲基。

[0052] 实施方案18.如实施方案1-17任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其



[0053] 其中:

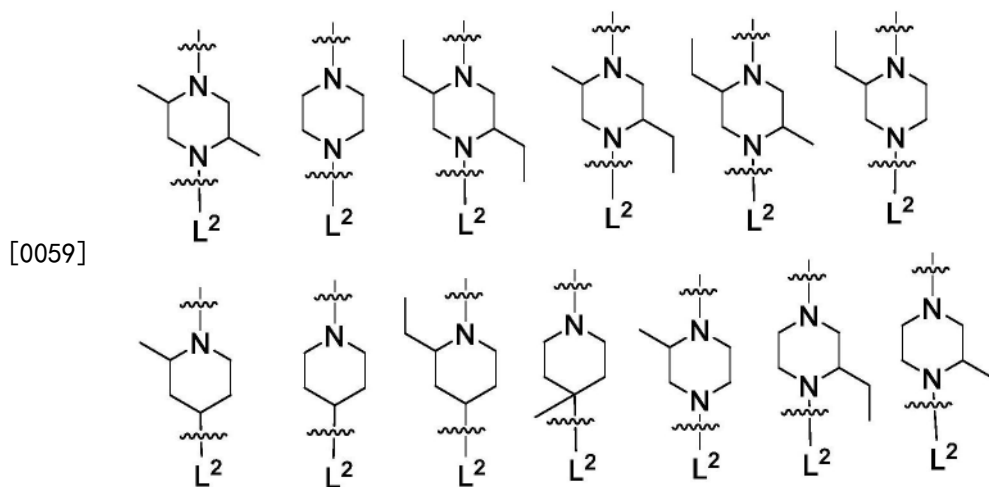
[0054] n 是0,1,2,3或4,以及

[0055] (1) R^{9A} 每次出现时独立地为卤素、CN、OH、 R^N 、 OR^N 、 NHR^N 、 $N(R^N)_2$ 、 $COOR^N$ 、 COR^N 、 $CONH(R^N)$ 或 $CON(R^N)_2$,其中, R^N 每次出现时独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基,任选取代的 C_{2-4} 烯基,任选取代的 C_{2-4} 炔基,或任选取代的3-7元环,如任选取代的 C_{3-6} 环烷基、任选取代的苯基、任选取代的4-7元杂环基,或任选取代的5或6元杂芳基;或

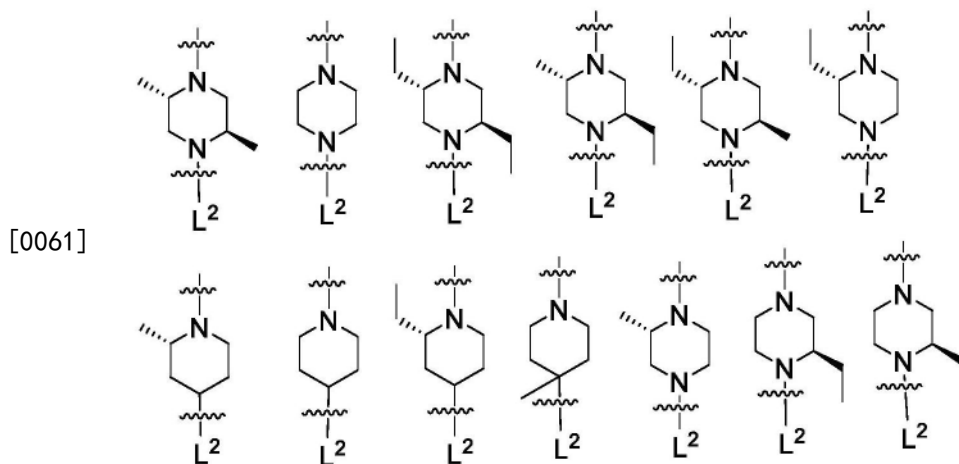
[0056] (2) R^{9A} 的两个实例可以连接以形成双键或3-5元环和 R^{9A} 的任何剩余的实例如(1)中所定义。

[0057] 实施方案19.如实施方案18所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中, R^{9A} 每次出现时独立地为 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、氟取代的 C_{1-3} 烷基(例如, CF_2H)、环丙基、环丁基、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 $CH_2OCH_2CH_3$ 、 CH_2NH_2 、 CH_2N_3 ,或 $CH_2NHC(O)OCH_3$ 。

[0058] 实施方案20.如实施方案1-17任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中,如适用, L^1 选自以下各项(底部连接点N或C连接 L^2):

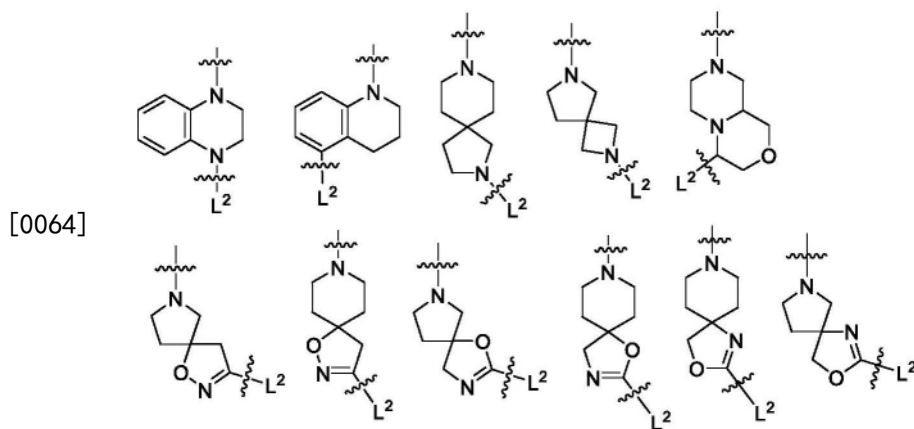


[0060] 实施方案21.如实施方案1-17任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中,如适用, L^1 选自以下各项(底部连接点N或C连接到 L^2):



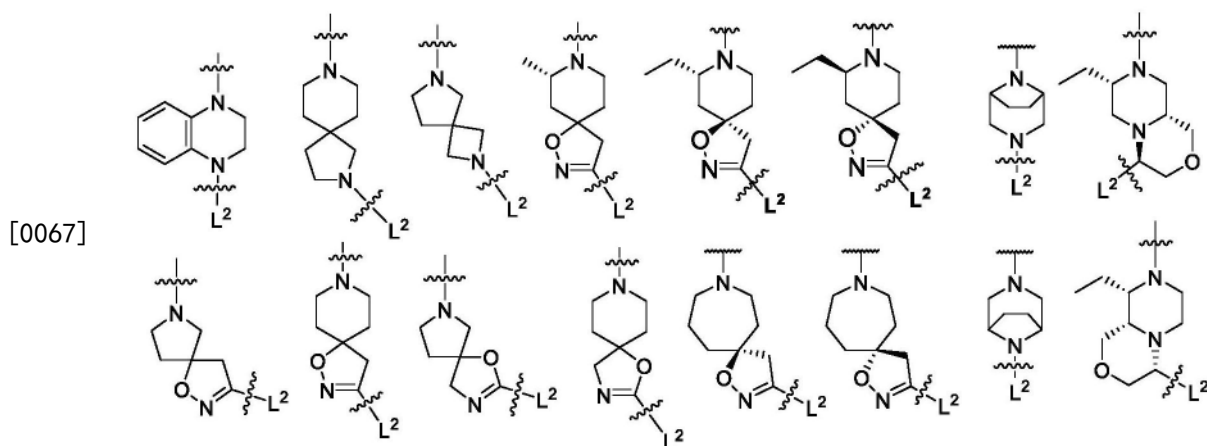
[0062] 实施方案22.如实施方案1-17任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中,如适用, L^1 是具有两个或更多个环和1-4个各自独立地选自O、N或S的环杂原子的任选取代的7-12元亚杂环基,当取代时,取代基可以连接到两个或更多个环中的任意一个或多个上。

[0063] 实施方案23.如实施方案1-17任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中,如适用, L^1 选自以下双环亚杂环基(底部连接点N或C连接到 L^2):



[0065] 其中,在各个双环亚杂环基中,两个环中的每一个都可以任选地由1-3个 R^{10} 取代,其中 R^{10} 每次出现时独立地为卤素、OH、 NH_2 、氧代(如适用)、 R^J 、 OR^J 、CN、 $NH(R^J)$ 或 $N(R^J)_2$,其中, R^J 每次出现时独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基,任选取代的 C_{2-4} 烯基,任选取代的 C_{2-4} 炔基,或任选取代的3-4元环。

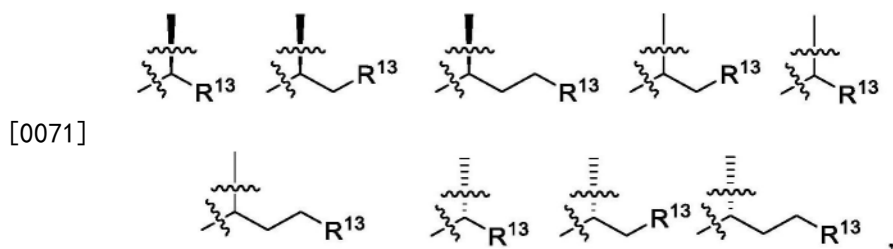
[0066] 实施方案24.如实施方案1-17任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中,如适用, L^1 选自以下双环亚杂环基(底部连接点N或C连接到 L^2):



[0068] 实施方案25.如实施方案1-17任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中,如适用,L¹为-N(C₁₋₄烷基)-,如-N(CH₃)-。

[0069] 实施方案26.如实施方案1-25任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中,L²不存在。

[0070] 实施方案27.如实施方案1-25任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中,L²是选自以下各项的任选取代的C₁₋₄亚烷基:



[0072] 其中:

[0073] R¹³选自氢、卤素(例如,F、Cl或Br)、CN、OH、NH₂、COOH、CONH₂、SO₂NH₂、COR^K、COOR^K、CONH(R^K)、CON(R^K)₂、SO₂R^K、SO₂NH(R^K)、SO₂N(R^K)₂、R^K、OR^K、NH(R^K)、N(R^K)₂、SR^K、SOR^K、SO₂R^K或P(O)(R^K)₂,其中,R^K每次出现时独立地为任选取代的C₁₋₄烷基,任选取代的C₂₋₄烯基,任选取代的C₂₋₄炔基,任选取代的C₁₋₄杂烷基,任选取代的C₃₋₆环烷基,任选取代的苯基,任选取代的具有1-4个独立选自O、S和N的环杂原子的5或6元杂芳基,或任选取代的4-7元杂环基,其中,当取代时,任选取代的C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄杂烷基、C₃₋₆环烷基、苯基、5或6元杂芳基,或4-7元杂环基被1-3个独立选自如下的取代基取代:卤素(优选F或Cl)、OH、CN、任选地由1-3个F取代的C₁₋₄烷基、任选地由1-3个F取代的C₁₋₄杂烷基,以及任选地由F和/或甲基取代的3-4元环(包括环丙基、环丁基、氧杂环丁基、氮杂环丁基等)。

[0074] 实施方案28.如实施方案27所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中,R¹³是氢。

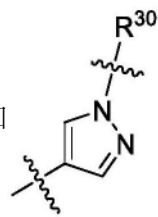
[0075] 实施方案29.如实施方案27所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中,R¹³为CN、OH、COOH、CONH₂、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、任选取代的苯基,或任选取代的具有1-3个独立选自N、O、和S的环杂原子的5或6元杂芳基,其中,当取代时,任选取代的苯基或5或6元杂芳基被独立地选自卤素(优选F或Cl)、OH、CN、任选地由1-3个F取代的C₁₋₄烷基,任选地由1-3个F取代的C₁₋₄杂烷基,以及任选地由F和/或甲基取代的3-4元环(包括环丙基、环丁基、氧杂环丁基、氮杂环丁基等)的1-3个取代基取代。

[0076] 实施方案30.如实施方案1-25任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其

中, L^2 为 O 或 C(O)。

[0077] 实施方案31. 如实施方案1-25任意一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中,

[0078] L^2 是任选取代的5或6元杂亚芳基, 例如

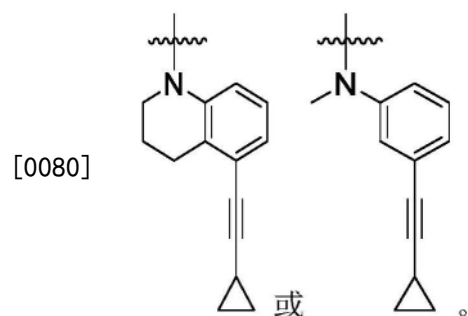


实施方案32. 如实施方案1-17

任意一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中, 如适用, L^1 为 $-N(R^E)-$, L^2 为任选取代

的亚苯基, 例如, , R^{30} 是氢。

[0079] 实施方案33. 如实施方案1-17任意一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中, 如适用, L^1 、 L^2 和 R^{30} 一起是:



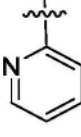
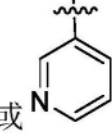
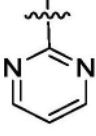
[0081] 实施方案34. 如实施方案1-31任意一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中, R^{30} 为任选取代的苯基, 例如由1-3 (例如, 1或2) 个 R^{22} 取代的苯基, 其中, R^{22} 每次出现时独立地为卤素 (例如, F、Cl 或 Br)、CN、OH、 NH_2 、 R^M 、 OR^M 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 $COOR^M$ 、 $CONH(R^M)$ 、 $CON(R^M)_2$ 、 $NHCO(R^M)$ 、 $N(R^M)CO(R^M)$ 、 SO_2R^M 、 SO_2NH_2 、 $S(O)(NH)R^M$ 、 $S(O)(NR^M)R^M$ 、 $SO_2N(R^M)_2$ 、 $NHSO_2R^M$ 、 $N(R^M)SO_2R^M$ 、 $P(O)(R^M)_2$ 、 $P(O)(OR^M)_2$ 、 $NH(R^M)$ 、 $N(R^M)_2$ 、 SR^M 或 SF_5 , 其中 R^M 每次出现时独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{2-4} 烯基、任选取代的 C_{2-4} 炔基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基、任选取代的苯基, 任选取代的具有1-4个独立选自O、S和N的环杂原子的5或6元杂芳基, 或任选取代的4-7元杂环基。

[0082] 实施方案35. 如实施方案34所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中, R^{30} 是由1-3 (例如, 1或2) 个 R^{22} 取代的苯基, 其中, R^{22} 每次出现时独立地为卤素 (例如, F、Cl 或 Br)、CN、OH、 R^{M1} 、 OR^{M1} 、 SO_2R^{M1} 、 $P(O)(R^{M1})_2$ 、 SR^{M1} 或 SF_5 , 其中 R^{M1} 每次出现时独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基或任选取代的3-4元环 (包括环丙基、环丁基、氧杂环丁基、氮杂环丁基等), 其中当取代时, 任选取代的 C_{1-4} 烷基或3-4元环由独立选自如下的1-3个取代基取代: 卤素 (优选F或Cl)、OH、CN、任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷基、任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 杂烷基、任选地由F和/或甲基取代的3-4元环 (包括环丙基、环丁基、氧杂环丁基、氮杂环丁基等)。

[0083] 实施方案36. 如实施方案34所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中, R^{30} 是由

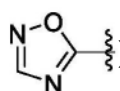
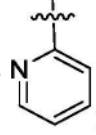
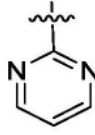
1-3 (例如1或2) 个 R^{22} 取代的苯基, 其中, R^{22} 每次出现时独立地为F、Cl、CN、 R^{M2} 、 OR^{M2} 、 SR^{M2} 或 SF_5 , 其中 R^{M2} 每次出现时独立地为任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷基, 如 CF_3 。

[0084] 实施方案37. 如实施方案1-31任意一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其

中, R^{30} 为任选取代的5或6元杂芳基, 如吡啶基 (例如, ) 或嘧啶基 (例如, ) 或咪啶基 (例如, ) , 其由1-3 (例如, 1或2) 个 R^{22} 取代, 其中, R^{22} 每次出现时独立地为卤素 (例如, F、Cl或

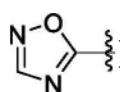
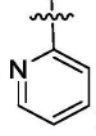
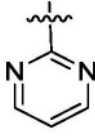
Br)、CN、OH、 NH_2 、 R^M 、 OR^M 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 $COOR^M$ 、 $CONH(R^M)$ 、 $CON(R^M)_2$ 、 $NHCO(R^M)$ 、 $N(R^M)CO(R^M)$ 、 SO_2R^M 、 SO_2NH_2 、 $S(O)(NH)R^M$ 、 $S(O)(NR^M)R^M$ 、 $SO_2N(R^M)_2$ 、 $NHSO_2R^M$ 、 $N(R^M)SO_2R^M$ 、 $P(O)(R^M)_2$ 、 $P(O)(OR^M)_2$ 、 $NH(R^M)$ 、 $N(R^M)_2$ 、 SR^M 或 SF_5 , 其中 R^M 每次出现时独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{2-4} 烯基、任选取代的 C_{2-4} 炔基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基、任选取代的苯基、任选取代的具有1-4个独立选自O、S和N的环杂原子的5或6元杂芳基, 或任选取代的4-7元杂环基。

[0085] 实施方案38. 如实施方案37所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中, R^{30} 为5元

杂芳基 (例如, ) 或吡啶基 (例如, ) 或嘧啶基 (例如, ) , 其被1-

3 (例如, 1或2) 个 R^{22} 取代, 在化合价允许的情况下, 其中 R^{22} 每次出现时独立地为卤素 (例如, F、Cl或Br)、CN、OH、 R^{M1} 、 OR^{M1} 、 SO_2R^{M1} 、 $P(O)(R^{M1})_2$ 、 SR^{M1} 或 SF_5 , 其中 R^{M1} 每次出现时独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基或任选取代的3-4元环 (包括环丙基、环丁基、氧杂环丁基、氮杂环丁基等), 其中当取代时, 任选取代的 C_{1-4} 烷基或3-4元环由独立选自如下的1-3个取代基取代: 卤素 (优选F或Cl)、OH、CN、任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷基、任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 杂烷基、任选地由F和/或甲基取代的3-4元环 (包括环丙基、环丁基、氧杂环丁基、氮杂环丁基等)。

[0086] 实施方案39. 如实施方案37所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中, R^{30} 为5元

杂芳基 (例如, ) 或吡啶基 (例如, ) 或嘧啶基 (例如, ) , 其由1-

3 (例如, 1或2) 个 R^{22} 取代, 在化合价允许的情况下, 其中 R^{22} 每次出现时独立地为F、Cl、CN、 R^{M2} 、 OR^{M2} 、 SR^{M2} 或 SF_5 、其中, R^{M2} 每次出现时独立地为任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷基, 例如 CF_3 。

[0087] 实施方案40. 如实施方案1-31任意一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中, R^{30} 具有根据S-1-A、S-1-B、S-1-C或S-1-D的结构:

[0088]

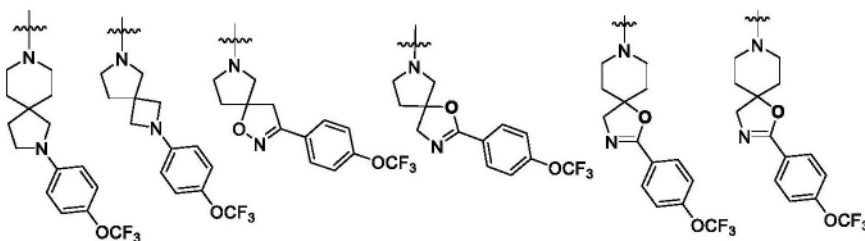


[0089]

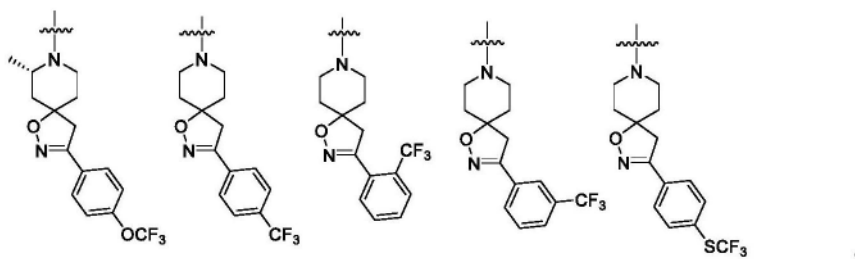


[0090] 其中 R^8 为任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷基(如 CH_3 、 CF_3 等)、任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷氧基(如 OCH_3 、 OCF_3 等)、 SCF_3 、 SF_5 、环丙基、环丁基,或。

[0091] 实施方案41.如实施方案1-17任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 L^1 、 L^2 、和 R^{30} 一起(即 $L^1-L^2-R^{30}$)选自:

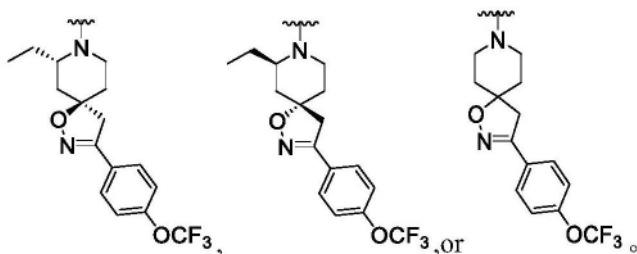


[0092]



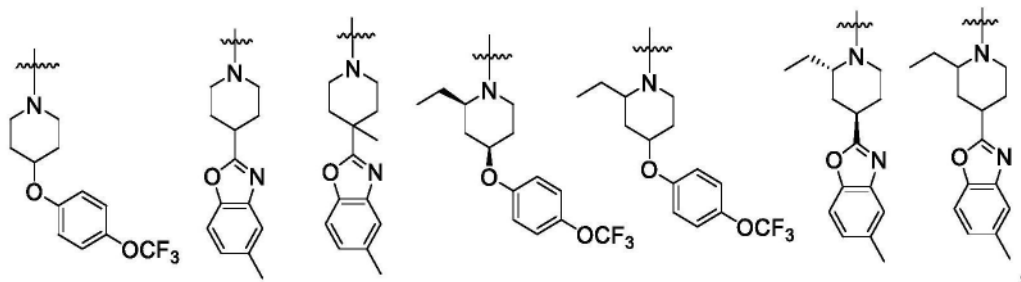
[0093] 或者 $L^1-L^2-R^{30}$ 选自:

[0094]

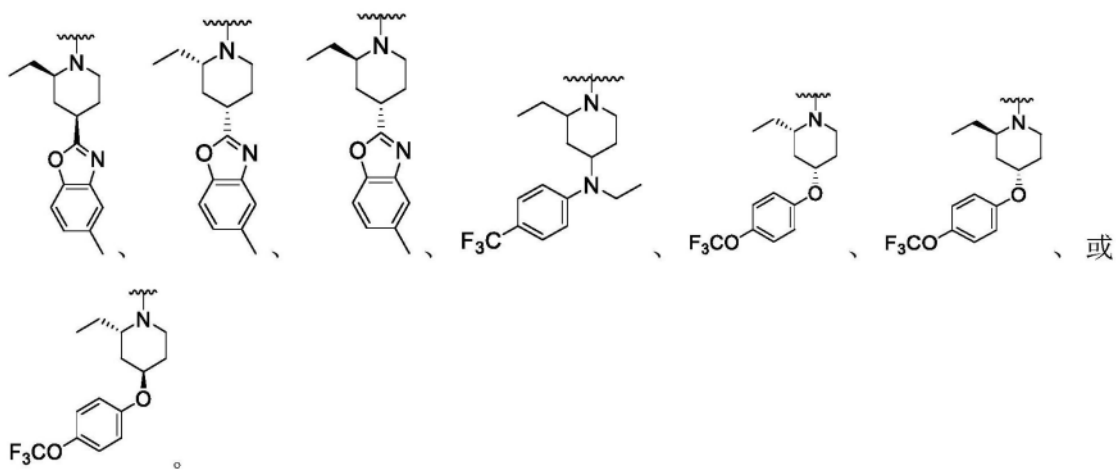


[0095] 实施方案42.如实施方案1-17任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 L^1 、 L^2 、和 R^{30} 一起选自:

[0096]

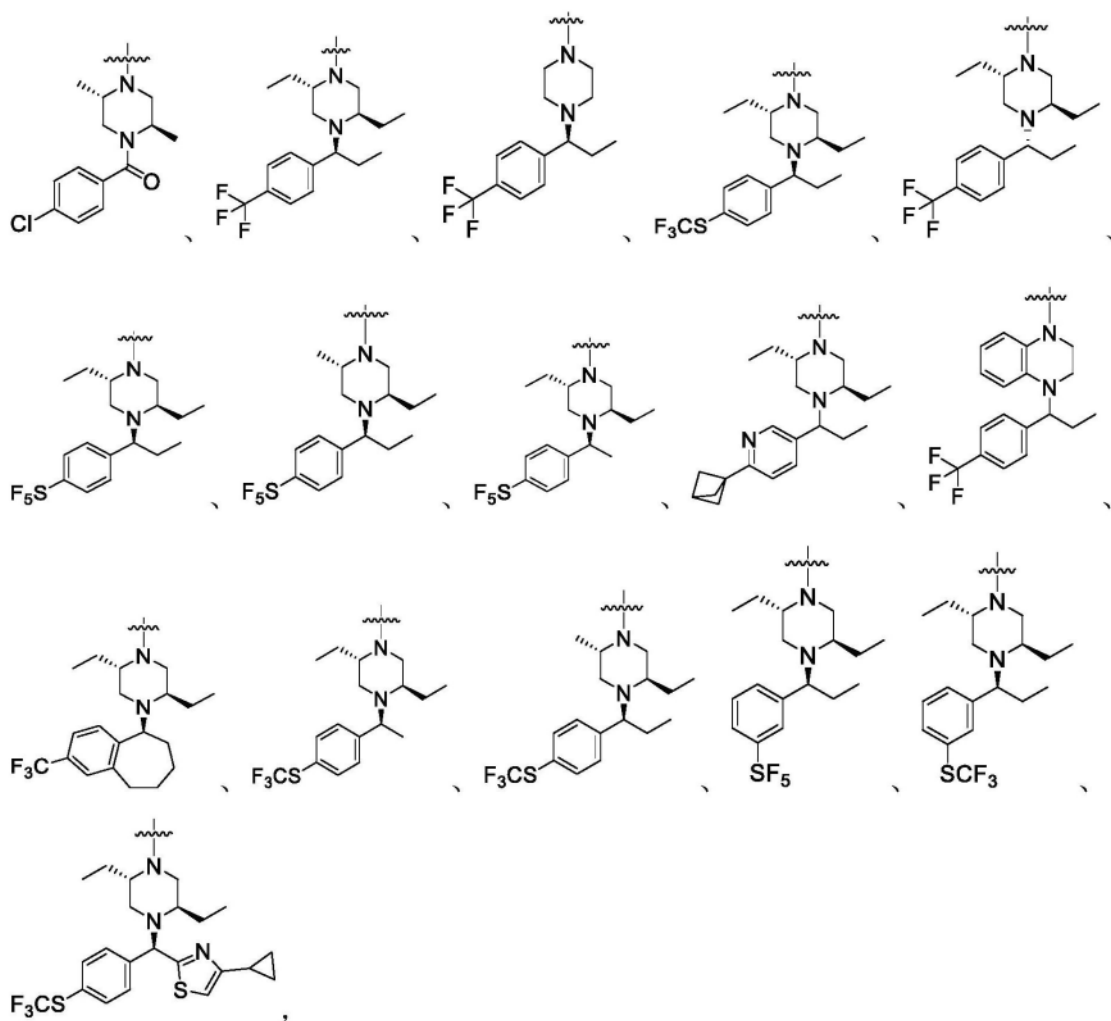
[0097] 或者 L^1 - L^2 - R^{30} 选自:

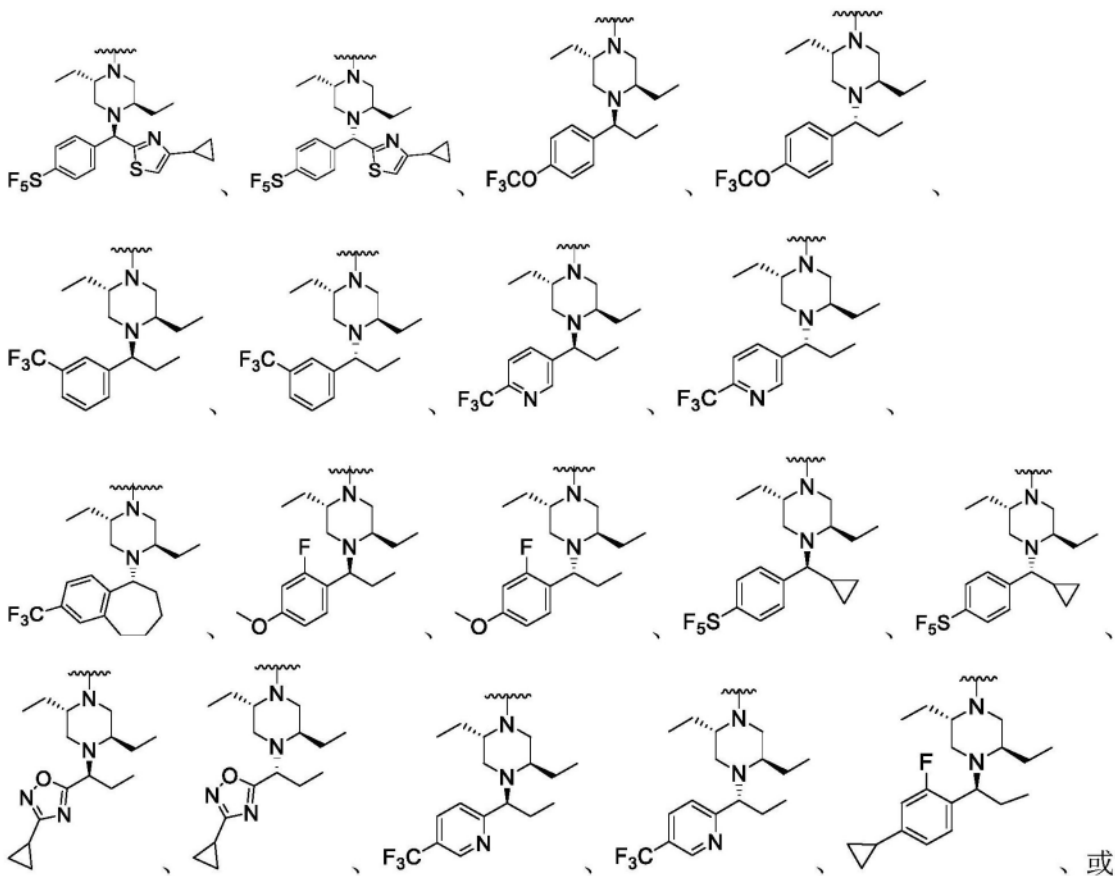
[0098]



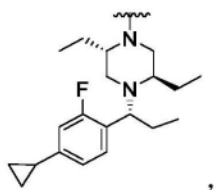
[0099] 实施方案43. 如实施方案1-17任意一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 L^1 、 L^2 、和 R^{30} 一起选自:

[0100]

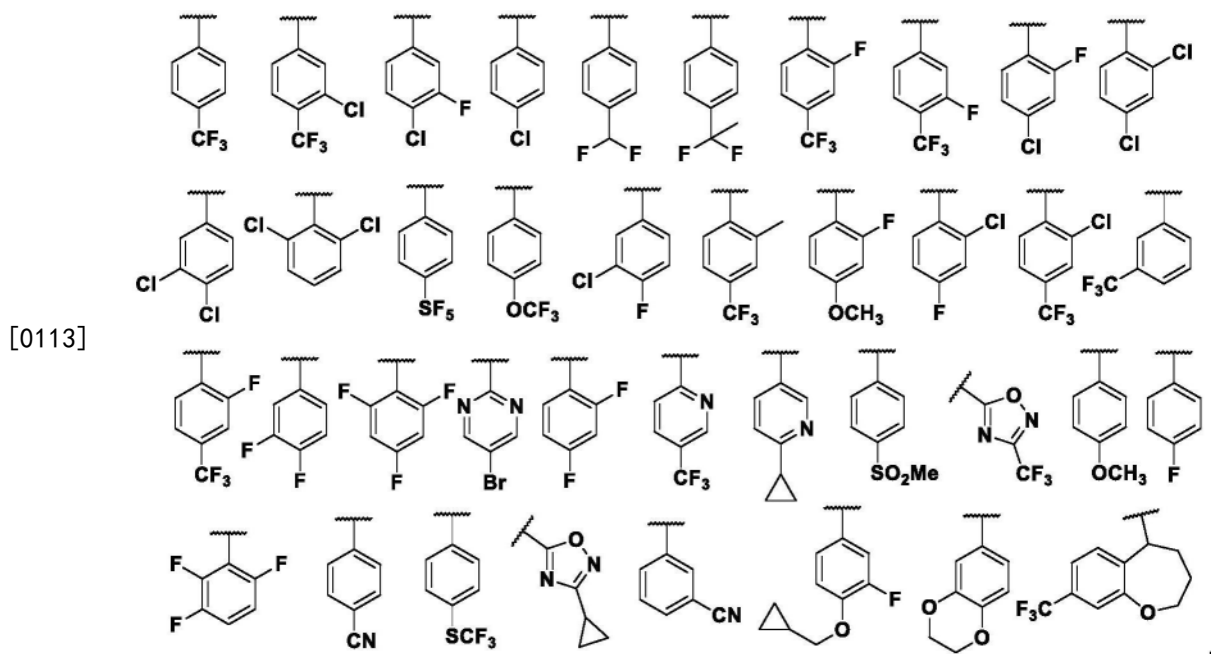
[0101] 或者 L^1 - L^2 - R^{30} 选自:



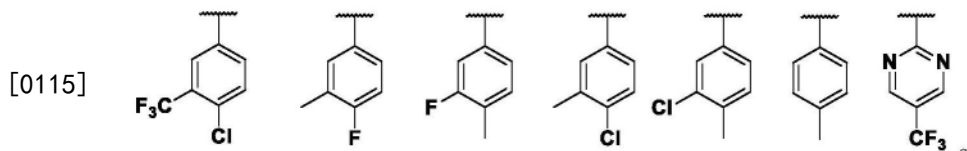
[0103]



[0104] 或 L^1 、 L^2 、和 R^{30} 一起选自：



[0114] 或R³⁰选自:



[0116] 实施方案45. 选自化合物1-347号或表A中公开的任何化合物的化合物, 或其药学上可接受的盐。

[0117] 实施方案46. 药物组合物, 包含实施方案1-45中任一项所述化合物或其药学上可接受的盐, 和任选的药学上可接受的赋形剂。

[0118] 实施方案47. 一种治疗疾病的方法, 包括对有需要的受试者施用治疗有效量的至少一种根据实施方案1-45中任一项所述化合物, 其中所述疾病为癌症或病毒感染。

[0119] 实施方案48. 根据实施方案47所述的方法, 其中所述癌症选自结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、卵巢癌、宫颈癌、肾癌、头颈癌、淋巴瘤、白血病和黑色素瘤。

[0120] 实施方案49. 一种抑制选自二酰基甘油激酶 α (DGKa) 和二酰基甘油激酶 ζ (DGKz) 的至少一种二酰基甘油激酶的活性的方法, 包括对有需要的受试者施用治疗有效的量根据实施方案1-45中任一项所述的至少一种化合物。

[0121] 应该理解, 上述简要说明和以下详细说明都只是示例性的和解释性的, 而不是对本发明的限制。

附图说明

[0122] 图1显示了在MC38同源肿瘤模型中化合物67 (cpd67) 作为单一试剂和与抗小鼠PD-1抗体 (mPD-1) 联合的抗肿瘤活性。

具体实施方式

[0123] 详细说明

[0124] 从广义上讲,本公开提供了可用于抑制DGK(二酰基甘油激酶),例如DGKa和/或DGKz,和/或治疗或预防本文描述的各种疾病或病症,例如癌症或感染的疾病,如病毒感染的化合物和组合物。

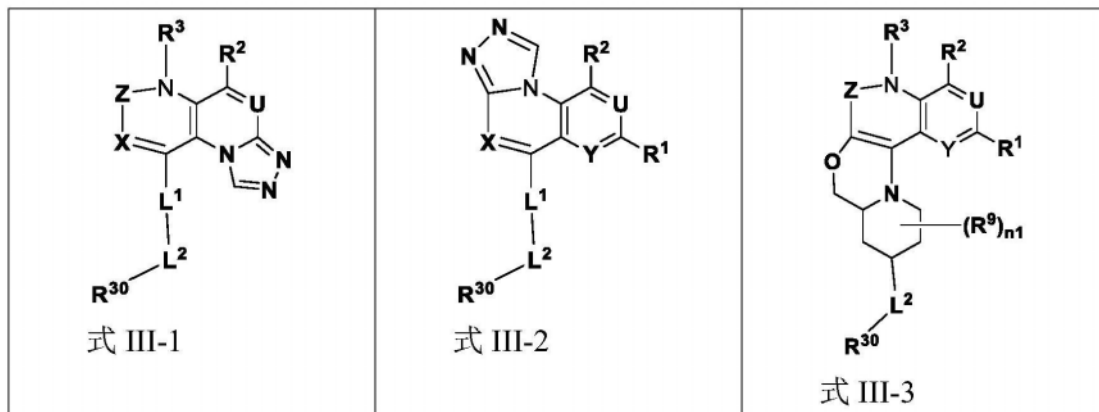
[0125] 化合物

[0126] 本公开的一些实施方案涉及新型化合物。本文中的化合物通常可以是DGK抑制剂,可用于治疗各种疾病或病症,如本文所述的那些,例如癌症或病毒感染。

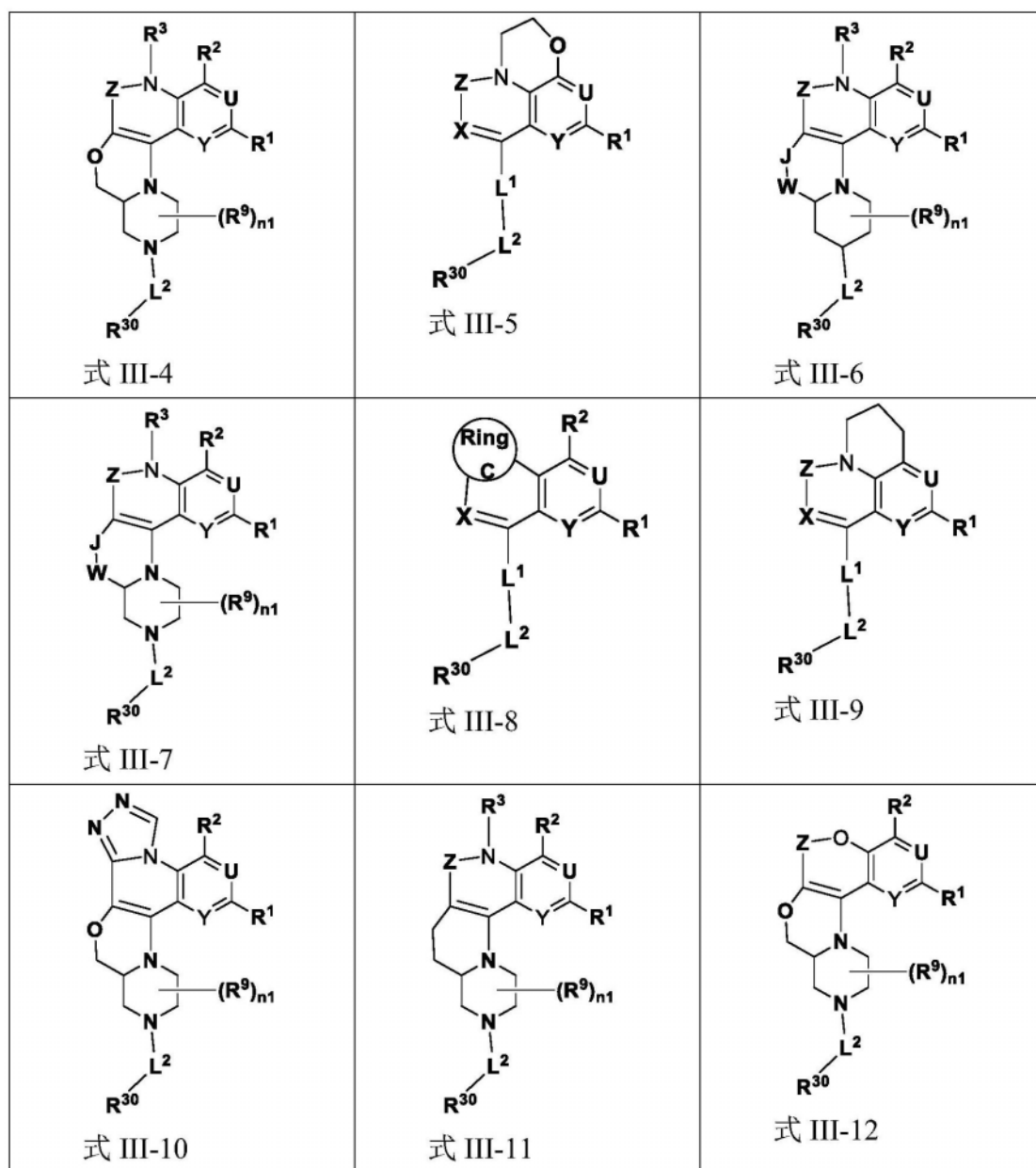
[0127] 式III-1至III-12

[0128] 在一些实施方案中,本公开提供了式III-1、III-2、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7、III-8、III-9、III-10、III-11或III-12的化合物,或其药学上可接受的盐:

[0129]



[0130]



[0131] 其中:

[0132] R^1 是氢、卤素 (例如 F、Cl 或 Br)、CN、OH、 NH_2 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 R^A 、 OR^A 、 $NH(R^A)$ 、 $N(R^A)_2$ 、 $COOR^A$ 、 $CONH(R^A)$ 、 $CON(R^A)_2$ 、 SR^A 、 SOR^A 、 SO_2R^A 或 $P(O)(R^A)_2$, 其中, R^A 每次出现时独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基, 任选取代的 C_{2-4} 烯基, 任选取代的 C_{2-4} 炔基, 任选取代的 C_{3-6} 环烷基, 任选取代的具有 1-4 个独立选自 O、S 和 N 的环杂原子的 5 或 6 元杂芳基, 或任选取代的 4-7 元杂环基;

[0133] R^2 是氢、卤素 (例如 F、Cl 或 Br)、CN、OH、 NH_2 、 R^B 、 OR^B 、 $NH(R^B)$ 或 $N(R^B)_2$, 其中, R^B 每次出现时独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基, 任选取代的 C_{2-4} 烯基, 任选取代的 C_{2-4} 炔基, 任选取代的 C_{3-6} 环烷基, 或任选取代的 4-7 元杂环基;

[0134] R^3 为氢, 任选取代的 C_{1-4} 烷基, 或任选取代的 3-7 元环, 如任选取代的 C_{3-6} 环烷基, 或任选取代的 4-7 元杂环基 (如饱和 4-7 元杂环基);

[0135] J 为 O、CO、 SO_2 、 NR^{15} 或任选取代的亚甲基;

[0136] W 不存在或为 $-(W^1)_p-$, 其中 p 为 1、2 或 3, 其中 W^1 每次出现时独立地为 C(O)、 NR^{15} 、 SO_2 、

0或任选取代的亚甲基,条件是 W^1 的最多一个实例是C(O)、 NR^{15} 、 SO_2 或O;需要明确的是,当W不存在时,包含J的环是5元环;当p为1时,包含J和W的环是6元环;当p为2或3时,含有J和W的环分别是7元环或8元环;

[0137] 其中, R^{15} 每次出现时独立地为氢,任选取代的 C_{1-6} 烷基,任选取代的 C_{2-6} 烯基,任选取代的 C_{2-6} 炔基,任选取代的3-6元环,或氮保护基团;

[0138] X为N或 CR^5 ,其中 R^5 为氢、卤素、OH、 NH_2 、 NHR^C 、 $N(R^C)_2$ 、CN、 $CONH_2$ 、 $COOH$ 、 $CONH(R^C)$ 、 $CON(R^C)_2$ 、 OR^C 、 NO_2 或 $COOR^C$,其中 R^C 每次出现时独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基;

[0139] U为N或 CR^6 ,其中 R^6 为氢、卤素(例如,F、Cl或Br)、CN、OH、 NH_2 、 R^D 、 OR^D 、 $NH(R^D)$ 、 $N(R^D)_2$ 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 $COOR^D$ 、 $CONH(R^D)$ 、 $CON(R^D)_2$ 、 SR^D 、 SOR^D 、 SO_2R^D 或 $P(O)(R^D)_2$,其中 R^D 每次出现时独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{2-4} 烯基、任选取代的 C_{2-4} 炔基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基、任选取代的具有1-4个独立选自O、S和N的环杂原子的5或6元杂芳基,或任选取代的4-7元杂环基;

[0140] Y为N或 CR^7 ,其中 R^7 为氢、F、Cl、CN、任选取代的 C_{1-4} 烷基或任选取代的 C_{1-4} 杂烷基;

[0141] Z是C(O)、C(=N-OH)、C(=N-O-(C_{1-4} 烷基))、C(=N-NH₂)、C(=N-NH-(C_{1-4} 烷基))、C(=N-N(C_{1-4} 烷基)(C_{1-4} 烷基))、 SO 、 SO_2 、S(O)(=NH)或S(O)(=N-(C_{1-4} 烷基));

[0142] 环C为5元或6元环,优选为具有2-3个环杂原子的5元或6元杂芳基,例如具有2-3环氮原子的5元杂芳基,例如咪唑环或三唑环,其中在式III-8中环C与相邻的环共享两个环原子;

[0143] L^1 是任选取代的4-12元环,优选地为具有一个或多个环和1-4个各自独立地选自O、N或S的环杂原子的4-12元亚杂环,或 $-N(R^E)-$,其中 R^E 为任选取代的 C_{1-4} 烷基或任选取代的3-7元环;

[0144] L^2 不存在或为O、NH、 $-N(R^{E2})-$ 、C(O)、 SO_2 、任选取代的 C_{1-4} 亚烷基、任选取代的 C_{2-4} 亚烯基、任选取代的 C_{1-4} 亚炔基、任选取代的 C_{1-4} 杂亚烷基或任选取代的3-7元环,其中 R^{E2} 为任选取代的 C_{1-4} 烷基或任选取代3-7元环;

[0145] R^{30} 是氢、任选取代的苯基、任选取代的5或6元杂芳基或具有两个或更多个环的任选取代的8-12元环;

[0146] R^9 每次出现时独立地为卤素、CN、OH、 R^N 、 OR^N 、 NHR^N 、 $N(R^N)_2$ 、 $COOR^N$ 、 COR^N 、 $CONH(R^N)$ 或 $CON(R^N)_2$,其中 R^N 每次出现时独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{2-4} 烯基、任选取代的 C_{2-4} 炔基或任选取代的3-7元环,如任选取代的 C_{3-6} 环烷基、任选取代的苯基、任选取代的4-7元杂环基或任选取代的5或6元杂芳基;和

[0147] n_1 是0、1、2或3。

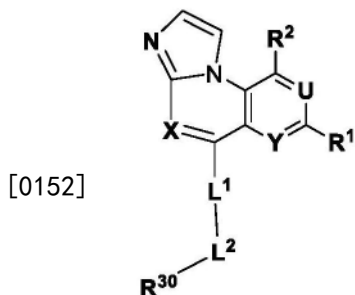
[0148] 如本文所用,除非指定或以其他方式明显与上下文相反,“x-y元环”应理解为包含任何具有指定环元数量的环结构,例如,这种环可以是碳环、杂环、芳基或杂芳基,其可以是单环、双环或具有多于两个的环,每个环都可以是饱和的、部分不饱和的或芳香性的,并且可以任选地包含一个或多个环杂原子。此外,当适用时,这种“x-y元环”应理解为通过一个或多个环原子与分子的其余部分连接。

[0149] 需要明确的是,术语“取代的”或“未取代的”与本文所述的变量结合使用应理解为指所述变量是否被取代,而不考虑变量与分子的其余部分所需的键合。例如,未取代的亚苯基应理解为,除了连接分子的其余部分的亚苯基的两个环原子以外,亚苯基的其他环原子

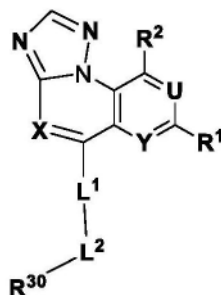
未被取代,而在取代的亚苯基中,除了连接分子的其余部分的亚苯基的两个环原子以外,至少一个环原子被本文所述的取代基取代。

[0150] 在一些实施方案中,式III-1至III-12的化合物可以具有立体异构体。在这样的实施方案中,式III-1至III-12的化合物可以以单个对映异构体、非对映异构体、阻转异构体和/或几何异构体,如适用,或立体异构体的混合物,包括外消旋混合物和富集一种或多种立体异构体的混合物的方式存在。在一些实施方案中,当适用时,式III-1至III-12的化合物可以作为任何比例的一对对映异构体的混合物存在,包括比例为1:1的外消旋混合物。在一些实施方案中,当适用时,式III-1至III-12的化合物可以作为基本上不含(例如,按重量计,通过HPLC或SFC面积,或这两者,小于20%、小于10%、小于5%、小于1%或以不可检测的量)其他对映异构体的分离或富集的单一对映异构体存在。

[0151] 在一些实施方案中,本公开提供了一种具有根据式III-1结构的化合物,或其药学上可接受的盐,其具有本文定义和优选的变量。在一些实施方案中,本公开提供了一种具有根据式III-2结构的化合物,或其药学上可接受的盐,其具有本文定义和优选的变量。在一些实施方式中,本公开提供了一种具有根据式III-3结构的化合物,或其药学上可接受的盐,其具有本文定义和优选的变量。在一些实施方案中,本公开提供了一种具有根据式III-4结构的化合物,或其药学上可接受的盐,其具有本文定义和优选的变量。在一些实施方案中,本公开提供了一种具有根据式III-5结构的化合物,或其药学上可接受的盐,其具有本文定义和优选的变量。在一些实施方案中,本公开提供了一种具有根据式III-6结构的化合物,或其药学上可接受的盐,其具有本文定义和优选的变量。在一些实施方案中,本公开提供了一种具有根据式III-7结构的化合物,或其药学上可接受的盐,其具有本文定义和优选的变量。在一些实施方案中,本公开提供了一种具有根据式III-8结构的化合物,或其药学上可接受的盐,其具有本文定义和优选的变量。在一些实施方案中,式III-8的化合物可以表示为具有根据式III-8-A或式III-8-B结构:



式 III-8-A,



式 III-8-B,

[0153] 其中变量 R^1 、 R^2 、U、X、Y、 L^1 、 L^2 和 R^{30} 在本文中定义,例如下面在列举的实施方案A2-A36中结合式III-2描述的那些。在一些实施方案中,本公开提供了一种具有根据式III-9结构的化合物,或其药学上可接受的盐,其具有本文定义和优选的变量。在一些实施方案中,本公开提供了一种具有根据式III-10结构的化合物,或其药学上可接受的盐,其具有本文定义和优选的变量。在一些实施方案中,本公开提供了一种具有根据式III-11结构的化合物,或其药学上可接受的盐,其具有本文定义和优选的变量。在一些实施方式中,本公开提供了一种具有根据式III-12结构的化合物,或其药学上可接受的盐,其具有本文定义和优选的变量。

[0154] 还应该理解本文中描述的式III-1至III-12中的任何一个变量的定义和优选定义也适用于其任何子式中的相应变量,除非在这种子式中具体定义或相互矛盾。例如,本文描述的式III-2中变量的定义和优选定义是也适用于本文子式中的相应变量,例如式III-2-A、III-2-B、III-2-C、III-2-C-1、III-2-C-2、III-2-C-3、III-2-C-4、III-2-D、III-2-D-1、III-2-D-2、III-2-D-3、III-2-D-4、III-2-E-1、III-2-E-2、III-2-E-3、III-2-E-1a、III-2-E-2a、III-2-E-3a、III-2-E-1b、III-2-E-2b、III-2-E-3b、III-2-F-1a、III-2-F-1b、III-2-F-2a、III-2-F-2b、III-2-F-3a或III-2-F-3b,除非在这种子式中有明确定义或相互矛盾。类似地,本文描述的对于式III-4中的变量的定义和优选定义,也适用于本文子式中相应的取代基,例如III-4-A、III-4-B、III-4-C、III-4-D、III-4-C-1、III-4-C-2、III-4-C-3、III-4-C-4、III-4-D-1、III-4-D-2、III-4-C-4a、III-4-C-4b、III-4-C-4c、III-4-C-4d、III-4-C-4e或III-4-C-4f,除非在此类子式中有明确定义或相互矛盾。

[0155] 通常,在式III-2、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7、III-8、III-9、III-10、III-11或III-12中,Y是N。

[0156] 在一些实施方案中,在式III-2、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7、III-8、III-9、III-10、III-11或III-12中,Y为 CR^7 ,其中 R^7 为氢、F、Cl、CN、任选取代的 C_{1-4} 烷基、或任选取代的 C_{1-4} 杂烷基。例如,在一些实施方案中,Y为CH。

[0157] 通常,式III-1、III-2、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7、III-8、III-9、III-10、III-11或III-12中的U为 CR^6 ,其中 R^6 为氢、卤素(例如,F、Cl或Br)、CN、OH、 NH_2 、 R^D 、 OR^D 、 $NH(R^D)$ 、 $N(R^D)_2$ 、COOH、CONH₂、COOR^D、CONH(R^D)、CON(R^D)₂、SR^D、SOR^D、SO₂R^D或P(O)(R^D)₂,其中 R^D 每次出现时独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基,任选取代的 C_{2-4} 烯基,任选取代的 C_{2-4} 炔基,任选取代的 C_{3-6} 环烷基,任选取代的具有1-4个独立选自O、S和N的环杂原子的5或6元杂芳基,或任选取代的4-7元杂环基。在一些优选的实施方案中, R^6 是氢,即U是CH。在一些实施方案中, R^6 也可以是卤素,如F或Cl。在一些实施方案中, R^6 也可以是 OR^D ,其中 R^D 如在本文中定义。在一些实施方案中, R^6 可以是 OR^{D1} ,其中 R^{D1} 为任选取代的 C_{1-4} 烷基,任选取代的 C_{3-6} 环烷基,或任选取代的具有1或2个独立选自O、N和S的环杂原子的4-7元杂环基;其中,当取代时,任选取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或4-7元杂环基可以被一个或多个(例如,1-3个)取代基取代,例如,每个取代基可以独立选自卤素(例如,F)、OH、CN、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基。例如,在一些实施方案中, R^6 可以是 C_{1-4} 烷氧基。在一些具体实施方案中, R^6 可以是

在一些具体实施方案中, R^6 可以是

[0158] 在一些实施方案中,在式III-1、III-2、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7、III-8、III-9、III-10、III-11或III-12中U为N。

[0159] 对于式III-2、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7、III-8、III-9、III-10、III-11或III-12,多种基团适合作为 R^1 。例如,在一些实施方案中, R^1 可以是OH、COOH、CONH₂、 NH_2 、 R^A 、 OR^A 、COOR^A、NH(R^A)、N(R^A)₂、CONH(R^A)、CON(R^A)₂、SR^A、SOR^A、SO₂R^A或P(O)(R^A)₂,其中 R^A 如本文所定义。在一些实施方案中, R^A 每次出现时可以为任选取代的 C_{1-4} 烷基。

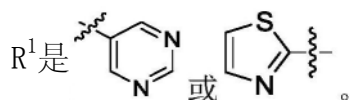
[0160] 在一些优选的实施方案中,在式III-2、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7、III-8、

III-9、III-10、III-11或III-12中 R^1 为CN。

[0161] 在一些优选实施方案中,在式III-2、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7中的 R^1 , III-8、III-9、III-10、III-11或III-12中 R^1 是卤素,优选为F或Cl。

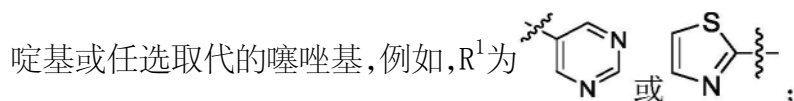
[0162] 在一些实施方案中,在式III-2、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7、III-8、III-9、III-10、III-11或III-12中 R^1 是 C_{2-3} 炔基,如.

[0163] 在一些实施方案中,在式III-2、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7、III-8、III-9、III-10、III-11或III-12中 R^1 是具有1-4个独立选自O、S和N的杂原子的任选取代的5或6元杂芳基。例如,在一些实施方案中, R^1 可以是任选取代的嘧啶基或任选取代的噻唑基,例如,



[0164] 在一些实施方案中,在式III-2、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7、III-8、III-9、III-10、III-11或III-12中 R^1 是 SR^A ,其中 R^A 如本文所定义。例如,在一些实施方案中, R^1 可以是 SR^{A1} ,其中 R^{A1} 独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基,例如, R^1 独立地为 SCH_3 。其他合适的 R^1 如本文所述。

[0165] 在一些实施方案中,在式III-2、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7、III-8、III-9、III-10、III-11或III-12中 R^1 可以表征为: (i) R^1 是卤素,例如F或Cl; (ii) R^1 是; (iii) R^1 是任选取代的具有1-4个独立选自O、S和N的环杂原子的5或6元杂芳基,例如任选取代的嘧啶基或任选取代的噻唑基,例如, R^1 为



任选取代的 C_{1-4} 烷基,例如, R^1 为 SCH_3 。

[0166] 通常,在式III-1、III-2、III-3、III-4、III-6、III-7或III-8中 R^2 是氢。在一些实施方案中, R^2 可以是卤素(例如,F、Cl或Br)、CN、OH、 NH_2 、 R^B 、 OR^B 、 $NH(R^B)$ 或 $N(R^B)_2$,其中 R^B 如本文所定义。在一些实施方案中, R^B 可以是任选取代的 C_{1-4} 烷基或任选取代的3-4元环烷基。

[0167] 通常,在式III-1、III-3、III-4、III-6或III-7中的 R^3 是任选取代的 C_{1-4} 烷基,如 CH_3 、 CD_3 等。在一些优选的实施方案中, R^3 为 CH_3 。在一些优选的实施方案中, R^3 为 CD_3 。在一些优选的实施方案中, R^3 为 CH_2CH_3 。在一些优选的实施方案中, R^3 为 $CH(CH_3)_2$ 。在一些优选实施方案中, R^3 为 CH_2CHF_2 。在一些实施方案中, R^3 也可以为任选取代的 C_{3-6} 环烷基。在一些优选的实施方案中, R^3 为环丙基。在一些优选的实施方案中, R^3 为环丁基。在一些优选的实施方案中, R^3 为氢。

[0168] 通常,在式III-1、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7、III-9、III-11或III-12中的Z是C(O)。

[0169] 在一些实施方案中,在式III-1、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7、III-9、III-11或III-12中的Z也可以是 $S(O)_2$ 。

[0170] 在一些典型的实施方案中,在式III-1、III-2、III-5、III-6、III-7、III-8或III-9中的X为N。

[0171] 在一些实施方案中,在式III-1、III-2、III-5、III-8或III-9中的X为 CR^5 ,其中 R^5 如本文所定义。在一些实施方案中,X为 CR^5 ,其中 R^5 为CN。在一些实施方案中,X为 CR^5 ,其中, R^5

为 CONH_2 、 COOH 、 $\text{CONH}(\text{R}^{\text{C}1})$ 、 $\text{CON}(\text{R}^{\text{C}1})_2$ 或 $\text{COOR}^{\text{C}1}$,其中, $\text{R}^{\text{C}1}$ 每次出现时独立地为 C_{1-4} 烷基,如甲基。

[0172] 在一些实施方案中, n_1 为0。在一些实施方案中, n_1 为1。在一些实施方案中, R^9 在每次出现时独立地为 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、氟取代的 C_{1-3} 烷基(例如, CF_2H)、环丙基或环丁基、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 CH_2NH_2 、 CH_2N_3 或 $\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 。

[0173] 在一些实施方案中,在式III-6或III-7中, J 为 NR^{15} ,其中 R^{15} 如本文所定义。例如,在一些实施方案中, J 为 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$,如 NCH_3 。

[0174] 在一些实施方案中,在式III-6或III-7中, J 为任选取代的亚甲基。例如,在一些实施方案中, J 是 CH_2 。在一些实施例中, J 为 CF_2 、 CHCH_3 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 CHOH 等。

[0175] 在一些实施方案中,在式III-6或III-7中, J 是0。在一些实施方案中,在式III-6或III-7中, J 为 NH 或 NCH_3 。

[0176] 在一些实施方案中,在式III-6或III-7中, W 不存在。因此含有 J 的环是5元环。

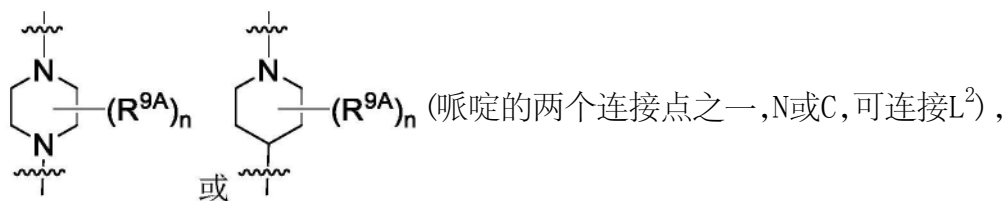
[0177] 在一些实施方案中,在式III-6或III-7中, p 为1并且 W 为 W^1 ,其中 W^1 如本文所定义。例如,在一些实施方案中, W^1 为 $\text{C}(\text{O})$ 、 SO_2 、 CH_2 、 CF_2 、 CHCH_3 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 CHOH 等。在这样的实施方案中,含有 J 和 W 的环是6元环。

[0178] 在一些实施方案中,在式III-6或III-7中, p 为2并且 W 为 $-\text{W}^1-\text{W}^1-$,其中每个 W^1 如本文所定义。例如,在一些实施方案中,每个 W^1 独立地为 $\text{C}(\text{O})$ 、 SO_2 、 CH_2 、 CF_2 、 CHCH_3 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 CHOH 等。在一些实施方案中,两个 W^1 都可以是 CH_2 。在一些实施方案中,一个 W^1 为0,另一个 W^1 为 CH_2 。在一些实施方案中,一个 W^1 是 $\text{C}(\text{O})$,另一个 W^1 是0、 NH 、 NCH_3 或 CH_2 。在这样的实施方案中,含有 J 和 W 的环是7元环。

[0179] 通常,在式III-1、III-2、III-5、III-8或III-9中, L^1 在此是任选取代的4-12元亚杂环基。在一些实施方案,在式III-1、III-2、III-5、III-8或III-9中的 L^1 为具有一个或多个环且具有1-4个各自独立地为0、 N 或 S 的环杂原子的任选取代的4-12元亚杂环基。在一些实施方案中,在式III-1、III-2、III-5、III-8或III-9中的 L^1 可以是 $-\text{N}(\text{R}^{\text{E}})-$,其中, R^{E} 为任选取代的 C_{1-4} 烷基或任选取代的3-7元环。例如,在一些实施方案中, L^1 是 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})-$,例如 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 。

[0180] 在一些实施方案中,在式III-1、III-2、III-5、III-8或III-9中的 L^1 是具有1或2个各自独立地为0、 N 或 S 的环杂原子的任选取代的4-7元单环亚杂环基。在一些实施方案中,所述4-7元单环亚杂环基为具有1或2个环杂原子(如1或2环氮原子)的饱和亚杂环基,如哌啶或哌啶环。亚杂环基通常为通过两个环氮原子或一个环氮原子和一个环碳原子连接分子的其余部分。

[0181] 在一些实施方案中,在式III-1、III-2、III-5、III-8或III-9中, L^1 可以是



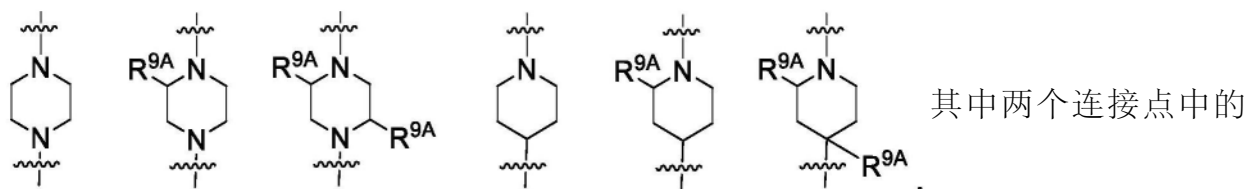
[0182] 其中:

[0183] n 是0、1、2、3或4,以及

[0184] (1) R^{9A} 每次出现时独立地为卤素、CN、OH、 R^N 、 OR^N 、 NHR^N 、 $N(R^N)_2$ 、 $COOR^N$ 、 COR^N 、 $CONH(R^N)$ 或 $CON(R^N)_2$, 其中, R^N 每次出现时独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基, 任选取代的 C_{2-4} 烯基, 任选取代的 C_{2-4} 炔基, 任选取代的3-7元环, 如任选取代的 C_{3-6} 环烷基, 任选取代的4-7元杂环基, 任选取代的苯基, 或任选取代的5或6元杂芳基; 或

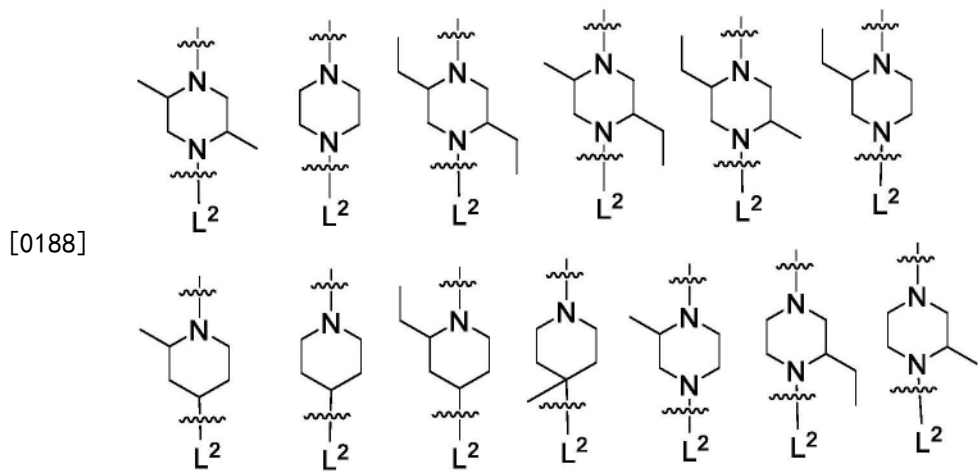
[0185] (2) R^{9A} 的两个实例可以连接以形成双键或3-5元环以及 R^{9A} 的其它剩余的实例如(1)定义。

[0186] 在一些实施方案中, R^{9A} 每次出现时独立地为 R^N 。在一些实施方案中, R^{9A} 每次出现时独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基, 并且当被取代时, 取代基可以独立地选自F、OH、任选用F取代的具有1或2个杂原子的 C_{1-4} 杂烷基或3-4元环(例如, 环丙基或环丁基等)。在一些实施方案中, R^{9A} 每次出现时独立地为 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、氟取代的 C_{1-3} 烷基(例如 CF_2H)、环丙基、或环丁基、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 $CH_2OCH_2CH_3$ 、 CH_2NH_2 、 CH_2N_3 或 $CH_2NHC(O)OCH_3$ 。优选地, R^{9A} 每次出现时独立地为 CH_3 、 CH_2CH_3 或 $CH_2CH_2CH_3$, 更优选地, R^{9A} 在每次出现时是 CH_2CH_3 。通常, 在式III-1、III-2、III-5、III-8、III-9、III-10、III-11或III-12中, n 为0、1或2。例如, L^1 可以选自:

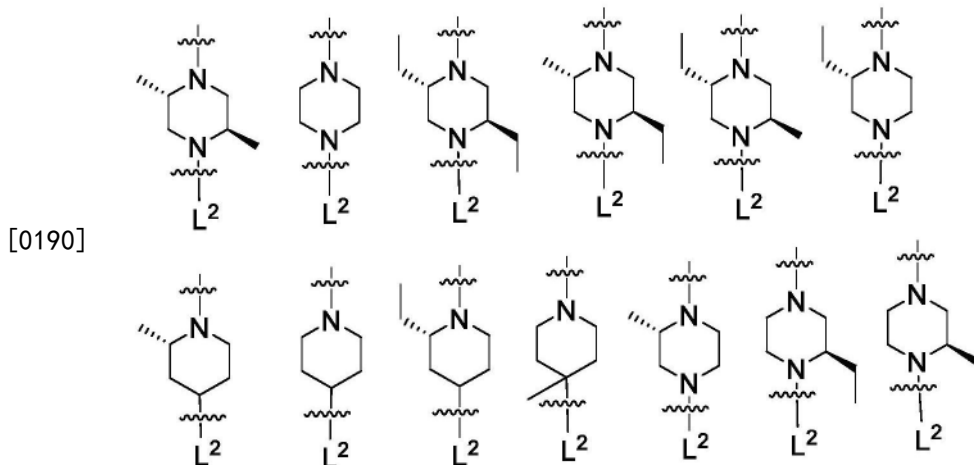


任何一个都可以连接至 L^2 。

[0187] 在一些优选实施方案中, 在式III-1、III-2、III-5、III-8或III-9中, L^1 可以选自从以下(底部连接点N或C连接至 L^2):

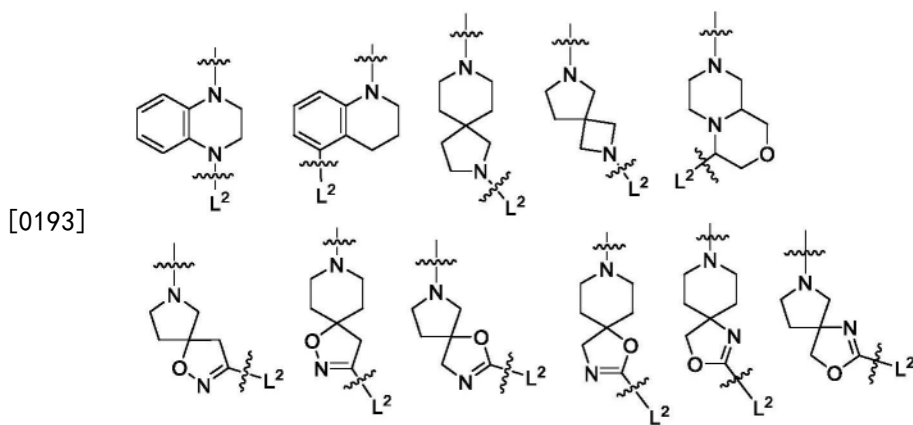


[0189] 在一些优选实施方案中, 在式III-1、III-2、III-5、III-8或III-9中, L^1 可以选自从以下(底部连接点N或C连接到 L^2):



[0191] 在一些实施方案中,式III-1、III-2、III-5、III-8或III-9中的 L^1 也可以是具有两个或更多个环且具有1-4个各自独立地为O、N或S的环杂原子的任选取代的7-12元亚杂环基,当被取代时,取代基可以连接到两个或更多个环中的任何一个或多个上。例如,在一些实施方案中, L^1 可以是具有1-4个各自独立地为O、N或S的环杂原子的任选取代的8-12元稠合、螺接或桥接双环亚杂环基,其中双环亚杂环基的每个环可以是饱和的,部分不饱和的,或芳香性的,并且双环亚杂环基的各环可以具有0、1、2或3个环杂原子,条件是双环亚杂环基作为一个整体不是完全芳香性的且在双环亚杂环基中杂原子的总数不超过4。在一些实施方案中, L^1 可以是具有1-3个各自独立地为O、N或S的环杂原子的任选取代的8-11元稠合双环亚杂环基,其中(1)两个稠合环中的一个为苯基或5或6元杂芳基,和(2)两个稠合环中的另一个是具有一个或两个各自独立地为O、N或S的环杂原子的5-7元杂环,优选所述5-7元杂环具有至少一个环氮原子。在一些实施方案中, L^1 可以是具有1-4个各自独立地为O、N或S的环杂原子的任选取代的8-11(例如,8、9或10)元螺二环亚杂环基,其中(1)两个螺环中的一个是具有一个或两个各自独立地为O、N或S的环杂原子的5-7元杂环,优选地,所述5-7元杂环具有一个环氮原子,(2)两个螺环中的另一个是具有1-3个各自独立地为O、N或S的环杂原子的4-6元杂环,例如,两个螺环中的一个为吡咯环、哌啶环、氮杂环,而两个螺环中的另一个为氮杂环丁烷、吡咯、吡咯烷酮、哌啶酮、噁唑啉、异噁唑啉、噻唑啉、异噻唑啉等。

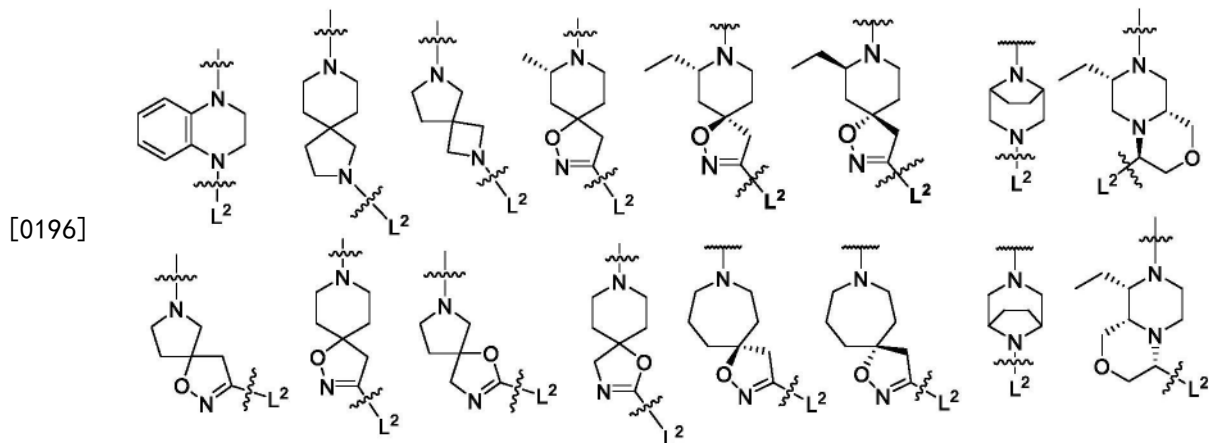
[0192] 例如,在一些优选的实施方案中,在式III-1、III-2、III-5、III-8或III-9中的 L^1 可以选自以下(底部连接点N或C连接至 L^2):



[0194] 其中,在各个双环亚杂环基中,两个环中的每一个都可以任选地由1-3个 R^{10} 取代,

其中 R^{10} 每次出现时独立地为卤素、OH、 NH_2 、氧代(如适用)、 R^J 、 OR^J 、CN、 $NH(R^J)$ 或 $N(R^J)_2$,其中 R^J 每次出现时独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{2-4} 烯基、任选取代的 C_{2-4} 炔基或任选取代的3-4元环。

[0195] 在一些优选实施方案中,在式III-1、III-2、III-5、III-8或III-9中的 L^1 可以选自以下(底部连接点N或C连接至 L^2):



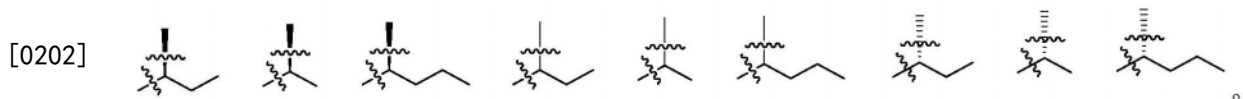
[0197] 在一些实施方案中,在式III-1、III-2、III-5、III-8或III-9中的 L^1 也可以是-N(C_{1-4} 烷基)-,如-N(CH_3)-。

[0198] 在一些实施方案中,在式III-1、III-2、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7、III-8、III-9、III-10、III-11或III-12中, L^2 可以不存在。

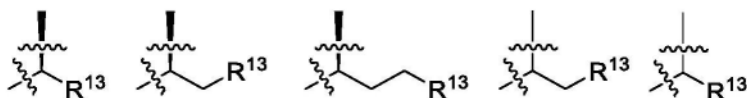
[0199] 在一些实施方案中,在式III-1、III-2、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7、III-8、III-9、III-10、III-11或III-12中的 L^2 可以是任选取代的 C_{1-4} 亚烷基,例如用本文定义的一个或多个 R^{13} 基团取代的那些。在一些实施方案中, R^{13} 每次出现时独立地选自卤素(例如,F、Cl或Br)、CN、OH、 NH_2 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 SO_2NH_2 、 COR^K 、 $COOR^K$ 、 $CONH(R^K)$ 、 $CON(R^K)_2$ 、 SO_2R^K 、 $SO_2NH(R^K)$ 、 $SO_2N(R^K)_2$ 、 R^K 、 OR^K 、 $NH(R^K)$ 、 $N(R^K)_2$ 、 SR^K 、 SOR^K 、 SO_2R^K 或 $P(O)(R^K)_2$,其中 R^K 每次出现时独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基,任选取代的 C_{2-4} 烯基,任选取代的 C_{2-4} 炔基,任选取代的 C_{1-4} 杂烷基,任选取代的 C_{3-6} 环烷基,任选取代的苯基,具有1-4个各自独立地选自O、N或S的环杂原子的任选取代的5或6元杂芳基,或任选取代的4-7元杂环基。

[0200] 在一些实施方案中,在式III-1、III-2、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7、III-8、III-9、III-10、III-11或III-12中的 L^2 可以是未取代的 C_{1-4} 亚烷基,如 CH_2 、 $CH(CH_3)$ 、 $CH(C_2H_5)$ 、 $CH(C_3H_7)$ 等。

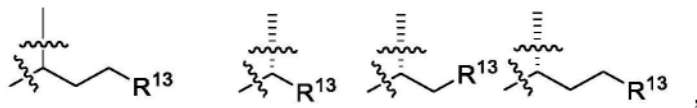
[0201] 在一些实施方案中,在式III-1、III-2、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7、III-8、III-9、III-10、III-11或III-12中的 L^2 可以是未取代的 C_{1-4} 亚烷基,选自: CH_2 ,或



[0203] 在一些实施方案中,在式III-1、III-2、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7、III-8、III-9、III-10、III-11或III-12中的 L^2 可以是任选取代的 C_{1-4} 亚烷基,选自:

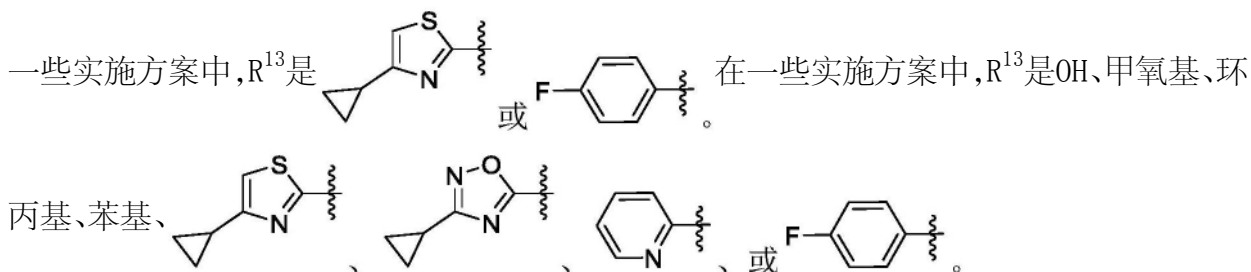


[0204]



[0205] 其中:

[0206] R^{13} 选自氢、卤素(如F、Cl或Br)、CN、OH、 NH_2 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 SO_2NH_2 、 COR^K 、 $COOR^K$ 、 $CONH(R^K)$ 、 $CON(R^K)_2$ 、 SO_2R^K 、 $SO_2NH(R^K)$ 、 $SO_2N(R^K)_2$ 、 R^K 、 OR^K 、 $NH(R^K)$ 、 $N(R^K)_2$ 、 SR^K 、 SOR^K 、 SO_2R^K 或P(O)(R^K)₂,其中, R^K 每次出现时独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基,任选取代的 C_{2-4} 烯基,任选取代的 C_{2-4} 炔基,任选取代的 C_{1-4} 杂烷基,任选取代的 C_{3-6} 环烷基,任选取代的苯基,任选取代的具有1-4个独立选自O、S和N的环杂原子的5或6元杂芳基,或任选取代的4-7元杂环基,其中,当取代时,任选取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 杂烷基、 C_{3-6} 环烷基、苯基、5或6元杂芳基或4-7元杂环基被1-3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素(优选F或Cl)、OH、CN、任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷基、任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 杂烷基以及任选地由F和/或甲基取代的3-4元环(包括环丙基、环丁基、氧杂环丁基、氮杂环丁基等)。例如,在一些实施方案中, R^{13} 为氢。在一些实施方案中, R^{13} 是 C_{1-4} 烷基,例如甲基、乙基、异丙基等。在一些实施方案中, R^{13} 是甲基。在一些实施方案中, R^{13} 是异丙基。在一些实施方案中, R^{13} 是如本文定义的 R^K 。在一些实施方案中, R^{13} 是OH或 OR^K ,其中 R^K 在本文中定义,例如 C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中, R^{13} 是CN、OH、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、任选取代的苯基、或具有1-3个独立地选自N、O和S的环杂原子的任选取代的5或6元杂芳基,其中,当取代时,任选取代的苯基或5或6元杂芳基被1-3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素(优选F或Cl)、OH、CN、任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷基,任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 杂烷基,以及任选地由F和/或甲基取代的3-4元环(包括环丙基、环丁基、氧杂环丁基、氮杂环丁基等)。在一些实施方案中, R^{13} 是3-4元环,如环丙基、环丁基、氧杂环丁基、氮杂环丁基等,其是可以任选取代的,例如由F和/或甲基取代。例如,在一些实施方案中, R^{13} 是环丙基。在一些实施方案中, R^{13} 是任选取代的苯基或具有1-3个独立地选自N、O和S的环杂原子的任选取代的5或6元杂芳基,例如任选取代的苯基或噻唑基,其任选地由1-3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素(优选F或Cl)、OH、CN、任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷基、任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 杂烷基以及任选地由F和/或甲基取代的3-4元环(包括环丙基、环丁基、氧杂环丁基、氮杂环丁基等)。例如,在

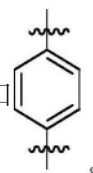


[0207] 在一些实施方案中,在式III-1、III-2、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7、III-8、III-9、III-10、III-11或III-12中, L^2 可以是C(O)。在一些实施方案中,在式III-1、III-2、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7、III-8、III-9、III-10、III-11或III-12中, L^2 可以是O,

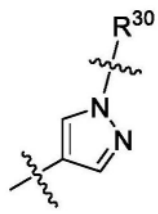
优选在式III-4中, L^2 不是0。

[0208] 在一些实施方案中,在式III-1、III-2、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7、III-8、

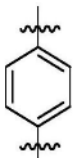
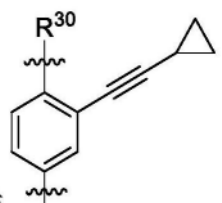
III-9、III-10、III-11或III-12中, L^2 可以是任选取代的亚苯基,例如



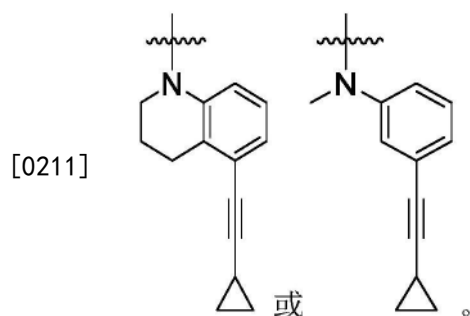
[0209] 在一些实施方案中,在式III-1、III-2、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7、III-8、III-9、III-10、III-11或III-12中, L^2 可以是任选取代的5或6元亚杂芳基,例如,



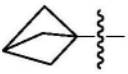
[0210] 在一些实施方案中,在式III-1、III-2、III-5、III-8或III-9中, L^1 可以是 $-N(R^E)-$,

L^2 是任选取代的亚苯基,例如,  或  , 并且 R^{30} 是氢。例如,在一些实施方案

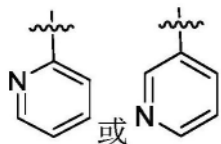
中, L^1 、 L^2 和 R^{30} 一起是:

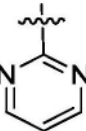


[0212] 在一些实施方式,在式III-1、III-2、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7、III-8、III-9、III-10、III-11或III-12中, R^{30} 是任选取代的苯基,例如被1-3(例如,1或2)个 R^{22} 取代的苯基,其中 R^{22} 每次出现时独立地为卤素(例如,F、Cl或Br)、CN、OH、 NH_2 、 R^M 、 OR^M 、COOH、 $CONH_2$ 、 $COOR^M$ 、 $CONH(R^M)$ 、 $CON(R^M)_2$ 、 $NHCO(R^M)$ 、 $N(R^M)CO(R^M)$ 、 SO_2R^M 、 SO_2NH_2 、 $S(O)(NH)R^M$ 、 $S(O)(NR^M)R^M$ 、 $SO_2N(R^M)_2$ 、 $NHSO_2R^M$ 、 $N(R^M)SO_2R^M$ 、 $P(O)(R^M)_2$ 、 $P(O)(OR^M)_2$ 、 $NH(R^M)$ 、 $N(R^M)_2$ 、 SR^M 或 SF_5 ,其中 R^M 每次出现时独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{2-4} 烯基、任选取代的 C_{2-4} 炔基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基、任选取代的苯基,具有1-4个独立选自O、S和N的环杂原子的任选取代的5或6元杂芳基,或任选取代的4-7元杂环基。在一些实施方案中, R^{22} 的一个实例是卤素,例如F、Cl或Br,以及 R^{22} 的其余实例(如果有)如本文中定义。在一些实施方案中, R^{22} 的两个或三个实例是卤素,各自独立地为F、Cl或Br,以及 R^{22} 的其余实例(如果有)如本文中定义。在一些实施方案中, R^{22} 的一个实例是CN, R^{22} 的其余实例(如果有)如本文中定义。在一些实施方案中, R^{22} 的一个实例是 R^M 、 OR^M 、 SR^M 、 SF_5 或 SO_2R^M ,其中 R^M 如本文中定义,例如任选地被F取代

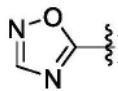
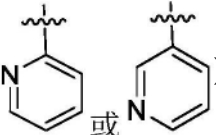
的 C_{1-3} 烷基(例如, CF_3 、 CF_2CH_3 、 CHF_2 等)或环丙基,并且 R^{22} 的其余实例(如果有)如本文中定义。例如,在一些实施方案中, R^{30} 是苯基,其由1-3(例如,1或2)个 R^{22} 取代,其中, R^{22} 每次出现时独立地为卤素(例如,F、Cl或Br)、CN、OH、 R^{M1} 、 OR^{M1} 、 SO_2R^{M1} 、 $P(O)(R^{M1})_2$ 、 SR^{M1} 或 SF_5 ,其中 R^{M1} 每次出现时独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基或任选取代的3-4元环(包括环丙基、环丁基、氧杂环丁基、氮杂环丁基等),其中当取代时,任选取代的 C_{1-4} 烷基或3-4元环由1-3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素(优选F或Cl)、OH、CN、任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷基、任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 杂烷基、任选地由F和/或甲基取代的3-4元环(包括环丙基、环丁基、氧杂环丁基、氮杂环丁基等)。更优选地, R^{30} 是由1-3(例如,1或2)个 R^{22} 取代的苯基,其中 R^{22} 每次出现时独立地为F、Cl、CN、 R^{M2} 、 OR^{M2} 、 SR^{M2} 或 SF_5 ,其中 R^{M2} 每次出现时独立地为任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷基,如 CF_3 。在一些实施方案中, R^{22} 每次出现时可独立地为卤素、CN、任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷基(如 CH_3 、 CF_3 等),任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷氧基(如 OCH_3 、 OCF_3 等)、 SCF_3 、 SF_5 、环丙基、环丁基或。在一些优选的实施方案中, R^{22} 每次出现时独立地为F、Cl、Br、 CF_3 、 OCF_3 、 SCF_3 、 SF_5 、OMe、CN、甲基、 CHF_2 、 CF_2CH_3 、环丙基、 CH_3SO_2 和 OCH_2 -(环丙基)。

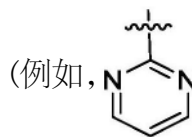
[0213] 在一些实施方式,在式III-1、III-2、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7、III-8、III-9、III-10、III-11或III-12中, R^{30} 为任选取代的5元或6元杂芳基,例如吡啶基(例如,

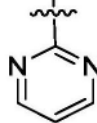


或嘧啶基(例如,) ,其由1-3(例如,1或2)个 R^{22} 取代,其中, R^{22} 每次

出现时独立地为卤素(例如,F、Cl或Br)、CN、OH、 NH_2 、 R^M 、 OR^M 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 $COOR^M$ 、 $CONH(R^M)$ 、 $CON(R^M)_2$ 、 $NHCO(R^M)$ 、 $N(R^M)CO(R^M)$ 、 SO_2R^M 、 SO_2NH_2 、 $S(O)(NH)R^M$ 、 $S(O)(NR^M)R^M$ 、 $SO_2N(R^M)_2$ 、 $NHSO_2R^M$ 、 $N(R^M)SO_2R^M$ 、 $P(O)(R^M)_2$ 、 $P(O)(OR^M)_2$ 、 $NH(R^M)$ 、 $N(R^M)_2$ 、 SR^M 或 SF_5 ,其中 R^M 每次出现时独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{2-4} 烯基、任选取代的 C_{2-4} 炔基、任选取代的 C_{3-6} 环烷基、任选取代的苯基,具有1-4个独立选自O、S和N的环杂原子的任选取代的5或6元杂芳基,或任选取代的4-7元杂环基。在一些实施方案中, R^{22} 的一个实例是卤素,例如F、Cl或Br,并且 R^{22} 的其余实例(如果有)如本文中定义。在一些实施方案中, R^{22} 的两个或三个实例是卤素,各自独立地为F、Cl或Br,以及 R^{22} 的其余实例(如果有)如本文中定义。在一些实施方案中, R^{22} 的一个实例是CN, R^{22} 的其余实例(如果有)如本文中定义。在一些实施方案中, R^{22} 的一个实例是 R^M 、 OR^M 、 SR^M 、 SF_5 或 SO_2R^M ,其中, R^M 如本文中定义,例如任选地由F取代的 C_{1-3} 烷基(例如, CF_3 、 CF_2CH_3 、 CHF_2 等)或环丙基,并且 R^{22} 的其余实例(如果有)如本文中定义。例如,在一些

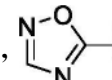
实施方案中, R^{30} 是5元杂芳基(例如,)或吡啶基(例如,)或嘧啶基

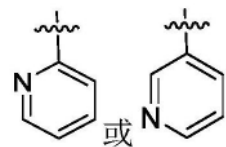


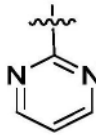
(例如,) ,其由1-3(例如,1或2)个 R^{22} 取代,在化合价允许的情况下,其中 R^{22} 每次出现

时独立地为卤素(例如,F、Cl或Br)、CN、OH、 R^{M1} 、 OR^{M1} 、 SO_2R^{M1} 、 $P(O)(R^{M1})_2$ 、 SR^{M1} 或 SF_5 ,其中 R^{M1} 每

次出现时独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基或任选取代的3-4元环(包括环丙基、环丁基、氧杂环丁基、氮杂环丁基等),其中当取代时,任选取代的 C_{1-4} 烷基或3-4元环由1-3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素(优选F或Cl)、OH、CN、任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷基、任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 杂烷基、任选地由F和/或甲基取代的3-4元环(包括环丙基、环丁基、氧

杂环丁基、氮杂环丁基等)。更优选地, R^{30} 是5元杂芳基(例如,)或吡啶基(例如,

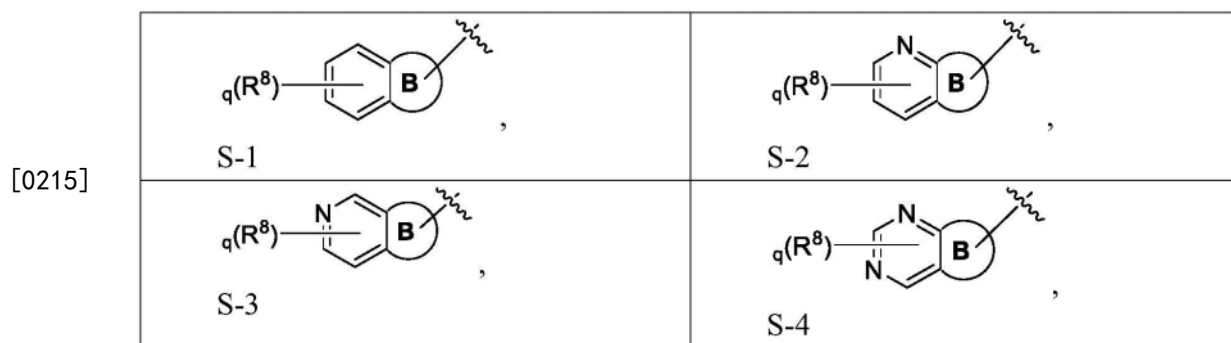


或嘧啶基(例如,) ,其被1-3(例如,1或2)个 R^{22} 取代,在化合价允许

的情况下,其中 R^{22} 每次出现时独立地为F、Cl、CN、 R^{M2} 、 OR^{M2} 、 SR^{M2} 或 SF_5 ,其中, R^{M2} 每次出现时独立地为任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷基,例如 CF_3 。在一些实施方案中, R^{22} 每次出现时独立地为卤素、CN、任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷基(如 CH_3 、 CF_3 等)、任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷氧基(如 OCH_3 、 OCF_3 等)、 SCF_3 、 SF_5 、环丙基、环丁基或。在一些优选实施方案中, R^{22} 每次

出现时独立地为F、Cl、Br、 CF_3 、 OCF_3 、 SCF_3 、 SF_5 、OMe、CN、甲基、 CHF_2 、 CF_2CH_3 、环丙基、 CH_3SO_2 和 OCH_2- (环丙基)。

[0214] 在一些实施方案中,在式III-1、III-2、III-3、III-4、III-5、III-6、III-7、III-8、III-9、III-10、III-11或III-12中, R^{30} 可以具有如下式S-1、S-2、S-3或S-4的结构:



[0216] 其中:

[0217] 环B连接到 L^2 ,

[0218] 其中,环B为含有0、1或2个环杂原子的5-7元环,并任选地由1-3个 R^6 取代,其中 R^6 每次出现时独立地为卤素、OH、氧代、 NH_2 、 NH (C_{1-4} 烷基)、N(C_{1-4} 烷基)(C_{1-4} 烷基)、任选取代的 C_{1-4} 烷基或任选取代的 C_{1-4} 烷氧基;

[0219] 其中,在式S-1、S-2、S-3或S-4中的苯基、吡啶基或嘧啶基任选地由q个 R^8 的实例取代;其中:

[0220] q是化合价允许的范围为0-3的整数,优选为1或2,

[0221] R^8 每次出现时独立地为卤素(例如,F、Cl或Br)、CN、OH、 NH_2 、 R^H 、 OR^H 、 $NH(R^H)$ 、N(R^H)₂、 SR^H 、 SF_5 ,或具有两个或更多个环的任选取代的5-8元碳环,其中 R^H 每次出现时独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基,任选取代的 C_{2-4} 烯基,任选取代的 C_{2-4} 炔基,任选取代的 C_{3-6} 环烷基,或任选取代4-7元杂环基;

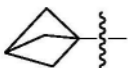
[0222] 其中,当被取代时,所述任选取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、5-8元碳环、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4}

炔基、 C_{3-6} 环烷基或4-7元杂环基可由一个或多个(例如,1-3个)取代基取代,例如,每个取代基可以独立地选自卤素(例如,F)、OH、CN、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基。需要明确的是,在S-1、S-2、S-3或S-4结构式的展示中,应理解为 R^8 (如果存在)连接结构中的苯基、吡啶基或嘧啶基部分,即不在环B上,如果环B被取代,应理解为被如本文定义的1-3个 R^6 取代。

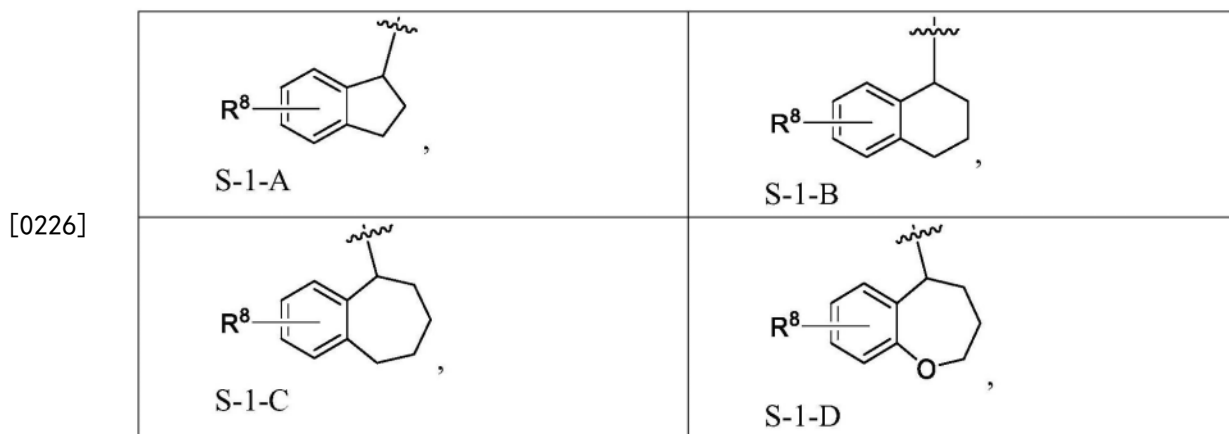
[0223] 在一些实施方案中,在S-1、S-2、S-3或S-4中环B不含环杂原子。在一些实施方案中,在S-1、S-2、S-3或S-4中环B包含一个环杂原子,例如O、N或S。在一些实施方案中,在S-1、S-2、S-3或S-4中环B不含环杂原子并且不被取代。在一些实施方案中,在S-1、S-2、S-3或S-4中环B不含环杂原子并且任选地由本文所述的一个或多个取代基取代,例如,在一些实施方案中,环B任选地由1-3个 R^{G1} 取代,其中 R^{G1} 每次出现时独立地为F、OH、任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷基,或任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷氧基。

[0224] S-1、S-2、S-3或S-4的苯基、吡啶基或嘧啶基部分通常被1个 R^8 取代,即,q为1,其中 R^8 如本文中定义。在一些实施方案中,S-1、S-2、S-3或S-4的苯基、吡啶基或嘧啶基部分可以由2个 R^8 取代,其中 R^8 如本文中定义。在一些实施方案中, R^8 每次出现时独立地为 R^{H1} 、 OR^{H1} 、 SR^{H1} 、 SF_5 或具有两个或更多个环的任选取代的5-8元碳环,其中 R^{H1} 为任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷基,任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷氧基或任选地由1-3个取代基取代的 C_{3-6} 环烷基,所述取代基独立地选自F、OH、甲基和甲氧基,其中当取代,任选取代的5-8元碳环被1-3个取代基取代,每个取代基独立地选自卤素(例如,F)、OH、CN、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基。在一些实施方案中, R^8 可以是具有两个或更多个环的任选取代的5-8元碳环,如双环碳环。例如,在一些实施方案中, R^8 可以是5-8元双环碳环,如桥接双环碳环,如其是任选取代的,其中,

当被取代时,所述双环碳环可以由一个或多个(例如,1-3个)取代基取代,例如,每个取代基可以独立地选自卤素(例如,F)、OH、CN、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基。在一些实施方案中, R^8 可以是

。在一些实施方案中, R^8 每次出现时可以独立地为任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷基(如 CH_3 、 CF_3 等)、任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷氧基(如 OCH_3 、 OCF_3 、等)、 SCF_3 、 SF_5 、环丙基、环丁基或。

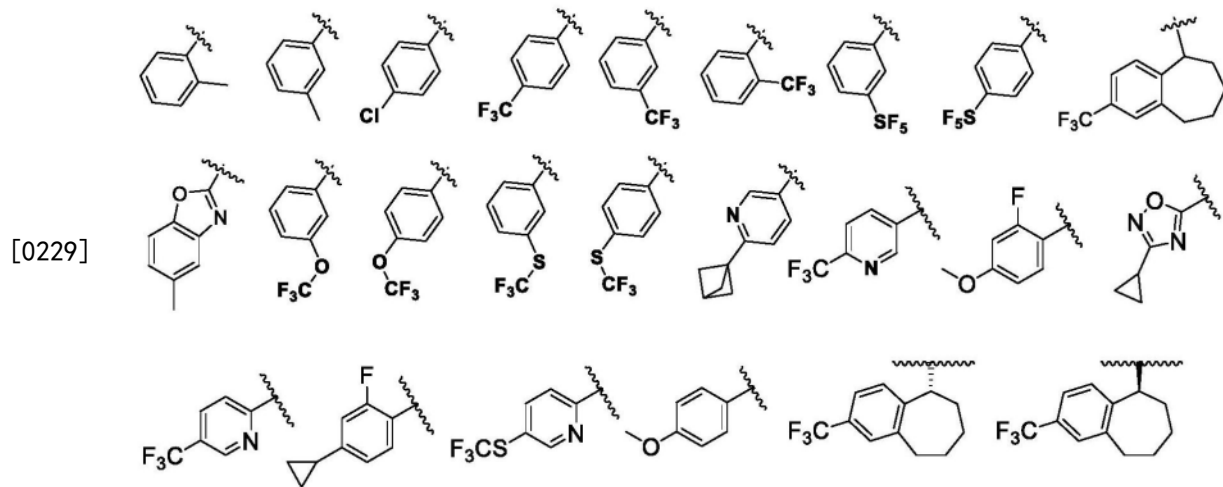
[0225] 例如,在一些实施方案中, R^{30} 可以具有根据S-1-A、S-1-B、S-1-C或S-1-D的结构:



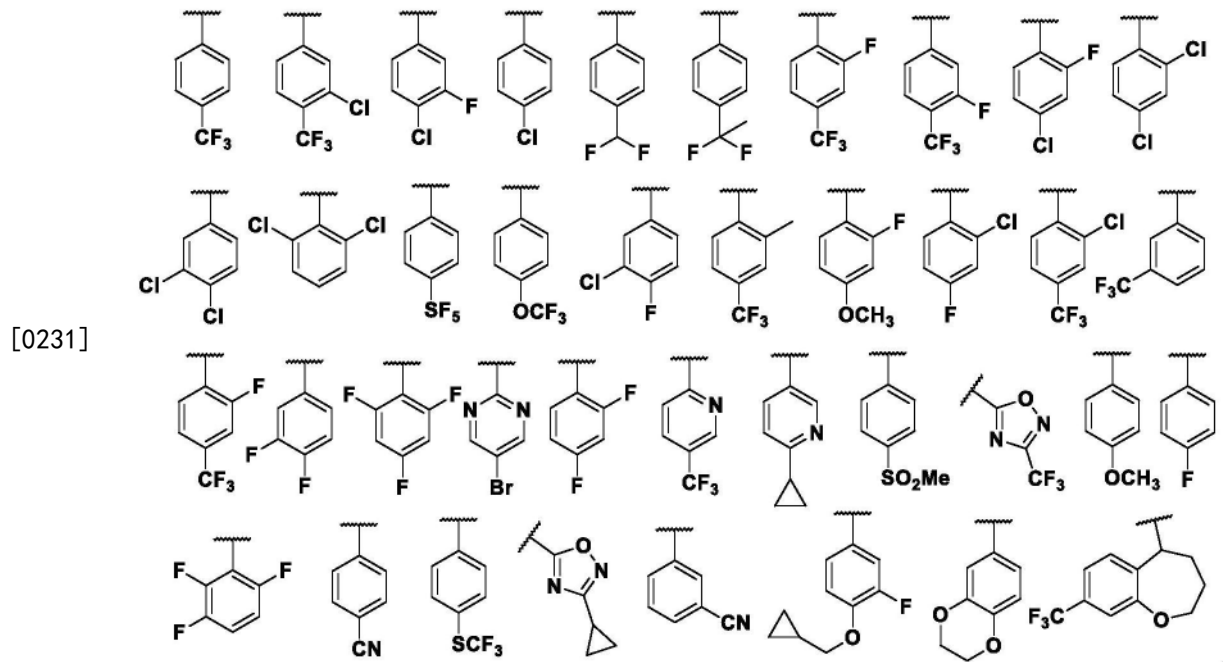
[0227] 其中 R^8 为任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷基(如 CH_3 、 CF_3 等),任选地由1-3个F取代的

C₁₋₄ 烷氧基(如OCH₃, OCF₃等)、SCF₃、SF₅、环丙基、环丁基、或 

[0228] 在一些优选实施方案中,式III-1至III-12中的R³⁰可以选自如下选项:

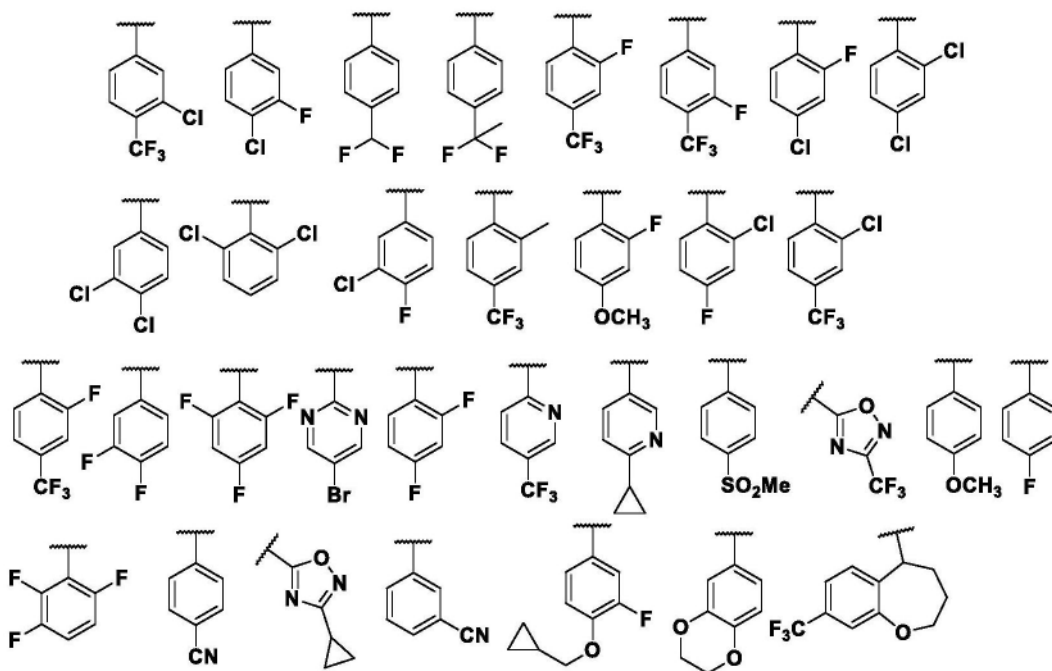
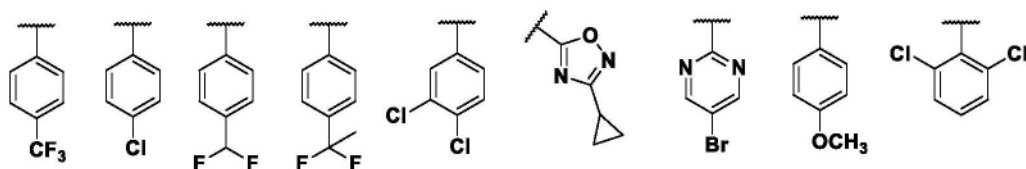


[0230] 在一些优选实施方案中,式III-1至III-12中的R³⁰可以选自如下选项:

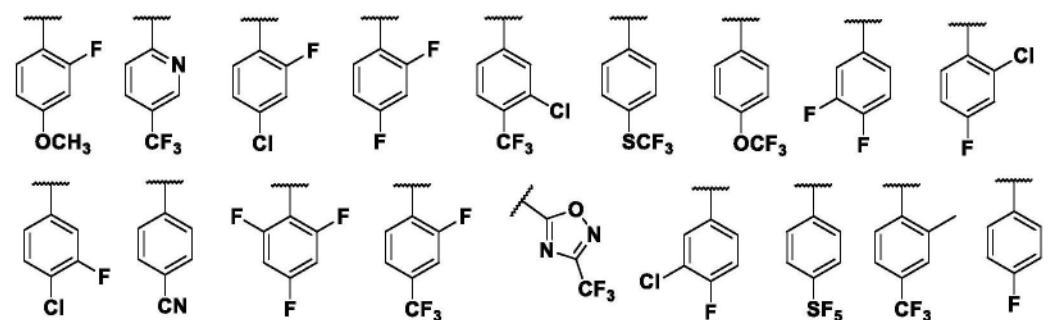


[0232] 在一些优选实施方案中,式III-1至III-12中的R³⁰可以选自如下选项:

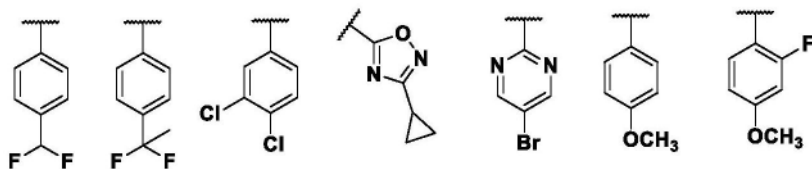
[0233]

[0234] 在一些优选实施方案中,式III-1至III-12中的R³⁰可以选自如下选项:

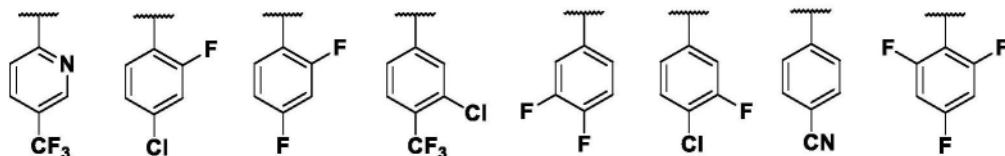
[0235]

[0236] 在一些优选实施方案中,式III-1至III-12中的R³⁰可以选自如下选项:

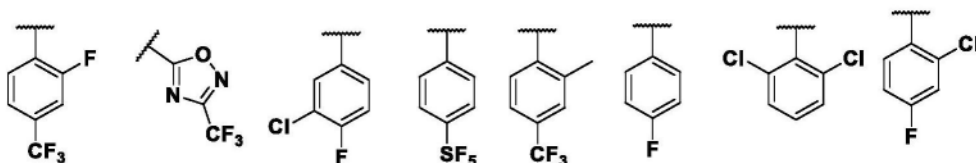
[0237]

[0238] 在一些优选实施方案中,式III-1至III-12中的R³⁰可以选自如下选项:

[0239]

[0240] 在一些优选实施方案中,式III-1至III-12中的R³⁰可以选自如下选项:

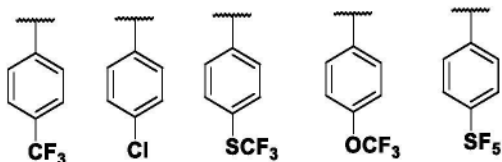
[0241]



[0242]

在一些优选实施方案中,式III-1至III-12中的 R^{30} 可以选自如下选项:

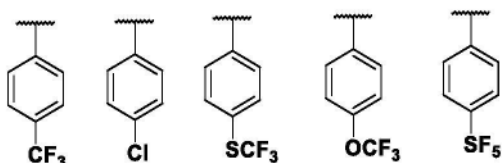
[0243]



[0244]

在一些优选实施方案中,式III-1至III-12中的 R^{30} 不选自如下选项:

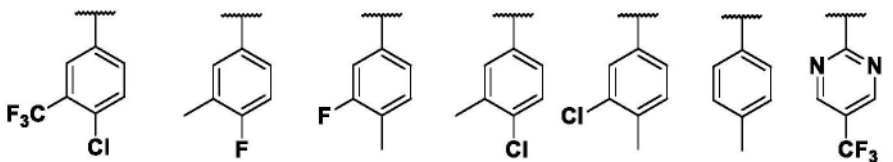
[0245]



[0246]

在一些优选实施方案中,式III-1至III-12中的 R^{30} 可以选自如下选项:

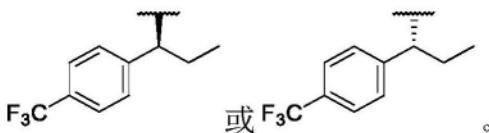
[0247]



[0248]

在一些实施方案中,在式III-1至III-12中, $-L^2R^{30}$ 可以是:

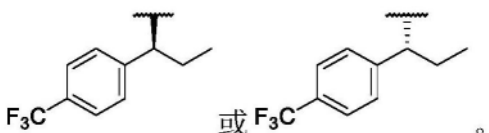
[0249]



[0250]

在一些实施方案中,在式III-1至III-12中, $-L^2R^{30}$ 不是

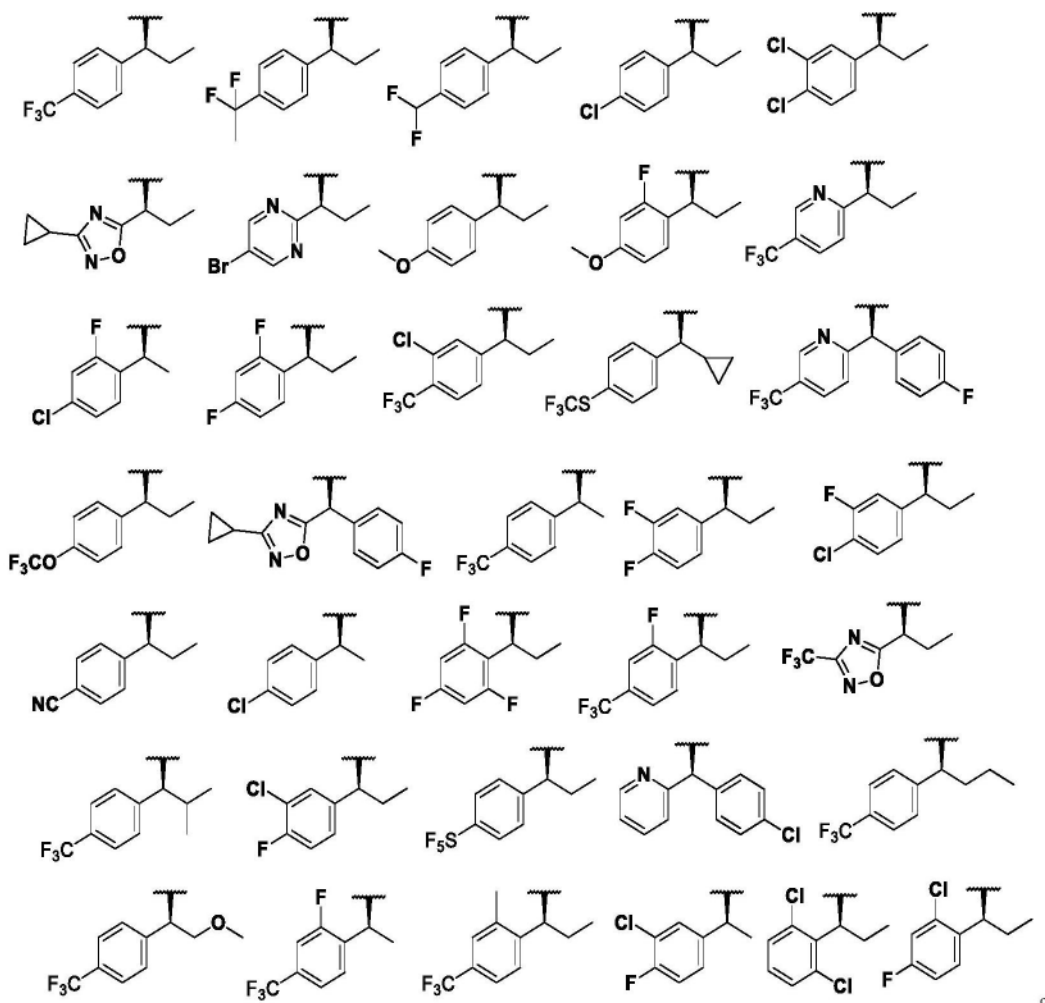
[0251]



[0252]

在一些实施方案中,在式III-1至III-12中, $-L^2R^{30}$ 可选自以下各项:

[0253]

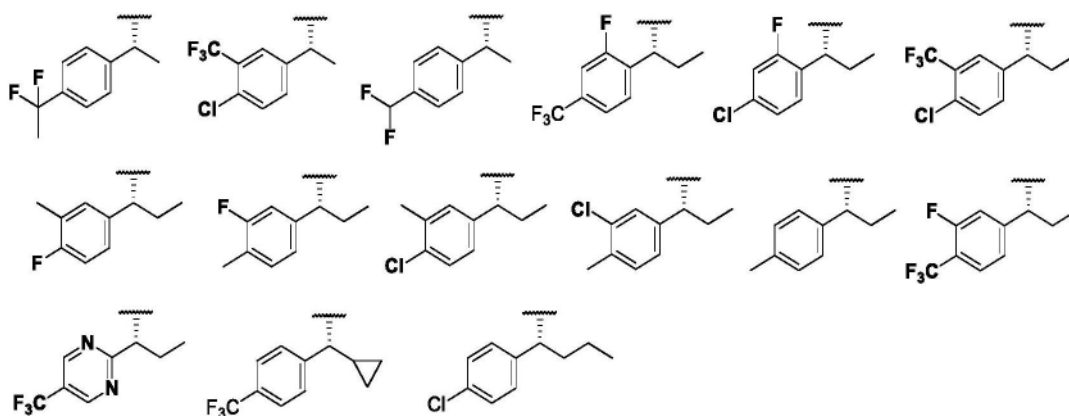
[0254] 在一些实施方案中,在式III-1至III-12中, $-\text{L}^{2-}\text{R}^{30}$ 可以选自:



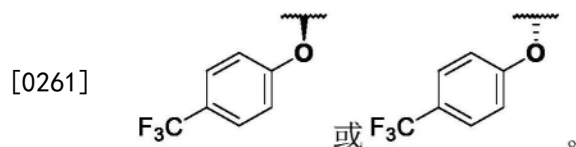
[0257]



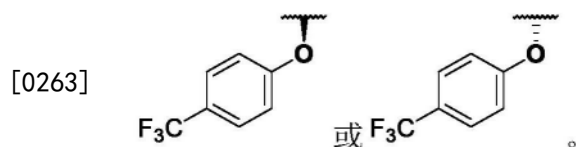
在一些实施方案中,在式III-1至III-12中, $-L^2-R^{30}$ 可以选自:



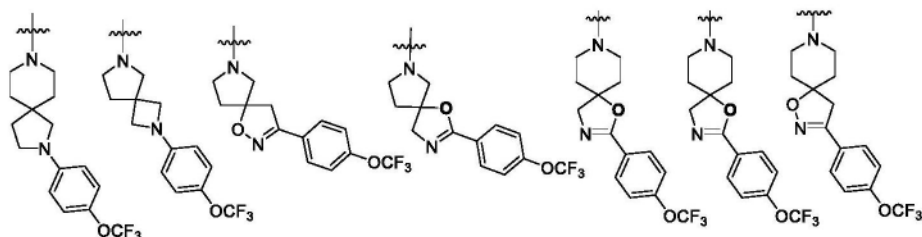
[0260] 在一些实施方案中,在式III-1至III-12中, $-L^2-R^{30}$ 可以是:



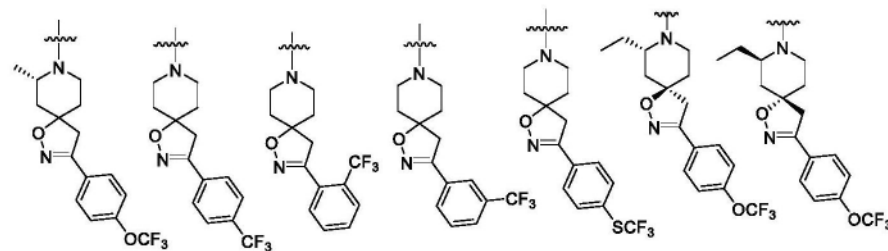
[0262] 在一些实施方案中,在式III-1至III-12中, $-L^2-R^{30}$ 不是



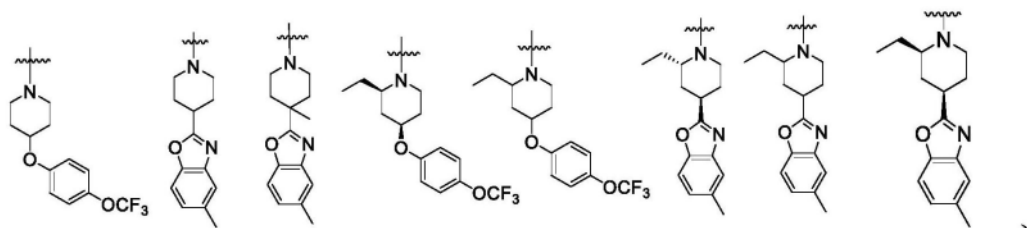
[0264] 在一些实施方案中,在式III-1、III-2、III-5、III-8或III-9中, L^1 、 L^2 和 R^{30} (即 $L^1-L^2-R^{30}$) 一起可以选自:



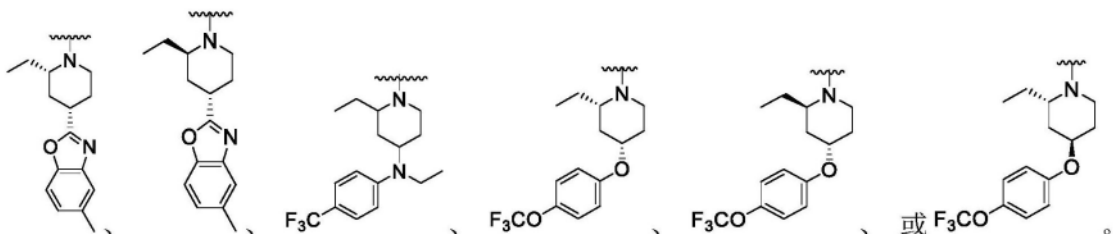
[0265]



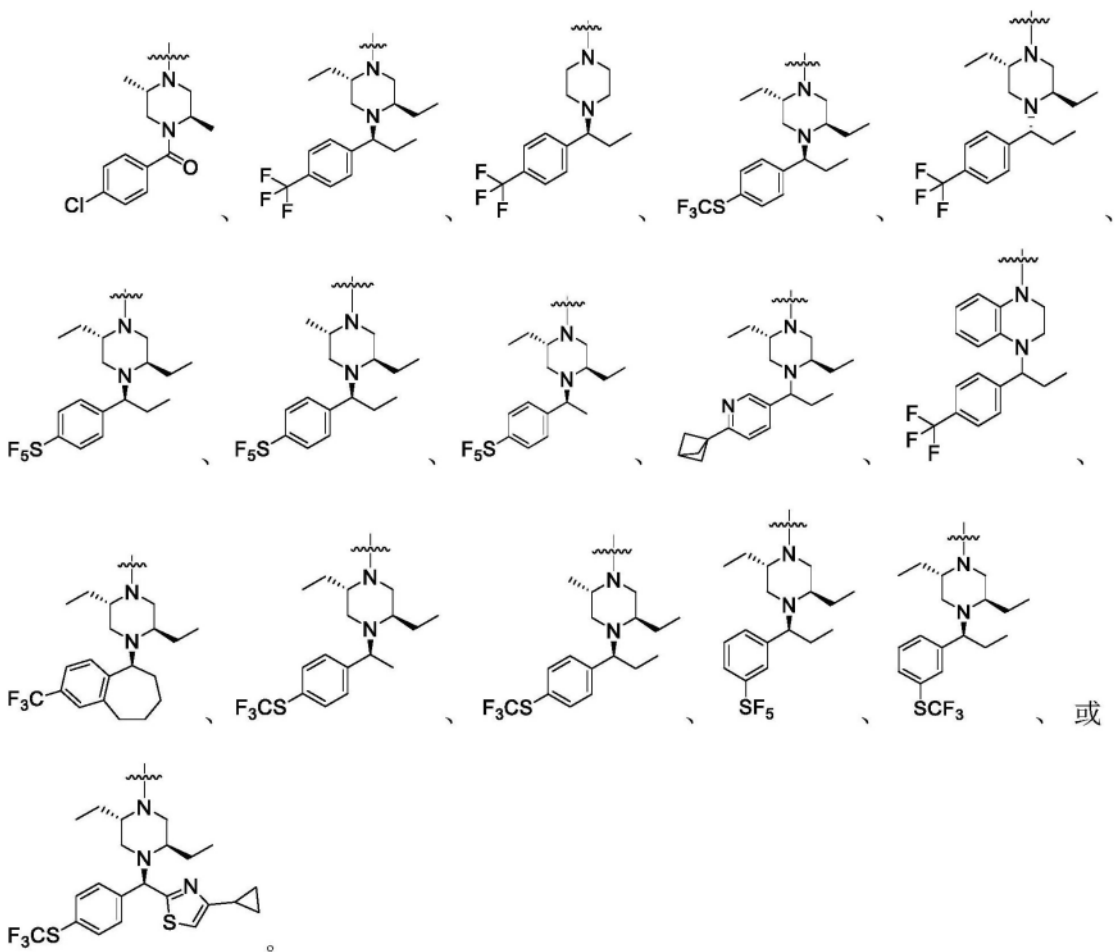
[0266] 在一些实施方案中,在式III-1、III-2、III-5、III-8或III-9中, L^1 、 L^2 和 R^{30} 一起可以选自:



[0267]

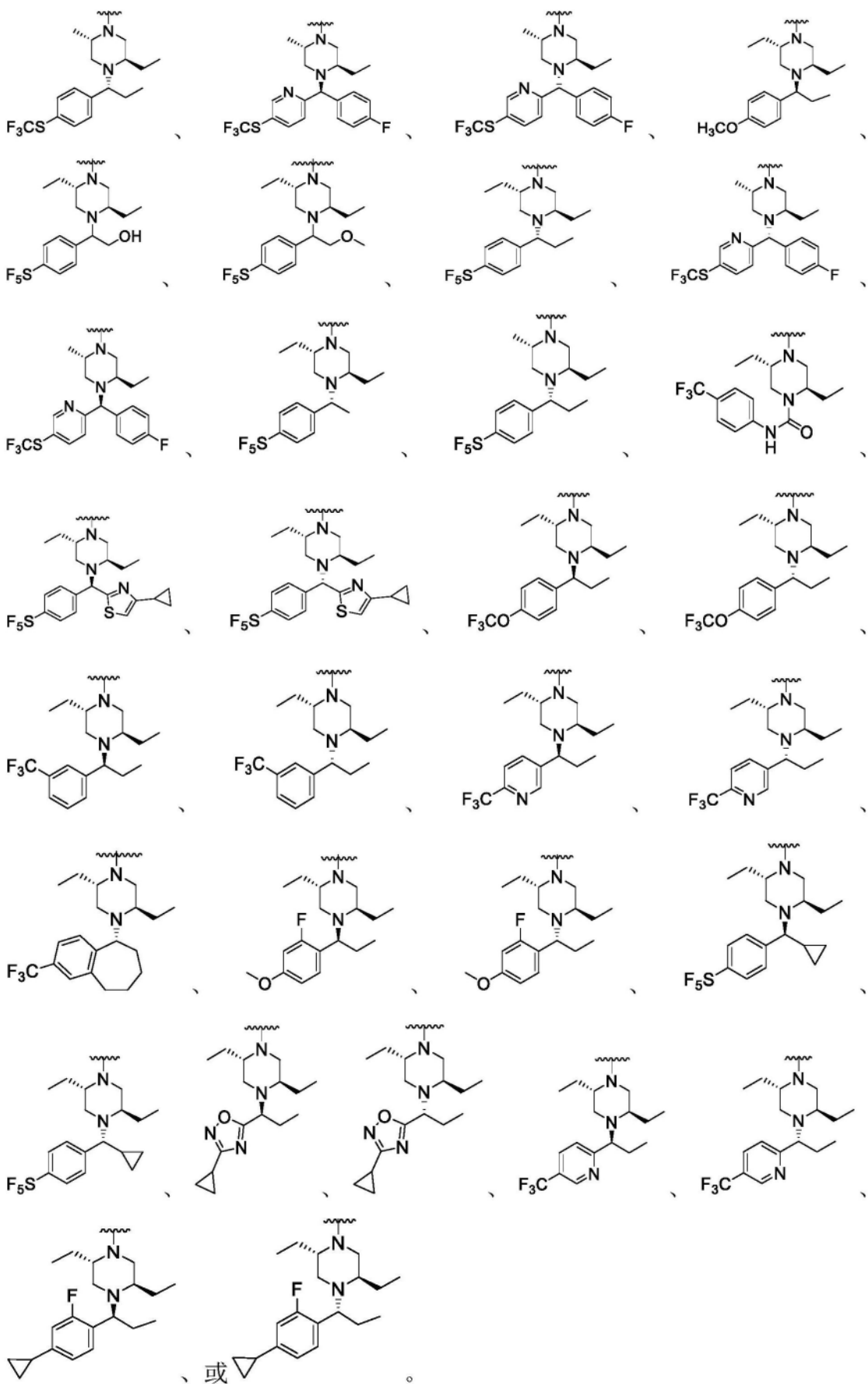


[0268] 在一些实施方案中,在式III-1、III-2、III-5、III-8或III-9中, L^1 、 L^2 和 R^{30} 一起可以选自:



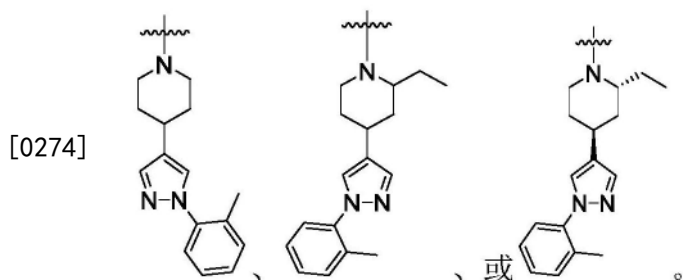
[0269]

[0270] 在一些实施方案中,在式III-1、III-2、III-5、III-8或III-9中, L^1 - L^2 - R^{30} 选自以下:

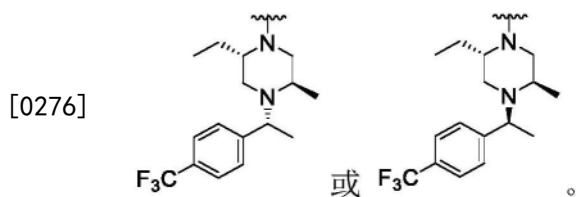


56

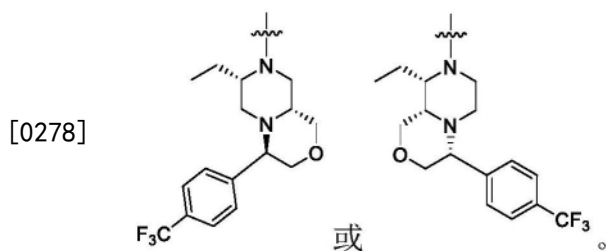
以选自：



[0275] 在一些实施方案中,在式III-1、III-2、III-5、III-8或III-9中, L^1 、 L^2 和 R^{30} 一起可以选自：



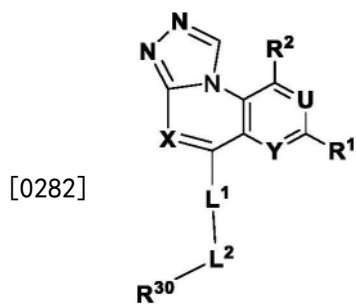
[0277] 在一些实施方案中,在式III-1、III-2、III-5、III-8或III-9中, L^1 、 L^2 和 R^{30} 一起可以选自：



[0279] 在一些实施方案中,本公开提供了以下列举的示例性实施方案A1-A38:

[0280] 实施方案A1-A38

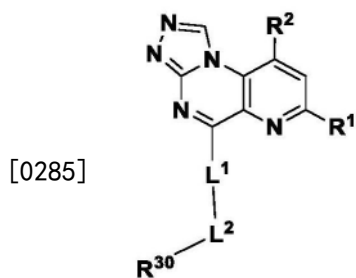
[0281] 实施方案A1. 式III-2的化合物,或其药学上可接受的盐,



式 III-2

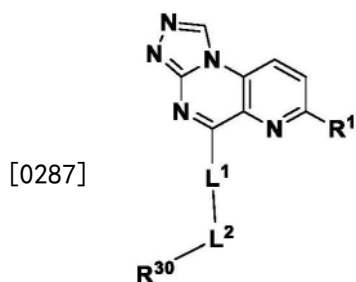
[0283] 其中变量X、Y、U、 R^1 、 R^2 、 L^1 、 L^2 和 R^{30} 如在本文中定义。

[0284] 实施方案A2. 如实施方案A1的化合物,或其药学上可接受的盐,其特征在于,具有根据式III-2-A的结构:

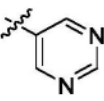
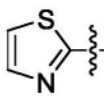


式 III-2-A。

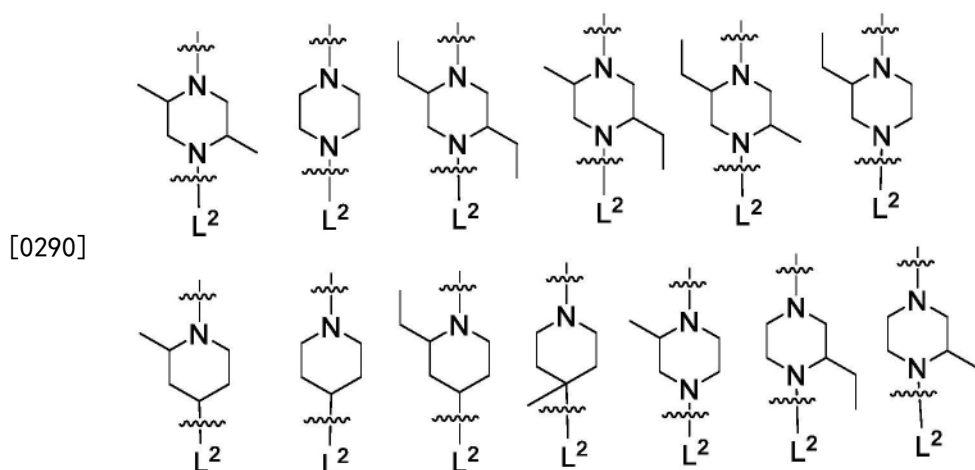
[0286] 实施方案A3. 如实施方案A1的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 具有根据式III-2-B的结构:



式 III-2-B。

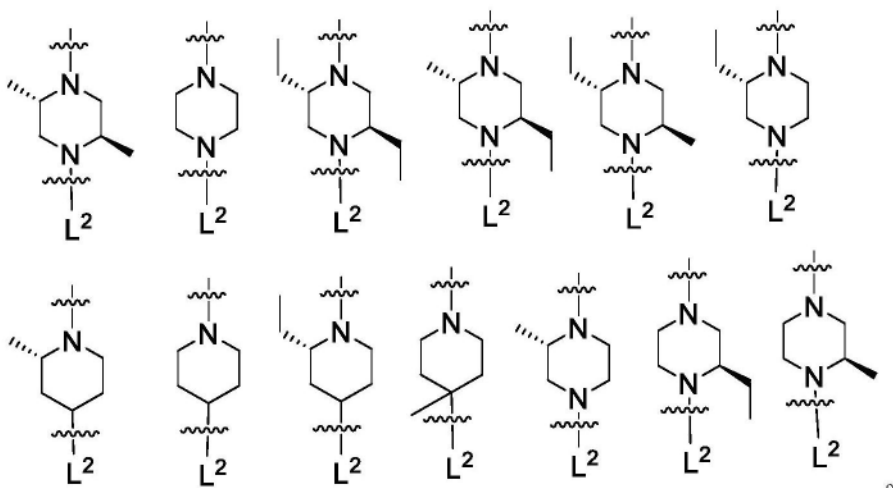
[0288] 实施方案A4. 如实施方案A1-A3任意一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中, (i) R^1 为CN; (ii) R^1 是卤素, 例如F或Cl; (iii) R^1 是 ; (iv) R^1 是任选取代的具有1-4个独立选自O、S和N的环杂原子的5或6元杂芳基, 例如任选取代的嘧啶基或任选取代的噻唑基, 例如, R^1 为  或 ; 或 (v) R^1 为 SR^{A1} , 其中 R^{A1} 独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基, 例如, R^1 为 SCH_3 。

[0289] 实施方案A5. 如实施方案A1-A4任意一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中, L^1 选自如下选项 (底部连接点N或C连接到 L^2):



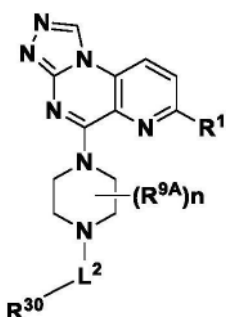
[0291] 实施方案A6. 如实施方案A1-A4任意一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中, L^1 选自如下选项 (底部连接点N或C连接到 L^2):

[0292]



[0293] 实施方案A7. 如实施方案A1-A4任意一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 具有根据式III-2-C的结构:

[0294]

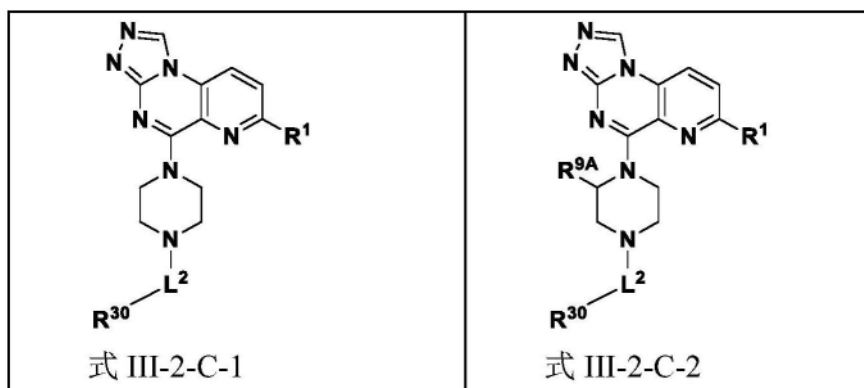


式 III-2-C,

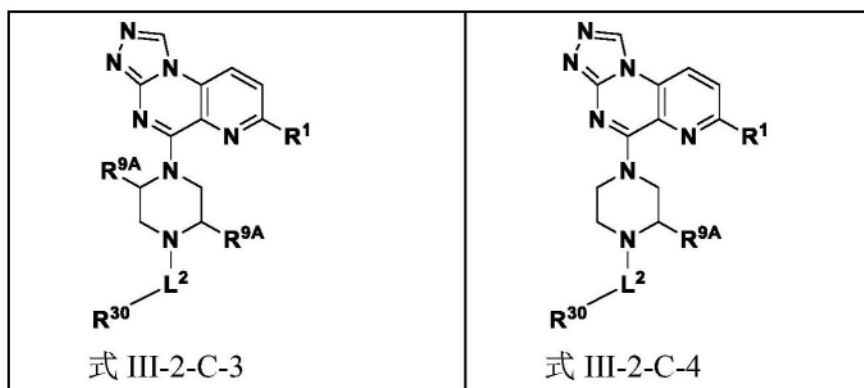
[0295] 其中n为0、1、2或3, R^{9A} 如本文中定义。

[0296] 实施方案A8. 如实施方案A7所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 具有根据式III-2-C-1、III-2-C-2、III-2-C-3或III-2-C-4的结构:

[0297]



[0298]

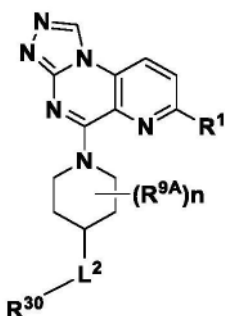


[0299] 其中,式III-2-C-3中的两个 R^{9A} 是独立选择的。

[0300] 实施方案A9.如实施方案A7或A8所述的化合物,其中, R^{9A} 每次出现时独立地为 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、氟取代的 C_{1-3} 烷基(例如, CF_2H)、环丙基、环丁基、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 $CH_2OCH_2CH_3$ 、 CH_2NH_2 、 CH_2N_3 或 $CH_2NHC(O)OCH_3$ 。

[0301] 实施方案A10.如实施方案A1-A4任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其特征在于,具有根据式III-2-D的结构:

[0302]

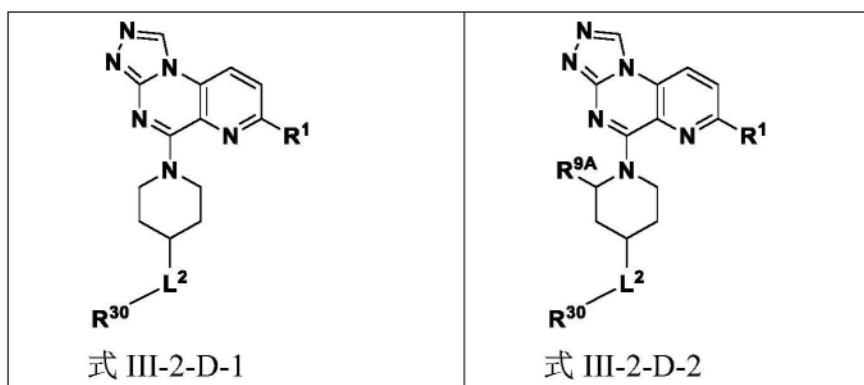


式 III-2-D,

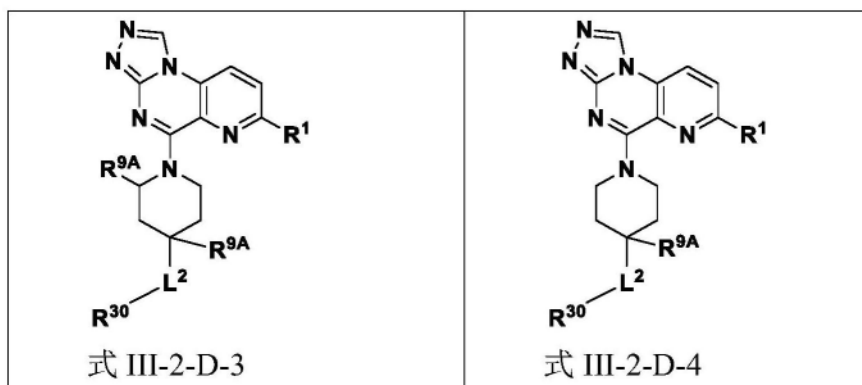
[0303] 其中n为0、1、2或3, R^{9A} 如本文中定义。

[0304] 实施方案A11.如实施方案A10所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其特征在于,具有根据式III-2-D-1、III-2-D-2、III-2-D-3或III-2-D-4的结构:

[0305]



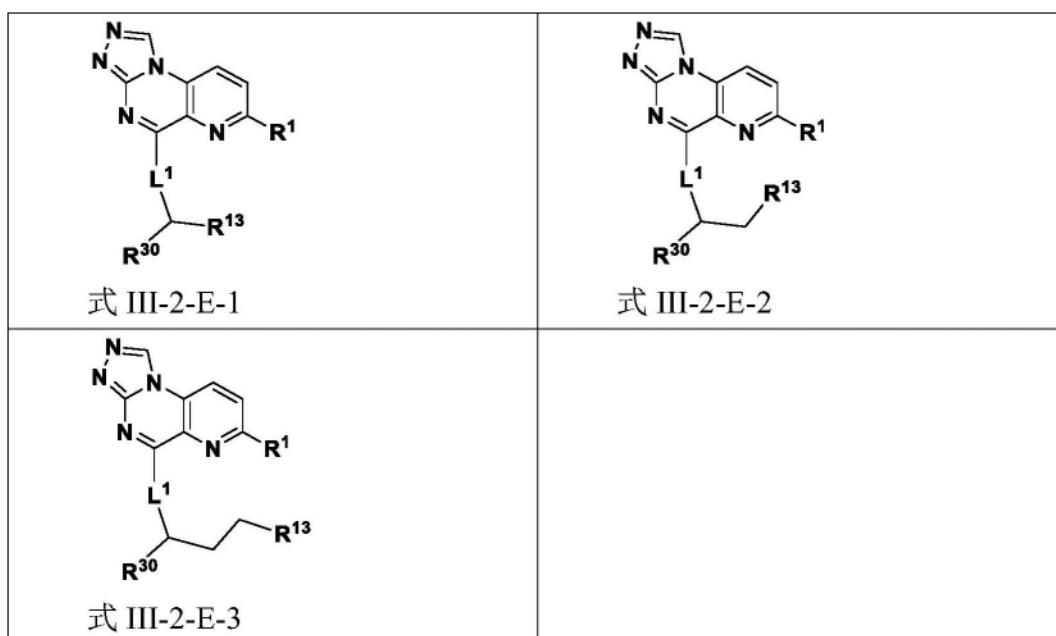
[0306]

[0307] 其中式III-2-D-3中的两个R^{9A}是独立选择的。

[0308] 实施方案A12. 如实施方案A10或A11所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中, R^{9A}每次出现时独立地为CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、氟取代C₁₋₃烷基 (例如, CF₂H)、环丙基、环丁基、CH₂OH、CH₂OCH₃、CH₂OCH₂CH₃、CH₂NH₂、CH₂N₃或CH₂NHC(O)OCH₃。

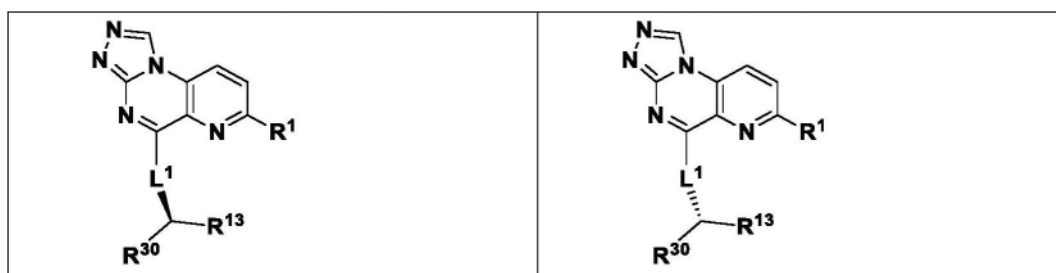
[0309] 实施方案A13. 如实施方案A1-A12任意一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 具有根据式III-2-E-1、III-2-E-2或III-2-E-3的结构:

[0310]

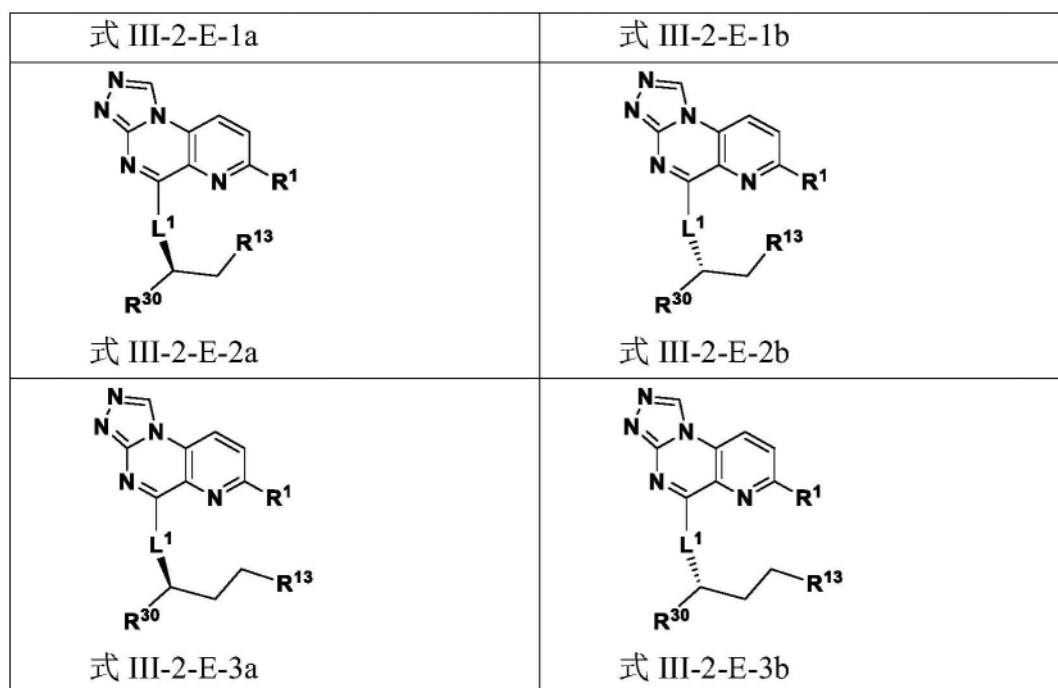
[0311] 其中, R¹³如在本文中定义。

[0312] 实施方案A14. 如实施方案A1-A12任意一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 具有根据式III-2-E-1a、III-2-E-2a、III-2-E-3a、III-2-E-1b、III-2-E-2b或III-2-E-3b的结构:

[0313]

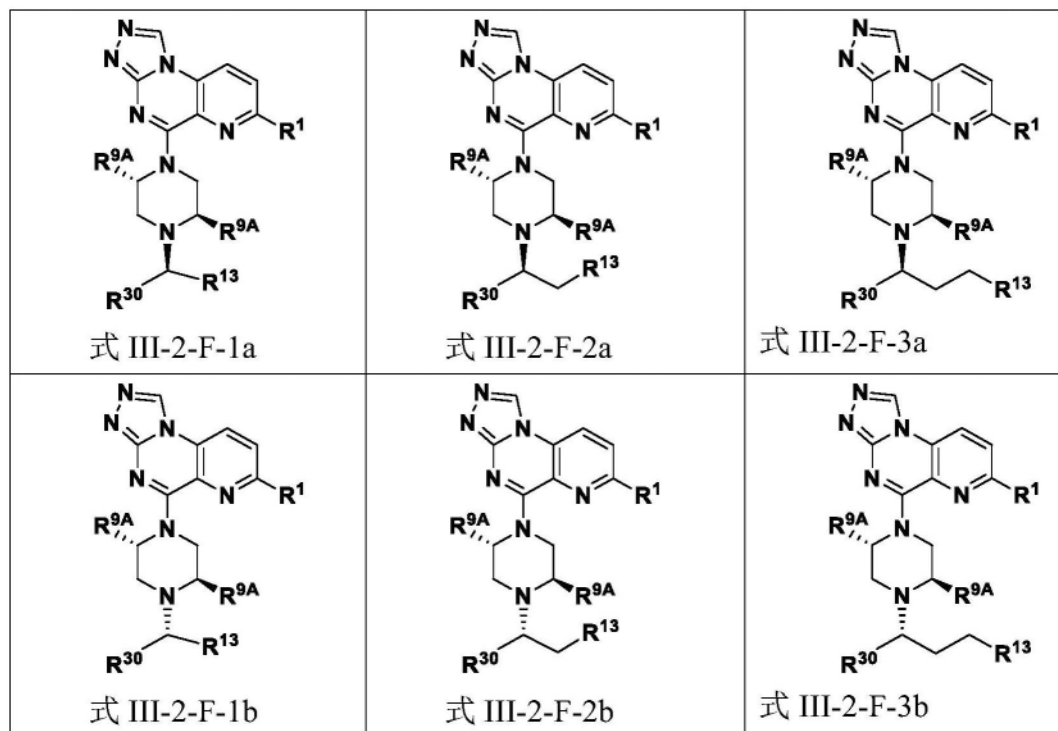


[0314]

[0315] 其中, R^{13} 如在本文中定义。

[0316] 实施方案A15. 如实施方案A13所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 具有根据式III-2-F-1a、III-2-F-1b、III-2-F-2a、III-2-F-2b、III-2-F-3a或III-2-F-3b的结构:

[0317]

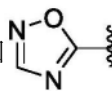


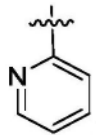
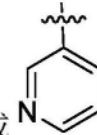
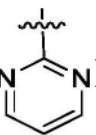
[0318] 其中:

[0319] R^{9A} 每次出现时独立地为 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、氟取代的 C_{1-3} 烷基 (例如, CF_2H)、环丙基、环丁基、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 $CH_2OCH_2CH_3$ 、 CH_2NH_2 、 CH_2N_3 或 $CH_2NHC(O)OCH_3$, 优选地 R^{9A} 每次出现时独立地为 CH_3 、 CH_2CH_3 或 $CH_2CH_2CH_3$, 更优选地, R^{9A} 在每次出现时是 CH_2CH_3 。

[0320] 实施方案A16. 如实施方案A13-A15任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{13} 为氢, C_{1-4} 烷基(例如甲基、异丙基等)、CN、OH、COOH、CONH₂、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、任选取代的苯基,或任选取代的具有1-3个独立选自N、O和S的环杂原子的5或6元杂芳基,其中,当取代时,任选取代的苯基或5或6元杂芳基被1-3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素(优选F或Cl)、OH、CN、任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷基,任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 杂烷基,以及任选地由F和/或甲基取代的3-4元环(包括环丙基、环丁基、氧杂环丁基、氮杂环丁基等),更优选地, R^{13} 是氢。

[0321] 实施方案A17. 如实施方案A1-A12任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 L^2 不存在、或为O或C(O)。

[0322] 实施方案A18. 如实施方案A1-A17任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中, R^{30} 是任选取代的苯基或5元或6元杂芳基(例如,如噁二唑基(例如)、吡啶

基(例如,或)或嘧啶基(例如) ,例如,当取代时,苯基或5元或6元杂芳

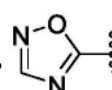
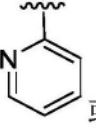
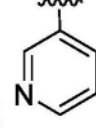
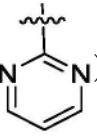
基可以被1-3(例如,1或2)个 R^{22} 取代,其中 R^{22} 每次出现时是卤素(例如,F、Cl或Br)、CN、任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷基(如CH₃、CF₃等)、任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷氧基(如OCH₃、OCF₃

等)、SCF₃、SF₅、环丙基、环丁基或。

[0323] 实施方案A19. 如实施方案A1-A17任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{30} 为苯基,其由1-3(例如,1或2)个 R^{22} 取代,其中 R^{22} 每次出现时独立地为卤素(例如,F、Cl或Br)、CN、OH、 R^{M1} 、OR^{M1}、SO₂R^{M1}、P(O)(R^{M1})₂、SR^{M1}或SF₅,其中 R^{M1} 每次出现时独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基或任选取代的3-4元环(包括环丙基、环丁基、氧杂环丁基、氮杂环丁基等),其中当取代时,任选取代的 C_{1-4} 烷基或3-4元环由独立选自如下的1-3个取代基取代:卤素(优选F或Cl)、OH、CN、任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷基,任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 杂烷基,以及任选地由F和/或甲基取代的3-4元环(包括环丙基、环丁基、氧杂环丁基、氮杂环丁基等),优选 R^{22} 每次出现时独立地为F、Cl、Br、CF₃、OCF₃、SCF₃、SF₅、OMe、CN、甲基、CHF₂、CF₂CH₃、环丙基、CH₃SO₂和OCH₂- (环丙基)。

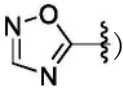
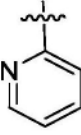
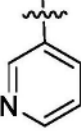
[0324] 实施方案A20. 如实施方案A1-A17任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{30} 是由1-3(例如1或2)个 R^{22} 取代的苯基,其中, R^{22} 每次出现时独立地为F、Cl、CN、 R^{M2} 、OR^{M2}、SR^{M2}或SF₅,其中 R^{M2} 每次出现时独立地为任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷基,如CF₃。

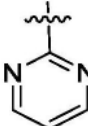
[0325] 实施方案A21. 如实施方案A1-A17任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的

盐,其中 R^{30} 为5元杂芳基(例如,)或吡啶基(例如,或)或嘧啶基(例如,) ,其由1-3(例如,1或2)个 R^{22} 取代,在化合价允许的情况下,其中 R^{22} 每次出现时

独立地为卤素(例如,F、Cl或Br)、CN、OH、 R^{M1} 、 OR^{M1} 、 SO_2R^{M1} 、 $P(O)(R^{M1})_2$ 、 SR^{M1} 或 SF_5 ,其中 R^{M1} 每次出现时独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基或任选取代的3-4元环(包括环丙基、环丁基、氧杂环丁基、氮杂环丁基等),其中当取代时,任选取代的 C_{1-4} 烷基或3-4元环由独立选自如下的1-3个取代基取代:卤素(优选F或Cl)、OH、CN、任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷基、任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 杂烷基、任选地由F和/或甲基取代的3-4元环(包括环丙基、环丁基、氧杂环丁基、氮杂环丁基等),优选 R^{22} 每次出现时独立地为F、Cl、Br、 CF_3 、 OCF_3 、 SCF_3 、 SF_5 、OMe、CN、甲基、 CHF_2 、 CF_2CH_3 、环丙基、 CH_3SO_2 和 OCH_2- (环丙基)。

[0326] 实施方案A22.如实施方案A1-A17任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的

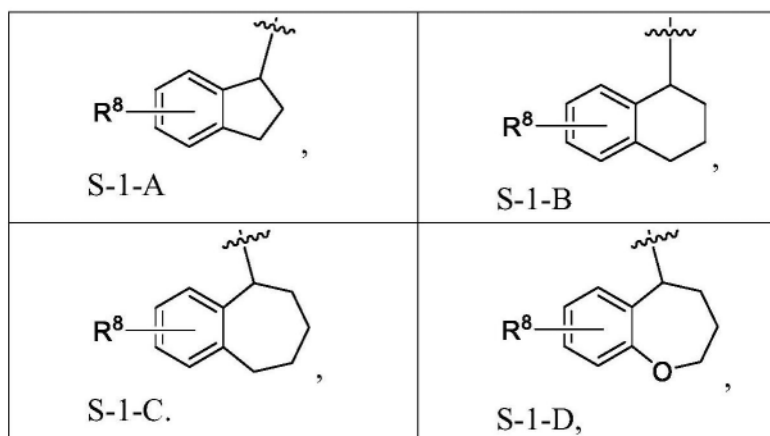
盐,其中 R^{30} 是5元杂芳基(例如,)或吡啶基(例如,)或嘧啶基(例如,)

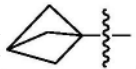
,其由1-3(例如,1或2)个 R^{22} 取代,在化合价允许的情况下,其中 R^{22} 每次出现时独立

地为F、Cl、CN、 R^{M2} 、 OR^{M2} 、 SR^{M2} 或 SF_5 、其中, R^{M2} 每次出现时独立地为任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷基,例如 CF_3 。

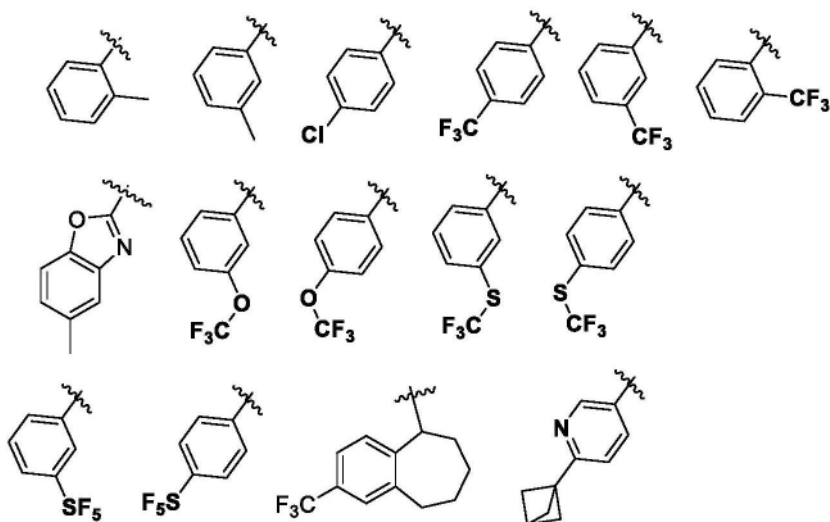
[0327] 实施方案A23.如实施方案A1-A17任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中, R^{30} 具有根据S-1-A、S-1-B、S-1-C或S-1-D的结构:

[0328]

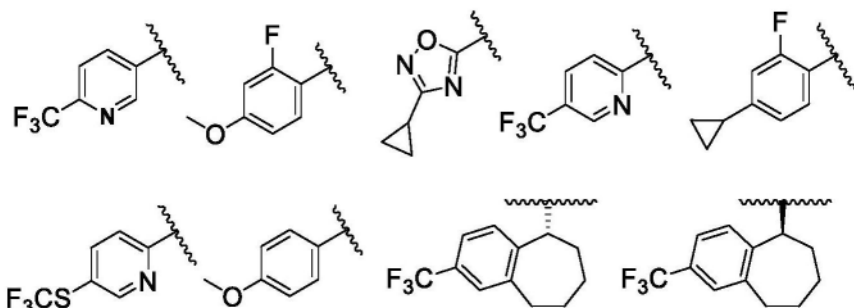


[0329] 其中 R^8 为任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷基(如 CH_3 、 CF_3 等),任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷氧基(如 OCH_3 、 OCF_3 等)、 SCF_3 、 SF_5 、环丙基、环丁基、或.

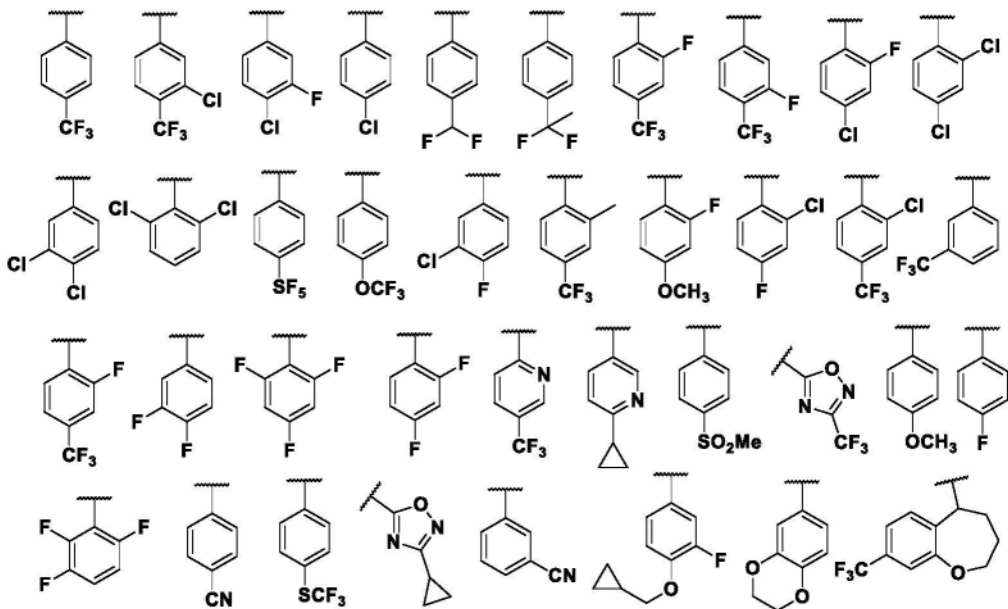
[0330] 实施方案A24.如实施方案A1-A17任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{30} 选自:



[0333]

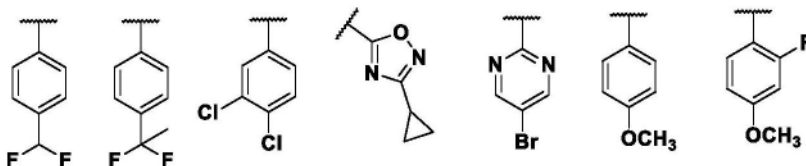


[0335]



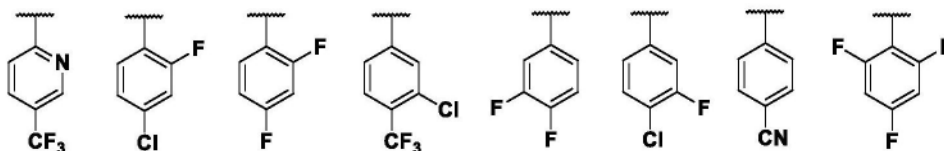
65

[0337]



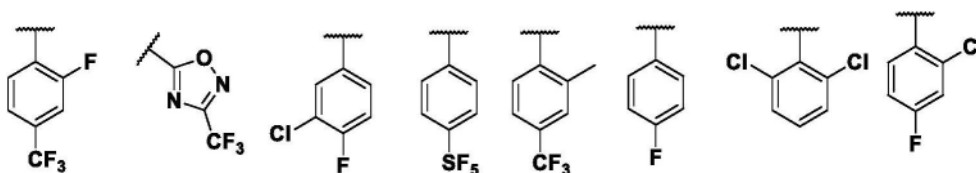
[0338] 实施方案A28. 如实施方案A1-A17任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中, R^{30} 选自:

[0339]



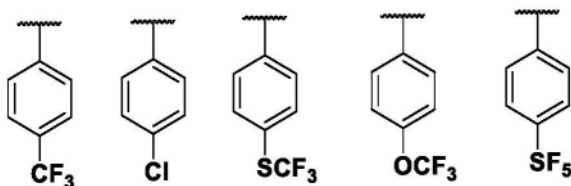
[0340] 实施方案A29. 如实施方案A1-A17任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中, R^{30} 选自:

[0341]



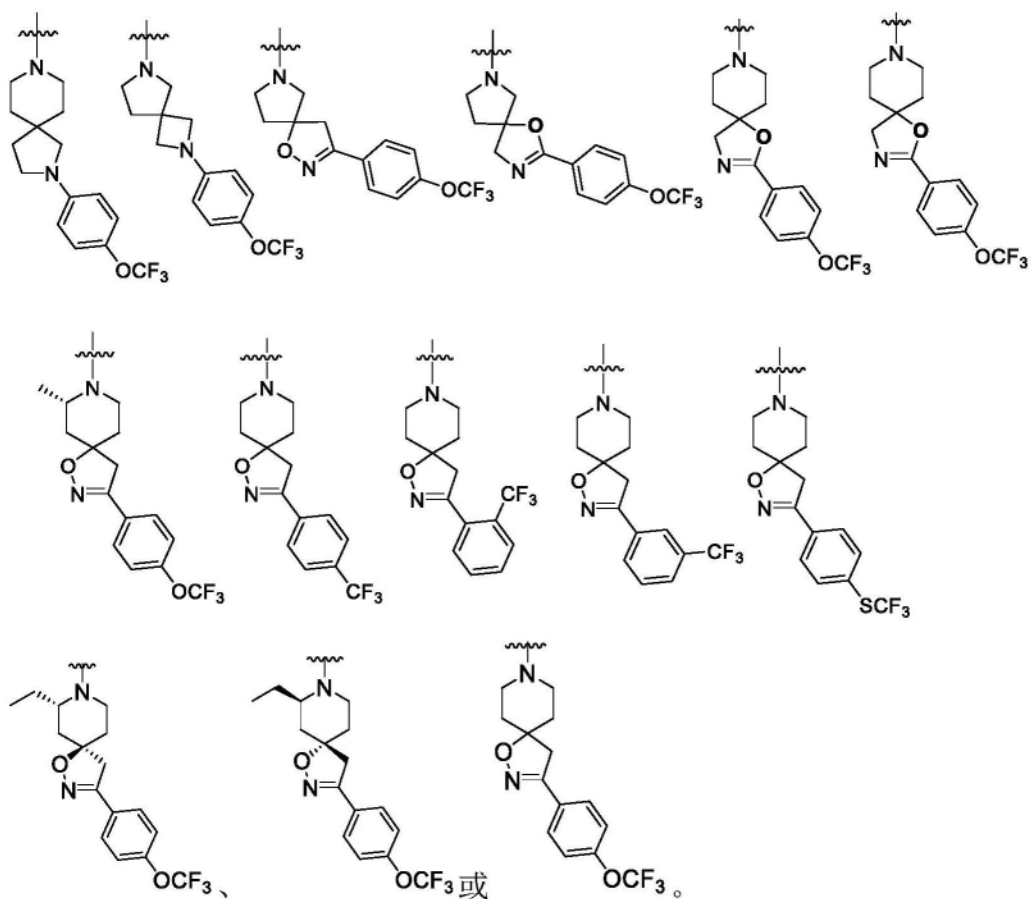
[0342] 实施方案A30. 如实施方案A1-A17任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中, R^{30} 选自:

[0343]



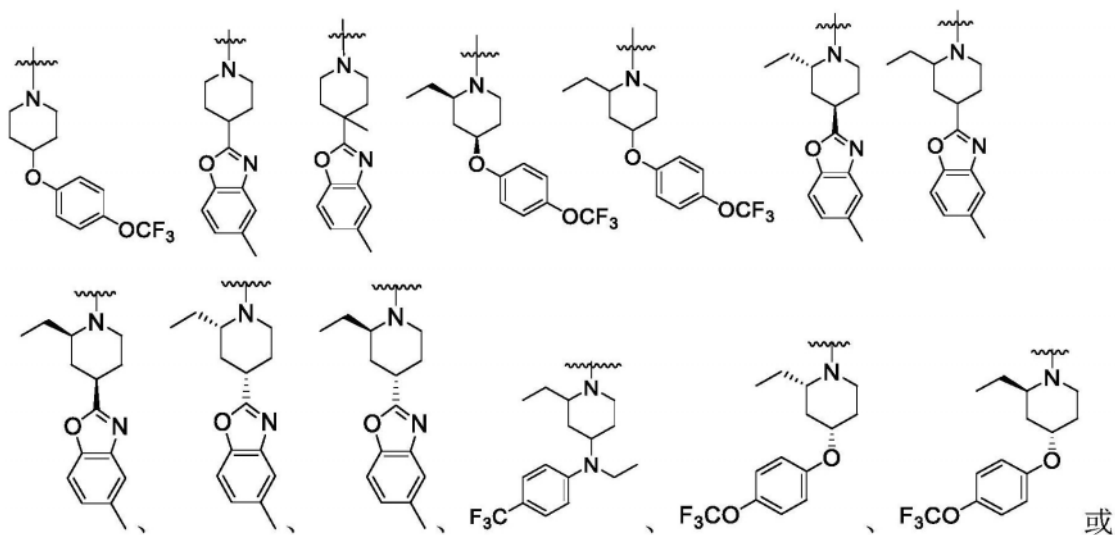
[0344] 实施方案A31. 如实施方案A1-A4任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 L^1 - L^2 - R^{30} 选自以下各项:

[0345]

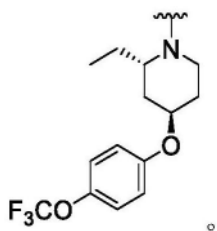


[0346] 实施方案A32. 如实施方案A1-A4任意一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中L¹-L²-R³⁰选自以下各项:

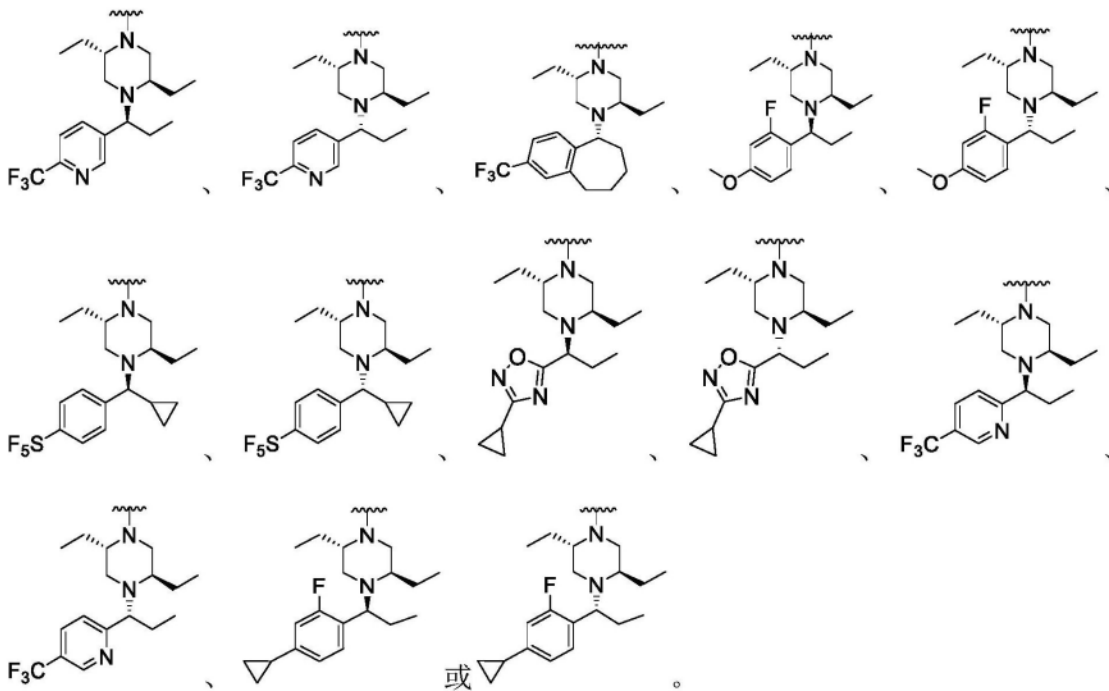
[0347]



[0348]

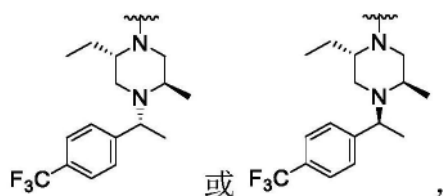


[0349] 实施方案A33. 如实施方案A1-A4任意一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐,

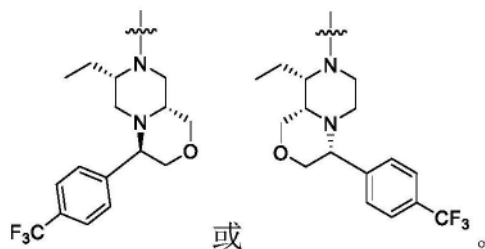
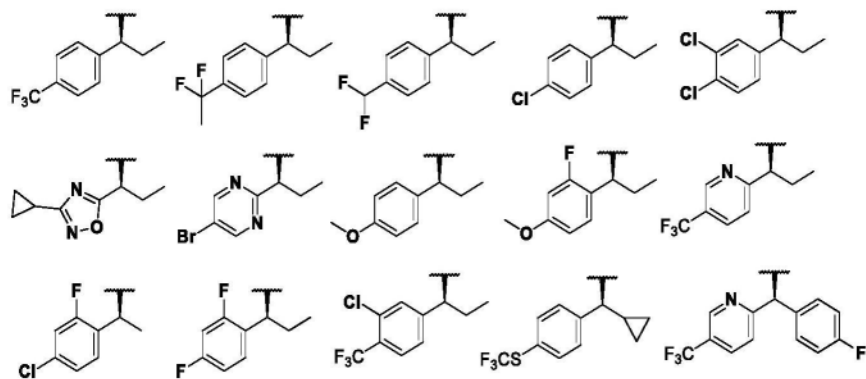


[0354] 或者, $L^1-L^2-R^{30}$ 选自以下各项:

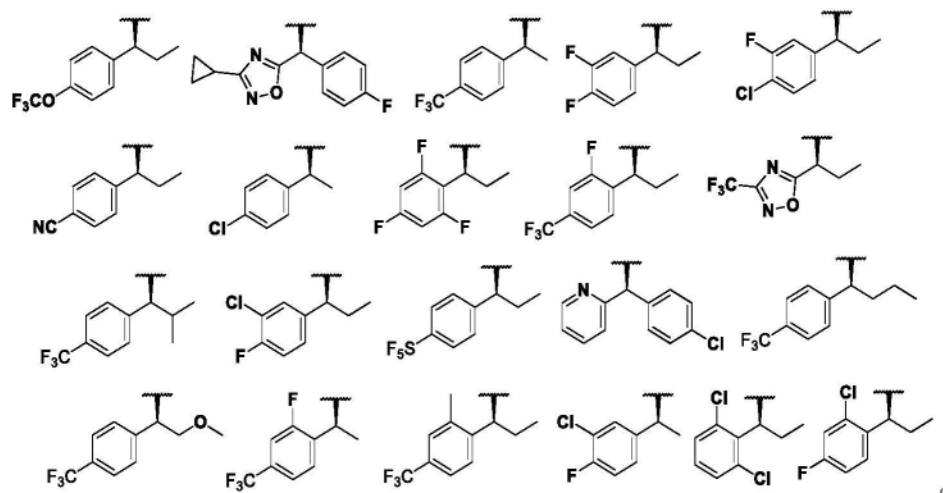
[0355]

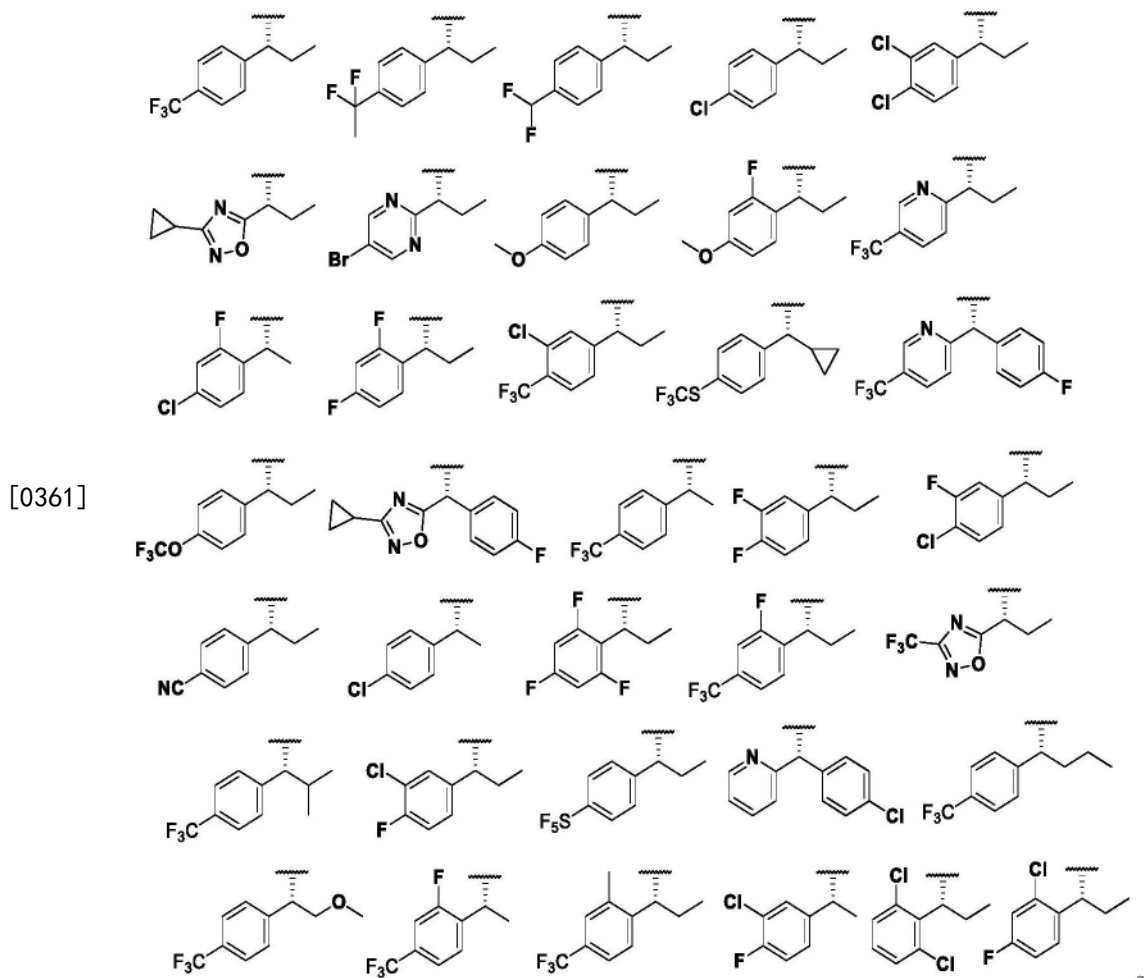
[0356] 或者, $L^1-L^2-R^{30}$ 选自以下各项:

[0357]

[0358] 实施方案A35. 如实施方案A1-A12任意一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中, L^2-R^{30} 选自:

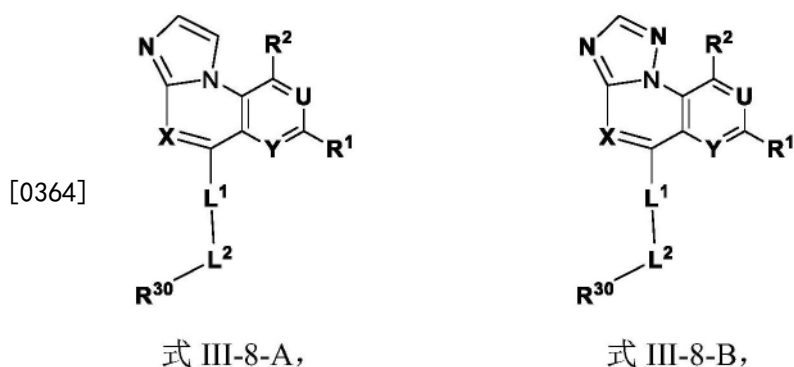
[0359]

[0360] 实施方案A36. 如实施方案A1-A12任意一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中, L^2-R^{30} 选自:



[0362] 实施方案A37. 如式III-8的化合物,或其药学上可接受的盐,其中环C是咪唑或三唑环,其中变量X、Y、U、R¹、R²、L¹、L²和R³⁰如在本文中定义,包括实施方案A2-A36中所示的或与式III-2相关的定义的那些中的任何一种。

[0363] 实施方案A38. 如实施方案A37所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其特征在于,具有根据III-8-A或III-8-B的结构式:

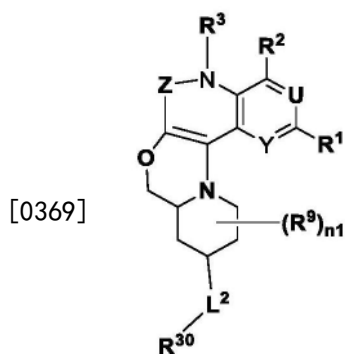


[0365] 其中变量X、Y、U、R¹、R²、L¹、L²和R³⁰如在本文中定义,包括实施方案A2-A36中所示的或与式III-2相关定义的的那些中的任何一种。

[0366] 在一些实施方案中,本公开提供了以下列举的示例性实施方案B1-B45:

[0367] 实施方案B1-B45

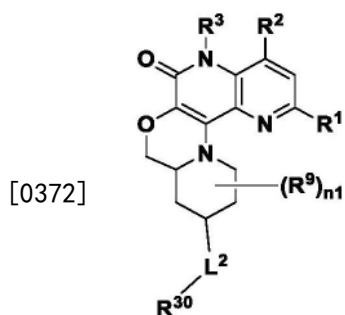
[0368] 实施方案B1. 式III-3的化合物,或其药学上可接受的盐,



式 III-3

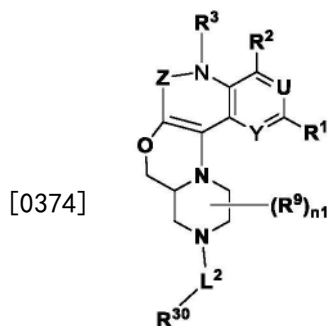
[0370] 其中变量Y、U、Z、R¹、R²、R³、R⁹、n₁、L²和R³⁰如在本文中定义。

[0371] 实施方案B2. 如实施方案B1所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 具有根据式III-3-A的结构:



式 III-3-A。

[0373] 实施方案B3. 式III-4的化合物, 或其药学上可接受的盐,

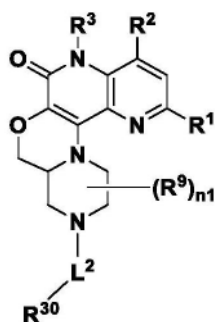


式 III-4

[0375] 其中变量Y、U、Z、R¹、R²、R³、R⁹、n₁、L²和R³⁰如在本文中定义。

[0376] 实施方案B4. 如实施方案B3所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 具有根据式III-4-A的结构:

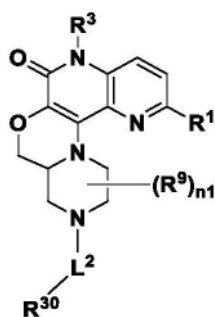
[0377]



式 III-4-A。

[0378] 实施方案B5.如实施方案B3所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其特征在于,具有根据式III-4-B的结构:

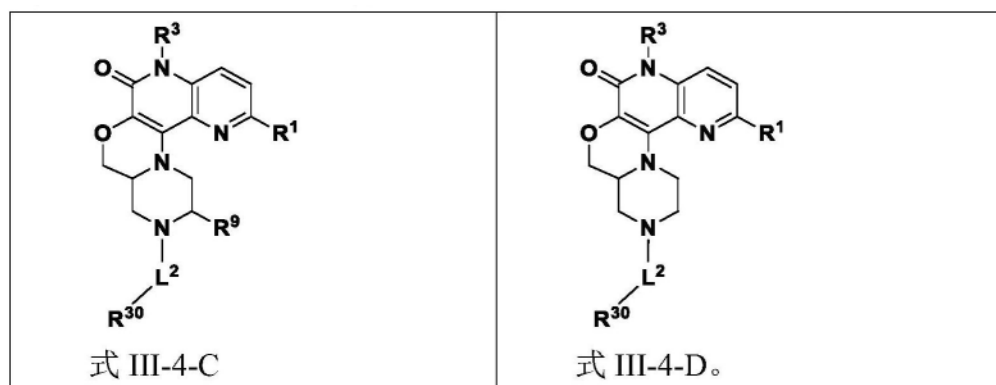
[0379]



式 III-4-B。

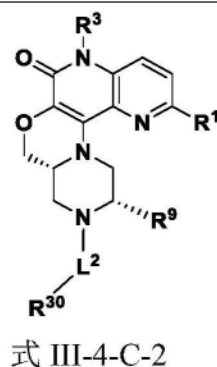
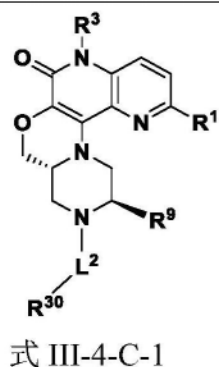
[0380] 实施方案B6.如实施方案B5所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其特征在于,具有根据式III-4-C或III-4-D的结构:

[0381]

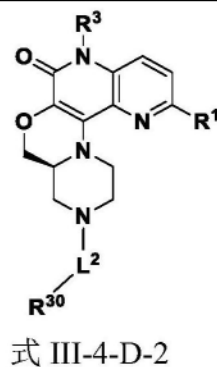
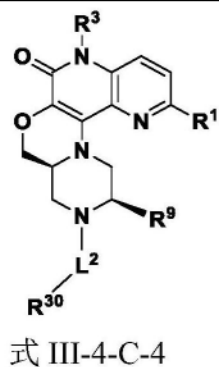
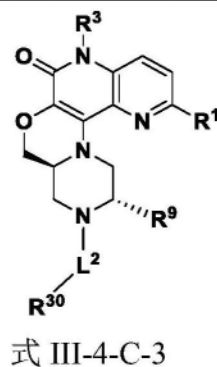
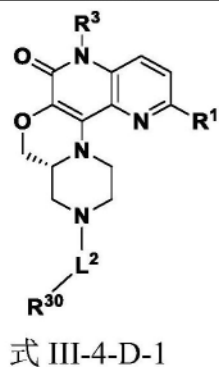


[0382] 实施方案B7.如实施方案B6所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其特征在于,具有根据式III-4-C-1、III-4-C-2、III-4-C-3、III-4-C-4、III-4-D-1或III-4-D-2的结构:

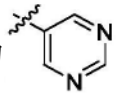
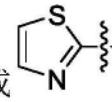
[0383]



[0384]



[0385] 实施方案B8. 如实施方案B1-B7任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中, (i) R^3 是任选取代的 C_{1-4} 烷基,如 CH_3 、 CD_3 、乙基、异丙基、 CH_2CHF_2 等,或 R^3 是任选取代的 3-4 元环,如环丙基或环丁基等,当取代时, C_{1-4} 烷基或 3-4 元环通常由 1-3 个独立地为氘、F 或甲基的取代基取代,优选 R^3 为甲基或 CD_3 ; (ii) R^3 是氢。

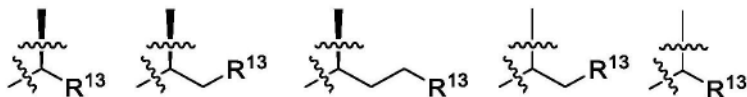
[0386] 实施方案B9. 如实施方案B1-B8任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中, (i) R^1 为 CN; (ii) R^1 是卤素,例如 F 或 Cl; (iii) R^1 是 $\equiv$; (iv) R^1 是任选取代的具有 1-4 个独立选自 O、S 和 N 的环杂原子的 5 或 6 元杂芳基,例如任选取代的嘧啶基或任选取代的噻唑基,例如, R^1 为  或 ; 或 (v) R^1 为 SR^{A1} , 其中 R^{A1} 独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基,例如, R^1 为 SCH_3 。

[0387] 实施方案B10. 如实施方案B1-B9任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中, R^9 每次出现时独立地为 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、氟取代的 C_{1-3} 烷基 (例如, CF_2H)、环丙基、环丁基、 CH_2OH 、 CH_2OCH_3 、 $CH_2OCH_2CH_3$ 、 CH_2NH_2 、 CH_2N_3 或 $CH_2NHC(O)OCH_3$, 优选地, R^9 每次出现时独

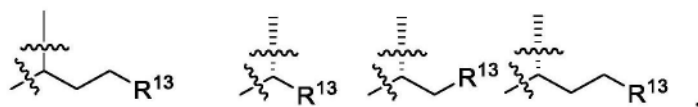
立地为 CH_3 、 CH_2CH_3 或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$,更优选地, R^9 每次出现时独立地为 CH_2CH_3 。

[0388] 实施方案B11.如实施方案B1-B10任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中, L^2 是任选取代的 C_{1-4} 亚烷基。

[0389] 实施方案B12.如实施方案B1-B10任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中, L^2 选自以下各项:



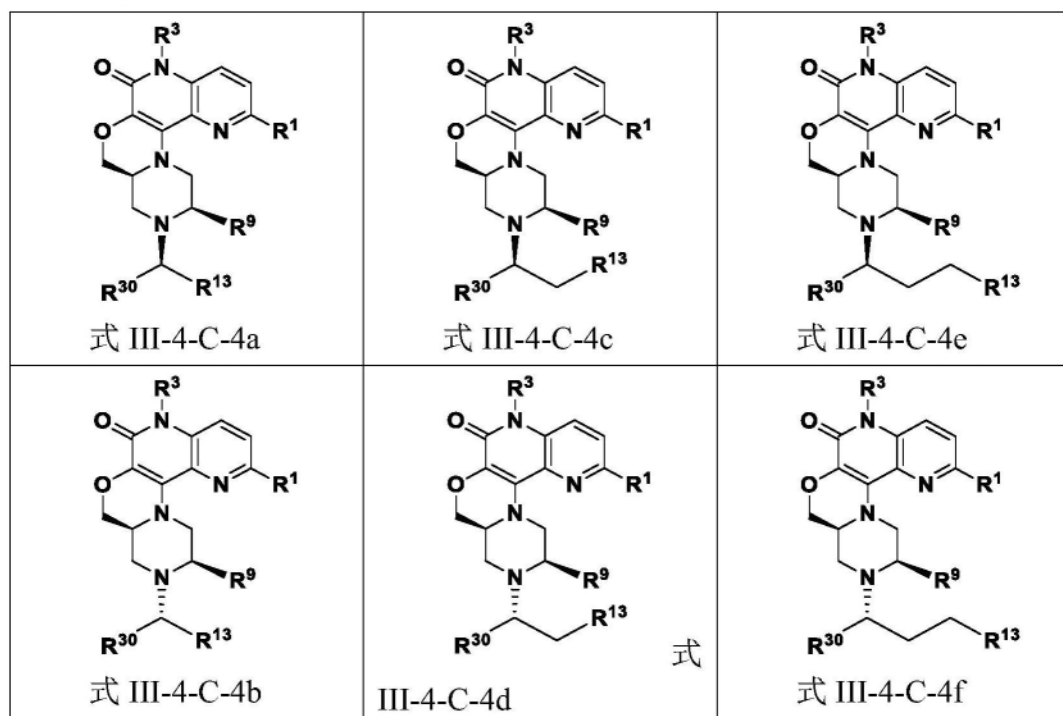
[0390]



[0391] 其中 R^{13} 如在本文中定义。

[0392] 实施方案B13.如实施方案B1-B10任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其特征在于,具有根据式III-4-C-4a、III-4-C-4b、III-4-C-4c、III-4-C-4d、III-4-C-4e或III-4-C-4f的结构:

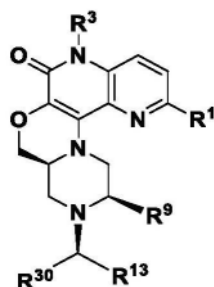
[0393]



[0394] 其中 R^{13} 如在本文中定义。

[0395] 实施方案B14.如实施方案B1-B10任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其特征在于,具有根据式III-4-C-4a的结构:

[0396]

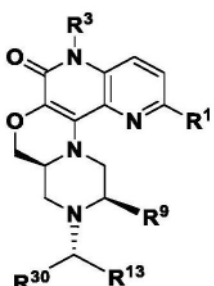


式 III-4-C-4a

[0397] 其中R¹³如在本文中定义。

[0398] 实施方案B15. 如实施方案B14所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其基本上是立体异构纯的, 例如, 对映体过剩率(“ee”)为80%以上, 如90% ee、95% ee、98% ee、99% ee以上, 并且基本上不含根据式III-4-C-4b的对应立体异构体,

[0399]

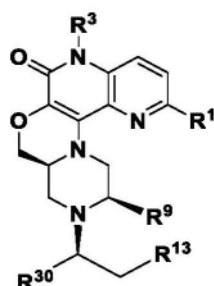


式 III-4-C-4b,

[0400] 例如, 由HPLC或SFC面积%和/或重量测定, 具有小于5%, 例如小于2%、小于1%、小于0.5%或小于0.1%的根据式III-4-C-4b的相应立体异构体。

[0401] 实施方案B16. 如实施方案B1-B10任意一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 具有根据式III-4-C-4c的结构:

[0402]

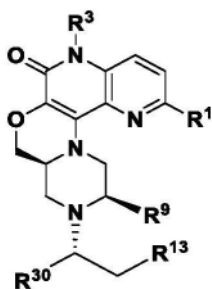


式 III-4-C-4c

[0403] 其中R¹³如在本文中定义。

[0404] 实施方案B17. 如实施方案B16所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其基本上是立体异构纯的, 例如, 对映体过剩率(“ee”)为80%以上, 如90% ee、95% ee、98% ee、99% ee以上, 并且基本上不含根据式III-4-C-4d的对应立体异构体,

[0405]

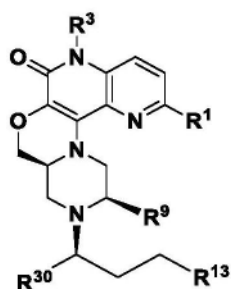


式 III-4-C-4d,

[0406] 例如,由HPLC或SFC面积%和/或重量测定,具有小于5%,例如小于2%、小于1%、小于0.5%或小于0.1%的根据式III-4-C-4d的相应立体异构体。

[0407] 实施方案B18.如实施方案B1-B10任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其特征在于,具有根据式III-4-C-4e的结构:

[0408]

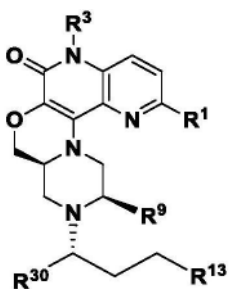


式 III-4-C-4e

[0409] 其中R¹³如在本文中定义。

[0410] 实施方案B19.如实施方案B18所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其基本上是立体异构纯的,例如,对映体过剩率(“ee”)为80%以上,如90%ee、95%ee、98%ee、99%ee以上,并且基本上不含根据式III-4-C-4f的对应立体异构体,

[0411]



式 III-4-C-4f,

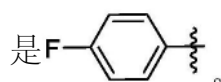
[0412] 例如,由HPLC或SFC面积%和/或重量测定,具有小于5%,例如小于2%、小于1%、小于0.5%或小于0.1%的根据式III-4-C-4f的相应立体异构体。

[0413] 实施方案B20.如实施方案B12-B19任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中,R¹³为氢、CN、OH、COOH、CONH₂、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、任选取代的苯基,或具有1-3个独立选自N、O和S的环杂原子的任选取代的5或6元杂芳基,其中,当取代时,任选取代的苯基或5或6元杂芳基由1-3个取代基取代,所述取代基独立地选自卤素(优选F或Cl)、OH、CN、任选地由1-3个F取代的C₁₋₄烷基,任选地由1-3个F取代的C₁₋₄杂烷基,和任选地由F和/或甲基取代的3-4元环(包括环丙基、环丁基、氧杂环丁基、氮杂环丁基等),更优选

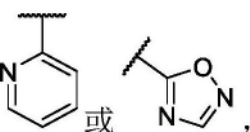
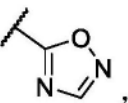
地, R^{13} 是氢。

[0414] 实施方案B21. 如实施方案B12-B19任意一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中, R^{13} 为任选地由一个或多个独立选自F、OH或 C_{1-4} 烷氧基的取代基取代的 C_{1-4} 烷基, 例如, R^{13} 是甲基、乙基、异丙基、 CH_2OH 、 CH_2OMe 等。

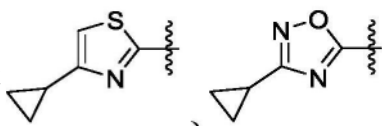
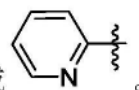
[0415] 实施方案B22. 如实施方案B12-B19任意一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中, R^{13} 为苯基, 其任选地由1-3个取代基取代, 所述取代基独立地选自卤素(优选F或Cl)、OH、CN、任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷基, 任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 杂烷基, 和任选地由F和/或甲基取代的3-4元环(包括环丙基、环丁基、氧杂环丁基、氮杂环丁基等), 例如, R^{13}



[0416] 实施方案B23. 如实施方案B12-B19任意一项所述的化合物, 或其药学上可接受的

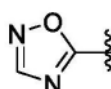
盐, 其中, R^{13} 为5或6元杂芳基, 如  或 , 其任选地由1-3个取代基取代, 所述取

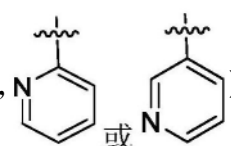
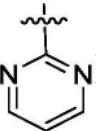
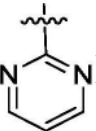
代基独立地选自卤素(优选F或Cl)、OH、CN、任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷基、任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 杂烷基、和任选地由F和/或甲基取代的3-4元环(包括环丙基、环丁基、氧杂环丁

基、氮杂环丁基等), 例如, R^{13} 是  或 。

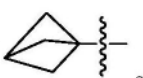
[0417] 实施方案B24. 如实施方案B1-B10任意一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中, L^2 不存在, 或为O或C(O)。

[0418] 实施方案B25. 如实施方案B1-B24任意一项所述的化合物, 或其药学上可接受的

盐, 其中 R^{30} 为任选取代的苯基或5或6元杂芳基(例如, 如噁二唑基(例如, )、吡啶基

(例如,  或 ) 或嘧啶基(例如, ) 例如, 当取代时, 苯基或5或6元杂芳基可

以被1-3(例如, 1或2)个 R^{22} 取代, 其中 R^{22} 每次出现时是卤素(例如, F、Cl或Br)、CN、任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷基(如 CH_3 、 CF_3 等)、任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷氧基(如 OCH_3 、 OCF_3 等)、

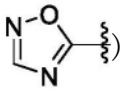
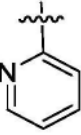
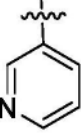
SCF_3 、 SF_5 、环丙基、环丁基或 。

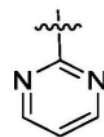
[0419] 实施方案B26. 如实施方案B1-B24任意一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R^{30} 为苯基, 其由1-3(例如, 1或2)个 R^{22} 取代, 其中 R^{22} 每次出现时独立地为卤素(例如, F、Cl或Br)、CN、OH、 R^{M1} 、 OR^{M1} 、 SO_2R^{M1} 、 $P(O)(R^{M1})_2$ 、 SR^{M1} 或 SF_5 , 其中 R^{M1} 每次出现时独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基或任选取代的3-4元环(包括环丙基、环丁基、氧杂环丁基、氮杂环丁基等), 其中当取代时, 任选取代的 C_{1-4} 烷基或3-4元环由1-3个独立选自如下的取代基取代: 卤素(优选F或Cl)、OH、CN、任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷基, 任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 杂烷基, 以及任选地由F和/或甲基取代的3-4元环(包括环丙基、环丁基、氧杂环丁基、氮杂环丁

基等), 优选 R^{22} 每次出现时独立地为F、Cl、Br、 CF_3 、 OCF_3 、 SCF_3 、 SF_5 、OMe、CN、甲基、 CHF_2 、 CF_2CH_3 、环丙基、 CH_3SO_2 和 OCH_2- (环丙基)。

[0420] 实施方案B27. 如实施方案B1-B24任意一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R^{30} 是苯基, 其由1-3 (例如, 1或2) 个 R^{22} 取代, 其中, R^{22} 每次出现时独立地为F、Cl、CN、 R^{M2} 、 OR^{M2} 、 SR^{M2} 或 SF_5 , 其中 R^{M2} 每次出现时独立地为任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷基, 如 CF_3 。

[0421] 实施方案B28. 如实施方案B1-B24任意一项所述的化合物, 或其药学上可接受的

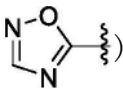
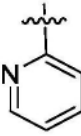
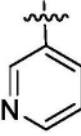
盐, 其中 R^{30} 为5元杂芳基 (例如, ) 或吡啶基 (例如,  或 ) 或嘧啶基 (例如,

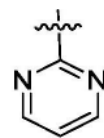


, 其由1-3 (例如, 1或2) 个 R^{22} 取代, 在化合价允许的情况下, 其中 R^{22} 每次出现时独立

地为卤素 (例如, F、Cl或Br)、CN、OH、 R^{M1} 、 OR^{M1} 、 SO_2R^{M1} 、 $P(O)(R^{M1})_2$ 、 SR^{M1} 或 SF_5 , 其中 R^{M1} 每次出现时独立地为任选取代的 C_{1-4} 烷基或任选取代的3-4元环 (包括环丙基、环丁基、氧杂环丁基、氮杂环丁基等), 其中当取代时, 任选取代的 C_{1-4} 烷基或3-4元环由1-3个独立选自如下的取代基取代: 卤素 (优选F或Cl)、OH、CN、任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷基、任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 杂烷基、任选地由F和/或甲基取代的3-4元环 (包括环丙基、环丁基、氧杂环丁基、氮杂环丁基等), 优选 R^{22} 每次出现时独立地为F、Cl、Br、 CF_3 、 OCF_3 、 SCF_3 、 SF_5 、OMe、CN、甲基、 CHF_2 、 CF_2CH_3 、环丙基、 CH_3SO_2 和 OCH_2- (环丙基)。

[0422] 实施方案B29. 如实施方案B1-B24任意一项所述的化合物, 或其药学上可接受的

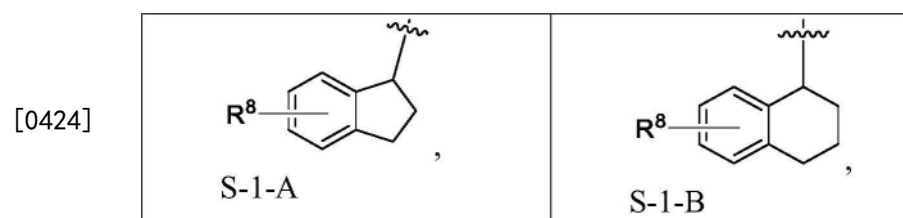
盐, 其中 R^{30} 为5元杂芳基 (例如, ) 或吡啶基 (例如,  或 ) 或嘧啶基 (例如,



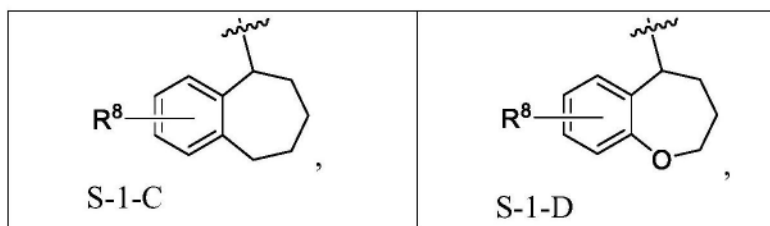
, 其由1-3 (例如, 1或2) 个 R^{22} 取代, 在化合价允许的情况下, 其中 R^{22} 每次出现时独立

地为F、Cl、CN、 R^{M2} 、 OR^{M2} 、 SR^{M2} 或 SF_5 , 其中, R^{M2} 每次出现时独立地为任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷基, 例如 CF_3 。

[0423] 实施方案B30. 如实施方案B1-B24任意一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中, R^{30} 具有根据S-1-A、S-1-B、S-1-C或S-1-D的结构:



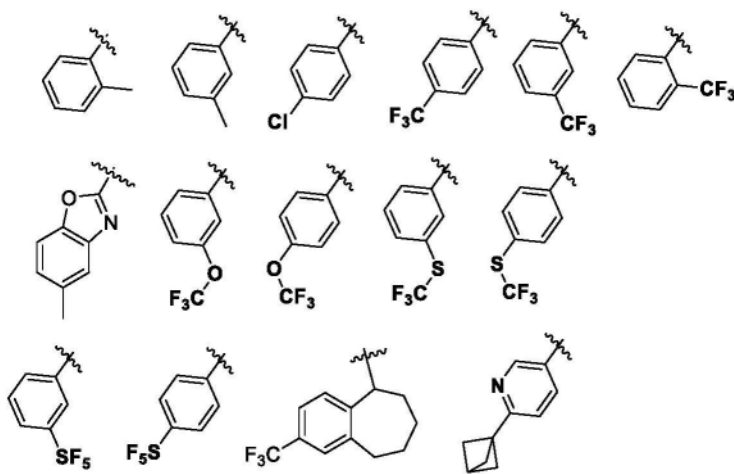
[0425]



[0426] 其中 R^8 是任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷基(如 CH_3 、 CF_3 等)、任选地由1-3个F取代的 C_{1-4} 烷氧基(如 OCH_3 、 OCF_3 等)、 SCF_3 、 SF_5 、环丙基、环丁基、或。

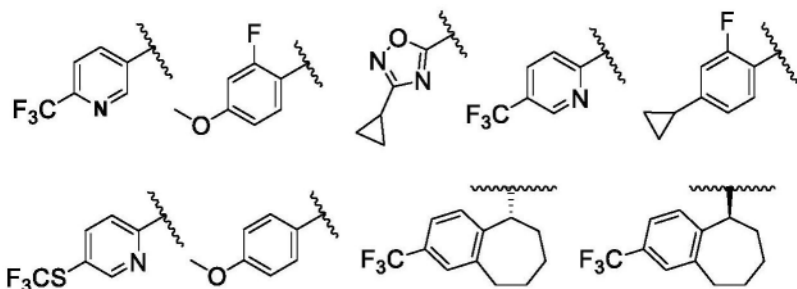
[0427] 实施方案B31. 如实施方案B1-B24任意一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R^{30} 选自:

[0428]



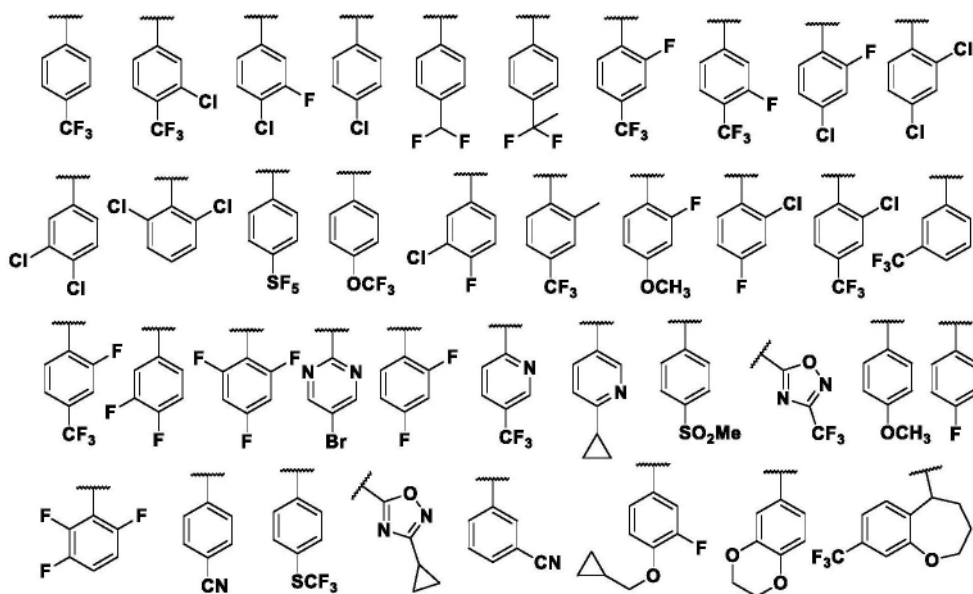
[0429] 实施方案B32. 如实施方案B1-B24任意一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R^{30} 选自:

[0430]



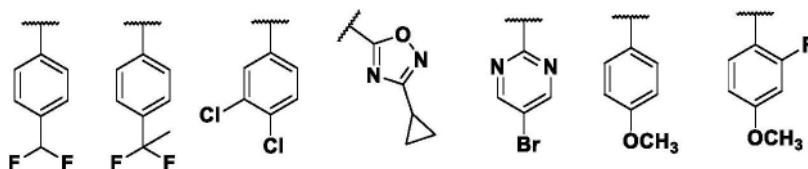
[0431] 实施方案B33. 如实施方案B1-B24任意一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中, R^{30} 选自:

[0432]



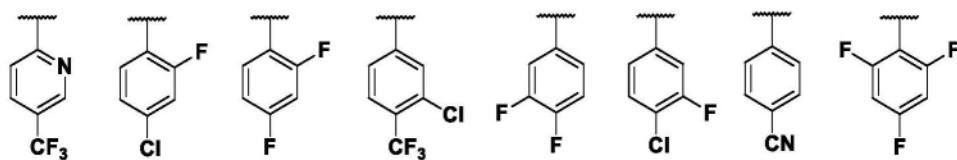
[0433] 实施方案B34. 如实施方案B1-B24任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中,R³⁰选自:

[0434]



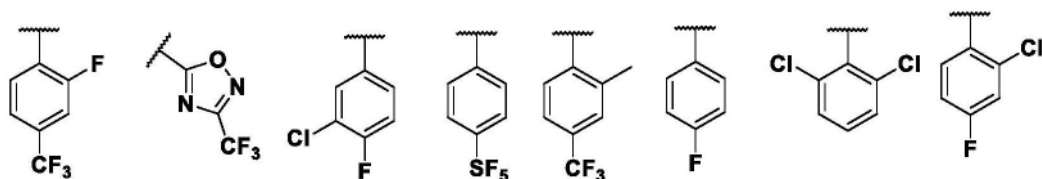
[0435] 实施方案B35. 如实施方案B1-B24任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中,R³⁰选自:

[0436]



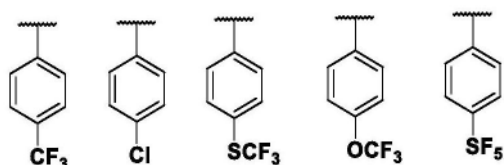
[0437] 实施方案B36. 如实施方案B1-B24任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中,R³⁰选自:

[0438]



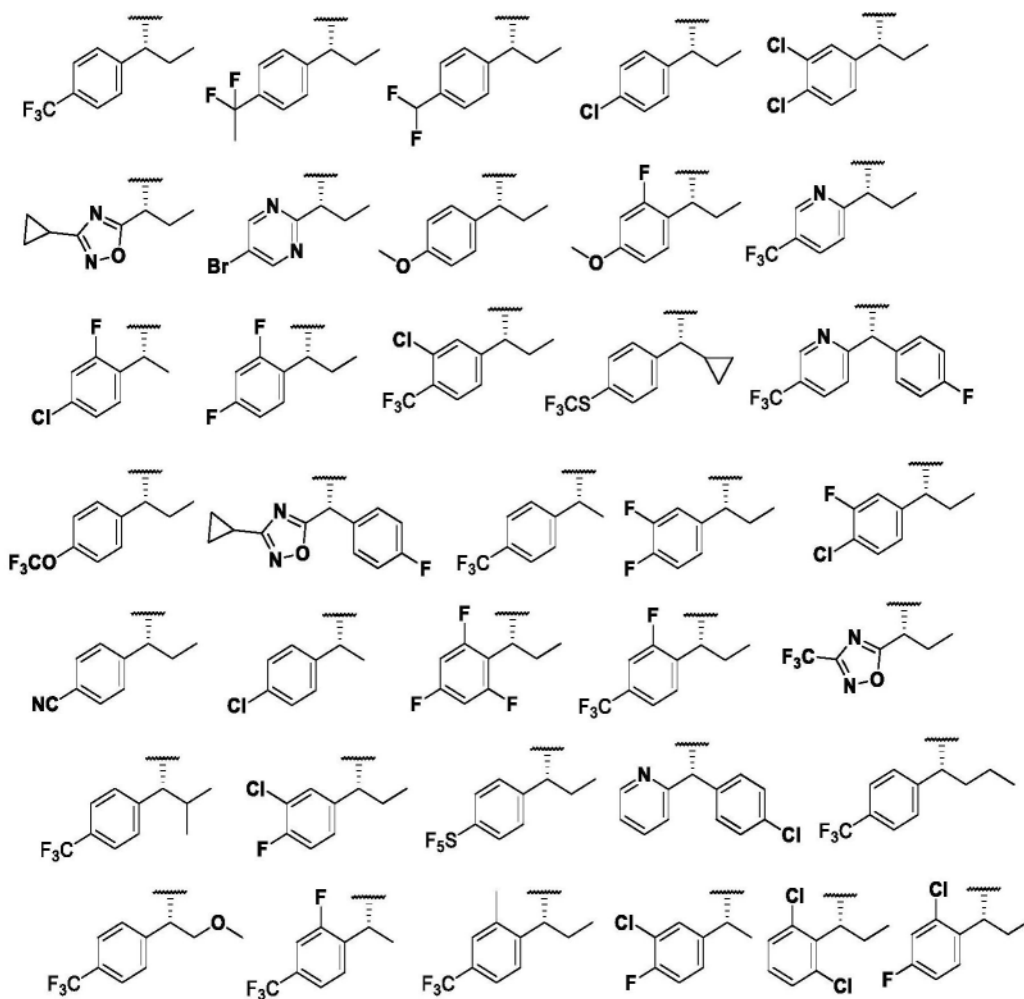
[0439] 实施方案B37. 如实施方案B1-B24任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中,R³⁰选自:

[0440]



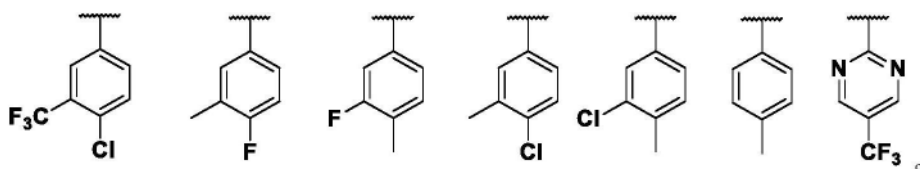
[0441] 实施方案B38. 如实施方案B1-B10任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的

[0448]



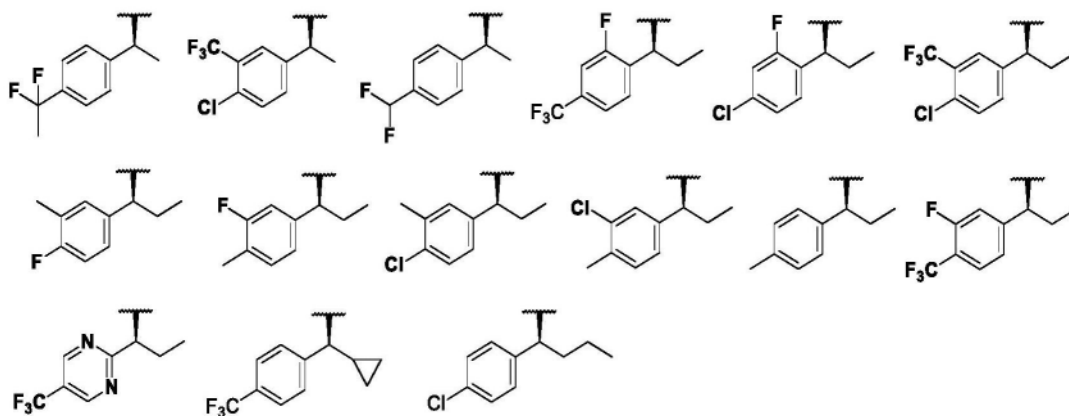
[0449] 实施方案B42. 如实施方案B1-B24任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中, R^{30} 选自:

[0450]

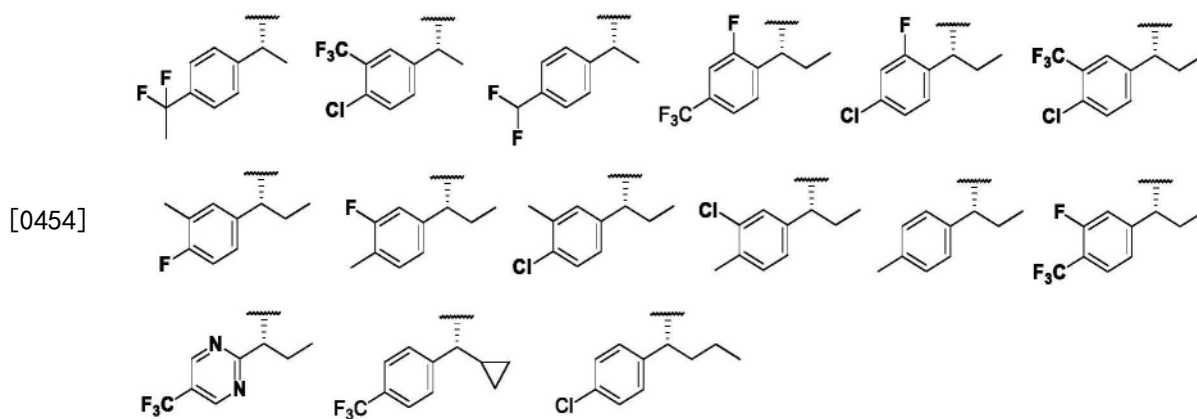


[0451] 实施方案B43. 如实施方案B1-B10任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中, $\text{L}^2\text{-R}^{30}$ 选自:

[0452]



[0453] 实施方案B44. 如实施方案B1-B10任意一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中, L^2 - R^{30} 选自:



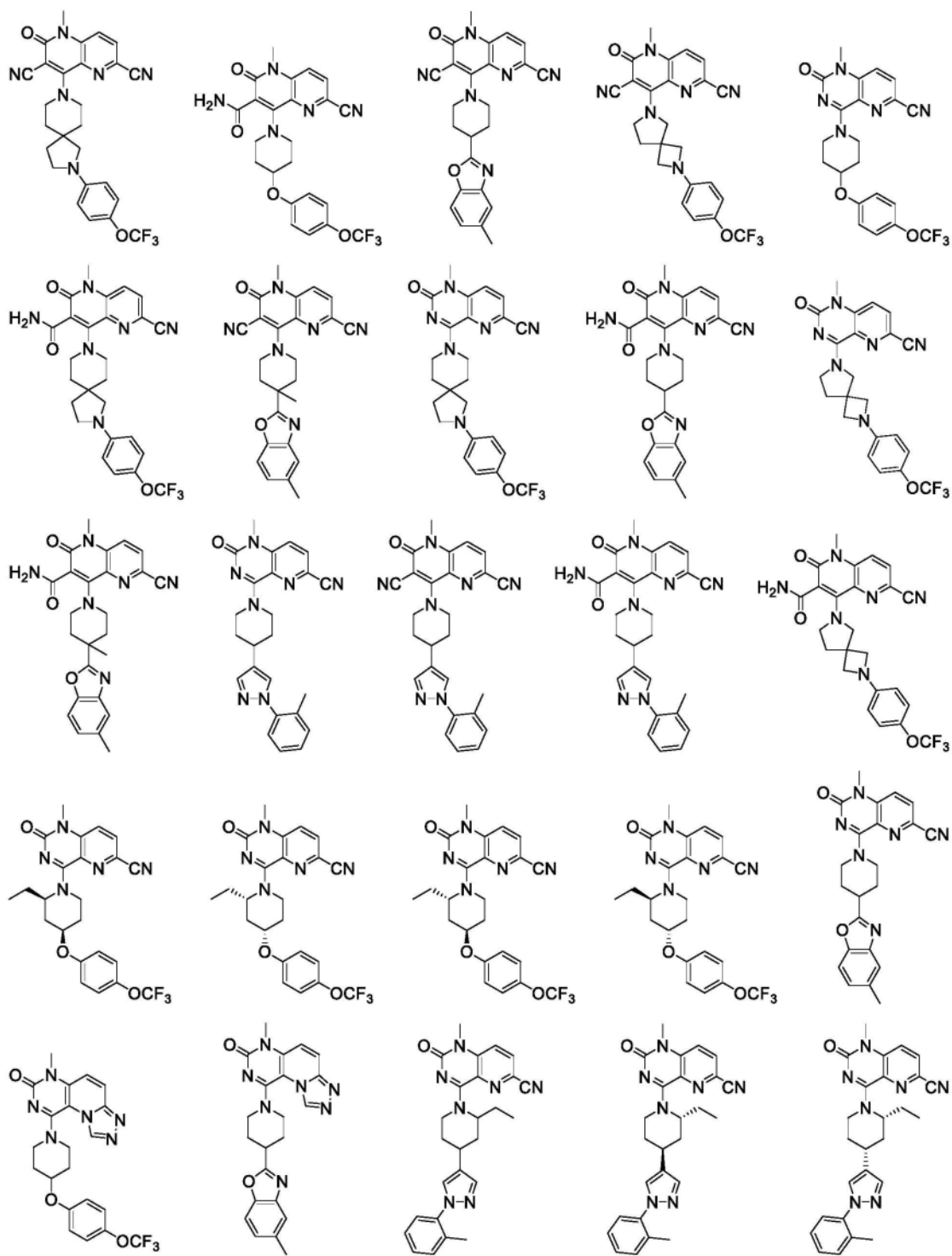
[0455] 实施方案B45. 式III-6或III-7所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中-J-W-表示- CH_2-O-CH_2 、- $O-CH_2-CH_2$ 、- $N(CH_3)-C(O)-$ 、- $NH-C(O)-$ 、- $N(CH_3)-CH_2$ 或- $NH-CH_2$, (从左到右,即J是左起第一个基团,如 CH_2 、O、NH或 NCH_3), 其中变量Z、Y、U、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $n1$ 、 R^9 、 L^2 和 R^{30} 如在本文中定义,包括实施方案B1-B44中所示的与式III-3或III-4有关的定义的那些中的任意一种。

[0456] 在一些实施方案中,本公开还提供了选自化合物编号1-347的化合物,或其药学上可接受的盐。

[0457] 在一些实施方案中,本公开还提供了选自下表A中所示的化合物中的化合物,或其药学上可接受的盐:

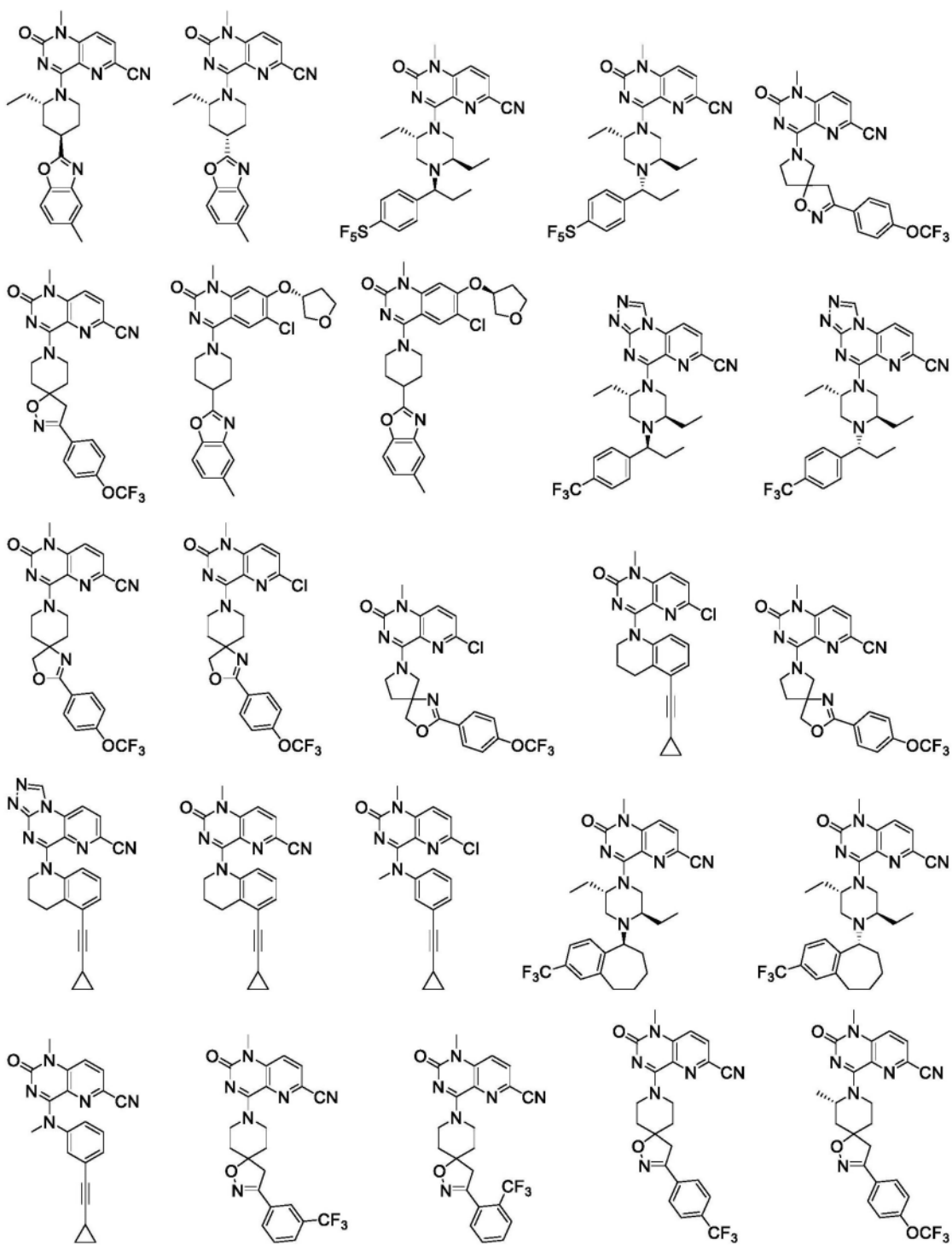
[0458] 表A. 化合物列表

[0459]



表A. 化合物列表 (续)

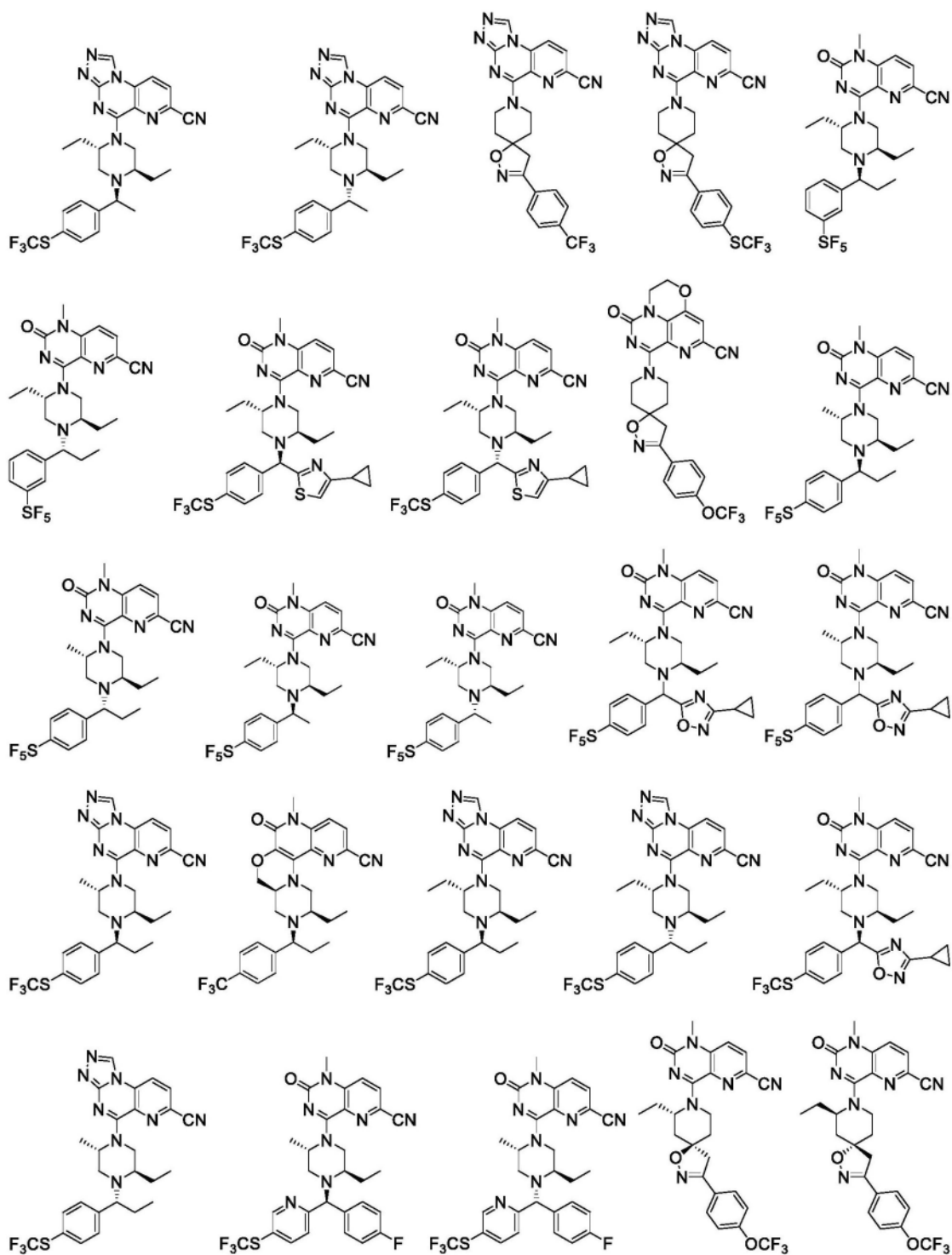
[0461]



[0462]

表A. 化合物列表 (续)

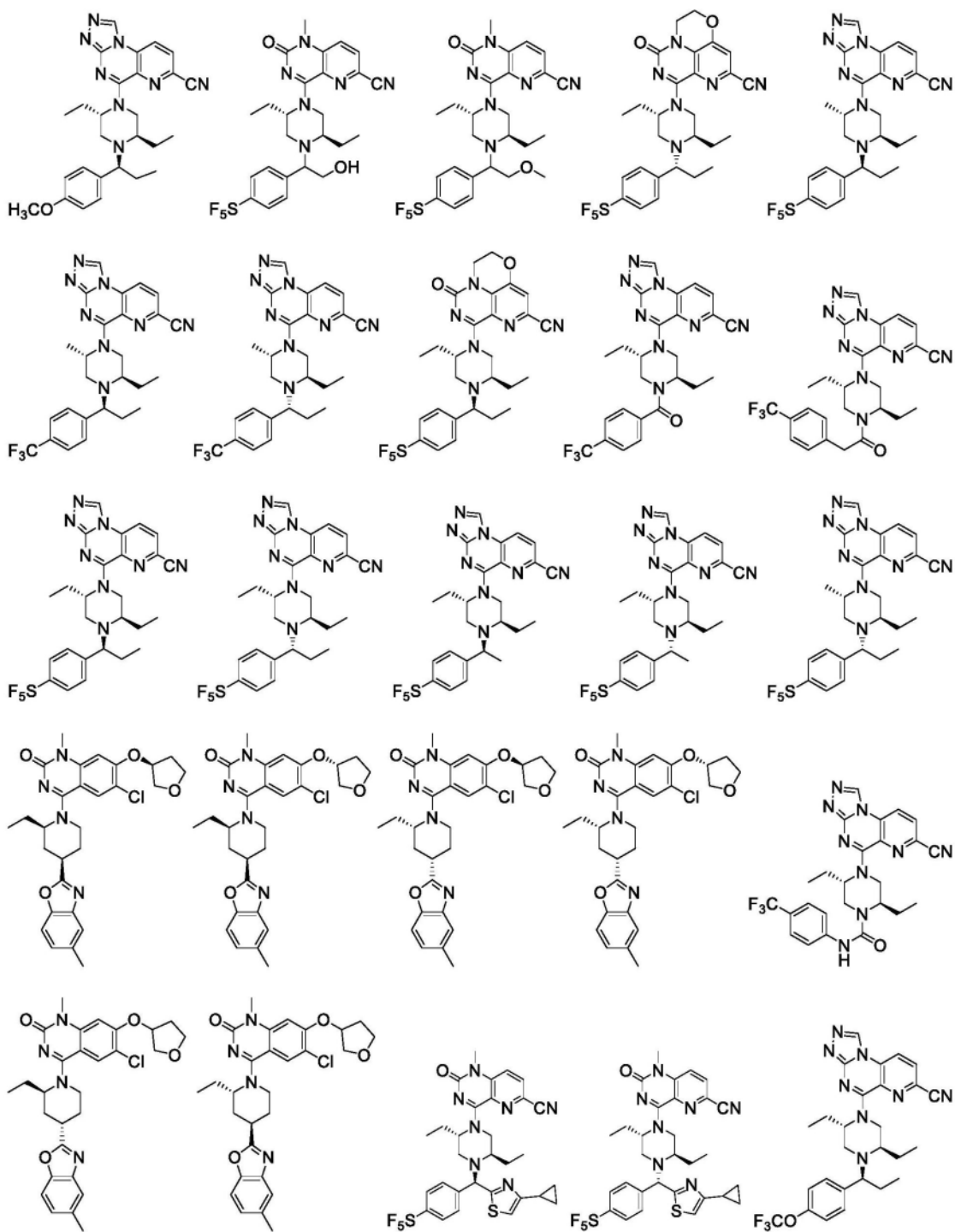
[0463]



[0464]

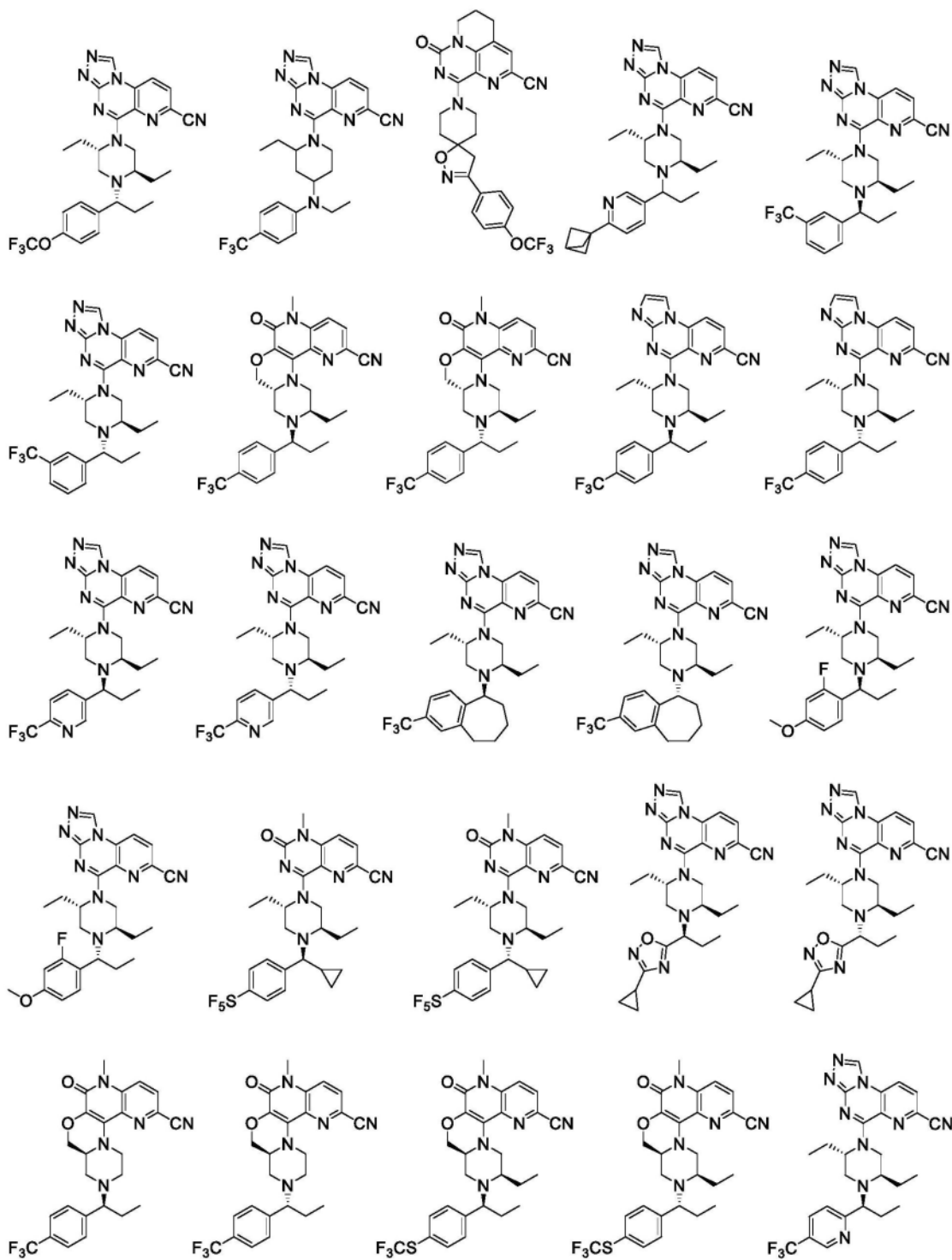
表A. 化合物列表 (续)

[0465]



[0466] 表A.化合物列表(续)

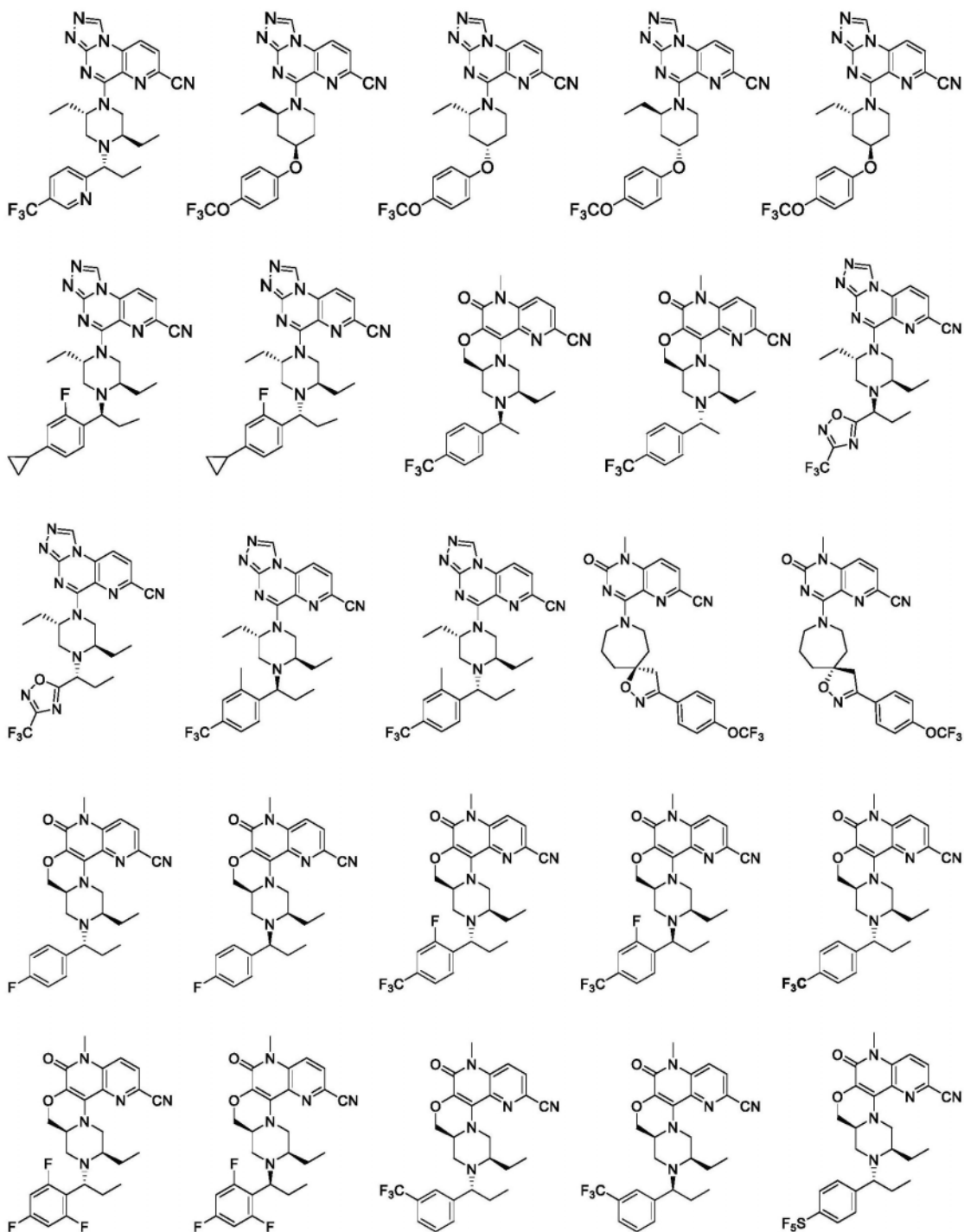
[0467]



[0468]

表A. 化合物列表 (续)

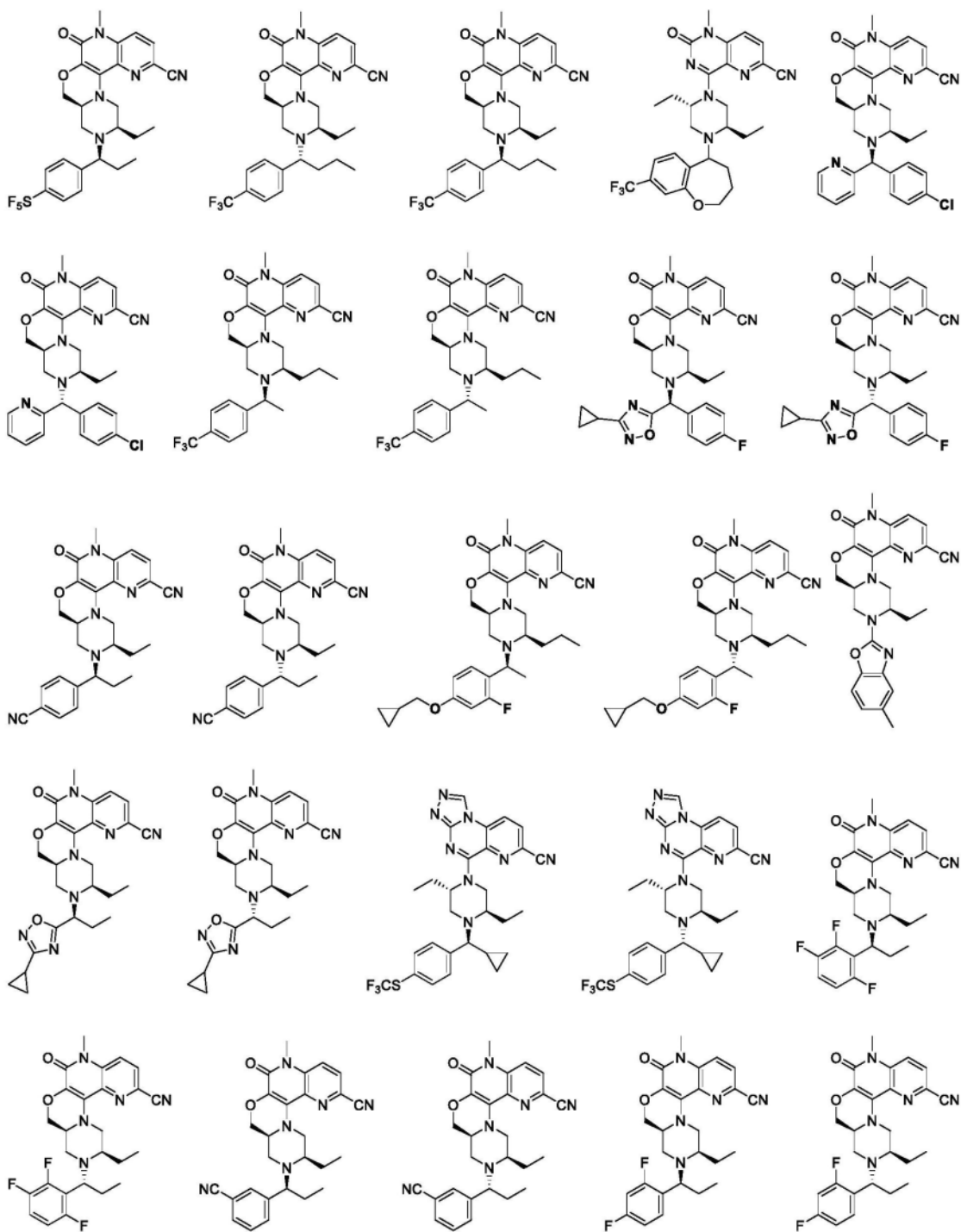
[0469]



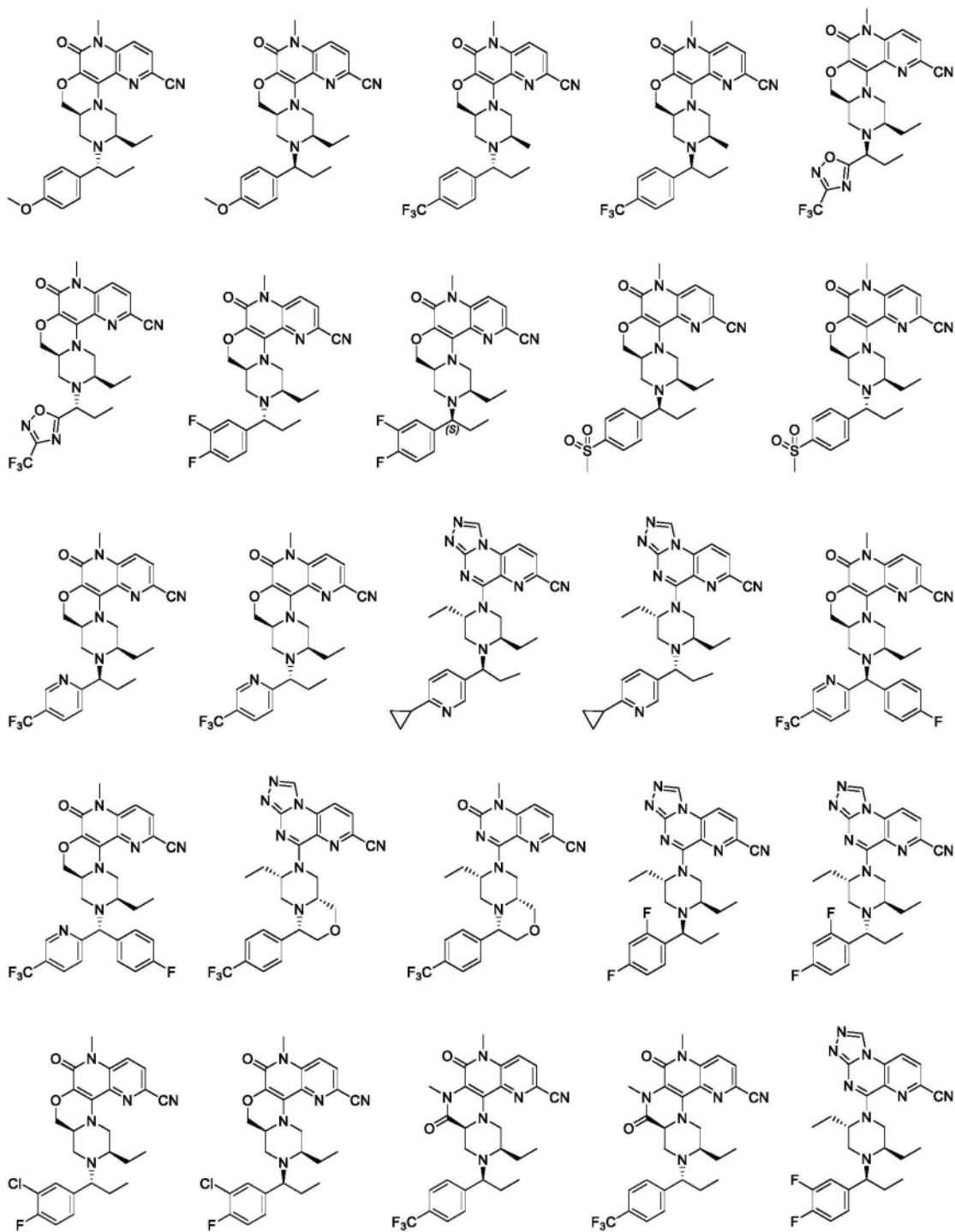
[0470]

表A. 化合物列表 (续)

[0471]

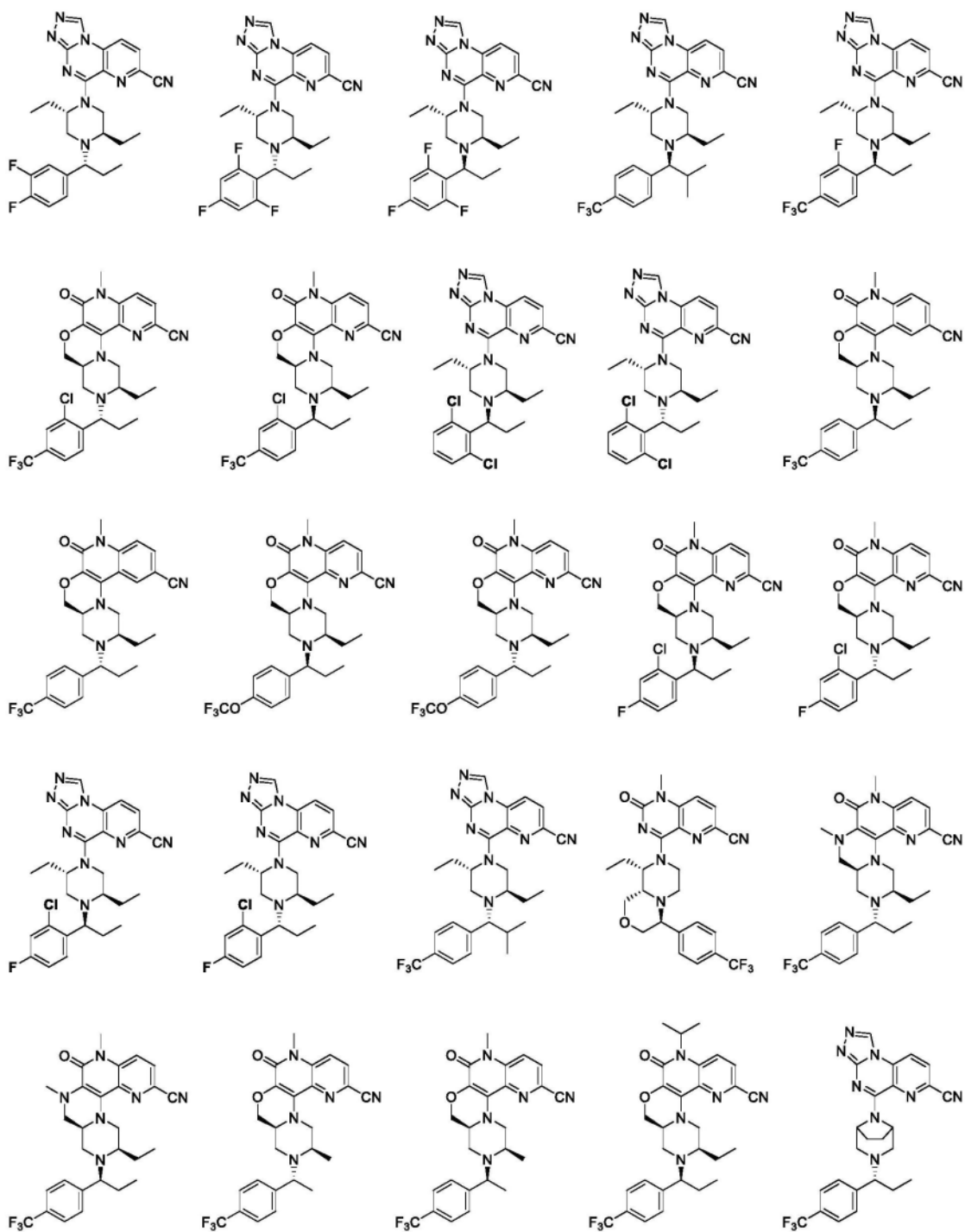


[0472] 表A.化合物列表(续)

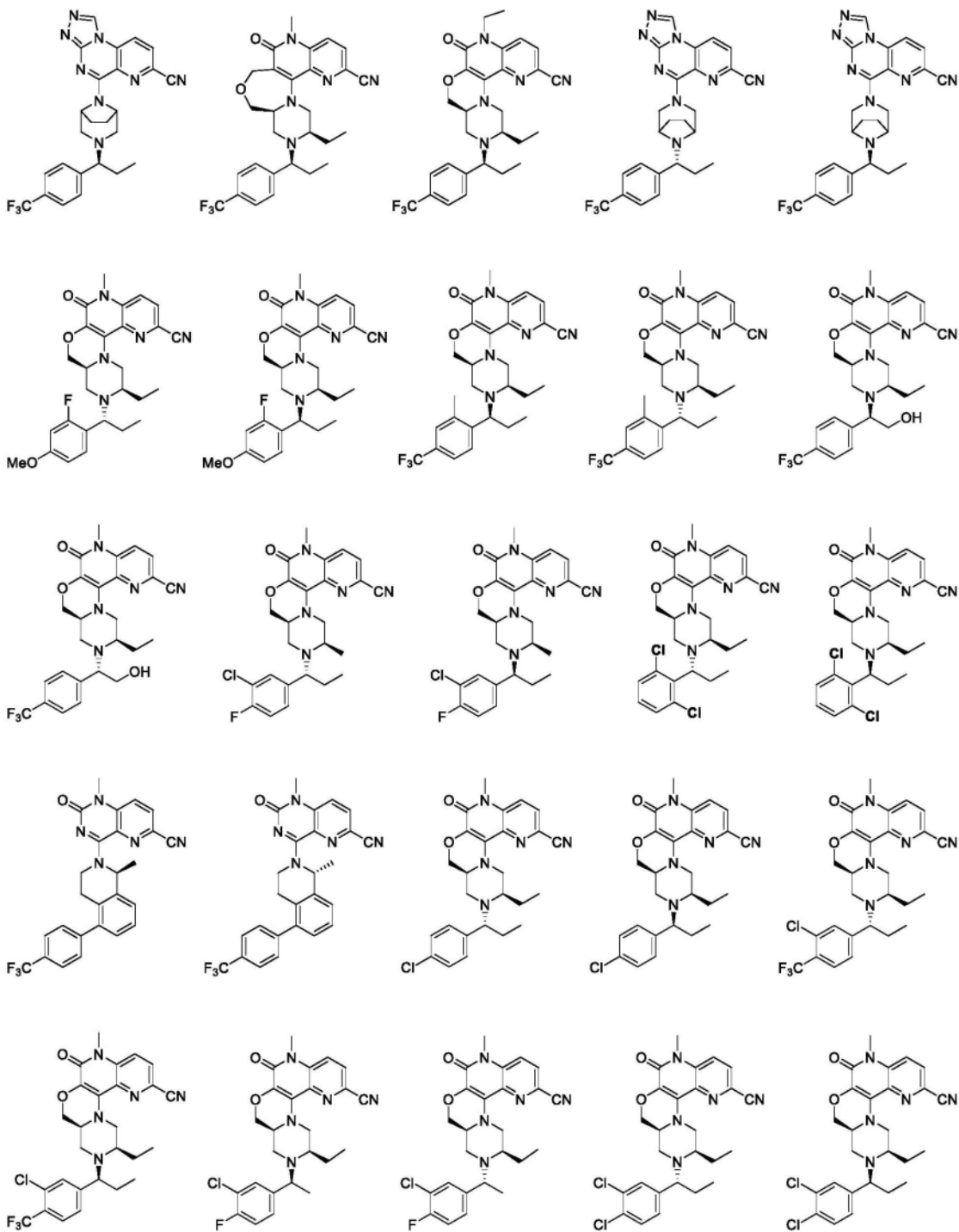


[0474] 表A.化合物列表(续)

[0475]

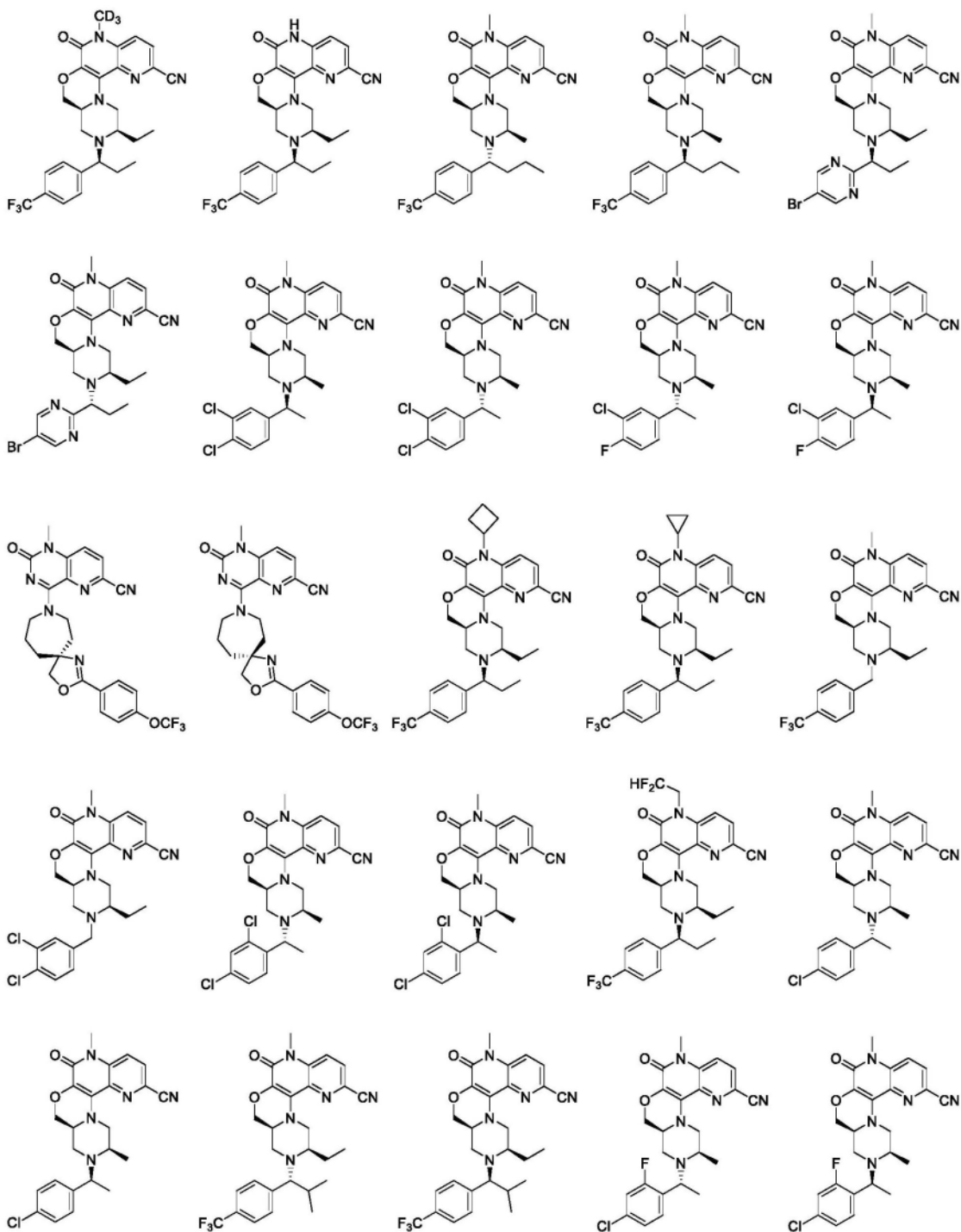


[0476] 表A.化合物列表(续)



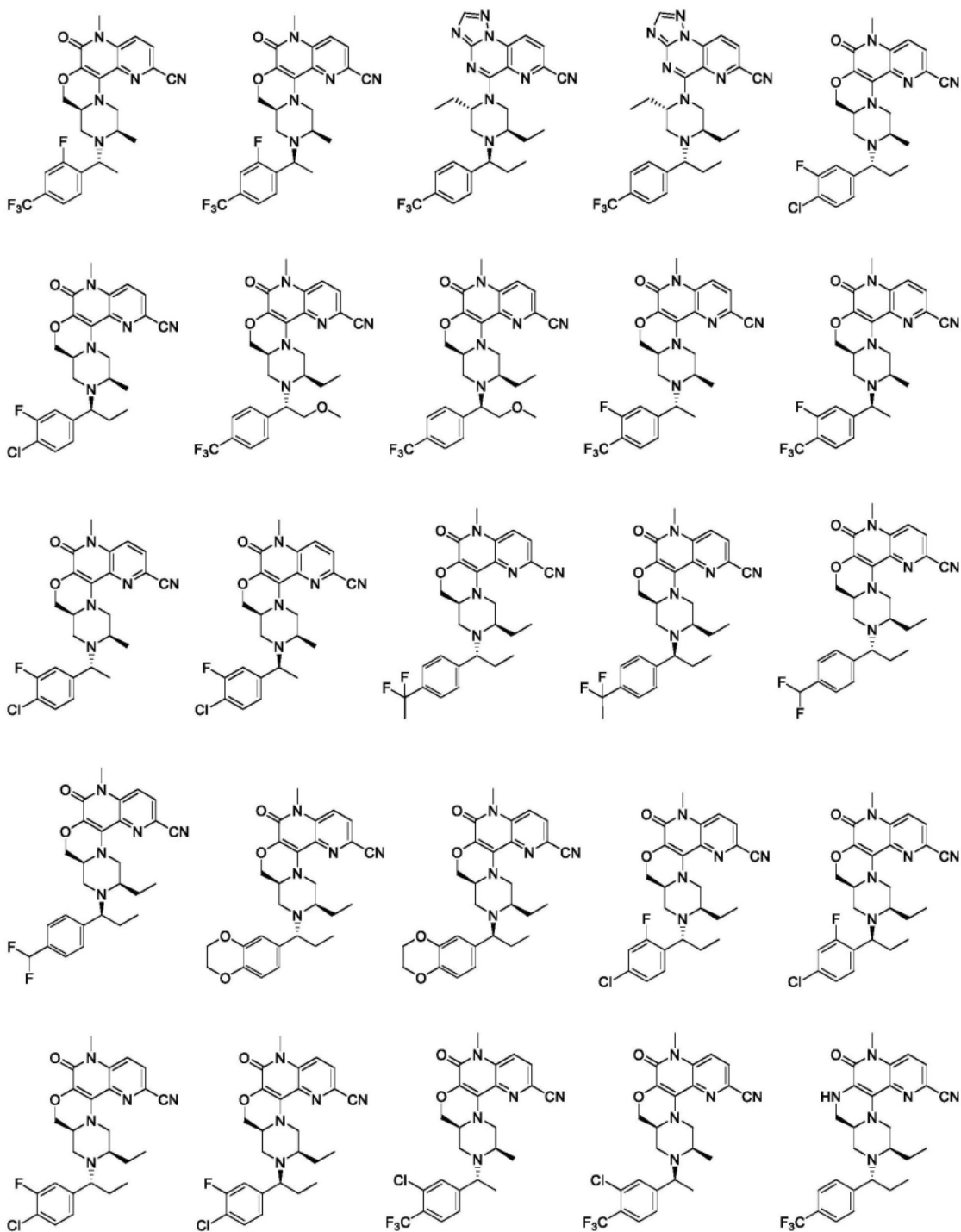
表A. 化合物列表 (续)

[0479]

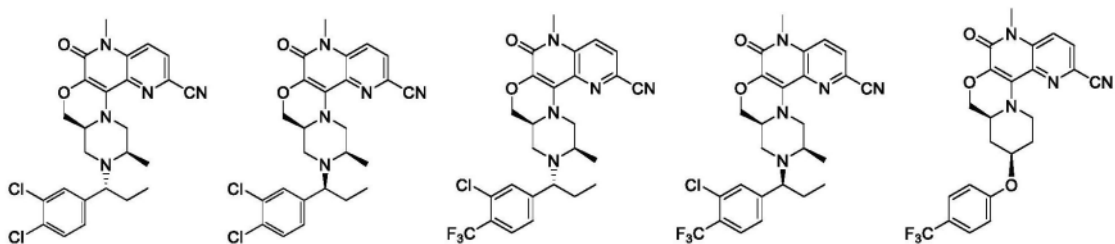
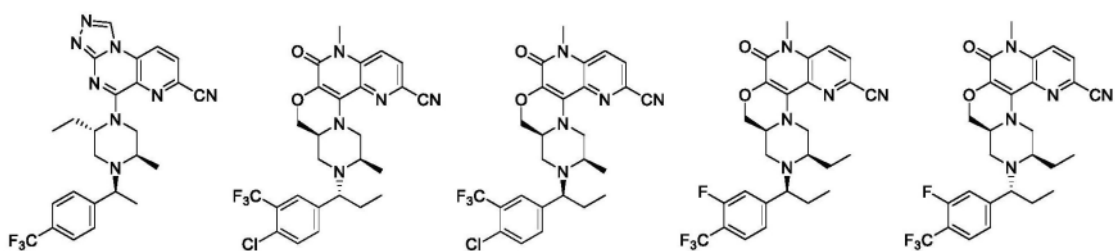
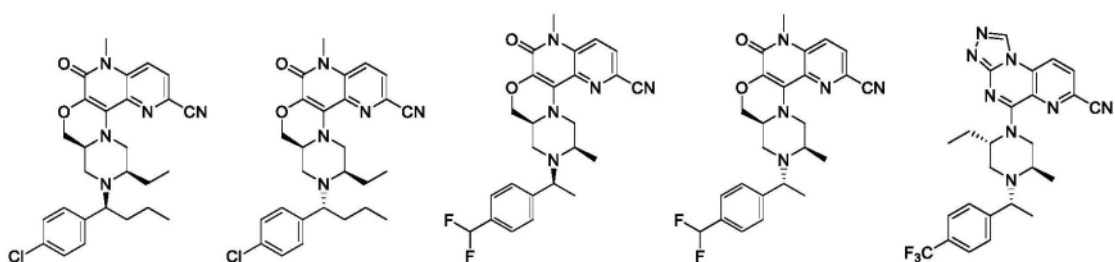
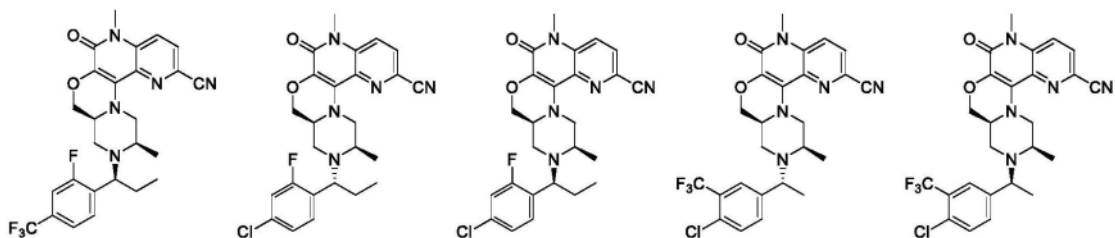
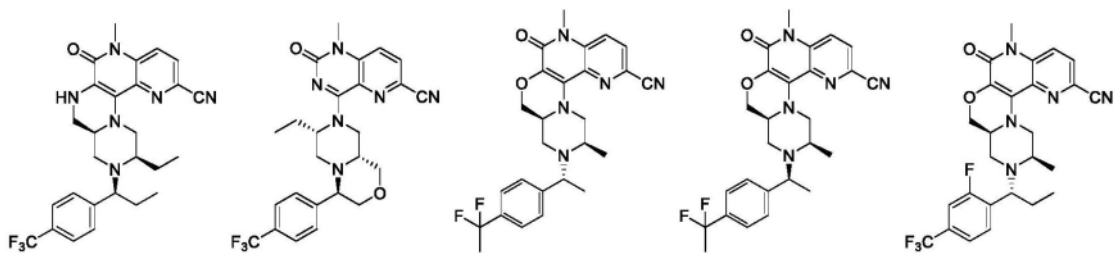


[0480] 表A.化合物列表(续)

[0481]



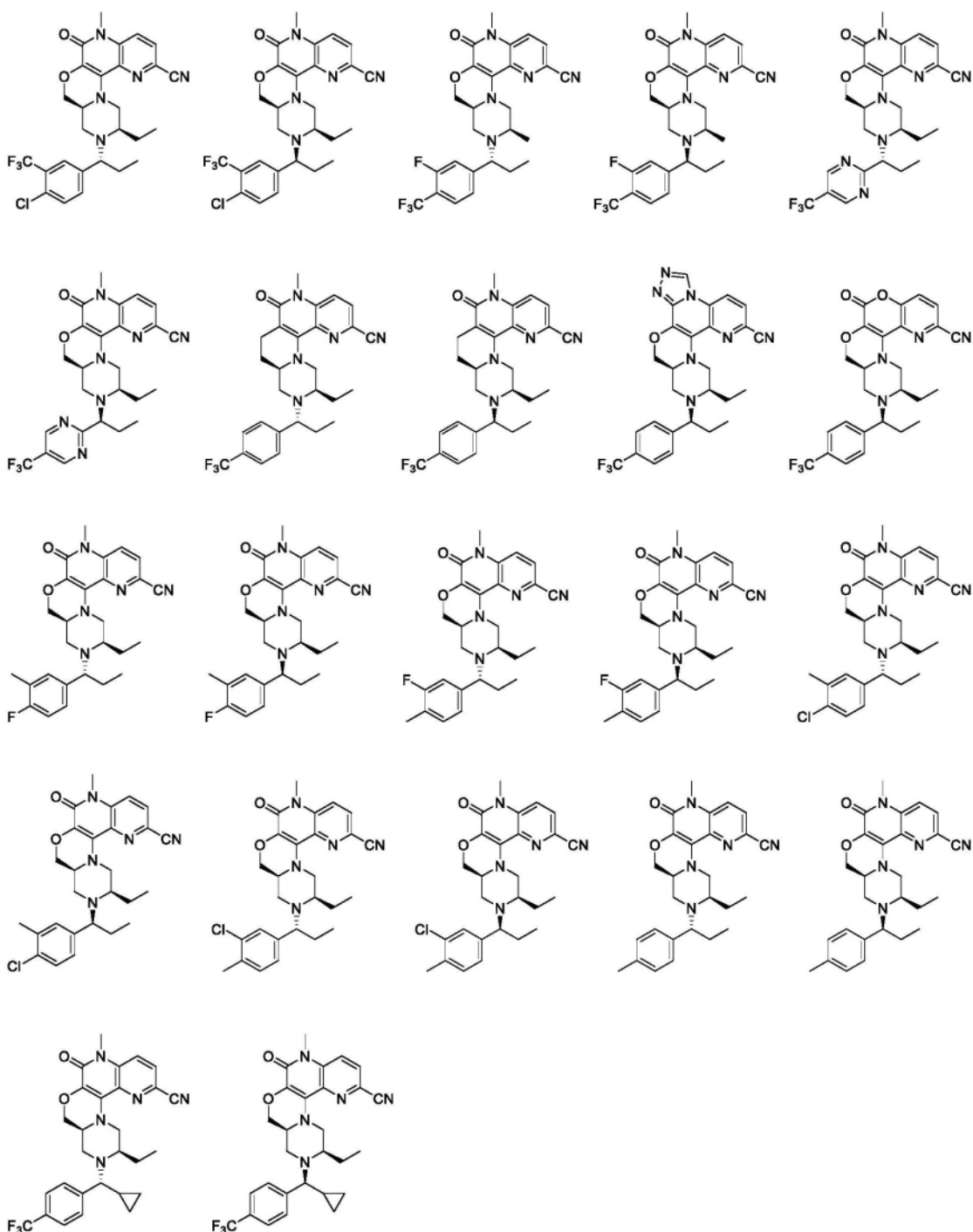
[0482] 表A. 化合物列表 (续)



[0484]

表A.化合物列表(续)

[0485]



[0486] 上述化合物的示例性合成和表征在实施例部分中展示。该化合物可以制备成外消旋形式,相对于一个或多个手性中心,根据本公开,其可以分离成包括绘制的对映异构体的两个对映异构体,或通过手性合成制备。

[0487] 在一些实施方案中,在适用的范围内,本公开中的化合物种类还排除本公开之前具体制备和已经公开的任何化合物。换句话说,本公开中的化合物种类可以任选地具有负面限制,以排除选自本公开之前已经具体制备的任何化合物的一种或多种适用化合物。

[0488] 在一些实施方案中,本公开的化合物种类,包括本文中原始权利要求1-63,实施方案1-49所示,实施方案A1-A38和实施方案B1-B45中所示的任何化合物。

[0489] 本领域普通技术人员可以根据本公开内容很容易地合成本公开的化合物。实施例

部分也展示了示例性的合成。

[0490] 对于本领域技术人员来说显而易见的是,可能需要常规保护基团来防止某些官能团发生不希望的反应。用于各种官能团的合适保护基团以及用于特定官能团的保护和去保护的合适条件是本领域公知的。例如,在“Protective Groups in Organic Synthesis”, 4th ed. P.G.M. Wuts; T.W. Greene, John Wiley, 2007以及其中引用的参考文献中描述了许多保护基团。用于本文所述反应的试剂通常是已知化合物或可以通过已知程序或其明显修改来制备。例如,许多试剂可从商业供应商获得,例如Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA)、Sigma (St. Louis, Missouri, USA)。其他的试剂可以通过标准参考文本中描述的程序或其明显修改来制备,例如Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-15 (John Wiley and Sons, 1991)、Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplemental (Elsevier Science Publishers, 1989)、Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991)、March's Advanced Organic Chemistry, (Wiley, 7th Edition)以及Larock's Comprehensive Organic Transformations (Wiley-VCH, 1999), 以及截至本文提交时的任何可用更新版本。

[0491] 药物组合物

[0492] 某些实施方案涉及一种药物组合物,其包含一种或多种本公开的化合物。

[0493] 药物组合物可以任选地含有药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,药物组合物包括本公开的化合物(例如,式III-1、III-2(例如,III-2-A、III-2-B、III-2-C、III-2-C-1、III-2-C-2、III-2-C-3、III-2-C-4、III-2-D、III-2-D-1、III-2-D-2、III-2-D-3、III-2-D-4、III-2-E-1、III-2-E-2、III-2-E-3、III-2-E-1a、III-2-E-2a、III-2-E-3a、III-2-E-1b、III-2-E-2b、III-2-E-3b、III-2-F-1a、III-2-F-1b、III-2-F-2a、III-2-F-2b、III-2-F-3a或III-2-F-3b)、III-3(例如III-3-A)、III-4(例如III-4-A、III-4-B、III-4-C、III-4-D、III-4-C-1、III-4-C-2、III-4-C-3、III-4-C-4、III-4-D-1、III-4-D-2、III-4-C-4a、III-4-C-4b、III-4-C-4c、III-4-C-4d、III-4-C-4e或III-4-C-4f)、III-5、III-6、III-7、III-8(例如III-8-A或III-8-B)、III-9、III-10、III-11或III-12的化合物,1-347号的任何化合物,选自本文表A所示的化合物中的任何化合物,或其药学上可接受的盐)和药学上可接受的赋形剂。药学上可接受的赋形剂在本领域是已知的。非限制性合适的赋形剂包括例如包封材料或添加剂,例如吸收促进剂、抗氧化剂、粘合剂、缓冲剂、载体、包衣剂、着色剂、稀释剂、崩解剂、乳化剂、增量剂、填充剂、调味剂、保湿剂、润滑剂、香料、防腐剂、推进剂、释放剂、杀菌剂、甜味剂、增溶剂、润湿剂及其混合物。另见Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, A.R. Gennaro (Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, Md., 2005; 通过引用并入本文), 其公开了用于配制药组合物的各种赋形剂和用于其制备的已知技术。

[0494] 药物组合物可以包括本公开的任何一种或多种化合物。例如,在一些实施方案中,药物组合物包含,例如治疗有效量的,式III-1、III-2(例如,III-2-A、III-2-B、III-2-C、III-2-C-1、III-2-C-2、III-2-C-3、III-2-C-4、III-2-D、III-2-D-1、III-2-D-2、III-2-D-3、III-2-D-4、III-2-E-1、III-2-E-2、III-2-E-3、III-2-E-1a、III-2-E-2a、III-2-E-3a、III-2-E-1b、III-2-E-2b、III-2-E-3b、III-2-F-1a、III-2-F-1b、III-2-F-2a、III-2-F-2b、III-2-F-3a或III-2-F-3b)、III-3(例如III-3-A)、III-4(例如,III-4-A、III-4-B、III-4-

C, III-4-D、III-4-C-1、III-4-C-2、III-4-C-3、III-4-C-4、III-4-D-1、III-4-D-2、III-4-C-4a、III-4-C-4b、III-4-C-4c、III-4-C-4d、III-4-C-4e或III-4-C-4f)、III-5、III-6、III-7、III-8 (例如, III-8-A或III-8-B)、III-9、III-10、III-11或III-12的化合物, 1-347号的任何化合物, 选自本文表A所示化合物的任何化合物, 或其药学上可接受的盐。在本文所述的任何实施方案中, 药物组合物可包含治疗有效量的选自1-347号化合物的任何化合物或其药学上可接受的盐。在本文所述的任何实施方案中, 药物组合物可包含治疗有效量的选自本文表A中所示化合物的化合物或其药学上可接受的盐。

[0495] 药物组合物还可以配制为用于通过任何已知的递送途径递送, 包括但不限于口服、肠胃外、吸入等。

[0496] 在一些实施方案中, 药物组合物可以配制为用于口服给药。口服制剂可以以离散的单位呈现, 例如胶囊、丸剂、扁囊剂、锭剂或片剂, 每一种都含有预定量的活性化合物; 以粉末或颗粒; 以在水性或非水性液体中的溶液或悬浮液; 或以水包油或油包水乳液。用于制备口服给药组合物的赋形剂是本领域已知的。非限制性合适的赋形剂包括例如琼脂、藻酸、氢氧化铝、苯甲醇、苯甲酸苄酯、1,3-丁二醇、卡波姆、蓖麻油、纤维素、醋酸纤维素、可可脂、玉米淀粉、玉米油、棉籽油、交联聚维酮、甘油二酯、乙醇、乙基纤维素、月桂酸乙酯、油酸乙酯、脂肪酸酯、明胶、胚芽油、葡萄糖、甘油、落花生油(groundnut oil)、羟丙基甲基纤维素、异丙醇、等渗盐水、乳糖、氢氧化镁、硬脂酸镁、麦芽、甘露醇、甘油单酯、橄榄油、花生油(peanut oil)、磷酸钾盐、马铃薯淀粉、聚维酮、丙二醇、林格溶液、红花油、芝麻油、羧甲基纤维素钠、磷酸钠盐、月桂基硫酸钠、山梨糖醇钠、大豆油、硬脂酸、富马酸硬脂酰酯、蔗糖、表面活性剂、滑石粉、黄耆胶、四氢糠醇、甘油三酯、水及其混合物。

[0497] 在一些实施方案中, 药物组合物被配制为用于肠胃外给药 (例如静脉内注射或输注、皮下或肌肉内注射)。肠胃外制剂可以是, 例如水溶液、悬浮液或乳液。用于制备肠胃外制剂的赋形剂是本领域已知的。非限制性合适的赋形剂包括, 例如, 1,3-丁二醇、蓖麻油、玉米油、棉籽油、葡萄糖(dextrose)、胚芽油、落花生油、脂质体、油酸、橄榄油、花生油、林格溶液、红花油、芝麻油、大豆油、U.S.P. 或等渗氯化钠溶液、水及其混合物。

[0498] 在一些实施方案中, 药物组合物被配制为用于吸入。例如, 可吸入制剂可配制可通过计量吸入器给药的鼻喷雾剂、干粉剂或气雾剂。用于制备吸入制剂的赋形剂是本领域已知的。非限制性合适的赋形剂包括例如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末, 以及这些物质的混合物。喷雾剂还可以包含推进剂, 例如氯氟烃和挥发性未取代的烃, 例如丁烷和丙烷。

[0499] 药物组合物可以包括各种量的本公开化合物, 这取决于各种因素, 例如化合物的预期用途和效力和选择性。在一些实施方案中, 药物组合物包含本公开的治疗有效量的化合物 (例如, 式III-1、III-2 (例如III-2-A、III-2-B、III-2-C、III-2-C-1、III-2-C-2、III-2-C-3、III-2-C-4、III-2-D、III-2-D-1、III-2-D-2、III-2-D-3、III-2-D-4、III-2-E-1、III-2-E-2、III-2-E-3、III-2-E-1a、III-2-E-2a、III-2-E-3a、III-2-E-1b、III-2-E-2b、III-2-E-3b、III-2-F-1a、III-2-F-1b、III-2-F-2a、III-2-F-2b、III-2-F-3a或III-2-F-3b)、III-3 (例如III-3-A)、III-4 (例如, III-4-A、III-4-B、III-4-C、III-4-D、III-4-C-1、III-4-C-2、III-4-C-3、III-4-C-4、III-4-D-1、III-4-D-2、III-4-C-4a、III-4-C-4b、III-4-C-4c、III-4-C-4d、III-4-C-4e或III-4-C-4f)、III-5、III-6、III-7、III-8 (例如, III-8-

A或III-8-B)、III-9、III-10、III-11或III-12的化合物,1-347号的任何化合物,选自本文表A所示化合物的任何化合物,或药学上可接受的盐)。在一些实施方案中,药物组合物包含治疗有效量的本公开的化合物和药学上可接受的赋形剂。如本文所用,本公开的化合物的治疗有效量是有效治疗本文所述的疾病或病症的量,其可取决于治疗的接受者,所治疗的疾病或病症及其严重程度,含有化合物的组合物,给药时间,给药途径,治疗持续时间,化合物效力(例如,用于抑制DGKa和/或DGKz)、其清除率以及是否与另一种药物共同给药。

[0500] 对于兽医用途,本公开的化合物可以按照正常兽医实践作为适当可接受的制剂给药。兽医可以很容易地确定对于特定动物最合适的给药方案和给药途径。

[0501] 在一些实施方案中,可以将使用本公开的化合物来治疗DGKa和/或DGKz相关疾病或病症的所有必要组分单独或与传统上用于治疗此类疾病的另一种药剂或干预组合包装到试剂盒中。具体地,在一些实施方案中,本发明提供了用于疾病的治疗干预的试剂盒,其包含一组包装的药物,其包含本文公开的化合物以及用于制备所述药物的可递送形式的缓冲剂和其他组分,和/或用于递送此类药物的装置,和/或在与本公开的化合物联合治疗中使用的任何药剂(例如,本文所述的那些中的任何一种,如本文所述的免疫肿瘤药剂,包括例如抑制T细胞活化的蛋白拮抗剂、刺激T细胞活化的蛋白激动剂等,特别是选自抗PD-1、抗PD-L1、抗CTLA-4及其组合的一种或多种抗体),和/或与药物一起包装的用于治疗疾病的说明。这些说明可以固定在任何有形介质中,如印刷纸、或计算机可读磁性或光学介质,或参考远程计算机数据源(如可通过互联网访问的全球网页)的说明。

[0502] 治疗方法

[0503] 本公开的化合物可用作治疗活性物质,用于治疗 and/或预防与DGKa、DGKz或DGKa和DGKz两者(例如T细胞中的DGK靶点抑制)活性相关的疾病或病症。此类疾病或病症包括病毒和其他感染(例如皮肤感染、胃肠道感染、泌尿道感染、泌尿生殖系统感染、全身感染)和增殖性疾病(例如癌症)。

[0504] 在一些实施方案中,本公开提供了一种抑制细胞中二酰基甘油激酶 α 和/或 ζ (DGKa/z)活性的方法,包括使细胞与治疗有效量的本公开的一种或多种化合物接触(例如,式III-1、III-2(例如III-2-A、III-2-B、III-2-C、III-2-C-1、III-2-C-2、III-2-C-3、III-2-C-4、III-2-D、III-2-D-1、III-2-D-2、III-2-D-3、III-2-D-4、III-2-E-1、III-2-E-2、III-2-E-3、III-2-E-1a、III-2-E-2a、III-2-E-3a、III-2-E-1b、III-2-E-2b、III-2-E-3b、III-2-F-1a、III-2-F-1b、III-2-F-2a、III-2-F-2b、III-2-F-3a或III-2-F-3b)、III-3(例如III-3-A)、III-4(例如,III-4-A、III-4-B、III-4-C、III-4-D、III-4-C-1、III-4-C-2、III-4-C-3、III-4-C-4、III-4-D-1、III-4-D-2、III-4-C-4a、III-4-C-4b、III-4-C-4c、III-4-C-4d、III-4-C-4e或III-4-C-4f)、III-5、III-6、III-7、III-8(例如,III-8-A或III-8-B)、III-9、III-10、III-11或III-12的化合物,1-347号的任何化合物,选自本文表A所示化合物的任何化合物,或其药学上可接受的盐)。在本文中使用术语“细胞”是指体外,离体或体内的细胞。在一些实施方案中,离体细胞可以是例如哺乳动物的生物体切除的组织样品中的一部分。在一些实施方案中,体外细胞可以是细胞培养中的细胞。在一些实施方案中,体内细胞是例如哺乳动物的生物体的活体细胞。如本文所用,术语“接触”是指将体外系统或体内系统中的所述部分置于一起。例如,DGKa和DGKz酶与本公开的化合物的所述“接触”包括:向具有DGKa和DGKz的受试者(例如人类)施用本公开的化合物,以及,例如,向含有

DGKa和DGKz酶的细胞制剂或纯化制剂的样品引入本公开的化合物。术语“DGK抑制剂”(例如DGKa和/或DGKz抑制剂)是指能够抑制二酰基甘油激酶 α 和/或二酰基甘油激酶 ζ (DGKa和/或DGKz)的活性的制剂,例如在T细胞中导致T细胞刺激的活性。

[0505] 在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗有需要的受试者中DGKa和/或DGKz的活性或表达(包括异常活性和/或过度表达)相关的疾病的方法,该方法包括向受试者施用有效量的本公开的一种或多种化合物(例如,式III-1、III-2(例如,III-2-A、III-2-B、III-2-C、III-2-C-1、III-2-C-2、III-2-C-3、III-2-C-4、III-2-D、III-2-D-1、III-2-D-2、III-2-D-3、III-2-D-4、III-2-E-1、III-2-E-2、III-2-E-3、III-2-E-1a、III-2-E-2a、III-2-E-3a、III-2-E-1b、III-2-E-2b、III-2-E-3b、III-2-F-1a、III-2-F-1b、III-2-F-2a、III-2-F-2b、III-2-F-3a或III-2-F-3b)、III-3(例如III-3-A)、III-4(例如III-4-A、III-4-B、III-4-C、III-4-D、III-4-C-1、III-4-C-2、III-4-C-3、III-4-C-4、III-4-D-1、III-4-D-2、III-4-C-4a、III-4-C-4b、III-4-C-4c、III-4-C-4d、III-4-C-4e或III-4-C-4f)、III-5、III-6、III-7、III-8(例如III-8-A或III-8-B)、III-9、III-10、III-11或III-12的化合物,1-347号的任何化合物,选自本文表A所示化合物的任何化合物,或其药学上可接受的盐)。疾病的例子可以包括任何直接或间接与DGKa和/或DGKz酶的表达或活性(例如过表达或异常活性)相关的疾病、病症或症状。DGKa和/或DGKz相关疾病也可以包括可以通过调节DGKa和/或DGKz酶活性预防、改善或治愈的任何疾病、病症或症状。DGKa和/或DGKz相关疾病包括癌症和病毒感染,如HIV感染,乙型肝炎和丙型肝炎。癌症的例子包括结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、卵巢癌、宫颈癌、肾癌、头颈癌、淋巴瘤、白血病和/或黑色素瘤。

[0506] 在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗受试者癌症的方法,所述方法包括对受试者施用治疗有效量的本公开的一种或多种化合物(例如,式III-1、III-2(例如III-2-A、III-2-B、III-2-C、III-2-C-1、III-2-C-2、III-2-C-3、III-2-C-4、III-2-D、III-2-D-1、III-2-D-2、III-2-D-3、III-2-D-4、III-2-E-1、III-2-E-2、III-2-E-3、III-2-E-1a、III-2-E-2a、III-2-E-3a、III-2-E-1b、III-2-E-2b、III-2-E-3b、III-2-F-1a、III-2-F-1b、III-2-F-2a、III-2-F-2b、III-2-F-3a或III-2-F-3b)、III-3(例如III-3-A)、III-4(例如,III-4-A、III-4-B、III-4-C、III-4-D、III-4-C-1、III-4-C-2、III-4-C-3、III-4-C-4、III-4-D-1、III-4-D-2、III-4-C-4a、III-4-C-4b、III-4-C-4c、III-4-C-4d、III-4-C-4e或III-4-C-4f)、III-5、III-6、III-7、III-8(例如,III-8-A或III-8-B)、III-9、III-10、III-11或III-12的化合物,1-347号的任何化合物,选自本文表A所示化合物的任何化合物,或其药学上可接受的盐),或者治疗有效量的本文所述的药物组合物。在一些实施方案中,癌症是结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、卵巢癌、宫颈癌、肾癌、头颈癌、淋巴瘤、白血病和/或黑色素瘤。可以用本公开的化合物治疗的癌症类型包括但不限于脑癌、皮肤癌、膀胱癌、卵巢癌、乳腺癌、胃癌、胰腺癌、前列腺癌、结肠癌、血癌、肺癌和骨癌。此类癌症类型的例子包括神经母细胞瘤、肠癌(如直肠癌、结肠癌、家族性腺瘤性息肉病癌和遗传性非息肉病结直肠癌)、食管癌、唇癌、喉癌、下咽癌、舌癌、唾液腺癌、胃癌、腺癌、甲状腺髓样癌、甲状腺状癌、肾癌、肾实质癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫体癌、子宫内膜癌、绒毛膜癌、胰腺癌、前列腺癌、睾丸癌、乳腺癌、泌尿路癌、黑色素瘤、脑肿瘤(如胶质母细胞瘤、星形细胞瘤、脑膜瘤、髓母细胞瘤和外周神经外胚层肿瘤)、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、急性淋巴白血病(ALL)、慢性淋巴白血病(CLL)、急性髓系白血病(AML)、慢性粒细胞白血病(CML)、成人T细胞

白血病淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL)、肝细胞淋巴瘤癌、胆囊癌、支气管癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、多发性骨髓瘤、基底瘤、畸胎瘤、视网膜母细胞瘤、脉络膜黑色素瘤、精原细胞瘤、横纹肌肉瘤、颅咽管瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、肌肉瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤、尤文肉瘤和浆细胞瘤。

[0507] 在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗受试者病毒感染的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的本公开的一种或多种化合物(例如,式III-1、III-2(例如III-2-A、III-2-B、III-2-C、III-2-C-1、III-2-C-2、III-2-C-3、III-2-C-4、III-2-D、III-2-D-1、III-2-D-2、III-2-D-3、III-2-D-4、III-2-E-1、III-2-E-2、III-2-E-3、III-2-E-1a、III-2-E-2a、III-2-E-3a、III-2-E-1b、III-2-E-2b、III-2-E-3b、III-2-F-1a、III-2-F-1b、III-2-F-2a、III-2-F-2b、III-2-F-3a或III-2-F-3b)、III-3(例如III-3-A)、III-4(例如,III-4-A、III-4-B、III-4-C、III-4-D、III-4-C-1、III-4-C-2、III-4-C-3、III-4-C-4、III-4-D-1、III-4-D-2、III-4-C-4a、III-4-C-4b、III-4-C-4c、III-4-C-4d、III-4-C-4e或III-4-C-4f)、III-5、III-6、III-7、III-8(例如,III-8-A或III-8-B)、III-9、III-10、III-11或III-12的化合物,1-347号的任何化合物,选自本文表A中所示化合物的任何化合物,或其药学上可接受的盐),或者治疗有效量的本文所述的药物组合物。可治疗的病毒感染包括但不限于由以下病毒引起的疾病:丙型肝炎病毒(HCV)、人瘤病毒(HPV)、巨细胞病毒(CMV)、单纯疱疹病毒(HSV)、EB病毒(EBV)、水痘带状疱疹病毒、柯萨奇病毒、人类免疫缺陷病毒(HIV)。在一些实施方案中,寄生虫感染(例如疟疾)也可以通过以上方法治疗。

[0508] 在一些实施方案中,本公开提供了一种在需要的受试者中治疗疾病或病症的方法,例如,与DGKa和/或DGKz相关的癌症。在一些实施方案中,该方法包括向受试者施用治疗有效量的本公开的化合物(例如,式III-1、III-2(例如III-2-A、III-2-B、III-2-C、III-2-C-1、III-2-C-2、III-2-C-3、III-2-C-4、III-2-D、III-2-D-1、III-2-D-2、III-2-D-3、III-2-D-4、III-2-E-1、III-2-E-2、III-2-E-3、III-2-E-1a、III-2-E-2a、III-2-E-3a、III-2-E-1b、III-2-E-2b、III-2-E-3b、III-2-F-1a、III-2-F-1b、III-2-F-2a、III-2-F-2b、III-2-F-3a或III-2-F-3b)、III-3(例如III-3-A)、III-4(例如,III-4-A、III-4-B、III-4-C、III-4-D、III-4-C-1、III-4-C-2、III-4-C-3、III-4-C-4、III-4-D-1、III-4-D-2、III-4-C-4a、III-4-C-4b、III-4-C-4c、III-4-C-4d、III-4-C-4e或III-4-C-4f)、III-5、III-6、III-7、III-8(例如,III-8-A或III-8-B)、III-9、III-10、III-11或III-12的化合物,1-347号的任何化合物,选自本文表A中所示化合物的任何化合物,或药学上可接受的盐),或者治疗有效量的本文所述的药物组合物。在一些实施方案,所述癌症包括结肠癌、胰腺癌、乳腺癌,前列腺癌,肺癌,卵巢癌,宫颈癌,肾癌、头颈癌、淋巴瘤、白血病和/或黑色素瘤。适合用该方法治疗的其他癌症类型包括本文所述的癌症。

[0509] 本公开的化合物可用作单一疗法或用于联合疗法。在一些实施方案中,联合疗法包括用靶向治疗剂、化疗剂、治疗抗体、放射线、细胞疗法和/或免疫疗法治疗受试者。在一些实施方案中,本公开的化合物还可以与另一种药学活性化合物联合给药,以任何顺序同时或依次施用给有需要的受试者。在一些实施方案中,联合疗法包括用一种或多种额外的疗法治疗受试者,如抗病毒剂、化疗药或其他抗癌剂、免疫增强剂、免疫抑制剂、放射线、抗肿瘤和抗病毒疫苗、细胞因子疗法(如IL2和GM-CSF)和/或酪氨酸激酶抑制剂。

[0510] 在一些实施方案中,本公开的化合物可以以任何顺序与免疫肿瘤制剂同时或依次

给药。免疫肿瘤制剂包括例如小分子药物、抗体或其他生物制剂或小分子制剂。生物免疫肿瘤制剂的例子包括但不限于癌症疫苗、抗体和细胞因子。在一些实施方案中,免疫肿瘤制剂是(i)刺激性(包括共刺激性)受体的激动剂或(ii)T细胞上抑制性(包括共抑制性)信号的拮抗剂,这两种制剂都会导致扩大抗原特异性T细胞反应(通常称为免疫检查点调节剂)。某些刺激性和抑制性分子是免疫球蛋白超家族(IgSF)的成员。与共刺激或共抑制受体结合的膜结合配体的一个重要家族是B7家族,包括B7-1、B7-2、B7-H1(PD-L1)、B7-DC(PD-L2)、B7-H2(ICOS-L)、B7-H3、B7-H4、B7-H5(VISTA)和B7-H6。与共刺激或共抑制受体结合的膜结合配体的另一个家族是与同源TNF受体家族成员结合的分子的TNF家族,包括CD40和CD40L、OX-40、OX-40L、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137(4-1BB)、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDAR、TACI、APRIL、BCMA、LTbR、LIGHT、DcR3、HVEM、VEGI/TL1A、TRAMP/DR3、EDAR、EDA1、XEDAR、EDA2、TNFR1、淋巴毒素 α /TNF β 、TNFR2、TNF α 、LTbR、淋巴毒素 α 1 β 2、FAS、FASL、RELt、DR6、TROY、NGFR。T细胞反应可由本发明公开的化合物与以下一种或多种的组合刺激:(i)抑制T细胞活化的蛋白质的拮抗剂(如免疫检查点抑制剂),如CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、TIM-3、半乳糖凝集素-9(Galectin-9)、CEACAM-1、BTLA、CD69、半乳糖凝集素-1(Galectin-1)、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1和TIM-4,以及(ii)一种刺激T细胞活化的蛋白质的激动剂,如B7-1、B7-2、CD28、4-1BB(CD137)、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、DR3和CD28H。其他可与本公开的化合物联合用于治疗癌症的制剂包括NK细胞上抑制受体的拮抗剂或NK细胞上激活受体的激动剂。例如,本公开的化合物可与KIR的拮抗剂(如利瑞鲁单抗(lirilumab))联合。用于联合疗法的其他制剂包括抑制或消耗巨噬细胞或单核细胞的制剂,包括但不限于CSF-1R拮抗剂,如CSF-1R拮抗剂抗体,包括RG7155(W011/70024、W011/107553、W011/131407、W013/87699、W013/119716、W013/132044)或FPA-008(W011/140249;W013169264;W014/036357)。在一些实施方案中,本公开的化合物可与如下的一种或多种一起使用:可连接正性共刺激受体的激动剂;可减弱通过抑制性受体发出的信号的阻断剂;拮抗剂和一种或多种可增加全身抗肿瘤T细胞频率的制剂;可克服肿瘤微环境中独特免疫抑制途径的制剂(例如,阻断抑制性受体参与(如PD-L1/PD-1相互作用),消耗或抑制Tregs(如使用抗CD25单克隆抗体(如达克珠单抗(daclizumab))或通过体外抗CD25珠消耗),抑制IDO等代谢酶,或逆转/防止T细胞过敏或衰竭),以及在肿瘤部位引发先天性免疫激活和/或炎症的制剂。在一些实施方案中,免疫肿瘤制剂是CTLA-4拮抗剂,如拮抗CTLA-4抗体。合适的CTLA-4抗体包括例如YERVOY(伊匹单抗(ipilimumab))或曲美木单抗(tremelimumab)等。在一些实施方案中,免疫肿瘤制剂是PD-1拮抗剂,如拮抗PD-1抗体。合适的PD-1抗体包括OPDIVO(纳武单抗(nivolumab))、KEYTRUDA(派姆单抗(pembrolizumab))或MEDI-0680(AMP-514;W02012/145493)。免疫肿瘤制剂还可包括匹地利珠单抗(pidilizumab)(CT-011),但其与PD-1结合的特异性受到质疑。另一种靶向PD-1受体的方法是由PD-L2的胞外结构域(B7-DC)与IgG1的Fc部分融合而成的重组蛋白,称为AMP-224。在一些实施方案中,免疫肿瘤制剂是PD-L1拮抗剂,包括如拮抗PD-L1抗体。合适的PD-L1抗体包括,例如MPDL3280A(RG7446;W02010/077634)、德瓦鲁单抗(durvalumab)(MEDI4736)、BMS-936559(W02007/005874)和MSB0010718C(W02013/79174)。在一些实施方案中,免疫肿瘤制剂是LAG-3拮抗剂,如拮抗

LAG-3抗体。合适的LAG3抗体包括,例如BMS-986016(W010/19570,W014/08218),或IMP-731或IMP-321(W008/132601,W009/44273)。在一些实施方案中,免疫肿瘤制剂是CD137(4-1BB)激动剂,如激动型CD137抗体。合适的CD137抗体包括,例如,乌瑞芦单抗(urelumab)和PF-05082566(W012/32433)。在一些实施方案中,免疫肿瘤制剂是GITR激动剂,如激动型GITR抗体。合适的GITR抗体包括,例如BMS-986153、BMS-986156、TRX-518(W006/105021、W009/009116)和MK-4166(W011/028683)。在一些实施方案中,免疫肿瘤制剂是IDO拮抗剂。合适的IDO拮抗剂包括,例如INCB-024360(W02006/122150、W007/75598、W008/36653、W008/36642)、吲哚莫德(indoximod)、BMS-986205或NLG-919(W009/73620、W009/1156652、W011/56652、W012/142237)。在一些实施方案中,免疫肿瘤制剂是OX40激动剂,如激动型OX40抗体。合适的OX40抗体包括例如MEDI-6383或MEDI-6469。另一方面,免疫肿瘤制剂是OX40L拮抗剂,如拮抗OX40抗体。合适的OX40L拮抗剂包括,例如RG-7888(W006/029879)。在一些实施方案中,免疫肿瘤制剂是CD40激动剂,如激动CD40抗体。在另一个实施方案中,免疫肿瘤制剂是CD40拮抗剂,如拮抗CD40抗体。合适的CD40抗体包括,例如,卢卡木单抗(lucatumumab)或达西组单抗(dacetuzumab)。在一些实施方案中,免疫肿瘤制剂是CD27激动剂,如激动CD27抗体。合适的CD27抗体包括例如伐立鲁单抗(varlilumab)。在一些实施方案中,免疫肿瘤学制剂是MGA271(对B7H3)(W011/109400)。

[0511] 联合疗法还可包括将上述治疗剂与其他生物活性成分和/或非药物治疗(如手术或放射治疗)进一步联合使用。

[0512] 考虑与本公开的化合物结合使用的合适抗病毒制剂可包括核苷和核苷酸逆转录酶抑制剂(NRTIs)、非核苷逆转录酶抑制剂(NNRTIs)、蛋白酶抑制剂和其他抗病毒药物。合适的NRTIs包括齐多夫定(AZT);地达诺辛(ddI);扎西他滨(ddC);司他夫定(d4T);拉米夫定(3TC);阿巴卡韦(1592U89);阿德福韦酯[双(POM)-PMEA];洛布卡韦;BCH-I0652;依米西他滨[(-)-FTC]; β -L-FD4(也称为 β -L-D4C,并命名为 β -L-2 ϵ ,3 ϵ -双脱氧-5-氟-亚胞苷(beta-L-2 ϵ ,3 ϵ -dicleoxy-5-fluoro-cytidine));DAPD,((-)- β -D-2,6-二氨基嘌呤二氧戊环);以及lodenosine(FddA)。典型合适的NNRTI包括奈韦拉平(BI-RG-587);地拉韦啉(BHAP,U-90152);依非韦伦(DMP-266);PNU-142721;AG-1549;MKC-442(1-(乙氧基-甲基)-5-(1-甲基乙基)-6-(苯基甲基)-(2,4(1H,3H)-嘧啶二酮);以及(+)-胡桐素A(NSC-675451)和B。典型合适的蛋白酶抑制剂包括沙奎那韦(Ro 31-8959);利托那韦(ABT-538);茚地那韦(MK-639);奈夫那韦(AG-1343);安普那韦(141W94);拉西那韦;DMP-450;BMS-2322623;ABT-378和AG-1549。其他抗病毒药物包括羟基脲、利巴韦林、IL-2、IL-12、恩夫韦地(pentafuside)和Yissum项目编号11607。

[0513] 另外的联合疗法,如另外的免疫肿瘤学药物,还包括以下任何已公开专利申请中所描述的适合与DGK抑制剂联合使用的药物:W02019005883;W02020006016;W02020006018;W02021041588;W02021105115;W02021105116;W02021105117;W02021127554;W02021130638;W02021132422;W02021133748;W02021133749;W02021133750;W02021133751;W02021133752;W02021214019;或W02021214020。

[0514] 本文的施用不仅限于任何特定的给药途径。例如,在一些实施方案中,给药可以是口服、鼻腔、透皮、肺、吸入、口腔、舌下、腹膜内、皮下、肌内、静脉内、直肠、胸膜内、鞘内和肠外给药。在一些实施方案中,施用是口服给药。

[0515] 给药方案,包括剂量可以变化并可以调整,这可能取决于治疗的接受者、正在治疗的疾病或病症及其严重程度、含有化合物的组合物、给药时间、途径给药、治疗持续时间、化合物效力、清除率以及是否与另一种药物共同给药。

[0516] 定义

[0517] 应理解为所有部分及其组合保持适当的化合价。

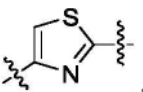
[0518] 还应理解,本文中可变部分的一个具体实施方案可以与具有相同标识符的另一个具体实施方案相同或不同。

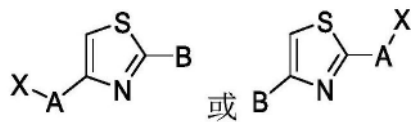
[0519] 本公开包括本文公开的各个方面和/或实施方案的所有组合。应当理解,本公开的任何和所有实施方案均可与任何其他实施方案或多个实施方案结合,以描述另外的实施方案。还应理解的是,本发明实施方案中的每个单独元素均可与任何实施方案中的任何和所有其它元素结合,以描述另外的实施方案。

[0520] 适合本文中变量的原子或基团是独立选择的。变量的定义可以组合。以式III-4为例,式III-4中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^9 、 R^{30} 、U、Y、Z、n1和 L^2 之一的任何定义可以与式III-4中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^9 、 R^{30} 、U、Y、Z、n1和 L^2 中其它的任何定义组合。这种组合是可以预料的,并且在本公开的范围之内。对于式III-1至III-12化合物或其子式的化合物中的变量的非限制性有用的基团,如适用,单独地或以任何组合,包括如实施列中展示的或在本文表A中描述的具体化合物中所示的相应基团中的任一基团。

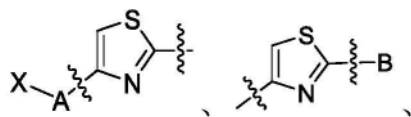
[0521] 尽管在本领域中已被充分理解,但要明确的是,当本文中的通式被称为更宽泛通式的子通式时,应当理解的是,对于与更宽泛通式相关定义的变量,子通式的此类变量可以具有与更宽泛通式定义的任何变量相同的定义,子通式的此类变量的优选定义也可以包括与更宽泛通式的任何变量相同的优选定义,除非与上下文明显相反。同样,对于与子通式相关定义的变量,除非与上下文明显相反,否则更宽泛通式或更宽泛通式的不同子通式的此类变量可以具有与子通式定义的任何变量相同的定义。

[0522] 当符号  垂直于(或否则交叉于)一个键,其表示显示部分连接分子的其余部分的点。应该注意的是,对于二价结构(或多价结构),通式中显示的直连的一个或多个基团或适当变量可能显示在二价结构(或多价结构)中符号  之外,以指示连接方向。当二价结构的两个连接点中都没有显示直连基团或变量时,应表示与分子其余部分连接的任何方向都是允许的,除非另有说明或与上下文明显相反。使用“X-A-G-B”来说明,例如,如果G

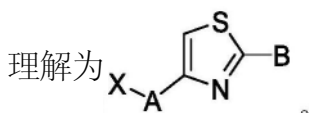
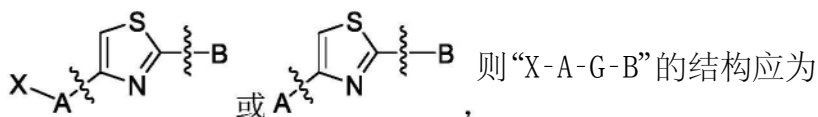
定义为  , 即直连的基团或变量未显示,则“X-A-G-B”的结构可以是



;



;



[0523] 下文更详细地描述了特定官能团和化学术语的定义。化学元素根据CAS版, Handbook of Chemistry and Physics, 第75版的内封面的元素周期表认定, 并且具体的官能团一般如其中所述定义。此外, 有机化学的一般原理以及特定的功能部分和反应性如下中描述: Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley&Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; 和Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987。本公开不旨在以任何方式受限于本文描述的示例性取代基列表。

[0524] 本公开的化合物可以包含一个或多个不对称中心和/或轴向手性, 因此可以以各种异构形式存在, 例如, 对映异构体和/或非对映异构体。例如, 本文所述的化合物可以是单独的对映异构体、非对映异构体、阻转异构体或几何异构体的形式, 或者可以是立体异构体混合物的形式, 包括外消旋混合物和富含一种或多种立体异构体的混合物。异构体可以通过本领域技术人员已知的方法从混合物中分离, 包括手性高效液相色谱法 (HPLC) 和手性盐的形成和结晶; 或优选的异构体可以通过不对称合成来制备。例如, 参见Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); 和Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p.268 (E.L.Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。本公开还包括本文所述的化合物作为基本上不含其他异构体的单独异构体, 或者作为各种异构体的混合物, 包括外消旋混合物。在本文的实施方案中, 除非另外与上下文明显相反, 否则当具体绘制立体化学时, 应理解就该特定手性中心或轴向手性而言, 该化合物可以主要作为绘制的立体异构体存在, 例如按重量计、按HPLC或SFC面积计或按两者计, 具有少于20%、少于10%、少于5%、少于1%或不可检测量的其他立体异构体, 例如, 化合物可表征为对映体过剩率("ee") 大于60%, 如大于80% ee、大于90% ee、大于95% ee、大于98% ee或大于99% ee。立体异构体的存在和/或数量可以由本领域的普通技术人员根据本公开内容确定, 包括通过使用手性HPLC或SFC。当手性中心的立体化学未具体绘出时, 应理解该结构或其片段意在包含该特定手性中心的所有可能的立体异构体。

[0525] 当列出一个值范围时, 其目的是包含该范围内的每个值和子范围。例如, "C₁₋₆" 旨在包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃、C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅和C₅₋₆。

[0526] 如本文所用, 术语“本公开的化合物”或“本发明的化合物”是指本文所述的根据式III-1、III-2 (例如, III-2-A、III-2-B、III-2-C、III-2-C-1、III-2-C-2、III-2-C-3、III-2-C-4、III-2-D、III-2-D-1、III-2-D-2、III-2-D-3、III-2-D-4、III-2-E-1、III-2-E-2、III-2-E-3、III-2-E-1a、III-2-E-2a、III-2-E-3a、III-2-E-1b、III-2-E-2b、III-2-E-3b、III-2-F-1a、III-2-F-1b、III-2-F-2a、III-2-F-2b、III-2-F-3a或III-2-F-3b)、III-3 (例如III-3-A)、III-4 (例如III-4-A、III-4-B、III-4-C、III-4-D、III-4-C-1、III-4-C-2、III-4-C-3、III-4-C-4、III-4-D-1、III-4-D-2、III-4-C-4a、III-4-C-4b、III-4-C-4c、III-4-C-4d、III-4-C-4e或III-4-C-4f)、III-5、III-6、III-7、III-8 (例如III-8-A或III-8-B)、III-

9、III-10、III-11或III-12的任何化合物,1-347号的任何化合物,选自本文表A所示化合物的任何化合物,其同位素标记的化合物(例如氘代类似物,其中一个或多个氢原子被丰度高于天然丰度的氘原子取代)、其可能的立体异构体(包括非对映异构体、对映异构体和外消旋混合物)、其几何异构体、其阻转异构体、其互变异构体、其构象异构体和/或其药学上可接受的盐(例如,酸加成盐如HCl盐或碱加成盐如Na盐)。为避免疑义,第1-347号化合物或化合物1-347是指本文所述的标记为整数1、2、3、……、347的化合物,参见例如实施例的标题化合物和表1。便于描述,合成的起始原料或中间体可以用整数(化合物编号)后跟“-”和附加数值标记,例如2-1、2-2等,详见实施例。此类合成起始原料或中间体的标记不应与仅以整数标记而无“-”和附加数值的化合物相互混淆。本公开的化合物的水合物和溶剂化物被认为是本公开的组合物,其中化合物分别与水或溶剂结合。在一些实施方案中,本公开的化合物可以是本文原始权利要求1-63中定义的任何一种。在一些实施方案中,本公开的化合物可以是本文实施方案1-49中定义的任何一种。在一些实施方案中,本公开的化合物可以是所列举的实施方案A1-A38和B1-B45任一个中定义的任何一种。

[0527] 本公开的化合物可以以同位素标记或富集形式存在,其包含一个或多个原子质量或质量数不同于自然界中最丰富发现的原子质量或质量数的原子。同位素可以是放射性或非放射性同位素。氢、碳、磷、硫、氟、氯和碘等原子的同位素包括但不限于 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 和 ^{125}I 。含有这些和/或其他原子的其他同位素的化合物在本发明的范围内。

[0528] 如本文所用,短语化合物的“施用”、“给药”化合物或它们的其他变体是指向需要治疗的个体提供化合物或化合物的前药。

[0529] 如本文所用,单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“烷基”是指直链或支链脂肪族饱和烃。在一些实施方案中,烷基可以包括一至十二个碳原子(即, C_{1-12} 烷基)或指定的碳原子数(即,例如甲基的 C_1 烷基、例如乙基的 C_2 烷基、例如丙基或异丙基的 C_3 烷基等)。在一个实施方案中,烷基是直链 C_{1-10} 烷基。在另一个实施方案中,烷基是支链 C_{3-10} 烷基。在另一个实施方案中,烷基是直链 C_{1-6} 烷基。在另一个实施方案中,烷基是支链 C_{3-6} 烷基。在另一个实施方案中,烷基是直链 C_{1-4} 烷基。在一个实施方案中,烷基是选自甲基、乙基、丙基(正丙基)、异丙基、丁基(正丁基)、仲丁基、叔丁基和异丁基的 C_{1-4} 烷基。如本文所用,单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“亚烷基”是指衍生自烷基的二价基团。例如,非限制性直链亚烷基包括 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 等。

[0530] 如本文所用,术语“烯基”单独使用或作为另一基团的一部分使用时是指含有一个或多个,例如一个、两个或三个碳-碳双键的直链或支链脂肪烃。在一个实施方案中,烯基是 C_{2-6} 烯基。在另一个实施方案中,烯基是 C_{2-4} 烯基。非限制性示例性烯基包括乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、仲丁烯基、戊烯基和己烯基。

[0531] 如本文所用,术语“炔基”单独使用或作为另一基团的一部分使用时是指含有一个或多个,例如一至三个碳-碳三键的直链或支链脂肪烃。在一个实施方案中,炔基具有一个碳-碳三键。在一个实施方案中,炔基是 C_{2-6} 炔基。在另一个实施方案中,炔基是 C_{2-4} 炔基。非限制性示例性炔基包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、2-丁炔基、戊炔基和己炔基。

[0532] 如本文所用,单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“烷氧基”是指式 OR^{a1} 的基团,其中 R^{a1} 是烷基。如本文所用,术语“环烷氧基”单独使用或作为另一基团的一部分使

用时是指式OR^{a1}的基团,其中R^{a1}是环烷基。

[0533] 如本文所用,单独使用或作为另一基团的一部分使用的术语“卤代烷基”是指被一个或多个氟、氯、溴和/或碘原子取代的烷基。在优选的实施方案中,卤代烷基是指被一个或多个氟原子取代的烷基,或者本文是指被一个、两个或三个氟原子取代的氟取代的烷基。在一个实施方案中,卤代烷基是C₁₋₄卤代烷基。在一个实施方案中,卤代烷基是氟取代的C₁₋₄烷基。

[0534] 如本文所用,除非另有说明,否则单独或与另一个术语组合的术语“杂烷基”是指稳定的直链或支链烷基,例如,链中具有2至14个碳,例如2至10个碳,其中一个或多个碳已被选自S、O、P和N的杂原子替换,并且其中氮、磷和硫原子可以任选地被氧化并且氮杂原子可以任选地被季铵化。杂原子S、O、P和N可位于杂烷基的任何内部位置或烷基与分子其余部分连接的位置。当杂烷基描述为被取代时,取代基可以取代杂烷基中连接至碳原子和/或杂原子上的一个或多个氢原子。在一些实施方案中,杂烷基是C₁₋₄杂烷基,其是指具有1-4个碳原子的本文定义的杂烷基。C₁₋₄杂烷基的实例包括但不限于:C₄杂烷基,例如-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃,C₃杂烷基,例如-CH₂-CH₂-O-CH₃、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-S-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃,C₂杂烷基,如-CH₂-CH₂-OH、-CH₂-CH₂-NH₂、-CH₂-NH(CH₃)、-O-CH₂-CH₃,和C₁杂烷基,如-CH₂-OH、-CH₂-NH₂、-O-CH₃。优选地,本文的C₁₋₄杂烷基(或C₁₋₄杂亚烷基)含有1或2个杂原子,如一个氧、一个氮、两个氧、两个氮,或一个氧和一个氮。类似地,术语“亚杂烷基”本身或作为另一取代基的一部分是指衍生自杂烷基的二价基团,例如但不限于-CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-和-O-CH₂-CH₂-NH-CH₂-。对于亚杂烷基,杂原子也可以占据一个或两个链末端(例如亚烷基氧基、亚烷基二氧基、亚烷基氨基、亚烷基二氨基等)。此外,对于亚烷基和亚杂烷基连接基团,连接基团的式的书写方向不暗示连接基团的取向。在提及“杂烷基”时,随后提及特定的杂烷基基团,例如-NR'R”等,应理解术语杂烷基和-NR'R”不是多余的或相互排斥的。相反,列举特定的杂烷基以添加说明性。因此,术语“杂烷基”在本文中不应解释为排除特定的杂烷基,例如-NR'R”等。

[0535] “碳环基”或“碳环的”单独使用或作为另一个基团的一部分使用时是指在非芳香环系统中具有3至10个环碳原子和零个杂原子的非芳族环状烃基的基团(“C₃₋₁₀碳环基”)。碳环基可以是单环(“单环碳环基”)或者可以包含稠环、桥环或螺环系统,例如双环系统(双环碳环基),并且可以是饱和的或可以是部分不饱和的。“碳环基”还包括如上定义的碳环与一个或多个芳基或杂芳基稠合的环系统,其中连接点位于碳环上,在这种情况下,碳数仍表示碳环系统中的碳数。非限制性的示例性碳环基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、降冰片基、萘烷、金刚烷基、环戊烯基和环己烯基。

[0536] 在一些实施方案中,“碳环基”是完全饱和的,其也称为环烷基。在一些实施方案中,环烷基可具有3至10个环碳原子(“C₃₋₁₀环烷基”)。在优选实施方案中,环烷基是单环。

[0537] “杂环基”或“杂环的”单独使用或作为另一个基团的一部分使用时是指具有环碳原子和1至4个环杂原子的3至10元的非芳香环系统的基团,其中,每个杂原子独立选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“3-10元杂环基”)。具有不同于3至10元杂环基的环尺寸的杂环基或杂环在适用时用不同的环尺寸名称表示。本领域普通技术人员可以理解,这种不同的环尺寸的杂环基也是一种具有环碳原子和1至4个环杂原子的非芳香环系统,其中,每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅。在含有一个或多个氮原子的杂环基团中,在化合价允许的情

况下,连接点可以是碳原子或氮原子。杂环基可以是单环(“单环杂环基团”),也可以是稠合、桥接或螺接环系统,例如双环系统(“双环杂环基”),可以是饱和的,或者可以是部分不饱和的。杂环基双环系统可以在一个或两个环中包含一个或多个杂原子。“杂环基”还包括如下环系统:其中如上所定义的杂环与一个或多个碳环基团稠合,其中连接点位于碳环或杂环上;或包括如下环系统:其中如上文所定义的杂环与一个或多个芳基或杂芳基稠合,其中连接点位于杂环上,在这种情况下,环成员的数量继续指定杂环系统中环成员的数量。

[0538] 示例性的含有一个杂原子的3元杂环基包括但不限于氮丙啶基、环氧乙烷基、环硫乙烷基。示例性的含有一个杂原子的4元杂环基包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基和硫杂环丁基。示例性的含有一个杂原子的5元杂环基包括但不限于四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。示例性的含有两个杂原子的5元杂环基包括但不限于二氧杂环戊烷基、氧硫杂环戊烷基、二硫杂呋喃基(disulfuranyl)和噁唑烷-2-酮。包含三个杂原子的示例性5元杂环基包括但不限于三唑啉基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。示例性的含有一个杂原子的6元杂环基包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基和噻烷基。包含两个杂原子的示例性6元杂环基包括但不限于哌嗪基、吗啉基、二噻烷基和二噁烷基。包含三个杂原子的示例性6元杂环基包括但不限于三嗪基。示例性的含有一个杂原子的7元杂环基包括但不限于氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基和硫杂环庚烷基(thiepanyl)。示例性的含有一个杂原子的8元杂环基包括但不限于氮杂环辛烷基、氧杂环辛烷基和硫杂环辛烷基。示例性的与C₆芳基环稠合的5元杂环基(本文也称作5,6-双环杂环)包括但不限于二氢吡啶基、异二氢吡啶基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮基等。示例性的与芳环稠合的6元杂环基(本文也称为6,6-双环杂环)包括但不限于四氢喹啉基、四氢异喹啉基等。

[0539] “芳基”单独使用或作为另一基团的一部分使用时是指如下基团:单环或多环(例如双环或三环)4n+2芳香性环系统(例如,具有在环状阵列中共享的6、10或14个 π 电子),具有在该芳香环系统中提供的6-14个环碳原子和零个杂原子(“C₆₋₁₄芳基”)。在一些实施方案中,芳基具有六个环碳原子(“C₆芳基”;例如,苯基)。在一些实施方案中,芳基具有十个环碳原子(“C₁₀芳基”;例如萘基,例如1-萘基和2-萘基)。在一些实施方案中,芳基具有十四个环碳原子(“C₁₄芳基”;例如,蒽基)。“芳基”还包括如上定义的芳基环与一个或多个碳环或杂环基团稠合的环系统,其中基团或连接点位于芳基环上,在这种情况下,碳原子数仍表示芳基环系统中的碳原子数。

[0540] 单独使用或作为另一基团的一部分使用的“芳烷基”是指被一个或多个芳基取代的烷基,优选地,被一个芳基取代的烷基。芳烷基的实例包括苄基、苯乙基等。当称芳烷基任选被取代时,芳烷基的烷基部分或芳基部分可任选被取代。

[0541] “杂芳基”单独使用或作为另一个基团的一部分使用时是指如下基团:5-10元单环或双环4n+2芳香环系统(例如,具有在环状阵列中共享的6或10个 π 电子),具有在该芳香环系统中提供的环碳原子和1-4个环杂原子,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。环尺寸不同于5-10元杂芳基的杂芳基在适用时用不同的环尺寸名称指定。本领域技术人员应理解,这种不同环尺寸的杂芳基也是4n+2芳香环系统(例如,具有在环状阵列中共享的6或10个 π 电子),具有在该芳香环系统中提供的环碳原子和1-4个环杂原子,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫。在含有一个或多个氮原子的杂芳基中,如果化合价允

许,连接点可以是碳原子或氮原子。杂芳基双环系统可以在一个或两个环中包括一个或多个杂原子。”杂芳基”包括如上定义的杂芳基环与一个或多个碳环或杂碳环稠合的环系统,其中连接点位于杂芳基环上,在这种情况下,环成员的数量继续指定杂芳基环系中环成员的数量。”杂芳基”还包括如上定义的杂芳环与一个或多个芳基基团稠合的环系统,其中连接点位于芳基环或杂芳基环上,在这种情况下,环成员数量表示稠合(芳基/杂芳基)环系统中的环成员数量。在其中一个环不含杂原子的双环杂芳基(例如吡啶基、喹啉基等)中,连接点可以在带有杂原子的环(例如,2-吡啶基)或不含杂原子的环(例如,5-吡啶基)上。

[0542] 示例性的包含一个杂原子的5元杂芳基包括但不限于吡咯基、呋喃基和噻吩基。示例性的包含两个杂原子的5元杂芳基包括但不限于咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。示例性的包含三个杂原子的5元杂芳基包括但不限于三唑基、噁二唑基和噻二唑基。示例性的包含四个杂原子的5元杂芳基包括但不限于四唑基。示例性的包含一个杂原子的6元杂芳基包括但不限于吡啶基。示例性的包含两个杂原子的6元杂芳基包括但不限于哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。示例性的含有三个或四个杂原子的6元杂芳基分别包括但不限于三嗪基和四嗪基。示例性的包含一个杂原子的7元杂芳基包括但不限于氮杂环庚三烯基(azepinyl)、氧杂环庚三烯基(oxepinyl)和硫杂环庚三烯基(thiepinyl)。示例性的5,6-双环杂芳基包括但不限于吡啶基、异吡啶基、吡唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、吡啶嗪基和嘌呤基。示例性的6,6-双环杂芳基包括但不限于萘啶基、蝶啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基和喹唑啉基。

[0543] 单独使用或作为另一基团的一部分使用的“杂芳烷基”是指被一个或多个杂芳基取代的烷基,优选地,被一个杂芳基取代的烷基。当称杂芳烷基被任选取代的时,杂芳烷基的烷基部分或杂芳基部分可任选被取代。

[0544] 如本领域技术人员通常理解的,亚烷基、亚烯基、亚炔基、亚杂烷基、亚碳环基、亚杂环基、亚芳基和亚杂芳基分别是指烷基、烯基、炔基、杂烷基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基的相应二价基团。

[0545] “任选取代的”基团,例如任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的杂烷基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基和任选取代的杂芳基,是指未被取代或被取代的各个基团。一般而言,术语“取代的”,无论前面是否有术语“任选”,是指存在于基团(例如碳或氮原子)上的至少一个氢被允许的取代基代替,所述允许的取代基例如是取代后能够产生稳定的化合物的取代基,所述稳定的化合物例如是一种不会例如通过重排、环化、消除或其他反应自发发生转化的化合物。除非另有说明,否则“取代的”基团在该基团的一个或多个可取代位置具有取代基,并且当任何给定结构中的多于一个位置被取代时,在每个位置的取代基可以相同或不同。通常,当被取代时,本文中任选取代的基团可以被1-5个取代基取代。如果适用,取代基可以是碳原子取代基、氮原子取代基、氧原子取代基或硫原子取代基。

[0546] 除非有相反的确切说明,否则取代基和/或变量的组合只有在这种组合在化学上允许并产生稳定化合物的情况下才是允许的。“稳定的”化合物是指这样的化合物,其可以制备和分离并且其结构和性质可以在足以允许将化合物用于本文所述目的(例如,向受试者治疗性给药)的时间段内保持或可以导致保持基本不变。

[0547] 在一些实施方案中,本文中的“任选取代的”烷基、烯基、炔基、杂烷基、碳环、环烷基、烷氧基、环烷氧基或杂环基团可以未被取代或被1、2、3或4个取代基取代,所述取代基独立地选自:F、Cl、-OH、被保护的羟基、氧代(如果适用的话)、 NH_2 、被保护的氨基、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 或其被保护的衍生物、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ ($\text{C}_{1-4}\text{烷基}$)、 $\text{C}_{1-4}\text{烷基}$ 、 $\text{C}_{2-4}\text{烯基}$ 、 $\text{C}_{2-4}\text{炔基}$ 、 $\text{C}_{1-4}\text{烷氧基}$ 、 $\text{C}_{3-6}\text{环烷基}$ 、 $\text{C}_{3-6}\text{环烷氧基}$ 、苯基、含有1、2或3个独立地选自O、S和N的环杂原子的5或6元杂芳基、含有1或2个独立地选自O、S和N的环杂原子的3-7元杂环基,其中烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烷氧基、苯基、杂芳基和杂环基中的每一个任选地被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自:F、-OH、氧代(如果适用的话)、 $\text{C}_{1-4}\text{烷基}$ 、氟取代的 $\text{C}_{1-4}\text{烷基}$ (例如 CF_3)、 $\text{C}_{1-4}\text{烷氧基}$ 和氟取代的 $\text{C}_{1-4}\text{烷氧基}$ 。在一些实施方案中,本文中的“任选取代的”芳基或杂芳基可以未被取代或被1、2、3或4个取代基取代,所述取代基独立地选自:F、Cl、-OH、-CN、 NH_2 、受保护的氨基、 $\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 或其受保护的衍生物、 $\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ ($\text{C}_{1-4}\text{烷基}$)、-S(=O)($\text{C}_{1-4}\text{烷基}$)、- SO_2 ($\text{C}_{1-4}\text{烷基}$)、 $\text{C}_{1-4}\text{烷基}$ 、 $\text{C}_{2-4}\text{烯基}$ 、 $\text{C}_{2-4}\text{炔基}$ 、 $\text{C}_{1-4}\text{烷氧基}$ 、 $\text{C}_{3-6}\text{环烷基}$ 、 $\text{C}_{3-6}\text{环烷氧基}$ 、苯基、含有1、2或3个独立地选自O、S和N的环杂原子的5或6元杂芳基、含有1或2个独立地选自O、S和N的环杂原子的3-7元杂环基,其中烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烷氧基、苯基、杂芳基和杂环基中的每一个任选地被1、2或3个取代基取代,所述取代基独立地选自:F、-OH、氧代(如果适用的话)、 $\text{C}_{1-4}\text{烷基}$ 、氟取代的 $\text{C}_{1-4}\text{烷基}$ 、 $\text{C}_{1-4}\text{烷氧基}$ 和氟取代的 $\text{C}_{1-4}\text{烷氧基}$ 。

[0548] 示例性碳原子取代基包括但不限于卤素、-CN、- NO_2 、- N_3 、- SO_2H 、- SO_3H 、-OH、- OR^{aa} 、- $\text{ON}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、- $\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、- $\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3\text{X}^-$ 、- $\text{N}(\text{OR}^{\text{cc}})\text{R}^{\text{bb}}$ 、-SH、- SR^{aa} 、- SSR^{cc} 、-C(=O) R^{aa} 、- CO_2H 、-CHO、-C(OR^{cc})₂、- $\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、-OC(=O) R^{aa} 、- $\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、-C(=O) $\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、-OC(=O) $\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、- $\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(\text{=O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、- $\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、- $\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(\text{=O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、-C(=NR^{bb}) R^{aa} 、-C(=NR^{bb}) OR^{aa} 、-OC(=NR^{bb}) R^{aa} 、-OC(=NR^{bb}) OR^{aa} 、-C(=NR^{bb}) $\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、-OC(=NR^{bb}) $\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、- $\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(\text{=NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、-C(=O) $\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、- $\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、- $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、- $\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、- $\text{SO}_2\text{OR}^{\text{aa}}$ 、- $\text{OSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、-S(=O) R^{aa} 、-OS(=O) R^{aa} 、-Si(R^{aa})₃、-OSi(R^{aa})₃-C(=S) $\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、-C(=O) SR^{aa} 、-C(=S) SR^{aa} 、-SC(=S) SR^{aa} 、-SC(=O) SR^{aa} 、-OC(=O) SR^{aa} 、-SC(=O) OR^{aa} 、-SC(=O) R^{aa} 、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)(OR^{cc})₂、-OP(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)($\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$)₂、-OP(=O)($\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$)₂、- $\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(\text{=O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、- $\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(\text{=O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、- $\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(\text{=O})(\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2)_2$ 、-P(R^{cc})₂、-P(OR^{cc})₂、-P(R^{cc})₃X⁻、-P(OR^{cc})₃X⁻、-P(R^{cc})₄、-P(OR^{cc})₄、-OP(R^{cc})₂、-OP(R^{cc})₃X⁻、-OP(OR^{cc})₂、-OP(OR^{cc})₃X⁻、-OP(R^{cc})₄、-OP(OR^{cc})₄、-B(R^{aa})₂、-B(OR^{cc})₂、-BR^{aa}(OR^{cc})、 $\text{C}_{1-10}\text{烷基}$ 、 $\text{C}_{1-10}\text{卤代烷基}$ 、 $\text{C}_{2-10}\text{烯基}$ 、 $\text{C}_{2-10}\text{炔基}$ 、 $\text{C}_{3-10}\text{碳环基}$ 、3-14元杂环基、 $\text{C}_{6-14}\text{芳基}$ 和5-14元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;其中X⁻是抗衡离子;

[0549] 或碳原子上的两个偕氢被基团=O、=S、=NN(R^{bb})₂、=NNR^{bb}C(=O) R^{aa} 、=NNR^{bb}C(=O) OR^{aa} 、=NNR^{bb}S(=O) R^{aa} 、=NR^{bb}、或=NOR^{cc}替代;

[0550] R^{aa} 的每个实例独立地选自 $\text{C}_{1-10}\text{烷基}$ 、 $\text{C}_{1-10}\text{卤代烷基}$ 、 $\text{C}_{2-10}\text{烯基}$ 、 $\text{C}_{2-10}\text{炔基}$ 、 $\text{C}_{3-10}\text{碳环基}$ 、3-14元杂环基、 $\text{C}_{6-14}\text{芳基}$ 和5-14元杂芳基,或两个 R^{aa} 基团连接形成3-14元杂环基或5-14元杂芳环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;

[0551] R^{bb} 的每个实例独立地选自氢、-OH、- OR^{aa} 、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O) R^{aa} 、-C(=O) $\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、- $\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、- $\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、-C(=NR^{cc}) OR^{aa} 、-C(=NR^{cc}) $\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、- $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、- $\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$ 、- $\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$ 、-SOR^{aa}、-C(=S) $\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、-C(=O) SR^{cc} 、-C(=S) SR^{cc} 、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)

(N(R^{cc})₂)₂、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,或两个R^{bb}基团连接形成3-14元杂环基或5-14元杂芳环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;其中X⁻是抗衡离子;

[0552] R^{cc}的每个实例独立地选自氢、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,或两个R^{cc}基团连接形成3-14元杂环基或5-14元杂芳环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;

[0553] R^{dd}的每个实例独立地选自卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{ee}、-ON(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₃X⁻、-N(OR^{ee})R^{ff}、-SH、-SR^{ee}、-SSR^{ee}、-C(=O)R^{ee}、-CO₂H、-CO₂R^{ee}、-OC(=O)R^{ee}、-OCO₂R^{ee}、-C(=O)N(R^{ff})₂、-OC(=O)N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=O)R^{ee}、-NR^{ff}CO₂R^{ee}、-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂、-C(=NR^{ff})OR^{ee}、-OC(=NR^{ff})R^{ee}、-OC(=NR^{ff})OR^{ee}、-C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}SO₂R^{ee}、-SO₂N(R^{ff})₂、-SO₂R^{ee}、-SO₂OR^{ee}、-OSO₂R^{ee}、-S(=O)R^{ee}、-Si(R^{ee})₃、-OSi(R^{ee})₃、-C(=S)N(R^{ff})₂、-C(=O)SR^{ee}、-C(=S)SR^{ee}、-SC(=S)SR^{ee}、-P(=O)(OR^{ee})₂、-P(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)(OR^{ee})₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{gg}基团取代,或者两个偕R^{dd}取代基可以连接形成=O或=S;其中X⁻是抗衡离子;

[0554] R^{ee}的每个实例独立地选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳环基、C₆₋₁₀芳基、3-10元杂环基和3-10元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{gg}基团取代;

[0555] R^{ff}的每个实例独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基和5-10元杂芳基,或两个R^{ff}基团连接形成3-14元杂环基或5-14元杂芳环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{gg}基团取代;和

[0556] R^{gg}的每个实例独立地为卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OC₁₋₆烷基、-ON(C₁₋₆烷基)₂、-N(C₁₋₆烷基)₂、-N(C₁₋₆烷基)₃X⁻、-NH(C₁₋₆烷基)₂X⁻、-NH₂(C₁₋₆烷基)₂X⁻、-NH₃⁺X⁻、-N(OC₁₋₆烷基)(C₁₋₆烷基)、-N(OH)(C₁₋₆烷基)、-NH(OH)、-SH、-SC₁₋₆烷基、-SS(C₁₋₆烷基)、-C(=O)(C₁₋₆烷基)、-CO₂H、-CO₂(C₁₋₆烷基)、-OC(=O)(C₁₋₆烷基)、-OCO₂(C₁₋₆烷基)、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-OC(=O)NH(C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)(C₁₋₆烷基)、-N(C₁₋₆烷基)C(=O)(C₁₋₆烷基)、-NHCOC₂(C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=O)NH(C₁₋₆烷基)、-NHC(=O)NH₂、-C(=NH)O(C₁₋₆烷基)、-OC(=NH)(C₁₋₆烷基)、-OC(=NH)OC₁₋₆烷基、-C(=NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-C(=NH)NH(C₁₋₆烷基)、-C(=NH)NH₂、-OC(=NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-OC(NH)NH(C₁₋₆烷基)、-OC(NH)NH₂、-NHC(NH)N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC(=NH)NH₂、-NHCO₂(C₁₋₆烷基)、-SO₂N(C₁₋₆烷基)₂、-SO₂NH(C₁₋₆烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂C₁₋₆烷基、-SO₂OC₁₋₆烷基、-OSO₂C₁₋₆烷基、-SOC₁₋₆烷基、-Si(C₁₋₆烷基)₃、-OSi(C₁₋₆烷基)₃、-C(=S)N(C₁₋₆烷基)₂、C(=S)NH(C₁₋₆烷基)、C(=S)NH₂、-C(=O)S(C₁₋₆烷基)、-C(=S)SC₁₋₆烷基、-SC(=S)SC₁₋₆烷基、-P(=O)(OC₁₋₆烷基)₂、-P(=O)(C₁₋₆烷基)₂、-OP(=O)(C₁₋₆烷基)₂、-OP(=O)(OC₁₋₆烷基)₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳环基、C₆₋₁₀芳基、3-10元杂环基、5-10元杂芳基;或两个偕R^{gg}取代基可以连接形成

=O或=S;其中X⁻是抗衡离子。

[0557] “抗衡离子”或“阴离子抗衡离子”是与带正电的基团结合的带负电的基团,以保持电中性。阴离子抗衡离子可以是单价的(即,包括一个负形式电荷)。阴离子抗衡离子也可以是多价的(即,包括多于一个负形式电荷),例如二价或三价。示例性抗衡离子包括卤素离子(例如,F⁻、Cl⁻、Br⁻、I⁻)、NO₃⁻、ClO₄⁻、OH⁻、H₂PO₄⁻、HSO₄⁻、磺酸根离子(例如,甲磺酸根、三氟甲磺酸根、对甲苯磺酸根、苯磺酸根、10-樟脑磺酸根、萘-2-磺酸根、萘-1-磺酸-5-磺酸根、乙烷-1-磺酸-2-磺酸根等)、羧酸根离子(例如,乙酸根、丙酸根、苯甲酸根、甘油酸根、乳酸根、酒石酸根、乙醇酸根、葡萄糖酸根等)、BF₄⁻、PF₄⁻、PF₆⁻、AsF₆⁻、SbF₆⁻、B[3,5-(CF₃)₂C₆H₃]₄⁻、BPh₄⁻、Al(OC(CF₃)₃)₄⁻和碳硼烷阴离子(例如CB₁₁H₁₂⁻或(HCB₁₁Me₅Br₆)⁻)。可以是多价的示例性抗衡离子包括CO₃²⁻、HPO₄²⁻、PO₄³⁻、B₄O₇²⁻、SO₄²⁻、S₂O₃²⁻、羧酸根阴离子(例如,酒石酸根、柠檬酸根、富马酸根、马来酸根、苹果酸根、丙二酸根、葡糖酸根、琥珀酸根、戊二酸根、己二酸根、庚二酸根、辛二酸根、壬二酸根、癸二酸根、水杨酸根、邻苯二甲酸根、天冬氨酸根、谷氨酸根等)和碳硼烷。

[0558] “卤代”或“卤素”是指氟(氟代,-F)、氯(氯代,-Cl)、溴(溴代,-Br)或碘(碘代,-I)。

[0559] “酰基”是指选自-C(=O)R^{aa}、-CHO、-CO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}、-C(=S)N(R^{bb})₂、-C(=O)SR^{aa}或-C(=S)SR^{aa}中的部分,其中R^{aa}和R^{bb}如本文所定义。

[0560] 氮原子在化合价允许的情况下可以被取代或未被取代,包括伯、仲、叔和季氮原子。示例性的氮原子取代基包括但不限于氢、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)(N(R^{cc})₂)₂、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,或与氮原子相连的两个R^{cc}基团连接形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代,并且其中R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}和R^{dd}定义如上。

[0561] 在某些实施方案中,存在于氮原子上的取代基是氮保护基团(也称为氨基保护基团)。氮保护基团在本领域中是众所周知的并且包括在Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999中详细描述的那些,其通过引用并入本文。示例性的氮保护基团包括但不限于形成氨基甲酸酯的那些,例如苄氧羰基(Cbz)基团、对甲氧基苄基羰基(Moz或MeOZ)基团、叔丁氧羰基(BOC)基团、Troc、9-苄基甲氧基羰基(Fmoc)基团等,形成酰胺的那些,例如乙酰基、苯甲酰基等,形成苄基胺的那些,例如苄基、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基等,形成磺酰胺的那些,例如甲苯磺酰基(tosyl)、硝基苯磺酰基(Nosyl)等,以及其他,如对甲氧基苄基。

[0562] 示例性氧原子取代基包括但不限于-R^{aa}、-C(=O)SR^{aa}、-C(=O)R^{aa}、-CO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-S(=O)R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-Si(R^{aa})₃、-P(R^{cc})₂、-P(R^{cc})₃⁺X⁻、-P(OR^{cc})₂、-P(OR^{cc})₃⁺X⁻、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)(OR^{cc})₂和-P(=O)(N(R^{bb})₂)₂,其中X⁻、R^{aa}、R^{bb}和R^{cc}如本文所定义。在某些实施方案中,氧原子上存在的氧原子取代基是氧保护基团(也称为羟基保护基团)。氧保护基团在本领域中是众所周知的并且包括在Protective Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 3rd

edition, John Wiley&Sons, 1999中详细描述的那些,其通过引用并入本文。示例性的氧保护基团包括但不限于烷基醚或取代的烷基醚,例如甲基、烯丙基、苄基、取代的苄基(例如4-甲氧基苄基)、甲氧基甲基(MOM)、苄氧基甲基(BOM)、2-甲氧基乙氧基甲基(MEM)等,硅烷基醚,如三甲基甲硅烷基(TMS)、三乙基甲硅烷基(TES)、三异丙基甲硅烷基(TIPS)、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)等,缩醛或缩酮,如四氢吡喃(THP),酯,如甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯等,碳酸酯,磺酸酯,如甲烷磺酸酯(甲磺酸酯)、苄基磺酸酯、甲苯磺酸酯(Ts)等。

[0563] 术语“离去基团”被赋予其在合成有机化学领域的普通含义,例如,它可以指能够被亲核试剂置换的原子或基团。例如,参见Smith, March Advanced Organic Chemistry 6thed. (501-502)。合适的离去基团的实例包括但不限于卤素(例如F、Cl、Br或I(碘))、烷基羰氧基、芳氧基羰氧基、烷磺酰氧基、芳基磺酰氧基、烷基-羰氧基(例如乙酰氧基)、芳基羰氧基、芳氧基、甲氧基、N,0-二甲基羟基氨基、9-苄基氧杂蒽基(pixyl)和卤代甲酸酯。

[0564] 术语“药学上可接受的盐”是指在合理的医学判断范围内,适用于与人类和低等动物的组织接触而没有过度毒性、刺激性、过敏反应等,并且与合理的收益/风险比相称的那些盐。药学上可接受的盐是本领域众所周知的。

[0565] 术语“互变异构体”或“互变异构体的”是指由氢原子的至少一次形式迁移和至少一次化合价变化(例如,单键到双键、三键到单键,或反之亦然)导致的两种或更多种可相互转化的化合物。互变异构体的确切比例取决于多种因素,包括温度、溶剂和pH值。互变异构反应(即,提供互变异构对的反应)可以由酸或碱催化。示例性的互变异构反应包括酮-烯醇、酰胺-酰亚胺、内酰胺-内酰亚胺、烯胺-亚胺和烯胺-(不同的烯胺)的互变异构反应。

[0566] 如本文所用,术语“受试者”(或者在本文中称为“患者”)是指作为治疗、观察或实验对象的动物,优选哺乳动物,最优选人类。

[0567] 如本文所用,术语“治疗”(“treat”、“treating”、“treatment”等)是指消除、减少或改善疾病或病症,和/或与之相关的症状。尽管不排除,但治疗疾病或病症并不需要完全消除疾病、病症或与之相关的症状。如本文所用,术语“治疗”(“treat”、“treating”、“treatment”等)可以包括“预防性治疗”,其是指在未患有但处于再发展疾病或病症或者疾病或病症复发的风险中或易于再发展疾病或病症或者疾病或病症复发的受试者中,降低疾病或病症再发展的可能性,或先前控制的疾病或病症复发的可能性。术语“治疗”和同义词考虑将治疗有效量的本文描述的化合物给药于需要这种治疗的对象。

[0568] 如本文所用,单数形式“一(a、an)”和“该或所述(the)”包括复数引用,除非明确说明或从上下文中毫无疑义地清楚不是此意。

[0569] 本文中在如“A和/或B”等的短语中使用的术语“和/或”旨在包括A和B;A或B;A(单独);和B(单独)。同样,在例如“A、B和/或C”之类的短语中使用的术语“和/或”旨在涵盖以下实施方案中的每一个:A、B和C;A、B或C;A或C;A或B;B或C;A和C;A和B;B和C;A(单独);B(单独);和C(单独)。

[0570] 标题和子标题仅用于方便和/或形式上的合规性,不限制主题技术,并且不与主题技术描述的解释相关联。在各种实施方案中,在本公开的一个标题或一个子标题下描述的特征可以与在其他标题或子标题下描述的特征组合。此外,单个标题或单个子标题下的所有特征不一定在实施方案中一起使用。

[0571] 实施例

[0572] 各种优选实施方案的起始原料、中间体和化合物可在适当的情况下使用常规技术进行分离和纯化,如沉淀、过滤、结晶、蒸发、蒸馏、和色谱法。这些化合物的表征可以使用常规方法进行,如通过熔点、质谱、核磁共振和其他各种光谱分析。这些例子仅供示例性说明,不以任何方式限制要求保护的发明。

[0573] 下文更详细地描述了进行本文所述产品合成步骤的示例性实施方案。本文讨论的一些例子可以通过分离相应的外消旋混合物来制备。正如本领域普通技术人员所理解的那样,在紧接着进行手性分离步骤(例如,通过超临界流体色谱法(SFC))之前,实施例部分中所述化合物以外消旋体和/或立体异构体混合物形式存在。应当理解的是,这些实施例中报告的对映体过剩率("ee")和/或非对映体过剩率("de")仅代表此处示例性程序,并不具有限制性;本领域普通技术人员可以理解,根据本公开内容,可以获得具有不同ee和/或de的对映体和/或非对映异构体,例如更高的ee和/或de。通常,当一对非对映异构体(只有一个手性中心不同)从相应的非对映混合物中分离出来时,这里报告的是"de"值。在这种情况下,"de"值表示其中一种非对映异构体的富集程度。

[0574] 除非另有特别说明或与上下文明显相反,否则实施例部分中使用的缩写应理解为具有本领域中普遍含义。下面展示的是本文实施例部分中使用的某些缩写。

	缩写	化学名称
[0575]	(Boc) ₂ O	二碳酸二叔丁酯
	AcOH/HOAc	醋酸

[0576]

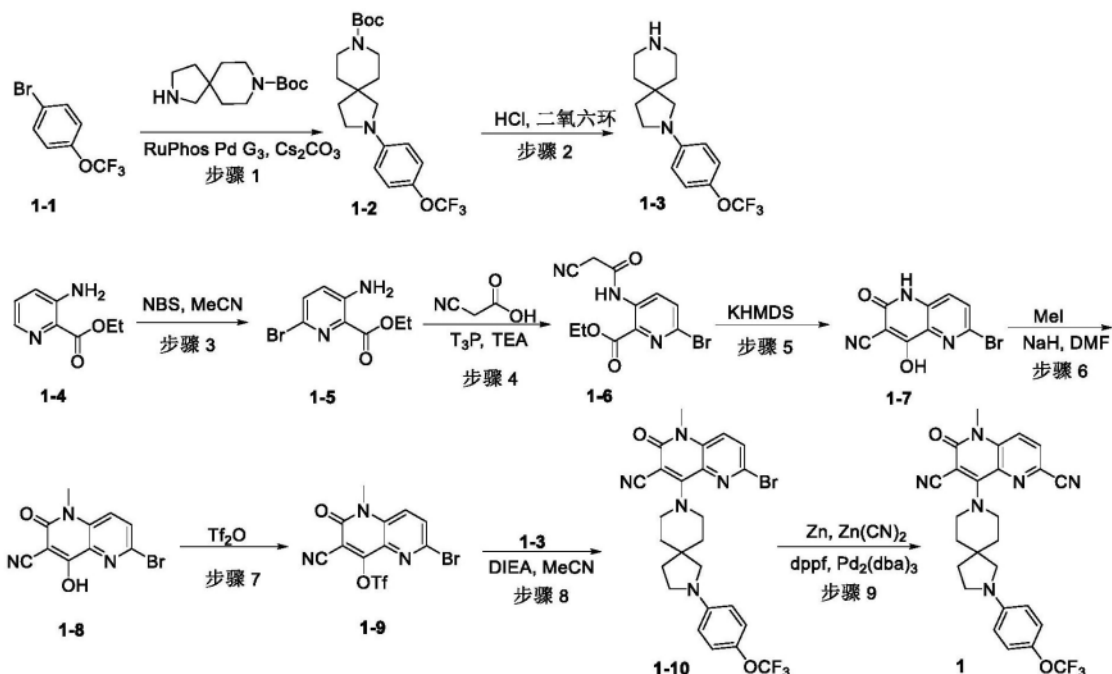
AcONa/NaOAc	醋酸钠
AIBN	2,2'-偶氮双(2-甲基丙腈)
BINAP	外消旋-2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-联萘
CDI	二(1H-咪唑-1-基)甲酮
DAST	二乙氨基三氟化硫
DBU	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯
DCM	二氯甲烷
DEA	二乙胺
DEAD	偶氮二甲酸二乙酯
DIAD	偶氮二甲酸二异丙酯
DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
DMAc	N,N-二甲基乙酰胺
DMAP	4-二甲氨基吡啶
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
dppf	1,1-双(二苯基膦)二茂铁
EDCI	N-乙基-N'-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐
EtOH/ETOH	乙醇
FA	甲酸
Grubbs 二代催化剂	[1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)咪唑烷-2-亚基](二氯){[2-(1-甲基乙氧基)苯基]亚甲基}钨
HATU	O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐
IPA	2-丙醇
KHMDS	双(三甲基硅基)氨基钾
KOAc	醋酸钾
LDA	二异丙基氨基锂
mCPBA	3-氯过苯甲酸
Me4t-BuXPhos	2-二叔丁基膦-3,4,5,6-四甲基-2',4',6'-三异丙基)-1,1'-联苯
MeCN	乙腈
MeOH/MEOH	甲醇
NaBH(OAc) ₃	三乙酰氧基硼氢化钠
NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
n-BuLi	正丁基锂
NCS	N-氯代琥珀酰亚胺
NMP	N-甲基吡咯烷-2-酮
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)
Pd(OAc) ₂	醋酸钯(II)
Pd(PPh ₃) ₄	四(三苯基膦)钯
Pd2(dba) ₃	三(二亚苄基丙酮)二钯(0)
PPA	多聚磷酸
PPh ₃	三苯基膦

[0577]

Rh(PPh ₃) ₃ Cl	三(三苯基膦)氯化铑
Ruphos Pd G3	甲磺酸(2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]钯(II)
SEM	2-(三甲基硅基)乙氧基甲基
SEMCl	2-(三甲基硅基)乙氧基甲基氯
SFC	超临界流化色谱法
TBAF	四丁基氟化铵
TBAI	四丁基碘化铵
TBDPSCl	叔丁基二苯基氯硅烷
TBSOTf	三氟甲磺酸叔丁基二甲基硅酯
t-BuBrettPhos	2-(二叔丁基膦)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯
t-BuONO	亚硝酸叔丁酯
TEA	三乙胺
Tf ₂ O	三氟甲磺酸酐
TFA	三氟乙酸
TFAA	三氟乙酸酐
THF	四氢呋喃
TIPS	三异丙基硅烷
TIPSCl	三异丙基氯硅烷
TMSCN	三甲基硅氰
TMSI	三甲基碘硅烷
Xantphos	9,9-二甲基-4,5-双(二苯基膦)氧杂蒽

[0578] 实施例1化合物1的合成

[0579]



[0580] 步骤1:向1-1 (2.5g, 10.4mmol) 的二氧六环 (20mL) 溶液中加入2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸叔丁酯 (3.0g, 12.45mmol), Cs₂CO₃ (6.76g, 20.75mmol) 和RuPhos Pd G3 (867.6mg, 1.4mmol)。得到的混合物用N₂脱气10分钟,然后在120℃下搅拌4小时。冷却至室温后,将混合物过滤并浓缩滤液。残留物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至3/1)纯化

得到1-2。

[0581] 步骤2:向1-2(2.8g,7mmol)的二氧六环(20mL)溶液中加入HCl(4.3mL,43mmol)。反应混合物在室温下搅拌5小时。通过加入饱和的NaHCO₃调节pH值为6。用乙酸乙酯萃取混合物。用Na₂SO₄干燥有机层,过滤并浓缩滤液。残留物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至0/1)纯化得到1-3。

[0582] 步骤3:室温下向1-4(24g,144.4mmol)的乙腈(250mL)溶液中加入NBS(28.3g,158.9mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。加入水,用乙酸乙酯萃取混合物。用Na₂SO₄干燥合并的有机层,过滤并浓缩滤液。残留物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至0/1)纯化得到1-5。

[0583] 步骤4:室温下向2-氰乙酸(16.6g,195.2mmol)的DMF溶液(400mL)中加入HATU(1.39g,3.7mmol)和三乙胺(45.2mL,325.4mmol)。将混合物在室温下搅拌15分钟。然后加入1-5(31.9g,130.2mmol)。混合物在室温下搅拌12小时。将水加入到反应混合物中。通过过滤收集固体得到1-6。

[0584] 步骤5:在室温下向1-6(21.5g,68.9mmol)的THF(300mL)溶液中加入KHMDS(1M THF中,89.6mL,89.6mmol)。将混合物在室温下搅拌12小时,加入HCl(1N)至pH值为4。通过过滤收集固体得到1-7。

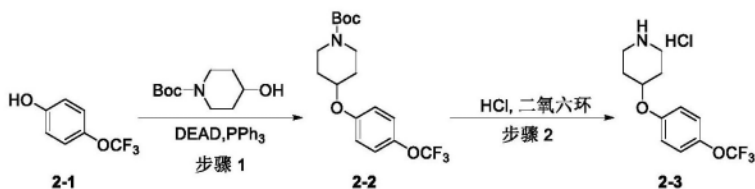
[0585] 步骤6:在0℃下向1-7(15.8g,59.4mmol)的DMF(200mL)溶液中分批加入NaH(9.5g,60%,237.6mmol)。将混合物在0℃下搅拌30分钟。加入CH₃I(14.8mL,237.6mmol)。反应在室温下搅拌12小时,然后用水淬灭。用HCl(1N)将反应混合物的pH值调节至3。通过过滤收集固体得到1-8。

[0586] 步骤7:在0℃下向1-8(17.3g,61.8mmol)、三乙胺(25.8mL,185.3mmol)和DMAP(0.8g,6.2mmol)的二氯甲烷(200mL)溶液中加入Tf₂O(34.9g,123.5mmol)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时,然后用水淬灭并用二氯甲烷萃取。用Na₂SO₄干燥合并的有机层,过滤并浓缩滤液。残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至2/1)纯化得到1-9。

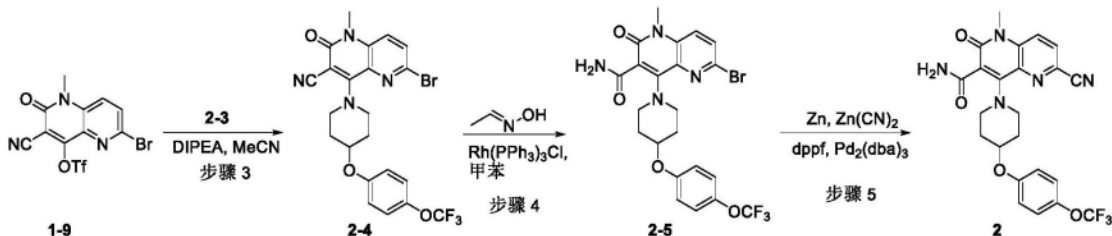
[0587] 步骤8:向1-9(300mg,0.73mmol)和1-3(327.9mg,1.1mmol)在乙腈(10mL)中的混合物中加入DIPEA(0.36mL,2.18mmol)。将混合物在85℃下搅拌2小时。用水淬灭反应。水层用乙酸乙酯萃取。合并有机层并用盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩滤液。残留物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化得到1-10。

[0588] 步骤9:在N₂下向1-10(210mg,0.37mmol)的NMP溶液(8mL)中加入Zn(CN)₂(87.7mg,0.75mmol)、Zn(4.9mg,0.075mmol),Pd₂(dba)₃(34.2mg,0.037mmol)和dppf(12.6mg,0.022mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌1小时。反应用水淬灭。水层用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩滤液。残留物通过反相HPLC(反相HPLC(乙腈/水:5-95%)纯化得到1。LCMS(ESI,m/z):[M+H]⁺=509.4;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆,ppm): δ 8.25(d,J=8.8Hz,1H),8.14(d,J=8.8Hz,1H),7.12(d,J=8.4Hz,2H),6.58(d,J=9.2Hz,2H),3.90-3.85(m,4H),3.52(s,3H),3.38-3.34(m,2H),3.25(s,2H),1.99(t,J=6.8Hz,2H),1.86-1.80(m,4H)。

[0589] 实施例2化合物2的合成



[0590]



[0591] 步骤1:在0℃和N₂下向2-1 (19g, 106.7mmol), 4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯 (21.5g, 106.7mmol) 和PPh₃ (30.8g, 117.3mmol) 的THF (85mL) 溶液中加入DEAD (18.6mL, 117.3mmol)。在20℃和N₂下将混合物搅拌16小时。将混合物浓缩。残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0到4/1)纯化得到2-2。

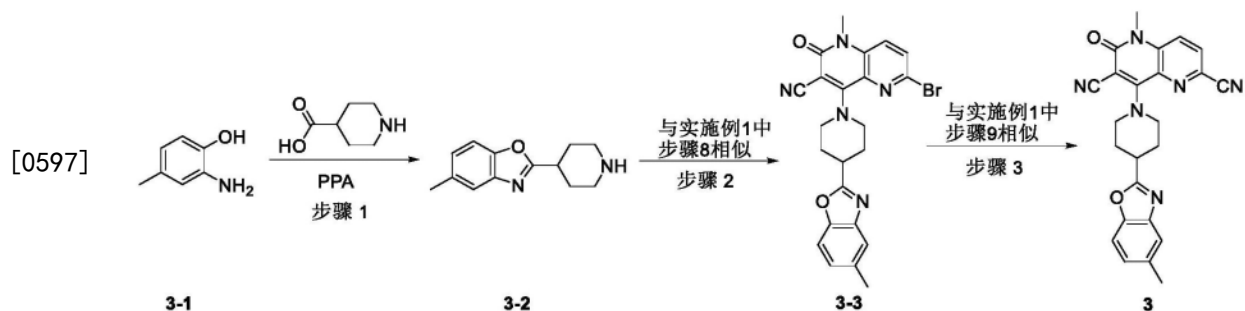
[0592] 步骤2:20℃下向2-2 (22.1g, 61.2mmol) 的二氯甲烷 (20mL) 溶液中加入HCl的二氧六环 (4M, 61.2mL, 244.8mmol) 溶液。将混合物在20℃下搅拌16小时。混合物在减压下浓缩, 以得到2-3。

[0593] 步骤3:在室温下向1-9 (600mg, 1.46mmol) 和2-3 (456.4mg, 1.75mmol) 在乙腈 (10mL) 中的混合物中加入DIPEA (564.4mg, 4.37mmol)。将混合物在85℃下搅拌1小时。浓缩混合物, 并且残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至10/1)纯化得到2-4。

[0594] 步骤4:在室温下向2-4 (300mg, 0.57mmol) 和乙醛肟 (609.5mg, 10.3mmol) 的甲苯溶液 (15mL) 中加入Rh(PPh₃)₃Cl (53.0mg, 0.057mmol)。然后将混合物在110℃下加热12小时。将混合物浓缩并且残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至10/1)纯化得到2-5。

[0595] 步骤5:在室温下向2-5 (250mg, 0.46mmol), Zn (6.0mg, 0.09mmol) 和Zn(CN)₂ (108.5mg, 0.92mmol) 在NMP (4mL) 中的混合物中加入Pd₂(dba)₃ (42.3mg, 0.046mmol) 和dppf (12.8mg, 0.023mmol)。然后将混合物在90℃下搅拌1小时。反应混合物用水淬灭, 用乙酸乙酯萃取。用Na₂SO₄干燥合并的有机层, 过滤并浓缩滤液。残留物通过反相HPLC(乙腈/0.05%的TFA水溶液:5%-80%)纯化得到2, 为0.2当量的TFA盐。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺=488.4; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm): δ8.17 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.27 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.13-7.08 (m, 2H), 4.73-4.65 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.34-3.29 (m, 2H), 2.13-2.10 (m, 2H), 1.86-1.83 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆, ppm): δ-57.25 (3F), -74.58 (0.6F, TFA)。

[0596] 实施例3化合物3的合成

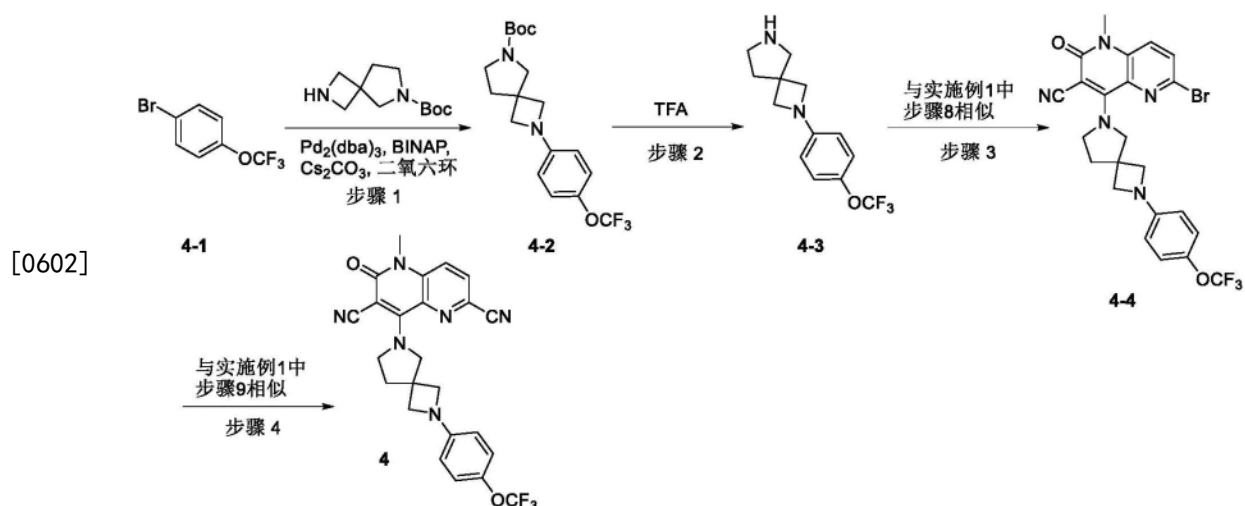


[0598] 步骤1:将3-1 (10g, 81.2mmol) 和哌啶-4-羧酸 (10.5g, 81.2mmol) 加入PPA (53.4g, 81.2mmol) 中,并将混合物在180℃下搅拌2小时。将反应混合物冷却至90℃,然后加入水以淬灭反应。用50%的KOH将混合物的pH值调节至12。用CH₂Cl₂萃取混合物。用Na₂SO₄干燥有机层,过滤并浓缩得到3-2。

[0599] 步骤2:按照实施例1中化合物1-10的合成步骤由化合物3-2制备化合物3-3。

[0600] 步骤3:按照实施例1中化合物1的合成步骤由化合物3-3制备化合物3。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 425.2; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm) δ8.27-8.24 (m, 1H), 8.16-8.13 (m, 1H), 7.54-7.56 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 4.28-4.24 (m, 2H), 3.67 (t, J=11.2Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.50-3.46 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.30-2.28 (m, 2H), 2.16-2.08 (m, 2H)。

[0601] 实施例4化合物4的合成



[0603] 步骤1:向4-1 (2.5g, 10.37mmol) 的二氧六环 (20mL) 溶液中加入Cs₂CO₃ (6.8g, 20.75mmol)、Pd₂(dba)₃ (0.9g, 1.04mmol)、BINAP (1.3g, 2.08mmol) 和2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷-6-羧酸叔丁酯 (2.64g, 12.45mmol)。得到的混合物脱气10分钟,然后在120℃下搅拌4小时。对混合物进行过滤并浓缩滤液。残留物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/0至3/1) 纯化得到4-2。

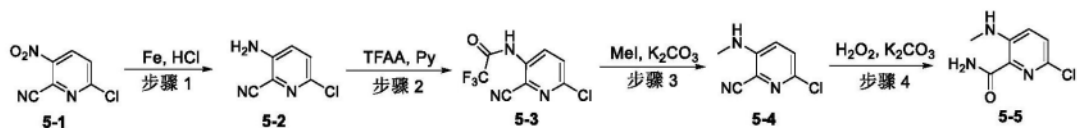
[0604] 步骤2:向4-2 (2.9g, 7.8mmol) 的二氯甲烷 (20mL) 溶液中加入TFA (5mL, 805.6mmol)。然后将反应混合物在25℃下搅拌3小时。用NaHCO₃水溶液调节pH至6,用乙酸乙酯萃取混合物。用Na₂SO₄干燥有机层,过滤浓缩得到4-3。

[0605] 步骤3:按照实施例1中化合物1-10的合成步骤由化合物4-3制备化合物4-4。

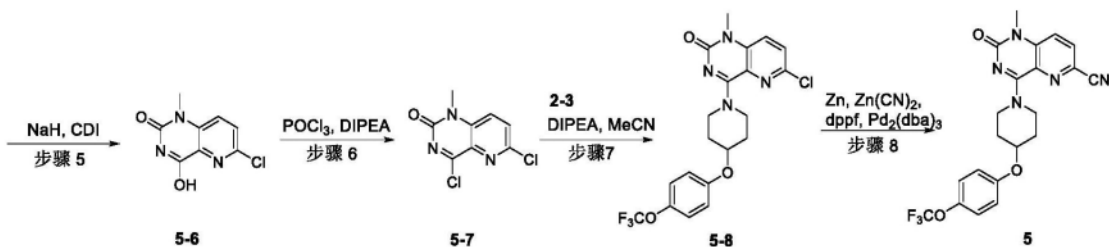
[0606] 步骤4:按照实施例1中化合物1的合成步骤由化合物4-4制备化合物4,为0.33当量的TFA盐。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 481.2; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm) δ8.24-8.22 (m,

1H), 8.08-8.05 (m, 1H), 7.16-7.13 (m, 2H), 6.49-6.47 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.24 (t, J=6.7Hz, 2H), 3.87-3.81 (m, 4H), 3.49 (s, 3H), 2.24 (t, J=6.9Hz, 2H). ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆, ppm) δ: -57.34 (3F), -73.62 (1F, TFA).

[0607] 实施例5化合物5的合成



[0608]



[0609] 步骤1: 在40℃下向5-1 (46g, 250.6mmol) 的浓盐酸 (170mL) 和EtOH (510mL) 的溶液中分批加入Fe粉 (42.0g, 751.8mmol)。然后将混合物在80℃下搅拌1小时。过滤混合物并浓缩滤液。用氨调节混合物的pH值至8。然后对混合物进行过滤, 用乙酸乙酯萃取滤液。用Na₂SO₄干燥合并的有机层, 过滤后, 浓缩滤液得到5-2。

[0610] 步骤2: 在0℃下向5-2 (36g, 粗品) 的THF (400mL) 溶液中缓慢加入吡啶 (56.6mL, 703.3mmol)、DMAP (2.9g, 23.4mmol) 和TFAA (73.9g, 351.6mmol)。然后将混合物在室温下搅拌0.5小时。浓缩混合物。向残留物加入水。用乙酸乙酯萃取混合物。用Na₂SO₄干燥合并的有机层, 过滤并浓缩滤液。残留物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/0至2/1) 纯化得到5-3。

[0611] 步骤3: 在室温下向5-3 (47g, 188.3mmol) 的DMF (450mL) 溶液中加入K₂CO₃ (78.1g, 565mmol) 和CH₃I (35.2mL, 565mmol)。将混合物在室温下搅拌12h, 然后用水淬灭。用乙酸乙酯萃取混合物。用Na₂SO₄干燥合并的有机层, 过滤并浓缩滤液。残留物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/0到2/1) 纯化得到5-4。

[0612] 步骤4: 在0℃下向5-4 (49.0g, 175.4mmol) 和K₂CO₃ (72.7g, 526.3mmol) 在DMSO (500mL) 的混合物中缓慢加入H₂O₂ (30%, 59.7g, 526.3mmol)。在室温下搅拌混合物2小时。将水加入混合物中, 用乙酸乙酯萃取混合物。用Na₂SO₄干燥合并的有机层, 过滤并浓缩滤液。残留物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/0至2/1) 纯化得到5-5。

[0613] 步骤5: 在0℃下向5-5 (27g, 87.3mmol) 的DMF (300mL) 溶液中分批加入NaH (60%, 7.0g, 174.6mmol)。在0℃下搅拌混合物1小时, 向反应混合物中加入CDI (21.2g, 130.9mmol)。然后将混合物在70℃下搅拌2小时。过滤收集固体, 并用乙酸乙酯和甲醇洗涤, 得到5-6。

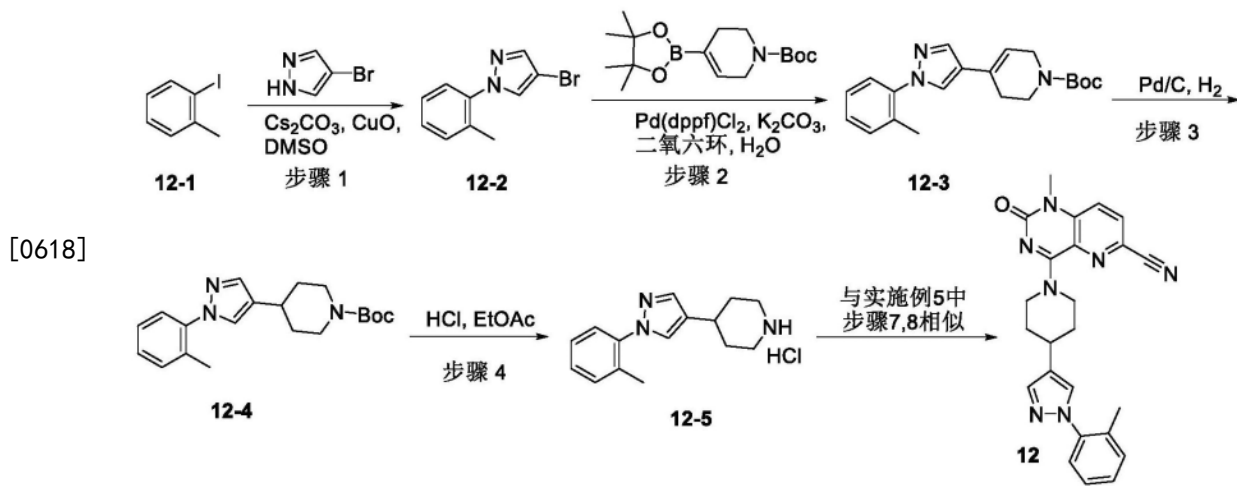
[0614] 步骤6: 在室温下向5-6 (1.5g, 7.09mmol) 的甲苯 (15mL) 溶液中加入POCl₃ (5.27mL, 56.71mmol) 和DIPEA (2.93mL, 17.72mmol)。然后将混合物在110℃下搅拌12小时。浓缩混合物得到5-7, 直接用于下一步无需进一步纯化。

[0615] 步骤7: 在室温下向5-7 (粗品, 1.2g) 和DIPEA (2.5mL, 15.1mmol) 的乙腈 (10mL) 溶液中加入2-3 (500mg, 1.68mmol)。然后在80℃下搅拌混合物1小时。浓缩混合物。残留物通过硅

胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/4)纯化得到5-8。

[0616] 步骤8: 在室温下向5-8 (98mg, 0.22mmol) 的NMP (6mL) 溶液加入dppf (11.9mg, 0.022mmol)、Zn (5.6mg, 0.088mmol)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (50.6mg, 0.43mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (19.7mg, 0.022mmol)。然后在90℃搅拌混合物3小时。将混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机层, 过滤, 在真空下浓缩滤液。残留物经反相HPLC(乙腈/0.05% TFA水溶液: 5%-90%) 纯化得到5, 为0.4当量的TFA盐。LCMS (ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 446.4$; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 8.26 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 8.02 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.18-7.06 (m, 2H), 4.82-4.71 (m, 1H), 3.96-3.79 (m, 4H), 3.46 (s, 3H), 2.20-2.05 (m, 2H), 1.86-1.70 (m, 2H). ^{19}F NMR (376MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ -57.23 (3F), -74.35 (1.2F, TFA)。

[0617] 实施例6化合物12的合成



[0619] 步骤1: 向12-1 (7.4g, 34mmol) 的DMSO (100mL) 溶液中加入4-溴-1H-吡唑 (5.0g, 34mmol)、 K_3PO_4 (21.7g, 102mmol)、CuO (0.2g, 1.7mmol) 和N1,N2-双(呋喃-2-基甲基)草酰胺 (0.4g, 1.7mmol)。将反应混合物用氮气脱气3次, 然后将反应混合物在120℃下搅拌14小时。反应混合物用水稀释, 用乙酸乙酯萃取。用水和盐水洗涤合并的有机层, 干燥并浓缩。残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至5/1) 纯化获得12-2。

[0620] 步骤2: 向4-(四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1,2,3,6-四氢吡啶1-羧酸叔丁基酯 (4.7g, 15.2mmol) 的二氧六环 (60mL) 溶液中加入12-2 (3g, 12.7mmol) 和 K_2CO_3 (5.2g, 38mmol)。反应混合物用氮气脱气3次, 然后加入 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.9g, 1.27mmol) 和水 (20mL) 到反应混合物中。在80℃下搅拌反应混合物14小时。将反应混合物用水稀释, 然后用乙酸乙酯萃取。用水和盐水洗涤合并的有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 浓缩。残留物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至5/1) 纯化得到12-3。

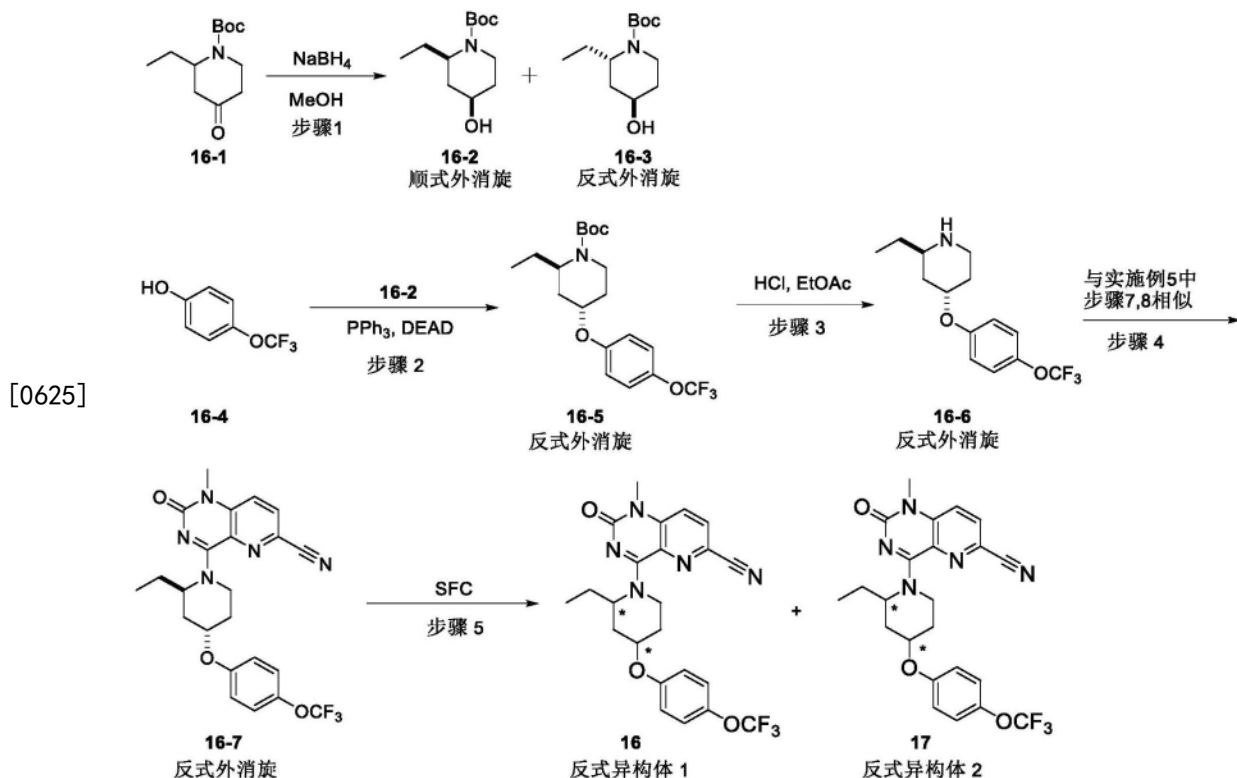
[0621] 步骤3: 向12-3 (973mg, 2.9mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液中加入 Pd/C (10%, 97.6mg)。将反应混合物用 H_2 脱气3次。在室温 H_2 气氛下搅拌反应混合物14小时。过滤反应混合物并浓缩滤液。残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至5/1) 纯化获得12-4。

[0622] 步骤4: 向12-4 (826mg, 2.4mmol) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液中加入HCl的乙酸乙酯溶液 (4M, 5mL, 20mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩得到12-5, 其直接用于下一步无需进一步纯化。

[0623] 按照实施例5中化合物5的合成步骤由化合物12-5制备化合物12。LCMS (ESI, m/z):

$[M+H]^+ = 426.2$; 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4 , ppm) δ 8.11 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.36-3.34 (m, 2H), 3.32-3.29 (m, 2H), 3.17-3.11 (m, 1H), 2.28-2.21 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.94-1.81 (m, 2H).

[0624] 实施例7化合物16和17的合成



[0626] 步骤1:在0℃下向16-1 (1.9g, 8.36mmol) 的甲醇 (12mL) 溶液中加入 $NaBH_4$ (0.2g, 10.87mmol)。将混合物在20℃下搅拌16小时。将混合物用水淬灭并浓缩。残留物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机层,过滤并浓缩。残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至2/1)纯化得到16-2和16-3。

[0627] 步骤2:在0℃ N_2 下向16-2 (604mg, 2.63mmol), 16-4 (563mg, 3.16mmol) 和 PPh_3 (1.04g, 3.95mmol) 的甲苯 (6mL) 溶液中加入DIAD (0.78mL, 3.95mmol)。在110℃ N_2 下搅拌混合物5小时。浓缩混合物。残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至5/1)纯化得到16-5。

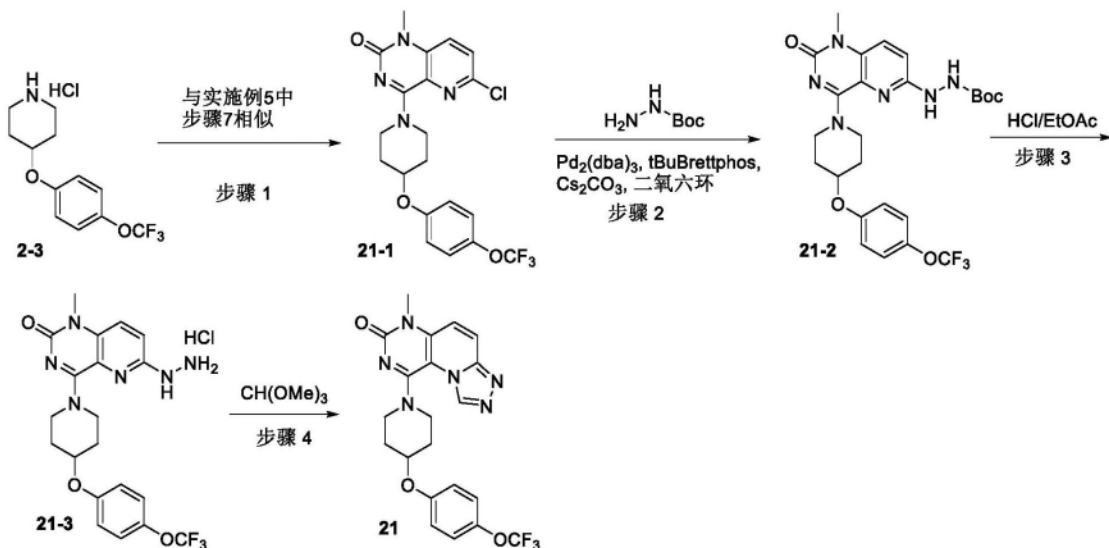
[0628] 步骤3:在25℃下向16-5 (923mg, 2.37mmol) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液中加入HCl的乙酸乙酯溶液 (4M, 2.37mL, 9.5mmol)。在25℃下搅拌混合物3小时。将混合物浓缩得到16-6,直接用于下一步无需进一步纯化。

[0629] 步骤4:按照实施例5中化合物5的合成步骤由化合物16-6制备化合物16-7。

[0630] 步骤5:用SFC纯化(色谱柱:DAICELCHIRAL[®]CEL[®]OZ, 甲醇(+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇溶液)/超临界 CO_2 =40/60) 16-7 (70mg) 分别得到16 (31.8mg) 和17 (7.02mg)。16: SFC分析: 99.52% ee; 保留时间: 1.87min; 色谱柱: DAICELCHIRAL[®]PAK[®]OZ, CO_2 中的甲醇 (0.1% DEA), 40%; 压力: 1800psi; 流速: 1.5mL/min。LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 474.2$; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.28-8.23 (m, 1H), 8.04-7.99 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.11-7.07 (m,

2H), 4.85-4.77 (m, 1H), 3.47-3.43 (m, 4H), 3.37-3.29 (m, 2H), 2.17-2.02 (m, 3H), 2.01-1.89 (m, 3H), 0.87-0.79 (m, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -57.23 (3F). 17: SFC分析: 96.6% ee; 保留时间: 2.14min; 色谱柱: DAICELCHIRALPAK®0Z, CO_2 中的甲醇 (0.1% DEA), 40%; 压力: 1800psi; 流速: 1.5mL/min. LCMS (ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 474.2$; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.28-8.23 (m, 1H), 8.04-7.99 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.11-7.07 (m, 2H), 4.85-4.77 (m, 1H), 3.47-3.43 (m, 4H), 3.37-3.29 (m, 2H), 2.17-2.02 (m, 3H), 2.01-1.89 (m, 3H), 0.87-0.79 (m, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -57.23 (3F).

[0631] 实施例8化合物21的合成



[0632]

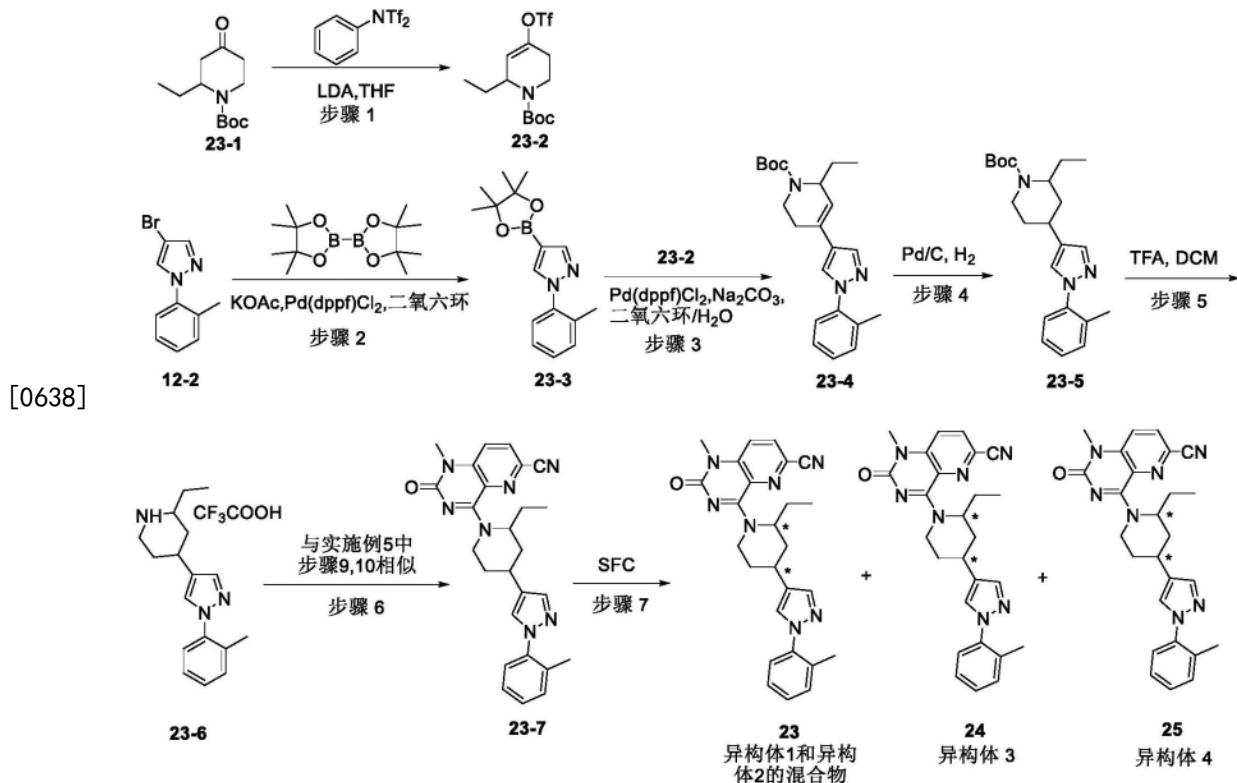
[0633] 步骤1: 按照实施例5中化合物5-8的合成步骤由化合物2-3制备化合物21-1。

[0634] 步骤2: 在室温下, 向21-1 (730mg, 1.61mmol) 和 (叔丁氧基) 甲酰肼 (640mg, 4.8mmol) 在二氧六环 (10mL) 中的混合物中加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (147.0mg, 0.16mmol), Cs_2CO_3 (1.57g, 4.8mmol) 和 t-BuBrettPhos (77.8mg, 0.16mmol)。然后将混合物在 80°C 下搅拌1小时。过滤该混合物并浓缩滤液。残留物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇 = 1/0至10/1) 纯化得到21-2。

[0635] 步骤3: 在室温下向21-2 (310mg, 0.56mmol) 的甲醇 (5mL) 溶液中加入HCl的乙酸乙酯溶液 (4M, 3mL)。然后将混合物在室温下搅拌0.5小时。浓缩混合物得到21-3。

[0636] 步骤4: 在室温下向21-3 (250mg, 粗品) 的甲醇 (6mL) 溶液中加入 $\text{CH}(\text{OCH}_3)_3$ (3mL, 0.56mmol)。然后将混合物在 100°C 下加热12小时。浓缩混合物。残留物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇 = 1/0至10/1) 纯化得到21。LCMS (ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 461.4$; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 9.49 (d, $J = 3.3\text{Hz}$, 1H), 8.26 (d, $J = 10.1\text{Hz}$, 1H), 7.77 (d, $J = 10.1\text{Hz}$, 1H), 7.33-7.26 (m, 2H), 7.15-7.08 (m, 2H), 4.73-4.65 (m, 1H), 3.68-3.50 (m, 5H), 3.44-3.36 (m, 1H), 3.29-3.22 (m, 1H), 2.17-1.87 (m, 3H), 1.78-1.65 (m, 1H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -57.23 (3F).

[0637] 实施例9化合物23、24和25的合成



[0639] 步骤1:在-68℃下向LDA的THF (20mL) 溶液 (2M的THF溶液, 1.57mL, 3.15mmol) 中滴加23-1 (550mg, 2.42mmol)。30分钟后,加入1,1,1-三氟-N-苯基-N-三氟甲磺酰甲磺酰胺 (864.44mg, 2.42mmol) 的THF (5mL) 溶液。在室温下搅拌反应混合物16小时。反应混合物用饱和NH₄Cl淬灭并用乙酸乙酯萃取。用Na₂SO₄干燥合并的有机层,过滤并浓缩滤液。残留物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/1) 纯化得到23-2。

[0640] 步骤2:向12-2 (1.0g, 4.22mmol), 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧戊硼烷 (1.39g, 5.48mmol) 的二氧六环 (20mL) 溶液中加入KOAc (0.8g, 8.44mmol) 和Pd (dppf) Cl₂ (0.3g, 0.42mmol)。将混合物在100℃ N₂气氛下搅拌16小时。混合物用水淬灭,并用乙酸乙酯萃取。用Na₂SO₄干燥合并的有机层,过滤并浓缩滤液。残留物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/1) 纯化得到23-3。

[0641] 步骤3:向23-2 (500mg, 1.39mmol), 23-3 (395.4mg, 1.39mmol) 的二氧六环 (20mL) 和水 (5mL) 的溶液中加入Pd (dppf) Cl₂ (113.6mg, 0.14mmol) 和Na₂CO₃ (295mg, 2.78mmol)。在90℃ N₂气氛下搅拌混合物16小时。浓缩混合物。残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/1) 纯化得到23-4。

[0642] 步骤4:向23-4 (310mg, 0.84mmol) 的甲醇 (10mL) 溶液中加入10%Pd/C (179.5mg)。混合物用H₂脱气数次。然后在25℃ H₂气氛 (1个大气压) 下搅拌混合物16小时。将混合物过滤并浓缩滤液以得到23-5,直接用于下一步无需进一步纯化。

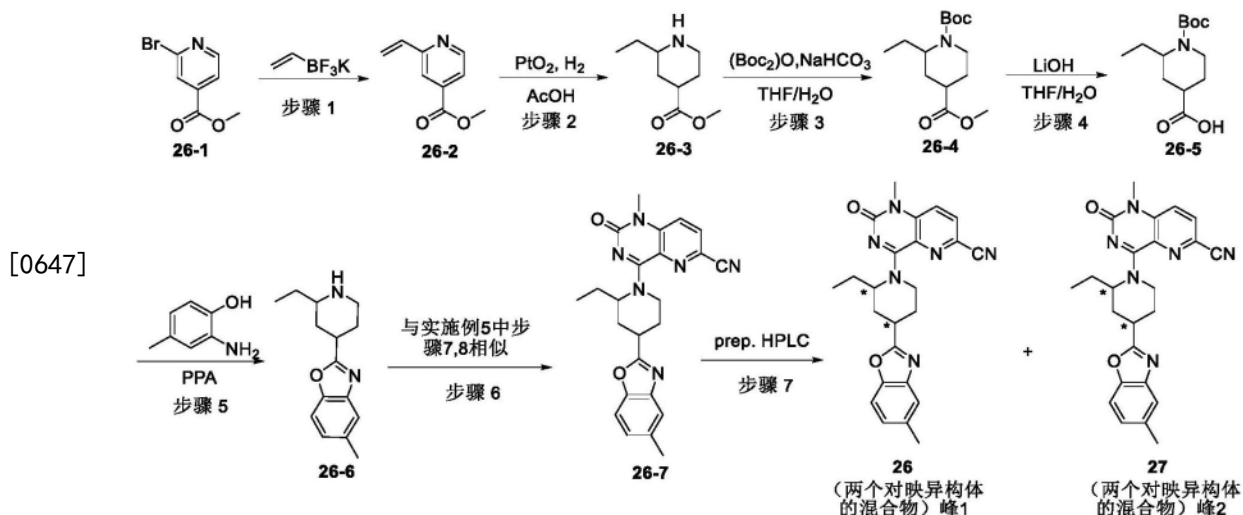
[0643] 步骤5:向23-5 (240mg, 粗品) 的二氯甲烷 (4mL) 溶液中加入TFA (1mL)。在25℃下搅拌混合物1小时。浓缩混合物得到23-6,直接用于下一步无需进一步纯化。

[0644] 步骤6:按照实施例5中化合物5的合成步骤由化合物23-6制备化合物23-7。

[0645] 步骤7:用制备型SFC (色谱柱:DAICELCHIRALCEL®AS, 甲醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇溶液) /超临界CO₂=40/60) 纯化23-7 (120mg, 0.26mmol) 得到23 (25.05mg)、24 (3.11mg) 和

25 (9.99mg)。23: SFC分析: 保留时间: 1.795分钟; 色谱柱: DAICELCHIRAL[®] LPAK[®] AS, CO₂中的甲醇 (0.1% DEA), 40%; 压力: 1800psi; 流速: 1.5mL/min; LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 454.4, ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄, ppm): δ8.13-8.06 (m, 1H), 8.06-7.98 (m, 1H), 7.76-7.69 (m, 1H), 7.69-7.63 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 2H), 6.12-5.00 (m, 2H), 3.72-3.35 (m, 4H), 3.00-2.48 (m, 1H), 2.35-1.69 (m, 9H), 1.16-0.94 (m, 3H)。24: SFC分析: 99.76% de; 保留时间: 2.300min; 色谱柱: DAICELCHIRAL[®] LPAK[®] AS, CO₂中的甲醇 (0.1% DEA), 40%; 压力: 1800psi; 流速: 1.5mL/min; LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 454.4, ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄, ppm): δ8.16-8.05 (m, 1H), 8.05-7.96 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 2H), 6.05-5.03 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.36 (s, 1H), 2.28-2.10 (m, 6H), 2.11-1.99 (m, 1H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 1H), 1.36-1.27 (m, 1H), 1.11-0.97 (m, 3H)。25: SFC分析: 100% de; 保留时间: 2.422min; 色谱柱: DAICELCHIRAL[®] LPAK[®] AS, CO₂中的甲醇 (0.1% DEA), 40%; 压力: 1800psi; 流速: 1.5mL/min; LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ = 454.4, ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄, ppm): δ8.19-8.06 (m, 1H), 8.05-7.96 (m, 1H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.61-3.55 (m, 3H), 3.55-3.44 (m, 1H), 3.00-2.81 (m, 1H), 2.65-2.51 (m, 1H), 2.36-2.22 (m, 1H), 2.22-2.16 (m, 3H), 2.14-1.98 (m, 1H), 2.01-1.85 (m, 2H), 1.78 (s, 1H), 1.13-0.97 (m, 3H)。

[0646] 实施例10化合物26和27的合成



[0648] 步骤1: 在N₂下向26-1 (10g, 46.29mmol) 和三氟(乙烯基)硼酸钾 (7.44g, 55.55mmol) 在THF (160mL) 和水 (40mL) 中的混合物中加入1,1'-二(二叔丁基膦)二茂铁二氯化钯 (3.0g, 4.63mmol) 和K₃PO₄ (24.6g, 115.73mmol)。然后在室温下搅拌混合物16小时。加水淬灭混合物。用乙酸乙酯萃取水层。合并有机层, 用盐水洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥并浓缩。残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=5/1)纯化得到26-2。

[0649] 步骤2: 向26-2甲酯 (7.8g, 47.8mmol) 在AcOH (100mL) 的混合物中加入PtO₂ (2.2g, 9.56mmol)。混合物用H₂脱气数次, 然后将混合物在80℃ H₂气氛 (1个大气压) 下搅拌16小时。将混合物过滤并浓缩滤液得到26-3, 直接用于下一步无需进一步纯化。

[0650] 步骤3: 向26-3 (8g, 46.72mmol) 在THF (80mL) 和水 (80mL) 的混合物中加入NaHCO₃ (39.2g, 467.18mmol) 和(Boc)₂O (21.47mL, 93.44mmol)。然后将混合物在室温下搅拌3小时。通过加入水淬灭混合物, 以及用乙酸乙酯萃取水层。合并有机层, 用盐水洗涤, 用无水Na₂SO₄

干燥,然后浓缩。残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=5/1)纯化得到26-4。

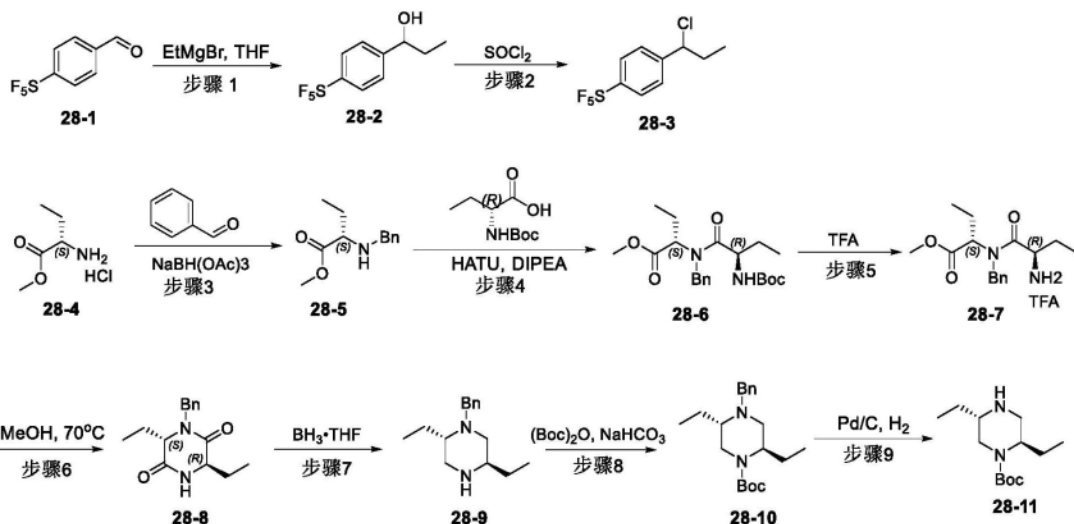
[0651] 步骤4:向26-4(9.6g,35.38mmol)在THF(60mL)和水(60mL)中的混合物中加入LiOH(7.4g,176.89mmol)。然后将混合物在室温下搅拌16小时。用1N的HCl调节混合物的pH值至4并且用乙酸乙酯萃取水层。合并有机物萃取物,用盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,浓缩以得到26-5,直接用于下一步无需进一步纯化。

[0652] 步骤5:将26-5(4.55g,粗品)和PPA(100mL)的混合物在180℃下搅拌2小时。冷却至90℃后,用水淬灭反应。用50%氢氧化钾水溶液调整滤液pH至约12,再用二氯甲烷萃取。用Na₂SO₄干燥有机层,过滤并浓缩得到26-6,直接用于下一步无需进一步纯化。

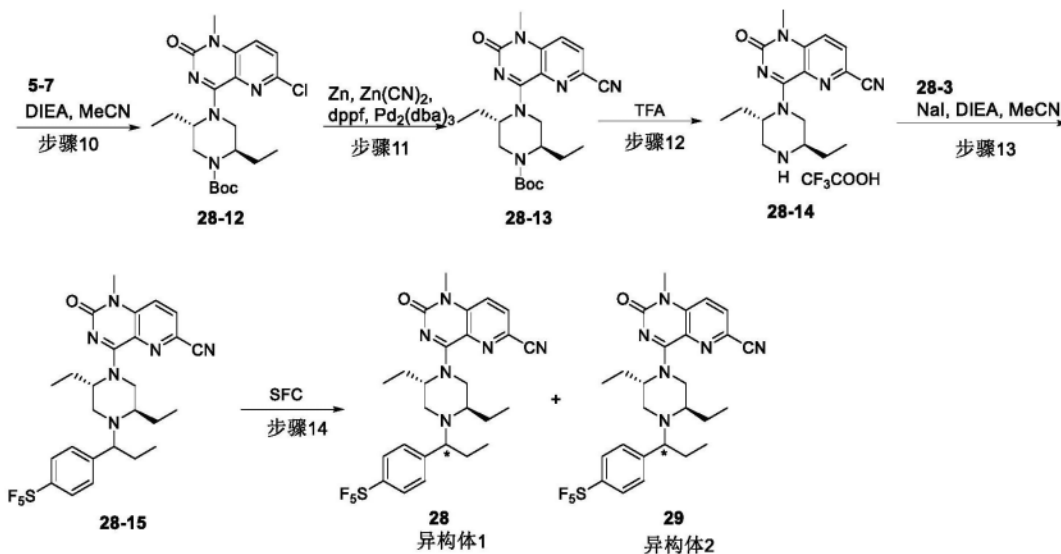
[0653] 步骤6:按照实施例5的化合物5的合成步骤由化合物26-6制备化合物26-7。

[0654] 步骤7:通过反相HPLC(乙腈/水,5-95%)分离26-7(150mg,0.35mmol),得到26(24.47mg)和27(54.71mg)。26:分析型HPLC:保留时间:1.85min;色谱柱:Waters ACQUITY BEH C18 2.1*50mm,1.7um;流动相A:水(0.05%TFA);流动相B:乙腈(0.05%TFA);流速:1.0mL/min;运行时间:5min;95至5%A3分钟,5%A2分钟。LCMS(ESI,m/z):[M+H]⁺=429.4;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆,ppm):δ8.27-8.23(m,1H),8.01(d,J=9.2Hz,1H),7.54(d,J=8.4Hz,1H),7.47(s,1H),7.18-7.15(m,1H),5.77-5.44(m,1H),5.34-4.80(m,1H),3.68-3.61(m,2H),3.45(s,3H),2.40(s,3H),2.29-2.16(m,2H),2.05-1.78(m,4H),1.00-0.89(m,3H)。27:分析型HPLC:保留时间:1.85min;色谱柱:Waters ACQUITY BEH C18 2.1*50mm,1.7um;流动相A:水(0.05%TFA);流动相B:乙腈(0.05%TFA);流速:1.0mL/min;运行时间:5min;95至5%A3分钟,5%A2分钟。LCMS(ESI,m/z):[M+H]⁺=429.4;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆,ppm):δ8.26(d,J=8.8Hz,1H),8.00(d,J=9.2Hz,1H),7.57(d,J=8.4Hz,1H),7.47(s,1H),7.18-7.15(m,1H),5.37-4.81(m,2H),3.49-3.46(m,2H),3.45(s,3H),2.42(s,3H),2.37-2.25(m,3H),2.24-2.15(m,1H),1.79-1.64(m,1H),1.53-1.45(m,1H),0.92-0.81(m,3H)。

[0655] 实施例11化合物28和29的合成



[0656]



[0657] 步骤1: 在 -30°C 的28-1 (4.5g, 19.38mmol) 的THF (30mL) 溶液中加入 $\text{C}_2\text{H}_5\text{MgBr}$ (29.07mL, 29.07mmol, 1M THF溶液)。将混合物在室温下搅拌2小时。用饱和氯化铵水溶液淬灭反应。分离有机相, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=4/1)纯化得到28-2。

[0658] 步骤2: 在 0°C 的28-2 (1g, 3.81mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液中加入DMF (0.029mL, 0.38mmol) 和 SOCl_2 (0.42mL, 5.72mmol)。在室温下搅拌反应18小时。浓缩反应混合物, 残留物通过硅胶柱层析(石油醚)纯化得到28-3。

[0659] 步骤3: 向搅拌的28-4 (100g, 651mmol) 的干燥 CH_2Cl_2 (1.5mmol) 溶液中加入苯甲醛 (67.5mL, 664mmol)、 K_2CO_3 (90.0g, 651mmol) 和 Na_2SO_4 (92.5g, 651mmol)。反应混合物在室温下搅拌16小时。反应混合物用冰水浴冷却并且在30分钟内分批加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (207.0g, 976mmol)。然后在室温下搅拌混合物16小时。对固体进行过滤, 并浓缩滤液。残留物用1N HCl洗涤, 并用乙酸乙酯萃取。用 NaHCO_3 将水层调节至 $\text{pH}=8.0$ 。然后用乙酸乙酯萃取混合物。用盐水洗涤合并的有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩以得到28-5, 用于下一步无需进一步纯化。

[0660] 步骤4: 向(2R)-2-[[叔丁氧基]羰基]氨基]丁酸 (124g, 粗品) 的DMF (1L) 溶液中加入

入DIPEA(137mL, 832mmol)和HATU(253g, 666mmol)。在0℃下搅拌反应10分钟,然后向混合物中加入28-5(115g, 555mmol)。所得混合物在室温下搅拌16小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水洗涤。用无水Na₂SO₄干燥有机层,过滤并蒸发得到28-6,直接用于下一步无需进一步纯化。

[0661] 步骤5:向28-6(300g,粗品)的二氯甲烷(1L)溶液中加入TFA(500mL, 764mmol),在室温下搅拌反应16小时。除去溶剂得到28-7,直接用于下一步无需进一步纯化。

[0662] 步骤6:将28-7(500g,粗品)溶于甲醇(1.5L)中,然后将反应混合物在70℃下加热16小时。除去溶剂,将残留物溶于二氯甲烷中,并用饱和NaHCO₃水溶液洗涤。用无水Na₂SO₄干燥合并的有机层,过滤并浓缩。残留物溶于丙-2-醇(500mL)中,并在70℃下加热1小时。将混合物过滤,溶液冷却至-10℃,过滤固体并干燥得到28-8。

[0663] 步骤7:在0℃向搅拌的28-8(20g, 76.82mmol)的干燥THF(500mL)溶液中慢慢加入BH₃·THF(1M, 768mL, 768mmol)。反应混合物在70℃下加热16小时。用甲醇和1.5N HCl淬灭反应。除去溶剂,将残留物溶解在二氯甲烷并用饱和NaHCO₃水溶液洗涤。有机层用无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩得到28-9,直接用于下一步无需进一步纯化。

[0664] 步骤8:向搅拌的28-9(23g,粗品)的THF(100mL)和水(100mL)的溶液中加入NaHCO₃(16.6g, 198mmol)和(Boc)₂O(34.1mL, 148.5mmol)。将反应混合物在室温下搅拌4小时。将混合物用乙酸乙酯稀释,并用水和盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥并浓缩。残留物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=20/1至10/1)纯化得到28-10。

[0665] 步骤9:向搅拌的28-10(20g, 60.15mmol)的乙醇(200mL)溶液中加入Pd/C(10%, 10g)。将反应混合物在室温下H₂气氛中搅拌18小时。过滤反应混合物,除去溶剂。残留物通过硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=1/0至10/1)纯化得到28-11。

[0666] 步骤10:室温下向5-7(1.63g,粗品)和DIPEA(7mL, 42.5mmol)的乙腈(40mL)溶液中加入28-11(1.37g, 5.66mmol),将混合物在80℃下搅拌1小时。然后浓缩混合物,残留物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/4)纯化得到28-12。

[0667] 步骤11:室温下向28-12(800mg, 1.84mmol)的NMP(8mL)溶液中加入dppf(207.2mg, 0.37mmol)、锌(120.0mg, 1.84mmol)、Zn(CN)₂(431.0mg, 3.67mmol)和Pd₂(dba)₃(168.0mg, 0.18mmol)。然后混合物在90℃下加热12小时。将混合物用水淬灭,并用乙酸乙酯萃取。用Na₂SO₄干燥合并的有机层,过滤并浓缩滤液。残留物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/4)纯化得到28-13。

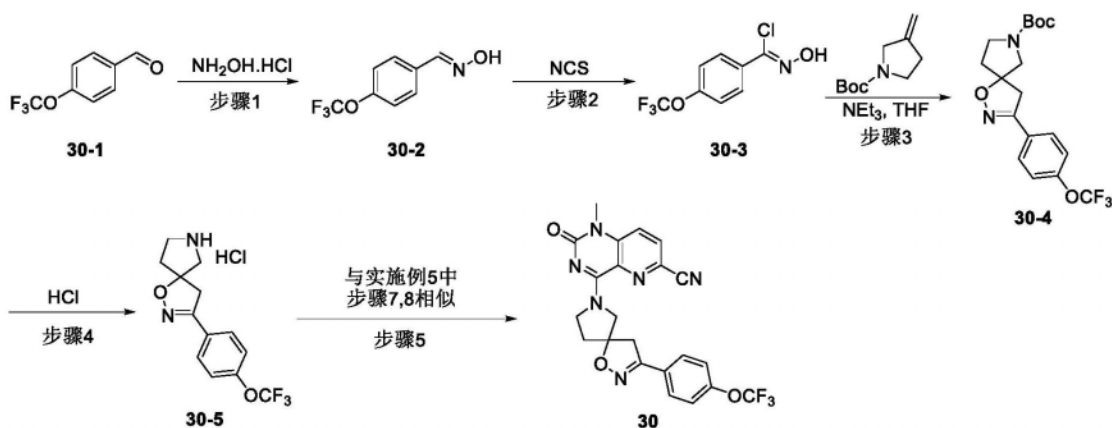
[0668] 步骤12:在室温下向28-13(570mg, 1.34mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液中加入TFA(2mL, 1.34mmol)。然后在室温下搅拌混合物1小时。浓缩混合物得28-14,直接用于下一步无需进一步纯化。

[0669] 步骤13:将28-14(220mg, 0.67mmol), 28-3(283.8mg, 1.01mmol), DIPEA(1.11mL, 6.74mmol)和NaI(151.5mg, 1.01mmol)在乙腈(10mL)中的混合物在90℃下搅拌24小时。除去溶剂,残留物用反向HPLC(乙腈水溶液中含0.05%TFA:10%至70%)纯化得到28-15。

[0670] 步骤14:用SFC(170mg)(色谱柱:DAICELCHIRAL[®] LPAK[®] IG, 甲醇(+0.1%7.0mol/1氨甲醇溶液)/超临界CO₂=40/60)纯化28-15,分别得到28(28mg)和29(18mg)。28:SFC分析:96.44%de;保留时间:4.29min;色谱柱:DAICELCHIRAL[®] LPAK[®] IB, CO₂中的甲醇(0.1%DEA), 5%至40%;压力:1800psi;流速:1.5mL/min。LCMS(ESI, m/z):[M+H]⁺=571.5。¹H NMR

(400MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.23 (d, $J=8.32$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=8.86$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=8.52$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J=6.04$ Hz, 2H), 5.85-5.47 (m, 1H), 4.97-4.85 (m, 1H), 3.71-3.62 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.09 (d, $J=12.24$ Hz, 1H), 2.93-2.76 (m, 2H), 2.44-2.24 (m, 1H), 2.22-2.06 (m, 1H), 2.05-1.80 (m, 3H), 1.62-1.54 (m, 1H), 1.53-1.39 (m, 1H), 0.97-0.91 (m, 3H), 0.70-0.52 (m, 6H); ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 87.99 (1F), 64.42 (4F) 29: SFC分析: 97.86% de; 保留时间: 4.44min; 色谱柱: DAICELCHIRALPAK® IB, CO_2 中的甲醇 (0.1% DEA), 5%至40%; 压力: 1800psi; 流速: 1.5mL/min. LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 571.5$. ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.27-8.19 (m, 1H), 8.01-7.95 (m, 1H), 7.87 (d, $J=7.88$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J=8.28$ Hz, 2H), 6.05-5.28 (m, 1H), 5.09-4.75 (m, 1H), 3.64-3.50 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.18-3.07 (m, 1H), 2.21-2.12 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.83-1.39 (m, 6H), 1.00-0.91 (m, 3H), 0.65-0.54 (m, 6H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 88.00 (1F), 64.37 (4F).

[0671] 实施例12化合物30的合成



[0673] 步骤1: 在25℃下向30-1 (5g, 26.3mmol) 和NaOH (1.6g, 39.5mmol) 的EtOH (30mL) 和水 (15mL) 的溶液中加入盐酸羟胺 (2.2g, 31.6mmol)。将混合物在25℃下搅拌16小时。将冰加入到反应混合物中, 过滤固体, 滤饼用水洗涤并干燥得到30-2。

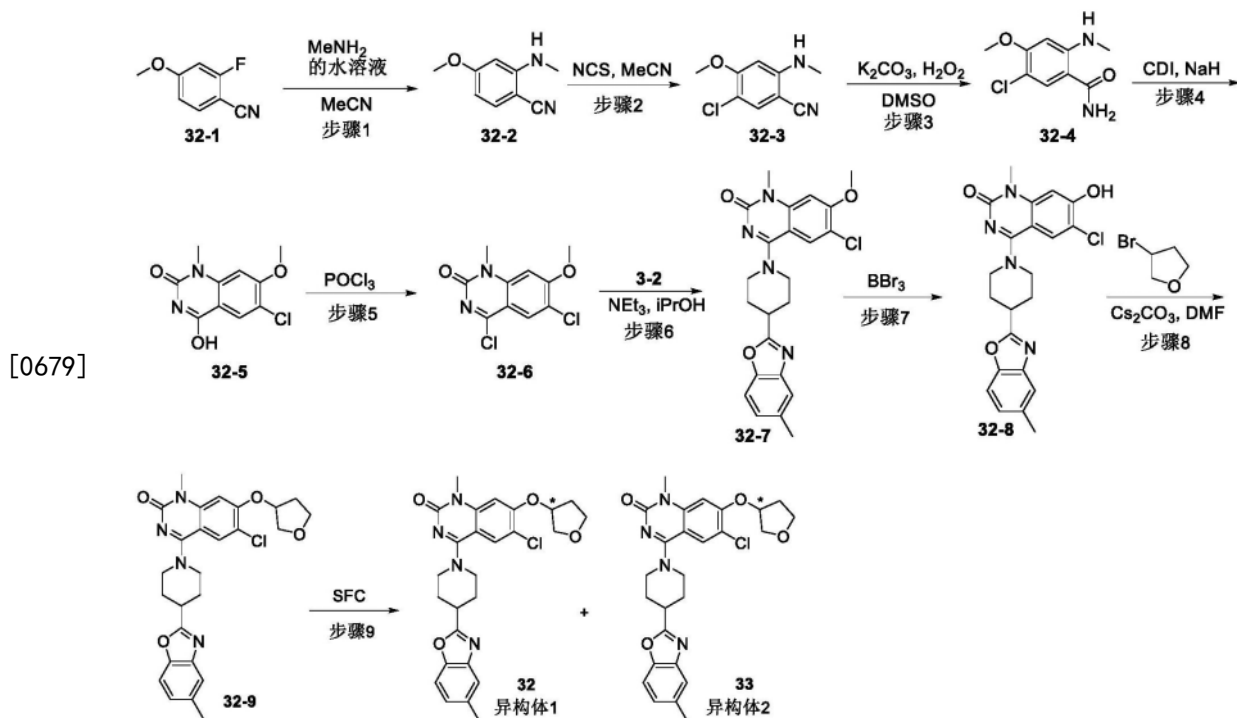
[0674] 步骤2: 将30-2 (1.6g, 7.8mmol) 和NCS (1.1g, 8.6mmol) 的DMF (15mL) 溶液在25℃下搅拌16小时。将混合物浓缩, 用乙酸乙酯稀释残留物, 用水洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机层, 过滤并浓缩得到30-3。

[0675] 步骤3: 在25℃下向30-3 (800mg, 3.3mmol) 和3-乙烯基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (795.5mg, 4.3mmol) 的THF (20mL) 溶液中加入三乙胺 (0.93mL, 6.7mmol)。在25℃下搅拌混合物4小时。将混合物浓缩, 残留物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/0至4/1) 纯化获得30-4。

[0676] 步骤4: 在25℃下向30-4 (300mg, 0.78mmol) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液中加入HCl (4M 乙酸乙酯溶液, 2.0mL)。在25℃下搅拌混合物2小时。将混合物浓缩得到30-5。

[0677] 步骤5: 按照实施例5中化合物5的合成步骤由化合物30-5制备化合物30。LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 471.2$; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.33-8.20 (m, 1H), 8.06-7.94 (m, 1H), 7.88-7.76 (m, 2H), 7.55-7.43 (m, 2H), 4.69-4.49 (m, 1H), 4.44-4.19 (m, 1H), 4.12-3.93 (m, 1H), 3.90-3.68 (m, 2H), 3.64-3.52 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.45-2.15 (m, 2H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -56.74 (3F).

[0678] 实施例13化合物32和33的合成



[0680] 步骤1: 向32-1 (15g, 99.25mmol) 的乙腈 (100mL) 溶液中加入CH₃NH₂ (200mL, 3.56mmol, 40%的水溶液)。然后将反应混合物在80℃下搅拌16小时。用水淬灭反应混合物。用乙酸乙酯萃取混合物。用水洗涤合并的有机层。用Na₂SO₄干燥有机层, 过滤并浓缩滤液得到32-2。

[0681] 步骤2: 向32-2 (8.2g, 50.56mmol) 的乙腈 (150mL) 溶液中加入NCS (7.4g, 55.61mmol), 然后将反应混合物在60℃搅拌70分钟。混合物通过加水淬灭。水性层用乙酸乙酯萃取。合并有机层, 用盐水洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。残留物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/0至5/1) 纯化得到32-3。

[0682] 步骤3: 向32-3 (5.0g, 25.43mmol) 的DMSO (60mL) 溶液中加入K₂CO₃ (5.3g, 38.14mmol) 和H₂O₂ (17.3g, 30%, 152.6mmol)。然后将反应混合物在25℃下搅拌16小时。用水淬灭反应混合物。用乙酸乙酯萃取混合物。用水洗涤合并的有机层。用Na₂SO₄干燥有机层, 过滤后, 浓缩滤液得到32-4。

[0683] 步骤4: 向搅拌的0℃的32-4 (5g, 23.29mmol) 的DMF (70mL) 溶液中分批加入NaH (1.9g, 46.59mmol)。在0℃下搅拌0.5小时后, 将CDI (5.7g, 34.94mmol) 加入到混合物中, 然后在60℃下搅拌混合物16小时。用水淬灭反应混合物。混合物用乙酸乙酯萃取。用水洗涤合并的有机层。用Na₂SO₄干燥有机层, 过滤并浓缩滤液得到32-5。

[0684] 步骤5: 向32-5 (1g, 4.16mmol) 的甲苯 (10mL) 溶液中加入DIPEA (1.2g, 9.14mmol) 和POCl₃ (3.2g, 20.78mmol)。在90℃下搅拌混合物3小时。将反应混合物浓缩得到32-6。

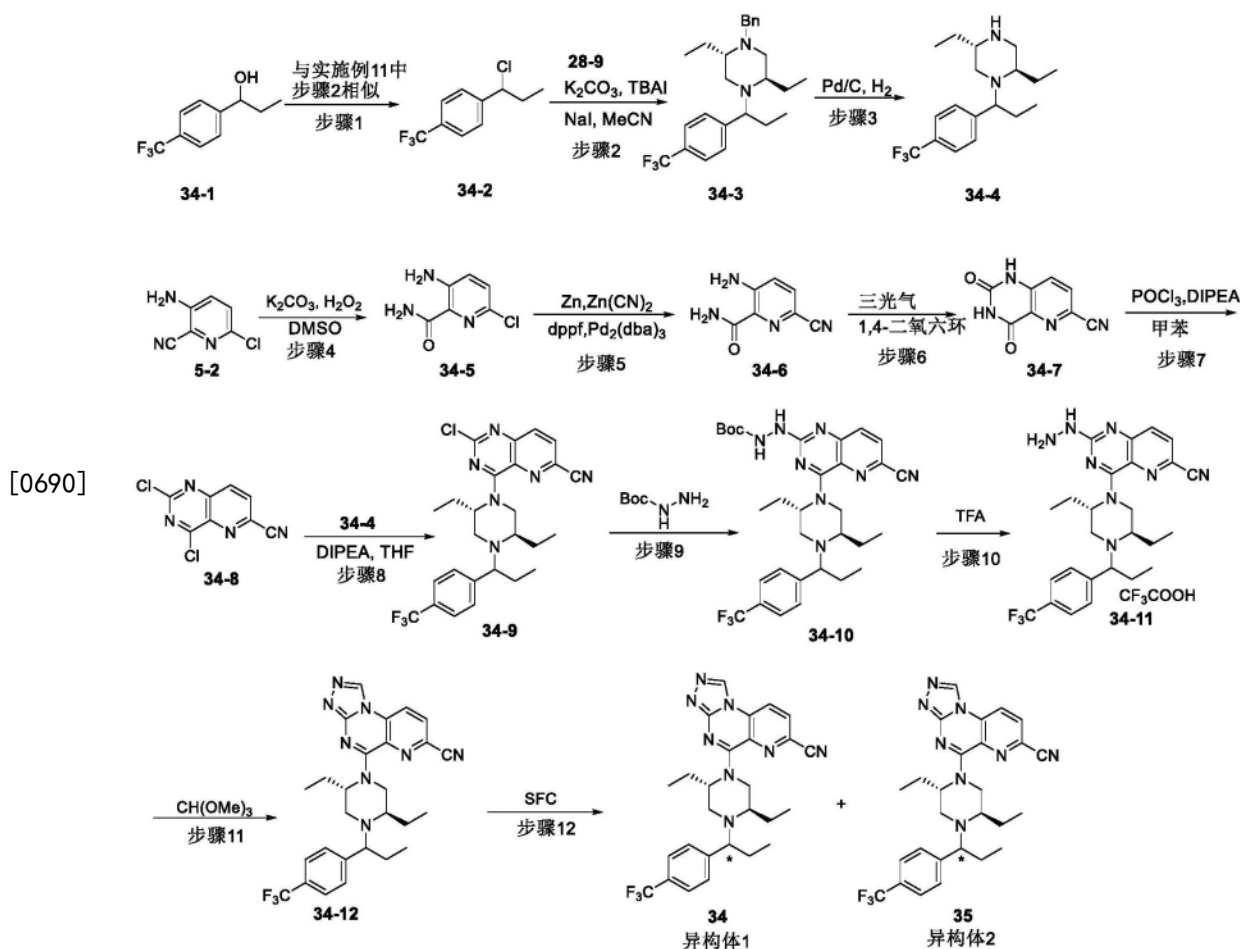
[0685] 步骤6: 将32-6 (1.0g, 3.86mmol), 3-2 (1.00g, 4.63mmol) 和DIPEA (7.5g, 57.9mmol) 在丙-2-醇 (15mL) 中的混合物在90℃下搅拌5小时。将混合物冷却至室温。通过过滤收集沉淀得到32-7。

[0686] 步骤7: 在-78℃ N₂下向32-7 (1.0g, 2.28mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液中滴加BBr₃ (5.7g, 22.8mmol)。添加完成后, 室温下搅拌混合物16小时。将冰水加入到反应混合物中, 然后过滤收集沉淀, 用水洗涤并干燥得到32-8。

[0687] 步骤8:向32-8 (300mg, 0.71mmol) 在DMF (10mL) 中的混合物中加入 Cs_2CO_3 (690mg, 2.12mmol) 和3-溴氧戊环 (213.2mg, 1.41mmol)。然后在85°C下搅拌混合物1小时。在真空下除去溶剂。残留物经反相HPLC (乙腈/水:5%~42%) 纯化, 得到32-9。

[0688] 步骤9:用SFC (色谱柱:DAICELCHIR^ALPAK[®]IC, 乙醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇溶液) 纯化32-9 (100mg) 分别得到32 (14.80mg) 和33 (15.23mg)。32:SFC分析:100% ee; 保留时间:9.164min; 色谱柱:DAICELCHIR^ALPAK[®]IC, CO_2 中的乙醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇溶液), 40% 至60%; 压力:100bar; 流速:1.0mL/min; LCMS (ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 495.4$; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 7.79 (s, 1H), 7.56 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.20-7.16 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.44-5.42 (m, 1H), 4.22-4.15 (m, 2H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.95-3.78 (m, 3H), 3.51-3.49 (m, 3H), 3.49-3.38 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.39-2.30 (m, 2H), 2.22-2.18 (m, 2H), 2.09-1.94 (m, 3H)。33:SFC分析:98.89% ee; 保留时间:10.858min; 色谱柱:DAICELCHIR^ALPAK[®]IC, CO_2 中的乙醇 (+0.1% 7.0mol/L 氨甲醇溶液), 40% 至60%; 压力:100bar; 流速:1.0mL/min; LCMS (ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 495.4$; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 7.79 (s, 1H), 7.56 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.20-7.16 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.44-5.41 (m, 1H), 4.23-4.15 (m, 2H), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.91-3.86 (m, 2H), 3.83-3.78 (m, 1H), 3.51-3.49 (m, 3H), 3.41-3.95 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.39-2.30 (m, 2H), 2.22-2.18 (m, 2H), 2.07-1.96 (m, 3H)。

[0689] 实施例14化合物34和35的合成



[0691] 步骤1:按照实施例11中的化合物28-3的合成步骤由化合物34-1制备化合物34-2。

[0692] 步骤2:将34-2(3.2g,14.3mmol)、28-9(4.0g,17.2mmol)、 K_2CO_3 (5.9g,43.0mmol)、NaI(0.2g,1.4mmol)和TBAI(0.5g,1.4mmol)在乙腈(80mL)中的混合物在90℃搅拌66小时。过滤反应混合物并浓缩。残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=3/1)纯化得到34-3。

[0693] 步骤3:在25℃下向搅拌的34-3(450mg,1.1mmol)的异丙醇(10mL)溶液中加入Pd/C(10%,45mg)。混合物用 H_2 脱气数次,然后将混合物在25℃ H_2 下搅拌21小时。过滤反应混合物,浓缩滤液得到34-4。

[0694] 步骤4:在0℃下向5-2(1.0g,6.54mmol)和 K_2CO_3 (2.7g,19.54mmol)在DMSO(10mL)中的混合物中缓慢加入 H_2O_2 (2.2g,19.54mmol)。然后将混合物在室温下搅拌2小时。反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用水和盐水洗涤,干燥并减压下浓缩。残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=10/1至2/1)纯化得到34-5。

[0695] 步骤5:在 N_2 下向34-5(5.0g,29.2mmol)的NMP(100mL)溶液中加入Zn(0.4g,5.84mmol)、 $Zn(CN)_2$ (6.9g,58.4mmol)、dppf(1.0g,1.75mmol)和 $Pd_2(dba)_3$ (2.7g,2.92mmol)。在120℃搅拌反应混合物2小时。将反应混合物用水稀释,并用乙酸乙酯萃取。用水和盐水洗涤合并的有机层,干燥并减压浓缩。残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=10/1到0/1)纯化得到34-6。

[0696] 步骤6:在 N_2 下向34-6(0.5g,3.08mmol)的二氧六环(20mL)溶液中加入三光气(457.5mg,1.54mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌3小时。将所得混合物冷却至室温,过滤并干燥得到34-7。

[0697] 步骤7:向34-7(255mg,1.36mmol)的甲苯(10mL)溶液中加入 $POCl_3$ (1.26mL,13.6mmol)和DIPEA(0.67mL,4.06mmol)。在100℃下搅拌反应混合物16小时。将反应混合物浓缩得到34-8,直接用于下一步无需进一步纯化。

[0698] 步骤8:向34-8(300mg,粗品)的THF(10mL)溶液中加入DIPEA(2.2mL,13.3mmol)和34-4(437.8mg,1.33mmol)。在50℃下搅拌反应混合物4小时。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取。用水和盐水洗涤合并的有机层,干燥并在减压下浓缩。残留物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=10/1至0/1)纯化得到34-9。

[0699] 步骤9:向34-9(240mg,0.46mmol)的二氧六环(15mL)溶液中加入(叔丁氧基)甲酰肼(184mg,1.39mmol)、 Cs_2CO_3 (453.8mg,1.39mmol)、tBubrettphos(22.5mg,0.046mmol)和 $Pd_2(dba)_3$ (42.5mg,0.046mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌2小时。反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。用水和盐水洗涤合并的有机层,干燥并在减压下浓缩。残留物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=10/1至0/1)纯化得到34-10。

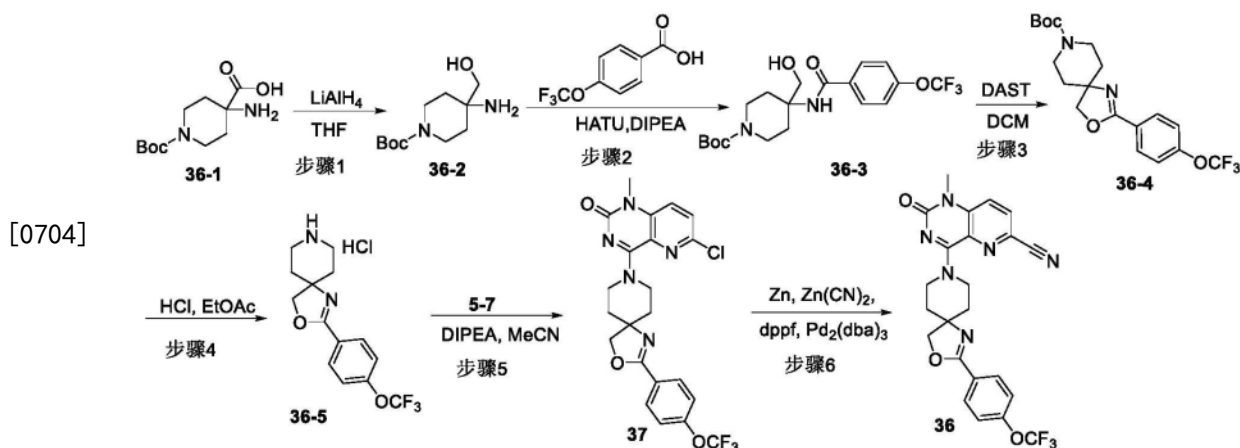
[0700] 步骤10:向34-10(240mg,0.39mmol)的二氯甲烷(6mL)溶液中加入TFA(3mL)。在25℃下搅拌反应混合物1小时。将混合物浓缩得到34-11,直接用于下一步无需进一步纯化。

[0701] 步骤11:将34-11(180mg粗品)和 $CH(OCH_3)_3$ (5mL)的混合物在80℃下搅拌1小时。将混合物浓缩。残留物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=2/1至0/1)纯化得到34-12。

[0702] 步骤12:将34-12(90mg)用SFC(色谱柱:DAICELCHIRALCEL[®]AD,EtOH(+0.1% 7.0mol/L氨乙醇溶液)/超临界 CO_2 =40/60)纯化分别得到34(31.64mg)和35(8.09mg)。34: SFC分析:100%de;保留时间:4.35min;色谱柱:DAICELCHIRALPAK[®]AD, CO_2 中的乙醇(0.1% DEA),5%至40%;压力:1800psi;流速:1.5mL/min.LCMS(ESI,m/z): $[M+H]^+=523.5$ 。¹H NMR(400MHz,甲醇- d_4 ,ppm): δ 9.32(s,1H),8.77-8.75(m,1H),8.31-8.29(m,1H),7.69-7.67(m,

2H), 7.67-7.55 (m, 2H), 5.96-5.53 (m, 1H), 3.68-3.65 (m, 1H), 3.48-3.39 (m, 2H), 3.12-3.05 (m, 1H), 2.96-2.92 (m, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.23 (s, 1H), 2.06-2.00 (m, 2H), 1.73-1.65 (m, 1H), 1.58-1.53 (m, 2H), 1.09-1.06 (m, 3H), 0.78-0.69 (m, 6H). ^{19}F NMR (376MHz, 甲醇- d_4 , ppm): δ -63.83 (3F). 35: SFC分析: 97.18% de; 保留时间: 4.94min; 色谱柱: DAICELCHIRAL[®] LPAK[®] AD, CO_2 中的乙醇 (0.1% DEA), 5%至40%; 压力: 1800psi; 流速: 1.5mL/min. LCMS (ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 523.5$. ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4 , ppm): δ 9.32 (s, 1H), 8.77-8.75 (m, 1H), 8.30-8.28 (m, 1H), 7.65-7.63 (m, 2H), 7.60-7.58 (m, 2H), 5.32 (s, 1H), 3.66-3.47 (m, 3H), 2.70-2.66 (m, 1H), 2.37-2.33 (m, 1H), 2.20-2.16 (m, 1H), 2.07-1.90 (m, 3H), 1.70-1.56 (m, 3H), 1.13-1.03 (m, 3H), 0.71-0.65 (m, 6H). ^{19}F NMR (376MHz, 甲醇- d_4 , ppm): δ -63.82 (3F).

[0703] 实施例15化合物36和37的合成



[0705] 步骤1: 将 LiAlH_4 (0.30g, 8.2mmol) 在THF (20mL) 中的混合物在 0°C N_2 下搅拌0.5小时。然后加入36-1 (1g, 4.1mmol) 并将混合物在 25°C 下搅拌16小时。混合物用THF稀释, 用饱和 Na_2SO_4 (1.5mL) 淬灭并过滤。浓缩滤液得到36-2, 直接用于下一步无需进一步纯化。

[0706] 步骤2: 将36-2 (700mg, 粗品), 4-(三氟甲氧基)苯甲酸 (626.5mg, 3.04mmol)、HATU (1733.5mg, 4.56mmol) 和DIPEA (0.75mL, 4.56mmol) 的DMF (12mL) 溶液在 25°C 下搅拌3小时。混合物用水稀释, 用乙酸乙酯萃取。有机相用水洗涤并浓缩。残留物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/0至2/1) 纯化得到36-3。

[0707] 步骤3: 在 0°C 下向36-3 (580mg, 1.39mmol) 的二氯甲烷 (8mL) 溶液中加入DAST (0.28mL, 2.08mmol)。然后在 20°C 下搅拌混合物1小时。将混合物用 NaHCO_3 水溶液淬灭, 用二氯甲烷萃取。有机相浓缩, 残留物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/0至3/1) 纯化得到36-4。

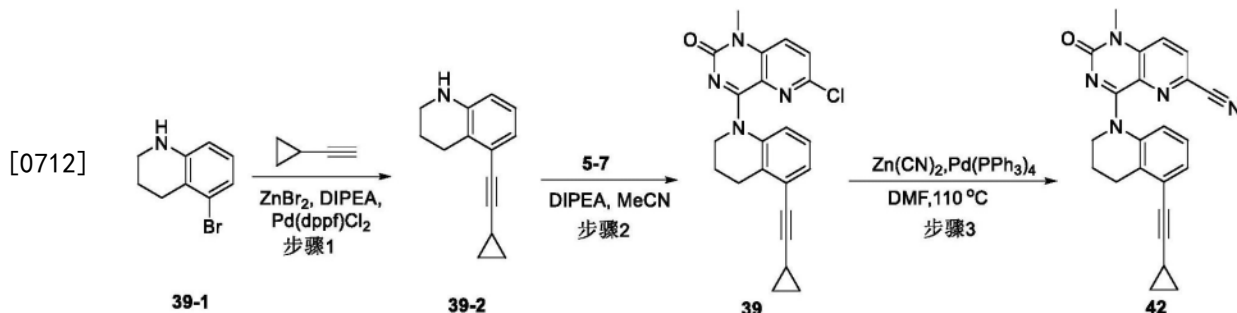
[0708] 步骤4: 在 20°C 下向36-4 (588mg, 1.47mmol) 的二氯甲烷 (6mL) 溶液中加入HCl的乙酸乙酯溶液 (4M, 2.5mL)。将混合物在 20°C 下搅拌1.5小时。混合物在减压下浓缩, 以得到36-5。

[0709] 步骤5: 将5-7 (250mg, 0.87mmol), 36-5 (208.9mg, 0.67mmol) 和DIPEA (1.50mL, 9.1mmol) 的乙腈 (10mL) 溶液在 85°C N_2 下搅拌3小时。将混合物浓缩。残留物溶于乙酸乙酯, 用水洗涤。浓缩有机相。残留物经反相HPLC (乙腈/水: 5%-80%) 纯化得到37。LCMS (ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 494.2$. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 8.28-8.23 (m, 1H), 8.09-7.92 (m, 3H), 7.55-7.42 (m, 2H), 4.75-3.90 (m, 6H), 3.46 (s, 3H), 1.98-1.78 (m, 4H). ^{19}F NMR (376MHz,

DMSO- d_6 , ppm): δ -56.68 (3F) .

[0710] 步骤6: 将37 (100mg, 0.20mmol), dppf (22.5mg, 0.040mmol), Zn (13.2mg, 0.20mmol)、 $Zn(CN)_2$ (47.6mg, 0.41mmol) 和 $Pd_2(dba)_3$ (18.5mg, 0.02mmol) 的NMP (8mL) 溶液在 $90^\circ C$ N_2 下搅拌16小时。将混合物用水稀释, 并用乙酸乙酯萃取。有机相用水洗涤并浓缩。残留物采用反相HPLC (乙腈/水: 5% - 80%) 纯化得到36。LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 485.2$ 。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.13-7.89 (m, 3H), 7.85-7.78 (m, 1H), 7.54-7.43 (m, 2H), 4.80-3.90 (m, 6H), 3.45 (s, 3H), 1.94-1.75 (m, 4H)。 ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -56.68 (3F) .

[0711] 实施例16化合物39和42的合成

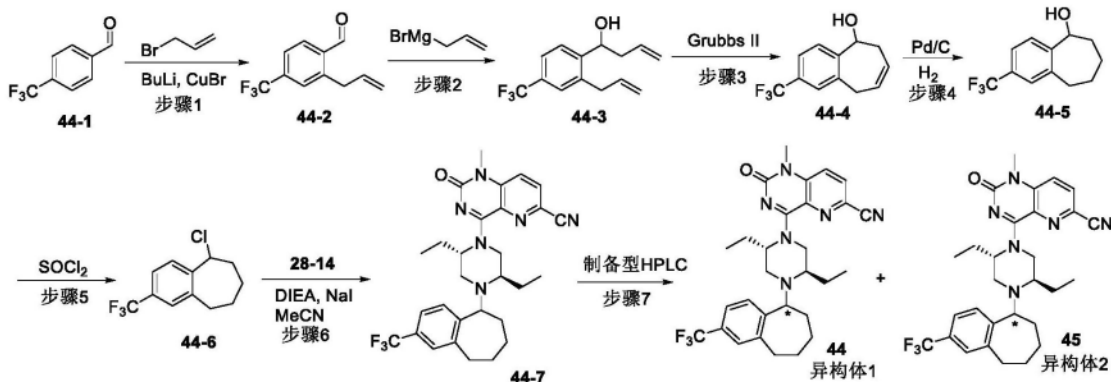


[0713] 步骤1: 在 N_2 下向搅拌的39-1 (1g, 4.71mmol) 的NMP (10mL) 溶液中加入 $ZnBr_2$ (10.6g, 47.15mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.3g, 0.47mmol)、DIPEA (15.59mL, 94.3mmol) 和乙炔基环丙烷 (3.12g, 47.15mmol)。将反应混合物在 $120^\circ C$ 下搅拌2小时。将反应混合物用水淬灭并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机层, 过滤并浓缩。残留物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 至 20/1) 纯化得到39-2。

[0714] 步骤2: 向5-7 (583mg, 2.53mmol) 的乙腈 (5mL) 溶液中加入39-2 (500mg, 2.53mmol) 和DIPEA (983mg, 7.6mmol)。在室温在 N_2 下搅拌反应3小时。将反应混合物浓缩, 残留物用反相HPLC (乙腈/水, 5% ~ 50%) 纯化得到39。LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 391.2$; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 7.98 (d, $J = 8.0Hz$, 1H), 7.75 (d, $J = 8.0Hz$, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 6.97-6.90 (m, 2H), 4.06-4.02 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.84-2.80 (m, 2H), 1.99-1.93 (m, 2H), 1.63-1.56 (m, 1H), 0.96-0.94 (m, 2H), 0.93-0.91 (m, 2H) .

[0715] 步骤3: 向39 (140mg, 0.36mmol) 的DMF (1.5mL) 溶液中加入 $Zn(CN)_2$ (420mg, 3.58mmol) 和 $Pd(PPh_3)_4$ (206.8mg, 0.18mmol)。然后在 $110^\circ C$ N_2 下搅拌反应混合物1小时。将反应混合物浓缩, 残留物通过反相HPLC (乙腈/水: 5% ~ 50%) 纯化得到42。LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 382.2$; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.19 (d, $J = 8.0Hz$, 1H), 8.05 (d, $J = 8.0Hz$, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 6.96-6.94 (m, 2H), 4.08-4.03 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.85-2.82 (m, 2H), 2.01-1.95 (m, 2H), 1.62-1.58 (m, 1H), 0.95-0.93 (m, 2H), 0.92-0.91 (m, 2H) .

[0716] 实施例17化合物44和45的合成



[0717]

[0718] 步骤1:在-40℃ N₂下向N1,N1,N2,N2-四甲基乙烷-1,2-二胺(5.8g,56.28mmol)的THF(80mL)溶液中滴加n-BuLi(40mL、64mmol、1.6mol/LTHF溶液)。在-40℃下搅拌反应40分钟。然后在5分钟内将44-1(7g,40.2mmol)加入混合物中。将混合物在-40℃下搅拌30分钟。在5分钟内滴加第二批n-BuLi(25.328mL、40.525mmol、1.6mol/L THF溶液),然后将反应混合物在-40℃下搅拌2小时。除去冷浴,CuBr(7.5g,52.26将mmol)加入到混合物中,并将反应混合物在25℃下再搅拌1小时。将反应冷却至-30℃,并在5分钟内滴加3-溴丙-1-烯(9.73g,80.4mmol)的THF(10mL)溶液,然后反应混合物在-40℃下搅拌2小时。反应通过加入甲醇淬灭。混合物的pH值用HCl(6M)调节至6。过滤反应混合物并用乙酸乙酯洗涤滤饼。混合物用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤合并的有机层。浓缩合并的有机层。残留物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至3/1)纯化得到44-2。

[0719] 步骤2:向44-2(5g,23.34mmol)的THF(50mL)溶液中加入烯丙基溴化镁(25.68mL,25.68mmol),并且在-40℃下搅拌反应1小时。用饱和NH₄Cl水溶液淬灭反应。反应混合物用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤合并的有机层并浓缩。残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至2/1)纯化得到44-3。

[0720] 步骤3:向44-3(2.0g,7.8mmol)的二氯甲烷(160mL)溶液中加入Grubbs二代催化剂(331mg,0.39mmol)。在20℃ N₂下搅拌反应18小时。反应混合物用水稀释。分离有机层,用盐水洗涤并浓缩。残留物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至2/1)纯化得到44-4。

[0721] 步骤4:向44-4(1.36g,5.96mmol)的EtOH(25mL)溶液中加入10% Pd/C(0.1g)。悬浮液在真空下脱气,并用H₂吹扫3次,然后将混合物在25℃ H₂下搅拌1小时。过滤悬浮液,滤饼用EtOH(20mL)洗涤。浓缩合并的滤液得到44-5。

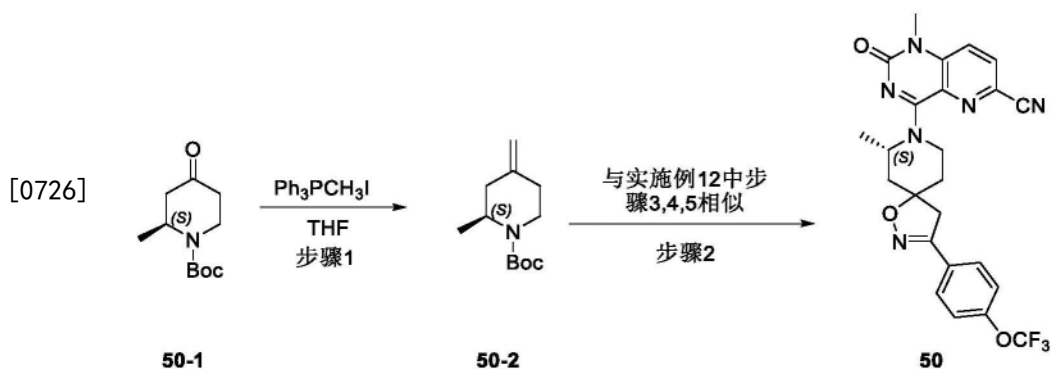
[0722] 步骤5:向44-5(1g,4.34mmol)的二氯甲烷(25mL)溶液中加入SOCl₂(0.47mL,6.51mmol),并在0℃下搅拌反应1.5小时。用水淬灭反应。用二氯甲烷萃取水层。用盐水洗涤合并的有机层。用Na₂SO₄干燥有机层,过滤并浓缩。残留物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至10/1)纯化得到44-6。

[0723] 步骤6:向28-14(250mg,0.77mmol)的乙腈(10mL)溶液中加入DIPEA(0.25mL,1.53mmol),NaI(344mg,2.3mmol)和44-6(380mg,1.53mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌24小时。然后向反应混合物中加入另一批44-6(190mg,0.76mmol),在80℃下再搅拌反应24小时。将反应混合物真空浓缩。残留物通过硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=1/0至10/1)纯化得到44-7。

[0724] 步骤7:采用反相HPLC(乙腈/0.1%TFA水溶液:75%)纯化44-7(150mg,0.28mmol)

得到44 (10.43mg) 和45 (4.01mg)。44:分析型HPLC:保留时间:1.85min;色谱柱:Waters ACQUITY BEH C18 2.1*50mm,1.7um;流动相A:水(0.05%TFA);流动相B:乙腈(0.05%TFA);流速:1.0mL/min;运行时间:5min;95至5%A3分钟,5%A2分钟。LCMS (ESI,m/z): $[M+H]^+=539.4$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.89-7.77 (m, 1H), 7.63-7.54 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 1H), 6.16-5.54 (m, 1H), 5.34-5.09 (m, 1H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.64-3.34 (m, 5H), 3.12-2.97 (m, 1H), 2.74-2.63 (m, 1H), 2.63-2.52 (m, 1H), 2.18-2.11 (m, 1H), 2.06-1.90 (m, 4H), 1.87-1.75 (m, 2H), 1.73-1.63 (m, 1H), 1.49-1.36 (m, 2H), 1.31-1.25 (m, 1H), 1.09-0.90 (m, 3H), 0.74-0.60 (m, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, $CDCl_3$, ppm): δ -62.33 (3F). 45:分析型HPLC:保留时间:1.85min;色谱柱:Waters ACQUITY BEH C18 2.1*50mm,1.7um;流动相A:水(0.05%TFA);流动相B:乙腈(0.05%TFA);流速:1.0mL/min;运行时间:5min;95至5%A3分钟,5%A2分钟。LCMS (ESI,m/z): $[M+H]^+=539.4$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.89-7.77 (m, 1H), 7.64-7.54 (m, 1H), 7.46-7.29 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 1H), 6.03-4.80 (m, 2H), 3.77-3.07 (m, 6H), 2.95-2.80 (m, 1H), 2.78-2.53 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 4H), 2.08-1.90 (m, 2H), 1.74-1.67 (m, 2H), 1.41-1.29 (m, 3H), 1.05-0.96 (m, 3H), 0.69-0.37 (m, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, $CDCl_3$, ppm): δ -62.34 (3F).

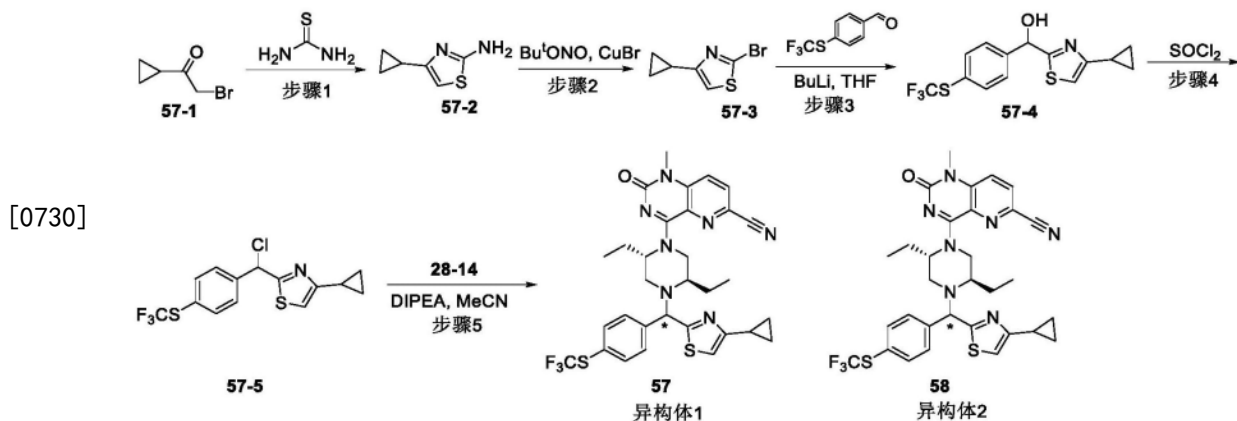
[0725] 实施例18化合物50的合成



[0727] 步骤1:在20℃下向甲基三苯基磷溴化物(4.4g,12.19mmol)的THF(25mL)溶液中加入叔丁醇钾(12.19mL,12.19mmol)。在55℃ N_2 下搅拌混合物2小时。然后加入50-1(1.3g,6.09mmol),并将混合物在55℃下搅拌16小时。将混合物浓缩。残留物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至10/1)纯化得到50-2。

[0728] 步骤2:按照实施例12中化合物30的合成步骤由50-2制备化合物50。LCMS (ESI,m/z): $[M+H]^+=499.2$; 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$, ppm): δ 8.30-8.23 (m, 1H), 8.06-7.98 (m, 1H), 7.88-7.72 (m, 2H), 7.53-7.42 (m, 2H), 5.60-5.35 (m, 1H), 5.25-4.80 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.34-3.30 (m, 1H), 2.24-2.10 (m, 1H), 2.07-1.79 (m, 3H), 1.56-1.36 (m, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, $DMSO-d_6$, ppm): δ -56.75 (3F).

[0729] 实施例19化合物57和58的合成



[0731] 步骤1:在室温下向搅拌的57-1 (45g, 276mmol) 的EtOH (450mL) 溶液中加入硫脲 (22.06g, 290mmol)。得到的混合物在80℃ N₂下搅拌15小时。在减压下除去溶剂。残留物用水稀释,并用NaHCO₃中和至pH值为8-9,然后将二氯甲烷加入混合物中。混合物用二氯甲烷萃取。用饱和NaHCO₃和盐水洗涤合并的有机层,用无水Na₂SO₄干燥,浓缩得到57-2。

[0732] 步骤2:在0-5℃下向搅拌的57-2 (6g, 19.9mmol) 和CuBr (4.3g, 29.9mmol) 的乙腈 (80mL) 溶液中加入t-BuONO (3.59mL, 29.9mmol)。室温下搅拌所得混合物30小时。过滤反应混合物并浓缩滤液。残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至6/1)纯化得到57-3。

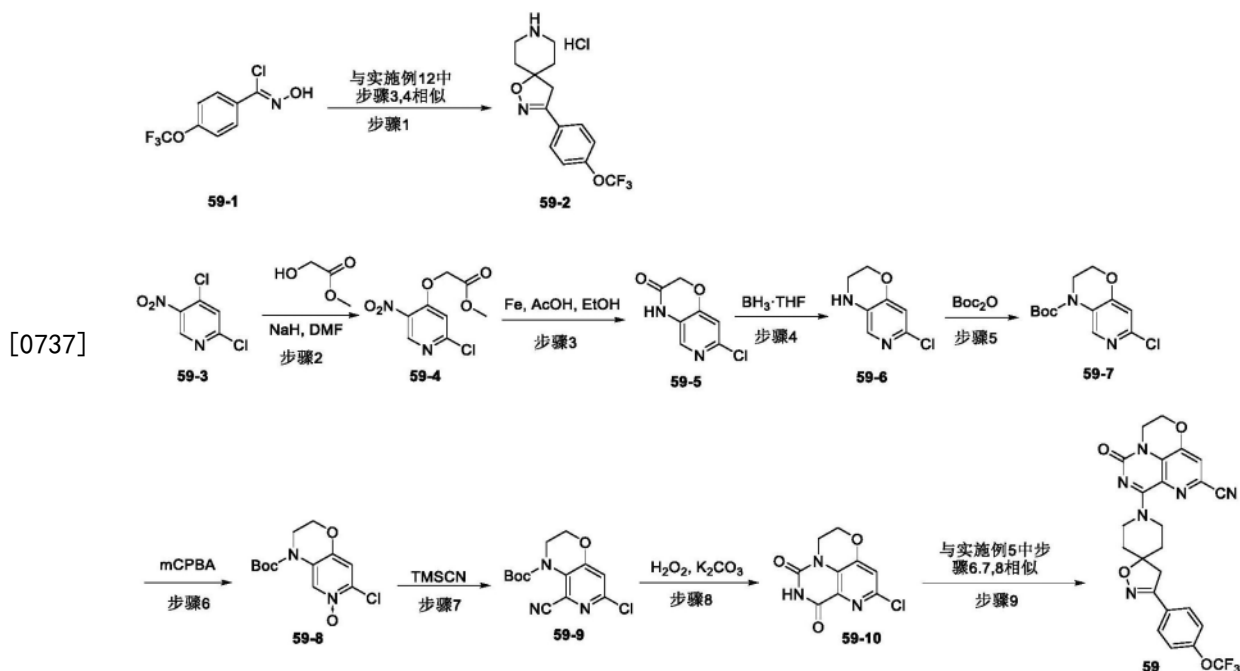
[0733] 步骤3:在低于-60℃ N₂下向搅拌的57-3 (1.0g, 4.9mmol) 的THF (20mL) 溶液中加入n-BuLi (2.55mL, 6.37mmol)。将所得混合物在此温度下搅拌1小时。低于-60℃下将4-(三氟甲基) 硫基) 苯甲醛 (1313.4mg, 6.37mmol) 的THF (20mL) 溶液加入到上述反应混合物中。将所得混合物在室温下搅拌30分钟。反应混合物用饱和NH₄Cl淬灭,并用水稀释。用乙酸乙酯萃取混合物。合并有机层,用盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥并浓缩。残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至5/1)纯化得到57-4。

[0734] 步骤4:在25℃下向57-4 (450mg, 1.36mmol) 的二氯甲烷 (6mL) 搅拌溶液中加入SOCl₂ (0.15mL, 2.04mmol)。将所得混合物在25℃下搅拌15小时。将反应混合物浓缩得到57-5,用于下一步直接进行无需进一步纯化。

[0735] 步骤5:在25℃下向搅拌的57-5 (1.15g, 2.63mmol) 和28-14 (0.86g, 2.63mmol) 的乙腈 (10mL) 溶液中加入DIPEA (1.83mL, 10.52mmol)。将所得混合物在90℃下搅拌15小时。将反应混合物浓缩。残留物用反相HPLC(乙腈/0.05% TFA水溶液, 0-60%) 纯化得到57 (11.65mg) 和58 (6.24mg)。57:分析型HPLC:保留时间:1.85min;色谱柱:Waters ACQUITY BEH C18 2.1*50mm, 1.7um;流动相A:水 (0.05% TFA);流动相B:乙腈 (0.05% TFA);流速:1.0mL/min;运行时间:5min;95至5%A3分钟,5%A2分钟。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺=640.2; ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄, ppm): δ8.09-8.03 (m, 1H), 8.02-7.95 (m, 1H), 7.75-7.66 (m, 4H), 7.06 (s, 1H), 6.19-5.51 (m, 1H), 5.22-5.12 (m, 1H), 3.68-3.33 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.76-2.64 (m, 2H), 2.46-2.31 (m, 1H), 2.12-1.97 (m, 3H), 1.55-1.40 (m, 2H), 0.98-0.84 (m, 6H), 0.80-0.73 (m, 2H), 0.69-0.65 (m, 1H), 0.58-0.54 (m, 1H)。 ¹⁹F NMR (376MHz, 甲醇-d₄, ppm): δ-44.64 (3F)。58:分析型HPLC:保留时间:1.85min;色谱柱:Waters ACQUITY BEH C18 2.1*50mm, 1.7um;流动相A:水 (0.05% TFA);流动相B:乙腈 (0.05% TFA);流速:1.0mL/min;运行时间:5min;95至5%A3分钟,5%A2分钟。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺=640.2; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, ppm): δ7.86-7.81 (m, 1H), 7.65-7.57 (m, 5H), 6.85 (s, 1H), 6.07-5.62

(m, 1H), 5.68-5.56 (m, 1H), 3.73-3.41 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.76-2.55 (m, 2H), 2.52-2.42 (m, 1H), 2.16-1.93 (m, 4H), 1.50-1.39 (m, 2H), 0.93-0.90 (m, 2H), 0.86-0.81 (m, 6H), 0.78-0.67 (m, 2H). ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3 , ppm): δ -42.58 (3F).

[0736] 实施例20化合物59的合成



[0738] 步骤1:按照实施例12中化合物30-5的合成步骤由化合物59-1制备化合物59-2。

[0739] 步骤2:在 0°C 下向59-3 (4.9g, 25.4mmol) 和2-羟基乙酸甲酯 (2.74g, 30.4mmol) 在DMF (50mL) 中的混合物中加入NaH (1.22g, 60%, 30.5mmol)。然后在室温下搅拌混合物1小时,将水加入到反应混合物中,混合物用乙酸乙酯萃取。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机层,过滤并浓缩滤液。残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至2/1)纯化得到59-4。

[0740] 步骤3:在室温下向59-4 (4.9g, 19.87mmol) 的EtOH (50mL) 和HOAc (20mL) 溶液中加入Fe (5.6g, 100mmol)。然后将混合物在 80°C 下搅拌2小时。过滤混合物并浓缩滤液。残留物通过硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=1/0至20/1)纯化得到59-5。

[0741] 步骤4:在室温下向59-5 (2.6g, 14.09mmol) 的THF (20mL) 溶液中加入 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1M, 65mL, 65mmol)。然后将混合物在 80°C 下搅拌2小时。将混合物用甲醇淬灭,并在 80°C 下搅拌30分钟。然后将混合物浓缩得到59-6,直接用于下一步无需进一步纯化。

[0742] 步骤5:在室温下向59-6 (1.0g, 粗品) 和 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (4.04mL, 17.59mmol) 的THF (15mL) 溶液中加入DMAP (1.43g, 11.72mmol) 和三乙胺 (0.82mL, 5.86mmol)。然后将混合物在 80°C 下搅拌12小时。浓缩混合物,残留物通过硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=1/0至20/1)纯化得到59-7。

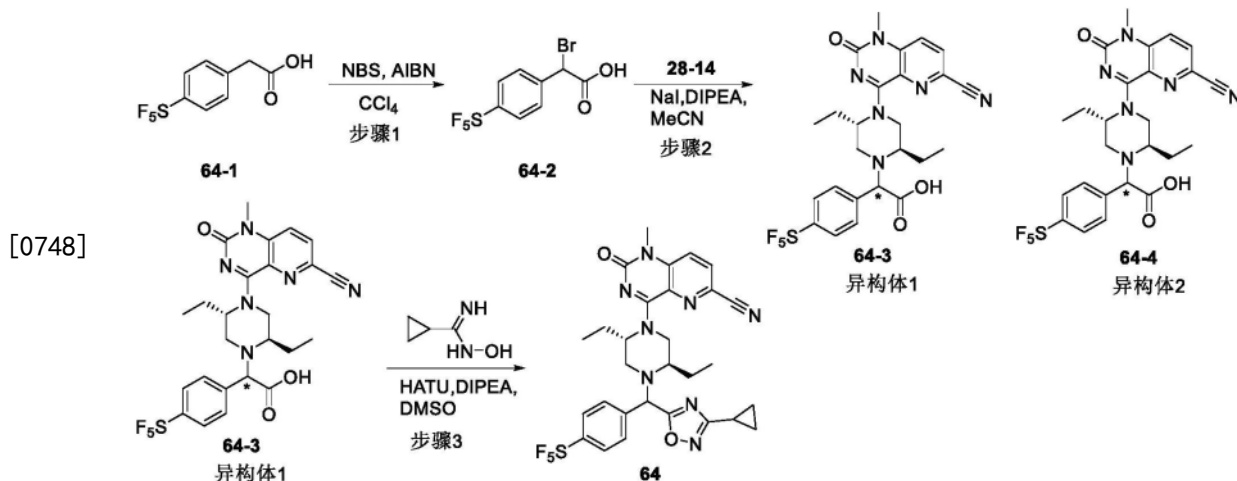
[0743] 步骤6:在室温下向59-7 (1.5g, 5.54mmol) 的 CHCl_3 (20mL) 溶液中加入mCPBA (2.25g, 11.08mmol)。然后将混合物在 80°C 下搅拌12小时。浓缩混合物,残留物通过硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇)=1/0到10/1)纯化得到59-8。

[0744] 步骤7:在室温下向59-8 (1.2g, 4.19mmol) 的乙腈 (20mL) 溶液中加入TMSCN (1.25g, 12.56mmol) 和三乙胺 (1.75mL, 12.56mmol)。然后将混合物在 80°C 下搅拌12小时。浓缩混合物,残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至4/1)纯化得到59-9。

[0745] 步骤8:在0℃下向59-9(620mg, 2.1mmol)和 K_2CO_3 (870mg, 6.29mmol)的DMSO(10mL)溶液中加入 H_2O_2 (30%, 713.0mg, 6.29mmol)。然后在室温下搅拌混合物1小时。通过过滤收集固体并用二氯甲烷洗涤。将固体悬浮在水中,然后加入浓HCl,直到pH值为4-5。通过过滤收集固体,得到59-10。

[0746] 步骤9:按照实施例5中化合物5的合成步骤由59-10制备化合物59。LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 513.2$; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 7.89 (s, 1H), 7.84-7.76 (m, 2H), 7.53-7.44 (m, 2H), 5.06-4.58 (m, 1H), 4.55-4.46 (m, 2H), 4.48-4.06 (m, 2H), 4.05-3.68 (m, 3H), 3.35 (s, 2H), 2.06-1.82 (m, 4H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -56.75 (3F).

[0747] 实施例21化合物64的合成

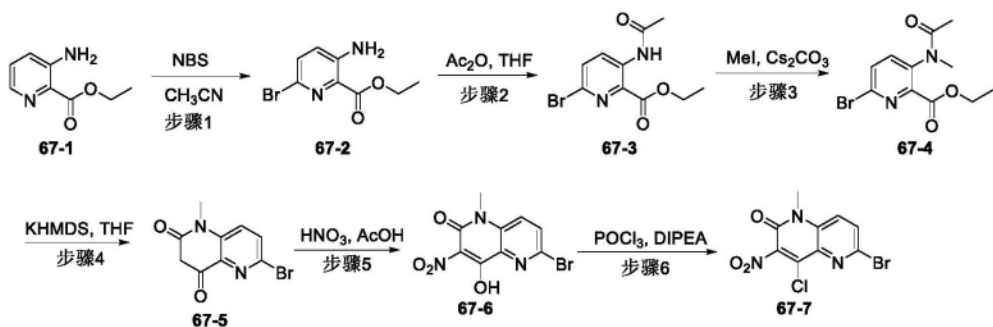


[0749] 步骤1:向64-1(950mg, 3.62mmol)的 CCl_4 (20mL)悬浮液中加入NBS(709.4mg, 3.99mmol)和AIBN(89.2mg, 0.54mmol)。然后将混合物在85℃下搅拌3小时。对混合物进行浓缩,残留物通过硅胶柱层析(二氯甲烷/甲醇=1/0至10/1)纯化得到64-2。

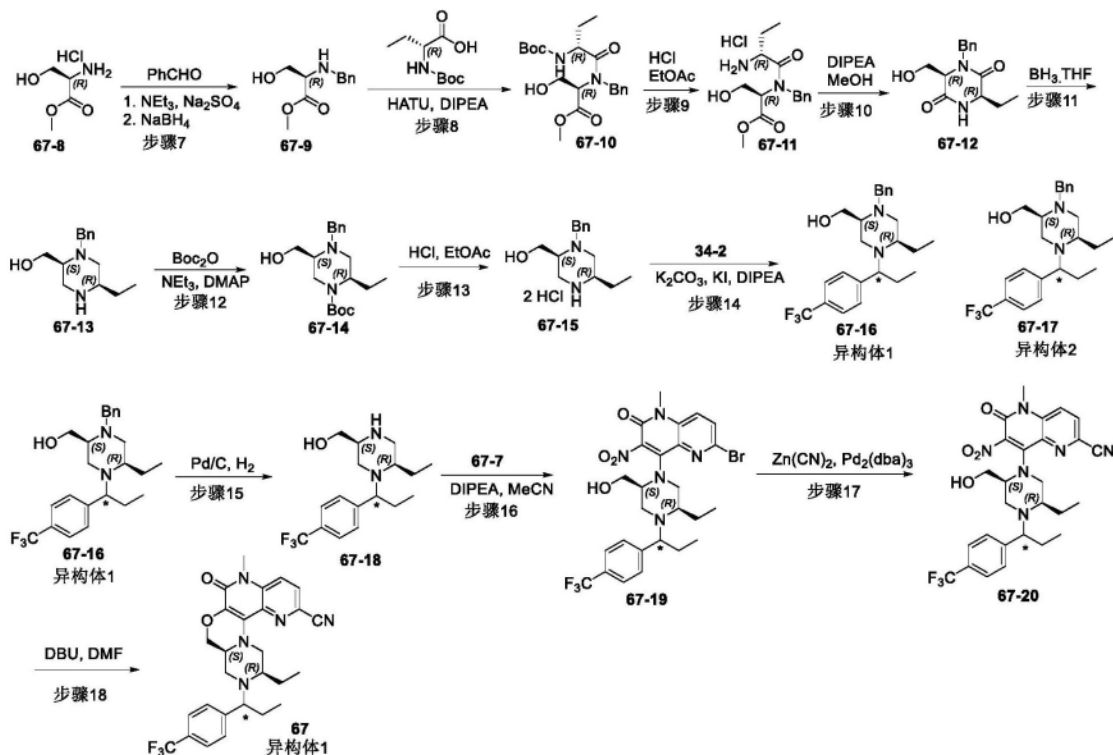
[0750] 步骤2:向64-2(500mg, 1.17mmol)和28-14(421.05mg, 1.29mmol)在乙腈(15mL)中的混合物中加入DIPEA(0.97mL, 5.86mmol)和NaI(351.6mg, 2.35mmol)。然后在85℃搅拌混合物3小时。用乙酸乙酯萃取混合物。用水和盐水(20mL)洗涤有机层,用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。残留物通过反相HPLC(乙腈/0.05%TFA水溶液:0-60%)纯化得到64-3和64-4。

[0751] 步骤3:向64-3(75mg, 0.13mmol)和环丙甲酰胺脒(14.08mg, 0.14mmol)在DMSO(2mL)中的混合物中加入DIPEA(58.3mg, 0.15mmol)和HATU(58.3mg, 0.15mmol)。在室温下搅拌混合物30分钟,然后将混合物加热至90℃并搅拌30分钟。将混合物冷却后用乙酸乙酯萃取。用水和盐水洗涤有机层,用无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。残留物通过反相HPLC(乙腈/0.05%TFA水溶液:0-70%)纯化得到64,为3.3当量的TFA盐。LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 651.4$; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.24 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.02-7.98 (m, 3H), 7.88-7.81 (m, 2H), 6.00-5.37 (m, 2H), 4.98-4.91 (m, 1H), 3.65-3.56 (m, 0.5H), 3.44 (s, 3H), 3.30-3.18 (m, 1H), 2.90-2.82 (m, 0.5H), 2.2-2.57 (m, 1H), 2.40-2.21 (m, 2H), 2.17-2.12 (m, 1H), 2.04-1.78 (m, 2H), 1.63-1.39 (m, 2H), 1.11-1.04 (m, 2H), 0.90-0.69 (m, 7H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 87.41-86.60 (1F), 64.20-63.80 (4F), -73.59 (9.9F, TFA).

[0752] 实施例22化合物67的合成



[0753]



[0754]

[0755] 步骤1:在25-40℃下向搅拌的67-1 (25g, 150.4mmol) 的乙腈 (250mL) 溶液中分批加入NBS (28.1g, 158mmol)。将反应混合物在25-40℃搅拌2小时。过滤沉淀物,用乙腈洗涤滤饼。收集滤饼并干燥以得到67-2。

[0756] 步骤2:在25℃下向搅拌的67-2 (20g, 81.6mmol) 的THF (100mL) 溶液中滴加乙酰乙酸酯 (24.14mL, 257.06mmol)。在75℃下搅拌反应混合物19小时。浓缩反应混合物。残留物用水稀释,用乙酸乙酯萃取。合并有机层,用无水Na₂SO₄干燥,浓缩得到67-3。

[0757] 步骤3:在5-15℃下向67-3 (20.9g, 72.8mmol) 和Cs₂CO₃ (52.2g, 160.15mmol) 在DMF (150mL) 溶液中滴加CH₃I (7.7mL, 123.7mmol)。将反应混合物在25℃搅拌67小时。将反应混合物用水稀释,并用乙酸乙酯萃取。合并有机层,用水和盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥并浓缩。残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/4)纯化得到67-4。

[0758] 步骤4:在-10℃ N₂下把KHMDS的THF溶液 (1M, 54.6mL, 54.6mmol) 加入THF (200mL) 中,然后在-60℃至-50℃ N₂下向该溶液中加入67-4 (13.7g, 45.5mmol) 的THF (400mL) 溶液。然后反应混合物在20℃下搅拌1.5小时。用水淬灭反应,并用乙酸乙酯萃取混合物。用HCl (2N) 酸化水层以将pH值变为3-4。过滤沉淀、用水洗涤并干燥以得到67-5。

[0759] 步骤5:在25℃下向搅拌的67-5 (2g, 7.84mmol) 的AcOH (20mL) 溶液中加入HNO₃ (1.3mL, 31.74mmol)。在80℃下搅拌反应混合物15小时。将反应混合物冷却至25℃,用水稀

释。将混合物搅拌10分钟,过滤沉淀并干燥得到67-6。

[0760] 步骤6:在25℃下向搅拌的67-6 (1.4g, 4.67mmol) 的甲苯 (28mL) 溶液中加入DIPEA (4.06mL, 23.33mmol) 和POCl₃ (2.17mL, 23.33mmol)。在110℃ N₂下搅拌反应混合物3小时。将反应混合物浓缩得到67-7,直接用于下一步无需进一步纯化。

[0761] 步骤7:在5-10℃下向搅拌的67-8 (34.9g, 292.99mmol) 的甲醇 (250mL) 溶液中加入三乙胺 (42.76mL, 307.63mmol) 和苯甲醛 (31.27mL, 307.63mmol)。将反应混合物在此温度下搅拌3小时。然后将反应混合物冷却至0℃并将NaBH₄ (22.2g, 585.964mmol) 分批加入反应混合物中。在0-20℃搅拌反应混合物2.5小时。反应混合物用HCl (3N) 淬灭,用乙酸乙酯萃取。有机层用HCl (3N) 洗涤。合并水层并用NaHCO₃粉末中和。浓缩水层。将残留物溶于二氯甲烷/甲醇 (10:1) 中并过滤。浓缩有机层,残留物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=1/0至10/1) 纯化得到67-9。

[0762] 步骤8:在25℃下向67-9 (32.86g, 157.04mmol) 和 (2R)-2-[(叔丁氧基)羰基]氨基丁酸 (31.92g, 157.04mmol) 的DMF (350mL) 溶液中滴加DIPEA (82.06mL, 471.11mmol),然后在5-15℃下将HATU (89.6g, 235.56mmol) 加入溶液中。将反应混合物在25℃搅拌48小时。反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。合并有机层,用水和盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥并浓缩。残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/0至0/1) 纯化得到67-10。

[0763] 步骤9:在25-35℃下向搅拌的67-10 (28.9g, 73.26mmol) 的甲醇 (280mL) 溶液中加入HCl的乙酸乙酯溶液 (4M, 50mL)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物浓缩得到67-11。

[0764] 步骤10:将67-11 (25.4g, 69.14mmol) 的DIPEA (35mL, 200.93mmol) 和甲醇 (300mL) 溶液在70℃下搅拌15小时。将反应混合物浓缩。残留物通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇=1/0至10/1) 纯化得到67-12。

[0765] 步骤11:在0℃ N₂下向搅拌的67-12 (21g, 80.06mmol) 的THF (100mL) 溶液中加入BH₃·THF (1M THF中, 22.9mL, 22.9mmol)。在70℃搅拌反应混合物18小时。将反应混合物冷却至0-10℃,然后用甲醇和HCl (2N) 淬灭。将所得混合物在70℃搅拌2小时。将反应混合物浓缩。将残留物用水 (100mL) 稀释并用NaHCO₃碱化至pH=8-9。将混合物浓缩至干燥。将残留物溶解在10%甲醇的二氯甲烷溶液中并过滤悬浮液。浓缩滤液以得到67-13,直接用于下一步无需进一步纯化。

[0766] 步骤12:在0-10℃下向搅拌的67-13 (27.7g, 粗品), DMAP (0.9g, 7.09mmol) 和三乙胺 (19.72mL, 141.85mmol) 的二氯甲烷 (280mL) 溶液中加入(Boc)₂O (14.66mL, 63.83mmol)。将反应混合物在室温下搅拌15小时。将反应混合物浓缩。残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/0至2/1) 纯化得到67-14。

[0767] 步骤13:在25℃下向搅拌的67-14 (5g, 14.95mmol) 的甲醇 (30mL) 溶液中加入HCl的乙酸乙酯溶液 (4M, 30mL),将反应混合物在25℃下搅拌15小时。浓缩反应混合物以得到67-15,直接用于下一步无需进一步纯化。

[0768] 步骤14:在90℃下搅拌67-15 (4.5g, 14.61mmol), 34-2 (8.13g, 36.53mmol)、DIPEA (10.18mL, 58.44mmol)、K₂CO₃ (8.1g, 58.44mmol) 和KI (4.9g, 29.22mmol) 在CH₃CN (100mL) 中的混合物48小时。浓缩反应混合物。残留物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/0至2/3) 得到67-16和67-17。

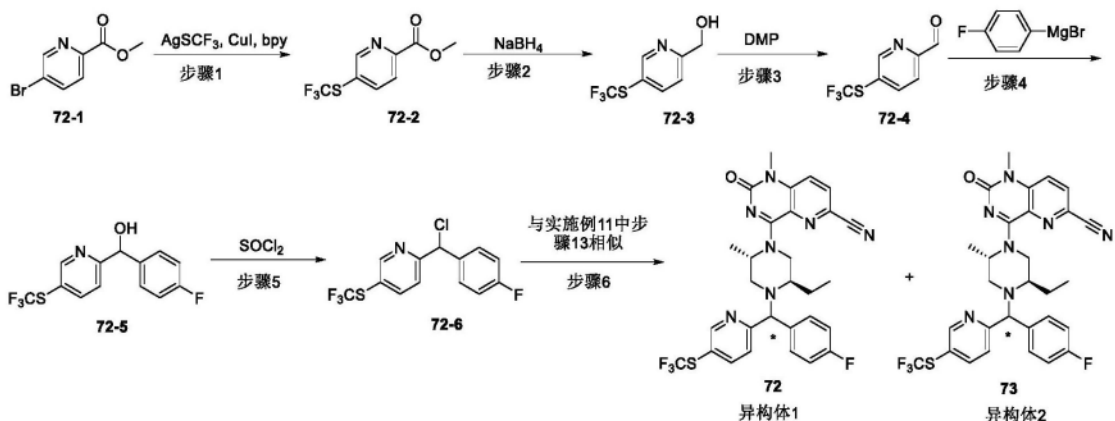
[0769] 步骤15:在25℃下向搅拌的67-16 (1.93g, 4.59mmol) 的异丙醇 (60mL) 溶液中加入 Pd/C (5%, 450mg)。将反应混合物用H₂脱气数次,然后在H₂下将混合物在60℃下搅拌15小时。过滤反应混合物,浓缩滤液得到67-18。

[0770] 步骤16:在90℃下搅拌67-18 (1.6g, 4.84mmol), 67-7 (1.46g, 粗品) 和DIPEA (8.44mL, 48.43mmol) 的CH₃CN (30mL) 溶液15小时。浓缩反应混合物。残留物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/4) 纯化得到67-19。

[0771] 步骤17:在25℃下向搅拌的67-19 (700mg, 1.14mmol), Zn (CN)₂ (268.5mg, 2.29mmol), Zn (15.0mg, 0.23mmol) 和DPPF (38.0mg, 0.069mmol) 的NMP (7mL) 的溶液中加入 Pd₂(dba)₃ (104.7mg, 0.114mmol)。反应混合物用N₂脱气一段时间并在90℃下搅拌15小时。反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。合并有机层,用水和盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥并浓缩。残留物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/4) 纯化得到67-20。

[0772] 步骤18:在25℃下向搅拌的67-20 (180mg, 0.31mmol) 的DMF (1.8mL) 溶液中加入DBU (139.8mg, 0.92mmol)。在130℃搅拌反应混合物15小时。反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取。合并有机层,用盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥并浓缩。残留物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/0至0/1) 纯化,然后通过反相HPLC (MeCN/0.1% TFA水溶液:0-60%) 得到67。分析型HPLC:保留时间:1.69分钟;色谱柱:WatersACQUITYBEHC182.1*50mm, 1.7um;流动相A:水 (0.05% TFA);流动相B:乙腈 (0.05% TFA);流速:1.0mL/min;运行时间:5分钟;95至5% A 3分钟,5% A 2分钟。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺=512.2; ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄, ppm): δ8.06-7.99 (m, 1H), 7.89-7.85 (m, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 2H), 5.13-5.08 (m, 1H), 4.41-4.35 (m, 1H), 4.08-4.04 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.63-3.52 (m, 1H), 3.16-3.09 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.74-2.65 (m, 1H), 2.52-2.43 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.81-1.59 (m, 3H), 0.81 (t, J=7.4Hz, 3H), 0.69 (t, J=7.3Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, 甲醇-d₄, ppm): δ-63.86 (3F)。

[0773] 实施例23化合物72和73的合成



[0775] 步骤1:向72-1甲酯 (500mg, 2.31mmol) 在2-甲氧基乙基醚 (10mL) 的混合物中加入 2,2'-联吡啶 (542mg, 3.47mmol)、AgSCF₃ (725.4mg, 3.47mmol) 和CuI (661mg, 3.47mmol)。然后在130℃ N₂下搅拌混合物24小时。加入水淬灭混合物,水层用乙酸乙酯萃取。合并有机萃取物,用盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,混合物浓缩。残留物采用反相HPLC (MeCN/水 (0.05% TFA), 5-95%) 纯化得到72-2。

[0776] 步骤2:在0℃下向72-2 (2.2g, 9.28mmol) 的MeOH (2mL) 溶液中加入NaBH₄ (0.7g,

18.55mmol)并且在室温下搅拌反应混合物2小时。用DCM和饱和 NH_4Cl 溶液稀释反应混合物。在真空中分离并浓缩有机层。残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=10/1)纯化得到72-3。

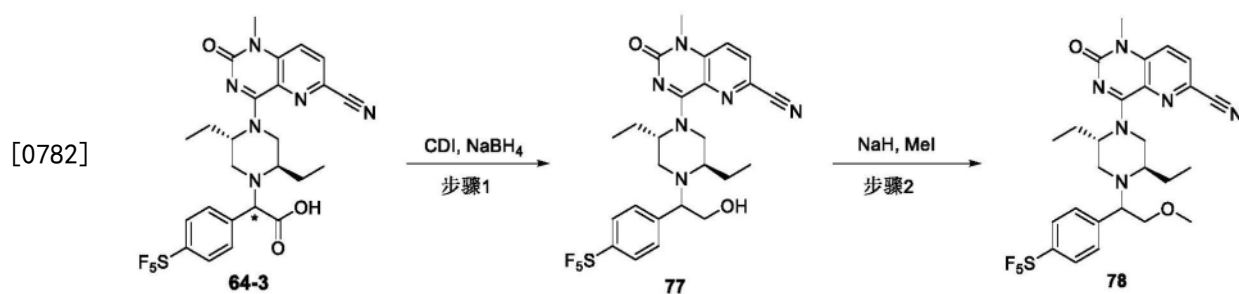
[0777] 步骤3:在 0°C 下向72-3(1.12g, 5.35mmol)的DCM(15mL)溶液中加入戴斯-马丁氧化剂(Dess-Martin periodinane)(3.0g, 6.96mmol)并且在室温下搅拌反应混合物30分钟。在真空中浓缩反应混合物。残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=10/1)纯化得到72-4。

[0778] 步骤4:在 -78°C 下向72-4(460mg, 2.21mmol)的THF(10mL)溶液中加入4-氟苯基溴化镁(0.32mL, 0.32mmol),然后将反应混合物在室温下搅拌30分钟。反应混合物用乙酸乙酯和饱和 NH_4Cl 溶液稀释。分离有机层并用饱和 NaCl 溶液洗涤,然后真空浓缩有机层。残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=4/1)纯化得到72-5。

[0779] 步骤5:在 0°C 下向72-5(580mg, 1.91mmol)的DCM(12mL)溶液中加入DMF(0.01mL, 0.13mmol)和 SOCl_2 (378mg, 3.82mmol),然后将反应混合物在室温下搅拌30分钟。真空浓缩反应混合物得到72-6,直接用于下一步无需进一步纯化。

[0780] 步骤6:按照实施例11中化合物28-15的合成步骤由化合物72-6制备化合物72和73。通过反相HPLC(MeCN/水(0.05% TFA), 0-80%)得到产物。72:2.23TFA盐, LCMS(ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=598.4$; ^1H NMR(400MHz, 甲醇- d_4 , ppm): δ 8.98(s, 1H), 8.22(dd, $J=8.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.14-8.01(m, 2H), 7.76-7.60(m, 3H), 7.25(t, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.43-5.91(m, 2H), 5.42-5.32(m, 1H), 4.10-3.99(m, 1H), 3.60(s, 3H), 3.20-3.02(m, 2H), 1.91-1.59(m, 5H), 1.39-1.28(m, 1H), 0.85(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H). ^{19}F NMR(376MHz, 甲醇- d_4 , ppm): δ -44.15(3F), -77.27(6.7F, TFA), -111.5(1F). 73:1.48TFA盐 LCMS(ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=598.4$; ^1H NMR(400MHz, 甲醇- d_4 , ppm): δ 8.93(s, 1H), 8.21(dd, $J=8.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.10(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.03(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.81-7.67(m, 3H), 7.18(t, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.34-5.96(m, 1H), 5.55-5.23(m, 2H), 4.10-3.85(m, 1H), 3.59(s, 3H), 3.28-3.15(m, 1H), 3.10-2.90(m, 1H), 1.65-1.28(m, 6H), 0.78-0.64(m, 3H). ^{19}F NMR(376MHz, 甲醇- d_4 , ppm): δ -4.24(3F), -77.38(4.45F, TFA), -111.5(1F).

[0781] 实施例24化合物77和78的合成

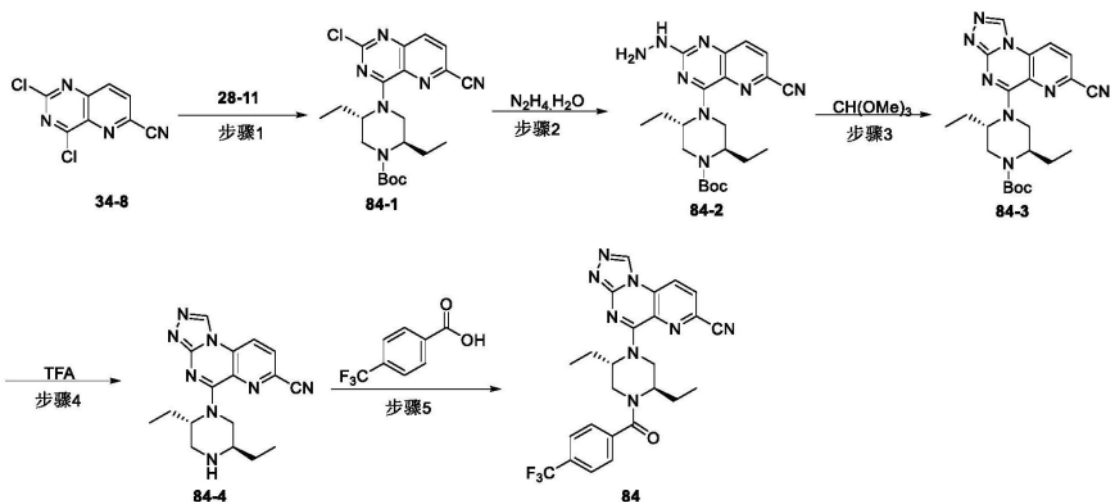


[0783] 步骤1:向64-3(80mg, 0.14mmol)在THF(10mL)中的混合物中加入CDI(44.2mg, 0.27mmol)。室温下搅拌16小时后,向混合物中加入 NaBH_4 (5.2mg, 0.14mmol)。然后将混合物在室温下搅拌20分钟。加入水淬灭混合物,用乙酸乙酯萃取水层。合并有机层并用盐水洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥。浓缩溶剂。残留物通过硅胶柱层析(DCM/MeOH=10/1)纯化得到77。LCMS(ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=573.3$; ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 8.30-8.18(m, 1H), 8.01-7.91(m, 1H), 7.90-7.78(m, 2H), 7.65-7.06(m, 2H), 6.12-5.57(m, 0.5H), 5.62-5.53(m, 0.5H), 5.11-4.71(m, 2H), 3.81-3.64(m, 5H), 3.06-2.72(m, 3H), 2.61-2.53(m, 1H), 2.37-

2.11 (m, 1H), 2.09-1.47 (m, 2H), 1.2-1.41 (m, 2H), 1.07-0.84 (m, 3H), 0.79-0.56 (m, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 88.41 (1F), 64.39 (4F).

[0784] 步骤2: 向77 (50mg, 0.087mmol) 在THF (2mL) 中的混合物中加入NaH (7.0mg, 0.17mmol) 和碘甲烷 (37.0mg, 0.26mmol)。然后将混合物在0°C下搅拌3小时。反应混合物用水淬灭, 水层用乙酸乙酯萃取。合并有机层并用盐水洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥。浓缩溶剂。残留物通过反相HPLC (MeCN/水从1/0到2/3) 纯化得到78。LCMS (ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 587.3$; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.31-8.17 (m, 1H), 8.03-7.94 (m, 1H), 7.96-7.83 (m, 2H), 7.70-7.58 (m, 2H), 6.09-5.78 (m, 0.5H), 5.53-5.26 (m, 0.5H), 5.09-4.75 (m, 1H), 3.98-3.80 (m, 1H), 3.69-3.48 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.20 (d, J=5.2Hz, 3H), 3.14-2.81 (m, 2H), 2.37-2.16 (m, 1H), 2.13-1.70 (m, 2H), 1.56-1.31 (m, 2H), 1.01-0.83 (m, 3H), 0.77-0.55 (m, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 88.66 (1F), 64.36 (4F).

[0785] 实施例25化合物84的合成



[0787] 步骤1: 在室温下向34-8 (2.39g, 10.62mmol) 的MeCN (50mL) 溶液中加入DIPEA (14.04mL, 84.97mmol) 和28-11 (2.57g, 10.62mmol)。然后室温下搅拌混合物1小时。将混合物减压下浓缩。残留物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/0至10/1) 纯化得到84-1。

[0788] 步骤2: 向84-1 (3.66g, 8.49mmol) 在THF (30mL) 溶液中加入 $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5mL), 将混合物在50°C下搅拌1小时。将混合物在减压下浓缩。残留物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=10/0至0/1) 纯化得到84-2。

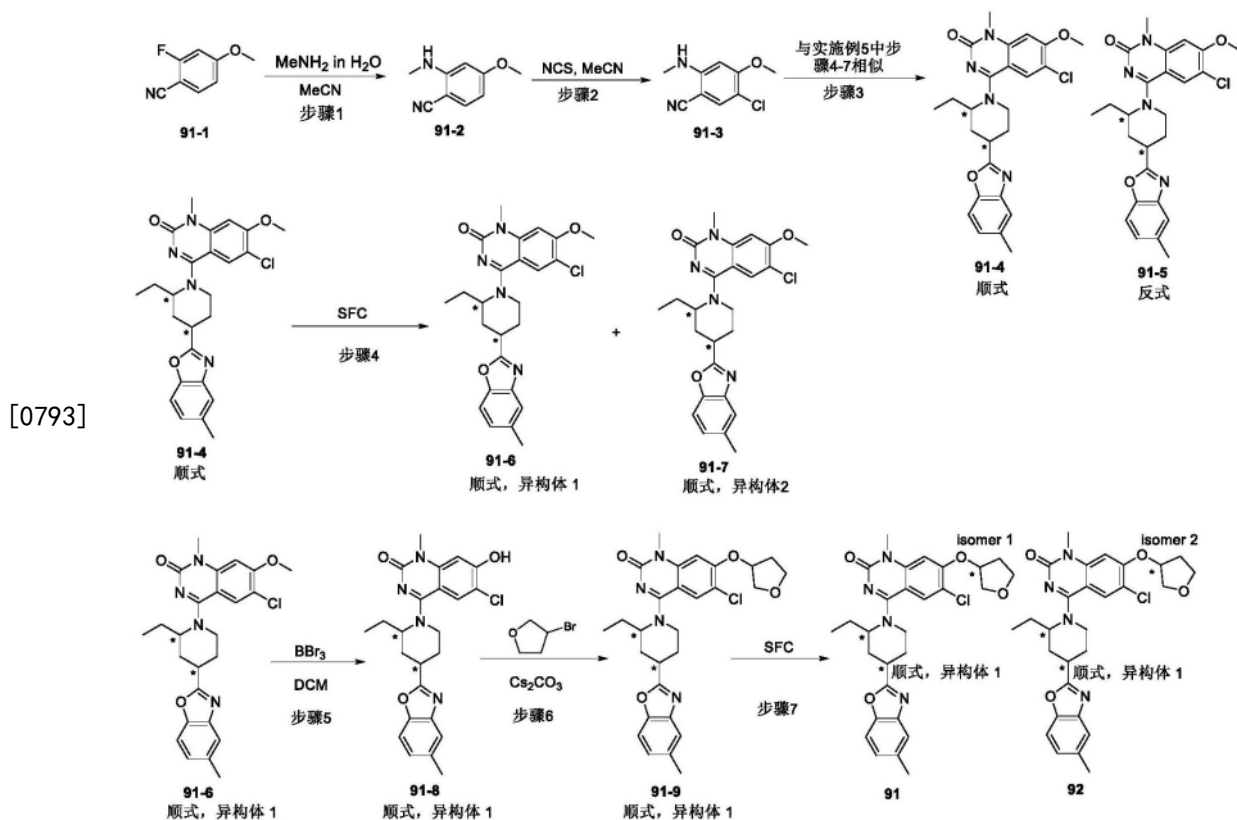
[0789] 步骤3: 将84-2 (3.6g, 8.44mmol) 溶解在三甲氧基甲烷 (30mL) 中, 将混合物在100°C N_2 下搅拌16小时。混合物在减压下浓缩得到产物84-3。

[0790] 步骤4: 在室温下向84-3 (3.65g, 8.36mmol) 的DCM (30mL) 溶液中加入TFA (10mL), 并搅拌5小时。将混合物在减压下浓缩, 将残留物溶于DCM中, 并用饱和 NaHCO_3 洗涤。合并的有机层用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩以得到84-4。

[0791] 步骤5: 向4-(三氟甲基)苯甲酸溶液 (100mg, 0.53mmol) 的DMF (5mL) 溶液中加入DIPEA (0.13mL, 0.79mmol) 和HATU (240.0mg, 0.63mmol), 将混合物在0°C搅拌10分钟, 然后将84-4 (176.9mg, 0.53mmol) 加入混合物中。将所得混合物在室温下搅拌16小时。将所得混合物通过反相HPLC (MeCN/水从0/1到1/1) 纯化, 得到84。LCMS (ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 509.2$; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 9.55 (s, 1H), 9.02-8.88 (m, 1H), 8.67-8.50 (m, 1H), 7.93-7.81

(m, 2H), 7.74-7.59 (m, 2H), 5.87-4.23 (m, 3H), 3.78-3.42 (m, 2H), 3.38-3.12 (m, 1H), 2.03-1.54 (m, 4H), 1.11-0.88 (m, 3H), 0.77-0.50 (m, 3H). ^{19}F NMR (377MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ -61.21 (3F).

[0792] 实施例26化合物91和92的合成



[0794] 步骤1: 向91-1 (15g, 99.25mmol) 的MeCN (100mL) 溶液中加入CH₃NH₂ (200mL, 3.56mmol, 40%的水溶液)。然后在80℃下搅拌反应混合物16小时。反应混合物用水淬灭。用乙酸乙酯萃取混合物。用水洗涤合并的有机层。用Na₂SO₄干燥有机层, 过滤并浓缩得到91-2。

[0795] 步骤2: 向91-2 (8.2g, 50.56mmol) 的MeCN (150mL) 溶液中加入NCS (7.4g, 55.61mmol), 然后将反应混合物在60℃下搅拌70分钟。混合物加水淬灭。水层用乙酸乙酯萃取。合并有机层, 用盐水洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至5/1)纯化得到91-3。

[0796] 步骤3: 按照实施例5中化合物5-8的合成步骤由化合物91-3制备化合物91-4和91-5, 采用反相HPLC (MeCN/水, 55% -65%) 制得产物。

[0797] 步骤4: 用SFC (色谱柱: REGIS (S, S) WHELK-01, 250×25mm I.D., 10μm, A为CO₂, B为乙醇) 纯化91-4 (1.2g) 分别得到91-6 (200mg) 和91-7 (250mg)。91-6: SFC分析: 100.00% ee; 保留时间: 5.932min; 色谱柱: ChiralPak AD, 250×30mm I.D., 10μm, A为CO₂, B为乙醇, 40%; 压力: 100bar; 流速率: 70mL/min。91-7: SFC分析: 98.76% ee; 保留时间: 7.760分钟; 色谱柱: ChiralPak AD, 250×30mm I.D., 10μm, A为CO₂, B为乙醇, 40%; 压力: 100bar; 流速: 70mL/min。

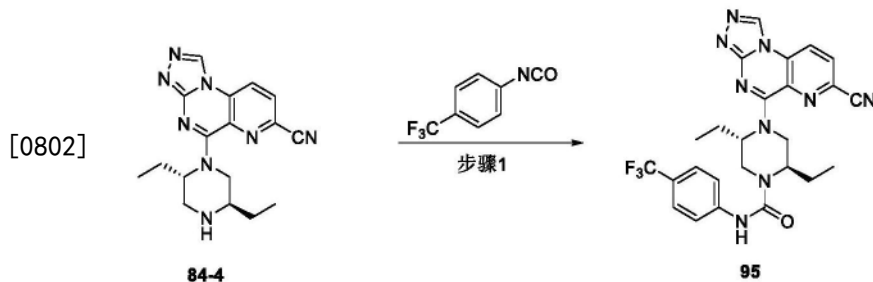
[0798] 步骤5: 在-78℃ N₂下向91-6 (180mg, 0.39mmol) 的DCM (1mL) 溶液中滴加BBR₃ (3.86mL, 3.86mmol)。加入完成后, 将混合物在室温下搅拌16小时。向混合物中加入冰水以

淬灭反应并通过和过滤收集沉淀,用水洗涤,干燥得到91-8。

[0799] 步骤6:在100℃下搅拌91-8 (160mg, 0.35mmol)、3-溴四氢呋喃 (67.84mg, 0.45mmol) 和 Cs_2CO_3 (266.2mg, 0.82mmol) 在DMF (5mL) 中的混合物6小时。然后用水洗涤混合物并用乙酸乙酯萃取。用 Na_2SO_4 干燥有机层,过滤和浓缩得到91-9。

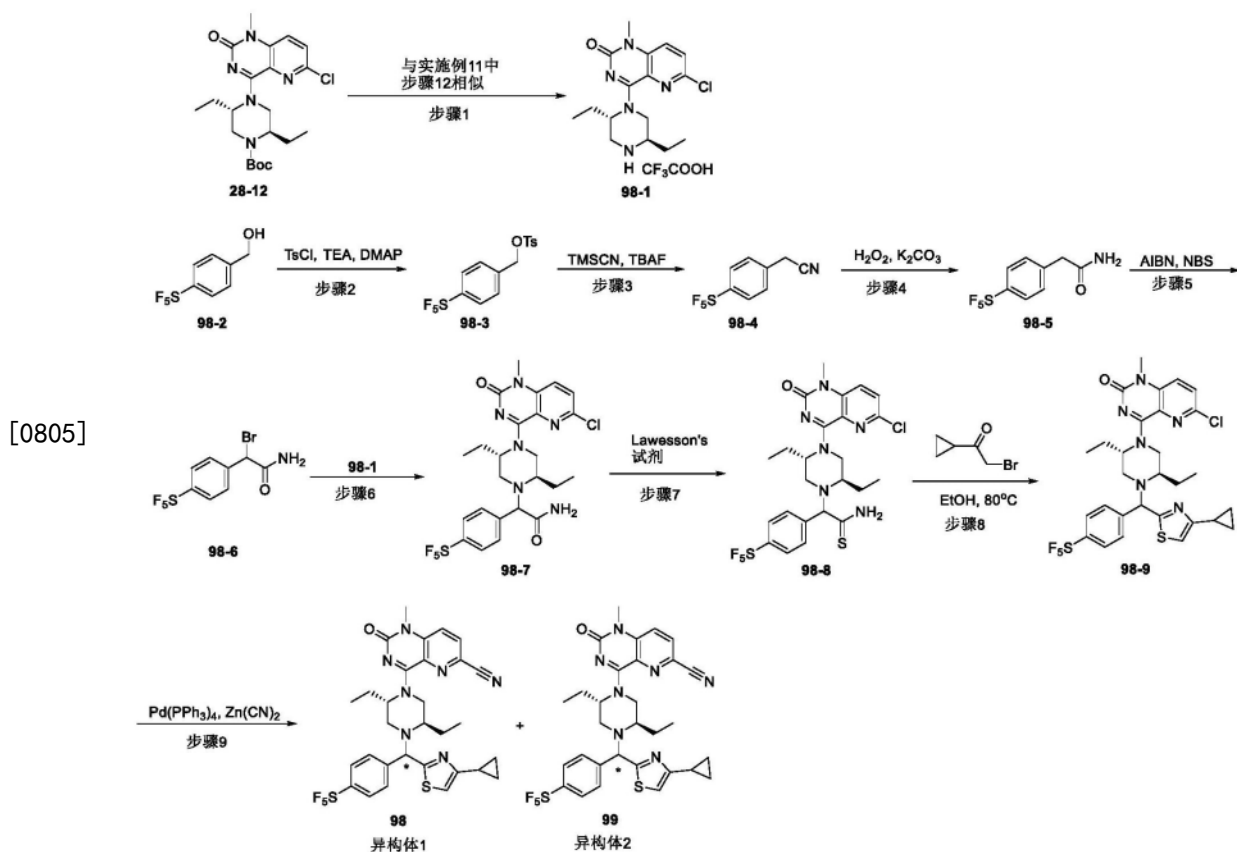
[0800] 步骤7:用SFC(色谱柱:ChiralPak AD, 250×30mm I.D., 10 μm , A为 CO_2 , B为乙醇)纯化91-9 (110mg) 分别得到91 (26mg) 和92 (15mg)。91: SFC分析: 100.00% ee; 保留时间: 2.519min; 色谱柱: ChiralPak AD, 250×30mm I.D., 10 μm , A为 CO_2 , B为乙醇, 35%; 压力: 100bar; 流速: 80mL/min. LCMS (ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=523.4$; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 7.77 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.19 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.45-5.40 (m, 1H), 4.18-4.12 (m, 1H), 3.99-3.93 (m, 1H), 3.89-3.85 (m, 3H), 3.82-3.71 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.45-3.40 (m, 2H), 2.38-2.32 (m, 2H), 2.30-2.26 (m, 2H), 2.21-2.17 (m, 1H), 2.15-1.97 (m, 3H), 1.58-1.52 (m, 1H), 1.45-1.33 (m, 1H), 0.71 (t, J=7.6Hz, 3H)。92: SFC分析: 100.00% ee; 保留时间: 2.012min; 色谱柱: ChiralPak AD, 250×30mm I.D., 10 μm , A为 CO_2 , B为乙醇, 35%; 压力: 100bar; 流速: 80mL/min. LCMS (ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=523.4$; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 7.77 (s, 1H), 7.61-7.48 (m, 2H), 7.19 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.92-5.30 (m, 1H), 4.20-4.15 (m, 1H), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.92-3.84 (m, 3H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 5H), 2.38-2.32 (m, 2H), 2.30-2.26 (m, 2H), 2.21-2.15 (m, 1H), 2.15-1.98 (m, 3H), 1.60-1.52 (m, 1H), 1.43-1.34 (m, 1H), 0.71 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[0801] 实施例27化合物95的合成



[0803] 步骤1:向84-4 (179.8mg, 0.53mmol) 的DCM (2mL) 溶液中滴加1-异氰酸基-4-(三氟甲基)苯 (100mg, 0.53mmol) 的DCM (2mL) 溶液。室温下搅拌所得混合物16小时。将所得混合物浓缩,残留物经硅胶柱层析 (DCM/MeOH=10/1) 纯化得到95。LCMS (ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=524.2$; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 9.55 (s, 1H), 8.98-8.91 (m, 2H), 8.63-8.55 (m, 1H), 7.75-7.66 (m, 2H), 7.64-7.57 (m, 2H), 5.51-4.83 (m, 2H), 4.41 (m, 1H), 4.20-4.07 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.33-3.13 (m, 1H), 1.86-1.63 (m, 4H), 0.97-0.85 (m, 6H)。 ^{19}F NMR (377MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ -59.99 (s, 3F)。

[0804] 实施例28化合物98和99的合成



[0806] 步骤1:按照实施例11中化合物28-14的合成步骤由化合物28-12制备化合物98-1。

[0807] 步骤2:向0℃的98-2 (4g, 17.08mmol) 的DCM (100mL) 溶液中加入三乙胺 (5.18g, 51.24mmol)、DMAP (357.2mg, 1.71mmol) 和4-甲基苯磺酰氯 (4.88g, 25.62mmol)。然后在室温下搅拌反应混合物4小时。用水淬灭反应,用DCM萃取。用无水Na₂SO₄干燥有机层,过滤并浓缩。残留物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至5/1)纯化得到98-3。

[0808] 步骤3:向98-3 (3.8g, 9.78mmol) 的THF (100mL) 溶液中加入TBAF (1M THF溶液, 14.7mL, 14.7mmol) 和TMSCN (1.16g, 11.74mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌1小时。然后用水淬灭反应,用乙酸乙酯萃取。有机层用无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。残留物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至4/1)纯化得到98-4。

[0809] 步骤4:向98-4 (1g, 4.11mmol) 的丙酮 (20mL) 溶液中加入K₂CO₃ (1.14g, 8.22mmol) 和H₂O₂ (4mL)。然后将混合物在40℃下搅拌48小时。然后用水淬灭反应,用乙酸乙酯萃取。有机层用无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。残留物经硅胶柱层析(DCM/MeOH=1/0至10/1)纯化得到98-5。

[0810] 步骤5:向98-5 (670mg, 2.56mmol) 的CCl₄ (10mL) 溶液中加入AIBN (42mg, 0.26mmol) 和NBS (683.44mg, 3.84mmol)。然后在90℃下搅拌反应混合物16小时。然后用水淬灭反应,用乙酸乙酯萃取。有机层用无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。残留物经硅胶柱层析(DCM/MeOH=1/0至10/1)纯化得到98-6。

[0811] 步骤6:向98-6 (200mg, 0.59mmol) 的MeCN (4mL) 溶液中加入98-1 (265.5mg, 0.59mmol)、DIPEA (380mg, 2.94mmol) 和NaI (105.8mg, 0.71mmol)。然后在90℃搅拌反应2小时。真空下除去溶剂,并将残留物用反相HPLC(MeCN/H₂O, 5-80%)纯化,得到98-7。

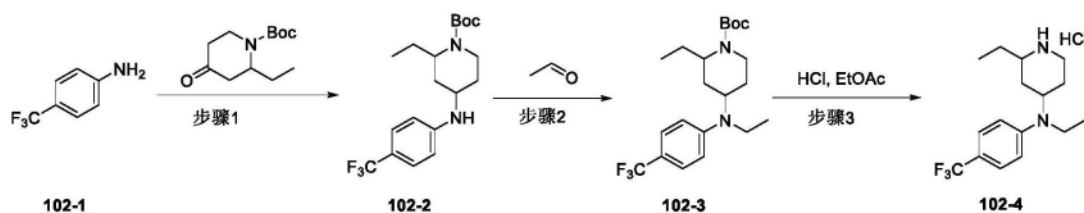
[0812] 步骤7:向98-7 (110mg, 0.19mmol) 的THF (4mL) 溶液中加入Lawesson试剂 (74.83mg,

0.19mmol)。然后将反应混合物在50℃下搅拌30小时。真空下除去溶剂,残留物通过反相HPLC(MeCN/H₂O, 5-80%)纯化得到98-8。

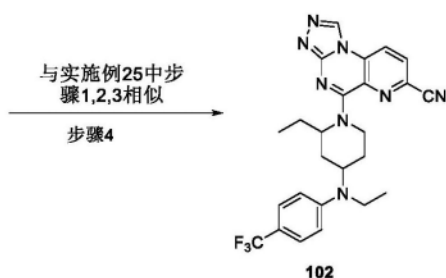
[0813] 步骤8:向98-8(30mg, 0.049mmol)的EtOH(1mL)溶液中加入2-溴-1-环丙基乙烷-1-酮(16mg, 0.098mmol)。然后在80℃下搅拌反应混合物2小时。真空除去溶剂。残留物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至2/3)纯化得到98-9。

[0814] 步骤9:向98-9(20mg, 0.03mmol)在DMF(1mL)中的混合物中加入Zn(CN)₂(10.6mg, 0.09mmol)和Pd(PPh₃)₄(3.5mg, 0.003mmol)。然后在微波条件下130℃搅拌混合物2小时。反应混合物通过反相HPLC(MeCN/H₂O(0.05% TFA), 5-80%)纯化得到98(5mg)和99(7mg)。98: LCMS(ESI, m/z): [M+H]⁺=666.4; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, ppm): δ8.23(d, J=8.8Hz, 1H), 8.01-7.88(m, 3H), 7.79-7.70(m, 2H), 7.25(s, 1H), 5.96-5.82(m, 0.5H), 5.42-5.38(m, 0.5H), 5.22(s, 1H), 4.98-4.83(m, 1H), 3.62-3.58(m, 0.5H), 3.43(s, 3H), 3.38-3.32(m, 0.5H), 2.80-2.71(m, 1H), 2.23-2.18(m, 1H), 2.05-1.88(m, 3H), 1.49-1.38(m, 3H), 0.86-0.77(m, 6H), 0.70-0.64(m, 1H), 0.62-0.45(m, 3H)。¹⁹F NMR(376MHz, DMSO-d₆, ppm): δ87.47(1F), 64.17(4F)。99: LCMS(ESI, m/z): [M+H]⁺=666.4; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, ppm): δ8.28-8.19(m, 1H), 8.02-7.88(m, 3H), 7.82-7.73(m, 2H), 7.30(s, 1H), 5.95-5.82(m, 0.5H), 5.43-5.38(m, 0.5H), 5.27(s, 1H), 5.01-4.85(m, 1H), 3.62-3.58(m, 0.5H), 3.49-3.42(m, 3.5H), 2.20-2.11(m, 1H), 2.08-1.84(m, 4H), 1.73-1.37(m, 3H), 0.90-0.82(m, 2H), 0.79-0.61(m, 8H)。¹⁹F NMR(376MHz, DMSO-d₆, ppm): δ87.33(1F), 64.18(4F)。

[0815] 实施例29化合物102的合成



[0816]



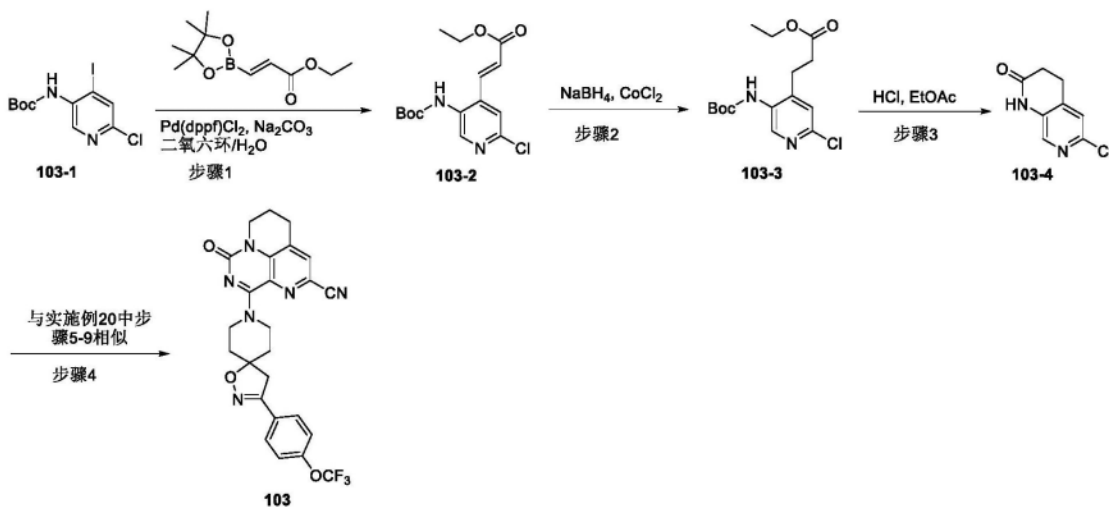
[0817] 步骤1:在室温下向102-1(400mg, 2.48mmol), 2-乙基-4-氧代哌啶-1-羧酸叔丁酯(564.3mg, 2.48mmol)在THF(10mL)中的混合物中滴加TiCl₄(235.4mg, 1.24mmol)。将混合物再搅拌30分钟,然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(1052.3mg, 4.97mmol),在室温下搅拌混合物12小时。将混合物浓缩。残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至4/1)纯化得到102-2。

[0818] 步骤2:在室温下向102-2(646mg, 1.74mmol), 乙醛(382.1mg, 8.68mmol)在THF(10mL)中的混合物中滴加TiCl₄(164.5mg, 0.87mmol)。将混合物再搅拌30分钟,然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(735.2mg, 3.47mmol),并将混合物在室温下搅拌12小时。浓缩反应混合物。残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=10/1至3/1)纯化得到102-3。

[0819] 步骤3:向102-3 (345mg, 0.86mmol) 的DCM (5mL) 溶液中加入乙酸乙酯/HCl (0.43mL), 在室温下搅拌混合物2小时。将反应混合物浓缩至干燥以得到102-4, 直接用于下一步无需进一步纯化。

[0820] 步骤4:按照实施例25中化合物84-3的合成步骤由化合物102-4制备化合物102。LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 495.3$; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 9.52 (s, 1H), 8.95-8.93 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.58-8.56 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.39-7.37 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.83-6.81 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.75-4.69 (m, 2H), 4.05-4.03 (m, 1H), 3.72-3.71 (m, 1H), 3.45-3.34 (m, 2H), 2.34-2.33 (m, 1H), 2.14-1.75 (m, 5H), 1.17-0.98 (m, 6H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -58.90 (3F).

[0821] 实施例30化合物103的合成



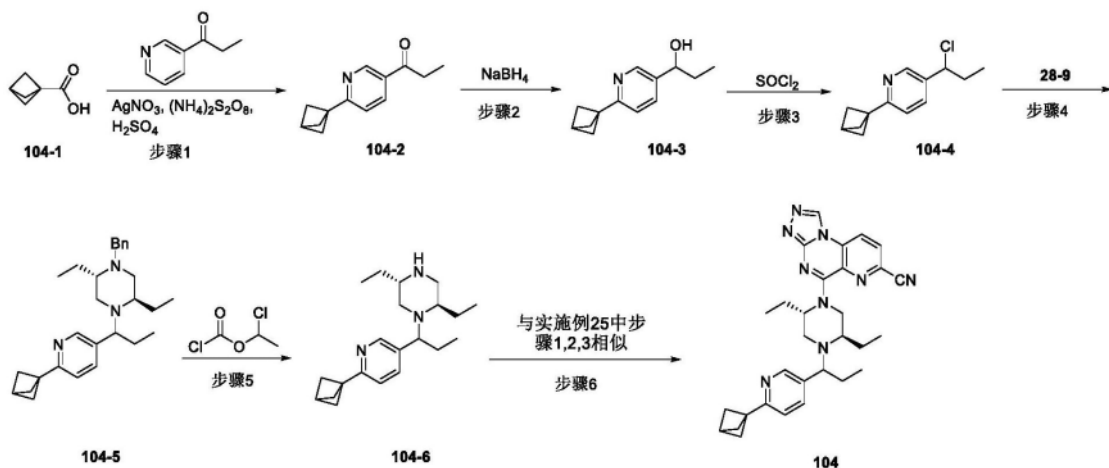
[0823] 步骤1:在室温下向103-1 (9.50g, 26.79mmol) 和 (2E)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基) 丙-2-烯酸乙酯 (7.87g, 34.83mmol) 在二氧六环 (95mL) 和水 (9.5mL) 中的混合物中加入 Pd(dppf)Cl₂ (2.0g, 2.68mmol) 和 Na₂CO₃ (5.7g, 53.59mmol)。然后将混合物在 100°C 下加热 12 小时。过滤混合物, 将滤液真空下浓缩。残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/4) 纯化得到 103-2。

[0824] 步骤2:在 0°C 下向 103-2 (12g, 25.71mmol) 和 CoCl₂ · 6H₂O (0.6g, 2.57mmol) 在 MeOH (360mL) 和 THF (180mL) 中的混合物中分批加入 NaBH₄ (5.8g, 154.23mmol)。然后将混合物在室温下搅拌 1 小时。反应混合物中加入水。用乙酸乙酯萃取混合物。用 Na₂SO₄ 干燥合并的有机层, 过滤后, 真空下浓缩滤液。残留物通过硅胶柱层析 (DCM) 纯化得到 103-3。

[0825] 步骤3:在室温下将 103-3 (7.6g, 23.12mmol) 的 HCl/乙酸乙酯 (100mL) 溶液搅拌 1 小时。在真空下浓缩混合物得到 103-4。

[0826] 步骤4:按照实施例20中化合物59的合成步骤由化合物 103-4 制备化合物 103。LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 511.2$; 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.07 (s, 1H), 7.82-7.77 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 2H), 4.92-4.17 (m, 4H), 3.91-3.83 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.96-2.89 (m, 2H), 2.02-1.90 (m, 6H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -56.75 (3F).

[0827] 实施例31化合物104的合成



[0828]

[0829] 步骤1:将104-1 (5.0g, 44.59mmol), 1-(吡啶-3-基)丙-1-酮 (7.23g, 53.51mmol), AgNO_3 (2.27g, 13.38mmol)、 H_2SO_4 (9.75g, 89.18mmol) 和过硫酸铵 (10.17g, 44.59mmol) 在水 (70mL) 和DCM (70mL) 中的混合物用 N_2 冲洗0.5分钟,然后将混合物在25℃下搅拌18小时。通过加入饱和 NaHCO_3 溶液淬灭混合物,用DCM萃取水层。合并有机萃取物,用盐水洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥。浓缩溶剂,残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=3/1)纯化得到104-2。

[0830] 步骤2:在0℃下向104-2 (560mg, 2.78mmol) 的MeOH (10mL) 溶液中加入 NaBH_4 (12.3mg, 3.34mmol),在室温下搅拌反应混合物2小时。通过加入水淬灭混合物,水层用乙酸乙酯萃取。合并有机萃取物,用盐水洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,浓缩得104-3。

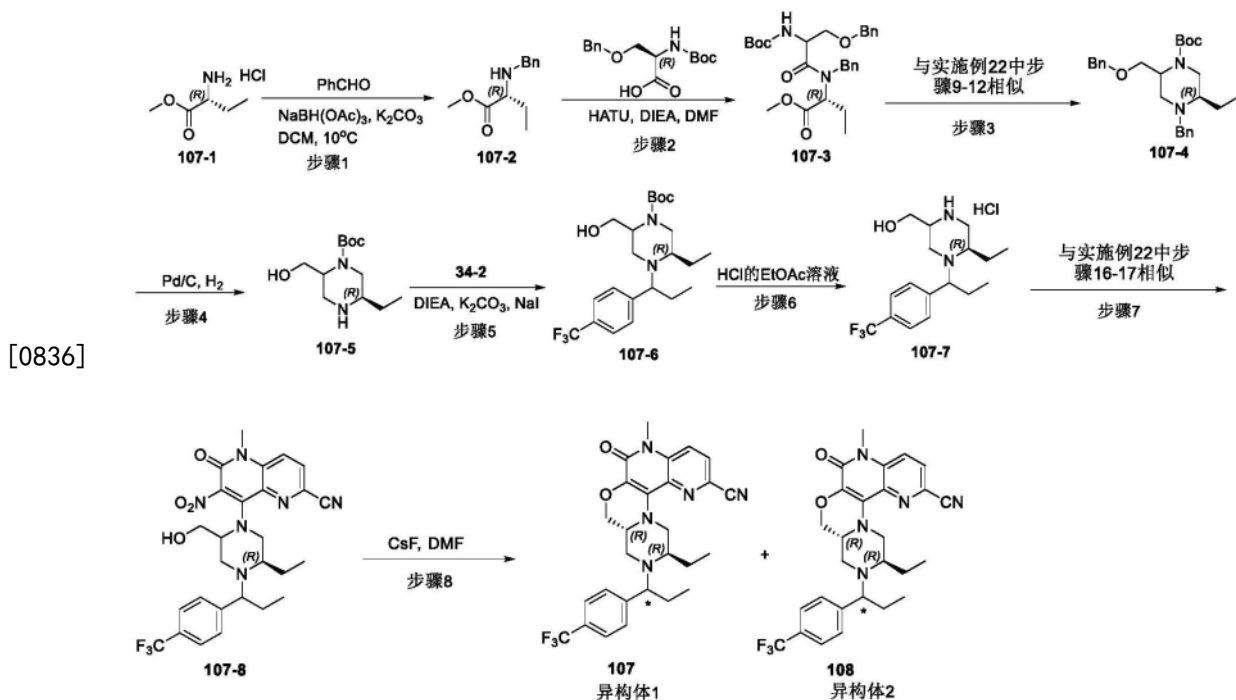
[0831] 步骤3:在0℃下向104-3 (580mg, 2.85mmol) 的DCM (15mL) 溶液中加入DMF (21.0mg, 0.29mmol) 和 SOCl_2 (509mg, 4.28mmol),将反应混合物在室温下搅拌3小时。减压下除去溶剂得到104-4,直接用于下一步无需进一步纯化。

[0832] 步骤4:在85℃下搅拌28-9 (100mg, 0.43mmol), 104-4 (239mg, 1.08mmol), DIPEA (0.29mL, 1.72mmol) 和NaI (129mg, 0.86mmol) 在MeCN (2mL) 中的混合物18小时。将混合物过滤并浓缩,残留物用反相HPLC (0.05% NH_4HCO_3 水溶液/MeCN, 5-95%) 纯化得到104-5。

[0833] 步骤5:向104-5 (80mg, 0.19mmol) 的1,2-二氯乙烷 (1mL) 溶液中加入氯甲酸1-氯乙酯 (274.5mg, 1.92mmol),在110℃下搅拌反应96小时。将混合物在真空中浓缩,残留物用THF和水稀释。然后在70℃下搅拌混合物3小时。在减压下除去溶剂,以得到104-6,直接用于下一步无需进一步纯化。

[0834] 步骤6:按照实施例25中化合物84-3的合成步骤由化合物104-6制备化合物104。
LCMS (ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 522.4$. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 9.49-9.46 (m, 1H), 8.92-8.87 (m, 1H), 8.56-8.51 (m, 1H), 8.42-8.37 (m, 1H), 7.73-7.67 (m, 1H), 7.30-7.23 (m, 1H), 5.94-5.83 (m, 0.5H), 5.45-5.23 (m, 0.5H), 5.21-4.74 (m, 1H), 3.64-3.47 (m, 1H), 3.46-3.40 (m, 0.5H), 3.30-3.07 (m, 0.5H), 2.92-2.80 (m, 1H), 2.56-2.55 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 1H), 2.14-2.08 (m, 6H), 2.00-1.82 (m, 3H), 1.70-1.35 (m, 4H), 1.03-0.94 (m, 3H), 0.72-0.58 (m, 6H)。

[0835] 实施例32化合物107和108的合成



[0837] 步骤1:向搅拌的107-1 (500g, 3.27mol) 的干燥DCM (5000mL) 溶液中加入苯甲醛 (352g, 3.32mol), K₂CO₃ (494.9g, 3.58mol) 和Na₂SO₄ (462g, 3.25mol)。在室温下搅拌反应混合物6小时。然后在冰浴条件下, 30分钟内向混合物中分批加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1030g, 4.86mol)。将混合物在室温下搅拌16小时。通过过滤除去固体, 并减压除去溶剂。在乙酸乙酯和HCl (1N) 之间分离残留物。用乙酸乙酯萃取混合物。用NaHCO₃ (aq) 调节水层的pH值至8.0, 乳白色水层立即用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到107-2。

[0838] 步骤2:向107-2的DMF (3500mL) 溶液中加入DIPEA (885mL, 5.08mol) 和HATU (966g, 2.54mol), 在0°C下搅拌反应混合物10分钟, 然后将(2R)-2-(苄基氨基)丁酸甲酯 (351g, 1.69mol) 加入到反应混合物中。室温下搅拌得到的混合物16小时。用乙酸乙酯稀释反应混合物, 并用水洗涤。用无水Na₂SO₄干燥有机层, 过滤并在减压下蒸发, 得到107-3。

[0839] 步骤3:按照实施例22中化合物67-14的合成步骤由化合物107-3制备化合物107-4。

[0840] 步骤4:在室温下向搅拌的107-4 (4.8g, 11.31mmol) 的异丙醇 (150mL) 溶液中加入Pd/C (10%, 0.96g, 9.02mmol), 将所得混合物在80°C H₂气球下搅拌15小时。反应混合物通过沸石垫过滤并浓缩滤液以得到107-5。

[0841] 步骤5:将107-5 (1g, 3.89mmol)、34-2 (1.73g, 7.78mmol)、NaI (1.2g, 7.78mmol)、DIPEA (2.03mL, 11.66mmol) 和K₂CO₃ (6.1g, 44.2mmol) 在CH₃CN (15mL) 中的混合物在85°C下搅拌15小时。在20°C下将另一部分DIPEA (2.03mL, 11.66mmol), NaI (1.2g, 7.78mmol) 和34-2 (1.73g, 7.78mmol) 加入反应混合物中。将得到的混合物在85°C且在N₂下搅拌15小时。浓缩反应混合物。残留物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/0至2/3) 纯化得到107-6。

[0842] 步骤6:在室温下向搅拌的107-6 (4.57g, 10.09mmol) 的MeOH (20mL) 溶液中滴加HCl的乙酸乙酯 (4M, 9.1mL) 溶液, 将所得混合物在25°C下搅拌15小时。减压下浓缩反应混合物, 得到107-7。

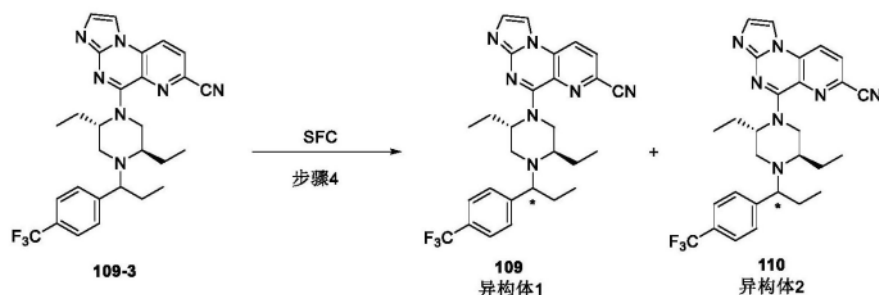
[0843] 步骤7:按照实施例22中化合物67-20的合成步骤由化合物107-7制备化合物107-8。

[0844] 步骤8:在15℃下向搅拌的107-8 (350mg, 0.63mmol) 的DMF (10mL) 溶液中加入CsF (285.5mg, 1.88mmol), 在110℃搅拌所得混合物15小时。反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。合并有机层, 用水和盐水洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥并浓缩。残留物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至0/1)纯化得到107 (60mg) 和108 (粗品, 110mg), 粗品108再次通过反相HPLC (MeCN/水 (0.5%FA): 30/70) 纯化, 得到纯108 (44mg) 作为0.33FA盐。107: LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺=512.4. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄, ppm) δ 8.04 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.61-7.54 (m, 2H), 4.36-4.25 (m, 1H), 4.09-4.03 (m, 1H), 4.02-3.92 (m, 1H), 3.87-3.78 (m, 1H), 3.79-3.70 (m, 4H), 3.10-2.97 (m, 2H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.20-2.05 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 2H), 1.22 (t, J=7.4Hz, 3H), 0.72 (t, J=7.3Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆, ppm): δ -63.83 (3F). 108: LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺=512.4. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄, ppm) δ 8.01 (s, 0.33H), 8.00-7.98 (m, 1H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.65-7.63 (m, 2H), 7.48-7.46 (m, 2H), 4.72-4.60 (m, 1H), 4.40-4.32 (m, 1H), 4.15-4.00 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.45-3.38 (m, 1H), 3.30-3.26 (m, 1H), 3.23-3.16 (m, 1H), 2.38-2.37 (m, 1H), 2.26-2.20 (m, 1H), 2.10-1.92 (m, 2H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.03 (t, J=7.4Hz, 3H), 0.87 (t, J=7.3Hz, 3H). ; ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆, ppm): δ -63.91 (3F).

[0845] 实施例33化合物109和110的合成



[0846]



[0847] 步骤1:在100℃且在N₂下搅拌34-9 (845mg, 1.63mmol), 氨基甲酸叔丁酯 (287.2mg, 2.45mmol), Cs₂CO₃ (1.06g, 3.27mmol) 和XantPhosPdG₂ (17.2mg, 0.019mmol) 的二氧六环 (15mL) 溶液6小时。浓缩混合物。残留物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至3/1)纯化得到109-1。

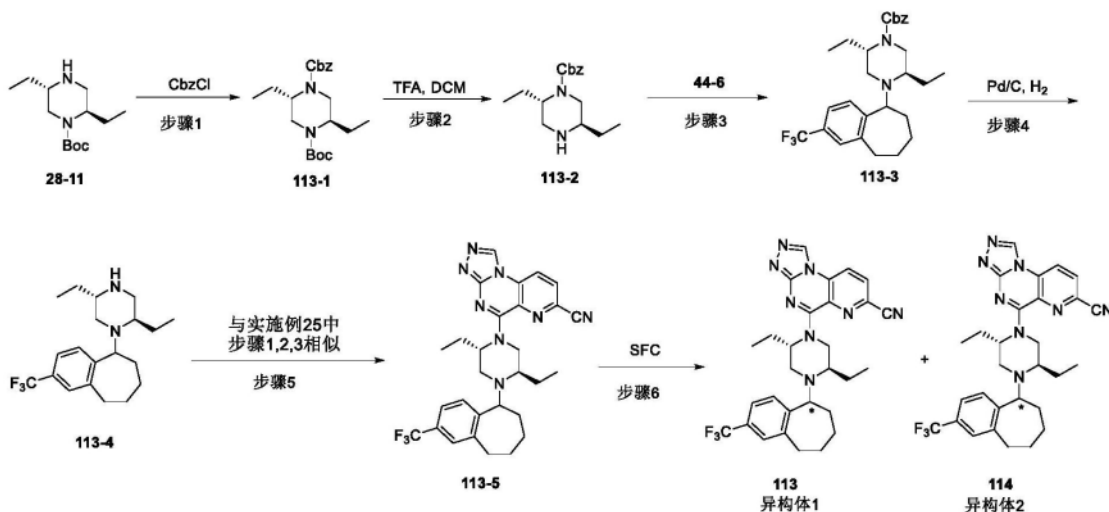
[0848] 步骤2:向109-1 (660mg, 1.1mmol) 的DCM (8mL) 溶液中加入HCl/乙酸乙酯 (6mL)。将混合物在30℃下搅拌12小时。将混合物浓缩以得到109-2。

[0849] 步骤3:将109-2 (611mg, 1.23mmol)、2-氯乙醛 (5mL, 0.49mmol) 和AcOH (0.070mL,

1.23mmol)的EtOH(12mL)溶液在80℃下搅拌16小时。浓缩混合物。残留物用反相HPLC(MeCN/水(0.5%FA):5%-80%)纯化,得到109-3。

[0850] 步骤4:通过制备型SFC(色谱柱:ChiralPak AD,250×30mm I.D.,5μm,乙醇/CO₂=40/60)纯化109-3(80mg),获得109(42mg)和110(17mg)。109:SFC分析:100% ee;保留时间:1.393min;色谱柱:Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D.,3μm,CO₂中40%的乙醇(0.05% DEA);压力:100bar;流速:2.5mL/min;LCMS(ESI,m/z):[M+H]⁺=522.3;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆,ppm)δ8.84-8.82(d,J=8.8Hz,1H),8.47-8.45(d,J=8.8Hz,1H),8.184-8.181(d,J=1.2Hz,1H),7.75-7.73(d,J=8.0Hz,2H),7.59-7.57(d,J=8.0Hz,2H),7.328-7.325(d,J=1.2Hz,1H),5.45-4.80(m,2H),3.73-3.54(m,1H),3.35-3.26(m,1H),3.01-2.91(m,1H),2.88-2.80(m,1H),2.36-2.31(m,1H),2.12-1.88(m,3H),1.67-1.39(m,3H),1.03-0.86(m,3H),0.71-0.52(m,6H).¹⁹F NMR(377MHz,DMSO-d₆,ppm)δ-60.66(3F).110:SFC分析:100% ee;保留时间:3.046min;色谱柱:Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D.,3μm,CO₂中40%的乙醇(0.05% DEA);压力:100bar;流速:2.5mL/min;LCMS(ESI,m/z):[M+H]⁺=522.4;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆,ppm)δ8.86-8.84(d,J=8.8Hz,1H),8.49-8.47(d,J=8.8Hz,1H),8.26-8.14(m,1H),7.73-7.71(d,J=8.0Hz,2H),7.60-7.58(d,J=8.0Hz,2H),7.42-7.26(m,1H),5.75-4.55(m,2H),3.61-3.41(m,2H),3.22-3.02(m,1H),2.66-2.53(m,1H),2.27-2.12(m,1H),2.03-1.73(m,3H),1.69-1.36(m,3H),1.06-0.90(m,3H),0.71-0.49(m,6H).¹⁹F NMR(377MHz,DMSO-d₆,ppm)δ-60.67(3F)。

[0851] 实施例34化合物113和114的合成



[0852]

[0853] 步骤1:向28-11(3.0g,12.38mmol)的DCM(30mL)溶液中加入DIPEA(5.12mL,30.95mmol)和氯甲酸苄酯(3.49mL,24.76mmol),然后将反应混合物在20℃下搅拌18小时。在真空中浓缩反应物。残留物用乙酸乙酯和水稀释。混合物用乙酸乙酯萃取。用NaCl水溶液洗涤合并的有机层并用Na₂SO₄干燥,浓缩溶剂,残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至3/1)纯化得到113-1。

[0854] 步骤2:向113-1(4.5g,11.98mmol)的DCM(30mL)溶液中加入TFA(6mL,11.98mmol),在20℃下搅拌反应18小时。将反应混合物在真空下浓缩,残留物用DCM稀释并用NaHCO₃水溶液中和。用DCM萃取混合物。将合并的有机层浓缩,得到113-2。

[0855] 步骤3:向113-2(500mg,1.81mmol)的MeCN(20mL)溶液中加入DIPEA(0.6mL,

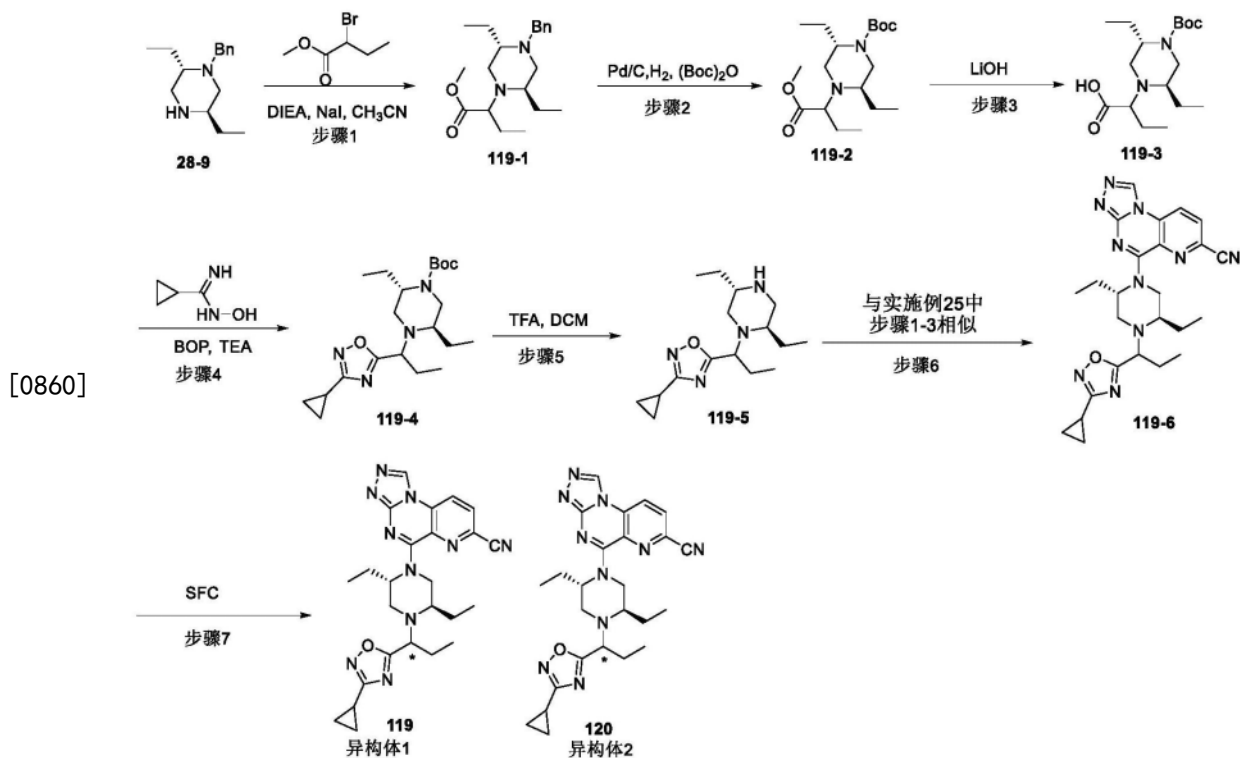
3.62mmol), NaI (543mg, 3.62mmol) 和 44-6 (900mg, 3.62mmol), 并且在 80°C 下搅拌反应混合物 24 小时。在真空中浓缩反应物。残留物用乙酸乙酯和水稀释。用乙酸乙酯萃取混合物。用 NaCl 水溶液洗涤合并的有机层, 并用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩溶剂。残留物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/0 至 1/1) 纯化得到 113-3。

[0856] 步骤4: 在 N₂ 下向 113-4 (280mg, 0.57mmol) 的 MeOH (10mL) 溶液中加入 Pd/C 10% (6.1mg, 0.057mmol)。然后在 25°C H₂ 气氛下搅拌反应 18 小时。对混合物进行过滤并浓缩滤液得到 113-4。

[0857] 步骤5: 按照实施例 25 中化合物 84-3 的合成步骤由化合物 113-4 制备化合物 113-5。

[0858] 步骤6: 用制备型 SFC (色谱柱: ChiralPak IG, 250×30mm I.D., 10μm, MeOH (0.1% NH₃·H₂O)/CO₂=40/60) 纯化 113-5 (73mg) 得到 113 (34.8mg) 和 114 (7.68mg)。113: SFC 分析: 95% ee; 保留时间: 5.52min; 色谱柱: ChiralPak IG, 100×4.6mm I.D., 3μm, CO₂ 中的甲醇 (0.05% DEA), 5 至 40%; 压力: 100bar; 流速: 2.5mL/min. LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺=549.4. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 9.50 (s, 1H), 8.93-8.91 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.56-8.54 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.53-7.40 (m, 3H), 6.18-4.42 (m, 2H), 3.86-3.77 (m, 1H), 3.69-3.40 (m, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.83-2.71 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.15-1.90 (m, 5H), 1.87-1.71 (m, 2H), 1.65-1.48 (m, 3H), 1.39-1.27 (m, 1H), 1.06-0.97 (m, 3H), 0.68-0.51 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆, ppm) δ -60.77 (3F). 114: SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 5.82min; 色谱柱: ChiralPak IG, 100×4.6mm I.D., 3μm, CO₂ 中的甲醇 (0.05% DEA), 5 至 40%; 压力: 100bar; 流速: 2.5mL/min. LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺=549.4. ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄, ppm): δ 9.33 (s, 1H), 8.80-8.74 (m, 1H), 8.35-8.25 (m, 1H), 7.43-7.35 (m, 3H), 6.00-5.65 (m, 1H), 5.15-4.89 (m, 1H), 3.82-3.77 (m, 1H), 3.73-3.63 (m, 1H), 3.06-3.00 (m, 1H), 2.78-2.67 (m, 2H), 2.36-2.03 (m, 6H), 1.78-1.70 (m, 1H), 1.67-1.50 (m, 3H), 1.44-1.29 (m, 2H), 1.16-1.08 (m, 3H), 0.68-0.51 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, 甲醇-d₄, ppm): δ -63.91 (3F).

[0859] 实施例 35 化合物 119 和 120 的合成



[0861] 步骤1:在室温下向28-9 (3g, 12.91mmol) 和2-溴丁酸甲酯 (7.01g, 38.73mmol) 的 MeCN (50mL) 溶液中加入DIPEA (6.40mL, 38.73mmol) 和NaI (1.9g, 12.91mmol)。然后将混合物在80℃下加热12小时。将混合物真空浓缩,残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至10/1)纯化得到119-1。

[0862] 步骤2:在室温下向119-1 (3.4g, 10.23mmol) 的丙-2-醇 (80mL) 溶液中加入 (Boc)₂O (3.05mL, 13.29mmol) 和Pd/C (10%, 0.5g, 4.67mmol)。然后将混合物在30℃ H₂气球下搅拌12小时。对混合物进行过滤并在真空下浓缩滤液。残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至6/1)纯化得到119-2。

[0863] 步骤3:在室温下向119-2 (3.0g, 8.76mmol) 的THF (30mL) 和水 (20mL) 溶液中加入LiOH (0.6g, 13.14mmol)。然后将混合物在30℃下搅拌12小时。将NaOH (1.1g, 26.28mmol) 加入到反应混合物中。将混合物在80℃下加热12小时。在真空下除去溶剂。用HCl (6N) 将残留物的pH值调节至3。用DCM萃取混合物。用Na₂SO₄干燥合并的有机层,过滤,浓缩滤液得到119-3。

[0864] 步骤4:室温下向119-3 (2.7g, 8.22mmol) 和N-羟基环丙烷甲脒 (0.82g, 8.22mmol) 在DMF (80mL) 中的混合物中加入BOP (10.9g, 24.66mmol) 和三乙胺 (3.43mL, 24.66mmol)。然后将混合物在室温下搅拌0.5小时,然后在90℃下加热4小时。将混合物在真空下浓缩。残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/1)纯化得到119-4。

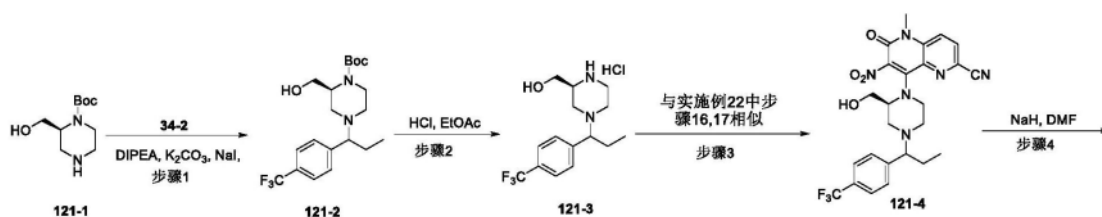
[0865] 步骤5:室温下向119-4 (400mg, 1.02mmol) 的DCM (4mL) 溶液中加入TFA (4mL)。然后将混合物在室温下搅拌1小时。将混合物在真空下浓缩得到119-5,直接用于下一步无需进一步纯化。

[0866] 步骤6:按照实施例25中化合物84-3的合成步骤由化合物119-5制备化合物119-6。

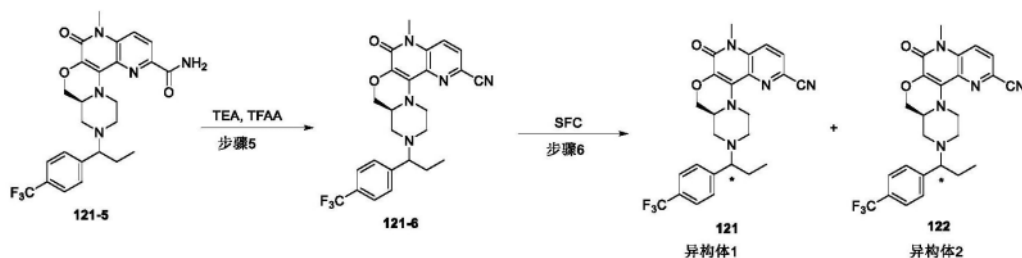
[0867] 步骤7:用SFC(色谱柱:ChiralCel10X, 250×30mm I.D., 10μm, 甲醇/CO₂=30/70) 纯化119-6 (160mg) 分别得到119 (97.92mg) 和120 (12.41mg)。119:SFC分析:99.54% ee;保留时

间:7.29min;色谱柱:ChiralCel OX,100×4.6mm I.D.,3 μ m,CO₂中40%的甲醇(0.05% DEA);压力:100bar;流速:2.5mL/min.LCMS(ESI,m/z):[M+H]⁺=487.4.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆,ppm): δ 9.49(s,1H),8.93-8.91(d,J=8.2Hz,1H),8.58-8.56(d,J=8.4Hz,1H),5.51-5.21(m,1H),5.12-4.91(m,1H),4.03(m,1H),3.50-3.47(m,1H),3.04-3.02(m,1H),2.68(m,2H),2.16(s,1H),1.96-1.72(m,4H),1.44-1.03(m,4H),0.97-0.76(m,11H);120:SFC分析:98.66% ee;保留时间:8.28min;色谱柱:ChiralCel OX,100×4.6mm I.D.,3 μ m,CO₂中40%的甲醇(0.05% DEA);压力:100bar;流速:2.5mL/min.LCMS(ESI,m/z):[M+H]⁺=487.4.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆,ppm): δ 9.50(s,1H),8.92-8.90(d,J=8.7Hz,1H),8.6-8.54(d,J=8.6Hz,1H),7.38-7.18(m,1H),5.25-4.90(m,1H),4.04-4.00(m,1H),3.53-3.44(m,1H),3.03-2.94(m,1H),2.87-2.78(m,1H),2.62-2.55(m,1H),2.16-2.09(m,1H),2.08-1.94(m,1H),1.89-1.72(m,3H),1.56-1.44(m,1H),1.10-1.02(m,3H),0.92-0.79(m,11H).

[0868] 实施例36化合物121和122的合成



[0869]



[0870] 步骤1:在85℃下搅拌121-1(4g,18.49mmol),34-2(5.35g,24.04mmol),NaI(0.6g,3.69mmol)和DIPEA(7.64mL,46.24mmol)的MeCN(30mL)溶液12小时。浓缩混合物。残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/1)纯化得到121-2。

[0871] 步骤2:在15℃下向121-2(2g,4.97mmol)的DCM(12mL)溶液中加入HCl/乙酸乙酯(6mL)。在15℃搅拌混合物2小时。浓缩混合物得到121-3。

[0872] 步骤3:按照实施例22中化合物67-20的合成步骤由化合物121-3制备化合物121-4。

[0873] 步骤4:在15℃下向121-4(225mg,0.42mmol)的DMF(30mL)溶液中加入NaH(50.9mg,2.12mmol)。将混合物在110℃下搅拌16小时。加入水淬灭反应。用乙酸乙酯萃取混合物。浓缩有机相。残留物通过硅胶柱层析(DCM/MeOH=1/0至10/1)纯化得到121-5。

[0874] 步骤5:在0℃下向121-5(130mg,0.26mmol)的THF(6mL)溶液中加入三乙胺(0.072mL,0.52mmol)和TFAA(0.14mL,1.04mmol)。将混合物在15℃下搅拌48小时。混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取。浓缩有机相。残留物通过反相HPLC(0.5% TFA水溶液/MeCN,5-70%)纯化得到121-6。

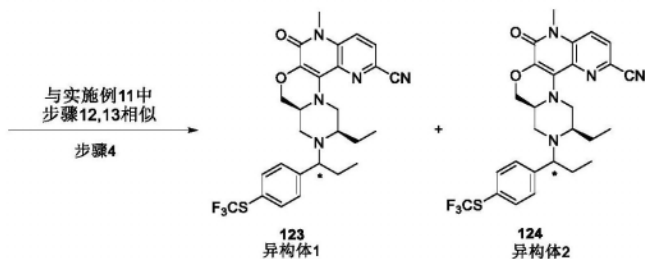
[0875] 步骤6:用SFC(色谱柱:ChiralCel10D,250×30mm I.D.,5 μ m,乙醇/CO₂=30/70)纯化121-6(70mg)分别得到121(18mg)和122(5mg)。121:SFC分析:100% ee;保留时间:

2.69min;色谱柱:ChiralCel OD,150×4.6mm I.D.,3 μ m,CO₂中40%的乙醇(0.05%DEA);压力:100bar;流速:2.5mL/min.LCMS (ESI,m/z):[M+H]⁺=484.4.¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆,ppm): δ 8.13-8.00(m,2H),7.78-7.66(m,2H),7.58-7.42(m,2H),4.80-4.50(m,1H),4.34-4.20(m,1H),4.12-3.96(m,1H),3.58(s,3H),3.50-3.42(m,1H),3.34-3.23(m,2H),2.84-2.70(m,2H),2.35-2.25(m,1H),2.22-2.10(m,1H),2.03-1.88(m,1H),1.83-1.68(m,1H),0.73(t,J=7.0Hz,3H).¹⁹F NMR (376MHz,DMSO-d₆,ppm) δ -60.73(3F);122:SFC分析:99.34% ee;保留时间:3.16min;色谱柱:ChiralCel OD,150×4.6mm I.D.,3 μ m,CO₂中40%的乙醇(0.05%DEA);压力:100bar;流速:2.5mL/min.LCMS (ESI,m/z):[M+H]⁺=484.4.¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆,ppm): δ 8.11-7.97(m,2H),7.78-7.66(m,2H),7.56-7.42(m,2H),4.65-4.35(m,1H),4.32-4.20(m,1H),4.16-4.02(m,1H),3.58(s,3H),3.51-3.40(m,1H),3.33-3.25(m,2H),2.92-2.76(m,1H),2.70-2.57(m,1H),2.34-2.20(m,2H),2.02-1.89(m,1H),1.80-1.66(m,1H),0.74(t,J=7.2Hz,3H).¹⁹F NMR (376MHz,DMSO-d₆,ppm) δ -60.75(3F).

[0876] 实施例37化合物123和124的合成



[0877]



[0878] 步骤1:在25℃下向搅拌的67-14(2g,5.98mmol)的异丙醇(35mL)溶液中加入Pd/C(10%,0.5g,0.470mmol),将得到的混合物在50℃ H₂气球下搅拌15小时。过滤反应混合物,浓缩滤液得到123-1。

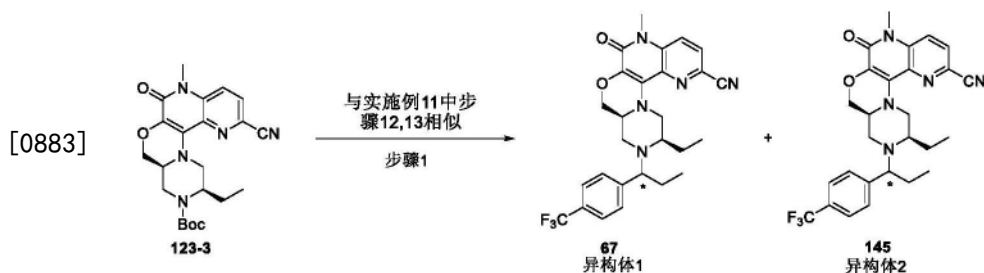
[0879] 步骤2:按照实施例22中化合物67-20的合成步骤由化合物123-1制备化合物123-2。

[0880] 步骤3:在15℃下向搅拌的123-2(140mg,0.3mmol)的DMF(15mL)溶液中加入叔丁醇钾(99.7mg,0.89mmol),将所得混合物在110℃下搅拌20小时。将反应混合物浓缩,残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0到0/1)纯化得到123-3。

[0881] 步骤4:按照实施例11中化合物28-15的合成步骤由化合物123-3制备化合物123和124。通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至0/1)得到产物。123:LCMS (ESI,m/z):[M+H]⁺=544.4.¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆,ppm): δ 8.11-8.06(m,2H),7.71-7.69(d,J=7.8Hz,2H),7.53-7.51(d,J=7.8Hz,2H),5.32-5.25(m,1H),4.16-4.14(m,1H),3.83-3.79(m,1H),3.61-3.52(m,4H),3.35-3.31(m,1H),3.09-2.99(m,2H),2.38-2.33(m,2H),2.01-1.86(m,2H),1.79-1.72(m,2H),1.04-1.00(m,3H),0.59-0.52(m,3H).¹⁹F NMR (376MHz,DMSO-d₆,ppm) δ -42.17(3F).124:LCMS (ESI,m/z):[M+H]⁺=544.4.¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆,ppm): δ 8.05(s,2H),7.72-7.70(d,J=8.0Hz,2H),7.50-7.48(d,J=7.8Hz,2H),4.72-4.68(m,1H),

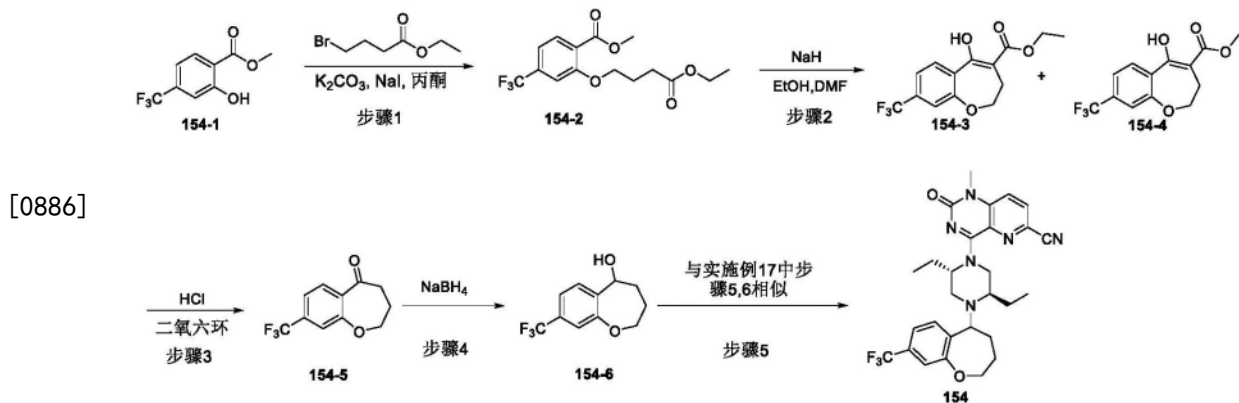
4.38-4.35 (m, 1H), 4.04-3.99 (m, 1H), 3.75-3.71 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.42-3.39 (m, 1H), 3.11-3.08 (m, 1H), 2.92-2.89 (m, 1H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.36-2.34 (m, 1H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.68-1.66 (m, 3H), 0.75-0.61 (m, 6H). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ -42.31 (3F).

[0882] 实施例38化合物145的合成



[0884] 步骤1:按照实施例11中化合物28-15的合成步骤由化合物123-3制备化合物67和145。通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至0/1)得到产物。145: LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 512.2$; ^1H NMR (400MHz, CD_3OD , ppm) δ 8.08-8.04 (m, 1H), 7.94-7.90 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.59-7.55 (m, 2H), 5.62-5.52 (m, 1H), 4.18-4.11 (m, 1H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.68-3.61 (m, 1H), 3.49-3.41 (m, 1H), 3.25-3.11 (m, 3H), 2.45-2.41 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.68-1.53 (m, 2H), 1.11 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H), 0.65 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CD_3OD , ppm) δ -63.86 (3F).

[0885] 实施例39化合物154的合成



[0887] 步骤1:向154-1的丙酮溶液(200mL)中加入4-溴丁酸乙酯(10.63g, 54.51mmol)、 K_2CO_3 (9.4g, 68.14mmol)和NaI (1.0g, 6.81mmol),在70℃下搅拌反应混合物18小时。将混合物在真空中浓缩。残留物用乙酸乙酯和水稀释。分离有机层出来,用NaCl水溶液洗涤。有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至4/1)纯化得到154-2。

[0888] 步骤2:向154-2 (13.7g, 40.98mmol)的DMF (300mL)溶液中加入 $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (2.5mL, 42.82mmol)和NaH (3.8g, 94.26mmol),在室温下搅拌混合物18小时。然后将反应混合物加热至100℃ 2小时。将反应混合物冷却至室温,用HCl淬灭。在真空中浓缩混合物。残留物用乙酸乙酯和水稀释。分离有机层,用NaCl水溶液洗涤。有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/1)纯化得到154-3和154-4。

[0889] 步骤3:向154-3 (3.3g, 10.92mmol)和154-4 (3.3g, 11.45mmol)的二氧六环(100mL)的混合物中加入HCl (25mL, 10.92mmol),在100℃下搅拌反应18小时。将混合物在真空中浓

缩。残留物用乙酸乙酯稀释并用NaHCO₃水溶液中和。分离有机层并用NaCl水溶液洗涤。有机层用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至3/2)纯化得到154-5。

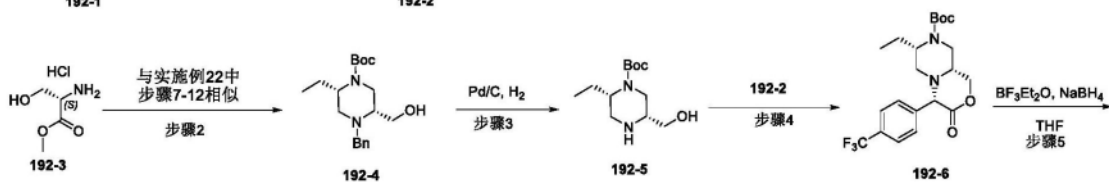
[0890] 步骤4:向154-5 (4.5g, 19.55mmol) 的CH₃OH (40mL) 溶液中加入NaBH₄ (813.5mg, 21.5mmol), 并在0℃下搅拌反应18小时。反应用NH₄Cl水溶液淬灭并真空浓缩。残留物用乙酸乙酯和水稀释。分离有机层并用NaCl水溶液洗涤。有机层用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至3/2)纯化得到154-6。

[0891] 步骤5:按照实施例17中化合物44-7的合成步骤由化合物154-6制备化合物154。经反相HPLC(乙腈/H₂O:5%~95%)得到产物,得到154。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺=541.3; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.88-7.77 (m, 1H), 7.62-7.54 (m, 1H), 7.43-7.33 (m, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 6.23-5.74 (m, 1H), 5.63-5.32 (m, 1H), 5.32-5.03 (m, 1H), 4.45-3.93 (m, 2H), 3.88-3.67 (m, 2H), 3.60-3.53 (m, 3H), 3.40-2.91 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.70-2.31 (m, 2H), 2.24-2.13 (m, 2H), 2.02-1.87 (m, 2H), 1.45-1.37 (m, 2H), 1.08-0.91 (m, 3H), 0.83-0.47 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃, ppm) δ -62.52 (3F).

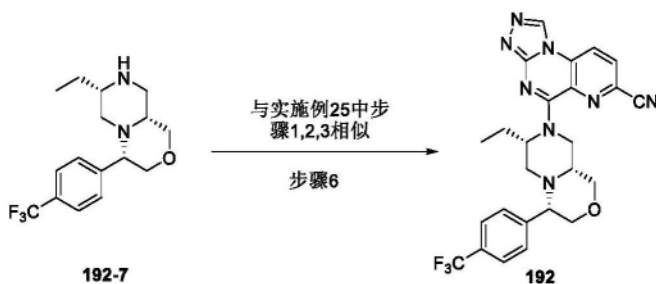
[0892] 实施例40化合物192的合成



[0893]



[0894]



[0895] 步骤1:将192-1 (6g, 25.84mmol)、NBS (5.1g, 28.42mmol) 和AIBN (0.4g, 2.584mmol) 的CCl₄ (60mL) 溶液在80℃ N₂下搅拌15小时。在真空中浓缩反应混合物。残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至3/1)纯化得到192-2。

[0896] 步骤2:按照实施例22中化合物67-14的合成步骤由化合物192-3制备化合物192-4。

[0897] 步骤3:在25℃下向搅拌的192-4 (3.6g, 10.76mmol) 的异丙醇 (50mL) 溶液中加入Pd/C (10%, 0.72g), 将所得混合物在50℃ H₂气球下搅拌15小时。过滤反应混合物,浓缩滤液得到192-5。

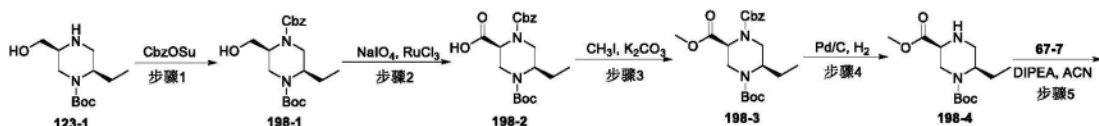
[0898] 步骤4:在25℃下向搅拌的192-2 (3.02g, 9.72mmol), 192-5 (2.5g, 9.72mmol) 和NaI (0.15g, 1.0mmol) 的CH₃CN (50mL) 溶液中加入DIPEA (8.47mL, 48.60mmol), 将得到的混合物在95℃下搅拌15小时。浓缩反应混合物。残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至

1/1) 纯化得到192-6。

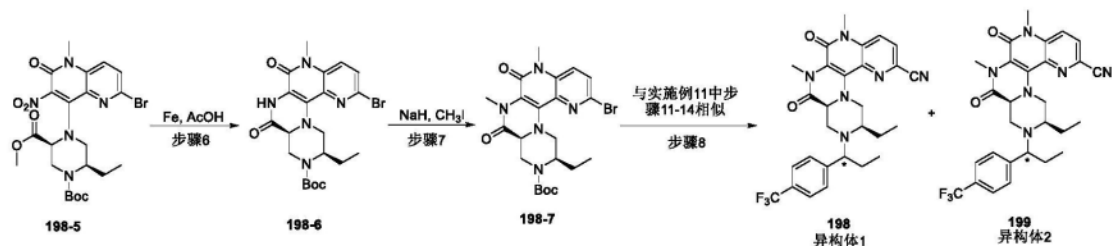
[0899] 步骤5: 在0-10℃ N₂下向搅拌的NaBH₄ (132.4mg, 3.50mmol) 的THF (3mL) 溶液中滴加192-6 (500mg, 1.17mmol) 的THF (6mL) 冷溶液和三氟化硼二乙基醚 (2.9mL, 1.17mmol)。加入后, 将反应混合物在90℃下搅拌4.5小时。加入冷却的HCl溶液以淬灭反应。反应混合物用水稀释, 用乙酸乙酯萃取。合并有机层, 用盐水洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥并浓缩。残留物通过硅胶柱层析 (DCM/甲醇=1/0至5/1) 纯化得到192-7。

[0900] 步骤6: 按照实施例25中化合物84-3的合成步骤由化合物192-7制备化合物192。通过反相HPLC (0-60% 乙腈水溶液) 获得产物, 得到192 (77mg)。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺=509.2; ¹H NMR (400MHz, CD₃OD, ppm) δ 9.36 (s, 1H), 8.82-8.76 (m, 1H), 8.32-8.28 (m, 1H), 7.72-7.59 (m, 4H), 5.47 (s, 1H), 4.85-4.61 (m, 1H), 4.01-3.87 (m, 1H), 3.82-3.73 (m, 1H), 3.60-3.48 (m, 2H), 3.448-3.40 (m, 1H), 3.13 (s, 1H), 2.73 (t, J=10.0Hz, 2H), 2.34-2.02 (m, 3H), 0.88 (t, J=7.5Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, CD₃OD, ppm) δ -64.02 (3F)。

[0901] 实施例41化合物198和199的合成



[0902]



[0903] 步骤1: 向搅拌的123-1 (7.5g, 30.7mmol) 的THF (50mL) 和水 (50mL) 溶液中加入NaHCO₃ (7.7g, 92.09mmol) 和CbzOSu (8.4g, 33.76mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌3小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用盐水洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥。减压下蒸发溶剂, 残留物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/0至3/1) 纯化得到198-1。

[0904] 步骤2: 将NaIO₄ (9.9g, 46.3mmol) 溶于水 (50mL) 和CH₃CN/碳酸二甲酯 (40mL, 1:1) 中, 然后将三水合氯化钨 (III) (60.5mg, 0.23mmol) 加入到混合物中, 然后在0℃下1分钟内加入198-1 (8.76g, 23.15mmol) 的CH₃CN/碳酸二甲酯 (60mL, 1:1) 溶液。将溶液在25℃下搅拌1小时。将反应混合物用水稀释, 用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤合并的有机物并用Na₂SO₄干燥。过滤混合物并浓缩。残留物在乙酸乙酯和NaHCO₃水溶液之间分配。分开各层并且用乙酸乙酯萃取水层。用2M HCl调节水层至pH=3, 立即用乙酸乙酯萃取水层。用盐水洗涤合并的有机层, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到198-2。

[0905] 步骤3: 向搅拌的198-2 (6.4g, 16.31mmol) 的CH₃CN (120mL) 溶液中加入K₂CO₃ (3.4g, 24.46mmol) 和CH₃I (3.5g, 24.46mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌2小时。反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。分离的有机层用盐水洗涤, 并用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 残留物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/0至5/1) 纯化得到198-3。

[0906] 步骤4: 向搅拌的198-3 (5.76g, 14.17mmol) 的丙-2-醇 (50mL) 溶液中加入Pd/C (10%, 0.8g)。将反应混合物在25℃ H₂下搅拌18小时。过滤反应混合物, 用丙-2-醇洗涤, 减

压蒸发得到198-4的压力。

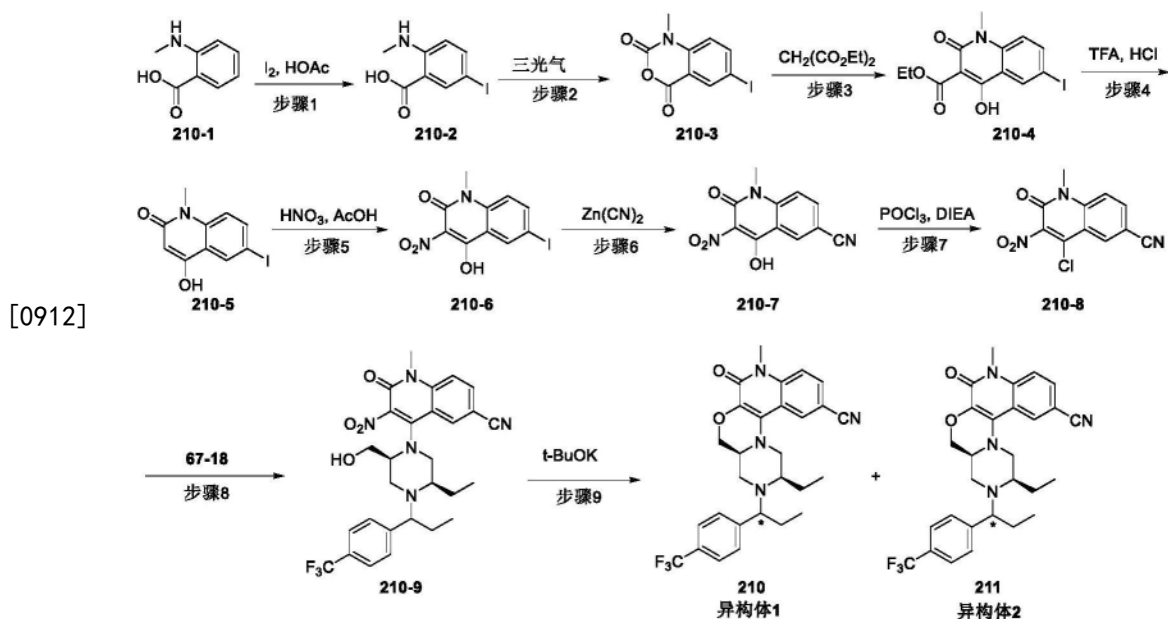
[0907] 步骤5:将67-7 (4.4g, 13.81mmol)、198-4 (3.76g, 13.81mmol) 和DIEA (6.85mL, 41.44mmol) 在CH₃CN (50mL) 中的混合物在85℃下搅拌3小时。减压下除去溶剂,残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至3/1)纯化得到198-5。

[0908] 步骤6:在25℃下向搅拌的198-5 (6.9g, 12.45mmol) 的AcOH (70mL) 溶液中加入Fe (2.4g, 43.56mmol)。将所得悬浮液在80℃下搅拌1小时。反应混合物在减压下浓缩。在CH₂Cl₂中混悬残留物并加入NaHCO₃水溶液,直到将溶液调节至pH=8。对混合物进行过滤。分离各相并用CH₂Cl₂洗涤水相。用盐水洗涤合并的有机萃取物,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/1)纯化得到198-6。

[0909] 步骤7:将198-6 (300mg, 0.61mmol), K₂CO₃ (168.4mg, 1.22mmol) 和CH₃I (864.8mg, 6.09mmol) 在CH₃CN (5mL) 中的混合物在70℃下搅拌18小时。减压下除去溶剂,残留物用C18反相柱(CH₃CN/H₂O (0.05% TFA), 5-95%) 纯化得到198-7。

[0910] 步骤8:按照实施例11中化合物28和29的合成步骤由化合物198-7制备化合物198和199。经SFC(色谱柱:ChiralPak AD, 250×30mm, 10μm, 乙醇 (0.1% NH₃ H₂O)/超临界CO₂=25/75) 得到产物198 (9.5mg) 和199 (11.5mg)。198:LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺=539.4; SFC分析:100% ee; 保留时间:1.341min; 色谱柱:ChiralPak AD, 150×4.6mm, 3μm, CO₂中40%的乙醇 (0.05% DEA); 压力:100bar; 流速:2.5mL/min。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 8.18-8.12 (m, 2H), 7.70 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.1Hz, 2H), 5.17-5.04 (m, 1H), 3.78-3.68 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.49-3.39 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.09-3.01 (m, 1H), 2.94-2.76 (m, 2H), 1.94-1.83 (m, 1H), 1.69-1.47 (m, 3H), 0.94 (t, J=7.3Hz, 3H), 0.62 (t, J=7.2Hz, 3H); ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆, ppm): δ -60.69 (3F)。199:LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺=539.4; SFC分析:99.48% ee; 保留时间:1.603min; 色谱柱:ChiralPak AD, 150×4.6mm, 3μm, CO₂中40%的乙醇 (0.05% DEA); 压力:100bar; 流速:2.5mL/min。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 8.18-8.06 (m, 2H), 7.72 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.1Hz, 2H), 4.03-3.93 (m, 1H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.77-1.61 (m, 2H), 1.51-1.43 (m, 1H), 0.85-0.75 (m, 6H); ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆, ppm): δ -60.77 (3F)。

[0911] 实施例42化合物210和211的合成



[0913] 步骤1:在10分钟内向搅拌的210-1 (10g, 66.16mmol) 的AcOH (60mL) 和水 (120mL) 的溶液中加入碘 (16.8g, 66.16mmol)。将反应混合物在室温下搅拌48小时。过滤反应混合物, 收集固体并在真空下干燥以得到210-2。

[0914] 步骤2:在25℃下向搅拌的210-2 (12.1g, 43.67mmol) 的二氧六环 (120mL) 溶液中加入三光气 (7.1g, 24.02mmol), 将所得混合物在100℃下搅拌15小时。反应混合物在减压下浓缩得到210-3, 直接用于下一步。

[0915] 步骤3:在室温搅拌下将NaH (1.8g, 45.89mmol) 加到丙二酸二乙酯 (27.28mL, 180.56mmol) 和DMF (240mL) 的混合物中。将210-3 (12g, 37.62mmol) 和DMF (240mL) 的混合物滴加到该溶液中, 在120℃下搅拌混合物4小时。过滤混合物, 将固体加入水 (1L) 和HCl (30%, 200mL) 中, 搅拌并过滤混合物。收集固体并干燥得到210-4。

[0916] 步骤4:在100℃下搅拌210-4乙酯 (12g, 32.16mmol) 的TFA (95mL) 和HCl (95mL) 溶液16小时。将反应混合物用水稀释, 并过滤。用大量的水洗涤滤饼并在减压下干燥以得到210-5。

[0917] 步骤5:在25℃下向搅拌的210-5 (3g, 9.96mmol) 的AcOH (26mL) 溶液中加入HNO₃ (1.6mL, 2.46mmol), 将所得混合物在80℃下搅拌1.5小时。将反应混合物冷却至25℃, 并用水稀释, 搅拌10分钟后, 将所得固体过滤并干燥得到210-6。

[0918] 步骤6:室温下向搅拌的210-6 (2.7g, 7.80mmol) 和Zn(CN)₂ (2.7g, 23.41mmol) 的DMF (40mL) 溶液中加入Pd(PPh₃)₄ (0.9g, 0.78mmol), 将所得混合物在110℃ N₂下搅拌36小时。将反应混合物减压下浓缩。残留物采用反相柱层析纯化 (0-20% CH₃CN的水溶液 (0.5% FA)) 得到210-7。

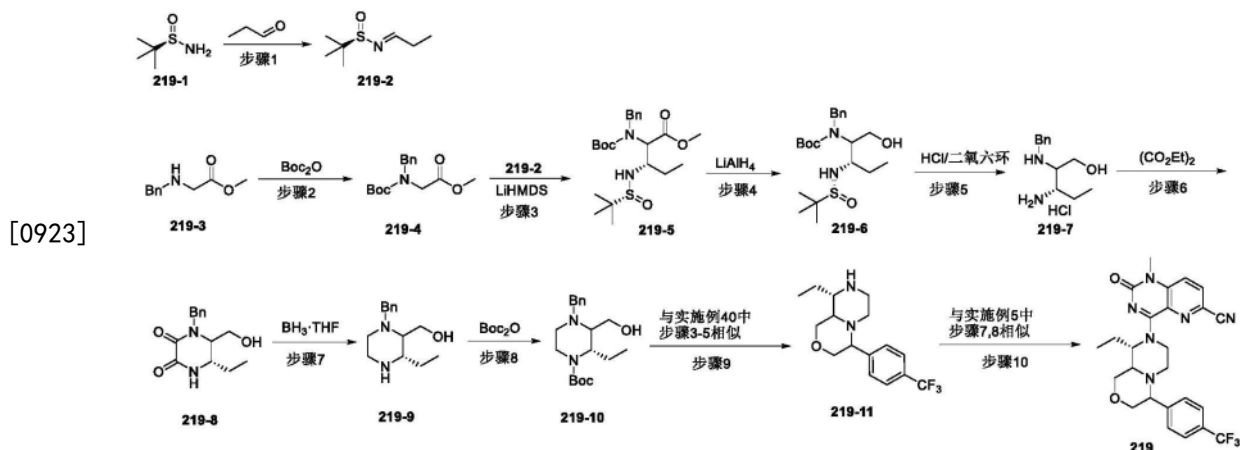
[0919] 步骤7:在室温下向搅拌的210-7 (700mg, 2.86mmol) 的甲苯 (15mL) 溶液中加入DIPEA (2.98mL, 17.13mmol) 和POCl₃ (1.33mL, 14.28mmol), 将所得混合物在110℃ N₂下搅拌1.5小时。将反应混合物在减压下浓缩。残留物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/0至0/1) 纯化得到210-8。

[0920] 步骤8:在室温下向搅拌的67-18 (680mg, 1.76mmol) 的CH₃CN (20mL) 溶液中加入DIPEA (3.07mL, 17.63mmol) 和210-8 (820.4mg, 2.65mmol), 将所得混合物在85℃ N₂下搅拌5

小时。在减压下浓缩反应混合物。残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/2)纯化得到210-9。

[0921] 步骤9:在室温下向搅拌的10-9(320mg, 0.57mmol)的NMP(9mL)溶液中一次性加入t-BuOK(193.2mg, 1.72mmol), 在120℃下搅拌所得混合物18小时。反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。合并有机层, 用盐水洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥并浓缩。残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至2/3), 以及柱层析(用0-60%的石油醚中的乙酸乙酯洗脱)纯化得到210(8.56mg)和211(22.04mg)。210:LCMS(ESI, m/z): [M+H]⁺=511.2. ¹H NMR(400MHz, CDCl₃, ppm) δ7.97(s, 1H), 7.62-7.52(m, 3H), 7.45-7.39(m, 2H), 7.36-7.30(m, 1H), 4.20(t, J=10.2Hz, 1H), 3.90-3.81(m, 1H), 3.80-3.73(m, 1H), 3.67(s, 3H), 3.34-3.28(m, 1H), 3.09-2.98(m, 2H), 2.99-2.89(m, 1H), 2.81-2.72(m, 1H), 2.51-2.42(dd, 1H), 1.87-1.71(m, 2H), 1.68-1.54(m, 2H), 0.90(t, J=7.4Hz, 3H), 0.82(t, J=7.3Hz, 3H). ¹⁹F NMR(376MHz, CDCl₃, ppm) δ-62.39(3F). 211:LCMS(ESI, m/z): [M+H]⁺=511.2. ¹H NMR(400MHz, CDCl₃, ppm) δ7.95-7.86(m, 1H), 7.62-7.53(m, 3H), 7.32-7.27(m, 3H), 4.55(t, J=10.5Hz, 1H), 4.25-4.18(m, 1H), 3.97(t, J=7.5Hz, 1H), 3.71-3.64(m, 3H), 3.27-3.21(m, 1H), 3.16-3.04(m, 1H), 3.01-2.92(m, 1H), 2.77-2.64(m, 1H), 2.57-2.42(m, 2H), 1.96-1.82(m, 1H), 1.80-1.64(m, 3H), 0.93-0.77(m, 6H). ¹⁹F NMR(376MHz, CDCl₃, ppm) δ-62.46(3F).

[0922] 实施例43化合物219的合成



[0924] 步骤1:在室温下向丙醛(4g, 68.87mmol)的THF(60mL)溶液中加入(R)-(2-甲基丙-2-基)(氧代)-λ4-磺胺(10.0g, 82.65mmol)和Ti(OEt)₄(47.1g, 206.61mmol)。然后将混合物在60℃下加热2小时。将混合物冷却至室温并用水淬灭。对混合物进行过滤, 真空下浓缩滤液。残留物经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至5/1)纯化得到219-2。

[0925] 步骤2:在室温下搅拌219-3(6.6g, 36.83mmol), Boc₂O(12.69mL, 55.24mmol)和三乙胺(15.36mL, 110.48mmol)在DCM(100mL)中的混合物2小时。向混合物中加水, 然后用DCM萃取混合物。用Na₂SO₄干燥合并的有机层, 过滤并浓缩滤液。残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/1)纯化得到219-4。

[0926] 步骤3:在-78℃下向219-4(4g, 14.32mmol)的THF(60mL)溶液中加入LiHMDS(1M, 14.32mL)。将混合物在-78℃下搅拌30分钟, 加入219-2(2.31g, 14.32mmol)。然后将混合物在-78℃下搅拌30分钟。用饱和NH₄Cl溶液淬灭混合物。用乙酸乙酯萃取混合物。用Na₂SO₄干燥合并的有机层, 过滤, 并在真空下浓缩滤液。残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=

1/0至1/2)纯化得到219-5。

[0927] 步骤4:在0℃下向219-5 (6g, 13.62mmol) 的THF (60mL) 溶液中加入LiAlH₄ (0.8g, 20.43mmol)。然后将混合物在0℃下搅拌0.5小时。依次用水, NaOH (15%) 和水淬灭混合物。将混合物过滤并浓缩滤液。残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/2)纯化得到219-6。

[0928] 步骤5:在室温下向219-6 (2.26g, 5.48mmol) 的二氧六环(10mL) 溶液中加入HCl/二氧六环(40mL)。然后将混合物在室温下搅拌1小时。在真空下浓缩混合物, 以得到219-7。

[0929] 步骤6:在室温下向219-7 (1141mg, 粗品) 和2-乙氧基-2-氧代乙酸乙酯 (1.6g, 10.95mmol) 在DCM (6mL) 和甲醇 (24mL) 中的混合物中加入CH₃ONa (1183.6mg, 21.91mmol)。然后将混合物在室温下搅拌12小时, 在60℃下搅拌2小时。真空下浓缩混合物, 残留物通过硅胶柱层析(DCM/甲醇=1/0至5/1) 纯化得到219-8。

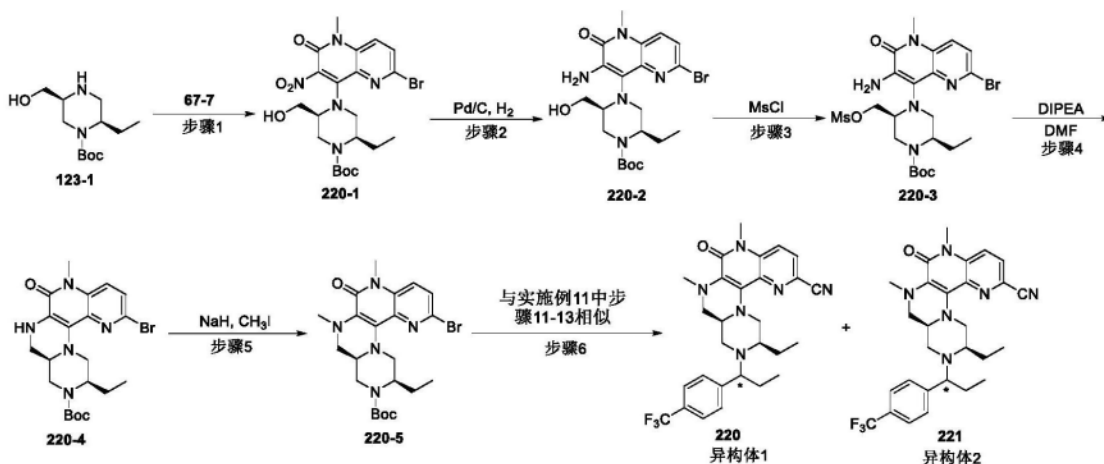
[0930] 步骤7:在室温下向219-8 (1.0g, 3.81mmol) 的THF (8mL) 溶液中加入硼烷四氢呋喃 (22.87mL, 22.87mmol)。然后将混合物在80℃下加热1小时。用甲醇和HCl淬灭混合物。在真空下浓缩该混合物得到219-9。

[0931] 步骤8:在室温下向219-9 (893mg, 粗品) 的THF (10mL) 和水 (10mL) 溶液中加入NaHCO₃ (3201.4mg, 38.11mmol) 和(Boc)₂O (1.05mL, 4.57mmol)。然后在室温下搅拌混合物30分钟。向混合物中加入水, 并用乙酸乙酯萃取混合物。合并的有机层用Na₂SO₄干燥, 过滤, 并在真空下浓缩滤液。残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至5/1) 纯化得到219-10。

[0932] 步骤9:按照实施例40中化合物192-7的合成步骤由化合物219-10制备化合物219-11。

[0933] 步骤10:按照实施例5中化合物5的合成步骤由化合物219-11制备化合物219 (26mg)。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺=499.2; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm) δ8.30-8.19 (m, 1H), 8.05-7.97 (m, 1H), 7.77-7.64 (m, 4H), 5.85-5.32 (m, 1H), 5.24-4.56 (m, 1H), 3.96-3.66 (m, 2H), 3.58-3.47 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.40-3.34 (m, 1H), 3.31-3.24 (m, 1H), 3.16-3.06 (m, 1H), 2.78-2.54 (m, 2H), 2.37-2.20 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.74-1.57 (m, 1H), 0.81 (t, J=7.4Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆, ppm): δ-60.88-60.90 (3F)。

[0934] 实施例44化合物220和221的合成



[0936] 步骤1:将67-7 (4g, 12.56mmol)、123-1 (3.07g, 12.56mmol) 和DIPEA (4.9g,

37.68mmol) 在 MeCN (40mL) 的混合物在 85℃ 下搅拌 3 小时。减压除去溶剂, 残留物通过硅胶柱层析 (乙酸乙酯/DCM=1/3) 纯化得到 220-1。

[0937] 步骤2: 向搅拌的 220-1 (3.79g, 7.2mmol) 的乙酸乙酯 (40mL) 溶液中加入 5% Pt/C (0.7g, 3.6mmol)。将反应混合物在 25℃ H_2 下搅拌 18 小时。将反应混合物过滤, 用乙酸乙酯洗涤, 减压蒸发得到 220-2。

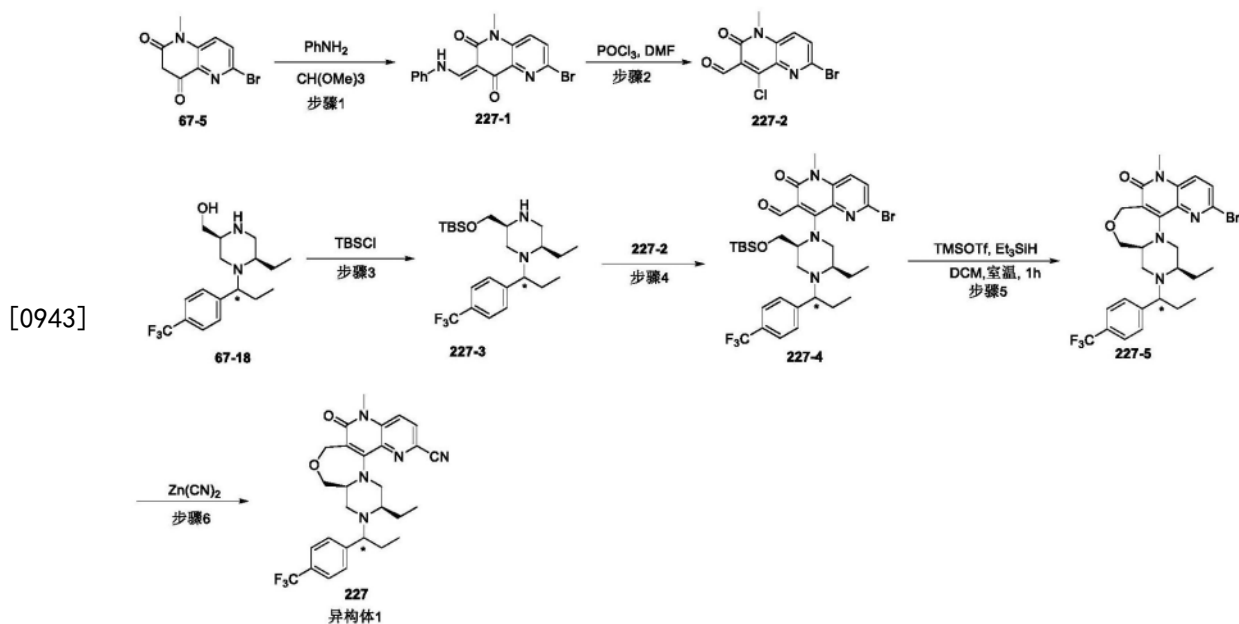
[0938] 步骤3: 在 0℃ 下向 220-2 (3.57g, 7.19mmol) 和三乙胺 (4mL, 28.77mmol) 的 CH_2Cl_2 (30mL) 溶液中加入 MsCl (1.6g, 14.38mmol)。然后将反应混合物在 25℃ 下搅拌 1 小时, 减压除去溶剂得到 220-3, 直接用于下一步。

[0939] 步骤4: 向 220-3 (4.13g, 粗品) 的 DMF (30mL) 溶液中加入 DIPEA (1.9g, 14.38mmol)。然后将反应物在 120℃ 下搅拌 5 小时。反应物用 C18 反相柱 (MeCN/ H_2O (0.05% TFA), 5-95%) 纯化得到 220-4。

[0940] 步骤5: 在 0℃ 下向 220-4 (1.0g, 2.09mmol) 的无水 THF (10mL) 溶液中加入 NaH (334.5mg, 8.36mmol), 在 0℃ N_2 下再搅拌混合物 30 分钟。然后滴加 CH_3I (890.1mg, 6.27mmol) 的 THF (10mL) 溶液, 在 25℃ 下搅拌混合物 1 小时。在 0℃ 下用水淬灭反应。将混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 水层用乙酸乙酯萃取。用盐水洗涤合并的有机层。分离有机相, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩得到 220-5。

[0941] 步骤6: 按照实施例 11 中化合物 28-15 的合成步骤由化合物 220-5 制备化合物 220 和 221。经 C18 反相柱 (MeCN/ H_2O (0.05% TFA), 5-95%) 和硅胶柱层析 (乙酸乙酯/DCM=1/1) 得到产品 220 (14mg) 和 221 (17mg)。220: LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 525.3$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4 , ppm): δ 8.01 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.1Hz, 2H), 5.33-5.24 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.21-3.10 (m, 2H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.86-2.77 (m, 4H), 2.75-2.67 (m, 1H), 2.42-2.36 (m, 2H), 2.13-1.98 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.29-1.23 (m, 3H), 0.67 (t, J=7.3Hz, 3H); ^{19}F NMR (376MHz, 甲醇- d_4 , ppm): δ -63.83 (3F)。221: LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 525.3$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4 , ppm): δ 7.97 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.1Hz, 2H), 4.84-4.79 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.29-3.24 (m, 1H), 3.09-2.96 (m, 3H), 2.94-2.86 (m, 4H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.52-2.45 (m, 1H), 2.13-1.93 (m, 2H), 1.72-1.63 (m, 2H), 0.92 (t, J=7.4Hz, 3H), 0.71 (t, J=7.3Hz, 3H); ^{19}F NMR (376MHz, 甲醇- d_4 , ppm): δ -63.86 (3F)。

[0942] 实施例 45 化合物 227 的合成



[0944] 步骤1: 将67-5 (50g, 196.08mmol)、苯胺 (50g, 537.63mmol) 和原甲酸三甲酯 (56.3g, 530.53mmol) 在乙二醇 (400mL) 中的混合物在搅拌下加热至70℃。温度升高至170℃, 然后在170℃下保持2小时。冷却后, 过滤收集固体并用EtOH洗涤, 在55~60℃干燥, 得到227-1。

[0945] 步骤2: 向227-1 (63g, 175.88mmol) 的无水DMF (400mL) 溶液中缓慢加入POCl₃ (42g, 273.94mmol), 并将混合物在室温下搅拌20小时。将混合物倒入冰水 (3.2L) 中, 并过滤收集沉淀物后在55~60℃下干燥, 以得到227-2。

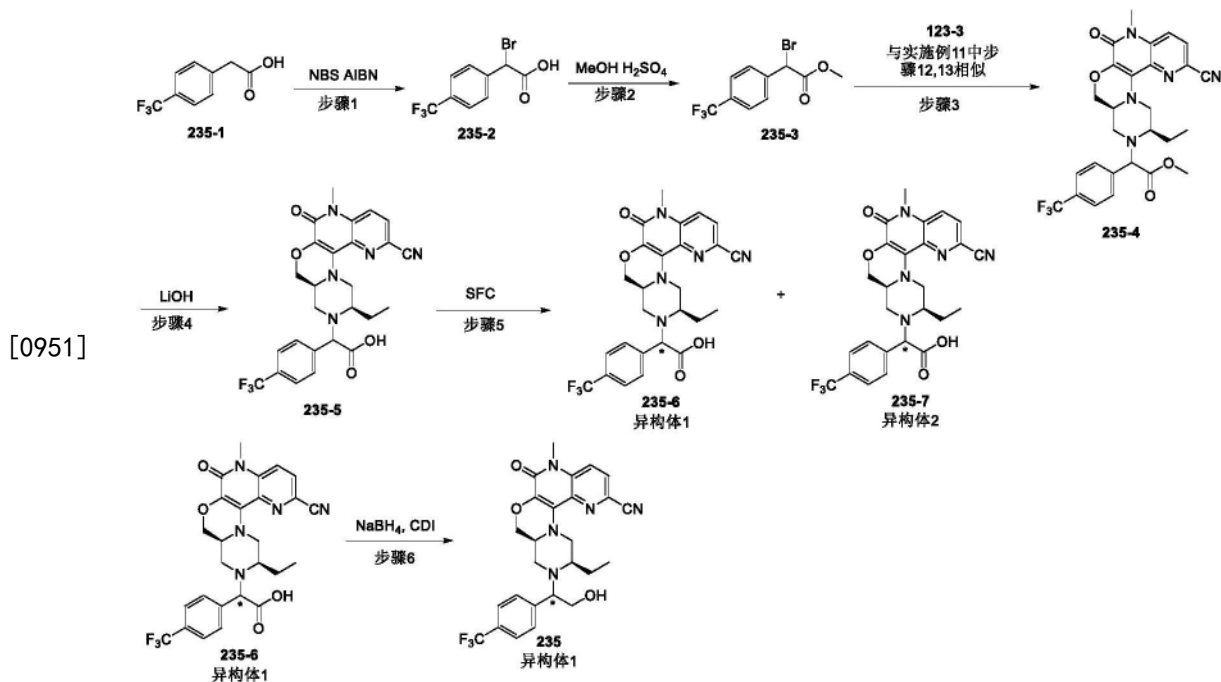
[0946] 步骤3: 向67-18 (150mg, 0.45mmol) 的DCM (10mL) 溶液中加入1H-咪唑 (494.5mg, 7.26mmol)、DMAP (5.5mg, 0.045mmol) 和TBSCl (136.9mg, 0.91mmol)。将反应混合物在25℃ N₂下搅拌4小时。反应物在DCM和水之间分配。用盐水洗涤分离的有机层, 用无水Na₂SO₄干燥。减压蒸发溶剂得到227-3。

[0947] 步骤4: 将227-2 (140mg, 0.46mmol), 227-3 (206.5mg, 206.5mg, 粗品), Na₂CO₃ (98.4mg, 0.93mmol) 在THF (4mL) 中的混合物在75℃下搅拌3小时。减压除去溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/1) 纯化得到227-4。

[0948] 步骤5: -78℃下向227-4 (200mg, 0.28mmol) 和TMSOTf (62.6mg, 0.28mmol) 的DCM (25mL) 溶液中加入Et₃SiH (65.5mg, 0.56mmol)。将混合物在25℃下搅拌3小时。加水淬灭反应, 并用DCM萃取水层。合并有机萃取物, 用盐水洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 并浓缩得到227-5。

[0949] 步骤6: 向227-5 (250mg, 0.43mmol) 的DMF (5mL) 溶液中加入Zn(CN)₂ (152.0mg, 1.29mmol), Zn (8.5mg, 0.13mmol) 和双[三(2-甲基丙-2-基)膦]钯(0) (22.0mg, 0.043mmol)。将反应混合物在85℃ N₂下搅拌3小时。浓缩反应物得到残留物。残留物用C18反相柱 (MeCN/H₂O (0.05% NH₃·H₂O), 5-95%) 纯化得到227 (53mg)。LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺=526.2。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm): δ8.11-8.00 (m, 2H), 7.73 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.48 (d, J=8.1Hz, 2H), 4.81-4.72 (m, 1H), 4.68-4.55 (m, 2H), 4.43-4.32 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 4.05-3.94 (m, 1H), 3.87-3.78 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.98-2.84 (m, 2H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.13-1.98 (m, 2H), 1.97-1.85 (m, 1H), 1.77-1.64 (m, 1H), 1.58-1.40 (m, 1H), 0.96 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.87 (t, J=7.2Hz, 3H); ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆, ppm): δ-60.79 (3F)。

[0950] 实施例46化合物235的合成



[0952] 步骤1:向235-1 (5g, 24.49mmol) 的CCl₄ (50mL) 溶液中加入NBS (4.8g, 26.94mmol) 和AIBN (0.4g, 2.45mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。反应用乙酸乙酯和水稀释。分离有机层,用饱和NaCl溶液洗涤并真空浓缩。残留物用C18色谱柱纯化,并用(乙腈水溶液 (0.1%FA), 0-70%, 保持在50% 25分钟)洗提以得到235-2。

[0953] 步骤2:向235-2 (500mg, 1.77mmol) 的MeOH (10mL) 溶液中加入H₂SO₄ (0.1mL)。在85°C 下搅拌反应混合物18小时。反应混合物用乙酸乙酯和饱和NaHCO₃稀释。分离有机层,用饱和NaCl溶液洗涤,真空浓缩。残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/2)纯化得到235-3。

[0954] 步骤3:按照实施例11中化合物28-15的合成步骤由化合物235-3和123-3制备化合物235-4。

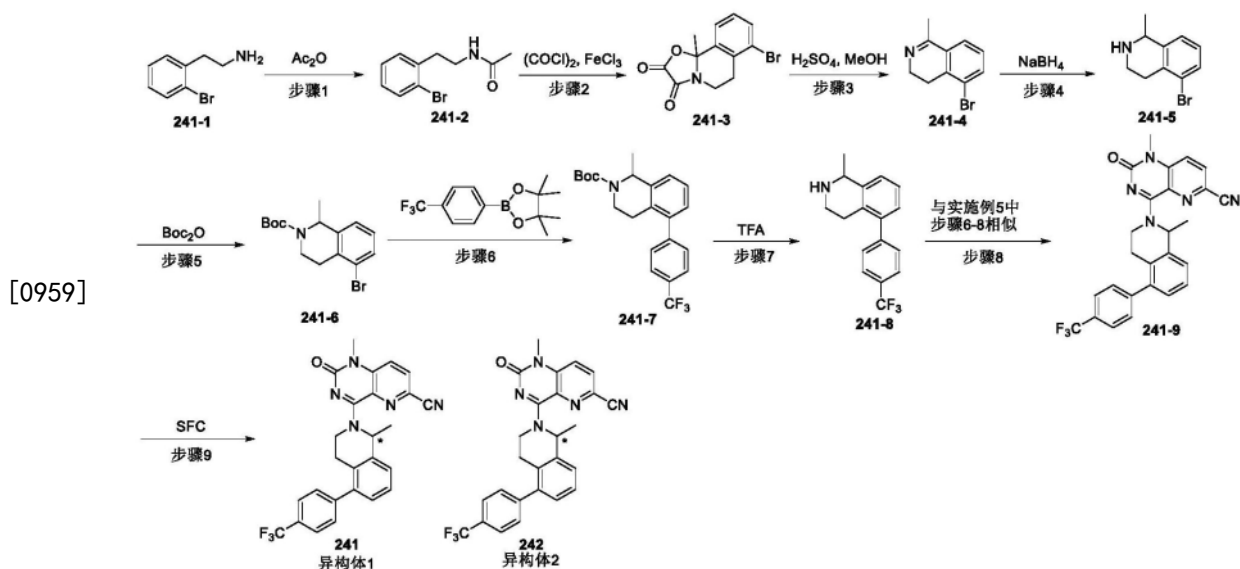
[0955] 步骤4:向235-4 (300mg, 0.55mmol) 的THF (3mL) 和水 (0.5mL) 溶液中加入LiOH (232.5mg, 5.54mmol)。反应混合物在0°C N₂下搅拌过夜。粗品经反向HPLC (0.1% TFA水溶液/MeCN, 0-70%) 纯化得到235-5。

[0956] 步骤5:用SFC (色谱柱:ChiralCel OD, 250×30mm I.D., 10μm, 甲醇/超临界CO₂=50/50) 纯化235-5 (37mg) 得到235-6 (15mg) 和235-7 (8mg)。235-6: SFC分析: 100% ee; 保留时间: 6.129min; 色谱柱: ChiralCel OD, 100×4.6mm I.D., 3μm, CO₂中40%的乙醇 (0.05% DEA); 压力: 100bar; 流速: 2.5mL/min。235-7: SFC分析: 100% ee; 保留时间: 8.821min; 色谱柱: ChiralCel OD, 100×4.6mm I.D., 3μm, CO₂中40%的乙醇 (0.05% DEA); 压力: 100bar; 流速: 2.5mL/min。

[0957] 步骤6:向235-6 (20mg, 0.038mmol) 的THF (2mL) 溶液中加入CDI (15.4mg, 0.095mmol), 在60°C下搅拌反应混合物18小时。加入NaBH₄ (3.6mg, 0.095mmol) 并在室温下搅拌2小时。反应混合物用乙酸乙酯和饱和氯化钠稀释。分离有机层,用饱和NaCl溶液洗涤,真空浓缩。残留物采用反向HPLC (MeCN水溶液 (0.1% NH₄HCO₃), 保持在50%) 纯化得到235

(3mg)。LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 514.2$ 。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4 , ppm) δ 8.05 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.67-7.52 (m, 4H), 5.46 (d, $J=15.2$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 3.93-3.81 (m, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.57-3.46 (m, 1H), 3.29-3.19 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.59-2.48 (m, 2H), 1.95-1.82 (m, 1H), 1.75-1.63 (m, 1H), 1.10 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)。 ^{19}F NMR (376MHz, 甲醇- d_4 , ppm) δ -63.88 (3F)。

[0958] 实施例47化合物241和242的合成



[0960] 步骤1: 向241-1 (10g, 49.98mmol) 的DCM (100mL) 溶液中加入乙酸酐 (5.63mL, 59.97mmol) 和三乙胺 (13.89mL, 99.96mmol), 然后在室温下搅拌反应混合物2小时。用水淬灭反应。用乙酸乙酯萃取混合物。合并有机层并用 $NaHCO_3$ 洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机层, 过滤和浓缩。残留物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/1) 纯化得到241-2。

[0961] 步骤2: 向搅拌的241-2 (9.4g, 38.82mmol) 的DCM (100mL) 溶液中加入草酰氯 (3.94mL, 46.59mmol)。将混合物加热至室温并搅拌1小时, 然后加入 $FeCl_3$ (12.6g, 77.65mmol), 在室温下搅拌24小时。用1M HCl淬灭反应。用DCM萃取混合物。合并有机层并用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩得到241-3, 直接用于下一步。

[0962] 步骤3: 向241-3 (10g, 粗品) 的MeOH (100mL) 溶液中加入 H_2SO_4 (25mL)。将反应混合物在65℃下搅拌4小时。冷却到室温后, 用 $NH_3 \cdot H_2O$ 淬灭反应混合物。用DCM萃取混合物。用 Na_2SO_4 干燥有机层, 过滤并浓缩以得到241-4, 直接用于下一步。

[0963] 步骤4: 向241-4 (5.5g, 粗品) 的EtOH (20mL) 溶液中分批加入 $NaBH_4$ (0.84g, 22.10mmol)。在0℃下搅拌2小时后, 加入HCl (15mL, 5M) 并在室温下搅拌混合物16小时。除去溶剂, 将EtOH加入到残留物中, 然后在0℃下加入 $NH_3 \cdot H_2O$ 淬灭反应。用DCM萃取混合物。有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩得到241-5, 直接用于下一步。

[0964] 步骤5: 在0℃下向搅拌的241-5 (5g, 粗品) 的DCM (10mL) 溶液中加入TEA (9.22mL, 66.33mmol) 和 $(Boc)_2O$ (4.32mL, 18.8mmol)。在室温下搅拌反应混合物16小时。用水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取。有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/0至4/1) 纯化得到241-6。

[0965] 步骤6: 向241-6 (2g, 6.13mmol) 的DMF (4mL) 和水 (1mL) 的溶液中加入 K_2CO_3 (3.4g, 24.52mmol) 和 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.5g, 0.61mmol)。然后将反应混合物在80℃下搅拌24小时。冷

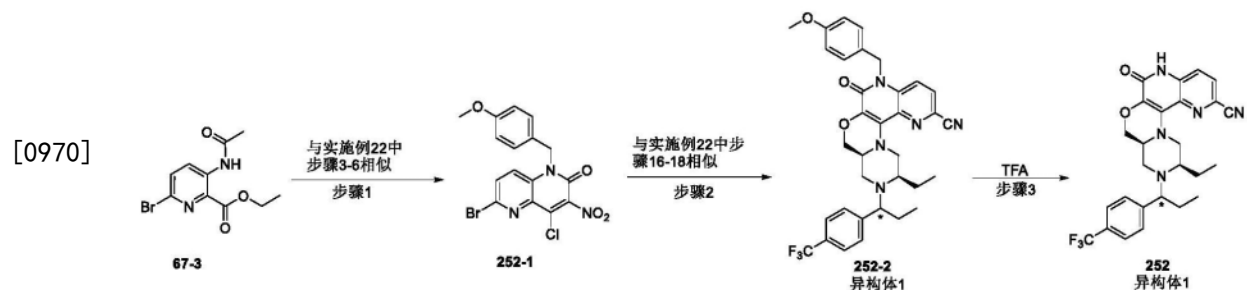
却至室温后,用水淬灭反应。用DCM萃取混合物。用 Na_2SO_4 干燥有机层,过滤并浓缩。残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至2/1)纯化得到241-7。

[0966] 步骤7:向241-7 (2.6g, 6.64mmol) 的DCM (21mL) 溶液中加入TFA (7mL)。然后将反应混合物在室温下搅拌2小时。将混合物浓缩以得到241-8,直接用于下一步。

[0967] 步骤8:按照实施例5中化合物5的合成步骤由化合物241-8制备化合物241-9。

[0968] 步骤9:用SFC(色谱柱:ChiralPak AD, 250×30mm, 10 μm , 乙醇/超临界 CO_2 =35/65) 纯化241-9 (100mg) 分别得到241 (25mg) 和242 (28mg)。241:SFC分析:100% ee; 保留时间:1.637min; 色谱柱:Chiralpak AD 150×4.6mm I.D., 3 μm , CO_2 中40%的乙醇(0.05% DEA); 压力:100bar; 流速:2.5mL/min. LCMS (ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=476.4$. ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4 , ppm): δ 8.13-8.03 (m, 1H), 8.01-7.90 (m, 1H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.59-7.49 (m, 2H), 7.42-7.20 (m, 2H), 7.15-7.05 (m, 1H), 6.78-6.65 (m, 0.5H), 6.21-6.11 (m, 0.5H), 5.61-5.50 (m, 0.5H), 4.86-4.75 (m, 0.5H), 3.82-3.71 (m, 0.5H), 3.58 (s, 3H), 3.51-3.40 (m, 0.5H), 3.22-3.02 (m, 1H), 2.78-2.55 (m, 1H), 1.91-1.60 (m, 3H); ^{19}F NMR (376MHz, 甲醇- d_4 , ppm): δ -60.87 (3F). 242:SFC分析:99.56% ee; 保留时间:2.105min; 色谱柱:Chiralpak AD 150×4.6mm I.D., 3 μm , CO_2 中40%的乙醇(0.05% DEA); 压力:100bar; 流速:2.5mL/min. LCMS (ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=476.4$. ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4 , ppm): δ 8.13-8.03 (m, 1H), 8.01-7.90 (m, 1H), 7.79-7.69 (m, 2H), 7.53-7.42 (m, 2H), 7.45-7.20 (m, 2H), 7.15-7.05 (m, 1H), 6.76-6.65 (m, 0.5H), 6.21-6.09 (m, 0.5H), 5.60-5.50 (m, 0.5H), 4.86-4.76 (m, 0.5H), 3.82-3.75 (m, 0.5H), 3.58 (s, 3H), 3.50-3.39 (m, 0.5H), 3.22-3.02 (m, 1H), 2.78-2.54 (m, 1H), 1.93-1.60 (m, 3H); ^{19}F NMR (376MHz, 甲醇- d_4 , ppm): δ -60.87 (3F).

[0969] 实施例48化合物252的合成

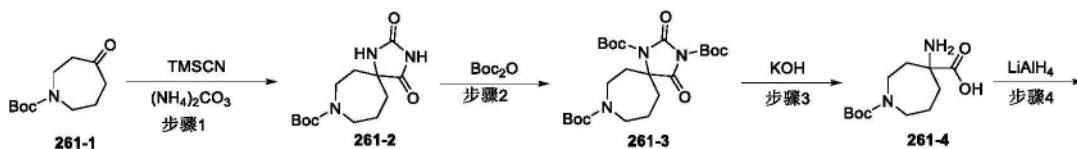


[0971] 步骤1:按照实施例22中化合物67-7的合成步骤由化合物67-3制备化合物252-1。

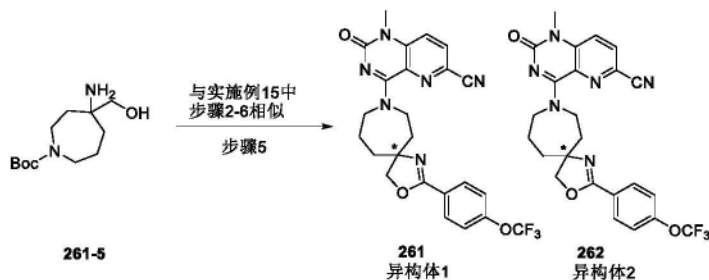
[0972] 步骤2:按照实施例22中化合物67的合成步骤由化合物252-1制备化合物252-2。

[0973] 步骤3:将搅拌的252-2 (5mg, 0.008mmol) 的TFA (1.5mL) 溶液在70 $^{\circ}\text{C}$ N_2 下搅拌18小时。将反应混合物浓缩。残留物用C18反相柱($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.05% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$), 5-95%) 纯化得到252 (3mg)。LCMS (ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=498.2$. ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4 , ppm): δ 7.91 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.1Hz, 2H), 5.30-5.20 (m, 1H), 4.48-4.35 (m, 1H), 4.12-4.03 (m, 1H), 3.81-3.72 (m, 1H), 3.68-3.57 (m, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 3.10-3.03 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.79-1.60 (m, 3H), 0.81 (t, J=7.4Hz, 3H), 0.70 (t, J=7.3Hz, 3H); ^{19}F NMR (376MHz, 甲醇- d_4 , ppm): δ -63.87 (3F).

[0974] 实施例49化合物261和262的合成



[0975]



[0976] 步骤1:在室温下向261-1 (2g, 9.38mmol) 的EtOH (20mL) 溶液中加入TMSCN (1.76mL, 14.07mmol) 和 $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (4.5g, 46.89mmol)。然后将混合物在60°C下搅拌6小时。在真空下浓缩混合物。残留物通过硅胶柱层析 (DCM/MeOH=1/0至6/1) 纯化得到261-2。

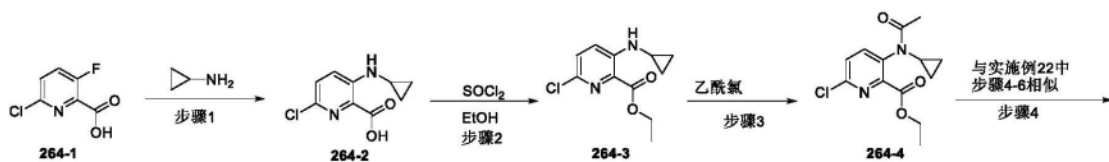
[0977] 步骤2:在室温下向261-2 (1.7g, 6.0mmol) 的THF (30mL) 溶液中加入 Boc_2O (5.51mL, 24.0mmol)、DMAP (0.1g, 1.20mmol) 和三乙胺 (2.50mL, 18.0mmol)。然后将混合物在室温下搅拌2小时。用水洗涤混合物,用乙酸乙酯萃取,干燥并浓缩以得到261-3,直接用于下一步。

[0978] 步骤3:向261-3 (2.8g, 粗品) 的THF (30mL) 和水 (10mL) 溶液中加入KOH (9.7g, 172.88mmol)。然后将混合物在室温下搅拌3小时。在真空下浓缩混合物。残留物通过反向HPLC (57% MeCN的水溶液) 纯化得到261-4。

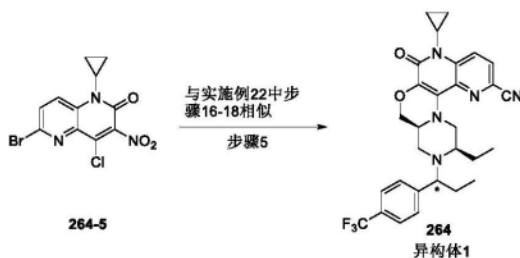
[0979] 步骤4:在0°C N_2 下搅拌 LiAlH_4 (161.6mg, 4.26mmol) 的THF (15mL) 溶液0.5小时。然后加入261-4 (550mg, 2.13mmol) 并在25°C下搅拌16小时。混合物用THF稀释,用饱和 Na_2SO_4 淬灭,过滤并浓缩滤液以得到261-5,直接用于下一步。

[0980] 步骤5:按照实施例15中化合物36的合成步骤由化合物261-5制备化合物261和262。产物通过反向HPLC (80%乙腈的水溶液) 和SFC (色谱柱:ChiralPak IG, 250×30mm I.D., 10 μm ; CO_2 中30%的乙醇, 流速:150mL/min, 背压:100bar) 纯化得到261 (8mg) 和262 (8mg)。261:SFC分析:100% ee; 保留时间:2.666min; 色谱柱:ChiralPak IG, 100×4.6mm I.D., 3 μm , CO_2 中40%的乙醇 (0.05% DEA), 压力:100bar; 流速:2.5mL/min. LCMS (ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=499.2$; ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4 , ppm) δ 8.06 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.99 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 3H), 7.35 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 4.66-4.40 (m, 2H), 4.36-4.23 (m, 2H), 4.23-3.93 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.38-2.12 (m, 3H), 2.07-1.80 (m, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, 甲醇- d_4 , ppm) δ -59.37 (3F). 262:SFC分析:98.98% ee; 保留时间:3.100min; 色谱柱:ChiralPak IG, 100×4.6mm I.D., 3 μm , CO_2 中40%的乙醇 (0.05% DEA), 压力:100bar; 流速:2.5mL/min. LCMS (ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=499.2$; ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4 , ppm) δ 8.11-8.03 (m, 1H), 7.99 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 3H), 7.35 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 4.64-4.39 (m, 2H), 4.35-4.24 (m, 2H), 4.24-3.92 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.39-2.11 (m, 3H), 2.07-1.79 (m, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, 甲醇- d_4 , ppm) δ -59.37 (3F)。

[0981] 实施例50化合物264的合成



[0982]



[0983] 步骤1: 将264-1 (3g, 17.09mmol) 和环丙胺 (7.5mL, 108.23mmol) 的二氧六环 (9mL) 溶液在密封管于85℃下搅拌10小时。将混合物浓缩。残留物溶解在乙酸乙酯和水中。用2M HCl调节混合物的pH值至5, 用乙酸乙酯萃取混合物。有机相用Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩得到264-2。

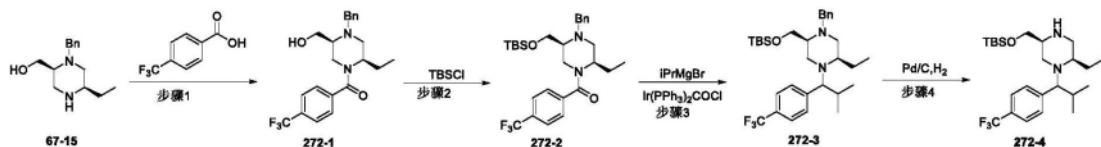
[0984] 步骤2: 在0℃下向264-2 (3.62g, 粗品) 的EtOH (30mL) 溶液中加入SOCl₂ (6.18mL, 85.12mmol)。将混合物在20℃下搅拌12小时。浓缩混合物。将残留物溶于乙酸乙酯和水中, 用乙酸乙酯萃取混合物。用水洗涤有机相, 用Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/0至4/1) 纯化得到264-3。

[0985] 步骤3: 0℃下向264-3 (1.38g, 5.73mmol) 的DCE (10mL) 溶液中加入乙酰氯 (1.63mL, 22.93mmol)。将混合物在60℃下搅拌4小时。混合物用水淬灭, 用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用水洗涤并浓缩。残留物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/20) 纯化得到264-4。

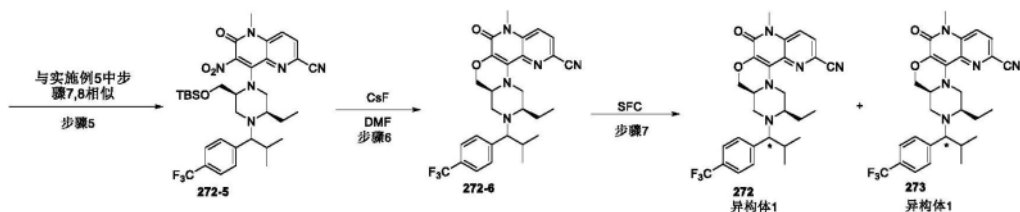
[0986] 步骤4: 按照实施例22中化合物67-7的合成步骤由化合物264-4制备化合物264-5。

[0987] 步骤5: 按照实施例22中化合物67的合成步骤由化合物264-5制备化合物264 (29mg)。LCMS: m/z 538.2 $[M+H]^+$. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 8.28 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.0Hz, 2H), 4.74-4.62 (m, 1H), 4.42-4.34 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.41-3.36 (m, 1H), 3.06-2.87 (m, 3H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.04-1.91 (m, 1H), 1.76-1.66 (m, 1H), 1.65-1.51 (m, 2H), 1.32-1.17 (m, 2H), 0.85-0.74 (m, 4H), 0.72-0.60 (m, 4H). ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆, ppm) δ -60.73 (3F).

[0988] 实施例51化合物272和273的合成



[0989]



[0990] 步骤1:向4-(三氟甲基)苯甲酸(1g, 5.26mmol)的DMF(6mL)溶液中加入67-15(1.3g, 5.55mmol), DIPEA(1.38mL, 8.32mmol)和HATU(3.2g, 8.32mmol), 在0℃下搅拌反应3小时。将混合物用乙酸乙酯和水稀释。分离有机层并用盐水洗涤。有机层用Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至3/3)纯化以获得272-1。

[0991] 步骤2:向272-1(1.2g, 2.95mmol)的DMF(5mL)溶液中加入咪唑(0.3g, 4.43mmol)和TBSCI(0.5g, 3.54mmol), 将混合物在0℃下搅拌3小时。混合物用乙酸乙酯和水稀释。分离有机层, 用盐水洗涤。有机层用Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至4/1)纯化得到272-2。

[0992] 步骤3:在室温N₂下向272-2(450mg, 0.86mmol)的THF(4.5mL)溶液中加入IrCl(CO)(PPh₃)₃(67.4mg, 0.086mmol)。然后将反应混合物冷却至-78℃, 将1,1,3,3-四甲基二硅氧烷(101.1mg, 0.130mmol)加入混合物中, 将混合物在-78℃下搅拌1.5h, 然后将溴(丙-2-基)镁(2.59mL, 2.59mmol)加入到反应, 将混合物在室温N₂下再搅拌18小时。反应用饱和NH₄Cl水溶液淬灭并用乙酸乙酯和水稀释。分离有机层并用盐水洗涤。有机层用Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至4/1)纯化得到272-3。

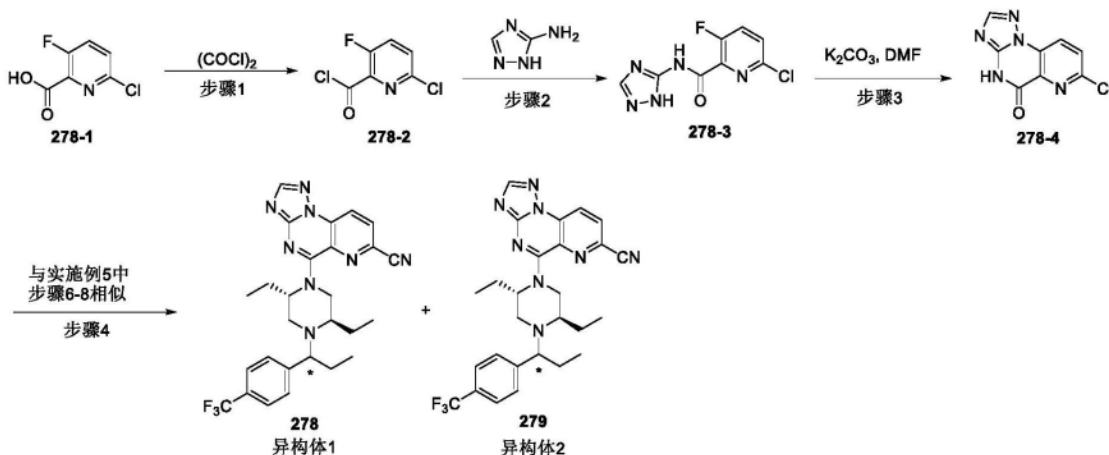
[0993] 步骤4:在N₂下向272-3(410mg, 0.75mmol)的EtOH(10mL)溶液中加入Pd/C(10%, 4.0mg)。悬浮液用H₂脱气4次, 然后将混合物在25℃ H₂下搅拌2小时。将混合物过滤, 然后浓缩滤液。残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/1)纯化得到272-4。

[0994] 步骤5:按照实施例5中化合物5的合成步骤由化合物272-4制备化合物272-5。

[0995] 步骤6:向272-5(130mg, 0.19mmol)的DMF(5mL)溶液中加入CsF(115.0mg, 0.76mmol)并且在110℃下搅拌混合物36小时。将混合物用乙酸乙酯和水稀释。分离有机层并用盐水洗涤。有机层用Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。残留物通过硅胶柱层析(DCM/MeOH=1/0至10/1)纯化得到272-6。

[0996] 步骤7:用SFC(色谱柱:ChiralPak AD, 250×30mm I.D., 10μm, 乙醇/超临界CO₂=20/80)纯化272-6(100mg)分别得到272(48.85mg)和273(5.2mg)。272:SFC分析:100% ee; 保留时间:2.185min; 色谱柱:ChiralPak AD, 150×4.6mm I.D., 3μm, CO₂中5-40%的乙醇(0.05% DEA); 压力:100bar; 流速:2.5mL/min. LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺=526.2. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.75-7.65 (m, 2H), 7.61-7.51 (m, 2H), 7.48-7.40 (m, 2H), 5.70-5.58 (m, 1H), 4.22-4.12 (m, 1H), 3.92-3.81 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.57-3.41 (m, 2H), 3.12-2.97 (m, 2H), 2.44-2.31 (m, 2H), 2.28-2.17 (m, 1H), 1.93-1.77 (m, 1H), 1.55-1.44 (m, 1H), 1.20-1.08 (m, 3H), 0.85-0.66 (m, 6H). ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃, ppm) δ -62.26 (3F). 273:SFC分析:100% ee; 保留时间:2.487min; 色谱柱:ChiralPak AD, 150×4.6mm I.D., 3μm, CO₂中5-40%的乙醇(0.05% DEA); 压力:100bar; 流速:2.5mL/min. LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺=526.2. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃, ppm) δ 7.71-7.64 (m, 2H), 7.63-7.54 (m, 2H), 7.40-7.31 (m, 2H), 4.42-4.34 (m, 1H), 4.34-4.25 (m, 1H), 4.17-4.08 (m, 1H), 3.74-3.70 (m, 3H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.57-3.49 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 1H), 2.86-2.75 (m, 2H), 2.54-2.45 (m, 1H), 2.28 (dt, J=12.8, 6.4Hz, 1H), 1.71-1.64 (m, 2H), 0.92-0.84 (m, 6H), 0.82-0.76 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃, ppm) δ -62.41 (3F).

[0997] 实施例52化合物278和279的合成



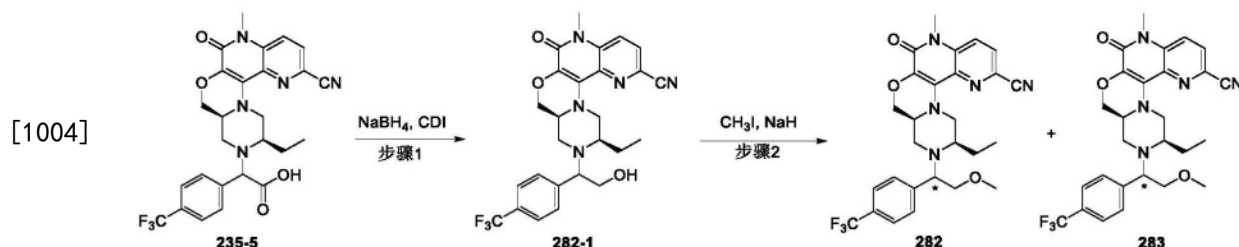
[0999] 步骤1:在0℃下向278-1 (2g, 11.39mmol) 和DMF (0.088mL, 1.14mmol) 的DCM (40mL) 溶液中滴加草酰二氯 (1.45mL, 17.09mmol), 并在室温下搅拌12小时。反应混合物浓缩至干, 得到278-2, 直接用于下一步。

[1000] 步骤2:向1H-1,2,4-三唑-5-胺 (800mg, 9.52mmol) 的DMF (30mL) 溶液中加入DIPEAe (7.86mL, 47.57mmol), 然后在0℃下将DMF (10mL) 中的278-2 (2214.9mg, 11.42mmol) 加入到混合物中。将所得混合物室温下搅拌12小时。反应混合物直接用于下一步。

[1001] 步骤3:将K₂CO₃ (3.8g, 27.32mmol) 加入到步骤2的反应混合物中, 在100℃ N₂下搅拌16小时。用HCl (2N) 淬灭反应直至pH为4。过滤收集固体得到278-4。

[1002] 步骤4:按照实施例5中化合物5的合成步骤由化合物272-4制备化合物272-5。粗产品通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/4) 纯化得到278 (3mg) 和279 (2mg)。278: LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺=523.4. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm) δ8.76-8.67 (m, 1H), 8.53-8.43 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.79-7.71 (m, 2H), 7.64-7.55 (m, 2H), 5.60-4.71 (m, 2H), 3.67 (s, 1H), 2.99-2.92 (m, 1H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.31-1.88 (m, 4H), 1.69-1.59 (m, 1H), 1.56-1.37 (m, 3H), 1.05-0.95 (m, 3H), 0.75-0.59 (m, 6H). ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆, ppm) δ-60.67 (3F). 279: LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺=523.4. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm) δ8.78-8.64 (m, 1H), 8.52-8.42 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.78-7.69 (m, 2H), 7.65-7.56 (m, 2H), 6.21-4.53 (m, 2H), 3.53 (s, 1H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.26 (s, 1H), 2.07-1.94 (m, 2H), 1.85 (s, 2H), 1.66-1.54 (m, 2H), 1.46 (s, 2H), 1.08-0.99 (m, 3H), 0.67-0.57 (m, 6H). ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆, ppm) δ-60.67 (3F).

[1003] 实施例53化合物282和283的合成

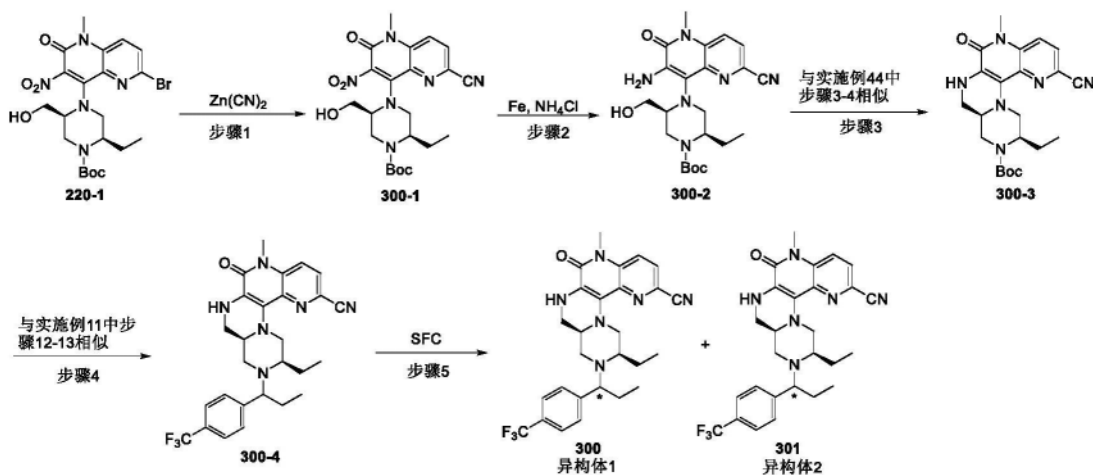


[1005] 步骤1:向235-5 (153mg, 0.29mmol) 的THF (5mL) 溶液中加入CDI (70.5mg, 0.44mmol), 并且在室温下搅拌反应过夜。将NaBH₄ (11.0mg, 0.29mmol) 加入该混合物中, 并在室温下搅拌1小时。反应混合物用乙酸乙酯和水稀释。分离有机层, 用盐水洗涤并真空浓

缩。残留物通过反向HPLC (MeCN水溶液 (0.1%FA, 0-70%)) 纯化得到282-1。

[1006] 步骤2: 在0℃下向282-1 (72mg, 0.14mmol) 的THF (3mL) 溶液中加入NaH (6.2mg, 0.15mmol), 将混合物在0℃下搅拌2小时, 然后将CH₃I (29.9mg, 0.21mmol) 加入到混合物中。反应混合物在30℃下搅拌2小时。将混合物用乙酸乙酯和饱和NaCl水溶液稀释。分离有机层, 用盐水洗涤, 真空浓缩。残留物通过硅胶柱层析 (DCM/乙酸乙酯=1/0至1/3) 纯化得到282 (10mg) 和283 (18mg)。282: LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺=528.2。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄, ppm) δ8.05 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.63 (s, 4H), 5.42-5.31 (m, 1H), 4.19-4.09 (m, 1H), 4.09-3.99 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.76-3.66 (m, 4H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.62-2.47 (m, 2H), 1.92-1.80 (m, 1H), 1.75-1.63 (m, 1H), 1.07 (t, J=7.4Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, 甲醇-d₄, ppm): δ-63.89 (3F)。283: LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺=528.2。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄, ppm) δ8.04 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.68-7.57 (m, 4H), 5.27-5.17 (m, 1H), 4.41-4.31 (m, 1H), 4.11-4.00 (m, 2H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.66-3.57 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.14-3.00 (m, 2H), 2.83-2.72 (m, 1H), 2.54-2.44 (m, 1H), 1.87-1.72 (m, 1H), 1.69-1.56 (m, 1H), 0.85 (t, J=7.4Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, 甲醇-d₄, ppm): δ-63.91 (3F)。

[1007] 实施例54化合物300和301的合成



[1009] 步骤1: 向220-1 (10g, 19.0mmol) 的DMF (100mL) 溶液中加入Zn (CN)₂ (6.69g, 57mmol)、Zn (372.6mg, 5.7mmol) 和双[三(2-甲基丙-2-基)膦]钯(0) (970.9mg, 1.90mmol)。在85℃ N₂下搅拌反应混合物3小时。反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用盐水洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥。减压蒸发溶剂, 残留物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/3) 纯化得到300-1。

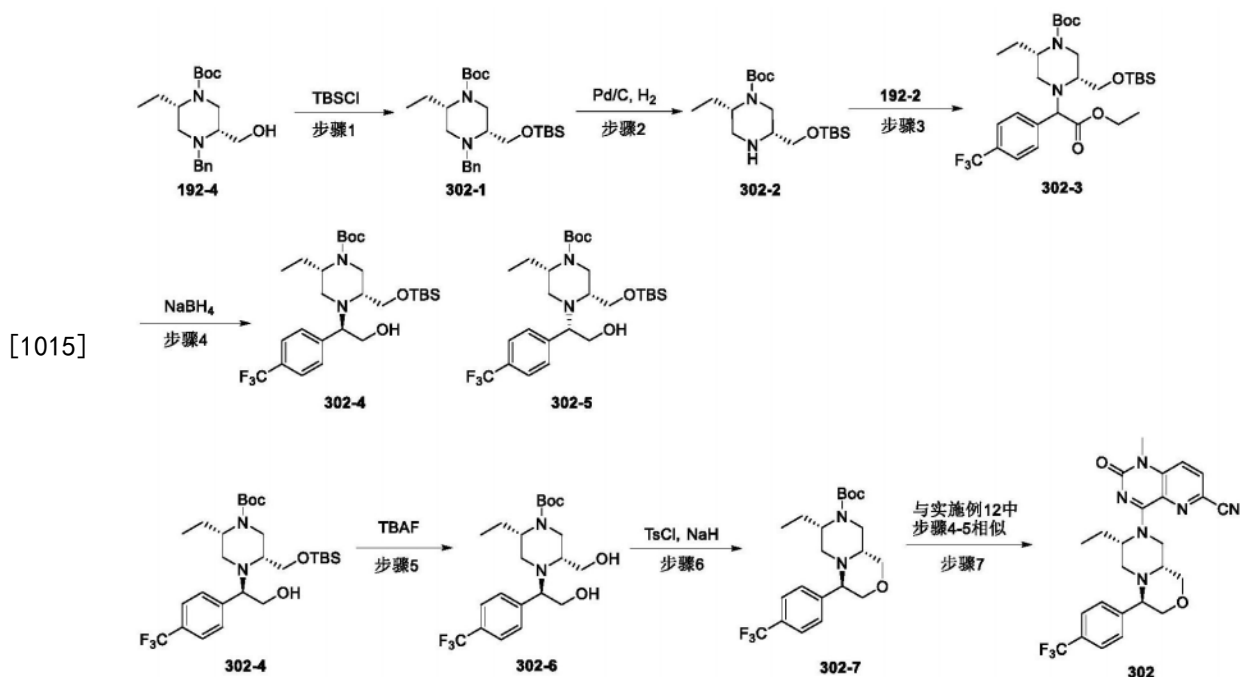
[1010] 步骤2: 在室温下向搅拌的300-1 (5.5g, 11.64mmol) 的EtOH (60mL) 和水 (15mL) 的溶液中加入Fe (3.2g, 58.20mmol) 和NH₄Cl (6.2g, 116.40mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌1小时。将热反应混合物过滤并用EtOH洗涤滤饼。浓缩滤液至干。残留物用C18反相HPLC (MeCN/H₂O (0.05% TFA), 5-95%, 50分钟) 纯化得到300-2。

[1011] 步骤3: 按照实施例44中化合物220-4的合成步骤由化合物300-2制备化合物300-3。

[1012] 步骤4: 按照实施例11中化合物28-15的合成步骤由化合物300-3制备化合物300-4。

[1013] 步骤5:用SFC(色谱柱:ChiralCel OJ,250×30mm I.D.,10 μ m,A为CO₂,B为乙醇(0.1% NH₃·H₂O)纯化300-4(167mg)分别获得300(25mg)和301(15mg)。300:SFC分析:100.0% ee;保留时间:3.542min;色谱柱:ChiralCel OJ,150×4.6mm I.D.,3 μ m,A为CO₂,B为乙醇(0.05%DEA),5-40%;压力:100bar;流速:2.5mL/min.LCMS(ESI,m/z):[M+H]⁺=511.4;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆,ppm) δ 7.96(d,J=8.8Hz,1H),7.85(d,J=8.8Hz,1H),7.71(d,J=8.0Hz,2H),7.58(d,J=8.0Hz,2H),6.09-5.99(m,1H),4.49-4.39(m,1H),3.74-3.64(m,1H),3.64(s,3H),3.28-3.18(m,1H),3.04-2.90(m,4H),2.57-2.47(m,1H),2.41-2.31(m,1H),1.95-1.82(m,1H),1.78-1.46(m,3H),1.01(t,J=7.2Hz,3H),0.66(t,J=7.2Hz,3H).¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆,ppm): δ -60.65(3F).301:SFC分析:98.18% ee;保留时间:3.740min;色谱柱:ChiralCel OJ,150×4.6mm I.D.,3 μ m,A为CO₂,B为乙醇,5-40%;压力:100bar;流速:2.5mL/min.LCMS(ESI,m/z):[M+H]⁺=511.4;¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆,ppm) δ 7.92(d,J=8.8Hz,1H),7.79(d,J=8.8Hz,1H),7.73(d,J=8.0Hz,2H),7.52(d,J=8.0Hz,2H),6.48-6.38(m,1H),4.01-3.92(m,1H),3.65(s,3H),3.54-3.40(m,2H),3.35-3.25(m,2H),3.01-2.91(m,2H),2.59-2.49(m,1H),2.36-2.26(m,1H),2.10-1.95(m,1H),1.80-1.56(m,3H),0.89-0.71(m,6H).¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆,ppm): δ -60.76(3F).

[1014] 实施例55化合物302的合成



[1016] 步骤1:向192-4(3.6g,10.76mmol)的DMF(40mL)溶液中加入1H-咪唑(1.8g,26.91mmol)和TBSCl(2.4g,16.15mmol),并且将混合物在0℃下搅拌3小时。将混合物用乙酸乙酯和水稀释。分离有机层,用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至3/1)纯化得到302-1。

[1017] 步骤2:在室温下向302-1(4.06g,9.05mmol)的丙-2-醇(50mL)溶液中加入Pd/C(10%,1.0g)。然后在室温H₂下搅拌混合物12小时。将混合物过滤,在真空下浓缩滤液,得到302-2。

[1018] 步骤3:将302-2(3.12g,8.70mmol),192-2(4.06g,13.05mmol),DIPEA(4.31mL,

26.10mmol) 和 NaI (2.6g, 17.40mmol) 在 MeCN (70mL) 中的混合物在 80°C 下加热 16 小时。真空下浓缩混合物, 残留物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/0 至 1/1) 纯化获得 302-3。

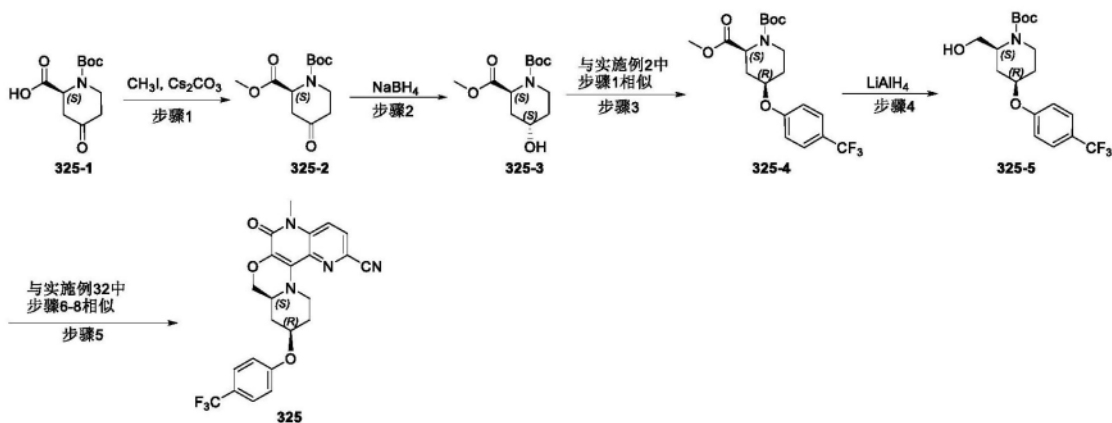
[1019] 步骤4: 在 0°C 下向 302-3 (4.5g, 7.64mmol) 的 THF (50mL) 溶液中加入 LiAlH_4 (0.4g, 11.46mmol)。然后将混合物在 0°C 下搅拌 0.5 小时。用水淬灭反应。对混合物进行过滤并浓缩滤液。残留物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/0 至 4/1) 纯化得到 302-4 和 302-5。

[1020] 步骤5: 向 302-4 (1.77g, 3.24mmol) 的 THF (40mL) 溶液中加入 TBAF (9.71mL, 9.71mmol), 并将反应混合物在 30°C 下搅拌 1 小时。混合物用乙酸乙酯和水稀释。分离有机层, 用盐水洗涤并用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。残留物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/0 至 3/1) 纯化得到 302-6。

[1021] 步骤6: 向 302-6 (300mg, 0.69mmol) 的 THF (5mL) 溶液中加入 NaH (83.2mg, 2.08mmol)。在室温下搅拌混合物 30 分钟, 然后将混合物冷却至 0°C。将 4-甲基苯磺酰氯 (132.2mg, 0.69mmol) 的 THF (0.5mL) 溶液缓慢加入到混合物中。将反应混合物在室温下搅拌 12 小时。所得混合物用饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭。将混合物浓缩, 然后向残留物中加入乙酸乙酯和水。分离有机层并用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥。真空除去有机溶剂, 残留物用反向 HPLC (MeCN/ H_2O (0.05% TFA), 5-95%) 纯化, 得到 302-7。

[1022] 步骤7: 按照实施例 12 中化合物 30 的合成步骤由化合物 302-7 制备化合物 302 (21mg)。LCMS (ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=499.2$; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8.26-8.15 (m, 1H), 8.00-7.90 (m, 1H), 7.85-7.76 (m, 2H), 7.73-7.64 (m, 2H), 5.51-5.26 (m, 1H), 5.04-4.59 (m, 1H), 4.18-3.87 (m, 3H), 3.85 (s, 1H), 3.47-3.41 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.89-2.60 (m, 3H), 2.20-1.83 (m, 3H), 1.01-0.79 (m, 3H)。 ^{19}F NMR (376MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ -60.92 (3F)。

[1023] 实施例 56 化合物 325 的合成



[1025] 步骤1: 在 0°C 下向搅拌的 325-1 (10g, 41.11mmol) 的 DMF (10mL) 溶液中加入 Cs_2CO_3 (6.7g, 20.55mmol) 和碘甲烷 (7.0g, 49.33mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 4 小时。真空下除去溶剂, 残留物用反向 HPLC (MeCN/0.05% FA 水溶液: 5% ~ 60%) 纯化得到 325-2。

[1026] 步骤2: 在 0°C 下向搅拌的 325-2 (0.3g, 1.17mmol) 的 MeOH (3mL) 溶液中分批加入 NaBH_4 (88.22mg, 2.33mmol)。将混合物在室温下搅拌 1 小时。用 NH_4Cl 溶液淬灭反应。混合物用乙酸乙酯萃取, 用水洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机层, 过滤并浓缩。残留物经硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/0 至 1/1) 纯化得到 325-3。

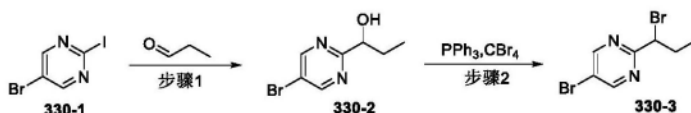
[1027] 步骤3: 按照实施例 2 中化合物 2-2 的合成步骤由化合物 325-3 制备化合物 325-4。

[1028] 步骤4: 在 -78°C 下向搅拌的 325-4 (900mg, 2.23mmol) 的 THF (9mL) 溶液中滴加

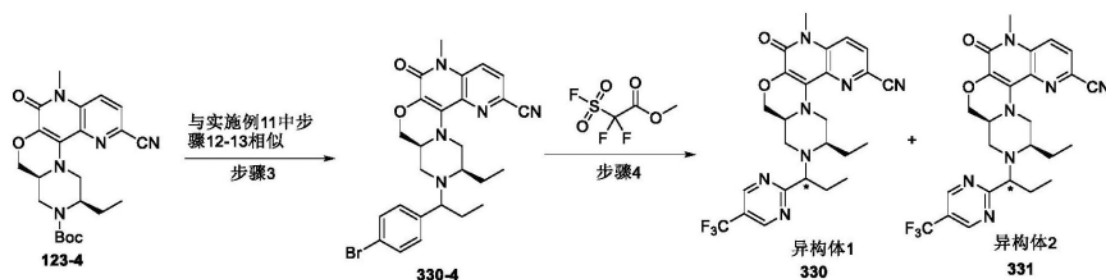
LiAlH_4 (4.46mL, 4.46mmol)。将混合物在 -78°C N_2 下搅拌1小时。用水淬灭反应。用乙酸乙酯萃取混合物,并用水洗涤。用 Na_2SO_4 干燥有机层,过滤并浓缩。残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至2/1)纯化得到325-5。

[1029] 步骤5:按照实施例32中化合物107的合成步骤由化合物325-5制备化合物325。LCMS (ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=457.2$; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 8.15-8.05 (m, 2H), 7.66-7.64 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 2H), 5.20-5.09 (m, 1H), 4.87-4.75 (m, 1H), 4.35-4.24 (m, 1H), 4.11-4.01 (m, 1H), 3.66-3.54 (m, 4H), 3.14-3.02 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.19-2.09 (m, 1H), 1.70-1.50 (m, 2H); ^{19}F NMR (376MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ -59.78 (3F)。

[1030] 实施例57化合物330和331的合成



[1031]



[1032] 步骤1:在 -78°C N_2 下向330-1 (4g, 14.04mmol) 的甲苯 (30mL) 溶液中加入 $n\text{-BuLi}$ (5.89mL, 14.74mmol), 将混合物在 -78°C 下搅拌0.5小时。将丙醛 (1.11mL, 15.45mmol) 加入混合物中,并在 -78°C 下搅拌0.5小时。然后将混合物在 20°C 加热1小时。用水淬灭反应并用乙酸乙酯萃取。用水洗涤合并的有机层并浓缩。残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至4/1)纯化得到330-2。

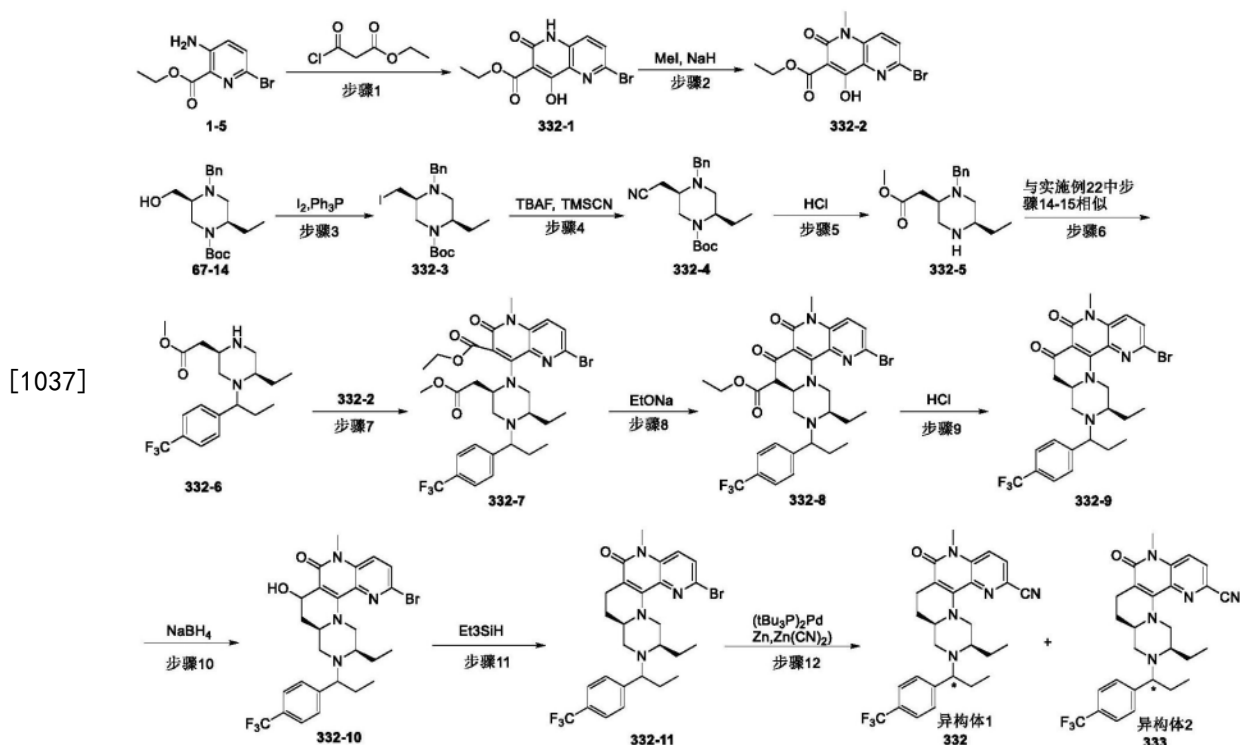
[1033] 步骤2:在 0°C 下向330-2 (983mg, 4.53mmol) 的DCM (20mL) 溶液中加入 PPh_3 (1.78g, 6.79mmol) 和 CBr_4 (2.25g, 6.79mmol)。将混合物在 20°C 下搅拌5小时。将混合物浓缩。残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至6/1)纯化得到330-3。

[1034] 步骤3:按照实施例11中化合物28-15的合成步骤由化合物123-4制备化合物330-4。

[1035] 步骤4:将330-4 (90mg, 0.17mmol), 2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯 (164.85mg, 0.86mmol) 和 CuI (6.5mg, 0.034mmol) 的DMF (3mL) 溶液在密封管 100°C 下搅拌16小时。在真空中浓缩反应混合物。残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至0/1)纯化获得330和331。330:LCMS (ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=514.2$. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8.93 (s, 2H), 7.66-7.59 (m, 2H), 5.05-4.95 (m, 1H), 4.30-4.12 (m, 1H), 4.08-3.90 (m, 1H), 3.92-3.80 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.55-3.10 (m, 3H), 2.85-2.70 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.85-1.65 (m, 1H), 1.50-1.35 (m, 1H), 1.10-0.95 (m, 3H), 0.70-0.62 (m, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3 , ppm): δ -62.30 (3F). 331:LCMS (ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+=514.2$. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8.91 (s, 2H), 7.63-7.58 (m, 2H), 4.39-4.18 (m, 2H), 4.20-4.16 (m, 1H), 3.86-3.75 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.33-3.12 (m, 1H), 3.14-3.02 (m, 1H), 2.99-2.85 (m, 1H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.00-1.72 (m, 2H), 1.72-1.66 (m, 2H), 0.90-0.70 (m, 6H). ^{19}F

NMR (376MHz, CDCl_3 , ppm) : δ -62.34 (3F) .

[1036] 实施例58化合物332和333的合成



[1038] 步骤1: 在0℃下向3-氯-3-氧代丙酸乙酯(7.37g, 48.96mmol)和1-5(10g, 40.80mmol)的DCM(100mL)溶液中加入DIPEA(20.23mL, 122.41mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。然后除去溶剂, 将残留物溶解在EtOH(100mL)中, 然后加入乙醇钠(11.1g, 163.21mmol)。所得混合物在室温下搅拌4小时。加入水淬灭反应。加入HCl(1N)将反应混合物酸化至pH=4。将所得混合物过滤, 干燥滤饼得到332-1。

[1039] 步骤2: 在0℃下向332-1(5g, 15.97mmol)的DMF(50mL)溶液中加入氢化钠(1.6g, 39.92mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时。将 CH_3I (2.3g, 15.97mmol)加入到混合物中, 并将所得混合物在室温下搅拌16小时。加水淬灭反应。加入HCl(1N)将反应混合物酸化至pH=3。用乙酸乙酯萃取混合物, 用 Na_2SO_4 干燥合并的有机层, 过滤并在真空下浓缩。残留物通过反向HPLC(0-100%的MeCN水溶液)纯化得到332-2。

[1040] 步骤3: 向1H-咪唑(1.2g, 17.94mmol)和 Ph_3P (4.7g, 17.94mmol)的DCM(30mL)的冰冷溶液中加入 I_2 (4.6g, 17.94mmol)。将混合物在室温下搅拌15分钟, 然后向混合物中加入67-14(3g, 8.97mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2小时。用水淬灭反应, 用DCM萃取, 干燥并浓缩合并的有机层。残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/1)纯化得到332-3。

[1041] 步骤4: 向332-3(2.8g, 6.30mmol)和TMSCN(0.8g, 7.56mmol)的THF(50mL)溶液中加入TBAF(7.56mL, 7.56mmol)。将所得混合物在室温下搅拌16小时。反应用水淬灭, 并用DCM萃取。将合并的有机层干燥浓缩, 残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/1)纯化得到332-4。

[1042] 步骤5: 将332-4(1.7g, 4.95mmol)的HCl(4M MeOH溶液, 10.92mL)混合物在70℃下搅拌16小时。在真空下除去溶剂以得到332-5。

[1043] 步骤6:按照实施例22中化合物67-18的合成步骤由化合物332-5制备化合物332-6。

[1044] 步骤7:向N-苯基-双(三氟甲磺酰亚胺)(1.9g, 5.37mmol)和332-2(1.58g, 4.83mmol)的MeCN(10mL)溶液中加入 K_2CO_3 (3.7g, 26.85mmol)。将混合物在室温下搅拌4小时,然后向混合物中加入332-6(1g, 2.69mmol)。将所得混合物在室温下再搅拌16小时。将反应混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层干燥浓缩,残留物通过硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/1)纯化得到332-7。

[1045] 步骤8:向乙醇钠(249.6mg, 3.67mmol)的EtOH(10mL)溶液中加入332-7(500mg, 0.73mmol)。将所得混合物在50℃下搅拌4小时。反应用水淬灭,用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层干燥并浓缩以得到332-8,直接用于下一步无需进一步纯化。

[1046] 步骤9:向332-8(500mg, 粗品)的MeOH(20mL)溶液中加入HCl(6N, 20mL)。将得到的混合物在80℃下搅拌16小时。加水淬灭反应。加入NaOH(4N)将反应混合物的pH值调节至10。用乙酸乙酯萃取混合物,合并有机层,干燥并浓缩,得到332-9,直接用于下一步无需进一步纯化。

[1047] 步骤10:向332-9(350mg, 粗品)的MeOH(20mL)冰冷溶液中加入 $NaBH_4$ (27.5mg, 0.73mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌1小时。混合物用水稀释,用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层干燥浓缩,残留物通过制备型TLC(MeOH/DCM=20:1)纯化以得到332-10。

[1048] 步骤11:在室温下向332-10(100mg, 0.17mmol)的三乙基硅烷(5mL)和1,2-二氯乙烷(5mL)溶液中加入TFA(196.8mg, 1.73mmol)。将混合物室温下搅拌2小时。用DCM稀释混合物,然后真空下除去溶剂以得到332-11,直接用于下一步无需进一步纯化。

[1049] 步骤12:将332-11(100mg, 粗品)、双(三叔丁基膦)钯(18.1mg, 0.035mmol)、锌(34.8mg, 0.53mmol)和 $Zn(CN)_2$ (125.0mg, 1.07mmol)在DMF(0.5mL)中的混合物在100℃下搅拌2小时。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层干燥浓缩。残留物通过制备型TLC(100%乙酸乙酯)和反向HPLC(MeCN/ H_2O (0.05% NH_4HCO_3), 0-100%)纯化得到332和333。332:LCMS(ESI, m/z): $[M+H]^+ = 510.2$; 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 7.72-7.63(m, 2H), 7.59-7.57(m, 2H), 7.44-7.42(m, 2H), 5.09-5.05(m, 1H), 3.67-3.63(m, 4H), 3.37-3.25(m, 1H), 3.01-2.98(m, 2H), 2.88-2.83(m, 1H), 2.69-2.59(m, 2H), 2.45-2.43(m, 1H), 2.01-2.94(m, 2H), 1.79-1.73(m, 2H), 1.56-1.50(m, 2H), 0.85-0.81(m, 3H), 0.68-0.64(m, 3H)。 ^{19}F NMR(376MHz, $CDCl_3$, ppm): δ -62.30(3F)。333:LCMS(ESI, m/z): $[M+H]^+ = 510.2$; 1H NMR(400MHz, CD_3OD , ppm): δ 8.06-8.04(m, 1H), 7.96-7.94(m, 1H), 7.64-7.57(m, 4H), 5.49-5.47(m, 1H), 3.66-3.58(m, 4H), 3.21-3.12(m, 3H), 2.72-2.67(m, 1H), 2.55-2.46(m, 3H), 2.05-1.95(m, 2H), 1.78-1.75(m, 1H), 1.64-1.54(m, 3H), 1.20-1.15(m, 3H), 0.66-0.63(m, 3H)。 ^{19}F NMR(376MHz, CD_3OD , ppm): δ -63.84(3F)。

[1050] 实施例59化合物334的合成

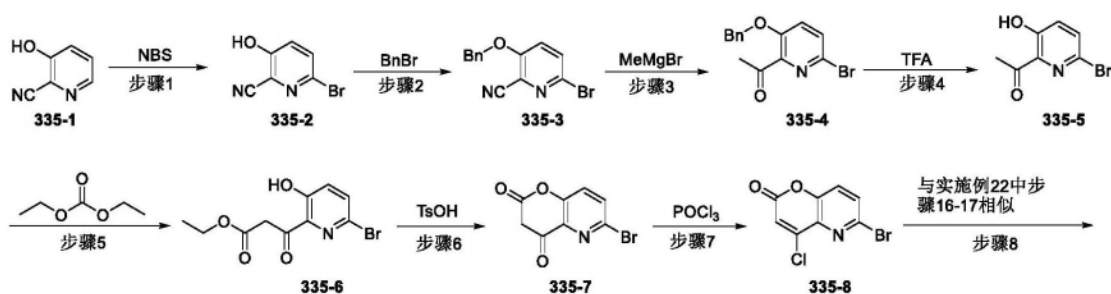


[1052] 步骤1:向252(140mg, 0.28mmol)在甲苯(5mL)中的混合物中加入DIPEA(145.5mg, 1.13mmol)和 POCl_3 (172.6mg, 1.13mmol)。然后将混合物在110℃下搅拌3小时。将混合物浓缩。残留物采用反向HPLC($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$), 5-95%)纯化得到334-1。

[1053] 步骤2:向搅拌的334-1(80mg, 0.16mmol)的THF(5mL)溶液中加入水合肼(0.009mL, 0.16mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌1.5小时。将用乙酸乙酯稀释混合物并用水、盐水洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩以得到334-2,直接用于下一步无需进一步纯化。

[1054] 步骤3:将334-2(70mg, 0.14mmol)的三甲氧基甲烷(5mL)溶液在100℃下搅拌18小时。真空浓缩混合物,残留物通过反向HPLC($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.05% TFA), 5-80%),纯化得到334,作为1.5TFA盐。LCMS (ESI, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 522.2$. ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 9.80 (s, 1H), 8.90-8.88 (m, 1H), 8.13-8.11 (m, 1H), 8.10-7.88 (m, 2H), 7.81-7.71 (m, 2H), 6.05-5.15 (m, 1H), 4.80-4.55 (m, 2H), 4.40-4.20 (m, 1H), 4.15-3.75 (m, 2H), 3.65-3.32 (m, 2H), 3.23-3.03 (m, 1H), 2.67-2.44 (m, 1H), 2.35-2.15 (m, 1H), 2.15-1.79 (m, 2H), 1.15-0.85 (m, 3H), 0.78 (m, 3H). ^{19}F NMR (376MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ -64.39 (3F), -77.23 (4.5F).

[1055] 实施例60化合物335的合成



[1056]

[1057] 步骤1:在0℃下向335-1(10g, 83.26mmol)的DCM(40mL)溶液中加入NBS(17.8g, 99.91mmol)。将混合物在20℃下搅拌4.5小时。用水稀释混合物,并用DCM萃取。合并的有机相用水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩以得到335-2,直接用于下一步无需进一步纯化。

[1058] 步骤2:将335-2(15.87g, 47.85mmol), (溴甲基)苯(6.82mL, 57.42mmol)和 K_2CO_3 (9.9g, 71.77mmol)的 CH_3CN (80mL)溶液在75℃下搅拌2小时。将混合物浓缩。残留物用水稀释,并用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用水洗涤和浓缩。过滤固体,并用石油醚洗涤滤饼,在

真空下干燥以得到335-3。

[1059] 步骤3:在0℃下向335-3 (4.72g, 16.33mmol) 的THF (30mL) 溶液中加入甲基溴化镁 (16.33mL, 48.98mmol)。将混合物在20℃下搅拌3小时。然后将混合物加入水 (60mL) 中,并在0℃下搅拌0.5小时。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用水洗涤并浓缩。残留物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/0至3/1) 纯化得到335-4。

[1060] 步骤4:将335-4 (3.75g, 12.25mmol) 的TFA (10mL) 溶液在80℃下搅拌2小时。将混合物浓缩,残留物用NaHCO₃溶液稀释,并用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用水洗涤,并浓缩。残留物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/0至4/1) 纯化得到335-5。

[1061] 步骤5:在0℃下向335-5 (2.61g, 12.08mmol) 的DMF (20mL) 溶液中加入NaH (2.4g, 60.41mmol)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时。然后加入乙氧基甲酸乙酯 (2.20mL, 18.12mmol), 并将混合物在80℃下搅拌0.5小时。反应用水淬灭,用HCl (2N) 将混合物的pH调节至4,并用乙酸乙酯萃取。合并的有机相用水洗涤,并浓缩。残留物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/0至4/1) 纯化得到335-6。

[1062] 步骤6:将335-6 (1.56g, 5.42mmol) 和对甲苯磺酸 (0.7g, 4.33mmol) 的甲苯 (12mL) 溶液在90℃下搅拌10小时。浓缩混合物。残留物通过硅胶柱层析 (DCM/MeOH=1/0至10/1) 纯化得到335-7。

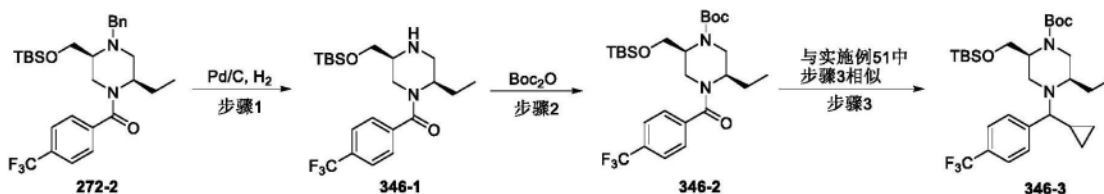
[1063] 步骤7:在20℃下向335-7 (400mg, 1.65mmol) 的甲苯 (10mL) 溶液中加入DIPEA (1.37mL, 8.26mmol) 和POCl₃ (0.46mL, 4.96mmol)。将混合物在90℃下搅拌2小时。浓缩混合物。残留物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/4) 纯化得到335-8。

[1064] 步骤8:按照实施例22中化合物67-20的合成步骤由化合物335-8制备化合物335-9。

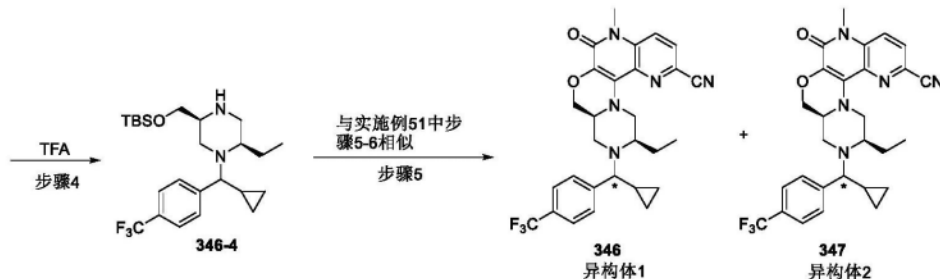
[1065] 步骤9:在0℃下向335-9 (127mg, 0.25mmol) 的DCM (10mL) 溶液中加入Br₂ (0.25mL, 0.25mmol)。将混合物在0℃下搅拌40分钟。然后加入三乙胺 (0.053mL, 0.38mmol) 并且在20℃搅拌混合物0.5小时。将混合物浓缩。残留物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/0至1/1) 纯化得到335-10。

[1066] 步骤10:将335-10 (77mg, 0.13mmol) 和Cs₂CO₃ (86.6mg, 0.27mmol) 的DMF (6mL) 溶液在90℃下搅拌1.5小时。混合物用水稀释,并用乙酸乙酯萃取。浓缩有机相。残留物采用反向HPLC (MeCN/水 (0.05%FA) : 5% -60%) 纯化以得到335, 为0.5FA盐。LCMS (ESI, m/z) : [M+H]⁺ = 499.2; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, ppm) : δ 8.46 (s, 0.5H), 8.37 (d, J=8.72Hz, 1H), 8.20 (d, J=8.72Hz, 1H), 7.78-7.68 (m, 2H), 7.62-7.53 (m, 2H), 5.20-5.10 (m, 1H), 4.63-4.52 (m, 1H), 4.46-4.34 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.19-3.13 (m, 1H), 3.11-3.04 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.49-2.44 (m, 1H), 2.06-1.90 (m, 1H), 1.71-1.46 (m, 3H), 0.84-0.71 (m, 3H), 0.67-0.57 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆, ppm) : δ -60.72 (3F) .

[1067] 实施例61化合物346和347的合成



[1068]



[1069] 步骤1: 在 N_2 下向272-2 (1.1g, 2.11mmol) 的MeOH (15mL) 溶液中加入Pd/C (10%, 22.5mg)。悬浮液在真空下脱气, 并用 H_2 吹扫4次, 然后将混合物在25°C H_2 下搅拌3小时。过滤混合物并浓缩, 残留物通过硅胶柱层析 (DCM/MeOH=1/0至5/1) 纯化得到346-1。

[1070] 步骤2: 向346-1 (900mg, 2.09mmol) 的DCM (15mL) 溶液中加入三乙胺 (0.29mL, 2.09mmol), $(Boc)_2O$ (0.53mL, 2.3mmol) 和DMAP (12.8mg, 0.11mmol)。在室温下搅拌反应混合物18小时。在真空中浓缩混合物。残留物通过硅胶柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1/0至5/1) 纯化得到346-2。

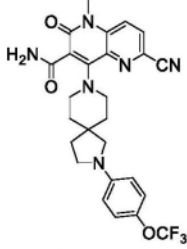
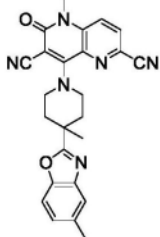
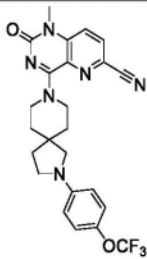
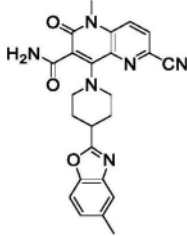
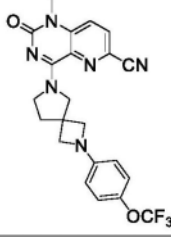
[1071] 步骤3: 按照实施例51中化合物272-3的合成步骤由化合物346-2制备化合物346-3。

[1072] 步骤4: 向346-3 (580mg, 1.04mmol) 的DCM (8mL) 溶液中加入TFA (2mL, 1.04mmol), 在室温下搅拌反应混合物3小时。将混合物在真空中浓缩。残留物用乙酸乙酯和 $NaHCO_3$ 溶液稀释。分离有机层并用盐水洗涤。分离有机层并用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空下浓缩以得到346-4, 直接用于下一步无需进一步纯化。

[1073] 步骤5: 按照实施例51中化合物272-6的合成步骤由化合物346-4制备化合物346和347。采用反向HPLC (MeCN/水: 5%-95%) 得到纯产物346和347。346: LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 524.2$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 7.72-7.63 (m, 2H), 7.58-7.56 (m, 2H), 7.47-7.45 (m, 2H), 5.31-5.24 (m, 1H), 4.15-4.09 (m, 1H), 3.94-3.87 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.47-3.40 (m, 2H), 3.27-3.21 (m, 1H), 2.96-2.94 (m, 1H), 2.47-2.46 (m, 2H), 1.85-1.74 (m, 1H), 1.53-1.48 (m, 1H), 1.12-1.05 (m, 3H), 1.00-0.90 (m, 1H), 0.83-0.73 (m, 1H), 0.52-0.43 (m, 1H), 0.41-0.32 (m, 1H), 0.02--0.02 (m, 1H)。 ^{19}F NMR (376MHz, $CDCl_3$, ppm): δ -62.27 (3F)。347: LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 524.2$; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$, ppm): δ 7.66-7.60 (m, 2H), 7.56-7.54 (m, 2H), 7.42-7.40 (m, 2H), 5.23-5.17 (m, 1H), 4.38-4.32 (m, 1H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.65-3.57 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H), 2.97-2.91 (m, 1H), 2.77-2.71 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.50-2.43 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 1H), 1.45-1.35 (m, 1H), 0.97-0.88 (m, 1H), 0.82-0.75 (m, 4H), 0.43-0.28 (m, 2H), 0.02--0.02 (m, 1H)。 ^{19}F NMR (376MHz, $CDCl_3$, ppm): δ -62.31 (3F)。

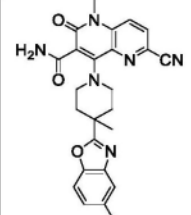
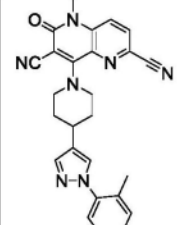
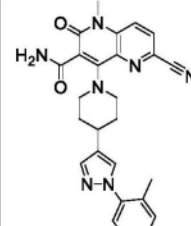
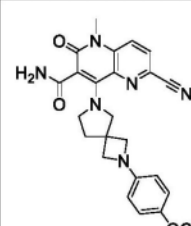
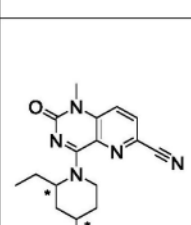
[1074] 本领域普通技术人员可根据本公开内容合成本公开的化合物。按照实施例部分所述的类似程序/方法合成具有代表性的其他化合物。结构和代表性分析数据如下表1所示。

[1075] 表1.本公开的示例性化合物的表征

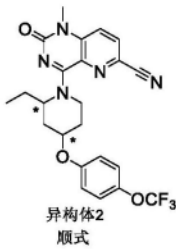
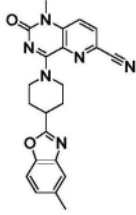
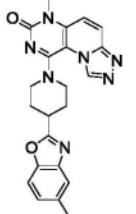
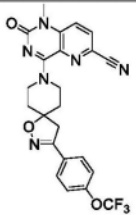
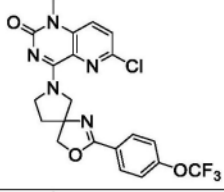
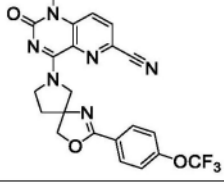
化合物编号	结构式	[M+H] ⁺	¹ H-NMR
6		527.2	0.33 TFA 盐, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8.21-8.18 (m, 1H), 8.11-8.09 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.16-7.14 (m, 2H), 6.59-6.57 (m, 2H), 3.57 (s, 7H), 3.39-3.34 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 1.96 (t, J=6.9 Hz, 2H), 1.78 (s, 4H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ -57.36 (3F), -74.30 (1F, TFA).
7		439.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8.29-8.27 (m, 1H), 8.17-8.15 (m, 1H), 7.63-7.55 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 3.73-3.62 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.55-2.52 (m, 1H), 2.50-2.47 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.50 (s, 3H).
8		485.4	0.45 TFA 盐, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8.25 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.56 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.58-3.48 (m, 4H), 3.44 (s, 3H), 3.34 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.22 (s, 2H), 1.96 (t, J=6.8 Hz, 2H), 1.77-1.65 (m, 4H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -57.37 (3F), -74.44 (1.36F, TFA).
9		443.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8.20 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59-7.53 (m, 3H), 7.20-7.17 (dd, J=8.0, 1.2 Hz, 1H), 3.82-3.79 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.38-3.25 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.22-2.19 (m, 2H), 2.15-2.06 (m, 2H).
10		457.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8.26-8.24 (m, 1H), 7.99-7.96 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 2H), 6.51-6.49 (m, 2H), 4.44 (s, 1H), 4.30 (t, J=6.8 Hz, 1H), 3.90-3.73 (m, 6H), 3.45 (s, 3H), 2.32 (t, J=6.8 Hz, 1H), 2.17 (t, J=6.8 Hz, 1H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -57.32 (3F).

[1076]

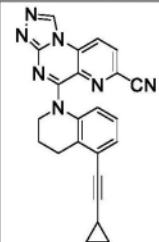
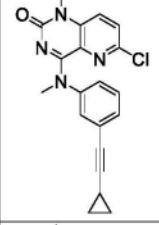
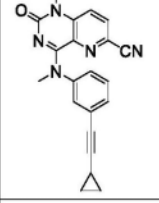
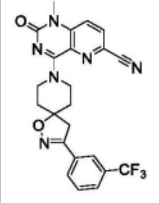
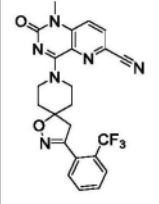
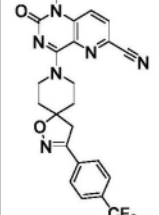
[1077]

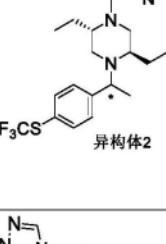
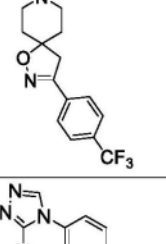
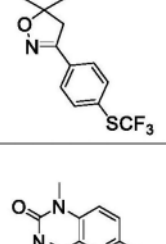
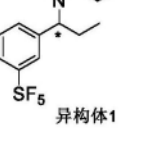
11		457.4	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.20-8.19 (m, 1H), 8.09-8.10 (m, 1H), 7.64-7.45 (m, 4H), 7.18-7.20 (m, 1H), 3.63-3.66 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.19-3.24 (m, 2H), 2.40-2.49 (m, 5H), 1.95-2.00 (m, 2H), 1.45 (s, 3H).
13		450.4	^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$ - d , ppm) δ 7.89-7.87 (m, 1H), 7.76-7.74 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.33-7.30 (m, 4H), 4.47-4.44 (m, 2H), 3.72-3.62 (m, 5H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.28-2.25 (m, 5H), 2.10-2.00 (m, 2H).
14		468.4	^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$ - d , ppm) δ 8.14 (s, 1H), 7.83-7.80 (m, 1H), 7.72-7.70 (m, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.30-7.27 (m, 4H), 6.15 (s, 1H), 4.03-4.00 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.44-3.38 (m, 2H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.14-2.12 (m, 2H), 2.03-2.00 (m, 2H).
15		499.4	0.48 TFA 盐, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.18 (d, J =8.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J =8.9 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.17-7.15 (m, 2H), 6.49-6.51 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.97-4.00 (m, 2H), 3.81 (s, 4H), 3.53 (s, 3H), 2.15-2.18 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -57.33 (3F), -74.28 (1.43F, TFA).
18	 异构体1 顺式	474.2	SFC 分析: 99.04 % ee; 保留时间: 2.76 min; 色谱柱: DAICELCHIRALPAK®WHELK, CO $_2$ 中的甲醇 (0.1% DEA), 40%; 压力: 1800 psi; 流速: 3.0 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.26-8.19 (m, 1H), 8.02-7.94 (m, 1H), 7.32-7.19 (m, 2H), 7.11-7.01 (m, 2H), 4.96-4.78 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.34-3.30 (m, 3H), 2.22-2.09 (m, 2H), 2.02-1.82 (m, 2H), 1.75-1.62 (m, 1H), 1.60-1.44 (m, 1H), 1.00-0.80 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -57.25 (3F).

[1078]

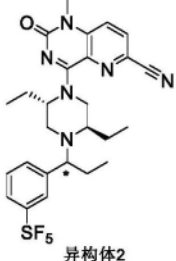
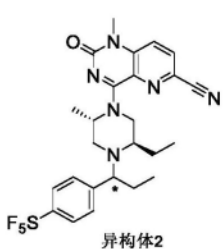
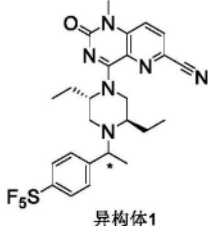
19		474.2	SFC 分析: 99.4 % ee; 保留时间: 4.47 min; 色谱柱: DAICELCHIRALPAK®WHELK, CO ₂ 中的甲醇 (0.1% DEA), 40%; 压力: 1800 psi; 流速: 3.0 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 8.29-8.22 (m, 1H), 8.05-7.98 (m, 1H), 7.36-7.25 (m, 2H), 7.14-7.03 (m, 2H), 4.95-4.82 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.38-3.34 (m, 3H), 2.30-2.10 (m, 2H), 2.02-1.88 (m, 2H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.62-1.47 (m, 1H), 1.02-0.82 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -57.25 (3F).
20		401.4	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃ - <i>d</i> , ppm) δ 7.80-7.77 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.07-7.05 (m, 1H), 5.60-5.50 (m, 1H), 5.10-4.90(m,1H), 3.90-3.70 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.50-3.25 (m, 2H) 2.39 (s, 3H), 2.35-2.25 (m, 2H), 2.20-2.05(m, 2H).
22		416.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 9.52-9.43 (m, 1H), 8.28-8.23 (m, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.62-7.43 (m, 2H), 7.26-7.09 (m, 1H), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.63-3.57 (m, 5H), 3.14-3.04 (m, 1H), 2.45-2.38 (m, 3H), 2.29-2.23 (m, 2H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H)
31		485.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 8.30-8.24 (m, 1H), 8.06-8.00 (m, 1H), 7.86-7.72 (m, 2H), 7.55-7.40 (m, 2H), 4.80-3.85 (m, 4H), 3.47 (s, 3H), 3.37-3.34 (m, 2H), 2.05-1.89 (m, 4H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -56.74 (3F).
38		480.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 8.32-8.20 (m, 1H), 8.07-7.92 (m, 3H), 7.53-7.40 (m, 2H), 4.65-4.28 (m, 4H), 3.96-3.78 (m, 2H), 3.50-3.39 (m, 3H), 2.33-2.20 (m, 1H), 2.19-2.09 (m, 1H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -56.68 (3F).
40		471.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 8.06-7.96 (m, 2H), 7.95-7.86 (m, 1H), 7.84-7.74 (m, 1H), 7.47 (d, J=8.2 Hz, 2H), 4.65-4.21 (m, 4H), 3.95-3.73 (m, 2H), 3.49-3.39 (m, 3H), 2.30-2.07 (m, 2H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -56.68 (3F).

[1079]

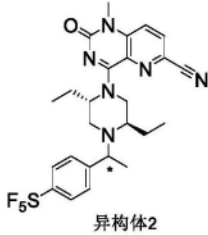
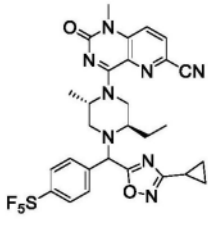
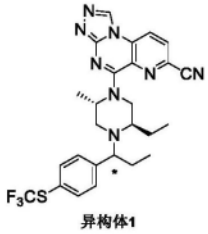
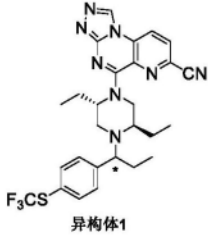
41		392.2	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 9.70 (s, 1H), 8.97-8.95 (m, 1H), 8.52-8.50 (m, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 6.98-6.92 (m, 2H), 4.08-4.05 (m, 2H), 2.89-2.86 (m, 2H), 2.03-2.00 (m, 2H), 1.62-1.59 (m, 1H), 0.94-0.92 (m, 2H), 0.80-0.78 (m, 2H).
43		365.2	LCMS (ESI, m/z): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 7.88 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.32-7.10 (m, 4H), 3.49-3.46 (m, 6H), 1.56-1.48 (m, 1H), 0.89-0.85 (m, 2H), 0.73-0.70 (m, 2H).
46		356.2	0.17 FA 盐, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.15 (s, 0.17H, FA), 8.07 (d, J=12.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J=12.0 Hz, 1H), 7.34-7.20 (m, 4H), 3.50-3.48 (m, 6H), 1.54-1.49 (m, 1H), 0.88-0.84 (m, 2H), 0.74-0.71 (m, 2H).
47		469.2	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.20 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.97-7.93 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.77 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.69-7.64 (m, 1H), 4.70-3.90 (m, 4H), 3.42 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 2.01-1.89 (m, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -61.43 (3F).
48		469.2	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.22 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.97 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.69-7.64 (m, 2H), 4.65-3.95 (m, 4H), 3.43 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 2.02-1.94 (m, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -57.42 (3F).
49		469.2	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.31-8.23 (m, 1H), 8.07-7.99 (m, 1H), 7.93-7.79 (m, 4H), 4.95-3.75 (m, 4H), 3.46 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 2.05-1.89 (m, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -61.23 (3F).

51	 异构体1	541.4	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.45 min; 1.0 FA 盐, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 9.50 (s, 1H), 8.92-8.90 (m, 1H), 8.56-8.54 (m, 1H), 8.40(s, 1H, FA), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.58-7.54 (m, 2H), 5.34-5.01 (m, 2H), 3.86-3.81 (m, 1H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.80-2.77 (m, 1H), 2.36 (s, 1H), 2.16 (s, 1H), 1.97-1.90 (m, 2H), 1.51-1.45 (m, 2H), 1.32-1.30 (m, 3H), 1.00-0.94 (m, 3H), 0.75-0.68 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ -42.24 (3F).
52	 异构体2	541.4	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.50 min; 1.0 FA 盐, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm)δ 9.49 (s, 1H), 8.92-8.90 (m, 1H), 8.55-8.53 (m, 1H), 8.40(s, 1H, FA), 7.71-7.69 (m, 2H), 7.59-7.56 (m, 2H), 5.22-4.90 (m, 1H), 3.68-3.66 (m, 1H), 2.66-2.59 (m, 1H), 2.23-2.20 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 2H), 1.74-1.80 (m, 1H), 1.62 (s, 1H), 1.47-1.45 (m, 2H), 1.33-1.24 (m, 4H), 1.00-1.00 (m, 3H), 0.61-0.58 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ -42.38 (3F).
53	 CF₃	479.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 9.57 (s, 1H), 9.00-8.91 (m, 1H), 8.63-8.54 (m, 1H), 7.94-7.80 (m, 4H), 4.45-4.26 (m, 2H), 4.25-4.04 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.12-1.94 (m, 4H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -61.22 (3F).
54	 SCF₃	511.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 9.56 (s, 1H), 8.98-8.92 (m, 1H), 8.61-8.55 (m, 1H), 7.88-7.75 (m, 4H), 4.45-4.26 (m, 2H), 4.25-4.08 (m, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.11-1.92 (m, 4H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -41.86 (3F).
55	 异构体1	571.5	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.75 min; 2.0 TFA 盐, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8.43-7.44 (m, 6H), 6.27-5.67 (m, 1H), 5.39-4.92 (m, 1H), 4.91-4.56 (m, 1H), 4.07-3.60 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.42-3.24 (m, 1H), 3.21-2.63 (m, 1H), 2.51-2.43 (m, 2H), 2.42-1.89 (m, 3H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.76-1.66 (m, 1H), 1.12-0.93 (m, 3H), 0.92-0.26 (m, 6H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 86.51 (1F), 63.98 (4F), -74.47 (6F, TFA).

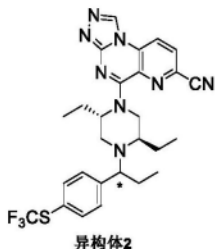
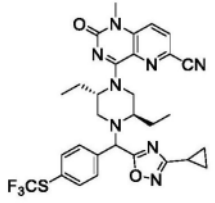
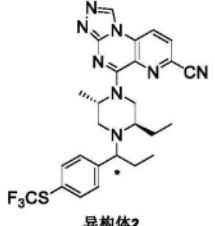
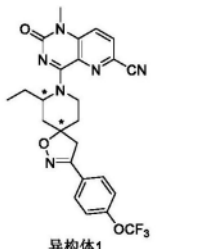
[1081]

56	 异构体2	571.5	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.79 min; 2.0 TFA 盐, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8.42-7.41 (m, 6H), 6.51-5.21 (m, 1H), 5.19-4.50 (m, 1H), 4.23-3.53 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.36-3.04 (m, 1H), 2.82-2.51 (m, 1H), 2.42-2.19 (m, 1H), 2.17-1.22 (m, 6H), 1.21-0.76 (m, 3H), 0.75-0.38 (m, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 86.41 (1F), 64.84 (4F), -74.58 (6F, TFA).
60	 异构体1	557.4	SFC 分析: 100% de; 保留时间: 4.12 min; 色谱柱: REGIS (S,S)WHELK-O1, CO_2 中的甲醇 (0.1% DEA), 5 至 40%; 压力: 100 bar; 流速: 1.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8.24 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 5.90-5.54 (m, 1H), 5.01-4.72 (m, 1H) 3.70-3.62 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.94-2.83 (m, 1H), 2.71-2.53 (m, 1H), 2.39-2.30 (m, 1H), 1.97-1.82 (m, 1H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.51-1.40 (m, 2H), 1.49-1.23 (m, 3H), 0.76-0.60 (m, 6H); ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 88.20 (1F), 64.42 (4F).
61	 异构体2	557.4	SFC 分析: 81.04% de; 保留时间: 4.92 min; 色谱柱: REGIS (S,S)WHELK-O1, CO_2 中的甲醇 (0.1% DEA), 5 至 40%; 压力: 100 bar; 流速: 1.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8.28-8.20 (m, 1H), 8.01 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.03-5.49 (m, 1H), 5.04-4.85 (m, 1H) 3.69-3.52 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.19-3.14 (m, 1H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.19-2.05 (m, 1H), 1.82-1.79 (m, 1H), 1.61-1.50 (m, 1H), 1.47-1.36 (m, 2H), 1.32-1.27 (m, 3H), 1.05-0.95 (m, 3H), 0.62-0.57 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 88.20 (1F), 64.42 (4F).
62	 异构体1	557.4	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.72 min; 2.57 TFA 盐, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3-d, ppm): δ 7.93-7.69 (m, 6H), 6.36-6.01 (m, 1H), 5.54-5.42 (m, 1H), 4.26-4.13 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.36-3.31 (m, 1H), 3.19-3.08 (m, 2H), 2.18-2.01 (m, 2H), 1.91-1.68 (m, 6H), 0.91-0.69 (m, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3-d, ppm): δ 82.75 (1F), 62.61 (4F), -75.98 (7.7F, TFA).

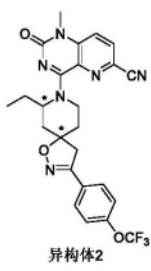
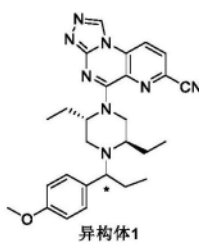
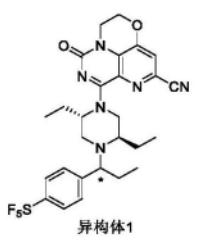
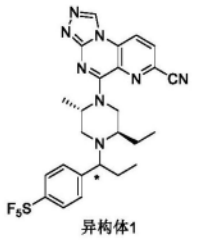
[1082]

63	 异构体2	557.4	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.75 min; 2.0 TFA 盐, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3-d , ppm): δ 7.90-7.72 (m, 6H), 6.53-6.14 (m, 1H), 5.56-5.34 (m, 1H), 4.14-4.05 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 3.31-3.24 (m, 2H), 2.99-2.98 (m, 1H), 2.28-2.21 (m, 2H), 2.11-1.83 (m, 5H), 1.25-1.21 (m, 3H), 0.75-0.72 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3-d , ppm): δ 82.62 (1F), 62.61 (4F), -75.84 (6F, TFA).
65	 异构体2	637.4	^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4 , ppm) δ 8.09-8.04 (m, 1H), 8.02-7.95 (m, 1H), 7.93-7.84 (m, 2H), 7.80-7.76 (m, 2H), 6.33-5.78 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.28-5.03 (m, 1H), 3.78-3.64 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.10-2.79 (m, 1H), 2.71-2.52 (m, 1H), 2.44-2.30 (m, 1H), 2.20-2.06 (m, 1H), 1.73-1.52 (m, 3H), 1.15-1.05 (m, 2H), 1.05-0.96 (m, 2H), 0.95-0.87 (m, 3H), 0.86-0.78 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇- d_4): δ 82.48 (1F), 61.33 (4F).
66	 异构体1	541.4	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.55 min; 2.7 TFA 盐, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 9.65-9.62 (m, 1H), 9.00 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.68-8.62 (m, 1H), 7.93-7.53 (m, 4H), 5.60-5.05 (m, 1H), 4.62-4.49 (m, 1H), 4.01-3.90 (m, 1H), 3.68-3.57 (m, 1H), 3.47-3.40 (m, 1H), 3.02-2.98 (m, 1H), 2.45-2.34 (m, 1H), 2.02-1.90 (m, 1H), 1.77-1.53 (m, 3H), 1.44-1.25 (m, 3H), 0.90-0.43 (m, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ -41.82 (3F), -73.93 (8.1 F, TFA).
68	 异构体1	555.4	Chiral HPLC 分析: 97.47% de; 保留时间: 4.84 min; 色谱柱: Daicel CHIRALPAK®IG, EtOH (0.2% of DEA)/n-Hexane=5/95, 流速: 1.0 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 9.48 (s, 1H), 8.91-8.89 (m, 1H), 8.55-8.53 (m, 1H), 7.73-7.71 (m, 2H), 7.52-7.50 (m, 2H), 5.54-4.71 (m, 1H), 2.97-2.91 (m, 1H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.37-2.33 (m, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.67-1.56 (m, 2H), 1.48-1.42 (m, 2H), 1.25 (s, 2H), 0.99-0.94 (m, 3H), 0.65-0.62 (m, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ -42.27 (3F).

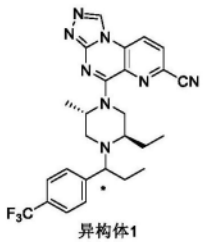
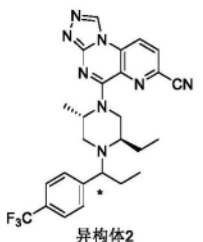
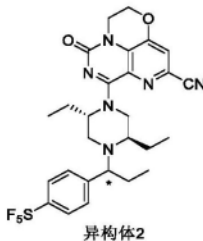
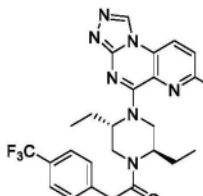
[1083]

69	 异构体2	555.4	Chiral HPLC 分析: 81.52% de; 保留时间: 5.87 min; 色谱柱: Daicel CHIRALPAK®IG, EtOH (0.2% of DEA)/n-Hexane=5/95, 流速: 1.0 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 9.49 (s, 1H), 8.91-8.89 (m, 1H), 8.55-8.53 (m, 1H), 7.71-7.69 (m, 2H), 7.54-7.52 (m, 2H), 5.41-4.65 (m, 1H), 3.51-3.45 (m, 1H), 3.16 (s, 1H), 2.25-2.14 (m, 1H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.78-1.71 (m, 1H), 1.65-1.49 (m, 2H), 1.49-1.41 (m, 1H), 1.27-1.19 (m, 3H), 1.06-0.98 (m, 3H), 0.63-0.55 (m, 6H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ -42.44 (3F).
70	 异构体2	625.4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8.29-8.17 (m, 1H), 8.04-7.94 (m, 1H), 7.84-7.70 (m, 4H), 6.03-5.27 (m, 2H), 5.03-4.75 (m, 1H), 3.68-3.48 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.29-2.80 (m, 1H), 2.71-2.54 (m, 1H), 2.42-2.31 (m, 1H), 2.20-1.69 (m, 3H), 1.65-1.28 (m, 2H), 1.14-1.02 (m, 2H), 0.96-0.54 (m, 8H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ -41.97 (3F).
71	 异构体2	541.4	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.52 min; 0.34 FA/0.56 TFA 盐, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 9.51 (s, 1H), 8.91 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.55 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 0.34H, FA), 7.70 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.0 Hz, 2H), 5.62-5.41 (m, 1H), 5.02-4.82 (m, 1H), 3.61-3.52 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.16-2.13 (m, 1H), 1.89-1.86 (m, 1H), 1.78-1.72 (m, 1H), 1.67-1.63 (m, 1H), 1.54-1.45 (m, 1H), 1.41-1.31 (m, 3H), 1.14-1.04 (m, 3H), 0.67-0.52 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -42.26 (3F), -73.46 (1.68F, TFA).
74	 异构体1	513.4	SFC 分析: 92.77% ee; 保留时间: 4.358 min; 色谱柱: AICELCHIRALCEL®AS, CO ₂ 中的甲醇 (0.1% DEA), 5 至 40%; 压力: 100 bar; 流速: 70 mL/min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8.31-8.20 (m, 1H), 8.08-7.95 (m, 1H), 7.89-7.75 (m, 2H), 7.55-7.39 (m, 2H), 5.75-5.25 (m, 1H), 5.22-4.65 (m, 1H), 3.72-3.56 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.34-3.22 (m, 2H), 2.18-1.73 (m, 6H), 1.04-0.85 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ -56.75 (3F)

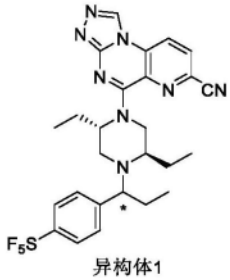
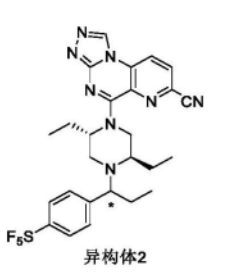
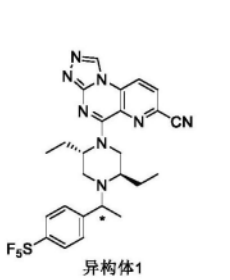
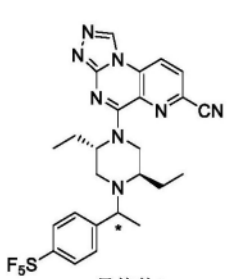
[1084]

75	 异构体2	513.4	SFC 分析: 93.15% ee; 保留时间: 4.424 min; 色谱柱: DAICELCHIRALCEL®AS, CO ₂ 中的甲醇 (0.1% DEA), 5 至 40%; 压力: 100 bar; 流速: 70 mL/min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8.32-8.20 (m, 1H), 8.08-7.94 (m, 1H), 7.89-7.73 (m, 2H), 7.55-7.40 (m, 2H), 5.72-5.28 (m, 1H), 5.24-4.60 (m, 1H), 3.74-3.58 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.34-3.24 (m, 2H), 2.19-1.75 (m, 6H), 1.05-0.85 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ -56.75 (3F).
76	 异构体1	485.4	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 1.787 min; 色谱柱: Chiralpak AS, 150×4.6mm I.D., 3μm, CO ₂ 中 40% 的甲醇 (0.05% DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 9.49 (s, 1H), 8.90 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1H), 7.30-7.18 (m, 2H), 6.91-6.80 (m, 2H), 6.13-4.32 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.62-3.40 (m, 1H), 3.35-3.25 (m, 1H), 3.22-3.05 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.41-2.30 (m, 1H), 2.12-1.71 (m, 3H), 1.68-1.39 (m, 3H), 1.06-0.92 (m, 3H), 0.71-0.55 (m, 6H).
79	 异构体1	599.4	SFC 分析: 99.12% ee; 保留时间: 4.630 min; 色谱柱: DAICELCHIRALPAK®IG, CO ₂ 中的乙醇 (0.1%DEA), 5 至 40%; 压力: 100 bar; 流速: 1.5 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 7.90-7.81 (m, 3H), 7.58 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 2H), 6.25-5.37 (m, 1H), 5.16-4.66 (m, 1H), 4.62-4.36 (m, 2H), 4.12-3.85 (m, 2H), 3.65-3.51 (m, 1H), 3.46-3.40 (m, 1H), 3.13-3.10 (m, 1H), 2.15-2.10 (m, 1H), 1.97-1.93 (m, 1H), 1.79-1.73 (m, 2H), 1.65-1.48 (m, 2H), 1.40-1.33 (m, 2H), 0.97-0.90 (m, 3H), 0.60-0.54 (m, 6H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 87.95 (1F), 64.30 (4F).
80	 异构体1	567.4	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.61 min; 0.41 FA 盐, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 9.49 (s, 1H), 8.90 (d, <i>J</i> =12.0 Hz, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 8.44 (s, 0.41H, FA), 7.91 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 2H), 5.81-5.40 (m, 1H), 5.35-5.05 (m, 1H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.42-3.39 (m, 1H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.39-2.32 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.65-1.45 (m, 1H), 1.52-1.38 (m, 5H), 0.78-0.70 (m, 3H), 0.68-0.61 (m, 3H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 88.01 (1F), 64.44 (4F).

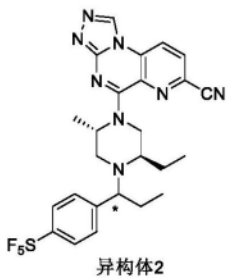
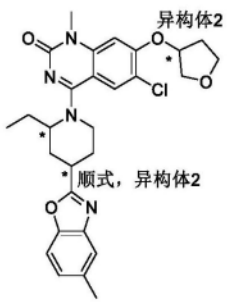
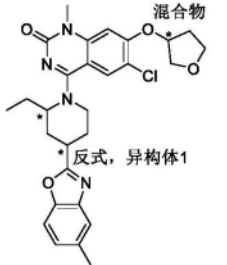
[1085]

81	 异构体1	509.4	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 1.835 min; 色谱柱: Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm, CO₂ 中 40% 的乙醇 (0.05% DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm) δ 9.49 (s, 1H), 8.92-8.90 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.56-8.54 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.81-7.67 (m, 2H), 7.64-7.50 (m, 2H), 5.85-4.75 (m, 2H), 3.75-3.60 (m, 1H), 3.48-3.36 (m, 1H), 3.00-2.86 (m, 1H), 2.82-2.68 (m, 1H), 2.43-2.31 (m, 1H), 2.00-1.80 (m, 1H), 1.71-1.57 (m, 1H), 1.56-1.39 (m, 5H), 0.80-0.55 (m, 6H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm) δ -60.68 (3F)
82	 异构体2	509.4	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 2.269 min; 色谱柱: Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm, CO₂ 中 40% 的乙醇 (0.05% DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm) δ 9.51 (s, 1H), 8.93-8.91 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.57-8.55 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.84-7.48 (m, 4H), 6.10-4.50 (m, 2H), 3.78-3.47 (m, 2H), 3.25-3.04 (m, 1H), 2.78-2.60 (m, 1H), 2.24-2.06 (m, 1H), 1.97-1.79 (m, 1H), 1.77-1.43 (m, 3H), 1.40-1.26 (m, 3H), 1.16-0.95 (m, 3H), 0.73-0.48 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm) δ -60.64 (3F).
83	 异构体2	599.4	SFC 分析: 100.00% ee; 保留时间: 4.302 min; 色谱柱: DAICELCHIRALPAK®IG, CO₂ 中的乙醇 (0.1% DEA), 5 至 40%; 压力: 100 bar; 流速: 1.5 mL/min. 0.29 TFA 盐, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ 8.01-7.74 (m, 3H), 7.60-7.51 (m, 2H), 6.08-5.52 (m, 1H), 5.08-4.81 (m, 1H), 4.43-4.42 (m, 2H), 4.02-3.95 (m, 2H), 3.67-3.60 (m, 1H), 3.10-3.08 (m, 1H), 2.84-2.68 (m, 2H), 2.13-2.10 (m, 1H), 1.89-1.84 (m, 2H), 1.61-1.58 (m, 1H), 1.48-1.44 (m, 1H), 1.27-1.22 (m, 2H), 0.95-0.92 (m, 3H), 0.66-0.61 (m, 6H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ 88.01 (1F), 64.44 (4F), -73.45 (0.86F, TFA).
85	 异构体2	523.4	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm) δ 9.54 (s, 1H), 8.99-8.89 (m, 1H), 8.63-8.54 (m, 1H), 7.74-7.65 (m, 2H), 7.57-7.47 (m, 2H), 5.87-4.35 (m, 3H), 4.20 (s, 0.5H), 4.11-4.01 (m, 0.5H), 3.98-3.78 (m, 2H), 3.57-3.34 (m, 1.5H), 3.08-2.95 (m, 0.5H), 1.83-1.50 (m, 4H), 0.98-0.73 (m, 6H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm) δ -60.78 (3F).

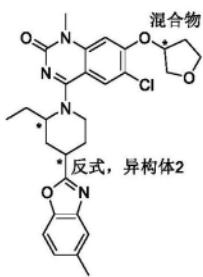
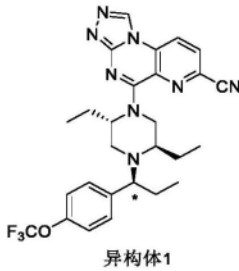
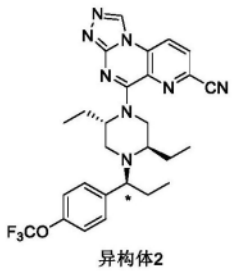
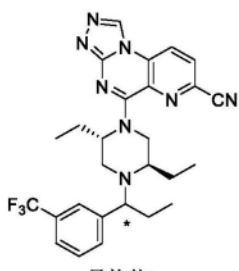
[1086]

86	 异构体1	581.3	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 1.497 min; 色谱柱: ChiralPak AD, 250×30mm I.D., 10μm, 5 至 35%; 压力: 100 bar; 流速: 80 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ 9.49 (s, 1H), 8.91 (d, <i>J</i>=8.4 Hz, 1H), 8.56 (d, <i>J</i>=8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i>=8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, <i>J</i>=8.4 Hz, 2H), 5.92-4.92 (m, 2H), 3.68-3.60 (m, 1H), 2.94-2.84 (m, 2H), 2.10-1.90 (m, 4H), 1.65-1.45 (m, 4H), 1.10-0.90 (m, 3H), 0.75-0.55 (m, 6H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ 88.41 (1F), 64.61 (4F).
87	 异构体2	581.3	SFC 分析: 98.16% ee; 保留时间: 2.193 min; 色谱柱: ChiralPak AD, 250×30mm I.D., 10μm, 5 至 35%; 压力: 100 bar; 流速: 80 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ 9.50 (s, 1H), 8.91 (d, <i>J</i>=8.4 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i>=8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i>=8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, <i>J</i>=8.4 Hz, 2H), 5.92-4.60 (m, 2H), 3.54-3.53 (m, 2H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.20-1.97 (m, 4H), 1.85-1.45 (m, 4H), 1.10-0.90 (m, 3H), 0.75-0.55 (m, 6H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ 88.42 (1F), 64.57 (4F).
88	 异构体1	567.2	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 1.618 min; 色谱柱: Chiralpak AD, 150×4.6mm I.D., 3μm, CO₂ 中 40%的乙醇 (0.05%DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ 9.49(s, 1H), 8.91 (d, <i>J</i>=8.8 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i>=8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i>=8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, <i>J</i>=8.4 Hz, 2H), 5.92-4.72 (m, 2H), 3.93-3.81 (m, 1H), 2.99-2.79 (m, 2H), 2.34-2.12 (m, 2H), 1.98-1.87 (m, 2H), 1.58-1.40 (m, 2H), 1.30-1.25 (m, 3H), 0.97-0.90 (m, 3H), 0.72-0.64 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ 88.42 (1F), 64.58 (4F).
89	 异构体2	567.2	SFC 分析: 99.08% ee; 保留时间: 2.515 min; 色谱柱: Chiralpak AD, 150×4.6mm I.D., 3μm, CO₂ 中 40%的乙醇 (0.05%DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ 9.50 (s, 1H), 8.91 (d, <i>J</i>=8.8 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i>=8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i>=8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, <i>J</i>=8.4 Hz, 2H), 5.96-4.42 (m, 2H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.60-3.48 (m, 1H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.34-2.22 (m, 2H), 2.05-1.87 (m, 2H), 1.58-1.40 (m, 2H), 1.28-1.21 (m, 3H), 1.05-0.98 (m, 3H), 0.68-0.56 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ 88.45 (1F), 64.55 (4F).

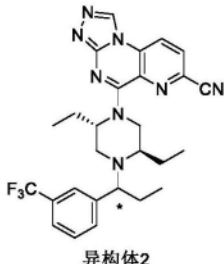
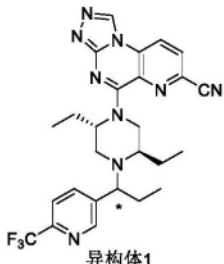
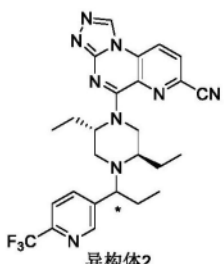
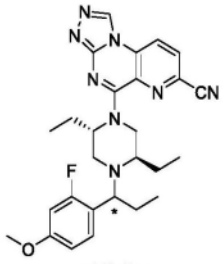
[1087]

90	 异构体2	567.4	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.67 min; ¹ H NMR (400 MHz, Chloroform-d, ppm) δ 9.12-8.89 (m, 2H), 8.47-8.32 (m, 1H), 8.19-7.92 (m, 2H), 7.81-7.52 (m, 2H), 5.42-4.65 (m, 1H), 4.20-3.83 (m, 1H), 3.24-3.02 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 1H), 2.22-2.15 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.82-1.79 (m, 1H), 1.70-1.67 (m, 1H), 1.48-1.41 (m, 1H), 1.38-1.30 (m, 4H), 1.29-1.18 (m, 3H), 1.12-1.06 (m, 1H), 0.71-0.61 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, Chloroform-d, ppm): δ 82.75 (1F), 64.43 (4F).
93	 顺式, 异构体2	523.4	SFC 分析: 100.00% ee; 保留时间: 4.770 min; 色谱柱: ChiralPak AD, 250×30mm I.D., 10μm, A 为 CO ₂ , B 为乙醇 (0.1% NH ₃ H ₂ O), 50%; 压力: 100 bar; 流速: 80 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm): δ 7.77 (s, 1H), 7.60-7.51 (m, 2H), 7.19 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.44-5.38 (m, 1H), 4.19-4.10 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 1H), 3.89-3.84 (m, 3H), 3.82-3.71 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.42-3.36 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.36-2.31 (m, 1H), 2.30-2.26 (m, 2H), 2.24-2.18 (m, 1H), 2.15-1.97 (m, 2H), 1.58-1.50 (m, 1H), 1.45-1.33 (m, 1H), 0.71 (t, J=7.6 Hz, 3H).
94	 顺式, 异构体2	523.4	SFC 分析: 100.00% ee; 保留时间: 6.152 min; 色谱柱: ChiralPak AD, 250×30mm I.D., 10μm, A 为 CO ₂ , B 为乙醇 (0.1% NH ₃ H ₂ O), 50%; 压力: 100 bar; 流速: 80 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm): δ 7.77 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.19 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.44-5.38 (m, 1H), 4.19-4.10 (m, 1H), 3.99-3.93 (m, 1H), 3.92-3.84 (m, 3H), 3.80-3.72 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.42-3.36 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.36-2.30 (m, 1H), 2.28-2.24 (m, 2H), 2.21-2.15 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 2H), 1.58-1.50 (m, 1H), 1.40-1.33 (m, 1H), 0.71 (t, J=6.8 Hz, 3H).
96	 反式, 异构体1	523.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.961 min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm): δ 7.73 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.16 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.60-4.50 (m, 1H), 4.20-4.09 (m, 1H), 4.08-3.97 (m, 1H), 3.96-3.85 (m, 2H), 3.85-3.70 (m, 1H), 3.65-3.52 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.40-2.10 (m, 4H), 2.09-1.95 (m, 4H), 1.85-1.70 (m, 3H), 0.92-0.80 (m, 3H).

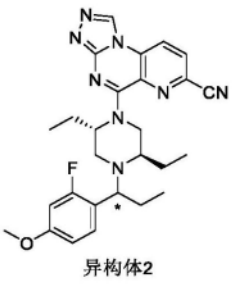
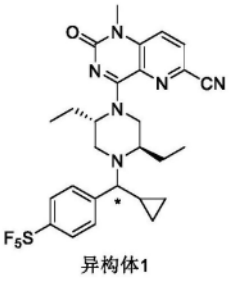
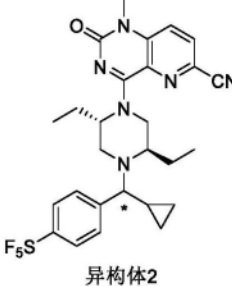
[1088]

97	 混合物 反式, 异构体2	523.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.959 min; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 7.73 (s, 1H), 7.54 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.16 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.61-4.50 (m, 1H), 4.18-4.06 (m, 1H), 4.05-3.94 (m, 1H), 3.93-3.82 (m, 2H), 3.81-3.70 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.40-2.33 (m, 3H), 2.20-2.00 (m, 6H), 1.90-1.75 (m, 2H), 0.95-0.80 (m, 3H).
100	 异构体1	539.3	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 1.502 min; 色谱柱: ChiralPak AD, 150×4.6mm I.D., 3 μm , CO_2 中 40% 的乙醇 (0.05%DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ^1H NMR(400 MHz, 甲醇- d_4 , ppm) δ 9.33 (s, 1H), 8.79-8.77 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 8.33-8.31 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.49-7.47 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.31-7.29 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.27-4.90 (m, 2H), 3.80-3.59 (m, 1H), 3.56-3.34 (m, 1H), 3.20-2.90 (m, 2H), 2.66-2.48 (m, 1H), 2.33-1.95 (m, 3H), 1.79-1.46 (m, 3H), 1.15-1.00 (m, 3H), 0.84-0.64 (m, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇- d_4 , ppm) δ -59.49 (3F).
101	 异构体2	539.3	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 1.901 min; 色谱柱: ChiralPak AD, 150×4.6mm I.D., 3 μm , CO_2 中 40% 的乙醇 (0.05%DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4 , ppm) δ 9.32 (s, 1H), 8.76 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 6.43-4.62 (m, 2H), 3.85-3.48 (m, 1H), 3.47-3.40 (m, 1H), 3.28-3.18 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.42-2.31 (m, 1H), 2.22-1.78 (m, 3H), 1.76-1.50 (m, 3H), 1.18-1.04 (m, 3H), 0.72-0.63 (m, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇- d_4 , ppm) δ -59.57 (3F).
105	 异构体1	523.4	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 1.328 min; 色谱柱: Chiral-MIC, CO_2 中 40% 的乙醇(0.05% DEA), 5 至 40%; 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 9.49 (s, 1H), 8.91-8.89 (m, 1H), 8.56-8.53 (m, 1H), 7.69-7.60 (m, 4H), 5.60-4.80 (m, 2H), 3.70-3.66 (m, 1H), 3.31-3.27 (m, 1H), 2.96-2.93 (m, 1H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.33-2.32 (m, 1H), 2.09-2.08 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 2H), 1.65-1.58 (m, 1H), 1.47-1.43 (m, 2H), 0.97 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 0.66-0.62 (m, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ -60.88 (3F).

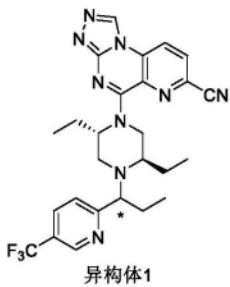
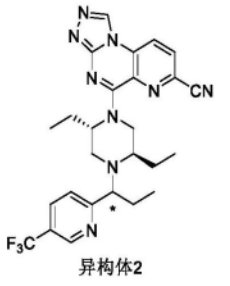
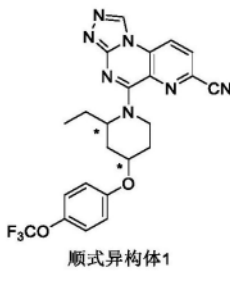
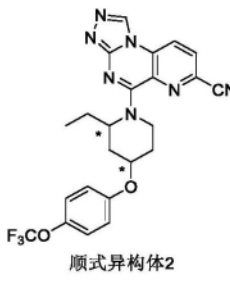
[1089]

106	 异构体2	523.4	SFC 分析: 97.52% ee; 保留时间: 1.581 min; 色谱柱: Chiral-MIC, CO ₂ 中 40% 的乙醇(0.05% DEA), 5 至 40%; 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 9.50 (s, 1H), 8.92-8.89 (m, 1H), 8.56-8.53 (m, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 3H), 5.91-4.56 (m, 2H), 3.57-3.54 (m, 2H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.67-2.56 (m, 1H), 2.33-2.32 (m, 1H), 2.23-2.20 (m, 1H), 1.89-1.73 (m, 2H), 1.63-1.45 (m, 3H), 1.03 (t, <i>J</i> = 7.2Hz, 3H), 0.62-0.57 (m, 6H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -61.0 (3F).
111	 异构体1	524.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.468 min; 2.4 FA 盐, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 9.48 (s, 1H), 8.91 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 8.46 (s, 2.4H, FA), 8.08 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 5.95-4.84 (m, 2H), 3.82-3.72 (m, 1H), 2.94-2.82 (m, 2H), 2.04-1.89 (m, 4H), 1.73-1.62 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 2H), 0.99-0.89 (m, 3H), 0.75-0.59 (m, 6H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -66.10 (3F).
112	 异构体2	524.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.530 min; 3.5 FA 盐, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 9.49 (s, 1H), 8.91 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 8.46 (s, 3.5H, FA), 8.08 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 5.92-4.33 (m, 2H), 3.75-3.66 (m, 1H), 2.26-2.18 (m, 2H), 2.04-1.89 (m, 4H), 1.69-1.58 (m, 2H), 1.48-1.38 (m, 2H), 1.06-0.95 (m, 3H), 0.69-0.58 (m, 6H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -66.11 (3F).
115	 异构体1	503.4	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.342 min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 9.48 (s, 1H), 8.90 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 1H), 7.38 (t, <i>J</i> =8.4 Hz, 1H), 6.93-6.76 (m, 2H), 5.55-4.75 (m, 2H), 3.88-3.83 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.35-3.28 (s, 1H), 2.95-2.82 (m, 1H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.42-2.38 (m, 1H), 2.09-1.79 (m, 3H), 1.67-1.53 (m, 1H), 1.50-1.34 (m, 2H), 0.96 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 3H), 0.72-0.62 (m, 6H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -116.84 (1F).

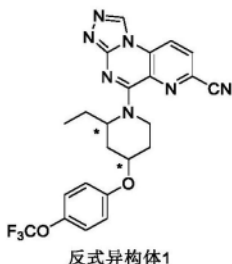
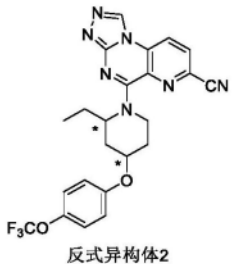
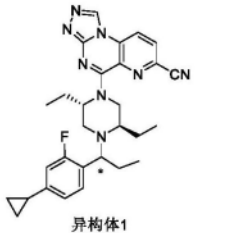
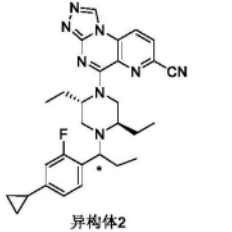
[1090]

116	 异构体2	503.4	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.377 min; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 9.49 (s, 1H), 8.90 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.88-6.72 (m, 2H), 5.91-5.62 (m, 1H), 4.98-4.40 (m, 1H), 3.82-3.66 (m, 4H), 3.58-3.42 (m, 1H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.42-2.27 (m, 1H), 1.99-1.93 (m, 1H), 1.90-1.69 (m, 2H), 1.66-1.47 (m, 2H), 1.47-1.32 (m, 1H), 1.00 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.66 (t, $J=7.2$ Hz, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ -117.18 (1F).
117	 异构体1	583.4	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 1.120 min; 色谱柱: Chiralpak AD, 150×4.6mm I.D., 3μm, CO_2 中 40%的乙醇 (0.05%DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 8.28-8.19 (m, 1H), 7.99 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.92-7.85 (m, 2H), 7.66-7.58 (m, 2H), 5.83-5.71 (m, 0.5H), 5.63-5.51 (m, 0.5H), 5.09-5.00 (m, 0.5H), 4.92-4.80 (m, 0.5H), 3.52-3.40 (m, 4.5H), 3.15-3.07 (m, 0.5H), 2.85-2.65 (m, 2H), 2.31-1.90 (m, 3H), 1.45-1.31 (m, 2H), 1.05-0.92 (m, 3H), 0.91-0.83 (m, 1H), 0.82-0.74 (m, 1H), 0.73-0.51 (m, 3H), 0.48-0.23 (m, 2H), 0.08-0.00 (m, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 88.11 (1F), 64.46 (4F).
118	 异构体2	583.4	SFC 分析: 99.72% ee; 保留时间: 1.517 min; 色谱柱: Chiralpak AD, 150×4.6mm I.D., 3μm, CO_2 中 40%的乙醇 (0.05%DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 8.30-8.17 (m, 1H), 8.05-7.93 (m, 1H), 7.91-7.83 (m, 2H), 7.64-7.55 (m, 2H), 6.14-6.05 (m, 0.5H), 5.29-5.20 (m, 0.5H), 5.16-5.07 (m, 0.5H), 4.80-4.71 (m, 0.5H), 3.71-3.63 (m, 0.5H), 3.62-3.50 (m, 1H), 3.43(s, 3H), 3.39-3.35 (m, 0.5H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.70-2.64 (m, 0.5H), 2.35-2.31 (m, 0.5H), 2.11-1.75 (m, 3H), 1.55-1.41 (m, 2H), 1.05-0.90 (m, 4H), 0.84-0.75 (m, 1H), 0.65-0.55 (m, 3H), 0.51-0.22 (m, 2H), 0.06-(-0.06) (m, 1H); ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 88.09 (1F), 64.40 (4F).

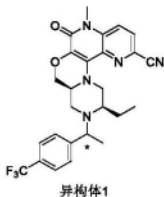
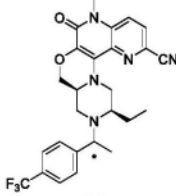
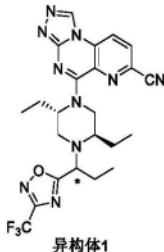
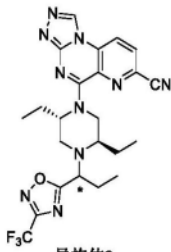
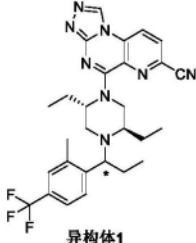
[1091]

125	 异构体1	524.2	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 1.504 min; 色谱柱: Chiralpak AD, 150×4.6mm I.D., 3μm, CO ₂ 中 40%的乙醇 (0.05%DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. 0.19 TFA 盐, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 9.52 (s, 1H), 9.06-8.96 (m, 1H), 8.95-8.85 (m, 1H), 8.61-8.50 (m, 1H), 8.31-8.20 (m, 1H), 7.80-7.65 (m, 1H), 5.00-4.60 (m, 2H), 4.00-3.81 (m, 1H), 3.59-3.38 (m, 2H), 3.12-2.75 (m, 2H), 2.05-1.81 (m, 4H), 1.59-1.35 (m, 2H), 1.00-0.89 (m, 3H), 0.80-0.58 (m, 6H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -60.64 (3F), -73.48 (0.58F, TFA).
126	 异构体2	524.2	SFC 分析: 98.66% ee; 保留时间: 2.142 min; 色谱柱: Chiralpak AD, 150×4.6mm I.D., 3μm, CO ₂ 中 40%的乙醇 (0.05%DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. 0.85 TFA 盐, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 9.56 (s, 1H), 9.05-8.85 (m, 2H), 8.64-8.52 (m, 1H), 8.40-8.12 (m, 1H), 7.85-7.69 (m, 1H), 5.60-4.05 (m, 2H), 3.89-3.61 (m, 2H), 3.25-2.72 (m, 3H), 2.05-1.85 (m, 4H), 1.68-1.51 (m, 2H), 1.07-0.96 (m, 3H), 0.72-0.60 (m, 6H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -60.64 (3F), -73.47 (2.55F, TFA).
127	 顺式异构体1	484.2	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 2.922 min; 色谱柱: ChiralPak AD, 150×4.6mm I.D., 3μm, 甲醇 (0.05%DEA)/CO ₂ =40/60; 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 9.53 (s, 1H), 8.94-8.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.57-8.55 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.33-7.31 (m, 2H), 7.12-7.09 (m, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.77-4.75 (m, 1H), 3.68-3.61 (m, 1H), 2.19-1.98 (m, 6H), 0.89-0.85 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -57.23 (3F).
128	 顺式异构体2	484.2	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 4.037 min; 色谱柱: ChiralPak AD, 150×4.6mm I.D., 3μm, 甲醇 (0.05%DEA)/CO ₂ =40/60; 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 9.53 (s, 1H), 8.94-8.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.57-8.55 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.33-7.31 (m, 2H), 7.12-7.09 (m, 2H), 5.14 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.76-4.74 (m, 1H), 3.68-3.62 (m, 1H), 2.21-1.98 (m, 6H), 0.89-0.85 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -57.24

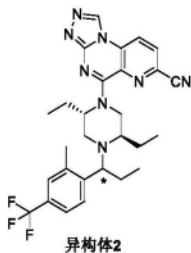
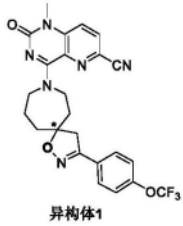
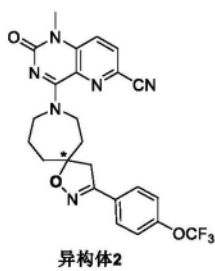
[1092]

			(3F).
129	 反式异构体1	484.2	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 2.37 min; 色谱柱: ChiralPak AD, 150×4.6mm I.D., 3μm, 乙醇 (0.05%DEA)/CO ₂ =40/60; 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 9.55 (s, 1H), 8.94-8.92 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.58-8.55 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.31-7.29 (m, 2H), 7.12-7.09 (m, 2H), 5.36 (s, 1H), 4.95-4.90 (m, 2H), 3.49-3.42 (m, 1H), 2.26-1.72 (m, 6H), 0.99-0.95 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -57.25 (3F).
130	 反式异构体2	484.2	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 3.168 min; 色谱柱: ChiralPak AD, 150×4.6mm I.D., 3μm, 乙醇 (0.05%DEA)/CO ₂ =40/60; 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 9.55 (s, 1H), 8.94-8.92 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.58-8.55 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.31-7.29 (m, 2H), 7.12-7.09 (m, 2H), 5.36 (s, 1H), 4.96-4.90 (m, 2H), 3.50-3.43 (m, 1H), 2.26-1.71 (m, 6H), 0.99-0.91 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -57.25 (3F).
131	 异构体1	513.3	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 2.631 min; 色谱柱: ChiralPak IC, 100×4.6mm I.D., 3μm, 甲醇 (0.05%DEA)/CO ₂ = 40/60; 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 9.48 (s, 1H), 8.92-8.89 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.56-8.54 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 6.98-6.87 (m, 2H), 5.45-4.75 (m, 2H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 2.91-2.79 (m, 2H), 2.50-2.40 (m, 1H), 1.97-1.84 (m, 4H), 1.63-1.59 (m, 1H), 1.43-1.39 (m, 2H), 1.0-0.94 (m, 5H), 0.74-0.66 (m, 8H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -119.55 (1F).
132	 异构体2	513.4	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 3.185 min; 色谱柱: ChiralPak IC, 100×4.6mm I.D., 3μm, 甲醇 (0.05%DEA)/CO ₂ = 40/60; 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 9.49 (s, 1H), 8.92-8.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.56-8.53 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.41-7.37 (m, 1H), 6.98-6.82 (m, 2H), 5.75-4.65 (m, 2H), 3.76-3.73 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.11-3.01 (m, 1H), 2.58-2.55 (m, 1H), 2.35-2.32 (m, 1H), 1.96-1.78 (m, 4H), 1.59-1.44 (m, 3H), 1.01-0.95 (m, 5H), 0.71-0.63 (m, 8H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -119.81 (1F).

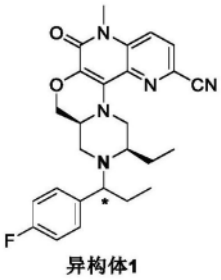
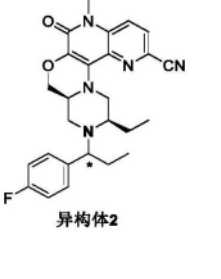
[1093]

133	 异构体1	498.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.504 min; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8.08(s, 2H), 7.72-7.62 (m, 4H), 5.15-5.12 (m, 1H), 4.20-4.18 (m, 1H), 3.95-3.75 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.18-2.93 (m, 2H), 2.39-2.36 (m, 2H), 1.76-1.55 (m, 2H), 1.35-1.24 (m, 4H), 1.13-1.03 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ -60.68 (3F).
134	 异构体2	498.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.501 min; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8.06 (s, 2H), 7.72-7.59 (m, 4H), 5.03-4.99(m, 1H), 4.37-4.34 (m, 1H), 4.00-3.95 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.34 (m, 1H), 2.99-2.94 (m, 2H), 2.58-2.55 (m, 1H), 2.41-2.39 (m, 1H), 1.70-1.56 (m, 2H), 1.32-1.30 (m, 3H), 0.78 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ -60.73 (3F).
135	 异构体1	515.2	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 3.712 min; 色谱柱: CHIRALCEL®OD, 150×4.6mm, 3 μm , 甲醇 (0.1%DEA)/CO ₂ = 40/60; 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 9.50 (s, 1H), 8.92 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.57 (d, J=8.6 Hz, 1H), 5.66-5.28 (m, 1H), 5.17-4.92 (m, 1H), 4.39-4.23 (m, 1H), 3.64-3.46 (m, 1H), 3.16-3.03 (m, 1H), 2.88-2.64 (m, 2H), 2.11-1.89 (m, 2H), 1.84-1.68 (m, 2H), 1.51-1.35 (m, 1H), 1.27-1.21 (m, 1H), 0.98-0.88 (m, 6H), 0.87-0.76 (m, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ -65.15 (3F).
136	 异构体2	515.2	SFC 分析: 99.32% ee; 保留时间: 4.395 min; 色谱柱: CHIRALCEL®OD, 150×4.6mm, 3 μm , 甲醇 (0.1%DEA)/CO ₂ = 40/60; 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 9.51 (s, 1H), 8.92 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.56 (d, J=8.6 Hz, 1H), 5.87-4.62 (m, 2H), 4.37-4.27 (m, 1H), 3.70-3.39 (m, 1H), 3.13-2.98 (m, 1H), 2.95-2.80 (m, 1H), 2.75-2.64 (m, 1H), 2.05-1.84 (m, 4H), 1.63-1.50 (m, 1H), 1.14-1.03 (m, 1H), 0.98-0.84 (m, 9H); ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ -65.26 (3F).
137	 异构体1	537.3	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 1.314 min; 色谱柱: ChiralPak AD, 150×4.6mm I.D., 3 μm , 乙醇 (0.05%DEA)/CO ₂ = 40/60; 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 9.49 (s, 1H), 8.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.55 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J=6.4 Hz,

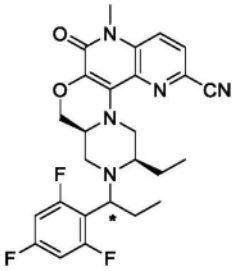
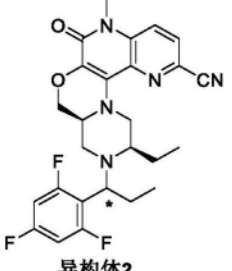
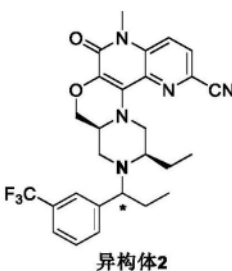
[1094]

			2H), 5.32-4.87 (m, 2H), 3.96-3.85 (m, 1H), 3.31-3.13 (m, 1H), 3.03 (d, J=11.8 Hz, 1H), 2.81 (d, J=9.2 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.40-2.27 (m, 1H), 2.21-2.11 (m, 1H), 2.00-1.82 (m, 2H), 1.67 (dd, J=14.4, 6.8 Hz, 1H), 1.58-1.36 (m, 2H), 0.96 (t, J=7.6 Hz, 3H), 0.64 (t, J=7.2 Hz, 6H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -60.73 (3F).
138	 异构体2	537.3	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 2.001 min; 色谱柱: ChiralPak AD, 150×4.6mm I.D., 3μm, 乙醇 (0.05%DEA)/CO ₂ = 40/60; 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 9.50 (s, 1H), 8.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.55 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.59-7.45 (m, 2H), 5.50-5.15 (m, 2H), 3.82 (d, J=6.4 Hz, 1H), 3.60-3.48 (m, 1H), 3.25-3.09 (m, 1H), 2.62 (dd, J=12.0, 3.2 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.15 (d, J=11.6 Hz, 1H), 2.03-1.71 (m, 3H), 1.69-1.43 (m, 3H), 1.03 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.68-0.50 (m, 6H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -60.74 (3F)
139	 异构体1	499.2	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 3.534 min; 色谱柱: ChiralPak AD, 150×4.6mm I.D., 3μm, 乙醇 (0.05%DEA)/CO ₂ = 40/60; 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 8.26-8.24 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.00-7.98 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.79-7.76 (m, 2H), 7.46-7.44 (d, J=8.2 Hz, 2H), 4.40-4.18 (m, 2H), 4.02-3.77 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.32-3.20 (m, 2H), 2.28-2.06 (m, 3H), 2.02-1.78 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ -56.75 (3F).
140	 异构体2	499.2	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 5.021 min; 色谱柱: ChiralPak AD, 150×4.6mm I.D., 3μm, 乙醇 (0.05%DEA)/CO ₂ = 40/60; 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 8.26-8.24 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.00-7.98 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.79-7.76 (m, 2H), 7.46-7.44 (d, J=8.3 Hz, 2H), 4.42-4.19 (m, 2H), 4.01-3.75 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.33-3.20 (m, 2H), 2.29-2.06 (m, 3H), 2.02-1.78 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ -56.76 (3F).

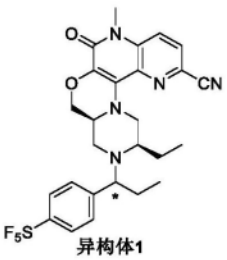
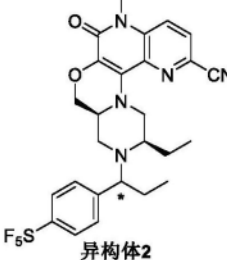
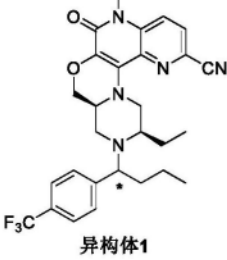
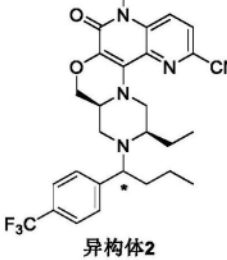
[1095]

141	 异构体1	462.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.405 min; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8.10-8.05 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.16 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.26 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.17-4.14 (m, 1H), 3.80 (dd, $J=10.9$, 7.7 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.53-3.49 (m, 1H), 3.30-3.26 (m, 1H), 3.06-3.00 (m, 2H), 2.41-2.29 (m, 2H), 1.88-1.70 (m, 2H), 1.56-1.40 (m, 2H), 1.02 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.57 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ -115.99 (1F).
142	 异构体2	462.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.479 min; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8.04 (s, 2H), 7.34 (dd, $J=8.5$, 5.8 Hz, 2H), 7.17 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.66 (dd, $J=12.1$, 4.0 Hz, 1H), 4.34 (dd, $J=10.8$, 2.8 Hz, 1H), 4.00 (dd, $J=10.7$, 8.1 Hz, 1H), 3.65 (dd, $J=8.7$, 4.8 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.33-3.19 (m, 1H), 3.14-3.05 (m, 1H), 2.89 (dd, $J=11.8$, 3.0 Hz, 1H), 2.60 (dd, $J=11.6$, 9.3 Hz, 1H), 2.36 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 2.02-1.88 (m, 1H), 1.68-1.45 (m, 3H), 0.73 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.64 (t, $J=7.3$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ -115.81 (1F).
143	 异构体1	530.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.702 min; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8.13-8.03 (m, 2H), 7.79 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J=9.2$ Hz, 2H), 5.31 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J=11.0$, 2.8 Hz, 1H), 3.99 (dd, $J=9.2$, 3.6 Hz, 1H), 3.81 (dd, $J=10.9$, 7.8 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.03 (dd, $J=20.3$, 11.0 Hz, 2H), 2.45-2.32 (m, 2H), 1.93-1.70 (m, 2H), 1.69-1.40 (m, 3H), 1.02 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.63 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ -60.90 (3F), -116.42 (1F).
144	 异构体2	530.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.711 min; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8.04 (s, 2H), 7.78-7.56 (m, 3H), 4.87-4.76 (m, 1H), 4.36 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 4.13-3.94 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.45-3.37 (m, 2H), 3.05 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 2.94 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 2.70-2.59 (m, 1H), 2.38 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 2.08-1.90 (m, 1H), 1.73-1.45 (m, 2H), 0.77 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.68 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ -60.99 (3F), -115.89 (1F).

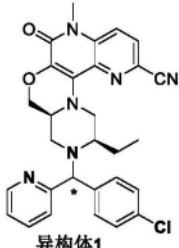
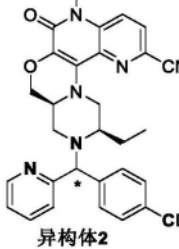
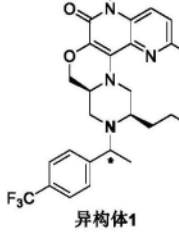
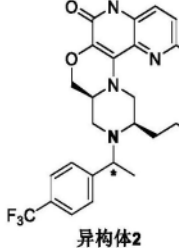
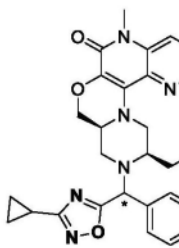
[1096]

146	 异构体1	498.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.369 min; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8.08-8.01 (m, 2H), 7.16 (t, $J=9.3$ Hz, 2H), 5.13 (dd, $J=12.1, 2.4$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J=10.9, 2.9$ Hz, 1H), 4.01-3.92 (m, 1H), 3.87-3.77 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.32-3.23 (m, 1H), 3.04-2.90 (m, 2H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.44 (d, $J=11.1$ Hz, 1H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.85-1.61 (m, 2H), 1.46-1.34 (m, 1H), 0.97 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.69 (t, $J=7.3$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ -108.16 (2F), -109.69 (1F).
147	 异构体2	498.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.352 min; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8.04 (s, 2H), 7.19 (t, $J=9.4$ Hz, 2H), 4.81 (dd, $J=12.2, 3.6$ Hz, 1H), 4.37 (dd, $J=10.8, 2.8$ Hz, 1H), 4.03-3.92 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.07 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.67-2.54 (m, 1H), 2.40 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.83-1.58 (m, 2H), 1.52-1.37 (m, 1H), 0.82-0.64 (m, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ -107.98 (2F), -109.40 (1F).
148	 异构体1	512.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.530 min; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8.03 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.71-7.52 (m, 4H), 5.22 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 4.26-4.08 (m, 1H), 3.87-3.73 (m, 1H), 3.66 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.32-3.22 (m, 1H), 3.16-2.93 (m, 2H), 2.43-2.26 (m, 2H), 1.94-1.67 (m, 2H), 1.61-1.40 (m, 2H), 1.01 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.57 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ -60.87 (3F).
149	 异构体2	512.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.651 min; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8.09-8.01 (m, 2H), 7.69-7.54 (m, 4H), 4.72 (dd, $J=12.1, 3.8$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J=10.8, 2.8$ Hz, 1H), 4.08-3.96 (m, 1H), 3.85-3.76 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.48-3.36 (m, 1H), 3.08 (dd, $J=12.0, 2.2$ Hz, 1H), 2.91 (dd, $J=11.6, 2.9$ Hz, 1H), 2.72-2.57 (m, 1H), 2.32 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 2.08-1.91 (m, 1H), 1.73-1.52 (m, 3H), 0.73 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.65 (t, $J=7.3$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ -60.90 (3F).

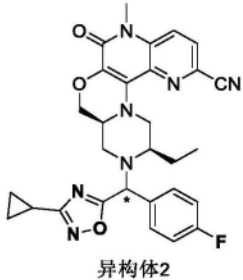
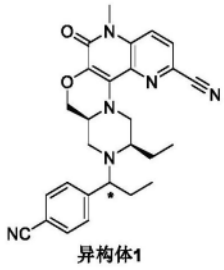
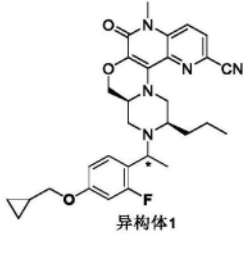
[1097]

150	 异构体1	570.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.770 min; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.80-7.62 (m, 4H), 7.43 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 5.43 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J=10.9, 2.5$ Hz, 1H), 3.97-3.82 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.52 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 3.42 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 3.23-3.04 (m, 2H), 2.46-2.28 (m, 2H), 1.97-1.74 (m, 2H), 1.38-1.22 (m, 2H), 1.13 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.65 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 86.26-84.03 (m, 1F), 63.57-62.82 (m, 4F)
151	 异构体2	570.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.797 min; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8.08-7.99 (m, 2H), 7.87 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 4.71 (dd, $J=12.1, 3.5$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J=10.7, 2.5$ Hz, 1H), 4.07-3.93 (m, 1H), 3.85-3.74 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.09 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 2.94-2.82 (m, 1H), 2.70-2.54 (m, 1H), 2.35 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 2.02-1.87 (m, 1H), 1.71-1.47 (m, 3H), 0.75 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.64 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 89.23-86.76 (m, 1F), 64.77-63.67 (m, 4F).
152	 异构体1	526.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.782 min; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.75-7.65 (m, 2H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.49-7.42 (m, 2H), 5.44-5.35 (m, 1H), 4.18-4.09 (m, 1H), 3.94-3.84 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.64-3.55 (m, 1H), 3.44-3.34 (m, 1H), 3.22-3.07 (m, 2H), 2.45-2.30 (m, 2H), 1.88-1.77 (m, 2H), 1.68-1.62 (m, 1H), 1.17-1.09 (m, 3H), 1.08-0.89 (m, 3H), 0.87-0.82 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , ppm) δ -62.28 (3F).
153	 异构体2	526.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.684 min; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 7.71-7.64 (m, 2H), 7.59 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 4.77 (dd, $J=12.0, 3.9$ Hz, 1H), 4.42-4.32 (m, 1H), 4.20-4.08 (m, 1H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.57-3.47 (m, 1H), 3.26-3.15 (m, 1H), 3.01-2.88 (m, 1H), 2.77-2.64 (m, 1H), 2.54-2.44 (m, 1H), 1.95-1.80 (m, 1H), 1.77-1.65 (m, 1H), 1.65-1.61 (m, 1H), 1.21-0.90 (m, 3H), 0.89-0.82 (m, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3 , ppm) δ -62.37 (3F).

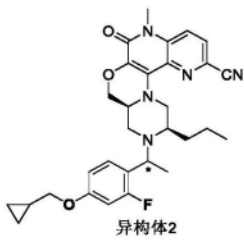
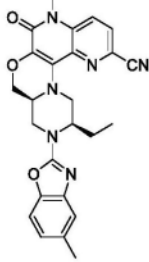
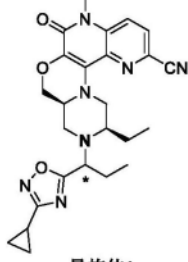
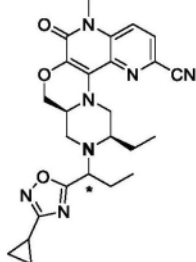
[1098]

155	 异构体1	527.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.580 min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8.53-8.47 (m, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.80-7.72 (m, 1H), 7.64-7.54 (m, 3H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 1H), 5.25-5.14 (m, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.29-4.16 (m, 1H), 3.92-3.80 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.53-3.51 (m, 1H), 3.15-3.03 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 2H), 2.01-1.99 (m, 1H), 1.80-1.57 (m, 2H), 0.73-0.60 (m, 3H).
156	 异构体2	527.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.609 min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8.48-8.42 (m, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.84-7.77 (m, 1H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.27-7.20 (m, 1H), 5.31-5.23 (m, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.27-4.16 (m, 1H), 3.91-3.79 (m, 1H), 3.63-3.52 (m, 4H), 3.13-3.01 (m, 1H), 2.58-2.51 (m, 3H), 1.82-1.67 (m, 1H), 1.65-1.51 (m, 1H), 0.77-0.67 (m, 3H).
157	 异构体1	512.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.653 min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8.13-8.03 (m, 2H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.66-7.59 (m, 2H), 5.22-5.10 (m, 1H), 4.24-4.16 (m, 1H), 3.91-3.76 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.32-3.26 (m, 1H), 3.19-3.07 (m, 2H), 2.43-2.29 (m, 2H), 1.84-1.62 (m, 2H), 1.53-1.35 (m, 2H), 1.28-1.24 (m, 3H), 0.91 (t, J=7.2 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ -60.68 (3F).
158	 异构体2	512.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.678 min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8.10-8.00 (m, 2H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.64-7.56 (m, 2H), 5.10-4.96 (m, 1H), 4.43-4.33 (m, 1H), 4.06-3.86 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.54-3.44 (m, 1H), 3.02-2.89 (m, 2H), 2.57-2.51 (m, 2H), 1.76-1.61 (m, 1H), 1.53-1.41 (m, 2H), 1.34-1.28 (m, 3H), 1.03-0.91 (m, 1H), 0.74 (t, J=7.0 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ -60.73 (3F).
159	 异构体1	542.1	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 4.822 min; 色谱柱: ChiralCel OX, 100×4.6mm I.D., 3μm; 乙醇 (0.05%DEA)/CO ₂ =40/60; 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8.07 (s, 2H), 7.66-7.58 (m, 2H), 7.29-7.20 (m, 2H), 5.47 (s, 1H), 4.89-4.81 (m, 1H), 4.25-4.16 (m, 1H), 3.95-3.87 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.29-3.21 (m, 1H), 2.55-2.51 (m, 2H), 2.41-2.34 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 2H), 1.12-1.01

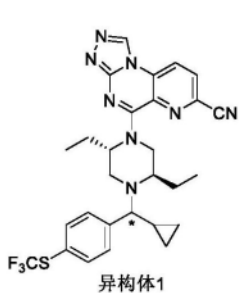
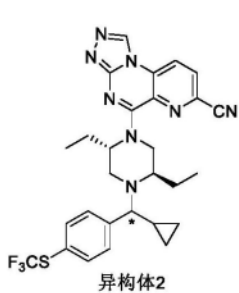
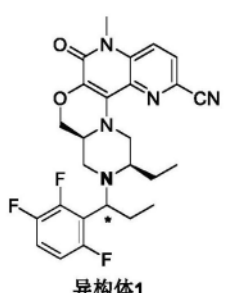
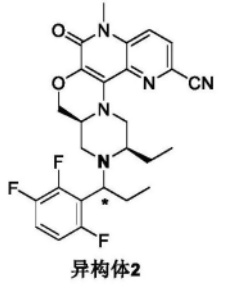
[1099]

			(m, 2H), 0.92-0.86 (m, 2H), 0.83 (t, J=7.3 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ -113.25 (1F).
160	 异构体2	542.1	SFC 分析: 98.92% ee; 保留时间: 7.450 min; 色谱柱: ChiralCel OX, 100×4.6mm I.D., 3μm; 乙醇 (0.05%DEA)/CO ₂ =40/60; 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8.06 (s, 2H), 7.64-7.56 (m, 2H), 7.29-7.20 (m, 2H), 5.43 (s, 1H), 5.13-5.06 (m, 1H), 4.32-4.24 (m, 1H), 3.95-3.87 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.53-3.45 (m, 1H), 3.15-3.07 (m, 1H), 2.71-2.62 (m, 1H), 2.49-2.42 (m, 2H), 2.16-2.08 (m, 1H), 1.72-1.59 (m, 1H), 1.52-1.38 (m, 1H), 1.09-1.03 (m, 2H), 0.92-0.85 (m, 2H), 0.73 (t, J=7.3 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ -113.07 (1F).
161	 异构体1	469.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.301 min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 8.07-8.02 (m, 2H), 7.82 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.2 Hz, 2H), 4.83-4.66 (m, 1H), 4.44-4.29 (m, 1H), 4.08-3.93 (m, 1H), 3.84-3.72 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.46-3.36 (m, 1H), 3.15-3.04 (m, 1H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.69-2.56 (m, 1H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.03-1.87 (m, 1H), 1.72-1.49 (m, 3H), 0.75 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.64 (t, J=7.2 Hz, 3H).
162	 异构体2	469.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.321 min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 8.12-8.03 (m, 2H), 7.82 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.2 Hz, 2H), 5.35-5.23 (m, 1H), 4.23-4.10 (m, 1H), 3.86-3.74 (m, 1H), 3.68-3.61 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.31-3.26 (m, 1H), 3.15-2.96 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 2H), 1.94-1.69 (m, 2H), 1.61-1.41 (m, 2H), 1.02 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.57 (t, J=7.2 Hz, 3H).
163	 异构体1	532.4	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.757 min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8.15-7.99 (m, 2H), 7.47-7.35 (m, 1H), 6.85-6.68 (m, 2H), 5.32-5.17 (m, 1H), 4.24-4.15 (m, 1H), 4.02-3.91 (m, 1H), 3.86-3.76 (m, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.32-3.25 (m, 1H), 3.14-2.97 (m, 2H), 2.47-2.38 (m, 1H), 2.37-2.28 (m, 1H), 1.84-1.62 (m, 2H), 1.47-1.31 (m, 2H), 1.28-1.18 (m, 4H), 0.97-0.83 (m, 3H), 0.64-0.48 (m, 2H), 0.37-0.24 (m, 2H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ -118.18 (1F).

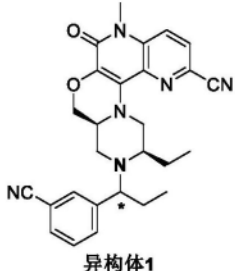
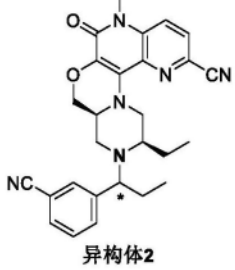
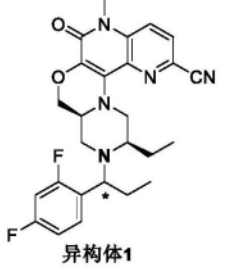
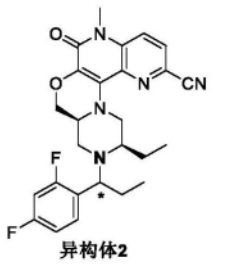
[1100]

164	 异构体2	532.4	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.766 min; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8.12-8.00 (m, 2H), 7.40-7.30 (m, 1H), 6.87-6.62 (m, 2H), 5.08-4.95 (m, 1H), 4.44-4.33 (m, 1H), 4.10-4.01 (m, 1H), 4.00-3.91 (m, 1H), 3.83-3.77 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.48-3.40 (m, 1H), 3.02-2.85 (m, 2H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.49-2.44 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 1H), 1.51-1.35 (m, 2H), 1.33-1.26 (m, 3H), 1.24-1.16 (m, 1H), 1.04-0.87 (m, 1H), 0.80-0.70 (m, 3H), 0.61-0.47 (m, 2H), 0.36-0.26 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ -117.70 (1F)
165	 异构体2	457.3	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3, ppm) δ 7.79-7.67 (m, 2H), 7.20-7.12 (m, 2H), 6.85 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 5.43 (dd, $J=13.0, 2.3$ Hz, 1H), 4.45 (dd, $J=11.1, 3.0$ Hz, 1H), 4.38-4.21 (m, 2H), 4.17-4.08 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.44-3.27 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.07 (t, $J=7.4$ Hz, 3H).
166	 异构体1	476.3	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 5.139 min; 色谱柱: ChiralCel OJ, 150×4.6mm I.D., 3μm; 甲醇 (0.05%DEA)/$\text{CO}_2=40/60$; 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8.09-8.02 (m, 2H), 4.40-4.34 (m, 1H), 4.24-4.11 (m, 2H), 3.88-3.81 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.17-3.10 (m, 1H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.56-2.52 (m, 1H), 2.19-2.11 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.69-1.17 (m, 3H), 1.11-1.05 (m, 2H), 0.94-0.81 (m, 8H).
167	 异构体2	476.3	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 5.436 min; 色谱柱: ChiralCel OJ, 150×4.6mm I.D., 3μm; 甲醇 (0.05%DEA)/$\text{CO}_2=40/60$; 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8.10-8.03 (m, 2H), 4.88-4.80 (m, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 4.11-4.03 (m, 1H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.19-3.10 (m, 1H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.92-1.70 (m, 2H), 1.67-1.55 (m, 1H), 1.28-1.12 (m, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H), 0.95-0.79 (m, 8H).

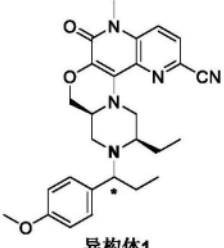
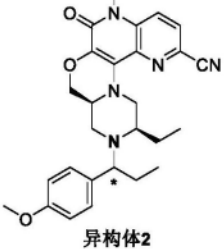
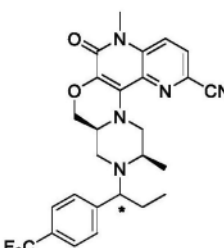
[1101]

168	 异构体1	567.3	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 1.836 min; 色谱柱: ChiralPak IG, 100×4.6mm I.D., 3μm; 甲醇 (0.05%DEA)/CO ₂ =40/60; 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ 8.86 (s, 1H), 8.37-8.26 (m, 1H), 8.12-8.02 (m, 1H), 7.69-7.59 (m, 2H), 7.52-7.31 (m, 2H), 5.81-4.82 (m, 2H), 3.75-3.21 (m, 2H), 2.99-2.61 (m, 2H), 2.49-2.01 (m, 3H), 1.49-1.37 (m, 2H), 1.04 (s, 3H), 0.97-0.89 (m, 1H), 0.87-0.81 (m, 1H), 0.78-0.59 (m, 3H), 0.48-0.33 (m, 2H), 0.08-0.02 (m, 1H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ -42.73 (3F).
169	 异构体2	567.3	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 2.655 min; 色谱柱: ChiralPak IG, 100×4.6mm I.D., 3μm; 甲醇 (0.05%DEA)/CO ₂ =40/60; 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ 8.85 (s, 1H), 8.38-8.26 (m, 1H), 8.11-7.99 (m, 1H), 7.68-7.56 (m, 2H), 7.49-7.31 (m, 2H), 6.14-4.79 (m, 2H), 4.03-3.31 (m, 2H), 2.90-2.71 (m, 1H), 2.68-2.14 (m, 2H), 2.13-1.79 (m, 2H), 1.69-1.63 (m, 1H), 1.52-1.42 (m, 1H), 1.16-0.94 (m, 4H), 0.85-0.76 (m, 1H), 0.66 (s, 3H), 0.50-0.31 (m, 2H), 0.07-0.00 (m, 1H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ -42.91 (3F).
170	 异构体1	498.3	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.407 min; ¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄ , ppm) δ 8.07-8.00 (m, 1H), 7.92-7.86 (m, 1H), 7.32-7.21 (m, 1H), 7.02-6.94 (m, 1H), 5.19-5.08 (m, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.53 (t, J=8.7 Hz, 1H), 3.19-3.08 (m, 1H), 3.11-3.03 (m, 1H), 2.72 (t, J=10.6 Hz, 1H), 2.58-2.49 (m, 1H), 2.16-2.03 (m, 1H), 1.95-1.81 (m, 1H), 1.82-1.68 (m, 1H), 1.62-1.48 (m, 1H), 0.90-0.76 (dt, 6H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, 甲醇-d ₄ , ppm) δ -117.87 (1F), -137.02 (1F), -144.36(1F).
171	 异构体2	498.3	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.437 min; ¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d ₄ , ppm) δ 8.07-8.02 (m, 1H), 7.93-7.88 (m, 1H), 7.28-7.18 (m, 1H), 7.00-6.91 (m, 1H), 5.43-5.36 (m, 1H), 4.26-4.20 (m, 1H), 4.20-4.13 (m, 1H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.50-3.41 (m, 1H), 3.20-3.14 (m, 1H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.69-2.62 (m, 2H), 2.09-1.89 (m, 2H), 1.85-1.74 (m, 1H), 1.52-1.42 (m, 1H), 1.05 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.79 (t, J=7.4 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, 甲醇-d ₄ ,

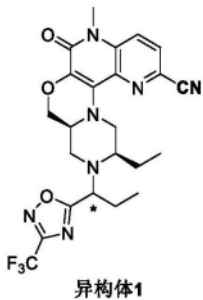
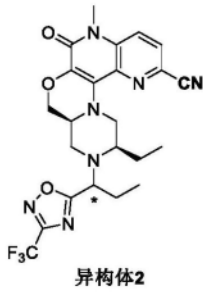
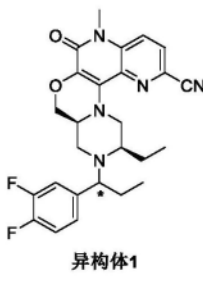
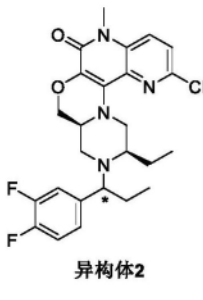
[1102]

			ppm) δ -118.02 (1F), -137.08 (1F), -144.45 (1F).
172	 异构体1	469.2	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 3.229 min; 色谱柱: Chiralcel OJ-3 150×4.6mm I.D., 3 μ m; 乙醇 (0.05%DEA)/CO ₂ =40/60; 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8.08-8.01 (m, 2H), 7.81-7.72 (m, 2H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.61-7.54 (m, 1H), 4.77-4.61 (m, 1H), 4.45-4.27 (m, 1H), 4.06-3.97 (m, 1H), 3.80-3.71 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 3H), 3.17-3.07 (m, 1H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.73-2.60 (m, 1H), 2.41-2.29 (m, 1H), 2.05-1.91 (m, 1H), 1.71-1.51 (m, 3H), 0.81-0.71 (m, 3H), 0.70-0.56 (m, 3H).
173	 异构体2	469.2	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 4.974 min; 色谱柱: Chiralcel OJ-3 150×4.6mm I.D., 3 μ m; 乙醇 (0.05%DEA)/CO ₂ =40/60; 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8.11-8.04 (m, 2H), 7.80-7.72 (m, 2H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 5.33-5.20 (m, 1H), 4.23-4.12 (m, 1H), 3.86-3.75 (m, 1H), 3.65-3.52 (m, 4H), 3.33-3.31 (m, 1H), 3.13-3.03 (m, 1H), 3.04-2.95 (m, 1H), 2.42-2.29 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 1H), 1.60-1.40 (m, 2H), 1.09-0.95 (m, 3H), 0.63-0.50 (m, 3H).
174	 异构体1	480.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.520 min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8.08-7.99 (m, 2H), 7.56-7.43 (m, 1H), 7.27-7.17 (m, 1H), 7.16-7.06 (m, 1H), 4.84-4.70 (m, 1H), 4.43-4.30 (m, 1H), 4.05-3.91 (m, 2H), 3.61-3.53 (m, 3H), 3.20-3.01 (m, 2H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.70-2.55 (m, 1H), 2.43-2.33 (m, 1H), 2.05-1.88 (m, 1H), 1.73-1.40 (m, 3H), 0.83-0.72 (m, 3H), 0.72-0.63 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ -112.22 (1F), -114.33 (1F)
175	 异构体2	480.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.485 min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8.12-8.00 (m, 2H), 7.61-7.49 (m, 1H), 7.26-7.05 (m, 2H), 5.33-5.20 (m, 1H), 4.29-4.13 (m, 1H), 3.92-3.75 (m, 2H), 3.63-3.53 (m, 3H), 3.32-3.25 (m, 1H), 3.10-2.93 (m, 2H), 2.48-2.30 (m, 2H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.82-1.68 (m, 1H), 1.61-1.43 (m, 2H), 1.08-0.95 (m, 3H), 0.68-0.56 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ -112.51 (1F), -115.04 (1F)

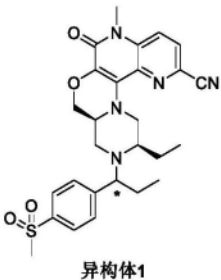
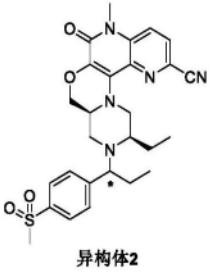
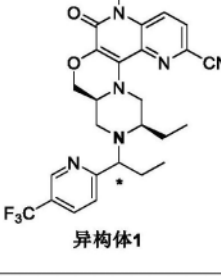
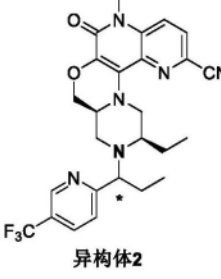
[1103]

176	 异构体1	474.4	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.457 min; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8.09-7.99 (m, 2H), 7.27-7.15 (m, 2H), 6.99-6.84 (m, 2H), 4.68-4.51 (m, 1H), 4.40-4.26 (m, 1H), 4.07-3.94 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.58-3.51 (m, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.19-3.09 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.39 (s, 1H), 2.02-1.86 (m, 1H), 1.67-1.42 (m, 3H), 0.79-0.70 (m, 3H), 0.69-0.60 (m, 3H).
177	 异构体2	474.4	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.432 min; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8.15-7.98 (m, 2H), 7.30-7.16 (m, 2H), 6.98-6.78 (m, 2H), 5.37-5.14 (m, 1H), 4.23-4.07 (m, 1H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.46-3.39 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.09-2.96 (m, 2H), 2.47-2.39 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.84 (s, 1H), 1.78-1.66 (m, 1H), 1.55-1.40 (m, 2H), 1.09-0.96 (m, 3H), 0.62-0.48 (m, 3H).
178	 异构体1	498.3	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 4.816 min; 色谱柱: ChiralCel OX, 100×4.6mm I.D., 3 μm ; CO_2 中 5-40% 的乙醇 (0.05%DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.8 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 8.11-8.03 (m, 2H), 7.71 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 5.03-4.87 (m, 1H), 4.21-4.03 (m, 1H), 3.94-3.80 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.55-3.51 (m, 1H), 3.50-3.41 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.32-3.25 (m, 1H), 2.44-2.32 (m, 2H), 2.01-1.85 (m, 1H), 1.67-1.51 (m, 1H), 1.09 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.60 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ -60.67 (3F).
179	 异构体2	498.3	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 6.006 min; 色谱柱: ChiralCel OX, 100×4.6mm I.D., 3 μm ; CO_2 中 5-40% 的乙醇 (0.05%DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.8 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 8.11-7.99 (m, 2H), 7.72 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 4.40-4.32 (m, 1H), 4.22-4.11 (m, 1H), 4.08-3.96 (m, 1H), 3.84-3.73 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.47-3.40 (m, 1H), 3.37-3.34 (m, 1H), 2.86-2.56 (m, 3H), 2.04-1.86 (m, 1H), 1.71-1.56 (m, 1H), 1.03 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 0.72 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ -60.77 (3F).

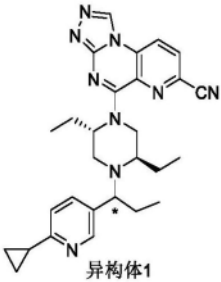
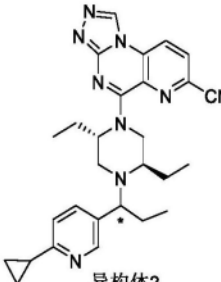
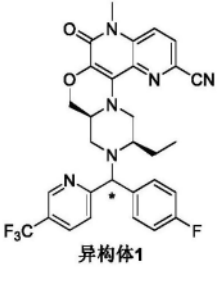
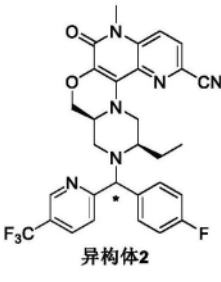
[1104]

180	 异构体1	504.2	SFC 分析: 99.78% ee; 保留时间: 1.337 min; 色谱柱: ChiralPak®AD, 150×4.6mm, 3μm; 甲醇 (0.05%DEA)/CO ₂ =30/70; 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 8.17-7.98 (m, 2H), 4.78-4.56 (m, 1H), 4.43-4.33 (m, 1H), 4.32-4.24 (m, 1H), 4.00-3.87 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.32-3.25 (m, 2H), 3.10-2.98 (m, 1H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.74-2.62 (m, 1H), 2.03-1.79 (m, 2H), 1.72-1.58 (m, 1H), 0.98-0.81 (m, 6H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -65.20 (3F).
181	 异构体2	504.2	SFC 分析: 98.10% ee; 保留时间: 1.567 min; 色谱柱: ChiralPak®AD, 150×4.6mm, 3μm; 甲醇 (0.05%DEA)/CO ₂ =30/70; 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 8.11-8.00 (m, 2H), 4.51-4.43 (m, 1H), 4.42-4.35 (m, 1H), 4.28-4.15 (m, 1H), 4.08-3.89 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.28-3.07 (m, 3H), 2.81-2.58 (m, 2H), 2.11-1.92 (m, 2H), 1.74-1.49 (m, 2H), 0.96 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.88 (t, J=7.3 Hz, 3H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -65.14 (3F).
182	 异构体1	480.4	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.517 min; 0.65FA 盐; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8.48 (s, 0.65H), 8.18-8.00 (m, 2H), 7.45-7.31 (m, 2H), 7.25-7.12 (m, 1H), 5.38-5.21 (m, 1H), 4.25-4.13 (m, 1H), 3.88-3.73 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.31-3.24 (m, 1H), 3.10-2.96 (m, 2H), 2.41-2.30 (m, 2H), 1.90-1.67 (m, 2H), 1.55-1.39 (m, 2H), 1.02 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.59 (t, J=7.2 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -138.92 (1F), -141.15 (1F).
183	 异构体2	480.4	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.470 min; 0.73 FA 盐; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8.48 (s, 0.73H), 8.12-7.98 (m, 2H), 7.46-7.30 (m, 2H), 7.26-7.12 (m, 1H), 4.79-4.62 (m, 1H), 4.42-4.27 (m, 1H), 4.07-3.93 (m, 1H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.46-3.36 (m, 1H), 3.18-3.06 (m, 1H), 2.94-2.84 (m, 1H), 2.72-2.58 (m, 1H), 2.43-2.33 (m, 1H), 2.03-1.86 (m, 1H), 1.68-1.48 (m, 3H), 0.77 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.66 (t, J=7.2 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -138.99 (1F), -141.02 (1F).

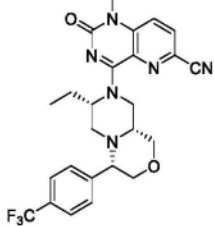
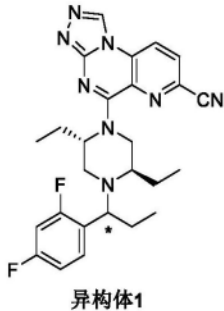
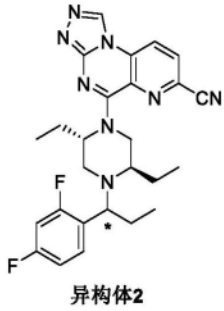
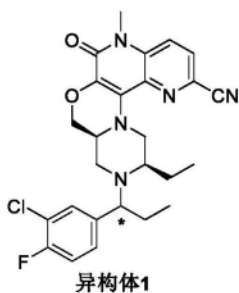
[1105]

184	 异构体1	522.4	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.144 min; 0.78 FA 盐; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8.46 (s, 0.78H, FA), 8.10-8.00 (m, 2H), 7.91 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.75-4.61 (m, 1H), 4.40-4.20 (m, 1H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.87-3.75 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.46-3.36 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.70-2.56 (m, 1H), 2.40-2.29 (m, 1H), 2.07-1.87 (m, 1H), 1.66-1.58 (m, 3H), 0.75 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.66 (t, J=7.2 Hz, 3H).
185	 异构体2	522.4	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.187 min; 0.81 FA 盐; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8.46 (s, 0.81H, FA), 8.15-8.07 (m, 2H), 7.90 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.35-5.25 (m, 1H), 4.25-4.10 (m, 1H), 3.90-3.75 (m, 1H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.15-3.05 (m, 2H), 2.45-2.35 (m, 2H), 2.06-1.70 (m, 2H), 1.65-1.52 (m, 2H), 1.02 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.58 (t, J=7.2 Hz, 3H).
186	 异构体1	513.3	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.508 min; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ 8.86 (s, 1H), 7.96-7.86 (m, 1H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.49-7.39 (m, 1H), 4.52-4.38 (m, 2H), 4.28-4.18 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.55-3.34 (m, 2H), 3.02-2.82 (m, 2H), 2.62-2.50 (m, 1H), 2.23-1.71 (m, 4H), 0.95-0.70 (m, 6H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ -62.12 (3F).
187	 异构体2	513.3	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.433 min; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ 8.76 (s, 1H), 7.86 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.28-5.18 (m, 1H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.89-3.79 (m, 1H), 3.83-3.73 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.49-3.32 (m, 1H), 3.21-2.95 (m, 2H), 2.56-2.22 (m, 2H), 1.98-1.65 (m, 4H), 1.10-1.04 (m, 3H), 0.63-0.59 (m, 3H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ -62.21 (3F).

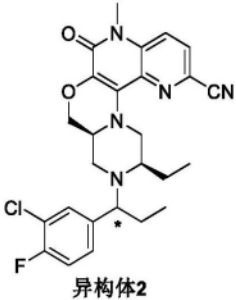
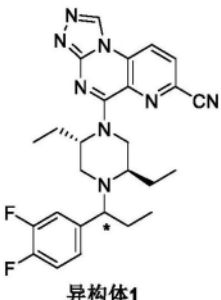
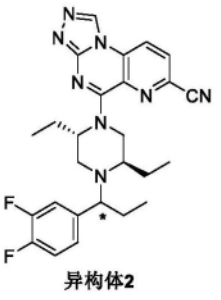
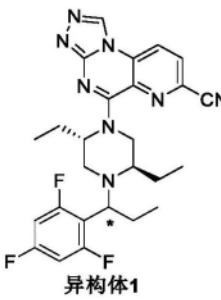
[1106]

188	 异构体1	496.1	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 3.058 min; 色谱柱: ChiralPak AD, 150×4.6mm I.D., 3μm, CO ₂ 中 40%的乙醇 (0.05%DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ 8.91 (s, 1H), 8.30-8.45 (m, 2H), 8.10-8.00 (m, 1H), 7.79-7.52 (m, 1H), 7.20-7.09 (m, 1H), 5.46-5.05 (m, 1H), 3.56-3.11 (m, 2H), 2.81-2.62 (m, 1H), 2.39-2.18 (m, 2H), 2.11-1.94 (m, 4H), 1.76-1.42 (m, 4H), 1.13-0.94 (m, 7H), 0.88-0.70 (m, 6H).
189	 异构体2	496.1	SFC 分析: 98.60% ee; 保留时间: 3.461 min; 色谱柱: ChiralPak AD, 150×4.6mm I.D., 3μm, A 为 CO ₂ , B 为乙醇(0.05%DEA, 40%); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ 8.84 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.29 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.72-7.49 (m, 1H), 7.19-7.08 (m, 1H), 5.71-5.22 (m, 1H), 3.73-3.12 (m, 2H), 3.05-2.79 (m, 2H), 2.57-2.38 (m, 1H), 2.21-1.85 (m, 4H), 1.79-1.59 (m, 2H), 1.57-1.38 (m, 2H), 1.20-1.07 (m, 4H), 1.05-0.90 (m, 3H), 0.83-0.65 (m, 6H).
190	 异构体1	579.3	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 4.803 min; 色谱柱: Chiralcel OX, 100×4.6mm I.D., 3μm, CO ₂ 中 5-40%的乙醇 (0.05%DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 8.85 (s, 1H), 8.28-8.18 (m, 1H), 8.10-8.00 (m, 3H), 7.63-7.53 (m, 2H), 7.20-7.08 (m, 2H), 5.40-5.25 (m, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.29-4.18 (m, 1H), 3.88-3.78 (m, 1H), 3.58-3.32 (m, 4H), 3.15-3.02 (m, 1H), 2.67-2.54 (m, 3H), 1.81-1.70 (m, 1H), 1.65-1.54 (m, 1H), 0.71 (t, J =6.8 Hz, 3H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -60.72(3F), -114.53 (1F).
191	 异构体2	579.3	SFC 分析: 98.78% ee; 保留时间: 5.185 min; 色谱柱: Chiralcel OX, 100×4.6mm I.D., 3μm, CO ₂ 中 5-40%的乙醇 (0.05%DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 8.90 (s, 1H), 8.24-8.12 (m, 1H), 8.10-8.00 (m, 2H), 7.92-7.80 (m, 1H), 7.68-7.55 (m, 2H), 7.23-7.11 (m, 2H), 5.29-5.16 (m, 2H), 4.28-4.15 (m, 1H), 3.89-3.78 (m, 1H), 3.62-3.48 (m, 4H), 3.20-3.08 (m, 1H), 2.62-2.51 (m, 2H), 2.09-1.90 (m, 1H), 1.77-1.55 (m, 2H), 0.86 (t, J =6.8 Hz, 3H); ¹⁹ F NMR (376 MHz,

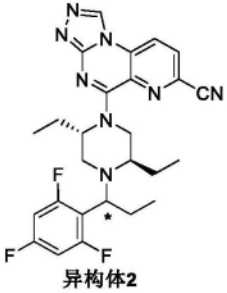
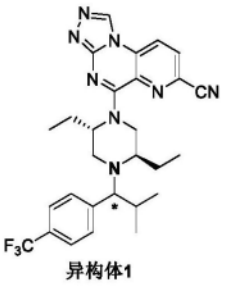
[1107]

			DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -60.78 (3F), -114.79 (1F).
193		499.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8.28-8.20 (m, 1H), 8.03-7.98 (m, 1H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.68-7.61 (m, 2H), 5.58-5.26 (m, 1H), 5.04-4.63 (m, 1H), 3.99-3.69 (m, 2H), 3.49-3.35 (m, 6H), 2.91 (t, J=12.2 Hz, 1H), 2.62-2.51 (m, 2H), 2.24-2.10 (m, 1H), 2.09-1.81 (m, 2H), 0.72 (t, J=7.2 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ -60.88 (3F).
194		491.4	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 5.276 min; 色谱柱: ChiralPak IG, 150×4.6mm I.D., 3 μ m, CO ₂ 中 5-40% 的 甲醇 (0.05% DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 9.48 (s, 1H), 8.91 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.55 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=15.4, 8.2 Hz, 1H), 7.27-7.11 (m, 2H), 5.88-4.40 (m, 2H), 3.94-3.87 (m, 1H), 2.95-2.74 (m, 2H), 2.41-2.34 (m, 1H), 2.08-1.79 (m, 3H), 1.68-1.53 (m, 1H), 1.50-1.35 (m, 2H), 1.29-1.08 (m, 1H), 0.99-0.92 (m, 3H), 0.76-0.64 (m, 6H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ -112.24 (1F), -114.75 (1F).
195		491.4	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 5.816 min; 色谱柱: ChiralPak IG, 150×4.6mm I.D., 3 μ m, CO ₂ 中 5-40% 的 甲醇 (0.05% DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 9.49 (s, 1H), 8.91 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.54 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J=15.4, 8.4 Hz, 1H), 7.23-7.09 (m, 2H), 6.12-4.38 (m, 2H), 3.80-3.74 (m, 1H), 3.62-3.39 (m, 1H), 3.16-3.06 (m, 1H), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.06-1.72 (m, 3H), 1.67-1.50 (m, 2H), 1.49-1.35 (m, 1H), 1.04-0.97 (m, 3H), 0.69-0.61 (m, 6H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ -112.47 (1F), -115.06 (1F).
196		496.2	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 3.869 min; 色谱柱: ChiralCel OD, 150×4.6mm I.D., 3 μ m, CO ₂ 中 40% 的 乙醇 (0.05% DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. 0.8TFA 盐, LCMS (ESI, m/z): [M+H] ⁺ =496.2. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 8.10-8.00 (m, 2H), 7.58-7.47 (m, 1H), 7.40-7.28 (m, 2H), 5.91-5.81 (m, 1H), 5.32-5.20 (m, 1H), 4.28-4.18 (m, 1H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.08-2.90 (m, 2H), 2.40-2.29 (m, 2H), 1.90-1.69 (m, 2H), 1.58-1.37 (m, 2H), 1.01 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.58 (t, J=7.0 Hz, 3H); ¹⁹ F NMR (376 MHz,

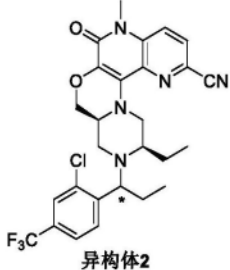
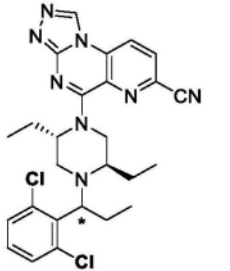
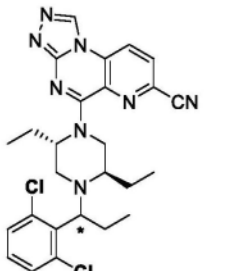
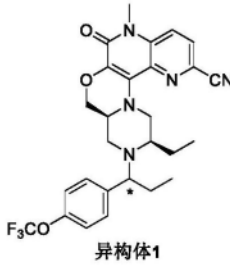
[1108]

			DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -73.43(2.4F, TFA), -118.92 (1F).
197	 异构体2	496.2	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 4.892 min; 色谱柱: ChiralCel OD, 150×4.6mm I.D., 3μm, CO₂ 中 40%的乙醇 (0.05%DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. 2.09TFA 盐 s, LCMS (ESI, m/z): [M+H]⁺ =496.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ 8.10-8.00 (m, 2H), 7.55-7.45 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 4.74-4.63 (m, 1H), 4.36-4.25 (m, 1H), 4.07-3.96 (m, 1H), 3.73-3.63 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.48-3.36 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.72-2.60 (m, 1H), 2.42-2.31 (m, 1H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.65-1.54 (m, 3H), 0.76-0.74 (m, 3H), 0.67-0.64 (m, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ -73.47(6.27F, TFA), -118.74 (1F).
200	 异构体1	491.4	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.451 min; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm) δ 9.48 (s, 1H), 8.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.55 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.50-7.39 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 5.80-4.50 (m, 2H), 3.62-3.51 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 2.92-2.80 (m, 2H), 2.42-2.32 (m, 1H), 2.20-2.01 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.49-1.35 (m, 2H), 0.97 (t, J=7.6 Hz, 3H), 0.75-0.58 (m, 6H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ -138.90 (1F), -141.04 (1F).
201	 异构体2	491.4	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.589 min; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm) δ 9.49 (s, 1H), 8.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.55 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.49-7.36 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.01-4.55 (m, 2H), 3.67-3.38 (m, 2H), 3.19-3.05 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.31-2.22 (m, 1H), 2.12-1.92 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.71-1.59 (m, 1H), 1.56-1.35 (m, 2H), 1.01 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.75-0.54 (m, 6H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ -139.21 (1F), -141.10 (1F).
202	 异构体1	509.4	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 2.258 min; 色谱柱: ChiralPak AD, 150×4.6mm I.D., 3μm, CO₂ 中 30%的乙醇 (0.05% DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm) δ 9.49 (s, 1H), 8.91 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.54 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.19 (t, J=9.4 Hz, 2H), 6.33-4.18 (m, 2H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.16-3.04 (m, 1H), 2.76-2.67 (m, 1H), 2.42-2.34 (m, 1H), 2.03-1.80 (m, 3H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.67-1.53 (m, 1H), 1.44-1.31 (m, 1H), 1.04-0.94 (m, 3H), 0.75-0.59 (m, 6H). ¹⁹F

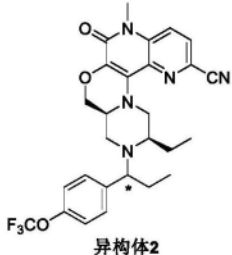
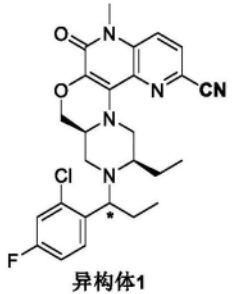
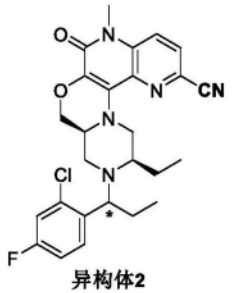
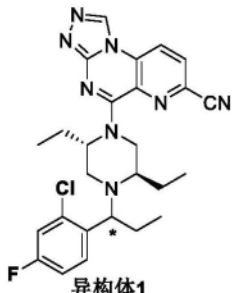
[1109]

			NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ -109.62 (3F)
203	 异构体2	509.4	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 2.691 min; 色谱柱: ChiralPak AD, 150×4.6mm I.D., 3 μ m, CO ₂ 中 30% 的乙醇 (0.05% DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 9.48 (s, 1H), 8.91 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.55 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.22 (t, J=9.3 Hz, 2H), 6.36-4.36 (m, 2H), 4.01-3.94 (m, 1H), 3.43-3.33 (m, 1H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.86-2.74 (m, 1H), 2.42-2.33 (m, 1H), 2.06-1.88 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.52-1.36 (m, 2H), 0.95 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.80-0.71 (m, 6H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ -109.44 (3F).
204	 异构体1	537.3	SFC 分析: 98.52% ee; 保留时间: 4.932 min; 色谱柱: ChiralCel OD, 150×4.6mm I.D., 3 μ m, CO ₂ 中 40% 的甲醇 (0.05% DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 9.51-9.43 (m, 1H), 8.98-8.85 (m, 1H), 8.60-8.50 (m, 1H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.56-7.48 (m, 2H), 4.82-4.64 (m, 3H), 3.59-3.47 (m, 1H), 2.95 (dd, J=11.9, 4.6 Hz, 1H), 2.77-2.61 (m, 1H), 2.43-2.33 (m, 2H), 1.92 (dd, J=34.0, 26.4 Hz, 2H), 1.54-1.43 (m, 1H), 1.39-1.28 (m, 1H), 1.02-0.94 (m, 3H), 0.83-0.63 (m, 9H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ -60.66 (3F).
205	 异构体1	541.5	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.950 min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 9.49 (s, 1H), 8.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.55 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.83-7.58 (m, 3H), 6.00-4.40 (m, 2H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.44-3.33 (m, 1H), 3.03-2.76 (m, 2H), 2.44-2.30 (m, 1H), 2.11-1.79 (m, 3H), 1.76-1.58 (m, 1H), 1.53-1.34 (m, 2H), 1.02-0.90 (m, 3H), 0.80-0.62 (m, 6H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ -60.93 (3F); -116.21 (1F).
206	 异构体1	546.4	分析型 HPLC*: 保留时间: 2.182 min; ¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄ , ppm) δ 8.10 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.03-7.90 (m, 3H), 7.89-7.82 (m, 1H), 5.98-5.25 (m, 1H), 5.17-4.94 (m, 1H), 4.36 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.04-3.92 (m, 1H), 3.85-3.61 (m, 5H), 3.60-3.41 (m, 1H), 3.28-2.89 (m, 2H), 2.49-2.05 (m, 2H), 2.08-1.71 (m, 2H), 1.39-1.05 (m, 3H), 0.74 (t, J=7.3 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄ , ppm) δ -64.57 (3F).

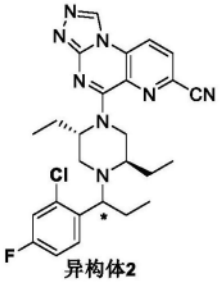
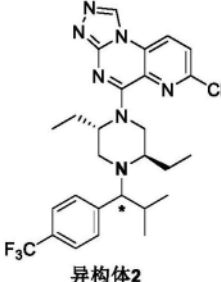
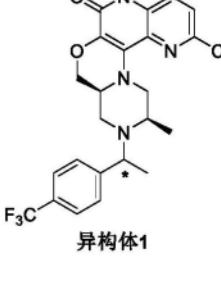
[1110]

207	 异构体2	546.4	分析型 HPLC*: 保留时间: 2.057 min; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4 , ppm) δ 8.09 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.01-7.84 (m, 4H), 5.82-5.60 (m, 1H), 5.07-4.90 (m, 1H), 4.52 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.08 (t, $J=26.0, 15.2$ Hz, 1H), 3.99-3.78 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.29-3.19 (m, 2H), 3.20-2.97 (m, 1H), 2.61-2.41 (m, 1H), 2.25-1.66 (m, 3H), 1.03-0.58 (m, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇- d_4 , ppm) δ -64.57 (3F).
208	 异构体1	523.4	SFC 分析: 94.3% ee; 保留时间: 9.389 min; 色谱柱: Whelk O1(S, S), 250×4.6mm I.D., 5 μm , CO_2 中 50%的异丙醇(0.05% DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.0 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 9.49 (s, 1H), 8.98-8.84 (m, 1H), 8.58-8.49 (m, 1H), 7.57-7.44 (m, 2H), 7.38-7.28 (m, 1H), 4.44-4.40 (m, 1H), 3.12-3.05 (m, 1H), 2.81-2.71 (m, 1H), 2.39-2.06 (m, 4H), 2.05-1.80 (m, 3H), 1.62-1.40 (m, 3H), 1.01-0.95 (m, 3H), 0.72-0.62 (m, 6H).
209	 异构体2	523.4	SFC 分析: 97.36% ee; 保留时间: 10.051 min; 色谱柱: Whelk O1(S, S), 250×4.6mm I.D., 5 μm , CO_2 中 50%的异丙醇(0.05% DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.0 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 9.49 (s, 1H), 8.96-8.87 (m, 1H), 8.59-8.47 (m, 1H), 7.52-7.42 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 1H), 4.45-4.31 (m, 1H), 3.16-3.14 (m, 1H), 2.82-2.73 (m, 1H), 2.41-2.20 (m, 2H), 2.18-2.09 (m, 1H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.86-1.83 (m, 1H), 1.72-1.68 (m, 2H), 1.44-1.38 (m, 1H), 1.29-1.23 (m, 2H), 1.08-0.99 (m, 3H), 0.70-0.60 (m, 3H), 0.53-0.45 (m, 3H).
212	 异构体1	528.4	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.408 min; 0.20FA 盐; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8.37(s, 0.2H, FA), 8.08-7.98 (m, 2H), 7.48-7.38 (m, 2H), 7.35-7.25 (m, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.38-4.28 (m, 1H), 4.05-3.92 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.69-3.58 (m, 4H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.37-2.26 (m, 1H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.65-1.45 (m, 3H), 0.73 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.65 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ -56.77(3F).

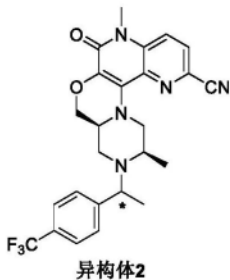
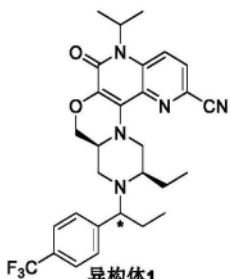
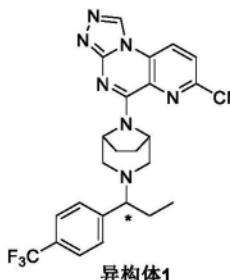
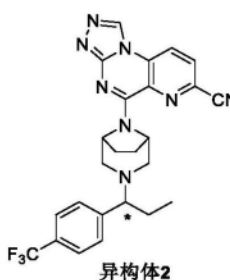
[1111]

213	 异构体2	528.4	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.510 min; 0.28FA 盐; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 8.43(s, 0.28H, FA), 8.10-8.00 (m, 2H), 7.47-7.37 (m, 2H), 7.32-7.22 (m, 2H), 5.29-5.19 (m, 1H), 4.18-4.08 (m, 1H), 3.83-3.71 (m, 1H), 3.58-3.48 (m, 4H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.10-2.90 (m, 2H), 2.39-2.29 (m, 2H), 1.85-1.60 (m, 2H), 1.59-1.40 (m, 2H), 1.02 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.57 (t, J=7.2 Hz, 3H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -56.67 (3F).
214	 异构体1	496.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.611 min; 0.19FA 盐; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 8.40(s, 0.19H, FA), 8.10-8.00 (m, 2H), 7.66-7.54 (m, 1H), 7.44-7.34 (m, 1H), 7.29-7.19 (m, 1H), 5.18-5.08 (m, 1H), 4.41-4.31 (m, 1H), 4.19-4.09 (m, 1H), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.53-3.42 (m, 1H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 2H), 2.03-1.90 (m, 1H), 1.70-1.43 (m, 3H), 0.77 (t, J=6.0 Hz, 3H), 0.64 (t, J=6.0 Hz, 3H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -113.65 (1F).
215	 异构体2	496.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.602 min; 0.29FA 盐; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 8.41(s, 0.29H, FA), 8.12-8.02 (m, 2H), 7.64-7.54 (m, 1H), 7.44-7.34 (m, 1H), 7.33-7.23 (m, 1H), 5.34-5.24 (m, 1H), 4.22-4.06 (m, 2H), 3.86-3.76 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.43-3.33 (m, 1H), 3.08-2.94 (m, 2H), 2.43-2.30 (m, 2H), 1.94-1.72 (m, 2H), 1.62-1.44 (m, 2H), 1.02 (t, J=8.0 Hz, 3H), 0.61 (t, J=8.0 Hz, 3H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -113.76 (1F).
216	 异构体1	507.4	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 2.373 min; 色谱柱: ChiralCel OD, 100×4.6mm I.D., 3μm, CO ₂ 中 5-40% 的甲醇(0.05% DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 9.48 (s, 1H), 8.91 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.54 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.68-7.58 (m, 1H), 7.46-7.36 (m, 1H), 7.32-7.22 (m, 1H), 5.91-4.66 (m, 2H), 4.13-4.03 (m, 1H), 3.42-4.32 (m, 1H), 3.01-2.81 (m, 2H), 2.41-2.28 (m, 1H), 2.21-2.05 (m, 1H), 2.01-1.84 (m, 2H), 1.69-1.56 (m, 1H), 1.51-1.36 (m, 2H), 0.96 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.81-0.58 (m, 6H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -113.63 (1F).

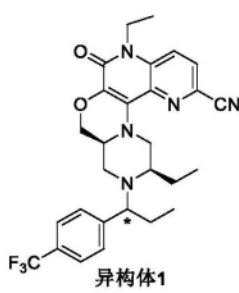
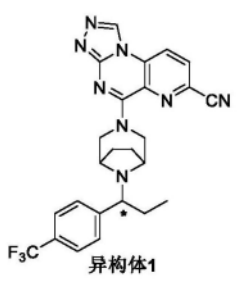
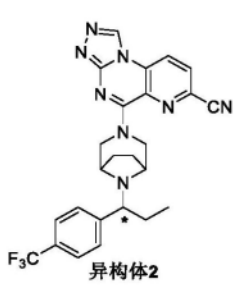
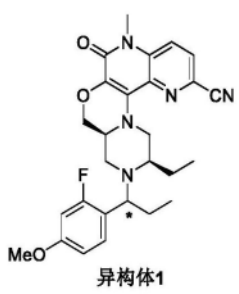
[1112]

217	 异构体2	507.4	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 3.220 min; 色谱柱: ChiralCel OD, 100×4.6mm I.D., 3μm, CO₂ 中 5-40% 的甲醇(0.05% DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ 9.50 (s, 1H), 8.91 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.55 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.43-7.33 (m, 1H), 7.32-7.22 (m, 1H), 5.92-4.61 (m, 2H), 4.02-3.91 (m, 1H), 3.60-3.41 (m, 1H), 3.18-3.08 (m, 1H), 2.70-2.58 (m, 1H), 2.25-2.14 (m, 1H), 2.10-1.79 (m, 2H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.68-1.51 (m, 2H), 1.50-1.36 (m, 1H), 1.11-0.97 (m, 3H), 0.72-0.61 (m, 6H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ -113.68 (1F).
218	 异构体2	537.3	SFC 分析: 99.68% ee; 保留时间: 5.565 min; 色谱柱: ChiralCel OD, 150×4.6mm I.D., 3μm, CO₂ 中 40% 的甲醇(0.05% DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm) δ 9.49 (s, 1H), 8.91 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.55 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.0 Hz, 2H), 5.36-4.89 (m, 1H), 4.87-4.58 (m, 2H), 3.57-3.54 (m, 1H), 3.05 (s, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.31-2.17 (m, 2H), 2.15-2.02 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.67-1.52 (m, 1H), 1.48-1.36 (m, 1H), 1.05-0.96 (m, 3H), 0.81-0.68 (m, 9H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm) δ -60.66 (3F).
222	 异构体1	484.4	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 1.592 min; 色谱柱: Chiralcel OJ, 150×4.6mm I.D., 3μm, CO₂ 中 40% 的甲醇(0.05% DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ 8.10-8.00 (m, 2H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.62-7.50 (m, 2H), 4.63-4.53 (m, 1H), 4.37-4.27 (m, 1H), 4.13-4.03 (m, 1H), 3.87-3.77 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.22-3.12 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.73-2.63 (m, 2H), 1.32 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.98 (d, J=6.4 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ -60.77 (3F).

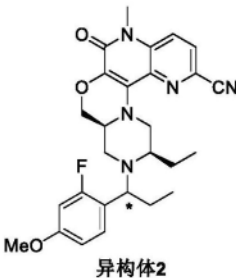
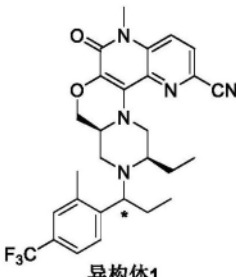
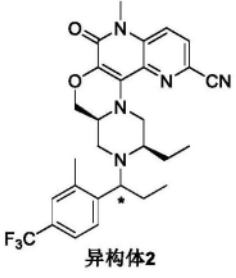
[1113]

223	 异构体2	484.4	SFC 分析: 98.7% ee; 保留时间: 1.889 min; 色谱柱: Chiralcel OJ, 150×4.6mm I.D., 3μm, CO₂ 中 40% 的甲醇(0.05% DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ 8.14-8.04 (m, 2H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.63-7.53 (m, 2H), 4.63-4.53 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.97-3.87 (m, 1H), 3.82-3.72 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.49-3.38 (m, 2H), 3.35-3.25 (m, 1H), 2.47-2.36 (m, 2H), 1.29 (d, J=6.5 Hz, 3H), 1.12 (d, J=6.4 Hz, 3H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ -60.70 (3F).
224	 异构体1	540.2	¹H NMR (400 MHz, 甲醇-<i>d</i>₄, ppm) δ 8.21 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.1 Hz, 2H), 5.29 (s, 1H), 5.00 (dd, J=12.2, 3.2 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.38 (dd, J=10.8, 2.9 Hz, 1H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.58-3.47 (m, 1H), 3.11-3.00 (m, 2H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.46 (d, J=7.5 Hz, 1H), 2.11-1.98 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 1H), 1.70-1.64 (m, 1H), 1.60 (t, J=7.4 Hz, 6H), 0.82 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.68 (t, J=7.3 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, 甲醇-<i>d</i>₄, ppm) δ -63.83 (3F).
225	 异构体1	493.2	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 11.822 min; 色谱柱: Whelk O1(S, S), 250×4.6mm I.D., 5μm, CO₂ 中 50% 的甲醇(0.05% DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm) δ 9.46 (s, 1H), 8.88-8.86 (m, 1H), 8.54-8.52 (m, 1H), 7.68-7.66 (m, 2H), 7.48-7.46 (m, 2H), 6.23-5.89 (m, 1H), 5.26-4.92 (m, 1H), 3.40-3.39 (m, 1H), 3.00-2.98 (m, 1H), 2.69-2.67 (m, 1H), 2.44-1.74 (m, 7H), 1.73-1.56 (m, 1H), 0.80-0.65 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm) δ -60.72 (3F)
226	 异构体2	493.2	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 12.599 min; 色谱柱: Whelk O1(S, S), 250×4.6mm I.D., 5μm, CO₂ 中 50% 的甲醇(0.05% DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm) δ 9.46 (s, 1H), 8.89-8.87 (m, 1H), 8.54-8.52 (m, 1H), 7.67-7.65 (m, 2H), 7.48-7.46 (m, 2H), 6.23-5.87 (m, 1H), 5.27-4.92 (m, 1H), 3.40-3.38 (m, 1H), 3.00-2.98 (m, 1H), 2.70-2.67 (m, 1H), 2.44-1.74 (m, 7H), 1.73-1.56 (m, 1H), 0.80-0.65 (m, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm) δ -60.72 (3F)

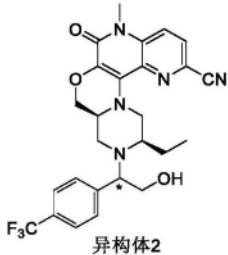
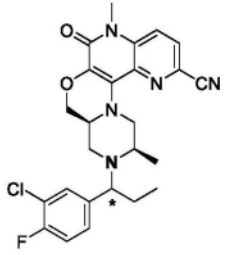
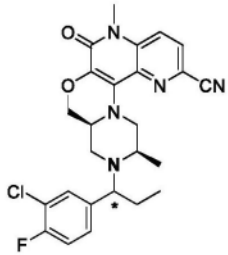
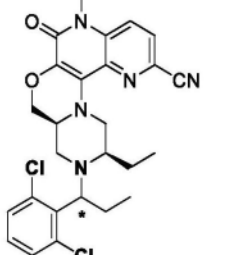
[1114]

228	 异构体1	526.5	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ 7.75-7.65 (m, 2H), 7.62-7.52 (m, 2H), 7.47-7.36 (m, 2H), 4.77-4.67 (m, 1H), 4.38-4.28 (m, 3H), 4.17-4.07 (m, 1H), 3.74-3.64 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.26-3.16 (m, 1H), 2.94-2.80 (m, 1H), 2.74-2.64 (m, 1H), 2.56-2.46 (m, 1H), 2.05-1.85 (m, 1H), 1.77-1.50 (m, 3H), 1.36-1.29 (m, 3H), 0.86 (t, J=8.0 Hz, 3H), 0.71 (t, J=8.0 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ -62.38 (3F).
229	 异构体1	493.2	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 2.836 min; 色谱柱: Chiralpak IG-3 100×4.6mm I.D., 3μm, CO ₂ 中 40%的甲醇(0.05% DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 9.52 (s, 1H), 8.91 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.54 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.68-7.60 (m, 2H), 4.95-4.52 (m, 2H), 3.69-3.54 (m, 2H), 3.52-3.44 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.04-1.73 (m, 4H), 1.71-1.56 (m, 2H), 0.63 (t, J=7.2 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ -60.69 (3F).
230	 异构体2	493.2	SFC 分析: 99.56% ee; 保留时间: 4.430 min; 色谱柱: Chiralpak IG-3 100×4.6mm I.D., 3μm, CO ₂ 中 40%的甲醇(0.05% DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 9.52 (s, 1H), 8.91 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.55 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.68-7.60 (m, 2H), 4.97-4.55 (m, 2H), 3.68-3.53 (m, 2H), 3.52-3.43 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.00-1.74 (m, 4H), 1.71-1.56 (m, 2H), 0.63 (t, J=7.2 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (377 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ -60.69 (3F).
231	 异构体1	492.4	SFC 分析: 100.00% ee; 保留时间: 4.311 min; 色谱柱: ChiralCel OX, 100×4.6mm I.D., 3μm, CO ₂ 中 40%的乙醇(0.05% DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8.13-7.99 (m, 2H), 7.39 (t, J=8.8 Hz, 1H), 6.83-6.79 (m, 2H), 5.35-5.20 (m, 1H), 4.25-4.10 (m, 1H), 3.87-3.78 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.31-3.23 (m, 1H), 3.08-2.93 (m, 2H), 2.46-2.30 (m, 2H), 1.93-1.65 (m, 2H), 1.62-1.38 (m, 2H), 1.01 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.63 (t, J=7.2 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -117.13 (1F).

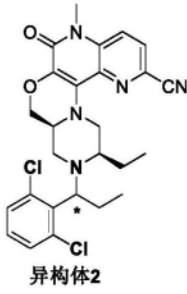
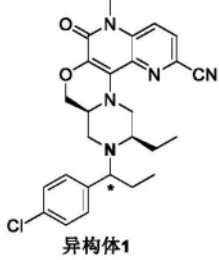
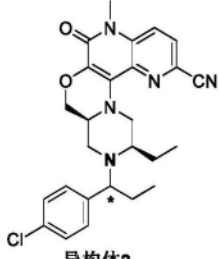
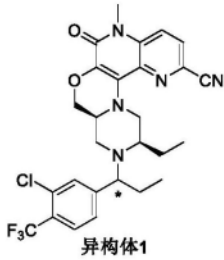
[1115]

232	 异构体2	492.4	SFC 分析: 99.6% ee; 保留时间: 5.780 min; 色谱柱: ChiralCel OX, 100×4.6mm I.D., 3μm, CO₂ 中 40%的乙醇(0.05% DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm) δ 8.10-8.00 (m, 2H), 7.33 (t, J=8.8 Hz, 1H), 6.85-6.70 (m, 2H), 4.75-4.65 (m, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.93-3.83 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.42-3.32 (m, 1H), 3.15-3.04 (m, 1H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.79-2.60 (m, 1H), 2.45-2.30 (m, 1H), 2.10-1.96 (m, 1H), 1.64-1.49 (m, 3H), 0.76 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.68 (t, J=7.2 Hz, 3H); . ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ -116.31 (1F).
233	 异构体1	526.2	SFC 分析: 100.0% ee; 保留时间: 2.487 min; 色谱柱: ChiralCel OD, 150×4.6mm I.D., 3μm, CO₂ 中 40%的乙醇(0.05% DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-<i>d</i>₄, ppm) δ 8.05 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.56-7.40 (m, 2H), 5.50-5.32 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 4.09-3.97 (m, 1H) 3.91-3.80 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.65-3.42 (m, 1H), 3.35-3.25 (m, 1H), 3.21-3.11 (m, 1H), 2.60-2.33 (m, 5H), 2.15-1.98 (m, 1H), 1.89-1.77 (m, 1H), 1.71-1.68 (m, 2H), 1.10 (t, J=7.6 Hz, 3H), 0.67 (t, J=7.6 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, 甲醇-<i>d</i>₄, ppm): δ -63.90 (3F).
234	 异构体2	526.2	SFC 分析: 100.0% ee; 保留时间: 3.403 min; 色谱柱: ChiralCel OD, 150×4.6mm I.D., 3μm, CO₂ 中 40%的乙醇(0.05% DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-<i>d</i>₄, ppm) δ 8.03 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J=6.4 Hz, 2H), 5.53-5.35 (m, 1H), 4.45-4.30 (m, 1H), 4.15-4.01 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.65-3.52 (m, 1H), 3.12-3.02 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.52-2.46 (m, 4H), 2.25-2.02 (m, 1H), 1.95-1.81 (m, 1H), 1.74-1.62 (m, 1H), 1.60-1.51 (m, 1H), 0.80 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.70 (t, J=7.2 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, 甲醇-<i>d</i>₄, ppm): δ -63.89 (3F).

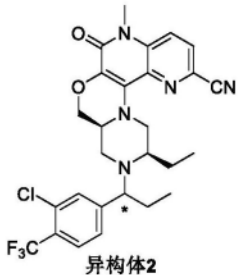
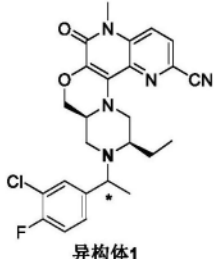
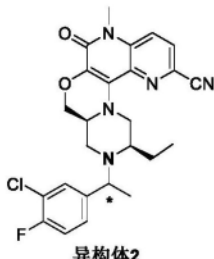
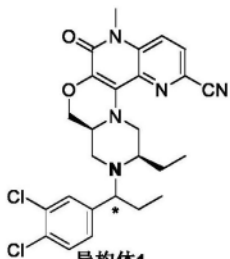
[1116]

236	 异构体2	514.2	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄ , ppm) δ 8.04 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.67-7.55 (m, 4H), 5.24-5.14 (m, 1H), 4.41-4.33 (m, 1H), 4.13-4.03 (m, 1H), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.92-3.79 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.66-3.58 (m, 1H), 3.18-3.03 (m, 2H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.55-2.47 (m, 1H), 1.87-1.74 (m, 1H), 1.68-1.56 (m, 1H), 0.83 (t, J=7.4 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄ , ppm): δ -63.91 (3F).
237	 异构体1	482.2	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 3.500 min; 色谱柱: ChiralCel OD, 150×4.6mm I.D., 3μm, CO ₂ 中 40%的乙醇 (0.05%DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 8.13-8.03 (m, 2H), 7.55-7.44 (m, 1H), 7.42-7.32 (m, 2H), 4.95-4.85 (m, 1H), 4.18-4.08 (m, 1H), 3.93-3.82 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.46-3.38 (m, 2H), 3.25-3.12 (m, 2H), 2.41-2.31 (m, 2H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.07 (d, J=8.0 Hz, 3H), 0.61 (t, J=8.0 Hz, 3H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -118.95 (1F).
238	 异构体2	482.2	SFC 分析: 99.72% ee; 保留时间: 4.484 min; 色谱柱: ChiralCel OD, 150×4.6mm I.D., 3μm, CO ₂ 中 40%的乙醇 (0.05%DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 8.10-8.00 (s, 2H), 7.58-7.48 (m, 1H), 7.44-7.30 (m, 2H), 4.39-4.29 (m, 1H), 4.21-4.11 (m, 1H), 3.96-3.86 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.49-3.39 (m, 1H), 3.30-3.20 (m, 1H), 2.85-2.60 (m, 3H), 1.96-1.88 (m, 1H), 1.62-1.52 (m, 1H), 1.03 (d, J=8.0 Hz, 3H), 0.72(t, J=8.0 Hz, 3H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -118.79 (1F).
239	 异构体1	512.4	SFC 分析: 98.12% ee; 保留时间: 1.716 min; 色谱柱: Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm, CO ₂ 中 40%的乙醇(0.05% DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 8.15-8.04 (m, 2H), 7.50-7.39 (m, 2H), 7.32-7.20 (m, 1H), 5.35-5.24 (m, 1H), 4.60-4.48 (m, 1H), 4.25-4.14 (m, 1H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.30-3.15 (m, 1H), 3.12-3.02 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.41-2.29 (m, 1H), 2.26-2.14 (m, 1H), 1.98-1.87 (m, 1H), 1.70-1.68 (m, 1H), 1.48-1.36 (m, 1H), 0.97 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.62 (t, J=7.2 Hz, 3H)

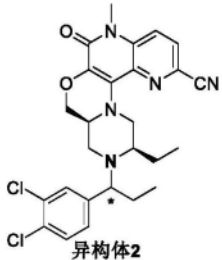
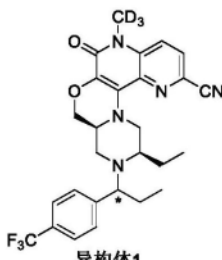
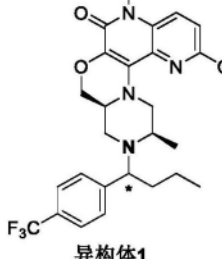
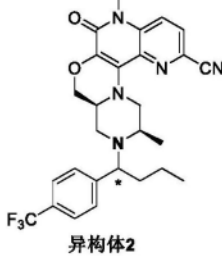
[1117]

240	 异构体2	512.4	SFC 分析: 97.48% ee; 保留时间: 2.061 min; 色谱柱: Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm, CO ₂ 中 40% 的乙醇(0.05% DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 8.09-7.99 (m, 2H), 7.49-7.39 (m, 2H), 7.32-7.22 (m, 1H), 5.28-5.18 (m, 1H), 4.51-4.41 (m, 1H), 4.39-4.29 (m, 1H), 3.96-3.85 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.49-3.39 (m, 1H), 3.11-3.01 (m, 1H), 2.87-2.76 (m, 1H), 2.59-2.49 (m, 1H), 2.26-2.16 (m, 1H), 2.15-2.03 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.55-1.40 (m, 1H), 0.78 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.67 (t, J=7.2 Hz, 3H)
243	 异构体1	478.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.553 min; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ 7.74-7.64 (m, 2H), 7.33-7.23 (m, 4H), 5.37 (dd, J=12.0, 2.6 Hz, 1H), 4.13 (dd, J=11.0, 3.0 Hz, 1H), 3.94-3.82 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.49-3.32 (m, 2H), 3.20-3.06 (m, 2H), 2.42-2.33 (m, 2H), 1.93-1.71 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 1H), 1.38-1.27 (m, 1H), 1.12 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.64 (t, J=7.3 Hz, 3H).
244	 异构体2	478.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.548 min; ¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄ , ppm) δ 8.01 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.37-7.28 (m, 4H), 5.06 (dd, J=12.3, 3.3 Hz, 1H), 4.36 (dd, J=10.9, 3.0 Hz, 1H), 4.07-3.98 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.67-3.60 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.12-2.98 (m, 2H), 2.70-2.58 (m, 1H), 2.49 (d, J=7.4 Hz, 1H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.79-1.66 (m, 1H), 1.66-1.52 (m, 2H), 0.80 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.68 (t, J=7.3 Hz, 3H).
245	 异构体1	546.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 2.584 min; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ 7.77-7.62 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.33 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.42 (dd, J=12.2, 2.6 Hz, 1H), 4.17 (dd, J=11.0, 3.0 Hz, 1H), 3.97-3.84 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.53-3.36 (m, 2H), 3.21-3.04 (m, 2H), 2.50-2.28 (m, 2H), 1.97-1.77 (m, 2H), 1.57-1.42 (m, 2H), 1.13 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.66 (t, J=7.3 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ -62.27 (3F).

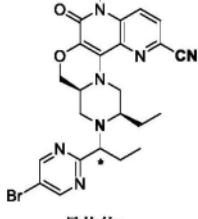
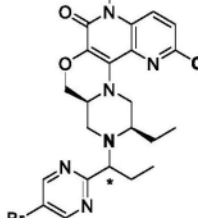
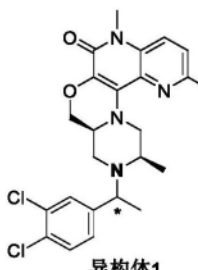
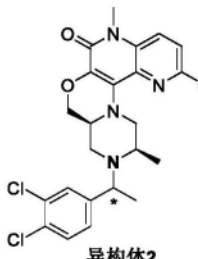
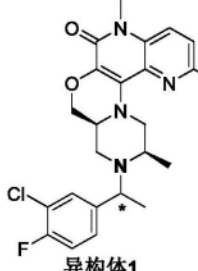
[1118]

246	 异构体2	546.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 2.493 min; ¹H NMR (400 MHz, 甲醇-<i>d</i>₄, ppm) δ 8.03 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.47 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.11 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.38 (dd, J=10.9, 3.0 Hz, 1H), 4.12-4.00 (m, 1H), 3.84-3.76 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.62-3.52 (m, 1H), 3.12 (dd, J=12.2, 1.9 Hz, 1H), 3.01 (dd, J=11.8, 2.9 Hz, 1H), 2.73-2.64 (m, 1H), 2.55-2.42 (m, 1H), 2.11-1.97 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.69-1.56 (m, 2H), 0.86 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.71 (t, J=7.3 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, 甲醇-<i>d</i>₄, ppm) δ -63.61 (3F).
247	 异构体1	482.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.535 min; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm) δ 8.06 (s, 2H), 7.56 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J=7.8 Hz, 2H), 5.00 (d, J=12.1 Hz, 1H), 4.38-4.31 (m, 1H), 4.02-3.89 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.48 (s, 1H), 2.96 (dd, J=32.3, 9.5 Hz, 2H), 2.44 (s, 1H), 2.01 (d, J=7.8 Hz, 1H), 1.60 (d, J=33.3 Hz, 2H), 1.30 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.80 (t, J=7.3 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ -119 (1F).
248	 异构体2	482.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.480 min; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm) δ 8.11-8.05 (m, 2H), 7.57 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.38 (dd, J=11.2, 6.0 Hz, 2H), 5.08 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.19 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.92-3.74 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.30-3.24 (m, 1H), 3.19 (d, J=11.3 Hz, 1H), 2.99 (d, J=10.7 Hz, 1H), 2.43-2.31 (m, 2H), 1.72 (s, 1H), 1.52 (s, 1H), 1.23 (d, J=6.4 Hz, 4H), 1.01 (t, J=7.2 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm): δ -119.17 (1F).
249	 异构体1	512.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.783 min; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, ppm) δ 8.11-8.05 (m, 2H), 7.64-7.57 (m, 2H), 7.35 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.30 (d, J=12.8 Hz, 1H), 4.24-4.16 (m, 1H), 3.82 (dd, J=10.7, 7.6 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.55 (d, J=5.8 Hz, 1H), 3.08-2.98 (m, 2H), 2.39 (d, J=4.4 Hz, 1H), 1.81 (d, J=38.1 Hz, 2H), 1.49 (dd, J=14.1, 7.6 Hz, 2H), 1.24 (s, 2H), 1.02 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.60 (t, J=7.2 Hz, 3H).

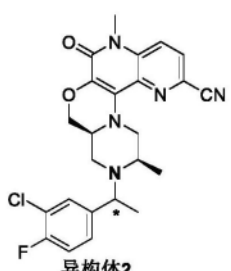
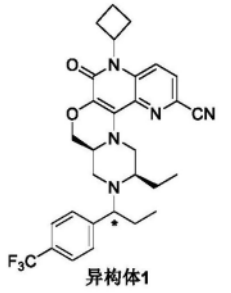
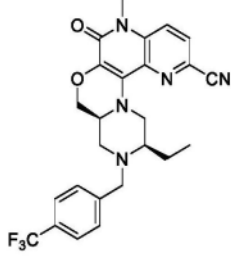
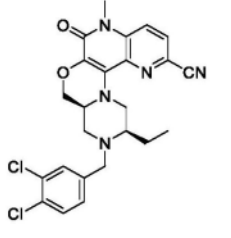
[1119]

250	 异构体2	512.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.819 min; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8.11-8.05 (m, 2H), 7.64-7.57 (m, 2H), 7.35 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.30 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 4.24-4.16 (m, 1H), 3.82 (dd, $J=10.7, 7.6$ Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.55 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 3.08-2.98 (m, 2H), 2.39 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 1.81 (d, $J=38.1$ Hz, 2H), 1.49 (dd, $J=14.1, 7.6$ Hz, 2H), 1.24 (s, 2H), 1.02 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.60 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).
251	 异构体1	515.2	^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4 , ppm) δ 8.03 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 5.13 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 4.39 (dd, $J=10.9, 2.9$ Hz, 1H), 4.10-4.02 (m, 1H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.62-3.52 (m, 1H), 3.16-3.04 (m, 2H), 2.77-2.65 (m, 1H), 2.57-2.45 (m, 1H), 2.14-2.03 (m, 1H), 1.84-1.58 (m, 3H), 0.81 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 0.70 (t, $J=7.3$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇- d_4 , ppm): δ -63.89 (3F).
253	 异构体1	512.2	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 2.416 min; 色谱柱: ChiralCel OD, 150×4.6mm I.D., 3 μm , CO_2 中 40%的甲醇(0.05% DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4 , ppm) δ 8.05 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 5.21-5.10 (m, 1H), 4.13-4.03 (m, 1H), 3.96-3.88 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.69-3.59 (m, 1H), 3.57-3.47 (m, 1H), 3.47-3.37 (m, 2H), 2.62-2.35 (m, 2H), 2.03-1.90 (m, 1H), 1.78-1.55 (m, 1H), 1.20 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 1.12-0.92 (m, 2H), 0.88 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇- d_4 , ppm): δ -63.86 (3F).
254	 异构体2	512.2	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 3.227 min; 色谱柱: ChiralCel OD, 150×4.6mm I.D., 3 μm , CO_2 中 40%的甲醇(0.05% DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4 , ppm) δ 8.07 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.78-7.52 (m, 4H), 4.49-4.36 (m, 1H), 4.27-4.17 (m, 1H), 4.13-3.86 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.65-3.39 (m, 2H), 3.30-3.27 (m, 2H), 3.17-2.84 (m, 2H), 2.23-1.98 (m, 1H), 1.86-1.66 (m, 1H), 1.30-1.17 (m, 4H), 1.08-0.98 (m, 1H), 0.90 (t, $J=6.0$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, 甲醇- d_4 , ppm): δ -64.04 (3F).

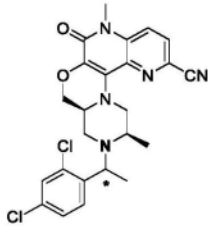
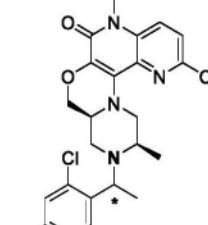
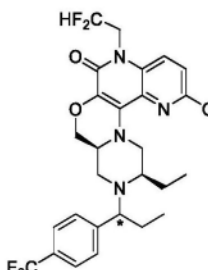
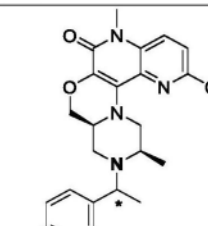
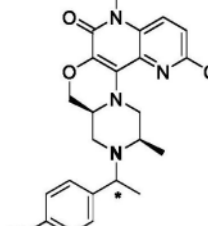
[1120]

255	 异构体1	524.4	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.359 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 9.02 (s, 2H), 8.10-8.00 (m, 2H), 4.43-4.32 (m, 1H), 4.25-4.14 (m, 1H), 4.09-4.01 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.43-3.35 (m, 1H), 3.14-3.02 (m, 2H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.56-2.52 (m, 1H), 1.98-1.87 (m, 2H), 1.82-1.60 (m, 2H), 0.88-0.79 (m, 6H).
256	 异构体2	524.4	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.313 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 8.97 (s, 2H), 8.09-8.04 (m, 2H), 4.87-4.78 (m, 1H), 4.23-4.17 (m, 1H), 3.90-3.79 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.29-3.23 (m, 1H), 3.16-3.09 (m, 1H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.74-2.64 (m, 2H), 2.01-1.77 (m, 3H), 1.68-1.56 (m, 1H), 0.92 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.71 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).
257	 异构体1	484.4	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.398 min; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4 , ppm) δ 8.02 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J=8.3$, 2.0 Hz, 1H), 4.91 (dd, $J=12.3$, 3.4 Hz, 1H), 4.37 (dd, $J=11.0$, 3.2 Hz, 1H), 4.12 (dd, $J=11.0$, 7.4 Hz, 1H), 3.84-3.75 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.64-3.54 (m, 1H), 3.26 (dd, $J=12.3$, 2.8 Hz, 1H), 2.99 (dd, $J=11.6$, 3.2 Hz, 1H), 2.91-2.78 (m, 1H), 2.77-2.65 (m, 1H), 1.34 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J=6.5$ Hz, 3H).
258	 异构体2	484.4	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.408 min; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4 , ppm) δ 8.02 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J=8.3$, 1.9 Hz, 1H), 4.76 (dd, $J=12.1$, 4.2 Hz, 1H), 4.11 (dd, $J=10.9$, 3.1 Hz, 1H), 4.07-3.96 (m, 1H), 3.82-3.71 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.53 (dd, $J=12.1$, 2.6 Hz, 1H), 3.49-3.40 (m, 1H), 3.40-3.32 (m, 1H), 2.58-2.41 (m, 2H), 1.33 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.19 (d, $J=6.4$ Hz, 3H).
259	 异构体1	468.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 2.338 min; ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4 , ppm) δ 8.04 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J=7.3$, 2.0 Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.19 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.81 (dd, $J=12.2$, 4.1 Hz, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 4.06-3.98 (m, 1H), 3.82-3.72 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.54 (dd, $J=12.1$, 2.6 Hz, 1H), 3.51-3.43 (m, 1H), 3.43-3.33 (m, 1H), 2.56-2.42 (m, 2H), 1.34 (d, $J=6.6$ Hz, 3H).

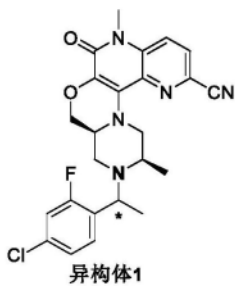
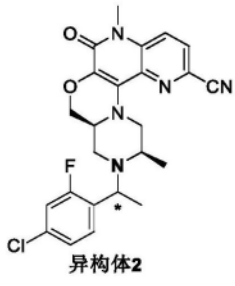
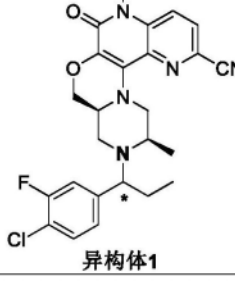
[1121]

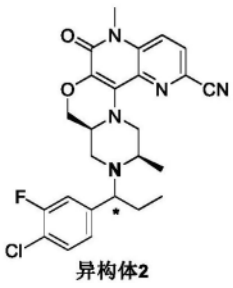
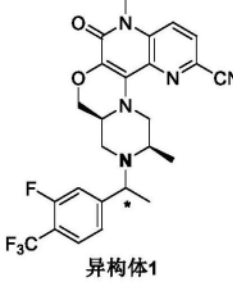
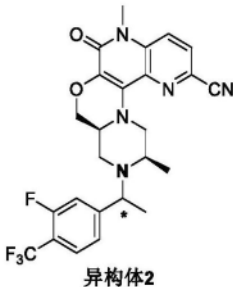
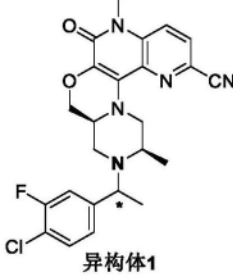
			3H), 1.20 (d, J=6.4 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄ , ppm) δ -120.59 (1F)
260	 异构体2	468.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 2.303 min; ¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄ , ppm) δ 8.02 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=7.2, 2.1 Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.19 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.92 (dd, J=12.2, 3.5 Hz, 1H), 4.38 (dd, J=11.0, 3.2 Hz, 1H), 4.19-4.08 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.62-3.52 (m, 1H), 3.26 (dd, J=12.3, 2.8 Hz, 1H), 3.00 (dd, J=11.6, 3.2 Hz, 1H), 2.91-2.79 (m, 1H), 2.75-2.66 (m, 1H), 1.34 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.07 (d, J=6.5 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄ , ppm) δ -120.36 (1F)
263	 异构体1	552.2	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ 7.63 (dd, J=12.8, 7.2 Hz, 4H), 7.45 (d, J=7.9 Hz, 2H), 4.97-4.77 (m, 2H), 4.37 (dd, J=10.7, 2.4 Hz, 1H), 4.16-4.05 (m, 1H), 4.03-3.83 (m, 1H), 3.73 (dd, J=8.7, 4.3 Hz, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.10 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.96 (d, J=9.1 Hz, 1H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.70-2.47 (m, 5H), 2.08-1.73 (m, 5H), 0.91 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.72 (t, J=7.2 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ -62.36 (3F).
265	 	484.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8.08 (s, 2H), 7.71 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.70 (dd, J=12.2, 3.9 Hz, 1H), 4.27 (dd, J=10.8, 2.7 Hz, 1H), 4.00 (dd, J=10.7, 8.0 Hz, 1H), 3.85 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.73 (d, J=14.2 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.44-3.36 (m, 2H), 2.72-2.54 (m, 3H), 1.74-1.57 (m, 2H), 0.95 (t, J=7.3 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ -60.72 (3F).
266	 	484.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8.07 (s, 2H), 7.61 (dd, J=4.9, 3.3 Hz, 2H), 7.37 (dd, J=8.3, 1.7 Hz, 1H), 4.71 (dd, J=12.1, 3.9 Hz, 1H), 4.27 (dd, J=10.8, 2.7 Hz, 1H), 3.98 (dd, J=10.7, 8.0 Hz, 1H), 3.74 (d, J=14.2 Hz, 1H), 3.64 (d, J=14.2 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.32-3.28 (m, 1H), 2.70-2.54 (m, 3H), 1.73-1.53 (m, 2H), 0.94 (t, J=7.3 Hz, 3H).

[1122]

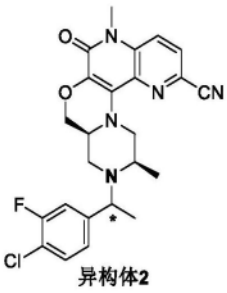
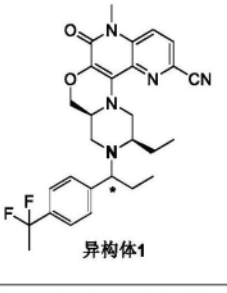
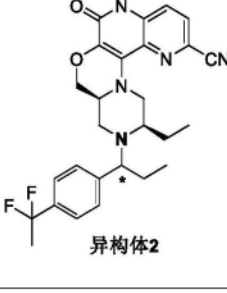
267	 异构体1	484.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.567 min; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8.13-8.03 (m, 2H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.59 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 4.97-4.87 (m, 1H), 4.16-4.05 (m, 2H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.44-3.22 (m, 3H), 2.46-2.34 (m, 2H), 1.25 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J=6.4$ Hz, 3H).
268	 异构体2	484.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.650 min; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8.06 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.46-7.44 (m, 1H), 5.01-4.97 (m, 1H), 4.37-4.34 (m, 1H), 4.13-4.01 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.57-3.52 (m, 1H), 3.07-3.04 (m, 2H), 2.82-2.80 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 1H), 1.23 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J=6.5$ Hz, 3H).
269	 异构体1	562.4	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8.24 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 6.31 (t, $J=54.8$ Hz, 1H), 4.93-4.65 (m, 3H), 4.38 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 4.13-3.96 (m, 1H), 3.82-3.72 (m, 1H), 3.12 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 2.93 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.42-2.30 (m, 1H), 2.03-1.93 (m, 1H), 1.74-1.50 (m, 3H), 1.23 (s, 1H), 0.73 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 0.64 (t, $J=7.1$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ -60.73 (3F), -120.83 (2F).
270	 异构体1	450.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.380 min; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8.11-8.04 (m, 2H), 7.46-7.37 (m, 4H), 4.65-7.45 (m, 1H), 4.20-4.05 (m, 1H), 4.02-3.90 (m, 1H), 3.80-3.68 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.50-3.42 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.31-3.22 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.40-2.31 (m, 1H), 1.26 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J=6.0$ Hz, 3H).
271	 异构体1	450.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.487 min; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8.06-8.03 (m, 2H), 7.46-7.35 (m, 4H), 4.58-4.53 (m, 1H), 4.37-4.34 (m, 1H), 4.11-4.07 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.51-3.42 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.77-2.61 (m, 2H), 1.29 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J=6.4$ Hz, 3H).

[1123]

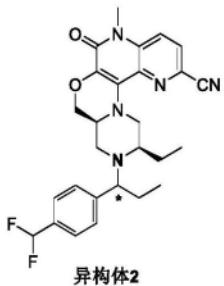
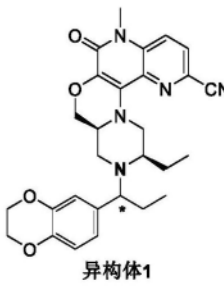
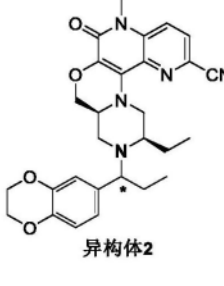
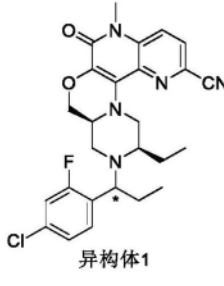
274	 异构体1	468.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.405 min; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8.12-8.04 (m, 2H), 7.59 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J=10.2$, 1.8 Hz, 1H), 7.32 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.88-4.76 (m, 1H), 4.14 (dd, $J=11.0$, 2.8 Hz, 1H), 3.93 (ddd, $J=18.3$, 12.0, 7.1 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.47-3.38 (m, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.33-3.29 (m, 1H), 2.46-2.32 (m, 2H), 1.29 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J=6.4$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ -116.78 (1F).
275	 异构体2	468.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.496 min; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8.05 (s, 2H), 7.54 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J=10.3$, 2.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, $J=8.4$, 1.9 Hz, 1H), 4.62 (dd, $J=12.1$, 3.7 Hz, 1H), 4.36 (dd, $J=10.9$, 3.0 Hz, 1H), 4.14-4.06 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.46 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 3.20 (dd, $J=12.1$, 2.6 Hz, 1H), 2.92 (dd, $J=11.5$, 3.1 Hz, 1H), 2.82-2.63 (m, 2H), 1.32 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J=6.4$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ -116.07 (1F).
276	 异构体1	502.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.510 min; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8.14-8.01 (m, 2H), 7.88-7.77 (m, 1H), 7.71-7.58 (m, 2H), 4.98-4.74 (m, 1H), 4.20-4.11 (m, 1H), 4.09-4.01 (m, 1H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.48-3.42 (m, 1H), 3.38 (s, 2H), 2.47-2.38 (m, 2H), 1.36-1.26 (m, 3H), 1.18-1.07 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ -60.91 (3F), -117.13 (1F)
277	 异构体2	502.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.577 min; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8.06 (s, 2H), 7.82-7.73 (m, 1H), 7.70-7.57 (m, 2H), 4.75-4.63 (m, 1H), 4.43-4.29 (m, 1H), 4.24-4.13 (m, 1H), 4.12-4.02 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.50 (s, 1H), 3.24-3.14 (m, 1H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.73-2.63 (m, 1H), 1.41-1.28 (m, 3H), 1.06-0.91 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ -60.99 (3F), -116.48 (1F)
280	 异构体1	482.2	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 3.672 min; 色谱柱: ChiralCel OD, 150×4.6mm I.D., 3 μm , CO_2 中 40%的乙醇 (0.05%DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4 , ppm): δ 8.04 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.47-7.39 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 1H), 7.21-7.14 (m, 1H), 5.23-5.11 (m, 1H), 4.19-4.10 (m, 1H), 3.97-3.89 (m,

			1H), 3.70 (s, 3H), 3.59-3.36 (m, 4H), 2.54-2.41 (m, 2H), 2.10-1.97 (m, 1H), 1.68-1.54 (m, 1H), 1.18 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.69 (t, J=7.4 Hz, 3H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄ , ppm): δ -118.05 (1F).
281	 异构体2	482.2	SFC 分析: 99.90% ee; 保留时间: 4.868 min; 色谱柱: ChiralCel OD, 150×4.6mm I.D., 3μm, CO ₂ 中 40%的乙醇 (0.05%DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄ , ppm): δ 8.02 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.48-7.40 (m, 1H), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.20-7.12 (m, 1H), 4.45-4.32 (m, 2H), 4.26-4.16 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.70-3.65 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 2H), 2.95-2.75 (m, 3H), 2.06-1.92 (m, 1H), 1.70-1.55 (m, 1H), 1.10 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.76 (t, J=7.3 Hz, 3H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄ , ppm): δ -117.91 (1F).
284	 异构体1	502.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.636 min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8.14-8.03 (m, 2H), 7.81-7.73 (m, 1H), 7.56-7.42 (m, 2H), 4.65-4.53 (m, 1H), 4.19-4.12 (m, 1H), 4.02-3.95 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.49-3.43 (m, 1H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.33-3.28 (m, 1H), 2.49-2.36 (m, 2H), 1.29 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.11 (d, J=6.4 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ -59.63 (3F); -115.96 (1F).
285	 异构体2	502.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.690 min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8.10-8.02 (m, 2H), 7.80-7.72 (m, 1H), 7.55-7.42 (m, 2H), 4.76-4.55 (m, 1H), 4.39-4.31 (m, 1H), 4.14-4.05 (m, 1H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.53-3.45 (m, 1H), 3.27-3.20 (m, 1H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.80-2.72 (m, 1H), 2.71-2.64 (m, 1H), 1.32 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.00 (d, J=6.4 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ -59.70 (3F); -115.94 (1F).
286	 异构体1	468.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.468 min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8.15-8.00 (m, 2H), 7.60-7.50 (m, 1H), 7.46-7.38 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 4.60-4.48 (m, 1H), 4.18-4.10 (m, 1H), 4.03-3.92 (m, 1H), 3.80-3.71 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.49-3.42 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.31-3.23 (m, 1H), 2.50-2.43 (m, 1H), 2.41-2.32 (m, 1H), 1.27 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.10 (d, J=6.4 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz,

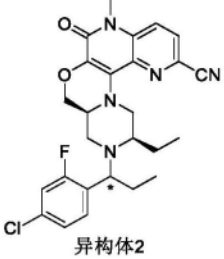
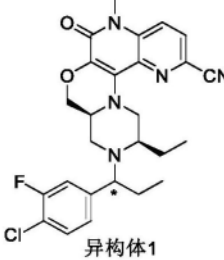
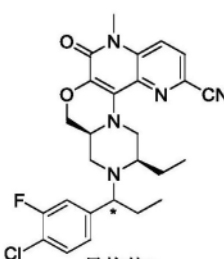
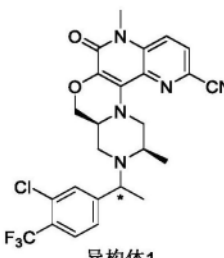
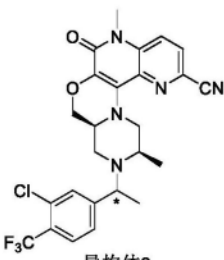
[1125]

			DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ -116.49 (1F).
287	 异构体2	468.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.538 min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8.10-8.00 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 1H), 7.46-7.37 (m, 1H), 7.30-7.22 (m, 1H), 4.62-4.53 (m, 1H), 4.38-4.31 (m, 1H), 4.13-4.05 (m, 1H), 3.86-3.77 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.50-3.42 (m, 1H), 3.27-3.20 (m, 1H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.70-2.61 (m, 1H), 1.30 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.99 (d, J=6.4 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ -116.47 (1F).
288	 异构体1	508.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.688 min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 7.98-7.88 (m, 2H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 2H), 5.18-5.12 (m, 1H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.67-3.65 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.90-2.85 (m, 2H), 2.67 (s, 2H), 2.23 (s, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.71 (s, 1H), 1.40-1.33 (m, 2H), 1.20 (s, 2H), 0.91-0.84 (m, 3H), 0.46-0.40 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ -83.36 (2F).
289	 异构体2	508.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.681 min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8.09 (s, 2H), 7.66-7.54 (m, 2H), 7.52-7.42 (m, 2H), 4.78-4.64 (m, 1H), 4.45-4.39 (m, 1H), 4.11-4.01 (m, 1H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.54-3.46 (m, 1H), 3.46-3.41 (m, 1H), 3.23-3.13 (m, 1H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.74-2.64 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 3H), 1.76-1.54 (m, 3H), 0.85-0.76 (m, 3H), 0.75-0.65 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ -83.70 (2F).
290	 异构体1	494.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.562 min; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ 7.76-7.63 (m, 2H), 7.53-7.36 (m, 4H), 6.66 (t, J=56.6 Hz, 1H), 5.39 (d, J=9.9 Hz, 1H), 4.13 (dd, J=10.9, 2.8 Hz, 1H), 3.95-3.83 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.51 (dd, J=9.4, 3.2 Hz, 1H), 3.39 (d, J=5.5 Hz, 1H), 3.26-3.00 (m, 2H), 2.43-2.31 (m, 2H), 2.03-1.76 (m, 2H), 1.59-1.47 (m, 2H), 1.13 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.64 (t, J=7.3 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ -110.02 (2F)

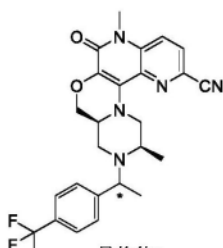
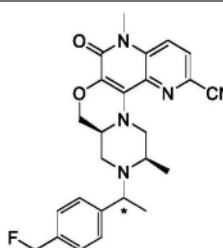
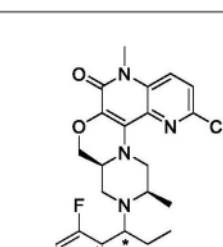
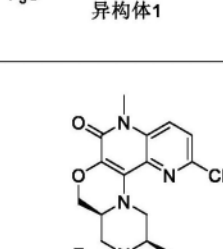
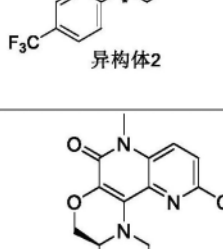
[1126]

291	 异构体2	494.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.532 min; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ 7.71-7.62 (m, 2H), 7.54-7.33 (m, 4H), 6.65 (t, J=56.5 Hz, 1H), 4.86-4.66 (m, 1H), 4.36 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.19-4.06 (m, 1H), 3.71 (s, 4H), 3.59-3.43 (m, 1H), 3.29-3.14 (m, 1H), 3.00-2.84 (m, 1H), 2.77-2.64 (m, 1H), 2.62-2.45 (m, 1H), 2.04-1.88 (m, 1H), 1.82-1.61 (m, J=8.0 Hz, 3H), 0.84 (t, 3H), 0.71 (t, J=7.3 Hz, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ -110.23 (2F).
292	 异构体1	502.2	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 5.522 min; 色谱柱: ChiralCel OD, 150×4.6mm I.D., 3μm, CO ₂ 中 40%的乙醇 (0.05%DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8.12-8.04 (m, 2H), 6.84-6.75 (m, 3H), 5.28 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.28-4.13 (m, 5H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.31-3.26 (m, 1H), 3.07-2.96 (m, 2H), 2.49-2.42 (m, 1H), 2.35-2.26 (m, 1H), 1.87-1.65 (m, 2H), 1.53-1.36 (m, 2H), 1.02 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.59 (t, J=7.2 Hz, 3H).
293	 异构体2	502.2	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 7.099 min; 色谱柱: ChiralCel OD, 150×4.6mm I.D., 3μm, CO ₂ 中 40%的乙醇 (0.05%DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8.10-8.97 (m, 2H), 6.84-6.72 (m, 3H), 4.60-4.53 (m, 1H), 4.37-4.31 (m, 1H), 4.24 (s, 4H), 4.06-3.99 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.56-3.49 (m, 1H), 3.19-3.13 (m, 1H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.68-2.57 (m, 1H), 2.45-2.39 (m, 1H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.62-1.47 (m, 4H), 0.76 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.68 (t, J=7.2 Hz, 3H).
294	 异构体1	496.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.690 min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8.13-8.02 (m, 2H), 7.59-7.50 (m, 1H), 7.43-7.36 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 5.34-5.22 (m, 1H), 4.29-4.14 (m, 1H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.86-3.76 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.30 (s, 1H), 3.08-2.92 (m, 2H), 2.47-2.30 (m, 2H), 1.95-1.69 (m, 2H), 1.61-1.42 (m, 2H), 1.08-0.96 (m, 3H), 0.70-0.55 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ -116.24 (1F).

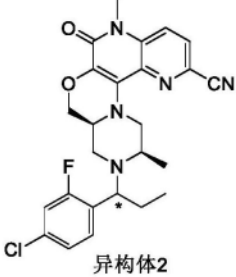
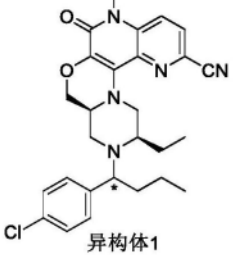
[1127]

295	 异构体2	496.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.730 min; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8.05 (s, 2H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.46-7.38 (m, 1H), 7.36-7.27 (m, 1H), 4.88-4.69 (m, 1H), 4.46-4.28 (m, 1H), 4.07-3.90 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.14-3.01 (m, 1H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.07-1.43 (m, 5H), 0.83-0.73 (m, 3H), 0.74-0.62 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ -115.60 (1F).
296	 异构体1	496.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.731 min; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8.13-8.03 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H), 7.27-7.19 (m, 1H), 5.36-5.25 (m, 1H), 4.25-4.15 (m, 1H), 3.87-3.77 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.57-3.52 (m, 1H), 3.10-2.98 (m, 2H), 2.45-2.30 (m, 3H), 1.92-1.69 (m, 2H), 1.48 (s, 2H), 1.08-0.98 (m, 3H), 0.60 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ -116.67 (1F)
297	 异构体2	496.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.776 min; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8.03 (s, 2H), 7.59-7.50 (m, 1H), 7.39-7.30 (m, 1H), 7.22-7.13 (m, 1H), 4.74-4.60 (m, 1H), 4.39-4.25 (m, 1H), 4.05-3.92 (m, 1H), 3.76-3.64 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.37 (s, 1H), 3.13-3.06 (m, 1H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.37 (s, 1H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.65-1.48 (m, 3H), 0.79-0.71 (m, 3H), 0.67-0.60 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ -116.68 (1F)
298	 异构体1	518.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.697 min; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 8.10-8.05 (m, 2H), 7.85 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.99-4.55 (m, 1H), 4.16-4.01 (m, 1H), 3.99-3.96 (m, 1H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.48-3.46 (m, 1H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.31-3.28 (m, 1H), 2.51-2.37 (m, 2H), 1.29 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J=6.3$ Hz, 3H). ; ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 60.81 (3F).
299	 异构体2	518.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.758 min; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 8.05 (s, 2H), 7.83 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.58 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.67-4.64 (m, 1H), 4.36-4.33 (m, 1H), 4.11-4.07 (m, 1H), 3.91-3.89 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.50-3.47 (m, 1H), 3.24-3.20 (m, 1H), 2.94-2.90 (m, 1H), 2.76-2.70 (m, 2H), 1.31 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.99 (d, $J=6.4$ Hz, 3H). ; ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ

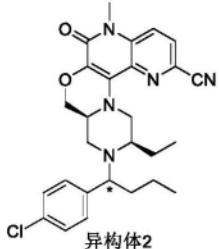
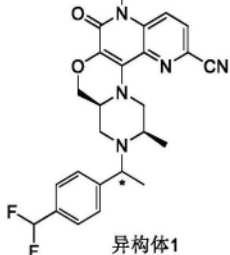
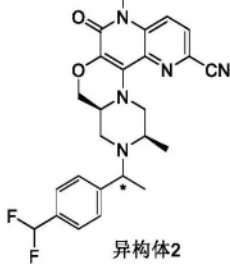
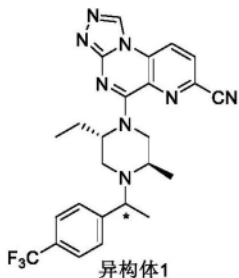
[1128]

			60.88 (3F).
303	 异构体1	480.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.518 min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8.12-8.02 (m, 2H), 7.59-7.48 (m, 4H), 4.70-4.56 (m, 1H), 4.16-4.06 (m, 1H), 4.00-3.91 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.47-3.37 (m, 2H), 3.32-3.29 (m, 1H), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.41-2.32 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 3H), 1.33-1.23 (m, 3H), 1.16-1.06 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ -83.60 (2F).
304	 异构体2	480.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.601 min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ 8.09-8.02 (m, 2H), 7.64-7.41 (m, 4H), 4.64-4.50 (m, 1H), 4.42-4.29 (m, 1H), 4.15-4.03 (m, 1H), 3.87-3.75 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.46-3.42 (m, 1H), 3.24-3.16 (m, 1H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.79-2.61 (m, 2H), 2.06-1.90 (m, 3H), 1.37-1.24 (m, 3H), 1.03-0.89 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm) δ -83.89 (2F).
305	 异构体1	516.4	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.726 min; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ 7.76-7.66 (m, 3H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.34-7.32 (m, 1H), 5.03-5.00 (m, 1H), 4.15-4.12 (m, 1H), 4.01-3.94 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.52-3.50 (m, 1H), 3.46-3.41 (m, 2H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.46-2.43 (m, 1H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.72-1.66 (m, 1H), 1.24-1.23 (m, 3H), 0.76-0.72 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ -63.56 (3F), -116.13 (1F).
306	 异构体2	516.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.755 min; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ 7.63-7.58 (m, 2H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 4.32-4.29 (m, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 4.09-4.01 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.48-3.44 (m, 1H), 3.40-3.38 (m, 1H), 2.80-2.76 (m, 3H), 1.91-1.88 (m, 1H), 1.62-1.57 (m, 1H), 1.06-1.05 (m, 3H), 0.77-0.73 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ -63.68 (3F), -114.49 (1F).
307	 异构体1	482.2	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 2.150 min; 色谱柱: ChiralCel OJ, 150×4.6mm I.D., 3μm; CO ₂ 中 5-40%的乙醇 (0.05%DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ 7.67-7.57 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 4.89-4.82 (m, 1H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.64

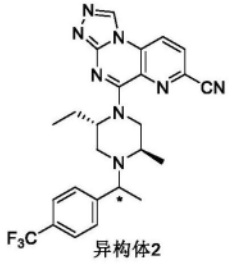
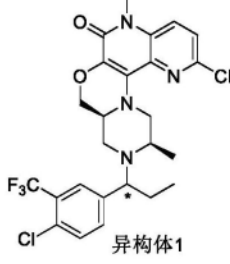
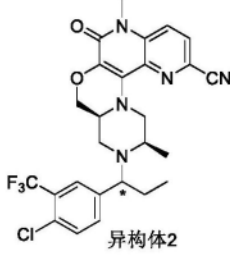
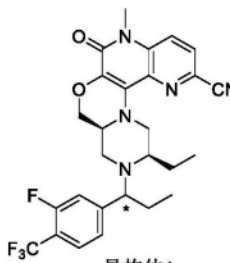
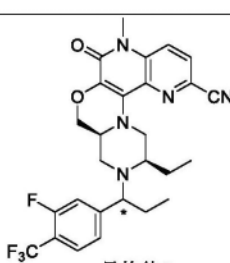
[1129]

			(s, 3H), 3.43-3.36 (m, 1H), 3.36-3.28 (m, 2H), 2.47-2.36 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.60-1.53 (m, 1H), 1.14-1.12 (m, 3H), 0.67-0.60 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ -116.04 (1F).
308	 异构体2	482.2	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 2.507 min; 色谱柱: ChiralCel OJ, 150×4.6mm I.D., 3μm; CO ₂ 中 5-40%的乙醇 (0.05%DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ 7.63-7.56 (m, 2H), 7.27-7.19 (m, 1H), 7.09-7.0 (m, 2H), 4.32-4.20 (m, 2H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.95-3.87 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.52-3.46 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 1H), 2.80-2.74 (m, 3H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.63-1.52 (m, 1H), 1.05-1.03 (m, 3H), 0.76-0.72 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ -114.13 (1F).
309	 异构体1	518.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.760 min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 8.09-8.08 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.73-7.72 (m, 2H), 4.52-4.44 (m, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 4.05-3.97 (m, 1H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.52-3.49 (m, 1H), 3.38-3.35 (m, 1H), 3.28-3.25 (m, 1H), 2.48-2.33 (m, 2H), 1.29-1.21 (m, 3H), 1.12-1.09 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -61.04(3F).
310	 异构体2	518.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.825 min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 8.06 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.74-7.69 (m, 2H), 4.67-4.63 (m, 1H), 4.37-4.33 (m, 1H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.94-3.89 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.21-3.19 (m, 1H), 2.95-2.91 (m, 1H), 2.76-2.63 (m, 2H), 1.33-1.29 (m, 3H), 0.99-0.96 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -61.03(3F).
311	 异构体1	492.2	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 2.820 min; 色谱柱: ChiralPak AD, 50×4.6mm I.D., 3μm; CO ₂ 中 5-40%的乙醇 (0.05%DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 8.05 (s, 2H), 7.42-7.34 (m, 4H), 4.71-4.63 (m, 1H), 4.39-4.33 (m, 1H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.13-3.07 (m, 1H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.66-2.56 (m, 1H), 2.39-2.31 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 1H), 1.66-1.47 (m, 3H), 1.15-0.89 (m, 2H), 0.85-0.81 (m, 3H), 0.77-0.73 (m, 3H).

[1130]

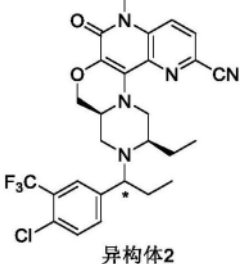
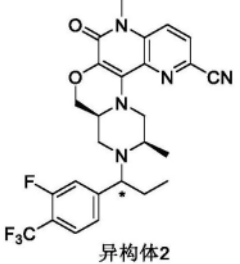
312	 异构体2	492.2	SFC 分析: 98.58% ee; 保留时间: 3.031 min; 色谱柱: ChiralPak AD, 50×4.6mm I.D., 3μm; CO ₂ 中 5-40% 的乙醇 (0.05%DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 8.17-8.10 (m, 2H), 7.47-7.39 (m, 4H), 5.35-5.29 (m, 1H), 4.25-4.19 (m, 1H), 3.90-3.83 (m, 1H), 3.68-3.60 (m, 4H), 3.36-3.31 (m, 1H), 3.14-3.02 (m, 2H), 2.47-2.36 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.61-1.47 (m, 3H), 1.11-1.06 (m, 3H), 0.89-0.84 (m, 3H).
313	 异构体1	466.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.265 min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 8.12-8.04 (m, 2H), 7.59-7.51 (m, 4H), 7.21-6.86 (m, 1H), 4.66-4.57 (m, 1H), 4.15-4.06 (m, 1H), 4.00-3.91 (m, 1H), 3.81-3.74 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.49-3.37 (m, 2H), 3.32-3.26 (m, 1H), 2.47-2.32 (m, 2H), 1.33-1.24 (m, 3H), 1.17-1.07 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -108.86(2F).
314	 异构体2	466.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.311 min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 8.05 (s, 2H), 7.58-7.49 (m, 4H), 7.18-6.84 (m, 1H), 4.60-4.56 (m, 1H), 4.41-4.30 (m, 1H), 4.14-4.04 (m, 1H), 3.87-3.78 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.26-3.15 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 1H), 2.78-2.60 (m, 2H), 1.36-1.27 (m, 3H), 1.04-0.89 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -108.91(2F).
315	 异构体1	495.4	SFC 分析: 100% ee; 保留时间: 1.712 min; 色谱柱: ChiralPak IG, 100×4.6mm I.D., 3μm; CO ₂ 中 40% 的甲醇(0.05% DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 9.56 (s, 1H), 8.98-8.96 (m, 1H), 8.62-8.60 (m, 1H), 7.82-7.68 (m, 4H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.55-3.49 (m, 1H), 3.08-3.05 (m, 1H), 2.93-2.89 (m, 2H), 2.23-2.21 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.44-1.26 (m, 5H), 1.06-0.98 (m, 6H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -60.71(3F).

[1131]

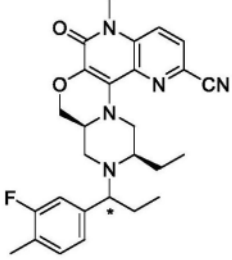
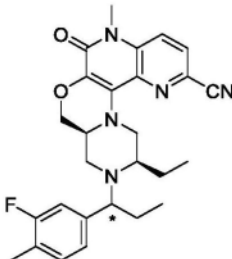
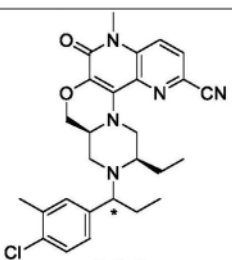
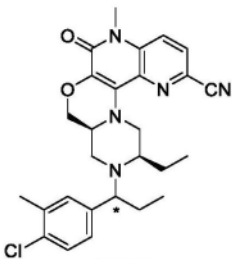
316	 异构体2	495.4	SFC 分析: 99.10% ee; 保留时间: 2.065 min; 色谱柱: ChiralPak IG, 100×4.6mm I.D., 3μm; CO ₂ 中 40% 的甲醇(0.05% DEA); 压力: 100 bar; 流速: 2.5 mL/min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 9.44 (s, 1H), 8.86-8.83 (m, 1H), 8.49-8.47 (m, 1H), 7.66-7.56 (m, 4H), 3.60-3.50 (m, 3H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.17-2.14 (m, 1H), 1.98-1.72 (m, 2H), 1.30-1.14 (m, 5H), 1.04-0.99 (m, 3H), 0.61-0.55 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -60.70(3F).
317	 异构体1	532.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.667 min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 8.09-7.97 (m, 2H), 7.78-7.60 (m, 3H), 4.41-4.30 (m, 1H), 4.21-4.11 (m, 1H), 4.09-4.02 (m, 1H), 3.82-3.79 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.49-3.39 (m, 2H), 2.85-2.70 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.02-1.87 (m, 1H), 1.70-1.56 (m, 1H), 1.05-1.01 (m, 3H), 0.73-0.65 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -61.01(3F).
318	 异构体2	532.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.642 min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 8.14-8.03 (m, 2H), 7.81-7.63 (m, 3H), 4.94-4.87 (m, 1H), 4.18-4.10 (m, 1H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.64-3.55 (m, 4H), 3.47-3.44 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.08 (s, 1H), 2.01-1.88 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 1H), 1.10-1.02 (m, 3H), 0.65-0.60 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -60.99(3F).
319	 异构体1	530.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.729 min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 8.12-8.06 (m, 2H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 5.37-5.28 (m, 1H), 4.25-4.18 (m, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.71-3.63 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.13-3.06 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.41-2.36 (m, 2H), 1.93-1.72 (m, 2H), 1.60-1.42 (m, 2H), 1.07-1.00 (m, 3H), 0.63-0.56 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ -59.62 (3F), -116.20 (1F).
320	 异构体2	530.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.725 min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ , ppm): δ 8.06 (s, 2H), 7.81-7.74 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.43-7.36 (m, 1H), 4.79-4.69 (m, 1H), 4.40-4.31 (m, 1H), 4.07-3.98 (m, 1H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.46-3.39 (m, 1H), 3.17-3.09 (m, 1H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.72-2.61 (m, 1H), 2.41-2.37 (m, 1H), 2.04-1.89 (m, 1H), 1.70-

			1.54 (m, 3H), 0.84- 0.74 (m, 3H), 0.72-0.64 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆ , ppm): δ -59.66 (3F), -116.22 (1F).
321	 异构体1	498.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.895 min; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ 7.75-7.64 (m, 2H), 7.47-7.37 (m, 2H), 7.21-7.13 (m, 1H), 4.97-4.84 (m, 1H), 4.17-4.08 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.52-3.31 (m, 4H), 2.47-2.36 (m, 2H), 2.01-1.86 (m, 1H), 1.59-1.47 (m, 1H), 1.19-1.15 (m, 3H), 0.71-0.67 (m, 3H).
322	 异构体2	498.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.650 min; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ 7.64-7.58 (m, 2H), 7.45-7.33 (m, 2H), 7.13-7.10 (m, 1H), 4.38-4.34 (m, 1H), 4.31-4.20 (m, 1H), 4.14-4.00 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.66-3.34 (m, 3H), 2.91-2.70 (m, 3H), 1.99-1.80 (m, 1H), 1.39-1.25 (m, 1H), 1.10-1.07 (m, 3H), 0.79-0.75 (m, 3H).
323	 异构体1	532.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.705 min; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ 7.77-7.61 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 4.98-4.90 (m, 1H), 4.13-4.05 (m, 1H), 4.00-3.87 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.56-3.32 (m, 4H), 2.53-2.28 (m, 2H), 2.06-1.89 (m, 1H), 1.81-1.67 (m, 1H), 1.18-1.11 (m, 3H), 0.69-0.58 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ -62.28 (3F).
324	 异构体2	532.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.750 min; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ 7.75-7.56 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 4.41-4.30 (m, 1H), 4.30-4.18 (m, 1H), 4.19-4.01 (m, 1H), 3.78-3.59 (m, 4H), 3.55-3.38 (m, 2H), 2.94-2.69 (m, 3H), 1.95-1.79 (m, 1H), 1.71-1.62 (m, 1H), 1.08-1.03 (m, 3H), 0.75-0.70 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ -62.40 (3F).
326	 异构体1	546.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.771 min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm): δ 8.05-7.96 (m, 2H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.67-7.57 (m, 2H), 5.28-5.11 (m, 1H), 4.18-4.09 (m, 1H), 3.78-3.69 (m, 1H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.25-3.18 (m, 1H), 3.05-2.97 (m, 1H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.34-2.26 (m, 2H), 1.89-1.60 (m, 2H), 1.52-1.33 (m, 2H), 0.96-0.93 (m, 3H), 0.52-0.48 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆ , ppm): δ -60.99 (3F).

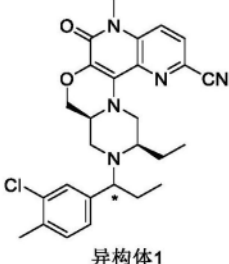
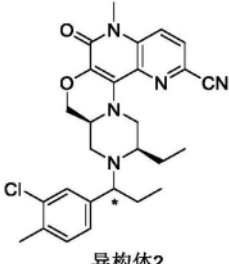
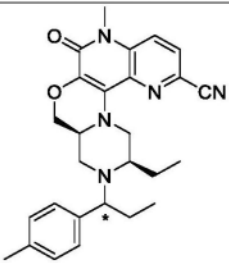
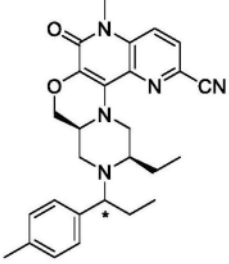
[1133]

327	 异构体2	546.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.668 min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm): δ 8.04-7.94 (m, 2H), 7.75-7.53 (m, 3H), 4.75-4.62 (m, 1H), 4.33-4.24 (m, 1H), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.82-3.72 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.39-3.31 (m, 1H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.88-2.75 (m, 1H), 2.63-2.52 (m, 1H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.96-1.81 (m, 1H), 1.64-1.45 (m, 3H), 0.71-0.67 (m, 3H), 0.59-0.54 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆ , ppm): δ -61.04 (3F).
328	 异构体1	516.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.637 min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 8.13-8.03 (m, 2H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.49-7.40 (m, 2H), 4.98-4.95 (m, 1H), 4.16-4.13 (m, 1H), 3.90-3.86 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.50-3.42 (m, 1H), 3.33-3.23 (m, 2H), 2.45-2.35 (m, 2H), 2.05-1.85 (m, 1H), 1.71-1.50 (m, 1H), 1.10-1.06 (m, 3H), 0.63-0.57 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ -59.63 (3F), -116.18 (1F).
329	 异构体2	516.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.668 min; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ 8.04 (s, 2H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 4.36-4.34 (m, 1H), 4.21-4.11 (m, 1H), 4.08-3.95 (m, 1H), 3.83-3.76 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.47-3.43 (m, 2H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.69-2.59 (m, 1H), 2.04-1.83 (m, 1H), 1.74-1.53 (m, 1H), 1.05-1.03 (m, 3H), 0.75-0.71 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆ , ppm) δ -59.73 (3F), -116.16 (1F).
336	 异构体1	476.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.485 min; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ 7.66-7.59 (m, 2H), 7.05-7.01 (m, 2H), 6.90-6.86 (m, 1H), 5.29-5.25 (m, 1H), 4.08-4.05 (m, 1H), 3.86-3.81 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.33-3.29 (m, 2H), 3.10-3.02 (m, 2H), 2.36-2.26 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.79-1.71 (m, 2H), 1.49-1.44 (m, 2H), 1.07-1.03 (m, 3H), 0.59-0.55 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ -120.09 (1F).
337	 异构体2	476.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.432 min; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ 7.62-7.57 (m, 2H), 7.01-6.95 (m, 2H), 6.89-6.85 (m, 1H), 4.60-4.56 (m, 1H), 4.29-4.25 (m, 1H), 4.09-4.04 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.52-3.49 (m, 1H), 3.42-3.41 (m, 1H), 3.21-3.18 (m, 1H), 2.85-2.81 (m, 1H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.48-2.47 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.85-1.83 (m, 1H), 1.59-1.50

[1134]

			(m, 3H), 0.78-0.75 (m, 3H), 0.65-0.61 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ -119.99 (1F).
338	 异构体2	476.0	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.489 min; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ 7.66-7.59 (m, 2H), 7.08-7.03 (m, 1H), 6.95-6.89 (m, 2H), 5.30-5.27 (m, 1H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.35-3.32 (m, 2H), 3.10-3.02 (m, 2H), 2.38-2.30 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.79-1.70 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H), 1.08-1.02 (m, 3H), 0.59-0.52 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ -117.80 (1F).
339	 异构体2	476.0	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.441 min; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ 7.63-7.57(m, 2H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.89-6.85 (m, 2H), 4.62-4.58 (m, 1H), 4.29-4.26 (m, 1H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.56-3.52 (m, 1H), 3.44-3.40 (m, 1H), 3.21-3.18 (m, 1H), 2.85-2.82 (m, 1H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.51-2.49 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.87-1.84 (m, 1H), 1.63-1.48 (m, 3H), 0.80-0.76 (m, 3H), 0.67-0.63 (m, 3H). ¹⁹ F NMR (376 MHz, CDCl ₃ , ppm) δ -117.82 (1F).
340	 异构体1	492.0	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.574 min; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ 7.66-7.59 (m, 2H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.02-7.01 (m, 1H), 5.31-5.28 (m, 1H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.33-3.29 (m, 2H), 3.10-3.02 (m, 2H), 2.36-2.26 (m, 5H), 1.93-1.72 (m, 2H), 1.59-1.44 (m, 2H), 1.07-1.03 (m, 3H), 0.59-0.56 (m, 3H).
341	 异构体2	492.0	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.518 min; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ 7.63-7.57 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 4.64-4.60 (m, 1H), 4.29-4.26 (m, 1H), 4.09-4.04 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.53-3.50 (m, 1H), 3.44-3.42 (m, 1H), 3.20-3.17 (m, 1H), 2.85-2.82 (m, 1H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.49-2.48 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.86-1.84 (m, 1H), 1.61-1.45 (m, 3H), 0.80-0.76 (m, 3H), 0.66-0.62 (m, 3H).

[1135]

342	 异构体1	492.0	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.568 min; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ 7.75-7.61 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 5.29-5.26 (m, 1H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.39-3.30 (m, 2H), 3.11-3.01 (m, 2H), 2.48-2.24 (m, 5H), 1.92-1.66 (m, 2H), 1.58-1.43 (m, 2H), 1.08-0.99 (m, 3H), 0.59-0.51 (m, 3H).
343	 异构体2	492.0	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.516 min; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ 7.74-7.65 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.21-7.19 (m, 1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 4.68-4.66 (m, 1H), 4.39-4.35 (m, 1H), 4.24-4.09 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.67-3.56 (m, 1H), 3.58-3.45 (m, 1H), 3.31-3.29 (m, 1H), 2.94-2.91 (m, 1H), 2.80-2.66 (m, 1H), 2.59-2.57 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.02-1.85 (m, 1H), 1.79-1.66 (m, 1H), 1.64-1.53 (m, 2H), 0.88-0.82 (m, 3H), 0.77-0.73 (m, 3H).
344	 异构体1	458.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.483 min; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ 7.66-7.59 (m, 2H), 7.19-7.12 (m, 2H), 7.07-7.05 (m, 2H), 5.27-5.24 (m, 1H), 4.07-4.04 (m, 1H), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.46-3.31 (m, 2H), 3.21-3.05 (m, 2H), 2.41-2.40 (m, 1H), 2.38-2.27 (m, 4H), 1.95-1.70 (m, 2H), 1.59-1.52 (m, 2H), 1.07-1.03 (m, 3H), 0.60-0.57 (m, 3H).
345	 异构体2	458.2	分析型 HPLC*: 保留时间: 1.578 min; ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , ppm): δ 7.70-7.61 (m, 2H), 7.19-7.04 (m, 4H), 4.62-4.58 (m, 1H), 4.38-4.35 (m, 1H), 4.21-4.08 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.64-3.53 (m, 1H), 3.51-3.39 (m, 1H), 3.34-3.31 (m, 1H), 2.94-2.91 (m, 1H), 2.77-2.62 (m, 1H), 2.59-2.58 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.99-1.85 (m, 1H), 1.69-1.59 (m, 3H), 0.87-0.81 (m, 3H), 0.76-0.71 (m, 3H).

[1136] *:分析型HPLC:色谱柱:Waters ACQUITY BEH C18 2.1*50mm,1.7um;流动相A:水(0.05% TFA);流动相B:乙腈(0.05% TFA);流速:1.0mL/min;运行时间:5分钟;95至5% A 3分钟,5% A2分钟。

[1137] 生物试验实施例A:DGKADP-GLO激酶试验

[1138] DGKa和DGKz激酶试验使用Promega ADP-Glo试剂盒(Promega,Cat#V9102)进行。将一微升测试化合物加入384孔板中。在试验缓冲液(50mM MOPS pH 7.5,100mM NaCl,10mM MgCl₂,1mM CaCl₂,0.0025% BSA,和1mM DTT)中加入2uL DGK酶和ATP的混合物,以5uL的体积进行反应。DGKa、DGKz和ATP的终浓度分别为10nM,5nM和15uM。将酶溶液与测试化合物在25℃下孵育20分钟。对于胶束底物的制备,用氮气流缓慢蒸发1体积的16.1mM的1,2-二油酰基-sn-甘油的氯仿溶液。随后,加入22.55体积的510mM的辛基-b-D-吡喃葡萄糖苷在50mM MOPS的缓冲液(pH7.5)中的溶液,并将混合物在超声波浴中超声处理20秒。然后加入35体积的50mM的MOPS(pH7.5)缓冲液以得到0.28mM 1,2二油酰基-sn-甘油和200mM辛基-b-D-吡喃

葡萄糖苷的溶液,对其分装,液氮快速冷冻,并在-80℃下储存直至使用。在5uL试验体积中加入2uL底物溶液(7uM 1,2-二油酰基-sn-甘油,5mM辛基-b-D-吡喃葡萄糖苷)引发反应。将所得混合物在25℃下孵育40分钟。接下来,将5uLADP-Glo试剂加入板中并孵育40分钟。然后加入10uL激酶检测试剂并孵育30分钟。使用TecanSPARK酶标仪记录发光。1%DMSO载体作为对照,无酶孔作为空白孔。抑制率百分比计算式为:抑制率% = $100 - 100 * (RLU_{化合物} - RLU_{空白}) / (RLU_{空白} - RLU_{空白})$ 。50%活性抑制率(IC₅₀)的计算式为 $Y = Bottom + (Top - Bottom) / (1 + 10^{((LogIC50 - X) * Hill Slope)})$ 。

[1139] 表2.代表性化合物的DGKa和DGKz IC₅₀值。

[1140]

化合物#	DGKa 激酶 IC ₅₀ (uM)	DGKz 激酶 IC ₅₀ (uM)	化合物#	DGKa 激酶 IC ₅₀ (uM)	DGKz 激酶 IC ₅₀ (uM)
5	0.427	0.126	65	0.014	0.059
6	0.212	0.775	66	0.004	0.053
7	0.104	0.645	67	0.004	0.016
8	0.579	0.547	68	0.005	0.103
9	0.096	>10	69	0.01	0.346
10	0.324	0.29	70	0.003	0.053
11	0.073	>10	71	0.021	0.236
12	6.6	>10	72	0.013	0.033
13	0.579	1.66	73	0.015	0.058
14	1.18	>10	74	0.01	1.57
15	0.019	>10	75	0.253	0.66
16	0.926	0.058	77	0.032	0.081
17	0.053	0.212	78	0.019	0.041
18	0.022	0.156	79	0.111	0.333
19	2.05	0.055	80	0.012	0.027
20	1.16	1.84	81	0.006	0.016
21	0.013	6.40	82	0.002	0.454
22	0.005	>10	83	0.023	0.124
23	0.004	2.12	84	0.009	1.16
24	0.022	>10	85	0.018	0.77
25	0.058	0.301	86	0.009	0.096
26	0.042	0.172	87	0.002	0.093
27	0.016	0.146	88	0.018	0.038
28	0.012	0.050	89	0.01	0.116
29	0.014	0.055	90	0.01	0.404
30	0.074	0.034	91	0.029	6.06

[1141]

31	0.020	0.024	92	0.227	0.006
32	0.009	>10	93	0.012	0.13
33	0.002	0.06	94	0.14	1.30
34	0.016	0.042	95	0.058	0.303
35	0.016	0.224	96	0.004	2.82
36	0.077	0.3	97	0.005	0.006
37	0.017	0.475	98	0.01	0.04
38	0.056	0.54	99	0.004	0.022
39	0.001	2.05	100	0.001	0.03
40	0.026	0.181	101	0.011	0.235
41	0.003	0.466	102	0.039	1.69
42	0.003	0.311	103	0.035	0.356
43	0.003	0.213	104	0.018	0.041
44	0.04	0.315	105	0.004	0.029
45	0.245	0.045	106	0.024	0.555
46	0.005	0.324	107	0.009	0.136
47	0.012	0.036	108	0.026	0.242
48	0.015	0.105	109	0.006	0.071
49	0.02	0.032	110	0.006	0.117
50	0.022	1.08	111	0.007	0.018
51	0.058	0.05	112	0.011	0.183
52	0.005	0.499	113	0.044	0.161
53	0.085	0.185	114	0.03	0.004
54	0.029	0.248	115	0.003	0.008
55	0.076	0.012	116	0.014	0.347
56	0.415	0.131	117	0.018	0.2
57	0.024	0.607	118	0.022	0.61
58	0.009	0.367	119	0.003	0.021
59	0.028	0.162	120	0.01	0.352
60	0.083	0.028	121	0.039	1.94
61	0.128	0.18	122	0.018	0.016
62	0.035	0.132	123	0.078	0.798
63	0.016	0.639	124	0.006	0.114
64	0.01	0.055			

[1142] 生物试验实施例B:人PBMCIL-2试验

[1143] 将从健康供体得到PBMC(冷冻)在含有10% FBS的RPMI-1640培养基中解冻并在37℃孵育4小时。在96孔板中,向每个试验孔中加入160uL的~200,000个PBMC细胞。将10微升化合物溶液(10μM至0.6nM,4倍稀释的8个点)加入每个孔的细胞中并在37℃下孵育60分钟。然后将30uL抗-CD₃/CD28抗体(Catalog#10991,干细胞)加入细胞中并在37℃下孵育过夜。孵育后,将16uL上清液转移到新的用于细胞因子分析的384孔白色试验板。按照制造商手册的说明,使用人IL-2试剂盒(Catalog#62HIL02PEG,Cisbio)对IL-2水平进行量化。

[1144] 50%活性时的活化率 (EC_{50}) 的计算式为:

[1145] $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{Log}EC_{50} - X) * \text{HillSlope}))}$

[1146] X是化合物的对数浓度,Y是IL-2浓度,随X的增加而增加。

[1147] 表3.代表性化合物的PBMC IL-2 EC_{50} 值。

[1148]

化合物#	PBMC IL-2 试验 EC_{50} (uM)	化合物#	PBMC IL-2 试验 EC_{50} (uM)
5	0.728	240	0.109
6	1.8	241	1.1
7	0.372	243	0.212
17	0.401	244	0.011
19	0.918	245	0.314
34	0.044	246	0.023
67	0.04	250	0.016
135	0.069	251	0.05
137	0.096	252	0.106
139	0.869	257	0.119
140	0.259	258	1.1
143	0.178	259	1.88
144	0.061	260	0.089
147	0.096	261	0.415
148	0.582	262	0.618
149	0.162	265	0.152
151	0.082	266	0.111
153	0.085	268	0.89
154	0.734	270	0.616
156	0.083	271	0.057
158	0.579	272	0.325
159	0.041	275	0.023
160	0.075	281	0.049
161	0.053	283	0.036
162	0.786	289	0.007
163	0.34	291	0.011
164	0.233	295	0.01
165	0.375	296	0.068
168	0.032	297	0.012
170	0.186	303	0.105
171	1.25	304	0.024
174	0.025	306	0.03
178	0.299	308	0.018

[1149]	179	0.058	311	0.001
	182	1.88	312	0.049
	183	0.156	314	0.022
	185	7.23	315	0.063
	186	0.023	316	0.742
	187	0.322	317	0.105
	188	0.577	318	0.349
	189	0.276	319	0.285
	192	3.05	320	0.056
	193	1.31	321	0.54
	194	0.079	322	0.025
	195	2.2	323	0.474
	196	0.846	324	0.049
	197	0.078	325	0.561
	199	1.58	326	0.062
	200	0.042	327	0.103
	201	0.52	328	0.302
	204	0.107	329	0.054
	207	0.284	330	0.115
	209	1.38	331	0.016
	210	1.72	332	0.064
	211	0.175	334	0.031
	212	0.039	336	0.163
	220	3.84	337	0.016
	221	0.624	338	0.153
	222	0.154	339	0.013
	223	0.047	341	0.013
	228	0.227	342	0.28
	232	0.019	343	0.018
	233	0.361	344	0.053
	235	0.662	345	0.010
	236	0.583	346	0.138
	237	1.33	347	0.013
	238	0.078		
	239	3.42		

[1150] 生物试验实施例C: Jurkat IL-2试验

[1151] 在添加10% FBS的RPMI-1640培养基中培养Jurkat细胞(ATCC)。在96孔板中,向每个试验孔中加入130uL ~ 250,000个细胞。将10μL化合物溶液(5uM至2.3nM,3倍稀释的8个点)加入到每个孔的细胞中并在37℃孵育60分钟,然后加入10uL抗-CD₃/CD28抗体(Catalog#10991,Stemcell)并在37℃下孵育过夜。孵育后,将16uL上清液转移到新的用于细胞因子分析的384孔白色试验板。按照制造商手册的说明,使用人IL-2试剂盒(Catalog#

62HIL02PEG,Cisbio)对IL-2进行量化。

[1152] 50%活性时的活化率(EC_{50})的计算式为:

[1153] $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogEC}_{50} - X) * \text{HillSlope}))}$

[1154] X是化合物的对数浓度,Y是IL-2浓度,随着X的增加而增加。

[1155] 表4.代表性化合物的Jurkat IL-2 EC_{50} 值。

[1156]

化合物 #	Jurkat IL-2 试验 EC_{50} (uM)	化合物 #	Jurkat IL-2 试验 EC_{50} (uM)
34	0.067	251	0.051
45	0.858	252	0.122
50	0.435	257	0.132
67	0.049	258	0.758
135	0.07	259	0.624
137	0.248	260	0.069
139	0.251	261	0.554
140	0.598	262	0.478
143	0.483	263	0.582
144	0.076	265	0.165
147	0.055	266	0.163
148	0.209	270	0.506
149	0.076	271	0.079
151	0.032	272	0.256
153	0.043	275	0.051
154	0.526	281	0.118
156	0.124	283	0.04
158	0.277	289	0.016
159	0.012	291	0.01
160	0.021	295	0.008
161	0.026	296	0.091
162	0.1	297	0.034
168	0.042	303	0.153
170	0.246	304	0.034
174	0.013	306	0.036
179	0.029	308	0.009
183	0.077	311	0.054
186	0.013	312	0.218
193	1.62	314	0.077
194	0.104	315	0.090
195	1.11	316	0.707
196	1.28	317	0.021
197	0.039	318	0.359

[1157]

199	0.873	319	0.519
200	0.086	320	0.042
201	0.822	321	0.223
204	0.202	322	0.012
207	0.150	323	0.364
209	1.01	324	0.095
210	0.565	325	0.688
211	0.485	326	0.087
212	0.011	327	0.064
221	0.503	328	0.339
222	0.144	329	0.097
223	0.07	330	0.267
228	0.087	331	0.014
232	0.047	332	0.130
233	0.287	334	0.026
235	0.538	336	0.131
236	0.098	337	0.012
238	0.189	338	0.086
239	0.687	339	0.007
240	0.242	341	0.006
241	0.588	342	0.125
243	0.473	343	0.045
244	0.063	344	0.096
245	0.189	345	0.018
246	0.03	346	0.091
250	0.032	347	0.009

[1158] 生物试验实施例D:人微粒体清除率试验

[1159] 本研究旨在使用微粒体清除试验评估化合物在人体肝脏微粒体中的代谢稳定性。

[1160] 将含有100mM磷酸钾,pH7.4,0.5mg/mL肝微粒体,2mM NADPH和1 μ M化合物的混合物加入到96孔板中。然后将板在37°C不同时间点(0、5、15、30、45分钟)下孵育,并用含有内标物的乙腈溶液停止反应。然后通过LC/MS/MS分析样品,以确定在每个时间点剩余多少化合物。根据数据计算消除率常数和半衰期,体外固有清除率(C_{Int})如下测定:

[1161] 消除率常数(k)=-斜率;半衰期(t_{1/2})=0.693/k。

[1162] 体外固有清除率C_{Int}根据t_{1/2}计算如下:CL'_{int}=(0.693/t_{1/2})×(1/(微粒体蛋白浓度(0.5mg/mL)))×生理缩放因子。

[1163] 表5.代表性化合物的体外固有清除率值。

[1164]

化合物 #	C _{Int} (mL/min/kg)	T _{1/2} (min)	化合物 #	C _{Int} (mL/min/kg)	T _{1/2} (min)
28	7.7	225	223	18.3	95

[1165]	31	5.1	342	246	1.1	1544
	36	2.7	654	250	12.3	142
	67	7.5	233	251	8.6	203
	86	3.2	539	322	12.4	141
	151	4.1	428	332	6.9	254

[1166] 生物试验实施例E:小鼠全血IFN- γ 试验

[1167] 收集来自雄性C57BL/6小鼠(6-8周龄,北京维通利华实验动物技术有限公司)的全血,以每孔200 μ L分装到96板中的每个孔中。在5% CO₂的加湿培养箱中在37°C下用化合物处理血液一小时。然后用终浓度为0.6 μ g/mL的抗鼠CD3和抗鼠CD28抗体(BioLegend Cat# 100340, #102116)在37°C、5% CO₂加湿培养箱中刺激血液20小时。血液离心后,按照制造商手册的说明,使用ELISA试剂盒(Excellbio Cat#EM002-96, #EM007-96)测定上清液中的IFN- γ 。

[1168] 表6.代表性化合物的IFN- γ EC₅₀值。

[1169]	化合物 #	小鼠全血 IFN- γ EC ₅₀ (μ M)	化合物 #	小鼠全血 IFN- γ EC ₅₀ (μ M)
	34	0.335	246	0.265
	67	0.102	250	0.144
	197	0.312	322	0.281
	223	0.679	334	0.241

[1170] 生物试验实施例F:在同源小鼠肿瘤模型中的体内疗效研究

[1171] 小鼠结肠腺癌细胞MC-38来自American Type Culture Collection(ATCC),在5% CO₂的加湿培养箱中37°C下含10%胎牛血清(FBS)的RPMI 1640培养基中培养。雌性C57BL/6小鼠(20 $\pm$ 2g,6-8周大)购自SPF生物技术有限公司(中国,北京)。从烧瓶中收集MC-38细胞,悬浮于PBS中。将0.1mL不含FBS的培养基中1 $\times$ 10⁶个细胞的悬浮液皮下注射到动物腋窝。当肿瘤达到100-150mm³时,将小鼠随机分为不同的组别并开始治疗。小鼠每天口服一次(P0, QD)化合物67(0.6mg/kg)或载体对照。用PBS稀释抗PD-1抗体(BioXcell, Cat#BE0273),剂量为2mg/kg,通过腹腔注射给药,每周两次。每周记录两次小鼠的肿瘤体积和体重。

[1172] 实验前5-7天所有动物饲养在保持23 $\pm$ 3°C,65%-75%湿度的房间内,光暗周期控制为12小时。笼中提供水和用于小鼠的商业实验室成套食品。

[1173] 通过使用以下公式测量两个垂直直径来计算肿瘤体积:(L $\times$ W²)/2,其中L和W分别表示肿瘤直径的长度和宽度。肿瘤生长抑制率(TGI)根据以下公式计算:TGI(%)=(1-(TV治疗/Dn-TV治疗/D0)/(TV对照/Dn-TV对照/D0)) $\times$ 100%,其中Dn是最终肿瘤体积,D0是治疗前起始肿瘤体积。与抗-PD-1联合使用抑制肿瘤的活性明显优于单一药物(化合物67或抗-PD-1)(见图1)。

[1174] 生物试验实施例G:在同源小鼠肿瘤模型中的体内疗效研究

[1175] 在含有10%FBS的RPMI1640培养基中培养小鼠结直肠腺癌细胞CT26(购自ATCC)。对于肿瘤植入,给6-8周龄BALB/c雌性小鼠(北京维通利华实验动物技术有限公司)右侧腹部皮下注射0.1mL的CT26细胞(1 $\times$ 10⁷个细胞/mL)悬浮液。一旦肿瘤生长至体积为50-100mm³,小鼠随机分为不同组并开始治疗。小鼠每天口服一次(P0, QD)DGK抑制剂(3mg/kg)

或载体对照。用PBS稀释抗PD-1抗体 (BioXcell, Cat#BE0273)、抗CTLA4抗体 (BioXcell, Cat#BE0164), 分别以10mg/kg或5mg/kg的剂量给药。抗体通过腹腔注射给药, 每周两次。每周记录两次小鼠的肿瘤体积和体重。

[1176] 实验前5-7天所有动物饲养在保持 $23 \pm 3^{\circ}\text{C}$, 65%-75%湿度的房间内, 光暗周期控制为12小时。笼中提供水和用于小鼠的商业实验室成套食品。

[1177] 包括化合物250在内的示例性化合物已在该模型中进行了测试, 结果发现它们能抑制肿瘤生长。

[1178] 简要说明和摘要部分可以列出一个或多个但不是所有本发明人所设想的本发明的示例性实施方案, 因此, 其不是要在以任何方式限制本发明和所附权利要求。

[1179] 上面已经借助功能构建模块描述了本发明, 这些功能构建模块说明了特定功能的实现及其关系。为了描述的方便, 这里已经任意定义了这些功能构建模块的边界。只要适当地执行指定的功能及其关系, 就可以定义其他边界。

[1180] 关于描述为一个属 (genus) 的本发明的各个方面, 所有个体种类都单独地被认为是本发明的独立方面。如果本发明的方面被描述为“包括”一个特征, 则实施方案也被预期是“由该特征组成”或“基本上由该特征组成”。

[1181] 具体实施方案的上述描述将非常充分地揭示本发明的一般性质, 使其他人可以通过应用本领域技术内的知识, 在无需过度实验并且不偏离本发明的一般概念的情况下, 容易地修改和/或适应各种应用, 例如具体实施方案。因此, 基于本文所呈现的教导和指导, 此类修改和适应旨在处于所公开实施方案的等同物的含义和范围内。应当理解, 本文中的措辞或术语是出于描述而非限制的目的, 使得本说明书的术语或措辞将由本领域技术人员根据教导和指导来解释。

[1182] 本发明的广度和范围不应受到任何上述示例性实施方案的限制。

[1183] 本文描述的所有各个方面、实施方案和选项可以以任何和所有变化形式组合。

[1184] 本说明书中提及的所有出版物、专利和专利申请均以引用方式并入本文, 其程度与每个单独的出版物、专利或专利申请被具体且单独地指示以引用方式并入的程度相同。如果本文件中术语的任何含义或定义与通过引用并入的文件中相同术语的任何含义或定义相冲突, 则应以本文件中赋予该术语的含义或定义为准。

MC38结肠癌同源模型

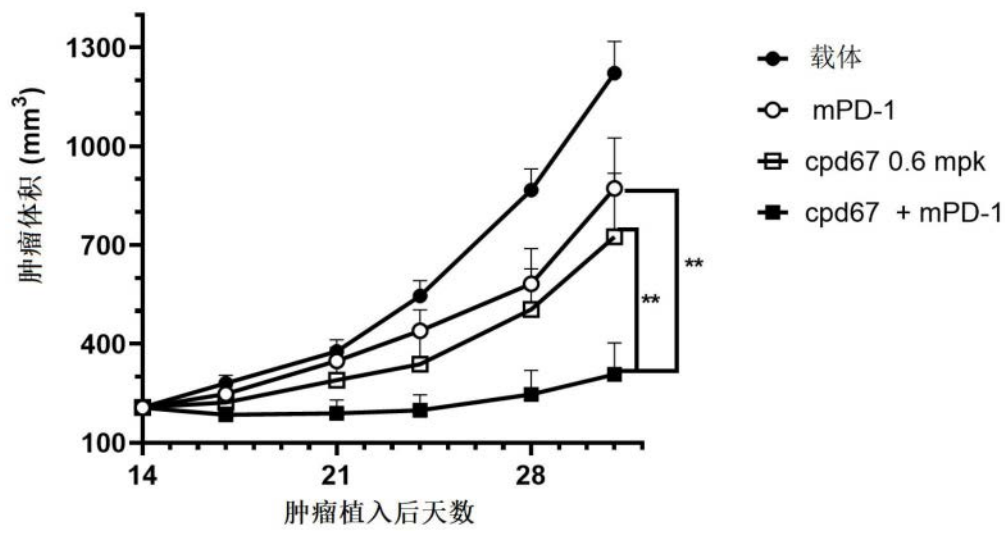


图1