



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113195502 A

(43) 申请公布日 2021.07.30

(21) 申请号 201980082149.X

J·M·C·福丁 G·J·M·梅西

(22) 申请日 2019.10.09

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(30) 优先权数据

代理人 黄登高 黄希贵

62/744060 2018.10.10 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(51) Int.Cl.

2021.06.10

C07D 498/14 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61P 31/16 (2006.01)

PCT/IB2019/058591 2019.10.09

A61K 31/5395 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/075080 EN 2020.04.16

(71) 申请人 詹森生物制药有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 R·T·亨德里克斯

A·D·斯托切瓦 J·F·邦凡蒂

P·J·M·B·拉布瓦松

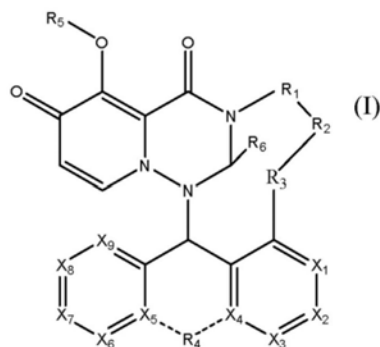
权利要求书3页 说明书350页

(54) 发明名称

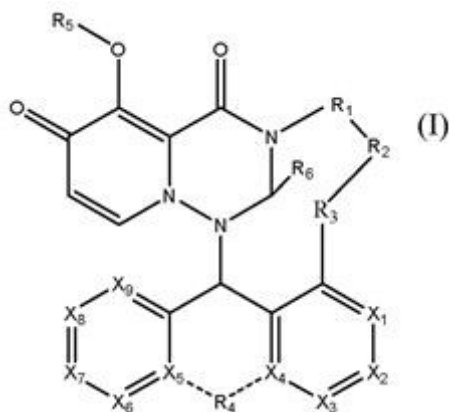
大环流感内切核酸酶抑制剂

(57) 摘要

本发明涉及式(I)的大环吡啶并三嗪衍生物及其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物,以及此类化合物作为药物的用途,特别是在预防和/或治疗由属于正粘病毒科的病毒引起的病毒感染中的用途。本发明还涉及所述化合物的药物组合物或组合制剂,并且涉及所述组合物或制剂用作药物,更优选地用于预防或治疗由属于正粘病毒科的病毒引起的病毒感染。



1. 一种具有式 (I) 的化合物



以及其所有可能的立体异构形式, 其中:

R_1 为 C、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 C_{3-6} 环烷基、氧杂环丁烷基、 C_{1-3} 烷基环丙基或

C_{1-3} 烷基环丁基, 这些基团任选地被一个或多个独立地选自卤素、氧代基、 CH_2 -甲氧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 环烷基和四氢呋喃的取代基取代;

R_2 为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- $\text{O}-$ 、 C_{1-6} 烷基-N-、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 烯基- $\text{O}-$ 或 C_{2-6} 烯基-N-, 这些基团任选地被一个或多个独立地选自卤素、氧代基或 C_{1-4} 烷基的取代基取代;

R_3 为 C 或 O, 所述 C 或 O 任选地被一个或多个独立地选自卤素、氧代基和甲基的取代基取代;

或者, R_2 和 R_3 一起形成 C_{2-8} 烯基, 所述烯基任选地被一个或多个独立地选自卤素、氧代基和甲基的取代基取代;

X_1 至 X_9 各自为 N 或 C, 并且其中 X_1 至 X_9 中的任一者为 C, 所述 C 任选地被一个或多个独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 CHF_2 、 CH_2F 、 CF_3 、 OCF_3 、 SCF_3 、 OCH_3 、 SCH_3 、 $\text{S}-(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 或卤素的取代基取代;

虚线各自为任选的键;

R_4 不存在或为 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{S}-(\text{O})_2-\text{CH}_2$ 或环丙基, 这些基团任选地被一个或多个独立地选自卤素、氧代基和甲基的取代基取代;

R_5 为 H、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Y}$ 、 $-(\text{CH}_2)-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{Y}$ 、 $-(\text{CH}_2)-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{Y}$ 、 $-(\text{CHCH}_3)-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{Y}$ 、 $-(\text{CHCH}_3)-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{O}-\text{Y}$ 、 $-(\text{CH}_2)-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{NH}-\text{Y}$ 、 $-(\text{CH}_2)-\text{O}-(\text{C}=\text{O})\text{C}(\text{R}_7)-\text{NH}-(\text{R}_8)$;

Y 为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、 C_{1-4} 烷基- $(\text{O}-\text{R}_7)$ 、 C_{1-4} 烷基-N- $(\text{R}_7)(\text{R}_8)$ 、 $\text{R}_7-\text{O}-\text{R}_8-\text{O}-\text{CH}_2$;

并且 R_7 和 R_8 独立地为氢或 C_{1-4} 烷基;

R_6 为 H、甲基或 $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$;

以及其药学上可接受的盐、多晶型物和溶剂化物。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中

R_1 为 C、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-3} 烷基环丙基或 C_{1-3} 烷基环丁基, 这些基团任选地被一个或多个独立地选自卤素、氧代基、 CH_2 -甲氧基、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-6} 环烷基的取代基取代;

R_2 为 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 烯基- $\text{O}-$ 或 C_{2-6} 烯基-N-, 这些基团任选地被一个或多个独立地选自卤素、氧代基或 C_{1-4} 烷基的取代基取代;

R_3 为 C 或 O, 所述 C 或 O 任选地被一个或多个独立地选自卤素、氧代基和甲基的取代基取

代;

或者, R_2 和 R_3 一起形成 C_{2-8} 烯基, 所述烯基任选地被一个或多个独立地选自卤素、氧代基和甲基的取代基取代;

X_1 至 X_9 各自为N或C, 并且其中 X_1 至 X_9 中的任一者为C, 所述C任选地被一个或多个独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 CHF_2 、 CH_2F 、 CF_3 、 OCF_3 、 SCF_3 、 OCH_3 、 SCH_3 、 $S-(O)_2-CH_3$ 或卤素的取代基取代;

虚线各自为任选的键;

R_4 不存在或为 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 或 $-S-CH_2-$, 这些基团任选地被一个或多个独立地选自卤素、氧代基和甲基的取代基取代;

R_5 为H、 $-C(=O)Y$ 、 $-(CH_2)-O-(C=O)-Y$ 、 $-(CH_2)-O-(C=O)-O-Y$ 、 $-(CHCH_3)-O-(C=O)-Y$ 、 $-(CHCH_3)-O-(C=O)-O-Y$ 、 $-(CH_2)-O-(C=O)-NH-Y$ 、 $-(CH_2)-O-(C=O)C(R_7)-NH-(R_8)$;

Y 为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、 C_{1-4} 烷基- $(O-R_7)$ 、 C_{1-4} 烷基-N- $(R_7)(R_8)$ 、 $R_7-O-R_8-O-CH_2$;

并且 R_7 和 R_8 独立地为氢或 C_{1-4} 烷基;

R_6 为H或甲基。

3. 根据权利要求1或2中任一项所述的化合物, 其中

R_1 为C、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-3} 烷基环丙基或 C_{1-3} 烷基环丁基, 这些基团任选地被一个或多个独立地选自卤素和 C_{1-4} 烷基的取代基取代;

R_2 为 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基, 这些基团任选地被一个或多个独立地选自卤素或 C_{1-4} 烷基的取代基取代;

R_3 为C或O, 所述C或O任选地被一个或多个独立地选自卤素和甲基的取代基取代;

或者, R_2 和 R_3 一起形成 C_{2-8} 烯基, 所述烯基任选地被一个或多个独立地选自卤素、氧代基和甲基的取代基取代;

X_1 至 X_9 各自为N或C, 并且其中 X_1 至 X_9 中的任一者为C, 所述C任选地被一个或多个独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 CHF_2 、 CH_2F 、 CF_3 、 OCF_3 、 SCF_3 、 OCH_3 、 SCH_3 、 $S-(O)_2-CH_3$ 或卤素的取代基取代;

虚线各自为任选的键;

R_4 不存在或为 $-S-CH_2-$, 所述 $-S-CH_2-$ 任选地被一个或多个独立地选自卤素和甲基的取代基取代;

R_5 为H; 并且

R_6 为H或甲基。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物, 其中

R_1 为C、 C_{3-6} 环烷基或 C_{1-3} 烷基环丙基, 这些基团任选地被一个或多个独立地选自卤素和 C_{1-4} 烷基的取代基取代;

R_2 为 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基, 这些基团任选地被一个或多个独立地选自卤素或 C_{1-4} 烷基的取代基取代;

R_3 为C或O, 所述C或O任选地被一个或多个独立地选自卤素和甲基的取代基取代;

X_1 至 X_9 各自为N或C, 并且其中 X_1 至 X_9 中的任一者为C, 所述C任选地被一个或多个独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 CHF_2 、 CH_2F 、 CF_3 、 OCF_3 、 SCF_3 、 OCH_3 、 SCH_3 、 $S-(O)_2-CH_3$ 或卤素的取代

基取代；

虚线各自为任选的键；

R_4 不存在或为 $-S-CH_2-$ ，所述 $-S-CH_2-$ 任选地被一个或多个独立地选自卤素和甲基的取代基取代；

R_5 为H；并且

R_6 为H或甲基。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的化合物，其中

R_1 为C、 C_{3-6} 环烷基或 C_{1-3} 烷基环丙基，这些基团任选地被一个或多个独立地选自卤素和 C_{1-4} 烷基的取代基取代；

R_2 为 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基，这些基团任选地被一个或多个独立地选自卤素或 C_{1-4} 烷基的取代基取代；

R_3 为C或O，所述C或O任选地被一个或多个独立地选自卤素和甲基的取代基取代；

X_1 至 X_9 各自为C，所述C任选地被一个或多个独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或卤素的取代基取代；

虚线各自为任选的键；

R_4 不存在或为 $-S-CH_2-$ ，所述 $-S-CH_2-$ 任选地被一个或多个独立地选自卤素和甲基的取代基取代；

R_5 为H；并且

R_6 为H。

6. 一种药物组合物，包含根据权利要求1至5中任一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物以及一种或多种药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体。

7. 根据权利要求1至5中任一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物或者根据权利要求3所述的药物组合物，其用作药物。

8. 根据权利要求1至5中任一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物或者根据权利要求4所述的药物组合物，其用于预防或治疗流感病毒感染。

9. 根据权利要求1至5中任一项所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物或者根据权利要求4所述的药物组合物，其用于预防或治疗A型流感病毒感染、B型流感病毒感染或它们的组合。

大环流感内切核酸酶抑制剂

技术领域

[0001] 本发明涉及大环化合物,特别是大环吡啶并三嗪衍生物及其前药,涉及通过使用所述化合物来预防或治疗流感病毒感染的方法,并且涉及所述化合物用作药物,更优选地用作治疗或预防流感病毒感染的药物。本发明还涉及所述化合物的药物组合物或组合制剂,涉及所述组合物或制剂用作药物,更优选地用于预防或治疗流感病毒感染。

背景技术

[0002] 流感是严重的公共健康问题,在人群中具有高发病率,导致定期发生大规模的发病和死亡。根据WHO的数据,每年因流行病造成的平均全球负担可为大约每年10亿病例、300-500万严重疾病病例和300,000-500,000死亡病例。在美国,每年流感大流行导致大约3000万人次的门诊就诊,造成每年的医疗费用达100亿美元。由于疾病和丧失生命导致的收入损失造成每年的成本超过150亿美元,并且美国每年因流感大流行造成的经济负担总额超过850亿美元。

[0003] 引起流感的病原体是负义单链RNA病毒,该病毒属于正粘病毒科(Orthomyxoviridae)。存在三种类型的流感病毒:A、B和C。A型流感病毒是最常见的形式,其可以在哺乳动物和鸟类中传播。A型流感的亚型通过表面蛋白血细胞凝集素(H)和神经氨酸苷酶(N)的类型来命名。存在18种不同的血细胞凝集素和11种已知的神经氨酸苷酶。目前存在于人类中的季节性流感病毒主要是H1N1和H3N2亚型。B型流感病毒通常仅存在于人类中。它们不分为亚型,但可以进一步分为不同的毒株。流行性流感病毒每年高度可变,并且A型和B型流感两者会在全世界引起季节性流行病。C型流感病毒产生的症状温和得多,不会引起流行病。

[0004] 所有三种类型的病毒都具有相似的基因组结构。该基因组包含8个片段,根据具体类型编码9-11种蛋白。A型流感编码11种蛋白,这些蛋白包括表面蛋白(血细胞凝集素(HA)和神经氨酸苷酶(NA))、聚合酶复合物、核蛋白(NP)、膜蛋白(M1和M2)和其他蛋白(NS1、NS2、NEP)。聚合酶复合物是由以下三个亚基构成的异三聚体:聚合酶酸(PA)、聚合酶碱1(PB1)和聚合酶碱2(PB2)。该聚合酶负责病毒RNA在被感染细胞的细胞核中的复制和转录。PA亚基含有内切核酸酶活性位点。PA的内切核酸酶活性裂解细胞mRNA,然后PB1亚基将该细胞mRNA用作病毒mRNA合成的引物。

[0005] 预防疾病和/或疾病产生的严重后果的最有效方式是接种疫苗。然而,接种疫苗具有若干局限性。首先,流感疫苗在预防老年人疾病方面可能不太有效,并且只能降低疾病的严重程度以及并发症和死亡的发生率。另外,当流行性病毒与疫苗病毒完全匹配时,接种流感疫苗最有效,并且接种疫苗的成功性很大程度上取决于对当季最流行的病毒类型进行良好预测。流感病毒毒株通过抗原漂移快速持续地进化,再加上疫苗诱导的对当前流感疫苗的免疫反应具有短暂性,意味着每年都需要接种季节性合适的毒株来进行预防。

[0006] 目前治疗流感使用直接抗病毒药物或减轻流感诱发的症状的药物。市面上有两类流感抗病毒药物:神经氨酸苷酶抑制剂和M2通道抑制剂。神经氨酸苷酶抑制剂奥司他韦或

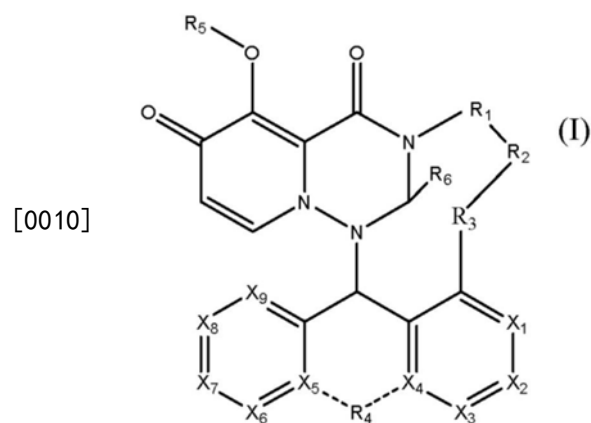
扎那米韦是建议用于预防和治疗流感的主要抗病毒剂。这些药剂对A型和B型流感病毒均有效。在治疗季节性流感的过程中以及在偶发性耐奥司他韦2009H1N1病毒中,已经确定了对这些抗病毒药物产生耐药性,但迄今为止其对公共健康的影响是有限的。M2通道抑制剂(诸如金刚胺和金刚乙胺(金刚烷))对A型流感毒株具有活性,但对B型流感毒株没有活性。从2003年到2004年,流行性A型流感病毒对金刚烷的耐药性在全球范围内迅速增加。因此,不建议将金刚胺和金刚乙胺用于抗病毒治疗或化学预防目前正在流行的A型流感病毒毒株。

[0007] 2009年,由于人类、猪和鸟类H1N1病毒基因的重配,新型猪H1N1毒株引起了意想不到的流感大流行。这种过去的大流行再加上高致病性禽类H5N1毒株的不断流行以及最近出现的H7N9病毒(一种在中国分离出的新型禽源重配株,与严重的呼吸系统疾病有关,死亡率为40%,可能潜在地适应人与人的传播)突显了世界人口对新型流感毒株的脆弱性。尽管接种疫苗仍然是控制流感感染的主要预防策略,但是为了过渡新疫苗问世之前的时期,并且为了治疗严重的流感病例,以及为了对抗病毒耐药性的问题,需要更广泛选择的抗流感药物。因此,新型流感抗病毒剂的开发再次成为高度优先且未满足的医学需要。

发明内容

[0008] 本发明提供了对流感病毒、特别是A型流感毒株和B型流感毒株具有活性的大环吡啶并三嗪衍生物及其前药、其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0009] 在一个方面,本发明提供了式(I)的化合物



[0011] 以及其所有可能的立体异构形式,其中:

[0012] R_1 为C、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 C_{3-6} 环烷基、氧杂环丁烷基、 C_{1-3} 烷基环丙基或 C_{1-3} 烷基环丁基,这些基团任选地被一个或多个独立地选自卤素、氧代基、 CH_2 -甲氧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 环烷基和四氢呋喃的取代基取代;

[0013] R_2 为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- $\text{O}-$ 、 C_{1-6} 烷基- $\text{N}-$ 、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 烯基- $\text{O}-$ 或 C_{2-6} 烯基- $\text{N}-$,这些基团任选地被一个或多个独立地选自卤素、氧代基或 C_{1-4} 烷基的取代基取代;

[0014] R_3 为C或O,所述C或O任选地被一个或多个独立地选自卤素、氧代基和甲基的取代基取代;

[0015] 或者, R_2 和 R_3 一起形成 C_{2-8} 烯基,所述烯基任选地被一个或多个独立地选自卤素、氧代基和甲基的取代基取代;

[0016] X_1 至 X_9 各自为N或C,并且其中 X_1 至 X_9 中的任一者为C,所述C任选地被一个或多个独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 CHF_2 、 CH_2F 、 CF_3 、 OCF_3 、 SCF_3 、 OCH_3 、 SCH_3 、 $\text{S}-$ 、 $(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 或卤素的取代基取代;

代基取代；

[0017] 虚线各自为任选的键；

[0018] R_4 不存在或为 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $\text{S}-(\text{O})_2-\text{CH}_2$ 或环丙基，这些基团任选地被一个或多个独立地选自卤素、氧代基和甲基的取代基取代；

[0019] R_5 为 H 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Y}$ 、 $-(\text{CH}_2)-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{Y}$ 、 $-(\text{CH}_2)-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{Y}$ 、 $-(\text{CHCH}_3)-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{Y}$ 、 $-(\text{CHCH}_3)-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{Y}$ 、 $-(\text{CH}_2)-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{Y}$ 、 $-(\text{CH}_2)-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{R}_7)-\text{NH}-\text{R}_8$ ；

[0020] Y 为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、 C_{1-4} 烷基- $(\text{O}-\text{R}_7)$ 、 C_{1-4} 烷基- $\text{N}-(\text{R}_7)(\text{R}_8)$ 、 $\text{R}_7-\text{O}-\text{R}_8-\text{O}-\text{CH}_2$ ；

[0021] 并且 R_7 和 R_8 独立地为氢或 C_{1-4} 烷基；

[0022] R_6 为 H 、甲基或 $\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ ；

[0023] 及其药学上可接受的盐、多晶型物和溶剂化物。

[0024] 本发明还涉及一种药物组合物，其包含治疗有效量、特别是抗病毒有效量的式(I)的化合物或其立体异构形式或其前药、其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物，以及一种或多种药学上可接受的赋形剂、稀释剂或载体。

[0025] 本发明进一步涉及式(I)的化合物或其立体异构形式或其前药或其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物，其用作药物，特别是用于治疗或预防流感病毒感染，特别是A型流感和/或B型流感病毒感染。

[0026] 另外，本发明涉及式(I)的化合物或其立体异构形式或其前药或其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物与另外的抗病毒剂组合用于治疗或预防流感病毒感染，特别是A型流感和/或B型流感病毒感染的用途。

[0027] 本发明还涉及一种包含式(I)的化合物或其立体异构形式或其前药或其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物以及另外的药剂、特别是另外的抗病毒剂的产品，其作为组合制剂用于同时、单独或依次用于治疗或预防流感病毒感染，即A型流感和/或B型流感病毒感染。

具体实施方式

[0028] 在本说明书和权利要求书中使用术语“包含”的情况下，不排除其他要素或步骤。当提及单数名词时使用不定冠词或定冠词，例如“一个”或“一种”、“该/所述”时，除非特别说明其他情况，否则包括该名词的复数形式。

[0029] 术语“约”具有本领域技术人员已知的含义。在某些实施方案中，术语“约”可被省去并且意指确切的量。在其他实施方案中，术语“约”意指术语“约”之后的数值在所述数值的 $\pm 15\%$ 或 $\pm 10\%$ 或 $\pm 5\%$ 或 $\pm 1\%$ 的范围内。

[0030] 如本文所用，术语“ C_{x-y} ”（其中 x 和 y 为整数）是指给定基团中的碳原子数。因此， C_{1-6} 烷基基团含有1至6个碳原子， C_{1-4} 烷基基团含有1至4个碳原子， C_{1-3} 烷基基团含有1至3个碳原子， C_{3-6} 环烷基基团含有3至6个碳原子，以此类推。

[0031] 术语“烷基”是指含有指定数量的碳原子的直链或支链饱和脂族烃。

[0032] 术语“环烷基”是指含有指定数量的碳原子的碳环，包括有机环、无机环和杂环。

[0033] 本文用作基团或基团的一部分的术语“ C_2-C_6 烯基”和“ C_2-C_8 烯基”旨在包含具有至少一个双键、优选一个双键并且分别具有2至6个和2至8个碳原子的直链或支链不饱和烃自

由基,诸如乙烯基、丙烯基、丁烯-1-基、丁烯-2-基、戊烯-1-基、戊烯-2-基、己烯-1-基、己烯-2-基、己烯-3-基、2-甲基丁烯-1-基、庚烯-1-基、庚烯-2-基、庚烯-3-基、庚烯-4-基、2-甲基己烯-1-基、辛烯-1-基、辛烯-2-基、辛烯-3-基、辛烯-4-基、2-甲基庚烯-1-基等。

[0034] 术语“卤素”或“卤素”一般是指氟、氯、溴和碘。

[0035] 术语“(=O)”或“氧代基”在附接到碳原子时形成羰基部分。应当注意,当原子的化合价允许时,该原子只能被氧代基基团取代。

[0036] 应当理解,在本文所公开的化合物具有未填充的化合价的情况下,则所述化合价要用氢或其同位素来填充。

[0037] 应当注意,在定义中使用的任何分子部分上的自由基位置可以是这种部分上的任何地方,只要其是化学稳定的。除非另外指明,否则在变量的定义中使用的自由基包括所有可能的异构体。

[0038] 当任何变量在任何成分中出现一次以上时,每个定义是独立的。

[0039] 本发明的化合物在本文中以它们的中性形式表示,应当清楚,存在于生物系统中并且技术人员已知的带电形式也包括在本发明的范围内。

[0040] 术语本发明的化合物的“前药”包括当施用于生物系统时由于生物转化或化学转化(例如,自发的化学反应、酶催化的化学反应和/或代谢化学反应)而产生具有所需药理作用(即抗病毒活性)的生物活性剂的任何化合物。理想情况下,前药是无药理活性的。关于前药的一般信息可见于例如Bundegaard, H. “Design of Prodrugs”第1-92页, Elsevier, New York-Oxford (1985)。

[0041] 几种前药形成策略在抗病毒剂领域是可用的,并且是技术人员已知的。此类前药策略已在例如以下文献中综述: Jones RJ and Bischofberger N, Antiviral Research 1995, 27, 1-17; Sofia, MJ, Antivir Chem Chemother 2011, 22, 23-49; Bobeck DR等人 Antiviral Therapy 2010, 15, 935-950; Sofia MJ, Adv Pharmacol 2013, 67, 39-73; Schultz C, Bioorg Med Chem 2003, 11, 885-898; Pertusati等人 Antivir Chem Chemother 2012, 22, 181-203; Sofia MJ等人 J Med Chem 2012, 55 (6), 2481-2531; Coats SJ等人 Antiviral Res 2014, 102, 119-147; Meier C and Balzarini J, Antiviral Res 2006, 71 (2-3), 282-292, 这些文献整体以引用方式并入本文。

[0042] 前药可通过修饰化合物上存在的官能团来制备,使得当将此类前药施用于受试者时,修饰的官能团在体内被裂解。这些修饰通常通过合成具有前药取代基的母体化合物来实现。一般来讲,前药包括其中羟基、氨基或磷酸根基团被修饰的本发明的化合物。

[0043] 术语“多晶型体”是指本发明的化合物能够以一种以上的形式或晶体结构存在。

[0044] 术语“任选地被取代的”意指在使用“任选地被取代的”的表达中所指示的原子或自由基可以是或可以不是取代的(这分别意指取代的或未取代的)。

[0045] 如本文所用的术语“受试者”是指温血动物,优选哺乳动物(例如,猫、狗、灵长类动物或人类),更优选是或曾经是治疗、观察或实验对象的人类。

[0046] 术语“药学上可接受的盐”是指对所施用的生物体不会引起显著刺激并且不会消除化合物的生物活性和性质的化合物的盐。在一些实施方案中,盐是化合物的酸加成盐。药物盐可以通过使化合物与无机酸(诸如氢卤酸(例如,盐酸或氢溴酸)、硫酸、硝酸和磷酸)反应而获得。药物盐也可以通过使化合物与有机酸(诸如脂族酸或芳族羧酸或磺酸,例如甲

酸、乙酸、琥珀酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、烟酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸或萘磺酸)反应而获得。药物盐也可以通过使化合物与碱反应形成盐(诸如铵盐、碱金属盐(诸如钠盐或钾盐)、碱土金属盐(诸如钙盐或镁盐)、有机碱的盐(诸如二环己胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、三(羟甲基)甲胺、C₁₋₇烷基胺、环己胺、三乙醇胺、乙二胺)以及具有氨基酸(诸如精氨酸和赖氨酸)的盐)而获得。

[0047] 术语“溶剂化物”涵盖式(I)的化合物以及其前药和盐能够形成的任何药学上可接受的溶剂化物。此类溶剂化物例如水合物、醇化物,例如乙醇化物、丙醇化物等。

[0048] 如本文所用的术语“治疗有效量”意指在组织系统、动物或人体中引起研究人员、兽医、医生或其他临床医师正在寻求的生物或药物反应(包括缓解或逆转所治疗的疾病或障碍的症状)的活性化合物或药剂的量。

[0049] 术语“组合物”旨在涵盖包含指定量的指定成分的产品,以及通过组合指定量的指定成分而直接或间接得到的任何产品。

[0050] 如本文所用的术语“治疗”旨在指其中可存在疾病进展的减慢、中断、阻止或停止的所有过程,但不一定是指所有症状的完全消除。

[0051] 术语“式(I)的化合物”或“本发明的化合物”或类似术语意在包括式(I)的化合物,包括可能的立体化学异构体形式,以及它们的药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0052] 如本文所用,具有仅显示为实线的键而不具有实心或散列楔形键或者以其他方式表示为在一个或多个原子周围具有特定构型(例如,R、S)的任何化学式设想了每种可能的立体异构体,或者两种或更多种立体异构体的混合物。

[0053] 除非另外指明,否则当用‘RS’表示立构中心时,这意味着在指定的中心获得外消旋混合物。当分离混合物时,一些化合物中心的立体化学构型可表示为“R”或“S”;对于一些化合物,当未确定绝对立体化学,但化合物本身已作为单一立体异构体分离并且是对映体/非对映体纯的时,指定中心处的立体化学构型已被指定为“R*”、“S*”、“*R”或“*S”。

[0054] “E*”、“Z*”、“*E”或“*E”在含有双键的化合物中示出时是指未确定构型但化合物本身已作为单一立体异构体分离的双键。

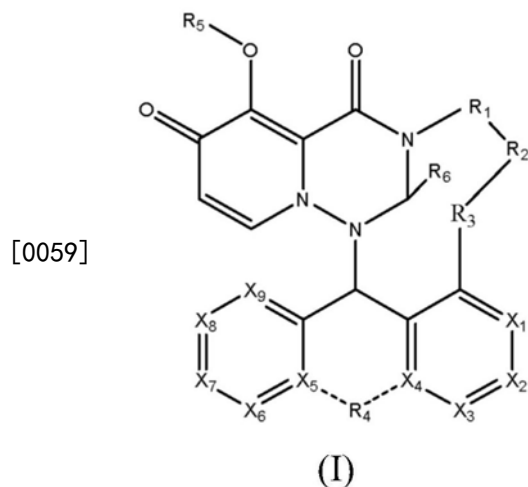
[0055] 如本文所提及的化合物和中间体的纯立体异构体形式被定义为基本上不含所述化合物或中间体的相同基本分子结构的其他对映体或非对映体形式的异构体。具体地讲,术语“立体异构纯的”涉及具有至少80%的立体异构过量(即,最少90%的一种异构体和最多10%的其他可能的异构体)直至100%的立体异构过量(即,100%的一种异构体和没有其他异构体)的化合物或中间体,更具体地具有90%直至100%的立体异构过量、甚至更具体地具有94%直至100%的立体异构过量并且最具体地具有97%直至100%或98%直至100%的立体异构过量的化合物或中间体。术语“对映体纯的”和“非对映体纯的”应当以类似的方式理解,但随后分别考虑所讨论的混合物的对映体过量和非对映体过量。

[0056] 本发明的化合物和中间体的纯立体异构形式可通过应用本领域已知的程序获得。例如,对映体可通过其非对映体盐与光学活性酸或碱的选择性结晶而彼此分离。其示例为酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、二甲苯酰基酒石酸和樟脑磺酸。另选地,对映体可使用手性固定层通过色谱技术分离。所述纯立体化学异构体形式还可衍生自适当起始物质的对应纯立体化学异构体形式,前提条件是反应立体特异性地发生。优选地,如果需要特定的立体异构体,则所述化合物通过立体特异性制备方法合成。这些方法将有利地采用光学纯的起始物

质。

[0057] 式(I)的化合物的非对映外消旋物可以通过常规方法单独获得。可有利地采用的适当的物理分离方法是例如选择性结晶和色谱法,例如柱色谱法。

[0058] 在一个实施方案中,提供了式(I)的化合物,其中:



[0060] 其中:

[0061] R_1 为C、 $-CH_2-CH_2-O-$ 、 C_{3-6} 环烷基、氧杂环丁烷基、 C_{1-3} 烷基环丙基或 C_{1-3} 烷基环丁基,这些基团任选地被一个或多个独立地选自卤素、氧代基、 CH_2 -甲氧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 环烷基和四氢呋喃的取代基取代;

[0062] R_2 为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基-O-、 C_{1-6} 烷基-N-、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 烯基-O-或 C_{2-6} 烯基-N-,这些基团任选地被一个或多个独立地选自卤素、氧代基或 C_{1-4} 烷基的取代基取代;

[0063] R_3 为C或O,所述C或O任选地被一个或多个独立地选自卤素、氧代基和甲基的取代基取代;

[0064] 或者, R_2 和 R_3 一起形成 C_{2-8} 烯基,所述烯基任选地被一个或多个独立地选自卤素、氧代基和甲基的取代基取代;

[0065] X_1 至 X_9 各自为N或C,并且其中 X_1 至 X_9 中的任一者为C,所述C任选地被一个或多个独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 CHF_2 、 CH_2F 、 CF_3 、 OCF_3 、 SCF_3 、 OCH_3 、 SCH_3 、S-(O) $_2$ -CH $_3$ 或卤素的取代基取代;

[0066] 虚线各自为任选的键;

[0067] R_4 不存在或为 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-S-CH_2-$ 、S-(O) $_2$ -CH $_2$ 或环丙基,这些基团任选地被一个或多个独立地选自卤素、氧代基和甲基的取代基取代;

[0068] R_5 可以为在体内能够提供式(I)的化合物的基团,其中 R_5 为H、 $-C(=O)Y$ 、 $-(CH_2)-O-(C=O)-Y$ 、 $-(CH_2)-O-(C=O)-O-Y$ 、 $-(CHCH_3)-O-(C=O)-Y$ 、 $-(CHCH_3)-O-(C=O)-O-Y$ 、 $-(CH_2)-O-(C=O)-NH-Y$ 、 $-(CH_2)-O-(C=O)C(R_7)-NH-(R_8)$;

[0069] Y为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、 C_{1-4} 烷基-(O- R_7)、 C_{1-4} 烷基-N-(R_7)(R_8)、 $R_7-O-R_8-O-CH_2$;

[0070] 并且 R_7 和 R_8 独立地为氢或 C_{1-4} 烷基;

[0071] R_6 为H、甲基或 CH_2-O-CH_3 ;

[0072] 及其药学上可接受的盐、多晶型物和溶剂化物。

[0073] 在一个实施方案中,提供了式(I)的化合物,其中

[0074] R_1 为C、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-3} 烷基环丙基或 C_{1-3} 烷基环丁基,这些基团任选地被一个或多个独立地选自卤素、氧代基、 CH_2 -甲氧基、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-6} 环烷基的取代基取代;

[0075] R_2 为 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 烯基- $\text{O}-$ 或 C_{2-6} 烯基- $\text{N}-$,这些基团任选地被一个或多个独立地选自卤素、氧代基或 C_{1-4} 烷基的取代基取代;

[0076] R_3 为C或O,所述C或O任选地被一个或多个独立地选自卤素、氧代基和甲基的取代基取代;

[0077] 或者, R_2 和 R_3 一起形成 C_{2-8} 烯基,所述烯基任选地被一个或多个独立地选自卤素、氧代基和甲基的取代基取代;

[0078] X_1 至 X_9 各自为N或C,并且其中 X_1 至 X_9 中的任一者为C,所述C任选地被一个或多个独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 CHF_2 、 CH_2F 、 CF_3 、 OCF_3 、 SCF_3 、 OCH_3 、 SCH_3 、 $\text{S}-(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 或卤素的取代基取代;

[0079] R_4 不存在或为 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{S}-\text{CH}_2-$,这些基团任选地被一个或多个独立地选自卤素、氧代基和甲基的取代基取代;

[0080] R_5 为H、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Y}$ 、 $-(\text{CH}_2)-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{Y}$ 、 $-(\text{CH}_2)-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{Y}$ 、 $-(\text{CHCH}_3)-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{Y}$ 、 $-(\text{CHCH}_3)-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{Y}$ 、 $-(\text{CH}_2)-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{Y}$ 、 $-(\text{CH}_2)-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{R}_7)-\text{NH}-(\text{R}_8)$;

[0081] Y为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、芳基、杂芳基、杂环基、 C_{1-4} 烷基- $(\text{O}-\text{R}_7)$ 、 C_{1-4} 烷基- $\text{N}-(\text{R}_7)(\text{R}_8)$ 、 $\text{R}_7-\text{O}-\text{R}_8-\text{O}-\text{CH}_2$;

[0082] 并且 R_7 和 R_8 独立地为氢或 C_{1-4} 烷基;

[0083] R_6 为H或甲基。

[0084] 在一个实施方案中,提供了式(I)的化合物,其中

[0085] R_1 为C、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-3} 烷基环丙基或 C_{1-3} 烷基环丁基,这些基团任选地被一个或多个独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-6} 环烷基的取代基取代;

[0086] R_2 为 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基,这些基团任选地被一个或多个独立地选自卤素或 C_{1-4} 烷基的取代基取代;

[0087] R_3 为C或O,所述C或O任选地被一个或多个独立地选自卤素和甲基的取代基取代;

[0088] 或者, R_2 和 R_3 一起形成 C_{2-8} 烯基,所述烯基任选地被一个或多个独立地选自卤素、氧代基和甲基的取代基取代;

[0089] X_1 至 X_9 各自为N或C,并且其中 X_1 至 X_9 中的任一者为C,所述C任选地被一个或多个独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 CHF_2 、 CH_2F 、 CF_3 、 OCF_3 、 SCF_3 、 OCH_3 、 SCH_3 、 $\text{S}-(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 或卤素的取代基取代;

[0090] R_4 不存在或为 $-\text{S}-\text{CH}_2-$,所述 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 任选地被一个或多个独立地选自卤素和甲基的取代基取代;

[0091] R_5 为H;并且

[0092] R_6 为H或甲基。

[0093] 在一个实施方案中,提供了式(I)的化合物,其中

[0094] R_1 为C、 C_{3-6} 环烷基或 C_{1-3} 烷基环丙基,这些基团任选地被一个或多个独立地选自卤素和 C_{1-4} 烷基的取代基取代;

[0095] R_2 为 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基,这些基团任选地被一个或多个独立地选自卤素或 C_{1-4} 烷基的取代基取代;

[0096] R_3 为C或O,所述C或O任选地被一个或多个独立地选自卤素和甲基的取代基取代;

[0097] X_1 至 X_9 各自为N或C,并且其中 X_1 至 X_9 中的任一者为C,所述C任选地被一个或多个独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 CHF_2 、 CH_2F 、 CF_3 、 OCF_3 、 SCF_3 、 OCH_3 、 SCH_3 、 $S-(O)_2-CH_3$ 或卤素的取代基取代;

[0098] R_4 不存在或为 $-S-CH_2-$,所述 $-S-CH_2-$ 任选地被一个或多个独立地选自卤素和甲基的取代基取代;

[0099] R_5 为H;并且

[0100] R_6 为H或甲基。

[0101] 在一个实施方案中,提供了式(I)的化合物,其中

[0102] R_1 为C、 C_{3-6} 环烷基或 C_{1-3} 烷基环丙基,这些基团任选地被一个或多个独立地选自卤素和 C_{1-4} 烷基的取代基取代;

[0103] R_2 为 C_{1-6} 烷基或 C_{2-6} 烯基,这些基团任选地被一个或多个独立地选自卤素或 C_{1-4} 烷基的取代基取代;

[0104] R_3 为C或O,所述C或O任选地被一个或多个独立地选自卤素和甲基的取代基取代;

[0105] X_1 至 X_9 各自为C,所述C任选地被一个或多个独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或卤素的取代基取代;

[0106] R_4 不存在或为 $-S-CH_2-$,所述 $-S-CH_2-$ 任选地被一个或多个独立地选自卤素和甲基的取代基取代;

[0107] R_5 为H;并且

[0108] R_6 为H或甲基。

[0109] 在一个实施方案中,本发明涉及如任何其他实施方案中所提及的式(I)的那些化合物或其任何子组,其中 R_1 为C、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-3} 烷基环丙基或 C_{1-3} 烷基环丁基,这些基团任选地被一个或多个独立地选自卤素和 C_{1-4} 烷基的取代基取代。

[0110] 在一个实施方案中,本发明涉及如任何其他实施方案中所提及的式(I)的那些化合物或其任何子组,其中 R_2 为 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 烯基-O-或 C_{2-6} 烯基-N-,这些基团任选地被一个或多个独立地选自卤素或 C_{1-4} 烷基的取代基取代。

[0111] 在一个实施方案中,本发明涉及如任何其他实施方案中所提及的式(I)的那些化合物或其任何子组,其中 R_3 为C,所述C任选地被一个或多个独立地选自卤素和甲基的取代基取代。

[0112] 在一个实施方案中,本发明涉及如任何其他实施方案中所提及的式(I)的那些化合物或其任何子组,其中 R_3 为O。

[0113] 在一个实施方案中,本发明涉及如任何其他实施方案中所提及的式(I)的那些化合物或其任何子组,其中 R_2 和 R_3 一起形成 C_{2-8} 烯基,所述烯基任选地被一个或多个独立地选自卤素和甲基的取代基取代。

[0114] 在一个实施方案中,本发明涉及如任何其他实施方案中所提及的式(I)的那些化合物或其任何子组,其中 X_1 至 X_9 各自为N。

[0115] 在一个实施方案中,本发明涉及如任何其他实施方案中所提及的式(I)的那些化

合物或其任何子组,其中 X_1 至 X_9 各自为C,所述C任选地被一个或多个独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或卤素的取代基取代。

[0116] 在一个实施方案中,本发明涉及如任何其他实施方案中所提及的式(I)的那些化合物或其任何子组,其中 R_4 不存在。

[0117] 在一个实施方案中,本发明涉及如任何其他实施方案中所提及的式(I)的那些化合物或其任何子组,其中 R_4 为 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,所述基团任选地被一个或多个独立地选自卤素和甲基的取代基取代。

[0118] 在一个实施方案中,本发明涉及如任何其他实施方案中所提及的式(I)的那些化合物或其任何子组,其中 R_4 为 $-\text{S}-\text{CH}_2-$,所述 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 任选地被一个或多个独立地选自卤素和甲基的取代基取代。

[0119] 在一个实施方案中,本发明涉及如任何其他实施方案中所提及的式(I)的那些化合物或其任何子组,其中 R_5 为H。

[0120] 在一个实施方案中,本发明涉及如任何其他实施方案中所提及的式(I)的那些化合物或其任何子组,其中 R_6 为H。

[0121] 在一个实施方案中,提供了式(I)的化合物,其中:

[0122] R_1 为C,所述C任选地被一个或多个独立地选自卤素和 C_{1-4} 烷基的取代基取代;

[0123] R_2 为 C_{2-6} 烯基;

[0124] R_3 为0;

[0125] X_1 至 X_9 各自为C,所述C任选地被一个或多个独立地选自 C_{1-4} 烷基或卤素的取代基取代;

[0126] R_4 不存在;

[0127] R_5 和 R_6 各自为H。

[0128] 在一个实施方案中,提供了式(I)的化合物,其中

[0129] R_1 为 C_{3-6} 环烷基;

[0130] R_2 为 C_{2-6} 烯基;

[0131] R_3 为0;

[0132] X_1 至 X_9 各自为C,所述C任选地被一个或多个独立地选自 C_{1-4} 烷基或卤素的取代基取代;

[0133] R_4 不存在;

[0134] R_5 和 R_6 各自为H。

[0135] 在一个实施方案中,提供了式(I)的化合物,其中

[0136] R_1 为C,所述C任选地被一个或多个独立地选自卤素和 C_{1-4} 烷基的取代基取代;

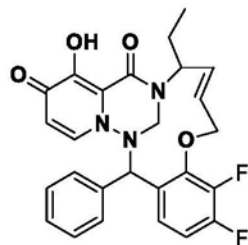
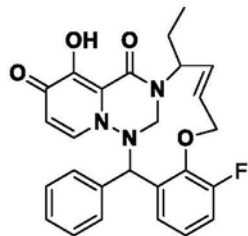
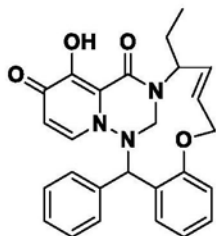
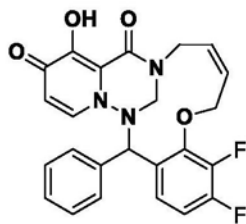
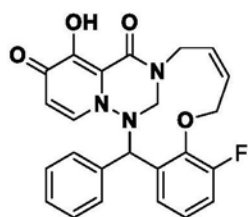
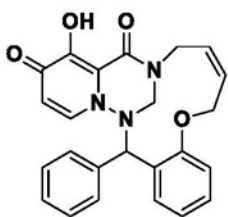
[0137] R_2 为 C_{2-6} 烯基,所述烯基任选地被一个或多个独立地选自卤素或 C_{1-4} 烷基的取代基取代;

[0138] R_3 为0;

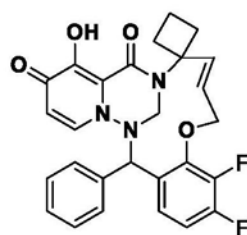
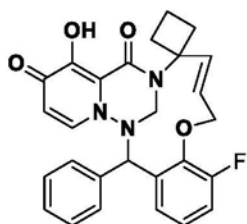
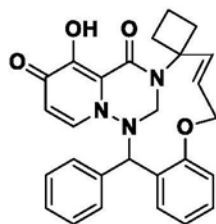
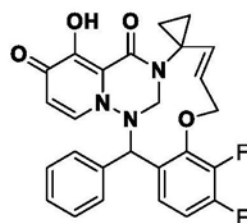
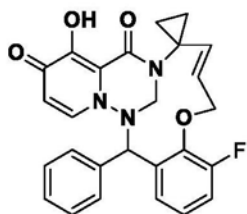
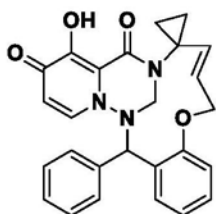
[0139] X_1 至 X_9 各自为C,所述C任选地被一个或多个独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或卤素的取代基取代;

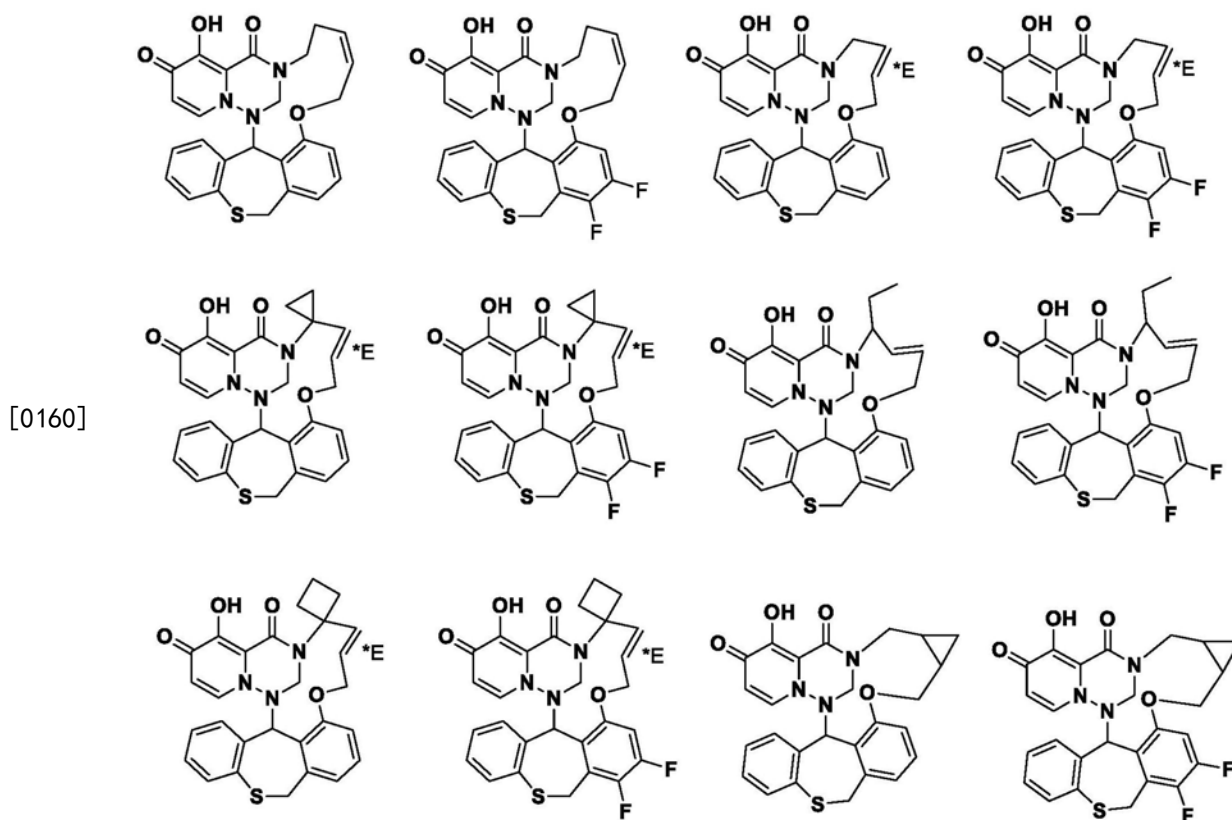
[0140] R_4 为 $-\text{S}-\text{CH}_2-$,所述 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 任选地被一个或多个独立地选自卤素和甲基的取代基取代;

- [0141] R_5 和 R_6 各自为H。
- [0142] 在一个实施方案中,提供了式(I)的化合物,其中
- [0143] R_1 为 C_{3-6} 环烷基;
- [0144] R_2 为 C_{1-6} 烷基,所述烷基任选地被一个或多个独立地选自卤素或 C_{1-4} 烷基的取代基取代;
- [0145] R_3 为0;
- [0146] X_1 至 X_9 各自为C,所述C任选地被一个或多个独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或卤素的取代基取代;
- [0147] R_4 为 $-S-CH_2-$,所述 $-S-CH_2-$ 任选地被一个或多个独立地选自卤素和甲基的取代基取代;
- [0148] R_5 和 R_6 各自为H。
- [0149] 在一个实施方案中,提供了式(I)的化合物,其中
- [0150] R_1 为 C_{1-3} 烷基环丙基,所述烷基环丙基任选地被一个或多个独立地选自卤素或 C_{1-4} 烷基的取代基取代;
- [0151] R_2 为 C_{2-6} 烯基,所述烯基任选地被一个或多个独立地选自卤素或 C_{1-4} 烷基的取代基取代;
- [0152] R_3 为0;
- [0153] X_1 至 X_9 各自为C,所述C任选地被一个或多个独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或卤素的取代基取代;
- [0154] R_4 为 $-S-CH_2-$,所述 $-S-CH_2-$ 任选地被一个或多个独立地选自卤素和甲基的取代基取代;
- [0155] R_5 和 R_6 各自为H。
- [0156] 在一个实施方案中,本发明涉及如任何其他实施方案中所提及的式(I)的那些化合物及其前药、其药学上可接受的盐和溶剂化物或其任何子组,其中 X_1 至 X_9 中的至少1、2、3、4或5为N。
- [0157] 上述实施方案的所有可能的组合被认为包含在本发明的范围内。
- [0158] 感兴趣的是下列化合物以及下列化合物的药学上可接受的酸加成盐:



[0159]





[0161] 合成方法

[0162] 式(I)的化合物可通过下文所述的方法使用有机化学领域中已知的合成方法或本领域技术人员熟悉的改良形式和衍生形式来制备。本文所用的起始物质可商购获得或可通过本领域已知的常规方法(诸如标准参考书中公开的那些方法)制备。优选的方法包括但不限于下文所述的那些方法。

[0163] 在以下合成顺序的任何顺序中,可能必需和/或期望保护任何有关分子中的敏感基团或反应基团。这可以借助于常规保护基团(诸如T.W.Greene and P.G.M.Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley&Sons, 1999中所述的那些,该文献据此以引用方式并入)来实现。

[0164] 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可以根据下文所讨论的反应方案制备。除非另外指明,否则方案中的取代基如上定义。产物的分离和纯化通过本领域普通技术人员已知的标准程序完成。

[0165] LC/MS方法

[0166] 高效液相色谱(HPLC)测量使用LC泵、二极管阵列(DAD)或UV检测器和如相应方法中所规定的柱来进行。如果需要,包括另外的检测器(参见下表方法)。

[0167] 将来自柱的流送入配置有大气压离子源的质谱仪(MS)。设置调整参数(例如,扫描范围、驻留时间……)以便获得允许识别化合物的标称单同位素分子量(MW)的离子在技术人员知识范围内。用适当的软件进行数据采集。

[0168] 通过实验保留时间(R_t)和离子来描述化合物。如果在数据表中没有不同地规定,则所报告的分子离子对应于 $[M+H]^+$ (质子化分子)和/或 $[M-H]^-$ (去质子化分子)。在化合物不可直接电离的情况下,指定加合物的类型(即: $[M+NH_4]^+$ 、 $[M+HCOO]^-$ 等)。对于具有多同位素

模式 (Br、Cl) 的分子, 所报告的值是针对最低同位素质量获得的值。所有结果都是在具有通常与所用方法相关的实验不确定性的情况下获得的。

[0169] 在下文中, “SQD” 意指单四极检测器, “MSD” 意指质量选择检测器, “RT” 意指室温, “BEH” 意指桥联乙基硅氧烷/二氧化硅杂化物, “DAD” 意指二极管阵列检测器, “HSS” 意指高强度二氧化硅。

[0170] LCMS方法代码 (流速以mL/分钟表示, 柱温 (T) 以℃表示; 运行时间以分钟表示)

[0171]

方法代码	器械	柱	流动相	梯度	流速 ----- 柱温	运行 时间 (分钟)
LC-A -	Waters: Acquity [®] UPLC [®] - DAD- Quattro Micro [™]	Waters: BEH C18 (1.7μm, 2.1×100mm)	A: 95% CH ₃ COON H ₄ 7mM/5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	84.2% A 0.49 分 钟, 2.18 分钟内 达到 10.5% A, 保持 1.94 分钟, 0.73 分钟内恢复 到 84.2% A, 保 持 0.73 分钟	0.343m L/分钟 ----- 40℃	6.2
LC-B -	Waters: Acquity [®] H- Class - DAD 和 SQD2TM	Waters BEH [®] C18 (1.7μm, 2. 1×100mm)	A: CH ₃ COON H ₄ 7mM 95%/CH ₃ C N 5%, B: CH ₃ CN	84.2% A/15.8% B, 2.18 分钟内 达到 10.5% A, 保持 1.96 分钟, 0.73 分钟内恢复 到 84.2%	0.343m L/分钟 ----- 40℃	6.1

[0172]

方法代码	器械	柱	流动相	梯度	流速 ----- 柱温	运行 时间 (分钟)
				A/15.8% B, 保持 0.49 分钟		
LC-C -	Waters: Acquity UPLC [®] - DAD and Quattro Micro [™]	YMC Triart C18 ExRS: (1.9 μ m, 2.1 $\times$ 100mm)	A: 95% CH ₃ COON H ₄ 7mM/5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	85% A 0.5 分 钟, 2.5 分钟内 达到 15% A, 保 持 1.6 分钟, 0.8 分钟内恢复到 85% A, 保持 0.8 分钟	0.343m L/分钟 ----- 40 $^{\circ}$ C	6.2
LC-D -	Shimadzu LCMS-2020	Shimadzu : CORTECS C18 (2.7 μ m, 2.1 $\times$ 50mm)	A: H ₂ O/0.05% TFA, B: CH ₃ CN/0.0 5% TFA	95% A 0.01 分 钟, 1.99 分钟内 达到 0% A, 保 持 0.8 分钟, 0.1 分钟内恢复到 95% A, 保持 0.1 或 0.25 分钟	1、1.2 或 1.5mL/ 分钟 ----- 40 $^{\circ}$ C	3 或 5.2
LC-E	Serie 1200 Agilent Technology	ZORBAX SB C18 1.8 μ M (50 $\times$ 2.1m m)	A: H ₂ O + 0.1% HCO ₂ H 甲醇+ 0.1% HCO ₂ H	0 分钟: 95/5 2.5 分钟: 0/100 5 分钟: 0/100	0.8mL/ 分钟 ----- 40 $^{\circ}$ C	5
LC-F	Serie 1200 Agilent Technology	ZORBAX SB C18 1.8 μ M (50 $\times$ 2.1m m)	A: H ₂ O + 0.1% HCO ₂ H 甲醇+ 0.1% HCO ₂ H	0 分钟: 60/40 10 分钟: 0/100 14 分钟: 0/100	0.8mL/ 分钟 ----- 40 $^{\circ}$ C	14
LC-G	Waters: Acquity UPLC [®] - DAD 和 Quattro Micro [™]	Peek-YMC Triart C18 ExRS: (1.9 μ m, 2.1 $\times$ 100mm)	A: 95% CH ₃ COON H ₄ 7mM/5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	85% A 0.5 分 钟, 2.5 分钟内 达到 15% A, 保 持 1.6 分钟, 0.8 分钟内恢复到 85% A, 保持 0.8 分钟	0.343m L/分钟 ----- 40 $^{\circ}$ C	6.2

[0173] HPLC方法

[0174] 一般程序

[0175] HPLC测量使用来自Waters的分析系统进行,该分析系统包括模块泵自动进样器alliance 2695和二极管阵列检测器996。用Waters-Micromass MassLynx数据系统进行数据采集和再处理。

方法代码	柱	流动相	梯度	流速	运行时间
				----- 柱温	----- BPR
[0176] 方法 HPLC-A	Chiralpak IG 250*4.6mm 5 μ m	EtOH + (0.1% TFA v/v)	100%	1mL/分钟 ----- 25℃	15 分钟
方法 HPLC-B	Chiralpak AZ-H 250*4.6mm 5 μ m	EtOH + (0.1% TFA v/v)	100%	1mL/分钟 ----- 25℃	15 分钟

[0177] SFCMS方法:

[0178] 一般程序

[0179] SFC测量使用分析超临界流体色谱 (SFC) 系统进行,该系统由用于递送二氧化碳 (CO₂) 和改性剂的二元泵、自动进样器、柱箱、配备有静置时高达400巴的高压流通池的二极管阵列检测器组成。如果配置有质谱仪 (MS), 则将来自柱的流送入MS。设置调整参数 (例如, 扫描范围、驻留时间……) 以便获得允许识别化合物的标称单同位素分子量 (MW) 的离子在技术人员知识范围内。用适当的软件进行数据采集。

[0180] 分析SFC-MS方法 (流速以mL/分钟表示;柱温 (T) 以℃表示;运行时间以分钟表示,背压 (BPR) 以巴表示)。

[0181]	方法代码	柱	流动相	梯度	流速 ----- 柱温	运行时间 ----- - BPR
	方法 SFC-A	Daicel Chiralcel® OJ- 3 柱 (3μm, 100×4.6mm)	A: CO ₂ B: MeOH	20% B 保持 3 分钟,	3.5 ----- 35	3 ----- 103

[0182]	方法 SFC-B	Daicel Chiralcel® OJ- 3 柱 (3μm, 100×4.6mm)	A: CO ₂ B: MeOH + 0.3% IprNH ₂	20% B 保持 3 分钟,	3.5 ----- 35	3 ----- 103
	方法 SFC-C	Daicel Chiralcel® OJ- 3 柱 (3μm, 100×4.6mm)	A: CO ₂ B: MeOH + 0.3% IprNH ₂	15% B 保持 3 分钟,	3.5 ----- 35	3 ----- 103

[0183] 熔点

[0184] 值是峰值或熔融范围,并且通过通常与该分析方法相关联的实验不确定性来获得。

[0185] DSC823e (表示为DSC)

[0186] 对于许多化合物,熔点通过DSC823e (Mettler-Toledo) 测定。熔点以10℃/分钟的温度梯度测量。最高温度为300℃。

[0187] 旋光度:

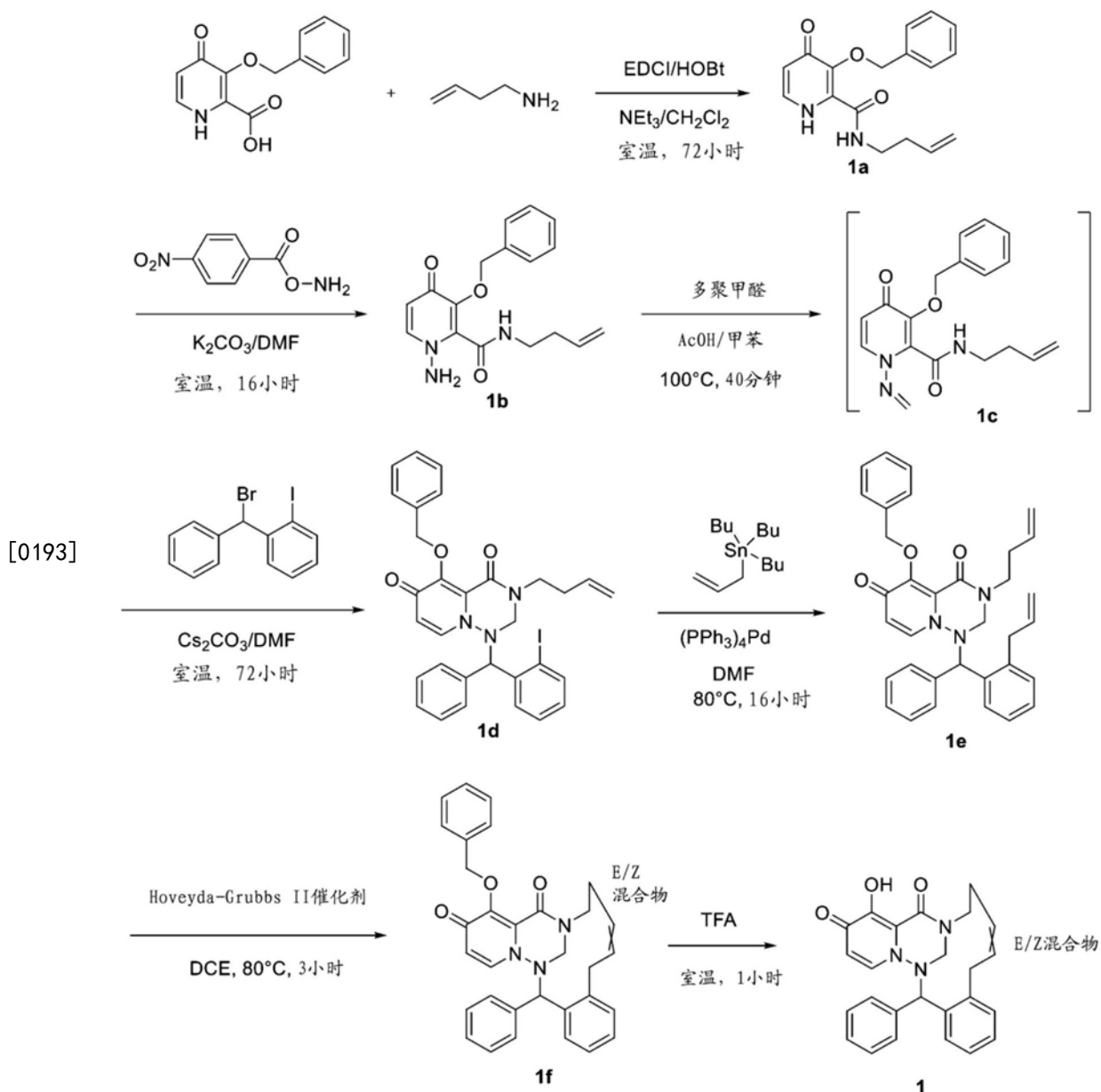
[0188] 旋光度在具有钠灯的Perkin-Elmer 341偏光计上测量并如下记录:[α] (λ 、c (g/100mL)、溶剂、T(℃))。

[0189] $[\alpha]_{\lambda}^T = (100\alpha) / (l \times c)$:其中l为路径长度(单位为dm),并且c为样品在温度T(℃)和波长 λ (单位为nm)下的浓度(单位为g/100ml)。如果所用的光的波长为589nm(钠D线),则可以使用符号D来代替。应当始终给出旋转的符号(+或-)。当使用该公式时,总是在旋转后的括号中提供浓度和溶剂。使用度数报告旋转,并且不给出浓度的单位(假定其为g/100ml)。

[0190] 实施例

[0191] 根据本发明的化合物的制备

[0192] 实施例1:4-羟基-16-苯基-7,8,11,16-四氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(化合物1)的合成



[0194] 中间体1a的合成:

[0195] 在10°C下,将NEt₃ (28mL, 0.20mol)添加到3-(苄氧基)-4-氧代基-1,4-二氢吡啶-2-羧酸[CAS 119736-17-3] (10g, 41mmol)、丁-3-烯-1-胺[CAS 2524-49-4] (4.8mL, 53mmol)、EDCI (12g, 61mmol)和HOBt (8.3g, 61mmol)在CH₂Cl₂ (250mL)中的溶液中。将混合物在室温下搅拌72小时。将混合物倾注到水和K₂CO₃ 10%的水溶液的混合物中,并用CH₂Cl₂萃取。将有机层经MgSO₄干燥,过滤,并蒸发溶剂。通过硅胶快速色谱法(30μm, 300g, 100/0至96/4的CH₂Cl₂/MeOH)进行纯化。收集纯级分并减压浓缩,得到3-(苄氧基)-N-(丁-3-烯-1-基)-4-氧代基-1,4-二氢吡啶-2-甲酰胺(中间体1a, 4.6g)。

[0196] 中间体1b的合成:

[0197] 向3-(苄氧基)-N-(丁-3-烯-1-基)-4-氧代基-1,4-二氢吡啶-2-甲酰胺(中间体1a, 4.6g, 15mmol)的DMF (240mL)溶液中悬浮K₂CO₃ (6.4g, 46mmol)。将悬浮液在室温下搅拌5分钟。添加O-(4-硝基苯甲酰基)羟胺[CAS 35657-36-4] (4.2g, 23mmol),并将混合物在室温下搅拌16小时。添加H₂O,并将混合物用CH₂Cl₂萃取五次。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过

滤,并将溶剂减压浓缩。通过硅胶快速色谱法(30 μ m,120g,100/0至95/5的CH₂Cl₂/MeOH)纯化残余物,得到1-氨基-3-(苄氧基)-N-(丁-3-烯-1-基)-4-氧代基-1,4-二氢吡啶-2-甲酰胺(中间体1b,3.2g)。

[0198] 中间体1c的合成:

[0199] 将1-氨基-3-(苄氧基)-N-(丁-3-烯-1-基)-4-氧代基-1,4-二氢吡啶-2-甲酰胺(中间体1b,620mg,2.0mmol)和多聚甲醛(59mg,2.0mmol)在无水甲苯(21mL)和AcOH(十滴)中的悬浮液在100℃下搅拌40分钟。将混合物冷却至室温,并减压浓缩,得到3-(苄氧基)-N-(丁-3-烯-1-基)-1-(亚甲基氨基)-4-氧代基-1,4-二氢吡啶-2-甲酰胺(中间体1c,643mg),其原样用于下一步骤中。

[0200] 中间体1d的合成:

[0201] 在N₂下,将3-(苄氧基)-N-(丁-3-烯-1-基)-1-(亚甲基氨基)-4-氧代基-1,4-二氢吡啶-2-甲酰胺(中间体1c,640mg,2.0mmol)溶于DMF(14mL)中,并在0℃下添加Cs₂CO₃(3.2g,9.8mmol)。将反应在0℃下搅拌1小时。然后添加1-(溴(苯基)甲基)-2-碘苯[CAS 1339630-17-9](1.1g,2.9mmol),并将反应混合物在室温下搅拌72小时。添加EtOAc,并将混合物用盐水洗涤5次。将有机层经MgSO₄干燥,过滤,并减压浓缩。通过硅胶快速色谱法(30 μ m,24g,100/0至98/2的CH₂Cl₂/MeOH)进行纯化。收集纯级分并蒸发至干,得到5-(苄氧基)-3-(丁-3-烯-1-基)-1-((2-碘苯基)(苯基)甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体1d,0.45g)。

[0202] 中间体1e的合成:

[0203] 在N₂下向5-(苄氧基)-3-(丁-3-烯-1-基)-1-((2-碘苯基)(苯基)甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体1d,0.45g,0.73mmol)和烯丙基三-N-丁基锡(0.27mL,0.88mmol)在脱气DMF(5.6mL)中的溶液中添加(PPh₃)₄Pd(42mg,0.036mmol)。将混合物在80℃下搅拌16小时。使混合物在EtOAc和盐水之间分配,分离有机层,用盐水洗涤五次,干燥并减压浓缩。通过硅胶快速色谱法(30 μ m,24g,100/0至97/3的CH₂Cl₂/MeOH)纯化残余物,得到1-((2-烯丙基苯基)(苯基)甲基)-5-(苄氧基)-3-(丁-3-烯-1-基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体1e,350mg)。

[0204] 中间体1f的合成:

[0205] 将1-((2-烯丙基苯基)(苯基)甲基)-5-(苄氧基)-3-(丁-3-烯-1-基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体1e,350mg,0.66mmol)和第2代Hoveyda-Grubbs催化剂[CAS 301224-40-8](83mg,0.13mmol)在干燥DCE(52mL)中的溶液在80℃下搅拌3小时。添加SiliaMetS[®]DMT(0.86g,0.53mmol),并将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物通过celite[®]过滤,并将滤液减压浓缩。通过硅胶快速色谱法(30 μ m,12g,100/0至97/3的CH₂Cl₂/CH₃OH)进行纯化,得到4-(苄氧基)-16-苯基-7,8,11,16-四氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(中间体1f,Z/E混合物,230mg),其原样用于下一步骤中。

[0206] 化合物1的合成:

[0207] 将TFA(0.76mL)添加到4-(苄氧基)-16-苯基-7,8,11,16-四氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(中间体1f,50mg,0.099mmol)中。将混合物在室温下搅拌1小时。将混合物减压浓缩。通过硅胶快速色谱法(30 μ m,4g,99/1至

95/5的CH₂Cl₂/MeOH) 纯化残余物,在CH₃CN/水中冷冻干燥后,得到4-羟基-16-苯基-7,8,11,16-四氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(化合物1,Z/E混合物,26mg)。

[0208] 化合物1:

[0209] 主要异构体(75%)

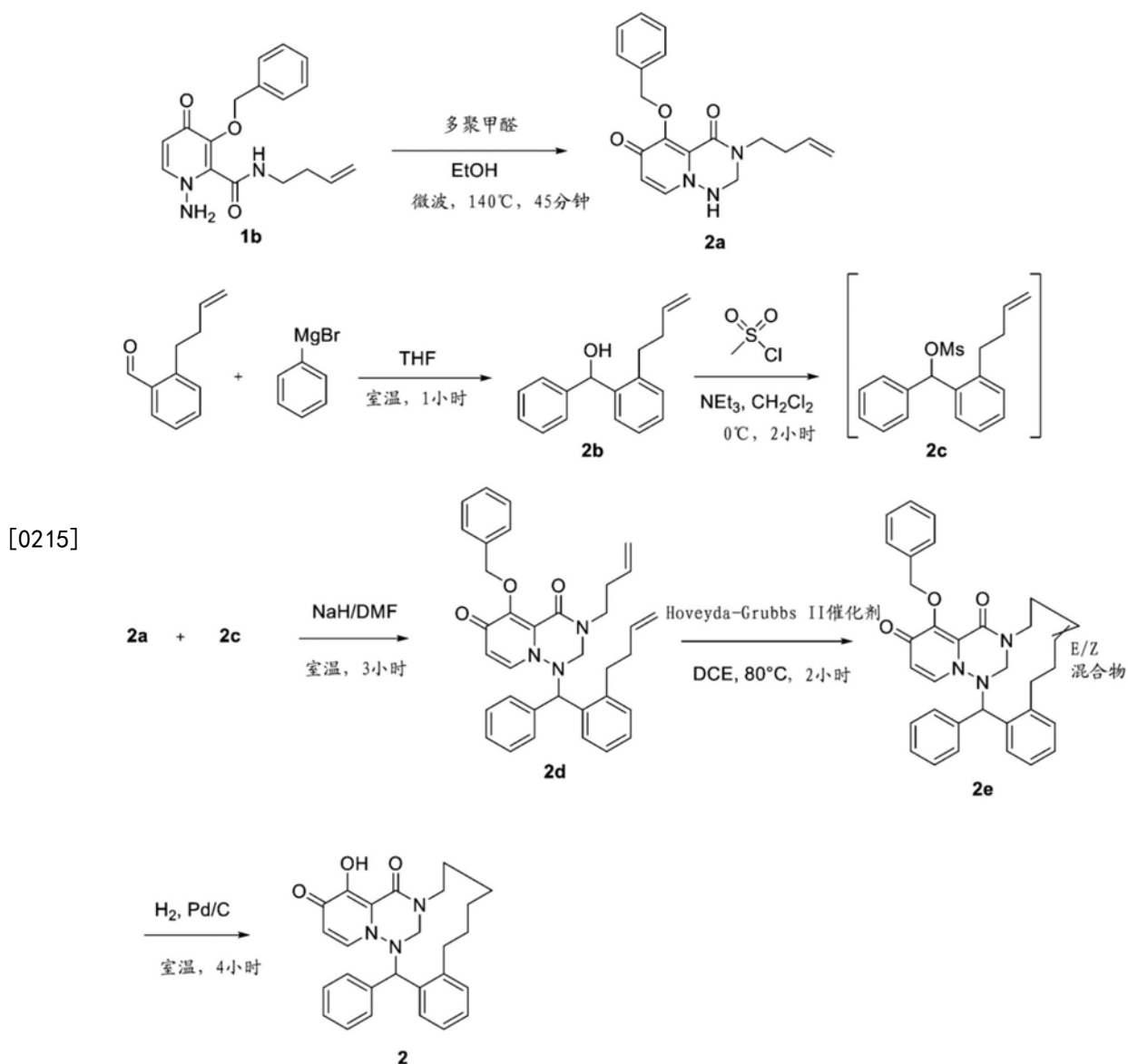
[0210] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 2.17 (br d, J=12.6Hz, 1H) 2.60-2.74 (m, 1H) 2.79 (td, J=13.0, 3.6Hz, 1H) 2.96-3.03 (m, 1H) 3.11 (br d, J=17.3Hz, 1H) 3.69 (br dd, J=13.6, 4.4Hz, 1H) 4.11 (d, J=13.2Hz, 1H) 4.89-5.06 (m, 2H) 5.33 (d, J=7.6Hz, 1H) 5.79 (s, 1H) 6.12-6.27 (m, 1H) 6.81-7.32 (m, 7H) 7.37-7.58 (m, 2H) 8.08 (d, J=7.6Hz, 1H) 9.59-12.93 (m, 1H)

[0211] 次要异构体(25%)

[0212] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 2.17 (br d, J=12.6Hz, 1H) 2.60-2.74 (m, 1H) 2.79 (td, J=13.0, 3.6Hz, 1H) 2.96-3.03 (m, 1H) 3.11 (br d, J=17.3Hz, 1H) 3.69 (br dd, J=13.6, 4.4Hz, 1H) 3.98-4.07 (m, 1H) 4.36 (br d, J=13.2Hz, 1H) 4.89-5.06 (m, 1H) 5.38-5.68 (m, 3H) 6.81-7.32 (m, 7H) 7.37-7.58 (m, 2H) 7.94 (br d, J=7.3Hz, 1H) 9.59-12.93 (m, 1H)

[0213] LC-MS (方法LC-A): R_t 2.68分钟, MH⁺414

[0214] 实施例2:15-羟基-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环九蕃-14,16-二酮(化合物2)的合成



[0216] 中间体2a的合成:

[0217] 将反应分成两等份。在温水浴 (50°C) 中将1-氨基-3-(苄氧基)-N-(丁-3-烯-1-基)-4-氧代基-1,4-二氢吡啶-2-甲酰胺 (中间体1b, 40.0g, 127.65mmol) 溶解在EtOH (612mL) 中。添加多聚甲醛 (4.22g, 140.42mmol), 并在Anton-Parr微波炉 (最大功率为1700W) 中将所得混合物在140°C下搅拌45分钟 (升温时间为3分钟, 搅拌速度为600rpm)。将混合物真空浓缩 (35°C水浴)。将残余物用最少量的CH₃CN吸收。滤出沉淀并真空干燥, 得到第一批5-(苄氧基)-3-(丁-3-烯-1-基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮 (中间体2a, 30.7g)。将滤液减压浓缩。通过硅胶快速色谱法 (15-40μm, 330g, 98/2至95/5的CH₂Cl₂/CH₃OH) 进行纯化。收集纯级分并蒸发至干, 得到第二批中间体2a (3.7g)。

[0218] 中间体2b的合成:

[0219] 在0°C下, 在N₂流下将苯基溴化镁 [CAS 100-58-3] (35mL, 34.89mmol) 滴加到2-(丁-3-烯-1-基) 苯甲醛 [CAS 70576-29-3] (4.3g, 26.84mmol) 的THF (30mL) 溶液中。在N₂下, 将混合物在室温下搅拌1小时。将反应在0°C下用NH₄Cl的饱和水溶液淬灭, 并将水相用EtOAc萃取。合并有机萃取物, 并经MgSO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到 (2-(丁-3-烯-1-基) 苯

基) (苯基) 甲醇 (中间体2b, 4.2g)。

[0220] 中间体2c的合成:

[0221] 在0℃下, 在N₂流下, 将甲磺酰氯 (974μL, 12.59mmol) 滴加到 (2- (丁-3-烯-1-基) 苯基) (苯基) 甲醇 (中间体2b, 1.5g, 6.29mmol) 和NEt₃ (2.62mL, 18.8mmol) 在CH₂Cl₂ (30mL) 中的溶液中。将混合物在0℃下搅拌2小时。添加水, 并将混合物用CH₂Cl₂萃取。将合并的有机层经MgSO₄干燥, 过滤并减压浓缩, 得到 (2- (丁-3-烯-1-基) 苯基) (苯基) 甲基甲磺酸酯 (中间体2c, 1.80g), 其原样用于下一步骤中。

[0222] 中间体2d的合成:

[0223] 在0℃下, 在N₂流下将NaH (油中60%的分散体, 145mg, 3.78mmol) 添加到5- (苄氧基) -3- (丁-3-烯-1-基) -2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮 (中间体2a, 820mg, 2.52mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液中。将混合物在0℃下搅拌30分钟 (混合物变成红色), 然后添加 (2- (丁-3-烯-1-基) 苯基) (苯基) 甲基甲磺酸酯 (中间体2c, 1.6g, 5.04mmol) 在DMF (6mL) 中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌3小时 (反应混合物变成黄色)。将混合物用冰淬灭, 并用EtOAc萃取。将有机层经MgSO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩。通过硅胶快速色谱法 (15-40μm, 80g, 100/0至97/3的CH₂Cl₂/CH₃OH) 进行纯化。收集纯级分并减压浓缩, 得到5- (苄氧基) -3- (丁-3-烯-1-基) -1- ((2- (丁-3-烯-1-基) 苯基) (苯基) 甲基) -2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮 (中间体2d, 460mg)。

[0224] 中间体2e的合成:

[0225] 使用针对中间体1f所述的程序合成, 得到15- (苄氧基) -2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-1 (1,3) -吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3 (1,2) -苯杂环九蕃-6-烯-14,16-二酮 (中间体2e, 未定义的E/Z混合物, 305mg)。

[0226] 化合物2的合成:

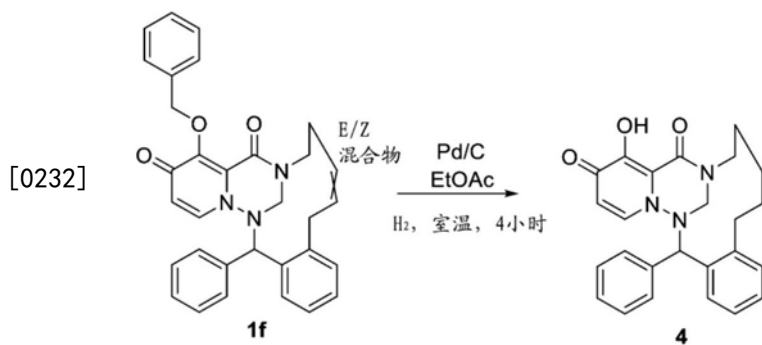
[0227] 在H₂的大气压下, 将15- (苄氧基) -2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-1 (1,3) -吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3 (1,2) -苯杂环九蕃-6-烯-14,16-二酮 (中间体2e, 60mg, 0.116mmol) 和Pd/C (10%) (61.7mg, 0.058mmol) 的EtOAc (4mL) 溶液在室温下搅拌4小时。通过过滤通过celite®垫移除催化剂。将celite®用EtOAc洗涤, 并将滤液减压浓缩 (45mg)。从CH₃OH/Et₂O中结晶化合物, 滤出沉淀物并干燥, 得到15-羟基-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-1 (1,3) -吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3 (1,2) -苯杂环九蕃-14,16-二酮 (化合物2, 32mg)。

[0228] 化合物2:

[0229] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 0.99-1.07 (m, 1H) 1.21 (br t, J=11.2Hz, 1H) 1.30-1.44 (m, 2H) 1.70-1.81 (m, 2H) 1.82-1.93 (m, 1H) 2.27-2.35 (m, 1H) 2.57-2.69 (m, 1H) 2.94 (br t, J=10.7Hz, 1H) 3.72 (br d, J=13.2Hz, 1H) 4.40 (d, J=12.9Hz, 1H) 5.14 (d, J=13.2Hz, 1H) 5.40 (d, J=7.6Hz, 1H) 5.93 (s, 1H) 7.21 (br dd, J=17.8, 9.9Hz, 7H) 7.30-7.36 (m, 1H) 7.38-7.46 (m, 1H) 8.16 (d, J=7.3Hz, 1H) 11.74 (br s, 1H) (DMSO峰下1个质子)

[0230] LC-MS (方法LC-A): R_t 2.93分钟, MH⁺430

[0231] 实施例4: 4-羟基-16-苯基-7,8,9,10,11,16-六氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮 (化合物4) 的合成



[0233] 化合物4的合成:

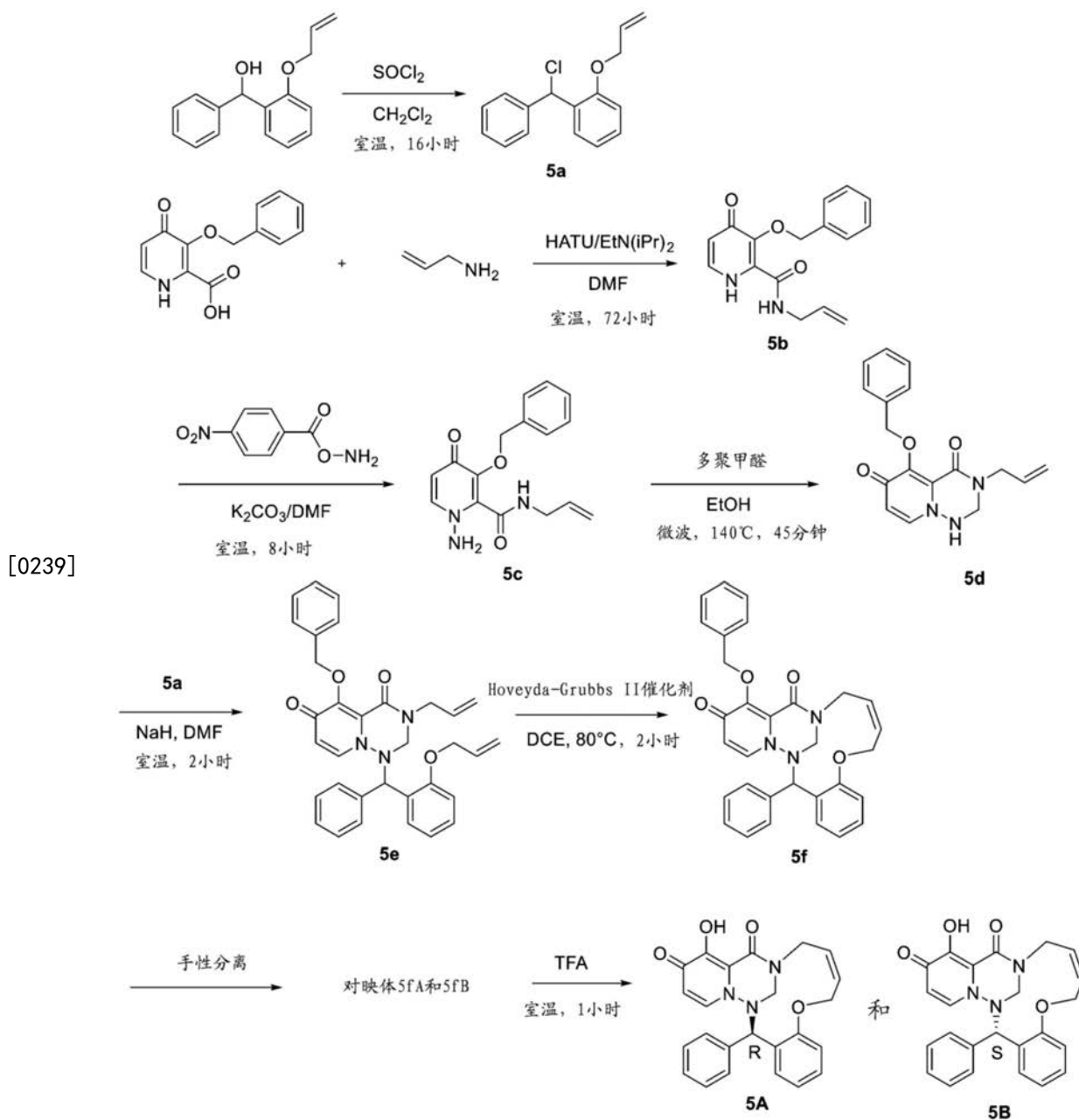
[0234] 在 H_2 的大气压下,将4-(苄氧基)-16-苯基-7,8,11,16-四氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(中间体1f,30mg,0.060mmol)和Pd/C(10%)(32mg,0.030mmol)的EtOAc(1.8mL)溶液在室温下搅拌4小时。通过过滤通过celite®垫移除催化剂。将celite®用EtOAc洗涤,并将滤液减压浓缩,在 CH_3CN //水中冷冻干燥后,得到4-羟基-16-苯基-7,8,9,10,11,16-六氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(化合物4,12mg)。

[0235] 化合物4:

[0236] ^1H NMR (500MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 0.70-0.84 (m, 1H) 1.28-1.40 (m, 1H) 1.40-1.62 (m, 2H) 1.65-1.84 (m, 1H) 1.96-2.13 (m, 1H) 2.54-2.58 (m, 1H) 2.59-2.72 (m, 2H) 3.90-4.12 (m, 1H) 4.27-4.49 (m, 1H) 5.08 (d, $J=13.9Hz$, 1H) 5.53 (d, $J=7.9Hz$, 1H) 5.61 (s, 1H) 7.03 (d, $J=7.6Hz$, 1H) 7.17-7.47 (m, 8H) 8.00 (d, $J=7.3Hz$, 1H)

[0237] LC-MS (方法LC-A): R_t 2.76分钟, MH^+ 416

[0238] 实施例5: (18R,Z)-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物5A)和(18S,Z)-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物5B)的合成



[0240] 中间体5a的合成:

[0241] 在5℃下将亚硫酰氯(2mL, 27.46mmol)滴加到(2-(烯丙氧基)苯基)(苯基)甲醇[CAS 1159707-76-2](5.5g, 27.89mmol)在CH₂Cl₂(56mL)中的溶液中。将混合物在5℃下搅拌1小时,并在室温下搅拌16小时。将混合物浓缩至干,并与甲苯共蒸发,得到1-(烯丙氧基)-2-(氯(苯基)甲基)苯(中间体5a, 5.9g),其原样用于下一步骤中。

[0242] 中间体5b的合成:

[0243] 在N₂下,将3-(苄氧基)-4-氧代基-1,4-二氢吡啶-2-羧酸[CAS 119736-17-3](20g, 73mmol, 90%纯度)、烯丙胺(6.6mL, 88mmol)、HATU(42g, 110mmol)和N,N-二异丙基乙胺(36mL, 220mmol)在DMF(284mL)中的混合物在室温下搅拌72小时。将混合物减压浓缩并用EtOAc稀释。将混合物用盐水洗涤5次。将有机层经MgSO₄干燥,过滤,并减压浓缩。通过硅胶快速色谱法(30μm, 300g, 干载, 100/0至97/3的CH₂Cl₂/MeOH)进行纯化。收集纯级分并蒸发至干,得到N-烯丙基-3-(苄氧基)-4-氧代基-1,4-二氢吡啶-2-甲酰胺(中间体5b, 16g)。

[0244] 中间体5c的合成:

[0245] 向N-烯丙基-3-(苄氧基)-4-氧代基-1,4-二氢吡啶-2-甲酰胺(中间体5b,13.1g,46.08mmol)在DMF(250mL)中的溶液中悬浮 K_2CO_3 (19.1g,138.22mmol)。将反应在室温下搅拌5分钟。添加0-(4-硝基苯甲酰基)羟胺[CAS 35657-36-4](12.6g,69.11mmol),并将混合物在室温下搅拌8小时。添加水,并将混合物用 CH_2Cl_2 萃取五次。将合并的有机层经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并减压浓缩。将残余物用 CH_2Cl_2 吸收,并滤出沉淀,得到N-烯丙基-1-氨基-3-(苄氧基)-4-氧代基-1,4-二氢吡啶-2-甲酰胺(中间体5c,11.5g)。

[0246] 中间体5d的合成:

[0247] 使用温水浴(50℃)将N-烯丙基-1-氨基-3-(苄氧基)-4-氧代基-1,4-二氢吡啶-2-甲酰胺(中间体5c,11.5g,38.42mmol)溶解在EtOH(185mL)中。添加多聚甲醛(1.27g,42.26mmol),并在Anton-Parr微波炉(最大功率为1700W)中将所得混合物在140℃下搅拌45分钟(升温时间为3分钟,搅拌速度为600rpm)。将混合物真空浓缩(水浴低于35℃)。将残余物用最少量的 CH_3CN 吸收。滤出沉淀并真空干燥,得到第一批3-烯丙基-5-(苄氧基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体5d,6.71g)。将滤液减压浓缩(5.3g),并与另一反应(3g)合并以进一步纯化。通过硅胶快速色谱法(30 μ m,80g,流动相为100/0至95/5的 CH_2Cl_2 /MeOH)进行纯化,得到另一批中间体5d(5g)。

[0248] 中间体5e的合成:

[0249] 在氮气下,将3-烯丙基-5-(苄氧基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体5d,5.0g,16.06mmol)溶解在DMF(80mL)中,并在0℃下添加NaH(960mg,24.09mmol)。将混合物在0℃下搅拌30分钟。然后添加1-(烯丙氧基)-2-(氯(苯基)甲基)苯(中间体5a,6.0g,23.19mmol)在DMF(20mL)中的溶液,并将混合物在室温下搅拌2小时。添加EtOAc,并将混合物用水洗涤。将有机层经 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并减压浓缩。通过硅胶快速色谱法(30 μ m,220g,100/0至97/3的 CH_2Cl_2 / CH_3OH)进行纯化。收集纯级分并蒸发至干,得到3-烯丙基-1-((2-(烯丙氧基)苯基)(苯基)甲基)-5-(苄氧基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体5e,7.72g)。

[0250] 中间体5f的合成:

[0251] 将3-烯丙基-1-((2-(烯丙氧基)苯基)(苯基)甲基)-5-(苄氧基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体5e,2.0g,3.65mmol)和第2代Hoveyda-Grubbs催化剂(470mg,0.75mmol)在干燥DCE(270mL)中的脱气溶液在80℃下搅拌2小时。添加SiliaMetS® DMT(9.83g,6.0mmol),并将混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物通过celite®垫过滤。将celite®用 CH_2Cl_2 洗涤,并将滤液减压浓缩。通过硅胶快速色谱法(20-45 μ m,80g,100/0至96/4的 CH_2Cl_2 / CH_3OH)进行纯化,得到(Z)-12-(苄氧基)-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(中间体5f,Z异构体,395mg)。将该批与另一批(409mg)合并,并经由手性SFC(固定相:Chiralcel® OD-H5 μ m 250×30mm,流动相:60% CO_2 ,40%EtOH)分离对映体,得到314mg第一洗脱对映体和378mg第二洗脱对映体。经由非手性SFC(固定相: NH_2 5 μ m 150×30mm,流动相:80% CO_2 ,20%EtOH)进一步纯化每种对映体,得到137mg对映体5fA和146mg对映体5fB。

[0252] 化合物5A的合成:

[0253] 将TFA (2.1mL) 添加到对映体5fA (137mg, 0.27mmol) 中。将混合物在室温下搅拌1小时, 然后减压浓缩。通过硅胶快速色谱法 (30 μ m, 4g, 99/1至95/5的CH₂Cl₂/MeOH) 纯化残余物, 在CH₃CN/水中冷冻干燥后, 得到 (18R, Z) -12-羟基-18-苯基-6, 9-二氢-18H-10, 17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1, 2-f][1]氧杂[5, 6, 9]三氮杂环十三炔-11, 13-二酮 (化合物5A, 87mg)。

[0254] 化合物5B的合成:

[0255] 将TFA (2.2mL) 添加到对映体5fB (146mg, 0.29mmol) 中。将混合物在室温下搅拌1小时, 然后减压浓缩。通过硅胶快速色谱法 (30 μ m, 4g, 99/1至95/5的CH₂Cl₂/MeOH) 纯化残余物, 在CH₃CN/水中冷冻干燥后, 得到 (18S, Z) -12-羟基-18-苯基-6, 9-二氢-18H-10, 17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1, 2-f][1]氧杂[5, 6, 9]三氮杂环十三炔-11, 13-二酮 (化合物5B, 90mg)。

[0256] 化合物5A:

[0257] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.19 (br dd, J=13.9, 8.3Hz, 1H) 4.08-4.47 (m, 2H) 4.65-4.90 (m, 2H) 5.11 (br d, J=13.6Hz, 1H) 5.31 (s, 1H) 5.49 (d, J=7.6Hz, 1H) 5.80-5.91 (m, 1H) 6.04-6.32 (m, 1H) 6.98-7.29 (m, 7H) 7.29-7.49 (m, 2H) 8.09 (br d, J=7.1Hz, 1H)

[0258] LC/MS (方法LC-B): R_t 2.26分钟, MH⁺416

[0259] $[\alpha]_D^{20}$: -708.58° (c 0.303, DMF)

[0260] 手性HPLC (方法HPLC-A): R_t 6.61分钟, 手性纯度100%。

[0261] 化合物5B:

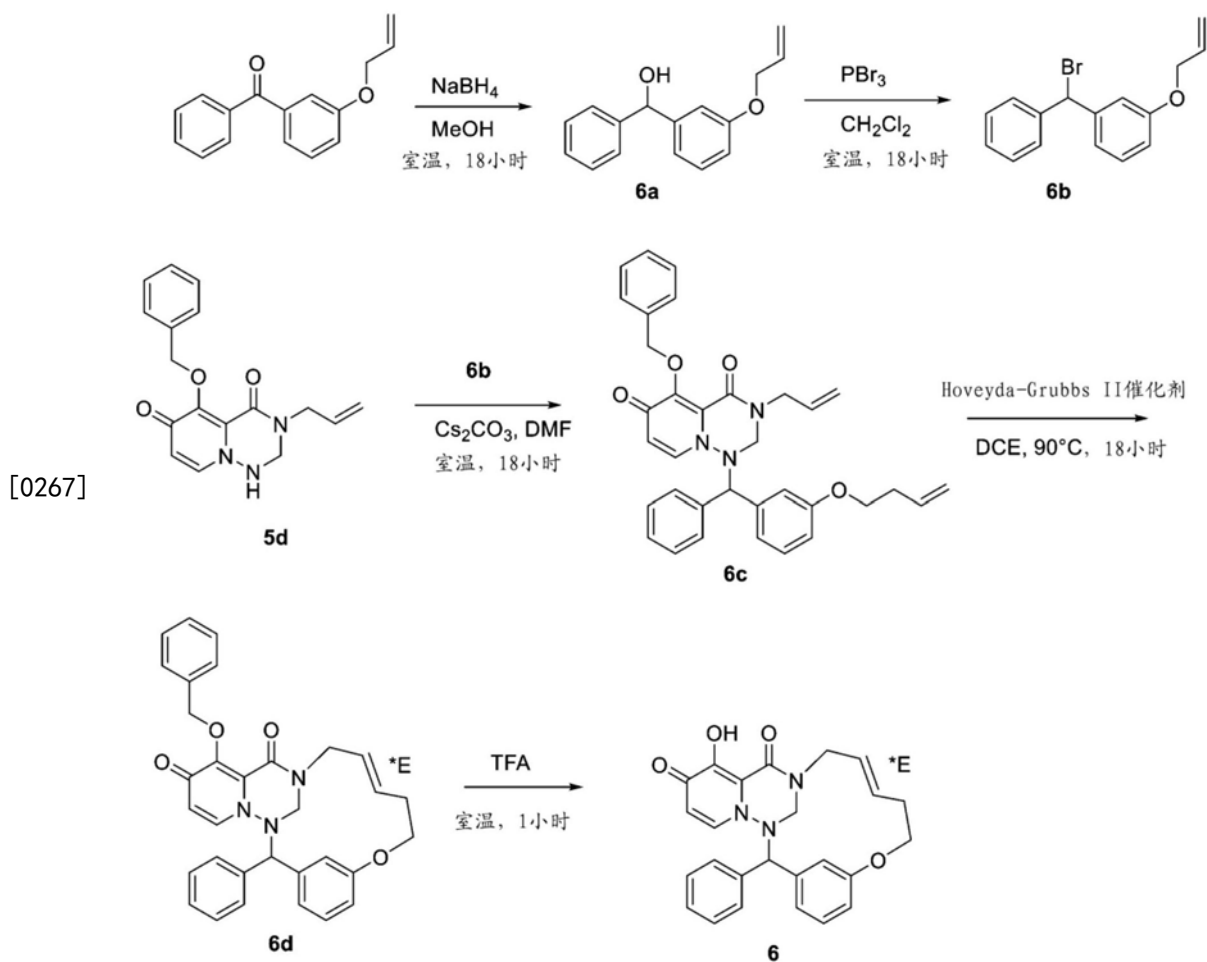
[0262] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.19 (br dd, J=13.6, 8.1Hz, 1H) 4.11-4.46 (m, 2H) 4.54-4.89 (m, 2H) 5.11 (br d, J=13.6Hz, 1H) 5.31 (s, 1H) 5.48 (d, J=7.6Hz, 1H) 5.82-5.93 (m, 1H) 6.06-6.28 (m, 1H) 7.02-7.28 (m, 7H) 7.28-7.55 (m, 2H) 8.09 (br d, J=7.6Hz, 1H)

[0263] LC/MS (方法LC-B): R_t 2.25分钟, MH⁺416

[0264] $[\alpha]_D^{20}$: +688.44° (c 0.32, DMF)

[0265] 手性HPLC (方法HPLC-A): R_t 5.55分钟, 手性纯度100%。

[0266] 实施例6: (*E) -15-羟基-2-苯基-12, 13, 14, 16-四氢-11H-4-氧杂-1 (1, 3) -吡啶并[2, 1-f][1, 2, 4]三嗪-3 (1, 3) -苯杂环九蕃-7-烯-14, 16-二酮 (化合物6) 的合成



[0268] 中间体6a的合成:

[0269] 在 0°C 下,将 NaBH_4 (1.47g, 38.7mmol) 分批添加到 (3-(烯丙氧基) 苯基) (苯基) 甲酮 [CAS 93021-98-8] (7.5g, 29.73mmol) 在MeOH (120mL) 中的溶液中。将混合物在室温下搅拌18小时。添加10% NH_4Cl 水性溶液,并将溶液用 CH_2Cl_2 萃取两次。将合并的有机层经 MgSO_4 干燥,过滤并减压浓缩,得到 (3-(烯丙氧基) 苯基) (苯基) 甲醇 (中间体6a, 7.43g)。

[0270] 中间体6b的合成:

[0271] 在 0°C 下,在 N_2 下将 PBr_3 (261 μL , 2.75mmol) 滴加到 (3-(烯丙氧基) 苯基) (苯基) 甲醇 (中间体6a, 700mg, 2.75mmol) 在无水 CH_2Cl_2 (8.4mL) 中的溶液中。将混合物升温至室温并搅拌18小时。将反应用冰淬灭,并将水相用 CH_2Cl_2 萃取。将有机层用水洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤,并将溶剂减压蒸发,得到1-(烯丙氧基)-3-(溴(苯基)甲基)苯 (中间体6b, 820mg)。

[0272] 中间体6c的合成:

[0273] 将3-烯丙基-5-(苄氧基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮 (中间体5d, 470mg, 1.51mmol) 溶解在DMF (10mL) 中,并在 0°C 下添加 Cs_2CO_3 (2.46g, 7.55mmol)。将反应混合物在 0°C 下搅拌1小时。添加1-(烯丙氧基)-3-(溴(苯基)甲基)苯 (中间体6b, 718mg, 2.26mmol),并将混合物在室温下搅拌18小时。添加水,并将混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层用水洗涤,然后用盐水洗涤。将有机相经 MgSO_4 干燥,过滤并减压浓缩。通过硅胶快速色谱法 (15-40 μm , 40g, 100/0至97/3的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$) 进行纯化。收集纯级分并蒸发至干,得到3-烯丙基-5-(苄氧基)-1-((3-(丁-3-烯-1-基氧基) 苯基) (苯基) 甲

基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体6c,0.45g)。

[0274] 中间体6d的合成:

[0275] 在反应之前,通过鼓入 N_2 使溶剂脱气。在压力容器中,将第2代Hoveyda-Grubbs催化剂(100.7mg,0.16mmol)添加到3-烯丙基-5-(苄氧基)-1-((3-(丁-3-烯-1-基氧基)苯基)(苯基)甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体6c,440mg,0.80mmol)在DCE(66mL)中的溶液中,并将反应混合物在90℃下搅拌18小时。添加SiliaMetS® DMT(2.1g,1.28mmol),并将混合物在室温下搅拌48小时。将反应混合物通过celite®过滤,并将滤液减压浓缩。通过硅胶快速色谱法(15-40 μ m,12g,99/1至96/4的 CH_2Cl_2/CH_3OH)进行纯化。收集纯级分并蒸发至干,得到(*E)-15-(苄氧基)-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-4-氧杂-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,3)-苯杂环九蕃-7-烯-14,16-二酮(中间体6d,双键仅有一种构象,E未完全验证,37mg)。

[0276] 化合物6的合成:

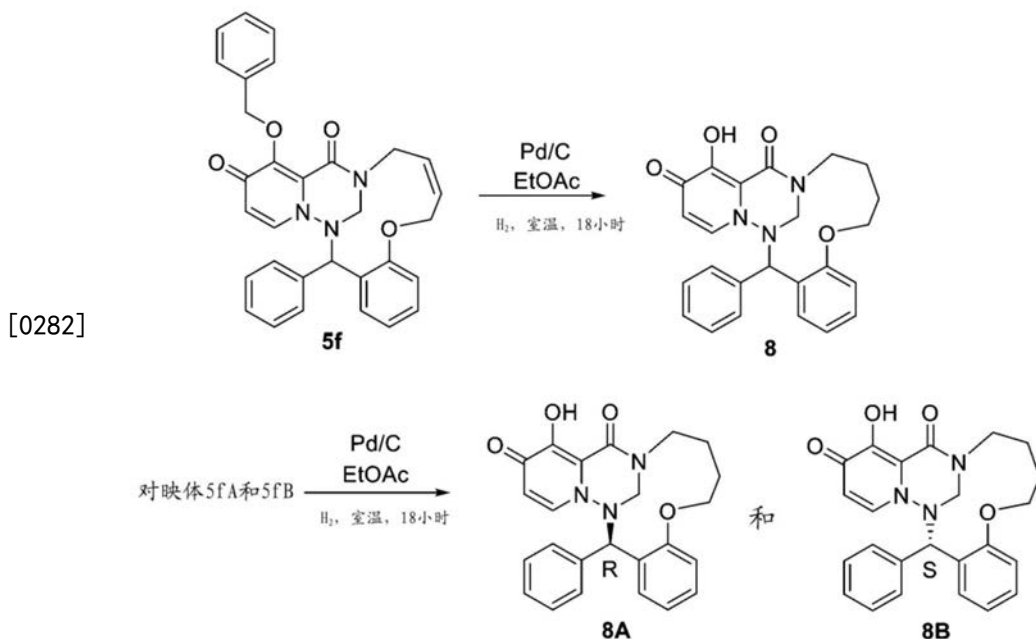
[0277] 在室温下,将TFA(0.55mL,7.12mmol)一次性添加到(*E)-15-(苄氧基)-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-4-氧杂-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,3)-苯杂环九蕃-7-烯-14,16-二酮(中间体6d,37mg,0.071mmol)中,并将所得混合物在室温下搅拌1小时。将溶剂减压蒸发。通过硅胶快速色谱法(15-40 μ m,4g, CH_2Cl_2/CH_3OH 96/4)进行纯化。收集纯级分并蒸发至干(12mg)。从 CH_3OH 中结晶化合物。滤出沉淀并真空干燥,得到(E*)-15-羟基-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-4-氧杂-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,3)-苯杂环九蕃-7-烯-14,16-二酮(化合物6,3.7mg)。

[0278] 化合物6:

[0279] ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ ppm 3.00(dd,J=14.0,10.2Hz,1H) 3.96(d,J=13.2Hz,1H) 4.07(ddd,J=12.3,6.0,3.5Hz,1H) 4.36(br dd,J=13.9,3.8Hz,1H) 4.64(ddd,J=11.9,9.1,2.4Hz,1H) 4.96(d,J=13.2Hz,1H) 5.22(s,1H) 5.37-5.48(m,1H) 5.54(d,J=7.9Hz,1H) 5.77(ddd,J=15.2,10.5,4.3Hz,1H) 6.91(dd,J=8.0,1.4Hz,1H) 7.22(d,J=7.9Hz,1H) 7.23-7.31(m,3H) 7.32-7.37(m,2H) 7.37-7.42(m,1H) 7.60(br s,2H) 11.32-12.02(m,1H)(DMSO峰下2个质子)

[0280] LC/MS(方法LC-A): R_t 2.57分钟, MH^+ 430

[0281] 实施例8:12-羟基-18-苯基-6,7,8,9-四氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物8)及其对映体(18R)-12-羟基-18-苯基-6,7,8,9-四氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物8A)和(18S)-12-羟基-18-苯基-6,7,8,9-四氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物8B)。



[0283] 化合物8的合成:

[0284] 在H₂的大气压下, (Z)-12-(苄氧基)-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(中间体5f, 67mg, 0.13mmol)和Pd/C(10%)(71mg, 0.07mmol)的EtOAc(3.9mL)溶液在室温下搅拌18小时。通过过滤通过celite®移除催化剂。将celite®用EtOAc洗涤, 然后用CH₂Cl₂/MeOH洗涤。将滤液减压浓缩。通过硅胶快速色谱法(常规30μm, 4g, 99/1至97/3的CH₂Cl₂/CH₃OH)进行纯化。收集纯级分并减压浓缩。将残余物在CH₃CN/水中冷冻干燥, 得到12-羟基-18-苯基-6,7,8,9-四氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物8, 21mg)。

[0285] 化合物8A的合成:

[0286] 使用针对化合物8所述的程序从中间体5fA开始获得(18R)-12-羟基-18-苯基-6,7,8,9-四氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物8A, 15mg)。

[0287] 化合物8B的合成:

[0288] 使用针对化合物8所述的程序从中间体5fB开始获得(18S)-12-羟基-18-苯基-6,7,8,9-四氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物8B, 25mg)。

[0289] 化合物8:

[0290] ¹H NMR(500MHz, Chloroform-d) δppm 1.10-1.23(m, 1H) 1.56-1.73(m, 1H) 1.88-2.09(m, 2H) 2.55(dt, J=14.2, 3.0Hz, 1H) 4.12-4.23(m, 1H) 4.30-4.41(m, 2H) 4.41-4.50(m, 1H) 4.87(d, J=13.2Hz, 1H) 5.80(br d, J=7.6Hz, 1H) 6.04(s, 1H) 6.82(d, J=7.9Hz, 1H) 7.06(d, J=8.2Hz, 1H) 7.18-7.25(m, 4H) 7.31-7.48(m, 3H) 7.88-7.96(m, 1H)

[0291] LC/MS(方法LC-A): R_t 2.48分钟, MH⁺418

[0292] 化合物8A:

[0293] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 0.97-1.16(m, 1H) 1.50-1.66(m, 1H) 1.75-2.00(m,

2H) 2.67 (br s, 1H) 4.04 (br t, $J=12.9\text{Hz}$, 1H) 4.13-4.29 (m, 2H) 4.38 (br d, $J=12.1\text{Hz}$, 1H) 5.01 (d, $J=13.1\text{Hz}$, 1H) 5.51 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.91 (s, 1H) 7.13-7.28 (m, 6H) 7.30-7.43 (m, 3H) 7.98 (br d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H) 11.43 (br s, 1H)

[0294] LC/MS (方法LC-A): R_t 2.47分钟, MH^+ 418

[0295] $[\alpha]_D^{20}$: -319.13° (c 0.115, DMF)

[0296] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 7.75分钟, 手性纯度100%。

[0297] 化合物8B:

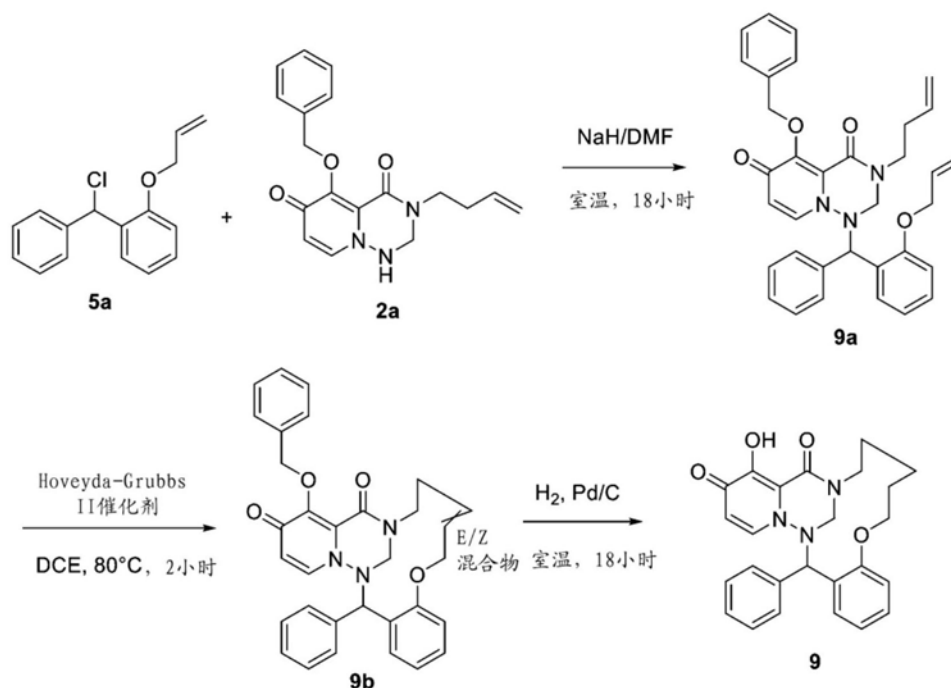
[0298] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.99-1.13 (m, 1H) 1.52-1.65 (m, 1H) 1.75-1.99 (m, 2H) 2.64 (br s, 1H) 4.04 (br t, $J=12.9\text{Hz}$, 1H) 4.18 (t, $J=11.3\text{Hz}$, 1H) 4.25 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 4.38 (br d, $J=12.3\text{Hz}$, 1H) 5.01 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 5.52 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.91 (s, 1H) 7.16-7.28 (m, 6H) 7.31-7.42 (m, 3H) 7.98 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H) 10.60-12.15 (m, 1H)

[0299] LC/MS (方法LC-A): R_t 2.47分钟, MH^+ 418

[0300] $[\alpha]_D^{20}$: $+296.75^\circ$ (c 0.123, DMF)

[0301] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 5.07分钟, 手性纯度100%。

[0302] 实施例9: 15-羟基-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-4-氧杂-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环九蕃-14,16-二酮(化合物9)的合成



[0304] 中间体9a的合成:

[0305] 使用针对中间体5e所述的程序从中间体2a开始获得1-((2-(烯丙氧基)苯基)(苯基)甲基)-5-(苄氧基)-3-(丁-3-烯-1-基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体9a, 8.4g)。

[0306] 中间体9b的合成:

[0307] 使用针对中间体5f所述的程序获得15-(苄氧基)-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-4-氧杂-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环九蕃-6-烯-14,16-二酮(中间体9b, 未定义的E/Z混合物, 925mg)。

[0308] 化合物9的合成:

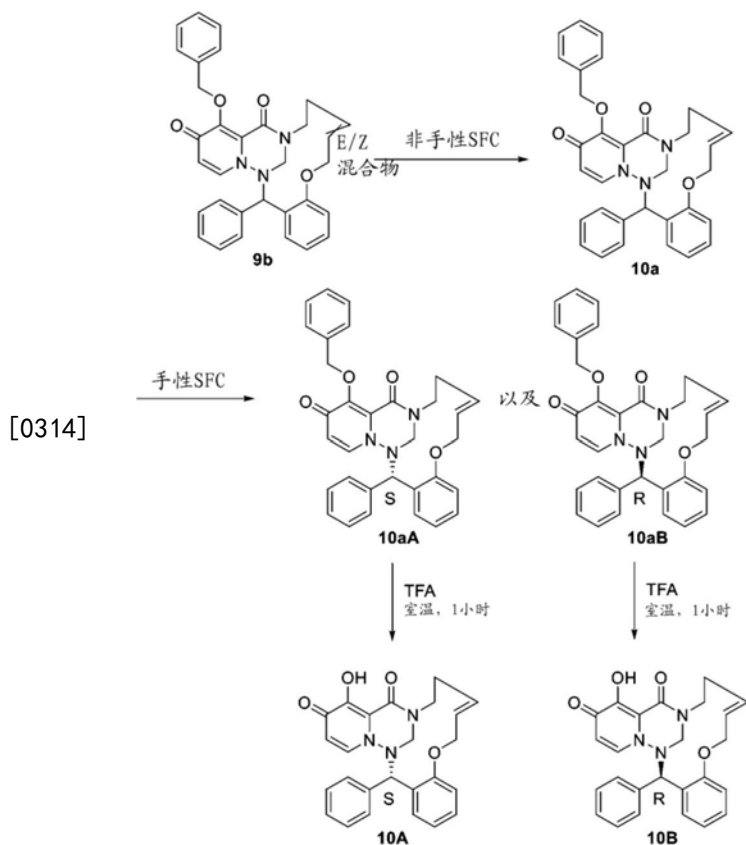
[0309] 使用针对化合物8所述的程序获得15-羟基-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-4-氧杂-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环九蕃-14,16-二酮(化合物9, 29mg)。

[0310] 化合物9:

[0311] ^1H NMR (500MHz, Chloroform-d) δ ppm 0.98-1.13 (m, 1H) 1.31-1.47 (m, 1H) 1.47-1.62 (m, 1H) 1.63-1.82 (m, 1H) 1.98-2.08 (m, 1H) 2.11-2.25 (m, 1H) 2.55-2.64 (m, 1H) 3.88 (td, $J=10.6, 4.3\text{Hz}$, 1H) 4.24 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H) 4.28-4.37 (m, 2H) 4.80 (d, $J=12.9\text{Hz}$, 1H) 5.70 (br d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H) 5.98 (s, 1H) 6.73 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 6.87 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H) 7.07-7.12 (m, 6H) 7.18-7.29 (m, 1H) 7.89 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H)

[0312] LC/MS (方法LC-A): R_t 2.60分钟, MH^+ 432

[0313] 实施例10: (2S,E)-15-羟基-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-4-氧杂-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环九蕃-6-烯-14,16-二酮(对映体10A)和(2R,E)-15-羟基-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-4-氧杂-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环九蕃-6-烯-14,16-二酮(对映体10B)的合成



[0315] 中间体10a的合成:

[0316] 经由非手性SFC(固定相: NH_2 5 μm 150 $\times$ 30mmmm, 流动相:80% CO_2 , 20%EtOH)纯化中间体9b(925mg)。合并纯级分并减压浓缩,得到(E)-15-(苄氧基)-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-4-氧杂-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环九蕃-6-烯-14,16-二酮(中间体10a, 648mg)。

[0317] 中间体10aA和10aB的合成:

[0318] 经由手性SFC(固定相:Whe1k 01 (S,S) 5 μ m 250 $\times$ 21.1mm,流动相:55%CO₂,45% MeOH) 分离中间体10a (1.1g) 的两种对映体。收集纯级分并减压浓缩,得到第一洗脱对映体(对映体10aA,470mg) 和第二洗脱对映体(对映体10aB,487mg)。

[0319] 化合物10A的合成:

[0320] 使用针对化合物5A所述的程序获得 (2S,E) -15-羟基-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-4-氧杂-1 (1,3) -吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3 (1,2) -苯杂环九蕃-6-烯-14,16-二酮(对映体10A,193mg)。

[0321] 化合物10A:

[0322] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.22 (br d, J=12.6Hz, 1H) 2.74-2.94 (m, 2H) 3.70-3.83 (m, 1H) 4.13-4.22 (m, 1H) 4.28 (d, J=12.9Hz, 1H) 4.71 (dd, J=11.8, 5.2Hz, 1H) 5.06 (d, J=12.9Hz, 1H) 5.38 (d, J=7.6Hz, 1H) 5.44-5.55 (m, 1H) 5.93 (s, 1H) 5.99 (ddd, J=15.3, 10.1, 5.2Hz, 1H) 6.92-7.27 (m, 7H) 7.28-7.35 (m, 1H) 7.37-7.44 (m, 1H) 8.01 (dd, J=7.6, 1.3Hz, 1H) 11.74 (br s, 1H)

[0323] LC/MS (方法LC-B): R_t 2.38分钟, MH⁺430

[0324] $[\alpha]_D^{20}$: +409.12° (c 0.274, DMF)

[0325] MP=212°C

[0326] 化合物10B的合成:

[0327] 使用针对化合物5A所述的程序获得 (2R,E) -15-羟基-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-4-氧杂-1 (1,3) -吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3 (1,2) -苯杂环九蕃-6-烯-14,16-二酮(对映体10B,213mg)。

[0328] 化合物10B:

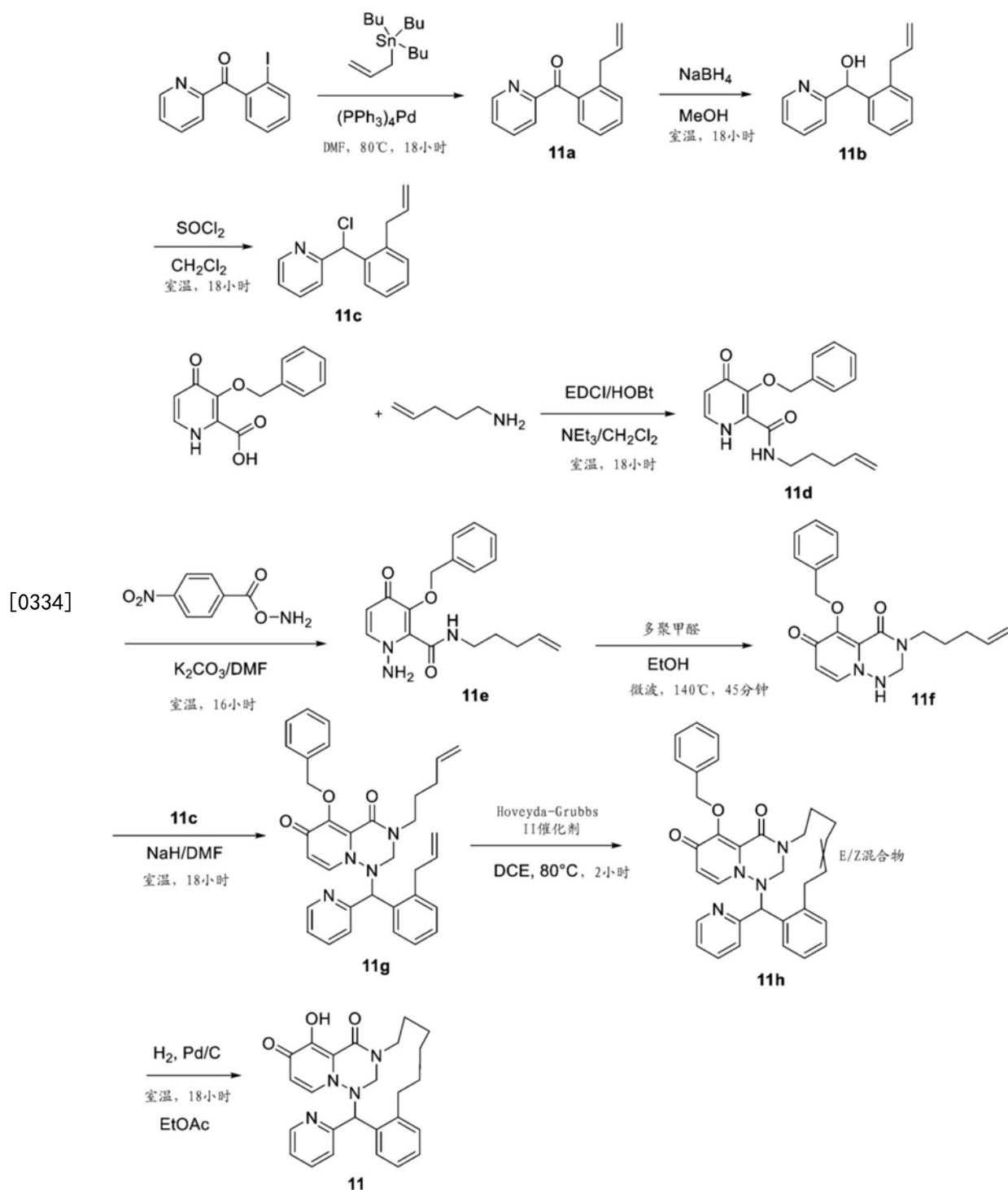
[0329] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.22 (br d, J=13.2Hz, 1H) 2.86 (quin, J=12.4Hz, 2H) 3.72-3.86 (m, 1H) 4.18 (t, J=11.0Hz, 1H) 4.28 (d, J=13.2Hz, 1H) 4.71 (dd, J=11.8, 5.2Hz, 1H) 5.06 (d, J=12.9Hz, 1H) 5.38 (d, J=7.6Hz, 1H) 5.50 (td, J=10.0, 4.9Hz, 1H) 5.93 (s, 1H) 5.99 (ddd, J=15.1, 9.8, 5.0Hz, 1H) 6.88-7.26 (m, 7H) 7.29-7.35 (m, 1H) 7.37-7.45 (m, 1H) 8.01 (d, J=6.6Hz, 1H) 11.57-11.88 (m, 1H)

[0330] LC/MS (方法LC-B): R_t 2.37分钟, MH⁺430

[0331] $[\alpha]_D^{20}$: -433.59° (c 0.259, DMF)

[0332] MP=212°C

[0333] 实施例11:15-羟基-2-(吡啶-2-基)-12,13,14,16-四氢-11H-1 (1,3) -吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3 (1,2) -苯杂环九蕃-14,16-二酮(化合物11)的合成



[0335] 中间体11a的合成:

[0336] 向(2-碘苯基)(吡啶-2-基)甲酮[CAS 76160-35-5] (1.5g, 4.9mmol) 和烯丙基三-N-丁基锡(1.8mL, 5.8mmol) 在DMF (38mL, 在氮气下脱气) 中的溶液中添加 $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$ (0.28g, 0.24mmol)。将混合物在 80°C 下搅拌18小时。使混合物在EtOAc和盐水之间分配。将有机层用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。通过硅胶快速色谱法 (30 μm , 40g, 90/10至80/20的庚烷/EtOAc) 纯化残余物。合并纯级分并减压浓缩, 得到(2-烯丙基苯基)(吡啶-2-基)甲酮(中间体11a, 0.68g)。

[0337] 中间体11b的合成:

[0338] 在0℃下,将NaBH₄ (0.23g, 6.1mmol) 分批添加到(2-烯丙基苯基)(吡啶-2-基)甲酮(中间体11a, 0.68g, 3.0mmol)在MeOH(12mL)中的溶液中。然后将混合物在0℃下搅拌1.5小时,然后在室温下搅拌18小时。添加10%NH₄Cl水溶液,并将水相用CH₂Cl₂萃取两次。将合并的有机萃取物经MgSO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到(2-烯丙基苯基)(吡啶-2-基)甲醇(中间体11b, 0.63g),其原样用于下一步骤中。

[0339] 中间体11c的合成:

[0340] 在5℃下,将SOCl₂ (0.24mL, 3.4mmol) 滴加到(2-烯丙基苯基)(吡啶-2-基)甲醇(中间体11b, 0.63g, 2.8mmol)在CH₂Cl₂ (6.9mL)中的溶液中。将混合物在5℃下搅拌1小时,并在室温下搅拌18小时。将溶剂蒸发至干,并将残余物与甲苯共蒸发,得到2-((2-烯丙基苯基)氯甲基)吡啶(中间体11c, 0.90g),其原样用于下一步骤中。

[0341] 中间体11d的合成:

[0342] 使用针对中间体1a所述的程序从戊-4-烯胺[CAS 22537-07-1]开始获得3-(苄氧基)-4-氧代基-N-(戊-4-烯-1-基)-1,4-二氢吡啶-2-甲酰胺(中间体11d, 4.7g)。

[0343] 中间体11e的合成:

[0344] 使用针对中间体1b所述的程序获得1-氨基-3-(苄氧基)-4-氧代基-N-(戊-4-烯-1-基)-1,4-二氢吡啶-2-甲酰胺(中间体11e, 3.9g)。

[0345] 中间体11f的合成:

[0346] 使用针对化合物5d所述的程序获得5-(苄氧基)-3-(戊-4-烯-1-基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体11f, 5g),其原样用于下一步骤中。

[0347] 中间体11g的合成:

[0348] 使用针对中间体5e所述的程序获得1-((2-烯丙基苯基)(吡啶-2-基)甲基)-5-(苄氧基)-3-(戊-4-烯-1-基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体11g, 350mg)。

[0349] 中间体11h的合成:

[0350] 使用针对中间体5f所述的程序获得15-(苄氧基)-2-(吡啶-2-基)-12,13,14,16-四氢-11H-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环九蕃-5-烯-14,16-二酮(中间体11h, 未确定的E/Z异构体混合物, 200mg),其原样用于下一步骤中。

[0351] 化合物11的合成:

[0352] 使用针对化合物8所述的程序获得15-羟基-2-(吡啶-2-基)-12,13,14,16-四氢-11H-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环九蕃-14,16-二酮(化合物11, 40mg)。

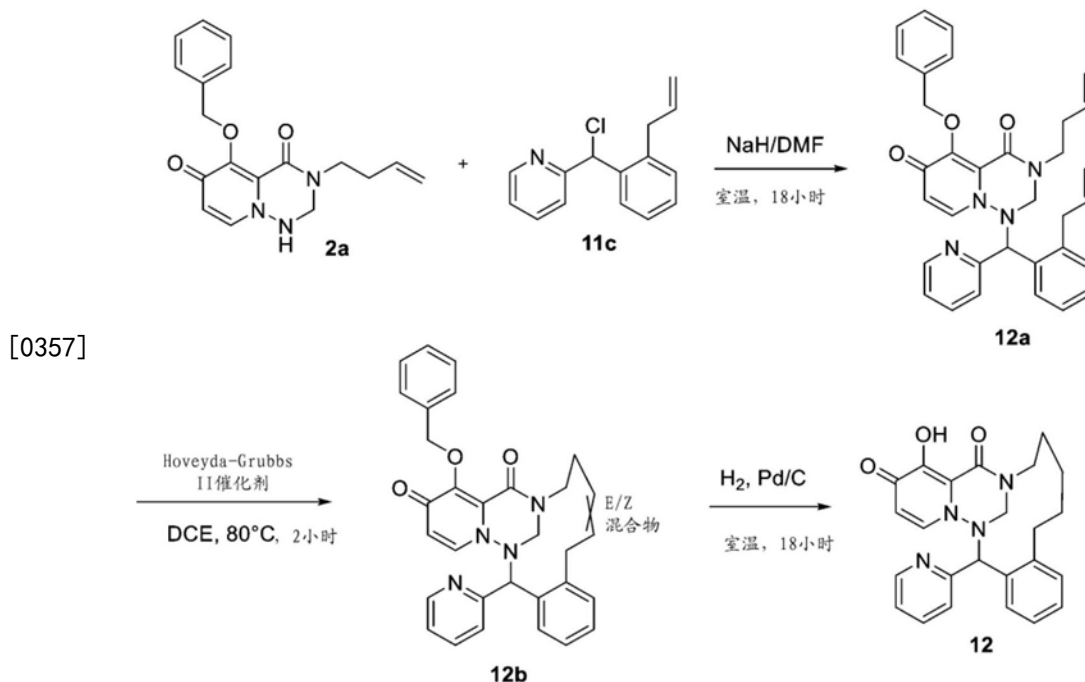
[0353] 化合物11:

[0354] ¹H NMR (500MHz, Chloroform-d) δppm 0.68-0.87 (m, 1H) 0.89-1.10 (m, 1H) 1.25-1.47 (m, 2H) 1.72-1.90 (m, 3H) 2.27-2.38 (m, 1H) 2.40-2.57 (m, 1H) 2.60-2.71 (m, 2H) 3.93 (dt, J=13.5, 4.5Hz, 1H) 4.36 (d, J=12.9Hz, 1H) 4.96 (d, J=12.9Hz, 1H) 5.69 (br d, J=7.6Hz, 1H) 6.15 (s, 1H) 6.74 (d, J=7.6Hz, 1H) 6.98-7.16 (m, 2H) 7.29 (t, J=7.4Hz, 1H) 7.34 (t, J=7.6Hz, 1H) 7.42 (td, J=7.7, 1.9Hz, 1H) 8.03 (d, J=7.7Hz, 1H) 8.32 (d, J=4.1Hz, 1H)

[0355] LC/MS (方法LC-A): R_t 2.63分钟, MH⁺ 431

[0356] 实施例12: 4-羟基-16-(吡啶-2-基)-7,8,9,10,11,16-六氢-6,17-桥亚甲基苯并

[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(化合物12)的合成



[0358] 化合物12的合成:

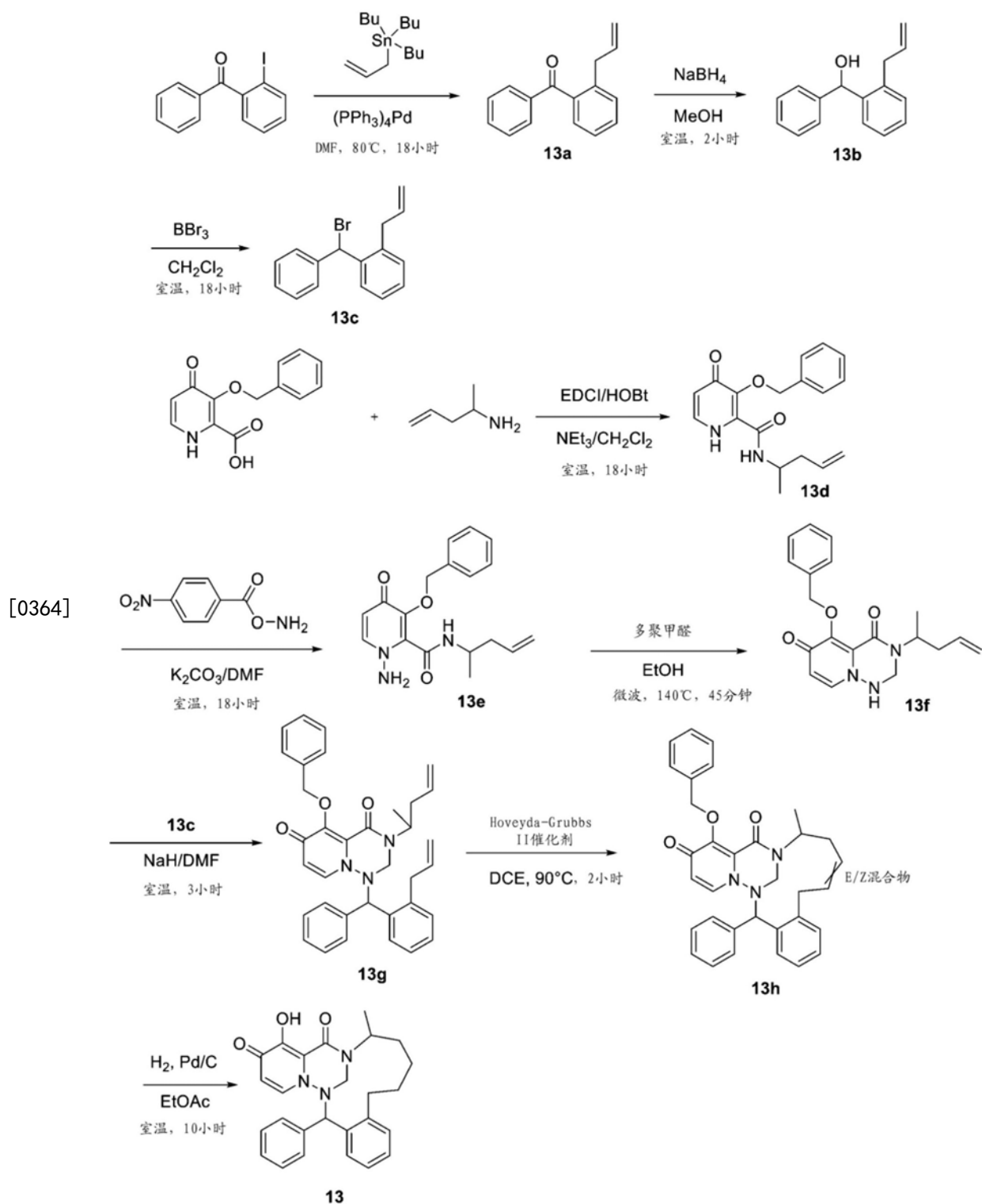
[0359] 使用在实施例11中所述的程序获得化合物12 (8mg)。

[0360] 化合物12:

[0361] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.67-0.88 (m, 1H) 1.29-1.41 (m, 1H) 1.42-1.60 (m, 2H) 1.70-1.81 (m, 1H) 1.92-2.06 (m, 1H) 2.52-2.59 (m, 1H) 2.62-2.67 (m, 1H) 2.79-2.88 (m, 1H) 3.99 (br t, $J=12.8\text{Hz}$, 1H) 4.37 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 5.08 (br d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 5.52 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.82 (s, 1H) 7.05 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 7.20-7.30 (m, 2H) 7.33 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 1H) 7.41 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 7.63 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 7.71 (td, $J=7.7, 1.6\text{Hz}$, 1H) 8.06 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 8.42 (d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H) 11.35 (br s, 1H)

[0362] LC/MS (方法LC-A): R_t 2.35分钟, MH^+ 415

[0363] 实施例13: 4-羟基-7-甲基-15-苯基-8,9,10,15-四氢-7H-6,16-桥亚甲基苯并[j]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十二炔-3,5-二酮(化合物13)的合成



[0365] 中间体13b的合成:

[0366] 使用在实施例11中所述的程序获得(2-烯丙基苯基)(苯基)甲醇(中间体13b, 4.5g)。

[0367] 中间体13c的合成:

[0368] 使用针对中间体6b所述的程序获得1-烯丙基-2-(溴(苯基)甲基)苯(中间体13c, 1.28g)。

[0369] 中间体13f的合成:

[0370] 使用针对中间体2a所述的程序获得5-(苄氧基)-3-(戊-4-烯-2-基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体13f,1.12g)。

[0371] 中间体13g的合成:

[0372] 使用针对中间体5e所述的程序获得1-((2-烯丙基苯基)(苯基)甲基)-5-(苄氧基)-3-(戊-4-烯-2-基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体13g, 410mg)。

[0373] 中间体13h的合成:

[0374] 使用针对中间体5f所述的程序获得4-(苄氧基)-7-甲基-16-苯基-7,8,11,16-四氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(未定义的E/Z混合物,中间体13e,140mg)。

[0375] 化合物13的合成:

[0376] 使用针对化合物8所述的程序获得4-羟基-7-甲基-15-苯基-8,9,10,15-四氢-7H-6,16-桥亚甲基苯并[j]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十二炔-3,5-二酮(化合物13, 29mg)。

[0377] 化合物13:

[0378] 主要非对映体(55%)

[0379] ^1H NMR (500MHz, Chloroform-d) δ ppm 0.91 (d, J=6.9Hz, 3H) 1.17-1.73 (m, 4H) 1.87-2.14 (m, 3H) 2.46-2.75 (m, 2H) 4.45 (d, J=13.2Hz, 1H) 4.56-4.71 (m, 2H) 5.60 (s, 1H) 5.63 (dd, J=7.6, 5.7Hz, 1H) 6.54 (d, J=7.9Hz, 1H) 7.08-7.18 (m, 5H) 7.20-7.37 (m, 3H) 7.87 (d, J=7.6Hz, 1H)

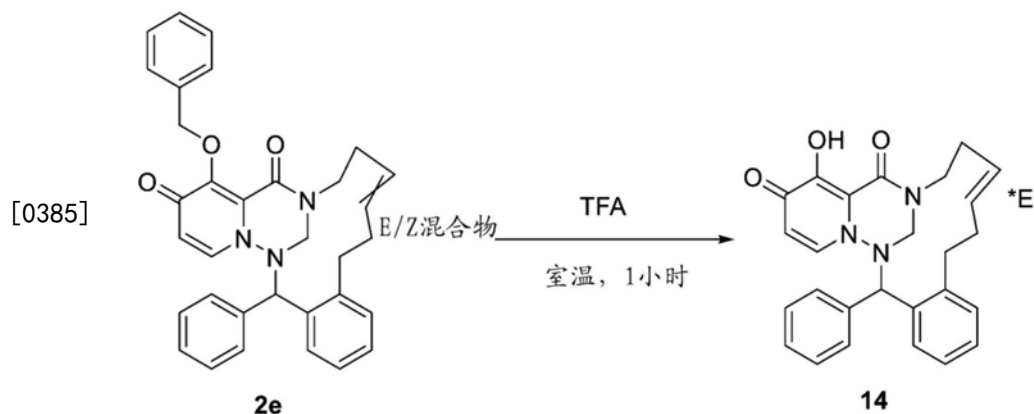
[0380] 次要非对映体(45%)

[0381] ^1H NMR (500MHz, Chloroform-d) δ ppm 1.17-1.73 (m, 7H) 1.87-2.14 (m, 3H) 2.46-2.75 (m, 1H) 2.72-2.80 (m, 1H) 2.81-2.93 (m, 1H) 4.28 (d, J=13.2Hz, 1H) 4.91 (d, J=12.9Hz, 1H) 5.63 (dd, J=7.6, 5.7Hz, 1H) 5.71 (s, 1H) 6.63 (d, J=7.6Hz, 1H) 7.08-7.18 (m, 5H) 7.20-7.37 (m, 3H) 7.89 (d, J=7.9Hz, 1H)

[0382] LC/MS (方法LC-A): R_t 2.93分钟, MH^+ 430

[0383] $\text{MP} > 260^\circ\text{C}$ 。

[0384] 实施例14: (*E)-15-羟基-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环九蕃-6-烯-14,16-二酮(化合物14)的合成



[0386] 化合物14的合成:

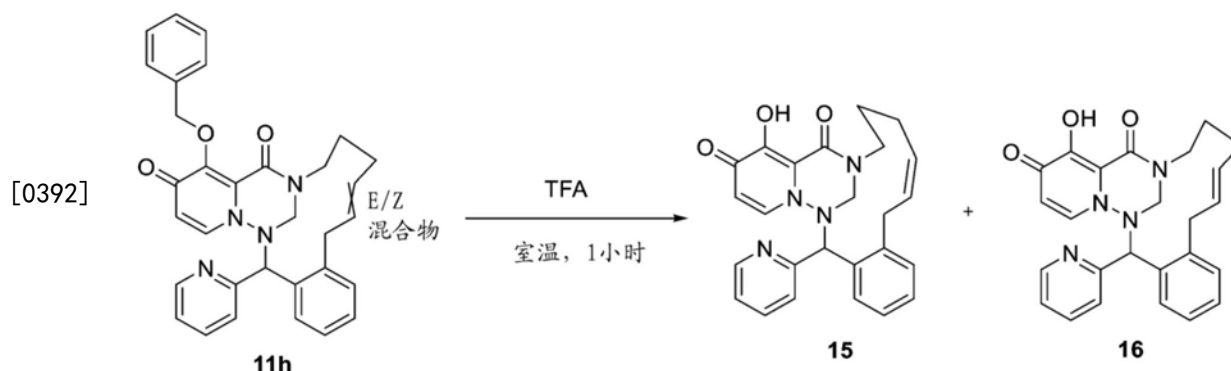
[0387] 使用针对化合物5A所述的程序获得(*E)-15-羟基-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环九蕃-6-烯-14,16-二酮(化合物14,25mg)。

[0388] 化合物14:

[0389] ^1H NMR (500MHz, Chloroform- d) δ ppm 1.96-2.07 (m, 1H) 2.15 (br d, $J=14.2\text{Hz}$, 1H) 2.27-2.39 (m, 2H) 2.44-2.59 (m, 2H) 2.82-2.95 (m, 1H) 3.96 (dt, $J=13.7, 3.9\text{Hz}$, 1H) 4.39 (d, $J=12.6\text{Hz}$, 1H) 4.88 (d, $J=12.6\text{Hz}$, 1H) 5.02 (ddd, $J=15.0, 10.2, 4.4\text{Hz}$, 1H) 5.53 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.69 (ddd, $J=14.9, 10.0, 5.0\text{Hz}$, 1H) 5.85 (s, 1H) 6.51 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 6.81 (br d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H) 6.98 (br s, 1H) 7.03-7.08 (m, 1H) 7.09-7.15 (m, 3H) 7.24-7.37 (m, 2H) 7.86 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H)

[0390] LC/MS (方法LC-B): R_t 2.69分钟, MH^+ 428

[0391] 实施例15和16: (Z)-15-羟基-2-(吡啶-2-基)-12,13,14,16-四氢-11H-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环九蕃-5-烯-14,16-二酮(化合物15)和(E)-15-羟基-2-(吡啶-2-基)-12,13,14,16-四氢-11H-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环九蕃-5-烯-14,16-二酮(化合物16)的合成



[0393] 化合物15和16的合成:

[0394] 使用针对化合物5A所述的程序获得(Z)-15-羟基-2-(吡啶-2-基)-12,13,14,16-四氢-11H-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环九蕃-5-烯-14,16-二酮(化合物15,5mg)和(E)-15-羟基-2-(吡啶-2-基)-12,13,14,16-四氢-11H-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环九蕃-5-烯-14,16-二酮(化合物16,12mg)。经由反相(固定相:YMC-actus Triart-C18 10 μm 30 $\times$ 150mm,流动相:梯度从75%甲酸0.1%、25% CH_3CN 到35%甲酸0.1%、65% CH_3CN)分离两种异构体。

[0395] 化合物15:

[0396] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.59-0.73 (m, 1H) 1.52-1.63 (m, 1H) 1.81-1.94 (m, 1H) 2.35-2.54 (m, 2H) 2.64-2.72 (m, 1H) 3.62-3.70 (m, 1H) 3.92-4.06 (m, 1H) 4.22-4.30 (m, 1H) 4.93-5.07 (m, 1H) 5.36-5.46 (m, 1H) 5.55-5.65 (m, 1H) 5.83-5.95 (m, 1H) 6.01 (s, 1H) 7.02-7.26 (m, 4H) 7.28-7.36 (m, 1H) 7.42 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 7.59 (dt, $J=1.3, 7.6\text{Hz}$, 1H) 8.04 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 8.32 (d, $J=3.8\text{Hz}$, 1H)

[0397] LC/MS (方法LC-A): R_t 2.35分钟, MH^+ 429

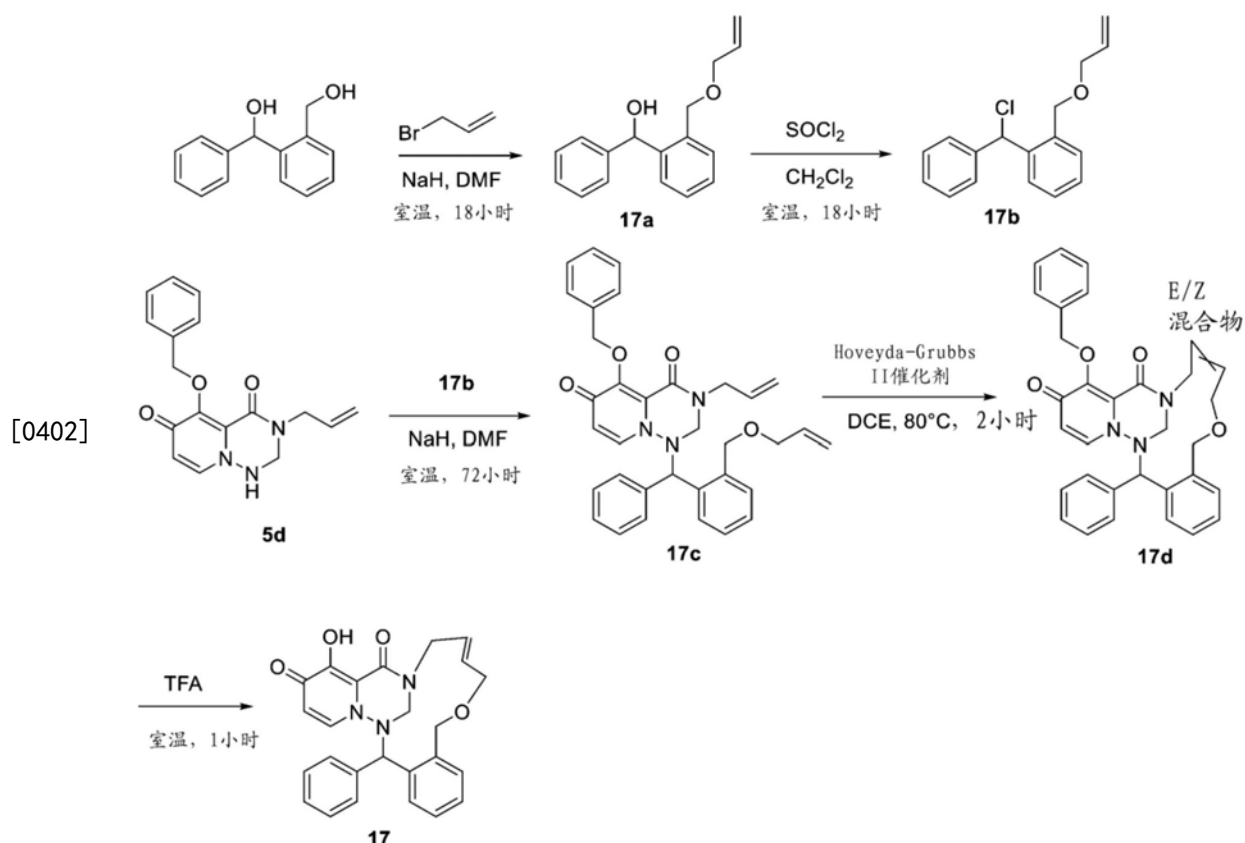
[0398] 化合物16:

[0399] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.76-1.88 (m, 1H) 1.93-2.04 (m, 1H) 2.12-2.21 (m,

¹H) 2.21-2.31 (m, 1H) 2.74-2.83 (m, 1H) 3.05-3.2 (m, 2H) 3.80-3.92 (m, 1H) 4.24 (d, J=12.6Hz, 1H) 5.00 (d, J=12.6Hz, 1H) 5.42 (d, J=7.6Hz, 1H) 5.43-5.54 (m, 1H) 5.65-5.72 (m, 1H) 5.98 (s, 1H) 7.15 (d, J=6.6Hz, 1H) 7.20 (dd, J=7.1, 5.2Hz, 1H) 7.28-7.36 (m, 3H) 7.48 (t, J=7.3Hz, 1H) 7.62 (td, J=7.7, 1.9Hz, 1H) 8.29 (d, J=7.7Hz, 1H) 8.33 (d, J=5.0Hz, 1H) 11.78 (br s, 1H)

[0400] LC/MS (方法LC-A): R_t 2.40分钟, MH^+ 429

[0401] 实施例17: (E)-15-羟基-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-5-氧杂-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环九蕃-7-烯-14,16-二酮(化合物17)的合成



[0403] 中间体17a的合成:

[0404] 将烯丙基溴(0.11mL, 1.3mmol)、(2-(羟甲基)苯基)(苯基)甲醇[CAS1586-01-2](0.25g, 1.2mmol)和NaH(矿物油中的60%分散体)(51mg, 1.3mmol)在DMF(4.5mL)中的混合物在室温下搅拌18小时。添加EtOAc,并将混合物用盐水洗涤5次。将有机层经 $MgSO_4$ 干燥,过滤,并减压浓缩。通过硅胶快速色谱法(30 μm , 12g, 90/10至80/20的庚烷/EtOAc)纯化残余物。收集纯级分并真空浓缩,得到(2-((烯丙氧基)甲基)苯基)(苯基)甲醇(中间体17a, 90mg)。

[0405] 中间体17b的合成:

[0406] 在 $5^\circ C$ 下,将 $SOCl_2$ (31 μL , 0.043mmol)滴加到(2-((烯丙氧基)甲基)苯基)(苯基)甲醇(中间体17a, 90mg, 0.35mmol)在 CH_2Cl_2 (0.88mL)中的溶液中。将混合物在 $5^\circ C$ 下搅拌1小时,并在室温下搅拌18小时。将溶剂蒸发至干,并将残余物与甲苯共蒸发,得到1-((烯丙氧基)甲基)-2-(氯(苯基)甲基)苯(中间体17b, 90mg),其原样用于下一步骤中。

[0407] 化合物17的合成:

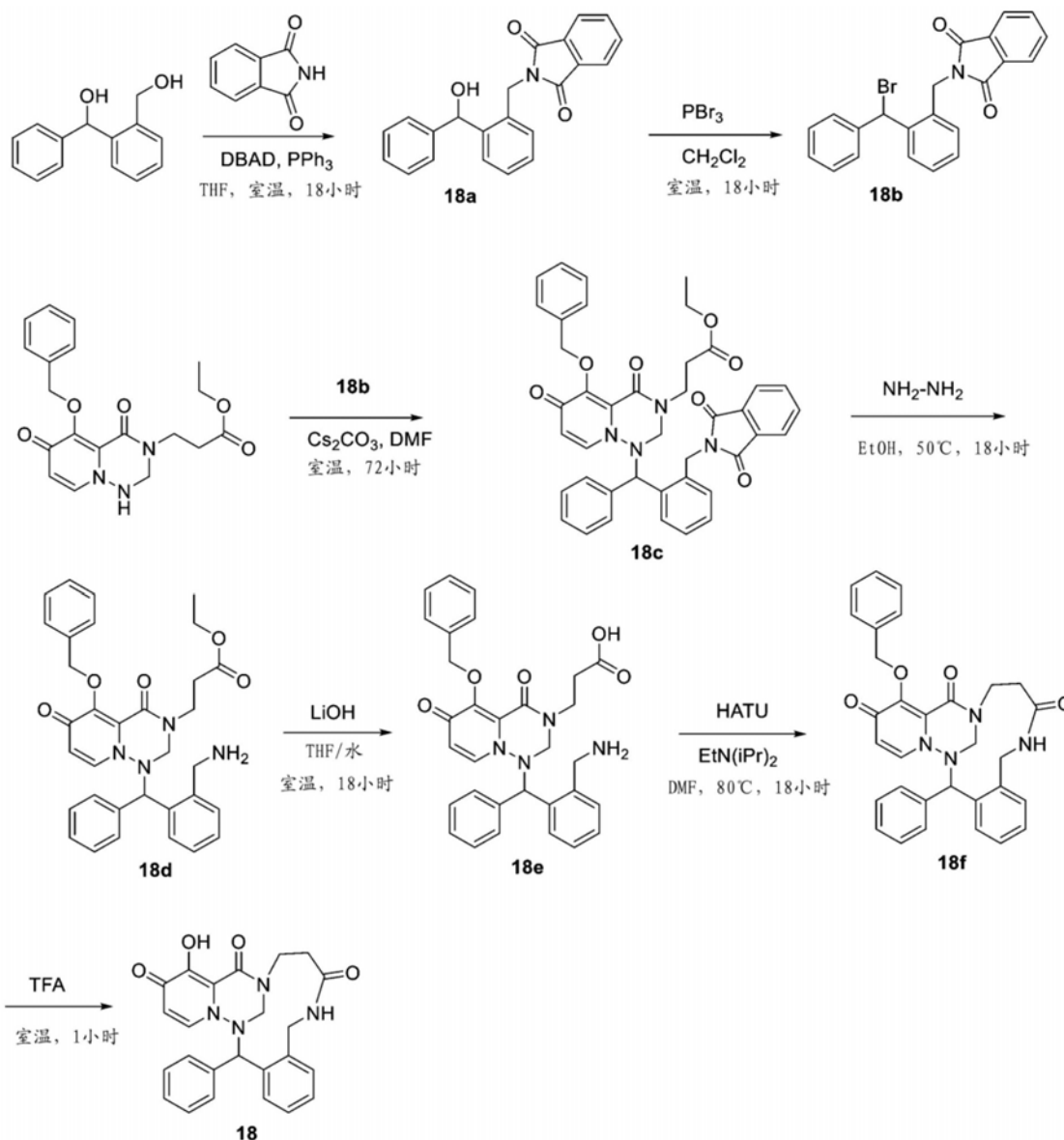
[0408] 使用在实施例5中所述的程序获得(E)-15-羟基-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-5-氧杂-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环九蕃-7-烯-14,16-二酮(化合物17,27mg)。

[0409] 化合物17:

[0410] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm (93%E, 7%Z) (主要异构体的光谱) 3.23-3.29 (m, 1H) 3.99-4.09 (m, 2H) 4.16-4.22 (m, 1H) 4.29 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 4.46 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 4.51-4.62 (m, 1H) 5.16-5.24 (m, 1H) 5.42-5.50 (m, 2H) 5.55-5.69 (m, 1H) 6.10-6.20 (m, 1H) 7.16-7.29 (m, 6H) 7.38-7.46 (m, 2H) 7.46-7.53 (m, 1H) 8.08-8.18 (m, 1H)

[0411] LC/MS (方法LC-B): R_t 2.29分钟, MH^+ 430

[0412] 实施例18: 12-羟基-18-苯基-5,8,9,18-四氢-10,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5,9]四氮杂环十三炔-7,11,13(6H)-三酮(化合物18)的合成



[0414] 中间体18a的合成:

[0415] 在 N_2 下,将(2-(羟甲基)苯基)(苯基)甲醇[CAS 1586-01-2] (1.5g, 7.0mmol)、邻苯二甲酰亚胺(1.1g, 7.7mmol)、偶氮二羧酸二叔丁酯(DBAD) (2.4g, 11mmol)和 PPh_3 (2.8g,

11mmol) 在无水THF (57mL) 中的溶液在室温下搅拌18小时。添加**Celite**[®], 并将混合物减压浓缩。通过硅胶快速色谱法 (30 μ m, 40g, 干载(**celite**[®]) , 90/10至70/30的庚烷/EtOAc) 纯化残余物。收集纯级分并减压浓缩, 得到2- (2- (羟基 (苯基) 甲基) 苄基) 异吲哚啉-1,3-二酮 (中间体18a, 730mg)。

[0416] 中间体18b的合成:

[0417] 在0℃下, 将PBr₃ (0.20mL, 2.1mmol) 滴加到2- (2- (羟基 (苯基) 甲基) 苄基) 异吲哚啉-1,3-二酮 (中间体18a, 0.72g, 2.1mmol) 在CH₂Cl₂ (6.7mL) 中的溶液中。将混合物升温至室温并搅拌18小时。通过添加冰来淬灭反应, 并将水相用CH₂Cl₂萃取。将有机层用水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤, 并将溶剂蒸发至干, 得到2- (2- (溴 (苯基) 甲基) 苄基) 异吲哚啉-1,3-二酮 (中间体18b, 870mg)。

[0418] 中间体18c的合成:

[0419] 使用针对中间体1d所述的程序获得3- (5- (苄氧基) -1- ((2- ((1,3-二氧代异吲哚啉-2-1) 甲基) 苯基) (苯基) 甲基) -4,6-二氧代基-1,2,4,6-四氢-3H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3-基) 丙酸乙酯 (中间体18c, 360mg)。

[0420] 中间体18d的合成:

[0421] 将3- (5- (苄氧基) -1- ((2- ((1,3-二氧代异吲哚啉-2-1) 甲基) 苯基) (苯基) 甲基) -4,6-二氧代基-1,2,4,6-四氢-3H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3-基) 丙酸乙酯 (中间体18c, 0.43g, 0.62mmol) 和胍一水合物 (0.57mL, 9.3mmol) 在EtOH (8.9mL) 中的混合物在50℃下加热18小时。将混合物冷却至室温并用**celite**[®]浓缩至干。通过硅胶快速色谱法 (30 μ m, 12g, 干载(**celite**[®]) , 100/0至95/5的CH₂Cl₂/CH₃OH) 纯化残余物。收集纯级分并减压浓缩, 得到3- (1- ((2- (氨基甲基) 苯基) (苯基) 甲基) -5- (苄氧基) -4,6-二氧代基-1,2,4,6-四氢-3H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3-基) 丙酸乙酯 (中间体18d, 80mg)。

[0422] 中间体18e的合成:

[0423] 将LiOH (17mg, 0.71mmol) 添加到3- (1- ((2- (氨基甲基) 苯基) (苯基) 甲基) -5- (苄氧基) -4,6-二氧代基-1,2,4,6-四氢-3H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3-基) 丙酸乙酯 (中间体18d, 80mg, 0.14mmol) 在水 (0.26) 和THF (1.1mL) 中的混合物中。将反应混合物在室温下搅拌18小时。将溶液真空浓缩并与甲苯共蒸发。通过硅胶快速色谱法 (30 μ m, 4g, 96/4至88/12的CH₂Cl₂/CH₃OH) 进行纯化。收集纯级分并减压浓缩, 得到3- (1- ((2- (氨基甲基) 苯基) (苯基) 甲基) -5- (苄氧基) -4,6-二氧代基-1,2,4,6-四氢-3H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3-基) 丙酸 (中间体18e, 70mg)。

[0424] 中间体18f的合成:

[0425] 将3- (1- ((2- (氨基甲基) 苯基) (苯基) 甲基) -5- (苄氧基) -4,6-二氧代基-1,2,4,6-四氢-3H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3-基) 丙酸 (中间体18e, 70mg, 0.13mmol) 、HATU (74mg, 0.20mmol) 和N,N-二异丙基乙胺 (86 μ L, 0.52mmol) 在DMF (10mL) 中的混合物在80℃下搅拌18小时。添加EtOAc, 并将混合物用盐水洗涤5次。将有机层经MgSO₄干燥, 过滤, 并减压浓缩。通过硅胶快速色谱法 (30 μ m, 4g, 100/0至97/3的CH₂Cl₂/CH₃OH) 进行纯化。收集纯级分并蒸发至干, 得到12- (苄氧基) -18-苯基-5,8,9,18-四氢-10,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5,9]四氮杂环十三炔-7,11,13 (6H) -三酮 (中间体18f, 35mg)。

[0426] 化合物18的合成:

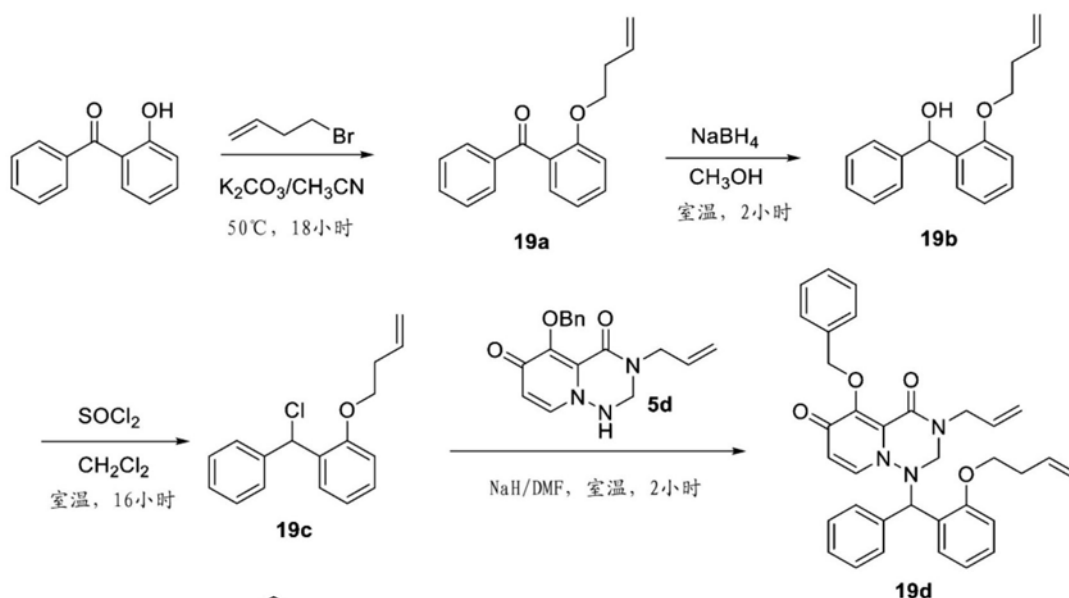
[0427] 使用针对化合物5A所述的程序获得12-羟基-18-苯基-5,8,9,18-四氢-10,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5,9]四氮杂环十三炔-7,11,13(6H)-三酮(化合物18, 22mg)。

[0428] 化合物18:

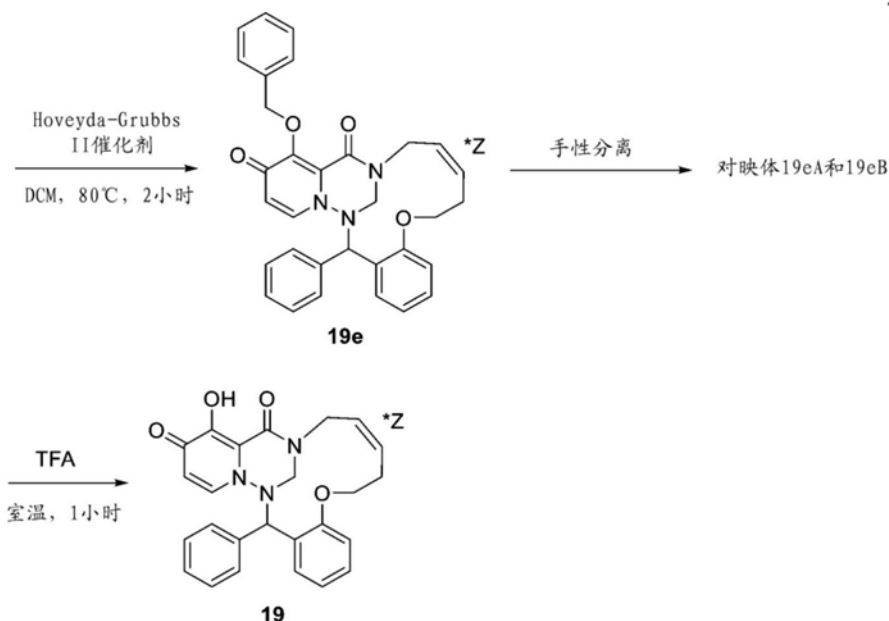
[0429] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.26-2.32 (m, 1H) 2.75-2.97 (m, 1H) 2.97-3.14 (m, 1H) 3.72-3.85 (m, 2H) 3.95 (br d, $J=12.6\text{Hz}$, 1H) 4.42 (br s, 1H) 5.02 (br d, $J=12.6\text{Hz}$, 1H) 5.38 (br d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.88 (br s, 1H) 7.10-7.59 (m, 9H) 8.22 (br d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 8.75 (br s, 1H) 11.53 (br s, 1H)

[0430] LC/MS (方法LC-A): R_t 1.98分钟, MH^+ 431

[0431] 实施例19: (*Z)-15-羟基-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-4-氧杂-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环九蕃-7-烯-14,16-二酮(化合物19)的合成



[0432]



[0433] 中间体19a的合成:

[0434] 将4-溴-1-丁烯[CAS 5162-44-7] (10.2mL, 101mmol)、(2-羟基苯基)(苯基)甲酮[CAS 117-99-7] (5g, 25.224mmol) 和 K_2CO_3 (10.46g, 75.673mmol) 在 CH_3CN (66mL) 中的混合物在50℃下搅拌18小时。反应不完全, 并再次添加4-溴-1-丁烯 (7.0mL, 70mmol)。将混合物在50℃下再搅拌24小时。将混合物过滤并减压浓缩。通过硅胶快速色谱法 (20-45 μ m, 120g, 庚烷/EtOAc 90/10) 纯化残余物。收集纯级分并减压浓缩至干, 得到(2-(丁-3-烯-1-基氧基)苯基)(苯基)甲酮(中间体19a, 2g)。

[0435] 中间体19b的合成:

[0436] 使用针对中间体11b所述的程序获得(2-(丁-3-烯-1-基氧基)苯基)(苯基)甲醇(中间体19b, 2.1g)。

[0437] 中间体19c的合成:

[0438] 用针对中间体5a所述的程序获得1-(丁-3-烯-1-基氧基)-2-(氯(苯基)甲基)苯(中间体19c, 2.2g)。

[0439] 中间体19d的合成:

[0440] 使用针对中间体5e所述的程序获得3-烯丙基-5-(苄氧基)-1-((2-(丁-3-烯-1-基氧基)苯基)(苯基)甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体19d, 2.45g)。

[0441] 中间体19e的合成:

[0442] 使用针对中间体5f所述的程序获得(*Z)-15-(苄氧基)-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-4-氧杂-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环九蕃-7-烯-14,16-二酮(中间体19e, 1.35g)。经由手性SFC(固定相:WheIk 01 (S,S) 5 μ m 250 $\times$ 21.1mm, 流动相:60% CO_2 , 40%MeOH) 分离两种对映体, 得到第一洗脱对映体19eA (531mg) 和第二洗脱对映体19eB (536mg)。

[0443] 化合物19的合成:

[0444] 使用针对化合物5A所述的程序获得(*Z)-15-羟基-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-4-氧杂-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环九蕃-7-烯-14,16-二酮(化合物19, 101mg, 外消旋物(在该步骤期间发生完全外消旋化))。

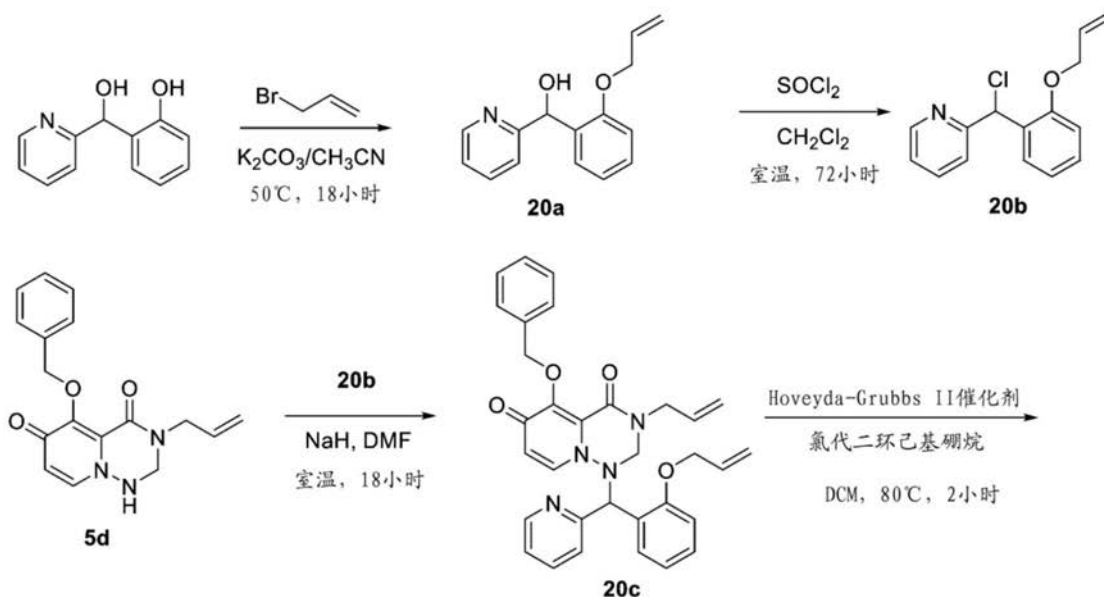
[0445] 在相同的条件下处理对映体19eB (270mg, 0.52mmol), 得到相同的化合物19 (110mg, 外消旋物(在该步骤期间发生完全外消旋化))。

[0446] 化合物19:

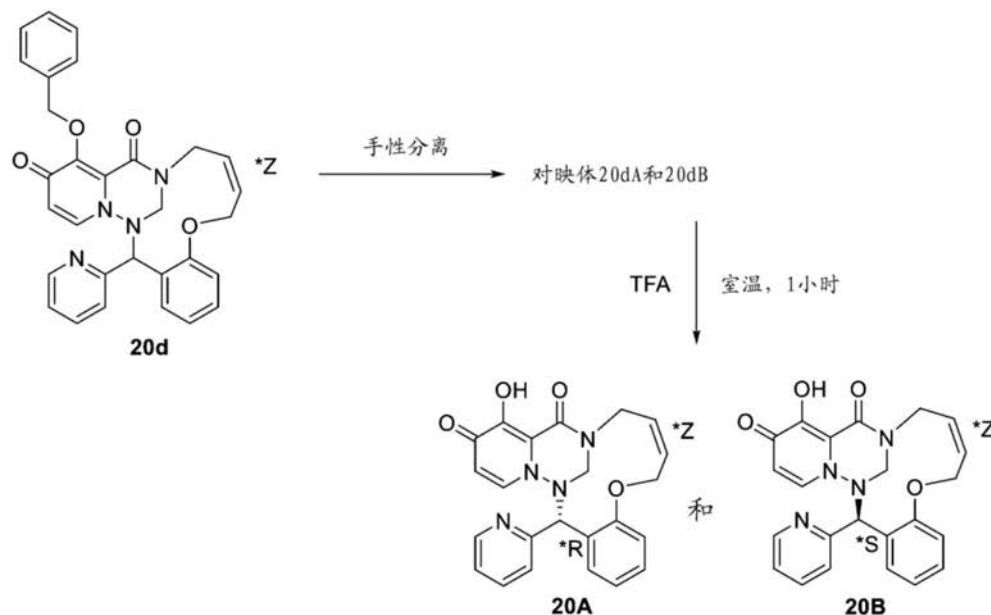
[0447] ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 2.29-2.44 (m, 2H) 3.19 (br dd, $J=13.4, 7.8Hz$, 1H) 4.19 (d, $J=13.1Hz$, 1H) 4.30 (br d, $J=5.1Hz$, 2H) 4.76 (br dd, $J=13.4, 6.8Hz$, 1H) 5.06 (d, $J=13.6Hz$, 1H) 5.42-5.55 (m, 2H) 5.60 (s, 1H) 5.76 (s, 1H) 5.80-5.91 (m, 1H) 7.00-7.22 (m, 7H) 7.26-7.39 (m, 2H) 8.07 (d, $J=7.6Hz$, 1H) 10.32-11.90 (m, 1H)

[0448] LC/MS (方法LC-B): R_t 2.38分钟, MH^+ 430

[0449] 实施例20: (18*R,*Z)-12-羟基-18-(吡啶-2-基)-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物20A) 和 (18*S,*Z)-12-羟基-18-(吡啶-2-基)-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物20B) 的合成



[0450]



[0451] 中间体20a的合成:

[0452] 将烯丙基溴[CAS 106-95-6] (3.1mL, 36mmol)、2-(羟基(吡啶-2-基)甲基)苯酚[CAS 158839-52-2] (7.2g, 36mmol) 和 K_2CO_3 (15g, 0.11mol) 在 CH_3CN (93mL) 中的混合物在 50°C 下搅拌18小时。将混合物过滤并减压浓缩。通过硅胶快速色谱法(30 μm , 120g, 90/10至80/20的庚烷/ EtOAc)纯化残余物。收集纯级分并减压浓缩, 得到(2-(烯丙氧基)苯基)(吡啶-2-基)甲醇(中间体20a, 2.5g)。

[0453] 中间体20b的合成:

[0454] 使用针对中间体5a所述的程序获得2-((2-(烯丙氧基)苯基)氯甲基)吡啶(中间体20b, 1.4g), 其原样用于下一步骤中。

[0455] 中间体20c的合成:

[0456] 使用针对中间体5e所述的程序获得3-烯丙基-1-((2-(烯丙氧基)苯基)(吡啶-2-基)甲基)-5-(苄氧基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体20c, 550mg)。

[0457] 中间体20d的合成:

[0458] 在密封管中,在N₂下将3-烯丙基-1-((2-(烯丙氧基)苯基)(吡啶-2-基)甲基)-5-(苄氧基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体20c,500mg,0.94mmol)和氯二环己基硼烷(1M)[CAS 36140-1-9](190μL,0.19mmol)在DCE(64mL)中的脱气溶液在80℃下搅拌1小时。添加第2代Hoveyda-Grubbs催化剂[CAS 301224-40-8](120mg,0.19mmol),并将混合物在80℃下搅拌2小时。添加SiliaMetS[®]DMT(1.2g,0.75mmol),并将混合物在室温下搅拌18小时。将反应混合物通过celite[®]过滤。将Celite[®]用CH₂Cl₂洗涤,并将滤液减压浓缩。通过硅胶快速色谱法(30μm,12g,100/0至97/3的CH₂Cl₂/CH₃OH)进行纯化。经由非手性SFC(固定相:NH₂ 5μm 150×30mm,流动相:80%CO₂,20%MeOH)进行第二次纯化。收集纯级分并蒸发至干,得到(*Z)-12-(苄氧基)-18-(吡啶-2-基)-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(中间体20d,45mg,外消旋物)。经由手性SFC(固定相:Chiralcel[®]OD-H 5μm 250×20mm,流动相:70%CO₂,30%MeOH)分离两种对映体,得到第一洗脱对映体20dA(17mg)和第二洗脱对映体20dB(22mg)。

[0459] 化合物20A的合成:

[0460] 使用针对化合物5A所述的程序获得(18*R,*Z)-12-羟基-18-(吡啶-2-基)-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物20A,9mg)。

[0461] 化合物20A:

[0462] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δppm 3.09-3.16(m,1H) 4.16(d,J=13.9Hz,1H) 4.26(br t,J=9.3Hz,1H) 4.63-4.84(m,2H) 5.04(d,J=13.9Hz,1H) 5.33-5.50(m,2H) 5.79-5.91(m,1H) 6.00-6.21(m,1H) 7.05(d,J=7.9Hz,1H) 7.09-7.18(m,2H) 7.20(br d,J=7.9Hz,1H) 7.23-7.31(m,1H) 7.31-7.43(m,1H) 7.56(br t,J=7.1Hz,1H) 8.06(br d,J=7.6Hz,1H) 8.30(br d,J=4.1Hz,1H)

[0463] LC/MS(方法LC-A):R_t 2.11分钟,MH⁺417

[0464] [α]_D²⁰: -679.57°(c 0.093,DMF)

[0465] 化合物20B的合成:

[0466] 使用针对化合物5A所述的程序获得(18*S,*Z)-12-羟基-18-(吡啶-2-基)-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物20B,12mg)。

[0467] 化合物20B:

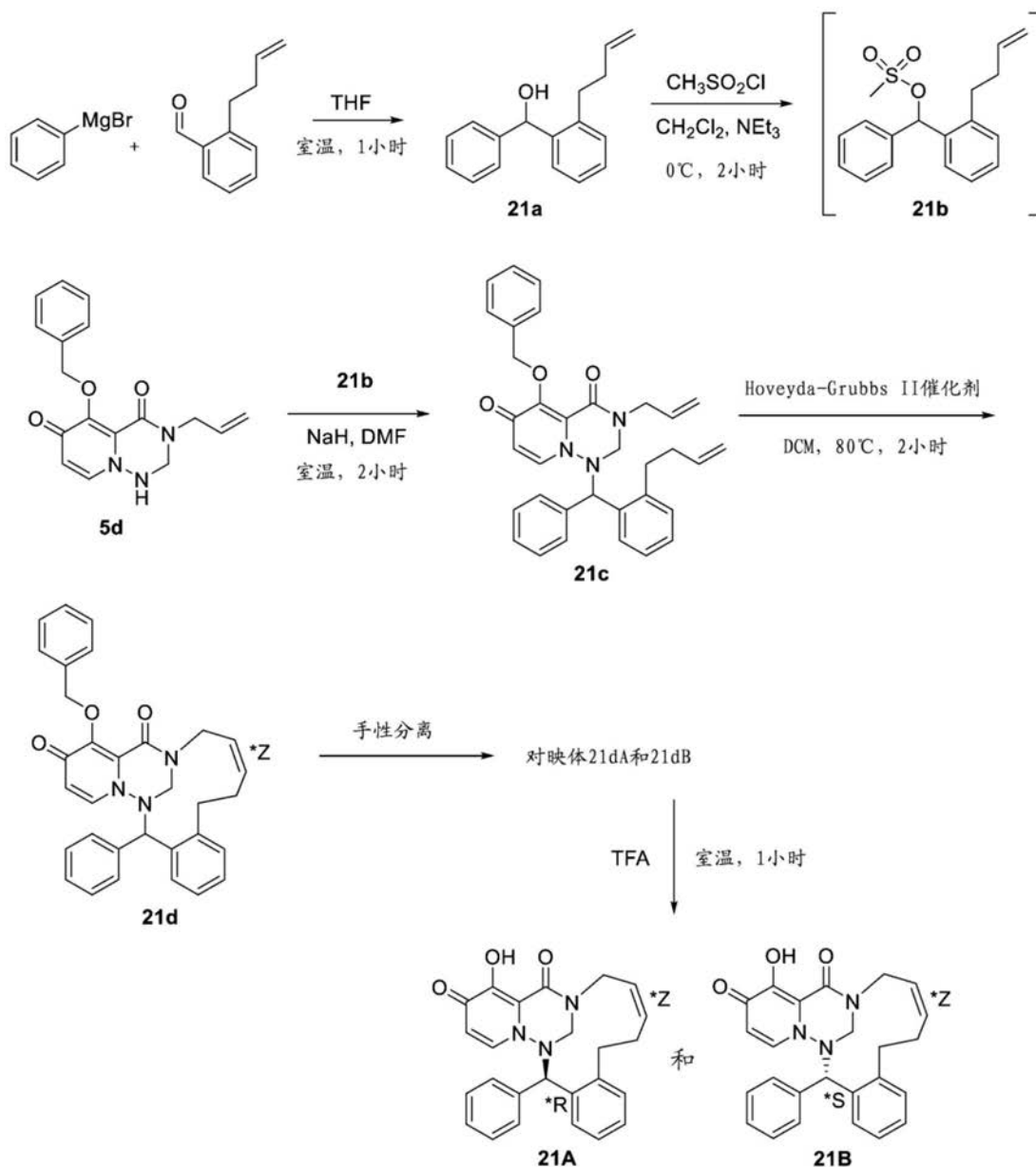
[0468] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δppm 2.98-3.16(m,1H) 4.16(br d,J=13.9Hz,1H) 4.26(br t,J=8.5Hz,1H) 4.56-4.80(m,2H) 5.03(br d,J=13.6Hz,1H) 5.35-5.54(m,2H) 5.69-5.94(m,1H) 5.99-6.18(m,1H) 7.00-7.08(m,1H) 7.10-7.23(m,3H) 7.23-7.30(m,1H) 7.32-7.40(m,1H) 7.56(br t,J=7.3Hz,1H) 8.06(br d,J=7.6Hz,1H) 8.30(br d,J=4.1Hz,1H)

[0469] LC/MS(方法LC-A):R_t 2.11分钟,MH⁺417

[0470] [α]_D²⁰: +668.13°(c 0.091,DMF)

[0471] 实施例21: (17*R,*Z)-4-羟基-16-苯基-7,10,11,16-四氢-6,17-桥亚甲基苯并

[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(化合物21A)和(17*S,*Z)-4-羟基-16-苯基-7,10,11,16-四氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(化合物21B)的合成



[0473] 中间体21a的合成:

[0474] 在 0°C 下,在 N_2 流下将苯基溴化镁[CAS 100-58-3] (35mL, 34.89mmol)滴加到2-(丁-3-烯-1-基)苯甲醛[CAS 70576-29-3] (4.3g, 26.84mmol)的THF (30mL)溶液中。在 N_2 下,将混合物在室温下搅拌1小时。将反应在 0°C 下用 NH_4Cl 的饱和水溶液淬灭,并将混合物用EtOAc萃取。将合并的有机层经 MgSO_4 干燥,过滤,并将溶剂减压浓缩,得到(2-(丁-3-烯-1-基)苯基)(苯基)甲醇(中间体21a, 4.2g)。

[0475] 中间体21b的合成:

[0476] 在 0°C 下,在 N_2 流下,将甲磺酰氯(974 μL , 12.59mmol)滴加到(2-(丁-3-烯-1-基)苯基)(苯基)甲醇(中间体21a, 1.5g, 6.29mmol)和 NEt_3 (2.62mL, 18.8mmol)在 CH_2Cl_2 (30mL)中的溶液中。将反应在 0°C 下搅拌2小时。添加水,并将混合物用 CH_2Cl_2 萃取。将合并的有机层经

MgSO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到中间体21b(2.1g),其原样用于下一步骤中。

[0477] 中间体21c的合成:

[0478] 使用针对中间5e所述的程序获得3-烯丙基-5-(苄氧基)-1-((2-(丁-3-烯-1-基)苯基)(苯基)甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体21c, 1.08g)。

[0479] 中间体21d的合成:

[0480] 使用针对中间体5f所述的程序获得(Z)-4-(苄氧基)-16-苯基-7,10,11,16-四氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(中间体21d, 455mg)。经由手性SFC(固定相:Chiralpak[®] AD-H 5 μ m250 $\times$ 30mm,流动相:65%CO₂,35% MeOH)分离两种对映体,得到第一洗脱对映体21dA(215mg)和第二洗脱对映体21dB(204mg)。

[0481] 化合物21A的合成:

[0482] 使用针对化合物5A所述的程序获得(17*R,*Z)-4-羟基-16-苯基-7,10,11,16-四氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(化合物21A, 110mg)。

[0483] 化合物21A:

[0484] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 1.94-2.06(m,1H) 2.58-2.69(m,1H) 3.09(dd,J=13.9,7.9Hz,1H) 4.28(d,J=13.6Hz,1H) 4.72(dd,J=14.0,5.2Hz,1H) 5.12(d,J=13.6Hz,1H) 5.19(s,1H) 5.42-5.53(m,2H) 5.96(dt,J=15.7,7.8Hz,1H) 6.93-7.29(m,7H) 7.34(td,J=7.4,0.9Hz,1H) 7.43(t,J=7.1Hz,1H) 8.07(d,J=7.9Hz,1H) (DMSO峰下2个质子)

[0485] LC-MS(方法LC-A):R_t 2.72分钟,MH⁺414

[0486] $[\alpha]_D^{20}$: -639.45°(c 0.365,DMF)

[0487] 化合物21B的合成:

[0488] 使用针对化合物5A所述的程序获得(17*S,*Z)-4-羟基-16-苯基-7,10,11,16-四氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(化合物21B, 110mg)。

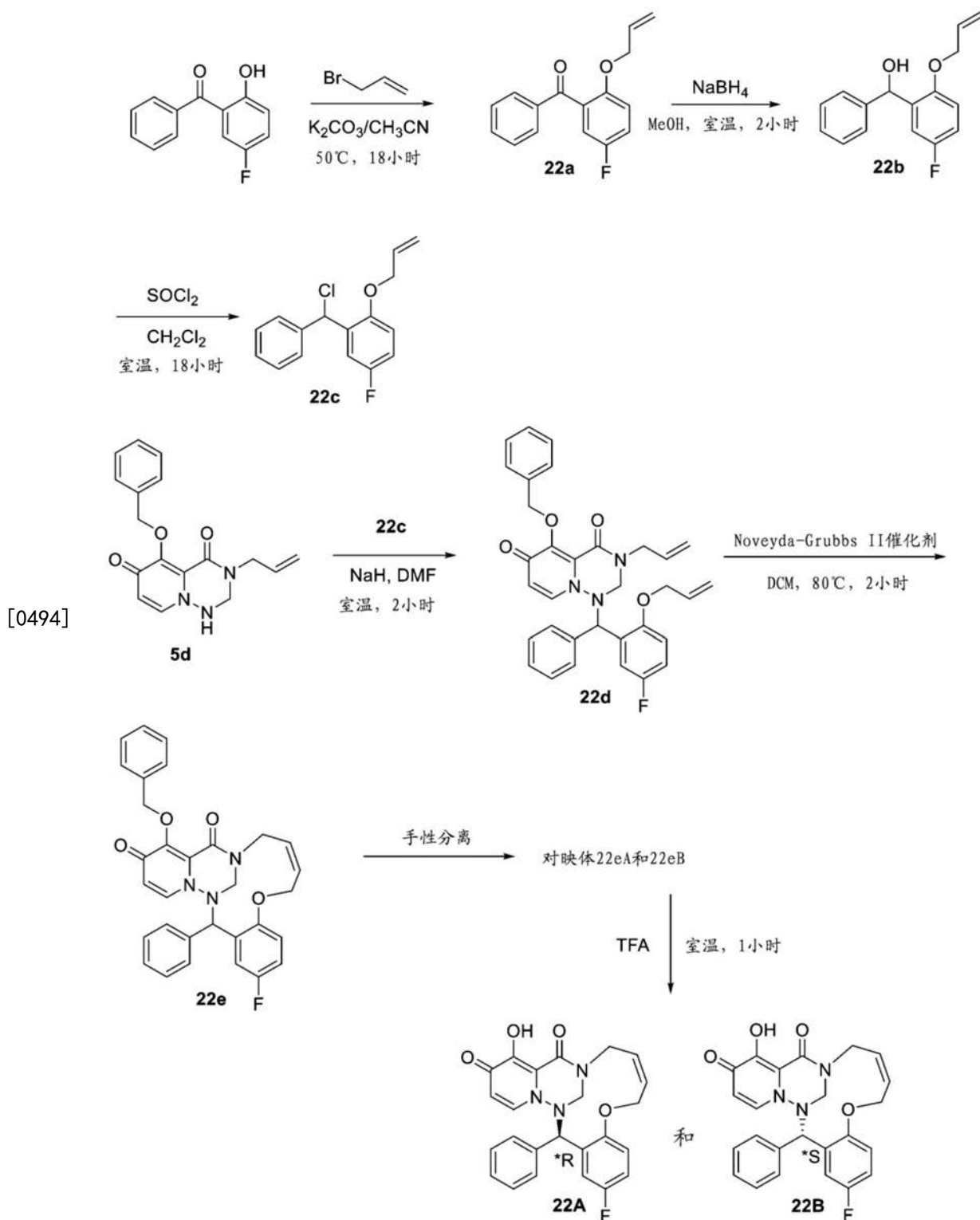
[0489] 化合物21B:

[0490] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 1.94-2.06(m,1H) 2.58-2.69(m,1H) 3.09(dd,J=14.0,8.0Hz,1H) 4.28(d,J=13.9Hz,1H) 4.72(dd,J=14.0,5.2Hz,1H) 5.12(d,J=13.6Hz,1H) 5.19(s,1H) 5.40-5.55(m,2H) 5.96(dt,J=15.3,7.8Hz,1H) 6.91-7.30(m,7H) 7.34(td,J=7.4,0.9Hz,1H) 7.40-7.48(m,1H) 8.07(d,J=7.6Hz,1H) (DMSO峰下2个质子)

[0491] LC-MS(方法LC-A):R_t 2.72分钟,MH⁺414

[0492] $[\alpha]_D^{20}$: +646.23°(c 0.365,DMF)

[0493] 实施例22: (18*R,Z)-2-氟-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物22A)和(18*S,Z)-2-氟-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物22B)的合成



[0495] 中间体22a的合成:

[0496] 使用针对中间体20a所述的程序获得 (2-(烯丙氧基)-5-氟苯基)(苯基)甲酮(中间体22a, 2.47g), 其原样用于下一步骤中。

[0497] 中间体22b的合成:

[0498] 使用针对中间体11b所述的程序获得 (2-(烯丙氧基)-5-氟苯基)(苯基)甲醇(中间体22b, 2.3g), 其原样用于下一步骤中。

[0499] 中间体22c的合成:

[0500] 使用针对中间体5a所述的程序获得1-(烯丙氧基)-2-(氯(苯基)甲基)-4-氟苯(中间体22c, 2.4g)。

[0501] 中间体22d的合成:

[0502] 使用针对中间体5e所述的程序获得3-烯丙基-1-((2-(烯丙氧基)-5-氟苯基)(苯基)甲基)-5-(苄氧基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体22d, 2.93g)。

[0503] 中间体22e的合成:

[0504] 使用针对中间体5f所述的程序获得(*Z)-12-(苄氧基)-2-氟-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(中间体22e, 780mg)。

[0505] 经由手性SFC(固定相: **Chiralcel**[®] 0J-H 5 μ m 250 $\times$ 20mm, 流动相: 65% CO₂, 35% MeOH) 分离两种对映体, 得到第一洗脱对映体22eA (326mg) 和第二洗脱对映体22eB (340mg)。

[0506] 化合物22A的合成:

[0507] 使用针对化合物5A所述的程序获得(18*R,Z)-2-氟-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物22A, 145mg)。

[0508] 化合物22A:

[0509] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.19 (dd, J=13.7, 8.4Hz, 1H) 4.30 (d, J=13.9Hz, 2H) 4.68-4.83 (m, 2H) 5.12 (d, J=13.6Hz, 1H) 5.28 (br s, 1H) 5.49 (d, J=7.6Hz, 1H) 5.95 (br s, 1H) 6.06-6.23 (m, 1H) 7.06-7.30 (m, 7H) 7.33 (br d, J=7.6Hz, 1H) 7.94 (br d, J=8.8Hz, 1H) 10.07-11.46 (m, 1H)

[0510] LC/MS (方法LC-A): R_t 2.47分钟, MH⁺434

[0511] $[\alpha]_D^{20}$: +645.02° (c 0.291, DMF)

[0512] 化合物22B的合成:

[0513] 使用针对化合物5B所述的程序获得(18*S,Z)-2-氟-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物22B, 149mg)。

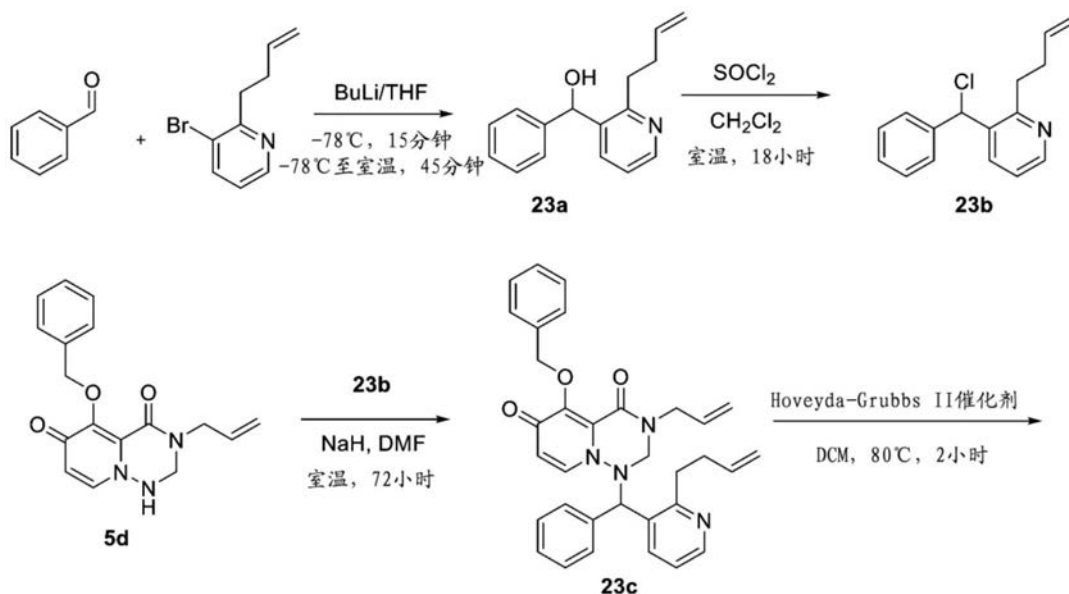
[0514] 化合物22B:

[0515] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.19 (dd, J=13.6, 8.5Hz, 1H) 4.30 (br d, J=13.9Hz, 2H) 4.68-4.83 (m, 2H) 5.12 (d, J=13.9Hz, 1H) 5.28 (br s, 1H) 5.49 (d, J=7.6Hz, 1H) 5.95 (br s, 1H) 6.07-6.22 (m, 1H) 7.08-7.30 (m, 7H) 7.33 (br d, J=7.6Hz, 1H) 7.94 (br d, J=8.5Hz, 1H) 10.48-11.25 (m, 1H)

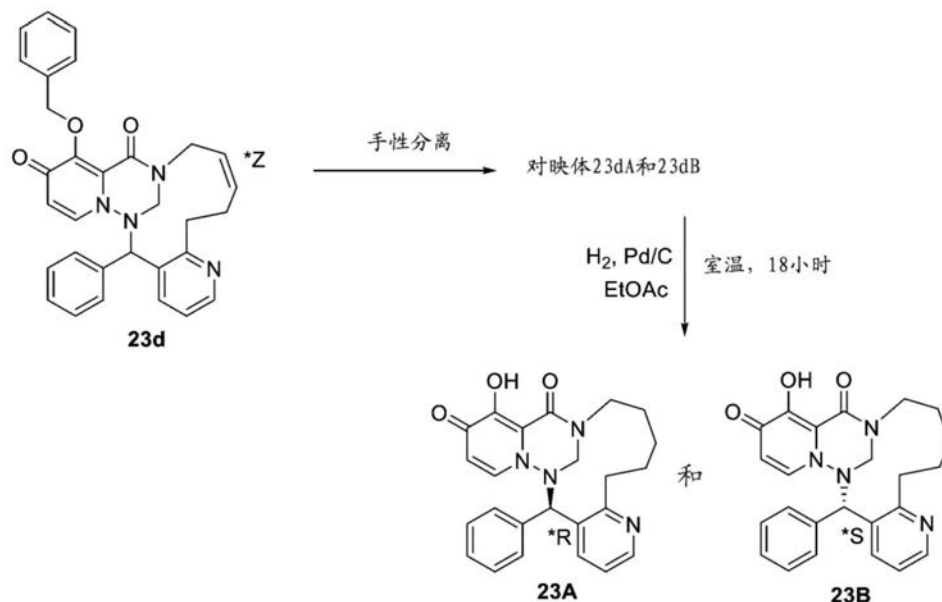
[0516] LC/MS (方法LC-A): R_t 2.47分钟, MH⁺434

[0517] $[\alpha]_D^{20}$: -676.17° (c 0.277, DMF)

[0518] 实施例23: (18*R)-12-羟基-18-苯基-5,6,7,8,9,18-六氢-10,17-桥亚甲基二吡啶并[1,2-b:2',3'-k][1,2,5]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物23A) 和 (18*S)-12-羟基-18-苯基-5,6,7,8,9,18-六氢-10,17-桥亚甲基二吡啶并[1,2-b:2',3'-k][1,2,5]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物23B)的合成



[0519]



[0520] 中间体23a的合成:

[0521] 在 -78°C 下,将 $n\text{-BuLi}$ (1.6M的己烷溶液) (4.1mL, 6.6mmol)滴加到3-溴-2-(丁-3-烯-1-基)吡啶 [CAS 1309650-05-2] (1.0g, 4.7mmol) 在无水THF (38mL) 中的溶液中。将混合物在该温度下搅拌15分钟,然后滴加苯甲醛 [CAS 100-52-7] (0.96mL, 9.4mmol)。将混合物在 -78°C 下搅拌15分钟,然后在45分钟内缓慢升温至室温。添加 NH_4Cl 10%水性溶液,并将混合物在室温下搅拌18小时。添加EtOAc和盐水,并将混合物用EtOAc萃取两次。将合并的有机层经 MgSO_4 干燥,过滤并减压浓缩。通过硅胶快速色谱法 (30 μm , 24g, 85/15至65/35的庚烷/EtOAc) 纯化残余物。收集纯级分并浓缩至干,得到(2-(丁-3-烯-1-基)吡啶-3-基)(苯基)甲醇(中间体23a, 700mg)。

[0522] 中间体23b的合成:

[0523] 使用针对中间体11c所述的程序获得2-(丁-3-烯-1-基)-3-(氯(苯基)甲基)吡啶(中间体23b, 750mg)。

[0524] 中间体23c的合成:

[0525] 使用针对中间体11g所述的程序获得3-烯丙基-5-(苄氧基)-1-((2-(丁-3-烯-1-基)吡啶-3-基)(苯基)甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体23c,900mg)。

[0526] 中间体23d的合成:

[0527] 使用针对中间体5f所述的程序获得(*Z)-12-(苄氧基)-18-苯基-5,6,9,18-四氢-10,17-桥亚甲基二吡啶并[1,2-b:2',3'-k][1,2,5]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(中间体23d,510mg)。

[0528] 经由手性SFC(固定相: **Whelk**[®] 01 (S,S) 5 μ m 250 $\times$ 21.1mm,流动相:60%CO₂,40% MeOH)分离两种对映体,得到第一洗脱对映体23dA(190mg)和第二洗脱对映体23dB(200mg)。

[0529] 化合物23A的合成:

[0530] 使用针对化合物8所述的程序获得(18*R)-12-羟基-18-苯基-5,6,7,8,9,18-六氢-10,17-桥亚甲基二吡啶并[1,2-b:2',3'-k][1,2,5]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物23A,22mg)。

[0531] 化合物23A:

[0532] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.40-0.68 (m, 1H) 1.31-1.49 (m, 1H) 1.49-1.82 (m, 3H) 1.87-2.06 (m, 1H) 2.54-2.60 (m, 2H) 2.84-2.94 (m, 1H) 4.00 (br t, J=12.9Hz, 1H) 4.27 (br d, J=13.9Hz, 1H) 5.06 (br d, J=13.9Hz, 1H) 5.48 (br d, J=7.3Hz, 1H) 5.60 (s, 1H) 7.00 (br d, J=7.3Hz, 1H) 7.19-7.55 (m, 6H) 8.37 (d, J=7.9Hz, 1H) 8.46-8.62 (m, 1H)

[0533] LC/MS(方法LC-A):R_t 2.07分钟, MH⁺417

[0534] [α]_D²⁰:+395.06° (c 0.162, DMF)

[0535] 化合物23B的合成:

[0536] 使用针对化合物8所述的程序获得(18*S)-12-羟基-18-苯基-5,6,7,8,9,18-六氢-10,17-桥亚甲基二吡啶并[1,2-b:2',3'-k][1,2,5]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物23B,22mg)。

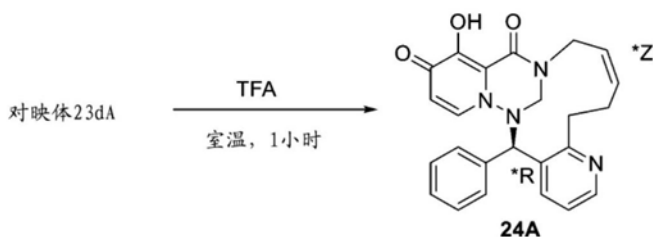
[0537] 化合物23B:

[0538] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.49-0.60 (m, 1H) 1.35-1.45 (m, 1H) 1.48-1.87 (m, 3H) 1.89-2.06 (m, 1H) 2.54-2.63 (m, 2H) 2.84-2.95 (m, 1H) 3.94-4.06 (m, 1H) 4.27 (d, J=13.9Hz, 1H) 5.06 (br d, J=13.9Hz, 1H) 5.49 (br d, J=7.6Hz, 1H) 5.60 (s, 1H) 7.01 (br d, J=7.6Hz, 1H) 7.15-7.65 (m, 6H) 8.37 (dd, J=7.9, 1.3Hz, 1H) 8.55 (dd, J=4.7, 1.6Hz, 1H)

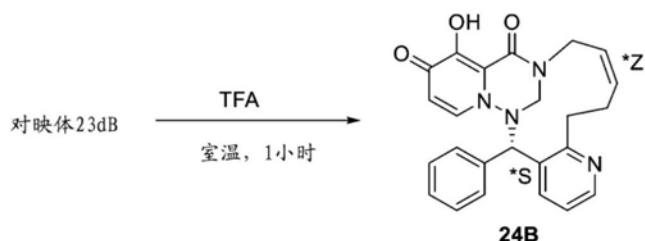
[0539] LC/MS(方法LC-A):R_t 2.07分钟, MH⁺417

[0540] [α]_D²⁰: -385.58° (c 0.215, DMF)

[0541] 实施例24: (18*R,*Z)-12-羟基-18-苯基-5,6,9,18-四氢-10,17-桥亚甲基二吡啶并[1,2-b:2',3'-k][1,2,5]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物24A)和(18*S,*Z)-12-羟基-18-苯基-5,6,9,18-四氢-10,17-桥亚甲基二吡啶并[1,2-b:2',3'-k][1,2,5]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物24B)的合成



[0542]



[0543] 化合物24A的合成:

[0544] 使用针对化合物5A所述的程序获得(18R,*Z)-12-羟基-18-苯基-5,6,9,18-四氢-10,17-桥亚甲基二吡啶并[1,2-b:2',3'-k][1,2,5]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物24A,TFA盐,115mg)。

[0545] 化合物24A:

[0546] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.15-2.28 (m, 1H) 2.59-2.84 (m, 3H) 2.98-3.19 (m, 1H) 4.24 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 4.67-4.84 (m, 1H) 5.14 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 5.24 (s, 1H) 5.52 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 5.55-5.69 (m, 1H) 6.02 (dt, $J=15.1, 7.6\text{Hz}$, 1H) 7.00-7.46 (m, 6H) 7.67 (br dd, $J=7.6, 5.0\text{Hz}$, 1H) 8.53-8.83 (m, 2H)

[0547] LC/MS (方法LC-A): R_t 2.02分钟, MH^+ 415

[0548] $[\alpha]_D^{20}$: +572.76° (c 0.279, DMF)

[0549] 化合物24B的合成:

[0550] 使用针对化合物5A所述的程序获得(18S,*Z)-12-羟基-18-苯基-5,6,9,18-四氢-10,17-桥亚甲基二吡啶并[1,2-b:2',3'-k][1,2,5]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物24B,TFA盐,99mg)。

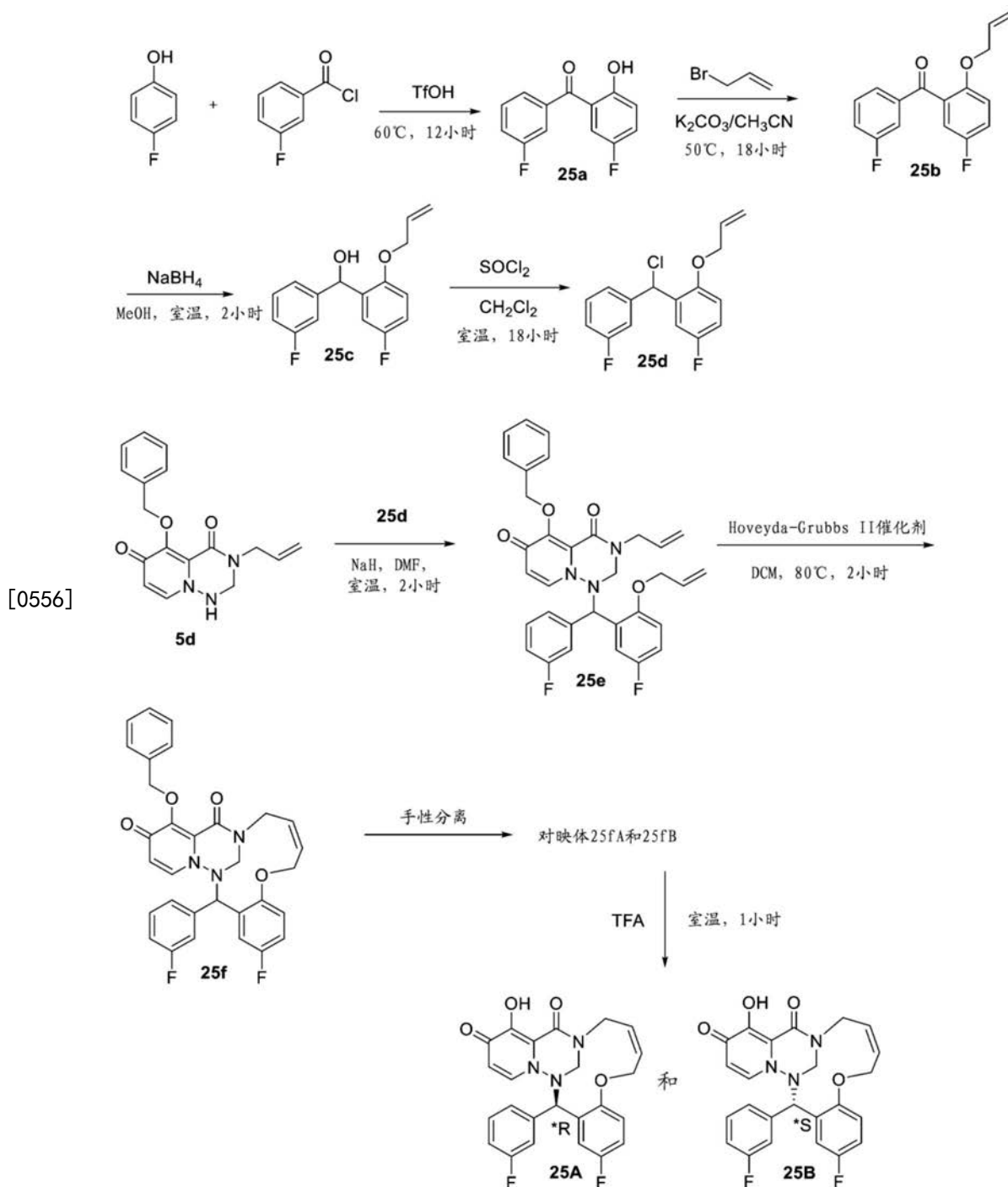
[0551] 化合物24B:

[0552] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.16-2.29 (m, 1H) 2.57-2.86 (m, 3H) 3.07 (dd, $J=14.0, 8.0\text{Hz}$, 1H) 4.24 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 4.69-4.82 (m, 1H) 5.14 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 5.24 (s, 1H) 5.52 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 5.55-5.74 (m, 1H) 6.02 (dt, $J=15.3, 7.5\text{Hz}$, 1H) 7.13-7.40 (m, 6H) 7.68 (br dd, $J=7.6, 5.4\text{Hz}$, 1H) 8.61-8.81 (m, 2H)

[0553] LC/MS (方法LC-A): R_t 2.02分钟, MH^+ 417

[0554] $[\alpha]_D^{20}$: -550.53° (c 0.378, DMF)

[0555] 实施例25: (18R,Z)-2-氟-18-(3-氟苯基)-12-羟基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物25A)和(18S,Z)-2-氟-18-(3-氟苯基)-12-羟基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物25B)的合成



[0557] 中间体25a的合成:

[0558] 在0℃下,将4-氟苯酚[CAS 371-41-5](1.5g,13.38mmol)和3-氟苯甲酰氯(1.64mL,13.38mmol)溶解在三氟甲磺酸(50mL)中。将反应混合物升温至室温并在60℃下搅拌12小时。冷却至室温后,将混合物倾注入水(250mL)和EtOAc的冷溶液中。分离有机层,经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到(5-氟-2-羟基苯基)(3-氟苯基)甲酮(中间体25a,3.2g)。

[0559] 中间体25f的合成:

[0560] 使用在实施例22中所述的程序获得(Z)-12-(苄氧基)-2-氟-18-(3-氟苯基)-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(中间体25f,740mg)。

[0561] 经由手性SFC (固定相: Chiralcel® OJ-H 5 μ m 250 $\times$ 30mm, 流动相: 75% CO₂, 25% MeOH) 分离两种对映体, 得到第一洗脱对映体25fA (313mg) 和第二洗脱对映体25fB (316mg)。

[0562] 化合物25A的合成:

[0563] 使用针对化合物5A所述的程序获得 (18*R,Z)-2-氟-18-(3-氟苯基)-12-羟基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮 (化合物25A, 162mg)。

[0564] 化合物25A:

[0565] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.18 (br dd, J=13.6, 8.1Hz, 1H) 4.28 (br d, J=13.6Hz, 2H) 4.66-4.83 (m, 2H) 5.12 (d, J=13.6Hz, 1H) 5.30 (br s, 1H) 5.57 (d, J=7.6Hz, 1H) 5.95 (br s, 1H) 6.13 (br s, 1H) 6.88-7.17 (m, 3H) 7.19-7.33 (m, 3H) 7.44 (br d, J=7.6Hz, 1H) 7.96 (br d, J=9.6Hz, 1H)

[0566] LC/MS (方法LC-A): R_t 2.52分钟, MH⁺452

[0567] $[\alpha]_D^{20}$: +615.66° (c 0.281, DMF)

[0568] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 4.33分钟, 手性纯度100%。

[0569] 化合物25B的合成:

[0570] 使用针对化合物5B所述的程序获得 (18*S,Z)-2-氟-18-(3-氟苯基)-12-羟基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮 (化合物25B, 162mg)。

[0571] 化合物25B:

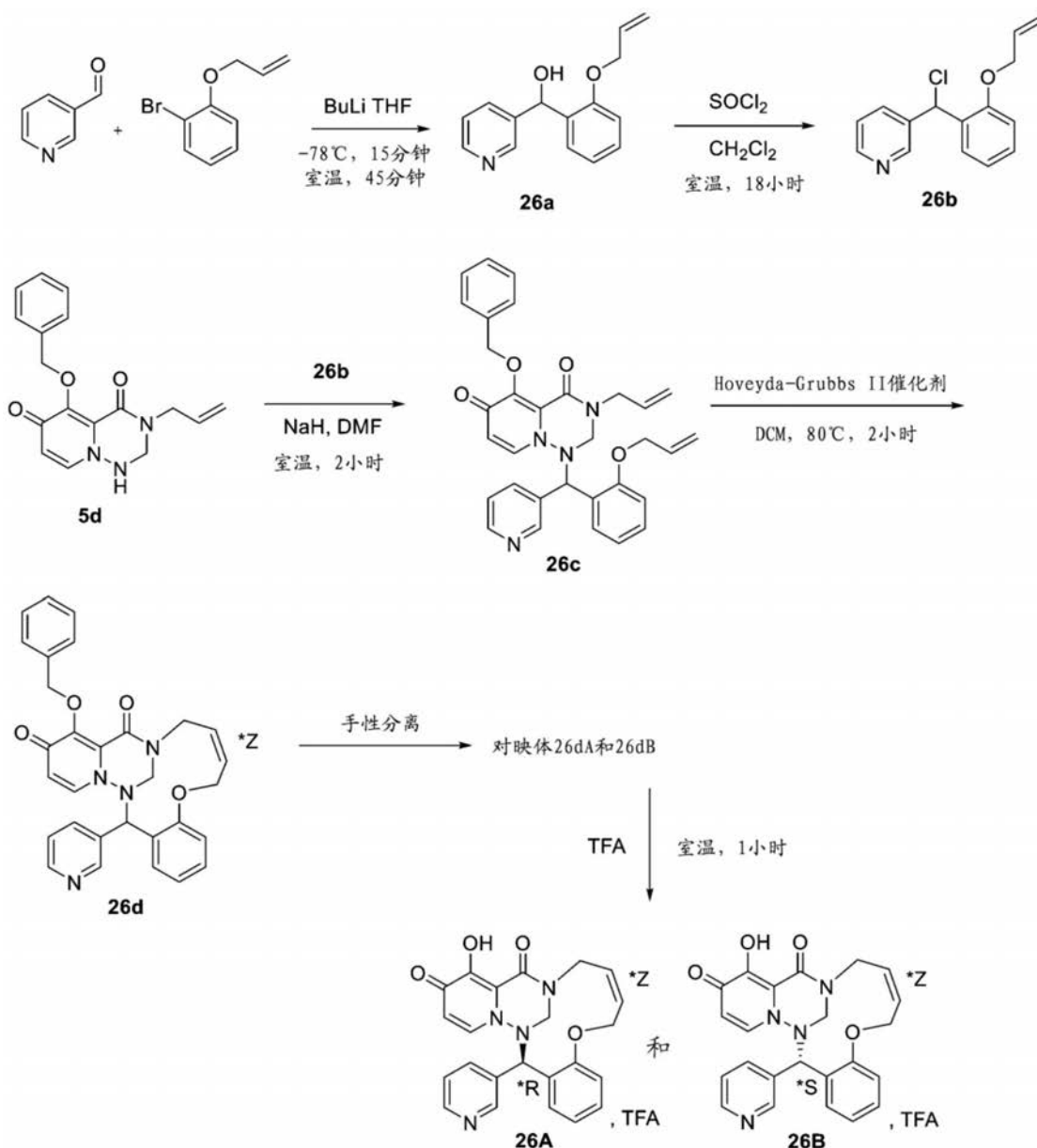
[0572] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.10-3.22 (m, 1H) 4.28 (br d, J=13.1Hz, 2H) 4.66-4.83 (m, 2H) 5.12 (br d, J=13.6Hz, 1H) 5.30 (br s, 1H) 5.56 (br d, J=7.6Hz, 1H) 5.95 (br s, 1H) 6.14 (br s, 1H) 6.92-7.17 (m, 3H) 7.18-7.34 (m, 3H) 7.44 (br d, J=5.1Hz, 1H) 7.96 (br d, J=9.1Hz, 1H) 10.04-11.58 (m, 1H)

[0573] LC/MS (方法LC-A): R_t 2.52分钟, MH⁺452

[0574] $[\alpha]_D^{20}$: -642.59° (c 0.277, DMF)

[0575] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 5.71分钟, 手性纯度100%。

[0576] 实施例26: (18*R,*Z)-12-羟基-18-(吡啶-3-基)-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮 (化合物26A) 和 (18*S,*Z)-12-羟基-18-(吡啶-3-基)-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮 (化合物26B) 的合成



[0578] 中间体26a的合成:

[0579] 使用针对中间体23a所述的程序获得 (2- (烯丙氧基) 苯基) (吡啶-3-基) 甲醇 (中间体26a, 1.25g)。

[0580] 中间体26d的合成:

[0581] 使用在实施例5中所述的程序从中间体26b (合成为5a) 和5d开始获得 (*Z) -12- (苄氧基) -18- (吡啶-3-基) -6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮 (中间体26d, 350mg)。

[0582] 经由手性SFC (固定相: **Whelk**[®]01 (S,S) $5\mu\text{m}$ $250 \times 21.1\text{mm}$, 流动相: 40% CO_2 , 60% EtOH) 分离两种对映体, 得到第一洗脱对映体26dA (93mg) 和第二洗脱对映体26dB (99mg)。

[0583] 化合物26A的合成:

[0584] 使用针对化合物5A所述的程序获得 (18*R, *Z) -12-羟基-18- (吡啶-3-基) -6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮 (化合物26A, TFA盐, 65mg)。

[0585] 化合物26A:

[0586] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.16-3.24 (m, 1H) 4.12-4.40 (m, 2H) 4.68-4.95 (m, 2H) 5.15 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 5.39 (br s, 1H) 5.55 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.88-5.98 (m, 1H) 6.10-6.22 (m, 1H) 7.18-7.32 (m, 2H) 7.32-7.53 (m, 3H) 7.70 (br s, 1H) 8.14 (br d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 8.26-8.51 (m, 2H)

[0587] LC/MS (方法LC-A): R_t 2.04分钟, MH^+ 417

[0588] $[\alpha]_D^{20}$: -673.64° (c 0.129, DMF)

[0589] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 10.26分钟, 手性纯度100%。

[0590] 化合物26B的合成:

[0591] 使用针对化合物5B所述的程序获得 (18*S, *Z) -12-羟基-18- (吡啶-3-基) -6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮 (化合物26B, TFA盐, 63mg)。

[0592] 化合物26B:

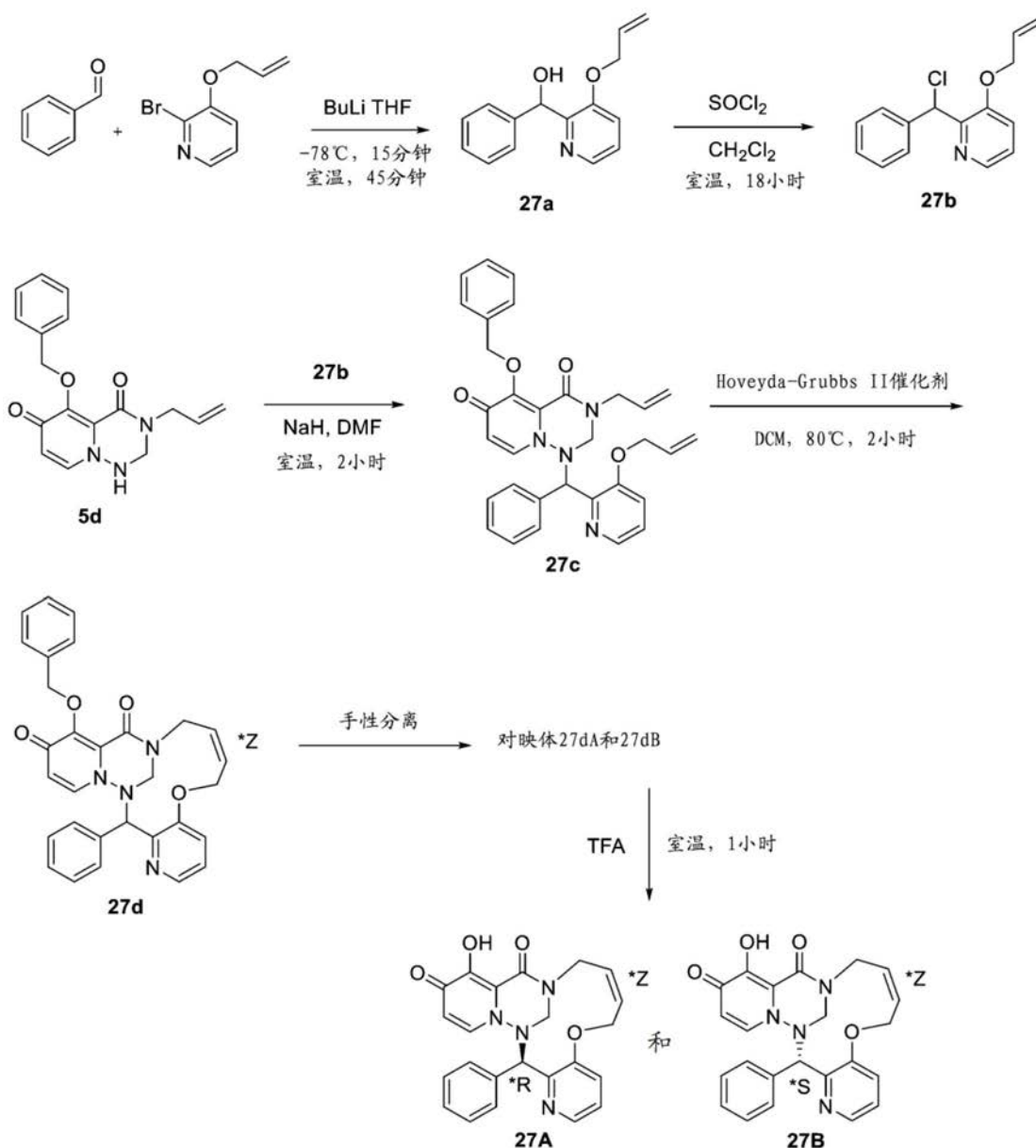
[0593] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.15-3.23 (m, 1H) 4.16-4.52 (m, 2H) 4.71-4.93 (m, 2H) 5.15 (br d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 5.39 (br s, 1H) 5.55 (br d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.87-5.99 (m, 1H) 6.10-6.24 (m, 1H) 7.15-7.30 (m, 2H) 7.30-7.54 (m, 3H) 7.69 (br s, 1H) 8.14 (br d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H) 8.27-8.49 (m, 2H)

[0594] LC/MS (方法LC-A): R_t 2.04分钟, MH^+ 417

[0595] $[\alpha]_D^{20}$: $+655.46^\circ$ (c 0.119, DMF)

[0596] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 7.63分钟, 手性纯度100%。

[0597] 实施例27: (18*R, *Z) -12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基二吡啶并[3,2-b:1',2'-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮 (化合物27A) 和 (18*S, *Z) -12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基二吡啶并[3,2-b:1',2'-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮 (化合物27B) 的合成



[0599] 中间体27a的合成:

[0600] 使用针对中间体23a所述的程序从3-(烯丙氧基)-2-溴吡啶[CAS123552-77-2]开始获得(3-(烯丙氧基)吡啶-2-基)(苯基)甲醇(中间体27a, 1.9g)。

[0601] 中间体27d的合成:

[0602] 使用在实施例20中所述的程序从中间体27b(合成为5a)和5d开始获得(*Z)-12-(苄氧基)-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基二吡啶并[3,2-b:1',2'-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(中间体27d, 0.136g)。

[0603] 经由手性SFC(固定相: Chiralcel® OD-H $5\mu\text{m}$ $250 \times 30\text{mm}$, 流动相: 70% CO_2 , 30% EtOH)分离两种对映体, 得到第一洗脱对映体27dA (65mg) 和第二洗脱对映体27dB (61mg)。

[0604] 化合物27A的合成:

[0605] 使用针对化合物24A所述的程序获得((18*R,*Z)-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基二吡啶并[3,2-b:1',2'-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物27A, TFA盐, 28mg)。

[0606] 化合物27A:

[0607] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 3.13-3.21 (m, 1H) 4.18 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 4.26 (br t, $J=10.1\text{Hz}$, 1H) 4.78 (dd, $J=14.3, 4.6\text{Hz}$, 1H) 4.89 (br dd, $J=11.0, 6.3\text{Hz}$, 1H) 5.13 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 5.41 (s, 1H) 5.47 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 5.68-5.79 (m, 1H) 6.22 (dt, $J=15.5, 7.5\text{Hz}$, 1H) 6.98 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 7.15-7.38 (m, 5H) 7.48 (dd, $J=8.2, 4.4\text{Hz}$, 1H) 7.69 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H) 8.48-8.61 (m, 1H) 11.06 (br s, 1H)

[0608] LC/MS (方法LC-A): R_t 2.01分钟, MH^+417

[0609] $[\alpha]_D^{20}$: -700.93° (c 0.107, DMF)

[0610] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 6.75分钟, 手性纯度100%。

[0611] 化合物27B的合成:

[0612] 使用针对化合物24B所述的程序获得((18*S,*Z)-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基二吡啶并[3,2-b:1',2'-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物27B, TFA盐, 31mg)。

[0613] 化合物27B:

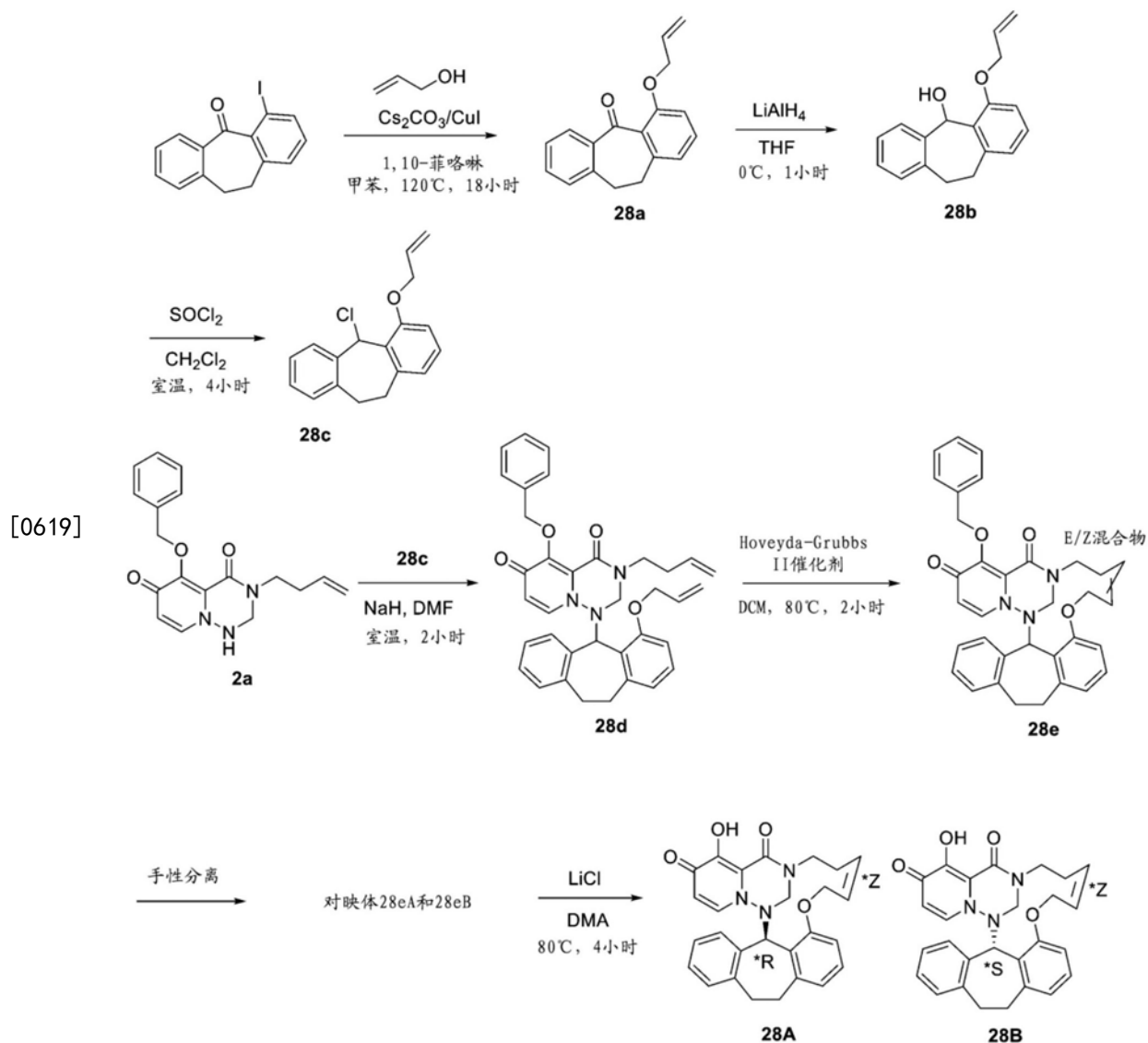
[0614] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 3.10-3.19 (m, 1H) 4.18 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 4.26 (br t, $J=10.1\text{Hz}$, 1H) 4.78 (dd, $J=14.5, 4.7\text{Hz}$, 1H) 4.89 (br dd, $J=11.0, 6.0\text{Hz}$, 1H) 5.13 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 5.35 (s, 1H) 5.47 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.64-5.86 (m, 1H) 6.22 (dt, $J=15.3, 7.50\text{Hz}$, 1H) 6.98 (d, $J=7.60\text{Hz}$, 1H) 7.10-7.43 (m, 5H) 7.43-7.52 (m, 1H) 7.69 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H) 8.57 (d, $J=3.8\text{Hz}$, 1H)

[0615] LC/MS (方法LC-A): R_t 2.01分钟, MH^+417

[0616] $[\alpha]_D^{20}$: $+665.54^\circ$ (c 0.148, DMF)

[0617] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 5.28分钟, 手性纯度100%。

[0618] 实施例28: (化合物28A) 和 (化合物28B) 的合成



[0620] 中间体28a的合成:

[0621] 反应在密封管中进行。

[0622] 将4-碘-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d][7]轮烯-5-酮[CAS 70911-04-5] (7.8g, 23.34mmol)、2-丙烯-1-醇[CAS 107-18-6] (3.19mL, 46.68mmol)、CuI (444mg, 2.33mmol)、1,10-菲咯啉[CAS 5144-89-8] (841mg, 4.66mmol) 和 Cs_2CO_3 (15.2g, 46.68mmol) 在甲苯 (20mL) 中的混合物在120°C下剧烈搅拌18小时。将混合物冷却至室温并倾注到水中。将混合物用EtOAc稀释, 然后通过celite®垫过滤。将celite®用EtOAc洗涤。分离两层, 并且将有机相经 MgSO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。通过硅胶快速色谱法 (15-40 μm , 80g, 90/10至80/20的庚烷/EtOAc) 进行纯化。收集纯级分并蒸发至干 (批次1, m=3.4g)。合并含有杂质的级分, 并再次通过硅胶快速色谱法 (15-40 μm , 40g, 庚烷/EtOAc 95/5) 纯化。收集纯级分并蒸发至干 (批次2, m=0.6g)。合并两个批次, 得到4-(烯丙氧基)-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d][7]轮烯-5-酮 (中间体28a, 4g)。

[0623] 中间体28b的合成:

[0624] 在0°C下, 在 N_2 流下将 LiAlH_4 (1M的THF溶液) (17.7mL, 17.7mmol) 滴加到4-(烯丙氧基)-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d][7]轮烯-5-酮 (中间体28a, 3.9g, 14.76mmol) 在THF

(80mL) 中的溶液中。将混合物在0℃下搅拌1小时,并用EtOAc淬灭,并用水稀释。将混合物通过celite®过滤。分离有机相,经MgSO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到4-(烯丙氧基)-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d][7]轮烯-5-醇(中间体28b,3.8g)。

[0625] 中间体28c的合成:

[0626] 在0℃下,将SOCl₂(1.22mL,16.89mmol)滴加到4-(烯丙氧基)-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d][7]轮烯-5-醇(中间体28b,3.75g,14.08mmol)在CH₂Cl₂(70mL)中的溶液中。将反应在0℃下搅拌30分钟,然后在室温下搅拌4小时。将混合物浓缩至干,用甲苯吸收,并再次浓缩,得到4-(烯丙氧基)-5-氯-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d][7]轮烯(中间体28c,4.2g),其原样用于下一步骤中。

[0627] 中间体28d的合成:

[0628] 使用针对中间体5e所述的程序获得1-(4-(烯丙氧基)-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d][7]轮烯-5-基)-5-(苄氧基)-3-(丁-3-烯-1-基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体28d,5.55g)。

[0629] 中间体28e的合成:

[0630] 使用针对中间体5f所述的程序获得中间体28e(未定义的E/Z混合物,620mg)。经由手性SFC(固定相:WheIk-01(S,S) 5μm 250×21.2mm,流动相:45%CO₂,55%MeOH)分离两种对映体,得到第一洗脱对映体(215mg,未定义的E/Z混合物)和第二洗脱对映体(230mg,未定义的E/Z混合物)。经由手性SFC(固定相:Chiralcel®OD-H 5μm 250×30mm,流动相:60%CO₂,40%MeOH)进一步纯化第一洗脱对映体,得到对映体28eA(139mg,纯*Z异构体)。经由手性SFC(固定相:Chiralpak®AD-H 5μm 250×30mm,流动相:60%CO₂,40%MeOH)进一步纯化第二洗脱对映体,得到对映体28eB(129mg,纯*Z异构体)。

[0631] 化合物28A的合成:

[0632] 将LiCl(54mg,1.27mmol)添加到28eA(139mg,0.26mmol)在DMA(1.44mL)中的溶液中,并将反应在80℃下搅拌4小时。将混合物冷却至室温,并添加HCl 0.5N的冰水溶液。将水层用CH₂Cl₂萃取。将合并的有机层用HCl 0.5N洗涤3次,经MgSO₄干燥,过滤并减压浓缩。通过硅胶快速色谱法(15-40μm,4g,99/1至97/3的CH₂Cl₂/CH₃OH)进行纯化。收集纯级分并蒸发至干,在10mL CH₃CN/水(2/8)中冷冻干燥后,得到化合物28A(65mg)。

[0633] 化合物28A:

[0634] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ_{ppm} 2.18(br d,J=14.2Hz,1H) 2.28-2.40(m,1H) 2.70-2.79(m,1H) 2.85(br d,J=14.2Hz,1H) 2.89-3.00(m,1H) 4.18-4.32(m,2H) 4.37-4.49(m,2H) 4.53-4.62(m,1H) 4.82(d,J=12.9Hz,1H) 5.42(d,J=7.6Hz,1H) 5.91-6.01(m,2H) 6.05-6.14(m,1H) 6.49(d,J=7.6Hz,1H) 6.83(t,J=7.3Hz,1H) 6.92(d,J=7.3Hz,1H) 6.96(d,J=8.2Hz,1H) 7.04-7.12(m,2H) 7.13-7.20(m,1H) 7.29(t,J=7.9Hz,1H)(水峰下1个质子)

[0635] LC/MS(方法LC-C):R_t 2.92分钟,MH⁺456

[0636] [α]_D²⁰:+291.23°(c,0.285DMF)

[0637] 手性HPLC(方法HPLC-B):R_t 6.16分钟,手性纯度100%。

[0638] 化合物28B的合成:

[0639] 使用针对化合物28A所述的程序获得化合物28B(59mg)。

[0640] 化合物28B:

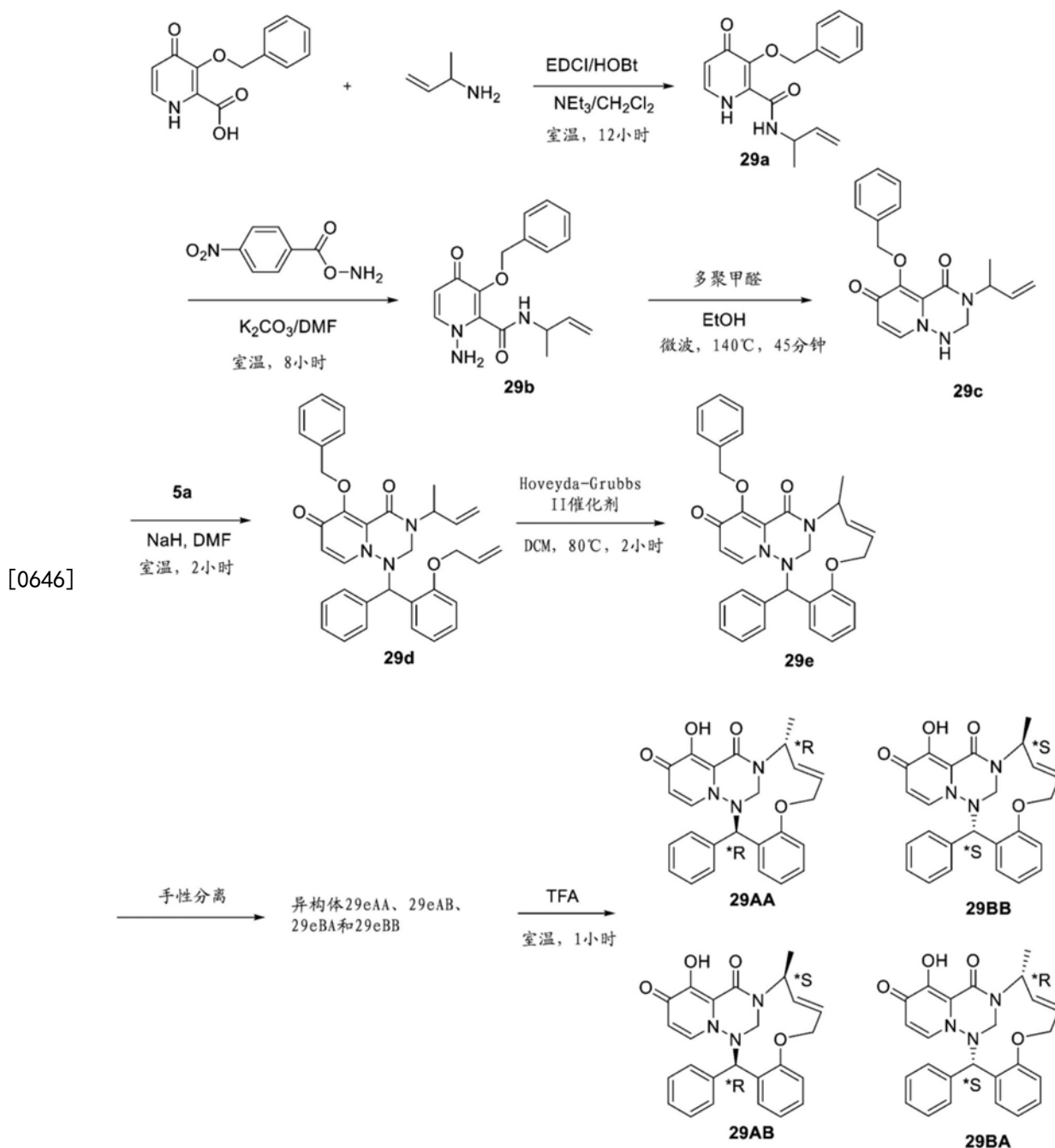
[0641] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.19 (br s, 1H) 2.27-2.39 (m, 1H) 2.71-2.77 (m, 1H) 2.84 (br d, J=14.2Hz, 1H) 2.89-3.00 (m, 1H) 4.18-4.29 (m, 2H) 4.36-4.48 (m, 2H) 4.53-4.63 (m, 1H) 4.82 (d, J=12.9Hz, 1H) 5.41 (d, J=7.6Hz, 1H) 5.91-6.01 (m, 2H) 6.04-6.13 (m, 1H) 6.49 (d, J=7.3Hz, 1H) 6.83 (t, J=7.1Hz, 1H) 6.92 (d, J=7.6Hz, 1H) 6.96 (d, J=8.2Hz, 1H) 7.04-7.12 (m, 2H) 7.15 (d, J=7.6Hz, 1H) 7.28 (t, J=7.9Hz, 1H) (水峰下1个质子)

[0642] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.92分钟, MH^+ 456

[0643] $[\alpha]_D^{20}$: -285.33° (c 0.3, DMF)

[0644] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 8.52分钟, 手性纯度100%。

[0645] 实施例29: (9*R, 18*R, E)-12-羟基-9-甲基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物29AA)、(9*S, 18*R, E)-12-羟基-9-甲基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物29AB)、(9*R, 18*S, E)-12-羟基-9-甲基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物29BA)和(9*S, 18*S, E)-12-羟基-9-甲基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物29BB)的合成



[0647] 中间体29a的合成:

[0648] 使用针对中间体1a所述的程序从丁-3-烯-2-胺[CAS 34375-90-1]开始获得3-(苄氧基)-N-(丁-3-烯-2-基)-4-氧代基-1,4-二氢吡啶-2-甲酰胺(中间体29a, 2.7g)。

[0649] 中间体29b的合成:

[0650] 使用针对中间体5c所述的程序获得1-氨基-3-(苄氧基)-N-(丁-3-烯-2-基)-4-氧代基-1,4-二氢吡啶-2-甲酰胺(中间体29b, 1.77g)。

[0651] 中间体29c的合成:

[0652] 使用针对中间体5d所述的程序获得5-(苄氧基)-3-(丁-3-烯-2-基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体29c, 1g)。

[0653] 中间体29d的合成:

[0654] 使用针对中间体5e所述的程序获得1-((2-(烯丙氧基)苯基)(苯基)甲基)-5-(苄氧基)-3-(丁-3-烯-2-基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体29d,740mg)。

[0655] 中间体29eA和29eB的合成:

[0656] 使用针对中间体5f所述的程序获得(E)-12-(苄氧基)-9-甲基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(中间体29e,174mg,1非对映体)。经由手性SFC(固定相:Chiralpak®AS-H 5 μ m 250 $\times$ 20mm,流动相:60%CO₂,40%EtOH)分离两种对映体,得到第一洗脱对映体29eA(74mg)和第二洗脱对映体29eB(75mg)。

[0657] 化合物29AA的合成:

[0658] 使用针对化合物5A所述的程序获得(9*R,18*R,E)-12-羟基-9-甲基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物29A,31mg)。

[0659] 化合物29AA:

[0660] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.12 (d, J=6.9Hz, 3H) 4.10 (br t, J=10.7Hz, 1H) 4.22 (d, J=13.6Hz, 1H) 4.86 (dd, J=11.3, 5.7Hz, 1H) 5.02 (d, J=13.6Hz, 1H) 5.21 (s, 1H) 5.33-5.45 (m, 2H) 5.48 (d, J=7.6Hz, 1H) 6.27 (ddd, J=14.8, 9.6, 5.5Hz, 1H) 7.06-7.26 (m, 7H) 7.33-7.39 (m, 1H) 7.40-7.47 (m, 1H) 8.09 (dd, J=7.7, 1.4Hz, 1H) 9.92-12.00 (m, 1H)

[0661] LC/MS (方法LC-A): R_t 2.56分钟, MH⁺430

[0662] $[\alpha]_D^{20}$: +608.99° (c 0.178, DMF)

[0663] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 5.70分钟, 手性纯度100%。

[0664] 化合物29BB的合成:

[0665] 使用针对化合物5A所述的程序获得(9*S,18*S,E)-12-羟基-9-甲基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物29B,27mg)。

[0666] 化合物29BB:

[0667] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.12 (d, J=6.9Hz, 3H) 4.10 (t, J=10.7Hz, 1H) 4.22 (d, J=13.6Hz, 1H) 4.87 (dd, J=11.3, 5.4Hz, 1H) 5.02 (d, J=13.6Hz, 1H) 5.21 (s, 1H) 5.34-5.45 (m, 2H) 5.48 (d, J=7.6Hz, 1H) 6.27 (ddd, J=14.8, 9.6, 5.5Hz, 1H) 7.05-7.25 (m, 7H) 7.33-7.40 (m, 1H) 7.41-7.47 (m, 1H) 8.09 (dd, J=7.7, 1.4Hz, 1H) 10.34-11.93 (m, 1H)

[0668] LC/MS (方法LC-A): R_t 2.56分钟, MH⁺430

[0669] $[\alpha]_D^{20}$: -608.94° (c 0.179, DMF)

[0670] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 6.68分钟, 手性纯度100%。

[0671] 化合物29AB的合成:

[0672] 使用针对化合物5A所述的程序获得(9*S,18*R,E)-12-羟基-9-甲基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物29A,31mg)。

[0673] 化合物29AB:

[0674] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.74 (d, J=6.9Hz, 3H) 3.65-3.73 (m, 1H) 4.17 (d, J

=13.9Hz, 1H) 4.49-4.56 (m, 1H) 4.58 (br t, J=10.1Hz, 1H) 5.14 (d, J=13.9Hz, 1H) 5.44 (s, 1H) 5.48 (d, J=7.6Hz, 1H) 5.71-5.85 (m, 1H) 6.37-6.48 (m, 1H) 7.06-7.21 (m, 5H) 7.26 (d, J=7.9Hz, 1H) 7.31-7.37 (m, 2H) 7.36-7.43 (m, 1H) 8.14 (dd, J=7.88, 1.26Hz, 1H) 10.09-10.66 (m, 1H)。

[0675] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.66分钟, MH^+ 430

[0676] $[\alpha]_D^{20}$: -737.35° (c 0.166, DMF)

[0677] 手性HPLC (方法HPLC-A): R_t 7.59分钟, 手性纯度100%。

[0678] 化合物29BA的合成:

[0679] 使用针对化合物5A所述的程序获得 (9*R, 18*S, E) -12-羟基-9-甲基-18-苯基-6, 9-二氢-18H-10, 17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1, 2-f][1]氧杂[5, 6, 9]三氮杂环十三炔-11, 13-二酮 (化合物29A, 31mg)。

[0680] 化合物29BA:

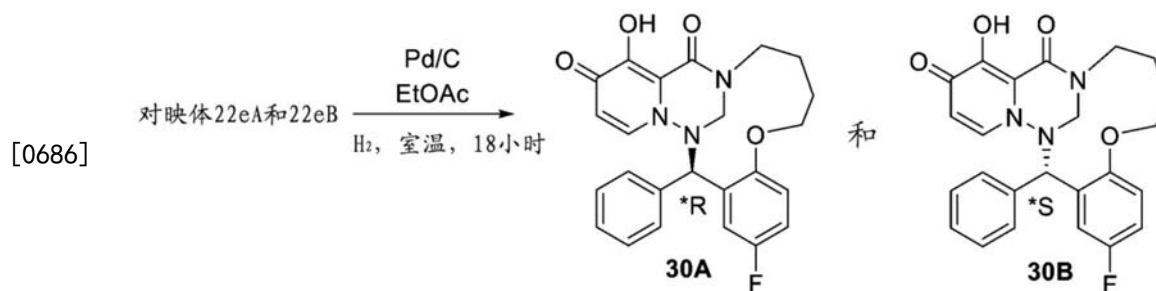
[0681] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.74 (d, J=6.9Hz, 3H) 3.64-3.77 (m, 1H) 4.17 (d, J=13.9Hz, 1H) 4.49-4.63 (m, 2H) 5.16 (d, J=13.87Hz, 1H) 5.43-5.50 (m, 2H) 5.73-5.90 (m, 1H) 6.42 (br dd, J=15.29, 9.93Hz, 1H) 7.06-7.20 (m, 5H) 7.26 (d, J=7.88Hz, 1H) 7.30-7.36 (m, 2H) 7.36-7.45 (m, 1H) 8.14 (d, J=6.62Hz, 1H) 10.05-10.89 (m, 1H)

[0682] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.66分钟, MH^+ 430

[0683] $[\alpha]_D^{20}$: +728.18° (c 0.22, DMF)

[0684] 手性HPLC (方法HPLC-A): R_t 5.18分钟, 手性纯度100%。

[0685] 实施例30: (18*R) -2-氟-12-羟基-18-苯基-6, 7, 8, 9-四氢-18H-10, 17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1, 2-f][1]氧杂[5, 6, 9]三氮杂环十三炔-11, 13-二酮 (化合物30A) 和 (18*S) -2-氟-12-羟基-18-苯基-6, 7, 8, 9-四氢-18H-10, 17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1, 2-f][1]氧杂[5, 6, 9]三氮杂环十三炔-11, 13-二酮 (化合物30B) 的合成



[0687] 化合物30A的合成:

[0688] 使用针对化合物8所述的程序从中间体22eA开始获得 (18*R) -2-氟-12-羟基-18-苯基-6, 7, 8, 9-四氢-18H-10, 17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1, 2-f][1]氧杂[5, 6, 9]三氮杂环十三炔-11, 13-二酮 (化合物30A, 24mg)。

[0689] 化合物30A:

[0690] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.12 (q, J=12.4Hz, 1H) 1.52-1.65 (m, 1H) 1.75-1.97 (m, 2H) 2.61-2.69 (m, 1H) 4.05 (br t, J=12.6Hz, 1H) 4.13 (t, J=11.5Hz, 1H) 4.32-4.42 (m, 2H) 5.02 (d, J=13.6Hz, 1H) 5.52 (d, J=7.9Hz, 1H) 5.86 (s, 1H) 7.15-7.43 (m, 8H) 7.81 (dd, J=9.3, 3.0Hz, 1H) 11.37 (br s, 1H)

[0691] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.61分钟, MH^+ 436

[0692] $[\alpha]_D^{20}$: +314.16° (c 0.113, DMF)

[0693] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 7.86分钟, 手性纯度100%。

[0694] 化合物30B的合成:

[0695] 使用针对化合物8所述的程序从中间体22eB开始获得 (18*S)-2-氟-12-羟基-18-苯基-6,7,8,9-四氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物30B, 28mg)。

[0696] 化合物30B:

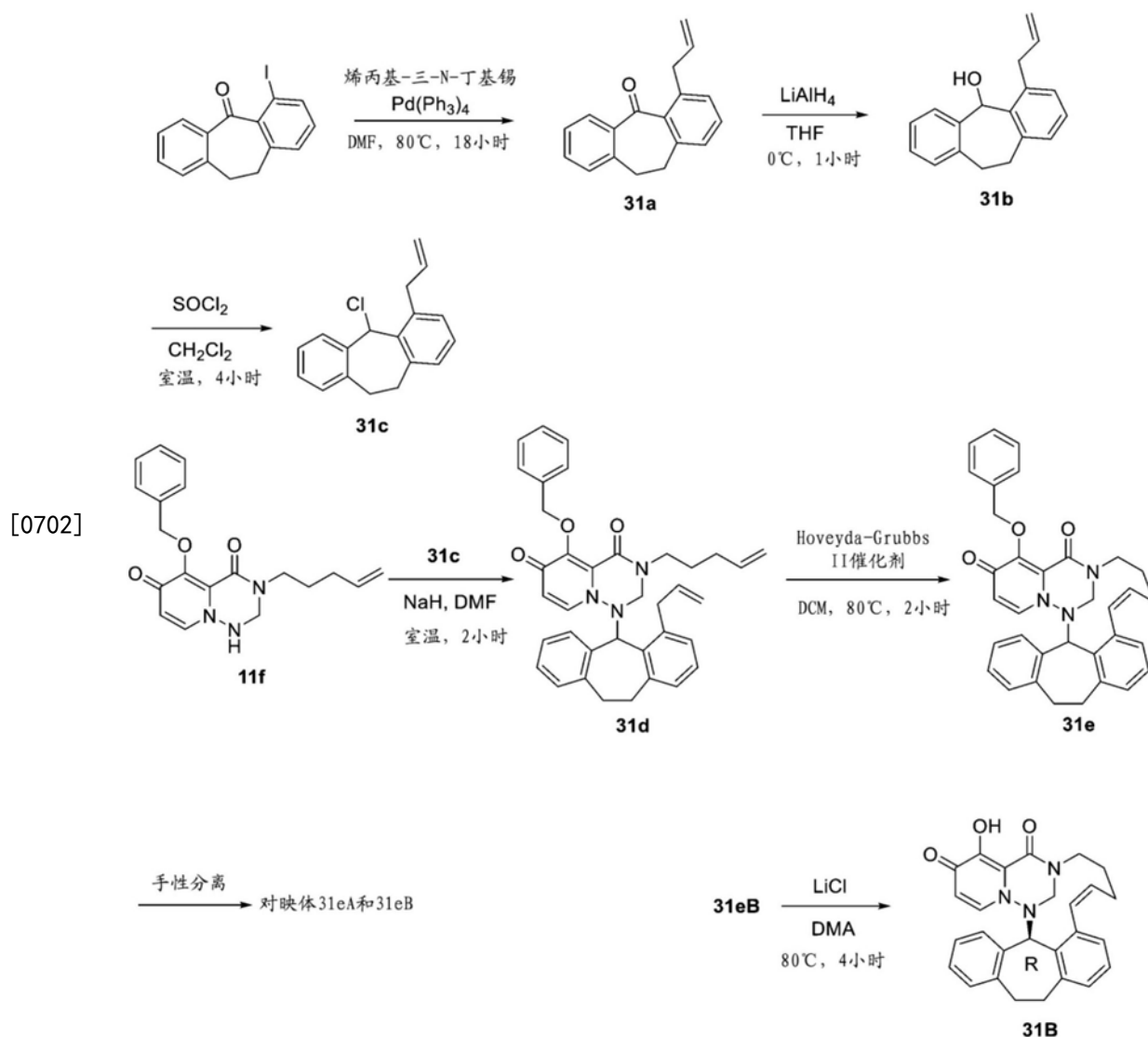
[0697] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 1.04-1.18 (m, 1H) 1.52-1.67 (m, 1H) 1.74-1.99 (m, 2H) 2.61-2.70 (m, 1H) 4.05 (br t, $J=12.8\text{Hz}$, 1H) 4.13 (br t, $J=11.3\text{Hz}$, 1H) 4.31-4.42 (m, 2H) 5.02 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 5.52 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 5.86 (s, 1H) 7.15-7.45 (m, 8H) 7.81 (dd, $J=9.3, 2.7\text{Hz}$, 1H) 11.36 (br s, 1H)

[0698] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.61分钟, MH^+ 436

[0699] $[\alpha]_D^{20}$: -312.59° (c 0.143, DMF)

[0700] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 4.76分钟, 手性纯度100%。

[0701] 实施例31: (19bR, Z)-4-羟基-8,9,15,19b-四氢-7H,14H-13,12-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-6,20-桥亚甲基苯并[3,4]环庚[1,2-1]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(化合物31B)的合成



[0703] 中间体31a的合成:

[0704] 使用针对中间体11a所述的程序获得4-烯丙基-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d][7]轮烯-5-酮(中间体31a,1.24g)。

[0705] 中间体31b的合成:

[0706] 使用针对中间体28b所述的程序获得4-烯丙基-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d][7]轮烯-5-醇(中间体31b,1.29g)。

[0707] 中间体31c的合成:

[0708] 使用针对中间体28c所述的程序获得4-烯丙基-5-氯-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d][7]轮烯(中间体31c,1.27g)。

[0709] 中间体31d的合成:

[0710] 使用针对中间体28d所述的程序从中间体11f开始获得1-(4-烯丙基-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d][7]轮烯-5-基)-5-(苄氧基)-3-(戊-4-烯-1-基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体31d,1.07g)。

[0711] 中间体31e的合成:

[0712] 使用针对中间体5f所述的程序获得中间体31e(138mg,Z异构体的外消旋物)。经由

手性SFC(固定相: **Chiralpak**[®] AS-H 5 μ m 250 $\times$ 20mm,流动相:70%CO₂,30%MeOH)分离两种对映体,得到第一洗脱对映体31eA(68mg)和第二洗脱对映体31eB(63mg)。

[0713] 化合物31B的合成:

[0714] 使用针对化合物28A所述的程序获得(19bR,Z)-4-羟基-8,9,15,19b-四氢-7H,14H-13,12-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-6,20-桥亚甲基苯并[3,4]环庚[1,2-1]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(化合物31B,20mg)。

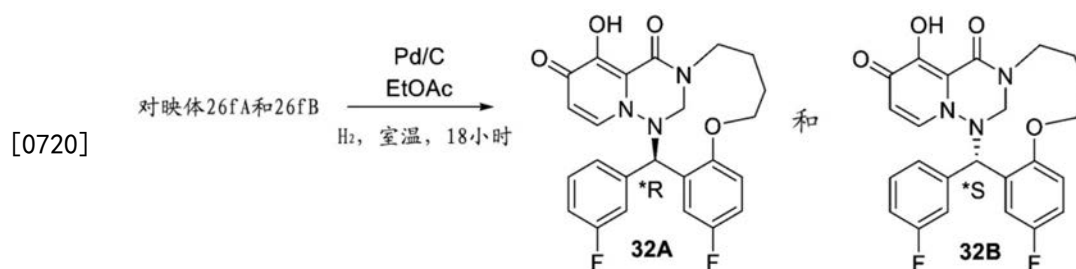
[0715] 化合物31B:

[0716] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 1.50-1.64(m,1H) 1.92-2.22(m,3H) 2.53-2.65(m,1H) 2.73(dt,J=14.1,4.3Hz,1H) 2.90(ddd,J=17.8,13.1,5.0Hz,1H) 3.45-3.57(m,1H) 3.62-3.74(m,1H) 3.98(d,J=12.9Hz,1H) 4.22(td,J=13.6,5.0Hz,1H) 4.78(d,J=12.9Hz,1H) 5.34(s,1H) 5.40(d,J=7.9Hz,1H) 5.87(td,J=10.5,4.9Hz,1H) 6.33(d,J=11.0Hz,1H) 6.50(d,J=7.6Hz,1H) 6.78(d,J=7.6Hz,1H) 6.83(t,J=7.3Hz,1H) 6.91(d,J=6.9Hz,1H) 7.07-7.18(m,2H) 7.20-7.28(m,2H) 11.82(br s,1H)

[0717] LC/MS(方法LC-C):R_t 3.18分钟,MH⁺440

[0718] $[\alpha]_D^{20}$: -206.93°(c 0.202,DMF)

[0719] 实施例32: (18*R)-2-氟-18-(3-氟苯基)-12-羟基-6,7,8,9-四氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物32A)和(18*S)-2-氟-18-(3-氟苯基)-12-羟基-6,7,8,9-四氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物32B)的合成



[0721] 化合物32A的合成:

[0722] 使用针对化合物8所述的程序从中间体25fA开始获得(18*R)-2-氟-18-(3-氟苯基)-12-羟基-6,7,8,9-四氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物32A,24mg)。

[0723] 化合物32A:

[0724] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 0.96-1.09(m,1H) 1.51(br d,J=9.8Hz,1H) 1.68-1.90(m,2H) 2.54-2.62(m,1H) 3.98(br t,J=12.9Hz,1H) 4.06(br t,J=11.2Hz,1H) 4.23-4.36(m,2H) 4.96(d,J=13.6Hz,1H) 5.54(d,J=7.6Hz,1H) 5.83(s,1H) 6.98-7.34(m,7H) 7.78(dd,J=9.3,2.7Hz,1H) 11.42(s,1H)

[0725] LC/MS(方法LC-C):R_t 2.66分钟,MH⁺454

[0726] $[\alpha]_D^{20}$: +261.02°(c 0.118,DMF)

[0727] 手性HPLC(方法HPLC-B):R_t 4.19分钟,手性纯度100%。

[0728] 化合物32B的合成:

[0729] 使用针对化合物8所述的程序从中间体25fB开始获得(18*S)-2-氟-18-(3-氟苯基)-12-羟基-6,7,8,9-四氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物32B,24mg)。

基)-12-羟基-6,7,8,9-四氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物32B,16mg)。

[0730] 化合物32B:

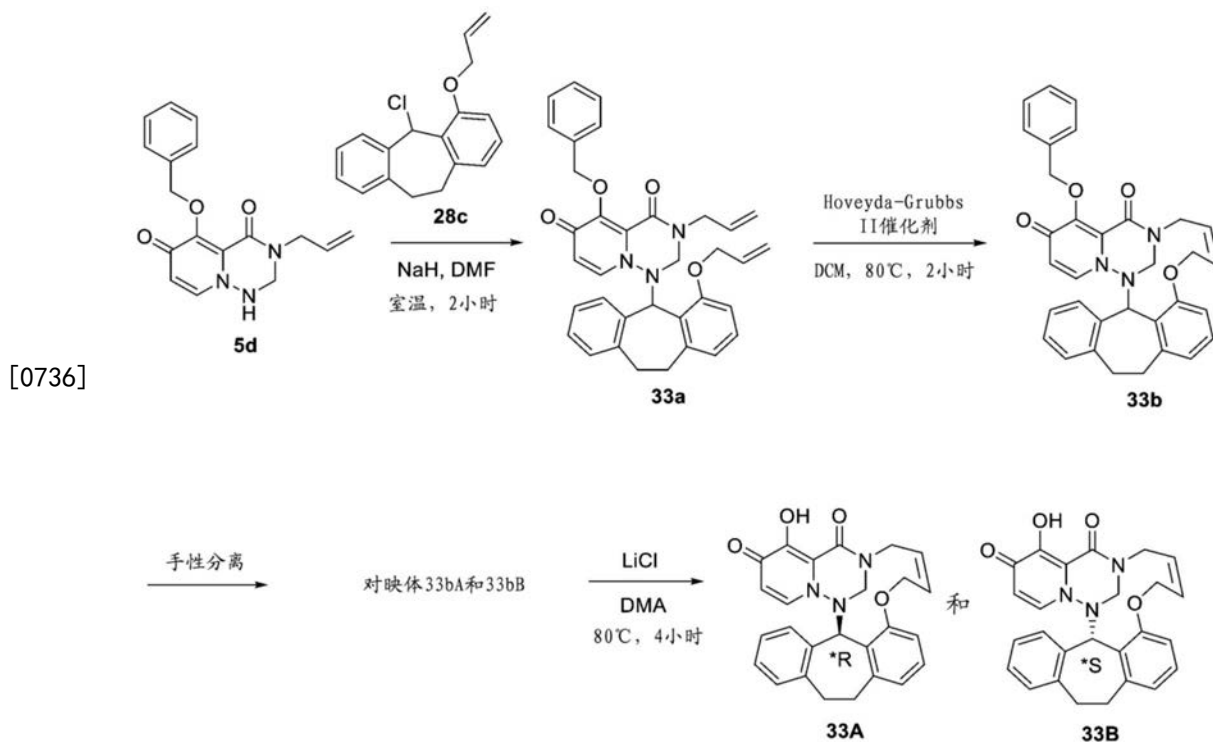
[0731] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 0.93-1.11 (m, 1H) 1.51 (br d, $J=10.7\text{Hz}$, 1H) 1.68-1.91 (m, 2H) 2.55-2.58 (m, 1H) 3.98 (br t, $J=12.9\text{Hz}$, 1H) 4.06 (br t, $J=11.3\text{Hz}$, 1H) 4.22-4.38 (m, 2H) 4.95 (br d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 5.53 (br d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 5.83 (s, 1H) 6.94-7.38 (m, 7H) 7.78 (dd, $J=9.3, 2.4\text{Hz}$, 1H) 11.32 (br s, 1H)

[0732] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.66分钟, MH^+ 454

[0733] $[\alpha]_D^{20}$: -297.35° (c 0.113, DMF)

[0734] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 8.38分钟, 手性纯度100%。

[0735] 实施例33: (19b*R,Z)-4-羟基-7,10,15,19b-四氢-14H-13,12-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-6,20-桥亚甲基苯并[3,4]环庚[1,2-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(化合物33A)和(19b*S,Z)-4-羟基-7,10,15,19b-四氢-14H-13,12-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-6,20-桥亚甲基苯并[3,4]环庚[1,2-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(化合物33B)的合成



[0737] 中间体33a的合成:

[0738] 使用针对中间体5e所述的程序从中间体5d开始获得3-烯丙基-1-(4-(烯丙氧基)-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d][7]轮烯-5-基)-5-(苄氧基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体33a,3.1g)。

[0739] 中间体33b的合成:

[0740] 使用针对中间体5f所述的程序获得(Z)-4-(苄氧基)-7,10,15,19b-四氢-14H-13,12-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-6,20-桥亚甲基苯并[3,4]环庚[1,2-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(中间体33b,117mg)。经由反相(固定相:YMC-actus

Triart C18 10 μ m 30 $\times$ 150mm,流动相:梯度从55%NH₄HCO₃ 0.2%、45%CH₃CN到35%NH₄HCO₃ 0.2%、65%CH₃CN) 进行第二次纯化。

[0741] 经由手性SFC(固定相:Whelk-01 (S,S) 5 μ m 250 $\times$ 21.2mm,流动相:45%CO₂,55% MeOH) 分离两种对映体,得到第一洗脱对映体33bA (42mg) 和第二洗脱对映体33bB (49mg)。

[0742] 化合物33A的合成:

[0743] 使用针对化合物28A所述的程序获得 (19b*R,Z) -4-羟基-7,10,15,19b-四氢-14H-13,12-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-6,20-桥亚甲基苯并[3,4]环庚[1,2-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(化合物33A,22mg)。

[0744] 化合物33A:

[0745] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.77-2.85 (m, 1H) 2.95 (ddd, J=16.9, 12.8, 3.8Hz, 1H) 3.61 (dt, J=17.1, 4.5Hz, 1H) 3.78 (br dd, J=13.4, 8.4Hz, 1H) 4.08-4.20 (m, 2H) 4.26 (d, J=12.9Hz, 1H) 4.61 (dd, J=10.7, 6.6Hz, 1H) 4.75 (dd, J=10.6, 6.8Hz, 1H) 4.97 (d, J=13.2Hz, 1H) 5.44 (d, J=7.9Hz, 1H) 5.94 (s, 1H) 6.30-6.37 (m, 1H) 6.39-6.47 (m, 1H) 6.51 (d, J=7.6Hz, 1H) 6.81-6.90 (m, 1H) 6.95 (d, J=7.3Hz, 1H) 7.04-7.11 (m, 2H) 7.12-7.22 (m, 2H) 7.32 (t, J=7.9Hz, 1H)

[0746] LC/MS(方法LC-C):R_t 2.80分钟, MH⁺442

[0747] $[\alpha]_D^{20}$: +307.89° (c 0.190, DMF)

[0748] 手性HPLC(方法HPLC-B):R_t 5.31分钟, 手性纯度100%。

[0749] 化合物33B的合成:

[0750] 使用针对化合物28A所述的程序获得 (19b*S,Z) -4-羟基-7,10,15,19b-四氢-14H-13,12-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-6,20-桥亚甲基苯并[3,4]环庚[1,2-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(化合物33B,20mg)。

[0751] 化合物33B:

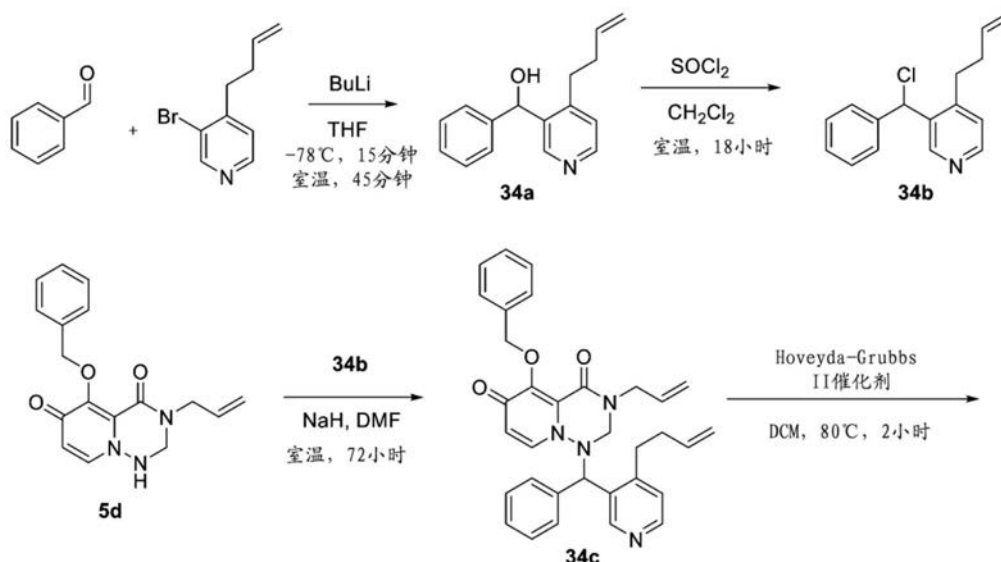
[0752] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.77-2.85 (m, 1H) 2.94 (ddd, J=16.9, 12.8, 3.8Hz, 1H) 3.60 (dt, J=17.2, 4.7Hz, 1H) 3.77 (br dd, J=13.6, 8.2Hz, 1H) 4.08-4.18 (m, 2H) 4.25 (d, J=12.9Hz, 1H) 4.60 (dd, J=10.7, 6.6Hz, 1H) 4.74 (dd, J=10.7, 6.6Hz, 1H) 4.96 (d, J=12.9Hz, 1H) 5.43 (d, J=7.9Hz, 1H) 5.93 (s, 1H) 6.33 (dt, J=10.6, 6.5Hz, 1H) 6.38-6.46 (m, 1H) 6.51 (d, J=7.6Hz, 1H) 6.86 (t, J=6.9Hz, 1H) 6.94 (d, J=7.6Hz, 1H) 7.07 (dd, J=7.7, 4.6Hz, 2H) 7.12-7.20 (m, 2H) 7.32 (t, J=7.9Hz, 1H)

[0753] LC/MS(方法LC-C):R_t 2.80分钟, MH⁺442

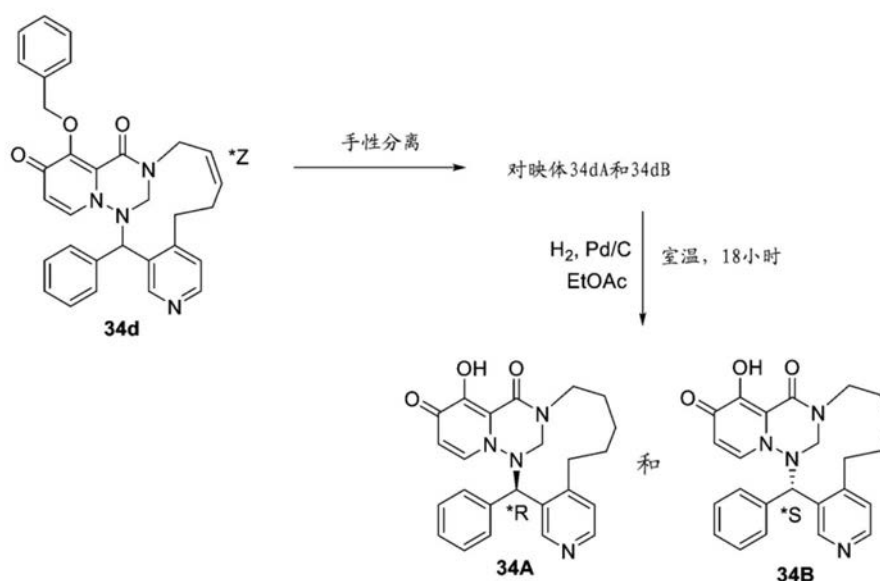
[0754] $[\alpha]_D^{20}$: -327.83° (c 0.212, DMF)

[0755] 手性HPLC(方法HPLC-B):R_t 7.10分钟, 手性纯度100%。

[0756] 实施例34: (18*R) -12-羟基-18-苯基-5,6,7,8,9,18-六氢-10,17-桥亚甲基二吡啶并[1,2-b:4',3'-k][1,2,5]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物34A) 和 (18*S) -12-羟基-18-苯基-5,6,7,8,9,18-六氢-10,17-桥亚甲基二吡啶并[1,2-b:4',3'-k][1,2,5]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物34B) 的合成



[0757]



[0758] 中间体34a的合成:

[0759] 使用针对中间体23a所述的程序从3-溴-4-(丁-3-烯-1-基)吡啶[CAS1309650-03-0]开始获得(4-(丁-3-烯-1-基)吡啶-3-基)(苯基)甲醇(中间体34a, 0.86g)。

[0760] 中间体34b的合成:

[0761] 使用针对中间体11c所述的程序获得4-(丁-3-烯-1-基)-3-(氯(苯基)甲基)吡啶(中间体34b, 0.9g)。

[0762] 中间体34c的合成:

[0763] 使用针对中间体5e所述的程序获得3-烯丙基-5-(苄氧基)-1-((4-(丁-3-烯-1-基)吡啶-3-基)(苯基)甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体34c, 0.95g)。

[0764] 中间体34d的合成:

[0765] 使用针对中间体5f所述的程序获得(*Z)-12-(苄氧基)-18-苯基-5,6,9,18-四氢-10,17-桥亚甲基二吡啶并[1,2-b:4',3'-k][1,2,5]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(中间体34d, 0.44g)。

[0766] 经由手性SFC (固定相: Chiralpak[®] AD-H 5 μ m 250 $\times$ 30mm, 流动相: 70%CO₂, 30% MeOH) 分离两种对映体, 得到第一洗脱对映体34dA (142mg) 和第二洗脱对映体34dB (145mg)。

[0767] 化合物34A的合成:

[0768] 使用针对化合物8所述的程序获得 (18*R)-12-羟基-18-苯基-5,6,7,8,9,18-六氢-10,17-桥亚甲基二吡啶并[1,2-b:4',3'-k][1,2,5]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物34A, 18mg)。

[0769] 化合物34A:

[0770] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.66 (q, J=12.4Hz, 1H) 1.24-1.36 (m, 1H) 1.36-1.53 (m, 2H) 1.58-1.73 (m, 1H) 1.89-2.04 (m, 1H) 2.52-2.68 (m, 3H) 3.93 (br t, J=12.6Hz, 1H) 4.36 (d, J=13.9Hz, 1H) 5.02 (br d, J=13.9Hz, 1H) 5.42 (br d, J=7.6Hz, 1H) 5.58 (s, 1H) 7.00 (br d, J=7.6Hz, 1H) 7.16-7.44 (m, 6H) 8.42 (d, J=5.0Hz, 1H) 9.13 (s, 1H) 11.37 (br s, 1H)

[0771] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.18分钟, MH⁺417

[0772] $[\alpha]_D^{20}$: -342.02° (c 0.119, DMF)

[0773] 化合物34B的合成:

[0774] 使用针对化合物8所述的程序获得 (18*S)-12-羟基-18-苯基-5,6,7,8,9,18-六氢-10,17-桥亚甲基二吡啶并[1,2-b:4',3'-k][1,2,5]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物34B, 18mg)。

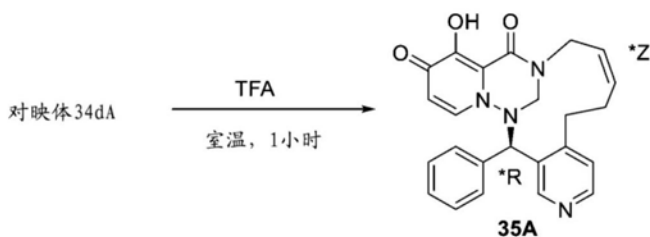
[0775] 化合物34B:

[0776] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.57-0.73 (m, 1H) 1.23-1.58 (m, 3H) 1.58-1.72 (m, 1H) 1.90-2.04 (m, 1H) 2.47-2.53 (m, 2H) 2.60-2.75 (m, 1H) 3.93 (br t, J=12.6Hz, 1H) 4.36 (d, J=13.9Hz, 1H) 5.02 (br d, J=13.9Hz, 1H) 5.42 (br d, J=7.6Hz, 1H) 5.58 (s, 1H) 7.00 (br d, J=7.6Hz, 1H) 7.07-7.56 (m, 6H) 8.42 (d, J=5.0Hz, 1H) 9.13 (s, 1H) 11.29 (br s, 1H)

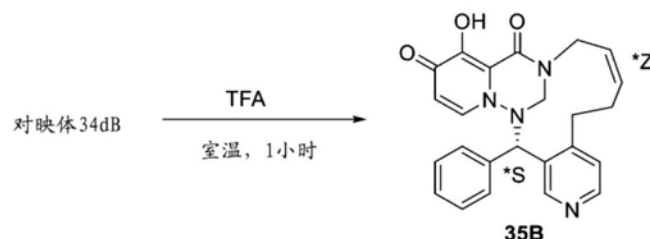
[0777] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.18分钟, MH⁺417

[0778] $[\alpha]_D^{20}$: +342.28° (c 0.149, DMF)

[0779] 实施例35: (18*R,*Z)-12-羟基-18-苯基-5,6,9,18-四氢-10,17-桥亚甲基二吡啶并[1,2-b:4',3'-k][1,2,5]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物35A) 和 (18*S,*Z)-12-羟基-18-苯基-5,6,9,18-四氢-10,17-桥亚甲基二吡啶并[1,2-b:4',3'-k][1,2,5]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物35B)的合成



[0780]



[0781] 化合物35A的合成:

[0782] 使用针对化合物5A所述的程序获得 (18*R,*Z)-12-羟基-18-苯基-5,6,9,18-四氢-10,17-桥亚甲基二吡啶并[1,2-b:4',3'-k][1,2,5]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物35A,77mg)。

[0783] 化合物35A:

[0784] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.85-2.18 (m, 1H) 2.54-2.72 (m, 3H) 2.95-3.17 (m, 1H) 4.34 (d, $J=14.2\text{Hz}$, 1H) 4.71 (br dd, $J=14.2, 5.1\text{Hz}$, 1H) 5.14 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 5.25 (s, 1H) 5.45 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.48-5.71 (m, 1H) 5.81-6.18 (m, 1H) 6.92-7.47 (m, 7H) 8.50 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H) 9.28 (s, 1H)

[0785] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.10分钟, MH^+ 415

[0786] $[\alpha]_D^{20}$: -592.86° (c 0.140, DMF)

[0787] 手性HPLC (方法HPLC-A): R_t 4.58分钟, 手性纯度100%。

[0788] 化合物35B的合成:

[0789] 使用针对化合物5A所述的程序获得 (18*S,*Z)-12-羟基-18-苯基-5,6,9,18-四氢-10,17-桥亚甲基二吡啶并[1,2-b:4',3'-k][1,2,5]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物35B,71mg)。

[0790] 化合物35B:

[0791] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.96-2.20 (m, 1H) 2.53-2.69 (m, 3H) 2.94-3.20 (m, 1H) 4.34 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 4.71 (br dd, $J=13.6, 5.1\text{Hz}$, 1H) 5.14 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 5.25 (s, 1H) 5.45 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.51-5.65 (m, 1H) 5.96 (dt, $J=15.4, 7.5\text{Hz}$, 1H) 7.13-7.33 (m, 7H) 8.50 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H) 9.28 (s, 1H)

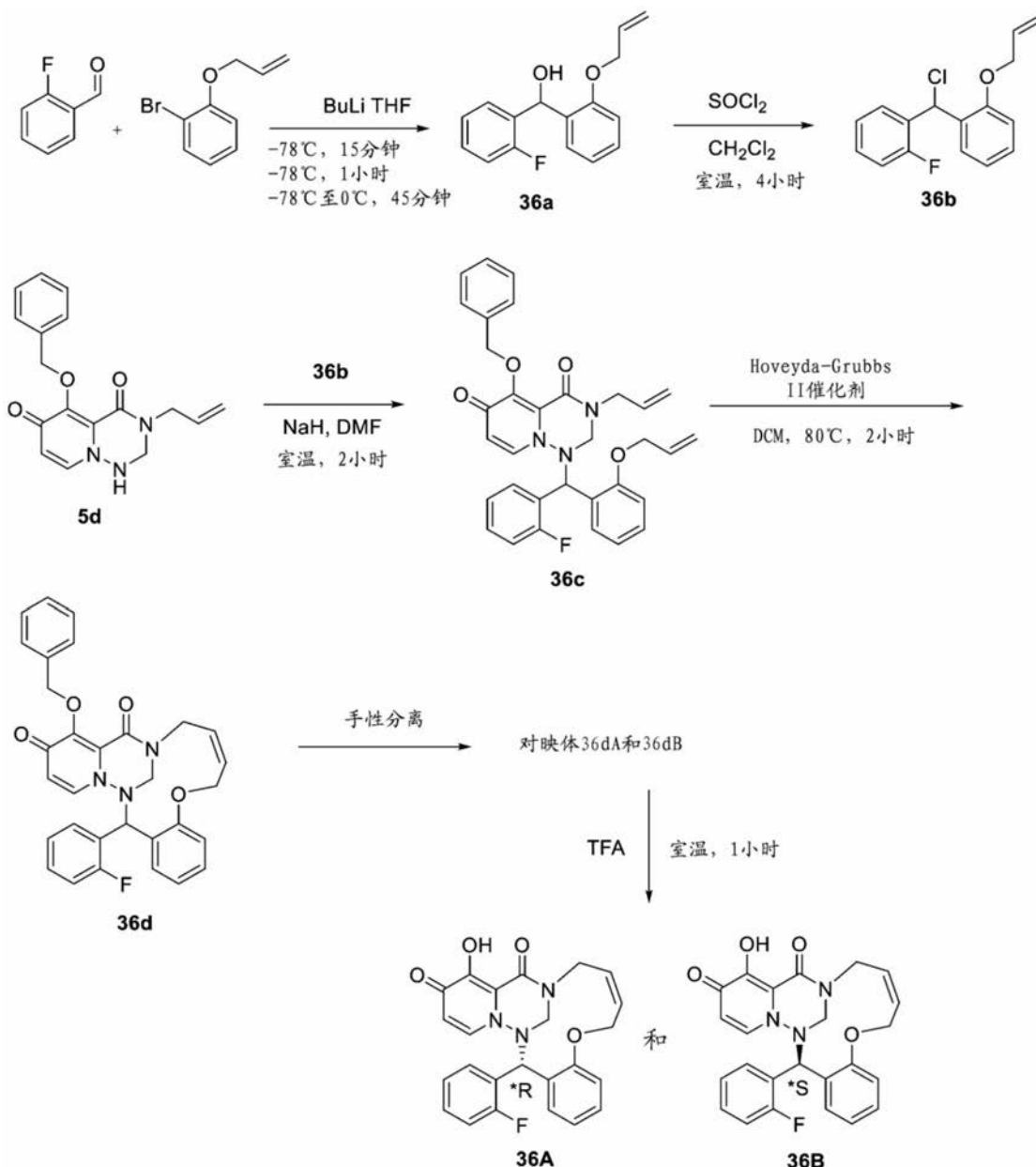
[0792] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.10分钟, MH^+ 415

[0793] $[\alpha]_D^{20}$: +600° (c 0.112, DMF)

[0794] 手性HPLC (方法HPLC-A): R_t 6.07分钟, 手性纯度100%。

[0795] 实施例36: (18*R,Z)-18-(2-氟苯基)-12-羟基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物36A)和 (18*S,Z)-18-(2-氟苯基)-12-羟基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧

杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物36B)的合成



[0797] 中间体36a的合成:

[0798] 在 N_2 流下,在 -78°C 下,将n-BuLi (1.6M的己烷溶液) (9.7mL, 15.49mmol) 滴加到1-(烯丙氧基)-2-溴苯[CAS 60333-75-7] (3.0g, 14.08mmol) 在无水THF (25mL) 中的溶液中。将混合物在该温度下搅拌15分钟,然后滴加2-氟苯甲醛[CAS 446-52-6] (1.78mL, 16.90mmol)。将混合物在 -78°C 下搅拌1小时,然后在45分钟内缓慢升温至 0°C 。将反应用 NH_4Cl 10%水性溶液淬灭,并将水相用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并减压浓缩。将残余物溶解在EtOH (50mL) 中并添加 SiliaMetS[®]二胺 (1.8g, 2.816mmol)。将混合物在室温下搅拌4小时,然后过滤。将滤液减压浓缩。通过硅胶快速色谱法 (15-40 μm , 80g, 95/5至80/20的庚烷/EtOAc) 进行纯化。收集纯级分并浓缩至干,得到(2-(烯丙氧基)苯基)(2-氟苯基)甲醇(中间体36a, 2g)。

[0799] 中间体36d的合成:

[0800] 使用在实施例5中所述的程序从中间体36b(合成为5a)和5d开始获得(Z)-12-(苄氧基)-18-(2-氟苯基)-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(中间体36d,460mg)。

[0801] 经由手性SFC(固定相:Chiralcel®OD-H 5 μ m 250 $\times$ 30mm,流动相:60%CO₂,40% EtOH)分离两种对映体,得到第一洗脱对映体36dA(195mg)和第二洗脱对映体36dB(195mg)。

[0802] 化合物36A的合成:

[0803] 使用针对化合物5A所述的程序获得(18*R,Z)-18-(2-氟苯基)-12-羟基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物36A,62mg)。

[0804] 化合物36A:

[0805] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 3.22(br dd,J=13.9,8.5Hz,1H)4.23(br d,J=13.9Hz,1H)4.33(br s,1H)4.70-4.84(m,2H)5.12(d,J=13.9Hz,1H)5.53(d,J=7.6Hz,1H)5.88(br s,1H)5.97(br s,1H)6.03-6.14(m,1H)6.99(br t,J=9.3Hz,1H)7.09(br t,J=7.4Hz,1H)7.15-7.33(m,3H)7.34-7.39(m,1H)7.44(q,J=8.0Hz,2H)8.12(br d,J=7.3Hz,1H)10.47-11.36(m,1H)

[0806] LC/MS(方法LC-C):R_t 2.48分钟,MH⁺434

[0807] [α]_D²⁰: -672.67°(c 0.3,DMF)

[0808] 手性HPLC(方法HPLC-A):R_t 5.04分钟,手性纯度100%。

[0809] 化合物36B的合成:

[0810] 使用针对化合物5A所述的程序获得(18*S,Z)-18-(2-氟苯基)-12-羟基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物36B,95mg)。

[0811] 化合物36B:

[0812] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 3.22(br dd,J=13.9,8.5Hz,1H)4.23(d,J=13.6Hz,1H)4.33(br s,1H)4.69-4.86(m,2H)5.12(d,J=13.9Hz,1H)5.53(d,J=7.6Hz,1H)5.88(br s,1H)5.97(br s,1H)6.08(dt,J=15.1,7.3Hz,1H)6.99(t,J=9.1Hz,1H)7.09(t,J=7.6Hz,1H)7.20-7.32(m,3H)7.33-7.39(m,1H)7.44(q,J=8.0Hz,2H)8.12(br d,J=7.3Hz,1H)10.33-11.43(m,1H)

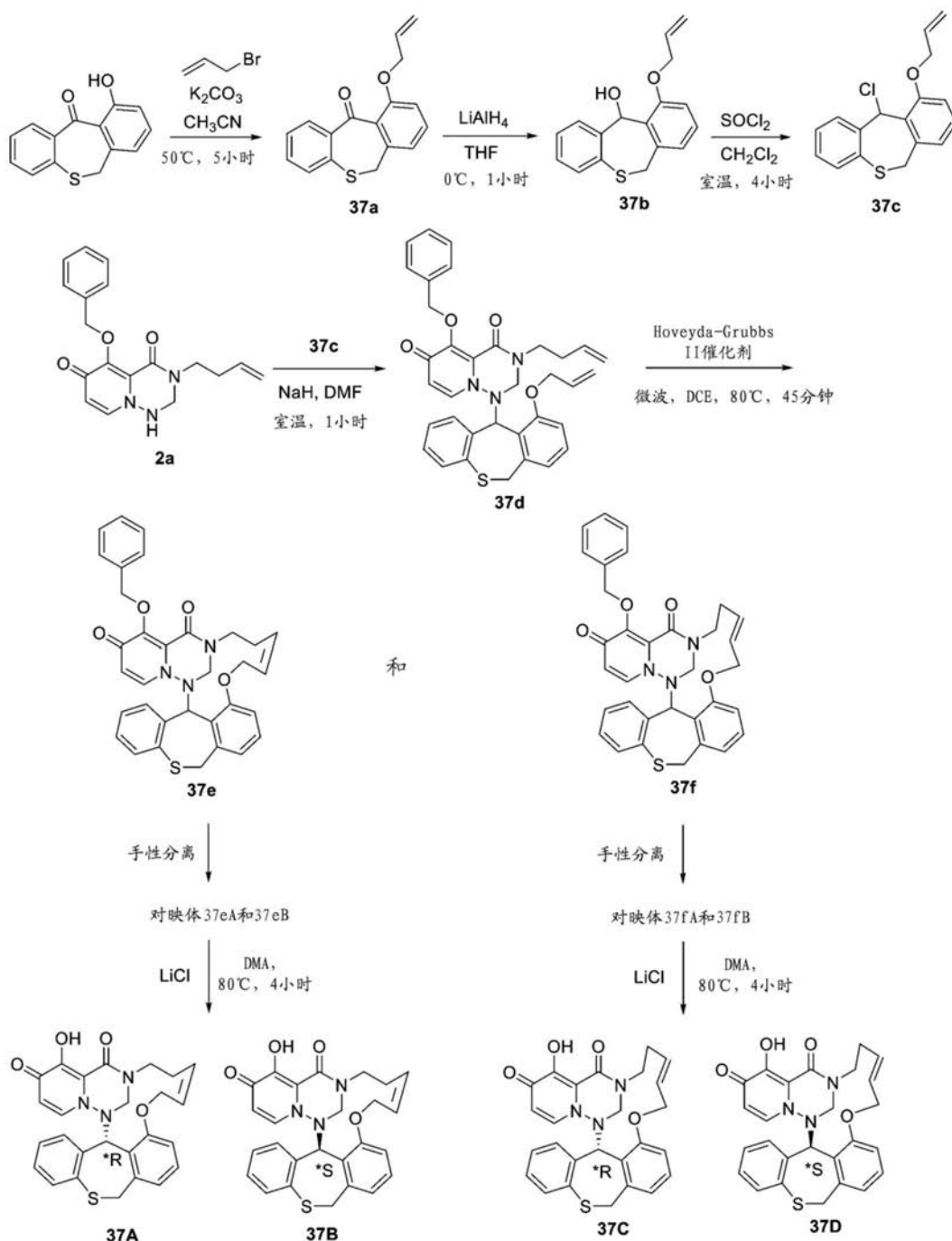
[0813] LC/MS(方法LC-C):R_t 2.48分钟,MH⁺434

[0814] [α]_D²⁰: +606.82°(c 0.264,DMF)

[0815] 手性HPLC(方法HPLC-B):R_t 6.87分钟,手性纯度100%。

[0816] 实施例37: (1*R,13Z)-7-羟基-16-氧杂-23-硫杂-2,3,10-三氮杂六环[15.12.1.12,10.03,8.021,30.024,29]三十一烷-4,7,13,17,19,21(30),24(29),25,27-九烯-6,9-二酮(化合物37A)、(1*S,13Z)-7-羟基-16-氧杂-23-硫杂-2,3,10-三氮杂六环[15.12.1.12,10.03,8.021,30.024,29]三十一烷-4,7,13,17,19,21(30),24(29),25,27-九烯-6,9-二酮(化合物37B)、(1*R,13E)-7-羟基-16-氧杂-23-硫杂-2,3,10-三氮杂六环[15.12.1.12,10.03,8.021,30.024,29]三十一烷-4,7,13,17,19,21(30),24(29),25,27-九烯-9-酮(化合物37C)和(1*S,13E)-7-羟基-16-氧杂-23-硫杂-2,3,10-三氮杂六环[15.12.1.12,10.03,8.021,30.024,29]三十一烷-4,7,13,17,19,21(30),24(29),25,27-

九烯-6,9-二酮(化合物37D)的合成



[0818] 中间体37a的合成:

[0819] 将10-羟基二苯并[b,e]噻吩-11(6H)-酮[CAS 1370250-54-6] (10.8g, 44.57mmol)、烯丙基溴[CAS 106-95-6] (6.7mL, 46.80mmol) 和 K_2CO_3 (18.5g, 133.72mmol) 在 CH_3CN (150mL) 中的混合物在 50°C 下搅拌5小时。将混合物冷却至室温并减压浓缩。将残余物用EtOAc和水吸收。分离两层。将有机相用水洗涤, 经 MgSO_4 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到10-(烯丙氧基)二苯并[b,e]噻吩-11(6H)-酮(中间体37a, 12g)。

[0820] 中间体37b的合成:

[0821] 在 0°C 下, 在 N_2 下将 LiAlH_4 (1M的THF溶液) (51mL, 51.0mmol) 滴加到10-(烯丙氧基)二苯并[b,e]噻吩-11(6H)-酮(中间体37a, 12.0g, 42.49mmol) 在THF (200mL) 中的溶液中。将

混合物在0℃下搅拌1小时,用EtOAc稀释,然后通过滴加水来淬灭。将混合物通过celite®过滤。滗出两层。将有机层用水和盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤,并将溶剂减压浓缩,得到10-(烯丙氧基)-6,11-二氢二苯并[b,e]噻呋-11-醇(中间体37b,12.2g)。化合物原样用于下一步骤中。

[0822] 中间体37c的合成:

[0823] 在0℃下,将SOCl₂ (1.5mL, 2.28mmol) 滴加到10-(烯丙氧基)-6,11-二氢二苯并[b,e]噻呋-11-醇(中间体37b, 4.8g, 16.88mmol) 在CH₂Cl₂ (86mL) 中的溶液中。将混合物在0℃下搅拌30分钟,然后在室温下搅拌4小时。将溶液浓缩至干。将残余物用甲苯吸收并再次浓缩,得到10-(烯丙氧基)-11-氯-6,11-二氢二苯并[b,e]噻呋(中间体37c, 5.11g), 其原样用于下一步骤中。

[0824] 中间体37d的合成:

[0825] 在N₂和0℃下,将NaH(矿物油中的60%分散体) (1.23g, 30.75mmol) 添加到5-(苄氧基)-3-(丁-3-烯-1-基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体2a, 6.67g, 20.50mmol) 在DMF (100mL) 中的溶液中。将混合物在0℃下搅拌30分钟。滴加10-(烯丙氧基)-11-氯-6,11-二氢二苯并[b,e]噻呋(中间体37c, 7.45g, 24.60mmol) 的DMF (50mL) 溶液,并将混合物在室温下搅拌1小时。将混合物倾注到水/冰 (500mL) 中。滤出沉淀并用水洗涤。将沉淀用CH₂Cl₂吸收,经MgSO₄干燥,过滤,并将溶剂减压浓缩。通过硅胶快速色谱法 (20-45μm, 120g, 99/1至96/4的CH₂Cl₂/CH₃OH) 进行纯化。收集纯级分并浓缩至干,得到第一批1-(10-(烯丙氧基)-6,11-二氢二苯并[b,e]噻呋-11-基)-5-(苄氧基)-3-(丁-3-烯-1-基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体37d, 8.75g)。合并含有所需产物的其他级分 (2g), 并通过硅胶快速色谱法 (15-40μm, 80g, 85/15至75/25的CH₂Cl₂/EtOAc) 进行第二次纯化。收集纯级分并浓缩至干,得到第二批中间体37d (1.15g)。

[0826] 中间体37e和37f的合成:

[0827] 反应在Anton-Paar微波炉中分两批平行进行。

[0828] 将1-(10-(烯丙氧基)-6,11-二氢二苯并[b,e]噻呋-11-基)-5-(苄氧基)-3-(丁-3-烯-1-基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体37d, 2×4.1g, 13.86mmol) 和第2代Hoveyda-Grubbs催化剂[CAS 301224-40-8] (2×0.87g, 2.77mmol) 在无水DCE (2×500mL) 中的脱气溶液在80℃下搅拌25分钟。将混合物冷却至室温,并添加SiliaMetS® DMT (2×9g, 11.09mmol), 并将混合物在室温下搅拌4小时。将反应混合物通过celite®过滤,将celite®用CH₂Cl₂洗涤,并将滤液减压浓缩。通过硅胶快速色谱法 (30μm, 330g, 99.5/0.5至96/4的CH₂Cl₂/CH₃OH) 进行纯化。通过硅胶快速色谱法 (15μm, 120g, 甲苯/iPrOH 92/8) 进行第二次纯化,然后通过硅胶快速色谱法 (15μm, 120g, 甲苯/iPrOH 93/7) 进行另外两次纯化,得到中间体37e (1.23g, Z异构体) 和中间体37f (320mg, E异构体)。

[0829] 经由手性SFC(固定相:Whelk-01 (S,S) 5μm 250×21.2mm,流动相:45%CO₂,55% EtOH+10%CH₂Cl₂) 分离中间体37e的两种对映体,得到第一洗脱对映体37eA (530mg) 和第二洗脱对映体37eB (520mg)。

[0830] 经由手性SFC(固定相:Whelk-01 (S,S) 5μm 250×21.2mm,流动相:45%CO₂,55% EtOH+10%CH₂Cl₂) 分离中间体37f的两种对映体,得到第一洗脱对映体37fA (134mg) 和第二

洗脱对映体37fB (133mg)。

[0831] 化合物37A的合成:

[0832] 将LiCl (199mg, 4.70mmol) 添加到对映体37eA (530mg, 0.94mmol) 在DMA (5mL) 中的溶液中, 并将混合物在80℃下搅拌4小时。将混合物冷却至室温, 并添加冰和HCl 0.5N水性溶液的混合物。将水层用CH₂Cl₂萃取。将有机相用HCl 0.5N水性溶液洗涤3次, 经MgSO₄干燥, 过滤并减压浓缩。通过硅胶快速色谱法 (15-40μm, 12g, 99/1至97/3的CH₂Cl₂/CH₃OH) 进行纯化。收集纯级分并浓缩至干, 在用水/CH₃CN (8/2) 冷冻干燥后得到化合物37A (187mg)。

[0833] 化合物37A:

[0834] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 2.11-2.31 (m, 2H) 2.85 (br d, J=14.2Hz, 1H) 3.82 (d, J=13.2Hz, 1H) 4.19-4.33 (m, 2H) 4.52 (d, J=6.9Hz, 2H) 4.95 (d, J=13.2Hz, 1H) 5.56 (d, J=7.9Hz, 1H) 5.71 (d, J=13.2Hz, 1H) 5.97 (td, J=10.6, 3.9Hz, 1H) 6.04-6.15 (m, 2H) 6.58 (d, J=7.3Hz, 1H) 6.78-6.85 (m, 1H) 7.05 (d, J=8.2Hz, 3H) 7.08-7.14 (m, 1H) 7.24 (d, J=7.6Hz, 1H) 7.37 (t, J=7.9Hz, 1H) 11.52-11.97 (m, 1H)

[0835] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.76分钟, MH⁺474

[0836] [α]_D²⁰: +189.43° (c 0.331, DMF)

[0837] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 6.36分钟, 手性纯度100%。

[0838] 化合物37B的合成:

[0839] 将LiCl (194mg, 4.57mmol) 添加到对映体37eB (515mg, 0.91mmol) 在DMA (5mL) 中的溶液中, 并将混合物在80℃下搅拌4小时。将混合物冷却至室温, 并添加冰和HCl 0.5N水性溶液的混合物。将水层用CH₂Cl₂萃取。将有机相用HCl 0.5N水性溶液洗涤3次, 经MgSO₄干燥, 过滤并减压浓缩。通过硅胶快速色谱法 (15-40μm, 12g, 99/1至97/3的CH₂Cl₂/CH₃OH) 进行纯化。收集纯级分并浓缩至干, 在用水/CH₃CN (8/2) 冷冻干燥后得到化合物37B (255mg)。

[0840] 化合物37B:

[0841] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 2.12-2.31 (m, 2H) 2.85 (br d, J=14.2Hz, 1H) 3.82 (d, J=13.2Hz, 1H) 4.20-4.35 (m, 2H) 4.52 (d, J=7.3Hz, 2H) 4.95 (d, J=13.2Hz, 1H) 5.56 (d, J=7.6Hz, 1H) 5.71 (d, J=13.2Hz, 1H) 5.92-6.01 (m, 1H) 6.04-6.13 (m, 2H) 6.58 (d, J=6.9Hz, 1H) 6.81 (td, J=7.4, 1.3Hz, 1H) 7.05 (d, J=8.5Hz, 3H) 7.08-7.14 (m, 1H) 7.24 (d, J=7.6Hz, 1H) 7.37 (t, J=7.9Hz, 1H) 11.56-11.91 (m, 1H)

[0842] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.76分钟, MH⁺474

[0843] [α]_D²⁰: -184.01° (c 0.344, DMF)

[0844] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 9.80分钟, 手性纯度100%。

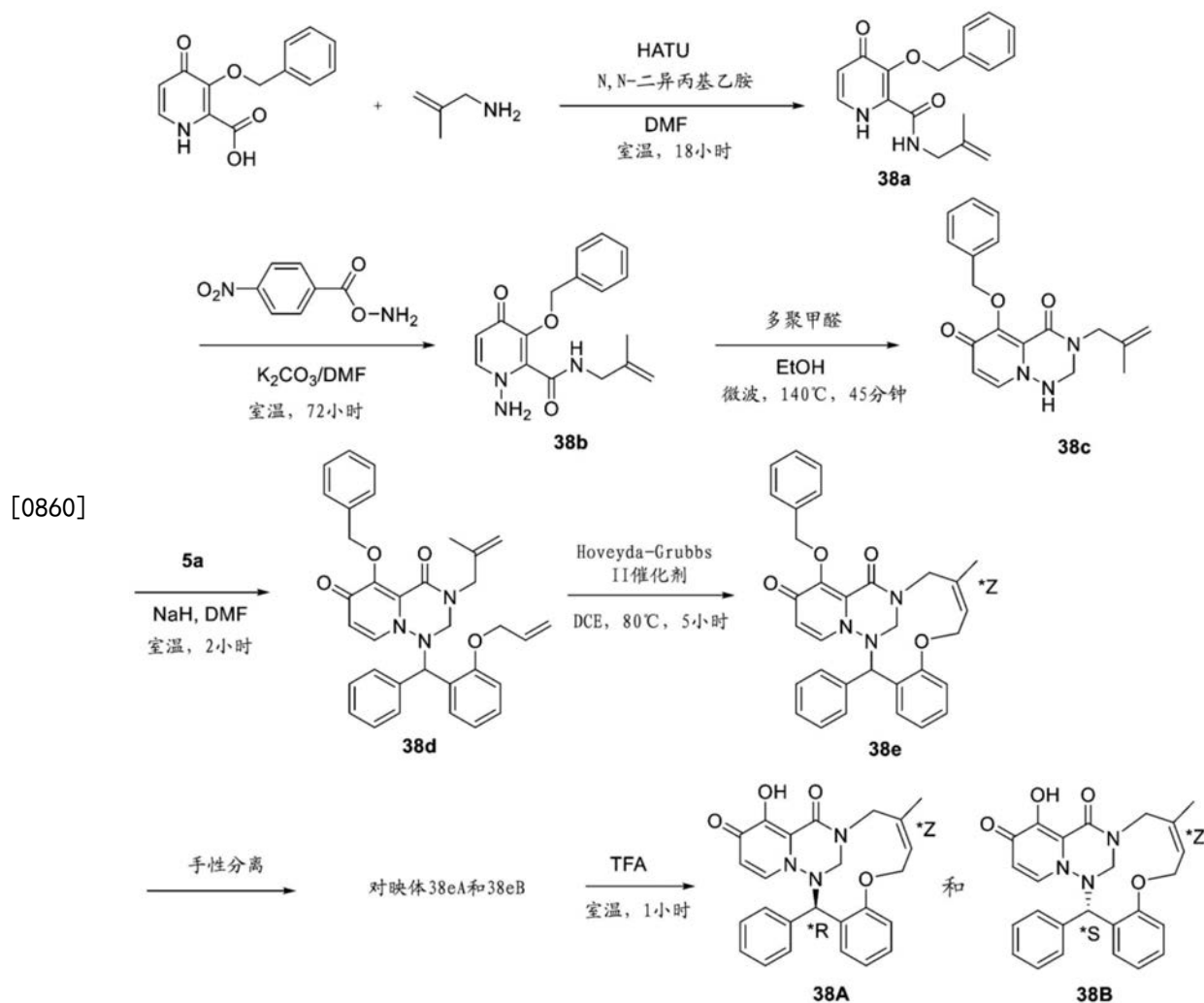
[0845] 化合物37C的合成:

[0846] 使用针对化合物37A所述的程序获得化合物37C (67mg)。

[0847] 化合物37C:

[0848] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 2.15-2.23 (m, 1H) 2.76-2.85 (m, 2H) 3.74-3.82 (m, 1H) 3.85 (d, J=13.2Hz, 1H) 4.16 (d, J=12.9Hz, 1H) 4.43-4.51 (m, 1H) 4.74 (dd, J=11.7, 5.4Hz, 1H) 5.01 (d, J=12.9Hz, 1H) 5.50-5.60 (m, 2H) 5.67 (d, J=13.2Hz, 1H) 5.86 (s, 1H) 5.92 (ddd, J=15.1, 9.7, 5.5Hz, 1H) 6.80-6.90 (m, 2H) 7.01-7.07 (m, 1H) 7.08-7.16 (m, 2H) 7.18-7.27 (m, 2H) 7.37 (t, J=7.9Hz, 1H) 11.94 (br s, 1H)

- [0849] LC/MS (方法LC-C) : R_t 2.73分钟, MH^+ 474
- [0850] $[\alpha]_D^{20}$: +280.56° (c 0.252, DMF)
- [0851] 手性HPLC (方法HPLC-B) : R_t 6.34分钟, 手性纯度100%。
- [0852] 化合物37D的合成:
- [0853] 使用针对化合物37A所述的程序获得化合物37D (67mg)。
- [0854] 化合物37D:
- [0855] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.13-2.25 (m, 1H) 2.75-2.90 (m, 2H) 3.72-3.82 (m, 1H) 3.85 (br d, $J=13.2$ Hz, 1H) 4.15 (br d, $J=12.9$ Hz, 1H) 4.47 (br t, $J=10.9$ Hz, 1H) 4.74 (br dd, $J=11.7, 5.4$ Hz, 1H) 5.00 (br d, $J=12.9$ Hz, 1H) 5.49-5.60 (m, 2H) 5.67 (br d, $J=13.2$ Hz, 1H) 5.86 (s, 1H) 5.92 (ddd, $J=15.2, 9.5, 5.2$ Hz, 1H) 6.78-6.90 (m, 2H) 7.00-7.07 (m, 1H) 7.07-7.16 (m, 2H) 7.22 (dd, $J=16.9, 8.0$ Hz, 2H) 7.37 (t, $J=7.7$ Hz, 1H) 11.91 (br s, 1H)
- [0856] LC/MS (方法LC-C) : R_t 2.73分钟, MH^+ 474
- [0857] $[\alpha]_D^{20}$: -280.56° (c 0.324, DMF)
- [0858] 手性HPLC (方法HPLC-B) : R_t 8.17分钟, 手性纯度99.25%。
- [0859] 实施例38: (18*R, Z) -12-羟基-8-甲基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮 (化合物38A) 和 (18*S, Z) -12-羟基-8-甲基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮 (化合物38B) 的合成



[0861] 中间体38a的合成:

[0862] 使用针对中间体5b所述的程序从2-甲基丙-2-烯-1-胺[CAS 2878-14-0]开始获得3-(苄氧基)-N-(2-甲基烯丙基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-甲酰胺(中间体38a,4.4g)。

[0863] 中间体38b的合成:

[0864] 使用针对中间体5c所述的程序获得1-氨基-3-(苄氧基)-N-(2-甲基烯丙基)-4-氧代-1,4-二氢吡啶-2-甲酰胺(中间体38b,2.7g)。

[0865] 中间体38c的合成:

[0866] 使用针对中间体5d所述的程序获得5-(苄氧基)-3-(2-甲基烯丙基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体38c,1.8g)。

[0867] 中间体38d的合成:

[0868] 使用针对中间体5e所述的程序获得1-((2-(烯丙氧基)苯基)(苯基)甲基)-5-(苄氧基)-3-(2-甲基烯丙基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体38d,1.2g)。

[0869] 中间体38e的合成:

[0870] 使用针对中间体5f所述的程序获得(*Z)-12-(苄氧基)-8-甲基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(中间体38e,420mg)。

[0871] 经由手性SFC (固定相: Chiralpak® AS-H 5 μ m 250 $\times$ 20mm, 流动相: 45% CO₂, 55% EtOH) 分离两种对映体, 得到第一洗脱对映体38eA (134mg) 和第二洗脱对映体38eB (145mg)。

[0872] 化合物38A的合成:

[0873] 使用针对化合物5A所述的程序获得 (18*R, *Z) -12-羟基-8-甲基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物38A, 80mg)。

[0874] 化合物38A:

[0875] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.57 (br s, 3H) 3.09 (d, J=14.2Hz, 1H) 4.16 (d, J=13.6Hz, 1H) 4.40-4.59 (m, 1H) 4.68-4.83 (m, 1H) 4.88 (d, J=14.2Hz, 1H) 5.12 (d, J=13.1Hz, 1H) 5.34 (s, 1H) 5.49 (d, J=7.6Hz, 1H) 5.85 (br t, J=7.8Hz, 1H) 6.94-7.51 (m, 9H) 8.08 (br d, J=7.1Hz, 1H)

[0876] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.62分钟, MH⁺430

[0877] $[\alpha]_D^{20}$: +657.75° (c 0.213, DMF)

[0878] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 5.57分钟, 手性纯度100%。

[0879] 化合物38B的合成:

[0880] 使用针对化合物5A所述的程序获得 (18*S, *Z) -12-羟基-8-甲基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物38B, 80mg)。

[0881] 化合物38B:

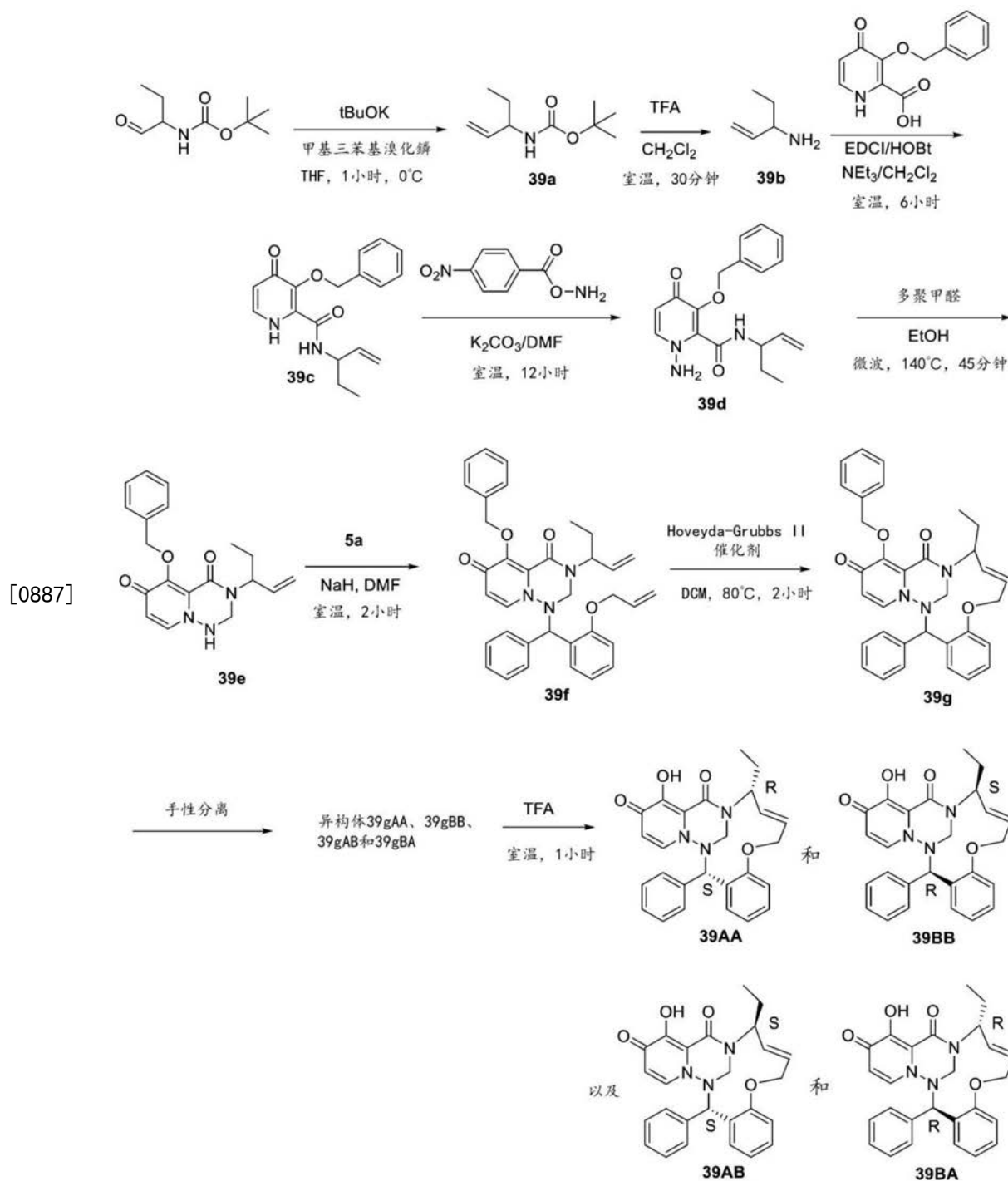
[0882] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.56 (br s, 3H) 3.09 (d, J=14.2Hz, 1H) 4.16 (d, J=13.6Hz, 1H) 4.51 (dd, J=11.6, 9.1Hz, 1H) 4.77 (dd, J=12.1, 7.1Hz, 1H) 4.89 (br d, J=14.2Hz, 1H) 5.12 (d, J=13.6Hz, 1H) 5.34 (s, 1H) 5.48 (d, J=7.6Hz, 1H) 5.85 (br t, J=7.8Hz, 1H) 7.11-7.28 (m, 7H) 7.31-7.42 (m, 2H) 8.07 (br d, J=7.6Hz, 1H)

[0883] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.62分钟, MH⁺430

[0884] $[\alpha]_D^{20}$: -687.4° (c 0.246, DMF)

[0885] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 7.04分钟, 手性纯度100%。

[0886] 实施例39: (9R,18S,E) -9-乙基-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物39AA) 和 (9S,18R,E) -9-乙基-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物39BB) 和 (9S,18S,E) -9-乙基-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物39AB) 和 (9R,18R,E) -9-乙基-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物39BA) 的合成



[0888] 中间体39a的合成:

[0889] 在0℃下,向甲基三苯基溴化磷[CAS 1779-49-3] (36.0g, 100.94mmol) 在THF (300mL) 中的悬浮液中分批添加tBuOK (9.7g, 86.52mmol)。将所得的亮黄色悬浮液在0℃下搅拌30分钟。然后滴加(1-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯[CAS 346690-97-9] (13.5g, 72.10mmol) 在THF (100mL) 中的溶液。将所得的浅黄色混合物在0℃下搅拌1小时,并通过添加丙酮(50mL)来淬灭反应。将悬浮液用己烷稀释,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。通过硅胶快速色谱法(100:0至90:10的石油醚/EtOAc)纯化残余物,得到戊-1-烯-3-基氨基甲酸叔丁酯(中间体39a, 6.5g)。

[0890] 中间体39b的合成:

[0891] 将戊-1-烯-3-基氨基甲酸叔丁酯(中间体39a, 6.5g, 35.09mmol)在CH₂Cl₂/TFA (1:1) (60mL)中的溶液在室温下搅拌30分钟。将溶液减压浓缩,并与甲苯共蒸发两次。通过硅胶快速色谱法(100:0至80:20的CH₂Cl₂/MeOH)纯化残余物,得到戊-1-烯-3-胺(中间体39b, 2.8g)。

[0892] 中间体39c的合成:

[0893] 使用针对中间体1a所述的程序获得3-(苄氧基)-4-氧代基-N-(戊-1-烯-3-基)-1,4-二氢吡啶-2-甲酰胺(中间体39c, 6.1g)。

[0894] 中间体39d的合成:

[0895] 使用针对中间体5c所述的程序获得1-氨基-3-(苄氧基)-4-氧代基-N-(戊-1-烯-3-基)-1,4-二氢吡啶-2-甲酰胺(中间体39d, 3.5g)。

[0896] 中间体39e的合成:

[0897] 使用针对中间体5d所述的程序获得5-(苄氧基)-3-(戊-1-烯-3-基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体39e, 830mg)。

[0898] 中间体39f的合成:

[0899] 使用针对中间体5e所述的程序获得1-((2-(烯丙氧基)苯基)(苯基)甲基)-5-(苄氧基)-3-(戊-1-烯-3-基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体39f, 980mg)。

[0900] 中间体39g的合成:

[0901] 将1-((2-(烯丙氧基)苯基)(苯基)甲基)-5-(苄氧基)-3-(戊-1-烯-3-基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体39f, 1.0g, 1.78mmol)和第2代Hoveyda-Grubbs催化剂[CAS 301224-40-8] (223mg, 0.36mmol)在无水DCE (135mL)中的脱气溶液在80℃下搅拌2小时。将反应混合物减压浓缩,并通过硅胶快速色谱法(120g, 100:0至98:2的CH₂Cl₂/MeOH)纯化残余物。再次通过硅胶快速色谱法(100:0至0:100的石油醚/EtOAc)并通过反相色谱法(C18:40μm, 45g, 70:30至0:100的H₂O/MeOH)纯化化合物,得到(E)-12-(苄氧基)-9-乙基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(中间体39g, 580mg)。

[0902] 分离4种异构体(780mg批料)。经由非手性SFC(固定相:二乙基氨基丙基5μm 150×30mm,流动相:90%CO₂,10%MeOH)进行第一次分离,得到级分1(460mg)和级分2(196mg)。经由手性SFC(固定相:Chiralpak® IC 5μm 250×30mm,流动相:40%CO₂,60%MeOH)分离级分1的异构体,得到异构体39gAA(203mg)和异构体39gBB(217mg)。经由手性SFC(固定相:Chiralpak® IC 5μm 250×21.2mm,流动相:40%CO₂,60%MeOH)分离级分2的异构体,得到异构体39gAB(48mg)和级分3(65mg)。经由手性SFC(固定相:Chiralpak® IA 5μm 250×20mm,流动相:70%CO₂,30%EtOH)纯化级分3,得到异构体39gBA(35mg)。

[0903] 化合物39AA的合成:

[0904] 使用针对化合物5A所述的程序获得(9R,18S,E)-9-乙基-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物39AA, 95mg)。

[0905] 化合物39AA:

[0906] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.81 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H) 1.36-1.56 (m, 2H) 4.09 (t, $J=10.9\text{Hz}$, 1H) 4.19 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 4.87 (dd, $J=11.3, 5.7\text{Hz}$, 1H) 5.03 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 5.16 (q, $J=7.3\text{Hz}$, 1H) 5.22 (s, 1H) 5.35 (br dd, $J=15.8, 6.6\text{Hz}$, 1H) 5.48 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 6.30 (ddd, $J=15.8, 10.1, 5.7\text{Hz}$, 1H) 7.10-7.26 (m, 7H) 7.33-7.39 (m, 1H) 7.40-7.47 (m, 1H) 8.08 (dd, $J=7.7, 1.4\text{Hz}$, 1H) 11.13 (br s, 1H)

[0907] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.83分钟, MH^+ 444

[0908] $[\alpha]_D^{20}$: +617.94° (c 0.301, DMF)

[0909] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 5.64分钟, 手性纯度100%。

[0910] 化合物39BB的合成:

[0911] 使用针对化合物5A所述的程序获得 (9S, 18R, E) -9-乙基-12-羟基-18-苯基-6, 9-二氢-18H-10, 17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1, 2-f][1]氧杂[5, 6, 9]三氮杂环十三炔-11, 13-二酮 (化合物39BB, 77mg)。

[0912] 化合物39BB:

[0913] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.81 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H) 1.36-1.56 (m, 2H) 4.09 (t, $J=10.7\text{Hz}$, 1H) 4.19 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H) 4.87 (dd, $J=11.5, 5.5\text{Hz}$, 1H) 5.03 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H) 5.16 (q, $J=7.3\text{Hz}$, 1H) 5.22 (s, 1H) 5.35 (br dd, $J=15.6, 6.5\text{Hz}$, 1H) 5.48 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 6.30 (ddd, $J=15.8, 10.1, 5.4\text{Hz}$, 1H) 7.11-7.24 (m, 7H) 7.33-7.39 (m, 1H) 7.41-7.47 (m, 1H) 8.08 (dd, $J=7.7, 1.4\text{Hz}$, 1H) 11.11 (br s, 1H)

[0914] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.83分钟, MH^+ 444

[0915] $[\alpha]_D^{20}$: -592.57° (c 0.296, DMF)

[0916] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 6.66分钟, 手性纯度99.06%。

[0917] 化合物39AB的合成:

[0918] 使用针对化合物5A所述的程序获得 (9S, 18S, E) -9-乙基-12-羟基-18-苯基-6, 9-二氢-18H-10, 17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1, 2-f][1]氧杂[5, 6, 9]三氮杂环十三炔-11, 13-二酮 (化合物39AB, 26mg)。

[0919] 化合物39AB:

[0920] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.85 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H) 2.07-2.18 (m, 1H) 2.25-2.35 (m, 1H) 3.39-3.47 (m, 1H) 4.17 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 4.50-4.64 (m, 2H) 5.17 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 5.46 (s, 1H) 5.48 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.80 (ddd, $J=15.1, 9.5, 5.4\text{Hz}$, 1H) 6.38 (br dd, $J=15.0, 9.9\text{Hz}$, 1H) 7.02-7.23 (m, 5H) 7.26 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 7.30-7.36 (m, 2H) 7.37-7.43 (m, 1H) 8.13 (dd, $J=7.7, 1.4\text{Hz}$, 1H)

[0921] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.86分钟, MH^+ 444

[0922] $[\alpha]_D^{20}$: +675.96° (c 0.208, DMF)

[0923] 手性HPLC (方法HPLC-A): R_t 5.00分钟, 手性纯度100%。

[0924] 化合物39BA的合成:

[0925] 使用针对化合物5A所述的程序获得 (9R, 18R, E) -9-乙基-12-羟基-18-苯基-6, 9-二氢-18H-10, 17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1, 2-f][1]氧杂[5, 6, 9]三氮杂环十三炔-11, 13-二酮 (化合物39BA, 18mg)。

[0926] 化合物39BA:

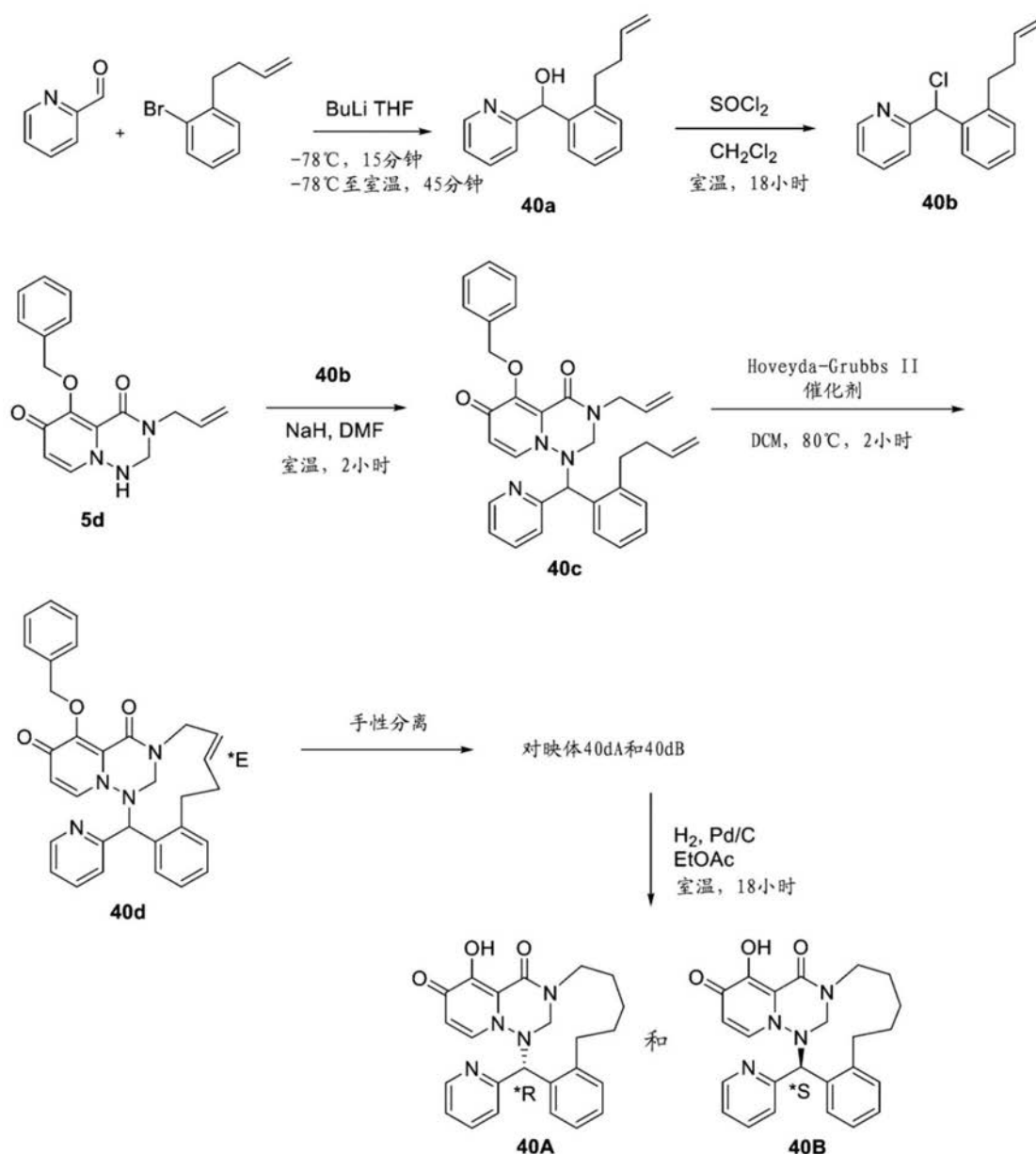
[0927] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.85 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H) 2.06-2.19 (m, 1H) 2.26-2.34 (m, 1H) 3.39-3.48 (m, 1H) 4.17 (d, $J=14.2\text{Hz}$, 1H) 4.48-4.66 (m, 2H) 5.17 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 5.46 (s, 1H) 5.48 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.80 (ddd, $J=15.0, 9.3, 5.4\text{Hz}$, 1H) 6.38 (br dd, $J=15.0, 9.9\text{Hz}$, 1H) 7.02-7.21 (m, 5H) 7.26 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H) 7.30-7.36 (m, 2H) 7.37-7.44 (m, 1H) 8.13 (dd, $J=7.6, 1.6\text{Hz}$, 1H)

[0928] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.86分钟, MH^+ 444

[0929] $[\alpha]_D^{20}$: -725.74° (c 0.202, DMF)

[0930] 手性HPLC (方法HPLC-A): R_t 6.02分钟, 手性纯度100%。

[0931] 实施例40: (17*R)-4-羟基-16-(吡啶-2-基)-7,8,9,10,11,16-六氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(化合物40A)和((17*S)-4-羟基-16-(吡啶-2-基)-7,8,9,10,11,16-六氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(化合物40B)的合成



[0933] 中间体40a的合成:

[0934] 使用针对中间体23a所述的程序从(2-(丁-3-烯-1-基)苯基)(吡啶-2-基)甲醇[CAS 1121-60-4] (9.948mmol)和1-溴-2-(丁-3-烯-1-基)苯[CAS 71813-50-8] (6.63mmol)开始获得(2-(丁-3-烯-1-基)苯基)(吡啶-2-基)甲醇(中间体40a, 880mg)。

[0935] 中间体40b的合成:

[0936] 使用针对中间体11c所述的程序获得2-((2-(丁-3-烯-1-基)苯基)氯甲基)吡啶(中间体40b, 950mg)。

[0937] 中间体40c的合成:

[0938] 使用针对中间体11g所述的程序获得3-烯丙基-5-(苄氧基)-1-((2-(丁-3-烯-1-基)苯基)(吡啶-2-基)甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体40c, 920mg)。

[0939] 中间体40d的合成:

[0940] 使用针对中间体5f所述的程序获得(*Z)-4-(苄氧基)-16-(吡啶-2-基)-7,10,11,16-四氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(中间体40d, 900mg)。原样使用化合物以经由手性SFC(固定相: **Chiralpak**[®] AD-H 5 μ m 250 $\times$ 30mm, 流动相: 60%CO₂, 40%MeOH)分离两种对映体, 得到第一洗脱对映体40dA (353mg)和第二洗脱对映体40dB (345mg)。

[0941] 化合物40A的合成:

[0942] 使用针对化合物8所述的程序获得(17*R)-4-羟基-16-(吡啶-2-基)-7,8,9,10,11,16-六氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(化合物40A, 79mg)。

[0943] 化合物40A:

[0944] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.62-0.81 (m, 1H) 1.22-1.32 (m, 1H) 1.35-1.59 (m, 2H) 1.60-1.79 (m, 1H) 1.79-2.10 (m, 1H) 2.45-2.55 (m, 1H) 2.52-2.66 (m, 1H) 2.69-2.86 (m, 1H) 3.92 (br t, J=12.9Hz, 1H) 4.29 (d, J=13.6Hz, 1H) 5.00 (br d, J=13.6Hz, 1H) 5.44 (br d, J=7.6Hz, 1H) 5.75 (s, 1H) 6.97 (br d, J=7.9Hz, 1H) 7.11-7.22 (m, 2H) 7.25 (t, J=7.1Hz, 1H) 7.34 (t, J=7.4Hz, 1H) 7.55 (d, J=7.9Hz, 1H) 7.59-7.69 (m, 1H) 7.99 (d, J=7.6Hz, 1H) 8.34 (d, J=4.1Hz, 1H) 11.29 (br s, 1H)

[0945] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.54分钟, MH⁺ 417

[0946] [α]_D²⁰: -445.38° (c 0.119, DMF)

[0947] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 4.30分钟, 手性纯度100%。

[0948] 化合物40B的合成:

[0949] 使用针对化合物8所述的程序获得(17*S)-4-羟基-16-(吡啶-2-基)-7,8,9,10,11,16-六氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(化合物40B, 76mg)。

[0950] 化合物40B:

[0951] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.78 (br q, J=12.6Hz, 1H) 1.28-1.38 (m, 1H) 1.40-1.56 (m, 2H) 1.63-1.84 (m, 1H) 1.94-2.10 (m, 1H) 2.51-2.57 (m, 1H) 2.64 (br d, J=13.6Hz, 1H) 2.83 (br t, J=11.7Hz, 1H) 3.99 (br t, J=12.9Hz, 1H) 4.36 (d, J=13.6Hz, 1H) 5.08 (br d, J=13.6Hz, 1H) 5.52 (d, J=7.6Hz, 1H) 5.82 (s, 1H) 7.05 (d, J=7.6Hz, 1H) 7.16-7.51 (m,

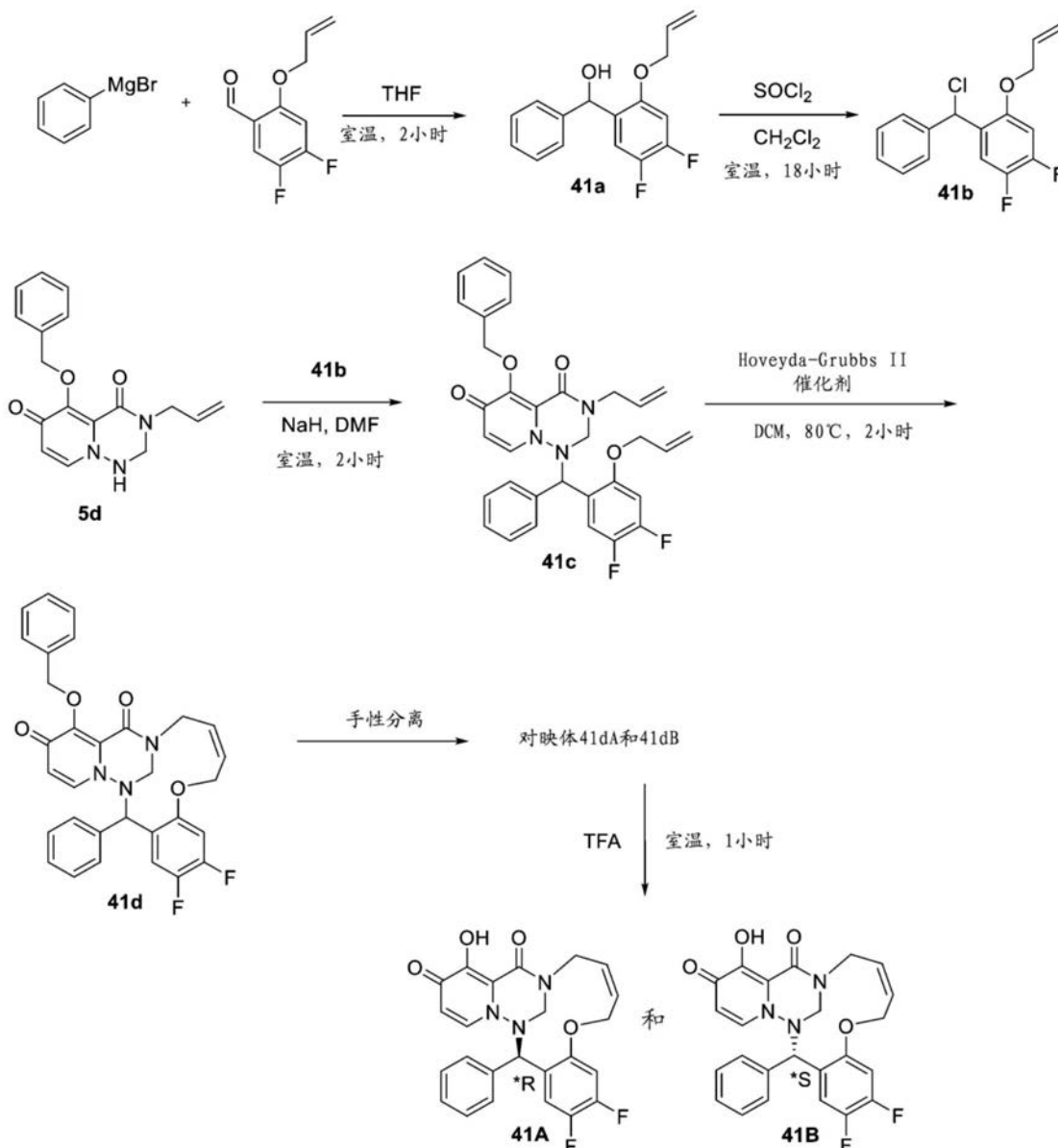
4H) 7.52-7.76 (m, 2H) 8.06 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 8.41 (br d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H) 11.31 (br s, 1H)

[0952] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.54分钟, MH^+ 417

[0953] $[\alpha]_D^{20}$: +410.05° (c 0.189, DMF)

[0954] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 4.97分钟, 手性纯度100%。

[0955] 实施例41: (18*R,Z)-2,3-二氟-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18_H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮 (化合物41A) 和 (18*S,Z)-2,3-二氟-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18_H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮 (化合物41B) 的合成



[0957] 中间体41a的合成:

[0958] 在 0°C 下,在 N_2 下将苯基溴化镁[CAS 100-58-3] (13mL, 13mmol)滴加到2-(烯丙氧基)-4,5-二氟苯甲醛[CAS 1698016-61-3] (2.5g, 13mmol)在THF (20mL)中的溶液中。将混合物在室温下搅拌2小时。将反应在 0°C 下用 NH_4Cl 的饱和水溶液淬灭,并将水相用EtOAc萃取。将有机层用水洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并减压浓缩。通过硅胶快速色谱法 (30 μm , 80g, 90/10

至80/20的庚烷/EtOAc)进行纯化。收集纯级分并浓缩至干,得到(2-(烯丙氧基)-4,5-二氟苯基)(苯基)甲醇(中间体41a,3g)。

[0959] 中间体41b的合成:

[0960] 使用针对中间体5a所述的程序获得1-(烯丙氧基)-2-(氯(苯基)甲基)-4,5-二氟苯(中间体41b,3.2g)。

[0961] 中间体41c的合成:

[0962] 使用针对中间体5e所述的程序获得3-烯丙基-1-((2-(烯丙氧基)-4,5-二氟苯基)(苯基)甲基)-5-(苄氧基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体41c,1.5g)。

[0963] 中间体41d的合成:

[0964] 使用针对中间体5f所述的程序获得(*Z)-12-(苄氧基)-2,3-二氟-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(中间体41d,340mg)。

[0965] 经由手性SFC(固定相:Chiralcel®0J-H 5 μ m 250 $\times$ 30mm,流动相:65%CO₂,35% MeOH)分离两种对映体,得到第一洗脱对映体41dA(141mg)和第二洗脱对映体41dB(129mg)。

[0966] 化合物41A的合成:

[0967] 使用针对化合物5A所述的程序获得18*R,Z)-2,3-二氟-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物41A,75mg)。

[0968] 化合物41A:

[0969] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.00-3.13 (m, 1H) 4.20-4.35 (m, 2H) 4.57-4.79 (m, 2H) 5.03 (d, J=13.9Hz, 1H) 5.11-5.24 (m, 1H) 5.42 (d, J=7.6Hz, 1H) 5.85-6.01 (m, 1H) 6.01-6.17 (m, 1H) 6.99-7.20 (m, 5H) 7.26 (br d, J=7.6Hz, 1H) 7.35-7.45 (m, 1H) 8.12 (br t, J=10.6Hz, 1H)

[0970] LC/MS(方法LC-C):R_t 2.64分钟, MH⁺452

[0971] [α]_D²⁰:+562.39°(c 0.234, DMF)

[0972] 手性HPLC(方法HPLC-A):R_t 4.37分钟,手性纯度100%。

[0973] 化合物41B的合成:

[0974] 使用针对化合物5A所述的程序获得18*S,Z)-2,3-二氟-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物41B,66mg)。

[0975] 化合物41B:

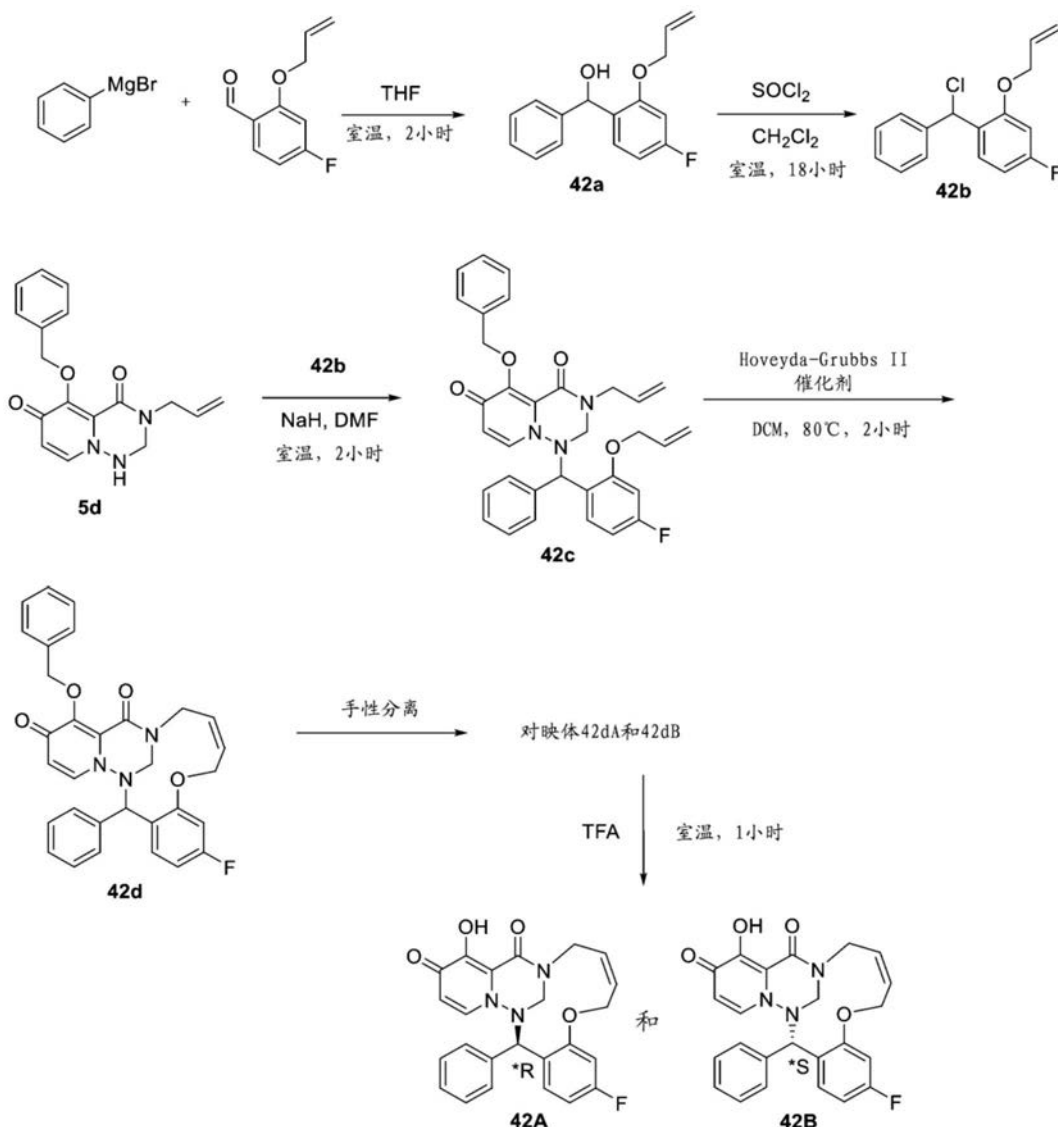
[0976] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.07-3.13 (m, 1H) 4.10-4.43 (m, 2H) 4.46-4.78 (m, 2H) 5.03 (d, J=13.9Hz, 1H) 5.18 (br s, 1H) 5.42 (d, J=7.57Hz, 1H) 5.79-6.22 (m, 2H) 7.05-7.19 (m, 5H) 7.26 (br d, J=7.3Hz, 1H) 7.40 (br dd, J=11.8, 7.4Hz, 1H) 8.12 (br t, J=10.6Hz, 1H)

[0977] LC/MS(方法LC-C):R_t 2.64分钟, MH⁺452

[0978] [α]_D²⁰: -660.41°(c 0.245, DMF)

[0979] 手性HPLC(方法HPLC-A):R_t 5.36分钟,手性纯度100%。

[0980] 实施例42: (18*R,Z)-3-氟-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物42A)和(18*S,Z)-3-氟-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物42B)的合成



[0982] 中间体42a的合成:

[0983] 使用针对中间体41a所述的方法从2-(烯丙氧基)-4-氟苯甲醛[CAS1207288-81-0] (11.655mmol)和苯基溴化镁[CAS 100-58-3]开始获得(2-(烯丙氧基)-4-氟苯基)(苯基)甲醇(中间体42a, 2.4g)。

[0984] 中间体42b的合成:

[0985] 使用针对中间体5a所述的程序获得2-(烯丙氧基)-1-(氯(苯基)甲基)-4-氟苯(中间体42b, 2.6g)。

[0986] 中间体42c的合成:

[0987] 使用针对中间体5e所述的程序获得3-烯丙基-1-((2-(烯丙氧基)-4-氟苯基)(苯基)甲基)-5-(苄氧基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体42c, 2.05g)。

[0988] 中间体42d的合成:

[0989] 使用针对中间体5f所述的程序获得(Z)-12-(苄氧基)-3-氟-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(中间体42d,330mg)。

[0990] 经由手性SFC(固定相:Chiralcel® OJ-H 5 μ m 250 $\times$ 30mm,流动相:55%CO₂,45% EtOH)分离两种对映体,得到第一洗脱对映体(146mg)和第二洗脱对映体(128mg)。通过硅胶快速色谱法(15-40 μ m,4g,CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2)进一步纯化两种对映体。收集纯级分并浓缩至干,得到对映体42dA(120mg)和对映体42dB(90mg)。

[0991] 化合物42A的合成:

[0992] 使用针对化合物5A所述的程序获得(18*R,Z)-3-氟-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物42A,62mg)。

[0993] 化合物42A:

[0994] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 3.19(br dd,J=13.9,8.5Hz,1H) 4.23(d,J=13.9Hz,1H) 4.39(br t,J=8.4Hz,1H) 4.69-4.83(m,2H) 5.10(d,J=13.9Hz,1H) 5.27(s,1H) 5.48(d,J=7.9Hz,1H) 5.98(br s,1H) 6.08-6.22(m,1H) 7.04-7.29(m,8H) 8.14(t,J=7.7Hz,1H)

[0995] LC/MS(方法LC-C):R_t 2.56分钟,MH⁺434

[0996] $[\alpha]_D^{20}$:+613.19°(c 0.235,DMF)

[0997] 手性HPLC(方法HPLC-B):R_t 4.88分钟,手性纯度100%。

[0998] 化合物42B的合成:

[0999] 使用针对化合物5A所述的程序获得(18*S,Z)-3-氟-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物42B,52mg)。

[1000] 化合物42B:

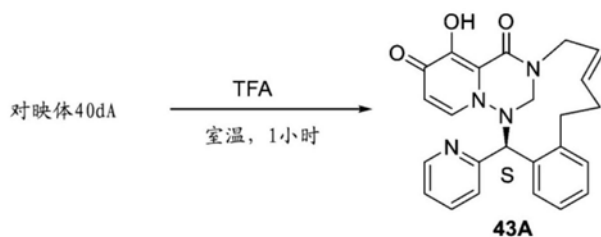
[1001] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 3.19(br dd,J=13.7,8.4Hz,1H) 4.23(d,J=13.9Hz,1H) 4.39(br t,J=8.4Hz,1H) 4.71-4.82(m,2H) 5.10(d,J=13.9Hz,1H) 5.27(s,1H) 5.48(d,J=7.9Hz,1H) 5.98(br s,1H) 6.08-6.20(m,1H) 7.06-7.29(m,8H) 8.14(t,J=7.6Hz,1H)

[1002] LC/MS(方法LC-C):R_t 2.56分钟,MH⁺434

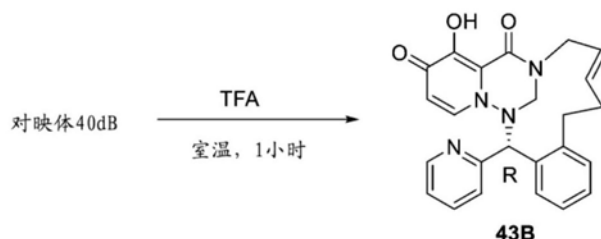
[1003] $[\alpha]_D^{20}$: -645.56°(c 0.248,DMF)

[1004] 手性HPLC(方法HPLC-B):R_t 6.18分钟,手性纯度100%。

[1005] 实施例43: (17S,E)-4-羟基-16-(吡啶-2-基)-7,10,11,16-四氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(化合物43A)和(17R,E)-4-羟基-16-(吡啶-2-基)-7,10,11,16-四氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(化合物43B)的合成



[1006]



[1007] 化合物43A的合成:

[1008] 使用针对化合物5A所述的程序获得 (17S,E)-4-羟基-16-(吡啶-2-基)-7,10,11,16-四氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(化合物43A,150mg)。

[1009] 化合物43A:

[1010] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.89-2.11 (m, 1H) 2.50-2.60 (m, 3H) 3.05-3.14 (m, 1H) 4.29 (br d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 4.51-4.83 (m, 1H) 5.13 (br d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 5.29-5.59 (m, 3H) 5.92 (dt, $J=15.16, 7.6\text{Hz}$, 1H) 7.03-7.25 (m, 3H) 7.33 (br t, $J=7.1\text{Hz}$, 1H) 7.37-7.51 (m, 2H) 7.52-7.80 (m, 1H) 8.11 (br d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H) 8.34 (br d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H)

[1011] LC/MS (方法LC-B): R_t 2.42分钟, MH^+ 415

[1012] $[\alpha]_D^{20}$: -724.29° (c 0.140, DMF)

[1013] 手性HPLC (方法HPLC-A): R_t 4.67分钟, 手性纯度100%。

[1014] 化合物43B的合成:

[1015] 使用针对化合物5A所述的程序获得 (17R,E)-4-羟基-16-(吡啶-2-基)-7,10,11,16-四氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(化合物43B,147mg)。

[1016] 化合物43B:

[1017] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.92-2.16 (m, 1H) 2.53-2.74 (m, 3H) 2.97-3.16 (m, 1H) 4.29 (br d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 4.71 (br dd, $J=13.6, 4.6\text{Hz}$, 1H) 5.13 (br d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 5.32-5.60 (m, 3H) 5.92 (dt, $J=15.28, 7.8\text{Hz}$, 1H) 7.07-7.27 (m, 3H) 7.33 (br t, $J=7.1\text{Hz}$, 1H) 7.37-7.50 (m, 2H) 7.64 (br t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H) 8.11 (br d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 8.34 (br d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H)

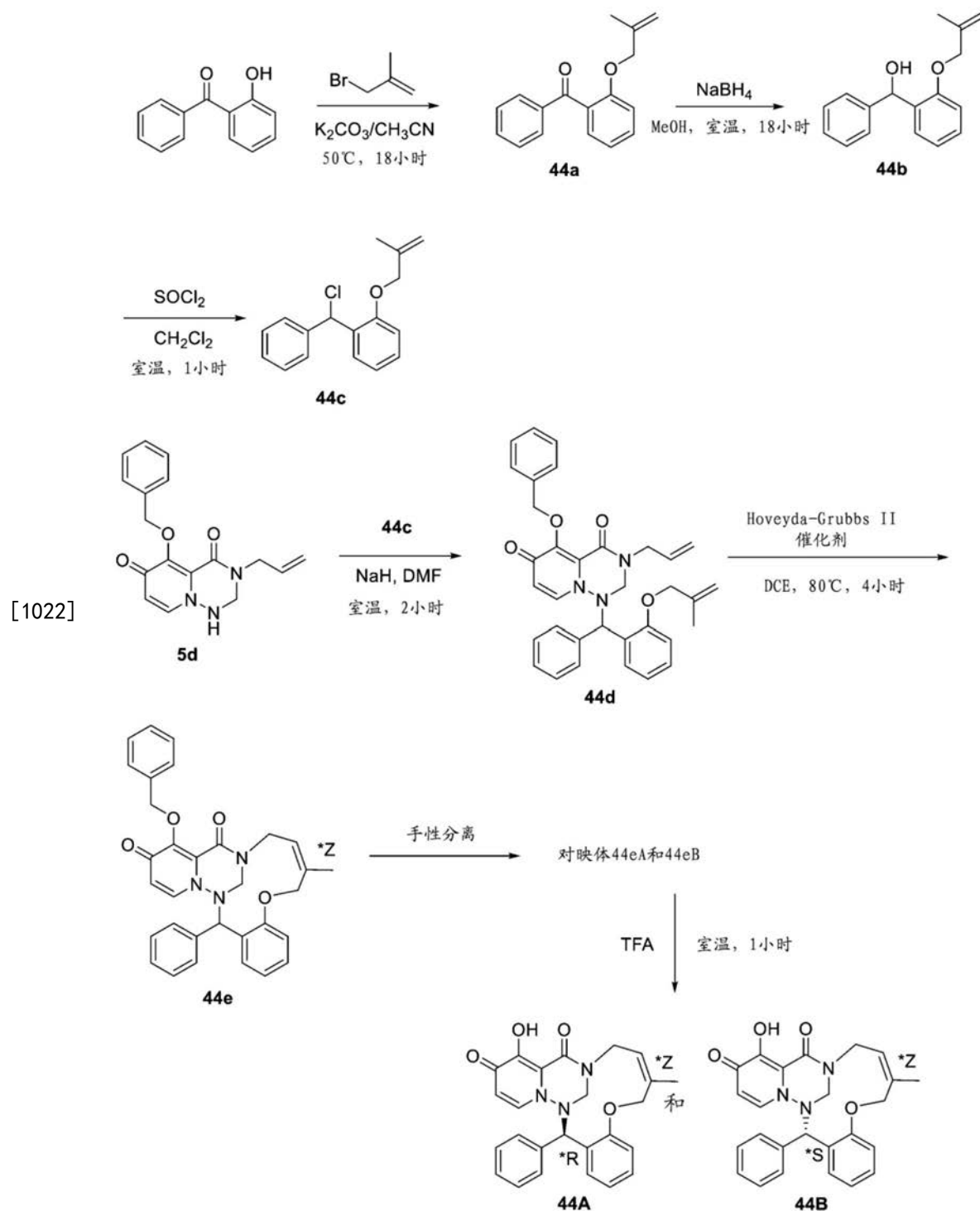
[1018] LC/MS (方法LC-B): R_t 2.42分钟, MH^+ 415

[1019] $[\alpha]_D^{20}$: +685.48° (c 0.124, DMF)

[1020] 手性HPLC (方法HPLC-A): R_t 5.40分钟, 手性纯度100%。

[1021] 实施例44: (18*R,*Z)-12-羟基-7-甲基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物44A) 和 (18*

S,*Z)-12-羟基-7-甲基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物44B)的合成



[1023] 中间体44a的合成:

[1024] 使用针对中间体20a所述的程序从(2-羟基苯基)(苯基)甲酮[CAS 117-99-7] (20.179mmol)和3-溴-2-甲基丙-1-烯[CAS 1458-98-6] (22.197mmol)开始获得(2-((2-甲基烯丙基)氧基)苯基)(苯基)甲酮(中间体44a, 5.1g)。

[1025] 中间体44b的合成:

[1026] 使用针对中间体11b所述的程序获得(2-((2-甲基烯丙基)氧基)苯基)(苯基)甲醇

(中间体44b, 5.2g)。

[1027] 中间体44c的合成:

[1028] 使用针对中间体5a所述的程序获得1-(氯(苯基)甲基)-2-((2-甲基烯丙基)氧基)苯(中间体44c, 1.3g)。

[1029] 中间体44d的合成:

[1030] 使用针对中间体5e所述的程序获得3-烯丙基-5-(苄氧基)-1-((2-((2-甲基烯丙基)氧基)苯基)(苯基)甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体44d, 1.7g)。

[1031] 中间体44e的合成:

[1032] 使用针对中间体5f所述的程序获得(*Z)-12-(苄氧基)-7-甲基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(中间体44e, 500mg)。

[1033] 经由手性SFC(固定相: Chiralcel®OD-H 5 μ m 250 $\times$ 30mm, 流动相: 55%CO₂, 45% EtOH)分离两种对映体, 得到第一洗脱对映体44eA(194mg)和第二洗脱对映体44eB(202mg)。

[1034] 化合物44A的合成:

[1035] 使用针对中间体5A所述的程序获得(18*R,*Z)-12-羟基-7-甲基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物44A, 115mg)。

[1036] 化合物44A:

[1037] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.97 (s, 3H) 3.28 (br dd, J=13.9, 7.6Hz, 1H) 4.17-4.23 (m, 2H) 4.72 (d, J=11.0Hz, 1H) 4.95 (br dd, J=14.0, 7.4Hz, 1H) 5.07 (d, J=13.6Hz, 1H) 5.14 (s, 1H) 5.42 (br t, 7.3Hz, 1H) 5.47 (d, J=7.6Hz, 1H) 7.02-7.26 (m, 7H) 7.29-7.40 (m, 1H) 7.38-7.51 (m, 1H) 8.13 (dd, J=7.6, 1.26Hz, 1H)

[1038] LC/MS(方法LC-C): R_t 2.63分钟, MH⁺430

[1039] $[\alpha]_D^{20}$: -784.62° (c 0.117, DMF)

[1040] 手性HPLC(方法HPLC-B): R_t 6.56分钟, 手性纯度100%。

[1041] 化合物44B的合成:

[1042] 使用针对中间体5A所述的程序获得(18*S,*Z)-12-羟基-7-甲基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物44B, 109mg)。

[1043] 化合物44B:

[1044] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.97 (s, 3H) 3.24-3.32 (m, 1H) 4.13-4.36 (m, 2H) 4.72 (d, J=11.0Hz, 1H) 4.95 (dd, J=14.0, 7.4Hz, 1H) 5.00-5.17 (m, 2H) 5.42 (br t, J=7.3Hz, 1H) 5.46-5.52 (m, 1H) 6.80-7.28 (m, 7H) 7.32-7.39 (m, 1H) 7.38-7.78 (m, 1H) 8.13 (dd, J=7.57, 1.26Hz, 1H)

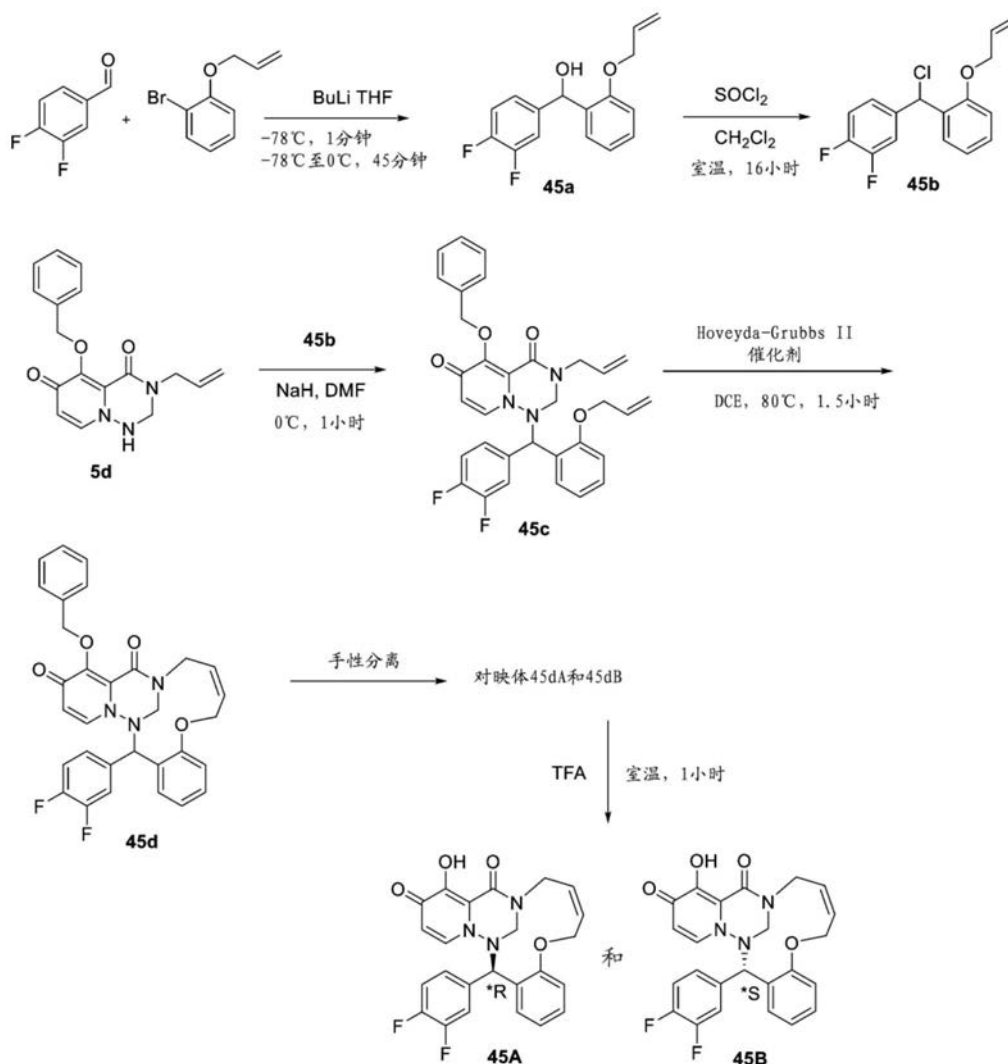
[1045] LC/MS(方法LC-C): R_t 2.63分钟, MH⁺430

[1046] $[\alpha]_D^{20}$: +687.07° (c 0.147, DMF)

[1047] 手性HPLC(方法HPLC-B): R_t 5.00分钟, 手性纯度100%。

[1048] 实施例45: (18*R,Z)-18-(3,4-二氟苯基)-12-羟基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲

基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物45A)和(18*S,Z)-18-(3,4-二氟苯基)-12-羟基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物45B)的合成



[1049]

[1050] 中间体45d的合成:

[1051] 使用在实施例5中所述的程序获得(Z)-12-(苄氧基)-18-(3,4-二氟苯基)-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(中间体45d,130mg)。

[1052] 经由手性SFC(固定相:Chiralcel®OD-H 5 μ m 250 $\times$ 20mm,流动相:85%CO₂,15% MeOH)分离两种对映体,得到第一洗脱对映体45dA(49mg)和第二洗脱对映体45dB(47mg)。

[1053] 化合物45A的合成:

[1054] 使用针对化合物5A所述的程序获得(18*R,Z)-18-(3,4-二氟苯基)-12-羟基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物45A,26mg)。

[1055] 化合物45A:

[1056] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.11 (br dd, J=13.7, 8.4Hz, 1H) 4.13 (d, J=13.6Hz, 1H) 4.18-4.39 (m, 1H) 4.63-4.76 (m, 2H) 5.04 (d, J=13.9Hz, 1H) 5.25 (s, 1H) 5.56 (d,

$J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.59-5.93 (m, 1H) 5.93-6.20 (m, 1H) 6.94 (br s, 1H) 7.15-7.24 (m, 2H) 7.25-7.40 (m, 4H) 8.01 (br d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H)

[1057] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.60分钟, MH^+ 452

[1058] $[\alpha]_D^{20}$: +609.39° (c 0.181, DMF)

[1059] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 4.55分钟, 手性纯度100%。

[1060] 化合物45B的合成:

[1061] 使用针对化合物5A所述的程序获得 (18*S,Z)-18-(3,4-二氟苯基)-12-羟基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮 (化合物45B, 25mg)。

[1062] 化合物45B:

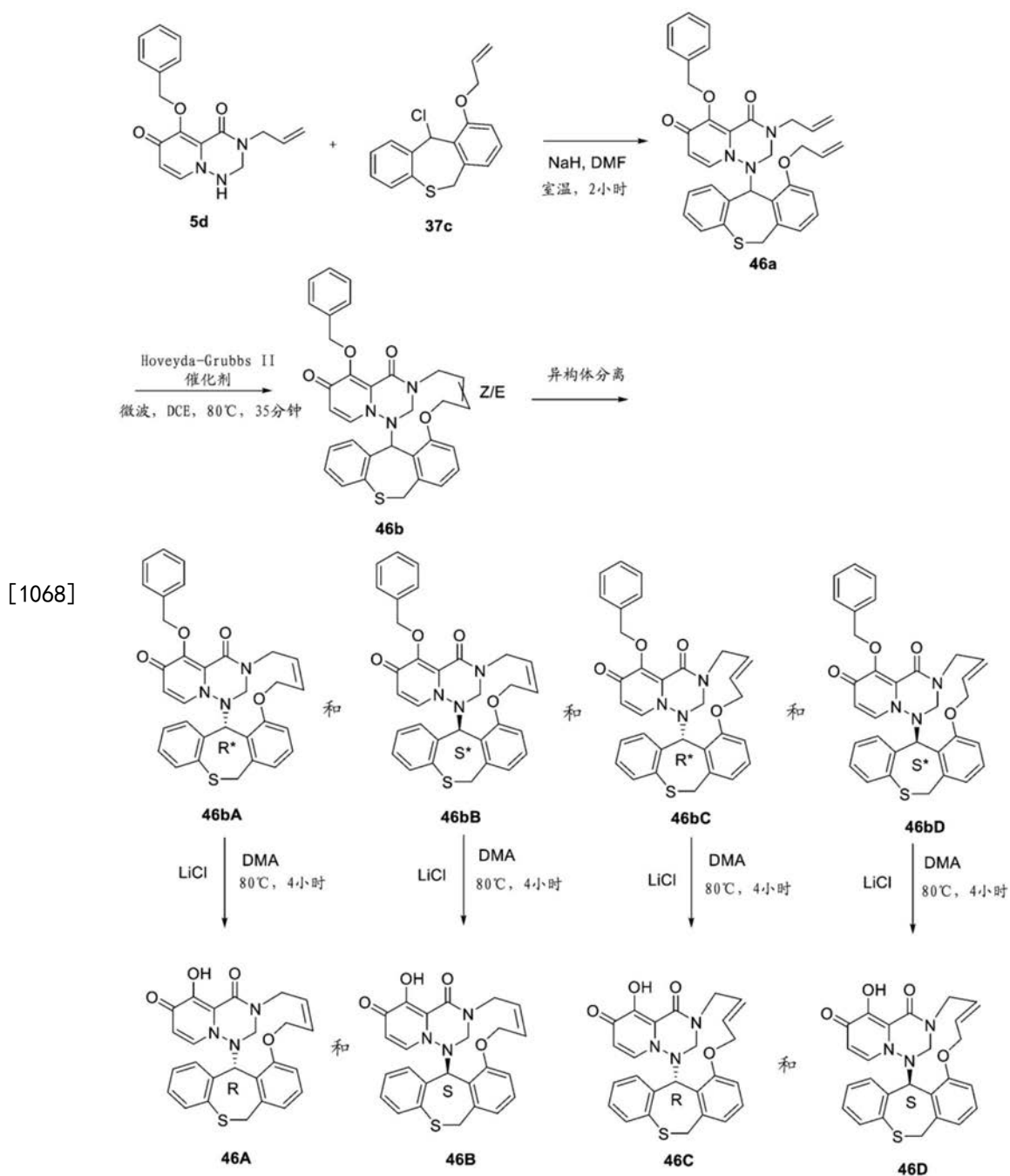
[1063] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} 3.11 (br dd, $J=13.9, 8.2\text{Hz}$, 1H) 4.13 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 4.18-4.29 (m, 1H) 4.64-4.76 (m, 2H) 5.04 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 5.25 (s, 1H) 5.56 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.72-5.85 (m, 1H) 6.03-6.14 (m, 1H) 6.94 (br s, 1H) 7.15-7.23 (m, 2H) 7.25-7.40 (m, 4H) 8.02 (br d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H)

[1064] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.60分钟, MH^+ 452

[1065] $[\alpha]_D^{20}$: -634.06° (c 0.138, DMF)

[1066] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 6.17分钟, 手性纯度100%。

[1067] 实施例46: (21R,Z)-16-羟基-6,10,13,21a-四氢-7,8-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-14,21-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-15,17-二酮 (化合物46A)、(21S,Z)-16-羟基-6,10,13,21a-四氢-7,8-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-14,21-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-15,17-二酮 (化合物46B)、(17R,E)-12-羟基-2,6,9,17a-四氢-3,4-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-10,17-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮 (化合物46C) 和 (17S,E)-12-羟基-2,6,9,17a-四氢-3,4-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-10,17-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮 (化合物46D) 的合成



CH₃OH) 纯化残余物。收集含有预期化合物的级分并浓缩至干。将该级分用EtOAc吸收,并滤出沉淀,得到第二批中间体46a (2.65g)。

[1071] 中间体46b的合成:

[1072] 反应在Anton-Paar微波炉中分4批平行进行,每批3.47g中间体46a。

[1073] 将3-烯丙基-1-(10-(烯丙氧基)-6,11-二氢二苯并[b,e]噻吩-11-基)-5-(苄氧基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体46a,13.9g,24.06mmol)和第2代Hoveyda-Grubbs催化剂[CAS 301224-40-8] (3.0g,4.81mmol)在干燥DCE(1.5L)中的脱气溶液在80℃下搅拌35分钟。添加SiliaMetS[®]DMT (31.5g,19.25mmol),并将混合物在室温下搅拌18小时。将反应混合物通过celite[®]过滤。将celite[®]用CH₂Cl₂洗涤,并将滤液减压浓缩。通过硅胶快速色谱法(30μm,330g,99.5/0.5至97/3的CH₂Cl₂/CH₃OH)进行纯化。通过硅胶快速色谱法(15μm,120g,甲苯/iPrOH 93/7)进行第二次纯化。收集纯级分并减压浓缩,得到16-(苄氧基)-6,10,13,21a-四氢-7,8-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-14,21-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-15,17-二酮(Z和E异构体的混合物,中间体46b,1.98g)。

[1074] 经由手性SFC(固定相:Chiralcel[®]0J-H 5μm 250×30mm,流动相:65%CO₂,35%MeOH)分离异构体,得到第一洗脱异构体46bA(460mg)、46bB和46bC的混合物(790mg),最后得到最后洗脱的异构体46bB(340mg)。经由手性SFC(固定相:Chiralpak[®]AS-H 5μm250×20mm,流动相:40%CO₂,60%MeOH)分离异构体46bB(382mg)和46bC(306mg)。

[1075] 化合物46A的合成:

[1076] 使用针对化合物37A所述的程序获得(21R,Z)-16-羟基-6,10,13,21a-四氢-7,8-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-14,21-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-15,17-二酮(化合物46A,258mg)。

[1077] 化合物46A:

[1078] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δppm 3.75-3.86(m,2H) 4.15-4.26(m,1H) 4.32(d,J=13.2Hz,1H) 4.51-4.58(m,1H) 4.85(dd,J=10.6,6.8Hz,1H) 5.02(d,J=13.2Hz,1H) 5.61(d,J=7.9Hz,1H) 5.72(d,J=13.9Hz,1H) 6.08(s,1H) 6.29(dt,J=10.5,7.2Hz,1H) 6.37-6.43(m,1H) 6.57(d,J=6.9Hz,1H) 6.81(t,J=7.4Hz,1H) 7.01-7.14(m,3H) 7.20(d,J=8.1Hz,1H) 7.26(d,J=7.7Hz,1H) 7.40(t,J=7.9Hz,1H)

[1079] LC/MS(方法LC-C):R_t 2.66分钟,MH⁺460

[1080] [α]_D²⁰:+252.22°(c 0.293,DMF)

[1081] 化合物46B的合成:

[1082] 使用针对化合物37A所述的程序获得(21S,Z)-16-羟基-6,10,13,21a-四氢-7,8-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-14,21-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-15,17-二酮(化合物46B,235mg)。

[1083] 化合物46B:

[1084] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δppm 3.75-3.86(m,2H) 4.18(dd,J=13.6,7.6Hz,1H) 4.32(d,J=13.2Hz,1H) 4.55(dd,J=10.7,7.9Hz,1H) 4.85(dd,J=10.4,6.9Hz,1H) 5.02(d,J=13.2Hz,1H) 5.61(d,J=7.6Hz,1H) 5.72(d,J=13.9Hz,1H) 6.08(s,1H) 6.29(dt,J=

10.6, 7.3Hz, 1H) 6.37-6.43 (m, 1H) 6.57 (d, J=6.9Hz, 1H) 6.81 (t, J=7.5Hz, 1H) 7.06-7.14 (m, 3H) 7.20 (d, J=8.1Hz, 1H) 7.26 (d, J=7.7Hz, 1H) 7.40 (t, J=7.9Hz, 1H)

[1085] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.66分钟, MH^+ 460

[1086] $[\alpha]_D^{20}$: -271.76° (c 0.262, DMF)

[1087] 化合物46c的合成:

[1088] 使用针对化合物37A所述的程序获得 (17R,E)-12-羟基-2,6,9,17a-四氢-3,4-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-10,17-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物46C, 155mg)。

[1089] 化合物46C:

[1090] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.17 (dd, J=14.0, 8.4Hz, 1H) 3.87 (d, J=13.6Hz, 1H) 4.25 (d, J=13.9Hz, 1H) 4.41-4.51 (m, 1H) 4.70-4.83 (m, 2H) 5.15 (d, J=13.6Hz, 1H) 5.41 (s, 1H) 5.61 (d, J=7.9Hz, 1H) 5.82 (d, J=13.2Hz, 1H) 5.90-6.01 (m, 1H) 6.17-6.27 (m, 1H) 6.77-6.82 (m, 1H) 6.82-6.88 (m, 1H) 7.00-7.06 (m, 1H) 7.07-7.13 (m, 1H) 7.19 (d, J=7.6Hz, 1H) 7.23 (d, J=8.2Hz, 1H) 7.34 (d, J=7.9Hz, 1H) 7.37-7.44 (m, 1H) 11.26 (br s, 1H)

[1091] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.56分钟, MH^+ 460

[1092] $[\alpha]_D^{20}$: +513.07° (c 0.306, DMF)

[1093] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 7.30分钟, 手性纯度100%

[1094] 化合物46D的合成:

[1095] 使用针对化合物37A所述的程序获得 (17S,E)-12-羟基-2,6,9,17a-四氢-3,4-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-10,17-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物46D, 160mg)。

[1096] 化合物46D:

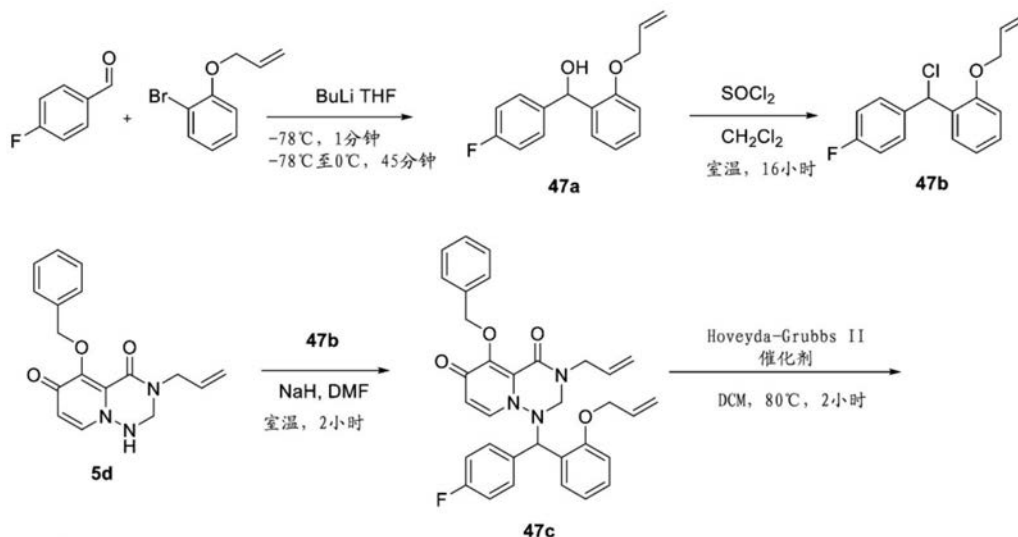
[1097] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.17 (dd, J=14.0, 8.4Hz, 1H) 3.87 (d, J=13.6Hz, 1H) 4.25 (d, J=13.9Hz, 1H) 4.43-4.50 (m, 1H) 4.73-4.81 (m, 2H) 5.15 (d, J=13.9Hz, 1H) 5.41 (s, 1H) 5.61 (d, J=7.6Hz, 1H) 5.82 (d, J=13.6Hz, 1H) 5.91-6.00 (m, 1H) 6.22 (dt, J=15.5, 7.7Hz, 1H) 6.79-6.88 (m, 2H) 7.04 (d, J=7.8Hz, 1H) 7.10 (t, J=7.5Hz, 1H) 7.19 (d, J=7.4Hz, 1H) 7.23 (d, J=8.1Hz, 1H) 7.34 (d, J=7.6Hz, 1H) 7.40 (t, J=7.9Hz, 1H) 11.23 (br s, 1H)

[1098] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.56分钟, MH^+ 460

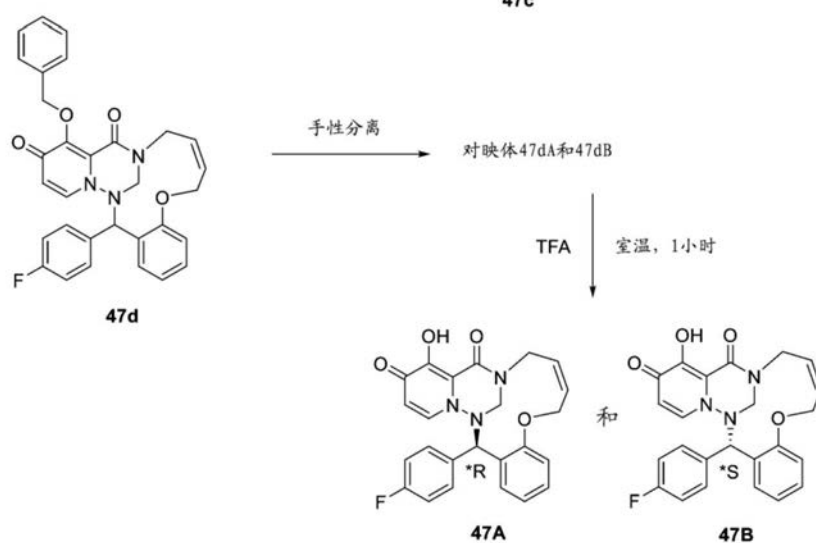
[1099] $[\alpha]_D^{20}$: -512.94° (c 0.255, DMF)

[1100] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 8.94分钟, 手性纯度100%

[1101] 实施例47: (18*R,Z)-18-(4-氟苯基)-12-羟基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物47A)和(18*S,Z)-18-(4-氟苯基)-12-羟基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物47B)的合成



[1102]



[1103] 中间体47d的合成:

[1104] 使用在实施例5中所述的程序获得(Z)-12-(苄氧基)-18-(4-氟苯基)-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(中间体47d,130mg)。

[1105] 经由手性SFC(固定相:Chiralcel®OJ-H 5 μ m 250 $\times$ 30mm,流动相:75%CO₂,25% MeOH)分离两种对映体,得到第一洗脱对映体47dA(242mg)和第二洗脱对映体47dB(243mg)。

[1106] 化合物47A的合成:

[1107] 使用针对化合物5A所述的程序获得(18*R,Z)-18-(4-氟苯基)-12-羟基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物47A,100mg)。

[1108] 化合物47A:

[1109] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 3.19(dd,J=13.9,8.5Hz,1H)4.20-4.32(m,2H)4.72-4.81(m,2H)5.11(d,J=13.6Hz,1H)5.32(s,1H)5.56(d,J=7.6Hz,1H)5.82-5.94(m,1H)6.09-6.19(m,1H)7.02(br t,J=8.7Hz,2H)7.20-7.33(m,4H)7.30-7.37(m,1H)7.42(t,J=7.7Hz,1H)8.08(br d,J=7.6Hz,1H)10.94(br s,1H)

[1110] LC/MS(方法LC-C):R_t 2.52分钟,MH⁺434

[1111] $[\alpha]_D^{20}$: +685.14° (c 0.148, DMF)

[1112] 手性HPLC(方法HPLC-B): R_t 4.89分钟, 手性纯度100%。

[1113] 化合物47B的合成:

[1114] 使用针对化合物5A所述的程序获得(18*S,Z)-18-(4-氟苯基)-12-羟基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物47B, 113mg)。

[1115] 化合物47B:

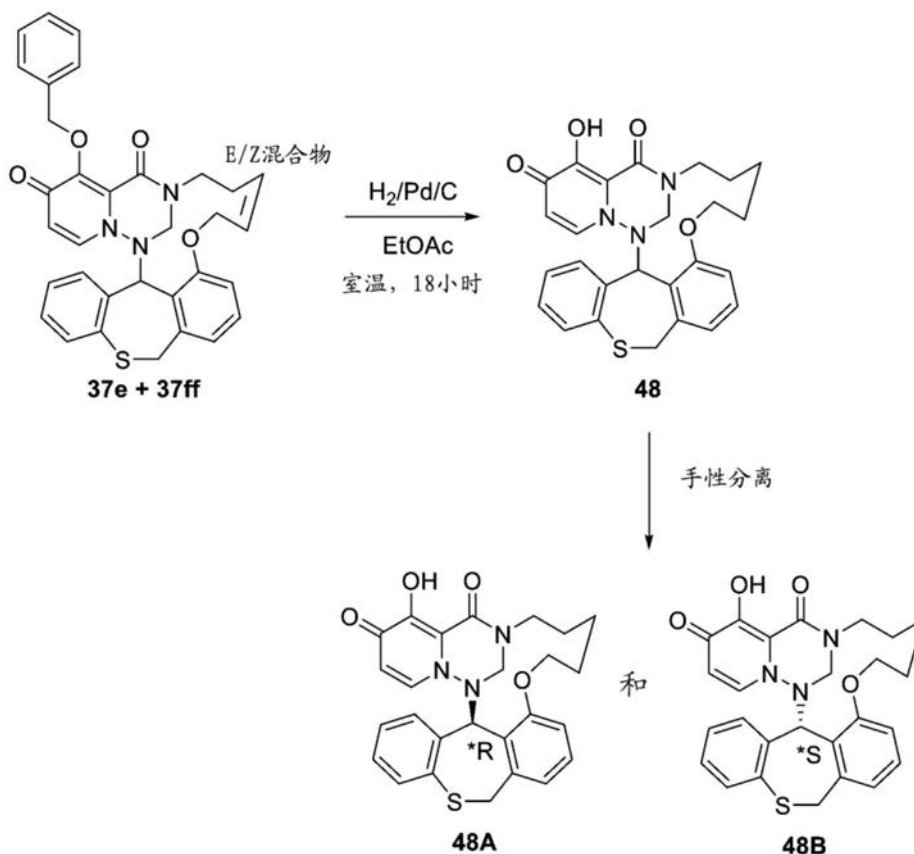
[1116] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.19 (br dd, $J=13.9, 8.5\text{Hz}$, 1H) 4.22 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 4.25-4.37 (m, 1H) 4.70-4.82 (m, 2H) 5.11 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 5.32 (s, 1H) 5.56 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.85-5.95 (m, 1H) 6.09-6.19 (m, 1H) 7.02 (br t, $J=8.5\text{Hz}$, 2H) 7.12-7.27 (m, 4H) 7.30-7.37 (m, 1H) 7.38-7.47 (m, 1H) 8.08 (br d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H) 10.90 (br s, 1H)

[1117] LC/MS(方法LC-C): R_t 2.52分钟, MH^+ 434

[1118] $[\alpha]_D^{20}$: -706.56° (c 0.122, DMF)

[1119] 手性HPLC(方法HPLC-B): R_t 5.85分钟, 手性纯度100%。

[1120] 实施例48: 化合物48、48A和48B的合成



[1122] 化合物48的合成:

[1123] 在 H_2 的大气压下, 将中间体37e+37f(未定义的Z/E混合物, 222mg, 0.39mmol)和Pd/C(10%) (210mg, 0.197mmol)在EtOAc(12mL)中的混合物在室温下搅拌18小时。通过过滤通过celite®移除催化剂。将celite®用EtOAc洗涤, 然后用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 洗涤。将滤液减压浓缩。通过硅胶色谱法(15 μm , 12g, 99/1至93/7的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$)纯化残余物, 在 CH_3CN /水中冷冻干

燥后,得到化合物48 (112mg)。

[1124] 经由手性HPLC(固定相Chiralpak[®] IG, 20 μ m, 250g, 流动相: EtOH+0.1% TFA) 分离两种对映体, 在水/CH₃CN (2/8) 中冷冻干燥后, 得到第一洗脱对映体48A (33mg) 和第二洗脱对映体48B (34mg)。

[1125] 化合物48A:

[1126] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.16-1.30 (m, 1H) 1.36-1.44 (m, 1H) 1.55-1.70 (m, 2H) 1.82-1.93 (m, 1H) 2.04-2.16 (m, 1H) 2.82 (br d, J=13.6Hz, 1H) 3.82-3.91 (m, 2H) 4.13 (br t, J=12.6Hz, 1H) 4.29 (d, J=13.2Hz, 1H) 4.33-4.40 (m, 1H) 5.01 (d, J=13.2Hz, 1H) 5.65 (d, J=7.9Hz, 1H) 5.87 (d, J=13.6Hz, 1H) 6.05 (s, 1H) 6.73 (d, J=7.6Hz, 1H) 6.84 (t, J=7.3Hz, 1H) 6.99-7.08 (m, 3H) 7.08-7.15 (m, 1H) 7.36 (t, J=7.9Hz, 1H) 7.46 (d, J=7.6Hz, 1H) 11.82 (br s, 1H)

[1127] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.85分钟, MH⁺476

[1128] $[\alpha]_D^{20}$: +174.8° (c 0.127, DMF)

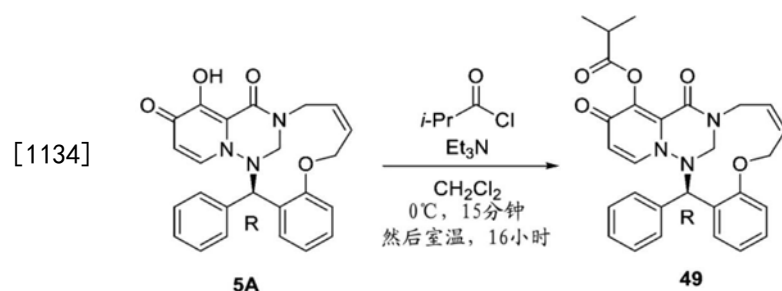
[1129] 化合物48B:

[1130] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.20-1.29 (m, 1H) 1.36-1.44 (m, 1H) 1.55-1.71 (m, 2H) 1.82-1.93 (m, 1H) 2.05-2.16 (m, 1H) 2.82 (br d, J=13.9Hz, 1H) 3.81-3.90 (m, 2H) 4.13 (br t, J=12.5Hz, 1H) 4.29 (d, J=13.6Hz, 1H) 4.33-4.40 (m, 1H) 5.01 (d, J=13.6Hz, 1H) 5.64 (d, J=7.6Hz, 1H) 5.87 (d, J=13.6Hz, 1H) 6.05 (s, 1H) 6.73 (d, J=7.3Hz, 1H) 6.84 (t, J=7.4Hz, 1H) 7.00-7.07 (m, 3H) 7.08-7.13 (m, 1H) 7.36 (t, J=7.9Hz, 1H) 7.46 (d, J=7.6Hz, 1H) 11.81 (br s, 1H)

[1131] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.84分钟, MH⁺476

[1132] $[\alpha]_D^{20}$: -184° (c 0.125, DMF)

[1133] 实施例49: (18R, Z)-11,13-二氧代基-18-苯基-6,9,11,13-四氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-12-基异丁酸酯(化合物49)的合成



[1135] 化合物49的合成:

[1136] 在0°C下, 将Et₃N (45.2 μ L, 325 μ mol) 添加到化合物5A (90.0mg, 217 μ mol) 在CH₂Cl₂ (9mL) 中的溶液中。将反应混合物在0°C下搅拌15分钟, 并滴加异丁酰氯[CAS 79-30-1] (27.2 μ L, 0.26mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将混合物真空蒸发。通过硅胶快速色谱法(30 μ m, 12g, CH₂Cl₂/MeOH 99/1) 进行纯化。将残余物溶于CH₃CN/MeOH中。滤出固体并在65°C下真空干燥过夜, 得到(18R, Z)-11,13-二氧代基-18-苯基-6,9,11,13-四氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-12-基异丁酸酯

(化合物49, 71mg)。

[1137] 化合物49:

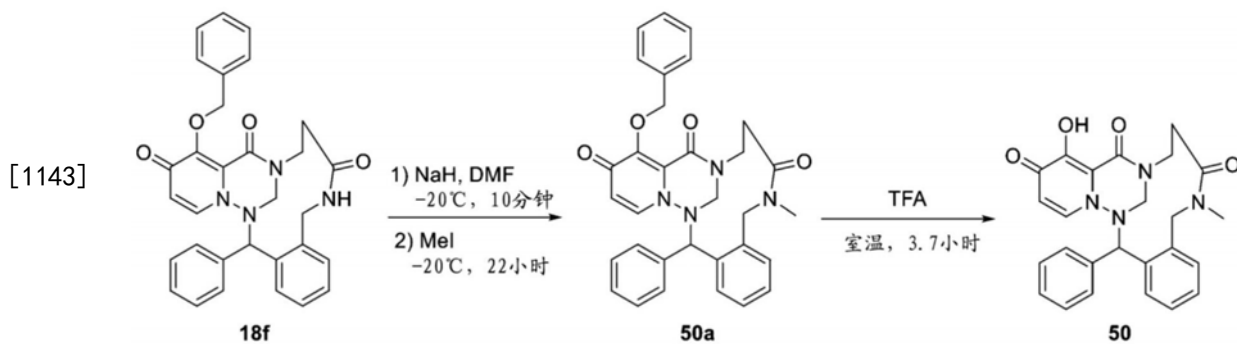
[1138] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.10 (br d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.41-7.46 (m, 1H), 7.35 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.38 (m, 1H), 7.24 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.16-7.22 (m, 3H), 7.10 (br s, 2H), 6.02-6.15 (m, 1H), 5.92 (br s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.68 (br d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.14 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H), 4.70-4.75 (m, 1H), 4.68 (br dd, $J=13.9, 4.7\text{Hz}$, 1H), 4.26-4.35 (m, 1H), 4.22 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H), 3.16 (dd, $J=13.6, 8.5\text{Hz}$, 1H), 2.77 (spt, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 1.24 (br d, $J=6.9\text{Hz}$, 6H)。

[1139] LC/MS (方法LC-A): R_t 2.71分钟, MH^+ 486

[1140] $[\alpha]_D^{20}$: -628.76° (c 0.153, DMF)

[1141] 手性SFC (方法SFC-A): R_t 1.62分钟, 手性纯度100%。

[1142] 实施例50: 12-羟基-6-甲基-18-苯基-5,8,9,18-四氢-10,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5,9]四氮杂环十三炔-7,11,13(6H)-三酮(化合物50)的合成



[1144] 中间体50a的合成:

[1145] 在氮气氛围下, 在 -20°C 下向中间体18f (208mg, 0.40mmol) 在无水的DMF (8mL) 中的悬浮液中添加NaH (矿物油中的60%分散体, 24mg, 0.60mmol)。将反应混合物在 -20°C 下搅拌10分钟。添加碘甲烷 (37 μL , 0.60mmol), 并将反应混合物在 -20°C 下搅拌2小时10分钟。通过小心添加水来淬灭反应。将水相用EtOAc萃取 (3次)。将合并的有机萃取液用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。通过硅胶快速色谱法 (40g, 100/0至90/10的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) 纯化粗混合物, 得到12-(苄氧基)-6-甲基-18-苯基-5,8,9,18-四氢-10,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5,9]四氮杂环十三炔-7,11,13(6H)-三酮(中间体50a, 214mg)。

[1146] 化合物50的合成:

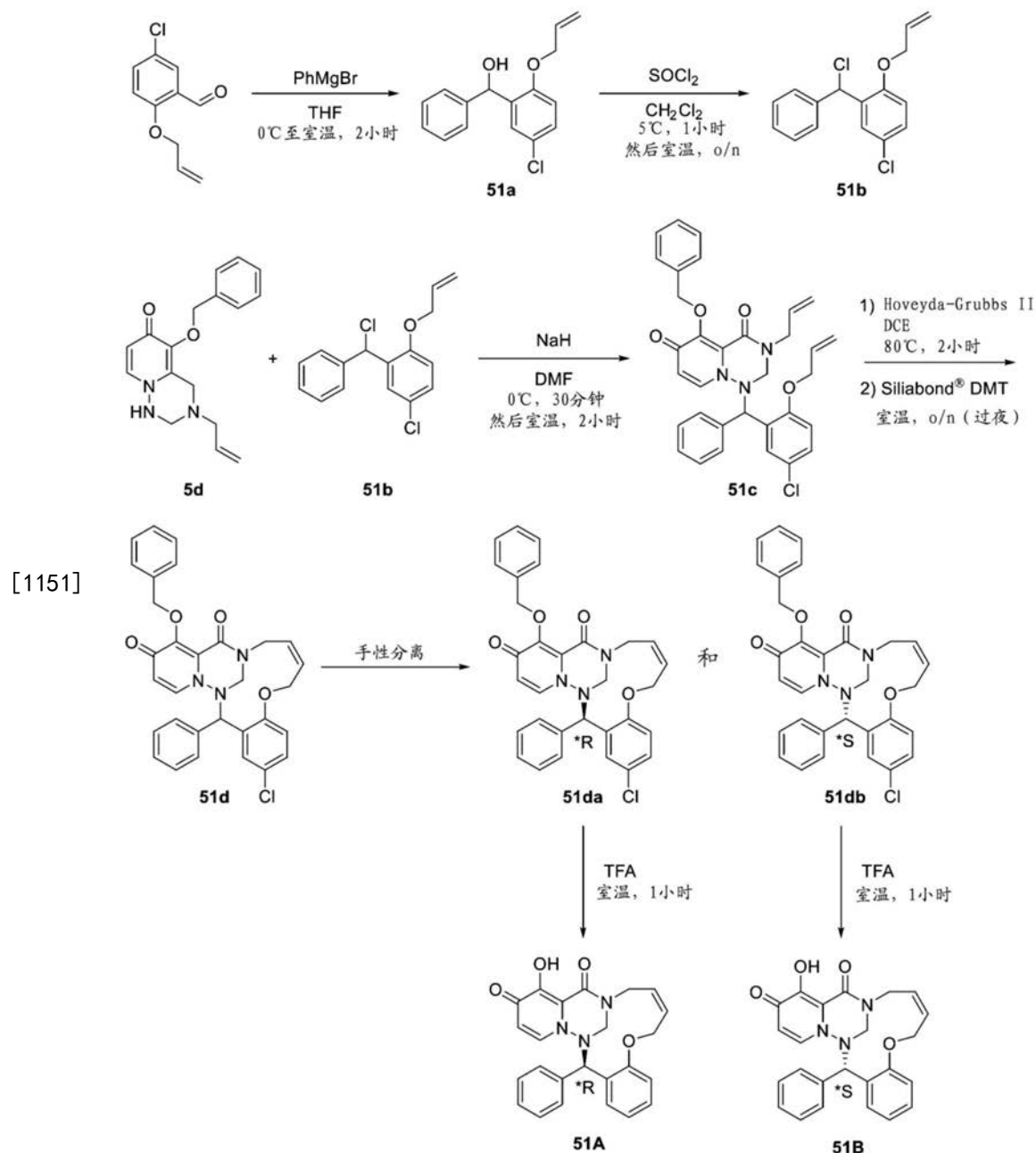
[1147] 将中间体50a (214mg, 0.40mmol) 溶解在TFA (3.1mL, 40.0mmol) 中, 并将反应混合物在室温下搅拌3小时45分钟。将反应混合物真空浓缩并与甲苯共蒸发 (两次)。通过二氧化硅-C18快速色谱法 (100/0至0/100的 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$) 进行纯化。通过二氧化硅-C18快速色谱法 (100/0至0/100的 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$) 进行第二次纯化。将残余物冻干 (二氧杂环己烷/ H_2O), 并通过二氧化硅-C18快速色谱法 (100/0至0/100的 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$) 进行最后一次纯化, 得到12-羟基-6-甲基-18-苯基-5,8,9,18-四氢-10,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5,9]四氮杂环十三炔-7,11,13(6H)-三酮(化合物50, 74mg)。

[1148] 化合物50:

[1149] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.65 (m, 1H), 8.36 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.50-7.64 (m, 1H), 7.43 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.41 (m, 4H), 7.14-7.23 (m, 3H), 5.82 (s, 1H), 5.56 (d,

$J=13.7\text{Hz}$, 1H), 5.43 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 5.09 (d, $J=13.1\text{Hz}$, 1H), 3.99 (d, $J=13.1\text{Hz}$, 1H), 3.74-3.86 (m, 1H), 3.41 (br d, $J=13.7\text{Hz}$, 1H), 3.08-3.21 (m, 3H), 2.86 (s, 3H)

[1150] 实施例51: (18*R,Z)-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物51A)和(18*S,Z)-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物51B)的合成



[1152] 中间体51a的合成:

[1153] 使用针对中间体21a所述的程序获得(2-(烯丙氧基)-5-氯苯基)(苯基)甲醇(中间体51a, 2.63g)。通过硅胶快速色谱法(20-45 μm , 120g, 庚烷/EtOAc 90/10)纯化所需中间体51a。

[1154] 中间体51b的合成:

[1155] 使用针对中间体5a所述的程序获得1-(烯丙氧基)-4-氯-2-(氯(苯基)甲基)苯(中间体51b, 2.2g)。

[1156] 中间体51c的合成:

[1157] 使用针对中间体5e所述的程序获得3-烯丙基-1-((2-(烯丙氧基)-5-氯苯基)(苯基)甲基)-5-(苄氧基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体51c, 1.74g)。

[1158] 中间体51d、51da和51db的合成:

[1159] 使用针对中间体5f所述的程序获得(Z)-12-(苄氧基)-2-氯-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(中间体51d, 374mg)。通过制备型LC(固定相:不规则的裸二氧化硅40g, 流动相:庚烷/MeOH/EtOAc 60/5/35)进行第二次纯化。

[1160] 经由手性SFC(固定相:Chiracel OJ-H 5 μ m 250*30mm, 流动相:75%CO₂, 25% MeOH)分离对映体(330mg), 得到第一洗脱对映体51da(113mg)和第二洗脱对映体51db(115mg)。

[1161] 化合物51A的合成:

[1162] 使用针对化合物5A所述的程序获得(18*R,Z)-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物51A, 60mg)。

[1163] 化合物51A:

[1164] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.16 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.46 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 7.37 (br d, J=7.6Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.20 (br d, J=2.2Hz, 3H), 7.09-7.22 (m, 2H), 6.08-6.19 (m, 1H), 5.97 (br s, 1H), 5.47 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.13 (d, J=13.9Hz, 1H), 4.71-4.81 (m, 2H), 4.31-4.37 (m, 1H), 4.29 (d, J=13.6Hz, 1H), 3.20 (br dd, J=13.7, 8.4Hz, 1H)。

[1165] LC/MS(方法LC-C): Rt 2.70分钟, MH⁺450

[1166] $[\alpha]_D^{20}$: +809.44° (c 0.119, DMF)

[1167] 手性HPLC(方法HPLC-B): Rt 5.28分钟, 手性纯度100%

[1168] 化合物51B的合成:

[1169] 使用针对化合物5A所述的程序获得(18*S,Z)-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物51B, 52mg)。

[1170] 化合物51B:

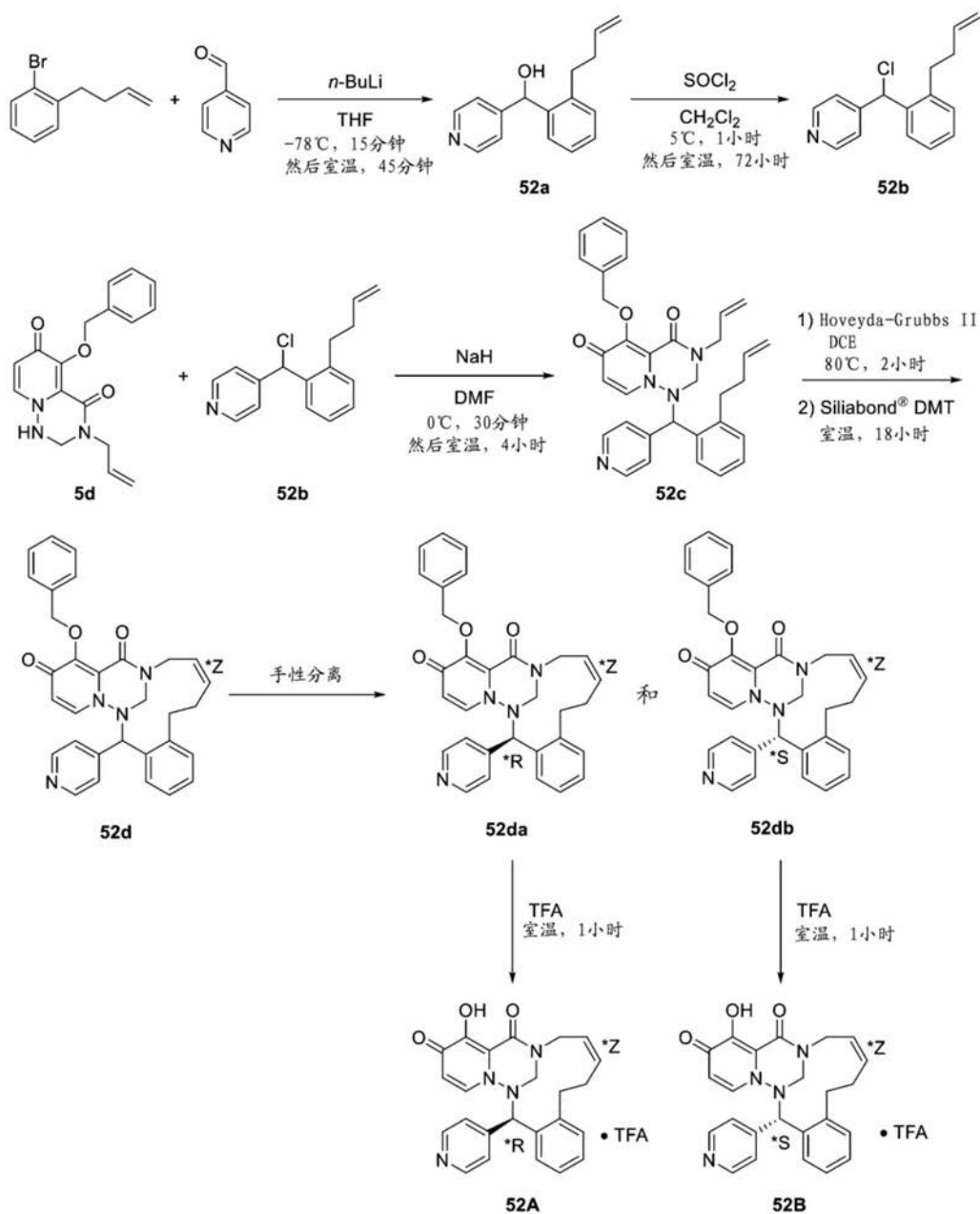
[1171] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.16 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.46 (dd, J=8.8, 2.8Hz, 1H), 7.38 (br d, J=7.6Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.10-7.24 (m, 5H), 6.08-6.20 (m, 1H), 5.98 (br s, 1H), 5.47 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.13 (d, J=14.1Hz, 1H), 4.70-4.82 (m, 2H), 4.24-4.37 (m, 1H), 4.29 (d, J=13.6Hz, 1H), 3.17-3.25 (m, 1H)。

[1172] LC/MS(方法LC-C): Rt 2.70分钟, MH⁺450

[1173] $[\alpha]_D^{20}$: -785.86° (c 0.151, DMF)

[1174] 手性HPLC(方法HPLC-B): Rt 6.42分钟, 手性纯度100%

[1175] 实施例52: (16*R,*Z)-4-羟基-16-(吡啶-4-基)-7,10,11,16-四氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(化合物52A)和(16*S,*Z)-4-羟基-16-(吡啶-4-基)-7,10,11,16-四氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(化合物52B)的合成



[1177] 中间体52a的合成:

[1178] 使用针对中间体23a所述的程序获得(2-(丁-3-烯-1-基)苯基)(吡啶-4-基)甲醇(中间体52a, 1.4g)。通过制备型LC(固定相:常规SiOH 30 μm 40g,流动相:100/0至98/2的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$)纯化粗中间体52a。

[1179] 中间体52b的合成:

[1180] 使用针对中间体5a所述的程序获得4-((2-(丁-3-烯-1-基)苯基)氯甲基)吡啶(中间体52b, 1.4g)。与甲苯共蒸发后,将残余物悬浮在 EtOAc 中,并将有机相用10% K_2CO_3 水溶液洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩,得到中间体52b。

[1181] 中间体52c的合成:

[1182] 使用针对中间体5e所述的程序获得3-烯丙基-5-(苄氧基)-1-((2-(丁-3-烯-1-基)苯基)(吡啶-4-基)甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体52c,0.26g)。

[1183] 中间体52d的合成:

[1184] 使用针对中间体5f所述的程序获得(*Z)-4-(苄氧基)-16-(吡啶-4-基)-7,10,11,16-四氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(中间体52d,97mg)。

[1185] 经由手性SFC(固定相:Whe1k-01(S,S) 5 μ m 250*21.2mm,流动相:40%CO₂,60% EtOH)分离对映体,得到第一洗脱对映体52da(37mg)和第二洗脱对映体52db(37mg)。

[1186] 化合物52A的合成:

[1187] 使用针对化合物5A所述的程序获得(16*R,*Z)-4-羟基-16-(吡啶-4-基)-7,10,11,16-四氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮,三氟乙酸(化合物52A,23mg)。

[1188] 化合物52A:

[1189] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.39(d,J=5.1Hz,2H),8.09(d,J=7.6Hz,1H),7.45(t,J=7.3Hz,1H),7.36(t,J=7.6Hz,1H),7.26-7.33(m,3H),7.22(d,J=7.6Hz,1H),5.94-6.06(m,1H),5.51(d,J=7.6Hz,1H),5.41-5.49(m,1H),5.23(s,1H),5.13(d,J=13.6Hz,1H),4.71(br dd,J=14.1,5.1Hz,1H),4.28(d,J=13.6Hz,1H),3.08(br dd,J=13.9,7.8Hz,1H),2.58-2.66(m,1H),2.53-2.57(m,2H),1.93-2.05(m,1H)。

[1190] LC/MS(方法LC-C):Rt 2.29分钟,MH⁺415

[1191] $[\alpha]_D^{20}$:+546.88°(c 0.083,DMF)

[1192] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 4.99分钟,手性纯度100%

[1193] 化合物52B的合成:

[1194] 使用针对化合物5A所述的程序获得(16*S,*Z)-4-羟基-16-(吡啶-4-基)-7,10,11,16-四氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮,三氟乙酸(化合物52B,23mg)。

[1195] 化合物52B:

[1196] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.39(d,J=5.1Hz,2H),8.09(d,J=7.6Hz,1H),7.45(t,J=7.3Hz,1H),7.36(t,J=7.6Hz,1H),7.31(br d,J=7.6Hz,3H),7.22(d,J=7.6Hz,1H),5.93-6.06(m,1H),5.51(d,J=7.6Hz,1H),5.41-5.49(m,1H),5.23(s,1H),5.13(d,J=13.6Hz,1H),4.71(br dd,J=14.1,5.1Hz,1H),4.28(d,J=13.6Hz,1H),3.08(br dd,J=13.9,7.8Hz,1H),2.52-2.65(m,3H),1.94-2.05(m,1H)。

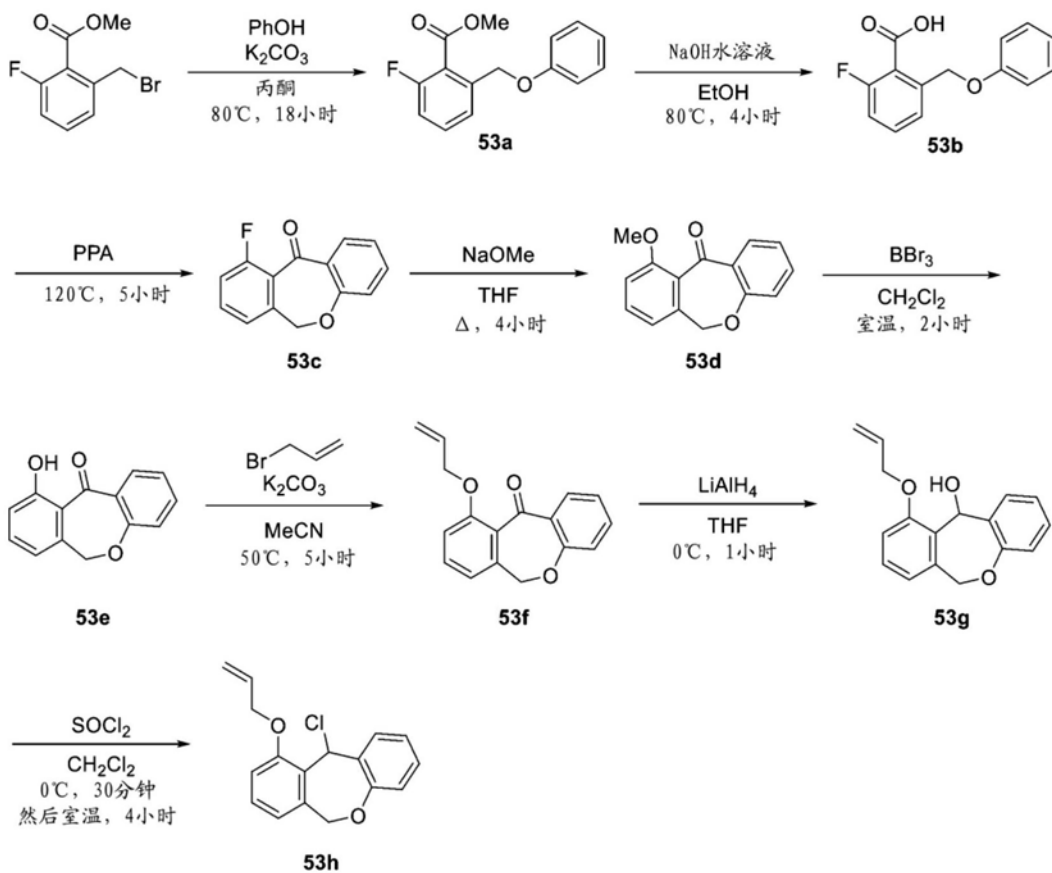
[1197] LC/MS(方法LC-C):Rt 2.29分钟,MH⁺415

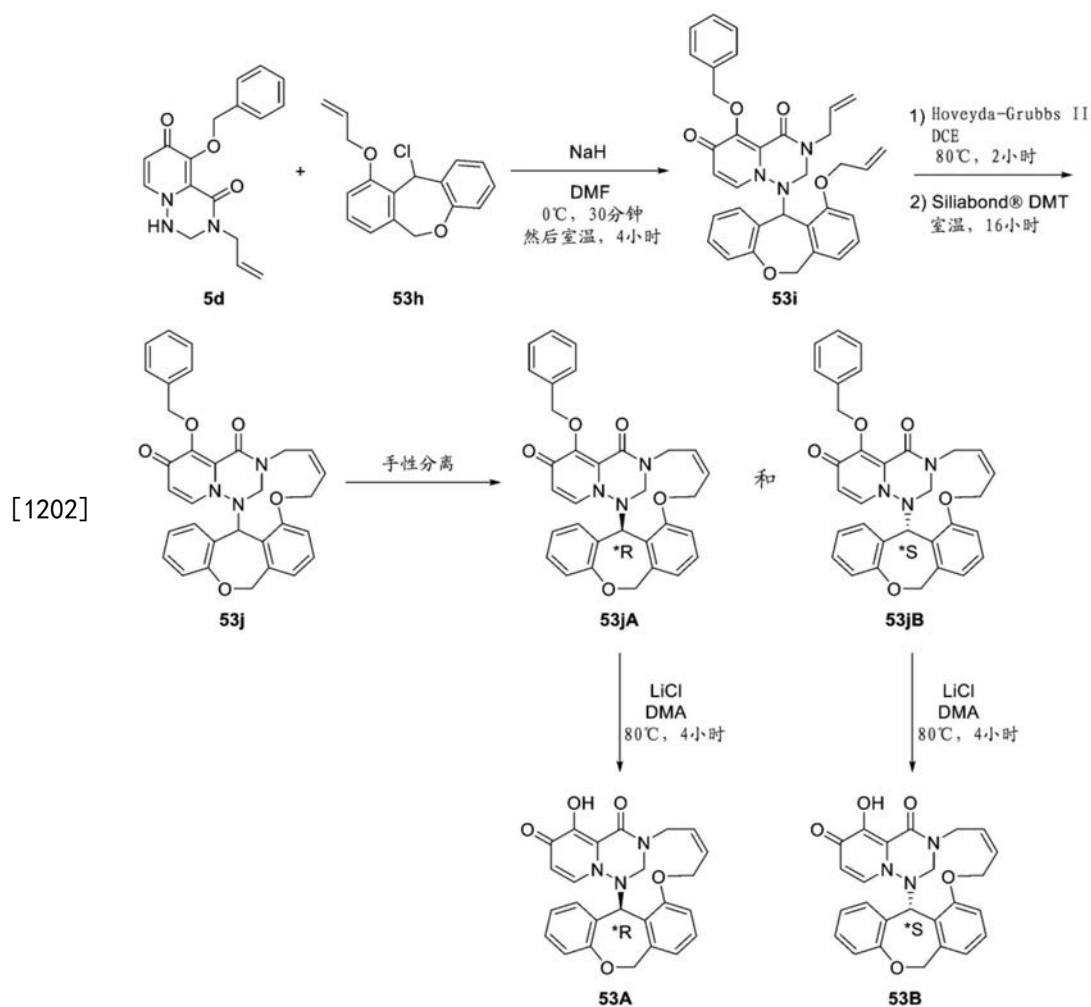
[1198] $[\alpha]_D^{20}$: -547.15°(c0.118,DMF)

[1199] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 5.92分钟,手性纯度100%

[1200] 实施例53:(21a*R,Z)-16-羟基-6,10,13,21a-四氢-7,8-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-14,21-桥亚甲基苯并[6,7]氧杂卓并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-15,17-二酮(化合物53A)和(21a*S,Z)-16-羟基-6,10,13,21a-四氢-7,8-(表丙[1]

烯[1]基[3]亚基)-14,21-桥亚甲基苯并[6,7]氧杂卓并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-15,17-二酮(化合物53B)的合成





[1203] 中间体53a的合成:

[1204] 将2-(溴甲基)-6-氟苯甲酸甲酯[CAS 197516-58-8] (15.0g, 60.7mmol) 溶解在丙酮(230mL)中。添加苯酚(5.71g, 60.7mmol)和 K_2CO_3 (12.6g, 91.1mmol), 并将反应混合物在80℃下搅拌18小时。将混合物过滤, 并将溶剂真空蒸发。通过硅胶快速色谱法(20-45 μm , 220g, 液体注射(CH_2Cl_2 /庚烷), 庚烷/EtOAc 90/10)进行纯化。收集纯级分并蒸发至干, 得到2-氟-6-(苯氧基甲基)苯甲酸甲酯(中间体53a, 5.55g)。

[1205] 中间体53b的合成:

[1206] 将中间53a (5.50g, 21.1mmol) 和氢氧化钠(2N的 H_2O 溶液, 52.8mL, 106mmol) 在EtOH (98.7mL) 中的混合物在80℃下搅拌4小时。将混合物用水稀释, 并用HCl酸化直至pH为2。将水相用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物经 MgSO_4 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到2-氟-6-(苯氧基甲基)苯甲酸(中间体53b, 5.24g)。

[1207] 中间体53c的合成:

[1208] 将中间体53b (5.24g, 21.3mmol) 添加到多磷酸(8.30g)中。将反应混合物在120℃下搅拌5小时。添加冰水, 并将水相用EtOAc萃取。将有机相经 MgSO_4 干燥, 过滤并真空蒸发。通过硅胶快速色谱法(20-45 μm , 80g, CH_2Cl_2 100%)进行纯化。收集纯级分并蒸发至干, 得到10-氟二苯并[b,e]氧杂卓-11(6H)-酮(中间体53c, 3.2g)。

[1209] 中间体53d的合成:

[1210] 将中间体53c (2.70g, 11.8mmol) 溶解在THF (5.7mL) 中, 并添加甲醇钠(5.4M,

13.8mL, 74.5mmol) 溶液。将反应混合物回流搅拌4小时。添加HCl水溶液, 并将混合物用EtOAc萃取。将有机相用水和盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤, 并将溶剂真空蒸发。将残余物用CH₂Cl₂稀释, 并添加几滴庚烷。滤出沉淀并真空干燥, 得到10-甲氧基二苯并[b,e]氧杂卓-11(6H)-酮(中间体53d, 1g)。

[1211] 中间体53e的合成:

[1212] 在0℃下, 向中间体53d (1.00g, 4.16mmol) 在CH₂Cl₂ (10mL) 中的溶液中滴加三溴化硼 (8.32mL, 8.32mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。添加碳酸氢钠的饱和水溶液, 同时将混合物的温度保持在0℃。将混合物升温至室温。添加盐水, 并将混合物用CH₂Cl₂萃取。将有机相用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤, 并将溶剂真空蒸发。将残余物溶于Et₂O中。滤出固体并真空干燥, 得到10-羟基二苯并[b,e]氧杂卓-11(6H)-酮(中间体53e, 220mg)。

[1213] 中间体53f的合成:

[1214] 使用针对中间体37a所述的程序获得10-(烯丙氧基)二苯并[b,e]氧杂卓-11(6H)-酮(中间体53f, 1.05g)。

[1215] 中间体53g的合成:

[1216] 使用针对中间体28b所述的程序获得10-(烯丙氧基)-6,11-二氢二苯并[b,e]氧杂卓-11-醇(中间体53g, 1.0g)。

[1217] 中间体53h的合成:

[1218] 使用针对5a所述的程序获得10-(烯丙氧基)-11-氯-6,11-二氢二苯并[b,e]氧杂卓(中间体53h, 1.0g)。

[1219] 中间体53i的合成:

[1220] 使用针对中间体5e所述的程序获得3-烯丙基-1-(10-(烯丙氧基)-6,11-二氢二苯并[b,e]氧杂卓-11-基)-5-(苄氧基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体53i, 1.21g)。

[1221] 中间体53j的合成:

[1222] 使用针对中间体5f所述的程序获得(Z)-16-(苄氧基)-6,10,13,21a-四氢-7,8-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-14,21-桥亚甲基苯并[6,7]氧杂卓并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-15,17-二酮(中间体53j, 141mg)。

[1223] 经由手性SFC(固定相:CHIRALPAK AD-H 5μm 250*30mm, 流动相:50%CO₂, 50%EtOH)分离对映体, 得到第一洗脱对映体53jA (38mg) 和第二洗脱对映体53jB (52mg)。

[1224] 化合物53A的合成:

[1225] 将LiCl (15.1mg, 0.36mmol) 添加到中间体53jA (38.0mg, 71.2μmol) 在DMA (0.4mL) 中的溶液中, 并将混合物在80℃下搅拌4小时。将混合物冷却至室温, 并真空蒸发。通过硅胶快速色谱法 (15-40μm, 4g, 99/1至97.5/2.5的CH₂Cl₂/MeOH) 进行纯化。收集纯级分并蒸发至干。将残余物冷冻干燥 (H₂O/CH₃CN 4/1), 得到(21a*R,Z)-16-羟基-6,10,13,21a-四氢-7,8-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-14,21-桥亚甲基苯并[6,7]氧杂卓并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-15,17-二酮(化合物53A, 24mg)。

[1226] 化合物53A:

[1227] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 11.66 (br s, 1H), 7.46 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.19 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.13 (d, J=7.1Hz, 1H), 6.83

(d, J=8.1Hz, 1H), 6.62 (t, J=7.3Hz, 1H), 6.33-6.46 (m, 3H), 6.29 (d, J=12.6Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.55 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.97 (d, J=12.6Hz, 1H), 4.96 (d, J=13.6Hz, 1H), 4.75-4.83 (m, 1H), 4.66 (dd, J=10.6, 6.1Hz, 1H), 4.25 (d, J=13.1Hz, 1H), 4.11 (dd, J=13.1, 7.6Hz, 1H), 3.80 (br dd, J=13.1, 7.6Hz, 1H)。

[1228] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.55分钟, MH^+ 444

[1229] $[\alpha]_D^{20}$: -66.67° (c 0.108, DMF)

[1230] 手性HPLC (方法HPLC-B): Rt 6.89分钟, 手性纯度100%

[1231] 化合物53B的合成:

[1232] 使用针对化合物53A所述的程序获得 (21a*S, Z)-16-羟基-6,10,13,21a-四氢-7,8-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-14,21-桥亚甲基苯并[6,7]氧杂卓并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-15,17-二酮 (化合物53B, 53mg)。

[1233] 化合物53B:

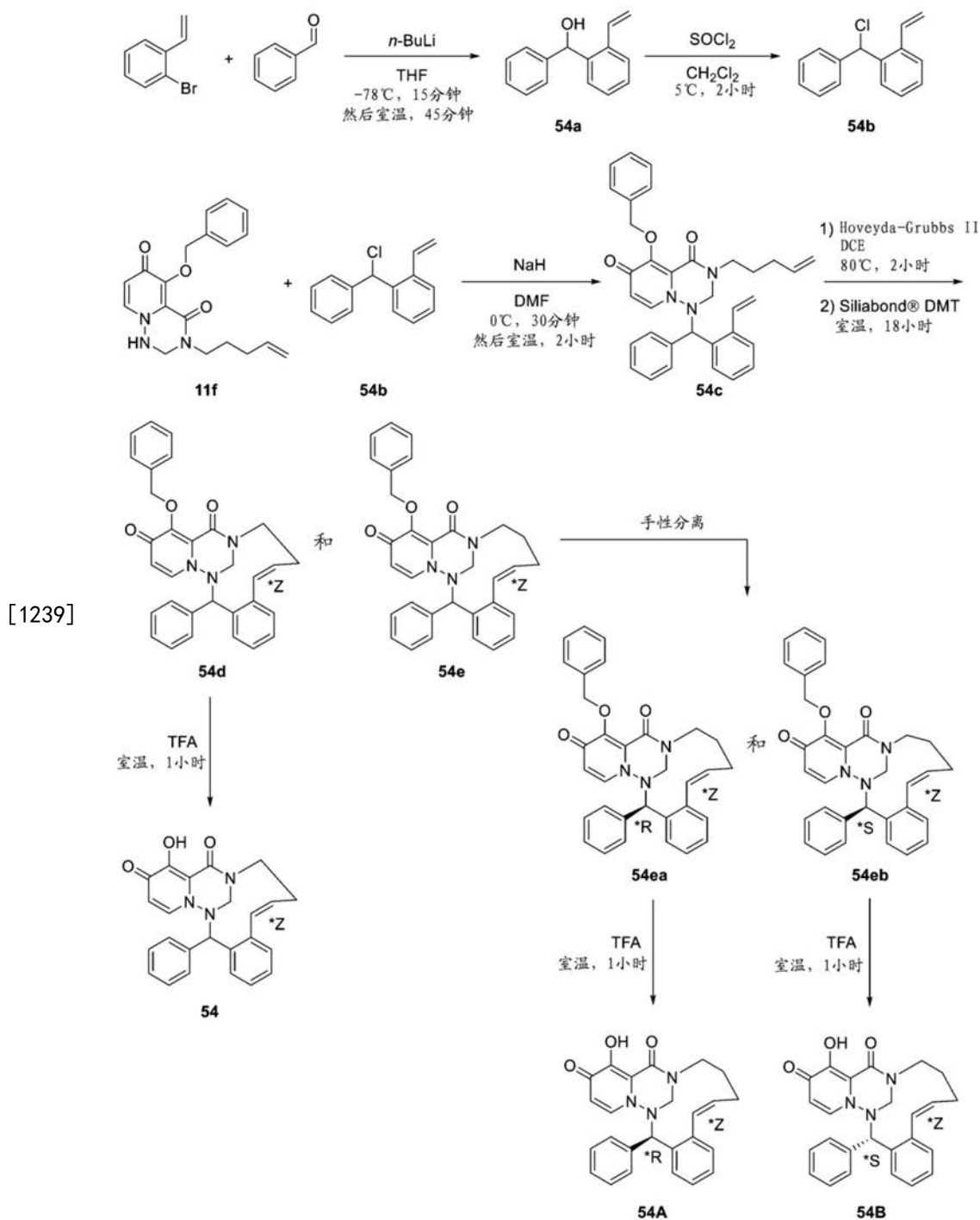
[1234] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 7.46 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.31 (br d, J=7.6Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.19 (br t, J=7.6Hz, 1H), 7.14 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.57-6.66 (m, 1H), 6.25-6.47 (m, 4H), 5.76 (s, 1H), 5.56 (br d, J=7.3Hz, 1H), 4.97 (br d, J=12.6Hz, 2H), 4.79 (br dd, J=10.6, 6.5Hz, 1H), 4.66 (br dd, J=10.4, 6.6Hz, 1H), 4.26 (br d, J=13.2Hz, 1H), 4.11 (br dd, J=13.4, 7.4Hz, 1H), 3.80 (br dd, J=12.8, 8.0Hz, 1H)。

[1235] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.55分钟, MH^+ 444

[1236] $[\alpha]_D^{20}$: +46.88° (c 0.109, DMF)

[1237] 手性HPLC (方法HPLC-B): Rt 5.52分钟, 手性纯度100%

[1238] 实施例54: (*Z)-4-羟基-15-苯基-8,15-二氢-7H-6,16-桥亚甲基苯并[j]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十二炔-3,5-二酮 (化合物54)、(16*R,*Z)-4-羟基-16-苯基-7,8,9,16-四氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮 (化合物54A) 和 (16*S,*Z)-4-羟基-16-苯基-7,8,9,16-四氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮 (化合物54B) 的合成



[1240] 中间体54a的合成:

[1241] 使用针对中间体23a所述的程序获得苯基(2-乙烯基苯基)甲醇(中间体54a, 2.9g)。

[1242] 中间体54b的合成:

[1243] 使用针对中间体5a所述的程序获得1-(氯(苯基)甲基)-2-乙烯基苯(中间体54b, 54mg)。

[1244] 中间体54c的合成:

[1245] 使用针对中间体2d所述的程序获得5-(苄氧基)-3-(戊-4-烯-1-基)-1-(苯基(2-乙烯基苯基)甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体54c,

0.85g)。

[1246] 中间体54d、54e的合成:

[1247] 使用针对中间体1f所述的程序获得(*Z)-4-(苄氧基)-16-苯基-7,8,9,16-四氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(中间体54e)和(*Z)-4-(苄氧基)-15-苯基-8,15-二氢-7H-6,16-桥亚甲基苯并[j]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十二炔-3,5-二酮(中间体54d)。通过硅胶快速色谱法(30 μ m,40g,100/0至98/2的CH₂Cl₂/MeOH)进行纯化。经由反相(固定相:YMC-actus Triart C18 10 μ m 30*150mm,流动相梯度:55/45至30/70的0.2%NH₄HCO₃/CH₃CN水溶液)进行第二次纯化,得到中间体54e(64mg)和中间体54d(30mg)。

[1248] 经由手性SFC(固定相:Chiralpak AS-H 5 μ m 250*20mm,流动相:50%CO₂,50%EtOH)分离对映体54ea和54eb,得到第一洗脱对映体54ea(26mg)和第二洗脱对映体54eb(26mg)。

[1249] 化合物54的合成:

[1250] 使用针对化合物1所述的程序获得(*Z)-4-羟基-15-苯基-8,15-二氢-7H-6,16-桥亚甲基苯并[j]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十二炔-3,5-二酮(化合物54,17mg)。

[1251] 化合物54:

[1252] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 11.60(br s,1H),8.06(d,J=7.9Hz,1H),7.49(t,J=7.6Hz,1H),7.32-7.43(m,2H),7.35(br t,J=7.6Hz,1H),7.28(d,J=7.9Hz,1H),7.21-7.27(m,3H),7.07(d,J=7.6Hz,1H),6.39(br d,J=11.0Hz,1H),5.94(br td,J=10.9,4.1Hz,1H),5.58(s,1H),5.49(d,J=7.6Hz,1H),5.03(d,J=12.9Hz,1H),4.25(d,J=12.9Hz,1H),3.80(br d,J=13.9Hz,1H),2.70(br t,J=12.5Hz,1H),2.23(br t,J=13.2Hz,1H),1.84-2.03(m,2H),1.70-1.81(m,1H)。

[1253] LC/MS(方法LC-C):Rt 2.72分钟,MH⁺400

[1254] 化合物54A的合成:

[1255] 使用针对化合物1所述的程序获得(16*R,*Z)-4-羟基-16-苯基-7,8,9,16-四氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(化合物54A,17mg)。

[1256] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 11.60(br s,1H),8.06(d,J=7.9Hz,1H),7.49(t,J=7.6Hz,1H),7.32-7.43(m,2H),7.35(br t,J=7.6Hz,1H),7.28(d,J=7.9Hz,1H),7.21-7.27(m,3H),7.07(d,J=7.6Hz,1H),6.39(br d,J=11.0Hz,1H),5.94(br td,J=10.9,4.1Hz,1H),5.58(s,1H),5.49(d,J=7.6Hz,1H),5.03(d,J=12.9Hz,1H),4.25(d,J=12.9Hz,1H),3.80(br d,J=13.9Hz,1H),2.70(br t,J=12.5Hz,1H),2.23(br t,J=13.2Hz,1H),1.84-2.03(m,2H),1.70-1.81(m,1H)。

[1257] LC/MS(方法LC-C):Rt 2.90分钟,MH⁺414

[1258] $[\alpha]_D^{20}$:+336.18°(c 0.105,DMF)

[1259] 手性HPLC(方法HPLC-A):Rt 5.02分钟,手性纯度100%

[1260] 化合物54B的合成:

[1261] 使用针对化合物1所述的程序获得(16*S,*Z)-4-羟基-16-苯基-7,8,9,16-四氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(化合物54B,

15mg)。

[1262] 化合物54B:

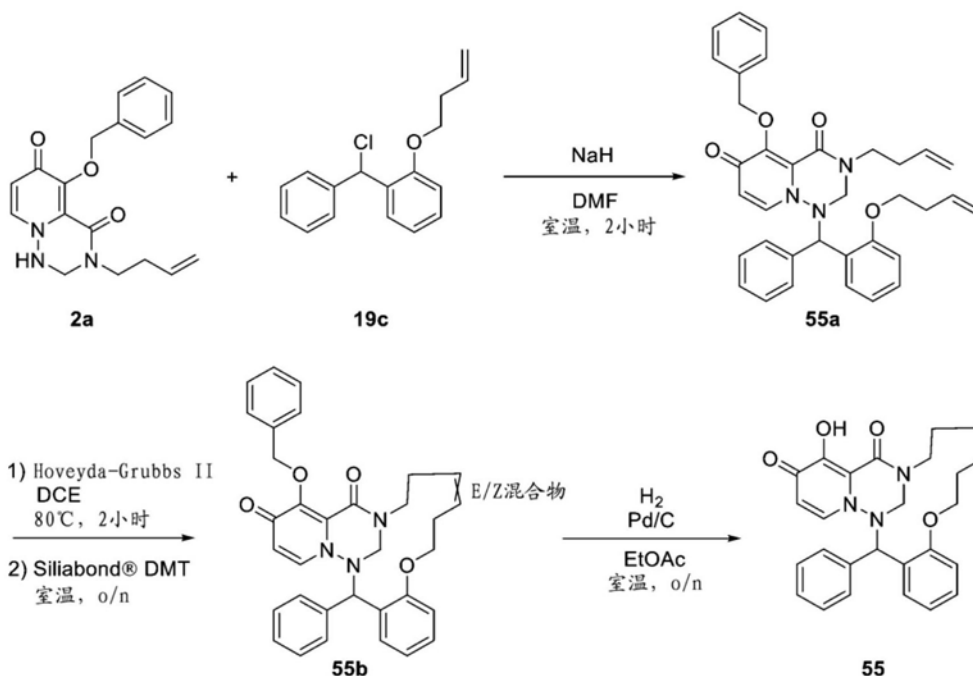
[1263] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.63 (br s, 1H), 8.06 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.49 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.33-7.44 (m, 2H), 7.35 (br t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.20-7.27 (m, 3H), 7.07 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.39 (br d, $J=11.0\text{Hz}$, 1H), 5.94 (td, $J=10.8, 4.3\text{Hz}$, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.49 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 5.03 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 4.25 (d, $J=12.9\text{Hz}$, 1H), 3.80 (br d, $J=14.2\text{Hz}$, 1H), 2.70 (br t, $J=12.5\text{Hz}$, 1H), 2.23 (br t, $J=12.5\text{Hz}$, 1H), 1.85-2.03 (m, 2H), 1.71-1.82 (m, 1H)。

[1264] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.89分钟, MH^+ 414

[1265] $[\alpha]_D^{20}$: -311.96° (c 0.092, DMF)

[1266] 手性HPLC (方法HPLC-A): R_t 6.17分钟, 手性纯度100%

[1267] 实施例55: 15-羟基-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-4-氧杂-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环十蕃-14,16-二酮 (化合物55) 的合成



[1269] 中间体55a的合成:

[1270] 使用针对中间体2d所述的程序获得5-(苄氧基)-3-(丁-3-烯-1-基)-1-((2-(丁-3-烯-1-基氧基)苯基)(苯基)甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮 (中间体55a, 3.52g)。

[1271] 中间体55b的合成:

[1272] 使用针对中间体1f所述的程序获得(E/Z)-15-(苄氧基)-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-4-氧杂-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环十蕃-7-烯-14,16-二酮 (中间体55b, E和Z异构体的混合物, 1.46g)。

[1273] 化合物55的合成:

[1274] 使用针对化合物2所述的程序获得15-羟基-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-4-氧杂-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环十蕃-14,16-二酮 (化合物55,

74.7mg)。通过硅胶快速色谱法(30 μ m, 4g, 99:1至97:3的CH₂Cl₂/CH₃OH)纯化化合物55。收集纯级分并蒸发至干。将残余物溶于Et₂O中,并滤出固体,得到化合物55。

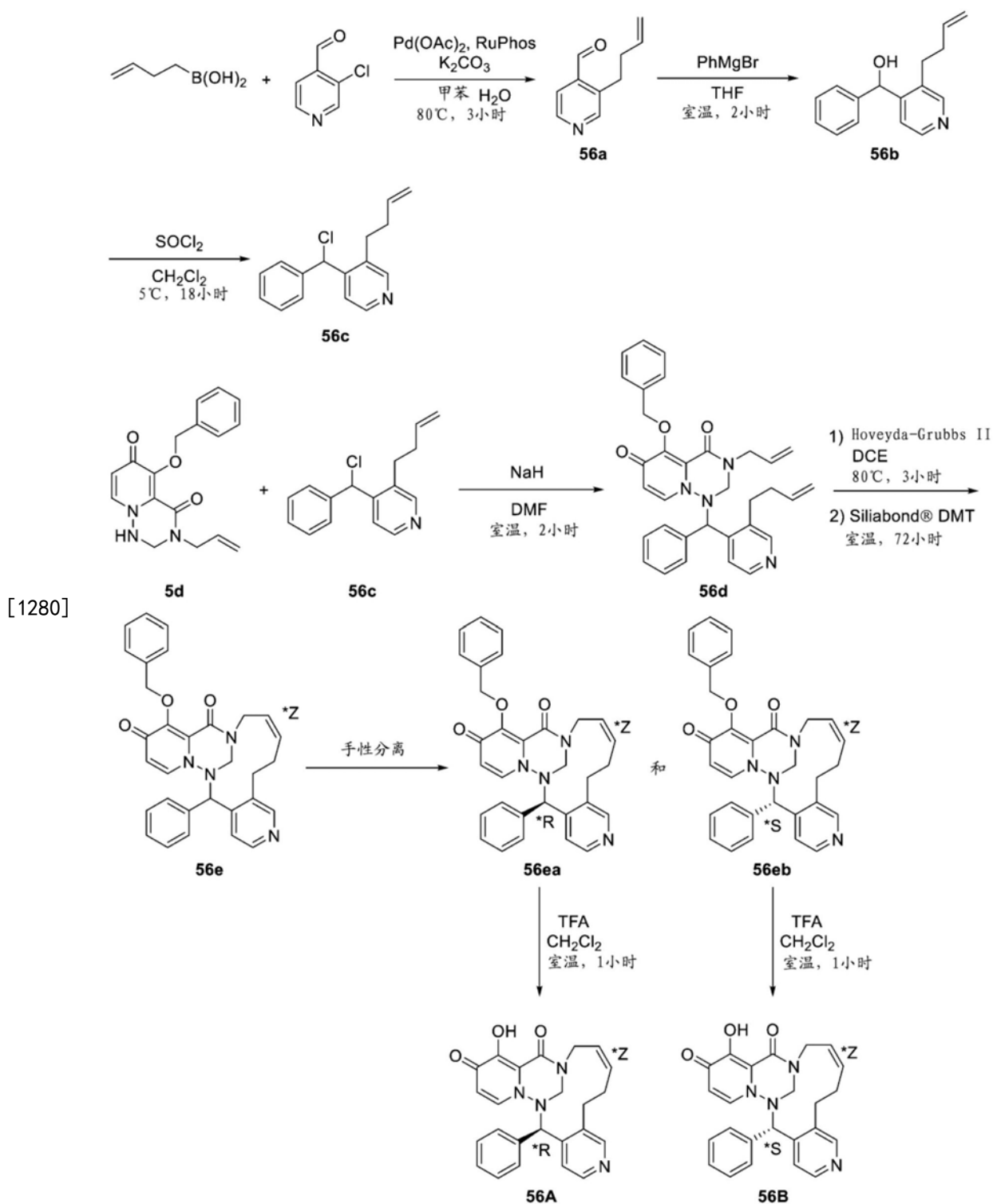
[1275] 化合物55:

[1276] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.60 (br s, 1H), 8.05 (dd, J=7.7, 1.1Hz, 1H), 7.30-7.36 (m, 1H), 7.16-7.29 (m, 6H), 7.14 (t, J=7.4Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.44 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.04 (d, J=13.2Hz, 1H), 4.34 (dd, J=11.7, 5.4Hz, 1H), 4.28 (d, J=13.2Hz, 1H), 4.05-4.12 (m, 1H), 3.97-4.05 (m, 1H), 2.78 (br d, J=13.9Hz, 1H), 1.77-1.94 (m, 3H), 1.52-1.65 (m, 2H), 1.42-1.52 (m, 1H), 1.19-1.32 (m, 2H)。

[1277] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.95分钟, MH⁺ 446

[1278] 熔点为294.35°C

[1279] 实施例56: (18*R,*Z)-12-羟基-18-苯基-5,6,9,18-四氢-10,17-桥亚甲基二吡啶并[1,2-b:3',4'-k][1,2,5]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物56A)和(18*S,*Z)-12-羟基-18-苯基-5,6,9,18-四氢-10,17-桥亚甲基二吡啶并[1,2-b:3',4'-k][1,2,5]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物56B)的合成



[1283] 中间体56b的合成:

[1284] 使用针对中间体2b所述的程序获得(3-(丁-3-烯-1-基)吡啶-4-基)(苯基)甲醇(中间体56b, 2.4g)。

[1285] 中间体56c的合成:

[1286] 使用针对中间体5a所述的程序获得3-(丁-3-烯-1-基)-4-(氯(苯基)甲基)吡啶(中间体56c, 2.4g)。

[1287] 中间体56d的合成:

[1288] 使用针对中间体2d所述的程序获得3-烯丙基-5-(苄氧基)-1-((3-(丁-3-烯-1-基)吡啶-4-yl)(苯基)甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体56d, 3.4g)。

[1289] 中间体56e的合成:

[1290] 使用针对中间体1f所述的程序获得(*Z)-12-(苄氧基)-18-苯基-5,6,9,18-四氢-10,17-桥亚甲基二吡啶并[1,2-b:3',4'-k][1,2,5]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(中间体56e, 1.2g)。

[1291] 经由手性SFC(固定相:Whe1k-01(S,S) 5 μ m 250*21.2mm, 流动相:45%CO₂, 55%MeOH)分离对映体, 得到含有杂质的第一洗脱对映体56ea(325mg)和第二洗脱对映体56eb(394mg)。再次经由手性SFC(固定相:Whe1k-01(S,S) 5 μ m 250*21.2mm, 流动相:45%CO₂, 55%MeOH)纯化中间体56eb, 得到纯中间体56eb(316mg)。

[1292] 化合物56A的合成:

[1293] 使用针对化合物1所述的程序获得(18*R,*Z)-12-(苄氧基)-18-苯基-5,6,9,18-四氢-10,17-桥亚甲基二吡啶并[1,2-b:3',4'-k][1,2,5]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物56A, 198mg)。

[1294] 化合物56A:

[1295] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.61(d, J=5.1Hz, 1H), 8.42(s, 1H), 8.03(d, J=5.1Hz, 1H), 7.11-7.30(br s, 5H), 7.17(d, J=7.6Hz, 1H), 6.00(br ddd, J=15.3, 8.7, 6.3Hz, 1H), 5.42-5.55(m, 1H), 5.46(d, J=7.6Hz, 1H), 5.11-5.19(m, 2H), 4.73(br dd, J=14.1, 5.1Hz, 1H), 4.26(d, J=13.6Hz, 1H), 3.08(br dd, J=13.9, 7.8Hz, 1H), 2.65(br d, J=10.1Hz, 2H), 2.41-2.48(m, 1H), 1.93-2.06(m, 1H)。

[1296] LC/MS(方法LC-C): Rt 2.03分钟, MH⁺ 415

[1297] $[\alpha]_D^{20}$: +631.35°(c 0.114, DMF)

[1298] 手性HPLC(方法HPLC-A): Rt 5.96分钟, 手性纯度100%

[1299] 化合物56B的合成:

[1300] 将TFA(4.8mL, 62.6mmol)添加到中间体56eb(316mg, 0.63mmol)中。将混合物在室温下搅拌1小时。真空浓缩混合物。通过制备型LC(常规SiOH, 30 μ m, 12g, 99/1至95/5的CH₂Cl₂/MeOH)进行纯化。将残余物溶于CH₂Cl₂(4.0mL)中, 并添加Si-哌啶Silicycle(0.56g, 0.75mmol), 并将混合物在室温下搅拌18小时。将混合物过滤, 干燥并在CH₃CN/水中冷冻干燥, (18*S,*Z)-12-羟基-18-苯基-5,6,9,18-四氢-10,17-桥亚甲基二吡啶并[1,2-b:3',4'-k][1,2,5]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物56B, 180mg)。

[1301] 化合物56B:

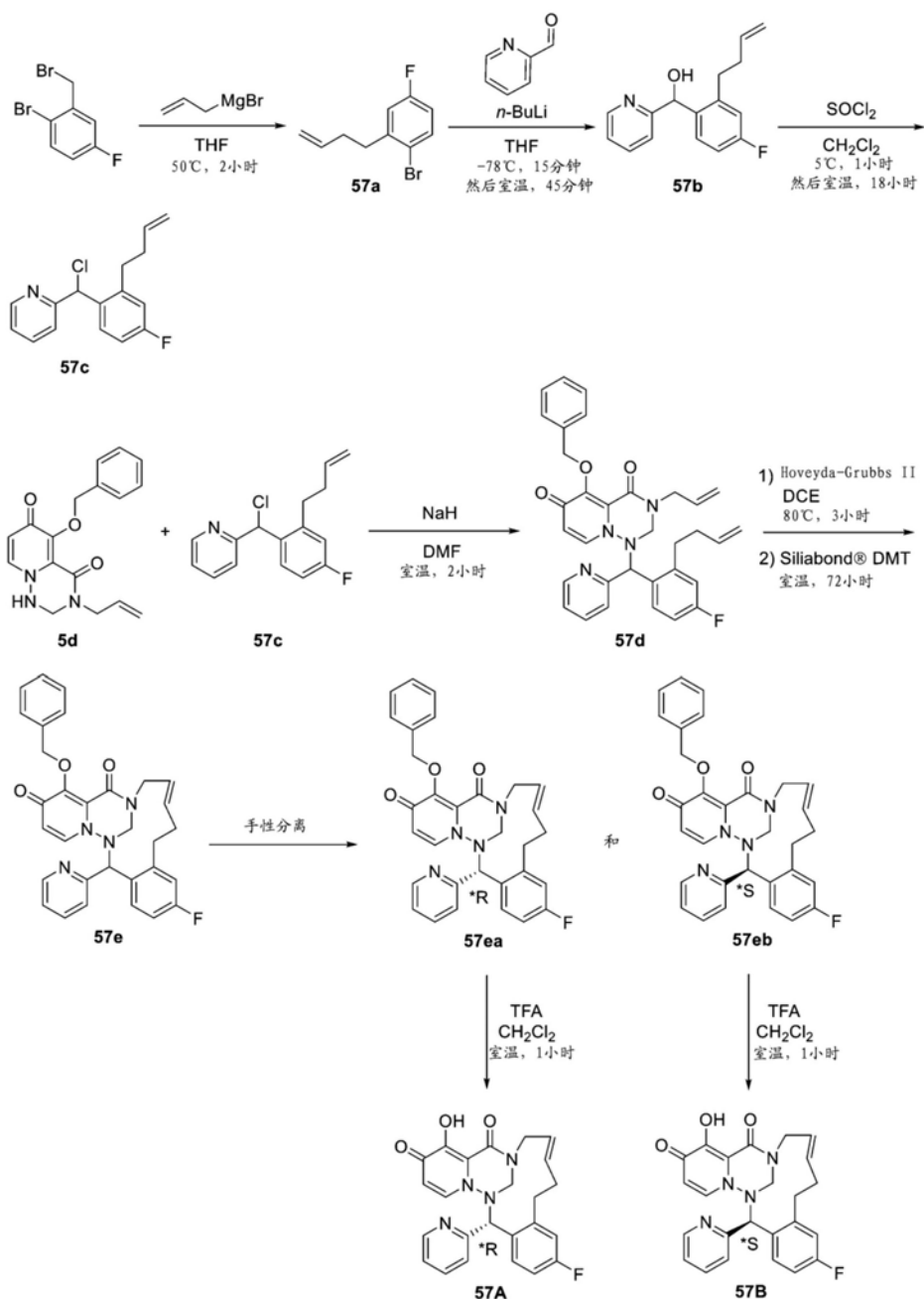
[1302] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.62 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.03 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.09-7.31 (m, 6H), 5.93-6.06 (m, 1H), 5.42-5.55 (m, 1H), 5.46 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 5.11-5.20 (m, 2H), 4.73 (br dd, $J=13.6, 5.1\text{Hz}$, 1H), 4.26 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 3.08 (br dd, $J=13.9, 7.8\text{Hz}$, 1H), 2.65 (br d, $J=10.1\text{Hz}$, 2H), 2.42-2.49 (m, 1H), 1.93-2.06 (m, 1H)。

[1303] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.03分钟, MH^+ 415

[1304] $[\alpha]_D^{20}$: -673.18° (c 0.097, DMF)

[1305] 手性HPLC (方法HPLC-A): R_t 5.40分钟, 手性纯度100%

[1306] 实施例57: (16*R,E)-13-氟-4-羟基-16-(吡啶-2-基)-7,10,11,16-四氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(化合物57A)和(16*S,E)-13-氟-4-羟基-16-(吡啶-2-基)-7,10,11,16-四氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(化合物57B)的合成



[1308] 中间体57a的合成:

[1309] 在氮气氛下,在0℃下将烯丙基溴化镁(1.0M,17mL,17.0mmol)缓慢添加到1-溴-2-(溴甲基)-4-氟苯[CAS 112399-50-5](3.00g,11.2mmol)在无水THF(27mL)中的溶液中。将反应混合物在50℃下搅拌2小时。通过添加10%NH₄Cl水溶液淬灭反应,并将混合物用EtOAc萃取。将有机相用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并真空蒸发,得到1-溴-2-(丁-3-烯-1-基)-4-氟苯(中间体57a,2.5g)。

[1310] 中间体57b的合成

[1311] 使用针对中间体23a所述的程序获得(2-(丁-3-烯-1-基)-4-氟苯基)(吡啶-2-基)甲醇(中间体57b,1.8g)。通过制备型LC(固定相:常规SiOH30μm 40g,流动相:100/0至98/2的CH₂Cl₂/MeOH)纯化粗中间体57b。

[1312] 中间体57c的合成

[1313] 使用针对中间体5a所述的程序获得2-((2-(丁-3-烯-1-基)-4-氟苯基)氯甲基)吡啶(中间体57c,1.9g)。

[1314] 中间体57d的合成

[1315] 使用针对中间体2d所述的程序获得3-烯丙基-5-(苄氧基)-1-((2-(丁-3-烯-1-基)-4-氟苯基)(吡啶-2-基)甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体57d,0.90g)。

[1316] 中间体57e的合成

[1317] 使用针对中间体1f所述的程序获得(E)-4-(苄氧基)-13-氟-16-(吡啶-2-基)-7,10,11,16-四氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(中间体57e,620mg)。

[1318] 经由手性SFC(固定相:CHIRALPAK AD-H 5μm,250*30mm,流动相:60%CO₂,40% EtOH)分离对映体,得到第一洗脱对映体57ea(287mg)和第二洗脱对映体57eb(298mg)。

[1319] 化合物57A的合成:

[1320] 使用针对化合物1所述的程序获得(16*R,E)-13-氟-4-羟基-16-(吡啶-2-基)-7,10,11,16-四氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(化合物57A,190mg)。

[1321] 化合物57A:

[1322] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δppm 8.37(br d,J=4.1Hz,1H),8.16(dd,J=8.7,6.1Hz,1H),7.66(td,J=7.7,1.6Hz,1H),7.40(d,J=7.9Hz,1H),7.27(td,J=8.5,2.8Hz,1H),7.22(dd,J=6.8,4.9Hz,1H),7.16(d,J=7.9Hz,1H),7.10(dd,J=10.1,2.5Hz,1H),5.94(br dt,J=15.2,7.7Hz,1H),5.50-5.59(m,1H),5.52(d,J=7.6Hz,1H),5.37(s,1H),5.14(d,J=13.9Hz,1H),4.71(br dd,J=13.9,5.0Hz,1H),4.30(d,J=13.6Hz,1H),3.11(dd,J=14.0,8.0Hz,1H),2.56-2.67(m,3H),2.01-2.14(m,1H)。

[1323] LC/MS(方法LC-C):Rt 2.47分钟,MH⁺433

[1324] [α]_D²⁰: -658.94°(c 0.104,DMF)

[1325] 手性HPLC(方法HPLC-A):Rt 4.97分钟,手性纯度100%

[1326] 化合物57B的合成:

[1327] 使用针对化合物1所述的程序获得(16*S,E)-13-氟-4-羟基-16-(吡啶-2-基)-7,

10,11,16-四氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(化合物57B,187mg)。

[1328] 化合物57B:

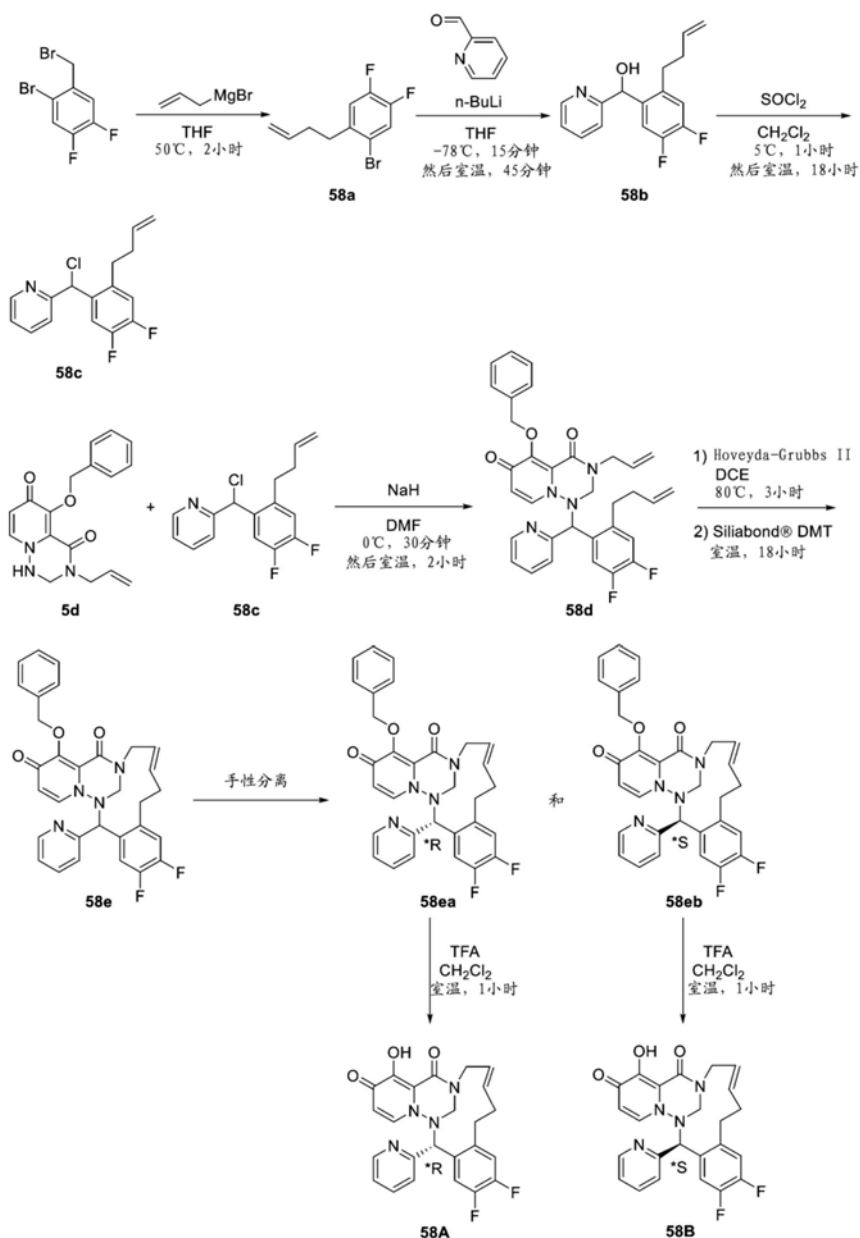
[1329] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 8.36 (d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H), 8.15 (dd, $J=8.8, 6.3\text{Hz}$, 1H), 7.65 (td, $J=7.7, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.40 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.27 (td, $J=8.6, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.22 (dd, $J=6.9, 5.0\text{Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.10 (dd, $J=10.1, 2.8\text{Hz}$, 1H), 5.94 (dt, $J=15.4, 7.7\text{Hz}$, 1H), 5.49-5.58 (m, 1H), 5.51 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.13 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 4.71 (dd, $J=14.0, 4.9\text{Hz}$, 1H), 4.29 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H), 3.10 (dd, $J=13.9, 8.2\text{Hz}$, 1H), 2.54-2.66 (m, 3H), 2.02-2.13 (m, 1H)。

[1330] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.47分钟, MH^+ 433

[1331] $[\alpha]_D^{20}$: +588.55° (c 0.131, DMF)

[1332] 手性HPLC (方法HPLC-A): R_t 5.64分钟, 手性纯度100%

[1333] 实施例58: (16*R,E)-13,14-二氟-4-羟基-16-(吡啶-2-基)-7,10,11,16-四氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(化合物58A)和(16*S,E)-13,14-二氟-4-羟基-16-(吡啶-2-基)-7,10,11,16-四氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(化合物58B)的合成



[1335] 中间体58a的合成:

[1336] 使用针对中间体57a所述的程序获得1-溴-2-(丁-3-烯-1-基)-4,5-二氟苯(中间体58a, 2.5g)。

[1337] 中间体58b的合成

[1338] 使用针对中间体23a所述的程序获得(2-(丁-3-烯-1-基)-4,5-二氟苯基)(吡啶-2-基)甲醇(中间体58b, 0.72g)。

[1339] 中间体58c的合成

[1340] 使用针对中间体5a所述的程序获得2-((2-(丁-3-烯-1-基)-4,5-二氟苯基)氯甲基)吡啶(中间体58c, 770mg)。

[1341] 中间体58d的合成

[1342] 使用针对中间体2d所述的程序获得3-烯丙基-5-(苄氧基)-1-((2-(丁-3-烯-1-基)-4,5-二氟苯基)(吡啶-2-基)甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体58d, 0.71g)。

[1343] 中间体58e的合成

[1344] 使用针对中间体1f所述的程序获得(E)-4-(苄氧基)-13,14-二氟-16-(吡啶-2-基)-7,10,11,16-四氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(中间体58e,0.57g)。

[1345] 经由手性SFC(固定相:CHIRALPAK AD-H 5 μ m,250*30mm,流动相:60%CO₂,40% EtOH)分离对映体,得到第一洗脱对映体58ea(234mg)和第二洗脱对映体58eb(228mg)。

[1346] 化合物58A的合成:

[1347] 使用针对化合物1所述的程序获得(16*R,E)-13,14-二氟-4-羟基-16-(吡啶-2-基)-7,10,11,16-四氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(化合物58A,145mg)。

[1348] 化合物58A:

[1349] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.39(d,J=4.1Hz,1H),8.12(dd,J=12.6,8.5Hz,1H),7.67(td,J=7.7,1.6Hz,1H),7.45(d,J=7.9Hz,2H),7.35(dd,J=11.8,8.4Hz,1H),7.24(dd,J=7.1,5.2Hz,1H),7.20(d,J=7.6Hz,1H),5.94(dt,J=15.4,7.6Hz,1H),5.54-5.64(m,1H),5.50(d,J=7.9Hz,1H),5.35(s,1H),5.13(d,J=13.6Hz,1H),4.71(br dd,J=13.9,5.0Hz,1H),4.35(d,J=13.6Hz,1H),3.09(dd,J=13.9,8.2Hz,1H),2.53-2.63(m,3H),2.01-2.13(m,1H)。

[1350] LC/MS(方法LC-C):Rt 2.59分钟,MH⁺451

[1351] $[\alpha]_D^{20}$: -602.11°(c 0.161,DMF)

[1352] 手性HPLC(方法HPLC-A):Rt 4.47分钟,手性纯度100%

[1353] 化合物58B的合成:

[1354] 使用针对化合物1所述的程序获得(16*S,E)-13,14-二氟-4-羟基-16-(吡啶-2-基)-7,10,11,16-四氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(化合物58B,145mg)。

[1355] 化合物58B:

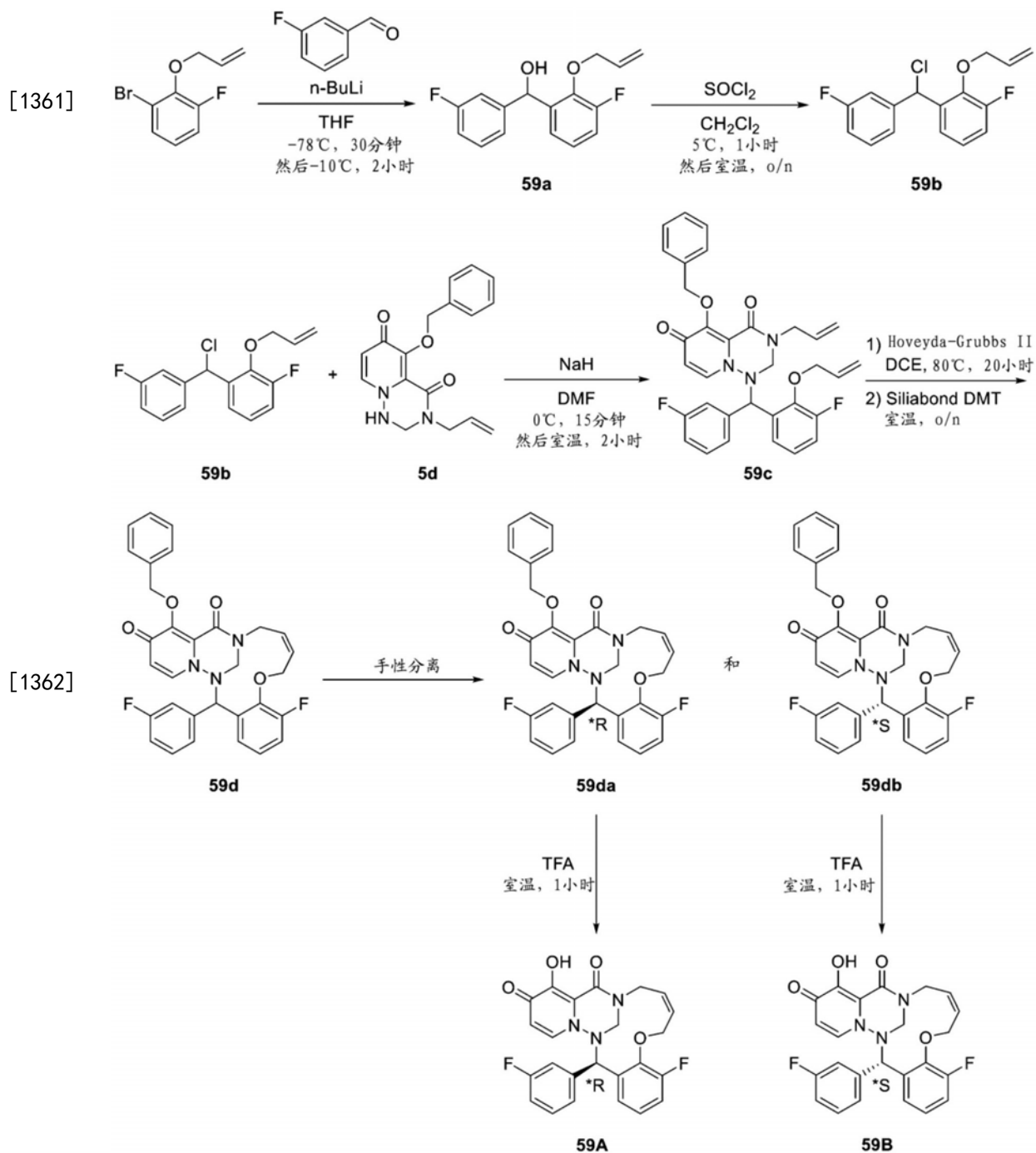
[1356] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.39(br d,J=4.4Hz,1H),8.12(dd,J=12.3,8.5Hz,1H),7.67(br td,J=7.6,1.4Hz,1H),7.42-7.48(m,2H),7.35(br dd,J=11.7,8.5Hz,1H),7.24(dd,J=6.9,5.0Hz,1H),7.20(d,J=7.6Hz,1H),5.94(dt,J=15.3,7.5Hz,1H),5.55-5.64(m,1H),5.51(d,J=7.9Hz,1H),5.35(s,1H),5.13(d,J=13.9Hz,1H),4.71(br dd,J=13.9,5.0Hz,1H),4.35(d,J=13.9Hz,1H),3.09(br dd,J=13.9,8.2Hz,1H),2.53-2.63(m,3H),2.02-2.13(m,1H)。

[1357] LC/MS(方法LC-C):Rt 2.59分钟,MH⁺451

[1358] $[\alpha]_D^{20}$: +618.82°(c 0.085,DMF)

[1359] 手性HPLC(方法HPLC-A):Rt 5.16分钟,手性纯度100%

[1360] 实施例59:(18*R,Z)-4-氟-18-(3-氟苯基)-12-羟基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物59A)和(18*S,Z)-4-氟-18-(3-氟苯基)-12-羟基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物59B)的合成



[1363] 中间体59a的合成:

[1364] 将2-(烯丙氧基)-1-溴-3-氟苯[CAS 1010422-27-1] (5.00g, 21.6mmol) 溶解在无水THF (50mL) 中。将反应混合物冷却至-78℃, 并滴加n-BuLi (2.5M, 9.1mL, 22.7mmol)。15分钟后, 添加3-氟苯甲醛 (2.82g, 22.7mmol)。将反应混合物在-78℃下搅拌45分钟, 并在2小时内缓慢升温至-10℃。通过添加饱和NH₄Cl水溶液 (50mL) 淬灭反应。将水相用EtOAc萃取 (两次)。将合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。通过快速色谱法 (80g, 100/0至85/15的石油醚/EtOAc) 进行纯化, 得到(2-(烯丙氧基)-3-氟苯基)(3-氟苯基) 甲醇 (中间体59a, 3.2g)。

[1365] 中间体59b的合成

[1366] 使用针对中间体5a所述的程序获得2-(烯丙氧基)-1-(氯(3-氟苯基) 甲基)-3-氟

苯(中间体59b,3.4g)。

[1367] 中间体59c的合成

[1368] 使用针对中间体2d所报告的程序获得3-烯丙基-1-((2-(烯丙氧基)-3-氟苯基)(3-氟苯基)甲基)-5-(苄氧基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体59c,960mg)。

[1369] 中间体59d的合成

[1370] 将中间体59c(1.00g,1.76mmol)和Hoveyda-Grubbs第二代催化剂(220mg,0.35mmol)在无水DCE(90mL)中的脱气溶液在80℃下搅拌2小时。将反应混合物真空浓缩。通过快速色谱法(120g,100/0至98/2的CH₂Cl₂/MeOH)纯化残余物。将残余物溶解在CH₂Cl₂(60mL)中,并添加Siliabond DMT(4.61g,0.28mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物通过Celite®过滤。将滤饼用CH₂Cl₂洗涤,并将滤液减压蒸发。通过快速色谱法(80g,100/0至98/2的CH₂Cl₂/MeOH)进行纯化。通过快速色谱法C18(45g,70/30至0/100的H₂O/MeOH)进行第二次纯化。通过快速色谱法(40g,100/0至98/2的CH₂Cl₂/MeOH)最后一次纯化残余物,得到(Z)-12-(苄氧基)-4-氟-18-(3-氟苯基)-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(中间体59d,130mg)。

[1371] 通过手性SFC(固定相:CHIRALPAK AD-H 5μm 250*30mm,流动相:65%CO₂,35%EtOH)分离对映体,得到第一洗脱对映体59da(39mg)和第二洗脱对映体59db(46mg)。

[1372] 化合物59A的合成:

[1373] 使用针对化合物1所述的程序获得(18*R,Z)-4-氟-18-(3-氟苯基)-12-羟基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物59A,25mg)。

[1374] 化合物59A:

[1375] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δppm 7.92(br d,J=7.6Hz,1H),7.32-7.45(m,3H),7.20-7.28(m,1H),7.04-7.15(m,2H),7.00(br s,1H),6.26(br s,1H),5.95(br s,1H),5.56(d,J=7.6Hz,1H),5.31(br s,1H),5.15(d,J=13.9Hz,1H),4.81(br dd,J=13.4,4.3Hz,2H),4.26(d,J=13.9Hz,1H),4.21(br s,1H),3.20(br dd,J=13.9,7.9Hz,1H)。

[1376] LC/MS(方法LC-C):Rt 2.63分钟,MH⁺452

[1377] [α]_D²⁰: -667.62°(c 0.104,DMF)

[1378] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 5.90分钟,手性纯度100%

[1379] 化合物59B的合成:

[1380] 使用针对化合物1所述的程序获得(18*S,Z)-4-氟-18-(3-氟苯基)-12-羟基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物59B,28mg)。

[1381] 化合物59B:

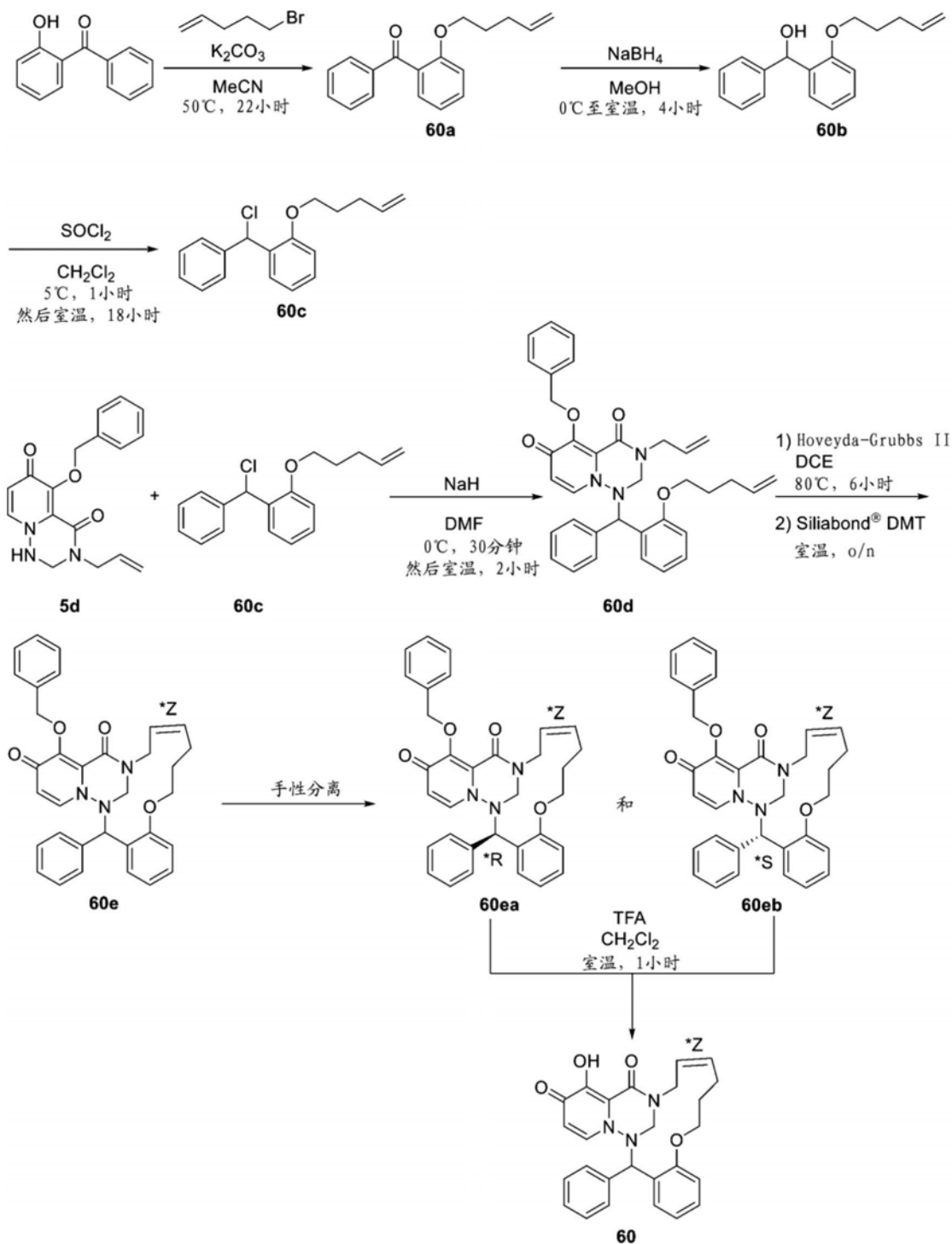
[1382] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δppm 7.92(br d,J=7.6Hz,1H),7.32-7.45(m,3H),7.19-7.28(m,1H),7.03-7.14(m,2H),7.00(br s,1H),6.26(br s,1H),5.94(br s,1H),5.57(d,J=7.6Hz,1H),5.31(br s,1H),5.15(d,J=13.9Hz,1H),4.81(br dd,J=13.6,4.4Hz,2H),4.26(d,J=13.9Hz,1H),4.20(br s,1H),3.21(br dd,J=13.9,7.9Hz,1H)。

[1383] LC/MS(方法LC-C):Rt 2.63分钟,MH⁺452

[1384] $[\alpha]_D^{20}$: +592.34° (c 0.102, DMF)

[1385] 手性HPLC(方法HPLC-B): Rt 4.56分钟, 手性纯度100%

[1386] 实施例60: (*Z)-15-羟基-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-4-氧杂-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环十蕃-8-烯-14,16-二酮(化合物60)的合成



[1388] 中间体60a的合成:

[1389] 使用针对中间体19a所述的程序获得(2-(戊-4-烯-1-基氧基)苯基)(苯基)甲酮(中间体60a, 6.91g)。

[1390] 中间体60b的合成:

[1391] 使用针对中间体11b所述的程序获得(2-(戊-4-烯-1-基氧基)苯基)(苯基)甲醇(中间体60b,7.71g)。

[1392] 中间体60c的合成:

[1393] 使用针对中间体5a所述的程序获得1-(氯(苯基)甲基)-2-(戊-4-烯-1-基氧基)苯(中间体60c,3.5g)。

[1394] 中间体60d的合成:

[1395] 使用针对中间体2d所述的程序获得3-烯丙基-5-(苄氧基)-1-((2-(戊-4-烯-1-基氧基)苯基)(苯基)甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体60d,2.0g)。

[1396] 中间体60e的合成:

[1397] 使用针对中间体1f所述的程序获得(*Z)-15-(苄氧基)-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-4-氧杂-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环十蕃-8-烯-14,16-二酮(中间体60e,872mg)。

[1398] 经由手性SFC(固定相:Welk-01(S,S) 5 μ m 250*21.2mm,流动相:50%CO₂,50% MeOH)分离对映体,得到第一洗脱对映体60ea(414mg)和第二洗脱对映体60eb(389mg)。

[1399] 化合物60的合成:

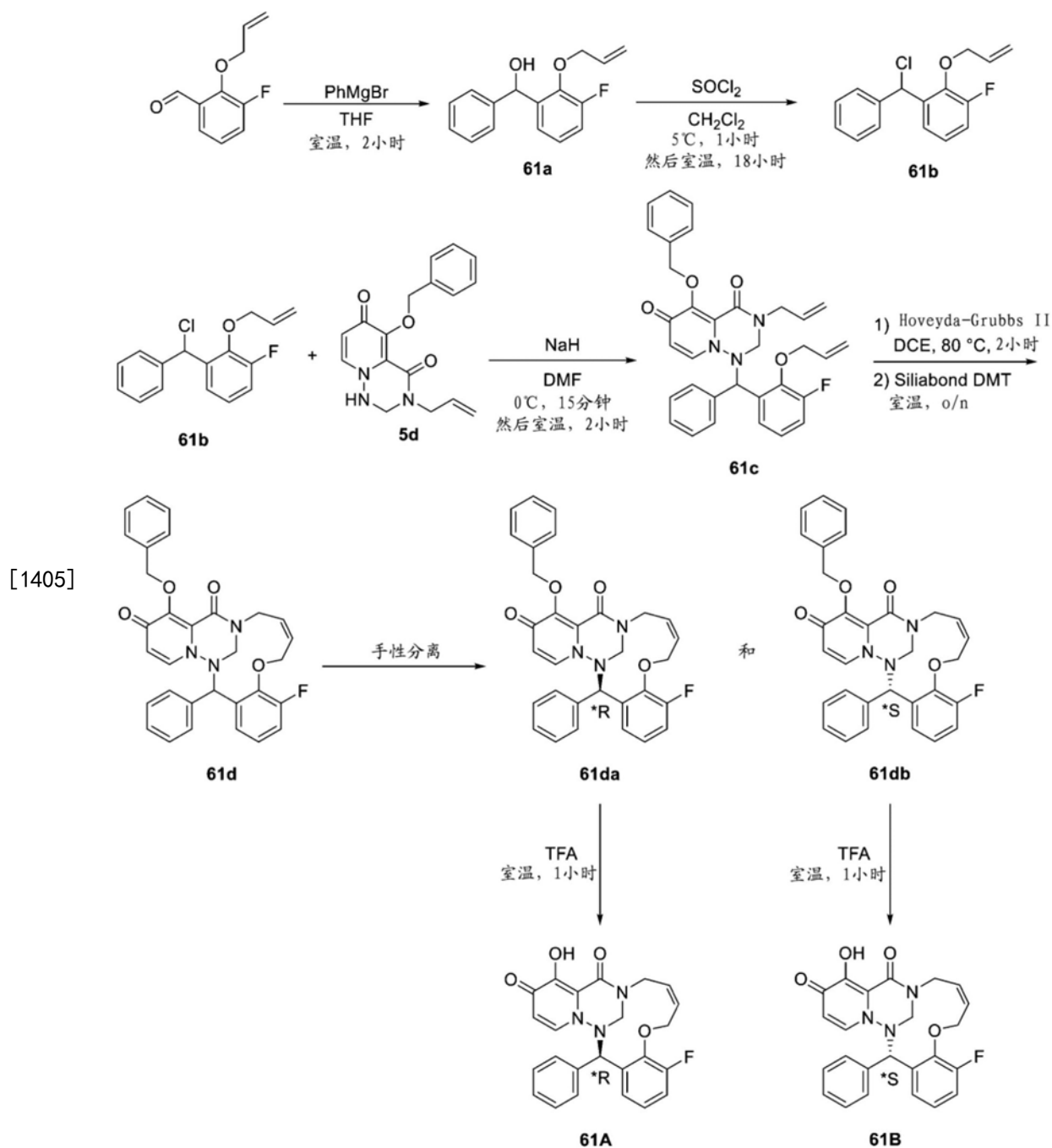
[1400] 使用针对化合物1所述的程序获得(*Z)-15-羟基-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-4-氧杂-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环十蕃-8-烯-14,16-二酮(化合物60,120mg)。在导致外消旋化合物60合成的反应期间发生外消旋化。当从对映体60eb开始时也观察到外消旋化。

[1401] 化合物60:

[1402] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 11.40(br s,1H),8.09(br d,J=6.9Hz,1H),7.28-7.36(m,2H),7.18(br s,5H),7.11(br t,J=7.4Hz,1H),6.94(d,J=8.2Hz,1H),5.82-5.89(m,1H),5.81(s,1H),5.54(br dd,J=16.2,4.6Hz,1H),5.46(d,J=7.6Hz,1H),5.12(d,J=13.2Hz,1H),4.42(br d,J=15.8Hz,1H),4.21(d,J=12.9Hz,1H),4.02-4.16(m,1H),3.24(br dd,J=15.6,7.1Hz,2H),2.38-2.45(m,2H),2.18-2.29(m,1H),1.89-1.98(m,1H),1.74-1.84(m,1H)。

[1403] LC/MS(方法LC-C):Rt 2.84分钟,MH⁺444

[1404] 实施例61:(18*R,Z)-4-氟-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物61A)和(18*S,Z)-4-氟-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物61B)的合成



[1406] 中间体61a的合成:

[1407] 使用针对中间体2b所述的程序获得(2-(烯丙氧基)-3-氟苯基)(苯基)甲醇(中间体61a, 2.8g)。通过硅胶快速色谱法(30 μ m, 80g, 庚烷/EtOAc 90/10)纯化粗制中间体61a。

[1408] 中间体61b的合成

[1409] 使用针对中间体5a所述的程序获得2-(烯丙氧基)-1-(氯(苯基)甲基)-3-氟苯(中间体61b, 3.0g)。

[1410] 中间体61c的合成

[1411] 使用针对中间体2d所述的程序获得3-烯丙基-1-((2-(烯丙氧基)-3-氟苯基)(苯基)甲基)-5-(苄氧基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体61c, 0.65g)。

[1412] 中间体61d的合成

[1413] 使用针对中间体1f所述的程序获得(Z)-12-(苄氧基)-4-氟-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(中间体61d,0.50g)。

[1414] 经由手性SFC(固定相:CHIRALPAK IC 5 μ m 250*30mm,流动相:40%CO₂,60%MeOH/CH₂Cl₂ 90/10)分离对映体,得到第一洗脱对映体61da(250mg)和第二洗脱对映体61db(250mg)。

[1415] 化合物61A的合成:

[1416] 使用针对化合物1所述的程序获得(18R,Z)-4-氟-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物61A,90mg)。

[1417] 化合物61A:

[1418] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 7.91(br d,J=7.6Hz,1H),7.30-7.45(m,2H),7.03-7.25(m,6H),6.22(br s,1H),5.94(br s,1H),5.48(d,J=8.1Hz,1H),5.28(s,1H),5.14(d,J=13.6Hz,1H),4.70-4.86(m,2H),4.27(d,J=13.6Hz,1H),4.21(br s,1H),3.21(br dd,J=13.9,7.8Hz,1H)。

[1419] LC/MS(方法LC-C):Rt 2.58分钟,MH⁺434

[1420] $[\alpha]_D^{20}$: -676.19°(c 0.157,DMF)

[1421] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 7.89分钟,手性纯度99.25%

[1422] 化合物61B的合成:

[1423] 使用针对化合物1所述的程序获得(18S,Z)-4-氟-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物61B,105mg)。

[1424] 化合物61B:

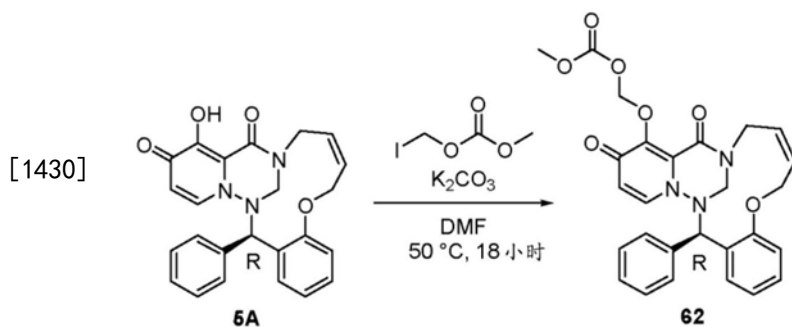
[1425] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 7.91(br d,J=7.6Hz,1H),7.31-7.44(m,2H),7.05-7.26(m,6H),6.22(br s,1H),5.94(br s,1H),5.48(d,J=7.6Hz,1H),5.28(s,1H),5.14(d,J=13.6Hz,1H),4.74-4.86(m,2H),4.27(d,J=14.1Hz,1H),4.21(br s,1H),3.21(br dd,J=13.9,7.8Hz,1H)。

[1426] LC/MS(方法LC-C):Rt 2.57分钟,MH⁺434

[1427] $[\alpha]_D^{20}$: +671.76°(c 0.131,DMF)

[1428] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 6.10分钟,手性纯度100%

[1429] 实施例62:(((18R,Z)-11,13-二氧代基-18-苯基-6,9,11,13-四氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-12-基)氧基)甲基碳酸甲酯(化合物62)的合成



[1431] 将甲基碳酸碘甲酯[69862-08-4] (200mg, 0.94mmol) 滴加到化合物5A (260mg, 0.63mmol) 和 K_2CO_3 (173mg, 1.25mmol) 在DMF (4.8mL) 中的悬浮液中。将反应混合物在50℃下搅拌18小时。将反应混合物用水和EtOAc稀释。将有机相用盐水洗涤(5次), 经 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并真空蒸发。通过硅胶快速色谱法 (30 μ m, 12g, 100/0至98/2的 CH_2Cl_2/CH_3OH) 进行纯化。将残余物冷冻干燥 (CH_3CN /水), 得到 ((18R, Z)-11, 13-二氧代基-18-苯基-6, 9, 11, 13-四氢-18H-10, 17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1, 2-f][1]氧杂[5, 6, 9]三氮杂环十三炔-12-基) 氧基) 甲基碳酸甲酯 (化合物62, 130mg)。

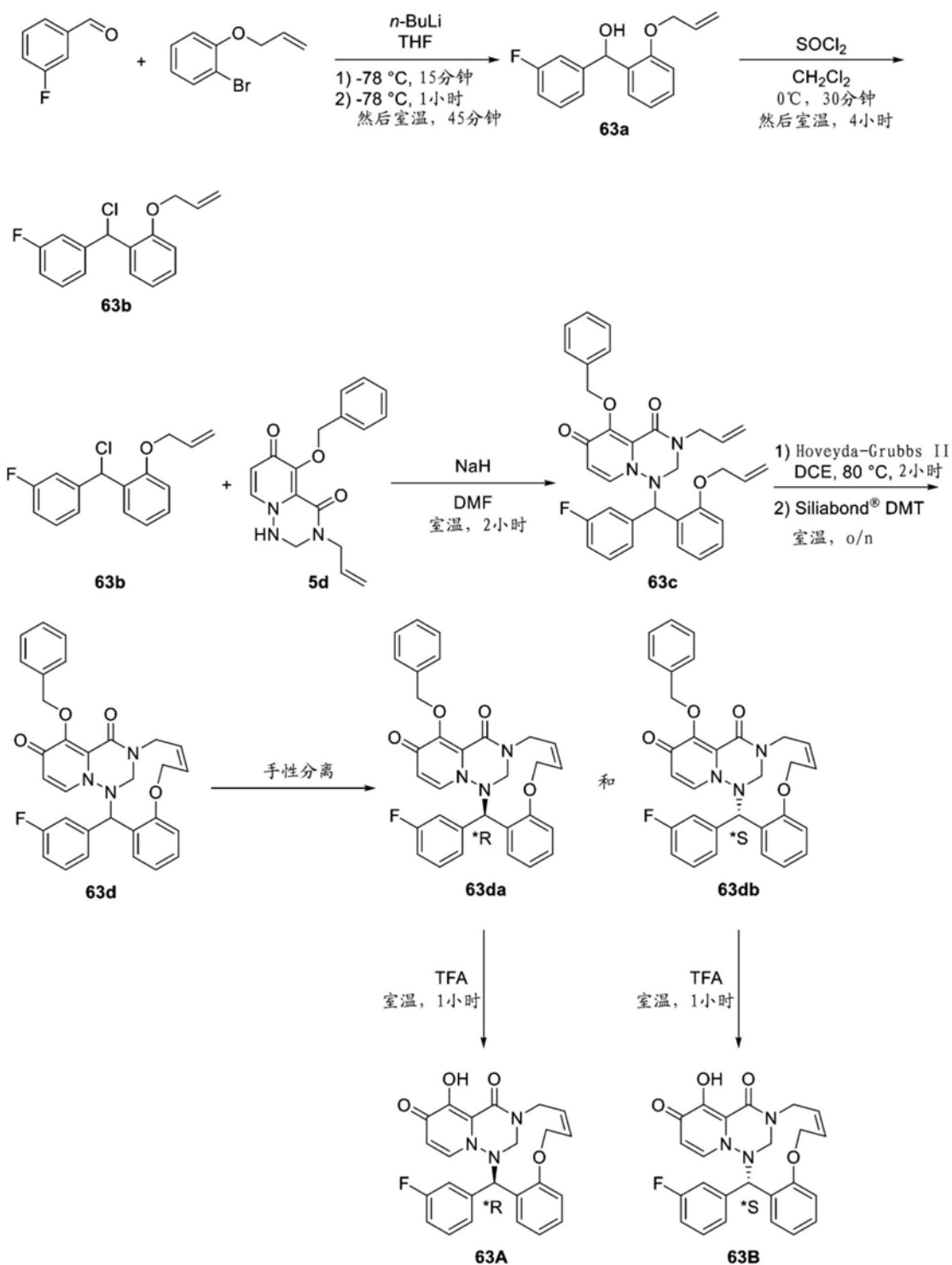
[1432] 化合物62:

[1433] ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8.09 (br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.40-7.46 (m, 1H), 7.35 (br t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.16-7.21 (m, 3H), 7.04-7.16 (m, 2H), 6.05-6.16 (m, 1H), 5.91 (br s, 1H), 5.74 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 5.68 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 5.54 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.08 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 4.63-4.78 (m, 2H), 4.27-4.35 (m, 1H), 4.19 (d, $J=14.1$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.16 (dd, $J=13.6, 8.6$ Hz, 1H)。

[1434] LC/MS (方法LC-A): R_t 2.52分钟, MH^+ 504

[1435] $[\alpha]_D^{20}$: -625.81° (c 0.155, DMF)

[1436] 实施例63: (18*R, Z)-18-(3-氟苯基)-12-羟基-6, 9-二氢-18H-10, 17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1, 2-f][1]氧杂[5, 6, 9]三氮杂环十三炔-11, 13-二酮 (化合物63A) 和 (18*S, Z)-18-(3-氟苯基)-12-羟基-6, 9-二氢-18H-10, 17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1, 2-f][1]氧杂[5, 6, 9]三氮杂环十三炔-11, 13-二酮 (化合物63B) 的合成



[1438] 中间体63a的合成:

[1439] 使用针对中间体23a所述的程序获得(2-(烯丙氧基)苯基)(3-氟苯基)甲醇(中间体63a, 2.64g)。

[1440] 中间体63b的合成:

[1441] 使用针对中间体5a所述的程序获得1-(烯丙氧基)-2-(氯(3-氟苯基)甲基)苯(中间体63b, 3.00g)。

[1442] 中间体63c的合成:

[1443] 使用针对中间体2d所述的程序获得3-烯丙基-1-((2-(烯丙氧基)苯基)(3-氟苯

基)甲基)-5-(苄氧基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体63c, 3.3g)。

[1444] 中间体63d的合成:

[1445] 使用针对中间体1f所述的程序获得(Z)-12-(苄氧基)-18-(3-氟苯基)-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(中间体63d, 560mg)。通过硅胶快速色谱法(15-40 μ m, 40g, 100/0至97/3的CH₂Cl₂/CH₃OH)纯化粗中间体63d。经由制备型LC(固定相:不规则的裸二氧化硅40g, 流动相:庚烷/CH₃OH/EtOAc42/8/50)进行第二次纯化。

[1446] 通过手性SFC(固定相:CHIRACEL OJ-H 5 μ m 250*30mm, 流动相:80%CO₂, 20% MeOH)分离对映体, 得到第一洗脱对映体63da(242mg)和第二洗脱对映体63db(232mg)。

[1447] 化合物63A的合成

[1448] 使用针对化合物1所述的程序获得(18*R,Z)-18-(3-氟苯基)-12-羟基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物63A, 73mg)。通过快速色谱法纯化后, 将化合物63A从CH₃CN和Et₂O中结晶。

[1449] 化合物63A:

[1450] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.96 (br s, 1H), 8.10 (br d, J=7.6Hz, 1H), 7.40-7.46 (m, 1H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.19-7.26 (m, 2H), 6.90-7.12 (m, 3H), 6.09-6.21 (m, 1H), 5.88 (br s, 1H), 5.56 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.11 (d, J=13.9Hz, 1H), 4.70-4.82 (m, 2H), 4.25-4.35 (m, 1H), 4.22 (d, J=13.6Hz, 1H), 3.19 (br dd, J=13.7, 8.4Hz, 1H)。

[1451] LC/MS(方法LC-C): Rt 2.55分钟, MH⁺434

[1452] $[\alpha]_D^{20}$: +660.6° (c 0.214, DMF)

[1453] 手性HPLC(方法HPLC-B): Rt 5.07分钟, 手性纯度100%

[1454] 化合物63B的合成:

[1455] 使用针对化合物1所述的程序获得(18*S,Z)-18-(3-氟苯基)-12-羟基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物63B, 70mg)。通过快速色谱法纯化后, 将化合物63B从CH₃CN和Et₂O中结晶。

[1456] 化合物63B:

[1457] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.96 (br s, 1H), 8.09 (br d, J=7.6Hz, 1H), 7.40-7.46 (m, 1H), 7.30-7.39 (m, 2H), 7.17-7.28 (m, 2H), 6.90-7.12 (m, 3H), 6.09-6.23 (m, 1H), 5.89 (br s, 1H), 5.56 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.11 (d, J=13.6Hz, 1H), 4.69-4.83 (m, 2H), 4.29 (br t, J=7.6Hz, 1H), 4.22 (d, J=14.1Hz, 1H), 3.18 (dd, J=13.9, 8.3Hz, 1H)。

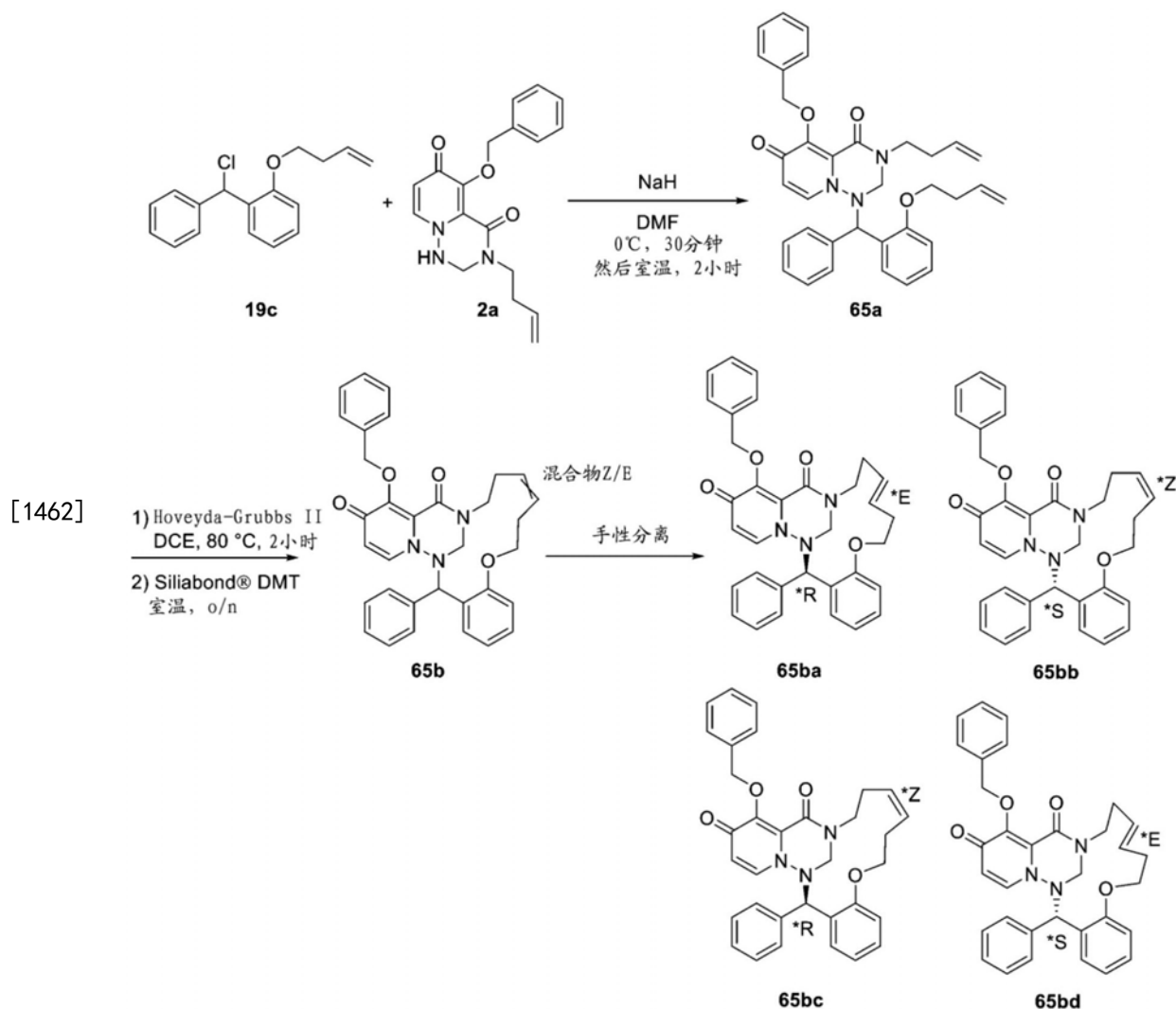
[1458] LC/MS(方法LC-C): Rt 2.55分钟, MH⁺434

[1459] $[\alpha]_D^{20}$: -643.49° (c 0.281, DMF)

[1460] 手性HPLC(方法HPLC-B): Rt 6.65分钟, 手性纯度100%

[1461] 实施例65: (2*R,*Z)-15-羟基-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-4-氧杂-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环十蕃-7-烯-14,16-二酮(化合物65A)、(2*S,*Z)-15-羟基-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-4-氧杂-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环十蕃-7-烯-14,16-二酮(化合物65B)、(2*R,*E)-15-羟基-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-4-氧杂-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环十蕃-7-

烯-14,16-二酮(化合物65C)和(2*S,*E)-15-羟基-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-4-氧杂-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环十蕃-7-烯-14,16-二酮(化合物65D)的合成



[1463] 中间体65a的合成:

[1464] 使用针对中间体2d所述的程序获得5-(苄氧基)-3-(丁-3-烯-1-基)-1-((2-(丁-3-烯-1-基氧基)苯基)(苯基)甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体65a, 3.52g)。

[1465] 中间体65b的合成:

[1466] 使用针对中间体1f所述的程序获得(E/Z) 15-(苄氧基)-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-4-氧杂-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环十蕃-7-烯-14,16-二酮(中间体65b)。通过硅胶快速色谱法(30 μ m, 80g, 97/3至95/5的CH₂Cl₂/CH₃OH)纯化粗中间体65b, 得到1.46g中间体65b。

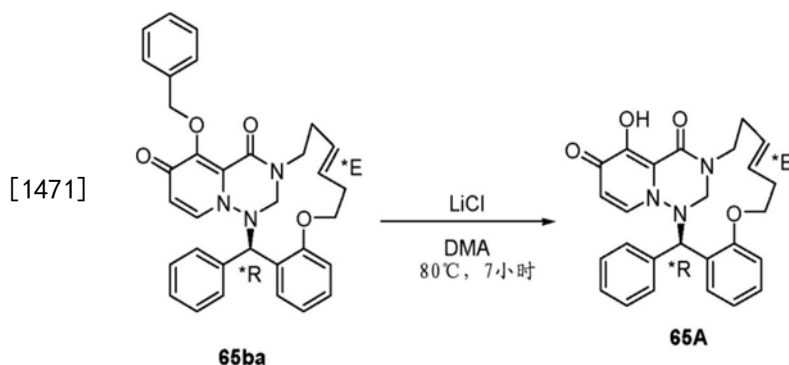
[1467] 经由手性SFC(固定相:Whe1k-01(S,S) 5 μ m 250*21.2mm, 流动相:50%CO₂, 50% EtOH(10%CH₂Cl₂))分离对映体, 得到对映体65ba和65bc的第一级分(546mg), 为E和Z异构体的混合物, 以及对映体65bb和65bd的第二级分(531mg), 为E和Z异构体的混合物。

[1468] 经由手性SFC(固定相:Chiralpak AD-H 5 μ m 250*30mm, 流动相:75%CO₂, 25%

EtOH) 分离异构体65ba和65bc,得到中间体65ba (371mg) 和中间体65bc (128mg)。

[1469] 经由手性SFC (固定相:AMINO 5 μ m 150*30mm,流动相:85%CO₂,15%MeOH/DCM:80/20) 分离异构体65bb和65bd,得到中间体65bb (326mg) 和中间体65bd (148mg)。

[1470] 化合物65A的合成:



[1472] 使用针对化合物28A所述的程序获得 (2*R,*Z)-15-羟基-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-4-氧杂-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环十蕃-7-烯-14,16-二酮(化合物65A,101mg)。

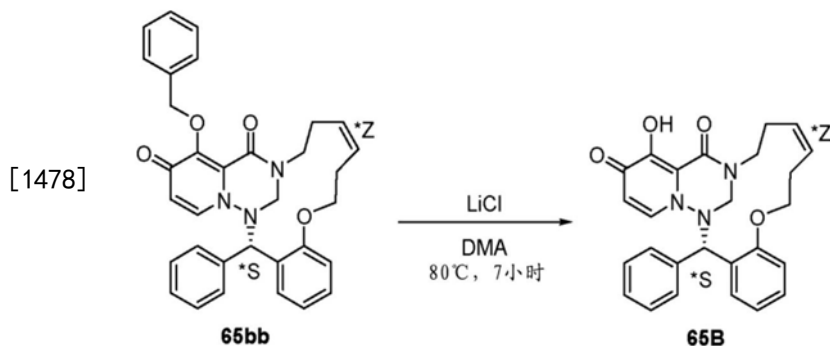
[1473] 化合物65A:

[1474] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.00 (dd, J=7.7, 1.1Hz, 1H), 7.33 (td, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 7.09-7.19 (m, 6H), 7.06 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.00 (br s, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.59-5.68 (m, 1H), 5.36 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.10-5.17 (m, 1H), 5.08 (d, J=12.9Hz, 1H), 4.39 (br dt, J=11.6, 3.3Hz, 1H), 4.26 (d, J=12.9Hz, 1H), 4.06 (td, J=11.3, 2.7Hz, 1H), 3.75 (br d, J=13.2Hz, 1H), 2.85-2.93 (m, 1H), 2.75-2.85 (m, 1H), 2.37-2.45 (m, 1H), 2.20-2.27 (m, 1H), 2.12-2.20 (m, 1H)。

[1475] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.78分钟, MH⁺444

[1476] $[\alpha]_D^{20}$: +339.11° (c 0.225, DMF)

[1477] 化合物65B的合成:



[1479] 使用针对化合物28A所述的程序获得 (2*S,*Z)-15-羟基-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-4-氧杂-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环十蕃-7-烯-14,16-二酮(化合物65B,46mg)。

[1480] 化合物65B:

[1481] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.96 (dd, J=7.6, 1.0Hz, 1H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.10-7.23 (m, 7H), 7.07 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.73 (br t, J=9.9Hz, 1H), 5.58-5.65 (m, 1H),

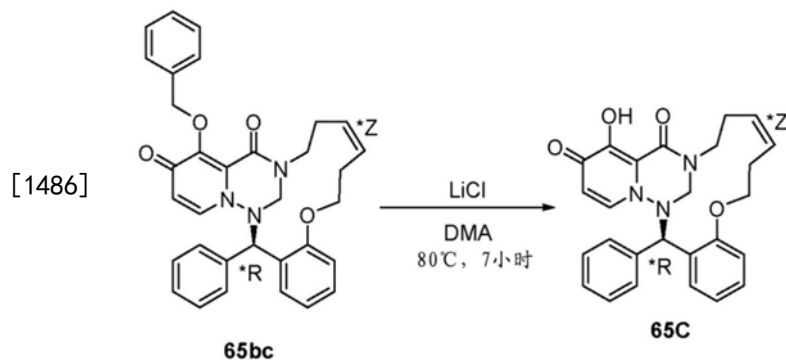
5.57 (s, 1H), 5.42 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.06 (d, J=13.2Hz, 1H), 4.63 (br d, J=12.0Hz, 1H), 4.36 (d, J=13.2Hz, 1H), 4.22-4.29 (m, 1H), 3.89 (br t, J=11.7Hz, 1H), 2.40-2.48 (m, 1H), 1.84-2.06 (m, 3H)。

[1482] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.79分钟, MH^+ 444

[1483] $[\alpha]_D^{20}$: -324.51° (c 0.204, DMF)

[1484] 手性HPLC (方法HPLC-B): Rt 4.59分钟, 手性纯度100%

[1485] 化合物65C的合成:



[1487] 使用针对化合物28A所述的程序获得 (2*R, *E)-15-羟基-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-4-氧杂-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环十蕃-7-烯-14,16-二酮 (化合物65C, 45mg)。

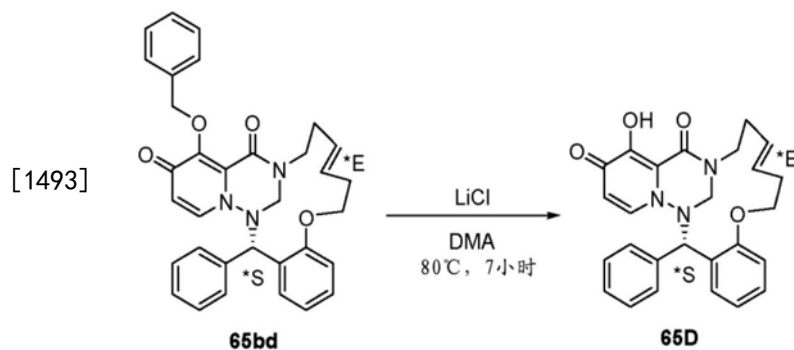
[1488] 化合物65C:

[1489] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.96 (d, J=6.9Hz, 1H), 7.33-7.38 (m, 1H), 7.11-7.20 (m, 6H), 7.07 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.95-7.04 (br s, 1H), 5.72 (br t, J=9.9Hz, 1H), 5.58-5.64 (m, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.41 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.05 (d, J=13.2Hz, 1H), 4.62 (br d, J=12.3Hz, 1H), 4.35 (d, J=13.2Hz, 1H), 4.21-4.29 (m, 1H), 3.88 (br t, J=12.0Hz, 1H), 2.78 (br d, J=14.2Hz, 1H), 2.40-2.47 (m, 1H), 1.99-2.06 (m, 1H), 1.83-1.98 (m, 2H)。

[1490] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.80分钟, MH^+ 444

[1491] $[\alpha]_D^{20}$: +315.85° (c 0.183, DMF)

[1492] 化合物65D的合成:



[1494] 使用针对化合物28A所述的程序获得 (2*S, *E)-15-羟基-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-4-氧杂-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环十蕃-7-烯-14,16-二酮 (化合物65D, 116mg)。

[1495] 化合物65D:

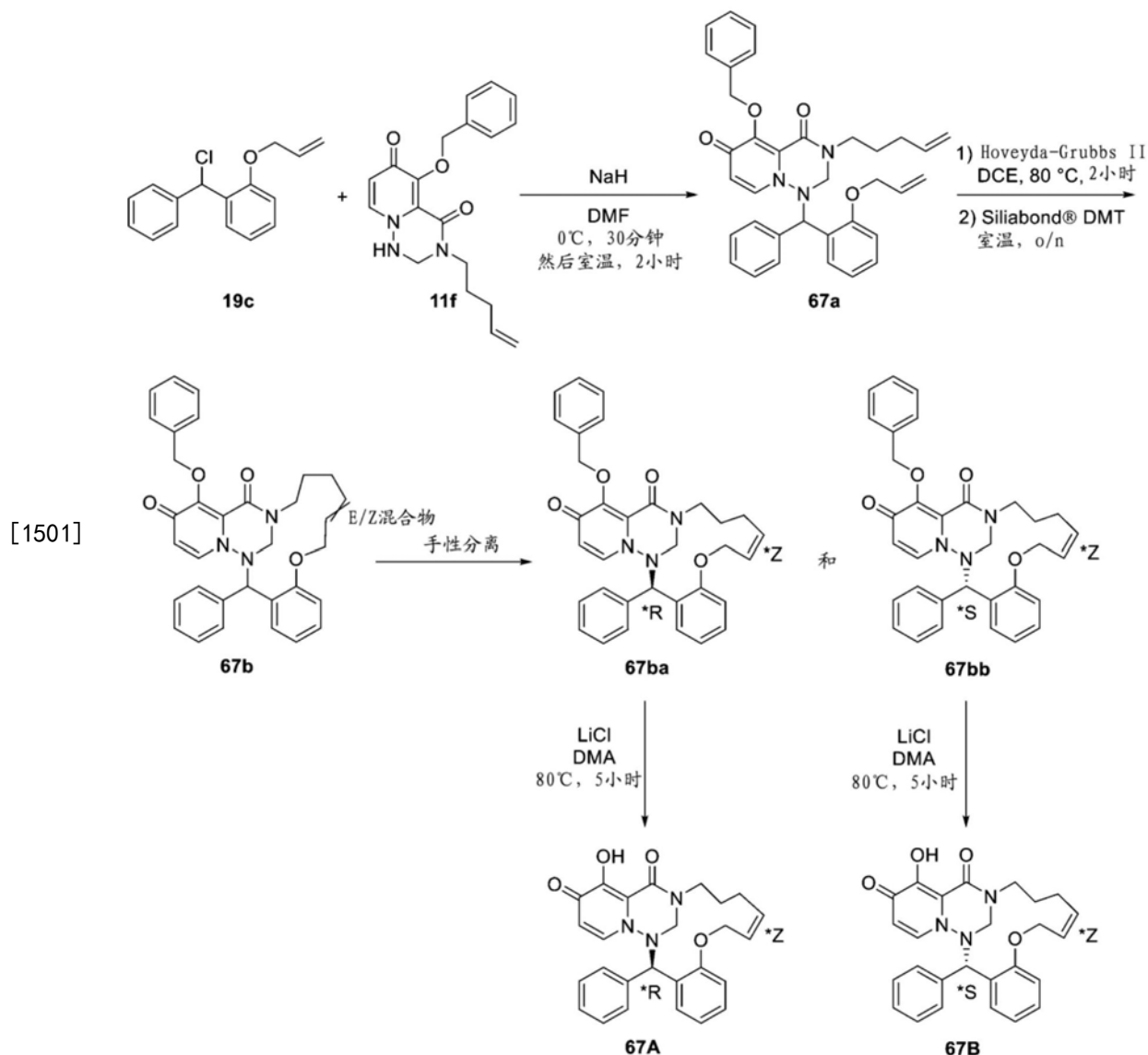
[1496] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.00 (br d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.38 (m, 1H), 7.10-7.20 (m, 6H), 7.07 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 6.93-7.05 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.60-5.69 (m, 1H), 5.37 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 5.11-5.18 (m, 1H), 5.09 (d, $J=12.9\text{Hz}$, 1H), 4.37-4.44 (m, 1H), 4.26 (d, $J=12.9\text{Hz}$, 1H), 4.06 (td, $J=11.3, 2.4\text{Hz}$, 1H), 3.76 (br d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 2.86-2.94 (m, 1H), 2.76-2.85 (m, 1H), 2.35-2.46 (m, 1H), 2.21-2.28 (m, 1H), 2.17 (br d, $J=15.1\text{Hz}$, 1H).

[1497] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.81分钟, MH^+ 444

[1498] $[\alpha]_D^{20}$: -345.29° (c 0.223, DMF)

[1499] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 4.86分钟, 手性纯度100%

[1500] 实施例67: (2*R,*Z)-15-羟基-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-4-氧杂-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环十蕃-6-烯-14,16-二酮(化合物67A)、(2*S,*Z)-15-羟基-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-4-氧杂-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环十蕃-6-烯-14,16-二酮(化合物67B)的合成



[1502] 中间体67a的合成:

[1503] 使用针对中间体2d所述的程序获得1-((2-(烯丙氧基)苯基)(苯基)甲基)-5-(苄

氧基)-3-(戊-4-烯-1-基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体67a,3.7g)。

[1504] 中间体67b的合成:

[1505] 使用针对中间体1f所述的程序获得(E/Z)-15-(苄氧基)-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-4-氧杂-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环十蕃-6-烯-14,16-二酮(中间体67b,Z和E异构体的混合物,900mg)。

[1506] 经由手性SFC(固定相:Whe1k-01(S,S) 5 μ m 250*21.2mm,流动相:45%CO₂,55% MeOH)分离异构体,得到第一洗脱对映体67ba(335mg)和第二洗脱对映体67bb(331mg)。

[1507] 化合物67A的合成:

[1508] 使用针对化合物28A所述的程序获得(2*R,*Z)-15-(苄氧基)-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-4-氧杂-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环十蕃-6-烯-14,16-二酮(化合物67A,95mg)。

[1509] 化合物67A:

[1510] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 7.91(br d,J=6.9Hz,1H),7.28(br t,J=7.4Hz,1H),7.16-7.44(m,5H),7.11(t,J=7.4Hz,1H),7.07(d,J=7.9Hz,1H),6.84(d,J=8.2Hz,1H),5.78(s,1H),5.54-5.68(m,2H),5.48(d,J=7.6Hz,1H),5.01(d,J=13.2Hz,1H),4.92(br d,J=15.4Hz,1H),4.57(br dd,J=15.1,5.0Hz,1H),4.45(br d,J=13.2Hz,1H),4.07(br t,J=13.1Hz,1H),2.78-2.88(m,1H),2.73(br d,J=13.9Hz,1H),1.79-1.89(m,1H),1.37(br t,J=13.1Hz,1H),0.55(q,J=13.0Hz,1H)。

[1511] LC/MS(方法LC-A):Rt 2.85分钟,MH⁺444

[1512] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 4.89分钟,手性纯度100%

[1513] 化合物67B的合成:

[1514] 使用针对化合物28A所述的程序获得(2*S,*Z)-15-羟基-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-4-氧杂-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环十蕃-6-烯-14,16-二酮(化合物67B,141mg)。

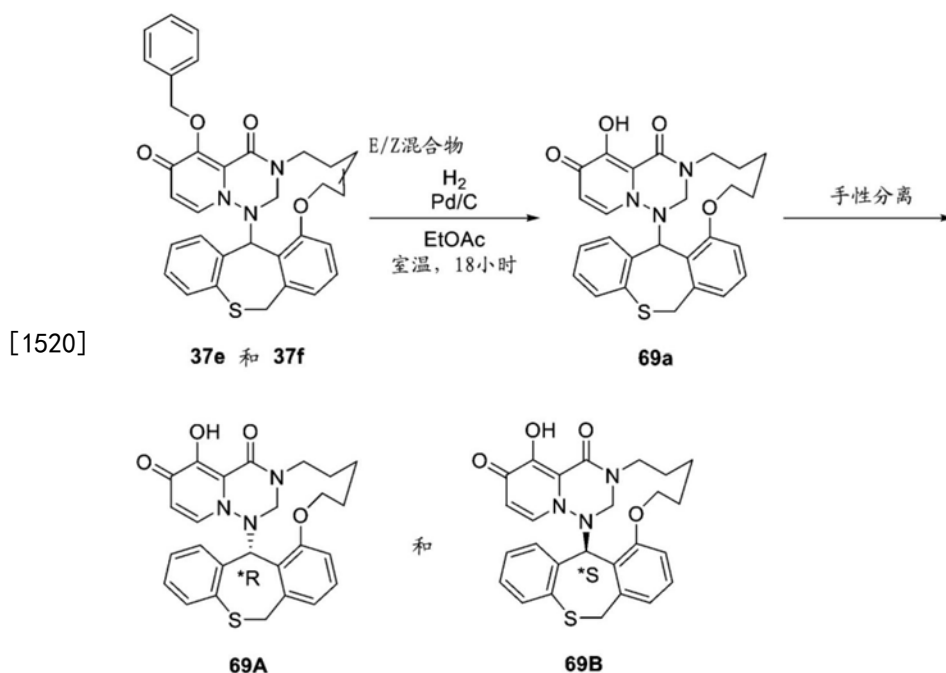
[1515] 化合物67B:

[1516] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 7.91(dd,J=7.6,1.3Hz,1H),7.25-7.30(m,1H),7.15-7.37(m,5H),7.11(t,J=7.6Hz,1H),7.07(d,J=7.6Hz,1H),6.84(d,J=8.5Hz,1H),5.78(s,1H),5.55-5.67(m,2H),5.48(d,J=7.6Hz,1H),5.01(d,J=13.6Hz,1H),4.92(br dd,J=15.3,1.7Hz,1H),4.57(dd,J=15.1,5.4Hz,1H),4.45(d,J=13.6Hz,1H),4.07(br t,J=12.9Hz,1H),2.78-2.88(m,1H),2.73(br d,J=14.2Hz,1H),1.84(br t,J=12.8Hz,1H),1.37(br t,J=13.2Hz,1H),0.55(q,J=13.7Hz,1H)。

[1517] LC/MS(方法LC-A):Rt 2.85分钟,MH⁺444

[1518] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 5.26分钟,手性纯度100%

[1519] 实施例69:(23b*R)-6-羟基-10,11,12,13,18,23b-六氢-9H-1,8-桥亚甲基[1]苯并噻庚英并[5,4,3-lm]吡啶并[2,1-i][1,7,10,11]苯并氧杂三氮杂环十四炔-5,7-二酮(化合物69A)、(23b*S)-6-羟基-10,11,12,13,18,23b-六氢-9H-1,8-桥亚甲基[1]苯并噻庚英并[5,4,3-lm]吡啶并[2,1-i][1,7,10,11]苯并氧杂三氮杂环十四炔-5,7-二酮(化合物69B)的合成



[1521] 中间体69a的合成:

[1522] 使用针对化合物2所述的程序获得6-羟基-10,11,12,13,18,23b-六氢-9H-1,8-桥亚甲基[1]苯并噻庚英并[5,4,3-1m]吡啶并[2,1-i][1,7,10,11]苯并氧杂三氮杂环十四炔-5,7-二酮(中间体69a,190mg)。通过硅胶快速色谱法(15 μ m,12g,99/1至93/7的CH₂Cl₂/MeOH)进行纯化,得到中间体69a(112mg),为对映体的混合物。

[1523] 化合物69A和69B的合成:

[1524] 经由制备型手性HPLC(固定相:Daicel Chiralpak IG 20 μ m 250克,流动相:乙醇+0.1%TFA)分离对映体69A和69B,得到第一洗脱对映体69A(49mg)和第二洗脱对映体69B(49mg)。

[1525] 将对映体69A冷冻干燥(水/CH₃CN,4/1)过夜,得到(23b*R)-6-羟基-10,11,12,13,18,23b-六氢-9H-1,8-桥亚甲基[1]苯并噻庚英并[5,4,3-1m]吡啶并[2,1-i][1,7,10,11]苯并氧杂三氮杂环十四炔-5,7-二酮(化合物69A,33mg)。

[1526] 将对映体69B冷冻干燥(水/CH₃CN,4/1)过夜,得到(23b*S)-6-羟基-10,11,12,13,18,23b-六氢-9H-1,8-桥亚甲基[1]苯并噻庚英并[5,4,3-1m]吡啶并[2,1-i][1,7,10,11]苯并氧杂三氮杂环十四炔-5,7-二酮(化合物69B,34mg)。

[1527] 化合物69A:

[1528] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 11.80(br s,1H),7.46(d,J=7.6Hz,1H),7.36(t,J=7.9Hz,1H),7.08-7.13(m,1H),7.00-7.07(m,3H),6.84(t,J=7.3Hz,1H),6.73(d,J=7.6Hz,1H),6.05(s,1H),5.87(d,J=13.6Hz,1H),5.65(d,J=7.9Hz,1H),5.01(d,J=13.2Hz,1H),4.37(br dd,J=9.0,6.8Hz,1H),4.29(d,J=13.2Hz,1H),4.13(br t,J=12.6Hz,1H),3.81-3.90(m,2H),2.82(br d,J=13.6Hz,1H),2.05-2.15(m,1H),1.82-1.93(m,1H),1.55-1.70(m,2H),1.35-1.45(m,1H),1.15-1.29(m,1H)。

[1529] LC/MS(方法LC-A):Rt 2.85分钟,MH⁺476

[1530] $[\alpha]_D^{20}$:+174.8°(c 0.127,DMF)

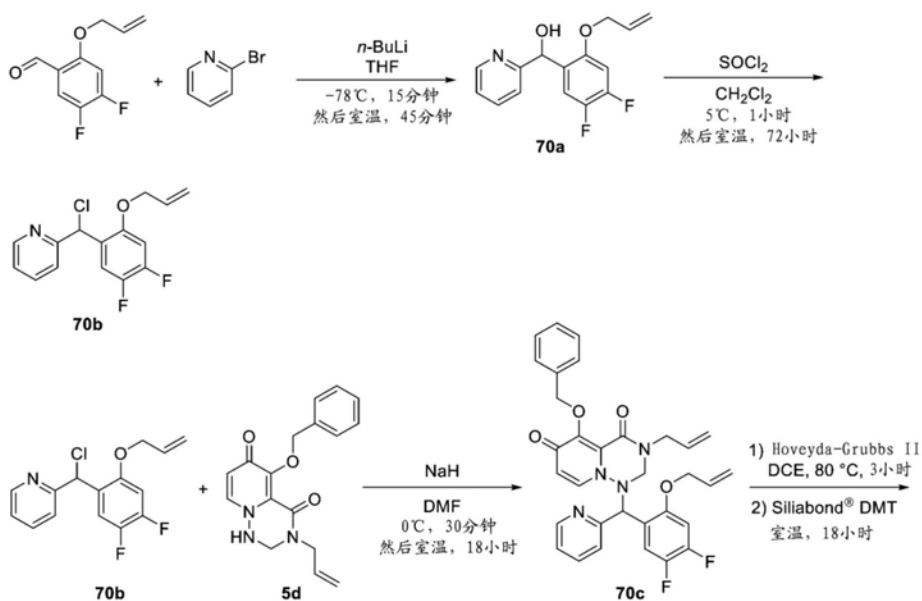
[1531] 化合物69B:

[1532] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.84 (br s, 1H), 7.46 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.36 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.08-7.13 (m, 1H), 6.99-7.08 (m, 3H), 6.84 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 6.73 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.87 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 5.64 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 5.01 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 4.36 (br dd, $J=9.1, 6.6\text{Hz}$, 1H), 4.29 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 4.13 (br t, $J=13.4\text{Hz}$, 1H), 3.81-3.90 (m, 2H), 2.82 (br d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H), 2.05-2.15 (m, 1H), 1.81-1.93 (m, 1H), 1.55-1.70 (m, 2H), 1.35-1.45 (m, 1H), 1.20-1.29 (m, 1H).

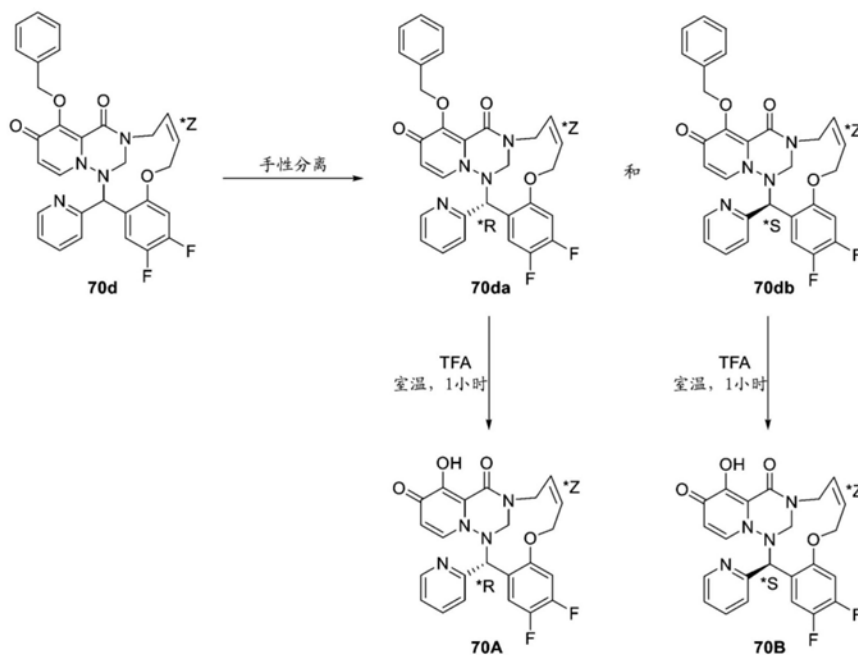
[1533] LC/MS (方法LC-A): R_t 2.84分钟, MH^+ 476

[1534] $[\alpha]_D^{20}$: -184° (c 0.125, DMF)

[1535] 实施例70: (18*R,*Z)-2,3-二氟-12-羟基-18-(吡啶-2-基)-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物70A)、(18*S,*Z)-2,3-二氟-12-羟基-18-(吡啶-2-基)-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物70B)的合成



[1536]



[1537] 中间体70a的合成:

[1538] 使用针对中间体23a所述的程序获得(2-(烯丙氧基)-4,5-二氟苯基)(吡啶-2-基)甲醇(中间体70a, 2.2g)。通过制备型LC(固定相:常规SiOH, 30 μ m, Interchim[®] 120g, 流动相:100/0至99/1的CH₂Cl₂/MeOH)纯化粗中间体70a。

[1539] 中间体70b的合成:

[1540] 使用针对中间体5a所述的程序获得2-((2-(烯丙氧基)-4,5-二氟苯基)氯甲基)吡啶(中间体70b, 2.3g)。

[1541] 中间体70c的合成:

[1542] 使用针对中间体2d所述的程序获得3-烯丙基-1-((2-(烯丙氧基)-4,5-二氟苯基)(吡啶-2-基)甲基)-5-(苄氧基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体70c, 1.5g)。

[1543] 中间体70d的合成:

[1544] 使用针对中间体1f所述的程序获得(*Z)-12-(苄氧基)-2,3-二氟-18-(吡啶-2-基)-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(中间体70d, 0.68g)。经由反相(固定相:YMC-actus Triart C18 10 μ m 30*150mm, 流动相:65/35至25/75的0.2%NH₄CO₃/CH₃CN水溶液)进行第二次纯化, 得到0.36g中间体70d。

[1545] 经由手性SFC(固定相:CHIRALPAK IC 5 μ m 250*30mm, 流动相:40%CO₂, 60%MeOH+20%DCM)分离对映体, 得到第一洗脱对映体70da (163mg) 和第二洗脱对映体70db (163mg)。

[1546] 化合物70A的合成:

[1547] 使用针对化合物1所述的程序获得(18*R,*Z)-2,3-二氟-12-羟基-18-(吡啶-2-基)-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物70A, 91mg)。

[1548] 化合物70A:

[1549] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.41 (br d, J=4.1Hz, 1H), 8.14 (br t, J=10.7Hz, 1H), 7.65 (td, J=7.6, 1.3Hz, 1H), 7.48 (br dd, J=11.7, 7.3Hz, 1H), 7.28 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.24 (dd, J=6.9, 5.0Hz, 1H), 7.19 (br d, J=7.6Hz, 1H), 6.11-6.21 (m, 1H), 6.05 (br s, 1H), 5.55 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.11 (d, J=13.9Hz, 1H), 4.79 (br dd, J=13.6, 4.4Hz, 1H), 4.73 (dd, J=10.7, 7.3Hz, 1H), 4.36-4.44 (m, 1H), 4.32 (d, J=13.9Hz, 1H), 3.18 (br dd, J=13.6, 8.5Hz, 1H)。

[1550] LC/MS (方法LC-A): Rt 2.37分钟, MH⁺453

[1551] $[\alpha]_D^{20}$: +628.83° (c 0.111, DMF)

[1552] 手性HPLC (方法HPLC-B): Rt 4.38分钟, 手性纯度100%

[1553] 化合物70B的合成:

[1554] 使用针对化合物1所述的程序获得(18*S,*Z)-2,3-二氟-12-羟基-18-(吡啶-2-基)-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物70B, 94mg)。

[1555] 化合物70B:

[1556] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.41 (br d, J=3.8Hz, 1H), 8.14 (br t, J=10.6Hz,

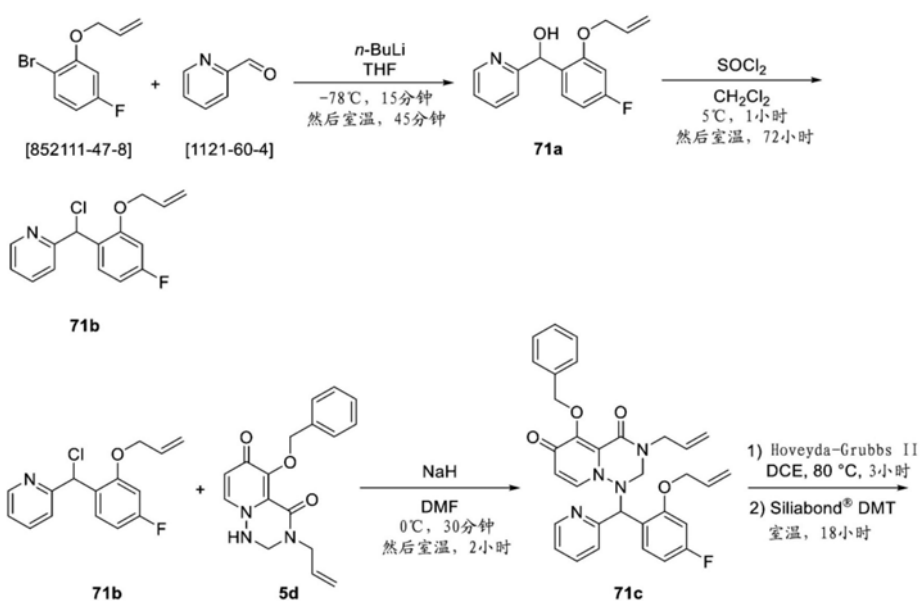
1H), 7.65 (td, J=7.6, 1.3Hz, 1H), 7.48 (br dd, J=11.8, 7.4Hz, 1H), 7.27 (br d, J=7.6Hz, 1H), 7.24 (dd, J=7.1Hz, 1H), 7.17 (br d, J=7.6Hz, 1H), 6.11-6.21 (m, 1H), 6.05 (br s, 1H), 5.51 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.45 (br s, 1H), 5.11 (d, J=13.9Hz, 1H), 4.79 (br dd, J=13.7, 4.3Hz, 1H), 4.73 (br dd, J=10.1, 7.6Hz, 1H), 4.36-4.44 (m, 1H), 4.32 (d, J=13.9Hz, 1H), 3.18 (br dd, J=13.6, 8.5Hz, 1H)。

[1557] LC/MS (方法LC-A): Rt 2.36分钟, MH⁺453

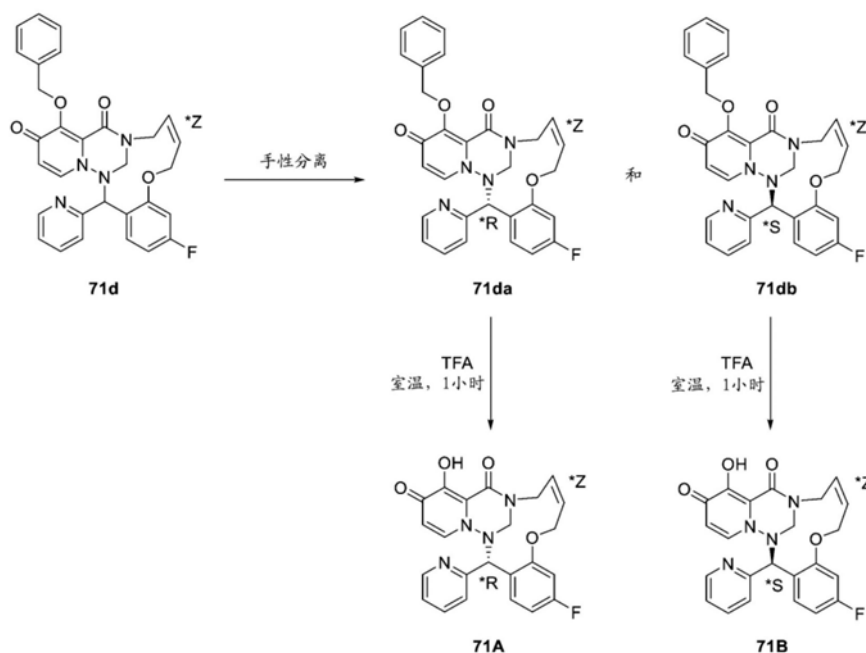
[1558] $[\alpha]_D^{20}$: -609.82° (c 0.163, DMF)

[1559] 手性HPLC (方法HPLC-B): Rt 4.71分钟, 手性纯度100%

[1560] 实施例71: (18*R,*Z)-3-氟-12-羟基-18-(吡啶-2-基)-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物71A)、(18*S,*Z)-3-氟-12-羟基-18-(吡啶-2-基)-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物71B)的合成



[1561]



[1562] 中间体71a的合成:

[1563] 使用针对中间体23a所述的程序获得(2-(烯丙氧基)-4-氟苯基)(吡啶-2-基)甲醇(中间体71a, 0.26g)。通过制备型LC(固定相:常规SiOH, 30 μ m, 80g Interchim[®], 流动相: CH₂Cl₂)纯化粗中间体71a。

[1564] 中间体71b的合成:

[1565] 使用针对中间体5a所述的程序获得2-((2-(烯丙氧基)-4-氟苯基)氯甲基)吡啶(中间体71b, 280mg)。

[1566] 中间体71c的合成:

[1567] 使用针对中间体2d所述的程序获得3-烯丙基-1-((2-(烯丙氧基)-4-氟苯基)(吡啶-2-基)甲基)-5-(苄氧基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体71c, 0.43g)。

[1568] 中间体71d的合成:

[1569] 使用针对中间体1f所述的程序获得(*Z)-12-(苄氧基)-3-氟-18-(吡啶-2-基)-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(中间体71d, 0.17g)。通过硅胶快速色谱法(30 μ m, 24g, 100/0至98/2的CH₂Cl₂/MeOH)进行纯化。经由反相(固定相:YMC-actus Triart C18 10 μ m 30*150mm, 流动相:75/25至35/65的0.2%NH₄HCO₃/CH₃CN水溶液)进行第二次纯化, 得到80mg 71d。

[1570] 通过手性SFC(固定相:Chiralcel OD-H 5 μ m 250×21.2mm, 流动相:60%CO₂, 40% EtOH)分离对映体, 得到第一洗脱对映体71da (40mg) 和第二洗脱对映体71db (39mg)。

[1571] 化合物71A的合成:

[1572] 使用针对化合物1所述的程序获得(18*R,*Z)-3-氟-12-羟基-18-(吡啶-2-基)-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物71A, 18mg)。

[1573] 化合物71A:

[1574] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.32 (br d, J=4.1Hz, 1H), 8.06-8.14 (m, 1H), 7.56 (td, J=7.7, 1.6Hz, 1H), 7.09-7.19 (m, 4H), 7.04 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.03-6.12 (m, 1H), 5.92 (br s, 1H), 5.42 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.02 (d, J=13.9Hz, 1H), 4.64-4.74 (m, 2H), 4.35 (br dd, J=10.1, 8.2Hz, 1H), 4.16 (d, J=13.9Hz, 1H), 3.09-3.15 (m, 1H)。

[1575] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.24分钟, MH⁺435

[1576] $[\alpha]_D^{20}$: -666.96° (c 0.115, DMF)

[1577] 手性HPLC (方法HPLC-B): Rt 5.50分钟, 手性纯度100%

[1578] 化合物71B的合成:

[1579] 使用针对化合物1所述的程序获得(18*R,*Z)-3-氟-12-羟基-18-(吡啶-2-基)-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物71B, 20mg)。

[1580] 化合物71B:

[1581] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.32 (br d, J=3.8Hz, 1H), 8.10 (br t, J=8.0Hz, 1H), 7.56 (br t, J=7.4Hz, 1H), 7.09-7.20 (m, 4H), 7.04 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.03-6.12 (m, 1H), 5.93 (br s, 1H), 5.42 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.02 (br d, J=13.6Hz, 1H),

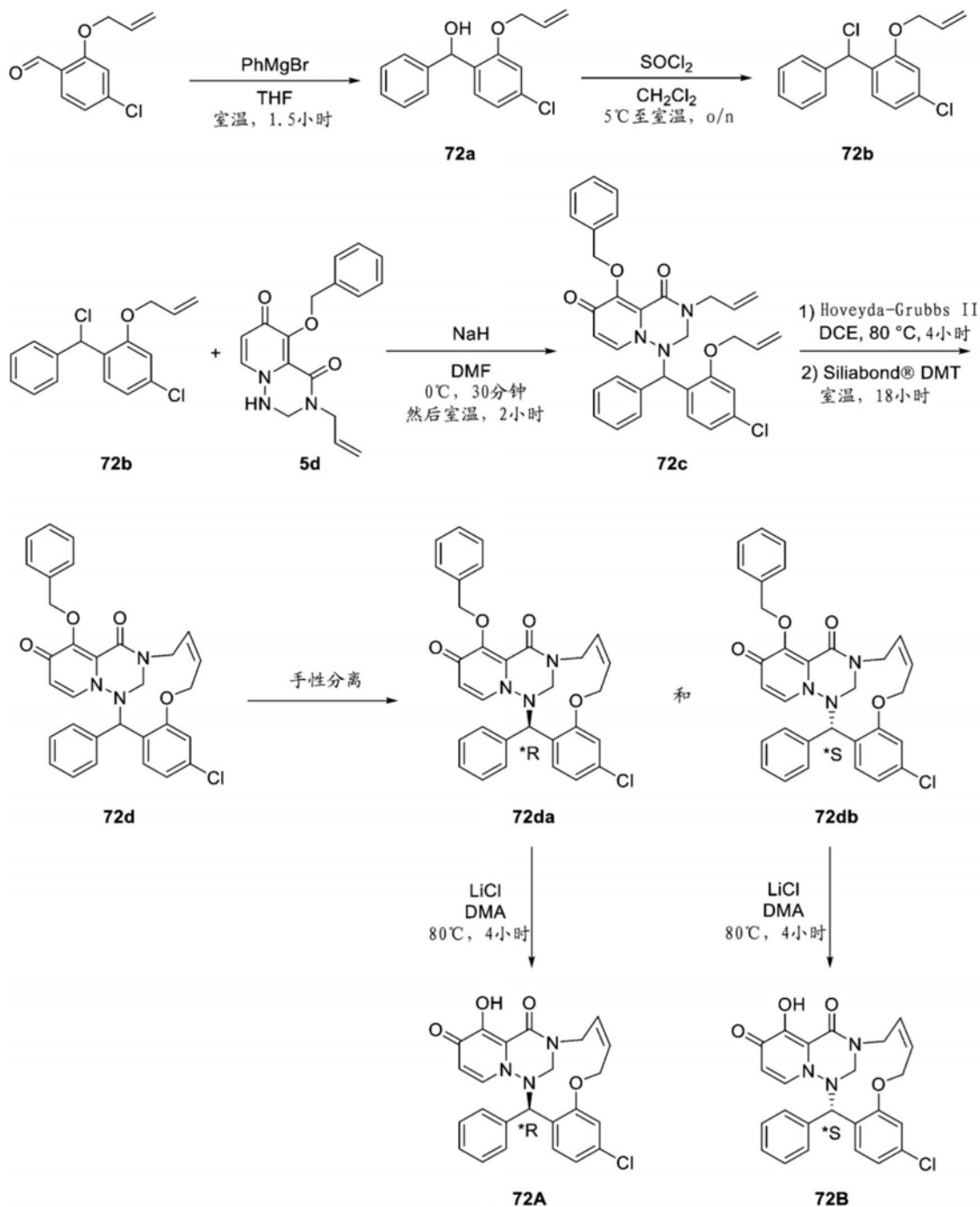
4.63-4.75 (m, 2H), 4.35 (br dd, $J=9.9, 8.0\text{Hz}$, 1H), 4.16 (br d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H), 3.09-3.16 (m, 1H)。

[1582] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.24分钟, MH^+ 435

[1583] $[\alpha]_D^{20}$: +647.77° (c 0.156, DMF)

[1584] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 5.07分钟, 手性纯度100%

[1585] 实施例72: (18*R,Z)-3-氯-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮 (化合物72A)、(18*S,Z)-3-氯-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮 (化合物72B) 的合成



[1587] 中间体72a的合成:

[1588] 使用针对中间体2b所述的程序获得(2-(烯丙氧基)-4-氯苯基)(苯基)甲醇(中间体72a, 5.00g)。通过硅胶快速柱色谱法(15-40 μ m, 120g, 90/10至80/20的庚烷/EtOAc)纯化粗中间体72a。

[1589] 中间体72b的合成:

[1590] 使用针对中间体5a所述的程序获得2-(烯丙氧基)-4-氯-1-(氯(苯基)甲基)苯(中间体72b, 2.3g)。

[1591] 中间体72c的合成:

[1592] 使用针对中间体2d所述的程序获得3-烯丙基-1-((2-(烯丙氧基)-4-氯苯基)(苯基)甲基)-5-(苄氧基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体72c, 2.5g)。

[1593] 中间体72d的合成:

[1594] 使用针对中间体1f所述的程序获得(Z)-12-(苄氧基)-3-氯-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(中间体72d, 1.8g)。通过硅胶快速色谱法(20-45 μ m, 20g, 99/1至97/3的CH₂Cl₂/CH₃OH)纯化粗中间体72d, 得到中间体72d (380mg)。

[1595] 经由手性SFC(固定相: CHIRACEL OJ-H 5 μ m 250*30mm, 流动相: 70%CO₂, 30%CH₃OH)分离对映体, 得到第一洗脱对映体72da (140mg) 和第二洗脱对映体72db (135mg)。

[1596] 化合物72A的合成

[1597] 使用针对化合物28A所述的程序获得(18*R,Z)-3-氯-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物72A, 54mg)。

[1598] 化合物72A:

[1599] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.13 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.39-7.41 (m, 1H), 7.25 (br d, J=7.9Hz, 1H), 7.06-7.22 (m, 5H), 6.11-6.20 (m, 1H), 5.99 (br s, 1H), 5.49 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.10 (d, J=13.9Hz, 1H), 4.72-4.82 (m, 2H), 4.35-4.44 (m, 1H), 4.25 (d, J=13.9Hz, 1H), 3.20 (br dd, J=13.9, 8.5Hz, 1H)。

[1600] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.79分钟, MH⁺450

[1601] $[\alpha]_D^{20}$: +685.35° (c 0.198, DMF)

[1602] 手性HPLC (方法HPLC-B): Rt 5.39分钟, 手性纯度100%

[1603] 化合物72B的合成:

[1604] 使用针对化合物28A所述的程序获得(18*S,Z)-3-氯-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物72B, 56mg)。

[1605] 化合物72B:

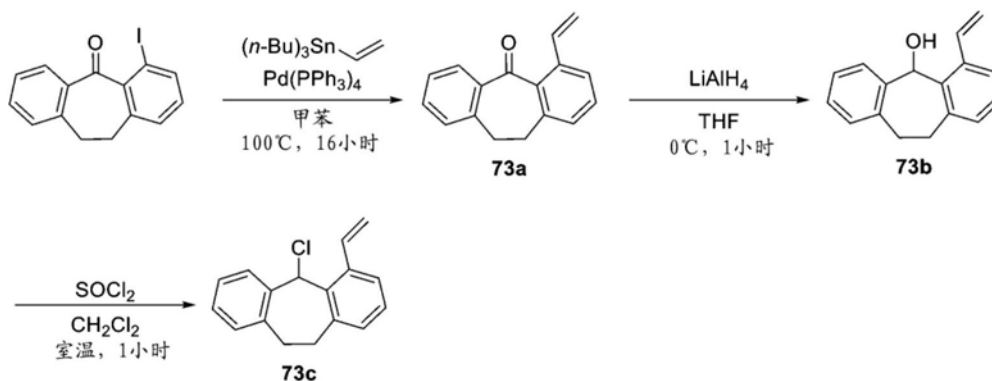
[1606] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.12 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.42 (dd, J=8.5, 1.9Hz, 1H), 7.39-7.41 (m, 1H), 7.24 (br d, J=7.6Hz, 1H), 7.09-7.22 (m, 5H), 6.10-6.20 (m, 1H), 5.98 (br s, 1H), 5.48 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.10 (d, J=13.6Hz, 1H), 4.71-4.83 (m, 2H), 4.36-4.44 (m, 1H), 4.24 (d, J=13.9Hz, 1H), 3.19 (br dd, J=13.9, 8.5Hz, 1H)。

[1607] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.79分钟, MH⁺450

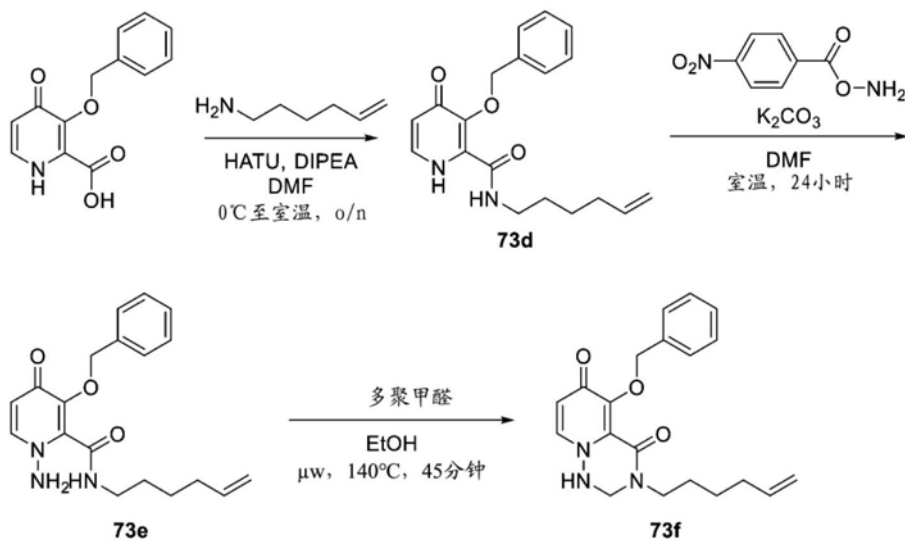
[1608] $[\alpha]_D^{20}$: -692.86° (c 0.210, DMF)

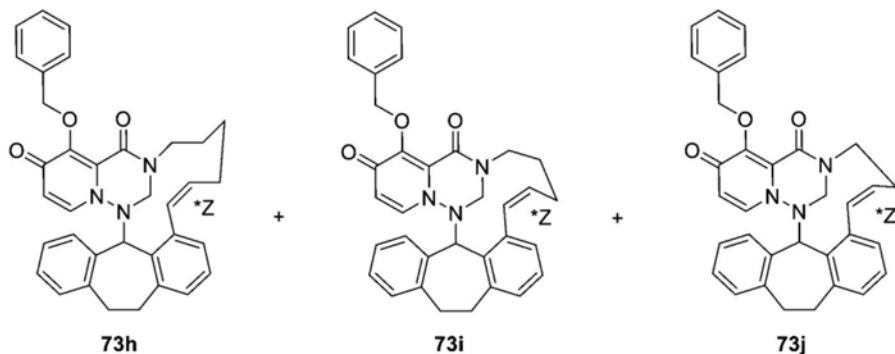
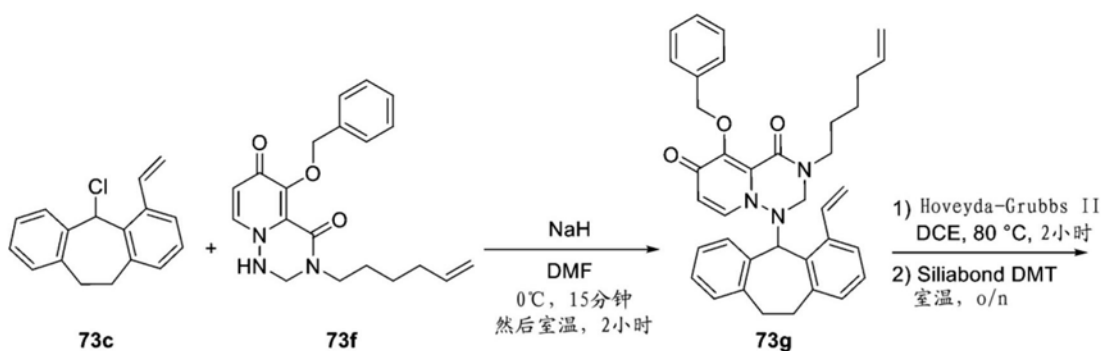
[1609] 手性HPLC(方法HPLC-B): Rt 7.11分钟, 手性纯度100%

[1610] 实施例73: (11*Z)-6-羟基-10,16,17,21b-四氢-9H-1,8-桥亚甲基苯并[4,5]环庚[1,2,3-op]吡啶并[1,2-c][2,3,6]苯并三氮杂环十二炔-5,7-二酮(化合物73)的合成

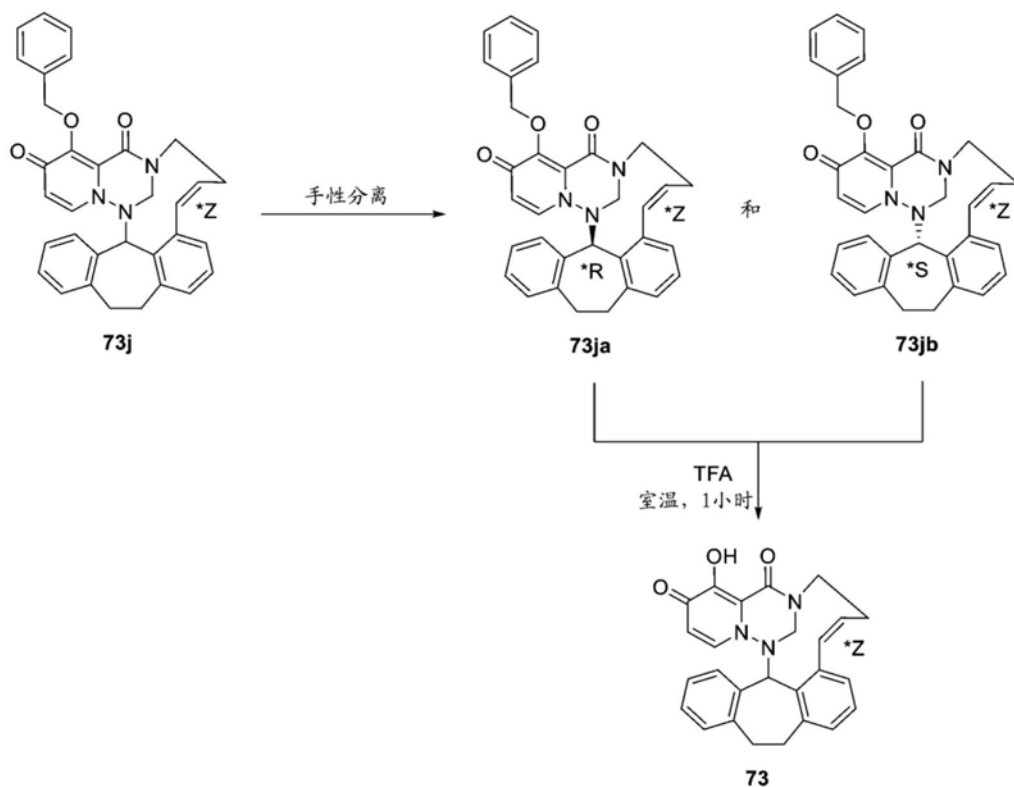


[1611]





[1612]



[1613] 中间体73a的合成:

[1614] 向4-碘代-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d][7]轮烯-5-酮[CAS 70911-04-5] (3.40g, 10.2mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.18g, 1.02mmol) 在甲苯 (146mL) 中的搅拌溶液中添加三丁基(乙烯基)锡 (8.9mL, 30.5mmol)。将反应混合物在 100°C 下搅拌16小时。真空浓缩混合物。将残余物用 CH_2Cl_2 萃取, 用水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法 (100/0至

90/10的石油醚/EtOAc)进行纯化,得到4-乙基-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d][7]轮烯-5-酮(中间体73a,2.15g)。

[1615] 中间体73b的合成:

[1616] 在氮气氛下,将中间体73a (1.50g,6.40mmol) 溶解在无水THF (30mL) 中。将溶液冷却至0℃,并滴加LiAlH₄ (1.0M的THF溶液,6.4mL,6.40mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌1小时。通过小心添加水 (250μL) 然后添加15%NaOH水溶液和水 (750μL) 淬灭反应。将沉淀通过 Celite® 过滤。将滤饼用EtOAc洗涤。将滤液经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到4-乙基-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d][7]轮烯-5-醇(中间体73b,1.51g)。

[1617] 中间体73c的合成:

[1618] 使用针对中间体5a所述的程序获得5-氯-4-乙基-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d][7]轮烯(中间体73c,1.63g)。

[1619] 中间体73d的合成:

[1620] 使用针对中间体5b所述的程序获得3-(苄氧基)-N-(己-5-烯-1-基)-4-氧代基-1,4-二氢吡啶-2-甲酰胺(中间体73d,5.7g)。

[1621] 中间体73e的合成:

[1622] 在室温下,向中间体73d (5.70g,17.5mmol) 在无水DMF (200mL) 中的溶液中悬浮K₂CO₃ (7.24g,52.4mmol)。将混合物搅拌5分钟。添加O-(4-硝基苯甲酰基)羟胺 (4.77g,26.2mmol),并将反应混合物在室温下搅拌24小时。将反应混合物用水稀释。将混合物用CH₂Cl₂萃取(3次),经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。将残余物溶于EtOAc中。滤出沉淀并真空干燥,得到1-氨基-3-(苄氧基)-N-(己-5-烯-1-基)-4-氧代基-1,4-二氢吡啶-2-甲酰胺(中间体73e,4.6g)。

[1623] 中间体73f的合成:

[1624] 将多聚甲醛 (223mg,7.41mmol) 添加到中间体73e (2.30g,3.34mmol) 在EtOH (15mL) 中的溶液中。在微波炉中将反应混合物在140℃下搅拌45分钟。将混合物真空浓缩。通过硅胶快速色谱法 (220g,100/0至90/10的CH₂Cl₂/MeOH) 纯化粗混合物,得到5-(苄氧基)-3-(己-5-烯-1-基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体73f,1.9g)。

[1625] 中间体73g的合成:

[1626] 使用针对中间体2d所述的程序获得5-(苄氧基)-3-(己-5-烯-1-基)-1-(4-乙基-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d][7]轮烯-5-基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体73g,170mg)。

[1627] 中间体73h、73i和73j的合成

[1628] 使用针对中间体59d所述的程序获得(13*Z)-6-(苄氧基)-10,11,12,18,19,23b-六氢-9H-1,8-桥亚甲基苯并[4,5]环庚[1,2,3-qr]吡啶并[1,2-c][2,3,6]苯并三氮杂环十四炔-5,7-二酮(中间体73h)、(12*Z)-6-(苄氧基)-9,10,11,17,18,22b-六氢-1,8-桥亚甲基苯并[4,5]环庚[1,2,3-pq]吡啶并[1,2-c][2,3,6]苯并三氮杂环十三炔-5,7-二酮(中间体73i)和(11*Z)-6-(苄氧基)-10,16,17,21b-四氢-9H-1,8-桥亚甲基苯并[4,5]环庚[1,2,3-op]吡啶并[1,2-c][2,3,6]苯并三氮杂环十二炔-5,7-二酮(中间体73j)的混合物。

[1629] 经由反相(固定相:YMC-actus Triart C18 10μm 30*150mm,流动相梯度:45/55至25/75的45%0.2%NH₄HCO₃/MeCN水溶液)纯化中间体73h、73i和73j (300mg) 的混合物,得到

中间体73j (65mg)、中间体73i (118mg) 和中间体73h (25mg)。

[1630] 经由手性SFC (固定相:Whe1k-01 (S,S) 5 μ m 250*21.2mm,流动相:50%CO₂,50% MeOH) 分离73j的对映体,得到第一洗脱对映体73ja (30mg) 和第二洗脱对映体73jb (35mg)。

[1631] 化合物73的合成:

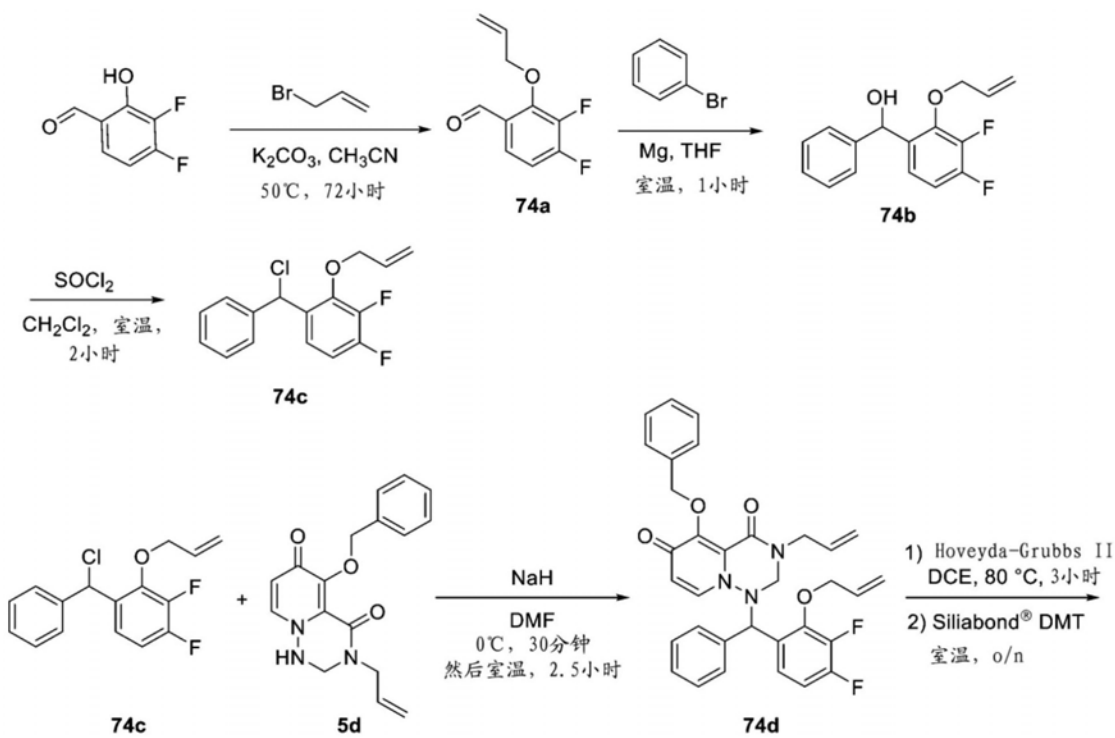
[1632] 使用针对化合物1所述的程序获得((11*Z)-6-羟基-10,16,17,21b-四氢-9H-1,8-桥亚甲基苯并[4,5]环庚[1,2,3-op]吡啶并[1,2-c][2,3,6]苯并三氮杂环十二炔-5,7-二酮(化合物73,6mg)。在反应期间发生外消旋化,并且当从中间体73jb开始时也观察到外消旋化。

[1633] 化合物73:

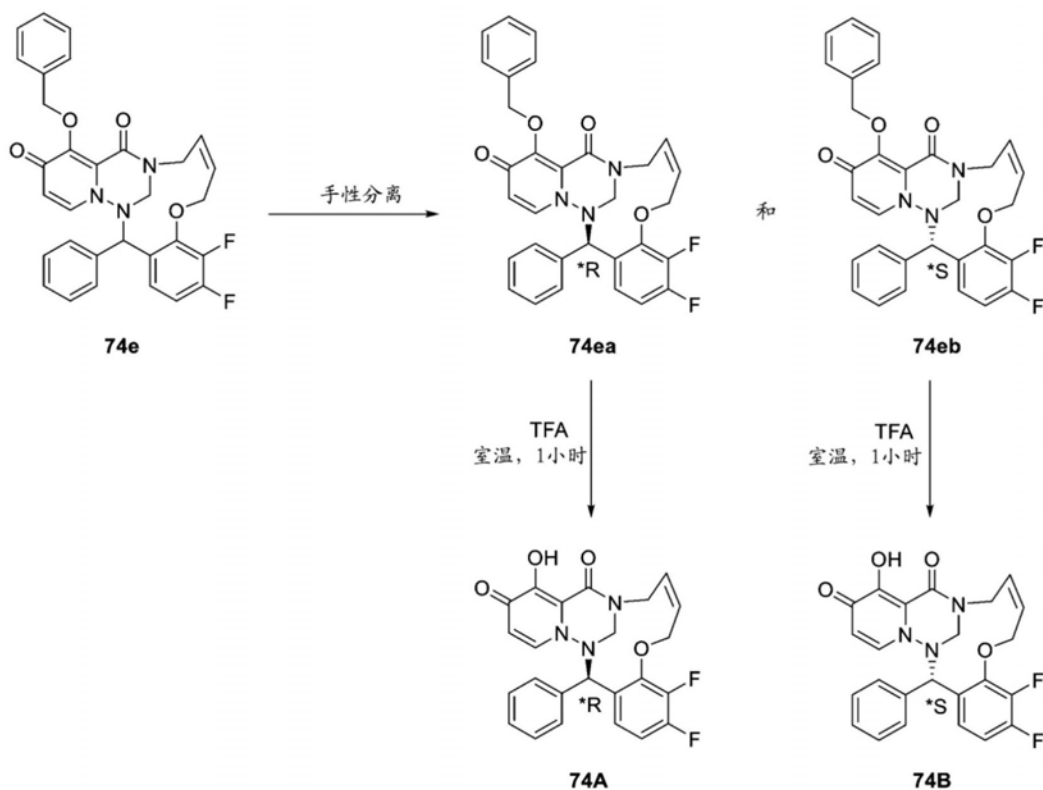
[1634] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.21-7.29 (m, 2H), 7.06-7.16 (m, 2H), 6.89 (br dd, J=7.1, 0.8Hz, 1H), 6.85 (br d, J=7.6Hz, 1H), 6.80 (br t, J=7.1Hz, 1H), 6.64 (d, J=10.7Hz, 1H), 6.40 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.86 (td, J=11.1, 4.6Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.40 (br d, J=7.3Hz, 1H), 4.76 (br d, J=13.6Hz, 1H), 4.24-4.40 (m, 2H), 4.16 (br d, J=13.6Hz, 1H), 3.46-3.54 (m, 1H), 2.85-2.94 (m, 1H), 2.67-2.76 (m, 2H), 2.14-2.25 (m, 1H), 2.03 (br d, J=14.8Hz, 1H)。

[1635] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.92分钟, MH⁺426

[1636] 实施例74: (18*R,Z)-3,4-二氟-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物74A)、(18*S,Z)-3,4-二氟-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物74B)的合成



[1637]



[1638] 中间体74a的合成:

[1639] 将烯丙基溴 (16.4mL, 189.748mmol)、3,4-二氟-2-羟基苯甲醛 [CAS502762-95-0] (20g, 126.5mmol)、K₂CO₃ (34.97g, 253mmol) 在CH₃CN (330mL) 中的混合物在50℃下搅拌72小时。将反应过滤, 并将滤液减压浓缩。将残余物用EtOAc吸收并过滤。将滤液用水洗涤, 经MgSO₄干燥, 过滤, 并蒸发溶剂, 得到2-(烯丙氧基)-3,4-二氟苯甲醛 (中间体74a, 24.6g)。

[1640] 中间体74b的合成:

[1641] 在N₂流下,将溴苯(7.56mL,72.161mmol)的THF(50mL)溶液滴加到Mg(1.76g)在THF(25mL)中的悬浮液中。用冰浴将温度保持在40℃以下,并在N₂下搅拌混合物直至Mg消失。在N₂流下,在0℃下将该溶液滴加到2-(烯丙氧基)-3,4-二氟苯甲醛(中间体74a,11g,55.508mmol)在THF(50mL)中的溶液中。将所得混合物在室温下搅拌1小时。将反应物冷却至0℃,用10%NH₄Cl的水溶液淬灭,并用EtOAc萃取。将有机层用水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤,并将溶剂减压浓缩。通过硅胶快速色谱法(220g,30μm,95/5至80/20的洗脱剂庚烷/EtOAc)进行纯化。收集纯级分并蒸发至干,得到(2-(烯丙氧基)-3,4-二氟苯基)(苯基)甲醇(中间体74b,11g)。

[1642] 中间体74c的合成:

[1643] 在5℃下,将SOCl₂(2.98mL,40.979mmol)滴加到(2-(烯丙氧基)-3,4-二氟苯基)(苯基)甲醇(中间体74b,9.44g,34.149mmol)在CH₂Cl₂(84mL)中的溶液中。将混合物在5℃下搅拌45分钟并在室温下搅拌2小时。将溶剂蒸发至干并与甲苯共蒸发,得到2-(烯丙氧基)-1-(氯(苯基)甲基)-3,4-二氟苯(中间体74c,10.7g),其原样用于下一步骤中。

[1644] 中间体74d的合成:

[1645] 使用针对中间体2d所述的程序获得3-烯丙基-1-((2-(烯丙氧基)-3,4-二氟苯基)(苯基)甲基)-5-(苄氧基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体74d,1.7g)。

[1646] 中间体74e的合成:

[1647] 使用针对中间体1f所述的程序获得(Z)-12-(苄氧基)-3,4-二氟-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(中间体74e,1.3g)。

[1648] 经由手性SFC(固定相:CHIRACEL OJ-H 5μm 250*30mm,流动相:80%CO₂,20%MeOH)分离对映体,得到第一洗脱对映体74ea(561mg)和第二洗脱对映体74eb(564mg)。

[1649] 化合物74A的合成:

[1650] 使用针对化合物1所述的程序获得(18*R,Z)-3,4-二氟-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环三癸炔-11,13-二酮(化合物74A)。通过制备型LC(常规SiOH 30μm,24g,99/1至95/5的CH₂Cl₂/MeOH)纯化粗化合物74A。将残余物(370mg)在Et₂O中研磨。滤出固体并真空干燥,得到化合物74A(311mg)。

[1651] 化合物74A:

[1652] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δppm 7.94(br t,J=6.3Hz,1H),7.50(q,J=8.5Hz,1H),7.01-7.29(m,6H),6.25(br s,1H),6.04(br s,1H),5.49(d,J=7.9Hz,1H),5.22(br s,1H),5.13(d,J=13.6Hz,1H),4.78-4.91(m,2H),4.27(br d,J=13.9Hz,2H),3.20(br dd,J=13.9,7.9Hz,1H)。

[1653] LC/MS(方法LC-C):Rt 2.68分钟,MH⁺452

[1654] [α]_D²⁰:+607.43°(c 0.202,DMF)

[1655] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 5.38分钟,手性纯度100%

[1656] 化合物74B的合成:

[1657] 使用针对化合物1所述的程序获得(18*S,Z)-3,4-二氟-12-羟基-18-苯基-6,9-二

氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物74B)。通过制备型LC(常规SiOH 30 μ m,24g,99/1至95/5的CH₂Cl₂/MeOH)纯化粗化合物74B。将残余物(375mg)在Et₂O中研磨。滤出固体并真空干燥,得到化合物74B(320mg)。

[1658] 化合物74B:

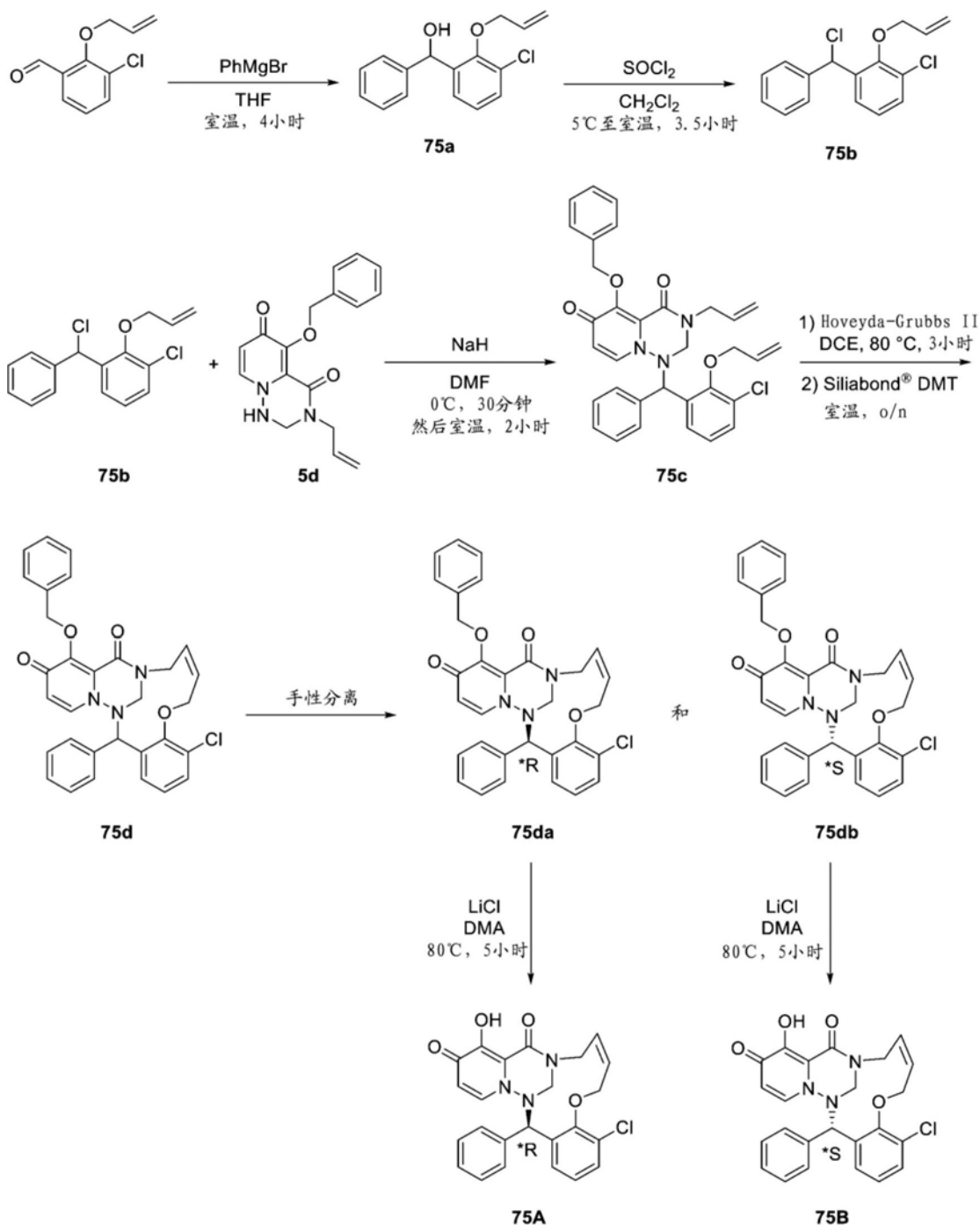
[1659] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.94 (br t, J=6.1Hz, 1H), 7.50 (q, J=8.5Hz, 1H), 7.00-7.29 (m, 6H), 6.25 (br s, 1H), 6.04 (br s, 1H), 5.49 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.22 (br s, 1H), 5.13 (d, J=13.6Hz, 1H), 4.79-4.90 (m, 2H), 4.27 (d, J=13.9Hz, 2H), 3.20 (br dd, J=13.9, 8.2Hz, 1H)。

[1660] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.68分钟, MH⁺452

[1661] $[\alpha]_D^{20}$: -634.65° (c 0.127, DMF)

[1662] 手性HPLC (方法HPLC-B): Rt 8.39分钟, 手性纯度100%

[1663] 实施例75: (18*R, Z)-4-氯-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物75A)、(18*S, Z)-4-氯-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物75B)的合成



[1665] 中间体75a的合成:

[1666] 使用针对中间体2b所述的程序获得(2-(烯丙氧基)-3-氯苯基)(苯基)甲醇(中间体75a, 4.7g)。通过硅胶快速色谱法(15-40 μ m, 220g, 90/10至80/20的庚烷/EtOAc)纯化粗中间体75a。

[1667] 中间体75b的合成:

[1668] 使用针对中间体5a所述的程序获得2-(烯丙氧基)-1-氯-3-(氯(苯基)甲基)苯(中间体75b, 2.00g)。

[1669] 中间体75c的合成:

[1670] 使用针对中间体2d所述的程序获得3-烯丙基-1-((2-(烯丙氧基)-3-氯苯基)(苯基)甲醇)

基)甲基)-5-(苄氧基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体75c, 3.7g)。

[1671] 中间体75d的合成:

[1672] 使用针对中间体1f所述的程序获得(Z)-12-(苄氧基)-4-氯-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(中间体75d, 2.23g)。

[1673] 经由手性SFC(固定相:Chiralpak IC 5 μ m 250*21.2mm,流动相:40%CO₂, 60% MeOH/CH₂Cl₂ 80/20)分离对映体,得到第一洗脱对映体75da (1.01g) 和第二洗脱对映体75db (916mg)。

[1674] 化合物75A的合成:

[1675] 使用针对化合物28A所述的程序获得(18*R,Z)-4-氯-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物75A, 187mg)。

[1676] 化合物75A:

[1677] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.01 (br d, J=7.6Hz, 1H), 7.50 (dd, J=8.0, 1.4Hz, 1H), 7.35 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.95-7.22 (m, 6H), 6.19 (br s, 1H), 5.82 (br s, 1H), 5.41 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.23 (br s, 1H), 5.09 (d, J=13.6Hz, 1H), 4.69-4.81 (m, 2H), 4.24 (br d, J=13.9Hz, 2H), 3.14 (br dd, J=14.0, 7.7Hz, 1H)。

[1678] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.74分钟, MH⁺450

[1679] $[\alpha]_D^{20}$: +606.45° (c 0.248, DMF)

[1680] 化合物75B的合成:

[1681] 使用针对化合物28A所述的程序获得(18*S,Z)-4-氯-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物75B, 226mg)。

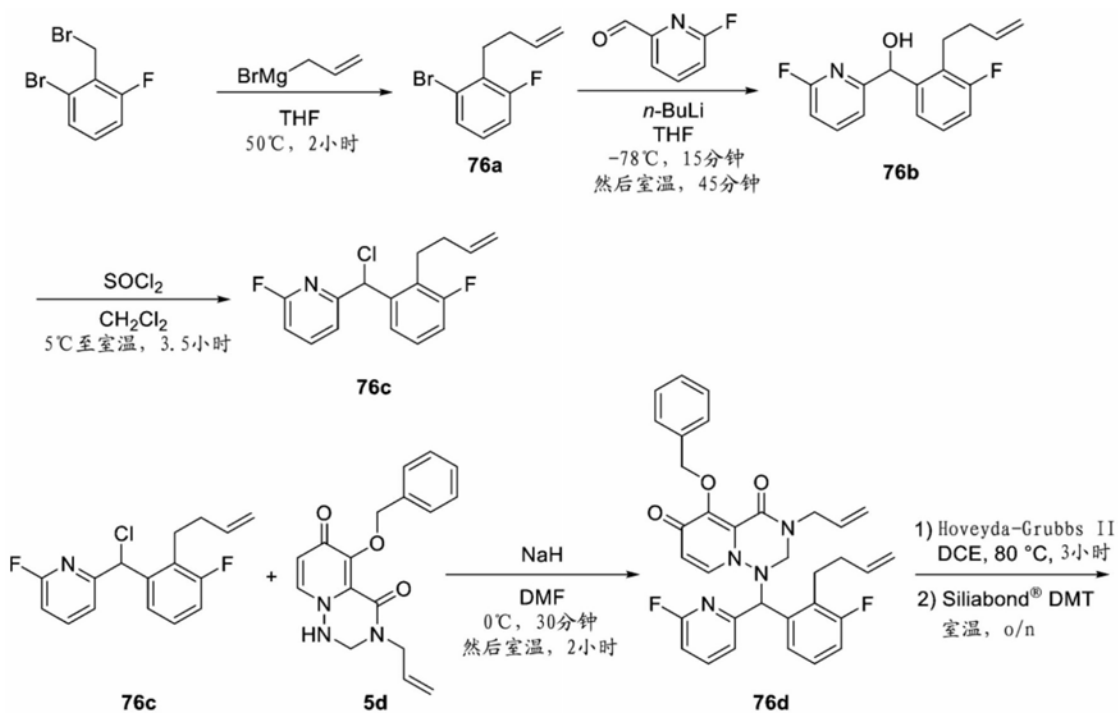
[1682] 化合物75B:

[1683] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.08 (br d, J=7.6Hz, 1H), 7.57 (dd, J=7.9, 0.9Hz, 1H), 7.42 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.00-7.27 (m, 6H), 6.27 (br s, 1H), 5.90 (br s, 1H), 5.49 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.31 (br s, 1H), 5.17 (d, J=13.6Hz, 1H), 4.76-4.88 (m, 2H), 4.32 (br d, J=13.9Hz, 2H), 3.22 (br dd, J=14.2, 7.6Hz, 1H)。

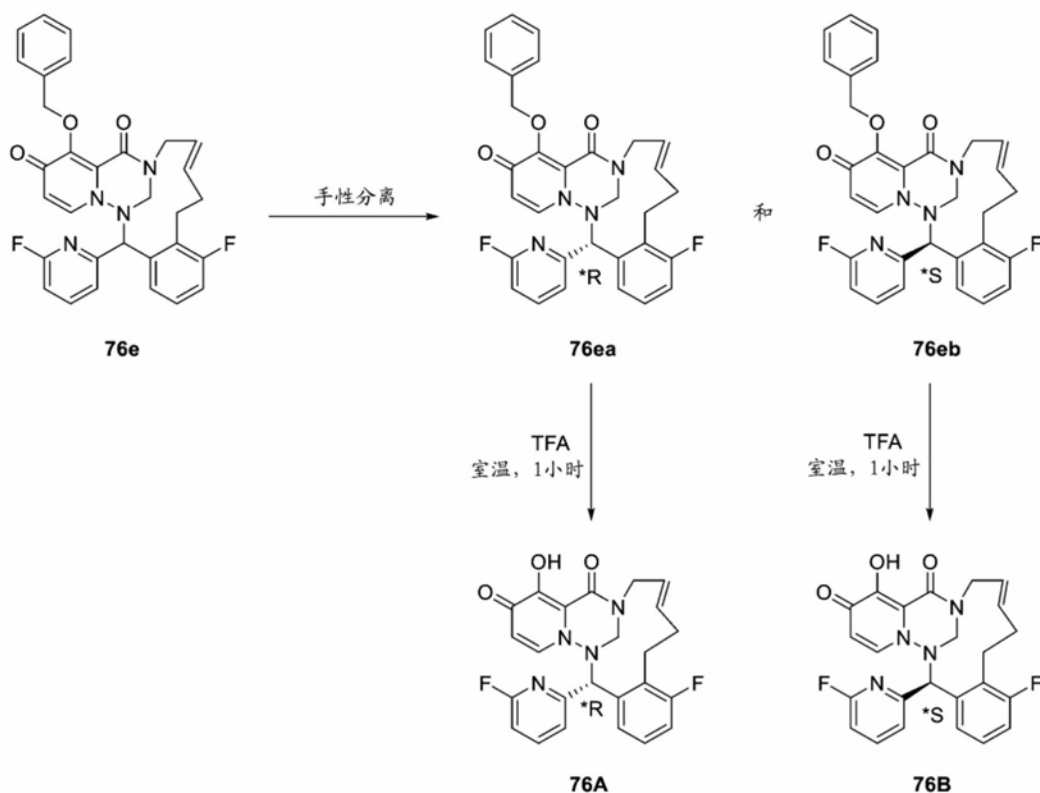
[1684] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.74分钟, MH⁺450

[1685] $[\alpha]_D^{20}$: -623.19° (c 0.276, DMF)

[1686] 实施例76: (16*R,E)-12-氟-16-(6-氟吡啶-2-基)-4-羟基-7,10,11,16-四氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(化合物76A)、(16*S,E)-12-氟-16-(6-氟吡啶-2-基)-4-羟基-7,10,11,16-四氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(化合物76B)的合成



[1687]



[1688] 中间体76a的合成:

[1689] 在氮气氛围下,在 0°C 下将烯丙基溴化镁(1.0M,28.0mL,28mmol)缓慢添加到1-溴-2-(溴甲基)-3-氟苯[CAS 1548-81-8](5.00g,18.7mmol)在无水THF(46mL)中的溶液中。将反应混合物在 50°C 下搅拌2小时。通过添加10% NH_4Cl 水溶液淬灭反应。将混合物用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并真空蒸发,得到1-溴-2-(丁-3-烯-1-基)-3-氟苯(中间体76a,4.00g)。

[1690] 中间体76b的合成:

[1691] 使用针对中间体23a所述的程序获得(2-(丁-3-烯-1-基)-3-氟苯基)(6-氟吡啶-2-基)甲醇(中间体76b,1.1g)。

[1692] 中间体76c的合成:

[1693] 使用针对中间体5a所述的程序获得2-((2-(丁-3-烯-1-基)-3-氟苯基)氯甲基)-6-氟吡啶(中间体76c,1.2g)。

[1694] 中间体76d的合成:

[1695] 使用针对中间体2d所述的程序获得3-烯丙基-5-(苄氧基)-1-((2-(丁-3-烯-1-基)-3-氟苯基)(6-氟吡啶-2-基)甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体76d,0.37g)。

[1696] 中间体76e的合成:

[1697] 使用针对中间体1f所述的程序获得(E)-4-(苄氧基)-12-氟-16-(6-氟吡啶-2-基)-7,10,11,16-四氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(中间体76e,176mg)。

[1698] 经由手性SFC(固定相:Chiralcel OD-H 5 μ m 250x21.2mm,流动相:60%CO₂,40% MeOH)分离对映体,得到第一洗脱对映体76ea(70mg)和第二洗脱对映体76eb(72mg)。

[1699] 化合物76A的合成:

[1700] 使用针对化合物1所述的程序获得(16*R,E)-4-(苄氧基)-12-氟-16-(6-氟吡啶-2-基)-7,10,11,16-四氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(化合物76A,41mg)。

[1701] 化合物76A:

[1702] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 7.88(d,J=7.9Hz,1H),7.79(q,J=7.9Hz,1H),7.41-7.48(m,1H),7.33(dd,J=7.6,1.9Hz,1H),7.16(t,J=9.1Hz,1H),7.08(d,J=7.9Hz,1H),6.97-7.02(m,1H),5.94(br dt,J=15.1,7.9Hz,1H),5.50(d,J=7.9Hz,1H),5.42-5.48(m,1H),5.24(s,1H),5.07(d,J=13.9Hz,1H),4.65(dd,J=14.2,5.0Hz,1H),4.18(d,J=13.6Hz,1H),3.03(dd,J=13.9,7.9Hz,1H),2.74(br d,J=13.9Hz,1H),2.50-2.56(m,1H),2.34(br t,J=12.9Hz,1H),1.91-2.00(m,1H)。

[1703] LC/MS(方法LC-C):Rt 2.74分钟,MH⁺451

[1704] $[\alpha]_D^{20}$:+556.00°(c 0.150,DMF)

[1705] 化合物76B的合成:

[1706] 使用针对化合物1所述的程序获得16*S,E)-12-氟-16-(6-氟吡啶-2-基)-4-羟基-7,10,11,16-四氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(化合物76B,40mg)。

[1707] 化合物76B:

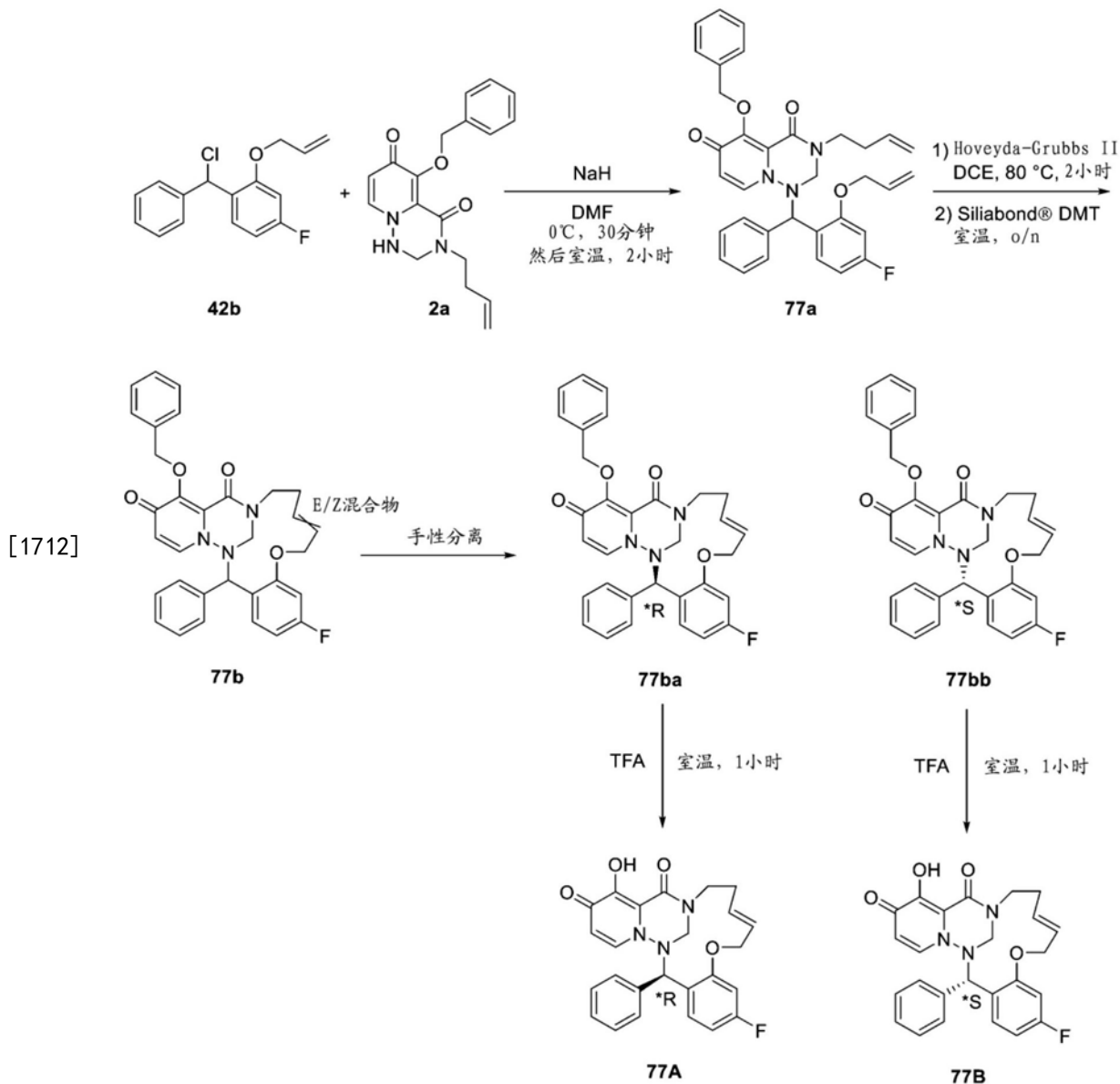
[1708] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 7.96(d,J=7.9Hz,1H),7.87(q,J=8.1Hz,1H),7.48-7.55(m,1H),7.41(dd,J=7.3,1.9Hz,1H),7.24(t,J=9.0Hz,1H),7.16(d,J=7.9Hz,1H),7.07(dd,J=8.2,2.2Hz,1H),6.02(dt,J=15.5,7.8Hz,1H),5.57(d,J=7.6Hz,1H),5.49-5.56(m,1H),5.32(s,1H),5.15(d,J=13.6Hz,1H),4.73(dd,J=13.9,5.0Hz,1H),4.26(d,J=13.6Hz,1H),3.10(dd,J=13.9,7.9Hz,1H),2.81(br d,J=13.6Hz,1H),2.57-

2.63 (m, 1H), 2.41 (br t, J=12.8Hz, 1H), 1.98-2.08 (m, 1H)。

[1709] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.74分钟, MH⁺ 451

[1710] $[\alpha]_D^{20}$: -550.00° (c 0.166, DMF)

[1711] 实施例77: (7E, 19*R) -3-氟-13-羟基-19-苯基-9,10-二氢-6H,19H-11,18-桥亚甲基吡啶并[2,1-i][1,7,10,11]苯并氧杂三氮杂环十四炔-12,14-二酮 (化合物77A)、(7E, 19*R) -3-氟-13-羟基-19-苯基-9,10-二氢-6H,19H-11,18-甲基吡啶并[2,1-i][1,7,10,11]苯并氧杂三氮杂环十四炔-12,14-二酮 (化合物77B) 的合成



[1713] 中间体77a的合成:

[1714] 使用针对中间体2d所述的程序获得1-((2-(烯丙氧基)-4-氟苯基)(苯基)甲基)-5-(苄氧基)-3-(丁-3-烯-1-基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮 (中间体77a, 3.6g)。

[1715] 中间体77b的合成:

[1716] 使用针对中间体1f所述的程序获得(E/Z)-15-(苄氧基)-34-氟-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-4-氧杂-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环九蕃-6-烯-

14,16-二酮(中间体77b,Z和E异构体的混合物,760mg)。通过硅胶快速色谱法(20-45 μ m,120g,99/1至92/8的CH₂Cl₂/MeOH)纯化粗中间体77b(3.27g)。通过硅胶快速色谱法(20-45 μ m,40g,甲苯/i-PrOH95/5)第二次纯化残余物(1.47g),得到中间体77b。

[1717] 经由手性SFC(固定相:CHIRALPAK AD-H 5 μ m 250*30mm,流动相:75%CO₂,25%EtOH)分离异构体,得到第一洗脱对映体77ba(253mg)和第二洗脱对映体77b(271mg)。经由手性SFC(固定相:CHIRALPAK AD-H 5 μ m 250*30mm,流动相:77%CO₂,23%EtOH)重新纯化对映体77bb,得到234mg纯对映体77bb。

[1718] 化合物77A的合成:

[1719] 使用化合物1的程序获得(7E,19*R)-3-氟-13-羟基-19-苯基-9,10-二氢-6H,19H-11,18-甲基吡啶并[2,1-i][1,7,10,11]苯并氧杂三氮杂环十四炔-12,14-二酮(化合物77A,137mg)。

[1720] 化合物77A:

[1721] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 11.72(br s,1H),8.04(dd,J=8.8,6.9Hz,1H),6.99-7.30(m,8H),5.99(ddd,J=15.5,9.9,5.2Hz,1H),5.86(s,1H),5.57(ddd,J=15.2,10.2,4.6Hz,1H),5.38(d,J=7.6Hz,1H),5.03(d,J=12.9Hz,1H),4.70(dd,J=11.8,5.2Hz,1H),4.27(d,J=12.9Hz,1H),4.23(dd,J=12.0,10.4Hz,1H),3.78(br dt,J=13.2,3.5Hz,1H),2.84-2.94(m,1H),2.78-2.86(m,1H),2.24(br d,J=12.9Hz,1H)。

[1722] LC/MS(方法LC-C):Rt 2.71分钟,MH⁺448

[1723] $[\alpha]_D^{20}$:+420.73°(c 0.193,DMF)

[1724] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 4.30分钟,手性纯度100%

[1725] 化合物77B的合成:

[1726] 使用化合物1的程序获得(7E,19*S)-3-氟-13-羟基-19-苯基-9,10-二氢-6H,19H-11,18-桥亚甲基吡啶并[2,1-i][1,7,10,11]苯并氧杂三氮杂环十四炔-12,14-二酮(化合物77B,102mg)。

[1727] 化合物77B:

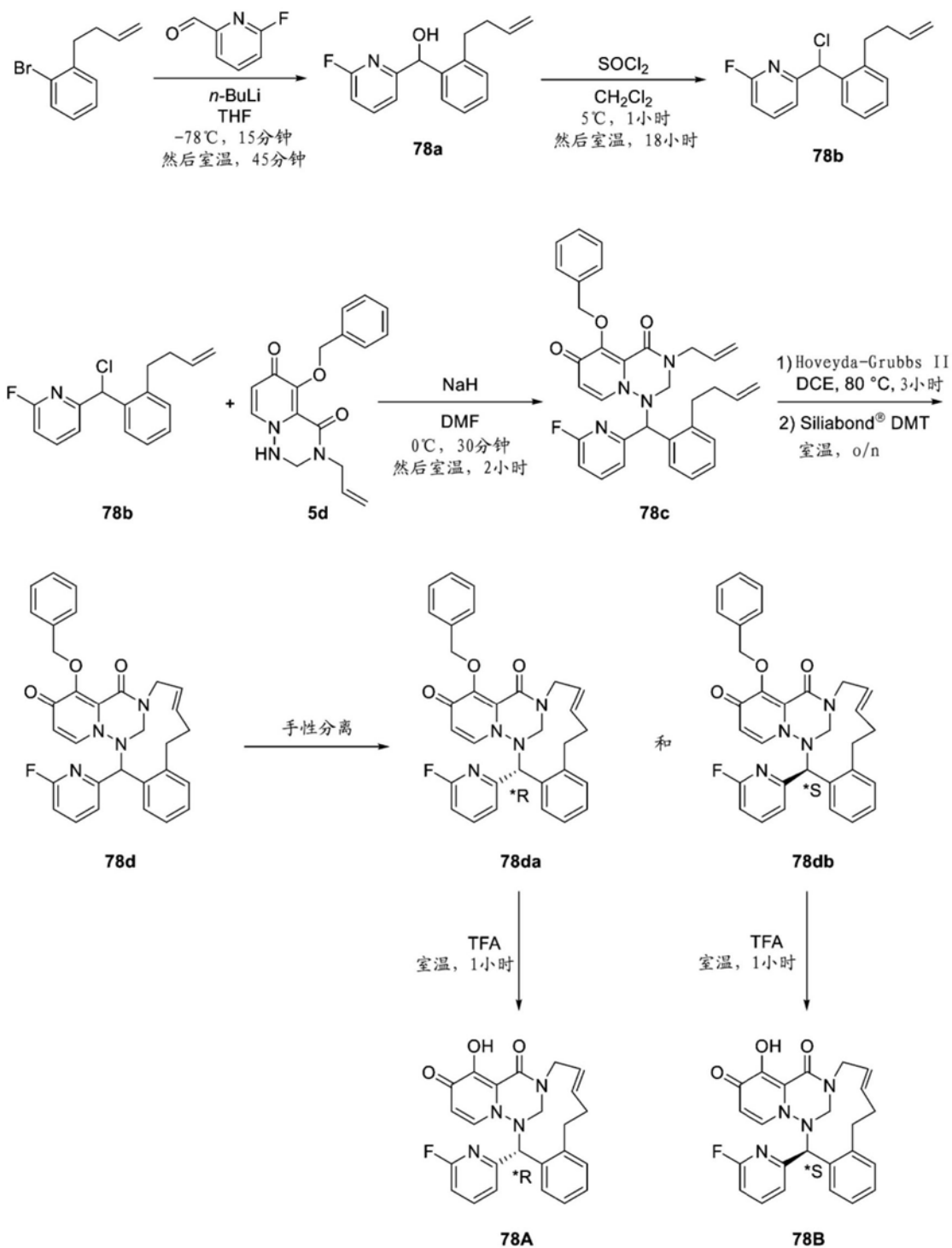
[1728] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 11.73(br s,1H),8.04(dd,J=8.5,7.3Hz,1H),7.00-7.26(m,8H),5.99(ddd,J=15.4,9.9,5.2Hz,1H),5.86(s,1H),5.57(ddd,J=14.8,10.1,4.4Hz,1H),5.38(d,J=7.6Hz,1H),5.03(d,J=12.9Hz,1H),4.70(dd,J=11.8,5.2Hz,1H),4.27(d,J=12.9Hz,1H),4.24(dd,J=11.7,10.1Hz,1H),3.78(dt,J=13.2,3.5Hz,1H),2.86-2.94(m,1H),2.77-2.86(m,1H),2.23(br d,J=12.9Hz,1H)。

[1729] LC/MS(方法LC-C):Rt 2.72分钟,MH⁺478

[1730] $[\alpha]_D^{20}$:-411.24°(c 0.169,DMF)

[1731] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 5.38分钟,手性纯度99.3%

[1732] 实施例78:(16*R,E)-16-(6-氟吡啶-2-基)-4-羟基-7,10,11,16-四氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(化合物78A)、(16*S,E)-16-(6-氟吡啶-2-基)-4-羟基-7,10,11,16-四氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(化合物78B)的合成



[1734] 中间体78a的合成:

[1735] 使用针对中间体23a所述的程序获得(2-(丁-3-烯-1-基)苯基)(6-氟吡啶-2-基)甲醇(中间体78a, 1.6g)。

[1736] 中间体78b的合成:

[1737] 使用针对中间体5a所述的程序获得2-((2-(丁-3-烯-1-基)苯基)氯甲基)-6-氟吡啶(中间体78b, 1.7g)。

[1738] 中间体78c的合成:

[1739] 使用针对中间体2d所述的程序获得3-烯丙基-5-(苄氧基)-1-((2-(丁-3-烯-1-

基)苯基)(6-氟吡啶-2-基)甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体78c,1.07g)。

[1740] 中间体78d的合成:

[1741] 使用针对中间体1f所述的程序获得(E)-4-(苄氧基)-16-(6-氟吡啶-2-基)-7,10,11,16-四氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(中间体78d,0.50g)。

[1742] 经由手性SFC(固定相:CHIRALPAK AD-H 5 μ m 250*30mm,流动相:60%CO₂,40% EtOH)分离对映体,得到第一洗脱对映体78da(197mg)和第二洗脱对映体78db(211mg)。

[1743] 化合物78A的合成:

[1744] 使用针对化合物1所述的程序获得(16*R,E)-16-(6-氟吡啶-2-基)-4-羟基-7,10,11,16-四氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(化合物78A,132mg)。

[1745] 化合物78A:

[1746] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.08(dd,J=7.9,0.9Hz,1H),7.85(q,J=8.2Hz,1H),7.30-7.48(m,3H),7.23(dd,J=7.6,0.9Hz,1H),7.17(d,J=7.9Hz,1H),7.04(dd,J=8.0,2.4Hz,1H),5.90-5.98(m,1H),5.59(d,J=7.6Hz,1H),5.43-5.51(m,1H),5.31(s,1H),5.13(d,J=13.9Hz,1H),4.70(dd,J=14.2,5.0Hz,1H),4.27(d,J=13.6Hz,1H),3.09(dd,J=14.0,8.0Hz,1H),2.52-2.67(m,3H),1.98-2.07(m,1H)。

[1747] LC/MS(方法LC-C):Rt 2.67分钟,MH⁺433

[1748] $[\alpha]_D^{20}$: -591.76°(c 0.182,DMF)

[1749] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 5.43分钟,手性纯度100%

[1750] 化合物78B的合成:

[1751] 使用针对化合物1所述的程序获得(16*S,E)-16-(6-氟吡啶-2-基)-4-羟基-7,10,11,16-四氢-6,17-桥亚甲基苯并[k]吡啶并[1,2-b][1,2,5]三氮杂环十三炔-3,5-二酮(化合物78B,134mg)。

[1752] 化合物78B:

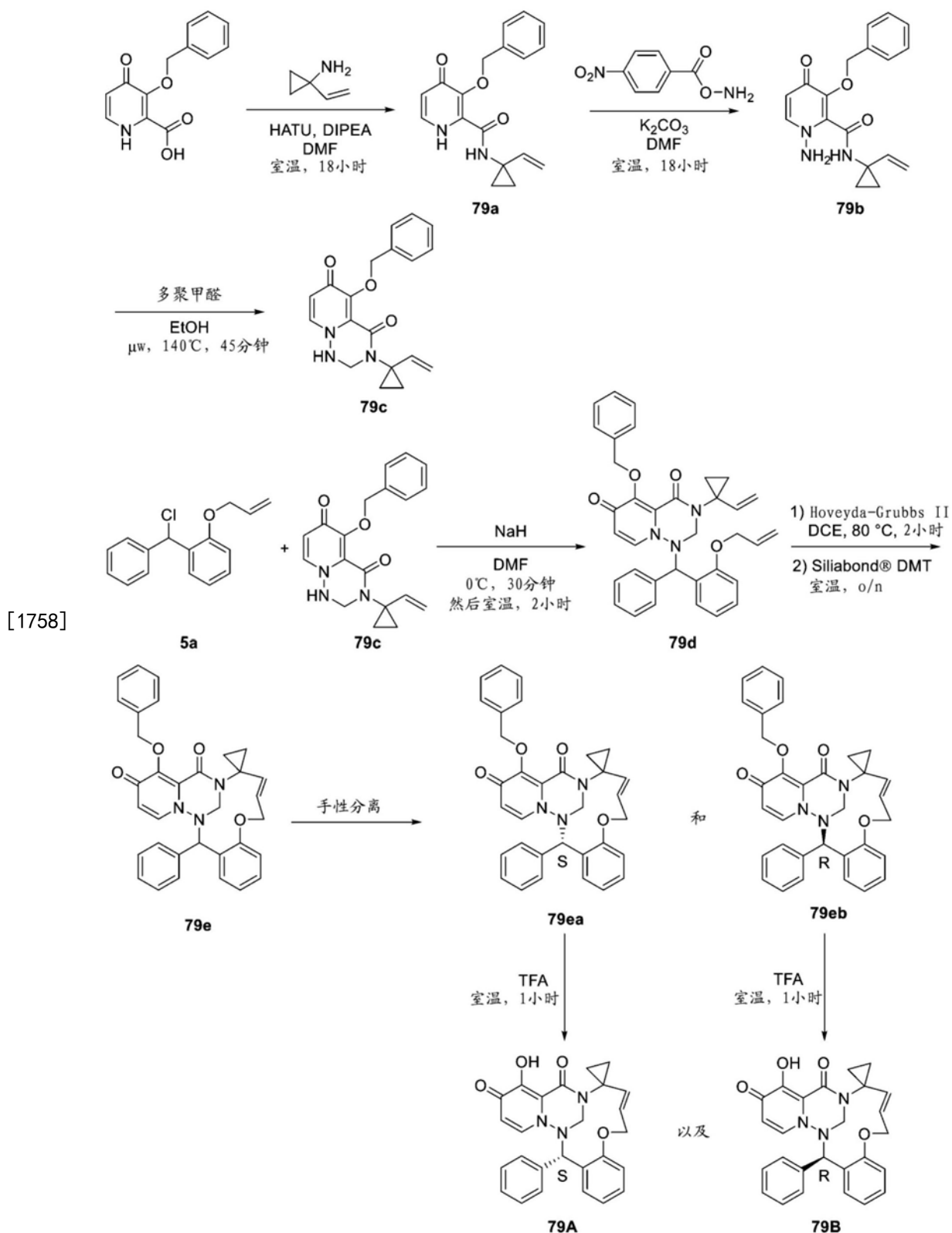
[1753] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.08(d,J=7.9Hz,1H),7.85(q,J=8.1Hz,1H),7.30-7.48(m,3H),7.23(d,J=7.6Hz,1H),7.17(d,J=7.6Hz,1H),7.04(dd,J=8.2,2.2Hz,1H),5.89-5.99(m,1H),5.57(d,J=7.6Hz,1H),5.42-5.51(m,1H),5.31(s,1H),5.13(d,J=13.6Hz,1H),4.70(dd,J=14.0,5.2Hz,1H),4.26(d,J=13.9Hz,1H),3.09(dd,J=13.9,7.9Hz,1H),2.52-2.67(m,3H),1.98-2.07(m,1H)。

[1754] LC/MS(方法LC-C):Rt 2.67分钟,MH⁺433

[1755] $[\alpha]_D^{20}$: +598.59°(c 0.142,DMF)

[1756] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 6.04分钟,手性纯度100%

[1757] 实施例79: (18'S,E)-12'-羟基-18'-苯基-6'H,18'H-螺[环丙烷-1,9'-[10,17]桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔]-11',13'-二酮(化合物79A)、(18'R,E)-12'-羟基-18'-苯基-6'H,18'H-螺[环丙烷-1,9'-[10,17]桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔]-11',13'-二酮(化合物79B)的合成



[1759] 中间体79a的合成:

[1760] 使用针对中间体5b所述的程序获得3-(苄氧基)-4-氧代基-N-(1-乙烯基环丙基)-1,4-二氢吡啶-2-甲酰胺(中间体79a, 3.0g)。

[1761] 中间体79b的合成:

[1762] 使用针对中间体1b所述的程序获得1-氨基-3-(苄氧基)-4-氧代基-N-(1-乙烯基

环丙基)-1,4-二氢吡啶-2-甲酰胺(中间体79b,1.1g)。通过在CH₂Cl₂中研磨纯化粗中间体79b。

[1763] 中间体79c的合成:

[1764] 在微波小瓶中,使用功率输出在0至400W范围内的单模微波(Biotage Initiator EXP 60),将中间体79b(1.10g,3.38mmol)和多聚甲醛(0.10g,3.38mmol)在EtOH(12mL)中的混合物在140℃下搅拌45分钟。将反应混合物过滤,得到5-(苄氧基)-3-(1-乙烯基环丙基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮的第一级分(中间体79c,0.35g),并将滤液真空浓缩,得到中间体79c的第二级分(0.63g)。

[1765] 中间体79d的合成:

[1766] 使用针对中间体2d所述的程序获得1-((2-(烯丙氧基)苯基)(苯基)甲基)-5-(苄氧基)-3-(1-乙烯基环丙基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体79d,0.49g)。

[1767] 中间体79e的合成:

[1768] 使用针对中间体1f所述的程序获得(E)-12'-(苄氧基)-18'-苯基-6'H,18'H-螺[环丙烷-1,9'-[10,17]桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔]-11',13'-二酮(中间体79e,0.18g)。

[1769] 经由手性SFC(固定相:AS 5μm 250*20mm,流动相:45%CO₂,55%EtOH)分离对映体,得到第一洗脱对映体79ea(73mg)和第二洗脱对映体79eb(74mg)。

[1770] 化合物79A的合成:

[1771] 使用针对化合物1所述的程序获得(18'S,E)-12'-羟基-18'-苯基-6'H,18'H-螺[环丙烷-1,9'-[10,17]桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔]-11',13'-二酮(化合物79A,40mg)。

[1772] 化合物79A:

[1773] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δppm 8.06(dd,J=7.7,1.4Hz,1H),7.41(td,J=7.8,1.6Hz,1H),7.35(td,J=7.4,1.0Hz,1H),7.15-7.28(m,7H),6.23(br dt,J=15.2,7.7Hz,1H),5.78(br d,J=15.1Hz,1H),5.50(d,J=7.6Hz,1H),5.40(s,1H),5.09(d,J=13.6Hz,1H),4.82(dd,J=11.0,6.3Hz,1H),4.24(br dd,J=10.7,9.1Hz,1H),4.18(d,J=13.6Hz,1H),1.45-1.52(m,1H),1.12-1.19(m,1H),0.82-0.88(m,1H),0.67-0.75(m,1H)。

[1774] LC/MS(方法LC-C):Rt 2.71分钟,MH⁺442

[1775] [α]_D²⁰:+569.7°(c 0.132,DMF)

[1776] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 6.06分钟,手性纯度100%

[1777] 化合物79B的合成:

[1778] 使用针对化合物1所述的程序获得(18'R,E)-12'-羟基-18'-苯基-6'H,18'H-螺[环丙烷-1,9'-[10,17]桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔]-11',13'-二酮(化合物79B,40mg)。

[1779] 化合物79B:

[1780] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δppm 8.06(dd,J=7.9,1.6Hz,1H),7.41(td,J=7.6,1.3Hz,1H),7.35(td,J=7.6,1.0Hz,1H),7.16-7.28(m,7H),6.18-6.27(m,1H),5.78(br d,J=15.8Hz,1H),5.50(d,J=7.6Hz,1H),5.40(s,1H),5.09(d,J=13.6Hz,1H),4.82(dd,J=

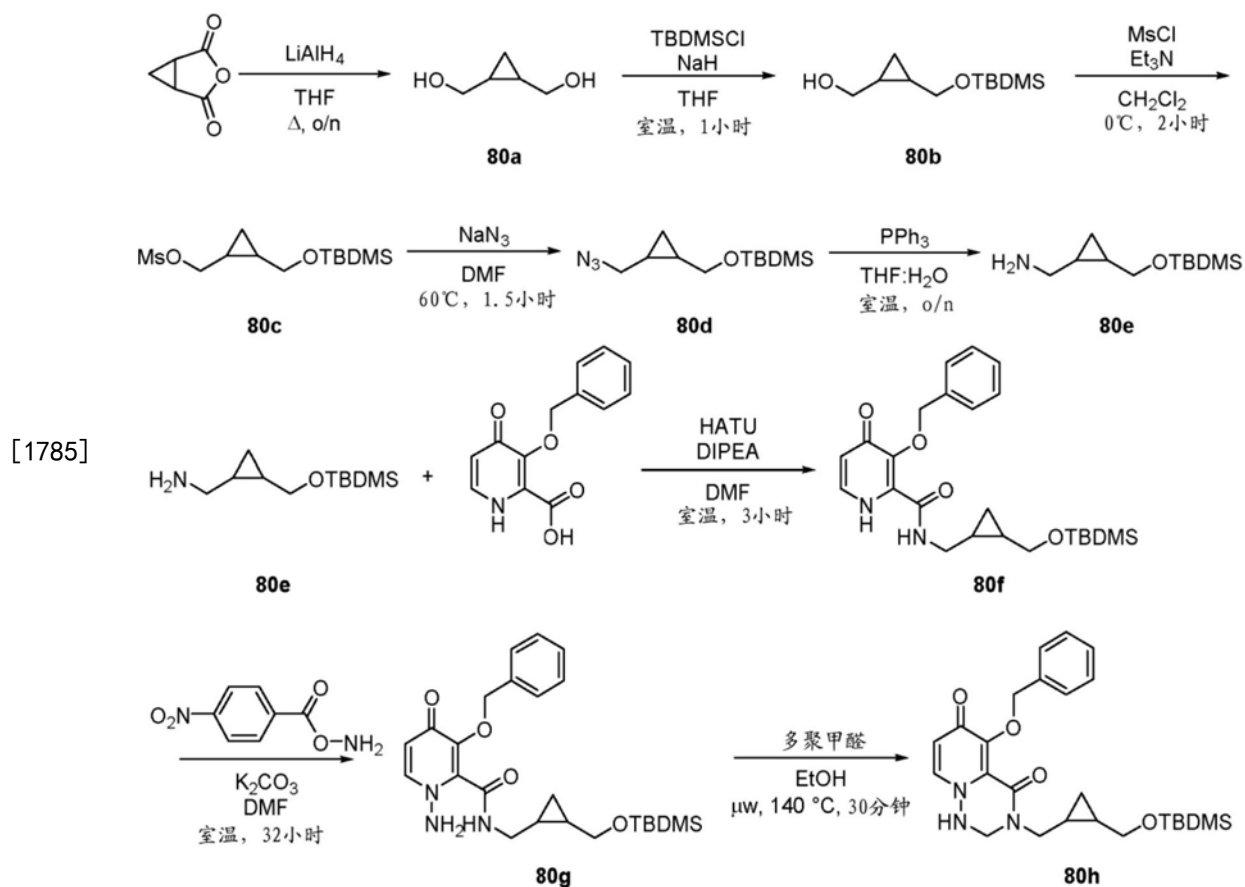
11.0, 6.3Hz, 1H), 4.24 (dd, $J=10.9, 9.0\text{Hz}$, 1H), 4.18 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 1.45-1.52 (m, 1H), 1.12-1.19 (m, 1H), 0.82-0.88 (m, 1H), 0.68-0.74 (m, 1H)。

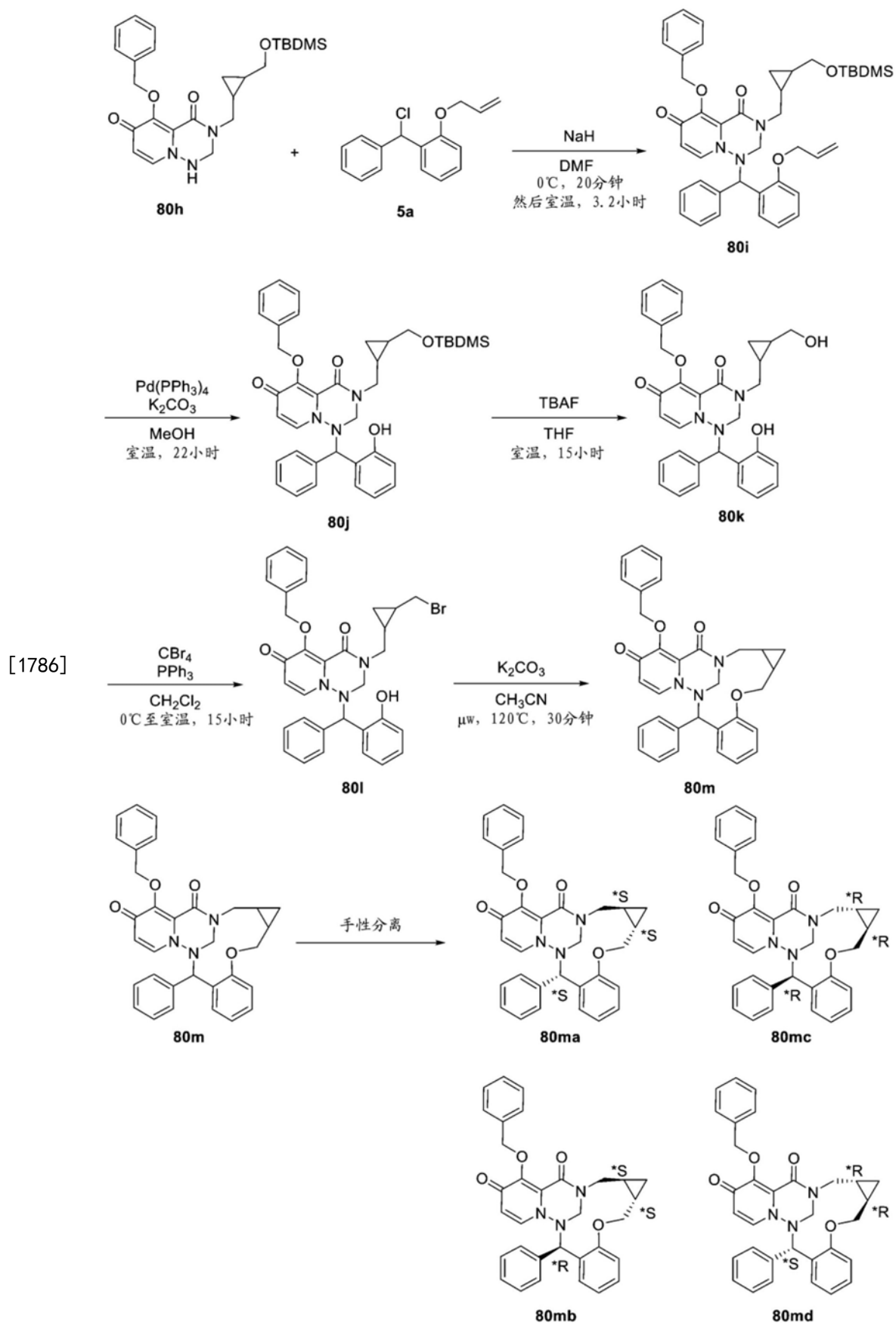
[1781] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.70分钟, MH^+ 442

[1782] $[\alpha]_D^{20}$: -572.27° (c 0.154, DMF)

[1783] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 6.68分钟, 手性纯度100%

[1784] 实施例80: ((1a*S, 8*S, 17a*S) -14-羟基-8-苯基-1a, 2, 17, 17a-四氢-1H, 8H-9, 16-桥亚甲基苯并[b]环丙[k]吡啶并[1, 2-f][1]氧杂[5, 6, 9]三氮杂环十三炔-13, 15-二酮 (化合物80AA)、(1a*R, 8*R, 17a*R) -14-羟基-8-苯基-1a, 2, 17, 17a-四氢-1H, 8H-9, 16-桥亚甲基苯并[b]环丙[k]吡啶并[1, 2-f][1]氧杂[5, 6, 9]三氮杂环十三炔-13, 15-二酮 (化合物80BB)、(1a*R, 8*S, 17a*R) -14-羟基-8-苯基-1a, 2, 17, 17a-四氢-1H, 8H-9, 16-桥亚甲基苯并[b]环丙[k]吡啶并[1, 2-f][1]氧杂[5, 6, 9]三氮杂环十三炔-13, 15-二酮 (化合物80AB) 和 (1a*S, 8*R, 17a*S) -14-羟基-8-苯基-1a, 2, 17, 17a-四氢-1H, 8H-9, 16-桥亚甲基苯并[b]环丙[k]吡啶并[1, 2-f][1]氧杂[5, 6, 9]三氮杂环十三炔-13, 15-二酮 (化合物80BA) 的合成





[1787] 中间体80a的合成:

[1788] 在氮气氛围下,在0℃下向3-氧杂双环[3.1.0]己烷-2,4-二酮[CAS 5617-74-3]

(6.51g, 58.1mmol) 在无水THF (195mL) 中的溶液中滴加LiAlH₄ (1.0M的THF溶液, 87.1mL, 87.1mmol)。将反应混合物回流搅拌过夜。将反应混合物冷却至0℃, 并通过添加Et₂O和水淬灭反应。将混合物通过Celite® 垫过滤。将固体悬浮在THF中并回流搅拌16小时。将混合物过滤, 并将固体用热THF (两次) 和丙酮洗涤。合并滤液并真空浓缩, 得到环丙烷-1,2-二基二甲醇 (中间体80a, 5.93g)。

[1789] 中间体80b的合成:

[1790] 在氮气氛下, 在0℃下向中间体80a (5.93g, 58.1mmol) 在无水THF (120mL) 中的溶液中添加NaH (矿物油中的60%分散体, 2.79g, 69.7mmol)。将反应混合物在室温下搅拌45分钟, 并添加TBDMSCl (8.75g, 58.1mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用Et₂O稀释, 并用NH₄Cl和盐水的饱和水溶液洗涤。将水层用Et₂O反萃取。将合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。通过硅胶快速色谱法 (220g, 100/0至0/100的石油醚/EtOAc) 进行纯化, 得到 (2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)环丙基) 甲醇 (中间体80b, 9.81g)。

[1791] 中间体80c的合成:

[1792] 在氮气氛下, 在0℃下向中间体80b (9.81g, 45.3mmol) 在无水CH₂Cl₂ (190mL) 中的溶液中添加Et₃N (12.6mL, 90.7mmol) 和甲磺酰氯 (4.2mL, 54.4mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌2小时。将反应用水淬灭, 并将混合物用CH₂Cl₂萃取。将合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 得到 (2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)环丙基) 甲基甲磺酸酯 (中间体80c, 13.06g)。

[1793] 中间体80d的合成:

[1794] 向中间体80c (13.0g, 44.4mmol) 在无水DMF (160mL) 中的溶液中添加NaN₃ (5.77g, 88.7mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌1.5小时。将反应混合物用水稀释并用Et₂O萃取。将合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 得到 ((2-(叠氮甲基)环丙基)甲氧基)(叔丁基)二甲基硅烷 (中间体80d, 10.7g)。

[1795] 中间体80e的合成:

[1796] 向中间体80d (10.7g, 44.4mmol) 在THF (90mL) 和H₂O (20mL) 中的溶液中添加PPh₃ (23.3g, 88.7mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。使反应混合物在Et₂O和水之间分配。将有机相用水和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。通过硅胶快速色谱法 (220g, 95/5至70/30的CH₂Cl₂/MeOH) 进行纯化, 得到 (2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)环丙基) 甲胺 (中间体80e, 6.83g)。

[1797] 中间体80f的合成:

[1798] 使用针对中间体5b所述的程序获得3-(苄氧基)-N-((2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)环丙基)甲基)-4-氧代基-1,4-二氢吡啶-2-甲酰胺 (中间体80f, 7.66g)。

[1799] 中间体80g的合成:

[1800] 使用针对中间体5c所述的程序获得1-氨基-3-(苄氧基)-N-((2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)环丙基)甲基)-4-氧代基-1,4-二氢吡啶-2-甲酰胺 (中间体80g, 4.75g)。

[1801] 中间体80h的合成:

[1802] 使用针对中间体5d所述的程序获得5-(苄氧基)-3-((2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)环丙基)甲基)-4-氧代基-1,4-二氢吡啶-2-甲酰胺 (中间体80h, 4.75g)。

基) 氧基) 甲基) 环丙基) 甲基) -2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体80h)。将粗中间体80h与两种其他级分(1.00g, 2.19mmol和2.00g, 4.37mmol)合并, 并通过硅胶快速色谱法(220g, 100/0至90/10的CH₂Cl₂/MeOH)纯化混合物, 得到中间体80h(3.58g)。

[1803] 中间体80i的合成:

[1804] 使用针对中间体2d所述的程序获得1-((2-(烯丙氧基)苯基)(苯基)甲基)-5-(苄氧基)-3-((2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)环丙基)甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体80i, 2.02g)。

[1805] 中间体80j的合成:

[1806] 在氮气氛下, 将中间体80i(2.02g, 2.93mmol)溶解在MeOH(33mL)中。添加Pd(PPh₃)₄(338mg, 293μmol)。将混合物在室温下搅拌10分钟, 并添加K₂CO₃(1.21g, 8.78mmol)。将反应混合物在室温下搅拌22小时。将反应混合物真空浓缩。将残余物溶于CH₂Cl₂中, 并用水和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法(80g, 100/0至96/4的CH₂Cl₂/MeOH)进行纯化, 得到5-(苄氧基)-3-((2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)环丙基)甲基)-1-((2-羟基苯基)(苯基)甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体80j, 1.54g)。

[1807] 中间体80k的合成:

[1808] 在氮气氛下, 将中间体80j(1.55g, 2.37mmol)溶解在无水THF(25mL)中。添加TBAF(1.0M的THF溶液, 2.84mL, 2.84mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌15小时。将反应混合物用MeOH稀释并真空浓缩。通过快速柱色谱法(40g, 100/0至94/6的CH₂Cl₂/MeOH)进行纯化, 得到5-(苄氧基)-3-((2-(羟甲基)环丙基)甲基)-1-((2-羟基苯基)(苯基)甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体80k, 1.1g)。

[1809] 中间体80l的合成:

[1810] 在氮气氛下, 将中间体80k(501mg, 932μmol)溶解在无水CH₂Cl₂(15mL)中。将溶液冷却至0℃, 并添加PPh₃(407mg, 1.86mmol)。将混合物搅拌15分钟, 并添加CBr₄(618mg, 1.86mmol)。将反应混合物在室温下搅拌15小时。将反应混合物真空浓缩。通过快速柱色谱法(80g, 100/0至96/4的CH₂Cl₂/MeOH)进行纯化, 得到5-(苄氧基)-3-((2-(溴甲基)环丙基)甲基)-1-((2-羟基苯基)(苯基)甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体80l, 538mg)。

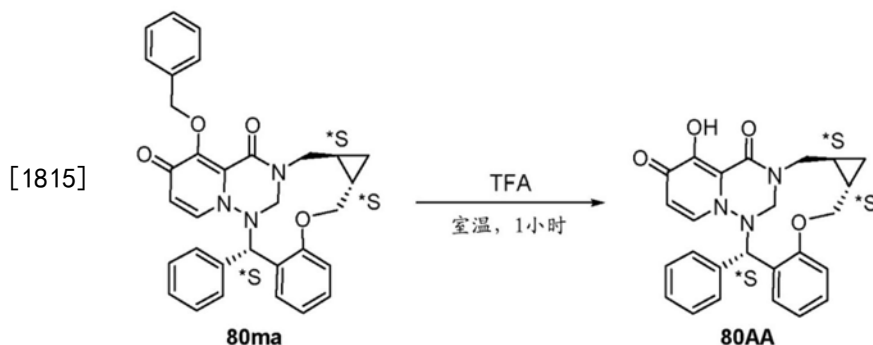
[1811] 中间体80m的合成

[1812] 在氮气氛下, 将中间体80l(538mg, 896μmol)溶解在无水CH₃CN(20mL)中。添加K₂CO₃(248mg, 1.79mmol), 并在微波辐射下将反应混合物在120℃下搅拌30分钟。将反应混合物用EtOAc稀释, 并用水和盐水洗涤。将有机相经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。通过快速柱色谱法(40g, 100/0至96/4的CH₂Cl₂/MeOH)进行纯化。将残余物用Et₂O研磨, 得到14-(苄氧基)-8-苯基-1a,2,17,17a-四氢-1H,8H-9,16-桥亚甲基苯并[b]环丙[k]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-13,15-二酮(中间体80m, 260mg), 为非对映体的混合物。

[1813] 经由手性SFC(固定相: CHIRALPAK AS-H 5μm 250*20mm, 流动相: 75%CO₂, 25%MeOH)分离非对映体, 得到两种级分: 级分A(中间体80mb和80mc, 62mg)和级分B(中间体80ma和80md, 37mg)。经由手性SFC(固定相: WHELK-O1(S,S) 5μm 250*21.2mm, 流动相: 75%CO₂, 25%MeOH)纯化级分A, 得到中间体80mb(29mg)和中间体80mc(17mg)。经由手性SFC(固定相:

WheIk-01 (S,S) 5 μ m250*21.2mm, 流动相: 70%CO₂, 30%MeOH) 纯化级分B, 得到中间体80md (20mg) 和中间体80ma (13mg)。

[1814] 化合物80AA的合成:



[1816] 使用针对化合物1所述的程序获得 (1a*S, 8*S, 17a*S) -14-羟基-8-苯基-1a, 2, 17, 17a-四氢-1H, 8H-9, 16-桥亚甲基苯并[b]环丙[k]吡啶并[1, 2-f][1]氧杂[5, 6, 9]三氮杂环十三炔-13, 15-二酮 (化合物80AA, 4mg)。

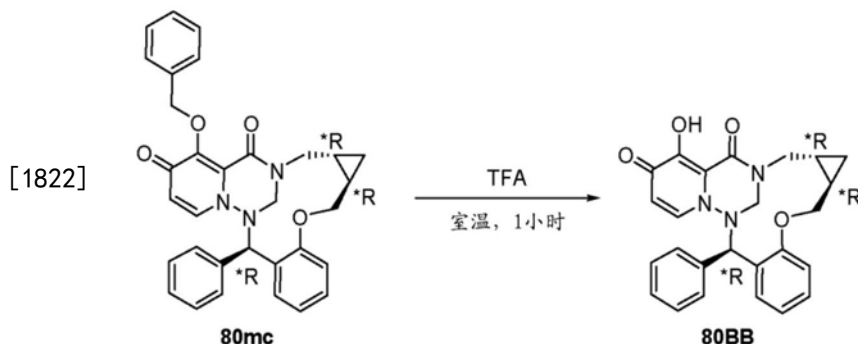
[1817] 化合物80AA:

[1818] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.21 (dd, J=7.9, 1.6Hz, 1H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.29 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 7.16-7.20 (m, 3H), 6.08 (s, 1H), 5.49 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.10 (d, J=13.6Hz, 1H), 4.76 (dd, J=12.3, 3.5Hz, 1H), 4.36 (dd, J=13.9, 2.5Hz, 1H), 4.29 (d, J=13.2Hz, 1H), 2.16 (dd, J=13.9, 11.0Hz, 1H), 1.27-1.35 (m, 1H), 0.98-1.06 (m, 1H), 0.55 (dt, J=9.0, 4.7Hz, 1H), 0.35 (dt, J=9.1, 4.8Hz, 1H)。

[1819] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.62分钟, MH⁺430

[1820] 手性HPLC (方法HPLC-B): Rt 5.73分钟, 手性纯度98%

[1821] 化合物80BB的合成:



[1823] 使用针对化合物1所述的程序获得 (1a*R, 8*R, 17a*R) -14-羟基-8-苯基-1a, 2, 17, 17a-四氢-1H, 8H-9, 16-桥亚甲基苯并[b]环丙[k]吡啶并[1, 2-f][1]氧杂[5, 6, 9]三氮杂环十三炔-13, 15-二酮 (化合物80BB, 9mg)。

[1824] 化合物80BB:

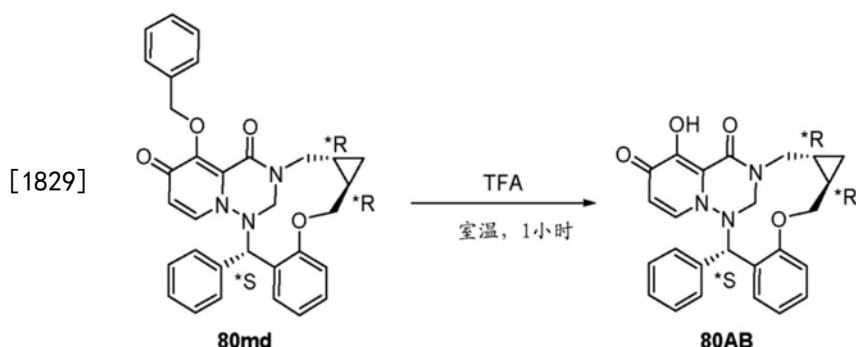
[1825] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.21 (dd, J=7.9, 1.3Hz, 1H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.33-7.36 (m, 1H), 7.29 (t, J=7.4Hz, 1H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.17-7.21 (m, 3H), 6.08 (s, 1H), 5.50 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.10 (d, J=13.6Hz, 1H), 4.76 (dd, J=12.3, 3.5Hz, 1H), 4.36 (dd, J=14.0, 2.4Hz, 1H), 4.29 (d, J=13.6Hz, 1H), 2.16 (dd, J=13.9, 11.3Hz, 1H), 1.27-1.35 (m, 1H), 0.98-1.06 (m, 1H), 0.55 (dt, J=8.9, 4.5Hz, 1H), 0.35 (dt, J=9.1, 4.8Hz, 1H)

(异构体的混合物65/35)

[1826] LC/MS (方法LC-C) :Rt 2.60分钟, MH^+ 430 (存在异构体)

[1827] 手性HPLC (方法HPLC-B) :Rt 5.18分钟, 手性纯度100%

[1828] 化合物80AB的合成:



[1830] 使用针对化合物1所述的程序获得 (1a*R, 8*S, 17a*R) -14-羟基-8-苯基-1a,2,17,17a-四氢-1H,8H-9,16-桥亚甲基苯并[b]环丙[k]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-13,15-二酮 (化合物80AB, 10mg)。

[1831] 化合物80AB:

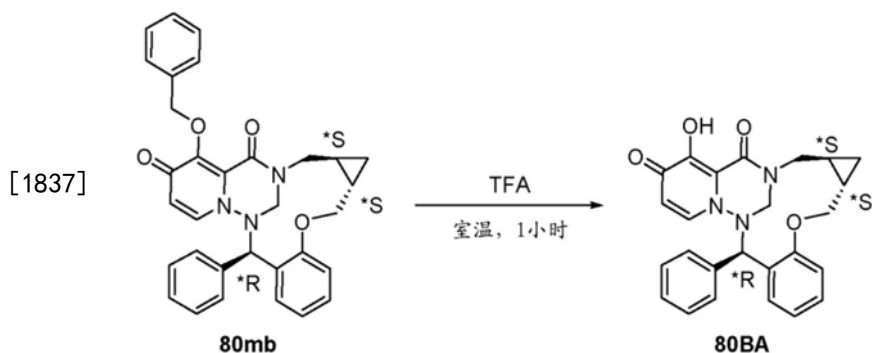
[1832] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.03 (dd, $J=7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.20-7.37 (m, 8H), 7.07 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.51 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 4.84 (dd, $J=12.8, 4.6$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 3.52 (br dd, $J=14.3, 10.2$ Hz, 1H), 3.39 (br s, 1H), 3.18 (br dd, $J=14.7, 4.9$ Hz, 1H), 1.32-1.40 (m, 1H), 0.64-0.73 (m, 2H), 0.50-0.56 (m, 1H)。

[1833] LC/MS (方法LC-C) :Rt 2.63分钟, MH^+ 430

[1834] $[\alpha]_D^{20}$: -302.75° (c 0.109, DMF)

[1835] 手性HPLC (方法HPLC-B) :Rt 7.10分钟, 手性纯度100%

[1836] 化合物80BA的合成:



[1838] 使用针对化合物1所述的程序获得 (1a*S, 8*R, 17a*S) -14-羟基-8-苯基-1a,2,17,17a-四氢-1H,8H-9,16-桥亚甲基苯并[b]环丙[k]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-13,15-二酮 (化合物80BA, 16mg)。

[1839] 化合物80BA:

[1840] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.03 (dd, $J=7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.20-7.44 (m, 8H), 7.07 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.51 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 5.05 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.84 (dd, $J=12.9, 4.7$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J=13.6$ Hz, 1H), 3.52 (br dd, $J=14.3, 10.2$ Hz, 1H), 3.39

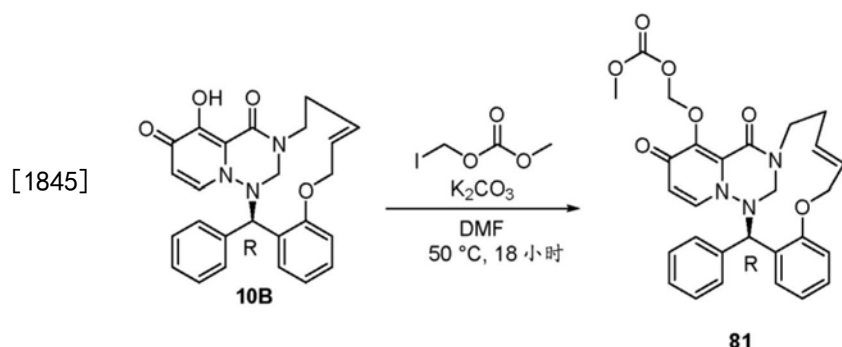
(br s, 1H), 3.18 (br dd, $J=14.7, 4.9\text{Hz}$, 1H), 1.31-1.40 (m, 1H), 0.64-0.74 (m, 2H), 0.49-0.57 (m, 1H)。

[1841] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.63分钟, MH^+ 430

[1842] $[\alpha]_D^{20}$: +260.00° (c 0.14, DMF)

[1843] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 5.41分钟, 手性纯度100%

[1844] 实施例81: ((2R,E)-14,16-二氧代基-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-4-氧杂-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环九蕃-6-烯-15-基)氧基)甲基碳酸甲酯(化合物81)的合成



[1846] 化合物81的合成:

[1847] 使用针对化合物62所述的程序获得((2R,E)-14,16-二氧代基-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-4-氧杂-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环九蕃-6-烯-15-基)氧基)甲基碳酸甲酯(化合物81, 332mg)。通过快速色谱法纯化后,将残余物在 Et_2O 中研磨。

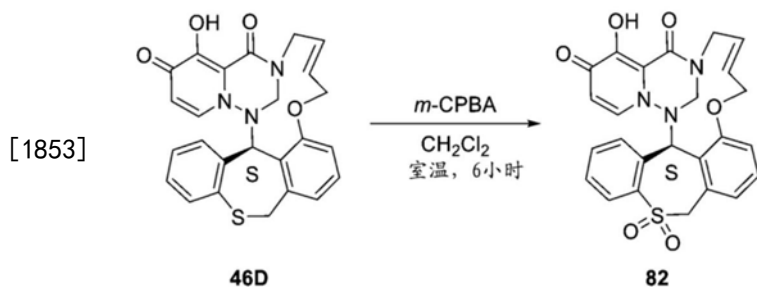
[1848] 化合物81:

[1849] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.01 (dd, $J=7.7, 1.4\text{Hz}$, 1H), 7.41 (td, $J=7.7, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.32 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.12-7.20 (m, 4H), 7.08 (br s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.89 (ddd, $J=15.3, 9.9, 4.7\text{Hz}$, 1H), 5.64 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 5.59 (d, $J=3.8\text{Hz}$, 1H), 5.57 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 1H), 5.49 (br ddd, $J=15.2, 10.3, 4.4\text{Hz}$, 1H), 5.03 (d, $J=12.9\text{Hz}$, 1H), 4.72 (dd, $J=11.8, 5.2\text{Hz}$, 1H), 4.21 (d, $J=12.9\text{Hz}$, 1H), 4.16 (dd, $J=11.8, 10.3\text{Hz}$, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.69 (br dt, $J=13.5, 3.5\text{Hz}$, 1H), 2.89-3.00 (m, 1H), 2.78-2.86 (m, 1H), 2.17 (br d, $J=12.3\text{Hz}$, 1H)。

[1850] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.73分钟, MH^+ 518

[1851] $[\alpha]_D^{20}$: -406.33° (c 0.156, DMF)

[1852] 实施例82: (17aS,E)-12-羟基-2,6,9,17a-四氢-3,4-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-10,17-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮1,1-二氧化物(化合物82)的合成



[1854] 化合物82的合成:

[1855] 在0℃下,将m-CPBA (26.4mg, 153μmol) 添加到中间体46D (32.0mg, 69.6μmol) 在CH₂Cl₂ (1mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌6小时。将反应混合物用CH₂Cl₂稀释,并用水洗涤。将有机相经MgSO₄干燥,过滤,并真空蒸发溶剂。通过硅胶快速色谱法 (30μm, 24g, 99/1至97/3的CH₂Cl₂/MeOH) 进行纯化。收集纯级分并蒸发至干。将产物冷冻干燥 (水/CH₃CN, 4/1), 得到 (17aS, E) -12-羟基-2,6,9,17a-四氢-3,4-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-10,17-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮1,1-二氧化物 (化合物82, 13mg)。

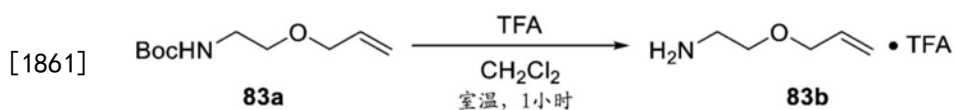
[1856] 化合物82:

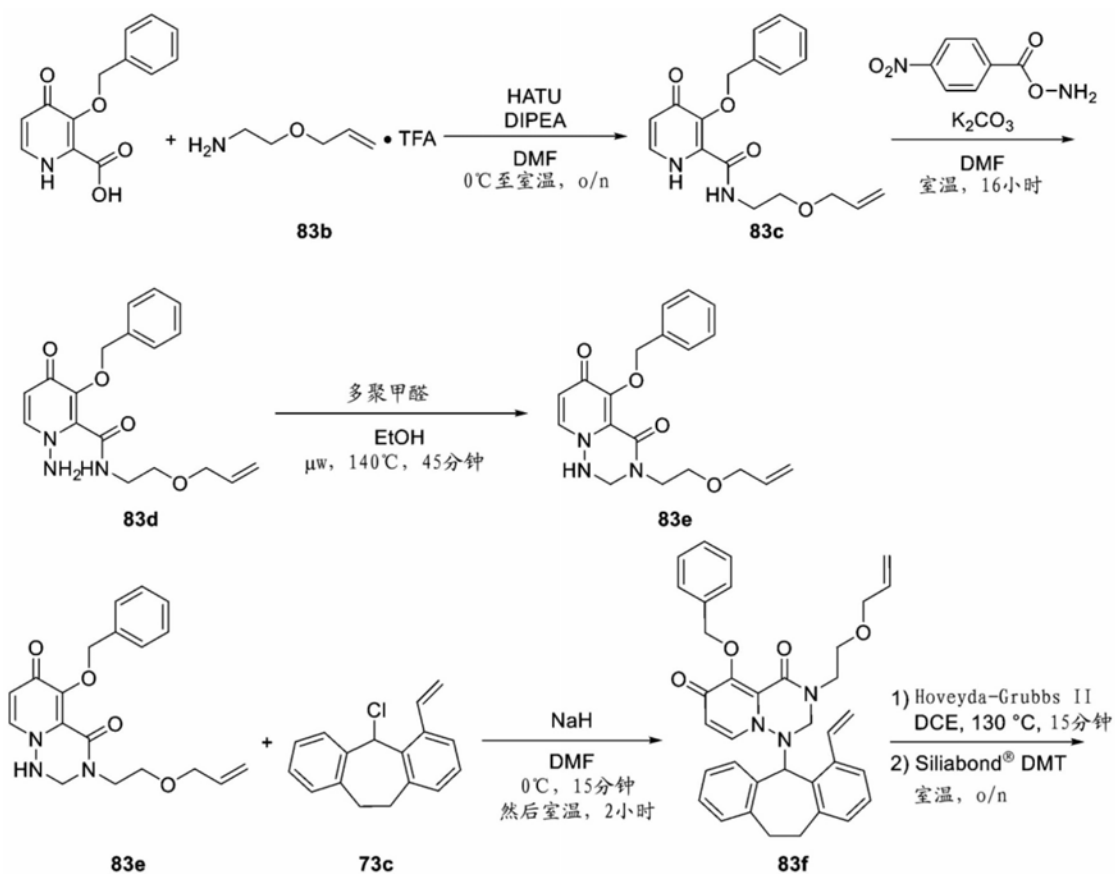
[1857] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 11.40 (br s, 1H), 7.85 (dd, J=7.9, 0.9Hz, 1H), 7.57-7.63 (m, 1H), 7.49 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.41 (td, J=7.6, 1.3Hz, 1H), 7.36 (dd, J=12.1, 7.7Hz, 2H), 7.13 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.10 (d, J=7.3Hz, 1H), 6.57 (d, J=14.5Hz, 1H), 6.29 (dt, J=15.6, 7.6Hz, 1H), 5.83-5.93 (m, 1H), 5.51-5.56 (m, 2H), 5.19 (d, J=13.9Hz, 1H), 4.98 (d, J=14.5Hz, 1H), 4.85 (dd, J=11.0, 6.3Hz, 1H), 4.75 (dd, J=14.2, 4.1Hz, 1H), 4.47 (br t, J=10.1Hz, 1H), 4.20 (d, J=13.9Hz, 1H), 3.15 (dd, J=14.3, 7.7Hz, 1H)。

[1858] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.12分钟, MH⁺492

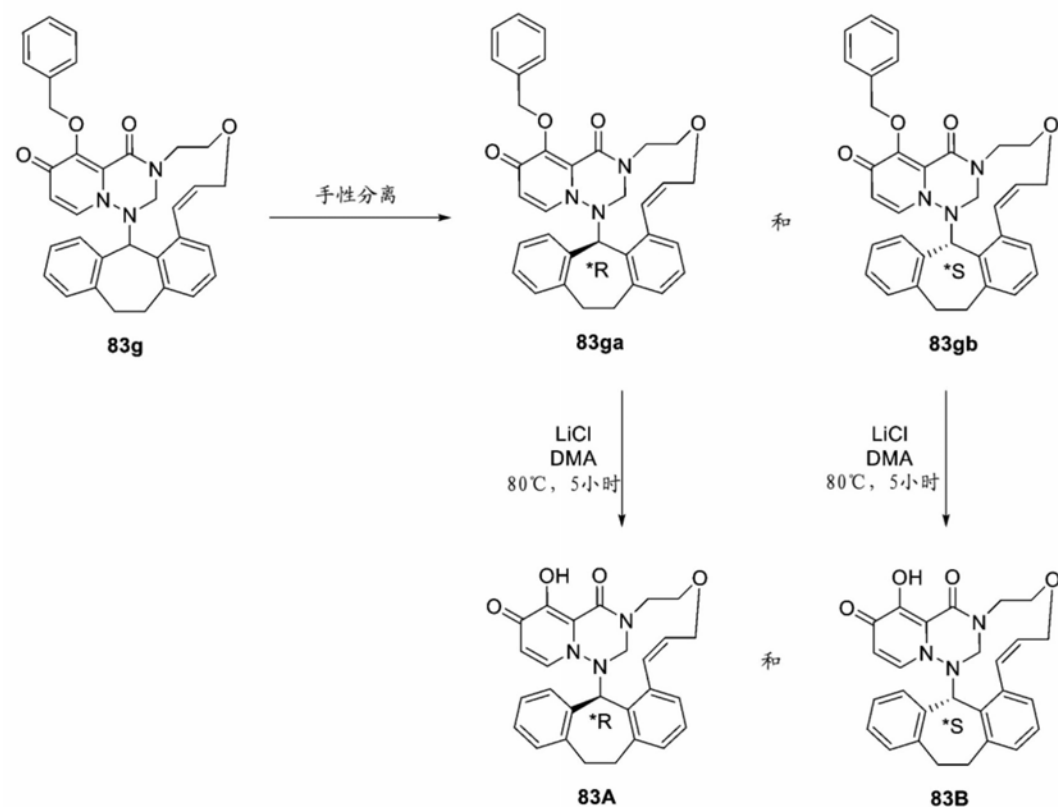
[1859] [α]_D²⁰: -445.5° (c 0.200, DMF)

[1860] 实施例83: (13Z, 23b*R) -6-羟基-9,10,12,18,19,23b-六氢-1,8-桥亚甲基苯并[4,5]环庚[1,2,3-qr]吡啶并[1,2-c][9,2,3,6]苯并氧杂三氮杂环十四炔-5,7-二酮 (化合物83A)、(13Z, 23b*S) -6-羟基-9,10,12,18,19,23b-六氢-1,8-桥亚甲基苯并[4,5]环庚[1,2,3-qr]吡啶并[1,2-c][9,2,3,6]苯并氧杂三氮杂环十四炔-5,7-二酮 (化合物83B) 的合成





[1862]



[1863] 中间体83b的合成:

[1864] 向中间体83a[CAS 441752-75-6] (29.6g, 147mmol) 在CH₂Cl₂ (75mL) 中的溶液中分批添加TFA (75mL)。将反应混合物在室温下搅拌1小时。将混合物真空浓缩并与甲苯共蒸发。

通过硅胶快速柱色谱法 (220g, 100/0至0/100的 CH_2Cl_2 /(CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH 70/29/1)) 进行纯化, 得到2-(丙-2-烯-1-基氧基) 乙-1-胺, 三氟乙酸 (中间体83b, 29.6g)。

[1865] 中间体83c的合成:

[1866] 使用针对中间体5b所述的程序获得N-(2-(烯丙氧基) 乙基)-3-(苄氧基)-4-氧代基-1,4-二氢吡啶-2-甲酰胺 (中间体83c, 5.3g)。

[1867] 中间体83d的合成:

[1868] 使用针对中间体1b所述的程序获得N-(2-(烯丙氧基) 乙基)-1-氨基-3-(苄氧基)-4-氧代基-1,4-二氢吡啶-2-甲酰胺 (中间体83d, 3.1g)。

[1869] 中间体83e的合成:

[1870] 使用针对中间体73f所述的程序获得3-(2-(烯丙氧基) 乙基)-5-(苄氧基)-2,3-二氢1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮 (中间体83e, 290mg)。

[1871] 中间体83f的合成:

[1872] 使用针对中间体2d所述的程序获得3-(2-(烯丙氧基) 乙基)-5-(苄氧基)-1-(4-乙烯基-10,11-二氢-5H-二苯并[a,d][7]轮烯-5-基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮 (中间体83f, 170mg)。

[1873] 中间体83g的合成:

[1874] 使用针对中间体59d所述的程序获得(13Z)-6-(苄氧基)-9,10,12,18,19,23b-六氢-1,8-桥亚甲基苯并[4,5]环庚[1,2,3-qr]吡啶并[1,2-c][9,2,3,6]苯并氧杂三氮杂环十四炔-5,7-二酮 (粗中间体83g)。

[1875] 通过硅胶快速色谱法 (40g, 100/0至98/2的 CH_2Cl_2 /MeOH) 纯化粗中间体83g。通过快速色谱法C18 (40 μm , 45g, 70/30至0/100的 H_2O /MeOH) 进行第二次纯化。经由非手性SFC (固定相: AMINO 5 μm 150*30mm, 流动相: 80% CO_2 , 20%MeOH) 最终纯化残余物, 得到中间体83g (105mg)。

[1876] 经由手性SFC (固定相: Whelk-01 (S,S) 5 μm 250*21.2mm, 流动相: 45% CO_2 , 55% MeOH) 分离对映体, 得到第一洗脱对映体83ga (44mg) 和第二洗脱对映体83gb (46mg)。

[1877] 化合物83A的合成:

[1878] 使用针对化合物28A所述的程序获得((13Z, 23b*R)-6-羟基-9,10,12,18,19,23b-六氢-1,8-桥亚甲基苯并[4,5]环庚[1,2,3-qr]吡啶并[1,2-c][9,2,3,6]苯并氧杂三氮杂环十四炔-5,7-二酮 (化合物83A, 19mg)。

[1879] 化合物83A:

[1880] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} 11.67 (br s, 1H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.16-7.22 (m, 1H), 7.08-7.13 (m, 2H), 7.06 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.90 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 6.63-6.74 (m, 2H), 6.37 (dt, $J=11.3, 6.4\text{Hz}$, 1H), 5.38-5.43 (m, 2H), 4.94 (d, $J=12.7\text{Hz}$, 1H), 4.58 (td, $J=14.0, 5.3\text{Hz}$, 1H), 4.47 (ddd, $J=13.0, 7.2, 1.5\text{Hz}$, 1H), 4.30 (d, $J=12.7\text{Hz}$, 1H), 3.89 (br d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 3.62-3.74 (m, 3H), 3.55 (br d, $J=17.4\text{Hz}$, 1H), 2.88-2.98 (m, 1H), 2.71-2.80 (m, 2H)。

[1881] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.88分钟, MH^+ 456

[1882] $[\alpha]_D^{20}$: +227.12° (c 0.236, DMF)

[1883] 化合物83B的合成:

[1884] 使用针对化合物28A所述的程序获得((13Z,23b*S)-6-羟基-9,10,12,18,19,23b-六氢-1,8-桥亚甲基苯并[4,5]环庚[1,2,3-qr]吡啶并[1,2-c][9,2,3,6]苯并氧杂三氮杂环十四炔-5,7-二酮(化合物83B,23mg)。

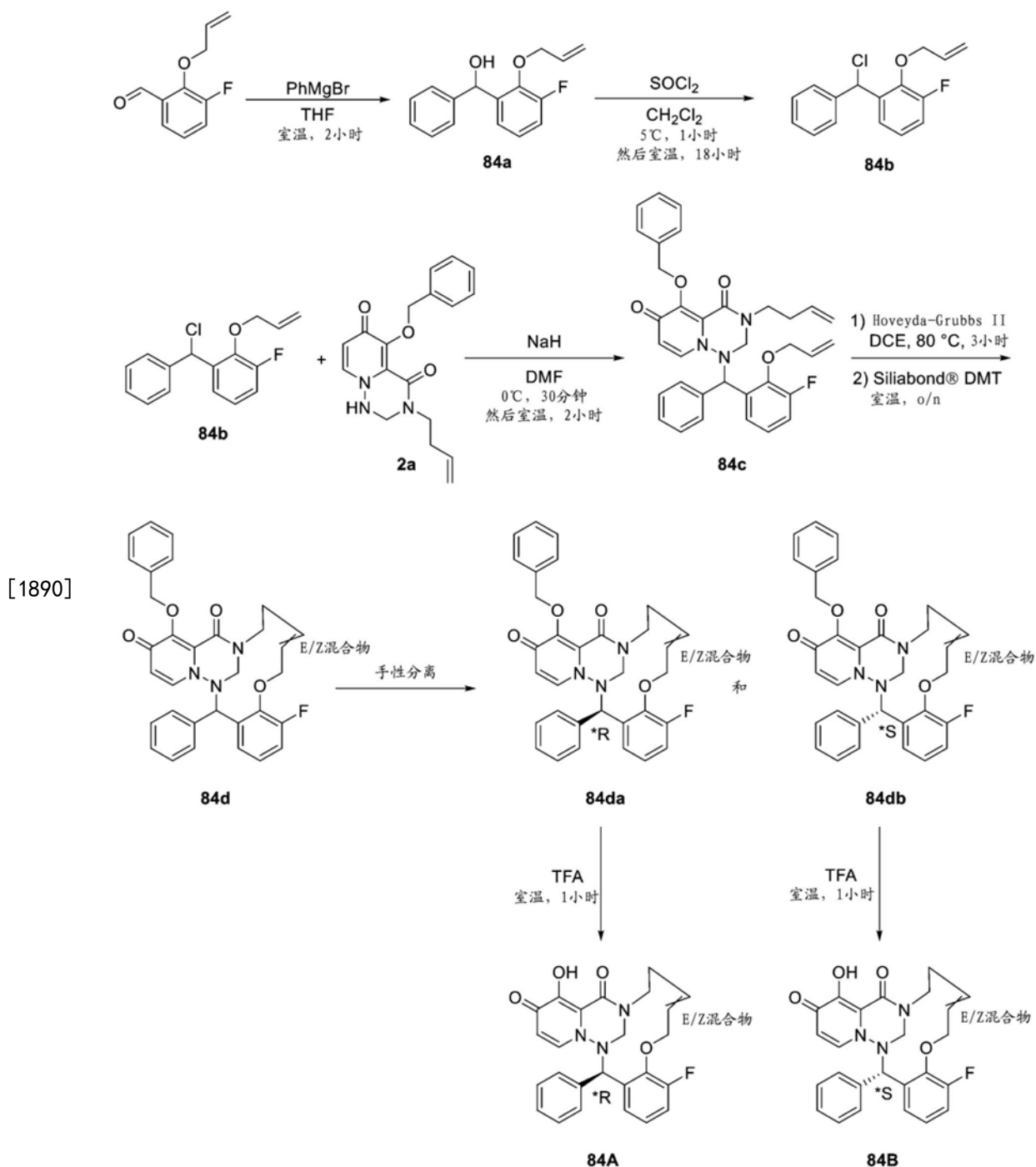
[1885] 化合物83B:

[1886] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 11.67 (br s, 1H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.17-7.22 (m, 1H), 7.08-7.12 (m, 2H), 7.06 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.90 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.64-6.72 (m, 2H), 6.37 (dt, $J=10.9, 6.5\text{Hz}$, 1H), 5.38-5.44 (m, 2H), 4.94 (d, $J=12.6\text{Hz}$, 1H), 4.58 (br td, $J=13.9, 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.47 (ddd, $J=13.0, 7.3, 1.1\text{Hz}$, 1H), 4.30 (d, $J=12.6\text{Hz}$, 1H), 3.89 (br d, $J=14.8\text{Hz}$, 1H), 3.62-3.75 (m, 3H), 3.55 (br d, $J=17.0\text{Hz}$, 1H), 2.88-2.98 (m, 1H), 2.71-2.80 (m, 2H)。

[1887] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.88分钟, MH^+ 456

[1888] $[\alpha]_D^{20}$: -220.43° (c 0.230, DMF)

[1889] 实施例84: (19*R, E/Z)-4-氟-13-羟基-19-苯基-9,10-二氢-6H,19H-11,18-桥亚甲基吡啶并[2,1-i][1,7,10,11]苯并氧杂三氮杂环十四炔-12,14-二酮(化合物84A)、(19*S, E/Z)-4-氟-13-羟基-19-苯基-9,10-二氢-6H,19H-11,18-甲基吡啶并[2,1-i][1,7,10,11]苯并氧杂三氮杂环十四炔-12,14-二酮(化合物84B)的合成



[1891] 中间体84a的合成:

[1892] 使用针对中间体2b所述的程序获得(2-(烯丙氧基)-3-氟苯基)(苯基)甲醇(中间体84a, 2.8g)。通过硅胶快速色谱法(30 μ m, 80g, 庚烷/EtOAc 90/10)纯化粗制中间体84a。

[1893] 中间体84b的合成:

[1894] 使用针对中间体5a所述的程序获得2-(烯丙氧基)-1-(氯(苯基)甲基)-3-氟苯(中间体84b, 3.0g)。

[1895] 中间体84c的合成:

[1896] 使用针对中间体2d所述的程序获得1-((2-(烯丙氧基)-3-氟苯基)(苯基)甲基)-5-(苄氧基)-3-(丁-3-烯-1-基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中

中间体84c, 3.3g)。

[1897] 中间体84d的合成:

[1898] 使用针对中间体1f所述的程序获得(E/Z) 13-(苄氧基)-4-氟-19-苯基-9,10-二氢-6H,19H-11,18-桥亚甲基吡啶并[2,1-i][1,7,10,11]苯并氧杂三氮杂环十四炔-12,14-二酮(中间体84d,Z和E异构体的混合物,2.4g)。

[1899] 经由手性SFC(固定相:Whe1k-01(S,S) 5 μ m 250*21.2mm,流动相:53%CO₂,47%(MeOH/CH₂Cl₂ 90/10))分离异构体,得到第一洗脱对映体84da(1.05g)和第二洗脱对映体84db(1.03g)。

[1900] 化合物84A的合成:

[1901] 使用针对化合物1所述的程序获得(19*R,E/Z)-4-氟-13-羟基-19-苯基-9,10-二氢-6H,19H-11,18-桥亚甲基吡啶并[2,1-i][1,7,10,11]苯并氧杂三氮杂环十四炔-12,14-二酮(化合物84A,Z和E异构体9/91的混合物530mg)。

[1902] 化合物84A:

[1903] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 11.73(br s,1H),7.87(d,J=7.9Hz,1H),7.30-7.41(m,2H),6.92-7.22(m,6H),6.07(br ddd,J=15.3,10.2,4.7Hz,1H),5.98(s,1H),5.63(br ddd,J=15.1,10.3,4.3Hz,1H),5.41(d,J=7.6Hz,1H),5.09(d,J=12.9Hz,1H),4.73(dd,J=12.0,5.0Hz,1H),4.33(d,J=12.9Hz,1H),4.04(t,J=10.9Hz,1H),3.81(dt,J=13.2,3.3Hz,1H),2.79-2.97(m,2H),2.26(br d,J=12.3Hz,1H)。

[1904] LC/MS(方法LC-C):Rt 2.69分钟,MH⁺448

[1905] $[\alpha]_D^{20}$:+425.62°(c 0.121,DMF)

[1906] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 4.94分钟,手性纯度100%

[1907] 化合物84B的合成:

[1908] 使用针对化合物1所述的程序获得(19*S,E/Z)-4-氟-13-羟基-19-苯基-9,10-二氢-6H,19H-11,18-桥亚甲基吡啶并[2,1-i][1,7,10,11]苯并氧杂三氮杂环十四炔-12,14-二酮(化合物84B,Z和E异构体8/92的混合物,560mg)。

[1909] 化合物84B:

[1910] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 11.70(br s,1H),7.87(br d,J=7.9Hz,1H),7.30-7.41(m,2H),6.93-7.23(m,6H),6.07(br ddd,J=15.0,10.1,4.9Hz,1H),5.98(s,1H),5.63(ddd,J=15.1,10.2,4.3Hz,1H),5.41(d,J=7.9Hz,1H),5.09(d,J=13.2Hz,1H),4.73(br dd,J=12.0,5.0Hz,1H),4.33(d,J=12.9Hz,1H),4.04(br t,J=11.0Hz,1H),3.81(br d,J=13.6Hz,1H),2.87-2.97(m,1H),2.79-2.88(m,1H),2.26(br d,J=13.2Hz,1H)。

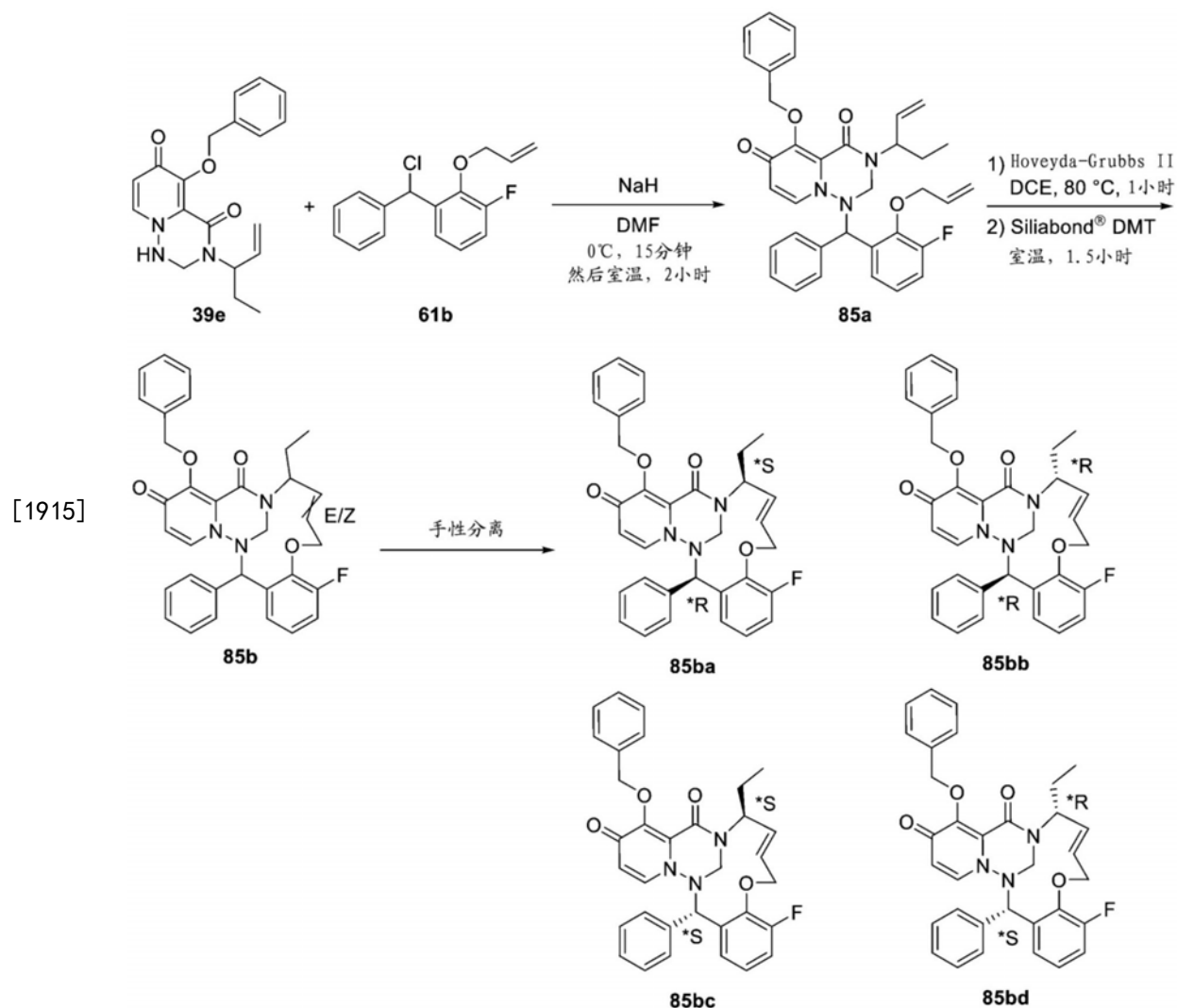
[1911] LC/MS(方法LC-C):Rt 2.69分钟,MH⁺448

[1912] $[\alpha]_D^{20}$:-422.5°(c 0.160,DMF)

[1913] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 6.06分钟,手性纯度93.6%

[1914] 实施例85:(9*S,18*R,E)-9-乙基-4-氟-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物85AA)、(9*R,18*S,E)-9-乙基-4-氟-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物85BB)、(9*R,18*R,E)-9-乙基-4-氟-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并

[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物85AB)和(9*S,18*S,E)-9-乙基-4-氟-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物85BA)的合成



[1916] 中间体85a的合成:

[1917] 在氮气氛围下,在-20°C下向中间体39e (844mg, 2.49mmol) 在无水DMF (20mL) 中的溶液中添加NaH(矿物油中的60%分散体, 169mg, 4.23mmol)。将混合物在该温度下搅拌5分钟, 并滴加中间体61b (1.03g, 3.72mmol) 在无水DMF (20mL) 中的溶液。使反应混合物升温至0°C并搅拌7小时。将反应混合物用EtOAc稀释, 并通过小心添加饱和NH₄Cl水溶液淬灭反应。分离各层, 并将水相用EtOAc萃取(两次)。将合并的有机萃取物用饱和NH₄Cl水溶液和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。通过硅胶快速色谱法(40g, 100/0至95/5的CH₂Cl₂/MeOH)进行纯化。在硅胶(40g, 100/0至0/100的石油醚/EtOAc)上进行第二次纯化, 得到1-((2-(烯丙氧基)-3-氟苯基)(苯基)甲基)-5-(苄氧基)-3-(戊-1-烯-3-基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体85a, 815mg)。

[1918] 中间体85b的合成:

[1919] 使用针对中间体1f所述的程序获得(E/Z) 12-(苄氧基)-9-乙基-4-氟-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,

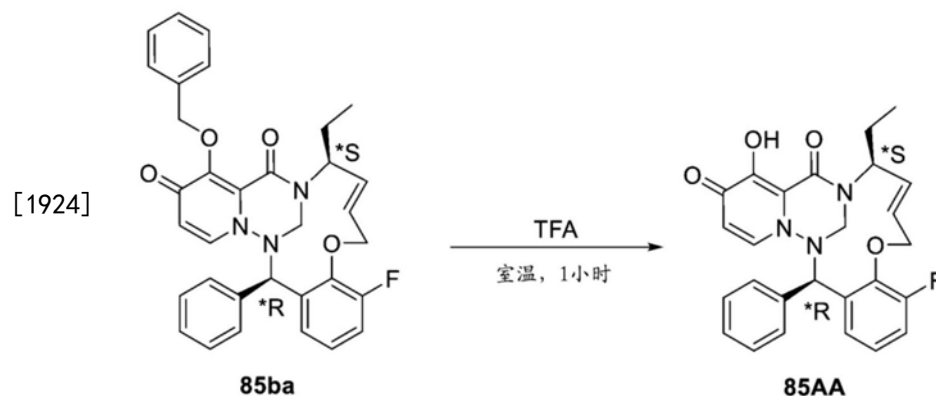
13-二酮(粗中间体85b)。通过硅胶快速色谱法(80g,100/0至95/5的CH₂Cl₂/MeOH)纯化粗中间体85b。通过二氧化硅C18反相快速色谱法(30g,70/30至0/100的H₂O/MeOH)进行第二次纯化,得到中间体85b(358mg)。将产物与另一级分(352mg)合并,并再次通过硅胶快速色谱法(80g,100/0至90/10的甲苯/i-PrOH)纯化混合物,得到中间体85b(518mg)。

[1920] 通过手性SFC(固定相:CHIRALPAK IC 5 μ m 250*30mm,流动相:50%CO₂,50%MeOH)进行纯化,得到中间体85b(2种级分,77mg和194mg)和中间体85ba(127mg)。

[1921] 经由手性SFC(固定相:CHIRALPAK IC 5 μ m 250*30mm,流动相:50%CO₂,50%MeOH)纯化级分85b(194mg),得到中间体85bd(111mg)和中间体85bb(58mg)。

[1922] 经由手性SFC(固定相:CHIRACEL OJ-H 5 μ m 250*30mm,流动相:80%CO₂,20%MeOH)纯化第二级分85b(77mg),得到中间体85bc(64mg)。

[1923] 化合物85AA的合成:



[1925] 使用针对化合物1所述的程序获得(9*S,18*R,E)-9-乙基-4-氟-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物85AA,50mg)。

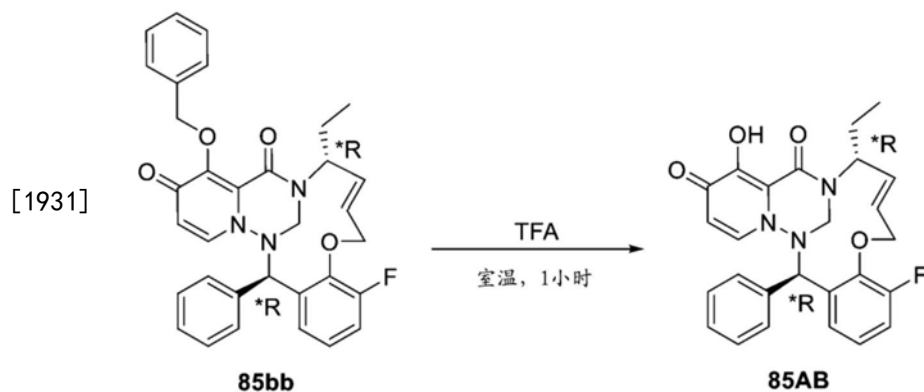
[1926] 化合物85AA:

[1927] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ ppm 7.92(br d,J=7.9Hz,1H),7.32-7.45(m,2H),7.04-7.26(m,6H),6.37(br ddd,J=15.3,10.2,5.0Hz,1H),5.53(dd,J=15.1,5.0Hz,1H),5.48(d,J=7.6Hz,1H),5.21(s,1H),5.18(q,J=7.6Hz,1H),5.06(d,J=13.6Hz,1H),4.88(br dd,J=11.3,5.4Hz,1H),4.22(d,J=13.6Hz,1H),3.99(br t,J=10.7Hz,1H),1.53(dq,J=14.3,7.0Hz,1H),1.39-1.49(m,1H),0.83(t,J=7.3Hz,3H)。

[1928] LC/MS(方法LC-C):Rt 2.89分钟,MH⁺462

[1929] $[\alpha]_D^{20}$: -562.24°(c 0.241,DMF)

[1930] 化合物85AB的合成:



[1932] 使用针对化合物1所述的程序获得 (9*R,18*R,E) -9-乙基-4-氟-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物85AB,24mg)。

[1933] 化合物85AB:

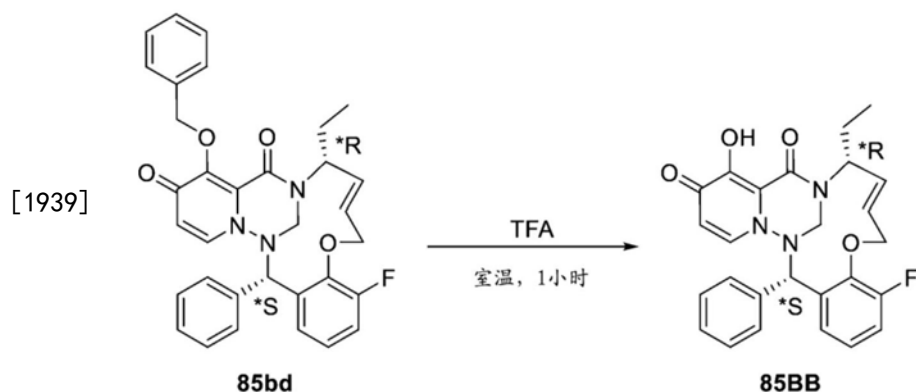
[1934] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.97 (br d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.43 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.14-7.21 (m, 3H), 7.10 (br s, 1H), 6.44 (br s, 1H), 5.89 (br s, 1H), 5.49 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.21 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H), 4.64 (br t, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 4.54 (br s, 1H), 4.22 (d, $J=14.2\text{Hz}$, 1H), 3.43-3.50 (m, 2H), 2.27-2.35 (m, 1H), 2.10-2.19 (m, 1H), 0.86 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。

[1935] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.95分钟, MH^+ 462

[1936] $[\alpha]_D^{20}$: -559.07° (c 0.281, DMF)

[1937] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 8.45分钟, 手性纯度100%

[1938] 化合物85BB的合成:



[1940] 使用针对化合物1所述的程序获得 (9*R,18*S,E) -9-乙基-4-氟-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物85BB,55mg)。

[1941] 化合物85BB:

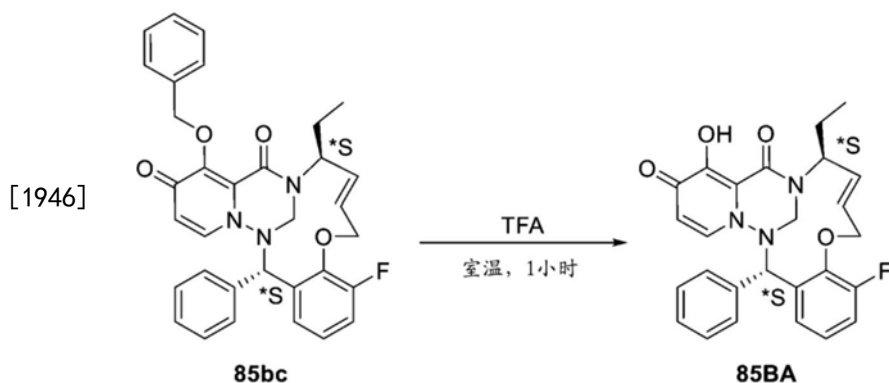
[1942] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.92 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.41 (td, $J=8.0, 5.5\text{Hz}$, 1H), 7.33-7.38 (m, 1H), 7.23 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.05-7.21 (m, 5H), 6.37 (br ddd, $J=15.4, 10.2, 5.2\text{Hz}$, 1H), 5.52 (br dd, $J=15.8, 6.3\text{Hz}$, 1H), 5.48 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 5.21 (s, 1H), 5.18 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 5.06 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 4.88 (dd, $J=11.3, 5.4\text{Hz}$, 1H), 4.22 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 3.99 (br t, $J=10.9\text{Hz}$, 1H), 1.49-1.58 (m, 1H), 1.39-1.49 (m, 1H), 0.83 (t, $J=$

7.4Hz, 3H)。

[1943] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.89分钟, MH^+ 462

[1944] $[\alpha]_D^{20}$: +600.42° (c 0.237, DMF)

[1945] 化合物85BA的合成:



[1947] 使用针对化合物1所述的程序获得 (9*S, 18*S, E) -9-乙基-4-氟-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮 (化合物85BA, 22mg)。

[1948] 化合物85BA:

[1949] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.97 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.14-7.20 (m, 3H), 7.09 (br s, 1H), 6.44 (br s, 1H), 5.88 (br s, 1H), 5.49 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.21 (d, $J=13.9$ Hz, 1H), 4.64 (br t, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.54 (br s, 1H), 4.22 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 3.43-3.49 (m, 2H), 2.28-2.35 (m, 1H), 2.11-2.20 (m, 1H), 0.86 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)。

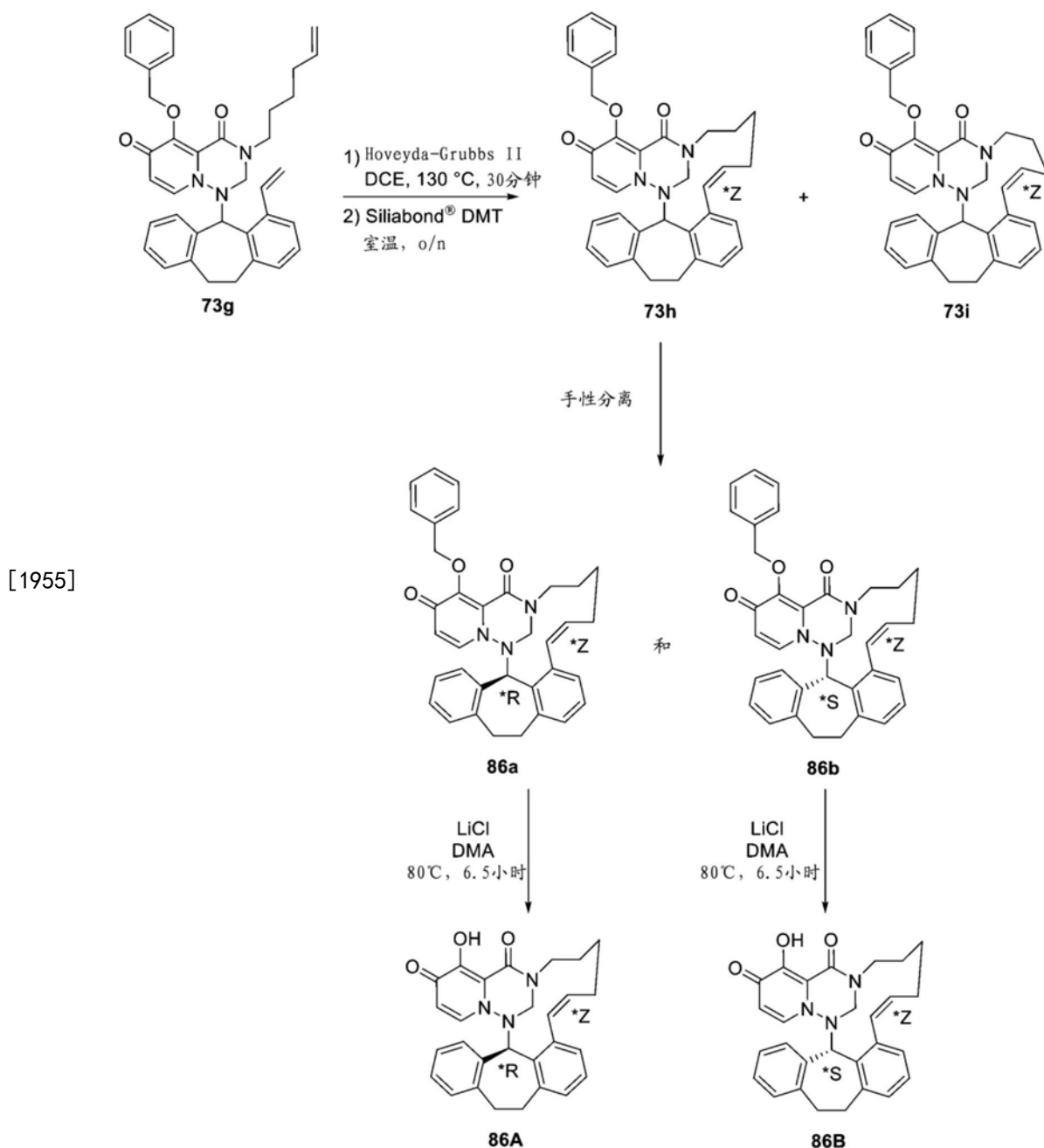
[1950] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.94分钟, MH^+ 462

[1951] $[\alpha]_D^{20}$: +648.56° (c 0.243, DMF)

[1952] 手性HPLC (方法HPLC-B): Rt 5.74分钟, 手性纯度100%

[1953] 实施例86: (13*Z, 23b*R) -6-羟基-10,11,12,18,19,23b-六氢-9H-1,8-桥亚甲基苯并[4,5]环庚[1,2,3-qr]吡啶并[1,2-c][2,3,6]苯并三氮杂环十四炔-5,7-二酮 (化合物86A)、(13*Z, 23b*R) -6-羟基-10,11,12,18,19,23b-六氢-9H-1,8-桥亚甲基苯并[4,5]环庚[1,2,3-qr]吡啶并[1,2-c][2,3,6]苯并三氮杂环十四炔-5,7-二酮

[1954] (化合物86B)的合成



[1956] 中间体73h和73i的合成:

[1957] 使用针对中间体59d所述的程序获得 (13*Z) -6- (苄氧基) -10,11,12,18,19,23b-六氢-9H-1,8-桥亚甲基苯并[4,5]环庚[1,2,3-qr]吡啶并[1,2-c][2,3,6]苯并三氮杂环十四炔-5,7-二酮 (中间体73h)、(12*Z) -6- (苄氧基) -9,10,11,17,18,22b-六氢-1,8-桥亚甲基苯并[4,5]环庚[1,2,3-pq]吡啶并[1,2-c][2,3,6]苯并三氮杂环十三炔-5,7-二酮 (中间体73i) 的混合物。

[1958] 通过硅胶快速色谱法 (40g, 100/0至98/2的CH₂Cl₂/MeOH) 纯化粗混合物, 得到中间体73h和中间体73i。通过C18快速色谱法 (40μm, 45g, 70/30至0/100的H₂O/MeOH) 独立地纯化两种产物, 得到中间体73h (510mg) 和中间体73i (103mg)。

[1959] 通过硅胶快速色谱法 (15μm, 24g, 甲苯/i-PrOH 94/6) 纯化中间体73h。经由反相 (固定相: YMC-actus Triart C18 10μm 30*150mm, 流动相梯度: 45/55至25/75的0.2%

$\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{MeCN}$ 水溶液)纯化残余物,得到中间体73h (80mg)。

[1960] 经由过手性SFC (固定相:CHIRALPAK AS-H $5\mu\text{m}$ 250*20mm,流动相:60% CO_2 ,40% MeOH) 分离对映体,得到第一洗脱对映体86 (27mg) 和第二洗脱对映体86 (27mg)。

[1961] 化合物86A的合成:

[1962] 使用针对化合物28A所述的程序获得 (13*Z,23b*R) -6-羟基-10,11,12,18,19,23b-六氢-9H-1,8-桥亚甲基苯并[4,5]环庚[1,2,3-qr]吡啶并[1,2-c][2,3,6]苯并三氮杂环十四炔-5,7-二酮(化合物86A,9mg)。

[1963] 化合物86A:

[1964] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} 11.91 (br s, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.18-7.22 (m, 1H), 7.13 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.05 (dd, $J=6.9, 1.9\text{Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.91 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 6.69 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 6.39 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 5.88 (br ddd, $J=11.0, 9.5, 4.4\text{Hz}$, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.41 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 4.93 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 4.54 (br td, $J=14.0, 5.2\text{Hz}$, 1H), 4.11 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 3.64 (br ddd, $J=13.6, 8.8, 2.5\text{Hz}$, 1H), 3.54 (br d, $J=18.0\text{Hz}$, 1H), 2.94 (br ddd, $J=18.5, 13.8, 4.9\text{Hz}$, 1H), 2.74-2.80 (m, 1H), 2.39-2.46 (m, 2H), 2.06-2.14 (m, 1H), 1.86-1.96 (m, 1H), 1.70-1.79 (m, 1H), 1.49-1.59 (m, 1H), 1.26-1.37 (m, 1H)。

[1965] LC/MS (方法LC-C): R_t 3.35分钟, MH^+ 454

[1966] $[\alpha]_D^{20}$: +86.54° (c 0.104, DMF)

[1967] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 5.74分钟, 手性纯度100%

[1968] 化合物86B的合成:

[1969] 使用针对化合物28A所述的程序获得 (13*Z,23b*R) -6-羟基-10,11,12,18,19,23b-六氢-9H-1,8-桥亚甲基苯并[4,5]环庚[1,2,3-qr]吡啶并[1,2-c][2,3,6]苯并三氮杂环十四炔-5,7-二酮(化合物86B,6mg)。

[1970] 化合物86B:

[1971] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} 11.88 (br s, 1H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.17-7.23 (m, 1H), 7.11-7.15 (m, 1H), 7.05 (dd, $J=6.9, 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.91 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 6.69 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 6.39 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 5.85-5.91 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.41 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 4.93 (d, $J=12.9\text{Hz}$, 1H), 4.54 (br td, $J=13.9, 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.11 (d, $J=12.9\text{Hz}$, 1H), 3.60-3.67 (m, 1H), 3.54 (br d, $J=17.7\text{Hz}$, 1H), 2.94 (br ddd, $J=18.4, 13.8, 4.7\text{Hz}$, 1H), 2.74-2.81 (m, 1H), 2.40-2.45 (m, 2H), 2.06-2.14 (m, 1H), 1.87-1.96 (m, 1H), 1.70-1.80 (m, 1H), 1.50-1.59 (m, 1H), 1.27-1.37 (m, 1H)。

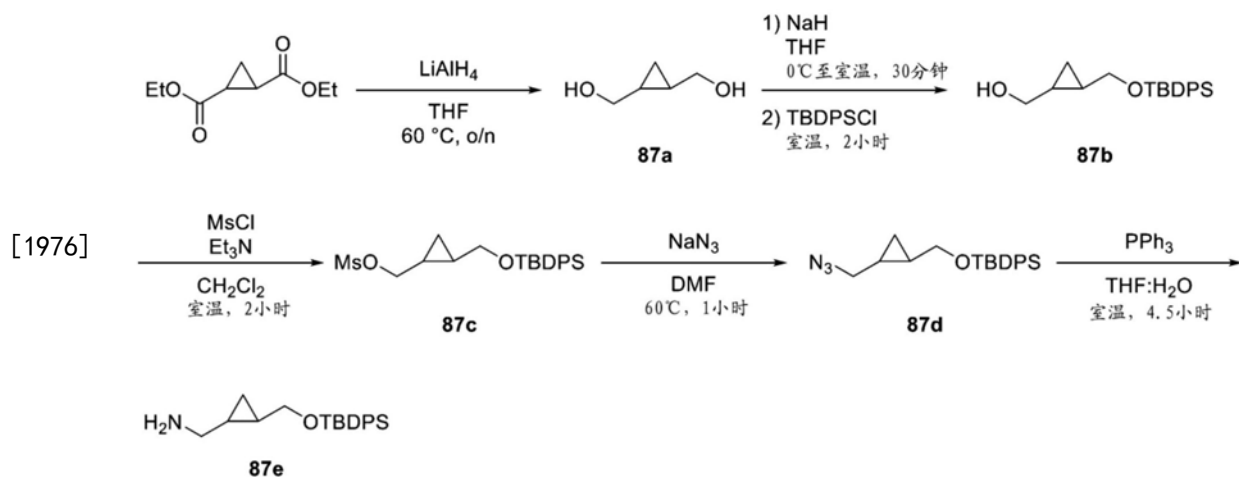
[1972] LC/MS (方法LC-C): R_t 3.35分钟, MH^+ 454

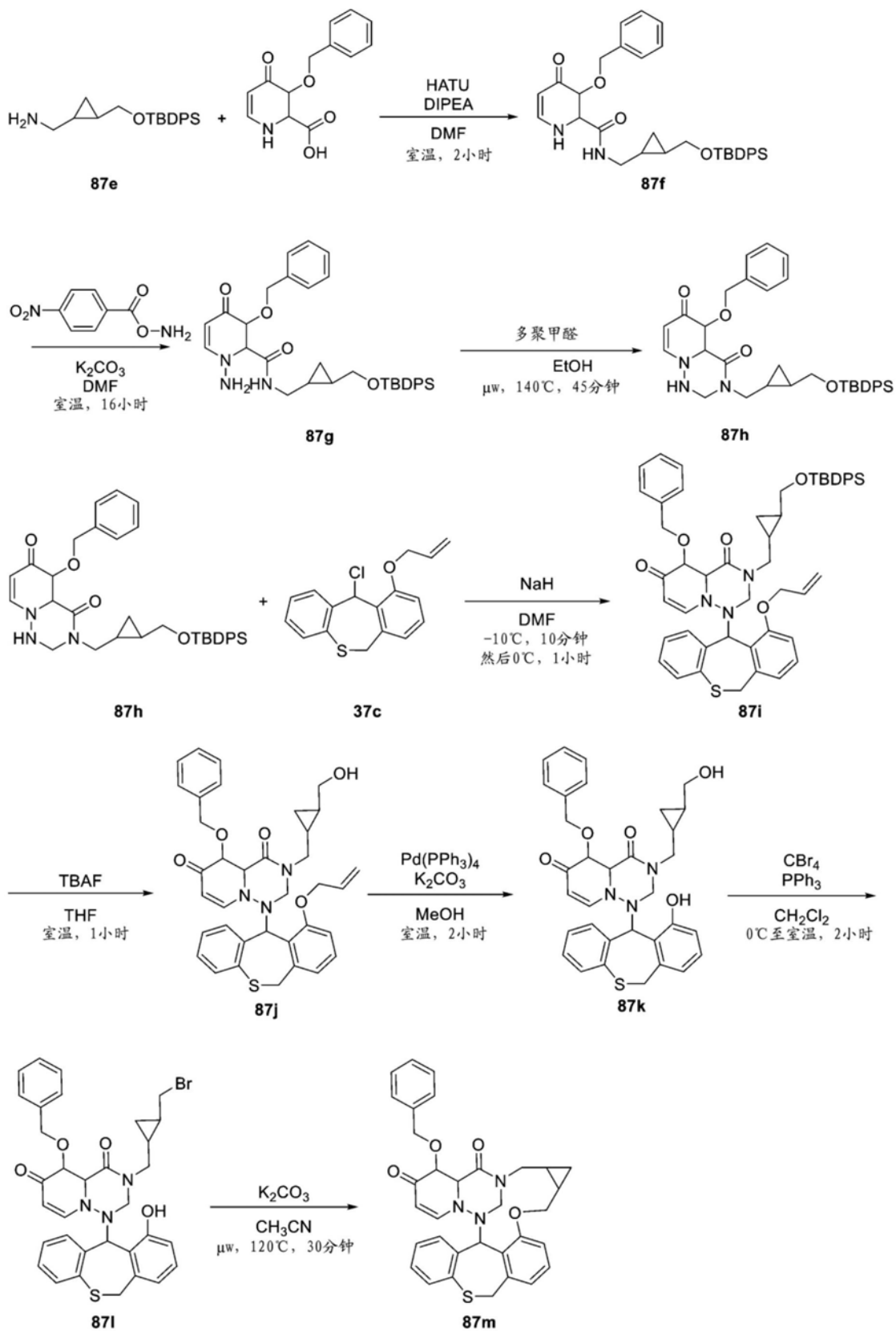
[1973] $[\alpha]_D^{20}$: -135.29° (c 0.102, DMF)

[1974] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 7.11分钟, 手性纯度100%

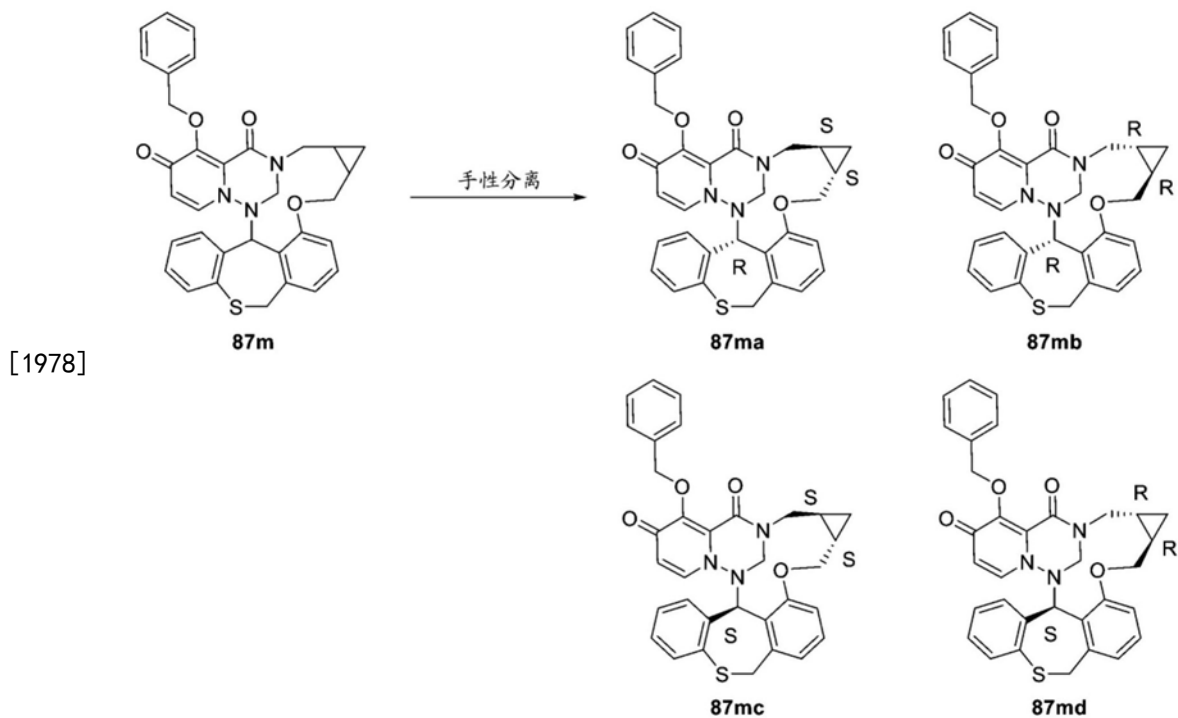
[1975] 实施例87: (1aS,11bR,20aS) -17-羟基-1a,2,6,11b,20,20a-六氢-1H-5,4-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-12,19-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]环丙[k]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-16,18-二酮(化合物87AA)、(1aR,11bS,20aR) -17-羟基-1a,2,6,11b,20,20a-六氢-1H-5,4-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-12,19-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]环丙[k]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-16,18-二酮(化

合物87BB)、(1aR,11bR,20aR)-17-羟基-1a,2,6,11b,20,20a-六氢-1H-5,4-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-12,19-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]环丙[k]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-16,18-二酮(化合物87AB)和(1aS,11bS,20aS)-17-羟基-1a,2,6,11b,20,20a-六氢-1H-5,4-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-12,19-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]环丙[k]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-16,18-二酮(化合物87BA)的合成





[1977]



[1979] 中间体87a的合成:

[1980] 在0℃下,在氮气氛下向反式-1,2-环丙烷二羧酸二乙酯[CAS 3999-55-1] (9.85g, 52.9mmol) 在无水THF (150mL) 中的溶液中滴加LiAlH₄ (1.0M的THF溶液, 80mL, 80mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌过夜。通过添加水然后再添加15%NaOH水溶液和水淬灭反应。将混合物通过**Celite**[®]垫过滤,并用EtOAc洗涤。将滤液部分真空浓缩,经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到[2环丙烷-1,2-二基二甲醇(中间体87a, 4.9g)。

[1981] 中间体87b的合成:

[1982] 在氮气氛下,在0℃下向中间体87a (4.90g, 48.0mmol) 在无水THF (200mL) 中的溶液中滴加NaH(矿物油中的60%分散体, 2.30g, 57.6mmol)。将混合物在室温下搅拌30分钟,并添加TBDPSCl (12.5mL, 48.8mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物用Et₂O稀释,并用NH₄Cl和盐水的饱和水溶液洗涤。将水相用Et₂O萃取。将合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法(220g, 100/0至75/25的石油醚/EtOAc)进行纯化,得到(2-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)环丙基)甲醇(中间体87b, 11.95g)。

[1983] 中间体87c的合成:

[1984] 使用针对中间体80c所述的程序获得(2-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)环丙基)甲基甲磺酸酯(中间体87c, 14.7g)。

[1985] 中间体87d的合成:

[1986] 在氮气氛下,向中间体87c (14.7g, 35.1mmol) 在无水DMF (70mL) 中的溶液中添加NaN₃ (4.56g, 70.2mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌1小时。将反应混合物用EtOAc稀释,并且用NH₄Cl的饱和水溶液(两次)、水和盐水洗涤。将有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到((2-(叠氮甲基)环丙基)甲氧基)(叔丁基)二苯基硅烷(中间体87d, 12.8g)。

[1987] 中间体87e的合成:

[1988] 使用针对中间体80e所述的程序获得(2-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)环丙基)甲胺(中间体87e, 9.74g)。通过硅胶快速色谱法(220g, 100/0至90/10的CH₂Cl₂/CH₂Cl₂/MeOH/Et₃N 90/9/1)纯化粗中间体87e。

[1989] 中间体87f的合成:

[1990] 使用针对中间体5b所述的程序获得3-(苄氧基)-N-((2-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)环丙基)甲基)-4-氧代基-1,2,3,4-四氢吡啶-2-甲酰胺(中间体87f, 8.87g)。

[1991] 中间体87g的合成:

[1992] 在氮气氛下,向中间体87f(8.87g, 15.7mmol)在无水DMF(80mL)中的溶液中悬浮K₂CO₃(6.45g, 46.7mmol)。5分钟后,添加o-(4-硝基苯甲酰基)羟胺[CAS35657-36-3](4.28g, 23.5mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时,然后在35℃下搅拌24小时。将反应混合物用EtOAc稀释,并用NH₄Cl饱和水溶液(两次)、水和盐水洗涤。将有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法(220g, 100/0至96/4的CH₂Cl₂/MeOH)进行纯化,得到1-氨基-3-(苄氧基)-N-((2-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)环丙基)甲基)-4-氧代基-1,2,3,4-四氢吡啶-2-甲酰胺(中间体87g, 6.51g)。

[1993] 中间体87h的合成:

[1994] 使用针对中间体5d所述的程序获得5-(苄氧基)-3-((2-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)环丙基)甲基)-2,3,4a,5-四氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体87h, 4.48g)。通过硅胶快速柱色谱法(220g, 100/0至94:6的CH₂Cl₂/MeOH)纯化粗中间体87h。

[1995] 中间体87i的合成:

[1996] 在氮气氛下,将中间体87h(2.00g, 3.37mmol)溶解在无水DMF(25mL)中。将溶液冷却至-10℃,并添加NaH(矿物油中的60%分散体, 162mg, 4.04mmol)。搅拌10分钟后,滴加中间体37c(1.53g, 5.05mmol)在无水DMF(5mL)中的溶液。将反应混合物在-10℃与0℃之间搅拌1小时。将反应混合物用EtOAc稀释,并用NH₄Cl的饱和水溶液洗涤(4次)。将合并的有机萃取物经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法(120g, 100/0至97/3的CH₂Cl₂/MeOH)进行纯化,得到1-(10-(烯丙氧基)-6,11-二氢二苯并[b,e]噻吩-11-基)-5-(苄氧基)-3-((2-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)环丙基)甲基)-2,3,4a,5-四氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体87i, 2.5g)。

[1997] 中间体87j的合成:

[1998] 在氮气氛下,向中间体87i(2.50g, 2.91mmol)在无水THF(30mL)中的溶液中滴加TBAF(1.0M的THF溶液, 3.2mL, 3.20mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法(120g, 100/0至96/4的CH₂Cl₂/MeOH)进行纯化,得到1-(10-(烯丙氧基)-6,11-二氢二苯并[b,e]噻吩-11-基)-5-(苄氧基)-3-((2-(羟甲基)环丙基)甲基)-2,3,4a,5-四氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体87j, 1.5g)。

[1999] 中间体87k的合成:

[2000] 在氮气氛下,将中间体87j(1.50g, 2.41mmol)溶解在MeOH(50mL)中。添加Pd(PPh₃)₄(279mg, 241μmol),并将混合物搅拌10分钟。添加K₂CO₃(1.00g, 7.24mmol),并将反应混合物在室温下搅拌2小时。将混合物通过Celite®垫过滤。将滤液用CH₂Cl₂稀释,并用水和盐水洗

涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法(80g,100/0至90/10的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 水溶液)进行纯化,得到5-(苄氧基)-1-(10-羟基-6,11-二氢二苯并[b,e]噻吩-11-基)-3-((2-(羟甲基)环丙基)甲基)-2,3,4a,5-四氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体87k,1.3g)。

[2001] 中间体87l的合成:

[2002] 在氮气氛下,将中间体87k(900mg,1.55mmol)溶解在无水 CH_2Cl_2 (30mL)中。将溶液冷却至 0°C ,并添加 PPh_3 (675mg,3.09mmol)。搅拌15分钟后,添加 CBr_4 (1.03g,3.09mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时,并真空浓缩。通过硅胶快速柱色谱法(40g,100/0至98/2的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$)进行纯化,得到5-(苄氧基)-3-((2-(溴甲基)环丙基)甲基)-1-(10-羟基-6,11-二氢二苯并[b,e]噻吩-11-基)-2,3,4a,5-四氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体87l,850mg)。

[2003] 中间体87m的合成:

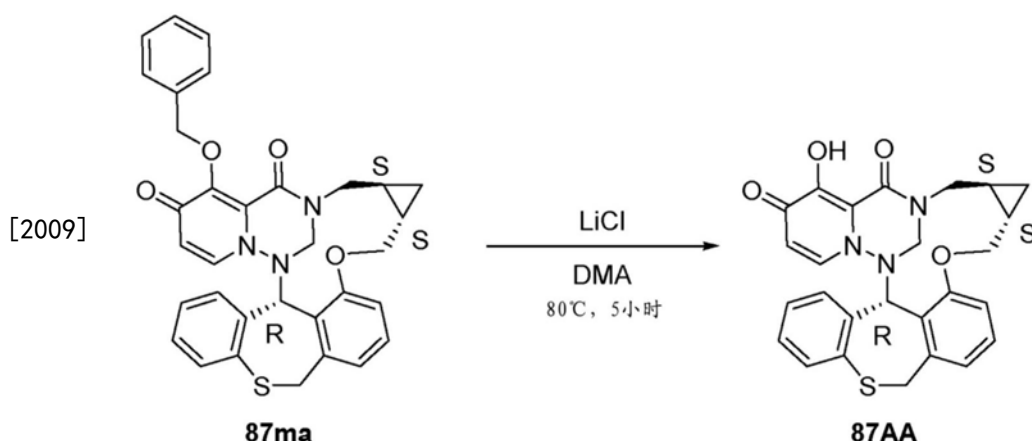
[2004] 使用针对中间体80m所述的程序获得17-(苄氧基)-1a,2,6,11b,17,17a,20,20a-八氢-1H-5,4-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-12,19-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]环丙[k]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-16,18-二酮(中间体87m)。通过硅胶快速柱色谱法(40g,100/0至97/3的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$)纯化粗中间体87m。通过C18快速柱层析法($40\mu\text{m}$,45g,70/30至0/100的 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$)进行第二次纯化,得到中间体87m(508mg),为非对映体的混合物。

[2005] 经由手性SFC(固定相:CHIRALPAK AS-H $5\mu\text{m}$ 250*20mm,流动相:60% CO_2 ,40% MeOH)分离异构体,得到两种级分:级分A(中间体87ma和87mb,192mg)和级分B(中间体87mc和87md,195mg)。

[2006] 经由手性SFC(固定相:CHIRALPAK AD-H $5\mu\text{m}$ 250*30mm,流动相:55% CO_2 ,45% EtOH)分离非对映体87ma和87mb,得到中间体87ma(85mg)和中间体87mb(72mg)。

[2007] 经由手性SFC(固定相:Whe1k-01(S,S) $5\mu\text{m}$ 250*21.2mm,流动相:50% CO_2 ,50% EtOH +10% CH_2Cl_2)分离非对映体87mc和87md,得到中间体87md(79mg)和中间体87mc(75mg)。

[2008] 化合物87AA的合成:



[2010] 使用针对化合物28A所述的程序获得(1aS,11bR,20aS)-17-羟基-1a,2,6,11b,20,20a-六氢-1H-5,4-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-12,19-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]环丙[k]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-16,18-二酮(化合物87AA,

44mg)。

[2011] 化合物87AA:

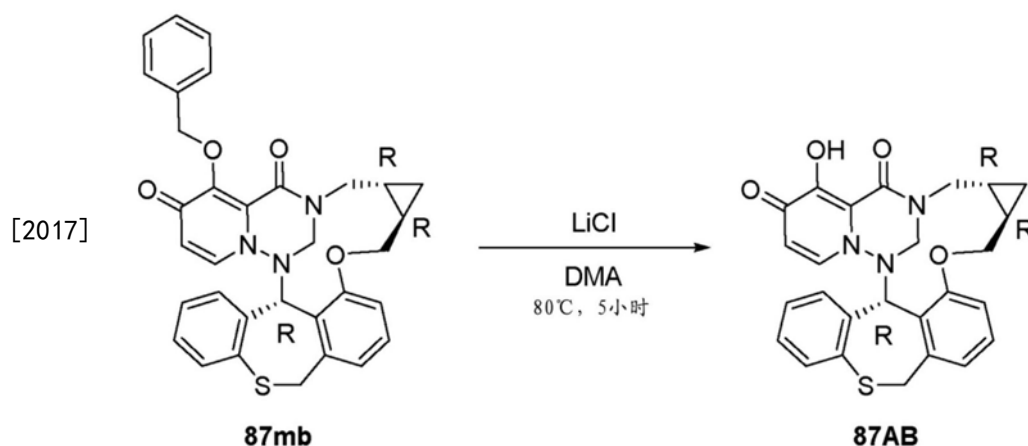
[2012] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.34 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.03-7.15 (m, 4H), 6.85 (td, $J=7.6, 1.2\text{Hz}$, 1H), 6.73-6.79 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.75 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 5.61 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 5.06 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 4.83 (dd, $J=12.6, 4.7\text{Hz}$, 1H), 4.49 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 3.86 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 3.51 (dd, $J=14.0, 10.9\text{Hz}$, 2H), 3.17 (dd, $J=14.5, 5.0\text{Hz}$, 1H), 1.31-1.39 (m, 1H), 0.80-0.88 (m, 1H), 0.74-0.79 (m, 1H), 0.65 (dt, $J=8.4, 5.0\text{Hz}$, 1H)。

[2013] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.72分钟, MH^+ 474

[2014] $[\alpha]_D^{20}$: +170.77° (c 0.284, DMF)

[2015] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 6.89分钟, 手性纯度100%

[2016] 化合物87AB的合成:



[2018] 使用针对化合物28A所述的程序获得(1aR,11bR,20aR)-17-羟基-1a,2,6,11b,20,20a-六氢-1H-5,4-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-12,19-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]环丙[k]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-16,18-二酮(化合物87AB, 28mg)。

[2019] 化合物87AB:

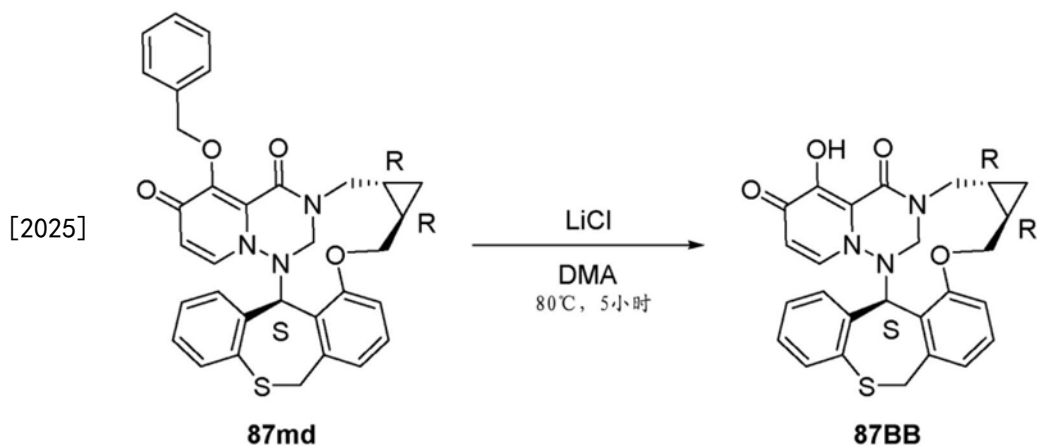
[2020] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.58 (br s, 1H), 7.45 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.43 (m, 2H), 7.07-7.15 (m, 2H), 7.02-7.05 (m, 1H), 6.85 (br td, $J=7.4, 1.3\text{Hz}$, 1H), 6.76 (dd, $J=7.7, 1.1\text{Hz}$, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.93 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 5.61 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 5.11 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 4.91 (dd, $J=12.3, 3.5\text{Hz}$, 1H), 4.38 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 4.30 (dd, $J=13.6, 2.5\text{Hz}$, 1H), 3.85 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 3.29-3.37 (m, 1H), 2.17 (dd, $J=13.7, 11.2\text{Hz}$, 1H), 1.24-1.32 (m, 1H), 1.08-1.15 (m, 1H), 0.61 (dt, $J=8.9, 4.7\text{Hz}$, 1H), 0.42 (dt, $J=8.8, 5.2\text{Hz}$, 1H)。

[2021] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.69分钟, MH^+ 474

[2022] $[\alpha]_D^{20}$: +283.46° (c 0.254, DMF)

[2023] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 6.85分钟, 手性纯度100%

[2024] 化合物87BB的合成:



[2026] 使用针对化合物28A所述的程序获得(1aR,11bS,20aR)-17-羟基-1a,2,6,11b,20,20a-六氢-1H-5,4-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-12,19-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]环丙[k]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-16,18-二酮(化合物87BB, 32mg)。

[2027] 化合物87BB:

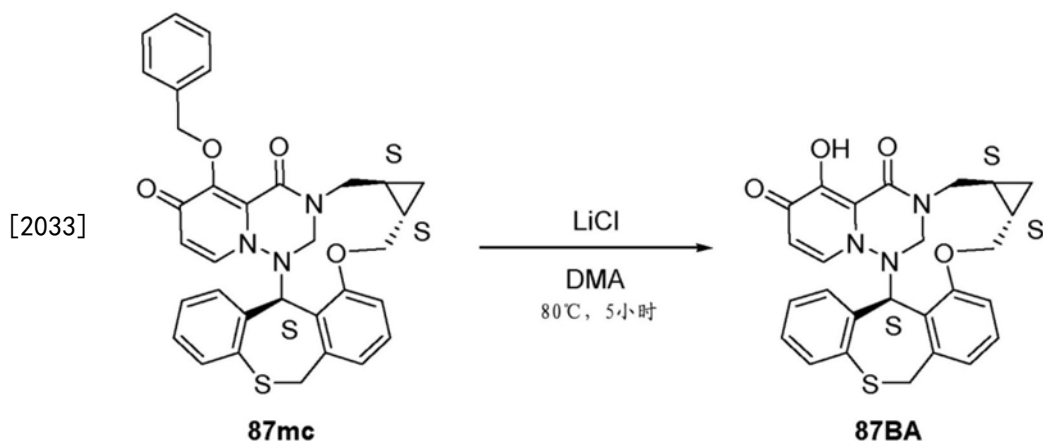
[2028] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 7.27 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.13 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.95-7.09 (m, 4H), 6.74-6.84 (m, 1H), 6.69 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.68 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 5.54 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 4.99 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 4.76 (dd, $J=12.6, 4.7\text{Hz}$, 1H), 4.42 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 3.79 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 3.40-3.48 (m, 2H), 3.10 (br dd, $J=14.3, 5.2\text{Hz}$, 1H), 1.24-1.33 (m, 1H), 0.73-0.81 (m, 1H), 0.70 (dt, $J=8.4, 4.5\text{Hz}$, 1H), 0.58 (dt, $J=8.2, 4.7\text{Hz}$, 1H)。

[2029] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.72分钟, MH^+ 474

[2030] $[\alpha]_D^{20}$: -162.80° (c 0.250, DMF)

[2031] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 9.48分钟, 手性纯度100%

[2032] 化合物87BA的合成:



[2034] 使用针对化合物28A所述的程序获得(1aS,11bS,20aS)-17-羟基-1a,2,6,11b,20,20a-六氢-1H-5,4-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-12,19-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]环丙[k]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-16,18-二酮(化合物87BA, 23mg)。

[2035] 化合物87BA:

[2036] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.53 (br s, 1H), 7.45 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.43 (m, 2H), 7.08-7.17 (m, 2H), 7.01-7.07 (m, 1H), 6.85 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 6.76 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.93 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 5.61 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 5.11 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 4.91 (dd, $J=12.0, 3.2\text{Hz}$, 1H), 4.38 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 4.30 (dd, $J=13.6, 2.2\text{Hz}$, 1H), 3.85 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 3.36 (br s, 1H), 2.17 (dd, $J=13.6, 11.3\text{Hz}$, 1H), 1.24-1.33 (m, 1H), 1.07-1.16 (m, 1H), 0.61 (dt, $J=9.1, 4.8\text{Hz}$, 1H), 0.42 (dt, $J=9.2, 4.7\text{Hz}$, 1H)。

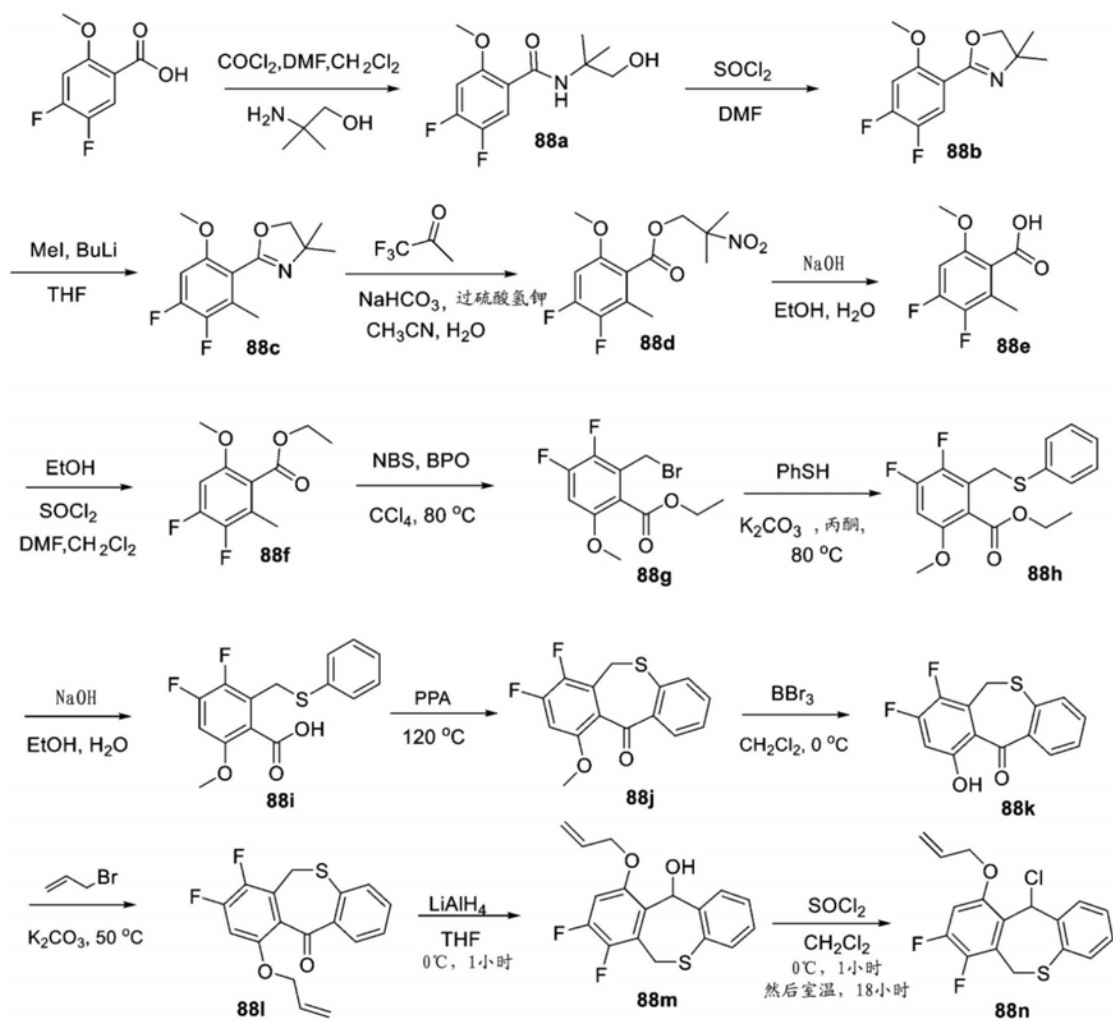
[2037] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.69分钟, MH^+ 474

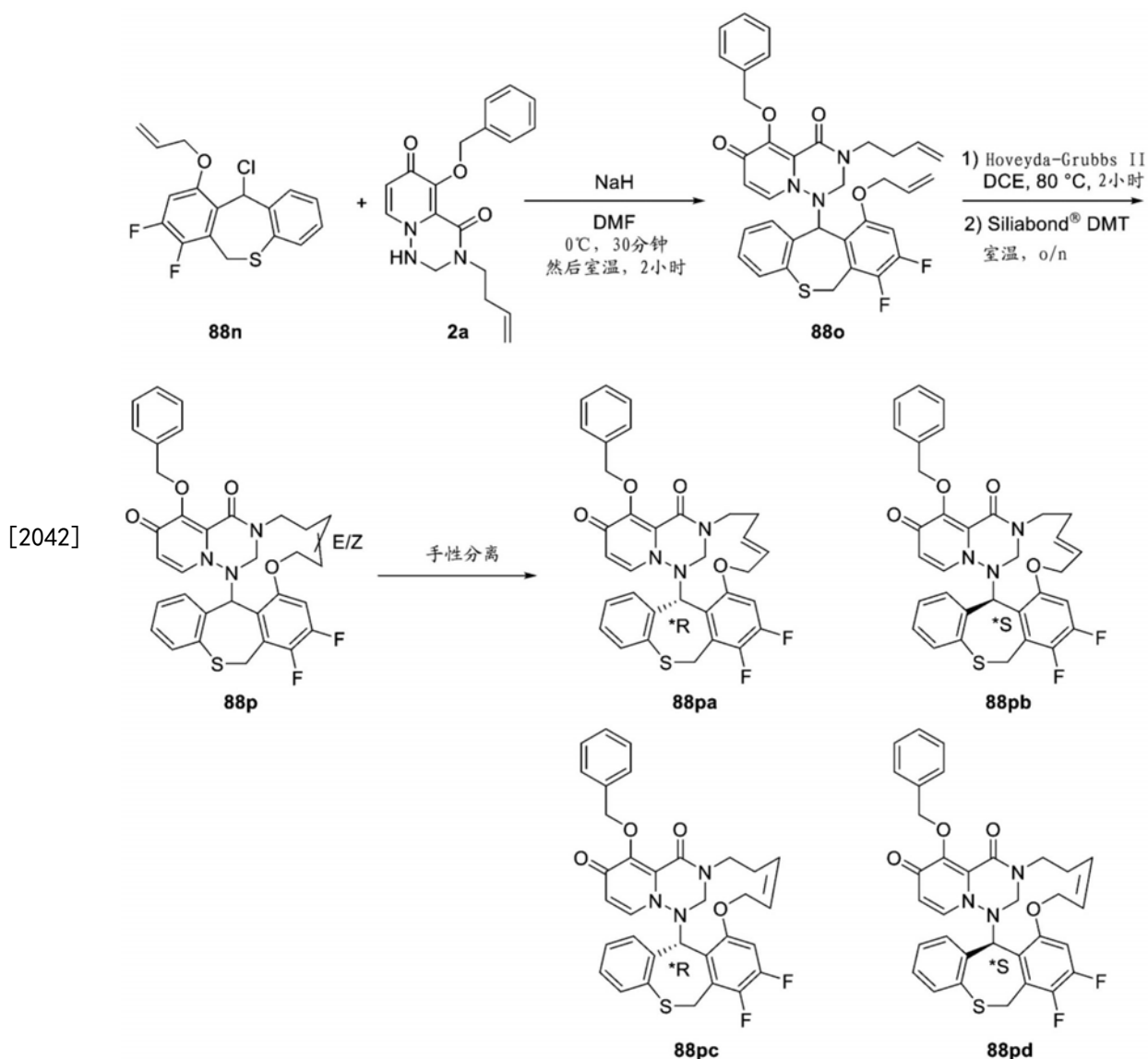
[2038] $[\alpha]_D^{20}$: -315.35° (c 0.241, DMF)

[2039] 手性HPLC (方法HPLC-B): Rt 10.12分钟, 手性纯度100%

[2040] 实施例88: (23b*R,Z)-16,17-二氟-6-羟基-10,13,18,23b-四氢-9H-1,8-桥亚甲基[1]苯并噻庚英并[5,4,3-lm]吡啶并[2,1-i][1,7,10,11]苯并氧杂三氮杂环十四炔-5,7-二酮(化合物88A)、(23b*S,Z)-16,17-二氟-6-羟基-10,13,18,23b-四氢-9H-1,8-桥亚甲基[1]苯并噻庚英并[5,4,3-lm]吡啶并[2,1-i][1,7,10,11]苯并氧杂三氮杂环十四炔-5,7-二酮(化合物88B)、(23b*R,E)-16,17-二氟-6-羟基-10,13,18,23b-四氢-9H-1,8-桥亚甲基[1]苯并噻庚英并[5,4,3-lm]吡啶并[2,1-i][1,7,10,11]苯并氧杂三氮杂环十四炔-5,7-二酮(化合物88C)和(23b*S,E)-16,17-二氟-6-羟基-10,13,18,23b-四氢-9H-1,8-桥亚甲基[1]苯并噻庚英并[5,4,3-lm]吡啶并[2,1-i][1,7,10,11]苯并氧杂三氮杂环十四炔-5,7-二酮(化合物88D)的合成

[2041]





[2043] 中间体88a的合成:

[2044] 在0℃下,向4,5-二氟-2-甲氧基苯甲酸[CAS 425702-18-7] (32.05g,170.37mmol) 在CH₂Cl₂ (300mL) 中的溶液中滴加DMF (660μL,8.52mmol) 和草酰氯 (17.6mL,204.44mmol)。将浅黄色混合物在室温下搅拌2小时。然后将混合物真空浓缩。在0℃下,将残余物在CH₂Cl₂ (150mL) 中的溶液滴加到2-氨基-2-甲基丙-1-醇 (27.6mL,289.6mmol) 在CH₂Cl₂ (200mL) 中的溶液中。将混合物在室温下搅拌12小时。过滤固体,并将滤液用水 (300mL)、5%NaHCO₃的H₂O溶液 (300mL) 和1M HCl (300mL) 洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到42.7g 4,5-二氟-N-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)-2-甲氧基苯甲酰胺(中间体88a),为白色固体,其原样用于下一步骤中。

[2045] 中间体88b的合成:

[2046] 在0℃下,向中间体88a (42.7g,164.71mmol) 在CH₂Cl₂ (500mL) 中的溶液中滴加DMF (640μL,8.24mmol) 和亚硫酰氯 (35.8mL,494.12mmol)。将黄色混合物在室温下搅拌3小时。将反应真空浓缩,并用水 (500mL) 淬灭。用5N NaOH水溶液将pH调节至8,并将溶液用CH₂Cl₂ (3×500mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (300mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过快速

色谱法 (330g, 洗脱剂石油醚/EtOAc (100:0至30:70)) 纯化残余物, 得到2-(4,5-二氟-2-甲氧基苯基)-4,4-二甲基-4,5-二氢噁唑 (中间体88b, 21g), 为白色固体。

[2047] 中间体88c的合成:

[2048] 在N₂下, 在-78℃下在15分钟内向中间体88b (10.0g, 41.5mmol) 在THF (300mL) 中的溶液中添加n-BuLi (19.9mL, 49.7mmol)。将黄色混合物在-78℃下搅拌30分钟, 然后在-78℃下在15分钟内滴加MeI (7.8mL, 125.1mmol)。将混合物在-78℃下搅拌30分钟, 然后升温至室温, 保持30分钟。通过添加NH₄Cl的饱和水溶液 (300mL) 淬灭反应混合物, 并用EtOAc萃取两次。将合并的有机相用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。通过快速色谱法 (Grace 120g, 洗脱剂石油醚/EtOAc (100:0至60:40)) 纯化残余物, 得到4.4g 2-(3,4-二氟-6-甲氧基-2-甲基苯基)-4,4-二甲基-4,5-二氢噁唑 (中间体88c)。

[2049] 中间体88d的合成:

[2050] 在室温下, 向中间体88c (14.0g, 54.85mmol) 在CH₃CN (300mL) 中的溶液中添加1,1,1-三氟丙-2-酮 (49.2g, 438.8mmol) 然后在0℃下, 在10分钟内添加NaHCO₃ (110.6g, 1.316mol) 和过硫酸氢钾 (134.9g, 439mmol) 在水 (60mL) 中的混合物。将黄色混合物在室温下搅拌16小时。将反应混合物过滤, 并用CH₂Cl₂洗涤, 并将有机层真空浓缩。通过快速色谱法 (Grace 220g, 洗脱剂石油醚/EtOAc (100:0至80:20)) 纯化残余物, 得到2-甲基-2-硝基丙基 3,4-二氟-6-甲氧基-2-甲基苯甲酸酯 (中间体88d, 13g)。

[2051] 中间体88e的合成:

[2052] 在0℃下, 向中间体88d (13g, 42.9mmol) 在EtOH (80mL) 中的溶液中添加水 (80mL) 和NaOH (8.6g, 214.3mmol)。将黄色混合物在60℃下搅拌2小时。将反应混合物真空浓缩。将水添加到残余物 (200mL) 中, 并将溶液用甲基叔丁基醚 (2×100mL) 萃取。将水层用6N HCl酸化, 用CH₂Cl₂ (3×20mL) 萃取, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 得到3,4-二氟-6-甲氧基-2-甲基苯甲酸 (中间体88e, 8.2g)。

[2053] 中间体88f的合成:

[2054] 在0℃下, 向中间体88e (7.5g, 37.10mmol) 在CH₂Cl₂ (100mL) 中的溶液中滴加DMF (144μL, 1.86mmol) 和SOCl₂ (3.2mL, 44.52mmol)。将黄色混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物真空浓缩。在0℃下, 将EtOH (30mL) 添加到残余物中, 并将反应物在室温下搅拌30分钟。将反应混合物浓缩, 并通过快速色谱法 (Grace 120g, 洗脱剂石油醚/EtOAc (100:0至90:10)) 纯化残余物, 得到3,4-二氟-6-甲氧基-2-甲基苯甲酸乙酯 (中间体88f, 6.9g), 为无色油状物。

[2055] 中间体88g的合成:

[2056] 在25℃下, 将过氧化苯甲酰 (3.16g, 13.03mmol) 添加到中间体88f (60.0g, 260.63mmol) 和NBS (51.0g, 286.70mmol) 在CCl₄ (1440mL) 中的搅拌溶液中。然后将混合物加热至80℃并回流搅拌4小时。形成褐色溶液。将混合物倾注到水 (1000mL) 中, 并用CH₂Cl₂ (800mL×3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤 (1000mL×3), 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 得到2-(溴甲基)-3,4-二氟-6-甲氧基苯甲酸乙酯 (中间体88g, 60.0g, 粗品), 为黄色油状物。化合物原样用于下一步骤中。

[2057] 中间体88h的合成:

[2058] 将中间体88g (60.0g, 194.11mmol) 溶解在丙酮 (840mL) 中。添加K₂CO₃ (40.24g,

291.16mmol) 和苯硫酚 (32.5g, 294.98mmol, 30.09mL, 1.52当量), 并将混合物在80℃下搅拌4小时。形成褐色混合物。将混合物过滤并真空浓缩, 得到棕色固体。将粗产物用MTBE (150mL) 研磨并过滤。将残余物真空干燥, 得到3,4-二氟-6-甲氧基-2-((苯硫基)甲基)苯甲酸乙酯(中间体88h, 60.0g, 163.14mmol), 为棕色固体。

[2059] 中间体88i的合成:

[2060] 在25℃下, 向中间体88h (55.0g, 162.54mmol) 在EtOH (1050mL) 中的溶液中添加NaOH (2M, 406.36mL)。将溶液加热至80℃, 并回流搅拌4小时。形成棕色溶液。将溶液真空浓缩, 然后添加水 (300mL), 并用稀释的2N盐酸使混合物呈酸性 (pH=2), 并用乙酸乙酯 (300mL × 3) 萃取。将合并的有机相用盐水 (300mL × 3) 洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 得到3,4-二氟-6-甲氧基-2-((苯硫基)甲基)苯甲酸(中间体88i, 50.0g, 粗品), 为棕色油状物。

[2061] 中间体88j的合成:

[2062] 在25℃下, 将中间体88i (10.0g, 32.23mmol, 1当量) 添加到多磷酸 (150.0g, 443.88mmol, 13.77当量) 中。将混合物在120℃下搅拌4小时。形成暗红色溶液。将残余物倾注入冰水 (500mL) 中并搅拌。将水相用乙酸乙酯 (500mL × 3) 萃取。将合并的有机相用盐水 (500mL × 3) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将粗产物用MTBE (150mL) 研磨并过滤。将残余物真空干燥, 得到7,8-二氟-10-甲氧基二苯并[b,e]噻吩-11(6H)-酮(中间体88j, 30.0g), 为棕色固体。

[2063] 中间体88k的合成:

[2064] 在0℃下, 向中间体88j (13.1g, 44.82mmol, 1当量) 在CH₂Cl₂ (180mL) 中的混合物滴加BBBr₃ (1M, 95.27mL, 2.13当量) 在CH₂Cl₂ (100mL) 中的溶液。将混合物在25℃下搅拌2小时。形成棕色溶液。添加饱和氯化钠水溶液, 并将混合物用CH₂Cl₂ (200mL × 3) 萃取。将有机层用盐水 (200mL × 3) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 得到7,8-二氟-10-羟基二苯并[b,e]噻吩-11(6H)-酮(中间体88k, 11.4g), 为棕色固体。

[2065] 中间体88l的合成:

[2066] 使用针对中间体37a所述的程序获得10-(烯丙氧基)-7,8-二氟二苯并[b,e]噻吩-11(6H)-酮(中间体88l, 11.8g)。

[2067] 中间体88m的合成:

[2068] 使用针对中间体37b所述的程序获得10-(烯丙氧基)-7,8-二氟-6,11-二氢二苯并[b,e]噻吩-11-醇(中间体88m, 11.2g)。通过硅胶快速色谱法(石油醚/乙酸乙酯20/1至5:1)纯化粗中间体88m。

[2069] 中间体88n的合成:

[2070] 使用针对中间体37c所述的程序获得10-(烯丙氧基)-11-氯-7,8-二氟-6,11-二氢二苯并[b,e]噻吩(中间体88n, 680mg)。

[2071] 中间体88o的合成:

[2072] 使用针对中间体37d所述的程序获得1-(10-(烯丙氧基)-7,8-二氟-6,11-二氢二苯并[b,e]噻吩-11-基)-5-(苄氧基)-3-(丁-3-烯-1-基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体88o, 304mg)。

[2073] 中间体88p的合成:

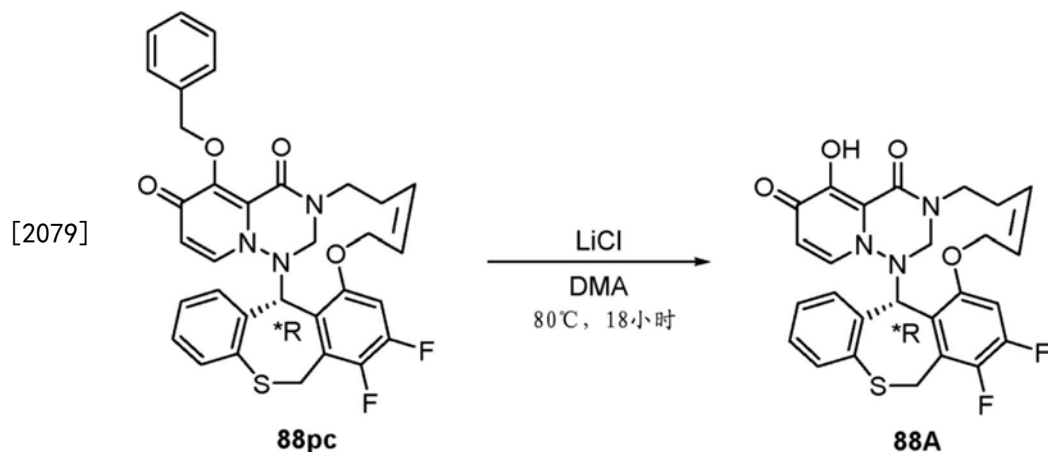
[2074] 使用针对中间体37e和37f所述的程序获得(Z/E)-6-(苄氧基)-16,17-二氟-10,13,18,23b-四氢-9H-1,8-桥亚甲基[1]苯并噻庚英并[5,4,3-lm]吡啶并[2,1-i][1,7,10,11]苯并氧杂三氮杂环十四炔-5,7-二酮(中间体88p,Z和E异构体的混合物,144mg)。

[2075] 经由反相(固定相:YMC-actus Triart C18 10 μ m 30*300mm,流动相梯度:50/50至30/70的0.2%NH₄HCO₃水溶液/MeCN)分离异构体,得到含有E异构体的级分(中间体88pa和88pb,33mg)和Z异构体的第二级分(中间体88pc和88pd,89mg)。

[2076] 经由手性SFC(固定相:Whe1k-01 (S,S) 5 μ m 250*21.2mm,流动相:50%CO₂,50%MeOH)分离对映体88pa和88pb,得到第一洗脱对映体88pa(24mg)和第二洗脱对映体88pb(29mg)。

[2077] 经由手性SFC(固定相:CHIRALPAK AS-H 5 μ m 250*20mm,流动相:45%CO₂,55%MeOH)分离对映体88pc和88pd,得到第一洗脱对映体88pc(62mg)和第二洗脱对映体88pd(63mg)。

[2078] 化合物88A的合成:



[2080] 使用针对化合物37A所述的程序获得(23b*R,Z)-16,17-二氟-6-羟基-10,13,18,23b-四氢-9H-1,8-桥亚甲基[1]苯并噻庚英并[5,4,3-lm]吡啶并[2,1-i][1,7,10,11]苯并氧杂三氮杂环十四炔-5,7-二酮(化合物88A,32mg)。

[2081] 化合物88A:

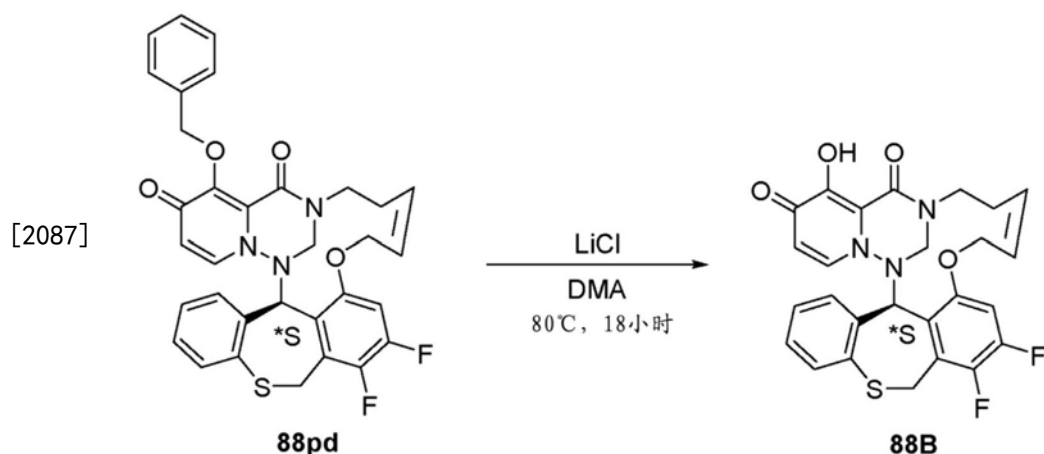
[2082] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.70 (br s, 1H), 7.23 (br dd, J=12.1, 6.8Hz, 1H), 7.14 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.99-7.10 (m, 2H), 6.77 (t, J=7.3Hz, 1H), 6.51 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.96-6.03 (m, 1H), 5.88-5.95 (m, 2H), 5.54 (dd, J=14.3, 1.4Hz, 1H), 5.49 (d, J=7.9Hz, 1H), 4.86 (br d, J=13.6Hz, 1H), 4.41-4.49 (m, 2H), 4.37 (d, J=13.2Hz, 1H), 4.18 (br t, J=12.5Hz, 1H), 4.00 (d, J=14.2Hz, 1H), 2.74 (br d, J=14.2Hz, 1H), 2.20-2.27 (m, 1H), 2.11 (br d, J=14.8Hz, 1H)。

[2083] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.96分钟, MH⁺510

[2084] $[\alpha]_D^{20}$: +180.18° (c 0.111, DMF)

[2085] 手性HPLC (方法HPLC-B): Rt 5.72分钟, 手性纯度100%

[2086] 化合物88B的合成:



[2088] 使用针对化合物37A所述的程序获得 (23b*S,Z)-16,17-二氟-6-羟基-10,13,18,23b-四氢-9H-1,8-桥亚甲基[1]苯并噻庚英并[5,4,3-1m]吡啶并[2,1-i][1,7,10,11]苯并氧杂三氮杂环十四快-5,7-二酮(化合物88B,30mg)。

[2089] 化合物88B:

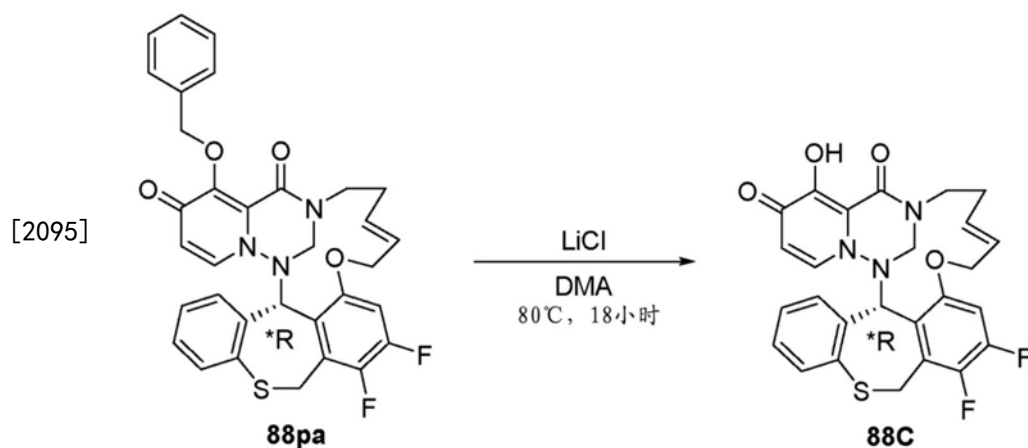
[2090] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.75 (br s, 1H), 7.30 (dd, $J=12.1, 6.8\text{Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.07-7.17 (m, 2H), 6.84 (td, $J=7.6, 1.0\text{Hz}$, 1H), 6.58 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 6.03-6.09 (m, 1H), 5.95-6.02 (m, 2H), 5.61 (dd, $J=14.2, 1.9\text{Hz}$, 1H), 5.56 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 4.93 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 4.48-4.56 (m, 2H), 4.44 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 4.25 (br t, $J=13.1\text{Hz}$, 1H), 4.06 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H), 2.81 (br d, $J=14.2\text{Hz}$, 1H), 2.26-2.34 (m, 1H), 2.14-2.22 (m, 1H)。

[2091] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.96分钟, MH^+ 510

[2092] $[\alpha]_D^{20}$: -176.99° (c 0.113, DMF)

[2093] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 11.47分钟, 手性纯度100%

[2094] 化合物88C的合成:



[2096] 使用针对化合物37A所述的程序获得 (23b*R,E)-16,17-二氟-6-羟基-10,13,18,23b-四氢-9H-1,8-桥亚甲基[1]苯并噻庚英并[5,4,3-1m]吡啶并[2,1-i][1,7,10,11]苯并氧杂三氮杂环十四快-5,7-二酮(化合物88C,9mg)。

[2097] 化合物88C:

[2098] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.92 (br s, 1H), 7.48 (dd, $J=12.0, 7.3\text{Hz}$, 1H),

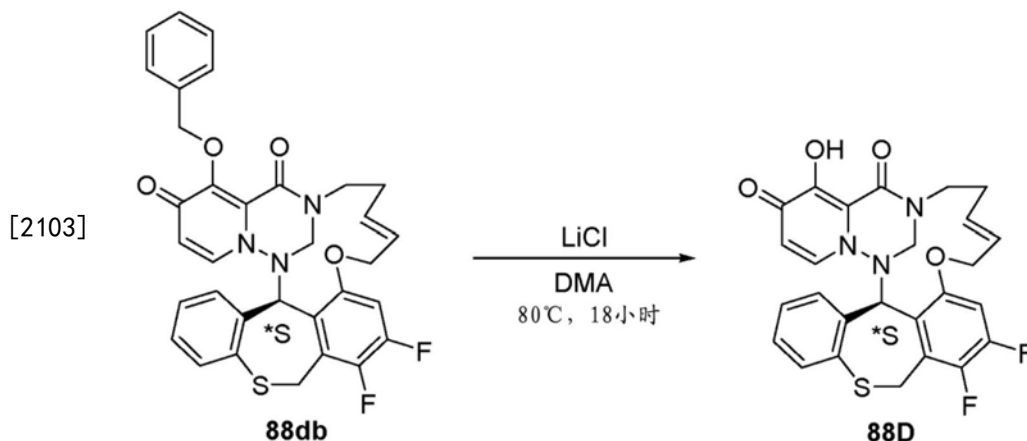
7.17 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.12-7.15 (m, 1H), 7.06-7.09 (m, 1H), 6.86-6.91 (m, 1H), 6.82-6.85 (m, 1H), 5.91 (br ddd, $J=15.1, 9.6, 5.5\text{Hz}$, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.58-5.65 (m, 1H), 5.50-5.56 (m, 2H), 4.98 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 4.72 (dd, $J=11.8, 5.5\text{Hz}$, 1H), 4.48 (dd, $J=11.5, 9.9\text{Hz}$, 1H), 4.28 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 4.10 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H), 3.80 (br dd, $J=8.8, 3.8\text{Hz}$, 1H), 2.78-2.85 (m, 2H), 2.18-2.25 (m, 1H)。

[2099] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.94分钟, MH^+ 510

[2100] $[\alpha]_D^{20}$: +295.05° (c 0.101, DMF)

[2101] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 5.78分钟, 手性纯度100%

[2102] 化合物88D的合成:



[2104] 使用针对化合物37A所述的程序获得 (23b*S,E)-16,17-二氟-6-羟基-10,13,18,23b-四氢-9H-1,8-桥亚甲基[1]苯并噻庚英并[5,4,3-1m]吡啶并[2,1-i][1,7,10,11]苯并氧杂三氮杂环十四炔-5,7-二酮 (化合物88D, 9mg)。

[2105] 化合物88D:

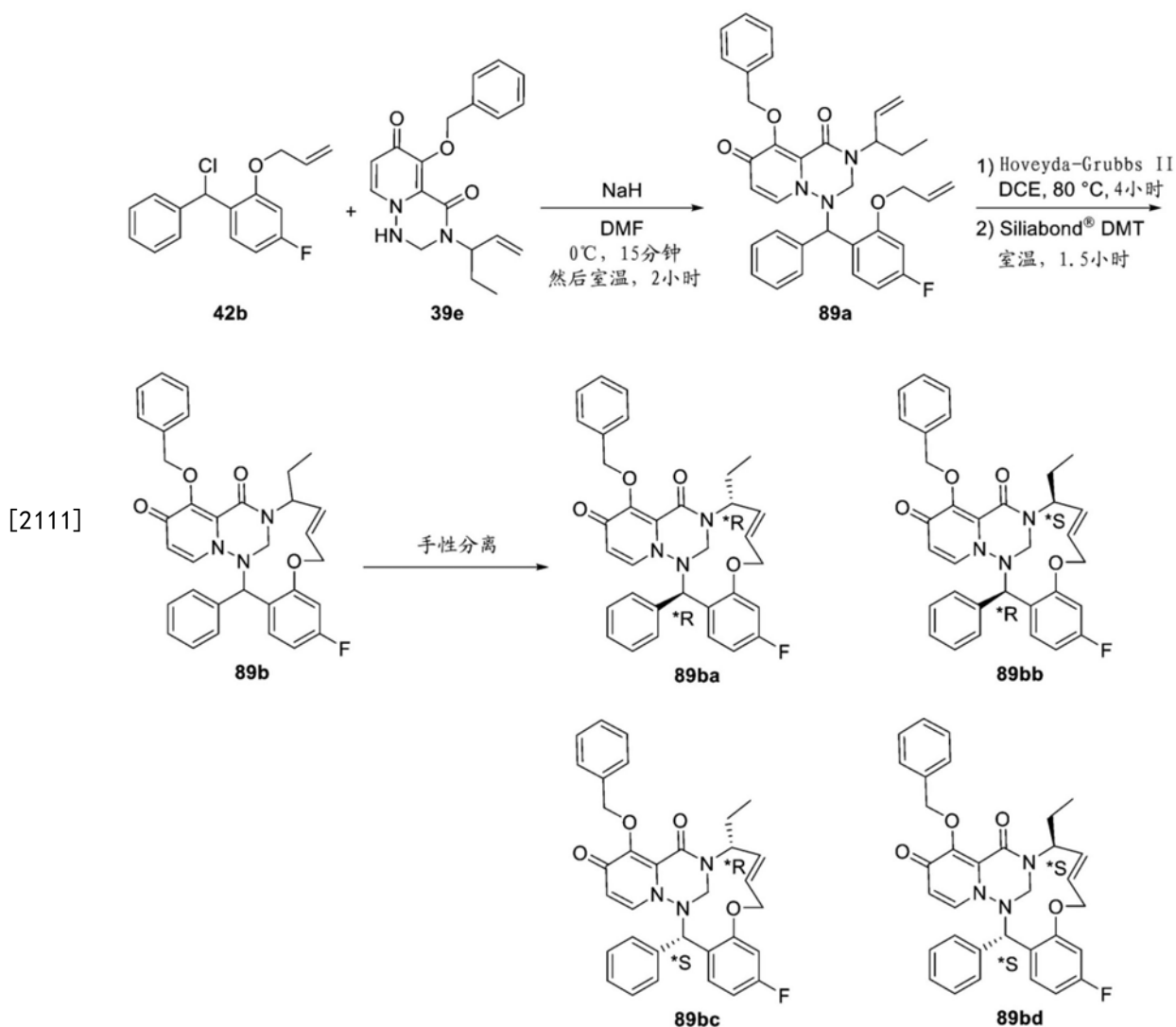
[2106] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.92 (br s, 1H), 7.48 (dd, $J=12.1, 7.1\text{Hz}$, 1H), 7.12-7.19 (m, 2H), 7.05-7.10 (m, 1H), 6.86-6.91 (m, 1H), 6.82-6.86 (m, 1H), 5.91 (br ddd, $J=15.3, 9.6, 5.7\text{Hz}$, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.58-5.66 (m, 1H), 5.50-5.56 (m, 2H), 4.97 (d, $J=12.9\text{Hz}$, 1H), 4.72 (dd, $J=11.8, 5.5\text{Hz}$, 1H), 4.48 (dd, $J=11.7, 10.1\text{Hz}$, 1H), 4.28 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H), 4.10 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H), 3.80 (br dd, $J=9.0, 3.9\text{Hz}$, 1H), 2.75-2.86 (m, 2H), 2.18-2.26 (m, 1H)。

[2107] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.94分钟, MH^+ 510

[2108] $[\alpha]_D^{20}$: -285.45° (c 0.110, DMF)

[2109] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 8.21分钟, 手性纯度100%

[2110] 实施例89: (9*S,18*R,E)-9-乙基-3-氟-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮 (化合物89AA)、(9*R,18*S,E)-9-乙基-3-氟-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮 (化合物89BB) 的合成



[2112] 中间体89a的合成

[2113] 使用针对中间体85a所述的程序获得1-((2-(烯丙氧基)-4-氟苯基)(苯基)甲基)-5-(苄氧基)-3-(戊-1-烯-3-基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体89a, 1.08mg)。通过硅胶快速色谱法(80g, 100/0至95/5的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$)进行纯化。通过硅胶快速色谱法(40g, 100/0至0/100的石油醚/EtOAc)进行第二次纯化。

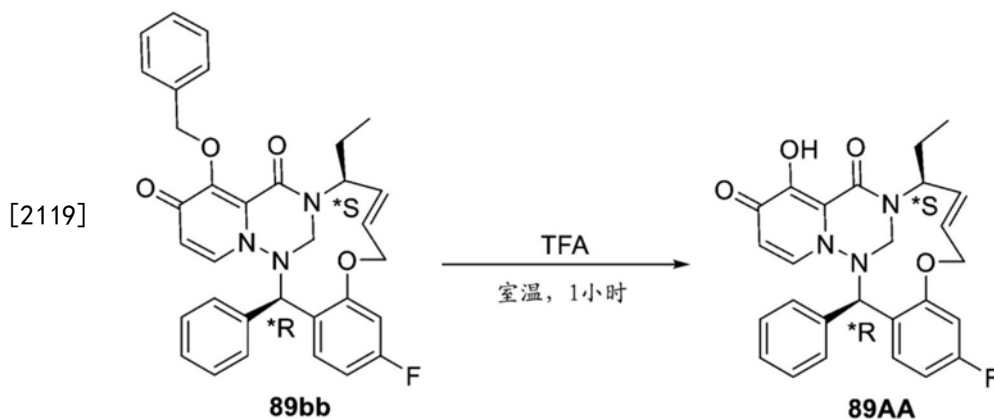
[2114] 中间体89b的合成

[2115] 使用针对中间1f所述的程序获得(E)-12-(苄氧基)-9-乙基-3-氟-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(中间体89b, 380mg)。

[2116] 经由非手性SFC(固定相:AMINO $5\mu\text{m}$ 150*30mm, 流动相:85% CO_2 , 15%MeOH)纯化残余物, 得到中间体89b的两种级分(级分a: 中间体89bb和89bc, 247mg; 级分b: 中间体89ba和89bd, 111mg)。

[2117] 经由手性SFC(固定相:CHIRALPAK IC $5\mu\text{m}$ 250*30mm, 流动相:50% CO_2 , 50%MeOH)分离对映体89bb和89bc, 得到89bb(90mg)和89bc(95mg)。经由手性SFC(固定相:Chiralpak IC $5\mu\text{m}$ 250*21.2mm, 流动相:50% CO_2 , 50%MeOH)分离对映体89ba和89bd, 得到89ba(22mg)和89bd(34mg)。

[2118] 化合物89AA的合成:



[2120] 使用针对化合物1所述的程序获得 (9*S,18*R,E) -9-乙基-3-氟-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物89AA,42mg)。

[2121] 化合物89AA:

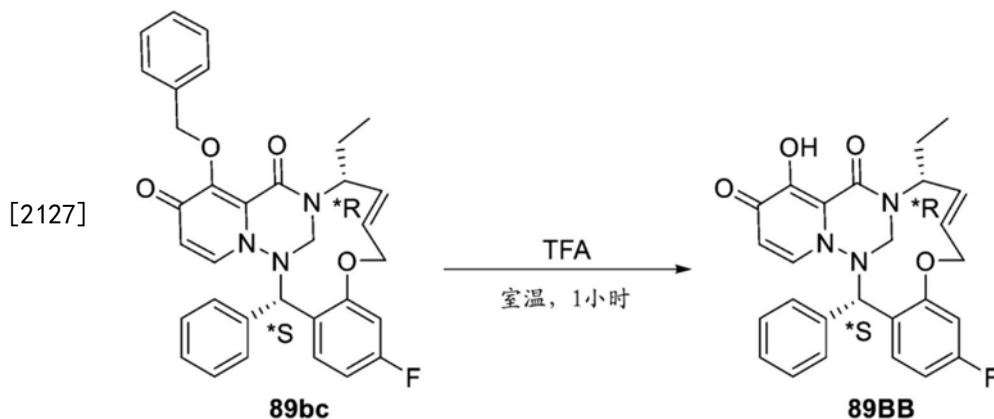
[2122] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 8.05 (dd, $J=8.5, 6.9\text{Hz}$, 1H), 7.00-7.19 (m, 8H), 6.23 (br ddd, $J=15.7, 9.9, 5.4\text{Hz}$, 1H), 5.38-5.46 (m, 1H), 5.40 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 5.10 (s, 1H), 5.05-5.12 (m, 1H), 4.94 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 4.79 (dd, $J=11.5, 5.5\text{Hz}$, 1H), 4.06-4.15 (m, 2H), 1.42-1.51 (m, 1H), 1.32-1.42 (m, 1H), 0.75 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。

[2123] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.89分钟, MH^+ 462

[2124] $[\alpha]_D^{20}$: +553.46° (c 0.260, DMF)

[2125] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 5.32分钟, 手性纯度100%

[2126] 化合物89BB的合成:



[2128] 使用针对化合物1所述的程序获得 (9*R,18*S,E) -9-乙基-3-氟-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物89BB,38mg)。

[2129] 化合物89BB:

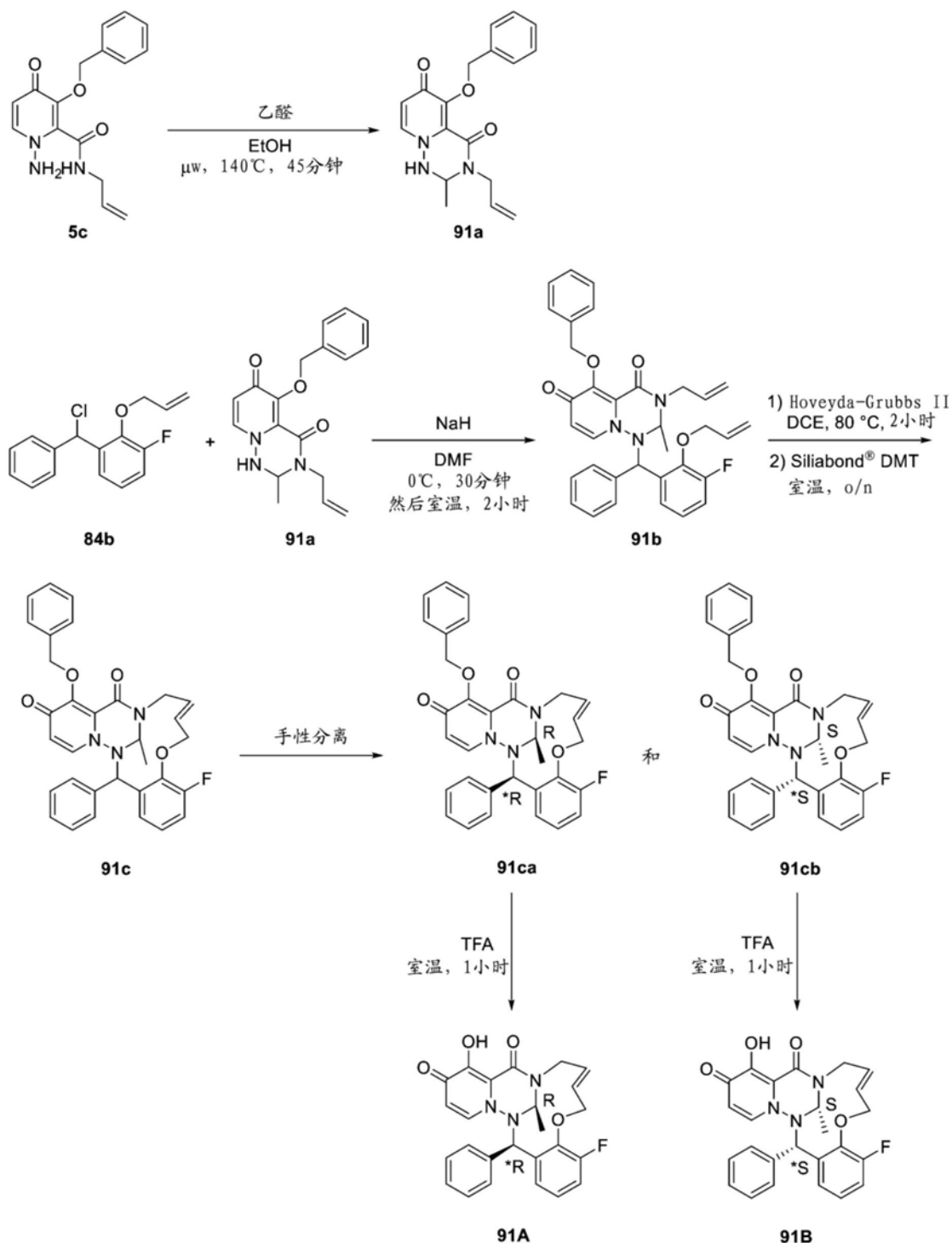
[2130] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 8.05 (dd, $J=8.5, 6.9\text{Hz}$, 1H), 6.99-7.21 (m, 8H), 6.23 (br ddd, $J=15.5, 9.9, 5.5\text{Hz}$, 1H), 5.40 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 5.36-5.46 (m, 1H), 5.10 (s, 1H), 5.04-5.13 (m, 1H), 4.94 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 4.79 (dd, $J=11.5, 5.5\text{Hz}$, 1H), 4.05-4.16 (m, 2H), 1.42-1.51 (m, 1H), 1.32-1.41 (m, 1H), 0.75 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)。

[2131] LC/MS (方法LC-C) :Rt 2.89分钟, MH^+ 462

[2132] $[\alpha]_D^{20}$: -532.62° (c 0.282, DMF)

[2133] 手性HPLC (方法HPLC-B) :Rt 6.95分钟, 手性纯度100%

[2134] 实施例91: (18R,19R,E)-4-氟-12-羟基-19-甲基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物91A)、(18S,19S,E)-4-氟-12-羟基-19-甲基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物91B)的合成



[2136] 中间体91a的合成:

[2137] 在微波中,使用功率输出在0至400W范围内的单模微波(Biotage® Initiator EXP 60),将中间体5c (1.00g, 3.34mmol) 和乙醛[CAS 75-07-0] (200μL, 3.56mmol) 在EtOH (15mL) 中的混合物在140℃下搅拌45分钟。将混合物真空浓缩。通过硅胶快速色谱法(30μm, 24g, CH₂Cl₂/MeOH 97/3 to 94/6) 进行纯化,得到3-烯丙基-5-(苄氧基)-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体91a, 935mg)。

[2138] 中间体91b的合成:

[2139] 使用针对中间体2d所述的程序获得3-烯丙基1-((2-(烯丙氧基)-3-氟苯基)(苯基)甲基)-5-(苄氧基)-2-甲基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体91b, 1.20g)。

[2140] 中间体91c的合成:

[2141] 使用针对中间体1f所述的程序获得(E)-12-(苄氧基)-4-氟-19-甲基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(中间体91c, 1.22g)。通过硅胶快速色谱法(30μm, 40g, 97/3至95/5的CH₂Cl₂/MeOH) 纯化粗中间体91c。经由反相(固定相:YMC-actus Triart C18 10μm 30*150mm, 流动相梯度:50/50至30/70的0.2%NH₄HCO₃/CH₃CN水溶液) 进行第二次纯化,得到中间体91c (344mg)。

[2142] 经由手性SFC(固定相:CHIRALPAK AD-H 5μm 250*30mm, 流动相:60%CO₂, 40% EtOH) 分离对映体,得到第一洗脱对映体91ca (154mg) 和第二洗脱对映体91cb (159mg)。

[2143] 化合物91A的合成:

[2144] 使用针对化合物1所述的程序获得(18*R, 19*R, E)-4-氟-12-羟基-19-甲基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物91A, 81mg)。

[2145] 化合物91A:

[2146] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆, 77℃) δppm 7.87 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.37 (td, J=8.0, 5.5Hz, 1H), 7.25-7.32 (m, 1H), 7.10-7.21 (m, 6H), 6.23 (dt, J=15.6, 7.6Hz, 1H), 5.92-6.00 (m, 1H), 5.51 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.75-4.86 (m, 2H), 4.52 (q, J=6.3Hz, 1H), 4.24 (br dd, J=10.7, 9.1Hz, 1H), 3.25 (dd, J=13.9, 8.2Hz, 1H), 1.34 (d, J=6.3Hz, 3H)。

[2147] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.66分钟, MH⁺448

[2148] [α]_D²⁰: -643.42° (c 0.152, DMF)

[2149] 化合物91B的合成:

[2150] 使用针对化合物1所述的程序获得(18*S, 19*S, E)-4-氟-12-羟基-19-甲基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物91B, 16mg)。

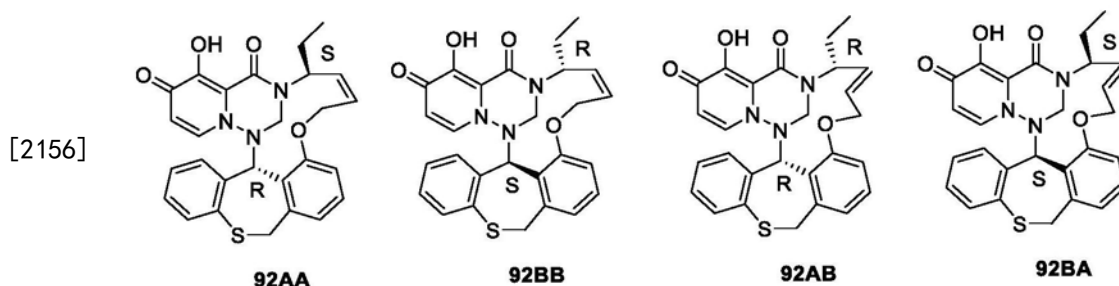
[2151] 化合物91B:

[2152] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 7.90 (br d, J=7.6Hz, 1H), 7.40 (br td, J=8.0, 5.4Hz, 1H), 7.31-7.37 (m, 1H), 7.26 (br d, J=7.6Hz, 1H), 7.07-7.22 (m, 5H), 6.22 (br s, 1H), 5.98 (br s, 1H), 5.53 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.21 (br s, 1H), 4.79 (br dd, J=13.7, 4.3Hz, 2H), 4.52 (q, J=6.3Hz, 1H), 4.24 (br s, 1H), 3.24-3.30 (m, 1H), 1.33 (d, J=6.3Hz, 3H)。

[2153] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.66分钟, MH⁺448

[2154] [α]_D²⁰: +626.43° (c 0.140, DMF)

[2155] 实施例92: (13S,21aR,Z)-13-乙基-16-羟基-6,10,13,21a-四氢-7,8-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-14,21-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-15,17-二酮(化合物92AA)、(13R,21aS,Z)-13-乙基-16-羟基-6,10,13,21a-四氢-7,8-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-14,21-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-15,17-二酮(化合物92BB)、(9R,17aR,E)-9-乙基-12-羟基-2,6,9,17a-四氢-3,4-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-10,17-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物92AB)和(9S,17aS,E)-9-乙基-12-羟基-2,6,9,17a-四氢-3,4-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-10,17-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物92BA)的合成



[2157] 根据在实施例89中所述的程序从中间体37c和39e开始合成化合物92AA、92BB、92AB和92BA。

[2158] 化合物92AA:

[2159] LC/MS(方法LC-C):Rt 3.01分钟,MH⁺488.3

[2160] $[\alpha]_D^{20}$:+148.4°(c 0.128,DMF)

[2161] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 3.83分钟,手性纯度100%

[2162] 化合物92BB:

[2163] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δppm 10.88-12.18(m,1H) 7.41(t,J=7.9Hz,1H) 7.20(d,J=7.9Hz,1H) 7.04-7.16(m,4H) 6.74-6.85(m,1H) 6.53(d,J=7.3Hz,1H) 6.42-6.51(m,1H) 6.24(dt,J=10.6,7.0Hz,1H) 6.07(s,1H) 5.71(d,J=13.6Hz,1H) 5.60(d,J=7.6Hz,1H) 5.17(d,J=13.2Hz,1H) 4.79(dd,J=10.1,6.6Hz,1H) 4.38-4.46(m,1H) 4.36(d,J=13.2Hz,1H) 3.74-3.90(m,2H) 1.90(br dd,J=13.9,6.6Hz,1H) 1.73-1.84(m,1H) 0.82(t,J=7.4Hz,3H)

[2164] LC/MS(方法LC-C):Rt 3.00分钟,MH⁺488

[2165] $[\alpha]_D^{20}$: -144.92°(c 0.118,DMF)

[2166] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 5.13分钟,手性纯度99.6%

[2167] 化合物92AB:

[2168] LC/MS(方法LC-C):Rt 2.88分钟,MH⁺488

[2169] $[\alpha]_D^{20}$:+488.89°(c 0.108,DMF)

[2170] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 6.55分钟,手性纯度100%

[2171] 化合物92BA:

[2172] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δppm 7.42(t,J=7.9Hz,1H) 7.34(d,J=7.9Hz,1H) 7.19(dd,J=13.1,7.7Hz,2H) 7.08-7.14(m,1H) 7.01-7.07(m,1H) 6.79-6.91(m,2H) 6.29-6.42

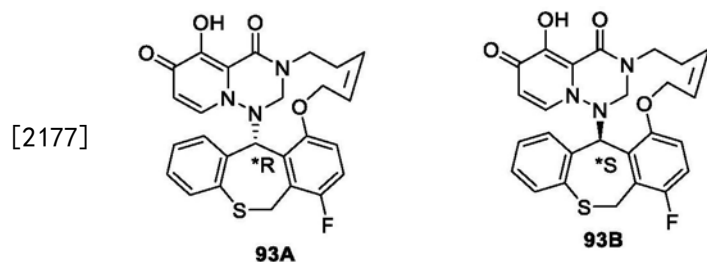
(m, 1H) 5.81 (d, J=13.2Hz, 1H) 5.62 (d, J=7.9Hz, 1H) 5.50-5.59 (m, 1H) 5.34 (s, 1H) 5.18 (q, J=7.1Hz, 1H) 5.06 (d, J=13.6Hz, 1H) 4.89 (dd, J=11.2, 5.5Hz, 1H) 4.20-4.36 (m, 2H) 3.87 (d, J=13.6Hz, 1H) 1.39-1.62 (m, 2H) 0.82 (t, J=7.3Hz, 3H)

[2173] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.88分钟, MH^+ 488

[2174] $[\alpha]_D^{20}$: -510.78° (c 0.102, DMF)

[2175] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 10.1分钟,手性纯度100%

[2176] 实施例93: (1*R,13Z) -20-氟-7-羟基-16-氧杂-23-硫杂-2,3,10-三氮杂六环[15.12.1.12,10.03,8.021,30.024,29]三十一烷-4,7,13,17,19,21(30),24(29),25,27-九烯-6(化合物93A) 和 (1*SR,13Z) -20-氟-7-羟基-16-氧杂-23-硫杂-2,3,10-三氮杂六环[15.12.1.12,10.03,8.021,30.024,29]三十一烷-4,7,13,17,19,21(30),24(29),25,27-九烯-6(化合物93B) 的合成



[2178] 根据在实施例37中所述的程序从中间体10-(烯丙氧基)-11-氯-7-氟-6,11-二氢二苯并[b,e]噻吩开始合成化合物93A和93B。

[2179] 化合物93A:

[2180] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.85分钟, MH⁺492

[2181] $[\alpha]_D^{20} : +197.09^\circ$ (c 0.103, DMF)

[2182] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 4.41分钟,手性纯度100%

[2183] 化合物93B:

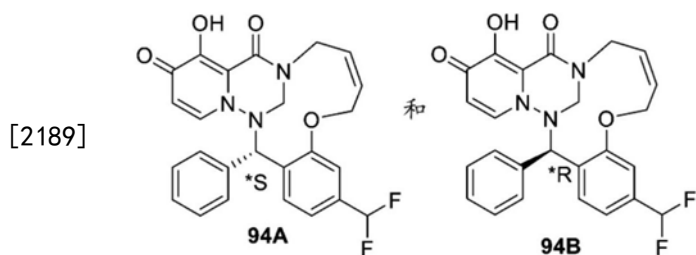
[2184] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.25 (t, $J=9.1\text{Hz}$, 1H) 7.16 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 7.04-7.09 (m, 1H) 6.98-7.04 (m, 2H) 6.77 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H) 6.53 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H) 5.96-6.04 (m, 2H) 5.86-5.93 (m, 1H) 5.44-5.56 (m, 2H) 4.89 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H) 4.38-4.52 (m, 2H) 4.33 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H) 4.14-4.22 (m, 1H) 3.94 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 2.77 (br d, $J=14.2\text{Hz}$, 1H) 2.15-2.26 (m, 1H) 2.04-2.15 (m, 1H)

[2185] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.85分钟, MH^+ 492

[2186] $[\alpha]_D^{20}$: -185.38° (c 0.13, DMF)

[2187] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 6.28分钟,手性纯度100%

[2188] 实施例94: (18*S,Z)-3-(二氟甲基)-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物94A)和(18*R,Z)-3-(二氟甲基)-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物94B)的合成



[2190] 根据在实施例5中所述的程序从中间体2-(烯丙氧基)-1-(氯(苯基)甲基)-4-(二氟甲基)苯开始合成化合物94A和94B。

[2191] 化合物94A:

[2192] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.26 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 7.56 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 7.46 (s, 1H) 7.26 (br d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 6.92-7.22 (m, 6H) 6.06-6.24 (m, 1H) 5.85-6.04 (m, 1H) 5.49 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 5.35 (s, 1H) 5.12 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 4.71-4.89 (m, 2H) 4.31-4.41 (m, 1H) 4.24 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 3.16-3.24 (m, 1H)

[2193] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.59分钟, MH^+ 466

[2194] $[\alpha]_D^{20}$: -609.86° (c 0.142, DMF)

[2195] 手性HPLC (方法HPLC-B): Rt 4.79分钟, 手性纯度100%

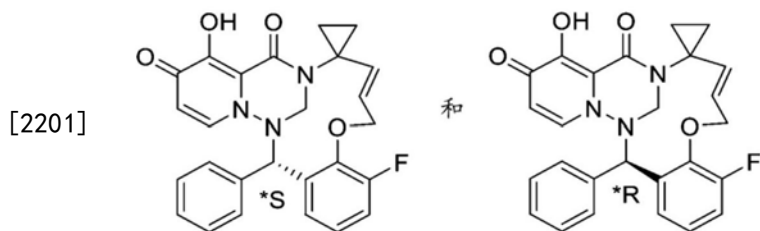
[2196] 化合物94B:

[2197] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.59分钟, MH^+ 466

[2198] $[\alpha]_D^{20}$: +569.83° (c 0.179, DMF)

[2199] 手性HPLC (方法HPLC-B): Rt 4.14分钟, 手性纯度100%

[2200] 实施例95: (18'*S, E)-4'-氟-12'-羟基-18'-苯基-6'H, 18'H-螺[环丙烷-1, 9'-[10, 17]桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1, 2-f][1]氧杂[5, 6, 9]三氮杂环十三炔]-11', 13'-二酮 (化合物95A) 和 (18'*R, E)-4'-氟-12'-羟基-18'-苯基-6'H, 18'H-螺[环丙烷-1, 9'-[10, 17]桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1, 2-f][1]氧杂[5, 6, 9]三氮杂环十三炔]-11', 13'-二酮 (化合物95B) 的合成



[2202] 根据在实施例79中所述的程序从中间体2-(烯丙氧基)-1-(氯(苯基)甲基)-3-氟苯61b开始合成化合物95A和95B

[2203] 化合物95A:

[2204] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.76分钟, MH^+ 460

[2205] $[\alpha]_D^{20}$: +543.93° (c 0.107, DMF)

[2206] 手性HPLC (方法HPLC-A): Rt 6.25分钟, 手性纯度100%

[2207] 化合物95B:

[2208] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.88 (br d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 7.37-7.43 (m, 1H) 7.30-7.37 (m, 1H) 7.13-7.30 (m, 6H) 6.30-6.41 (m, 1H) 5.80 (br d, $J=15.1\text{Hz}$, 1H) 5.51 (d, $J=$

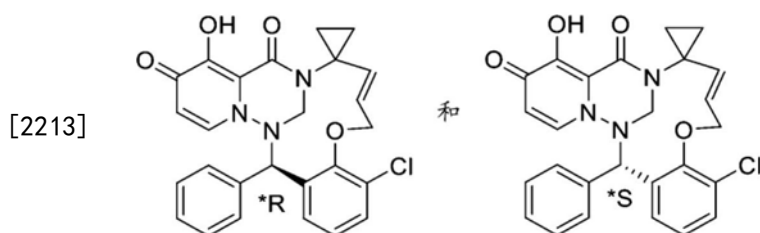
7.6Hz, 1H) 5.37 (s, 1H) 5.13 (d, J=13.6Hz, 1H) 4.86 (br dd, J=10.7, 6.0Hz, 1H) 4.22 (d, J=13.6Hz, 1H) 4.16 (br t, J=10.1Hz, 1H) 1.53 (dt, J=9.8, 6.8Hz, 1H) 1.18 (dt, J=9.6, 6.5Hz, 1H) 0.84-0.93 (m, 1H) 0.69-0.78 (m, 1H)

[2209] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.76分钟, MH⁺460

[2210] $[\alpha]_D^{20}$: -576.12° (c 0.134, DMF)

[2211] 手性HPLC (方法HPLC-A): Rt 7.93分钟, 手性纯度100%

[2212] 实施例96: (18'R, E)-4'-氯-12'-羟基-18'-苯基-6'H, 18'H-螺[环丙烷-1, 9'-[10, 17]桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1, 2-f][1]氧杂[5, 6, 9]三氮杂环十三炔]-11', 13'-二酮 (化合物96A) 和 (18'S, E)-4'-氯-12'-羟基-18'-苯基-6'H, 18'H-螺[环丙烷-1, 9'-[10, 17]桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1, 2-f][1]氧杂[5, 6, 9]三氮杂环十三炔]-11', 13'-二酮 (化合物96B) 的合成



[2214] 根据在实施例79中所述的程序从中间体2-(烯丙氧基)-1-(氯(苯基)甲基)-3-氯苯75b开始合成化合物96A和96B

[2215] 化合物96A:

[2216] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 8.04 (d, J=7.6Hz, 1H) 7.55 (dd, J=7.9, 1.3Hz, 1H) 7.41 (t, J=8.0Hz, 1H) 7.14-7.27 (m, 6H) 6.42 (ddd, J=14.9, 9.2, 6.1Hz, 1H) 5.71 (br d, J=15.1Hz, 1H) 5.50 (d, J=7.9Hz, 1H) 5.40 (s, 1H) 5.16 (d, J=13.9Hz, 1H) 4.86 (dd, J=11.0, 5.7Hz, 1H) 4.22-4.36 (m, 2H) 1.51-1.61 (m, 1H) 1.19 (dt, J=9.5, 6.5Hz, 1H) 0.86-0.94 (m, 1H) 0.71-0.79 (m, 1H)

[2217] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.95分钟, MH⁺476

[2218] $[\alpha]_D^{20}$: -549.22° (c 0.128, DMF)

[2219] 手性HPLC (方法HPLC-A和B): 未观察到分离

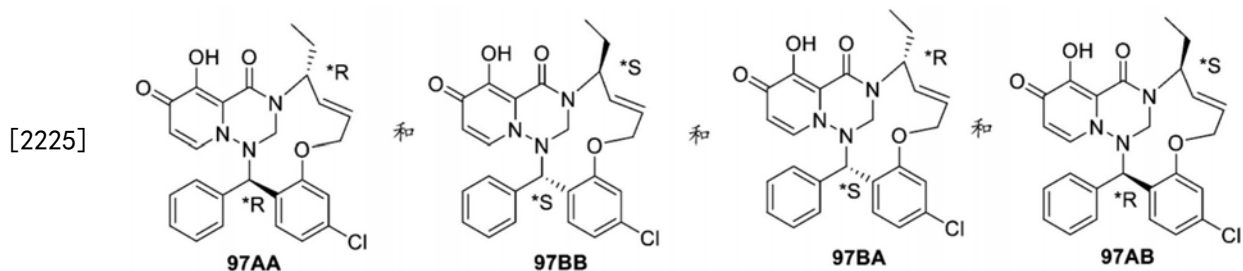
[2220] 化合物96B:

[2221] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.95分钟, MH⁺476

[2222] $[\alpha]_D^{20}$: +530.4° (c 0.125, DMF)

[2223] 手性HPLC (方法HPLC-A和B): 未观察到分离

[2224] 实施例97: (9R, 18R, E)-3-氯-9-乙基-12-羟基-18-苯基-6, 9-二氢-18H-10, 17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1, 2-f][1]氧杂[5, 6, 9]三氮杂环十三炔-11, 13-二酮 (化合物97AA) 和 (9S, 18S, E)-3-氯-9-乙基-12-羟基-18-苯基-6, 9-二氢-18H-10, 17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1, 2-f][1]氧杂[5, 6, 9]三氮杂环十三炔-11, 13-二酮 (化合物97BB) 和 (9R, 18S, E)-3-氯-9-乙基-12-羟基-18-苯基-6, 9-二氢-18H-10, 17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1, 2-f][1]氧杂[5, 6, 9]三氮杂环十三炔-11, 13-二酮 (化合物97BA) 和 (9S, 18R, E)-3-氯-9-乙基-12-羟基-18-苯基-6, 9-二氢-18H-10, 17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1, 2-f][1]氧杂[5, 6, 9]三氮杂环十三炔-11, 13-二酮 (化合物97AB) 的合成



[2226] 根据在实施例39中所述的程序从中间体2-(烯丙氧基)-4-氯-1-(氯(苯基)甲基)苯72b开始合成化合物97AA、97BB、97BA和97AB。

[2227] 化合物97AA:

[2228] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.04 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H) 7.37 (dd, $J=8.4, 2.0\text{Hz}$, 1H) 7.26 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H) 6.96-7.21 (m, 6H) 6.22 (ddd, $J=15.6, 9.9, 5.4\text{Hz}$, 1H) 5.37-5.51 (m, 2H) 5.04-5.16 (m, 2H) 4.95 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 4.80 (dd, $J=11.5, 5.5\text{Hz}$, 1H) 4.14 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 4.09 (br t, $J=10.9\text{Hz}$, 1H) 1.33-1.52 (m, 2H) 0.75 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)

[2229] LC/MS (方法LC-C): R_t 3.12分钟, MH^+ 478

[2230] $[\alpha]_D^{20}$: -677.24° (c 0.123, DMF)

[2231] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 7.21分钟, 手性纯度100%

[2232] 化合物97BB:

[2233] LC/MS (方法LC-C): R_t 3.12分钟, MH^+ 478

[2234] $[\alpha]_D^{20}$: $+631.94^\circ$ (c 0.144, DMF)

[2235] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 5.37分钟, 手性纯度100%

[2236] 化合物97BA:

[2237] LC/MS (方法LC-C): R_t 3.14分钟, MH^+ 478

[2238] $[\alpha]_D^{20}$: $+704.50^\circ$ (c 0.111, DMF)

[2239] 手性HPLC (方法HPLC-A) R_t 4.41分钟, 手性纯度100%

[2240] 化合物97AB:

[2241] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.09 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H) 7.38 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H) 7.34 (dd, $J=8.5, 1.9\text{Hz}$, 1H) 7.26 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 6.95-7.21 (m, 5H) 6.33 (br dd, $J=15.1, 10.1\text{Hz}$, 1H) 5.80 (dt, $J=15.3, 7.5\text{Hz}$, 1H) 5.42 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.33 (s, 1H) 5.09 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 4.55 (br d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H) 4.12 (d, $J=14.2\text{Hz}$, 1H) 2.18-2.28 (m, 1H) 1.99-2.13 (m, 1H) 0.78 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)

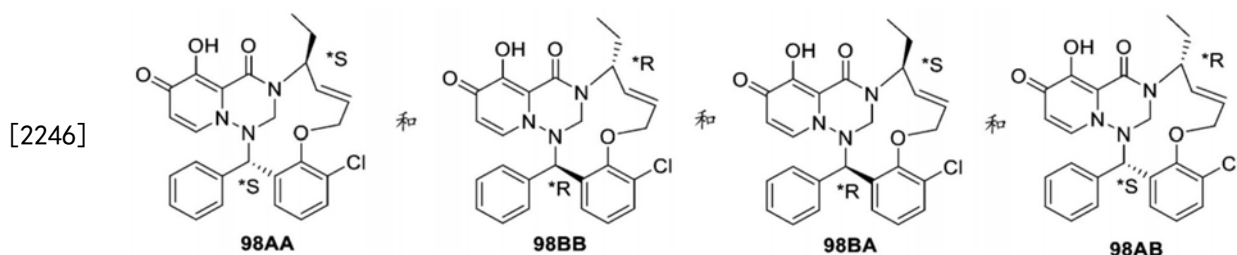
[2242] LC/MS (方法LC-C): R_t 3.14分钟, MH^+ 478

[2243] $[\alpha]_D^{20}$: -718.25° (c 0.137, DMF)

[2244] 手性HPLC (方法HPLC-A): R_t 5.39分钟, 手性纯度100%

[2245] 实施例98: (9*S, 18*S, E)-4-氯-9-乙基-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮 (化合物98AA) 和 (9*R, 18*R, E)-4-氯-9-乙基-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮 (化合物98BB) 和 (9*S, 18*R, E)-4-氯-9-乙基-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮 (化合物98BA) 和 (9*R, 18*S, E)-4-

氯-9-乙基-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物98AB)的合成



[2247] 根据在实施例39中所述的程序从中间体2-(烯丙氧基)-1-氯-3-(氯(苯基)甲基)苯75b开始合成化合物98AA、98BB、98BA和98AB。

[2248] 化合物98AA:

[2249] LC/MS(方法LC-C):Rt 3.10分钟, MH^+ 478.2

[2250] $[\alpha]_D^{20}$: +585.32° (c 0.218, DMF)

[2251] 手性HPLC(方法HPLC-A) Rt 7.57分钟, 手性纯度100%

[2252] 化合物98BB:

[2253] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.10 (dd, $J=7.9, 1.3$ Hz, 1H) 7.58 (dd, $J=7.9, 1.6$ Hz, 1H) 7.42 (t, $J=7.9$ Hz, 1H) 7.25 (d, $J=7.9$ Hz, 1H) 6.99-7.21 (m, 5H) 6.40 (ddd, $J=15.4, 10.4, 5.0$ Hz, 1H) 5.50-5.56 (m, 1H) 5.48 (d, $J=7.6$ Hz, 1H) 5.26 (s, 1H) 5.18 (q, $J=7.6$ Hz, 1H) 5.08 (d, $J=13.6$ Hz, 1H) 4.87 (dd, $J=11.7, 5.0$ Hz, 1H) 4.26 (d, $J=13.6$ Hz, 1H) 4.08 (br t, $J=11.0$ Hz, 1H) 1.40-1.60 (m, 2H) 0.83 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)

[2254] LC/MS(方法LC-C):Rt 3.10分钟, MH^+ 478

[2255] $[\alpha]_D^{20}$: -587.58° (c 0.161, DMF)

[2256] 手性HPLC(方法HPLC-A):Rt 6.78分钟, 手性纯度100%

[2257] 化合物98BA:

[2258] LC/MS(方法LC-C):Rt 3.13分钟, MH^+ 478

[2259] $[\alpha]_D^{20}$: +620.73° (c 0.164, DMF)

[2260] 手性HPLC(方法HPLC-A):Rt 5.81分钟, 手性纯度100%

[2261] 化合物98AB:

[2262] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.13 (br d, $J=7.6$ Hz, 1H) 7.53 (dd, $J=7.9, 1.3$ Hz, 1H) 7.37-7.45 (m, 1H) 7.32 (d, $J=7.6$ Hz, 1H) 7.16 (br d, $J=2.8$ Hz, 5H) 6.44 (br s, 1H) 5.84 (br s, 1H) 5.49 (d, $J=7.6$ Hz, 1H) 5.47 (s, 1H) 5.23 (d, $J=13.9$ Hz, 1H) 4.75-4.86 (m, 1H) 4.60-4.68 (m, 1H) 4.27 (d, $J=13.9$ Hz, 1H) 3.44-3.51 (m, 1H) 2.29-2.37 (m, 1H) 2.10-2.20 (m, 1H) 0.87 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)

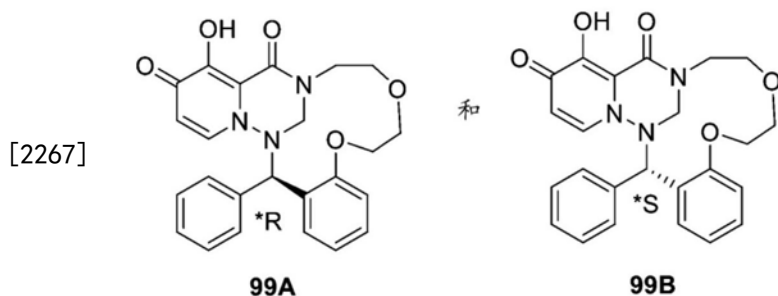
[2263] LC/MS(方法LC-C):Rt 3.13分钟, MH^+ 478

[2264] $[\alpha]_D^{20}$: -680.36° (c 0.168, DMF)

[2265] 手性HPLC(方法HPLC-A):Rt 6.59分钟, 手性纯度100%

[2266] 实施例99: (2*R)-18-羟基-2-苯基-9,12-二氧杂-1,15,22-三氮杂四环[13.7.1.03,8.017,22]二十三烷-3,5,7,17,20-五烯-16,19-二酮(化合物99A)和(2*S)-18-羟基-2-苯基-9,12-二氧杂-1,15,22-三氮杂四环[13.7.1.03,8.017,22]二十三烷-3,

5,7,17,20-五烯-16,19-二酮(化合物99B)的合成



[2268] 根据在实施例80中所述的程序从中间体5-(苄氧基)-3-(2-(2-((叔丁基二苯基甲基)氧基)乙氧基)乙基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮和5a开始合成化合物99A和99B。

[2269] 化合物99A:

[2270] LC/MS(方法LC-C):Rt 2.43分钟,MH⁺434

[2271] $[\alpha]_D^{20}$:+262.6°(c 0.123,DMF)

[2272] 手性HPLC(方法HPLC-A):Rt 5.30分钟,手性纯度89.24%

[2273] 化合物99B:

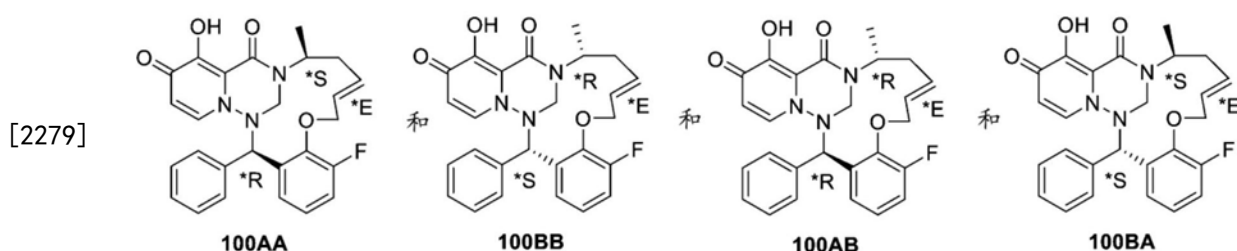
[2274] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δppm 8.12(dd,J=7.7,1.1Hz,1H) 7.29-7.39(m,2H) 7.21(t,J=7.6Hz,1H) 7.05-7.18(m,6H) 6.14(s,1H) 5.45(d,J=7.9Hz,1H) 5.08(d,J=12.9Hz,1H) 4.33-4.42(m,1H) 4.26(d,J=12.9Hz,1H) 4.16-4.23(m,1H) 4.06-4.14(m,1H) 3.82(td,J=9.5,2.2Hz,1H) 3.68-3.76(m,1H) 3.52-3.63(m,2H) 3.02(ddd,J=14.3,9.1,2.4Hz,1H)

[2275] LC/MS(方法LC-C):Rt 2.43分钟,MH⁺434

[2276] $[\alpha]_D^{20}$:-202.86°(c 0.140,DMF)

[2277] 手性HPLC(方法HPLC-A):Rt 5.01分钟,手性纯度76.75%

[2278] 实施例100:(2*R,9*S,*E)-33-氟-15-羟基-9-甲基-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-4-氧杂-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环九蕃-6-烯-14,16-二酮(化合物100AA)、(2*R,9*R,*E)-33-氟-15-羟基-9-甲基-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-4-氧杂-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环九蕃-6-烯-14,16-二酮(化合物100AB)、(2*S,9*S,*E)-33-氟-15-羟基-9-甲基-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-4-氧杂-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环九蕃-6-烯-14,16-二酮(化合物100BA)和(2*S,9*R,*E)-33-氟-15-羟基-9-甲基-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-4-氧杂-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环九蕃-6-烯-14,16-二酮(化合物100BB)的合成



[2280] 根据在实施例29中所述程序从中间体5-(苄氧基)-3-(戊-4-烯-2-基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮29c和2-(烯丙氧基)-1-(氯(苯基)甲基)-3-氟苯

61b开始合成化合物100AA、100BB、100BA和100AB。

[2281] 化合物100AA:

[2282] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 7.77 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 7.28-7.40 (m, 2H) 7.09-7.27 (m, 4H) 7.06 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 6.84-7.02 (m, 1H) 6.03 (ddd, $J=15.2, 9.7, 5.7\text{Hz}$, 1H) 5.86 (s, 1H) 5.61-5.71 (m, 1H) 5.39 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.21 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H) 4.73 (dd, $J=12.0, 5.7\text{Hz}$, 1H) 4.30 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H) 4.11 (t, $J=10.9\text{Hz}$, 1H) 3.18-3.26 (m, 2H) 2.07-2.15 (m, 1H) 1.40 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H)

[2283] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.90分钟, $\text{MH}^+ 462$

[2284] $[\alpha]_D^{20}$: -393.65° (c 0.126, DMF)

[2285] 手性HPLC (方法HPLC-A和B): 未观察到分离

[2286] 化合物100AB:

[2287] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 7.91 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 7.37 (td, $J=8.0, 5.4\text{Hz}$, 1H) 7.29-7.33 (m, 1H) 7.27 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 6.92-7.25 (m, 5H) 5.78 (dt, $J=15.6, 7.6\text{Hz}$, 1H) 5.68 (s, 1H) 5.48-5.58 (m, 1H) 5.40 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 5.00 (d, $J=12.9\text{Hz}$, 1H) 4.86 (ddd, $J=10.8, 6.5, 4.4\text{Hz}$, 1H) 4.69 (dd, $J=11.2, 6.8\text{Hz}$, 1H) 4.15-4.26 (m, 2H) 2.21 (ddd, $J=17.6, 10.6, 7.1\text{Hz}$, 1H) 1.11 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H)

[2288] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.84分钟, $\text{MH}^+ 462$

[2289] $[\alpha]_D^{20}$: -402.94° (c 0.102, DMF)

[2290] 手性HPLC (方法HPLC-A): R_t 5.89分钟, 手性纯度100%

[2291] 化合物100BA:

[2292] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.84分钟, $\text{MH}^+ 462$

[2293] $[\alpha]_D^{20}$: $+374.15^\circ$ (c 0.147, DMF)

[2294] 手性HPLC (方法HPLC-A): R_t 8.28分钟, 手性纯度100%

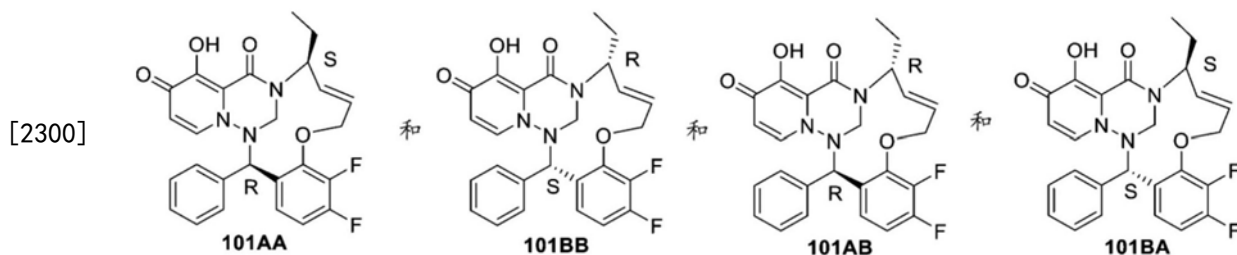
[2295] 化合物100BB:

[2296] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.90分钟, $\text{MH}^+ 462$

[2297] $[\alpha]_D^{20}$: $+385.04^\circ$ (c 0.127, DMF)

[2298] 手性HPLC (方法HPLC-A和B): 未观察到分离

[2299] 实施例101: (9S, 18R, E) -9-乙基-3,4-二氟-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮 (化合物101AA) 和 (9R, 18S, E) -9-乙基-3,4-二氟-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮 (化合物101BB) 和 (9R, 18R, E) -9-乙基-3,4-二氟-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮 (化合物101AB) 和 (9S, 18S, E) -9-乙基-3,4-二氟-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮 (化合物101BA) 的合成



[2301] 根据在实施例39中所述的程序从中间体2-(烯丙氧基)-1-(氯(苯基)甲基)-3,4-二氟苯74c开始合成化合物101AA、101BB、101BA和101AB。

[2302] 化合物101AA:

[2303] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.70-11.53 (m, 1H) 7.94 (br t, $J=6.8\text{Hz}$, 1H) 7.45-7.54 (m, 1H) 7.01-7.30 (m, 6H) 6.37 (ddd, $J=15.4, 10.1, 5.4\text{Hz}$, 1H) 5.67 (br dd, $J=15.4, 6.3\text{Hz}$, 1H) 5.48 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.12-5.25 (m, 2H) 5.05 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 4.92 (dd, $J=11.3, 5.4\text{Hz}$, 1H) 4.23 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 4.08 (br t, $J=10.9\text{Hz}$, 1H) 1.39-1.64 (m, 2H) 0.83 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)

[2304] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.98分钟, MH^+ 480

[2305] $[\alpha]_D^{20}$: -545.62° (c 0.217, DMF)

[2306] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 5.88分钟, 手性纯度100%

[2307] 化合物101AB:

[2308] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.89-11.09 (m, 1H) 7.99 (br t, $J=6.8\text{Hz}$, 1H) 7.41-7.57 (m, 1H) 7.32 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 6.91-7.26 (m, 5H) 6.39-6.58 (m, 1H) 5.87-6.03 (m, 1H) 5.49 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.37 (s, 1H) 5.20 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 4.70 (br t, $J=10.2\text{Hz}$, 1H) 4.58 (br dd, $J=10.2, 5.2\text{Hz}$, 1H) 4.22 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 3.40-3.48 (m, 1H) 2.27-2.38 (m, 1H) 2.08-2.24 (m, 1H) 0.87 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)

[2309] LC/MS (方法LC-C): R_t 3.04分钟, MH^+ 480

[2310] $[\alpha]_D^{20}$: -683.61° (c 0.244, DMF)

[2311] 手性HPLC (方法HPLC-A): R_t 7.01分钟, 手性纯度100%

[2312] 化合物101BA:

[2313] LC/MS (方法LC-C): R_t 3.05分钟, MH^+ 480

[2314] $[\alpha]_D^{20}$: $+623.44^\circ$ (c 0.209, DMF)

[2315] 手性HPLC (方法HPLC-A): R_t 4.42分钟, 手性纯度100%

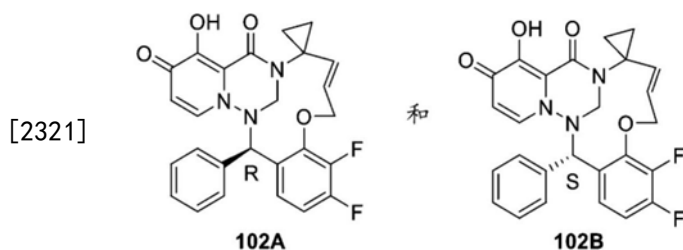
[2316] 化合物101BB:

[2317] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.99分钟, MH^+ 480

[2318] $[\alpha]_D^{20}$: $+568.75^\circ$ (c 0.112, DMF)

[2319] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 4.41分钟, 手性纯度100%

[2320] 实施例102: (18'R, E)-3', 4'-二氟-12'-羟基-18'-苯基-6'H, 18'H-螺[环丙烷-1, 9'-[10, 17]桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1, 2-f][1]氧杂[5, 6, 9]三氮杂环十三炔]-11', 13'-二酮(化合物102A)、(18'S, E)-3', 4'-二氟-12'-羟基-18'-苯基-6'H, 18'H-螺[环丙烷-1, 9'-[10, 17]桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1, 2-f][1]氧杂[5, 6, 9]三氮杂环十三炔]-11', 13'-二酮(化合物102B)的合成



[2322] 根据在实施例79中所述的程序从中间体2-(烯丙氧基)-1-(氯(苯基)甲基)-3,4-二氟苯74c开始合成化合物102A和102B

[2323] 化合物102A:

[2324] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.90 (br t, $J=7.1\text{Hz}$, 1H) 7.47 (br d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H) 6.99-7.37 (m, 6H) 6.37 (dt, $J=14.5, 7.6\text{Hz}$, 1H) 5.94 (br d, $J=14.8\text{Hz}$, 1H) 5.50 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.32 (s, 1H) 5.11 (br d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 4.90 (br dd, $J=10.9, 6.1\text{Hz}$, 1H) 4.16-4.35 (m, 2H) 1.52 (br dd, $J=5.8, 2.7\text{Hz}$, 1H) 1.13-1.28 (m, 1H) 0.82-0.97 (m, 1H) 0.69-0.78 (m, 1H)

[2325] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.90分钟, MH^+ 478

[2326] $[\alpha]_D^{20}$: -575.36° (c 0.138, DMF)

[2327] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 5.70分钟, 手性纯度100%

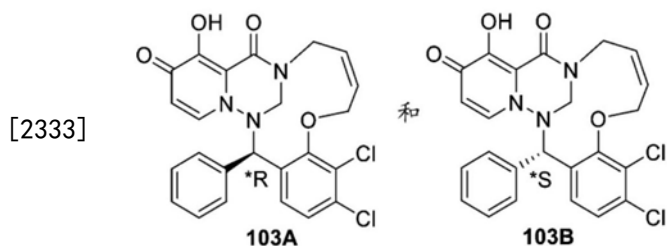
[2328] 化合物102B:

[2329] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.87分钟, MH^+ 478

[2330] $[\alpha]_D^{20}$: +563.28° (c 0.128, DMF)

[2331] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 4.64分钟, 手性纯度100%

[2332] 实施例103: (18*R,Z)-3,4-二氯-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物103A)和(18*S,Z)-3,4-二氯-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物103B)的合成



[2334] 根据在实施例5中所述的程序从中间体2-(烯丙氧基)-3,4-二氯-1-(氯(苯基)甲基)苯(由3,4-二氯-2-羟基苯甲醛[CAS 23602-61-1]合成为74c)开始合成化合物103A和103B。

[2335] 化合物103A:

[2336] LC/MS (方法LC-C): R_t 3.01分钟, MH^+ 484

[2337] $[\alpha]_D^{20}$: +709.83° (c 0.173, DMF)

[2338] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 5.22分钟, 手性纯度100%

[2339] 化合物103B:

[2340] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.11 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H) 7.71 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H)

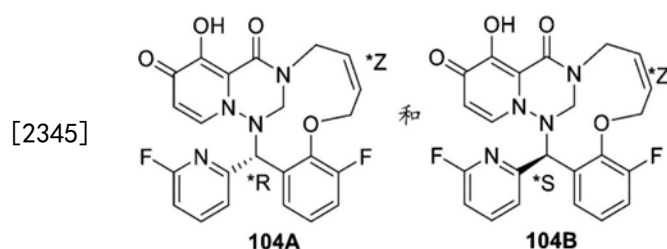
6.98-7.32 (m, 6H) 6.28 (br s, 1H) 5.97 (br s, 1H) 5.49 (d, J=7.6Hz, 1H) 5.27 (br s, 1H) 5.16 (d, J=13.6Hz, 1H) 4.83 (br dd, J=13.6, 4.4Hz, 2H) 4.26-4.51 (m, 2H) 3.20 (br dd, J=14.0, 7.7Hz, 1H)

[2341] LC/MS (方法LC-C): Rt 3.01分钟, MH^+ 484

[2342] $[\alpha]_D^{20}$: -666.42° (c 0.134, DMF)

[2343] 手性HPLC (方法HPLC-B): Rt 5.79分钟, 手性纯度99.31%

[2344] 实施例104: (18*R, *Z)-4-氟-18-(6-氟吡啶-2-基)-12-羟基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物104A)和(18*S, *Z)-4-氟-18-(6-氟吡啶-2-基)-12-羟基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物104B)的合成



[2346] 根据在实施例5中所述的程序从中间体2-((2-(烯丙氧基)-3-氟苯基)氯甲基)-6-氟吡啶(由1-溴-3-氟-2-(2-丙烯-1-基氧基)-苯[CAS 1010422-27-1]合成为76c)开始合成化合物104A和104B。

[2347] 化合物104A:

[2348] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.90 (br d, J=7.3Hz, 1H) 7.85 (q, J=8.2Hz, 1H) 7.33-7.46 (m, 2H) 7.21-7.28 (m, 1H) 7.15 (d, J=7.6Hz, 1H) 7.06 (dd, J=8.2, 2.2Hz, 1H) 6.16-6.33 (m, 1H) 5.96 (br s, 1H) 5.59 (d, J=7.9Hz, 1H) 5.41 (s, 1H) 5.14 (d, J=13.9Hz, 1H) 4.81 (br dd, J=13.6, 4.7Hz, 2H) 4.25 (d, J=13.9Hz, 2H) 3.21 (br dd, J=14.0, 8.0Hz, 1H)

[2349] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.46分钟, MH^+ 453

[2350] $[\alpha]_D^{20}$: -622.99° (c 0.087, DMF)

[2351] 手性HPLC (方法HPLC-A): Rt 6.78分钟, 手性纯度100%

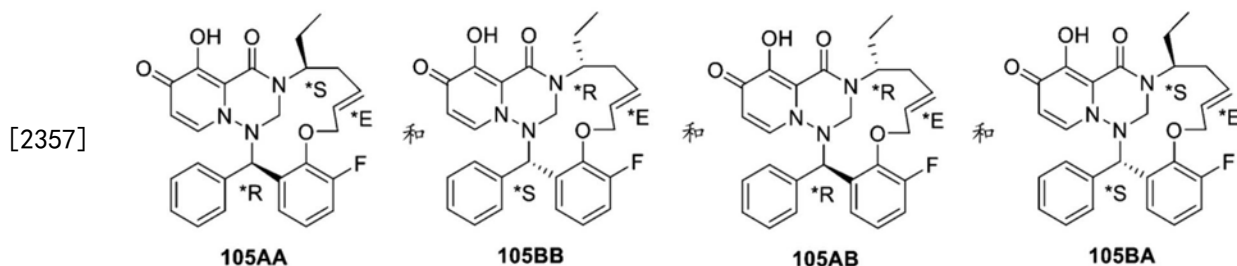
[2352] 化合物104B:

[2353] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.46分钟, MH^+ 453

[2354] $[\alpha]_D^{20}$: +637.18° (c 0.078, DMF)

[2355] 手性HPLC (方法HPLC-A): Rt 5.41分钟, 手性纯度100%

[2356] 实施例105: (2*R, 9*S, *E)-9-乙基-33-氟-15-羟基-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-4-氧杂-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环九蕃-6-烯-14,16-二酮(化合物105AA)、(2*R, 9*R, *E)-9-乙基-33-氟-15-羟基-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-4-氧杂-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环九蕃-6-烯-14,16-二酮(化合物105AB)、(2*S, 9*S, *E)-9-乙基-33-氟-15-羟基-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-4-氧杂-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环九蕃-6-烯-14,16-二酮(化合物105BA)和(2*S, 9*R, *E)-9-乙基-33-氟-15-羟基-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-4-氧杂-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环九蕃-6-烯-14,16-二酮(化合物105BB)的合成



[2358] 根据在实施例39中所述的程序从中间体5-(苄氧基)-3-(己-5-烯-3-基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(由5-己烯-3-胺[CAS 239126-98-8]合成为39e)和2-(烯丙氧基)-1-(氯(苯基)甲基)-3-氟苯61b合成化合物105AA、105BB、105BA和105AB。

[2359] 化合物105AA:

[2360] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 7.77 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 7.29-7.44 (m, 2H) 7.19 (br s, 4H) 7.06 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 6.84-7.01 (m, 1H) 6.05 (ddd, $J=15.2, 9.9, 5.5\text{Hz}$, 1H) 5.88 (s, 1H) 5.64 (ddd, $J=15.4, 10.5, 4.7\text{Hz}$, 1H) 5.39 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.13 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H) 4.72 (dd, $J=12.0, 5.4\text{Hz}$, 1H) 4.37 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H) 4.10 (br t, $J=10.9\text{Hz}$, 1H) 3.13-3.22 (m, 1H) 2.99-3.09 (m, 1H) 2.15-2.25 (m, 1H) 2.08 (dt, $J=14.1, 7.8\text{Hz}$, 1H) 1.64 (dt, $J=14.0, 6.7\text{Hz}$, 1H) 0.81 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)

[2361] LC/MS (方法LC-C): R_t 3.04分钟, MH^+ 476

[2362] $[\alpha]_D^{20}$: -322.46° (c 0.138, DMF)

[2363] 手性HPLC (方法HPLC-A和B): 未观察到分离

[2364] 化合物105AB:

[2365] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 7.90 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 7.34-7.42 (m, 1H) 7.27-7.33 (m, 2H) 6.90-7.26 (m, 5H) 5.67-5.75 (m, 1H) 5.65 (s, 1H) 5.54-5.62 (m, 1H) 5.41 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 4.96 (d, $J=12.9\text{Hz}$, 1H) 4.78 (br dd, $J=11.5, 4.6\text{Hz}$, 1H) 4.67 (dd, $J=11.0, 7.3\text{Hz}$, 1H) 4.20-4.30 (m, 2H) 2.53-2.58 (m, 1H) 2.14-2.27 (m, 1H) 1.45-1.53 (m, 2H) 0.81 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)

[2366] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.98分钟, MH^+ 476

[2367] $[\alpha]_D^{20}$: -386.61° (c 0.127, DMF)

[2368] 手性HPLC (方法HPLC-A): R_t 5.89分钟, 手性纯度100%

[2369] 化合物105BA:

[2370] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.98分钟, MH^+ 476

[2371] $[\alpha]_D^{20}$: $+418.47^\circ$ (c 0.112, DMF)

[2372] 手性HPLC (方法HPLC-A): R_t 8.00分钟, 手性纯度100%

[2373] 化合物105BB:

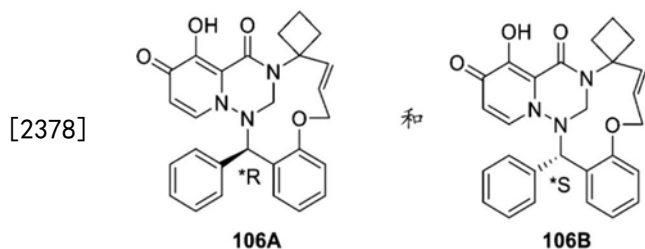
[2374] LC/MS (方法LC-C): R_t 3.04分钟, MH^+ 476

[2375] $[\alpha]_D^{20}$: $+350.00^\circ$ (c 0.150, DMF)

[2376] 手性HPLC (方法HPLC-A和B): 未观察到分离

[2377] 实施例106: (18'*R,E)-12'-羟基-18'-苯基-6'H,18'H-螺[环丁烷-1,9'-[10,17]桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔]-11',13'-二酮(化合物

106A)、((18'*S,E)-12'-羟基-18'-苯基-6'H,18'H-螺[环丁烷-1,9'-[10,17]桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔]-11',13'-二酮(化合物106B)的合成



[2379] 根据在实施例79中所述的程序从中间体5-(苄氧基)-3-(1-乙烯基环丁基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮146f开始合成化合物106A和106B。

[2380] 化合物106A:

[2381] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.09 (dd, $J=7.7, 1.1\text{Hz}$, 1H) 7.40 (br dd, $J=7.9, 1.3\text{Hz}$, 1H) 7.29-7.36 (m, 2H) 7.26 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 7.04-7.22 (m, 5H) 6.40 (br d, $J=15.8\text{Hz}$, 1H) 5.91-6.05 (m, 1H) 5.49 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.32 (s, 1H) 5.09 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 4.70-4.79 (m, 1H) 4.53 (br dd, $J=10.7, 6.3\text{Hz}$, 1H) 3.79 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 2.77-2.87 (m, 1H) 2.41-2.48 (m, 1H) 2.01-2.10 (m, 1H) 1.93-2.00 (m, 1H) 1.68-1.80 (m, 1H) 1.52-1.65 (m, 1H)

[2382] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.90分钟, MH^+ 456

[2383] $[\alpha]_D^{20}$: -666.91° (c 0.139, DMF)

[2384] 手性HPLC (方法HPLC-A和B): 未观察到分离

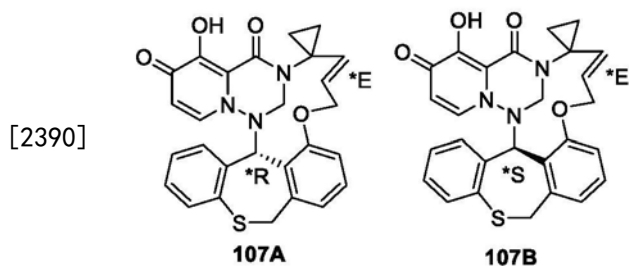
[2385] 化合物106B:

[2386] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.90分钟, MH^+ 456

[2387] $[\alpha]_D^{20}$: +686.26° (c 0.182, DMF)

[2388] 手性HPLC (方法HPLC-A和B): 未观察到分离

[2389] 实施例107: (17a'*R,*E)-12'-羟基-2',17a'-二氢-6'H-螺[环丙烷-1,9'-[3,4](表丙[1]烯[1]基[3]亚基)[10,17]桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔]-11',13'-二酮(化合物107A)、(17a'*S,*E)-12'-羟基-2',17a'-二氢-6'H-螺[环丙烷-1,9'-[3,4](表丙[1]烯[1]基[3]亚基)[10,17]桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔]-11',13'-二酮(化合物107B)的合成



[2391] 根据在实施例46中所述的程序从中间体79c开始合成化合物107A和107B。

[2392] 化合物107A:

[2393] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.73分钟, MH^+ 486

[2394] $[\alpha]_D^{20}$: +405.74° (c 0.122, DMF)

[2395] 手性HPLC(方法HPLC-B): Rt 6.89分钟, 手性纯度100%

[2396] 化合物107B:

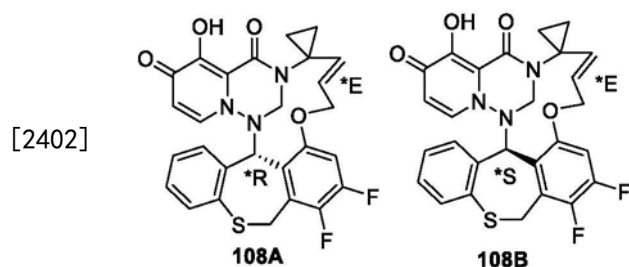
[2397] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 7.35-7.45 (m, 1H) 7.23 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 7.19 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H) 7.09-7.14 (m, 1H) 7.03-7.08 (m, 1H) 6.83-6.90 (m, 2H) 6.33 (ddd, $J=15.4, 9.5, 5.7\text{Hz}$, 1H) 5.68-5.77 (m, 2H) 5.62 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.49 (s, 1H) 5.13 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 4.88 (dd, $J=11.0, 5.7\text{Hz}$, 1H) 4.35 (t, $J=10.2\text{Hz}$, 1H) 4.16 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 3.87 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 1.51 (ddd, $J=10.4, 7.3, 6.0\text{Hz}$, 1H) 1.11-1.20 (m, 1H) 0.87-0.96 (m, 1H) 0.73 (ddd, $J=9.5, 7.5, 5.0\text{Hz}$, 1H)

[2398] LC/MS(方法LC-C): Rt 2.73分钟, MH^+ 486

[2399] $[\alpha]_D^{20}$: -426.40° (c 0.125, DMF)

[2400] 手性HPLC(方法HPLC-B): Rt 9.05分钟, 手性纯度100%

[2401] 实施例108: (17a'*R, *E)-24', 25'-二氟-12'-羟基-2', 17a'-二氢-6'H-螺[环丙烷-1, 9'-[3, 4](表丙[1]烯[1]基[3]亚基)[10, 17]桥亚甲基苯并[6, 7]噻庚英并[4, 5-c]吡啶并[1, 2-f][1]氧杂[5, 6, 9]三氮杂环十三炔]-11', 13'-二酮(化合物108A)、(17a'*S, *E)-24', 25'-二氟-12'-羟基-2', 17a'-二氢-6'H-螺[环丙烷-1, 9'-[3, 4](表丙[1]烯[1]基[3]亚基)[10, 17]桥亚甲基苯并[6, 7]噻庚英并[4, 5-c]吡啶并[1, 2-f][1]氧杂[5, 6, 9]三氮杂环十三炔]-11', 13'-二酮(化合物108B)的合成



[2403] 根据在实施例88中所述的程序从中间体79c开始合成化合物108A和108B。

[2404] 化合物108A:

[2405] LC/MS(方法LC-C): Rt 2.96分钟, MH^+ 522

[2406] $[\alpha]_D^{20}$: +391.8° (c 0.122, DMF)

[2407] 手性HPLC(方法HPLC-B): Rt 7.44分钟, 手性纯度100%

[2408] 化合物108B:

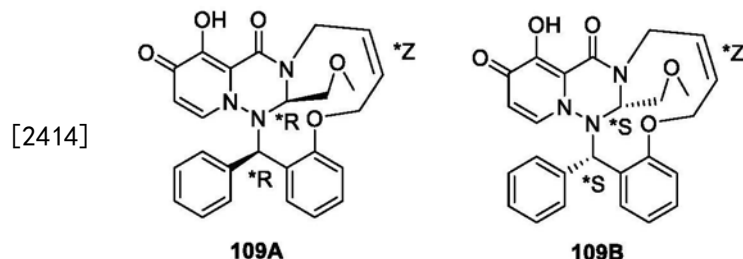
[2409] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 7.46 (dd, $J=11.7, 7.3\text{Hz}$, 1H) 7.20 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 7.12-7.17 (m, 1H) 7.06-7.11 (m, 1H) 6.83-6.95 (m, 2H) 6.33 (ddd, $J=15.4, 9.1, 6.0\text{Hz}$, 1H) 5.86 (br d, $J=15.4\text{Hz}$, 1H) 5.58-5.67 (m, 2H) 5.44 (s, 1H) 5.09 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 4.85 (dd, $J=11.0, 6.0\text{Hz}$, 1H) 4.39 (dd, $J=10.9, 9.6\text{Hz}$, 1H) 4.33 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 4.10 (d, $J=14.2\text{Hz}$, 1H) 1.46-1.55 (m, 1H) 1.13-1.21 (m, 1H) 0.87-0.95 (m, 1H) 0.76 (ddd, $J=9.5, 7.6, 5.2\text{Hz}$, 1H)

[2410] LC/MS(方法LC-C): Rt 2.96分钟, MH^+ 522

[2411] $[\alpha]_D^{20}$: -410.85° (c 0.129, DMF)

[2412] 手性HPLC(方法HPLC-B): Rt 7.63分钟, 手性纯度100%

[2413] 实施例109: (18*R,19*R,*Z)-12-羟基-19-(甲氧基甲基)-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物109A)、(18*S,19*S,*Z)-12-羟基-19-(甲氧基甲基)-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物109B)的合成



[2415] 根据在实施例91中所述的程序从中间体5a开始并使用甲氧基乙醛二甲缩醛[CAS 10312-83-1]代替乙醛合成化合物109A和109B。

[2416] 化合物109A:

[2417] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.08 (br d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H) 7.38-7.49 (m, 1H) 7.31-7.37 (m, 1H) 7.02-7.29 (m, 7H) 6.05-6.22 (m, 1H) 5.82-6.03 (m, 1H) 5.51 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.29 (s, 1H) 4.67-4.88 (m, 2H) 4.45 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 1H) 4.21-4.39 (m, 1H) 3.45-3.55 (m, 2H) 3.22-3.27 (m, 4H)

[2418] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.61分钟, MH^+ 460

[2419] $[\alpha]_D^{20}$: -602.82° (c 0.142, DMF)

[2420] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 5.88分钟, 手性纯度100%

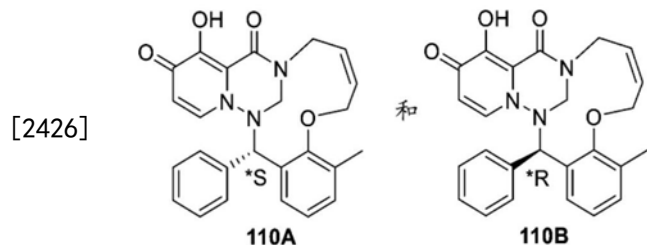
[2421] 化合物109B:

[2422] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.61分钟, MH^+ 460

[2423] $[\alpha]_D^{20}$: +584.94° (c 0.166, DMF)

[2424] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 4.62分钟, 手性纯度100%

[2425] 实施例110: (18*S,Z)-12-羟基-4-甲基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物110A)和(18*R,Z)-12-羟基-4-甲基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物110B)的合成



[2427] 根据在实施例5中所述的程序从中间体2-(烯丙氧基)-1-(氯(苯基)甲基)-3-甲基苯(由3-甲基-2-(2-丙烯-1-氧基)-苯甲醛[CAS 153034-23-2]合成为74c)开始合成化合物110A和110B。

[2428] 化合物110A:

[2429] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.65分钟, MH^+ 430

[2430] $[\alpha]_D^{20}$: +730.43° (c 0.138, DMF)

[2431] 手性HPLC(方法HPLC-B): Rt 4.93分钟, 手性纯度99.38%

[2432] 化合物110B:

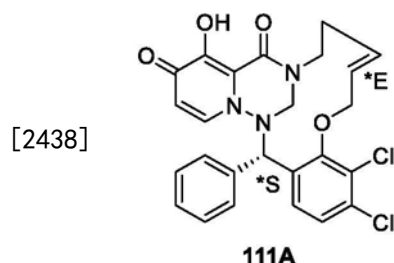
[2433] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 10.51-11.37 (m, 1H) 7.89 (t, $J=4.7\text{Hz}$, 1H) 7.27 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 2H) 6.90-7.23 (m, 6H) 6.13-6.40 (m, 1H) 5.67-5.92 (m, 1H) 5.46 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.30 (s, 1H) 5.15 (d, $J=13.8\text{Hz}$, 1H) 4.83 (br dd, $J=13.8, 4.8\text{Hz}$, 1H) 4.74 (br dd, $J=10.6, 5.9\text{Hz}$, 1H) 4.33 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 3.97-4.17 (m, 1H) 3.21 (br dd, $J=13.9, 7.5\text{Hz}$, 1H) 2.21 (s, 3H)

[2434] LC/MS(方法LC-C): Rt 2.65分钟, MH^+ 430

[2435] $[\alpha]_D^{20}$: -724.07° (c 0.108, DMF)

[2436] 手性HPLC(方法HPLC-B): Rt 3.26分钟, 手性纯度100%

[2437] 实施例111: (2*S,*E)-33,34-二氯-15-羟基-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-4-氧杂-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环九蕃-6-烯-14,16-二酮(对映体111A)的合成



[2439] 根据在实施例10中所述的程序从中间体2-(烯丙氧基)-3,4-二氯-1-(氯(苯基)甲基)苯开始(参见实施例103)合成化合物111A。

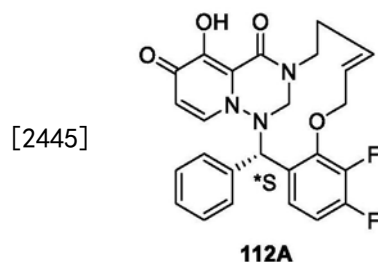
[2440] 化合物111A:

[2441] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 11.39-12.00 (m, 1H) 8.10 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H) 7.68 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H) 7.11-7.26 (m, 4H) 7.03 (br s, 2H) 6.08-6.18 (m, 1H) 6.07 (s, 1H) 5.73 (ddd, $J=14.6, 10.2, 4.2\text{Hz}$, 1H) 5.38 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.10 (d, $J=13.0\text{Hz}$, 1H) 4.76 (dd, $J=12.0, 4.4\text{Hz}$, 1H) 4.38 (d, $J=13.3\text{Hz}$, 1H) 4.14 (t, $J=11.3\text{Hz}$, 1H) 3.82 (br d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H) 2.78-3.00 (m, 2H) 2.27 (br d, $J=13.3\text{Hz}$, 1H)

[2442] LC/MS(方法LC-C): Rt 3.12分钟, MH^+ 498

[2443] $[\alpha]_D^{20}$: -531.15° (c 0.122, DMF)

[2444] 实施例112: (2*S,E)-33,34-二氟-15-羟基-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-4-氧杂-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环九蕃-6-烯-14,16-二酮(对映体112A)的合成



[2446] 根据在实施例10中所述的程序从中间体2a和74c开始合成化合物112A。

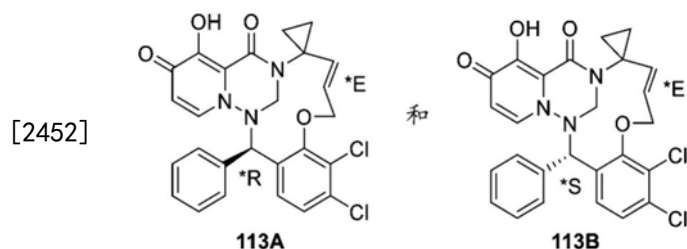
[2447] 化合物112A:

[2448] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 7.89 (br t, $J=6.8\text{Hz}$, 1H) 7.41-7.53 (m, 1H) 6.81-7.39 (m, 6H) 6.01-6.18 (m, 1H) 5.92 (s, 1H) 5.71 (ddd, $J=15.1, 10.3, 4.6\text{Hz}$, 1H) 5.38 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.07 (d, $J=12.9\text{Hz}$, 1H) 4.78 (dd, $J=11.8, 5.2\text{Hz}$, 1H) 4.32 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H) 4.11 (t, $J=11.0\text{Hz}$, 1H) 3.76-3.88 (m, 1H) 2.78-2.99 (m, 2H) 2.27 (br d, $J=12.3\text{Hz}$, 1H)

[2449] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.79分钟, MH^+ 466

[2450] $[\alpha]_D^{20}$: -429.09° (c 0.11, DMF)

[2451] 实施例113: (18'*R,*E)-3',4'-二氯-12'-羟基-18'-苯基-6'H,18'H-螺[环丙烷-1,9'-[10,17]桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔]-11',13'-二酮(化合物113A)、(18'*S,*E)-3',4'-二氯-12'-羟基-18'-苯基-6'H,18'H-螺[环丙烷-1,9'-[10,17]桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔]-11',13'-二酮(化合物113B)的合成



[2453] 根据在实施例79中所述的程序从中间体2-(烯丙氧基)-3,4-二氯-1-(氯(苯基)甲基)苯开始(参见实施例103)合成化合物113A和113B。

[2454] 化合物113A:

[2455] LC/MS (方法LC-C): R_t 3.21分钟, MH^+ 510

[2456] $[\alpha]_D^{20}$: +635.27° (c 0.207, DMF)

[2457] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 6.39分钟, 手性纯度100%

[2458] 化合物113B:

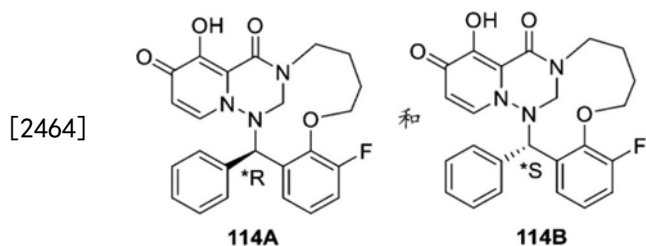
[2459] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 8.07 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H) 7.70 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H) 6.97-7.44 (m, 6H) 6.31-6.55 (m, 1H) 5.83 (br d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H) 5.50 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.38 (s, 1H) 5.15 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 4.89 (br dd, $J=10.9, 5.8\text{Hz}$, 1H) 4.35 (br t, $J=10.2\text{Hz}$, 1H) 4.28 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 1.55 (dt, $J=9.8, 6.8\text{Hz}$, 1H) 1.19 (dt, $J=9.5, 6.4\text{Hz}$, 1H) 0.85-0.97 (m, 1H) 0.71-0.80 (m, 1H)

[2460] LC/MS (方法LC-C): R_t 3.21分钟, MH^+ 510

[2461] $[\alpha]_D^{20}$: -663.91° (c 0.169, DMF)

[2462] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 7.11分钟, 手性纯度100%

[2463] 实施例114: (18*R)-4-氟-12-羟基-18-苯基-6,7,8,9-四氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物114A)和(18*S)-4-氟-12-羟基-18-苯基-6,7,8,9-四氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物114B)



[2465] 根据在实施例8中所述的程序从中间体61da和61db开始合成化合物114A和114B。

[2466] 化合物114A:

[2467] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 10.26-12.37 (m, 1H) 7.72-7.83 (m, 1H) 7.19-7.35 (m, 4H) 7.13-7.19 (m, 3H) 7.10 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 5.77 (s, 1H) 5.44 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 5.01 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 4.38 (br d, $J=12.3\text{Hz}$, 1H) 4.30 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 3.92-4.12 (m, 2H) 2.63 (br d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 1.74-1.97 (m, 2H) 1.49-1.66 (m, 1H) 0.91-1.08 (m, 1H)

[2468] LC/MS (方法LC-C) :Rt 2.64分钟, MH^+ 436

[2469] $[\alpha]_D^{20}$: -336.88° (c 0.141, DMF)

[2470] 手性HPLC (方法HPLC-B) :Rt 6.03分钟, 手性纯度100%

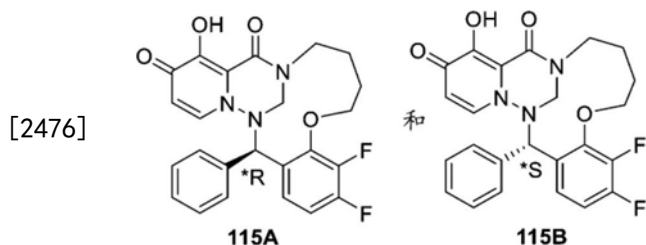
[2471] 化合物114B:

[2472] LC/MS (方法LC-C) :Rt 2.64分钟, MH^+ 436

[2473] $[\alpha]_D^{20}$: +331.55° (c 0.168, DMF)

[2474] 手性HPLC (方法HPLC-B) :Rt 4.71分钟, 手性纯度100%

[2475] 实施例115: (18*R) -3,4-二氟-12-羟基-18-苯基-6,7,8,9-四氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮 (化合物115A) 和 (18*S) -3,4-二氟-12-羟基-18-苯基-6,7,8,9-四氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮 (化合物115B)



[2477] 根据在实施例8中所述的程序从中间体74ea和74eb开始合成化合物115A和115B。

[2478] 化合物115A:

[2479] LC/MS (方法LC-C) :Rt 2.74分钟, MH^+ 454

[2480] $[\alpha]_D^{20}$: +320.41° (c 0.098, DMF)

[2481] 手性HPLC (方法HPLC-A和B) :未观察到分离

[2482] 化合物115B:

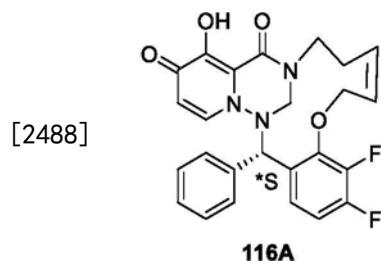
[2483] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 10.42-12.05 (m, 1H) 7.79 (br t, $J=6.8\text{Hz}$, 1H) 7.30-7.42 (m, 1H) 7.00-7.28 (m, 6H) 5.70 (s, 1H) 5.44 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.00 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 4.44 (br d, $J=12.3\text{Hz}$, 1H) 4.32 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 3.95-4.16 (m, 2H) 2.62 (br d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 1.75-1.97 (m, 2H) 1.55-1.72 (m, 1H) 0.94-1.11 (m, 1H)

[2484] LC/MS (方法LC-C) :Rt 2.74分钟, MH^+ 454

[2485] $[\alpha]_D^{20}$: -308.21° (c 0.207, DMF)

[2486] 手性HPLC(方法HPLC-A和B): 未观察到分离

[2487] 实施例116: (2*S,Z)-33,34-二氟-15-羟基-2-苯基-12,13,14,16-四氢-11H-4-氧杂-1(1,3)-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-3(1,2)-苯杂环九蕃-6-烯-14,16-二酮(对映体116A)的合成



[2489] 根据在实施例10中所述的程序从中间体74c开始合成化合物116A。

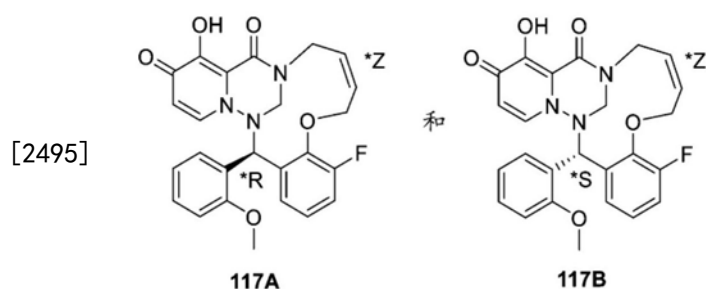
[2490] 化合物116A:

[2491] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.71-12.27 (m, 1H) 7.84 (br t, $J=6.8\text{Hz}$, 1H) 7.30-7.40 (m, 1H) 7.23 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 6.80-7.18 (m, 5H) 5.96-6.05 (m, 1H) 5.88-5.95 (m, 1H) 5.69 (s, 1H) 5.37 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 4.97 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H) 4.70 (dd, $J=11.3, 6.0\text{Hz}$, 1H) 4.43 (br t, $J=10.2\text{Hz}$, 1H) 4.27-4.35 (m, 2H) 2.79 (br d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 2.48-2.54 (m, 1H) 2.12 (br d, $J=15.8\text{Hz}$, 1H)

[2492] LC/MS(方法LC-C): R_t 2.81分钟, MH^+ 466

[2493] $[\alpha]_D^{20}$: -316.03° (c 0.156, DMF)

[2494] 实施例117: (18*R,*Z)-4-氟-12-羟基-18-(2-甲氧基苯基)-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物117A)和(18*S,*Z)-4-氟-12-羟基-18-(2-甲氧基苯基)-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物117B)的合成



[2496] 根据在实施例5中所述的程序从中间体2-(烯丙氧基)-1-(氯(2-甲氧基苯基)甲基)-3-氟苯(由2-溴苯甲醚[CAS 578-57-4]和3-氟-2-(2-丙烯-1-基氧基)苯甲醛[CAS 1006304-54-4]合成为23a)开始合成化合物117A和117B。

[2497] 化合物117A:

[2498] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.34-11.38 (m, 1H) 7.92 (br d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H) 7.29-7.47 (m, 2H) 7.04-7.22 (m, 3H) 6.70-6.88 (m, 2H) 6.09-6.28 (m, 2H) 5.85-6.08 (m, 1H) 5.47 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.08 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 4.87 (br dd, $J=13.8, 4.0\text{Hz}$, 1H) 4.62-4.79 (m, 1H) 4.11-4.38 (m, 2H) 3.53 (s, 3H) 3.25 (br dd, $J=13.7, 8.4\text{Hz}$, 1H)

[2499] LC/MS(方法LC-C): R_t 2.59分钟, MH^+ 464

[2500] $[\alpha]_D^{20}$: -653.6° (c 0.222, DMF)

[2501] 手性HPLC(方法HPLC-B): Rt 4.48分钟, 手性纯度100%

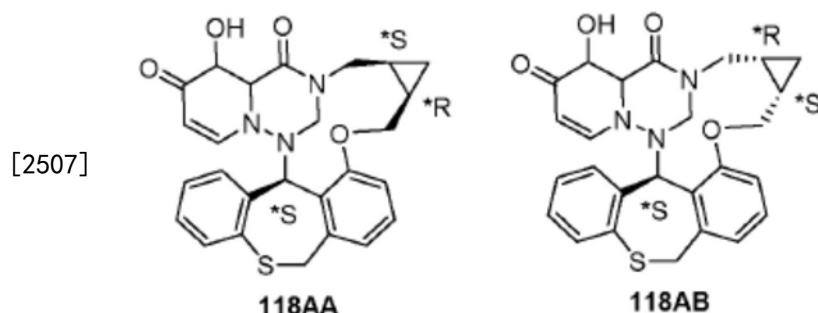
[2502] 化合物117B:

[2503] LC/MS(方法LC-C): Rt 2.59分钟, MH^+ 464

[2504] $[\alpha]_D^{20}$: +674.02° (c 0.204, DMF)

[2505] 手性HPLC(方法HPLC-B): Rt 4.21分钟, 手性纯度100%

[2506] 实施例118: (1a*R, 11b*S, 20a*S) -17-羟基-1a, 2, 6, 11b, 17, 17a, 20, 20a-八氢-1H-5, 4-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-12, 19-桥亚甲基苯并[6, 7]噻庚英并[4, 5-c]环丙[k]吡啶并[1, 2-f][1]氧杂[5, 6, 9]三氮杂环十三炔-16, 18-二酮(化合物118AA)、(1a*S, 11b*S, 20a*R) -17-羟基-1a, 2, 6, 11b, 17, 17a, 20, 20a-八氢-1H-5, 4-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-12, 19-桥亚甲基苯并[6, 7]噻庚英并[4, 5-c]环丙[k]吡啶并[1, 2-f][1]氧杂[5, 6, 9]三氮杂环十三炔-16, 18-二酮(化合物118AB)的合成



[2508] 根据在实施例87中所述的程序从中间体顺式-((1RS, 2RS)-2-(((叔丁基二苯基甲基硅烷基)氧基)甲基)环丙基)甲胺开始合成化合物118AA和118AB。

[2509] 化合物118AA:

[2510] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.36-11.81 (m, 1H) 7.37-7.43 (m, 1H) 7.33 (t, J=8.0Hz, 2H) 7.04-7.20 (m, 3H) 6.76-6.84 (m, 1H) 6.61 (d, J=7.6Hz, 1H) 6.16 (s, 1H) 5.75 (d, J=13.6Hz, 1H) 5.62 (d, J=7.6Hz, 1H) 5.06 (br dd, J=13.2, 4.7Hz, 1H) 4.95 (d, J=12.9Hz, 1H) 4.70 (d, J=13.2Hz, 1H) 3.82-3.95 (m, 2H) 3.79 (d, J=13.6Hz, 1H) 3.56-3.67 (m, 1H) 1.29-1.37 (m, 1H) 0.99-1.07 (m, 1H) 0.88 (td, J=8.5, 4.1Hz, 1H) 0.58 (q, J=4.7Hz, 1H)

[2511] LC/MS(方法LC-C): Rt 2.74分钟, MH^+ 474

[2512] $[\alpha]_D^{20}$: -211.69° (c 0.154, DMF)

[2513] 手性HPLC(方法HPLC-B): Rt 8.50分钟, 手性纯度100%

[2514] 化合物118AB:

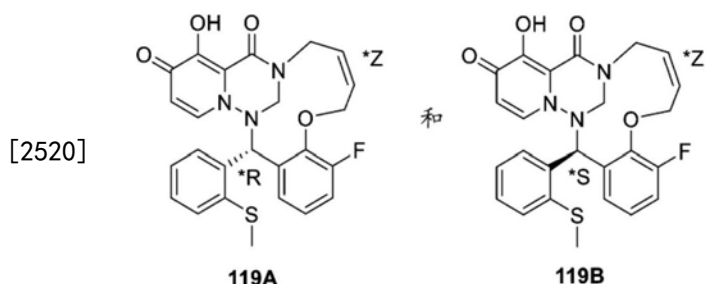
[2515] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.77-12.15 (m, 1H) 7.38 (t, J=7.9Hz, 1H) 7.28 (d, J=7.9Hz, 1H) 7.11-7.17 (m, 2H) 7.08 (br d, J=3.5Hz, 2H) 6.82-6.89 (m, 1H) 6.70 (d, J=7.6Hz, 1H) 6.46 (s, 1H) 5.70 (d, J=14.2Hz, 1H) 5.61 (d, J=7.6Hz, 1H) 4.94-5.05 (m, 2H) 4.03-4.14 (m, 2H) 3.77 (d, J=13.9Hz, 1H) 3.35-3.41 (m, 1H) 2.66-2.75 (m, 1H) 2.06-2.19 (m, 1H) 1.50-1.65 (m, 1H) 0.85-0.94 (m, 1H) 0.16 (q, J=5.4Hz, 1H)

[2516] LC/MS(方法LC-C): Rt 2.74分钟, MH^+ 474

[2517] $[\alpha]_D^{20}$: -209.03° (c 0.144, DMF)

[2518] 手性HPLC(方法HPLC-B): Rt 7.63分钟, 手性纯度100%

[2519] 实施例119: (18*R,*Z) -4-氟-12-羟基-18-(2-(甲硫基)苯基)-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物119A)和(18*S,*Z) -4-氟-12-羟基-18-(2-(甲硫基)苯基)-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物119B)的合成



[2521] 根据在实施例5中所述的程序从中间体(2-((2-(烯丙氧基)-3-氟苯基)氯甲基)苯基)(甲基)硫烷(由1-溴-2-甲硫基苯[CAS 19614-16-5]和3-氟-2-(2-丙烯-1-基氧基)苯甲醛[CAS 1106304-54-4]合成为23a)开始合成化合物119A和119B。

[2522] 化合物119A:

[2523] $[\alpha]_D^{20}$: +670.86° (c 0.175, DMF)

[2524] 手性HPLC(方法HPLC-A): Rt 7.54分钟, 手性纯度98.93%

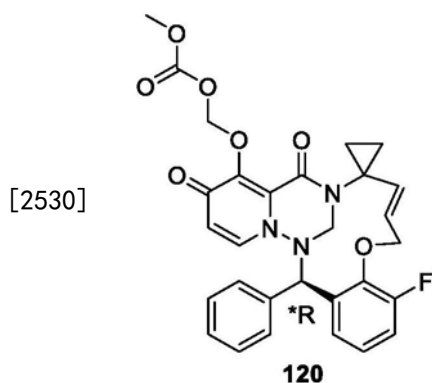
[2525] 化合物119B:

[2526] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.72-12.25 (m, 1H) 7.92 (br d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 7.49 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H) 7.40 (td, $J=8.0, 5.5\text{Hz}$, 1H) 7.26-7.36 (m, 2H) 7.17-7.23 (m, 1H) 7.09-7.16 (m, 2H) 6.23-6.47 (m, 2H) 5.82-6.11 (m, 1H) 5.46 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 5.13 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 4.86 (br dd, $J=14.2, 4.7\text{Hz}$, 1H) 4.73-4.82 (m, 1H) 4.13-4.33 (m, 2H) 3.20-3.25 (m, 1H) 2.28 (s, 3H)

[2527] $[\alpha]_D^{20}$: -701.36° (c 0.22, DMF)

[2528] 手性HPLC(方法HPLC-A): Rt 5.95分钟, 手性纯度100%

[2529] 实施例120: (((18'*R,E)-4'-氟-11',13'-二氧代基-18'-苯基-11',13'-二氢-6'H,18'H-螺[环丙烷-1,9'-[10,17]甲烷并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔]-12'-基)氧基)甲基碳酸甲酯(化合物120)的合成



[2531] 根据在实施例62中所述的程序从化合物95B开始并使用1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一烷-7-烯(DBU)和 CH_3CN 开始合成化合物120。

[2532] 化合物120:

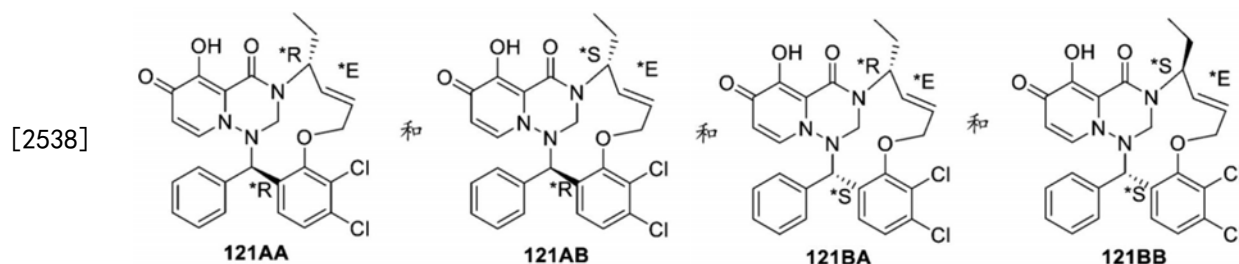
[2533] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.90 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H) 7.32-7.47 (m, 2H) 7.06-7.31 (m, 6H) 6.25-6.46 (m, 1H) 5.82-5.99 (m, 1H) 5.74-5.80 (m, 1H) 5.71 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H) 5.53 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H) 5.33 (s, 1H) 5.12 (d, $J=13.8\text{Hz}$, 1H) 4.83 (br dd, $J=10.9, 6.4\text{Hz}$, 1H) 4.11-4.26 (m, 2H) 3.78 (s, 3H) 1.26-1.37 (m, 1H) 1.16 (dt, $J=9.6, 6.5\text{Hz}$, 1H) 0.78-0.91 (m, 1H) 0.68-0.77 (m, 1H)

[2534] LC/MS (方法LC-B): R_t 2.57分钟, MH^+ 548

[2535] $[\alpha]_D^{20}$: -480.51° (c 0.195, DMF)

[2536] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 7.85分钟, 手性纯度100%

[2537] 实施例121: (9*R, 18*R, *E)-3,4-二氯-9-乙基-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物121AA)和(9*S, 18*R, *E)-3,4-二氯-9-乙基-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物121AB)和(9*R, 18*S, *E)-3,4-二氯-9-乙基-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物121BA)和(9*S, 18*S, *E)-3,4-二氯-9-乙基-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物121BB)的合成



[2539] 根据在实施例39中所述的程序从中间体2-(烯丙氧基)-3,4-二氯-1-(氯(苯基)甲基)苯开始(参见实施例103)合成化合物121AA、121AB、121BA和121BB。

[2540] 化合物121AA:

[2541] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.13 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H) 7.70 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H) 6.99-7.39 (m, 6H) 6.41 (ddd, $J=15.4, 10.4, 5.0\text{Hz}$, 1H) 5.66 (br dd, $J=15.6, 6.5\text{Hz}$, 1H) 5.48 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.24 (s, 1H) 5.18 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.07 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 4.89 (br dd, $J=11.7, 5.0\text{Hz}$, 1H) 4.29 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 4.12 (br t, $J=11.0\text{Hz}$, 1H) 1.41-1.66 (m, 2H) 0.84 (br t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)

[2542] LC/MS (方法LC-C): R_t 3.34分钟, MH^+ 512

[2543] $[\alpha]_D^{20}$: -564.94° (c 0.154, DMF)

[2544] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 7.11分钟, 手性纯度100%

[2545] 化合物121AB:

[2546] LC/MS (方法LC-C): R_t 3.37分钟, MH^+ 512

[2547] $[\alpha]_D^{20}$: $+755.34^\circ$ (c 0.103, DMF)

[2548] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 4.80分钟, 手性纯度100%

[2549] 化合物121BA:

[2550] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.09 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H) 7.63 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H) 7.26

(br d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 6.82-7.20 (m, 5H) 6.28-6.57 (m, 1H) 5.67-5.97 (m, 1H) 5.42 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.36 (s, 1H) 5.16 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 4.72-4.88 (m, 1H) 4.55-4.68 (m, 1H) 4.22 (br d, $J=14.2\text{Hz}$, 1H) 3.35-3.43 (m, 1H) 2.20-2.28 (m, 1H) 2.03-2.15 (m, 1H) 0.80 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)

[2551] LC/MS (方法LC-C): R_t 3.37分钟, MH^+ 512

[2552] $[\alpha]_D^{20}$: -732.23° (c 0.121, DMF)

[2553] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 4.83分钟, 手性纯度100%

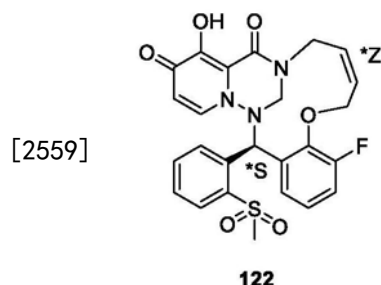
[2554] 化合物121BB:

[2555] LC/MS (方法LC-C): R_t 3.34分钟, MH^+ 512

[2556] $[\alpha]_D^{20}$: $+606.32^\circ$ (c 0.190, DMF)

[2557] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 5.55分钟, 手性纯度100%

[2558] 实施例122: (18*S, *Z)-4-氟-12-羟基-18-(2-(甲磺酰基)苯基)-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物122)的合成



[2560] 根据在实施例82中所述的程序从O-苄基保护的119A开始合成化合物122。

[2561] 化合物122:

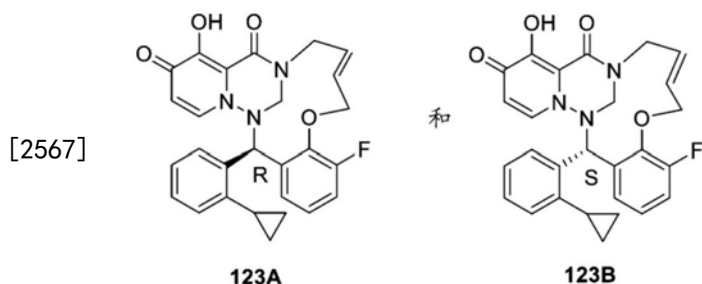
[2562] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} 11.26-11.67 (m, 1H) 8.11 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 8.02 (br d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 7.84 (dd, $J=8.2, 1.3\text{Hz}$, 1H) 7.62-7.73 (m, 1H) 7.50-7.58 (m, 1H) 7.42-7.48 (m, 1H) 7.34-7.41 (m, 1H) 7.06 (br d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H) 6.89 (s, 1H) 6.20-6.47 (m, 1H) 5.73-6.01 (m, 1H) 5.43 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 5.12 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 4.83-4.94 (m, 1H) 4.79 (dd, $J=14.0, 4.3\text{Hz}$, 1H) 4.18-4.37 (m, 2H) 3.25 (s, 3H) 3.18 (dd, $J=14.2, 7.6\text{Hz}$, 1H)

[2563] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.31分钟, MH^+ 512

[2564] $[\alpha]_D^{20}$: -570.59° (c 0.102, DMF)

[2565] 手性HPLC (方法HPLC-A和B): 未观察到分离

[2566] 实施例123: (18R,E)-18-(2-环丙基苯基)-4-氟-12-羟基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物123A)和(18S,E)-18-(2-环丙基苯基)-4-氟-12-羟基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物123B)的合成



[2568] 根据在实施例5中所述的程序从中间体2-(烯丙氧基)-1-(氯(2-环丙基苯基)甲基)-3-氟苯(由1-溴-2-环丙基苯[CAS 57807-28-0]和3-氟-2-(2-丙烯-1-基氧基)苯甲醛[CAS 1106304-54-4]合成为23a)开始合成化合物123A和123B。

[2569] 化合物123A:

[2570] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.96 (br d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 7.57-7.67 (m, 1H) 7.40 (td, $J=8.0, 5.4\text{Hz}$, 1H) 7.29-7.36 (m, 1H) 7.26 (br d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 7.03-7.14 (m, 2H) 6.77-6.87 (m, 1H) 6.10-6.24 (m, 1H) 6.06 (br s, 1H) 5.84-5.98 (m, 1H) 5.51 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 5.18 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 4.76-4.88 (m, 2H) 4.37 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 4.24 (br s, 1H) 3.25 (br dd, $J=13.9, 7.9\text{Hz}$, 1H) 2.01-2.10 (m, 1H) 0.85-0.99 (m, 2H) 0.76-0.84 (m, 1H) 0.00-0.05 (m, 1H)

[2571] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.78分钟, MH^+ 474

[2572] $[\alpha]_D^{20}$: -700.56° (c 0.177, DMF)

[2573] 手性HPLC (方法HPLC-A): R_t 5.42分钟, 手性纯度100%

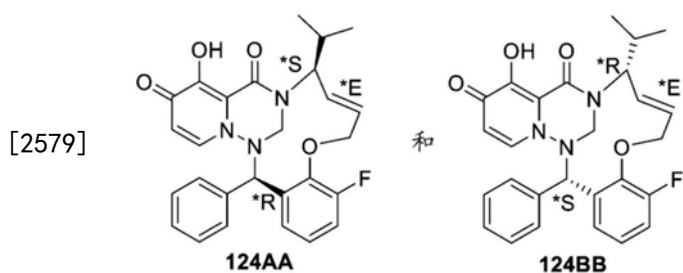
[2574] 化合物123B:

[2575] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.78分钟, MH^+ 474

[2576] $[\alpha]_D^{20}$: +721.21° (c 0.165, DMF)

[2577] 手性HPLC (方法HPLC-A): R_t 5.90分钟, 手性纯度100%

[2578] 实施例124: (9*S, 18*R, *E)-4-氟-12-羟基-9-异丙基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物124AA)和(9*R, 18*S, *E)-4-氟-12-羟基-9-异丙基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物124BB)的合成



[2580] 根据在实施例39中所述的程序从中间体5-羟基-3-(4-甲基戊-1-烯-3-基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(由4-甲基戊-1-烯-3-胺[CAS 127209-34-1]和2-(烯丙氧基)-1-(氯(苯基)甲基)-3-氟苯61b合成为39e)开始合成化合物124AA和124BB。

[2581] 化合物124AA:

[2582] LC/MS (方法LC-C): R_t 3.03分钟, MH^+ 476

[2583] $[\alpha]_D^{20}$: +522.41° (c 0.116, DMF)

[2584] 手性HPLC(方法HPLC-B): Rt 5.90分钟, 手性纯度100%

[2585] 化合物124BB:

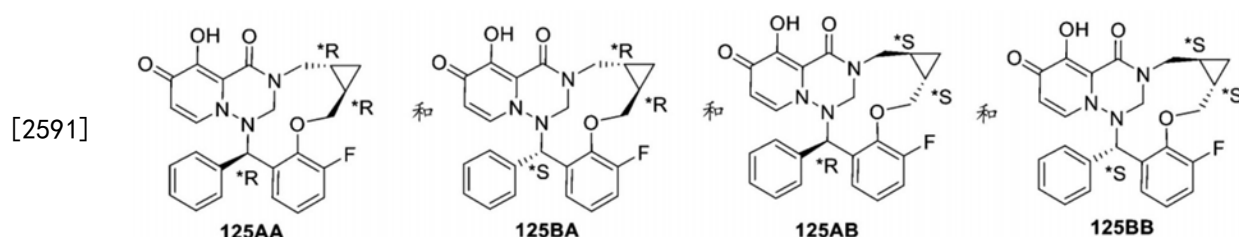
[2586] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.93 (br d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 7.39-7.45 (m, 1H) 7.33-7.39 (m, 1H) 7.02-7.31 (m, 6H) 6.38 (ddd, $J=15.4, 10.1, 5.4\text{Hz}$, 1H) 5.60 (br dd, $J=15.8, 6.9\text{Hz}$, 1H) 5.48 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.22 (s, 1H) 5.10 (br d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 4.87 (br dd, $J=11.3, 6.0\text{Hz}$, 2H) 4.24 (br d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 4.01 (br t, $J=10.9\text{Hz}$, 1H) 1.60-1.79 (m, 1H) 0.85 (br d, $J=4.4\text{Hz}$, 6H)

[2587] LC/MS(方法LC-C): Rt 3.03分钟, MH^+ 476

[2588] $[\alpha]_D^{20}$: -638.98° (c 0.118, DMF)

[2589] 手性HPLC(方法HPLC-B): Rt 5.61分钟, 手性纯度100%

[2590] 实施例125: (1a*R, 8*R, 17a*R) -4-氟-14-羟基-8-苯基-1a,2,17,17a-四氢-1H, 8H-9,16-桥亚甲基苯并[b]环丙[k]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-13,15-二酮(化合物125AA)、(1a*R, 8*S, 17a*R) -4-氟-14-羟基-8-苯基-1a,2,17,17a-四氢-1H, 8H-9,16-桥亚甲基苯并[b]环丙[k]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-13,15-二酮(化合物125AB)、(1a*S, 8*R, 17a*S) -4-氟-14-羟基-8-苯基-1a,2,17,17a-四氢-1H, 8H-9,16-桥亚甲基苯并[b]环丙[k]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-13,15-二酮(化合物125BA)和(1a*S, 8*S, 17a*S) -4-氟-14-羟基-8-苯基-1a,2,17,17a-四氢-1H, 8H-9,16-桥亚甲基苯并[b]环丙[k]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-13,15-二酮(化合物125BB)的合成



[2592] 根据在实施例80中所述的程序从中间体2-(烯丙氧基)-1-(氯(苯基)甲基)-3-氟苯61b开始合成化合物125AA、125AB、125BA和125BB。

[2593] 化合物125AA:

[2594] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.99 (br d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 7.21-7.40 (m, 3H) 7.12 (br s, 5H) 5.98 (s, 1H) 5.43 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.09 (br d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 4.66 (br dd, $J=12.1, 2.7\text{Hz}$, 1H) 4.32 (br d, $J=13.6\text{Hz}$, 2H) 3.29-3.37 (m, 1H) 2.11 (br dd, $J=13.6, 11.7\text{Hz}$, 1H) 1.34 (br s, 1H) 0.93-1.10 (m, 1H) 0.48 (dt, $J=8.8, 4.4\text{Hz}$, 1H) 0.31 (dt, $J=8.9, 4.5\text{Hz}$, 1H)

[2595] LC/MS(方法LC-C): Rt 2.69分钟, MH^+ 448

[2596] $[\alpha]_D^{20}$: -483.78° (c 0.148, DMF)

[2597] 手性HPLC(方法HPLC-B): Rt 4.33分钟, 手性纯度100%

[2598] 化合物125BA:

[2599] LC/MS(方法LC-C): Rt 2.71分钟, MH^+ 448

[2600] $[\alpha]_D^{20}$: +282.00° (c 0.100, DMF)

[2601] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 4.71分钟,手性纯度100%

[2602] 化合物125BB:

[2603] LC/MS(方法LC-C):Rt 2.69分钟,MH⁺448

[2604] $[\alpha]_D^{20}$:+458.06°(c 0.155,DMF)

[2605] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 4.33分钟,手性纯度100%

[2606] 化合物125AB:

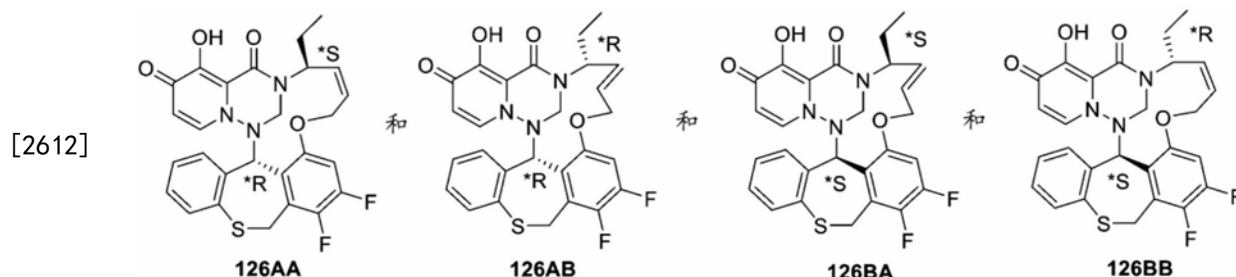
[2607] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δppm 7.89(d,J=7.6Hz,1H) 7.30-7.37(m,1H) 7.17-7.30(m,7H) 5.98(s,1H) 5.50(d,J=7.6Hz,1H) 5.10(d,J=13.6Hz,1H) 4.84(dd,J=12.9,4.1Hz,1H) 4.56(d,J=13.6Hz,1H) 3.58(br dd,J=14.5,10.7Hz,1H) 3.12-3.25(m,2H) 1.34-1.47(m,1H) 0.88(td,J=9.2,4.9Hz,1H) 0.70(dt,J=8.7,4.5Hz,1H) 0.50-0.59(m,1H)

[2608] LC/MS(方法LC-C):Rt 2.71分钟,MH⁺448

[2609] $[\alpha]_D^{20}$:-299.14°(c 0.116,DMF)

[2610] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 5.55分钟,手性纯度100%

[2611] 实施例126:(13*S,21a*R,Z)-13-乙基-24,25-二氟-16-羟基-6,10,13,21a-四氢-7,8-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-14,21-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-15,17-二酮(化合物126AA)、(9*R,17a*R,E)-9-乙基-24,25-二氟-12-羟基-2,6,9,17a-四氢-3,4-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-10,17-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物126AB)、(9*S,17a*S,E)-9-乙基-24,25-二氟-12-羟基-2,6,9,17a-四氢-3,4-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-10,17-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物126BA)、(13*R,21a*S,Z)-13-乙基-24,25-二氟-16-羟基-6,10,13,21a-四氢-7,8-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-14,21-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-15,17-二酮(化合物126BB)的合成



[2613] 根据在实施例88中所述的程序从中间体39e开始合成化合物126AA、126AB、126BA和126BB。

[2614] 化合物126AA:

[2615] LC/MS(方法LC-C):Rt 3.17分钟,MH⁺524

[2616] $[\alpha]_D^{20}$:+115.09°(c 0.212,DMF)

[2617] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 4.29分钟,手性纯度100%

[2618] 化合物126AB:

[2619] LC/MS(方法LC-C):Rt 3.08分钟,MH⁺524

[2620] $[\alpha]_D^{20}$:+423.19°(c 0.138,DMF)

[2621] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 5.57分钟,手性纯度100%

[2622] 化合物126BA:

[2623] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.06-11.91 (m, 1H) 7.43 (br dd, $J=11.5, 7.4\text{Hz}$, 1H) 7.26 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 7.11-7.18 (m, 1H) 7.04-7.11 (m, 1H) 6.86-6.92 (m, 1H) 6.79-6.85 (m, 1H) 6.33 (ddd, $J=15.4, 9.8, 5.7\text{Hz}$, 1H) 5.58-5.74 (m, 3H) 5.27 (s, 1H) 5.16 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.02 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 4.85 (br dd, $J=11.5, 5.5\text{Hz}$, 1H) 4.43 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 4.31 (br t, $J=10.7\text{Hz}$, 1H) 4.12 (br d, $J=14.2\text{Hz}$, 1H) 1.42-1.69 (m, 2H) 0.83 (br t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)

[2624] LC/MS(方法LC-C):Rt 3.08分钟, MH^+ 524

[2625] $[\alpha]_D^{20}$: -436.7° (c 0.109, DMF)

[2626] 手性HPLC(方法HPLC-A和B):未观察到分离

[2627] 化合物126BB:

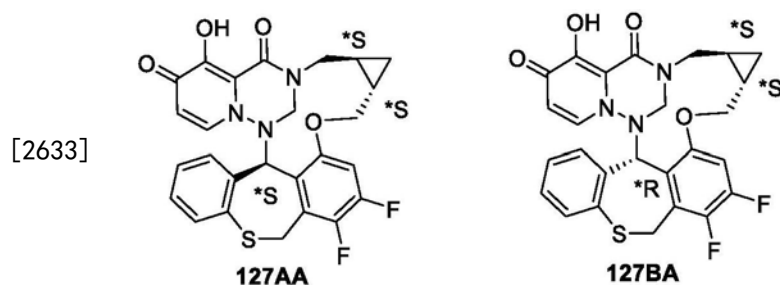
[2628] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.86-12.40 (m, 1H) 7.36 (dd, $J=11.8, 6.8\text{Hz}$, 1H) 7.07-7.25 (m, 3H) 6.78-6.92 (m, 1H) 6.53 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 6.48 (t, $J=9.9\text{Hz}$, 1H) 6.22 (dt, $J=10.6, 7.0\text{Hz}$, 1H) 5.98 (s, 1H) 5.54-5.68 (m, 2H) 5.17 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H) 4.79 (dd, $J=10.2, 6.8\text{Hz}$, 1H) 4.49 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 4.43 (br t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H) 4.04 (d, $J=14.2\text{Hz}$, 1H) 3.84 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 1.89 (br dd, $J=13.9, 6.9\text{Hz}$, 1H) 1.72-1.83 (m, 1H) 0.83 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)

[2629] LC/MS(方法LC-C):Rt 3.19分钟, MH^+ 524

[2630] $[\alpha]_D^{20}$: -118.70° (c 0.123, DMF)

[2631] 手性HPLC(方法HPLC-A和B):未观察到分离

[2632] 实施例127: (1a*S, 11b*S, 20a*S) -22,23-二氟-17-羟基-1a,2,6,11b,20,20a-六氢-1H-5,4-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-12,19-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]环丙[k]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-16,18-二酮(化合物127AA)、(1a*S, 11b*R, 20a*S) -22,23-二氟-17-羟基-1a,2,6,11b,20,20a-六氢-1H-5,4-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-12,19-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]环丙[k]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-16,18-二酮(化合物127BA)的合成



[2634] 根据在实施例87中所述的程序从中间体88n开始合成化合物127AA和127BA。

[2635] 化合物127AA:

[2636] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.78-12.30 (m, 1H) 7.28 (br dd, $J=12.3, 7.0\text{Hz}$, 1H) 7.06-7.21 (m, 3H) 6.88 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H) 6.76 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 6.01 (s, 1H) 5.56-5.70 (m, 2H) 5.04 (br d, $J=13.7\text{Hz}$, 1H) 4.82 (dd, $J=12.7, 5.0\text{Hz}$, 1H) 4.65 (d, $J=13.7\text{Hz}$, 1H) 4.10 (d, $J=14.1\text{Hz}$, 1H) 3.46-3.57 (m, 2H) 3.12 (br dd, $J=14.3, 5.1\text{Hz}$, 1H) 1.28-1.41 (m, 1H) 1.00 (td, $J=9.1, 4.7\text{Hz}$, 1H) 0.79 (dt, $J=8.5, 4.4\text{Hz}$, 1H) 0.66 (dt, $J=8.4, 4.4\text{Hz}$, 1H)

[2637] LC/MS (方法LC-C) :Rt 2.92分钟, MH^+ 510

[2638] $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -152.03° (c 0.148, DMF)

[2639] 手性HPLC (方法HPLC-B) :Rt 8.81分钟, 手性纯度97.46%

[2640] 化合物127BA:

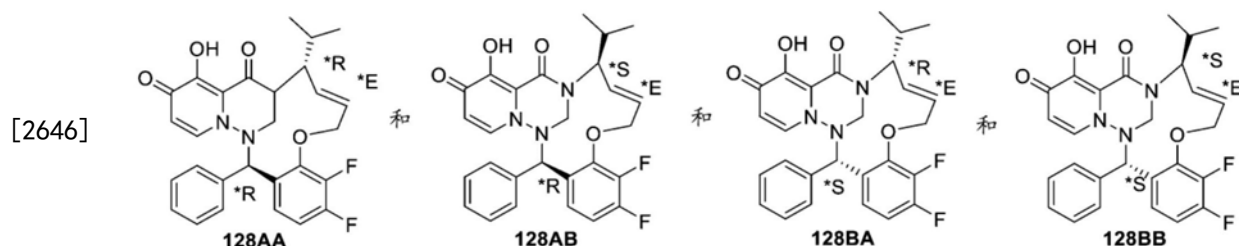
[2641] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.18-11.92 (m, 1H) 7.66 (br dd, $J=12.5, 7.3\text{Hz}$, 1H) 7.39 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H) 7.04-7.20 (m, 2H) 6.88 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H) 6.77 (br d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 6.12 (s, 1H) 5.81 (br d, $J=15.0\text{Hz}$, 1H) 5.62 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.10 (br d, $J=13.7\text{Hz}$, 1H) 4.89 (br dd, $J=12.2, 2.6\text{Hz}$, 1H) 4.49 (br d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 4.31 (br d, $J=12.5\text{Hz}$, 1H) 4.10 (br d, $J=14.1\text{Hz}$, 1H) 3.36-3.42 (m, 1H) 2.02-2.15 (m, 1H) 1.13-1.40 (m, 2H) 0.63 (dt, $J=8.8, 4.6\text{Hz}$, 1H) 0.37-0.52 (m, 1H)

[2642] LC/MS (方法LC-C) :Rt 2.89分钟, MH^+ 510

[2643] $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -280.13° (c 0.156, DMF)

[2644] 手性HPLC (方法HPLC-B) :Rt 6.54分钟, 手性纯度97.58%

[2645] 实施例128: (9*R, 18*R, *E) -3,4-二氟-12-羟基-9-异丙基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮 (化合物128AA)、(9*S, 18*R, *E) -3,4-二氟-12-羟基-9-异丙基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮 (化合物128AB) 和 (9*R, 18*S, *E) -3,4-二氟-12-羟基-9-异丙基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮 (化合物128BA) 和 (9*S, 18*S, *E) -9-乙基-3,4-二氟-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮 (化合物128BB) 的合成



[2647] 根据在实施例39中所述的程序从中间体5-羟基-3-(4-甲基戊-1-烯-3-基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮 (参见实施例124) 和2-(烯丙氧基)-1-(氯(苯基)甲基)-3,4-二氟苯74c开始合成化合物128AA、128AB、128BA和128BB。

[2648] 化合物128AA:

[2649] LC/MS (方法LC-C) :Rt 3.12分钟, MH^+ 494

[2650] $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +564.63° (c 0.147, DMF)

[2651] 手性HPLC (方法HPLC-B) :Rt 4.18分钟, 手性纯度100%

[2652] 化合物128AB:

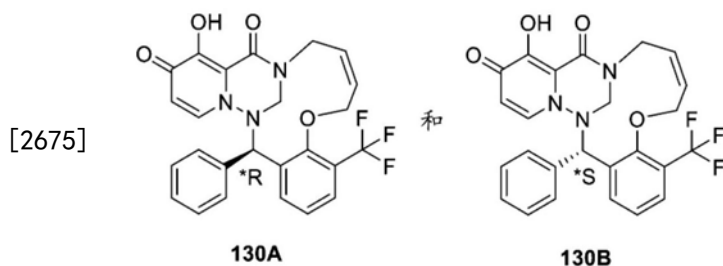
[2653] LC/MS (方法LC-C) :Rt 3.29分钟, MH^+ 494

[2654] $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +306.67° (c 0.135, DMF)

[2655] 手性HPLC (方法HPLC-A) :Rt 4.93分钟, 手性纯度100%

[2656] 化合物128BA:

和(18*S,Z)-12-羟基-18-苯基-4-(三氟甲基)-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物130B)的合成



[2676] 根据在实施例5中所述的程序从中间体2-(烯丙氧基)-1-(氯(苯基)甲基)-3-(三氟甲基)苯(由2-羟基-3-(三氟甲基)-苯甲醛[CAS 336628-67-2]合成为74c)开始合成化合物130A和130B。

[2677] 化合物130A:

[2678] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.33-11.48 (m, 1H) 8.44 (br d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 7.79 (br d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 7.61 (br t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 6.94-7.31 (m, 6H) 6.17-6.44 (m, 1H) 5.86-6.11 (m, 1H) 5.48 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.40 (s, 1H) 5.19 (br d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 4.97 (br dd, $J=10.6, 6.5\text{Hz}$, 1H) 4.85 (br dd, $J=14.0, 4.3\text{Hz}$, 1H) 4.36 (br d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 4.07-4.27 (m, 1H) 3.23 (br dd, $J=14.2, 7.6\text{Hz}$, 1H)

[2679] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.78分钟, MH^+ 484

[2680] $[\alpha]_D^{20}$: -600.00° (c 0.205, DMF)

[2681] 手性HPLC (方法HPLC-A): R_t 4.31分钟, 手性纯度100%

[2682] 化合物130B:

[2683] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.78分钟, MH^+ 484

[2684] $[\alpha]_D^{20}$: +600.80° (c 0.25, DMF)

[2685] 手性HPLC (方法HPLC-A): R_t 4.80分钟, 手性纯度100%

[2686] 实施例131: (1*R,13*S,15*R)-7-羟基-17-氧杂-24-硫杂-2,3,10-三氮杂七环[16.12.1.12,10.03,8.013,15.022,31.025,30]三十二烷-4,18,20,22(31),25(30),26,28-庚烯-6,9-二酮(化合物131AA)、(1*R,13*R,15*S)-7-羟基-17-氧杂-24-硫杂-2,3,10-三氮杂七环[16.12.1.12,10.03,8.013,15.022,31.025,30]三十二烷-4,18,20,22(31),25(30),26,28-庚烯-6,9-二酮(化合物131AB)、(1*S,13*R,15*S)-7-羟基-17-氧杂-24-硫杂-2,3,10-三氮杂六环[16.12.1.12,10.03,8.013,15.022,31.025,30]三十二烷-4,18,20,22(31),25(30),26,28-庚烯-6,9-二酮(化合物131BB)和(1*S,13*S,15*R)-7-羟基-17-氧杂-24-硫杂-2,3,10-三氮杂六环[16.12.1.12,10.03,8.013,15.022,31.025,30]三十二烷-4,18,20,22(31),25(30),26,28-庚烯-6,9-二酮(化合物131BA)的合成



[2688] 根据在实施例87中所述的程序从氨基乙基-环丙烷-甲醇[CAS 2086269-44-3]开

始合成化合物131AA、131AB、131BB和131BA。

[2689] 化合物131AA:

[2690] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.48-12.44 (m, 1H) 7.31 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 7.10-7.17 (m, 2H) 7.05-7.09 (m, 1H) 7.02 (dd, $J=7.9, 3.5\text{Hz}$, 2H) 6.82-6.89 (m, 1H) 6.76-6.81 (m, 1H) 6.21 (s, 1H) 5.63 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H) 5.56 (br d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.00 (br d, $J=12.9\text{Hz}$, 1H) 4.65 (dd, $J=12.0, 3.5\text{Hz}$, 1H) 4.34 (d, $J=12.9\text{Hz}$, 1H) 3.83 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 3.63-3.72 (m, 1H) 3.55 (br t, $J=11.5\text{Hz}$, 1H) 2.79 (br t, $J=12.1\text{Hz}$, 1H) 1.91 (br d, $J=14.8\text{Hz}$, 1H) 1.65-1.80 (m, 1H) 1.16-1.29 (m, 1H) 0.41-0.52 (m, 1H) 0.37 (dt, $J=8.7, 4.5\text{Hz}$, 1H) 0.25 (dt, $J=8.7, 4.5\text{Hz}$, 1H)

[2691] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.93分钟, MH^+ 488

[2692] $[\alpha]_D^{20}$: -83.75° (c 0.16, DMF)

[2693] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 6.68分钟, 手性纯度100%

[2694] 化合物131AB:

[2695] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.32-12.35 (m, 1H) 7.26-7.31 (m, 1H) 7.20 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H) 7.04-7.10 (m, 1H) 7.00-7.03 (m, 1H) 6.98 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 6.95 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 6.77 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 1H) 6.68 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H) 6.03 (s, 1H) 5.56 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 5.52 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 4.88-5.00 (m, 2H) 4.05 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H) 3.74 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 3.66-3.72 (m, 1H) 3.11-3.18 (m, 1H) 2.45-2.55 (m, 2H) 0.97-1.07 (m, 1H) 0.89-0.96 (m, 1H) 0.81-0.88 (m, 1H) 0.65 (dt, $J=8.3, 4.2\text{Hz}$, 1H) 0.42-0.51 (m, 1H)

[2696] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.94分钟, MH^+ 488

[2697] $[\alpha]_D^{20}$: -251.11° (c 0.135, DMF)

[2698] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 6.60分钟, 手性纯度100%

[2699] 化合物131BB:

[2700] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.93分钟, MH^+ 488

[2701] $[\alpha]_D^{20}$: $+149.22^\circ$ (c 0.128, DMF)

[2702] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 5.21分钟, 手性纯度100%

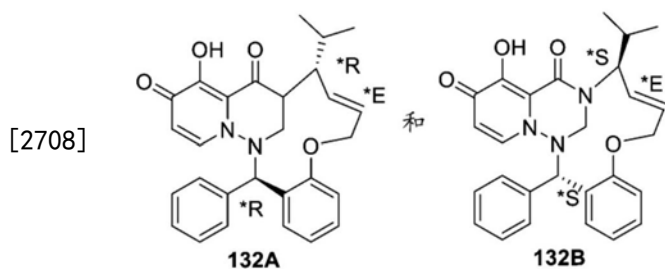
[2703] 化合物131BA:

[2704] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.94分钟, MH^+ 488

[2705] $[\alpha]_D^{20}$: $+249.52^\circ$ (c 0.105, DMF)

[2706] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 5.60分钟, 手性纯度100%

[2707] 实施例132: (9*R, 18*R, *E)-12-羟基-9-异丙基-18-苯基-9,10-二氢-6H,18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6]二氮杂环十三炔-11,13-二酮 (化合物132A) 和 (9*S, 18*S, *E)-12-羟基-9-异丙基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮 (化合物132B) 的合成



[2709] 根据在实施例39中所述的程序从中间体5-羟基-3-(4-甲基戊-1-烯-3-基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮开始(参见实施例124)合成化合物132A和132B。

[2710] 化合物132A:

[2711] LC/MS(方法LC-C):Rt 2.99分钟,MH⁺458

[2712] $[\alpha]_D^{20}$:+649.62°(c 0.133,DMF)

[2713] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 4.95分钟,手性纯度100%

[2714] 化合物132B:

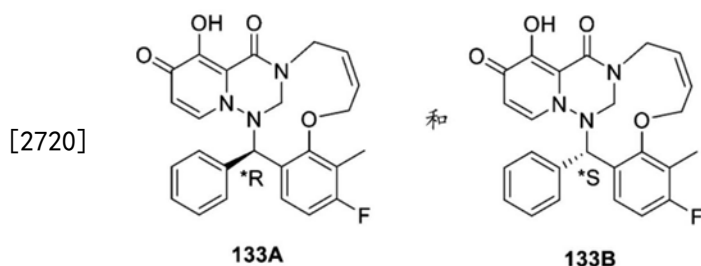
[2715] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δppm 10.47-11.84(m,1H) 8.08(dd,J=7.7,1.4Hz,1H) 7.44(td,J=7.7,1.6Hz,1H) 7.31-7.39(m,1H) 7.07-7.28(m,7H) 6.31(ddd,J=15.7,10.0,5.5Hz,1H) 5.47(d,J=7.9Hz,1H) 5.40(dd,J=15.8,7.3Hz,1H) 5.21(s,1H) 5.06(d,J=13.6Hz,1H) 4.80-4.92(m,2H) 4.21(d,J=13.6Hz,1H) 4.10(t,J=10.9Hz,1H) 1.58-1.77(m,1H) 0.83(t,J=6.1Hz,6H)

[2716] LC/MS(方法LC-C):Rt 2.98分钟,MH⁺458

[2717] $[\alpha]_D^{20}$:-610.17°(c 0.118,DMF)

[2718] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 6.17分钟,手性纯度100%

[2719] 实施例133:(18*R,Z)-3-氟-12-羟基-4-甲基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物133A)和(18*S,Z)-3-氟-12-羟基-4-甲基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物133B)的合成



[2721] 根据在实施例5中所述的程序从中间体2-(烯丙氧基)-1-(氯(苯基)甲基)-4-氟-3-甲基苯(由4-氟-2-羟基-3-甲基-苯甲醛[CAS 775337-99-0]合成为74c)开始合成化合物133A和133B。

[2722] 化合物133A:

[2723] ¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δppm 7.93(br t,J=7.7Hz,1H) 6.99-7.28(m,7H) 6.12-6.37(m,1H) 5.78-5.94(m,1H) 5.47(d,J=7.6Hz,1H) 5.25(s,1H) 5.13(d,J=13.9Hz,1H) 4.73-4.91(m,2H) 4.32(d,J=13.9Hz,1H) 4.08(br t,J=8.4Hz,1H) 3.21(br dd,J=14.2,

7.6Hz, 1H) 2.12 (d, J=1.6Hz, 3H)

[2724] LC/MS (方法LC-C) :Rt 2.74分钟, MH⁺448

[2725] $[\alpha]_D^{20}$: -624.63° (c 0.134, DMF)

[2726] 手性HPLC (方法HPLC-B) :Rt 5.38分钟, 手性纯度100%

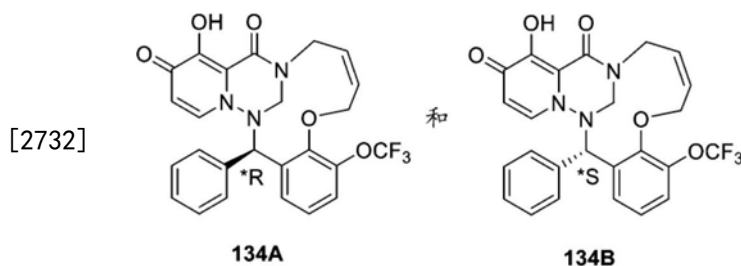
[2727] 化合物133B:

[2728] LC/MS (方法LC-C) :Rt 2.74分钟, MH⁺448

[2729] $[\alpha]_D^{20}$: +674.22° (c 0.128, DMF)

[2730] 手性HPLC (方法HPLC-B) :Rt 4.80分钟, 手性纯度100%

[2731] 实施例134: (18*R, Z) -12-羟基-18-苯基-4-(三氟甲氧基)-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物134A)和(18*S, Z) -12-羟基-18-苯基-4-(三氟甲氧基)-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物134B)的合成



[2733] 根据在实施例5中所述的程序从中间体2-(烯丙氧基)-1-(氯(苯基)甲基)-3-(三氟甲氧基)苯(由2-羟基-3-(三氟甲氧基)-苯甲醛[CAS 497959-31-9]合成为74c)开始合成化合物134A和134B。

[2734] 化合物134A:

[2735] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 8.14 (br d, J=3.8Hz, 1H) 7.43-7.59 (m, 2H) 6.97-7.36 (m, 6H) 6.13-6.34 (m, 1H) 5.80-6.10 (m, 1H) 5.48 (d, J=7.9Hz, 1H) 5.31 (br s, 1H) 5.14 (d, J=13.6Hz, 1H) 4.68-4.93 (m, 2H) 4.26 (br d, J=13.9Hz, 2H) 3.21 (br dd, J=14.0, 8.0Hz, 1H)

[2736] LC/MS (方法LC-C) :Rt 2.86分钟, MH⁺500

[2737] $[\alpha]_D^{20}$: -644.53° (c 0.137, DMF)

[2738] 手性HPLC (方法HPLC-A) :Rt 4.19分钟, 手性纯度100%

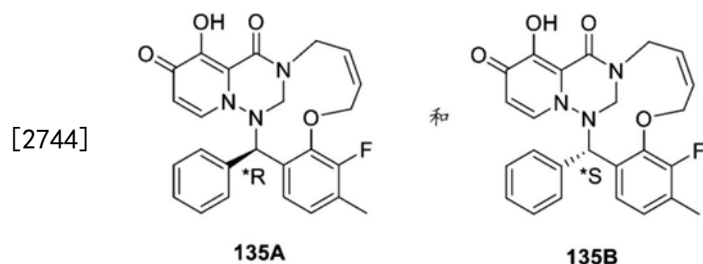
[2739] 化合物134B:

[2740] LC/MS (方法LC-C) :Rt 2.86分钟, MH⁺500

[2741] $[\alpha]_D^{20}$: +618.18° (c 0.154, DMF)

[2742] 手性HPLC (方法HPLC-A) :Rt 4.61分钟, 手性纯度100%

[2743] 实施例135: (18*R, Z) -4-氟-12-羟基-3-甲基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物135A)和(18*S, Z) -4-氟-12-羟基-3-甲基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物135B)的合成



[2745] 根据在实施例5中所述的程序从中间体2-(烯丙氧基)-1-(氯(苯基)甲基)-3-氟-4-甲基苯(由3-氟-2-羟基-4-甲基-苯甲醛[CAS 1287718-64-8]合成为74c)开始合成化合物135A和135B。

[2746] 化合物135A:

[2747] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 10.44-11.39 (m, 1H) 7.78 (br d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 7.28 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 6.97-7.24 (m, 6H) 6.14-6.32 (m, 1H) 5.83-6.07 (m, 1H) 5.48 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.23 (s, 1H) 5.12 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 4.71-4.89 (m, 2H) 4.29 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 4.15-4.25 (m, 1H) 3.21 (dd, $J=13.9, 7.9\text{Hz}$, 1H) 2.27 (s, 3H)

[2748] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.76分钟, MH^+ 448

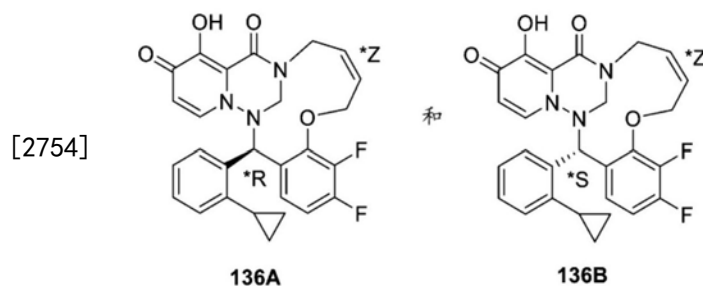
[2749] $[\alpha]_D^{20}$: -659.18° (c 0.245, DMF)

[2750] 化合物135B:

[2751] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.76分钟, MH^+ 448

[2752] $[\alpha]_D^{20}$: +578.38° (c 0.185, DMF)

[2753] 实施例136: (18*R, *Z)-18-(2-环丙基苯基)-3,4-二氟-12-羟基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物136A)和(18*S, *Z)-18-(2-环丙基苯基)-3,4-二氟-12-羟基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物136B)的合成



[2755] 根据在实施例5中所述的程序从中间体2-(烯丙氧基)-1-(氯(2-环丙基苯基)甲基)-3,4-二氟苯(如实施例123由74a合成)开始合成化合物136A和136B。

[2756] 化合物136A:

[2757] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 10.52-11.22 (m, 1H) 7.87-8.08 (m, 1H) 7.56-7.64 (m, 1H) 7.44-7.54 (m, 1H) 7.27 (br d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 7.03-7.18 (m, 2H) 6.75-6.84 (m, 1H) 6.12-6.28 (m, 1H) 5.88-6.10 (m, 2H) 5.51 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.17 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 4.85-4.92 (m, 1H) 4.81 (br dd, $J=13.9, 4.4\text{Hz}$, 1H) 4.27-4.42 (m, 2H) 3.23 (dd, $J=14.0, 8.0\text{Hz}$, 1H) 1.97-2.06 (m, 1H) 0.85-1.00 (m, 2H) 0.74-0.82 (m, 1H) 0.01-0.08 (m, 1H)

[2758] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.89分钟, MH^+ 492

[2759] $[\alpha]_D^{20}$: -648.00° (c 0.125, DMF)

[2760] 手性HPLC(方法HPLC-A和B): 未观察到分离

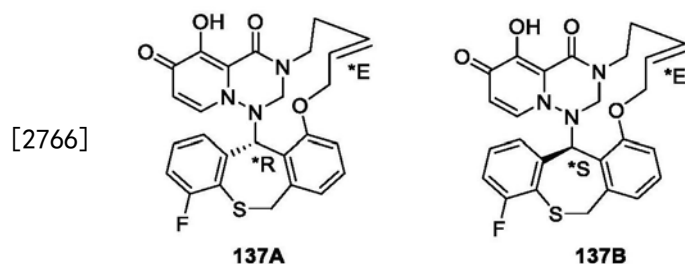
[2761] 化合物136B:

[2762] LC/MS(方法LC-C): Rt 2.89分钟, MH^+ 492

[2763] $[\alpha]_D^{20}$: +610.49° (c 0.143, DMF)

[2764] 手性HPLC(方法HPLC-A和B): 未观察到分离

[2765] 实施例137: (1*R, 13*E) -25-氟-7-羟基-16-氧杂-23-硫杂-2,3,10-三氮杂六环[15.12.1.1.12,10.03,8.021,30.024,29]三十一烷-4,7,13,17,19,21(30),24(29),25,27-九烯-6,9-二酮(化合物137A)和(1*S, 13*E) -25-氟-7-羟基-16-氧杂-23-硫杂-2,3,10-三氮杂六环[15.12.1.1.12,10.03,8.021,30.024,29]三十一烷-4,7,13,17,19,21(30),24(29),25,27-九烯-6,9-二酮(化合物137B)的合成



[2767] 根据在实施例37中所述的程序从中间体10-(烯丙氧基)-11-氯-4-氟-6,11-二氢二苯并[b,e]噻吩(由2-甲氧基-甲基酯-苯甲酸[CAS 606-45-1]和2-氟-苯硫醇[CAS 2557-78-0]合成为88n)开始合成化合物137A和137B。

[2768] 化合物137A:

[2769] LC/MS(方法LC-C): Rt 2.80分钟, MH^+ 492

[2770] $[\alpha]_D^{20}$: +62.81° (c 0.121, DMF)

[2771] 手性HPLC(方法HPLC-B): Rt 5.38分钟, 手性纯度100%

[2772] 化合物137B:

[2773] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.75 (br s, 1H) 7.39 (t, $J=7.9$ Hz, 1H) 7.24 (d, $J=7.6$ Hz, 1H) 7.03-7.13 (m, 3H) 6.84-6.92 (m, 1H) 6.48 (d, $J=7.9$ Hz, 1H) 6.16 (s, 1H) 6.03-6.12 (m, 1H) 5.96 (td, $J=10.6, 4.1$ Hz, 1H) 5.75 (d, $J=13.6$ Hz, 1H) 5.62 (d, $J=7.9$ Hz, 1H) 4.95 (d, $J=13.2$ Hz, 1H) 4.47-4.59 (m, 2H) 4.20-4.34 (m, 2H) 3.95 (d, $J=13.2$ Hz, 1H) 2.85 (br d, $J=14.2$ Hz, 1H) 2.12-2.32 (m, 2H)

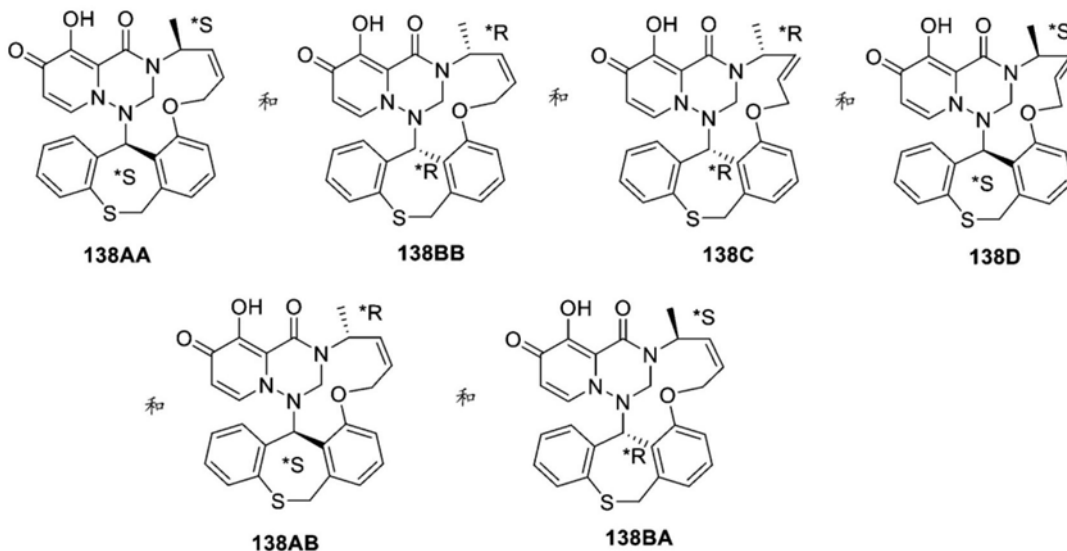
[2774] LC/MS(方法LC-C): Rt 2.81分钟, MH^+ 492

[2775] $[\alpha]_D^{20}$: -161.05° (c 0.172, DMF)

[2776] 手性HPLC(方法HPLC-B): Rt 7.55分钟, 手性纯度100%

[2777] 实施例138: (13*S, 21a*S, Z) -16-羟基-13-甲基-6,10,13,21a-四氢-7,8-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-14,21-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-15,17-二酮(化合物138AA)、(13*R, 21a*R, Z) -16-羟基-13-甲基-6,10,13,21a-四氢-7,8-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-14,21-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-15,17-二酮(化合物138BB)、(9*R, 17a*R, E) -12-羟基-9-甲基-2,6,9,17a-四氢-3,4-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-10,17-桥

亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物138C)和(9*S,17a*S,E)-12-羟基-9-甲基-2,6,9,17a-四氢-3,4-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-10,17-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物138D)和(13*R,21a*S,Z)-16-羟基-13-甲基-6,10,13,21a-四氢-7,8-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-14,21-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-15,17-二酮(化合物138AB)和(13*S,21a*R,Z)-16-羟基-13-甲基-6,10,13,21a-四氢-7,8-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-14,21-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-15,17-二酮(化合物138BA)的合成



[2778]

[2779] 根据在实施例46中所述的程序从29c和37c开始合成化合物138AA、138BB、138C、138D、138AB和138BA。

[2780] 化合物138AA:

[2781] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.41 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 7.19 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 7.02-7.15 (m, 4H) 6.75-6.87 (m, 1H) 6.53 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 6.47 (br t, $J=9.8\text{Hz}$, 1H) 6.18 (dt, $J=10.3, 6.8\text{Hz}$, 1H) 6.07 (s, 1H) 5.70 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 5.60 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.17 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H) 4.77 (dd, $J=10.4, 6.9\text{Hz}$, 1H) 4.37-4.49 (m, 1H) 4.30 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H) 3.96-4.09 (m, 1H) 3.79 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 1.37 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H)

[2782] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.84分钟, MH^+ 474

[2783] $[\alpha]_D^{20}$: -170.83° (c 0.096, DMF)

[2784] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 7.91分钟, 手性纯度100%

[2785] 化合物138BB:

[2786] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.84分钟, MH^+ 474

[2787] $[\alpha]_D^{20}$: +160.82° (c 0.097, DMF)

[2788] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 4.75分钟, 手性纯度100%

[2789] 化合物138C:

[2790] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.72分钟, MH^+ 474

[2791] $[\alpha]_D^{20}$: +498.95° (c 0.191, DMF)

[2792] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 6.61分钟,手性纯度100%

[2793] 化合物138D:

[2794] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 10.83-12.19 (m, 1H) 7.41 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 7.33 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 7.19 (dd, $J=11.0, 7.9\text{Hz}$, 2H) 7.07-7.13 (m, 1H) 7.01-7.06 (m, 1H) 6.78-6.89 (m, 2H) 6.31 (ddd, $J=15.7, 9.7, 5.5\text{Hz}$, 1H) 5.82 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H) 5.54-5.66 (m, 2H) 5.43 (quin, $J=6.8\text{Hz}$, 1H) 5.33 (s, 1H) 5.06 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H) 4.88 (dd, $J=11.2, 5.5\text{Hz}$, 1H) 4.23-4.35 (m, 2H) 3.87 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H) 1.14 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)

[2795] LC/MS(方法LC-C):Rt 2.72分钟, MH^+ 474

[2796] $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -500.00° (c 0.107, DMF)

[2797] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 8.81分钟,手性纯度100%

[2798] 化合物138AB:

[2799] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 7.34-7.45 (m, 2H) 7.31 (br d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 7.09-7.22 (m, 3H) 6.86 (br t, $J=7.1\text{Hz}$, 1H) 6.70 (br d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 6.08-6.18 (m, 1H) 6.02 (s, 1H) 5.64-5.77 (m, 3H) 5.32-5.42 (m, 1H) 4.88-5.07 (m, 3H) 4.28 (br d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H) 3.83 (br d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 1.39 (br d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H)

[2800] LC/MS(方法LC-C):Rt 2.77分钟, MH^+ 474

[2801] $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -258.59° (c, DMF)

[2802] 手性HPLC(方法HPLC-A):Rt 7.38分钟,手性纯度100%

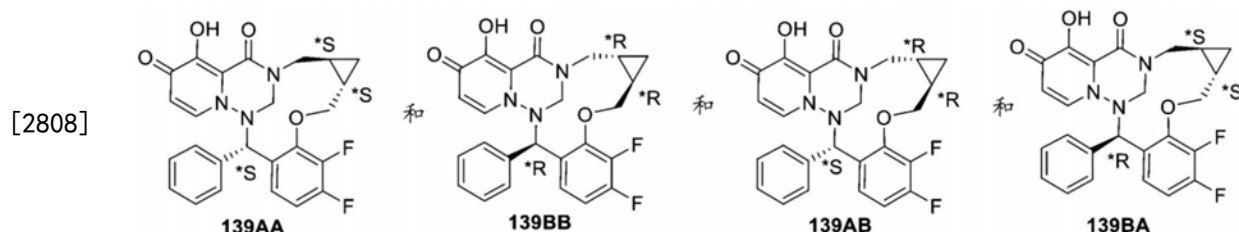
[2803] 化合物138BA:

[2804] LC/MS(方法LC-C):Rt 2.77分钟, MH^+ 474

[2805] $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +277.53° (c 0.089, DMF)

[2806] 手性HPLC(方法HPLC-A):Rt 6.36分钟,手性纯度100%

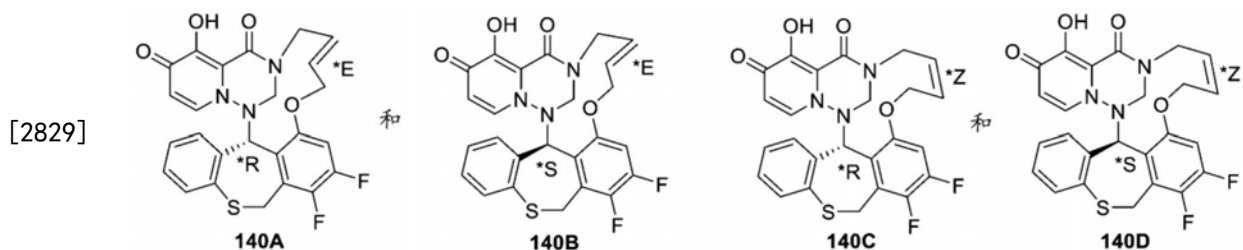
[2807] 实施例139: (1a*S, 8*S, 17a*S) -4,5-二氟-14-羟基-8-苯基-1a,2,17,17a-四氢-1H,8H-9,16-桥亚甲基苯并[b]环丙[k]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-13,15-二酮(化合物139AA)、(1a*R, 8*R, 17a*R) -4,5-二氟-14-羟基-8-苯基-1a,2,17,17a-四氢-1H,8H-9,16-桥亚甲基苯并[b]环丙[k]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-13,15-二酮(化合物139BB)、(1a*R, 8*S, 17a*R) -4,5-二氟-14-羟基-8-苯基-1a,2,17,17a-四氢-1H,8H-9,16-桥亚甲基苯并[b]环丙[k]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-13,15-二酮(化合物139AB)和(1a*S, 8*R, 17a*S) -4,5-二氟-14-羟基-8-苯基-1a,2,17,17a-四氢-1H,8H-9,16-桥亚甲基苯并[b]环丙[k]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-13,15-二酮(化合物139BA)的合成



[2809] 根据在实施例80中所述的程序从中间体2-(烯丙氧基)-1-(氯(苯基)甲基)-3,4-二氟苯74c开始合成化合物139AA、139BB、139AB和139BA。

[2810] 化合物139AA:

- [2811] LC/MS (方法LC-C) :Rt 2.81分钟, MH^+ 466
- [2812] $[\alpha]_D^{20}$: +265.85° (c 0.164, DMF)
- [2813] 手性HPLC (方法HPLC-B) :Rt 4.43分钟, 手性纯度100%
- [2814] 化合物139BB:
- [2815] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.64-11.63 (m, 1H) 7.87-7.95 (m, 1H) 7.36-7.50 (m, 1H) 7.04-7.35 (m, 6H) 5.92 (s, 1H) 5.50 (d, J=7.6Hz, 1H) 5.09 (d, J=13.6Hz, 1H) 4.89 (dd, J=12.8, 4.3Hz, 1H) 4.57 (d, J=13.6Hz, 1H) 3.58 (dd, J=14.5, 10.7Hz, 1H) 3.18-3.27 (m, 2H) 1.29-1.53 (m, 1H) 1.01 (ddt, J=14.0, 9.5, 4.5, 4.5Hz, 1H) 0.71 (dt, J=8.7, 4.5Hz, 1H) 0.54-0.64 (m, 1H)
- [2816] LC/MS (方法LC-C) :Rt 2.81分钟, MH^+ 466
- [2817] $[\alpha]_D^{20}$: -260.99° (c 0.182, DMF)
- [2818] 手性HPLC (方法HPLC-B) :Rt 5.78分钟, 手性纯度99.07%
- [2819] 化合物139AB:
- [2820] LC/MS (方法LC-C) :Rt 2.80分钟, MH^+ 466
- [2821] $[\alpha]_D^{20}$: +441.9° (c 0.253, DMF)
- [2822] 手性HPLC (方法HPLC-A) :Rt 8.62分钟, 手性纯度100%
- [2823] 化合物139BA:
- [2824] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.64-11.62 (m, 1H) 8.04-8.15 (m, 1H) 7.40-7.52 (m, 2H) 7.19 (br s, 5H) 5.97 (s, 1H) 5.50 (d, J=7.7Hz, 1H) 5.14 (d, J=13.6Hz, 1H) 4.75 (dd, J=12.5, 3.2Hz, 1H) 4.34-4.46 (m, 2H) 3.47 (t, J=12.0Hz, 1H) 2.14 (dd, J=13.9, 11.2Hz, 1H) 1.36-1.52 (m, 1H) 1.20 (td, J=8.0, 4.5Hz, 1H) 0.57 (dt, J=8.9, 4.5Hz, 1H) 0.40 (dt, J=9.2, 4.7Hz, 1H)
- [2825] LC/MS (方法LC-C) :Rt 2.80分钟, MH^+ 466
- [2826] $[\alpha]_D^{20}$: -424.27° (c 0.206, DMF)
- [2827] 手性HPLC (方法HPLC-A) :Rt 4.81分钟, 手性纯度100%
- [2828] 实施例140: (17a*R,*E) -24,25-二氟-12-羟基-2,6,9,17a-四氢-3,4-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-10,17-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物140A)、(17a*S,*E) -24,25-二氟-12-羟基-2,6,9,17a-四氢-3,4-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-10,17-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物140B)、(21a*R,*Z) -24,25-二氟-16-羟基-6,10,13,21a-四氢-7,8-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-14,21-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-15,17-二酮(化合物140C)和(21a*S,*Z) -24,25-二氟-16-羟基-6,10,13,21a-四氢-7,8-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-14,21-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-15,17-二酮(化合物140D)的合成



[2830] 根据在实施例88中所述的程序从中间体5d开始合成化合物140A、140B、140C和140D。

[2831] 化合物140A:

[2832] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.79分钟, MH^+ 496

[2833] $[\alpha]_D^{20}$: +476.06° (c 0.071, DMF)

[2834] 手性HPLC (方法HPLC-B): Rt 5.58分钟, 手性纯度100%

[2835] 化合物140B:

[2836] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.50 (br dd, $J=11.7, 7.3$ Hz, 1H) 7.28 (d, $J=7.6$ Hz, 1H) 7.11-7.19 (m, 1H) 7.05-7.10 (m, 1H) 6.89 (t, $J=7.3$ Hz, 1H) 6.77-6.85 (m, 1H) 6.23 (dt, $J=15.5, 7.5$ Hz, 1H) 5.96-6.12 (m, 1H) 5.70 (br d, $J=14.2$ Hz, 1H) 5.62 (d, $J=7.6$ Hz, 1H) 5.36 (s, 1H) 5.14 (d, $J=13.9$ Hz, 1H) 4.71-4.83 (m, 2H) 4.49 (br t, $J=9.5$ Hz, 1H) 4.37 (d, $J=13.9$ Hz, 1H) 4.11 (d, $J=13.9$ Hz, 1H) 3.12 (br dd, $J=13.9, 8.5$ Hz, 1H)

[2837] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.78分钟, MH^+ 496

[2838] $[\alpha]_D^{20}$: -528.75° (c 0.08, DMF)

[2839] 手性HPLC (方法HPLC-B): Rt 8.09分钟, 手性纯度100%

[2840] 化合物140C:

[2841] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.87分钟, MH^+ 496

[2842] $[\alpha]_D^{20}$: +306.67° (c 0.060, DMF)

[2843] 手性HPLC (方法HPLC-B): Rt 5.07分钟, 手性纯度100%

[2844] 化合物140D:

[2845] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.78-12.11 (m, 1H) 7.47 (dd, $J=12.0, 7.1$ Hz, 1H) 7.24 (d, $J=7.7$ Hz, 1H) 7.07-7.19 (m, 2H) 6.80-6.90 (m, 1H) 6.57 (d, $J=7.6$ Hz, 1H) 6.37-6.49 (m, 1H) 6.29 (dt, $J=10.4, 7.4$ Hz, 1H) 6.01 (s, 1H) 5.55-5.68 (m, 2H) 5.02 (d, $J=13.4$ Hz, 1H) 4.86 (dd, $J=10.6, 6.8$ Hz, 1H) 4.57 (dd, $J=10.4, 7.9$ Hz, 1H) 4.41 (d, $J=13.4$ Hz, 1H) 4.18 (dd, $J=13.5, 7.5$ Hz, 1H) 4.03 (d, $J=14.4$ Hz, 1H) 3.81 (dd, $J=13.4, 8.6$ Hz, 1H)

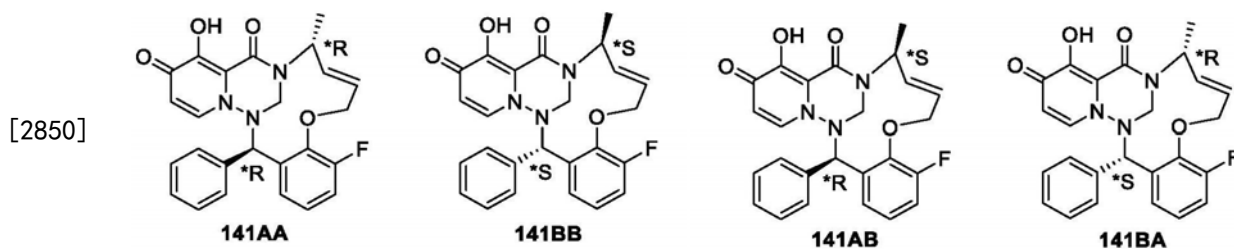
[2846] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.88分钟, MH^+ 496

[2847] $[\alpha]_D^{20}$: -265.79° (c 0.076, DMF)

[2848] 手性HPLC (方法HPLC-B): Rt 9.82分钟, 手性纯度100%

[2849] 实施例141: (9*R, 18*R, E)-4-氟-12-羟基-9-甲基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物141AA)、(9*S, 18*S, E)-4-氟-12-羟基-9-甲基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物141BB)、(9*S, 18*R, E)-4-氟-12-羟基-9-甲基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并

[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物141AB)和(9*R,18*S,E)-4-氟-12-羟基-9-甲基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物141BA)的合成



[2851] 根据在实施例29中所述的程序从中间体61b开始合成化合物141AA、141BB、141AB和141BA。

[2852] 化合物141AA:

[2853] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.54-11.62 (m, 1H) 7.93 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H) 7.31-7.50 (m, 2H) 7.04-7.28 (m, 6H) 6.35 (ddd, $J=15.4, 10.1, 5.5\text{Hz}$, 1H) 5.37-5.62 (m, 3H) 5.20 (s, 1H) 5.06 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 4.88 (dd, $J=11.3, 5.3\text{Hz}$, 1H) 4.26 (d, $J=13.7\text{Hz}$, 1H) 4.00 (br t, $J=10.8\text{Hz}$, 1H) 1.15 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)

[2854] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.72分钟, MH^+ 448

[2855] $[\alpha]_D^{20}$: -602.86° (c 0.175, DMF)

[2856] 手性HPLC (方法HPLC-A): Rt 8.25分钟, 手性纯度100%

[2857] 化合物141BB:

[2858] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.72分钟, MH^+ 448

[2859] $[\alpha]_D^{20}$: +613.41° (c 0.179, DMF)

[2860] 手性HPLC (方法HPLC-A): Rt 5.97分钟, 手性纯度100%

[2861] 化合物141AB:

[2862] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.83-11.25 (m, 1H) 7.97 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H) 7.28-7.46 (m, 3H) 7.00-7.25 (m, 5H) 6.39-6.58 (m, 1H) 5.81-6.02 (m, 1H) 5.50 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H) 5.42 (s, 1H) 5.19 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 4.59-4.71 (m, 1H) 4.46-4.58 (m, 1H) 4.22 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 3.65-3.86 (m, 1H) 1.75 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H)

[2863] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.75分钟, MH^+ 448

[2864] $[\alpha]_D^{20}$: -710.91° (c 0.220, DMF)

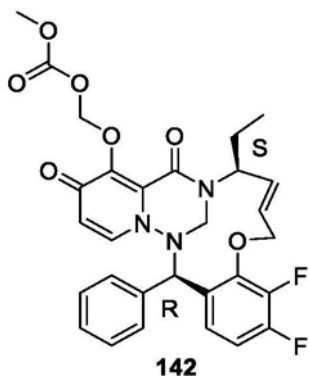
[2865] 化合物141BA:

[2866] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.75分钟, MH^+ 448

[2867] $[\alpha]_D^{20}$: +717.45° (c 0.212, DMF)

[2868] 实施例142: ((9S,18R,E)-9-乙基-3,4-二氟-11,13-二氧代基-18-苯基-6,9,11,13-四氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-12-基)氧基)甲基碳酸甲酯(化合物142)的合成

[2869]



[2870] 根据在实施例120中所述的程序从化合物101AA开始合成化合物142。

[2871] 化合物142:

[2872] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.93 (br t, $J=6.9\text{Hz}$, 1H) 7.44-7.59 (m, 1H) 7.31 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H) 6.94-7.26 (m, 5H) 6.30 (ddd, $J=15.6, 10.1, 5.3\text{Hz}$, 1H) 5.74 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H) 5.69 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H) 5.59-5.67 (m, 1H) 5.56 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H) 5.16 (q, $J=7.4\text{Hz}$, 1H) 5.10 (s, 1H) 5.01 (d, $J=13.8\text{Hz}$, 1H) 4.92 (dd, $J=11.2, 5.4\text{Hz}$, 1H) 4.17 (d, $J=13.8\text{Hz}$, 1H) 4.07 (br t, $J=10.9\text{Hz}$, 1H) 3.77 (s, 3H) 1.35-1.60 (m, 2H) 0.81 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)

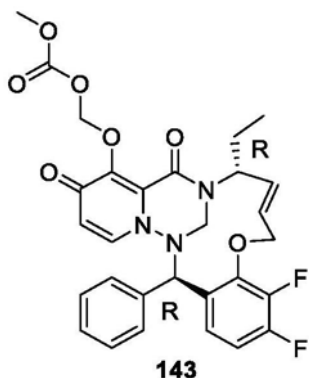
[2873] LC/MS (方法LC-A): Rt 2.84分钟, MH^+ 568

[2874] $[\alpha]_D^{20}$: -500.62° (c 0.161, DMF)

[2875] 手性HPLC (方法HPLC-B): Rt 7.66分钟, 手性纯度99.43%

[2876] 实施例143: ((9R,18R,E)-9-乙基-3,4-二氟-11,13-二氧代基-18-苯基-6,9,11,13-四氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-12-基)氧基)甲基碳酸甲酯(化合物143)的合成

[2877]



[2878] 根据在实施例120中所述的程序从化合物101AB开始合成化合物143。

[2879] 化合物143:

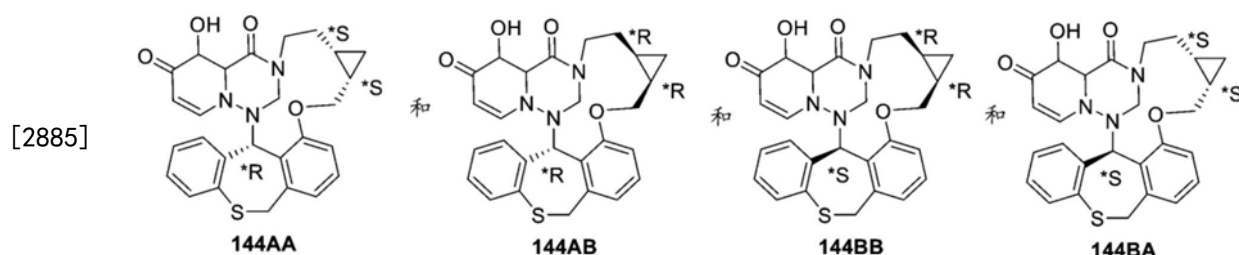
[2880] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.00 (br t, $J=7.0\text{Hz}$, 1H) 7.44-7.57 (m, 1H) 7.40 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H) 7.13-7.25 (m, 3H) 6.91-7.12 (m, 2H) 6.42-6.59 (m, 1H) 5.87-6.08 (m, 1H) 5.74 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H) 5.68 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H) 5.57 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H) 5.38 (s, 1H) 5.15 (d, $J=14.1\text{Hz}$, 1H) 4.63-4.73 (m, 1H) 4.52-4.62 (m, 1H) 4.17 (d, $J=14.2\text{Hz}$, 1H) 3.77 (s, 3H) 3.35-3.42 (m, 1H) 2.05-2.27 (m, 2H) 0.84 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)

[2881] LC/MS (方法LC-A): Rt 2.89分钟, MH^+ 568

[2882] $[\alpha]_D^{20}$: -596.53° (c 0.173, DMF)

[2883] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 5.44分钟,手性纯度98.79%

[2884] 实施例144: (1*R,13*S,15*S)-7-羟基-17-氧杂-24-硫杂-2,3,10-三氮杂七环[16.12.1.12,10.03,8.013,15.022,31.025,30]三十二烷-4,18,20,22(31),25(30),26,28-庚烯-6,9-二酮(化合物144AA)、(1*R,13*R,15*R)-7-羟基-17-氧杂-24-硫杂-2,3,10-三氮杂七环[16.12.1.12,10.03,8.013,15.022,31.025,30]三十二烷-4,18,20,22(31),25(30),26,28-庚烯-6,9-二酮(化合物144AB)、(1*S,13*R,15*R)-7-羟基-17-氧杂-24-硫杂-2,3,10-三氮杂六环[16.12.1.12,10.03,8.013,15.022,31.025,30]三十二烷-4,18,20,22(31),25(30),26,28-庚烯-6,9-二酮(化合物144BB)和(1*S,13*S,15*S)-7-羟基-17-氧杂-24-硫杂-2,3,10-三氮杂六环[16.12.1.12,10.03,8.013,15.022,31.025,30]三十二烷-4,18,20,22(31),25(30),26,28-庚烯-6,9-二酮(化合物144BA)的合成



[2886] 根据在实施例87中所述的程序从中间体反式-2-((1RS,2RS)-2-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)环丙基)乙-1-胺(由反式-(1RS,2RS)环丙烷乙醇、2-[[[(1,1-二甲基乙基)二苯基甲硅烷基]氧基]甲基][CAS 2243217-26-5]合成为87e)开始合成化合物144AA、144AB、144BB和144BA。

[2887] 化合物144AA:

[2888] LC/MS(方法LC-C):Rt 3.00分钟,MH⁺488

[2889] $[\alpha]_D^{20}$: +122.22° (c 0.063, DMF)

[2890] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 5.87分钟,手性纯度100%

[2891] 化合物144AB:

[2892] LC/MS(方法LC-C):Rt 2.91分钟,MH⁺488

[2893] $[\alpha]_D^{20}$: +220.59° (c 0.068, DMF)

[2894] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 6.48分钟,手性纯度100%

[2895] 化合物144BB:

[2896] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 11.23-12.74 (m, 1H) 7.34 (t, J=7.9Hz, 1H) 7.25 (d, J=7.6Hz, 1H) 7.10-7.16 (m, 1H) 7.05-7.10 (m, 1H) 7.02 (d, J=7.6Hz, 1H) 6.93 (d, J=8.2Hz, 1H) 6.80-6.88 (m, 1H) 6.69 (d, J=6.9Hz, 1H) 6.23 (s, 1H) 5.71 (d, J=13.6Hz, 1H) 5.58 (d, J=7.9Hz, 1H) 4.93 (d, J=13.2Hz, 1H) 4.69 (dd, J=10.6, 4.3Hz, 1H) 4.14-4.35 (m, 2H) 3.80 (d, J=13.2Hz, 1H) 3.25 (br d, J=11.0Hz, 1H) 2.80 (br d, J=14.2Hz, 1H) 1.66 (br d, J=15.4Hz, 1H) 1.43-1.58 (m, 1H) 1.24-1.37 (m, 1H) 1.05-1.19 (m, 1H) 0.86 (td, J=8.7, 4.7Hz, 1H) 0.11 (q, J=5.4Hz, 1H)

[2897] LC/MS(方法LC-C):Rt 3.00分钟,MH⁺488

[2898] $[\alpha]_D^{20}$: -143.33° (c 0.06, DMF)

[2899] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 8.67分钟,手性纯度100%

[2900] 化合物144BA:

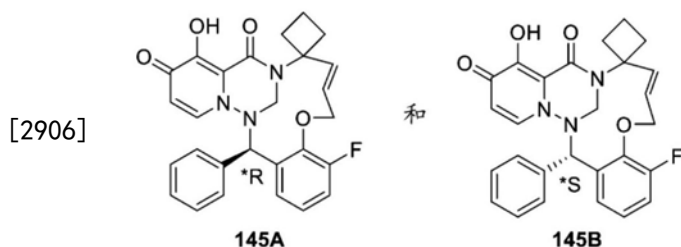
[2901] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 7.36 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 7.30 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 7.09-7.16 (m, 1H) 6.99-7.09 (m, 3H) 6.84 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 1H) 6.67 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H) 5.99 (s, 1H) 5.76 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 5.59 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.00 (d, $J=12.9\text{Hz}$, 1H) 4.38 (br d, $J=11.0\text{Hz}$, 1H) 4.15-4.32 (m, 3H) 3.81 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 2.75 (br dd, $J=13.9, 3.2\text{Hz}$, 1H) 1.77 (br dd, $J=14.2, 6.6\text{Hz}$, 1H) 1.28-1.43 (m, 2H) 0.92-1.03 (m, 1H) 0.71-0.90 (m, 2H)

[2902] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.91分钟, MH^+ 488

[2903] $[\alpha]_D^{20}$: -233.87° (c 0.062, DMF)

[2904] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 11.08分钟, 手性纯度100%

[2905] 实施例145: (18'R, E)-4'-氟-12'-羟基-18'-苯基-6'H, 18'H-螺[环丁烷-1, 9'-[10, 17]桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1, 2-f][1]氧杂[5, 6, 9]三氮杂环十三炔]-11', 13'-二酮 (化合物145A)、(18'S, E)-4'-氟-12'-羟基-18'-苯基-6'H, 18'H-螺[环丁烷-1, 9'-[10, 17]桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1, 2-f][1]氧杂[5, 6, 9]三氮杂环十三炔]-11', 13'-二酮 (化合物145B) 的合成



[2907] 根据在实施例146中所述的程序从中间体146f和61b开始合成化合物145A和145B。

[2908] 化合物145A:

[2909] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 7.93 (br d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 7.27-7.43 (m, 3H) 7.01-7.22 (m, 5H) 6.46 (br d, $J=15.2\text{Hz}$, 1H) 6.01-6.21 (m, 1H) 5.49 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.29 (s, 1H) 5.13 (d, $J=13.7\text{Hz}$, 1H) 4.72-4.85 (m, 1H) 4.42-4.56 (m, 1H) 3.84 (d, $J=13.7\text{Hz}$, 1H) 2.80-2.92 (m, 1H) 2.40-2.47 (m, 1H) 1.98-2.15 (m, 2H) 1.75 (q, $J=8.8\text{Hz}$, 1H) 1.52-1.67 (m, 1H)

[2910] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.99分钟, MH^+ 474

[2911] $[\alpha]_D^{20}$: -664.47° (c 0.197, DMF)

[2912] 手性HPLC (方法HPLC-A): R_t 10.57分钟, 手性纯度100%

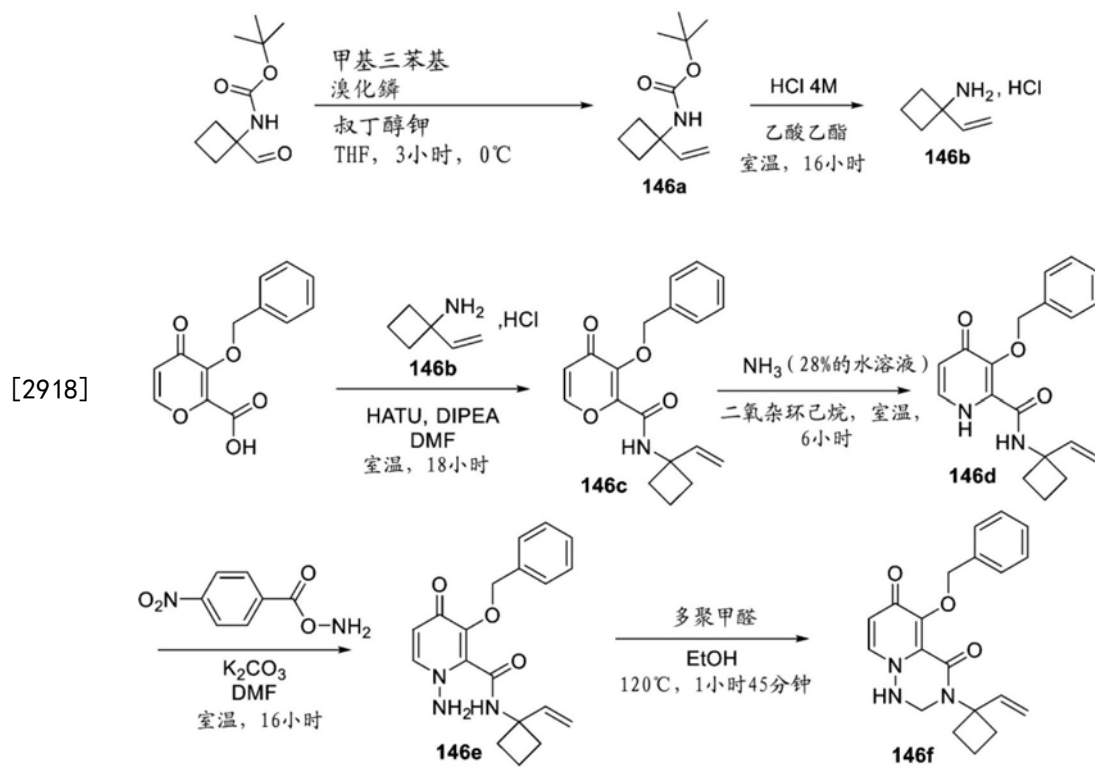
[2913] 化合物145B:

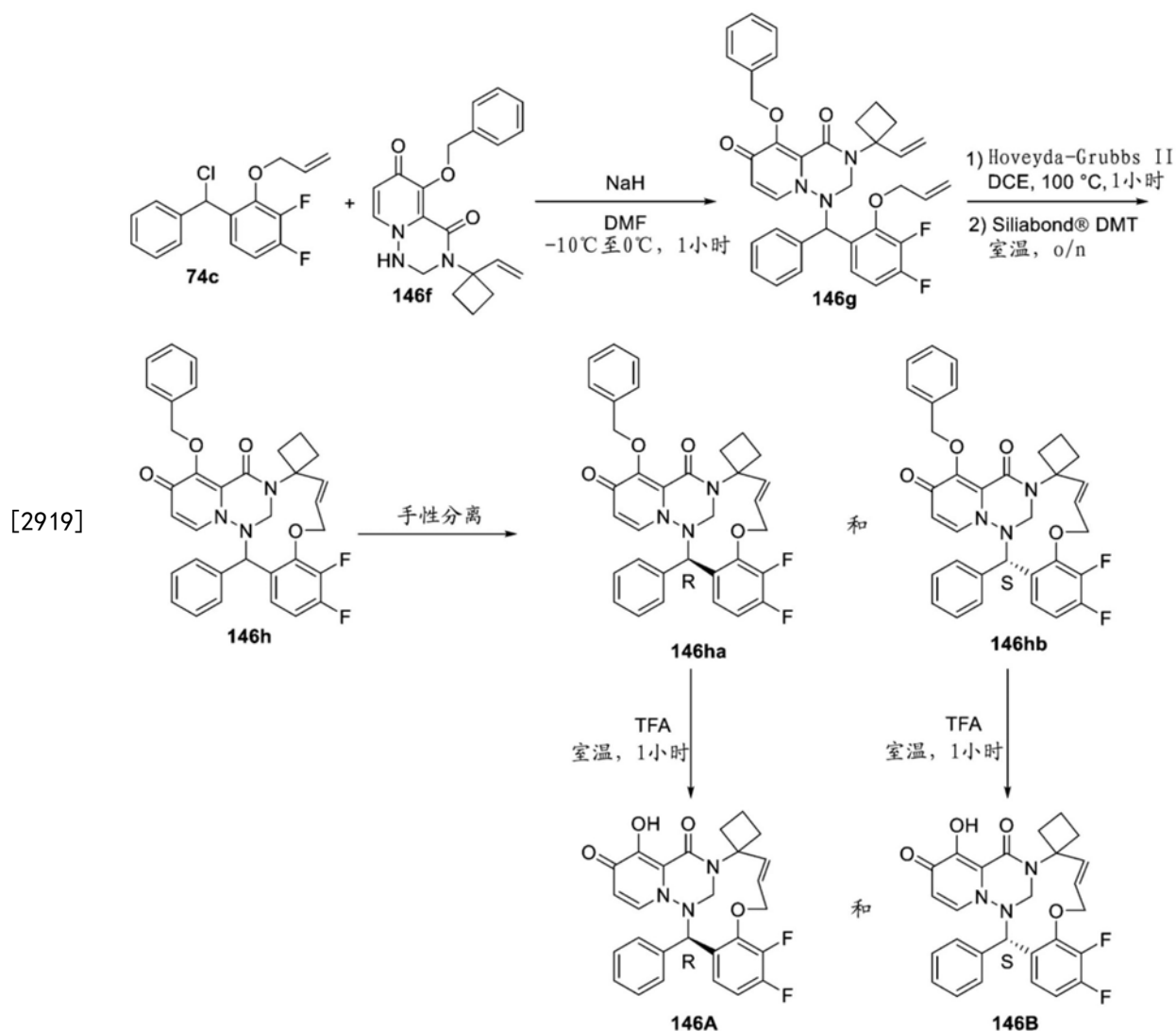
[2914] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.99分钟, MH^+ 474

[2915] $[\alpha]_D^{20}$: +640.63° (c 0.224, DMF)

[2916] 手性HPLC (方法HPLC-A): R_t 7.62分钟, 手性纯度100%

[2917] 实施例146: (18'R, E)-3', 4'-二氟-12'-羟基-18'-苯基-6'H, 18'H-螺[环丁烷-1, 9'-[10, 17]桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1, 2-f][1]氧杂[5, 6, 9]三氮杂环十三炔]-11', 13'-二酮 (化合物146A)、(18'S, E)-3', 4'-二氟-12'-羟基-18'-苯基-6'H, 18'H-螺[环丁烷-1, 9'-[10, 17]桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1, 2-f][1]氧杂[5, 6, 9]三氮杂环十三炔]-11', 13'-二酮 (化合物146B) 的合成





[2920] 中间体146a的合成:

[2921] 在 N_2 下,在 0°C 下向甲基三苯基溴化磷(499.135g,1397.261mmol)在THF(3000ml)中的溶液中添加叔丁醇钾(146.990g,1309.932mmol)。将反应在 0°C 处搅拌30分钟。向反应中添加1-甲酰基环丁基氨基甲酸叔丁酯(174g,873.288mmol)在THF(500mL)中的溶液。将反应在 0°C 处搅拌3小时。添加饱和NaCl(1000mL),并将反应混合物用EtOAc($3 \times 1000\text{mL}$)萃取。将有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱法(0-10%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到1-乙烯基环丁基氨基甲酸叔丁酯(中间体146a,160g),为白色固体。

[2922] 中间体146b的合成:

[2923] 在 0°C 下,向1-乙烯基环丁基氨基甲酸叔丁酯146a(160g,811.055mmol)在乙酸乙酯(300ml)中的溶液中添加氯化氢(4M的乙酸乙酯溶液,811.077ml)。将反应在室温下搅拌过夜。向搅拌的反应中添加正己烷(1.5L),并将所得混合物过滤,得到中间体1-乙烯基环丁胺盐酸盐(中间体146b,100g),为白色固体。

[2924] 中间体146c的合成:

[2925] 在 N_2 下,将3-(苄氧基)-4-氧代基-4H-吡喃-2-羧酸[CAS 119736-16-2](20g,81mmol)、1-乙烯基环丁烷-1-胺(中间体146b,11.97g,90mmol)、HATU(46.6g,123mmol)和N,N-二异丙基乙胺(49mL,284mmol)在DMF(150mL)中的混合物在室温下搅拌18小时。将混合物

用EtOAc稀释,用水洗涤2次,并用10%K₂CO₃的水溶液洗涤2次。将有机层经MgSO₄干燥,过滤并减压浓缩,得到3-(苄氧基)-4-氧代基-N-(1-乙烯基环丁基)-4H-吡喃-2-甲酰胺(中间体146c,25.6g),其原样用于下一步骤中。

[2926] 中间体146d的合成:

[2927] 将3-(苄氧基)-4-氧代基-N-(1-乙烯基环丁基)-4H-吡喃-2-甲酰胺(中间体146c,25.6g,78.681mmol)在NH₃(28%的水溶液)(133mL)和二氧六环(250mL)中的混合物在室温下搅拌6小时。将混合物用水稀释,并用HCl 3N酸化。将混合物用EtOAc萃取。将有机层经MgSO₄干燥,过滤,并蒸发溶剂。通过硅胶快速色谱法(不规则20-45μm,330g,CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1至93/7)进行纯化,得到3-(苄氧基)-4-氧代基-N-(1-乙烯基环丁基)-1,4-二氢吡啶-2-甲酰胺(中间体146d,20g)。

[2928] 中间体146e的合成:

[2929] 使用针对中间体1b所述的程序获得1-氨基-3-(苄氧基)-4-氧代基-N-(1-乙烯基环丁基)-1,4-二氢吡啶-2-甲酰胺(中间体146e,14.9g)。通过在EtOAc中研磨对其进行纯化,并用二异丙基醚洗涤。

[2930] 中间体146f的合成:

[2931] 将1-氨基-3-(苄氧基)-4-氧代基-N-(1-乙烯基环丁基)-1,4-二氢吡啶-2-甲酰胺(中间体146e,9.5g,27.991mmol)悬浮在EtOH(133mL)中。将混合物在100℃下加热,然后添加多聚甲醛(0.84g,27.991mmol)。将反应混合物在120℃下加热1小时45分钟。将溶剂减压浓缩,添加几mL EtOH,并将白色固体过滤并在真空压力下干燥,得到第一批5-(苄氧基)-3-(1-乙烯基环丁基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体146f,6.2g)。蒸发母层(5.6g),然后通过硅胶快速柱色谱法(120g,洗脱剂DCM/MeOH 94:6至90:10)纯化,在EtOH/二异丙基醚中固化后,得到第二批中间体146f(1.3g)。

[2932] 中间体146g的合成:

[2933] 在N₂气氛下,将5-(苄氧基)-3-(1-乙烯基环丁基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体146f,20g,56.914mmol)溶解在无水DMF(200mL)中。将反应混合物冷却至-10℃,然后添加NaH(60%的油溶液)(2.5g,62.606mmol)。在-10℃下搅拌10分钟后,滴加2-(烯丙氧基)-1-(氯(苯基)甲基)-3,4-二氟苯(中间体74c,20.2g,68.297mmol)在无水DMF(100mL)中的溶液,并将反应混合物在-10℃与0℃之间搅拌1小时。将溶液用EtOAc(1000mL)稀释,并用NH₄Cl的饱和水溶液(2×500mL)洗涤两次,用水(500mL)洗涤一次并用盐水(500mL)洗涤一次。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩。通过硅胶快速柱色谱法(220g,洗脱剂DCM/MeOH 100:0-98:2-90:10)进行纯化,得到1-((2-(烯丙氧基)-3,4-二氟苯基)(苯基)甲基)-5-(苄氧基)-3-(1-乙烯基环丁基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体146g,17.6g)。

[2934] 中间体146h的合成:

[2935] 在2L烧瓶中,将1-((2-(烯丙氧基)-3,4-二氟苯基)(苯基)甲基)-5-(苄氧基)-3-(1-乙烯基环丁基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体146g,8.45g,13.86mmol)在无水二氯乙烷(1100mL)中的溶液在N₂下脱气1小时。在100℃下,在4小时内(12.5mL/小时)内滴加Hoveyda-Grubbs II催化剂(1.74g,2.772mmol)在50mL二氯乙烷中的溶液。然后在氮气气氛下,将反应在100℃下搅拌2小时。使反应介质冷却至室温,并添加

18g SiliaMetS[®]DMT, 并将混合物搅拌过夜。将一些MeOH添加到混合物中, 然后将其通过 celite[®] 垫过滤, 并用CH₂Cl₂/MeOH (90/10) 溶液洗涤。将溶剂真空浓缩。通过硅胶快速色谱法 (120g, 洗脱剂CH₂Cl₂/MeOH 99.5:0.5/98:2/90:10) 纯化所得粗棕色油状物, 在CH₃CN/二异丙基醚中结晶后, 得到(E)-12'-(苄氧基)-3',4'-二氟-18'-苯基-6'H,18'H-螺[环丁烷-1,9'-[10,17]桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔]-11',13'-二酮(中间体146h, 3.28g)。

[2936] 合并不同批的146h (13.5g)。经由非手性SFC (固定相: AMIN05 μ m 150*30mm, 流动相: 87%CO₂, 13%MeOH) 进行纯化, 得到11.99g。

[2937] 经由手性SFC (固定相: Chiralpak IG 5 μ m 250*30mm, 流动相: 55%CO₂, 45%MeOH/CH₂Cl₂ 90/10的混合物) 分离对映体, 得到第一洗脱对映体146ha (5.18g) 和第二洗脱对映体146hb (5.22g)。

[2938] 化合物146A的合成:

[2939] 将TFA (33.2mL, 438.352mmol) 添加到对映体146ha (5.05g; 8.769mmol) 中。将混合物在室温下搅拌1小时, 然后减压浓缩。通过制备型LC (常规SiOH 30 μ m, 120g, 99:1至97:3的CH₂Cl₂/MeOH) 纯化残余物, 在Et₂O中结晶后, 得到(18'R,E)-3',4'-二氟-12'-羟基-18'-苯基-6'H,18'H-螺[环丁烷-1,9'-[10,17]甲烷并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔]-11',13'-二酮(化合物146A, 3.27g)。

[2940] 化合物146A:

[2941] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.95 (br t, J=6.5Hz, 1H) 7.40-7.50 (m, 1H) 7.33 (br d, J=7.3Hz, 1H) 7.13-7.24 (m, 3H) 7.09 (br s, 2H) 6.52 (br d, J=14.8Hz, 1H) 6.09-6.27 (m, 1H) 5.49 (d, J=7.9Hz, 1H) 5.24 (s, 1H) 5.11 (br d, J=13.6Hz, 1H) 4.82 (br t, J=9.5Hz, 1H) 4.47-4.62 (m, 1H) 3.84 (br d, J=13.6Hz, 1H) 2.86 (q, J=10.3Hz, 1H) 2.43-2.46 (m, 1H) 2.01-2.16 (m, 2H) 1.71-1.81 (m, 1H) 1.54-1.67 (m, 1H)

[2942] LC/MS (方法LC-C): Rt 3.06分钟, MH⁺492

[2943] $[\alpha]_D^{20}$: -688.89° (c 0.099, DMF)

[2944] 手性HPLC (方法HPLC-A): Rt 11.11分钟, 手性纯度100%

[2945] 化合物146B的合成:

[2946] 使用针对化合物146A所述的程序获得(18'S,E)-3',4'-二氟-12'-羟基-18'-苯基-6'H,18'H-螺[环丁烷-1,9'-[10,17]桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔]-11',13'-二酮(化合物146B)。

[2947] 化合物146B:

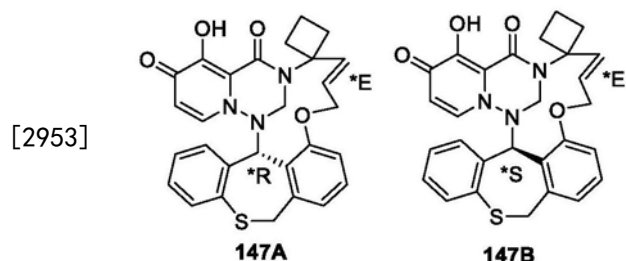
[2948] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.95 (br t, J=6.8Hz, 1H) 7.40-7.52 (m, 1H) 7.35 (br d, J=7.5Hz, 1H) 7.14-7.20 (m, 3H) 7.09 (br s, 2H) 6.53 (br d, J=15.3Hz, 1H) 6.11-6.26 (m, 1H) 5.49 (d, J=7.6Hz, 1H) 5.24 (s, 1H) 5.11 (d, J=13.7Hz, 1H) 4.82 (br t, J=9.7Hz, 1H) 4.48-4.61 (m, 1H) 3.84 (d, J=13.7Hz, 1H) 2.80-2.90 (m, 1H) 2.41-2.46 (m, 1H) 2.01-2.17 (m, 2H) 1.75 (q, J=9.2Hz, 1H) 1.52-1.67 (m, 1H)

[2949] LC/MS (方法LC-C): Rt 3.02分钟, MH⁺492

[2950] $[\alpha]_D^{20}$: +651.10° (c 0.182, DMF)

[2951] 手性HPLC(方法HPLC-A):Rt 6.07分钟,手性纯度100%

[2952] 实施例147: (17a'*R,*E)-12'-羟基-2',17a'-二氢-6'H-螺[环丁烷-1,9'-[3,4](表丙[1]烯[1]基[3]亚基)[10,17]桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔]-11',13'-二酮(化合物147A)、(17a'*S,*E)-12'-羟基-2',17a'-二氢-6'H-螺[环丁烷-1,9'-[3,4](表丙[1]烯[1]基[3]亚基)[10,17]桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔]-11',13'-二酮(化合物147B)的合成



[2954] 根据在实施例46中所述的程序从中间体146f和37c开始合成化合物147A和147B。

[2955] 化合物147A:

[2956] LC/MS(方法LC-C):Rt 2.98分钟,MH⁺500

[2957] $[\alpha]_D^{20}$: +500.53° (c 0.188, DMF)

[2958] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 6.47分钟,手性纯度100%

[2959] 化合物147B:

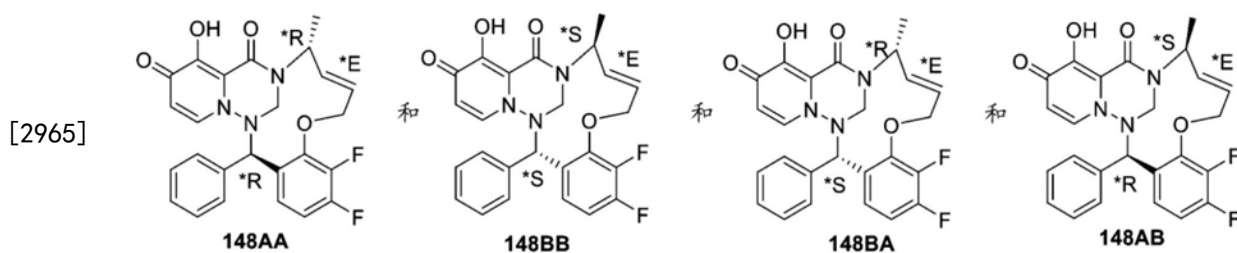
[2960] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 10.12-11.64 (m, 1H) 7.43 (d, J=7.6Hz, 1H) 7.37-7.42 (m, 1H) 7.28 (d, J=7.8Hz, 1H) 7.16 (d, J=7.2Hz, 1H) 7.05-7.11 (m, 1H) 6.98-7.03 (m, 1H) 6.80-6.87 (m, 1H) 6.70 (d, J=7.2Hz, 1H) 6.43 (d, J=15.7Hz, 1H) 6.13 (dt, J=15.3, 7.5Hz, 1H) 5.86 (d, J=13.4Hz, 1H) 5.61 (d, J=7.7Hz, 1H) 5.42 (s, 1H) 5.14 (d, J=13.6Hz, 1H) 4.73-4.80 (m, 1H) 4.64-4.72 (m, 1H) 3.86 (t, J=12.7Hz, 2H) 2.76-2.87 (m, 1H) 2.41-2.47 (m, 1H) 1.97-2.16 (m, 2H) 1.74 (q, J=9.7Hz, 1H) 1.53-1.68 (m, 1H)

[2961] LC/MS(方法LC-C):Rt 2.98分钟,MH⁺500

[2962] $[\alpha]_D^{20}$: -511.54° (c 0.13, DMF)

[2963] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 7.31分钟,手性纯度100%

[2964] 实施例148: (9*R,18*R,*E)-3,4-二氟-12-羟基-9-甲基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物148AA)和(9*S,18*S,*E)-3,4-二氟-12-羟基-9-甲基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物148BB)和(9*R,18*S,*E)-3,4-二氟-12-羟基-9-甲基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物148BA)和(9*S,18*R,*E)-3,4-二氟-12-羟基-9-甲基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物148AB)的合成



[2966] 根据在实施例29中所述的程序从中间体74c开始合成化合物148AA、148BB、148BA和148AB。

[2967] 化合物148AA:

[2968] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.95 (br t, $J=6.9\text{Hz}$, 1H) 7.45-7.55 (m, 1H) 7.03-7.29 (m, 6H) 6.35 (ddd, $J=15.5, 10.0, 5.0\text{Hz}$, 1H) 5.68 (br d, $J=10.1\text{Hz}$, 1H) 5.48 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.40-5.46 (m, 1H) 5.15 (s, 1H) 5.04 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 4.92 (br dd, $J=11.3, 5.4\text{Hz}$, 1H) 4.26 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 4.09 (br t, $J=10.6\text{Hz}$, 1H) 1.16 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H)

[2969] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.83分钟, MH^+ 466

[2970] $[\alpha]_D^{20}$: -570.00° (c 0.07, DMF)

[2971] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 4.60分钟, 手性纯度100%

[2972] 化合物148AB:

[2973] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.00 (br t, $J=7.1\text{Hz}$, 1H) 7.44-7.53 (m, 1H) 7.34 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 7.17 (br d, $J=3.2\text{Hz}$, 3H) 7.08 (br s, 2H) 6.43-6.61 (m, 1H) 5.88-6.06 (m, 1H) 5.49 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.35 (s, 1H) 5.18 (d, $J=14.2\text{Hz}$, 1H) 4.70 (br t, $J=10.2\text{Hz}$, 1H) 4.57 (br dd, $J=9.8, 5.0\text{Hz}$, 1H) 4.22 (d, $J=14.2\text{Hz}$, 1H) 3.70 (br dd, $J=9.6, 7.1\text{Hz}$, 1H) 1.76 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H)

[2974] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.87分钟, MH^+ 466

[2975] $[\alpha]_D^{20}$: -713.25° (c 0.083, DMF)

[2976] 手性HPLC (方法HPLC-A): R_t 8.38分钟, 手性纯度100%

[2977] 化合物148BA:

[2978] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.87分钟, MH^+ 466

[2979] $[\alpha]_D^{20}$: $+700.00^\circ$ (c 0.068, DMF)

[2980] 手性HPLC (方法HPLC-A): R_t 4.31分钟, 手性纯度100%

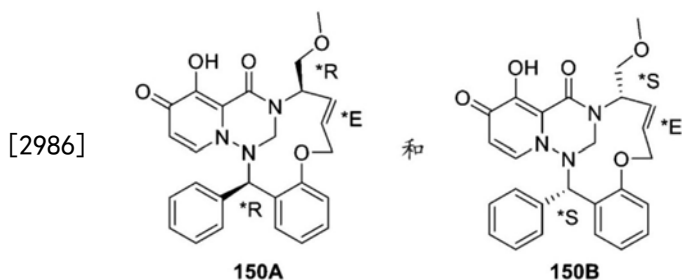
[2981] 化合物148BB:

[2982] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.83分钟, MH^+ 466

[2983] $[\alpha]_D^{20}$: $+560.2^\circ$ (c 0.098, DMF)

[2984] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 4.42分钟, 手性纯度99.59%

[2985] 实施例150: (9*R, 18*R, *E) -12-羟基-9-(甲氧基甲基)-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物150A)、(9*S, 18*S, *E) -12-羟基-9-(甲氧基甲基)-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物150B)的合成



[2987] 根据在实施例39中所述的程序从中间体5-(苄氧基)-3-(1-甲氧基丁-3-烯-2-基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(由1-甲氧基-3-丁烯-2-胺[CAS 1391253-55-6]合成为39e)开始合成化合物150A和150B。

[2988] 化合物150A:

[2989] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.01 (dd, $J=7.9, 1.3\text{Hz}$, 1H) 7.33-7.41 (m, 1H) 7.27-7.32 (m, 1H) 7.03-7.19 (m, 7H) 6.29 (ddd, $J=15.4, 10.1, 5.0\text{Hz}$, 1H) 5.32-5.45 (m, 3H) 5.16 (s, 1H) 4.91 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 4.82 (dd, $J=11.3, 5.4\text{Hz}$, 1H) 4.22 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 4.02 (t, $J=10.9\text{Hz}$, 1H) 3.35-3.39 (m, 2H) 3.14 (s, 3H)

[2990] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.66分钟, MH^+ 460

[2991] $[\alpha]_D^{20}$: -555.23° (c 0.172, DMF)

[2992] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 6.14分钟, 手性纯度100%

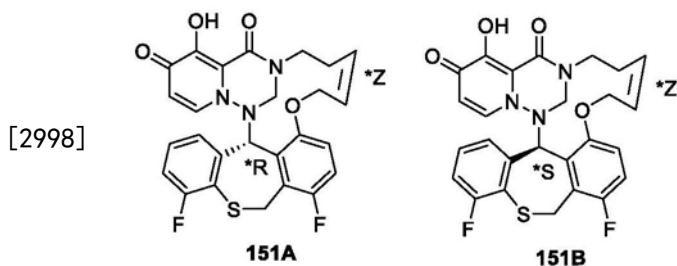
[2993] 化合物150B:

[2994] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.66分钟, MH^+ 460

[2995] $[\alpha]_D^{20}$: +526.29° (c 0.194, DMF)

[2996] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 11.76分钟, 手性纯度100%

[2997] 实施例151: (1*R, 13*Z)-20,25-二氟-7-羟基-16-氧杂-23-硫杂-2,3,10-三氮杂六环[15.12.1.12,10.03,8.021,30.024,29]三十一烷-4,7,13,17,19,21 (30), 24 (29), 25, 27-九烯-6,9-二酮(化合物151A) 和 (1*S, 13*Z)-20,25-二氟-7-羟基-16-氧杂-23-硫杂-2,3,10-三氮杂六环[15.12.1.12,10.03,8.021,30.024,29]三十一烷-4,7,13,17,19,21 (30), 24 (29), 25, 27-九烯-6,9-二酮(化合物151B) 的合成



[2999] 根据在实施例88中所述的程序从中间体10-(烯丙氧基)-11-氯-4,7-二氟-6,11-二氢二苯并[b,e]噻吩(由5-氟-2-羟基-苯甲酸[CAS 345-16-4]和2-氟-苯硫醇[CAS 2557-78-0]合成为88n)开始合成化合物151A和151B。

[3000] 化合物151A:

[3001] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.89分钟, MH^+ 510

[3002] $[\alpha]_D^{20}$: +150.50° (c 0.200, DMF)

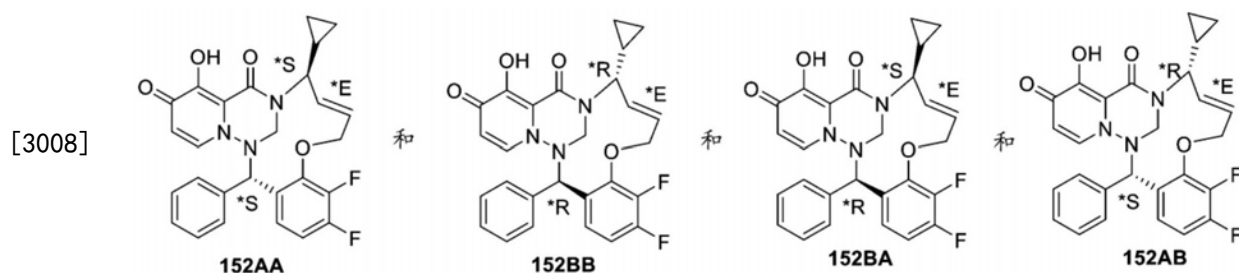
[3003] 化合物151B:

[3004] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.28-12.22 (m, 1H) 7.35 (t, $J=9.1\text{Hz}$, 1H) 7.23 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H) 7.07-7.18 (m, 2H) 6.91 (td, $J=7.9, 5.9\text{Hz}$, 1H) 6.49 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H) 6.13 (s, 1H) 6.02-6.11 (m, 1H) 5.91-6.01 (m, 1H) 5.57-5.67 (m, 2H) 4.96 (d, $J=13.4\text{Hz}$, 1H) 4.46-4.59 (m, 2H) 4.40 (d, $J=13.4\text{Hz}$, 1H) 4.19-4.30 (m, 1H) 4.14 (d, $J=14.1\text{Hz}$, 1H) 2.78-2.89 (m, 1H) 2.11-2.31 (m, 2H)

[3005] LC/MS (方法LC-C) :Rt 2.89分钟, MH^+ 510

[3006] $[\alpha]_D^{20}$: -155.8° (c 0.181, DMF)

[3007] 实施例152: (9*S, 18*S, *E) -9-环丙基-3,4-二氟-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物152AA) 和 (9*R, 18*R, *E) -9-环丙基-3,4-二氟-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物152BB) 和 (9*S, 18*R, *E) -9-环丙基-3,4-二氟-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物152BA) 和 (9*R, 18*S, *E) -9-环丙基-3,4-二氟-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物152AB)的合成



[3009] 根据在实施例39中所述的程序从中间体3-(1-环丙基烯丙基)-5-(苄氧基)-3-(1-环丙基烯丙基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(由环丙烷-甲烷-胺[CAS 1160786-80-8]和74c合成)开始合成化合物152AA、152BB、152BA和152AB。

[3010] 化合物152AA:

[3011] LC/MS (方法LC-C) :Rt 3.04分钟, MH^+ 492

[3012] $[\alpha]_D^{20}$: +575.71° (c 0.07, DMF)

[3013] 手性HPLC (方法HPLC-A) :Rt 5.15分钟, 手性纯度100%

[3014] 化合物152AB:

[3015] LC/MS (方法LC-C) :Rt 3.03分钟, MH^+ 492

[3016] $[\alpha]_D^{20}$: +575.00° (c 0.056, DMF)

[3017] 手性HPLC (方法HPLC-B) :Rt 4.57分钟, 手性纯度100%

[3018] 化合物152BA:

[3019] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.95 (br t, $J=6.8\text{Hz}$, 1H) 7.43-7.55 (m, 1H) 7.03-7.32 (m, 6H) 6.32 (ddd, $J=15.6, 10.1, 5.5\text{Hz}$, 1H) 5.82 (br dd, $J=15.8, 6.6\text{Hz}$, 1H) 5.48 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.11-5.19 (m, 2H) 4.91 (dd, $J=11.3, 5.4\text{Hz}$, 1H) 4.60 (dd, $J=9.5, 6.6\text{Hz}$, 1H) 4.40 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 4.12 (br t, $J=10.7\text{Hz}$, 1H) 1.05-1.14 (m, 1H) 0.49-0.57 (m, 1H) 0.45 (tt, $J=8.6, 4.5\text{Hz}$, 1H) 0.33 (dq, $J=9.3, 4.7\text{Hz}$, 1H) 0.23 (dq, $J=9.5, 4.9\text{Hz}$, 1H)

[3020] LC/MS (方法LC-C) :Rt 3.03分钟, MH^+ 492

[3021] $[\alpha]_D^{20}$: -544.44° (c 0.072, DMF)

[3022] 手性HPLC (方法HPLC-B) :Rt 7.57分钟, 手性纯度100%

[3023] 化合物152BB:

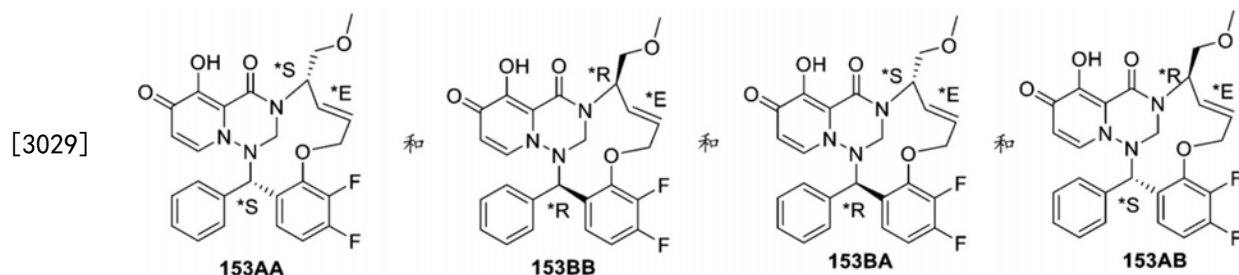
[3024] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.96 (br t, $J=6.9\text{Hz}$, 1H) 7.40-7.53 (m, 1H) 7.31 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 6.95-7.27 (m, 5H) 6.61 (br dd, $J=13.6, 10.4\text{Hz}$, 1H) 5.77-5.96 (m, 1H) 5.49 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.35 (s, 1H) 5.20 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 4.71 (br t, $J=10.4\text{Hz}$, 1H) 4.58 (br dd, $J=10.4, 5.4\text{Hz}$, 1H) 4.12 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 2.73 (t, $J=9.8\text{Hz}$, 1H) 2.04-2.17 (m, 1H) 0.50-0.66 (m, 2H) 0.28 (br dd, $J=9.1, 4.1\text{Hz}$, 1H) 0.10 (br dd, $J=9.0, 3.9\text{Hz}$, 1H)

[3025] LC/MS (方法LC-C) :Rt 3.04分钟, MH^+ 492

[3026] $[\alpha]_D^{20}$: -543.48° (c 0.069, DMF)

[3027] 手性HPLC (方法HPLC-A) :Rt 6.68分钟, 手性纯度100%

[3028] 实施例153: (9*S, 18*S, *E) -3,4-二氟-12-羟基-9-(甲氧基甲基)-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物153AA) 和 (9*R, 18*R, *E) -3,4-二氟-12-羟基-9-(甲氧基甲基)-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物153BB) 和 (9*S, 18*R, *E) -3,4-二氟-12-羟基-9-(甲氧基甲基)-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物153BA) 和 (9*R, 18*S, *E) -3,4-二氟-12-羟基-9-(甲氧基甲基)-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物153AB) 的合成



[3030] 根据在实施例150中所述的程序从74c开始合成化合物153AA、153BB、153BA和153AB。

[3031] 化合物153AA:

[3032] LC/MS (方法LC-C) :Rt 2.83分钟, MH^+ 496

[3033] $[\alpha]_D^{20}$: +515.79° (c 0.076, DMF)

[3034] 手性HPLC (方法HPLC-B) :Rt 11.97分钟, 手性纯度100%

[3035] 化合物153AB:

[3036] LC/MS (方法LC-C) :Rt 2.77分钟, MH^+ 496

[3037] $[\alpha]_D^{20}$: +551.56° (c 0.064, DMF)

[3038] 手性HPLC (方法HPLC-A和B) :未观察到分离

[3039] 化合物153BA:

[3040] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.98 (br t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H) 7.42-7.54 (m, 1H) 7.33

(d, J=7.6Hz, 1H) 6.92-7.28 (m, 5H) 6.35-6.56 (m, 1H) 5.96-6.17 (m, 1H) 5.50 (d, J=7.6Hz, 1H) 5.35 (s, 1H) 5.19 (d, J=13.9Hz, 1H) 4.71 (br t, J=10.2Hz, 1H) 4.56 (br dd, J=10.2, 5.2Hz, 1H) 4.30 (d, J=13.9Hz, 1H) 4.11-4.19 (m, 1H) 4.03-4.10 (m, 1H) 3.77 (dt, J=9.1, 6.9Hz, 1H) 3.27 (s, 3H)

[3041] LC/MS (方法LC-C) :Rt 2.77分钟, MH^+ 496

[3042] $[\alpha]_D^{20}$: -698.25° (c 0.057, DMF)

[3043] 手性HPLC (方法HPLC-A和B) :未观察到分离

[3044] 化合物153BB:

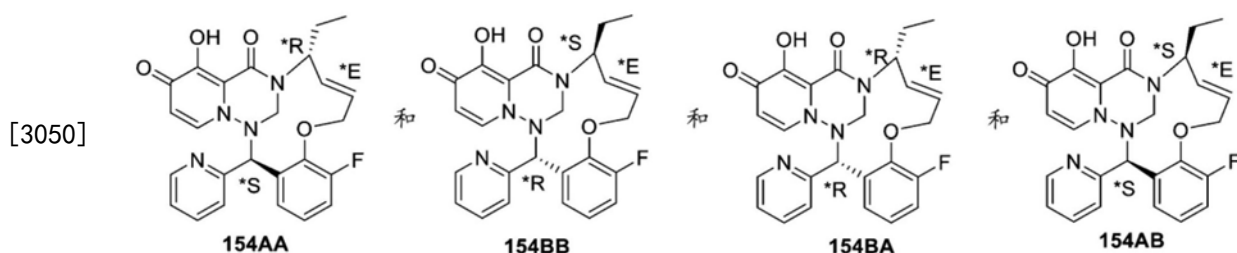
[3045] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.94 (br t, J=6.9Hz, 1H) 7.44-7.54 (m, 1H) 7.02-7.34 (m, 6H) 6.44 (ddd, J=15.4, 10.4, 5.0Hz, 1H) 5.72 (dd, J=15.8, 6.6Hz, 1H) 5.44-5.55 (m, 2H) 5.17 (s, 1H) 5.00 (d, J=13.6Hz, 1H) 4.94 (dd, J=11.2, 5.2Hz, 1H) 4.31 (d, J=13.6Hz, 1H) 4.09 (br t, J=10.9Hz, 1H) 3.42-3.50 (m, 2H) 3.23 (s, 3H)

[3046] LC/MS (方法LC-C) :Rt 2.83分钟, MH^+ 496

[3047] $[\alpha]_D^{20}$: -526.15° (c 0.065, DMF)

[3048] 手性HPLC (方法HPLC-B) :Rt 6.44分钟, 手性纯度100%

[3049] 实施例154: (9*R, 18*S, *E) -9-乙基-4-氟-12-羟基-18-(吡啶-2-基)-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮 (化合物154AA) 和 (9*S, 18*R, *E) -9-乙基-4-氟-12-羟基-18-(吡啶-2-基)-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮 (化合物154BB) 和 (9*R, 18*R, *E) -9-乙基-4-氟-12-羟基-18-(吡啶-2-基)-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮 (化合物154BA) 和 (9*S, 18*S, *E) -9-乙基-4-氟-12-羟基-18-(吡啶-2-基)-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮 (化合物154AB) 的合成



[3051] 根据在实施例39中所述的程序从中间体2-(2-(烯丙氧基)-3-氟苯基)(氯甲基吡啶) (由2-溴吡啶[CAS 109-04-6]和3-氟-2-(2-丙烯-1-基氧基)苯甲醛[CAS 1106304-54-4]合成) 开始合成化合物154AA、154BB、154BA和154AB。

[3052] 化合物154AA:

[3053] LC/MS (方法LC-C) :Rt 2.63分钟, MH^+ 463

[3054] $[\alpha]_D^{20}$: +651.32° (c 0.076, DMF)

[3055] 手性HPLC (方法HPLC-A) :Rt 5.32分钟, 手性纯度100%

[3056] 化合物154AB:

[3057] LC/MS (方法LC-C) :Rt 2.57分钟, MH^+ 463

[3058] $[\alpha]_D^{20}$: +627.16° (c 0.081, DMF)

[3059] 手性HPLC (方法HPLC-A和B): 未观察到分离

[3060] 化合物154BA:

[3061] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.38 (d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H) 7.95 (br d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H) 7.64 (td, $J=7.6, 1.2\text{Hz}$, 1H) 7.32-7.44 (m, 2H) 7.28 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H) 7.22 (dd, $J=7.2, 5.0\text{Hz}$, 1H) 7.11 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H) 6.35 (ddd, $J=15.5, 10.3, 5.1\text{Hz}$, 1H) 5.56 (br dd, $J=15.7, 6.4\text{Hz}$, 1H) 5.50 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H) 5.41 (s, 1H) 5.17 (q, $J=7.3\text{Hz}$, 1H) 5.07 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 4.88 (dd, $J=11.4, 5.3\text{Hz}$, 1H) 4.23 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 4.02 (br t, $J=10.9\text{Hz}$, 1H) 1.38-1.63 (m, 2H) 0.83 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)

[3062] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.57分钟, MH^+ 463

[3063] $[\alpha]_D^{20}$: -596.92° (c 0.13, DMF)

[3064] 手性HPLC (方法HPLC-A和B): 未观察到分离

[3065] 化合物154BB:

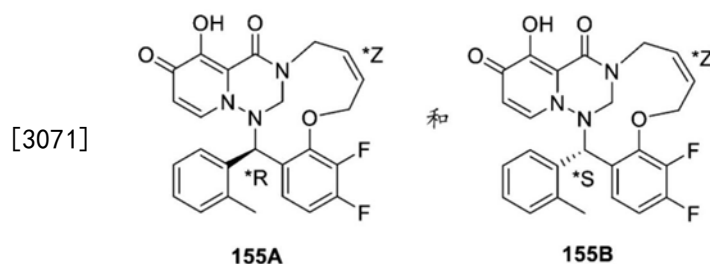
[3066] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.31-8.39 (m, 1H) 7.98 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H) 7.62 (td, $J=7.7, 1.7\text{Hz}$, 1H) 7.28-7.44 (m, 2H) 7.14-7.23 (m, 3H) 6.41 (br dd, $J=15.0, 10.0\text{Hz}$, 1H) 5.78-6.00 (m, 1H) 5.62 (s, 1H) 5.50 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.21 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 4.60-4.69 (m, 1H) 4.49-4.59 (m, 1H) 4.23 (d, $J=14.1\text{Hz}$, 1H) 3.41-3.53 (m, 1H) 2.26-2.41 (m, 1H) 2.08-2.23 (m, 1H) 0.87 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)

[3067] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.63分钟, MH^+ 463

[3068] $[\alpha]_D^{20}$: -681.25° (c 0.08, DMF)

[3069] 手性HPLC (方法HPLC-A): Rt 6.25分钟, 手性纯度100%

[3070] 实施例155: (18*R,*Z)-3,4-二氟-12-羟基-18-(邻甲苯基)-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物155A)和(18*S,*Z)-3,4-二氟-12-羟基-18-(邻甲苯基)-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物155B)的合成



[3072] 根据在实施例5中所述的程序从中间体2-(烯丙氧基)-1-(氯(邻甲苯基)甲基)-3,4-二氟苯(由1-溴-2-甲基-苯[CAS 95-46-5]合成74c)开始合成化合物155A和155B。

[3073] 化合物155A:

[3074] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.96 (br t, $J=6.3\text{Hz}$, 1H) 7.41-7.55 (m, 2H) 7.30 (br d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H) 7.03-7.14 (m, 2H) 6.95-7.02 (m, 1H) 6.16-6.32 (m, 1H) 5.93-6.13 (m, 1H) 5.64 (br s, 1H) 5.52 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 5.16 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 4.88-4.95 (m, 1H) 4.84 (br dd, $J=13.7, 4.6\text{Hz}$, 1H) 4.27-4.38 (m, 2H) 3.24 (br dd, $J=13.9, 8.2\text{Hz}$, 1H) 2.23 (s, 3H)

[3075] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.79分钟, MH^+ 466

[3076] $[\alpha]_D^{20}$: -670.33° (c 0.091, DMF)

[3077] 手性HPLC(方法HPLC-A): Rt 5.03分钟, 手性纯度100%

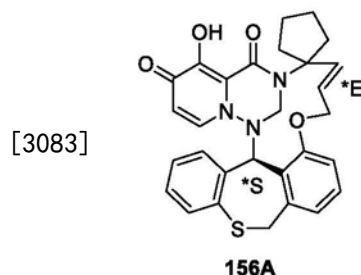
[3078] 化合物155B:

[3079] LC/MS(方法LC-C): Rt 2.79分钟, MH^+ 466

[3080] $[\alpha]_D^{20}$: +682.89° (c 0.076, DMF)

[3081] 手性HPLC(方法HPLC-A): Rt 5.75分钟, 手性纯度100%

[3082] 实施例156: (17a'*S,*E)-12'-羟基-2',17a'-二氢-6'H-螺[环戊烷-1,9'-[3,4](表丙[1]烯[1]基[3]亚基)[10,17]桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔]-11',13'-二酮(化合物156A)的合成



[3084] 根据在实施例46中所述的程序从中间体5-(苄氧基)-3-(1-乙烯基环戊基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(由1-乙烯基-环戊胺[CAS 1391303-96-0]合成为146f)开始合成化合物156A。

[3085] 化合物156A:

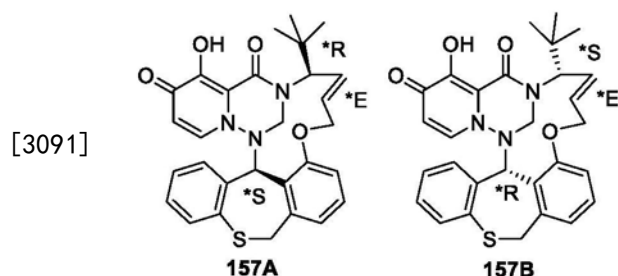
[3086] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.36-7.43 (m, 2H) 7.23 (d, $J=7.6$ Hz, 1H) 7.18 (d, $J=7.3$ Hz, 1H) 7.06-7.11 (m, 1H) 6.99-7.03 (m, 1H) 6.84 (td, $J=7.5, 1.1$ Hz, 1H) 6.71-6.76 (m, 1H) 6.22 (dt, $J=15.5, 7.5$ Hz, 1H) 6.04-6.14 (m, 1H) 5.84 (d, $J=13.2$ Hz, 1H) 5.61 (d, $J=7.6$ Hz, 1H) 5.44 (s, 1H) 5.13 (d, $J=13.6$ Hz, 1H) 4.79 (dd, $J=11.0, 7.3$ Hz, 1H) 4.53 (dd, $J=11.2, 7.4$ Hz, 1H) 4.20 (d, $J=13.6$ Hz, 1H) 3.85 (d, $J=13.2$ Hz, 1H) 2.74-2.81 (m, 1H) 2.34-2.38 (m, 1H) 1.76-1.84 (m, 1H) 1.68-1.75 (m, 1H) 1.52-1.67 (m, 2H) 1.32-1.52 (m, 2H)

[3087] LC/MS(方法LC-C): Rt 3.14分钟, MH^+ 514

[3088] $[\alpha]_D^{20}$: -473.93° (c 0.171, DMF)

[3089] 手性HPLC(方法HPLC-B): Rt 7.41分钟, 手性纯度100%

[3090] 实施例157: (9*R,17a*S,*E)-9-(叔丁基)-12-羟基-2,6,9,17a-四氢-3,4-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-10,17-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物157A)、(9*S,17a*R,*E)-9-(叔丁基)-12-羟基-2,6,9,17a-四氢-3,4-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-10,17-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物157B)的合成



[3092] 根据在实施例46中所述的程序从中间体5-(苄氧基)-3-(4,4-二甲基戊-1-烯-3-基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(由4,4-二甲基-1-戊烯-3-胺[CAS 36024-39-2]合成为29c)开始合成化合物157A和157B。

[3093] 化合物157A:

[3094] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.44 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 7.35-7.42 (m, 1H) 7.28 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H) 7.16 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H) 7.04-7.11 (m, 1H) 6.97-7.03 (m, 1H) 6.79-6.86 (m, 1H) 6.67 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H) 6.53 (dd, $J=15.3, 10.2\text{Hz}$, 1H) 5.82-5.94 (m, 2H) 5.61 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.51 (s, 1H) 5.25 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 4.74 (dd, $J=10.7, 5.0\text{Hz}$, 1H) 4.58-4.67 (m, 1H) 4.34 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 3.88 (d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H) 3.34 (br d, $J=10.4\text{Hz}$, 3H) 1.07 (s, 9H)

[3095] LC/MS (方法LC-C): R_t 3.26分钟, MH^+ 516

[3096] $[\alpha]_D^{20}$: -405.23° (c 0.153, DMF)

[3097] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 4.60分钟, 手性纯度100%

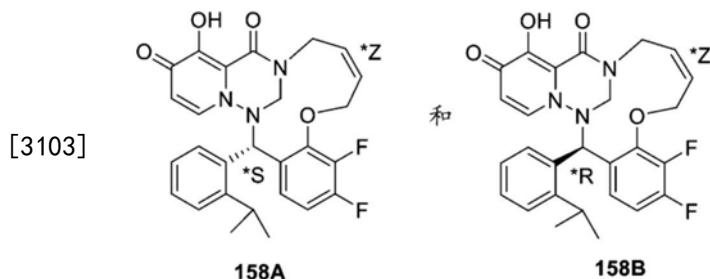
[3098] 化合物157B:

[3099] LC/MS (方法LC-C): R_t 3.26分钟, MH^+ 516

[3100] $[\alpha]_D^{20}$: +418.3° (c 0.153, DMF)

[3101] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 5.39分钟, 手性纯度100%

[3102] 实施例158: (18*S, *Z)-3,4-二氟-12-羟基-18-(2-异丙基苯基)-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物158A)和(18*R, *Z)-3,4-二氟-12-羟基-18-(2-异丙基苯基)-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物158B)的合成



[3104] 根据在实施例5中所述的程序从中间体2-(烯丙氧基)-1-(氯(2-异丙基苯基)甲基)-3,4-二氟苯(由1-溴-1-异丙基-苯[CAS 7073-94-1]合成为74c)开始合成化合物158A和158B。

[3105] 化合物158A:

[3106] LC/MS (方法LC-C): R_t 3.01分钟, MH^+ 494

[3107] $[\alpha]_D^{20}$: +627.1° (c 0.214, DMF)

[3108] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 4.10分钟, 手性纯度100%

[3109] 化合物158B:

[3110] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.86-11.64 (m, 1H) 7.99 (br t, $J=6.1\text{Hz}$, 1H) 7.42-7.55 (m, 2H) 7.22 (br d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 7.12-7.19 (m, 2H) 7.05-7.11 (m, 1H) 6.18 (dt, $J=15.1, 7.4\text{Hz}$, 1H) 5.94-6.10 (m, 1H) 5.84 (br s, 1H) 5.49 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 5.15 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 4.84 (br dd, $J=13.9, 4.7\text{Hz}$, 1H) 4.73-4.81 (m, 1H) 4.34-4.45 (m, 1H) 4.31 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H)

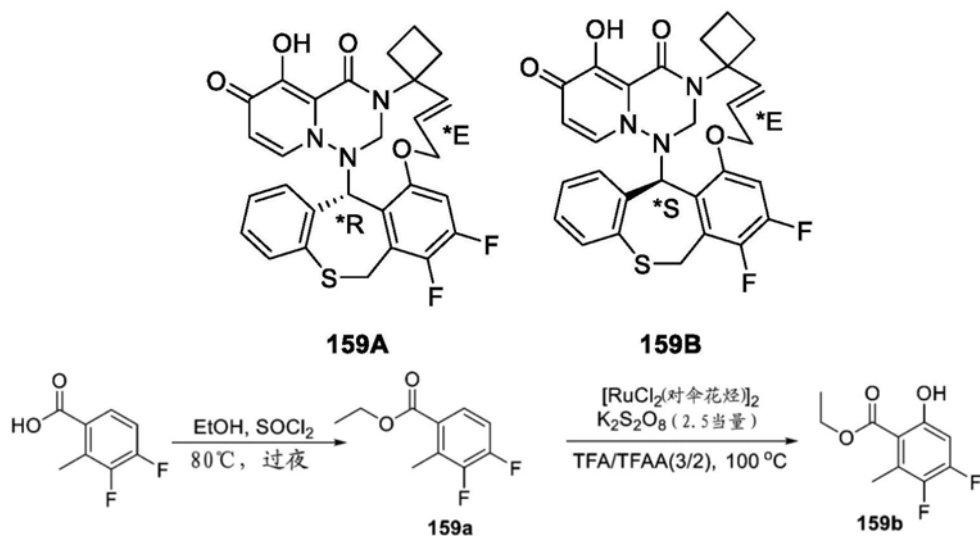
=13.9Hz, 1H) 3.25 (br dd, J=13.9, 8.2Hz, 1H) 3.01 (dt, J=13.3, 6.7Hz, 1H) 1.18 (d, J=6.9Hz, 3H) 0.93 (d, J=6.6Hz, 3H)

[3111] LC/MS (方法LC-C): Rt 3.01分钟, MH⁺494

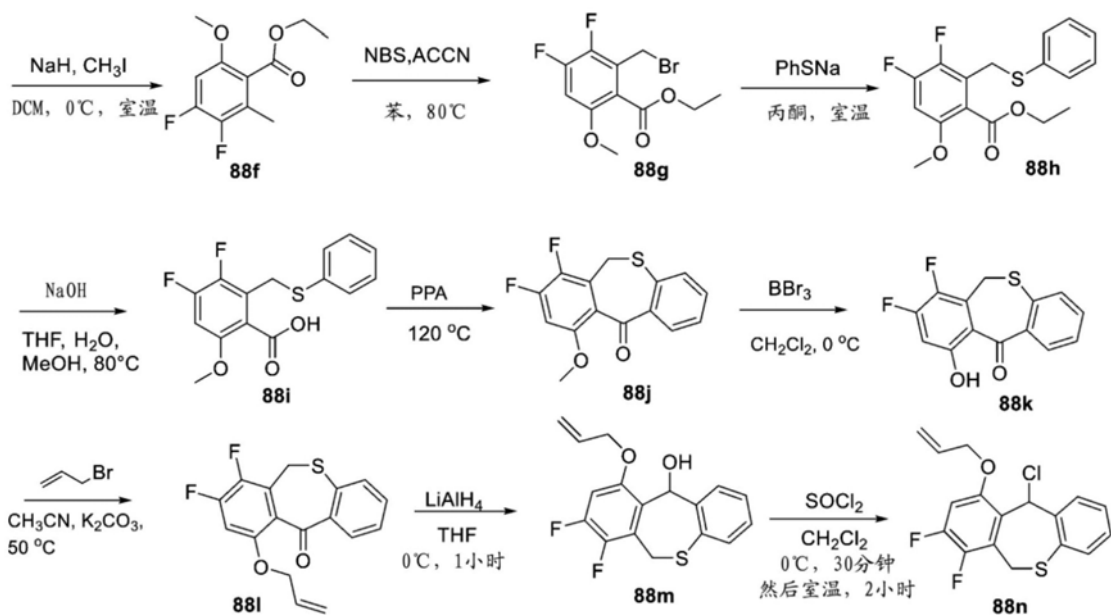
[3112] $[\alpha]_D^{20}$: -623.63° (c 0.182, DMF)

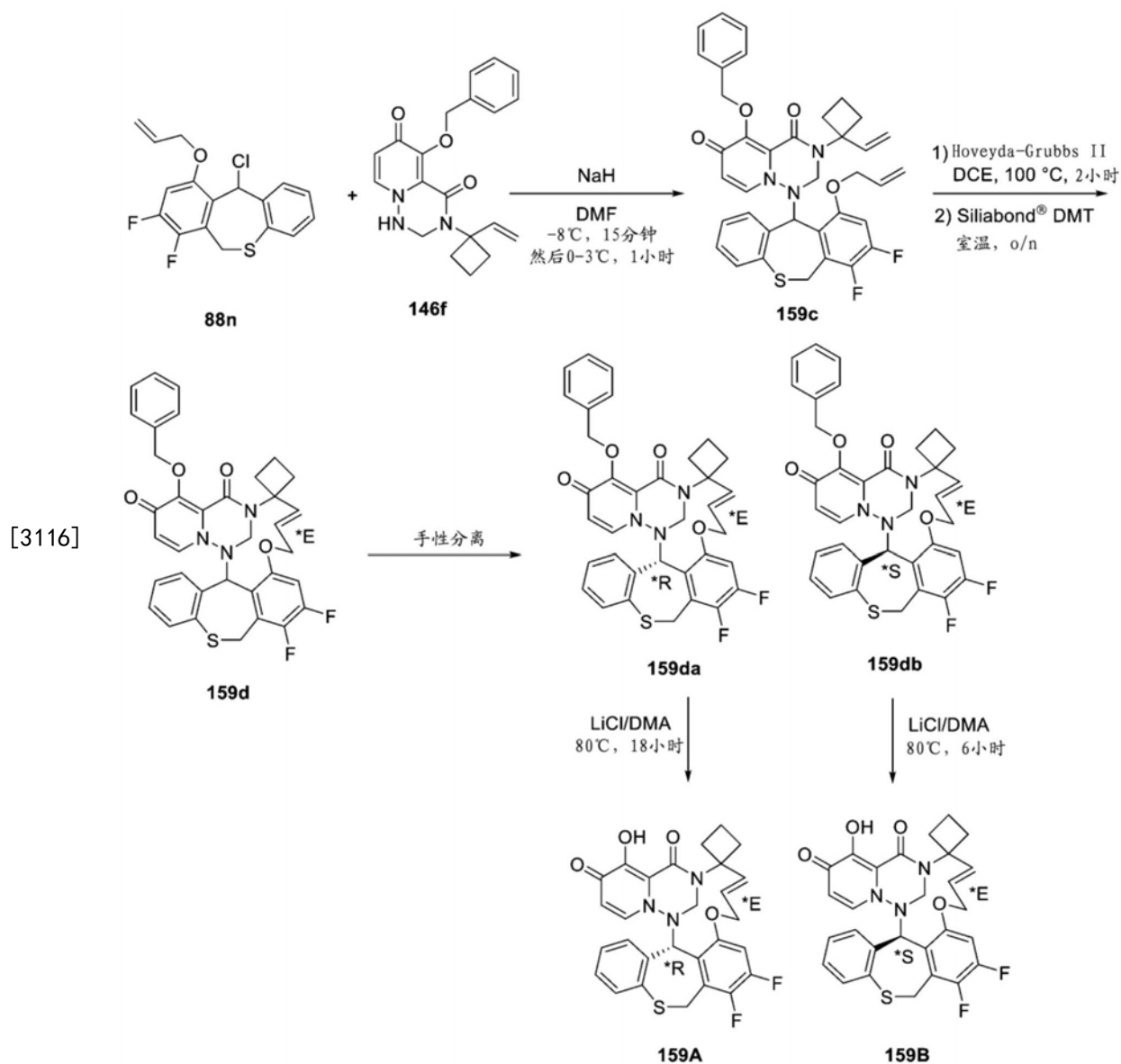
[3113] 手性HPLC (方法HPLC-B): Rt 4.49分钟, 手性纯度100%

[3114] 实施例159: (17a'*R,*E)-24',25'-二氟-12'-羟基-2',17a'-二氢-6'H-螺[环丁烷-1,9'-[3,4](表丙[1]烯[1]基[3]亚基)[10,17]桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔]-11',13'-二酮(化合物159A)、(17a'*S,*E)-24',25'-二氟-12'-羟基-2',17a'-二氢-6'H-螺[环丁烷-1,9'-[3,4](表丙[1]烯[1]基[3]亚基)[10,17]桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔]-11',13'-二酮(化合物159B)的合成



[3115]





[3117] 中间体159a的合成:

[3118] 在 0°C 下,将 SOCl_2 (311.025g, 2614.318mmol) 缓慢添加到EtOH (1.5L) 中。然后添加3,4-二氟-2-甲基苯甲酸[CAS 157652-31-8] (150g, 871.439mmol)。将所得混合物在 80°C 下加热12小时。将反应混合物真空浓缩。用饱和碳酸氢钠水溶液将所获得的残余物调节至pH8,然后用EtOAc萃取。然后将有机层用盐水洗涤,并经 Na_2SO_4 干燥。将溶液真空浓缩,得到3,4-二氟-2-甲基苯甲酸乙酯(中间体159a, 160g),为黄色油状物。

[3119] 中间体159b的合成:

[3120] 在2000ml三颈圆底烧瓶中,将3,4-二氟-2-甲基苯甲酸乙酯 (160g, 799.273mmol) 溶解在TFA (600ml) 和TFAA (400ml) 中。然后添加 $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (539.509g, 1998.182mmol) 和 $[\text{RuCl}_2(\text{对伞花烃})]_2$ (48.915g, 79.927mmol)。将所得溶液在 100°C 下搅拌4天。当反应完成时,将其真空浓缩,并将残余物用EtOAc稀释,用 H_2O 和盐水洗涤。然后将有机相减压浓缩。通过凝胶色谱法(0-5%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到3,4-二氟-6-羟基-2-甲基苯甲酸乙酯(中间体159b, 100g),为白色固体。

[3121] 中间体88f的合成:

[3122] 在2000ml圆底烧瓶中,将3,4-二氟-6-羟基-2-甲基苯甲酸乙酯(100g, 462.575mmol)溶解在DMF(1.5L)中。然后添加NaH(22.204g, 555.090mmol),并将溶液在0℃下搅拌0.5小时。添加碘甲烷(78.789g, 555.090mmol),并将反应搅拌1小时。当反应完成时,将其用H₂O(1.5L)淬灭,并形成固体。过滤溶液,并将固体用EtOAc溶解。将有机层用盐水洗涤,并经Na₂SO₄干燥,然后减压浓缩。获得100g 3,4-二氟-6-甲氧基-2-甲基苯甲酸乙酯(中间体88f),为黄色固体。

[3123] 中间体88g的合成:

[3124] 向3,4-二氟-6-甲氧基-2-甲基苯甲酸乙酯(50g, 217.195mmol)在苯(1L)中的溶液中添加1-溴吡咯烷-2,5-二酮(96.643g, 542.987mmol)、ACCN[CAS 2094-98-6](2.65g, 10.860mmol)。将所得溶液在80℃下搅拌48小时。将所得混合物用水淬灭,并真空浓缩。添加水,并将溶液用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥并真空浓缩。通过凝胶色谱法(0-10%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到2-(溴甲基)-3,4-二氟-6-甲氧基苯甲酸乙酯(中间体88g, 50g),为黄色固体。

[3125] 中间体88h的合成:

[3126] 向2-(溴甲基)-3,4-二氟-6-甲氧基苯甲酸乙酯(250g, 808.789mmol)在丙酮(1.5L)中的溶液中添加苯硫酚钠(117.578g, 889.668mmol)。将所得混合物在室温下搅拌3小时,然后过滤,并将固体用丙酮洗涤三次。将滤液经无水硫酸钠干燥,并减压浓缩。通过凝胶色谱法(0-15%EtOAc/石油醚)纯化残余物,得到3,4-二氟-6-甲氧基-2-((苯硫基)甲基)苯甲酸乙酯(中间体88h, 200g),为黄色固体。

[3127] 中间体88i的合成:

[3128] 在0℃下,向3,4-二氟-6-甲氧基-2-((苯硫基)甲基)苯甲酸乙酯(100g, 295.535mmol)在EtOH/H₂O(2:1)中的溶液中添加氢氧化钠(59.107g, 1477.677mmol)。将所得混合物在80℃下搅拌过夜,然后减压浓缩。将水添加到反应溶液中。将水层的pH值调节至pH 3,然后用EtOAc萃取。将有机层合并,用H₂O、盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到3,4-二氟-6-甲氧基-2-((苯硫基)甲基)苯甲酸,为黄色固体(中间体88i, 160g)。

[3129] 中间体88j的合成:

[3130] 在80℃下,将3,4-二氟-6-甲氧基-2-((苯硫基)甲基)苯甲酸(43g, 138.568mmol)添加到多磷酸(PPA)的溶液中,然后将反应升温至120℃并搅拌1小时。将所得反应混合物冷却至0℃,然后将冰冷的水添加到反应混合物中并再搅拌2小时。滤出沉淀,用水洗涤并干燥,得到7,8-二氟-10-甲氧基二苯并[b,e]噻吩-11(6H)-酮(中间体88j, 30g),为棕色固体。

[3131] 中间体88k的合成:

[3132] 在0℃下,在1小时内向7,8-二氟-10-甲氧基二苯并[b,e]噻吩-11(6H)-酮(25g, 85.529mmol)在CH₂Cl₂(0.5L)中的溶液中滴加三溴硼烷(170mL, 1.0M的CH₂Cl₂溶液)。将混合物在0℃下再搅拌2小时,并在0℃下用饱和NaHCO₃水溶液淬灭。将所得混合物用CH₂Cl₂萃取,并合并有机层,用H₂O和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到7,8-二氟-10-羟基二苯并[b,e]噻吩-11(6H)-酮(中间体88k, 20g),为黄色固体。

[3133] 中间体88l的合成:

[3134] 向7,8-二氟-10-羟基二苯并[b,e]噻吩-11(6H)-酮(22g, 71.872mmol)在CH₃CN(0.5L)中的溶液中添加碳酸钾(29.755g, 215.615mmol)和3-溴丙-1-烯(9.564g,

79.059mmol)。将所得混合物在50℃下加热3小时。过滤反应混合物,将固体用EtOAc洗涤三次,然后将滤液经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物用EtOAc/己烷洗涤,得到10-(烯丙氧基)-7,8-二氟二苯并[b,e]噻吡啶-11(6H)-酮,为黄色固体(中间体88l,22g)。

[3135] 中间体88m的合成:

[3136] 在N₂下,在0℃下向10-(烯丙氧基)-7,8-二氟二苯并[b,e]噻吡啶-11(6H)-酮(26g,81.674mmol)在THF(500mL)中的溶液中添加LiAlH₄(3.104g,81.674mmol)。在0℃下1小时后,将所得混合物用水(4mL)淬灭,然后添加NaOH水溶液(15%,4mL)和水(12mL)。将所得混合物在celite®上过滤,并将固体用EtOAc洗涤三次。将滤液用H₂O洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物用EtOAc/己烷(10/1)洗涤。然后过滤所得溶液,得到10-(烯丙氧基)-7,8-二氟-6,11-二氢二苯并[b,e]噻吡啶-11-醇(中间体88m,20g),为灰白色固体。

[3137] 中间体88n的合成:

[3138] 在0℃下,将SOCl₂(5.2mL,71.303mmol)滴加到10-(烯丙氧基)-7,8-二氟-6,11-二氢二苯并[b,e]噻吡啶-11-醇(19.12g,59.419mmol)在CH₂Cl₂(285mL)中的溶液中。将混合物在0℃下搅拌30分钟,然后在室温下搅拌2小时。将混合物蒸发直至干燥,用甲苯吸收,并再次蒸发,得到10-(烯丙氧基)-11-氯-7,8-二氟-6,11-二氢二苯并[b,e]噻吡啶(中间体88n),其原样用于下一步骤中。

[3139] 中间体159c的合成:

[3140] 在N₂气氛下,将5-(苄氧基)-3-(1-乙烯基环丁基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(20g,49.516mmol)溶解在无水DMF(280mL)中,并将溶液冷却至-9℃。添加NaH(60%的油溶液)(2.38g,59.419mmol),并将反应混合物在-8℃下搅拌15分钟。在-8℃下滴加10-(烯丙氧基)-11-氯-7,8-二氟-6,11-二氢二苯并[b,e]噻吡啶(20.13g,59.419mmol)的DMF(100mL)溶液(在30分钟内)。将盐水/冰冷却浴换成冰浴,并将反应在0-3℃下搅拌1小时。将反应用冷水(300mL)淬灭,并添加EtOAc(500mL)。将反应混合物在室温下搅拌1小时,并滤出沉淀物,用EtOAc(200mL)洗涤并干燥,得到第一批1-(10-(烯丙氧基)-7,8-二氟-6,11-二氢二苯并[b,e]噻吡啶-11-基)-5-(苄氧基)-3-(1-乙烯基环丁基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(中间体159c,25.7g)。将滤液用EtOAc萃取。将有机层用水和盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤,并蒸发溶剂。经由制备型LC(固定相:不规则SiOH 40μm,流动相:99%CH₂Cl₂,1%MeOH)纯化残余物,得到第二批中间体159c(5.8g)。

[3141] 中间体159d的合成:

[3142] 通过鼓泡通入N₂ 1小时来对溶剂进行脱气。

[3143] 在N₂鼓泡通入100℃的混合物下,使用注射器泵,在2小时内将Hoveyda-Grubbs II 催化剂(1.21g,1.927mmol)在二氯乙烷(30mL)中的溶液滴加到1-(10-(烯丙氧基)-7,8-二氟-6,11-二氢二苯并[b,e]噻吡啶-11-基)-5-(苄氧基)-3-(1-乙烯基环丁基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(12.6g,19.27mmol)在二氯乙烷(1230mL)中的溶液中。在添加结束后15分钟监测反应(LC/MS显示反应已完成)。将混合物冷却至室温,并添加SiliaMetS® DMT(12.6g,7.71mmol),并将反应混合物在室温下搅拌过夜。将混合物通过celite®垫过滤。将celite®用CH₂Cl₂/CH₃OH 95/5(200mL)洗涤,并将滤液减压浓缩(m=11.8g)。在纯化前将该批料与其他批料合并(总量为34g)。将合并的批料用150mL CH₃CN吸

收,并在室温下搅拌30分钟。滤出沉淀并干燥($m=24.1\text{g}$)。将该批料与另一批料合并,得到30.8g(*E)-12'-(苄氧基)-24',25'-二氟-2',17a'-二氢-6'H-螺[环丁烷-1,9'-[3,4](表丙[1]烯[1]基[3]亚基)[10,17]桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔]-11',13'-二酮(中间体159d)。

[3144] 经由手性SFC(固定相:CHIRACEL OJ-H $5\mu\text{m}$ $250\times 30\text{mm}$,流动相:70% CO_2 ,30% MeOH (0.3% iPrNH_2))分离对映体,得到第一洗脱对映体159da(16.5g)和第二洗脱对映体159db(15.1g)。

[3145] 化合物159A的合成:

[3146] 将 LiCl (257mg,6.057mmol)添加到对映体159da(379mg,0.606mmol)在DMA(5.6mL)中的溶液中,并将混合物在 80°C 下搅拌18小时。将混合物冷却至室温,并添加含 HCl 0.5N的冰。将混合物用 CH_2Cl_2 萃取。将有机层用 HCl 0.5N洗涤(3次),经 MgSO_4 干燥,过滤,并将滤液减压蒸发。添加 CH_2Cl_2 ,过滤白色固体,并在 60°C 下将其在真空压力下干燥过夜,得到对映体159A(197mg)。

[3147] 化合物159B的合成:

[3148] 将对映体159db(19.5g,31.16mmol)和 LiCl (13.2g,311.65mmol)的DMA(246mL)溶液在 80°C 下搅拌6小时。将混合物冷却至室温并用水稀释。将混合物用 CH_2Cl_2 萃取(2次)。将有机层用水洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤,并蒸发溶剂。通过硅胶快速色谱法(330g SiO_2 $30\mu\text{m}$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{AcOH}$ 99/1/0至90/10/0.5))进行纯化。收集纯级分并蒸发至干,得到化合物159B(16.5g)。将该批料与另一批料合并,得到19.6g。添加50mL CH_3CN 。将混合物在室温下搅拌2小时。滤出沉淀并干燥($m=11.8\text{g}$)。

[3149] 化合物159A:

[3150] LC/MS(方法LC-C): R_t 3.16分钟, MH^+536

[3151] $[\alpha]_D^{20}$:+489.23°(c 0.13,DMF)

[3152] 手性HPLC(方法HPLC-B): R_t 5.99分钟,手性纯度100%

[3153] 化合物159B:

[3154] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 11.00(br d, $J=2.4\text{Hz}$,1H) 7.55(dd, $J=11.9$,7.5Hz,1H) 7.40(d, $J=7.6\text{Hz}$,1H) 7.07-7.18(m,1H) 7.00-7.06(m,1H) 6.86(td, $J=7.4$,1.2Hz,1H) 6.65-6.74(m,1H) 6.48(d, $J=15.6\text{Hz}$,1H) 6.11-6.26(m,1H) 5.75(dd, $J=14.0$,2.3Hz,1H) 5.61(d, $J=7.7\text{Hz}$,1H) 5.37(s,1H) 5.11(d, $J=13.8\text{Hz}$,1H) 4.63-4.85(m,2H) 3.89-4.19(m,2H) 2.71-2.87(m,1H) 2.40-2.46(m,1H) 2.01-2.22(m,2H) 1.69-1.81(m,1H) 1.52-1.68(m,1H)

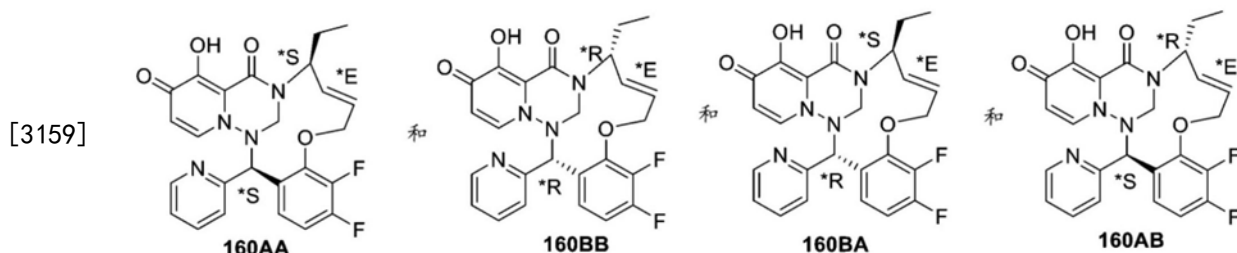
[3155] LC/MS(方法LC-C): R_t 3.16分钟, MH^+536

[3156] $[\alpha]_D^{20}$: -502.15°(c 0.093,DMF)

[3157] 手性HPLC(方法HPLC-B): R_t 6.70分钟,手性纯度100%

[3158] 实施例160:(9*S,18*S,*E)-9-乙基-3,4-二氟-12-羟基-18-(吡啶-2-基)-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物160AA)和(9*R,18*R,*E)-9-乙基-3,4-二氟-12-羟基-18-(吡啶-2-基)-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物160BB)和(9*S,18*R,*E)-9-乙基-3,4-二氟-12-羟基-18-(吡啶-2-基)-6,

9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物160BA)和(9*R,18*S,*E)-9-乙基-3,4-二氟-12-羟基-18-(吡啶-2-基)-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物160AB)的合成



[3160] 根据在实施例39中所述的程序从中间体2-(2-(烯丙氧基)-3,4-二氟苯基)氯甲基吡啶(由2-溴吡啶[CAS 109-04-6]和74a合成为45b)开始合成化合物160AA、160BB、160BA和160AB。

[3161] 化合物160AA:

[3162] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 8.39 (d, $J=3.8\text{Hz}$, 1H) 7.89-8.01 (m, 1H) 7.64 (td, $J=7.7, 1.7\text{Hz}$, 1H) 7.41-7.55 (m, 1H) 7.18-7.33 (m, 2H) 7.09 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H) 6.36 (ddd, $J=15.6, 10.1, 5.2\text{Hz}$, 1H) 5.71 (br dd, $J=15.7, 6.5\text{Hz}$, 1H) 5.49 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.36 (s, 1H) 5.16 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.05 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 4.93 (dd, $J=11.4, 5.4\text{Hz}$, 1H) 4.24 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 4.10 (br t, $J=10.8\text{Hz}$, 1H) 1.38-1.64 (m, 2H) 0.83 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)

[3163] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.71分钟, MH^+ 481

[3164] $[\alpha]_D^{20}$: -476.71° (c 0.146, DMF)

[3165] 手性HPLC (方法HPLC-A和B): 未观察到分离

[3166] 化合物160AB:

[3167] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 8.36 (d, $J=3.8\text{Hz}$, 1H) 7.99 (br t, $J=6.8\text{Hz}$, 1H) 7.62 (td, $J=7.6, 1.7\text{Hz}$, 1H) 7.41-7.51 (m, 1H) 7.18-7.22 (m, 1H) 7.16 (dd, $J=7.9, 3.2\text{Hz}$, 2H) 6.44 (br dd, $J=15.3, 9.9\text{Hz}$, 1H) 5.97 (ddd, $J=15.1, 9.4, 5.8\text{Hz}$, 1H) 5.54 (s, 1H) 5.49 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 5.20 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 4.66-4.76 (m, 1H) 4.60 (br dd, $J=10.6, 5.5\text{Hz}$, 1H) 4.23 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 3.39-3.48 (m, 1H) 2.28-2.35 (m, 1H) 2.10-2.22 (m, 1H) 0.87 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)

[3168] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.77分钟, MH^+ 481

[3169] $[\alpha]_D^{20}$: -548.99° (c 0.149, DMF)

[3170] 手性HPLC (方法HPLC-A): R_t 5.93分钟, 手性纯度100%

[3171] 化合物160BA:

[3172] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.77分钟, MH^+ 481

[3173] $[\alpha]_D^{20}$: +524.41° (c 0.127, DMF)

[3174] 手性HPLC (方法HPLC-A): R_t 4.75分钟, 手性纯度100%

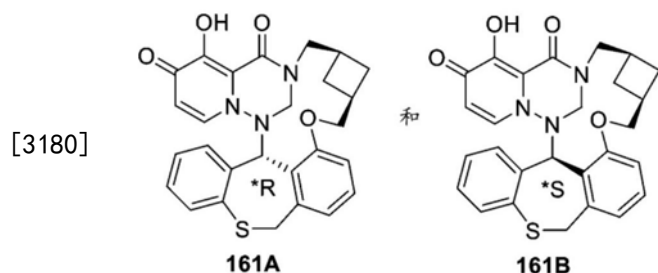
[3175] 化合物160BB:

[3176] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.71分钟, MH^+ 481

[3177] $[\alpha]_D^{20}$: +512.18° (c 0.156, DMF)

[3178] 手性HPLC(方法HPLC-A和B):未观察到分离

[3179] 实施例161:化合物161A和化合物161B的合成



[3181] 根据在实施例87中所述的程序从中间体(3-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)环丁基)甲胺(由顺式-1,3-环丁烷-二甲醇[CAS 2453-47-6]合成为87e)开始合成化合物161A和161B。

[3182] 化合物161A:

[3183] LC/MS(方法LC-C):Rt 2.92分钟,MH+488

[3184] $[\alpha]_D^{20}$: +214.62° (c 0.171, DMF)

[3185] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 5.67分钟,手性纯度100%

[3186] 化合物161B:

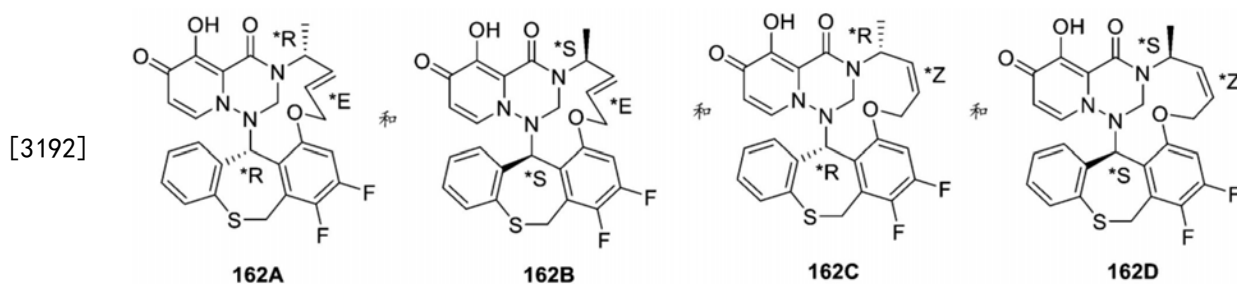
[3187] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 10.93-12.40 (m, 1H) 7.31 (d, J=7.6Hz, 1H) 7.25 (t, J=8.0Hz, 1H) 7.02-7.10 (m, 2H) 6.97-7.01 (m, 1H) 6.94 (d, J=7.6Hz, 1H) 6.76-6.83 (m, 1H) 6.70-6.75 (m, 1H) 6.37 (s, 1H) 5.76 (d, J=13.2Hz, 1H) 5.51 (d, J=7.9Hz, 1H) 5.08 (d, J=13.2Hz, 1H) 4.53 (br d, J=12.9Hz, 1H) 4.37 (d, J=13.2Hz, 1H) 3.72-3.90 (m, 3H) 2.60 (br d, J=14.5Hz, 1H) 2.45-2.54 (m, 2H) 2.26-2.36 (m, 1H) 1.93-2.05 (m, 1H) 1.61-1.73 (m, 1H) 1.42 (q, J=10.6Hz, 1H)

[3188] LC/MS(方法LC-C):Rt 2.92分钟,MH+488

[3189] $[\alpha]_D^{20}$: -217.5° (c 0.200, DMF)

[3190] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 8.86分钟,手性纯度100%

[3191] 实施例162: (9*R, 17a*R, *E) -24,25-二氟-12-羟基-9-甲基-2,6,9,17a-四氢-3,4-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-10,17-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]-三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物162A)和(9*S, 17a*S, *E) -24,25-二氟-12-羟基-9-甲基-2,6,9,17a-四氢-3,4-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-10,17-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]-三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物162B)和(13*R, 21a*R, *Z) -24,25-二氟-16-羟基-13-甲基-6,10,13,21a-四氢-7,8-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-14,21-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-15,17-二酮(化合物162C)和(13*S, 21a*S, *Z) -24,25-二氟-16-羟基-13-甲基-6,10,13,21a-四氢-7,8-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-14,21-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-15,17-二酮(化合物162D)的合成



[3193] 根据在实施例159中所述的程序从中间体29c和88n开始合成化合物162A、162B、16C和162D。

[3194] 化合物162A:

[3195] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.98分钟, MH+510

[3196] $[\alpha]_D^{20}$: +459.62° (c 0.104, DMF)

[3197] 手性HPLC (方法HPLC-B): Rt 5.57分钟, 手性纯度100%

[3198] 化合物162B:

[3199] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.42 (dd, $J=11.7, 7.3\text{Hz}$, 1H) 7.27 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 7.11-7.18 (m, 1H) 7.04-7.10 (m, 1H) 6.85-6.91 (m, 1H) 6.78-6.84 (m, 1H) 6.30 (ddd, $J=15.5, 9.7, 6.0\text{Hz}$, 1H) 5.65-5.76 (m, 2H) 5.60 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 5.42 (quin, $J=6.9\text{Hz}$, 1H) 5.27 (s, 1H) 5.02 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 4.85 (dd, $J=11.3, 5.7\text{Hz}$, 1H) 4.44 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 4.32 (t, $J=10.7\text{Hz}$, 1H) 4.11 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 1.18 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)

[3200] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.98分钟, MH+510

[3201] $[\alpha]_D^{20}$: -460.71° (c 0.084, DMF)

[3202] 手性HPLC (方法HPLC-B): Rt 8.26分钟, 手性纯度100%

[3203] 化合物162C:

[3204] LC/MS (方法LC-C): Rt 3.07分钟, MH+510

[3205] $[\alpha]_D^{20}$: +130.69° (c 0.101, DMF)

[3206] 手性HPLC (方法HPLC-B): Rt 4.32分钟, 手性纯度100%

[3207] 化合物162D:

[3208] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.39 (br dd, $J=11.7, 6.9\text{Hz}$, 1H) 7.14-7.27 (m, 3H) 6.89 (br t, $J=7.1\text{Hz}$, 1H) 6.49-6.65 (m, 2H) 6.21 (dt, $J=10.3, 6.7\text{Hz}$, 1H) 6.05 (s, 1H) 5.59-5.75 (m, 2H) 5.22 (br d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H) 4.83 (br dd, $J=10.2, 7.1\text{Hz}$, 1H) 4.41-4.59 (m, 2H) 4.04-4.20 (m, 2H) 1.44 (br d, $J=6.3\text{Hz}$, 3H)

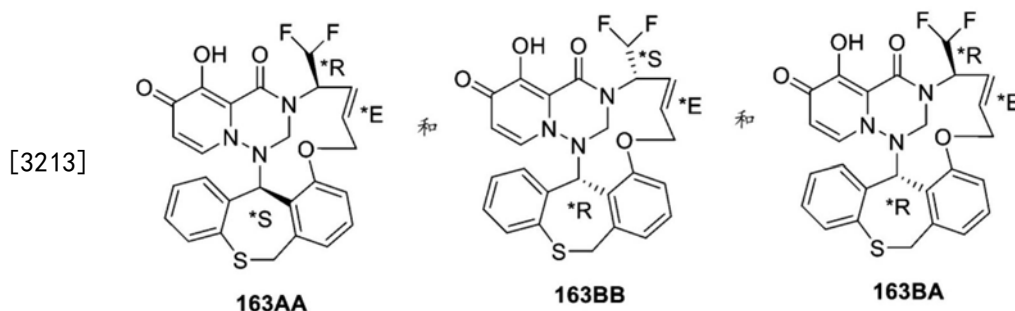
[3209] LC/MS (方法LC-C): Rt 3.07分钟, MH+510

[3210] $[\alpha]_D^{20}$: -131.07° (c 0.103, DMF)

[3211] 手性HPLC (方法HPLC-B): Rt 8.10分钟, 手性纯度99.28%

[3212] 实施例163: (9*R, 17a*S, *E) -9- (二氟甲基) -12-羟基-2,6,9,17a-四氢-3,4- (表丙[1]烯[1]基[3]亚基) -10,17-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮 (化合物163AA) 和 (9*S, 17a*R, *E) -9- (二氟甲基) -12-羟基-2,6,9,17a-四氢-3,4- (表丙[1]烯[1]基[3]亚基) -10,17-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮 (化合物163BB) 和 (9*R, 17a*R, *E) -9- (二氟甲基) -12-羟基-2,6,9,17a-四氢-3,4- (表丙[1]烯[1]

基[3]亚基)-10,17-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物163BA)的合成



[3214] 根据在实施例37中所述的程序从中间体3-(1,1-二氟丁-3-烯-2-基)-5-苄氧基-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(由1,1-二氟-3-丁烯-2-胺, HCl [CAS 2061940-62-1] 合成为39e)开始合成化合物163AA、163BB和163BA。

[3215] 化合物163AA:

[3216] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.48 (br t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 7.30 (br d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H) 7.17 (br s, 4H) 6.86 (br t, $J=6.5\text{Hz}$, 1H) 6.24-6.74 (m, 4H) 6.11 (s, 1H) 5.61-5.83 (m, 2H) 5.20 (br d, $J=13.2\text{Hz}$, 1H) 4.81-4.97 (m, 1H) 4.58 (br d, $J=12.7\text{Hz}$, 3H) 3.86 (br d, $J=13.4\text{Hz}$, 1H)

[3217] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.90分钟, MH+510

[3218] $[\alpha]_D^{20}$: -179.52° (c 0.083, DMF)

[3219] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 7.69分钟, 手性纯度100%

[3220] 化合物163BB:

[3221] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.82分钟, MH+510

[3222] $[\alpha]_D^{20}$: +433.33° (c 0.090, DMF)

[3223] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 5.27分钟, 手性纯度100%

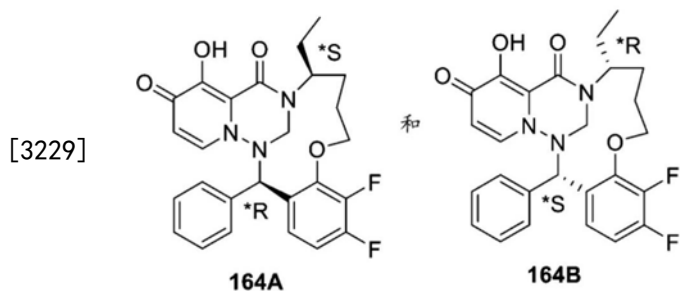
[3224] 化合物163BA:

[3225] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.89分钟, MH+510

[3226] $[\alpha]_D^{20}$: +230.56° (c 0.108, DMF)

[3227] 手性HPLC: 未进行手性HPLC。

[3228] 实施例164: (9*S, 18*R)-9-乙基-3,4-二氟-12-羟基-18-苯基-6,7,8,9-四氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物164A)和(9*R, 18*S)-9-乙基-3,4-二氟-12-羟基-18-苯基-6,7,8,9-四氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物164B)的合成



[3230] 根据在实施例80中所述的程序从中间体6-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)己-3-胺和2-(烯丙氧基)-1-(氯(苯基)甲基)-3,4-二氟苯(由1,4-己二醇[CAS16432-53-4]合成成为80h)开始合成化合物164A和164B。

[3231] 化合物164A:

[3232] LC/MS(方法LC-C):Rt 3.07分钟,MH+482

[3233] $[\alpha]_D^{20}$:+263.82°(c 0.152,DMF)

[3234] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 4.22分钟,手性纯度100%

[3235] 化合物164B:

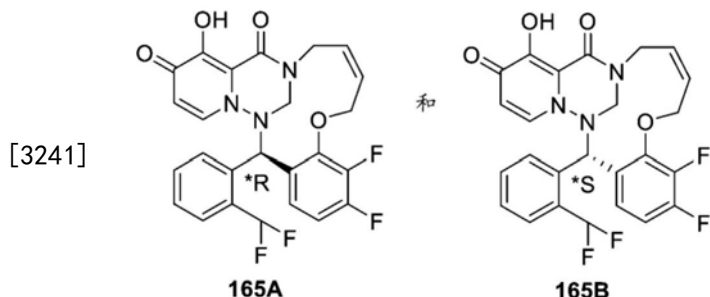
[3236] ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ ppm 10.41-12.26(m,1H) 7.87(br t, $J=6.8\text{Hz}$, 1H) 7.36-7.46(m, 1H) 7.11-7.35(m, 6H) 5.78(s, 1H) 5.51(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 4.97(d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 4.50(br dd, $J=12.1, 2.7\text{Hz}$, 1H) 4.29-4.44(m, 2H) 4.05(br t, $J=11.5\text{Hz}$, 1H) 1.99-2.12(m, 1H) 1.83-1.95(m, 1H) 1.65(dt, $J=14.3, 10.2\text{Hz}$, 1H) 1.26-1.42(m, 2H) 0.89-1.03(m, 1H) 0.77(t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)

[3237] LC/MS(方法LC-C):Rt 3.07分钟,MH+482

[3238] $[\alpha]_D^{20}$: -233.73°(c 0.166,DMF)

[3239] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 6.85分钟,手性纯度96.00%

[3240] 实施例165: (18*R,Z)-18-(2-(二氟甲基)苯基)-3,4-二氟-12-羟基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物165A)和(18*S,*Z)-18-(2-(二氟甲基)苯基)-3,4-二氟-12-羟基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物165B)的合成



[3242] 根据在实施例5中所述的程序从中间体2-(烯丙氧基)-1-(氯(2-(二氟甲基)苯基)甲基)-3,4-二氟苯(由1-溴-2-(二氟甲基)苯[CAS 845866-82-2]合成为70a)开始合成化合物165A和165B。

[3243] 化合物165A:

[3244] ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ ppm 7.98-8.07(m, 1H) 7.95(br d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 7.46-7.57(m, 2H) 7.34-7.45(m, 3H) 6.96-7.27(m, 1H) 6.14-6.31(m, 1H) 5.95-6.10(m, 1H) 5.44-5.64(m, 2H) 5.20(d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 4.95-5.06(m, 1H) 4.82(br dd, $J=13.9, 4.1\text{Hz}$, 1H) 4.36(br d, $J=13.9\text{Hz}$, 2H) 3.22(br dd, $J=13.9, 7.9\text{Hz}$, 1H)

[3245] LC/MS(方法LC-C):Rt 2.77分钟,MH+502

[3246] $[\alpha]_D^{20}$: -570.37°(c 0.270,DMF)

[3247] 手性HPLC(方法HPLC-A):Rt 4.49分钟,手性纯度100%

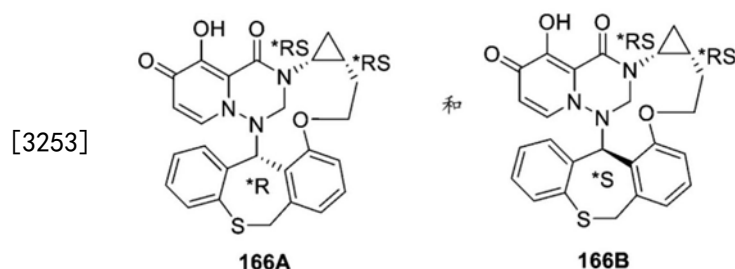
[3248] 化合物165B:

[3249] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.77分钟, MH+502

[3250] $[\alpha]_D^{20}$: +576.14° (c 0.197, DMF)

[3251] 手性HPLC (方法HPLC-A): Rt 5.23分钟, 手性纯度100%

[3252] 实施例166: 顺式-(11a*RS, 12a*RS, 13S, 20a*R)-15-羟基-6,11,11a,12,12a,20a-六氢-10H-7,8-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-13,20-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]环丙[1]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-14,16-二酮(化合物166A)和顺式-(11a*RS, 12a*RS, 13S, 20a*S)-15-羟基-6,11,11a,12,12a,20a-六氢-10H-7,8-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-13,20-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]环丙[1]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-14,16-二酮(化合物166B)的合成



[3254] 根据在实施例87中所述的程序从中间体顺式-(1*RS, 2*RS)-2-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)环丙-1-胺(如针对2-[2-[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]乙基]-环丙胺[CAS 134716-76-0]所述合成,但使用叔丁基-二苯基氯硅烷作为保护基团)开始合成化合物166A和166B。

[3255] 化合物166A:

[3256] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.82分钟, MH+474

[3257] $[\alpha]_D^{20}$: +188.70° (c 0.177, DMF)

[3258] 手性HPLC (方法HPLC-B): Rt 7.28分钟, 手性纯度100%

[3259] 化合物166B:

[3260] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.64 (t, J=7.9Hz, 1H) 7.33-7.44 (m, 2H) 7.29 (d, J=7.5Hz, 2H) 7.23 (d, J=7.6Hz, 1H) 7.01-7.10 (m, 1H) 6.85 (d, J=7.3Hz, 1H) 6.34 (s, 1H) 5.86 (d, J=7.6Hz, 1H) 5.78 (d, J=13.6Hz, 1H) 5.31 (d, J=12.8Hz, 1H) 4.63 (br dd, J=11.1, 3.9Hz, 1H) 4.27-4.42 (m, 2H) 4.02 (d, J=13.6Hz, 1H) 2.83-2.97 (m, 1H) 2.51-2.63 (m, 1H) 2.30-2.46 (m, 1H) 1.71-1.85 (m, 1H) 0.83-0.96 (m, 1H) -0.02 (q, J=6.0Hz, 1H)

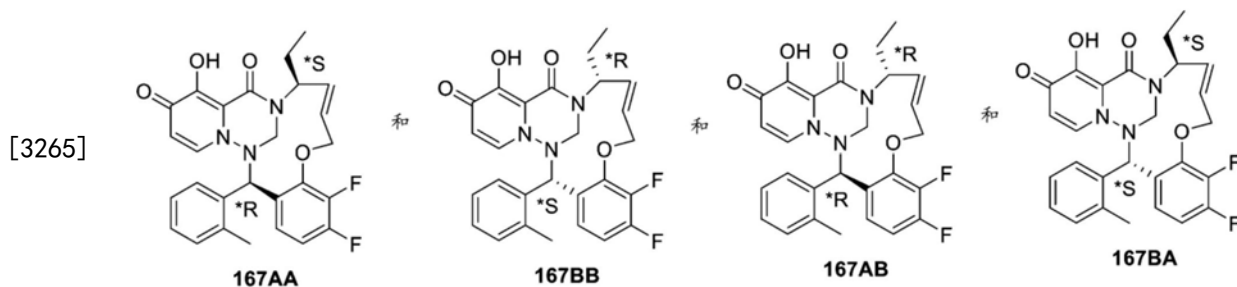
[3261] LC/MS (方法LC-C): Rt 2.82分钟, MH+474

[3262] $[\alpha]_D^{20}$: -190.23° (c 0.133, DMF)

[3263] 手性HPLC (方法HPLC-B): Rt 11.85分钟, 手性纯度100%

[3264] 实施例167: (9*S, 18*R, E)-9-乙基-3,4-二氟-12-羟基-18-(邻甲苯基)-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物167AA)和(9*R, 18*S, E)-9-乙基-3,4-二氟-12-羟基-18-(邻甲苯基)-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物167BB)和(9*R, 18*R, E)-9-乙基-3,4-二氟-12-羟基-18-(邻甲苯基)-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-

二酮(化合物167AB)和(9*S,18*S,E)-9-乙基-3,4-二氟-12-羟基-18-(邻甲苯基)-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物167BA)的合成



[3266] 根据在实施例39中所述的程序从中间体2-(烯丙氧基)-1-(氯(邻甲苯基)甲基)-3,4-二氟苯开始(参见实施例155)合成化合物167AA、167BB、167AB和167BA。

[3267] 化合物167AA:

[3268] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.96 (br t, $J=7.1\text{Hz}$, 1H) 7.42-7.58 (m, 2H) 7.31 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 7.03-7.14 (m, 2H) 6.96-7.02 (m, 1H) 6.33 (ddd, $J=15.6, 10.1, 5.5\text{Hz}$, 1H) 5.69 (br dd, $J=15.6, 6.5\text{Hz}$, 1H) 5.57 (s, 1H) 5.51 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 5.20 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.07 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 4.99 (dd, $J=11.3, 5.4\text{Hz}$, 1H) 4.28 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 4.11 (br t, $J=10.9\text{Hz}$, 1H) 2.21 (s, 3H) 1.42-1.63 (m, 2H) 0.84 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)

[3269] LC/MS (方法LC-C): Rt 3.11分钟, MH+494

[3270] $[\alpha]_D^{20}$: -621.77° (c 0.147, DMF)

[3271] 手性HPLC (方法HPLC-B): Rt 5.51分钟, 手性纯度100%

[3272] 化合物167BB:

[3273] LC/MS (方法LC-C): Rt 3.10分钟, MH+494

[3274] $[\alpha]_D^{20}$: +568.49° (c 0.146, DMF)

[3275] 手性HPLC (方法HPLC-B): Rt 4.85分钟, 手性纯度100%

[3276] 化合物167AB:

[3277] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.85-8.01 (m, 1H) 7.30-7.50 (m, 3H) 6.84-7.08 (m, 3H) 6.28-6.47 (m, 1H) 5.80-5.97 (m, 1H) 5.72 (br s, 1H) 5.45 (br d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.16 (br d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 4.68 (br t, $J=10.1\text{Hz}$, 1H) 4.50-4.61 (m, 1H) 4.19 (br d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 3.36-3.46 (m, 1H) 2.17-2.33 (m, 4H) 2.03-2.12 (m, 1H) 0.80 (br t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)

[3278] LC/MS (方法LC-C): Rt 3.18分钟, MH+494

[3279] $[\alpha]_D^{20}$: -604.35° (c 0.161, DMF)

[3280] 手性HPLC (方法HPLC-A): Rt 3.97分钟, 手性纯度100%

[3281] 化合物167BA:

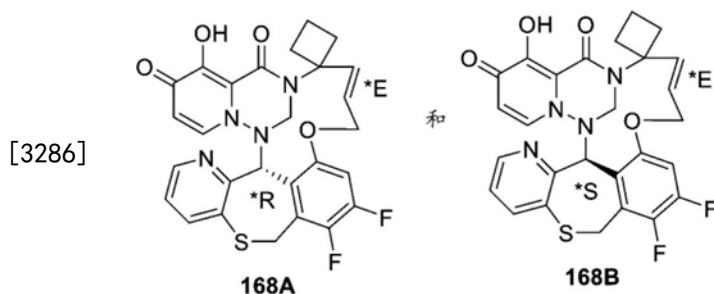
[3282] LC/MS (方法LC-C): Rt 3.18分钟, MH+494

[3283] $[\alpha]_D^{20}$: +641.61° (c 0.149, DMF)

[3284] 手性HPLC (方法HPLC-A): Rt 4.54分钟, 手性纯度100%

[3285] 实施例168: (21a'*R,*E)-24',25'-二氟-16'-羟基-6',21a'-二氢-10'H-螺[环丁烷-1,13'-[7,8](表丙[1]烯[1]基[3]亚基)[14,21]桥亚甲基苯并[1,2-f]吡啶并[2',3':6,7]噻庚英并[4,5-c][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔]-15',17'-二酮(化合物168A)和

(21a'*S,*E)-24',25'-二氟-16'-羟基-6',21a'-二氢-10'H-螺[环丁烷-1,13'-[7,8](表丙[1]烯[1]基[3]亚基)[14,21]桥亚甲基苯并[1,2-f]吡啶并[2',3':6,7]噻庚英并[4,5-c][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔]-15',17'-二酮(化合物168B)的合成



[3287] 根据在实施例159中所述的程序从中间体10-(烯丙氧基)-11-氯-7,8-二氟-6,11-二氢苯并[5,6]噻庚英并[3,2-b]吡啶(由3-吡啶硫醇[CAS 16133-26-9]合成为88n)开始合成化合物168A和168B。

[3288] 化合物168A:

[3289] LC/MS(方法LC-C):Rt 2.79分钟,MH+537

[3290] $[\alpha]_D^{20}$: +482.67° (c 0.075, DMF)

[3291] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 6.13分钟,手性纯度100%

[3292] 化合物168B:

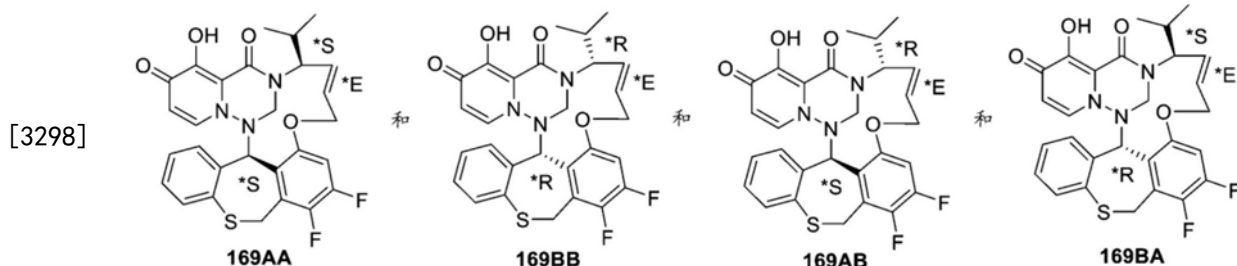
[3293] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 7.99(d,J=3.7Hz,1H) 7.58(br dd,J=11.8,7.4Hz,1H) 7.49(d,J=7.6Hz,1H) 7.31(d,J=7.7Hz,1H) 7.13(dd,J=8.0,4.6Hz,1H) 6.44(d,J=15.7Hz,1H) 6.08-6.22(m,1H) 5.80(br d,J=14.7Hz,1H) 5.70(s,1H) 5.60(d,J=7.6Hz,1H) 5.10(d,J=13.8Hz,1H) 4.74(br d,J=7.2Hz,2H) 4.14(d,J=14.2Hz,1H) 4.04(br d,J=13.8Hz,1H) 2.79(q,J=10.6Hz,1H) 2.41-2.47(m,1H) 2.06-2.19(m,2H) 1.69-1.83(m,1H) 1.52-1.67(m,1H)

[3294] LC/MS(方法LC-C):Rt 2.80分钟,MH+537

[3295] $[\alpha]_D^{20}$: -471.01° (c 0.069, DMF)

[3296] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 7.34分钟,手性纯度100%

[3297] 实施例169: (9*S,17a*S,*E)-24,25-二氟-12-羟基-9-异丙基-2,6,9,17a-四氢-3,4-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-10,17-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物169AA)和(9*R,17a*R,*E)-24,25-二氟-12-羟基-9-异丙基-2,6,9,17a-四氢-3,4-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-10,17-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物169BB)和(9*R,17a*S,*E)-24,25-二氟-12-羟基-9-异丙基-2,6,9,17a-四氢-3,4-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-10,17-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物169AB)和(9*S,17a*R,*E)-24,25-二氟-12-羟基-9-异丙基-2,6,9,17a-四氢-3,4-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-10,17-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物169BA)的合成



[3299] 根据在实施例159中所述的程序从中间体5-(苄氧基)-3-(4-甲基戊-1-烯-3-基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮开始(参见实施例124)合成化合物169AA、169BB、169AB和169BA。

[3300] 化合物169AA:

[3301] LC/MS(方法LC-C):Rt 3.30分钟,MH+538

[3302] $[\alpha]_D^{20}$: +120.41° (c 0.196, DMF)

[3303] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 4.46分钟,手性纯度100%

[3304] 化合物169BB:

[3305] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.33-12.74 (m, 1H) 7.38 (br dd, $J=11.8, 6.9\text{Hz}$, 1H) 7.07-7.24 (m, 3H) 6.84 (br t, $J=6.9\text{Hz}$, 1H) 6.46-6.63 (m, 2H) 6.17-6.34 (m, 1H) 5.95 (s, 1H) 5.56-5.71 (m, 2H) 5.13 (d, $J=13.4\text{Hz}$, 1H) 4.80 (br dd, $J=9.9, 6.8\text{Hz}$, 1H) 4.53 (br d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 4.40 (br t, $J=9.0\text{Hz}$, 1H) 4.05 (d, $J=14.3\text{Hz}$, 1H) 3.60 (br t, $J=9.6\text{Hz}$, 1H) 2.31-2.43 (m, 1H) 0.76-0.95 (m, 6H)

[3306] LC/MS(方法LC-C):Rt 3.30分钟,MH+538

[3307] $[\alpha]_D^{20}$: -120.35° (c, DMF)

[3308] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 8.09分钟,手性纯度100%

[3309] 化合物169AB:

[3310] LC/MS(方法LC-C):Rt 3.18分钟,MH+538

[3311] $[\alpha]_D^{20}$: +420.13° (c 0.159, DMF)

[3312] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 4.84分钟,手性纯度100%

[3313] 化合物169BA:

[3314] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.65-12.25 (m, 1H) 7.41 (br dd, $J=11.7, 7.3\text{Hz}$, 1H) 7.26 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 7.11-7.17 (m, 1H) 7.03-7.10 (m, 1H) 6.84-6.93 (m, 1H) 6.81 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H) 6.35 (ddd, $J=15.5, 9.7, 5.7\text{Hz}$, 1H) 5.75 (dd, $J=15.8, 6.9\text{Hz}$, 1H) 5.66 (dd, $J=14.0, 1.7\text{Hz}$, 1H) 5.61 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 5.26 (s, 1H) 5.05 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 4.85 (dt, $J=10.9, 5.3\text{Hz}$, 2H) 4.47 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 4.31 (t, $J=10.7\text{Hz}$, 1H) 4.12 (d, $J=14.2\text{Hz}$, 1H) 1.80 (tt, $J=12.3, 6.5\text{Hz}$, 1H) 0.85 (dd, $J=10.6, 6.5\text{Hz}$, 6H)

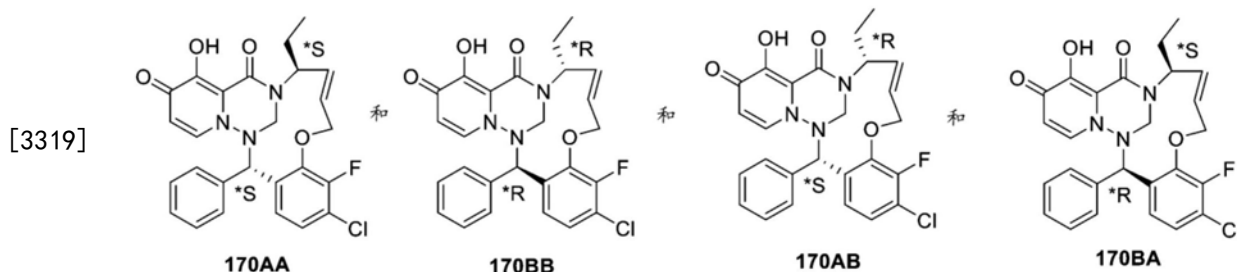
[3315] LC/MS(方法LC-C):Rt 3.19分钟,MH+538

[3316] $[\alpha]_D^{20}$: -387.50° (c 0.144, DMF)

[3317] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 7.93分钟,手性纯度100%

[3318] 实施例170: (9*S, 18*S, E)-3-氯-9-乙基-4-氟-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物170AA)和 (9*R, 18*R, E)-3-氯-9-乙基-4-氟-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-

桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物170BB)和(9*R,18*S,E)-3-氯-9-乙基-4-氟-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物170AB)和(9*S,18*R,E)-3-氯-9-乙基-4-氟-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物170BA)的合成



[3320] 根据在实施例39中所述的程序从中间体2-(烯丙氧基)-4-氯-1-(氯(苯基)甲基)-3-氟苯(由4-氯-3-氟-2-羟基-苯甲醛[CAS 1427431-22-8]合成为74c)开始合成化合物170AA、170BB、170AB和170BA。

[3321] 化合物170AA:

[3322] LC/MS(方法LC-C):Rt 3.14分钟,MH+496

[3323] $[\alpha]_D^{20}$:+607.87°(c 0.178,DMF)

[3324] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 4.64分钟,手性纯度100%

[3325] 化合物170BB:

[3326] ^1H NMR(500MHz,DMSO- d_6) δ ppm 10.61-11.48(m,1H) 7.96(d,J=8.2Hz,1H) 7.61(dd,J=8.5,7.3Hz,1H) 7.02-7.28(m,6H) 6.37(ddd,J=15.7,10.3,5.2Hz,1H) 5.68(br dd,J=15.3,6.1Hz,1H) 5.47(d,J=7.6Hz,1H) 5.13-5.23(m,2H) 5.05(d,J=13.6Hz,1H) 4.91(dd,J=11.3,5.0Hz,1H) 4.25(d,J=13.6Hz,1H) 4.06(br t,J=10.6Hz,1H) 1.40-1.63(m,2H) 0.83(t,J=7.3Hz,3H)

[3327] LC/MS(方法LC-C):Rt 3.14分钟,MH+496

[3328] $[\alpha]_D^{20}$: -621.31°(c 0.183,DMF)

[3329] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 7.09分钟,手性纯度100%

[3330] 化合物170AB:

[3331] LC/MS(方法LC-C):Rt 3.19分钟,MH+496

[3332] $[\alpha]_D^{20}$:+709.9°(c 0.192,DMF)

[3333] 手性HPLC(方法HPLC-A):Rt 4.57分钟,手性纯度100%

[3334] 化合物170BA:

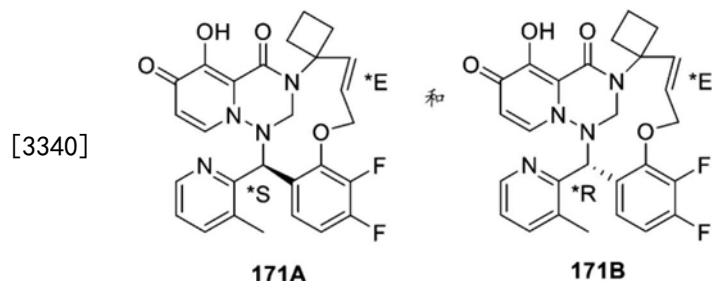
[3335] ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ ppm 8.01(d,J=8.2Hz,1H) 7.61(dd,J=8.6,7.2Hz,1H) 7.35(d,J=7.6Hz,1H) 7.00-7.25(m,5H) 6.39-6.55(m,1H) 5.84-6.08(m,1H) 5.49(d,J=7.6Hz,1H) 5.39(s,1H) 5.20(d,J=13.9Hz,1H) 4.64-4.75(m,1H) 4.58(br dd,J=10.0,4.5Hz,1H) 4.24(d,J=14.1Hz,1H) 3.40-3.50(m,1H) 2.33(br t,J=6.8Hz,1H) 2.07-2.22(m,1H) 0.86(t,J=7.3Hz,3H)

[3336] LC/MS(方法LC-C):Rt 3.19分钟,MH+496

[3337] $[\alpha]_D^{20}$: -707.14°(c 0.252,DMF)

[3338] 手性HPLC(方法HPLC-A):Rt 6.67分钟,手性纯度100%

[3339] 实施例171: (18'*S,*E)-3',4'-二氟-12'-羟基-18'-(3-甲基吡啶-2-基)-6'H,18'H-螺[环丁烷-1,9'-[10,17]桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔]-11',13'-二酮(化合物171A)和(18'*R,*E)-3',4'-二氟-12'-羟基-18'-(3-甲基吡啶-2-基)-6'H,18'H-螺[环丁烷-1,9'-[10,17]桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔]-11',13'-二酮(化合物171B)的合成



[3341] 根据在实施例146中所述的程序从中间体2-((2-(烯丙氧基)-3,4-二氟苯基)氯甲基)-3-甲基吡啶(由2-溴-3-甲基-吡啶[CAS 3430-17-9]和74a合成为45b)开始合成化合物171A和171B。

[3342] 化合物171A:

[3343] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ_{ppm} 8.34 (br d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H) 7.98 (br t, $J=7.1\text{Hz}$, 1H) 7.42 (br d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 7.32-7.40 (m, 1H) 7.22 (br d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 7.07 (dd, $J=7.6$, 4.7Hz, 1H) 6.55 (br d, $J=15.4\text{Hz}$, 1H) 6.17-6.28 (m, 1H) 5.79 (s, 1H) 5.54 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 5.13 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 4.88 (br t, $J=9.8\text{Hz}$, 1H) 4.59-4.69 (m, 1H) 3.89 (br d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 2.81-2.89 (m, 1H) 2.26 (s, 3H) 2.03-2.19 (m, 3H) 1.70-1.81 (m, 1H) 1.55-1.67 (m, 1H)

[3344] LC/MS(方法LC-C):Rt 2.98分钟, MH+507

[3345] $[\alpha]_D^{20}$: -650.65° (c 0.077, DMF)

[3346] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 5.34分钟,手性纯度100%

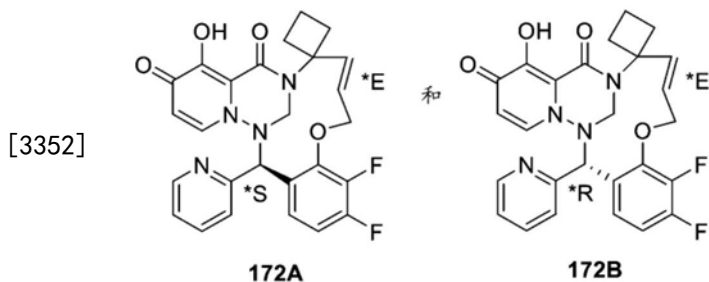
[3347] 化合物171B:

[3348] LC/MS(方法LC-C):Rt 2.98分钟, MH+507

[3349] $[\alpha]_D^{20}$: +650.62° (c 0.081, DMF)

[3350] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 7.22分钟,手性纯度100%

[3351] 实施例172: (18'*S,*E)-3',4'-二氟-12'-羟基-18'-(吡啶-2-基)-6'H,18'H-螺[环丁烷-1,9'-[10,17]桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔]-11',13'-二酮(化合物172A)和(18'*R,*E)-3',4'-二氟-12'-羟基-18'-(吡啶-2-基)-6'H,18'H-螺[环丁烷-1,9'-[10,17]桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔]-11',13'-二酮(化合物172B)的合成



[3353] 根据在实施例146中所述的程序从中间体2-(2-(烯丙氧基)-3,4-二氟苯基)氯甲基吡啶(由2-溴-吡啶[CAS 109-04-6]和74a合成为45b)开始合成化合物172A和172B。

[3354] 化合物172A:

[3355] ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{ppm} 8.36 (br d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H) 7.95 (br t, $J=7.1\text{Hz}$, 1H) 7.62 (td, $J=7.6, 1.4\text{Hz}$, 1H) 7.38-7.49 (m, 1H) 7.13-7.25 (m, 3H) 6.51 (br d, $J=15.8\text{Hz}$, 1H) 6.19 (dt, $J=15.1, 7.3\text{Hz}$, 1H) 5.50 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.42 (s, 1H) 5.11 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 4.82 (br t, $J=9.6\text{Hz}$, 1H) 4.52-4.65 (m, 1H) 3.86 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 2.83-2.92 (m, 1H) 2.42-2.47 (m, 1H) 2.02-2.17 (m, 2H) 1.75 (br d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H) 1.52-1.67 (m, 1H)

[3356] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.74分钟, MH^+ 493

[3357] $[\alpha]_D^{20}$: -589.04° (c 0.073, DMF)

[3358] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 5.09分钟, 手性纯度100%

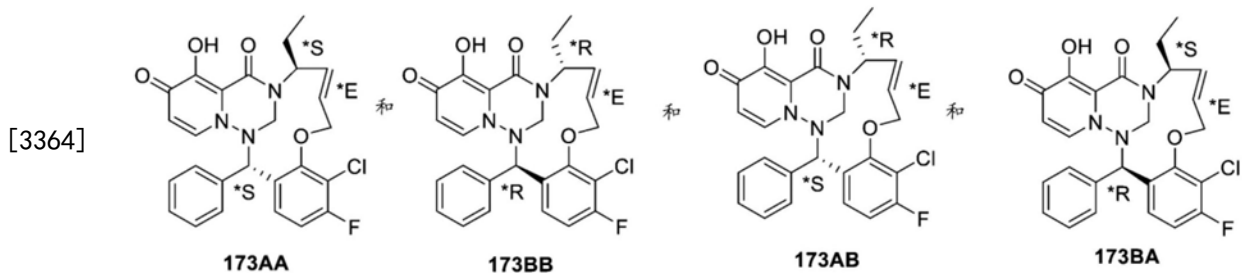
[3359] 化合物172B:

[3360] LC/MS (方法LC-C): R_t 2.73分钟, MH^+ 493

[3361] $[\alpha]_D^{20}$: +620.00° (c 0.080, DMF)

[3362] 手性HPLC (方法HPLC-B): R_t 5.57分钟, 手性纯度100%

[3363] 实施例173: (9*S, 18*S, *E)-4-氯-9-乙基-3-氟-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物173AA)和(9*R, 18*R, *E)-4-氯-9-乙基-3-氟-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物173BB)和(9*R, 18*S, *E)-4-氯-9-乙基-3-氟-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物173AB)和(9*S, 18*R, *E)-4-氯-9-乙基-3-氟-12-羟基-18-苯基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物173BA)的合成



[3365] 根据在实施例39中所述的程序从中间体2-(烯丙氧基)-3-氯-1-(氯(苯基)甲基)-4-氟苯(由3-氯-4-氟-2-羟基-苯甲醛[CAS 1260826-10-5]合成为74c)开始合成化合物173AA、173BB、173AB和173BA。

[3366] 化合物173AA:

[3367] LC/MS (方法LC-C): Rt 3.13分钟, MH+496

[3368] $[\alpha]_D^{20}$: +585.00° (c 0.120, DMF)

[3369] 化合物173BB:

[3370] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.90-11.04 (m, 1H) 8.18 (dd, $J=8.5, 6.6\text{Hz}$, 1H) 7.49 (t, $J=8.7\text{Hz}$, 1H) 7.32 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 6.93-7.26 (m, 5H) 6.36-6.58 (m, 1H) 5.79-6.00 (m, 1H) 5.49 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.41 (s, 1H) 5.22 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 4.79-4.94 (m, 1H) 4.64-4.76 (m, 1H) 4.27 (d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 3.40-3.49 (m, 1H) 2.28-2.38 (m, 1H) 2.06-2.24 (m, 1H) 0.87 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)

[3371] LC/MS (方法LC-C): Rt 3.13分钟, MH+496

[3372] $[\alpha]_D^{20}$: -620.73° (c 0.164, DMF)

[3373] 化合物173AB:

[3374] LC/MS (方法LC-C): Rt 3.09分钟, MH+496

[3375] $[\alpha]_D^{20}$: +595.45° (c 0.088, DMF)

[3376] 手性HPLC (方法HPLC-B): Rt 4.68分钟, 手性纯度100%

[3377] 化合物173BA:

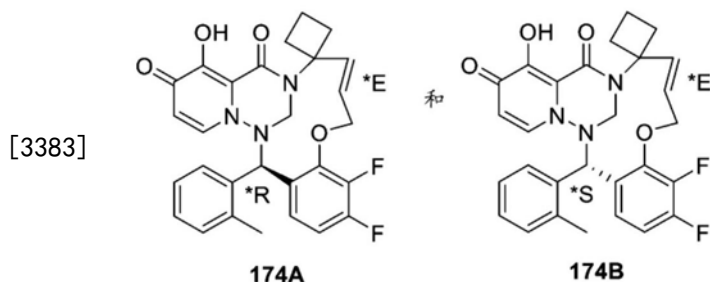
[3378] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.09-8.22 (m, 1H) 7.50 (br t, $J=8.7\text{Hz}$, 1H) 6.94-7.38 (m, 6H) 6.30-6.52 (m, 1H) 5.64 (br dd, $J=14.7, 5.2\text{Hz}$, 1H) 5.48 (br d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 5.12-5.29 (m, 2H) 5.06 (br d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 4.91 (br dd, $J=11.3, 4.7\text{Hz}$, 1H) 4.27 (br d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 4.13 (br t, $J=10.9\text{Hz}$, 1H) 1.40-1.62 (m, 2H) 0.84 (br t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)

[3379] LC/MS (方法LC-C): Rt 3.09分钟, MH+496

[3380] $[\alpha]_D^{20}$: -579.38° (c 0.097, DMF)

[3381] 手性HPLC (方法HPLC-B): Rt 5.50分钟, 手性纯度100%

[3382] 实施例174: (18'*R,*E)-3',4'-二氟-12'-羟基-18'-(邻甲苯基)-6'H,18'H-螺[环丁烷-1,9'-[10,17]桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔]-11',13'-二酮(化合物174A)和(18'*S,*E)-3',4'-二氟-12'-羟基-18'-(邻甲苯基)-6'H,18'H-螺[环丁烷-1,9'-[10,17]桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔]-11',13'-二酮(化合物174B)的合成



[3384] 根据在实施例146中所述的程序从中间体2-(烯丙氧基)-1-(氯(邻甲苯基)甲基)-3,4-二氟苯开始(参见实施例155)合成化合物174A和174B。

[3385] 化合物174A:

[3386] LC/MS (方法LC-G): Rt 3.19分钟, MH+506

[3387] $[\alpha]_D^{20}$: +637.58° (c 0.165, DMF)

[3388] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 5.53分钟,手性纯度100%

[3389] 化合物174B:

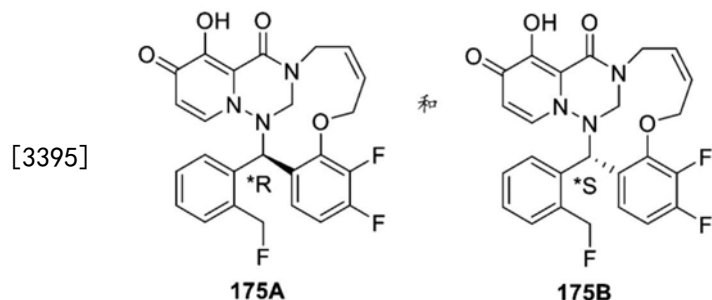
[3390] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.67-11.20 (m, 1H) 7.97 (br t, $J=6.9\text{Hz}$, 1H) 7.49 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 7.37-7.46 (m, 2H) 6.99-7.10 (m, 2H) 6.94-6.99 (m, 1H) 6.49 (br d, $J=16.1\text{Hz}$, 1H) 6.11-6.24 (m, 1H) 5.65 (s, 1H) 5.52 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H) 5.14 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 4.87 (br t, $J=9.6\text{Hz}$, 1H) 4.59 (br s, 1H) 3.87 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H) 2.79-2.92 (m, 1H) 2.42-2.47 (m, 1H) 2.26 (s, 3H) 2.00-2.17 (m, 2H) 1.76 (q, $J=9.0\text{Hz}$, 1H) 1.53-1.68 (m, 1H)

[3391] LC/MS(方法LC-G):Rt 3.19分钟, MH+506

[3392] $[\alpha]_D^{20}$: -637.43° (c 0.179, DMF)

[3393] 手性HPLC(方法HPLC-B):Rt 4.84分钟,手性纯度100%

[3394] 实施例175: (18*R, Z) -3,4-二氟-18-(2-(氟甲基)苯基)-12-羟基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物175A)和(18*S, Z) -3,4-二氟-18-(2-(氟甲基)苯基)-12-羟基-6,9-二氢-18H-10,17-桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物175B)的合成



[3396] 根据在实施例5中所述的程序从中间体2-(烯丙氧基)-1-(氯(2-(氟甲基)苯基)甲基)-3,4-二氟苯(由1-溴-2-(氟甲基)苯[CAS 446-47-9]合成为74c)开始合成化合物175A和175B。

[3397] 化合物175A:

[3398] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.96-8.05 (m, 1H) 7.80 (br d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) 7.48 (q, $J=8.8\text{Hz}$, 1H) 7.30-7.43 (m, 2H) 7.19-7.28 (m, 2H) 6.12-6.28 (m, 1H) 5.90-6.10 (m, 1H) 5.48-5.70 (m, 3H) 5.22-5.40 (m, 1H) 5.17 (br d, $J=13.9\text{Hz}$, 1H) 4.95 (br s, 1H) 4.82 (br dd, $J=14.0, 4.6\text{Hz}$, 1H) 4.33 (br d, $J=13.9\text{Hz}$, 2H) 3.17-3.22 (m, 1H)

[3399] LC/MS(方法LC-G):Rt 2.67分钟, MH+484

[3400] $[\alpha]_D^{20}$: -639.76° (c 0.083, DMF)

[3401] 手性HPLC(方法HPLC-A):Rt 4.88分钟,手性纯度100%

[3402] 化合物175B:

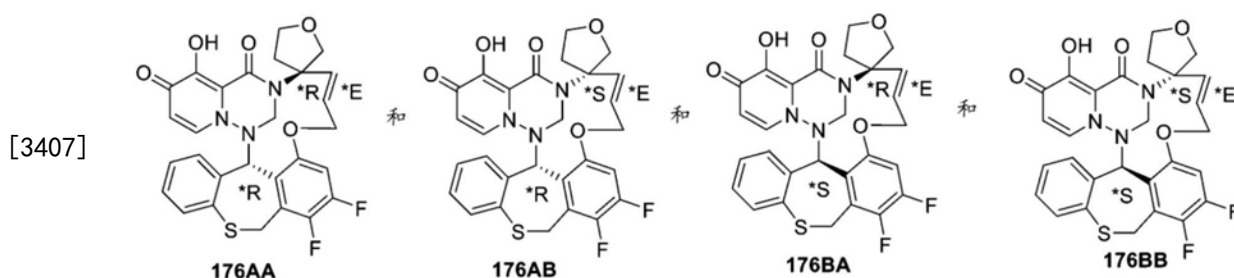
[3403] LC/MS(方法LC-G):Rt 2.67分钟, MH+484

[3404] $[\alpha]_D^{20}$: +658.67° (c 0.075, DMF)

[3405] 手性HPLC(方法HPLC-A):Rt 5.60分钟,手性纯度100%

[3406] 实施例176: (3*R, 17a'*R, *E) -24', 25'-二氟-12'-羟基-2', 4, 5, 17a'-四氢-2H, 6'H-螺[呋喃-3, 9'-[3, 4](表丙[1]烯[1]基[3]亚基)[10, 17]桥亚甲基苯并[6, 7]噻庚英并

[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔]-11',13'-二酮(化合物176AA)和(3*S,17a'*R,*E)-24',25'-二氟-12'-羟基-2',4,5,17a'-四氢-2H,6'H-螺[呋喃-3,9'-[3,4](表丙[1]烯[1]基[3]亚基)[10,17]桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔]-11',13'-二酮(化合物176AB)和(3*R,17a'*S,*E)-24',25'-二氟-12'-羟基-2',4,5,17a'-四氢-2H,6'H-螺[呋喃-3,9'-[3,4](表丙[1]烯[1]基[3]亚基)[10,17]桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔]-11',13'-二酮(化合物176BA)和(3*S,17a'*S,*E)-24',25'-二氟-12'-羟基-2',4,5,17a'-四氢-2H,6'H-螺[呋喃-3,9'-[3,4](表丙[1]烯[1]基[3]亚基)[10,17]桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔]-11',13'-二酮(化合物176BB)的合成



[3408] 根据在实施例159中所述的程序从中间体5-(苄氧基)-3-(3-乙基四氢呋喃-3-基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(由N-(3-甲酰基四氢-3-呋喃基)氨基甲酸-1,1-二甲酯[CAS 2170650-09-4]合成为146f)开始合成化合物176AA、176AB、176BA和176BB。

[3409] 化合物176AA:

[3410] LC/MS(方法LC-D):Rt 2.31分钟,MH+552

[3411] $[\alpha]_D^{20}$:+357.98°(c 0.238,DMF)

[3412] 化合物176AB:

[3413] LC/MS(方法LC-D):Rt 1.34分钟,MH+552

[3414] $[\alpha]_D^{20}$:+359.71°(c,DMF)

[3415] 化合物176BA:

[3416] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.48(dd,J=11.9,7.3Hz,1H),7.38(d,J=7.6Hz,1H),7.16-7.01(m,2H),6.88(td,J=7.4,1.4Hz,1H),6.76(dd,J=7.8,1.5Hz,1H),6.40(dt,J=15.3,7.4Hz,1H),6.17(d,J=15.9Hz,1H),5.76-5.58(m,2H),5.38(s,1H),5.12(d,J=13.7Hz,1H),4.81(dd,J=11.2,7.1Hz,1H),4.54(dd,J=11.2,7.9Hz,1H),4.27(d,J=13.7Hz,1H),4.11(d,J=14.1Hz,1H),4.02(d,J=8.5Hz,1H),3.88(td,J=8.0,4.6Hz,1H),3.68(q,J=8.2Hz,1H),3.55(d,J=8.5Hz,1H),2.98-2.75(m,2H)。

[3417] LC/MS(方法LC-D):Rt 2.31分钟,MH+552

[3418] $[\alpha]_D^{20}$: -346.45°(c 0.211,DMF)

[3419] 化合物176BB:

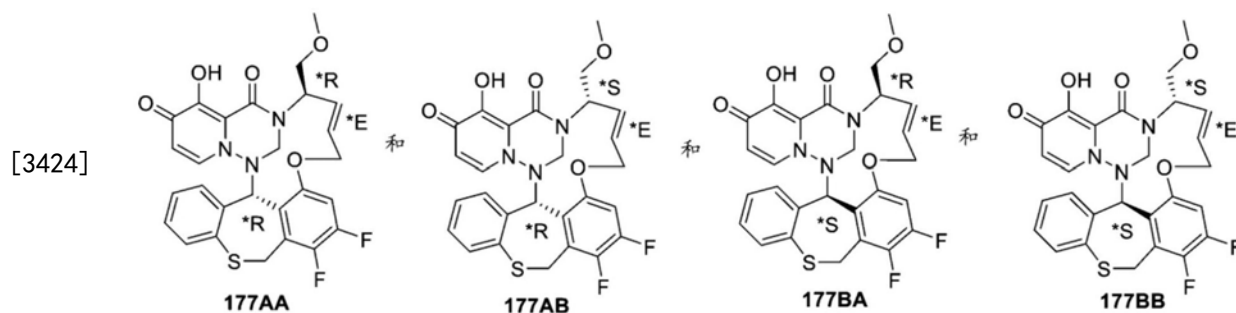
[3420] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.53(dd,J=11.8,7.3Hz,1H),7.43(d,J=7.6Hz,1H),7.13(ddd,J=8.5,7.1,1.4Hz,1H),7.06(dd,J=8.0,1.4Hz,1H),6.88(td,J=7.4,1.4Hz,1H),6.75(dd,J=7.8,1.5Hz,1H),6.41-6.23(m,2H),5.77-5.67(m,2H),5.39(s,

1H), 5.21 (d, J=13.8Hz, 1H), 4.79 (dd, J=11.2, 7.1Hz, 1H), 4.68-4.54 (m, 2H), 4.38 (d, J=13.8Hz, 1H), 4.19-4.00 (m, 2H), 3.78 (td, J=9.0, 2.5Hz, 1H), 3.61 (td, J=8.8, 6.7Hz, 1H), 2.38 (td, J=8.1, 6.9, 3.5Hz, 1H), 2.16-1.92 (m, 1H)。

[3421] LC/MS (方法LC-D): Rt 1.32分钟, MH+552

[3422] $[\alpha]_D^{20}$: -392.79° (c 0.208, DMF)

[3423] 实施例177: (9*R, 17a*R, *E) -24,25-二氟-12-羟基-9-(甲氧基甲基)-2,6,9,17a-四氢-3,4-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-10,17-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物177AA)和(9*S, 17a*R, *E) -24,25-二氟-12-羟基-9-(甲氧基甲基)-2,6,9,17a-四氢-3,4-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-10,17-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物177AB)和(9*R, 17a*S, *E) -24,25-二氟-12-羟基-9-(甲氧基甲基)-2,6,9,17a-四氢-3,4-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-10,17-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物177BA)和(9*S, 17a*S, *E) -24,25-二氟-12-羟基-9-(甲氧基甲基)-2,6,9,17a-四氢-3,4-(表丙[1]烯[1]基[3]亚基)-10,17-桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔-11,13-二酮(化合物177BB)的合成



[3425] 根据在实施例159中所述的程序从中间体5-(苄氧基)-3-(1-甲氧基丁-3-烯-2-基)-2,3-二氢-1H-吡啶并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,6-二酮(参见实施例150)开始合成化合物177AA、177AB、177BA和177BB。

[3426] 化合物177AA:

[3427] LC/MS (方法LC-D): Rt 1.37分钟, MH+540

[3428] $[\alpha]_D^{20}$: +308.06° (c 0.211, DMF)

[3429] 化合物177AB:

[3430] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.44 (dd, J=11.7, 7.2Hz, 1H), 7.36-7.23 (m, 1H), 7.22-7.06 (m, 2H), 6.88 (q, J=5.7, 4.8Hz, 2H), 6.40 (ddd, J=15.8, 10.4, 5.6Hz, 1H), 5.81-5.59 (m, 3H), 5.50 (q, J=6.7Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.01 (d, J=14.0Hz, 1H), 4.89 (dd, J=11.3, 5.3Hz, 1H), 4.49 (d, J=13.9Hz, 1H), 4.31 (t, J=10.8Hz, 1H), 4.13 (d, J=14.1Hz, 1H), 3.58-3.41 (m, 2H), 3.24 (s, 3H)。

[3431] LC/MS (方法LC-D): Rt 1.37分钟, MH+540

[3432] $[\alpha]_D^{20}$: -278.67° (c 0.211, DMF)

[3433] 化合物177BA:

[3434] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.57 (dd, J=12.0, 7.0Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.5Hz,

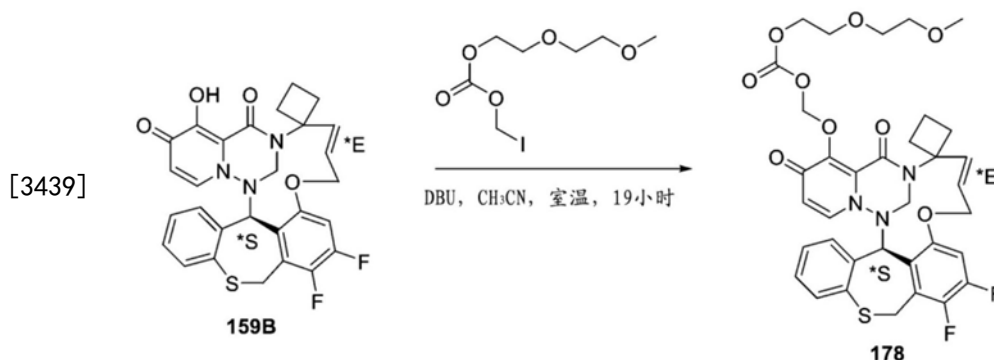
1H), 7.14 (dtd, $J=16.2, 8.1, 1.5\text{Hz}$, 2H), 6.84 (td, $J=7.4, 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.66 (dd, $J=7.9, 1.4\text{Hz}$, 1H), 6.26-6.14 (m, 1H), 5.94-5.78 (m, 2H), 5.65 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 5.55 (dd, $J=14.2, 2.7\text{Hz}$, 1H), 5.45-5.35 (m, 1H), 4.98-4.82 (m, 3H), 4.27 (d, $J=13.5\text{Hz}$, 1H), 4.01 (d, $J=14.2\text{Hz}$, 1H), 3.64 (dd, $J=9.6, 5.5\text{Hz}$, 1H), 3.49 (dd, $J=9.6, 3.4\text{Hz}$, 1H), 3.27 (s, 3H)。

[3435] LC/MS (方法LC-D): R_t 1.42分钟, $MH+540$

[3436] 化合物177BB:

[3437] LC/MS (方法LC-D): R_t 1.40分钟, $MH+540$

[3438] 实施例178: (((17a'*S,*E)-24',25'-二氟-11',13'-二氧代基-2',11',13',17a'-四氢-6'H-螺[环丁烷-1,9'-[3,4](表丙[1]烯[1]基[3]亚基)[10,17]桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔]-12'-基)氧基)甲基(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)碳酸酯(化合物178)的合成



[3440] 化合物178的合成:

[3441] 向化合物159B (250mg, 0.467mmol) 在无水 CH_3CN (3mL) 中的溶液中添加(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)碳酸碘甲酯[CAS 854924-77-9] (426mg, 1.40mmol) 在无水 CH_3CN (2mL) 和DBU (209 μL , 1.4mmol) 中的溶液。将反应在室温下搅拌19小时, 然后用AcOEt稀释, 并用 H_2O 和盐水洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并减压浓缩。通过硅胶快速柱色谱法(40g, 洗脱剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 0至10%; 2次) 然后通过C18 (30g, 洗脱剂: $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 0至100%) 纯化残余物, 得到化合物178 (184mg), 为白色固体。

[3442] 化合物178:

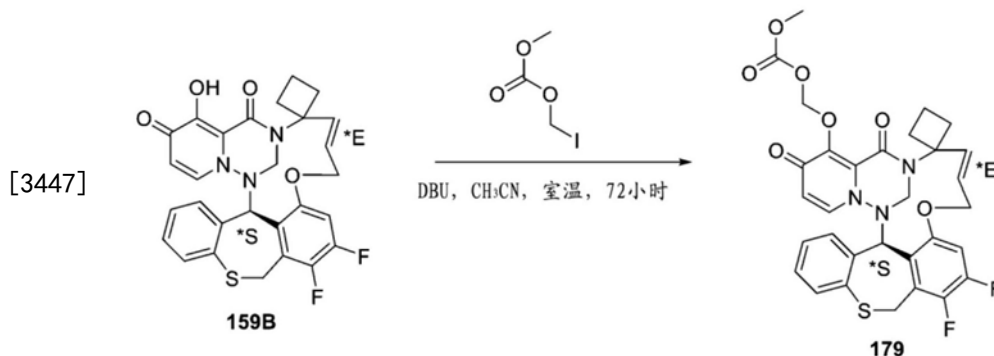
[3443] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.57-7.51 (m, 2H), 7.13-7.03 (m, 2H), 6.88 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 6.76 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 6.50 (d, $J=15.8\text{Hz}$, 1H), 6.25-6.17 (m, 1H), 5.85 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 5.75-5.72 (m, 1H), 5.69 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 5.57 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.08 (d, $J=14.0\text{Hz}$, 1H), 4.70 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.30-4.20 (m, 2H), 4.09 (d, $J=14.2\text{Hz}$, 1H), 3.99 (d, $J=14.0\text{Hz}$, 1H), 3.69 (t, $J=4.6\text{Hz}$, 2H), 3.56-3.54 (m, 2H), 3.44-3.41 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.46-2.44 (m, 1H), 2.12 (brs, 1H), 2.01 (dd, $J=20.7, 10.2\text{Hz}$, 1H), 1.78-1.73 (m, 1H), 1.65-1.56 (m, 1H)。

[3444] LC/MS (方法LC-F): R_t 4.91分钟, $MH+712$

[3445] 手性SFC (方法SFC-B): R_t 1.25分钟, 手性纯度99.87%。

[3446] 实施例179: (((17a'S,E)-24',25'-二氟-11',13'-二氧代基-2',11',13',17a'-四氢-6'H-螺[环丁烷-1,9'-[3,4](表丙[1]烯[1]基[3]亚基)[10,17]桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔]-12'-基)氧基)甲基碳

酸甲酯(化合物179)的合成



[3448] 化合物179的合成:

[3449] 将化合物159B (447mg, 0.835mmol)、甲基碳酸碘甲酯[CAS 69862-08-4] (451mg, 2.087mmol) 和DBU (311μL, 2.087mmol) 在CH₃CN (7mL) 中的混合物在室温下搅拌72小时。将混合物用水稀释, 并用EtOAc萃取。将有机层用水洗涤, 然后用盐水洗涤。将有机层经MgSO₄干燥, 过滤, 并将溶剂减压蒸发。通过硅胶快速色谱法 (24g, 30μm (CH₂Cl₂/CH₃OH 99/1至97/3)) 进行纯化。收集纯级分并蒸发至干, 在从CH₃OH结晶后, 得到270mg化合物179。

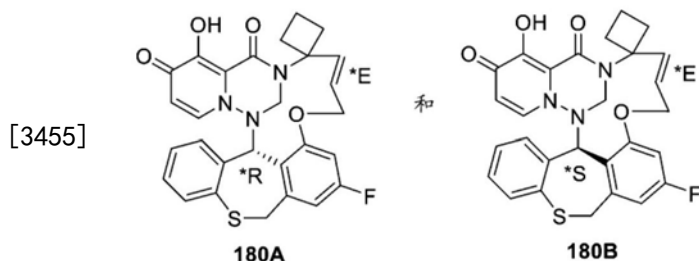
[3450] 化合物179:

[3451] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 7.50-7.59 (m, 2H) 7.09-7.15 (m, 1H) 7.02-7.07 (m, 1H) 6.88 (td, J=7.4, 0.9Hz, 1H) 6.72-6.77 (m, 1H) 6.49 (d, J=15.8Hz, 1H) 6.21 (dt, J=15.3, 7.5Hz, 1H) 5.85 (d, J=7.9Hz, 1H) 5.74 (dd, J=14.5, 1.9Hz, 1H) 5.67 (d, J=6.6Hz, 1H) 5.54 (d, J=6.6Hz, 1H) 5.36 (s, 1H) 5.08 (d, J=13.9Hz, 1H) 4.66-4.77 (m, 2H) 4.09 (d, J=14.2Hz, 1H) 4.00 (d, J=13.9Hz, 1H) 3.77 (s, 3H) 2.54-2.62 (m, 1H) 2.41-2.47 (m, 1H) 2.09-2.18 (m, 1H) 2.01 (q, J=10.2Hz, 1H) 1.70-1.80 (m, 1H) 1.54-1.67 (m, 1H)

[3452] LC/MS (方法LC-A): Rt 2.99分钟, MH+624

[3453] 手性SFC (方法SFC-B): Rt 1.37分钟, 手性纯度99.71%。

[3454] 实施例180: (17a'*R,*E)-24'-氟-12'-羟基-2', 17a'-二氢-6'H-螺[环丁烷-1, 9'-[3,4] (表丙[1]烯[1]基[3]亚基)[10,17]桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔]-11', 13'-二酮(化合物180A) 和 (17a'*S,*E)-24'-氟-12'-羟基-2', 17a'-二氢-6'H-螺[环丁烷-1, 9'-[3,4] (表丙[1]烯[1]基[3]亚基)[10,17]桥亚甲基苯并[6,7]噻庚英并[4,5-c]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔]-11', 13'-二酮(化合物180B)的合成



[3456] 根据在实施例159中所述的程序从中间体10-(烯丙氧基)-11-氯-8-氟-6,11-二氢二苯并[b,e]噻吩(由4-氟-2-甲基-苯甲酸[CAS 321-21-1]合成为88n)开始合成化合物180A和180B。

[3457] 化合物180A:

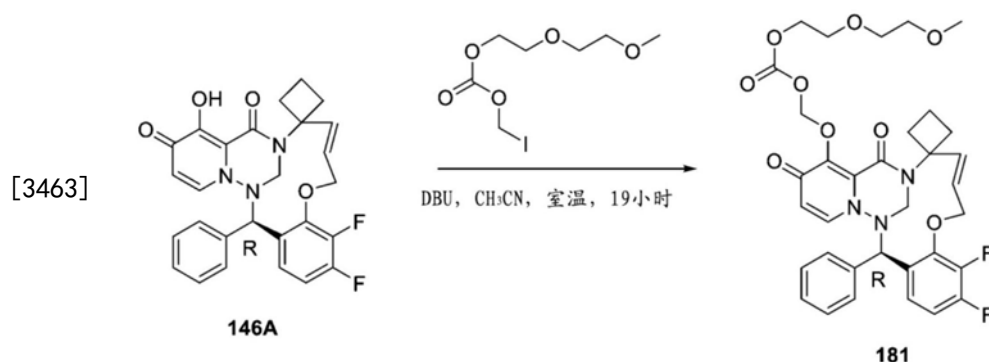
[3458] LC/MS (方法LC-D): Rt 1.45分钟, MH+518

[3459] 化合物180B:

[3460] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 7.47 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.02 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 6.83 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.68 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 6.47 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.14-6.22 (m, 1H), 5.87 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 5.73 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.12 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 4.75 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.85-3.94 (m, 2H), 2.76-2.82 (m, 1H), 2.45 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 2.10 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 1.72-1.76 (m, 1H), 1.59-1.64 (m, 1H)

[3461] LC/MS (方法LC-D): Rt 1.45分钟, MH+518

[3462] 实施例181: (((18'R,E)-3',4'-二氟-11',13'-二氧代基-18'-苯基-11',13'-二氢-6'H,18'H-螺[环丁烷-1,9'-[10,17]桥亚甲基苯并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔]-12'-基)氧基)甲基(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)碳酸酯(化合物181)的合成



[3464] 化合物181的合成:

[3465] 向化合物146A (161mg, 0.328mmol) 在无水CH₃CN (2.1mL) 中的溶液中添加(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)碳酸碘甲酯 [CAS 854924-77-9] (374mg, 0.983mmol) 在无水CH₃CN (1.7mL) 中的溶液和DBU (0.147mL, 0.983mmol)。将反应混合物在室温下搅拌19小时, 用AcOEt稀释, 然后用H₂O和盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。通过二氧化硅快速柱色谱法 (40g, 洗脱剂: CH₂Cl₂/MeOH 0至10%) 纯化残余物。再次通过二氧化硅 (C18 12g (洗脱剂H₂O/MeOH 50:50至0:100) 纯化化合物, 得到化合物181 (107mg)。

[3466] 化合物181:

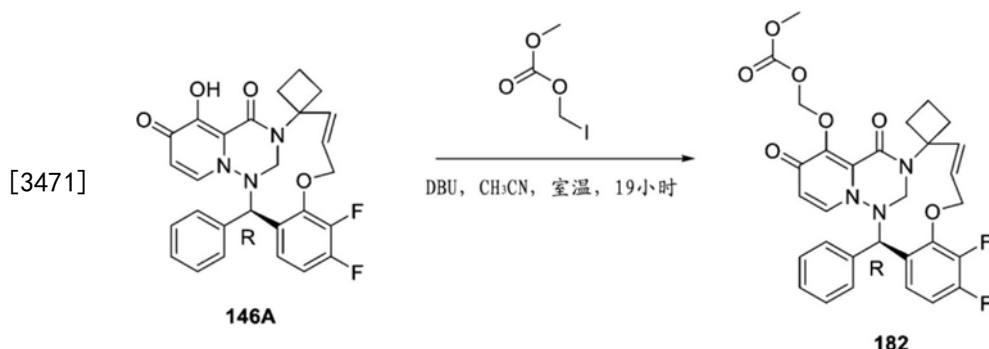
[3467] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl₃) δ 7.68-7.58 (m, 1H), 7.20-7.09 (m, 4H), 7.01 (d, $J=3.7\text{Hz}$, 2H), 6.71 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.42 (brs, 1H), 6.07 (brs, 1H), 5.95 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 5.80 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 5.76 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.84 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 4.75-4.65 (m, 1H), 4.59 (brs, 1H), 4.48-4.30 (m, 2H), 3.88 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 3.79 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 2H), 3.66 (dd, $J=5.6, 3.6\text{Hz}$, 2H), 3.51 (dd, $J=5.6, 3.7\text{Hz}$, 2H), 3.34 (s, 3H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.67-2.51 (m, 1H), 2.01-1.95 (m, 2H), 1.89-1.77 (m, 1H), 1.76-1.63 (m, 1H)。

[3468] LC/MS (方法LC-E): Rt 3.36分钟, MH+668

[3469] 手性SFC (方法SFC-C): Rt 1.12分钟, 手性纯度100%。

[3470] 实施例182: (((18'R,E)-3',4'-二氟-11',13'-二氧代基-18'-苯基-11',13'-二

氢-6'H,18'H-螺[环丁烷-1,9'-[10,17]甲烷并[b]吡啶并[1,2-f][1]氧杂[5,6,9]三氮杂环十三炔]-12'-基)氧基)甲基碳酸甲酯(化合物182)的合成



[3472] 化合物182的合成:

[3473] 向化合物146A (161mg, 0.328mmol) 在无水CH₃CN (2.1mL) 中的溶液中添加甲基碳酸碘甲酯 [CAS 69862-08-4] (177mg, 0.8mmol) 在无水CH₃CN (1.4mL) 中的溶液和DBU (0.122mL, 0.82mmol)。将反应混合物在室温下搅拌19小时, 用AcOEt稀释, 然后用H₂O和盐水洗涤。将有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩。通过二氧化硅快速柱色谱法 (40g, 洗脱剂: CH₂Cl₂/MeOH 0至10%) 纯化残余物。再次通过二氧化硅 (40g, 洗脱剂: CH₂Cl₂/MeOH 0至10%) 纯化化合物。再次通过二氧化硅 (C18 12g (洗脱液H₂O/MeOH 50:50至0:100) 纯化化合物, 得到化合物182 (98mg)。

[3474] 化合物182:

[3475] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.67-7.59 (m, 1H), 7.20-7.09 (m, 4H), 7.01 (d, J=3.7Hz, 2H), 6.72 (d, J=7.8Hz, 1H), 6.41 (brs, 1H), 6.09 (brs, 1H), 5.96 (d, J=6.4Hz, 1H), 5.76 (d, J=7.8Hz, 1H), 5.75 (d, J=6.4Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.85 (d, J=13.9Hz, 1H), 4.76-4.66 (m, 1H), 4.59 (brs, 1H), 3.89 (d, J=13.9Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.84 (dd, J=21.5, 10.7Hz, 1H), 2.68-2.53 (m, 1H), 2.06-1.91 (m, 2H), 1.84 (dt, J=17.5, 5.9Hz, 1H), 1.78-1.62 (m, 1H)。

[3476] LC/MS (方法LC-oxeltis标准): Rt 3.34分钟, MH+580

[3477] 手性SFC (方法SFC-C): Rt 1.15分钟, 手性纯度100%。

[3478] 抗病毒活性

[3479] 实施例A

[3480] 流感抗病毒测定

[3481] 将人肺癌A549细胞 (ATCC, Manassas, VA) 以 5×10^4 个细胞/mL (10×10^3 个细胞/孔) 的密度接种在白色96孔板中的测定培养基 (Ham' sF12培养基, 补充有0.3% FBS、1% 青霉素/链霉素、1% L-谷氨酰胺和1% 非必需氨基酸 (均来自Mediatech, Manassas, VA) 和1% DMSO (Sigma-Aldrich, St Louis, MO)) 中。用250IU/孔的流感毒株A549 A/WSN/33 (H1N1) (Virapur, San Diego CA) 感染细胞, 并在37°C、5% CO₂下温育20小时。吸出细胞培养上清液, 将50μL溶解在33mM MES (pH 6.5) (Emerald Biosystems, Bainbridge Island, WA) 中的25μM 2'-(4-甲基伞形酮基)-α-D-N-乙酰神经氨酸 (Sigma-Aldrich) 添加到细胞中。在37°C下温育45分钟后, 通过添加150μL终止液 (100mM甘氨酸, pH 10.5, 25%乙醇, 均来自Sigma-Aldrich) 终止反应。在Victor X3多标记读板器 (Perkin Elmer, Waltham, MA) 上分别用355nm和460nm的激发和发射滤光片测量荧光。通过添加100μL CellTiter-Glo[®] 试剂

(Promega, Madison, WI) 并在室温下温育10分钟来确定未感染的平行培养物的细胞毒性。在Victor X3多标记读板器上测量发光。

[3482] 实施例B

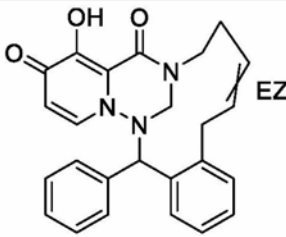
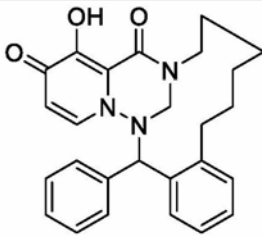
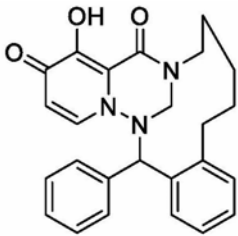
[3483] EN PA FRET抑制测定

[3484] 使用19个核苷酸的合成寡核糖核苷酸底物:5'-FAM-AUUUUGUUUUUAAUAAUUC-BHQ-3' (Integrated DNA Technologies, Inc., Coralville, IA) (SEQ. ID. NO. 1) 进行EN PA FRET抑制测定。在RNA裂解时, 荧光FAM基团从BHQ淬灭剂释放。用于产生活性酶的PA序列衍生自多种A型流感病毒毒株 (例如, A/鹅/Nanchang/3-120/01 (H3N2)、A/Victoria/3/1975 (H3N2)、A/Brisbane/10/2007 (H3N2)、A/WSN/33 (H1N1)、A/CA/4/2009 (H1N1)、A/CA/5/2009 (H1N1)、A/Shanghai/1/2013 (H7N9)、A/Guizhou/1/2009 (H5N1)) 中的任一种。全长重组蛋白在昆虫细胞中从杆状病毒载体表达。全长EN PA以1至10nM的有效浓度与50nM FRET探针一起使用, 最终体积为20ml裂解缓冲液 (20mM Tris pH8、100mM NaCl、5%甘油、10mM β -ME、0.0003% Tween-20、5mM $MgCl_2$)。

[3485] 将本文所述的化合物添加到384孔黑色聚丙烯板中。利用Wallac 1420Victor³V多标记计数器 (PerkinElmer Life Sciences, Shelton, CT) (激发485nm; 发射535nm) 以连续模式测量荧光长达120分钟。所测量的 IC_{50} 被定义为荧光为未抑制的对照 (DMSO) 的50%时的浓度。通过将数据拟合到如下S形方程中来计算 IC_{50} : $Y = \%Min + (\%Max - \%Min) / (1 + X/IC_{50})$, 其中Y对应于相对酶活性百分比, Max是存在DMSO时的最大酶活性, Min是化合物的饱和浓度下的抑制活性, 并且X对应于化合物浓度。 IC_{50} 值来源于最少两次独立实验的平均值。

[3486] 表1A示出了针对A型流感H1N1毒株和细胞毒性获得的抗病毒数据。

[3487] 表1A. 所选化合物的抗病毒活性 (基于细胞和酶的测定)

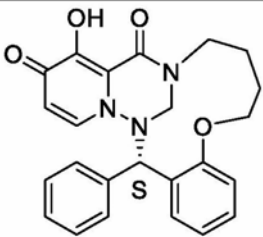
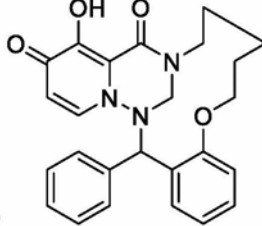
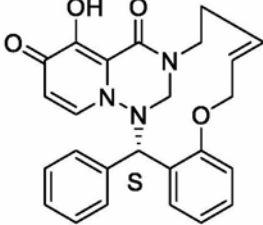
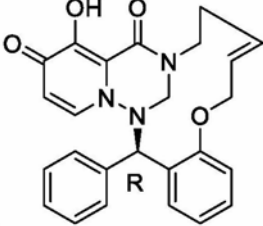
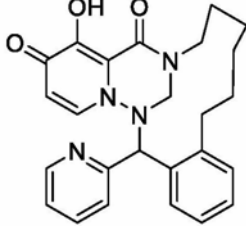
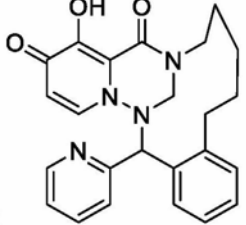
化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET _IC ₅₀ (uM)
1 	0.043	>2	0.069
2 	0.354	>20	0.106
4 	0.048	>4	0.049

[3488]

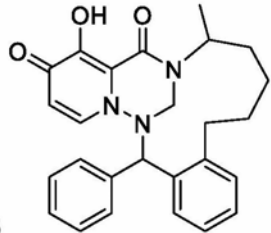
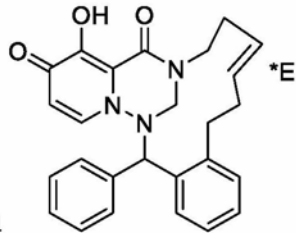
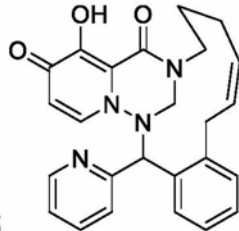
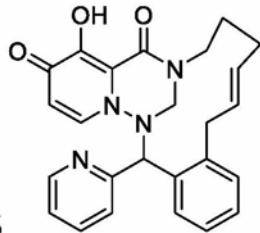
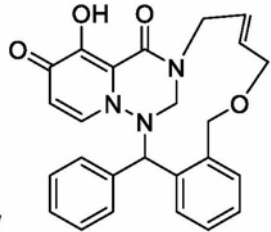
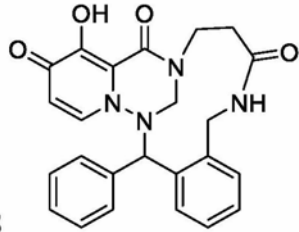
化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
5	0.026	>2	0.114
5A	0.008	>2	0.050
5B	>1	>2	0.311
6	6.149	>20	0.278
8	0.059	>2	0.048
8A	0.013	>2	0.038

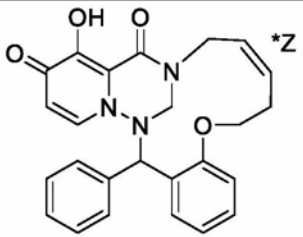
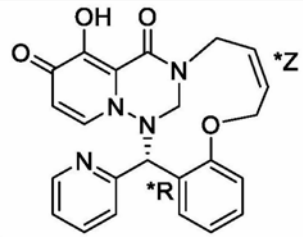
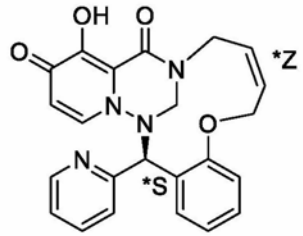
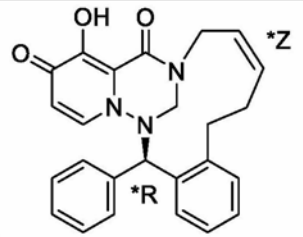
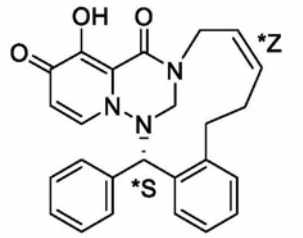
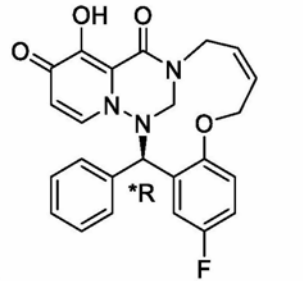
[3489]

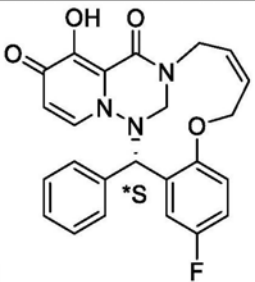
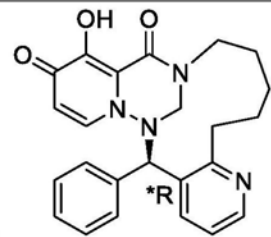
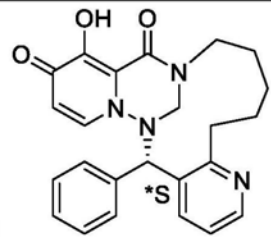
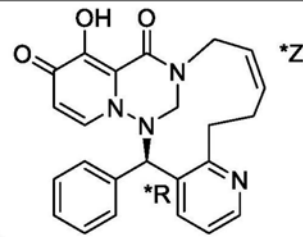
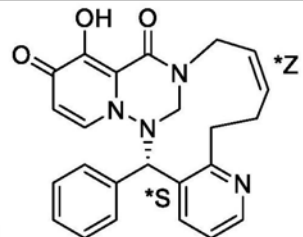
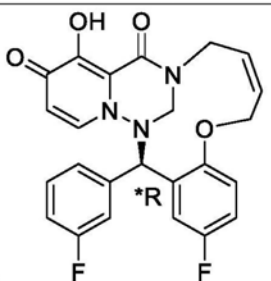
[3490]

化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
8B 	4.129	>2	0.973
9 	0.453	>2	0.076
10A 	>1	>2	0.179
10B 	0.013	>2	0.047
11 	0.363	>2	0.100
12 	0.086	>2	0.049

[3491]

化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
13 	0.019	>2	0.046
14 	0.048	>4	0.067
15 	0.635	>20	0.118
16 	0.142	>20	0.047
17 	0.077	>20	0.098
18 	7.907	>200	0.231

化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
19 	0.260	>2	0.093
20A 	0.093	>2	0.030
20B 	10.024	>2	0.686
21A 	0.005	>1	0.036
21B 	0.815	>1	0.128
22A 	9.540	>1	0.322

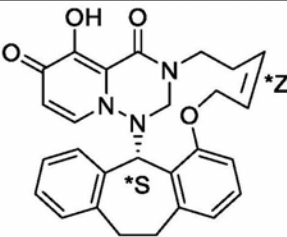
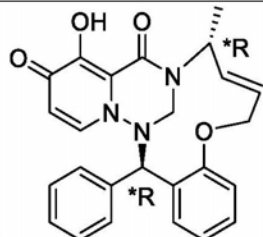
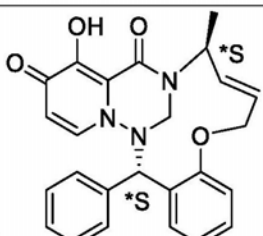
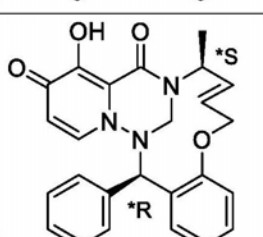
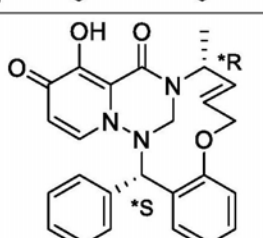
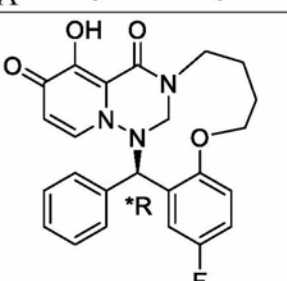
化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ IC ₅₀ (uM)
22B 	0.012	>1	0.043
23A 	54.987	>10	2.363
23B 	12.183	>1	0.240
24A 	39.591	>10	1.822
24B 	1.526	>1	0.233
25A 	9.799	>2	0.318

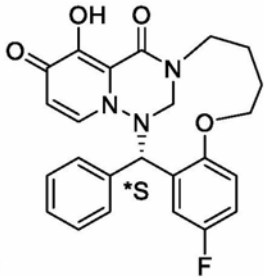
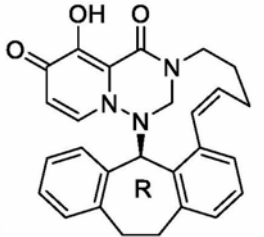
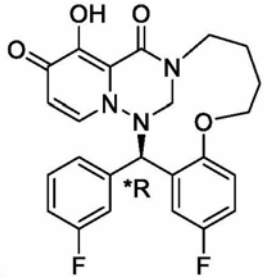
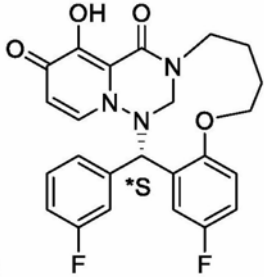
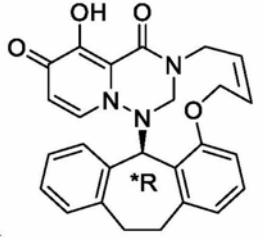
[3493]

化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
25B 	0.011	>2	0.041
26A 	0.394	>2	0.081
26B 	40.095	>4	0.606
27A 	0.094	>2	0.052
27B 	45.736	>20	1.874
28A 	5.95	>20	5.78

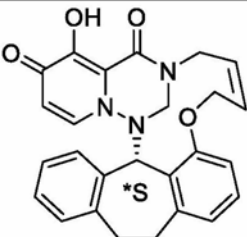
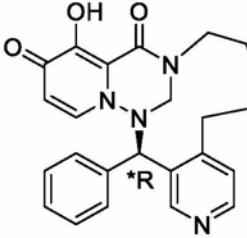
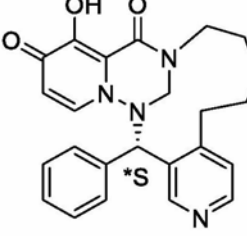
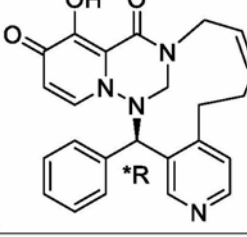
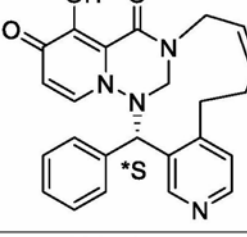
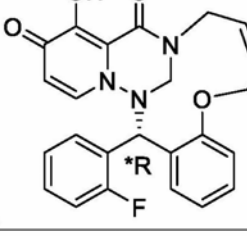
[3494]

[3495]

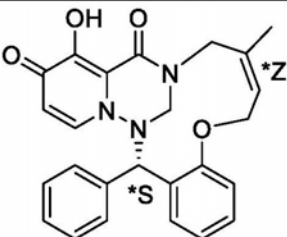
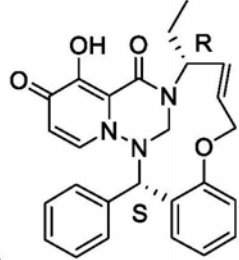
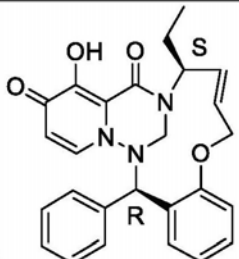
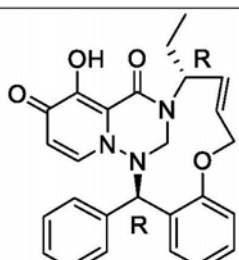
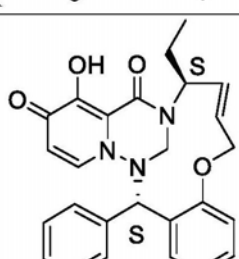
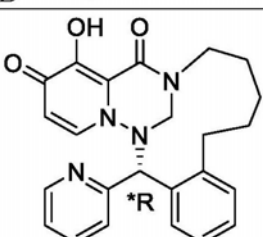
化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
28B 	0.006	>0.4	0.034
29AA 	>3	>2	1.437
29BB 	0.008	>2	0.071
29AB 	0.0057	>0.2	0.032
29BA 	1.714	83.06	2.213
30A 	>1	>2	3.114

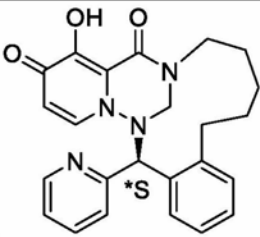
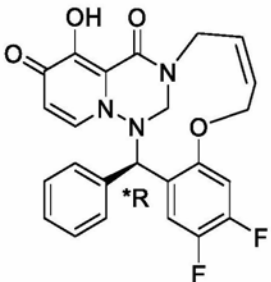
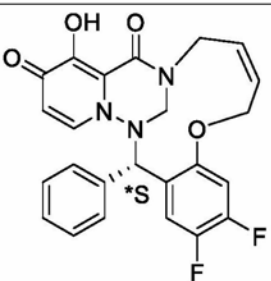
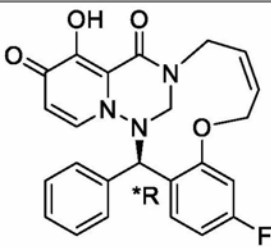
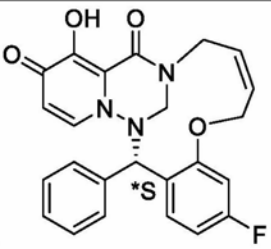
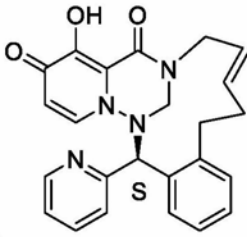
化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
30B 	0.015	>2	0.030
31B 	0.004	>2	0.007
[3496] 32A 	>1	>2	2.320
32B 	0.025	>2	0.058
33A 	>1	>2	0.373

[3497]

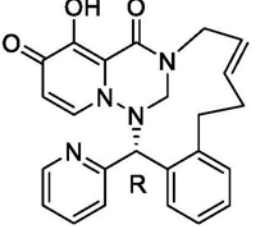
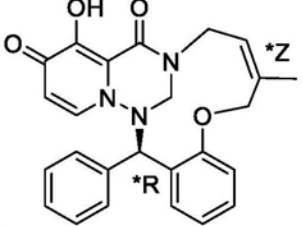
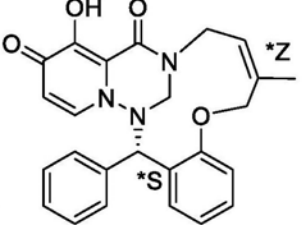
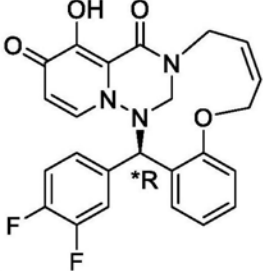
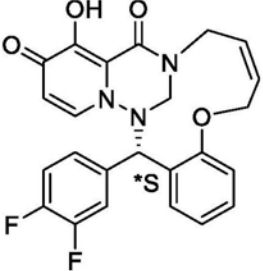
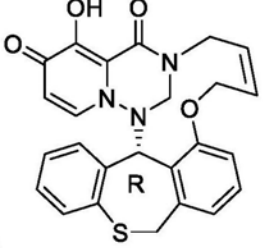
化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
33B 	0.015	>2	0.018
34A 	0.059	>2	0.037
34B 	>1	>2	1.048
35A 	0.069	>2	0.039
35B 	>1	>2	0.782
36A 	0.015	>2	0.035

化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
36B	0.815	>2	0.472
37A	12.200	>2	2.931
37B	0.004	>0.2	0.024
37C	>1	>2	ND
37D	0.001	>0.2	ND
38A	>1	>2	2.332

化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ IC ₅₀ (uM)
38B 	0.026	>2	0.058
39AA 	>1	>2	37.432
39BB 	0.007	>2	0.065
39BA 	0.006	>0.2	0.049
39AB 	>1	>2	25.0
40A 	0.030	>2	0.027

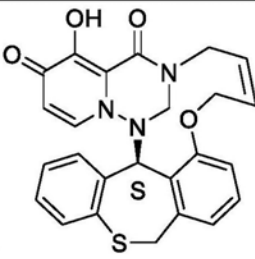
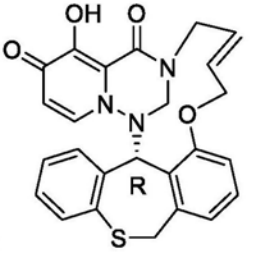
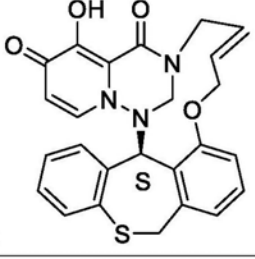
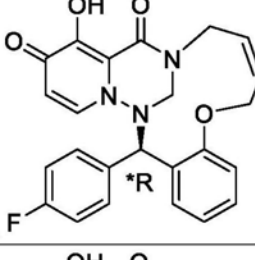
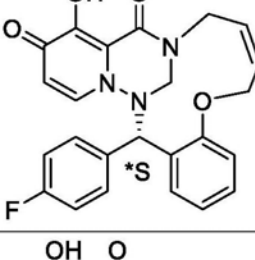
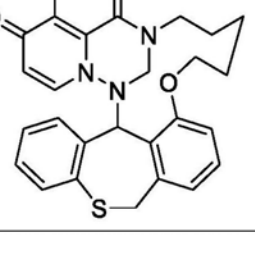
化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
40B 	>1	>2	0.937
41A 	0.294	>2	0.263
41B 	0.006	>2	0.031
42A 	>1	>2	0.548
42B 	0.006	>2	0.018
43A 	0.022	>2	0.024

[3500]

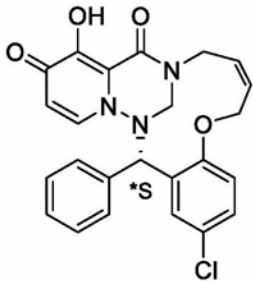
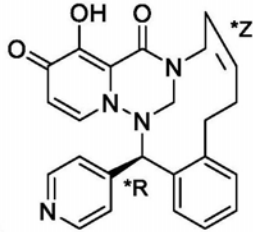
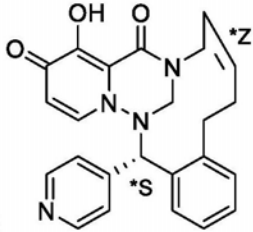
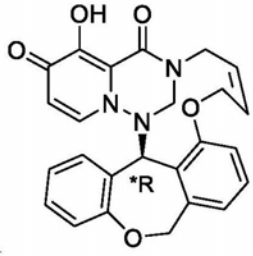
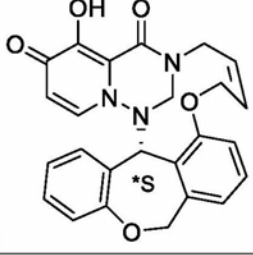
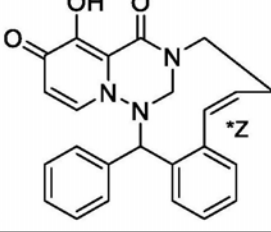
化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
43B 	>1	>2	1.319
44A 	>0.1	>0.2	0.037
44B 	>10	>20	8.846
45A 	>1	>2	0.681
45B 	0.014	>0.2	0.023
46A 	0.064	>2	0.221

[3501]

[3502]

化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
46B 	0.003	>0.1	0.003
46C 	0.33	>2	0.21
46D 	0.001	>0.2	0.011
47A 	>1	>2	1.511
47B 	0.015	>0.2	0.029
48 	0.032	>2	0.052

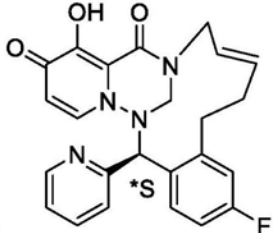
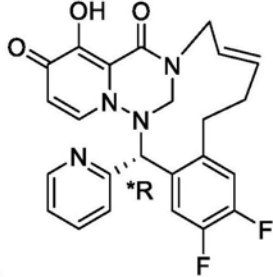
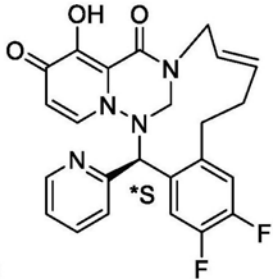
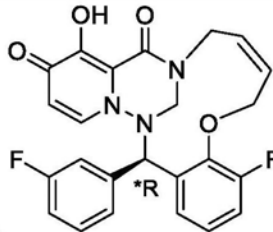
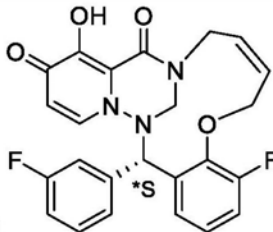
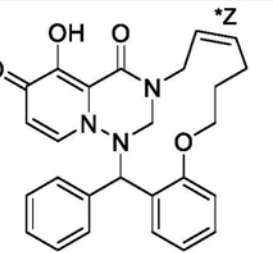
[3504]

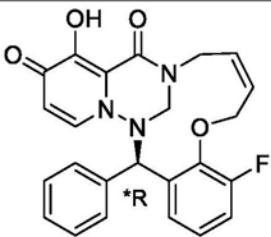
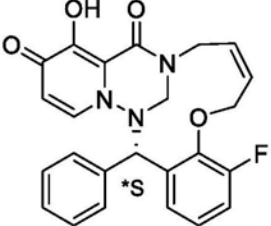
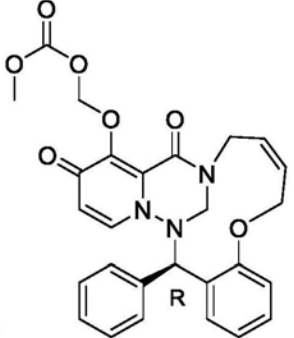
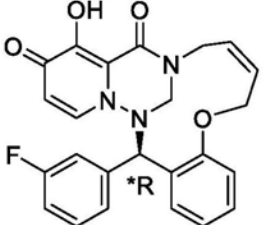
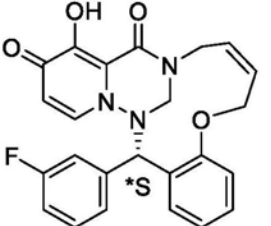
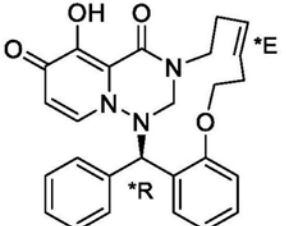
化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
51B 	0.010	>2	0.053
52A 	>1	>2	0.653
52B 	0.084	>2	0.040
53A 	0.034	>2	0.025
53B 	>1	>2	54.178
54 	0.117	>20	0.012

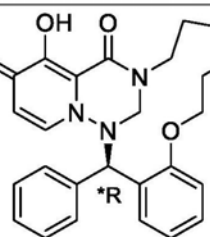
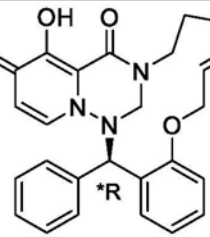
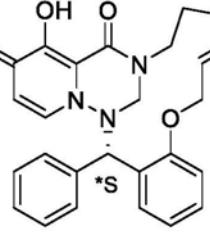
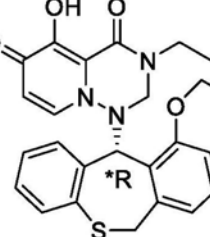
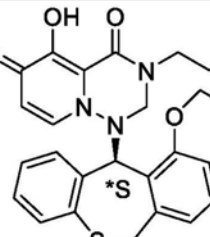
[3505]

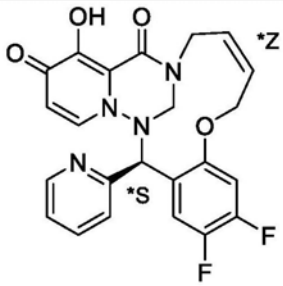
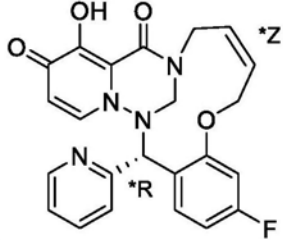
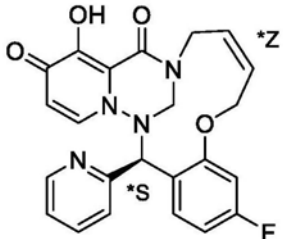
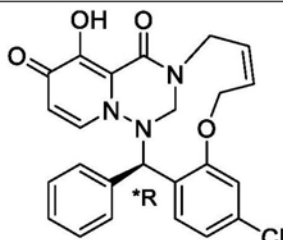
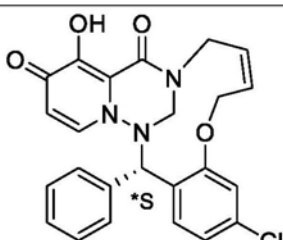
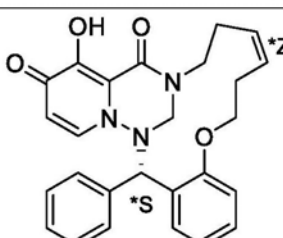
化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
54A 	>1	>2	0.266
54B 	0.033	>2	0.006
55 	0.880	>2	0.096
56A 	>1	>2	2.015
56B 	0.161	>2	0.125
57A 	0.032	>2	0.023

[3506]

化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
57B 	>1	>2	11.447
58A 	0.044	>2	0.049
58B 	>1	>2	12.233
59A 	0.005		0.007
59B 	0.497	>2	0.207
60 	>1	>2	0.102

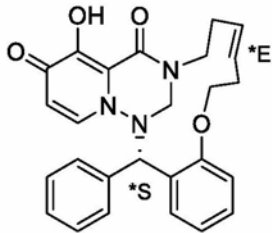
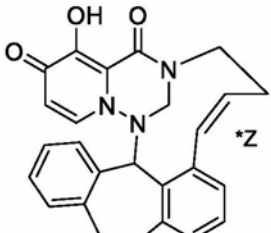
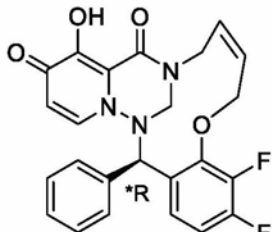
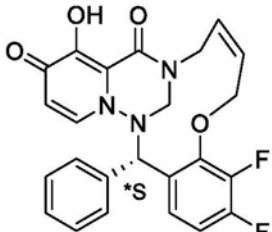
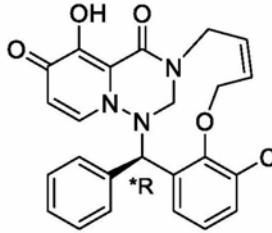
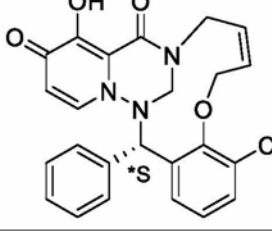
化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
61A 	0.005	>2	0.008
61B 	0.155	>2	0.125
[3507] 62 	前药		
63A 	>1	>2	0.398
63B 	0.013	>2	0.024
65A 	>5	>10	1.426

化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)	
65C		7.889	>20	3.043
67A		>1	>2	5.706
67B		>1	>2	0.102
69A		>1	>2	1.63
69B		0.027	>2	0.021
70A		>10	>20	35.364

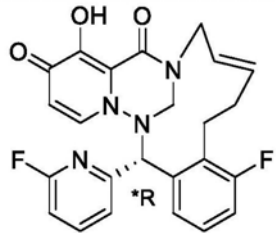
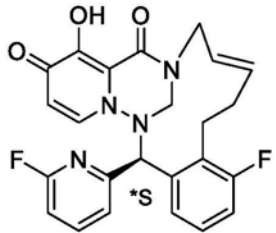
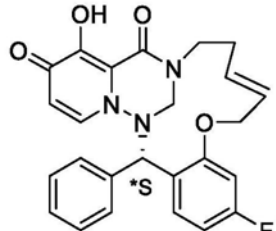
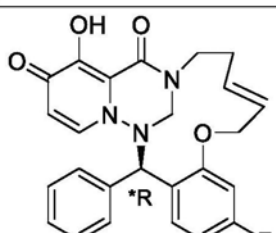
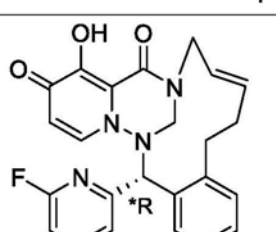
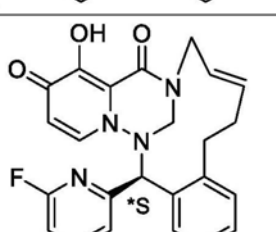
化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
70B 	0.032	>0.2	0.054
71A 	0.034	>0.2	0.027
71B 	7.690	>20	1.582
72A 	>1	>2	2.570
72B 	0.008	>2	0.028
65B 	0.047	>2	0.062

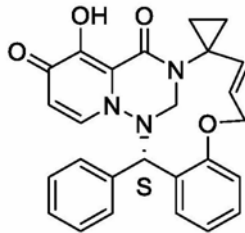
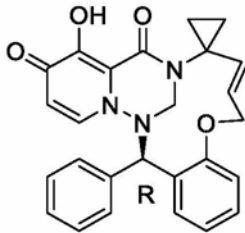
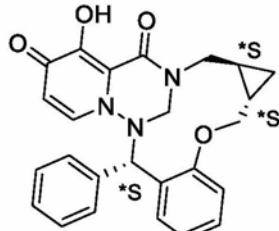
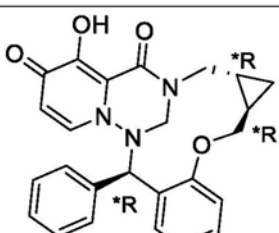
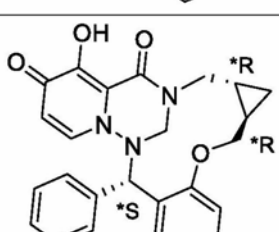
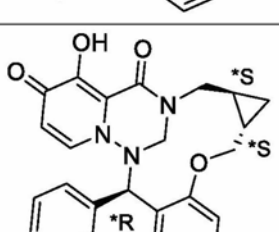
[3509]

[3510]

化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
65D 	0.066	>2	0.097
73 	0.016	>2	0.008
74A 	>1	>2	0.825
74B 	0.002	>0.2	0.006
75A 	0.269	>2	0.253
75B 	0.003	>0.2	0.011

[3511]

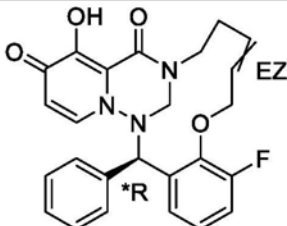
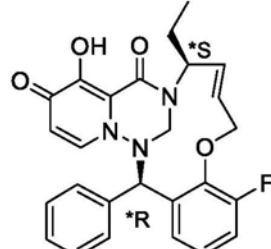
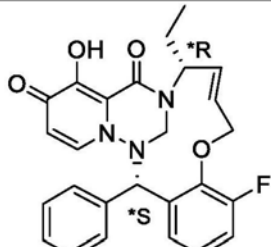
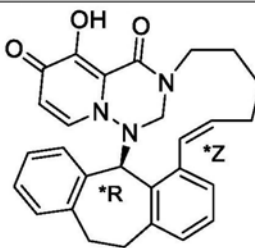
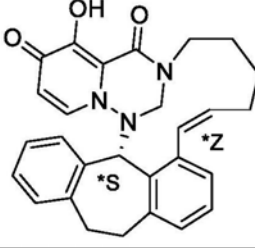
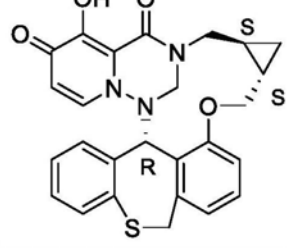
化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
76A 	3.589	43.87	0.346
76B 	0.006	>0.2	0.009
77A 	5.28	33.17	0.361
77B 	0.012	>1	0.028
78A 	0.019	>1	0.044
78B 	6.430	61.62	0.817

化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
79A 	>0.5	>1	2.511
79B 	0.006	>1	0.028
80AA 	0.167	>1	0.077
80BB 	>0.5	>1	0.670
80AB 	0.066	>10	0.028
80BA 	>0.5	>1	0.367

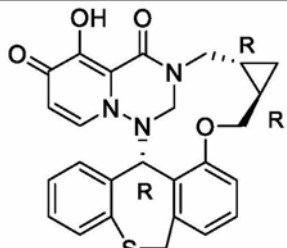
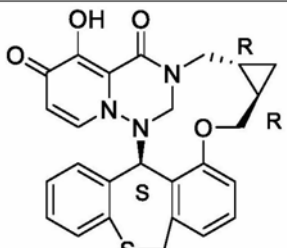
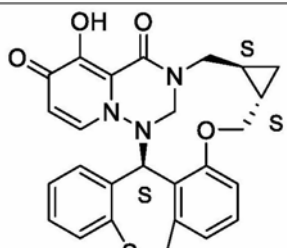
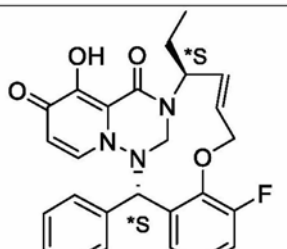
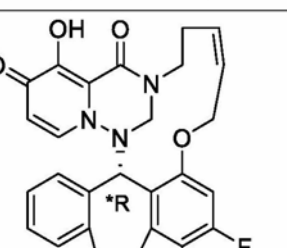
[3512]

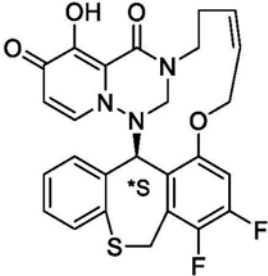
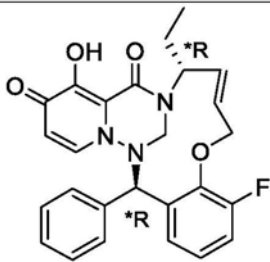
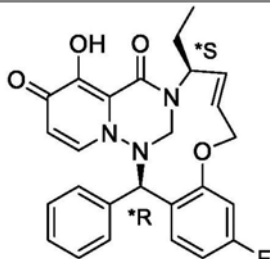
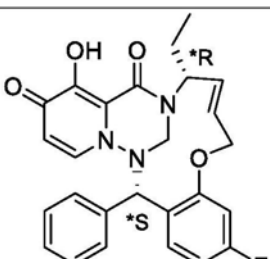
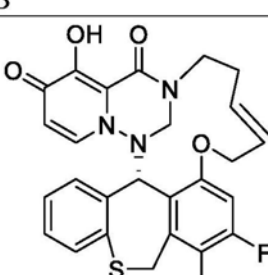
化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
81	前药		
82	0.071	>1	0.014
83A	>0.5	>1	0.280
83B	0.006	>0.2	0.017
84B	0.005	>0.2	0.017

[3513]

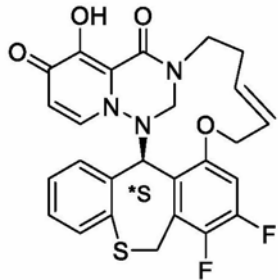
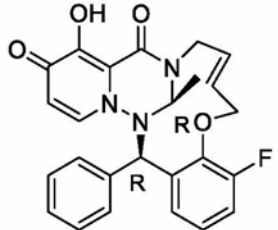
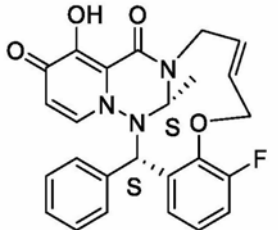
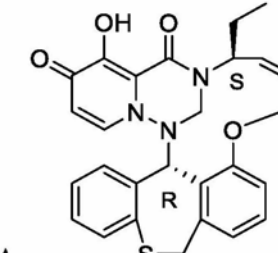
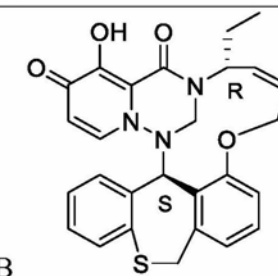
化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
84A 	ND		0.428
85AA 	0.003	>0.2	0.017
85BB 	ND	ND	0.902
86A 	ND	ND	6.411
86B 	0.027	>2	0.007
87AA 	ND	ND	2.375

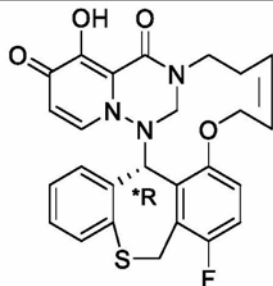
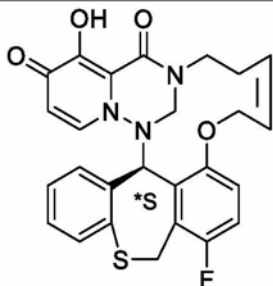
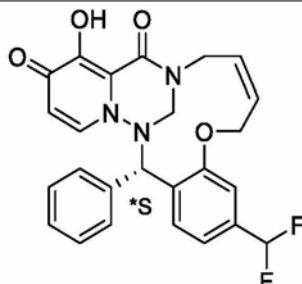
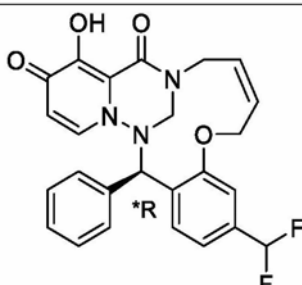
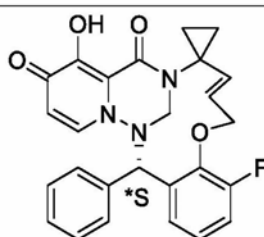
[3515]

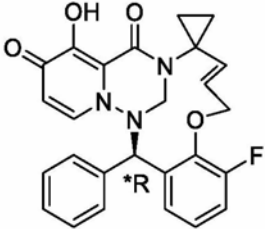
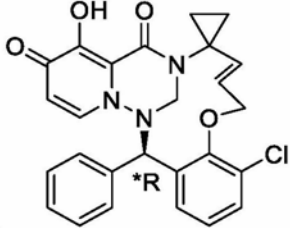
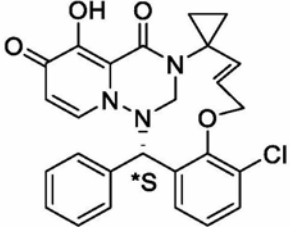
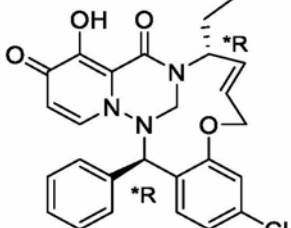
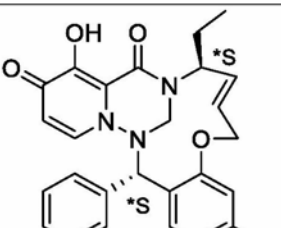
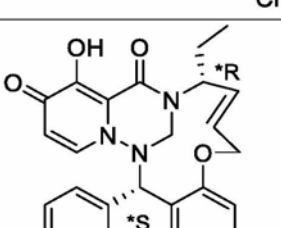
化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
87AB 	ND	ND	>100
87BB 	0.004	>0.2	0.014
87BA 	0.004	>0.2	0.017
85BA 	>0.5	>1	>100
88A 	>0.5	>1	2.423

化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)	
88B		0.001	>0.2	0.006
85AB		0.002	>0.2	0.008
89AA		10.820	39.28	>100
89BB		0.003	>0.2	0.014
88C		>0.5	>1	1.628

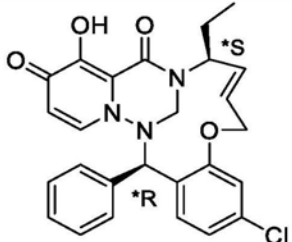
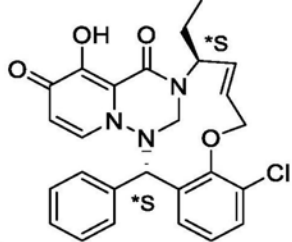
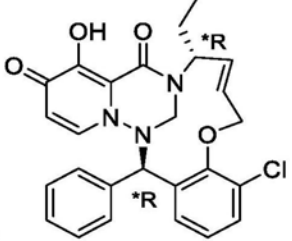
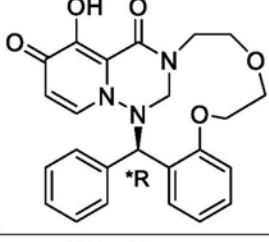
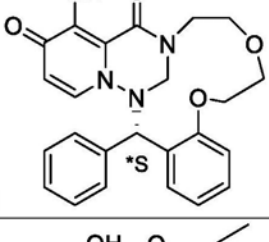
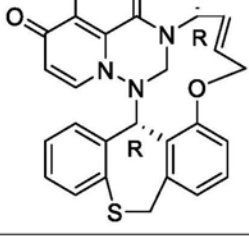
[3517]

化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
88D 	0.001	>0.1	0.006
91A 	0.003	>1	0.009
91B 	>0.5	>1	0.617
92AA 	0.108	>1	0.340
92BB 	0.0015	>0.1	0.008

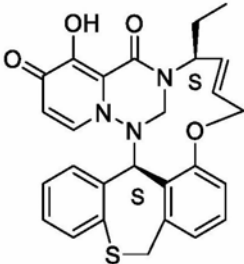
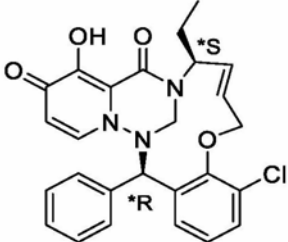
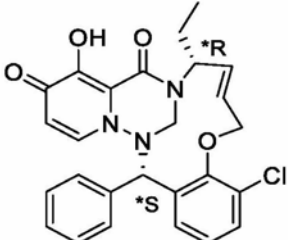
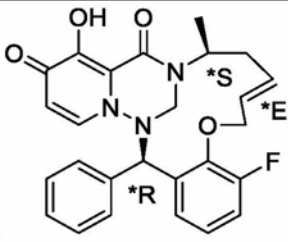
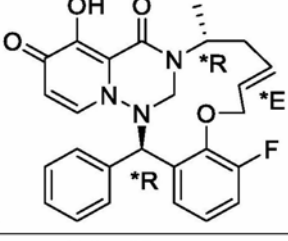
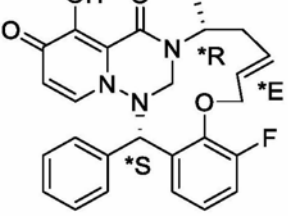
化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
 93A	>0.5	>1	79.912
 93B	0.0022	>0.2	0.022
 94A	0.0257	>1	0.031
 94B	>0.5	>1	5.881
 95A	>0.5	>1	46.702

化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
95B 	0.0017	>1	0.010
96A 	0.0019	>0.2	0.013
96B 	>0.5	>1	0.606
97AA 	0.0058	>1	0.020
97BB 	>0.5	>1	1.726
97BA 	>0.5	>1	37.160

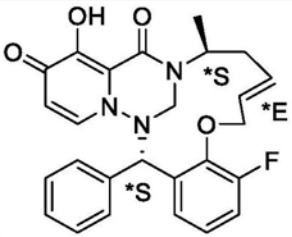
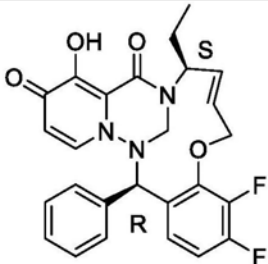
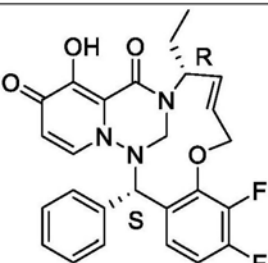
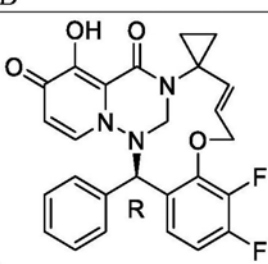
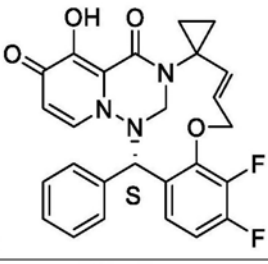
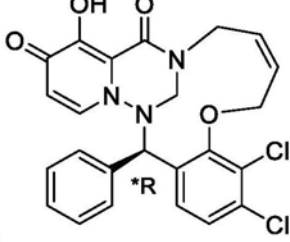
[3519]

化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
97AB 	0.0056	>1	0.023
98AA 	>0.5	>1	66.379
98BB 	0.0021	>1	0.017
99A 	>0.5	>1	0.376
99B 	0.1673	>1	0.102
92AB 	>0.5	>1	5.779

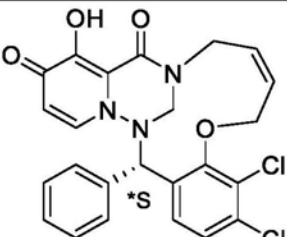
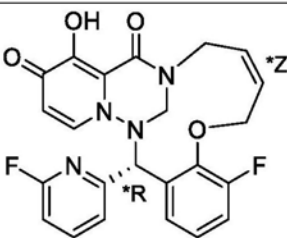
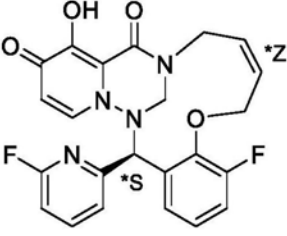
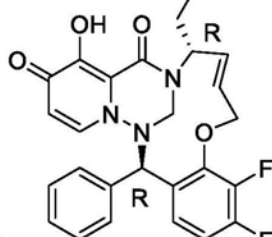
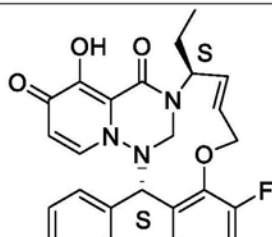
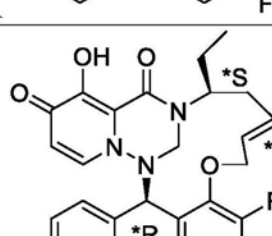
[3520]

化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
92BA 	0.0007	ND	0.011
98BA 	0.830	26.45	9.782
98AB 	0.0022	>0.2	0.012
100AA 	0.0017	>0.1	0.003
100AB 	0.0021	>0.2	0.010
100BB 	1.156	32.52	2.0

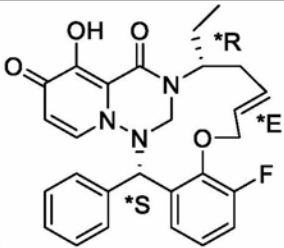
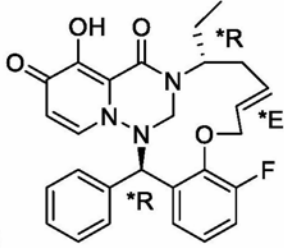
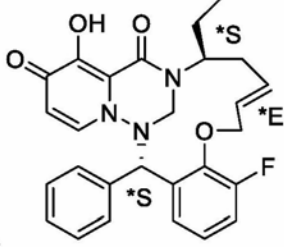
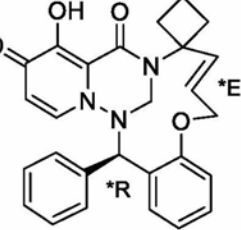
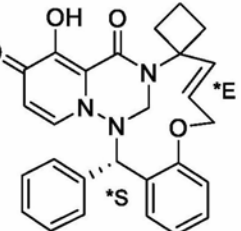
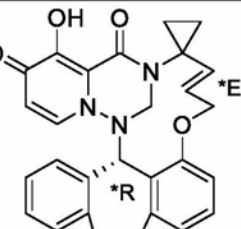
[3521]

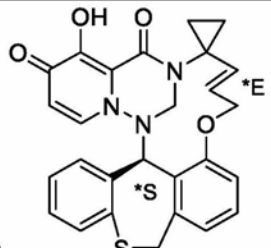
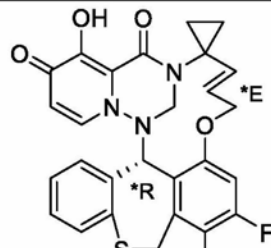
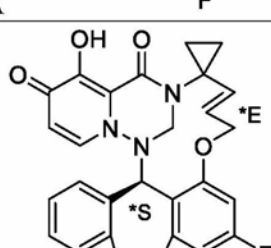
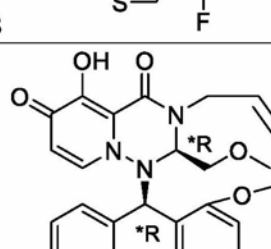
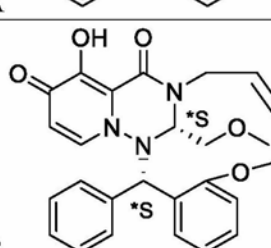
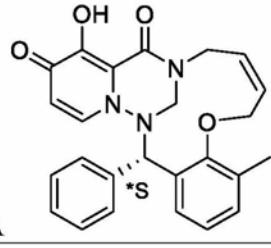
化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
100BA 	5.214	40.21	10.267
101AA 	0.0007	>0.1	0.005
101BB 	5.031	29.89	>100
102A 	0.0009	>0.1	0.004
102B 	3.356	33.90	>100
103A 	>0.1	>0.2	71.210

[3522]

化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
103B 	0.0031	>0.2	0.009
104A 	0.0107	>0.2	0.012
104B 	>0.1	>0.2	1.754
101AB 	0.0013	>0.2	0.006
101BA 	>0.1	>0.2	0.671
105AA 	0.0022	>0.2	0.010

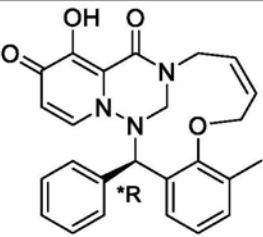
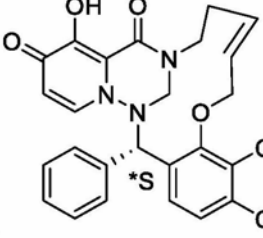
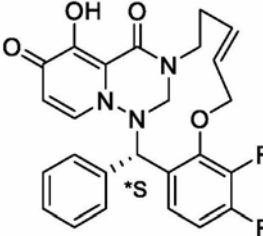
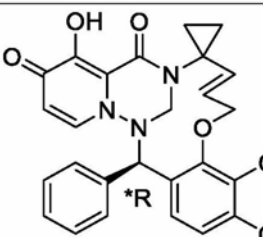
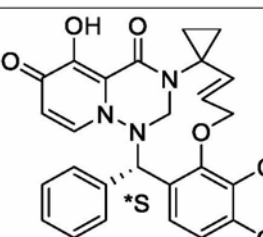
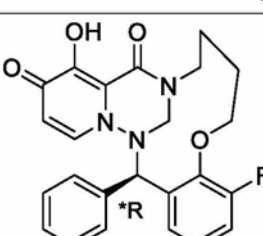
[3523]

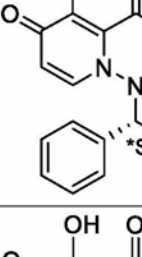
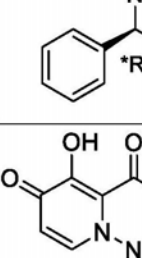
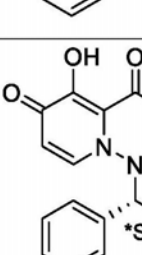
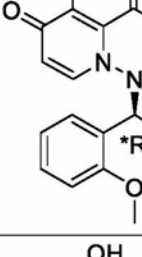
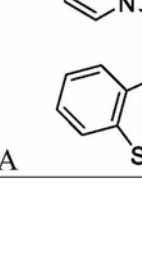
化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
105BB 	>0.1	>0.2	1.724
105AB 	0.0019	>0.2	0.010
105BA 	>0.1	>0.2	0.984
106A 	0.0035	>0.2	0.032
106B 	>0.1	>0.2	>100
107A 	>0.1	>0.2	74.981

化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
107B 	0.001	>0.1	0.006
108A 	0.8395	22.60	3.733
108B 	0.0002	>0.05	0.002
109A 	0.0066	>0.2	0.033
109B 	>0.1	>0.2	0.68
110A 	0.0064	>0.2	0.024

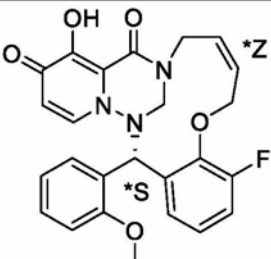
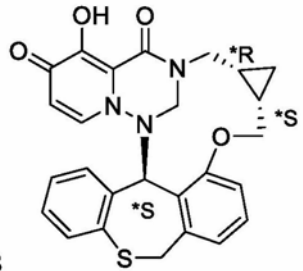
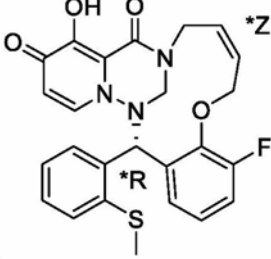
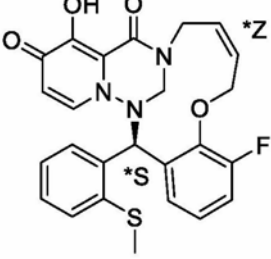
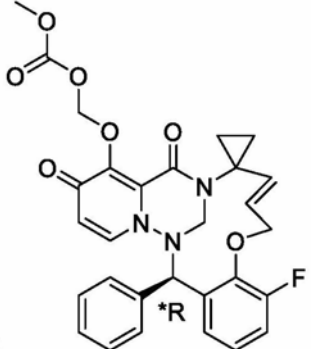
[3525]

[3526]

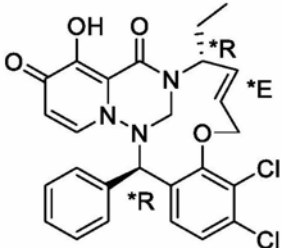
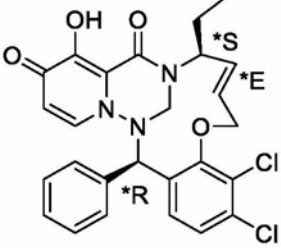
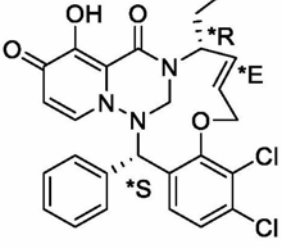
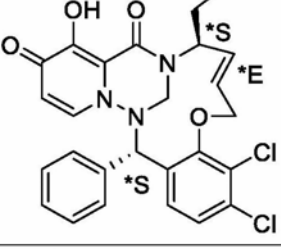
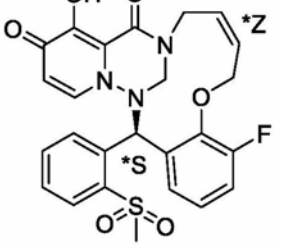
化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
110B 	>0.1	>0.2	1.3
111A 	0.0043	>0.2	0.01
112A 	0.0038	>0.2	0.009
113A 	>0.1	>0.2	3.84
113B 	0.002	>0.2	0.008
114A 	0.007	>0.2	0.004

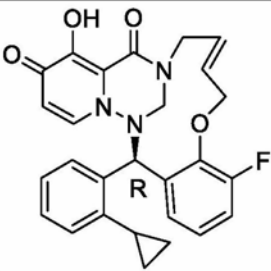
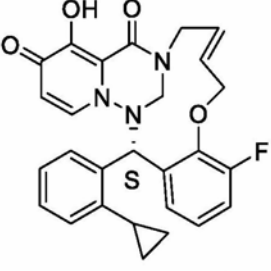
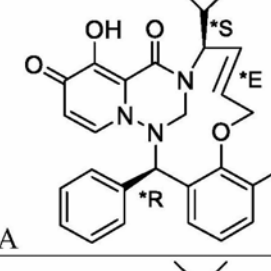
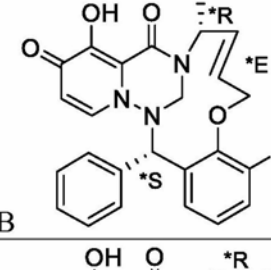
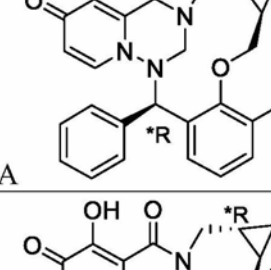
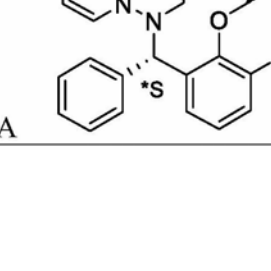
化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
114B 	>0.1	>0.2	0.045
115A 	>0.1	>0.2	0.64
115B 	0.0044	>0.2	0.083
116A 	0.014	>0.2	0.004
117A 	0.029	>0.2	0.004
118AA 	0.0062	>0.2	0.020

[3528]

化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ IC ₅₀ (uM)
117B 	>0.1	>0.2	0.2
118AB 	0.010	>0.2	0.012
119A 	>0.1	>0.2	0.070
119B 	0.022	>0.2	0.002
120 	前药		

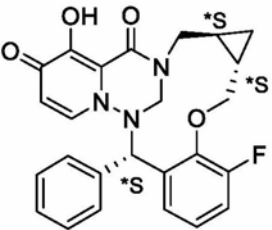
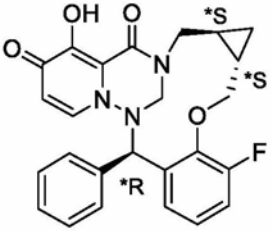
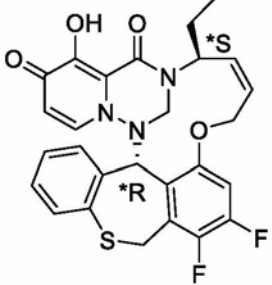
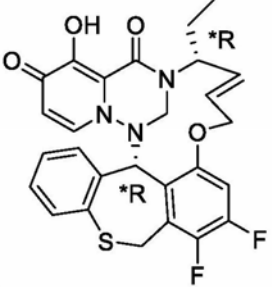
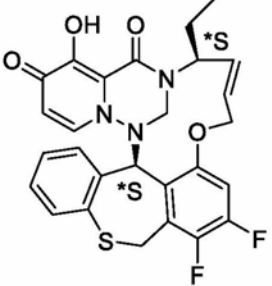
[3529]

化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
121AA 	0.0035	>0.2	0.011
121AB 	>0.1	>0.2	>100
121BA 	0.0028	>0.2	0.011
121BB 	0.060	>0.2	1.29
122 	>0.1	>0.2	10

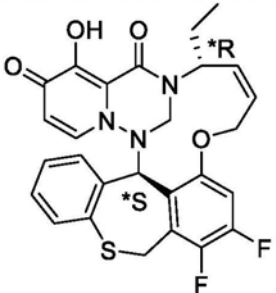
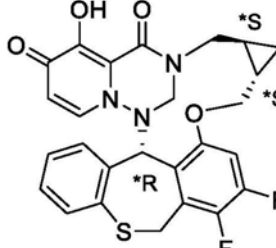
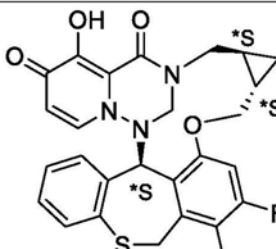
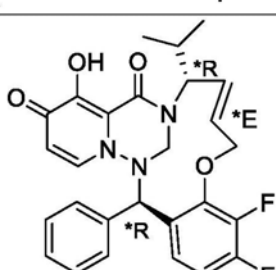
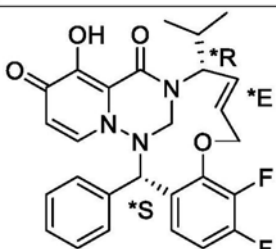
化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
123A 	0.0029	>0.2	0.0004
123B 	>0.1	>0.2	>100
124AA 	>0.1	>0.2	ND
124BB 	0.0053	>0.2	0.018
125AA 	0.051	>0.2	0.016
125BA 	>0.1	>0.2	0.18

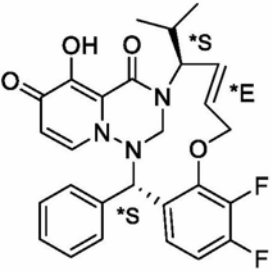
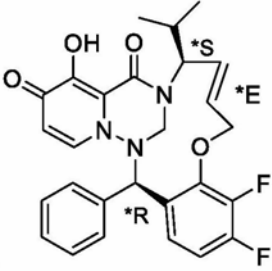
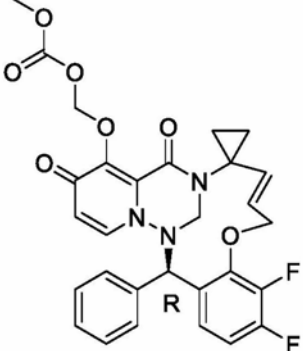
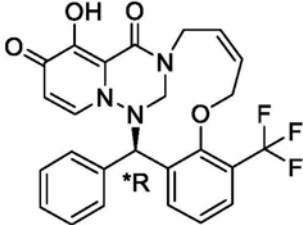
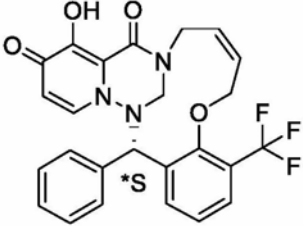
[3530]

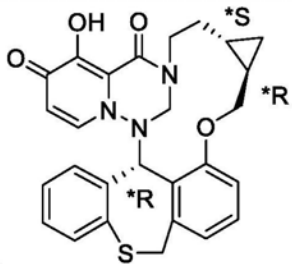
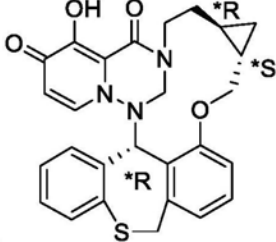
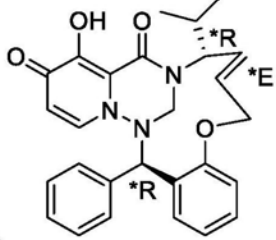
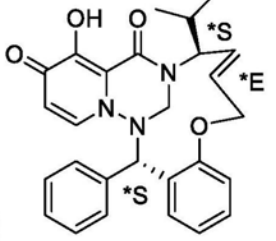
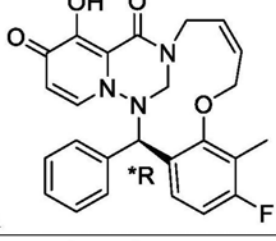
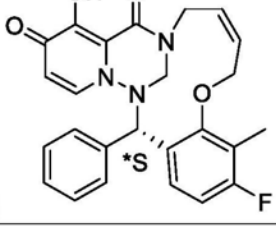
[3531]

化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
125BB 	>0.1	>0.2	3.41
125AB 	0.024	>0.2	0.0096
126AA 	>0.1	>0.2	>50
126AB 	>0.1	>0.2	3.15
126BA 	0.00023	>0.05	0.0034

[3532]

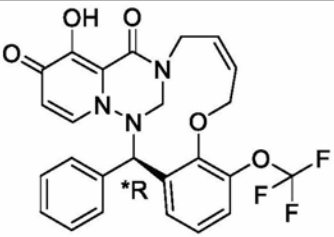
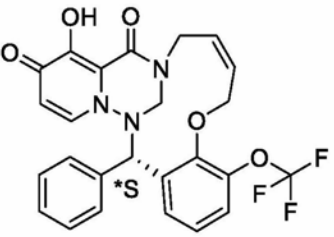
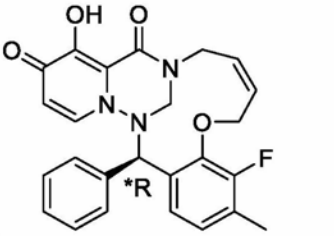
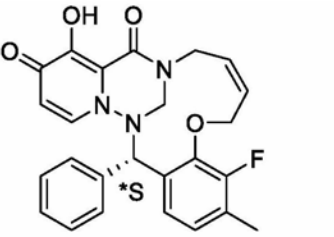
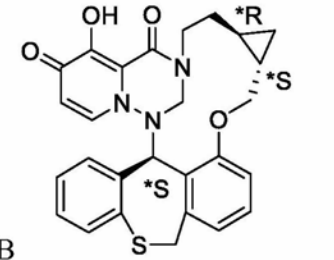
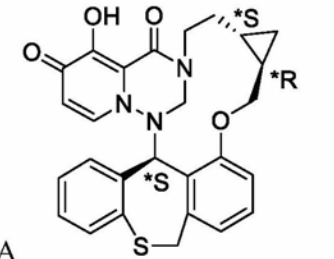
化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
126BB 	0.001	>0.2	0.0024
127AA 	0.0015	>0.2	0.007
127BA 	0.0014	>0.2	0.006
128AA 	>0.1	>0.2	46
128BA 	>0.1	>0.2	0.043

化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
128BB 	0.0039	>0.2	0.008
128AB 	0.065	>0.2	0.093
[3533] 129 	前药		
130A 	0.0048	>0.2	0.012
130B 	>0.1	>0.2	>100

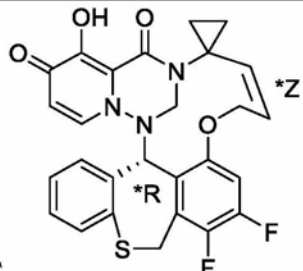
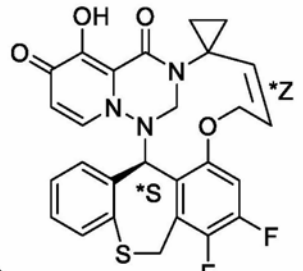
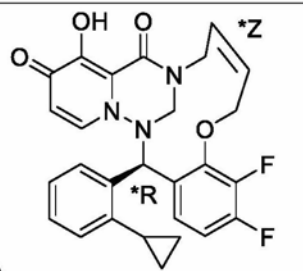
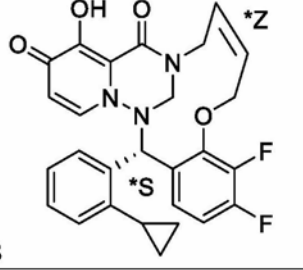
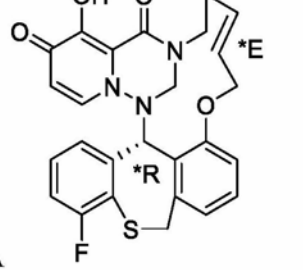
化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
131AA 	0.0047	>0.2	0.009
131AB 	0.017	>0.2	0.006
132A 	>0.1	>0.2	>100
132B 	0.0093	>0.2	0.064
133A 	0.0041	>0.2	0.035
133B 	>0.1	>0.2	2.523

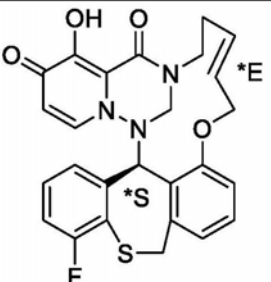
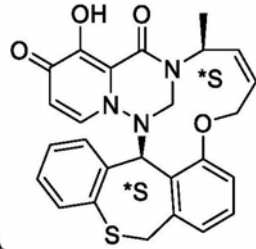
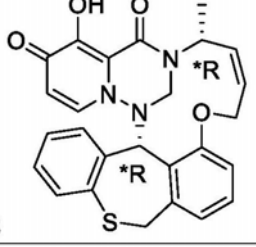
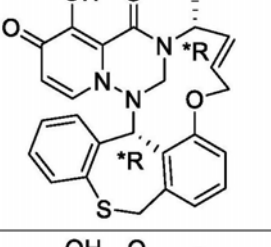
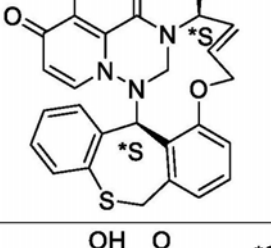
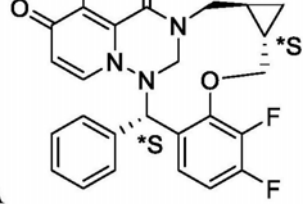
[3534]

[3535]

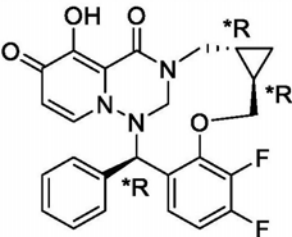
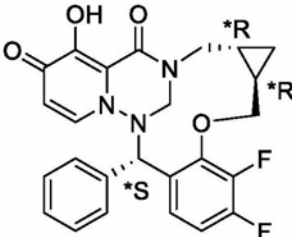
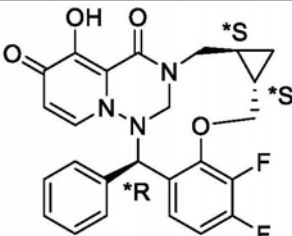
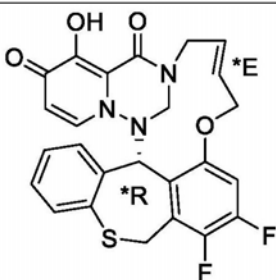
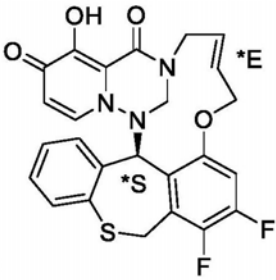
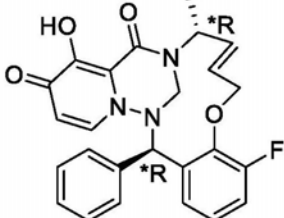
化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET _IC ₅₀ (uM)
134A 	0.0693	>0.2	0.059
134B 	>0.1	>0.2	>100
135A 	0.0073	>0.2	0.011
135B 	>0.1	>0.2	0.698
131BB 	>0.1	>0.2	0.851
131BA 	>0.1	>0.2	>100

[3536]

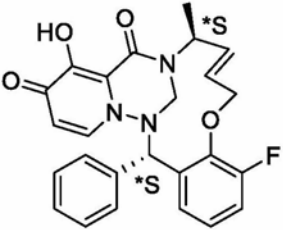
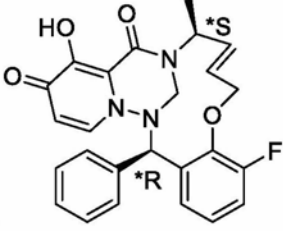
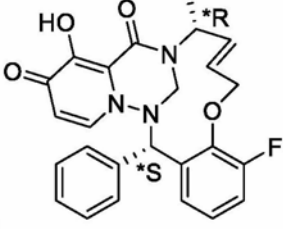
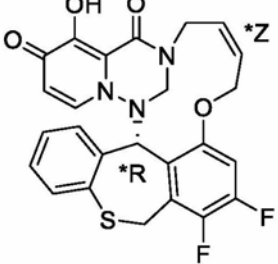
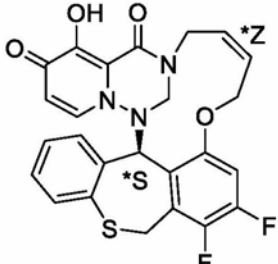
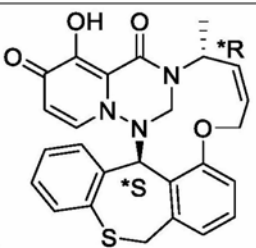
化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
108C 	>0.1	>0.2	2.388
108D 	0.0009	>0.2	0.003
136A 	0.0063	>0.2	0.001
136B 	>0.1	>0.2	0.200
137A 	>0.1	>0.2	2.255

化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
137B 	0.0053	>0.2	0.010
138AA 	0.0008	>0.05	0.004
138BB 	>0.1	>0.2	0.298
138C 	>0.1	>0.2	1.383
138D 	0.0009	>0.2	0.003
139AA 	8.321	26.9	5.093

[3537]

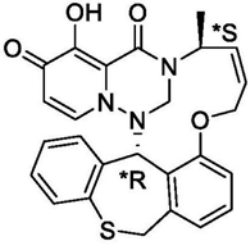
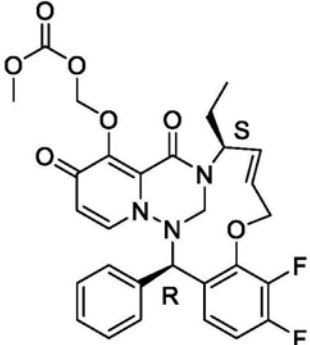
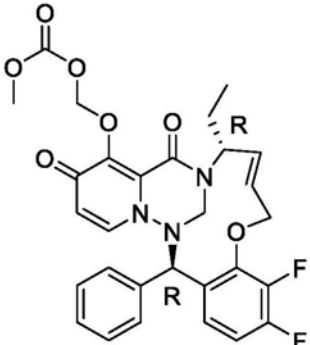
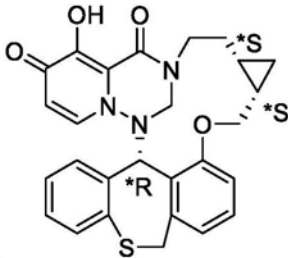
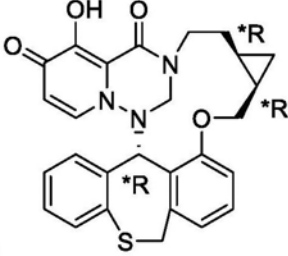
化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
139BB 	>0.025	>0.05	0.0071
139AB 	4.892	35.9	3.025
139BA 	0.0446	>0.1	0.013
140A 	0.0963	9.96	0.606
140B 	0.0003	>0.05	0.003
141AA 	0.0015	>0.05	0.009

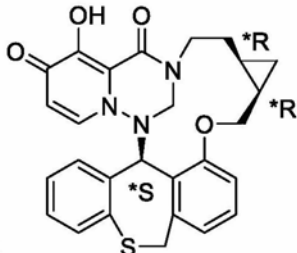
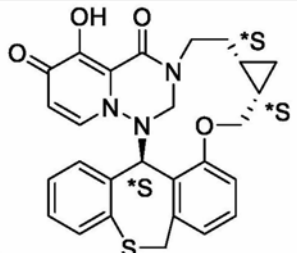
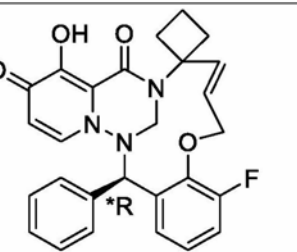
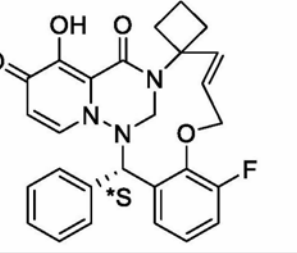
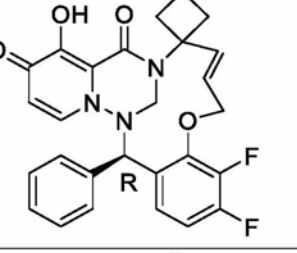
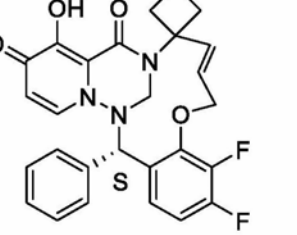
[3538]

化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
141BB 	0.6266	>20	0.634
141AB 	0.0020	>0.05	0.006
141BA 	0.3059	>20	0.444
140C 	0.0374	>10	0.165
140D 	0.0012	>0.05	0.001
138AB 	0.0015	>0.05	0.008

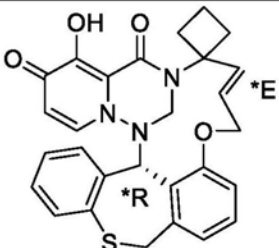
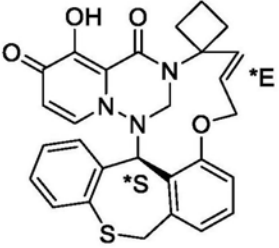
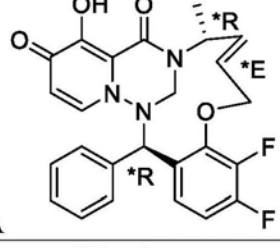
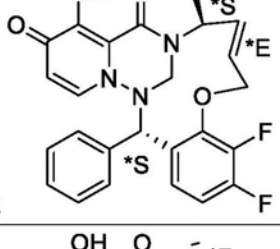
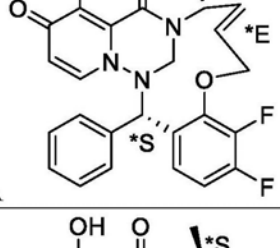
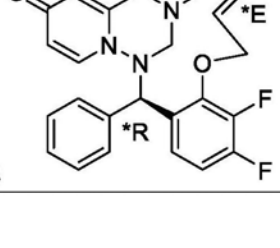
[3539]

[3540]

化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
138BA 	ND	ND	3.887
142 	前药		
143 	前药		
144AA 	>0.1	>0.2	
144AB 	>0.1	>0.2	

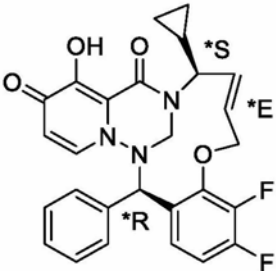
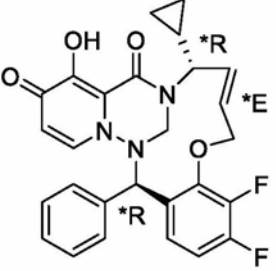
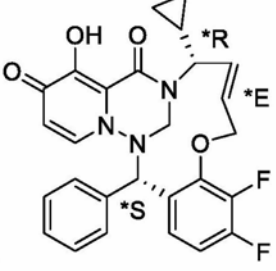
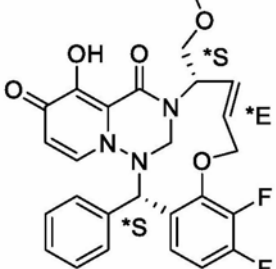
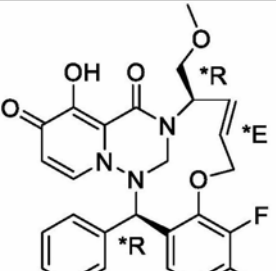
化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
 144BB	0.0513	>4	
 144BA	0.0729	>0.2	
 145A	0.0031	>0.1	0.0067
 145B	0.31	>10	>100
 146A	0.00065	>0.1	0.0063
 146B	0.34	>10	>100

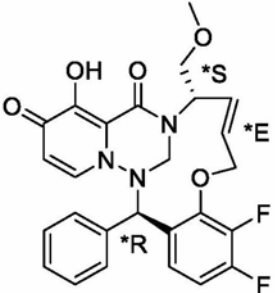
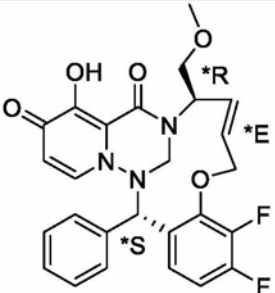
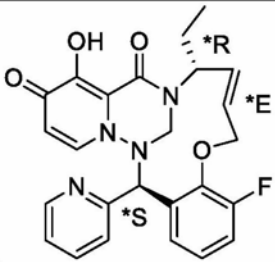
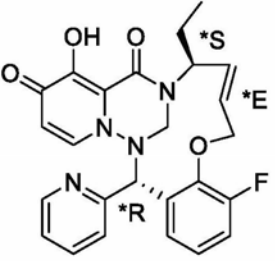
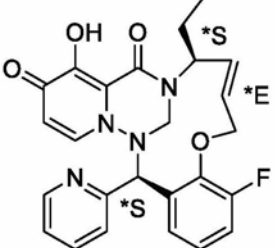
[3542]

化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
147A 	>5	>10	>100
147B 	0.00033	>0.1	0.010
148AA 	0.0016	>0.05	0.0046
148BB 	>5	>10	0.47
148BA 	2.6	>10	>100
148BB 	0.0014	>0.1	0.0062

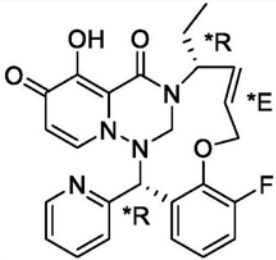
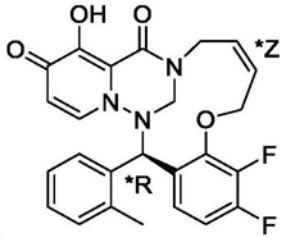
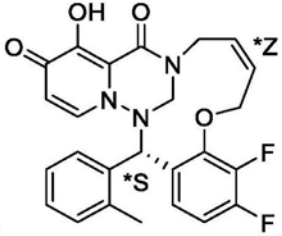
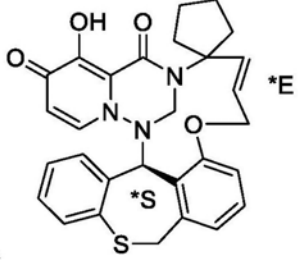
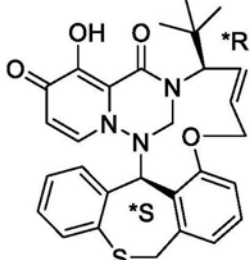
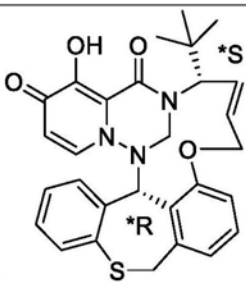
化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
150A	0.009	>0.1	0.033
150B	3.26	>10	12.76
151B	0.0044	>0.1	0.0081
151A	>0.05	>0.1	0.052
152AA	>0.05	>0.1	11.04

[3544]

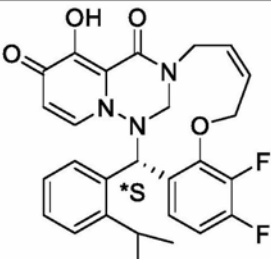
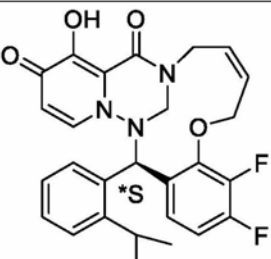
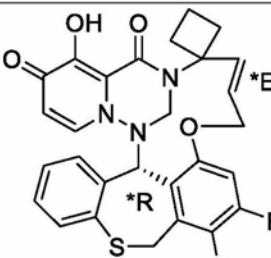
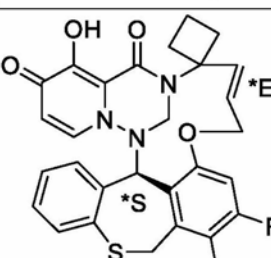
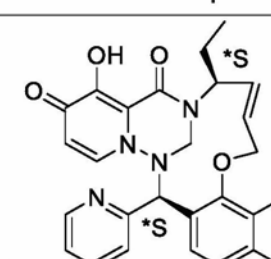
化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
152BA 	0.0013	>0.2	0.0012
152BB 	0.0018	>0.2	0.0048
152AB 	>0.05	>0.1	21.69
153AA 	>0.05	>0.1	0.4
153BB 	0.0026	>0.1	0.004

化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
153BA 	0.0042	>0.1	0.0091
153AB 	>0.05	>0.1	0.52
154AA 	>0.05	>0.1	2.98
154BB 	0.0034	>0.1	0.0042
154AB 	>0.05	>0.1	5.15

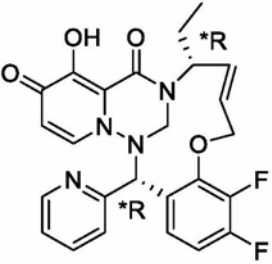
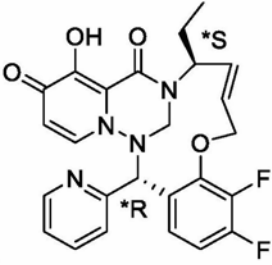
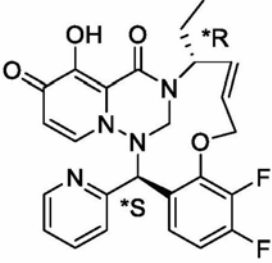
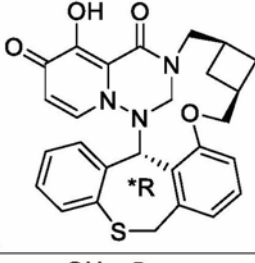
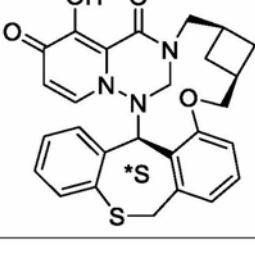
[3545]

化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
154BA 	0.0068	>0.1	0.011
155A 	0.0012	>0.1	0.0028
155B 	>0.05	>0.1	0.61
156A 	0.00051	>0.1	0.013
157A 	0.0013	>0.1	0.029
157B 	>0.05	>0.1	13.54

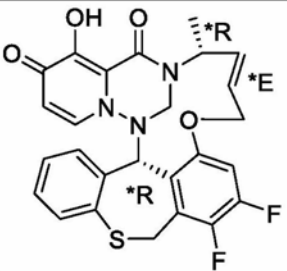
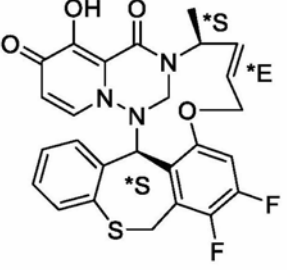
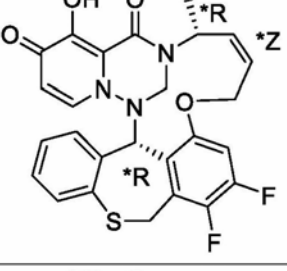
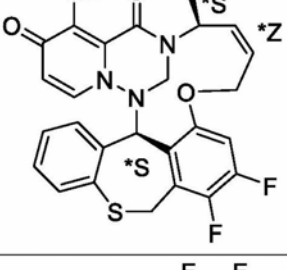
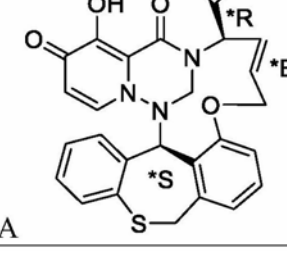
[3547]

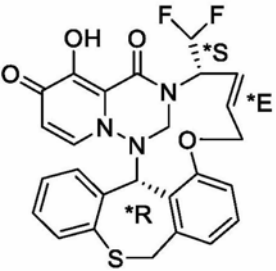
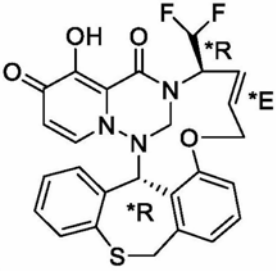
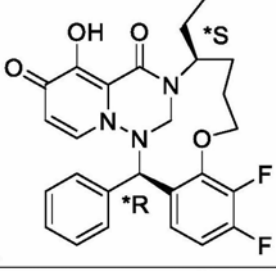
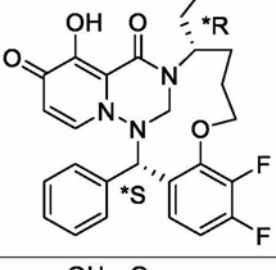
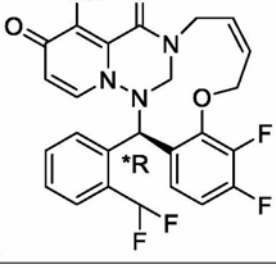
化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
158A 	>0.05	>0.1	>100
158B 	>0.05	>0.1	0.38
159A 	>0.05	>0.1	>100
159B 	0.00019	>0.1	0.03
160AA 	0.0052	>0.1	0.011

[3548]

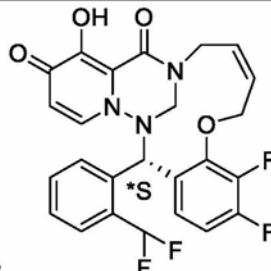
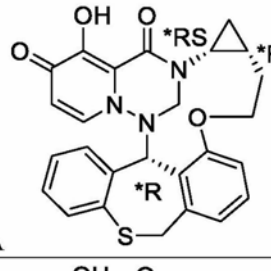
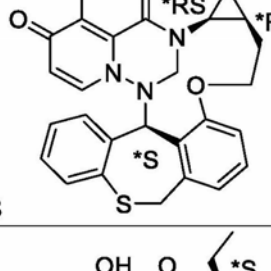
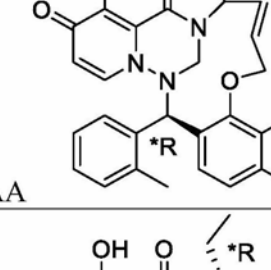
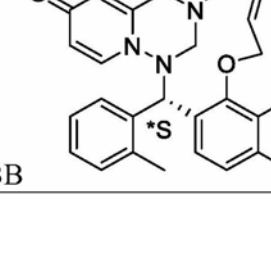
化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
160BB 	>0.05	>0.1	51.97
160BA 	>0.05	>0.1	>100
160AB 	0.0028	>0.1	0.0084
161A 	>0.05	>0.1	Nd
161B 	0.015	>0.1	0.041

[3549]

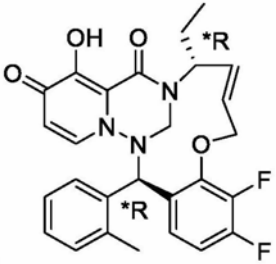
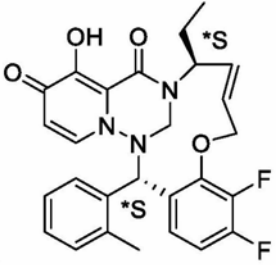
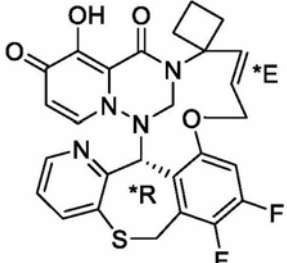
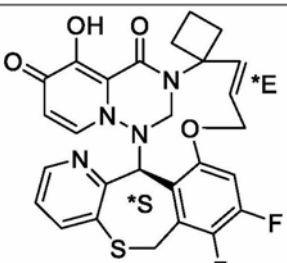
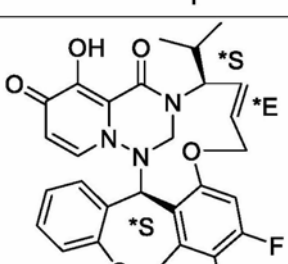
化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
162A 	>0.05	>0.1	0.57
162B 	0.00023	>0.1	0.0043
162C 	0.01	>0.1	0.051
162D 	0.00051	>0.1	0.002
163AA 	0.0019	>0.1	0.026

化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET _IC ₅₀ (uM)
163BB 	>0.05	>0.1	69.43
163BA 	>0.05	>0.1	>100
[3550] 164A 	>0.05	>0.1	10.85
164B 	0.0024	>0.1	0.018
165A 	0.0072	>0.1	0.003

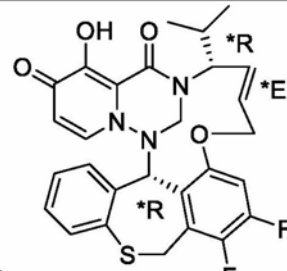
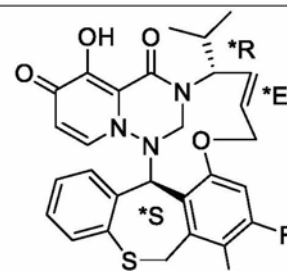
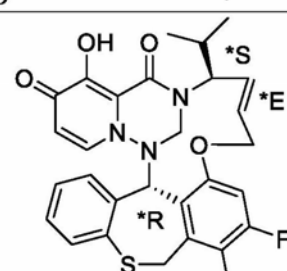
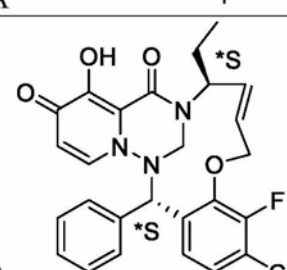
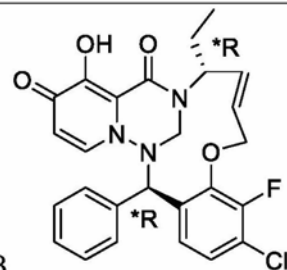
[3551]

化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
165B 	>0.05	>0.1	nd
166A 	>0.05	>0.1	0.66
166B 	0.028	nd	0.011
167AA 	0.00091	nd	0.0053
167BB 	>0.05	nd	2.02

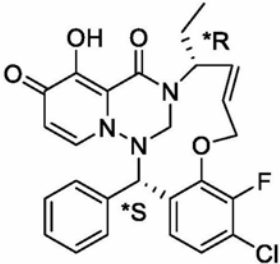
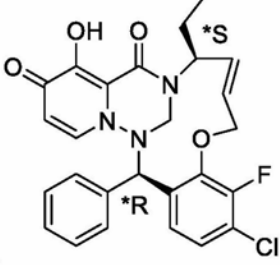
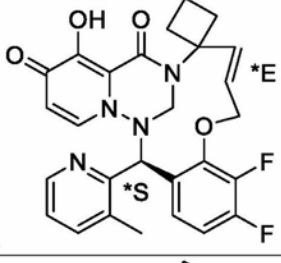
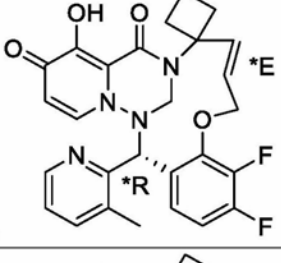
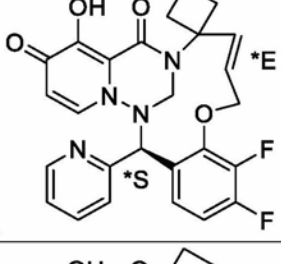
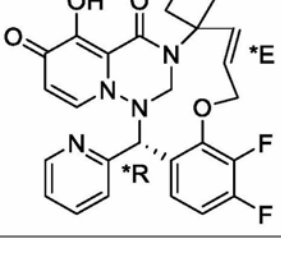
[3552]

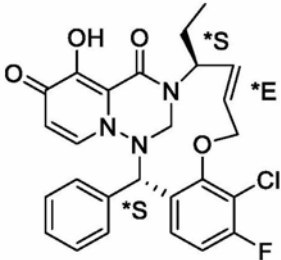
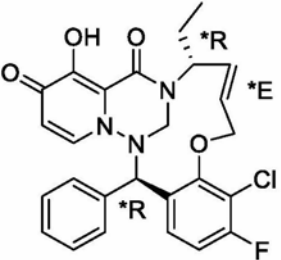
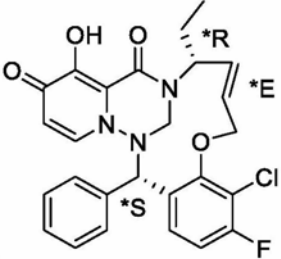
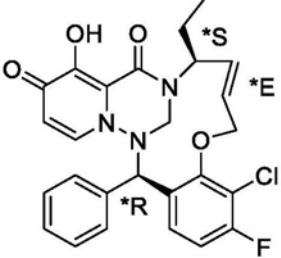
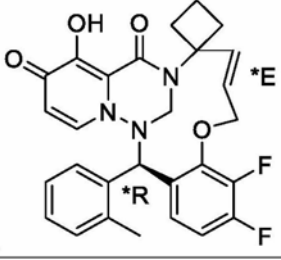
化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
167AB 	0.00096	nd	0.006
167BA 	>0.05	nd	0.57
168A 	>0.05	>0.1	21.35
168B 	0.0006	nd	0.0052
169AA 	0.048	>0.1	1.76

[3553]

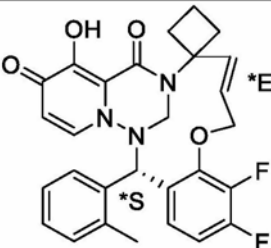
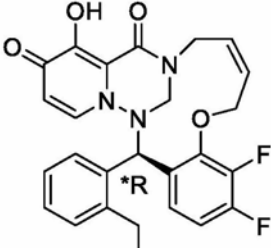
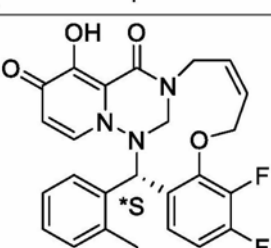
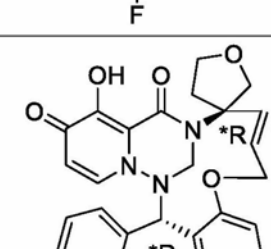
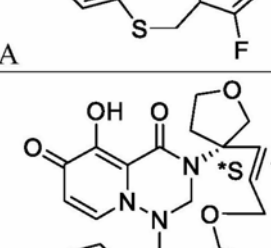
化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
169BB 	0.0013	>0.1	0.0054
169AB 	>0.05	>0.1	4.64
169BA 	0.00083	nd	0.0093
170AA 	>0.05	>0.1	2.88
170BB 	0.002	nd	0.0066

[3554]

化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
170AB 	>0.05	>0.1	1.34
170BA 	0.024	nd	0.0081
171A 	0.0013	>0.1	0.0083
171B 	nd	nd	11.27
172A 	0.0029	>0.1	0.0077
172B 	>0.05	>0.1	29.25

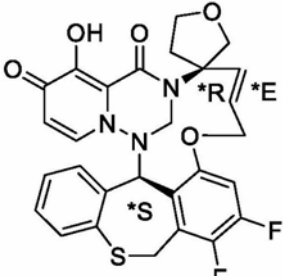
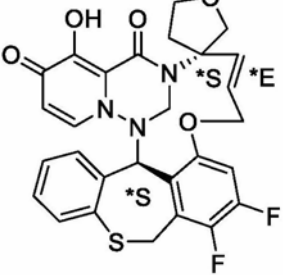
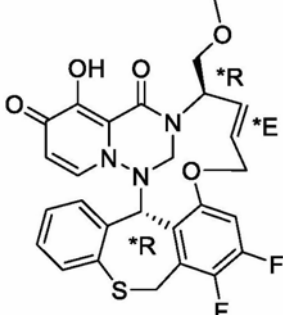
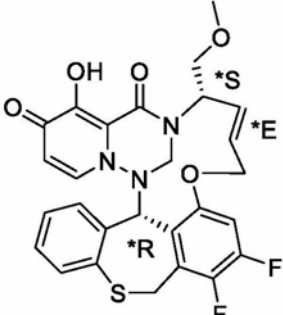
化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
173AA 	nd	nd	3.4
173BB 	nd	nd	0.011
173AB 	nd	nd	4.15
173BA 	0.026	nd	0.0067
174A 	nd	nd	0.25

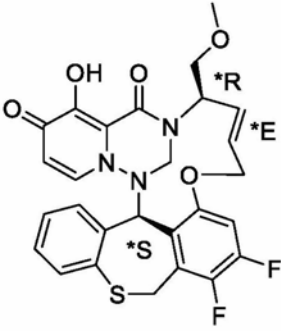
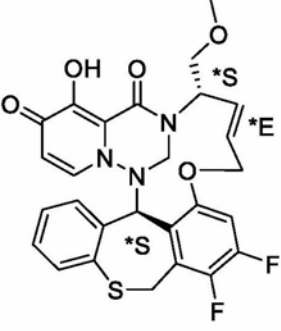
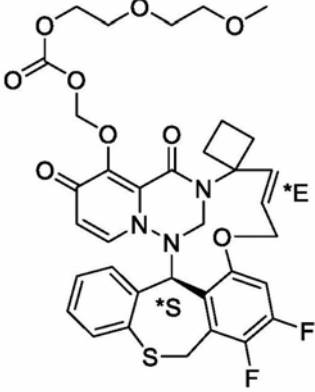
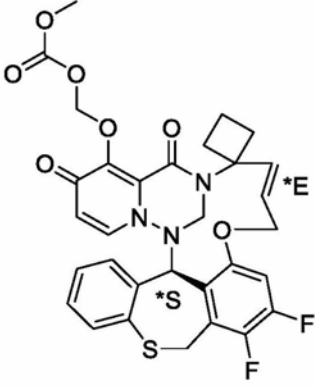
[3555]

化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
174B 	0.0012	nd	0.0038
175A 	0.0023	nd	0.0019
175B 	nd	nd	0.29
176AA 	nd	nd	5.96
176AB 	nd	nd	nd

[3556]

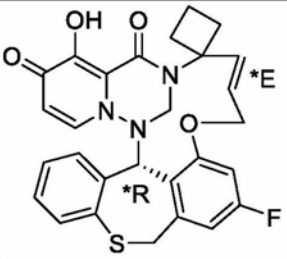
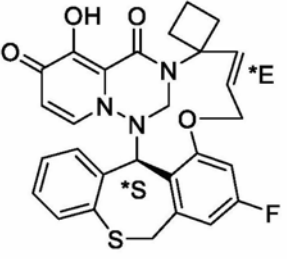
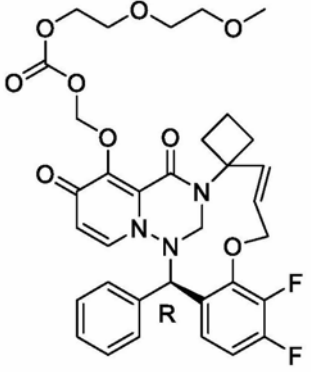
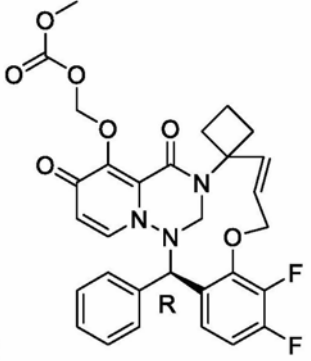
[3557]

化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
176BA 	0.0011	nd	0.0065
176BB 	0.0014	nd	0.0051
177AA 	0.015	nd	0.41
177AB 	0.00067	nd	0.0052

化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
177BA 	nd	nd	nd
177BB 	nd	nd	nd
178 	前药		
179 	前药		

[3558]

[3559]

化合物编号	A549_A (H1N1) EC ₅₀ (uM)	CC ₅₀ (μM)	FRET_ _IC ₅₀ (uM)
180A 	0.029	nd	nd
180B 	0.00036	nd	nd
181 	前药		
182 	前药		

[3560] 缩写列表:

[3561] EDCI:1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺

[3562] HOBt:1-羟基苯并三唑

[3563] Rt:室温

[3564] DMF:二甲基甲酰胺

[3565] DCE:二氯乙烷

[3566] DMT:2,4,6-三巯基三嗪

[3567] TFA:三氟乙酸

[3568] TFAA:三氟乙酸酐

- [3569] Rpm:每分钟转数
- [3570] HATU:1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐
- [3571] SFC:超临界流体色谱法
- [3572] DBAD:偶氮二羧酸二叔丁酯
- [3573] o/n:过夜
- [3574] MTBE:甲基叔丁基醚
- [3575] ACCN:1,1'-偶氮双(环己烷甲腈)
- [3576] PPA:多磷酸