



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118159543 A

(43) 申请公布日 2024. 06. 07

(21) 申请号 202280072326.8

(22) 申请日 2022.10.27

(30) 优先权数据

21205213.8 2021.10.28 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.04.26

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2022/080058 2022.10.27

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/073090 EN 2023.05.04

(71) 申请人 爱尔兰詹森科学公司

地址 爱尔兰科克郡

(72) 发明人 J·M·巴托洛梅-涅夫雷达

M·L·马丁-马丁

D·A·兰普雷希特

B·H·T·斯图普斯

K·I·E·阿姆索姆斯

G·A·F·维尼斯特

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

专利代理师 李进 彭昶

(51) Int.Cl.

C07D 519/00 (2006.01)

A61P 31/06 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

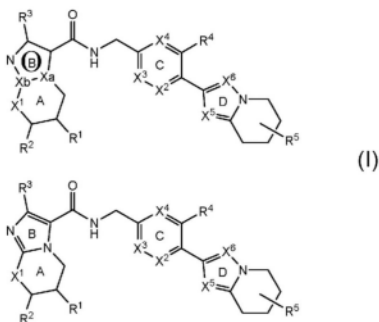
权利要求书7页 说明书194页

(54) 发明名称

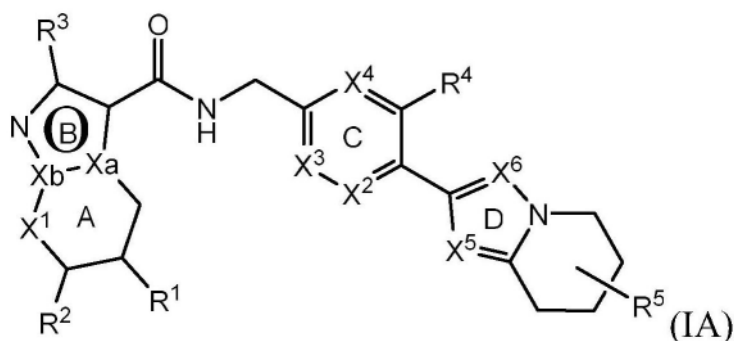
在治疗细菌感染中使用的咪唑并吡啶酰胺
和相关化合物

(57) 摘要

本发明涉及以下化合物(I),其中整数如说明书中所定义,并且其中这些化合物可用作药物,例如在治疗结核病中(例如,组合)使用。



1. 一种式 (IA) 的化合物



其中

A是6元环,所述6元环能够是芳族或非芳族,

B是5元芳族环;

X_a和X_b中的一者表示N,并且另一者表示C;

X¹表示=N-、-CH₂-或=C(R^{10a})-;

X²、X³、X⁴、X⁵和X⁶各自独立地表示=N-或=C(R^{10b})-;

R¹和R²各自独立地表示选自氢、卤素、-R^{6c}、-O-R^{6d}、-C(=O)-R^{6e}、-C(=O)-N(R⁶)(R⁷)、-CN和-N(R^{6a})R^{6b}的取代基;

R³表示选自H、卤素(例如Cl、F)以及任选地被选自卤素(例如F)和-O-C₁₋₃烷基的一个或多个取代基取代的-C₁₋₃烷基(直链、支链或环状)的取代基;

R⁴表示选自H、F、-C₁₋₃烷基和-O-C₁₋₃烷基的取代基;

R⁵表示选自H、-OH、-R^{8a}、-C(=O)-R^{8b}、-SO₂-R⁹和-N(R^{11a})R^{11b}的一个或多个取代基;

R⁶和R⁷独立地选自H和-C₁₋₃烷基;

R^{6a}和R^{6b}独立地表示H、C₁₋₆烷基,或者R^{6a}和R^{6b}连接在一起以形成3至6元环;

R^{6c}和R^{6d}独立地表示氢或任选地被选自卤素(例如F)、-O-CH₃、苯基、-N(R^{6a})R^{6b}的一个或多个取代基取代的-C₁₋₄烷基;

R^{6e}是-C₁₋₃烷基;

R^{8a}表示-CN、-C₁₋₄烷基(直链、支链或环状;所述烷基基团任选地被选自卤素的一个或多个取代基取代,从而形成例如-CF₃、-CHF₂、-CF₂CH₃)或-OC₁₋₃烷基(任选地被选自卤素和-O-CH₃的一个或多个取代基取代);

R^{8b}是氢或-C₁₋₃烷基(任选地被一个或多个氟原子取代);

R⁹表示任选地被选自卤素(例如F)和-O-CH₃的一个或多个取代基取代的-C₁₋₄烷基;

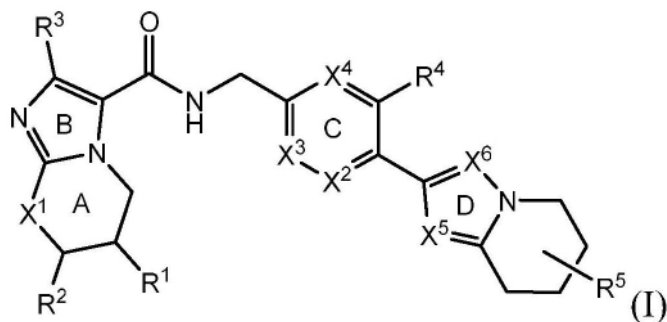
R^{10a}和R^{10b}独立地表示H、卤素、C₁₋₄烷基(其本身任选地被一个或多个,例如一个选自氟、-CN、-R^{12a}、-OR^{12b}、-N(R^{12c})R^{12d}和/或-C(O)N(R^{12e})R^{12f}的取代基取代)或-O-C₁₋₄烷基(其本身任选地被一个或多个,例如一个选自氟、-R^{12g}、-OR^{12h}和/或-N(R¹²ⁱ)R^{12j}的取代基取代);

R^{11a}和R^{11b}独立地表示氢、C₁₋₃烷基(任选地被一个或多个氟原子取代)或-S(O)₂-R^{6c}(其中R^{6c}如上定义);

R^{12a}、R^{12b}、R^{12c}、R^{12d}、R^{12e}、R^{12f}、R^{12g}、R^{12h}、R¹²ⁱ和R^{12j}独立地表示氢或C₁₋₃烷基(任选地被一个或多个氟原子取代);

或它们的药学上可接受的盐。

2. 一种式 (I) 的化合物



其中

A是6元环,所述6元环能够是芳族或非芳族,

X^1 表示 $=N-$ 、 $-CH_2-$ 或 $=C(R^{10a})-$;

X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 和 X^6 各自独立地表示 $=N-$ 或 $=C(R^{10b})-$;

R^1 和 R^2 各自独立地表示选自氢、卤素(例如Cl、F)、 $-R^{6c}$ 、 $-O-R^{6d}$ 、 $-C(=O)-R^{6e}$ 、 $-C(=O)-N(R^6)$ 、 $-CN$ 和 $-N(R^{6a})R^{6b}$ 的取代基;

R^3 表示选自H、卤素(例如Cl、F)以及任选地被选自卤素(例如F)和 $-O-C_{1-3}$ 烷基的一个或多个取代基取代的 $-C_{1-3}$ 烷基(直链、支链或环状)的取代基;

R^4 表示选自H、F、 $-C_{1-3}$ 烷基和 $-O-C_{1-3}$ 烷基的取代基;

R^5 表示选自H、 $-OH$ 、 $-R^{8a}$ 、 $-C(=O)-R^{8b}$ 、 $-SO_2-R^9$ 和 $-N(R^{11a})R^{11b}$ 的一个或多个取代基;

R^6 和 R^7 独立地选自H和 $-C_{1-3}$ 烷基;

R^{6a} 和 R^{6b} 独立地表示H、 C_{1-6} 烷基,或者 R^{6a} 和 R^{6b} 连接在一起以形成3至6元环;

R^{6c} 和 R^{6d} 独立地表示氢或任选地被选自卤素(例如F)、 $-O-CH_3$ 、苯基、 $-N(R^{6a})R^{6b}$ 的一个或多个取代基取代的 $-C_{1-4}$ 烷基;

R^{6e} 是 $-C_{1-3}$ 烷基;

R^{8a} 表示 $-CN$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基(直链、支链或环状;其中所述烷基任选地被选自卤素的一个或多个取代基取代,从而形成例如 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_2CH_3$)或 $-OC_{1-3}$ 烷基(任选地被选自卤素和 $-O-CH_3$ 的一个或多个取代基取代);

R^{8b} 是氢或 $-C_{1-3}$ 烷基(任选地被一个或多个氟原子取代);

R^9 表示任选地被选自卤素(例如F)和 $-O-CH_3$ 的一个或多个取代基取代的 $-C_{1-4}$ 烷基;

R^{10a} 和 R^{10b} 独立地表示H、卤素、 C_{1-4} 烷基(其本身任选地被一个或多个,例如一个选自氟、 $-CN$ 、 $-R^{12a}$ 、 $-OR^{12b}$ 、 $-N(R^{12c})R^{12d}$ 和/或 $-C(O)N(R^{12e})R^{12f}$ 的取代基取代)或 $-O-C_{1-4}$ 烷基(其本身任选地被一个或多个,例如一个选自氟、 $-R^{12g}$ 、 $-OR^{12h}$ 和/或 $-N(R^{12i})R^{12j}$ 的取代基取代);

R^{11a} 和 R^{11b} 独立地表示氢、 C_{1-3} 烷基(任选地被一个或多个氟原子取代)或 $-S(O)_2R^{6c}$ (其中 R^{6c} 如上定义);

R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{12c} 、 R^{12d} 、 R^{12e} 、 R^{12f} 、 R^{12g} 、 R^{12h} 、 R^{12i} 和 R^{12j} 独立地表示氢或 C_{1-3} 烷基(任选地被一个或多个氟原子取代);

或它们的药学上可接受的盐。

3. 根据权利要求1或权利要求2所述的化合物,其中:

环A是芳族并且

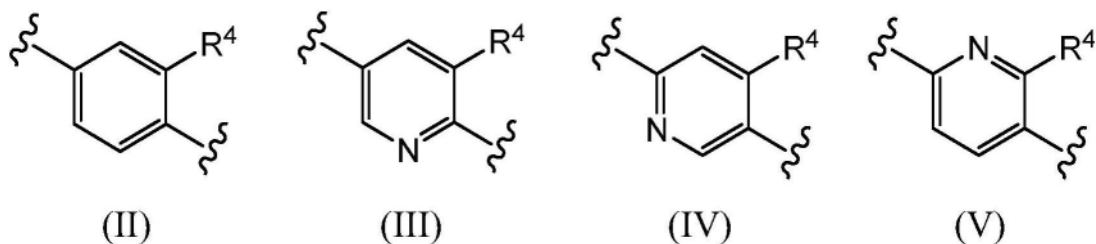
X^1 表示 $=N-$ 或 $=CH-$,

R^1 和 R^2 各自独立地表示选自氢、 $-CH_3$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 的取代基。

4. 根据权利要求1、2或3所述的化合物,其中:

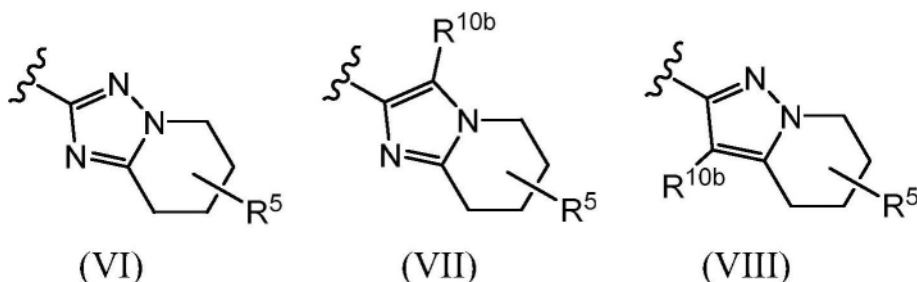
R_3 表示选自H、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或环丙基的取代基。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中环C选自:



并且其中 R^4 表示选自H、F、 $-C_{1-3}$ 烷基和 $-O-C_{1-3}$ 烷基的取代基。

6. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中环D选自:



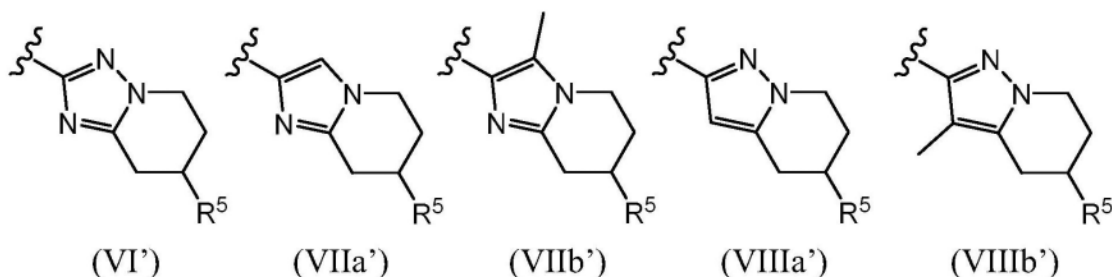
其中:

R^5 表示选自H、 $-OH$ 、 $-R^{8a}$ 、 $-C(=O)-R^{8b}$ 、 $-SO_2-R^9$ 或 $-N(R^{11a})R^{11b}$ 的一个或多个取代基;

R^{10b} 表示H、卤素、 C_{1-4} 烷基(其本身任选地被一个或多个,例如一个选自氟、 $-CN$ 、 $-R^{12a}$ 、 $-OR^{12b}$ 、 $-N(R^{12c})R^{12d}$ 和/或 $-C(O)N(R^{12e})R^{12f}$ 的取代基取代)或 $-O-C_{1-4}$ 烷基(其本身任选地被一个或多个,例如一个选自氟、 $-R^{12g}$ 、 $-OR^{12h}$ 和/或 $-N(R^{12i})R^{12j}$ 的取代基取代);

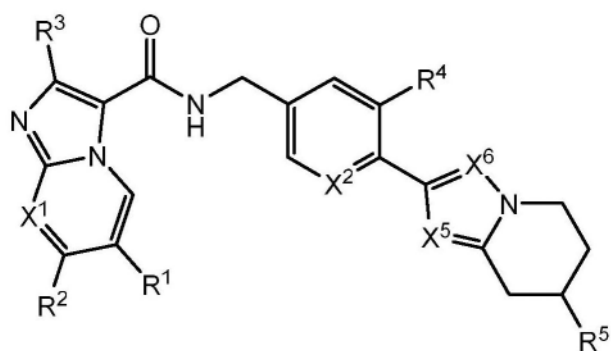
7. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中 R^5 表示H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、环丙基、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(SO_2)CF_3$ 、 $-N(CH_3)(SO_2)CF_3$ 和 $-SO_2CF_3$ 。

8. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物,其中环D选自:



并且其中 R^5 表示H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、环丙基、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(SO_2)CF_3$ 、 $-N(CH_3)(SO_2)CF_3$ 或 $-SO_2CF_3$ 。

9. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物,所述化合物具有式(IX)



(IX)

其中

X¹表示=N-或=CH-;

X²、X⁵和X⁶各自独立地表示=N-、=CH-或=C(CH₃)-;

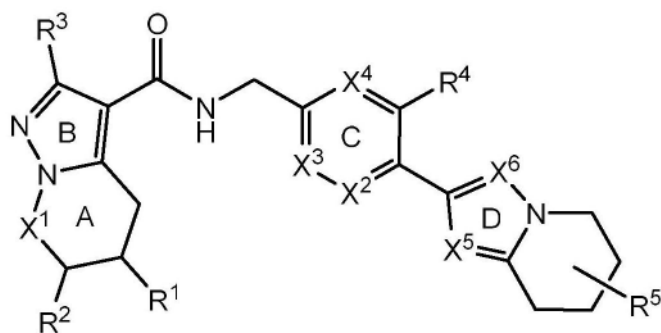
R¹和R²各自独立地表示选自氢、-CH₃、-F、-Cl、-OCH₃、-NH₂、-CH₂NH₂的取代基,

R³表示选自H、-CF₃、-CHF₂、-CH₃、-CH₂CH₃和环丙基的取代基,

R⁴表示选自H、F和-CH₃的取代基,

R⁵表示H、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、环丙基、-OH、-OCH₃、-OCF₃、-OCH₂CH₂OCH₃、-CF₃、-CHF₂、-CF₂CH₃、-NH₂、-NH(SO₂)CF₃、-N(CH₃)(SO₂)CF₃或-SO₂CF₃,
或它们的药学上可接受的盐。

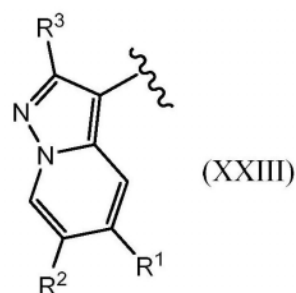
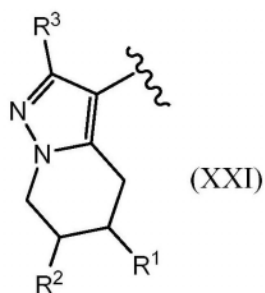
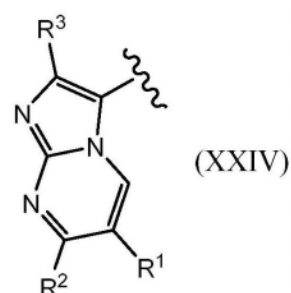
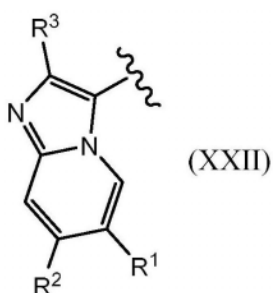
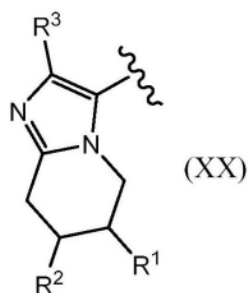
10. 一种式 (IB) 的化合物,



(IB)

其中所有整数如权利要求1中所定义(或者如权利要求2至9中任一项所定义)。

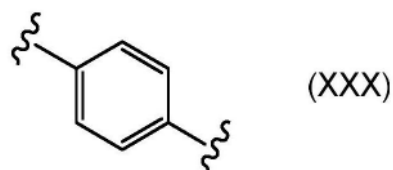
11. 根据权利要求10所述的化合物,其中含有环A和环B的二环表示以下项中的任一者:



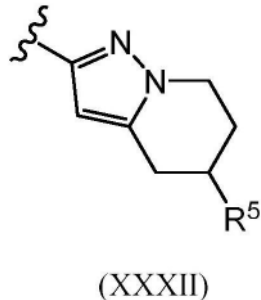
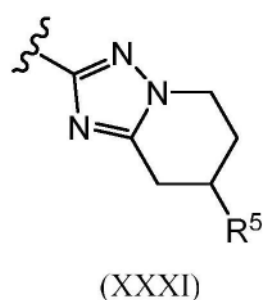
12. 根据权利要求10或权利要求11所述的化合物,其中R¹和R²两者表示氢。

13. 根据权利要求10至12中任一项所述的化合物,其中R³表示C₁₋₃烷基,诸如乙基。

14. 根据权利要求10至13中任一项所述的化合物,其中C环表示未取代的苯基,即具有式(XXX):



15. 根据权利要求10至14中任一项所述的化合物,其中D环表示式(XXXI)或式(XXXII):



16. 根据权利要求10至15中任一项所述的化合物,其中R⁵表示任选地被一个或多个氟原子(例如CF₃)取代的C₁₋₃烷基。

17. 根据权利要求1至16中任一项所述的化合物,所述化合物用作药物。

18. 一种药物组合物,所述药物组合物包含药学上可接受的载体以及作为活性成分的治疗有效量的根据权利要求1至16中任一项所述的化合物。

19. 根据权利要求1至16中任一项所述的化合物,所述化合物在治疗分枝杆菌感染(例如,结核病)中使用。

20. 根据权利要求1至16中任一项所述的化合物用于制造用于治疗分枝杆菌感染(例如,结核病)的药物的用途。

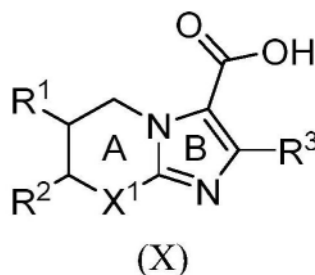
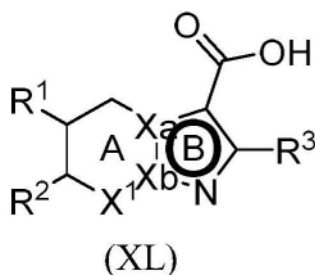
21. 一种治疗分枝杆菌感染 (例如, 结核病) 的方法, 所述方法包括施用治疗有效量的根据权利要求1至16中任一项所述的化合物。

22. 一种以下的组合: (a) 根据权利要求1至16中任一项所述的化合物, 以及 (b) 一种或多种其他抗分枝杆菌 (例如, 抗结核病) 药剂。

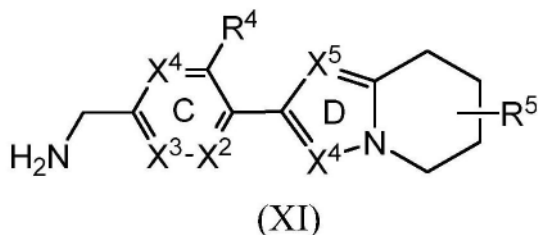
23. 一种产品, 所述产品含有 (a) 根据权利要求1至16中任一项所述的化合物, 以及 (b) 一种或多种其他抗分枝杆菌 (例如, 抗结核病) 药剂, 所述产品作为用于同时、分开或相继在治疗细菌感染中使用的组合制备物。

24. 一种用于制备根据权利要求1所述的式 (IA) 的化合物或根据权利要求2所述的式 (I) 的化合物的方法, 所述方法包括:

(i) 使式 (XL) 或 (X) 的化合物,



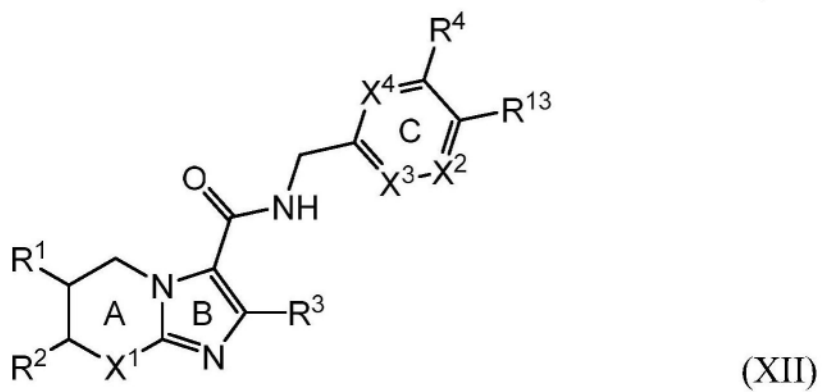
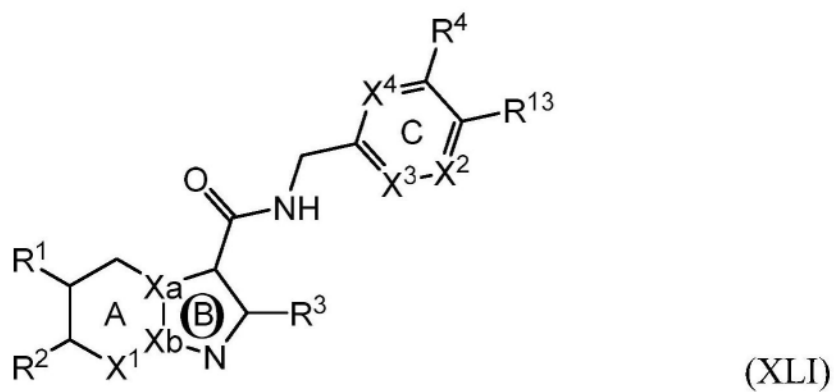
其中整数如权利要求1中所定义, 与式 (XI) 的化合物反应,



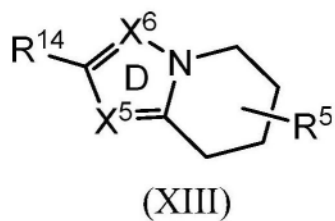
其中整数如权利要求1中所定义;

或者

(ii) 使式 (XLI) 或 (XII) 的化合物,



其中整数如权利要求1中所定义,并且 R^{13} 表示合适的基团,例如合适的离去基团,与式 (XIII) 的化合物偶联,



其中 R^4 如权利要求1中所定义,并且 R^{14} 表示合适的基团,例如合适的离去基团。

在治疗细菌感染中使用的咪唑并吡啶酰胺和相关化合物

[0001] 本发明涉及新颖化合物。本发明还涉及用作药物和进一步用于治疗细菌性疾病的此类化合物,这些细菌性疾病包括由病原性分枝杆菌诸如结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 引起的疾病。此类化合物可通过干扰结核分枝杆菌 (*M. tuberculosis*) 中的ATP合酶起作用,其中抑制细胞色素bc₁活性是主要作用模式。因此,此类化合物主要是抗结核病药剂。

背景技术

[0002] 结核分枝杆菌是结核病(TB)的病原体,结核病是一种世界范围内分布的严重且潜在致命的感染。世界卫生组织的估计表明每年有超过8百万人感染TB,并且每年有2百万人死于结核病。在最近十年中,TB病例已经在全世界增长了20%,在最贫困的社区中具有最高负担。如果这些趋势继续,则在接下来的二十年中TB发病率将增长41%。自从引入有效化疗以来的五十年,TB仍然在AIDS之后保持,是世界上成人死亡的主要感染原因。使TB流行复杂化的是多重耐药株的逐渐上涨,以及与HIV的致命共生。HIV阳性且被TB感染的人发展出活性TB的可能性是HIV阴性的人的30倍,并且TB是全球每三个患有HIV/AIDS的人中就有一人死亡的原因。

[0003] 现有的治疗结核病的方法都涉及多种药剂的组合。例如,美国公共卫生服务局推荐的方案是异烟肼、利福平和吡嗪酰胺的组合两个月,之后是单独的异烟肼和利福平另外四个月。这些药物在感染HIV的患者中持续另外七个月。对于感染了结核分枝杆菌的多重耐药株的患者,药剂(诸如乙胺丁醇、链霉素、卡那霉素、阿米卡星、卷曲霉素、乙硫异烟胺、环丝氨酸、环丙沙星和氧氟沙星)被加入到联合疗法中。不存在在临床治疗结核病中有效的单一药剂,也不存在提供少于六个月持续时间的疗法的可能性的任何药剂组合。

[0004] 对于通过实现有助于患者和提供者依从性的方案而改进当前治疗的新药存在高度医学需要。较短的方案和需要较少监督的方案是实现此的最佳方式。来自治疗的大多数益处来自于前2个月,当四种药物一起给予时的强化阶段或杀菌阶段期间;细菌负担大大降低,并且患者变成非感染性的。需要4至6个月的连续或灭菌期以消除持续的杆菌并使复发风险最小化。将治疗缩短至2个月或更短的有效灭菌药物会是极为有益的。还需要通过需要较不集中的监督来促进依从性的药物。显然,减少治疗的整个长度和药物给予的频率两者的化合物将提供最大益处。

[0005] 使TB流行复杂化的是多重耐药株或MDR-TB的发病率不断增加。全世界所有病例中多达4%被认为是MDR-TB—对四药标准中最有效的药物异烟肼和利福平有耐药性的那些。MDR-TB在未治疗时是致命的,并且不能通过标准疗法充分治疗,因此治疗需要多达2年的“二线”药物。这些药物通常是有毒的、昂贵的和略微有效的。在没有有效疗法的情况下,感染性MDR-TB患者继续传播疾病,从而产生MDR-TB菌株的新感染。对于具有新的作用机制的新药存在高度的医学需求,该新药可能显示出针对耐药性,特别是MDR菌株的活性。

[0006] 如上文或下文所用的术语“耐药性”是微生物学领域技术人员所熟知的术语。耐药分枝杆菌属 (*Mycobacterium*) 是对至少一种先前有效的药物不再易感的分枝杆菌属;其已

发展出耐受至少一种先前有效的药物的抗生素攻击的能力。耐药菌株可以将该耐受能力传递给其后代。所述抗性可能是由于细菌细胞中改变其对单一药物或不同药物的敏感性的随机遗传突变所致。

[0007] MDR结核病是一种由于耐至少异烟肼和利福平(具有或没有对其他药物的耐药性)的细菌导致的特殊形式的耐药性结核病,异烟肼和利福平是目前两种最有效的抗TB药物。因此,无论何时在上文或下文中使用,“耐药性”都包括多重耐药性。

[0008] 控制TB流行的另一个因素是潜伏性TB的问题。尽管有数十年的结核病(TB)控制计划,但是约20亿人被结核分枝杆菌感染,尽管无症状。这些个体中约10%在其寿命期间有发展出活性TB的风险。TB的全球流行是由HIV患者的TB感染和多重耐药性TB菌株(MDR-TB)的增加所推动的。潜伏性TB的再激活是疾病发展的高风险因子并且占32%的HIV感染个体死亡。为了控制TB流行,需要发现能够杀死休眠或潜伏杆菌的新药。休眠的TB可以被重新激活以通过几种因素引起疾病,这些因素为如通过使用免疫抑制剂(如针对肿瘤坏死因子的抗体 α 或干扰素- γ)来抑制宿主免疫。在HIV阳性患者的情况下,可用于潜伏性TB的唯一预防性治疗是利福平、吡嗪酰胺的两至三个月方案。治疗方案的功效仍然不清楚,而且治疗时长在资源有限的环境中是重要的约束。因此,迫切需要鉴定可作为携带潜伏性TB杆菌的个体的化学预防药剂的新药。

[0009] 结核杆菌通过吸入进入健康个体;它们被肺的肺泡巨噬细胞吞噬。这导致了有效的免疫应答和肉芽肿形成,该肉芽肿由被T细胞包围的感染结核分枝杆菌的巨噬细胞组成。在6-8周的时段后,宿主免疫应答通过坏死和干酪性坏死物质与某些细胞外杆菌的累积引起感染细胞的死亡,该细胞外杆菌被巨噬细胞、上皮细胞和外周淋巴组织层包围。在健康个体的情况下,大部分分枝杆菌在这些环境中被杀死,但是小部分杆菌仍然存活并且被认为以非复制、低代谢状态存在并且耐受被抗TB药物如异烟肼杀死。这些杆菌甚至可以在个体的一生中保持在改变的生理环境中而不显示疾病的任何临床症状。然而,在10%的病例中,这些潜伏性杆菌可能再激活以引起疾病。关于这些顽固细菌的发展的假说之一是人病变中的病理生理学环境,即降低的氧张力、营养限制和酸性pH。这些因素已经被假定为使这些细菌在表型上耐受主要的抗分枝杆菌药物。

[0010] 除了管理TB流行外,还存在对一线抗生素药剂的抗性所引发的问题。一些重要的示例包括耐青霉素的肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、耐万古霉素的肠球菌(*enterococci*)、耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)、多重耐药的沙门氏菌(*salmonellae*)。

[0011] 对抗生素药剂的耐药性的后果是严重的。由耐药性微生物引起的感染对治疗没有反应,从而导致疾病延长和更大的死亡风险。治疗失败还导致更长期的传染性,这增加了在社区中活动的感染人数,并且因此使一般人群暴露于接触耐受性菌株感染的风险之中。

[0012] 医院是全球抗微生物耐药性问题的关键组成部分。高度易感患者、密集和延长的抗微生物剂使用以及交叉感染的组合已经导致感染高度耐药细菌病原体。

[0013] 使用抗微生物剂的自我药疗是导致耐药性的另一主要因素。自我给药的抗微生物剂可能是不必要的,往往剂量不足,或者可能不包含足够量的活性药物。

[0014] 患者对推荐治疗的依从性是另一个主要问题。患者忘记服药,当他们开始感觉更好时中断他们的治疗,或者可能不能提供完全的过程,从而创造了微生物适应而不是被杀

死的理想环境。

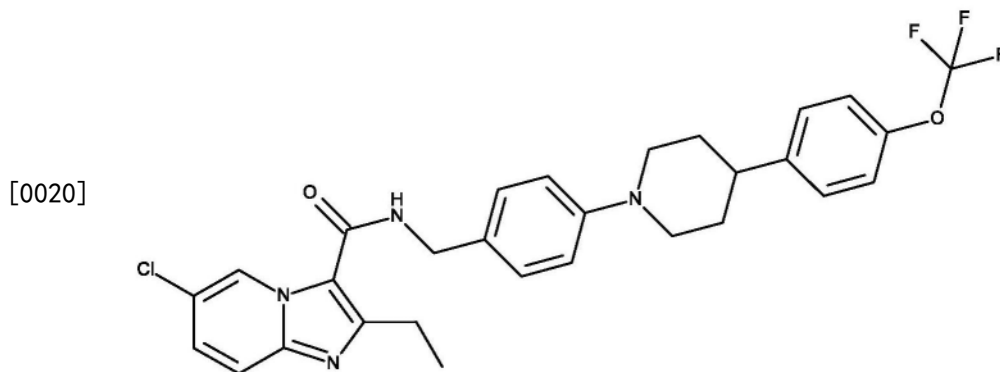
[0015] 由于出现对多种抗生素的耐药性,所以医生面临没有有效疗法的感染。这种感染的发病率、死亡率和财务成本给全世界的卫生保健系统带来了越来越大的负担。

[0016] 因此,非常需要新的化合物来治疗细菌感染,特别是分枝杆菌感染,包括耐药性和潜伏性分枝杆菌感染,以及其他细菌感染,特别是由耐药性细菌菌株引起的那些感染。

[0017] 在例如国际专利申请W0 2011/113606中已经公开了用于治疗结核病的抗感染化合物。该文献涉及预防结核分枝杆菌在宿主巨噬细胞内增殖的化合物,并且涉及具有双环核的化合物,咪唑并吡啶,其连接(例如经由酰氨基部分)至例如任选取代的苄基基团。

[0018] 国际专利申请W0 2014/015167还公开了被公开为在治疗结核病方面具有潜在用途的化合物。本文公开的此类化合物具有二环(5,5-稠合二环)作为基本要素,其被接头基团(例如酰氨基基团)取代,该接头基团本身可附接至另一二环或芳族基团。此文献中的此类化合物不含有一系列多于三个环。

[0019] Pethe等人的期刊文章Nature Medicine,19,1157-1160 (2013) “Discovery of Q203,a potent clinical candidate for the treatment of tuberculosis”鉴定出了针对结核分枝杆菌测试的特殊化合物。这种化合物Q203描绘如下。



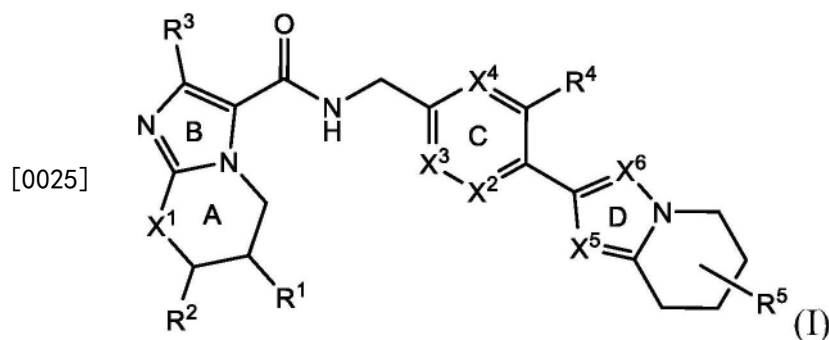
[0021] 在期刊文章J.Medicinal Chemistry,2014,57(12),第5293-5305页中也讨论了这种临床候选物。据称其具有抗MDR结核病的活性,并且具有在巨噬细胞内以0.28nM的MIC₅₀抗菌株结核分枝杆菌H37Rv的活性。还报道了阳性对照数据(使用已知的抗TB化合物贝达喹啉、异烟肼和莫西沙星)。这篇文献还基于对突变体的研究建议了一种作用模式。假定其通过干扰结核分枝杆菌中的ATP合酶起作用,并且对细胞色素bc₁活性的抑制是主要作用模式。细胞色素bc₁是ATP合成所需的电子传递链的必需组分。看来Q203对复制细菌和非复制细菌都是高度活性的。

[0022] 国际专利申请W0 2015/014993还公开了具有抗结核分枝杆菌的活性的化合物,国际专利申请W0 2014/4015167、W0 2017/001660、W0 2017/001661、W0 2017/216281、W0 2017/216283和W0 2021/048342也是如此。国际专利申请W0 2013/033070和W0 2013/033167公开了作为激酶调节剂的各种化合物。

[0023] 本发明的目的是提供在治疗细菌性疾病,特别是由病原性细菌,诸如结核分枝杆菌引起的那些疾病(包括潜伏性疾病并且包括耐药性结核分枝杆菌菌株)中使用的化合物。此类化合物也可以是新颖的,并且可以通过干扰结核分枝杆菌中的ATP合酶起作用,其中对细胞色素bc₁活性的抑制被认为是主要作用模式。

发明内容

[0024] 提供了一种式(I)的化合物



[0026] 其中

[0027] A是6元环,该6元环能够是芳族或非芳族,

[0028] X^1 表示 $=N^-$ 、 $-CH_2-$ 或 $=C(R^{10a})-$;

[0029] X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 和 X^6 各自独立地表示 $=N^-$ 或 $=C(R^{10b})-$;

[0030] R^1 和 R^2 各自独立地表示选自氢、卤素(例如Cl、F)、 $-R^{6c}$ 、 $-O-R^{6d}$ 、 $-C(=O)-R^{6e}$ 、 $-C(=O)-N(R^6)(R^7)$ 、 $-CN$ 和 $-N(R^{6a})R^{6b}$ 的取代基;

[0031] R^3 表示选自H、卤素(例如Cl、F)以及任选地被选自卤素(例如F)和 $-O-C_{1-3}$ 烷基的一个或多个取代基取代的 $-C_{1-3}$ 烷基(直链、支链或环状)的取代基;

[0032] R^4 表示选自H、F、 $-C_{1-3}$ 烷基和 $-O-C_{1-3}$ 烷基的取代基;

[0033] R^5 表示选自H、 $-OH$ 、 $-R^{8a}$ 、 $-C(=O)-R^{8b}$ 、 $-SO_2-R^9$ 和 $-N(R^{11a})R^{11b}$ 的一个或多个取代基;

[0034] R^6 和 R^7 独立地选自H和 $-C_{1-3}$ 烷基;

[0035] R^{6a} 和 R^{6b} 独立地表示H、 $-C_{1-6}$ 烷基,或者 R^{6a} 和 R^{6b} 连接在一起以形成3至6元环;

[0036] R^{6c} 和 R^{6d} 独立地表示氢或任选地被选自卤素(例如F)、 $-O-CH_3$ 、苯基、 $-N(R^{6a})R^{6b}$ 的一个或多个取代基取代的 $-C_{1-4}$ 烷基;

[0037] R^{6e} 是 $-C_{1-3}$ 烷基;

[0038] R^{8a} 表示 $-CN$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基(直链、支链或环状;该烷基基团任选地被选自卤素的一个或多个取代基取代,从而形成例如 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_2CH_3$)或 $-OC_{1-3}$ 烷基(任选地被选自卤素和 $-O-CH_3$ 的一个或多个取代基取代);

[0039] R^{8b} 是氢或 $-C_{1-3}$ 烷基(任选地被一个或多个氟原子取代);

[0040] R^9 表示任选地被选自卤素(例如F)和 $-O-CH_3$ 的一个或多个取代基取代的 $-C_{1-4}$ 烷基;

[0041] R^{10a} 和 R^{10b} 独立地表示H、卤素、 $-C_{1-4}$ 烷基(其本身任选地被一个或多个,例如一个选自氟、 $-CN$ 、 $-R^{12a}$ 、 $-OR^{12b}$ 、 $-N(R^{12c})R^{12d}$ 和/或 $-C(O)N(R^{12e})R^{12f}$ 的取代基取代)或 $-O-C_{1-4}$ 烷基(其本身任选地被一个或多个,例如一个选自氟、 $-R^{12g}$ 、 $-OR^{12h}$ 和/或 $-N(R^{12i})R^{12j}$ 的取代基取代);

[0042] R^{11a} 和 R^{11b} 独立地表示氢、 $-C_{1-3}$ 烷基(任选地被一个或多个氟原子取代)或 $-S(O)_2R^{6c}$ (其中 R^{6c} 如上定义);

[0043] R^{12a} 、 R^{12b} 、 R^{12c} 、 R^{12d} 、 R^{12e} 、 R^{12f} 、 R^{12g} 、 R^{12h} 、 R^{12i} 和 R^{12j} 独立地表示氢或 $-C_{1-3}$ 烷基(任选地被一个或多个氟原子取代);

[0044] 或它们的药学上可接受的盐,

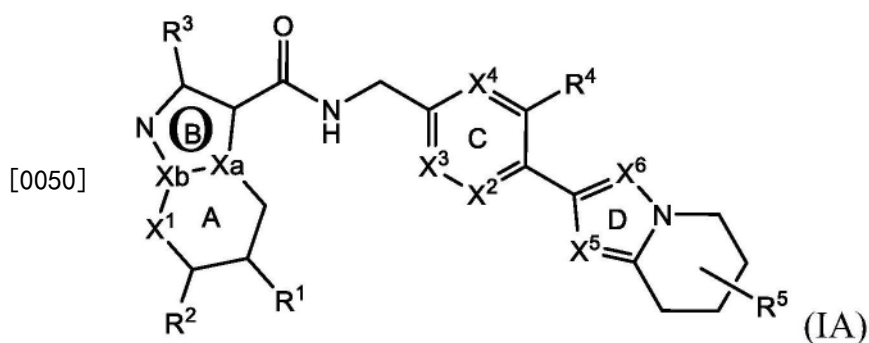
[0045] 这些化合物在本文中可称为“本发明的化合物”。

[0046] 在本发明的化合物中:

[0047] R^{8a} 还可表示任选地被 $-OC_{1-3}$ 烷基取代的 C_{1-4} 烷基(并且例如, R^5 因此可表示 $-CH_2-OCH_3$)。

[0048] 药学上可接受的盐包括酸加成盐和碱加成盐。此类盐可通过常规手段形成,例如通过式I化合物的游离酸或游离碱形式与一个或多个当量的适当酸或碱,任选地在溶剂中或在盐不溶于其中的介质中反应,接着使用标准技术(例如,真空、通过冷冻干燥或通过过滤)去除所述溶剂或所述介质。盐还可通过使盐形式的本发明化合物的抗衡离子与另一种抗衡离子交换来制备,例如使用合适的离子交换树脂。

[0049] 还提供了一种式(IA)的化合物



[0051] 其中

[0052] A是6元环,该6元环能够是芳族或非芳族,

[0053] B是5元芳族环;

[0054] X_a 和 X_b 中的一者表示N,并且另一者表示C(其中每个N和C与适当数目的单键/双键连接);

[0055] X^1 表示 $=N-$ 、 $-CH_2-$ 或 $=C(R^{10a})-$;

[0056] X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 和 X^6 各自独立地表示 $=N-$ 或 $=C(R^{10b})-$;

[0057] R^1 和 R^2 各自独立地表示选自氢、卤素(例如Cl、F)、 $-R^{6c}$ 、 $-O-R^{6d}$ 、 $-C(=O)-R^{6e}$ 、 $-C(=O)-N(R^6)$ (R^7)、 $-CN$ 和 $-N(R^{6a})R^{6b}$ 的取代基;

[0058] R^3 表示选自H、卤素(例如Cl、F)以及任选地被选自卤素(例如F)和 $-O-C_{1-3}$ 烷基的一个或多个取代基取代的 $-C_{1-3}$ 烷基(直链、支链或环状)的取代基;

[0059] R^4 表示选自H、F、 $-C_{1-3}$ 烷基和 $-O-C_{1-3}$ 烷基的取代基;

[0060] R^5 表示选自H、 $-OH$ 、 $-R^{8a}$ 、 $-C(=O)-R^{8b}$ 、 $-SO_2-R^9$ 和 $-N(R^{11a})R^{11b}$ 的一个或多个取代基;

[0061] R^6 和 R^7 独立地选自H和 $-C_{1-3}$ 烷基;

[0062] R^{6a} 和 R^{6b} 独立地表示H、 $-C_{1-6}$ 烷基,或者 R^{6a} 和 R^{6b} 连接在一起以形成3至6元环;

[0063] R^{6c} 和 R^{6d} 独立地表示氢或任选地被选自卤素(例如F)、 $-O-CH_3$ 、苯基、 $-N(R^{6a})R^{6b}$ 的一个或多个取代基取代的 $-C_{1-4}$ 烷基;

[0064] R^{6e} 是 $-C_{1-3}$ 烷基;

[0065] R^{8a} 表示 $-CN$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基(直链、支链或环状;该烷基基团任选地被选自卤素的一个或多个取代基取代,从而形成例如 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_2CH_3$)或 $-OC_{1-3}$ 烷基(任选地被选自卤素和 $-O-CH_3$ 的一个或多个取代基取代);

[0066] R^{8b} 是氢或 $-C_{1-3}$ 烷基(任选地被一个或多个氟原子取代);

[0067] R^9 表示任选地被选自卤素(例如F)和 $-O-CH_3$ 的一个或多个取代基取代的 $-C_{1-4}$ 烷基;

[0068] R^{10a} 和 R^{10b} 独立地表示H、卤素、 $-C_{1-4}$ 烷基(其本身任选地被一个或多个,例如一个选

自氟、-CN、-R^{12a}、-OR^{12b}、-N(R^{12c})R^{12d}和/或-C(O)N(R^{12e})R^{12f}的取代基取代)或-O-C₁₋₄烷基(其本身任选地被一个或多个,例如一个选自氟、-R^{12g}、-OR^{12h}和/或-N(R¹²ⁱ)R^{12j}的取代基取代);

[0069] R^{11a}和R^{11b}独立地表示氢、C₁₋₃烷基(任选地被一个或多个氟原子取代)或-S(O)₂R^{6c}(其中R^{6c}如上定义);

[0070] R^{12a}、R^{12b}、R^{12c}、R^{12d}、R^{12e}、R^{12f}、R^{12g}、R^{12h}、R¹²ⁱ和R^{12j}独立地表示氢或C₁₋₃烷基(任选地被一个或多个氟原子取代);

[0071] 或它们的药学上可接受的盐,

[0072] 这些化合物在本文中也可称为“本发明的化合物”。

[0073] 如上文提及的药学上可接受的酸加成盐意指包含式(I)的化合物能够形成的治疗活性的非毒性酸加成盐形式。这些药学上可接受的酸加成盐可以方便地通过用这种合适的酸处理碱形式来获得。

[0074] 为了本发明的目的,本发明的化合物的溶剂化物、前药、N-氧化物和立体异构体也包括在本发明的范围内。

[0075] 本发明的相关化合物的术语“前药”包括在口服或肠胃外施用后,在预定时间内(例如在6小时至24小时的给药间隔内(即每天一次至四次))在体内代谢以形成实验可检测量的该化合物的任何化合物。为了避免疑问,术语“肠胃外”施用包括除口服施用以外的所有施用形式。

[0076] 本发明的化合物的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哺乳动物受试者时,修饰在体内被裂解。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。前药包括本发明的化合物,其中本发明的化合物中的羟基、氨基、巯基、羧基或羰基基团与可在体内裂解以分别再生游离的羟基、氨基、巯基、羧基或羰基基团的任何基团键合。

[0077] 前药的示例包括但不限于羟基官能团的酯和氨基甲酸酯、羧基官能团的酯基团、N-酰基衍生物和N-曼尼希碱。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)。

[0078] 本发明的化合物可含有双键并且因此可作为关于每个单独的双键的E(对立)和Z(共同)几何异构体存在。本发明的化合物也包括位置异构体。所有此类异构体(例如,如果本发明的化合物包含双键或稠环,则包括顺式和反式)及其混合物都包括在本发明的范围内(例如,单一位置异构体和位置异构体的混合物可包括在本发明的范围内)。

[0079] 本发明的化合物还可表现出互变异构现象。所有互变异构形式(或互变异构体)及其混合物都包括在本发明的范围内。术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指可经由低能垒相互转化的不同能量的结构异构体。例如,质子互变异构体(也称为质子异变的互变异构体)包括经由质子迁移的互变,诸如酮-烯醇和亚胺-烯胺异构化。化合价互变异构体包括通过重组成键电子中的一些成键电子进行的互变。

[0080] 本发明的化合物还可含有一个或多个不对称碳原子,并因此可表现出光学和/或非对映异构现象。非对映异构体可使用常规技术分离,例如色谱法或分级结晶。各种立体异构体可通过使用常规技术(例如分级结晶或HPLC)分离化合物的外消旋或其他混合物来分离。另选地,所需的光学异构体可通过以下方法制备:通过在不会引起外消旋化或差向异构化的条件下使适当的光学活性起始材料反应(即“手性池”法),通过使适当的起始材料与

“手性助剂”反应,该手性助剂随后可在合适的阶段通过衍生化(即拆分,包括动态拆分)去除,例如与纯手性酸反应,随后通过常规手段诸如色谱法分离非对映异构体衍生物,或通过技术人员已知的条件下与适当的手性试剂或手性催化剂反应。

[0081] 所有立体异构体(包括但不限于非对映异构体、对映体和阻转异构体)及其混合物(例如外消旋混合物)都包括在本发明的范围内。

[0082] 在本文所示的结构中,在没有指定任何特定手性原子的立体化学的情况下,所有立体异构体都被考虑并包括为本发明的化合物。在立体化学由表示特定构型的实心楔形或虚线指定的情况下,该立体异构体如此指定和定义。

[0083] 本发明的化合物可以非溶剂化形式以及药学上可接受的溶剂诸如水、乙醇等的溶剂化形式存在,并且本发明旨在包括溶剂化和非溶剂化形式两者。

[0084] 本发明还涵盖本发明的同位素标记的化合物,其与本文所述的那些相同,但事实上一个或多个原子被原子质量或质量数不同于通常在自然界中发现的原子质量或质量数(或在自然界中发现的最丰富的原子质量或质量数)的原子替代。本文所指定的任何特定原子或元素的所有同位素均包括在本发明的化合物的范围内。可掺入到本发明的化合物中的示例性同位素包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素,诸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 和 ^{125}I 。本发明的某些同位素标记的化合物(例如,用 ^3H 和 ^{14}C 标记的那些)可用于化合物和例如底物组织分布测定。氘化(^3H)和碳-14(^{14}C)同位素因其易于制备和可检测性而有用。此外,用较重的同位素诸如氙(即, ^2H)进行置换可以提供由更大的代谢稳定性所带来的某些治疗优势(例如,体内半衰期延长或需要的剂量减少)并且因此在一些情况下可以是优选的。 ^2H 在本文中也可描绘为 ^2D ,并且在任何情况下,两者均由根据本发明范围的上下文中的“氢”或H涵盖。正电子发射同位素诸如 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 和 ^{18}F 可用于正电子发射断层扫描(PET)研究以检查底物受体占有率。同位素标记的本发明的化合物通常可通过以下类似于下文的描述/实施例中公开的那些程序的程序,通过用同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂来制备。

[0085] 除非另有说明,否则本文所定义的 C_{1-q} 烷基基团(其中q是范围的上限)可以是直链的,或者当存在足够数目(即,在适当时最少两个或三个)的碳原子时,可以是支链的,和/或环状的(因此形成 C_{3-q} -环烷基基团)。此类环烷基基团可以是单环或双环的,并且可以进一步是桥连的。进一步,当存在足够数目(即最少四个)的碳原子时,此类基团还可以是部分环状的。此类烷基也可以是饱和的,或者当有足够数目(即最少两个)的碳原子时是不饱和的(形成例如 C_{2-q} 烯基或 C_{2-q} 炔基基团)。类似地,根据碳原子的数目“q”, C_{1-q} 亚烷基基团表示 C_{1-q} 烷基接头基团,即 $-\text{CH}_2-$ (C_1 亚烷基或亚甲基)、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 等。

[0086] 可以具体提及的 C_{3-q} 环烷基基团(其中q是范围的上限)可以是单环或二环烷基基团,该环烷基基团可以进一步是桥连的(因此形成例如稠环系,诸如三个稠合的环烷基基团)。此类环烷基基团可以是饱和的或不饱和的,含有一个或多个双键(形成例如环烯基基团)。取代基可以附接在环烷基基团上的任何点。进一步,当存在足够数目(即最少四个)时,这种环烷基也可以是部分环状的。

[0087] 当在本文中使用时,术语“卤素”优选地包括氟、氯、溴和碘。

[0088] 本文所提及的杂环基团可包括芳族或非芳族杂环基团,并且因此涵盖杂环烷基和杂芳基。同样地,“芳族或非芳族5或6元环”可以是在环中具有5或6元的杂环基团(以及碳环

基团)。

[0089] 可提及的杂环烷基基团包括非芳族单环和双环杂环烷基基团,其中环系中的至少一个(例如一至四个)原子不是碳(即杂原子),并且其中环系中的原子总数介于3与20之间(例如介于三与十之间,例如介于3与8之间,诸如5至8)。此类杂环烷基基团也可以是桥连的。此外,此类杂环烷基可以是饱和的或不饱和的,含有一个或多个双键和/或三键,形成例如 C_{2-q} 杂环烯基(其中 q 是范围的上限)基团。可提及的 C_{2-q} 杂环烷基基团包括7-氮杂双环[2.2.1]庚基、6-氮杂双环[3.1.1]庚基、6-氮杂双环[3.2.1]辛基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、氮丙啶基、氮杂环丁烷基、二氢吡喃基、二氢吡啶基、二氢吡咯基(包括2,5-二氢吡咯基)、二氧戊环基(包括1,3-二氧戊环基)、二噁烷基(包括1,3-二噁烷基和1,4-二噁烷基)、二噻烷基(包括1,4-二噻烷基)、二硫杂环戊基(dithiolanyl)(包括1,3-二硫杂环戊基)、咪唑烷基、咪唑啉基、吗啉基、7-氧杂双环[2.2.1]庚基、6-氧杂双环[3.2.1]辛基、氧杂环丁烷基、环氧乙烷基、哌嗪基、哌啶基、非芳族吡喃基、吡唑烷基、吡咯烷酮基、吡咯烷基、吡咯啉基、奎宁环基、环丁砜基、3-二氧噻吩烯基(3-sulfolenyl)、四氢吡喃基、四氢呋喃基、四氢吡啶基(诸如1,2,3,4-四氢吡啶基和1,2,3,6-四氢吡啶基)、硫杂环丁基、硫杂环丙烷基、硫杂环戊烷基、硫代吗啉基、三噻烷基(trithianyl)(包括1,3,5-三噻烷基)、托品烷基等。在适当的情况下,杂环烷基基团上的取代基可位于环系中的任何原子上,包括杂原子。杂环烷基基团的连接点可以经由环系中的任何原子,包括(在适当情况下)杂原子(诸如氮原子),或可以作为环系的一部分存在的任何稠合碳环上的原子。杂环烷基基团还可以是N-氧化或S-氧化形式。本文所提及的杂环烷基可表述为具体为单环或双环的。

[0090] 芳族基团可以是芳基或杂芳基。可提及的芳基基团包括 C_{6-20} ,诸如 C_{6-12} (例如 C_{6-10})芳基基团。此类基团可以是单环、双环或三环的并且具有6至12个(例如6至10个)环碳原子,其中至少一个环是芳族的。 C_{6-10} 芳基基团包括苯基、萘基等,诸如1,2,3,4-四氢-萘基。芳基基团的连接点可以通过环系的任何原子。例如,当芳基基团是多环时,连接点可以通过原子,包括非芳族环的原子。然而,当芳基基团是多环的(例如双环或三环)时,它们优选地通过芳族环连接到分子的其余部分。本文可提及的最优选的芳基基团是“苯基”。

[0091] 除非另外指明,否则当在本文中使用时,术语“杂芳基”是指含有一个或多个优选地选自N、O和S的杂原子(例如一至四个杂原子)的芳族基团。杂芳基基团包括具有5至20个成员(例如5至10个)并且可以是单环、双环或三环的那些杂芳基基团,条件是至少一个环是芳族的(因此形成例如单环、双环或三环杂芳族基团)。当杂芳基基团是多环时,连接点可以通过任何原子,包括非芳族环的原子。然而,当杂芳基基团是多环的(例如双环或三环)时,它们优选地通过芳族环连接到分子的其余部分。可提及的杂芳基基团包括3,4-二氢-1H-异喹啉基、1,3-二氢异吲哚基、1,3-二氢异吲哚基(例如3,4-二氢-1H-异喹啉-2-基、1,3-二氢异吲哚-2-基、1,3-二氢异吲哚-2-基;即经由非芳族环连接的杂芳基基团),或优选地吡啶基、苯并咪唑基、苯并二噁烷基、苯并二氧杂环庚烯基(benzodioxepinyl)、苯并二氧杂环戊烯基(包括1,3-苯并二氧杂环戊烯基)、苯并呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻二唑基(包括2,1,3-苯并噻二唑基)、苯并噻唑基、苯并噻二唑基(包括2,1,3-苯并噻二唑基)、苯并噻嗪基(包括3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻嗪基)、苯并噻唑基、苯并吗啉基、苯并硒-二唑基(包括2,1,3-苯并硒-二唑基)、苯并噻吩基、呋唑基、色满基、噌啉基、呋喃基、咪唑基、咪唑并[1,2-

a]吡啶基、吡唑基、二氢吡唑基、吡啶基、异苯并呋喃基、异色满基、异二氢吡唑基、异吡唑基、异喹啉基、异噻唑啉基、异硫代色满基、异噻唑基、萘啶基(包括1,6-萘啶基或优选地1,5-萘啶基和1,8-萘啶基)、噻二唑基(包括1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基和1,3,4-噻二唑基)、噻唑基、吩嗪基、吩噻嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、四氢异喹啉基(包括1,2,3,4-四氢异喹啉基和5,6,7,8-四氢异喹啉基)、四氢喹啉基(包括1,2,3,4-四氢喹啉基和5,6,7,8-四氢喹啉基)、四唑基、噻二唑基(包括1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基和1,3,4-噻二唑基)、噻唑基、硫代色满基、硫代乙氧苯基(thiophenetyl)、噻吩基、三唑基(包括1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基和1,3,4-三唑基)等。在适当的情况下,杂芳基基团上的取代基可位于环系中的任何原子上,包括杂原子。杂芳基基团的连接点可以通过环系中的任何原子,包括(在适当情况下)杂原子(诸如氮原子),或可以作为环系的一部分存在的任何稠合碳环上的原子。杂芳基基团还可以是N-氧化或S-氧化形式。本文所提及的杂芳基基团可表述为具体为单环或双环的。当杂芳基基团是其中存在非芳族环的多环时,则该非芳族环可以被一个或多个=O基团取代。本文可提及的最优选的杂芳基基团是含有1,2或3个杂原子(例如优选选自氮、氧和硫)的5或6元芳族基团。

[0092] 可以特别指出杂芳基基团是单环或双环的。在指定杂芳基是双环的情况下,则该杂芳基可由与另一个五、六或七元环(例如单环芳基或杂芳环)稠合的五、六或七元单环(例如单环杂芳环)组成。

[0093] 可提及的杂原子包括磷、硅、硼以及优选地氧、氮和硫。

[0094] 当本文提及“芳族”基团时,它们可以是芳基或杂芳基。当本文提及“芳族接头基团”时,它们可以是如本文所定义的芳基或杂芳基,优选是单环的(但可以是多环的)并且经由该接头基团的任何可能的原子附接至分子的剩余部分。然而,当特别提及碳环芳族接头基团时,则此类芳族基团可不包含杂原子,即它们可为芳基(但不是杂芳基)。

[0095] 为了避免疑问,当在本文中表明基团可被一个或多个取代基(例如选自C₁₋₆烷基)取代时,则那些取代基(例如烷基基团)是彼此独立的。也就是说,这些基团可被相同的取代基(例如相同的烷基取代基)或不同的取代基(例如烷基)取代。

[0096] 本文提及的所有单个特征(例如优选特征)可单独采用或与本文提及的任何其他特征(包括优选特征)组合采用(因此,优选特征可与其他优选特征结合采用,或独立于它们采用)。

[0097] 技术人员将会理解,作为本发明主题的本发明化合物包括那些稳定的化合物。也就是说,本发明的化合物包括足够稳健以经受得住从例如反应混合物中分离至有用纯度的那些化合物。

[0098] 在实施方案中,环A是芳族并且:

[0099] X¹表示=N-或=CH-,

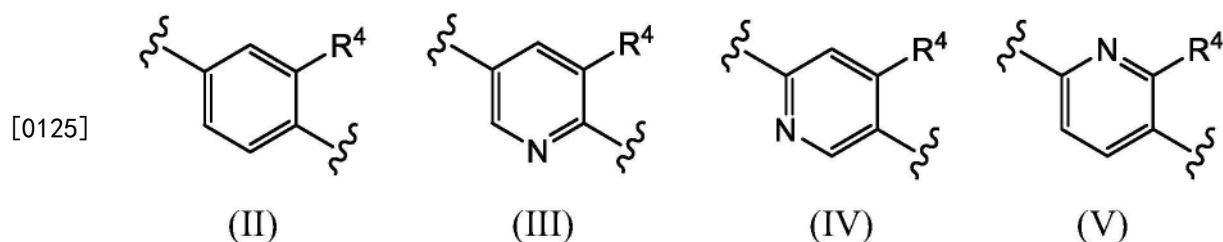
[0100] R¹和R²各自独立地表示选自氢、-CH₃、-F、-Cl、-OCH₃、-NH₂、-CH₂NH₂的取代基。

[0101] 优选地,环A是芳族,并且:

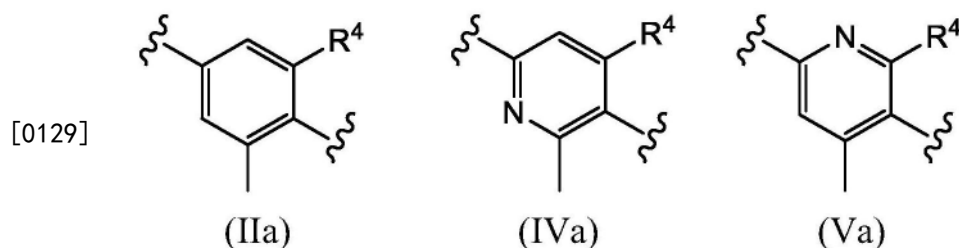
[0102] X¹表示=N-,并且/或者

[0103] R¹和R²各自独立地表示选自氢、-CH₃、-F、-Cl、-OCH₃、-NH₂、-CH₂NH₂的取代基,

- [0104] 在另一个优选的构型中,环A是芳族,
- [0105] X^1 表示 $=CH^-$,并且/或者
- [0106] R^1 和 R^2 各自独立地表示选自氢、 $-CH_3$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 的取代基。
- [0107] 在另选方案中,环A是非芳族,
- [0108] X^1 表示 $-CH_2^-$,并且/或者
- [0109] R^1 和 R^2 各自独立地表示选自氢、 $-CH_3$ 、 $-Cl$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 的取代基,
- [0110] 优选的本发明的化合物包含:
- [0111] R_3 表示选自H、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 和环丙基的取代基。
- [0112] 更确切地,其中环A是非芳族的化合物:
- [0113] X^1 表示 $-CH_2^-$;
- [0114] R^1 和 R^2 各自独立地表示选自氢、 $-CH_3$ 、 $-Cl$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 的取代基;并且/或者
- [0115] R_3 表示选自H、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 和环丙基的取代基。
- [0116] 另选地,在本发明的另一个实施方案中,提供了化合物,其中:
- [0117] 环A是芳族;
- [0118] X^1 表示 $=N^-$;
- [0119] R^1 和 R^2 各自独立地表示选自氢、 $-CH_3$ 、 $-Cl$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 的取代基;并且/或者
- [0120] R_3 表示选自H、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 和环丙基的取代基。
- [0121] 作为另一种另选方案,提供了其中环A是芳族的化合物:
- [0122] X^1 表示 $=CH^-$,并且/或者
- [0123] R^1 和 R^2 各自独立地表示选自氢、 $-CH_3$ 、 $-Cl$ 、 $-OCH_3$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 的取代基。在实施方案中, $-CH_3$ 也可特别表示其氘代同位素,例如 $-CD_3$ 。
- [0124] 在本发明的另一个方面,提供一种化合物,其中环C选自:



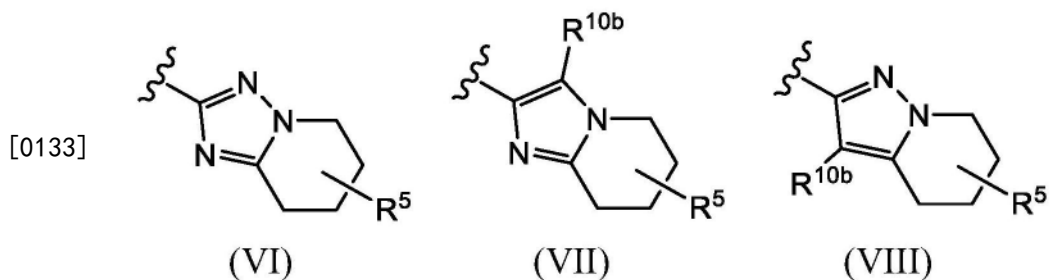
- [0126] 并且其中 R^4 表示如上文所公开的选自H、F、 $-C_{1-3}$ 烷基和 $-O-C_{1-3}$ 烷基的取代基。
- [0127] 在这方面,在实施方案中, R^4 表示选自H、F和 $-CH_3$ 的取代基。
- [0128] 在实施方案中,环C也可选自:



- [0130] 在这方面,在实施方案中, R^4 表示选自F、 $-C_{1-3}$ 烷基和 $-O-C_{1-3}$ 烷基的取代基。

[0131] 在这方面,在另一个实施方案中, R^4 表示选自F和 $-CH_3$ 的取代基。

[0132] 在实施方案中,本发明包括一种化合物,其中环D选自:

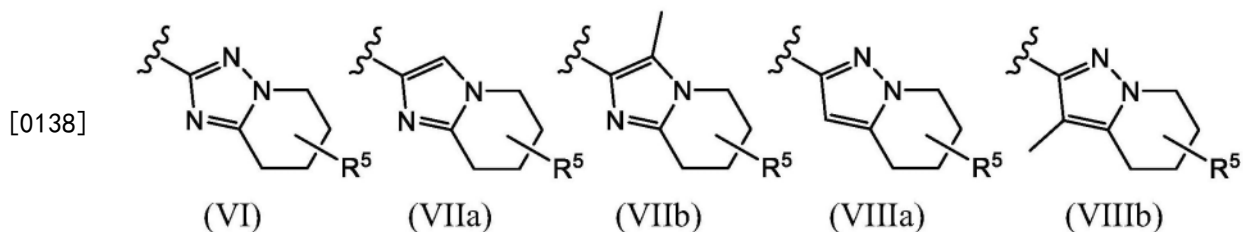


[0134] 其中根据权利要求1, R^5 表示选自H、 $-OH$ 、 $-R^{8a}$ 、 $-C(=O)-R^{8b}$ 、 $-SO_2-R^9$ 或 $-N(R^{11a})R^{11b}$ 的一个或多个取代基;并且/或者

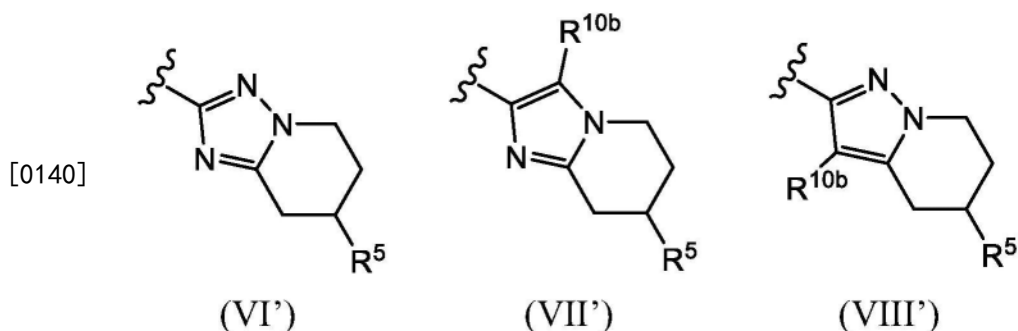
[0135] R^{10b} 表示H、卤素、 C_{1-4} 烷基(其本身任选地被一个或多个,例如一个选自氟、 $-CN$ 、 $-R^{12a}$ 、 $-OR^{12b}$ 、 $-N(R^{12c})R^{12d}$ 和/或 $-C(O)N(R^{12e})R^{12f}$ 的取代基取代)或 $-O-C_{1-4}$ 烷基(其本身任选地被一个或多个,例如一个选自氟、 $-R^{12g}$ 、 $-OR^{12h}$ 和/或 $-N(R^{12i})R^{12j}$ 的取代基取代)。

[0136] 在实施方案中,提供了化合物,其中 R^{10b} 表示选自H和 $-CH_3$ 的取代基。

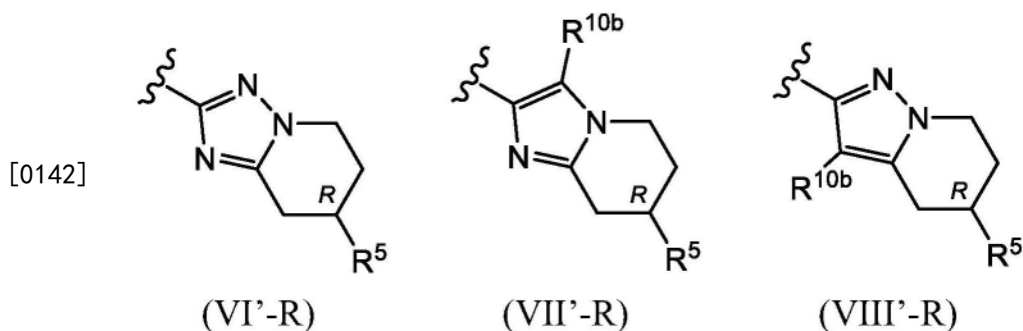
[0137] 在又一个实施方案中,环D选自:



[0139] 优选地环D选自:

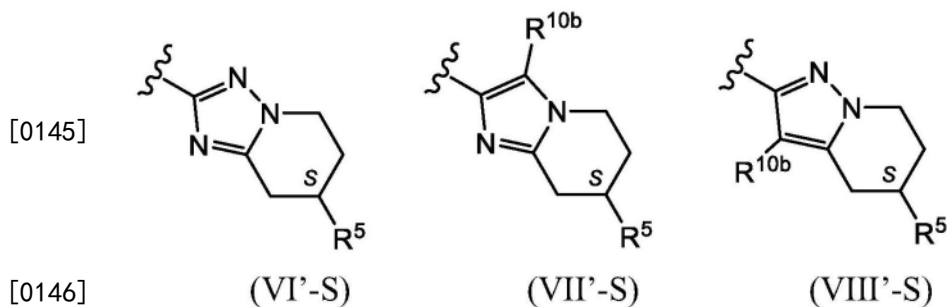


[0141] 在另选的实施方案中,环D选自:



[0143] 并且 R^5 所附接的碳原子具有R构型。

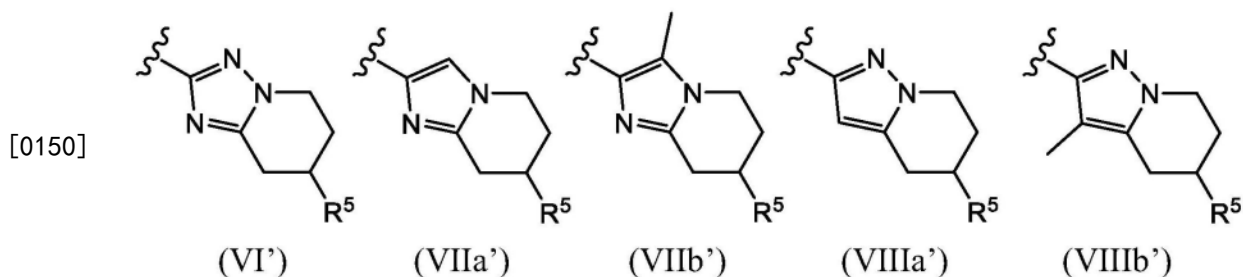
[0144] 在第二个另选的实施方案中,环D选自:



[0147] 并且R⁵所附接的碳原子具有S构型。

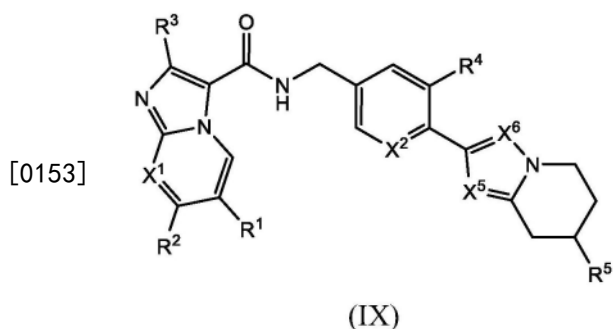
[0148] 在实施方案中, R⁵表示H、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、环丙基、-OH、-OCH₃、-OCF₃、-OCH₂CH₂OCH₃、-CF₃、-CHF₂、-CF₂CH₃、-NH₂、-NH(SO₂)CF₃、-N(CH₃)(SO₂)CF₃和-SO₂CF₃。

[0149] 在另一个实施方案中, 本发明包括一种化合物, 其中环D选自:



[0151] 并且其中R⁵表示H、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、环丙基、-OH、-OCH₃、-OCF₃、-OCH₂CH₂OCH₃、-CF₃、-CHF₂、-CF₂CH₃、-NH₂、-NH(SO₂)CF₃、-N(CH₃)(SO₂)CF₃和-SO₂CF₃。

[0152] 优选地, 本发明涉及式 (IX) 的化合物



[0154] 其中

[0155] X¹表示=N-或=C(R^{10a})-;

[0156] X²、X⁵和X⁶各自独立地表示=N-或=C(R^{10b})-;

[0157] R¹和R²各自独立地表示选自氢、卤素(例如Cl、F)、-R^{6c}、-O-R^{6d}、-C(=O)-R^{6e}、

[0158] -C(=O)-N(R⁶)(R⁷)、-CN和-N(R^{6a})R^{6b}的取代基;

[0159] R³表示选自H、卤素(例如Cl、F)、-CF₃、-CHF₂以及任选地被选自卤素(例如F)和-O-C₁₋₃烷基的一个或多个取代基取代的-C₁₋₃烷基(直链、支链或环状)的取代基;

[0160] R⁴表示选自H、F、-C₁₋₃烷基和-O-C₁₋₃烷基的取代基;

[0161] R⁵表示H、-OH、-R^{8a}、-C(=O)-R^{8b}、-SO₂-R⁹或-N(R^{11a})R^{11b};

[0162] R⁶和R⁷独立地选自H和-C₁₋₃烷基;

[0163] R^{6a}和R^{6b}独立地表示H、C₁₋₆烷基, 或者R^{6a}和R^{6b}连接在一起以形成3至6元环;

[0164] R^{6c}和R^{6d}独立地表示氢或任选地被选自卤素(例如F)、-O-CH₃、苯基、-N(R^{6a})R^{6b}的一

[0189] $-X^3$ 和 X^4 独立地表示 $=CH-$;

[0190] $-X^5$ 表示 $=CH-$ 或 $=N-$ (并且在实施方案中表示 $=CH-$);

[0191] $-R^4$ 表示氢、F或 CH_3 ;

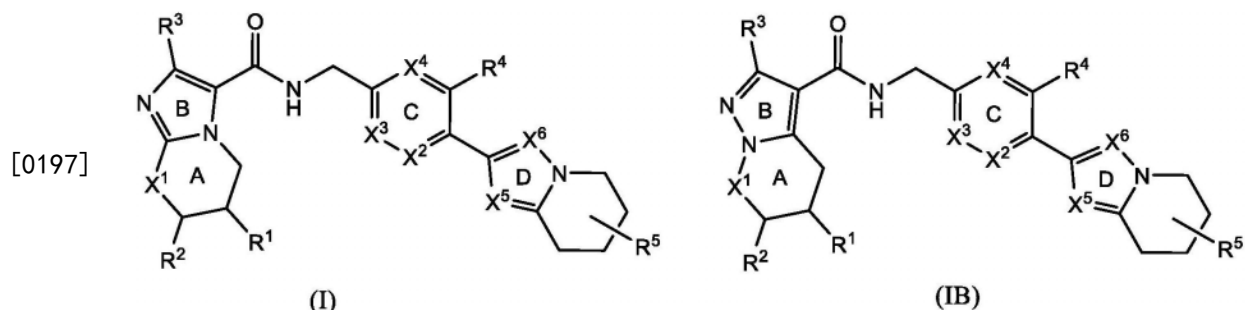
[0192] $-X^5$ 和 X^6 独立地表示 $=N-$ 、 $=CH=$ 或 $=C(CH_3)-$ (并且在另一个实施方案中, X^5 和 X^6 中的一者表示 $=N-$,并且另一者表示 $=N-$ 、 $=CH-$ 或 $=C(CH_3)-$);

[0193] 当 R^5 表示取代基时,它可位于相对于该二环中必需的N原子的间位或对位-位置;并且/或者

[0194] $-R^5$ 表示H (尽管在实施方案中表示取代基)、 $-CF_3$ 、 $-CH_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCH_3$ 、环丙基、丙基、 $-OH$ 、 $-O-CH_2CH_2OCH_3$ 或 OCF_3 ,

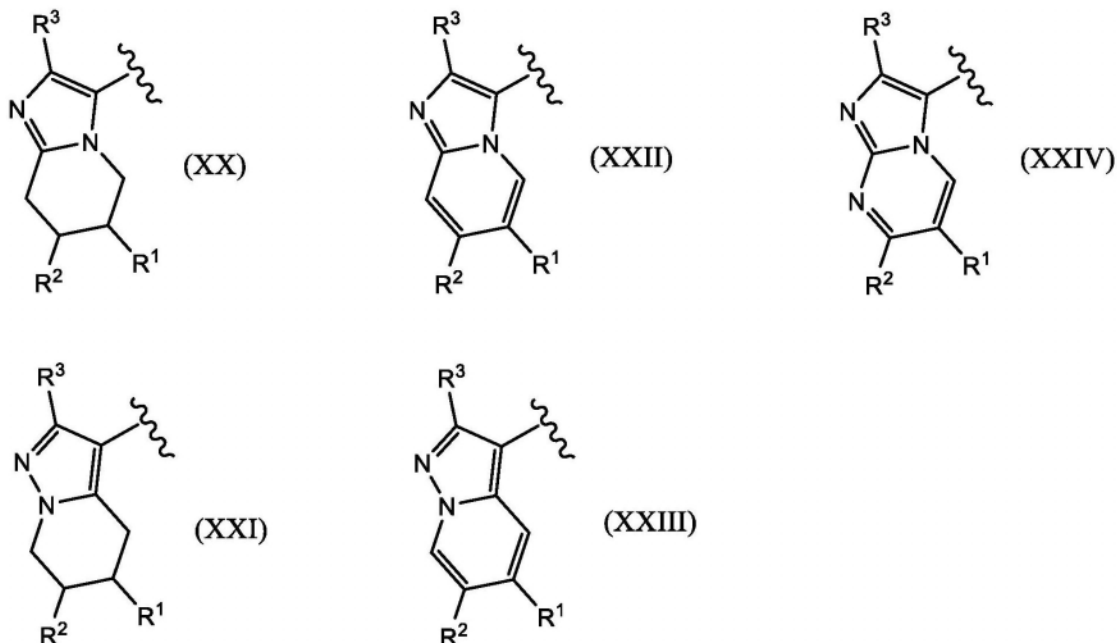
[0195] 即,上述实施方案中的任一者可单独采用或与本文公开的其他实施方案组合采用。

[0196] 在单独的实施方案中,式(IA)的化合物可描绘为式(I)的化合物或式(IB)的化合物,



[0198] 其中所有整数如本文所定义。

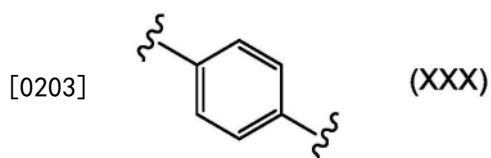
[0199] 在特定实施方案中,含有环A和环B的二环可由下式中的任一者表示:



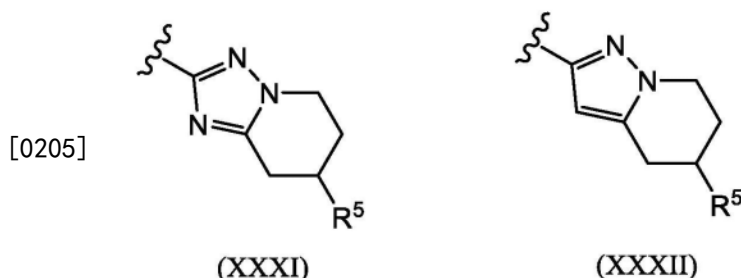
[0200]

[0201] 在实施方案中, R^1 和 R^2 各自表示氢 (并且因此由 (XX)、(XXI)、(XXII)、(XXIII) 和 (XXIV) 描绘的环的6元环是未取代的)。在另一个实施方案中, R^3 表示 C_{1-3} 烷基,诸如甲基。

[0202] 在实施方案中,C环可表示未取代的苯基,即具有式 (XXX):



[0204] 在实施方案中,D环(或含有D环的二环)在单独的实施方案中表示式(XXXI)或式(XXXII):



[0206] 在另一个实施方案中, R^5 表示任选地被一个或多个氟原子取代的 C_{1-3} 烷基;在另一个实施方案中, R^5 表示 $-CF_3$ 。

[0207] 如本文所提及的,并且为了避免疑问,任何前述实施方案可与其他实施方案组合使用,例如描绘环A和环B的任何实施方案、描述环C的任何实施方案、描述环D的任何实施方案以及本文所指出的任何其他实施方案(诸如 R^5 取代基等)。

[0208] 根据本发明的化合物已经令人惊奇地显示适合于治疗细菌感染,包括分枝杆菌感染,特别是由病原性分枝杆菌诸如结核分枝杆菌引起的那些疾病(包括其潜伏和耐药形式)。因此,本发明还涉及如上文所定义的本发明的化合物,该化合物用作药物,特别是用作治疗细菌感染(包括分枝杆菌感染)的药物。

[0209] 本发明的此类化合物可通过干扰结核分枝杆菌中的ATP合酶起作用,其中对细胞色素 bc_1 活性的抑制是主要作用模式。细胞色素 bc_1 是ATP合成所需的电子传递链的必需组分。

[0210] 此外,本发明还涉及如下文所述的本发明化合物及其任何药物组合物用于制造用于治疗细菌感染(包括分枝杆菌感染)的药物的用途。

[0211] 因此,在另一方面中,本发明提供了一种治疗患有细菌感染(包括分枝杆菌感染)或处于细菌感染(包括分枝杆菌感染)风险下的患者的方法,该方法包括向该患者施用治疗有效量的根据本发明的化合物或药物组合物。

[0212] 本发明的化合物还显示出抗耐药菌株的活性。

[0213] 当在上文或下文中使用时,这些化合物可以治疗细菌感染意指这些化合物可以治疗一种或多种细菌菌株的感染。

[0214] 本发明还涉及一种组合物,该组合物包含药学上可接受的载体和作为活性成分的治疗有效量的根据本发明的化合物。根据本发明的化合物可被配制成各种药物形式以用于施用目的。作为合适的组合物,可以列举通常用于全身给药的所有组合物。为了制备本发明的药物组合物,将作为活性成分的任选以盐形式添加的有效量的特定化合物与药学上可接受的载体以紧密混合物的形式组合,该载体可根据施用所需的制剂形式采取多种形式。这些药物组合物合乎需要地为特别适于口服施用或通过肠胃外注射施用的单位剂型。例如,在制备口服剂型的组合物时,在口服液体制剂诸如混悬剂、糖浆剂、酏剂、乳剂和溶液剂的

情况下,可采用任何常用药物介质,例如水、二醇、油、醇等;或者在散剂、丸剂、胶囊剂和片剂的情况下,可采用固体载体,诸如淀粉、糖、高岭土、稀释剂、润滑剂、粘结剂、崩解剂等。由于其在施用方面的方便性,片剂和胶囊剂代表了最有利的口服单位剂型,在这种情况下显然采用固体药用载体。对于肠胃外组合物,载体将通常至少大部分包括无菌水,但也可包括例如有助于溶解的其他成分。例如,可以制备可注射溶液,其中载体包括盐水溶液、葡萄糖溶液或盐水和葡萄糖溶液的混合物。还可以制备可注射混悬剂,在这种情况下,可以采用合适的液体载体、悬浮剂等。还包括打算在使用前不久转化成液体形式制剂的固体形式制剂。

[0215] 取决于施用模式,药物组合物将优选地包含0.05重量%至99重量%,更优选地0.1重量%至70重量%,甚至更优选地0.1重量%至50重量%的活性成分,以及1重量%至99.95重量%,更优选地30重量%至99.9重量%,甚至更优选地50重量%至99.9重量%的药学上可接受的载体,所有百分比均基于组合物的总重量。

[0216] 药物组合物可另外含有本领域已知的各种其他成分,例如润滑剂、稳定剂、缓冲剂、乳化剂、粘度调节剂、表面活性剂、防腐剂、调味剂或着色剂。

[0217] 尤其有利的是将上述药物组合物配制成便于施用和剂量均匀的单位剂型。如本文所用的单位剂型是指适合作为单一剂量的物理离散单元,每个单元含有预定量的活性成分,其经计算为与所需的药物载体相结合产生期望的治疗效果。此类单位剂型的示例为片剂(包括刻痕片剂或包衣片剂)、胶囊、丸剂、粉包、干胶片、栓剂、可注射溶液或悬浮剂等、以及它们分开的多倍剂型。

[0218] 当然,根据本发明的化合物的日剂量将随所用的化合物、施用方式、所需的治疗和所指出的分枝杆菌疾病而变化。然而,一般来讲,当本发明的化合物以不超过1克,例如10mg/kg至50mg/kg体重范围内的日剂量施用时,将获得令人满意的结果。

[0219] 考虑到式(I)的化合物对细菌感染具有活性的事实,本发明化合物可与其他抗菌剂组合以有效对抗细菌感染。

[0220] 因此,本发明还涉及一种以下的组合:(a)根据本发明的化合物,以及(b)一种或多种其他抗菌剂。

[0221] 本发明还涉及一种以下的组合:(a)根据本发明的化合物,以及(b)一种或多种其他抗菌剂,该组合用于用作药物。

[0222] 本发明还涉及如上文直接定义的组合或药物组合物用于治疗细菌感染的用途。

[0223] 本发明还包括一种药物组合物,该药物组合物包含药学上可接受的载体和作为活性成分的治疗有效量的(a)根据本发明的化合物,以及(b)一种或多种其他抗菌剂。

[0224] 当作为组合给予时,(a)根据本发明的化合物与(b)其他抗菌剂的重量比可由本领域技术人员确定。如本领域技术人员所熟知的,所述比率以及确切剂量和施用频率取决于根据本发明的具体化合物和所使用的其他抗菌剂、所治疗的特定病状、所治疗的病状的严重程度、具体患者的年龄、体重、性别、饮食、施用时间和一般身体状况、施用方式以及个体可能正在服用的其他药物。此外,显然有效每日量可以根据所治疗的受试者的反应和/或根据开具本发明的化合物的医师的评价而降低或增加。本发明的化合物与另一种抗菌剂的具体重量比可以在1/10至10/1,更特别地1/5至5/1,甚至更特别地1/3至3/1的范围内。

[0225] 根据本发明的化合物和一种或多种其他抗菌剂可以组合在单一制备物中,或者它们可以配制在分开的制备物中,使得它们可以同时、分开或顺序地施用。因此,本发明还涉

及一种产品,该产品含有(a)根据本发明的化合物和(b)一种或多种其他抗菌剂,该产品作为组合制备物以同时、分开或顺序地用于治疗细菌感染。

[0226] 可与本发明的化合物组合的其他抗菌剂是例如本领域中已知的抗菌剂。例如,本发明的化合物可与已知干扰结核分枝杆菌的呼吸链的抗菌剂组合,该抗菌剂包括例如ATP合酶的直接抑制剂(例如贝达喹啉、富马酸贝达喹啉或现有技术中可能已经公开的任何其他化合物,例如W02004/011436中公开的化合物)、*ndh2*抑制剂(例如氯法齐明)和细胞色素*bd*的抑制剂。可以与本发明的化合物组合的附加分枝杆菌药剂是例如利福平(rifampicin)(=利福平(rifampin));异烟肼;吡嗪酰胺;阿米卡星;乙硫异烟胺;乙胺丁醇;链霉素;对氨基水杨酸;环丝氨酸;卷曲霉素;卡那霉素;胺苯硫脲;PA-824;德拉马尼;喹诺酮类/氟喹诺酮类,诸如例如莫西沙星、加替沙星、氧氟沙星、环丙沙星、司帕沙星;大环内酯类,诸如例如克拉霉素、阿莫西林以及克拉维酸;利福霉素类;利福布汀;利福喷丁;以及目前正在开发的其他(但可能还没有上市;参见例如<http://www.newtbdrugs.org/pipeline.php>)。

[0227] 本发明的化合物(包括包含本发明的化合物的形式和组合物/组合)可具有以下优点:它们可比现有技术中已知的化合物更有效、毒性更低、更长效、效力更强、产生更少的副作用、更容易被吸收和/或具有更好的药代动力学特征(例如更高的口服生物利用度和/或更低的清除率),和/或具有其他有用的药理学、物理或化学性质,无论是在上述适应症中使用还是在其他方面中使用。例如,本发明的化合物可具有与以下相关联的优点:较低的心脏毒性;没有活性代谢物形成(例如,其可引起毒性问题,例如基因毒性);不形成降解物(例如,其为非期望的或可能引起不希望的副作用);和/或更快的口服吸收和改善的生物利用度。本发明的某些化合物也可具有优于本发明的某些其他化合物的优点,例如某些化合物(例如其中 R^1 和 R^2 各自表示氢(因此由(XX)、(XXI)、(XXII)、(XXIII)和(XXIV)描绘的环的6元环未被取代的那些化合物)可具有不产生或产生较少不期望的代谢物(例如氧化代谢物)的优点(这可在 R^1 和/或 R^2 表示取代基,诸如烷基,例如甲基的情况下观察到)。

[0228] 一般制备

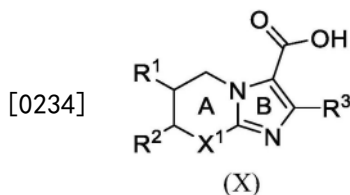
[0229] 根据本发明的化合物通常可通过一系列步骤来制备,每个步骤可以是本领域技术人员已知的或本文所述的。

[0230] 实验部分

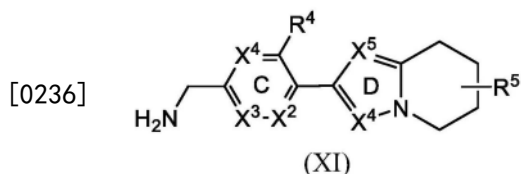
[0231] 式I化合物可以根据下文实施例中所采用的技术(以及本领域技术人员已知的那些方法),例如通过使用以下技术来制备。可进类似的反应来制备式(IA)的化合物,例如如本文所定义的化合物(XL)与式(XI)的化合物的反应和/或如本文所定义的式(XLI)的化合物与式(XIII)的化合物的反应。

[0232] 式(I)的化合物可通过以下方法制备:

[0233] (i) 使式(X)的化合物,



[0235] 其中整数如上文所定义,与式(XI)的化合物反应,

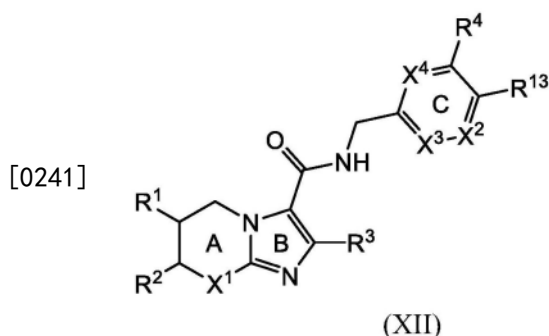


[0237] 其中这些整数如上文所定义；

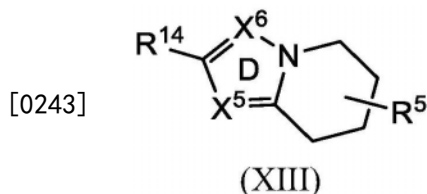
[0238] 该反应可在以下情况进行：在合适的偶联试剂（例如选自二异丙基乙胺 (DIPEA)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化物六氟磷酸酯 (HATU)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二酰亚胺 (EDCI)、1-羟基苯并三唑 (HOBt)、0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸盐 (TBTU) 或其组合) 的存在下、在合适的条件（诸如在下文实例中描述的那些条件）下；例如，在合适偶联试剂（例如1,1'-羰基二咪唑、N,N'-二环己基碳二亚胺、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺（或其盐酸盐）或N,N'-二琥珀酰亚胺基碳酸酯）存在下，任选地在合适的碱（例如氢氧化钠、碳酸氢钠、碳酸钾、吡啶、三乙胺、二甲基氨基吡啶、二异丙胺、氢氧化钠、叔丁醇钾和/或二异丙基酰胺锂（或其变体）和适当的溶剂（例如四氢呋喃、吡啶、甲苯、二氯甲烷、氯仿、乙腈、二甲基甲酰胺、三氟甲基苯、二噁烷或三乙胺）存在下进行。另选地，式 (X) 的化合物的羧酸基团可以首先在标准条件下转化成对应的酰氯（例如在POCl₃、PCl₅、SOCl₂或草酰氯的存在下），然后使该酰氯与式 (XI) 的化合物反应，例如在与上述那些类似的条件下反应；

[0239] 或

[0240] (ii) 使式 (XII) 的化合物，



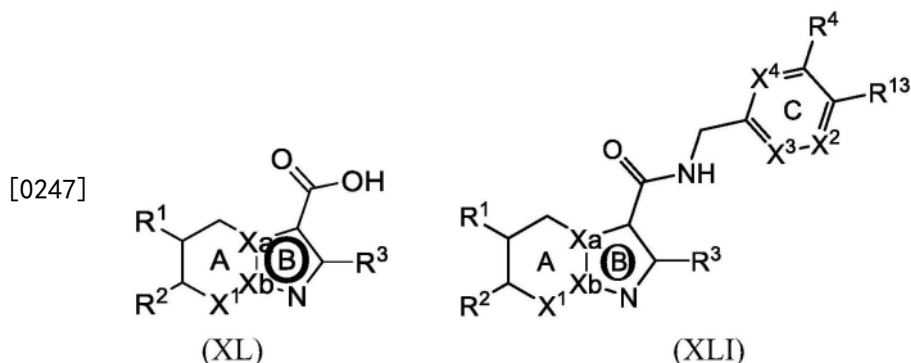
[0242] 其中整数如上文所定义，并且R¹³表示合适的基团，例如合适的离去基团，诸如氯、溴、碘或磺酸酯基团（例如可用于偶联的一类基团），与式 (XIII) 的化合物偶联，



[0244] 其中R⁴如上文所定义，并且R¹⁴表示合适的基团，例如合适的离去基团，该反应在标准条件下，例如任选地在合适的金属催化剂（或其盐或络合物）诸如Pd(dba)₂、Pd(OAc)₂、Cu、Cu(OAc)₂、CuI、NiCl₂等存在下，使用任选的添加剂诸如Ph₃P、X-phos等，在合适的碱（例如t-BuONa等）存在下，在合适的溶剂（例如二噁烷等）中，在本领域技术人员已知的反应条件下进行。

[0245] 本领域技术人员应当理解,一些式(I)的化合物可以转化成其他式(I)的化合物。

[0246] 可用于制备式(IA)的化合物的其他化合物:



[0248] 显然,在所述和随后的反应中,反应产物可从反应介质中分离,并且如果需要,根据本领域通常已知的方法诸如萃取、结晶和色谱法进一步纯化。进一步明显的是,可通过已知技术,特别是制备型色谱法,诸如制备型HPLC、手性色谱法从它们的混合物中分离出以多于一种对映体形式存在的反应产物。单个非对映异构体或单个对映体也可通过超临界流体色谱法(SCF)获得。

[0249] 起始材料和中间体是可商购获得的或可根据本领域通常已知的常规反应程序制备的化合物。

实施例

[0250] 1-一般信息

[0251] 缩写

[0252] ACN:乙腈

[0253] Cs₂CO₃:碳酸铯

[0254] DCM:二氯甲烷

[0255] DIPE:二异丙醚

[0256] DIPEA:N,N-二异丙基乙胺

[0257] DMF:二甲基甲酰胺

[0258] DMSO:二甲基亚砷

[0259] Et₂O:乙醚

[0260] EtOAc:乙酸乙酯

[0261] Et₃N或TEA:三乙胺

[0262] h:小时

[0263] H₂:氢气

[0264] HATU:1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化物六氟磷酸盐

[0265] HCl:盐酸

[0266] i-PrOH:异丙醇

[0267] K₂CO₃:碳酸钾

[0268] LiOH:氢氧化锂

- [0269] MeOH: 甲醇
[0270] MgSO₄: 硫酸镁
[0271] min: 分钟
[0272] N₂: 氮气
[0273] NaHCO₃: 碳酸氢钠
[0274] NaOH: 氢氧化钠
[0275] NH₄Cl: 氯化铵
[0276] NH₄HCO₃: 碳酸氢铵
[0277] NMR: 核磁共振
[0278] PdCl₂(PPh₃)₂: 双(三苯基膦)二氯化钯(II)
[0279] Pd(OAc)₂: 乙酸钯(II)
[0280] rt: 室温
[0281] THF: 四氢呋喃
[0282] TFA: 三氟乙酸
[0283] THF: 四氢呋喃
[0284] PdCl₂(dppf)₂: [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II);
[0285] KOtBu: 叔丁醇钾
[0286] 熔点

[0287] 使用差示扫描量热计DSC 1Mettler Toledo记录熔点。以每分钟10°C的温度梯度从25°C至350°C测量熔点。值为峰值。除非指出,否则使用这种方法。

[0288] 另选方法是在Mettler Toledo MP50上使用开放毛细管,其可以表示为“MT”。使用这种方法,以10°C/分钟的温度梯度测量熔点。最高温度为300°C。从数字显示器中读取熔点数据并从视频记录系统中检查。

[0289] ¹H NMR

[0290] 在使用内部氘锁并配备有具有z梯度且对于质子在400MHz下并且对于碳在100MHz下操作的反向双共振(¹H、¹³C、SEI)探头的Bruker Avance DRX 400光谱仪或Bruker Avance III 400光谱仪,以及配备有具有z梯度且对于质子在500MHz下并且对于碳在125MHz下操作的Bruker 5mm BBFO探头的Bruker Avance 500MHz光谱仪上记录¹H NMR谱。

[0291] 除非另有说明,在环境温度下记录NMR谱。

[0292] 数据报告如下:在标度上相对于TMS(δ=0ppm)的以百万分率(ppm)计的化学位移、积分、多重态(s=单峰、d=双峰、t=三重峰、q=四重峰、quin=五重峰、sex=六重峰、m=多重峰、b=宽峰、或这些的组合)、以赫兹(Hz)计的耦合常数J。

[0293] 绝对构型

[0294] 使用虚拟圆二色性(VCD)和红外光谱确定绝对构型。

[0295] 实验

[0296] 在双PEM ChiralIR-2X光谱仪(Biotools Inc., Jupiter, FL)上记录IR和VCD谱。在DMSO-d₆中进行测量,其中对于A/B和E/F,浓度为3.8mg/125μL,对于C/D,浓度为1.1mg/175μL。使用具有100μm路径长度和BaF₂窗口的池。样品和虚拟外消旋体谱两者均以4cm⁻¹的分辨率记录,每次总计60000次扫描或20小时的测量时间,其中两个PEM均在1400cm⁻¹时优化。基

线校正的VCD谱是通过将对映体的原始数据与对应的虚拟外消旋物的谱组合而获得的。

[0297] 计算

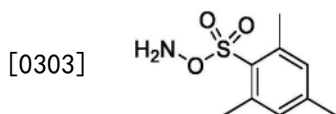
[0298] 使用宏模型(版本13.3)在分子力学水平上进行彻底的构象检索,该模型具有混合扭转/低模采样和OPLS4力场。用模拟DMSO溶剂的泊松-波尔兹曼(Poisson-Boltzmann)连续溶剂化模型使用捷豹(Jaguar)(版本11.2)在B3LYP-D3/6-31G**水平上优化定位的最小值。在10kJ/mol间隔内的所有构象用于从计算的旋光强度和波数(以因子0.975缩放)模拟VCD和IR谱,洛伦兹曲线使用 4cm^{-1} 半高值处的半宽。

[0299] 在实验和测量的IR和VCD谱之间的视觉比较之后进行分配。

[0300] 2-合成

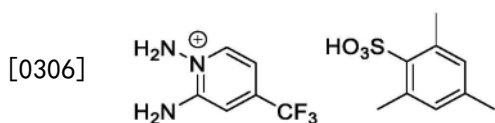
[0301] 中间体I的合成

[0302] 中间体I-1的合成



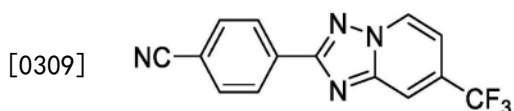
[0304] 在0°C(内部温度保持低于15°C)下,在15分钟内将高氯酸[7601-90-3]逐滴加入到0-(2-均三甲苯磺酰基)乙酰羟肟酸乙酯[38202-27-6](13g,45.56mmol)的1,4-二噁烷(45mL)的悬浮液中。将混合物在0°C下搅拌1小时。然后加入冰水(45mL)和DCM(45mL),并且分离有机层以产生中间体I-1,为1M DCM溶液,其无需任何进一步处理即可用于下一步骤(注意,不要去除溶剂,否则干燥时会爆炸)。

[0305] 中间体I-2的合成



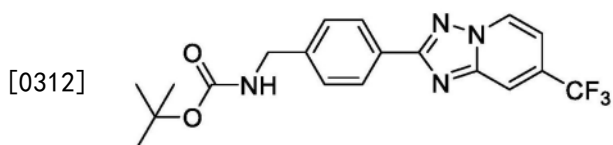
[0307] 在0°C和氮气下,在圆底烧瓶中,将2-氨基-4-(三氟甲基)吡啶[106447-97-6](2.28g,32.54mmol)分批加入到中间体I-1的DCM的1M溶液(45.56mL,45.56mmol)中。将混合物在室温下搅拌16小时。将悬浮液用乙醚(10mL)稀释,并滤出形成的固体并用另外的乙醚洗涤,得到中间体I-2,为白色固体(11.51g,86%)。

[0308] 中间体I-3的合成



[0310] 在0°C下,将4-氰基苯甲酰氯[6068-72-0](8.30g,21.79mmol)加入到中间体I-2(8.25g,21.79mmol)的吡啶(88mL)的溶液中。将混合物在90°C下搅拌16小时,然后加入水。滤出形成的固体,并用水($\times 3$)和乙醚洗涤,得到中间体I-3,为米色固体(5.03g,79%)。

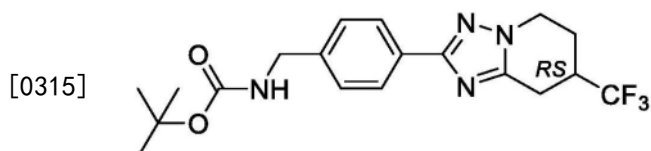
[0311] 中间体I-4的合成



[0313] 在-5°C和N₂下,将硼氢化钠[16940-66-2](1.99g,52.59mmol)分批加入到中间体

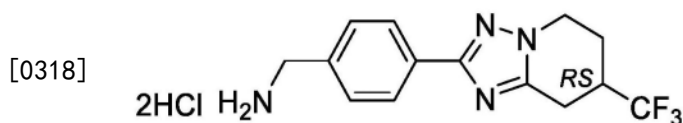
I-3 (5.05g, 17.53mmol)、六水合氯化镍(II) [7791-20-0] (4.17g, 17.53mmol) 和二碳酸二叔丁酯 [24424-99-5] (12.08mL, 52.59mmol) 的无水甲醇 (60mL) 的悬浮液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时。加入水和1mL的NH₃水溶液, 并将混合物用DCM萃取。将合并的有机层用水洗涤, 分离, 干燥 (MgSO₄), 过滤并真空浓缩。将粗产物通过快速柱色谱法 (二氧化硅; EtOAc/DCM, 0/100至15/85) 纯化。收集所需级分并真空浓缩, 得到中间体I-4, 为微黄色固体 (7.50g, 97%)。

[0314] 中间体I-5的合成



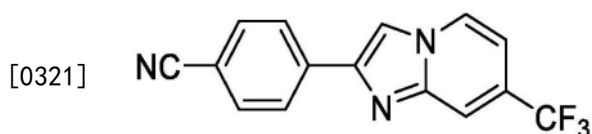
[0316] 在0℃和N₂下, 将碳载氢氧化钡(II) [12135-22-7] (2.17g, 18.71mmol) 分批加入到中间体I-4 (7.50g, 17.01mmol) 的甲醇 (120mL) 和EtOAc (20mL) 的混合物的溶液中。然后加入H₂, 并将混合物在室温下搅拌18小时。然后在0℃和N₂下加入另外的氢氧化钡(II) [12135-22-7] (0.95g, 6.81mmol)。加入H₂, 并将混合物在室温下再搅拌4小时。将混合物通过celite® 垫过滤, 并真空浓缩溶剂。将粗产物通过快速柱色谱法 (二氧化硅; EtOAc/庚烷, 0/100至40/60) 纯化。收集所需级分并真空浓缩, 得到中间体I-5, 为白色固体 (1.78g, 40%)。

[0317] 中间体I-6的合成



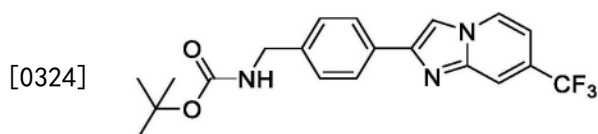
[0319] 在室温下, 将HCl的二噁烷 [7647-01-0] (10.52mL, 42.08mmol) 的4M溶液加入到中间体I-5 (2.78g, 7.01mmol) 的DCM (35mL) 的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时。真空蒸发溶剂, 得到中间体I-6, 为白色固体, 其无需任何进一步纯化即可用于下一步骤 (2.73g, 定量)。

[0320] 中间体I-7的合成



[0322] 在室温下, 将NaHCO₃ (0.57g, 6.79mmol) 加入到2-氨基-4-(三氟甲基)吡啶 [106447-97-6] (1.0g, 6.17mmol) 和4-(溴乙酰基)苄腈 [20099-89-2] (1.80g, 8.02mmol) 的乙醇 (12mL) 的搅拌溶液中。将混合物在回流下搅拌18小时, 然后加入水。滤出形成的固体, 并用水和乙醚洗涤, 得到中间体I-7, 为米色固体 (1.48g, 82%)。

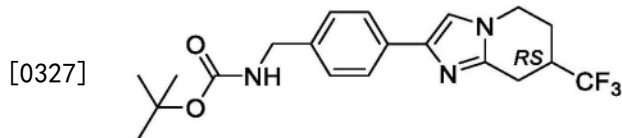
[0323] 中间体I-8的合成



[0325] 在-5℃和N₂下, 将硼氢化钠 [16940-66-2] (0.58g, 15.41mmol) 分批加入到中间体I-7 (1.48g, 5.14mmol)、六水合氯化镍(II) [7791-20-0] (1.22g, 15.41mmol) 和二碳酸二叔

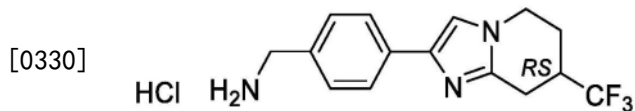
丁酯[24424-99-5] (3.54mL, 15.41mmol) 的无水甲醇 (15.4mL) 的悬浮液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时。加入水和1mL的NH₃水溶液, 并将混合物用DCM萃取。将合并的有机层用水洗涤, 分离, 干燥 (MgSO₄), 过滤并真空浓缩, 得到中间体I-8, 为棕色粘性油 (2.05g, 定量)。

[0326] 中间体I-9的合成



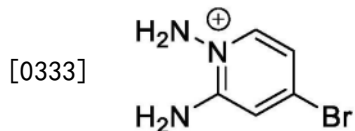
[0328] 在0℃和N₂下, 将氧化铂 (IV) [1314-15-4] (1.22g, 5.37mmol) 加入到中间体I-8 (2.1g, 5.37mmol) 的乙醇 (70mL) 和无水THF (70mL) 的混合物的溶液中。然后加入H₂, 并将混合物在室温下搅拌16小时。将混合物通过celite®垫过滤, 并真空浓缩溶剂。将粗产物通过快速柱色谱法 (二氧化硅; EtOAc/DCM, 0/100至20/80) 纯化。收集所需级分并真空浓缩, 得到中间体I-9, 为白色固体 (0.45g, 19%)。

[0329] 中间体I-10的合成



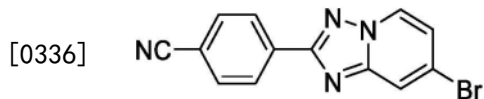
[0331] 在室温下, 将HCl的二噁烷的4M溶液 [7647-01-0] (1.33mL, 5.31mmol) 加入到中间体I-9 (175mg, 0.44mmol) 的DCM (2mL) 的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌18小时。真空蒸发溶剂, 得到中间体I-10, 为微黄色固体, 其无需任何进一步纯化即可用于下一步骤 (146mg, 定量)。

[0332] 中间体I-11的合成



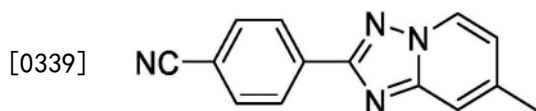
[0334] 在0℃和氮气下, 在圆底烧瓶中, 将2-氨基-4-溴吡啶 [84249-14-9] (5g, 28.90mmol) 分批加入到中间体I-1的DCM (57.80mL, 57.80mmol) 的1M溶液中。将混合物在室温下搅拌16小时。将悬浮液用乙醚 (30mL) 稀释, 并滤出形成的固体并用另外的乙醚洗涤, 得到中间体I-11, 为白色固体 (6.28g, 87%)。

[0335] 中间体I-12的合成



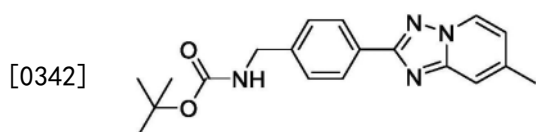
[0337] 在0℃下, 将4-氰基苯甲酰氯 [6068-72-0] (6.62g, 40mmol) 加入到中间体I-11 (7.77g, 20mmol) 的吡啶 (24mL) 的溶液中。将混合物在90℃下搅拌8小时, 然后加入水。滤出形成的固体, 并用水 (×3) 和乙醚洗涤, 得到中间体I-12, 为白色固体 (3.02g, 46%)。

[0338] 中间体I-13的合成



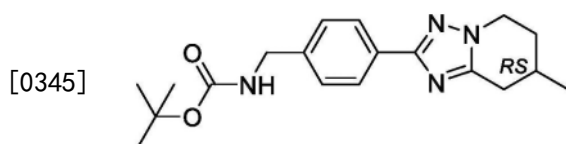
[0340] 在N₂下,在密封管中,将Pd(dppf)₂Cl₂[65464-05-4](136mg,0.17mmol)加入到中间体I-12(0.5g,1.67mmol)的无水1,4-二噁烷(4mL)和庚烷(4mL)的混合物的溶液中。然后在室温和N₂下,加入二甲基锌溶液的甲苯[544-97-8](2.51mL,5.01mmol)2M溶液,并将混合物在55℃下搅拌16小时。真空蒸发溶剂,并将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅;EtOAc/庚烷,0/100至100/0)纯化。收集所需级分并真空浓缩,得到中间体I-13,为橙色固体(391mg,99%)。

[0341] 中间体I-14的合成



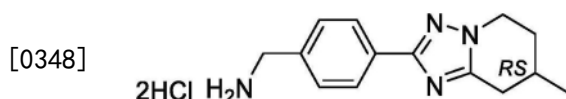
[0343] 在-0℃和N₂下,将硼氢化钠[16940-66-2](189mg,5mmol)分批加入到中间体I-13(391mg,1.67mmol)、六水合氯化镍(II)[7791-20-0](198mg,0.83mmol)和二碳酸二叔丁酯[24424-99-5](0.77mL,3.34mmol)的无水甲醇(22mL)和1,4-二噁烷(10mL)的混合物的悬浮液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时。加入饱和NH₄Cl水溶液和1mL NH₃水溶液,并将混合物用DCM萃取。将合并的有机层用水洗涤,分离,干燥(MgSO₄),过滤并真空浓缩。将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅;EtOAc/庚烷,0/100至30/70)纯化。收集所需级分并真空浓缩,得到中间体I-14,为白色固体(380mg,67%)。

[0344] 中间体I-15的合成



[0346] 在0℃和N₂下,将氢氧化钾(II)[12135-22-7](77mg,0.55mmol)加入到中间体I-14(370mg,1.1mmol)的甲醇(5mL)和EtOAc(1mL)的混合物的溶液中。然后加入H₂,并将混合物在室温下搅拌16小时。通过celite®垫过滤混合物,并真空浓缩溶剂,得到中间体I-15,为黄色固体,其无需任何进一步纯化即可用于下一步骤(350mg,84%)。

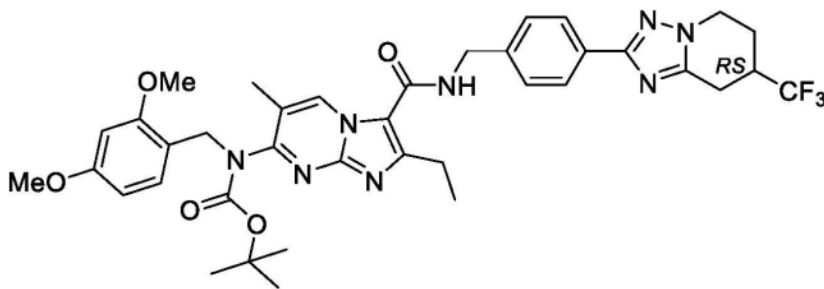
[0347] 中间体I-16的合成



[0349] 在室温下,将HCl的2-噁烷的4M溶液[7647-01-0](1.55mL,6.2mmol)加入到中间体I-15(350mg,1.02mmol)的DCM(15mL)的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时。真空蒸发溶剂,得到中间体I-16,为白色固体,其无需任何进一步纯化即可用于下一步骤(340mg,99%)。

[0350] 中间体I-17a的合成

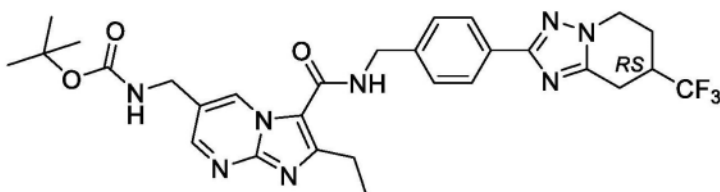
[0351]



[0352] 在室温下,将中间体I-6 (113mg, 0.34mmol) 加入到中间体II-15 (160mg, 0.34mmol)、HATU [148893-10-1] (130mg, 0.34mmol) 和DIPEA [7087-68-5] (0.24mL, 1.36mmol) 的DMF (1.7mL) 的搅拌混合物中。将混合物在室温下搅拌19小时。然后加入饱和NaHCO₃水溶液,并将混合物用DCM萃取。将合并的有机层干燥 (MgSO₄), 过滤并真空蒸发溶剂。将粗产物通过快速柱色谱法 (二氧化硅; EtOAc/庚烷, 80/20) 纯化。收集所需级分并真空浓缩, 得到中间体I-17a, 为白色固体 (179mg, 67%)。

[0353] 中间体I-17b的合成

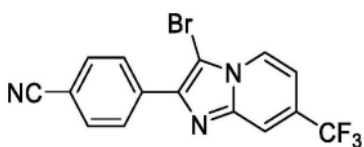
[0354]



[0355] 在室温下,将HATU [148893-10-1] (222mg, 0.58mmol) 和DIPEA [7087-68-5] (0.54mL, 3.08mmol) 加入到中间体II-17d (187mg, 0.494mmol) 的DMF (5mL) 的溶液中。将混合物在室温下搅拌10分钟,然后加入I-6 (187mg, 0.49mmol), 并将混合物反应体系在室温下搅拌16小时。加入饱和NaHCO₃水溶液,并将混合物用EtOAc萃取 (×3)。将合并的有机层干燥 (MgSO₄), 过滤并真空浓缩, 将过量的DMF与甲苯 (10mL × 3) 共蒸馏。将粗产物通过快速柱色谱法 (二氧化硅; DCM/MeOH (9:1) / DCM, 0/100至30/70) 纯化。收集所需级分并真空蒸发, 得到中间体I-17b, 为米色固体 (165mg, 61%, 45%纯度)。

[0356] 中间体I-18的合成

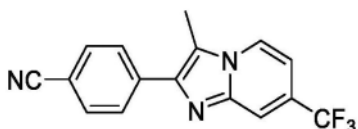
[0357]



[0358] 在0°C和N₂下,将N-溴代琥珀酰亚胺 [128-08-5] (205mg, 1.15mmol) 分批加入到中间体I-7a (300mg, 1.04mmol) 和DCM (5.3mL) 的溶液中。将混合物在室温下搅拌1小时。然后加入水,并将混合物用EtOAc萃取。将该有机层分离、干燥 (MgSO₄)、过滤并真空蒸发溶剂, 得到中间体I-18, 为米色固体 (386mg, 定量)。

[0359] 中间体I-19的合成

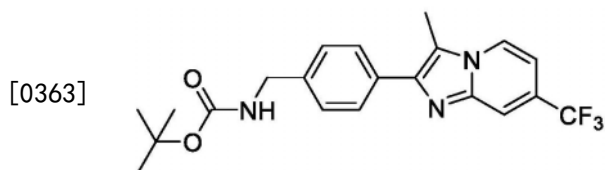
[0360]



[0361] 在室温下,将甲基硼酸 [13061-96-6] (192mg, 2.36mmol) 和E加入到中间体I-18

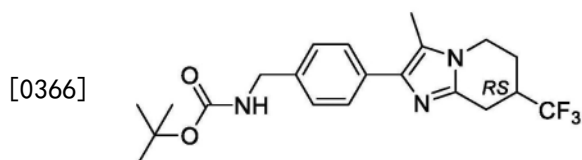
(288mg, 0.79mmol) 的水 (0.7mL) 和 1,4-二噁烷 (2.6mL) 的混合物的溶液中。将 N₂ 鼓泡 10 分钟, 然后加入四 (三苯基膦) 钯 (0) [14221-01-3] (228mg, 0.20mmol) 和 Na₂CO₃ (167mg, 1.58mmol), 并将混合物在 120°C 下搅拌 17 小时。然后加入另外的甲基硼酸 [13061-96-6] (47mg, 0.39mmol) 和四 (三苯基膦) 钯 (0) [14221-01-3] (46mg, 0.04mmol), 并将混合物在 120°C 下搅拌 16 小时。然后加入甲基硼酸 [13061-96-6] (47mg, 0.39mmol) 和四 (三苯基膦) 钯 (0) [14221-01-3] (46mg, 0.04mmol), 并将混合物在 120°C 下再搅拌 16 小时。加入水, 并将混合物用 EtOAc 萃取。将合并的有机层干燥 (MgSO₄), 过滤并真空浓缩。将粗产物通过快速柱色谱法 (二氧化硅; EtOAc/庚烷, 0/100 至 10/90) 纯化。收集所需级分并真空蒸发溶剂, 得到中间体 I-19, 为黄色固体 (340mg, 82%)。

[0362] 中间体 I-20 的合成



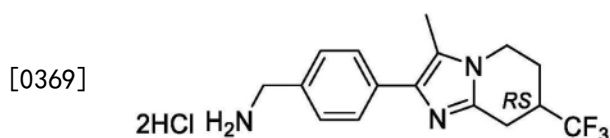
[0364] 在 0°C 和 N₂ 下, 将硼氢化钠 [16940-66-2] (129mg, 3.41mmol) 分批加入到中间体 I-19 (340mg, 1.13mmol)、六水合氯化镍 (II) [7791-20-0] (147g, 1.13mmol) 和二碳酸二叔丁酯 [24424-99-5] (0.78mL, 3.87mmol) 的无水甲醇 (11mL) 的悬浮液中。将反应混合物在室温下搅拌 16 小时。加入水, 并将混合物用 EtOAc (3×) 萃取。将合并的有机层干燥 (MgSO₄), 过滤并真空浓缩。将粗产物通过快速柱色谱法 (二氧化硅; EtOAc/庚烷, 60/40) 纯化。收集所需级分并真空浓缩, 得到中间体 I-20, 为黄色固体 (207mg, 24%)。

[0365] 中间体 I-21 的合成



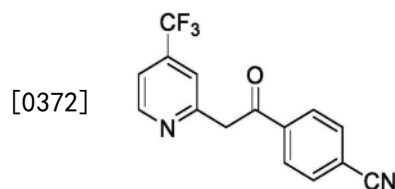
[0367] 在 0°C 和 N₂ 下, 将碳载氢氧化钯 (II) [12135-22-7] (262mg, 0.37mmol) 加入到中间体 I-20 (505mg, 1.25mmol) 的甲醇 (8.6mL) 的溶液中。然后加入 H₂, 并将混合物在室温下搅拌 5 小时。然后在 0°C 和 N₂ 下, 加入更多的碳载氢氧化钯 (II) [12135-22-7] (262mg, 0.37mmol)。然后加入 H₂, 并将混合物在室温下搅拌 16 小时。然后在 0°C 和 N₂ 下加入另外的碳载氢氧化钯 (II) [12135-22-7] (262mg, 0.37mmol)。然后加入 H₂, 并将混合物在室温下再搅拌 6 小时。将混合物通过 celite[®] 垫过滤, 并真空浓缩溶剂。将粗产物通过快速柱色谱法 (二氧化硅; EtOAc/庚烷, 0/100 至 55/45) 纯化。收集所需级分并真空浓缩, 得到中间体 I-21, 为白色固体 (428mg, 83%)。

[0368] 中间体 I-22 的合成



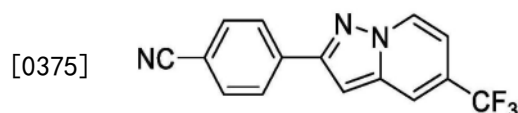
[0370] 在室温下,将HCl的二噁烷的4M溶液[7647-01-0] (2.7mL, 10.8mmol) 加入到中间体 I-21 (428mg, 1.04mmol) 的DCM (3mL) 的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时。真空蒸发溶剂,得到中间体I-22,为白色固体,其无需任何进一步纯化即可用于下一步骤 (412mg, 97%)。

[0371] 中间体I-23的合成



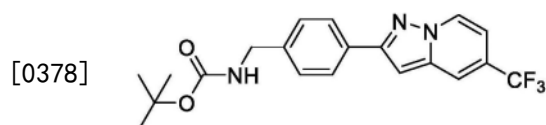
[0373] 在-78°C和N₂下,将正丁基锂的己烷的2.5M溶液[109-72-8] (3mL, 7.5mmol) 逐滴加入到2-甲基-4-(三氟甲基)吡啶[106877-17-2] (800mg, 4.9mmol) 的THF (25mL) 的溶液中。将混合物在-78°C下搅拌30分钟。然后逐滴加入4-氰基苯甲酸乙酯[7153-22-2] (0.96g, 1.37mmol) 的THF (2mL) 溶液。将反应混合物在-78°C下搅拌2小时。加入水,并将混合物用EtOAc萃取。将粗品通过快速柱色谱法(二氧化硅;EtOAc/DCM, 0/100至10/90)纯化。收集所需级分并真空蒸发溶剂,得到中间体I-23,为黄色固体。

[0374] 中间体I-24的合成



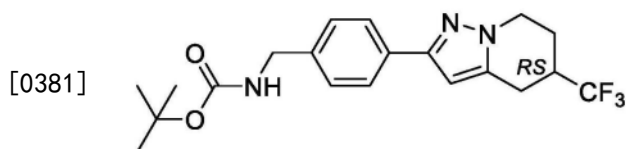
[0376] 在室温和N₂下,将中间体I-1的DCM (5.6mL, 5.6mmol) 的1M溶液加入到中间体I-23 (810mg, 2.8mmol) 的DCM (30mL) 的溶液中,并将混合物在室温搅拌48小时。将反应混合物用饱和NaHCO₃水溶液洗涤。将有机层干燥(MgSO₄),过滤并真空浓缩。将粗料通过快速柱色谱法(二氧化硅,EtOAc/DCM, 100/0至0/100)纯化。合并所需级分并真空去除溶剂,得到中间体I-24,为黄色固体。

[0377] 中间体I-25的合成



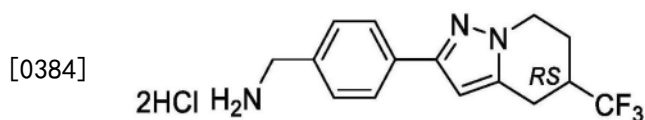
[0379] 在-0°C和N₂下,将硼氢化钠[16940-66-2] (137mg, 0.66mmol) 分批加入到中间体I-24 (349mg, 1.22mmol)、六水合氯化镍(II) [7791-20-0] (145mg, 0.61mmol) 和二碳酸二叔丁酯[24424-99-5] (0.56mL, 2.43mmol) 的无水甲醇 (30mL) 和1,4-二噁烷 (15mL) 的混合物的悬浮液中。将反应混合物在室温下搅拌10分钟,然后再加入氯化镍(II) 六水合物[7791-20-0] (145g, 0.61mmol) 和二碳酸二叔丁酯[24424-99-5] (0.56mL, 2.43mmol) 和硼氢化钠[16940-66-2] (137mg, 0.66mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时,然后加入饱和NH₄Cl水溶液和NH₃水溶液 (1mL),并将混合物用DCM萃取。将合并的有机层干燥(MgSO₄),过滤并真空浓缩。将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅;EtOAc/庚烷, 30/70)纯化。收集所需级分并真空浓缩,得到中间体I-25,为白色固体 (492mg, 98%)。

[0380] 中间体I-26的合成



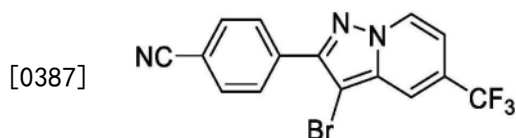
[0382] 在0℃和N₂下,将碳载钯(10%w/w) 50% H₂O[7440-05-3] (1g, 0.94mmol) 加入到中间体I-25(492mg, 1.26mmol) 的乙醇(23mL) 和THF(23mL) 的混合物的溶液中。加入H₂, 并将混合物在室温下搅拌16小时。然后在0℃和N₂下, 加入更多的碳载钯(10%w/w) 50% H₂O[7440-05-3] (1g, 0.94mmol)。加入H₂, 并将混合物在室温下再搅拌16小时。将混合物通过celite® 垫过滤, 并真空浓缩溶剂。将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅; EtOAc/庚烷, 0/100至40/60) 纯化。收集所需级分并真空浓缩, 得到中间体I-26, 为白色固体(277mg, 55%)。

[0383] 中间体I-27的合成



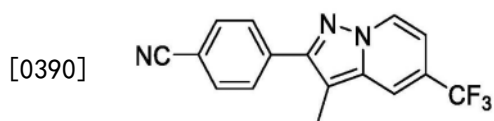
[0385] 在室温下, 将HCl的二噁烷的4M溶液[7647-01-0] (1mL, 4mmol) 加入到中间体I-26(135mg, 1.04mmol) 的DCM(5mL) 的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时。真空蒸发溶剂, 得到中间体I-27, 为白色固体, 其无需任何进一步纯化即可用于下一步骤(126mg, 定量)。

[0386] 中间体I-28的合成



[0388] 在室温下, 将N-溴代琥珀酰亚胺[128-08-5] (136mg, 0.77mmol) 分批加入到中间体I-24(200mg, 0.7mmol) 和DCM(7mL) 的溶液中。将混合物在室温下搅拌2小时。然后加入水, 并将混合物用DCM萃取。将有机层分离, 干燥(MgSO₄), 过滤并真空蒸发溶剂, 并通过快速柱色谱法(二氧化硅; EtOAc/庚烷, 0/100至15/85) 纯化。收集所需级分并真空蒸发溶剂, 得到中间体I-28, 为黄色固体(191mg, 71%)。

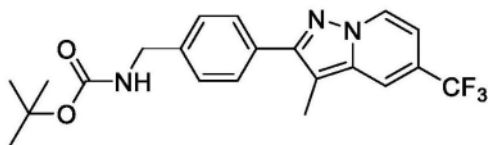
[0389] 中间体I-29的合成



[0391] 在室温和N₂下, 将二甲基锌的甲苯的2M溶液[544-97-8] (0.35mL, 0.7mmol) 加入到中间体I-28(170mg, 0.46mmol) 的1,4-二噁烷(5mL) 的搅拌溶液中。然后将四(三苯基膦) 钯(0) [14221-01-3] (53mg, 0.09mmol) 和混合物在55℃下搅拌16小时。然后加入另外的A 2M二甲基锌溶液的甲苯[544-97-8] (0.35mL, 0.7mmol) 和四(三苯基膦) 钯(0) [14221-01-3] (53mg, 0.09mmol), 并将混合物在55℃下再搅拌16小时。加入水, 并将混合物用EtOAc(3×) 萃取。将合并的有机层干燥(MgSO₄), 过滤并真空浓缩。将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅; EtOAc/庚烷, 0/100至20/80) 纯化。收集所需级分并真空蒸发溶剂, 得到中间体I-29, 为黄色固体(113mg, 80%)。

[0392] 中间体I-30的合成

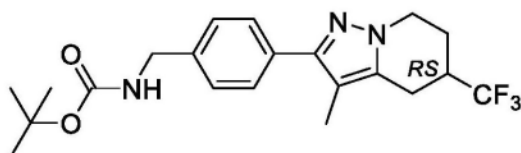
[0393]



[0394] 在 -0°C 和 N_2 下,将硼氢化钠[16940-66-2] (43mg, 1.12mmol) 分批加入到中间体I-29 (113mg, 0.38mmol)、六水合氯化镍(II) [7791-20-0] (89mg, 0.38mmol) 和二碳酸二叔丁酯 [24424-99-5] (0.26mL, 1.13mmol) 的无水甲醇 (6mL) 和无水1,4-二噁烷 (3mL) 的混合物的悬浮液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时,然后加入饱和 NH_4Cl 水溶液和 NH_3 水溶液 (1mL),并将混合物用DCM萃取。将合并的有机层干燥(MgSO_4),过滤并真空浓缩。将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅; EtOAc /庚烷, 30/70)纯化。收集所需级分并真空浓缩,得到中间体I-30,为白色固体 (106mg, 66%)。

[0395] 中间体I-31的合成

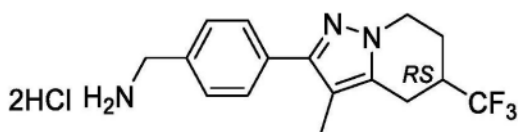
[0396]



[0397] 根据用于合成中间体I-26的类似程序,使用中间体I-30 (90mg, 0.22mmol) 作为起始材料 (63mg, 66%) 制备中间体I-31。

[0398] 中间体I-32的合成

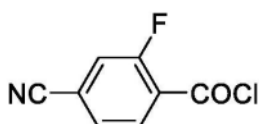
[0399]



[0400] 根据用于合成中间体I-27的类似程序,使用中间体I-31 (63mg, 0.15mmol) 作为起始材料 (59mg, 99%) 制备中间体I-32。

[0401] 中间体I-33的合成

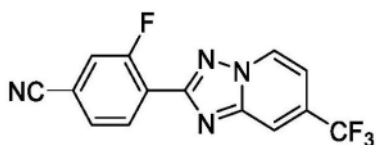
[0402]



[0403] 将4-氰基-2-氟苯甲酸[164149-28-4] (1g, 6.06mmol) 溶解在无水DCM (12mL) 中并在 N_2 下冷却至 0°C 。然后加入草酰氯[79-37-8] (0.77mL, 9.08mmol), 随后加入无水DMF (0.1mL), 将混合物在室温下搅拌1小时。真空去除溶剂,得到中间体I-33,为微黄色固体,其无需任何进一步纯化即可用于下一步骤 (1.11g, 定量)。

[0404] 中间体I-34的合成

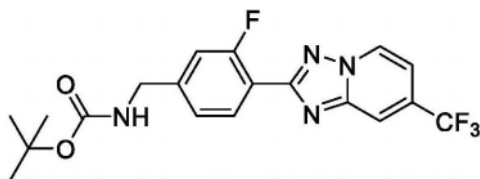
[0405]



[0406] 根据用于合成中间体I-3的类似程序,使用中间体I-33 (1.11g, 6.06mmol) 作为起始材料 (0.66g, 67%) 制备中间体I-34。

[0407] 中间体I-35的合成

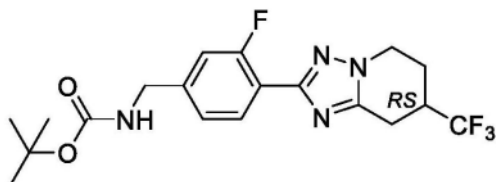
[0408]



[0409] 根据用于合成中间体I-4的类似程序,使用中间体I-34 (0.66g, 2.16mmol) 作为起始材料 (0.97g, 99%) 制备中间体I-35。

[0410] 中间体I-36的合成

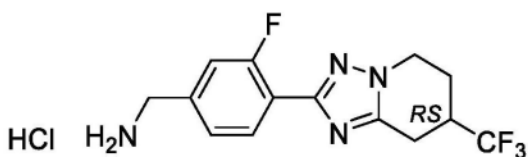
[0411]



[0412] 在0°C和N₂下,将碳载氢氧化钡(II) [12135-22-7] (0.33g, 3.36mmol) 分批加入到中间体I-35 (0.97g, 3.36mmol) 的甲醇 (20mL) 的溶液中。然后加入H₂,并将混合物在室温下搅拌18小时。将混合物通过celite®垫过滤,并真空浓缩溶剂。将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅;EtOAc/庚烷,0/100至40/60)纯化。收集所需级分并真空浓缩,得到中间体I-36,为白色固体 (0.57g, 79%)。

[0413] 中间体I-37的合成

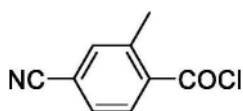
[0414]



[0415] 根据用于合成中间体I-6的类似程序,使用中间体I-36 (0.56g, 1.35mmol) 作为起始材料 (0.47g, 定量) 制备中间体I-37。

[0416] 中间体I-38的合成

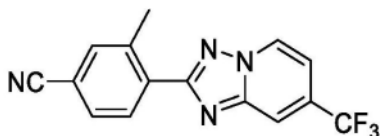
[0417]



[0418] 根据用于合成中间体I-33的类似程序,使用中间体4-氰基-2-甲基苯甲酸 (2.5g, 15.51mmol) 作为起始材料 (2.79g, 定量) 制备中间体I-38。

[0419] 中间体I-39的合成

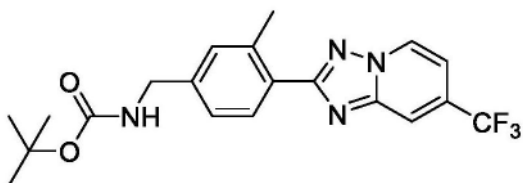
[0420]



[0421] 根据用于合成中间体I-3的类似程序,使用中间体I-38 (2.93g, 7.76mmol) 作为起始材料 (1.35g, 55%) 制备中间体I-39。

[0422] 中间体I-40的合成

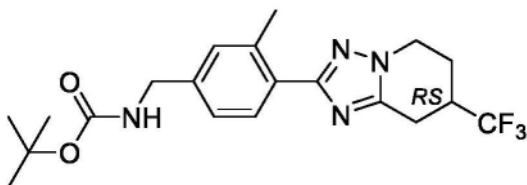
[0423]



[0424] 根据用于合成中间体I-14的类似程序,使用中间体I-39(1.35g,4.46mmol)作为起始材料(0.82g,44%)制备中间体I-40。

[0425] 中间体I-41的合成

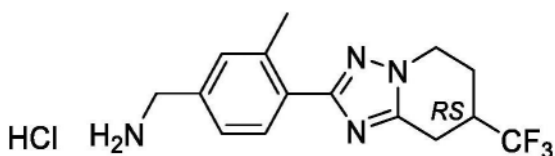
[0426]



[0427] 在0℃和N₂下,将碳载氢氧化钡(II) [12135-22-7] (70mg,0.5mmol) 分批加入到中间体I-40(0.40g,0.98mmol)的甲醇(5mL)和EtOAc(1mL)的混合物的溶液中。然后加入H₂,并将混合物在室温下搅拌18小时。通过celite®垫过滤混合物,并真空浓缩溶剂,得到中间体I-41,为黄色固体(0.40g,89%)。

[0428] 中间体I-42的合成

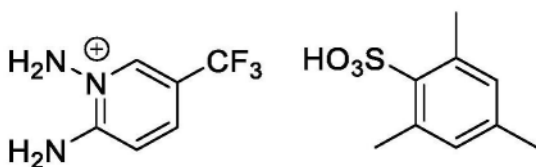
[0429]



[0430] 根据用于合成中间体I-6的类似程序,使用中间体I-41(0.4g,0.97mmol)作为起始材料(0.34g,定量)制备中间体I-42。

[0431] 中间体I-43的合成

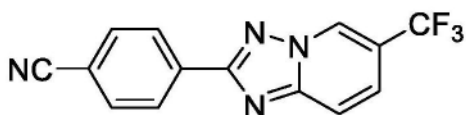
[0432]



[0433] 根据用于合成中间体I-2的类似程序,使用2-氨基-4-(三氟甲基)吡啶[74784-70-6] (2g,13.34mmol)作为起始材料(3.95g,79%)制备中间体I-42。

[0434] 中间体I-44的合成

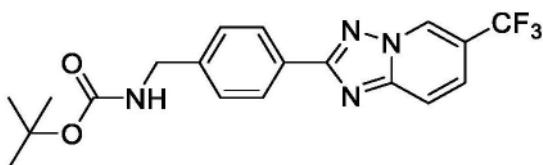
[0435]



[0436] 根据用于合成中间体I-3的类似程序,使用中间体I-43(3.95g,10.23mmol)作为起始材料(2.2g,73%)制备中间体I-44。

[0437] 中间体I-45的合成

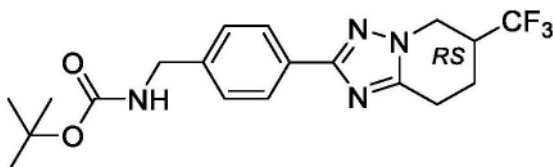
[0438]



[0439] 根据用于合成中间体I-4的类似程序,使用中间体I-44 (2.2g, 7.63mmol) 作为起始材料 (1.1g, 35%) 制备中间体I-45。

[0440] 中间体I-46的合成

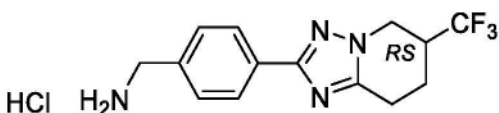
[0441]



[0442] 根据用于合成中间体I-26的类似程序,使用中间体I-45 (0.3g, 0.76mmol) 作为起始材料 (196mg, 64%) 制备中间体I-46。

[0443] 中间体I-47的合成

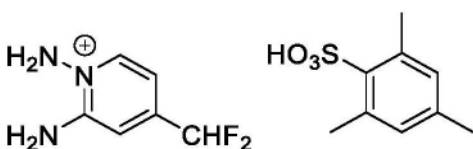
[0444]



[0445] 根据用于合成中间体I-6的类似程序,使用中间体I-46 (196mg, 0.49mmol) 作为起始材料 (173mg, 定量) 制备中间体I-47。

[0446] 中间体I-47的合成

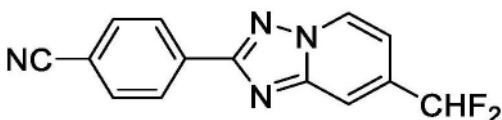
[0447]



[0448] 根据用于合成中间体I-2的类似程序,使用4-(二氟甲基)吡啶-2-胺 [1346536-47-7] (0.5g, 3.47mmol) 作为起始材料 (1.27g, 91%) 制备中间体I-47。

[0449] 中间体I-48的合成

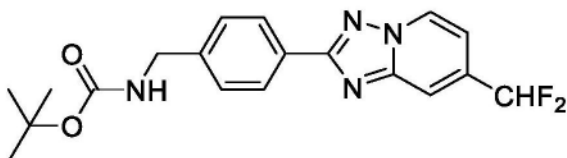
[0450]



[0451] 根据用于合成中间体I-3的类似程序,使用中间体I-47 (1.27g, 3.16mmol) 作为起始材料 (0.61g, 67%) 制备中间体I-48。

[0452] 中间体I-49的合成

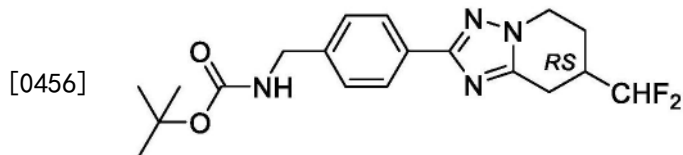
[0453]



[0454] 在-0℃和N₂下,将硼氢化钠 [16940-66-2] (255mg, 6.74mmol) 分批加入到中间体I-48 (0.61g, 2.25mmol)、六水合氯化镍 (II) [7791-20-0] (0.53mg, 2.25mmol) 和二碳酸二叔丁酯 [24424-99-5] (1.55mL, 6.75mmol) 的无水甲醇 (12mL) 和无水1,4-二噁烷 (6mL) 的混合物

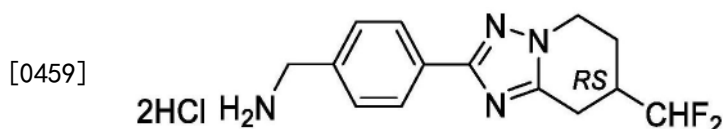
的悬浮液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时,然后加入水和NH₃水溶液(3mL),并将混合物用DCM萃取。将合并的有机层干燥(MgSO₄),过滤并真空浓缩。将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅;EtOAc/庚烷,20/80)纯化。收集所需级分并真空浓缩,得到中间体I-49,为白色固体(849mg,45%)。

[0455] 中间体I-50的合成



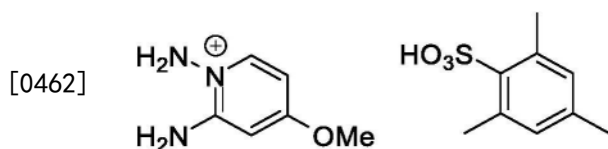
[0457] 在0℃和N₂下,将碳载氢氧化钯(II)(20%w/w)50% H₂O[7440-05-3](0.42g,0.60mmol)分批加入到中间体I-49(0.97g,3.36mmol)的乙醇(13.5mL)和无水THF(13.5mL)的混合物的溶液中。然后加入H₂,并将混合物在室温下搅拌2小时。将混合物通过celite®垫过滤,并真空浓缩溶剂。将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅;EtOAc/庚烷,0/100至75/25)纯化。收集所需级分并真空浓缩,得到中间体I-50,为白色固体(223mg,73%)。

[0458] 中间体I-51的合成



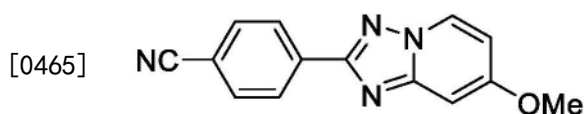
[0460] 根据用于合成中间体I-6的类似程序,使用中间体I-50(223mg,0.59mmol)作为起始材料(209mg,定量)制备中间体I-51。

[0461] 中间体I-52的合成



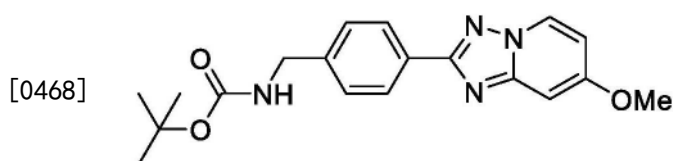
[0463] 根据用于合成中间体I-2的类似程序,使用2-氨基-4-甲氧基吡啶[10201-73-7](0.5g,4.03mmol)作为起始材料(0.81g,51%,87%纯度)制备中间体I-52。

[0464] 中间体I-53的合成



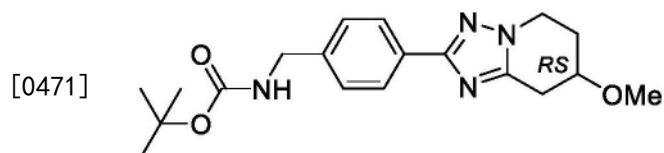
[0466] 根据用于合成中间体I-3的类似程序,使用中间体I-52(0.8g,2.35mmol)作为起始材料(0.33g,56%)制备中间体I-53。

[0467] 中间体I-54的合成



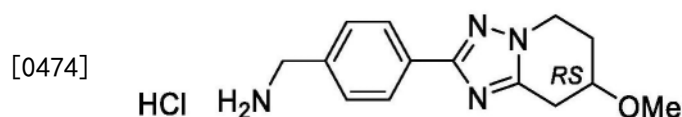
[0469] 根据用于合成中间体I-4的类似程序,使用中间体I-53(0.33g,1.32mmol)作为起始材料(0.33g,67%)制备中间体I-54。

[0470] 中间体I-55的合成



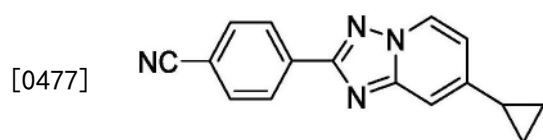
[0472] 根据用于合成中间体I-36的类似程序,使用中间体I-54(0.40g,1.09mmol)作为起始材料(0.25g,63%)制备中间体I-55。

[0473] 中间体I-56的合成



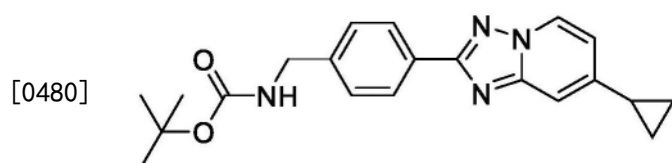
[0475] 根据用于合成中间体I-6的类似程序,使用中间体I-55(0.25g,0.68mmol)作为起始材料(201mg,99%)制备中间体I-56。

[0476] 中间体I-57的合成



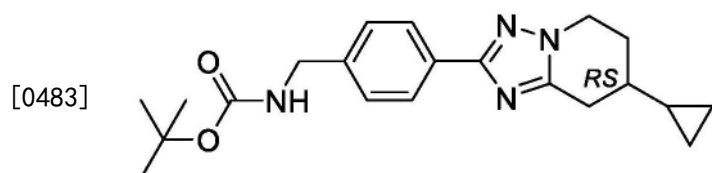
[0478] 在N₂下,在密封管中,将Pd(OAc)₂[3375-31-3](19mg,0.08mmol)和SPhos[657408-07-6](34mg,0.08mmol)加入到中间体I-12(0.5g,1.67mmol)、环丙基硼酸[411235-57-9](144mg,1.77mmol)和K₃P₄O₄(1.77g,8.36mmol)的无水1,4-二噁烷(4mL)的搅拌溶液中。将混合物在95℃下搅拌16小时。然后加入水,并将混合物用EtOAc(×3)萃取。将合并的有机层分离,干燥(MgSO₄),过滤并真空浓缩,得到中间体I-13,为白色固体(317mg,70%)。

[0479] 中间体I-58的合成



[0481] 根据用于合成中间体I-14的类似程序,使用中间体I-57(287mg,1.1mmol)作为起始材料(318mg,78%)制备中间体I-58。

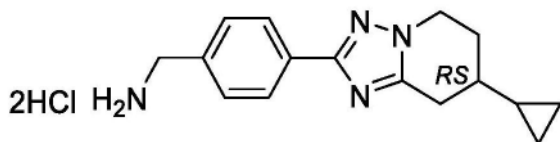
[0482] 中间体I-59的合成



[0484] 在0℃和N₂下,将碳载氢氧化钯(II)[12135-22-7](31mg,0.11mmol)加入到中间体I-58(167mg,0.45mmol)的乙醇(2mL)、THF(2mL)和乙酸(0.2mL)的混合物的溶液中。然后加入H₂,并将混合物在室温下搅拌16小时。通过celite®垫过滤混合物,并真空浓缩溶剂,得到中间体I-15,为黄色固体,其无需任何进一步纯化即可用于下一步骤(166mg,51%,50%纯度)。

[0485] 中间体I-60的合成

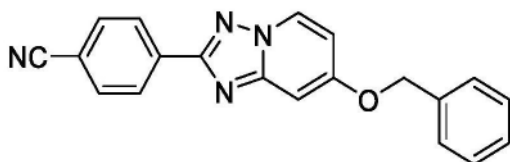
[0486]



[0487] 根据用于合成中间体I-16的类似程序,使用中间体I-59(166mg,0.45mmol)作为起始材料(154mg,32%,32%纯度)制备中间体I-60。

[0488] 中间体I-61的合成

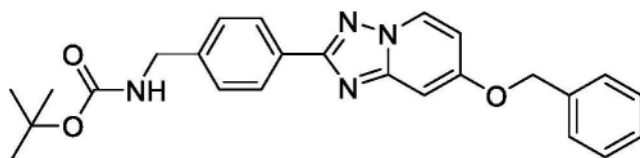
[0489]



[0490] 在N₂下,在密封管中,将Pd(OAc)₂[3375-31-3](170mg,0.76mmol)和BredttPhos[1070663-78-3](410mg,0.76mmol)加入到中间体I-12(3.8g,19.03mmol)、苄醇[100-51-6](2mL,1.77mmol)和Cs₂CO₃(6.2g,8.36mmol)的甲苯(22mL)的搅拌溶液中。将混合物在75℃下搅拌16小时。然后加入水并将混合物用DCM(×3)萃取。将合并的有机层分离,干燥(MgSO₄),过滤并真空浓缩,得到中间体I-61,为黄色固体(8g,47%,55%纯度)。

[0491] 中间体I-62的合成

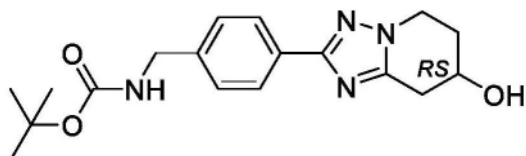
[0492]



[0493] 根据用于合成中间体I-4的类似程序,使用中间体I-61(3.5g,7.29mmol)作为起始材料(0.87g,27%)制备中间体I-62。

[0494] 中间体I-63的合成

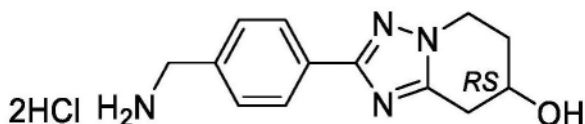
[0495]



[0496] 根据用于合成中间体I-9的类似程序,使用中间体I-62(0.87g,2.01mmol)作为起始材料(488mg,70%)制备中间体I-63。

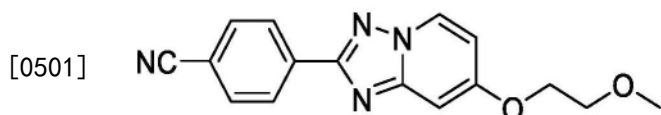
[0497] 中间体I-64的合成

[0498]



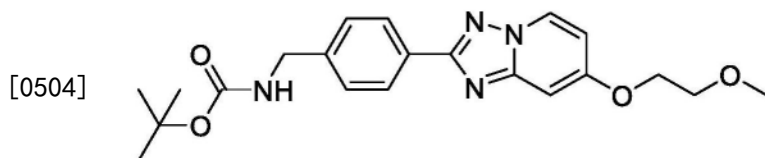
[0499] 根据用于合成中间体I-5的类似程序,使用中间体I-63(100mg,0.29mmol)作为起始材料(93mg,定量)制备中间体I-64。

[0500] 中间体I-65的合成



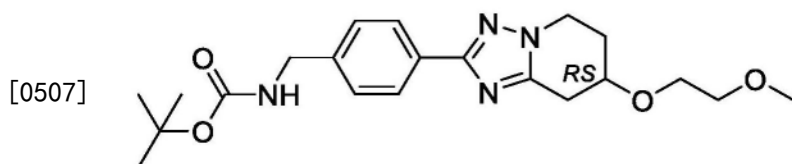
[0502] 根据用于合成中间体I-61的类似程序,使用2-甲氧基乙醇[109-86-4] (0.40mL, 5.01mmol) 作为起始材料 (0.97g, 85%, 86%纯度) 制备中间体I-65。

[0503] 中间体I-66的合成



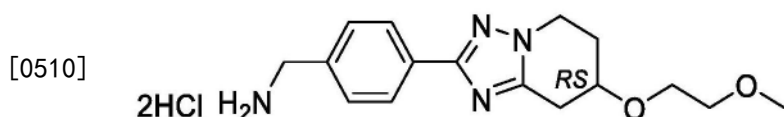
[0505] 根据用于合成中间体I-4的类似程序,使用中间体I-65 (0.97g, 2.83mmol) 作为起始材料 (0.6g, 52%) 制备中间体I-66。

[0506] 中间体I-67的合成



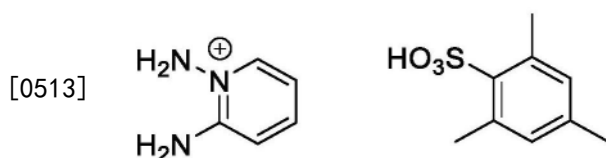
[0508] 在0℃和N₂下,将碳载钯(10%w/w) 50% H₂O[7440-05-3] (0.4g, 0.38mmol) 加入到中间体I-66 (200mg, 0.50mmol) 的甲醇 (15mL) 和EtOAc (2mL) 的混合物的溶液中。加入H₂,并将混合物在50℃下搅拌16小时。然后在0℃和N₂下,加入更多的碳载钯(10%w/w) 50% H₂O [7440-05-3] (0.4g, 0.38mmol)。加入H₂,并将混合物在室温下再搅拌16小时。将混合物通过 **celite**[®] 垫过滤,并真空浓缩溶剂。将粗产物通过快速柱色谱法 (二氧化硅; EtOAc/DCM, 0/100 至100/0) 纯化。收集所需级分并真空浓缩,得到中间体I-67,为白色固体 (77mg, 36%)。

[0509] 中间体I-68的合成



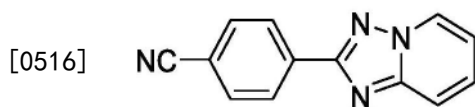
[0511] 根据用于合成中间体I-6的类似程序,使用中间体I-67 (213mg, 0.53mmol) 作为起始材料 (199mg, 定量) 制备中间体I-68。

[0512] 中间体I-69的合成



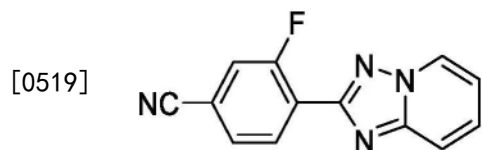
[0514] 根据用于合成中间体I-2的类似程序,使用2-氨基吡啶[504-29-0] (1.75g, 18.57mmol) 作为起始材料 (5.17g, 89%) 制备中间体I-69。

[0515] 中间体I-70a的合成



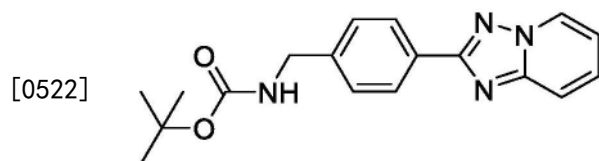
[0517] 根据用于合成中间体I-3的类似程序,使用中间体I-69(2g,6.44mmol)作为起始材料(1.09g,76%)制备中间体I-70a。

[0518] 中间体I-70b的合成



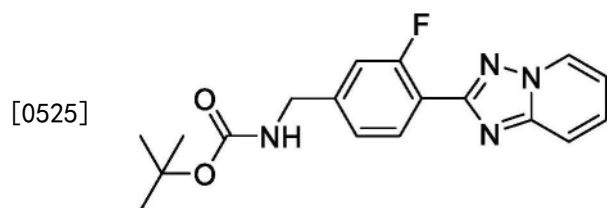
[0520] 根据用于合成中间体I-3的类似程序,使用中间体I-33(3.75g,20.43mmol)作为起始材料(1.6g,65%)制备中间体I-70b。

[0521] 中间体I-71a的合成



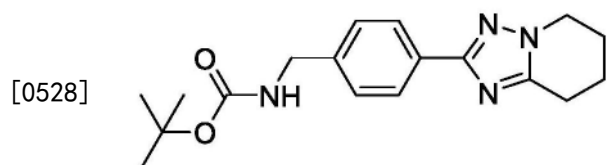
[0523] 根据用于合成中间体I-4的类似程序,使用中间体I-70a(1.08g,4.90mmol)作为起始材料(1.37g,73%,85%纯度)制备中间体I-71a。

[0524] 中间体I-71b的合成



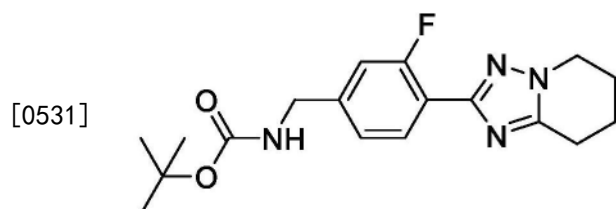
[0526] 根据用于合成中间体I-4的类似程序,使用中间体I-70b(1.59g,6.67mmol)作为起始材料(1.95g,79%)制备中间体I-71b。

[0527] 中间体I-72a的合成



[0529] 根据用于合成中间体I-5的类似程序,使用中间体I-71a(1.34g,3.51mmol)作为起始材料(1g,84%)制备中间体I-72a。

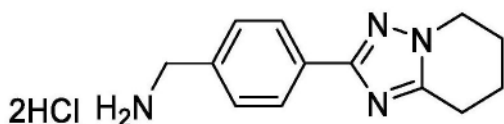
[0530] 中间体I-72b的合成



[0532] 根据用于合成中间体I-5的类似程序,使用中间体I-71b(1.93g,5.19mmol)作为起始材料(1.25g,68%)制备中间体I-72b。

[0533] 中间体I-73a的合成

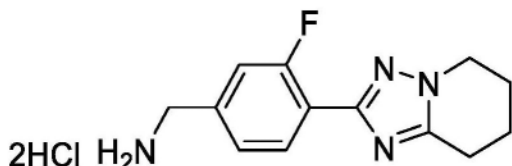
[0534]



[0535] 根据用于合成中间体I-6的类似程序,使用中间体I-72a (1g, 2.95mmol) 作为起始材料 (0.93g, 定量) 制备中间体I-73a。

[0536] 中间体I-73b的合成

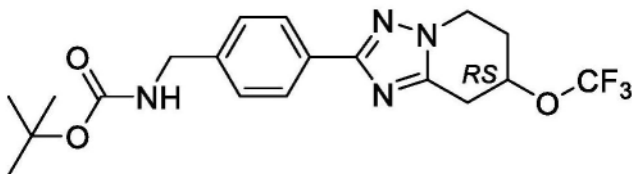
[0537]



[0538] 根据用于合成中间体I-6的类似程序,使用中间体I-72b (1.25g, 3.5mmol) 作为起始材料 (1.13g, 定量) 制备中间体I-73b。

[0539] 中间体I-74的合成

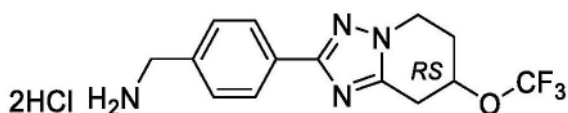
[0540]



[0541] 将三甲基(三氟甲基)硅烷[81290-20-2] (0.42μL, 2.6mmol) 加入到中间体I-63 (150mg, 0.4mmol)、N-氟-N'-(氯甲基)三亚乙基二胺双(四氟硼酸) [140681-55-6] (500mg, 1.4mmol)、三氟甲磺酸银[2923-28-6] (700mg, 2.7mmol)、2-氟吡啶 (250μL, 2.9mmol) 和氟化钾 (230mg, 4mmol) 的EOAc (15mL) 的混合物中。将反应混合物在室温下在黑暗中搅拌4天。将反应混合物通过celite®垫过滤,并将垫用EtOAc洗涤。真空蒸发溶剂,并将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅,DCM/MeOH (9:1)/DCM, 100/0至0/100) 纯化。收集所需级分并真空浓缩,得到中间体I-74,为黄色固体 (105mg, 47%, 80%纯度)。

[0542] 中间体I-75的合成

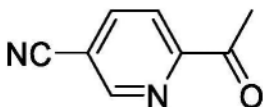
[0543]



[0544] 根据用于合成中间体I-6的类似程序,使用中间体I-74 (100mg, 0.24mmol) 作为起始材料 (136mg, 定量) 制备中间体I-75。

[0545] 中间体I-76的合成

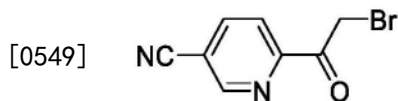
[0546]



[0547] 在室温和N₂下,将三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡[97674-02-7] (5.9mL, 14.46mmol) 加入到6-氯-3-吡啶腈[623-00-7] (2g, 14.43mmol) 和双(三苯基膦)氯化钯(II) [13965-03-2] 的无水甲苯 (20mL) 的搅拌溶液中。将混合物在130℃下搅拌2小时。然后用冰浴将混合物冷却至0℃,并加入6M HCl水溶液 (5.3mL)。将混合物在室温处搅拌1小时。用冰浴将反应体系冷却至0℃,并通过加入4M NaOH水溶液和NaHCO₃饱和水溶液将反应搅拌至pH 8。将所得

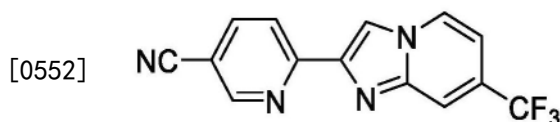
悬浮液通过celite®垫过滤。将滤液用EtOAc萃取,干燥(MgSO₄),过滤并真空浓缩。将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅;EtOAc/庚烷,0/100至40/60)纯化。收集所需级分并真空浓缩,得到中间体I-76,为黄色固体(1.78g,83%)。

[0548] 中间体I-77的合成



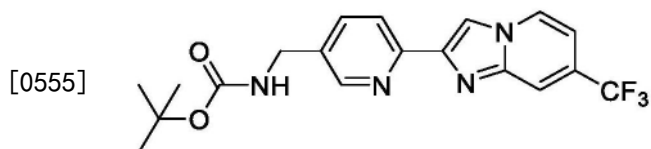
[0550] 在室温下,将三溴化吡啶鎓[39416-48-3](3.54g,11.06mmol)加入到中间体I-76(1.62g,11.05mmol)的THF(50mL)的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时,然后用EtOAc和饱和Na₂S₂O₃水溶液稀释。将水层用EtOAc(×3)萃取,并合并的有机萃取物干燥(MgSO₄),过滤并真空蒸发溶剂。将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅,EtOAc/庚烷,0/100至30/70)纯化。收集所需级分并真空浓缩,得到中间体I-77,为黄色固体(0.68g,25%)。

[0551] 中间体I-78的合成



[0553] 在室温下,将NaHCO₃(218mg,2.60mmol)加入到2-氨基-4-(三氟甲基)吡啶[106447-97-6](375mg,2.31mmol)和中间体I-77(680mg,3.02mmol)的乙醇(16mL)的搅拌溶液中。将该混合物在回流下搅拌16小时。加入H₂O,并滤出形成的沉淀,并用水和乙醚洗涤。将固体真空干燥,得到中间体I-78(380mg,57%),为棕色固体。将滤液用DCM萃取,并将有机层干燥(MgSO₄),过滤并真空浓缩溶剂。将残余物通过快速柱色谱法(二氧化硅,EtOAc/庚烷,0/100至30/70)纯化。收集所需级分并真空浓缩,得到进一步的中间体I-78,为黄色固体(96mg,14%)。

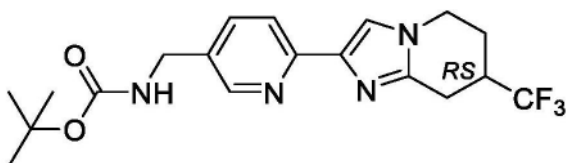
[0554] 中间体I-79的合成



[0556] 在-0℃和N₂下,将硼氢化钠[16940-66-2](187mg,4.94mmol)分批加入到中间体I-78(476mg,1.65mmol)、六水合氯化镍(II)[7791-20-0](393g,1.65mmol)和二碳酸二叔丁酯[24424-99-5](1.14mL,4.96mmol)的无水甲醇(8mL)和1,4-二噁烷(4mL)的混合物的悬浮液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时。加入水和3mL的NH₃水溶液,并将混合物用DCM(×3)萃取。将合并的有机层用水洗涤,分离,干燥(MgSO₄),过滤并真空浓缩。将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅,EtOAc/庚烷,0/100至40/60)纯化。收集所需级分并真空浓缩,得到中间体I-79,为棕色固体(349mg,53%)。

[0557] 中间体I-80的合成

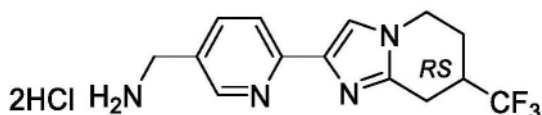
[0558]



[0559] 根据用于合成中间体I-9的类似程序,使用中间体I-79 (306mg, 0.78mmol) 作为起始材料 (175mg, 56%) 制备中间体I-80。

[0560] 中间体I-81的合成

[0561]

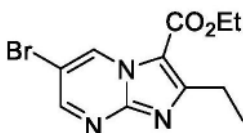


[0562] 根据用于合成中间体I-10的类似程序,使用中间体I-80 (175mg, 0.44mmol) 作为起始材料 (171mg, 定量) 制备中间体I-81。

[0563] 中间体II的合成

[0564] 中间体II-1a的合成

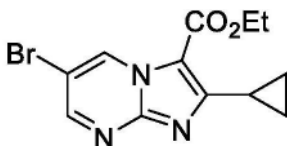
[0565]



[0566] 在室温和N₂下,在配备有冷凝器的2颈圆底烧瓶中,将三氟化硼乙醚合物[109-63-7] (0.35mL, 2.87mmol) 逐滴加入到2-氨基-5-溴嘧啶[7752-82-1] (5g, 28.74mmol)、丙酰基乙酸乙酯[4949-44-4] (6.33mL, 43.10mmol) 和(二乙酰氧基碘) 苯[3240-34-4] (13.88g, 43.09mmol) 的无水2-甲基四氢呋喃 (125mL) 的溶液中。将混合物在60℃下搅拌16小时。加入饱和NaHCO₃水溶液,并将混合物用EtOAc萃取。将有机层分离,干燥(MgSO₄),过滤并真空蒸发溶剂。将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅;EtOAc/庚烷,0/100至40/60)纯化。收集所需级分并真空浓缩,得到中间体II-1a,为黄色固体 (3.75g, 43%)。

[0567] 中间体II-1b的合成

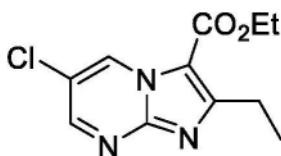
[0568]



[0569] 根据用于合成中间体II-1a的类似程序,使用乙基-3-环丙基-3-氧代丙酸酯[24922-02-9] (3.82mL, 25.86mmol) 作为起始材料 (2.68mg, 47%) 制备中间体II-1b。

[0570] 中间体II-1c的合成

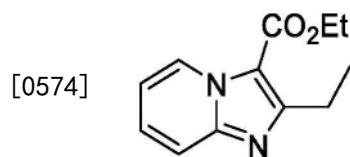
[0571]



[0572] 在0℃和N₂下,将三氟化硼乙醚合物[109-63-7] (0.2mL, 1.62mmol) 逐滴加入到2-氨基-5-氯嘧啶[5428-89-7] (2.0g, 15.438mmol)、丙酰基乙酸乙酯[4949-44-4] (3.14mL, 21.38mmol) 和(二乙酰氧基碘) 苯[3240-34-4] (7.5g, 23.29mmol) 的无水2-甲基四氢呋喃 (75mL) 的溶液中。将该混合物在室温下搅拌16小时,然后倒入10% NaHCO₃水溶液中,并用

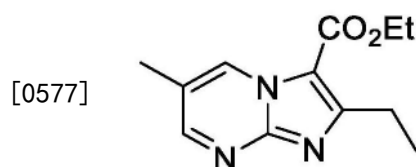
EtOAc萃取。分离有机层,干燥(MgSO₄),过滤并真空蒸发溶剂。将粗品通过快速柱色谱法(二氧化硅;EtOAc/庚烷,0/100至20/80)纯化。收集所需级分并真空浓缩,得到中间体II-1c,为黄色固体。

[0573] 中间体II-1d的合成



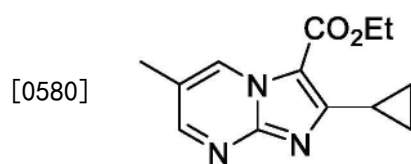
[0575] 在5°C和N₂下,将三氟化硼乙醚合物[109-63-7] (66μL, 0.53mmol) 逐滴加入到2-氨基吡啶[4949-44-4] (1g, 10.62mmol)、丙酰基乙酸乙酯[4949-44-4] (2.34mL, 15.94mmol) 和(二乙酰氧基碘)苯[3240-34-4] 1.71g, 5.31mmol) 的无水2-甲基四氢呋喃(25mL)的溶液中。将混合物在5°C下搅拌15分钟,然后缓慢升温至室温并再搅拌5小时。加入饱和NaHCO₃水溶液。将有机层分离,干燥(MgSO₄),过滤并真空蒸发溶剂。将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅;EtOAc/庚烷,0/100至50/50)纯化。收集所需级分并真空浓缩,得到中间体II-1d,为白色固体(0.78g, 32%)。

[0576] 中间体II-2a的合成



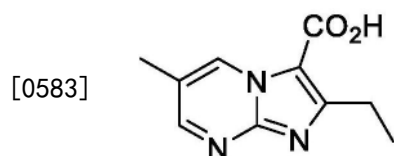
[0578] 在室温和N₂下,将2M三甲基铝的己烷溶液[75-24-1] (22.05mL, 44.11mmol) 逐滴加入到中间体II-1a (3.78g, 12.60mmol) 和四(三苯基膦)-钯(0) [14221-01-3] 的无水THF (90mL) 的溶液中,并将混合物在65°C下搅拌2小时。将混合物冷却至0°C,并用DCM稀释。然后逐滴加入10mL的水。将所得混合物通过celite®垫过滤,并将垫用EtOAc洗涤。然后将无水MgSO₄加入到滤液中。过滤滤液,并真空蒸发溶剂。将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅;EtOAc/庚烷,0/100至40/60)纯化。收集所需级分并真空浓缩,得到中间体II-2a,为黄色固体(2.45g, 75%)。

[0579] 中间体II-2b的合成



[0581] 根据用于合成中间体II-1a的类似程序,使用中间体II-1b (2.57mL, 8.10mmol) 作为起始材料 (1.46mg, 72%) 制备中间体II-2b。

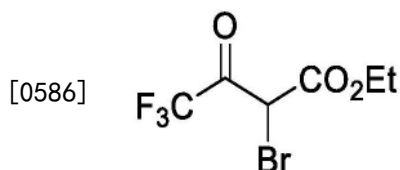
[0582] 中间体II-3a的合成



[0584] 在室温下,将氢氧化钠[1310-73-2] (1.13g, 28.29mmol) 加入到中间体II-2a的乙

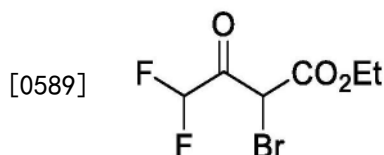
醇 (74mL) 和水 (19mL) 的混合物的溶液中。将混合物在 50℃ 下搅拌 2 小时。通过加入 1M HCl 水溶液将反应混合物调节至 pH 7 并真空浓缩, 得到中间体 II-3a, 为淡橙色固体, 其无需任何进一步纯化即可用于下一步骤 (2.76g, 定量, 90% 纯度)。

[0585] 中间体 II-4a 的合成



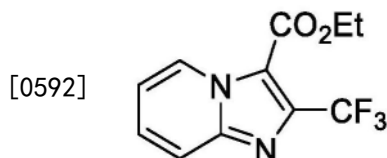
[0587] 将 N-溴代琥珀酰亚胺 [128-08-5] (14.69g, 82.56mmol) 加入到 4,4,4-三氟乙酰乙酸乙酯 [372-31-6] (14.48g, 78.63mmol) 的 DMSO (72mL) 的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 1 小时。加入饱和 NH₄Cl 溶液, 并将混合物用 EtOAc 萃取。将有机层用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并真空浓缩, 得到中间体 II-4a, 为无色油, 其无需任何进一步纯化即可用于下一步骤 (14.1g, 55%, 80% 纯度)。

[0588] 中间体 II-4b 的合成



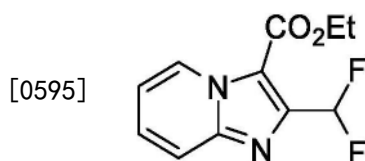
[0590] 在 0℃ 下, 将溴 [7726-95-6] (0.70mL, 13.75mmol) 逐滴加入到 4,4-二氟乙酰乙酸乙酯 [7726-95-6] (1.8mL, 13.75mmol)、CaCO₃ (1.6g, 15.95mmol) 的无水甲醇 (20mL) 的混合物中。将混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后真空浓缩。将粗产物用乙醚研磨, 滤出形成的固体并将滤液真空浓缩, 得到 II-4b, 为黄色油 (3.37, 定量)。

[0591] 中间体 II-5a 的合成



[0593] 在室温下, 在密封管中, 将 2-氨基吡啶 [504-29-0] (3.2g, 34mmol) 加入到中间体 II-4a (18g, 68.43mmol) 的乙醇 (100mL) 的搅拌溶液中。将反应混合物在 80℃ 下搅拌 48 小时, 然后真空蒸发溶剂。然后加入饱和 NaHCO₃ 水溶液, 并将混合物用 EtOAc 萃取。将有机层用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并真空浓缩。将粗产物通过快速柱色谱法 (二氧化硅; EtOAc/庚烷, 100/0 至 80/20) 纯化。收集所需级分并真空浓缩, 得到中间体 II-5a, 为淡黄色固体 (2.0g, 22%)。

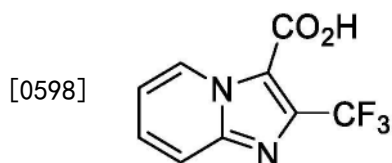
[0594] 中间体 II-5b 的合成



[0596] 在室温下, 将 2-氨基吡啶 [504-29-0] (0.51g, 5.44mmol) 加入到中间体 II-4b (2g, 8.16mmol) 的乙醇 (30mL) 的搅拌溶液中。将反应混合物在 65℃ 下搅拌 16 小时。然后加入饱和

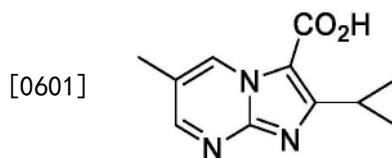
NaHCO₃水溶液,并将混合物用EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并真空浓缩。将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅;EtOAc/庚烷,100/0至40/26)纯化。收集所需级分并真空浓缩,得到中间体II-5a,为无色固体(0.81g,59%)。

[0597] 中间体II-6a的合成



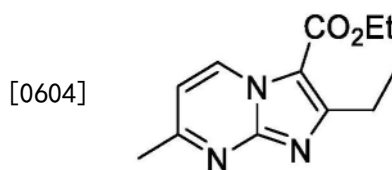
[0599] 在室温下,将1M氢氧化钠水溶液[1310-73-2](1.32mL,1.32mmol)加入到中间体II-5a(113mg,0.44mmol)的乙醇(3mL)和水(1mL)的混合物的溶液中。将混合物在室温下搅拌16小时。通过加入1M HCl水溶液将反应混合物调节至pH 5,并真空浓缩,得到中间体II-6a,为白色固体,其无需任何进一步纯化即可用于下一步骤(101mg,定量)。

[0600] 中间体II-6b的合成



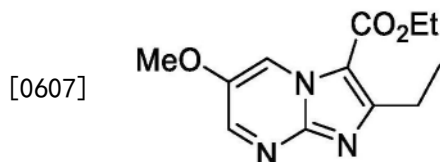
[0602] 根据用于合成中间体II-6a的类似程序,使用中间体II-2b(120mg,0.49mmol)作为起始材料(106mg,定量)制备中间体II-6b。

[0603] 中间体II-7a的合成



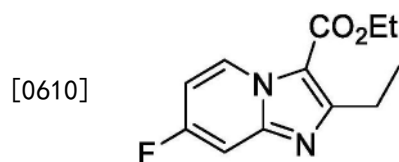
[0605] 在室温下,在密封管中,将KHCO₃(688mg,6.87mmol)和丙酰基乙酸乙酯[4949-44-4](0.98mL,6.87mmol)加入到2-氨基-4-甲基嘧啶[108-52-1](500mg,4.58mmol)的无水ACN(9.18mL)的搅拌溶液中。将反应混合物在80℃下搅拌16h,然后加入饱和NaHCO₃水溶液,并将混合物用EtOAc(3×)萃取。将合并的有机层干燥(MgSO₄),过滤并真空浓缩。将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅;DCM/MeOH(9:1)/DCM,0/100至20/80)纯化。收集所需级分并真空浓缩,得到中间体II-7a,为棕色固体(206mg,19%)。

[0606] 中间体II-7b的合成



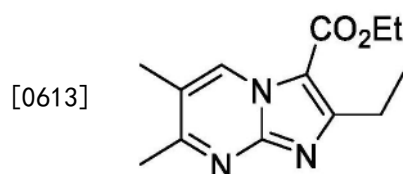
[0608] 根据用于合成中间体II-7a的类似程序,使用2-氨基-4-甲基嘧啶[13418-77-4](500mg,4mmol)作为起始材料(407mg,40%)制备中间体II-7b。

[0609] 中间体II-7c的合成



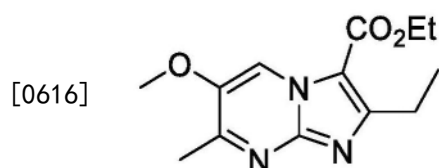
[0611] 在室温下,在密封管中,将丙酰基乙酸乙酯[4949-44-4] (1.87mL,12.71mmol)和四溴乙烷[558-13-4] (11.24g,33.90mmol)加入到搅拌的4-氟-2-氨基吡咯烷[944401-77-8] (1g,8.47mmol)的无水ACN(15.25mL)的溶液中。将反应混合物在80℃下搅拌20小时,然后加入丙酰基乙酸乙酯[4949-44-4] (1.24mL,8.47mmol)和四溴乙烷[558-13-4] (2.81g,8.48mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌5小时,然后加入丙酰基乙酸乙酯[4949-44-4] (0.62mL,4.24mmol)和四溴乙烷[558-13-4] (1.41g,4.24mmol)。将反应混合物在80℃下再搅拌16小时,然后倒入10%NaHCO₃水溶液中,并用EtOAc (3×)萃取。将合并的有机层干燥(MgSO₄),过滤并真空浓缩。将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅;DCM/MeOH(9:1)/DCM,0/100至20/80)纯化。收集所需级分并真空浓缩,得到中间体II-7c,为淡黄色固体(529mg,25%)。

[0612] 中间体II-7d的合成



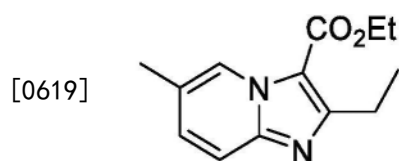
[0614] 将KHC0₃ (610mg,69mmol)和丙酰基乙酸乙酯[4949-44-4] (0.87mL,6.09mmol)加入到4,5-二甲基-2-嘧啶胺[1193-74-4] (500mg,4.06mmol)的无水ACN(8.14mL)的搅拌溶液中。然后三溴氯甲烷[75-62-7] (1.2mL,12.18mmol),并将反应混合物在80℃下搅拌16小时,然后加入另外的丙酰基乙酸乙酯[4949-44-4] (0.43mL,3.04mmol)和三溴氯甲烷[75-62-7] (0.6mL,6.09mmol)。将反应混合物在80℃下再搅拌16h,然后加入饱和NaHCO₃水溶液,并将混合物用EtOAc (3×)萃取。将合并的有机层干燥(MgSO₄),过滤并真空浓缩。将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅;MeOH/DCM,0/100至2/98)纯化。收集所需级分并真空浓缩,得到中间体II-7d,为棕色固体(219mg,20%)。

[0615] 中间体II-7f的合成



[0617] 根据用于合成中间体II-7d的类似程序,使用5-甲氧基-4-甲基嘧啶-2胺[1749-71-9] (0.5g,3.59mmol)作为起始材料(0.23g,24%)制备中间体II-7f。

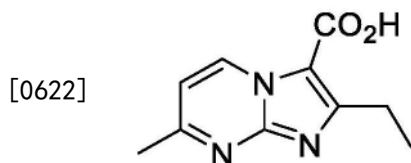
[0618] 中间体II-7g的合成



[0620] 根据用于合成中间体II-7d的类似程序,使用5-甲基-吡啶-2-基胺[1603-41-4]

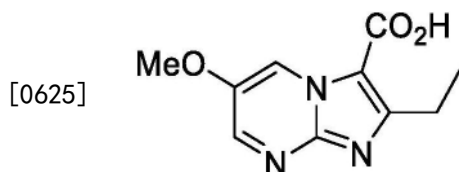
(5g, 46.24mmol) 作为起始材料 (8.85g, 82%) 制备中间体 II-7g。

[0621] 中间体 II-8a 的合成



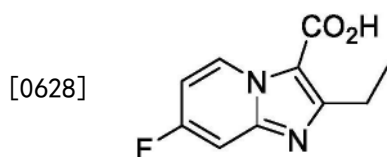
[0623] 在室温下,将氢氧化钠[1310-73-2] (72mg, 1.8mmol) 加入到中间体 II-7a (140mg, 0.6mmol) 的乙醇 (4.7mL) 和水 (1.2mL) 的混合物的溶液中。将混合物在 50°C 下搅拌 2 小时。通过加入 1M HCl 水溶液将反应混合物调节至 pH 7, 并真空浓缩, 得到中间体 II-8a, 为淡橙色固体, 其无需任何进一步纯化即可用于下一步骤 (2.76g, 定量, 90% 纯度)。

[0624] 中间体 II-8b 的合成



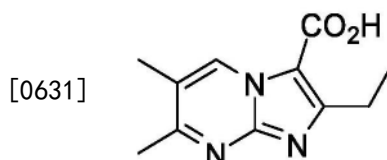
[0626] 根据用于合成中间体 II-8a 的类似程序, 使用中间体 II-7b (150mg, 0.6mmol) 作为起始材料 (135mg, 定量) 制备中间体 II-8b。

[0627] 中间体 II-8c 的合成



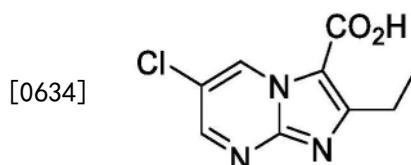
[0629] 根据用于合成中间体 II-8a 的类似程序, 使用中间体 II-7c (248mg, 1.04mmol) 作为起始材料 (219mg, 定量) 制备中间体 II-8c。

[0630] 中间体 II-8d 的合成



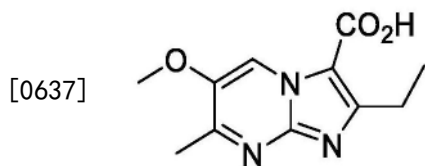
[0632] 根据用于合成中间体 II-8a 的类似程序, 使用中间体 II-7d (110mg, 0.44mmol) 作为起始材料 (115mg, 99%) 制备中间体 II-8d。

[0633] 中间体 II-8e 的合成



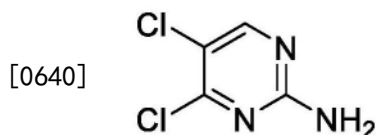
[0635] 在室温下, 在螺旋盖小瓶中, 将 15% K_2CO_3 水溶液 (1.2mL, 1.30mmol) 加入到中间体 II-1d (143mg, 0.56mmol) 的 EtOH (1.5mL) 的溶液中。将混合物在 90°C 下搅拌 16 小时, 然后通过加入 2M HCl 水溶液使 pH 达到 3 至 4。真空蒸发溶剂, 得到中间体 II-8e, 为棕色固体 (108mg, 85%)。

[0636] 中间体II-8f的合成



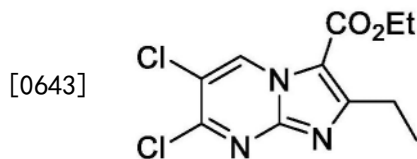
[0638] 根据用于合成中间体II-8a的类似程序,使用中间体II-7f (95mg, 0.36mmol) 作为起始材料 (112mg, 定量) 制备中间体II-8f。

[0639] 中间体II-9的合成



[0641] 在室温下,将三氯异氰尿酸[87-90-1] (1.54g, 7.72mmol) 加入到2-氨基-4-氯嘧啶[3993-78-0] (2g, 15.44mmol) 和乙酸 (2mL, 34.94mmol) 的水 (18mL) 的溶液中。然后将混合物在50℃下搅拌15小时,然后冷却至室温并倒入含有冰的烧瓶中。通过加入10M NaOH水溶液将混合物碱化并搅拌4小时。通过过滤收集所形成的固体,并用水 (14mL) 洗涤。将固体悬浮在24mL的0.5M NaOH水溶液中并搅拌1小时。通过过滤收集固体,并用24mL的水洗涤。将固体用EtOAc溶解并真空浓缩。然后加入乙醚,再次真空浓缩混合物,得到中间体II-9,为米色固体 (1.7g, 60%)。

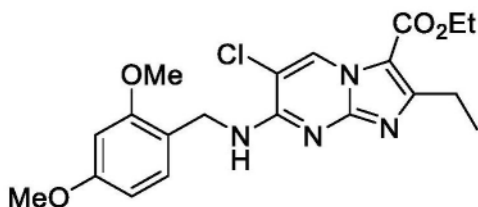
[0642] 中间体II-10的合成



[0644] 在0℃和N₂下,将丙酰基乙酸乙酯[4949-44-4] (2.43mL, 16.59mmol) 和(二乙酰氧基碘)苯[3240-34-4] (5.01g, 15.54mmol) 加入到中间体II-9 (1.7g, 10.37mmol) 的无水2-甲基四氢呋喃 (49.4mL) 的溶液中。然后逐滴加入三氟化硼乙醚合物[109-63-7] (0.13mL, 1.03mmol)。将混合物在5℃下搅拌5分钟,然后在室温下搅拌2小时。在0℃下,进一步加入丙酰基乙酸乙酯[4949-44-4] (1.21mL, 8.29mmol)、(二乙酰氧基碘)苯[3240-34-4] (2.50g, 7.78mmol) 和三氟化硼乙醚合物[109-63-7] (0.06mL, 0.48mmol), 并将混合物在5℃下搅拌5分钟,然后在室温下搅拌2小时。将混合物倒入10% NaHCO₃水溶液中,并用EtOAc萃取。将有机层干燥(MgSO₄),过滤并真空蒸发溶剂。将粗品通过快速柱色谱法(二氧化硅;EtOAc/庚烷, 0/100至15/85)纯化。收集所需级分并真空浓缩。将残余物通过反相HPLC (Phenomenex Gemini; C18 100×30mm 5μm柱;从59% (25mM NH₄HCO₃/41% (ACN:MeOH 1:1) 至17% (25mM NH₄HCO₃)/83% (ACN:MeOH 1:1) 再纯化。收集所需级分并真空浓缩以去除有机溶剂,将所得水层用DCM萃取。将有机层分离,干燥(MgSO₄),过滤并真空蒸发溶剂,得到中间体II-10,为白色固体 (510mg, 16%)。

[0645] 中间体II-11的合成

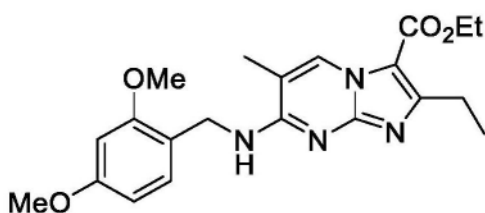
[0646]



[0647] 在室温下,将2,4-二甲氧基苄胺[20781-20-8] (0.36mL, 2.4mmol) 加入到中间体 II-10 (485mg, 1.6mmol) 的无水1,4-二噁烷的溶液中。将悬浮液在室温下搅拌2小时。然后再加入2,4-二甲氧基苄胺[20781-20-8] (0.18mL, 1.2mmol), 并将混合物在50℃下搅拌16小时。真空去除溶剂,然后加入水,并将混合物用DCM萃取。将有机层分离,干燥(MgSO₄),过滤并真空蒸发溶剂。将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅;EtOAc/庚烷,0/100至25/75)纯化。收集所需级分并真空浓缩,得到中间体II-11,为白色固体(544mg, 80%)。

[0648] 中间体II-12a的合成

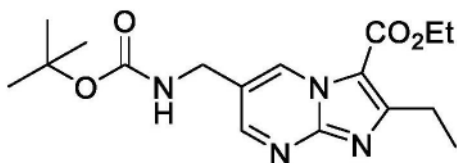
[0649]



[0650] 将甲基硼酸[13061-96-6] (37mg, 0.62mmol) 和K₃PO₄ (176mg, 0.83mmol) 加入到中间体II-11的水(0.33mL)和甲苯(1.66mL)的混合物的溶液中。将混合物用N₂吹扫10分钟,然后在室温下加入乙酸钯(II) [3375-31-3] (9mg, 0.042mmol) 和SPhos [657408-07-6] (26mg, 0.062mmol), 并将反应混合物在110℃下搅拌2小时。将溶剂真空去除,并将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅;EtOAc/庚烷,0/100至50/50)纯化。收集所需级分并真空浓缩,得到中间体II-12a,为无色油。

[0651] 中间体II-12b的合成

[0652]

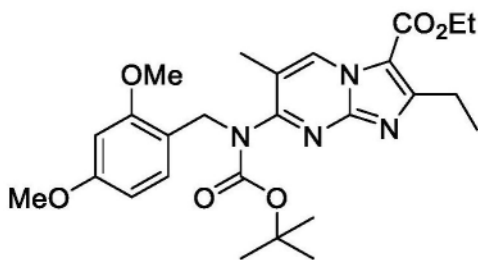


[0653] 实验设置为6批,每批50mg的中间体II-1a。

[0654] 将在螺旋盖小瓶中的中间体II-1a (250mg, 0.85mmol)、(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)三氟硼酸钾[1314538-55-0] (240mg, 1mmol)、[4,4'-双(1,1-二甲基乙基)-2,2'-联吡啶]二氯化镍(II) [1034901-50-2] (35mg, 0.085mmol)、Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbbpy)PF₆ [870987-63-6] (25mg, 0.02mmol)、Cs₂CO₃ (430mg, 1.3mmol) 在二噁烷(4mL)中的混合物通过鼓泡N₂脱气5分钟。然后将小瓶密封,并将反应混合物在室温下用蓝色LED光照射48小时。将反应混合物用EtOAc稀释,并用水洗涤。将有机层分离,干燥(MgSO₄),过滤并真空蒸发溶剂。将粗品通过快速柱色谱法(二氧化硅,EtOAc/庚烷,00/100至100/0)纯化。收集所需级分并真空去除溶剂,得到中间体II-12b,为黄色固体(160mg, 23%, 50%纯度)。

[0655] 中间体II-13的合成

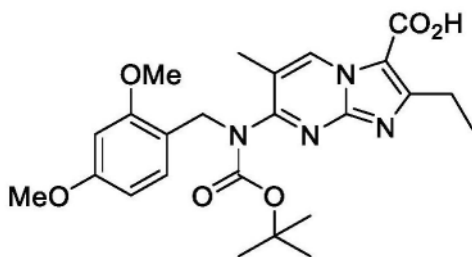
[0656]



[0657] 在室温下,将二碳酸二叔丁酯[24424-99-5] (0.12mL,0.51mmol) 加入到中间体II-12a (136mg,0.34mmol)、三乙胺[121-44-8] (0.14mL,1.02mmol) 和4-(二甲基氨基)吡啶[1122-58-3] (2mg,0.017mmol) 的1,4-二噁烷(1.16mL) 的搅拌溶液中。并将混合物在室温下搅拌16小时,然后加入更多的三乙胺[121-44-8] (47 μ L,0.34mmol) 和二碳酸二叔丁酯[24424-99-5] (78 μ L,0.34mmol),并将混合物在50 $^{\circ}$ C下搅拌20小时。加入另外的三乙胺[121-44-8] (71 μ L,0.51mmol) 和二碳酸二叔丁酯[24424-99-5] (117 μ L,0.51mmol),并将混合物在80 $^{\circ}$ C下搅拌2小时。然后加入更多的三乙胺[121-44-8] (94 μ L,0.68mmol)、4-(二甲基氨基)吡啶[1122-58-3] (2mg,0.017mmol) 和二碳酸二叔丁酯[24424-99-5] (117 μ L,0.51mmol),并将反应混合物在100 $^{\circ}$ C下再搅拌16小时。将反应混合物用水和盐水稀释,并用DCM萃取($\times$ 3)。将合并的有机层干燥(MgSO₄),过滤并真空浓缩。将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅;EtOAc/庚烷,0/100至30/70)纯化。收集所需级分并真空浓缩,得到中间体II-14,为米色固体(170mg,86%,86%纯度)。

[0658] 中间体II-15的合成

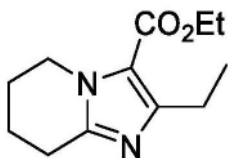
[0659]



[0660] 在室温下,将氢氧化锂一水合物[1310-66-3] (43mg,1.02mmol) 加入到中间体II-14(170mg,0.34mmol) 的乙醇(5.12mL) 和水(1.71mL) 的混合物的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时。然后通过加入1M HCl水溶液将混合物搅拌至pH 7。真空蒸发溶剂,得到中间体II-15,为橙色固体,其无需任何进一步纯化即可用于下一步骤(198mg,定量)。

[0661] 中间体II-16的合成

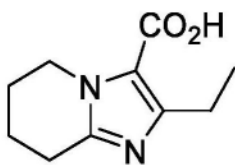
[0662]



[0663] 在N₂下,将氧化铂(IV) [1314-15-4] (73mg,0.32mmol) 加入到中间体II-1d (0.78g,3.56mmol) 的甲醇(8mL) 的搅拌溶液中。然后加入浓HCl水溶液(2 μ),并将所得悬浮液在室温和H₂气氛下搅拌16小时。将反应物通过celite®垫过滤,并真空蒸发滤液,得到中间体II-16,为无色油(785mg,94%)。

[0664] 中间体II-17a的合成

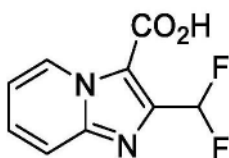
[0665]



[0666] 在室温下,将氢氧化锂一水合物[1310-66-3] (85mg, 2.02mmol) 加入到中间体II-16 (300mg, 1.35mmol) 的乙醇 (5mL) 和水 (2mL) 的混合物的搅拌溶液中。将混合物在50℃下搅拌16小时,然后真空蒸发溶剂,得到中间体II-17a,为棕色固体 (262mg, 定量)。

[0667] 中间体II-17b的合成

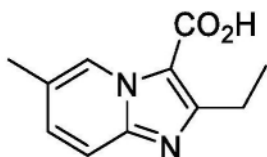
[0668]



[0669] 在室温下,将氢氧化锂一水合物[1310-66-3] (29mg, 0.69mmol) 加入到中间体II-5b (111mg, 0.46mmol) 的THF (4mL) 和水 (1.5mL) 的混合物的搅拌溶液中。将混合物在室温下搅拌16小时,然后加入1M HCl水溶液中和。真空蒸发溶剂,得到中间体II-17b,为白色固体 (120mg, 定量)。

[0670] 中间体II-17c的合成

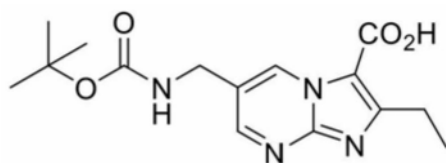
[0671]



[0672] 在室温下,将氢氧化锂一水合物[1310-66-3] (135mg, 3.23mmol) 加入到中间体II-Id (250mg, 1.08mmol) 的乙醇 (4.4mL) 和水 (2.2mL) 的混合物的搅拌溶液中。将混合物在50℃下搅拌16小时,然后加入1M HCl水溶液中和。真空蒸发溶剂,得到中间体II-17c,为橙色固体 (448mg, 定量)。

[0673] 中间体II-17d的合成

[0674]

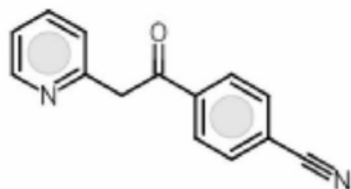


[0675] 在室温下,将氢氧化钠 (61mg, 0.3mmol) 加入到中间体II-12b (172mg, 0.49mmol) 的溶液中。将混合物在室温下搅拌16小时。通过加入1M HCl水溶液将反应混合物调节至pH 7,并真空蒸发溶剂,得到中间体II-17d,为黄色固体,其无需任何进一步纯化即可用于下一步骤 (187mg, 80%, 80%纯度)。

[0676] 中间体I的合成

[0677] 中间体I-82的合成

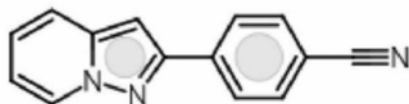
[0678]



[0679] 根据用于合成中间体I-23的类似程序,使用2-甲基吡啶[109-06-8] (2.1mL, 2.13mmol) 和4-氰基苯甲酸乙酯[7153-22-2] (4.1g, 23.4mmol) 作为起始材料制备中间体I-82。(1.8g, 36%), 为亮黄色固体。

[0680] 中间体I-83的合成

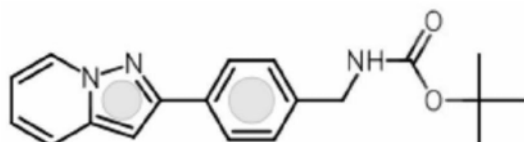
[0681]



[0682] 根据用于合成中间体I-24的类似程序,使用2中间体I-23 (1.8g, 8.1mmol) 和中间体I-1 (5.8g, 20.2mmol) 作为起始材料制备中间体I-83。(179mg, 9.6%), 为黄色固体。

[0683] 中间体I-84的合成

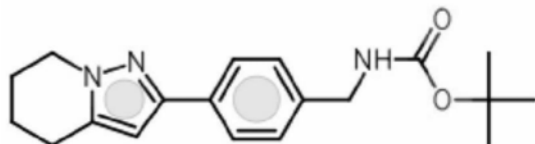
[0684]



[0685] 根据用于合成中间体I-25的类似程序,使用中间体I-83 (176mg, 0.8mmol) 作为起始材料制备中间体I-84。(219mg, 83.5%), 为白色固体。

[0686] 中间体I-85的合成

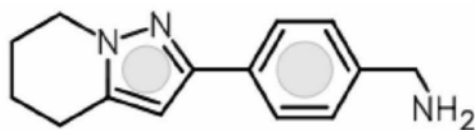
[0687]



[0688] 根据用于合成中间体I-26的类似程序,使用中间体I-84 (206mg, 0.6mmol) 作为起始材料制备中间体I-85。(100mg, 47.5%), 为淡黄色固体。

[0689] 中间体I-86的合成

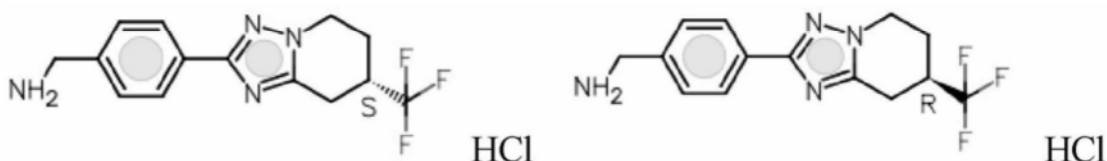
[0690]



[0691] 根据用于合成中间体I-27的类似程序,使用中间体I-85 (97mg, 0.3mmol) 作为起始材料制备中间体I-86。(89mg, 99.1%), 为白色固体。

[0692] 中间体I-87(S) 和I-88(R) 的合成

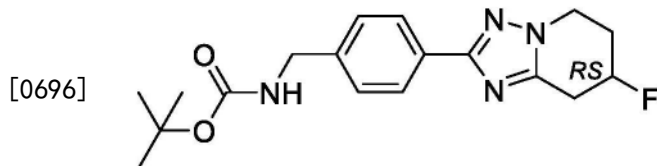
[0693]



[0694] 在30℃和BPR 150巴下,使用Phenomenex Lux Cellulose-1 250mm长×30mm内径,

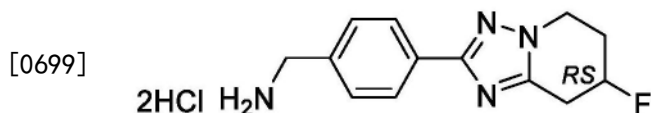
5 μ m粒度,等度模式为100mL/min的CO₂ (65%) - 甲醇 (40%) +0.1%DEA,在Jasco SFC制备系统上通过手性SFC纯化中间体I-6 (3g, 8.125mmol)。DAD检测器的采集频率设置为220nm。收集所需级分,蒸发并真空干燥,得到中间体I-87(S) (1.3g, 42.7%) 和中间体I-88(R) (1.1g, 34.7%),为白色固体。

[0695] 中间体I-89的合成



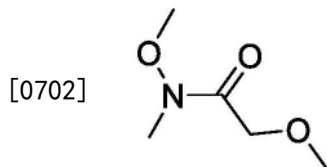
[0697] 在-78℃下,将(二乙基氨基)三氟化硫[38078-09-0] (58 μ L, 0.439mmol) 逐滴加入到I-63 (72mg, 0.210mmol) 的无水DCM (3mL) 的溶液中。将反应混合物缓慢升温至室温2小时。添加饱和NaHCO₃水溶液,并将混合物用DCM ($\times$ 3) 萃取。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到中间体I-89 (72mg, 95%),为黄色固体

[0698] 中间体I-90的合成



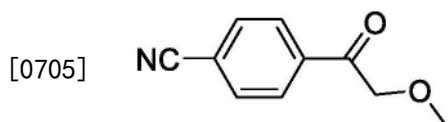
[0700] 在室温下,在圆底烧瓶中,将4M HCl的二噁烷溶液 (369 μ L, 1.476mmol) 加入到I-89 (85mg, 0.245mmol) 的DCM (3mL) 的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将反应体系真空浓缩,得到中间体I-90 (78mg, 99%),为白色固体。

[0701] 中间体I-91的合成



[0703] 向冷却至0℃的2-甲氧基乙酰氯[38870-89-2] (2.1mL, 22.969mmol) 的DCM (25mL) 的溶液中加入N,0-二甲基羟基胺盐酸盐[6638-79-5] (1.5g, 24.557mmol) 和三乙基胺[121-44-8] (9.6mL, 68.876mmol),将该反应混合物温热至室温并搅拌16小时。将反应混合物倒入饱和NaHCO₃水溶液中,并用DCM萃取。将合并的有机层经无水MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到中间体I-91 (1.6g, 52%),为黄色油。

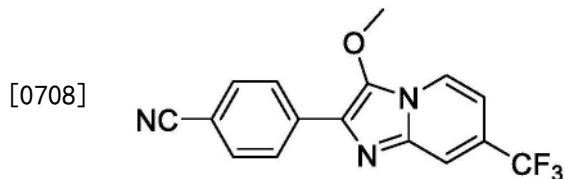
[0704] 中间体I-92的合成



[0706] 将异丙基氯化镁的THF的2M溶液[1068-55-9] (4.9mL, 9.8mmol) 加入到4-碘苄腈[3058-39-7] (1.9g, 8.296mmol) 的无水THF (17mL) 的冰冷溶液中。将溶液在该温度下搅拌10分钟,然后冷却至-78℃。逐滴加入中间体I-91 (1.6g, 12.017mmol) 的无水THF (8mL) 的冰冷却溶液,并将反应体系在-78℃下搅拌1小时。然后将其在室温下搅拌1小时。将反应混合物用氯化铵溶液处理,并用DCM萃取。将有机相经无水MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。将粗产物

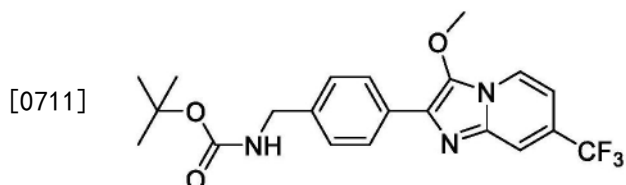
通过快速柱色谱法(二氧化硅, 25g, 庚烷/EtOAc, 100:0至60:40)纯化。收集所需级分, 得到中间体I-92(920mg, 63%), 为白色固体。

[0707] 中间体I-93的合成



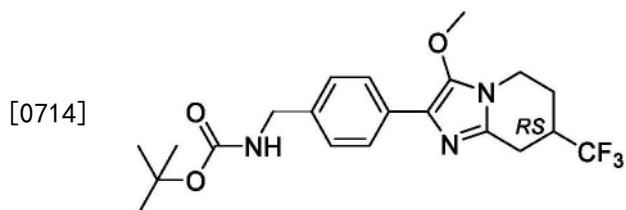
[0709] 向密封管中加入中间体I-92(965mg, 5.509mmol)、2-氨基-4-(三氟甲基)吡啶[106447-97-6](2.7g, 16.655mmol)、碘[7553-56-2](2.8g, 11.032mmol)和1,2-二氯乙烷(110mL)。将反应混合物在100℃下搅拌30分钟。将混合物用饱和亚硫酸氢钠水溶液稀释, 然后用DCM萃取。将合并的有机层经无水MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 得到红色固体, 将其通过快速色谱(二氧化硅, 80g, 乙酸乙酯/庚烷, 0/100至50/50)纯化。收集所需级分并真空蒸发溶剂, 得到中间体I-93(1.4g, 61%), 为橙色固体。

[0710] 中间体I-94的合成



[0712] 在0℃和氮气下, 在圆底烧瓶中, 将NaBH₄[16940-66-2](358mg; 9.463mmol)分批加入到中间体I-93(1.3g; 3.155mmol)、氯化镍(II)六水合物[7791-20-0](750mg; 3.155mmol)和二碳酸二叔丁酯[24424-99-5](2.2mL; 9.463mmol)的MeOH(13mL)和1,4-二噁烷(6mL)的悬浮液中。将反应混合物在室温下搅拌1小时。加入H₂O和25%氨水, 并将混合物用DCM萃取。将合并的有机层分离并经MgSO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 得到暗橙色油, 将其通过快速色谱(二氧化硅, 80g, 乙酸乙酯/DCM, 0/100至10/90)纯化。收集所需级分, 得到中间体I-94(834mg, 61%), 为浅黄色固体。

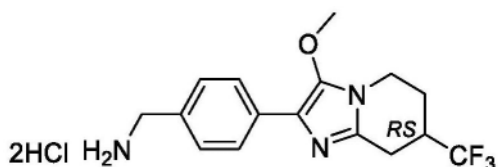
[0713] 中间体I-95的合成



[0715] 在氮气气氛下, 在圆底烧瓶中, 在0℃下, 将Pd/C[7440-05-3](300mg, 0.282mmol)加入到中间体I-94(340mg, 0.807mmol)的甲醇(12mL)和乙酸乙酯(3.2mL)的溶液中。将混合物在H₂气氛[1333-74-0]下在50℃下搅拌16小时。将混合物通过celite®垫过滤, 并真空浓缩溶剂。将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅, 25g, EtOAc/庚烷, 0/100至50/50)纯化, 收集所需级分, 得到中间体I-95(53mg, 15%), 为白色固体。

[0716] 中间体I-96的合成

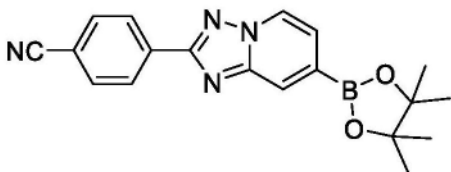
[0717]



[0718] 室温下,在圆底烧瓶中,将4M HCl的1,4-二噁烷溶液[7647-01-0] (330 μ L, 1.312mmol)加入到中间体I-95 (53mg, 0.125mmol)和VILL_scobos_124_1 (40mg, 0.094)的二氯甲烷(2mL)的溶液中。将混合物在室温下搅拌18小时。将混合物真空浓缩,得到中间体I-96 (88毫克, 99%),为黄色固体。

[0719] 中间体I-97的合成

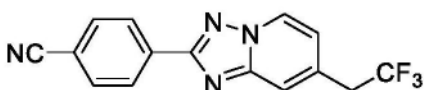
[0720]



[0721] 在螺旋盖小瓶中,将Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂[95464-05-4] (600mg, 0.7355mmol)加入到中间体I-12 (2g, 6.68mmol)、联(硼酸频那醇酯)[73183-34-3] (3.3g, 13.13mmol)和乙酸钾[127-08-2] (2.67g, 27.2mmol)的无水1,4-二噁烷(20mL)的溶液中,同时氮气鼓泡10分钟。然后将混合物在80℃下搅拌16小时。将混合物通过celite®垫过滤,用EtOAc冲洗。将溶剂真空浓缩,得到中间体I-97 (2.43g, 79%),为棕色固体。

[0722] 中间体I-98的合成

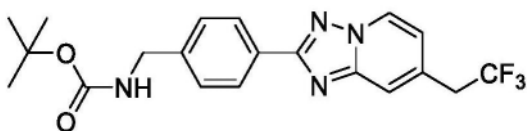
[0723]



[0724] 在室温和氮气下,将中间体I-97 (2.43g, 1.44mmol)和1-碘-2,2,2-三氟乙烷[353-83-3] (1.38mL, 14mmol)的1,4-二噁烷(52mL)的溶液加入到Pd₂(dba)₃[51364-51-3] (64mg, 0.07mmol)、XantPhos[161265-03-8] (162mg, 0.28mmol)和碳酸铯[534-17-8] (4.5g, 14.0mmol)的悬浮液中。将混合物在室温下搅拌1分钟,然后加入水(2.5mL)。将混合物在80℃下搅拌12小时。将混合物冷却至室温。将混合物用水稀释并用AcOEt萃取。将有机层分离,用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并真空蒸发溶剂。将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅; AcOEt/庚烷, 0/100至30/70)纯化。收集所需级分并真空浓缩,得到中间体I-98 (700mg, 23%),为棕色固体。

[0725] 中间体I-99的合成

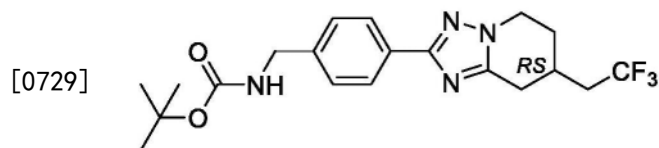
[0726]



[0727] 在0℃下,在圆底烧瓶中,将硼氢化钠[16940-66-2] (264mg, 6.9mmol)分批加入到中间体I-98 (700mg, 2.3mmol)、六水合氯化镍(II)[7791-20-0] (552mg, 2.3mmol)和二碳酸二叔丁酯[24424-99-5] (1.6mL, 6.9mmol)的甲醇(33mL)和1,4-二噁烷(15mL)的悬浮液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时。加入水和NH₃水溶液,并将混合物用DCM(×3)萃取。将

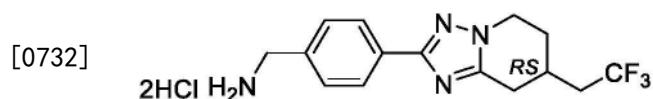
粗产物通过快速柱色谱法(干负载,二氧化硅,80g;EtOAc/庚烷(0/100至30/60))纯化。收集所需级分并真空浓缩,得到中间体I-99(404mg,37%),为棕色固体。

[0728] 中间体I-100a的合成



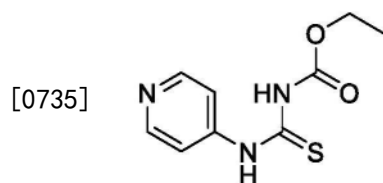
[0730] 在0°C和氮气气氛下,在圆底烧瓶中,将Pd(OH)₂[12135-22-7](41mg,0.058mmol)加入到产率中间体I-99(25mg,0.058mmol)的MeOH(3mL)和EtOAc(1mL)的溶液中。将混合物在H₂气氛[1333-74-0]下在室温下搅拌16小时。将混合物通过celite®垫过滤,并真空浓缩溶剂。将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅,25g;EtOAc/庚烷,0/100至80/20)纯化。收集所需级分并真空浓缩,得到中间体I-100a(155mg,43%),为白色固体。

[0731] 中间体I-100b的合成



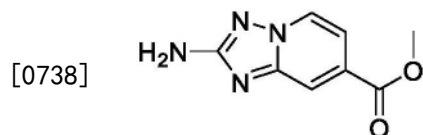
[0733] 在室温下,在圆底烧瓶中,将4M HCl的1,4-二噁烷溶液[7647-01-0](0.56mL,2.26mmol,4M)加入到中间体I-100a(155mg,0.38mmol)的DCM(3mL)的溶液中。将混合物在室温下搅拌16小时。将混合物真空浓缩以得到呈白色固体的中间体I-100b(152mg,95%)。

[0734] 中间体I-101的合成



[0736] 在室温下,在圆底烧瓶中,将乙氧羰基异硫氰酸酯(9.300mL,78.851mmol)加入到2-氨基吡啶-4-羧酸甲酯(10g,65.724mmol)的1,4-二噁烷(70mL)的溶液中。将混合物在室温下搅拌16小时。真空去除溶剂,将粗品用乙醚研磨,过滤固体并真空干燥,得到中间体I-101(19.356g,99%),为黄色固体。

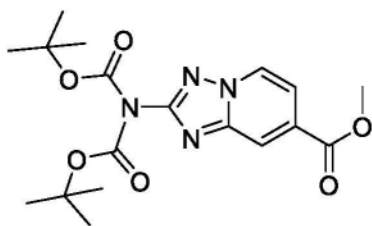
[0737] 中间体I-102的合成



[0739] 在圆底烧瓶中,将中间体I-101(19.356g,68.322mmol)、盐酸羟胺(27.461g,395.176mmol)、DIPEA(42.1mL,241.707mmol)和甲醇(180mL)的混合物在66°C下搅拌16小时。真空去除溶剂,并将残余物用水洗涤。通过过滤收集固体,并用乙醚洗涤。然后真空干燥产物,得到中间体I-102(7.857g,57%),为灰色固体。

[0740] 中间体I-103的合成

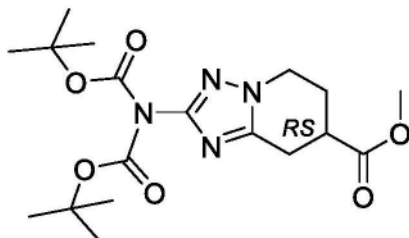
[0741]



[0742] 在室温下,在圆底烧瓶中,将二碳酸二叔丁酯[24424-99-5](23.5mL, 102.292mmol)加入到中间体I-102(7.857g, 40.885mmol)、4-(二甲基氨基)吡啶(504mg, 4.125mmol)和三乙胺(11.4mL, 81.791mmol)的乙腈(100mL)的溶液中。将混合物在70℃下搅拌8小时。将反应混合物用H₂O和盐水稀释,并用DCM(×3)萃取。将合并的有机层经无水MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到暗色油。将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅, 80g; (AcOEt/庚烷, 0/100至35/65))纯化。收集所需级分并真空浓缩,得到中间体I-103(11.520g, 71%),为棕色固体。

[0743] 中间体I-104的合成

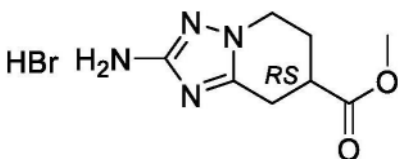
[0744]



[0745] 在0℃下,在圆底烧瓶中,将Pd/C[7440-05-3](6.5g, 6.1mmol)添加到中间体I-103(4g, 10.1mmol)的甲醇(60mL)和乙酸乙酯(20mL)的溶液中。将混合物在H₂气氛[1333-74-0]下在50℃下搅拌16小时。在0℃和氮气气氛下,将Pd/C[7440-05-3](3.2g, 3.0mmol)加入到反应体系中。将混合物在H₂气氛[1333-74-0]下在50℃下搅拌16小时。将反应体系通过celite®垫过滤。将溶剂真空浓缩,得到无色油。将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅, 120g; EtOAc/庚烷, 0/100至60/40)纯化。收集所需级分并真空浓缩,得到中间体I-104(2.6g, 61%),为白色固体。

[0746] 中间体I-105的合成

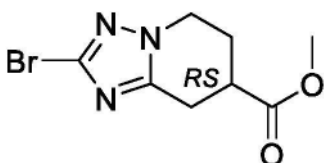
[0747]



[0748] 在室温下,在圆底烧瓶中,将HBr[10035-10-6](4.3mL, 38mmol)加入到中间体I-104(5.0g, 12.6mmol)的二氯甲烷(38mL)的溶液中。将混合物在室温下搅拌16小时。向反应体系中加入HBr[10035-10-6](4.3mL, 38mmol),并将混合物在室温下搅拌2小时。将混合物真空浓缩,得到中间体I-105(3.642g, 99%),为白色固体。

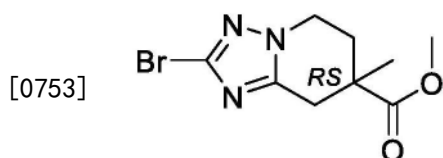
[0749] 中间体I-106的合成

[0750]



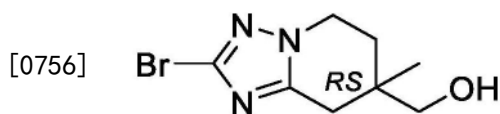
[0751] 在0℃下,在圆底烧瓶中,将氢溴酸[10035-10-6] (9.100mL, 50.1mmol) 加入到中间体I-105 (3.6g, 12.3mmol) 和乙酸[64-19-7] (11mL, 192.1mmol) 的搅拌的悬浮液中。然后将亚硝酸钠[7632-00-0] (1.0g, 14.5mmol) 溶解在水 (19mL) 中并在0℃下逐滴加入。将反应混合物在0℃下搅拌2小时。然后在0℃下,加入溴化铜(I) [7787-70-4] (448mg, 3.1mmol) 并将混合物在90℃下加热16小时。将反应体系冷却,并在室温下加入甲醇 (50mL)。将混合物在65℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却,用饱和NaHCO₃水溶液淬灭,并用DCM (×3) 萃取。将合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到中间体I-106,为微黄色油 (2.33g, 69%)。

[0752] 中间体I-107的合成



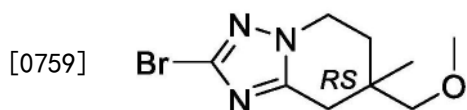
[0754] 在-78℃和N₂气氛下,在圆底烧瓶中,将LiHDMS[4039-32-1] (7.7mL, 7.7mmol) 加入到中间体I-106 (1g, 3.845mmol) 的无水THF (50mL) 的溶液中。将混合物在-78℃下搅拌15分钟,然后在0℃下搅拌混合物15分钟。之后,在-78℃下加入碘甲烷 (0.6mL, 9.638mmol), 并将混合物在室温下搅拌。将混合物用DCM稀释,并且通过加入饱和NH₄Cl水溶液消耗过量的反应物。将有机层用盐水洗涤并真空浓缩,得到中间体I-107,为淡黄色固体 (1.16mg, 99.1%)。

[0755] 中间体I-108的合成



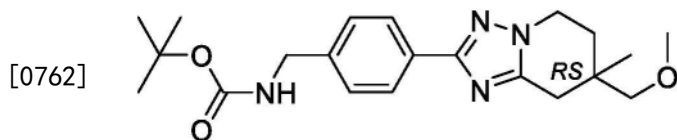
[0757] 在氮气气氛下,将LiBH₄ [16949-15-8] (131mg, 5.713mmol) 加入到中间体I-107 (1.16g, 3.809mmol) 的无水THF (60mL) 溶液中,并将反应混合物在室温下搅拌16小时。将混合物用DCM稀释,并且通过加入饱和NH₄Cl水溶液消耗过量的反应物。将粗产物通过快速柱色谱法 (二氧化硅, 20g; EtOAc/DCM, 0/100至100/0) 纯化。收集所需级分并真空浓缩,得到中间体I-108,为白色固体 (345mg, 产率: 36.4%)。

[0758] 中间体I-109的合成



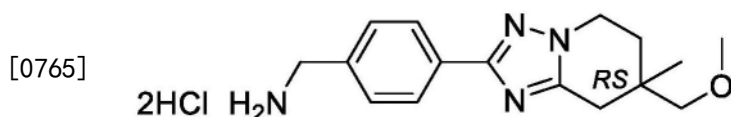
[0760] 在0℃和氮气气氛下,将氢化钠[7646-69-7] (59mg, 1.475mmol) 加入到中间体I-108 (200mg, 0.813mmol) 的DMF (10mL) 的溶液中。将混合物在相同温度下搅拌30分钟,随后加入碘甲烷[74-88-4] (76μL, 1.221mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。在0℃下,将氢化钠[7646-69-7] (33mg, 0.825mmol) 和碘甲烷[74-88-4] (25μL, 0.402mmol) 加入到混合物中。将混合物在室温下搅拌16小时。将混合物用DCM稀释,并且通过加入饱和NH₄Cl水溶液消耗过量的反应物。将有机层用盐水洗涤并真空浓缩,得到中间体I-109,为黄色固体 (212mg, 产率: 99.3%)。

[0761] 中间体I-110的合成



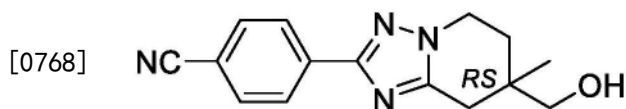
[0763] 在玻璃压力管中,将N- {[4-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]甲基}氨基甲酸叔丁酯[330794-35-9] (301mg, 0.903mmol)、 Cs_2CO_3 [534-17-8] (584mg, 1.792mmol) 和Pd (dppf) Cl_2 [95464-05-4] (100mg, 0.122mmol) 加入到中间体I-109 (212mg, 0.815mmol) 的二噁烷 (6.4mL) 和水 (2.6mL) 的溶液中,同时用 N_2 鼓泡。将反应混合物在 90°C 下搅拌16小时。加入水,然后将混合物用EtOAc ($\times 3$) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 MgSO_4 干燥,过滤并真空浓缩。将粗产物通过快速柱色谱法 (二氧化硅, 25g; DCM:MeOH (9:1) /DCM, 0/100至50/50) 纯化。收集所需级分并真空浓缩,得到中间体I-110,为棕色蜡 (277mg, 产率: 87.1%)。

[0764] 中间体I-111的合成



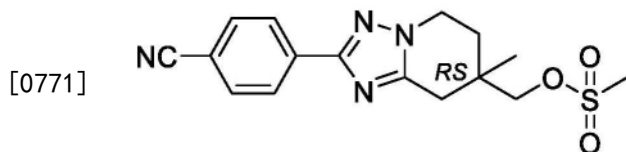
[0766] 在室温下,在圆底烧瓶中,将4M HCl的1,4-二噁烷溶液 [7647-01-0] (1.1mL, 4.4mmol) 加入中间体I-110 (277mg, 0.710mmol) 的DCM (5mL) 的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌5分钟。向反应体系中加入4M HCl的1,4-二噁烷溶液 [7647-01-0] (1.1mL, 4.4mmol) 中。将混合物在室温下搅拌6小时。将粗产物真空浓缩,得到中间体I-111,为棕色固体 (255mg, 产率: 99.0%)。

[0767] 中间体I-112的合成



[0769] 在玻璃压力管中,将4-氰基苯基硼酸 [126747-14-6] (525mg, 3.57mmol)、 Cs_2CO_3 [534-17-8] (2.30g, 7.06mmol) 和Pd (dppf) Cl_2 [95464-05-4] (395mg, 0.48mmol) 加入到中间体I-108 (790mg, 3.42mmol) 的1,4-二噁烷 (20mL) 和水 (8mL) 的溶液中,同时用 N_2 鼓泡。将反应混合物在 90°C 下搅拌16小时。加入水,然后将混合物用EtOAc ($\times 3$) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 MgSO_4 干燥,过滤并真空浓缩。将粗产物通过快速柱色谱法 (二氧化硅, 25g; EtOAc/DCM, 0/100至80/20) 纯化。收集所需级分并真空浓缩,得到中间体I-112,为淡棕色固体 (490mg, 55%)。

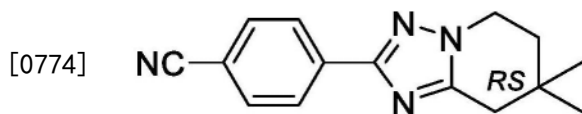
[0770] 中间体I-113的合成



[0772] 将甲磺酰氯 [124-63-0] (0.18mL, 2.33mmol) 逐滴加入到中间体I-112 (485mg, 1.81mmol)、三乙胺 [121-44-8] (0.37mL, 0.280mmol) 和DMAP [1122-58-3] (12mg, 0.10mmol) 的DCM (25mL) 的搅拌溶液中。将混合物在室温下搅拌16小时。将混合物用水稀释并用DCM ($\times$

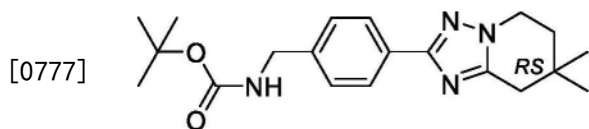
3) 萃取。将有机层经 MgSO_4 干燥,过滤并真空浓缩,得到中间体I-113,为淡棕色固体(562mg, 89%)。

[0773] 中间体I-114的合成



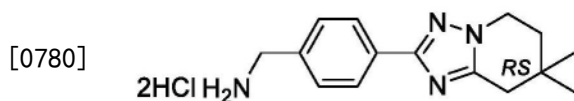
[0775] 向中间体I-113(560mg, 1.62mmol)的DMF(15mL)的溶液中加入锌粉[7440-66-6](526mg, 8.04mmol)和碘化钠[7681-82-5](483mg, 3.22mmol)。将反应混合物在110℃下搅拌18小时。将锌粉[7440-66-6](5当量, 526mg, 8.04mmol)和碘化钠[7681-82-5](2当量, 483mg, 3.22mmol)加入到反应混合物中,并在110℃下搅拌6小时。将锌粉[7440-66-6](5当量, 526mg, 8.04mmol)和碘化钠[7681-82-5](2当量, 483mg, 3.22mmol)加入到反应混合物中,并在110℃下搅拌21小时。将反应混合物过滤,并将滤液用水稀释并用EtOAc($\times 3$)萃取。将合并的有机层真空浓缩,得到中间体I-114(375mg, 83%),为黄色固体。

[0776] 中间体I-115的合成



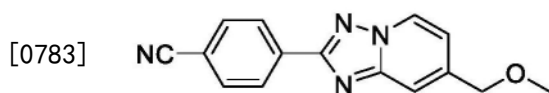
[0778] 在0℃下,在圆底烧瓶中,将硼氢化钠[16940-66-2](167mg, 4.41mmol)分批加入到中间体I-114(375mg, 1.49mmol)、六水合氯化镍(II)[7791-20-0](267mg, 1.12mmol)和二碳酸二叔丁酯[24424-99-5](0.51mL, 2.22mmol)的无水甲醇(20mL)和二噁烷(10mL)的悬浮液中。将反应混合物在室温下搅拌18小时。加入水和 NH_3 水溶液,并将混合物搅拌10分钟。将混合物通过celite®垫过滤,并用MeOH洗涤,并真空浓缩MeOH。然后将混合物用DCM($\times 3$)萃取。将合并的有机层经无水 MgSO_4 干燥,并将溶剂真空浓缩。将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅, 25g; EtOAc/DCM 0/100至50/50)纯化。收集所需级分并真空蒸发溶剂,得到中间体I-115,为白色固体(291mg, 53%)。

[0779] 中间体I-116的合成



[0781] 在室温下,向中间体I-115(194mg, 0.54mmol)的DCM(2mL)的搅拌溶液加入4M HCl的1,4-二噁烷溶液[7647-01-0](1.1mL, 4.4mmol),并将所得混合物在室温下搅拌16小时。高真空去除溶剂,得到中间体I-116,为白色固体(179mg, 99%)。

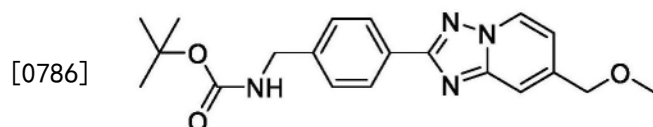
[0782] 中间体I-117的合成



[0784] 在螺旋盖小瓶中,在室温下,将 Cs_2CO_3 [534-17-8](3.8mg, 11.66mmol)加入到中间体I-12(876mg, 2.92mmol)和甲氧基甲基三氟硼酸钾[910251-11-5](946mg, 5.9mmol)的1,4-二噁烷(7.5mL)和水(1mL)的溶液中,同时鼓入 N_2 。然后将混合物用 N_2 鼓泡10分钟。在室温

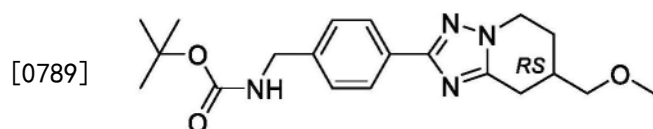
下,加入RuPhos Pd G3[1445085-77-7] (245mg, 0.29mmol) 和RuPhos[787618-22-8] (140mg, 0.3mmol), 并将混合物用N₂鼓泡10分钟。然后,将混合物在100℃下搅拌16小时。将反应体系通过celite®垫过滤,并真空蒸发溶剂。将粗品通过快速柱色谱法[二氧化硅, 80g; AcOEt/庚烷, 0/100至50/50) 纯化。收集所需级分并真空浓缩。将产物通过快速柱色谱法[二氧化硅, 2 × 25g; AcOEt/DCM, 0/100至10/90) 纯化。收集所需级分并真空浓缩,得到中间体I-117,为白色固体(324mg, 41%)。

[0785] 中间体I-118的合成



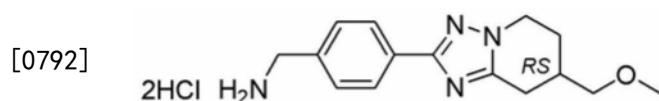
[0787] 在0℃下,在圆底烧瓶中,将硼氢化钠[16940-66-2] (140mg, 3.7mmol) 分批加入到中间体I-117 (324g, 1.22mmol)、六水合氯化镍(II) [7791-20-0] (350mg, 1.47mmol) 和二碳酸二叔丁酯[24424-99-5] (0.85mL, 2.87mmol) 的甲醇(20mL) 和二噁烷(10mL) 的悬浮液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时。加入水和3mL的NH₃水溶液,并将混合物用DCM(×3) 萃取。将有机层用MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩。将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅, 25g; AcOEt/庚烷, 0/100至70/30) 纯化。收集所需级分并真空浓缩,得到中间体I-118,为棕色固体(336mg, 产率:73.6%)。

[0788] 中间体I-119的合成



[0790] 在0℃和氮气气氛下,在圆底烧瓶中,将Pd(OH)₂[12135-22-7] (1.0当量, 119mg, 0.847mmol) 加入到中间体I-118 (311mg, 0.844mmol) 的甲醇(11.8mL) 和乙酸乙酯(6.2mL) 的溶液中。将混合物在H₂气氛下在室温下搅拌18小时。将混合物通过硅藻土垫过滤,并真空浓缩溶剂。将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅, 25g; EtOAc/DCM, 0/100至50/50) 纯化。收集所需级分并真空浓缩,得到中间体I-119,为白色固体(289mg, 91%)。

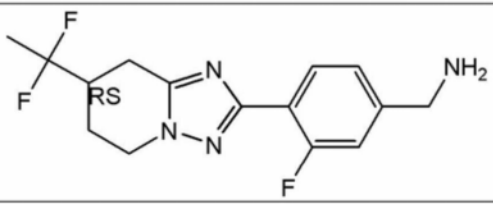
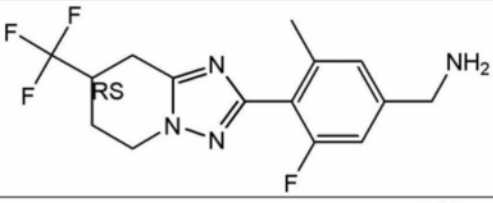
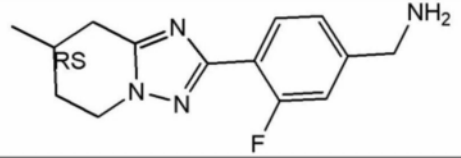
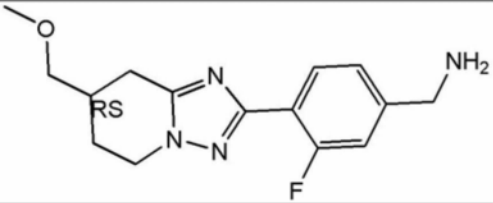
[0791] 中间体I-120的合成



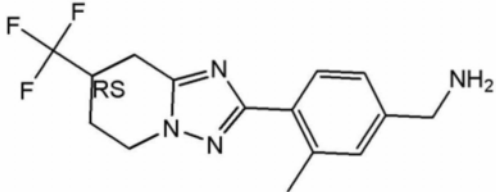
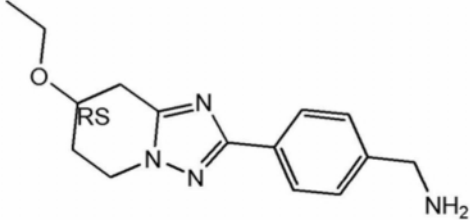
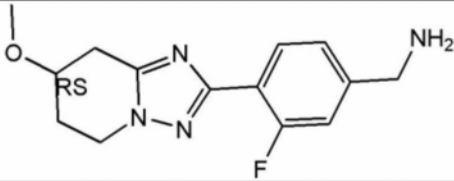
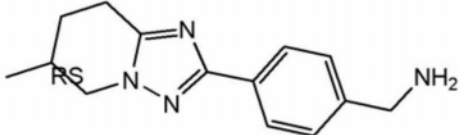
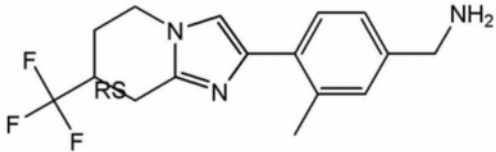
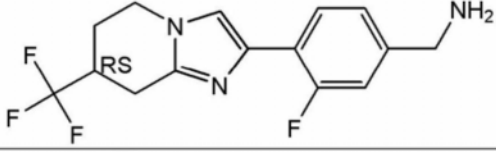
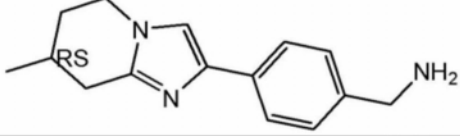
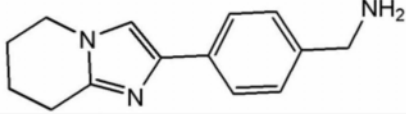
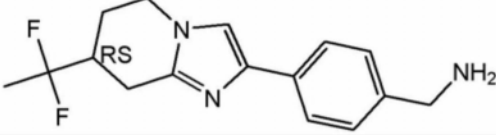
[0793] 在室温下,在圆底烧瓶中,将HCl的二噁烷溶液[7647-01-0] (1.16mL, 4.639mmol) 加入到中间体I-119 (288mg, 0.773mmol) 的二氯甲烷(6mL) 的溶液中。将混合物在室温下搅拌4小时。将混合物真空浓缩,得到中间体I-120,为白色固体(251mg, 产率:93%)。

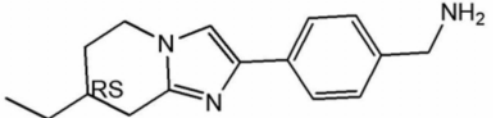
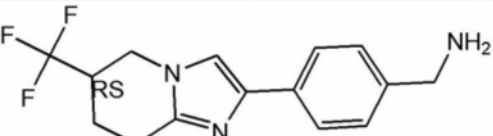
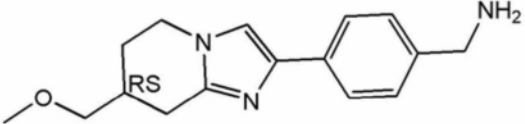
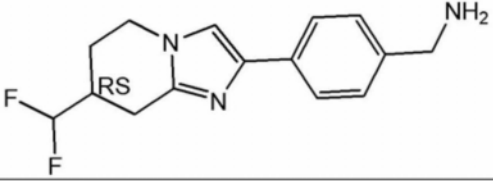
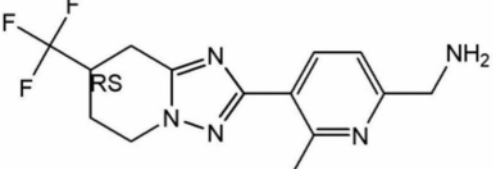
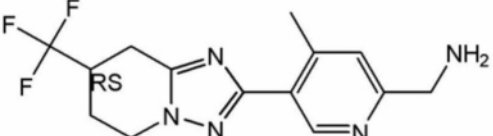
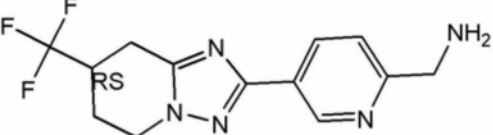
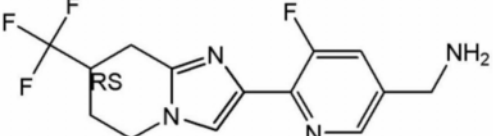
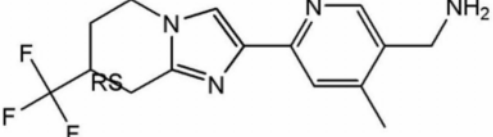
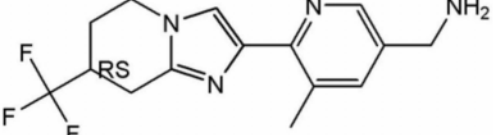
[0794] 下表中包括的中间体按照与前述类似的方法合成。

[0795]

结构	中间体编号
	I-121
	I-122
	I-123
	I-124

[0796]

结构	中间体编号
	I-125
	I-126
	I-127
	I-128
	I-129
	I-130
	I-131
	I-132
	I-133

结构	中间体编号
	I-134
	I-135
	I-136
	I-137
	I-138
	I-139
	I-140
	I-141
	I-142
	I-143

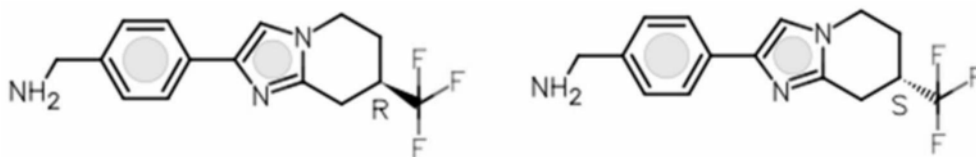
[0797]

[0798]

结构	中间体编号
	I-144
	I-145
	I-146
	I-147
	I-148
	I-149
	I-150
	I-150b

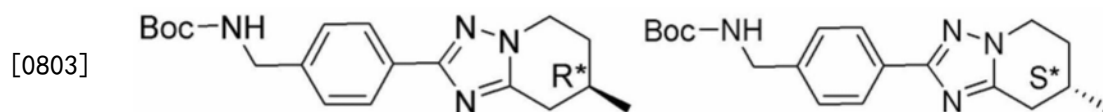
[0799] 中间体I-151a和I-151b的合成

[0800]



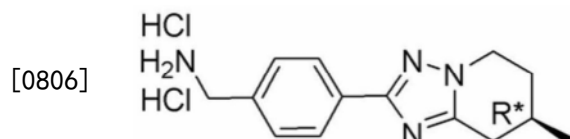
[0801] 根据用于合成中间体I-6a和I-6b的类似程序,使用中间体I-10(2.2g,7.4mmol)作为起始材料制备中间体I-151a和I-151b。获得中间体I-151a(508mg,998%纯度,22.9%)和中间体I-151b(415mg,92%纯度,17.4%),为白色固体。

[0802] 中间体I-152a和I-152b的合成



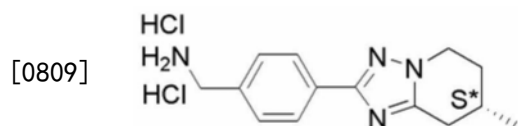
[0804] 在35°C和BPR 2200psi下,使用Phenomenex Lux Cellulose-SZ 50mm长×30mm内径,3 μ m粒度,梯度模式为100mL/min,CO₂/甲醇,10/90至50/50+20mM NH₃,通过手性SFC纯化中间体I-14(394g,1150.55mmol)。DAD检测器的采集频率设置为220nm。得到中间体I-152a(144g,36.55%,通过SFC分离两次),为白色固体,和中间体I-152b(161g,40.86%),为白色固体。

[0805] 中间体I-153的合成



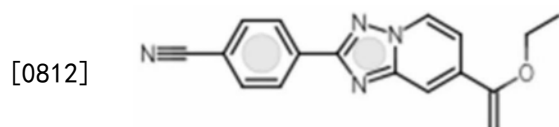
[0807] 在室温下,向5L 4颈圆底烧瓶中加入中间体I-152a(144g)和DCM(3.2L)。在室温下,向上述混合物中逐滴加入HCl(气体)的1,4-二噁烷溶液(705mL,4.0M)。将所得混合物在室温和氮气气氛下搅拌过夜。通过过滤收集沉淀的固体,并用DCM(2×1L)洗涤。得到I-153(142.4g,96.08%),为浅黄色固体。

[0808] 中间体I-154的合成



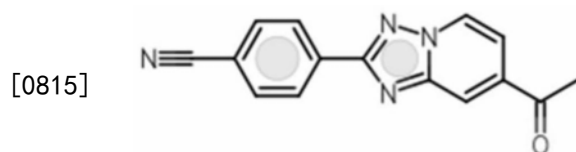
[0810] 根据用于合成中间体I-153的类似程序,使用中间体I-152b(161g,470.151mmol)作为起始材料制备中间体I-154。(142.4g,96.08%),为浅黄色固体。

[0811] 中间体I-155的合成



[0813] 根据用于合成中间体I-76的类似程序,使用中间体I-12(4.5g,15mmol)作为起始材料制备中间体I-155。(4.2g,95%),为浅棕色固体。

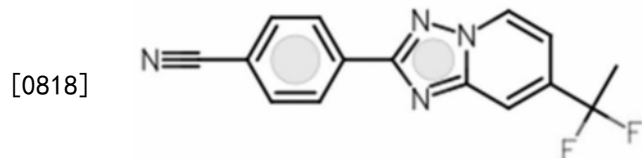
[0814] 中间体I-156的合成



[0816] 在室温下,在圆底烧瓶中,将6M的HCl水溶液(82mL,492mmol)加入到I-155

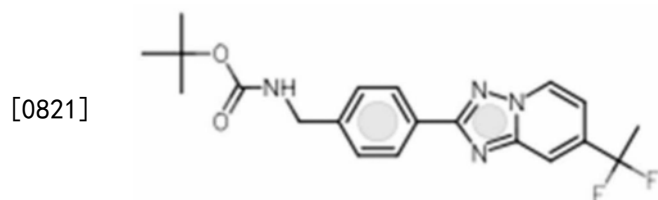
(4.193g, 14.443mmol) 的二噁烷 (15mL) 的溶液中。将混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物用水稀释, 用NaOH 6N水溶液碱化至pH 11, 并用DCM($\times 3$) 萃取。将合并的有机层分离, 干燥(MgSO₄), 过滤并真空蒸发溶剂, 得到中间体I-156(3.665g, 92%), 为棕色固体。

[0817] 中间体I-157的合成



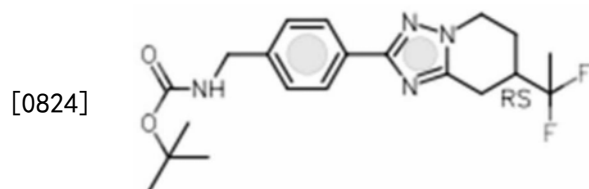
[0819] 在0°C和氮气气氛下, 在圆底烧瓶中, 将DAST[38078-09-0] (1.755mL, 13.280mmol) 逐滴加入到中间体I-156 (1.161g, 4.427mmol) 的无水二氯乙烷 (33mL) 的溶液中。将混合物反应体系在45°C下搅拌120小时。将混合物在0°C下用NaHCO₃饱和水溶液稀释, 并用DCM萃取将合并的有机层用盐水洗涤并经MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。将粗产物通过快速柱色谱法 (干负载, 二氧化硅, 80g; EtOAc/庚烷, 0/100至0/100) 纯化。收集所需级分并浓缩, 得到中间体I-157 (337mg, 26%), 为棕色固体。

[0820] 中间体I-158的合成



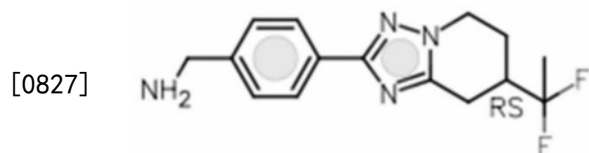
[0822] 根据用于合成中间体I-4的类似程序, 使用中间体I-157 (922mg, 3.2mmol) 作为起始材料制备中间体I-158。(870mg, 67.7%), 为白色固体。

[0823] 中间体I-159的合成



[0825] 根据用于合成中间体I-5的类似程序, 使用中间体I-158 (805mg, 2mmol) 作为起始材料制备中间体I-159。(651mg, 83.4%), 为白色固体。

[0826] 中间体I-160的合成

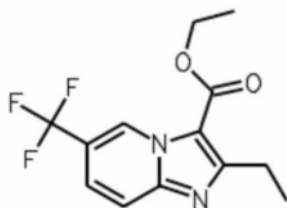


[0828] 根据用于合成中间体I-6的类似程序, 使用中间体I-159 (651mg, 1.7mmol) 作为起始材料制备中间体I-160。(614mg, 定量), 为白色固体。

[0829] 中间体II的合成

[0830] 中间体II-18

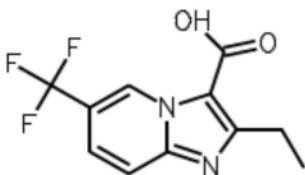
[0831]



[0832] 根据用于合成中间体II-1a的类似程序,使用2-氨基-5-(三氟甲基)吡啶[74784-70-6] (3g, 18.5mmol) 作为起始材料制备中间体II-18。获得II-18, 为橙色固体 (1.7g, 28%, 88%纯度)。

[0833] 中间体II-19-LiCl盐

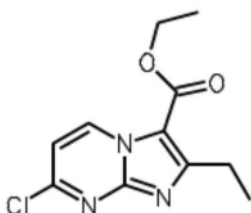
[0834]



[0835] 在室温下,将氢氧化锂一水合物[1310-66-3] (77mg, 1.8mmol) 加入到中间体II-18 (190mg, 0.6mmol) 的乙醇和水 (1:1) 的混合物 (10mL) 的搅拌溶液中。将反应混合物在室温或 50℃下搅拌16小时,然后用HCl溶液 (1M, 水溶液) 中和。真空蒸发溶剂,得到中间体II-19 (189mg, 定量)。

[0836] 中间体II-20

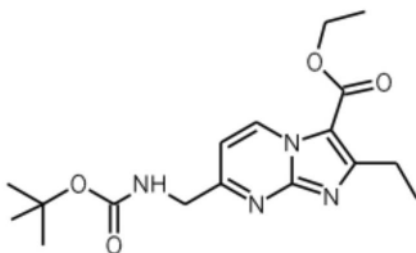
[0837]



[0838] 根据用于合成中间体II-1a的类似程序,使用2-氨基-4-氯嘧啶[3993-78-0]制备中间体II-20。(2g, 15.4mmol) 作为起始材料。获得中间体II-20, 为黄色固体 (1.8g, 44.7%)。

[0839] 中间体II-21

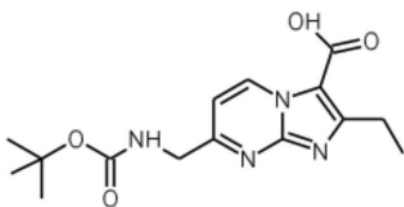
[0840]



[0841] 根据用于合成中间体II-12b的类似程序,使用中间体II-20 (300mg, 1.2mmol) 作为起始材料制备中间体II-21。获得中间体I-21, 为黄色固体 (90mg, 85%纯度, 18.6%)。

[0842] 中间体II-22-NaCl盐

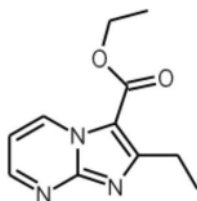
[0843]



[0844] 根据用于合成中间体II-8a的类似程序,使用II-21 (120mg, 0.3mmol) 作为起始材料制备中间体II-22。获得中间体II-22,为黄色固体 (120mg, 90%纯度, 97.4%)。

[0845] 中间体II-23

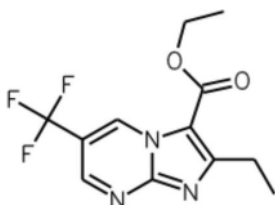
[0846]



[0847] 根据用于合成中间体II-1a的类似程序,使用2-氨基嘧啶[109-12-6]制备中间体II-23。(5g, 52.6mmol) 作为起始材料。获得中间体II-23,为橙色固体 (8.7g, 74.5%)。

[0848] 中间体II-24

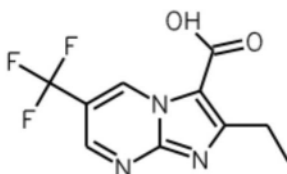
[0849]



[0850] 根据用于合成中间体II-1a的类似程序,使用5-(三氟甲基)嘧啶-2-胺[69034-08-8] (1.2g, 7.4mmol) 作为起始材料制备中间体II-24。获得中间体II-24,为黄色固体 (825mg, 90%纯度, 35.1%)。

[0851] 中间体II-25

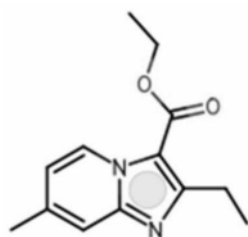
[0852]



[0853] 在圆底烧瓶中,将浓盐酸[7647-01-0] (5mL) 加入到中间体II-24 (250mg, 0.870mmol) 中,并将该反应混合物在85℃下搅拌30小时。将另外的浓盐酸[7647-01-0] (2mL) 加入到该反应混合物中,并将其在90℃下搅拌46小时。将溶剂真空浓缩,得到中间体II-25 (226mg, 产率:70%),为棕色固体。

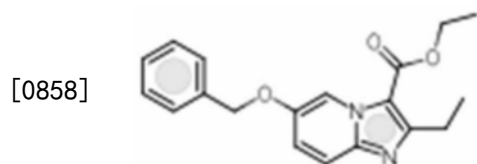
[0854] 中间体II-26的合成

[0855]



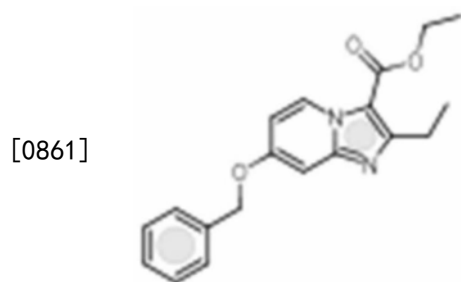
[0856] 根据用于合成中间体II-7d的类似程序,使用2-氨基-4-甲基吡啶[695-34-1] (3g, 27.7mmol) 作为起始材料制备中间体II-26。获得II-26,为橙色固体 (4.7g, 71.9%)。

[0857] 中间体II-27的合成



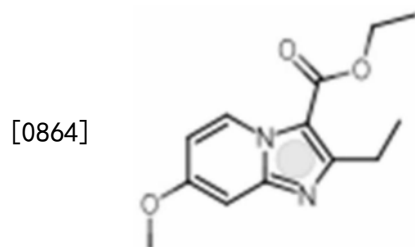
[0859] 根据用于合成中间体II-7d的类似程序,使用5-(苄氧基)吡啶-2-胺[96166-00-6] (1g, 5mmol) 作为起始材料制备中间体II-27。获得中间体II-27,为橙色固体 (1.1g, 62.1%)。

[0860] 中间体II-28的合成



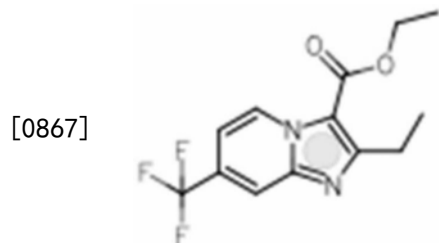
[0862] 根据用于合成中间体II-7d的类似程序,使用4-(苄氧基)吡啶-2-胺[85333-26-2] (0.8g, 4.2mmol) 作为起始材料制备中间体II-28。获得中间体II-28,为黄色固体 (1.1g, 84.3%)。

[0863] 中间体II-29的合成



[0865] 根据用于合成中间体II-7d的类似程序,使用2-氨基-4-甲氧基吡啶[10201-73-7] (5g, 40.3mmol) 作为起始材料 (6.7g, 67%) 制备中间体II-29。

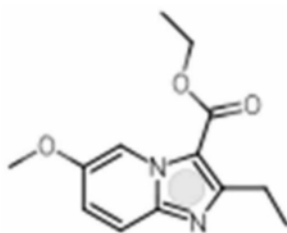
[0866] 中间体II-30的合成



[0868] 根据用于合成中间体II-7d的类似程序,使用4-(三氟甲基)-2-吡啶基胺[106447-97-6] (5g, 30.8mmol) 作为起始材料制备中间体II-30。获得II-30,为黄色固体 (3.61g, 56.8%)。

[0869] 中间体II-31的合成

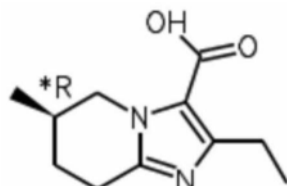
[0870]



[0871] 根据用于合成中间体II-7d的类似程序,使用2-氨基-5-甲氧基吡啶[10167-97-2] (2g, 16.1mmol) 作为起始材料制备中间体II-31。获得II-31, 为橙色固体 (2.3g, 56.4%)。

[0872] 中间体II-32的合成

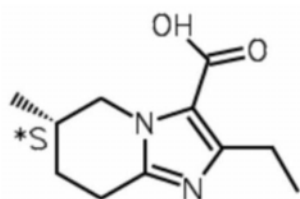
[0873]



[0874] 根据用于合成中间体II-17a的类似程序,使用中间体II-40 (R*) (142mg, 0.6mmol) 作为起始材料制备中间体II-32。获得中间体II-32, 为白色油 (126mg, 定量)。

[0875] 中间体II-33的合成

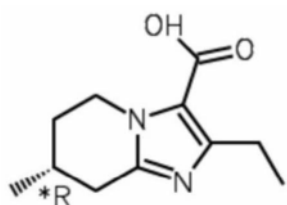
[0876]



[0877] 根据用于合成中间体II-17a的类似程序,使用中间体II-39 (S*) (142mg, 0.6mmol) 作为起始材料制备中间体II-33。获得中间体II-33, 为白色油 (126mg, 定量)。

[0878] 中间体II-34-LiCl盐的合成

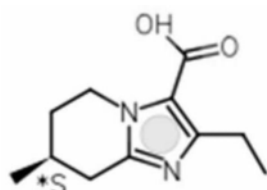
[0879]



[0880] 根据用于合成中间体II-17a的类似程序,使用中间体II-44 (R*) (124mg, 0.5mmol) 作为起始材料制备中间体II-34。获得中间体II-34, 为淡黄色固体 (131mg, 98.8%)。

[0881] 中间体II-35-LiCl盐的合成

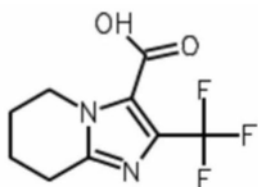
[0882]



[0883] 根据用于合成中间体II-17a的类似程序,使用中间体II-45 (S*) (121mg, 0.5mmol) 作为起始材料制备中间体II-35。获得中间体II-35, 为淡黄色固体 (127mg, 99%)。

[0884] 中间体II-36-LiCl盐的合成

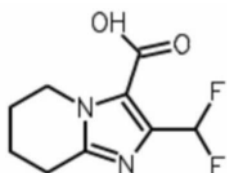
[0885]



[0886] 根据用于合成中间体II-17a的类似程序,使用中间体II-48(160mg,0.6mmol)作为起始材料制备中间体II-36。获得II-36,为白色固体(215mg,96.5%)。

[0887] 中间体II-37-LiCl盐的合成

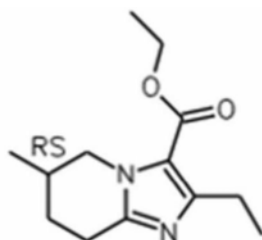
[0888]



[0889] 根据用于合成中间体II-17a的类似程序,使用中间体II-98(130mg,0.5mmol)作为起始材料制备中间体II-37。获得I-37,为白色固体(144mg,99.4%)。

[0890] 中间体II-38的合成

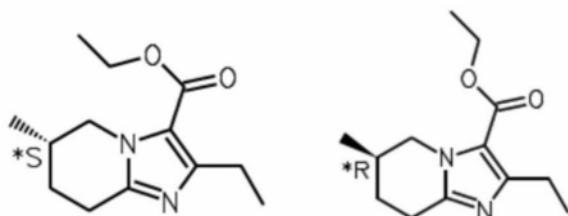
[0891]



[0892] 根据用于合成中间体II-16的类似程序,由中间体II-7g(1g,4.3mmol)作为起始材料制备中间体II-38(939mg,91%,淡黄色固体)。

[0893] 中间体II-39(S*)和II-40(R*)的合成

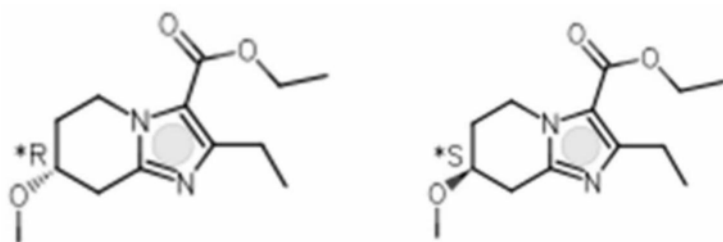
[0894]



[0895] 在30℃和BPR 150巴下,使用Phenomenex Lux Cellulose-1 250mm长×30mm内径,5μm粒度,等度模式为100mL/min的CO₂(65%)-异丙醇(35%)+0.1%DEA,在Jasco SFC制备系统上通过手性SFC纯化一批中间体II-38(939mg,4mmol)。DAD检测器的采集频率设置为252nm。收集所需级分,蒸发并真空干燥,得到中间体II-39(S*) (243mg,25.6%)和中间体II-40(R*) (270mg,28.5%),为淡黄色油。

[0896] 中间体II-41(R*)和II-42(S*)的合成

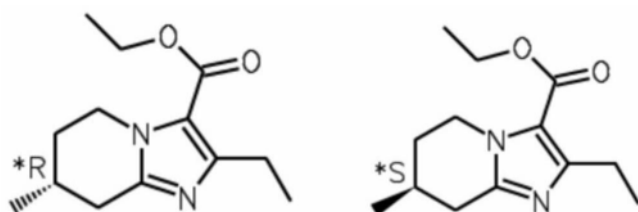
[0897]



[0898] 根据用于合成中间体II-39 (S*) 和II-40 (R*) 的类似程序,使用中间体II-50 (512mg, 2mmol) 作为起始材料制备中间体II-41 (R*) 和II-42 (S*)。获得中间体II-41 (R*) (164mg, 31.7%) 和中间体II-42 (S*) (164mg, 31.7%), 为白色固体。

[0899] 中间体II-43、II-44 (R*) 和II-45 (S*) 的合成

[0900]

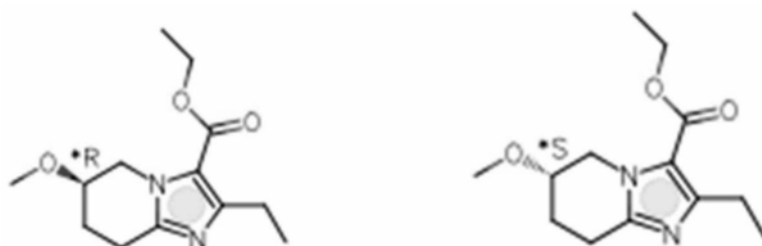


[0901] 在 N_2 下,将氧化铂(IV) [1314-15-4] (177mg, 0.8mmol) 加入到中间体II-7e (1g, 4.3mmol) 的甲醇 (9.5mL) 的搅拌溶液中。然后加入浓HCl水溶液 (2.5 μ L, 并将所得悬浮液在50℃和 H_2 气氛下搅拌16小时。将反应物通过 **celite**[®] 垫过滤,并真空蒸发滤液,得到中间体II-43,为浅米色固体 (1g, 96%)。

[0902] 在30℃和BPR 150巴下,使用Phenomenex Lux纤维素-1250mm长×30mm内径,5 μ m粒度,等度模式为100mL/min的 CO_2 (65%) - 异丙醇 (10%) + 0.1% DEA,在Jasco SFC制备系统上通过手性SFC纯化中间体II-43。DAD检测器的采集频率设置为220nm。收集所需级分,蒸发并真空干燥,得到中间体II-44 (R*) (372mg, 35.8%) 和中间体II-45 (S*) (364mg, 35.1%), 为浅黄色固体。

[0903] 中间体II-46 (R*) 和II-47 (S*) 的合成

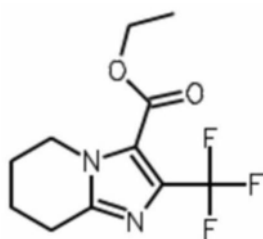
[0904]



[0905] 根据用于合成中间体II-16的类似程序,由中间体II-31 (500mg, 2mmol) 作为起始材料制备中间体II-46 (R*) (161mg, 31.4%) 和II-47 (S*) (103mg, 20.1%)。

[0906] 中间体II-48的合成

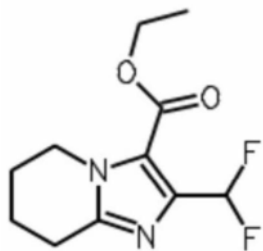
[0907]



[0908] 根据用于合成中间体II-16的类似程序,由中间体II-5a (1.3g, 5.4mmol) 作为起始材料制备中间体II-48 (845mg, 63.3%, 无色油)。

[0909] 中间体II-49的合成

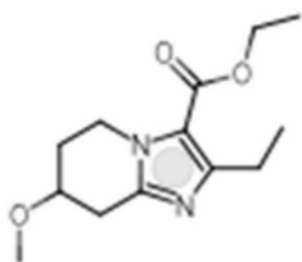
[0910]



[0911] 根据用于合成中间体II-16的类似程序,由中间体II-5b (1.5g, 5.8mmol) 作为起始材料制备中间体II-49 (670mg, 43.5%, 无色油)。

[0912] 中间体II-50的合成

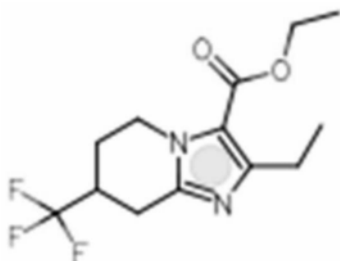
[0913]



[0914] 根据用于合成中间体II-16的类似程序,由中间体II-29 (665mg, 2.7mmol) 作为起始材料制备中间体II-50 (512mg, 75%, 无色油)。

[0915] 中间体II-51的合成

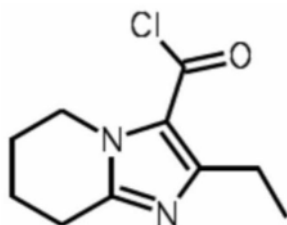
[0916]



[0917] 根据用于合成中间体II-16的类似程序,由中间体II-30 (938mg, 3.3mmol) 作为起始材料制备中间体II-51 (698mg, 73.4%, 白色固体)。

[0918] 中间体II-52的合成

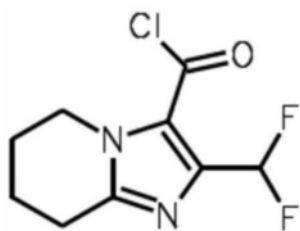
[0919]



[0920] 在室温下,在圆底烧瓶中,将亚硫酰氯 (120mL, 1.645mol) 逐滴加入到中间体II-17a (8g, 41.188mmol) 中。将反应混合物在60°C下搅拌2小时。加入甲苯,并将混合物真空浓缩,得到中间体II-52 (8.8g, 99.5%), 为黄色固体。

[0921] 中间体II-53的合成

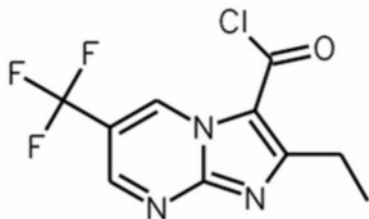
[0922]



[0923] 根据用于合成中间体II-52的类似程序,由中间体II-37 (144mg, 0.5mmol) 作为起始材料制备中间体II-53。获得中间体II-53 (154mg, 99.8%), 为浅橙色固体。

[0924] 中间体II-54的合成

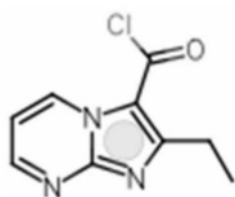
[0925]



[0926] 根据用于合成中间体II-52的类似程序,由中间体II-25 (226mg, 0.6mmol) 作为起始材料制备中间体II-54 (242mg, 70%纯度, 100%, 深棕色固体)。获得中间体II-54 (242mg, 70%纯度, 100%), 为深棕色固体。

[0927] 中间体II-55的合成

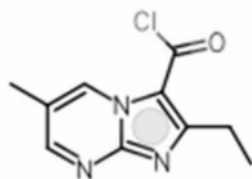
[0928]



[0929] 根据用于合成中间体II-52的类似程序,由中间体II-83 (10g, 0.6mmol) 作为起始材料制备中间体II-55。获得中间体II-55 (11.5g, 95%纯度, 100%), 为深棕色固体。

[0930] 中间体II-56的合成

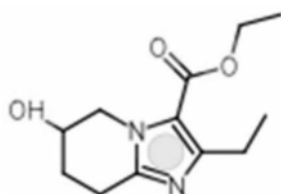
[0931]



[0932] 根据用于合成中间体II-52的类似程序,由中间体II-3a (472mg, 2.3mmol) 作为起始材料制备中间体II-56 (470mg, 89.5%, 浅橙色固体)。获得中间体II-56 (470mg, 89.5%), 为浅橙色固体。

[0933] 中间体II-57的合成

[0934]

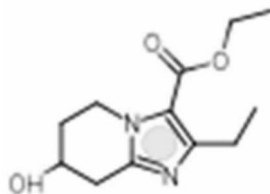


[0935] 在小瓶中,将无水EtOH/THF (1:1) (30mL) 混合物加入到中间体II-7h (1.068g,

3.292mmol)和Pd/C 10% (700.8mg, 0.7mmol)中。将小瓶放置在钢容器中,用氢气吹扫3次并用10巴氢气加压。将混合物在30°C下搅拌19小时,并在20巴氢气下在30°C下搅拌4小时。将反应混合物过滤并蒸发溶剂。将粗料通过快速色谱法(二氧化硅;MeOH/DCM, 0/100至10/90)纯化。收集所需级分并真空去除溶剂,得到中间体II-57 (340mg, 41.2%),为灰白色固体。

[0936] 中间体II-58的合成

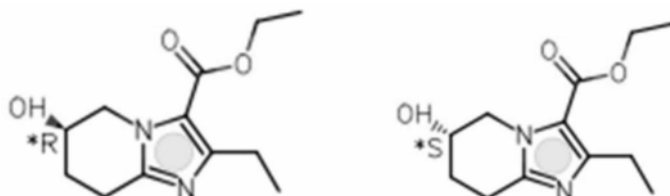
[0937]



[0938] 根据用于合成中间体II-57的类似程序,使用中间体II-28 (1g, 3.2mmol)作为起始材料制备中间体II-58。获得中间体II-58 (540mg, 69.4%),为淡黄色固体。

[0939] 中间体II-59 (R*)和II-60 (S*)的合成

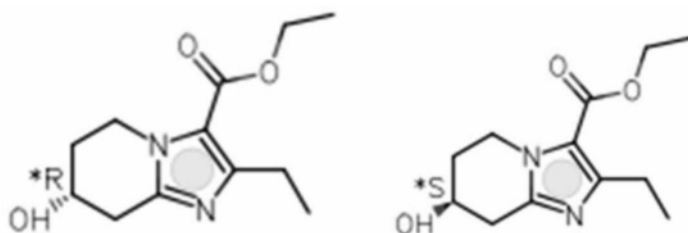
[0940]



[0941] 通过SFC (Jasco SFC制备系统,使用直链淀粉-1柱, 250*30mm, 5μm, 在30°C和150巴下以100mL/min的CO₂ (20%) /MeOH (80%) /DEA (0.1%) 的等度模式) 分离中间体II-57 (200mg, 0.8mmol)。DAD检测器的采集频率设置为220nm。将每个级分用饱和NaHCO₃水溶液稀释,然后用DCM (×2) 萃取。将合并的有机层经无水MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到中间体II-59 (R*) (72mg, 35.6%)和中间体II-60 (S*) (73mg, 36.1%)。

[0942] 中间体II-61 (R*)和II-62 (S*)的合成 (VILL_mcalles_1382_1和2)

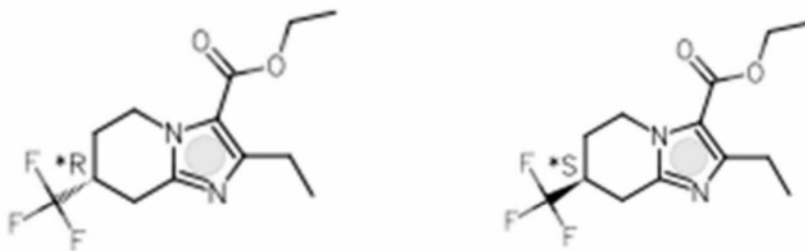
[0943]



[0944] 根据用于合成中间体II-59 (R*)和II-60 (S*)的类似程序,使用中间体II-58 (200mg, 0.8mmol)作为起始材料制备中间体II-61 (R*) (72mg, 36.3%)和中间体II-62 (S*) (59mg, 29.8%)。

[0945] 中间体II-63 (R*)和II-64 (S*)的合成

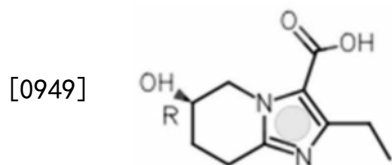
[0946]



[0947] 根据用于合成中间体II-59 (R*)和II-60 (S*)的类似程序,使用中间体II-51

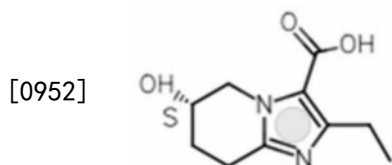
(700mg, 2.4mmol) 作为起始材料制备中间体II-63(R*) (235mg, 32.9%, 白色固体) 和II-64(S*) (232mg, 32.8%, 白色固体)。

[0948] 中间体II-65-NaCl盐的合成



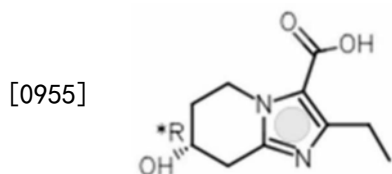
[0950] 根据用于合成中间体II-8a的类似程序,使用中间体II-59(R*) (72mg, 0.3mmol) 作为起始材料制备中间体II-65 (81.2mg, 定量, 淡橙色固体)。

[0951] 中间体II-66-NaCl盐的合成



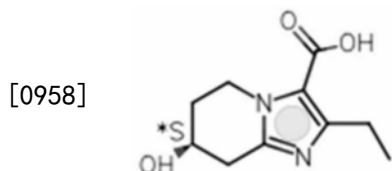
[0953] 根据用于合成中间体II-8a的类似程序,使用中间体II-60(S*) (73mg, 0.3mmol) 作为起始材料制备中间体II-66 (82mg, 定量, 淡微黄色固体)。

[0954] 中间体II-67-NaCl盐的合成



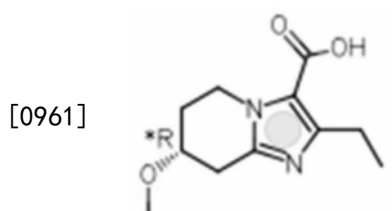
[0956] 根据用于合成中间体II-8a的类似程序,使用中间体II-61(R*) (70mg, 0.3mmol) 作为起始材料制备中间体II-67 (78.9mg, 99%, 白色固体)。

[0957] 中间体II-68-NaCl盐的合成



[0959] 根据用于合成中间体II-8a的类似程序,使用中间体II-62(S*) (59mg, 0.2mmol) 作为起始材料制备中间体II-68 (70mg, 定量, 白色固体)。

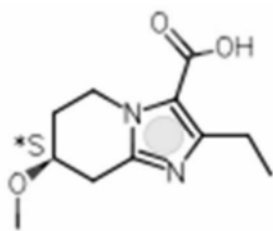
[0960] 中间体II-69-NaCl盐的合成



[0962] 根据用于合成中间体II-8a的类似程序,使用中间体II-41(R*) (60mg, 0.2mmol) 作为起始材料制备中间体II-69 (70mg, 98.9%, 黄色固体)。

[0963] 中间体II-70-NaCl盐的合成

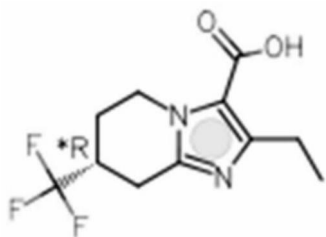
[0964]



[0965] 根据用于合成中间体II-8a的类似程序,使用中间体II-42(S*) (80mg,0.3mmol)作为起始材料制备中间体II-70(89.6mg,99%,黄色固体)。

[0966] 中间体II-71-NaCl盐的合成

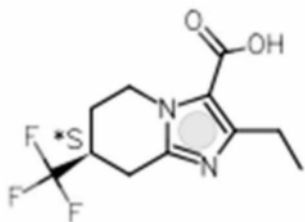
[0967]



[0968] 根据用于合成中间体II-8a的类似程序,使用中间体II-63(R*) (80mg,0.3mmol)作为起始材料制备中间体II-71(92mg,98.9%,白色固体)。

[0969] 中间体II-72-NaCl盐的合成

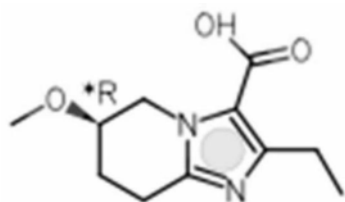
[0970]



[0971] 根据用于合成中间体II-8a的类似程序,使用中间体II-64(S*) (80mg,0.3mmol)作为起始材料制备中间体II-72(88.4mg,99%,白色固体)。

[0972] 中间体II-73-NaCl盐的合成

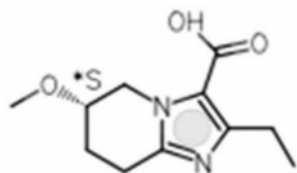
[0973]



[0974] 根据用于合成中间体II-8a的类似程序,使用中间体II-46(R*) (100mg,0.4mmol)作为起始材料制备中间体II-73(113mg,98.8%,米色固体)。

[0975] 中间体II-74-NaCl盐的合成

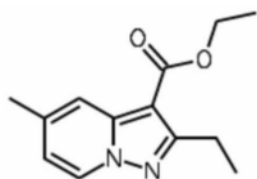
[0976]



[0977] 根据用于合成中间体II-8a的类似程序,使用中间体II-47(S*) (100mg,0.4mmol)作为起始材料制备中间体II-74(112mg,95%,黄色固体)。

[0978] 中间体II-75的合成

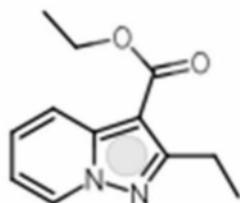
[0979]



[0980] 将4-甲基吡啶[108-89-4] (0.50mL, 5.0mmol) 加入到邻-(2,4-二硝基苯基)羟胺[17508-17-7] (1.00g, 5.02mmol) 的ACN (25mL) 的溶液中。将反应混合物在40℃下搅拌24小时。真空去除溶剂,将反应混合物溶解在DMF (25mL) 中。加入2-戊炔酸乙酯[55314-57-3] (1.00mL, 7.36mmol) 和K₂CO₃ (2.09g, 15.12mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌24小时。将混合物用EtOAc (75mL) 稀释,用水和盐水洗涤,干燥(无水MgSO₄),过滤并真空浓缩。将粗料通过快速柱色谱法(二氧化硅;EtOAc/庚烷,0/100至50/50)纯化。收集所需级分并真空去除溶剂,得到中间体II-75 (655mg, 55%), 为黄色固体。

[0981] 中间体II-76的合成

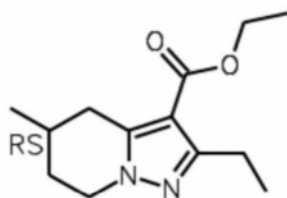
[0982]



[0983] 根据用于合成中间体II-75的类似程序,使用碘化1-氨基吡啶-1-鎓[6295-87-0] (1.4g, 6.3mmol) 作为起始材料制备中间体II-76 (652mg, 46.9%, 微黄色固体)。

[0984] 中间体II-77的合成

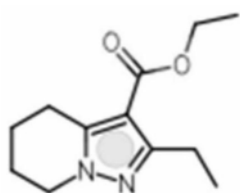
[0985]



[0986] 在氮气气氛下,将氧化铂(IV) [1314-15-4] (66mg, 0.29mmol) 加入到中间体II-75 (655mg, 2.82mmol) 的EtOH (6mL) 的搅拌溶液中。然后加入HCl (浓, 水溶液) (5μL), 并将所得悬浮液在60℃和氮气气氛下搅拌16小时。加入氧化铂(IV) (66mg, 0.29mmol), 并将反应混合物在60℃和氮气气氛下再搅拌18小时。反应未完成,并在30小时内四次加入氧化铂(IV) (66mg, 0.29mmol), 将反应混合物在60℃下搅拌。将反应混合物经 celite® 垫过滤,并真空蒸发溶剂。将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅;EtOAc/庚烷,0/100至50/50)纯化,得到中间体II-77,为淡黄色固体 (432mg, 64%)。

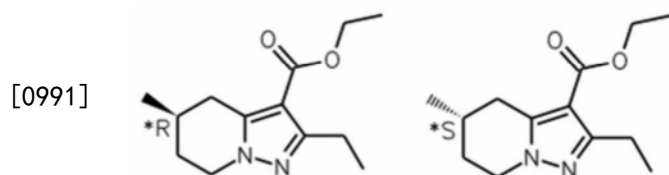
[0987] 中间体II-78的合成

[0988]



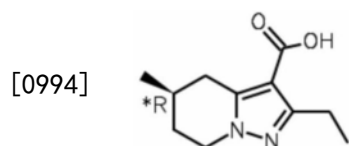
[0989] 根据用于合成中间体II-77的类似程序,使用中间体II-76 (650mg, 3mmol) 作为起始材料制备中间体II-78 (653mg, 97.7%, 白色固体)。

[0990] 中间体II-79 (R*) 和II-80 (S*) 的合成



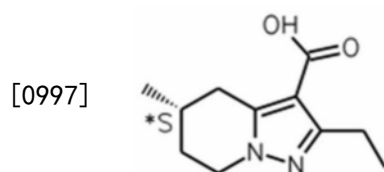
[0992] 根据用于合成中间体II-59 (R*) 和II-60 (S*) 的类似程序,使用中间体II-77 (432mg, 0.8mmol) 作为起始材料制备中间体II-79 (R*) (161mg, 36.9%) 和II-80 (S*) (165mg, 37.8%)。

[0993] 中间体II-81-NaCl盐的合成



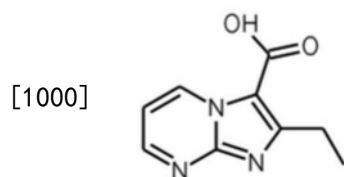
[0995] 根据用于合成中间体II-8a的类似程序,使用中间体II-79 (R*) (140mg, 0.6mmol) 作为起始材料制备中间体II-81 (122mg, 92%, 淡黄色固体)。

[0996] 中间体II-82-NaCl盐的合成



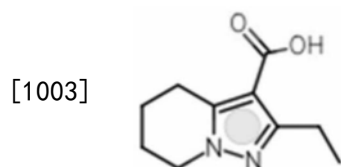
[0998] 根据用于合成中间体II-8a的类似程序,使用中间体II-80 (S*) (158mg, 0.7mmol) 作为起始材料制备中间体II-82 (197mg, 99.4%, 白色固体)。

[0999] 中间体II-83的合成



[1001] 根据用于合成中间体II-8a的类似程序,使用中间体II-23 (25g, 112.9mmol) 作为起始材料制备中间体II-83 (22g, 99.9%, 淡黄色固体)。

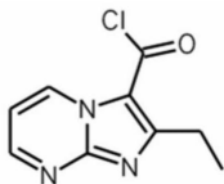
[1002] 中间体II-84-NaCl盐的合成



[1004] 根据用于合成中间体II-8a的类似程序,使用中间体II-78 (80mg, 112.9mmol) 作为起始材料制备中间体II-84 (133mg, 99%, 淡黄色固体)。

[1005] 中间体II-85的合成

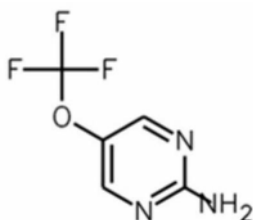
[1006]



[1007] 根据用于合成中间体II-52的类似程序,由中间体II-83 (24g, 125.5mmol) 作为起始材料制备中间体II-85 (26.9g, 定量, 黄色固体)。

[1008] 中间体II-86

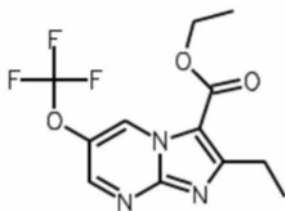
[1009]



[1010] 在密封管中,将2-氯-5-(三氟甲氧基)嘧啶[1261812-52-5] (300mg, 1.436mmol) 和氢氧化铵[1336-21-6] (13mL, 83.926mmol) 的混合物在85℃下搅拌16小时。真空蒸发溶剂,得到中间体II-86 (295mg, 94%), 为白色固体。

[1011] 中间体II-87

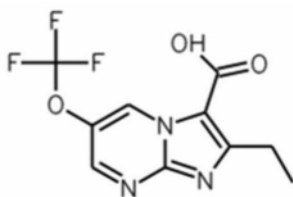
[1012]



[1013] 根据用于合成中间体II-1a的类似程序,使用中间体II-86 (295mg, 1.4mmol) 作为起始材料制备中间体II-87 (69mg, 72%纯度, 12.1%)。

[1014] 中间体II-88-NaCl盐

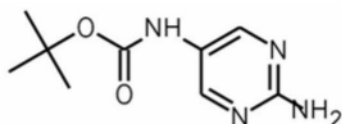
[1015]



[1016] 根据用于合成中间体II-8a的类似程序,使用中间体II-87 (53mg, 0.2mmol) 作为起始材料制备中间体II-88 (53mg, 97.8%)。

[1017] 中间体II-89

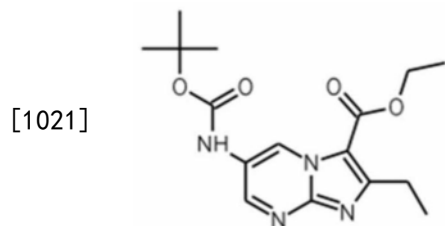
[1018]



[1019] 在0℃和氮气气氛下,在圆底烧瓶中,将Pd/C[7440-05-3] (0.2g, 0.188mmol) 加入到2-氨基-5-硝基嘧啶[3073-77-6] (1g, 7.138mmol) 的甲醇 (16mL) 的溶液中。将混合物在H₂气氛[1333-74-0]下在室温下搅拌16小时。然后在0℃下,加入二碳酸二叔丁酯[24424-99-5] (2.04mL, 6.786mmol), 并将混合物在0℃下搅拌6小时。将反应体系通过硅藻土垫过滤。将

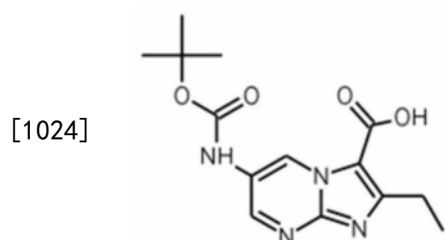
溶剂真空浓缩,得到无色油。将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅,80g;AcOEt/庚烷,0/100至60/40)纯化。收集所需级分并真空浓缩,得到中间体II-89(1.052g,69%),为黄色固体。

[1020] 中间体II-90的合成



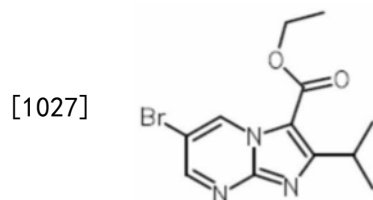
[1022] 根据用于合成中间体II-89(400mg,1.9mmol)的类似程序作为起始材料制备中间体II-90(127mg,20%)。

[1023] 中间体II-91-NaCl盐的合成



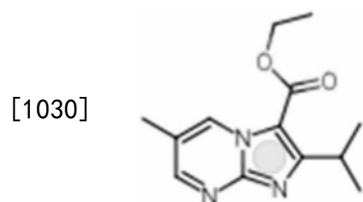
[1025] 根据用于合成中间体II-8a的类似程序,使用中间体II-90(160mg,0.5mmol)作为起始材料制备中间体II-91(183mg,99.6%,黄色固体)。

[1026] 中间体II-92的合成



[1028] 根据用于合成中间体II-1a的类似程序,使用2-氨基-5-溴嘧啶[7752-82-1](1g,5.7mmol)和异丁酰乙酸乙酯[7152-15-0](1.5mL,8.6mmol)作为起始材料制备中间体II-92(464mg,25%,黄色固体)。

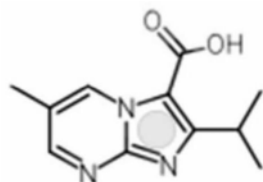
[1029] 中间体II-93的合成



[1031] 根据用于合成中间体II-1a的类似程序,使用中间体II-92(454mg,1.4mmol)作为起始材料制备中间体II-93(331mg,95.9%,黄色固体)。

[1032] 中间体II-94-KCl盐的合成

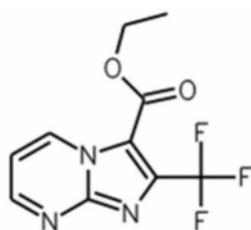
[1033]



[1034] 在室温下,将碳酸钾水溶液(1.1mL,1.20mmol)加入到中间体II-93(130mg,0.50mmol)的乙醇(3.0mL)的溶液中。将混合物在90℃下搅拌16小时。向混合物中加入碳酸钾水溶液(1.4mL,1.52mmol),并在90℃下搅拌1小时。用HCl 1M酸化溶液直至pH=7,并真空浓缩溶剂,得到中间体II-94(147mg,82%),为微黄色固体。

[1035] 中间体II-95的合成

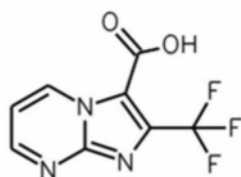
[1036]



[1037] 根据用于合成中间体II-1a的类似程序,使用2-氨基嘧啶[109-12-6](2.5g,25.5mmol)和4,4,4-三氟乙酰乙酸乙酯[372-31-6](4.6mL,25.5mmol)作为起始材料制备中间体II-95(1.8g,95%)。

[1038] 中间体II-96-Li盐的合成

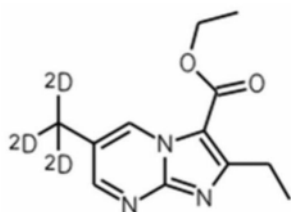
[1039]



[1040] 根据用于合成中间体II-17a的类似程序,使用中间体II-95(158mg,0.6mmol)作为起始材料制备中间体II-96(174mg,80%纯度,83.4%)。

[1041] 中间体II-97的合成

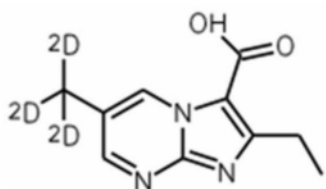
[1042]



[1043] 在圆底烧瓶中,在氮气气氛下,将 $\text{Zn}(\text{CD}_3)_2$ (850mg,8.37mmol)的 Et_2O 的溶液加入到 $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (560mg,0.69mmol)和中间体II-92(2.0g,6.7mmol)的无水二噁烷(50mL)的混合物中。将反应混合物在55℃下搅拌16小时。在0℃下,逐滴加入 NaHCO_3 的溶液(饱和水溶液)。滤出固体,并用DCM和MeOH(9:1)的溶液洗涤。将有机层干燥(无水 MgSO_4),过滤并真空浓缩。将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅,80g,梯度:EtOAc/庚烷,0/100至50/50)纯化。收集所需级分并真空浓缩,得到中间体II-97(1.2g,72%),为棕色固体。

[1044] 中间体II-98-NaCl盐的合成

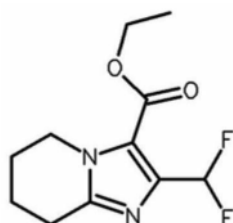
[1045]



[1046] 根据用于合成中间体II-8a的类似程序,使用中间体II-97 (200mg, 0.8mmol) 作为起始材料制备中间体II-98 (223mg, 99.8%)。

[1047] 中间体II-98的合成

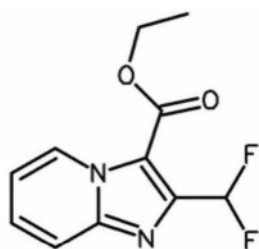
[1048]



[1049] 根据用于合成中间体II-16的类似程序,使用中间体II-99 (1.3g, 5.41mmol) 作为起始材料制备中间体II-98。获得I-98, 为无色油 (845mg, 63%)。

[1050] 中间体II-99的合成

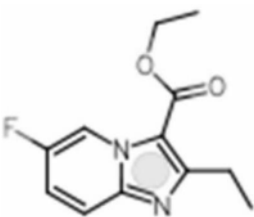
[1051]



[1052] 根据用于合成中间体II-7d的类似程序,使用2-氨基吡啶 [504-29-0] (1.32g, 14.02mmol) 作为起始材料制备中间体II-99 (0.23g, 24%)。

[1053] 中间体II-100的合成

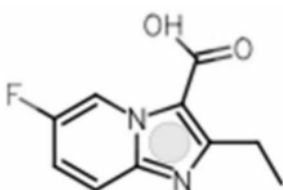
[1054]



[1055] 根据用于合成中间体II-1a的类似程序,使用丙酰基乙酸乙酯 [4949-44-4] (500mg, 4.5mmol) 和2-氨基-5-氟吡啶 [21717-96-4] (983μL, 6.7mmol) 作为起始材料制备中间体II-100。(573mg, 53.8%), 为微黄色固体。

[1056] 中间体II-101-KCl盐的合成

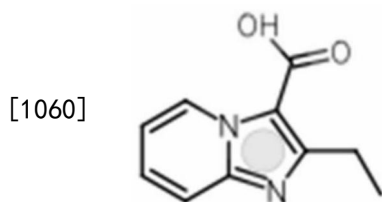
[1057]



[1058] 根据用于合成中间体II-3a的类似程序,使用中间体II-100 (180mg, 0.8mmol) 作为

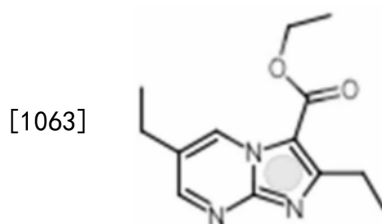
起始材料制备中间体II-101。(215mg, 98.8%), 为黄色固体。

[1059] 中间体II-102-LiCl盐的合成



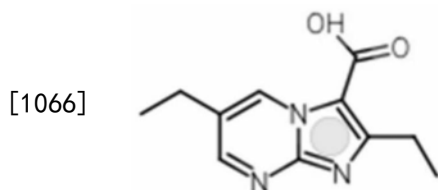
[1061] 根据用于合成中间体II-8e的类似程序,使用中间体II-1d (133mg, 0.6mmol) 作为起始材料制备中间体II-102 (149mg, 99.9%, 白色固体)。

[1062] 中间体II-103的合成



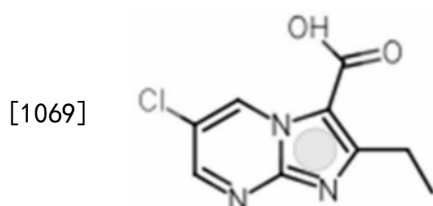
[1064] 根据用于合成中间体II-2a的类似程序,使用中间体II-1a (500mg, 1.6mmol) 作为起始材料制备中间体II-103。获得中间体II-103 (135mg, 34.3%), 为黄色固体。

[1065] 中间体II-104-NaCl盐的合成



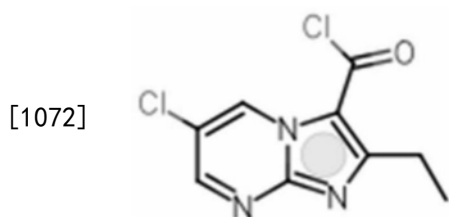
[1067] 根据用于合成中间体II-8a的类似程序,使用中间体II-103 (110mg, 0.4mmol) 作为起始材料制备中间体II-104。获得中间体II-104 (116mg, 99%), 为黄色固体。

[1068] 中间体II-105-KCl盐的合成



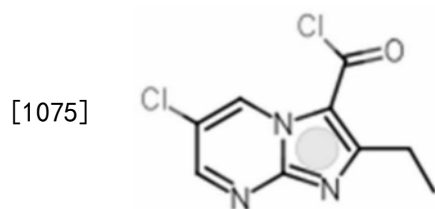
[1070] 根据用于合成中间体II-94的类似程序,使用中间体II-1c (485mg, 1.9mmol) 作为起始材料制备中间体II-105。获得中间体II-105 (1.2g, 95.4%), 为黄色固体。

[1071] 中间体II-106-KCl盐的合成



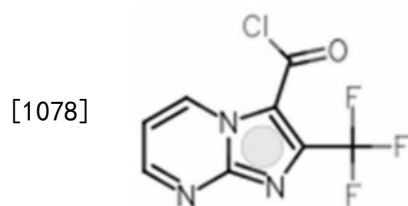
[1073] 根据用于合成中间体II-25的类似程序,使用中间体II-105 (1.2g, 1.8mmol) 作为起始材料制备中间体II-106。获得中间体II-106 (1.3g, 99.9%), 为棕色固体。

[1074] 中间体II-107-LiCl盐的合成



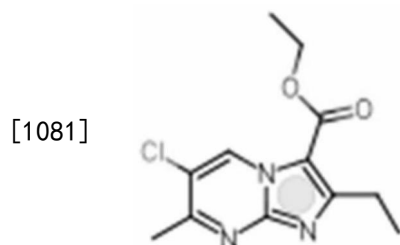
[1076] 根据用于合成中间体II-25的类似程序,使用中间体II-37 (144mg, 0.5mmol) 作为起始材料制备中间体II-107。获得中间体II-107 (154mg, 99.8%), 为浅橙色固体。

[1077] 中间体II-108-KCl盐的合成



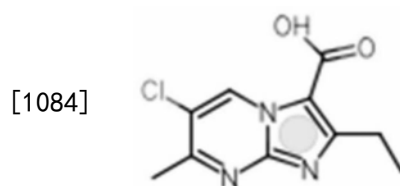
[1079] 根据用于合成中间体II-25的类似程序,使用中间体II-96 (207mg, 0.7mmol) 作为起始材料制备中间体II-108。获得中间体II-108 (230mg, 99.5%), 为浅橙色固体。

[1080] 中间体II-109的合成



[1082] 在0℃和氮气氛下,在圆底烧瓶中,将乙酰丙酮铁(III) [14024-18-1] (237mg, 0.65mmol) 加入到中间体II-10 (1.88g, 6.52mmol) 的无水THF (27mL) 和NMP (2.2mL) 的溶液中。加入甲基溴化镁(在Et₂O中的3M溶液, 4.35mL, 13.05mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌3小时。加入NH₄Cl的溶液(饱和水溶液), 并将混合物用EtOAc萃取。将有机层干燥(无水MgSO₄), 过滤并真空浓缩。将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅, 80g, 梯度: EtOAc/庚烷, 0/100至65/35) 纯化。收集所需级分并真空浓缩, 得到中间体II-109, 为粘性橙色油 (215mg, 12%)。

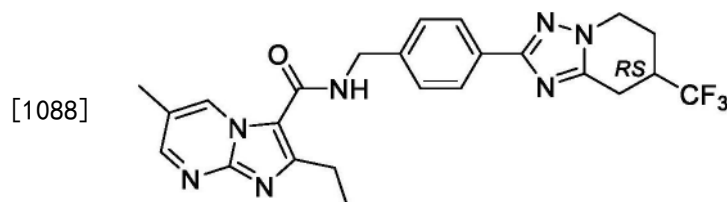
[1083] 中间体II-110-KCl盐的合成



[1085] 根据用于合成中间体II-94的类似程序,使用中间体II-109(290mg,1mmol)作为起始材料制备中间体II-110。获得中间体II-110(337mg,100%),为微黄色固体。

[1086] 最终化合物的合成

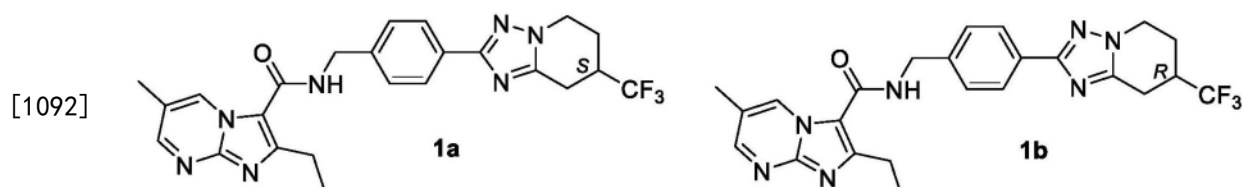
[1087] 化合物1ab的合成



[1089] 在室温下,将HATU[148893-10-1](3.84g,10.1mmol)和DIPEA[7087-68-5](8.21mL,41.13mmol)加入到中间体II-3a(2.76g,9.43mmol)的DMF(160mL)的溶液中,并将混合物搅拌10分钟。然后加入中间体I-6(2.49g,6.73mmol),并将混合物反应在室温下再搅拌1小时。然后加入饱和NaHCO₃水溶液,并将混合物用DCM(×3)萃取。将合并的有机萃取物干燥(MgSO₄),过滤并真空蒸发溶剂。将粗产物用饱和NaHCO₃水溶液研制并过滤。将固体用水(×3)、DCM(×3)洗涤,并最后用乙醚洗涤,得到最终化合物1ab,为白色固体(1.59g,48%)。将母液真空浓缩,并通过快速柱色谱法(二氧化硅;DCM/MeOH(9:1)/DCM,0/100至30/70)纯化。收集所需级分,真空浓缩,得到化合物1ab的另外两个级分,为淡棕色固体(0.27g,8%)和白色固体(0.44g,13%)。

[1090] ¹H NMR(400MHz,DMSO) δ9.16(d,J=1.0Hz,1H),8.55-8.47(m,2H),7.95(d,J=8.2Hz,2H),7.45(d,J=8.2Hz,2H),4.57(d,J=5.9Hz,2H),4.33(dd,J=12.8,3.7Hz,1H),4.17(td,J=12.1,4.8Hz,1H),3.27-3.12(m,2H),3.02(q,J=7.5Hz,2H),2.92(dd,J=17.4,11.9Hz,1H),2.34(s,3H),2.30(d,J=2.3Hz,1H),2.20-2.02(m,1H),1.28(t,J=7.5Hz,3H)。

[1091] 化合物1a和1b的合成



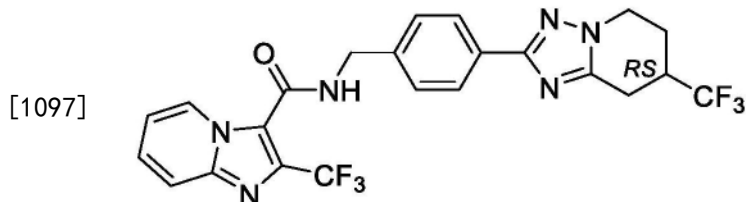
[1093] 在30℃和BPR 150巴下,使用Phenomenex Lux纤维素-1 250mm长×30mm内径,5μm粒度,等度模式为30mL/min的CO₂(55%)-甲醇(45%)+0.1%二乙胺,在Jasco SFC制备系统上通过手性SFC纯化根据与上述方法类似的方法制备的一批化合物1ab(0.32mg,0.66mmol)。DAD检测器的采集频率设置为220nm。收集所需级分,蒸发,并真空干燥。将残余物用乙醚研磨,得到化合物1a(90mg)和1b(68mg),为白色固体。

[1094] 化合物1a ¹H NMR(400MHz,DMSO) δ9.16(s,1H),8.51(d,J=2.4Hz,1H),8.50(d,J=8.0Hz,1H),7.95(d,J=8.2Hz,2H),7.45(d,J=8.2Hz,2H),4.57(d,J=5.8Hz,2H),4.33(dd,J=12.6,3.7Hz,1H),4.17(td,J=12.1,4.8Hz,1H),3.23-3.15(m,2H),3.02(q,J=7.5Hz,2H),2.94-2.85(m,1H),2.34(s,3H),2.31(s,1H),2.11(qd,J=11.4,5.7Hz,1H),1.28(t,J=7.5Hz,3H)。

[1095] 化合物1b ¹H NMR(400MHz,DMSO) δ9.16(d,J=1.1Hz,1H),8.52(d,J=2.4Hz,1H),

8.50 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 4.57 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 4.33 (dd, $J=12.9, 3.8$ Hz, 1H), 4.17 (td, $J=12.0, 4.6$ Hz, 1H), 3.24-3.14 (m, 2H), 3.02 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.93 (dd, $J=17.5, 12.1$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.31 (s, 1H), 2.18-2.06 (m, 1H), 1.28 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

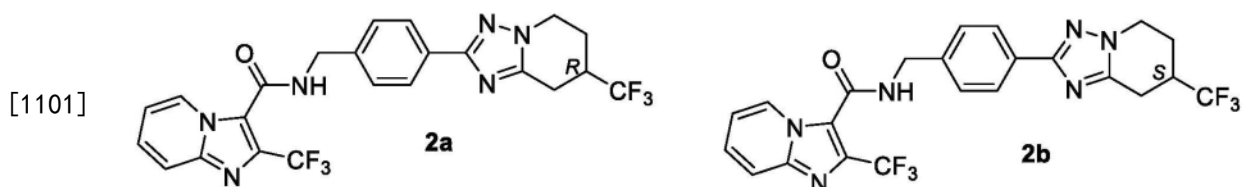
[1096] 化合物2ab的合成



[1098] 在室温下,将HATU[148893-10-1] (275mg, 0.72mmol) 加入到中间体I-6 (120mg, 0.36mmol)、中间体II-6a (100mg, 0.43mmol) 和DIPEA[7087-68-5] (0.37mL, 2.17mmol) 的DMF (5mL) 的混合物中。将混合物在室温下搅拌16小时。然后加入1M Na₂CO₃水溶液,并将混合物用EtOAc萃取。将有机层干燥 (MgSO₄), 过滤并真空蒸发溶剂。将粗产物通过快速柱色谱法 (二氧化硅; EtOAc/庚烷, 0/100至100/0) 纯化。收集所需级分, 真空浓缩, 并将残余物通过反相HPLC (Phenomenex Gemini C18 100×30mm 5μm柱; 72% [0.1% HCOOH] - 28% [ACN:MeOH (1:1)] 至36% [0.1% HCOOH] - 64% [ACN:MeOH (1:1)]) 再纯化。收集所需级分并真空浓缩, 得到化合物2ab, 为棕色固体 (122mg, 65%)。

[1099] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.33 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.59-7.50 (m, 1H), 7.45 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.20 (t, $J=6.5$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.33 (dd, $J=12.9, 3.5$ Hz, 1H), 4.18 (td, $J=11.9, 4.7$ Hz, 1H), 3.25-3.14 (m, 2H), 2.93 (dd, $J=17.7, 12.2$ Hz, 1H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H)。

[1100] 化合物2a和2b的合成



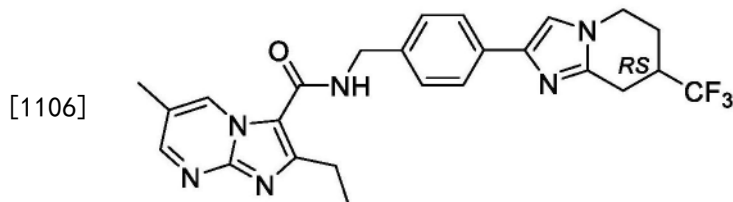
[1102] 在30℃和BPR 120巴下,使用Phenomenex Lux i-直链淀粉-1 250mm长×30mm内径, 5μm粒度, 等度模式为30mL/min的CO₂ (60%) - 乙醇 (40%) + 0.1% 二乙胺, 在Jasco SFC制备系统上通过手性SFC纯化根据与上述方法类似的方法制备的一批化合物2ab (350mg, 0.69mmol)。DAD检测器的采集频率设置为220nm。收集所需级分, 蒸发, 并高真空干燥。将残余物用乙醚研磨, 得到化合物2a (87mg) 和2b (89mg), 为灰白色固体。

[1103] 化合物2a ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.33 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.61-7.50 (m, 1H), 7.45 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.20 (dd, $J=9.9, 3.9$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J=5.4$ Hz, 2H), 4.33 (dd, $J=12.5, 3.6$ Hz, 1H), 4.18 (td, $J=12.2, 4.9$ Hz, 1H), 3.20 (d, $J=13.5$ Hz, 2H), 2.93 (dd, $J=17.6, 12.1$ Hz, 1H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.12 (qd, $J=11.6, 6.0$ Hz, 1H)。

[1104] 化合物2b ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.34 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J=7.0$ Hz, 1H),

7.97 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J=12.0, 3.9$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.20 (t, $J=6.9$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.33 (dd, $J=12.7, 3.4$ Hz, 1H), 4.24-4.10 (m, 1H), 3.20 (d, $J=13.5$ Hz, 2H), 2.93 (dd, $J=17.6, 12.3$ Hz, 1H), 2.33 (dd, $J=6.4, 4.4$ Hz, 1H), 2.12 (qd, $J=11.5, 5.8$ Hz, 1H)。

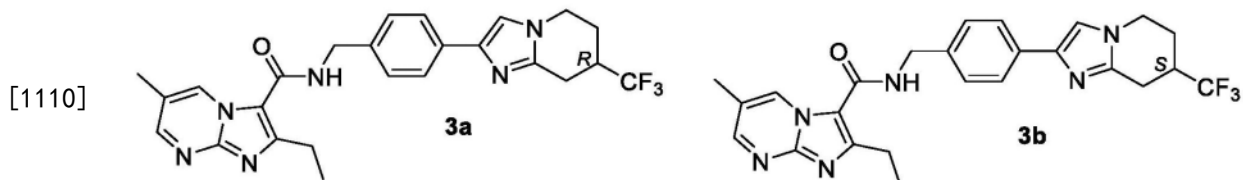
[1105] 化合物3ab的合成



[1107] 在室温下,将HATU[148893-10-1] (286mg, 0.52mmol) 加入到中间体I-10 (125mg, 0.86mmol)、中间体II-3a (93mg, 0.45mmol) 和DIPEA[7087-68-5] (0.38mL, 2.26mmol) 的DMF (5mL) 的混合物中。将混合物在室温下搅拌16小时。然后加入1M Na₂CO₃水溶液,并将混合物用EtOAc萃取。将有机层干燥 (MgSO₄), 过滤并真空蒸发溶剂。将粗产物通过快速柱色谱法 (二氧化硅; EtOAc/庚烷, 0/100至100/0) 纯化。收集所需级分, 真空浓缩, 并将残余物通过反相HPLC (Phenomenex Gemini C18100×30mm 5μm柱; 70% [25mM NH₄HCO₃] - 30% [ACN:MeOH (1:1)] 至27% [25mM NH₄HCO₃] - 73% [ACN:MeOH (1:1)]) 再纯化。收集所需级分并真空浓缩, 得到化合物3ab, 为白色固体 (12mg, 7%)。

[1108] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.15 (dd, $J=2.3, 1.1$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.47 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.34 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 4.52 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 4.16 (dd, $J=12.5, 3.6$ Hz, 1H), 3.98 (td, $J=12.2, 4.6$ Hz, 1H), 3.12-3.05 (m, 2H), 3.01 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.78 (dd, $J=17.3, 12.8$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.23 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 1.95 (ddd, $J=24.8, 11.9, 5.6$ Hz, 1H), 1.27 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

[1109] 化合物3a和3b的合成



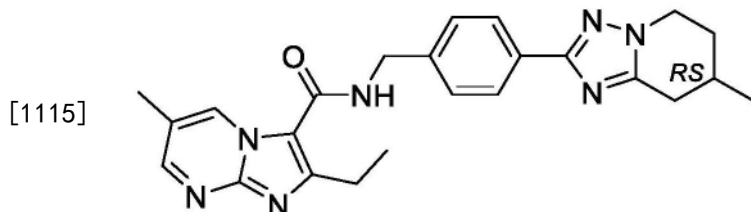
[1111] 在30℃和BPR 120巴下,使用Phenomenex Lux直链淀粉-1 250mm长×30mm内径, 5μm粒度, 等度模式为30mL/min的CO₂ (50%) - 2-丙醇 (50%) + 0.1% 二乙胺, 在Jasco SFC制备系统上通过手性SFC纯化根据与上述方法类似的方法制备的一批化合物3ab (350mg, 0.69mmol)。DAD检测器的采集频率设置为220nm。收集所需级分, 蒸发, 并高真空干燥。将两种SFC洗脱产物均通过快速柱色谱法 (二氧化硅; EtOAc/庚烷, 0/100至100/0) 纯化。收集所需级分并真空浓缩。将第一SFC洗脱峰产物用1:1的DIPE/DCM混合物研磨并在60℃下高真空干燥, 然后用DIPE研磨并高真空干燥, 得到化合物3a, 为灰白色固体 (40mg)。将第二SFC洗脱峰产物用1:1的DIPE/DCM混合物研磨, 并在60℃下高真空干燥, 得到化合物3b, 为灰白色固体 (71mg)。

[1112] 化合物3a ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.15 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.47 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.34 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 4.52

(d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 4.17 (dd, $J=12.6, 3.3\text{Hz}$, 1H), 3.98 (td, $J=12.2, 4.6\text{Hz}$, 1H), 3.14-3.05 (m, 2H), 3.01 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.79 (dd, $J=17.3, 12.6\text{Hz}$, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.24 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 2.02-1.88 (m, 1H), 1.27 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

[1113] 化合物3b ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.19-9.11 (m, 1H), 8.51 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.47 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.35 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 4.52 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 4.17 (dd, $J=12.6, 3.5\text{Hz}$, 1H), 3.98 (td, $J=12.1, 4.5\text{Hz}$, 1H), 3.15-3.05 (m, 2H), 3.01 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.79 (dd, $J=17.4, 12.6\text{Hz}$, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.28-2.19 (m, 1H), 2.03-1.87 (m, 1H), 1.27 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

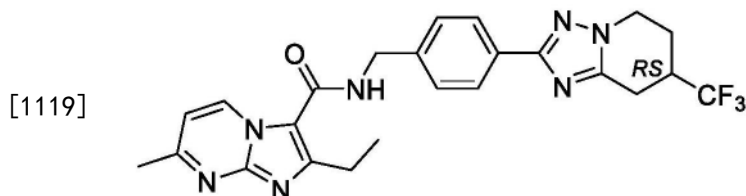
[1114] 化合物4ab的合成



[1116] 在室温下,将中间体I-16 (150mg, 0.48mmol) 加入到中间体II-3a (189mg, 0.67mmol)、HATU [148893-10-1] (272mg, 0.72mmol) 和DIPEA [7087-68-5] (0.58mL, 3.33mmol) 的DMF (10mL) 的搅拌混合物中。将混合物在室温下搅拌16小时。然后加入饱和NaHCO₃水溶液,并将混合物用DCM (3×) 萃取。将合并的有机层干燥 (MgSO₄), 过滤并真空蒸发溶剂。将粗产物通过快速柱色谱法 (二氧化硅; DCM/MeOH (9:1)/DCM, 0/100至100/0) 纯化。收集所需级分,真空浓缩,并将残余物用DIPE研磨,得到化合物4ab,为白色固体 (105mg, 49%)。

[1117] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.16 (dd, $J=2.3, 1.1\text{Hz}$, 1H), 8.50 (dd, $J=7.1, 4.1\text{Hz}$, 2H), 7.94 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.43 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 4.57 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 4.22 (ddd, $J=12.6, 5.6, 2.8\text{Hz}$, 1H), 4.15-4.01 (m, 1H), 3.08-2.93 (m, 3H), 2.47-2.39 (m, 1H), 2.37-2.31 (m, 3H), 2.05 (dt, $J=18.1, 13.1\text{Hz}$, 2H), 1.74 (dtd, $J=13.4, 10.9, 5.8\text{Hz}$, 1H), 1.28 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 1.10 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。

[1118] 化合物5ab的合成

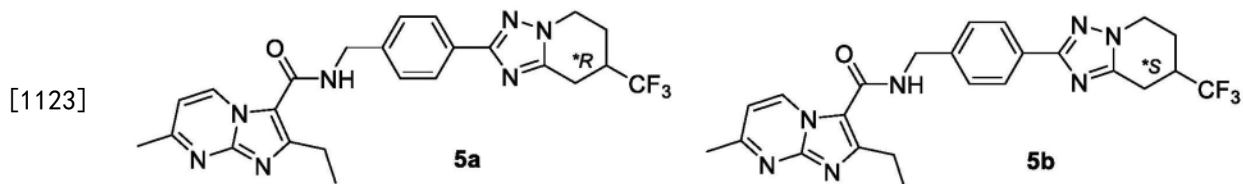


[1120] 在室温下,将中间体I-6 (130mg, 0.33mmol) 加入到中间体II-8a (167mg, 0.60mmol)、HATU [148893-10-1] (191mg, 0.50mmol) 和DIPEA [7087-68-5] (0.41mL, 2.34mmol) 的DMF (5mL) 的搅拌混合物中。将混合物在室温下搅拌16小时。然后加入饱和NaHCO₃水溶液,并将混合物用EtOAc (2×) 萃取。将合并的有机层干燥 (MgSO₄), 过滤并真空蒸发溶剂。将粗产物通过快速柱色谱法 (二氧化硅; DCM/MeOH (9:1)/DCM, 0/100至30/70) 纯化。收集所需级分,真空浓缩,得到化合物5ab,为白色固体 (92mg, 56%)。

[1121] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.20 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 8.46 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.44 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 7.06 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 4.56 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 4.39-

4.09 (m, 2H), 3.19 (d, $J=13.1\text{Hz}$, 2H), 3.01 (q, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.32 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.27 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。

[1122] 化合物5a和5b的合成

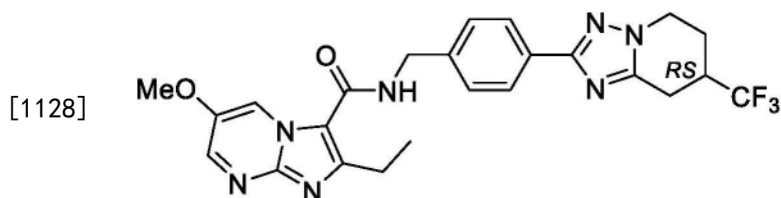


[1124] 在30°C和BPR 150巴下,使用i-纤维素-C柱(Regis Technologies)250mm长×30mm内径,5 μm 粒度,等度模式为100mL/min的CO₂(65%)-甲醇(45%),在Jasco SFC制备系统上通过手性SFC方法纯化根据与上述类似的程序制备的一批化合物5ab(1.34g, 2.87mmol)。DAD检测器的采集频率设置为220nm。收集所需级分并真空浓缩,得到化合物5a(430mg, 79%)和化合物5b(420mg, 产率=77%),为白色固体。

[1125] 化合物5a ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 9.20 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 8.45 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.44 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.05 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 4.56 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 4.33 (dd, $J=12.8, 3.8\text{Hz}$, 1H), 4.26-4.07 (m, 1H), 3.24-3.13 (m, 2H), 3.01 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.32 (d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 2.11 (ddd, $J=17.3, 12.2, 5.8\text{Hz}$, 1H), 1.27 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

[1126] 化合物5b ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 9.20 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 8.45 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.44 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.05 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 4.56 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 4.37-4.26 (m, 1H), 4.23-4.11 (m, 1H), 3.19 (d, $J=13.3\text{Hz}$, 2H), 3.01 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.92 (dd, $J=17.2, 11.8\text{Hz}$, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.30 (t, $J=10.4\text{Hz}$, 1H), 2.20-2.03 (m, 1H), 1.27 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

[1127] 化合物6ab的合成

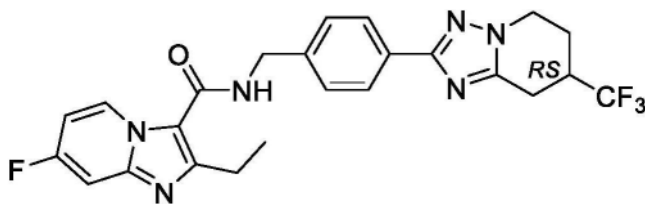


[1129] 在室温下,将中间体I-6(130mg, 0.33mmol)加入到中间体II-8b(171mg, 0.60mmol)、HATU[148893-10-1](176mg, 0.46mmol)和DIPEA[7087-68-5](0.38mL, 2.16mmol)的DMF(5mL)的搅拌混合物中。将混合物在室温下搅拌16小时。然后加入饱和NaHCO₃水溶液,并将混合物用EtOAc(2 $\times$)萃取。将合并的有机层干燥(MgSO₄),过滤并真空蒸发溶剂。将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅;DCM/MeOH(9:1)/DCM, 0/100至30/70)纯化。收集所需级分,真空浓缩,得到化合物6ab,为白色固体(113mg, 67%)。

[1130] ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.97 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 8.52 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 8.47 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.45 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 4.58 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 4.37-4.28 (m, 1H), 4.23-4.11 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.21 (s, 1H), 3.17 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 3.03 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.98-2.87 (m, 1H), 2.32 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 2.19-2.02 (m, 1H), 1.28 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

[1131] 化合物7ab的合成

[1132]

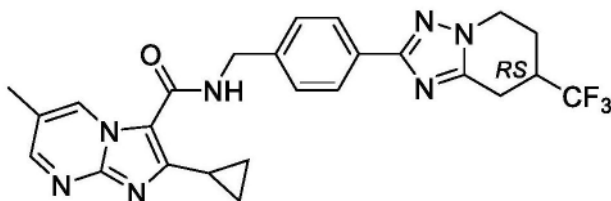


[1133] 在室温下,将HATU[148893-10-1] (450mg,1.18mmol) 加入到中间体I-6 (196mg, 0.59mmol)、中间体II-8c (100mg,0.43mmol) 和DIPEA[7087-68-5] (0.6mL,3.53mmol) 的DMF (5mL) 的混合物中。将混合物在室温下搅拌16小时。然后加入1M NaHCO₃水溶液,并将混合物用DCM萃取。将有机层干燥 (MgSO₄), 过滤并真空蒸发溶剂。将粗产物通过快速柱色谱法 (二氧化硅;DCM/MeOH (9:1)/DCM, 0/100至30/70) 纯化。收集所需级分并真空浓缩,得到化合物7ab,为灰白色固体 (97mg,34%)。

[1134] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.03 (dd, J=7.5, 6.2Hz, 1H), 8.46 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.49 (dd, J=9.8, 2.6Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.06 (td, J=7.6, 2.7Hz, 1H), 4.57 (d, J=5.9Hz, 2H), 4.32 (dd, J=12.8, 3.6Hz, 1H), 4.17 (td, J=12.1, 4.9Hz, 1H), 3.26-3.13 (m, 2H), 2.99 (dd, J=15.0, 7.5Hz, 2H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.37-2.26 (m, 1H), 2.11 (qd, J=11.4, 5.8Hz, 1H), 1.27 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[1135] 化合物8ab的合成

[1136]

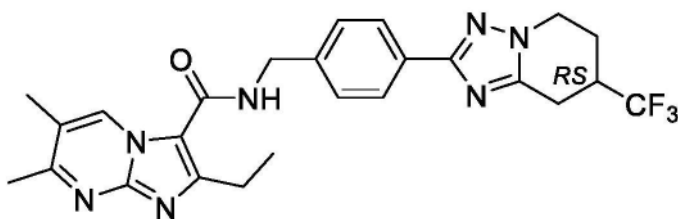


[1137] 在室温下,将HATU[148893-10-1] (306mg,0.81mmol) 加入到中间体I-6 (134mg, 0.40mmol)、中间体II-6b (105mg,0.48mmol) 和DIPEA[7087-68-5] (0.41mL,2.42mmol) 的DMF (5mL) 的混合物中。将混合物在室温下搅拌16小时。然后将混合物用1M Na₂CO₃水溶液和盐水洗涤,并用EtOAc萃取。将有机层干燥 (MgSO₄), 过滤并真空蒸发溶剂。将粗产物通过快速柱色谱法 (二氧化硅;EtOAc/庚烷, 0/100至100/0) 纯化。收集所需级分并真空浓缩,并将残余物通过反相HPLC (Phenomenex Gemini C18 100×30mm 5μm柱;59% [0.1% HCOOH] -41% [ACN:MeOH (1:1)] 至17% [0.1% HCOOH] -83% [ACN:MeOH (1:1)]) 再纯化。收集所需级分并真空浓缩,并将残余物通过快速柱色谱法 (二氧化硅;EtOAc/庚烷, 0/100至100/0), 得到化合物8ab,为白色固体 (13mg,6%)。

[1138] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.18 (s, 1H), 8.64 (t, J=5.8Hz, 1H), 8.48 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.1Hz, 2H), 4.59 (d, J=5.8Hz, 2H), 4.32 (dd, J=12.4, 4.1Hz, 1H), 4.20-4.11 (m, 1H), 3.19 (d, J=13.3Hz, 2H), 2.92 (dd, J=17.6, 12.2Hz, 1H), 2.47-2.40 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.31-2.28 (m, 1H), 2.11 (ddd, J=24.4, 11.6, 5.7Hz, 1H), 1.06 (d, J=6.4Hz, 4H)。

[1139] 化合物9ab的合成

[1140]

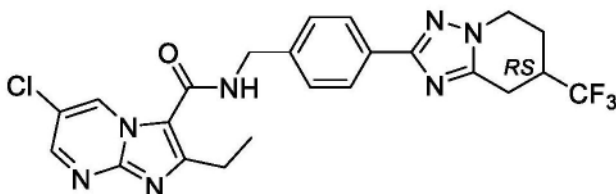


[1141] 在室温下,将HATU[148893-10-1] (114mg, 0.30mmol) 加入到中间体I-6 (100mg, 0.30mmol)、中间体II-8d (114mg, 0.52mmol) 和DIPEA[7087-68-5] (0.21mL, 1.20mmol) 的DMF (1.5mL) 的混合物中。将混合物在室温下搅拌19小时。然后加入饱和NaHCO₃水溶液,并将混合物用DCM萃取。将有机层用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并真空蒸发溶剂。将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅;MeOH/DCM, 0/100至2/98)纯化。收集所需级分并真空浓缩,得到化合物9ab,为白色固体(15mg, 6%)。

[1142] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.06 (s, 1H), 8.42 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.2Hz, 2H), 4.56 (d, J=5.9Hz, 2H), 4.32 (dd, J=12.7, 3.8Hz, 1H), 4.17 (td, J=12.1, 4.9Hz, 1H), 3.23-3.15 (m, 2H), 2.99 (q, J=7.6Hz, 2H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.35-2.29 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.26 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[1143] 化合物10ab的合成

[1144]

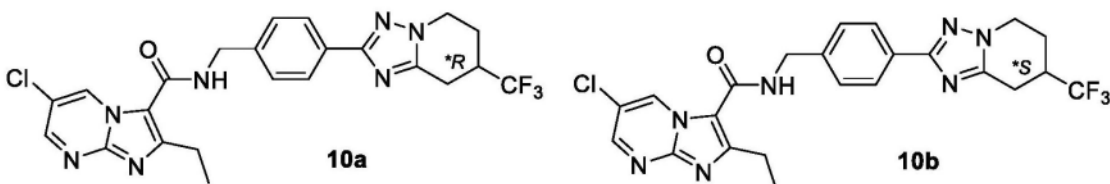


[1145] 将中间体II-8e (105mg, 0.42mmol)、HATU[148893-10-1] (229mg, 0.60mmol) 和DIPEA[7087-68-5] (0.31mL, 1.80mmol) 的DMF (7.8mL) 的混合物在室温下搅拌10分钟,然后加入中间体I-6 (100mg, 0.30mmol)。将混合物在室温下搅拌16小时。然后加入饱和NaHCO₃水溶液,并将混合物用EtOAc (3×) 萃取。将合并的有机层干燥(MgSO₄),过滤并真空蒸发溶剂。将粗产物用DIPEA研磨,溶解在DCM中,并用饱和NaHCO₃水溶液萃取。将有机层干燥(MgSO₄),过滤并真空蒸发,得到化合物10ab,为白色固体(15mg, 10%)。

[1146] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.43 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.69 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.62 (t, J=5.9Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.1Hz, 2H), 4.58 (d, J=5.8Hz, 2H), 4.33 (dd, J=12.6, 4.2Hz, 1H), 4.17 (td, J=11.9, 4.8Hz, 1H), 3.19 (d, J=13.1Hz, 2H), 3.05 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.93 (dd, J=17.8, 12.3Hz, 1H), 2.32 (d, J=10.5Hz, 1H), 2.11 (qd, J=12.0, 5.8Hz, 1H), 1.29 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[1147] 化合物10a和10b的合成

[1148]



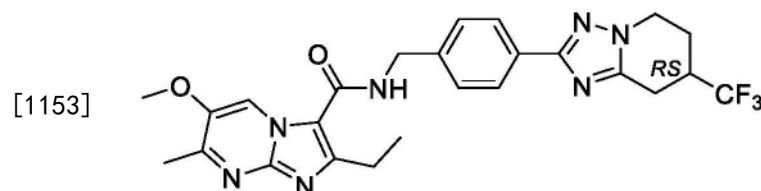
[1149] 在30°C和BPR 150巴下,使用Phenomenex Lux纤维素-1250mm长×30mm内径,5μm粒度,等度模式为30mL/min的CO₂ (50%) - 甲醇 (40%) + 0.1% 二乙胺,在Jasco SFC制备系统上

通过手性SFC方法纯化根据与上述方法类似的程序从中间体I-6 (0.74g, 1.89mmol) 开始制备的一批化合物10ab。DAD检测器的采集频率设置为220nm。收集所需级分并真空浓缩, 得到化合物10a (107mg, 11%) 和化合物10b (118mg, 产率=12%), 为米色固体。

[1150] 化合物10a ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.43 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 8.68 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 8.62 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.46 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 4.58 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 4.33 (dd, $J=12.9, 3.6\text{Hz}$, 1H), 4.17 (td, $J=12.2, 4.9\text{Hz}$, 1H), 3.23-3.14 (m, 2H), 3.05 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.92 (dd, $J=17.7, 12.2\text{Hz}$, 1H), 2.32 (dd, $J=10.8, 2.1\text{Hz}$, 1H), 2.20-2.03 (m, 1H), 1.29 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

[1151] 化合物10b ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.43 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 8.68 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 8.62 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 7.94 (t, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.46 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 4.58 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 4.33 (dd, $J=13.1, 3.4\text{Hz}$, 1H), 4.17 (td, $J=12.0, 4.8\text{Hz}$, 1H), 3.24-3.14 (m, 2H), 3.05 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.92 (dd, $J=17.5, 12.1\text{Hz}$, 1H), 2.32 (dd, $J=10.9, 2.1\text{Hz}$, 1H), 2.19-2.04 (m, 1H), 1.29 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

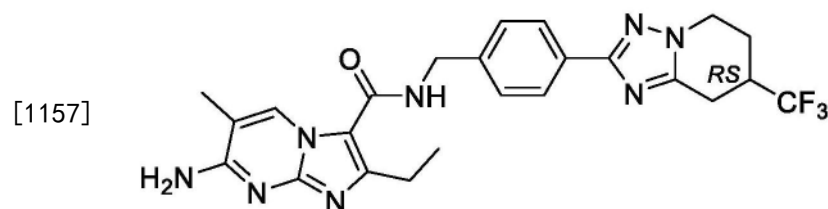
[1152] 化合物11ab的合成



[1154] 在室温下, 将中间体I-6 (110mg, 0.33mmol) 加入到中间体II-8f (106mg, 0.36mmol)、HATU [148893-10-1] (189mg, 0.50mmol) 和DIPEA [7087-68-5] (0.40mL, 2.31mmol) 的DMF (4mL) 的溶液中。将混合物在室温下搅拌19小时。然后加入饱和NaHCO₃水溶液, 并将混合物用EtOAc (2 $\times$) 萃取。将合并的有机层干燥 (MgSO₄), 过滤并真空蒸发溶剂。将粗产物通过快速柱色谱法 (二氧化硅; DCM/MeOH (9:1)/DCM, 0/100至30/70) 纯化。收集所需级分并真空浓缩, 得到化合物11ab, 为淡橙色固体 (27mg, 15%)。

[1155] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.88 (s, 1H), 8.36 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.45 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 4.57 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 4.36-4.28 (m, 1H), 4.17 (td, $J=12.0, 4.7\text{Hz}$, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.23-3.14 (m, 2H), 3.00 (q, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.36-2.27 (m, 1H), 2.19-2.05 (m, 1H), 1.26 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

[1156] 化合物12ab的合成

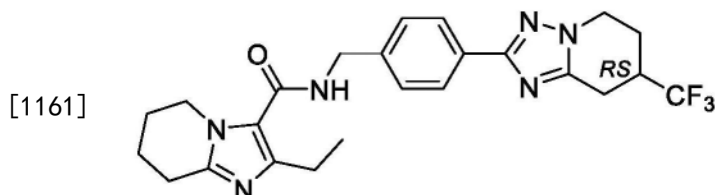


[1158] 在0 $^{\circ}\text{C}$ 下, 将三氟乙酸 [76-05-1] (2.7mL, 36.35mmol) 加入到中间体I-17a (179mg, 0.24mmol) 中。将混合物在室温下搅拌1小时。将混合物用饱和NaHCO₃水溶液中和, 并用DCM ($\times$ 3) 萃取。将合并的有机层干燥 (MgSO₄), 过滤并真空浓缩。将粗产物通过反相HPLC (Phenomenex Gemini C18 30 $\times$ 100mm 5 μm 柱; 95% [0.1% HCOOH] - 5% [ACN:MeOH (1:1)] 至 63% [0.1% HCOOH] - 37% [ACN:MeOH (1:1)]) 纯化。收集所需级分, 然后加入饱和NaHCO₃水

溶液,并将混合物用DCM($\times 3$)萃取。将合并的有机层干燥(MgSO₄),过滤并真空浓缩至干,并将固体用DIPE和正戊烷研磨,得到化合物12ab,为白色固体(30mg,24%)。

[1159] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.74 (s, 1H), 8.06 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 6.86 (s, 2H), 4.52 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.33 (dd, $J=12.5, 3.9$ Hz, 1H), 4.17 (td, $J=12.1, 4.7$ Hz, 1H), 3.23-3.15 (m, 2H), 2.98-2.91 (m, 1H), 2.87 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.33 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.22 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

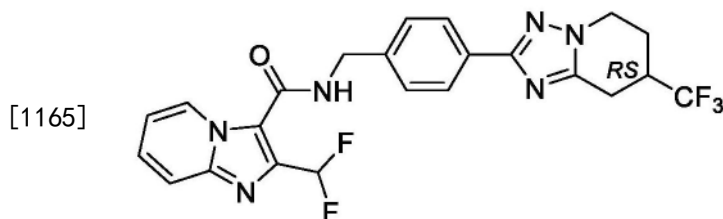
[1160] 化合物13ab的合成



[1162] 在室温下,将HATU[148893-10-1](570mg,1.5mmol)加入到中间体I-6(250mg,0.75mmol)、中间体II-17a(248mg,1.28mmol)和DIPEA[7087-68-5](0.21mL,1.20mmol)的DMF(10mL)的混合物中。将混合物在室温下搅拌16小时。然后加入饱和NaHCO₃水溶液,并将混合物用DCM萃取。将有机层用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并真空蒸发溶剂。将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅;DCM/MeOH(9:1)/DCM,0/100至40/60)纯化。收集所需级分并真空浓缩,并将残余物通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18 100 $\times$ 30mm 5 μ m柱;95% [0.1% HCOOH]-5% [ACN:MeOH(1:1)]至63% [0.1% HCOOH]-37% [ACN:MeOH(1:1)])再纯化。收集所需级分并真空浓缩,得到化合物13ab,为白色固体(79mg,22%)

[1163] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.25 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 4.45 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 4.36-4.28 (m, 1H), 4.17 (td, $J=12.0, 4.9$ Hz, 1H), 3.99 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.18 (dd, $J=9.5, 8.3$ Hz, 2H), 2.92 (dd, $J=17.6, 12.2$ Hz, 1H), 2.71 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.64 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.36-2.27 (m, 1H), 2.18-2.03 (m, 1H), 1.91-1.73 (m, 4H), 1.10 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

[1164] 化合物14ab的合成

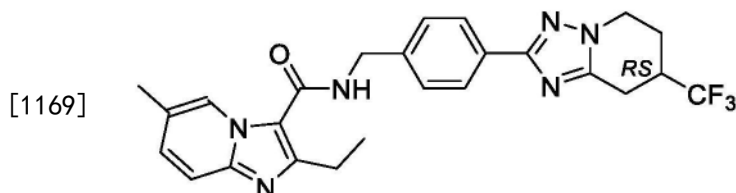


[1166] 在室温下,将中间体I-6(110mg,0.33mmol)加入到中间体II-17b(120mg,0.46mmol)、HATU[148893-10-1](189mg,0.50mmol)和DIPEA[7087-68-5](0.4mL,2.31mmol)的DMF(4mL)的溶液中。将混合物在室温下搅拌72小时。然后加入饱和NaHCO₃水溶液,并将混合物用EtOAc($\times 2$)萃取。将有机层用盐水洗涤,分离,干燥(MgSO₄),过滤并真空蒸发溶剂。将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅;DCM/甲醇(9:1)/DCM,0/100至30/70)纯化。收集所需级分并真空浓缩,并将残余物通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18 21.2 $\times$ 100mm 5 μ m柱;72% [(65mM NH₄OAc)+ACN(90:10) pH 7]-28% (ACN/甲醇1:1)至36% [(65mM NH₄OAc)+

ACN (90:10) pH 7]-28% (ACN/甲醇1:1)。收集所需级分并真空浓缩,得到化合物14ab,为白色固体(41mg,25%)。

[1167] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.04 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 8.82 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.76 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.35 (t, $J=53.8\text{Hz}$, 1H), 7.17 (td, $J=6.9, 1.1\text{Hz}$, 1H), 4.59 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 4.37-4.29 (m, 1H), 4.23-4.13 (m, 1H), 3.24-3.16 (m, 2H), 2.93 (dd, $J=17.8, 12.3\text{Hz}$, 1H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 1H)。

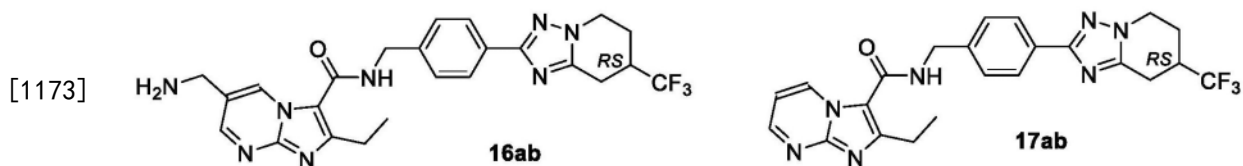
[1168] 化合物15ab的合成



[1170] 将HATU[148893-10-1] (420mg, 1.10mmol) 加入到中间体I-6 (234mg, 0.55mmol)、中间体II-17c (440mg, 1.06mmol) 和DIPEA[7087-68-5] (0.6mL, 3.31mmol) 的DMF (4mL) 的混合物中,并将混合物在室温下搅拌24。将混合物用饱和NaHCO₃水溶液洗涤,并用DCM萃取。将有机层分离,干燥(MgSO₄),过滤并真空蒸发溶剂。将粗产物用甲苯洗涤两次,然后通过硅胶快速柱色谱法(20;MeOH/DCM, 0/100至5/95)纯化。收集所需级分并真空浓缩,将残余物依次用DIPE:DCM(9:1)、DIPE:DCM(1:9)、DIPE:DCM(1:1)和Et₂O研磨。将固体真空干燥并通过反相HPLC(Phenomenex Gemini C18 30×100mm 5 μ m柱;70% [25mM NH₄HCO₃]-30% [ACN:MeOH (1:1)]至27% [25mM NH₄HCO₃]-73% [ACN:MeOH (1:1)])再纯化。收集所需级分,浓缩,并真空在60°C下干燥,得到化合物15ab,为白色固体(69mg,26%)。

[1171] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.81 (s, 1H), 8.40 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.51 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.25 (dd, $J=9.1, 1.7\text{Hz}$, 1H), 4.57 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 4.37-4.28 (m, 1H), 4.17 (td, $J=12.1, 4.9\text{Hz}$, 1H), 3.24-3.11 (m, 2H), 3.03-2.95 (m, 2H), 2.92 (dd, $J=16.0, 10.6\text{Hz}$, 1H), 2.36-2.32 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.18-2.04 (m, 1H), 1.26 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

[1172] 化合物16ab和化合物17ab的合成



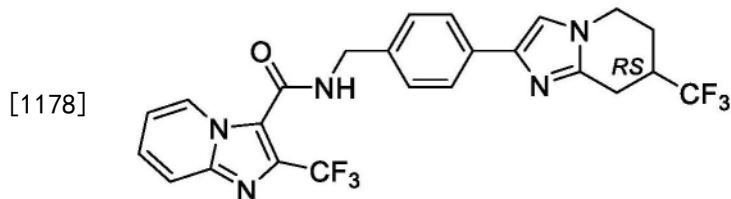
[1174] 在室温下,将4M HCl的二噁烷溶液(0.42mL, 1.66mmol)加入到中间体I-17b (165mg, 0.28mmol)的DCM(5mL)的搅拌溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时,然后真空蒸发溶剂。将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅, 12;DCM/MeOH/NH₃ (9:1:0.1)/DCM, 0/100至100/0)纯化。收集所需级分并真空浓缩,得到化合物16ab,为棕色固体(33mg,23%),和化合物17ab,为白色固体(35mg,27%)。

[1175] 化合物16ab ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.24 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.61 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.52 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.45 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 4.58 (d, $J=$

5.8Hz, 2H), 4.32 (dd, $J=11.7, 4.4$ Hz, 1H), 4.17 (td, $J=12.0, 4.9$ Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.24-3.13 (m, 2H), 3.03 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.92 (dd, $J=17.4, 12.0$ Hz, 1H), 2.36-2.27 (m, 1H), 2.19-2.02 (m, 1H), 1.28 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

[1176] 化合物17ab ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.34 (dd, $J=6.9, 2.0$ Hz, 1H), 8.63 (dd, $J=4.2, 2.0$ Hz, 1H), 8.56 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.18 (dd, $J=6.9, 4.2$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.33 (dd, $J=12.7, 3.8$ Hz, 1H), 4.17 (td, $J=12.1, 4.9$ Hz, 1H), 3.25-3.14 (m, 2H), 3.05 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.93 (dd, $J=17.5, 12.0$ Hz, 1H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.20-2.05 (m, 1H), 1.30 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

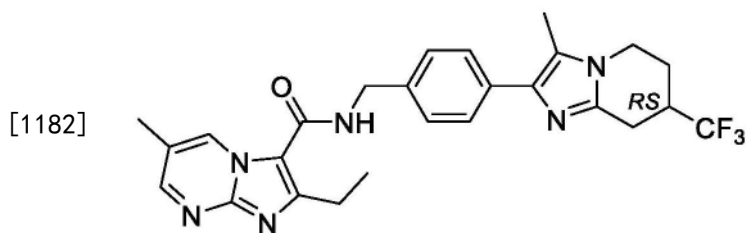
[1177] 化合物18ab的合成



[1179] 在室温下,将中间体I-10 (122mg, 0.33mmol) 加入到中间体II-6a (132mg, 0.57mmol)、HATU [148893-10-1] (126mg, 0.33mmol) 和DIPEA [7087-68-5] (0.23mL, 1.33mmol) 的DMF (1.7mL) 的溶液中。将混合物在室温下搅拌3小时。然后加入饱和NaHCO₃水溶液,并将混合物用DCM萃取。将有机层用盐水洗涤,分离,干燥 (MgSO₄), 过滤并真空蒸发溶剂。将粗产物通过快速柱色谱法 (二氧化硅; EtOAc/庚烷, 0/100至80/20) 纯化。收集所需级分并真空浓缩,得到化合物18ab,为白色固体 (85mg, 48%)。

[1180] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.28 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.35 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.21 (t, $J=6.9$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.17 (dd, $J=12.9, 3.5$ Hz, 1H), 3.99 (td, $J=11.9, 4.4$ Hz, 1H), 3.17-3.03 (m, 2H), 2.79 (dd, $J=17.3, 12.6$ Hz, 1H), 2.24 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 2.06-1.93 (m, 1H)。

[1181] 化合物19ab的合成

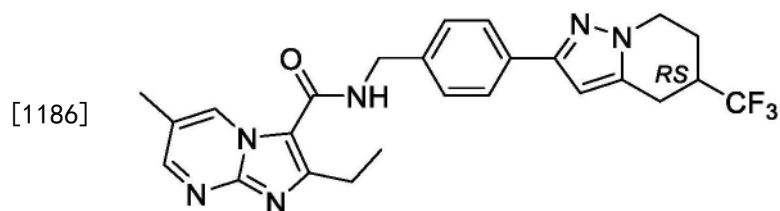


[1183] 在0℃和N₂下,将中间体I-22 (200mg, 0.52mmol) 加入到中间体II-3a (140mg, 0.58mmol)、HATU [148893-10-1] (199mg, 0.52mmol) 和DIPEA [7087-68-5] (0.37mL, 2.1mmol) 的DMF (2.9mL) 的溶液中。将混合物在室温下搅拌16小时。然后加入饱和NaHCO₃水溶液,并将混合物用DCM萃取。将有机层用盐水洗涤,分离,干燥 (MgSO₄), 过滤并真空蒸发溶剂。将粗产物通过快速柱色谱法 (二氧化硅; MeOH/DCM, 0/100至2/98) 纯化。收集所需级分并真空浓缩,得到化合物19ab,为白色固体 (127mg, 48%)。

[1184] ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.16 (dd, $J=2.3, 1.1$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.48 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 4.54 (d, $J=5.8$ Hz, 2H),

4.11-4.03 (m, 1H), 3.79 (td, $J=12.0, 4.7\text{Hz}$, 1H), 3.09-2.98 (m, 4H), 2.75 (dd, $J=17.0, 12.5\text{Hz}$, 1H), 2.34 (d, $J=0.4\text{Hz}$, 3H), 2.33-2.23 (m, 4H), 1.94 (ddd, $J=24.6, 11.7, 5.6\text{Hz}$, 1H), 1.28 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

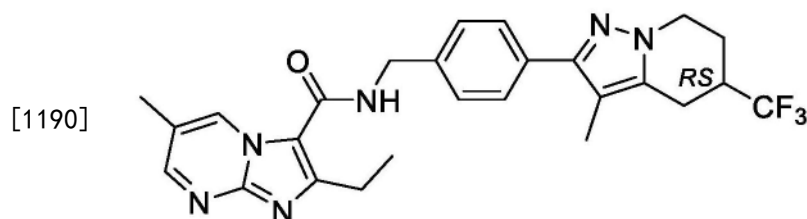
[1185] 化合物20ab的合成



[1187] 在室温下,将中间体I-27 (126mg, 0.34mmol) 加入到中间体II-3a (120mg, 0.41mmol)、HATU [148893-10-1] (194mg, 0.51mmol) 和DIPEA [7087-68-5] (0.42mL, 2.39mmol) 的DMF (5mL) 的溶液中。将混合物在室温下搅拌16小时。然后加入饱和NaHCO₃水溶液,并将混合物用EtOAc (3×) 萃取。将合并的有机层,干燥 (MgSO₄),过滤并真空蒸发溶剂。将粗产物通过快速柱色谱法 (二氧化硅;MeOH/DCM, 0/100至100/0) 纯化。收集所需级分并真空浓缩,并将残余物通过反相 (Phenomenex Gemini C18 30×100mm 5 μm 柱;从59% [25mM NH₄HCO₃] -41% [ACN:MeOH (1:1)] 至17% [25mM NH₄HCO₃] -83% [ACN:MeOH (1:1)]) 纯化。收集所需级分并真空浓缩,得到化合物20ab,为白色固体 (85mg, 51%)。

[1188] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.18-9.11 (m, 1H), 8.53-8.45 (m, 2H), 7.73 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.38 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.54 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 4.30 (dd, $J=12.9, 3.6\text{Hz}$, 1H), 4.11 (td, $J=12.3, 4.8\text{Hz}$, 1H), 3.13 (dd, $J=15.9, 4.0\text{Hz}$, 1H), 3.02 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 2.79 (dd, $J=15.8, 11.2\text{Hz}$, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.27 (dd, $J=13.3, 2.2\text{Hz}$, 1H), 2.04 (qd, $J=11.8, 5.7\text{Hz}$, 1H), 1.28 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

[1189] 化合物21ab的合成

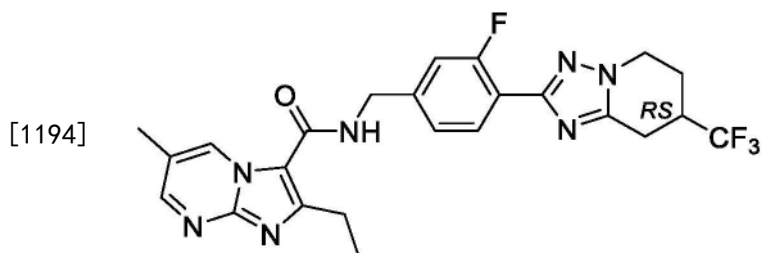


[1191] 在室温下,将中间体I-32 (59mg, 0.15mmol) 加入到中间体II-3a (63mg, 0.22)、HATU [148893-10-1] (88mg, 0.23mmol) 和DIPEA [7087-68-5] (0.19mL, 1.08mmol) 的DMF (3mL) 的溶液中。将混合物在室温下搅拌16小时。然后加入饱和NaHCO₃水溶液,并将混合物用EtOAc (3×) 萃取。将合并的有机层,干燥 (MgSO₄),过滤并真空蒸发溶剂。将粗产物通过快速柱色谱法 (二氧化硅;MeOH/DCM, 0/100至100/0) 纯化。收集所需级分并真空浓缩,并将残余物通过反相 (Phenomenex Gemini C18 30×100mm 5 μm 柱;70% [0.1% HCOOH] -30% [ACN:MeOH (1:1)] 至27% [0.1% HCOOH] -73% [ACN:MeOH (1:1)]) 再纯化。收集所需级分并真空浓缩,得到化合物21ab,为白色固体 (25mg, 32%)。

[1192] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.19-9.13 (m, 1H), 8.51 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.50-8.47 (m, 1H), 7.59 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.41 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 4.56 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 4.31-4.22 (m, 1H), 4.07 (td, $J=12.3, 4.6\text{Hz}$, 1H), 3.08-2.96 (m, 4H), 2.72-2.60 (m, 1H), 2.34 (s, 3H),

2.30-2.22(m, 1H), 2.08(s, 3H), 2.06-1.93(m, 1H), 1.28(t, J=7.5Hz, 3H)。

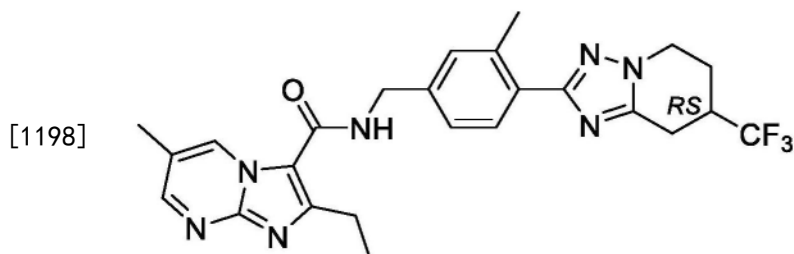
[1193] 化合物22ab的合成



[1195] 在室温下,将HATU[148893-10-1] (434mg, 1.14mmol) 加入到中间体I-37 (200mg, 0.57mmol)、中间体II-3a (140mg, 0.68mmol) 和DIPEA[7087-68-5] (0.58mL, 3.42mmol) 的DMF (10mL) 的混合物中。将混合物在室温下搅拌16小时,然后加入1M Na₂CO₃水溶液,并将混合物用EtOAc萃取。将有机层分离,用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并真空蒸发溶剂。将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅;EtOAc/庚烷,0/100至100/0)纯化。收集所需级分并真空浓缩,并将残余物通过反相(Phenomenex Gemini C18 100×30mm 5μm柱;81% [0.1% HCOOH] -19% [ACN:MeOH(1:1)]至45% [0.1% HCOOH] -55% [ACN:MeOH(1:1)])再纯化。收集所需级分并真空浓缩,得到化合物22ab,为白色固体(122mg, 42%)。

[1196] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ9.33(s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.67(d, J=8.6Hz, 1H), 8.11(t, J=7.8Hz, 1H), 7.46(d, J=9.8Hz, 2H), 4.75(d, J=5.8Hz, 2H), 4.51(dd, J=12.7, 3.9Hz, 1H), 4.35(td, J=12.1, 4.8Hz, 1H), 3.40-3.31(m, 2H), 3.20(q, J=7.5Hz, 2H), 3.10(dd, J=17.6, 12.2Hz, 1H), 2.66(s, 3H), 2.47(s, 1H), 2.29(ddd, J=23.7, 11.2, 5.2Hz, 1H), 1.46(t, J=7.5Hz, 3H)。

[1197] 化合物23ab的合成

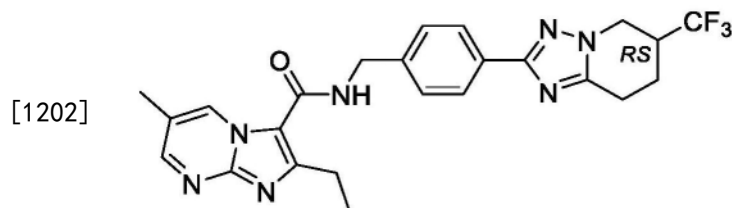


[1199] 在室温下,将HATU[148893-10-1] (0.44g, 1.16mmol) 加入到中间体I-42 (0.2g, 0.58mmol)、中间体II-3a (0.18g, 0.89mmol) 和DIPEA[7087-68-5] (0.59mL, 3.47mmol) 的DMF (5mL) 的混合物中。将混合物在室温下搅拌16小时,然后加入饱和NaHCO₃水溶液,并将混合物用DCM萃取。将有机层分离,用盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤并真空蒸发溶剂。将粗产物用甲苯洗涤,并用DCM研磨。收集沉淀,并将母液真空浓缩,并将残余物通过快速柱色谱法(二氧化硅;EtOAc/庚烷,0/100至100/0)纯化。收集所需级分并真空浓缩,并将残余物通过反相(Phenomenex Gemini C18 100×30mm 5μm柱;70% [25mM NH₄HCO₃] -30% [ACN:MeOH(1:1)]至27% [25mM NH₄HCO₃] -73% [ACN:MeOH(1:1)])再纯化。收集所需级分并真空浓缩,将获得的固体与先前获得的固体合并,获得化合物23ab,为白色固体(108mg, 37%)。

[1200] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ9.15(s, 1H), 8.51(s, 2H), 7.87(d, J=7.8Hz, 1H), 7.27(d, J=8.7Hz, 2H), 4.54(d, J=5.7Hz, 2H), 4.34(dd, J=12.3, 4.2Hz, 1H), 4.18(td, J=12.0, 4.6Hz, 1H), 3.20(d, J=13.4Hz, 2H), 3.03(dd, J=14.9, 7.5Hz, 2H), 2.93(dd, J=17.3,

12.1Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.31 (s, 1H), 2.13 (ddd, J=24.9, 12.2, 5.9Hz, 1H), 1.29 (t, J=7.4Hz, 3H)。

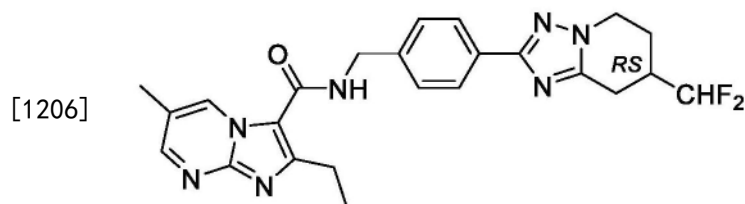
[1201] 化合物24ab的合成



[1203] 将中间体II-3a (173mg, 0.49mmol) 加入到中间体I-47 (173mg, 0.64mmol)、HATU [148893-10-1] (282mg, 0.74mmol) 和DIPEA [7087-68-5] (0.60mL, 3.46mmol) 的DMF (5mL) 的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时, 用饱和NaHCO₃水溶液稀释并用EtOAc (×2) 萃取。将合并的有机层干燥 (MgSO₄), 过滤并真空浓缩。将粗产物通过快速柱色谱法 (二氧化硅; DCM/MeOH (9:1)/DCM, 0/100至30/70) 纯化。收集所需级分并真空浓缩, 得到化合物24ab, 为白色固体 (149mg, 62%)。

[1204] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.16 (s, 1H), 8.51 (s, 2H), 7.95 (d, J=7.9Hz, 2H), 7.45 (d, J=7.9Hz, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.51-4.42 (m, 1H), 4.19 (t, J=11.2Hz, 1H), 3.44-3.35 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 3.08-2.99 (m, 2H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.25 (d, J=11.8Hz, 1H), 2.09-1.95 (m, 1H), 1.28 (t, J=7.4Hz, 3H)。

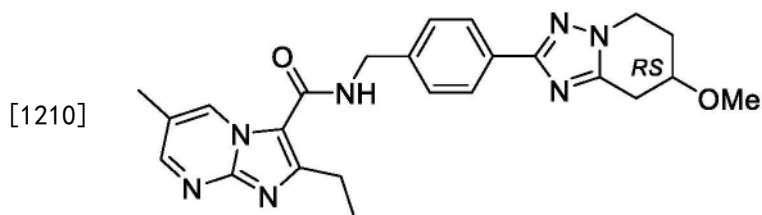
[1205] 化合物25ab的合成



[1207] 将中间体I-51 (120mg, 0.34mmol) 加入到中间体II-3a (151mg, 0.52mmol)、HATU [148893-10-1] (194mg, 0.51mmol) 和DIPEA [7087-68-5] (0.42mL, 2.38mmol) 的DMF (3mL) 的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时, 用饱和NaHCO₃水溶液稀释并用EtOAc (×3) 萃取。将合并的有机层干燥 (MgSO₄), 过滤并真空浓缩。将粗产物通过快速柱色谱法 (二氧化硅; DCM/MeOH (9:1)/DCM, 0/100至100/0) 纯化。收集所需级分并真空浓缩, 得到化合物25ab, 为米色固体 (89mg, 55%)

[1208] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.20-9.12 (m, 1H), 8.56-8.45 (m, 2H), 7.95 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.2Hz, 2H), 6.20 (td, J=56.2, 4.1Hz, 1H), 4.57 (d, J=5.9Hz, 2H), 4.35-4.26 (m, 1H), 4.13 (td, J=12.1, 4.9Hz, 1H), 3.10-2.97 (m, 3H), 2.85-2.73 (m, 1H), 2.70-2.56 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.20 (d, J=13.5Hz, 1H), 2.02-1.88 (m, 1H), 1.28 (t, J=7.5Hz, 3H)。

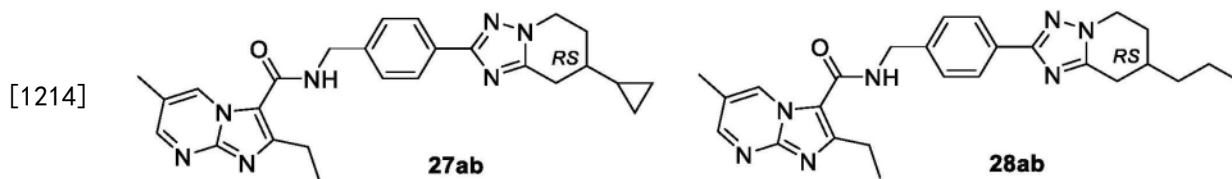
[1209] 化合物26ab的合成



[1211] 在室温下,将HATU[148893-10-1] (523mg, 1.37mmol) 加入到中间体I-56 (202mg, 0.68mmol)、中间体II-3a (239mg, 1.16mmol) 和DIPEA[7087-68-5] (0.7mL, 4.1mmol) 的DMF (5mL) 的混合物中。将混合物在室温下搅拌18小时,然后加入饱和NaHCO₃水溶液,并将混合物用DCM萃取。将有机层分离,干燥 (MgSO₄), 过滤并真空蒸发溶剂。将粗产物通过快速柱色谱法 (二氧化硅; MeOH/DCM, 0/100至10/90) 纯化。收集所需级分并真空浓缩,并将残余物溶解在95/5的DCM和甲醇混合物中,并将该溶液用饱和NaHCO₃水溶液萃取。将有机层分离,干燥 (MgSO₄), 过滤并真空蒸发溶剂。将残余物用DIPE/DCM (9:1) 和DIPE/DCM (1:1) 研磨并真空干燥,得到化合物26ab,为白色固体 (179mg, 58%)。

[1212] ¹H NMR (300MHz, DMSO) δ 8.35 (s, 2H), 8.00 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.55 (d, J=8.2Hz, 2H), 4.28-3.99 (m, 4H), 3.95 (d, J=3.9Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.15-2.91 (m, 2H), 2.34-2.09 (m, 2H)。

[1213] 化合物27ab和化合物28ab的合成



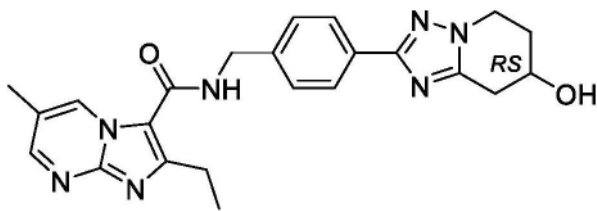
[1215] 将中间体I-60 (154mg, 0.45mmol) 加入到中间体II-3a (575mg, 1.96mmol)、HATU [148893-10-1] (803mg, 2.11mmol) 和DIPEA[7087-68-5] (1.71mL, 9.86mmol) 的DMF (4mL) 的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时,用饱和NaHCO₃水溶液稀释并用EtOAc (×3) 萃取。将合并的有机层干燥 (MgSO₄), 过滤并真空浓缩。将粗产物通过快速柱色谱法 (二氧化硅; DCM/MeOH (9:1)/DCM, 0/100至100/0) 纯化。收集所需级分并真空浓缩,并将残余物通过反相HPLC (Phenomenex Gemini C18 30×100mm 5μm柱; 72% [0.1% HCOOH]-28% [ACN: MeOH (1:1)]至36% [0.1% HCOOH]-64% [ACN: MeOH (1:1)]) 再纯化。收集所需级分并浓缩,得到化合物27ab (28mg, 14%) 和28ab (84mg, 40%), 为白色固体。

[1216] 化合物27ab ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.19-9.12 (m, 1H), 8.55-8.46 (m, 2H), 7.94 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.43 (d, J=8.3Hz, 2H), 4.57 (d, J=5.9Hz, 2H), 4.30-4.18 (m, 1H), 4.10-3.99 (m, 1H), 3.08-2.96 (m, 3H), 2.71-2.59 (m, 1H), 2.34 (d, J=0.6Hz, 3H), 2.20-2.08 (m, 1H), 2.01-1.84 (m, 1H), 1.28 (t, J=7.5Hz, 4H), 0.81-0.71 (m, 1H), 0.51-0.41 (m, 2H), 0.28-0.15 (m, 2H)。

[1217] 化合物28ab ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.16 (dd, J=2.4, 1.1Hz, 1H), 8.54-8.46 (m, 2H), 7.94 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.43 (d, J=8.3Hz, 2H), 4.57 (d, J=5.8Hz, 2H), 4.27-4.16 (m, 1H), 4.12-4.00 (m, 1H), 3.07-2.95 (m, 3H), 2.46-2.40 (m, 1H), 2.34 (d, J=0.6Hz, 3H), 2.16-2.05 (m, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.80-1.66 (m, 1H), 1.45-1.34 (m, 4H), 1.28 (t, J=7.5Hz, 3H), 0.98-0.85 (m, 3H)。

[1218] 化合物29ab的合成

[1219]

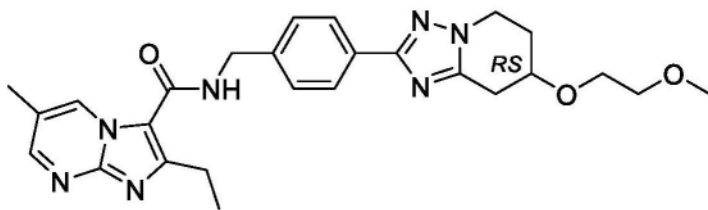


[1220] 将中间体I-64 (92mg, 0.32mmol) 加入到中间体II-3a (85mg, 0.27mmol)、HATU [148893-10-1] (103mg, 0.27mmol) 和DIPEA [7087-68-5] (0.33mL, 1.88mmol) 的DMF (3mL) 的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时, 用饱和NaHCO₃水溶液稀释并用DCM (×3) 萃取。将合并的有机层干燥 (MgSO₄), 过滤并真空浓缩。将粗产物用水洗涤, 并用正戊烷和DCM研磨, 得到化合物29ab, 为淡棕色固体 (77mg, 66%)。

[1221] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.16 (s, 1H), 8.50 (dd, J=7.6, 4.1Hz, 2H), 7.94 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.2Hz, 2H), 5.21 (d, J=3.4Hz, 1H), 4.57 (d, J=5.8Hz, 2H), 4.26 (s, 1H), 4.17 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.09-2.97 (m, 3H), 2.79 (dd, J=17.0, 4.9Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.18-1.98 (m, 2H), 1.27 (q, J=7.8Hz, 3H)。

[1222] 化合物30ab的合成

[1223]

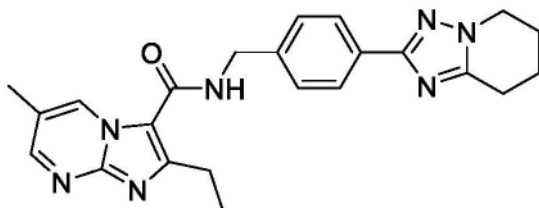


[1224] 将中间体I-68 (199mg, 0.41mmol) 加入到中间体II-3a (134mg, 0.49mmol)、HATU [148893-10-1] (156mg, 0.41mmol) 和DIPEA [7087-68-5] (0.5mL, 2.85mmol) 的DMF (3mL) 的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时, 用饱和NaHCO₃水溶液稀释并用DCM (×3) 萃取。将合并的有机层干燥 (MgSO₄), 过滤并真空浓缩。将粗产物通过快速柱色谱法 (二氧化硅; DCM/MeOH (9:1)/DCM, 0/100至100/0) 纯化。收集所需级分并真空浓缩, 得到化合物30ab, 为黄色固体 (83mg, 40%)

[1225] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.16 (d, J=1.0Hz, 1H), 8.50 (dd, J=7.1, 4.2Hz, 2H), 7.94 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.2Hz, 2H), 4.57 (d, J=5.8Hz, 2H), 4.22-4.03 (m, 3H), 3.70-3.56 (m, 2H), 3.43 (t, J=4.7Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.10 (dd, J=17.1, 4.2Hz, 1H), 3.02 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.93 (dd, J=17.1, 4.4Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.15 (dt, J=13.4, 6.6Hz, 1H), 1.28 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[1226] 化合物31ab的合成

[1227]

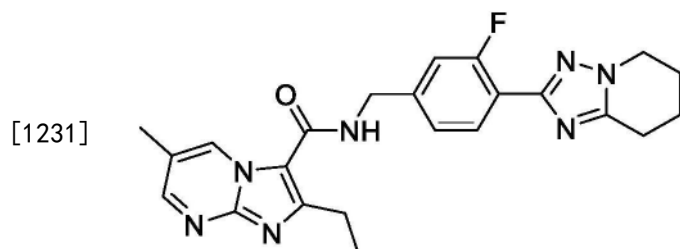


[1228] 在室温下, 将DMF (10mL) 加入到中间体II-3a (0.19g, 0.67mmol) 中, 并将混合物在室温下搅拌10分钟。然后加入DIPEA [7087-68-5] (0.58mL, 3.33mmol), 并在室温下将混合物

再搅拌10分钟。然后在室温下,将HATU[148893-10-1] (0.26g,0.69mmol) 加入到混合物中,并将混合物在室温下搅拌10分钟。最后将中间体I-73a (0.21g,0.42mmol) 加入到混合物中,并将反应混合物在室温下再搅拌18小时。将混合物用饱和NaHCO₃水溶液稀释,然后用DCM (×3) 萃取。将合并的有机层干燥(MgSO₄),过滤并真空浓缩。过量的DMF与甲苯(100mL×3) 共蒸馏。将残余物溶解在DCM中,并将有机相用饱和NaHCO₃水溶液洗涤。将有机层干燥(MgSO₄),过滤并真空浓缩。将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅;MeOH/DCM,0/100至5/95) 纯化。收集所需级分并真空浓缩。将固体用乙醚和数滴DCM研磨并真空干燥,得到化合物31ab,为白色固体(128mg,72%)。

[1229] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ9.16 (dd, J=2.3, 1.1Hz, 1H), 8.50 (dd, J=7.4, 4.2Hz, 2H), 7.94 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.2Hz, 2H), 4.57 (d, J=5.9Hz, 2H), 4.13 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.02 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.85 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.28 (t, J=7.5Hz, 3H)。

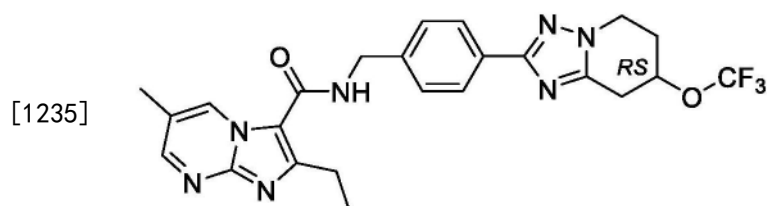
[1230] 化合物32ab的合成



[1232] 根据用于合成化合物31ab的类似程序,使用中间体I-73b (150mg,0.45mmol) 作为起始材料 (116mg,59%) 制备化合物32ab。

[1233] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ9.17 (dd, J=2.3, 1.1Hz, 1H), 8.51 (dd, J=9.1, 4.2Hz, 2H), 7.94 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.28 (d, J=9.8Hz, 2H), 4.57 (d, J=5.9Hz, 2H), 4.15 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.03 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.86 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.96-1.85 (m, 2H), 1.29 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[1234] 化合物33ab的合成



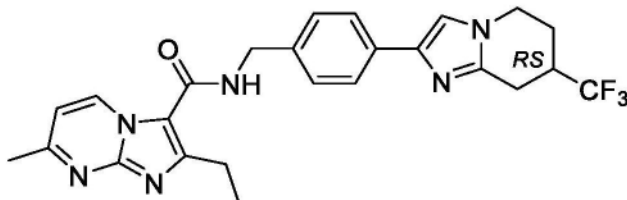
[1236] 将中间体I-75 (100mg,0.26mmol) 加入到中间体II-3a (110mg,0.39mmol)、HATU [148893-10-1] (100mg,0.26mmol) 和DIPEA [7087-68-5] (0.32mL,1.82mmol) 的DMF (3mL) 的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时,用饱和NaHCO₃水溶液稀释并用DCM (×3) 萃取。将合并的有机层干燥(MgSO₄),过滤并真空浓缩。将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅;MeOH/DCM,0/100至100/0) 纯化。收集所需级分并真空浓缩,并将残余物通过反相HPLC (Phenomenex Gemini C18 30×100mm5μm;70% [25mM NH₄HCO₃]-30% [ACN:MeOH(1:1)]至27% [25mM NH₄HCO₃]-73% [ACN:MeOH(1:1)]) 再纯化。收集所需级分并真空浓缩,得到化合物33ab,为黄色固体(10mg,7%)

[1237] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ9.16 (dd, J=2.3, 1.1Hz, 1H), 8.51 (dd, J=6.6, 4.2Hz,

2H), 7.95 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.45 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 5.25-5.19 (m, 1H), 4.57 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 4.31 (dt, $J=11.2, 5.5\text{Hz}$, 1H), 4.25-4.15 (m, 1H), 3.36 (dd, $J=17.4, 4.4\text{Hz}$, 1H), 3.17 (dd, $J=17.3, 4.9\text{Hz}$, 1H), 3.02 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.40 (dd, $J=11.3, 5.6\text{Hz}$, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.28 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

[1238] 化合物34ab的合成

[1239]

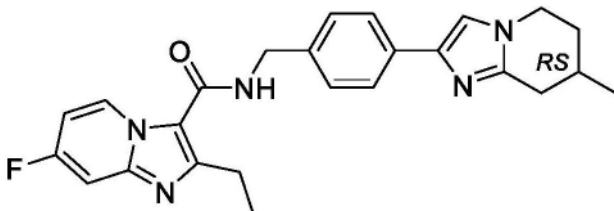


[1240] 将中间体I-10 (202mg, 0.52mmol) 加入到中间体II-8a (200mg, 0.73mmol)、HATU [148893-10-1] (297mg, 0.78mmol) 和DIPEA [7087-68-5] (0.64mL, 3.65mmol) 的DMF (10mL) 的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时, 用饱和NaHCO₃水溶液稀释并用DCM萃取。将合并的有机层干燥 (MgSO₄), 过滤并真空浓缩。将粗产物通过快速柱色谱法 (二氧化硅; MeOH/DCM, 0/100至30/70) 纯化。收集所需级分并真空浓缩, 得到化合物34ab, 为米色固体 (177mg, 69%)

[1241] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.18 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 8.42 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.33 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.05 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 4.51 (d, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 4.20-4.11 (m, 1H), 4.05-3.90 (m, 1H), 3.12-3.04 (m, 2H), 2.99 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.83-2.72 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.01-1.85 (m, 1H), 1.26 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

[1242] 化合物35ab的合成

[1243]

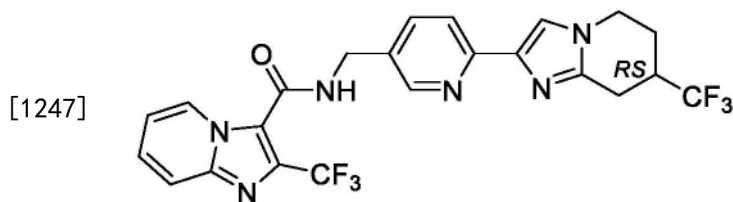


[1244] 将HATU [148893-10-1] (440mg, 1.15mmol) 加入到I-16 (160mg, 0.57mmol)、II-8c (180mg, 0.86mmol) 和DIPEA [7087-68-5] (0.6mL, 3.53mmol) 的DMF (6mL) 的混合物中, 并将混合物在室温下搅拌20小时。将混合物用1M NaHCO₃水溶液洗涤, 并用DCM萃取。将有机层分离, 干燥 (MgSO₄), 过滤并真空蒸发溶剂。过量的DMF与甲苯 (100mL $\times$ 3) 共蒸馏。将残余物溶解在DCM中, 并将有机相用饱和NaHCO₃水溶液洗涤。将有机层分离, 干燥 (MgSO₄), 过滤并真空蒸发溶剂。将粗产物与DCM:DIPE (1:1) 一起研磨, 得到白色固体。将固体真空干燥, 并通过快速柱色谱法 (二氧化硅; MeOH/DCM, 0/100至10/90) 纯化。收集所需级分并真空浓缩, 并将残余物用DCM:DIPE 1:1研磨, 得到化合物35ab, 为白色固体 (50mg, 22%)。

[1245] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.03 (dd, $J=7.4, 6.2\text{Hz}$, 1H), 8.45 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 7.94 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.49 (dd, $J=9.8, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.06 (td, $J=7.7, 2.7\text{Hz}$, 1H), 4.56 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 4.22 (ddd, $J=12.6, 5.6, 2.9\text{Hz}$, 1H), 4.13-4.02 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.05-2.92 (m, 3H), 2.09 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 2.05 (dd, $J=13.7, 2.7\text{Hz}$, 1H), 1.74

(dtd, $J=13.4, 10.8, 5.8\text{Hz}$, 1H), 1.27 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 1.10 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。

[1246] 化合物36ab的合成



[1248] 在室温下,将HATU[148893-10-1] (229mg, 0.6mmol) 和DIPEA[7087-68-5] (0.56mL, 3.22mmol) 加入到中间体II-6a (202mg, 0.74mmol) 的DMF (5mL) 的溶液中。将混合物搅拌10分钟,然后加入中间体I-81 (171mg, 0.46mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌16小时。然后加入饱和NaHCO₃水溶液,并将混合物用EtOAc (×3) 萃取。将合并的有机层干燥 (MgSO₄), 过滤并真空浓缩。过量的DMF与甲苯 (10mL × 3) 共蒸馏。将固体溶解在DCM中,并用饱和NaHCO₃水溶液萃取。将有机相分离,干燥 (MgSO₄), 过滤并真空浓缩。将粗产物通过快速柱色谱法 (二氧化硅, DCM/MeOH (9:1) /DCM, 0/100至30/70) 纯化。收集所需级分并真空浓缩。将残余物通过反相HPLC (Phenomenex Gemini C18 30 × 100mm 5μm; 95% [0.1% HCOOH] - 5% [ACN:MeOH (1:1)] 至 63% [0.1% HCOOH] - 37% [ACN:MeOH (1:1)]) 再纯化。收集所需级分并真空浓缩, 得到化合物36ab, 为白色固体 (41mg, 产率: 17%)。

[1249] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.30 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 8.57 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 8.49 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.85-7.73 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.20 (td, $J=6.9, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.56 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 4.27-4.16 (m, 1H), 4.00 (td, $J=12.3, 4.5\text{Hz}$, 1H), 3.17-3.04 (m, 2H), 2.80 (dd, $J=17.4, 12.6\text{Hz}$, 1H), 2.29-2.19 (m, 1H), 2.04-1.89 (m, 1H)。

[1250] 最终化合物的合成

[1251] 方法A: 羧酸衍生物和胺衍生物的偶联反应

[1252] 通用程序

[1253] 将HATU[CAS 148893-10-1] (1.5至2.5当量) 加入到羧酸中间体 (1.4至4当量) 和DIPEA (5至7当量) 的DMF的混合物中。加入胺中间体 (1当量), 并将反应混合物在室温下搅拌18小时。将混合物用NaHCO₃溶液 (饱和水溶液) 洗涤, 并用适当溶剂 (DCM或EtOAc) 萃取。将合并的有机萃取物干燥 (无水MgSO₄), 过滤并真空去除溶剂。

[1254] 将粗产物纯化, 得到所需化合物。

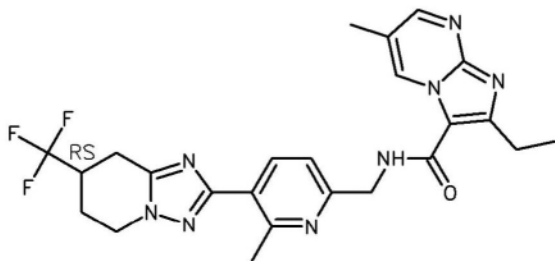
[1255] 所使用的纯化技术是快速柱色谱法 (二氧化硅, 洗脱液: DCM/MeOH (9:1) /DCM、MeOH/DCM或EtOAc/庚烷)、反相色谱法或制备型HPLC。如果需要, 可使用其他纯化技术, 例如研磨 (DIPE、DCM、Et₂O)。

[1256] 应当理解, 可采用几种纯化技术以获得高纯度的所需化合物。

[1257] 通过方法A获得以下化合物:

[1258] 化合物37的合成

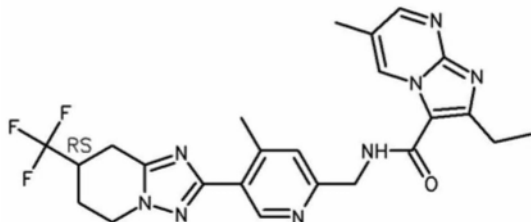
[1259]



[1260] 由中间体II-3a和I-138合成化合物37,并且获得灰白色固体(37.5mg,21%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 9.21(s,1H),8.52(d,J=2.4Hz,1H),8.49(d,J=5.8Hz,1H),8.23(d,J=8.1Hz,1H),7.34(d,J=8.1Hz,1H),4.65(d,J=5.7Hz,2H),4.37(dd,J=12.5,3.9Hz,1H),4.21(td,J=11.7,4.5Hz,1H),3.22(d,J=12.6Hz,2H),3.09(q,J=7.5Hz,2H),2.95(dd,J=17.7,12.3Hz,1H),2.81(s,3H),2.34(s,3H),2.33(s,1H),2.13(dtd,J=17.2,11.3,5.7Hz,1H),1.33(t,J=7.5Hz,3H)。

[1261] 化合物38的合成

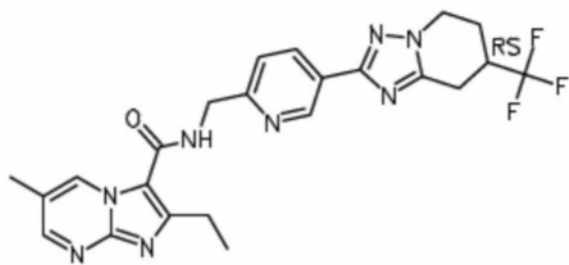
[1262]



[1263] 由中间体II-3a和I-139合成化合物38,并且获得白色固体(41.7mg,24%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 9.21(d,J=1.1Hz,1H),8.96(s,1H),8.52(d,J=2.5Hz,1H),8.52-8.49(m,1H),7.34(s,1H),4.65(d,J=5.8Hz,2H),4.37(dd,J=12.8,3.7Hz,1H),4.21(td,J=12.2,4.8Hz,1H),3.27-3.18(m,2H),3.07(q,J=7.5Hz,2H),2.96(dd,J=17.8,12.3Hz,1H),2.60(s,3H),2.34(s,3H),2.32(d,J=2.0Hz,1H),2.13(dtd,J=16.9,11.3,5.5Hz,1H),1.32(t,J=7.5Hz,3H)。

[1264] 化合物39的合成

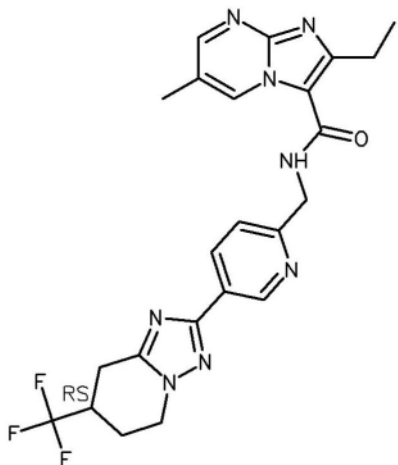
[1265]



[1266] 由中间体II-3a和I-146合成化合物39,并且获得白色固体(7.6mg,11%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 9.21(dd,J=2.2,1.1Hz,1H),9.10(d,J=1.8Hz,1H),8.52(t,J=4.7Hz,2H),8.29(dd,J=8.2,2.2Hz,1H),7.50(d,J=8.2Hz,1H),4.69(d,J=5.8Hz,2H),4.42-4.30(m,1H),4.27-4.13(m,1H),3.26-3.16(m,2H),3.07(q,J=7.5Hz,2H),3.00-2.90(m,1H),2.38-2.31(m,4H),2.22-2.06(m,1H),1.32(t,J=7.5Hz,3H)。

[1267] 化合物40的合成

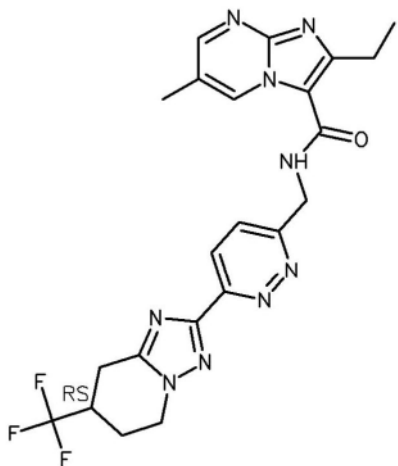
[1268]



[1269] 由中间体II-8a和I-146合成化合物40,并且获得白色固体(48.8mg,29%)。¹H NMR (400MHz,DMSO) δ 9.20 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 8.46 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.94 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=9.8$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 4.42-4.26 (m, 1H), 4.18 (td, $J=12.0, 4.8$ Hz, 1H), 3.18 (d, $J=4.1$ Hz, 2H), 3.02 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.41-2.21 (m, 1H), 2.21-1.95 (m, 1H), 1.28 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

[1270] 化合物41的合成

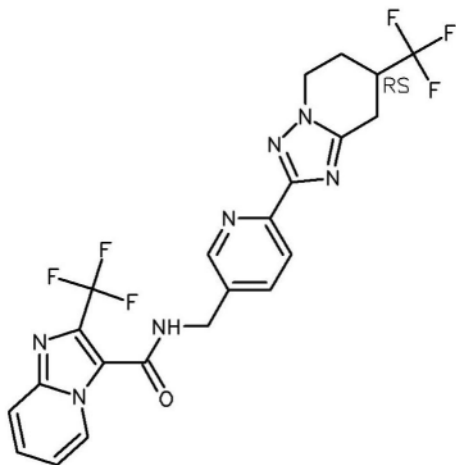
[1271]



[1272] 由中间体II-3a和I-144合成化合物41,并且获得白色固体(21.3mg,49%)。¹H NMR (400MHz,DMSO) δ 9.21 (dd, $J=2.3, 1.1$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.53 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.47-4.20 (m, 2H), 3.29-3.15 (m, 3H), 3.06 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.04-2.94 (m, 1H), 2.34 (d, $J=0.7$ Hz, 3H), 2.22-2.09 (m, 1H), 1.31 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

[1273] 化合物42的合成

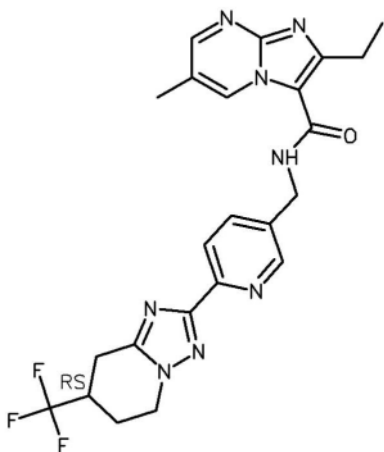
[1274]



[1275] 由中间体II-6a和I-145合成化合物42,并且获得米色固体(67.2mg,33%)。¹H NMR (400MHz,DMSO) δ 9.36 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J=8.1, 2.2$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.21 (td, $J=6.9, 1.0$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.36 (dd, $J=12.8, 3.6$ Hz, 1H), 4.21 (td, $J=12.2, 4.9$ Hz, 1H), 3.25-3.15 (m, 2H), 3.01-2.89 (m, 1H), 2.34-2.30 (m, 1H), 2.13 (qd, $J=11.6, 5.8$ Hz, 1H)。

[1276] 化合物43的合成

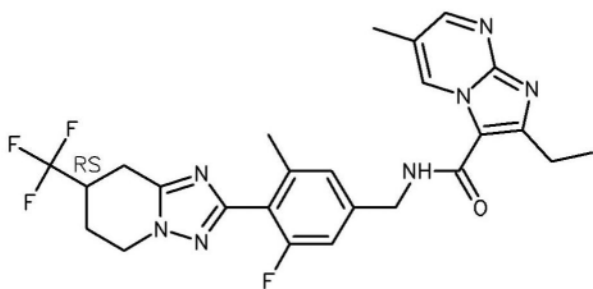
[1277]



[1278] 由中间体II-3a和I-145合成化合物43,并且获得白色固体(66.9mg,35%)。¹H NMR (400MHz,DMSO) δ 9.16 (s, 1H), 8.65 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J=8.1, 2.2$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.36 (dd, $J=13.1, 3.9$ Hz, 1H), 4.25-4.15 (m, 1H), 3.22 (s, 1H), 3.18 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 3.02 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.94 (dd, $J=17.6, 12.2$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.33-2.31 (m, 1H), 2.13 (ddd, $J=17.0, 11.0, 5.4$ Hz, 1H), 1.28 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

[1279] 化合物44的合成

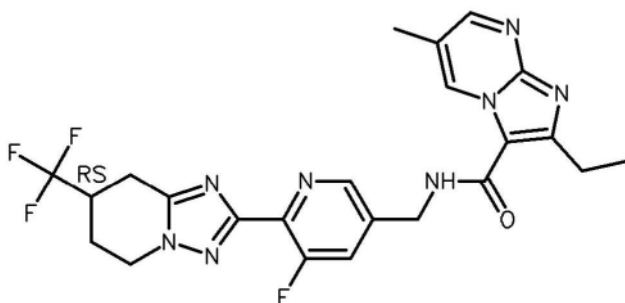
[1280]



[1281] 由中间体II-3a和I-122合成化合物44,并且获得白色固体(117mg,47%)。¹H NMR (400MHz,DMSO) δ 9.16 (dd, $J=2.3, 1.1$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (d, $J=10.7$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.35 (dd, $J=12.7, 3.6$ Hz, 1H), 4.20 (td, $J=12.0, 4.5$ Hz, 1H), 3.23 (s, 1H), 3.18 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 3.04 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.94 (dd, $J=16.5, 10.6$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.33-2.27 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.14 (ddd, $J=24.6, 11.4, 5.7$ Hz, 1H), 1.29 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

[1282] 化合物45的合成

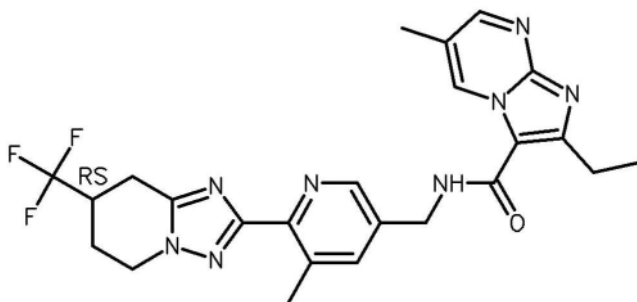
[1283]



[1284] 由中间体II-3a和I-141合成化合物45,并且获得白色固体(50.1mg,59%)。¹H NMR (400MHz,DMSO) δ 9.18 (dd, $J=2.3, 1.1$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.52 (q, $J=4.7$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.37 (dd, $J=11.7, 4.7$ Hz, 1H), 4.26-4.17 (m, 1H), 3.25-3.17 (m, 2H), 3.03 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.96 (dd, $J=17.5, 12.0$ Hz, 1H), 2.33 (d, $J=5.5$ Hz, 4H), 2.15 (tt, $J=11.6, 5.8$ Hz, 1H), 1.29 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

[1285] 化合物46的合成

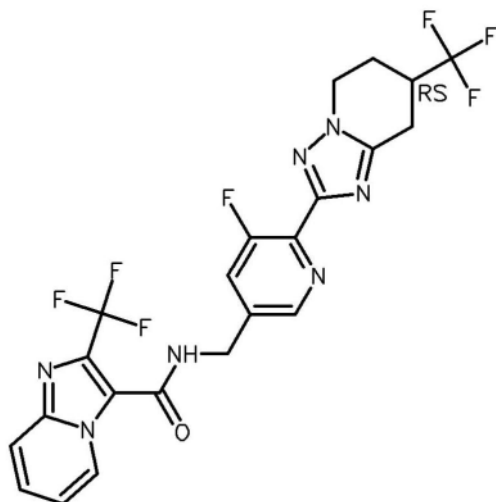
[1286]



[1287] 由中间体II-3a和I-143合成化合物46,并且获得白色固体(125.8mg,57%)。¹H NMR (400MHz,DMSO) δ 9.16 (dd, $J=2.4, 1.1$ Hz, 1H), 8.56-8.51 (m, $J=8.1, 4.1$ Hz, 2H), 8.49 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.57 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.36 (dd, $J=13.0, 3.5$ Hz, 1H), 4.20 (tt, $J=12.1, 6.1$ Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.26-3.15 (m, $J=12.1$ Hz, 2H), 3.03 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.95 (dd, $J=17.3, 12.0$ Hz, 1H), 2.34 (d, $J=0.7$ Hz, 3H), 2.33-2.30 (m, 1H), 2.20-2.08 (m, 1H), 1.29 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

[1288] 化合物47的合成

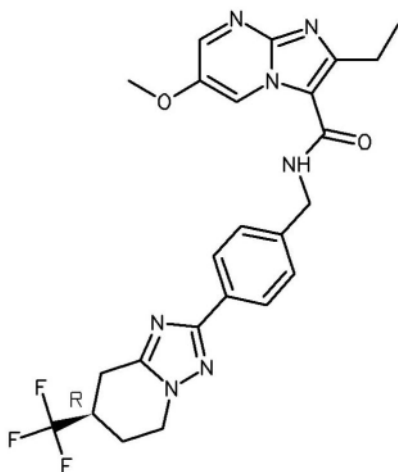
[1289]



[1290] 由中间体II-6a和I-147合成化合物47,并且获得白色固体(20.5mg,10%)。¹H NMR (400MHz,DMSO) δ9.36(t,J=5.8Hz,1H),8.62(d,J=7.0Hz,1H),8.55(s,1H),7.83-7.78(m,2H),7.60-7.55(m,1H),7.21(td,J=6.9,1.1Hz,1H),4.67(d,J=5.4Hz,2H),4.38(dd,J=12.6,3.5Hz,1H),4.26-4.18(m,1H),3.26-3.18(m,2H),2.97(dd,J=17.6,12.3Hz,1H),2.34(d,J=10.9Hz,1H),2.15(qd,J=11.5,5.8Hz,1H)。

[1291] 化合物48的合成

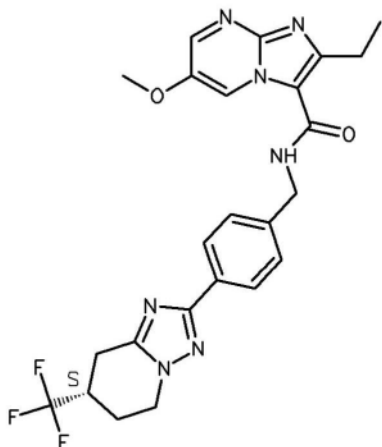
[1292]



[1293] 由中间体II-8b和I-88合成化合物48,并且获得白色固体(1.28g,63%)。¹H NMR (400MHz,DMSO) δ8.97(d,J=3.1Hz,1H),8.52(d,J=3.1Hz,1H),8.47(t,J=5.9Hz,1H),7.96(d,J=8.3Hz,2H),7.45(d,J=8.3Hz,2H),4.58(d,J=5.7Hz,2H),4.38-4.27(m,1H),4.17(td,J=12.1,4.8Hz,1H),3.86(s,3H),3.26-3.13(m,2H),3.03(q,J=7.5Hz,2H),2.92(dd,J=17.6,12.1Hz,1H),2.37-2.25(m,1H),2.19-2.03(m,1H),1.28(t,J=7.5Hz,3H)。

[1294] 化合物49的合成

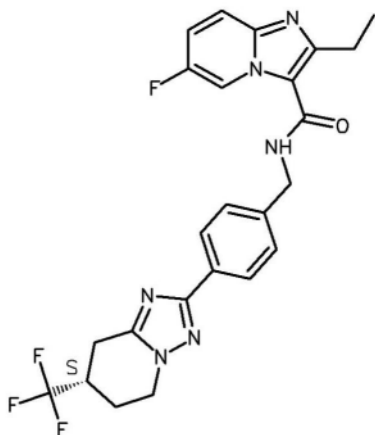
[1295]



[1296] 由中间体II-8b和I-87合成化合物49,并且获得白色固体(1.10g,55%)。¹H NMR (400MHz,DMSO) δ 8.97(d,J=3.1Hz,1H),8.52(d,J=3.1Hz,1H),8.48(t,J=5.9Hz,1H),7.96(d,J=8.3Hz,2H),7.45(d,J=8.3Hz,2H),4.58(d,J=5.9Hz,2H),4.37-4.26(m,1H),4.17(td,J=12.0,4.8Hz,1H),3.86(s,3H),3.18(dd,J=9.5,8.3Hz,2H),3.03(q,J=7.5Hz,2H),2.92(dd,J=17.6,12.1Hz,1H),2.38-2.26(m,1H),2.17-2.04(m,1H),1.28(t,J=7.5Hz,3H)。

[1297] 化合物50的合成

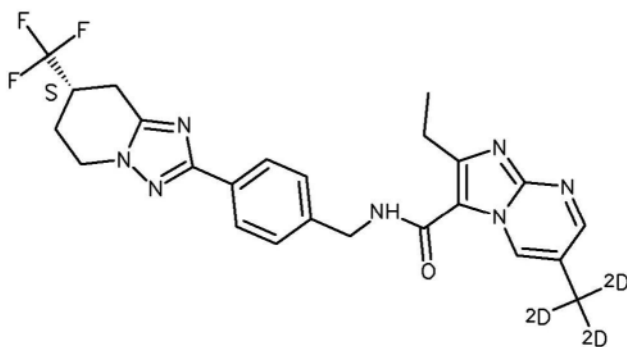
[1298]



[1299] 由中间体II-101和I-87合成化合物50,并且获得米色固体(225mg,86%)。¹H NMR (400MHz,DMSO) δ 9.08-9.04(m,1H),8.47(t,J=5.7Hz,1H),7.95(d,J=8.2Hz,2H),7.69(dd,J=9.8,5.4Hz,1H),7.53-7.47(m,1H),7.45(d,J=8.3Hz,2H),4.58(d,J=5.6Hz,2H),4.33(dd,J=12.7,3.7Hz,1H),4.17(td,J=12.0,4.8Hz,1H),3.23-3.15(m,2H),3.02(q,J=7.5Hz,2H),2.93(dd,J=17.5,12.1Hz,1H),2.32(dd,J=10.9,2.1Hz,1H),2.18-2.05(m,1H),1.27(t,J=7.5Hz,3H)。

[1300] 化合物51的合成

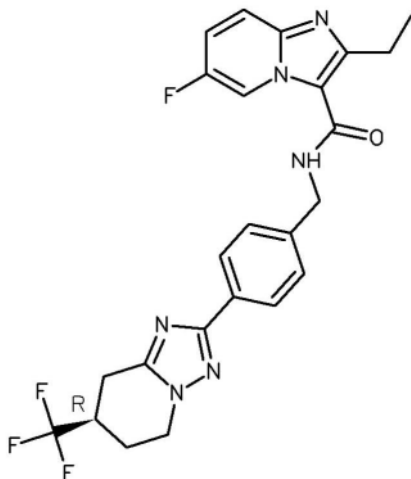
[1301]



[1302] 由中间体II-98和I-87合成化合物51,并且获得白色固体(264mg,97%)。¹H NMR (400MHz,DMSO) δ9.16(d,J=2.4Hz,1H),8.54-8.48(m,2H),7.95(d,J=8.3Hz,2H),7.45(d,J=8.3Hz,2H),4.57(d,J=5.9Hz,2H),4.37-4.28(m,1H),4.17(td,J=12.0,4.9Hz,1H),3.23-3.15(m,2H),3.02(q,J=7.5Hz,2H),2.92(dd,J=17.6,12.2Hz,1H),2.32-2.28(m,1H),2.17-2.05(m,1H),1.28(t,J=7.5Hz,3H)。

[1303] 化合物52的合成

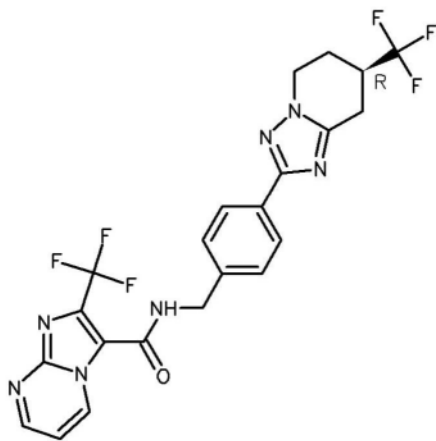
[1304]



[1305] 由中间体II-101和I-88合成化合物52,并且获得白色固体(239mg,92%)。¹H NMR (400MHz,DMSO) δ9.07(dd,J=5.1,2.3Hz,1H),8.47(s,1H),7.96(d,J=8.2Hz,2H),7.70(dd,J=9.8,5.3Hz,1H),7.53-7.47(m,1H),7.45(d,J=8.2Hz,2H),4.58(d,J=3.7Hz,2H),4.33(dd,J=12.8,3.5Hz,1H),4.17(td,J=12.2,4.7Hz,1H),3.24-3.16(m,2H),3.02(q,J=7.5Hz,2H),2.93(dd,J=17.3,11.9Hz,1H),2.35-2.28(m,1H),2.12(ddd,J=24.5,11.5,5.7Hz,1H),1.28(t,J=7.5Hz,3H)。

[1306] 化合物53的合成

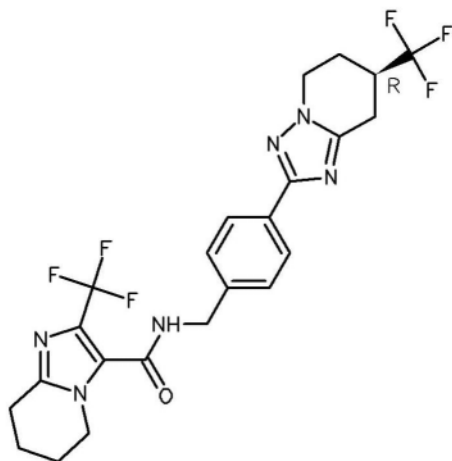
[1307]



[1308] 由中间体II-96和I-88合成化合物53,并且获得黄色固体(22.1mg,12%)。¹H NMR (400MHz,DMSO) δ 9.33 (t, J=5.8Hz, 1H), 9.05 (dd, J=7.0, 2.0Hz, 1H), 8.85 (dd, J=4.1, 2.0Hz, 1H), 7.98 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.36 (dd, J=7.0, 4.1Hz, 1H), 4.61 (d, J=5.7Hz, 2H), 4.37-4.31 (m, 1H), 4.23-4.14 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 3H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.19-2.06 (m, 1H)。1H与溶剂信号重叠。

[1309] 化合物54的合成

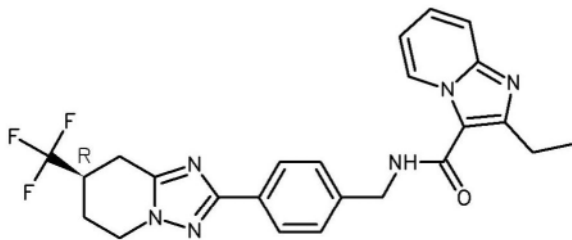
[1310]



[1311] 由中间体II-36和I-88合成化合物54,并且获得淡黄色固体(61.9mg,32.5%)。¹H NMR (400MHz,DMSO) δ 9.14 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.3Hz, 2H), 4.48 (d, J=5.9Hz, 2H), 4.33 (dd, J=12.8, 3.5Hz, 1H), 4.17 (td, J=12.0, 4.8Hz, 1H), 3.93 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.24-3.14 (m, 2H), 2.93 (dd, J=17.5, 12.1Hz, 1H), 2.78 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.34-2.28 (m, 1H), 2.12 (qd, J=11.5, 5.8Hz, 1H), 1.91 (d, J=4.2Hz, 2H), 1.88-1.79 (m, 2H)。

[1312] 化合物55的合成

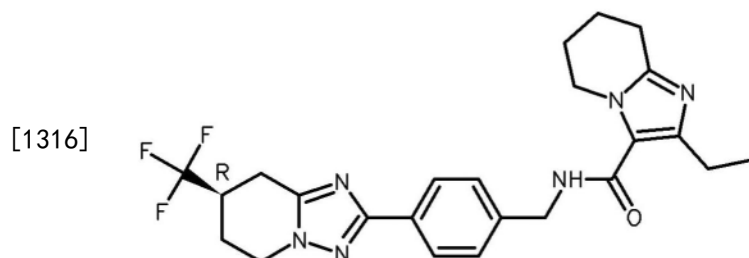
[1313]



[1314] 由中间体II-8b和I-88合成化合物55,并且获得白色固体(126.1mg,66%)。¹H NMR

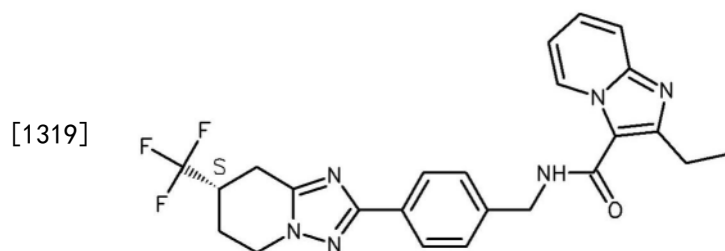
(400MHz, DMSO) δ 8.99 (dt, $J=7.0, 1.0$ Hz, 1H), 8.43 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.45 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.41-7.33 (m, 1H), 7.01 (td, $J=6.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 4.37-4.27 (m, 1H), 4.17 (td, $J=11.9, 4.7$ Hz, 1H), 3.26-3.12 (m, 2H), 3.01 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.93 (dd, $J=17.7, 12.2$ Hz, 1H), 2.36-2.27 (m, 1H), 2.19-2.05 (m, 1H), 1.28 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

[1315] 化合物56的合成



[1317] 由中间体II-17a和I-88合成化合物56,并且获得白色固体(130mg, 66%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.33 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 4.46 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 4.37-4.27 (m, 1H), 4.17 (td, $J=12.0, 4.8$ Hz, 1H), 4.01 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.26-3.12 (m, 2H), 2.92 (dd, $J=17.6, 12.1$ Hz, 1H), 2.73 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 2.65 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.93-1.75 (m, 4H), 1.11 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

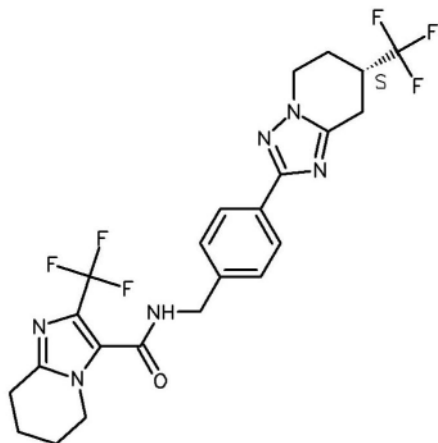
[1318] 化合物57的合成



[1320] 由中间体II-102和I-87合成化合物57,并且获得白色固体(158mg, 81%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.99 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 8.45 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.01 (td, $J=6.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.33 (dd, $J=13.0, 3.4$ Hz, 1H), 4.22-4.11 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 2H), 3.01 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.93 (dd, $J=17.6, 12.2$ Hz, 1H), 2.36-2.27 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.27 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

[1321] 化合物58的合成

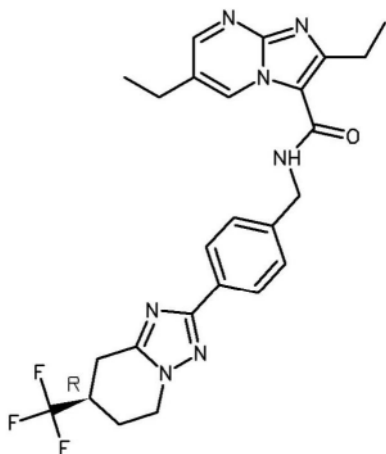
[1322]



[1323] 由中间体II-36和I-87合成化合物58,并且获得米色固体(95mg,42%)。¹H NMR (400MHz,DMSO) δ 9.14 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.3Hz, 2H), 4.48 (d, J=5.9Hz, 2H), 4.33 (dd, J=12.9, 3.5Hz, 1H), 4.17 (td, J=12.1, 4.8Hz, 1H), 3.93 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.26-3.12 (m, 2H), 2.93 (dd, J=18.0, 12.3Hz, 1H), 2.78 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.32-2.28 (m, 1H), 2.12 (qd, J=11.6, 5.9Hz, 1H), 1.91 (d, J=4.4Hz, 2H), 1.88-1.79 (m, 2H)。

[1324] 化合物59的合成

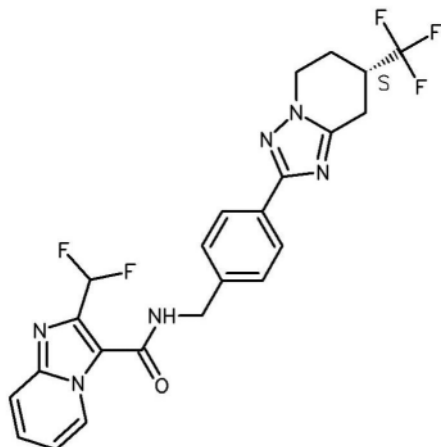
[1325]



[1326] 由中间体II-104和I-88合成化合物59,并且获得白色固体(85.9mg,56%)。¹H NMR (400MHz,DMSO) δ 9.16 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.59 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.52 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.3Hz, 2H), 4.58 (d, J=5.9Hz, 2H), 4.34 (dd, J=12.8, 4.1Hz, 1H), 4.23-4.13 (m, 1H), 3.24-3.14 (m, 2H), 3.04 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.93 (dd, J=17.8, 12.5Hz, 1H), 2.72 (q, J=7.2Hz, 2H), 2.33-2.29 (m, 1H), 2.18-2.06 (m, 1H), 1.29 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.24 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[1327] 化合物60的合成

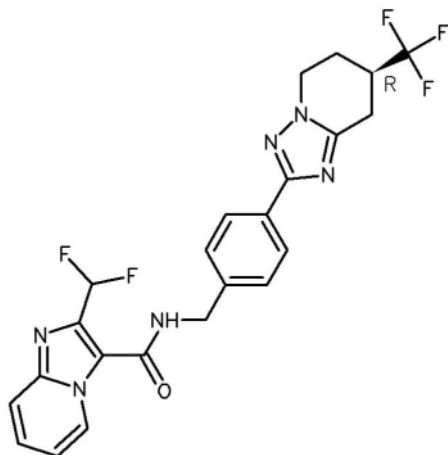
[1328]



[1329] 由中间体II-17b和I-87合成化合物60,并且获得淡黄色固体(287mg,36%)。¹H NMR (400MHz,DMSO) δ 9.06 (s,1H), 8.83 (d, $J=6.9$ Hz,1H), 7.96 (d, $J=8.3$ Hz,2H), 7.76 (d, $J=9.1$ Hz,1H), 7.53 (ddd, $J=9.1, 6.8, 1.2$ Hz,1H), 7.47 (d, $J=8.3$ Hz,2H), 7.36 (t, $J=53.9$ Hz,1H), 7.17 (td, $J=6.9, 1.1$ Hz,1H), 4.59 (s,2H), 4.37-4.28 (m,1H), 4.17 (td, $J=12.0, 4.8$ Hz,1H), 3.25-3.15 (m,2H), 2.93 (dd, $J=17.7, 12.2$ Hz,1H), 2.36-2.28 (m,1H), 2.18-2.04 (m,1H)。

[1330] 化合物61的合成

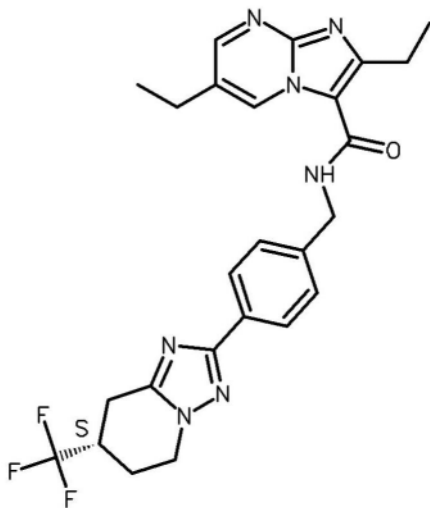
[1331]



[1332] 由中间体II-17b和I-88合成化合物61,并且获得米色固体(376mg,47%)。¹H NMR (400MHz,DMSO) δ 9.05 (t, $J=5.6$ Hz,1H), 8.82 (d, $J=7.0$ Hz,1H), 7.96 (d, $J=8.3$ Hz,2H), 7.76 (dd, $J=9.1, 1.0$ Hz,1H), 7.53 (ddd, $J=9.1, 6.8, 1.2$ Hz,1H), 7.47 (d, $J=8.3$ Hz,2H), 7.35 (t, $J=53.8$ Hz,1H), 7.17 (td, $J=6.9, 1.2$ Hz,1H), 4.59 (d, $J=5.6$ Hz,2H), 4.40-4.27 (m,1H), 4.17 (td, $J=12.1, 4.9$ Hz,1H), 3.24-3.16 (m,2H), 2.93 (dd, $J=17.7, 12.2$ Hz,1H), 2.38-2.26 (m,1H), 2.21-2.03 (m,1H)。

[1333] 化合物62的合成

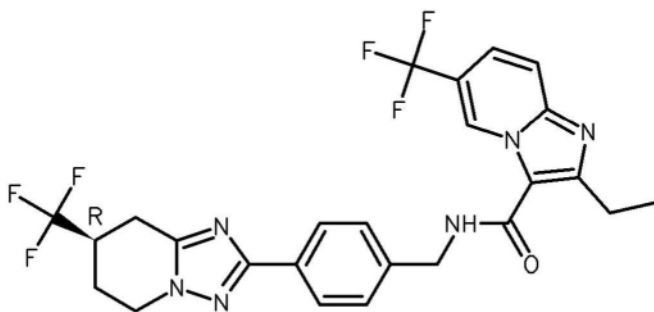
[1334]



[1335] 由中间体II-104和I-87合成化合物62,并且获得白色固体(69.7mg,44%)。¹H NMR (400MHz,DMSO) δ 9.15 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.58 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.51 (t, J=5.7Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.3Hz, 2H), 4.57 (d, J=5.9Hz, 2H), 4.33 (dd, J=12.8, 3.7Hz, 1H), 4.21-4.12 (m, 1H), 3.23-3.15 (m, 2H), 3.03 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.93 (dd, J=17.7, 12.1Hz, 1H), 2.74-2.68 (m, 2H), 2.36-2.27 (m, 1H), 2.11 (qd, J=11.5, 5.8Hz, 1H), 1.28 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.23 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[1336] 化合物63的合成

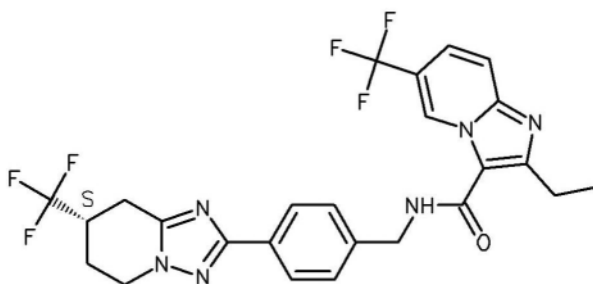
[1337]



[1338] 由中间体II-19和I-88合成化合物63,并且获得白色固体(115mg,51%)。¹H NMR (400MHz,DMSO) δ 9.44 (s, 1H), 8.65 (t, J=5.8Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.84 (d, J=9.4Hz, 1H), 7.66 (dd, J=9.4, 1.9Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.3Hz, 2H), 4.60 (d, J=5.9Hz, 2H), 4.37-4.30 (m, 1H), 4.24-4.13 (m, 1H), 3.25-3.16 (m, 2H), 3.06 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.33-2.28 (m, 1H), 2.17-2.07 (m, 1H), 1.30 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[1339] 化合物64的合成

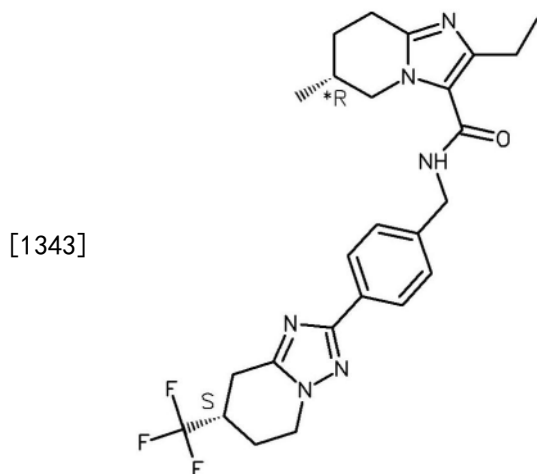
[1340]



[1341] 由中间体II-19和I-87合成化合物64,并且获得白色固体(82.4mg,55%)。¹H NMR

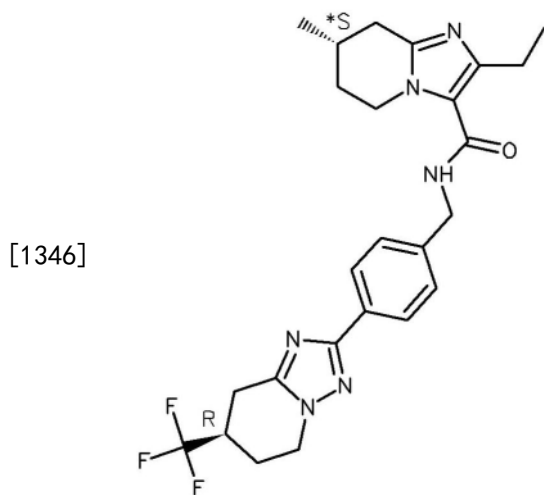
(400MHz, DMSO) δ 9.43 (s, 1H), 8.64 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J=9.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 4.59 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 4.37-4.29 (m, 1H), 4.17 (td, $J=12.1, 4.9$ Hz, 1H), 3.24-3.14 (m, 2H), 3.09-3.00 (m, 2H), 2.93 (dd, $J=17.7, 12.2$ Hz, 1H), 2.36-2.26 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.29 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

[1342] 化合物65的合成



[1344] 由中间体II-32和II-104合成化合物65,并且获得白色固体(108.3mg, 54%)。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.25 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 4.45 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 4.32 (dd, $J=12.8, 3.7$ Hz, 1H), 4.23-4.11 (m, 2H), 3.46 (dd, $J=12.7, 10.7$ Hz, 1H), 3.27-3.12 (m, 2H), 2.92 (dd, $J=17.6, 12.1$ Hz, 1H), 2.79 (ddd, $J=17.0, 5.5, 2.8$ Hz, 1H), 2.73-2.59 (m, 3H), 2.32 (dd, $J=10.8, 2.2$ Hz, 1H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.98 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 1.87 (d, $J=12.1$ Hz, 1H), 1.46 (qd, $J=11.5, 5.8$ Hz, 1H), 1.10 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)。

[1345] 化合物66的合成

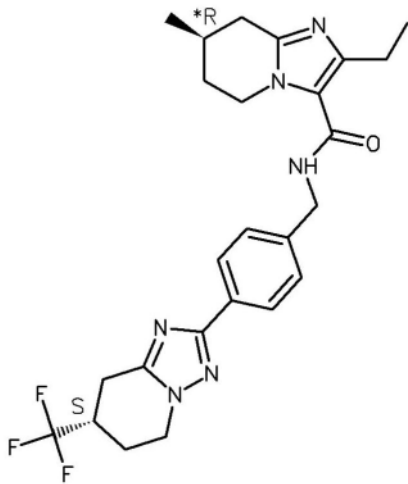


[1347] 由中间体II-35和I-88合成化合物66,并且获得米色固体(126.7mg, 69%)。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.26 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 4.45 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 4.32 (dd, $J=12.9, 3.6$ Hz, 1H), 4.22-4.11 (m, 2H), 3.91-3.80 (m, 1H), 3.23-3.13 (m, 2H), 2.92 (dd, $J=17.6, 12.1$ Hz, 1H), 2.84 (dd, $J=16.4, 4.9$ Hz, 1H), 2.64

(dt, $J=8.3, 6.8\text{Hz}$, 2H), 2.35-2.23 (m, 2H), 2.18-2.05 (m, 1H), 2.00-1.89 (m, 2H), 1.53 (qd, $J=11.3, 5.6\text{Hz}$, 1H), 1.10 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 1.04 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。

[1348] 化合物67的合成

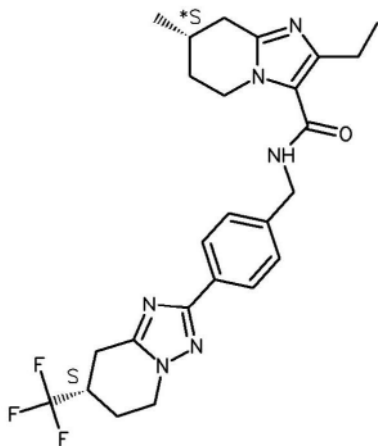
[1349]



[1350] 由中间体II-34和I-87合成化合物67,并且获得白色固体(123mg, 64%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.25 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.94 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.38 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 4.46 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 4.38-4.29 (m, 1H), 4.22-4.13 (m, 2H), 3.93-3.82 (m, 1H), 3.24-3.14 (m, 2H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 2H), 2.38-2.24 (m, 2H), 2.19-2.05 (m, 1H), 2.01-1.87 (m, 2H), 1.59-1.46 (m, 1H), 1.11 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 1.05 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。

[1351] 化合物68的合成

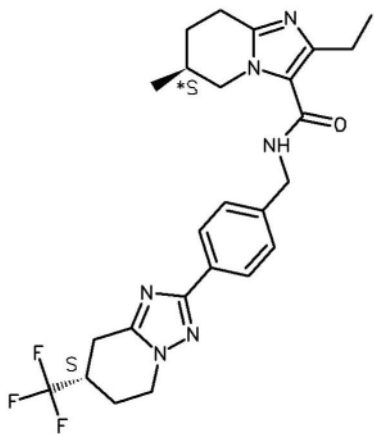
[1352]



[1353] 由中间体II-35和I-87合成化合物68,并且获得白色固体(121.2mg, 64%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.25 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.93 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.38 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 4.45 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 4.36-4.28 (m, 1H), 4.22-4.12 (m, 2H), 3.91-3.82 (m, 1H), 3.25-3.13 (m, 2H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.69-2.60 (m, 2H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.18-2.04 (m, 1H), 2.01-1.87 (m, 2H), 1.58-1.47 (m, 1H), 1.10 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 1.04 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。

[1354] 化合物69的合成

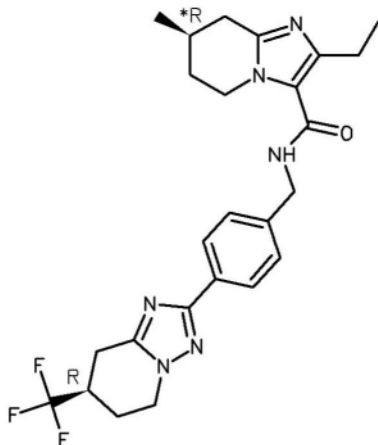
[1355]



[1356] 由中间体II-33和I-87合成化合物69,并且获得米色固体(89mg,45%)。¹H NMR (400MHz,DMSO) δ 8.26 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.3Hz, 2H), 4.52-4.39 (m, 2H), 4.32 (dd, J=12.8, 3.7Hz, 1H), 4.23-4.10 (m, 2H), 3.46 (dd, J=12.8, 10.6Hz, 1H), 3.24-3.12 (m, 2H), 2.98-2.86 (m, 1H), 2.80 (ddd, J=17.0, 5.5, 2.9Hz, 1H), 2.73-2.60 (m, 3H), 2.32 (dd, J=10.7, 2.1Hz, 1H), 2.11 (qd, J=11.5, 5.9Hz, 1H), 2.00 (dd, J=14.2, 6.3Hz, 1H), 1.87 (d, J=11.8Hz, 1H), 1.46 (qd, J=11.5, 5.8Hz, 1H), 1.11 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.02 (d, J=6.6Hz, 3H)。

[1357] 化合物70的合成

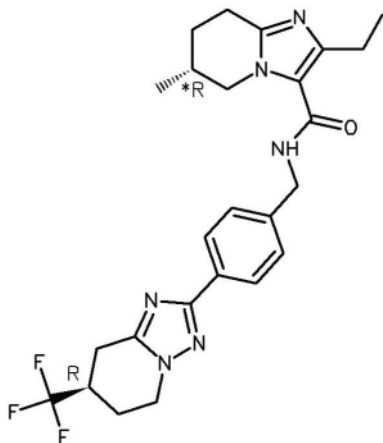
[1358]



[1359] 由中间体II-34和I-88合成化合物70,并且获得白色固体(118.6mg,61%)。¹H NMR (400MHz,DMSO) δ 8.26 (t, J=5.8Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.3Hz, 2H), 4.45 (d, J=6.0Hz, 2H), 4.36-4.26 (m, 1H), 4.21-4.13 (m, 2H), 3.87 (td, J=13.0, 4.5Hz, 1H), 3.25-3.14 (m, 2H), 2.92 (dd, J=17.6, 12.1Hz, 1H), 2.84 (dd, J=16.2, 5.1Hz, 1H), 2.68-2.60 (m, 2H), 2.36-2.25 (m, 2H), 2.18-2.04 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.59-1.46 (m, 1H), 1.11 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.04 (d, J=6.5Hz, 3H)。

[1360] 化合物71的合成

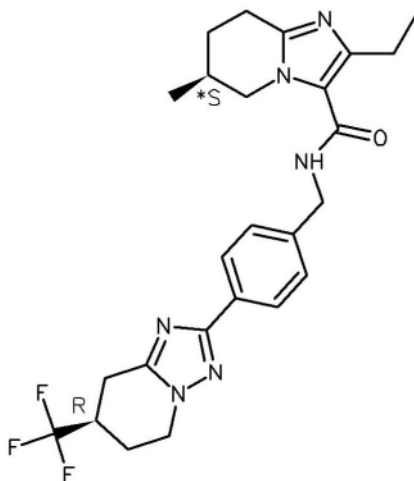
[1361]



[1362] 由中间体II-32和I-88合成化合物71,并且获得白色固体(79.5mg,37%)。¹H NMR (400MHz,DMSO) δ 8.29-8.24(m,1H),7.94(d,J=8.2Hz,2H),7.39(d,J=8.3Hz,2H),4.46(d,J=5.9Hz,2H),4.37-4.29(m,1H),4.22-4.14(m,2H),3.47(dd,J=12.8,10.7Hz,1H),3.24-3.16(m,2H),2.93(dd,J=17.5,12.2Hz,1H),2.80(ddd,J=16.9,5.5,2.8Hz,1H),2.74-2.61(m,3H),2.37-2.29(m,1H),2.12(qd,J=11.4,5.7Hz,1H),2.03-1.94(m,1H),1.88(d,J=11.7Hz,1H),1.46(qd,J=11.6,5.7Hz,1H),1.11(t,J=7.5Hz,3H),1.03(d,J=6.6Hz,3H)。

[1363] 化合物72的合成

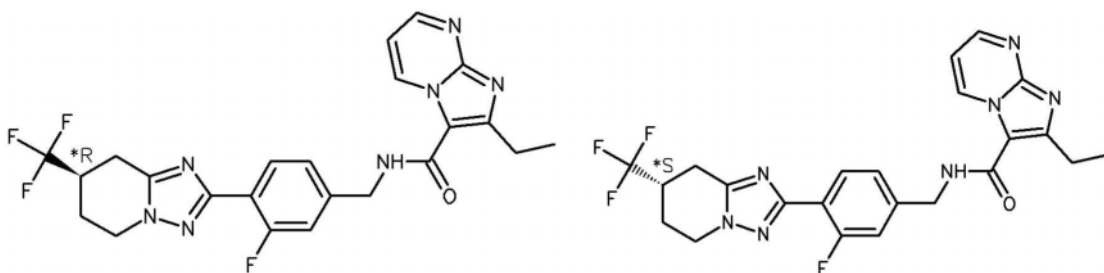
[1364]



[1365] 由中间体II-33和I-88合成化合物72,并且获得米色固体(101.4mg,59%)。¹H NMR (400MHz,DMSO) δ 8.27-8.22(m,1H),7.94(d,J=8.2Hz,2H),7.38(d,J=8.3Hz,2H),4.45(d,J=5.9Hz,2H),4.32(dd,J=12.9,3.5Hz,1H),4.21-4.12(m,2H),3.46(dd,J=12.8,10.7Hz,1H),3.23-3.14(m,2H),2.92(dd,J=17.6,12.1Hz,1H),2.80(ddd,J=17.0,5.4,2.8Hz,1H),2.72-2.60(m,3H),2.32(dd,J=10.8,2.1Hz,1H),2.18-2.05(m,1H),2.03-1.92(m,1H),1.88(dd,J=11.3,2.5Hz,1H),1.52-1.40(m,1H),1.11(t,J=7.5Hz,3H),1.02(d,J=6.6Hz,3H)。

[1366] 化合物73和74的合成

[1367]



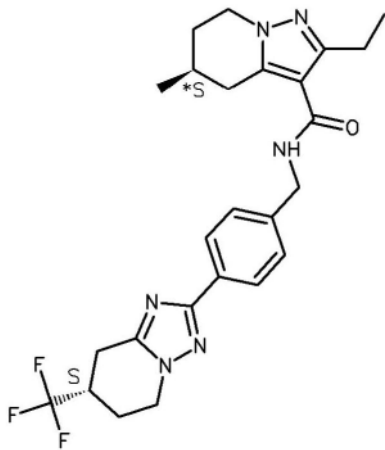
[1368] 由中间体II-83和I-37并且在SFC分离之后(Jasco SFC制备系统,i-纤维素柱(Phenomenex) 250*30nm,5mm粒度,在30℃和150巴下以100mL/min的CO₂(50%)/EtOH(50%)/二乙胺(0.1%)的等度模式)合成异构体73和74,获得73(R*) (111.4mg,35%)和74(S*) (109.5mg,34%),为米色固体。

[1369] 73: ¹H NMR(400MHz,DMSO) δ9.34(dd,J=6.9,2.0Hz,1H),8.62(dd,J=4.2,2.0Hz,1H),8.57(t,J=6.0Hz,1H),7.95(t,J=7.8Hz,1H),7.30(d,J=9.3Hz,2H),7.17(dd,J=6.9,4.2Hz,1H),4.59(d,J=5.9Hz,2H),4.40-4.28(m,1H),4.24-4.11(m,1H),3.26-3.14(m,2H),3.06(q,J=7.5Hz,2H),2.94(dd,J=17.7,12.3Hz,1H),2.37-2.27(m,1H),2.19-2.06(m,1H),1.30(t,J=7.5Hz,3H)。

[1370] 74: ¹H NMR(400MHz,DMSO) δ9.34(dd,J=6.9,2.0Hz,1H),8.62(dd,J=4.2,2.0Hz,1H),8.55(t,J=6.0Hz,1H),7.95(t,J=7.8Hz,1H),7.30(d,J=9.4Hz,2H),7.17(dd,J=6.9,4.2Hz,1H),4.59(d,J=5.9Hz,2H),4.42-4.28(m,1H),4.18(td,J=12.0,4.7Hz,1H),3.27-3.14(m,2H),3.05(q,J=7.5Hz,2H),2.94(dd,J=17.7,12.3Hz,1H),2.37-2.27(m,1H),2.19-2.05(m,1H),1.30(t,J=7.5Hz,3H)。

[1371] 化合物75的合成

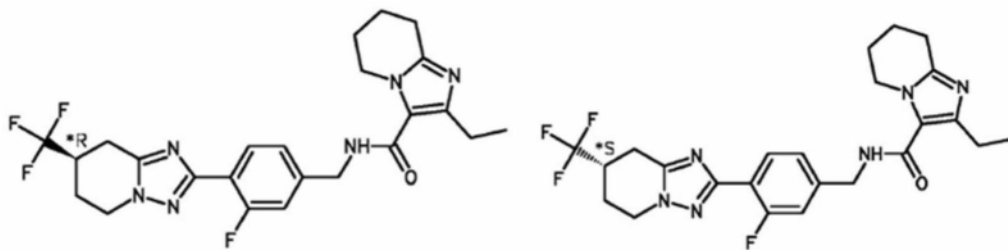
[1372]



[1373] 由中间体II-82和I-87合成化合物75,并且获得白色固体(150.1mg,65.6%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ7.93(d,J=8.2Hz,2H),7.84(t,J=6.0Hz,1H),7.37(d,J=8.3Hz,2H),4.48-4.37(m,2H),4.35-4.29(m,1H),4.21-4.05(m,2H),3.96-3.88(m,1H),3.23-3.15(m,2H),3.05(dd,J=16.6,4.5Hz,1H),2.97-2.87(m,1H),2.70(q,J=7.5Hz,2H),2.47-2.41(m,1H),2.35-2.28(m,1H),2.11(qd,J=11.5,5.9Hz,1H),2.00-1.86(m,2H),1.68-1.56(m,1H),1.10(t,J=7.5Hz,3H),1.06(d,J=6.5Hz,3H)。

[1374] 化合物76和77的合成

[1375]



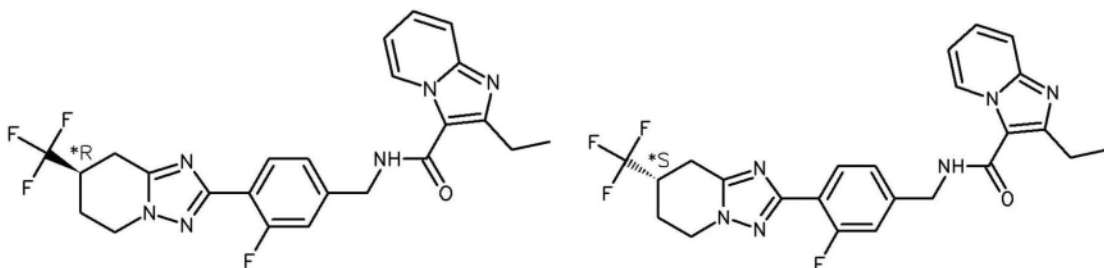
[1376] 由中间体II-17a和I-6并且在SFC分离之后(Jasco SFC制备系统,i-纤维素柱(Phenomenex) 250*30nm,5mm粒度,在30℃和150巴下以100mL/min的CO₂(50%)/EtOH(50%)/二乙胺(0.1%)的等度模式)合成异构体76和77,获得76(R*) (64.8mg,24%)和77(S*) (70.5mg,26%),为白色固体。

[1377] 76: ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ8.28 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.93 (dd, J=9.8, 6.1Hz, 1H), 7.22 (dd, J=9.4, 4.8Hz, 2H), 4.46 (d, J=6.0Hz, 2H), 4.35 (dd, J=12.8, 3.7Hz, 1H), 4.18 (td, J=12.1, 4.9Hz, 1H), 3.99 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.25-3.14 (m, 2H), 2.94 (dd, J=17.6, 12.1Hz, 1H), 2.71 (dd, J=11.4, 5.3Hz, 2H), 2.66 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.32 (ddd, J=8.7, 4.8, 2.3Hz, 1H), 2.19-2.07 (m, 1H), 1.90-1.71 (m, 4H), 1.11 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[1378] 77: ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ8.28 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.94 (dd, J=10.2, 5.8Hz, 1H), 7.23 (dd, J=9.4, 4.9Hz, 2H), 4.47 (d, J=6.0Hz, 2H), 4.35 (dd, J=12.8, 3.6Hz, 1H), 4.19 (td, J=12.0, 4.8Hz, 1H), 4.00 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.28-3.12 (m, 2H), 2.94 (dd, J=17.6, 12.2Hz, 1H), 2.72 (t, J=6.2Hz, 2H), 2.66 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.33 (ddd, J=8.8, 4.8, 2.5Hz, 1H), 2.13 (ddd, J=24.9, 11.5, 5.8Hz, 1H), 1.83 (dd, J=25.1, 4.6Hz, 4H), 1.12 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[1379] 化合物78和79的合成

[1380]



[1381] 由中间体I-37和II-85并且在SFC分离之后(Jasco SFC制备系统,直链淀粉柱(Regis Technologies) 250*30mm,5mm粒度,在30℃和120巴下以40mL/min的CO₂(35%)/EtOH(65%)/二乙胺(0.1%)的等度模式)合成异构体78和79,获得78(R*) (76mg,20%)和79(S*) (62.6mg,16%),为白色固体。

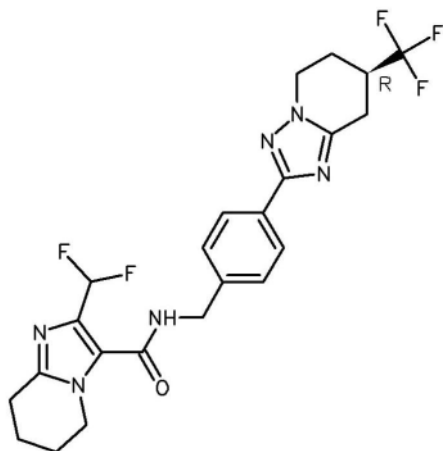
[1382] 78: ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ9.00 (d, J=6.9Hz, 1H), 8.45 (t, J=5.9Hz, 1H), 7.95 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.61 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.28 (d, J=3.1Hz, 1H), 7.02 (td, J=6.9, 1.2Hz, 1H), 4.58 (d, J=5.9Hz, 2H), 4.39-4.30 (m, 1H), 4.18 (td, J=11.8, 4.5Hz, 1H), 3.25-3.15 (m, 2H), 3.02 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.36-2.29 (m, 1H), 2.18-2.07 (m, 1H), 1.28 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[1383] 79: ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ9.00 (d, J=7.0Hz, 1H), 8.45 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.95 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.61 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.39 (dd, J=7.9, 6.6Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.28

(d, $J=3.4\text{Hz}$, 1H), 7.03-6.99 (m, 1H), 4.58 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 4.34 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 4.23-4.14 (m, 1H), 3.24-3.17 (m, 2H), 3.03 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.98-2.88 (m, 1H), 2.35-2.28 (m, 1H), 2.20-2.05 (m, 1H), 1.28 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

[1384] 化合物80的合成

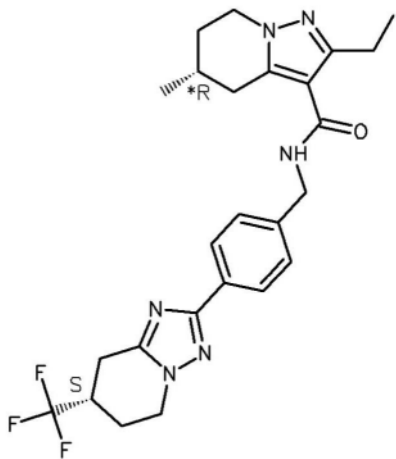
[1385]



[1386] 由中间体I-87 (R) 和II-37合成化合物80,并且获得白色固体 (123.3mg, 60%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.82 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 7.94 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.39 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 6.95 (t, $J=54.3\text{Hz}$, 1H), 4.48 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 4.36-4.29 (m, 1H), 4.23-4.12 (m, 1H), 4.04 (t, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 3.23-3.14 (m, 2H), 2.93 (dd, $J=17.7, 12.0\text{Hz}$, 1H), 2.79 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 2.32 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 2.19-2.05 (m, 1H), 1.90 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 2H), 1.83 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 2H)。

[1387] 化合物81的合成

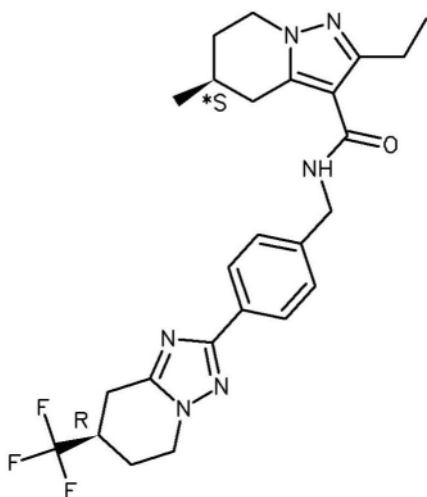
[1388]



[1389] 由中间体I-87 (S) 和II-81合成化合物81,并且获得淡黄色油 (134.1mg, 73%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.93 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.83 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 4.49-4.37 (m, 2H), 4.36-4.27 (m, 1H), 4.18 (dd, $J=11.6, 4.8\text{Hz}$, 1H), 4.10 (dtd, $J=10.7, 8.2, 5.2\text{Hz}$, 1H), 3.97-3.86 (m, 1H), 3.26-3.13 (m, 2H), 3.05 (dd, $J=16.5, 4.4\text{Hz}$, 1H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.74-2.66 (m, 2H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.19-2.05 (m, 1H), 1.98 (t, $J=12.7\text{Hz}$, 1H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.62 (ddd, $J=24.1, 11.3, 5.7\text{Hz}$, 1H), 1.10 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 1.06 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。

[1390] 化合物82的合成

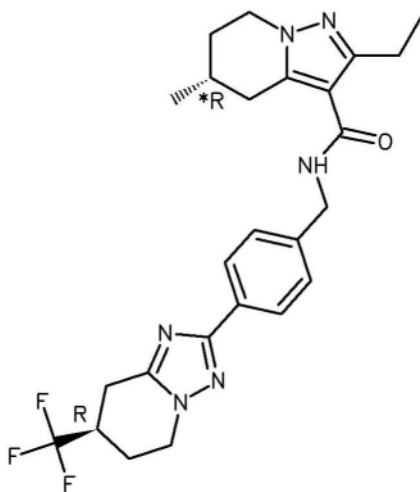
[1391]



[1392] 由中间体I-87 (R) 和II-82合成化合物82,并且获得淡黄色固体 (134.1mg, 73%)。
 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.93 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.83 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 4.43 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 2H), 4.36-4.28 (m, 1H), 4.22-4.06 (m, 2H), 3.98-3.87 (m, 1H), 3.24-3.14 (m, 2H), 3.05 (dd, $J=16.7, 4.2\text{Hz}$, 1H), 2.92 (dd, $J=17.6, 12.1\text{Hz}$, 1H), 2.70 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.32 (dd, $J=11.1, 2.1\text{Hz}$, 1H), 2.19-2.05 (m, 1H), 2.01-1.84 (m, 2H), 1.69-1.55 (m, 1H), 1.13-1.02 (m, 6H)。

[1393] 化合物83的合成

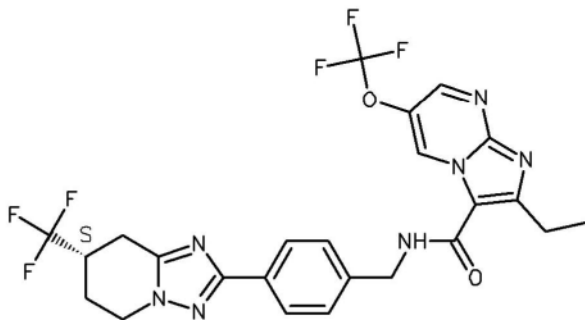
[1394]



[1395] 由中间体I-87 (R) 和II-81合成化合物83,并且获得淡黄色固体 (134.1mg, 73%)。
 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 7.93 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.83 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 4.49-4.37 (m, 2H), 4.32 (dd, $J=12.8, 3.7\text{Hz}$, 1H), 4.17 (td, $J=12.1, 5.0\text{Hz}$, 1H), 4.09 (ddd, $J=12.8, 5.4, 2.7\text{Hz}$, 1H), 3.97-3.87 (m, 1H), 3.25-3.13 (m, 2H), 3.05 (dd, $J=16.6, 4.4\text{Hz}$, 1H), 2.97-2.86 (m, 1H), 2.70 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.32 (dd, $J=11.1, 2.1\text{Hz}$, 1H), 2.11 (qd, $J=11.5, 5.9\text{Hz}$, 1H), 1.97 (d, $J=16.3\text{Hz}$, 1H), 1.91 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 1.62 (qd, $J=11.3, 5.7\text{Hz}$, 1H), 1.10 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 1.06 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H)。

[1396] 化合物84的合成

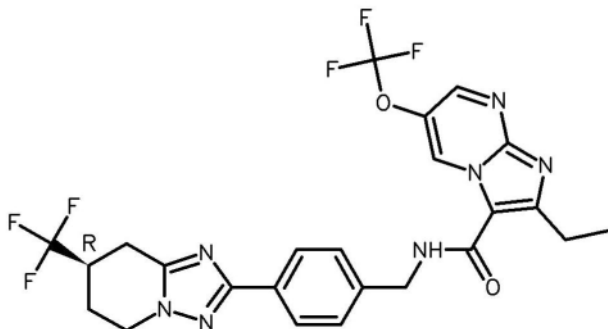
[1397]



[1398] 由中间体I-87 (S) 和II-88合成化合物84,并且获得白色固体 (17.1mg, 27%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.54 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.83 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.65 (t, J=5.8Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.3Hz, 2H), 4.59 (d, J=5.8Hz, 2H), 4.33 (dd, J=12.9, 3.6Hz, 1H), 4.17 (td, J=11.9, 4.8Hz, 1H), 3.24-3.15 (m, 2H), 3.08 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.92 (dd, J=17.7, 12.3Hz, 1H), 2.32 (dd, J=10.7, 2.0Hz, 1H), 2.17-2.07 (m, 1H), 1.30 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[1399] 化合物85的合成

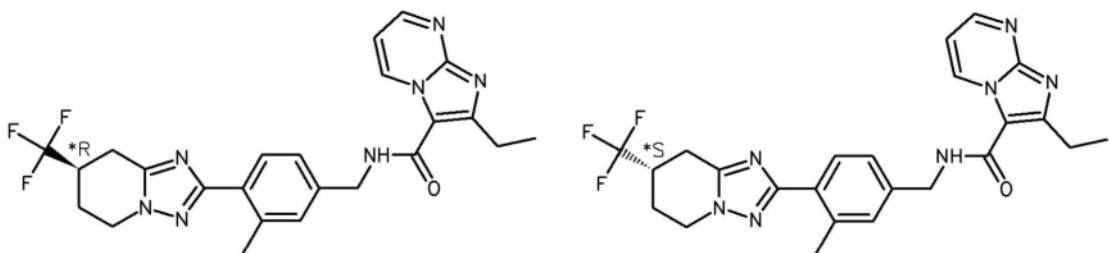
[1400]



[1401] 由中间体I-87 (R) 和II-88合成化合物85,并且获得白色固体 (20.7mg, 26%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.54 (d, J=2.7Hz, 1H), 8.83 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.65 (t, J=5.9Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.2Hz, 2H), 4.59 (d, J=5.9Hz, 2H), 4.36-4.29 (m, 1H), 4.17 (td, J=12.1, 4.7Hz, 1H), 3.23-3.15 (m, 2H), 3.08 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.92 (dd, J=17.7, 12.2Hz, 1H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.30 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[1402] 化合物86和87的合成

[1403]



[1404] 由中间体I-37和II-85并且在SFC分离之后 (Jasco SFC制备系统, i-纤维素柱 (Regis Technologies) 250*30mm, 5mm粒度, 在30°C和120巴下以40mL/min的CO₂ (50%) / EtOH (50%) / 二乙胺 (0.1%) 的等度模式) 合成异构体86和87, 获得86 (R) (83.9mg, 33%) 和 87 (S) (82.4mg, 33%), 为米色固体。

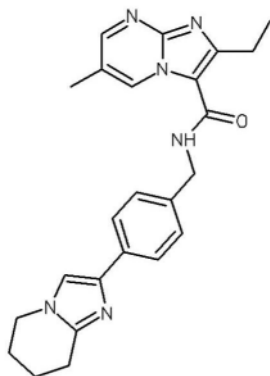
[1405] 86: ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.32 (dd, J=6.9, 2.0Hz, 1H), 8.62 (dd, J=4.2, 2.0Hz,

1H), 8.54 (t, J=5.9Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.16 (dd, J=6.9, 4.2Hz, 1H), 4.55 (d, J=5.9Hz, 2H), 4.41-4.29 (m, 1H), 4.18 (td, J=12.1, 4.9Hz, 1H), 3.26-3.14 (m, 2H), 3.05 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.93 (dd, J=17.4, 12.0Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.36-2.27 (m, 1H), 2.20-2.06 (m, 1H), 1.30 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[1406] 87: ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.32 (dd, J=6.9, 2.0Hz, 1H), 8.62 (dd, J=4.2, 2.0Hz, 1H), 8.54 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.17 (dd, J=6.9, 4.2Hz, 1H), 4.55 (d, J=5.9Hz, 2H), 4.39-4.28 (m, 1H), 4.18 (td, J=12.0, 4.8Hz, 1H), 3.26-3.14 (m, 2H), 3.05 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.93 (dd, J=17.4, 12.0Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.38-2.28 (m, 1H), 2.20-2.07 (m, 1H), 1.30 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[1407] 化合物88的合成

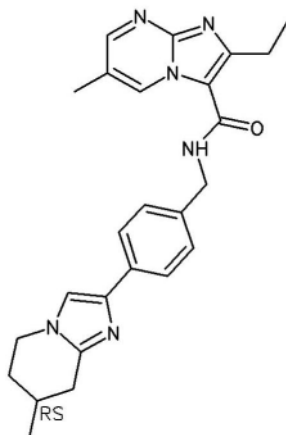
[1408]



[1409] 由中间体I-132和II-3a合成化合物88,并且获得白色固体(75.4mg, 39%)。 ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.14 (s, 1H), 8.51 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.46 (t, J=5.9Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (d, J=8.1Hz, 2H), 4.51 (d, J=5.8Hz, 2H), 3.95 (t, J=5.7Hz, 2H), 3.00 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.74 (t, J=6.2Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.95-1.80 (m, 4H), 1.27 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[1410] 化合物89的合成

[1411]

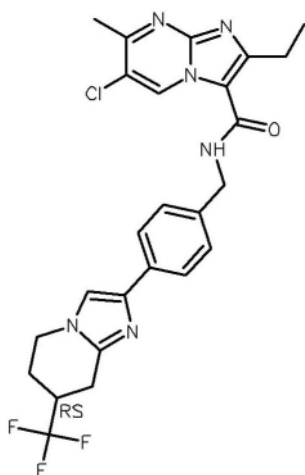


[1412] 由中间体I-131和II-3a合成化合物89,并且获得白色固体(64.1mg, 37%)。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.15 (dd, J=2.1, 1.0Hz, 1H), 8.51 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.47 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.32 (d, J=8.2Hz, 2H), 4.51 (d, J=5.9Hz, 2H), 4.05 (ddd, J=12.5, 5.4, 2.7Hz, 1H), 3.89 (td, J=11.7, 4.6Hz, 1H), 3.01 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.88 (dd, J=17.2, 5.6Hz, 1H), 2.33 (d, J=5.0Hz, 4H), 2.07-1.90 (m, 2H), 1.60 (dtd, J

=13.7, 11.3, 5.8Hz, 1H), 1.27 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.07 (d, J=6.5Hz, 3H)。

[1413] 化合物90的合成

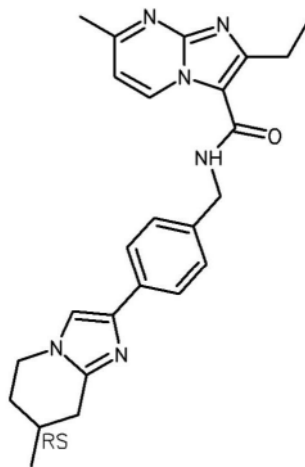
[1414]



[1415] 由中间体II-110和II-8e合成化合物90,并且获得白色固体 (94.5mg, 21%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ9.35 (s, 1H), 8.49 (t, J=5.9Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.33 (d, J=8.2Hz, 2H), 4.51 (d, J=5.8Hz, 2H), 4.23-4.10 (m, 1H), 3.98 (td, J=12.1, 4.4Hz, 1H), 3.11-3.04 (m, 2H), 3.01 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.77 (dd, J=17.3, 12.7Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.23 (d, J=11.2Hz, 1H), 2.01-1.88 (m, 1H), 1.27 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[1416] 化合物91的合成

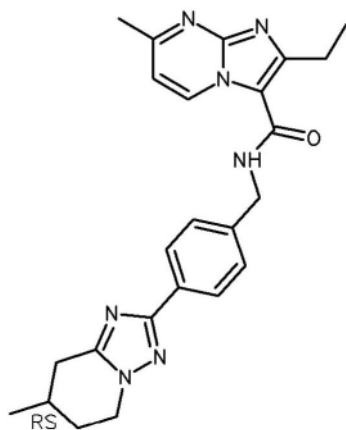
[1417]



[1418] 由中间体I-131和II-8a合成化合物91,并且获得白色固体 (120mg, 53%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ9.18 (d, J=7.0Hz, 1H), 8.41 (t, J=5.9Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.31 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.05 (d, J=7.1Hz, 1H), 4.50 (d, J=5.8Hz, 2H), 4.05 (ddd, J=12.4, 5.4, 2.8Hz, 1H), 3.88 (td, J=11.9, 4.7Hz, 1H), 2.99 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.87 (dd, J=16.4, 4.9Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.32 (dd, J=16.3, 10.3Hz, 1H), 2.05-1.90 (m, 2H), 1.67-1.52 (m, 1H), 1.26 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.07 (d, J=6.5Hz, 3H)。

[1419] 化合物92的合成

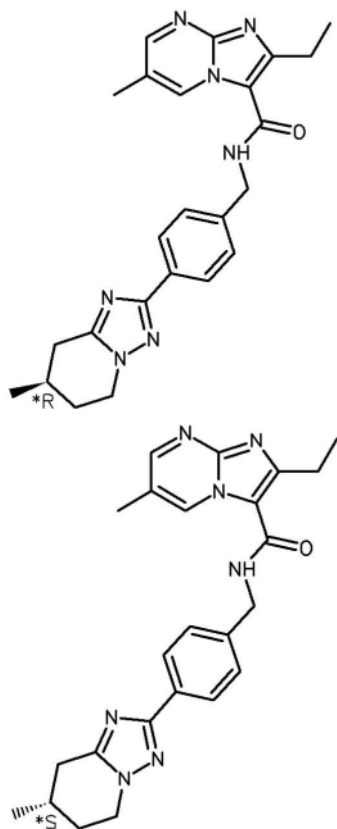
[1420]



[1421] 由中间体I-16和II-8a合成化合物92,并且获得白色固体(90.1mg,41%)。¹H NMR (400MHz,DMSO) δ 9.20 (d, J=7.0Hz, 1H), 8.45 (t, J=5.8Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.43 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.05 (d, J=7.1Hz, 1H), 4.56 (d, J=5.8Hz, 2H), 4.27-4.17 (m, 1H), 4.15-3.96 (m, 1H), 3.05-2.93 (m, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.47-2.40 (m, 1H), 2.15-1.99 (m, 2H), 1.81-1.67 (m, 1H), 1.27 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.10 (d, J=6.6Hz, 3H)。

[1422] 化合物93和94的合成

[1423]



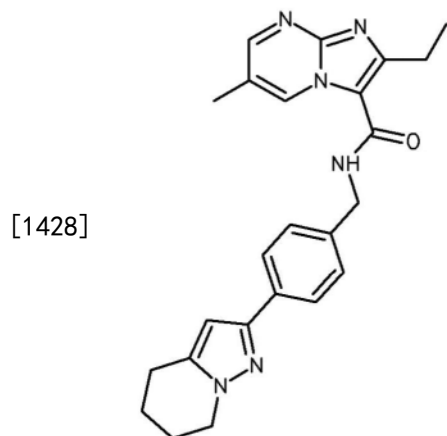
[1424] 由中间体I-16和II-3a并且在SFC分离之后(SFC制备系统,直链淀粉柱(Phenomenex) 250*30mm,5mm粒度,以CO₂(50%)/EtOH(50%)/二乙胺(0.1%)的等度模式)合成异构体93和94,获得化合物93(R*) (542mg,39%)和中间体94(S*) (543mg,40%),为米色固体。

[1425] 93: ¹H NMR (400MHz,DMSO) δ 9.16 (s, 1H), 8.51 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.51-8.48 (m, 1H), 7.94 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.43 (d, J=8.2Hz, 2H), 4.57 (d, J=5.6Hz, 2H), 4.22 (ddd, J=

12.5, 5.6, 2.8 Hz, 1H), 4.15-4.02 (m, 1H), 3.06-2.99 (m, 2H), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.14-1.96 (m, 2H), 1.82-1.66 (m, 1H), 1.28 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.10 (d, J=6.6 Hz, 3H)。

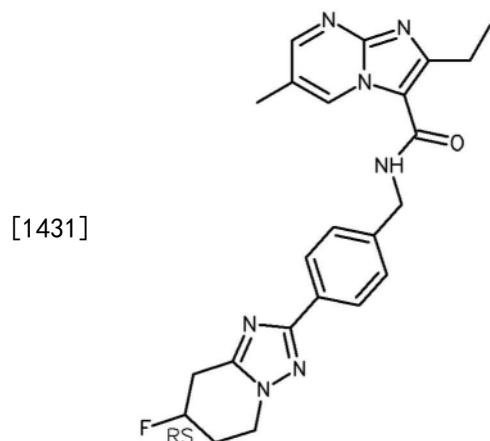
[1426] 94: ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.16 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.51 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.51-8.48 (m, 1H), 7.94 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.43 (d, J=8.2 Hz, 2H), 4.57 (d, J=5.6 Hz, 2H), 4.22 (ddd, J=12.7, 5.9, 3.0 Hz, 1H), 4.13-4.02 (m, 1H), 3.02 (q, J=7.5 Hz, 2H), 3.00-2.93 (m, 1H), 2.45-2.39 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.12-1.93 (m, 2H), 1.82-1.67 (m, 1H), 1.28 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.10 (d, J=6.5 Hz, 3H)。

[1427] 化合物95的合成



[1429] 由中间体I-86和II-3a合成化合物95,并且获得白色固体 (63.7 mg, 51%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.15 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.51 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.47 (t, J=5.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.37 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.41 (s, 1H), 4.54 (d, J=5.9 Hz, 2H), 4.07 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.01 (q, J=7.5 Hz, 2H), 2.76 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.84-1.74 (m, 2H), 1.28 (t, J=7.5 Hz, 3H)。

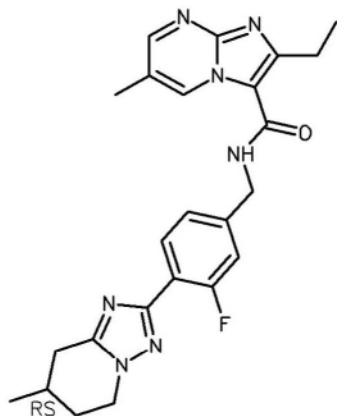
[1430] 化合物96的合成



[1432] 由中间体I-89和II-3a合成化合物96,并且获得白色固体 (21.4 mg, 20%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.16 (dd, J=2.2, 1.1 Hz, 1H), 8.50 (dd, J=9.8, 4.2 Hz, 2H), 7.95 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.2 Hz, 2H), 5.49-5.28 (m, 1H), 4.57 (d, J=5.9 Hz, 2H), 4.38-4.09 (m, 2H), 3.29-3.15 (m, 2H), 3.02 (q, J=7.5 Hz, 2H), 2.46-2.22 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.28 (t, J=7.5 Hz, 3H)。

[1433] 化合物97的合成

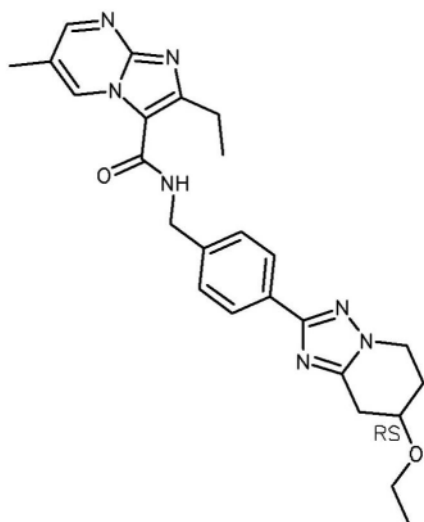
[1434]



[1435] 由中间体I-16和II-3a合成化合物97,并且获得白色固体(115mg,41%)。¹H NMR (400MHz,DMSO) δ 9.17 (d, J=1.1Hz, 1H), 8.52 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.49 (t, J=5.9Hz, 1H), 7.94 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.28 (d, J=6.5Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.58 (d, J=5.9Hz, 2H), 4.24 (ddd, J=12.6, 5.6, 2.9Hz, 1H), 4.16-4.03 (m, 1H), 3.08-2.93 (m, 3H), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.20-2.01 (m, 2H), 1.75 (dtd, J=13.4, 10.8, 5.8Hz, 1H), 1.29 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.10 (d, J=6.6Hz, 3H)。

[1436] 化合物98的合成

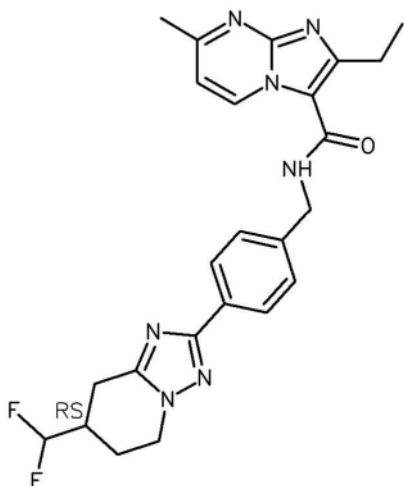
[1437]



[1438] 由中间体I-126和II-3a合成化合物98,并且获得白色固体(213mg,58%)。¹H NMR (400MHz,DMSO) δ 9.16 (s, 1H), 8.50 (dd, J=10.7, 4.2Hz, 2H), 7.94 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.2Hz, 2H), 4.57 (d, J=5.9Hz, 2H), 4.22-4.07 (m, 2H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.64-3.47 (m, 2H), 3.10 (dd, J=17.1, 4.3Hz, 1H), 3.02 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.92 (dd, J=17.1, 4.6Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.27-2.11 (m, 2H), 1.28 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.11 (t, J=7.0Hz, 3H)。

[1439] 化合物99的合成

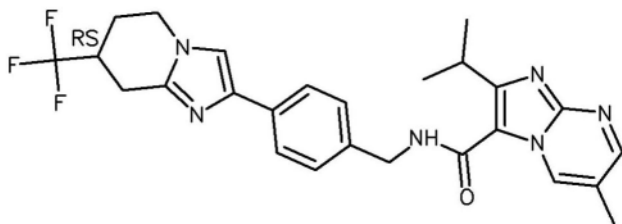
[1440]



[1441] 由中间体I-51和II-8a合成化合物99,并且获得米色固体(85mg,66%)。¹H NMR (400MHz,DMSO) δ 9.20 (d, J=7.0Hz, 1H), 8.46 (t, J=5.8Hz, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.44 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.05 (d, J=7.1Hz, 1H), 6.20 (td, J=56.3, 3.9Hz, 1H), 4.56 (d, J=5.7Hz, 2H), 4.40-4.24 (m, 1H), 4.13 (td, J=12.1, 4.8Hz, 1H), 3.09-2.95 (m, 3H), 2.79 (dd, J=16.7, 10.8Hz, 1H), 2.71-2.58 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.20 (d, J=11.9Hz, 1H), 2.03-1.83 (m, 1H), 1.27 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[1442] 化合物100的合成

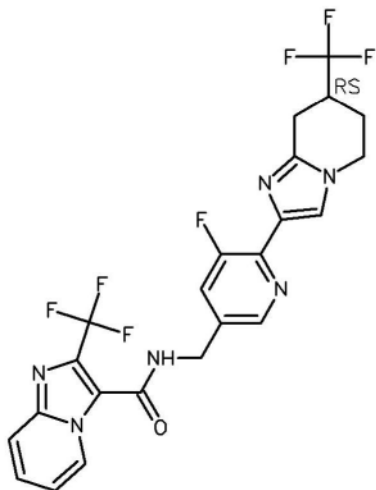
[1443]



[1444] 由中间体I-81和II-94合成化合物100,并且获得黄色固体(78.3mg,46%)。¹H NMR (400MHz,DMSO) δ 9.06 (dd, J=2.3, 1.1Hz, 1H), 8.56 (t, J=5.9Hz, 1H), 8.50 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.34 (d, J=8.3Hz, 2H), 4.52 (d, J=5.9Hz, 2H), 4.16 (dd, J=12.6, 3.5Hz, 1H), 3.98 (td, J=12.2, 4.6Hz, 1H), 3.65-3.50 (m, 1H), 3.19-3.01 (m, 2H), 2.78 (dd, J=17.3, 12.6Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.28-2.19 (m, 1H), 2.06-1.86 (m, 1H), 1.28 (d, J=6.7Hz, 6H)。

[1445] 化合物101的合成

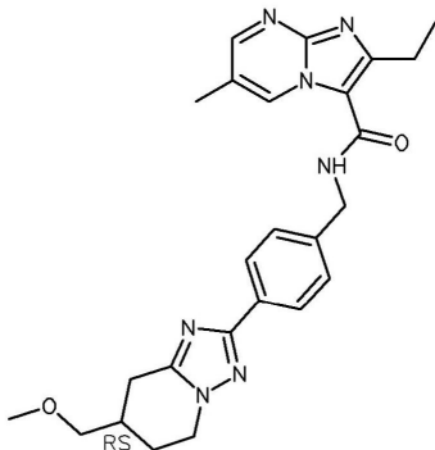
[1446]



[1447] 由中间体I-135和II-6a合成化合物101,并且获得米色固体(47.2mg,23%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 9.33(t,J=5.6Hz,1H),8.60(d,J=7.0Hz,1H),8.43(s,1H),7.80(d,J=9.1Hz,1H),7.69-7.63(m,2H),7.57(ddd,J=9.1,6.8,1.2Hz,1H),7.21(td,J=6.9,1.1Hz,1H),4.61(d,J=5.5Hz,2H),4.29-4.19(m,1H),4.06-3.95(m,1H),3.15-3.06(m,2H),2.81(dd,J=17.4,12.8Hz,1H),2.30-2.20(m,1H),2.06-1.89(m,1H)。

[1448] 化合物102的合成

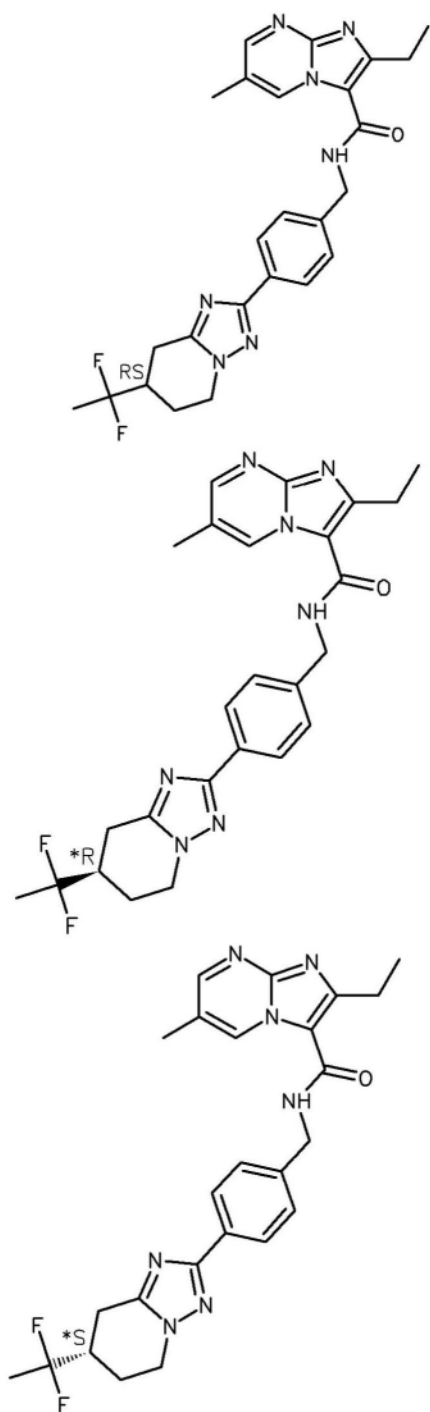
[1449]



[1450] 由中间体I-120和II-3a合成化合物102,并且获得淡橙色固体(105.1mg,57%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 9.16(dd,J=2.4,1.1Hz,1H),8.54-8.47(m,2H),7.94(d,J=8.3Hz,2H),7.43(d,J=8.3Hz,2H),4.57(d,J=5.9Hz,2H),4.23(ddd,J=12.7,5.5,3.0Hz,1H),4.08(td,J=11.7,4.7Hz,1H),3.38(dq,J=6.0,2.9Hz,2H),3.29(s,3H),3.06-2.93(m,3H),2.60-2.53(m,1H),2.33(dd,J=6.1,1.3Hz,3H),2.31-2.24(m,1H),2.13(d,J=13.4Hz,1H),1.85-1.72(m,1H),1.27(q,J=7.1Hz,3H)。

[1451] 化合物103、104和105的合成

[1452]



[1453] 由中间体I-133和II-3a合成外消旋化合物103,并且获得白色固体(128mg,80%)。

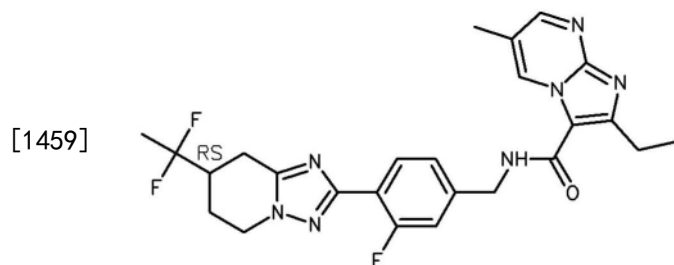
[1454] 通过SFC(Jasco SFC制备系统,i-纤维素柱(Phenomenex)250*30mm,5mm粒度,等度模式为100mL/min的CO₂(40%)/MeOH(60%)/二乙胺(0.1%),在30°C和120巴下)分离异构体,得到化合物104(*R)和化合物105(*S),为白色固体。

[1455] 103: ¹H NMR(400MHz,DMSO) δ9.16(dd,J=2.3,1.1Hz,1H),8.54-8.46(m,2H),7.95(d,J=8.3Hz,2H),7.44(d,J=8.3Hz,2H),4.57(d,J=5.8Hz,2H),4.30(dd,J=12.7,3.5Hz,1H),4.12(td,J=12.0,4.6Hz,1H),3.09(dd,J=16.6,4.0Hz,1H),3.02(q,J=7.5Hz,2H),2.79(dd,J=16.5,11.5Hz,1H),2.69-2.64(m,1H),2.34(s,3H),2.29-2.21(m,1H),2.02-1.90(m,1H),1.71(t,J=19.5Hz,3H),1.28(t,J=7.5Hz,3H)。

[1456] 104: ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.16 (dd, $J=2.3, 1.1\text{Hz}$, 1H), 8.51 (dd, $J=7.0, 4.2\text{Hz}$, 2H), 7.95 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.44 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 4.57 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 4.30 (dd, $J=12.6, 3.8\text{Hz}$, 1H), 4.12 (td, $J=12.1, 4.6\text{Hz}$, 1H), 3.09 (dd, $J=16.5, 4.1\text{Hz}$, 1H), 3.01 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.79 (dd, $J=16.5, 11.4\text{Hz}$, 1H), 2.71-2.60 (m, 1H), 2.33 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 3H), 2.25 (dd, $J=13.5, 2.1\text{Hz}$, 1H), 1.96 (ddd, $J=25.1, 11.7, 5.7\text{Hz}$, 1H), 1.71 (t, $J=19.5\text{Hz}$, 3H), 1.28 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

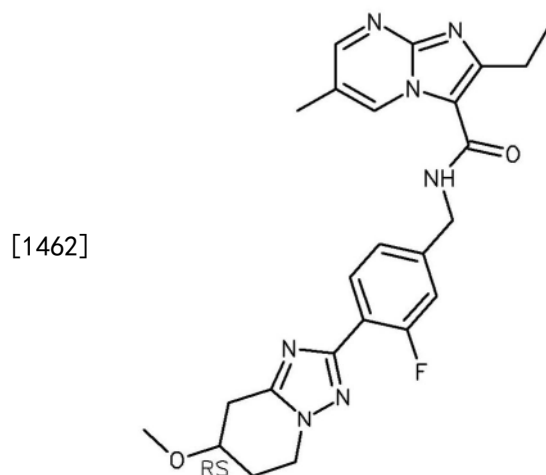
[1457] 105: ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.16 (dd, $J=2.4, 1.1\text{Hz}$, 1H), 8.51 (dd, $J=6.9, 4.2\text{Hz}$, 2H), 7.98-7.91 (m, 2H), 7.44 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 4.57 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 4.34-4.25 (m, 1H), 4.12 (td, $J=12.1, 4.6\text{Hz}$, 1H), 3.09 (dd, $J=16.6, 3.9\text{Hz}$, 1H), 3.01 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.79 (dd, $J=16.5, 11.3\text{Hz}$, 1H), 2.71-2.59 (m, 1H), 2.34 (t, $J=2.7\text{Hz}$, 3H), 2.25 (dd, $J=13.5, 2.3\text{Hz}$, 1H), 1.96 (ddd, $J=25.2, 11.7, 5.7\text{Hz}$, 1H), 1.71 (t, $J=19.5\text{Hz}$, 3H), 1.28 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

[1458] 化合物106的合成



[1460] 由中间体I-121和II-3a合成化合物106,并且获得米色固体 (96.2mg, 48%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.17 (s, 1H), 8.52 (s, 2H), 7.94 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.37-4.28 (m, 1H), 4.19-4.07 (m, 1H), 3.15-3.07 (m, 1H), 3.03 (dd, $J=14.8, 7.4\text{Hz}$, 2H), 2.87-2.74 (m, 1H), 2.74-2.60 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.26 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 2.06-1.91 (m, 1H), 1.71 (t, $J=19.5\text{Hz}$, 3H), 1.29 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H)。

[1461] 化合物107的合成

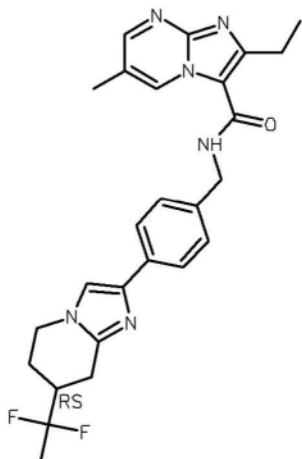


[1463] 由中间体I-56和II-3a合成化合物107,并且获得橙色固体 (87.2mg, 43%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.21-9.10 (m, 1H), 8.54-8.48 (m, 2H), 7.93 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J=9.8\text{Hz}$, 2H), 4.58 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 4.25-4.06 (m, 2H), 3.99-3.90 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.10 (dd, $J=17.2, 4.2\text{Hz}$, 1H), 3.03 (dd, $J=15.0, 7.5\text{Hz}$, 2H), 3.00-2.94 (m, 1H), 2.34 (s, 3H),

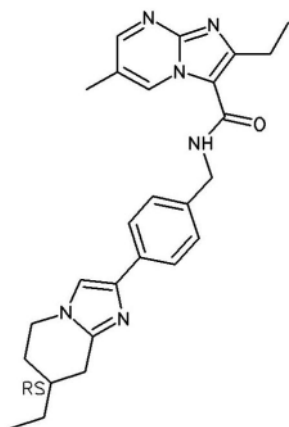
2.30-2.12 (m, 2H), 1.29 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[1464] 化合物108和109的合成

[1465]



[1466]



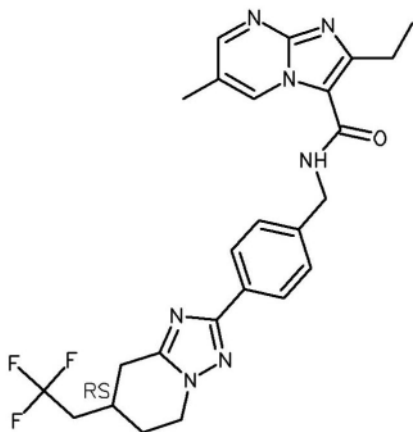
[1467] 由中间体I-133和II-3a合成化合物108和109。将粗混合物纯化,得到化合物108 (CF₂) (21.4mg, 40%), 为白色固体,和化合物109 (Et) (12.1mg, 25%), 为黄色固体。

[1468] 108: ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.16 (s, 1H), 8.52 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.47 (t, J=5.8Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.34 (d, J=8.1Hz, 2H), 4.52 (d, J=5.7Hz, 2H), 4.15 (dd, J=12.4, 3.9Hz, 1H), 3.93 (dt, J=12.2, 6.1Hz, 1H), 3.01 (dt, J=12.5, 6.2Hz, 3H), 2.71-2.60 (m, 1H), 2.58-2.54 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (d, J=12.0Hz, 1H), 1.87-1.76 (m, 1H), 1.70 (t, J=19.5Hz, 3H), 1.34-1.26 (m, 3H)。

[1469] 109: ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.15 (dd, J=2.4, 1.1Hz, 1H), 8.51 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.46 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.32 (d, J=8.3Hz, 2H), 4.51 (d, J=5.8Hz, 2H), 4.06 (ddd, J=12.4, 5.5, 3.0Hz, 1H), 3.87 (td, J=11.9, 4.6Hz, 1H), 3.01 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.91 (dd, J=16.5, 3.9Hz, 1H), 2.34 (t, J=1.8Hz, 4H), 1.77 (s, 1H), 1.58 (ddd, J=23.9, 11.0, 5.4Hz, 1H), 1.46-1.36 (m, 2H), 1.27 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.04 (d, J=6.1Hz, 1H), 0.95 (t, J=7.4Hz, 3H)。

[1470] 化合物110的合成

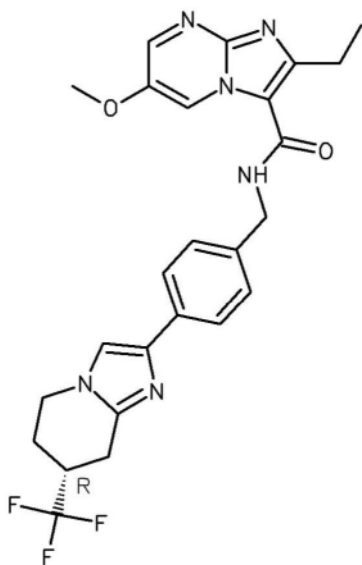
[1471]



[1472] 由中间体I-100b和II-3a合成化合物110,并且获得白色固体(76.2mg,39%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 9.17(s,1H),8.55-8.48(m,2H),7.95(d,J=8.2Hz,2H),7.45(d,J=8.2Hz,2H),4.58(d,J=5.8Hz,2H),4.31-4.22(m,1H),4.18-4.08(m,1H),3.13-2.99(m,3H),2.74-2.65(m,1H),2.40(s,1H),2.35(s,3H),2.19(d,J=12.9Hz,1H),1.98-1.85(m,1H),1.29(t,J=7.5Hz,3H)。CH₂信号与DMSO信号重叠。通过HSQC确认。

[1473] 化合物111的合成

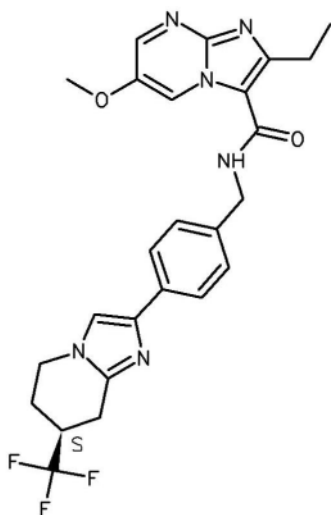
[1474]



[1475] 由中间体I-151a(R)和II-8b合成化合物111,并且获得白色固体(90.2mg,65%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 8.95(d,J=2.8Hz,1H),8.52(d,J=2.8Hz,1H),8.44(t,J=5.6Hz,1H),7.70(d,J=8.0Hz,2H),7.52(s,1H),7.34(d,J=8.0Hz,2H),4.53(d,J=5.4Hz,2H),4.21-4.12(m,1H),3.98(td,J=12.1,4.3Hz,1H),3.86(s,3H),3.12-3.06(m,2H),3.05-2.97(m,2H),2.77(dd,J=17.2,12.7Hz,1H),2.23(d,J=12.0Hz,1H),2.02-1.88(m,1H),1.27(t,J=7.4Hz,3H)。

[1476] 化合物112的合成

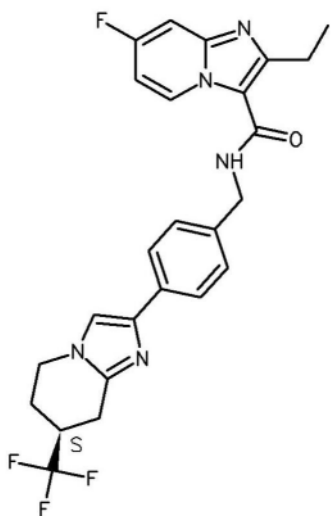
[1477]



[1478] 由中间体II-8b和I-151b(S)合成化合物112,并且获得白色固体(45.1mg,33%)。
 ^1H NMR (400MHz,DMSO) δ 8.95(d,J=3.1Hz,1H),8.52(d,J=3.1Hz,1H),8.44(t,J=6.0Hz,1H),7.69(d,J=8.2Hz,2H),7.52(s,1H),7.34(d,J=8.3Hz,2H),4.53(d,J=5.9Hz,2H),4.19-4.13(m,1H),3.98(td,J=12.4,4.9Hz,1H),3.86(s,3H),3.12-2.95(m,4H),2.77(dd,J=17.4,12.9Hz,1H),2.23(d,J=11.1Hz,1H),2.00-1.88(m,1H),1.27(t,J=7.5Hz,3H)。

[1479] 化合物113的合成

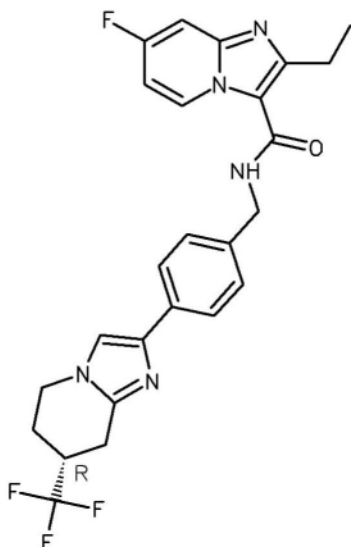
[1480]



[1481] 由中间体I-151b(S)和II-8c合成化合物113,并且获得粉色固体(71.8mg,49%)。
 ^1H NMR (400MHz,DMSO) δ 9.06-8.98(m,1H),8.42(t,J=6.0Hz,1H),7.69(d,J=8.3Hz,2H),7.52(d,J=7.9Hz,1H),7.49(dd,J=9.8,2.3Hz,1H),7.33(d,J=8.3Hz,2H),7.06(td,J=7.6,2.7Hz,1H),4.51(d,J=5.9Hz,2H),4.21-4.11(m,1H),3.98(td,J=12.1,4.6Hz,1H),3.14-3.03(m,2H),3.01-2.93(m,2H),2.78(dd,J=17.4,12.7Hz,1H),2.23(dd,J=13.2,2.2Hz,1H),1.95(qd,J=11.8,5.5Hz,1H),1.26(td,J=7.5,3.1Hz,3H)。

[1482] 化合物114的合成

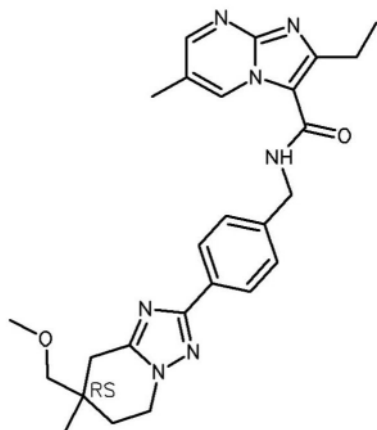
[1483]



[1484] 由中间体I-151a (R) 和II-8c合成化合物114,并且获得米色固体 (63.9mg, 48%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.02 (dd, $J=7.4, 6.2$ Hz, 1H), 8.42 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.49 (dd, $J=9.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.06 (td, $J=7.6, 2.7$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 4.21-4.10 (m, 1H), 3.98 (td, $J=12.1, 4.6$ Hz, 1H), 3.15-3.02 (m, 2H), 2.97 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.77 (dd, $J=17.3, 12.6$ Hz, 1H), 2.28-2.19 (m, 1H), 2.03-1.88 (m, 1H), 1.26 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

[1485] 化合物115的合成

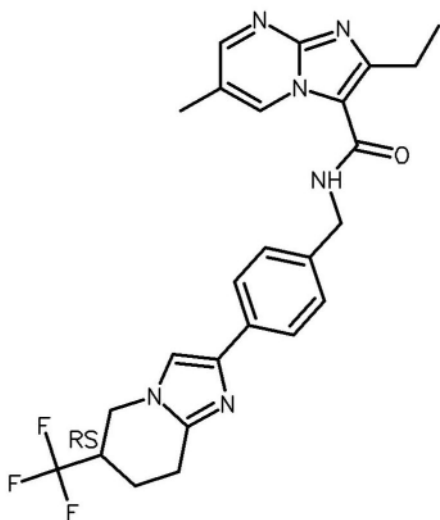
[1486]



[1487] 由中间体I-111和II-3a合成化合物115,并且获得淡橙色固体 (98.9mg, 57%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.16 (dd, $J=2.4, 1.1$ Hz, 1H), 8.54-8.47 (m, 2H), 7.94 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 4.57 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.21-4.07 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.22 (s, 2H), 3.02 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.78 (d, $J=17.1$ Hz, 1H), 2.63 (d, $J=17.0$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.99 (dt, $J=13.9, 6.8$ Hz, 1H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.28 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.00 (s, 3H)。

[1488] 化合物116的合成

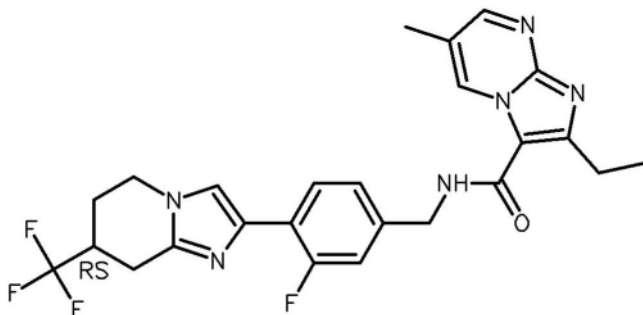
[1489]



[1490] 由中间体I-135和II-3a合成化合物116,并且获得白色固体(61.3mg,33%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 9.15(dd,J=2.3,1.1Hz,1H),8.51(d,J=2.4Hz,1H),8.47(t,J=6.0Hz,1H),7.68(d,J=8.2Hz,2H),7.50(s,1H),7.34(d,J=8.3Hz,2H),4.52(d,J=5.9Hz,2H),4.30(dd,J=12.4,5.2Hz,1H),4.03-3.94(m,1H),3.20(s,1H),3.01(q,J=7.5Hz,2H),2.97-2.88(m,1H),2.83(ddd,J=16.8,11.1,6.0Hz,1H),2.34(s,3H),2.24-2.14(m,1H),1.92(ddd,J=24.3,11.3,5.8Hz,1H),1.27(t,J=7.5Hz,3H)。

[1491] 化合物117的合成

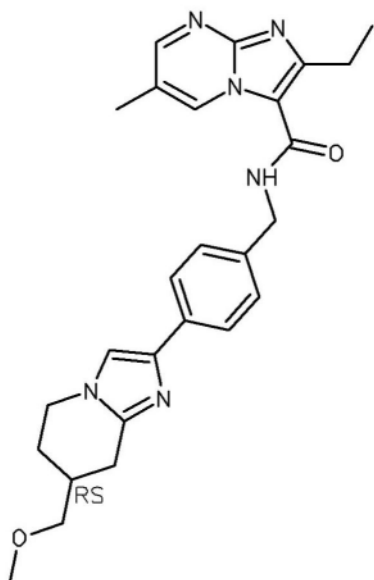
[1492]



[1493] 由中间体I-130和II-3a合成化合物117,并且获得白色固体(102mg,65%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 9.16(dd,J=2.3,1.1Hz,1H),8.51(d,J=2.4Hz,1H),8.48(s,1H),7.98(t,J=8.2Hz,1H),7.43(d,J=4.3Hz,1H),7.26-7.18(m,2H),4.53(s,2H),4.27-4.17(m,1H),3.99(td,J=12.2,4.5Hz,1H),3.17-3.06(m,2H),3.02(q,J=7.5Hz,2H),2.80(dd,J=17.4,12.7Hz,1H),2.34(s,3H),2.28-2.20(m,1H),1.95(qd,J=11.9,5.6Hz,1H),1.28(t,J=7.5Hz,3H)。

[1494] 化合物118的合成

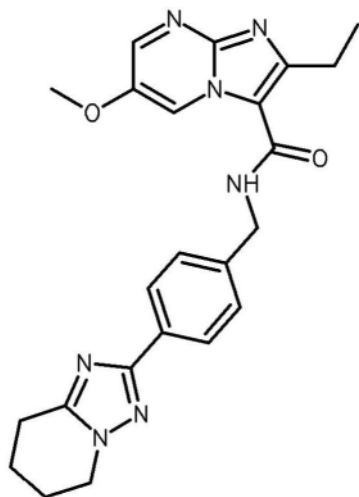
[1495]



[1496] 由中间体I-136和II-3a合成化合物118,并且获得白色固体(78.8mg,24%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 9.15(dd,J=2.3,1.1Hz,1H),8.51(d,J=2.4Hz,1H),8.47(t,J=5.9Hz,1H),7.68(d,J=8.2Hz,2H),7.44(s,1H),7.32(d,J=8.3Hz,2H),4.51(d,J=5.7Hz,2H),4.11-4.02(m,1H),3.95-3.83(m,1H),3.37-3.33(m,2H),3.29(s,J=1.9Hz,3H),3.01(q,J=7.5Hz,2H),2.86(dd,J=16.5,4.3Hz,1H),2.41(dd,J=16.5,10.6Hz,1H),2.34(d,J=0.6Hz,3H),2.24-2.13(m,1H),2.08-1.97(m,1H),1.71-1.57(m,1H),1.27(t,J=7.5Hz,3H)。

[1497] 化合物119的合成

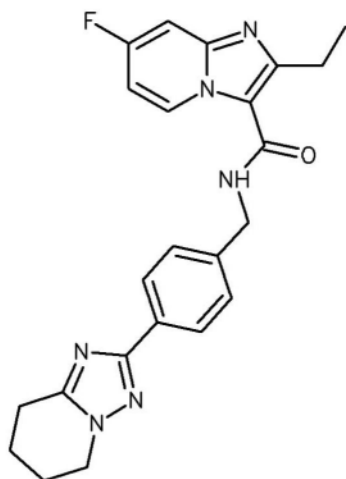
[1498]



[1499] 由中间体I-73a和II-8b合成化合物119,并且获得米色固体(96.6mg,48%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 8.97(d,J=2.9Hz,1H),8.52(d,J=2.9Hz,1H),8.47(s,1H),7.94(d,J=8.1Hz,2H),7.44(d,J=8.0Hz,2H),4.58(d,J=4.8Hz,2H),4.13(t,J=5.8Hz,2H),3.86(s,3H),3.03(q,J=7.5Hz,2H),2.85(t,J=6.2Hz,2H),2.06-1.97(m,2H),1.95-1.86(m,2H),1.28(t,J=7.5Hz,3H)。

[1500] 化合物120的合成

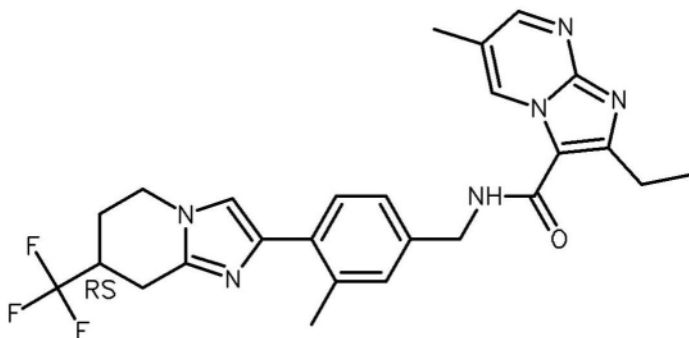
[1501]



[1502] 由中间体I-73a和II-101合成化合物120,并且获得白色固体(100.5mg,51%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 9.04(dd,J=7.5,6.2Hz,1H),8.46(t,J=5.9Hz,1H),7.95(d,J=8.3Hz,2H),7.50(dd,J=9.8,2.6Hz,1H),7.44(d,J=8.3Hz,2H),7.07(td,J=7.6,2.7Hz,1H),4.57(d,J=5.7Hz,2H),4.14(t,J=6.0Hz,2H),2.99(q,J=7.5Hz,2H),2.86(t,J=6.3Hz,2H),2.06-1.99(m,2H),1.95-1.87(m,2H),1.27(t,J=7.5Hz,3H)。

[1503] 化合物121的合成

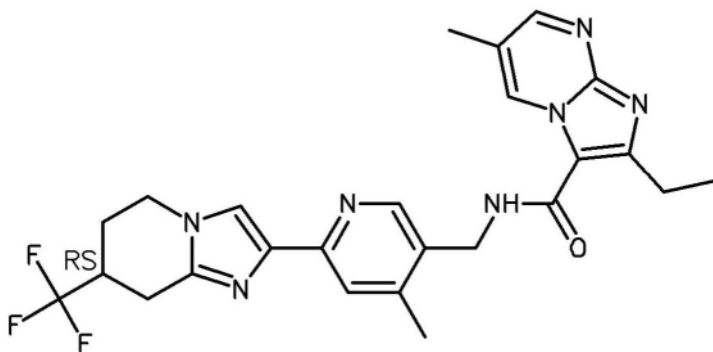
[1504]



[1505] 由中间体I-129和II-3a合成化合物121,并且获得白色固体(87.1mg,38%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 9.14(s,1H),8.51(d,J=2.3Hz,1H),8.47(t,J=5.2Hz,1H),7.77(d,J=8.5Hz,1H),7.31(s,1H),7.19(d,J=4.5Hz,2H),4.50(d,J=4.4Hz,2H),4.20(dd,J=12.5,3.8Hz,1H),4.00(td,J=12.2,4.5Hz,1H),3.12-3.05(m,2H),3.02(q,J=7.5Hz,2H),2.79(dd,J=17.2,12.6Hz,1H),2.43(s,3H),2.34(s,3H),2.24(d,J=13.4Hz,1H),1.96(qd,J=11.9,5.4Hz,1H),1.28(t,J=7.5Hz,3H)。

[1506] 化合物122的合成

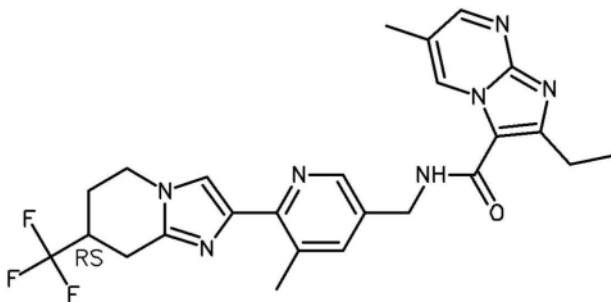
[1507]



[1508] 由中间体I-142和II-3a合成化合物122,并且获得白色固体(78.6mg,42%)。¹H NMR (400MHz,DMSO) δ 9.21 (s,1H),8.84 (s,1H),8.52 (d,J=2.3Hz,1H),8.48 (t,J=5.7Hz,1H),7.46 (s,1H),7.24 (s,1H),4.61 (d,J=5.7Hz,2H),4.22 (dd,J=12.8,3.5Hz,1H),4.02 (td,J=12.3,4.5Hz,1H),3.21-2.98 (m,4H),2.81 (dd,J=17.2,12.6Hz,1H),2.44 (s,3H),2.34 (s,3H),2.25 (d,J=11.3Hz,1H),2.05-1.90 (m,1H),1.32 (t,J=7.5Hz,3H)。

[1509] 化合物123的合成

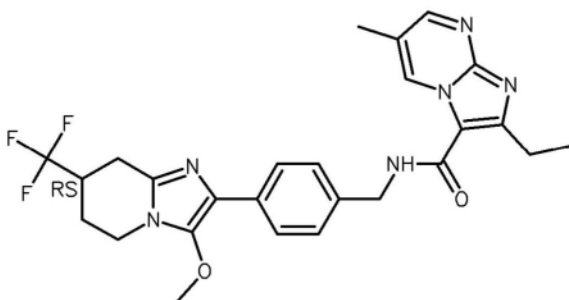
[1510]



[1511] 由中间体I-143和II-3a合成化合物123,并且获得米色固体(47.2mg,26%)。¹H NMR (400MHz,DMSO) δ 9.15 (dd,J=2.4,1.1Hz,1H),8.51 (d,J=2.4Hz,1H),8.48 (t,J=5.9Hz,1H),8.36 (d,J=1.9Hz,1H),7.58 (s,1H),7.55 (d,J=1.6Hz,1H),4.51 (d,J=5.8Hz,2H),4.27-4.18 (m,1H),4.00 (td,J=12.2,4.6Hz,1H),3.18-3.05 (m,2H),3.01 (q,J=7.5Hz,2H),2.80 (dd,J=17.2,12.5Hz,1H),2.61 (s,3H),2.34 (d,J=0.6Hz,3H),2.29-2.19 (m,1H),2.03-1.88 (m,1H),1.28 (t,J=7.5Hz,3H)。

[1512] 化合物124的合成

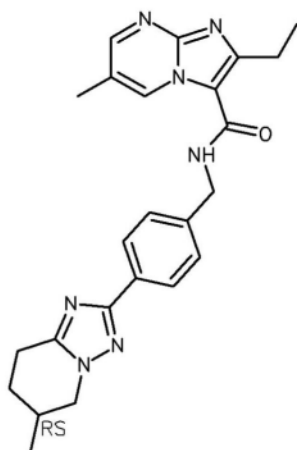
[1513]



[1514] 由中间体I-96和II-3a合成化合物124,并且获得白色固体(60.3mg,48%)。¹H NMR (400MHz,DMSO) δ 9.16 (dd,J=2.3,1.1Hz,1H),8.51 (d,J=2.4Hz,1H),8.47 (t,J=5.9Hz,1H),7.72 (d,J=8.3Hz,2H),7.37 (d,J=8.3Hz,2H),4.52 (d,J=5.9Hz,2H),4.10-3.98 (m,1H),3.85 (dd,J=12.0,4.6Hz,1H),3.81 (s,3H),3.06-2.94 (m,4H),2.73 (dd,J=15.9,11.4Hz,1H),2.34 (s,J=6.1Hz,3H),2.26 (d,J=11.4Hz,1H),1.99-1.84 (m,1H),1.28 (t,J=7.5Hz,3H)。

[1515] 化合物125的合成

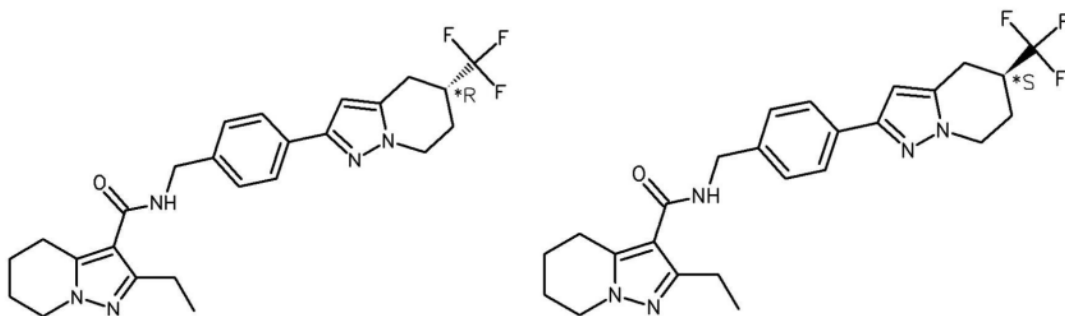
[1516]



[1517] 由中间体I-16和II-3a合成化合物125,并且获得白色固体(136.6mg,58%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 9.16(s,1H),8.51(s,2H),7.94(d,J=7.6Hz,2H),7.43(d,J=7.6Hz,2H),4.57(d,J=5.0Hz,2H),4.28-4.19(m,1H),3.69(t,J=11.0Hz,1H),3.02(dd,J=14.6,7.2Hz,2H),2.88(dd,J=40.3,13.9Hz,2H),2.34(s,3H),2.20(s,1H),1.96(s,1H),1.60(d,J=6.8Hz,1H),1.28(t,J=7.3Hz,3H),1.08(d,J=6.4Hz,3H)。

[1518] 化合物126和127的合成

[1519]



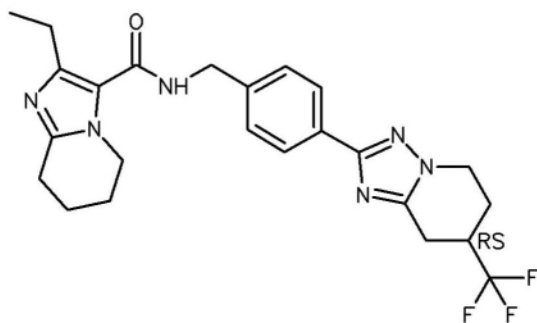
[1520] 由中间体I-27和II-84在SFC分离之后(Jasco SFC制备系统,i-纤维素柱(Phenomenex)250*30mm,5mm粒度,在30℃和120巴下以100mL/min的CO₂(40%)/MeOH(60%)/二乙胺(0.1%)的等度模式)合成异构体126和127,获得126(R*) (37.4mg,产率:24%)和化合物127(S*) (40.3mg,产率:26%),为白色固体。

[1521] 126:¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 7.82(t,J=6.0Hz,1H),7.70(d,J=8.2Hz,2H),7.30(d,J=8.3Hz,2H),6.51(s,1H),4.40(d,J=6.0Hz,2H),4.34-4.25(m,1H),4.11(td,J=12.3,4.7Hz,1H),3.98(t,J=6.0Hz,2H),3.18-3.08(m,1H),3.09-2.95(m,1H),2.89(t,J=6.3Hz,2H),2.79(dd,J=15.8,11.1Hz,1H),2.70(q,J=7.5Hz,2H),2.31-2.22(m,1H),2.04(qd,J=11.8,5.7Hz,1H),1.96-1.86(m,2H),1.81-1.67(m,2H),1.11(t,J=7.5Hz,3H)。

[1522] 127:¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 7.82(t,J=6.0Hz,1H),7.70(d,J=8.2Hz,2H),7.30(d,J=8.3Hz,2H),6.51(s,1H),4.40(d,J=6.0Hz,2H),4.33-4.25(m,1H),4.11(td,J=12.3,4.8Hz,1H),3.98(t,J=6.0Hz,2H),3.13(dd,J=15.8,3.7Hz,1H),3.08-2.96(m,1H),2.88(t,J=6.3Hz,2H),2.79(dd,J=15.8,11.2Hz,1H),2.70(q,J=7.5Hz,2H),2.27(dd,J=13.2,2.3Hz,1H),2.03(ddd,J=25.0,11.8,5.7Hz,1H),1.95-1.88(m,2H),1.80-1.72(m,2H),1.11(t,J=7.5Hz,3H)。

[1523] 化合物128的合成

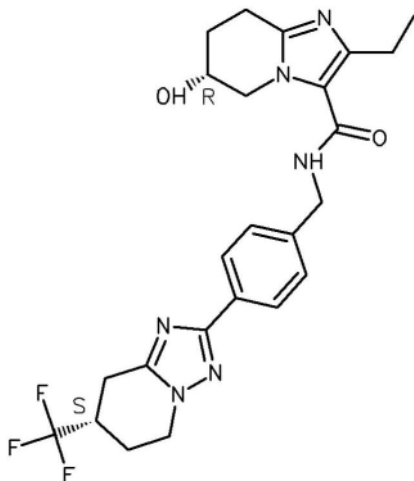
[1524]



[1525] 由中间体I-47和II-17a合成化合物128,并且获得白色固体(78.9mg,22%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ8.25(t,J=6.0Hz,1H),7.93(d,J=8.2Hz,2H),7.38(d,J=8.3Hz,2H),4.45(d,J=6.0Hz,2H),4.36-4.28(m,1H),4.17(td,J=12.0,4.9Hz,1H),3.99(t,J=5.8Hz,2H),3.18(dd,J=9.5,8.3Hz,2H),2.92(dd,J=17.6,12.2Hz,1H),2.71(t,J=6.3Hz,2H),2.64(q,J=7.5Hz,2H),2.36-2.27(m,1H),2.18-2.03(m,1H),1.91-1.73(m,4H),1.10(t,J=7.5Hz,3H)。

[1526] 化合物129的合成

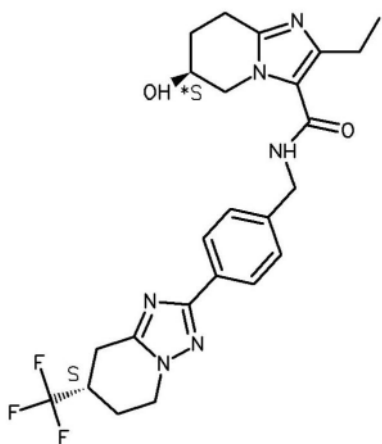
[1527]



[1528] 由中间体I-87(S)和II-65合成化合物129,并且获得白色固体(22.4mg,18%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ8.25(t,J=5.8Hz,1H),7.94(d,J=8.2Hz,2H),7.39(d,J=8.2Hz,2H),5.12(d,J=3.2Hz,1H),4.46(d,J=6.0Hz,2H),4.37-4.30(m,1H),4.19(dd,J=11.9,4.9Hz,1H),4.15-4.05(m,2H),3.87(dd,J=13.1,4.5Hz,1H),3.20(d,J=12.9Hz,1H),2.93(dd,J=17.5,12.1Hz,1H),2.81(dd,J=15.7,8.9Hz,1H),2.74-2.61(m,4H),2.34(dt,J=3.8,1.9Hz,1H),2.18-2.06(m,1H),1.86(d,J=4.8Hz,2H),1.12(t,J=7.5Hz,3H)。

[1529] 化合物130的合成

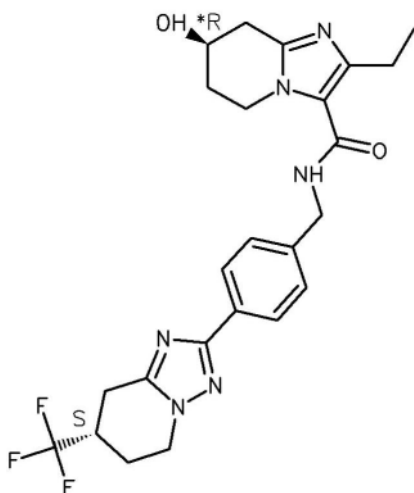
[1530]



[1531] 由中间体I-87(S)和II-66合成化合物130,并且获得白色固体(69.2mg,65%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 8.36(s,1H),7.94(d,J=8.3Hz,2H),7.38(d,J=8.3Hz,2H),5.16(d,J=3.2Hz,1H),4.46(d,J=6.0Hz,2H),4.32(dd,J=11.3,4.2Hz,1H),4.21-4.05(m,3H),3.89(dd,J=13.2,4.1Hz,1H),3.24-3.14(m,2H),2.97-2.63(m,5H),2.36-2.28(m,1H),2.18-2.05(m,1H),1.87(dd,J=11.4,5.9Hz,2H),1.12(t,J=7.5Hz,3H)。

[1532] 化合物131的合成

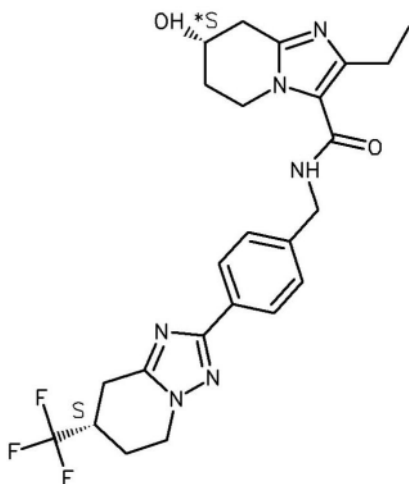
[1533]



[1534] 由中间体I-87(S)和II-67合成化合物131,并且获得白色固体(79.4mg,63%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 8.28(t,J=5.9Hz,1H),7.93(d,J=8.3Hz,2H),7.38(d,J=8.3Hz,2H),5.06(d,J=3.4Hz,1H),4.46(d,J=6.0Hz,2H),4.38-4.27(m,1H),4.18(dd,J=11.7,4.9Hz,1H),4.15-4.07(m,1H),4.07-4.00(m,2H),3.24-3.12(m,2H),3.00-2.85(m,2H),2.69-2.59(m,3H),2.37-2.25(m,1H),2.18-2.05(m,1H),2.00-1.91(m,1H),1.92-1.81(m,1H),1.11(t,J=7.5Hz,3H)。

[1535] 化合物132的合成

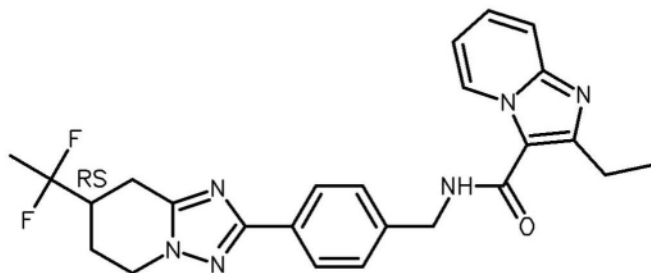
[1536]



[1537] 由中间体I-87(S)和II-68合成化合物132,并且获得橙色固体(43mg,43%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 8.31(s,1H),7.94(d,J=8.3Hz,2H),7.38(d,J=8.3Hz,2H),5.08(d,J=3.3Hz,1H),4.46(d,J=5.9Hz,2H),4.32(dd,J=12.8,3.6Hz,1H),4.22-4.13(m,1H),4.13-3.97(m,3H),3.24-3.14(m,2H),2.99-2.86(m,2H),2.71-2.56(m,3H),2.38-2.27(m,1H),2.11(ddd,J=24.7,11.5,5.8Hz,1H),2.01-1.82(m,2H),1.11(t,J=7.5Hz,3H)。

[1538] 化合物133的合成

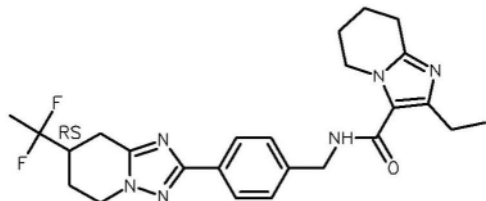
[1539]



[1540] 由中间体I-160和II-102合成化合物133,并且获得白色固体(53.4mg,52%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 8.99(dt,J=7.0,1.1Hz,1H),8.45(t,J=6.0Hz,1H),7.96(d,J=8.3Hz,2H),7.61(dt,J=9.0,1.1Hz,1H),7.45(d,J=8.4Hz,2H),7.39(ddd,J=8.9,6.8,1.3Hz,1H),4.58(d,J=5.9Hz,2H),4.38-4.21(m,1H),4.12(td,J=12.3,4.8Hz,1H),3.10(dd,J=16.6,3.9Hz,1H),3.01(q,J=7.5Hz,2H),2.80(dd,J=16.5,11.4Hz,1H),2.73-2.57(m,1H),2.26(dd,J=13.4,2.0Hz,1H),1.96(tt,J=18.9,6.5Hz,1H),1.72(t,J=19.5Hz,3H),1.28(t,J=7.5Hz,3H)。

[1541] 化合物134的合成

[1542]

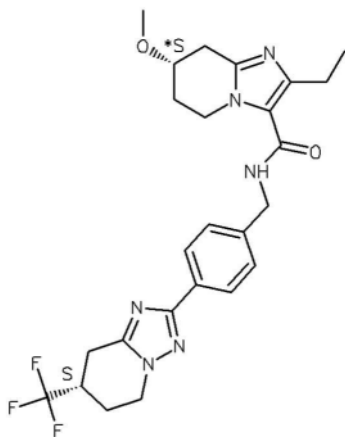


[1543] 由中间体I-160和II-17a合成化合物134,并且获得白色固体(50mg,49%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 8.25(t,J=6.0Hz,1H),7.93(d,J=8.3Hz,2H),7.37(d,J=8.3Hz,2H),4.45(d,J=6.0Hz,2H),4.34-4.27(m,1H),4.11(td,J=12.1,4.7Hz,1H),3.99(t,J=

5.8Hz, 2H), 3.09 (dd, $J=16.6, 3.9\text{Hz}$, 1H), 2.79 (dd, $J=16.4, 11.4\text{Hz}$, 1H), 2.71 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 2.64 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 3H), 2.25 (dd, $J=13.4, 2.1\text{Hz}$, 1H), 1.96 (ddd, $J=25.2, 11.8, 5.8\text{Hz}$, 1H), 1.89-1.77 (m, 4H), 1.71 (t, $J=19.5\text{Hz}$, 3H), 1.10 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

[1544] 化合物135的合成

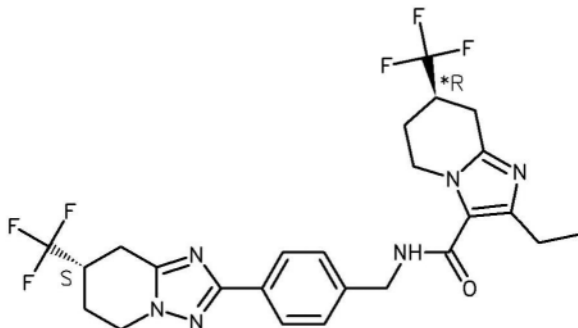
[1545]



[1546] 由中间体I-87 (S) 和II-70合成化合物135, 并且获得白色固体 (39mg, 29%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.28 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.98-7.89 (m, 2H), 7.38 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 4.45 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 4.37-4.25 (m, 1H), 4.17 (td, $J=11.9, 4.7\text{Hz}$, 1H), 4.10-4.01 (m, 1H), 4.01-3.90 (m, 1H), 3.84-3.76 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.23-3.14 (m, 2H), 2.99-2.87 (m, 2H), 2.78 (dd, $J=16.9, 4.9\text{Hz}$, 1H), 2.64 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.36-2.26 (m, 1H), 2.19-2.07 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.11 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

[1547] 化合物136的合成

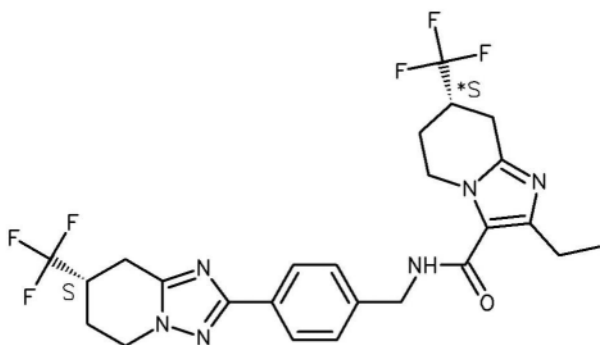
[1548]



[1549] 由中间体I-87 (S) 和II-71合成化合物136, 并且获得白色固体 (65mg, 61%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.32 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 7.94 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.38 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 4.46 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 4.35-4.26 (m, 2H), 4.17 (td, $J=11.9, 4.9\text{Hz}$, 1H), 3.95 (td, $J=12.7, 4.4\text{Hz}$, 1H), 3.22-3.15 (m, 2H), 3.06-2.99 (m, 2H), 2.92 (dd, $J=17.5, 11.9\text{Hz}$, 1H), 2.78-2.63 (m, 3H), 2.31 (ddd, $J=6.9, 4.2, 2.1\text{Hz}$, 1H), 2.23-2.18 (m, 1H), 2.17-2.05 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.12 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

[1550] 化合物137的合成

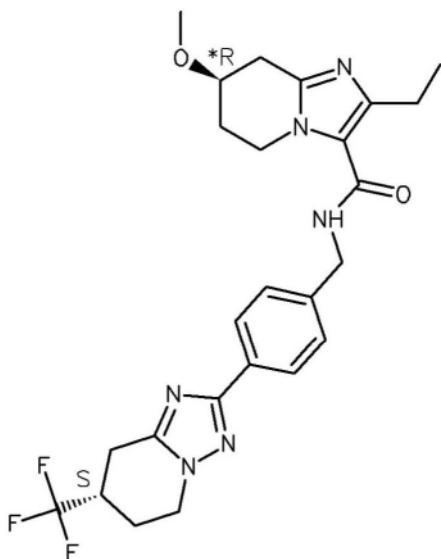
[1551]



[1552] 由中间体I-87 (S) 和II-72合成化合物137,并且获得白色固体 (85mg, 79%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.33 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 7.94 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.39 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 4.47 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 4.40-4.25 (m, 2H), 4.24-4.10 (m, 1H), 4.05-3.87 (m, 1H), 3.26-3.14 (m, 2H), 3.11-2.99 (m, 2H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.82-2.60 (m, 3H), 2.39-2.26 (m, 1H), 2.26-2.05 (m, 2H), 1.93-1.80 (m, 1H), 1.13 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

[1553] 化合物139的合成

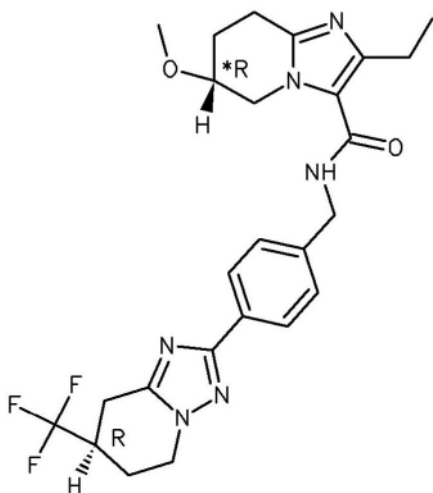
[1554]



[1555] 由中间体I-87 (S) 和II-69合成化合物139,并且获得白色固体 (49mg, 68%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.28 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.93 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.38 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 4.45 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 4.36-4.28 (m, 1H), 4.17 (td, $J=12.1, 4.9\text{Hz}$, 1H), 4.11-4.02 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.83-3.76 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.22-3.15 (m, 2H), 2.99-2.87 (m, 2H), 2.78 (dd, $J=16.9, 4.8\text{Hz}$, 1H), 2.64 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.18-2.06 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 2H), 1.11 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

[1556] 化合物140的合成

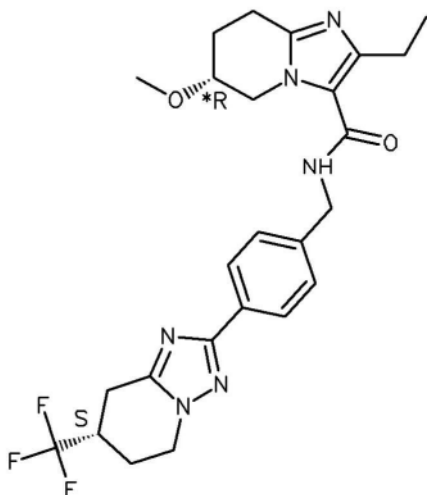
[1557]



[1558] 由中间体I-88 (R) 和II-73合成化合物140,并且获得白色固体 (37mg, 23%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.27-8.23 (m, 1H), 7.93 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.2Hz, 2H), 4.46 (d, J=6.0Hz, 2H), 4.36-4.28 (m, 1H), 4.21-4.00 (m, 3H), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.22-3.15 (m, 2H), 2.92 (dd, J=17.8, 12.3Hz, 1H), 2.74-2.60 (m, 4H), 2.32 (d, J=7.8Hz, 1H), 2.18-1.84 (m, 3H), 1.11 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[1559] 化合物141的合成

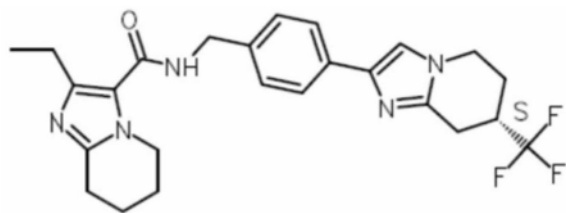
[1560]



[1561] 由中间体I-87 (S) 和II-73合成化合物141,并且获得白色固体 (71mg, 44%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.26 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.2Hz, 2H), 4.46 (d, J=6.0Hz, 2H), 4.32 (dd, J=12.5, 3.8Hz, 1H), 4.22-4.00 (m, 3H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.22-3.14 (m, 2H), 2.92 (dd, J=17.7, 12.2Hz, 1H), 2.73-2.60 (m, 4H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.18-2.03 (m, 2H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.11 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[1562] 化合物142的合成

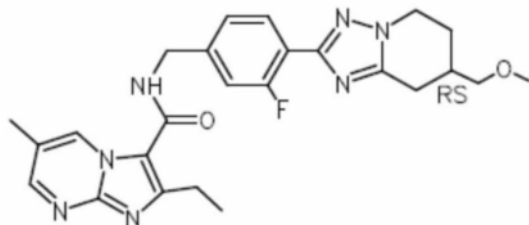
[1563]



[1564] 由中间体I-151b和II-17a合成化合物142,并且获得白色固体(60.7mg,33%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 8.21(t,J=6.0Hz,1H),7.67(d,J=8.2Hz,2H),7.52(s,1H),7.26(d,J=8.2Hz,2H),4.40(d,J=6.0Hz,2H),4.16(dd,J=12.6,3.3Hz,1H),4.02-3.92(m,3H),3.13-3.03(m,2H),2.77(dd,J=17.5,12.6Hz,1H),2.70(t,J=6.3Hz,2H),2.63(q,J=7.5Hz,2H),2.27-2.19(m,1H),2.01-1.89(m,1H),1.89-1.82(m,2H),1.81-1.74(m,2H),1.10(t,J=7.5Hz,3H)。

[1565] 化合物143的合成

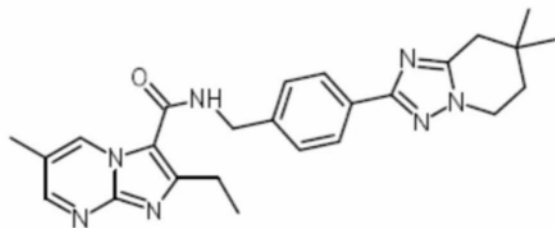
[1566]



[1567] 由中间体I-124和II-3a合成化合物143,并且获得白色固体(122.6mg,66%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 9.20-9.15(m,1H),8.55-8.48(m,2H),7.94(t,J=7.8Hz,1H),7.28(d,J=9.7Hz,2H),4.57(s,2H),4.31-4.19(m,1H),4.15-4.03(m,1H),3.41-3.36(m,2H),3.32(s,3H),3.03(q,J=7.5Hz,2H),3.00-2.88(m,1H),2.60-2.54(m,1H),2.36-2.31(m,3H),2.31-2.25(m,1H),2.17-2.09(m,1H),1.86-1.73(m,1H),1.29(t,J=7.5Hz,3H)。

[1568] 化合物144的合成

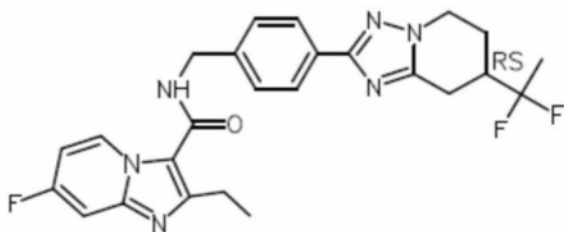
[1569]



[1570] 由中间体I-116和II-3a合成化合物144,并且获得白色固体(155.8mg,64%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 9.16(dd,J=2.3,1.1Hz,1H),8.51(t,J=5.0Hz,2H),7.94(d,J=8.3Hz,2H),7.44(d,J=8.3Hz,2H),4.57(d,J=5.9Hz,2H),4.14(t,J=6.3Hz,2H),3.02(q,J=7.5Hz,2H),2.67(s,2H),2.34(s,3H),1.86(t,J=6.3Hz,2H),1.30-1.25(t,J=7.5Hz,3H),1.04(s,6H)。

[1571] 化合物145的合成

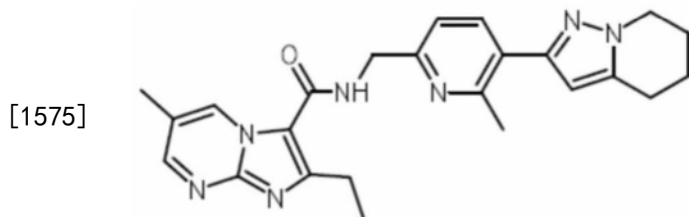
[1572]



[1573] 由中间体I-73a和I-160合成化合物145,并且获得米色固体(146.1mg,73%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 9.04(dd,J=7.4,6.2Hz,1H),8.48(t,J=5.9Hz,1H),7.95(d,J=8.2Hz,2H),7.50(dd,J=9.8,2.6Hz,1H),7.45(d,J=8.3Hz,2H),7.07(td,J=7.6,2.7Hz,1H),4.57(d,J=5.8Hz,2H),4.35-4.27(m,1H),4.12(td,J=12.1,4.6Hz,1H),3.10(dd,J=

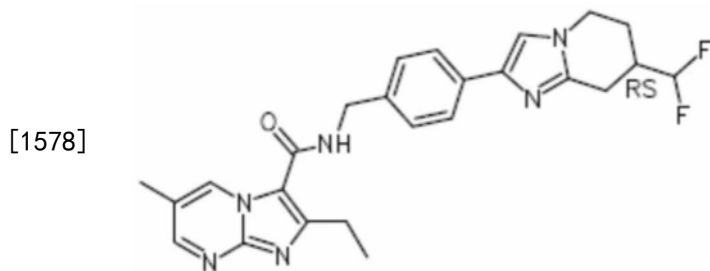
16.6, 4.1Hz, 1H), 3.00 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.80 (dd, $J=16.5, 11.4$ Hz, 1H), 2.71-2.57 (m, 1H), 2.26 (dd, $J=13.4, 2.2$ Hz, 1H), 1.96 (qd, $J=11.8, 5.7$ Hz, 1H), 1.72 (t, $J=19.5$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

[1574] 化合物146的合成



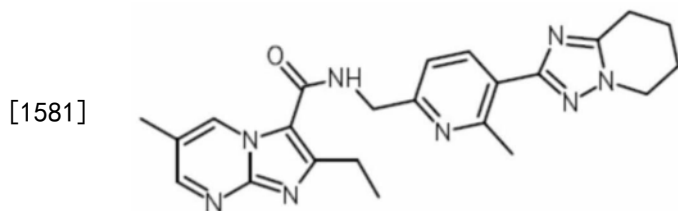
[1576] 由中间体I-149和II-3a合成化合物146,并且获得米色固体(15.1mg, 7%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.21 (s, 1H), 8.52 (t, $J=3.9$ Hz, 1H), 8.49 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.62 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.11 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.09 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.99 (d, $J=5.3$ Hz, 2H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.33 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

[1577] 化合物147的合成



[1579] 由中间体I-137和II-3a合成化合物147,并且获得白色固体(68mg, 31%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.15 (s, 1H), 8.51 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 8.47 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.33 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 6.15 (td, $J=56.1, 4.1$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.18-4.09 (m, 1H), 4.00-3.87 (m, 1H), 3.01 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.94 (dd, $J=16.5, 4.5$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J=10.4, 5.7$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.14-2.07 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 1H), 1.27 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

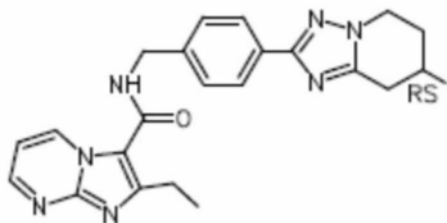
[1580] 化合物148的合成



[1582] 由中间体I-150和II-3a合成化合物148,并且获得白色固体(86.6mg, 46%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.21 (s, 1H), 8.54-8.45 (m, 2H), 8.22 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.17 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.09 (q, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.88 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.09-1.97 (m, 2H), 1.92 (dd, $J=11.1, 5.4$ Hz, 2H), 1.37-1.28 (m, 3H)。

[1583] 化合物149的合成

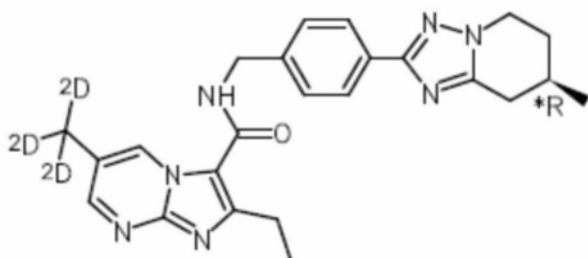
[1584]



[1585] 由中间体I-16和II-102合成化合物149,并且获得白色固体(52mg,21%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ9.33(dd,J=6.9,2.0Hz,1H),8.62(dd,J=4.2,2.0Hz,1H),8.54(s,1H),7.94(d,J=8.2Hz,2H),7.44(d,J=8.2Hz,2H),7.17(dd,J=6.9,4.2Hz,1H),4.57(d,J=5.9Hz,2H),4.22(ddd,J=12.6,5.6,2.9Hz,1H),4.16-4.00(m,1H),3.04(q,J=7.5Hz,2H),2.98(dd,J=17.2,5.4Hz,1H),2.49-2.40(m,1H),2.18-2.00(m,2H),1.82-1.67(m,1H),1.29(t,J=7.5Hz,3H),1.10(d,J=6.6Hz,3H)。

[1586] 化合物150的合成

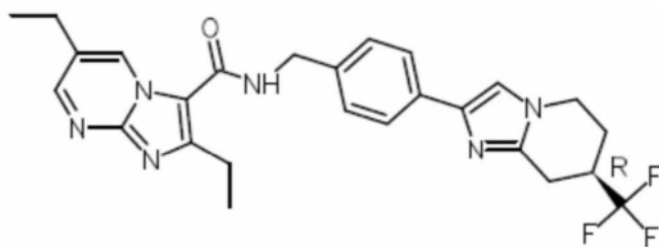
[1587]



[1588] 由中间体I-153和II-98合成化合物150,并且获得灰白色固体(136mg,75%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ9.16(d,J=2.4Hz,1H),8.50(t,J=5.3Hz,2H),7.94(d,J=8.2Hz,2H),7.43(d,J=8.2Hz,2H),4.57(d,J=5.4Hz,2H),4.22(ddd,J=12.5,5.5,2.8Hz,1H),4.13-4.04(m,1H),3.06-2.94(m,3H),2.47-2.39(m,1H),2.13-2.00(m,2H),1.80-1.68(m,1H),1.28(t,J=7.5Hz,3H),1.10(d,J=6.6Hz,3H)。

[1589] 化合物151的合成

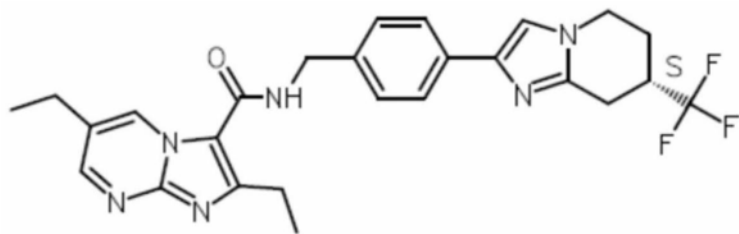
[1590]



[1591] 由中间体I-151a和II-3a合成化合物151,并且获得米色固体(63.8mg,35%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ9.15(d,J=2.4Hz,1H),8.58(d,J=2.5Hz,1H),8.49(t,J=5.9Hz,1H),7.70(d,J=8.2Hz,2H),7.53(s,1H),7.35(d,J=8.3Hz,2H),4.53(d,J=5.9Hz,2H),4.21-4.13(m,1H),3.99(td,J=12.1,4.5Hz,1H),3.12-3.06(m,2H),3.02(q,J=7.5Hz,2H),2.83-2.66(m,3H),2.28-2.19(m,1H),2.02-1.90(m,1H),1.28(t,J=7.5Hz,3H),1.24(t,J=7.5Hz,3H)。

[1592] 化合物152的合成

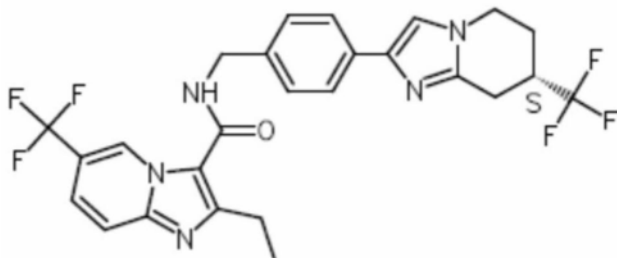
[1593]



[1594] 由中间体I-151b和II-104合成化合物152,并且获得白色固体(68.8mg,38%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 9.14(d,J=2.4Hz,1H),8.57(d,J=2.5Hz,1H),8.48(t,J=5.9Hz,1H),7.69(d,J=8.3Hz,2H),7.53(s,1H),7.34(d,J=8.3Hz,2H),4.52(d,J=5.9Hz,2H),4.16(dd,J=12.8,3.4Hz,1H),3.98(td,J=12.2,4.7Hz,1H),3.13-2.96(m,4H),2.84-2.64(m,3H),2.23(d,J=11.1Hz,1H),2.02-1.88(m,1H),1.27(t,J=7.5Hz,3H),1.23(t,J=7.5Hz,3H)。

[1595] 化合物153的合成

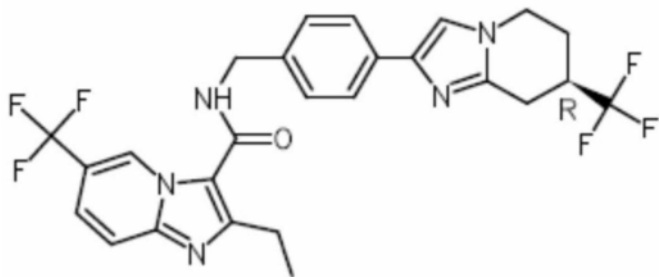
[1596]



[1597] 由中间体I-151b和II-19合成化合物153,并获得灰白色固体(110.9mg,50%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 9.42(s,1H),8.61(s,1H),7.82(d,J=9.4Hz,1H),7.70(d,J=8.1Hz,2H),7.64(d,J=8.1Hz,1H),7.53(s,1H),7.35(d,J=8.1Hz,2H),4.54(s,2H),4.22-4.11(m,1H),3.98(td,J=12.1,4.3Hz,1H),3.15-2.99(m,4H),2.78(dd,J=17.3,12.6Hz,1H),2.23(d,J=11.6Hz,1H),2.03-1.88(m,1H),1.28(t,J=7.5Hz,3H)。

[1598] 化合物154的合成

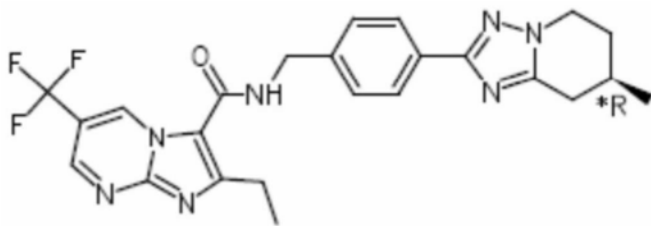
[1599]



[1600] 由中间体I-151a和II-19合成化合物154,并且获得灰白色固体(70.5mg,32%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 9.43(s,1H),8.62(t,J=6.0Hz,1H),7.83(d,J=9.4Hz,1H),7.71(d,J=8.2Hz,2H),7.65(dd,J=9.4,1.9Hz,1H),7.61(s,1H),7.38(d,J=8.0Hz,2H),4.55(d,J=5.8Hz,2H),4.19(d,J=13.4Hz,1H),4.01(td,J=12.5,4.8Hz,1H),3.15-3.09(m,2H),3.05(q,J=7.5Hz,2H),2.89-2.78(m,1H),2.30-2.19(m,1H),1.99(dt,J=18.6,6.4Hz,1H),1.29(t,J=7.5Hz,3H)。

[1601] 化合物155的合成

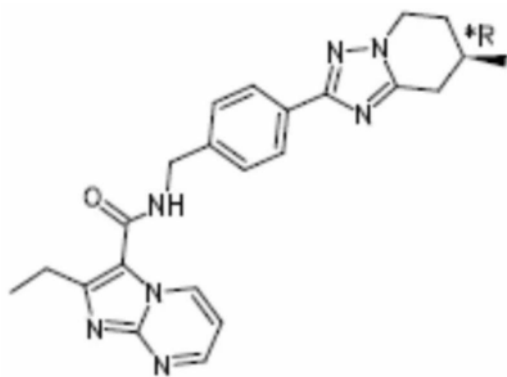
[1602]



[1603] 由中间体I-153和II-19合成化合物155,并且获得白色固体(15mg,10%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 9.68(s,1H),8.97(d,J=2.4Hz,1H),8.73(t,J=5.7Hz,1H),7.94(d,J=8.1Hz,2H),7.45(d,J=8.2Hz,2H),4.59(d,J=5.8Hz,2H),4.22(ddd,J=12.7,5.3,2.6Hz,1H),4.14-4.03(m,1H),3.09(q,J=7.5Hz,2H),2.98(dd,J=16.7,4.6Hz,1H),2.46-2.39(m,1H),2.16-1.97(m,2H),1.83-1.67(m,1H),1.31(t,J=7.5Hz,3H),1.10(d,J=6.6Hz,3H)。

[1604] 化合物156的合成

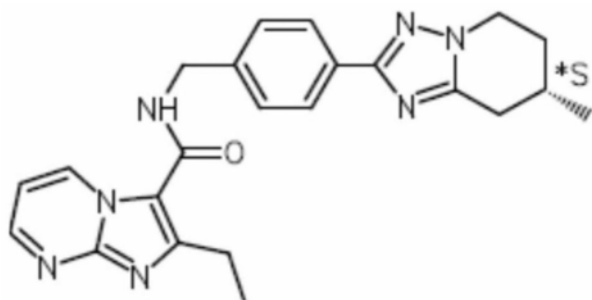
[1605]



[1606] 由中间体I-153和II-102合成化合物156,并且获得白色固体(139.5mg,59%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 9.34(dd,J=6.9,2.0Hz,1H),8.63(dd,J=4.2,2.0Hz,1H),8.56(t,J=5.9Hz,1H),7.94(d,J=8.3Hz,2H),7.44(d,J=8.3Hz,2H),7.18(dd,J=6.9,4.2Hz,1H),4.57(d,J=5.9Hz,2H),4.24-4.17(m,1H),4.13-4.03(m,1H),3.04(q,J=7.5Hz,2H),3.01-2.94(m,1H),2.46-2.40(m,1H),2.15-2.00(m,2H),1.81-1.68(m,1H),1.29(t,J=7.5Hz,3H),1.10(d,J=6.6Hz,3H)。

[1607] 化合物157的合成

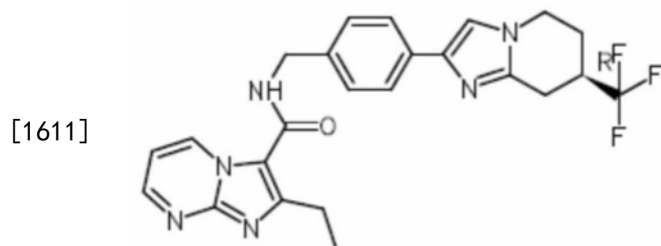
[1608]



[1609] 由中间体I-154和II-102合成化合物157,并且获得白色固体(153.5mg,71%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 9.33(dd,J=6.9,2.0Hz,1H),8.62(dd,J=4.2,2.0Hz,1H),8.55(t,J=5.9Hz,1H),7.94(d,J=8.3Hz,2H),7.44(d,J=8.3Hz,2H),7.17(dd,J=6.9,4.2Hz,1H),4.57(d,J=5.9Hz,2H),4.22(ddd,J=12.6,5.5,2.8Hz,1H),4.13-4.03(m,1H),3.04(q,J=7.5Hz,2H),3.01-2.94(m,1H),2.48-2.39(m,1H),2.09(d,J=7.7Hz,1H),2.05(dd,J=

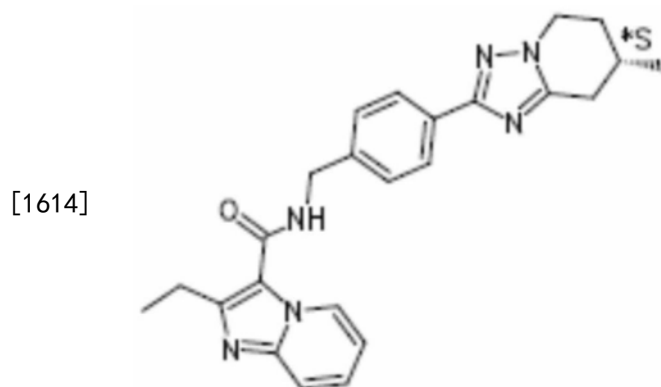
14.3, 3.6Hz, 1H), 1.74 (dtd, $J=13.4, 10.8, 5.8$ Hz, 1H), 1.29 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.10 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)。

[1610] 化合物158的合成



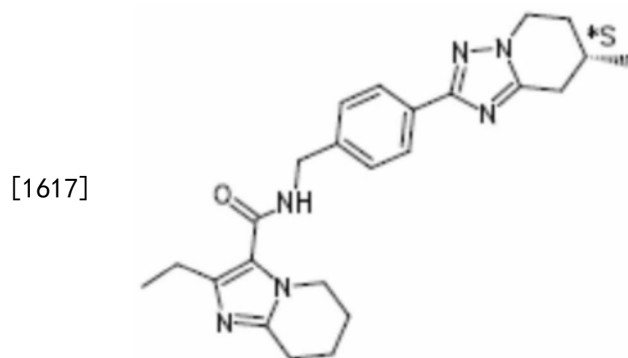
[1612] 由中间体I-151a和II-102合成化合物158,并且获得白色固体(64mg, 33%)。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 9.32 (dd, $J=6.9, 2.0$ Hz, 1H), 8.62 (dd, $J=4.2, 2.0$ Hz, 1H), 8.51 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.34 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.16 (dd, $J=6.9, 4.2$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 4.16 (dd, $J=12.5, 3.3$ Hz, 1H), 3.98 (td, $J=12.1, 4.6$ Hz, 1H), 3.13-3.05 (m, 2H), 3.02 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.78 (dd, $J=17.3, 12.6$ Hz, 1H), 2.29-2.16 (m, 1H), 2.04-1.89 (m, 1H), 1.29 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

[1613] 化合物159的合成



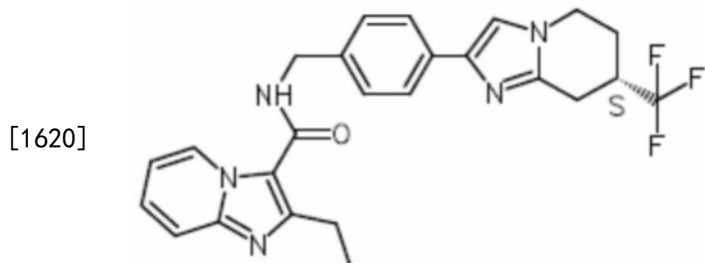
[1615] 由中间体I-154和II-102合成化合物159,并且获得白色固体(41.5mg, 21%)。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.98 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 8.44 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.60 (dd, $J=9.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.01 (td, $J=6.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 4.26-4.18 (m, 1H), 4.12-4.04 (m, 1H), 3.00 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.97-2.94 (m, 1H), 2.46-2.40 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.81-1.68 (m, 1H), 1.27 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.10 (d, $J=6.6$ Hz, 3H)。

[1616] 化合物160的合成



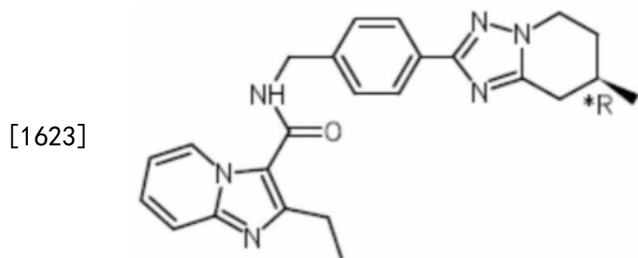
[1618] 由中间体II-17a和I-154合成化合物160,并且获得白色固体(126.8mg,53%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 8.25(t,J=6.0Hz,1H),7.93(d,J=8.3Hz,2H),7.37(d,J=8.3Hz,2H),4.46(d,J=6.0Hz,2H),4.26-4.19(m,1H),4.14-4.04(m,1H),4.00(t,J=5.8Hz,2H),3.03-2.94(m,1H),2.72(t,J=6.3Hz,2H),2.65(q,J=7.5Hz,2H),2.48-2.40(m,1H),2.17-2.03(m,2H),1.89-1.66(m,5H),1.11(t,J=7.5Hz,3H),1.12-1.10(m,3H)。

[1619] 化合物161的合成



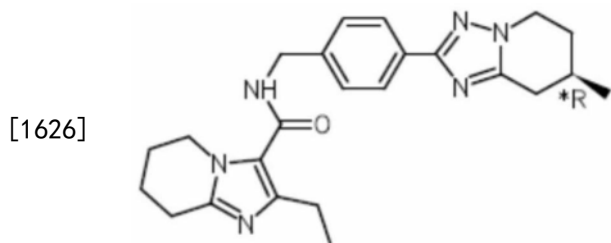
[1621] 由中间体II-102和I-151b合成化合物161,并且获得白色固体(112.1mg,58%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 8.99-8.90(m,1H),8.40(t,J=5.9Hz,1H),7.69(d,J=8.3Hz,2H),7.62-7.56(m,1H),7.52(s,1H),7.40-7.36(m,1H),7.34(dd,J=6.8,4.8Hz,2H),7.01(td,J=6.9,1.2Hz,1H),4.52(d,J=5.9Hz,2H),4.20-4.12(m,1H),3.98(td,J=12.1,4.6Hz,1H),3.12-3.03(m,2H),2.99(q,J=7.5Hz,2H),2.78(dd,J=17.4,12.7Hz,1H),2.23(dd,J=13.2,2.2Hz,1H),2.04-1.88(m,1H),1.27(t,J=7.5Hz,3H)。

[1622] 化合物162的合成



[1624] 由中间体II-102和I-153合成化合物162,并且获得白色固体(78.9mg,46%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 9.01-8.95(m,1H),8.44(t,J=6.0Hz,1H),7.94(d,J=8.3Hz,2H),7.64-7.55(m,1H),7.43(d,J=8.3Hz,2H),7.41-7.34(m,1H),7.01(td,J=6.9,1.2Hz,1H),4.57(d,J=5.9Hz,2H),4.27-4.17(m,1H),4.13-4.01(m,1H),3.04-2.94(m,3H),2.46-2.40(m,1H),2.15-2.00(m,2H),1.82-1.68(m,1H),1.27(t,J=7.5Hz,3H),1.10(d,J=6.6Hz,3H)。

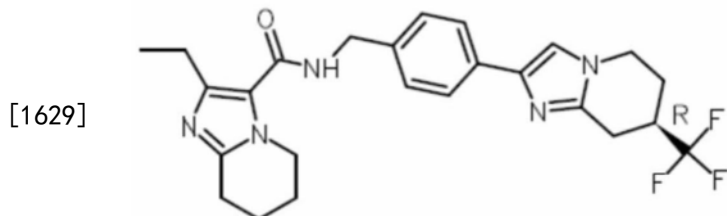
[1625] 化合物163的合成



[1627] 由中间体II-17a和I-153合成化合物163,并且获得白色固体(50.6mg,29%)。¹H

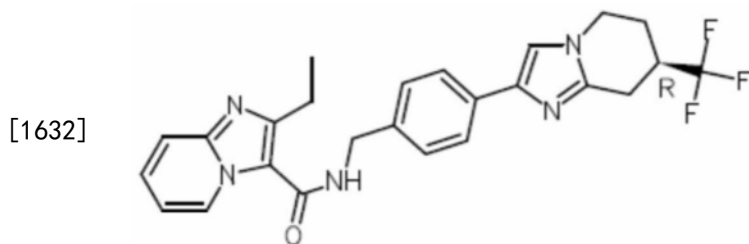
NMR (400MHz, DMSO) δ 8.25 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 4.45 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 4.25-4.17 (m, 1H), 4.13-4.03 (m, 1H), 3.99 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 2.98 (dd, $J=17.0, 5.2$ Hz, 1H), 2.71 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.64 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.17-2.00 (m, 2H), 1.91-1.69 (m, 5H), 1.13-1.07 (m, 6H)。

[1628] 化合物164的合成



[1630] 由中间体II-17a和I-151a合成化合物164,并且获得白色固体 (114.8mg, 61%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.21 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.26 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 4.40 (d, $J=6.0$ Hz, 2H), 4.19-4.12 (m, 1H), 4.03-3.92 (m, 3H), 3.16-3.00 (m, 2H), 2.77 (dd, $J=17.4, 12.6$ Hz, 1H), 2.70 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.63 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.28-2.18 (m, 1H), 2.02-1.89 (m, 1H), 1.88-1.73 (m, 4H), 1.10 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

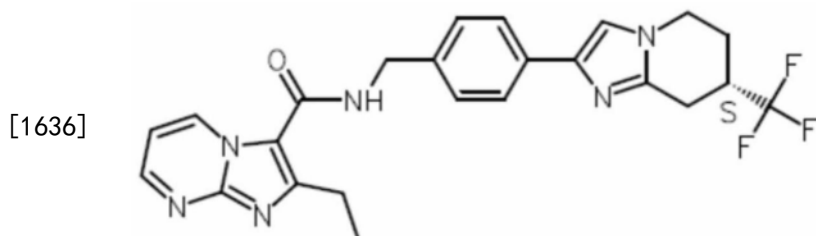
[1631] 化合物165的合成



[1633] 由中间体II-102和I-151a合成化合物165,并且获得白色固体 (91.6mg, 38%)。

[1634] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.97 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 8.40 (t, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.34 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.01 (td, $J=6.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 4.21-4.12 (m, 1H), 3.98 (td, $J=12.1, 4.7$ Hz, 1H), 3.13-3.03 (m, 2H), 2.99 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.78 (dd, $J=17.3, 12.5$ Hz, 1H), 2.28-2.19 (m, 1H), 2.01-1.89 (m, 1H), 1.27 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

[1635] 化合物166的合成

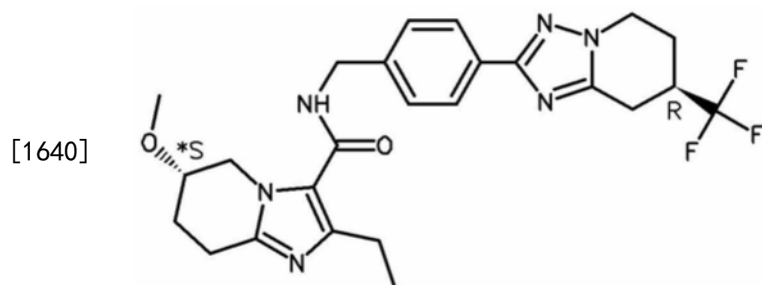


[1637] 由中间体II-83和I-151b合成化合物166,并且获得白色固体 (155.9mg, 61%)。

[1638] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.32 (dd, $J=6.9, 2.0$ Hz, 1H), 8.61 (dd, $J=4.2, 2.0$ Hz, 1H), 8.51 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.34 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.16 (dd, $J=6.9, 4.2$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 4.20-4.11 (m, 1H), 3.98 (td, $J=12.1, 4.6$ Hz, 1H), 3.14-2.98 (m, 4H), 2.77 (dd, $J=17.4, 12.7$ Hz, 1H), 2.23 (dd, $J=13.2, 2.1$ Hz,

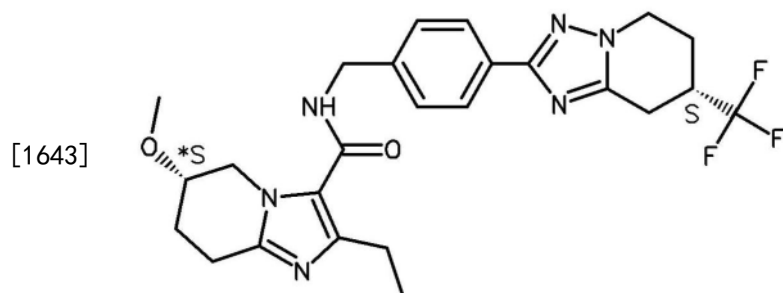
1H), 2.03-1.86 (m, 1H), 1.29 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[1639] 化合物167的合成



[1641] 由中间体II-74和I-88合成化合物167,并且获得白色固体(78.4mg, 47%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.26 (t, J=5.9Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.2Hz, 2H), 4.46 (d, J=6.0Hz, 2H), 4.36-4.28 (m, 1H), 4.22-4.09 (m, 2H), 4.04 (dd, J=13.8, 3.5Hz, 1H), 3.87-3.79 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.23-3.13 (m, 2H), 2.92 (dd, J=17.8, 12.3Hz, 1H), 2.71 (dd, J=7.9, 4.9Hz, 2H), 2.65 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.18-2.02 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.11 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[1642] 化合物168的合成



[1644] 由中间体II-74和I-87合成化合物168,得到白色固体(132.3mg, 83%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.33 (t, J=5.6Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.2Hz, 2H), 4.46 (d, J=6.0Hz, 2H), 4.36-4.27 (m, 1H), 4.22-4.10 (m, 2H), 4.05 (dd, J=13.8, 3.5Hz, 1H), 3.84 (dd, J=5.5, 2.0Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.25-3.14 (m, 2H), 2.92 (dd, J=17.6, 12.1Hz, 1H), 2.74 (dd, J=8.2, 5.1Hz, 2H), 2.66 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.18-2.02 (m, 2H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.12 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[1645] 方法B: 酰氯衍生物和胺衍生物的偶联反应

[1646] 通用程序

[1647] 方法A:在室温和氮气气氛下,在圆底烧瓶中,将胺衍生物(1当量)加入到酰氯衍生物(1.6当量)的无水二噁烷的溶液中。将混合物搅拌10分钟,并加入DIPEA(1.6当量)。将反应混合物在室温下搅拌16小时。将混合物用NaHCO₃(饱和水溶液)和水的溶液稀释。

[1648] 方法B:在圆底烧瓶中,将DIPEA(3至6当量)加入到胺衍生物(1当量)的无水二噁烷的溶液中。将反应混合物搅拌10分钟,并将混合物加入到酰氯衍生物(1.7至3当量)的无水二噁烷的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时。

[1649] 通过用NaHCO₃溶液(饱和水溶液)和水稀释反应混合物来处理该混合物,并用DCM萃取。将合并的有机萃取物干燥(无水MgSO₄),过滤并真空浓缩。

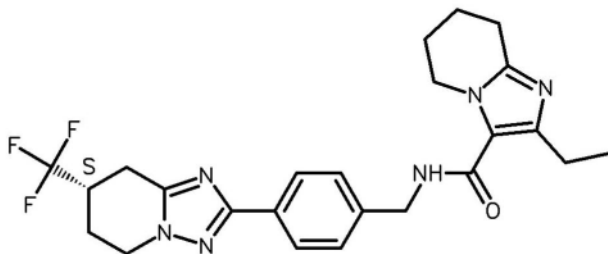
[1650] 在另选方案中,在稀释之后,过滤混合物并洗涤固体,然后真空干燥。

[1651] 粗产物可通过快速柱色谱法(二氧化硅)纯化和/或用DIPE、Et₂O、DCM/MeOH(9:1)研磨。

[1652] 通过方法B获得以下化合物:

[1653] 化合物169的合成

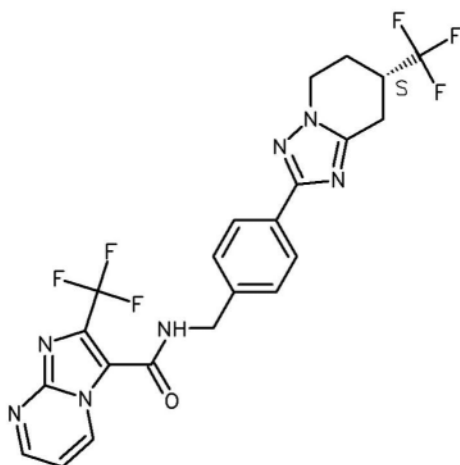
[1654]



[1655] 由中间体II-52和I-88合成化合物169,并且获得白色固体(117.7mg,72%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ8.24(t,J=5.9Hz,1H),7.93(d,J=8.2Hz,2H),7.38(d,J=8.2Hz,2H),4.45(d,J=5.9Hz,2H),4.32(dd,J=12.8,3.6Hz,1H),4.17(td,J=12.0,4.8Hz,1H),3.99(t,J=5.7Hz,2H),3.25-3.12(m,2H),2.92(dd,J=17.7,12.2Hz,1H),2.71(t,J=6.2Hz,2H),2.64(dd,J=15.0,7.5Hz,2H),2.36-2.28(m,1H),2.19-2.04(m,1H),1.90-1.72(m,4H),1.11(t,J=7.5Hz,3H)。

[1656] 化合物170的合成

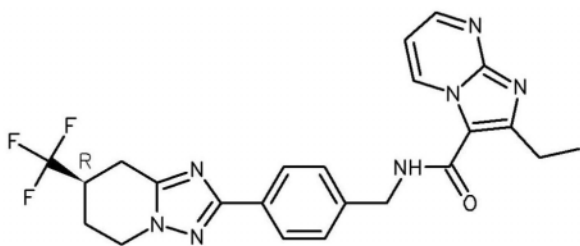
[1657]



[1658] 由中间体II-108和I-87合成化合物170,并且获得淡棕色固体(146.7mg,70%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ9.00(dd,J=6.9,1.8Hz,1H),8.90(s,1H),8.81(dd,J=3.9,1.9Hz,1H),7.98(d,J=8.1Hz,2H),7.46(d,J=8.0Hz,2H),7.31(dd,J=6.9,4.1Hz,1H),4.62(d,J=5.7Hz,2H),4.40-4.12(m,2H),3.31-3.10(m,2H),2.91(s,1H),2.42-2.29(m,1H),2.25-2.05(m,1H)。

[1659] 化合物171的合成

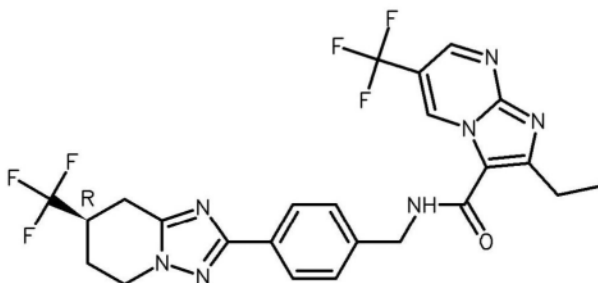
[1660]



[1661] 由中间体II-55和I-88合成化合物171,并且获得米色固体(12.1g,94%)。¹H NMR (400MHz,DMSO) δ 9.34 (dd, J =6.9,1.9Hz,1H), 8.62 (dd, J =4.1,2.0Hz,1H), 8.55 (t, J =5.9Hz,1H), 7.95 (d, J =8.2Hz,2H), 7.45 (d, J =8.2Hz,2H), 7.17 (dd, J =6.9,4.2Hz,1H), 4.58 (d, J =5.9Hz,2H), 4.33 (dd, J =12.9,3.6Hz,1H), 4.17 (td, J =12.1,4.9Hz,1H), 3.25-3.14 (m,2H), 3.04 (q, J =7.5Hz,2H), 2.92 (dd, J =17.7,12.2Hz,1H), 2.38-2.26 (m,1H), 2.11 (qd, J =11.6,5.8Hz,1H), 1.29 (t, J =7.5Hz,3H)。

[1662] 化合物172的合成

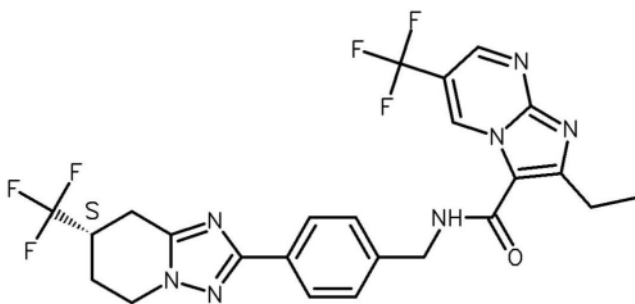
[1663]



[1664] 由中间体II-54和I-88合成化合物172,获得白色固体(121.4mg,63%)。¹H NMR (400MHz,DMSO) δ 9.69 (dd, J =2.4,1.1Hz,1H), 8.97 (d, J =2.6Hz,1H), 8.73 (t, J =6.0Hz,1H), 7.96 (d, J =8.3Hz,2H), 7.47 (d, J =8.3Hz,2H), 4.60 (d, J =5.9Hz,2H), 4.33 (dd, J =12.8,3.7Hz,1H), 4.17 (td, J =12.2,4.9Hz,1H), 3.25-3.15 (m,2H), 3.09 (q, J =7.5Hz,2H), 2.93 (dd, J =17.7,12.2Hz,1H), 2.32 (dd, J =10.8,2.2Hz,1H), 2.11 (qd, J =11.4,5.9Hz,1H), 1.31 (t, J =7.5Hz,3H)。

[1665] 化合物173的合成

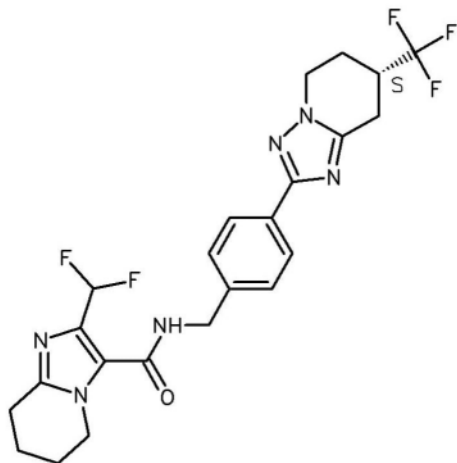
[1666]



[1667] 由中间体II-54和I-87合成化合物173,获得浅米色固体(66mg,33%)。¹H NMR (400MHz,DMSO) δ 9.70-9.68 (m,1H), 8.97 (d, J =2.5Hz,1H), 8.73 (t, J =5.9Hz,1H), 7.96 (d, J =8.3Hz,2H), 7.47 (d, J =8.3Hz,2H), 4.60 (d, J =5.8Hz,2H), 4.33 (dd, J =12.9,3.7Hz,1H), 4.17 (td, J =12.0,4.7Hz,1H), 3.23-3.15 (m,2H), 3.09 (q, J =7.5Hz,2H), 2.93 (dd, J =17.6,12.2Hz,1H), 2.35-2.29 (m,1H), 2.17-2.05 (m,1H), 1.31 (t, J =7.5Hz,3H)。

[1668] 化合物174的合成

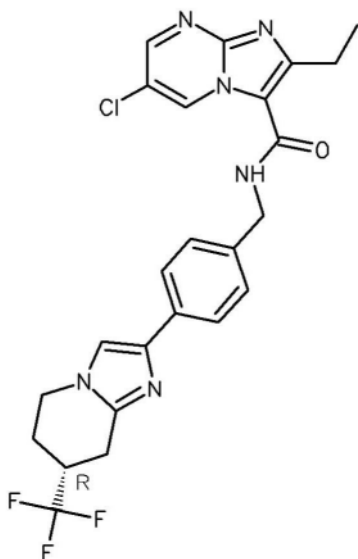
[1669]



[1670] 由中间体II-107和I-87合成化合物174,获得米色固体(66.8mg,34.2%)。¹H NMR (400MHz,DMSO) δ 8.83 (t, J=5.9Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.2Hz, 2H), 6.95 (t, J=54.3Hz, 1H), 4.48 (d, J=5.8Hz, 2H), 4.37-4.29 (m, 1H), 4.17 (td, J=12.0, 4.9Hz, 1H), 4.04 (t, J=5.7Hz, 2H), 3.24-3.13 (m, 2H), 2.93 (dd, J=17.6, 12.1Hz, 1H), 2.79 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.21-2.05 (m, 1H), 1.96-1.78 (m, 4H)。

[1671] 化合物175的合成

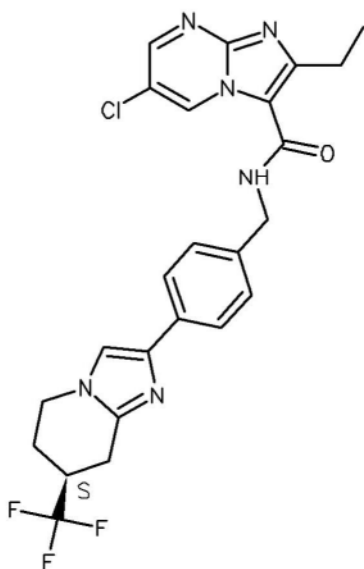
[1672]



[1673] 由中间体II-106和I-151a合成化合物175,获得淡橙色固体(45.4mg,29%)。¹H NMR (400MHz,DMSO) δ 9.41 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.68 (d, J=2.6Hz, 1H), 8.59 (t, J=5.9Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.34 (d, J=8.3Hz, 2H), 4.53 (d, J=5.9Hz, 2H), 4.16 (dd, J=12.7, 3.5Hz, 1H), 3.98 (td, J=12.1, 4.5Hz, 1H), 3.12-3.08 (m, 2H), 3.07-3.00 (m, 2H), 2.78 (dd, J=17.4, 12.7Hz, 1H), 2.28-2.17 (m, 1H), 2.03-1.87 (m, 1H), 1.28 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[1674] 化合物176的合成

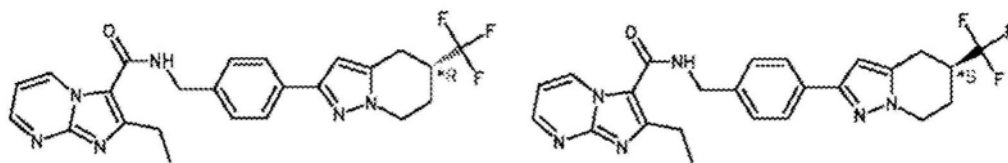
[1675]



[1676] 由中间体II-106和I-151b合成化合物176,获得黄色固体(85.3mg,30%)。¹H NMR (400MHz,DMSO) δ 9.41 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.59 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.34 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 4.53 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.16 (dd, $J=12.5, 3.4$ Hz, 1H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.04 (dd, $J=15.0, 7.5$ Hz, 4H), 2.78 (dd, $J=17.5, 12.7$ Hz, 1H), 2.23 (dd, $J=13.2, 2.1$ Hz, 1H), 1.95 (dq, $J=11.6, 5.3$ Hz, 1H), 1.28 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

[1677] 化合物177和178的合成

[1678]



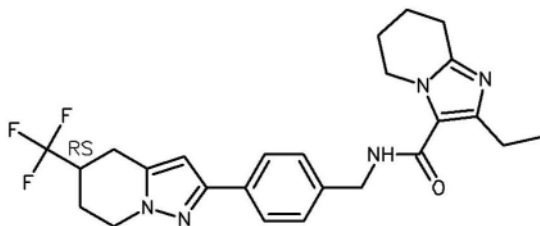
[1679] 由中间体II-55和I-47在SFC分离之后(Jasco SFC制备系统,i-纤维素柱(Phenomenex) 250*30mm,5mm粒度,在30℃和120巴下以100mL/min的CO₂(40%)/MeOH(60%)/二乙胺(0.1%)的等度模式)合成异构体177和178,得到177(386.1mg,48%产率)和178(335.8mg,42%产率),为白色固体。

[1680] 177:¹H NMR (400MHz,DMSO) δ 9.33 (dd, $J=6.9, 2.0$ Hz, 1H), 8.63 (dd, $J=4.2, 2.0$ Hz, 1H), 8.54 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.17 (dt, $J=12.4, 6.2$ Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.55 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 4.31 (dd, $J=12.9, 3.5$ Hz, 1H), 4.12 (td, $J=12.2, 4.8$ Hz, 1H), 3.14 (dd, $J=15.8, 3.8$ Hz, 1H), 3.04 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.80 (dd, $J=15.8, 11.1$ Hz, 1H), 2.28 (dd, $J=13.3, 2.3$ Hz, 1H), 2.04 (ddd, $J=25.0, 11.9, 5.8$ Hz, 1H), 1.30 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

[1681] 178:¹H NMR (400MHz,DMSO) δ 9.33 (dd, $J=6.9, 2.0$ Hz, 1H), 8.63 (dd, $J=4.2, 2.0$ Hz, 1H), 8.54 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.17 (dd, $J=6.9, 4.2$ Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.55 (d, $J=5.9$ Hz, 2H), 4.31 (dd, $J=12.7, 3.4$ Hz, 1H), 4.12 (td, $J=12.3, 4.8$ Hz, 1H), 3.13 (dt, $J=16.0, 7.9$ Hz, 1H), 3.04 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.80 (dd, $J=15.8, 11.2$ Hz, 1H), 2.28 (dd, $J=13.4, 2.3$ Hz, 1H), 2.04 (ddd, $J=24.9, 11.8, 5.7$ Hz, 1H), 1.30 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。

[1682] 化合物179的合成

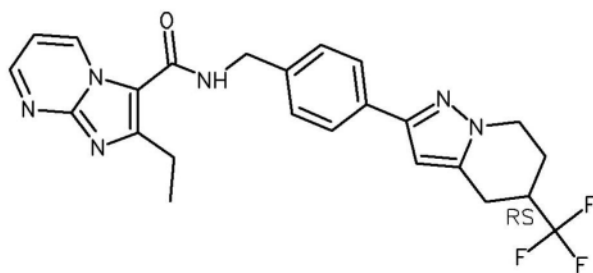
[1683]



[1684] 由中间体II-52和I-27合成化合物179,并且获得白色固体(49.4mg,产率:51%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.23 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.31 (d, J=8.3Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.42 (d, J=5.9Hz, 2H), 4.30 (dd, J=12.9, 3.5Hz, 1H), 4.11 (td, J=12.3, 4.8Hz, 1H), 3.99 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.13 (dd, J=15.9, 3.6Hz, 1H), 3.07-2.93 (m, 1H), 2.78 (dd, 1H), 2.70 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.64 (q, 2H), 2.28 (dd, J=13.4, 2.3Hz, 1H), 2.04 (qd, J=11.8, 5.7Hz, 1H), 1.92-1.81 (m, J=7.8Hz, 2H), 1.81-1.71 (m, 2H), 1.10 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[1685] 化合物180的合成

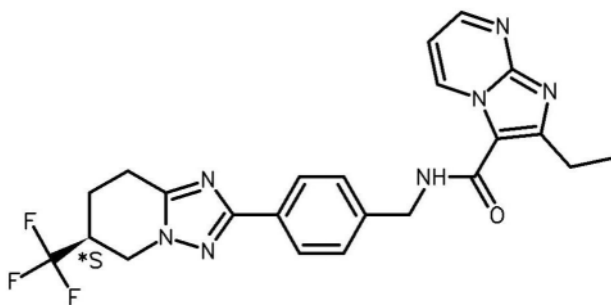
[1686]



[1687] 由中间体II-55和I-10合成化合物180,并且获得淡橙色固体(54.5mg,产率:49%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.33 (dd, J=6.9, 2.0Hz, 1H), 8.63 (dd, J=4.2, 2.0Hz, 1H), 8.54 (t, J=5.9Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.17 (dd, J=6.9, 4.2Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.55 (d, J=5.9Hz, 2H), 4.31 (dd, J=12.6, 3.6Hz, 1H), 4.12 (td, J=12.4, 4.8Hz, 1H), 3.24-3.08 (m, 1H), 3.04 (q, J=7.5Hz, 3H), 2.95-2.68 (m, 1H), 2.42-2.20 (m, 1H), 2.04 (qd, J=11.8, 5.7Hz, 1H), 1.30 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[1688] 化合物181的合成

[1689]

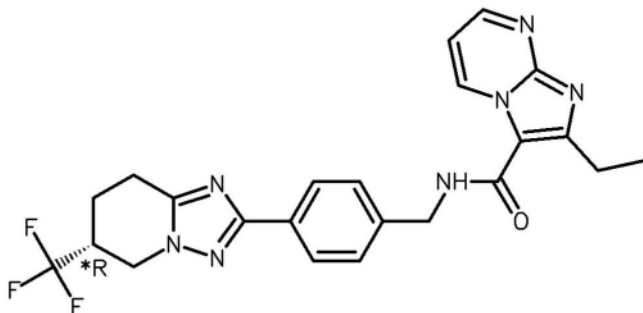


[1690] 由中间体II-55和I-47合成化合物181。通过SFC(Jasco SFC制备系统,i-纤维素柱(Phenomenex)250*30mm,5mm粒度,等度模式为100mL/min的CO₂(40%)/MeOH(60%)/二乙胺(0.1%),在30℃和120巴下)分离异构体,得到淡橙色固体(35mg,产率:23%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.34 (dd, J=6.9, 2.0Hz, 1H), 8.63 (dd, J=4.2, 2.0Hz, 1H), 8.56 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.18 (dd, J=6.9, 4.2Hz, 1H), 4.59 (d, J=5.9Hz, 2H), 4.47 (dd, J=12.4, 5.6Hz, 1H), 4.24-4.16 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.05

(q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.29-2.19 (m, 1H), 2.09-1.92 (m, 1H), 1.30 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

[1691] 化合物182的合成

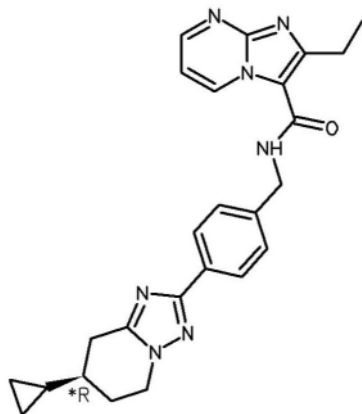
[1692]



[1693] 由中间体II-55和I-47合成化合物182。通过SFC(Jasco SFC制备系统, i-纤维素柱(Phenomenex) 250*30mm, 5mm粒度, 等度模式为100mL/min的 CO_2 (40%) / MeOH (60%) / 二乙胺 (0.1%), 在30℃和120巴下) 分离异构体, 得到淡橙色固体 (30.5mg, 产率: 20%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.34 (dd, $J=6.9, 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.63 (dd, $J=4.2, 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.56 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.46 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.18 (dd, $J=6.9, 4.2\text{Hz}$, 1H), 4.59 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 4.47 (dd, $J=12.4, 5.6\text{Hz}$, 1H), 4.25-4.15 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.05 (q, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.94 (ddd, $J=17.1, 10.5, 6.2\text{Hz}$, 1H), 2.25 (dd, $J=8.6, 5.0\text{Hz}$, 1H), 2.10-1.95 (m, 1H), 1.30 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H)。

[1694] 化合物183的合成

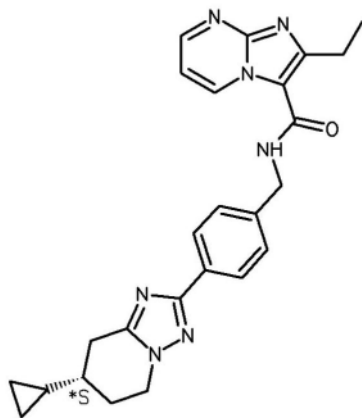
[1695]



[1696] 由中间体II-55和I-60合成化合物183。通过SFC(Jasco SFC制备系统, i-纤维素柱(Phenomenex) 250*30mm, 5mm粒度, 等度模式为100mL/min的 CO_2 (40%) / MeOH (60%) / 二乙胺 (0.1%), 在30℃和120巴下) 分离异构体, 得到淡白色固体 (45mg, 产率: 14%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.33 (dd, $J=6.9, 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.62 (dd, $J=4.2, 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.55 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 7.96-7.91 (m, 2H), 7.44 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.17 (dd, $J=6.9, 4.2\text{Hz}$, 1H), 4.57 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 4.25 (ddd, $J=12.7, 5.7, 3.3\text{Hz}$, 1H), 4.09-4.01 (m, 1H), 3.07-2.97 (m, 3H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.29 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 4H), 0.81-0.71 (m, 1H), 0.50-0.43 (m, 2H), 0.27-0.18 (m, 2H)。

[1697] 化合物184的合成

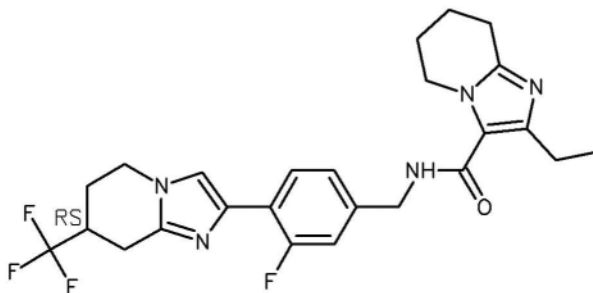
[1698]



[1699] 由中间体II-55和I-60合成化合物184。通过SFC(Jasco SFC制备系统,i-纤维素柱(Phenomenex)250*30mm,5mm粒度,等度模式为100mL/min的CO₂(40%)/MeOH(60%)/二乙胺(0.1%),在30℃和120巴下)分离异构体,得到淡白色固体(61mg,产率:19%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ9.33(dd,J=6.9,2.0Hz,1H),8.62(dd,J=4.2,2.0Hz,1H),8.55(t,J=6.0Hz,1H),7.94(d,J=8.2Hz,2H),7.44(d,J=8.2Hz,2H),7.17(dd,J=6.9,4.2Hz,1H),4.57(d,J=5.9Hz,2H),4.25(ddd,J=12.6,5.6,3.4Hz,1H),4.10-4.00(m,1H),3.08-2.97(m,3H),2.64(dd,J=16.9,10.0Hz,1H),2.19-2.09(m,1H),1.96-1.85(m,1H),1.29(t,J=7.5Hz,4H),0.81-0.71(m,1H),0.49-0.44(m,2H),0.26-0.18(m,2H)。

[1700] 化合物185的合成

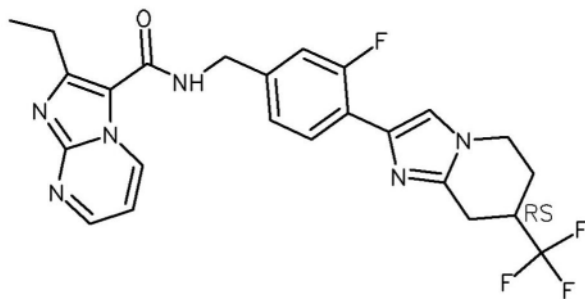
[1701]



[1702] 由中间体II-52和I-130合成化合物185,并且获得白色固体(87mg,产率:68%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ8.24(t,J=5.9Hz,1H),7.96(t,J=8.1Hz,1H),7.43(d,J=4.2Hz,1H),7.14(t,J=9.9Hz,2H),4.42(d,J=5.9Hz,2H),4.21(dd,J=12.7,3.3Hz,1H),4.03-3.93(m,3H),3.14-3.05(m,2H),2.80(dd,J=17.3,12.6Hz,1H),2.71(t,J=6.1Hz,2H),2.64(q,J=7.5Hz,2H),2.24(d,J=13.2Hz,1H),1.95(qd,J=11.9,5.6Hz,1H),1.85(d,J=4.2Hz,2H),1.78(d,J=5.0Hz,2H),1.11(t,J=7.5Hz,3H)。

[1703] 化合物186的合成

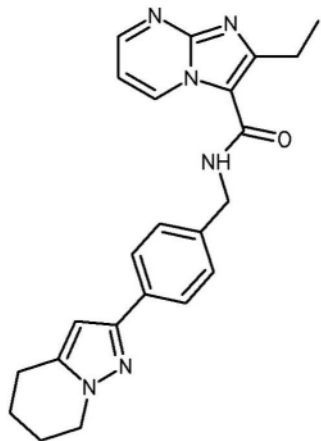
[1704]



[1705] 由中间体II-55和I-130合成化合物186,并且获得白色固体(43mg,产率:34%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 9.34(dd,J=6.9,2.0Hz,1H),8.63(dd,J=4.2,2.0Hz,1H),8.54(t,J=6.0Hz,1H),7.98(t,J=8.1Hz,1H),7.44(d,J=4.3Hz,1H),7.24(s,1H),7.21(d,J=4.7Hz,1H),7.17(dd,J=6.9,4.2Hz,1H),4.55(d,J=5.8Hz,2H),4.29-4.13(m,1H),3.99(td,J=12.3,4.7Hz,1H),3.14-3.09(m,1H),3.05(q,J=7.5Hz,2H),2.80(dd,J=17.4,12.5Hz,1H),2.25(d,J=11.1Hz,1H),1.96(qd,J=12.0,5.4Hz,1H),1.30(t,J=7.5Hz,3H)。

[1706] 化合物187的合成

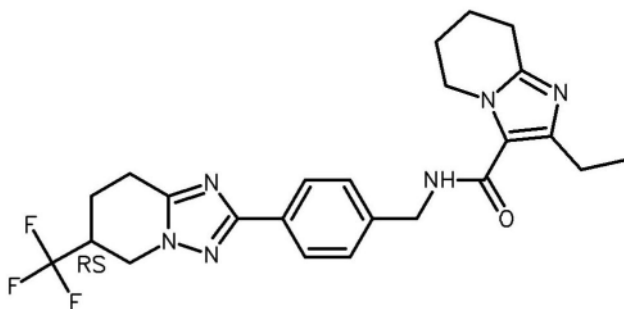
[1707]



[1708] 由中间体II-55和I-86合成化合物187,并且获得微黄色固体(62mg,产率:71%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 9.32(dd,J=6.9,2.0Hz,1H),8.62(dd,J=4.2,2.0Hz,1H),8.51(t,J=5.8Hz,1H),7.72(d,J=8.2Hz,2H),7.37(d,J=8.2Hz,2H),7.16(dd,J=6.9,4.2Hz,1H),6.40(s,1H),4.54(d,J=5.9Hz,2H),4.08(t,J=6.1Hz,2H),3.03(q,J=7.5Hz,2H),2.77(t,J=6.3Hz,2H),2.02-1.94(m,2H),1.83-1.75(m,2H),1.29(t,J=7.5Hz,3H)。

[1709] 化合物188的合成

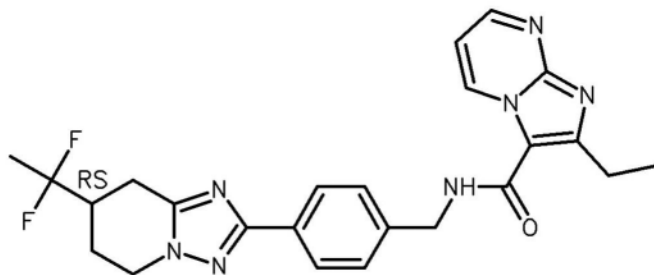
[1710]



[1711] 由中间体II-52和I-47合成化合物188,并且获得微黄色固体(51mg,产率:53%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 8.25(t,J=6.0Hz,1H),7.93(d,J=8.3Hz,2H),7.38(d,J=8.3Hz,2H),4.46(t,J=7.2Hz,3H),4.23-4.16(m,1H),3.99(t,J=5.8Hz,2H),3.29(s,1H),3.06-2.98(m,1H),2.95(dt,J=12.8,6.3Hz,1H),2.71(t,J=6.3Hz,2H),2.64(q,J=7.5Hz,2H),2.28-2.20(m,1H),2.02(dtd,J=13.2,10.8,6.0Hz,1H),1.87-1.76(m,4H),1.10(t,J=7.5Hz,3H)。

[1712] 化合物189的合成

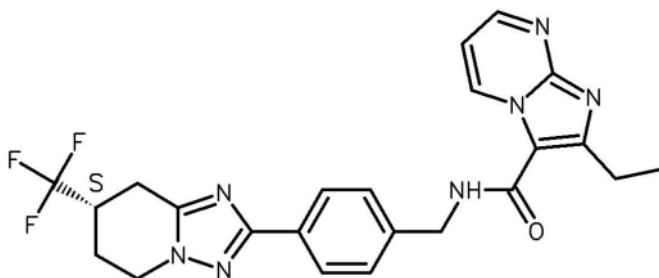
[1713]



[1714] 由中间体II-55和I-160合成化合物189,并且获得白米色固体(66.9mg,产率:74%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 8.55(dd,J=6.9,1.9Hz,1H),7.83(dd,J=4.2,1.9Hz,1H),7.18(d,J=8.2Hz,2H),6.69(d,J=8.1Hz,2H),6.35(dd,J=6.9,4.2Hz,1H),3.87(s,2H),3.77(s,1H),3.58(dd,J=12.7,3.4Hz,1H),3.36(td,J=12.3,5.1Hz,1H),2.39(dd,J=16.5,4.8Hz,1H),2.26(q,J=7.6Hz,2H),2.08(dd,J=16.9,11.3Hz,1H),1.82(s,1H),1.59(d,J=13.8Hz,1H),1.34-1.22(m,1H),0.92(t,J=19.1Hz,3H),0.54(t,J=7.6Hz,3H)。

[1715] 化合物190的合成

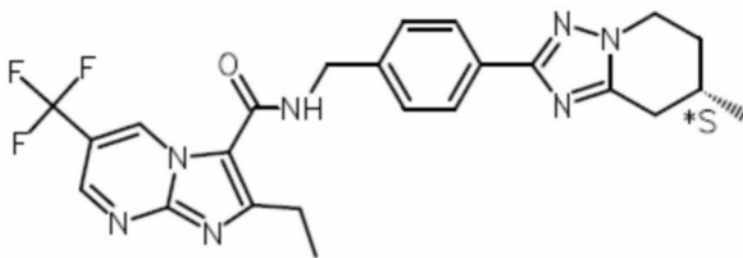
[1716]



[1717] 由中间体II-55和I-87合成化合物190,并且获得米色固体(13.2g,98%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 9.34(dd,J=6.9,2.0Hz,1H),8.62(dd,J=4.2,2.0Hz,1H),8.54(t,J=5.9Hz,1H),7.95(d,J=8.3Hz,2H),7.45(d,J=8.3Hz,2H),7.17(dd,J=6.9,4.2Hz,1H),4.58(d,J=5.9Hz,2H),4.33(dd,J=12.9,3.4Hz,1H),4.17(td,J=12.2,4.9Hz,1H),3.23-3.14(m,2H),3.04(q,J=7.5Hz,2H),2.92(dd,J=17.7,12.2Hz,1H),2.36-2.27(m,1H),2.11(qd,J=11.4,5.8Hz,1H),1.29(t,J=7.5Hz,3H)。

[1718] 化合物191的合成

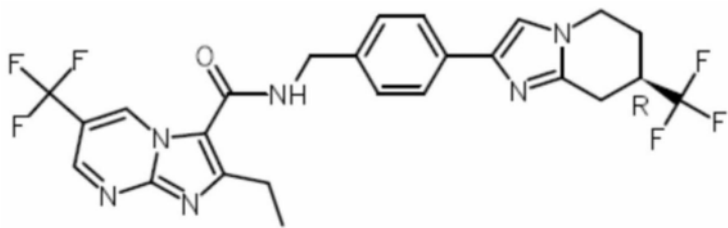
[1719]



[1720] 由中间体II-54和I-154合成化合物191,并且获得米色固体(45.8mg,23%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 9.68(d,J=1.3Hz,1H),8.97(d,J=2.5Hz,1H),8.73(t,J=5.8Hz,1H),7.94(d,J=8.2Hz,2H),7.45(d,J=8.3Hz,2H),4.59(d,J=5.8Hz,2H),4.22(ddd,J=12.6,5.5,2.8Hz,1H),4.12-4.03(m,1H),3.09(q,J=7.5Hz,2H),2.98(dd,J=17.1,5.3Hz,1H),2.46-2.39(m,1H),2.14-2.01(m,2H),1.74(dtd,J=13.3,10.8,5.7Hz,1H),1.31(t,J=7.5Hz,3H),1.10(d,J=6.6Hz,3H)。

[1721] 化合物192的合成

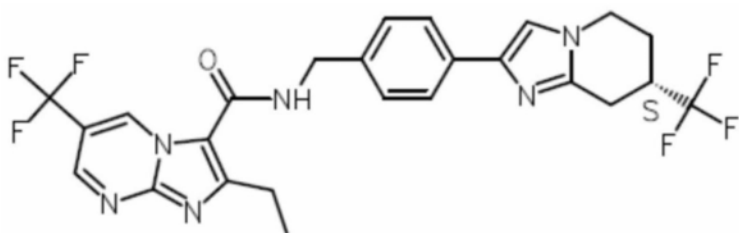
[1722]



[1723] 由中间体II-54和I-151a合成化合物192,并且获得浅米色固体(41.1mg,25%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 9.67(d,J=1.3Hz,1H),8.96(d,J=2.5Hz,1H),8.69(t,J=5.8Hz,1H),7.70(d,J=8.2Hz,2H),7.53(s,1H),7.35(d,J=8.3Hz,2H),4.54(d,J=5.8Hz,2H),4.16(dd,J=12.5,3.4Hz,1H),3.98(td,J=12.1,4.5Hz,1H),3.08(dd,J=15.0,7.4Hz,4H),2.77(dd,J=17.4,12.6Hz,1H),2.23(d,J=11.3Hz,1H),1.95(qd,J=11.8,5.4Hz,1H),1.30(t,J=7.5Hz,3H)。

[1724] 化合物193的合成

[1725]



[1726] 由中间体II-54和I-151b合成化合物193,并且获得淡橙色固体(17.8mg,11%)。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 9.67(d,J=1.4Hz,1H),8.96(d,J=2.6Hz,1H),8.69(t,J=5.8Hz,1H),7.70(d,J=8.2Hz,2H),7.53(s,1H),7.35(d,J=8.3Hz,2H),4.54(d,J=5.8Hz,2H),4.16(dd,J=12.6,3.4Hz,1H),3.98(td,J=12.1,4.6Hz,1H),3.12-3.01(m,4H),2.77(dd,J=17.4,12.7Hz,1H),2.23(d,J=11.0Hz,1H),2.02-1.87(m,1H),1.30(t,J=7.5Hz,3H)。

[1727] 方法C:偶联反应,然后保护基团裂解

[1728] 通用程序

[1729] a) 偶联反应

[1730] 在圆底烧瓶中,将羧酸衍生物(1.1至1.3当量)加入到胺衍生物(1当量)的DMF的溶液中。加入DIPEA(7当量)和HATU[CAS148893-10-1](1.5当量),并将反应混合物在室温下搅拌16小时。将混合物用NaHCO₃溶液(饱和水溶液)稀释并用DCM萃取。将合并的有机萃取物干燥(无水MgSO₄),过滤并真空浓缩。将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅,梯度:DCM/MeOH(9:1)/DCM)纯化。收集所需级分并真空浓缩,得到所需中间体XX。

[1731] b) 保护基团裂解

[1732] 方法CA:在室温下,在圆底烧瓶中,将HCl的二噁烷溶液(4M,6当量)加入到从步骤a)获得的产物(1当量)的DCM的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16小时。真空浓缩混合物。可在浓缩之前使用萃取步骤。然后将粗产物通过快速柱色谱法(二氧化硅)纯化和/或研制(用DIPE,DCM),得到所需化合物。

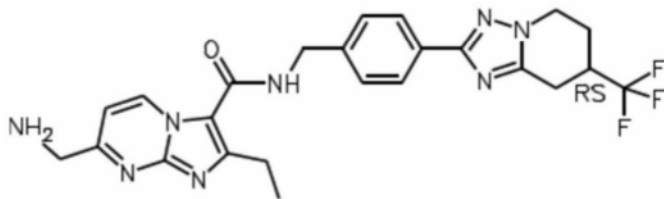
[1733] 方法CB:在0°C下,将TFA加入到在圆底烧瓶中从步骤a)获得的产物(1当量)的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌1小时。将混合物用NaHCO₃溶液(饱和水溶液)中和,并用适当溶剂萃取。将合并的有机萃取物干燥(无水MgSO₄),过滤并真空浓缩。将粗产物通过快速

柱色谱法、反相纯化或研磨 (DCM), 得到所需化合物。

[1734] 通过方法C获得以下化合物:

[1735] 化合物138的合成

[1736]

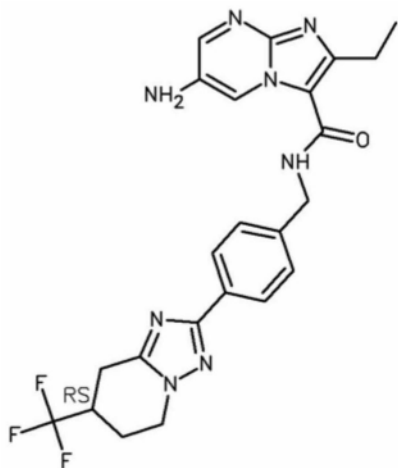


[1737] 中间体II-22和I-6之间的偶联反应(步骤a)产生黄色固体(200mg, 80%, 85%纯度)。

[1738] 以类似于方法A所述的程序用HCl处理, 得到化合物138, 为黄色固体(33mg, 16%)。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 9.26(d, J=7.1Hz, 1H), 8.46(t, J=5.9Hz, 1H), 7.95(d, J=8.2Hz, 2H), 7.45(d, J=8.2Hz, 2H), 7.25(d, J=7.1Hz, 1H), 4.57(d, J=5.8Hz, 2H), 4.32(dd, J=12.5, 3.7Hz, 1H), 4.22-4.12(m, 1H), 3.86(s, 1H), 3.19(d, J=13.1Hz, 2H), 3.01(q, J=7.5Hz, 2H), 2.92(dd, J=17.7, 12.2Hz, 1H), 2.69(d, J=13.7Hz, 1H), 2.32(d, J=8.4Hz, 2H), 2.17-2.03(m, 2H), 1.27(dd, J=15.9, 8.4Hz, 3H)。

[1739] 化合物194的合成

[1740]

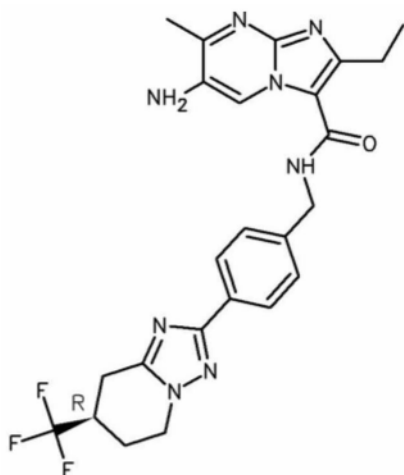


[1741] 在中间体II-91和I-6之间进行偶联反应(步骤a)。

[1742] 以类似于方法A所述的程序用HCl处理, 得到化合物194, 为米色固体(158mg, 72%)。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 9.78(d, J=10.7Hz, 2H), 8.53(d, J=2.7Hz, 1H), 8.48(t, J=5.9Hz, 1H), 7.96(d, J=8.2Hz, 2H), 7.45(d, J=8.2Hz, 2H), 4.57(d, J=5.8Hz, 2H), 4.33(dd, J=12.9, 3.9Hz, 1H), 4.17(td, J=12.1, 4.7Hz, 1H), 3.19(d, J=12.6Hz, 1H), 3.02(q, J=7.5Hz, 2H), 2.96-2.86(m, 2H), 2.36-2.27(m, 1H), 2.11(qd, J=11.5, 5.8Hz, 1H), 1.49(s, 9H), 1.27(t, J=7.5Hz, 3H)。

[1743] 化合物195的合成

[1744]

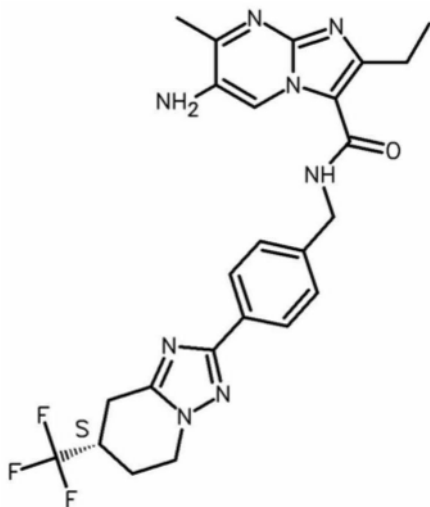


[1745] 中间体II-15和I-88之间的偶联反应(步骤a)产生米色固体(191mg, 68%)。

[1746] 以类似于方法B所述的程序用TFA处理, 得到化合物195(45.8mg, 37%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.97 (d, $J=27.8$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.96 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.42 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 4.69-4.58 (m, 2H), 4.55 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.37-4.27 (m, 1H), 4.17 (td, $J=12.2, 4.9$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.47 (d, $J=21.5$ Hz, 3H), 3.26-3.13 (m, 2H), 3.05-2.97 (m, 2H), 2.93 (dd, $J=17.9, 12.5$ Hz, 1H), 2.39-2.27 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.17-2.05 (m, 1H), 1.56-1.21 (m, 12H)。

[1747] 化合物196的合成

[1748]

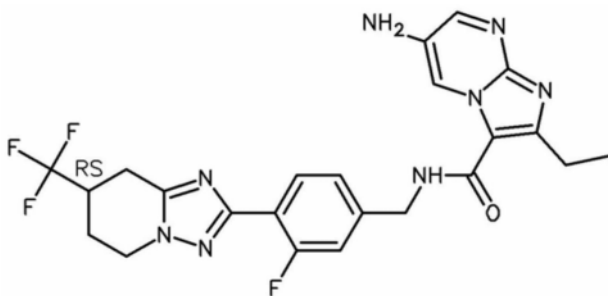


[1749] 中间体II-15和I-87之间的偶联反应(步骤a)产生米色固体(203mg, 73%)。

[1750] 以类似于方法B所述的程序用TFA处理, 得到化合物196(19.1mg, 14%)。¹H NMR (300MHz, DMSO) δ 8.94 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.96 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.42 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.55 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 4.31 (dd, $J=12.5, 8.1$ Hz, 1H), 4.17 (td, $J=11.8, 4.7$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.25-3.12 (m, 2H), 3.07-2.98 (m, 2H), 2.98-2.85 (m, 1H), 2.37-2.26 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.18-2.02 (m, 1H), 1.56-1.19 (m, 12H)。

[1751] 化合物197的合成

[1752]

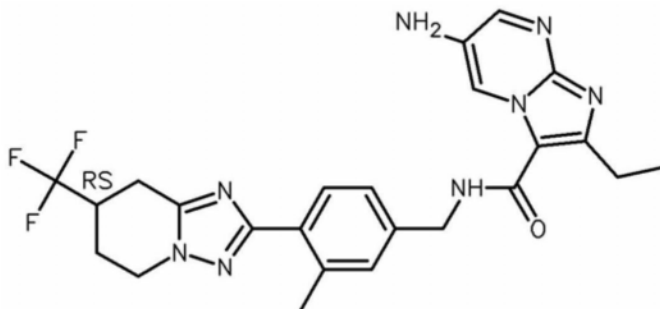


[1753] 中间体II-91和I-150b之间的偶联反应(步骤a)产生棕色固体(186mg, 73%)。

[1754] 以类似于方法A所述的程序用HCl处理, 得到化合物197(126mg, 80%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.74 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.31 (t, J=6.0Hz, 1H), 8.24 (d, J=2.9Hz, 1H), 7.94 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.27 (d, J=1.9Hz, 1H), 5.28 (d, J=8.2Hz, 2H), 4.55 (d, J=5.5Hz, 2H), 4.41-4.29 (m, 1H), 4.18 (td, J=12.1, 4.8Hz, 1H), 3.26-3.14 (m, 2H), 2.98 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.95-2.89 (m, 1H), 2.37-2.28 (m, 1H), 2.21-2.05 (m, 1H), 1.26 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[1755] 化合物198的合成

[1756]

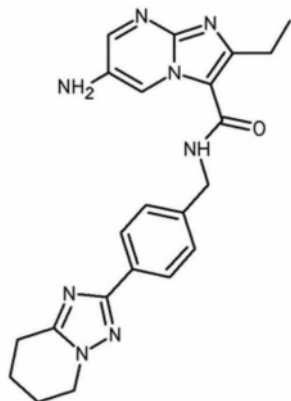


[1757] 中间体II-91和I-125之间的偶联反应(步骤a)产生棕色固体(193mg, 74%)。

[1758] 以类似于方法A所述的程序用HCl处理, 得到化合物198, 为白色固体(79.4mg, 49%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.73 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.30 (t, J=6.0Hz, 1H), 8.24 (d, J=2.9Hz, 1H), 7.86 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.8Hz, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.52 (d, J=5.9Hz, 2H), 4.38-4.29 (m, 1H), 4.18 (td, J=12.0, 4.8Hz, 1H), 3.26-3.14 (m, 2H), 3.02-2.88 (m, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.20-2.06 (m, 1H), 1.26 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[1759] 化合物199的合成

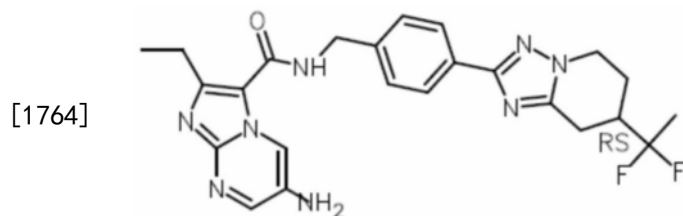
[1760]



[1761] 中间体II-91和I-72a之间的偶联反应(步骤a)产生棕色固体(193mg, 74%)。

[1762] 以类似于方法A所述的程序用HCl处理,得到化合物199,为白色固体(187mg, 77%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.74 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.27-8.33 (m, 1H), 8.22-8.25 (m, 1H), 7.90-7.96 (m, 2H), 7.40-7.44 (m, 2H), 5.23-5.31 (m, 2H), 4.51-4.57 (m, 2H), 4.10-4.16 (m, 2H), 2.93-3.00 (m, 2H), 2.85 (t, J=6.3Hz, 2H), 1.98-2.05 (m, 2H), 1.86-1.94 (m, 2H), 1.25ppm (t, J=7.5Hz, 3H)。

[1763] 化合物200的合成

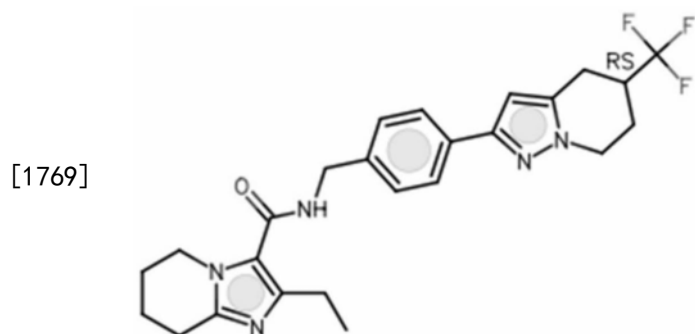


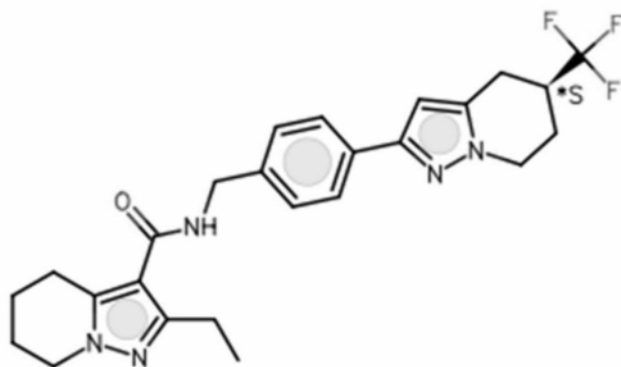
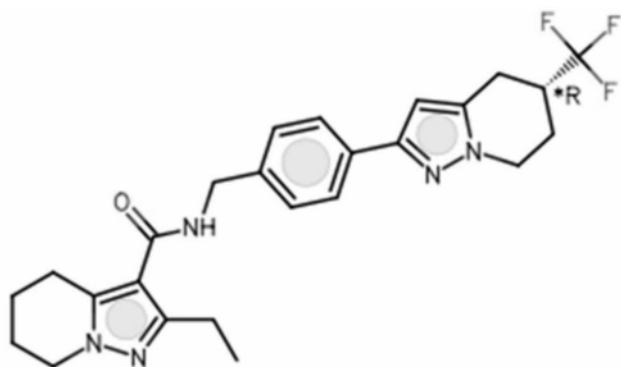
[1765] 中间体II-91和I-160之间的偶联反应(步骤a)产生黄色固体(200mg, 81%)。

[1766] 以类似于方法A所述的程序用HCl处理,得到化合物200,为米色固体(121.4mg, 72%)。

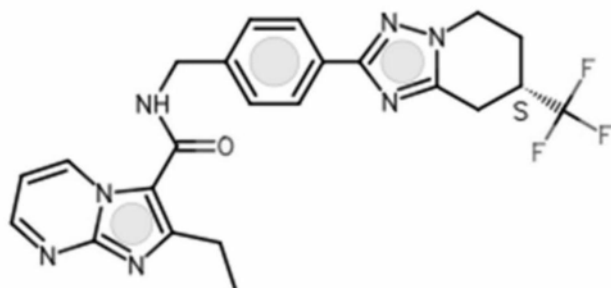
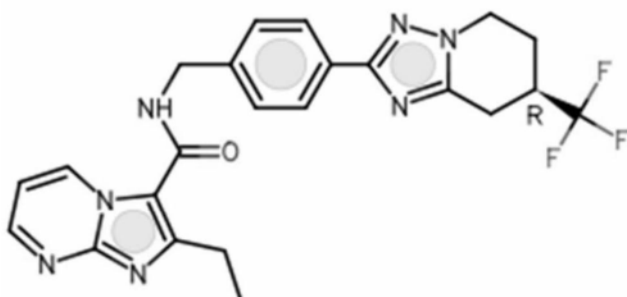
[1767] ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.74 (d, J=2.8Hz, 1H), 8.30 (t, J=6.0Hz, 1H), 8.24 (d, J=2.9Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.43 (d, J=8.3Hz, 2H), 5.27 (d, J=8.2Hz, 2H), 4.55 (d, J=5.8Hz, 2H), 4.37-4.25 (m, 1H), 4.11 (td, J=12.2, 4.9Hz, 1H), 3.09 (dd, J=16.5, 4.3Hz, 1H), 2.96 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.79 (dd, J=16.5, 11.4Hz, 1H), 2.71-2.60 (m, 1H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.04-1.88 (m, 1H), 1.71 (t, J=19.5Hz, 3H), 1.25 (t, J=7.5Hz, 3H)。

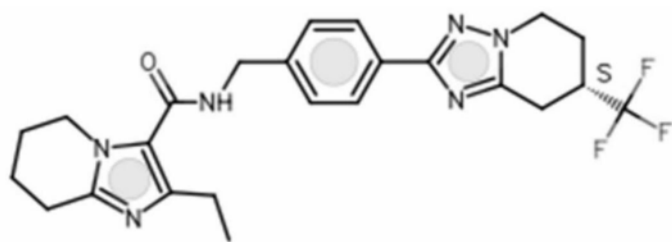
[1768] 还根据本文公开的这些程序来制备以下化合物:



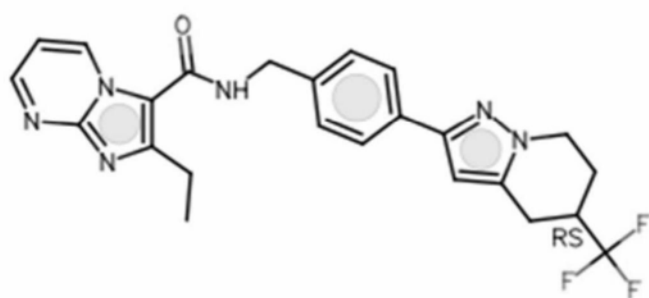
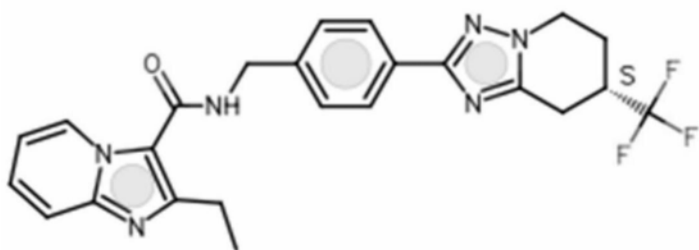


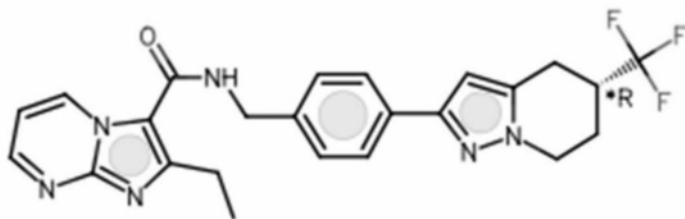
[1770]



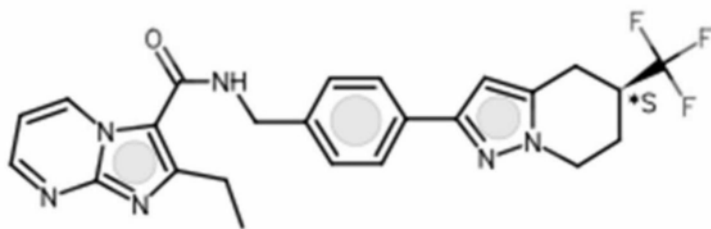


[1771]





[1772]



[1773] 3-分析数据:

[1774] HPLC-LCMS

[1775] 用LCMS (液相色谱质谱) 记录一些化合物的质量。所使用的方法描述如下。

[1776] 通用程序LCMS方法

[1777] 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)。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。

[1778] 通过实验保留时间 (R_t) 和离子来描述化合物。若在数据表中无不同规定, 则所报告分子离子对应于 $[M+H]^+$ (质子化分子) 和/或 $[M-H]^-$ (去质子化分子)。倘若化合物并非直接可电离的, 那么指定加合物的类型 (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。

[1779] 在下文中, “SQD” 意指单四极检测器, “RT” 意指室温, “BEH” 意指桥接乙基硅氧烷/二氧化硅混合物, “HSS” 意指高强度二氧化硅, “DAD” 意指二极管阵列检测器, “MSD” 意指质量选择检测器。

[1780] 表1:LCMS方法代码 (流速以mL/min表示; 柱温 (T) 以°C计; 运行时间以分钟表示)。

[1781]

方法代码	器械	柱	流动相	梯度	流量 柱 T	运行 时间
A	Agilent 1100 HPLC DAD LC/MS G1956A	YMC-pack ODS- AQ C18 (50×4.6mm, 3μm)	A: 0.1% HCOOH/H ₂ O B: CH ₃ CN	4.8min 内从 95% A 到 5% A, 保持 1.0min, 0.2min 内 达到 95% A。	2.6	6.2
					35	
B	Agilent 1290 Infinity II HPLC DAD LC/MSD iQ G6160A	Phenomenex Kinetex C18 (50 × 2.1mm, 1.7μm)	A: 0.1% HCOOH/H ₂ O B: CH ₃ CN	1.6min 内从 90% A 到 10% A, 保 持 0.4min, 0.2min 内达到 90% A。	1.2	2.2
					60	
C	Agilent 1260 Infinity DAD TOF-LC/MS G6224A	YMC-pack ODS- AQ C18 (50×4.6mm, 3μm)	A: 0.1% HCOOH/H ₂ O B: CH ₃ CN	4.8min 内从 95% A 到 5% A, 保持 1.0min, 0.2min 内 达到 95% A。	2.6	6.8
					35	
D	Agilent 1290 Infinity DAD LC/MS 6120 (G1948B)	Thermo Scientific Accucore C18 (50×2.1mm, 2.6μm)	A: 0.1% HCOOH/H ₂ O B: CH ₃ CN	1.3min 内从 95% A 到 5% A, 保持 0.5min, 0.1min 内 达到 95% A。	1.5	2.0
					35	

[1782] 表2:化合物的特征数据。R_t意指保留时间(以分钟计),MW意指化合物的分子量,[M+H]⁺意指化合物的质子化质量,方法是指用于化合物的LCMS分析的方法。

[1783]

化合物 编号	熔点(°C)(DSC 或 MT)	R _t	UV 面积 (%)	MW	[M+H] ⁺	方法
lab	未确定	2.57	99	483.5	484.2	A
1a	255.1 (MT)	2.57	99	483.5	484.2	A
1b	263.1 (MT)	2.57	99	483.5	484.2	A

[1784]

化合物 编号	熔点 (°C) (DSC 或 MT)	R _t	UV 面积 (%)	MW	[M+H] ⁺	方法
2ab	213.3 (MT)	3.09	98	508.4	509.1	A
2a	226.1 (DSC)	3.08	99	508.4	509.1	A
2b	226.5 (DSC)	3.08	99	508.4	509.1	A
3ab	220.0 (MT)	1.86	99	482.5	483.2	A
3a	223.3 (MT)	1.82	99	482.5	483.2	A
3b	224.7 (MT)	1.83	98	482.5	483.2	A
4ab	236.7 (MT)	2.37	97	429.5	430.2	A
5ab	255.0 (MT)	2.43	99	483.5	484.2	A
5a	未确定	0.78	99	483.5	484.2	B
5b	未确定	0.78	99	483.5	484.2	B
6ab	224.9 (MT)	2.64	99	499.5	500.2	A
7ab	228.3 (MT)	2.44	99	486.5	487.1	A
8ab	271.8 (MT)	2.81	99	495.5	496.2	A
9ab	256.8 (MT)	2.50	99	497.5	498.2	A
10ab	229.9 (MT)	3.02	97	503.9	504.1	A
10a	未确定	2.86	99	503.9	504.1	A
10b	未确定	2.99	99	503.9	504.1	A
11ab	271.1 (MT)	2.53	98	513.5	514.2	A
12ab	272.5 (MT)	2.24	99	498.5	499.2	A
13ab	181.9 (MT)	2.17	99	472.5	473.2	A
14ab	206.9 (MT)	3.10	99	490.4	491.2	A
15ab	226.8 (MT)	2.29	99	482.5	483.2	A
16ab	172.9 (MP)	1.81	96	498.5	499.2	A
17ab	251.1 (MT)	2.34	99	469.5	470.1	A
18ab	183.1 (MT)	2.85	99	507.4	508.2	C
19ab	252.4 (MT)	1.92	99	496.5	497.2	A
20ab	225 (MT)	3.05	99	482.5	483.2	A
21ab	236.7 (MT)	3.18	99	496.5	497.2	A
22ab	251.7 (MT)	2.56	99	501.5	502.2	A
23ab	211.6 (MT)	2.73	99	497.5	498.2	A
24ab	257.4 (MT)	2.63	99	483.5	484.2	A
25ab	246.7 (MT)	2.35	99	465.5	466.2	A
26ab	216.7 (MP)	2.18	99	445.5	446.2	A
27ab	221.7 (MP)	2.70	99	455.6	456.2	A
28ab	213.3 (MP)	2.90	99	457.6	458.3	A
29ab	274.2 (DSC)	1.82	99	431.5	432.2	A
30ab	137.9 (DSC)	2.3	97	489.6	491.2	A
31ab	252.1 (MT)	2.06	99	415.5	416.2	A
32ab	243.9 (DSC)	1.99	99	433.5	434.2	A
33ab	226.6 (MT)	2.63	99	499.5	500.2	A

[1785]

化合物 编号	熔点 (°C) (DSC 或 MT)	R _t	UV 面积 (%)	MW	[M+H] ⁺	方法
34ab	265.6 (DSC)	1.68	99	482.5	483.3	A
35ab	235.2 (MT)	2.16	98	432.5	433.2	A
36ab	210.4 (MT)	1.94	99	508.5	509.1	A
37	245.0 (MT)	2.32	98	498.5	499.1	A
38	233.3 (MT)	2.37	99	498.5	499.2	A
39	225.68 (DSC)	2.17	99	484.5	485.1	A
138	193.44 (DSC)	1.90	95	498.5	499.2	A
40	216.31 (DSC)	2.31	99	501.5	502.2	A
41	226.6 (MT)	1.97	97	485.5	486.2	A
42	265.23 (DSC)	2.71	98	409.4	409.7	A
45	242.15 (DSC)	2.23	99	502.5	503.1	A
43	247.11 (DSC)	2.16	99	484.5	485.2	A
44	180.31 (DSC)	2.67	99	515.5	516.2	A
194	未确定	0.75	93	584.6	585.2	D
46	233.39 (DSC)	2.17	99	498.5	499.2	A
47	223.3 (MT)	2.77	99	527.4	528.0	A
195	未确定	3.86	97	748.9	749.3	A
196	未确定	0.919	96	748.8	749.4	D
197	263.38 (DSC)	2.12	99	502.5	503.1	A
198	222.92 (DSC)	2.252	99	498.5	499.1	A
48	223.58 (DSC)	2.693	99	499.5	500.2	A
49	221.73 (DSC)	2.686	99	499.5	500.2	A
50	220.16 (DSC)	2.627	99	486.5	486.9	A
51	247.37 (DSC)	2.621	99	486.5	487.2	A
52	223.56 (DSC)	2.676	99	486.5	487.1	A
61	203.08 (DSC)	3.063	99	490.4	491.1	A
53	237.89 (DSC)	2.932	98	509.4	510.1	A
54	260.2 (DSC)	3.039	97	512.5	513.2	A
55	219.18 (DSC)	2.200	99	468.5	469.1	A
56	194.23 (DSC)	2.121	98	472.5	473.2	A
57	217.2 (DSC)	2.206	98	468.5	469.1	A
58	258.9 (DSC)	3.00	99	512.5	513.1	A
169	195.66 (DSC)	2.09	98	472.5	473.2	A
170	235.43 (DSC)	2.93	96	509.4	510.1	A
59	227.07 (DSC)	2.820	99	497.5	498.2	A
60	201.06 (DSC)	3.063	99	490.4	491.1	A
62	224.33 (DSC)	2.819	98	497.5	498.2	A
63	199.74 (DSC)	3.472	98	536.5	537.0	A
64	202.03 (DSC)	3.470	97	536.5	537.1	A
171	246.61 (DSC)	2.553	99	469.5	470.1	A

[1786]

化合物 编号	熔点 (°C) (DSC 或 MT)	R _t	UV 面积 (%)	MW	[M+H] ⁺	方法
190	244.92 (DSC)	2.573	99	469.5	470.1	A
172	182.0 (DSC)	3.338	99	537.5	538.1	A
173	180.1 (DSC)	3.330	99	537.5	538.1	A
65	194.29 (DSC)	2.257	98	486.5	487.2	A
66	228.63 (DSC)	2.241	99	486.5	487.2	A
67	232.0 (DSC)	2.251	99	486.5	487.0	A
68	229.4 (DSC)	2.251	98	486.5	487.0	A
69	192.78 (DSC)	2.269	99	486.5	487.2	A
70	226 (DSC)	2.236	97	486.5	487.2	A
71	192.7 (DSC)	2.259	99	486.5	487.2	A
72	180.1 (DSC)	2.263	99	486.5	487.2	A
74	279.11 (DSC)	2.545	98	487.5	488.1	A
73	267.75 (DSC)	2.544	98	487.5	488.1	A
174	249.75 (DSC)	2.793	99	494.5	495.1	A
75	196.7 (DSC)	3.110	99	486.5	487.1	A
76	237.55 (DSC)	2.124	99	490.5	491.0	A
77	238.17 (DSC)	2.113	99	490.5	491.0	A
78	214.5 (DSC)	2.203	99	486.5	487.0	A
79	214.9 (DSC)	2.192	99	486.5	487.1	A
80	249.79 (DSC)	2.793	99	494.5	495.0	A
81	172.36 (DSC)	3.111	98	486.5	487.2	A
82	172.03 (DSC)	3.113	99	486.5	487.2	A
83	189.73 (DSC)	3.114	99	486.5	487.1	A
84	230.9 (DSC)	3.373	98	553.5	554.1	A
85	224.8 (DSC)	3.369	99	553.5	554.1	A
86	184.93 (DSC)	2.708	99	483.5	484.1	A
87	202.06 (DSC)	2.707	98	483.5	484.1	A
88	未确定	1.630	95	414.5	415.1	A
103	>300 (MT)	2.533	99	479.5	480.1	A
89	231.05 (DSC)	1.65	99	428.5	429.2	A
90	未确定	2.073	99	516.9	517.1	A
91	232.55 (DSC)	1.59	99	428.5	429.3	A
93	235.98 (DSC)	2.18	99	429.5	430.2	A
94	235.34 (DSC)	2.33	99	429.5	430.2	A
92	235.39 (DSC)	2.11	99	429.5	430.2	A
95	228.81 (DSC)	2.52	99	414.5	415.2	A
96	244.49 (DSC)	2.02	99	433.5	434.2	A
97	229.91 (DSC)	2.255	99	447.5	448.2	A
98	198.05 (DSC)	2.14	99	459.5	460.2	A
99	236.12 (DSC)	2.227	99	465.5	466.3	A

[1787]

化合物 编号	熔点 (°C) (DSC 或 MT)	R _t	UV 面积 (%)	MW	[M+H] ⁺	方法
100	202.36 (DSC)	1.849	98	496.5	497.2	A
101	232.4 (DSC)	2.076	98	526.4	527.1	A
102	197.52 (DSC)	2.224	96	459.5	460.2	A
104	223.22 (DSC)	2.563	99	479.5	480.2	A
105	223.57 (DSC)	2.557	99	479.5	480.2	A
106	217.83 (DSC)	2.562	97	497.5	498.2	A
107	202.43 (DSC)	2.107	99	463.5	464.2	A
108	202.18 (DSC)	1.797	98	478.5	479.2	A
109	190.70 (DSC)	1.839	96	442.6	443.2	A
110	227.98 (DSC)	2.676	96	497.5	498.1	A
111	232.63 (DSC)	1.816	98	498.5	499.2	A
112	220.51 (DSC)	1.827	98	498.5	499.1	A
113	181.84 (DSC)	1.682	97	485.5	486.1	A
114	183.44 (DSC)	1.687	98	485.5	486.2	A
115	151.4 (MT)	2.45	97	473.6	474.2	A
116	240.81 (DSC)	1.803	98	482.5	483.2	A
176	252.23 (DSC)	2.075	98	502.9	503.1	A
117	260.7 (DSC)	1.919	99	500.5	501.1	A
175	258.12 (DSC)	2.076	99	502.9	503.1	A
143	230.41 (DSC)	2.229	99	477.5	478.2	A
118	184.47 (DSC)	1.698	99	458.6	459.2	A
119	238.18 (DSC)	2.209	99	431.5	432.2	A
120	2.055 (DSC)	2.055	99	418.5	419.2	A
121	200.95 (DSC)	1.851	98	496.5	497.2	A
122	未确定	1.681	99	497.5	498.2	A
123	205.16 (DSC)	1.753	99	497.5	498.2	A
199	267.18 (DSC)	1.754	99	416.5	417.0	A
124	222.36 (DSC)	1.950	99	512.5	513.2	A
144	206.86 (DSC)	2.537	97	443.5	444.2	A
200	252.02 (DSC)	2.111	98	480.5	481.2	A
145	216.15 (DSC)	2.445	96	482.5	483.2	A
146	220.44 (DSC)	2.084	99	429.5	430.2	A
125	230.42 (DSC)	2.384	98	429.5	430.2	A
147	179.96 (DSC)	1.673	98	464.5	465.1	A
148	221.24 (DSC)	1.892	99	430.5	431.0	A
149	219.76 (DSC)	2.302	99	415.5	416.0	A
150	235.14 (DSC)	2.38	98	432.5	433.2	A
151	248.67 (DSC)	1.966	98	496.5	497.1	A
152	247.79 (DSC)	1.978	98	496.5	497.2	A
153	188.18 (DSC)	2.464	98	535.5	536.1	A

[1788]

化合物 编号	熔点 (°C) (DSC 或 MT)	R _t	UV 面积 (%)	MW	[M+H] ⁺	方法
154	191.6 (DSC)	2.48	98	535.5	536.1	A
155	203.8 (DSC)	3.142	98	483.5	484.2	A
156	216.42 (DSC)	2.334	97	415.5	416.1	A
157	219.59 (DSC)	2.342	98	415.5	416.2	A
191	212.4 (DSC)	3.145	99	483.5	484.2	A
158	206.97 (DSC)	1.768	98	468.5	469.2	A
159	222.55 (DSC)	2.05	99	414.5	415.2	A
160	214.62 (DSC)	1.970	99	418.5	419.2	A
161	202.04 (DSC)	1.550	99	467.5	468.1	A
162	224.44 (DSC)	2.055	99	414.5	415.2	A
163	214.18 (DSC)	1.988	99	418.5	419.2	A
192	176.9 (DSC)	2.360	98	536.5	537.1	A
164	216.09 (DSC)	1.469	99	471.5	472.2	A
165	201.39 (DSC)	1.564	99	467.5	468.0	A
166	210.32 (DSC)	1.75	98	468.5	469.1	A
193	177.52 (DSC)	2.348	96	536.5	537.1	A
142	219.04 (DSC)	1.456	99	471.5	472.2	A
129	258.41 (DSC)	2.01	99	488.5	489.2	C
178	220.99 (DSC)	2.96	99	468.5	469.2	C
177	219.28 (DSC)	2.99	98	468.5	469.2	C
181	241.83 (DSC)	2.57	99	469.5	470.2	C
182	243.26 (DSC)	2.51	99	469.5	470.2	C
130	216.8 (MT)	2.04	98	488.5	489.2	C
131	192.55 (DSC)	1.99	98	488.5	489.2	A
183	191.5 (DSC)	2.59	98	441.5	442.2	C
184	192.0 (DSC)	2.72	98	441.5	442.2	C
185	224 (DSC)	1.66	99	489.5	490.2	C
132	221.6 (MT)	1.97	98	488.5	489.2	A
179	197 (DSC)	2.51	99	471.5	472.3	C
186	238.11 (DSC)	1.97	99	486.5	487.2	C
187	190.8 (DSC)	2.63	99	400.5	401.2	C
180	219.4 (DSC)	2.93	99	468.5	469.2	C
188	197 (DSC)	2.26	99	472.5	473.1	A
133	205.04 (DSC)	2.26	99	464.5	465.2	C
134	204 (DSC)	2.11	99	468.5	469.1	A
135	214.62 (DSC)	2.12	99	502.5	503.2	A
189	205.21 (DSC)	2.49	99	465.5	466.1	C
136	259.3 (DSC)	2.46	99	540.5	541.2	A
137	257.94 (DSC)	2.45	98	540.5	541.2	A
139	213.23 (DSC)	2.23	98	502.5	503.2	A

[1789]

化合物 编号	熔点 (°C) (DSC 或 MT)	R _t	UV 面积 (%)	MW	[M+H] ⁺	方法
140	222.6 (DSC)	2.15	99	502.5	503.2	A
141	200.7 (DSC)	2.15	99	502.5	503.1	A
167	174.94 (DSC)	2.15	99	502.5	503.2	A
168	208.74 (DSC)	2.15	99	502.5	503.2	A
126	168 (DSC)	3.18	99	471.5	472.2	C
127	168 (DSC)	3.18	98	471.5	472.2	C
128	181.09 (DSC)	2.17	99	472.5	473.2	A

[1790] SFCMS-方法

[1791] 用于SFC-MS方法的通用程序

[1792] 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UV检测器组成。用适当的软件进行数据采集。

[1793] 表3:分析SFC-MS方法(流速以mL/min表示;柱温(T)以°C计;以分钟表示运行时间;以巴表示背压(BPR))。

[1794]

方法	柱	流动相	梯度	流量 T	运行时间 BPR
1	Phenomenex Lux 纤维素-1 150×4.6mm, 5μm	A: CO ₂ B: MeOH (+0.1% DEA)	在 10min 内从 5% B 至 60% B, 保持 3min。在 1.9min 内达到 5% B。	3 ----- 35	20 ----- 100
2	Phenomenex Lux i- 直链淀粉-1 150×4.6mm, 5μm	A: CO ₂ B: EtOH (+ 0.1% DEA)	在 10min 内从 5% B 至 60% B, 保持 3min。在 1.9min 内达到 5% B。	3 ----- 35	20 ----- 100
3	Phenomenex Lux i- 直链淀粉-1 150×4.6mm, 5μm	A: CO ₂ B: iPrOH (+ 0.1% DEA)	在 10min 内从 5% B 至 60% B, 保持 3min。在 1.9min 内达到 5% B。	3 ----- 35	20 ----- 100
4	Regis Technologies Reflect i-纤维素-C 100×4.6mm, 3μm	A: CO ₂ B: EtOH (+ 0.1% DEA)	在 7min 内从 5% B 至 60% B, 保持 2min。在 1min 内 达到 5% B。	3 ----- 35	13 ----- 100
5	Phenomenex Lux 直链淀粉-2 150×4.6mm, 5μm	A: CO ₂ B: 乙醇+0.1%二 乙胺	在 10min 内从 5% B 至 60% B, 保持	3 ----- 35	20 ----- 100

[1795]

方法	柱	流动相	梯度	流量 T	运行时间 BPR
			3min。在 1.9min 内达到 5% B。		
6	Phenomenex Lux 直链淀粉-1 150×4.6mm, 5μm	A: CO ₂ B: iPROH+0.1% 二乙胺	在 10min 内从 5% B 至 60% B, 保持 3min。在 1.9min 内达到 5% B。	3 ----- 35	20 ----- 100
7	Phenomenex Lux 直链淀粉-1 150×4.6mm, 5μm	A: CO ₂ B: 乙醇+0.1%二 乙胺	在 10min 内从 5% B 至 60% B, 保持 3min。在 1.9min 内达到 5% B。	3 ----- 35	20 ----- 100
8	Phenomenex Lux 直链淀粉-1 150×4.6mm, 5μm	A: CO ₂ B: 甲醇+0.1%二 乙胺	在 10min 内从 5% B 至 60% B, 保持 3min。在 1.9min 内达到 5% B。	3 ----- 35	20 ----- 100
9	Phenomenex Lux 纤维素-1 150×4.6mm, 5μm	A: CO ₂ B: 乙醇+0.1%二 乙胺	在 10min 内从 5% B 至 60% B, 保持 3min。在 1.9min 内达到 5% B。	3 ----- 35	20 ----- 100
10	Regis Technologies Reflect i-纤维素-C 100×4.6mm, 3μm	A: CO ₂ B: 甲醇 (+ 0.1% DEA)	在 7min 内从 5% B 至 60% B, 保持 2min。在 1min 内达到 5% B。	2.5 ----- 35	13 ----- 100
11	Regis Technologies Reflect i-直链淀粉 -A 150×4.6mm, 5μm	A: CO ₂ B: 乙醇+0.1%二 乙胺	在 10min 内从 5% B 至 60% B, 保持 3min。在 1.9min 内达到 5% B。	3 ----- 35	20 ----- 100

[1796] 表4. 分析的SFC数据-R_t意指保留时间(以min计), MW意指化合物的分子量, [M+H]⁺意指该化合物的质子化质量, 方法是指用于对映异构体纯的化合物的SFC/MS分析的方法。

[1797]

化合物编号	R _t	UV 面积%	MW	[M+H] ⁺	方法	异构体洗脱顺序
1a	8.8	99	483.5	484.2	1	A
1b	9.51	99	483.5	484.2	1	B
2a	5.41	99	508.4	509.1	2	A
2b	5.82	99	508.4	509.1	2	B
3a	7.76	99	482.5	483.2	3	A
3b	8.54	99	482.5	483.2	3	B
5a	8.30	99	483.5	484.2	4	A
5a	8.64	99	483.5	484.2	1	A

[1798]

化合物编号	R _t	UV 面积%	MW	[M+H] ⁺	方法	异构体洗脱顺序
5b	9.84	99	483.5	484.2	4	B
5b	9.24	99	483.5	484.2	1	A
10a	9.18	99	503.9	504.1	1	A
10a	9.03	99	503.9	504.1	1	A
10b	9.95	99	503.9	504.1	1	B
10b	9.90	99	503.9	504.1	1	B
48	7.685	99	499.5	-	5	A
49	8.070	99	499.5	-	5	B
50	9.327	99	486.5	-	6	B
51	9.900	99	486.5	-	6	-
52	9.205	95	486.5	-	6	A
61	9.773	99	490.4	-	6	A
55	10.182	91	468.5	-	6	A
56	8.943	99	472.5	-	6	A
57	10.833	91	468.5	-	6	B
58	5.543	98	512.5	-	1	-
169	9.28	99	472.5	-	6	B
170	9.833	99	509.4	-	6	-
60	10.398	99	409.4	-	6	B
62	9.733	99	497.5	-	6	B
63	8.058	98	536.5	-	6	A
64	8.307	99	536.5	-	6	B
171	10.122	99	469.5	-	1	B
190	8.317	99	469.5	-	1	A
172	7.843	99	537.5	-	6	A
173	8.097	99	537.5	-	6	B
65	9.927	97	486.5	-	7	-
66	10.095	99	486.5	-	6	A
67	10.378	98	486.5	-	6	B
68	10.410	98	486.5	-	6	B
69	9.103	99	486.5	-	6	B
70	10.032	99	486.5	-	6	A
71	8.880	99	486.5	-	6	A
72	8.788	99	486.5	-	6	-
74	7.883	99	487.5	-	4	A
73	8.708	99	487.5	-	4	B
174	10.888	99	494.5	-	7	-
75	6.787	99	486.5	-	8	-
76	6.678	99	490.5	-	9	B
77	6.257	99	490.5	-	9	A
78	9.628	99	486.5	-	6	A
79	9.938	99	486.5	-	6	B
80	9.917	98	494.5	-	7	-
81	8.975	99	486.5	-	6	-
82	9.480	99	486.5	-	6	-
83	8.603	99	486.5	-	6	-

[1799]

化合物编号	R _t	UV 面积%	MW	[M+H] ⁺	方法	异构体洗脱顺序
84	7.370	99	553.5	-	6	B
85	7.302	99	553.5	-	6	A
86	2.558	99	483.5	-	4	A
87	3.267	99	483.5	-	4	B
93	9.233	99	429.5	-	7	A
94	10.047	99	429.5	-	7	B
104	9.785	99	479.5	-	1	A
105	10.815	98	479.5	-	1	B
111	10.343	99	498.5	-	7	A
112	11.368	99	498.5	-	7	B
113	11.30	97	485.5	-	8	B
114	10.515	99	485.5	-	8	A
176	10.972	98	502.9	-	6	B
175	10.218	97	502.9	-	6	A
150	9.388	99	432.5	-	9	-
151	9.707	99	496.5	-	6	A
152	10.733	99	496.5	-	6	B
153	9.222	99	535.5	-	6	B
154	8.442	99	535.5	-	6	A
155	7.657	99	483.5	-	6	A
156	10.128	99	415.5	-	6	A
157	10.465	99	415.5	-	6	B
191	7.868	99	483.5	-	6	B
158	11.477	96	468.5	-	6	A
159	10.7	99	414.5	-	6	B
160	9.387	99	418.5	-	6	B
161	11.418	99	468.5	-	6	B
162	10.582	99	414.5	-	6	A
163	9.192	99	418.5	-	6	A
192	8.455	99	536.5	-	6	A
164	10.053	99	471.5	-	7	A
165	10.678	99	467.5	-	6	A
166	12.587	99	468.5	-	6	B
193	9.040	96	536.5	-	6	B
142	11.072	99	471.5	-	7	B
129	7.52	98	488.5	-	4	-
178	11.51	98	468.5	-	6	B
177	10.78	98	468.5	-	6	A
181	9.27	99	469.6	-	10	B
182	8.12	99	469.6	-	10	A
130	5.12	96	488.5	-	11	-
131	9.26	99	488.5	-	6	B
183	8.03	99	441.5	-	1	A
184	8.47	99	441.5	-	1	B
132	7.78	98	488.5	-	6	A
135	8.47	99	502.5	-	7	-

化合物编号	R _t	UV 面积%	MW	[M+H] ⁺	方法	异构体洗脱顺序
136	5.64	99	540.5	-	5	-
137	10.85	99	540.5	-	6	-
139	10.54	97	502.5	-	7	-
140	6.748	99	502.5	-	6	A
141	8.47	97	502.5	-	6	B
167	8.23	99	502.5	-	6	A
168	9.07	99	502.5	-	6	B
126	5.22	99	471.5	-	1	B
127	2.84	99	471.5	-	1	A

[1801] 4-化学稳定性测试

[1802] HTChem穿刺测定用于评估化合物的化学稳定性。相对于参考DMSO溶液,在缓冲液pH2、pH4和pH7中在室温下搅拌72小时。HTChem穿刺测定基于手册Pharmaceutical Stress Testing, Predicting Drug Degradation, 第二版, 作者Baertschi、Alsante、Reed ISBN 978-143980179-6。

[1803] 本文公开的化合物可具有如下优点:它们比其他化合物(例如比其他已知化合物)在化学上更稳定,例如如下述化学稳定性测定中所测试的。

[1804] 通用程序HTChem穿刺测定

[1805] 将化合物铺板(在96孔板中的1μL 10mM DMSO储液(DMSO对照+3个pH条件),每个条件一个板)。

[1806] 分别加入200μL的DMSO、缓冲液/DMSO混合物pH2、缓冲液/DMSO混合物pH4和缓冲液/DMSO混合物pH7。

[1807] 在室温下摇动(300rpm)72小时之后,通过LC/UV/MS分析样品。

[1808] 将样品(稳定条件)的色谱图与对照样品(DMSO)的色谱图进行比较。标记额外的峰并通过质谱鉴定。

[1809] 报告样品纯度(包括参考)。

[1810] 缓冲液制备

[1811] 缓冲液:pH3对于11;称重4.14g NaH₂PO₄·H₂O,加入600mL H₂O,加入H₃PO₄至pH3,加入H₂O至1000mL。经0.2μm过滤并在4°C下储存。在30天之后终止。

[1812] 缓冲液:pH6对于11;称重4.14g NaH₂PO₄·H₂O,加入600mL H₂O,加入1N NaOH至pH6,加入H₂O至1000mL。经0.2μm过滤并在4°C下储存。在30天之后终止。

[1813] 缓冲液/DMSO混合物的制备:

[1814] pH2缓冲液/DMSO(StabSolvent):2份0.1N HCl与1份DMSO的混合物

[1815] pH4缓冲液/DMSO(StabSolvent):2份缓冲液pH3与1份DMSO的混合物

[1816] pH7缓冲液/DMSO(StabSolvent):2份缓冲液pH6与1份DMSO的混合物

[1817] 在使用前测量pH。

[1818] UPLC方法HT化学稳定性:

[1819] 仪器:Acquity UPLC;柱:Acquity HSS T3,50mm长×2.1mm内径,1.8μm粒度。检测器:PDA(250nm至350nm)和SQD2(90m/z至1500m/z)。流动相A:0.1%甲酸的水溶液;流动相B:0.1%甲酸的乙腈溶液。

[1820] 注射体积:5 μ L,流速0.6mL/min。

[1821] 梯度

[1822]

时间 (min)	A %	B %
0	100	0
0.3	95	5
1.8	0	100
2.6	0	100
2.9	100	0

[1823] 用Waters OpenLynx软件进行包括峰积分和鉴定的数据处理。

[1824] 表5.化学稳定性数据

[1825]

化合物编号	媒介物			
	DMSO	缓冲液 pH2	缓冲液 pH4	缓冲液 pH7
1a	100	100	100	100
1ab	100	100	100	100
1b	100	99	96	96
2a	100	100	100	100

[1826]

化合物编号	媒介物			
2ab	100	100	100	98
2b	100	100	100	100
3a	100	100	100	100
3b	98	93	99	93
4ab	98	98	98	98
5a	100	100	100	100
5ab	94	95	96	96
5b	100	100	100	100
6ab	93	100	100	100
7ab	100	100	100	100
8ab	100	100	100	100
9ab	100	100	100	100
10a	100	84	76	97
10ab	90	72	64	90
10b	96	81	71	92
12ab	99	100	100	100
13ab	100	100	100	100
14ab	100	100	100	100
15ab	98	98	100	99
16ab	77	74	74	80
17ab	100	100	97	100
18ab	98	98	100	100
19ab	98	98	98	98
20ab	100	100	100	100
21ab	100	100	100	100
22ab	98	97	97	98
23ab	100	100	100	100
24ab	100	100	100	100
25ab	100	100	100	100
26ab	95	95	95	95
27ab	100	100	100	100
28ab	100	100	100	100
29ab	100	100	100	100
30ab	98	98	98	98
31ab	100	100	100	100
32ab	100	100	100	100
33ab	100	64	100	100
34ab	94	94	95	93
35ab	100	100	99	98
36ab	100	100	100	100

[1827] 这些化学稳定性数据%取决于化合物的纯度、它们的溶解度以及它们潜在的降解产物的溶解度。然而,这表明,在测试条件下,化合物是稳定的,并且在酸性介质中大部分不易发生不希望的降解。

[1828] 5-生物测定/药理学实施例

[1829] 用于测试抗结核分枝杆菌的化合物的MIC确定。

[1830] 测试1

[1831] 将测试化合物和参考化合物溶于DMSO中,并将1 μ l溶液以200x终浓度点样到96孔板的每个孔中。第1列和第12列保持不含化合物,并且从第2列至第11列化合物浓度稀释3

倍。预先制备并滴定了表达绿色荧光蛋白 (GFP) 的结核分枝杆菌菌株EH4.0的冷冻储液。为了制备接种物,将1小瓶冷冻细菌原种解冻至室温,并在7H9肉汤中稀释至 5×10^5 个集落形成单位/mL。将相当于 1×10^5 个集落形成单位的200 μ L接种物转移到整个平板的每个孔中,第12列除外。将200mL的7H9肉汤转移至第12列的孔中。在37°C下,在塑料袋中孵育这些板以防止蒸发。在7天后,在Gemini EM酶标仪上用485nm激发波长和538nm发射波长测量荧光,并(或可以) 计算 IC_{50} 和/或 pIC_{50} 值(等,例如 IC_{50} 、 IC_{90} 、 pIC_{90} 等)。

[1832] 测试2

[1833] 用7H9培养基在96孔板中制备实验/测试和参考化合物的适当溶液。从处于对数生长期的培养物中取出结核分枝杆菌菌株H37Rv的样品。首先将其稀释以获得在600nm波长下0.3的光密度,然后以1/100稀释,产生约 5×10^5 个集落形成单位/mL的接种物。将相当于 5×10^4 个集落形成单位的100 μ L接种物转移到整个平板的每个孔中,第12列除外。将平板在塑料袋中在37°C下温育以防止蒸发。在7天后,将刃天青加入所有孔中。在两天后,在Gemini EM酶标仪上用543nm激发波长和590nm发射波长测量荧光,并(或可以) 计算 MIC_{50} 和/或 pIC_{50} 值(等,例如 IC_{50} 、 IC_{90} 、 pIC_{90} 等)。

[1834] 测试3:时间杀伤测定

[1835] 化合物的杀菌或抑菌活性可使用肉汤稀释法在时间杀伤动力学测定中确定。在这种测定中,结核分枝杆菌(菌株H37Rv和H37Ra)的起始接种物为在Middlebrook (1 $\times$) 7H9肉汤中 10^6 CFU/mL。测试化合物分别以范围为10-30 μ M至0.9-0.3 μ M的浓度单独测试或与另一种化合物(例如具有不同作用模式的化合物,诸如与细胞色素bd抑制剂)组合进行测试。不接受抗菌剂的试管构成培养生长对照。将含有微生物和测试化合物的管在37°C下孵育。在0天、1天、4天、7天、14天和21天孵育后,取出样品,通过在Middlebrook 7H9培养基中连续稀释(10^0 至 10^{-6})并在Middlebrook 7H11琼脂上铺板(100 μ L)来确定活菌计数。将平板在37°C下孵育21天,并确定集落数。可以通过将 $\log_{10}$ CFU/mL对比时间作图来构建杀伤曲线。测试化合物(单独或组合)的杀菌效应通常定义为与第0天相比降低 $2 - \log_{10}$ (CFU/mL的降低)。通过在琼脂平板中使用0.4%木炭,以及通过连续稀释并在可能用于铺板的最高稀释度下计数集落来限制药物的潜在延滞效应。

[1836] 结果

[1837] 例如当在上述测试2中测试时,本发明/实施例的化合物的 $pMIC_{50}$ 可通常为3至10(例如4.0至9.0,诸如5.0至8.5)

[1838] 另外的数据

[1839] 本发明/实施例的化合物可具有与体外效力、体外杀伤动力学(即杀菌效应)、PK性质、食物效应、安全性/毒性(包括肝毒性、凝血、5-L0加氧酶)、代谢稳定性、艾姆斯II阴性、MNT阴性、水基溶解度(和配制能力)和/或例如对动物(例如麻醉的豚鼠)的心血管效应相关联的优点。以下生成/计算的数据可使用标准方法/测定获得,例如可在文献中获得或可由供应商执行(例如,微粒体稳定性测定-Cyprotex、线粒体毒性(Glu/Gal)测定-Cyprotex,以及文献CYP混合物抑制测定)。

[1840] 在肝微粒体中的代谢稳定性

[1841] 在Cyprotex(Cheshire,UK)中,将测试化合物在通用条件下(0.5mg/mL微粒体蛋白、1mMNADPH、1mMMgCl₂和0.1M磷酸缓冲液,pH7.4,37°C)以确定的底物浓度(通常1 μ M)在选

定物种的肝微粒体中培养一段时间(通常0分钟、5分钟、10分钟、20分钟、40分钟和60分钟)。

[1842] 将肝微粒体、缓冲液和测试化合物预温育5分钟。加入辅因子NADPH将引发反应,并通过加入乙腈终止反应。在通过LC-MS/MS分析进行分析之前将样品离心。通过峰面积比较来测量每种化合物在活性温育与对照温育($t=0$ 分钟)中剩余的母体化合物的相对量。

[1843] 体外代谢半衰期($t_{1/2}$)是使用对数线性回归的斜率由剩余的母体化合物百分比对时间关系(K)计算的,体外固有清除率(Cl_{int})($\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ 微粒体蛋白)使用温育中的体外代谢半衰期、温育体积和微粒体蛋白的重量计算。

[1844] 基因毒性测定(AmesIIb诱变性测试)

[1845] 目的是评价化合物和/或它们的代谢物在哺乳动物代谢活化系统不存在和存在下诱导需要组氨酸的鼠伤寒沙门氏菌(*Salmonella typhimurium*)菌株的基因中的回复突变以产生这些细菌的组氨酸非依赖性菌株的能力。

[1846] 在鼠伤寒沙门氏菌(*Salmonella typhimurium*)中的组氨酸(His)操纵子中进行点突变,使得细菌不能产生组氨酸。这些单碱基取代位于His基因内的关键点,产生除非提供组氨酸否则不能生长的His⁻生物体。当诱变事件发生时,His基因内的碱基取代然后导致his-Ames IITM菌株逆转到His。

[1847] 通过将这些his⁻生物体暴露于不同浓度的化学物质并选择逆转事件来评估化学物质的诱变潜力。缺乏组氨酸的培养基用于该选择,这仅允许那些已经经历his至His逆转的细胞存活和生长。

[1848] 该测定可使用来自Xenometric的试剂盒和说明书进行。Xenometric试剂盒中提供的两种菌株是Ames IITM混合菌株和TA98。Ames IITM混合菌株含有Ames IITMTA7001-TA7006菌株的等摩尔混合物。单独地,这些菌株被设计成仅通过六种可能变化中的一种特定碱基对取代而逆转。因此,当混合时,所有六个碱基置换突变可在一个培养中呈现。该试剂盒还含有用于检测移码突变的TA98。为了避免疑问,AmesIIb评分为1显示没有基因毒性信号。

[1849] 生物学结果

[1850] 测试实施例的化合物的细菌活性(测试2在上文“测试化合物对抗结核分枝杆菌的MIC确定”一节中描述)和肝微粒体中的代谢稳定;获得表6中给出的结果:

[1851] 表6.生物学数据表

[1852]

化合物 编号	细菌活性		代谢稳定性(肝微粒体固有清除率)				GeneTox
	pMIC ₅₀	MIC ₉₀ (以 μM 计)	清除率(小鼠, $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ 蛋 白)	半衰期 (小鼠, min.)	清除率(人, $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ 蛋 白)	半衰期 (人, min.)	AmesIIb 评分
lab	8,020	0,028	<7.7	>180	<7.7	>180	1
la	8,505	0,009	<7.7	>180	<7.7	>180	
lb	8,576	0,007	7,8	178	7,81	178	
2ab	7,627	0,089	10,7	129	<7.7	>180	1
2a	7,648	0,086	11,4	121	<7.7	>180	1
2b	7,502	0,098	12,3	112	<7.7	>180	1
3ab	8,450	0,009	13,6	102	15	92,5	
3a	8,532	0,008	7,78	178	13,4	103	1

[1853]

化合物 编号	细菌活性		代谢稳定性 (肝微粒体固有清除率)				GeneTox
	pMIC ₅₀	MIC ₉₀ (以 μM 计)	清除率 (小鼠, μL/min./mg 蛋 白)	半衰期 (小鼠, min.)	清除率 (人, μL/min./mg 蛋 白)	半衰期 (人, min.)	AmesIIb 评分
3b	8,483	0,010	23,8	58,3	26,1	53,2	1
4ab	8,152	0,017	8,38	165			1
5ab	8,082	0,023	<7.7	>180			1
5a	7,665	0,060	<7.7	>180			1
5b	7,873	0,044	<7.7	>180			1
6ab	8,459	0,007	14,2	97,4			1
7ab	8,362	0,014	20,5	67,7			
8ab	8,148	0,018					1
9ab	8,306	0,011	13,9	99,7			1
10ab	8,260	0,016	<7.7	>180			1
10a	<6.301		<7.7	>180			1
10b	8,207	0,021	11,1	125			1
11ab							
12ab	7,631	0,064	<7.7	>180	<7.7	>180	1
13ab	8,067	0,024	15,5	89,4			1
14ab	7,877	0,036	<7.7	>180			1
15ab	8,512	0,006					1
16ab	<6.301						
17ab	7,526	0,105	<7.7	>180			1
18ab	7,431	0,142	11,1	125			1
19ab	7,940	0,047					
20ab	9,031	0,003	21,3	65	36,3	38,2	1
21ab	8,457	0,011					
22ab	8,641	0,007	13	107			1
23ab	8,081	0,022	14,6	94,9			1
24ab	8,471	0,008	<7.7	>180			1
25ab	8,127	0,014	9,97	139			1
26ab	7,306	0,143	10,9	127			1
27ab	8,336	0,014					
28ab	8,436	0,011					
29ab	<6.301	3,188	<7.7	>180	<7.7	>180	1
30ab	6,964	0,332	9,08	153			1
31ab	7,797	0,052	<7.7	>180			1
32ab	7,098	0,248					
33ab	7,895	0,039					
34ab	7,024	0,387	<7.7	>180			1
35ab	7,873	0,041	46,4	29,9			1
36ab	<6.301						
37	7.9	0,0035	<7.7	>168			1
38	7.77	0,052	<7.7	>180			1
39	7.31	0,16	<7.7	>180			1
138	<6.3	>0.5					
40	7.47	0,11	<7.7	>180			1
41	<6.3	>0.5					
42	<6.3	>0.5					
45	6.61	1,05					

[1854]

化合物 编号	细菌活性		代谢稳定性 (肝微粒体固有清除率)				GeneTox
	pMIC ₅₀	MIC ₉₀ (以 μM 计)	清除率 (小鼠, μL/min./mg 蛋白)	半衰期 (小鼠, min.)	清除率 (人, μL/min./mg 蛋白)	半衰期 (人, min.)	AmesIIb 评分
43	6,81	0,37					
44	7,34	0,21					
194	7,43	0,1	<7,7	>180	<7,7	>180	1
46	<6,3	>0,5					
47	<6,3	>0,5					
196	7,56	0,067	<7,7	>180			1
197	7,16	0,21					
198	7,34	0,15					
48	8,08	0,026					
49	8,11	0,023	12,9	108			
50	7,55	0,11	11,7	118			1
51	8,5	0,008	<7,7	>180			1
52	7,38	0,16					
61	7,96	0,036					
53	7,96	0,036					
54	7,14	0,22					
55	8,53	0,0086					
57	8,16	0,022					
58	7,02	0,39					
170	<6,56	>0,45					
59	7,75	0,061	59,4	23,4	347	4	1
60	7,76	0,067					
62	7,96	0,033	57,8	24	294	4,7	1
63	<6,65	>0,46					
64	<6,3	>0,5					
171	7,33	0,18					
190	7,32	0,19					
172	<6,53	>0,46					
173	<6,49	>0,47					
65	7,87	0,039					
66	7,29	0,24					
67	7,39	0,18					
68	7,32	0,23					
69	7,95	0,031					
70	7,25	0,23					
71	8,02	0,024					
72	7,86	0,042					
74	6,94	>0,5	<7,7	>180			
73	7,18	0,35	<7,7	>180			
174	7,17	0,25	17,3	80,3			
75	7,48	0,086					
76	7,55	0,09					
77	7,6	0,098	26,1	53,1			
78	8,08	0,028					
79	7,99	0,035					
80	7,25	0,2	16,3	84,9			

[1855]

化合物 编号	细菌活性		代谢稳定性 (肝微粒体固有清除率)				GeneTox
	pMIC ₅₀	MIC ₉₀ (以 μM 计)	清除率 (小鼠, μL/min./mg 蛋 白)	半衰期 (小鼠, min.)	清除率 (人, μL/min./mg 蛋 白)	半衰期 (人, min.)	AmesIIb 评分
81	7,24	0,19					
82	7,51	0,087					
83	7,2	0,23					
84	<7,03	>0,38					
85	<6,3	>0,5					
86	6,98	0,44					
87	6,97	0,47					
88	7,43	0,099					
103	8,12	0,02	<7,7	>180	119	11,6	
89	7,85	0,046	<7,7	>180			1
90	7,22	0,15					
91	6,72	0,48	<7,7	>180			1
94	7,86	0,039					
92	7,21	0,2					
95	8,44	0,011	0,012	58,7	<0,0012	>560	1
96	7,47	0,094					
97	7,72	0,057					
98	7,56	0,11					
99	7,15	0,22					
100	7,21	0,2					
101	5,7	3,95					
102	7,59	0,058	<7,7	>180			1
104	8,25	0,015					
105	8,24	0,014					
106	7,92	0,03	12,1	115			1
107	6,87	0,33					
108	8,12	0,018					
109	8,04	0,024					
110	8,23	0,016					
111	8,33	0,012					
112	8,07	0,027					
113	7,89	0,034					
114	8,12	0,032					
115	7,61	0,096					
116	8,34	0,0097					
176	7,9	0,039					
117	8,51	0,077					
175	7,66	0,059					
143	7,48	0,092					
118	7,48	0,083					
119	7,72	0,052					
120	7,84	0,042	14,4	96,6			1
121	8,06	0,035					
122	7,36	0,21					
123	<6,3	>0,5					
199	<6,3	>0,5					

[1856]

化合物 编号	细菌活性		代谢稳定性 (肝微粒体固有清除率)				GeneTox
	pMIC ₅₀	MIC ₉₀ (以 μM 计)	清除率 (小鼠, μL/min./mg 蛋 白)	半衰期 (小鼠, min.)	清除率 (人, μL/min./mg 蛋 白)	半衰期 (人, min.)	AmesIIb 评分
144	7,9	0,05	<7,7	>180			1
200	7,21	0,22					
145	7,94	0,041					
146	7,37	0,15					
125	7,95	0,04					
147	7,82	0,05					
148	6,48	>0,5					
149	6,64	>0,5					
150	8	0,03					
151	7,74	0,054	62,5	22,2	326	4,3	1
152	7,63	0,088	129	10,7	>347	<4	1
153	<6,3	>0,5					
154	<6,3	>0,5					
155	<6,3	>0,5					
156	6,72	>0,5					
157	6,9	0,41					
191	<6,3	>0,5					
158	7,12	0,29					
159	7,96	0,037					
160	7,45	0,088					
161	7,73	0,056					
162	7,95	0,044					
163	7,18	0,17					
192	5,81	>5					
164	7,77	0,058					
165	7,79	0,055					
166	6,84	>0,5					
193	<6,3	>0,5					
142	7,64	0,097					
178	7,66	0,11	<7,7	>180			1
177	7,85	0,056	15,8	87,8			1
181	7,24	0,22					
182	7,28	0,2					
131	<6,3	>0,5					
183	6,19	0,48	10,1	137			1
184	6,78	0,43	<7,7	>180			1
185	8,01	0,034					
132	<6,57	>0,45					
179	8,48	0,0097	53,5	25,9			1
186	7,39	0,19	<7,7	>180			
187	6,82	>0,5					
180	7,7	0,12	9,9	141			
188	7,64	0,23					
133	7,93	0,051					
134	7,59	0,12					
135	<6,65	>0,44					

化合物 编号	细菌活性		代谢稳定性 (肝微粒体固有清除率)				GeneTox
	pMIC ₅₀	MIC ₉₀ (以 μM 计)	清除率 (小鼠, μL/min./mg 蛋白)	半衰期 (小鼠, min.)	清除率 (人, μL/min./mg 蛋白)	半衰期 (人, min.)	AmesIIb 评分
[1857]	189	7,06	0,33				
	136	<6,3	>0,5				
	137	<6,3	>0,5				
	139	<6,74	>0,45				
	140	6,94	0,33				
	141	6,78	>0,5				
	167	6,88	0,45				
	168	6,76	0,5				
	126	7,62	0,12	47,6	29,1		1
	127	7,29	0,28	39,7	34,9		1

[1858] 本文公开的化合物:

[1859] -使用上述测试方法是活性的,并且根据设置可具有其他效力优势

[1860] -可具有以下优点:它们在化学上比其他化合物更稳定(例如在本文所述的测试中);这可具有它们不形成降解物(例如非期望的降解物或可引起不希望的副作用的降解物)的优点

[1861] -例如与现有技术中已知的化合物相比,例如在本文所述的稳定性测试(包括本文所述的肝微粒体测试中的代谢稳定性)中,可显示更好的稳定性

[1862] -在毒性方面可具有优势,例如如使用基因毒性测定/诱变性测试或本文所述的另一测试所显示/测量的,例如显示CVS结果或由于Glu/Gal测定结果)。