

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2024 年 12 月 12 日 (12.12.2024)



(10) 国际公布号
WO 2024/251040 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 487/04 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2024/096649

(22) 国际申请日: 2024 年 5 月 31 日 (31.05.2024)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202310688429.3 2023年6月9日 (09.06.2023) CN
202410025235.X 2024年1月5日 (05.01.2024) CN
202410437935.X 2024年4月11日 (11.04.2024) CN

(71) 申请人: 广州市联瑞制药有限公司(GUANGZHOU UNIRISE PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国广东省广州市南沙区万顷沙镇同发路2号自编101栋5层, Guangdong 510000 (CN)。广州一品红制药有限公司(GUANGZHOU APICHOPE PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国广东省广州市广州经济技术开发区东区东博路6号, Guangdong 510000 (CN)。广州润霖医药科技有限公司(GUANGZHOU RUNLIN PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) [CN/CN]; 中国广东省广州市黄埔区东捷路76号自编202栋601房之一, Guangdong 510000 (CN)。一品红生物医药有限公司(APICHOPE BIO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国广东省广州市黄埔区东区东博路6号自编一栋自编101房, Guangdong 510000 (CN)。

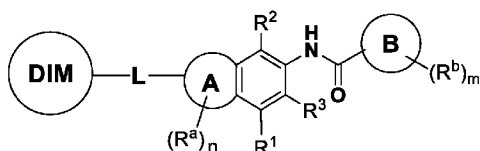
(72) 发明人: 巫锡伟(WU, Xiwei); 中国广东省广州市黄埔区东捷路76号自编202栋601房之一, Guangdong 510000 (CN)。余天柱(YU, Tianzhu); 中国广东省广州市黄埔区东捷路76号自编202栋601房之一, Guangdong 510000 (CN)。刘希乐(LIU, Xile); 中国广东省广州市黄埔区东捷路76号自编202栋601房之一, Guangdong 510000 (CN)。司徒嘉俊(SITU, Jiajun); 中国广东省广州市黄埔区东捷路76号自编202栋601房之一, Guangdong 510000 (CN)。杨文谦(YANG, Wenqian); 中国广东省广州市黄埔区东捷路76号自编202栋601房之一, Guangdong 510000 (CN)。陈海杰(CHEN, Haijie); 中国广东省广州市黄埔区东捷路76号自编202栋601房之一, Guangdong 510000 (CN)。王慧(WANG, Hui); 中国广东省广州市黄埔区东捷路76号自编202栋601房之一, Guangdong 510000 (CN)。陈昭民(CHEN, Zhaomin); 中国广东省广州市黄埔区东捷路76号自编202栋601房之一, Guangdong 510000 (CN)。李捍雄(LI, Hanxiong); 中国广东省广州市黄埔区东捷路76号自编202栋601房之一, Guangdong 510000 (CN)。

(74) 共同代表: 广州一品红制药有限公司(GUANGZHOU APICHOPE PHARMACEUTICAL CO., LTD.); 中国广东省广州市广州经济技术开发区东区东博路6号, Guangdong 510000 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ,

(54) Title: IRAK4 DEGRADATION AGENT AND USE THEREOF

(54) 发明名称: IRAK4降解剂及其用途



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to an interleukin-1 receptor associated kinase 4 (IRAK4) degradation agent and a use thereof in the preparation of a drug for treating IRAK4 associated diseases. Specifically, the present invention relates to a compound represented by formula (I), and an isomer, nitrogen oxide, hydrate, solvate, metabolite, pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

(57) 摘要: 本发明涉及一类白细胞介素-1受体相关激酶4(IRAK4)降解剂及其在制备治疗与IRAK4相关疾病的药物中的用途。具体涉及式(I)所示化合物、及其异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药。

[见续页]

LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN,
MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA,
PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

- (84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区
保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ,
NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚
(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR,
HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO,
PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN,
TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

IRAK4 降解剂及其用途

本申请主张以下优先权：

CN202310688429.3，申请日：2023 年 6 月 9 日；CN202410025235.X，申请日：2024 年 1 月 5 日；CN202410437935.X，申请日：2024 年 4 月 11 日。

技术领域

本发明涉及药物化学领域，具体地，本发明提供了用于蛋白水解降解白细胞介素-1受体相关激酶4(IRAK4)的双功能化合物和用于治疗由IRAK4调节的疾病的方法。

背景技术

白细胞介素 1 受体激酶 4(IRAK4)是由 460 个氨基酸组成的苏氨酸/丝氨酸蛋白激酶，包含激酶结构域和死亡结构域，通常，在激酶结构域中可以找到 N 末端叶(lobe)和 C 末端叶，它们会聚在一起形成 ATP 结合位点，死亡结构域的存在是为了在蛋白质募集过程中结合 MyD88 并与之相互作用，此外，蛋白质上存在三个参与反式磷酸化的磷酸化位点。IRAK4 被认为是 IL-1 受体和 TLR 下游的早期激活的关键蛋白激酶，通过快速激活 IRAK1 和 IRAK2 启动信号传导，导致先天免疫反应。此外，其他白细胞介素，如 IL-18 和 IL-33，依赖 IRAK4 进行信号传导。临床病理学研究表明，具有 IRAK4 突变的个体对慢性肺病、炎症性肠病有保护作用。IRAK4 缺陷本身无致死性，个体能够存活至成年，且随年龄增长受感染风险降低。诸多证据表明抑制 IRAK4 介导的信号传导将是一种有希望的治疗方法，IRAK4 成为了一类重要治疗靶点，吸引了广泛的研发兴趣。

PROTAC(proteolysis targeting chimera)分子是一类能够同时结合靶向蛋白和 E3 泛素连接酶的双功能化合物，此类化合物能够被细胞的蛋白酶体识别，引起靶向蛋白的降解，能够有效地降低靶向蛋白在细胞中的含量。通过在 PROTAC 分子引入能结合不同靶向蛋白的配体，使 PROTAC 技术应用于各种疾病的治疗成为可能，该技术近年来同时得到了广泛的关注。

IRAK4 的特异性降解可以通过使用异双官能小分子将 IRAK4 募集至泛素连接酶并因此促进 IRAK4 的泛素化和蛋白酶体降解来实现，从而在 IRAK4 相关的疾病如自身免疫性疾病、炎症性疾病和肿瘤中提供治疗机会。

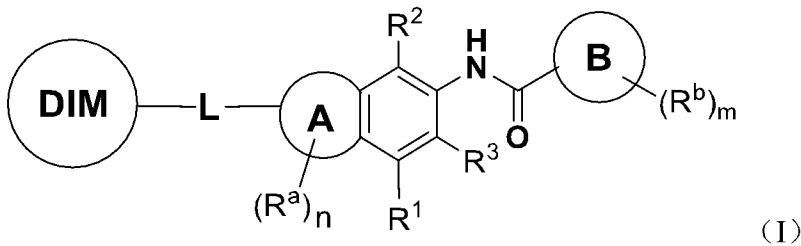
发明内容

本发明提供一种化合物，或其药物组合物，其可作为 IRAK4 降解剂。本发明进一步涉及所述化合物或其药物组合物用于制备药物的用途，该药物通过所述化合物靶向降解 IRAK4 来

治疗疾病和/或病症。

具体的：

一方面，本发明涉及一种化合物，其为如式 (I) 所示的化合物，或式 (I) 所示的化合物的异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药，



其中：

环 A 为具有 0-3 个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的 8-13 元螺环；

环 B 为苯基、萘基、5-6 元单环杂芳基或 9-10 元双环杂芳基；

R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为氢、氘、卤素、CN、OH、NO₂、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 烷氧基、-(C₀₋₃ 亚烷基)-C₃₋₆ 环烷基或-(C₀₋₃ 亚烷基)-3-8 元杂环基，其中，所述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 烷氧基、-(C₀₋₃ 亚烷基)-C₃₋₆ 环烷基和-(C₀₋₃ 亚烷基)-3-8 元杂环基可独立任选地被 1、2 或 3 个选自氘、卤素、氧代、CN、OH、NO₂、NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 羟基烷基和 C₁₋₃ 卤代烷基的取代基所取代；

各 R^a 和 R^b 独立地为氢、氘、卤素、氧代、CN、NO₂、-R⁴、-OR^c、-SR^c、-N(R^c)₂、-C(R^c)₃、-S(=O)₂R^c、-S(=O)₂N(R^c)₂、-S(=O)R^c、-S(=O)(N(R^c)R^c)、-P(=O)(OR^c)₂、-P(=O)(N(R^c)₂)₂、-CF(R^c)₂、-CF₂(R^c)、-CF₃、-C(R^c)₂-OR^c、-C(R^c)₂-N(R^c)₂、-C(=O)R^c、-C(=O)OR^c 或 -C(=O)N(R^c)₂；或相同原子上的两个 R^a 基团任选地与其中间原子结合在一起形成 C₃₋₄ 环烷基或 3-4 元杂环基；

各 R^4 独立地为 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、苯基、C₃₋₇ 环烷基、3-7 元杂环基或 5-6 元杂芳基环，所述 R^4 可独立任选地被 1、2 或 3 个选自氘、卤素、CN、OH、NO₂、NH₂、氧代、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基和 C₁₋₃ 卤代烷基的取代基所取代；

各 R^c 独立地为氢、氘、C₁₋₆ 烷基、苯基、C₄₋₇ 环烷基、4-7 元杂环基或 5-6 元杂芳基，所述 C₁₋₆ 烷基、苯基、C₄₋₇ 环烷基、4-7 元杂环基和 5-6 元杂芳基可独立任选地被 1、2 或 3 个选自氘、卤素、氧代、CN、OH、NO₂、NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基和 C₁₋₃ 卤代烷基的取代基所取代；或相同原子上的两个 R^c 基团任选地与其中间原子结合在一起形成 C₄₋₇ 环烷基、具有 0-3 个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的 4-11 元的桥接双环或螺环，所述 C₄₋₇ 环烷基和具有 0-3 个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的 4-11 元的桥接双环或螺环可进一步任

选地被 1、2 或 3 个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH、NO₂、NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基和 C₁₋₃ 卤代烷基的取代基所取代；

m 和 n 各自独立地为 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8；

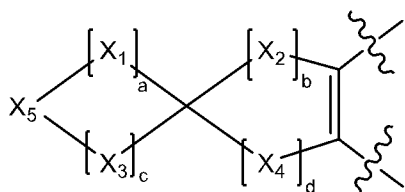
L 为 C₁₋₂₀ 亚烷基，其中 1、2、3、4 或 5 个亚甲基可独立任选地被选自 -CR^d=CR^d-、 $\text{—C}\equiv\text{C—}$ 、-C(R^d)₂-、-Cy-、-O-、-C(=O)-和-N(R^d)-的单元所置换；

其中各-Cy-独立地为 C₄₋₇ 环烷基、4-11 元杂环基、5-11 元螺环基、5-11 元桥接双环基、苯基、5-6 元杂芳基，所述各-Cy-可独立任选地被 1、2 或 3 个选自氘、卤素、CN、OH、NO₂、NH₂、氧代、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基和 C₁₋₃ 卤代烷基的取代基所取代；

各 R^d 独立地为氢、氘、卤素、CN、OH、NO₂、NH₂ 或 C₁₋₃ 烷基；

以及 DIM 为 E3 泛素连接酶结合部分。Von Hippel-Lindau(VHL)和 cereblon(CRBN)蛋白是两种普遍表达和生物学上重要的 Cullin RING E3 泛素连接酶复合物的底物识别亚基，此外，凋亡抑制蛋白(IAP)是涉及抑制细胞凋亡的蛋白家族。人类 IAP 家族包括 8 个成员，并且许多其它生物体含有 IAP 同源物。IAP 含有 E3 连接酶特异性结构域和杆状病毒 IAP 重复(BIR)结构域，其识别底物并促进它们的泛素化。式(I)化合物的 DIM 靶向 E3 连接酶的 VHL、CRBN 或 IAP，其被双功能化合物利用以诱导 IRAK4 的泛素化和随后的蛋白酶体降解。

在一些实施方案中，环 A 为：



其中：

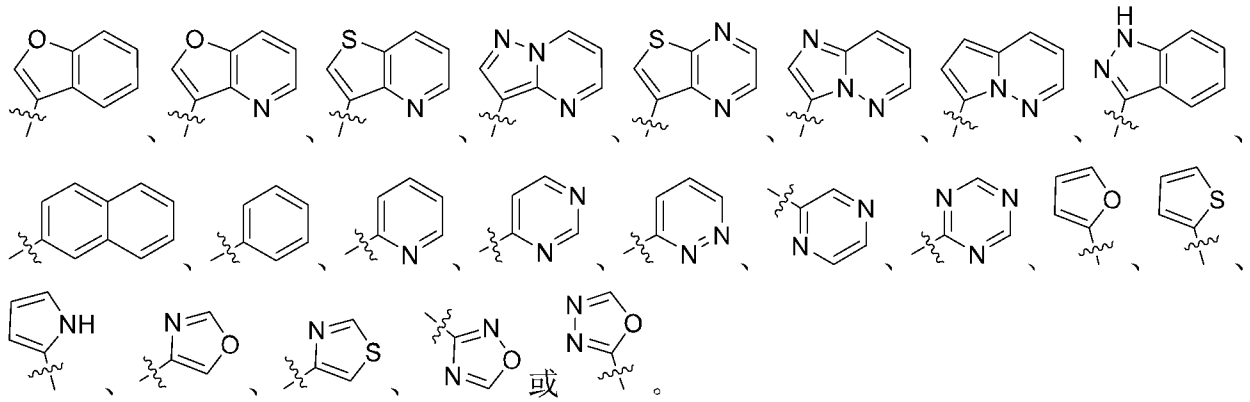
X₁、X₂、X₃、X₄、X₅ 各自独立地为 CH₂、-C(=O)-、NH、O 或 S；

a 和 c 各自独立地为 1 或 2；

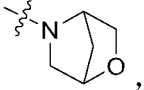
b 和 d 各自独立地为 0、1 或 2，其中，b 和 d 不同时为 0 且 b 和 d 之和为 2、3 或 4。

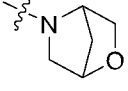
在一些实施方案中，各 R^a 独立地为氢、氘、卤素、氧代、CN、OH、NO₂、NH₂、-CF₃ 或 C₁₋₆ 烷基；或相同原子上的两个 R^a 基团形成 C₃₋₄ 环烷基。优选各 R^a 独立地为氢、氘、卤素、氧代、CN、OH、NO₂、NH₂、-CF₃、甲基、乙基、正丙基或异丙基；或相同原子上的两个 R^a 基团形成环丙基或环丁基。

在一些实施方案中，环 B 为：

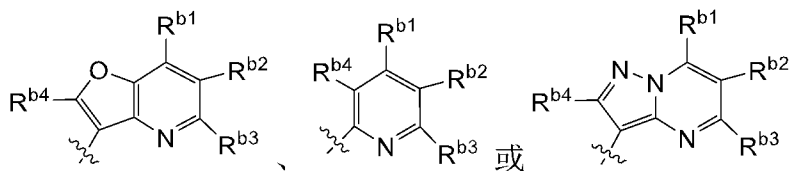


在一些实施方案中, 其中各 R^b 独立地为氢、氘、卤素、氧代、CN、OH、NO₂、NH₂、-COOH、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、4-6 元杂环基或 7-8 元桥接双环; 所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、4-6 元杂环基和 7-8 元桥接双环可独立任选地被 1、2 或 3 个选自氘、卤素、OH、CN、氧代、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基和 C₁₋₃ 卤代烷基的取代基所取代。优选各 R^b 独立地为氢、氘、卤素、CN、OH、NO₂、NH₂、-COOH、甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、环丁基、

环戊基、环己基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或 , 所述甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、

四氢吡喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和  可独立任选地被 1、2 或 3 个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH、NO₂、NH₂、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、-CHF₂、-CF₃、-OCHF₂ 和 -OCF₃ 的取代基所取代。

在一些实施方案中, 其中  (R^b)_m 部分为:

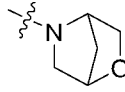


其中:

R^{b1} 和 R^{b4} 各自独立地为氢、氘、卤素、CN、OH、NO₂、NH₂、CH₃、CH₂CH₃、-CF₂ 或 -CF₃;

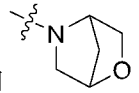
R^{b2} 和 R^{b3} 各自独立地为氢、氘、卤素、CN、OH、NO₂、NH₂、-COOH、甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢吡喃基、

哌啶基、哌嗪基、吗啉基或



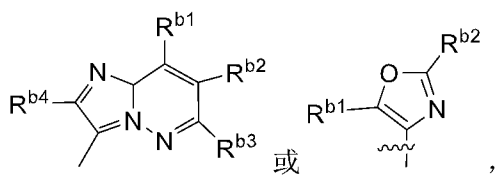
，所述甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、环丁基、

环戊基、环己基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和



可独立任选地被 1、2 或 3 个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH、NO₂、NH₂、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、-CHF₂、-CF₃、-OCHF₂ 和 -OCF₃ 的取代基所取代。

或其中  (R^b)_m 部分为：

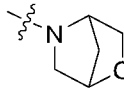


其中：

R^{b1} 和 R^{b4} 各自独立地为氢、氘、卤素、CN、OH、NO₂、NH₂、CH₃、CH₂CH₃、-CF₂ 或 -CF₃；

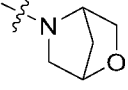
R^{b2} 和 R^{b3} 各自独立地为氢、氘、卤素、CN、OH、NO₂、NH₂、-COOH、甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢吡喃基、

哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡啶或



，所述甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、

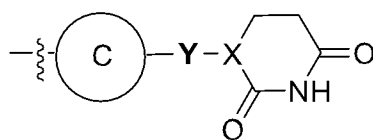
环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、

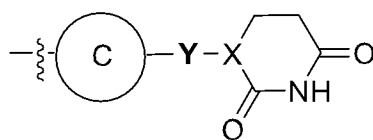
吡啶和  可独立任选地被 1、2 或 3 个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH、NO₂、NH₂、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、-CHF₂、-CF₃、-OCHF₂ 和 -OCF₃ 的取代基所取代。

一些实施方案中，其中 R¹ 为氢、氘、卤素、CN、OH、NO₂、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基或 C₃₋₆ 环烷基；R² 为氢、氘、卤素、CN、OH、NO₂、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基或 C₃₋₆ 环烷基。优选 R¹ 为氢、氘、卤素、CN、OH、NO₂、NH₂、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基；R² 为氢、氘、卤素、CN、OH、NO₂、NH₂、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

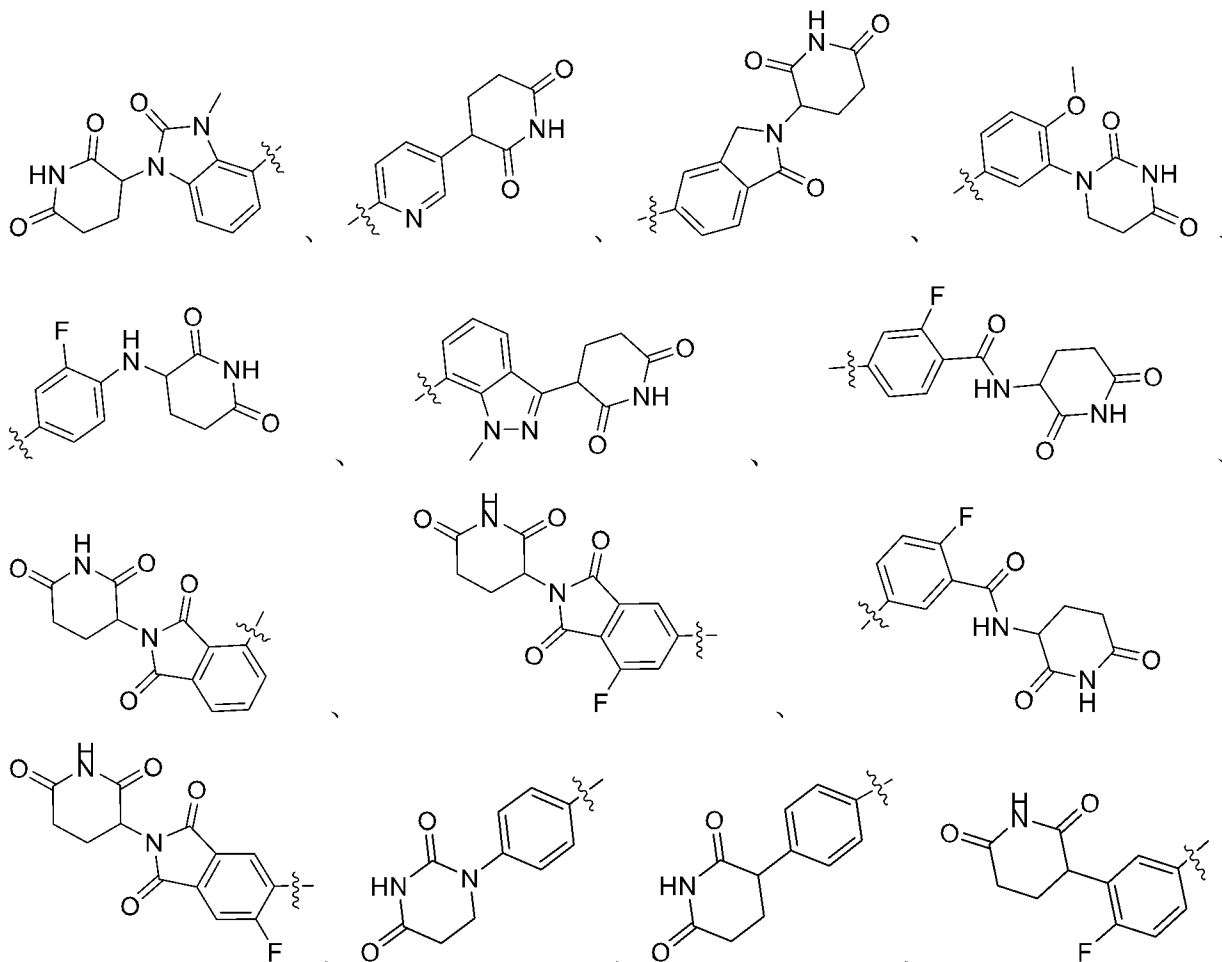
一些实施方案中，其中 R³ 为氢、氘、卤素、CN、OH、NO₂、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基或 5-6 元杂环基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₅₋₆ 环烷基和 5-6 元杂环基可独立任选地被 1、2 或 3 个选自氘、卤素、氧代、CN、OH、NO₂、NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、

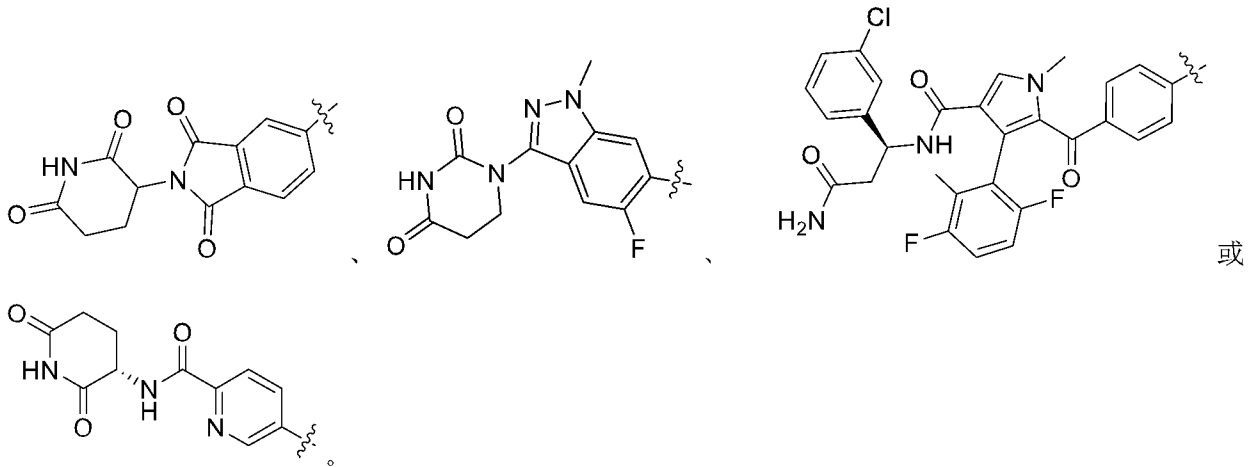
C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 羟基烷基和 C₁₋₃ 卤代烷基的取代基所取代。优选 R³ 为氢、氘、卤素、CN、OH、NO₂、NH₂、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基，所述甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基可独立任选地被 1、2 或 3 个选自氘、卤素、氧代、CN、OH、NO₂、NH₂、甲基、甲氧基、-CH₂OH、-CHF₂、-CF₃、-CHFCH₂F、-CF₂CHF₂、-CH₂CF₃、-OCHF₂、-OCF₃ 和 -CH₂CHF₂ 和 -C(CH₃)₂OH 的取代基所取代。



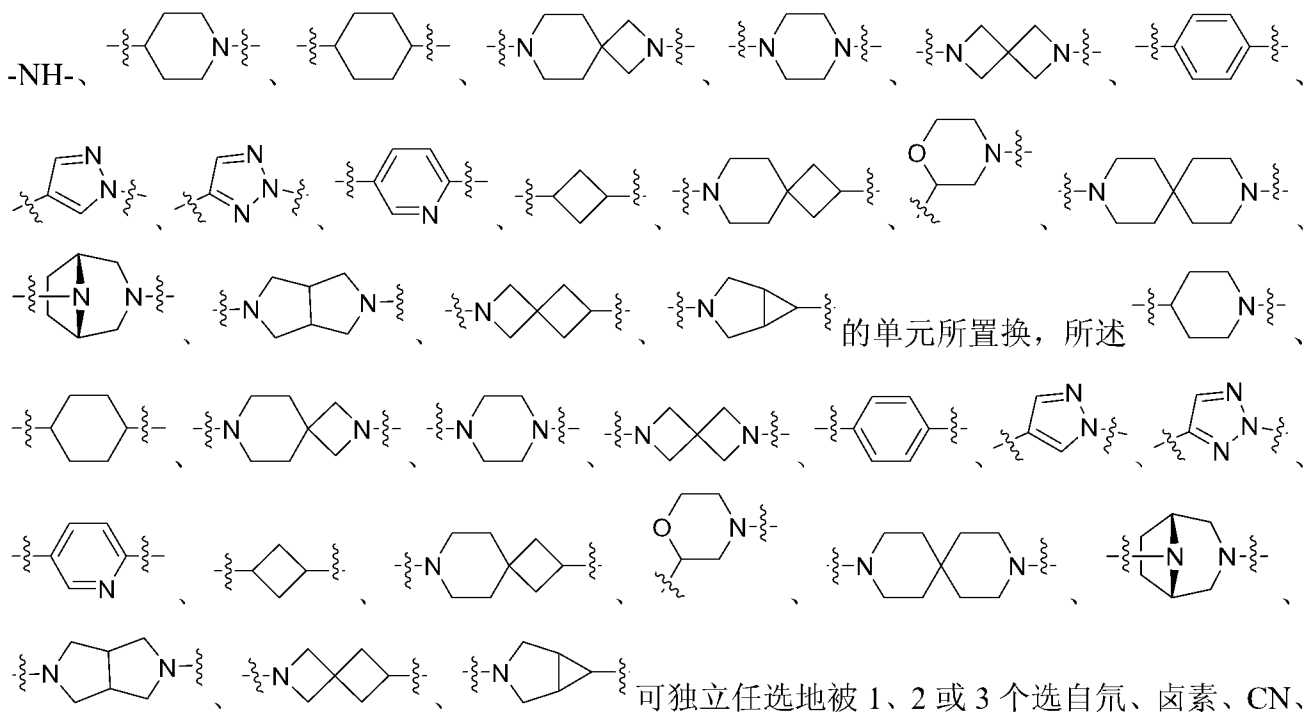
在一些实施方案中，DIM 部分为 ，其中：X 为 CH 或 N；Y 为键、-CH₂-、-NH-、-O-、-C(=O)-或-C(=O)NH-；环 C 为苯基、5-6 元单环杂芳基或 9-10 元双环杂芳基，所述环 C 可独立任选地被 1、2 或 3 个选自氘、卤素、氧代、CN、OH、NO₂、NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基和 C₁₋₃ 卤代烷基的取代基所取代。

DIM 部分优选为：



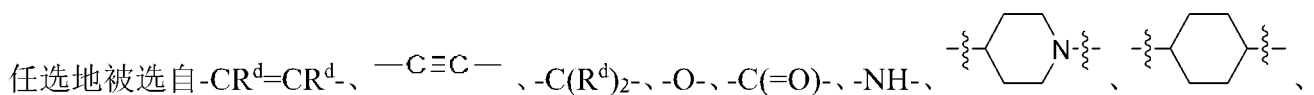


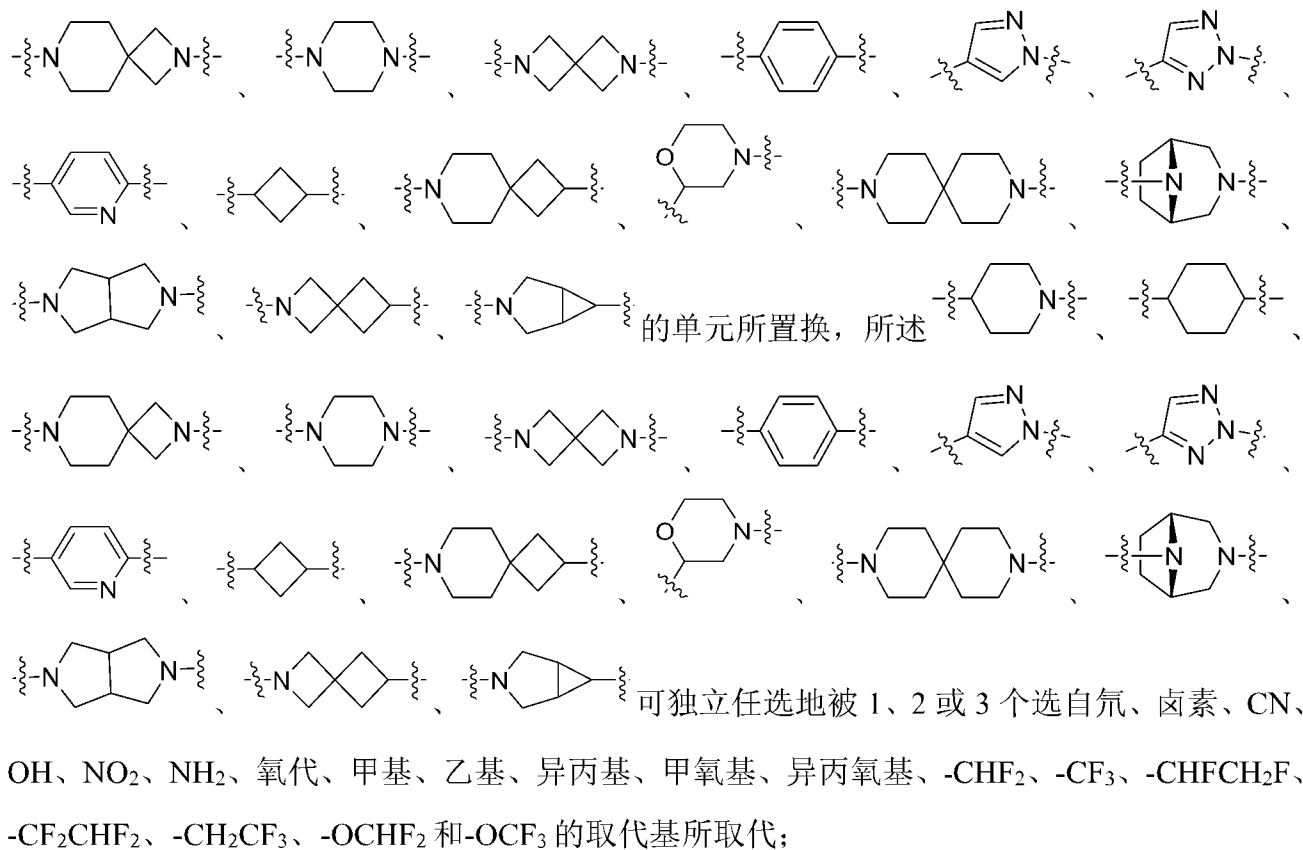
在一些实施方案中, 其中 L 为 C_{3-12} 亚烷基, 其中 1、2、3、4 或 5 个亚甲基可独立任选地被选自 $-CR^d=CR^d-$ 、 $-C(R^d)_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-N(R^d)-$ 的单元所置换。优选 L 为 C_{3-9} 亚烷基, 其中 1、2 或 3 个亚甲基可独立任选地被选自 $-CR^d=CR^d-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-C(R^d)_2-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、



OH、 NO_2 、 NH_2 、氧代、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、异丙氧基、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHFCH_2F$ 、 $-CF_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-OCHF_2$ 和 $-OCF_3$ 的取代基所取代; 各 R^d 独立地为氢、氘、卤素、CN、OH、 NO_2 、 NH_2 、甲基、乙基、正丙基或异丙基。

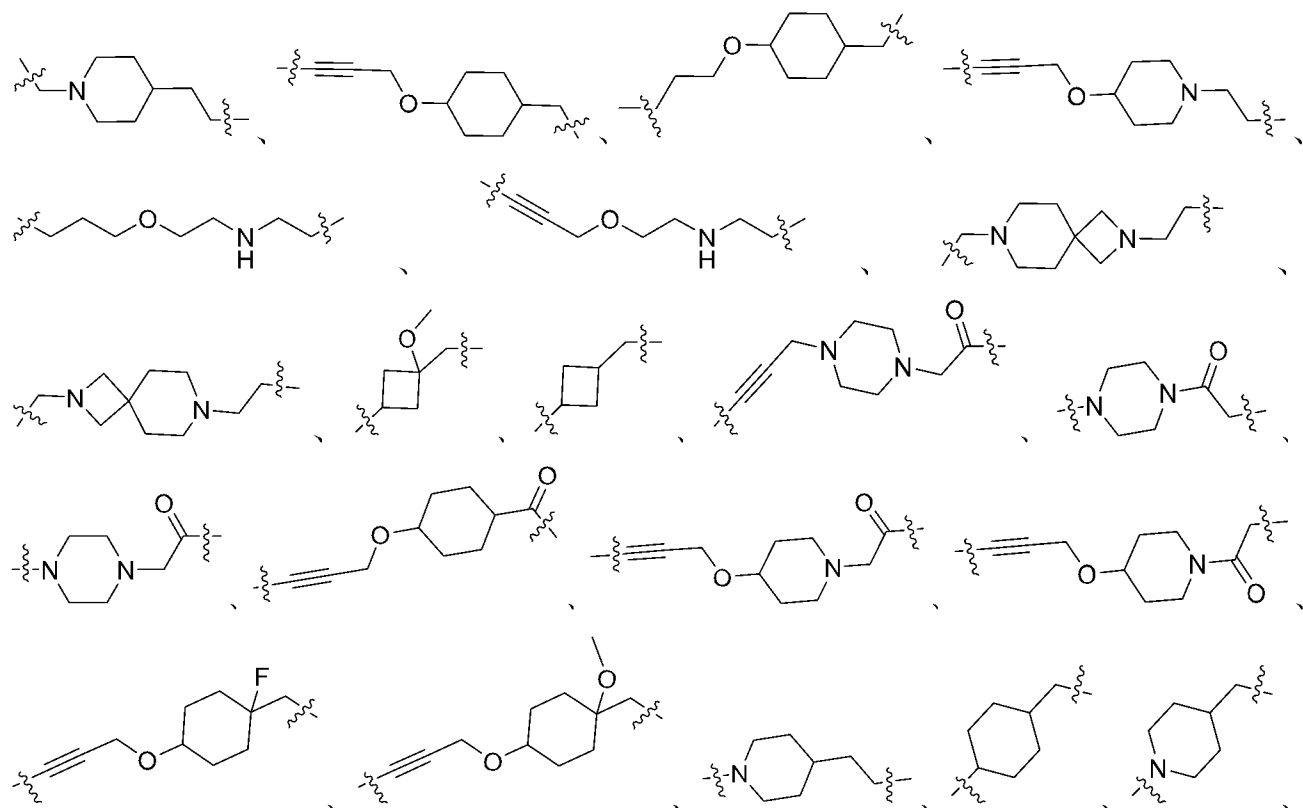
在一些实施方案中, 其中 L 为其中 L 为 C_{1-9} 亚烷基, 其中 1、2、3 或 4 个亚甲基可独立

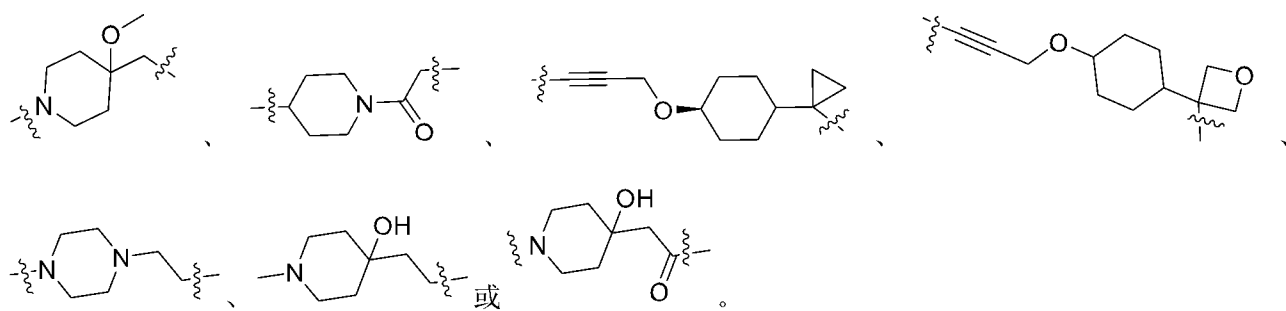




各 R^d 独立地为氢、氘、卤素、CN、OH、NO₂、NH₂、甲基、乙基、正丙基或异丙基。

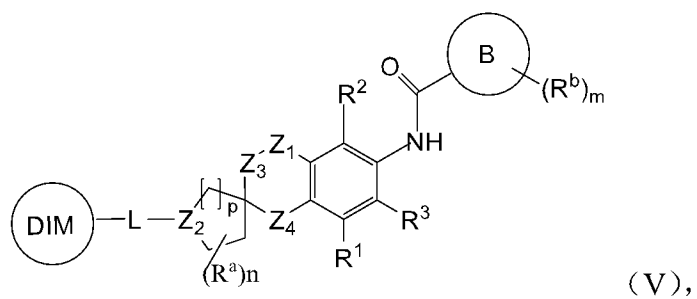
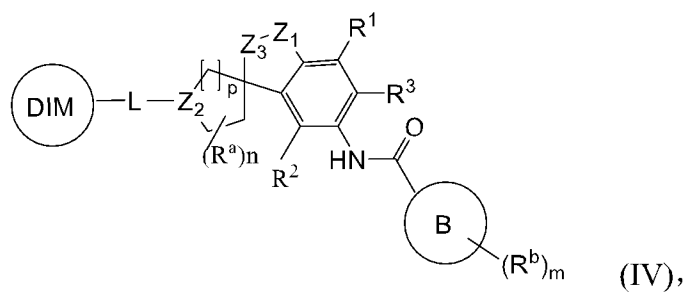
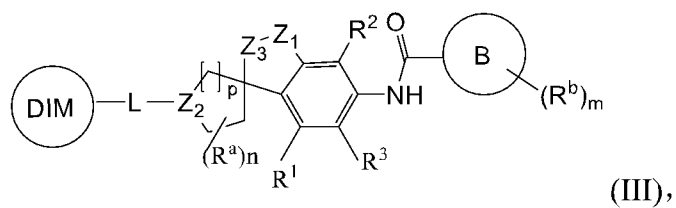
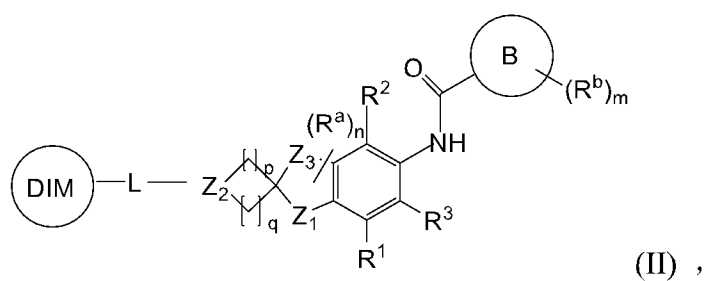
L 可具体选为:

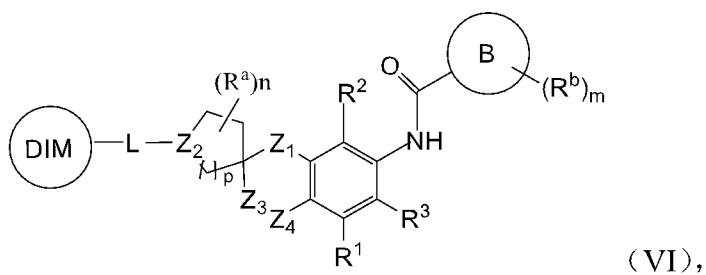




本发明还有一些方案是由上述各变量任意组合而来。

一些实施方案中，所述化合物，其具有式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)或式(VI)所示结构：





其中:

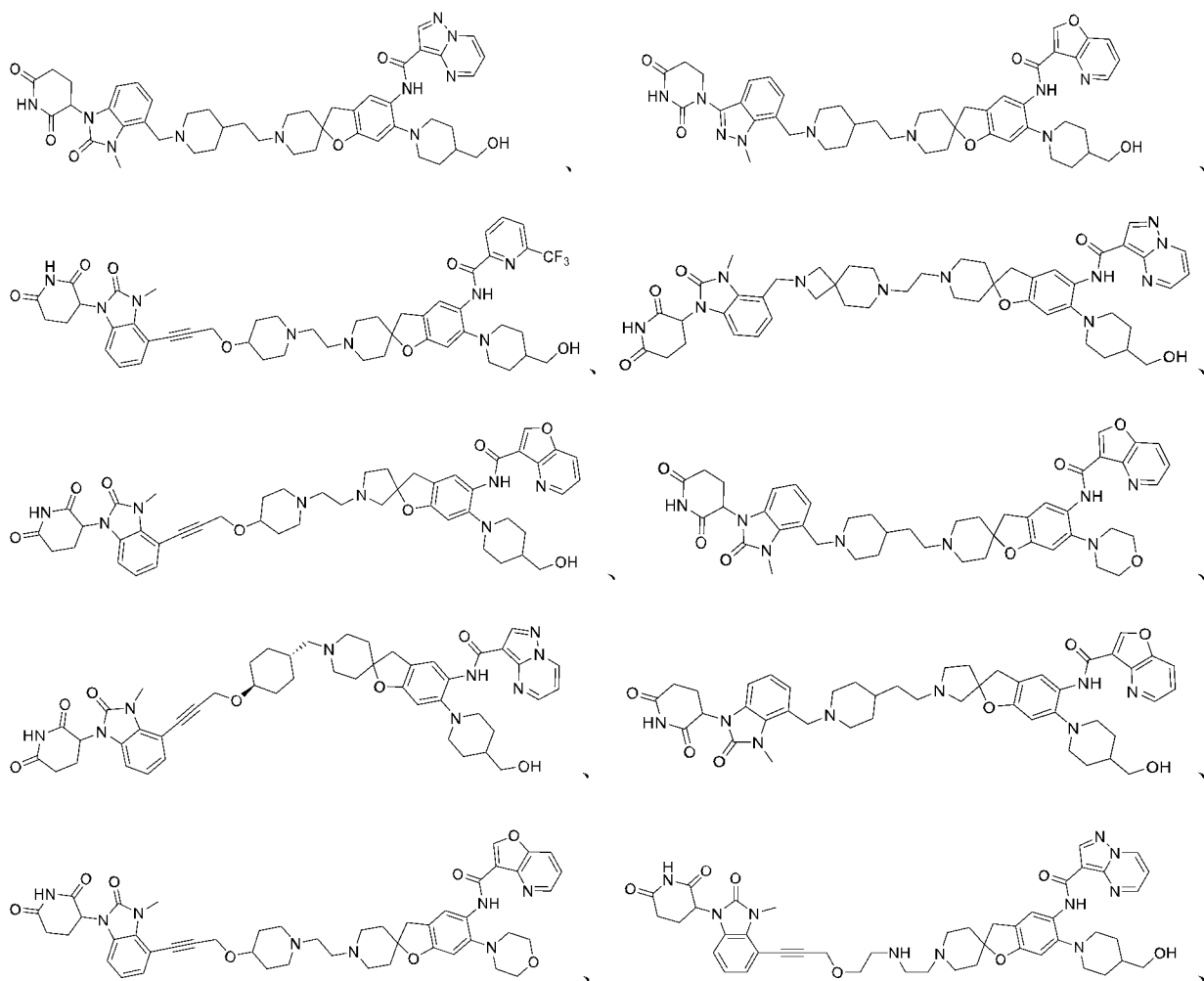
Z_1 、 Z_3 和 Z_4 各自独立地为 CH_2 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 NH 、 O 或 S ;

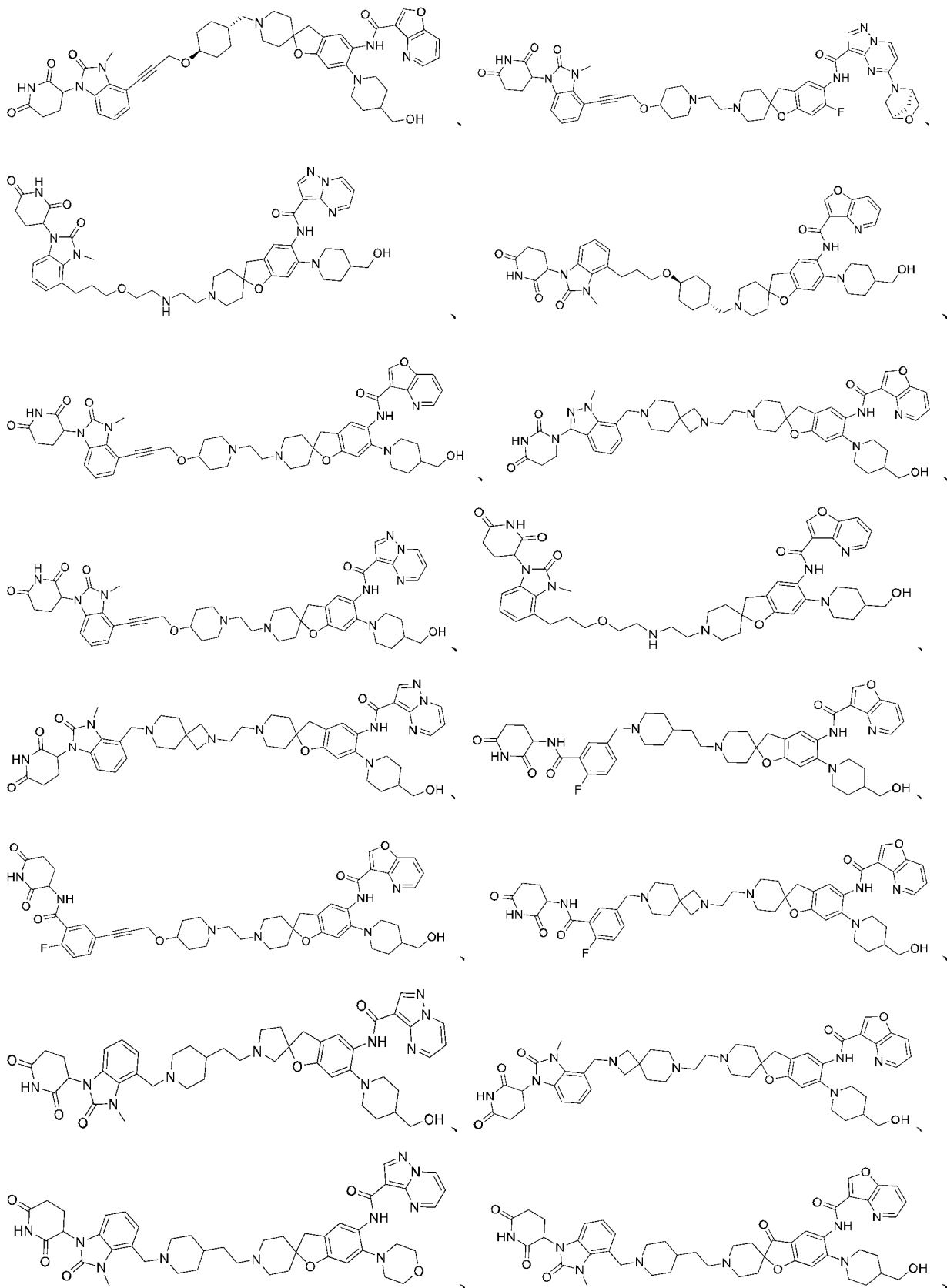
Z_2 为 CH 或 N ;

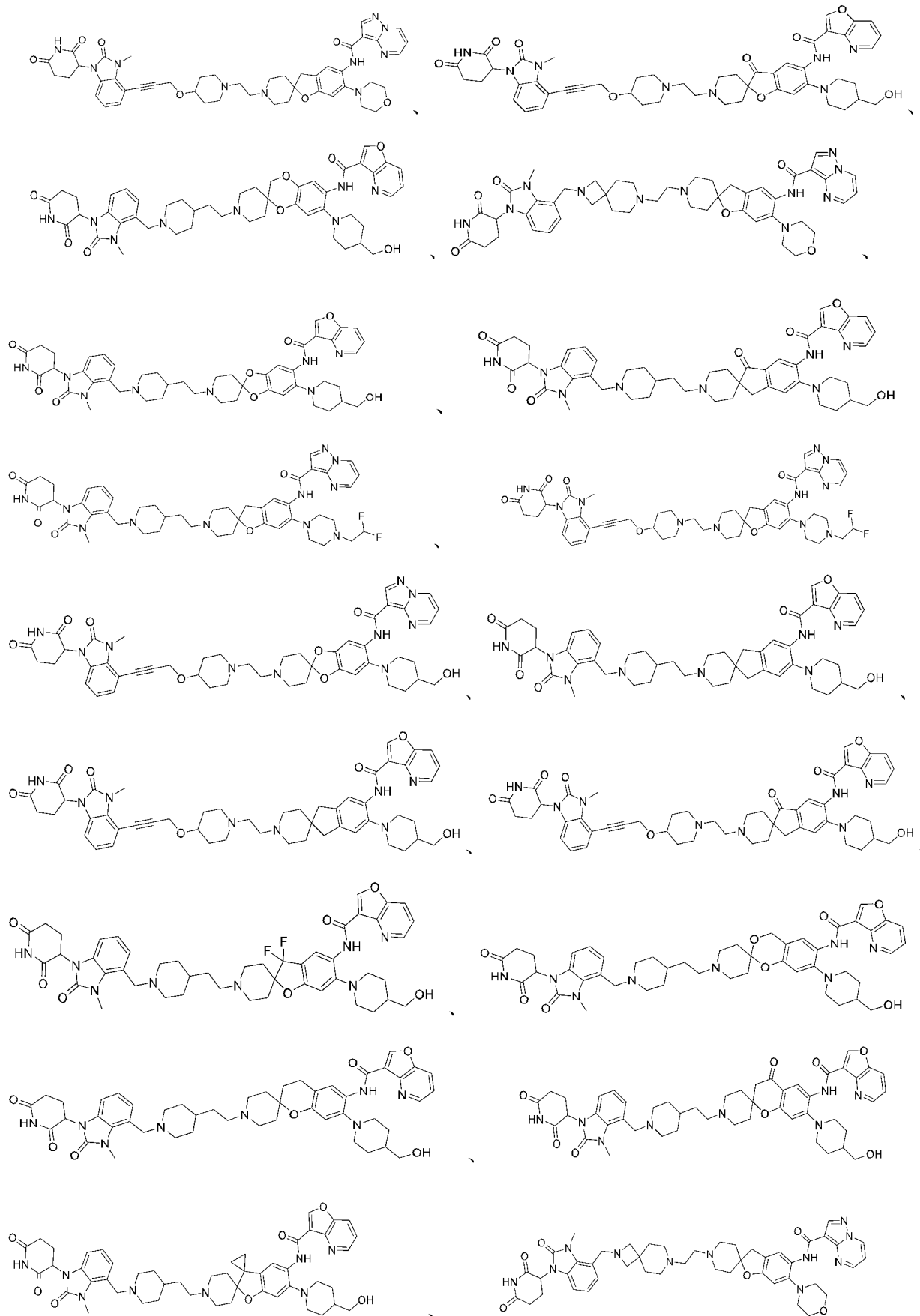
p 和 q 各自独立地为 1 或 2。

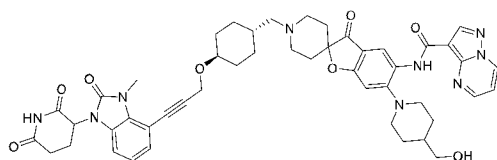
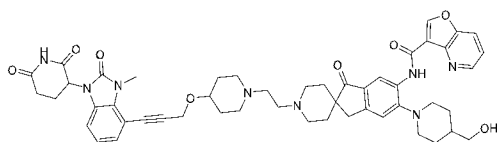
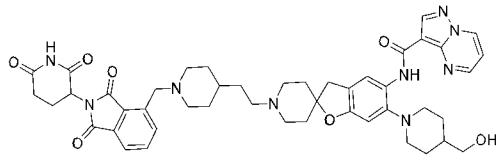
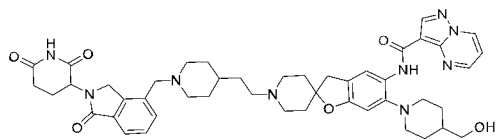
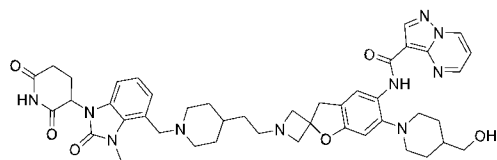
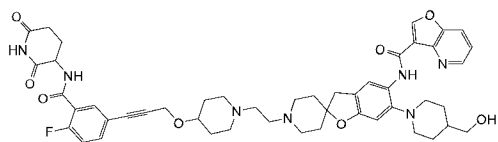
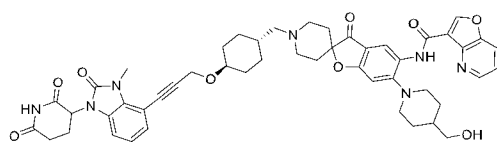
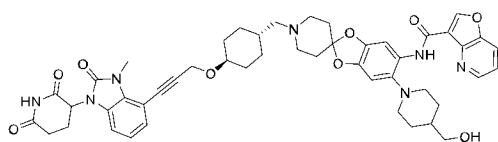
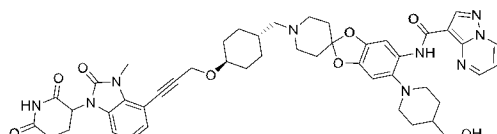
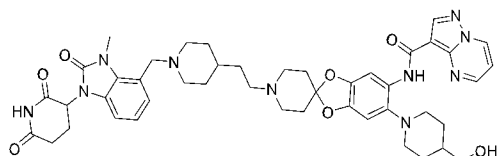
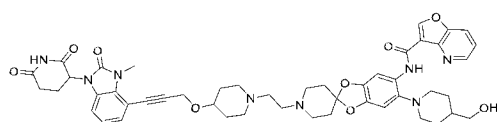
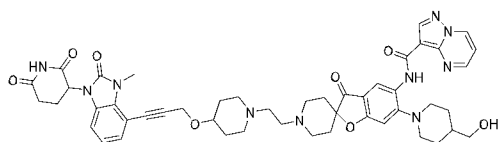
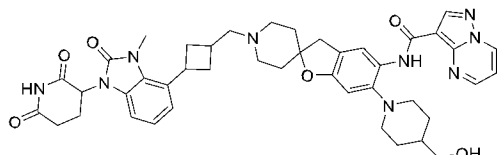
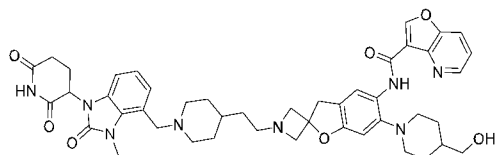
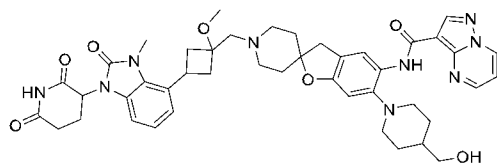
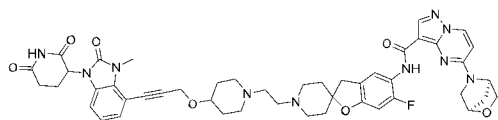
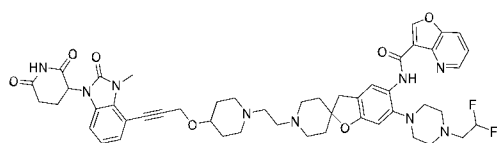
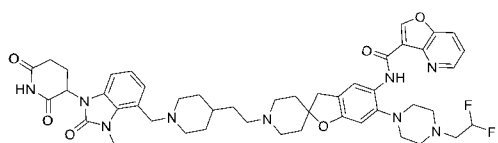
所述 DIM、环 B、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_a 、 R_b 、 L 、 m 和 n 具有本发明所述的含义。

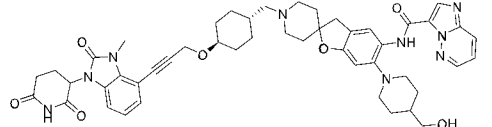
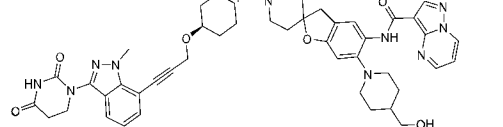
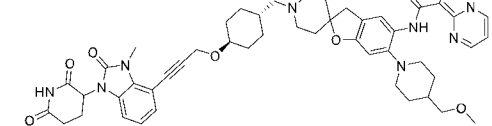
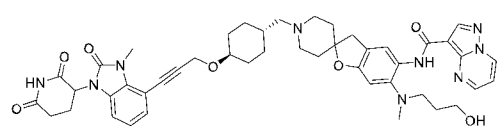
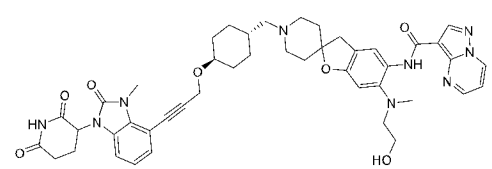
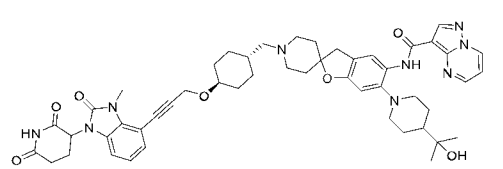
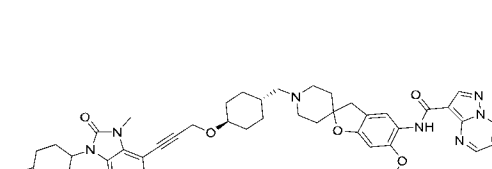
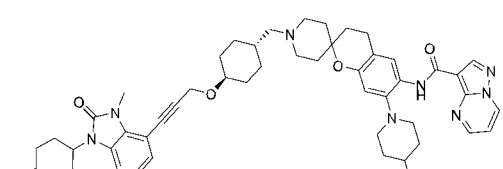
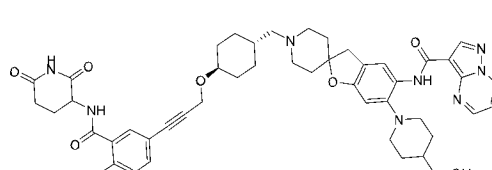
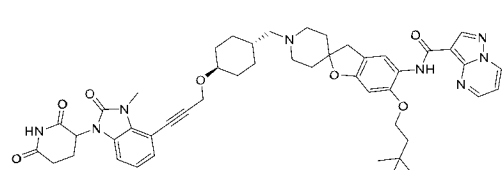
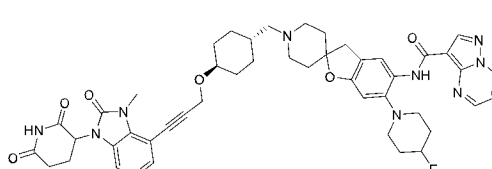
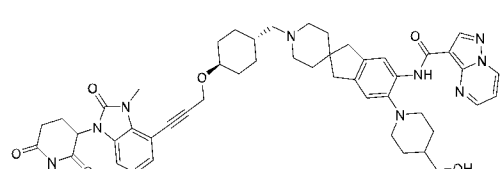
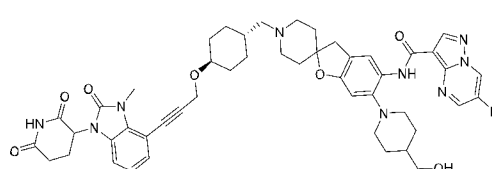
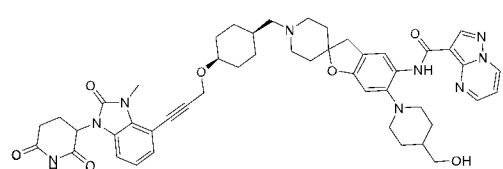
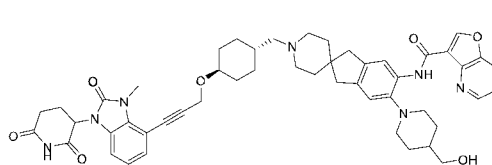
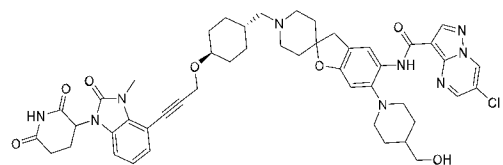
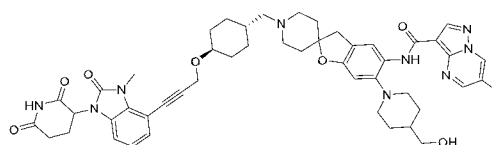
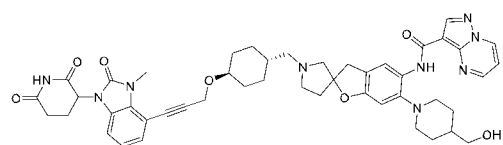
在一些实施方案中,所述的化合物,其为具有下列之一结构的化合物或具有下列之一结构的化合物的异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药:

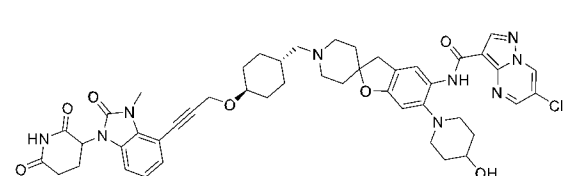
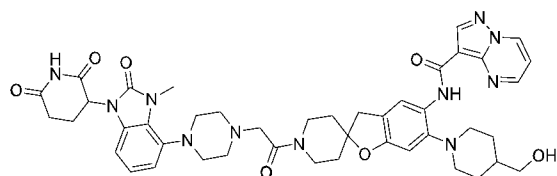
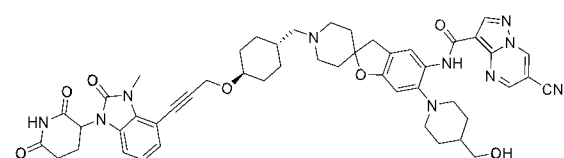
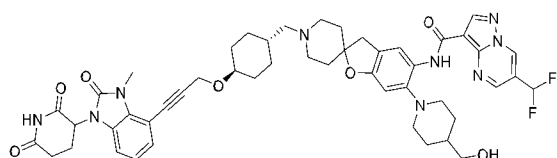
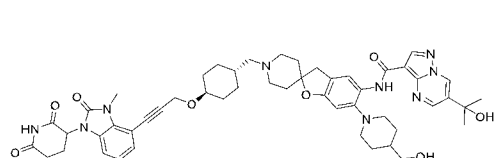
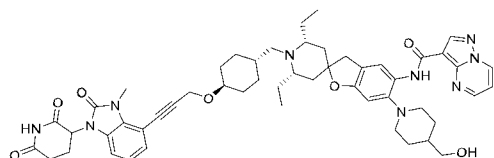
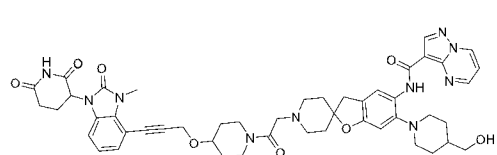
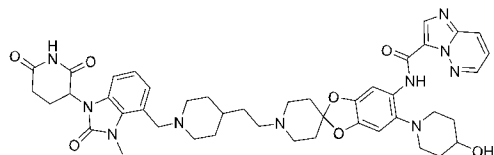
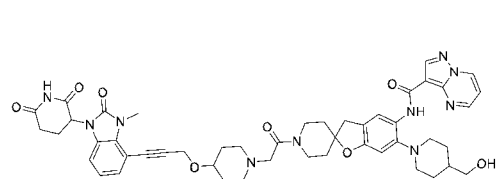
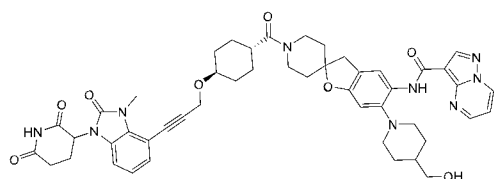
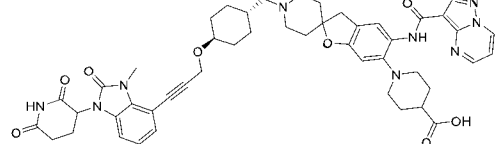
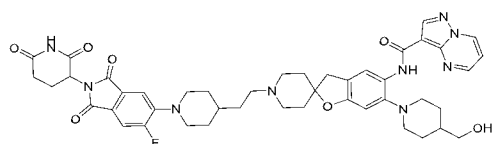
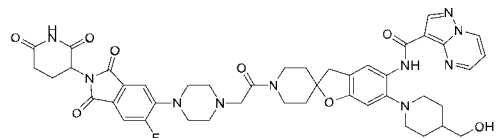
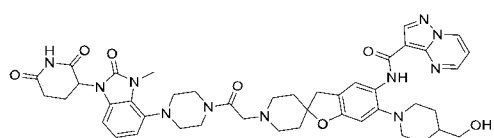
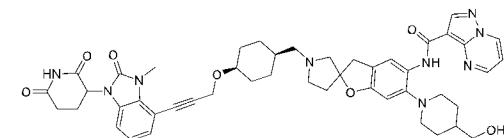
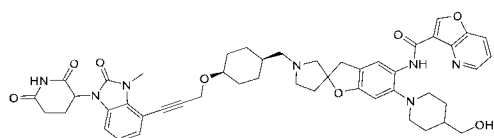
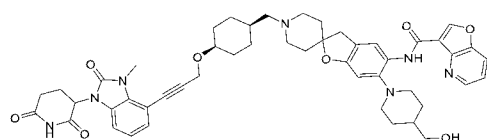
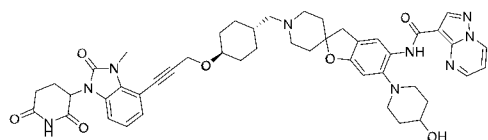
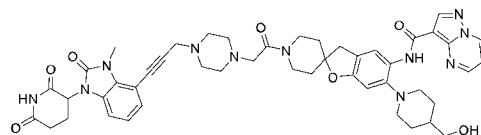
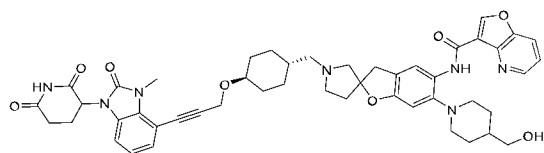


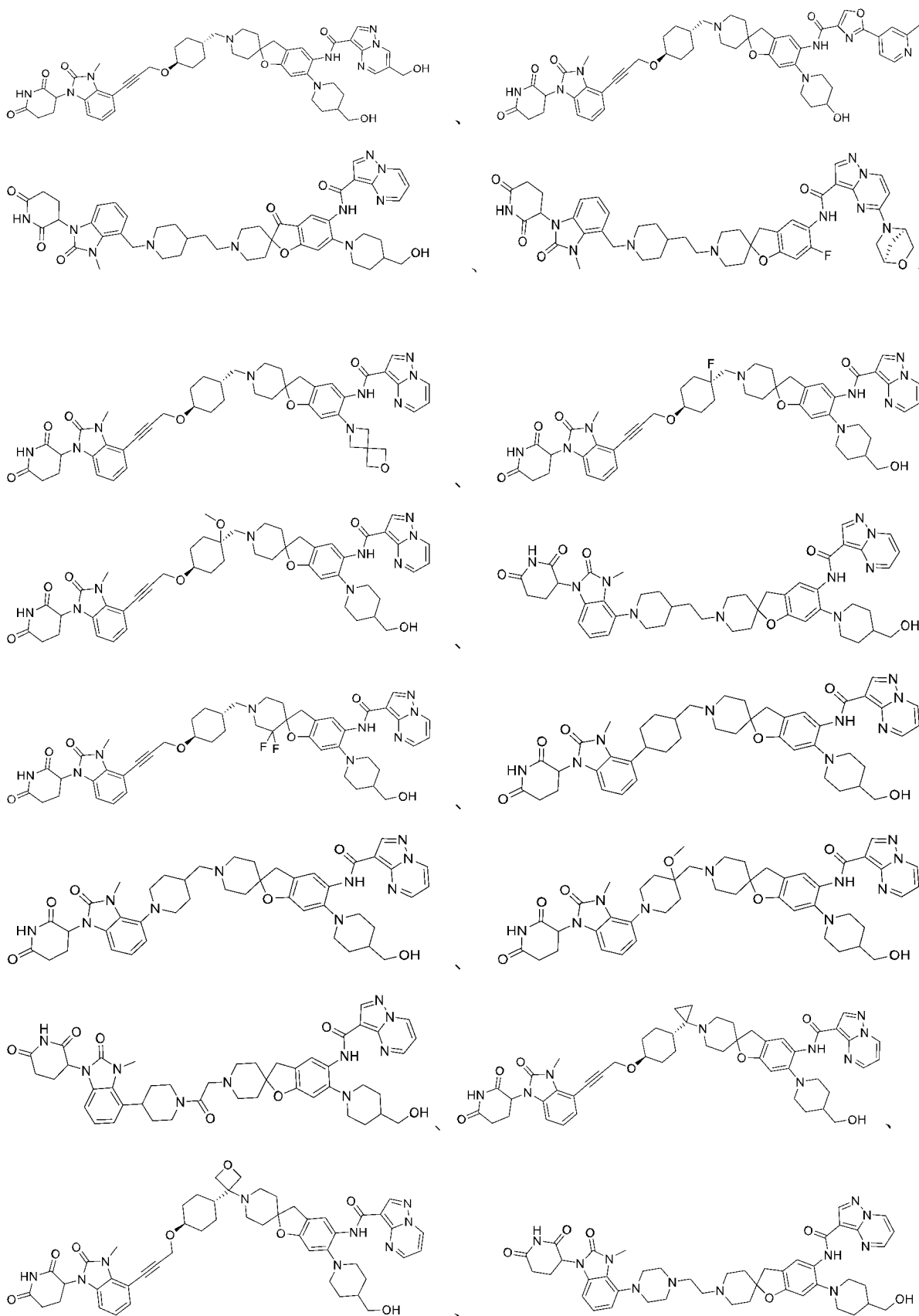


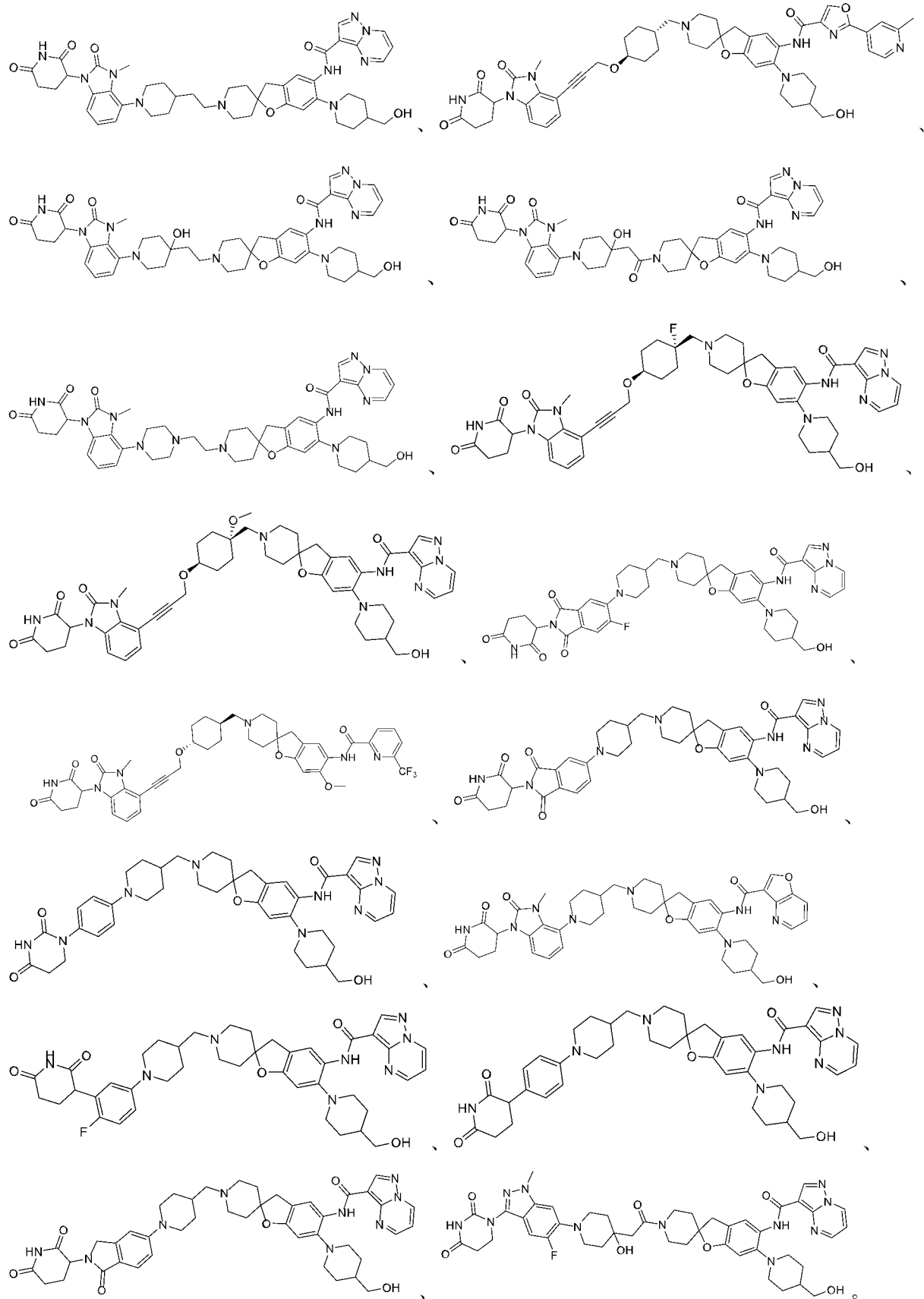


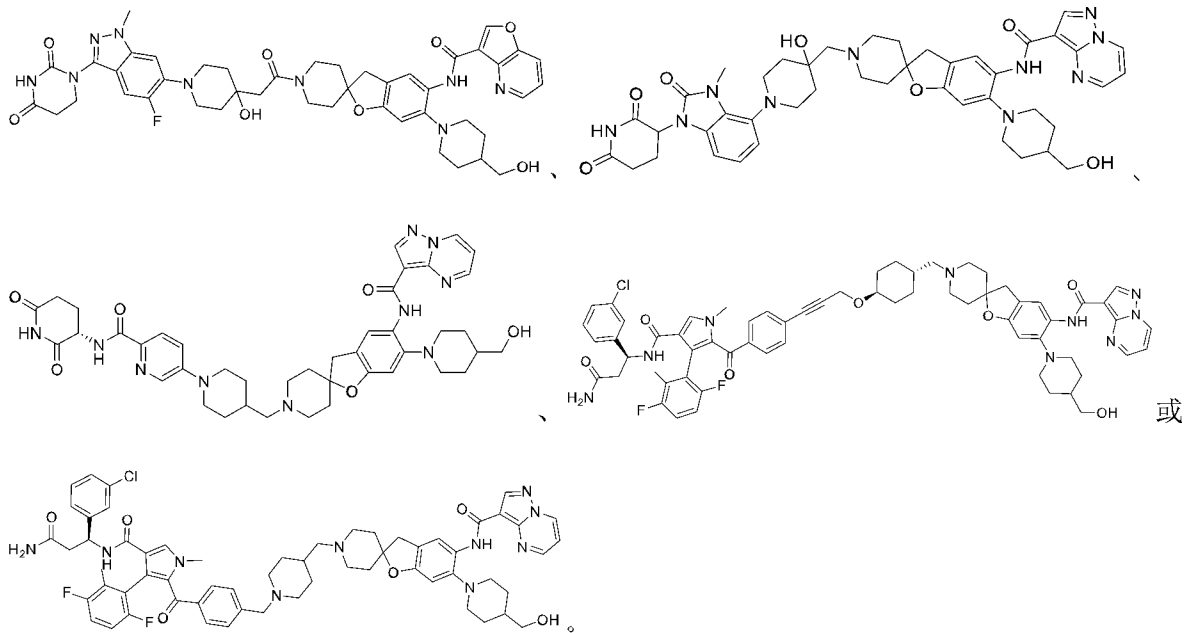












一方面, 本发明涉及药物组合物, 该药物组合物, 包含本发明式 (I) 所述的化合物, 或其异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它们的前药, 及其药学上可接受的赋形剂、载体、辅剂或它们的任意组合。

另一方面, 本发明涉及前述的化合物或其药物组合物在制备药物中的用途, 所述药物用于预防、治疗或减轻患者与 IRAK4 相关的疾病。

在一些实施方案中, 所述疾病选自炎症性疾病、感染如病毒、细菌、真菌和寄生虫感染、HIV-1 感染、败血症、自身免疫性疾病或疾病如类风湿性关节炎和多发性硬化症、痛风、幼年特发性关节炎、Muckle-Wells 病、家族性地中海热、白塞病、成人斯蒂尔病、增殖性疾病如癌症、增生、再狭窄、心脏肥大、白血病、血管内凝血、骨病、代谢疾病、神经和神经退行性疾病、心血管疾病、纤维化和过敏性疾病、哮喘、特应性皮炎、化脓性汗腺炎、阿尔茨海默病、激素相关疾病、外伤、血液透析、缺血性疾病、非感染性肝炎、紫外线辐射、闭合性头部损伤、胰腺炎、牙周炎、移植物抗宿主病和/或移植排斥。

本发明得到一系列活性高、毒性低、代谢稳定性好、成药性质优的化合物。

相关定义:

除非另有说明, 本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的, 而应该按照普通的含义去理解。本发明有预期地涵盖所有的选择余地、变体和同等物, 这些可能像权利要求所定义的那样包含在现有发明领域。所属领域的技术人员将识别许多类似或等同于在此所描述的方法和物质, 这些可以应用于本发明的实践中去。本发明绝非限于方法和物质的描述。

除非其他方面表明，本发明所描述的结构式和所述的化合物包括所有的异构形式、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐和前药。因此，本发明的化合物的单个立体化学异构体、对映异构体、非对映异构体、几何异构体、构象异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐和前药的化合物也属于本发明的范围。另外，除非其他方面表明，本发明所描述的化合物的结构式包括一个或多个不同的原子的富集同位素。

除非其他方面表明，本发明的“异构体”包括所有的同分异构形式 (如对映异构，非对映异构，几何异构或构象异构)：例如含有不对称中心的 R、S 构型，双键的(Z)、(E)异构体，和(Z)、(E)的构象异构体。因此，本发明的化合物的单个立体化学异构体或其对映异构体、非对映异构体、几何异构体或构象异构体的混合物都属于本发明的范围。

除非其他方面表明，本发明的“氮氧化物”是指当化合物含几个胺官能团时，可将 1 个或大于 1 个的氮原子氧化形成 N-氧化物。

除非其他方面表明，本发明的“水合物”是指溶剂分子是水所形成的缔合物。

除非其他方面表明，本发明的“溶剂化物”是指一个或多个溶剂分子与本发明的化合物所形成的缔合物。形成溶剂化物的溶剂包括，但并不限于：水、异丙醇、乙醇、甲醇、二甲亚砜、乙酸乙酯、乙酸、氨基乙醇。

“代谢产物”是指本发明所述的具体的化合物或其药学上可接受的盐、类似物或衍生物在体内通过代谢作用所得到的产物，其在体内或体外表现出与式 (I) 化合物类似的活性。一个化合物的代谢产物可以通过所属领域公知的技术来进行鉴定，其活性可以通过如本发明所描述的那样采用试验的方法进行表征。这样的产物可以通过给药化合物经过氧化、还原、水解、酰氨化、脱酰氨作用、酯化、脱脂作用、或酶裂解等等方法得到。相应地，本发明包括化合物的代谢产物，包括将本发明的化合物与哺乳动物充分接触一段时间所产生的代谢产物。

本发明所使用的术语“前药”，代表一个化合物在体内转化为式 (I) 所示的化合物。这样的转化受前体药物在血液中水解或在血液或组织中经酶转化为母体结构的影响。本发明前体药物类化合物可以是酯，在现有的发明中酯可以作为前体药物的有苯酯类、脂肪族 (C₁₋₂₄) 酯类、酰氧基甲基酯类、碳酸酯、氨基甲酸酯类和氨基酸酯类。例如本发明里的一个化合物包含羟基，即可以将其酰化得到前体药物形式的化合物。其他的前体药物形式包括磷酸酯，如这些磷酸酯类化合物是经母体上的羟基磷酸化得到的。

本发明所采用的术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多

的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机胺或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐，所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸，碳酸氢根，磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸等；以及有机酸盐，所述有机酸包括如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的酸；还包括氨基酸(如精氨酸等)的盐，以及如葡萄糖醛酸等有机酸的盐。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

本发明的药学上可接受的盐可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下，这样的盐的制备方法是：在水或有机溶剂或两者的混合物中，经由游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的适当的碱或酸反应来制备。

术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，可以包括重氢和氢的变体，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧(即=O)时，意味着两个氢原子被取代。氧取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。当任何变量(例如 R)在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。因此，例如，如果一个基团被 0-2 个 R 所取代，则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代，并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外，取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

“环烷基”或“环烷烃”表示含有 3-12 个碳原子的，单价或多价的饱和单环，双环或三环碳环体系，为饱和环或含一个或多个不饱和键的环，但绝不包含芳香环。在一实施方案中，环烷基包含 3-10 个碳原子；在另一实施方案中，环烷基包含 3-8 个碳原子；在又一实施方案中，环烷基包含 3-6 个碳原子。这样的实例包括，但并不限于环丙基、环丁基、环戊基和环己基等。所述环烷基基团可以独立地未被取代或被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

“杂环基”和“杂环”在此处可交换使用，都是指包含 3-12 个环原子的饱和或部分不饱和的单环、双环或三环，绝不包含芳香环，其中至少一个环原子为杂原子。在一实施方案中，“杂环基”或“杂环”包含 3-10 个环原子；在一实施方案中，“杂环基”或“杂环”包含 3-8 个环原子；在另一实施方案中，“杂环基”或“杂环”包含 5-8 个环原子；在又一实施方案中，“杂环基”或“杂环”包含 3-6 个环原子；还在一实施方案中，“杂环基”或“杂环”包含 5-6 个环原子；再在一实施方案中，“杂环基”或“杂环”包含 4-6 个环原子；除非另外说明，杂环基可以是碳基或氮基，杂原子具有如本发明所述的含义。杂环基的实例包括，但不限于：环氧乙烷基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、吡啶基、吡啶烷基、咪唑基、咪唑烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、1,3-二氧环戊基、二硫环戊基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、四氢噻喃基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、二噁烷基、二噻烷基、噻噁烷基、高哌嗪基、高哌啶基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、氧氮杂萘基、二氮杂萘基、硫氮杂萘基和 2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基。杂环基中-CH₂-基团被-C(=O)-取代的实例包括，但不限于：2-氧代吡咯烷基、氧代-1,3-噻唑烷基、2-哌啶酮基、3,5-二氧化代哌啶基和嘧啶二酮基。杂环基中硫原子被氧化的实例包括，但不限于环丁砜基和 1,1-二氧化代硫代吗啉基。所述的杂环基基团可以任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

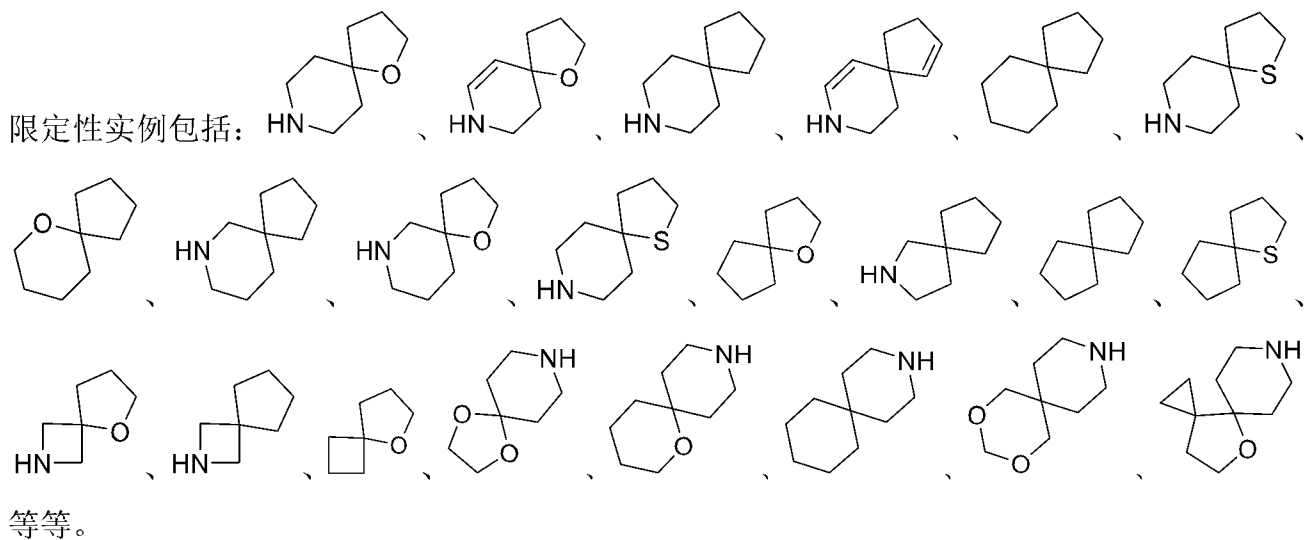
“芳基”表示含有 6-14 个环原子，或 6-12 个环原子，或 6-10 个环原子的单环、双环和三环的碳环体系，其中，至少一个环是芳香族的，其中每一个环包含 3-7 个原子组成的环，且有一个或多个附着点与分子的其余部分相连。术语“芳基”可以和术语“芳环”交换使用。芳基基团的实例可以包括苯基、萘基和蒽。所述芳基基团可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。

“杂芳基”表示含有 5-12 个环原子，或 5-10 个环原子，或 5-6 个环原子的单环、双环和三环体系，其中至少一个环体系是芳香环，且至少一个环体系包含一个或多个杂原子，其中每一个环包含 5-7 个原子组成的环，且有一个或多个附着点与分子其余部分相连。术语“杂芳基”可以与术语“杂芳环”或“杂芳族化合物”交换使用。所述杂芳基基团任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。在一实施方案中，5-10 个原子组成的杂芳基包含 1、2、3 或 4 个独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其中氮原子可以被进一步氧化。

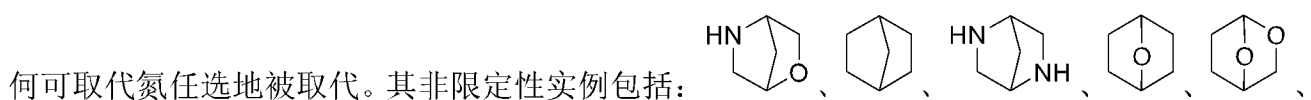
杂芳基基团的实例包括，但并不限于：呋喃基、咪唑基（如 N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基）、异噻唑基、恶唑基（如 2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基）、吡咯基（如 N-吡咯

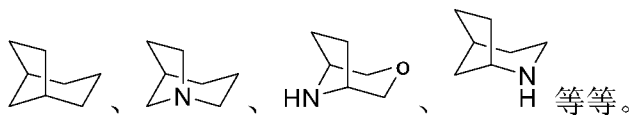
基、2-吡咯基、3-吡咯基)、吡啶基、嘧啶基(如 2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基)、哒嗪基、噻唑基(如 2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基)、四唑基(如 5-四唑基)、三唑基、噻吩基(如 2-噻吩基、3-噻吩基)、吡唑基、异噻唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,3-硫代二唑基、1,3,4-硫代二唑基、1,2,5-硫代二唑基、吡嗪基、1,3,5-三嗪基;也包括以下的双环,但绝不限于这些双环:苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基(如 2-吲哚基)、嘌呤基、喹啉基(如 2-喹啉基, 3-喹啉基, 4-喹啉基)、1,2,3,4-四氢异喹啉基、1,3-苯并二噁茂基、吲哚啉基、异喹啉基(如 1-异喹啉基、3-异喹啉基或 4-异喹啉基)、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶基和[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基,等等。

“螺环”表示饱和或部分不饱和的单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的 5 至 20 元多环基团,可以含有 0 至 5 个的杂原子。优选为 6 至 14 元,进一步优选为 8 至 13 元,更优选 8 至 10 元,除非另外说明,否则螺环基团任选地被一或多个如本发明所描述的取代基取代。其非



“桥接双环”表示具有至少一个桥的饱和或部分不饱和的双环系统,可以含有 0 至 5 个的杂原子。“桥”为原子的未分支或连接两个桥头的原子或价键,其中“桥头”为与三个或更多个骨架原子(除氢以外)键合的环系统的任何骨架原子。在一些实施例中,桥接双环基团具有 5-12 个环成员和 0-4 个独立地选自氮、氧或硫的杂原子。这类桥接双环基团为所属领域中熟知的,其中每一个基团在任何可取代碳或氮原子处与分子的其余部分连接。除非另外说明,否则桥接双环基团任选地被一或多个如本发明所描述的取代基取代。另外或替代地,桥接双环基团的任





“杂原子”表示氧、硫、氮、磷或硅中的一或多种(包含氮、硫、磷或硅的任何氧化形式；任何碱性氮的季铵化形式；杂环的可取代氮，例如 N(如 3, 4-二氢-2H-吡咯基中)、NH(如吡咯烷基中)或 NR⁺(如 N 取代的吡咯烷基中)。

“卤素”是指 F、Cl、Br 或 I。

“氘”表示重氢，D。

“烷基”表示直链或支链的数个碳原子组成的饱和碳氢基团。

“烯基”表示直链或支链的包含至少一个碳-碳双键的由多个碳原子组成的碳氢基团，碳-碳双键可以位于该基团的任何位置上。

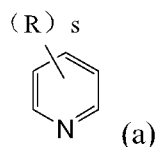
“亚烷基”表示从直链或支链的饱和碳氢化物消去两个氢原子得到的饱和二价烃基。

“烷氧基”表示由式-OR 表示的直链或支链的单价残基，其中 R 是上文所定义的烷基。

“卤代烷基”或“卤代烷氧基”表示烷基或烷氧基基团被一个或多个卤素原子所取代。

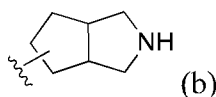
“羟基烷基”表示烷基基团被一个或多个羟基所取代。

如本文所用，取代基画一个键连接到环上形成的环体系代表取代基在该环上任何可取代的位置都可以取代。例如，式 (a) 代表取代基 R 可以在吡啶环上任何可能被取代的位置上单取代或多取代。



如本文所用，与化学结构中的键相交的波浪线表示在化学结构中波状键与其连接的原子与分子的其余部分或与分子的片段的其余部分连接的点。

如本文所用，一个连接键连接到环上形成的环体系（如式 b 所示）代表连接键可以在环体系上任何可连接的位置与分子其余部分相连。式 b 代表八氢环戊烯并[c]吡咯环上任何可能连接的位置均可与分子其余部分相连。



除非化学上或结构上需要，否则化学基团的书写或命名顺序不指示或暗示方向性。

如果结构与名称之间存在差异，则以结构为准。

一般合成过程

本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备,包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术上人员所熟知的等同替换方式,优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

本发明采用下述缩略词:

mg	毫克	mmol	毫摩
DIEA	<i>N,N</i> -二异丙基乙胺	DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
HATU	2-(7-氮杂苯并三氮唑)- <i>N,N,N',N'</i> -四甲基脲六氟磷酸酯	h	小时
min	分钟	wt%	质量百分比
DCM	二氯甲烷	ACN、MeCN	乙腈
PE	石油醚	EA	乙酸乙酯
MeOH	甲醇	Pd/C	钯炭
THF	四氢呋喃	TBSCl	叔丁基二甲基氯硅烷
TFA	三氟乙酸	MsCl	甲磺酰氯
ppm	每百万单位	TMS	四甲基甲硅烷
DMSO	二甲基亚砷	TPSA	对甲苯磺酸
LDA	二异丙基氨基锂	(Boc) ₂ O	二碳酸二叔丁酯
TEA	三乙胺	LAH	氢化铝锂
DMAP	4-二甲氨基吡啶	TBAF	四丁基氟化铵
Pd(PPh ₃) ₂ Cl	双三苯基磷二氯化钯	EtOH	乙醇
<i>t</i> -BuOK	叔丁醇钾	AcOH	醋酸
<i>t</i> -BuONa	叔丁醇钠		

下例实施例中所使用的原料、试剂等,如无特殊说明,均来源于市售或已知文献的合成路线。

设备及检测条件描述如下: ¹H NMR谱使用Bruker 500 MHz核磁共振谱仪记录。¹H NMR谱以CDCl₃、DMSO-*d*₆、CD₃OD或丙酮-*d*₆为溶剂(以ppm为单位),用TMS (0 ppm) 或氯仿 (7.26

ppm) 作为参照标准。当出现多重峰的时候, 将使用下面的缩写: s (singlet, 单峰)、d (doublet, 双峰)、t (triplet, 三重峰)、q (quartet, 四重峰)、m (multiplet, 多重峰)、br (broadened, 宽峰)、brs (broadened singlet, 宽的单峰)、dd (doublet of doublets, 双二重峰)、dt (doublet of triplets, 双三重峰)。偶合常数 J , 用赫兹 (Hz) 表示。

低分辨率质谱 (MS) 数据的测定条件是: Agilent G6125C 四级杆 HPLC-MS (色谱柱型号: XBridge BEH C18, 4.6 x 50 mm, 2.5 微米, 6 min, 流速为 1mL/min。流动相: 0% - 95% (ACN) 在 (含 0.1%甲酸的 $H_2O:ACN=90:10$) 中的比例, 采用电喷雾电离 (ESI), 在 210 nm/254 nm 下, 用 DAD 检测。

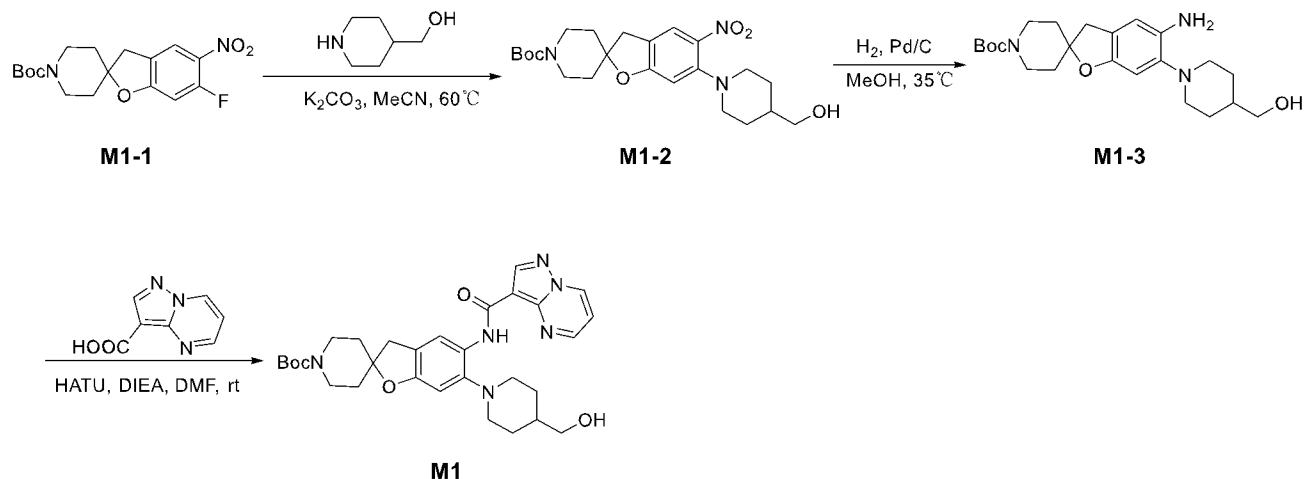
化合物依据本领域常规命名原则或者使用软件命名, 市售化合物采用供应商目录名称。

具体实施方式

实施例给出了式(I)所表示的代表性化合物的制备及相关结构鉴定数据。必须说明, 以下实施例仅用于说明本发明而不是对本发明的限制。

中间体的合成

中间体 1 (M1):



步骤一:

将 **M1-1** (制备过程参照 WO2017108723A2 实施例 142 的制备方法) (58 mg, 0.16 mmol) 置于 50 mL 单口瓶中, 分别加入 4-羟甲基哌啶 (37 mg, 0.33 mmol)、碳酸钾 (57 mg, 0.41 mmol)、ACN (1 mL), 加热至外温 60 °C 反应 1 h。反应液过滤得到滤液, 滤渣溶于水 (5 mL), 加入 EA (5 mL×2) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 柱层析纯化, PE:EA=92:8~60:40, 得橙色固体 **M1-2** (54 mg, 产率: 76.0%)。

ESI-MS (m/z): 448.4 $[M+H]^+$.

1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.81 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.45 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.57 – 3.48 (m,

2H), 3.41 – 3.32 (m, 2H), 3.14 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.74 (t, $J = 11.5$ Hz, 2H), 1.83 – 1.65 (m, 7H), 1.53 – 1.44 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.32 – 1.20 (m, 3H).

步骤二:

将 **M1-2** (54 mg, 0.12 mmol)、Pd/C (10wt%) (15 mg) 置于 50 mL 单口瓶中, 加入甲醇 (10 mL), 使用氢气球置换氢气 3 次并保持氢气氛围, 外温 35 °C 反应 2 h。反应液用硅藻土过滤除去 Pd/C, 用 MeOH (20 mL) 洗至滤饼无色, 合并有机相, 减压蒸馏除去 MeOH, 得灰色固体 **M1-3** (45 mg, 产率: 89.6%)。

ESI-MS (m/z): 418.5 $[M+H]^+$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.63 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.60 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.42 (t, $J = 10.7$ Hz, 2H), 3.21 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 2.92 (s, 2H), 1.96 – 1.82 (m, 5H), 1.75 – 1.60 (m, 4H), 1.57 – 1.50 (m, 2H), 1.50 (s, 9H).

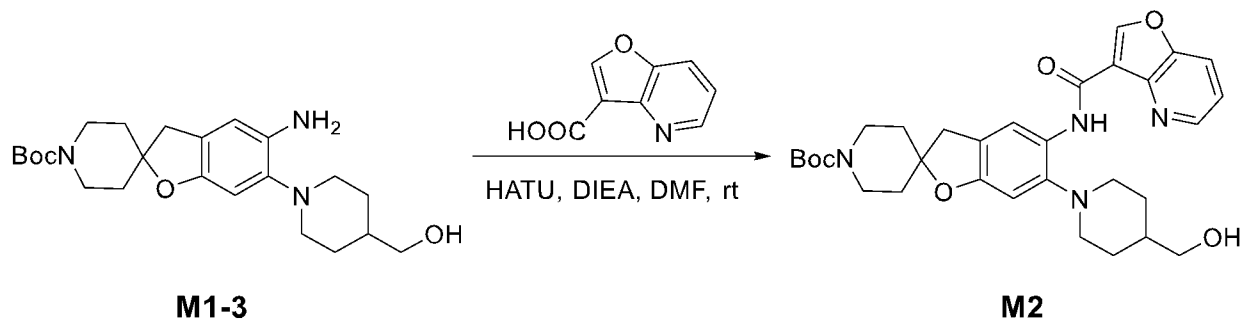
步骤三:

将 **M1-3** (320 mg, 0.82 mmol)、吡唑[1,5-a]嘧啶-3-羧酸 (134 mg, 0.82 mmol)、HATU (375 mg, 0.99 mmol)、DIEA (531 mg, 4.11 mmol) 置于 50 mL 单口瓶中, 加入 DCM (18 mL), 室温搅拌反应 2 h。反应液加入 DCM (20 mL) 和水 (15 mL), 充分搅拌后静置分液, 有机相无水硫酸钠干燥, 旋干, 柱层析分离, 洗脱剂为: DCM:MeOH=100:0~98:2, 得到棕黄色浆状物 **M1** (417 mg, 产率: 95.0%)。

ESI-MS (m/z): 563.3 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.51 (s, 1H) 8.75 - 8.87 (m, 3H) 8.33 - 8.43 (m, 1H) 7.03 (dd, $J=6.97$, 4.16 Hz, 1H) 6.71 (s, 1H) 3.68 - 3.82 (m, 2H) 3.64 (d, $J=5.13$ Hz, 2H) 3.42 (br t, $J=10.33$ Hz, 2H) 3.16 (br d, $J=6.60$ Hz, 2H) 3.02 (s, 2H) 2.73 (br s, 2H) 1.92 (br d, $J=13.33$ Hz, 2H) 1.70 - 1.86 (m, 7H) 1.49 (s, 9H).

中间体 2 (**M2**):



依次将 **M1-3** (1.43 g, 3.43 mmol)、呋喃[3,2-b]吡啶-3-羧酸 (0.61 g, 3.77 mmol)、DIEA (1.7 mL,

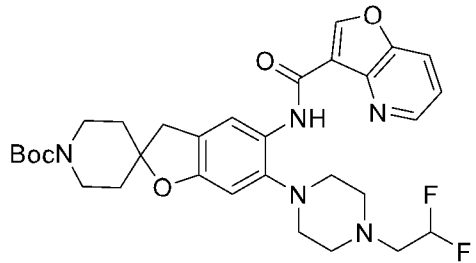
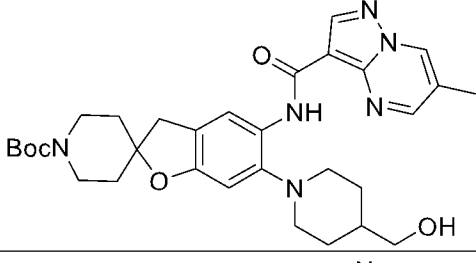
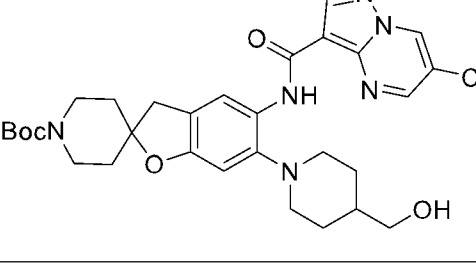
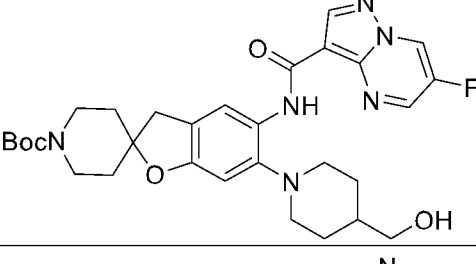
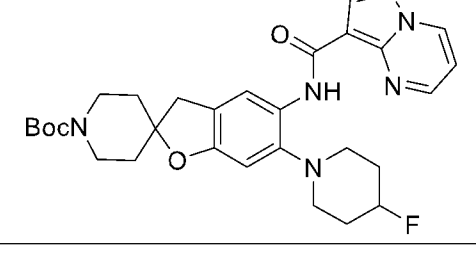
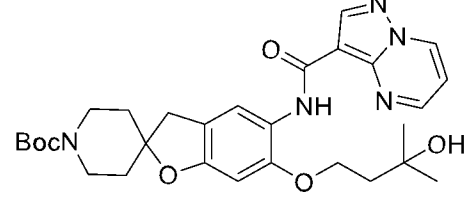
10.27 mmol)、HATU (1.56 g, 4.11 mmol)置于 100 mL 单口瓶中, 加入无水 DMF (10 mL), 氮气置换, 室温搅拌反应 3 h。向反应液中慢慢滴加水(80 mL), 加完后搅拌 30min。倒出水相, 水相用 EA (100 mL)萃取, 分液, EA 相倒入反应瓶中剩余的发粘产物团, 搅拌至完全溶解澄清, 后用饱和食盐水(20 mL×3)洗涤。有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 柱层析分离, 洗脱剂为: DCM:MeOH=100:0~95:5, 得到棕黄色固体 **M2** (1.34 g, 产率: 69.8%)。

ESI-MS (m/z): 563.2 $[M+H]^+$

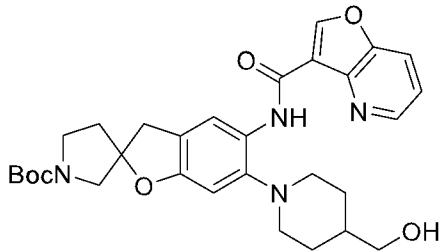
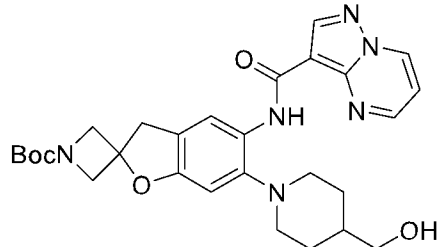
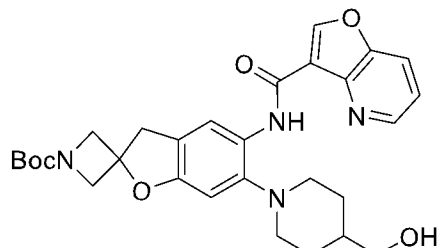
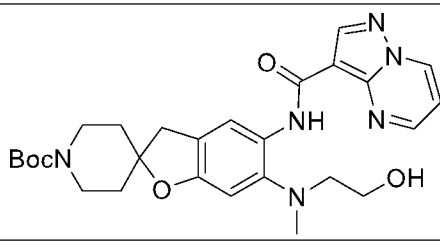
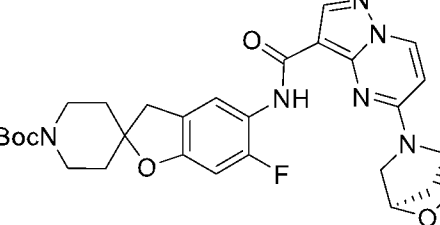
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.97 (s, 1H), 8.68 - 8.75 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.86 - 7.94 (m, 1H), 7.33 - 7.41 (m, 1H), 6.71 - 6.79 (m, 1H), 3.69 - 3.82 (m, 2H), 3.63 (d, $J = 5.88$ Hz, 2H), 3.36 - 3.49 (m, 2H), 3.14 - 3.26 (m, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.76 (t, $J = 10.07$ Hz, 2H), 1.92 (d, $J = 13.76$ Hz, 2H), 1.69 - 1.87 (m, 7H), 1.49 (s, 9H)。

采用上述中间体 **M1** 和中间体 **M2** 相似的方法分别制备以下中间体:

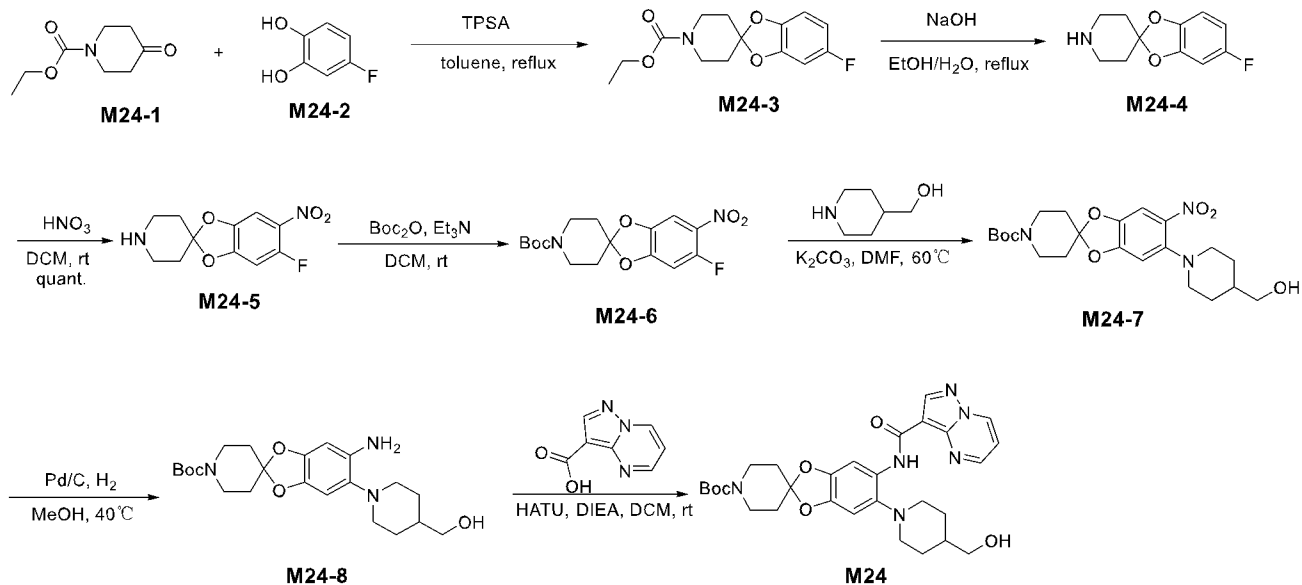
中间体	化学结构	表征数据
中间体 3 M3		ESI-MS (m/z): 535.5 $[M+H]^+$.
中间体 4 M4		ESI-MS (m/z): 535.5 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10.90 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.3, 4.8$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.97 - 3.85 (m, 4H), 3.67 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 3.36 (t, $J = 10.6$ Hz, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.90 - 2.81 (m, 4H), 1.85 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 1.71 - 1.60 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).
中间体 5 M5		ESI-MS (m/z): 591.5 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10.93 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.10 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.42 (t, $J = 10.8$ Hz, 2H), 3.05 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.69 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 1.95 - 1.83 (m, 4H), 1.74 - 1.67 (m, 2H), 1.64 - 1.57 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.38 (m, 1H).
中间体 6 M6		ESI-MS (m/z): 598.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10.24 (s, 1H), 8.76 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.00 (dd, $J = 6.7, 4.2$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.09 - 5.83 (m, 1H), 3.71 - 3.60 (m, 2H), 3.36 (t, $J = 10.6$ Hz, 2H), 3.08 - 2.70 (m, 12H), 1.84 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H), 1.68 - 1.60 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

中间体 7 M7		ESI-MS (m/z): 598.3 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 10.85 (s, 1H), 8.71 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.43 – 5.27 (m, 1H), 3.87 – 3.67 (m, 3H), 3.53 – 3.35 (m, 3H), 3.14 – 2.79 (m, 10H), 1.99 – 1.86 (m, 2H), 1.79 – 1.67 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).
中间体 8 M8		ESI-MS (m/z): 577.3 [M+1] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.92 (s, 1H), 8.83 (d, J = 1.96 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.69 – 3.82 (m, 2H), 3.55 (d, J = 5.26 Hz, 2H), 3.36 – 3.49 (m, 2H), 3.00 – 3.08 (m, 4H), 2.65 – 2.76 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.84 – 1.94 (m, 2H), 1.68 – 1.82 (m, 6H), 1.55 – 1.67 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).
中间体 9 M9		ESI-MS (m/z): 597.3 [M+1] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.41 (d, J = 2.13 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 2.25 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.74 – 3.82 (m, 2H), 3.58 (d, J = 5.13 Hz, 2H), 3.42 – 3.50 (m, 2H), 3.02 – 3.10 (m, 4H), 2.67 – 2.79 (m, 2H), 1.94–1.86 (m, 2H), 1.64 – 1.83 (m, 7H), 1.50 (s, 9H).
中间体 10 M10		ESI-MS (m/z): 581.4 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.47 (s, 1H), 8.91 (d, J = 2.63 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.74 – 8.79 (m, 1H), 8.24 – 8.44 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.61 – 3.81 (m, 4H), 3.42 (br t, J = 10.51 Hz, 2H), 3.09 – 3.28 (m, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.71 – 2.78 (m, 1H), 1.78 – 1.97 (m, 6H), 1.66 – 1.77 (m, 3H), 1.49 (s, 9H).
中间体 11 M11		ESI-MS (m/z): 551.2 [M+1] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.47 (s, 1H), 9.37 (dd, J = 7.00, 1.50 Hz, 1H), 8.83 (dd, J = 4.13, 1.50 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 7.00, 4.13 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.47 – 3.58 (m, 2H), 3.34 – 3.44 (m, 3H), 3.03 (s, 2H), 2.92 (br d, J = 7.00 Hz, 2H), 2.70 – 2.81 (m, 2H), 1.90 – 2.20 (m, 4H), 1.62 – 1.84 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).
中间体 12 M12		ESI-MS (m/z): 552.4 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.09 (s, 1H), 8.84 (dd, J = 7.03, 1.65 Hz, 1H), 8.76 – 8.81 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 6.97, 4.16 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.28 (t, J = 6.23 Hz, 2H), 3.72 – 3.83 (m, 2H), 3.40 – 3.52 (m, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.20 (t, J = 6.30 Hz, 2H), 1.93 – 1.98 (m, 2H), 1.73 – 1.80 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.38 (s, 6H).

中间体 13 M13		ESI-MS (m/z): 591.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10.45 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.81 (dd, J = 7.5, 6.0 Hz, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 6.9, 4.1 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.46 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 3.18 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.66 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 1.93 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.86 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.82 – 1.72 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 1.46 – 1.40 (m, 1H), 1.28 (s, 6H).
中间体 14 M14		ESI-MS (m/z): 537.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.43 (s, 1H), 8.80 (dd, J = 7.0, 1.4 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.74 – 8.70 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 6.9, 4.1 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.72 (t, J = 6.2 Hz, 4H), 3.42 (t, J = 10.5 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.91 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.84 – 1.77 (m, 2H), 1.71 (dd, J = 16.5, 6.8 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H).
中间体 15 M15		ESI-MS (m/z): 577.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10.47 (s, 1H), 8.77 – 8.66 (m, 3H), 8.37 (s, 1H), 6.99 – 6.88 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.40 – 3.31 (m, 5H), 3.29 (s, 2H), 3.01 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.60 (s, 2H), 1.84 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.74 – 1.60 (m, 7H), 1.41 (s, 9H).
中间体 16 M16		ESI-MS (m/z): 563.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.06 (s, 1H), 8.91 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.45 – 8.35 (m, 3H), 7.52 (dd, J = 9.2, 4.5 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.57 – 3.51 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.94 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 1.80 – 1.68 (m, 6H), 1.58 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H).
中间体 17 M17		ESI-MS (m/z): 549.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.54 (s, 1H), 9.40 – 9.33 (m, 1H), 8.89 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 6.9, 4.2 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.52 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.90 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 9.7 Hz, 2H), 1.89 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 1.76 (s, 2H), 1.70 (dd, J = 10.9, 6.6 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H).
中间体 18 M18		ESI-MS (m/z): 549.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.49 (s, 1H), 9.35 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.88 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 6.9, 4.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.50 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.44 – 3.36 (m, 4H), 3.20 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.84 (s, 1H), 2.63 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 2.18 – 2.05 (m, 2H), 1.72 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 1.63 – 1.55 (m, 2H), 1.53 – 1.47 (m, 1H), 1.42 (d, J = 11.6 Hz, 9H).

中间体 19 M19		ESI-MS (<i>m/z</i>): 549.3 [M+H] ⁺ .
中间体 20 M20		ESI-MS (<i>m/z</i>): 535.3 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 10.70 (s, 1H), 8.92 – 8.62 (m, 3H), 8.40 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 6.7, 4.2 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.25 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 2H), 4.07 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 2H), 3.62 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 3.14 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 2H), 2.80 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 1.87 – 1.62 (m, 5H), 1.43 (s, 9H).
中间体 21 M21		ESI-MS (<i>m/z</i>): 535.3 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 11.22 (s, 1H), 8.74 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 8.5, 4.9 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.35 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 2H), 3.76 – 3.71 (m, 2H), 3.69 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.21 – 3.15 (m, 2H), 2.01 – 1.69 (m, 10H), 1.53 (s, 9H).
中间体 22 M22		ESI-MS (<i>m/z</i>): 523.2 [M+1] ⁺ .
中间体 23 M23		ESI-MS (<i>m/z</i>): 565.2 [M+H] ⁺ .

中间体 24 (M24):



步骤一：

将 **M24-1** (5.14 g, 30.00 mmol)、**M24-2** (3.85 g, 30.00 mmol)、对甲苯磺酸(0.86 g, 4.50 mmol)置于 100 mL 单口瓶中，加入甲苯(80 mL)，加分水器，升温至外温 135°C 回流反应 20 h。减压浓缩，剩余物加入水(40 mL)，用 EA (80 mL×2) 萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥。减压浓缩，柱层析分离，洗脱剂为：PE:EA=100:0~92:8，得到化合物 **M24-3**，白色结晶性固体 5.05 g，产率：59.8%。

ESI-MS (m/z): 282.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.67 (dd, $J = 8.5, 4.5$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 8.2, 2.4$ Hz, 1H), 6.50 (td, $J = 9.6, 2.5$ Hz, 1H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.77 – 3.61 (m, 4H), 2.00 (t, $J = 5.4$ Hz, 4H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

步骤二：

将 **M24-3** (4.57 g, 16.25 mmol) 置于 100 mL 单口瓶中，加入乙醇(64 mL)，冰浴冷却，慢慢加入 NaOH (2.60 g, 64.99 mmol) 的水(8 mL)溶液，加完后升温至外温 80°C 回流反应过夜。减压浓缩，剩余物加入 DCM (100 mL) 和水(40 mL)，充分搅拌后静置分液，上层水相用 DCM (50 mL) 萃取一次，合并有机相，无水硫酸钠干燥。过滤，滤液减压浓缩得到化合物 **M24-4**，类白色固体 3.38 g，收率：99.5%。

ESI-MS (m/z): 210.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.66 (dd, $J = 8.5, 4.5$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 8.3, 2.5$ Hz, 1H), 6.48 (td, $J = 9.6, 2.5$ Hz, 1H), 3.12 – 3.04 (m, 4H), 2.07 (s, 2H), 2.04 – 1.98 (m, 4H).

步骤三:

将 **M24-4** (3.00 g, 14.34 mmol) 置于 100 mL 单口瓶中, 加入 DCM (30 mL), 冰浴冷却, 慢慢滴加发烟硝酸(3 mL), 加完后保持冰浴反应 2 h。反应完全后减压浓缩除去 DCM, 后升温到水浴温度 60°C 继续浓缩除去过量的发烟硝酸。浓缩完毕, 得到化合物 **M24-5** 黄色固体, 直接投入下一步反应。

ESI-MS (m/z): 255.1 $[M+H]^+$.

步骤四:

将步骤三得到的黄色固体 **M24-5** 置于 100 mL 单口瓶中, 加入 DCM (50 mL) 混合, 冰浴冷却, 加入二碳酸二叔丁酯(4.69 g, 21.51 mmol), 慢慢滴加三乙胺(4.35 mg, 43.01 mmol), 加完后自然升温反应过夜。反应液加入水(30 mL), 充分萃取后静置分液, 上层水相再用 DCM (30 mL) 萃取一次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩。柱层析分离, PE: EA=100:0~85:15, 得到化合物 **M24-6** 类白色固体 4.59 g, 产率: 85.3%。

ESI-MS (m/z): 299.0 $[M-55]^+$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.73 – 3.59 (m, 4H), 2.03 (t, $J = 5.6$ Hz, 4H), 1.51 (s, 9H).

步骤五:

将 **M24-6** (354 mg, 1.00 mmol) 置于 50 mL 单口瓶中, 依次加入碳酸钾(414 mg, 3.00 mmol)、4-羟甲基哌啶(230 mg, 2.00 mmol)、乙腈(10 mL), 加热至外温 60°C 反应 1 h。反应液加入饱和食盐水(15 mL), 用 EA (30 mL) 萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析分离, 洗脱剂为: PE:EA=100:0~50:50, 得到化合物 **M24-7** 橙黄色固体 449 mg, 产率: 100%。

ESI-MS (m/z): 450.2 $[M+H]^+$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 3.68-3.62 (m, 4H), 3.59 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.27 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.83 (t, $J = 11.4$ Hz, 2H), 2.00 (t, $J = 5.3$ Hz, 4H), 1.84 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.72-1.64 (m, 2H), 1.55 (td, $J = 12.2, 2.8$ Hz, 2H), 1.51 (s, 9H).

步骤六:

将 **M24-7** (440 mg, 0.98 mmol) 置于 50 mL 单口瓶中, 加入甲醇(10 mL), 再加入 10% 钯炭(100 mg), 氢气球置换三次后保持氢气球, 加热至外温 35°C 反应 2 h 至黄色全部褪去。反应液硅藻土过滤, 滤渣用甲醇洗涤至滤液无色, 合并滤液, 减压浓缩, 得到化合物 **M24-8** 灰墨绿色泡沫状固体 400 mg, 产率: 97.4%, 直接用于下一步反应。

ESI-MS (m/z): 420.3 $[M+H]^+$.

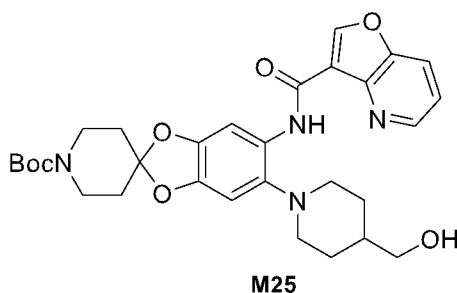
步骤七:

将 **M24-8** (400 mg, 0.95 mmol)、吡唑[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(156 mg, 0.95 mmol)、HATU (435 mg, 1.14 mmol)、DIEA (616 mg, 4.77 mmol)置于 50mL 单口瓶中,加入 DCM (10 mL), 室温搅拌反应 2 h。反应液加入 DCM (30 mL)和水(15 mL), 充分搅拌后静置分液, 水相用 DCM (20 mL)萃取依次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析分离, 洗脱剂为: DCM:MeOH=100:0~98:2, 得到化合物 **M24** 黄色固体 471 mg, 产率: 87.5%。

ESI-MS (m/z): 565.3 $[M+H]^+$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.67 (s, 1H), 8.81 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H), 8.13 (s, 1H), 7.04 (dd, $J = 6.2, 4.8$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.72 – 3.58 (m, 6H), 3.20-3.05 (m, 2H), 2.85-2.70 (m, 2H), 2.05-1.92 (m, 4H), 1.90-1.76 (m, 4H), 1.75-1.55 (m, 4H), 1.51 (s, 9H).

中间体 25 (M25):

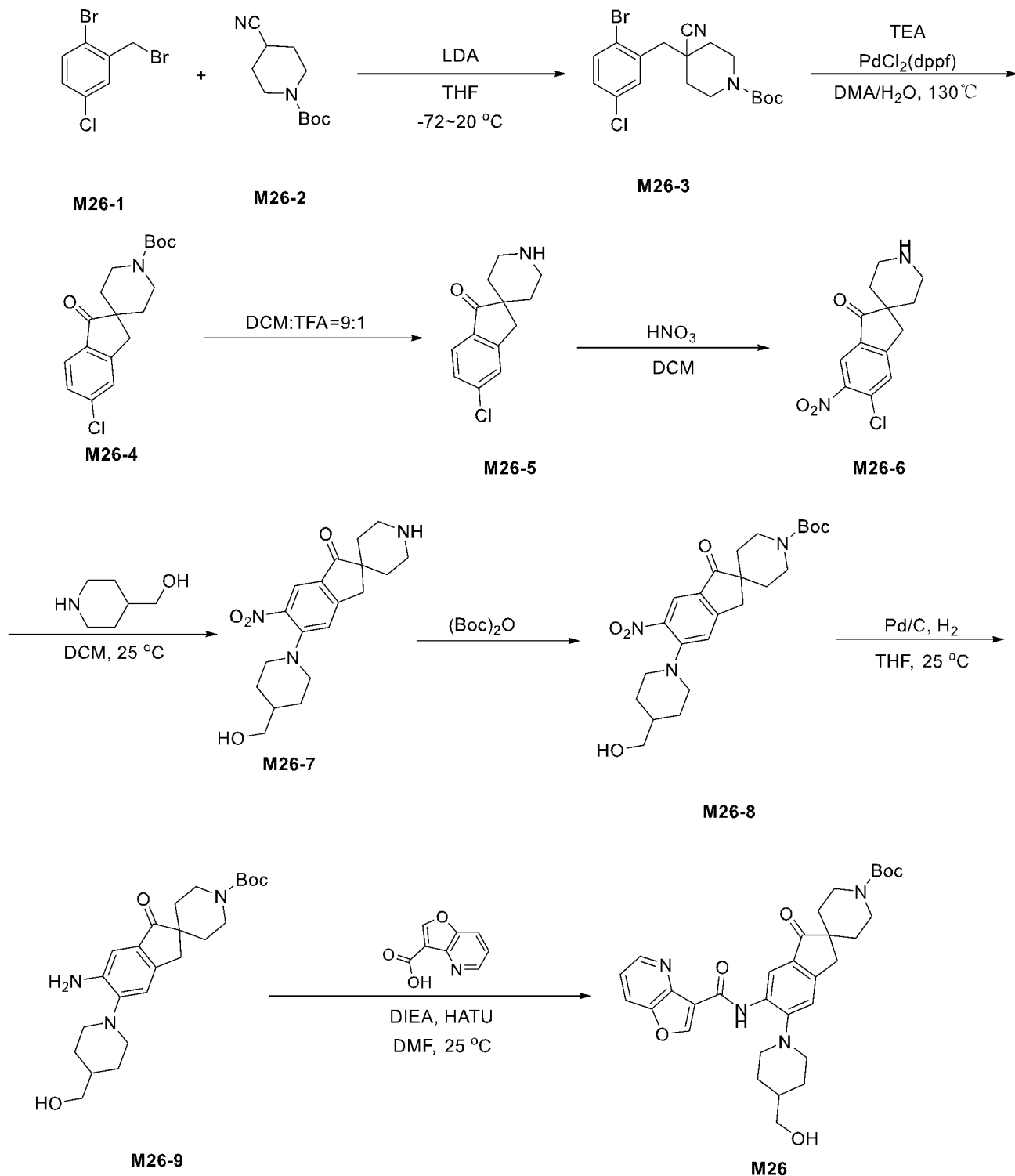


用中间体 **24(M24)**相似的方法合成中间体 **25(M25)**。

ESI-MS (m/z): 565.3 $[M+H]^+$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 11.12 (s, 1H), 8.72 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.3, 4.8$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 3.70-3.60 (m, 6H), 3.14 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 2.84-2.71 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 4H), 1.90 – 1.75 (m, 4H), 1.76 – 1.63 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).

中间体 26 (M26):



步骤一:

在-72℃下将 LDA (2.46 mL, 18.6 mmol, 5.29 eq) 滴入到 THF (7 mL) 和 **M26-2** (0.61g, 2.92 mmol, 0.83 eq) 的混合物中。滴加完反应液在-72℃搅拌 1h 后开始滴加 **M26-1** (1.00 g, 3.52 mmol, 1.00 eq), 滴加完后室温搅拌 16h。将反应液缓慢倒入水(10 mL)中, 乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 有机相用盐水(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 柱层析法纯化(SiO₂, 石油醚/乙酸乙酯 = 100:1~10:1)。

得到 **M26-3** (920 mg, 2.22 mmol, 收率 63.2%)为淡黄色粘稠油状物。

ESI-MS (m/z): 313.0 $[M-100+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (d, $J = 8.58$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 2.50$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.58, 2.50$ Hz, 1H), 4.12 - 4.29 (m, 2H), 3.10 (s, 2H), 3.01 (br s, 2H), 1.89 (br d, $J = 12.99$ Hz, 2H), 1.67 (td, $J = 13.11, 4.29$ Hz, 2H), 1.47 (s, 9H).

步骤二:

将 **M26-3** (20.0 g, 48.34 mmol, 1.00 eq)溶于 DMA (140 mL)与水(14.0 mL)的混合溶液中, 加入 TEA (26.9 mL, 193 mmol, 4.00 eq)和 1,1-双(二苯基磷)二茂铁氯化钯(3.54 g, 4.83 mmol, 0.10 eq), 置换氮气后加热到 130 °C反应 12h。将水(150 mL)加入到反应液中, 有固体析出, 滤出固体后, 滤液用乙酸乙酯(150 mL $\times$ 3)萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 柱层析纯化 (SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯 = 100:1~10:1)。得到 **M26-4** (13.00 g, 31.97 mmol)为淡黄色固体状。

收率: 66.2%.

ESI-MS (m/z): 280.1 $[M-55]^+$.

步骤三:

将 **M26-4** (14.0 g, 41.69 mmol, 1.00 eq) 置于 100 mL 单口瓶中, 加入 DCM (9 mL)后再加入盐酸二氧六环溶液(20.0 mL, 4M), 反应液室温搅拌 12h。反应液减压浓缩, 高效液相色谱分离纯化。得到 **M26-5** (2.15 g, 8.97 mmol) 为淡黄色固体。收率: 21.5%.

ESI-MS (m/z): 236.1 $[M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, $J = 8.13$ Hz, 1H) 7.46 (d, $J = 0.63$ Hz, 1H), 7.36 (dt, $J = 8.19, 0.78$ Hz, 1H), 3.18 (dt, $J = 13.01, 3.63$ Hz, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.80 (td, $J = 12.41, 2.69$ Hz, 2H), 1.85 - 1.93 (m, 2H), 1.30 - 1.43 (m, 2H).

步骤四:

将 **M26-5** (1.00 g, 4.24 mmol, 1.00 eq)置于 100 mL 单口瓶中加入 DCM (7.0 mL), 0°C下缓慢滴加发烟硝酸(10 mL, 220.61 mmol, 53 eq), 滴加完反应液 0°C下搅拌 10min 后升温至 45°C继续搅拌 12h。反应液减压浓缩, 得到 **M26-6** (1.30 g, 4.63 mmol)为橙色固体。

ESI-MS (m/z): 281.0 $[M+1]^+$.

步骤五:

将六氢吡啶-4-基甲酚 (4.1 mL, 35.09 mmol, 5.00 eq)溶于 DCM (14 mL)中, 加入 **M26-6** (1.97 g, 7.02 mmol, 1.00 eq), 25°C下搅拌 2h。得到 **M26-7** (2.52 g, 7.01 mmol)的反应液直接用于下一步

反应。

ESI-MS (m/z): 360.2 $[M+1]^+$.

步骤六:

在上一步的反应液中直接加入 Boc 酸酐(4.5 mL, 21.03 mmol, 3.00 eq), 25°C下搅拌 12h。反应液减压浓缩, 柱层析纯化(SiO_2 , 石油醚/乙酸乙酯 = 5:1~0:1), 得到 **M26-8** (1.58 g, 3.09 mmol)为黄色固体。两步收率: 44.1%。

ESI-MS (m/z): 460.2 $[M+1]^+$.

步骤七:

在 250 mL 单口瓶中加入 THF (20 mL), 氩气保护下加入湿钨碳(1.1 g, 10.34 mmol, 3.01 eq), **M26-8** (1.58 g, 3.44 mmol, 1.00 eq)溶于 THF (20 mL)加入到上述反应液中, 反应液在氢气 (15 psi)压力下室温搅拌 3h。将反应液过滤, 滤液减压浓缩, 得到 **M26-9** (1.50 g, 3.32 mmol, 收率 96.5%)为类白色固体。

ESI-MS (m/z): 430.3 $[M+1]^+$.

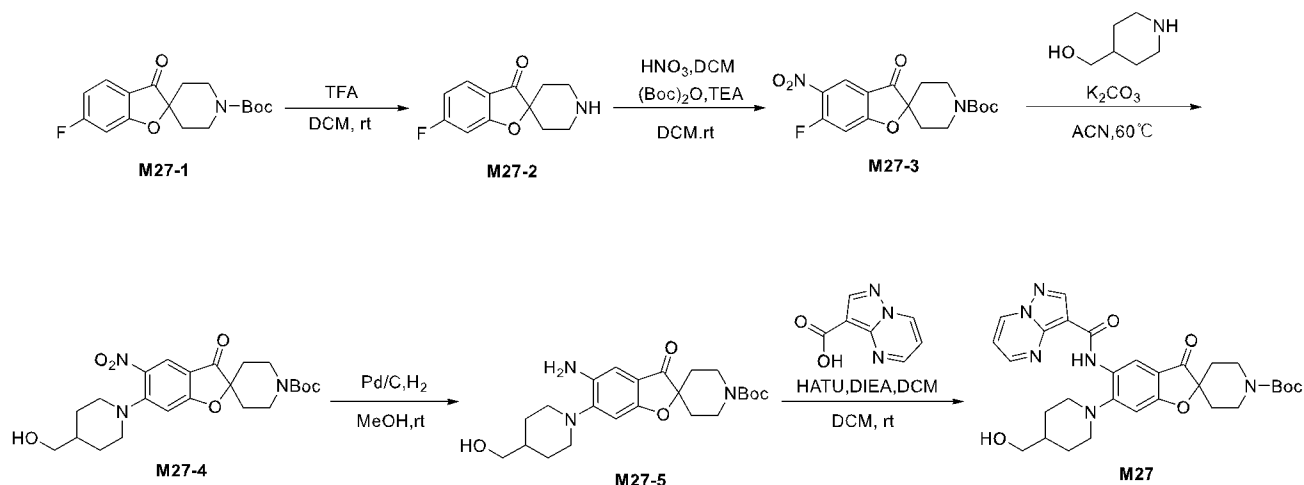
步骤八:

将 **M26-9** (1.50 g, 3.32 mmol, 1.0 eq)、呋喃并[3,2-b]吡啶-3-羧酸(569 mg, 3.49 mmol, 1.0 eq)加入到 100 mL 单口瓶中加入 DMF (10 mL), DIEA (1.2 mL, 6.98 mmol, 2.0 eq), HATU (1.46 g, 3.84 mmol, 1.10 eq), 反应液 25°C下搅拌 2h。反应液减压浓缩, 柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 3:1-1:2), 得到 **M26** (1.90 g, 2.24 mmol, 收率 64.2%)为白色固体。

ESI-MS (m/z): 575.3 $[M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.92 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.68 (dd, $J = 4.77, 1.19$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.90 (dd, $J = 8.40, 1.13$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.40, 4.83$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.14 (br d, $J = 1.55$ Hz, 2H), 3.63 (d, $J = 5.36$ Hz, 2H), 3.30 (br d, $J = 11.80$ Hz, 2H), 3.01 (s, 4H), 2.72 - 2.80 (m, 2H), 1.85 - 1.98 (m, 3H), 1.35 - 1.55 (m, 13H), 0.99 (t, $J = 7.27$ Hz, 2H).

中间体 27 (M27):



步骤一:

将 **M27-1** (0.76 g, 2.49 mmol) (制备过程参照专利 WO2019183367A1 第 309-310 页合成过程)、DCM (6 mL) 置于 50 mL 单口瓶中, 滴加 TFA (1 mL), 25 °C 搅拌反应 1 h。减压浓缩, 得 **M27-2**, 淡黄色固体 1.0 g, 产率: 181%。

ESI-MS (m/z): 222.0[M+H]⁺。

步骤二:

将 **M27-2** (1.0 g, 2.49 mmol) 置于 50 mL 单口瓶中, 加入 DCM (12.5 mL) 溶解, 冰浴冷却, 滴加发烟硝酸 (25 mL), 0 °C 下搅拌 10 min, 室温搅拌 1 h。硝化完成后, 减压浓缩, 加入 DCM (8 mL) 溶解, 降温至 0 °C, 加入二碳酸二叔丁酯 (0.81 g, 3.72 mmol), 滴加三乙胺 (0.75 g, 7.44 mmol), 0 °C 下搅拌 10 min, 后室温搅拌 2 h。在 0 °C 下, 缓慢加入饱和氯化铵溶液 (10 mL) 和饱和氯化钠溶液 (10 mL), 用 EA (10 mL×3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化, 洗脱剂为: PE:EA=100:0~85:15, 得 **M27-3**, 白色固体 0.4 g, 产率: 44.0%。

ESI-MS ($m/z-100$): 267.0[M+H]⁺。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.52 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.97 (s, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.03 – 1.97 (m, 2H), 1.51 (s, 9H)。

步骤三:

将 **M27-3** (400 mg, 1.09 mmol)、4-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (252 mg, 2.18 mmol)、碳酸钾 (377 mg, 2.73 mmol)、乙腈 (4 mL) 置于 10 mL 单口瓶中, 外温 60 °C 下搅拌 16 小时。减压浓缩, 柱层析纯化, 洗脱剂为: PE:EA=100:0~60:40, 得到 **M27-4**, 黄色固体 300 mg, 产率: 59.5 %。

ESI-MS (m/z): 462.2[M+H]⁺。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.60 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.47

(d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.22 (s, 2H), 3.05 (t, $J = 11.8$ Hz, 2H), 2.00 – 1.94 (m, 2H), 1.88 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.84 – 1.76 (m, 1H), 1.64 – 1.58 (m, 4H), 1.51 (s, 9H).

步骤四:

将 **M27-4** (2700 mg, 5.85 mol)、Pd/C (600 mg)和甲醇(100 mL)置于 250 mL 单口瓶中, 置换氢气, 室温搅拌 5 小时。过滤, 减压浓缩得到 **M27-5**, 白色固体 2524 mg, 产率: 100 %。

ESI-MS (m/z): 432.3[M+H]⁺.

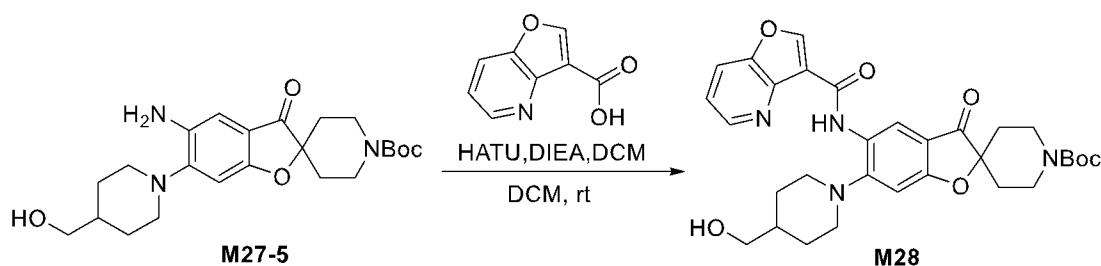
步骤五:

将 **M27-5** (1100 mg, 2.55 mmol)、吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(830 mg, 5.1 mmol)、HATU (1450 mg, 3.82 mmol)、DIEA (1290 mg, 12.75 mmol)和 DCM(10 mL)置于 50 mL 单口瓶中, 室温搅拌 16 h。加入饱和氯化钠溶液(120 mL), 用 EA (120 mL×3)萃取, 减压浓缩, 柱层析纯化, 洗脱剂为:

PE:EA=100:0~50:50, 得到 **M27**, 黄色固体 500 mg, 产率: 34.0%。

ESI-MS (m/z): 577.3[M+H]⁺.

中间体 28 (M28):

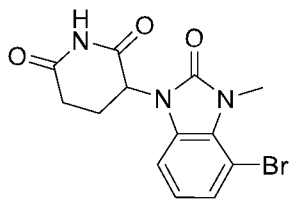


将 **M27-5** (1400 mg, 3.24 mmol)、呋喃并[3,2-b]吡啶-3-羧酸(528 mg, 3.24 mmol)、HATU (1850 mg, 4.87 mmol)、DIEA (1310 mg, 12.98 mmol)和 DCM (20 mL)置于 50 mL 单口瓶中, 室温搅拌 16 小时。加入饱和氯化钠溶液(120 mL), 用 EA (120 mL×3)萃取, 减压浓缩, 柱层析纯化, 洗脱剂为: PE:EA=100:0~50:50, 得到 **M28**, 黄色固体 900 mg, 产率: 95.3 %。

ESI-MS (m/z): 577.2[M+H]⁺.

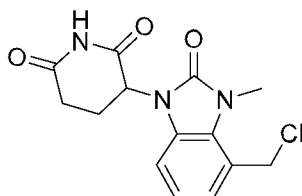
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.59 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.3, 4.8$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.10 – 3.99 (m, 2H), 3.48 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.25 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 3.10 – 3.04 (m, 2H), 2.63 (t, $J = 10.8$ Hz, 2H), 1.89 – 1.86 (m, 1H), 1.83 (dd, $J = 12.9, 4.1$ Hz, 2H), 1.71 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 1.60 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.48 (s, 2H), 1.38 (s, 9H).

中间体 29 (M29):



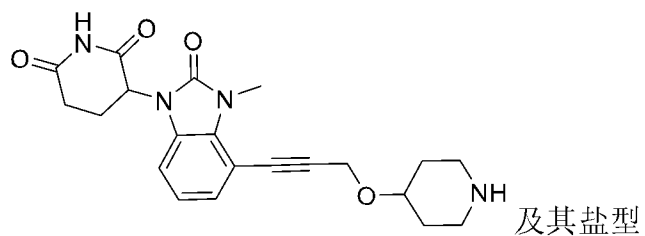
制备过程参照专利 WO2021247897A1 第[00443]段 Intermediate HP 的合成。

中间体 30 (M30):



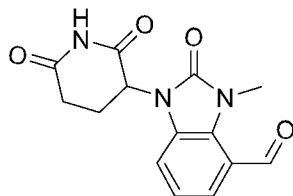
制备过程参照专利 WO2020206424 A1 第 573 页 B32-2 的合成。

中间体 31 (M31):



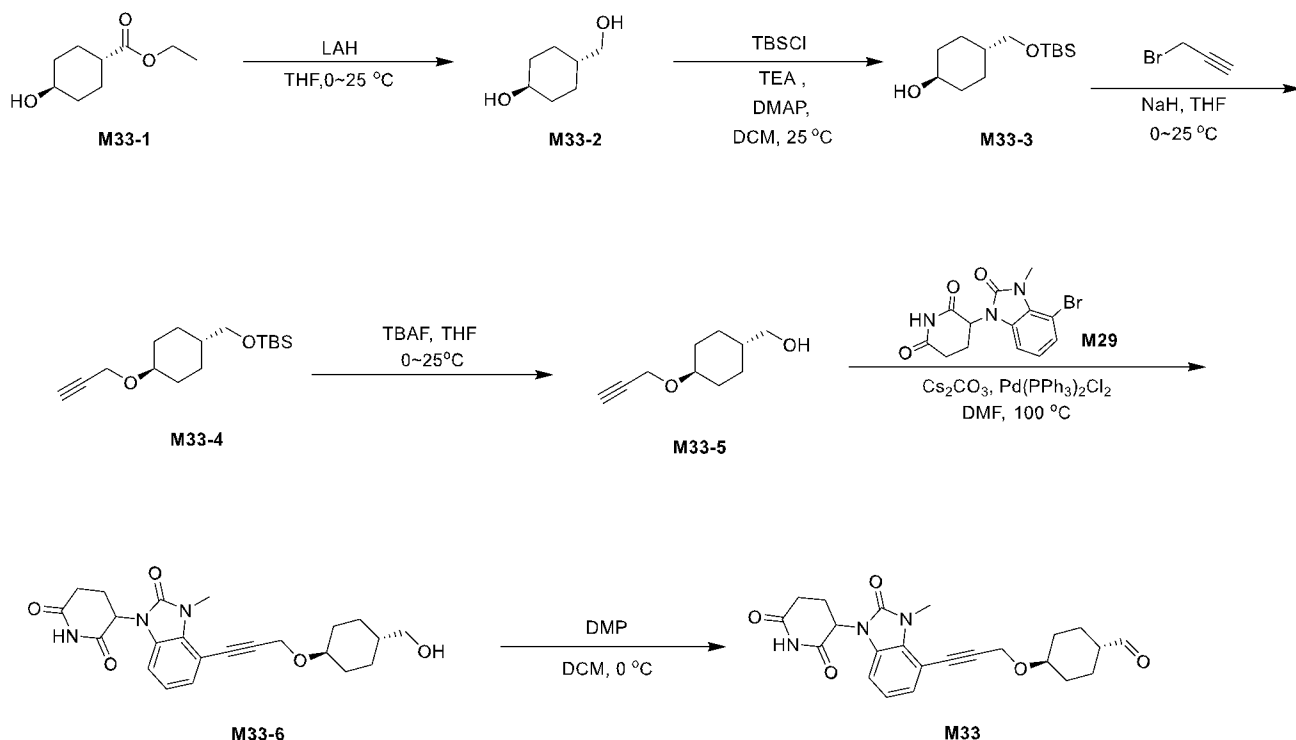
制备过程参照专利 WO2021247899A1 第 90 页中间体 APT 的合成。

中间体 32 (M32):



制备过程参照专利 WO2021158634A1 第 195 页中间体 WW 制备方法。

中间体 33 (M33):



步骤一:

将 **M33-1** (30.0 g, 174 mmol) 置于 1L 的三口瓶中加入四氢呋喃(300 mL), 将反应液降温至 0°C, 在 0°C 缓慢滴加氢化铝锂的四氢呋喃溶液 (105 mL, 261 mmol, 2.5 M), 滴加完毕后反应在 25°C 下搅拌过夜。将反应液降温至 0°C, 冰浴下缓慢加入十水硫酸钠进行淬灭, 淬灭过程半小时, 充分淬灭后将反应液进行过滤, 然后将过滤得到的母液减压浓缩。得到 **M33-2** (22.0 g, 169 mmol) 为白色固体。收率: 97.0%。

ESI-MS (m/z): 没有 MS 响应。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 3.64 - 3.42 (m, 1H), 3.36 - 3.34 (m, 2H), 2.03 - 1.90 (m, 2H), 1.87 - 1.76 (m, 2H), 1.45 - 1.33 (m, 1H), 1.30 - 1.16 (m, 2H), 1.06 - 0.92 (m, 2H).

步骤二:

将 **M33-2** (43.5 g, 334.13 mmol) 溶于 DCM (400 mL) 溶液中, 将氯二甲基(2-甲基丙-2-基)硅烷 (57.9 mL, 334.13 mmol, 1.00 eq), TEA (35.5 g, 350.83 mmol, 1.05 eq) 和 DMAP (0.41 g, 3.34 mmol, 0.01eq) 加入到反应液中, 反应液在 25°C 下搅拌 12h。反应液中加入水(400 mL), 水相用 DCM(400 mL×3) 萃取后将合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(PE/EA = 10:1-1:1)。得到 **M33-3** (63.0 g, 257.72 mmol, 收率 77.1%) 为淡黄色油状物。

ESI-MS (m/z): 没有 MS 响应。

步骤三:

将 **M33-3** (15.25 g, 62.38 mmol)溶于 THF (150 mL)溶液中, 反应液降温至 0°C, 在氮气保护下, 缓慢加入 NaH (3.74 g, 93.58 mmol, 1.5 eq), 加完后反应液在 0°C 下搅拌 30min, 然后将溴丙炔 (8.1 mL, 74.86 mmol, 1.2 eq)加入到上述混合反应液, 反应液 25°C 下搅拌 12h。将反应液降温至 0°C, 向反应液中缓慢加入水淬灭 NaH。淬灭完毕向用乙酸乙酯(200 mL×3)萃取, 有机相用饱和食盐水(300 mL)反洗一次后用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化(PE/EA=10:1-5:1)得到 **M33-4** (5.33 g, 18.87 mmol, 30.2%)为黄色油状物。

ESI-MS (*m/z*): 没有 MS 响应。

步骤四:

将 **M33-4** (40.6 g, 143.72 mmol)置于 1L 单口瓶中加入 THF (400 mL), 降温至 0°C 加入 TBAF (287.4 mL, 287.43 mmol), 室温搅拌过夜, 反应液减压浓缩后柱层析纯化(PE/EA = 10/1-2/1), 得到 **M33-5** (25 g, 148.60 mmol)为棕色油状物。

ESI-MS (*m/z*): 没有 MS 响应。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4.17 (d, *J* = 2.38 Hz, 2H), 3.34 - 3.39 (m, 2H), 3.24 (br t, *J* = 5.57 Hz, 2H), 2.54 (br s, 1H), 1.97 - 2.07 (m, 3H), 1.72 - 1.85 (m, 2H), 1.27 - 1.42 (m, 1H), 1.06 - 1.18 (m, 2H), 0.84 - 1.00 (m, 2H).

步骤五:

将 **M33-5** (6 g, 35.66 mmol, 2.0 eq)置于 100 mL 单口瓶中加入 DMF (60 mL)和 **M29** (6.03 g, 17.83 mmol), 碳酸铯(11.62 g, 35.66 mmol, 2.0 eq)和双三苯基磷二氯化钯(1.39 g, 1.78 mmol, 0.1 eq)加入到反应液中, 反应液在氮气保护下 100°C 搅拌 2h。反应液中加入四氢呋喃(150 mL), 搅拌 1h 后过滤, 滤饼用 THF(50 mL×2)冲洗, 滤液减压浓缩, 柱层析纯化(石油醚: 四氢呋喃 = 3:1-1:2), 得到 **M33-6** (2.37 g, 5.57 mmol, 收率 31.2%)为黄色固体。

ESI-MS (*m/z*): 426.3 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.15 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.41 (dd, *J* = 12.6, 5.3 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.41 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.43 (td, *J* = 10.7, 5.3 Hz, 1H), 3.21 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.97 - 2.82 (m, 1H), 2.71 (ddd, *J* = 35.6, 22.0, 10.6 Hz, 2H), 2.05 (d, *J* = 11.3 Hz, 3H), 1.76 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 1.36 - 1.25 (m, 1H), 1.20 - 1.09 (m, 2H), 0.92 (q, *J* = 11.0 Hz, 2H).

步骤六:

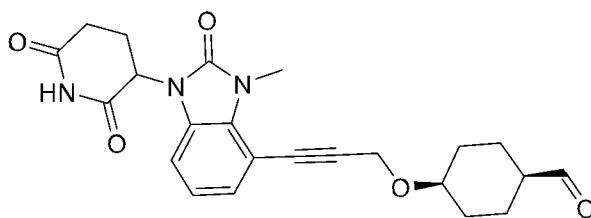
将 **M33-6** (0.70 g, 1.65 mmol)溶于 DCM (10.0 mL)中, 反应液降温至 0°C, 将 Dess-Martin (1.05 g,

2.47 mmol, 1.50 eq)加入到上述反应液中,加料完毕后反应室温搅拌 12h。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液进行淬灭 Dess-Martin 氧化剂,硅藻土过滤,滤液用 DCM(20.0 mL×3)萃取,合并的有机相用饱和食盐水反洗(30 mL)后用无水硫酸钠干燥,减压浓缩旋,柱层析纯化(PE/EA=1:1-1:5),得到 **M33** (340 mg, 0.80 mmol, 收率 48.8%)为淡黄色固体。

ESI-MS (m/z): 424.1 $[M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.59 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.92 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.13 (dd, $J = 12.5, 5.3$ Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.51 – 3.41 (m, 1H), 2.91-2.60 (m, 3H), 2.24 – 2.12 (m, 2H), 2.11 – 1.98 (m, 4H), 1.40 – 1.26 (m, 4H).

中间体 **34** (**M34**):



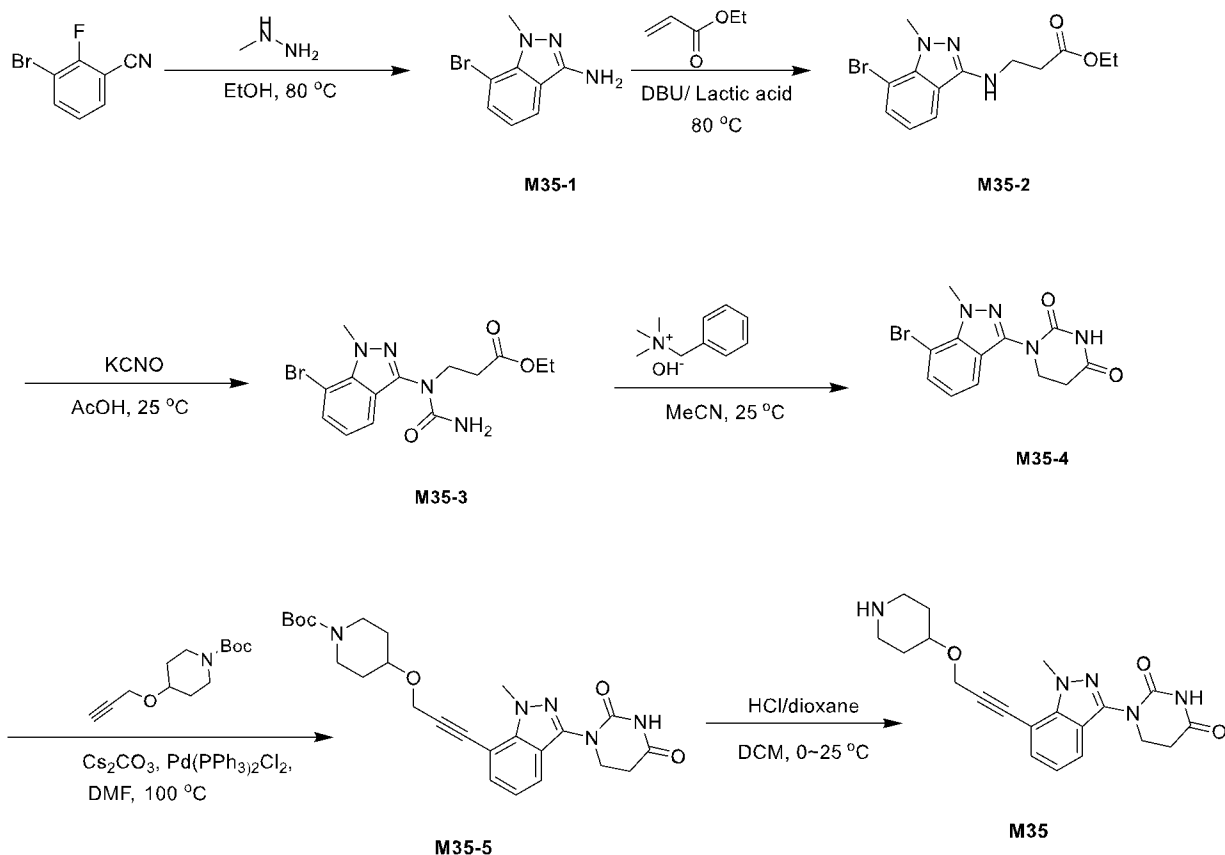
M34

采用(1s,4s)-乙基 4-羟基环己甲酸基酯为起始物料,采用跟中间体 **33** (**M33**)相同的合成方法合成中间体 **34** (**M34**)。

ESI-MS (m/z): 424.2 $[M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.65 (s, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.17 (d, $J = 7.88$ Hz, 1H), 6.94 - 7.04 (m, 1H), 6.73 - 6.82 (m, 1H), 5.20 (dd, $J = 12.57, 5.32$ Hz, 1H), 4.39 - 4.45 (m, 2H), 3.75 - 3.82 (m, 4H), 2.67 - 2.96 (m, 3H), 2.15 - 2.35 (m, 2H), 1.87 - 2.09 (m, 4H), 1.62 - 1.76 (m, 4H).

中间体 **35** (**M35**):



步骤一:

将 3-溴-2-氟苯甲腈(100 g, 500 mmol) 置于 2L 的三口圆底烧瓶中加入乙醇(700 mL)，将甲基胂(267.8 mL, 1999.90 mmol, 4eq, 40%水溶液)缓慢滴加到上述反应液中，滴加完毕后反应升温至 80°C 搅拌过夜。将反应液进行真空浓缩，加入水(500 mL)，用乙酸乙酯(500 mL×3)萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，柱层析分离，洗脱剂为：PE:EA=5:1~1:1。得到 **M35-1** (51.0 g, 225.58 mmol) 的黄色固体。收率：45.1%。

ESI-MS (m/z): 226.0 $[M+1]^+$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.72 (dd, *J* = 0.8, 7.9 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 0.8, 7.4 Hz, 1H), 6.82 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.01 (s, 3H).

步骤二:

将 DBU (33.7 mL, 225.58 mmol)和乳酸(16.9 mL, 225.58 mmol)等摩尔混合在 100 mL 的圆底烧瓶中, 反应在 25°C下搅拌过夜。将丙烯酸乙酯(184.1 mL, 1691.88 mmol, 7.5eq) 和 **M35-1** (51.0 g, 225.58 mmol, 1eq)置于 1L 圆底烧瓶中, 加入乳酸(16.9 mL, 225.58 mmol)和 DBU (33.7 mL, 225.58 mmol)等摩尔混合物, 80°C下搅拌 120h。向反应体系加入水(500 mL), 用乙酸乙酯(500 mL×3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离, 洗脱剂为:

PE:EA=10:1~3:1。得到 **M35-2** (30.0 g, 91.97 mmol)的棕色油状物, 收率: 40.8%。

ESI-MS (m/z): 326.0 $[M+1]^+$ 。

步骤三:

将 **M35-2** (30.0 g, 91.97 mmol, 1eq)置于 500 mL 圆底烧瓶中加入冰乙酸(120 mL), 然后将氰酸钾(10.9 mL, 275.91 mmol, 3eq)加入到上述反应液, 加料完毕后, 反应在 25°C下搅拌过夜。将反应液减压浓缩除去 AcOH, 向反应体系倒入水(100 mL), 乙酸乙酯(100 mL×3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离, 洗脱剂为: DCM : MeOH = 30:1~20:1。得到 **M35-3** (14.0 g, 37.92 mmol)棕色固体。收率: 41.2%。

ESI-MS (m/z): 369.0 $[M+1]^+$ 。

步骤四:

将 **M35-3** (5.00 g, 13.54 mmol, 1.0 eq)置于 100ml 圆底烧瓶加入乙腈(25.0 mL)溶液中, 然后将苄基三甲基氢氧化铵(3.7 mL, 20.31 mmol, 1.5 eq, 40 wt.%甲醇溶液)滴加到上述混合反应液中, 反应在 25°C下搅拌 45 分钟。向反应体系倒入水(50 mL), 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离, 洗脱剂为: PE:EA=5:1~1:1。得到 **M35-4**(2.00 g, 6.19 mmol)的淡黄色固体。收率: 45.7%。

ESI-MS (m/z): 323.0 $[M+1]^+$ 。

步骤五:

将 **M35-4** (1.00 g, 3.09 mmol, 1.0 eq)置于 100ml 圆底烧瓶加入 DMF (10 mL), 然后依次加入叔丁基 4-(丙-2-炔-1-氧基)哌啶-1-甲酸基酯(0.89 g, 3.71 mmol, 1.2 eq)、碳酸铯(2.02 g, 6.19 mmol, 2.0 eq), 加料完毕氮气置换 3 次后将二氯双(三苯基膦)钯(II) (0.24 g, 0.31 mmol, 0.1 eq)加入到上述反应液, 加料完毕后反应在氮气保护下 80°C搅拌 2 小时。将反应液真空浓缩除去 DMF 后, 向反应体系倒入水(50 mL), 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 柱层析分离, 洗脱剂为: PE:EA=5:1~1:1。得到 **M35-5**(130 mg, 0.27 mmol)的棕色油状物。收率: 8.7%。

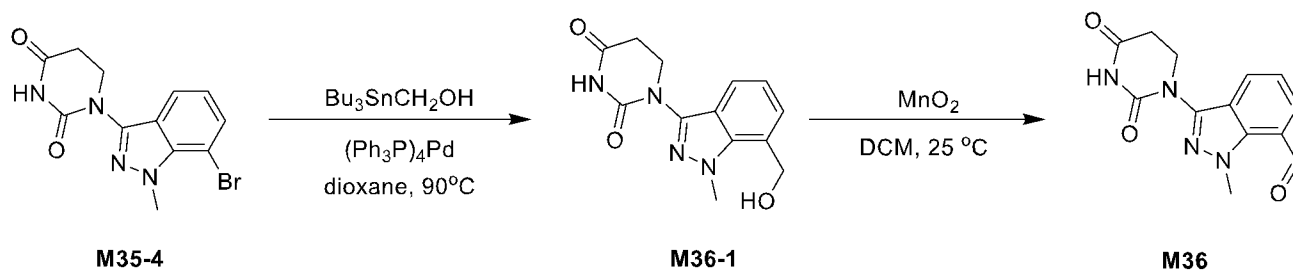
ESI-MS (m/z): 426.3 $[M-55]^-$

步骤六:

将 **M35-5** (130 mg, 0.27 mmol, 1.0 eq)置于 50mL 圆底烧瓶, 加入 DCM (6.00 mL), 反应液降温至 0°C后缓慢滴加盐酸二氧六环溶液(2.00 mL), 在 25°C下搅拌 12h。反应液减压浓缩, 得到 **M35**(100 mg, 0.26 mmol)的棕色固体。收率: 97.1%。

ESI-MS (m/z): 382.2 $[M+1]^+$ 。

中间体 36 (M36):



步骤一:

将 **M35-4** (1.00 g, 3.09 mmol) 置于 50 mL 单口瓶, 加入二氧六环(10.0 mL), 将三丁基-λ4-锡烷基甲醇(1.49 g, 4.64 mmol, 1.5 eq)加入到上述反应液, 氮气置换 3 次, 四三苯基磷钯 (0.18 g, 0.15 mmol) 加入到上述反应液中, 反应在 90°C 下搅拌 12h。向反应体系倒入水(30.0 mL)中, 用乙酸乙酯 (30.0 mL×3) 萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。柱层析分离, 洗脱剂为: EA:MeOH = 20:1~9:1。得到 **M36-1** (0.1 g, 0.36 mmol, 收率 11.8%) 为淡黄色油状物。ESI-MS (*m/z*): 275.2 [*M*+1]⁺。

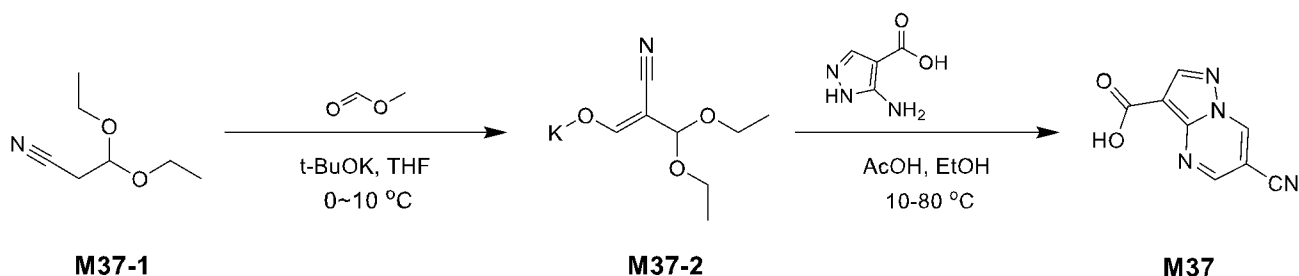
步骤二:

将 **M36-1** (100 mg, 0.36 mmol) 置于 50 mL 单口瓶中, 加入二氯甲烷 (10.0 mL), 将二氧化锰 (626mg, 7.20 mmol, 20 eq) 加入到上述反应液中, 加料完毕后 25°C 下搅拌 12h。反应液过滤, 滤饼用二氯甲烷(20.0 mL)洗涤 5 次, 滤液减压浓缩。得到 **M36** (99 mg, 0.36 mmol, 收率 99.7%) 为黄色固体。

ESI-MS (*m/z*): 273.2 [*M*+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.77 - 10.45 (m, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.05 (br dd, *J* = 7.8, 11.9 Hz, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.29 (s, 3H), 3.94 (br t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.78 (br t, *J* = 6.4 Hz, 2H)。

中间体 37 (M37):



步骤一:

将 **M37-1** (5.00 g, 34.9 mmol, 1.0 eq) 置于 250 mL 单口瓶中, 加入 THF (50 mL) 和甲酸甲酯 (2.73 g, 45.3 mmol, 1.3 eq), 0°C 下缓慢加入叔丁醇钾的四氢呋喃溶液 (38.4 mL, 38.4 mmol, 1M, 1.1

eq), 搅拌 2h 后加入正己烷(40 mL), 将体系升温到 10℃ 继续搅拌 0.1h, 反应液静置析出白色固体, 过滤并用(THF : Hexane = 1 : 1)的混合溶剂冲洗滤饼, 收集固体减压浓缩, 得到 **M37-2** (900 mg, 4.30 mmol, 收率 12.3%)为白色固体。

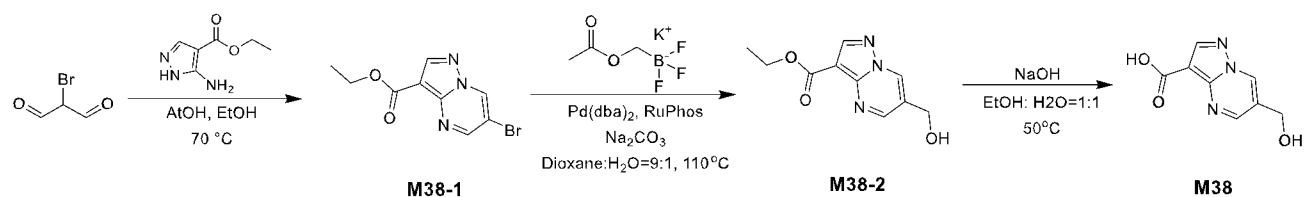
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 5.14 - 5.37 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.63 (q, J = 7.11 Hz, 4H), 1.12 - 1.28 (m, 6H).

步骤二:

将 3-氨基吡啶-4-甲酸(607 mg, 4.78 mmol, 1.0 eq)置于 40 mL 单口瓶, 加入醋酸 (5.5 mL, 95.56 mmol, 20 eq), 在 10℃ 下搅拌 0.1h, 将 **M37-2** (1000 mg, 4.78 mmol, 1.0 eq)溶于 EtOH (16 mL)滴入到上述反应液中, 升温至 80℃搅拌 2h, 析出白色固体, 过滤收集固体减压浓缩, 得到 **M37** (520 mg, 2.76 mmol, 收率 57.8%)为白色固体。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.05 (d, J = 2.03 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 2.03 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H)

中间体 38 (M38):



步骤一:

将 2-溴丙二醛 (5.86 g, 38.8 mmol, 1.0 eq) 置于 100 mL 单口瓶中加入 EtOH (60 mL), 升温至 70°C 后加入乙基 5-氨基-1H-吡唑-4-甲酸酯 (6.02 g, 38.8 mmol, 1.0 eq) 与 AcOH (28.9 mL, 504 mmol, 13 eq), 体系在 70°C 搅拌 0.5h, 将反应体系置于冰浴中, 逐渐析出棕色固体, 过滤后滤饼减压浓缩得到 **M38-1** (5.80 g, 21.4 mmol, 收率: 55.3%) 为棕色固体。

ESI-MS (m/z): 270.0, 272.0 $[M+H]^+$

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.76 (d, *J* = 2.13 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.13 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 4.30 (q, *J* = 7.05 Hz, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.07 Hz, 3H)

步骤二:

将 **M38-1** (1.00 g, 3.70 mmol, 1.0 eq)置于 100 mL 单口瓶中加入二氧六环(9 mL)和水(1 mL), 乙酸甲基三氟硼酸钾盐 (870 mg, 0.14 mmol, 1.3 eq), Pd(dba)₂ (320 mg, 0.56 mmol, 0.15 eq), RuPhos (0.52 g, 1.11 mmol, 0.3 eq)与碳酸钠 (0.59 g, 5.55 mmol, 1.5 eq)加入到反应液中, 110°C 搅拌 10h。反应液减压浓缩后加入水(30 mL), 乙酸乙酯(80 mL×3)萃取, 合并有机相加入无水硫

酸钠干燥,柱层析分离纯化(石油醚 : 乙酸乙酯 = 2:1-0:1),得到 **M38-2** (450 mg, 2.03 mmol, 收率: 54.9%)为淡黄色固体。

ESI-MS (m/z): 222.1 $[M+H]^+$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.12 (s, 1H), 8.83 (d, $J = 1.91$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 5.57 (br s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.30 (q, $J = 7.15$ Hz, 2H), 1.31 (t, $J = 7.09$ Hz, 4H).

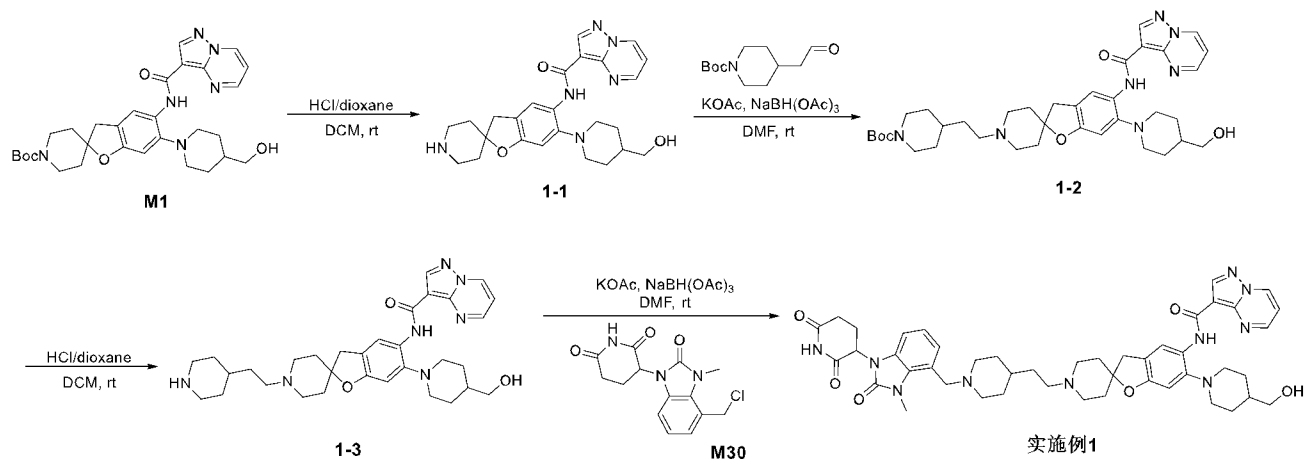
步骤三:

将 **M38-2** (370 mg, 1.67 mmol, 1.0 eq)置于 100 mL 单口瓶中加入 EtOH (5 mL), 加入 NaOH (100 mg, 2.51 mmol, 1.5 eq)的水(5 mL)溶液, 50°C下搅拌 2h。向反应液中滴入盐酸(1M)至 pH = 6, 将混合液减压浓缩, 得到 **M38** (323 mg, 1.67 mmol)为淡黄色固体直接用于下一步反应。

ESI-MS (m/z): 194.0 $[M+H]^+$.

实施例

实施例 1:



步骤一:

将 **M1** (3 g, 5.33 mmol)置于 250 mL 单口瓶中加入 DCM (15 mL), HCl 的二氧六环溶液(15 mL, 60.00 mmol), 反应室温搅 2 h。反应液减压浓缩后加入饱和碳酸氢钠水溶液(30 mL), 搅拌 30min 后过滤, 滤饼用水洗两次, 收集滤饼加入乙酸乙酯(15 mL), 搅拌 2h 后过滤, 收集滤饼, 得到化合物 **1-1** (1.8 g, 3.89 mmol, 73.0%)为黄色固体。

ESI-MS (m/z): 463.2 $[M+H]^+$.

步骤二:

将 KOAc (196 mg, 2.00 mmol)、**1-1** (232 mg, 0.50 mmol)、4-(2-氧代乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(114 mg, 0.50 mmol)置于 25 mL 单口瓶中, 氮气置换, 加入无水 DMF (1.5 mL), 室温搅拌反应 30 min,

后加入三乙酰氧基硼氢化钠(212 mg, 1.00 mmol), 继续室温搅拌反应 2 h。反应液滤膜过滤并用少量 DMF 洗涤, 滤液送制备色谱纯化, 得到化合物 **1-2**, 灰色固体 199 mg, 产率: 59.1%。

ESI-MS (m/z): 674.7 $[M+H]^+$ 。

步骤三:

将 **1-2** (199 mg, 0.30 mmol) 置于 50 mL 单口瓶中, 加入 DCM (10 mL) 搅拌溶解, 慢慢加入 4.0 M 的盐酸二氧六环溶液(6 mL), 室温搅拌反应 2 h。反应液直接减压浓缩, 得到化合物 **1-3**, 棕黄色固体, 直接用于下一步反应。

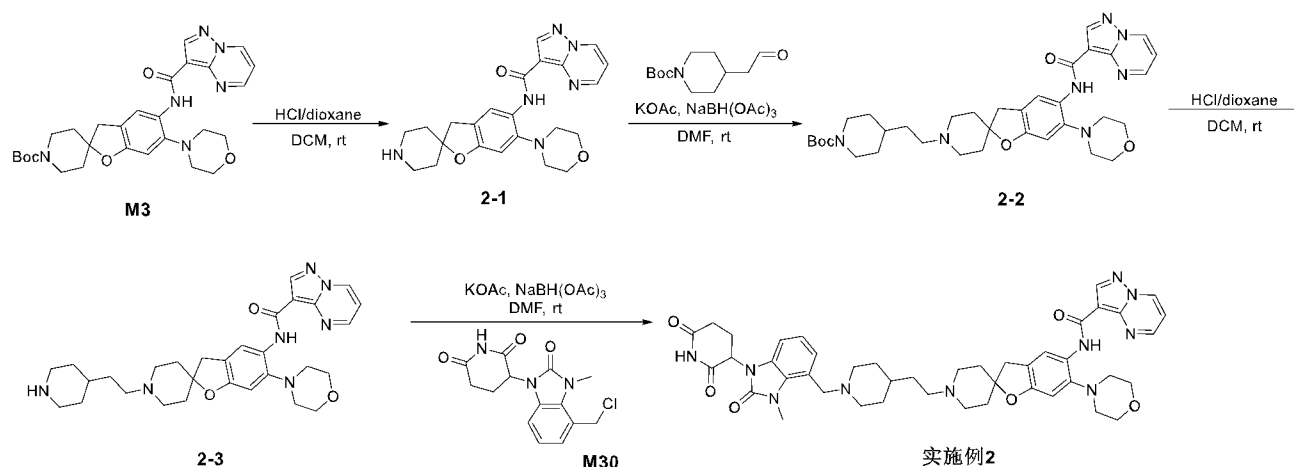
步骤四:

将 **M30** (92 mg, 0.25 mmol)、**1-3** (172 mg, 0.30 mmol)、碳酸钾(103.82 mg, 0.75 mmol)、三乙胺(152 mg, 1.50 mmol)置于 25 mL 单口瓶中, 加入无水乙腈(5 mL)和无水 DMF (3 mL), 氮气置换后加热至外温 70°C 反应过夜。反应液过滤, 滤液旋蒸除去乙腈等低沸点溶剂, 剩余 DMF 溶液送制备色谱纯化, 得到**实施例 1**, 淡黄色固体 50 mg, 产率: 23.6%。

ESI-MS (m/z): 845.8 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.49 (s, 1H), 8.87 – 8.76 (m, 3H), 8.47 (s, 2H), 8.25 (br s, 1H), 7.04 (dd, $J = 6.9, 4.2$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.23 (dd, $J = 12.2, 5.1$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.71 – 3.58 (m, 4H), 3.41 – 3.29 (m, 2H), 3.17 – 3.02 (m, 6H), 3.02 – 2.62 (m, 10H), 3.38 – 2.21 (m, 3H), 2.11 (d, $J = 14.0$ Hz, 2H), 2.01 (t, $J = 11.3$ Hz, 2H), 1.88 – 1.62 (m, 9H), 1.50 – 1.34 (m, 2H)。

实施例 2:



步骤一:

将 **M3** (1300 mg, 2.43 mmol) 置于 100 mL 单口瓶中, 加入 DCM (30 mL) 溶解, 慢慢加入 4.0 M

的盐酸二氧六环溶液(5 mL), 保持室温搅拌反应 3 h。反应液直接减压浓缩, 得到化合物 **2-1**, 棕黄色固体, 直接用于下一步反应。

步骤二:

于 25 mL 单口瓶中, 将 KOAc (197 mg, 2.01 mmol)、**2-1** (232 mg, 0.50 mmol)、4-(2-氧代乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(114 mg, 0.50 mmol)混合于无水 DMF (3 mL)中, 室温搅拌反应 30 min, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (212 mg, 1.00 mmol), 继续室温搅拌反应 2 h。反应液加入水(20 mL), 用 EA (40 mL×2)萃取, 合并有机相, 饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。柱层析分离, 洗脱剂为: DCM:MeOH=100:0~90:10, 得到化合物 **2-2**, 淡黄色固体 324 mg, 产率: 100%。
ESI-MS (m/z): 646.8 $[M+H]^+$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.37 (s, 1H), 8.76 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 8.72-8.67 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.00 (dd, $J = 6.6, 4.2$ Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.10-3.95 (m, 2H), 3.91-3.85 (m, 4H), 3.35-2.84 (m, 12H), 2.69-2.57 (m, 2H), 2.28-2.02 (m, 4H), 1.75-1.55 (m, 4H), 1.53-1.43 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.10 (dd, $J = 20.9, 11.6$ Hz, 2H).

步骤三:

将 **2-2** (315 mg, 0.49 mmol)置于 50 mL 单口瓶中, 加入 DCM (10 mL)溶解, 慢慢加入 4.0 M 的盐酸二氧六环溶液(2 mL), 保持室温搅拌反应 3 h。反应液直接减压浓缩, 得到化合物 **2-3**, 棕黄色固体, 直接用于下一步反应。

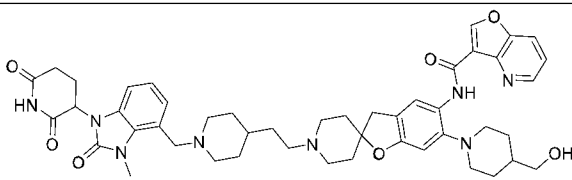
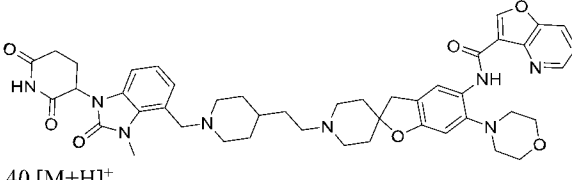
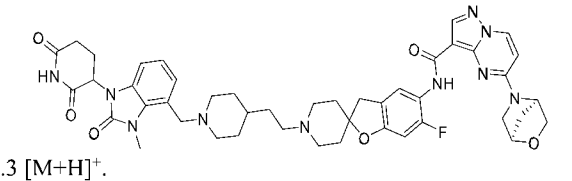
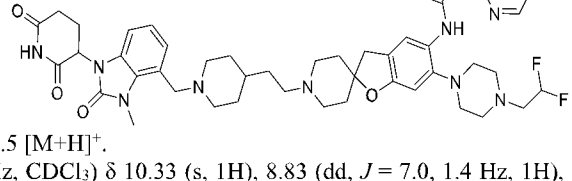
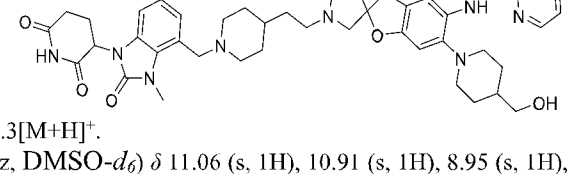
步骤四:

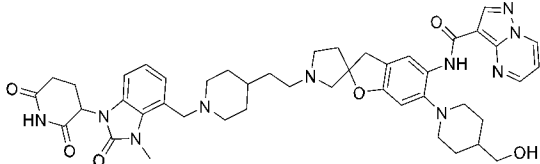
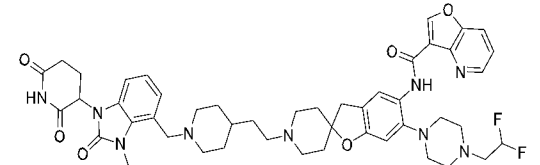
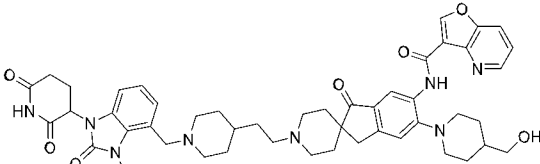
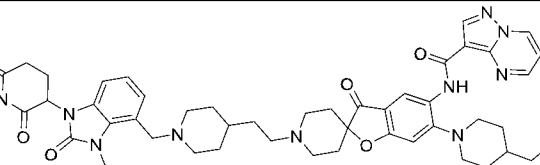
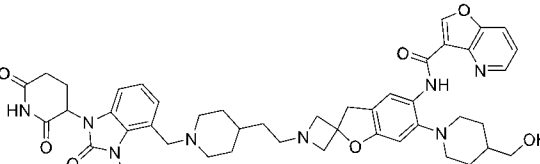
依次将 **M30** (73 mg, 0.20 mmol)、**2-3** (108 mg, 0.20 mmol)、碳酸钾 (82 mg, 0.60 mmol)、三乙胺 (121 mg, 1.19 mmol)置于 25 mL 单口瓶中, 加入 DMF (1 mL)和乙腈(5 mL), 加热至外温 50°C 搅拌反应过夜。反应液加入水(15 mL), 用 DCM (40 mL×2)萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 柱层析分离, 洗脱剂为: DCM:MeOH=100:0~95:5, 得到**实施例 2**, 淡黄色固体 79 mg, 产率: 84.5%。

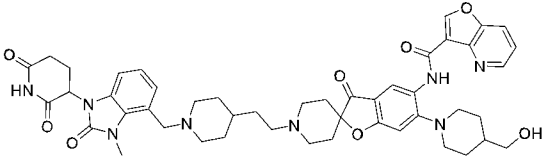
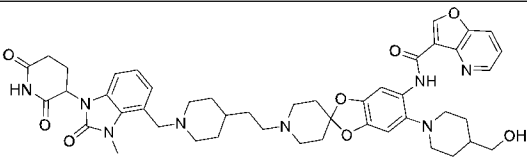
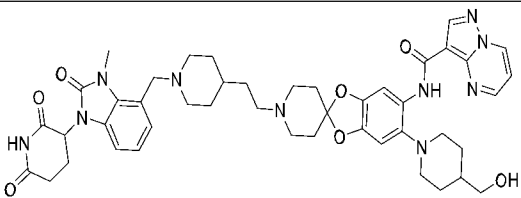
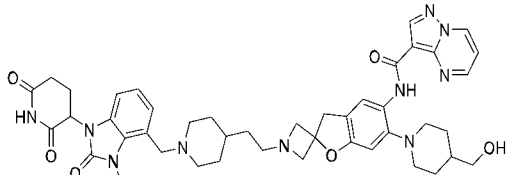
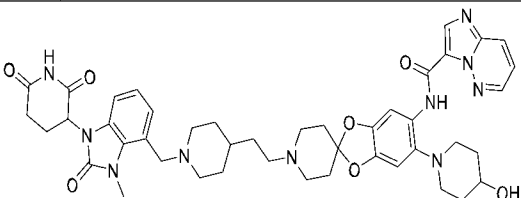
ESI-MS (m/z): 817.7 $[M+H]^+$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.37 (s, 1H), 8.76 (dd, $J = 6.9, 1.3$ Hz, 1H), 8.73-8.67 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.19 (br s, 1H), 6.98 (dd, $J = 6.9, 4.1$ Hz, 1H), 6.88 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.14 (dd, $J = 12.1, 5.2$ Hz, 1H), 3.95-3.85 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.61 – 3.46 (m, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.90 – 2.50 (m, 12H), 2.20 – 1.87 (m, 4H), 1.67 – 1.48 (m, 4H), 1.36 – 1.08 (m, 8H).

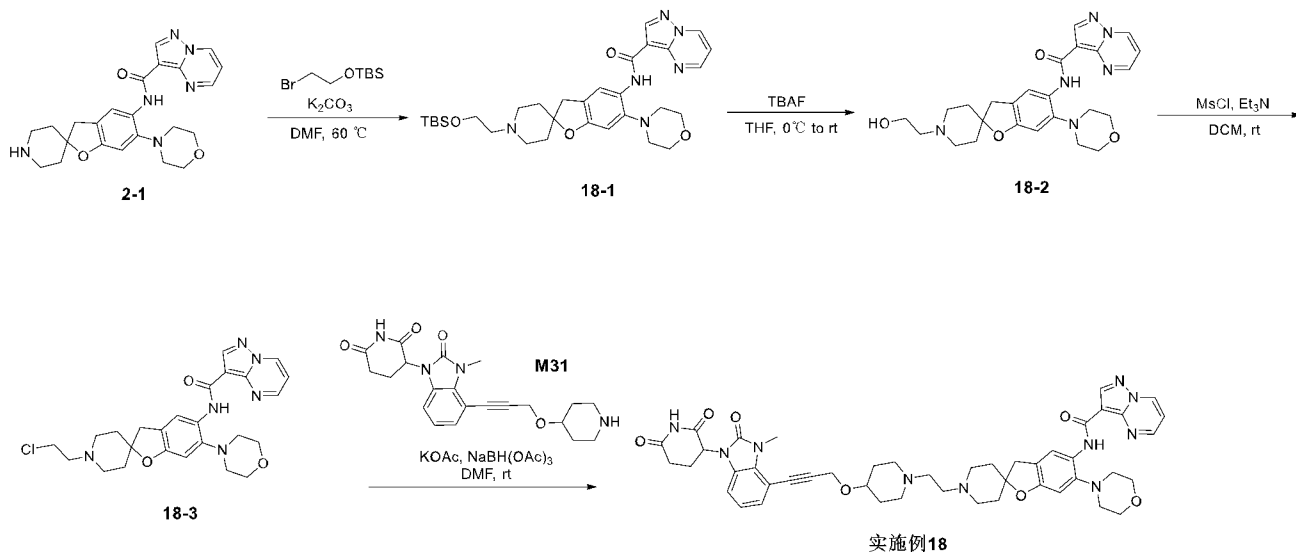
用与实施例 1 和实施例 2 相似的方法合成以下实施例：

实施例	化学结构及表征数据
3	 ESI-MS (m/z): 845.30 $[M+H]^+$ 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10.93 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.14 (br s, 1H), 7.87 (dd, $J = 8.3, 0.6$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 8.4, 4.8$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.21 (dd, $J = 12.2, 5.2$ Hz, 1H), 3.79 (s, 4H), 3.63 – 3.59 (m, 4H), 3.15 – 3.02 (m, 6H), 2.98 – 2.91 (m, 2H), 2.88 – 2.63 (m, 10H), 2.28 – 2.18 (m, 2H), 2.10 – 2.04 (m, 2H), 1.99 (t, $J = 11.5$ Hz, 3H), 1.84 – 1.71 (m, 7H), 1.45 – 1.35 (m, 4H).
4	 ESI-MS (m/z): 817.40 $[M+H]^+$ 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10.89 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.15 – 7.94 (m, 1H), 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.3, 4.8$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.14 (dd, $J = 12.2, 5.2$ Hz, 1H), 3.92 (s, 4H), 3.72 (s, 3H), 3.53 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H), 3.13 – 3.07 (m, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.89 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 2.85 (d, $J = 3.8$ Hz, 5H), 2.82 – 2.58 (m, 8H), 2.20 – 2.06 (m, 3H), 2.03 – 1.98 (m, 2H), 1.92 (t, $J = 11.4$ Hz, 2H), 1.65 – 1.56 (m, 5H), 1.37 – 1.29 (m, 2H).
5	 ESI-MS (m/z): 847.3 $[M+H]^+$ 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.07 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.79 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.31–8.22 (m, 2H), 7.07 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.95 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.90 – 6.44 (m, 3H), 5.37 (dd, $J = 12.6, 5.1$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J = 54.5$ Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.89 – 3.41 (m, 9H), 3.10 – 2.57 (m, 10H), 2.09 – 1.72 (m, 8H), 1.69 – 1.05 (m, 10H).
6	 ESI-MS (m/z): 880.5 $[M+H]^+$ 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10.33 (s, 1H), 8.83 (dd, $J = 7.0, 1.4$ Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.74 – 8.69 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.06 (dd, $J = 6.9, 4.1$ Hz, 1H), 6.96 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.94 (tt, $J = 55.9, 4.1$ Hz, 1H), 5.21 (dd, $J = 12.3, 5.3$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.60 (q, $J = 12.9$ Hz, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.97 – 2.74 (m, 16H), 2.23 (dd, $J = 7.8, 5.2$ Hz, 1H), 2.03 – 1.93 (m, 2H), 1.75 – 1.52 (m, 16H).
7	 ESI-MS (m/z): 831.3 $[M+H]^+$ 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.06 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.74 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.2, 4.7$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.97 – 6.93 (m, 1H), 6.87 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.36 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.51 (s, 1H), 3.36 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.00 – 2.59 (m, 13H), 2.23 – 1.90 (m, 8H), 1.75 – 1.34 (m, 12H).

8	 ESI-MS (m/z): 831.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10.50 (s, 1H), 8.83 – 8.78 (m, 3H), 8.47 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 6.8, 4.2 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.22 (dd, J = 12.2, 5.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.66 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.62 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.28 (dd, J = 27.5, 15.7 Hz, 3H), 3.15-2.93 (m, 6H), 2.89-2.74 (m, 6H), 2.69 (t, J = 11.2 Hz, 3H), 2.41-2.20 (m, 4H), 2.16-1.95 (m, 4H), 1.85 – 1.64 (m, 10H).
9	 ESI-MS (m/z): 880.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10.79 (s, 1H), 8.62 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.3, 4.8 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.00 – 5.73 (m, 1H), 5.14 (dd, J = 12.0, 5.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.53 (q, J = 13.0 Hz, 2H), 3.03 – 2.55 (m, 20H), 2.24 – 2.10 (m, 2H), 2.02 – 1.85 (m, 5H), 1.18 (t, J = 16.8 Hz, 10H).
10	 ESI-MS (m/z): 857.5 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.10 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.76 (d, J = 4.63 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.38 Hz, 1H), 8.20 (br s, 1H), 7.60 (dd, J = 8.38, 4.75 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.07 (br d, J = 7.88 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.69 Hz, 1H), 6.88 (br d, J = 7.63 Hz, 1H), 5.38 (br dd, J = 12.51, 5.38 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.61 (br s, 1H), 3.17 (br s, 1H), 3.14 (br s, 1H), 2.98 (br s, 2H), 2.87 – 2.93 (m, 3H), 2.81 (br d, J = 10.13 Hz, 2H), 2.65 – 2.70 (m, 2H), 2.35 (br d, J = 7.25 Hz, 2H), 1.93 – 2.14 (m, 6H), 1.71 – 1.86 (m, 5H), 1.51 – 1.69 (m, 6H), 1.25 – 1.45 (m, 6H), 1.00 – 1.20 (m, 3H).
11	 ESI-MS (m/z): 859.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.07 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 9.39 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 6.8, 4.3 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.39 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.26 – 3.02 (m, 6H), 2.94 – 2.60 (m, 8H), 2.31 – 1.49 (m, 18H).
12	 ESI-MS (m/z): 817.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 11.22 (s, 1H), 8.72 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.36 – 7.98 (m, 2H), 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 7.00 – 6.86 (m, 2H), 6.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 12.1, 5.1 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.77 (d, J = 34.4 Hz, 3H), 3.68 – 3.50 (m, 4H), 3.16 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.02 – 2.61 (m, 7H), 2.27 – 2.16 (m, 1H), 2.00 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 1.89 – 1.67 (m, 6H), 1.39 (dd, J = 43.4, 15.0 Hz, 5H), 1.27 (d, J = 14.4 Hz, 8H).

13	 ESI-MS (m/z): 859.3[M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.07 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.75 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 7.12 – 7.02 (m, 2H), 6.96 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.70 – 3.59 (m, 5H), 3.53 – 3.34 (m, 3H), 3.25 – 3.13 (m, 5H), 2.95 – 2.59 (m, 8H), 2.42 – 2.12 (m, 4H), 2.07 – 1.84 (m, 6H), 1.78 – 1.50 (m, 10H).
14	 ESI-MS (m/z): 847.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.09 (d, J = 18.1 Hz, 2H), 8.97 (s, 1H), 8.75 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 8.3, 4.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.01 – 6.92 (m, 2H), 6.87 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 12.5, 5.1 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.40 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.93 – 2.53 (m, 11H), 2.36 (s, 2H), 2.06 – 1.91 (m, 6H), 1.73 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 1.68 – 1.27 (m, 10H), 1.25 (s, 1H), 1.11 (dd, J = 23.0, 12.6 Hz, 2H).
15	 ESI-MS (m/z): 847.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.60 (s, 1H), 8.80 – 8.60 (m, 3H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.94 (dd, J = 6.7, 4.3 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 5.13 (dd, J = 12.3, 5.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.63 – 3.45 (m, 4H), 3.00 – 2.27 (m, 15H), 2.20 – 1.86 (m, 7H), 1.78 – 1.55 (m, 8H), 1.26 (s, 3H), 1.16 – 1.10 (m, 2H).
16	 ESI-MS (m/z): 817.3[M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.70 (s, 1H), 8.85 – 8.64 (m, 3H), 8.46 (s, 1H), 8.38 – 8.01 (m, 1H), 7.53 (brs, 1H), 7.02 – 6.92 (m, 1H), 6.88 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 12.2, 5.1 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.76 – 3.29 (m, 10H), 3.07 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.91 – 2.45 (m, 9H), 2.20 – 2.10 (m, 1H), 1.92 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 1.85 – 1.67 (m, 6H), 1.36 – 1.10 (m, 8H).
17	 ESI-MS (m/z): 833.6 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.27 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.88 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.42 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.58 (dd, J = 9.2, 4.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.01 – 6.93 (m, 2H), 6.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 12.5, 4.8 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 2.95-2.77 (m, 5H), 2.75-2.60 (m, 4H), 2.60-2.49 (m, 4H), 2.37 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.08 – 1.85 (m, 9H), 1.79 – 1.59 (m, 4H), 1.43-1.22 (m, 4H), 1.12 (dd, J = 21.1, 10.3 Hz, 2H).

实施例 18:



步骤一:

将 **2-1** (218 mg, 0.50 mmol) 置于 25 mL 单口瓶中, 加入无水 DMF (6 mL), 室温搅拌溶解, 再加入碳酸钾 (208 mg, 1.51 mmol) 和 (2-溴乙氧基)-叔丁基二甲基硅烷 (480 mg, 2.01 mmol), 加热至外温 60°C 搅拌反应过夜。反应液加入 DCM (50 mL), 用水 (15 mL) 洗涤, 分液, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 柱层析分离, 洗脱剂为: DCM:MeOH=100:0~90:10, 得到化合物 **18-1**, 淡黄色固体 244 mg, 产率: 82.0%。

ESI-MS (m/z): 593.6 $[M+H]^+$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.36 (s, 1H), 8.74 (dd, $J = 7.0, 1.4$ Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.68 (dd, $J = 3.9, 1.4$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 6.97 (dd, $J = 6.9, 4.1$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.95 – 3.81 (m, 4H), 3.78-3.71 (m, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.82 (dd, $J = 12.3, 8.0$ Hz, 4H), 2.75-2.50 (m, 6H), 1.95-1.85 (m, 4H), 0.83 (s, 9H), -0.00 (s, 6H).

步骤二:

将 **18-1** (235 mg, 0.40 mmol) 置于 50 mL 单口瓶中, 加入 THF (8 mL), 室温搅拌溶解, 冰浴冷却, 慢慢加入 1.0 M TBAF (0.5 mL, 0.48 mmol), 加完后撤去冰浴, 30°C 下反应 4 h。反应液直接减压浓缩, 柱层析分离, 洗脱剂为: DCM:MeOH=100:0~90:10, 得到化合物 **18-2**, 黄色固体 165 mg, 产率: 87.0%。

ESI-MS (m/z): 479.5 $[M+H]^+$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.38 (s, 1H), 8.76 (dd, $J = 7.0, 1.4$ Hz, 1H), 8.73-8.67 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 6.99 (dd, $J = 6.9, 4.1$ Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.94 – 3.81 (m, 4H), 3.63 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H),

2.96 (s, 2H), 2.89 – 2.79 (m, 4H), 2.76-2.58 (m, 6H), 2.00 – 1.80 (m, 4H).

步骤三:

将 **18-2** (161 mg, 0.34 mmol) 置于 25 mL 单口瓶中, 加入三乙胺 (170 mg, 1.68 mmol) 和 DCM (8 mL), 室温搅拌至溶解, 冰浴冷却, 慢慢加入 MsCl (58 mg, 0.50 mmol), 加完后撤去冰浴, 室温反应 3 h。反应液加入水(15 mL), 用 DCM (30 mL×2) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到化合物 **18-3**, 淡黄色固体 164 mg, 产率: 87.6%, 直接用于下一步反应。

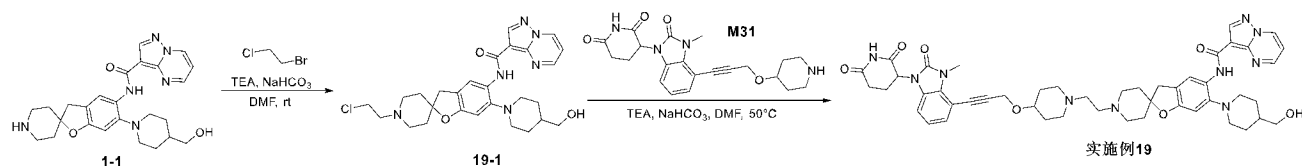
ESI-MS (m/z): 497.4 $[M+H]^+$.

步骤四:

于 25 mL 单口瓶中, 将 **M31** (67 mg, 0.17 mmol) 混合于乙腈(3 mL)中, 加入 **18-3** (82 mg, 0.15 mmol) 和碳酸钾(61 mg, 0.44 mmol), 再加入 DMF (1 mL), 加热至外温 60°C 搅拌反应过夜。反应液滤膜过滤, 滤液制备色谱纯化, 冻干得到**实施例 18**, 类白色固体 74 mg, 产率: 58.6%。

ESI-MS (m/z): 857.7 $[M+H]^+$.

实施例 19:



步骤一:

将化合物 **1-1** (600 mg, 1.30 mmol), 三乙胺(0.4 mL, 2.59 mmol), 加入 DMF (8mL)中, 搅拌 10 分钟后, 加入 1-溴-2-氯乙烷(923 mg, 6.50 mmol)和碳酸氢钠(218 mg, 2.59 mmol), 溶液于室温下反应过夜, 减压浓缩, 加水(20 mL), 用二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 硅胶柱层析 (DCM/MeOH=20:1) 得到化合物 **19-1**, 黄色固体产物 450 mg, 产率 66.1%。

ESI-MS (m/z): 525.2 $[M+H]^+$.

步骤二:

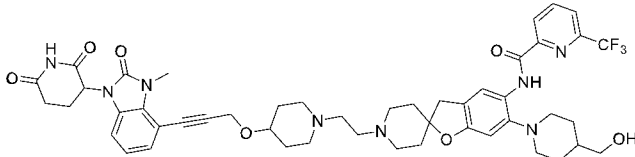
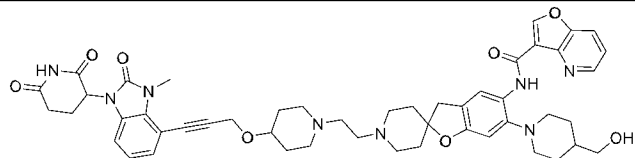
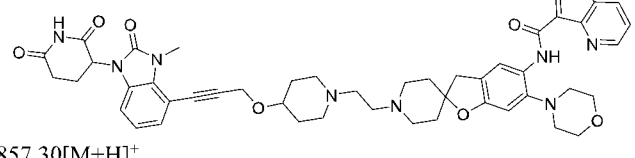
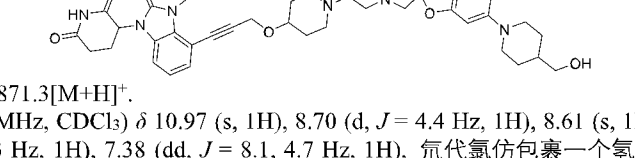
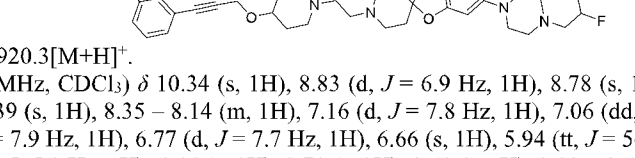
将 **M31** (40 mg, 0.10 mmol), 三乙胺(20 mg, 0.20 mmol)加入 DMF (5mL)中, 搅拌 10 分钟, 再加入 **19-1** (50 mg, 0.10 mmol)和碳酸氢钠(17 mg, 0.20 mmol), 溶液于 50°C 下反应 5 h, 冷却至室温, 减压浓缩, 制备液相分离纯化, 冻干得到**实施例 19**, 淡黄色固体产物 6.5 mg, 产率 7.7%。

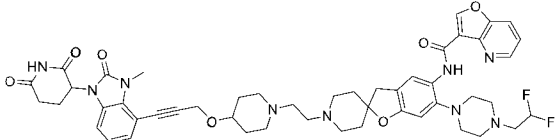
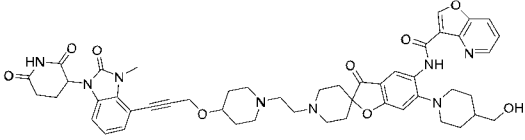
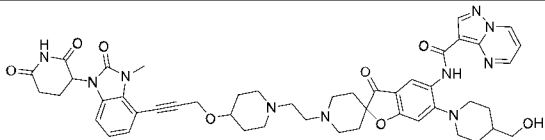
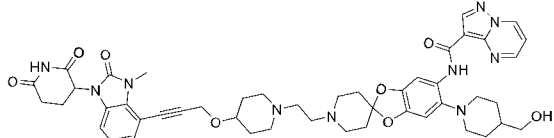
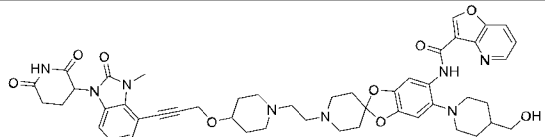
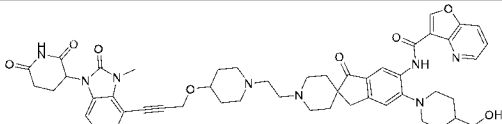
ESI-MS (m/z): 885.4 $[M+H]^+$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.12 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.91 – 8.87 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.14 – 7.10 (m, 1H), 7.03 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.40 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.64 (s, 3H),

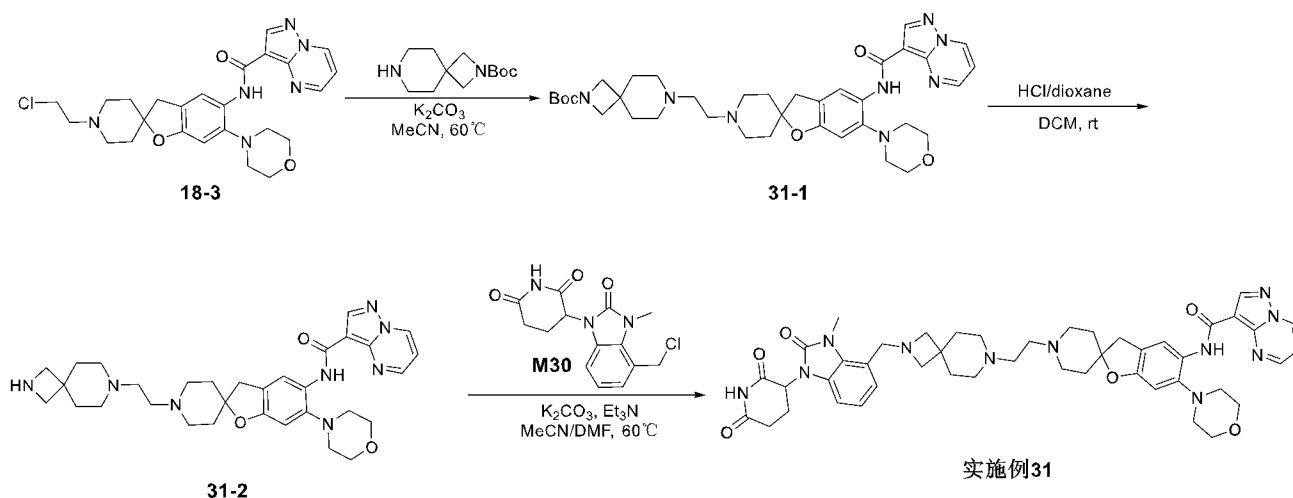
3.61 – 3.52(m, 2H), 3.44 – 3.37 (m, 4H), 3.01 – 2.88 (m, 5H), 2.82 – 2.56 (m, 8H), 2.46 (s, 4H), 2.22 – 2.11 (m, 2H), 2.08 – 1.99 (m, 1H), 1.93 – 1.68 (m, 8H), 1.64 – 1.44 (m, 5H).

用与实施例 18 和实施例 19 相似的方法合成以下实施例：

实施例	化学结构及表征数据
20	 ESI-MS (m/z): 913.80[M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.10 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 15.5, 7.5 Hz, 2H), 8.19 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.40 (dd, J = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.18 (s, 1H), 3.04 (brs, 2H), 2.95 – 2.85 (m, 5H), 2.78 – 2.58 (m, 9H), 2.07 – 2.01 (m, 2H), 1.98 – 1.92 (m, 2H), 1.92 – 1.76 (m, 7H), 1.58 – 1.44 (m, 4H), 1.43 – 1.32 (m, 4H).
21	 ESI-MS (m/z): 885.70 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.10 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.75 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.2, 4.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.40 (dd, J = 12.8, 5.2 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.65 (s, 4H), 3.52 (s, 3H), 3.04 – 2.85 (m, 7H), 2.76 – 2.60 (m, 9H), 2.08 – 1.69 (m, 10H), 1.56 (m, 7H).
22	 ESI-MS (m/z): 857.30[M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.90 (s, 1H), 8.66 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.3, 4.6 Hz, 1H), 氘代氯仿包裹一个氢, 7.08 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.14 – 5.10 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.57 (s, 1H), 3.31 – 2.58 (m, 21H), 2.36 – 2.07 (m, 12H).
23	 ESI-MS (m/z): 871.3[M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.97 (s, 1H), 8.70 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 氘代氯仿包裹一个氢, 7.18 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.64 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.27-2.99 (m, 12H), 2.89 – 2.65 (m, 6H), 2.43 – 2.10 (m, 8H), 1.86 – 1.62 (m, 10H).
24	 ESI-MS (m/z): 920.3[M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.34 (s, 1H), 8.83 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.35 – 8.14 (m, 1H), 7.16 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 6.9, 4.2 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.94 (tt, J = 56.1, 4.0 Hz, 1H), 5.19 (dd, J = 12.5, 5.3 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.68 (s, 1H), 3.02 – 2.64 (m, 23H), 2.44

	(s, 2H), 2.26 – 2.20 (m, 1H), 1.85 (s, 10H).
25	 ESI-MS (<i>m/z</i>): 920.3 [M+H]⁺ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.87 (s, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 8.60 (br s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> = 8.3, 4.8 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.99 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.08 – 5.80 (m, 1H), 5.20 (dd, <i>J</i> = 12.6, 5.2 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.26 – 2.78 (m, 20H), 2.29 – 2.01 (m, 10H), 1.51 – 1.41 (m, 8H).
26	 ESI-MS (<i>m/z</i>): 899.4[M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.09 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 8.2, 4.9 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 7.03 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 5.39 (dd, <i>J</i> = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 4.49 (d, <i>J</i> = 14.1 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.35 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H), 3.21 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 2.90-2.73 (m, 9H), 2.64-2.32 (m, 4H), 2.21 – 1.95 (m, 6H), 1.91-1.82 (m, 4H), 1.73 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 2H), 1.60-1.40 (m, 8H).
27	 ESI-MS (<i>m/z</i>): 899.4[M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.09 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 9.38 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 8.92 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 7.04 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 5.41 – 5.37 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.19 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 2.94-2.87 (m, 2H), 2.77-2.70 (m, 3H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.37 – 2.27 (m, 4H), 2.20-2.16 (m, 2H), 2.05 – 1.96 (m, 4H), 1.91 – 1.82 (m, 4H), 1.74 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 2H), 1.54 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 6H).
28	 ESI-MS (<i>m/z</i>): 887.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.10 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 9.35 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 8.91 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 6.8, 4.2 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.40 (dd, <i>J</i> = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 4.60-4.55 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.60-3.55 (m, 1H), 3.45-3.38 (m, 3H), 2.96 – 2.81 (m, 3H), 2.77 – 2.55 (m, 10H), 2.46-2.39 (m, 2H), 2.12 (t, <i>J</i> = 10.0 Hz, 2H), 2.07 – 1.82 (m, 8H), 1.78-1.68 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.55 – 1.40 (m, 4H).
29	 ESI-MS (<i>m/z</i>): 887.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.10 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 9.35 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 8.91 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 6.8, 4.2 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.40 (dd, <i>J</i> = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 4.60-4.55 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.60-3.55 (m, 1H), 3.45-3.38 (m, 3H), 2.96 – 2.81 (m, 3H), 2.77 – 2.55 (m, 10H), 2.46-2.39 (m, 2H), 2.12 (t, <i>J</i> = 10.0 Hz, 2H), 2.07 – 1.82 (m, 8H), 1.78-1.68 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.55 – 1.40 (m, 4H).
30	

	ESI-MS (m/z): 897.4 $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.90 - 11.23 (m, 2H), 9.07 (s, 1H), 8.76 (d, J = 4.75 Hz, 1H), 8.66 - 8.71 (m, 1H), 8.29 (d, J = 8.38 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.44, 4.82 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.11 - 7.21 (m, 2H), 7.00 - 7.09 (m, 1H), 5.40 (br dd, J = 12.63, 5.50 Hz, 1H), 4.60 (br s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.13 - 3.18 (m, 2H), 2.95 - 3.00 (m, 2H), 2.85 - 2.93 (m, 3H), 2.64 - 2.78 (m, 8H), 2.43 (s, 3H), 2.00 - 2.17 (m, 5H), 1.72 - 1.93 (m, 7H), 1.44 - 1.67 (m, 5H), 1.30 (br d, J = 12.13 Hz, 2H).
--	--

实施例 31:**步骤一:**

依次将 **18-3** (82 mg, 0.15 mmol)、2-叔丁氧羰基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷(50 mg, 0.22 mmol)、碳酸钾(61 mg, 0.44 mmol)置于 25 mL 单口烧瓶中, 加入乙腈(2 mL), 加热至外温 60°C 反应过夜。反应液加入 DCM (50 mL), 用水(20 mL)洗涤一次, 分液, 有机相无水硫酸钠干燥。减压浓缩, 柱层析分离, 洗脱剂为: DCM:MeOH=100:0~90:10, 得到化合物 **31-1**, 黄色固体 85 mg, 产率: 84.0%。

ESI-MS (m/z): 687.6 $[M+H]^+$.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10.37 (s, 1H), 8.75 (dd, J = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 8.73 - 8.64 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 6.98 (dd, J = 6.9, 4.1 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 4H), 3.54 (s, 4H), 2.94 (s, 2H), 2.87 - 2.80 (m, 4H), 2.71 - 2.47 (m, 6H), 2.43 - 2.11 (m, 6H), 1.98-1.78 (m, 4H), 1.75-1.65 (m, 4H), 1.37 (s, 9H).

步骤二:

将 **31-1** (80 mg, 0.12 mmol)置于 25 mL 单口瓶中, 加入 DCM (5 mL)溶解, 室温下慢慢滴加盐酸二氧六环溶液(1.5 mL), 加完后保持室温搅拌反应 2 h。反应液直接减压浓缩, 得到化合物 **31-2**, 淡粉黄色固体, 直接用于下一步反应。

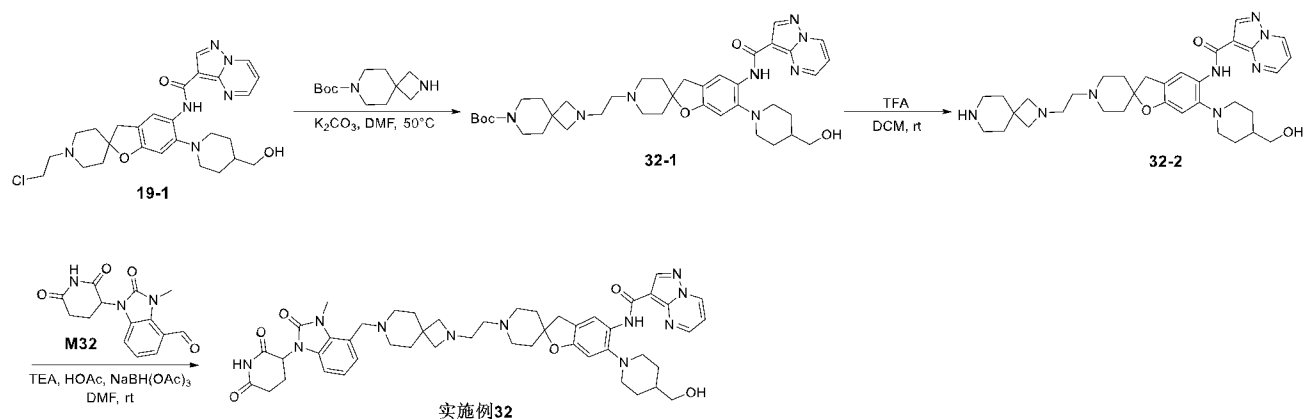
ESI-MS (m/z): 587.6 $[M+H]^+$.

步骤三:

依次将 **M30** (46.84 mg, 0.13 mmol)、**31-2** (68 mg, 0.12 mmol)、三乙胺 (70 mg, 0.70 mmol)、碳酸钾 (64 mg, 0.46 mmol) 置于 25 mL 单口烧瓶中, 再加入无水乙腈(3 mL)和无水 DMF (1 mL), 加热至外温 60°C 搅拌反应过夜。反应液加入 DCM (50 mL), 用水(15 mL)洗涤一次, 静置分液, 有机相无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后制备薄层色谱纯化, 得到淡黄色固体再送制备液相纯化, 得到**实施例 31**, 淡黄色固体 15 mg, 产率: 14.6%。

ESI-MS (m/z): 858.7 $[M+H]^+$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.47 (s, 1H), 8.85 (dd, $J = 7.0, 1.4$ Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.79 – 8.76 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.28 (br s, 1H), 7.08 (dd, $J = 6.9, 4.2$ Hz, 1H), 6.96 (dt, $J = 15.2, 7.5$ Hz, 2H), 6.75 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.22 (dd, $J = 12.3, 5.2$ Hz, 1H), 4.03 – 3.90 (m, 4H), 3.87 – 3.72 (m, 5H), 3.04-2.96 (m, 6H), 2.96-2.91 (m, 4H), 2.89 – 2.38 (m, 12H), 2.27 – 1.96 (m, 4H), 1.92-1.75 (m, 8H).

实施例 32:**步骤一:**

将化合物 **19-1** (60 mg, 0.11 mmol), 2-甲基丙-2-基 2,7-二氮杂螺(3,5)壬烷-7-羧酸盐(26 mg, 0.11 mmol), 三乙胺(23 mg, 0.23 mmol), 碳酸钾(24 mg, 0.17 mmol)分别加入 DMF (6 mL)中, 溶液于 50°C 下反应过夜, 冷却至室温, 减压浓缩, 硅胶大板纯化 (DCM/MeOH=20:1) 得到化合物 **32-1**, 黄色固体产物 50 mg, 产率 61.2%。

ESI-MS (m/z): 715.4 $[M+H]^+$.

步骤二:

将化合物 **32-1** (50 mg, 0.07 mmol) 加入到二氯甲烷(5 mL)中, 往溶液中加入三氟乙酸(1 mL, 13.46 mmol), 溶液于室温下反应 2 小时, 减压浓缩得到化合物 **32-2**, 油状粗品 45 mg, 直接进

行下一步反应。

ESI-MS (m/z): 615.4 $[M+H]^+$.

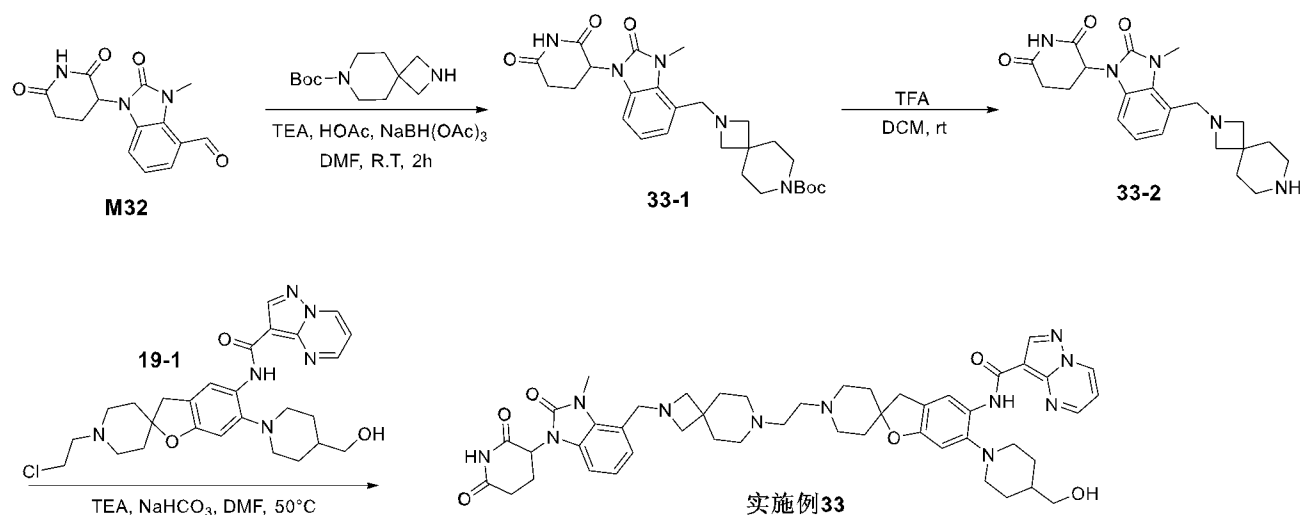
步骤三:

将 **32-2** (45 mg, 0.07 mmol) 溶于无水 DMF (6 mL) 中, 再加入三乙胺 (15 mg, 0.15 mmol), 溶液搅拌 5 分钟后, 继续加入冰乙酸 (41 mg, 0.22 mmol), **M32** (21 mg, 0.07 mmol), 室温搅拌 30 分钟, 再加入三乙酰氧基硼氢化钠 (6 mg, 0.16 mmol), 溶液于室温下反应过夜, 减压浓缩, 制备纯化 (ACN/H₂O=1:1) 冻干得到 **实施例 32**, 淡黄色固体产物 8.0 mg, 产率 12.3%。

ESI-MS (m/z): 886.5 $[M+H]^+$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.10 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 9.38 – 9.33 (m, 1H), 8.92 – 8.87 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.37 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.46 – 3.37 (m, 2H), 3.04 – 2.83 (m, 9H), 2.78 – 2.54 (m, 6H), 2.48 – 2.36 (m, 4H), 2.36 – 2.21 (m, 5H), 2.07 – 2.07-1.97 (m, 1H), 1.86 – 1.64 (m, 7H), 1.65 – 1.45 (m, 7H).

实施例 33:



步骤一:

将 2-甲基丙-2-基 2,7-二氮杂螺(3,5)壬烷-7-羧酸盐 (24 mg, 0.11 mmol), 三乙胺 (21 mg, 0.21 mmol) 加入到 DMF (5 mL) 中, 溶液于室温下搅拌 5 分钟后, 再加入醋酸 (0.1 mL, 0.31 mmol), **M32** (30 mg, 0.10 mmol), 溶液继续搅拌 30 分钟, 再加入三乙酰氧基硼氢化钠 (8 mg, 0.21 mmol), 溶液于室温下反应过夜, 减压浓缩, 反相制备色谱纯化 (ACN/H₂O=1:1), 冻干得到化合物 **33-1**, 白色固体产物 40 mg, 产率 77.0%。

ESI-MS (m/z): 498.3 $[M+H]^+$.

步骤二:

将 **33-1** (40 mg, 0.08 mmol) 加入到二氯甲烷(5 mL)中, 再加入三氟乙酸(1 mL, 13.46 mmol), 溶液于室温下反应 2 小时, 减压浓缩, 得到化合物 **33-2**, 油状液体 45 mg, 直接进行下一步反应。

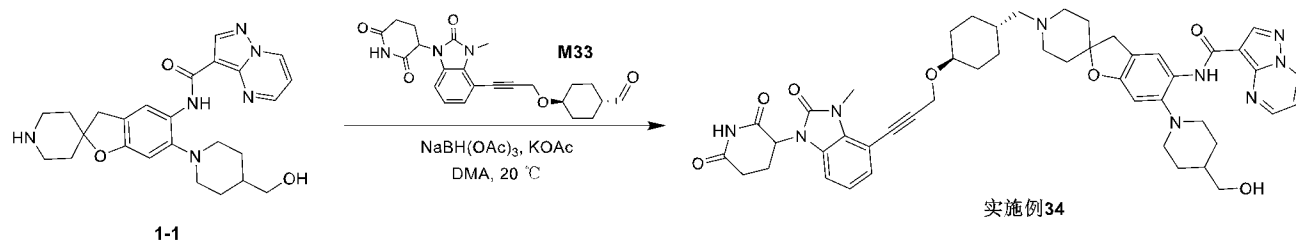
ESI-MS (m/z): 398.2 $[M+H]^+$.

步骤三:

将 **33-2** (45 mg, 0.11 mmol), 三乙胺(23 mg, 0.23 mmol)加入 DMF (5 mL)中, 溶液于室温下搅拌 10 分钟, 再加入碳酸氢钠(29 mg, 0.35 mmol), **19-1** (60 mg, 0.11 mmol), 溶液于 50°C 下反应过夜。减压浓缩, 制备液相分离纯化 (ACN/H₂O=1:1), 冻干得到**实施例 33**, 淡黄色固体产物 3 mg, 产率 3.0%。

ESI-MS (m/z): 886.3 $[M+H]^+$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.09 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 9.38 – 9.33 (m, 1H), 8.91 – 8.87 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.67 – 7.49 (m, 1H), 7.35 – 7.31 (m, 1H), 7.04 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.94 – 6.91 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.37 (dd, J = 12.4, 5.4 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.81 – 3.77 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.39 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.02 – 2.83 (m, 9H), 2.78 – 2.54 (m, 6H), 2.47 – 2.38 (s, 4H), 2.36 – 2.25 (m, 5H), 2.07 – 1.96 (m, 1H), 1.84 – 1.65 (m, 7H), 1.65 – 1.43 (m, 7H).

实施例 34:

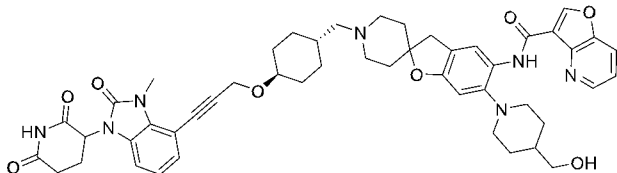
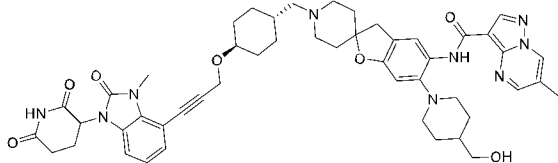
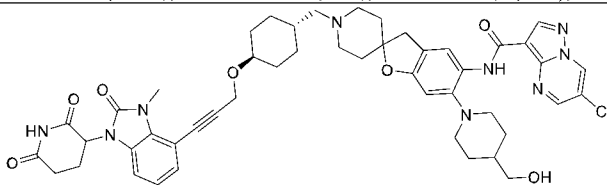
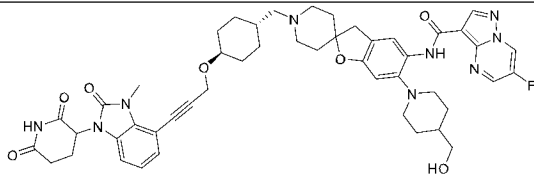
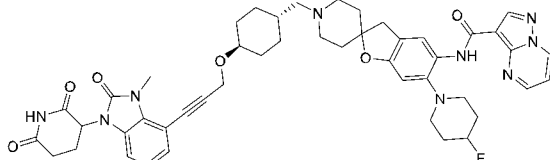
将 **M33** (1.3 g, 3.07 mmol, 1.0 eq)置于 100 mL 单口瓶中加入 DMA (15 mL), **1-1** (1.42 g, 3.07 mmol, 1.0 eq), 乙酸钾 (0.60 g, 6.14 mmol, 2.0 eq), 三乙酰氧基硼氢化钠 (0.78 g, 3.68 mmol, 1.2 eq)加入到反应液中, 反应液室温搅拌 2h。反应液过滤后高效液相色谱分离纯化, 得到**实施例 34** (1.34 g, 1.53 mmol, 收率 49.7%)为黄色固体。

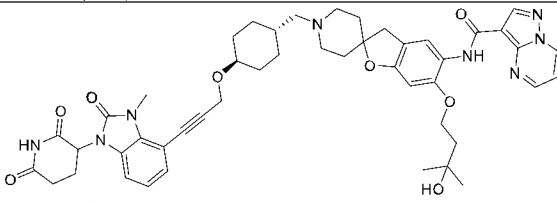
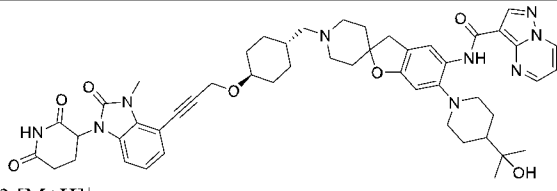
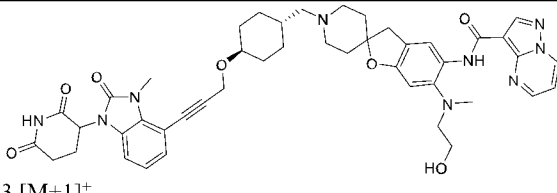
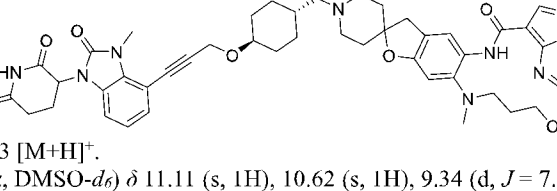
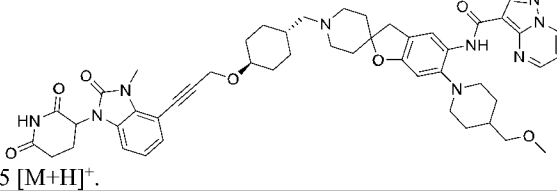
ESI-MS (m/z): 870.5 $[M+1]^+$.

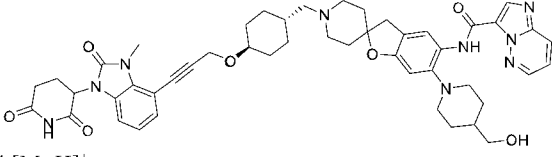
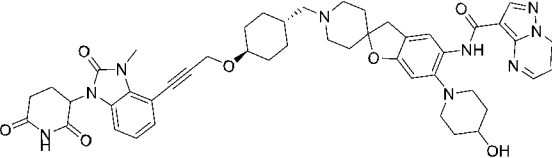
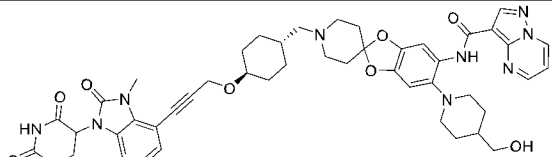
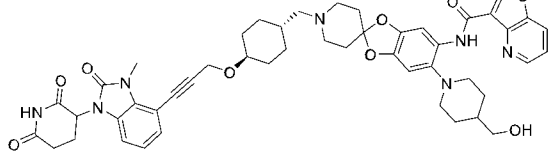
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.13 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.00, 1.50 Hz, 1H), 8.90 (dd, J = 4.13, 1.50 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.31 – 7.38 (m, 1H), 7.18 (d, J = 7.75 Hz, 1H), 7.10 – 7.15 (m, 1H), 6.99 – 7.09 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.41 (dd, J = 12.57, 5.32 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 5.32 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.37 – 3.51 (m, 3H), 2.84 – 3.03 (m, 5H), 2.53 – 2.78 (m, 5H), 2.32 – 2.48 (m, 3H), 2.01 – 2.15 (m, 5H), 1.68 – 1.87 (m, 8H), 1.42 – 1.65 (m, 4H), 1.12 – 1.27 (m,

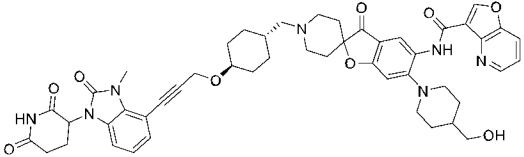
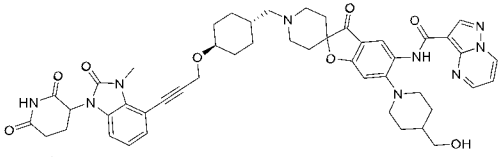
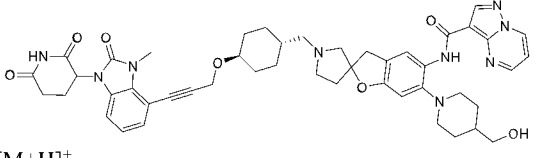
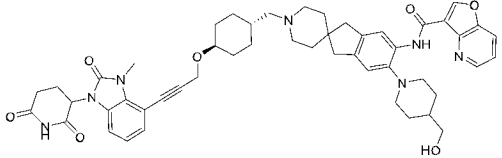
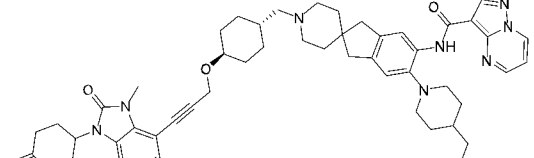
2H), 0.84 - 0.98 (m, 2H).

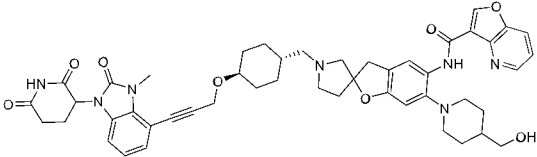
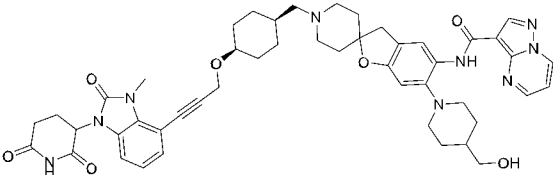
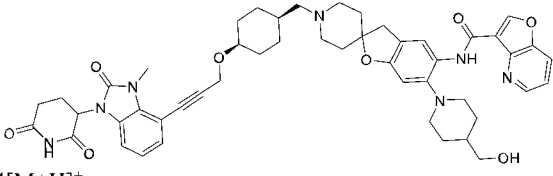
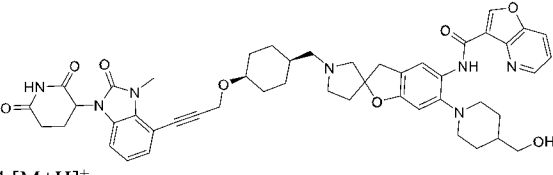
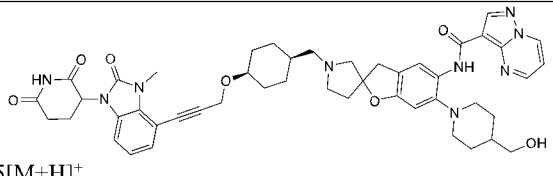
用与**实施例 34**相似的方法合成下表中的实施例:

实施例	化学结构及结构表征数据
35	 ESI-MS (m/z): 870.5 $[M+1]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.13 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.74 (d, $J = 4.38$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 8.50$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.50, 4.75$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 7.75$ Hz, 1H), 7.09 - 7.15 (m, 1H), 7.01 - 7.07 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.41 (dd, $J = 12.57, 5.32$ Hz, 1H), 4.53 (t, $J = 5.25$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.42 - 3.49 (m, 1H), 3.37 (t, $J = 5.38$ Hz, 2H), 2.86 - 3.01 (m, 5H), 2.61 - 2.74 (m, 4H), 2.32 - 2.48 (m, 3H), 1.99 - 2.18 (m, 5H), 1.65 - 1.92 (m, 9H), 1.46 - 1.64 (m, 4H), 1.11 - 1.25 (m, 2H), 0.82 - 0.97 (m, 2H).
36	 ESI-MS (m/z): 884.5 $[M+1]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.13 (br s, 1H), 10.47 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.83 (d, $J = 1.88$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 8.00$ Hz, 1H), 7.09 - 7.15 (m, 1H), 7.01 - 7.07 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.41 (dd, $J = 12.69, 5.32$ Hz, 1H), 4.59 (t, $J = 5.19$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.39 - 3.51 (m, 3H), 2.85 - 3.00 (m, 5H), 2.60 - 2.75 (m, 4H), 2.32 - 2.49 (m, 7H), 2.00 - 2.18 (m, 5H), 1.59 - 1.86 (m, 10H), 1.42 - 1.55 (m, 2H), 1.12 - 1.24 (m, 2H), 0.84 - 0.97 (m, 2H).
37	 ESI-MS (m/z): 904.1 $[M+1]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.12 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 9.80 (d, $J = 2.13$ Hz, 1H), 8.97 (d, $J = 2.13$ Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 7.75$ Hz, 1H), 7.09 - 7.14 (m, 1H), 6.98 - 7.07 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.40 (dd, $J = 12.63, 5.38$ Hz, 1H), 4.65 (t, $J = 5.13$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.40 - 3.47 (m, 3H), 2.84 - 3.02 (m, 5H), 2.60 - 2.76 (m, 4H), 2.30 - 2.43 (m, 2H), 1.98 - 2.18 (m, 5H), 1.61 - 1.89 (m, 11H), 1.41 - 1.56 (m, 2H), 1.12 - 1.25 (m, 2H), 0.83 - 0.96 (m, 2H).
38	 ESI-MS (m/z): 888.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.00 - 11.25 (m, 1H), 10.43 (s, 1H), 9.81 (br s, 1H), 9.15 (br s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.18 (br d, $J = 7.58$ Hz, 1H), 7.12 (br d, $J = 7.70$ Hz, 1H), 7.00 - 7.08 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.37 - 5.46 (m, 1H), 4.65 (br s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.44 (br s, 3H), 2.85 - 3.02 (m, 5H), 2.60 - 2.74 (m, 4H), 2.32 - 2.47 (m, 3H), 1.99 - 2.16 (m, 5H), 1.61 - 1.89 (m, 10H), 1.49 (br d, $J = 3.30$ Hz, 2H), 1.12 - 1.26 (m, 2H), 0.84 - 0.98 (m, 2H).
39	 ESI-MS (m/z): 858.4 $[M+1]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.00 - 11.28 (m, 1H), 10.47 (s, 1H), 9.37 (d, $J = 6.88$ Hz, 1H), 8.84 (br d, $J = 2.88$ Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.32 - 7.38 (m, 1H), 7.18 (br d, $J = 7.88$ Hz, 1H), 7.09 - 7.15 (m, 1H), 7.01 - 7.07 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.41 (dd, $J = 12.57, 5.32$ Hz, 1H), 4.53 (t, $J = 5.25$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.42 - 3.49 (m, 1H), 3.37 (t, $J = 5.38$ Hz, 2H), 2.86 - 3.01 (m, 5H), 2.61 - 2.74 (m, 4H), 2.32 - 2.48 (m, 3H), 1.99 - 2.18 (m, 5H), 1.65 - 1.92 (m, 9H), 1.46 - 1.64 (m, 4H), 1.11 - 1.25 (m, 2H), 0.82 - 0.97 (m, 2H).

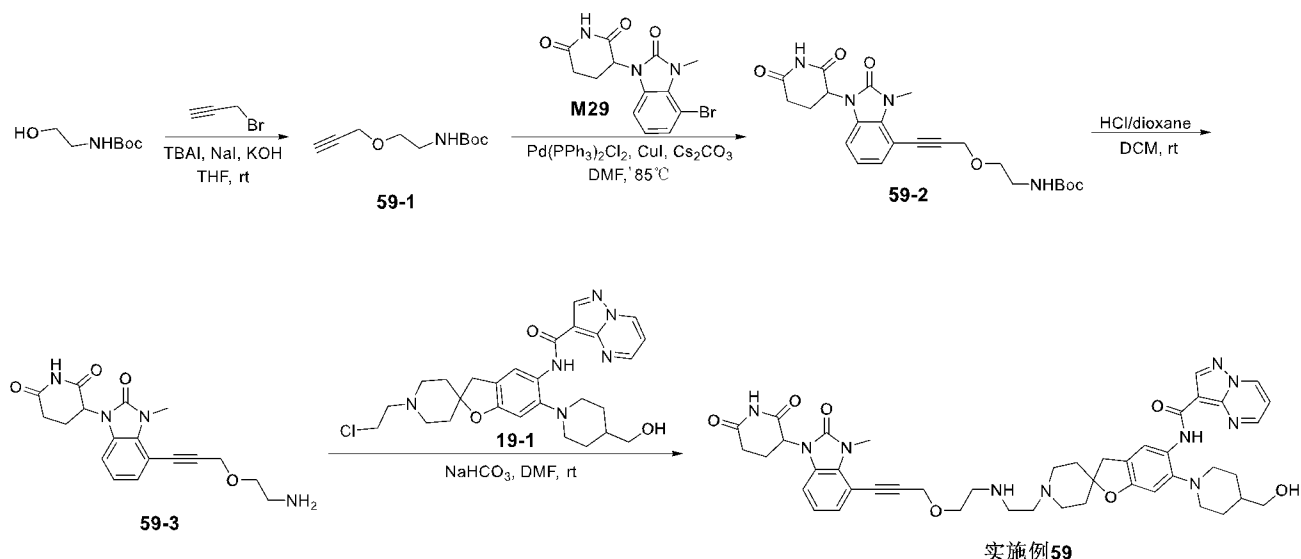
	Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 7.63$ Hz, 1H), 7.00 - 7.08 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.41 (br dd, $J = 12.76, 5.25$ Hz, 1H), 4.80 - 5.01 (m, 1H), 4.41 - 4.50 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.84 - 3.02 (m, 6H), 2.61 - 2.82 (m, 6H), 2.37 (br s, 2H), 1.95 - 2.22 (m, 10H), 1.70 - 1.90 (m, 7H), 1.41 - 1.55 (m, 2H), 1.13 - 1.32 (m, 3H), 0.82 - 0.97 (m, 2H).
40	 ESI-MS (m/z): 859.5 $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92 - 11.22 (m, 1H), 10.21 (s, 1H), 9.37 (d, $J = 6.88$ Hz, 1H), 8.83 (br d, $J = 4.13$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.36 (dd, $J = 6.94, 4.31$ Hz, 1H), 7.18 (br d, $J = 7.88$ Hz, 1H), 7.10 - 7.15 (m, 1H), 7.01 - 7.08 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.40 (br dd, $J = 12.51, 5.25$ Hz, 1H), 4.41 - 4.51 (m, 3H), 4.16 (br t, $J = 7.00$ Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.85 - 2.99 (m, 4H), 2.66 - 2.77 (m, 3H), 2.36 - 2.43 (m, 2H), 2.01 - 2.16 (m, 7H), 1.73 - 1.87 (m, 6H), 1.42 - 1.57 (m, 2H), 1.19 (s, 8H), 0.85 - 0.97 (m, 2H).
41	 ESI-MS (m/z): 898.3 $[M+H]^+$ 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 9.33 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.93 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.31 (dd, $J = 6.9, 4.3$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.39 (dd, $J = 12.8, 5.3$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.16 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.46 (t, $J = 10.6$ Hz, 1H), 2.97 (s, 4H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.78 - 2.54 (m, 4H), 2.36 (s, 2H), 2.13 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 2.04 (d, $J = 10.1$ Hz, 3H), 1.82 (d, $J = 13.1$ Hz, 4H), 1.74 (d, $J = 11.1$ Hz, 4H), 1.63 (dd, $J = 21.5, 11.6$ Hz, 2H), 1.47 (s, 1H), 1.32 - 1.13 (m, 5H), 1.10 (s, 6H), 0.95 - 0.84 (m, 2H).
42	 ESI-MS (m/z): 830.3 $[M+1]^+$ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.23 - 10.96 (m, 1H), 10.56 (s, 1H), 9.35 (dd, $J = 1.5, 7.0$ Hz, 1H), 8.86 (dd, $J = 1.5, 4.1$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.32 (dd, $J = 4.1, 7.0$ Hz, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 7.07 - 6.99 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.39 (br dd, $J = 5.3, 12.6$ Hz, 1H), 4.51 - 4.48 (m, 1H), 4.49 - 4.34 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.58 (br t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.02 - 2.82 (m, 6H), 2.73 - 2.59 (m, 6H), 2.40 - 2.32 (m, 2H), 2.13 - 2.01 (m, 5H), 1.85 - 1.71 (m, 6H), 1.47 (br d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 1.23 - 1.12 (m, 2H), 1.05 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 0.96 - 0.83 (m, 2H).
43	 ESI-MS (m/z): 844.3 $[M+H]^+$ 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 10.62 (s, 1H), 9.34 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.87 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.32 (dd, $J = 6.9, 4.2$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.41 (dd, $J = 12.7, 5.3$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.30 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.46 (dd, $J = 11.5, 6.0$ Hz, 4H), 3.01 (s, 2H), 2.98 - 2.85 (m, 3H), 2.78 - 2.60 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.45 - 2.21 (m, 2H), 1.95 (dd, $J = 100.9, 11.7$ Hz, 9H), 1.68 - 1.60 (m, 2H), 1.55 (s, 1H), 1.20 (dd, $J = 25.6, 13.1$ Hz, 3H), 1.00 - 0.89 (m, 2H).
44	 ESI-MS (m/z): 884.5 $[M+H]^+$.

	¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.06 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 9.33 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 8.86 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.39 – 7.31 (m, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.03 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.41 (dd, <i>J</i> = 12.7, 5.1 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.42 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 1H), 3.30 (s, 5H), 2.91 (dd, <i>J</i> = 25.4, 16.0 Hz, 5H), 2.71 (m, <i>J</i> = 37.3, 23.0, 8.2 Hz, 4H), 2.46 (s, 2H), 2.34 (s, 2H), 2.06 (dd, <i>J</i> = 29.2, 8.4 Hz, 5H), 1.80 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 4H), 1.68 (dd, <i>J</i> = 23.6, 11.9 Hz, 7H), 1.44 (s, 1H), 1.16 (dd, <i>J</i> = 24.8, 12.9 Hz, 2H), 0.87 (dd, <i>J</i> = 23.7, 11.4 Hz, 2H).
45	 ESI-MS (<i>m/z</i>): 870.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.05 (s, 2H), 8.91 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.52 (dd, <i>J</i> = 9.2, 4.5 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.03 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.39 (dd, <i>J</i> = 12.7, 5.2 Hz, 1H), 4.57 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 4.45 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.49 – 3.36 (m, 4H), 2.98 (s, 2H), 2.94 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 2H), 2.91 – 2.84 (m, 1H), 2.69 (dd, <i>J</i> = 33.5, 17.3, 10.5 Hz, 4H), 2.37 (s, 2H), 2.12 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.04 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 1.82 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 4H), 1.73 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 4H), 1.52 (dd, <i>J</i> = 25.1, 18.6 Hz, 4H), 1.23 (s, 1H), 1.18 (dd, <i>J</i> = 23.1, 10.7 Hz, 2H), 0.90 (dd, <i>J</i> = 24.1, 11.4 Hz, 2H).
46	 ESI-MS (<i>m/z</i>): 856.7 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.14 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 9.38 (dd, <i>J</i> = 7.00, 1.50 Hz, 1H), 8.89 (dd, <i>J</i> = 4.19, 1.56 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.34 – 7.40 (m, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 7.88 Hz, 1H), 7.11 – 7.14 (m, 1H), 7.01 – 7.07 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.41 (dd, <i>J</i> = 12.57, 5.19 Hz, 1H), 4.78 (d, <i>J</i> = 4.00 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.41 – 3.51 (m, 1H), 3.27 – 3.31 (m, 1H), 2.98 (s, 2H), 2.84 – 2.93 (m, 3H), 2.58 – 2.78 (m, 5H), 2.31 – 2.43 (m, 3H), 2.12 (d, <i>J</i> = 6.88 Hz, 2H), 2.00 – 2.08 (m, 3H), 1.67 – 1.93 (m, 10H), 1.43 – 1.53 (m, 1H), 1.12 – 1.24 (m, 2H), 0.83 – 0.97 (m, 2H).
47	 ESI-MS (<i>m/z</i>): 872.5 [M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.16 – 11.06 (m, 1H), 10.70 (s, 1H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 1.5, 6.9 Hz, 1H), 8.90 (dd, <i>J</i> = 1.6, 4.2 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 4.2, 7.0 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.14 – 7.08 (m, 1H), 7.07 – 6.99 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.40 (dd, <i>J</i> = 5.4, 12.4 Hz, 1H), 4.57 (t, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 4.50 – 4.42 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.41 (br t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 3H), 2.97 – 2.76 (m, 4H), 2.24 – 2.11 (m, 3H), 2.11 – 1.87 (m, 8H), 1.76 – 1.67 (m, 2H), 1.86 – 1.65 (m, 3H), 1.64 – 1.40 (m, 6H), 1.31 – 1.02 (m, 4H), 0.99 – 0.82 (m, 2H).
48	 ESI-MS (<i>m/z</i>): 872.5 [M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.12 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.75 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 4.9, 8.2 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.14 – 7.08 (m, 1H), 7.07 – 7.00 (m, 1H), 7.00 – 6.95 (m, 1H), 5.44 – 5.36 (m, 1H), 4.55 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.39 (br d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 4H), 2.97 – 2.79 (m, 4H), 2.21 – 2.13 (m, 2H), 2.10 – 1.91 (m, 8H), 1.87 – 1.78 (m, 2H), 1.91 – 1.67 (m, 2H), 1.67 – 1.41 (m, 5H), 1.28 – 1.03 (m, 4H), 1.02 – 0.81 (m, 3H).

49	 ESI-MS (m/z): 884.4 $[M+1]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.26 - 10.95 (m, 1H), 10.80 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.75 (dd, J = 0.9, 4.8 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.33 - 8.27 (m, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.18 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.15 - 7.10 (m, 2H), 7.08 - 7.00 (m, 1H), 5.45 - 5.37 (m, 1H), 4.57 - 4.51 (m, 1H), 4.50 - 4.43 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.25 - 3.15 (m, 4H), 2.91 - 2.81 (m, 3H), 2.73 (br s, 2H), 2.24 - 2.16 (m, 3H), 2.09 - 1.99 (m, 3H), 1.89 - 1.81 (m, 4H), 1.76 - 1.71 (m, 2H), 1.61 - 1.55 (m, 5H), 1.31 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.25 - 1.07 (m, 5H), 0.96 - 0.84 (m, 3H).
50	 ESI-MS (m/z): 884.1 $[M+1]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.25 - 10.95 (m, 1H), 10.30 (s, 1H), 9.39 (dd, J = 1.5, 7.0 Hz, 1H), 8.92 (dd, J = 1.5, 4.2 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 2H), 7.06 - 7.01 (m, 1H), 5.40 (dd, J = 5.2, 12.7 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.51 - 3.43 (m, 1H), 3.38 (br t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.18 (br d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.94 - 2.79 (m, 3H), 2.78 - 2.63 (m, 4H), 2.29 - 2.13 (m, 4H), 2.11 - 1.98 (m, 3H), 1.90 - 1.80 (m, 1H), 1.65 - 1.46 (m, 6H), 1.25 - 1.12 (m, 2H), 0.99 - 0.84 (m, 2H).
51	 ESI-MS (m/z): 856.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.14 (br s, 1H), 10.50 (s, 1H), 9.36 (d, J = 7.18 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 3.09 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 6.93, 4.21 Hz, 1H), 7.10 - 7.22 (m, 2H), 7.01 - 7.07 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.41 (br dd, J = 12.50, 5.20 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 5.26 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.40 - 3.51 (m, 3H), 3.17 - 3.25 (m, 2H), 2.81 - 2.97 (m, 4H), 2.58 - 2.78 (m, 6H), 2.12 - 2.31 (m, 3H), 1.96 - 2.10 (m, 4H), 1.69 - 1.93 (m, 4H), 1.36 - 1.65 (m, 4H), 1.11 - 1.26 (m, 2H), 0.84 - 0.99 (m, 2H).
52	 ESI-MS (m/z): 868.3 $[M+1]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.02 - 11.24 (m, 2H), 8.98 (s, 1H), 8.76 (d, J = 4.63 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.38 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.50, 4.75 Hz, 1H), 7.09 - 7.22 (m, 3H), 7.00 - 7.07 (m, 1H), 5.40 (br dd, J = 12.51, 5.25 Hz, 1H), 4.56 (br t, J = 5.25 Hz, 1H), 4.43 - 4.51 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.85 - 2.98 (m, 3H), 2.57 - 2.77 (m, 9H), 2.33 (br s, 3H), 1.99 - 2.14 (m, 5H), 1.70 - 1.85 (m, 4H), 1.42 - 1.67 (m, 9H), 1.11 - 1.30 (m, 3H), 0.82 - 0.96 (m, 2H).
53	 ESI-MS (m/z): 868.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.97 - 11.25 (m, 1H), 10.66 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 6.85, 1.22 Hz, 1H), 8.91 (dd, J = 4.10, 1.28 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 6.91, 4.22 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.95 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 5.75 Hz, 2H), 6.99 - 7.08 (m, 1H), 5.40 (br dd, J = 12.59, 5.38 Hz, 1H), 4.53 - 4.68 (m, 1H), 4.40 - 4.51 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.42 (br d, J = 5.14 Hz, 2H), 2.84 - 2.98 (m, 3H), 2.60 - 2.79 (m, 8H), 2.33 (br d, J = 1.59 Hz, 4H), 1.98 - 2.15 (m, 5H), 1.71 - 1.87 (m, 4H), 1.40 - 1.67 (m, 9H), 1.10 - 1.28 (m, 2H), 0.73 - 1.02 (m, 2H).

54	 ESI-MS (m/z): 856.4 $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.133 (s, 1H), 10.85 - 10.92 (m, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.77 (d, J = 4.65 Hz, 1H), 8.755 (s, 1H), 8.743 (d, J = 8.19 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.38, 4.83 Hz, 1H), 7.15 - 7.20 (m, 1H), 7.12 (d, J = 7.46 Hz, 1H), 7.00 - 7.07 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.32 - 5.47 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.17 - 3.27 (m, 5H), 2.87 - 3.02 (m, 4H), 2.66 (br s, 6H), 2.10 - 2.28 (m, 4H), 2.00 - 2.07 (m, 4H), 1.80 - 1.89 (m, 2H), 1.72 (br d, J = 11.13 Hz, 2H), 1.45 - 1.65, (m, 4H), 1.10 - 1.22 (m, 2H), 0.84 - 0.99 (m, 2H).
55	 ESI-MS (m/z): 870.4$[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 - 11.23 (m, 1H), 10.48 (s, 1H), 9.35 (d, J = 6.93 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 3.96 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 6.93, 4.21 Hz, 1H), 7.17 (br d, J = 7.55 Hz, 1H), 7.09 - 7.14 (m, 1H), 7.00 - 7.06 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.39 (br dd, J = 12.56, 5.01 Hz, 1H), 4.56 (br s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.78 (br s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.38 (br d, J = 3.34 Hz, 3H), 2.82 - 3.01 (m, 5H), 2.58 - 2.75 (m, 4H), 2.29 - 2.43 (m, 2H), 2.14 (br d, J = 6.93 Hz, 2H), 1.99 - 2.08 (m, 1H), 1.66 - 1.86 (m, 8H), 1.42 - 1.64 (m, 8H), 1.18 - 1.30 (m, 2H).
56	 ESI-MS (m/z): 870.4$[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.15 (br s, 1H), 10.93 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.75 (d, J = 4.33 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.41 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.41, 4.82 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.79 Hz, 1H), 7.11 - 7.16 (m, 1H), 7.02 - 7.08 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.42 (br dd, J = 12.62, 5.32 Hz, 1H), 4.56 (t, J = 5.20 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.79 (br s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.38 - 3.41 (m, 3H), 2.85 - 3.02 (m, 5H), 2.61 - 2.78 (m, 4H), 2.31 - 2.45 (m, 2H), 2.16 (br d, J = 6.80 Hz, 2H), 2.00 - 2.10 (m, 1H), 1.68 - 1.90 (m, 8H), 1.43 - 1.66 (m, 8H), 1.19 - 1.32 (m, 2H).
57	 ESI-MS (m/z): 856.4 $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.97 - 11.25 (m, 1H), 10.49 (s, 1H), 9.36 (br d, J = 6.91 Hz, 1H), 8.90 (br d, J = 3.10 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 6.79, 4.17 Hz, 1H), 7.17 (br d, J = 7.75 Hz, 1H), 7.12 (br d, J = 7.87 Hz, 1H), 6.99 - 7.07 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.39 (br dd, J = 12.46, 5.19 Hz, 1H), 4.52 - 4.66 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.78 (br s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.40 (br d, J = 4.65 Hz, 2H), 3.21 (br d, J = 6.32 Hz, 2H), 2.82 - 2.96 (m, 4H), 2.58 - 2.77 (m, 6H), 2.22 - 2.35 (m, 2H), 1.97 - 2.19 (m, 3H), 1.68 - 1.87 (m, 4H), 1.43 - 1.65 (m, 8H), 1.20 - 1.33 (m, 2H).
58	 ESI-MS (m/z): 856.5$[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 - 11.25 (m, 1H), 10.49 (s, 1H), 9.36 (br d, J = 6.91 Hz, 1H), 8.90 (br d, J = 3.10 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 6.79, 4.17 Hz, 1H), 7.17 (br d, J = 7.75 Hz, 1H), 7.12 (br d, J = 7.87 Hz, 1H), 6.99 - 7.07 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.39 (br dd, J = 12.46, 5.19 Hz, 1H), 4.52 - 4.66 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.78 (br s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.40 (br d, J = 4.65 Hz, 2H), 3.21 (br d, J = 6.32 Hz, 2H), 2.82 - 2.96 (m, 4H), 2.58 - 2.77 (m, 6H), 2.22 - 2.35 (m, 2H), 1.97 - 2.19 (m, 3H), 1.68 - 1.87 (m, 4H), 1.43 - 1.65 (m, 8H), 1.20 - 1.33 (m,

2H).

实施例 59:**步骤一:**

将(2-羟乙基)氨基甲酸叔丁酯(5 g, 31.11 mmol)和 3-溴丙-1-炔(11 g, 93.16 mmol)溶于四氢呋喃(75 mL)中, 加入四丁基碘化铵(1.14 g, 3.11 mmol), 碘化钠(465 mg, 3.11 mmol), 氢氧化钾(5.22 g, 93.33 mmol), 室温下搅拌过夜, 反应完毕, 加水淬灭, 用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 有机相减压浓缩, 粗产物柱层析分离, 洗脱剂: DCM/MeOH (v/v)=15/1, 得到化合物 **59-1**, 无色油状液体 4.6 g, 产率: 74.19%。

ESI-MS (m/z): 200.2 $[M+H]^+$.

步骤二:

将 **59-1** (710 mg, 3.56 mmol)和碘化亚铜(2.68 g, 0.356 mmol), 碳酸铯(3.471 g, 10.68 mmol), 双三苯基膦二氯化钯(125 mg, 0.18 mmol), 加入 DMF (30 mL)中溶解, 在氮气保护下, 85°C下搅拌过夜, 反应完毕, 加入少量水淬灭, 乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 减压下浓缩有机相, 旋干拌样过柱分离, 洗脱剂: DCM/MeOH (v/v)=15/1, 得到化合物 **59-2**, 淡黄色油状产物 400 mg, 产率: 24.69%。

ESI-MS (m/z): 457.1 $[M+H]^+$.

步骤三:

将 **59-2** (200 mg, 0.44 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL),加入盐酸-1,4-二氧六环溶液(4 mL), 室温下反应过夜。反应完毕, 减压浓缩, 后加入二氯甲烷(20 mL×3)萃取, 有机相旋干得到化合物 **59-3**, 黄色油状产物 120 mg, 产率 76.69%。

ESI-MS (m/z): 357.1 $[M+H]^+$.

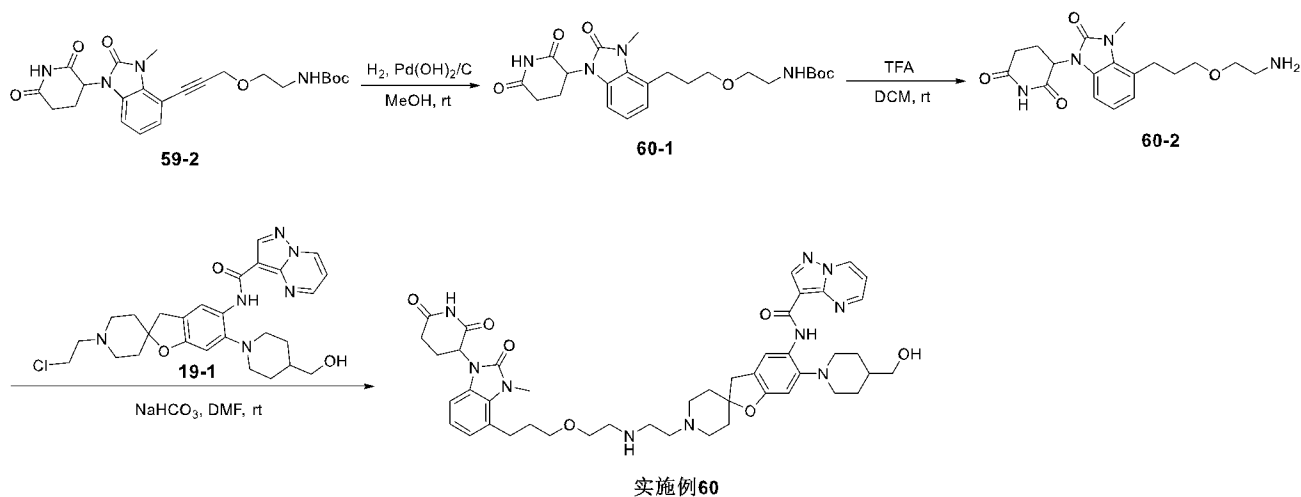
步骤四:

将 **59-3** (50 mg, 0.14 mmol) 和 **19-1** (73 mg, 0.14 mmol) 溶于 DMF (20 mL) 中, 加入碳酸氢钠 (17 mg, 1.4 mmol), 在室温下, 氮气保护反应过夜, 反应完毕, 减压浓缩后, 制备色谱分离, 洗脱剂 ACN:H₂O=1:1, 冻干得到 **实施例 59**, 白色固体 2.4 mg, 产率: 2%。

ESI-MS (m/z): 845.3 $[M+H]^+$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.12 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 9.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.90 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.33 – 7.31 (m, 4.2 Hz, 1H), 7.16 – 7.14 (m, 2H), 7.04 – 6.97 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.40 – 5.38 (m, 1H), 4.57 – 4.55 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.64 – 3.60 (m, 3H), 2.91 (d, $J = 10.0$ Hz, 6H), 2.76 (s, 2H), 2.69 – 2.60 (m, 6H), 2.48 – 2.37 (m, 6H), 2.10 – 1.87 (m, 2H), 1.81 – 1.66 (m, 6H), 1.62 – 1.48 (m, 3H).

实施例 60:



步骤一:

将 **59-2** (200 mg, 0.43 mmol)溶于甲醇(40 ml)中, 加入 Pd/C (60 mg), Pd(OH)₂ (60 mg), 在氢气球下搅拌过夜, 反应完毕, 抽滤后减压浓缩, 得到化合物 **60-1**, 无色油状产物 200 mg, 产率: 99.0%。

ESI-MS (m/z): 461.1 $[M+H]^+$.

步骤二:

将 **60-1** (200 mg, 0.44 mmol)溶于二氯甲烷(20 ml), 加入三氟乙酸(4 ml), 室温下反应 2h, 反应完毕, 旋干萃取分离, 得到化合物 **60-2**, 无色油状产物 120 mg, 产率: 76.9%。

ESI-MS (m/z): 361.1 $[M+H]^+$.

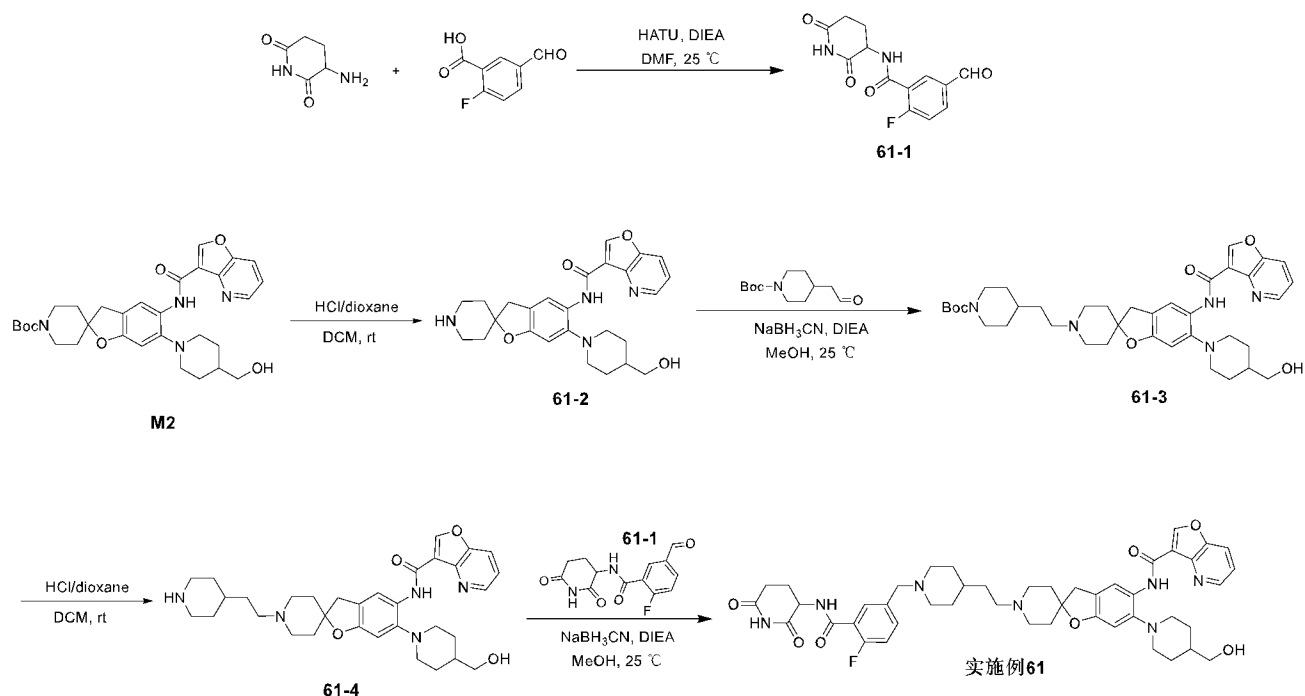
步骤三:

将 **19-1** (50 mg, 0.14 mmol) 和 **60-2** (73 mg, 0.14 mmol) 溶于 DMF (20 mL) 中, 加入碳酸氢钠 (17 mg, 1.4 mmol), 在室温下, 氮气保护反应过夜, 反应完毕, 减压浓缩, 得粗品 60 mg, 送制备, 洗脱剂 ACN:H₂O=1:1, 冻干后得到 **实施例 60**, 白色固体产物 2.0 mg, 产率 1.79%。

ESI-MS (*m/z*): 849.0 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.08 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 9.36 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 8.89 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 7.06 – 6.82 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 5.47 – 5.30 (m, 1H), 4.56 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.49 – 3.45 (m, 4H), 3.01 – 2.85 (m, 9H), 2.76 – 2.58 (m, 10H), 2.33 (s, 2H), 2.03 – 1.42 (m, 15H).

实施例 61:



步骤一:

将 2-氟-5-甲酰基苯甲酸 (6.00 g, 35.69 mmol, 1.0 eq) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (60 mL) 中, 加入 HATU (14.93 g, 39.26 mmol, 1.1 eq) 和 DIEA (14.7 mL, 89.22 mmol, 2.5 eq) 活化 1h 后, 加入 3-氨基六氢吡啶-2,6-二酮 (4.57 g, 35.69 mmol, 1.0 eq), 室温搅拌 4h。反应结束后, 将反应体系缓慢倒入冰水中, 边倒边搅拌, 用乙酸乙酯萃取两次, 合并有机相用盐水反洗一次, 硫酸镁干燥过滤后合并滤液浓缩, 浓缩后有固体析出, 用乙酸乙酯打浆得绿色固体, 滤液柱层析纯化。合并得到化合物 **61-1** (3.68 g, 收率 37.1%) 为绿色固体。

ESI-MS (*m/z*): 279.1 [M+H]⁺

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.90 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.83 (br d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J = 2.0, 6.9$ Hz, 1H), 8.11 (ddd, $J = 2.1, 5.0, 8.3$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.7, 9.9$ Hz, 1H), 4.94 - 4.69 (m, 1H), 2.92 - 2.56 (m, 2H), 2.21 - 1.94 (m, 2H).

步骤二:

将 **M2** (1.00 g, 1.78 mmol) 中加入二氯甲烷(3 mL), 全部溶清后慢慢滴加 4.0 M 的盐酸二氧六环溶液(7 mL, 28.00 mmol), 反应液在 25°C 下搅拌反应 2h。反应液减压浓缩, 得到化合物 **61-2** (900 mg, 1.80 mmol) 为浅黄色固体。

ESI-MS (m/z): 463.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤三:

将 **61-2** (200 mg, 0.43 mmol) 中加入甲醇(3 mL), DIEA (0.1 mL, 0.86 mmol, 2.0 eq) 加入到反应液中, 4-(2-氧代乙基)哌啶-1-羧酸叔丁酯 (98 mg, 0.43 mmol, 1.0 eq) 加入到反应中, 加入醋酸调节 pH 为 5-6 左右, 加入氰基硼氢化钠(40 mg, 0.64 mmol, 1.5 eq), 反应液在 25°C 下搅拌反应 2h。反应液减压浓缩, 得到的油状物中加入水(15 mL), 乙酸乙酯(20 mL $\times$ 2)萃取后合并有机相用饱和食盐水(10 mL)洗涤, 有机相干燥后减压浓缩, 薄层色谱分离纯化(乙酸乙酯: 甲醇 = 10 : 1), 得到化合物 **61-3** (197 mg, 0.26 mmol) 为白色固体。收率: 60.3%。

ESI-MS (m/z): 674.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤四:

将 **61-3** (176 mg, 0.26 mmol) 中加入二氯甲烷 (4 mL), 盐酸二氧六环溶液(4 mL, 16.0 mmol) 加入到反应液中, 反应液在 25°C 下搅拌反应 1 h。反应液减压浓缩, 得到化合物 **61-4** (200 mg, 0.35 mmol) 为黄色的固体。

ESI-MS (m/z): 574.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤五:

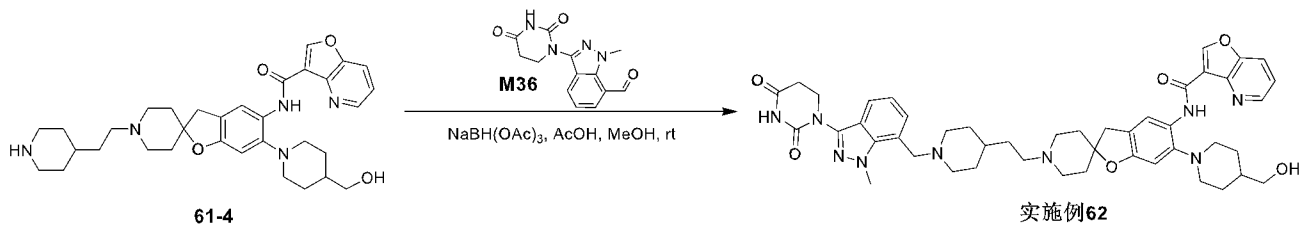
将 **61-4** (103 mg, 0.18 mmol, 1.0 eq) 溶于甲醇(2 mL), DIEA (0.1 mL, 0.36 mmol, 2.0 eq) 加入到反应液中, **61-1** (50 mg, 0.18 mmol, 1.0 eq) 加入到反应液中, 加入冰乙酸调节 pH = 5-6, 后加入氰基硼氢化钠(17 mg, 0.27 mmol, 1.5 eq), 反应液在 50°C 下搅拌反应 2h。反应液减压浓缩除去甲醇, 高效液相色谱分离纯化 (甲酸条件分离)。得到**实施例 61** (35 mg, 0.04 mmol, 收率 21.9%) 为浅黄色固体。

ESI-MS (m/z): 836.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.78 (dd, $J = 4.75, 1.13$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.43 (br d, $J = 5.50$ Hz, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.10 (dd, $J = 8.44, 1.06$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 6.88, 1.75$ Hz, 1H), 7.60 - 7.67

(m, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.44, 4.82$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 10.44, 8.57$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1 H), 3.93 (s, 2H), 3.52 (d, $J = 5.88$ Hz, 2H), 3.37 - 3.46 (m, 2H), 3.27 - 3.30 (m, 1H), 3.06 - 3.22 (m, 8H), 2.68 - 2.91 (m, 4H), 2.46 - 2.57 (m, 2H), 2.01 - 2.38 (m, 7H), 1.41 - 1.96 (m, 13H).

实施例 62:

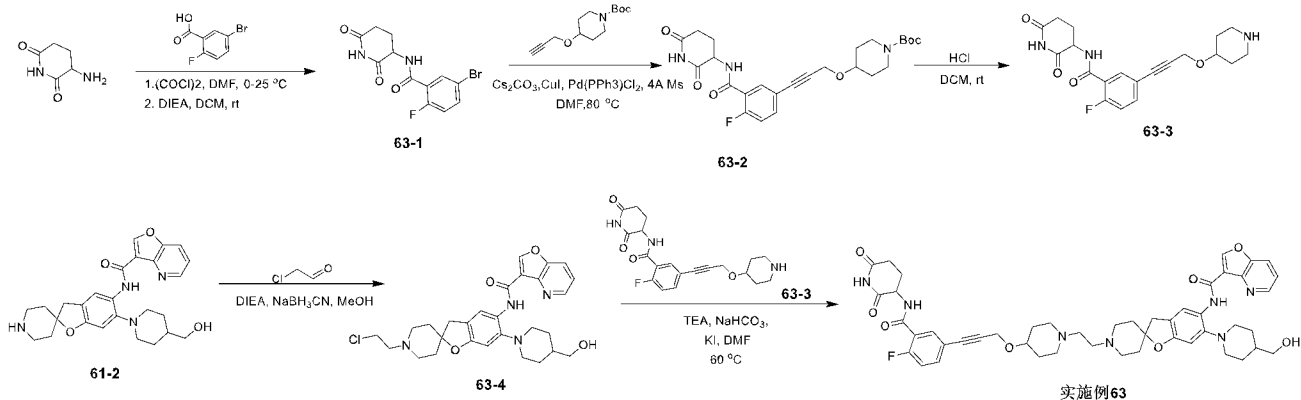


将 **61-4** (84.29 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq)置于 40 mL 的单口瓶中,加入 MeOH (2 mL), DIEA (38 mg, 0.29 mmol, 2.0 eq), 加入 **M36** (40 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq), 加入冰乙酸调节 pH = 5-6, 加入三乙氧基硼氢化钠(11.08 mg, 0.18 mmol, 1.2 eq), 反应液在 45°C下搅拌 16 h。反应液减压浓缩后高效液相色谱分离纯化, 得到**实施例 62** (5.78 mg, 0.01 mmol, 收率 4.7%)为白色固体。

ESI-MS (m/z): 830.5 $[M+1]^+$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.92 (s, 1H), 10.41 - 10.63 (m, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 4.89 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.53 Hz, 1H), 7.52 - 7.60 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 6.40 Hz, 1H), 7.02 (t, *J* = 7.40 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.30 (s, 3H), 3.89 (br t, *J* = 6.65 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H) 2.98 (br s, 2H), 2.94 (br d, *J* = 11.54 Hz, 3H), 2.81 - 2.84 (m, 2H), 2.77 (br t, *J* = 6.59 Hz, 2H), 2.64 (br t, *J* = 11.17 Hz, 3H), 2.29 - 2.38 (m, 4H), 1.99 (br t, *J* = 10.16 Hz, 2H), 1.49 - 1.87 (m, 14H), 1.30 - 1.40 (m, 3H), 1.10 (br d, *J* = 9.66 Hz, 1H).

实施例 63:



步骤一：

将 5-溴-2-氟苯甲酸(7.00 g, 31.9 mmol)置于 100 mL 三口瓶中, 加入 DCM (70 mL)和 DMF (0.2 mL, 3.20 mmol), 0°C下滴加草酰氯(2.70 mL, 31.9 mmol, 1eq), 滴加完后 0°C搅拌 10min, 恢复

室温搅拌 2 h。减压浓缩除去 DCM，得到 5-溴-2-氟苯甲酰氯(7.00 g, 29.5 mmol)为黄色油状物。将 3-氨基六氢吡啶-2,6-二酮(3.02 g, 23.6 mmol)溶于 DCM (30 mL)中，加入 DIEA (12.2 mL, 73.7 mmol, 3eq)，降温至 0°C，滴加 5-溴-2-氟苯甲酰氯(7.00 g, 29.48 mmol, 1.25eq)的 DCM (40 mL)溶液，恢复室温继续搅拌 4h。反应结束后，反应液直接过滤，滤饼用二氯甲烷淋洗，收集滤饼，得到化合物 **63-1** (5.02g, 15.2 mmol, 收率 51.7%)为黄色固体。

ESI-MS (m/z): 329.9, 331.9 $[M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.90 (s, 1H), 8.75 (br d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 1H), 4.85 - 4.65 (m, 1H), 2.86 - 2.68 (m, 1H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 2.18 - 1.95 (m, 2H).

步骤二:

将 **63-1** (1.00 g, 3.04 mmol)溶于 DMF (10 mL)中，加入 2-甲基丙烷-2-基 4-(丙-2-炔氧基)六氢吡啶-1-甲酸基酯(1.09 g, 4.56 mmol, 1.5eq)和碳酸铯(3.96 g, 12.15 mmol, 4eq)以及 CuI (60 mg, 0.30 mmol, 0.1eq)，加入分子筛，氮气置换后加入 Pd(PPh₃)Cl₂ (60 mg)，氮气置换三次后 80°C反应 2h。将反应体系倒入水(50 mL)，用乙酸乙酯萃取(100 mL $\times$ 2)，合并有机相，用饱和食盐水反洗一次，硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩后柱层析纯化(PE:EA = 20:1-0:1)。得到化合物 **63-2** (902 mg, 1.85 mmol, 收率 60.9%)为棕色固体。

ESI-MS (m/z): 488.3 $[M+1]^+$.

步骤三:

将 **63-2** (900 mg, 1.64 mmol)溶于 DCM (8 mL)中，加入 HCl/dioxane (2 mL)，室温搅拌 4h。将反应液直接过滤，滤饼用二氯甲烷淋洗，收集滤饼，得到化合物 **63-3** (455 mg, 1.17 mmol, 收率 71.6%).

ESI-MS (m/z): 388.2 $[M+1]^+$.

步骤四:

将 **61-2** (300 mg, 0.65 mmol)置于 40 mL 单口瓶中，加入 MeOH (3 mL)，加入 DIEA (0.3 mL, 1.95 mmol, 3eq)和 2-氯乙醛(0.2 mL, 1.30 mmol, 2eq)后加入冰醋酸调节 pH 为 5-6，加入氰基硼氢化钠(81.5 mg, 1.30 mmol, 2eq)，室温搅拌反应 2h。反应液直接过滤，滤饼用乙酸乙酯(5 mL)洗涤，收集滤饼得到化合物 **63-4** (80 mg, 0.15 mmol, 收率 23.5%)为白色固体。

ESI-MS (m/z): 525.3 $[M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.78 (dd, $J = 4.75, 1.13$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.09 (dd, $J = 8.44, 1.06$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.38, 4.75$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.97 (br t, $J = 6.25$ Hz, 2H),

3.37 - 3.57 (m, 6H), 3.15 (s, 2H), 3.08 (br d, $J = 11.01$ Hz, 2H), 2.66 - 2.78 (m, 2H), 1.99 - 2.28 (m, 4H), 1.55 - 1.88 (m, 5H).

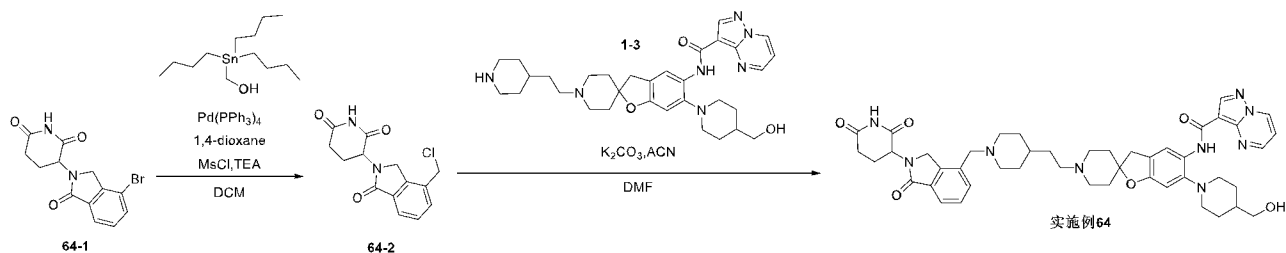
步骤五:

将 **63-3** (35 mg, 0.09 mmol) 置于 40 mL 单口瓶中, 加入 DMF (2 mL), 再加入 **63-4** (40 mg, 0.08 mmol), NaHCO_3 (13 mg, 0.15 mmol) 和 TEA (15 mg, 0.15 mmol) 和碘化钾 (4 mg, 0.02 mmol) 加入到反应液中, 反应液在 60°C 下搅拌 10 h. 反应液减压浓缩后高效液相色谱纯化, 得到**实施例 63**(2.2 mg, 收率 3.3%)为白色固体。

ESI-MS (m/z): 875.7 $[\text{M}+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.81 - 10.95 (m, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.66 - 8.80 (m, 2H), 8.22 - 8.34 (m, 3H), 7.50 - 7.71 (m, 3H), 7.29 - 7.39 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.70 - 4.83 (m, 1H), 4.46 - 4.58 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 2.89 - 3.01 (m, 6H), 2.53 - 2.77 (m, 11H), 1.97 - 2.17 (m, 5H), 1.68 - 1.92 (m, 9H), 1.41 - 1.64 (m, 6H).

实施例 64:



步骤一:

将 **64-1** (1 g, 3.09 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.36 g, 0.31 mmol) 溶于 ACN (20 mL), 置换氮气, 滴加(三丁基锡)甲醇(1.99 g, 6.19 mmol), 加热至外温 90°C 反应 48 h. 反应完毕后, 减压浓缩, 加入乙酸乙酯(20 mL), 搅拌, 过滤, 将滤饼减压浓缩得到 3-(4-(羟甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(400 mg, 1.46 mmol)。将 3-(4-(羟甲基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(400 mg, 1.46 mmol)置于 100 mL 单口瓶中, 加入 DCM (10 mL) 和 TEA (0.4 mL), 室温下缓慢滴加 MsCl (0.3 mL, 3.65 mmol), 室温下搅拌反应 2 h. 反应完毕后, 加入 DCM (50 mL) 和水(50 mL), 充分搅拌后静置分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化, 洗脱剂为: $\text{DCM}:\text{MeOH}=1:0\sim10:1$, 得到化合物 **64-2**, 白色固体(180 mg), 产率: 21%。

ESI-MS (m/z): 293.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.13 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 5.69 (s, 1H), 5.16 (dd, $J = 12.9, 5.4$ Hz, 1H), 3.32 (s, 2H), 2.92 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 2.66 - 2.53 (m, 2H), 2.29 (s,

1H), 2.11 – 2.04 (m, 1H), 1.24 (s, 1H).

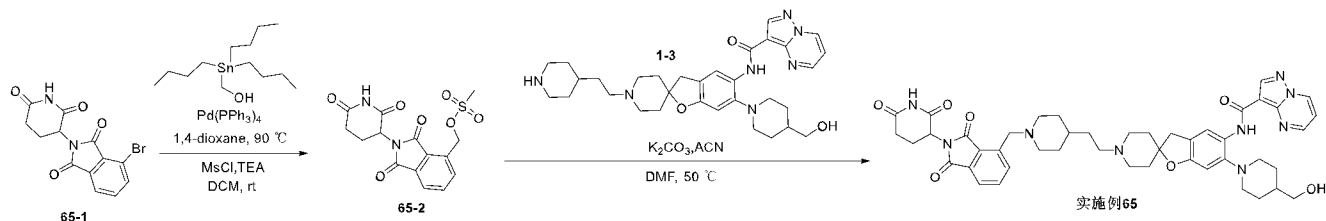
步骤二:

将 **64-2** (105 mg, 0.36 mmol), **1-3** (190 mg, 0.28 mmol), K_2CO_3 (114.37 mg, 0.83 mmol) 和 TEA (0.2 mL, 1.66 mmol) 加入到乙腈 (5 mL) 和 DMF (1 mL) 中, 50°C 搅拌反应 12 h。反应完毕后, 反应液过滤除去无机盐, 经制备液相色谱纯化, 得到 **实施例 64**, 淡黄色固体 26 mg, 产率: 11.4%。

ESI-MS (m/z): 830.3 $[M+H]^+$.

1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.96 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 9.34 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.89 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 6.9, 4.2$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.12 (dd, $J = 13.2, 5.1$ Hz, 1H), 4.53 – 4.47 (m, 2H), 4.39 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 3.55 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.39 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.25 (s, 1H), 2.97 (s, 2H), 2.92 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.64 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 2.45 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 2.43 – 2.37 (m, 2H), 2.32 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.05 – 2.00 (m, 1H), 1.94 (t, $J = 11.9$ Hz, 2H), 1.79 (s, 2H), 1.72 (d, $J = 11.3$ Hz, 4H), 1.63 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.61 – 1.54 (m, 2H), 1.51 (s, 1H), 1.37 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.30 (s, 1H), 1.25 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 1.14 (d, $J = 11.9$ Hz, 2H).

实施例 65:



步骤一:

将 **65-1** (1.0 g, 3.09 mmol) 和 $Pd(PPh_3)_4$ (0.36 g, 0.31 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (20 mL), 置换氮气, 滴加三丁基锡甲醇 (1.99 g, 6.19 mmol), 加热至外温 90°C 反应 48 h。反应完毕后, 减压浓缩, 加入乙酸乙酯 (20 mL), 搅拌, 过滤, 将滤饼减压浓缩得到 2-(2,6-二氧橙皮苷-3-基)-4-(羟甲基)异吲哚啉-1,3-二酮 (400 mg, 1.46 mmol)。将 2-(2,6-二氧橙皮苷-3-基)-4-(羟甲基)异吲哚啉-1,3-二酮 (400 mg, 1.46 mmol) 置于 100 mL 单口瓶中, 加入 DCM (10 mL) 和 TEA (0.4 mL), 室温下滴加 $MsCl$ (0.3 mL, 3.65 mmol), 室温下搅拌反应 2 h。反应完毕后, 加入 DCM (50 mL) 和水 (50 mL), 充分搅拌后静置分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析纯化, 洗脱剂为: DCM:MeOH=1:0-10:1, 得到 **65-2**, 白色固体 180 mg, 产率 21%。

ESI-MS (m/z): 384.1 $[M+18]$.

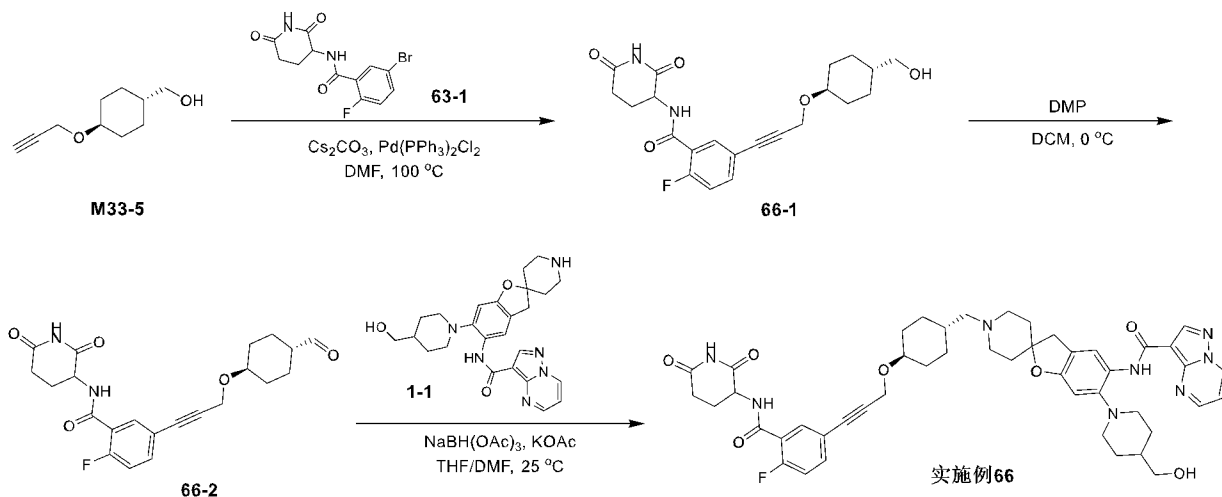
步骤二:

将 **65-2** (50 mg, 0.14 mmol), **1-3** (72.31 mg, 0.10 mmol), K_2CO_3 (43.53 mg, 0.31 mmol), TEA (63 mg, 0.63 mmol), 乙腈(5 mL)和 DMF (1 mL)中加入 50 mL 单口瓶, 50°C 搅拌反应 16 h。反应完毕后, 过滤, 经制备液相色谱纯化, 得到**实施例 65**, 淡黄色固体 20 mg, 产率: 22%。

ESI-MS (m/z): 844.3 $[M+H]^+$.

1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.10 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 9.35 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.90 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 29.9$ Hz, 3H), 7.34 (dd, $J = 6.9, 4.2$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.13 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.46 (d, $J = 20.4$ Hz, 2H), 3.40 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.13 (s, 2H), 3.08 (d, $J = 7.0$ Hz, 4H), 2.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.87 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.31 (s, 4H), 2.07 (s, 4H), 1.68 (dd, $J = 38.1, 13.3$ Hz, 6H), 1.53 (s, 2H), 1.19 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H).

实施例 66:



步骤一:

将 **M33-5** (511 mg, 3.04 mmol, 2.0 eq)置于 40 mL 单口瓶中, 加入 DMF (5 mL), **63-1** (500 mg, 1.52 mmol), 碳酸铯(990 mg, 3.04 mmol)和双三苯基磷二氯化钯(118 mg, 0.15 mmol, 0.1 eq), 反应液在氮气保护下 100°C 反应 2h。反应液减压浓缩后加入 THF(10 mL), 搅拌 10min 后过滤, 滤液减压浓缩, 薄层色谱分离纯化(石油醚: 四氢呋喃 = 1 : 2), 得到 **66-1** (220 mg, 0.53 mmol, 收率 34.8%)为无色油。

ESI-MS (m/z): 417.3 $[M+1]^+$.

步骤二:

将 **66-1** (220 mg, 0.53 mmol) 置于 100 mL 单口瓶中加入 DCM (5 mL), 0°C 下加入 DMP (336 mg, 0.79 mmol, 1.5 eq), 反应液室温搅拌过夜。反应液加入饱和碳酸氢钠水溶液 (10 mL) 搅拌 10 min, 二氯甲烷 (15 mL×2) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 薄层色谱分离纯化 (石油醚: THF = 1:1), 得到 **66-2** (115 mg, 0.25 mmol, 收率 46.5%) 为白色固体。

ESI-MS (m/z): 415.2 $[M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.66 (d, $J = 0.86$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J = 7.34, 2.20$ Hz, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.13 (dd, $J = 11.49, 8.56$ Hz, 1H), 4.75 - 4.85 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.49 - 3.57 (m, 1H), 2.70 - 2.94 (m, 3H), 2.00 - 2.26 (m, 6H), 1.33 - 1.43 (m, 4H).

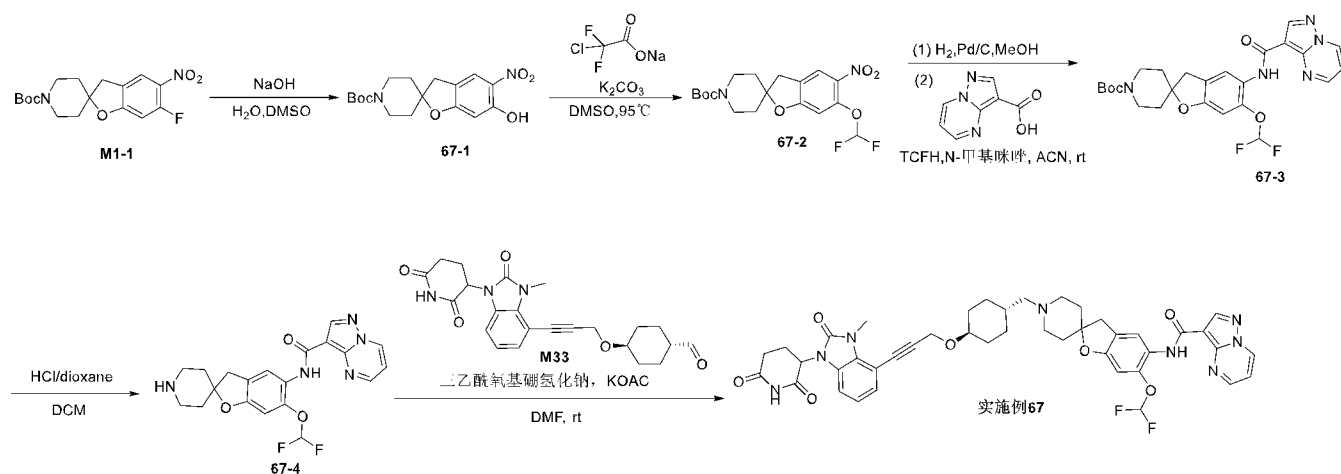
步骤三:

将 **66-2** (40 mg, 0.10 mmol) 置于 40 mL 单口瓶中, 加入 DMF (1 mL) 和 THF (1 mL), 加入 **1-1** (89 mg, 0.19 mmol, 2.0 eq), 0°C 加入 KOAc (19 mg, 0.19 mmol, 2.0 eq), 室温搅拌反应 0.5 h, 0°C 下加入三乙酰氧基硼氢化钠 (24 mg, 0.12 mmol, 1.2 eq), 反应液 0°C 反应 2 h。反应液减压浓缩后高效液相色谱分离纯化, 得到 **实施例 66** (28.03 mg, 0.03 mmol, 收率 30.5%) 为黄色固体。

ESI-MS (m/z): 861.3 $[M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.64 - 11.06 (m, 1H), 10.49 (s, 1H), 9.35 (dd, $J = 7.00, 1.50$ Hz, 1H), 8.87 - 8.93 (m, 1H), 8.73 (br d, $J = 8.38$ Hz, 1H), 8.66 - 8.70 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.56 - 7.79 (m, 2H), 7.29 - 7.41 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.73 - 4.81 (m, 1H), 4.54 - 4.63 (m, 1H), 4.38 - 4.44 (m, 2H), 2.87 - 3.05 (m, 5H), 2.75 - 2.86 (m, 2H), 2.64 (br t, $J = 11.07$ Hz, 3H), 2.37 (br s, 2H), 1.98 - 2.22 (m, 7H), 1.69 - 1.85 (m, 8H), 1.40 - 1.64 (m, 5H), 1.10 - 1.23 (m, 2H), 0.83 - 0.97 (m, 2H).

实施例 67:



步骤一:

将 **M1-1** (1000 mg, 2.84 mmol)、NaOH (283.80 mg, 7.10 mmol)、水(5 mL)和 DMSO (10 mL)加入到 50 mL 单口瓶中, 70°C下搅拌 2 h。反应完毕后, 向反应体系内加入乙酸乙酯(100 mL), 水(100 mL), 萃取, 减压浓缩, 柱层析纯化, 洗脱剂为: PE:EA=1:0~1:1, 得到化合物 **67-1**, 黄色固体 700 mg。产率: 70.49%。

ESI-MS (m/z):295.1 [M-55]⁺.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.90 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.50 (dd, $J = 11.8, 6.7$ Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.02 (s, 2H), 1.82 – 1.72 (m, 4H), 1.44 (s, 1H), 1.41 (s, 9H).

步骤二:

将 **67-1** (650 mg, 1.86 mmol)、2-氯-2,2-二氟乙酸钠(850 mg, 5.58 mmol), K₂CO₃ (897 mg, 6.49 mmol)和 DMSO (6.5 mL)加入 50 mL 单口瓶中, 95°C下搅拌 2 h。反应完毕后, 加入水(65 mL), 用乙酸乙酯萃取(65 mL×2), 减压浓缩, 柱层析纯化, 洗脱剂为: PE:EA=1:0~1:1, 得到化合物 **67-2**, 黄色固体 650 mg。产率: 87.60%。

ESI-MS (m/z):无响应

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.01 (s, 1H), 7.43 -7.14 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.57 – 3.53 (m, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.12 (s, 2H), 1.84 – 1.76 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

步骤三:

将 **67-2** (650 mg, 1.62 mmol)加入到甲醇(10 mL)中, 加入钯炭(130 mg, 0.162 mmol), 室温搅拌反应 1 h。反应完毕后, 过滤, 减压浓缩, 得到黑色固体(601 mg, 1.62 mmol)。依次将黑色固体 (601 mg, 1.62 mmol)、吡啶[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(264 mg, 1.62 mmol)、N-甲基咪唑 (465 mg, 5.67 mmol)、TCFH (545 mg, 1.94 mmol)和乙腈(10 mL)置于 100 mL 单口瓶中, 室温搅拌反应 2 h。反应完毕后, 减压浓缩, 柱层析纯化, 洗脱剂为: PE:EA=1:0~1:1, 得到化合物 **67-3**, 黄色固体 650 mg。产率: 59.88%。

ESI-MS (m/z):516.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.22 (s, 1H), 9.37 (dd, $J = 7.0, 1.4$ Hz, 1H), 8.85 (dd, $J = 4.1, 1.4$ Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.33 (dd, $J = 6.9, 4.2$ Hz, 1H), 7.43- 7.14 (t, J , 1H), 6.78 (s, 1H), 3.54 (dd, $J = 11.7, 6.5$ Hz, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.08 (s, 2H), 1.80 (d, $J = 13.8$ Hz, 2H), 1.76 – 1.70 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

步骤四:

将 **67-3** (500 mg, 0.97 mmol)溶于 DCM (10 mL), 滴加盐酸二氧六环溶液(2 mL), 室温搅拌 1 h。

减压浓缩，直接用于下一步。得到化合物 **67-4**，白色固体 650 mg。产率：124.1%。

ESI-MS (m/z):416.0 $[M+H]^+$ 。

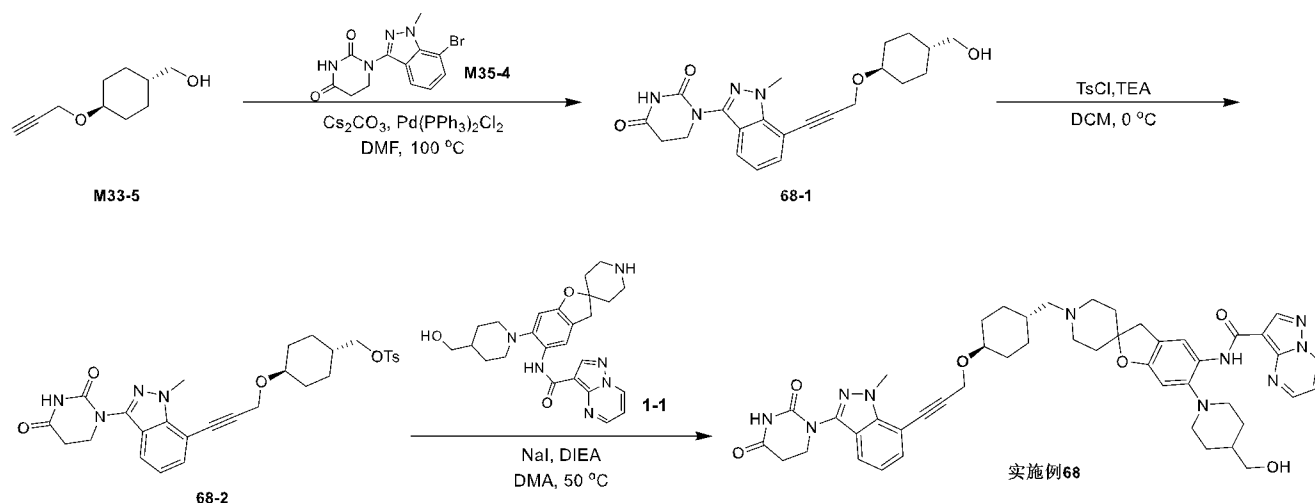
步骤五：

将 **67-4** (166.16 mg, 0.24 mmol)、**M33** (100 mg, 0.24 mmol)、乙酸钾(70 mg, 0.72 mmol)、三乙酰氧基硼氢化钠(99 mg, 0.47 mmol)和 DMF (1 mL)加入 50 mL 单口瓶，室温搅拌 2 h。反应完毕后，减压浓缩，HPLC 制备分离得到**实施例 67**，黄色固体 10 mg。产率：5.1%。

ESI-MS (m/z):823.3 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.09 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 9.37 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.84 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.42-7.28 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.39 (dd, $J = 12.3, 5.0$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.03 (s, 2H), 2.93 – 2.87 (m, 1H), 2.70 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.64 (d, $J = 17.3$ Hz, 2H), 2.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.05 (d, $J = 17.6$ Hz, 4H), 1.87 – 1.75 (m, 6H), 1.47 (s, 2H), 1.24 (s, 2H), 1.18 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 0.90 (dd, $J = 24.0, 11.6$ Hz, 2H).

实施例 68:



步骤一：

将 **M33-5** (520 mg, 3.09 mmol, 2.0 eq) 置于 40 mL 单口瓶中加入 DMF (5.0 mL), **M35-4** (500 mg, 1.55 mmol, 1.0 eq)和 Cs_2CO_3 (1.08 g, 3.09 mmol, 2.0 eq), 二氯双三苯基磷钯(120 mg, 0.15 mmol, 0.10 eq)加入到反应液中，氮气保护下 100°C下搅拌 2h。反应液减压浓缩后加入 THF (300 mL) 搅拌 1h 后过滤，滤液减压浓缩，柱层析纯化(石油醚：乙酸乙酯 = 2:1-1:2)，得到 **68-1**(200 mg, 0.49 mmol, 收率 31.5%)为淡黄色固体。

ESI-MS (m/z): 411.1 $[M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 - 7.62 (m, 2H), 7.41 - 7.46 (m, 1H), 7.02 (dd, $J = 8.11, 7.27$ Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.28 (s, 3H), 3.99 - 4.06 (m, 2H), 3.38 - 3.43 (m, 2H), 2.82 (t, $J = 6.74$ Hz, 2H), 2.05 - 2.14 (m, 2H), 1.73 - 1.88 (m, 3H), 1.36 (s, 1H), 1.20 - 1.30 (m, 2H), 0.91 - 1.02 (m, 2H).

步骤二:

将 **68-1** (200 mg, 0.49 mmol, 1.0 eq) 置于 40 mL 单口瓶中, 加入 DCM (5.0 mL) 和 TEA (148 mg, 1.46 mmol, 3.0 eq), 反应液在 0°C 下加入 TsCl (186 mg, 0.97 mmol, 2.0 eq), 室温搅拌过夜。反应液中加入水 (10.0 mL), 二氯甲烷 (10.0 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 薄层色谱分离纯化 (石油醚: THF = 1 : 1), 得到 **68-2** (150 mg, 0.19 mmol, 收率 38.9%) 为灰白色泡沫状固体。

ESI-MS (m/z): 565.2 $[M+1]^+$.

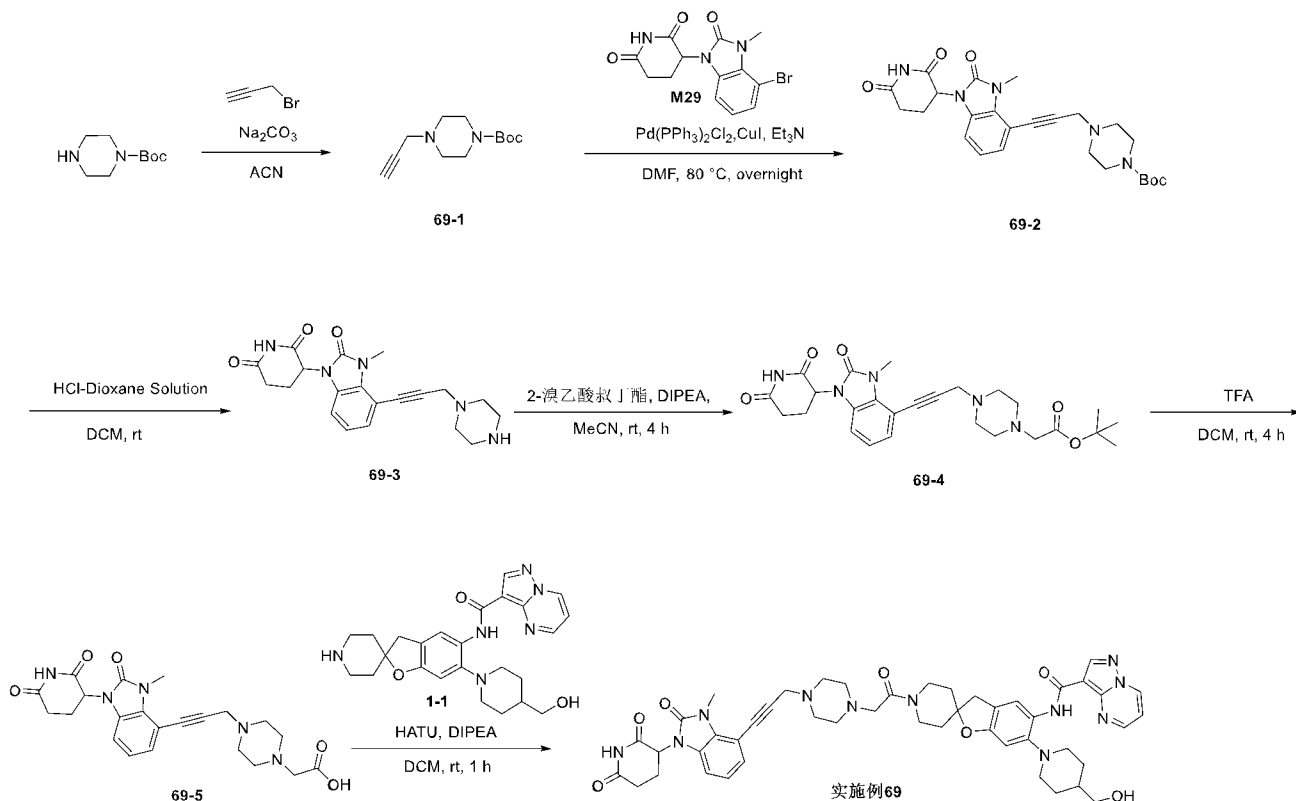
步骤三:

将 **68-2** (40.0 mg, 0.07 mmol, 1.0 eq) 置于 40.0 mL 单口瓶中, 加入 DMA (2.0 mL), **1-1** (32.7 mg, 0.07 mmol, 1.0 eq), NaI (31.8 mg, 0.21 mmol, 3.0 eq), DIEA (54.9 mg, 0.43 mmol, 6.0 eq), 反应液在 50°C 搅拌反应 16h。反应液减压浓缩后高效液相色谱分离纯化, 得到 **实施例 68** (32.9 mg, 0.04 mmol, 收率 54.3%) 为黄色固体。

ESI-MS (m/z): 855.5 $[M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.59 (br s, 1H), 10.48 (br s, 1H), 9.34 (br d, $J = 6.38$ Hz, 1H), 8.88 (br s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.32 (br s, 1H), 7.69 (br d, $J = 7.88$ Hz, 1H), 7.52 (br d, $J = 6.75$ Hz, 1H), 7.32 (br s, 1H), 7.11 (br t, $J = 7.32$ Hz, 1H), 6.71 (br s, 1H), 4.56 (br s, 1H), 4.52 (br s, 2H), 4.28 (br s, 3H), 3.91 (br d, $J = 5.50$ Hz, 3H), 2.86 - 3.02 (m, 5H), 2.59 - 2.79 (m, 5H), 2.37 (br d, $J = 1.63$ Hz, 3H), 1.99 - 2.20 (m, 5H), 1.67 - 1.86 (m, 8H), 1.42 - 1.61 (m, 4H), 1.13 - 1.24 (m, 2H), 0.83 - 0.97 (m, 2H).

实施例 69:



步骤一：

将 1-叔丁氧羰基哌嗪(1 g, 5.37 mmol)置于 50 mL 单口瓶中, 加入乙腈(10 mL), 加入碳酸钠(1.71 g, 16.11 mmol)室温下搅拌 20 min, 添加 3-溴丙炔(0.7 mL, 8.05 mmol), 转移至 50°C 油浴中搅拌 4 h。反应液中加入 EA (10 mL), 加入饱和氯化铵溶液(10 mL $\times$ 2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 柱层析纯化, 洗脱剂为: PE:EA=95:5~75:25, 得到 **69-1**, 淡黄色油状液体 672 mg, 产率: 56.0%。
ESI-MS (m/z): 225.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.34 – 3.31 (m, 4H), 3.28 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 3.14 (s, 1H), 2.41 – 2.35 (m, 4H), 1.42 – 1.37 (m, 9H).

步骤二：

于 50 mL 单口瓶中, 将 **M29** (452 mg, 1.34 mmol)溶于 DMF (4 mL), 加入 **69-1** (300 mg, 1.34 mmol), 三乙胺(406 mg, 4.01 mmol), 双三苯基磷二氯化钯(104 mg, 0.13 mmol), CuI (50 mg, 0.27 mmol)到上述混合反应液, 氮气置换 3 次后, 反应在 80°C 下搅拌过夜。反应液中加入 DCM (15 mL), 加入饱和氯化铵溶液(15 mL $\times$ 2)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 柱层析纯化, 洗脱剂为: DCM:MeOH=100:0~95:5, 得到 **69-2**, 棕色泡沫状固体 176 mg, 产率: 25.9%。

ESI-MS (m/z): 482.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.76 (d,

$J = 7.8$ Hz, 1H), 5.19 (dd, $J = 12.6, 5.3$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 3.56 (s, 4H), 2.93 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 2.86 – 2.63 (m, 6H), 2.26 – 2.17 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

步骤三:

将 **69-2** (65 mg, 0.13 mmol) 置于 50 mL 单口瓶中, 加入 DCM (3 mL) 溶解, 缓慢滴加 4.0 M 的盐酸二氧六环溶液 (0.7 mL), 保持室温搅拌反应 1 h。反应液减压浓缩除去溶剂及氯化氢, 得到 **69-3**, 棕色固体 72 mg, 产率: 142.1%。

ESI-MS (m/z): 382.3 $[M+H]^+$.

步骤四:

于 50 mL 单口瓶中, 加入 **69-3** (49 mg, 0.13 mmol)、溴乙酸叔丁酯 (38 mg, 0.20 mmol)、DIEA (168 mg, 1.30 mmol) 混合于乙腈 (2 mL), 室温搅拌反应 5 h。反应液中加入 DCM (15 mL), 加入饱和氯化铵溶液 (15 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 柱层析纯化, 洗脱剂为: DCM:MeOH=100:0~95:5, 得到 **69-4**, 棕色固体 38 mg, 产率: 59.0%。

ESI-MS (m/z): 496.5 $[M+H]^+$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (s, 1H), 7.08 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H), 6.94 – 6.84 (m, 1H), 6.66 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 12.5, 5.2$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.87 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 2.79 – 2.54 (m, 7H), 2.15 (dd, $J = 13.7, 6.2$ Hz, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.22 (s, 2H).

步骤五:

将 **69-4** (35 mg, 0.07 mmol) 置于 50 mL 单口瓶中, 加入 DCM (2 mL) 溶解, 缓慢滴加 4.0 M 的 TFA (196 μL , 2.55 mmol), 保持室温搅拌反应 2 h。减压浓缩除去溶剂及三氟乙酸, 得到 **69-5**, 黑色固体 42 mg, 产率: 135.3%。

ESI-MS (m/z): 440.4 $[M+H]^+$.

步骤六:

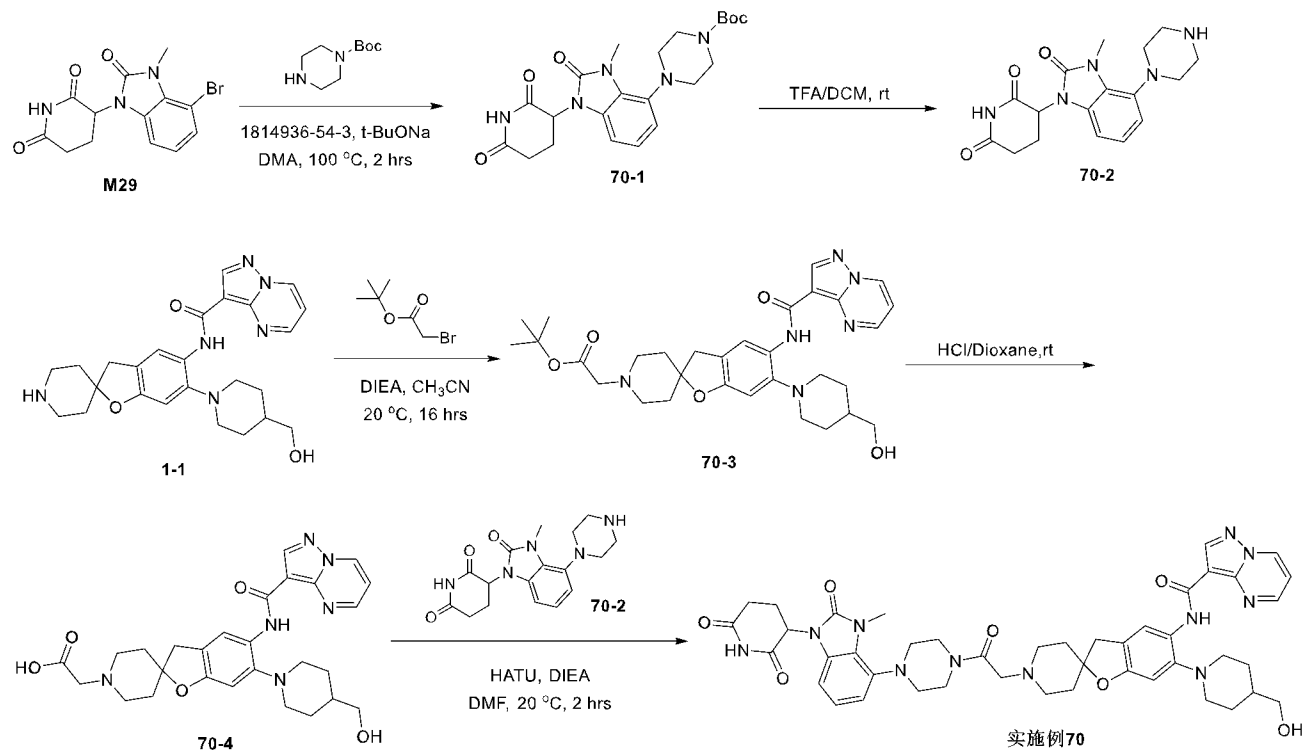
将 **69-5** (30 mg, 0.07 mmol)、**1-1** (32 mg, 0.04 mmol)、HATU (39 mg, 0.10 mmol)、DIEA (54 mg, 0.42 mmol) 置于 25 mL 单口瓶中, 加 DCM (5 mL), 25 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌反应过夜。反应液中加入 DCM (10 mL), 加入饱和氯化铵溶液 (10 mL) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 柱层析纯化, 得到 **实施例 69**, 棕色固体 29 mg, 产率: 46.9%。纯度: 97.23%。

ESI-MS (m/z): 884.6 $[M+H]^+$.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.09 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 9.34 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.90 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.33 (dd, $J = 6.9, 4.2$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 15.8, 7.7$ Hz, 2H), 7.02 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.40 (dd, $J = 12.8, 5.2$ Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.07 (s, 6H), 3.84

(s, 1H), 3.68 (s, 5H), 3.52 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.94 (d, $J = 10.6$ Hz, 3H), 2.63 (d, $J = 11.4$ Hz, 4H), 2.08 – 1.79 (m, 5H), 1.78 – 1.41 (m, 8H).

实施例 70:



步骤一:

将 **M29** (1.00 g, 2.96 mmol, 1.0 eq) 置于 100 mL 单口瓶中加入 DMF (10 mL), N-Boc 哌嗪 (0.83 g, 4.44 mmol, 1.5 eq), 叔丁醇钠 (0.85 g, 8.87 mmol, 3.0 eq) 和钯催化剂 (CAS: 1814936-54-3) (29 mg, 0.03 mmol, 0.1 eq) 加入到反应液中, 反应液氮气保护下 100 °C 搅拌 2h。反应液中加入水 (100 mL), 二氯甲烷 (80 mL × 2) 萃取, 合并有机相用无水氯化钠反洗一次 (50 mL), 分出有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩。柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 2:1-0:1), 得到的样品加入乙酸乙酯 (10 mL) 搅拌 1h 后过滤, 收集滤饼, 得到 **70-1** (220 mg, 0.50 mmol, 收率 16.8%) 为白色固体。

ESI-MS (m/z): 444.2 $[M+H]^+$.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (s, 1H), 6.98 - 7.07 (m, 1H), 6.93 (d, $J = 8.03$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 7.78$ Hz, 1H), 5.24 (br dd, $J = 11.61, 4.83$ Hz, 1H), 4.03 - 4.25 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.72 - 3.17 (m, 9H), 2.18 - 2.29 (m, 1H), 1.51 (s, 9H).

步骤二:

将 **70-1** (235 mg, 0.53 mmol) 置于 40 mL 单口瓶中, 加入 TFA (1 mL) 和 DCM (9 mL) 的混合溶液, 反应液室温搅拌 1h。反应液减压浓缩, 得到 **70-2** (180 mg, 0.52 mmol, 98.9%) 为棕色油状物。

ESI-MS (m/z): 344.1 $[M+H]^+$.

步骤三:

将 **1-1** (500 mg, 1.08 mmol, 1.0 eq) 置于 100 mL 单口瓶中加入乙腈(5 mL), 加入溴乙酸叔丁酯 (316 mg, 1.62 mmol, 1.5 eq) 和 DIEA (1.39 g, 10.8 mmol, 10 eq), 反应液室温搅拌过夜。反应液过滤, 滤饼用乙腈洗涤一次(5 mL), 收集滤饼, 得到 **70-3**(466 mg, 0.81 mmol, 收率 74.8%) 为黄色固体。

ESI-MS (m/z): 577.5 $[M+H]^+$.

步骤四:

将 **70-3** (466 mg, 0.81 mmol) 置于 40 mL 单口瓶中加入 DCM (1 mL) 和 HCl (5 mL) 的二氧六环溶液, 反应液室温搅拌 2h。反应液减压浓缩, 得到 **70-4**(400 mg, 0.77 mmol, 95.1%) 为黄色固体。

ESI-MS (m/z): 521.4 $[M+H]^+$.

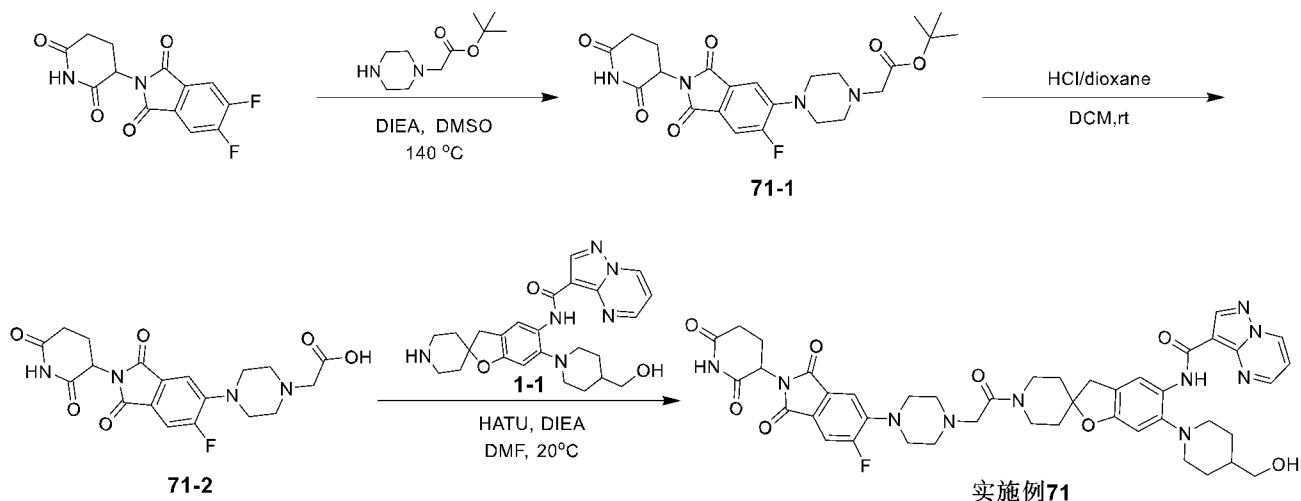
步骤五:

将 **70-4** (341 mg, 0.52 mmol, 1.0 eq) 置于 40 mL 单口瓶中加入 DMF (4 mL), **70-2** (180 mg, 0.52 mmol, 1.0 eq), DIEA (203 mg, 1.57 mmol, 3.0 eq) 加入到反应液中, 加入 HATU (219 mg, 0.58 mmol, 1.1 eq), 反应液室温搅拌 1h。反应液过滤后, 滤液高效液相色谱分离纯化, 得到**实施例 70**(173 mg, 0.19 mmol, 收率 36.6%) 为黄色固体。

ESI-MS (m/z): 846.4 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.10 (br s, 1H), 10.50 (s, 1H), 9.36 (dd, $J = 6.94, 1.56$ Hz, 1H), 8.90 (dd, $J = 4.06, 1.56$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.34 (dd, $J = 6.94, 4.19$ Hz, 1H), 6.97 - 7.04 (m, 1H), 6.90 - 6.97 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.37 (br dd, $J = 12.51, 5.25$ Hz, 1H), 4.56 (br s, 1H), 4.37 - 4.50 (m, 1H), 4.16 - 4.33 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.40 (br s, 3H), 3.06 - 3.21 (m, 3H), 3.01 (br s, 2H), 2.79 - 2.96 (m, 5H), 2.55 - 2.75 (m, 9H), 1.97 - 2.06 (m, 1H), 1.66 - 1.96 (m, 7H), 1.46 - 1.65 (m, 3H).

实施例 71:



步骤一:

将 2-(2,6-二氧亚基哌啶-3-基)-5,6-二氟异二氢吡啶-1,3-二酮 (200 mg, 0.68 mmol, 1.0 eq)置于 40 mL 单口瓶中加入 DMSO (2 mL), 叔-丁基 2-(哌啶-1-基)醋酸盐(136 mg, 0.68 mmol, 1.0 eq)和 DIEA (263 mg, 2.04 mmol, 3.0 eq)加入到反应液中, 反应液 140°C搅拌 1h。反应液中加入水(10 mL), 过滤, 滤饼用水洗两次(10 mL×2), 收集滤饼, 得到 **71-1**(200 mg, 0.40 mmol, 收率 59.4%)为土黄色固体。

ESI-MS (m/z): 475.2[M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.12 (s, 1H), 7.74 (d, J = 11.38 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.38 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 12.82, 5.44 Hz, 1H), 3.22 - 3.29 (m, 4H), 3.20 (s, 2H), 2.84 - 2.95 (m, 1H), 2.66 - 2.72 (m, 4H), 2.55 (s, 2H), 1.98 - 2.12 (m, 1H), 1.43 (s, 9H).

步骤二:

将 **71-1** (160 mg, 0.34 mmol)置于 40 mL 单口瓶中加入 DCM (1 mL), 加入 HCl 的二氧六环溶液 (4 mL, 16.00 mmol), 反应液室温搅拌 6h。反应液减压浓缩, 得到 **71-2**(160 mg, 0.38 mmol)为灰色固体。

ESI-MS (m/z): 419.2[M+H]⁺

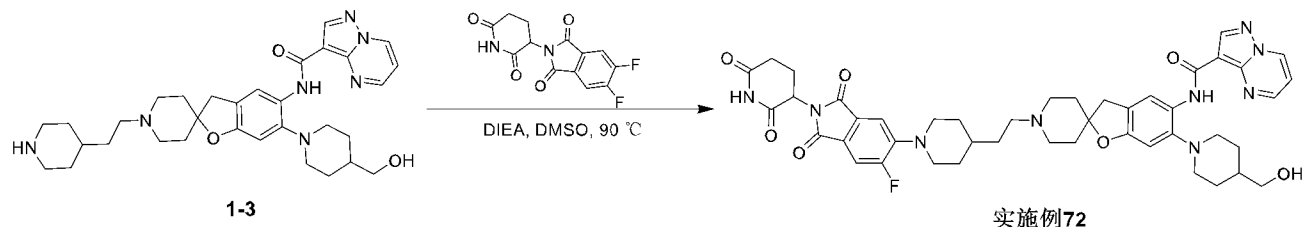
步骤三:

将 **71-2** (70 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq)置于 40 mL 单口瓶中加入 DMF (2 mL), DIEA (65 mg, 0.50 mmol, 3.0 eq), **1-1** (77 mg, 0.17 mmol, 1.0 eq)加入到反应液中, 最后加入 HATU (70 mg, 0.18 mmol, 1.1 eq), 反应液室温搅拌过夜。反应液减压浓缩后高效液相色谱分离纯化, 得到**实施例 71** (53.45 mg, 0.06 mmol, 收率 35.3%)为黄色固体。

ESI-MS (m/z): 863.4[M+H]⁺

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.11 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 9.37 (dd, $J = 7.00, 1.50$ Hz, 1H), 8.90 (dd, $J = 4.19, 1.56$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 11.38$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 7.38$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 6.94, 4.19$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.12 (dd, $J = 12.88, 5.38$ Hz, 1H), 4.56 (t, $J = 5.25$ Hz, 1H), 3.56 - 3.85 (m, 3H), 3.36 - 3.49 (m, 4H), 3.21 - 3.30 (m, 5H), 3.07 (s, 2H), 2.83 - 2.98 (m, 3H), 2.55 - 2.73 (m, 8H), 1.99 - 2.11 (m, 1H), 1.67 - 1.94 (m, 6H), 1.45 - 1.65 (m, 3H).

实施例 72:

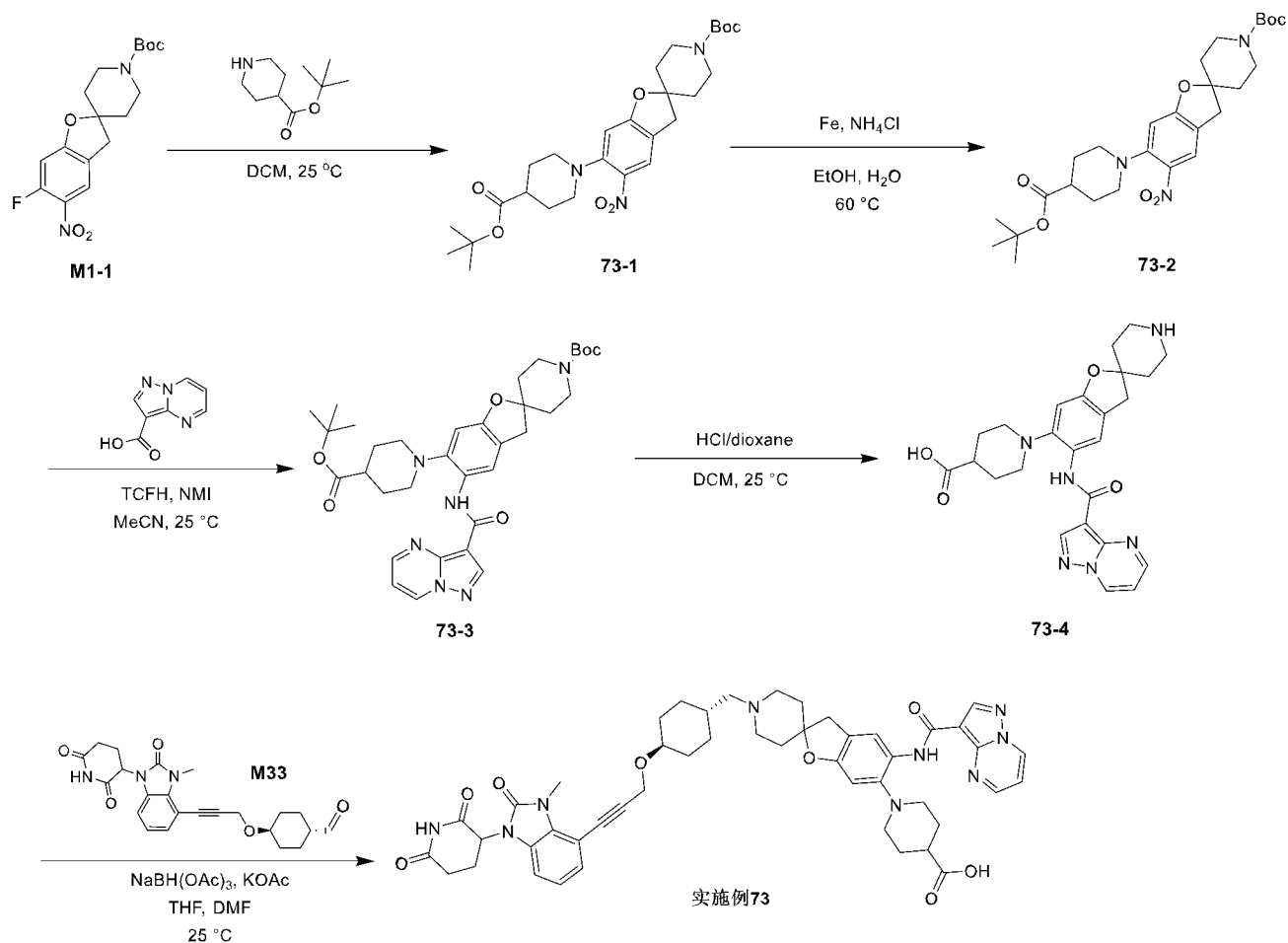


将 **1-3** (70 mg, 0.12 mmol) 置于 40 mL 单口瓶中加入 DMSO (2 mL), 2-(2,6-二氧亚基哌啶-3-基)-5,6-二氟异二氢吡啶-1,3-二酮 (36 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq), DIEA (32 mg, 0.24 mmol, 2.0 eq) 加入到反应液中, 90°C 搅拌 1h。反应液过滤, 滤液高效液相色谱分离, 得到 **实施例 72** (38 mg, 0.04 mmol, 36.4%) 为黄色固体。

ESI-MS (m/z): 848.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.11 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 9.36 (dd, $J = 7.03, 1.55$ Hz, 1H), 8.90 (dd, $J = 4.17, 1.55$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 11.44$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.63$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 6.97, 4.23$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.11 (dd, $J = 12.81, 5.42$ Hz, 1H), 4.55 (t, $J = 5.25$ Hz, 1H), 3.60 (br d, $J = 11.32$ Hz, 2H), 3.40 (t, $J = 5.25$ Hz, 2H), 2.82 - 3.04 (m, 8H), 2.60 - 2.69 (m, 4H), 2.36 - 2.42 (m, 2H), 1.67 - 2.10 (m, 11H), 1.41 - 1.65 (m, 7H), 1.26 - 1.39 (m, 2H).

实施例 73:



步骤一：

将 2-甲基丙烷-2-基六氢吡啶-4-甲酸盐(208 mg, 1.12 mmol)置于 40 mL 单口瓶中加入二氯甲烷 (3 mL), 加入 **M1-1** (330 mg, 0.94 mmol, 1.0 eq), 25℃ 搅拌 12h。反应液减压浓缩, 薄层色谱纯化(石油醚:乙酸乙酯 = 3:1), 得到 **73-1** (400 mg, 0.77 mmol, 收率 82.5%)为无色油。

ESI-MS (m/z): 518.2 $[M+H]^+$

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.90 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.54 - 3.66 (m, 2H), 3.13 - 3.24 (m, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.85 (t, *J* = 10.6 Hz, 2H), 2.34 - 2.45 (m, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.59 - 1.94 (m, 9H), 1.47 (s, 18H).

步骤二:

将 **73-1** (250 mg, 0.48 mmol)置于 40 mL 单口瓶中加入乙醇(2 mL), 加入氯化铵 (129 mg, 2.41 mmol, 5.0 eq)和水 (0.40 mL), 将体系升温到 60 ℃ 后加入铁粉(134 mg, 2.41 mmol, 5.0 eq), 反应液在 60℃ 下搅拌 4 h。反应液过滤, 滤液收集后减压浓缩得到 **73-2** (180 mg, 0.37 mmol, 收率:76.4 %)为黄色固体。

ESI-MS (m/z): 488.2 $[M+H]^+$

步骤三:

将吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸(50 mg, 0.31 mmol)置于 40 mL 单口瓶中加入乙腈 (2 mL), 加入 **73-2** (150 mg, 0.31 mmol, 1.0 eq), 1-甲基咪唑 (75 mg, 0.06 mmol, 3.0 eq)和 N,N,N,N-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (8 mg, 0.02 mmol, 1.2 eq), 25℃ 下反应 12 h。反应液减压浓缩, 薄层色谱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯 = 3:1), 得到 **73-3** (100 mg, 0.16 mmol, 收率 51.4%)为黄色固体。

ESI-MS (*m/z*): 633.4 [M+H]⁺

步骤四:

将 **73-3** (100 mg, 0.16 mmol)置于 40 mL 单口瓶中加入二氯甲烷 (1 mL), 加入盐酸二氧六环溶液(1 mL, 4 M), 25℃ 下搅拌 2h。反应液减压浓缩, 饱和碳酸氢钠调节 pH 到 8, 析出白色固体, 过滤, 收集滤饼得到 **73-4** (50 mg, 0.10 mmol, 收率: 66.4%)为黄色固体。

ESI-MS (*m/z*): 477.3 [M+H]⁺

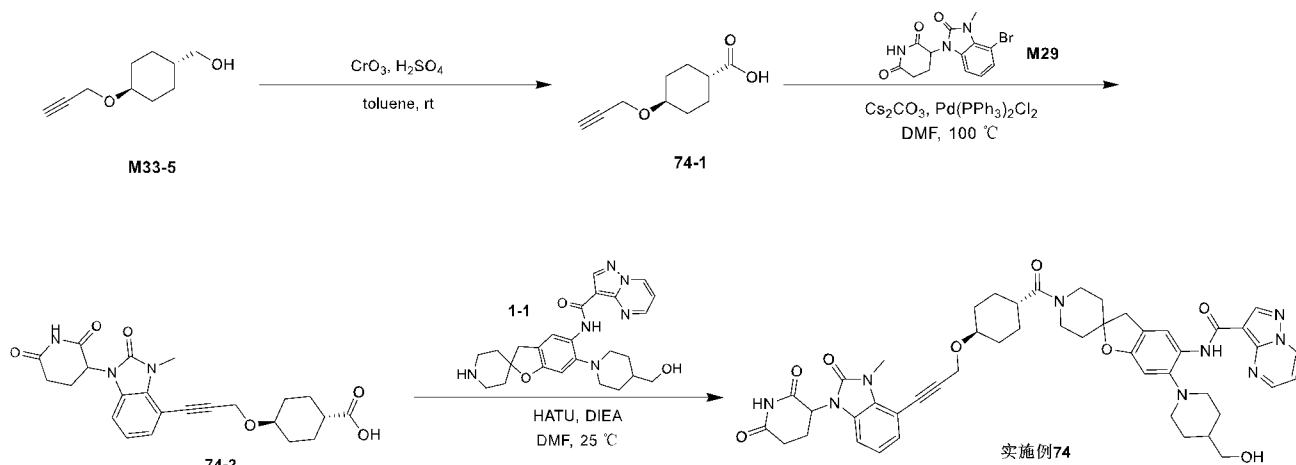
步骤五:

将 **73-4** (20 mg, 0.04 mmol) 置于 40 mL 单口瓶中加入四氢呋喃 (1 mL)和 N,N 二甲基甲酰胺 (1 mL), 加入 **M33** (17 mg, 0.04 mmol, 1 eq)和三乙酰氧基硼氢化钠(10 mg, 0.05 mmol, 1.2 eq)和乙酸钾(8 mg, 0.08 mmol, 2 eq), 25℃ 下搅拌 12h。反应液过滤, 滤液通过高效液相色谱法进行纯化。得到**实施例 73** (19 mg, 0.02 mmol, 收率 52.6%)为白色固体。

ESI-MS (*m/z*): 884.5 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.12 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 9.36 (d, *J* = 7.00 Hz, 1H), 8.89 (br d, *J* = 3.00 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 6.94, 4.19 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.75 Hz, 1H), 7.09 - 7.13 (m, 1H), 6.99 - 7.06 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.40 (br dd, *J* = 12.51, 5.25 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.42 - 3.46 (m, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.84 - 2.92 (m, 3H), 2.59 - 2.77 (m, 5H), 2.32 - 2.43 (m, 3H), 2.13 (br d, *J* = 6.88 Hz, 2H), 1.98 - 2.08 (m, 5H), 1.73 - 1.92 (m, 8H), 1.47 (br s, 1H), 1.12 - 1.23 (m, 2H), 0.84 - 0.96 (m, 2H).

实施例 74:



步骤一:

将三氧化铬 (4.75 g, 47.55 mmol, 4.00 eq)置于 500 mL 单口瓶中, 将温度控制在 0°C 加入浓硫酸 (10.49 g, 106.99 mmol, 9.00 eq), 将体系降温到 0°C 后加入 **M33-5** (2.00 g, 11.89 mmol, 1.00 eq) 的甲苯 (60 mL)溶液, 再将体系在 25°C 下搅拌 2 h。将反应液慢慢倒入冰水中, 加入加入乙酸乙酯(100 mL $\times$ 3)萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 得到 **74-1** (1.20 g, 6.59 mmol, 收率: 55.4%)为绿色的固体。

步骤二:

将 **M29** (100 mg, 0.30 mmol, 1.00 eq)置于 40 mL 单口瓶中, 加入 DMF (1 mL), **74-1** (107 mg, 0.59 mmol, 2.00 eq)和碳酸铯 (192 mg, 0.59 mmol, 2.00 eq), 加入二(三苯基磷)二氯化钯(46 mg, 0.06 mmol, 0.2 eq), 氮气保护下 100°C 搅拌 2h。反应液过滤, 滤液通过高效液相色谱法进行纯化, 得到 **74-2** (40 mg, 0.09 mmol, 收率: 30.8%)为黄色的固体。

ESI-MS (m/z): 440.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤三:

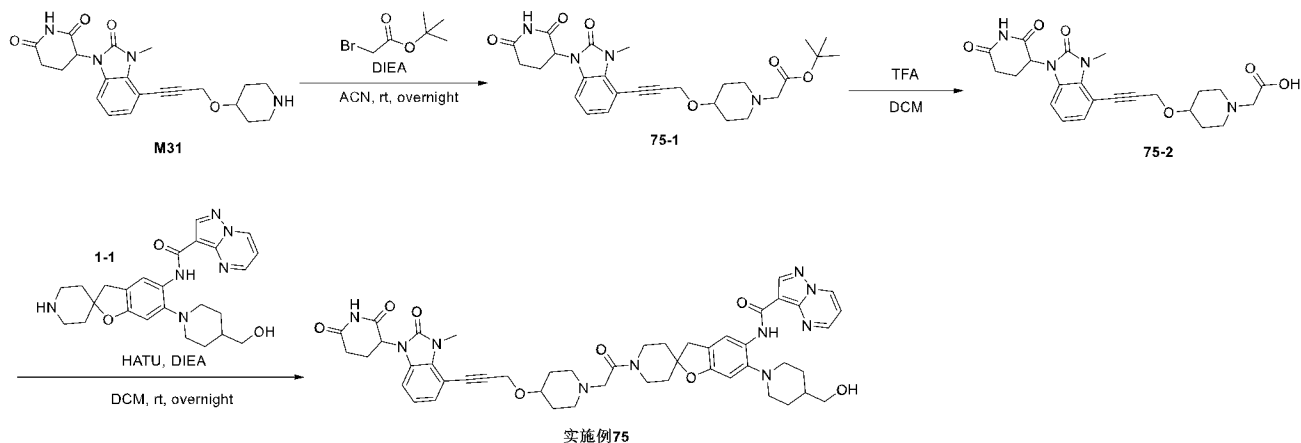
将 **74-2** (45 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq)置于 40 mL 单口瓶, 加入 DMF (2 mL)后加入 **1-1** (47 mg, 0.10 mmol, 1.1eq), DIEA (39 mg, 0.31 mmol, 3.0 eq)和 HATU (42 mg, 0.11 mmol, 1.1eq), 反应液在 25°C 搅拌 2h。将反应液过滤, 滤液用高效液相色谱法进行纯化。得到**实施例 74** (20 mg, 0.02 mmol, 收率: 22.8%)为黄色的固体。

ESI-MS (m/z):884.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.10 (br s, 1H), 10.50 (s, 1H), 9.36 (dd, $J = 7.00, 1.38$ Hz, 1H), 8.90 (dd, $J = 4.00, 1.25$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.34 (dd, $J = 7.00, 4.25$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 7.75$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 7.75$ Hz, 1H), 7.01 - 7.06 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.41 (dd, $J = 12.63, 5.25$ Hz, 1H), 4.55 (br t, $J = 5.13$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.75 - 3.85 (m, 1H), 3.66 (s, 4H), 3.46 - 3.58

(m, 2H), 3.37 - 3.43 (m, 3H), 3.01 - 3.08 (m, 2H), 2.83 - 2.97 (m, 3H), 2.60 - 2.77 (m, 5H), 2.00 - 2.13 (m, 3H), 1.51 - 1.92 (m, 11H), 1.37 - 1.49 (m, 2H), 1.21 - 1.34 (m, 2H).

实施例 75:



步骤一:

于 50 mL 单口瓶中, 加入 **M31** (158 mg, 0.4 mmol)、溴乙酸叔丁酯(117 mg, 0.60 mmol)、DIEA (516 mg, 4.00 mmol)混合于乙腈(4 mL), 室温搅拌反应过夜。反应液中加入 DCM (15 mL), 加入饱和氯化铵溶液(15 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 柱层析纯化, 洗脱剂为: DCM:MeOH=100:0~95:5, 得到 **75-1**, 棕色固体 127 mg, 产率: 62.2%。

ESI-MS (m/z): 511.6 $[M+H]^+$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.72 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.89 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J = 12.7, 5.3$ Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.63 - 3.53 (m, 1H), 3.08 (s, 2H), 2.86 - 2.58 (m, 5H), 2.38 (t, $J = 8.9$ Hz, 2H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.91 (d, $J = 10.1$ Hz, 2H), 1.68 (dt, $J = 16.7, 6.1$ Hz, 2H), 1.39 (s, 9H).

步骤二:

将 **75-1** (127 mg, 0.25 mmol)置于 50 mL 单口瓶中, 加入 DCM (3 mL)溶解, 缓慢加入 TFA (1020 mg, 8.95 mmol), 保持室温搅拌反应 1.5 h。反应液减压浓缩, 得到 **75-2**, 棕色粘稠状固体 148.3 mg, 产率: 131.2%。

ESI-MS (m/z): 455.4 $[M+H]^+$.

步骤三:

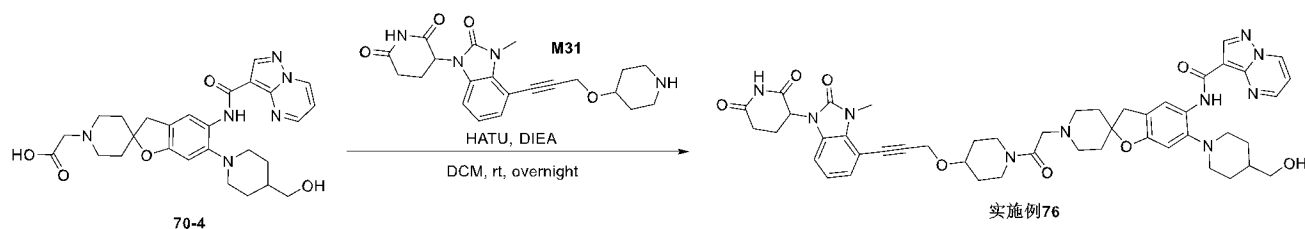
将 **75-2** (113 mg, 0.25 mmol)、**1-1** (191 mg, 0.25 mmol)、HATU (142 mg, 0.38 mmol)、DIEA (193 mg, 1.50 mmol)置于 25 mL 单口瓶中, 加 DCM (7 mL), 25°C搅拌反应过夜。反应液中加入 DCM (20 mL), 加入饱和氯化铵溶液(20 mL)洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 柱层析纯化, 洗脱剂

为：DCM:MeOH=100:0~93:7，得到**实施例 75**，淡黄色固体 170 mg，产率：75.6%。

ESI-MS (m/z): 899.7 $[M+H]^+$.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.10 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 9.35 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.90 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.34 (dd, $J = 6.8, 4.2$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.40 (dd, $J = 12.8, 5.2$ Hz, 1H), 4.59 – 4.44 (m, 3H), 3.83 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.61 – 3.35 (m, 5H), 3.26 (d, $J = 14.8$ Hz, 3H), 3.14 – 2.84 (m, 7H), 2.77 – 2.58 (m, 4H), 2.11 – 1.42 (m, 15H).

实施例 76:

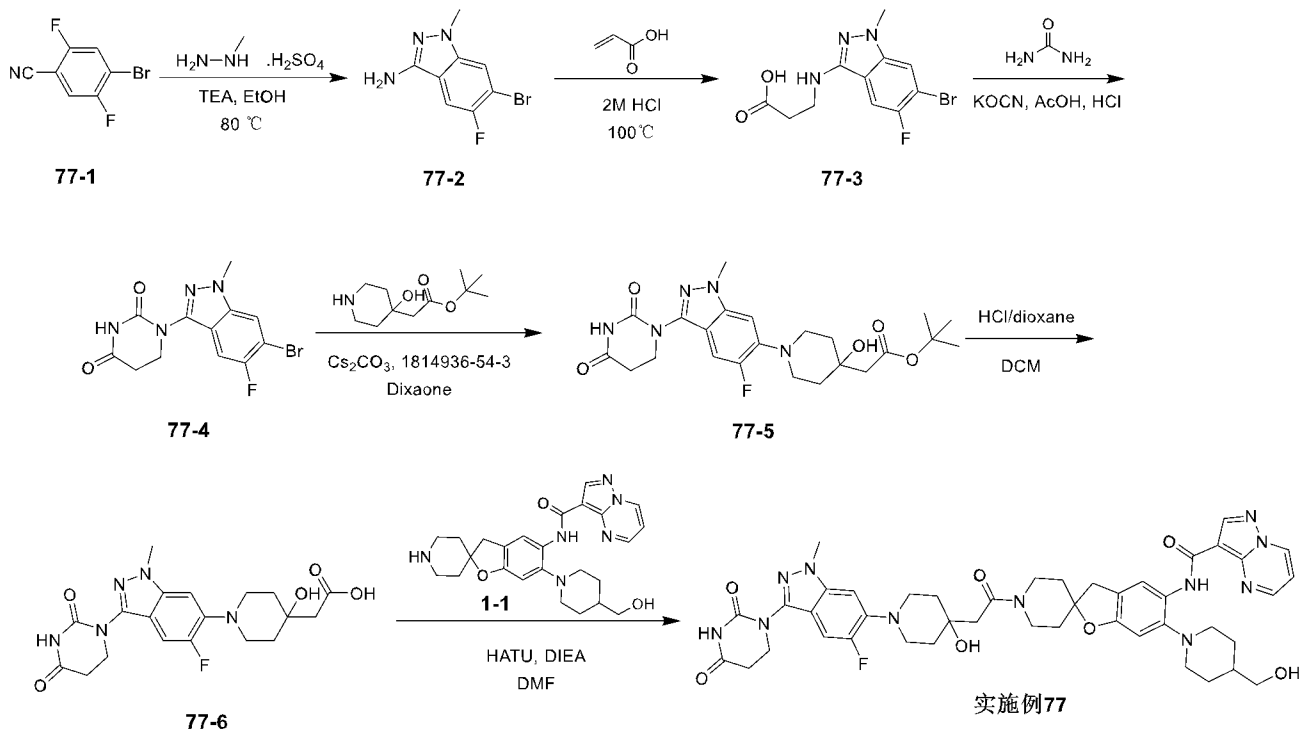


将 **70-4** (203 mg, 0.39 mmol)、**M31** (154 mg, 0.39 mmol)、HATU (222 mg, 0.58 mmol)、DIEA (302 mg, 2.34 mmol) 置于 25 mL 单口瓶中，加 DCM (7 mL)，25°C 搅拌反应过夜。反应液中加入 DCM (15 mL)，加入饱和氯化铵溶液 (15 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，柱层析纯化，洗脱剂为：DCM:MeOH=100:0~95:5，得到**实施例 76**，淡黄色固体 212 mg，产率：60.5%。

ESI-MS (m/z): 899.7 $[M+H]^+$.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.10 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 9.34 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 8.89 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.33 (dd, $J = 6.7, 4.3$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.40 (dd, $J = 12.7, 5.2$ Hz, 1H), 4.57 – 4.49 (m, 3H), 3.92 – 3.78 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.43 – 3.39 (m, 2H), 3.18 – 3.03 (m, 2H), 3.02 – 2.84 (m, 5H), 2.77 – 2.44 (m, 11H), 2.08 – 2.00 (m, 1H), 1.98 – 1.92 (m, 1H), 1.84 (d, $J = 13.1$ Hz, 3H), 1.74 (dd, $J = 19.6, 10.9$ Hz, 4H), 1.64 – 1.46 (m, 4H).

实施例 77:



步骤一:

将 4-溴-2,5-二氟苯甲腈(10.0 g, 45.87 mmol, 1.0 eq)置于 250 mL 单口瓶中加入 EtOH (70 mL), 甲基肼硫酸盐(19.8 g, 137.61 mmol, 3.0 eq), 三乙胺(25.5 mL, 183.49 mmol, 4.0 eq), 反应液 80°C 搅拌 6 h。反应液减压浓缩除去乙醇后加入水(150 mL)有固体析出, 过滤, 收集滤饼, 滤饼中加入 DCM (20 mL)搅拌 30min 后过滤, 收集滤饼, 得到 **77-2** (4 g, 16.39 mmol, 收率 35.7%)为白色固体。

ESI-MS (m/z): Br, 244.0, 246.0 [$M+1$, $M+3$] $^{+}$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (d, $J = 5.25$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.13$ Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.82 (s, 3H).

步骤二:

将 **77-2** (4 g, 16.39 mmol)置于 100 mL 单口瓶中加入 HCl (30 mL, 2M), 丙烯酸(1.54 g, 21.31 mmol, 1.3 eq)加入到反应液中, 反应液 100°C 搅拌过夜。反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液至 pH 为 7-8, 再加入醋酸调 pH 为 5-6, 有固体析出, 过滤, 收集滤饼, 得到 **77-3** (4.68 g, 14.80 mmol, 收率 90.3%)为灰色固体。

ESI-MS (m/z): Br, 316.0, 318.0 [$M+1$, $M+3$] $^{+}$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.84 (d, $J = 5.50$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 9.01$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.45 (br t, $J = 6.75$ Hz, 2H), 2.59 (br t, $J = 6.82$ Hz, 2H).

步骤三:

将 **77-3** (4.58 g, 14.49 mmol)置于 100 mL 单口瓶中加入乙酸 (45 mL)和氰酸钾(2.35 g, 28.98 mmol, 2.0 eq), 60°C搅拌 3 h。反应液中加入 HCl (45 mL, 2N)后继续 60°C搅拌过夜。反应液冷却后过滤, 滤饼用水洗涤两次, 收集滤饼, 得到 **77-4** (3 g, 8.79 mmol, 收率 60.7%)为白色固体。ESI-MS (m/z): Br, 340.9, 342.9 [M+1, M+3]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.61 (s, 1H), 8.17 (d, J = 5.63 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.13 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.93 (t, J = 6.69 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 6.69 Hz, 2H).

步骤四:

将 **77-4** (300 mg, 0.88 mmol, 1.0 eq)置于 40 mL 单口瓶中加入二氧六环 (5 mL), 2-(4-羟基哌啶-4-基)乙酸叔丁酯(378 mg, 1.76 mmol, 2.0 eq), Cs₂CO₃ (859 mg, 2.64 mmol, 3.0 eq), 钨催化剂(CAS 号: 1814936-54-3) (85 mg, 0.09 mmol, 0.1 eq)加入到反应液中, 100°C下搅拌 2 h。将反应液加入 DCM (30 mL), 过滤, 滤液减压浓缩, 柱层析分离纯化(PE:EA=5:1~0:1), 得到 **77-5** (300 mg, 0.63 mmol, 收率 71.7%)为淡黄色固体。

ESI-MS (m/z): 476.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.53 (s, 1H), 7.33 (d, J = 12.87 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.15 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (t, J = 6.68 Hz, 2H), 3.12 - 3.22 (m, 2H), 3.01 - 3.10 (m, 2H), 2.74 (t, J = 6.68 Hz, 2H), 2.40 (s, 2H), 1.81 - 1.91 (m, 2H), 1.70 - 1.79 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

步骤五:

将 **77-5** (270 mg, 0.57 mmol, 1.0 eq)置于 50 mL 单口瓶中加入 DCM (6 mL), 加入盐酸二氧六环溶液(4 mL)室温搅拌 12h, 将反应液减压浓缩, 得到 **77-6** (238 mg, 0.57 mmol)为白色固体。

ESI-MS (m/z): 420.1 [M+H]⁺.

步骤六:

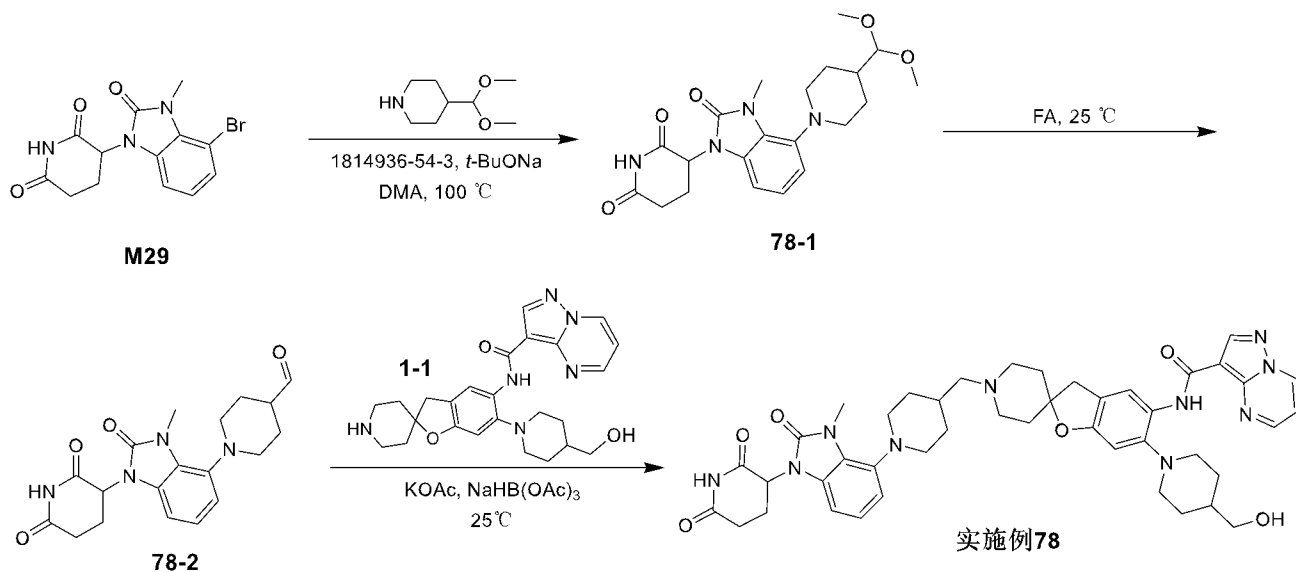
将 **77-6** (238 mg, 0.57 mmol, 1.0 eq)置于 50 mL 单口瓶中并加入 DMF (6 mL), **1-1** (262.48 mg, 0.57 mmol, 1.0 eq), DIEA (0.3 mL, 1.70 mmol, 3.0 eq), HATU (237 mg, 0.62 mmol, 3.0 eq)加入到反应液中, 室温搅拌 1 h, 反应液过滤后, 高效液相色谱分离纯化, 得到**实施例 77** (176 mg, 0.20 mmol, 36.0%)为黄色固体。

ESI-MS (m/z): 864.6 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.47 - 10.54 (m, 2H), 9.36 (d, J = 7.00 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 2.88 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.30 - 7.38 (m, 2H), 7.13 (d, J = 7.00 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.55 (t, J = 5.07 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (t, J = 6.63 Hz, 3H), 3.71 - 3.79 (m, 1H), 3.55 -

3.65 (m, 1H), 3.38 - 3.48 (m, 3H), 3.18 (m, 2H), 3.03 - 3.12 (m, 4H), 2.93 (m, 2H), 2.74 (t, $J = 6.63$ Hz, 2H), 2.59 - 2.68 (m, 4H), 1.78 - 1.90 (m, 5H), 1.68 - 1.77 (m, 5H), 1.46 - 1.65 (m, 3H).

实施例 78:



步骤一:

将 **M29** (500 mg, 1.48 mmol, 1.0 eq) 置于 100 mL 单口瓶中加入 DMA (5 mL), 4-(二甲氧基甲基)哌啶 (941 mg, 5.91 mmol, 4.0 eq), 叔丁醇钠 (426 mg, 4.44 mmol, 3.0 eq), 钯催化剂 (CAS 号: 1814936-54-3) (143 mg, 0.15 mmol, 0.1 eq) 加入到反应液中, 反应液 100°C 下搅拌 2h。反应液减压浓缩, 柱层析纯化 (石油醚 : 乙酸乙酯 = 20 : 1~1 : 1), 得到产物加入乙酸乙酯 (10 mL) 搅拌 1h 后过滤, 收集滤饼, 得到 **78-1** (100 mg, 0.24 mmol, 收率 16.2%) 为白色固体。

ESI-MS (m/z): 417.2 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.12 (s, 1H), 6.94 - 7.04 (m, 1H), 6.86 - 6.93 (m, 2H), 5.37 (br dd, $J = 12.41, 5.32$ Hz, 1H), 4.15 (br d, $J = 5.75$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.31 (s, 6H), 3.13 (br d, $J = 11.49$ Hz, 2H), 2.86 - 2.95 (m, 1H), 2.61 - 2.77 (m, 4H), 1.97 - 2.06 (m, 1H), 1.67 - 1.81 (m, 3H), 1.41 - 1.57 (m, 2H).

步骤二:

将 **78-1** (100 mg, 0.24 mmol, 1.0 eq) 置于 10 mL 单口瓶, 加入甲酸 (2 mL), 将体系在 25°C 下搅拌 1 h。反应液减压浓缩, 得到 **78-2** (80 mg, 0.22 mmol, 收率 89.9%) 为黄色油。

ESI-MS (m/z): 371.2 $[M+H]^+$.

步骤三:

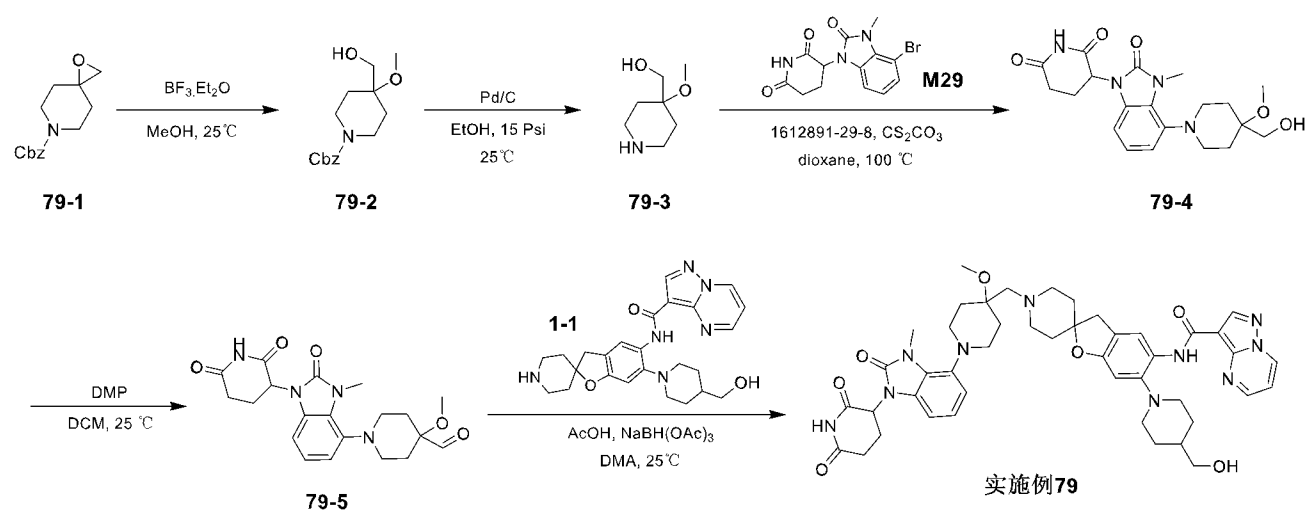
将 **78-2** (70 mg, 0.19 mmol, 1.0 eq) 置于 10 mL 单口瓶, 加入 DMA (2 mL), 后加入 **1-1** (87 mg, 0.19

mmol, 1.0 eq)、醋酸钾(47 mg, 0.23 mmol, 3.0 eq)和醋酸硼氢化钠(55 mg, 0.57 mmol, 1.2 eq), 25°C下搅拌 12 h。反应液减压浓缩, 高效液相色谱分离纯化, 得到**实施例 78** (53 mg, 0.07 mmol, 收率 34.5%)为黄色固体。

ESI-MS (m/z): 817.5 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.49 (s, 1H), 9.36 (dd, $J = 7.00, 1.38$ Hz, 1H), 8.90 (dd, $J = 4.06, 1.31$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.34 (dd, $J = 6.94, 4.19$ Hz, 1H), 6.95 - 7.01 (m, 1H), 6.88 (dd, $J = 12.07, 8.07$ Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.36 (dd, $J = 12.63, 5.38$ Hz, 1H), 4.57 (t, $J = 5.25$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.39 - 3.42 (m, 3H), 3.12 (m, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.93 (m, 3H), 2.60 - 2.76 (m, 8H), 2.44 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 1.97 - 2.04 (m, 1H), 1.68 - 1.88 (m, 9H), 1.51 - 1.63 (m, 3H), 1.27 - 1.41 (m, 2H).

实施例 79:



步骤一:

将 **79-1** (6.00 g, 24.2 mmol, 1.0 eq)置于 100 mL 单口瓶, 加入甲醇(60 mL)和三氟化硼乙醚 (2.06 g, 0.6 eq), 反应在 25°C下搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 柱层析法(石油醚:乙酸乙酯= 20:1~ 5:1)纯化, 得到 **79-2** (3.40 g, 12.1 mmol, 收率: 50.2%)为黄色的油。

ESI-MS (m/z): 280.3 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 - 7.42 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 3.87 (d, $J = 12.96$ Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.17 - 3.28 (m, 5H), 1.83 (d, $J = 13.57$ Hz, 2H), 1.37 - 1.51 (m, 2H).

步骤二:

将 10%湿钯碳(500 mg, 4.70 mmol, 1.4 eq) 置于 100 mL 单口瓶, 加入乙醇(20 mL)后加入 **79-2** (900 mg, 3.22 mmol, 1.0 eq), 氢气置换三次后反应液在 15Psi, 25°C下搅拌 12 h。反应液过滤, 滤

液减压浓缩, 得到 **79-3** (500 mg, 3.44 mmol, 收率: 96.9%)为黄色固体。

ESI-MS (m/z): 146.2 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.69 (q, $J = 7.00$ Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.16 - 3.28 (s, 3H), 2.72 - 2.99 (m, 4H), 1.76 (d, $J = 13.63$ Hz, 2H), 1.45 (ddd, $J = 13.70, 9.94, 4.25$ Hz, 2H).

步骤三:

将 **M29** (200 mg, 0.59 mmol, 1.0 eq)置于 100 mL 单口瓶, 加入二氧六环(2 mL)后加入 **79-3** (128 mg, 0.89 mmol, 1.5 eq)和碳酸铯(578 mg, 1.77 mmol, 3.0 eq), 加入催化剂(CAS 号:1612891-29-8) (49 mg, 0.06 mmol, 0.1 eq), 反应液在氮气保护下 100 °C搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 加入水(10 mL), 乙酸乙酯(10 mL $\times$ 3)萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 薄层色谱法(二氯甲烷: 甲醇 = 15 : 1)纯化, 得到 **79-4** (50 mg, 0.12 mmol, 收率: 21.0%)为黄色固体。

ESI-MS (m/z): 403.4 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.69 (s, 1H), 8.28 (dd, $J = 7.70, 1.22$ Hz, 1H), 7.90 - 7.98 (m, 1H), 7.73 (t, $J = 7.27$ Hz, 1H), 5.22 (dd, $J = 12.29, 5.20$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 3.02 - 3.11 (s, 3H), 2.70 - 2.94 (m, 3H), 2.18-2.27 (m, 1H), 1.85 - 2.05 (m, 4H), 1.43 - 1.48 (m, 2H), 1.22 - 1.28 (m, 2H).

步骤四:

将 **79-4** (20 mg, 0.05 mmol, 1.0 eq)置于 40 mL 单口瓶, 加入 DCM (1 mL)和 DMP (31 mg, 0.07 mmol, 1.5 eq), 将反应液在 25 °C 下搅拌 2h。反应液加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭, 加入乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3)萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到 **79-5** (20 mg, 0.05 mmol)粗品直接用于下一步。

ESI-MS (m/z): 401.4 $[M+H]^+$.

步骤五:

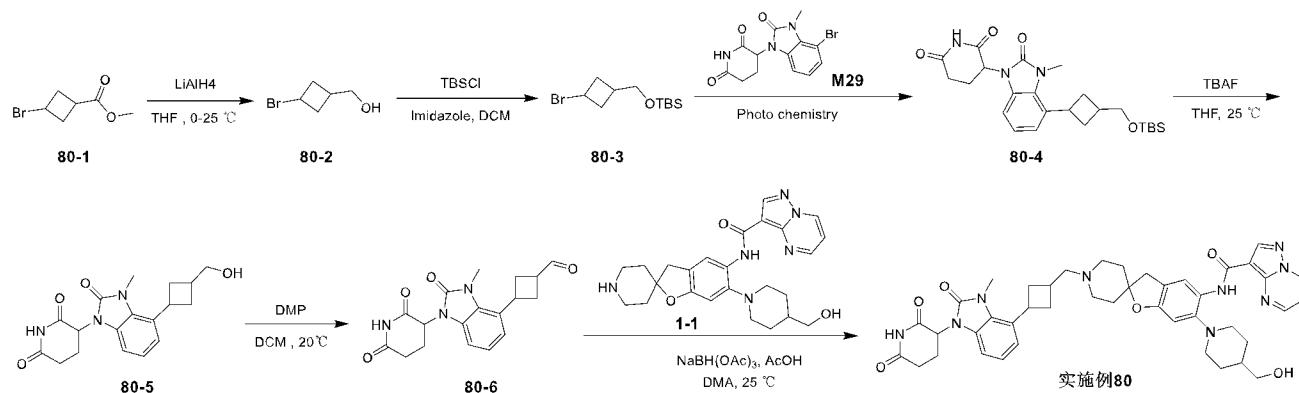
将 **79-5** (25 mg, 0.06 mmol, 1.0 eq)置于 40 mL 单口瓶, 加入 DMA (1 mL)后加入 **1-1** (28 mg, 0.06 mmol, 1.0 eq), 醋酸(37 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq)和醋酸硼氢化钠(13 mg, 0.06 mmol, 1.0 eq), 反应液室温搅拌 2 h。反应液过滤后高效液相色谱分离纯化, 得到**实施例 79** (4.93 mg, 0.01 mmol, 收率: 9.3%)为黄色固体。

ESI-MS (m/z): 847.9 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.09 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 9.36 (dd, $J = 7.07, 1.56$ Hz, 1H), 8.90 (dd, $J = 4.19, 1.56$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.29 - 7.39 (m, 1H), 6.91 - 7.01 (m, 2H), 6.87 (d, $J = 8.00$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.36 (dd, $J = 12.69, 5.32$ Hz, 1H), 4.55 (t, $J = 5.32$ Hz, 1H), 3.65

(s, 3H), 3.40 (t, $J = 5.13$ Hz, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.00 (s, 2H), 2.85 - 2.96 (m, 7H), 2.61 - 2.75 (m, 8H), 1.91 - 2.03 (m, 3H), 1.69 - 1.85 (m, 8H), 1.47 - 1.65 (m, 4H).

实施例 80:



步骤一:

将 **80-1** (3.00 g, 15.5 mmol, 1.0 eq) 置于 100 mL 三口瓶中加入 THF (30 mL), 0°C 下滴加四氢铝锂 (6.50 mL, 16.3 mmol, 2.5M, 1.05 eq) 的四氢呋喃溶液, 滴完后室温搅拌过夜。反应液降温至 0°C, 滴加 0.62 mL H₂O, 0.62 mL 15% NaOH 溶液, 1.24 mL H₂O, 补加 THF (30 mL) 后搅拌 10 min 过滤, 滤液减压浓缩, 得到 **80-2** (2.58 g, 15.63 mmol) 为无色液体。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.57 (quin, $J = 7.05$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 6.43$ Hz, 2H), 2.71 - 2.83 (m, 1H), 2.50 - 2.65 (m, 4H).

步骤二:

将 **80-2** (2.50 g, 15.1 mmol, 1.0 eq) 置于 100 mL 单口瓶中加入二氯甲烷 (25 mL) 和咪唑 (2.06 g, 30.3 mmol, 2.0 eq), TBSCl (3.42 g, 22.7 mmol, 1.5 eq) 加入到反应液中, 反应液室温搅拌过夜。反应液中加入水 (80 mL) 和二氯甲烷 (100 mL), 分出有机相用饱和食盐水反洗一次 (80 mL), 有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1-1:1), 得到 **80-3** (4.00 g, 14.3 mmol, 收率 94.5%) 为无色油。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.57 (quin, $J = 7.16$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J = 5.25$ Hz, 2H), 2.66 - 2.78 (m, 1H), 2.52 - 2.62 (m, 4H), 0.91 (s, 9H), 0.06 (s, 6H).

步骤三:

将 **M29** (1.00 g, 2.96 mmol, 1.0 eq) 溶于 DME (25 mL) 中, 加入 **80-3** (1.24 g, 4.44 mmol, 1.5 eq), TTMSS (1.10 g, 4.44 mmol, 1.5 eq), 碳酸钠 (0.63 g, 5.91 mmol, 2.0 eq), 置换氮气 10 min, 在氮气保护下加入 NiCl₂.dtbbpy (0.06 g, 0.15 mmol, 0.05 eq), [Ir(df(CF₃)ppy)₂(dtbbpy)]PF₆ (CAS 号: 870987-63-6) (0.03 g, 0.03 mmol, 0.01 eq), 置换氮气 10 min, 较准流速 S1 = 0.17 mL/min, 50°C,

保留时间 60 min, 冲洗管路, 开启光源($h\nu = 395\text{ nm}$, 24w)和泵, 60 min 后, 收集反应液。反应液中加入水(100 mL), 乙酸乙酯(100 mL $\times$ 2)萃取, 合并有机相用饱和氯化钠水溶液反洗一次(80 mL), 分出有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 柱层析纯化(石油醚 : 乙酸乙酯 = 5 : 1-1 : 2), 得到 **80-4** (560 mg, 1.22 mmol, 收率 41.4%)为黄色固体。

ESI-MS (m/z): 458.2 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (br s, 1H), 7.15 - 7.24 (m, 1H), 7.08 (q, $J = 7.96\text{ Hz}$, 1H), 6.65 - 6.70 (m, 1H), 5.18 - 5.24 (m, 1H), 3.74 - 3.76 (m, 2H), 3.64 - 3.72 (m, 3H), 3.61 (d, $J = 5.13\text{ Hz}$, 1H), 2.92 - 3.02 (m, 2H), 2.73 - 2.88 (m, 2H), 2.12 - 2.38 (m, 5H), 0.93 (d, $J = 8.38\text{ Hz}$, 9H), 0.09 (d, $J = 12.01\text{ Hz}$, 6H).

步骤四:

将 **80-4** (560 mg, 1.22 mmol, 1.0 eq)置于 40mL 单口瓶中加入 THF (5 mL), TBAF 的四氢呋喃溶液(2.40 mL, 2.45 mmol, 1M, 2.0 eq)加入到反应液中, 反应液室温搅拌过夜。反应液中加入水(30 mL), 乙酸乙酯(50 mL $\times$ 2)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=2:1-0:1), 得到的油状物加入乙酸乙酯(10 mL) 搅拌 30min 后过滤, 收集滤饼得到 **80-5** (110 mg, 0.32 mmol, 收率 26.2%)为白色固体。

ESI-MS (m/z): 344.1 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (br s, 1H), 7.12 - 7.25 (m, 1H), 7.08 (q, $J = 8.13\text{ Hz}$, 1H), 6.69 (dd, $J = 7.44, 5.44\text{ Hz}$, 1H), 5.22 (dd, $J = 12.01, 5.13\text{ Hz}$, 1H), 4.09 - 4.19 (m, 1H), 3.82 (d, $J = 6.75\text{ Hz}$, 1H), 3.62 - 3.72 (m, 4H), 2.92 - 2.99 (m, 1H), 2.70 - 2.89 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.40 - 2.50 (m, 2H), 2.19 - 2.32 (m, 2H), 2.06 - 2.15 (m, 1H).

步骤五:

将 **80-5** (80 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq)置于 40 mL 单口瓶中加入 DCM (3 mL), DMP (148 mg, 0.35 mmol, 1.5 eq)加入到反应液中, 反应液室温搅拌 5 h.反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液(10 mL), 二氯甲烷(10 mL $\times$ 2)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 得到 **80-6** (50 mg, 0.15 mmol, 收率 62.9%)为浅黄色固体。

ESI-MS (m/z): 342.1 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.75 - 10.10 (m, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.11 - 7.25 (m, 2H), 6.75 (d, $J = 7.70\text{ Hz}$, 1H), 5.20 - 5.30 (m, 1H), 4.17 - 4.21 (m, 1H), 3.66 - 3.77 (m, 3H), 3.26 - 3.36 (m, 1H), 2.95 - 3.04 (m, 1H), 2.74 - 2.92 (m, 3H), 2.45 - 2.66 (m, 3H), 2.24 - 2.30 (m, 1H).

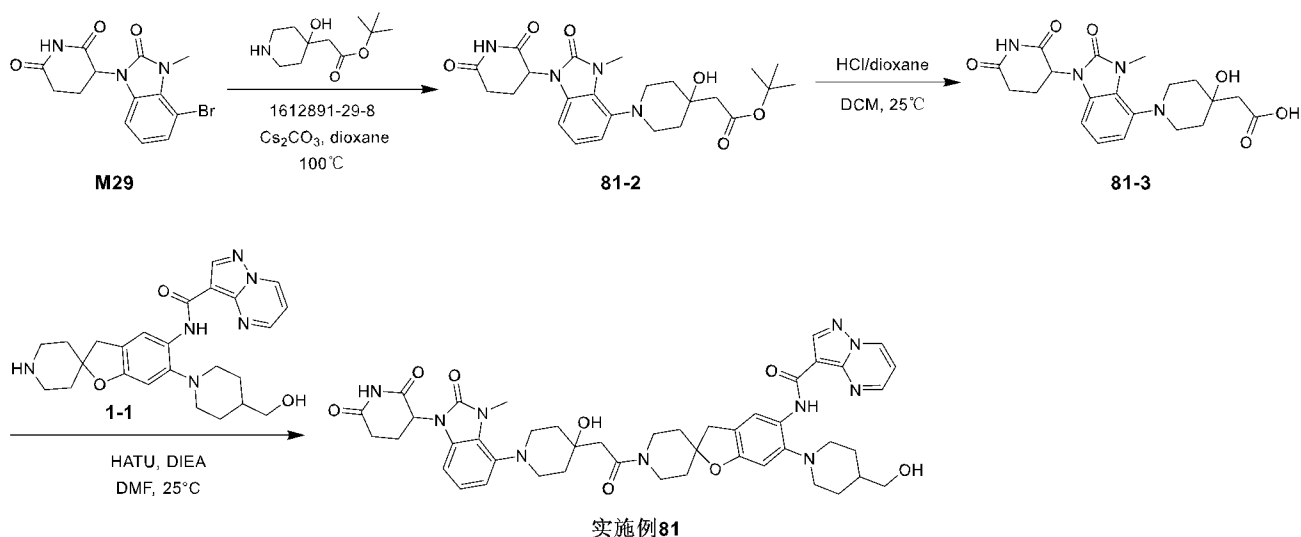
步骤六:

将 **80-6** (50 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq) 置于 40 mL 单口瓶中加入 DMA (2 mL), **1-1** (68 mg, 0.15 mmol, 1.0 eq), AcOH (18 mg, 0.29 mmol, 2.0 eq), 醋酸硼氢化钠 (37 mg, 0.18 mmol, 1.2 eq) 加入到反应液中, 反应液室温搅拌 2 h。反应液过滤后高效液相色谱分离纯化, 得到 **实施例 80** (22.29 mg, 0.03 mmol, 收率 19.3%) 为浅黄色固体。

ESI-MS (m/z): 788.5 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.09 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 9.36 (dd, $J = 7.00, 1.50$ Hz, 1H), 8.90 (dd, $J = 4.25, 1.50$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.34 (dd, $J = 7.07, 4.19$ Hz, 1H), 6.97 - 7.22 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 5.33 - 5.40 (m, 1H), 4.55 (t, $J = 5.44$ Hz, 1H), 3.93 - 4.21 (m, 1H), 3.51 - 3.62 (m, 3H), 3.40 (br t, $J = 5.00$ Hz, 2H), 2.84 - 3.03 (m, 5H), 2.56 - 2.74 (m, 6H), 2.32 - 2.46 (m, 6H), 2.12 - 2.23 (m, 1H), 1.69 - 2.05 (m, 9H), 1.48 - 1.65 (m, 3H).

实施例 81:



步骤一:

将 **M29** (300 mg, 0.89 mmol, 1.0 eq) 置于 40 mL 单口瓶, 加入 1,4-二氧六环 (3 mL) 后加入 2-(4-羟基哌啶-4-基)乙酸叔丁酯 (287 mg, 1.33 mmol, 1.5 eq) 和碳酸铯 (869 mg, 2.67 mmol, 3.0 eq), 最后加入钯催化剂 (CAS 号: 1612891-29-8) (74 mg, 0.09 mmol, 0.1 eq), 反应液在 100°C 下搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 加入水 (30 mL), 乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相用饱和氯化钠洗涤, 后用薄层色谱法 (二氯甲烷: 甲醇 = 15:1) 纯化, 得到 **81-2** (120 mg, 0.25 mmol, 收率: 28.6%) 为黄色固体。

ESI-MS (m/z): 473.5 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (s, 1H), 7.01 (br d, $J = 4.82$ Hz, 2H), 6.53 - 6.62 (m, 1H), 5.21

(dd, $J = 12.37, 5.20$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.16 - 3.28 (m, 2H), 2.89 - 2.99 (m, 3H), 2.67 - 2.87 (m, 3H), 2.46 (s, 2H), 2.17 - 2.27 (m, 1H), 1.73 - 1.91 (m, 4H), 1.50 (s, 9H).

步骤二:

将 **81-2** (110 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq) 置于 40 mL 单口瓶, 加入 DCM (1 mL) 后加入盐酸二氧六环溶液 (1 mL), 反应在 25°C 下搅拌 2 h。反应液减压浓缩, 得到 **81-3** (90 mg, 0.22 mmol, 收率: 92.8%) 为黄色固体。

ESI-MS (m/z): 417.4 $[M+H]^+$.

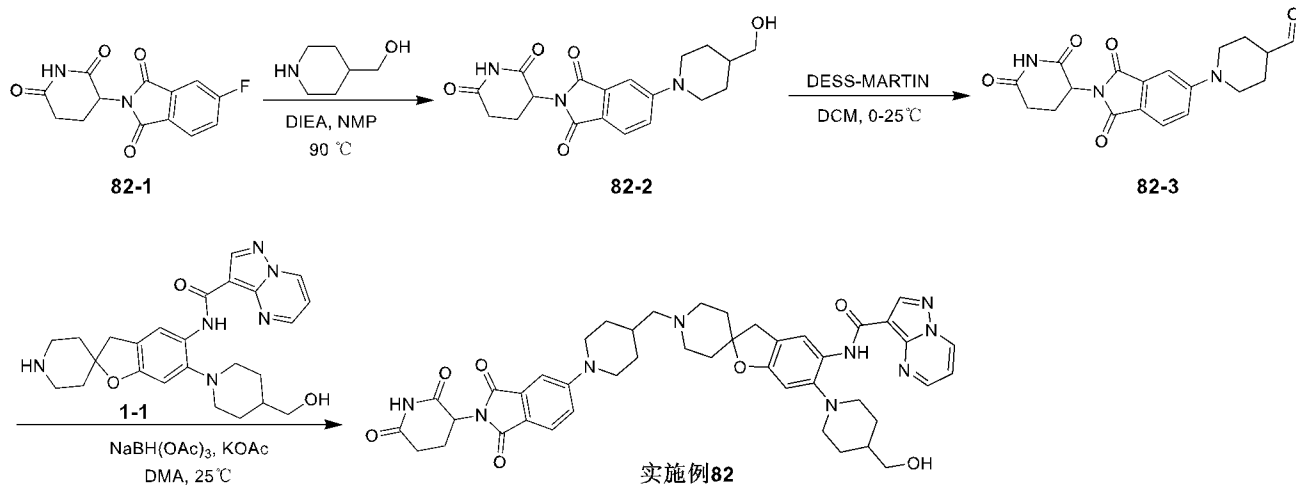
步骤三:

将 **1-1** (99 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq) 置于 40 mL 单口瓶, 加入 **81-3** (90 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq) 后加入 DIEA (83 mg, 0.65 mmol, 3.0 eq), 最后加入 HATU (90 mg, 0.24 mmol, 1.1 eq), 反应在 25°C 下搅拌 2 h。反应液通过高效液相色谱法进行纯化, 得到 **实施例 81** (89.26 mg, 0.10 mmol, 收率: 48.0%) 为黄色固体。

ESI-MS (m/z): 861.5 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 9.36 (dd, $J = 7.03, 1.53$ Hz, 1H), 8.90 (dd, $J = 4.16, 1.47$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.33 (dd, $J = 6.97, 4.16$ Hz, 1H), 6.90 - 7.01 (m, 2H), 6.86 (d, $J = 7.95$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.35 (dd, $J = 12.59, 5.26$ Hz, 1H), 4.96 (br s, 1H), 4.56 (t, $J = 4.83$ Hz, 1H), 3.70 - 3.93 (m, 2H), 3.55 - 3.67 (m, 4H), 3.37 - 3.49 (m, 3H), 3.00 - 3.11 (m, 4H), 2.82 - 2.97 (m, 5H), 2.58 - 2.76 (m, 6H), 1.95 - 2.04 (m, 1H), 1.68 - 1.90 (m, 10H), 1.46 - 1.65 (m, 3H).

实施例 82:



步骤一:

将 **82-1** (2.00 g, 7.24 mmol, 1.0 eq) 置于 100 mL 单口瓶中加入 NMP (40 mL), 加入哌啶-4-基甲醇 (830 mg, 7.24 mmol, 1.0 eq) 和 DIEA (2.81 g, 21.72 mmol, 3.0 eq), 90°C 搅拌 12 h。反应液中加入 H₂O (50 mL), 乙酸乙酯 (80 mL×2) 萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=0:1) 纯化, 得到 **82-2** (1.60 g, 4.31 mmol, 收率: 59.5%) 为黄色的油。

ESI-MS (*m/z*): 372.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (br s, 1H), 7.62 - 7.71 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 2.38 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 8.58, 2.38 Hz, 1H), 4.94 (dd, *J* = 12.28, 5.25 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 12.99 Hz, 2H), 3.51 - 3.58 (m, 2H), 3.36 - 3.42 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.34 - 2.41 (m, 2H), 2.08 - 2.17 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.31 - 1.43 (m, 2H).

步骤二:

将 **82-2** (500 mg, 1.35 mmol, 1.0 eq) 置于 100 mL 单口瓶中加入 DCM (5 mL), 降温到 0°C 加入 DMP (599 mg, 1.41 mmol, 1.05 eq), 25°C 下搅拌 2 h。反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液淬灭并调节 pH=7~8 后加入二氯甲烷 (10 mL×3) 萃取, 有机相用饱和氯化钠洗涤后无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析法 (石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 纯化, 得到 **82-3** (140 mg, 0.38 mmol, 收率: 28.2%) 为白色固体。

ESI-MS (*m/z*): 370.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.14 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.50 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.57, 1.94 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 12.88, 5.25 Hz, 1H), 4.00 (br d, *J* = 13.26 Hz, 2H), 3.18 - 3.29 (m, 2H), 2.87 - 3.03 (m, 1H), 2.58 - 2.80 (m, 4H), 1.95 - 2.03 (m, 2H), 1.57 - 1.69 (m, 2H).

步骤三:

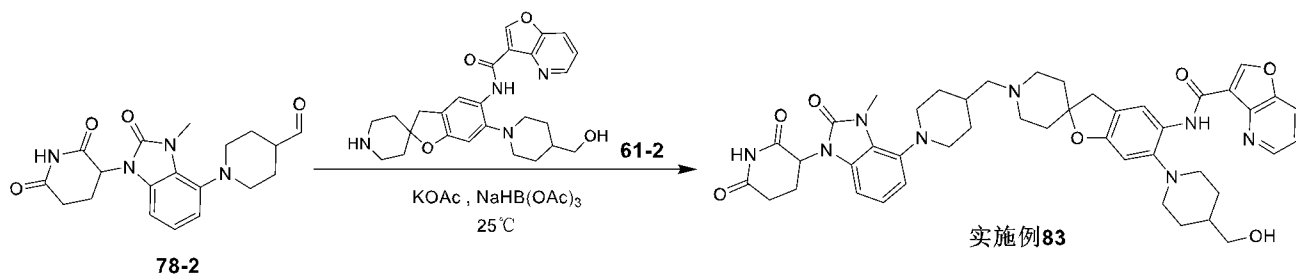
将 **82-3** (100 mg, 0.27 mmol, 1.0 eq) 置于 40 mL 单口瓶中加入 DMA (2 mL)、**1-1** (124 mg, 0.27 mmol, 1.0 eq), 醋酸钾 (79 mg, 0.81 mmol, 3.0 eq), 三乙酰氧基硼氢化钠 (57 mg, 0.27 mmol, 1.0 eq) 加入到反应液中, 25°C 下搅拌 1 h。反应液通过高效液相色谱法分离纯化, 得到 **实施例 82** (83.64 mg, 0.10 mmol, 收率: 37.9%) 为黄色固体。

ESI-MS (*m/z*): 816.4 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.11 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 9.37 (dd, *J* = 6.97, 1.47 Hz, 1H), 8.91 (dd, *J* = 4.03, 1.34 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.56 Hz, 1H), 7.30 - 7.38 (m, 2H), 7.20 - 7.28 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.08 (dd, *J* = 12.96, 5.26 Hz, 1H), 4.60 (t, *J* = 5.13 Hz, 1H), 4.07 (br d, *J* = 12.71 Hz, 2H), 3.41 - 3.43 (m, 3H), 2.91 - 3.03 (m, 6H), 2.55 - 2.72 (m, 5H), 2.34 - 2.48 (m,

2H), 2.20 (br d, $J = 6.97$ Hz, 2H), 1.98 - 2.08 (m, 1H), 1.71 - 1.89 (m, 9H), 1.50 - 1.66 (m, 3H), 1.08 - 1.24 (m, 2H).

实施例 83:

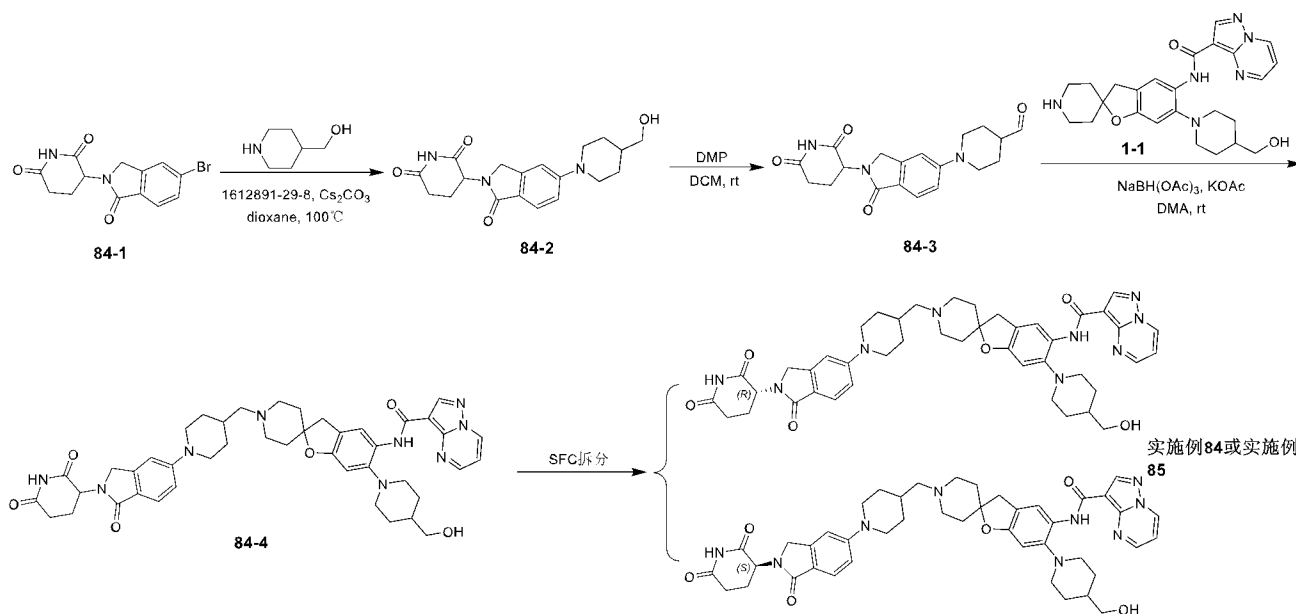


将 **78-2** (53 mg, 0.14 mmol) 置于 40 mL 单口瓶中加入 DMA (2 mL), 加入 **61-2** (66 mg, 0.14 mmol, 1.0 eq), 乙酸钾 (28 mg, 0.29 mmol, 2.0 eq), 醋酸硼氢化钠 (36 mg, 0.17 mmol, 1.2 eq), 反应液室温搅拌 2 h。反应液过滤后收集滤液进行高效液相色谱分离纯化, 得到 **实施例 83** (34.8 mg, 0.04 mmol, 收率 29.8%) 为白色固体。

ESI-MS (m/z): 817.5 $[M+H]^+$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.09 (br s, 1H), 10.93 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.75 (br d, $J = 4.41$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (br d, $J = 8.58$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.34, 4.77$ Hz, 1H), 6.94 - 7.01 (m, 1H), 6.85 - 6.92 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.36 (dd, $J = 12.40, 5.01$ Hz, 1H), 4.54 (t, $J = 5.13$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.38 (t, $J = 5.13$ Hz, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.84 - 3.04 (m, 5H), 2.56 - 2.76 (m, 7H), 2.42 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.96 - 2.05 (m, 1H), 1.67 - 1.91 (m, 9H), 1.45 - 1.67 (m, 4H), 1.32 (m, 2H).

实施例 84 和实施例 85:



步骤一:

将 **84-1** (200 mg, 0.62 mmol) 置于 40 mL 单口瓶中加入二氧六环 (4 mL), 哌啶-4-基甲醇(107 mg, 0.93 mmol, 1.5 eq), 碳酸铯(403 mg, 1.24 mmol, 2.0 eq), 催化剂 (CAS 号: 1612891-29-8) (60 mg, 0.06 mmol, 0.1 eq) 加入到反应液中, 反应液 100°C 搅拌 2 h。反应液中加入二氯甲烷(20 mL), 过滤, 滤液减压浓缩后柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇=15:1-10:1), 得到 **84-2** (120 mg, 0.34 mmol, 收率 54.2%) 为白色固体。

ESI-MS (m/z): 358.1 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.95 (s, 1H), 7.50 (br d, $J = 8.50$ Hz, 1H), 6.98 - 7.20 (m, 2H), 5.05 (dd, $J = 13.32, 5.07$ Hz, 1H), 4.49 (t, $J = 5.25$ Hz, 1H), 4.27 - 4.37 (m, 1H), 4.16 - 4.25 (m, 1H), 3.90 (br d, $J = 12.76$ Hz, 2H), 3.28 (br t, $J = 5.69$ Hz, 2H), 2.77 - 2.97 (m, 3H), 2.37 (br dd, $J = 13.01, 4.38$ Hz, 1H), 1.92 - 2.02 (m, 1H), 1.58 - 1.80 (m, 4H), 1.15 - 1.30 (m, 2H).

步骤二:

将 **84-2** (100 mg, 0.28 mmol, 1.0 eq) 置于 40 mL 单口瓶中加入 DCM (3 mL), DMP (125 mg, 0.29 mmol, 0.1 eq) 加入到反应液中, 反应液室温搅拌 1 h。反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液(10 mL), 二氯甲烷萃取(10 mL $\times$ 2), 合并有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 薄层色谱分离纯化(二氯甲烷: 甲醇 = 10:1), 得到 **84-3** (80 mg, 0.23 mmol, 收率 80.5%) 为黄色油。

ESI-MS (m/z): 356.1 $[M+H]^+$.

步骤三:

将 **84-3** (80 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq) 置于 40 mL 单口瓶中加入 DMA (2 mL), **1-1** (104 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq), 乙酸钾(44 mg, 0.45 mmol, 2.0 eq), 醋酸硼氢化钠(47 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq) 加入到反应液中, 反应液室温搅拌 2 h。反应液过滤, 滤液送高效液相色谱分离纯化, 得到 **84-4** (40 mg, 0.05 mmol, 收率 22.2%) 为黄色固体, 直接用于 SFC 拆分。

步骤四:

将 **84-4** (40 mg, 0.05 mmol) 进行 SFC 分离, 得到 **实施例 84** 和 **实施例 85**。

实施例 84 或 **实施例 85** (15.15 mg, 0.02 mmol, 收率 37.6%) 为黄色固体。纯度: 99.18%, 100% ee.

ESI-MS (m/z): 802.5 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.96 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 9.36 (d, $J = 7.05$ Hz, 1H), 8.90 (d, $J = 2.60$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.04$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 6.80, 4.45$ Hz, 1H), 7.02 - 7.11 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.05 (dd, $J = 13.42, 4.64$ Hz, 1H), 4.58 (t, $J = 5.44$ Hz, 1H), 4.16 - 4.37 (m, 2H), 3.89 (d, $J = 11.75$ Hz, 2H), 3.41 (m, 2H), 2.79 - 3.03 (m, 7H), 2.55 - 2.70 (m, 5H), 2.32 - 2.45 (m, 3H), 2.21 (m, 2H), 1.93 - 2.02 (m, 1H), 1.68 - 1.90 (m, 9H), 1.48 - 1.66 (m, 3H), 1.14 -

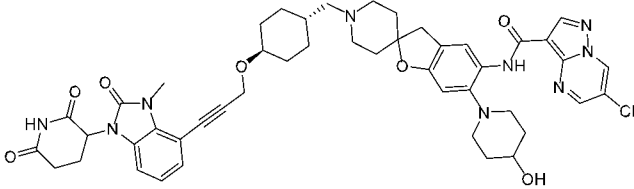
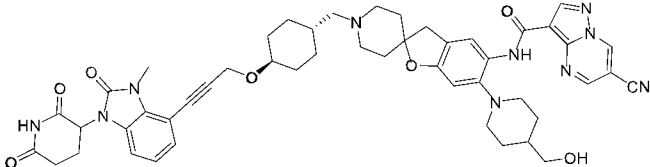
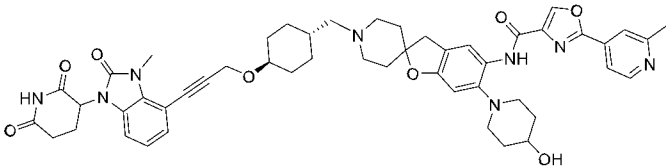
1.27 (m, 2H).

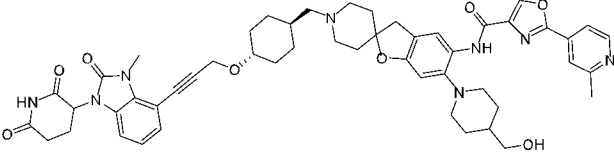
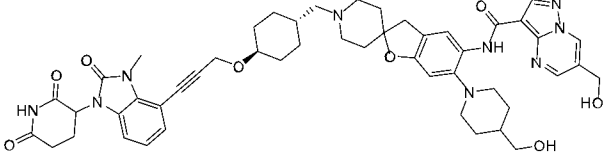
另一(15.98 mg, 0.02 mmol, 收率 39.6%)为黄色固体。

ESI-MS (m/z): 802.5 $[M+H]^+$.

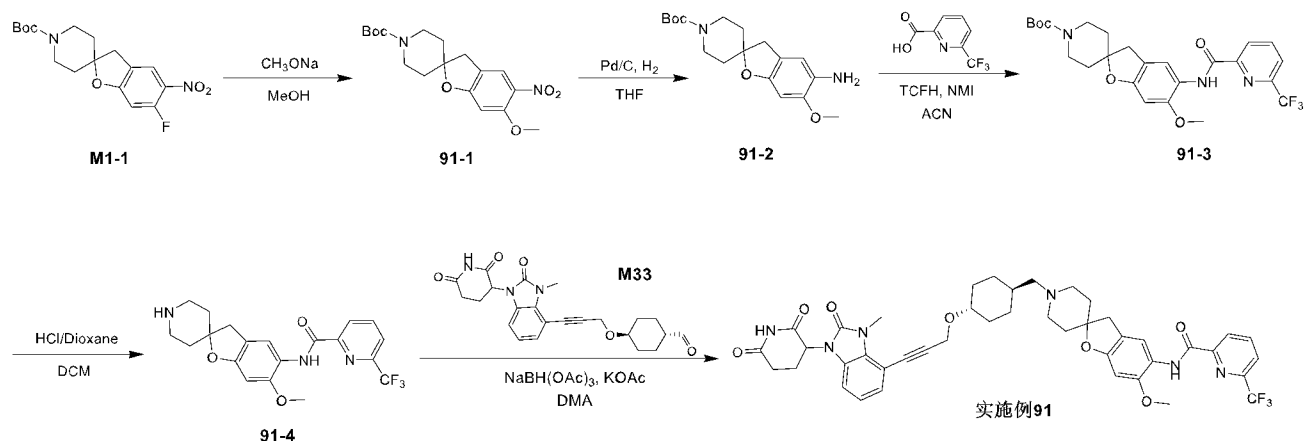
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.96 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 9.37 (d, $J = 6.31$ Hz, 1H), 8.91 (d, $J = 3.22$ Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.41$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 6.99, 4.14$ Hz, 1H), 6.99 - 7.13 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 5.05 (dd, $J = 13.36, 4.95$ Hz, 1H), 4.57 (t, $J = 5.32$ Hz, 1H), 4.16 - 4.39 (m, 2H), 3.83 - 3.96 (m, 2H), 3.39 - 3.43 (m, 2H), 2.79 - 3.05 (m, 7H), 2.54 - 2.71 (m, 5H), 2.33 - 2.46 (m, 3H), 2.16 - 2.26 (m, 2H), 1.94 - 2.02 (m, 1H), 1.69 - 1.89 (m, 9H), 1.48 - 1.65 (m, 3H), 1.14 - 1.27 (m, 2H).

采用实施例 34 的相似的合成方法, 采用相应的中间体合成, 结构表征数据如下表:

实施例	化学结构及结构表征数据
86	 ESI-MS (m/z): 890.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.14 (br s, 1H), 10.40 (s, 1H), 9.83 (d, $J = 2.01$ Hz, 1H), 8.91 (d, $J = 2.13$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.18 (br d, $J = 8.03$ Hz, 1H), 7.09 - 7.15 (m, 1H), 7.00 - 7.07 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.41 (dd, $J = 12.61, 5.46$ Hz, 1H), 4.79 (br d, $J = 4.39$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.65 (s, 4H), 3.38 - 3.52 (m, 2H), 2.83 - 3.02 (m, 5H), 2.63 - 2.77 (m, 4H), 2.29 - 2.46 (m, 3H), 1.99 - 2.17 (m, 5H), 1.69 - 1.94 (m, 10H), 1.41 - 1.54 (m, 1H), 1.12 - 1.25 (m, 2H), 0.83 - 0.97 (m, 2H).
87	 ESI-MS (m/z): 895.5 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.13 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 10.22 (d, $J = 1.88$ Hz, 1H), 9.17 (d, $J = 1.88$ Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 7.75$ Hz, 1H), 7.10 - 7.15 (m, 1H), 7.00 - 7.08 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.41 (dd, $J = 12.57, 5.44$ Hz, 1H), 4.65 (br d, $J = 1.50$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.44 (br s, 3H), 2.99 (s, 2H), 2.85 - 2.95 (m, 3H), 2.61 - 2.75 (m, 5H), 2.32 - 2.44 (m, 3H), 2.13 (br d, $J = 6.88$ Hz, 2H), 2.00 - 2.09 (m, 3H), 1.63 - 1.87 (m, 10H), 1.49 (br d, $J = 6.13$ Hz, 2H), 1.12 - 1.26 (m, 2H), 0.90 (q, $J = 11.84$ Hz, 2H).
88	 ESI-MS (m/z): 897.7 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.40 (dd, $J = 12.7, 5.2$ Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.72 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.90 (dd, $J = 28.1, 8.3$ Hz, 4H), 2.77 - 2.60 (m, 8H), 2.37 (s, 2H), 2.04 (dd, $J = 26.2, 14.4$ Hz, 6H), 1.83 (d, $J = 9.1$ Hz, 7H), 1.55 (s, 1H), 1.35 - 1.10 (m, 6H).

89	 ESI-MS (m/z): 911.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.13 (br s, 1H), 10.01 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 5.00$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.76 - 7.86 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 7.88$ Hz, 1H), 7.10 - 7.14 (m, 1H), 7.01 - 7.07 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.41 (dd, $J = 12.82, 5.19$ Hz, 1H), 4.61 (t, $J = 5.00$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.41 - 3.54 (m, 3H), 2.84 - 3.05 (m, 5H), 2.62 - 2.83 (m, 5H), 2.61 (s, 3H), 2.29 - 2.45 (m, 3H), 1.99 - 2.17 (m, 5H), 1.69 - 1.91 (m, 8H), 1.42 - 1.66 (m, 4H), 1.11 - 1.27 (m, 2H), 0.84 - 0.98 (m, 2H).
90	 ESI-MS (m/z): 901 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.90 (d, $J = 1.75$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 7.63$ Hz, 1H), 7.10 - 7.15 (m, 1H), 7.01 - 7.07 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.61 (t, $J = 5.63$ Hz, 1H), 5.41 (br dd, $J = 12.51, 5.25$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 5.50$ Hz, 2H), 4.56 (t, $J = 5.19$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.38 - 3.46 (m, 3H), 2.89 - 3.03 (m, 5H), 2.60 - 2.82 (m, 5H), 2.30 - 2.45 (m, 3H), 2.02 - 2.16 (m, 5H), 1.66 - 1.83 (m, 8H), 1.48 - 1.66 (m, 4H), 1.12 - 1.24 (m, 2H), 0.83 - 0.97 (m, 2H).

实施例 91:



步骤一:

将 **M1-1** (900 mg, 2.55 mmol, 1.0 eq) 置于 100 mL 单口瓶中加入甲醇钠 30% 甲醇溶液 (2.29 g, 12.7 mmol, 5.0 eq), 40°C 下搅拌 4h。向反应液中加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相合并后用饱和食盐水 (20 mL) 反洗一次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后得到 **91-1** (900 mg, 2.47 mmol, 收率 96.7%) 为黄色固体。

ESI-MS (m/z): 365.2 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 3.34 - 3.43 (m, 2H), 2.98 (s, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.69 - 1.79 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

步骤二:

向 75 mL 氢化瓶中加入 Pd/C 10% (900 mg), 加入 THF (7 mL), 将 **91-1** (900 mg, 2.47 mmol, 1.0

eq)的 THF 溶液(10 mL)加入到反应瓶中, 25°C, 50 psi 压力下搅拌 12h。反应液过滤, 滤液减压浓缩, 得到 **91-2** (800 mg, 2.39 mmol, 收率 96.9%)为黄色固体。

ESI-MS (m/z): 335.2 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.57 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.75 (br t, $J = 6.50$ Hz, 2H), 3.35 - 3.45 (m, 2H), 2.89 (s, 2H), 1.83 - 1.93 (m, 2H), 1.63 - 1.72 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

步骤三:

将 **91-2** (700 mg, 2.09 mmol, 1.0 eq)置于 100 mL 单口瓶中加入乙腈 (7 mL), 6-(三氟甲基)吡啶-2-羧酸 (400 mg, 2.09 mmol, 1.0 eq), NMI (0.8 mL, 10.4 mmol, 5.0 eq)与 TCFH (704 mg, 2.51 mmol, 1.2 eq)加入到反应液中, 室温搅拌 12h。将析出固体过滤, 滤饼减压浓缩, 得到 **91-3** (1.00 g, 1.97 mmol, 收率 94.1%)为白色固体。

ESI-MS (m/z): 508.2 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.31 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 7.75$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.10 (t, $J = 7.81$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 7.75$ Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.74 (m, 2H), 3.37 - 3.47 (m, 2H), 3.00 (s, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.68 - 1.77 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

步骤四:

将 **91-3** (500 mg, 0.99 mmol, 1.0 eq)置于 50 mL 单口瓶中加入 DCM (5 mL), 加入盐酸二氧六环溶液 (5 mL), 15°C下搅拌 2h, 将反应液减压浓缩后加入饱和碳酸氢钠水溶液至 pH=7-8, 过滤, 滤饼用水冲洗后减压浓缩, 得到 **91-4** (400 mg, 0.98 mmol, 收率 99.7%)为黄色固体。

ESI-MS (m/z): 408.0 $[M+H]^+$.

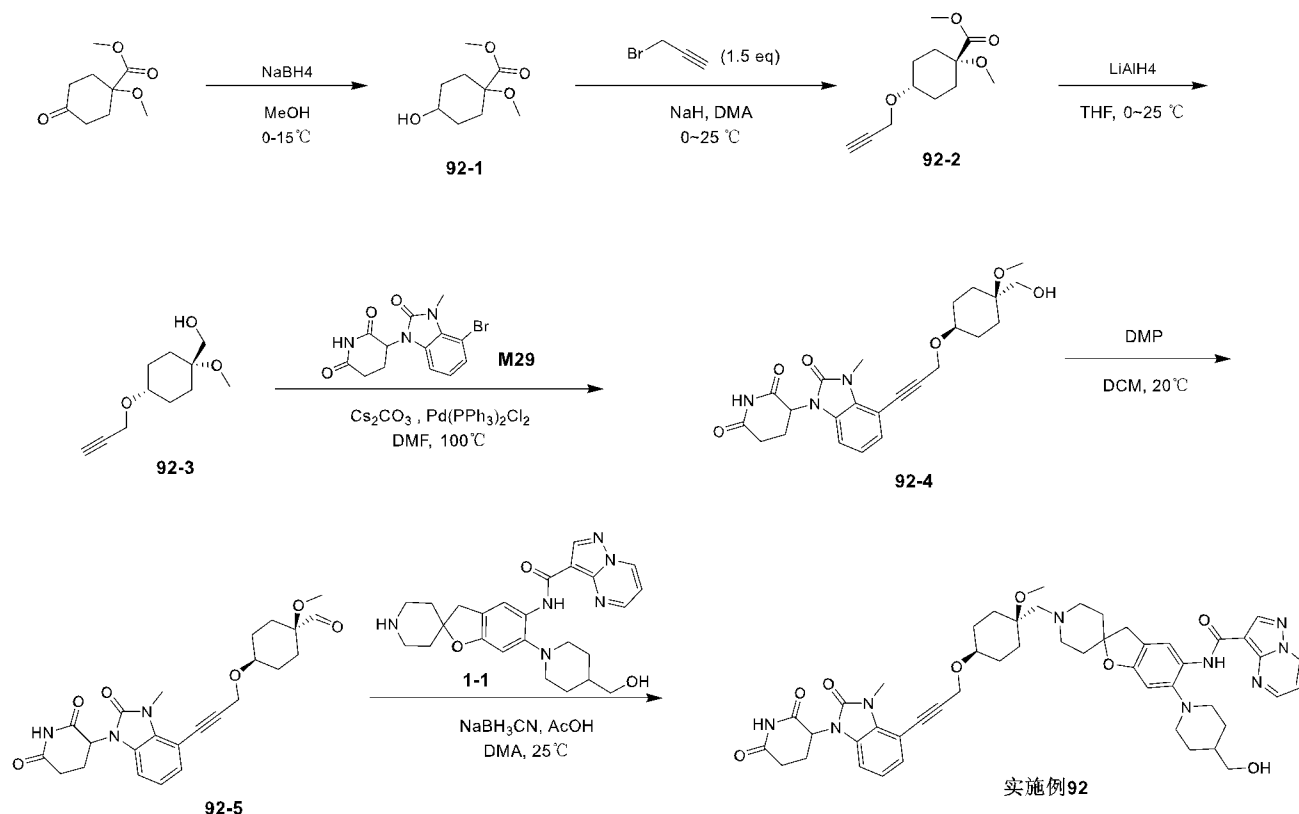
步骤五:

将 **91-4** (200 mg, 0.49 mmol, 1.0 eq)置于 50 mL 单口瓶中加入 DMA (3.5 mL), **M33** (207.89 mg, 0.49 mmol, 1.0 eq), KOAc (144mg, 1.47 mmol, 3.0 eq), 醋酸硼氢化钠 (103mg, 0.49 mmol, 1.0 eq)加入到反应液中, 室温搅拌 1h。反应液进行高效液相色谱法纯化, 得到**实施例 91** (161 mg, 0.20 mmol, 收率 40.2%)为黄色固体。

ESI-MS (m/z): 815.4 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.13 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.33 - 8.45 (m, 2H), 8.11 - 8.23 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 7.75$ Hz, 1H), 7.10 - 7.14 (m, 1H), 7.00 - 7.06 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.41 (br dd, $J = 12.69, 5.32$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.41 - 3.51 (m, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.84 - 2.94 (m, 1H), 2.59 - 2.78 (m, 2H), 2.38 (m, 3H), 2.11 (br d, $J = 7.13$ Hz, 2H), 1.97 - 2.07 (m, 3H), 1.68 - 1.88 (m, 6H), 1.38 - 1.52 (m, 1H), 1.11 - 1.23 (m, 2H), 0.82 - 0.96 (m, 2H).

实施例 92:



步骤一:

将甲基 1-甲氧基-4-氧亚基环己烷-1-甲酸酯 (25.0 g, 134 mmol, 1.0 eq)置于 250 mL 三口瓶中加入 MeOH (175 mL), 0°C下缓慢加入 NaBH₄ (10.2 g, 268 mmol, 2.0 eq), 冰浴搅拌 1.5h, 将饱和氯化铵水溶液 (200 mL)加入到反应液中, 再加入水(100 mL)使盐溶解, 乙酸乙酯(200 mL×3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后柱层析纯化 (石油醚 : 乙酸乙酯 = 5:1-1:1), 得到 **92-1** (14.0 g, 74.38 mmol, 收率 55.4%)为透明无色油状物。

ESI-MS (*m/z*): 189.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.72 (s, 3H), 3.59 - 3.68 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 1.98 - 2.07 (m, 2H), 1.78 - 1.86 (m, 2H), 1.67 - 1.75 (m, 2H), 1.51 - 1.62 (m, 2H).

步骤二:

将 **92-1** (5.00 g, 26.5 mmol, 1.0 eq)置于 100 mL 的三口瓶中加入 DMA (35 mL), 0°C下慢慢加入 NaH (1.59 g, 39.8 mmol, 1.5 eq), 0°C搅拌反应 5h, 3-溴丙炔 (5.93 g, 39.8 mmol, 1.5 eq)在 0°C下滴加到反应液中, 室温搅拌 12h。将反应液缓慢倒入饱和氯化铵水溶液(100 mL)中, 乙酸乙酯(150 mL×3)萃取, 分出有机相用饱和食盐水(100 mL)反洗一次, 有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 柱层析纯化(石油醚 : 乙酸乙酯 = 10 : 1-2 : 1), 得到 **92-2** (220 mg, 0.97 mmol, 收率 18.3%)

为黄色油状物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.13 (d, $J = 2.38$ Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.41 - 3.53 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.34 (t, $J = 2.32$ Hz, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.76 - 1.84 (m, 2H), 1.63 - 1.73 (m, 2H), 1.49 - 1.59 (m, 2H).

步骤三:

将 **92-2** (1.50 g, 6.63 mmol, 1.0 eq) 置于 100 mL 三口瓶中加入 THF (15 mL), 0°C 下滴加 LiAlH_4 的四氢呋喃溶液 (8.0 mL, 19.9 mmol, 3.0eq, 2.5M), 室温搅拌 2h。冰浴下加入水 (1mL), 15%NaOH 水溶液 (1mL), 水 (3mL) 淬灭反应, 加入乙酸乙酯 (40 mL) 搅拌 10min 后过滤, 滤液减压浓缩, 得到 **92-3** (1.13 g, 5.70 mmol, 收率 86.0%) 为黄色油状物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.20 (s, 2H), 3.49 - 3.56 (m, 1H), 3.46 (br s, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.41 (br s, 1H), 1.94 (m, 2H), 1.74 - 1.87 (m, 3H), 1.53 - 1.63 (m, 2H), 1.18 - 1.33 (m, 2H).

步骤四:

将 **M29** (800 mg, 2.37 mmol) 置于 100 mL 单口瓶中加入 DMF (10 mL), **92-3** (703 mg, 3.55 mmol, 1.5 eq) 和 Cs_2CO_3 (3.00 g, 9.46 mmol, 4.0 eq), 双三苯基磷二氯化钯 (184 mg, 0.24 mmol, 0.1 eq) 加入到反应液中, 100°C 下搅拌 2h。反应液中加入 THF (50 mL) 后过滤, 收集滤液减压浓缩, 柱层析纯化 (石油醚 : THF = 2:1-1:2), 得到的固体中加入乙酸乙酯 (10 mL) 搅拌 10min 后过滤, 收集滤饼, 得到 **92-4** (0.17 g, 0.37 mmol, 收率 15.8%) 为白色固体。

ESI-MS (m/z): 478.2 [$\text{M}+23$] $^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.12 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 7.75$ Hz, 1H), 7.10 - 7.15 (m, 1H), 7.00 - 7.07 (m, 1H), 5.40 (dd, $J = 12.69, 5.32$ Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.44 - 4.46 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.44 - 3.54 (m, 1H), 3.29 (d, $J = 5.63$ Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.83 - 2.96 (m, 1H), 2.63 - 2.79 (m, 2H), 1.99 - 2.09 (m, 1H), 1.70 - 1.82 (m, 4H), 1.32 - 1.45 (m, 2H), 1.19 - 1.31 (m, 2H).

步骤五:

将 **92-4** (130 mg, 0.29 mmol, 1.0 eq) 置于 40 mL 单口瓶中加入 DCM (3 mL), DMP (145 mg, 0.34 mmol, 1.2 eq) 加入到反应液中, 反应液室温搅拌 2h。反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液 (10 mL), 二氯甲烷 (10 mL $\times$ 2) 萃取, 有机相用饱和食盐水反洗一次 (8 mL), 分出有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 得到 **92-5** (80 mg, 0.18 mmol, 收率 61.8%) 为白色固体。

ESI-MS (m/z): 454.2 [$\text{M}+1$] $^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.15 (br s, 1H), 9.56 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 7.82$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 7.34$ Hz, 1H), 7.03 - 7.09 (m, 1H), 5.43 (dd, $J = 12.71, 5.38$ Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.67 (s, 3H),

3.54 - 3.64 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.86 - 2.98 (m, 1H), 2.65 - 2.80 (m, 2H), 2.01 - 2.10 (m, 1H), 1.78 - 1.93 (m, 4H), 1.39 - 1.61 (m, 4H).

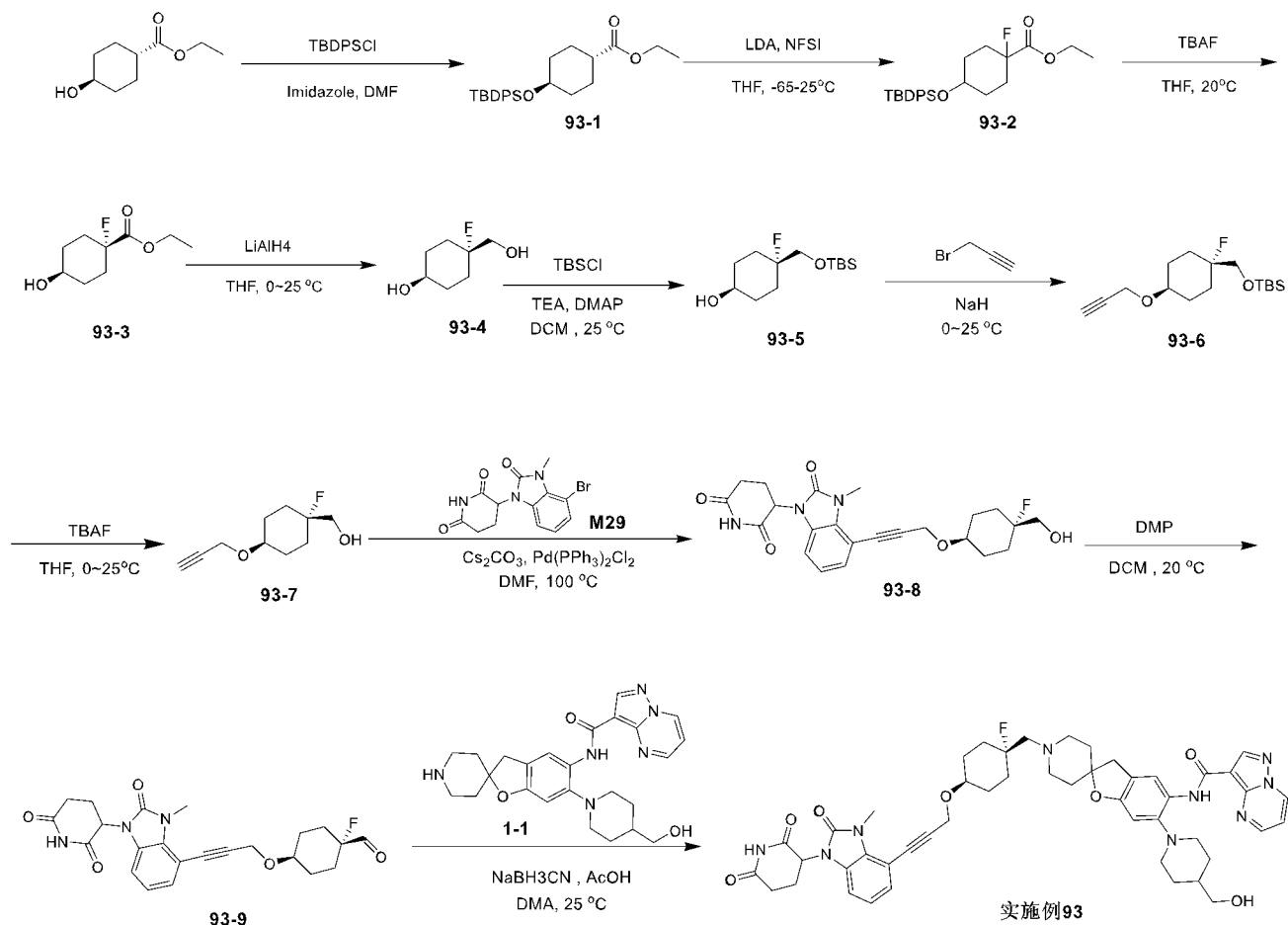
步骤六:

将 **92-5** (80 mg, 0.18 mmol, 1.0 eq) 置于 40 mL 单口瓶中加入 DMA (3 mL), **1-1** (82 mg, 0.18 mmol, 1.0 eq), AcOH (21.19 mg, 0.35 mmol, 2.0 eq), 氰基硼氢化钠 (22 mg, 0.35 mmol, 1.0 eq) 加入到反应液中, 反应液室温搅拌 2h。反应液过滤后高效液相色谱分离纯化, 得到**实施例 92** (40.79 mg, 0.05 mmol, 收率 25.7%) 为黄色固体。

ESI-MS (m/z): 900.5 $[M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.13 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 9.36 (dd, $J = 7.00, 1.38$ Hz, 1H), 8.90 (dd, $J = 4.13, 1.50$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.34 (dd, $J = 6.94, 4.19$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 7.88$ Hz, 1H), 7.11 - 7.16 (m, 1H), 7.01 - 7.07 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.41 (dd, $J = 12.63, 5.25$ Hz, 1H), 4.55 (t, $J = 5.32$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.47 - 3.56 (m, 1H), 3.40 (br t, $J = 5.19$ Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.85 - 3.00 (m, 5H), 2.60 - 2.76 (m, 6H), 2.52 - 2.58 (m, 2H), 2.33 (br s, 2H), 2.00 - 2.11 (m, 1H), 1.68 - 1.90 (m, 10H), 1.48 - 1.64 (m, 3H), 1.26 - 1.45 (m, 4H).

实施例 93:



步骤一:

将(1R,4R)-乙基 4-羟基环己甲酸酯 (20.0 g, 116 mmol, 1.0 eq)置于 1L 三口瓶中加入 DMF (140 mL)和咪唑 (8.70 g, 127 mmol, 1.1 eq), 二苯基叔丁基氯硅烷 (33.5 g, 122 mmol, 1.05 eq)在室温滴加到反应液中, 反应液室温搅拌过夜。反应液中加入水 (200 mL)和乙酸乙酯 (500 mL), 分出有机相用水洗一次 (100 mL), 饱和氯化钠洗一次 (80 mL), 有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 30 : 1-1 : 1), 得到 **93-1** (40.5 g, 98.63 mmol, 收率 84.9%)为无色油。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (dd, $J = 7.94, 1.44$ Hz, 4H), 7.35 - 7.46 (m, 6H), 4.07 (q, $J = 7.13$ Hz, 2H), 3.55 - 3.66 (m, 1H), 2.21 (tt, $J = 11.15, 3.42$ Hz, 1H), 1.81 - 1.95 (m, 4H), 1.27 - 1.47 (m, 4H), 1.21 (t, $J = 7.07$ Hz, 3H), 1.06 (s, 9H).

步骤二:

将 **93-1** (35.0 g, 85.2 mmol, 1.0 eq)置于 1L 三口瓶中加入 THF (150 mL), 反应液在氮气保护下 -65 $^\circ\text{C}$ 滴加 LDA (51.1 mL, 102 mmol, 1.2 eq), 滴加完后 -65 $^\circ\text{C}$ 搅拌 1h, NFSI (22.3 mL, 102 mmol, 1.2 eq)溶于 THF (150 mL)后 -65 $^\circ\text{C}$ 滴加到上述反应液中, 反应液室温搅拌过夜。反应液倒入饱和

氯化铵水溶液中(300 mL), 乙酸乙酯 (150 mL×2)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 柱层析纯化(石油醚 : 乙酸乙酯 = 100:1-10:1), 得到 **93-2** (36 g, 83.99 mmol, 收率 98.5%) 的为黄色油。

ESI-MS (m/z): 429.3 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 - 7.69 (m, 4H), 7.36 - 7.45 (m, 6H), 4.27 (q, $J = 7.13$ Hz, 2H), 4.09 - 4.14 (m, 1H), 2.32 - 2.53 (m, 2H), 1.76 - 1.85 (m, 2H), 1.58 - 1.69 (m, 4H), 1.35 (t, $J = 7.13$ Hz, 3H), 1.10 (s, 8H).

步骤三:

将 **93-2** (36.0 g, 83.9 mmol, 1.0 eq)置于 1L 单口瓶中加入 THF (300 mL), TBAF 溶液 (168.0 mL, 167.98 mmol, 1M, 2.0 eq)加入到反应液中, 反应液室温搅拌过夜。反应液减压浓缩后柱层析纯化(石油醚 : 乙酸乙酯 = 10 : 1-1 : 1)。得到 **93-3** (4.20 g, 22.08 mmol, 收率 26.3%)为浅黄色油。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.25 (q, $J = 7.13$ Hz, 2H), 4.10 - 4.16 (m, 1H), 2.17 - 2.37 (m, 2H), 1.79 - 1.98 (m, 4H), 1.69 - 1.78 (m, 2H), 1.32 (t, $J = 7.13$ Hz, 3H).

二维鉴定结论: NOESY: H-9 与 H-8 相关. 质子: H-7a (2.3ppm, $J = 36$ Hz)

结论: H-9e, F-13a.

步骤四:

将 **93-3** (5.00 g, 26.3 mmol, 1.0 eq)置于 100 mL 三口瓶中加入 THF (50 mL), 0°C 下滴加 LiAlH_4 (15.8 mL, 39.4 mmol, 2.5M, 1.5 eq)的四氢呋喃溶液, 反应液室温搅拌过夜。反应液在 0°C 下慢慢加入十水硫酸钠固体(5.0 g), 搅拌 1h 补加 THF(100 mL), 过滤, 收集滤液减压浓缩, 得到 **93-4** (3.00 g, 20.3 mmol, 收率 77.0%)为浅黄色油。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.92 (dt, $J = 4.97, 2.45$ Hz, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.48 (s, 1H), 1.72 - 1.86 (m, 4H), 1.53 - 1.68 (m, 4H).

步骤五:

将 **93-4** (3.00 g, 148 mmol, 1.0 eq)置于 100 mL 的三口瓶中加入 DCM (15 mL), TEA (2.25 g, 22.27 mmol, 1.1 eq)和 DMAP (20 mg, 0.20 mmol, 0.01 eq), 降温至 0°C 滴加 TBSCl (3.36 g, 22.27 mmol, 1.1 eq)的 DCM (15 mL)溶液, 反应液室温搅拌过夜。反应液中加入水 (80 mL)和二氯甲烷 (100 mL), 分出有机相用饱和食盐水洗一次 (80 mL), 有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 柱层析纯化(石油醚 : 乙酸乙酯 = 100 : 1-10 : 1), 得到 **93-5** (3.30 g, 12.6 mmol, 收率 62.1%)为无色油状物。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.08 (br d, $J = 2.00$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J = 19.76$ Hz, 2H), 1.77 - 1.95

(m, 4H), 1.60 - 1.72 (m, 4H), 0.91 (s, 9H), 0.08 (s, 6H).

步骤六:

将 **93-5** (5.50 g, 20.9 mmol, 1.0 eq) 置于 100 mL 三口瓶中加入 THF (50 mL), 0°C 下加入 NaH (1.26 g, 31.44 mmol, 1.5 eq), 0°C 搅拌 3h, 溴丙炔 (2.99 g, 25.2 mmol, 1.2 eq) 在 0°C 下滴加到反应液中, 反应液室温搅拌过夜。反应液倒入饱和氯化铵水溶液中 (80 mL), 乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取, 分出有机相用饱和食盐水反洗一次 (50 mL), 有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 柱层析分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 10:1-1:1), 得到 **93-6** (3.50 g, 11.6 mmol, 收率 55.6%) 为黄色油。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.15 (d, *J* = 2.25 Hz, 2H), 3.80 - 3.87 (m, 1H), 3.59 (d, *J* = 19.76 Hz, 2H), 2.40 (t, *J* = 2.31 Hz, 1H), 1.75 - 1.84 (m, 5H), 1.65 - 1.73 (m, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

步骤七:

将 **93-6** (3.50 g, 11.7 mmol, 1.0 eq) 置于 100 mL 单口瓶中加入 THF (35 mL), TBAF (23.3 mL, 23.3 mmol, 1M, 2.0 eq) 加入到反应液中, 反应液室温搅拌过夜。反应液减压浓缩后柱层析纯化 (石油醚 : 乙酸乙酯 = 10:1-1:1), 得到 **93-7** (2.00 g, 10.7 mmol, 收率 92.2%) 为浅黄色油。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.16 (d, *J* = 2.25 Hz, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.55 - 3.66 (m, 2H), 2.41 (t, *J* = 2.38 Hz, 1H), 1.72 - 1.83 (m, 8H).

步骤八:

将 **93-7** (1.00 g, 5.37 mmol, 2.0 eq) 置于 100 mL 单口瓶中加入 DMF (10 mL), **M29** (0.91 g, 2.68 mmol, 1.0 eq), 碳酸铯 (1.75 g, 5.37 mmol, 2.0 eq) 和双三苯基磷二氯化钼 (0.21 g, 0.27 mmol, 0.1 eq) 加入到反应液中, 反应液 100°C 搅拌 2h。反应液中加入 THF (150 mL), 搅拌 30min 后过滤, 收集滤液减压浓缩, 柱层析分离纯化 (石油醚:四氢呋喃 = 2:1-1:2), 得到的产物中加入乙酸乙酯 (8 mL) 搅拌 10min 后过滤, 收集滤饼, 得到 **93-8** (350 mg, 0.79 mmol, 收率 29.4%) 为白色固体。

ESI-MS (*m/z*): 444.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.13 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.88 Hz, 1H), 7.10 - 7.14 (m, 1H), 7.00 - 7.07 (m, 1H), 5.40 (dd, *J* = 12.63, 5.38 Hz, 1H), 4.90 (t, *J* = 6.00 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.83 (br s, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.42 (d, *J* = 6.00 Hz, 1H), 3.35 - 3.39 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.59 - 2.73 (m, 2H), 2.01 - 2.09 (m, 1H), 1.53 - 1.80 (m, 8H).

步骤九:

将 **93-8** (150 mg, 0.34 mmol, 1.0 eq) 置于 40 mL 单口瓶中加入 DCM (4 mL), 0°C 下慢慢加入 DMP

(288 mg, 0.68 mmol, 2.0 eq), 反应液室温搅拌 3h。反应液慢慢倒入饱和碳酸氢钠水溶液中 (10 mL), 二氯甲烷 (10 mL×2)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 柱层析分离纯化 (石油醚 : 四氢呋喃 = 1 : 2)。得到 **93-9** (100 mg, 0.23 mmol, 收率 67.0%)为白色固体。

ESI-MS (m/z): 442.3 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.72 (d, $J = 5.38$ Hz, 1H), 8.18 (br s, 1H), 7.18 (d, $J = 7.34$ Hz, 1H), 6.99 - 7.02 (m, 1H), 6.77 (d, $J = 7.34$ Hz, 1H), 5.21 (dd, $J = 12.47, 5.26$ Hz, 1H), 3.94 (br s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.68 - 3.01 (m, 3H), 1.67 - 2.11 (m, 9H).

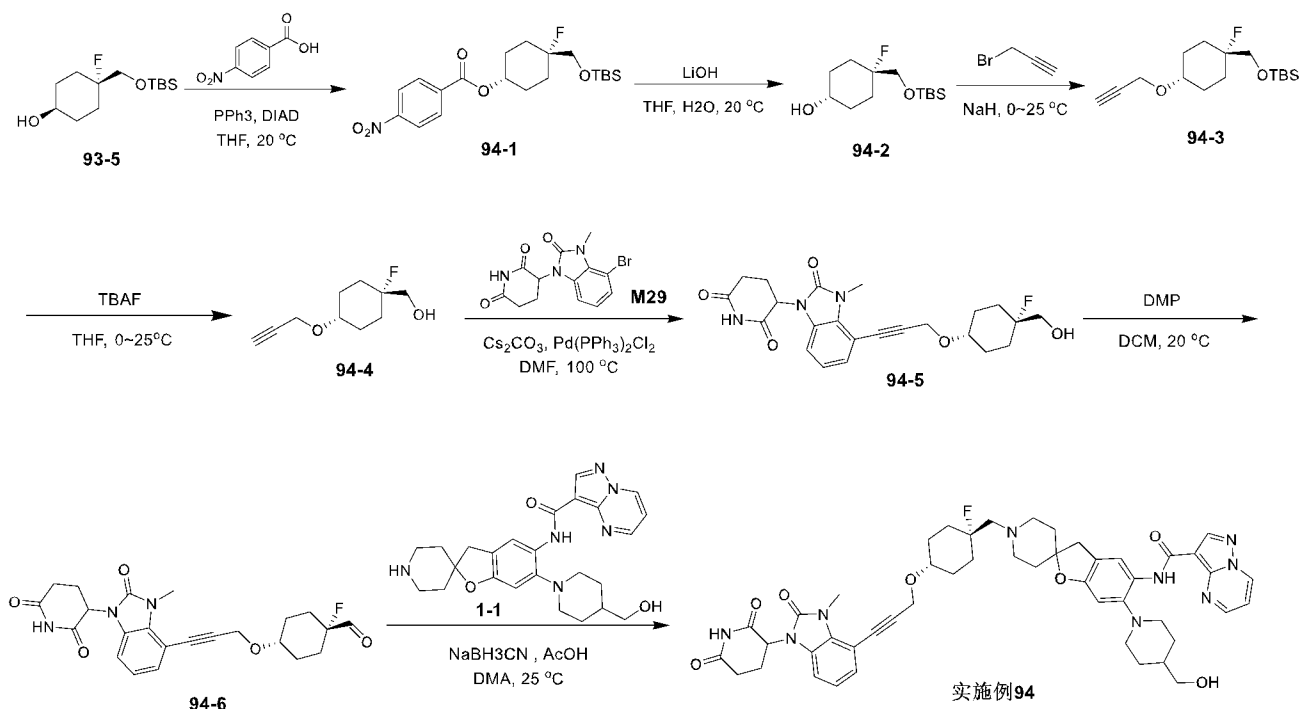
步骤十:

将 **93-9** (70 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq)置于 40 mL 单口瓶中加入 DMA (2 mL), **1-1** (73 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq), 氰基硼氢化钠 (20 mg, 0.32 mmol, 2.0 eq), AcOH (10 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq), 反应液室温搅拌 1h。反应液过滤后高效液相色谱分离纯化, 得到**实施例 93** (39.69 mg, 0.04 mmol, 收率 27.9%)为浅黄色固体。

ESI-MS (m/z): 888.4 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.16 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 9.33 - 9.42 (m, 1H), 8.88 - 8.97 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.36 (dd, $J = 6.93, 4.21$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.92$ Hz, 1H), 7.13 - 7.17 (m, 1H), 7.03 - 7.09 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.43 (dd, $J = 12.62, 5.44$ Hz, 1H), 4.59 (t, $J = 5.26$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.85 (br s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.42 (br t, $J = 5.01$ Hz, 3H), 2.87 - 3.04 (m, 5H), 2.56 - 2.79 (m, 8H), 2.01 - 2.10 (m, 1H), 1.68 - 1.88 (m, 14H), 1.51 - 1.66 (m, 3H).

实施例 94:



步骤一:

将 **93-5** (6.80 g, 25.9 mmol) 置于 250 mL 三口瓶中加入 THF (70 mL), 对硝基苯甲酸 (5.20 g, 31.1 mmol, 1.2 eq), 三苯基磷 (8.16 g, 31.1 mmol, 1.2 eq) 加入到反应液中, 反应液在 0°C 下滴加 DIAD (6.29 g, 31.1 mmol, 1.2 eq), 室温搅拌 2h。反应液中加入水 (100 mL), 乙酸乙酯 ($80\text{ mL} \times 2$) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水反洗一次 (50 mL), 分出有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 柱层析分离纯化 (石油醚 : 乙酸乙酯 = 30 : 1-10 : 1), 得到 **94-1** (3.50 g, 8.50 mmol, 收率 32.8%) 为白色固体。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 - 8.25 (m, 2H), 8.11 - 8.17 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 4.89 - 4.98 (m, 1H), 3.52 (d, $J = 16.63\text{ Hz}$, 2H), 1.78 - 1.95 (m, 5H), 1.44 - 1.69 (m, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

步骤二:

将 **94-1** (3.50 g, 8.50 mmol) 置于 100 mL 单口瓶中加入 THF (15 mL), 氢氧化锂 (710 mg, 17.0 mmol, 2.0 eq) 溶于 H_2O (15 mL) 加入到反应液中, 反应液室温搅拌过夜。反应液中加入水 (80 mL), 乙酸乙酯萃取 ($100\text{ mL} \times 2$), 合并有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 柱层析纯化 (石油醚 : 乙酸乙酯 = 10 : 1-1 : 1), 得到 **94-2** (1.70 g, 6.48 mmol, 收率 76.2%) 为无色油。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.60 - 3.67 (m, 1H), 3.56 (d, $J = 16.76\text{ Hz}$, 2H), 1.83 - 1.97 (m, 4H), 1.58 - 1.69 (m, 2H), 1.37 - 1.51 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

步骤三:

将 **94-2** (1.70 g, 6.48 mmol, 1.0 eq) 置于 100 mL 三口瓶中加入 THF (17 mL), 0°C 下加入 NaH (0.52 g, 12.9 mmol, 2.0 eq), 0°C 搅拌 3h, 溴丙炔 (1.16 g, 7.77 mmol, 1.2 eq) 在 0°C 滴加到反应液中, 反应液室温搅拌过夜。反应液倒入饱和氯化铵水溶液中 (80 mL), 乙酸乙酯 (100 mL × 2) 萃取, 分出有机相用饱和食盐水反洗一次 (50 mL), 有机相用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 柱层析分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1-1:1), 得到 **94-3** (1.30 g, 4.33 mmol, 收率 66.8%) 为浅黄色油。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.22 (d, *J* = 2.35 Hz, 2H), 3.56 (d, *J* = 16.70 Hz, 2H), 3.46 - 3.53 (m, 1H), 2.41 (t, *J* = 2.23 Hz, 1H), 1.87 - 1.98 (m, 4H), 1.59 - 1.70 (m, 2H), 1.39 - 1.55 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

步骤四:

将 **94-3** (1.30 g, 4.33 mmol, 1.0 eq) 置于 100 mL 单口瓶中加入 THF (10 mL), TBAF 溶液 (8.70 mL, 8.65 mmol, 1M, 2.0 eq) 加入到反应液中, 反应液室温搅拌过夜。反应液减压浓缩后柱层析纯化 (石油醚 : 乙酸乙酯 = 10 : 1-1 : 1), 得到 **94-4** (700 mg, 3.76 mmol, 收率 86.9%) 为浅黄色油。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.22 (d, *J* = 2.35 Hz, 2H), 3.59 (d, *J* = 19.67 Hz, 2H), 3.50 - 3.55 (m, 1H), 2.42 (t, *J* = 2.35 Hz, 1H), 2.04 - 2.10 (m, 2H), 1.88 - 1.96 (m, 2H), 1.59 - 1.72 (m, 2H), 1.34 - 1.52 (m, 2H).

步骤五:

将 **94-4** (550 mg, 2.96 mmol, 2.0 eq) 置于 100 mL 单口瓶中加入 DMF (6 mL), **M29** (500 mg, 1.48 mmol, 1.0 eq), 碳酸铯 (963 mg, 2.96 mmol, 2.0 eq) 和双三苯基磷二氯化钯 (115 mg, 0.15 mmol, 0.1 eq) 加入到反应液中, 反应液 100°C 搅拌 2h。反应液中加入 THF (30 mL), 过滤后滤液减压浓缩, 柱层析分离纯化 (石油醚 : 四氢呋喃 = 2 : 1-1 : 2), 得到的油状物中加入乙酸乙酯 (5 mL), 搅拌 10min 后过滤, 收集滤饼, 得到 **94-5** (80 mg, 0.18 mmol, 收率 12.2%) 为白色固体。

ESI-MS (*m/z*): 444.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (br s, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.75 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 7.94 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 7.38 Hz, 1H), 5.20 (dd, *J* = 12.57, 5.32 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.54 - 3.68 (m, 3H), 2.70 - 3.02 (m, 3H), 2.21 - 2.29 (m, 1H), 2.04 - 2.14 (m, 2H), 1.92 - 2.01 (m, 2H), 1.65 - 1.79 (m, 3H), 1.35 - 1.54 (m, 2H).

步骤六:

将 **94-5** (80 mg, 0.18 mmol, 1.0 eq) 置于 40 mL 单口瓶中加入 DCM (3 mL), DMP (114 mg, 0.27 mmol, 1.5 eq) 加入到反应液中, 室温搅拌 2h。反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液 (10 mL), 乙酸

乙酯(10 mL×2)萃取, 合并有机相无水硫酸钠干燥后浓缩, 薄层色谱分离纯化 (石油醚 : 四氢呋喃 = 0 : 1), 得到 **94-6** (70 mg, 0.16 mmol, 收率 87.9%)为白色固体。

ESI-MS (m/z): 442.2 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.13 (s, 1 H), 9.67 (d, J = 6.50 Hz, 1H), 7.11 - 7.21 (m, 2H), 7.01 - 7.08 (m, 1H), 5.41 (dd, J = 12.51, 5.13 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.63 - 3.68 (m, 4H), 2.84 - 2.97 (m, 1H), 2.59 - 2.78 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.81 - 1.94 (m, 3H), 1.66 - 1.76 (m, 2H), 1.40 - 1.53 (m, 2H).

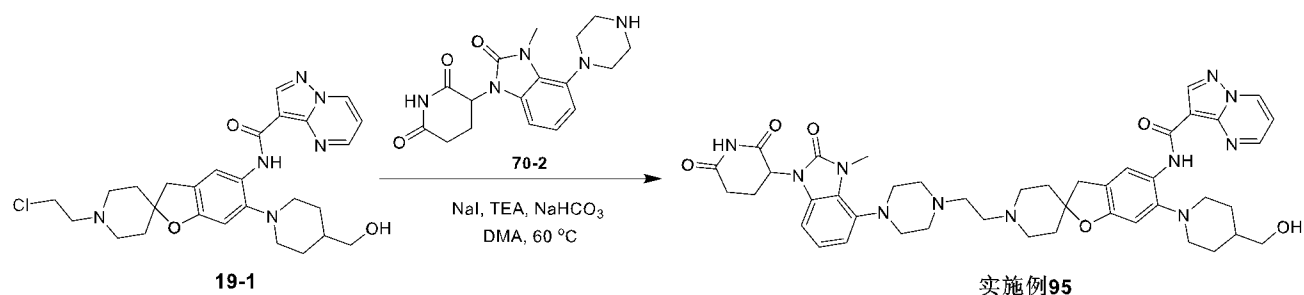
步骤七:

将 **94-6** (70 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq)置于 40 mL 单口瓶中加入 DMA (2 mL), **1-1** (73 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq), 冰乙酸 (10 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq), 氰基硼氢化钠 (15 mg, 0.24 mmol, 1.5 eq)加入到反应液中, 反应液室温搅拌 2h。反应液过滤后高效液相色谱分离纯化, 得到**实施例 94** (21.05 mg, 0.02 mmol, 收率 14.8%)为浅黄色固体。

ESI-MS (m/z): 888.5 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.13 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 9.36 (d, J = 7.00 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 3.88 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 6.94, 4.19 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.75 Hz, 1H), 7.11 - 7.16 (m, 1H), 7.01 - 7.08 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.41 (dd, J = 12.63, 5.25 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 5.19 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.59 (br s, 1H), 3.40 (t, J = 5.07 Hz, 3H), 2.86 - 3.02 (m, 5H), 2.56 - 2.78 (m, 7H), 2.47 (br s, 1H), 2.00 - 2.07 (m, 1H), 1.69 - 1.99 (m, 10H), 1.42 - 1.63 (m, 7H).

实施例 95:

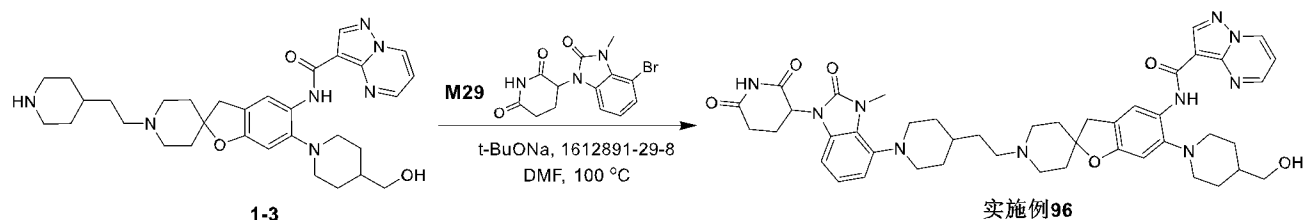


将 **19-1** (40 mg, 0.08 mmol, 1.0 eq)置于 40 mL 单口瓶中加入 DMF (1.5 mL), **70-2** (31 mg, 0.09 mmol, 1.2 eq), NaI (11 mg, 0.08 mmol, 1.0 eq), NaHCO₃ (27 mg, 0.32 mmol, 4.0 eq), TEA (32 mg, 0.32 mmol, 4.0 eq)加入到反应液中, 反应液 60°C搅拌过夜。反应液过滤后高效液相色谱分离纯化, 得到**实施例 95** (15.4 mg, 0.02 mmol, 收率 22.9%)为浅黄色固体。

ESI-MS (m/z): 832.5 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.12 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 9.38 (dd, $J = 7.00, 1.50$ Hz, 1H), 8.91 (dd, $J = 4.13, 1.38$ Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.35 (dd, $J = 7.00, 4.25$ Hz, 1H), 6.86 - 7.05 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 5.37 (dd, $J = 12.57, 5.19$ Hz, 1H), 4.59 (t, $J = 5.25$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.41 (m, 3H), 2.84 - 3.04 (m, 12H), 2.56 - 2.75 (m, 10H), 2.25 - 2.37 (m, 2H), 1.97 - 2.05 (m, 1H), 1.69 - 1.88 (m, 7H), 1.45 - 1.67 (m, 4H).

实施例 96:

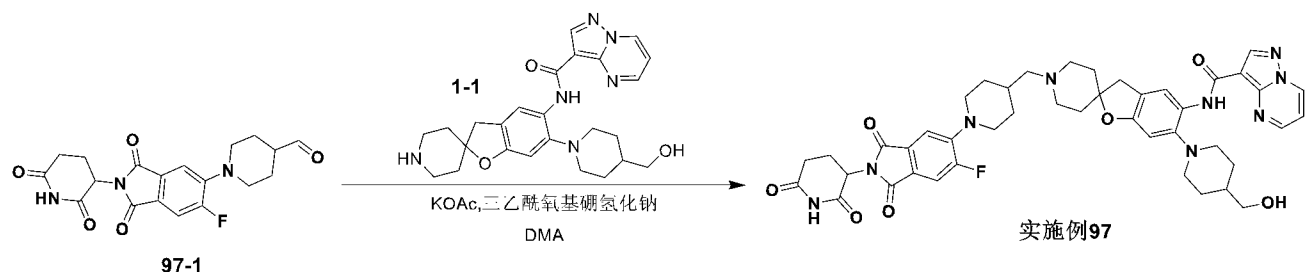


将 **M29** (20 mg, 0.06 mmol, 1.0 eq)与 **1-3** (33 mg, 0.06 mmol, 1.0 eq)置于 40 mL 单口瓶中加入 DMF (1 mL), 叔丁醇钠 (17 mg, 0.18 mmol, 3.0 eq)和 CAS: 1612891-29-8 (5 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq), 100°C搅拌 2 小时。将反应液进行高效液相色谱分离纯化, 得到**实施例 96** (1.44 mg, 收率 2.9%)为淡黄色固体。

ESI-MS (m/z): 831.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.85 - 11.37 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 9.35 (d, $J = 7.00$ Hz, 1H), 8.89 (br d, $J = 3.25$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.33 (dd, $J = 7.00, 4.25$ Hz, 1H), 6.95 - 7.02 (m, 1H), 6.89 - 6.94 (m, 1H), 6.86 (br d, $J = 8.00$ Hz, 1H), 6.70 - 6.75 (m, 1H), 5.34 (br dd, $J = 12.63, 5.75$ Hz, 1H), 4.56 (br t, $J = 5.13$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.02 - 3.13 (m, 3H), 2.88 - 3.01 (m, 5H), 2.59 - 2.74 (m, 7H), 2.30 - 2.46 (m, 5H), 1.96 - 2.06 (m, 1H), 1.66 - 1.88 (m, 9H), 1.35 - 1.64 (m, 8H).

实施例 97:



化合物 **97-1** 的合成过程参考专利 WO2022143856A1 说明书 P79-P80。

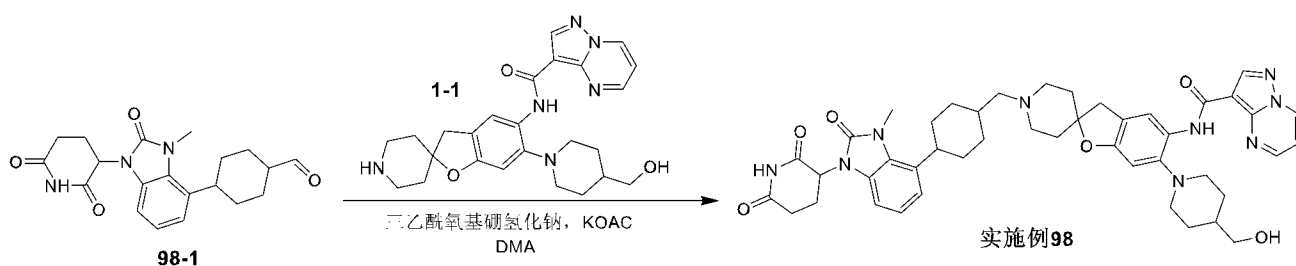
将 **1-1** (83 mg, 0.18 mmol), **97-1** (70 mg, 0.18 mmol), KOAc (35 mg, 0.36 mmol), 三乙酰氧基硼氢化钠(114 mg, 0.54 mmol)和 DMA (1 mL)加入 10 mL 单口瓶中, 室温搅拌 1 h。反应完毕后,

加入水(1 mL), 过滤, 柱层析分离。洗脱剂为 DCM:MeOH=1:0~10:1, 得到**实施例 97**, 黄色固体 50 mg。纯度 95.22%。

ESI-MS (m/z): 834.6 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.11 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 9.35 (dd, $J=6.96, 1.44$ Hz, 1H), 8.89 (dd, $J=4.14, 1.38$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.70 (d, $J=11.42$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=7.40$ Hz, 1H), 7.27 - 7.38 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.11 (dd, $J=12.86, 5.33$ Hz, 1H), 4.55 (t, $J=5.21$ Hz, 1H), 3.61 (br d, $J=11.54$ Hz, 2H), 3.40 (br t, $J=4.77$ Hz, 2H), 2.83 - 3.03 (m, 7H), 2.52 - 2.70 (m, 6H), 2.42 (br s, 2H), 2.22 (br d, $J=6.65$ Hz, 2H), 2.00 - 2.09 (m, 1H), 1.66 - 1.90 (m, 9H), 1.48 - 1.65 (m, 3H), 1.21 - 1.36 (m, 2H)。

实施例 98:



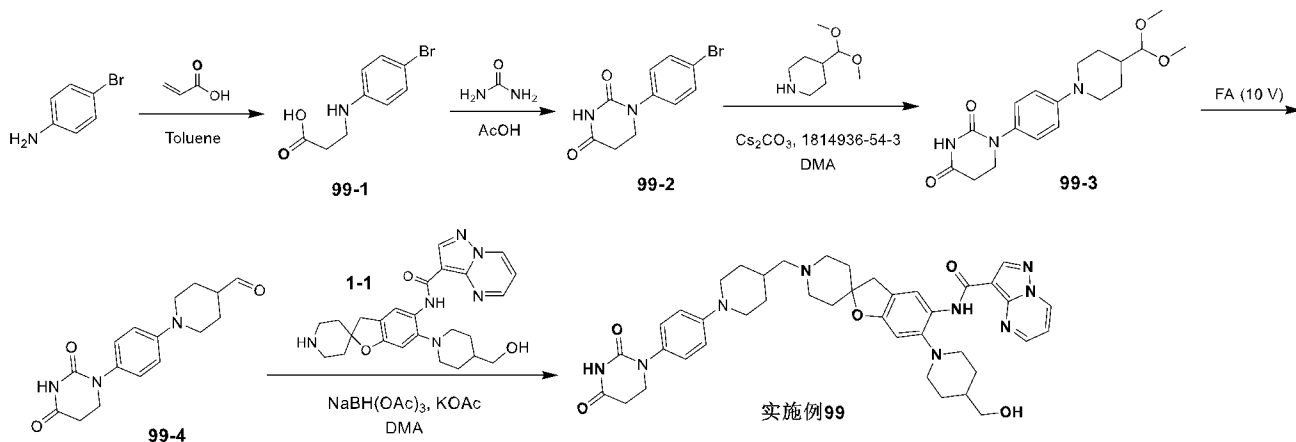
化合物 **98-1** 的合成过程参考 WO2022147465A1 说明书 P735 的合成方法。

将 **98-1** (88 mg, 0.19 mmol), **1-1** (70 mg, 0.19 mmol), KOAc (37 mg, 0.38 mmol), 三乙氧基硼氢化钠(120 mg, 0.57 mmol)和 DMA (1 mL)加入 100 mL 单口瓶中, 室温搅拌 1 h。反应完毕后, 加入水(1 mL), 过滤, 柱层析分离。洗脱剂为 DCM:MeOH=1:0~10:1。得到**实施例 98**, 黄色固体 30 mg。

ESI-MS (m/z): 816.7 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.10 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 9.33 - 9.40 (m, 1H), 8.90 (br d, $J=2.89$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.34 (dd, $J=6.84, 4.33$ Hz, 1H), 6.94 - 7.09 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 5.38 (br dd, $J=12.42, 5.40$ Hz, 1H), 4.56 (t, $J=5.21$ Hz, 1H), 3.56 - 3.61 (m, 3H), 3.40 (br t, $J=4.89$ Hz, 2H), 3.18 - 3.30 (m, 1H), 2.84 - 3.04 (m, 5H), 2.54 - 2.78 (m, 6H), 2.44 (br d, $J=7.28$ Hz, 3H), 1.49 - 2.06 (m, 20H)。

实施例 99:



步骤一：

将对溴苯胺(10.0 g, 58.1 mmol, 1.0 eq)置于 100 mL 单口瓶中加入甲苯(7 mL)和丙烯酸(5.03 g, 69.7 mmol, 1.2 eq), 100 °C下搅拌 8h。向反应液中加入 NaOH 水溶液(1 N, 200 mL), 分出水相加入 2M 盐酸调 pH 值为 3 后用乙酸乙酯(250 mL×3)萃取, 合并有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 柱层析分离 (石油醚:乙酸乙酯 = 10:1~0:1), 得到 **99-1** (10 g, 40.9 mmol, 70.5%)为浅棕色固体。

ESI-MS (m/z): Br, 244.0[M+1]⁺, 246.0 [M+3]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22 - 7.27 (m, 2H), 6.46 - 6.53 (m, 2H), 3.42 (t, J = 6.26 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 6.26 Hz, 2H).

步骤二：

将 **99-1** (5.00 g, 20.4 mmol, 1.0 eq)置于 100 mL 单口瓶中加入 AcOH (35 mL)和尿素(2.46 g, 40.9 mmol, 2.0 eq), 120°C下搅拌 12h。向反应液中加入水(100 mL)有白色固体析出, 过滤, 收集滤饼减压浓缩, 得到 **99-2** (2.5 g, 9.29 mmol, 收率 45.4%)。

ESI-MS (m/z): Br, 269.0[M+1]⁺, 271.0 [M+3]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.43 (s, 1H), 7.52 - 7.62 (m, 2H), 7.26 - 7.34 (m, 2H), 3.78 (t, J = 6.62 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 6.68 Hz, 2H).

步骤三：

将 **99-2** (300 mg, 1.11 mmol, 1.0 eq)与 DMA (3 mL)置于 50 mL 单口瓶中, 4-(二甲氧基甲基)哌啶 (532 mg, 3.34 mmol, 3.0 eq), Cs₂CO₃ (182 mg, 0.56 mmol, 3.0 eq), 催化剂(CAS 号: 1814936-54-3) (108 mg, 0.11 mmol, 0.1 eq)加入到反应液中, 氮气保护下 100°C搅拌 2h。将反应液减压浓缩后加入二氯甲烷, 过滤, 滤液减压浓缩后柱层析分离纯化(石油醚: 乙酸乙酯=5:1-0:1), 得到 **99-3** (120 mg, 0.35 mmol, 收率 31.0%)为浅黄色固体。

ESI-MS (m/z): 348.1 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53 (br s, 1H), 7.15 (d, $J = 9.01$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 9.01$ Hz, 2H), 4.09 (d, $J = 7.13$ Hz, 1H), 3.81 (t, $J = 6.69$ Hz, 2H), 3.71 (br d, $J = 12.26$ Hz, 2H), 3.38 (s, 6H), 2.81 (t, $J = 6.69$ Hz, 2H), 2.70 (td, $J = 12.26, 2.25$ Hz, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.37 - 1.54 (m, 2H).

步骤四:

将 **99-3** (72 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq) 置于 40 mL 单口瓶中加入甲酸 (3 mL), 25°C 下搅拌 2h, 将反应液在减压浓缩, 得到 **99-4** (62 mg, 0.21 mmol, 100.0%) 是棕色的油。

ESI-MS (m/z): 302.1 $[M+H]^+$.

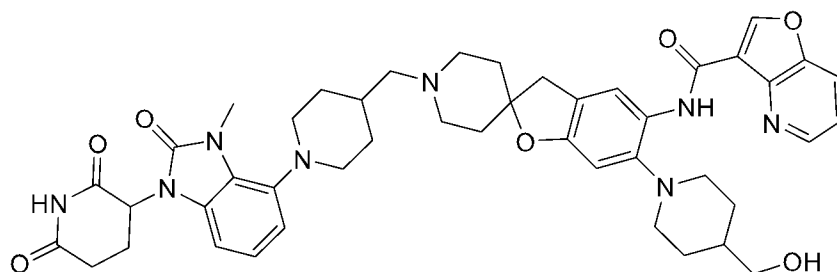
步骤五:

将 **99-4** (62 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq) 置于 50 mL 单口瓶中加入 DMA (2 mL), **1-1** (95 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq), KOAc (60 mg, 0.62 mmol, 3.0 eq), 三乙酰氧基硼氢化钠 (43 mg, 0.21 mmol, 1.0 eq) 加入到反应液中, 室温搅拌 1 h。反应液过滤后进行高效液相色谱分离纯化, 得到 **实施例 99** (65.0 mg, 0.09 mmol, 收率 42.2%) 为黄色固体。

ESI-MS (m/z): 748.6 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.49 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 9.36 (dd, $J = 6.88, 1.50$ Hz, 1H), 8.90 (dd, $J = 4.13, 1.50$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.34 (dd, $J = 7.00, 4.25$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 9.01$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 9.01$ Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.55 (t, $J = 5.32$ Hz, 1H), 3.65 - 3.73 (m, 4H), 3.40 (br t, $J = 5.25$ Hz, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.93 (d, $J = 10.51$ Hz, 2H), 2.62 - 2.72 (m, 8H), 2.22 (d, $J = 6.75$ Hz, 2H), 1.67 - 1.90 (m, 10H), 1.45 - 1.65 (m, 4H), 1.16 - 1.30 (m, 2H).

实施例 100:



实施例100

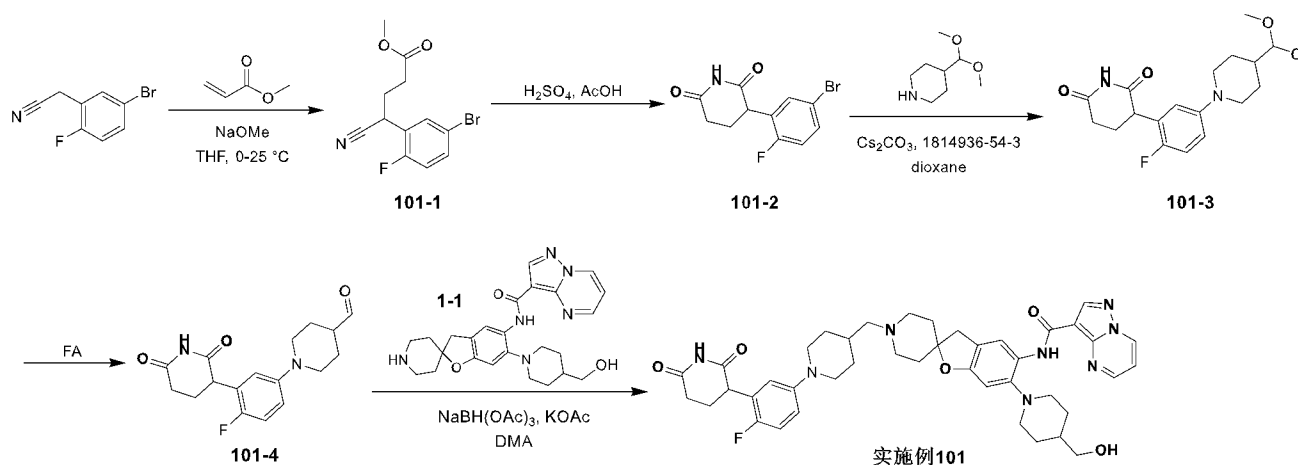
参考 **实施例 78** 相似的合成方法得到 **实施例 100**, 为白色固体。

ESI-MS (m/z): 817.5 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.09 (br s, 1H), 10.93 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.75 (br d, $J = 4.41$

Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (br d, $J = 8.58$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.34, 4.77$ Hz, 1H), 6.94 - 7.01 (m, 1H), 6.85 - 6.92 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 5.36 (dd, $J = 12.40, 5.01$ Hz, 1H), 4.54 (t, $J = 5.13$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.38 (t, $J = 5.13$ Hz, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.84 - 3.04 (m, 5H), 2.56 - 2.76 (m, 7H), 2.42 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.96 - 2.05 (m, 1H), 1.67 - 1.91 (m, 9H), 1.45 - 1.67 (m, 4H), 1.32 (m, 2H).

实施例 101:



步骤一:

将(5-溴-2-氟苯基)乙腈(5.00 g, 23.36 mmol, 1.0 eq)置于 100 mL 单口瓶中加入 THF (35 mL), 加入丙烯酸甲酯(2.21 g, 25.70 mmol, 1.1 eq), 降温至 0℃ 加入甲醇钠(0.13 g, 2.34 mmol, 0.1 eq), 25℃ 下搅拌 2h。反应液减压浓缩, 柱层析分离纯化(石油醚: 乙酸乙酯 = 1 : 1), 得到 **101-1** (670 mg, 1.43 mmol, 收率 8.1%)为白色固体。

ESI-MS (m/z): Br, 300.3[M+1]⁺, 302.0 [M+3]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (dd, $J = 6.54, 2.38$ Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.01 (t, $J = 9.17$ Hz, 1H), 4.24 (t, $J = 7.46$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.45 - 2.61 (m, 2H), 2.16 - 2.29 (m, 2H).

步骤二:

将 **101-1** (670 mg, 2.23 mmol, 1.0 eq)置于 40 mL 单口瓶中加入 AcOH (6.7 mL)和 H₂SO₄ (0.67 mL), 90℃ 搅拌 2h, 向反应液中加入水, 析出白色固体, 过滤, 收集滤饼减压浓缩, 得到 **101-2** (500 mg, 1.75 mmol, 收率: 78.3%)为白色固体。

ESI-MS (m/z): Br, 285.9 [M+1]⁺, 287.9 [M+3]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.92 (s, 1H), 7.50 - 7.61 (m, 2H), 7.20 (t, $J = 9.36$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $J = 12.87, 4.89$ Hz, 1H), 2.67 - 2.79 (m, 1H), 2.55 - 2.59 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.96 - 2.04 (m, 1H).

步骤三:

将 **101-2** (500 mg, 1.86 mmol, 1.0 eq)置于 50 mL 单口瓶中加入二氧六环(5 mL), 4-(二甲氧基甲基)哌啶 (834 mg, 5.24 mmol, 3.0 eq), Cs₂CO₃ (1708 mg, 5.24 mmol, 3.0 eq), 催化剂(CAS 号: 1814936-54-3)(170 mg, 0.17 mmol, 0.1 eq)加入到反应液中, 氮气保护下 100°C搅拌 2h。反应液中加入二氯甲烷 (20 mL), 过滤, 滤液减压浓缩, 柱层析分离(石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1-0:1), 得到 **101-3** (175 mg, 0.48 mmol, 收率: 27.5%)为黄色固体, 纯度: 88.4%。

ESI-MS (*m/z*): 365.1 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (br s, 1H), 6.86 - 6.96 (m, 1H), 6.73 - 6.83 (m, 1H), 6.59 - 6.68 (m, 1H), 4.02 (d, *J* = 7.25 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 11.26, 5.25 Hz, 1H), 3.45 - 3.52 (m, 2H), 3.30 (s, 6H), 2.67 - 2.76 (m, 1H), 2.49 - 2.66 (m, 3H), 2.11 - 2.30 (m, 2H), 1.74 - 1.82 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.32 - 1.45 (m, 2H).

步骤四:

将 **101-3** (160 mg, 0.44 mmol, 1.0 eq)置于 40 mL 单口瓶中加入甲酸 (5 mL), 25 °C 下搅拌 3h, 将反应液减压浓缩, 得到 **101-4** (139 mg, 0.44 mmol)为黄色的油。

ESI-MS (*m/z*): 319.1 [M+H]⁺.

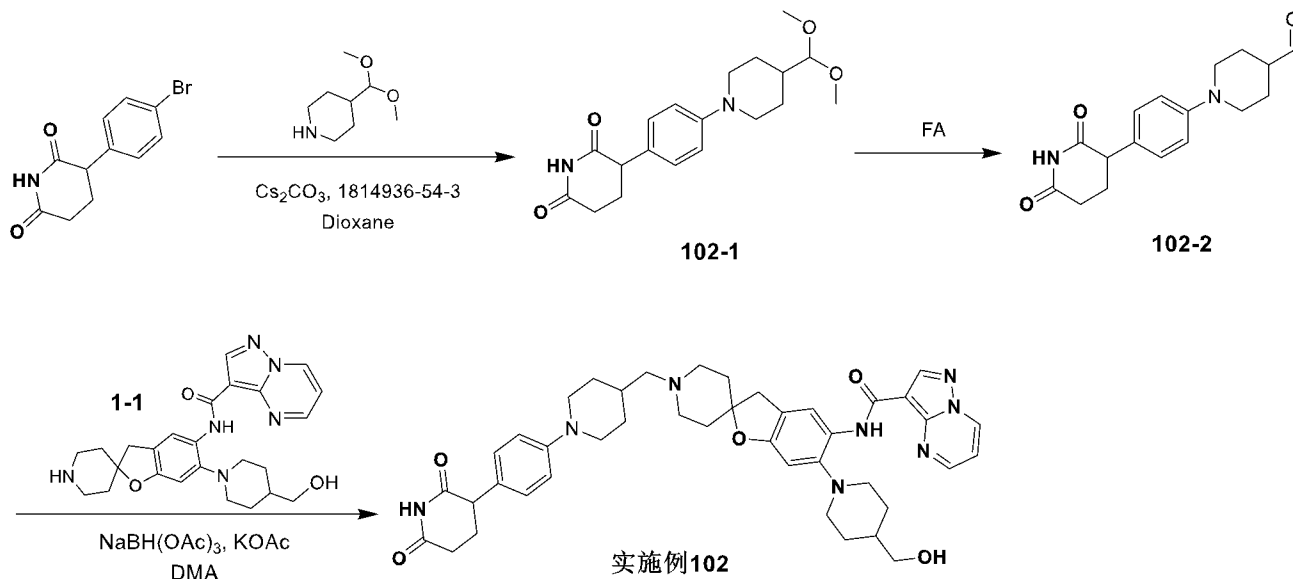
步骤五:

将 **101-4** (139 mg, 0.44 mmol, 1.0 eq)置于 50 mL 单口瓶中加入 DMA (4 mL), **1-1** (201 mg, 0.44 mmol, 1.0 eq), KOAc (128 mg, 1.31 mmol, 3.0 eq), 三乙酰氧基硼氢化钠 (92 mg, 0.44 mmol, 1.0 eq)加入到反应液中, 20°C搅拌 1h。反应液过滤后滤液进行高效液相色谱分离纯化, 得到**实施例 101** (127 mg, 0.17 mmol, 收率: 38.3%)为黄色固体, 纯度: 98.2%。

ESI-MS (*m/z*): 765.4 [M+H]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.84 (br s, 1H), 10.49 (s, 1H), 9.36 (dd, *J* = 7.03, 1.43 Hz, 1H), 8.90 (dd, *J* = 4.05, 1.43 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.33 (dd, *J* = 6.97, 4.23 Hz, 1H), 7.01 (t, *J* = 9.30 Hz, 1H), 6.80 - 6.91 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.56 (t, *J* = 5.25 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 12.58, 4.95 Hz, 1H), 3.58 (br d, *J* = 10.97 Hz, 2H), 3.40 (br t, *J* = 5.01 Hz, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.93 (br d, *J* = 10.97 Hz, 2H), 2.53 - 2.81 (m, 7H), 2.33 - 2.50 (m, 3H), 2.17 - 2.30 (m, 3H), 1.95 - 2.05 (m, 1 H), 1.69 - 1.90 (m, 8H), 1.47 - 1.68 (m, 4H), 1.14 - 1.28 (m, 2H).

实施例 102:



步骤一:

将 3-(4-溴苯基)哌啶-2,6-二酮 (500 mg, 1.86 mmol, 1.0 eq) 置于 50 mL 单口瓶中加入二氧六环 (5 mL), 4-(二甲氧基甲基)哌啶 (890 mg, 5.59 mmol, 3.0 eq), Cs_2CO_3 (1.82 g, 5.59 mmol, 3.0 eq), 1814936-54-3 (181 mg, 0.19 mmol, 0.1 eq) 加入到反应液中, 氮气保护下 100°C 搅拌 2h。反应液中加入 DCM (80 mL), 过滤, 滤液减压浓缩后柱层析分离纯化 (PE:EA=3:1~0:1), 得到 **102-1** (100 mg, 0.29 mmol, 收率 15.5%) 为黄色固体。

ESI-MS (m/z): 347.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (br s, 1H), 7.08 (d, $J = 8.63$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 8.63$ Hz, 2H), 4.09 (d, $J = 7.25$ Hz, 1H), 3.67 - 3.76 (m, 3H), 3.38 (s, 6H), 2.60 - 2.76 (m, 4H), 2.15 - 2.33 (m, 2H), 1.85 (br d, $J = 13.26$ Hz, 2H), 1.70 - 1.78 (m, 1H), 1.45 (m, 2H).

步骤二:

将 **102-1** (90 mg, 0.26 mmol, 1.0 eq) 置于 40 mL 单口瓶中加入甲酸 (4 mL), 25°C 下搅拌 1h, 将反应液减压浓缩, 得到 **102-2** (78.03 mg, 0.26 mmol) 为黄色油。

ESI-MS (m/z): 300.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

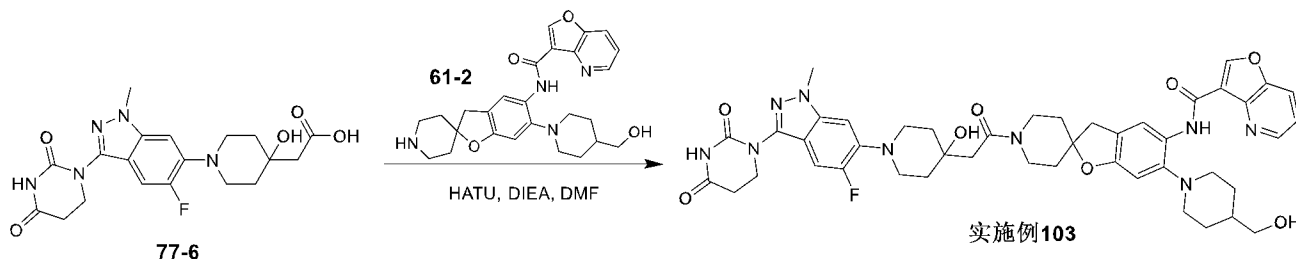
步骤三:

将 **102-2** (78 mg, 0.26 mmol, 1.0 eq) 置于 50 mL 单口瓶中加入 DMA (3 mL), **1-1** (120 mg, 0.26 mmol, 1.0 eq), KOAc (76 mg, 0.78 mmol, 3.0 eq), 三乙酰氧基硼氢化钠 (55 mg, 0.26 mmol, 1.0 eq) 加入到反应液中, 室温搅拌 1h, 反应液过滤后, 高效液相色谱分离纯化, 得到 **实施例 102** (67.41 mg, 0.09 mmol, 收率 34.8%) 为黄色固体。

ESI-MS (m/z): 747.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.78 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 9.36 (dd, $J = 7.03, 1.43$ Hz, 1H), 8.90 (dd, $J = 4.17, 1.55$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.30 - 7.37 (m, 1H), 7.04 (d, $J = 8.70$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.70$ Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.56 (t, $J = 5.25$ Hz, 1H), 3.63 - 3.77 (m, 3H), 3.40 (br t, $J = 5.13$ Hz, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.93 (br d, $J = 11.09$ Hz, 2H), 2.59 - 2.70 (m, 5H), 2.35 - 2.49 (m, 4H), 2.21 (br d, $J = 7.03$ Hz, 2H), 1.98 - 2.17 (m, 2H), 1.45 - 1.91 (m, 13H), 1.15 - 1.28 (m, 2H).

实施例 103:



将 **77-6** (300 mg, 0.72 mmol, 1.0 eq) 置于 40 mL 单口瓶中加入 DMF (5 mL), **61-2** (330 mg, 0.72 mmol, 1.0 eq), DIEA (185 mg, 1.43 mmol, 2.0 eq) 加入到反应液中, 最后加入 HATU (299 mg, 0.79 mmol, 1.1 eq), 室温搅拌 2h。反应液过滤后, 滤液进行高效液相色谱分离纯化, 得到**实施例 103** (357.08 mg, 0.40 mmol, 收率 55.6%) 为白色固体。

ESI-MS (m/z): 864.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.94 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.75 (d, $J = 4.17$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.22 - 8.30 (m, 1H), 7.51 - 7.66 (m, 1H), 7.34 (d, $J = 12.87$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 7.15$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.54 (t, $J = 5.13$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.84 - 3.93 (m, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.36 - 3.50 (m, 3H), 3.15 - 3.23 (m, 2H), 3.03 - 3.13 (m, 4H), 2.96 (m, 2H), 2.75 (t, $J = 6.68$ Hz, 2H), 2.59 - 2.70 (m, 4H), 1.66 - 1.95 (m, 10H), 1.44 - 1.65 (m, 3H).

实验例 1 对 THP-1 细胞中 IRAK4 的降解试验

在 6 孔细胞培养板中接种适量的 THP-1 细胞, 细胞板置于 5% 二氧化碳培养箱中 37°C 培养过夜, 然后再加入待测化合物的二甲亚砜溶液, 化合物终浓度在 0.0128~1000nM 范围内, 继续培养 24 小时后, 去掉培养基, 收集细胞至 1.5mL 的离心管中, 加入裂解液充分研磨后, 冰上放置 30 分钟, 15000 xg、4°C 离心 20 分钟, 取上清液用蛋白免疫印迹法 (Western Blot) 检测 IRAK4 蛋白水平。实验结果见表 1:

表 1 本发明化合物对 IRAK4 蛋白降解活性

实施例	DC ₅₀ (nM)	D _{max} %
-----	-----------------------	--------------------

实施例 1	1.09	91.9
实施例 3	4.14	93.5
实施例 6	9.65	85.1
实施例 14	3.40	89.2
实施例 15	2.22	86.0
实施例 19	2.18	87.9
实施例 21	3.58	91.6
实施例 23	3.08	88.3
实施例 28	3.38	86.5
实施例 29	7.12	92.8
实施例 32	1.53	95.4
实施例 33	1.66	94.8
实施例 34	2.20	90.6
实施例 35	4.69	93.4
实施例 36	2.27	86.5
实施例 37	3.32	90.5
实施例 38	2.81	88.8
实施例 41	3.86	90.5
实施例 44	6.38	84.9
实施例 45	1.52	87.4
实施例 46	1.37	87.0
实施例 51	2.00	83.9
实施例 52	5.25	89.2
实施例 53	2.77	77.5
实施例 54	3.50	91.1
实施例 55	3.44	89.3
实施例 56	7.79	90.4
实施例 57	3.30	88.1
实施例 58	3.69	85.6
实施例 59	1.17	88.6
实施例 62	7.34	82.8
实施例 63	5.57	86.2
实施例 64	1.30	89.3
实施例 69	2.76	90.6
实施例 70	1.10	91.2
实施例 72	7.70	92.6
实施例 74	2.78	86.2
实施例 75	2.18	86.4
实施例 76	1.92	87.5
实施例 77	1.28	85.7
实施例 78	0.86	94.0
实施例 79	1.55	89.5
实施例 80	0.64	83.4
实施例 81	1.02	90.2
实施例 82	3.44	85.6
实施例 84	1.13	88.3

实施例 85	0.66	89.8
实施例 86	2.98	86.2
实施例 87	4.06	90.0
实施例 88	5.40	89.0
实施例 89	6.02	84.6
实施例 90	2.24	87.1
实施例 92	3.68	88.5
实施例 94	5.94	87.7
实施例 95	0.89	95.0
实施例 96	1.65	92.0
实施例 97	7.85	87.9
实施例 98	1.10	88.6

实验结果显示，本发明化合物对 IRAK4 蛋白均有良好的降解作用。

实验例 2：小鼠药代动力学试验

1. 试验方法：

取 20~30 g 雄性小鼠 6 只，分为两组，一组 2 mg/kg 静脉注射给药，一组 10 mg/kg 灌胃给药。分别于给药后 0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、8 和 24 h 采血，血浆样本经前处理后，以 LC/MS/MS 在 MRM 模式下检测，并建立合适的标准曲线对血浆样品中目标化合物进行定量，以获得血浆中药物浓度-时间曲线。采用 WinNonlin 软件以非房室模型计算药动力学参数。

2. 试验结果：

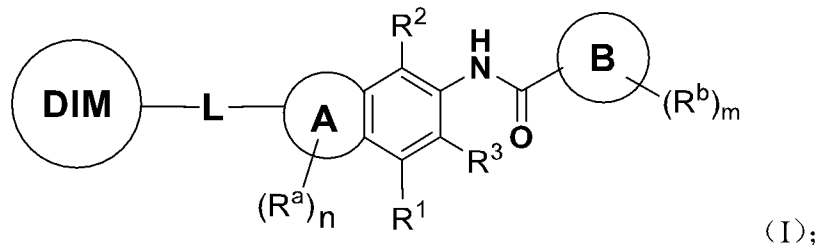
对本发明化合物进行了上述药代动力学试验，结果见表 2：

表 2 本发明化合物的小鼠药代动力学结果

实施例	p.o. (10 mg/kg)				i.v. (2 mg/kg)	
	T _{1/2} (h)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (h*ng/mL)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-t} (h*ng/mL)
15	23.6	6.00	1323	23205	22.2	14394
34	3.70	2.00	1540	14793	2.69	7155
35	4.34	2.00	2073	23388	3.78	10556
36	3.22	2.00	1743	17969	2.84	8726
37	3.94	4.00	2150	29312	3.36	12121
38	4.27	4.00	2277	26962	4.07	11671
41	2.62	2.00	2987	21210	2.13	5122
45	4.40	2.00	1190	7391	2.02	3192
46	3.82	4.00	3493	42143	2.76	14148
55	3.36	1.00	1120	10007	3.00	6192
70	2.28	2.00	870	6678	3.10	7877
77	3.85	1.00	4830	38237	4.68	12939
78	6.58	1.00	2603	44945	33.0	32728
95	2.78	2.00	1210	11149	2.16	4567

实验结果表明，本发明化合物在小鼠体内具有较好的药代动力学性质。

1. 一种化合物，其为如式 (I) 所示的化合物，或式 (I) 所示的化合物的异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药，



其中：

环 A 为具有 0-3 个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的 8-13 元螺环；

环 B 为苯基、萘基、5-6 元单环杂芳基或 9-10 元双环杂芳基；

R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地为氢、氘、卤素、CN、OH、NO₂、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 烷氧基、-(C₀₋₃ 亚烷基)-C₃₋₆ 环烷基或 -(C₀₋₃ 亚烷基)-3-8 元杂环基，其中，所述 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 烷氧基、-(C₀₋₃ 亚烷基)-C₃₋₆ 环烷基和 -(C₀₋₃ 亚烷基)-3-8 元杂环基可独立任选地被 1、2 或 3 个选自氘、卤素、氧代、CN、OH、NO₂、NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 羟基烷基和 C₁₋₃ 卤代烷基的取代基所取代；

各 R^a 和 R^b 独立地为氢、氘、卤素、氧代、CN、NO₂、-R^c、-OR^c、-SR^c、-N(R^c)₂、-C(R^c)₃、-S(=O)₂R^c、-S(=O)₂N(R^c)₂、-S(=O)R^c、-S(=O)(N(R^c)R^c)、-P(=O)(OR^c)₂、-P(=O)(N(R^c)₂)₂、-CF(R^c)₂、-CF₂(R^c)、-CF₃、-C(R^c)₂-OR^c、-C(R^c)₂-N(R^c)₂、-C(=O)R^c、-C(=O)OR^c 或 -C(=O)N(R^c)₂；或相同原子上的两个 R^a 基团任选地与其中间原子结合在一起形成 C₃₋₄ 环烷基或 3-4 元杂环基；各 R^4 独立地为 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、苯基、C₃₋₇ 环烷基、3-7 元杂环基或 5-6 元杂芳基环，所述 R^4 可独立任选地被 1、2 或 3 个选自氘、卤素、CN、OH、NO₂、NH₂、氧代、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基和 C₁₋₃ 卤代烷基的取代基所取代；

各 R^c 独立地为氢、氘、C₁₋₆ 烷基、苯基、C₄₋₇ 环烷基、4-7 元杂环基或 5-6 元杂芳基，所述 C₁₋₆ 烷基、苯基、C₄₋₇ 环烷基、4-7 元杂环基和 5-6 元杂芳基可独立任选地被 1、2 或 3 个选自氘、卤素、氧代、CN、OH、NO₂、NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基和 C₁₋₃ 卤代烷基的取代基所取代；或相同原子上的两个 R^c 基团任选地与其中间原子结合在一起形成 C₄₋₇ 环烷基、具有 0-3 个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的 4-11 元的桥接双环或螺环，所述 C₄₋₇ 环烷基和具有 0-3 个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的 4-11 元的桥接双环或螺环可进一步任选地被 1、2 或 3 个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH、NO₂、NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基和 C₁₋₃ 卤代烷基的取代基所取代；

m 和 n 各自独立为 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8;

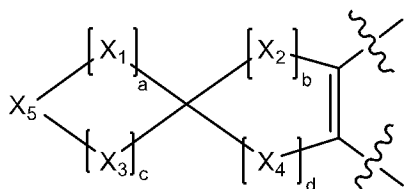
L 为 C_{1-20} 亚烷基, 其中 1、2、3、4 或 5 个亚甲基可独立任选地被选自 $-CR^d=CR^d-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-C(R^d)_2-$ 、 $-Cy-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 和 $-N(R^d)-$ 的单元所置换;

其中各 $-Cy-$ 独立地为 C_{4-7} 环烷基、4-11 元杂环基、5-11 元螺环基、5-11 元桥接双环基、苯基、5-6 元杂芳基, 所述各 $-Cy-$ 可独立任选地被 1、2 或 3 个选自氘、卤素、CN、OH、 NO_2 、 NH_2 、氧代、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基和 $-C_{1-3}$ 卤代烷基的取代基所取代;

各 R^d 独立地为氢、氘、卤素、CN、OH、 NO_2 、 NH_2 或 C_{1-3} 烷基;

以及 DIM 为 E3 泛素连接酶结合部分。

2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中环 A 为:



其中:

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 各自独立地为 CH_2 、 $-C(=O)-$ 、 NH 、O 或 S;

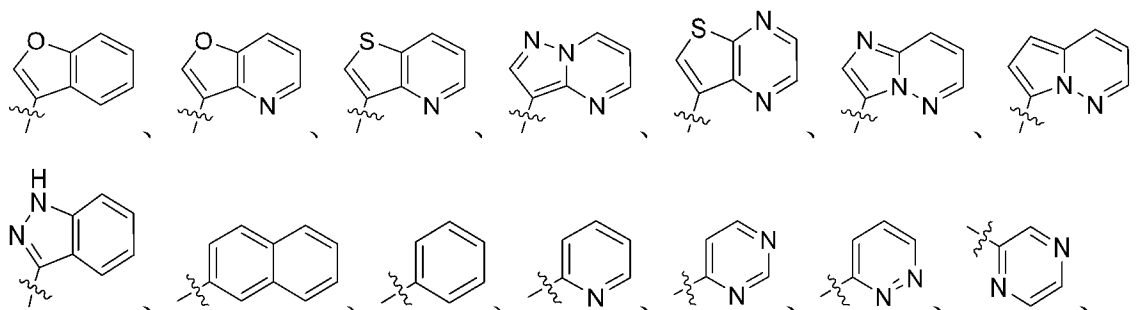
a 和 c 各自独立地为 1 或 2;

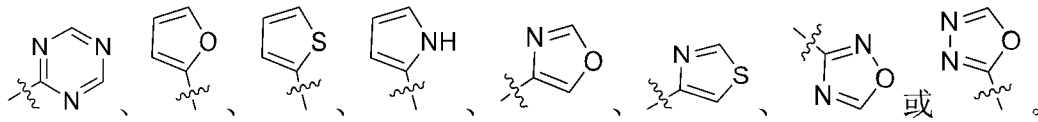
b 和 d 各自独立地为 0、1 或 2, 其中, b 和 d 不同时为 0 且 b 和 d 之和为 2、3 或 4。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中各 R^a 独立地为氢、氘、卤素、氧代、CN、OH、 NO_2 、 NH_2 、 $-CF_3$ 或 C_{1-6} 烷基; 或相同原子上的两个 R^a 基团形成 C_{3-4} 环烷基。

4. 如权利要求 1-3 任一项所述的化合物, 其中各 R^a 独立地为氢、氘、卤素、氧代、CN、OH、 NO_2 、 NH_2 、 $-CF_3$ 、甲基、乙基、正丙基或异丙基; 或相同原子上的两个 R^a 基团形成环丙基或环丁基。

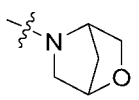
5. 如权利要求 1-4 任一项所述的化合物, 其中环 B 为:

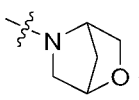




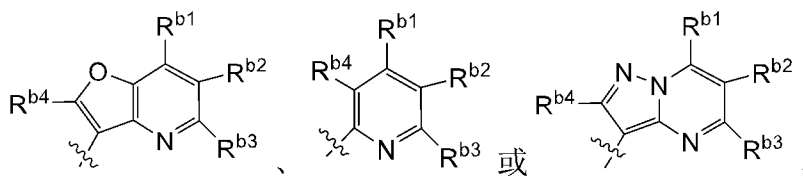
6. 如权利要求 1-5 任一项所述的化合物, 其中各 R^b 独立地为氢、氘、卤素、氧代、CN、OH、NO₂、NH₂、-COOH、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、4-6 元杂环基或 7-8 元桥接双环; 所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、4-6 元杂环基和 7-8 元桥接双环可独立任选地被 1、2 或 3 个选自氘、卤素、OH、CN、氧代、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基和 C₁₋₃ 卤代烷基的取代基所取代。

7. 如权利要求 1-6 任一项所述的化合物, 其中, 各 R^b 独立地为氢、氘、卤素、CN、OH、NO₂、NH₂、-COOH、甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃

基、二氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或 , 所述甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢吡喃基、哌

啶基、哌嗪基、吗啉基和  可独立任选地被 1、2 或 3 个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH、NO₂、NH₂、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、-CHF₂、-CF₃、-OCHF₂ 和 -OCF₃ 的取代基所取代。

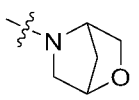
8. 如权利要求 1-7 任一项所述的化合物, 其中  (R^b)_m 部分为:

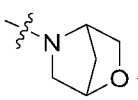


其中:

R^{b1} 和 R^{b4} 各自独立地为氢、氘、卤素、CN、OH、NO₂、NH₂、CH₃、CH₂CH₃、-CF₂ 或 -CF₃;

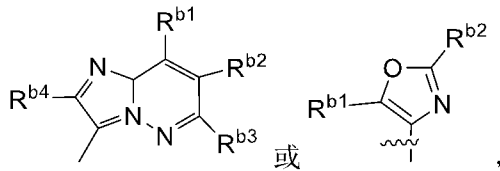
R^{b2} 和 R^{b3} 各自独立地为氢、氘、卤素、CN、OH、NO₂、NH₂、-COOH、甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢吡喃

基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或 , 所述甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、哌嗪基、吗

啉基和  可独立任选地被 1、2 或 3 个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH、NO₂、

NH₂、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、-CHF₂、-CF₃、-OCHF₂和-OCF₃的取代基所取代。

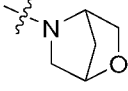
9. 如权利要求 1-5 任一项所述的化合物，其中  部分为：

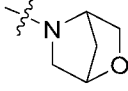


其中：

R^{b1} 和 R^{b4} 各自独立地为氢、氘、卤素、CN、OH、NO₂、NH₂、CH₃、CH₂CH₃、-CF₂或-CF₃；

R^{b2} 和 R^{b3} 各自独立地为氢、氘、卤素、CN、OH、NO₂、NH₂、-COOH、甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢吡喃

基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、吡啶或 ，所述甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、哌嗪

基、吗啉基、吡啶和 可独立任选地被 1、2 或 3 个选自氢、氘、卤素、氧代、CN、OH、NO₂、NH₂、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、-CHF₂、-CF₃、-OCHF₂和-OCF₃的取代基所取代。

10. 如权利要求 1-9 任一项所述的化合物，其中 R¹ 为氢、氘、卤素、CN、OH、NO₂、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基或 C₃₋₆ 环烷基；

R² 为氢、氘、卤素、CN、OH、NO₂、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基或 C₃₋₆ 环烷基。

11. 如权利要求 1-10 任一项所述的化合物，其中 R¹ 为氢、氘、卤素、CN、OH、NO₂、NH₂、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基；

R² 为氢、氘、卤素、CN、OH、NO₂、NH₂、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

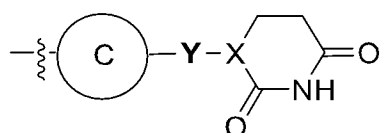
12. 如权利要求 1-11 任一项所述的化合物，其中 R³ 为氢、氘、卤素、CN、OH、NO₂、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基或 5-6 元杂环基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基和 5-6 元杂环基可独立任选地被 1、2 或 3 个选自氘、卤素、氧代、CN、OH、NO₂、NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、C₁₋₃ 羟基烷基和 C₁₋₃ 卤代烷基的取代基所取代。

13. 如权利要求 1-12 任一项所述的化合物，其中 R³ 为氢、氘、卤素、CN、OH、NO₂、NH₂、

甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基，所述甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基可独立任选地被 1、2 或 3 个选自氘、卤素、氧代、CN、OH、NO₂、NH₂、甲基、甲氧基、-CH₂OH、-CHF₂、-CF₃、-CHFCH₂F、-CF₂CHF₂、-CH₂CF₃、-OCHF₂和-OCF₃的取代基所取代。

14. 如权利要求 1-12 任一项所述的化合物，其中 R³ 为氢、氘、卤素、CN、OH、NO₂、NH₂、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基，所述甲基、乙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基可独立任选地被 1、2 或 3 个选自-CH₂CHF₂和-C(CH₃)₂OH 的取代基所取代。

15. 如权利要求 1-14 任一项所述的化合物，其中 DIM 部分为：



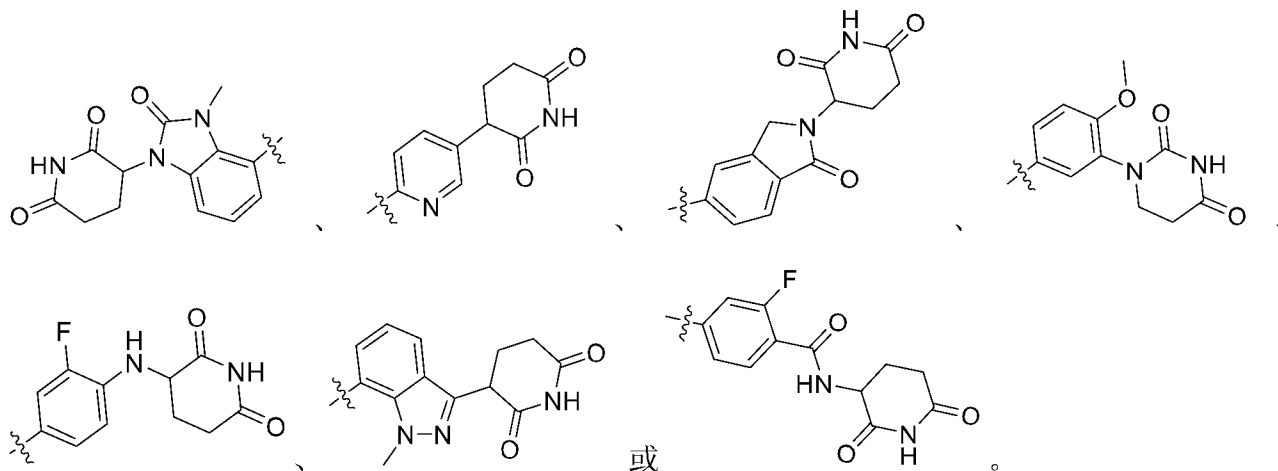
其中：

X 为 CH 或 N；

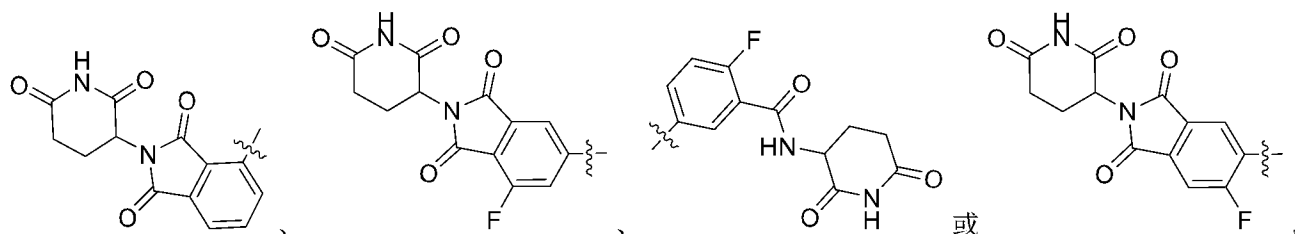
Y 为键、-CH₂-、-NH-、-O-、-C(=O)-或-C(=O)NH-；

环 C 为苯基、5-6 元单环杂芳基或 9-10 元双环杂芳基，所述环 C 可独立任选地被 1、2 或 3 个选自氘、卤素、氧代、CN、OH、NO₂、NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基和 C₁₋₃ 卤代烷基的取代基所取代。

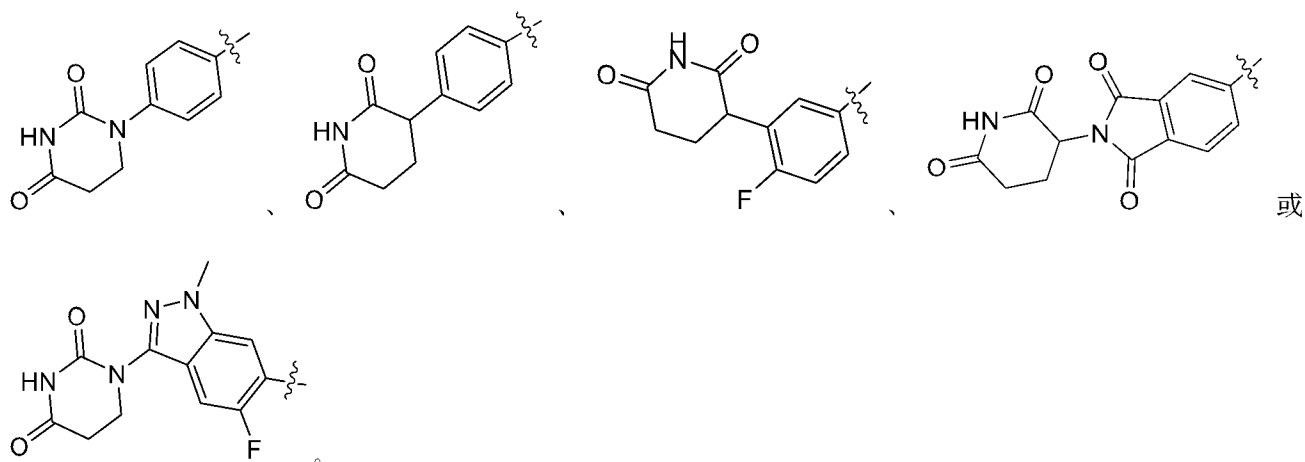
16. 如权利要求 1-15 任一项所述的化合物，其中 DIM 部分为：



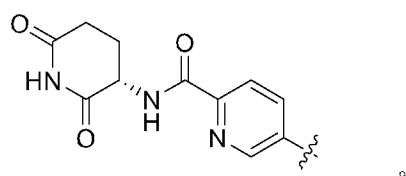
17. 如权利要求 1-15 任一项所述的化合物，其中 DIM 部分为：



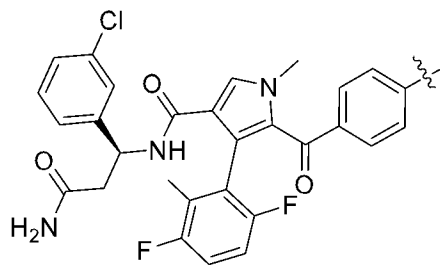
18.如权利要求 1-15 任一项所述的化合物，其中 DIM 部分为：



19.如权利要求 1-15 任一项所述的化合物，其中 DIM 部分为：

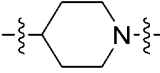


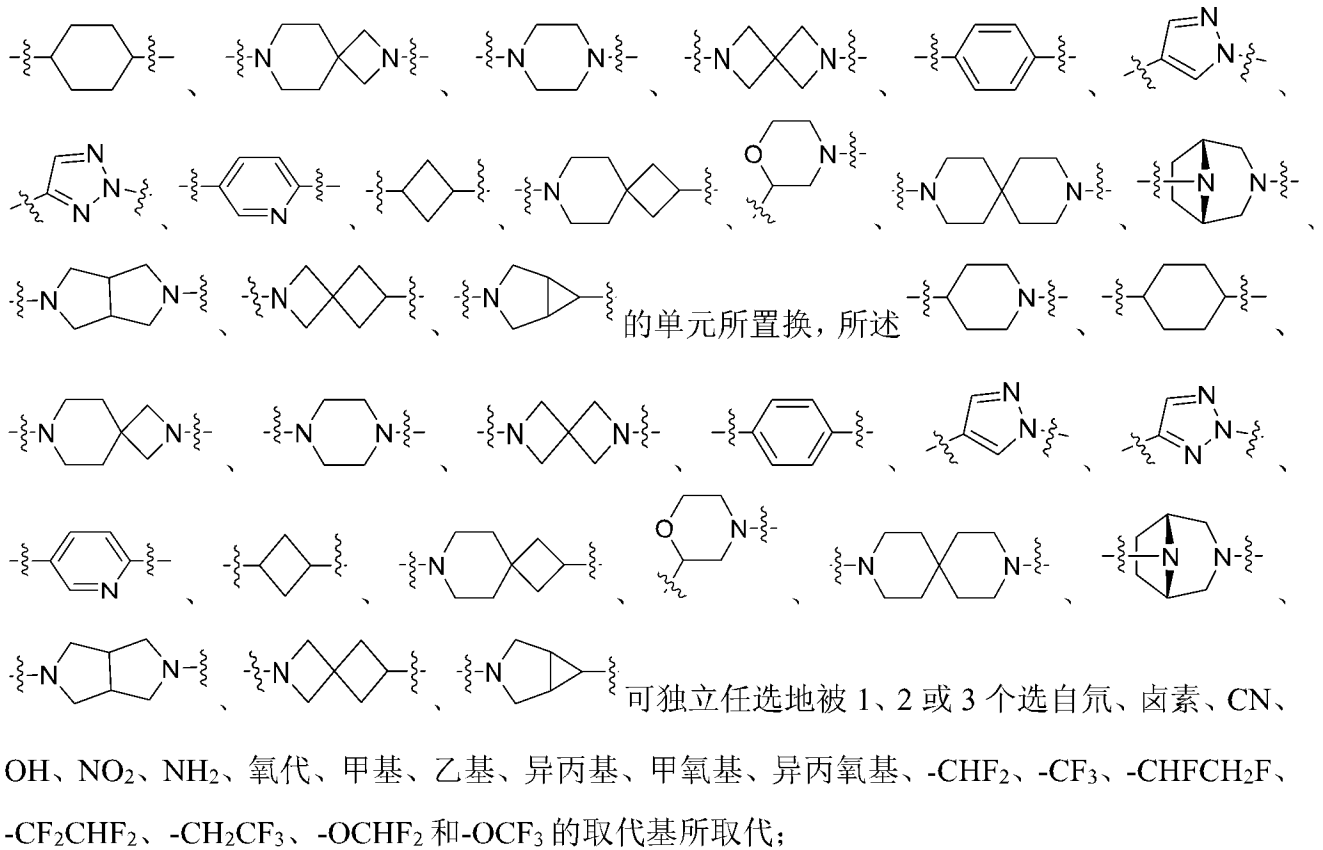
20.如权利要求 1-14 任一项所述的化合物，其中 DIM 部分为：



21. 如权利要求 1-20 任一项所述的化合物，其中 L 为 C₃₋₁₂ 亚烷基，其中 1、2、3、4 或 5 个亚甲基可独立任选地被选自 -CR^d=CR^d-、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、-C(R^d)₂-、-Cy-、-O-、-C(=O)-、-N(R^d)-的单元所置换。

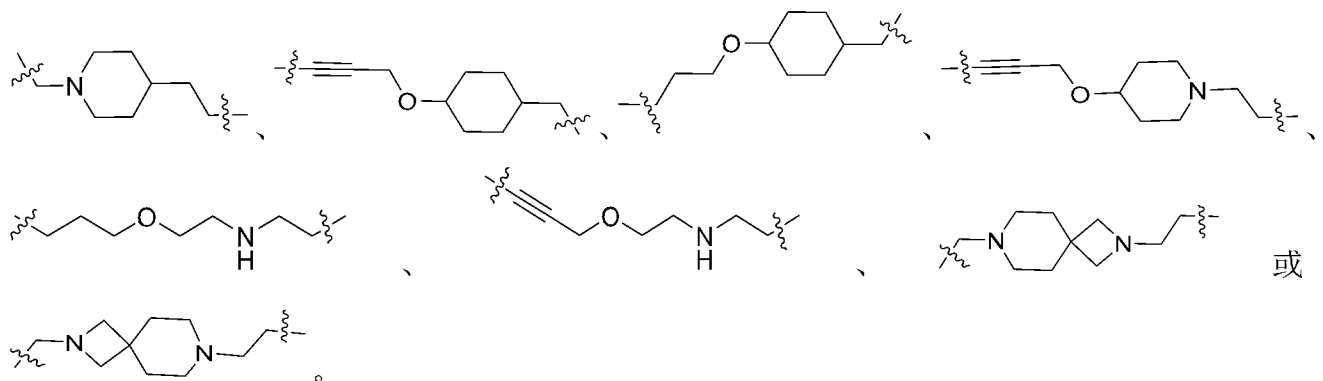
22. 如权利要求 1-21 任一项所述的化合物，其中 L 为 C₃₋₉ 亚烷基，其中 1、2 或 3 个亚甲基可

独立任选地被选自 -CR^d=CR^d-、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、-C(R^d)₂-、-O-、-C(=O)-、-NH-、、

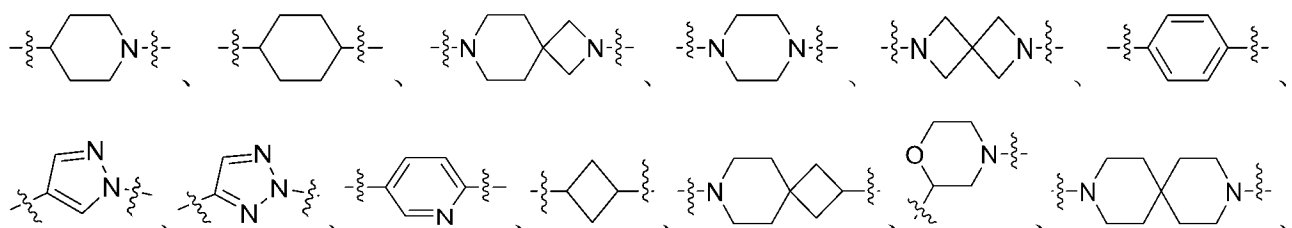


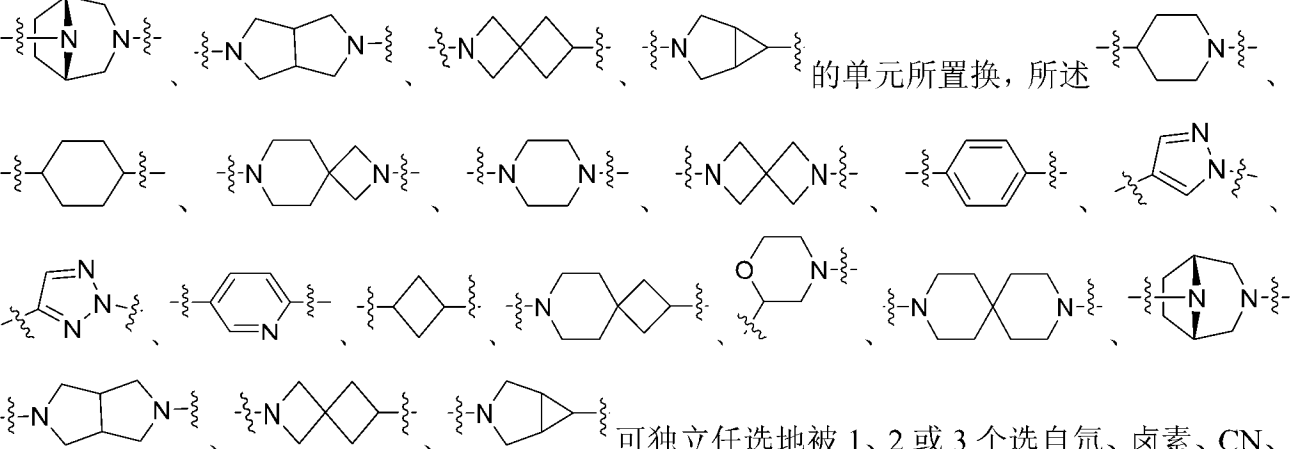
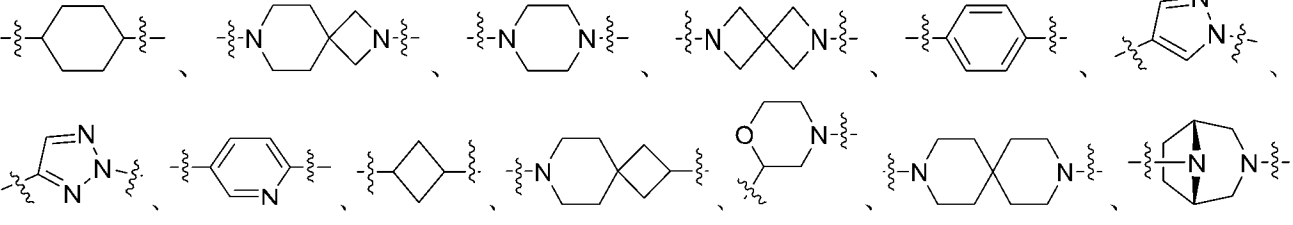
各 R^d 独立地为氢、氘、卤素、CN、OH、NO₂、NH₂、甲基、乙基、正丙基或异丙基。

23. 如权利要求 1-22 任一项所述的化合物, 其中 L 为:



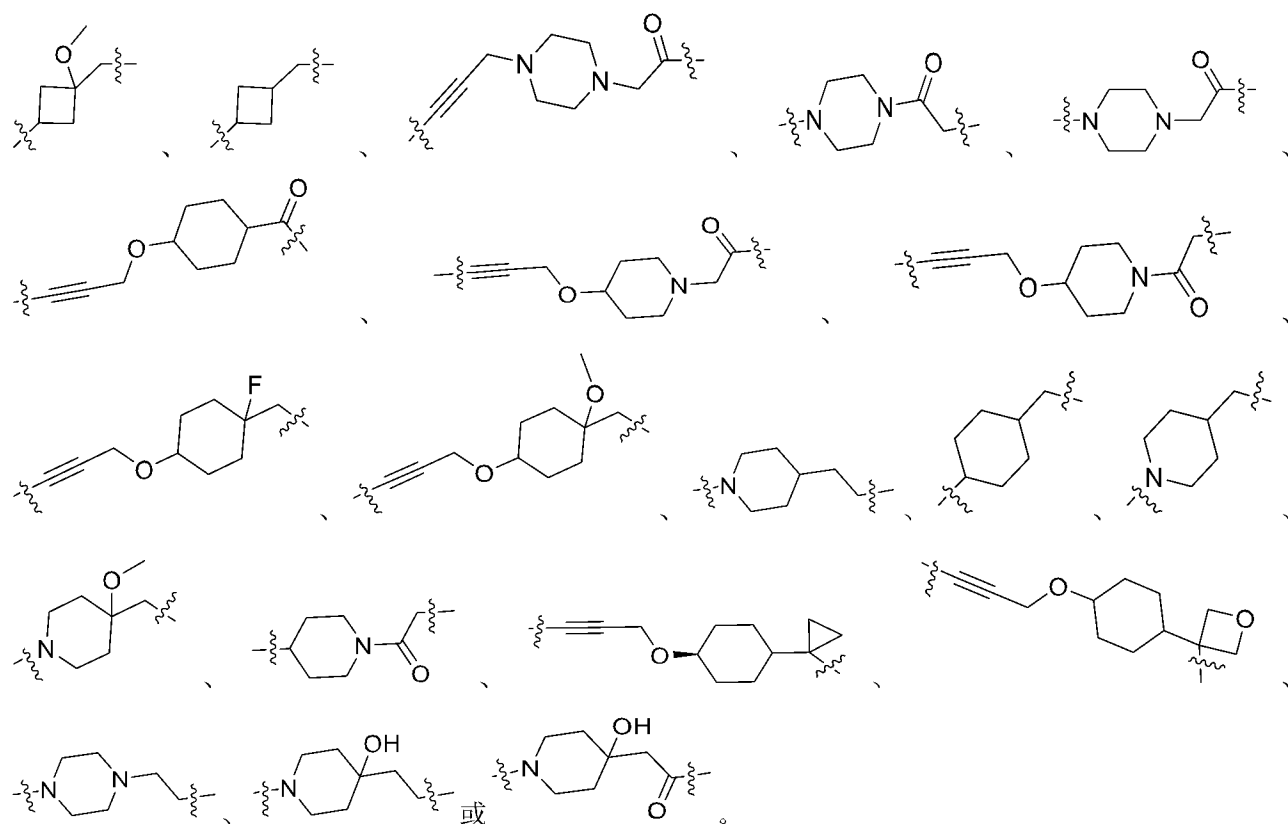
24. 如权利要求 1-20 任一项所述的化合物, 其中 L 为其中 L 为 C₁₋₉ 亚烷基, 其中 1、2、3 或 4 个亚甲基可独立任选地被选自 -CR^d=CR^d、-C≡C-、-C(R^d)₂、-O-、-C(=O)-、-NH-、



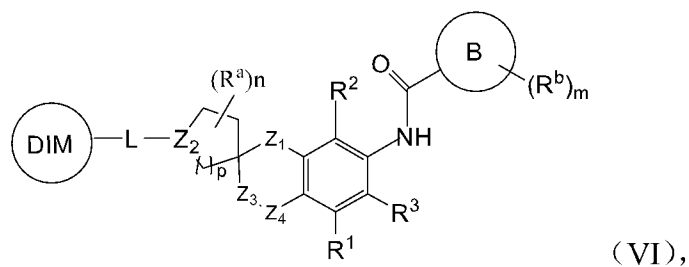
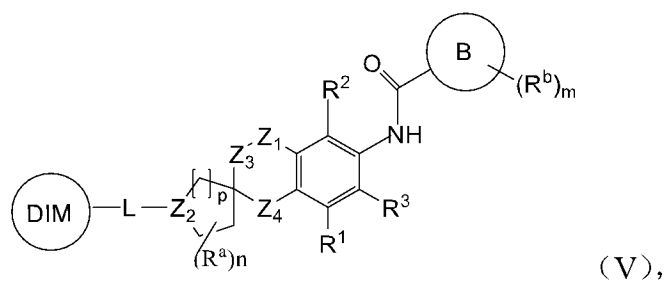
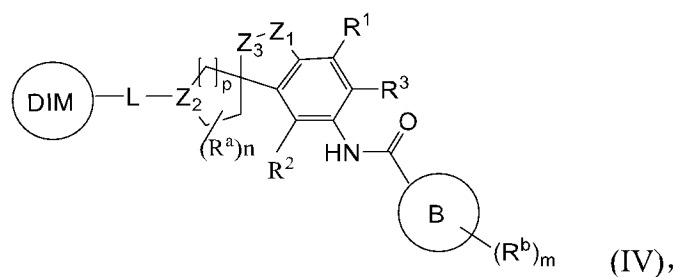
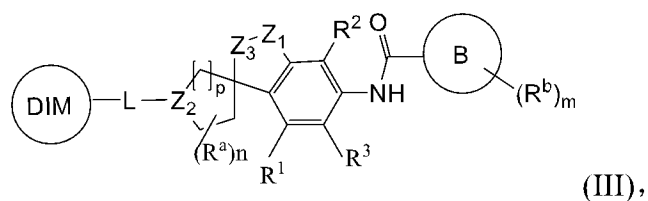
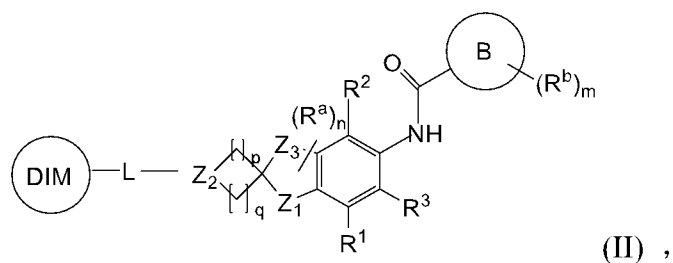

 的单元所置换, 所述
 
 可独立任选地被 1、2 或 3 个选自氘、卤素、CN、OH、NO₂、NH₂、氧代、甲基、乙基、异丙基、甲氧基、异丙氧基、-CHF₂、-CF₃、-CHFCH₂F、-CF₂CHF₂、-CH₂CF₃、-OCHF₂ 和 -OCF₃ 的取代基所取代;

各 R^d 独立地为氢、氘、卤素、CN、OH、NO₂、NH₂、甲基、乙基、正丙基或异丙基。

25. 如权利要求 1-20、24 任一项所述的化合物, 其中 L 为:



26. 如权利要求 1-25 任一项所述的化合物, 其具有式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)或式(VI)所示结构:



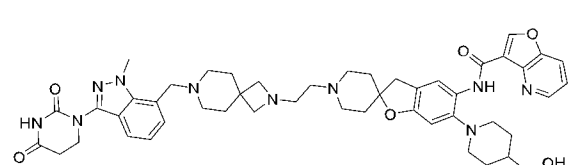
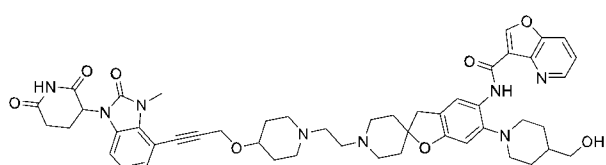
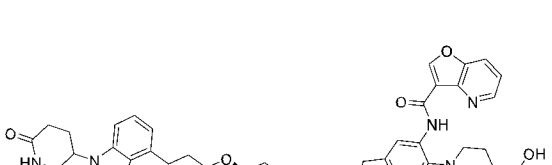
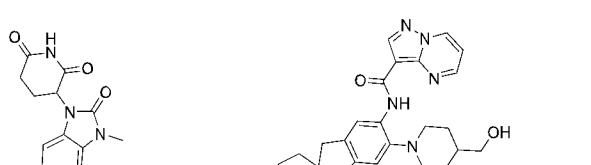
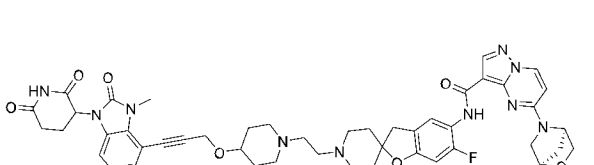
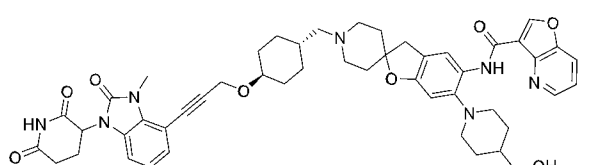
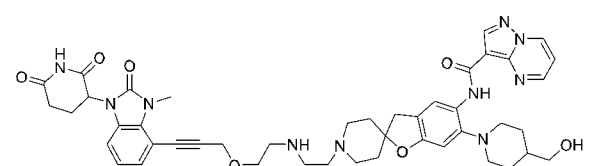
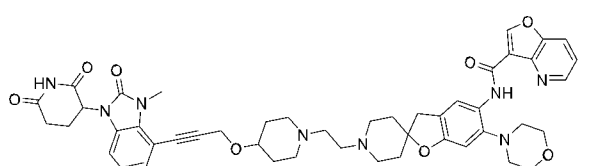
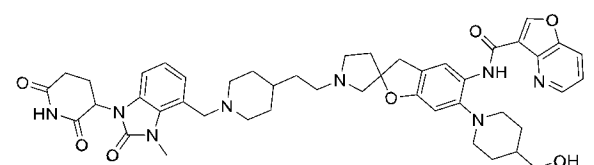
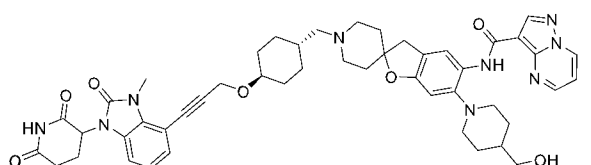
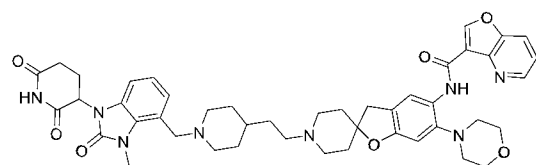
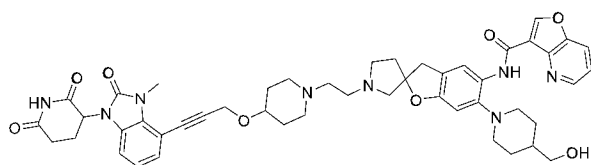
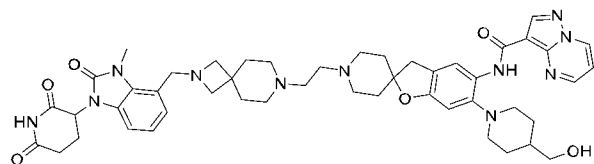
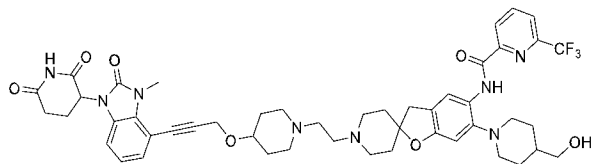
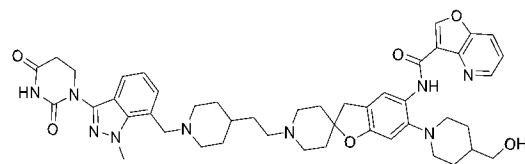
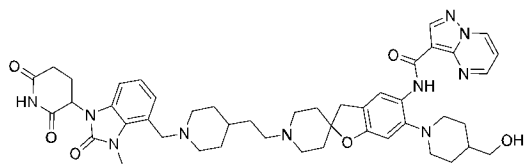
其中:

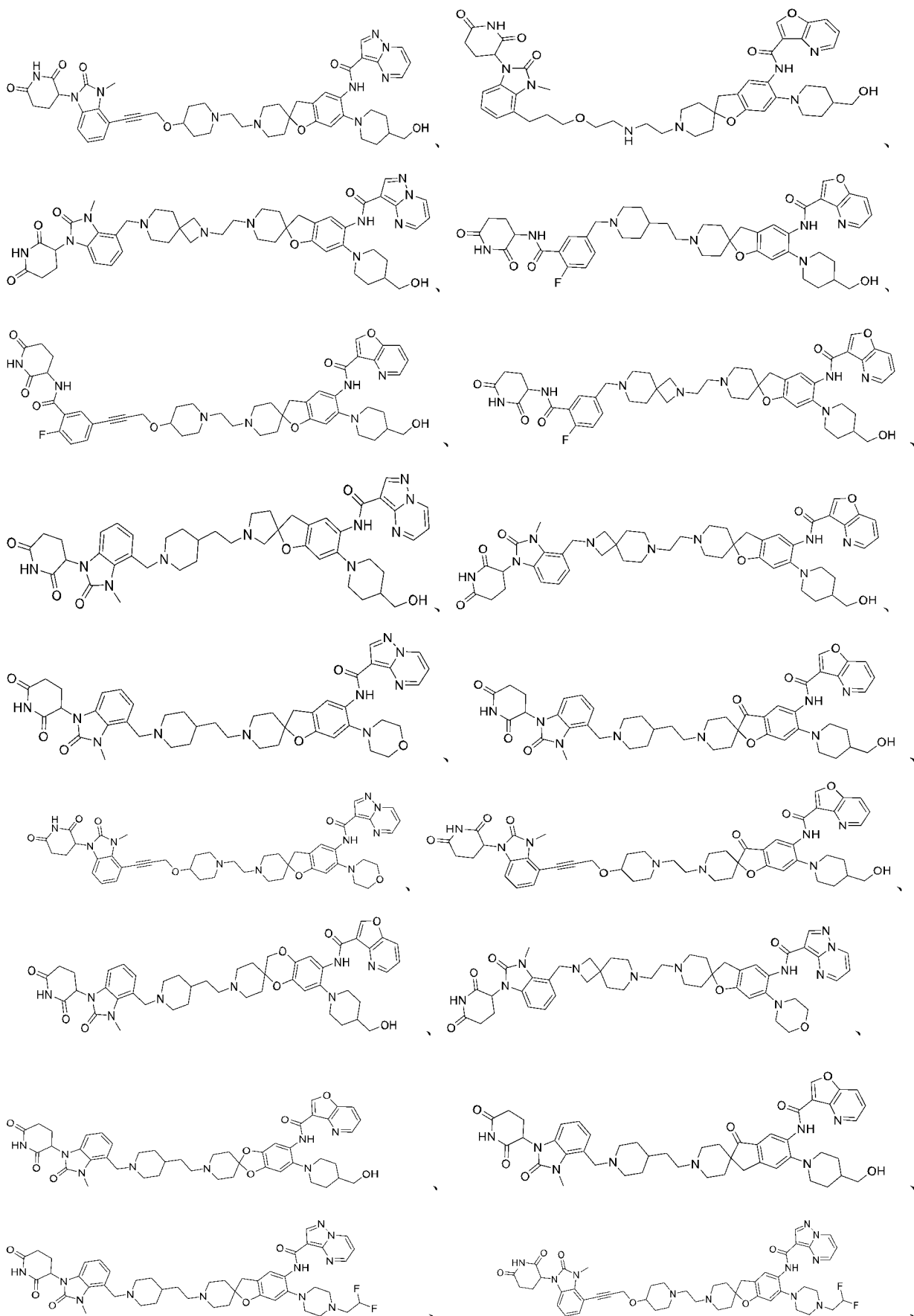
Z_1 、 Z_3 和 Z_4 各自独立地为 CH_2 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 NH 、 O 或 S ;

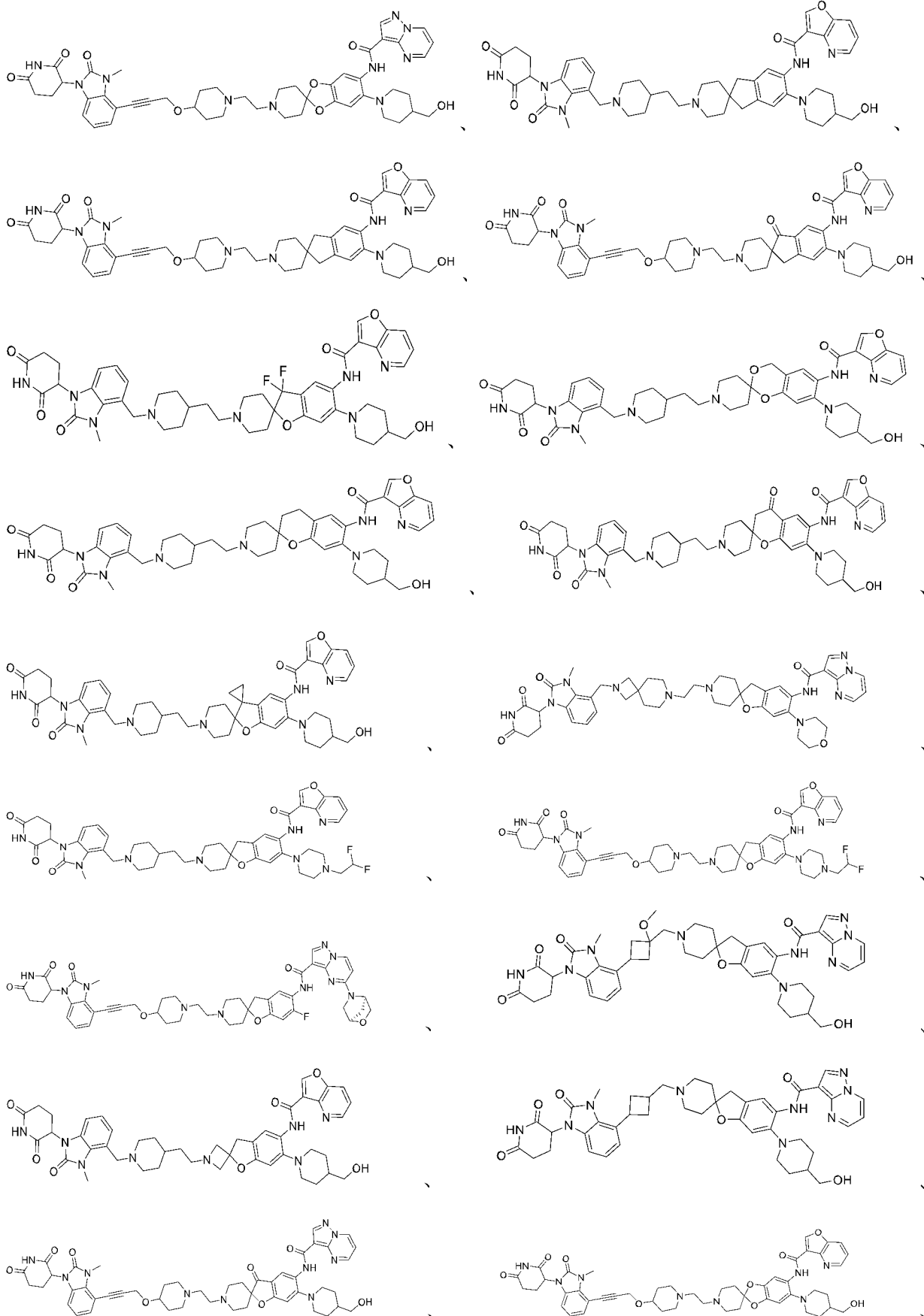
Z_2 为 CH 或 N ;

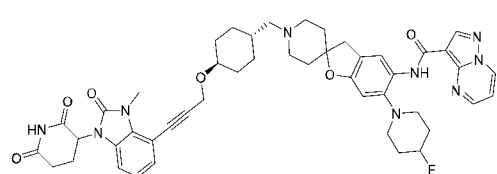
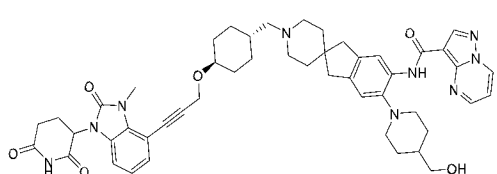
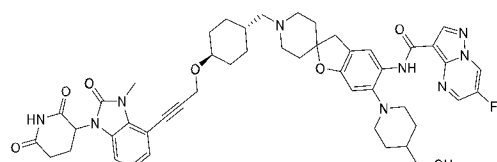
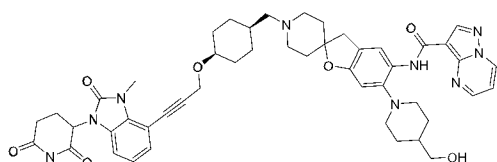
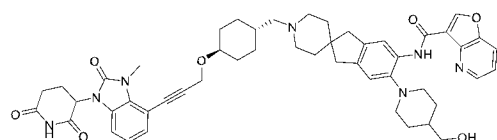
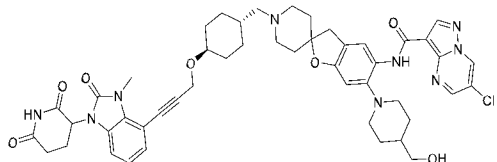
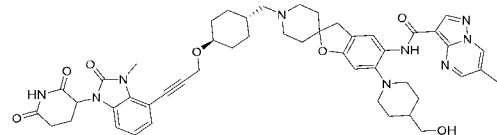
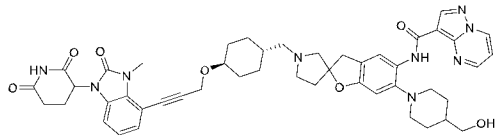
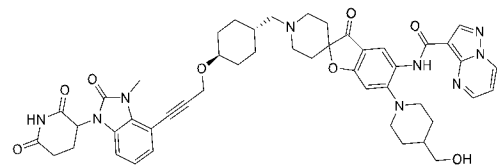
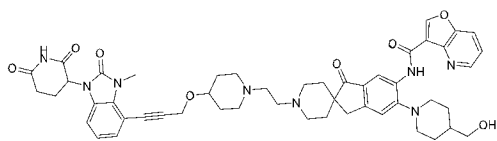
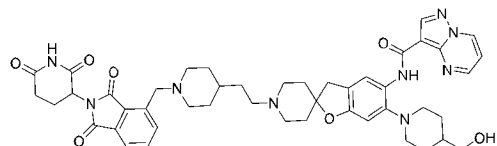
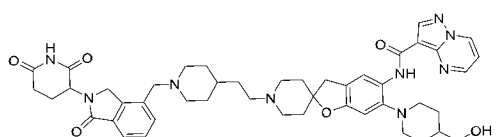
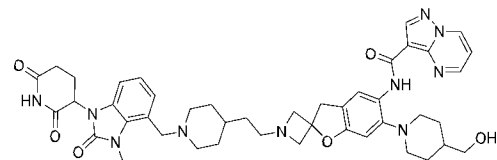
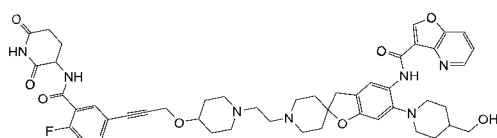
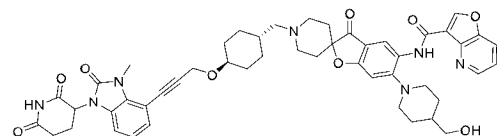
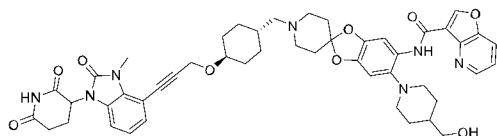
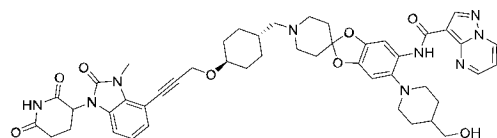
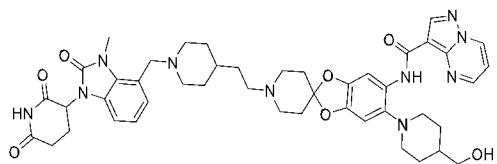
p 和 q 各自独立地为 1 或 2。

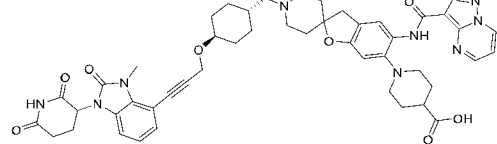
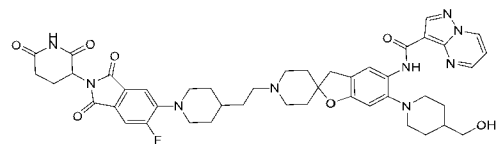
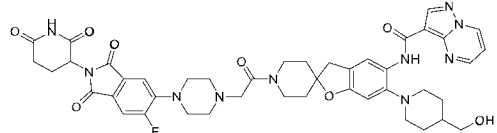
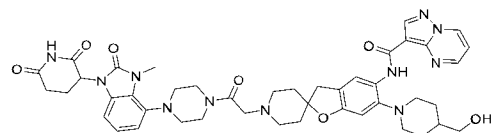
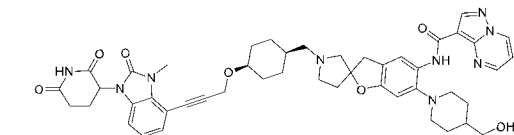
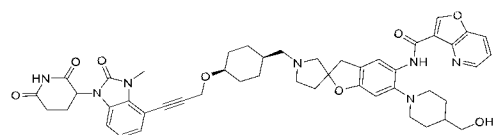
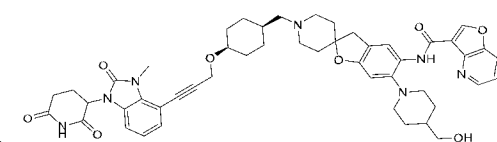
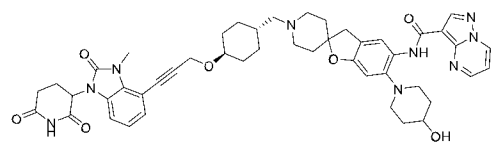
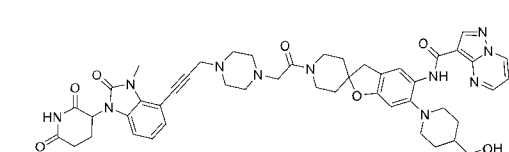
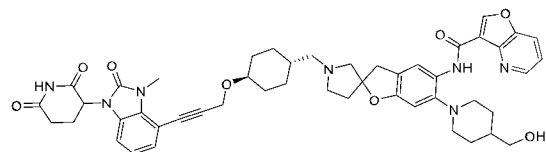
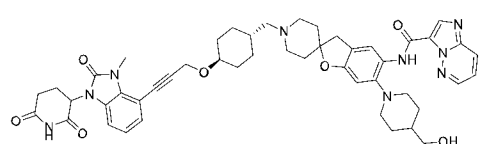
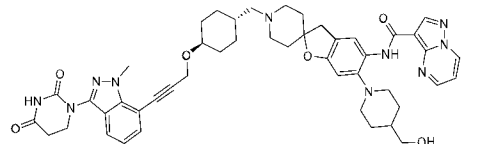
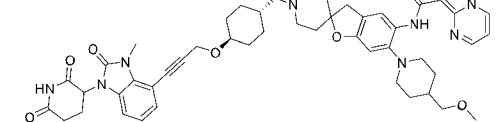
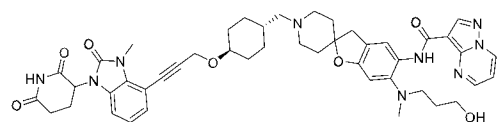
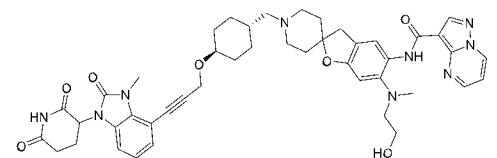
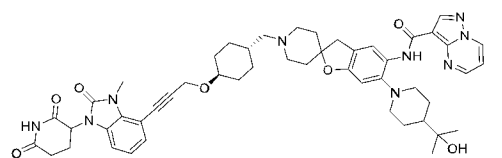
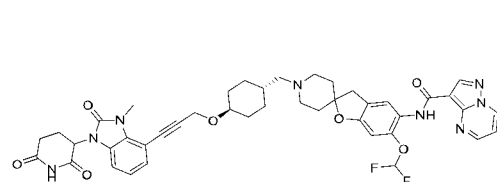
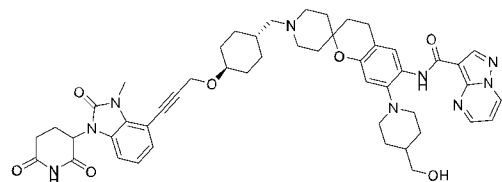
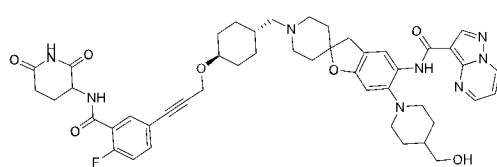
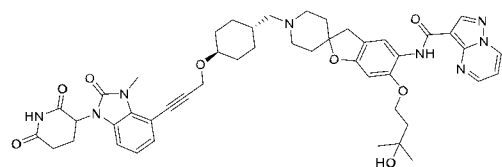
27. 一种化合物, 其为具有下列之一结构的化合物或具有下列之一结构的化合物的异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或它的前药:

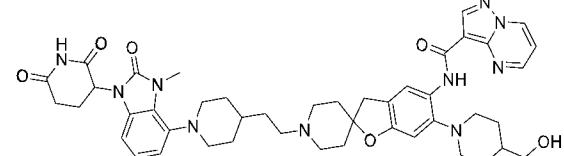
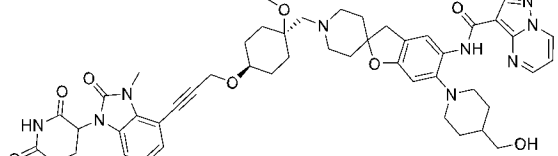
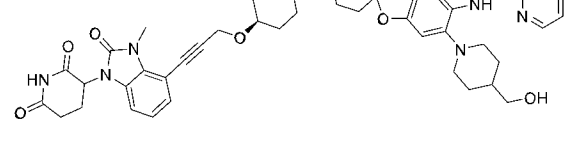
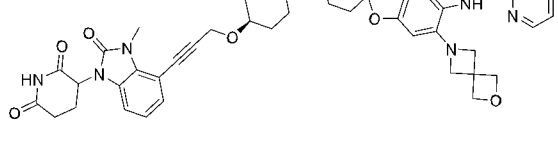
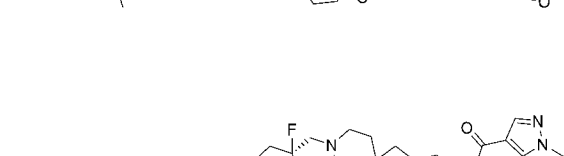
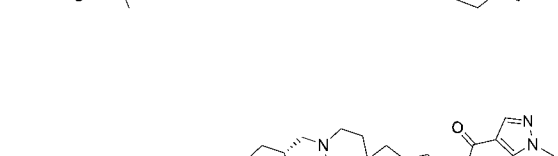
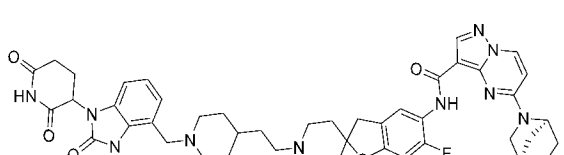
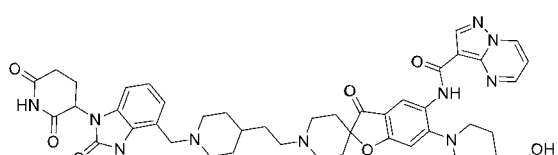
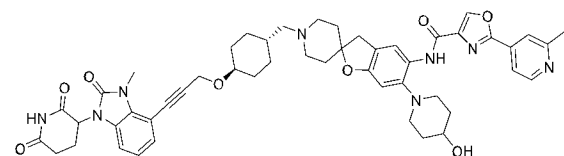
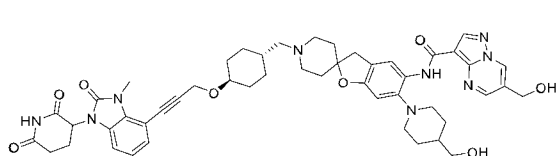
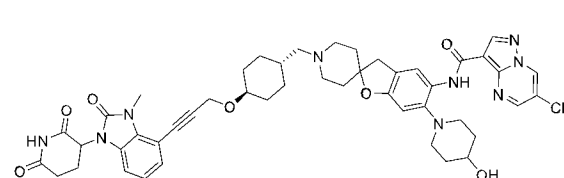
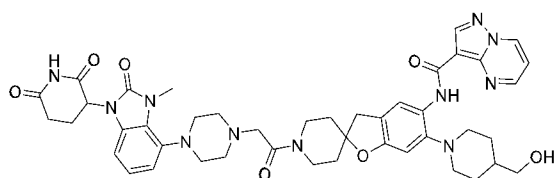
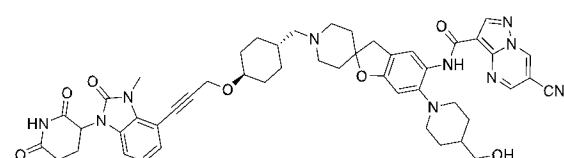
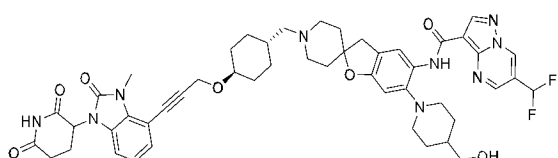
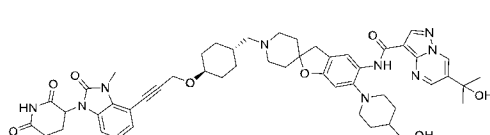
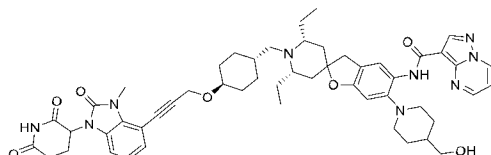
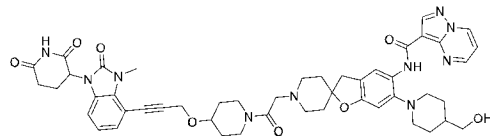
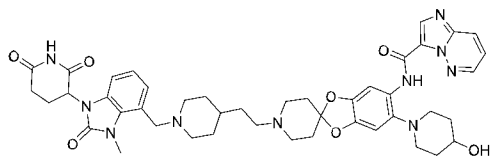
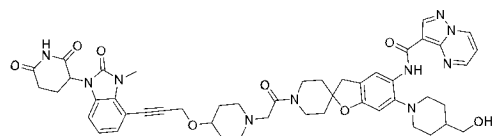
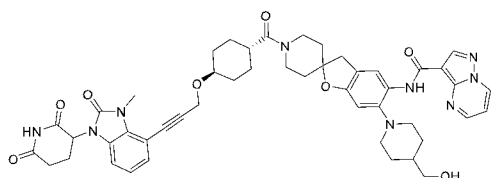


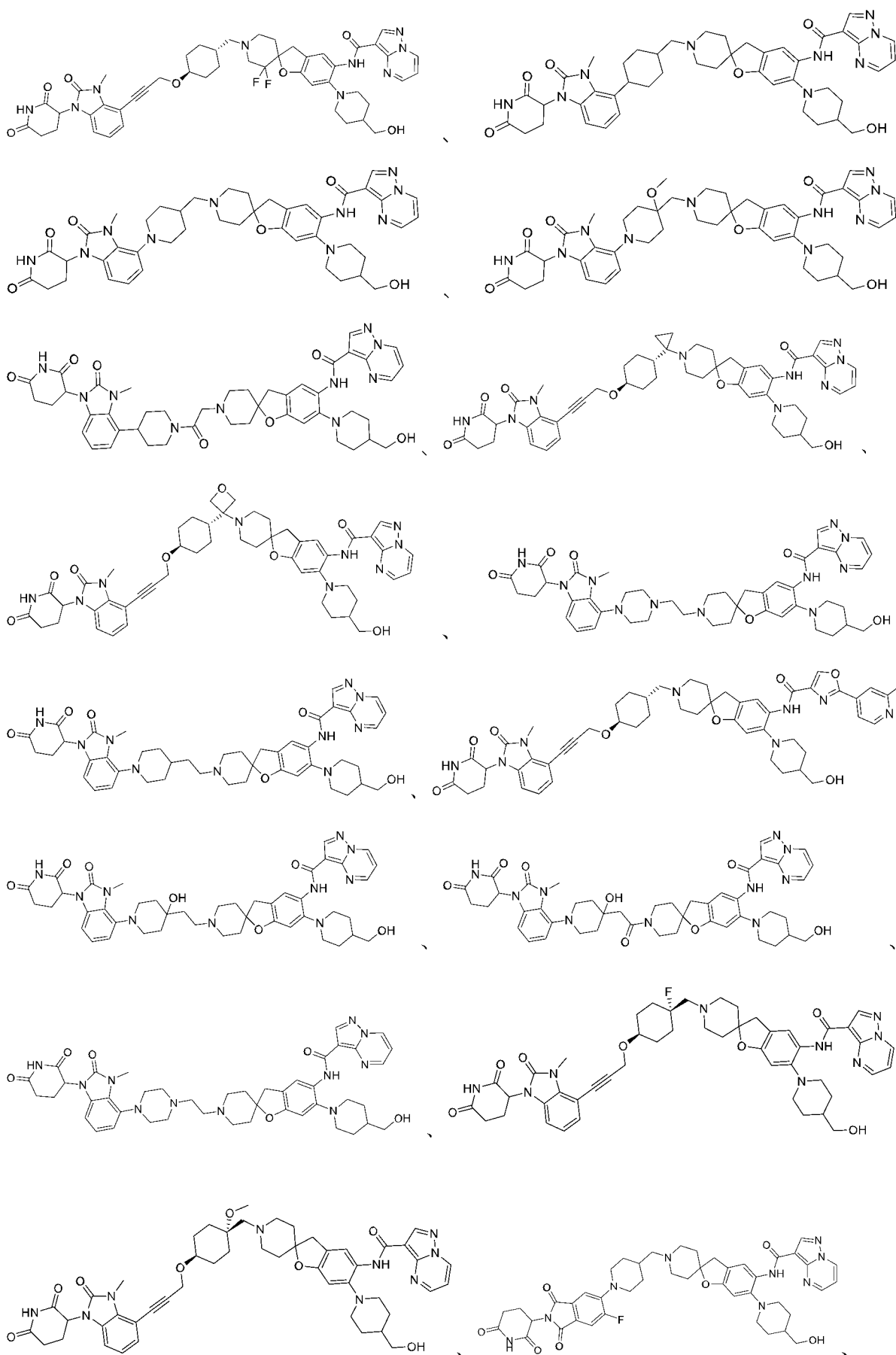


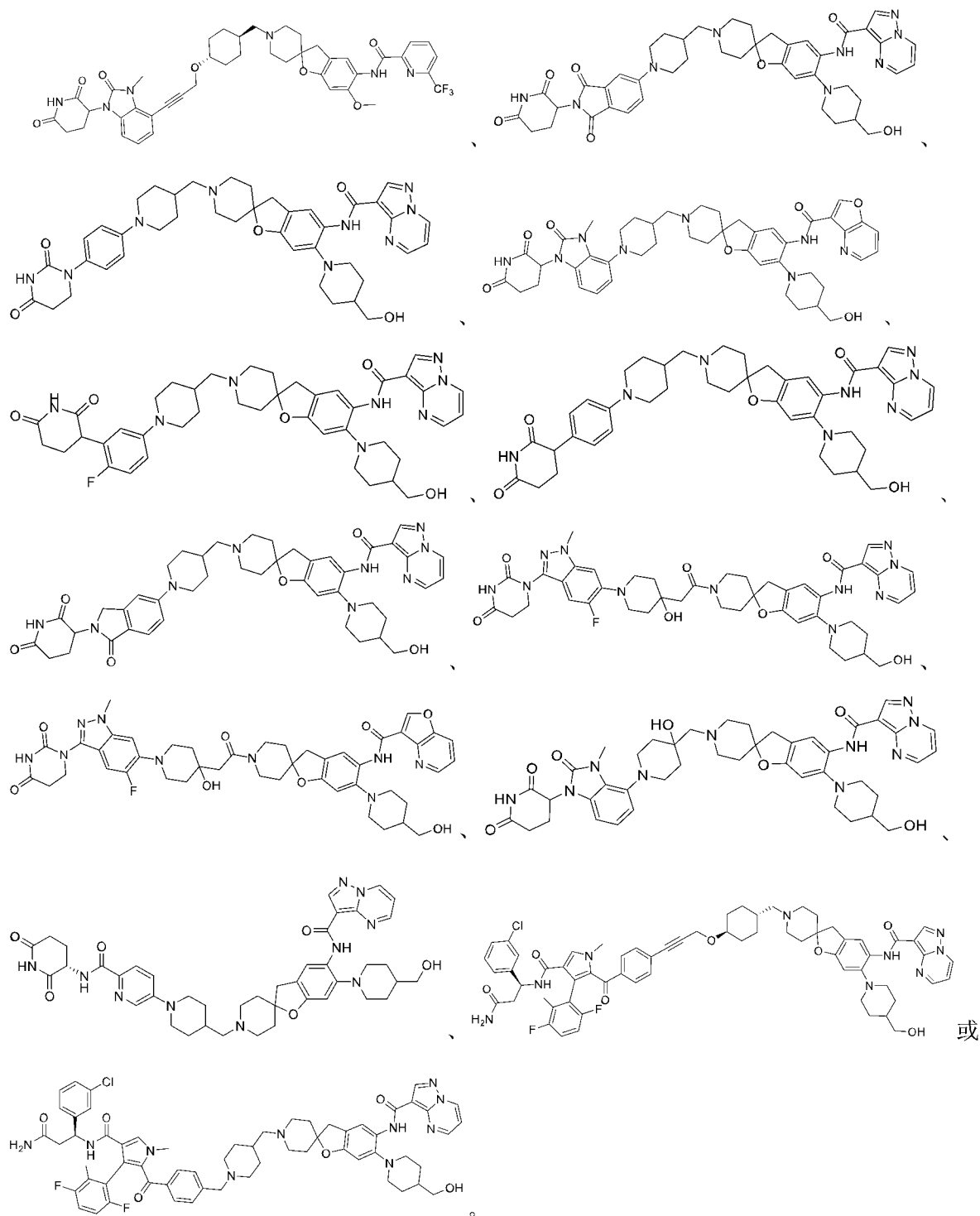












28. 一种药物组合物, 包含权利要求 1-27 任意一项所述的化合物, 所述药物组合物任选地进一步包含药学上可接受的赋形剂、载体、辅剂或它们的任意组合。

29. 权利要求 1-27 任意一项所述的化合物或者权利要求 28 所述的药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于预防、治疗或减轻患者与 IRAK4 相关的疾病。

30. 如权利要求 29 所述的用途, 其中所述疾病选自炎症性疾病、感染如病毒、细菌、真菌和寄

生虫感染、HIV-1 感染、败血症、自身免疫性病症或疾病如类风湿性关节炎和多发性硬化症、痛风、幼年特发性关节炎、Muckle-Wells 病、家族性地中海热、白塞病、成人斯蒂尔病、增殖性疾病如癌症、增生、再狭窄、心脏肥大、白血病、血管内凝血、骨病、代谢疾病、神经和神经退行性疾病、心血管疾病、纤维化和过敏性疾病、哮喘、特应性皮炎、化脓性汗腺炎、阿尔茨海默病、激素相关疾病、外伤、血液透析、缺血性疾病、非感染性肝炎、紫外线辐射、闭合性头部损伤、胰腺炎、牙周炎、移植物抗宿主病和/或移植排斥。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/096649

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D487/04(2006.01)i; C07D491/107(2006.01)i; C07D413/14(2006.01)i; A61K31/4545(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i; A61P37/02(2006.01)i; A61P29/00(2006.01)i; A61P19/02(2006.01)i; A61P11/00(2006.01)i; A61P17/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNTEXT, CNKI, ENTXT, ISI, CAPLUS(STN), REGISTRY (STN): 广州市联瑞, 一品红, 广州润霖, 巫锡伟, 余天柱, 刘希乐, 司徒嘉俊, 杨文谦, 陈海杰, 王慧, 陈昭民, 李捍雄, 白细胞介素, 降解, 水解, 泛素, 结构式检索, structural formula search, interleukin+, IRAK?, degrad+, hydrolys+, hydrolyz+, ubiquitin, E3

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 108473498 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 31 August 2018 (2018-08-31) description, paragraphs 10-491, and embodiments 1-570	1-30
A	CN 112480101 A (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 12 March 2021 (2021-03-12) description, paragraphs 6-111, and embodiments 1-54	1-30
A	CN 111094292 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 01 May 2020 (2020-05-01) description, paragraphs 10-438, and embodiments 1-157	1-30
A	BRYAN, Marian C. et al. "Development of Potent and Selective Pyrazolopyrimidine IRAK4 Inhibitors" <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , Vol. 62, No. 13, 13 May 2019 (2019-05-13), pages 6223-6240	1-30
A	WO 2009028899 A1 (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY et al.) 05 March 2009 (2009-03-05) description, page 3, paragraph 4-page 14, paragraph 3, and embodiments 1-127	1-30



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
“D” document cited by the applicant in the international application
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 August 2024

Date of mailing of the international search report

19 August 2024

Name and mailing address of the ISA/CN

**China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District,
Beijing 100088**

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/096649

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2009097567 A1 (CEPHALON, INC. et al.) 06 August 2009 (2009-08-06) description, page 3, line 5-page 39, line 11, and embodiments 1-808	1-30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2024/096649

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	108473498	A	31 August 2018	JP	2019503357	A	07 February 2019
				JP	6895439	B2	30 June 2021
				EP	3394066	A2	31 October 2018
				HK	1259623	A1	06 December 2019
				TW	201726680	A	01 August 2017
				US	2022332718	A1	20 October 2022
				WO	2017108723	A2	29 June 2017
				WO	2017108723	A3	27 July 2017
				US	10988478	B1	27 April 2021
				US	2018298015	A1	18 October 2018
CN	112480101	A	12 March 2021	WO	2021047677	A1	18 March 2021
				CN	112480101	B	25 November 2022
CN	111094292	A	01 May 2020	JP	2020524691	A	20 August 2020
				US	2020123166	A1	23 April 2020
				US	11034698	B2	15 June 2021
				WO	2018234345	A1	27 December 2018
				EP	3642204	A1	29 April 2020
WO	2009028899	A1	05 March 2009	KR	20090022936	A	04 March 2009
				KR	100888468	B1	11 March 2009
WO	2009097567	A1	06 August 2009	HK	1149555	A1	07 October 2011
				WO	2009097567	A4	29 October 2009
				US	2011071131	A1	24 March 2011
				US	8513232	B2	20 August 2013
				ES	2390004	T3	05 November 2012
				EP	2250176	A1	17 November 2010
				EP	2250176	B1	01 August 2012
				JP	2011511001	A	07 April 2011
				JP	5524083	B2	18 June 2014
				CA	2712897	A1	06 August 2009
				MX	2010008375	A	04 March 2011

A. 主题的分类

C07D487/04(2006.01)i; C07D491/107(2006.01)i; C07D413/14(2006.01)i; A61K31/4545(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i; A61P37/02(2006.01)i; A61P29/00(2006.01)i; A61P19/02(2006.01)i; A61P11/00(2006.01)i; A61P17/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07D A61K A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNTEXT,CNKI,ENTXT,ISI,CAPLUS(STN),REGISTRY(STN): 广州市联瑞, 一品红, 广州润霖, 巫锡伟, 余天柱, 刘希乐, 司徒嘉俊, 杨文谦, 陈海杰, 王慧, 陈昭民, 李捍雄, 白细胞介素, 降解, 水解, 泛素, 结构式检索, interleukin+, IRAK?, degrad+, hydrolys+, hydrolyz+, ubiquitin, E3

C. 相关文件

类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 108473498 A (豪夫迈·罗氏有限公司) 2018年8月31日 (2018 - 08 - 31) 说明书第10-491段、实施例1-570	1-30
A	CN 112480101 A (中国科学院上海药物研究所) 2021年3月12日 (2021 - 03 - 12) 说明书第6-111段、实施例1-54	1-30
A	CN 111094292 A (豪夫迈·罗氏有限公司) 2020年5月1日 (2020 - 05 - 01) 说明书第10-438段、实施例1-157	1-30
A	BRYAN, Marian C.等. "Development of Potent and Selective Pyrazolopyrimidine IRAK4 Inhibitors" Journal of Medicinal Chemistry, 第62卷, 第13期, 2019年5月13日 (2019 - 05 - 13), 第6223-6240页	1-30
A	WO 2009028899 A1 (KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY等) 2009年3月5日 (2009 - 03 - 05) 说明书第3页第4段-第14页第3段、实施例1-127	1-30

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“D” 申请人在国际申请中引证的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“p” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2024年8月13日

国际检索报告邮寄日期

2024年8月19日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

授权官员

彭英桂

电话号码 (+86) 010-53962150

PCT/ISA/210 表(第2页) (2022年7月)

C. 相关文件		
类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	WO 2009097567 A1 (CEPHALON, INC.等) 2009年8月6日 (2009 - 08 - 06) 说明书第3页第5行-第39页第11行、实施例1-808	1-30

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/096649

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	108473498	A	2018年8月31日	JP	2019503357	A	2019年2月7日
				JP	6895439	B2	2021年6月30日
				EP	3394066	A2	2018年10月31日
				HK	1259623	A1	2019年12月6日
				TW	201726680	A	2017年8月1日
				US	2022332718	A1	2022年10月20日
				WO	2017108723	A2	2017年6月29日
				WO	2017108723	A3	2017年7月27日
				US	10988478	B1	2021年4月27日
				US	2018298015	A1	2018年10月18日
CN	112480101	A	2021年3月12日	WO	2021047677	A1	2021年3月18日
				CN	112480101	B	2022年11月25日
CN	111094292	A	2020年5月1日	JP	2020524691	A	2020年8月20日
				US	2020123166	A1	2020年4月23日
				US	11034698	B2	2021年6月15日
				WO	2018234345	A1	2018年12月27日
				EP	3642204	A1	2020年4月29日
WO	2009028899	A1	2009年3月5日	KR	20090022936	A	2009年3月4日
				KR	100888468	B1	2009年3月11日
WO	2009097567	A1	2009年8月6日	HK	1149555	A1	2011年10月7日
				WO	2009097567	A4	2009年10月29日
				US	2011071131	A1	2011年3月24日
				US	8513232	B2	2013年8月20日
				ES	2390004	T3	2012年11月5日
				EP	2250176	A1	2010年11月17日
				EP	2250176	B1	2012年8月1日
				JP	2011511001	A	2011年4月7日
				JP	5524083	B2	2014年6月18日
				CA	2712897	A1	2009年8月6日
				MX	2010008375	A	2011年3月4日