

(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
2022年10月27日 (27.10.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/222995 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/4375 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/088181

(22) 国际申请日: 2022年4月21日 (21.04.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202110443997.8 2021年4月23日 (23.04.2021) CN
202110594899.4 2021年5月28日 (28.05.2021) CN
202110653806.0 2021年6月11日 (11.06.2021) CN
202110839434.0 2021年7月23日 (23.07.2021) CN
202111127244.2 2021年9月18日 (18.09.2021) CN
202210045131.6 2022年1月14日 (14.01.2022) CN
202210363824.X 2022年4月7日 (07.04.2022) CN

(71) 申请人: 南京明德新药研发有限公司 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) [CN/CN]; 中国江苏省南京市江北新区高新路9号商务办公楼218室, Jiangsu 210032 (CN)。

(72) 发明人: 陈正霞 (CHEN, Zhengxia); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。戴美碧 (DAI, Meibi); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。赵立雨 (ZHAO, Liyu); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。张杨 (ZHANG, Yang); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。陈曙辉 (CHEN, Shuhui); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (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, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,

GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, 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, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, 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, 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)。

根据细则4.17的声明:

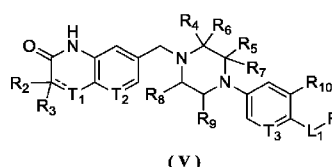
- 关于申请人有权申请并被授予专利 (细则4.17(ii))
- 发明人资格 (细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

(54) Title: PICOLINAMIDE COMPOUND

(54) 发明名称: 吡啶酰胺类化合物



(57) Abstract: Provided is a picolinamide compound, and specifically disclosed is a compound represented by formula (V) and a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 摘要: 提供了一种吡啶酰胺类化合物, 具体公开了式(V)所示化合物及其药学上可接受的盐。

WO 2022/222995 A1

吡啶酰胺类化合物

本发明主张如下优先权：

CN202110443997.8，申请日：2021年04月23日；

CN202110594899.4，申请日：2021年05月28日；

CN202110653806.0，申请日：2021年06月11日；

CN202110839434.0，申请日：2021年07月23日；

CN202111127244.2，申请日：2021年09月18日；

CN202210045131.6，申请日：2022年01月14日；

CN202210363824.X，申请日：2022年04月07日。

技术领域

本发明涉及一系列吡啶酰胺类化合物，具体涉及式（V）所示化合物及其药学上可接受的盐。

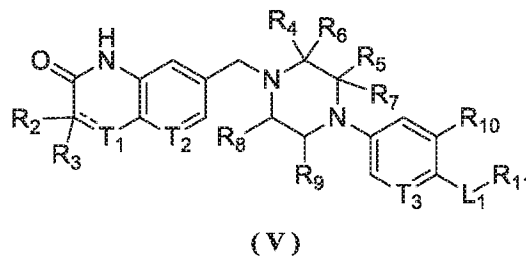
背景技术

多聚 ADP 核糖聚合酶（poly-ADP-ribose polymerase, PARP），是一个超大蛋白酶家族，家族目前由 18 名成员组成，具有多种生物学功能，在 DNA 损伤修复、炎症调控、转录调控、信号转导、基因组稳定性、细胞周期以及有丝分裂等一系列广泛的细胞代谢过程中发挥着重要作用，其中参与 DNA 修复机制的有 PARP1, PARP2 和 PARP3。


PARP1 是 PARP 家族中最主要的成员，其在细胞中承担着 PARP 家族 90% 以上的功能，是 DNA 损伤修复中的关键作用因子，也是发挥抗肿瘤活性的主要靶标。PARP2 也能准确识别单链断裂，发挥 5%-10% 的作用，PARP2 在造血干细胞/前体细胞的 DNA 损伤修复中发挥重要作用。研究发现，PARP2 缺失会造成红细胞寿命降低、红系祖细胞分化缺陷，并发生慢性贫血，而 PARP1 在此过程中作用不大。PARP3 通过非同源末端连接机制修复 DNA 双链断裂，对造血干/祖细胞（Hematopoietic Stem and Progenitor Cells, HSPCs）有保护作用。有报道发现小分子化合物抑制 PARP3 会导致骨髓毒性（Cancer Res, 2016, 76(20): 6084-6094.）。因此选择性抑制 PARP1 不会降低药物疗效，却可降低由于抑制 PARP2/3 带来的血液学副作用。PARP1 选择性抑制剂在临床长期治疗中患者耐受性将会更好，具有更大的治疗窗。

发明内容

本发明提供了式（V）所示化合物或其药学上可接受的盐，



其中，

 选自单键和双键；

T₁ 选自 N、NH、CH₂ 和 CR₁；

T₂ 选自 CH 和 N;

T₃ 选自 CH 和 N;

L₁ 选自键、-C(=O)-、-C(=O)NH-和-CF=CH-;

R₁ 选自 H、F、Cl、Br 和 I;

R₂ 选自 H、C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₅ 环烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₅ 环烷基分别独立地任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

R₃ 选自 H 或不存在;

R₄ 和 R₅ 分别独立地选自 H、C₁₋₃ 烷基、C₃₋₅ 环烷基和 3-5 元杂环烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₅ 环烷基和 3-5 元杂环烷基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R₆ 取代;

R₆ 选自 H;

R₇ 选自 H;

R₈ 和 R₉ 分别独立地选自 H 和 C₁₋₃ 烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

R₁₀ 选自 H、F、Cl、Br 和 I;

R₁₁ 选自 H、F、Cl、Br、I、C₁₋₃ 烷基、C₃₋₅ 环烷基和 5 元杂芳基, 所述 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₅ 环烷基和 5 元杂芳基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代;

或者 R₂ 和 R₁ 与相连的碳原子一起形成苯基, 所述苯基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

或者 R₂ 和 R₃ 与相连的碳原子一起形成 C₃₋₅ 环烷基, 所述 C₃₋₅ 环烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

或者 R₄ 和 R₅ 与相连的碳原子一起形成 5 元杂环烷基, 所述 5 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

或者 R₄ 和 R₆ 与相连的碳原子一起形成 C₃₋₅ 环烷基, 所述 C₃₋₅ 环烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;



或者 R₅ 和 R₇ 与相连的碳原子一起形成 C₃₋₅ 环烷基, 所述 C₃₋₅ 环烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

或者 T₃ 和 -L₁-R₁₁ 与相连的碳原子一起形成 5 元杂环基, 所述 5 元杂环基任选被 1 个 CH₃ 取代;

各 R₆ 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH 和 CN;

各 R_c 分别独立地选自 D、F、Cl、Br、I 和 CH₃;

条件是,

- 1) 当  选自双键, T₁ 选自 CH, T₃ 选自 N, R₂ 选自 C₁₋₃ 烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代时, R₄、R₅ 和 R₁₀ 不同时选自 H;
- 2) 当  选自双键, T₁ 选自 CH, T₃ 选自 CH 时, T₂ 选自 N。

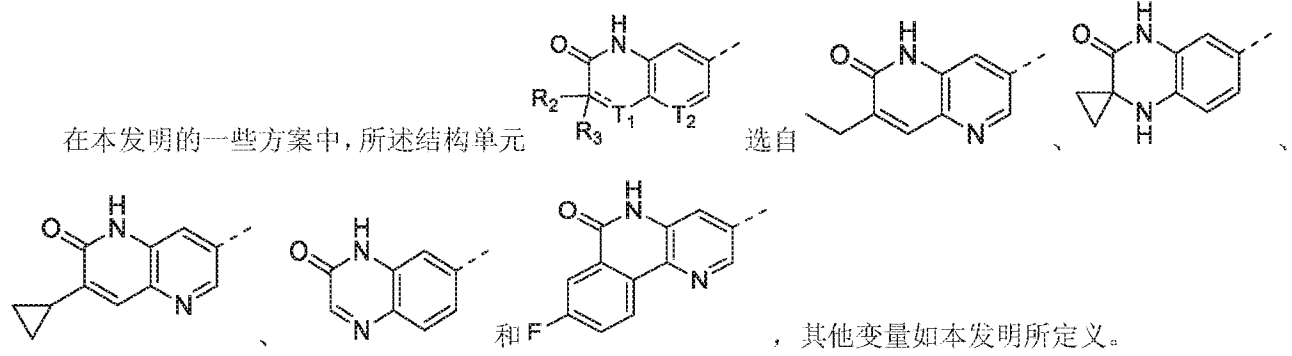
在本发明的一些方案中, 所述 R₁ 选自 H, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 所述 R₂ 选自选自 H、CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂ 和环丙基, 所述 CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂ 和环丙基分别独立地任选被 1、2 或 3 个卤素取代, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 所述 R₂ 选自选自 H、CH₂CH₃ 和环丙基, 其他变量如本发明所定义。

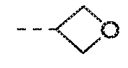
在本发明的一些方案中, 所述 R₂ 和 R₁ 与相连的碳原子一起形成苯基, 所述苯基被 1 个 F 取代, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 所述 R₂ 和 R₃ 与相连的碳原子一起形成环丙基, 其他变量如本发明所定义。

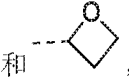


在本发明的一些方案中,所述 R₄ 和 R₅ 分别独立地选自 H、CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、环丙基和氧杂环丁基,所述 CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、环丙基和氧杂环丁基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R₆ 取代,各 R₆ 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH 和 CN,其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中,所述 R₄ 和 R₅ 分别独立地选自 H、CH₃、CH₂OH、CH₂CN、环丙基、

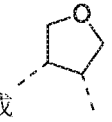


和



, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中,所述 R₄ 和 R₅ 与相连的碳原子一起形成



, 其他变量如本发明所定义。

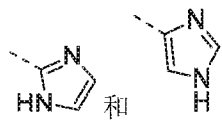
在本发明的一些方案中,所述 R₄ 和 R₆ 与相连的碳原子一起形成环丙基,其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中,所述 R₅ 和 R₇ 与相连的碳原子一起形成环丙基,其他变量如本发明所定义。

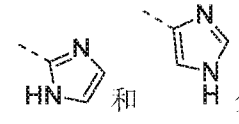
在本发明的一些方案中,所述 R₈ 和 R₉ 分别独立地选自 H 和 CH₃,其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中,所述 R₁₀ 选自 H、F 和 Cl,其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中,所述 R₁₁ 选自 F、CH₃、CH₂CH₃、环丙基、

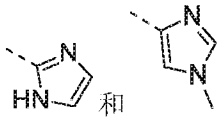


和

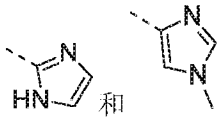


分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代,各 R_c 分别独立地选自 D、F、Cl、Br、I 和 CH₃,其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中,所述 R₁₁ 选自 F、CH₃、CD₃、CH₂CH₃、环丙基、

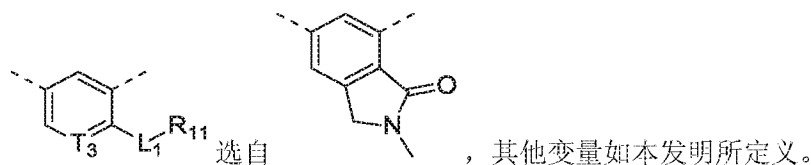


和

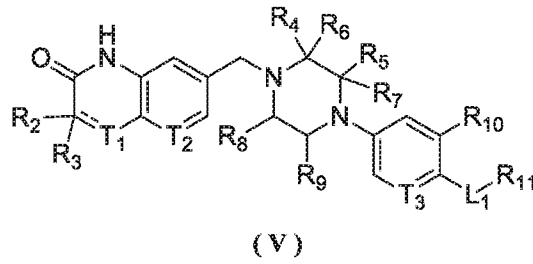


, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中,所述 T₃ 和 -L₁-R₁₁ 与相连的碳原子一起形成 5 元杂环基,使结构单元



本发明提供了式 (V) 所示化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

选自单键和双键;

T₁ 选自 N、NH、CH₂ 和 CR₁;

T₂ 选自 CH 和 N;

T₃ 选自 CH 和 N;

L₁ 选自键、-C(=O)-、-C(=O)NH-和-CF=CH-;

R₁ 选自 H、F、Cl、Br 和 I;

R₂ 选自 H、C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₅ 环烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₅ 环烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

R₃ 选自 H 或不存在;

R₄ 和 R₅ 分别独立地选自 H、C₁₋₃ 烷基、C₃₋₅ 环烷基和 3-5 元杂环烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₅ 环烷基和 3-5 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代;

R₆ 选自 H;

R₇ 选自 H;

R₈ 和 R₉ 分别独立地选自 H 和 C₁₋₃ 烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

R₁₀ 选自 H、F、Cl、Br 和 I;

R₁₁ 选自 H、F、Cl、Br、I、C₁₋₃ 烷基、C₃₋₅ 环烷基和 5 元杂芳基, 所述 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₅ 环烷基和 5 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代;

或者 R₂ 和 R₁ 与相连的碳原子一起形成苯基, 所述苯基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

或者 R₂ 和 R₃ 与相连的碳原子一起形成 C₃₋₅ 环烷基, 所述 C₃₋₅ 环烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

或者 R₄ 和 R₅ 与相连的碳原子一起形成 5 元杂环烷基, 所述 5 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

或者 R₄ 和 R₆ 与相连的碳原子一起形成 C₃₋₅ 环烷基, 所述 C₃₋₅ 环烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;



或者 R₅ 和 R₇ 与相连的碳原子一起形成 C₃₋₅ 环烷基, 所述 C₃₋₅ 环烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

或者 T₃ 和 -L₁-R₁₁ 与相连的碳原子一起形成 5 元杂环基, 所述 5 元杂环基任选被 1 个 CH₃ 取代;

各 R_b 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH 和 CN;

各 R_c 分别独立地选自 D、F、Cl、Br、I 和 CH₃;

条件是,

- 1) 当  选自双键, T₁ 选自 CH, T₃ 选自 N, R₂ 选自 C₁₋₃ 烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代时, R₄、R₅ 和 R₁₀ 不同时选自 H;
- 2) 当  选自双键, T₁ 选自 CH, T₃ 选自 CH 时, T₂ 选自 N。

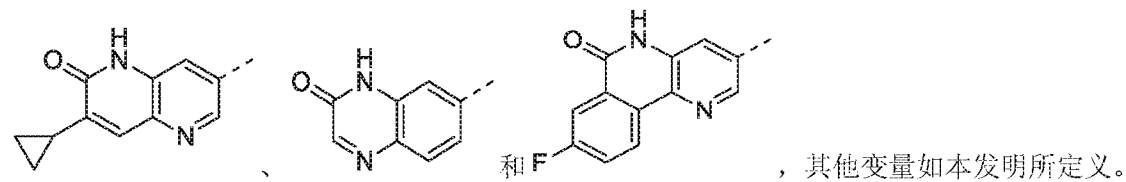
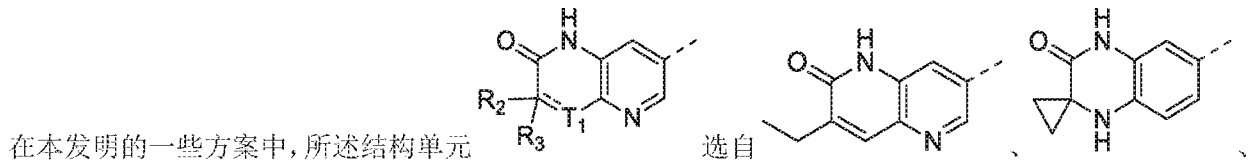
在本发明的一些方案中, 所述 R₁ 选自 H, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 所述 R₂ 选自选自 H、CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂ 和环丙基, 所述 CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂ 和环丙基任选被 1、2 或 3 个卤素取代, 其他变量如本发明所定义。

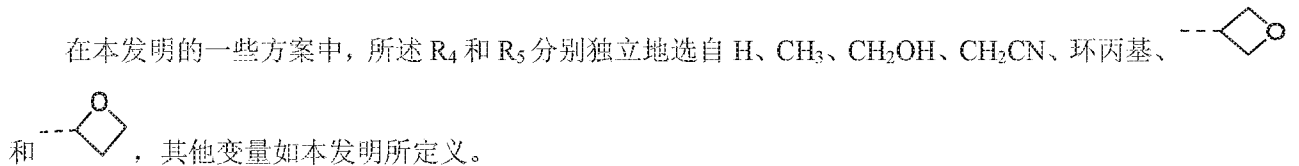
在本发明的一些方案中, 所述 R₂ 选自选自 H、CH₂CH₃ 和环丙基, 其他变量如本发明所定义。

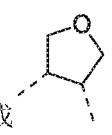
在本发明的一些方案中, 所述 R₂ 和 R₁ 与相连的碳原子一起形成苯基, 所述苯基被 1 个 F 取代, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 所述 R₂ 和 R₃ 与相连的碳原子一起形成环丙基, 其他变量如本发明所定义。



在本发明的一些方案中, 所述 R₄ 和 R₅ 分别独立地选自 H、CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、环丙基和氧杂环丁基, 所述 CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、环丙基和氧杂环丁基任选被 1、2 或 3 个 R₆ 取代, 其他变量如本发明所定义。




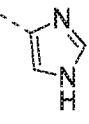

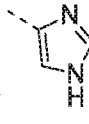
在本发明的一些方案中, 所述 R₄ 和 R₅ 与相连的碳原子一起形成 ，其他变量如本发明所定义。


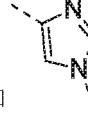
在本发明的一些方案中, 所述 R₄ 和 R₆ 与相连的碳原子一起形成环丙基, 其他变量如本发明所定义。

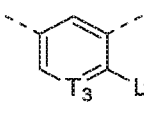
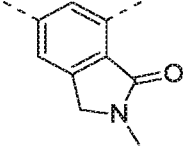
在本发明的一些方案中, 所述 R₅ 和 R₇ 与相连的碳原子一起形成环丙基, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 所述 R₈ 和 R₉ 分别独立地选自 H 和 CH₃, 其他变量如本发明所定义。

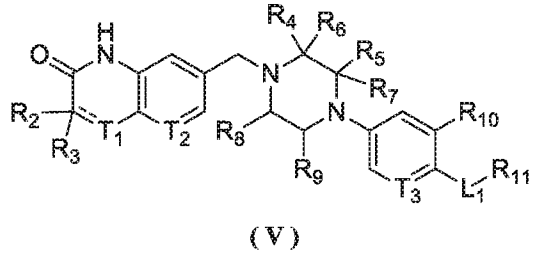
在本发明的一些方案中, 所述 R₁₀ 选自 H、F 和 Cl, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述 R₁₁ 选自 F、CH₃、CH₂CH₃、环丙基、 和 ，所述 CH₃、CH₂CH₃、环丙基、 和  任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代，其他变量如本发明所定义。


在本发明的一些方案中，所述 R₁₁ 选自 F、CH₃、CD₃、CH₂CH₃、环丙基、 和 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述 T₃ 和 -L₁-R₁₁ 与相连的碳原子一起形成 5 元杂环基，使结构单元  选自 ，其他变量如本发明所定义。

本发明提供了式 (V) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



其中，

-  选自单键和双键；
- T₁ 选自 N、NH、CH₂ 和 CR₁；
- T₂ 选自 CH 和 N；
- T₃ 选自 CH 和 N；
- L₁ 选自键、-C(=O)-、-C(=O)NH- 和 -CF=CH-；
- R₁ 选自 H、F、Cl、Br 和 I；
- R₂ 选自 H、C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₅ 环烷基，所述 C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₅ 环烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代；
- R₃ 选自 H；
- R₄ 和 R₅ 分别独立地选自 H、C₁₋₃ 烷基、C₃₋₅ 环烷基和 3-5 元杂环烷基，所述 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₅ 环烷基和 3-5 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R₆ 取代；
- R₆ 选自 H；
- R₇ 选自 H；
- R₈ 和 R₉ 分别独立地选自 H 和 C₁₋₃ 烷基，所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代；

R₁₀ 选自 H、F、Cl、Br 和 I;

R₁₁ 选自 H、F、Cl、Br、I、C₁₋₃ 烷基、C₃₋₅ 环烷基和 5 元杂芳基, 所述 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₅ 环烷基和 5 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代;

或者 R₂ 和 R₁ 与相连的碳原子一起形成苯基, 所述苯基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

或者 R₂ 和 R₃ 与相连的碳原子一起形成 C₃₋₅ 环烷基, 所述 C₃₋₅ 环烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

或者 R₄ 和 R₅ 与相连的碳原子一起形成 5 元杂环烷基, 所述 5 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;


或者 R₄ 和 R₆ 与相连的碳原子一起形成 C₃₋₅ 环烷基, 所述 C₃₋₅ 环烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

或者 R₅ 和 R₇ 与相连的碳原子一起形成 C₃₋₅ 环烷基, 所述 C₃₋₅ 环烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

或者 T₂ 和 -L₁-R₁₁ 与相连的碳原子一起形成 5 元杂环基, 所述 5 元杂环基任选被 1 个 CH₃ 取代;

各 R_b 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH 和 CN;

各 R_c 分别独立地选自 D、F、Cl、Br、I 和 CH₃;

条件是, 当  选自双键, T₁ 选自 CH, R₂ 选自 C₁₋₃ 烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代时, R₄、R₅ 和 R₁₀ 不同时选自 H。

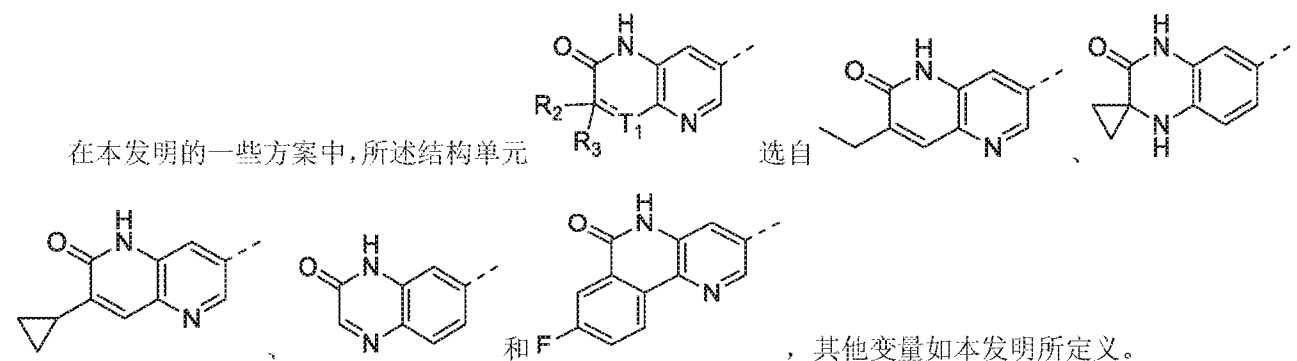
在本发明的一些方案中, 所述 R₁ 选自 H, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 所述 R₂ 选自选自 H、CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂ 和环丙基, 所述 CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂ 和环丙基任选被 1、2 或 3 个卤素取代, 其他变量如本发明所定义。

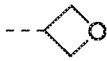

在本发明的一些方案中, 所述 R₂ 选自选自 H、CH₂CH₃ 和环丙基, 其他变量如本发明所定义。

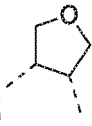
在本发明的一些方案中, 所述 R₂ 和 R₁ 与相连的碳原子一起形成苯基, 所述苯基被 1 个 F 取代, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 所述 R₂ 和 R₃ 与相连的碳原子一起形成环丙基, 其他变量如本发明所定义。



在本发明的一些方案中, 所述 R₄ 和 R₅ 分别独立地选自 H、CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、环丙基和氧杂环丁基, 所述 CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、环丙基和氧杂环丁基任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述 R₄ 和 R₅ 分别独立地选自 H、CH₃、CH₂OH、CH₂CN、环丙基、 和 ，其他变量如本发明所定义。

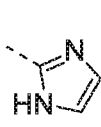
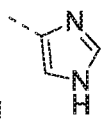
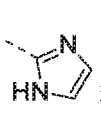
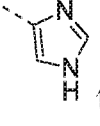
在本发明的一些方案中，所述 R₄ 和 R₅ 与相连的碳原子一起形成 ，其他变量如本发明所定义。

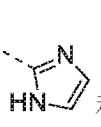
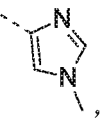
在本发明的一些方案中，所述 R₄ 和 R₆ 与相连的碳原子一起形成环丙基，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述 R₅ 和 R₇ 与相连的碳原子一起形成环丙基，其他变量如本发明所定义。

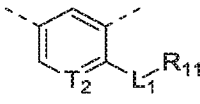
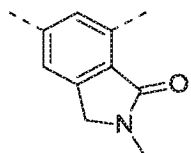
在本发明的一些方案中，所述 R₈ 和 R₉ 分别独立地选自 H 和 CH₃，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述 R₁₀ 选自 H、F 和 Cl，其他变量如本发明所定义。

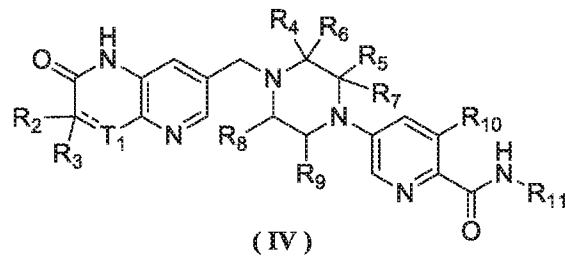
在本发明的一些方案中，所述 R₁₁ 选自 F、CH₃、CH₂CH₃、环丙基、 和 ，所述 CH₃、CH₂CH₃、环丙基、 和  任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述 R₁₁ 选自 F、CH₃、CD₃、CH₂CH₃、环丙基、 和 ，其他变量如本发明所定义。


在本发明的一些方案中，所述 T₂ 和 -L₁-R₁₁ 与相连的碳原子一起形成 5 元杂环基，使结构单元

 选自 ，其他变量如本发明所定义。

本发明提供了式 (IV) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



其中，

 选自单键和双键；

T₁ 选自 N、NH、CH₂ 和 CR₁；

R₁ 选自 H、F、Cl、Br 和 I;

R₂ 选自 H、C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₅ 环烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₅ 环烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

R₃ 选自 H;

R₄ 和 R₅ 分别独立地选自 H、C₁₋₃ 烷基、C₃₋₅ 环烷基和 3-5 元杂环烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₅ 环烷基和 3-5 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代;

R₆ 选自 H;

R₇ 选自 H;

R₈ 和 R₉ 分别独立地选自 H 和 C₁₋₃ 烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

R₁₀ 选自 H、F、Cl、Br 和 I;

R₁₁ 选自 CH₃ 和 CD₃;

或者 R₂ 和 R₁ 与相连的碳原子一起形成苯基, 所述苯基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;


或者 R₂ 和 R₃ 与相连的碳原子一起形成 C₃₋₅ 环烷基, 所述 C₃₋₅ 环烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

或者 R₄ 和 R₅ 与相连的碳原子一起形成 5 元杂环烷基, 所述 5 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

或者 R₄ 和 R₆ 与相连的碳原子一起形成 C₃₋₅ 环烷基, 所述 C₃₋₅ 环烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

或者 R₅ 和 R₇ 与相连的碳原子一起形成 C₃₋₅ 环烷基, 所述 C₃₋₅ 环烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

各 R_b 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH 和 CN;

条件是, 当  选自双键, T₁ 选自 CH, R₂ 选自 C₁₋₃ 烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代时, R₄、R₅ 和 R₁₀ 不同时选自 H。

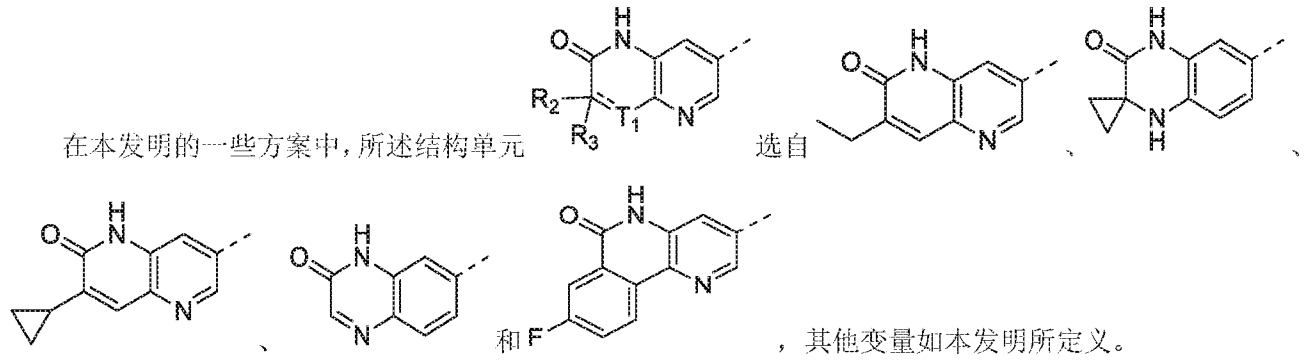
在本发明的一些方案中, 所述 R₁ 选自 H, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 所述 R₂ 选自选自 H、CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂ 和环丙基, 所述 CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂ 和环丙基任选被 1、2 或 3 个卤素取代, 其他变量如本发明所定义。


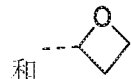
在本发明的一些方案中, 所述 R₂ 选自选自 H、CH₂CH₃ 和环丙基, 其他变量如本发明所定义。

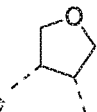
在本发明的一些方案中, 所述 R₂ 和 R₁ 与相连的碳原子一起形成苯基, 所述苯基被 1 个 F 取代, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 所述 R₂ 和 R₃ 与相连的碳原子一起形成环丙基, 其他变量如本发明所定义。



在本发明的一些方案中，所述 R₄ 和 R₅ 分别独立地选自 H、CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、环丙基和氧杂环丁基，所述 CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、环丙基和氧杂环丁基任选被 1、2 或 3 个 R₆ 取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述 R₄ 和 R₅ 分别独立地选自 H、CH₃、CH₂OH、CH₂CN、环丙基、 和 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述 R₄ 和 R₅ 与相连的碳原子一起形成 ，其他变量如本发明所定义。

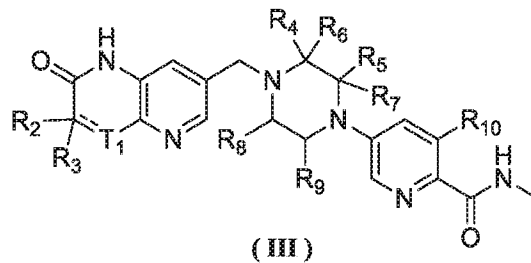
在本发明的一些方案中，所述 R₄ 和 R₆ 与相连的碳原子一起形成环丙基，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述 R₅ 和 R₇ 与相连的碳原子一起形成环丙基，其他变量如本发明所定义。


在本发明的一些方案中，所述 R₈ 和 R₉ 分别独立地选自 H 和 CH₃，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述 R₁₀ 选自 H、F 和 Cl，其他变量如本发明所定义。

本发明提供了式 (III) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



其中，

 选自单键和双键；

T₁ 选自 N、NH、CH₂ 和 CR₁；

R₁ 选自 H、F、Cl、Br 和 I；

R₂ 选自 H、C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₅ 环烷基，所述 C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₅ 环烷基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代；

R₃ 选自 H;

R₄ 和 R₅ 分别独立地选自 H、C₁₋₃ 烷基、C₃₋₅ 环烷基和 3-5 元杂环烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₅ 环烷基和 3-5 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R₆ 取代;

R₆ 选自 H;

R₇ 选自 H;

R₈ 和 R₉ 分别独立地选自 H 和 C₁₋₃ 烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_g 取代;

R₁₀ 选自 H、F、Cl、Br 和 I;

或者 R₂ 和 R₁ 与相连的碳原子一起形成苯基, 所述苯基任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代;

或者 R₂ 和 R₃ 与相连的碳原子一起形成 C₃₋₅ 环烷基, 所述 C₃₋₅ 环烷基任选被 1、2 或 3 个 R_d 取代;


或者 R₄ 和 R₅ 与相连的碳原子一起形成 5 元杂环烷基, 所述 5 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R_e 取代;

或者 R₄ 和 R₆ 与相连的碳原子一起形成 C₃₋₅ 环烷基, 所述 C₃₋₅ 环烷基任选被 1、2 或 3 个 R_f 取代;

或者 R₅ 和 R₇ 与相连的碳原子一起形成 C₃₋₅ 环烷基, 所述 C₃₋₅ 环烷基任选被 1、2 或 3 个 R_f 取代;

各 R_a、R_c、R_d、R_e、R_f 和 R_g 分别独立地选自 F、Cl、Br 和 I;

各 R₆ 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH 和 CN;

条件是, 当  选自双键, T₁ 选自 CH, R₂ 选自 C₁₋₃ 烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代时, R₄、R₅ 和 R₁₀ 不同时选自 H。

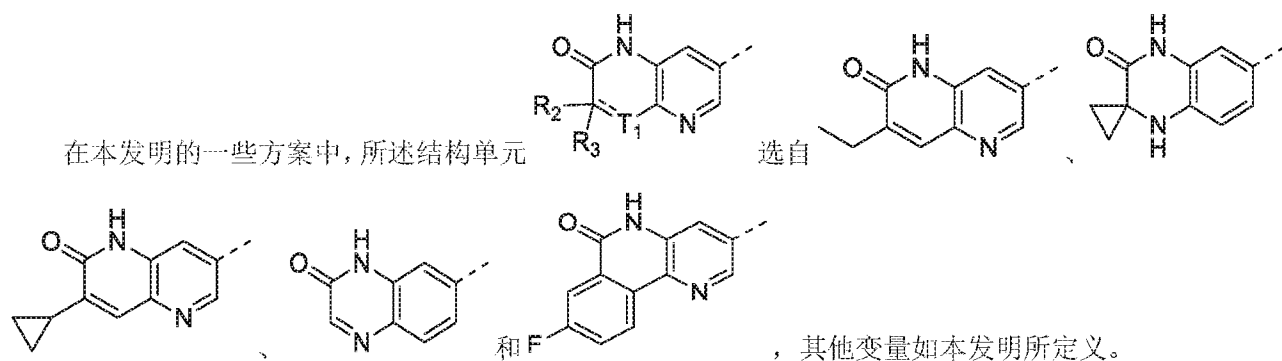
在本发明的一些方案中, 所述 R₁ 选自 H, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 所述 R₂ 选自选自 H、CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂ 和环丙基, 所述 CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂ 和环丙基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 所述 R₂ 选自选自 H、CH₂CH₃ 和环丙基, 其他变量如本发明所定义。

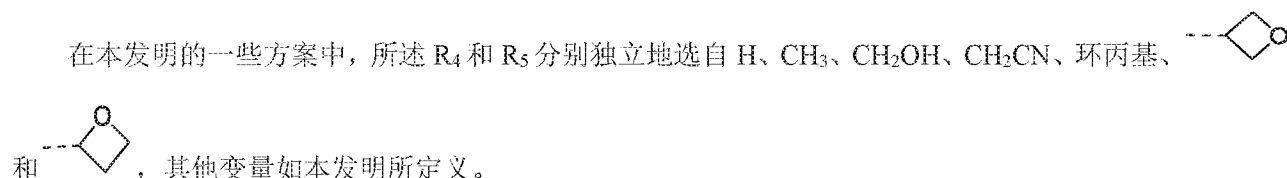
在本发明的一些方案中, 所述 R₂ 和 R₁ 与相连的碳原子一起形成苯基, 所述苯基被 1 个 F 取代, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 所述 R₂ 和 R₃ 与相连的碳原子一起形成环丙基, 其他变量如本发明所定义。

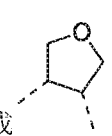


在本发明的一些方案中，所述 R₄ 和 R₅ 分别独立地选自 H、CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、环丙基和氧杂环丁基，所述 CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、环丙基和氧杂环丁基任选被 1、2 或 3 个 R₆ 取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述 R₄ 和 R₅ 分别独立地选自 H、CH₃、CH₂OH、CH₂CN、环丙基、



和



，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述 R₄ 和 R₅ 与相连的碳原子一起形成



，其他变量如本发明所定义。

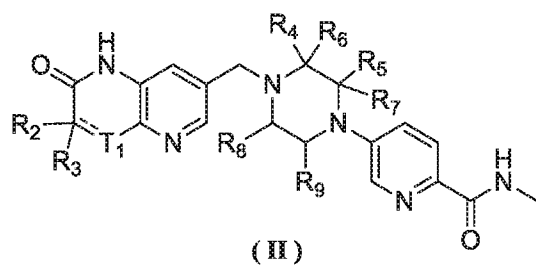
在本发明的一些方案中，所述 R₄ 和 R₆ 与相连的碳原子一起形成环丙基，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述 R₅ 和 R₇ 与相连的碳原子一起形成环丙基，其他变量如本发明所定义。


在本发明的一些方案中，所述 R₈ 和 R₉ 分别独立地选自 H 和 CH₃，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述 R₁₀ 选自 H、F 和 Cl，其他变量如本发明所定义。

本发明提供了式 (II) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



其中，

 选自单键和双键；

T₁ 选自 N、NH、CH₂ 和 CR₁；

R₁ 选自 H、F、Cl、Br 和 I；

R₂ 选自 H、C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₅ 环烷基，所述 C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₅ 环烷基任选被 1、2 或 3 个 R₃ 取代；

R₃选自H;

R₄和R₅分别独立地选自H、C₁₋₃烷基、C₃₋₅环烷基和3-5元杂环烷基,所述C₁₋₃烷基、C₃₋₅环烷基和3-5元杂环烷基任选被1、2或3个R₆取代;

R₆选自H;

R₇选自H;

R₈和R₉分别独立地选自H和C₁₋₃烷基,所述C₁₋₃烷基任选被1、2或3个R_g取代;

或者R₂和R₁与相连的碳原子一起形成苯基,所述苯基任选被1、2或3个R_c取代;

或者R₂和R₃与相连的碳原子一起形成C₃₋₅环烷基,所述C₃₋₅环烷基任选被1、2或3个R_d取代;


或者R₄和R₅与相连的碳原子一起形成5元杂环烷基,所述5元杂环烷基任选被1、2或3个R_e取代;

或者R₄和R₆与相连的碳原子一起形成C₃₋₅环烷基,所述C₃₋₅环烷基任选被1、2或3个R_f取代;

或者R₅和R₇与相连的碳原子一起形成C₃₋₅环烷基,所述C₃₋₅环烷基任选被1、2或3个R_f取代;

各R_a、R_c、R_d、R_e、R_f和R_g分别独立地选自F、Cl、Br和I;

各R_b分别独立地选自F、Cl、Br、I、OH和CN;

条件是,当选自双键,T₁选自CH,R₂选自C₁₋₃烷基,所述C₁₋₃烷基任选被1、2或3个R_a取代时,R₄和R₅不同时选自H。

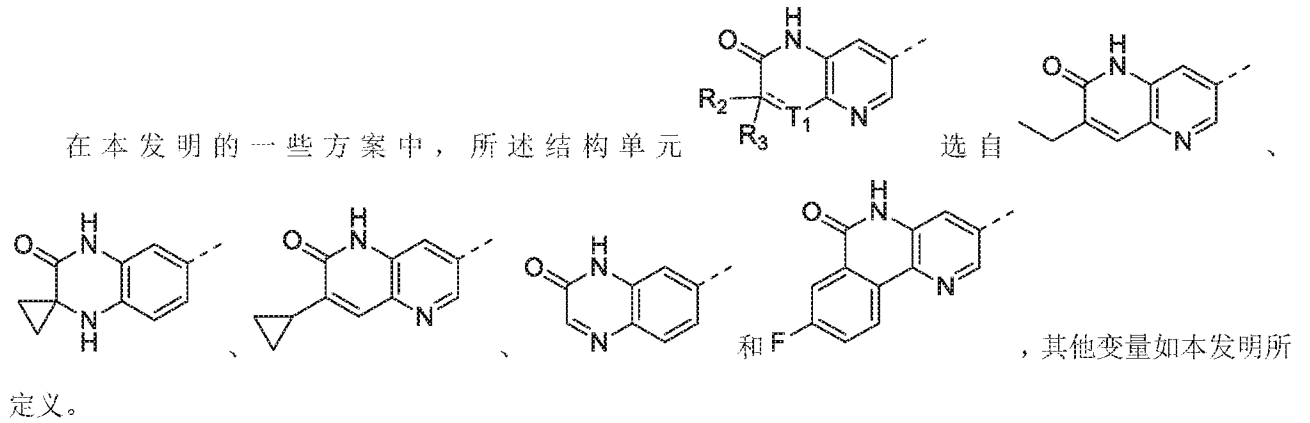
在本发明的一些方案中,所述R₁选自H,其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中,所述R₂选自选自H、CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂和环丙基,所述CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂和环丙基任选被1、2或3个R_a取代,其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中,所述R₂选自选自H、CH₂CH₃和环丙基,其他变量如本发明所定义。

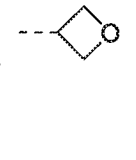
在本发明的一些方案中,所述R₂和R₁与相连的碳原子一起形成苯基,所述苯基被1个F取代,其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中,所述R₂和R₃与相连的碳原子一起形成环丙基,其他变量如本发明所定义。

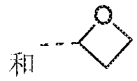


在本发明的一些方案中，所述 R₄ 和 R₅ 分别独立地选自 H、CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、环丙基和氧杂环丁基，所述 CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、环丙基和氧杂环丁基任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述 R₄ 和 R₅ 分别独立地选自 H、CH₃、CH₂OH、CH₂CN、环丙基、

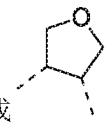


和



，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述 R₄ 和 R₅ 与相连的碳原子一起形成



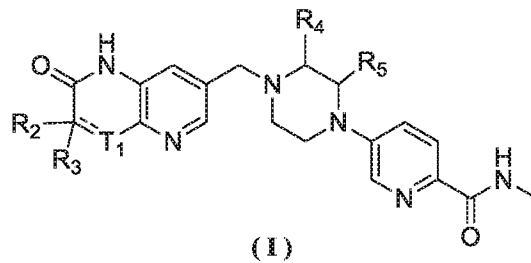
，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述 R₄ 和 R₆ 与相连的碳原子一起形成环丙基，其他变量如本发明所定义。


在本发明的一些方案中，所述 R₅ 和 R₇ 与相连的碳原子一起形成环丙基，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述 R₈ 和 R₉ 分别独立地选自 H 和 CH₃，其他变量如本发明所定义。

本发明提供了式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



其中，

 选自单键和双键；

T₁ 选自 N、NH、CH₂ 和 CR₁；

R₁ 选自 H、F、Cl、Br 和 I；

R₂ 选自 H、C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₅ 环烷基，所述 C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₅ 环烷基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代；

R₃ 选自 H;


R₄ 和 R₅ 分别独立地选自 H 和 C₁₋₃ 烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R₆ 取代;

或者 R₂ 和 R₁ 与相连的碳原子一起形成苯基, 所述苯基任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代;

或者 R₂ 和 R₃ 与相连的碳原子一起形成 C₃₋₅ 环烷基, 所述 C₃₋₅ 环烷基任选被 1、2 或 3 个 R_d 取代;

各 R_a、R_c 和 R_d 分别独立地选自 F、Cl、Br 和 I;

各 R₆ 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH 和 CN;

条件是, 当  选自双键, T₁ 选自 CH, R₂ 选自 C₁₋₃ 烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代时, R₄ 和 R₅ 不同时选自 H。

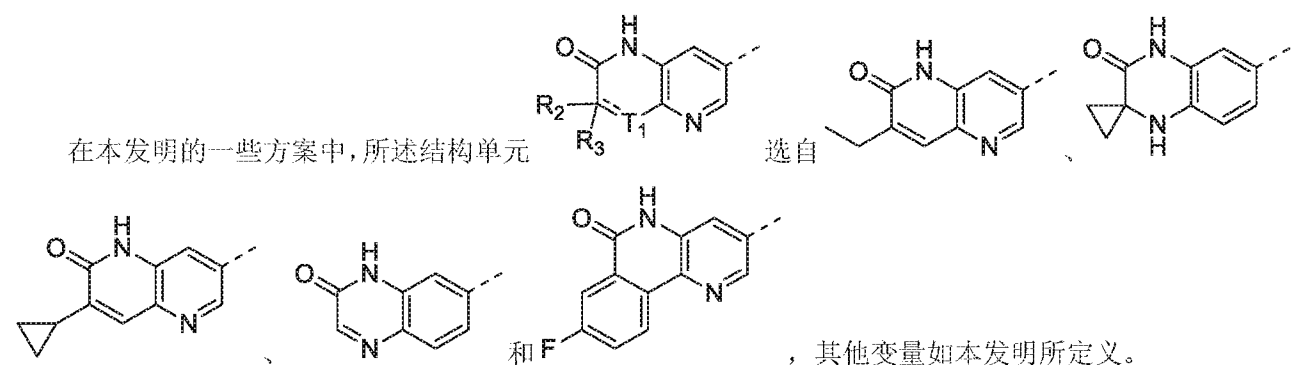
在本发明的一些方案中, 所述 R₁ 选自 H, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 所述 R₂ 选自选自 H、CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂ 和环丙基, 所述 CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂ 和环丙基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 所述 R₂ 选自选自 H、CH₂CH₃ 和环丙基, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 所述 R₂ 和 R₁ 与相连的碳原子一起形成苯基, 所述苯基被 1 个 F 取代, 其他变量如本发明所定义。

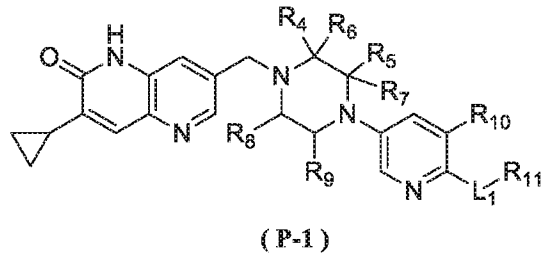
在本发明的一些方案中, 所述 R₂ 和 R₃ 与相连的碳原子一起形成环丙基, 其他变量如本发明所定义。



在本发明的一些方案中, 所述 R₄ 和 R₅ 分别独立地选自 H、CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃ 和 CH(CH₃)₂, 所述 CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃ 和 CH(CH₃)₂ 任选被 1、2 或 3 个 R₆ 取代, 其他变量如本发明所定义。

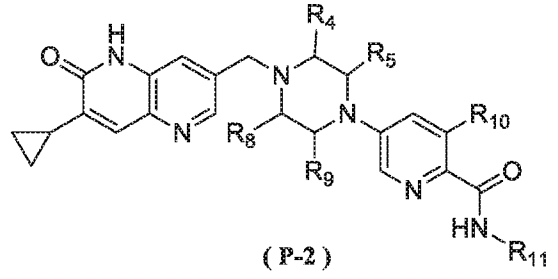
在本发明的一些方案中, 所述 R₄ 和 R₅ 分别独立地选自 H、CH₃、CH₂OH 和 CH₂CN, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其化合物选自



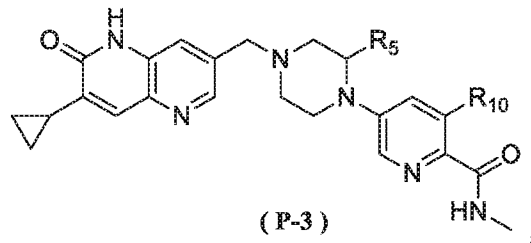
其中, L_1 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其化合物选自



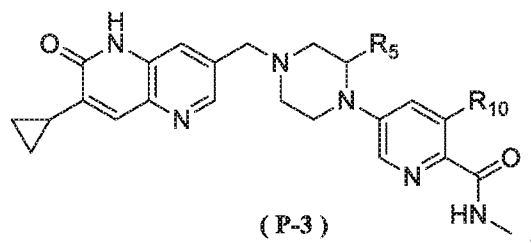
其中, R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其化合物选自



其中, R_5 和 R_{10} 如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其化合物选自



其中,

R_5 选自 H 和 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代;

各 R_b 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH 和 CN;

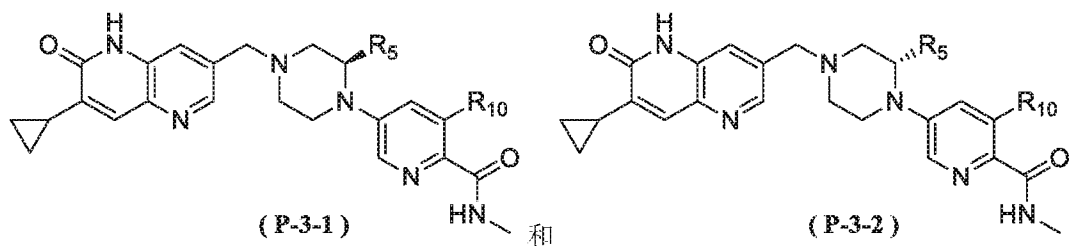
R_{10} 选自 H、F、Cl、Br 和 I。

在本发明的一些方案中, 所述 R_5 选自 H、 CH_3 、 CH_2OH 和 CH_2CN , 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 所述 R_5 选自 H, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 所述 R_{10} 选自 H、F 和 Cl, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其化合物选自



其中,

R_5 选自 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代;

各 R_b 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH 和 CN;

R_{10} 选自 H、F、Cl、Br 和 I。

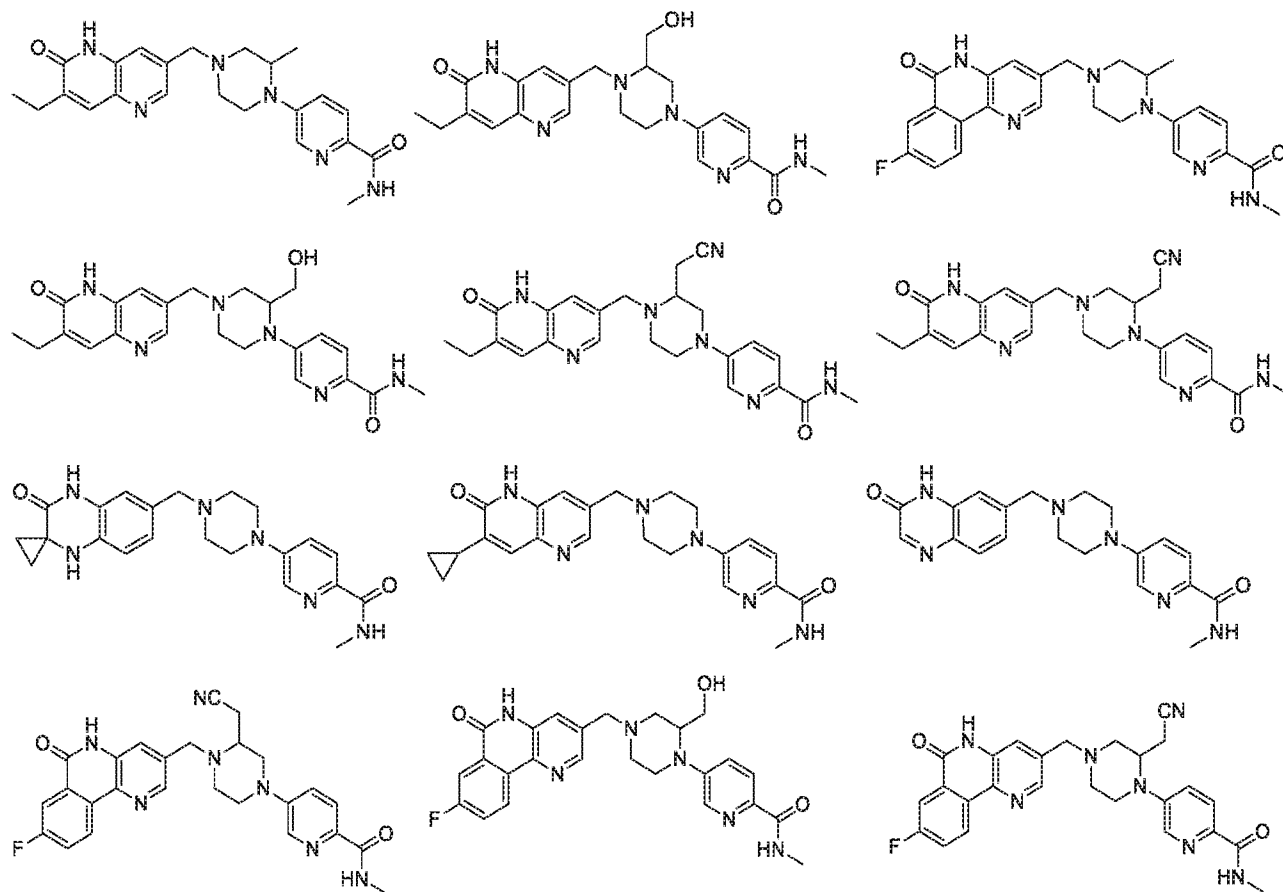
在本发明的一些方案中, 所述 R_5 选自 CH_3 、 CH_2OH 和 CH_2CN , 其他变量如本发明所定义。

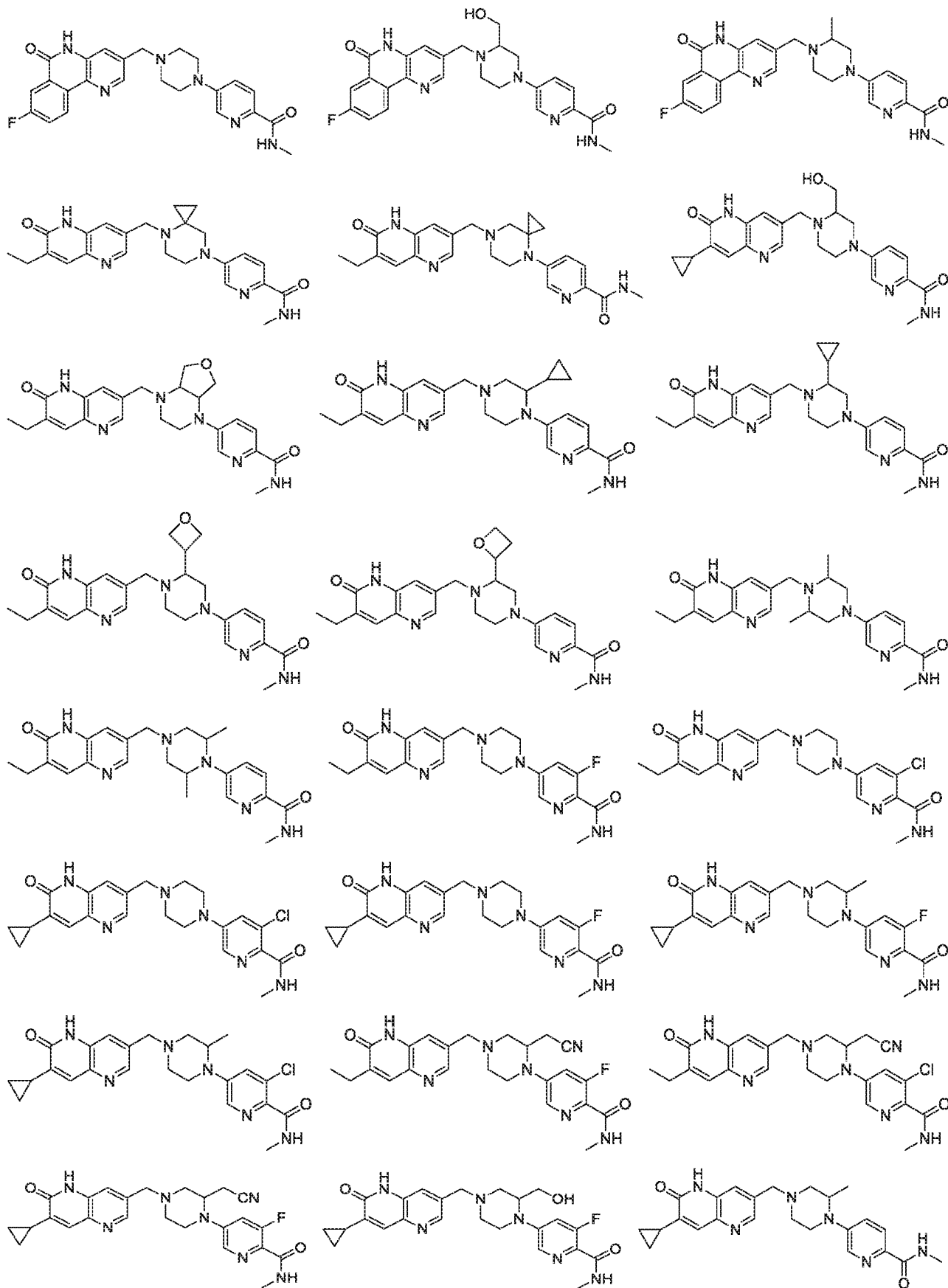
在本发明的一些方案中, 所述 R_5 选自 CH_3 , 其他变量如本发明所定义。

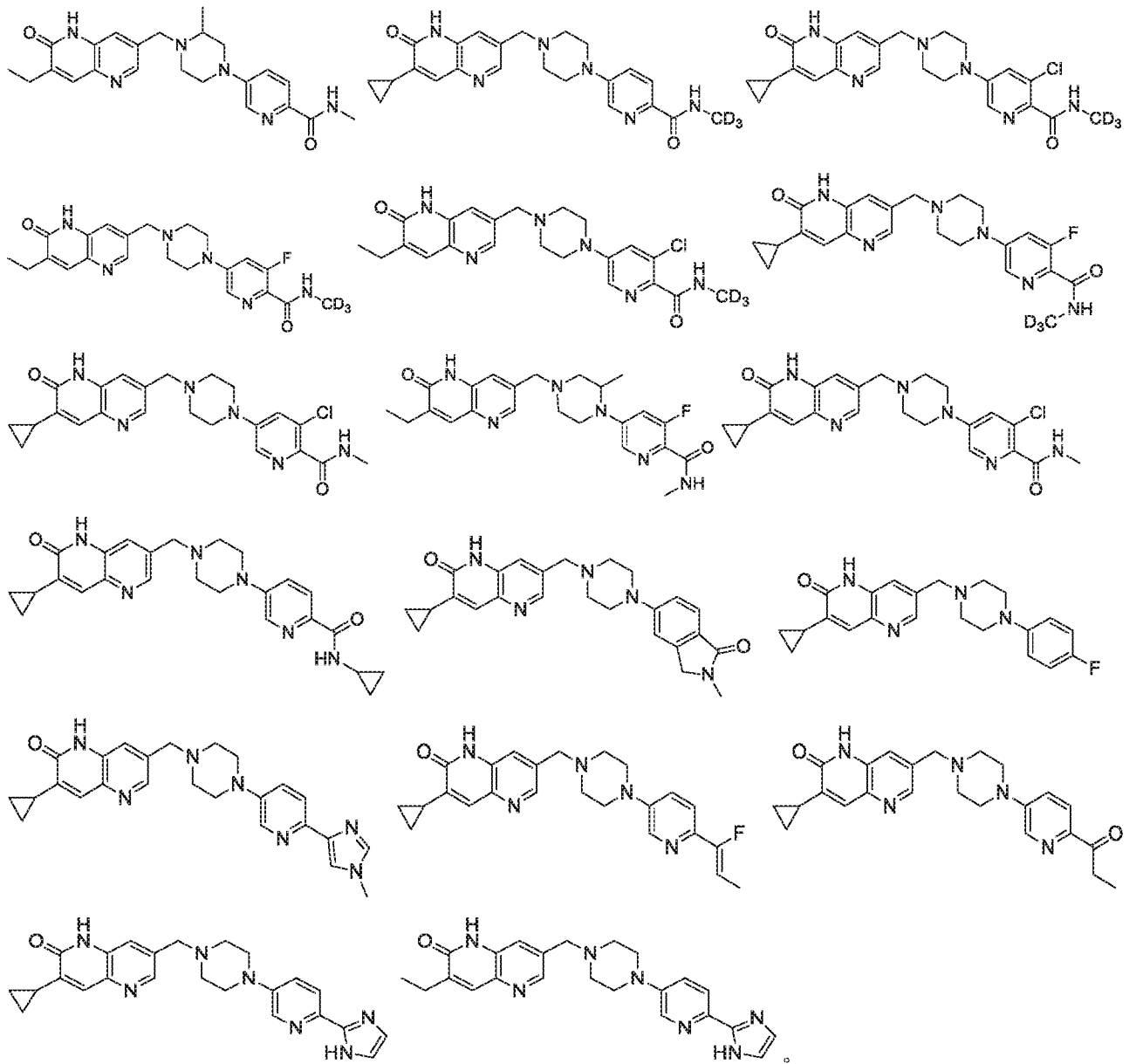
在本发明的一些方案中, 所述 R_{10} 选自 H、F 和 Cl, 其他变量如本发明所定义。

本发明还有一些方案是由上述变量任意组合而来。

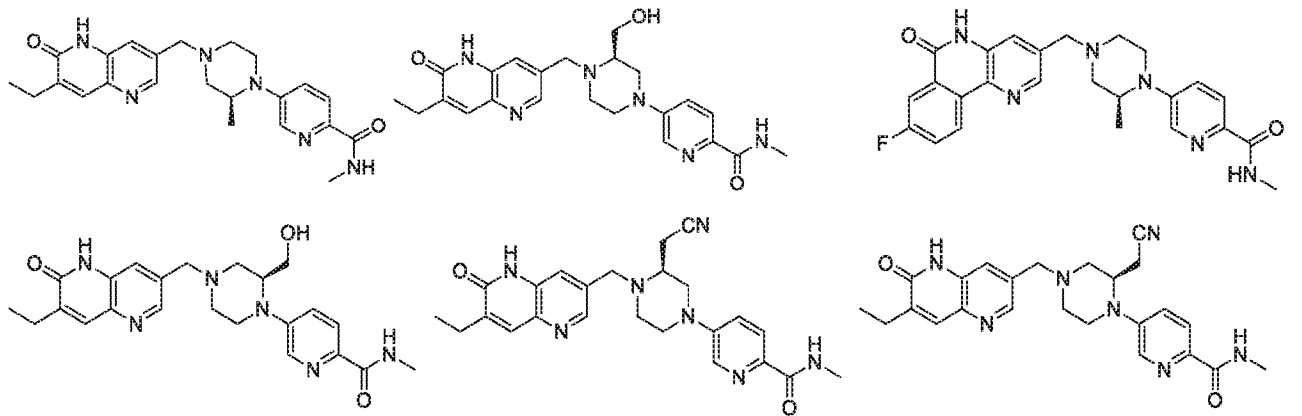
本发明还提供了下列化合物或其药学上可接受的盐,

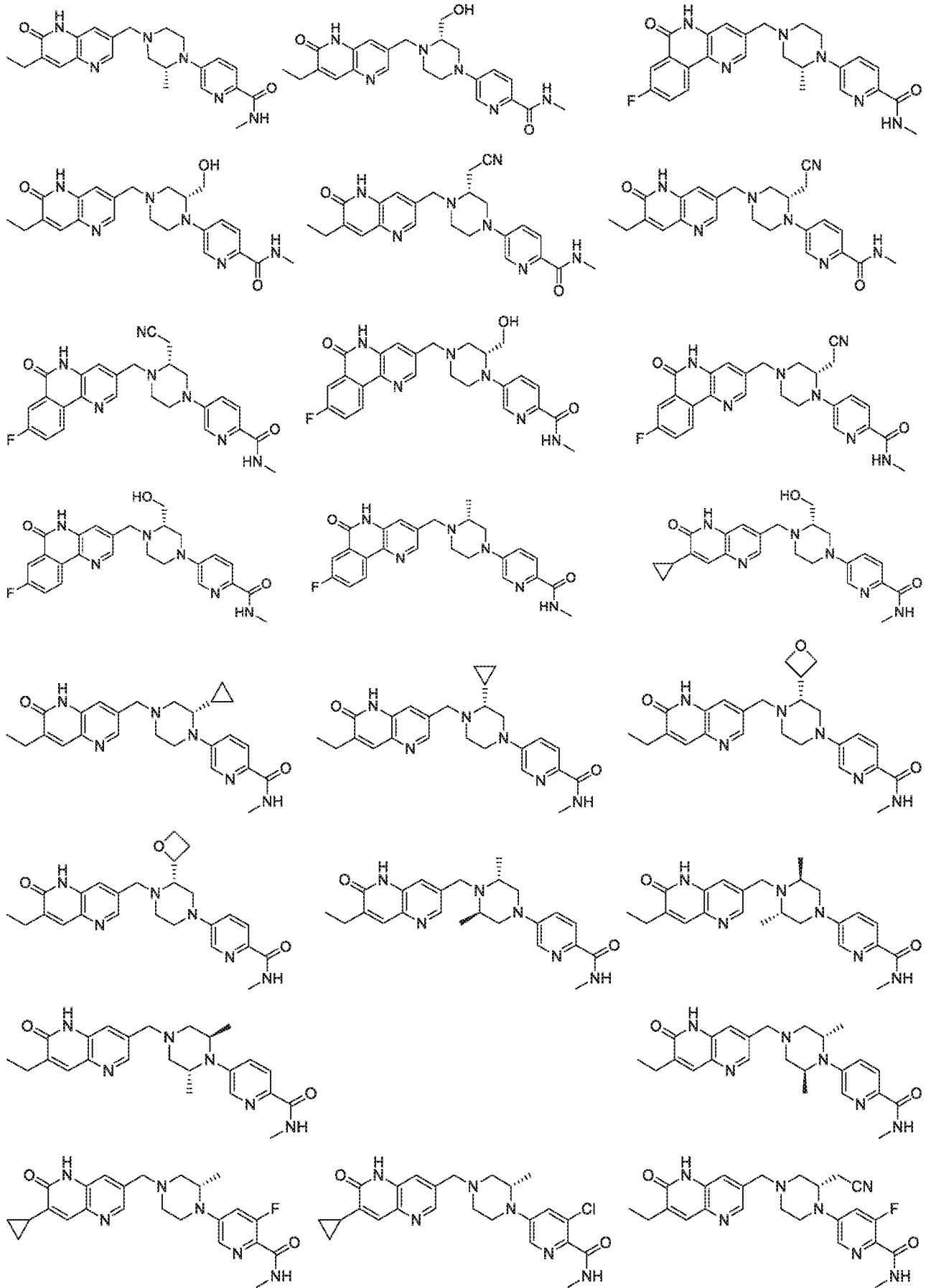


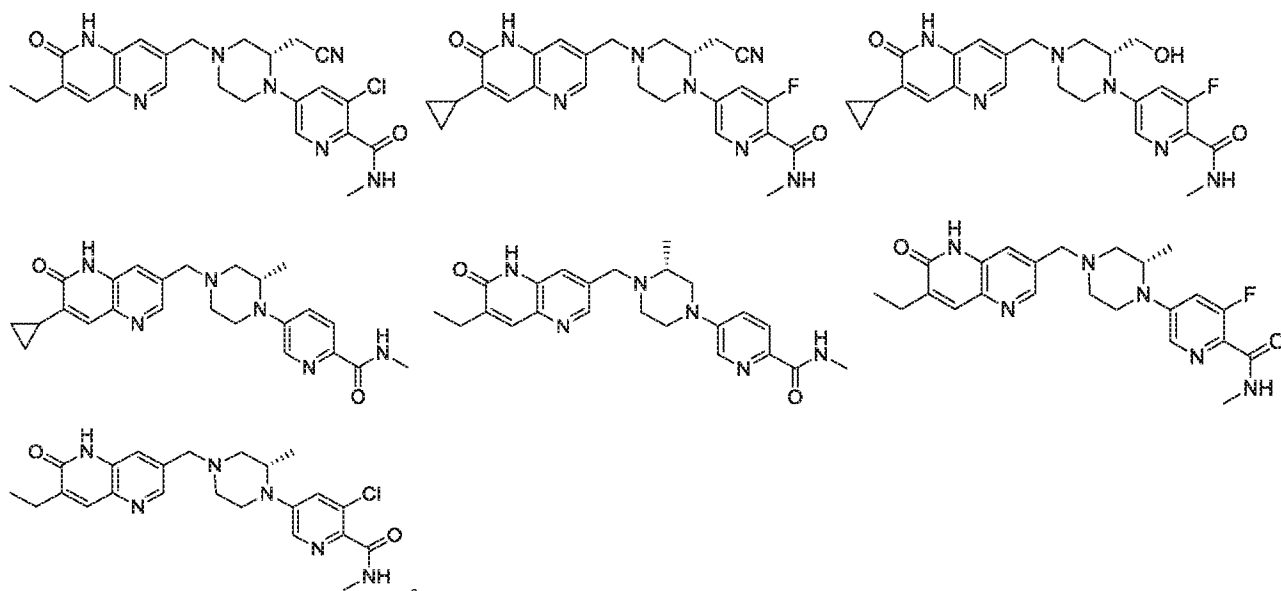




在本发明的一些方案中，所述化合物或其药学上可接受的盐，其化合物选自，







本发明还提供了所述化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗实体瘤药物中的应用。

在本发明的一些方案中，所述实体瘤指 BRCA 突变的卵巢癌和乳腺癌。

本发明还提供了一种药物组合物，包括治疗有效量的如本发明所定义的化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

技术效果

本发明化合物具有较好的 PARP1 抑制作用、细胞增殖抑制作用，且 PARP1/PARP2、PARP1/PARP3 具有高选择性，可有效避免由于抑制 PARP2、PARP3 带来的血液学副作用。并且，本发明化合物有优异的体内代谢稳定性，在不同的种属中均体现出优异的口服吸收药物暴露量和口服吸收生物利用度。此外，本发明化合物也具有显著的抗肿瘤活性，体重变化小，安全性佳。

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。当本文中出現商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

这里所采用的术语“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接触的方式获得碱加成盐。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接触的方式获得酸加成盐。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。

针对药物或药理学活性剂而言，术语“有效量”或“治疗有效量”是指无毒的但能达到预期效果的药物或药剂的足够用量。对于本发明中的口服剂型，组合物中一种活性物质的“有效量”是指与该组合物中另一种活性物质联用时为了达到预期效果所需要的用量。有效量的确定因人而异，取决于受体的年龄和一般情况，也取决于具体的活性物质，个案中合适的有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

术语“药学上可接受的载体”是指能够递送本发明有效量活性物质、不干扰活性物质的生物活性并且对宿主或者患者无毒副作用的任何制剂或载体介质代表性的载体包括水、油、蔬菜和矿物质、膏基、洗剂基质、软膏基质等。它们的制剂为化妆品领域或局部药物领域的技术人员所周知。

术语“赋形剂”通常是指配制有效的药物组合物所需要载体、稀释剂和/或介质。











本发明的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本发明设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-)- 和 (+)-对映体、(R)- 和 (S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本发明的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本发明的范围之内。

除非另有说明，术语“对映异构体”或者“旋光异构体”是指互为镜像关系的立体异构体。

除非另有说明，术语“顺反异构体”或者“几何异构体”系由因双键或者成环碳原子单键不能自由旋转而引起。

除非另有说明，术语“非对映异构体”是指分子具有两个或多个手性中心，并且分子间为非镜像的关系的立体异构体。

除非另有说明，“(+)”表示右旋，“(-)”表示左旋，“(±)”表示外消旋。

除非另有说明，用楔形实线键 () 和楔形虚线键 () 表示一个立体中心的绝对构型，用直形实线键 () 和直形虚线键 () 表示立体中心的相对构型，用波浪线 () 表示楔形实线键 () 或楔形虚线键 ()，或用波浪线 () 表示直形实线键 () 和直形虚线键 ()。

除非另有说明，术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指在室温下，不同官能团异构体处于动态平衡，并能很快的相互转化。若互变异构体是可能的 (如在溶液中)，则可以达到互变异构体的化学平衡。例如，质子互变异构体 (proton tautomer) (也称质子转移互变异构体 (prototropic tautomer)) 包括通过质子迁移来进行的互相转化，如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键异构体 (valence tautomer) 包括一些成键电子的重组来进行的相互转化。其中酮-烯醇互变异构化的具体实例是戊烷-2,4-二酮与 4-羟基戊-3-烯-2-酮两个互变异构体之间的互变。

除非另有说明，术语“富含一种异构体”、“异构体富集”、“富含一种对映体”或者“对映体富集”指其中一种异构体或对映体的含量小于 100%，并且，该异构体或对映体的含量大于等于 60%，或者大于等于 70%，或者大于等于 80%，或者大于等于 90%，或者大于等于 95%，或者大于等于 96%，或者大于等于 97%，或者大于等于 98%，或者大于等于 99%，或者大于等于 99.5%，或者大于等于 99.6%，或者大于等于 99.7%，或者大于等于 99.8%，或者大于等于 99.9%。

除非另有说明,术语“异构体过量”或“对映体过量”指两种异构体或两种对映体相对百分数之间的差值。例如,其中一种异构体或对映体的含量为 90%,另一种异构体或对映体的含量为 10%,则异构体或对映体过量 (ee 值) 为 80%。

本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如,可用放射性同位素标记化合物,比如氚 (^3H), 碘-125 (^{125}I) 或 C-14 (^{14}C)。又例如,可用重氢取代氢形成氘代药物,氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固,相比于未氘化药物,氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本发明的化合物的所有同位素组成的变换,无论放射性与否,都包括在本发明的范围之内。

术语“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的,并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

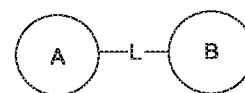
术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代,取代基可以包括重氢和氢的变体,只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧(即=O)时,意味着两个氢原子被取代。氧取代不会发生在芳香基上。

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。

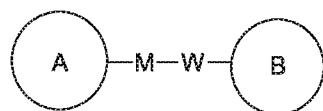
当任何变量(例如 R)在化合物的组成或结构中出现一次以上时,其在每一种情况下的定义都是独立的。因此,例如,如果一个基团被 0-2 个 R 所取代,则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代,并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外,取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

当一个连接基团的数量为 0 时,比如-(CRR)₀-,表示该连接基团为单键。

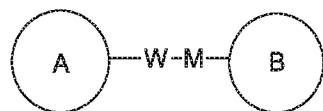
当其中一个变量选自单键时,表示其连接的两个基团直接相连,比如 A-L-Z 中 L 代表单键时表示该结构实际上是 A-Z。



当所列举的连接基团没有指明其连接方向,其连接方向是任意的,例如,



,也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接环 A 和环 B 构成



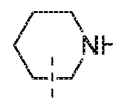
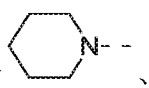
。所述连接基团、取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

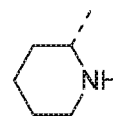
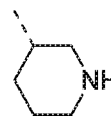
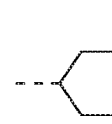
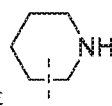
除非另有规定,当某一基团具有一个或多个可连接位点时,该基团的任意一个或多个位点可以通过化学键与其他基团相连。当该化学键的连接方式是不定位的,且可连接位点存在 H 原子时,则连接化学键时,该位点的 H 原子的个数会随所连接化学键的个数而对应减少变成相应价数的基团。所述位点与其他基团连

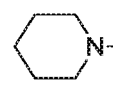
接的化学键可以用直形实线键 (—)、直形虚线键 (---)、或波浪线 (~~~~) 表示。例如 -OCH₃ 中的直形

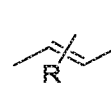
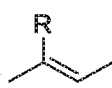
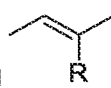
实线键表示通过该基团中的氧原子与其他基团相连； 中的直形虚线键表示通过该基团中的氮原子的

两端与其他基团相连； 中的波浪线表示通过该苯基基团中的 1 和 2 位碳原子与其他基团相连；

 表示该哌啶基上的任意可连接位点可以通过 1 个化学键与其他基团相连，至少包括 、

、、 这 4 种连接方式，即使 -N- 上画出了 H 原子，但是  仍包括

 这种连接方式的基团，只是在连接 1 个化学键时，该位点的 H 会对应减少 1 个变成相应的一价

哌啶基； 表示 R 可以任意连接在双键的两端，即表示  和 。

除非另有规定，术语“C₁₋₃ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 3 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₃ 烷基包括 C₁₋₂ 和 C₂₋₃ 烷基等；其可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基）。C₁₋₃ 烷基的实例包括但不限于甲基 (Me)、乙基 (Et)、丙基（包括 *n*-丙基和异丙基）等。

除非另有规定，术语“卤代素”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分表示氟、氯、溴或碘原子。

除非另有规定，“C₃₋₅ 环烷基”表示由 3 至 5 个碳原子组成的饱和环状碳氢基团，其为单环体系，所述 C₃₋₅ 环烷基包括 C₃₋₄ 和 C₄₋₅ 环烷基等；其可以是一价、二价或者多价。C₃₋₅ 环烷基的实例包括，但不限于，环丙基、环丁基、环戊基等。

除非另有规定，术语“3-5 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 3 至 5 个环原子组成的饱和单环基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子，其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化（即 NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2）。此外，就该“3-5 元杂环烷基”而言，杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述 3-5 元杂环烷基包括 4-5 元、4 元、和 5 元杂环烷基等。3-5 元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡啶烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基（包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等）或四氢呋喃基（包括四氢呋喃-2-基等）等。

除非另有规定，术语“5 元杂环基”本身或者与其他术语联合分别表示由 5 个环原子组成的饱和或部分不饱和单环基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子，其中氮原子任选地被季铵化，碳、氮和硫杂原子可任选被氧化（即 CO、NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2）。此外，就该“5 元杂环基”而言，杂原子可以占据杂环基与分子其余部分的连接位置。所述 5 元杂环基包括 5 元杂环烷基、5 元杂环烯基等。5 元杂环基的实例包括但不限于 2,5-二氢-1H-吡咯基等。

除非另有规定，术语“5 元杂芳基”表示由 5 个环原子组成的具有共轭 π 电子体系的单环基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子。其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫

杂原子可任选被氧化(即 NO 和 S(O)_p, p 是 1 或 2)。5 元杂芳基可通过杂原子或碳原子连接到分子的其余部分。所述 5 元杂芳基实例包括但不限于吡咯基(包括 N-吡咯基、2-吡咯基和 3-吡咯基等)、吡啶基(包括 2-吡啶基和 3-吡啶基等)、咪唑基(包括 N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基和 5-咪唑基等)、噁唑基(包括 2-噁唑基、4-噁唑基和 5-噁唑基等)、三唑基(1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基和 4H-1,2,4-三唑基等)、四唑基、异噁唑基(3-异噁唑基、4-异噁唑基和 5-异噁唑基等)、噻唑基(包括 2-噻唑基、4-噻唑基和 5-噻唑基等)、呋喃基(包括 2-呋喃基和 3-呋喃基等)、噻吩基(包括 2-噻吩基和 3-噻吩基等)。

除非另有规定, C_{n-n+m} 或 C_n-C_{n+m} 包括 n 至 n+m 个碳的任何一种具体情况, 例如 C₁₋₁₂ 包括 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁、和 C₁₂, 也包括 n 至 n+m 中的任何一个范围, 例如 C₁₋₁₂ 包括 C₁₋₃、C₁₋₆、C₁₋₉、C₃₋₆、C₃₋₉、C₃₋₁₂、C₆₋₉、C₆₋₁₂、和 C₉₋₁₂ 等; 同理, n 元至 n+m 元表示环上原子数为 n 至 n+m 个, 例如 3-12 元环包括 3 元环、4 元环、5 元环、6 元环、7 元环、8 元环、9 元环、10 元环、11 元环、和 12 元环, 也包括 n 至 n+m 中的任何一个范围, 例如 3-12 元环包括 3-6 元环、3-9 元环、5-6 元环、5-7 元环、6-7 元环、6-8 元环、和 6-10 元环等。

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。

本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的常规方法来确认结构, 如果本发明涉及化合物的绝对构型, 则该绝对构型可以通过本领域常规技术手段予以确证。例如单晶 X 射线衍射法(SXRD), 把培养出的单晶用 Bruker D8 venture 衍射仪收集衍射强度数据, 光源为 CuK α 辐射, 扫描方式: φ/ω 扫描, 收集相关数据后, 进一步采用直接法(Shelxs97)解析晶体结构, 便可以确证绝对构型。

本发明所使用的溶剂可经市售获得。本发明采用下述缩略词: DIBAL-H 代表二异丁基氢化铝; Pd(dppf)₂Cl₂ 代表 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯; RuPhos 代表 2-二环己基膦-2,6-二异丙氧基-1,1-联苯; Pd₂(dba)₃ 代表三(二亚苄基丙酮)二钯; TBSCl 代表叔丁基二甲基氯硅烷; Pd-Xphos-G3 代表甲磺酸钠(2-二环己基膦基 2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯; TBAF 代表四丁基氟化铵; Cs₂CO₃ 代表碳酸铯; NaBH₄ 代表硼氢化钠; TBSCl 代表叔丁基二甲基氯硅烷; RuPhos Pd G3 代表(2-二环己基膦基-2,6-二异丙氧基-1,1-联苯基)[2-(2-氨基-1,1-联苯基)]钯(II); Et₃N 代表三乙胺; MsCl 代表甲基磺酰氯; Pd(PPh₃)₄ 代表四(三苯基膦)钯; MeB(OH)₂ 代表甲基硼酸; LiAlH₄ 代表四氢锂铝; NaBH₃CN 代表氰基硼氢化钠; LiHMDS 代表二(三甲基硅基)氨基锂; n-BuLi 代表正丁基锂; TEA 代表三乙胺; Psi 代表 Pounds per square inch, 压强计量单位; HPLC 代表高效液相色谱。

附图说明

图 1. 化合物 6 在 DLD-1 模型中的肿瘤体积变化图。

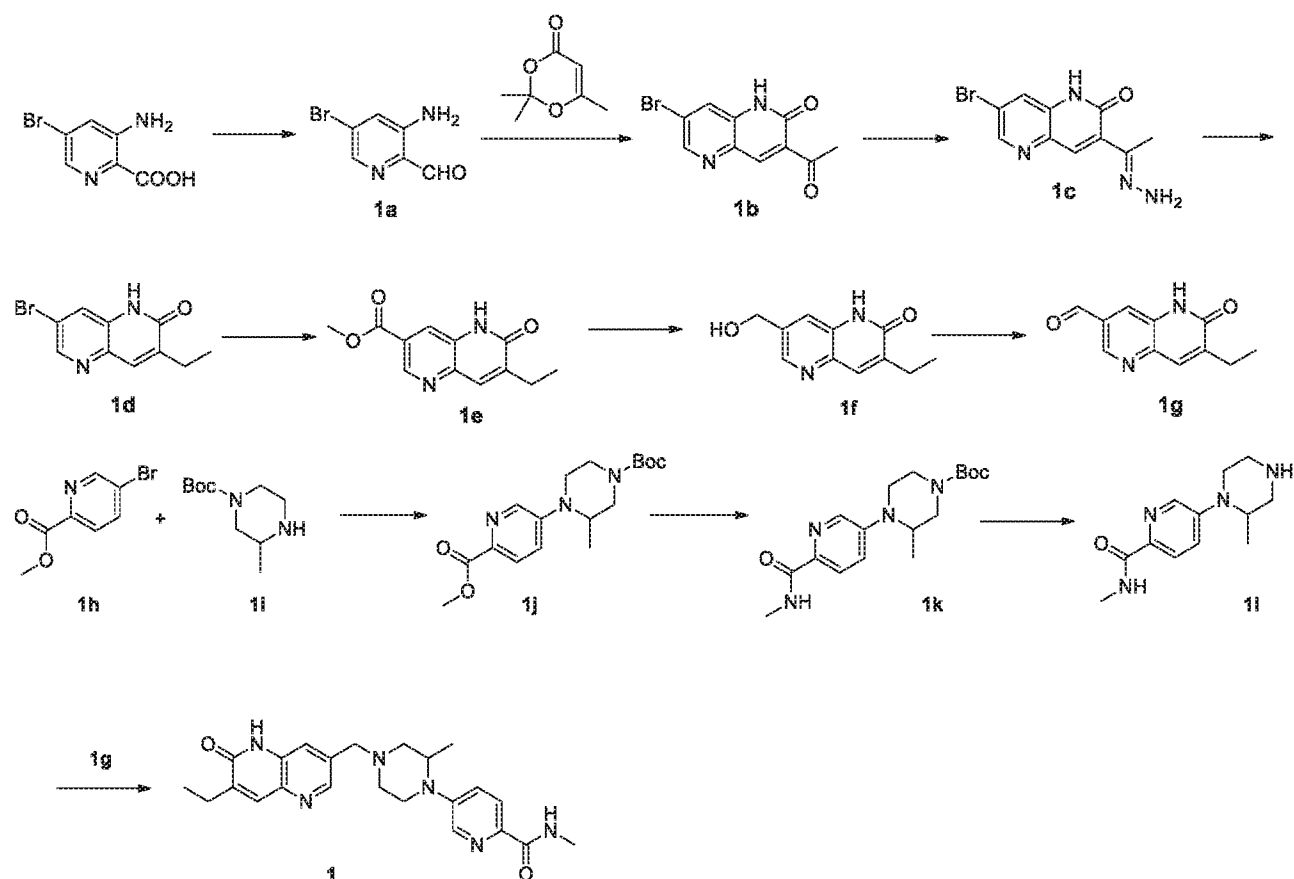
图 2. 化合物 6 在 DLD-1 模型中的体重变化率图。

具体实施方式

下面通过实施例对本发明进行详细描述, 但并不意味着对本发明任何不利限制。本文已经详细地描述了本发明, 其中也公开了其具体实施方式, 对本领域的技术人员而言, 在不脱离本发明精神和范围的情

况下针对本发明具体实施方式进行各种变化和改进行将是显而易见的。

实施例1



步骤1: 中间体 1a 的合成

将原料 3-氨基-5-溴吡啶-2-甲酸(2.96 g, 13.64 mmol)加入二氯甲烷 (25 mL) 中, 降温-78℃, 滴加 DIBAL-H(1 M, 27.28 mL), 继续反应 2 小时, 缓慢滴加水 (13.6 mL), 然后缓慢滴加 15%NaOH (13.6 mL), 最后加入水 (40 mL) 淬灭, 滴加结束后有大量固体析出使用硅藻土过滤掉固体, 二氯甲烷 (20mL*3) 萃取, 收集有机相, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥后浓缩减压得 1a。MS m/z: 200.7 [M+H]⁺; 202.7 [M+H]⁺。

步骤2: 中间体1b的合成

取中间体1a(2.5 g, 12.44 mmol)溶于二甲苯 (35 mL)中, 加入原料2,2,6-三甲基-4H-1,3-二恶英-4-酮(2.65 g, 18.65 mmol, 2.46 mL), 160℃回流反应2小时, 冷却至室温, 将反应液过滤, 使用二甲苯 (15 mL) 洗滤饼, 收集滤饼, 得到中间体1b。MS m/z: 266.8 [M+H]⁺; 268.8 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.32 (br s, 1 H) 8.64 (d, *J*=1.51 Hz, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 2.62 (s, 3 H)。

步骤3: 中间体 1c 的合成

25℃条件下, 将中间体1b (4.6 g, 17.22 mmol)和水合肼(11.61 g, 197.21 mmol, 11.28 mL, 85%)加入甲醇 (60 mL)中, 升温至65℃反应3小时。将反应液浓缩干燥得中间体1c, 不经纯化, 直接进行下一步。

步骤4: 中间体 1d 的合成

将中间体1c (4.84 g, 17.22 mmol) 加入一缩二乙二醇(50 mL)中, 加入KOH (3.86 g, 68.88 mmol), 升温至190℃反应1.5 小时。反应结束后, 用1 mol/L的盐酸调节反应液为中性, 抽滤滤饼, 得到中间体1d。

步骤5: 中间体 **1e** 的合成

将中间体**1d** (1.0 g, 3.95 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (322.66 mg, 0.40 mmol) 和三乙胺 (2.00 g, 19.76 mmol, 2.75 mL) 加入甲醇 (20 mL)和DMF (20 mL) 中, 用N₂置换反应瓶中气体3次, 用CO置换气体三次, 调压50Psi, 升温50℃, 反应18小时。漏斗滤除固体, 收集有机溶剂, 蒸出甲醇, 然后倾入80 mL水中, 析出固体, 抽滤得目标产物粗品, 浓缩后加入8mL甲醇打浆, 抽滤得中间体**1e**。MS m/z: 232.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.09 (s, 1 H) 8.89 (d, *J*=1.51 Hz, 1 H) 8.15 (d, *J*=1.51 Hz, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 3.92 (s, 3 H) 2.58 (q, *J*=7.53 Hz, 2 H) 1.20 (t, *J*=7.28 Hz, 3 H)。

步骤6: 中间体 **1f** 的合成

0℃条件下, 将中间体**1e**(40 mg, 172.24 μmol)加入THF (5 mL) 中, 再加入LiAlH₄ (6.54 mg, 172.24 μmol), N₂保护, 剧烈搅拌, 继续反应2 小时。缓慢滴加水 (0.17 mL), 然后缓慢滴加15%NaOH (0.17 mL), 最后加入水(0.51 mL)淬灭, 滴加结束, 使用硅藻土过滤掉固体, 浓缩滤液得中间体**1f**。MS m/z: 204.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.90 (s, 1 H) 8.38 (d, *J*=1.51 Hz, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 7.62 (s, 1 H) 5.46 (t, *J*=5.52 Hz, 1 H) 4.62 (d, *J*=5.52 Hz, 2 H) 2.53 - 2.58 (m, 2 H) 1.19 (t, *J*=7.28 Hz, 3 H)。

步骤7: 中间体 **1g** 的合成

25℃条件下, 将中间体**1f**(5 mg, 24.48 μmol)加入THF (1 mL)和 MeOH (2 mL)中, 分批加入MnO₂ (14.90 mg, 171.38 μmol), 继续反应12小时。反应液用漏斗过滤, 浓缩滤液得粗品, 用DCM:MeOH=30:1进行柱层析得中间体**1g**。MS m/z: 202.7 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.19 (br s, 1 H) 10.16 (s, 1 H) 8.93 (s, 1 H) 8.05 (s, 1 H) 7.87 (s, 1 H) 2.57 - 2.69 (m, 2 H) 1.18 - 1.22 (m, 3 H)。

步骤8: 中间体 **1j** 的合成

将原料**1h** (1.08 g, 4.99 mmol), 原料**1i** (1.0 g, 4.99 mmol), RuPhos (232.99 mg, 499.31 μmol), Pd₂(dba)₃ (457.22 mg, 499.31 μmol), Cs₂CO₃ (3.25 g, 9.99 mmol)加入甲苯 (30 mL)中, N₂保护, 升温100℃反应5小时。将反应液冷却至室温, 用硅藻土过滤, 用DCM洗涤, 减压蒸干有机相得粗品, 经柱层析分离得到目标产物**1j**。MS m/z: 336.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.33 (d, *J*=2.88 Hz, 1 H) 7.89 (d, *J*=8.88 Hz, 1 H) 7.30 (dd, *J*=9.01, 3.00 Hz, 1 H) 4.26 (br d, *J*=6.38 Hz, 1 H) 3.90 - 4.02 (m, 1 H) 3.75 - 3.85 (m, 4 H) 3.61 - 3.71 (m, 1 H) 3.22 (br d, *J*=4.00 Hz, 1 H) 3.08 (br d, *J*=11.51 Hz, 2 H) 1.43 (s, 9 H) 1.03 (d, *J*=6.50 Hz, 3 H)。

步骤9: 中间体 **1k** 的合成

取中间体 **1j** (1 g, 3.11 mmol)室温下加入甲胺乙醇溶液(322.13 mg, 3.11 mmol, 30%~34%), 25℃搅拌反应1 小时, 反应液直接减压旋蒸得粗品, 然后在粗品中加入 10 mL 二氯甲烷溶解, 加 10mL 水洗涤, 萃取分液收集有机相, 有机相使用无水硫酸钠干燥, 减压旋蒸, 得到中间体 **1k**。MS m/z: 335.0 [M+H]⁺。

步骤10: 中间体**1l**盐酸盐的合成

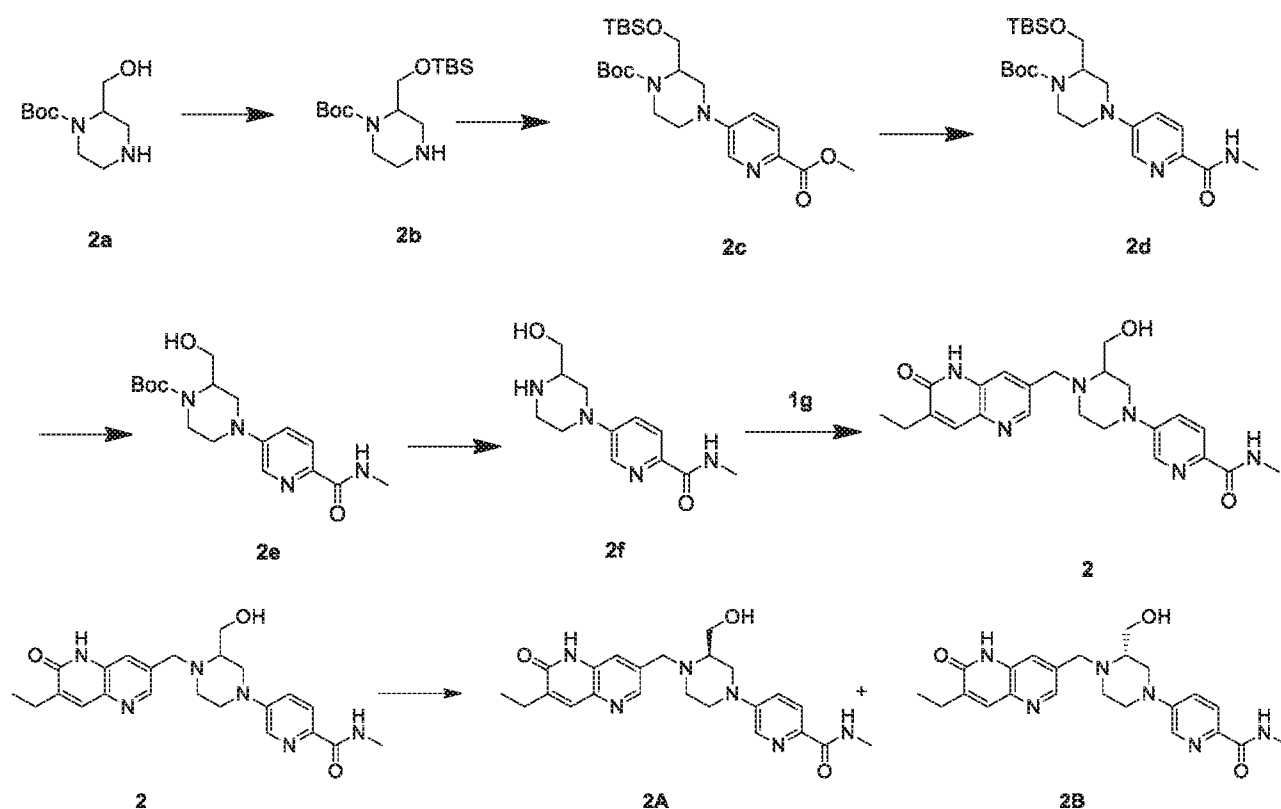
25℃条件下, 向反应瓶中加入中间体**1k** (0.28 g, 0.84 mmol)后, 再加入HCl/EtOAc (4 mol/L, 8 mL)中, 搅拌反应3小时。将反应液直接后处理, 反应液经过滤后, 将滤液减压旋干, 获得中间体**1l**的盐酸盐。

步骤11: 化合物**1**的三氟乙酸盐的合成

25℃条件下, 将中间体**1l** 的盐酸盐(66.95 mg, 247.27 μmol)加入DCM (3 mL)中, 滴加三乙胺 (50.04 mg,

494.54 μmol , 68.83 μL), 将上述溶液加入中间体**1g** (50 mg, 247.27 μmol) 的MeOH (3 mL)溶液中, 滴加少许醋酸调节反应液pH = 5~6, 搅拌10 min, 加入 NaBH_3CN (31.08 mg, 494.54 μmol), 继续反应2小时。向反应液滴加0.5 mL水, 搅拌1小时, 蒸除溶剂减压得目标产物粗品, 经过制备HPLC (色谱柱: Welch Xtimate C18 100*40mm*3 μm ; 流动相: $[\text{H}_2\text{O}$ (0.075%三氟乙酸)-乙腈]; 乙腈%: 8%-38%, 8min) 分离得化合物**1**的三氟乙酸盐。MS m/z : 421.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ ppm 8.65 (d, $J=2.01$ Hz, 1 H) 8.35 (d, $J=2.76$ Hz, 1 H) 8.01 (d, $J=8.78$ Hz, 1 H) 7.95 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 7.55 (br d, $J=8.28$ Hz, 1 H) 4.96 (br s, 2 H) 4.57 (s, 2 H) 3.79 (br s, 1 H) 3.58 (br d, $J=11.54$ Hz, 1 H) 3.39 - 3.51 (m, 3 H) 2.96 (s, 3 H) 2.67 - 2.76 (m, 2 H) 1.31 (t, $J=7.40$ Hz, 3 H) 1.24 (br d, $J=6.78$ Hz, 3 H)。

实施例2



步骤 1: 中间体 **2b** 的合成

0 $^{\circ}\text{C}$ 条件下, 向化合物**2a** (1 g, 4.62 mmol)的DCM (20 mL) 溶液中加入咪唑(700.00 mg, 10.28 mmol), 再滴加 TBSCl (1.39 g, 9.25 mmol, 1.13 mL), 升至20 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌16小时。向反应液中加入水 (50 mL), 再加入二氯甲烷 (20 mL) 萃取两次, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥后, 抽滤减压浓缩得粗品。粗品经柱层析纯化即得中间体**2b**。MS m/z : 331.1 $[\text{M}+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3.7- 4.01 (m, 3H), 3.60 (br d, $J=4.52$ Hz, 1H), 3.17 (d, $J=12.55$ Hz, 1H), 2.82-2.99 (m, 2H), 2.60-2.79 (m, 2H), 1.48-1.55 (m, 1H), 1.42-1.48 (m, 9H), 0.84-0.92 (m, 9H), 0.01-0.12 (m, 6H)。

步骤 2: 中间体 **2c** 的合成

向化合物**2b** (3 g, 9.08 mmol), 5-溴-2-甲酯吡啶 (1.96 g, 9.08 mmol) 的1,4-二氧六环 (50 mL) 溶液中加

入Pd-Xphos-G3 (759.10 mg, 907.61 μmol), Cs_2CO_3 (8.87 g, 27.23 mmol)。氮气保护下100 $^\circ\text{C}$ 搅拌16小时。将反应液过滤, 滤液经减压浓缩得粗品。粗品经柱层析分离(PE:EA=1:1)得中间体**2c**。MS m/z: 466.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤3: 化合物**2d**的合成

向化合物**2c** (3 g, 6.44 mmol) 的单口瓶中加入甲胺乙醇溶液 (606.32 mg, 6.44 mmol, 150 mL, 33%), 25 $^\circ\text{C}$ 搅拌16小时。减压浓缩得中间体**2d**。MS m/z: 465.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤4: 中间体**2e**的合成

向化合物**2d** (3 g, 6.46 mmol) 的THF (30 mL)溶液中加入TBAF (1 M, 12.91 mL), 25 $^\circ\text{C}$ 搅拌16小时。向反应液中加入水 (50 mL), 加入乙酸乙酯 (50 mL*3) 萃取, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得粗品。粗品经柱层析分离得中间体**2e**。MS m/z: 351.0 $[\text{M}+1]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.40 (br d, J = 4.78 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.76 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 2.76, 8.78 Hz, 1H), 4.95 (t, J = 5.52 Hz, 1H), 3.88 - 4.07 (m, 2H), 3.78 (br t, J = 14.56 Hz, 2H), 3.45 - 3.58 (m, 1H), 3.08 - 3.24 (m, 1H), 3.00 (dd, J = 3.76, 12.80 Hz, 1H), 2.82-2.94 (m, 1H), 2.78 (d, J = 4.77 Hz, 3H), 1.42 (s, 9H)。

步骤5: 中间体**2f**的盐酸盐的合成

向化合物**2e** (0.45 g, 1.28 mmol)的EtOAc (5 mL) 溶液中加入HCl/EtOAc (4 M, 5.64 mL), 25 $^\circ\text{C}$ 搅拌16小时。减压蒸干溶剂得中间体**2f**的盐酸盐。MS m/z: 250.9 $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤6: 化合物**2**的三氟乙酸盐的合成

25 $^\circ\text{C}$ 条件下, 向化合物**2f**的盐酸盐(39.71 mg, 138.47 μmol) 的DCM (2 mL) 溶液中加入三乙胺 (7.01 mg, 69.24 μmol , 9.64 μL), 再向上述溶液中加入**1g** (14 mg, 69.24 μmol) 的 MeOH (2 mL) 溶液, 用醋酸调pH至5-6, 搅拌15min, 继续加入 NaBH_3CN (8.70 mg, 138.47 μmol), 25 $^\circ\text{C}$ 搅拌16小时。反应液中加入0.5 mL水, 淬灭后, 减压浓缩。送制备HPLC (色谱柱: Welch Xtimate C18 100*40mm*3 μm ;流动相: $[\text{H}_2\text{O}(0.075\%$ 三氟乙酸)-乙腈];乙腈%: 7%-37%,8min) 分离, 减压浓缩得化合物**2**的三氟乙酸盐。MS m/z: 437.0 $[\text{M}+1]^+$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.64 (d, J = 1.64 Hz, 1H), 8.38 (br s, 1H), 7.98 (br d, J = 8.64 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.52 (br d, J = 6.50 Hz, 1H), 5.11 - 4.95 (m, 2H), 4.41 (br d, J = 13.26 Hz, 1H), 4.34 (br dd, J = 3.94, 12.58 Hz, 1H), 4.11 (br d, J = 13.76 Hz, 1H), 3.91 - 4.03 (m, 2H), 3.69 (br d, J = 8.26 Hz, 1H), 3.38 - 3.50 (m, 2H), 3.18 - 3.29 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.63 - 2.75 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.44 Hz, 3H)。

步骤7: 化合物**2A**和**2B**的制备

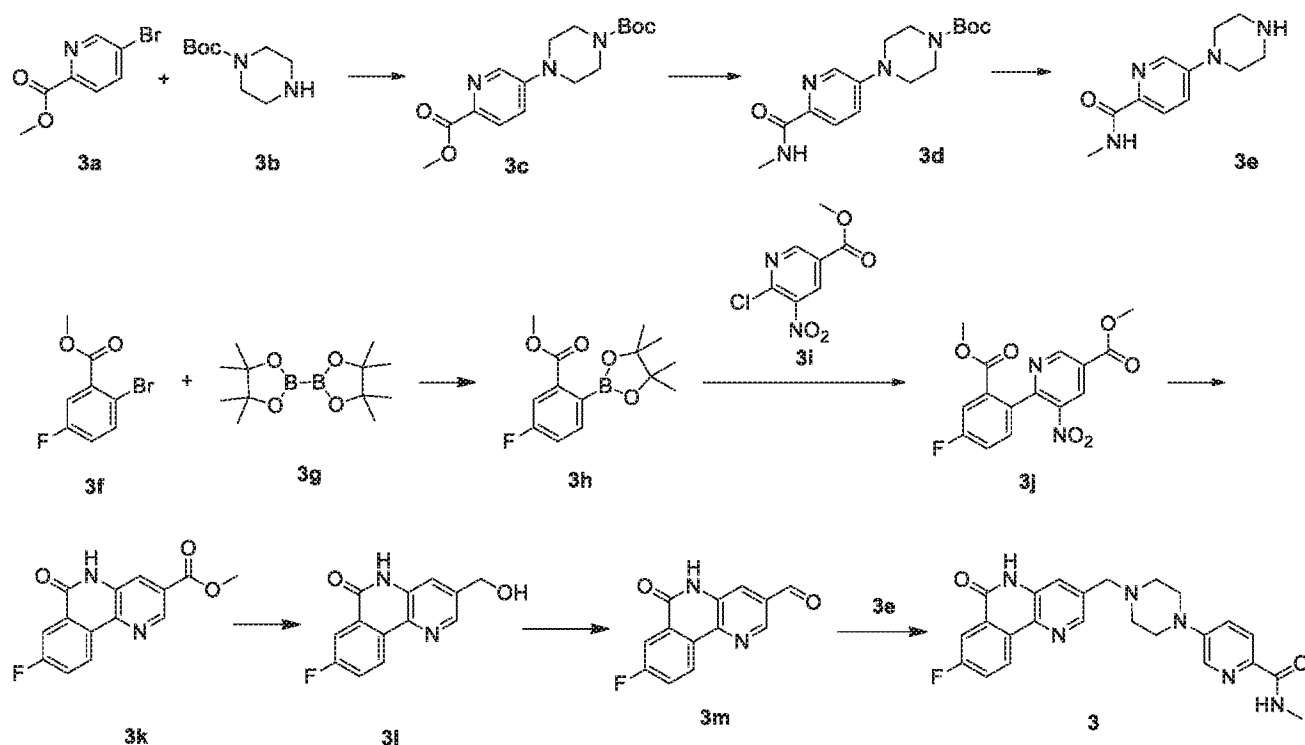
取化合物**2**的三氟乙酸盐 (20 mg), 经手性HPLC制备分离 (色谱柱: Chiralpak IE-3 50*4.6mm I.D., 3 μm , 流动相: A:甲醇(0.05%二乙胺) B:乙腈, 等度洗脱: A/B=50/50, 流速: 1.0mL/min, 柱温: 35 $^\circ\text{C}$) 得到化合物**2A**和化合物**2B**。

化合物**2A**, R_t = 8.278 min, MS m/z: 437.1 $[\text{M}+1]^+$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.53 (s, 1 H) 8.30 (d, J = 2.76 Hz, 1 H) 7.92 (d, J = 8.78 Hz, 1 H) 7.83 (d, J = 12.05 Hz, 2 H) 7.38 (dd, J = 8.78, 2.76 Hz, 1 H) 4.61 (br s, 1 H) 4.30 (d, J = 14.30 Hz, 1 H) 3.88 - 3.97 (m, 1 H) 3.70 - 3.84 (m, 2 H) 3.65 (d, J = 14.31 Hz, 1 H) 3.54 (br d, J = 12.55 Hz, 1 H) 3.12 - 3.27 (m, 2 H) 2.87 - 2.99 (m, 4 H) 2.77 (br s, 1 H) 2.68 (q, J = 7.53 Hz, 2 H) 2.47 - 2.57 (m, 1 H) 1.28 - 1.31 (m, 3 H)。

化合物**2B**, R_t = 10.641 min, MS m/z: 437.2 $[\text{M}+1]^+$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.53 (s, 1 H) 8.30

(d, $J=2.51$ Hz, 1 H) 7.92 (d, $J=8.78$ Hz, 1 H) 7.83 (d, $J=12.30$ Hz, 2 H) 7.38 (dd, $J=8.78, 2.76$ Hz, 1 H) 4.62 (s, 1 H) 4.30 (d, $J=14.31$ Hz, 1 H) 3.89 - 3.95 (m, 1 H) 3.70 - 3.84 (m, 2 H) 3.65 (d, $J=14.31$ Hz, 1 H) 3.54 (br d, $J=12.30$ Hz, 1 H) 3.13 - 3.27 (m, 2 H) 2.87 - 2.98 (m, 4 H) 2.77 (br d, $J=3.76$ Hz, 1 H) 2.68 (q, $J=7.53$ Hz, 2 H) 2.47 - 2.57 (m, 1 H) 1.27 - 1.31 (m, 3 H)。

实施例3



步骤 1: 中间体 3c 的合成

取原料 **3a** (3 g, 13.89 mmol) 加甲苯 (30 mL) 溶解, 然后加入原料 **3b** (2.59 g, 13.89 mmol), RuPhos (648.01 mg, 1.39 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (381.49 mg, 416.61 μmol), Cs_2CO_3 (13.57 g, 41.66 mmol), 氮气氛围下 100°C 搅拌 16 小时。将反应液使用硅藻土过滤, 滤液减压浓缩得到粗品, 粗品经柱层析分离, 得到中间体 **3c**。MS m/z : 321.9 $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 2: 中间体 3d 的合成

25°C 条件下, 取中间体 **3c** (1 g, 3.11 mmol) 加入甲胺 (322.13 mg, 3.11 mmol) 乙醇溶液, 25°C 搅拌反应 1 小时, 反应结束后反应液直接减压旋蒸得粗品, 然后在粗品中加入 10 mL 二氯甲烷溶解, 加 10 mL 水洗涤, 萃取分液收集有机相, 有机相使用无水硫酸钠干燥, 减压旋蒸, 得到中间体 **3d**。MS m/z : 320.9 $[\text{M}+1]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (d, $J=2.25$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=8.76$ Hz, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.24 (dd, $J=2.50, 8.75$ Hz, 1H), 3.56-3.69 (m, 4H), 3.30 (br d, $J=4.63$ Hz, 4H), 3.01 (d, $J=5.00$ Hz, 3H), 1.49 (s, 9H)。

步骤 3: 中间体 3e 盐酸盐的合成

取中间体 **3d** (0.3 g, 936.37 μmol) 加入 HCl/EtOAc (4 M, 2.34 mL) 中, 25°C 搅拌 2 小时。将反应液过滤, 收集滤饼, 使用少量乙酸乙酯洗涤滤饼, 然后将滤饼减压蒸干得到中间体 **3e** 盐酸盐。MS m/z : 220.9 $[\text{M}+1]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.53 (br s, 2H), 8.67 (br s, 1H), 8.33 (d, $J=3.01$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J=8.78$ Hz, 1H), 7.50-7.69 (m, 1H), 3.44-3.79 (m, 4H), 3.21 (br s, 4H), 2.80 (d, $J=4.27$ Hz, 3H)。

步骤4: 中间体 **3h** 的合成

将原料 **3f** (1.0 g, 4.29 mmol), 原料 **3g** (1.31 g, 5.15 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (313.90 mg, 429.00 μmol) 和 KOAc (842.06 mg, 8.58 mmol) 加入到二氧六环 (30 mL) 中, N₂ 保护, 升温 100°C 反应 6 小时. 将反应液冷却至室温, 加入 100 mL 水, 用乙酸乙酯 (25 mL*3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经柱层析得中间体 **3h**. MS m/z: 280.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.64 (dd, J=9.51, 2.50 Hz, 1 H) 7.51 (dd, J=8.13, 5.88 Hz, 1 H) 7.24 (td, J=8.32, 2.50 Hz, 1 H) 3.94 (s, 3 H) 1.43 (s, 12 H).

步骤5: 中间体 **3j** 的合成

将中间体 **3h** (0.1 g, 357.02 μmol), 原料 **3i** (115.98 mg, 535.53 μmol), K₃PO₄ (151.57 mg, 714.04 μmol), Pd(dppf)Cl₂ (26.12 mg, 35.70 μmol) 加入水 (0.5 mL) 和 THF (5 mL) 中, N₂ 保护, 70°C 反应 3 小时. 冷却至室温, 加 10 mL 乙酸乙酯, 用水 (10 mL*2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得粗品, 经柱层析分离得中间体 **3j**. MS m/z: 334.9 [M+H]⁺.

步骤6: 中间体 **3k** 的合成

将中间体 **3j** (0.2 g, 0.60 mmol) 和 Pd/C (63.68 mg, 0.06 mmol) 加入 MeOH (30 mL) 中, 通入 H₂, 50 Psi, 升温 30°C 反应 8 小时. 将 Pd/C 过滤, 浓缩得目标产物, 加 3 mL 甲醇打浆, 抽滤得中间体 **3k**. MS m/z: 272.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.67 - 9.03 (m, 6 H) 3.77 (s, 3 H).

步骤7: 中间体 **3l** 的合成

N₂ 气保护, 0°C 将中间体 **3k** (20 mg, 0.07 mmol) 加入 THF (5 mL) 中, 加入 LiAlH₄ (5.58 mg, 0.15 mmol), 搅拌反应 1 小时. 加 0.5 mL 甲醇淬灭, 抽滤, 浓缩蒸干得中间体 **3l**. MS m/z: 245.0 [M+H]⁺.

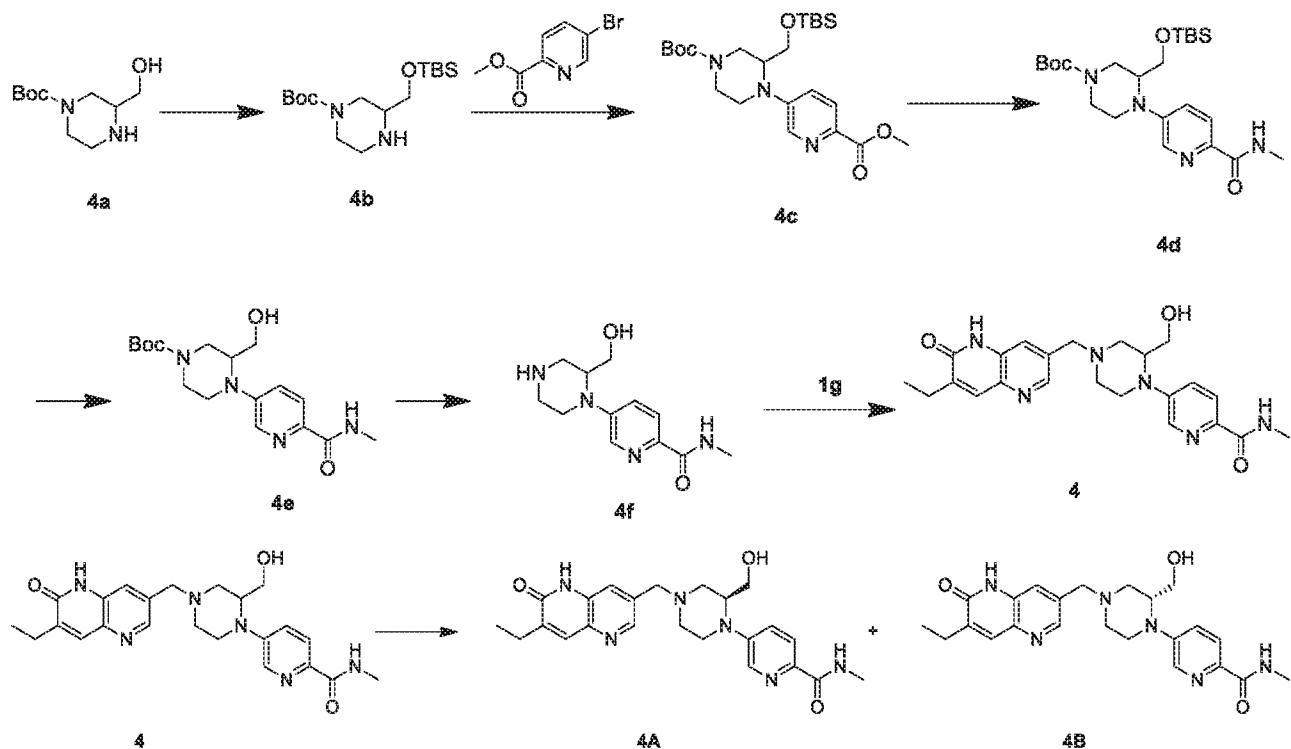
步骤8: 中间体 **3m** 的合成

将中间体 **3l** (20 mg, 81.89 μmol) 加入 THF (10 mL) 中, 加入 MnO₂ (106.79 mg, 1.23 mmol), 升温 60°C 搅拌反应 24 小时. 将反应液冷却至室温, 抽滤, 浓缩得中间体 **3m**, 不经纯化, 直接用于下一步反应. MS m/z: 242.9 [M+H]⁺.

步骤9: 化合物 **3** 的三氟乙酸盐的合成

25°C 条件下, 将 **3e** (31.80 mg, 123.86 μmol) 加入 DCM (3 mL) 中, 滴加三乙胺 (6.27 mg, 61.93 μmol), 将上述溶液加入 **3m** (15 mg, 61.93 μmol) 的 MeOH (3 mL) 溶液中, 滴加少许醋酸调节反应液 pH = 5~6, 搅拌 10 min, 加入 NaBH₃CN (7.78 mg, 123.86 μmol), 继续反应 2 小时. 向反应液滴加 0.3 mL 水, 搅拌 1 小时, 将反应液过滤, 滤液经减压浓缩得目标产物粗品, 经过制备 HPLC (色谱柱: Welch Xtimate C18 100*40mm*3μm; 流动相: [H₂O(0.075%三氟乙酸)-乙腈]; 乙腈%: 14%-44%, 8min) 分离得目标化合物 **3** 的三氟乙酸盐. MS m/z: 447.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₄) δ ppm 8.94 (dd, J=8.78, 5.27 Hz, 1 H) 8.70 (d, J=2.01 Hz, 1 H) 8.37 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 8.06 (dd, J=9.03, 2.76 Hz, 1 H) 7.97 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.89 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.74 (td, J=8.53, 2.76 Hz, 1 H) 7.49 (dd, J=8.66, 2.89 Hz, 1 H) 4.61 (s, 2 H) 3.34 (s, 8 H) 2.93 (s, 3 H).

实施例4



步骤 1: 中间体 4b 的合成

0°C 将化合物 4a (3.0 g, 13.87 mmol), 咪唑 (1.13 g, 16.65 mmol) 加入 DCM (30 mL), 缓慢滴加 TBSCl (2.30 g, 15.26 mmol, 1.87 mL), 滴毕, 升至室温, 反应 12 小时。TLC (DCM:MeOH=10:1) 检测原料反应完全, 停止继续反应。反应液用 2*15 mL 水洗涤, 分液, 有机相无水硫酸钠干燥, 浓缩得中间体 4b。

步骤 2: 中间体 4c 的合成

向中间体 4b (2.3 g, 6.96 mmol) 的 1,4-二氧六环 (20 mL) 溶液中加入 5-溴-2-甲酯吡啶 (1.65 g, 7.65 mmol), Pd-Xphos-G3 (581.97 mg, 695.84 μmol), Cs₂CO₃ (6.80 g, 20.88 mmol)。氮气保护下 100°C 搅拌 18 小时。反应液经硅藻土过滤, 再用 DCM 洗涤, 滤液浓缩得粗品。粗品经硅胶柱层析 (PE:EA=1:1) 纯化得中间体 4c MS m/z: 466.5 [M+1]⁺。

步骤 3: 中间体 4d 的合成

向中间体 4c (1.5 g, 3.22 mmol) 的单口瓶中加入甲胺乙醇溶液 (3.03 g, 32.21 mmol, 30 mL, 33% 含量), 25°C 搅拌 16 小时。减压浓缩得中间体 4d。MS m/z: 465.0 [M+1]⁺。

步骤 4: 中间体 4e 的合成

向中间体 4d (1.4 g, 3.01 mmol) 的 THF (40 mL) 溶液中加入 TBAF (1 M, 6.03 mL), 25°C 搅拌 16 小时。反应液加水 (100 mL), 加入乙酸乙酯 (100 mL*3) 萃取, 合并有机相再用饱和氯化钠溶液 (150 mL*3) 洗涤, 并用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得粗品, 得中间体 4e。MS m/z: 350.9 [M+1]⁺。

步骤 5: 中间体 4f 盐酸盐的合成

向中间体 4e (0.9 g, 2.57 mmol) 的 EtOAc (10 mL) 溶液中加入 HCl/EtOAc (4 M, 20 mL), 20°C 搅拌 1 小时。过滤, 固体减压浓缩得化合物 4f 的盐酸盐。MS m/z: 250.9 [M+1]⁺。

步骤 6: 化合物 4 的三氟乙酸盐的合成

25°C下向中间体**4f** 盐酸盐(30 mg, 119.86 μmol)的DCM (1 mL) 溶液中加入三乙胺(12.13 mg, 119.86 μmol , 16.68 μL), 再向上述溶液中加入中间体**1g** (48.47 mg, 119.86 μmol)的MeOH (1 mL)溶液, 用醋酸调pH至5-6, 搅拌15min, 继续加入 NaBH_3CN (15.06 mg, 239.72 μmol), 25°C搅拌16小时。反应液中加入0.5 mL水, 淬灭后, 减压浓缩。粗品先经制备TLC (DCM: MeOH = 20:1), 再送制备HPLC (色谱柱: Welch Xtimate C18 100*40mm*3 μm ;流动相: $[\text{H}_2\text{O}(0.075\% \text{三氟乙酸})\text{-乙腈}]$;乙腈%: 8%-38%, 8min) 分离得化合物**4**的三氟乙酸盐。MS m/z : 437.3 $[\text{M}+1]^+$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.65 = (d, $J=2.02$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J=2.76$ Hz, 1H), 7.94-8.02 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.52 (dd, $J=2.90, 8.92$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J=13.56$ Hz, 1H), 4.33-4.50 (m, 2H), 3.99 (br d, $J=13.56$ Hz, 1H), 3.82-3.90 (m, 1H), 3.62-3.82 (m, 4H), 3.33-3.49 (m, 2H), 2.91-2.98 (m, 3H), 2.63-2.73 (m, 2H), 1.29 (t, $J=7.40$ Hz, 3H)。

步骤7: 化合物**4A**和**4B**的制备

取化合物**4**的三氟乙酸盐(20 mg), 经手性HPLC制备分离(色谱柱: Chiralcel OD-3 100*4.6mm I.D., 3 μm ; 流动相: A: CO_2 B: MeOH(0.05% 二乙胺); 等度洗脱: 40% B; 流速: 2.8mL/min; 柱温: 35°C; 压力: 1500psi) 得到化合物**4A**和化合物**4B**。

化合物**4A**, $R_t = 1.853$ min, MS m/z : 437.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.47 (d, $J=1.38$ Hz, 1 H) 8.19 (br d, $J=2.25$ Hz, 1 H) 7.72 - 7.85 (m, 3 H) 7.25 - 7.33 (m, 1 H) 4.05 - 4.17 (m, 1 H) 3.98 (br d, $J=12.26$ Hz, 1 H) 3.82 (br dd, $J=10.82, 6.44$ Hz, 1 H) 3.71 (br d, $J=12.88$ Hz, 1 H) 3.61 (br dd, $J=10.94, 4.69$ Hz, 1 H) 3.29 - 3.40 (m, 2 H) 3.25 (br s, 2 H) 2.83 (s, 2 H) 2.81 - 2.86 (m, 1 H) 2.68 - 2.81 (m, 2 H) 2.57 (q, $J=7.25$ Hz, 2 H) 1.19 (t, $J=7.44$ Hz, 3 H)。

化合物**4B**, $R_t = 2.532$ min, MS m/z : 437.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.40 (d, $J=1.25$ Hz, 1 H) 8.16 (br d, $J=2.25$ Hz, 1 H) 7.66 - 7.82 (m, 3 H) 7.19 - 7.28 (m, 1 H) 3.98 (br s, 1 H) 3.84 - 3.91 (m, 1 H) 3.61 - 3.69 (m, 2 H) 3.54 - 3.60 (m, 2 H) 3.05 - 3.18 (m, 2 H) 2.91 (br d, $J=10.13$ Hz, 1 H) 2.83 (s, 3 H) 2.56 (q, $J=7.30$ Hz, 2 H) 2.29 (br d, $J=14.01$ Hz, 2 H) 1.18 (t, $J=7.38$ Hz, 3 H)。

实施例5

中间体**5c**的盐酸盐。MS m/z: 259.9 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.56 - 9.76 (m, 2 H) 8.55 (br d, *J*=4.77 Hz, 1 H) 8.37 (d, *J*=2.76 Hz, 1 H) 7.93 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H) 7.58 (dd, *J*=8.78, 3.01 Hz, 1 H) 4.84 (br s, 1 H) 3.88 (br d, *J*=14.31 Hz, 1 H) 3.02 - 3.38 (m, 6 H) 2.80 (d, *J*=4.52 Hz, 3 H)。

步骤5: 化合物**5**的三氟乙酸盐的合成

25°C将中间体**5c**盐酸盐 (26.57 mg, 89.82 μmol), KI (2.98 mg, 17.96 μmol)和 K₂CO₃ (37.24 mg, 269.46 μmol) 加入 DMF (5 mL) 中, 加入中间体**5d** (20 mg, 89.82 μmol), 升温 80°C, 继续搅拌 2 小时。将反应液冷却至室温, 过滤, 经过制备 HPLC (色谱柱: Welch Xtimate C18 100*40mm*3μm; 流动相: [H₂O(0.075% 三氟乙酸)-乙腈]; 乙腈%: 11%-41%, 8min) 分离得化合物**5**的三氟乙酸盐。MS m/z: 446.0 [M+1]⁺。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.62 (d, *J*=1.76 Hz, 1 H) 8.37 (d, *J*=3.01 Hz, 1 H) 8.00 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 7.56 (dd, *J*=8.91, 2.89 Hz, 1 H) 4.62 (br s, 1 H) 3.87 - 4.05 (m, 2 H) 3.74 (br d, *J*=13.05 Hz, 1 H) 3.37 (s, 2 H) 3.18 (br d, *J*=11.54 Hz, 2 H) 3.01 - 3.12 (m, 1 H) 2.96 (s, 3 H) 2.84 (dd, *J*=16.81, 6.02 Hz, 1 H) 2.68 - 2.78 (m, 3 H) 1.31 (t, *J*=7.53 Hz, 3 H)。

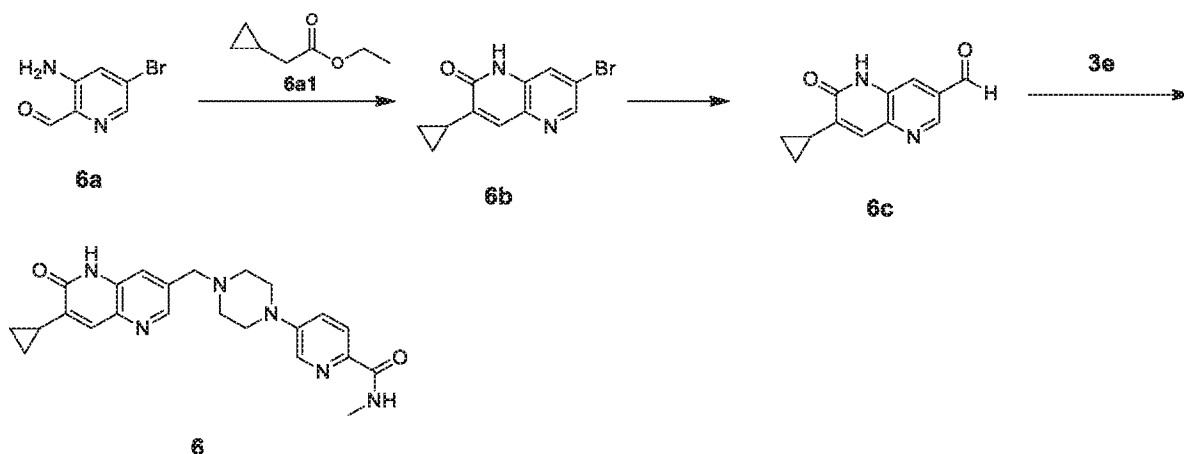
步骤6: 化合物**5A**和**5B**的制备

取化合物**5**的三氟乙酸盐 (20 mg), 经手性HPLC制备分离 (色谱柱: Chiralcel OJ-3 100*4.6mm I.D., 3μm; 流动相: A: CO₂ B: 甲醇 (0.05% 二乙胺); 梯度洗脱: 4 min B从5%升到40%, 40% B保持2.5 min, 然后5% B保持1.5 min; 流速: 2.8mL/min; 柱温: 35°C; 压力: 1500psi) 得到化合物**5A**和化合物**5B**。

化合物**5A**, Rt = 5.072 min, MS m/z: 445.9 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.52 (d, *J*=1.38 Hz, 1 H) 8.33 (d, *J*=2.75 Hz, 1 H) 7.94 (d, *J*=8.88 Hz, 1 H) 7.84 (d, *J*=8.63 Hz, 2 H) 7.43 (dd, *J*=8.88, 2.75 Hz, 1 H) 4.57 (br s, 1 H) 3.67 - 3.85 (m, 3 H) 3.24 - 3.31 (m, 1 H) 3.02 - 3.13 (m, 3 H) 2.95 (s, 3 H) 2.77 (dd, *J*=16.70, 5.57 Hz, 1 H) 2.68 (q, *J*=7.46 Hz, 2 H) 2.52 (br dd, *J*=11.76, 2.75 Hz, 1 H) 2.36 - 2.47 (m, 1 H) 1.30 (t, *J*=7.44 Hz, 3 H)。

化合物**5B**, Rt = 4.428 min, MS m/z: 446.0 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.53 (d, *J*=1.63 Hz, 1 H) 8.33 (d, *J*=2.75 Hz, 1 H) 7.95 (d, *J*=8.75 Hz, 1 H) 7.84 (d, *J*=9.01 Hz, 2 H) 7.44 (dd, *J*=8.88, 2.88 Hz, 1 H) 4.54 - 4.64 (m, 2 H) 3.80 - 3.86 (m, 1 H) 3.70 (br d, *J*=13.88 Hz, 2 H) 3.02 - 3.13 (m, 3 H) 2.95 (s, 3 H) 2.78 (dd, *J*=16.63, 5.63 Hz, 1 H) 2.69 (q, *J*=7.38 Hz, 2 H) 2.53 (br dd, *J*=11.94, 2.94 Hz, 1 H) 2.38 - 2.47 (m, 1 H) 1.30 (t, *J*=7.44 Hz, 3 H)。

实施例6



步骤 1: 中间体 **6b** 的合成

取化合物 **6a1** (286.46 mg, 2.24 mmol) 溶于无水 THF (3 mL) 中, -78°C 加入 LiHMDS (1 M, 5.22 mL), 搅拌 20min, 然后加入化合物 **6a** (0.3 g, 1.49 mmol) 的 THF (2 mL) 溶液搅拌一会后升温至 25°C , 继续搅拌 16 小时。LCMS 显示反应原料基本反应完全, 剩余较少的中间态加少量甲醇继续搅拌 6h, 反应停止, 反应液直接减压旋蒸得到粗品, 粗品使用硅胶柱层析分离纯化 (梯度洗脱: DCM: MeOH=50: 1~20: 1) 分离得到中间体 **6b**。MS m/z : 266.7 $[\text{M}+1]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.96 (br s, 1H), 8.49 (d, $J=1.76$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=1.76$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 2.13 (br t, $J=5.27$ Hz, 1H), 0.98 (br dd, $J=2.26, 8.28$ Hz, 2H), 0.81-0.89 (m, 2H)。

步骤 2: 中间体 **6c** 的合成

-78°C 氮气保护下, 将 n-BuLi (2.5 M, 301.77 μL) 缓慢加入 **6b** (0.04 g, 150.88 μmol) 的 THF (3 mL) 中, 搅拌 0.5h, 加入 N,N-二甲基甲酰胺 (44.11 mg, 603.53 μmol , 46.44 μL) 搅拌反应 1.5 小时, LCMS 显示原料基本反应完全, 停止反应, 加 1 mL NH_4Cl 水淬灭反应, 然后用 3mol/L 盐酸调节为中性, 用乙酸乙酯 (3*5mL) 萃取, 干燥浓缩得到粗品。粗品经薄层色谱分离 (DCM: MeOH=20: 1) 纯化得到中间体 **6c**。MS m/z : 214.9 $[\text{M}+1]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 10.13 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 2.22-2.30 (m, 1H), 1.13 (br dd, $J=2.13, 8.41$ Hz, 2H), 0.90 (br d, $J=4.77$ Hz, 2H)。

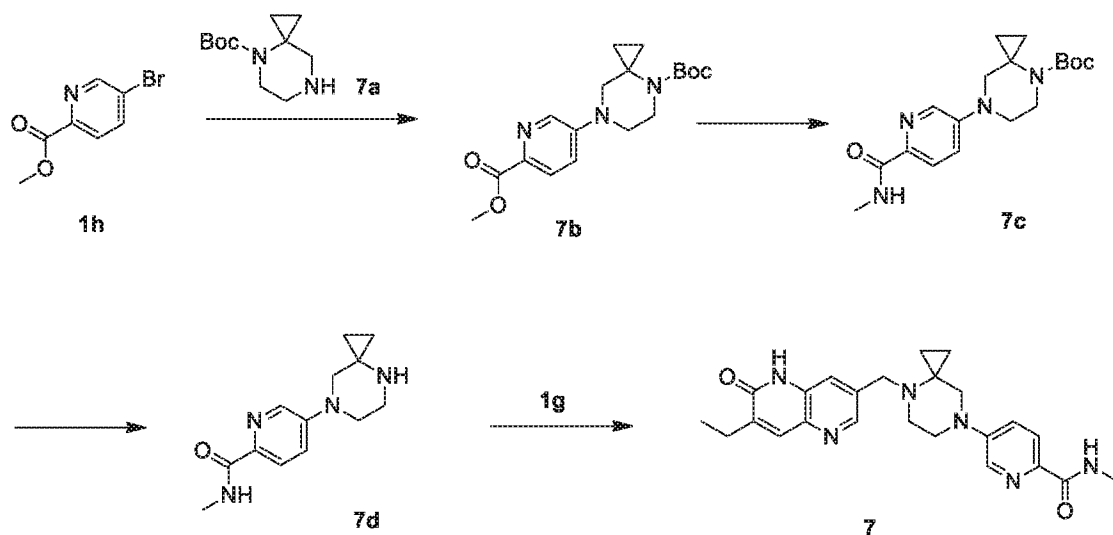
步骤 3: 化合物 **6** 的三氟乙酸盐的合成

25°C 下取 **6c** (30.85 mg, 140.04 μmol) 加入 DCM (1 mL) 溶解, 滴加 TEA (14.17 mg, 140.04 μmol , 19.49 μL) 调节反应为碱性将上述溶液加入到 **3c** (30 mg, 140.04 μmol) 的 MeOH (1 mL) 溶液中, 然后滴加少许醋酸调节反应液 $\text{pH} = 5-6$, 搅拌 10min, 加入 NaBH_3CN (17.60 mg, 280.09 μmol), 继续反应 16 小时。LCMS 检测原料反应完全, 停止反应, 向反应液滴加 1 mL 水, 搅拌 1 小时, 抽滤得到滤液, 滤液蒸干得目标产物粗品。粗品经薄层色谱 (DCM: MeOH=20: 1) 分离纯化得到粗产物, 粗品使用制备 HPLC (方法为色谱柱: Welch Xtimate C18 100*40mm*3 μm ; 流动相: $[\text{H}_2\text{O}(0.075\% \text{三氟乙酸})-\text{乙腈}]$; 乙腈 %: 8%-38%, 8min) 分离得到化合物 **6** 的三氟乙酸盐。MS m/z : 419.0 $[\text{M}+1]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (d, $J=1.76$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J=2.51$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=8.78$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=1.51$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J=2.76, 9.03$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.69 (br s, 3H), 3.53 (br d, $J=4.52$ Hz, 4H), 3.31-3.32 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.23 (s, 1H), 1.05-1.16 (m, 2H), 0.76-0.95 (m, 2H)。

步骤 4: 化合物 **6** 游离碱合成

将化合物 **6c** (0.5 g, 2.33 mmol)、化合物 **3c** (752.76 mg, 2.57 mmol)、三乙胺 (519.60 mg, 5.13 mmol, 714.72 μL) 加入到 DCM (10 mL) 中, 用冰乙酸调节反应液 $\text{pH}=5$, 25°C 搅拌反应 1 小时, 降温至 0°C , 分批加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.48 g, 7.00 mmol), 25°C 反应 1 小时。向反应液中加入 20 mL 水, 用 2*20 mL 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 20 mL 饱和食盐水洗涤, 干燥、过滤、浓缩得粗品, 用柱层析 (DCM: MeOH=50:1) 纯化得到化合物 **6**。MS m/z : 419.0 $[\text{M}+1]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.88 (s, 1H), 8.38-8.40 (m, 2H), 8.27 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.40 (dd, $J=2.76, 9.03$ Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.28 (br s, 4H), 2.78 (d, $J=4.52$ Hz, 3H), 2.54 (br s, 4H), 2.14-2.18 (m, 1H), 0.95-0.99 (m, 2H), 0.82-0.84 (m, 2H)。

实施例7



步骤 1: 中间体 7b 的合成

氮气保护下, 将中间体1h (100 mg, 462.89 μmol), 中间体7a (81.89 mg, 385.75 μmol), RuPhos (18.00 mg, 38.57 μmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (35.32 mg, 38.57 μmol), Cs_2CO_3 (377.05 mg, 1.16 mmol), 加入甲苯 (30 mL)中, 升温100 $^\circ\text{C}$ 反应5小时。TLC(DCM:MEOH=20:1)检测原料反应完全, 有新点生成。将反应液冷却至室温, 用硅藻土抽滤, 用二氯甲烷洗涤, 将有机相合并减压旋干得到中间体7b。MS m/z: 348.1[M+H]⁺。

步骤 2: 中间体 7c 的合成

向反应瓶中加入中间体7b (600 mg, 1.73 mmol)后, 继续加入甲胺 (1 g, 32.20 mmol, 5 mL)和EtOH(5 mL)后, 至于25 $^\circ\text{C}$ 搅拌3小时。LCMS显示原料完全进行反应, 将反应液直接减压旋干, 获得到中间体7c。MS m/z 347.1 [M+H]⁺。

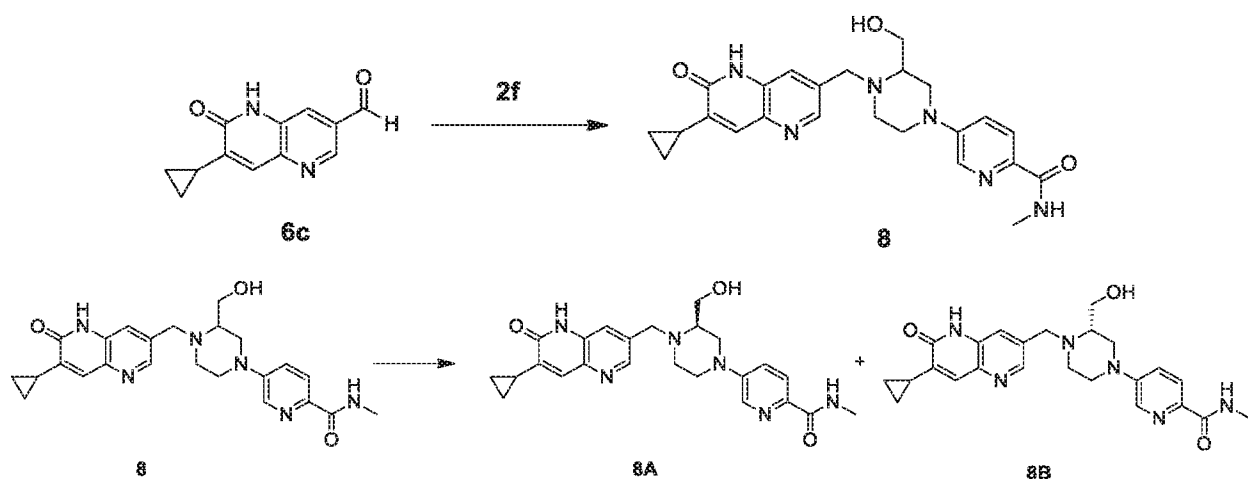
步骤 3: 中间体 7d 盐酸盐的合成

向反应瓶中加入中间体7c (0.150 g, 433.00 μmol)后, 继续加入HCl/EtOAc (4M, 5 mL), 在25 $^\circ\text{C}$ 下搅拌3小时。LCMS显示原料完全反应, 有目标产物生成。将反应液直接后处理, 反应液经过滤后, 将滤液减压旋干, 获得中间体7d的盐酸盐。

步骤 4: 化合物 7 的三氟乙酸盐的合成

25 $^\circ\text{C}$ 将中间体7d (14 mg, 49.45 μmol)加入DCM (3 mL)中, 滴加TEA (10.01 mg, 98.91 μmol , 13.77 μL), 将上述溶液加入中间体1g (10 mg, 49.45 μmol)的MeOH (3 mL)溶液中, 滴加少许醋酸调节反应液pH = 5-6, 搅拌10 min, 加入 NaBH_3CN (6.22 mg, 98.91 μmol), 继续反应2小时。LCMS检测原料反应完全, 停止继续反应。将反应液冷却至室温, 过滤, 经过制备HPLC (色谱柱: Welch Xtimate C18 100*40mm*3 μm ;流动相: [H₂O(0.075%三氟乙酸)-乙腈]; 乙腈%: 10%-40%,8min)分离得化合物7的三氟乙酸盐。MS m/z: 433.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.55 (s, 1 H) 8.35 (br s, 1 H) 7.98 (d, $J=9.03$ Hz, 1 H) 7.86 (d, $J=8.28$ Hz, 2 H) 7.49 (br d, $J=8.78$ Hz, 1 H) 4.47 (br s, 2 H) 3.65 (br s, 2 H) 3.50 (s, 2 H) 2.97 (s, 3 H) 2.66 - 2.74 (m, 2 H) 2.06 (br s, 1 H) 1.62 (br s, 1 H) 1.35 (br s, 3 H) 1.03 (br s, 2 H) 0.94 (br s, 2 H)。

实施例8



步骤1: 化合物8的三氟乙酸盐的合成

25°C下取6c (11.68 mg, 46.68 μmol)加入DCM (1 mL)溶解, 滴加TEA (4.72 mg, 46.68 μmol , 6.50 μL)调节反应为碱性将上述溶液加入到2f (10 mg, 46.68 μmol)的MeOH (1 mL)溶液中, 然后滴加少许醋酸调节反应液pH=5-6, 搅拌10min, 加入NaBH₃CN (5.87 mg, 93.36 μmol), 继续反应16小时。LCMS检测原料反应完全, 停止反应, 向反应液滴加1 mL水, 搅拌1小时, 抽滤得到滤液, 滤液蒸干得目标产物粗品。粗品经薄层色谱 (DCM: MeOH=20: 1) 分离纯化得到粗品, 粗品使用制备HPLC分离 (色谱柱: Welch Xtimate C18 100*40mm*3 μm ; 流动相: [H₂O(0.075%三氟乙酸)-乙腈]; 乙腈 %: 8%-38%, 8min) 分离, 得到化合物8的三氟乙酸盐。MS m/z: 449.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (s, 1H), 8.37 (br s, 1H), 7.93-8.03 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 (br s, 1H), 4.22-4.44 (m, 2H), 4.09 (br d, J=13.55 Hz, 1H), 3.85-4.01 (m, 2H), 3.65 (br d, J=7.28 Hz, 1H), 3.40-3.53 (m, 2H), 3.39 (br s, 2H), 3.23 (br s, 1H), 2.94 (br s, 3H), 2.23 (br s, 1H), 1.02-1.19 (m, 2H), 0.87 (br d, J=3.76 Hz, 2H)。

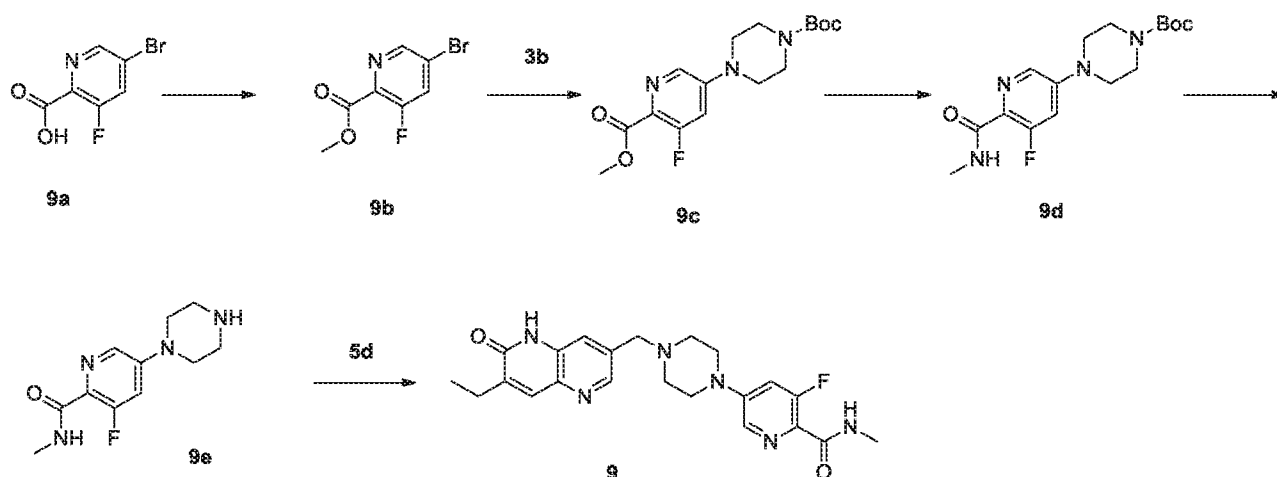
步骤2: 化合物8A和8B的制备

取化合物8的三氟乙酸盐 (20 mg), 经手性HPLC制备分离 (色谱柱: Chiralpak IE-3 50*4.6mm I.D., 3 μm ; 流动相: MeOH(0.05%二乙胺); 流速: 1.0mL/min; 柱温: 35°C) 得到化合物8A和化合物8B。

化合物8A, Rt = 8.019 min, MS m/z: 449.1 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.50 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 8.30 (d, J=2.76 Hz, 1 H) 7.92 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 7.51 (s, 1 H) 7.38 (dd, J=8.78, 3.01 Hz, 1 H) 4.60 (s, 1 H) 4.29 (d, J=14.31 Hz, 1 H) 3.88 - 3.95 (m, 1 H) 3.79 (dd, J=11.29, 6.53 Hz, 1 H) 3.73 (dd, J=12.30, 2.76 Hz, 1 H) 3.64 (d, J=14.31 Hz, 1 H) 3.50 - 3.58 (m, 1 H) 3.13 - 3.28 (m, 2 H) 2.95 (s, 3 H) 2.86 - 2.94 (m, 1 H) 2.77 (td, J=7.09, 3.64 Hz, 1 H) 2.51 (ddd, J=11.86, 8.85, 3.14 Hz, 1 H) 1.05 - 1.13 (m, 2 H) 0.81 - 0.87 (m, 2 H)。

化合物8B, Rt = 9.138 min, MS m/z: 449.1 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.38 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 8.19 (d, J=2.76 Hz, 1 H) 7.80 (d, J=9.03 Hz, 1 H) 7.68 (s, 1 H) 7.39 (s, 1 H) 7.27 (dd, J=8.78, 2.76 Hz, 1 H) 4.49 (br s, 1 H) 4.17 (d, J=14.31 Hz, 1 H) 3.77 - 3.83 (m, 1 H) 3.67 (dd, J=11.29, 6.53 Hz, 1 H) 3.57 - 3.64 (m, 1 H) 3.52 (d, J=14.31 Hz, 1 H) 3.38 - 3.47 (m, 1 H) 3.01 - 3.16 (m, 2 H) 2.83 (s, 3 H) 2.74 - 2.82 (m, 1 H) 2.65 (td, J=7.03, 3.76 Hz, 1 H) 2.39 (ddd, J=11.92, 8.91, 3.26 Hz, 1 H) 0.94 - 1.00 (m, 2 H) 0.69 - 0.74 (m, 2 H)。

实施例9



步骤 1: 化合物 9b 的合成

取化合物 9a (3 g, 13.64 mmol) 溶于 MeOH (30 mL) 中, 缓慢滴加 SOCl_2 (8.11 g, 68.18 mmol, 4.95 mL), 然后升温至 70°C 搅拌反应 3 小时, LCMS 显示原料转化完全, 反应停止, 反应结束后, 反应液直接减压旋蒸得到产物 9b。MS m/z : 236.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.61 (d, $J=1.00$ Hz, 1H), 8.09-8.18 (m, 1H), 3.97 (s, 3H)。

步骤 2: 化合物 9c 的合成

将 9b (3 g, 12.82 mmol) 溶于甲苯 (80 mL) 中, 然后加入 3b (2.87 g, 15.38 mmol), RuPhos (598.20 mg, 1.28 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (586.94 mg, 640.96 μmol), Cs_2CO_3 (12.53 g, 38.46 mmol) 氮气氛围下 100°C 搅拌 16 小时, LCMS 显示原料转化完全, 将反应液使用硅藻土过滤, 滤液减压浓缩得到粗品, 粗品使用硅胶柱层析分离纯化 (梯度洗脱: PE:EA=10:1~1:1) 分离得到产物 9c。MS m/z : 340.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01-8.30 (m, 1H), 6.81 (dd, $J=2.26, 13.55$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.62 (br s, 4H), 3.38 (br d, $J=5.52$ Hz, 4H), 1.49 (s, 9H)。

步骤 3: 化合物 9d 的合成

取 9c (2.2 g, 6.48 mmol) 室温下溶于 EtOH (20 mL) 中, 加入甲胺的乙醇溶液 (6.71 g, 64.83 mmol, 317.19 μL , 30% 含量), 25°C 搅拌反应 16 小时, LCMS 显示原料反应完全, 反应结束后, 减压蒸除有机溶剂得粗品, 然后向粗品中加入 30 mL 二氯甲烷溶解, 加 20 mL 水洗涤, 萃取分液收集有机相, 有机相使用无水硫酸钠干燥, 减压旋蒸得到 9d。MS m/z : 338.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.99 (d, $J=1.51$ Hz, 1H), 7.51-7.67 (m, 1H), 6.83 (dd, $J=2.38, 13.68$ Hz, 1H), 3.52-3.64 (m, 4H), 3.29-3.38 (m, 4H), 2.98 (d, $J=5.02$ Hz, 3H), 1.48 (s, 9H)。

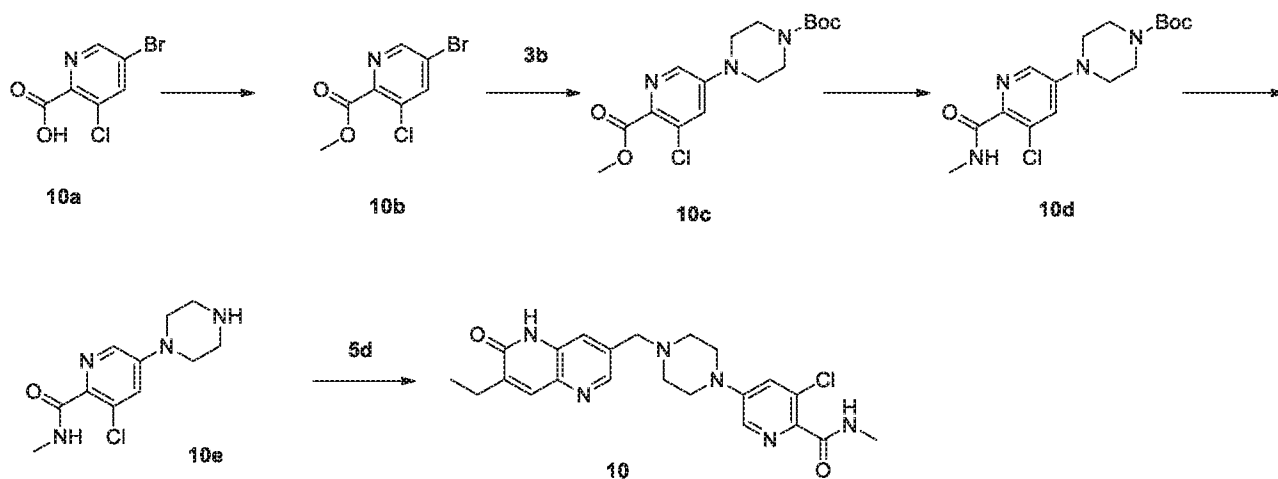
步骤 4: 化合物 9e 盐酸盐的合成

将 HCl/EtOAc (4 M, 8.77 mL) 加入 9d (2.0 g, 5.91 mmol) 的 EtOAc (10 mL) 中, 25°C 搅拌反应。LCMS 检测原料反应完全, 停止继续反应。将反应液过滤得目标产物 9e 的盐酸盐。MS m/z : 238.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.33 (br s, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 7.34 (dd, $J=14.56, 2.26$ Hz, 1 H) 3.61 - 3.68 (m, 4 H) 3.20 (br s, 4 H) 2.75 (br d, $J=3.51$ Hz, 3 H)。

步骤 5: 化合物 9 的盐酸盐的合成

25°C 将 9e 盐酸盐 (34.99 mg, 127.35 μmol), KI (3.84 mg, 23.15 μmol) 和 K_2CO_3 (48.00 mg, 347.31 μmol) 加入 DMF (4 mL) 中, 加入 5d (30 mg, 115.77 μmol), 升温 50°C, 继续搅拌 2 小时。LCMS 检测原料反应完全, 停止继续反应。将反应液冷却至室温, 加 40 mL 水, 用 3*10mL DCM 萃取, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 经制备 HPLC (色谱柱: Ximate C18 150*40mm *5 μm ; 流动相: $[\text{H}_2\text{O}(\text{HCl})$ -乙腈]; 乙腈%: 5%-35%, 10min) 分离得化合物 9 的盐酸盐。m/z: 447.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.02 (d, $J=1.25$ Hz, 1 H) 8.65 (s, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 7.73 (dd, $J=13.55, 2.01$ Hz, 1 H) 4.99 - 5.13 (m, 2 H) 4.82 (s, 2 H) 3.80 - 4.11 (m, 2 H) 3.65 (br s, 4 H) 2.99 (s, 3 H) 2.74 - 2.84 (m, 2 H) 1.34 (t, $J=7.40$ Hz, 3 H)。

实施例 10



步骤 1: 化合物 10b 的合成

0°C 将 SOCl_2 (7.55 g, 63.44 mmol, 4.60 mL) 滴加至 10a (5.0 g, 21.15 mmol) 的 MeOH (50 mL) 中, 65°C 反应 1 小时。LCMS 检测原料反应完全, 停止进行反应。蒸除有机溶剂得目标产物 10b。MS m/z: 251.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 2: 化合物 10c 的合成

将 3b (1 g, 5.37 mmol), 10b (1.34 g, 5.37 mmol), RuPhos (250.54 mg, 536.91 μmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (491.66 mg, 536.91 μmol) 和 Cs_2CO_3 (3.50 g, 10.74 mmol) 加入甲苯 (30 mL) 中, N_2 保护, 升温 100°C 反应 12 小时。LCMS 检测原料反应完全, 停止继续反应。将反应液冷却至室温, 过滤反应液, 旋干滤液, 经柱层析 (EA:PE=1:1) 得到 10c。MS m/z: 356.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 3: 化合物 10d 的合成

25°C 将 10c (0.4 g, 1.12 mmol) 加入甲胺的乙醇溶液 (173.92 mg, 5.60 mmol) 溶液中, 搅拌反应 12 小时。LCMS 检测原料反应完全, 停止继续反应。蒸除有机溶剂得目标产物 10d。MS m/z: 354.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

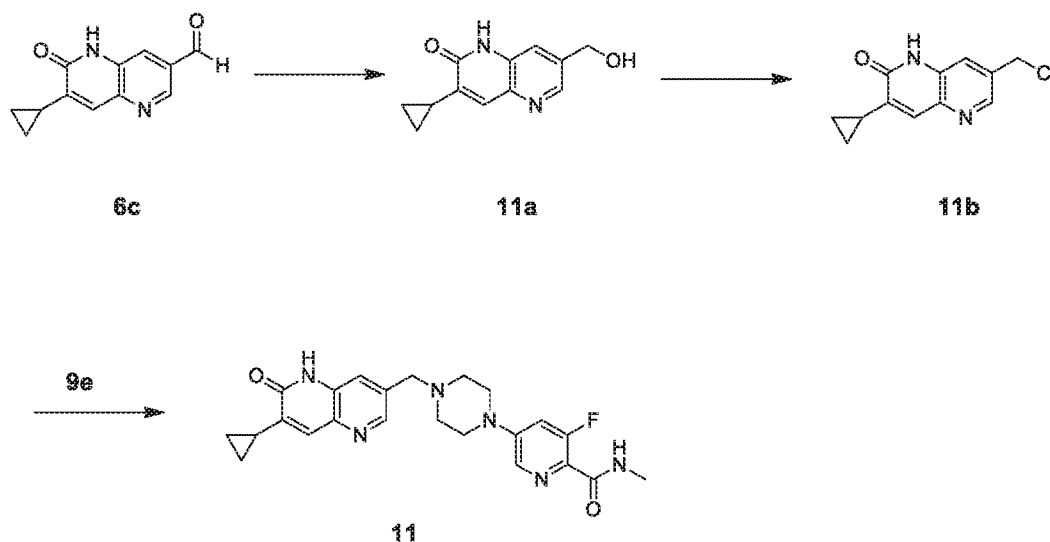
步骤 4: 化合物 10e 盐酸盐的合成

25°C 将 10d (387.63 mg, 1.09 mmol), HCl/EtOAc (4 M, 1.09 mL) 加入 EtOAc (5 mL) 中, 升温 40°C 反应 12 小时。LCMS 检测原料反应完全, 停止继续反应。将反应液抽滤、收集滤饼、干燥得目标产物 10e 的盐酸盐。MS m/z: 254.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 5: 化合物 10 的三氟乙酸盐的合成

25°C将**10c**的盐酸盐 (37.08 mg, 127.35 μmol), KI (3.84 mg, 23.15 μmol)和 K_2CO_3 (48.00 mg, 347.31 μmol)加入DMF (4 mL)中,加入**5d** (30 mg, 115.77 μmol), 升温50°C, 继续搅拌2 小时。LCMS检测原料反应完全, 停止继续反应。将反应液冷却至室温, 加40 mL水, 用3*10mL DCM萃取, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 经制备HPLC (色谱柱: Welch Xtimate C18 100*40mm*3 μm ; 流动相: [H_2O (三氟乙酸)-乙腈];乙腈%: 10%-40%,8min) 分离得化合物**10**的三氟乙酸盐。m/z: 441.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.64 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H) 8.29 (d, $J=2.26$ Hz, 1 H) 7.87 - 7.96 (m, 2 H) 7.51 (d, $J=2.51$ Hz, 1 H) 4.61 (s, 2 H) 3.49 - 3.77 (m, 8 H) 2.92 (s, 3 H) 2.71 (q, $J=7.19$ Hz, 2 H) 1.31 (t, $J=7.53$ Hz, 3 H)。

实施例11



步骤 1: 化合物 **11a** 的合成

取 **6c** (847.52 mg, 3.96 mmol)溶于 MeOH (10 mL)中, 加入 NaBH_4 (374.19 mg, 9.89 mmol), 室温 25°C 搅拌 2h, LCMS 显示原料反应完全, 反应停止, 反应液加 2mL 水淬灭, 然后反应液减压旋蒸得到粗品, 粗品使用硅胶柱层析 (DCM:MeOH=20:1) 纯化得到产物, 得到 **11a**。MS m/z: 217.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.35 (d, $J=1.76$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 5.45 (t, $J=5.65$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J=5.52$ Hz, 2H), 2.13 (s, 1H), 0.96 (dd, $J=2.38, 8.41$ Hz, 2H), 0.75-0.86 (m, 2H)。

步骤 2: 化合物 **11b** 的合成

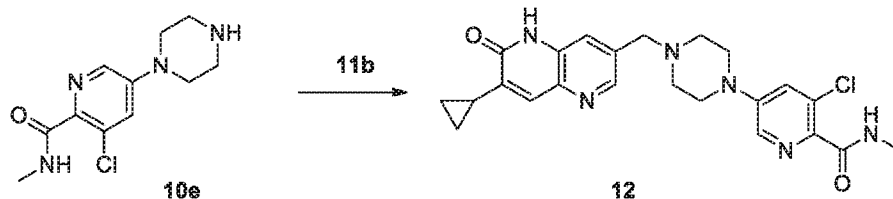
0°C 将 **11a** (0.5 g, 2.31 mmol)加入 DCM (10 mL), 滴加 SOCl_2 (1.65 g, 13.87 mmol, 1.01 mL), 滴加 1 滴 DMF, 升温 25°C 反应 2 小时, LCMS 检测目标产物反应生成, 停止反应, 减压浓缩得目标产物 **11b**。MS m/z: 234.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 3: 化合物 **11** 的三氟乙酸盐的合成

25°C 将 **9e** (33.44 mg, 121.71 μmol), KI (3.67 mg, 22.13 μmol)和 K_2CO_3 (45.88 mg, 331.93 μmol)加入 DMF (4 mL)中, 加入 **11b** (30 mg, 110.64 μmol), 升温 50°C, 继续搅拌 2 小时。LCMS 检测原料反应完全, 停止继续反应。将反应液冷却至室温, 加 40 mL 水, 用 3*10mL DCM 萃取, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 经制备 HPLC (色谱柱: Welch Xtimate C18 100*40mm*3 μm ;流动相: [H_2O (三氟乙酸)-乙腈];乙腈%: 8%-38%,8min) 分离得化合物 **11** 的三氟乙酸盐。m/z: 437.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.60 (d,

$J=2.01$ Hz, 1 H) 8.23 (s, 1 H) 7.89 (d, $J=1.51$ Hz, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.26 (dd, $J=13.93, 2.13$ Hz, 1 H) 4.56 (s, 2 H) 3.71 (br s, 2 H) 3.48 (br s, 4 H) 3.37 (s, 2 H) 2.93 (s, 3 H) 2.21 - 2.30 (m, 1 H) 1.10 - 1.17 (m, 2 H) 0.87 - 0.93 (m, 2 H)。

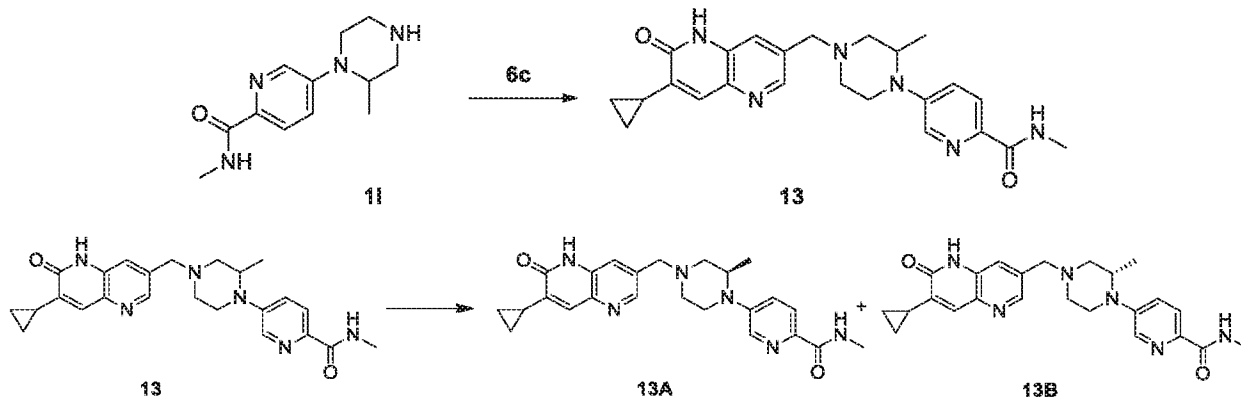
实施例12



步骤1: 化合物 12 的三氟乙酸盐的合成

25°C将10e (35.44 mg, 121.70 μmol), KI (3.67 mg, 22.13 μmol) 和 K_2CO_3 (45.88 mg, 331.92 μmol)加入DMF (4 mL)中, 加入11b (30 mg, 110.64 μmol), 升温50°C, 继续搅拌2 小时。LCMS检测原料反应完全, 停止继续反应。将反应液冷却至室温, 加40 mL水, 用3*10mL DCM萃取, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 经制备HPLC (色谱柱: Welch Xtimate C18 100*40mm*3 μm ;流动相: [H_2O (三氟乙酸)-乙腈];乙腈%: 10%-40%,8min) 分离得化合物12的三氟乙酸盐。m/z: 475.1 [$\text{M}+\text{Na}$]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.61 (s, 1 H) 8.29 (d, $J=2.01$ Hz, 1 H) 7.91 (s, 1 H) 7.48 - 7.58 (m, 2 H) 4.60 (s, 2 H) 3.69 - 3.52 (m, 8 H) 2.92 (s, 3 H) 2.19 - 2.30 (m, 1 H) 1.09 - 1.18 (m, 2 H) 0.86 - 0.94 (m, 2 H)。

实施例13



步骤1: 化合物 13 的三氟乙酸盐的合成

25°C下取11 (87.50 mg, 373.45 μmol) 加入DCM (5 mL)溶解, 滴加TEA (37.79 mg, 373.45 μmol , 51.98 μL) 调节反应为碱性将上述溶液加入到6c (0.2 g, 373.45 μmol)的MeOH (5 mL)溶液中, 然后滴加少许醋酸调节反应液pH = 5-6, 搅拌10min, 加入 NaBH_3CN (46.94 mg, 746.90 μmol), 继续反应16小时。LCMS检测原料反应完全, 停止继续反应。向反应液滴加1 mL水, 搅拌1小时, 抽滤得到滤液, 滤液蒸干得目标产物粗品。经柱层析 (色谱柱: Welch Xtimate C18 100*40mm*3 μm ;流动相: [H_2O (三氟乙酸)-乙腈];乙腈%: 10%-40%,8min) 分离得化合物13的三氟乙酸盐。MS m/z: 433.1 [$\text{M}+\text{H}$]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.61 (d, $J=2.01$ Hz, 1 H) 8.32 (br s, 1 H) 7.96 - 8.01 (m, 1 H) 7.94 (d, $J=1.51$ Hz, 1 H) 7.51 (s, 1 H) 7.46 - 7.51 (m, 1 H) 4.55 (s, 2 H) 4.36 (br s, 1 H) 3.78 (br d, $J=12.30$ Hz, 1 H) 3.58 (br d, $J=11.80$ Hz, 1 H) 3.46 (br d, $J=2.01$ Hz, 2 H) 3.38 - 3.44

(m, 1 H) 3.35 - 3.38 (m, 1 H) 2.94 (s, 3 H) 2.14 - 2.27 (m, 1 H) 1.22 (br d, $J=6.78$ Hz, 3 H) 1.11 (dd, $J=8.41, 2.13$ Hz, 2 H) 0.87 (dd, $J=5.14, 1.88$ Hz, 2 H)。

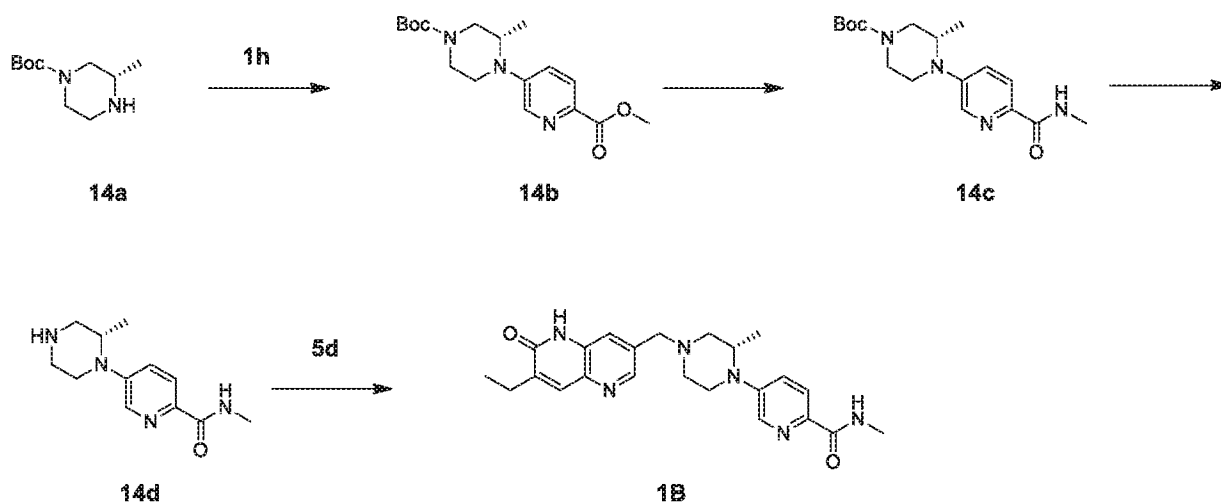
步骤2: 化合物**13A**和**13B**的制备

取化合物**13**的三氟乙酸盐 (20 mg), 经手性HPLC制备分离 (色谱柱: Chiralcel OJ-3 100*4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相: A: CO₂ B: 甲醇 (0.05% 二乙胺); 梯度洗脱: 4 min B从5%升到40%, 40% B保持2.5 min, 然后5% B 保持1.5 min; 流速: 2.8mL/min; 柱温: 35°C; 压力: 1500psi) 得到化合物**13A**和化合物**13B**。

化合物**13A**, $R_t = 4.494$ min, MS m/z : 433.1 $[M+H]^+$, ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.47 (d, $J=1.51$ Hz, 1 H) 8.22 (d, $J=2.76$ Hz, 1 H) 7.89 (d, $J=8.78$ Hz, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 7.49 (s, 1 H) 7.30 (dd, $J=8.78, 2.76$ Hz, 1 H) 4.59 (s, 2 H) 4.15 - 4.27 (m, 1 H) 3.69 - 3.77 (m, 1 H) 3.16 - 3.27 (m, 1 H) 2.99 (br d, $J=11.29$ Hz, 1 H) 2.93 (s, 3 H) 2.79 (br d, $J=11.04$ Hz, 1 H) 2.46 (dd, $J=11.17, 3.39$ Hz, 1 H) 2.28 - 2.38 (m, 1 H) 2.13 - 2.23 (m, 1 H) 1.22 (d, $J=6.53$ Hz, 3 H) 1.03 - 1.10 (m, 2 H) 0.79 - 0.86 (m, 2 H)。

化合物**13B**, $R_t = 5.196$ min, MS m/z : 433.1 $[M+H]^+$, ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.47 (d, $J=1.51$ Hz, 1 H) 8.18 - 8.26 (m, 1 H) 7.89 (d, $J=9.03$ Hz, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 7.49 (s, 1 H) 7.27 - 7.33 (m, 1 H) 4.59 (s, 2 H) 4.14 - 4.24 (m, 1 H) 3.71 (s, 1 H) 3.22 (td, $J=11.98, 3.39$ Hz, 1 H) 2.98 (br d, $J=11.54$ Hz, 1 H) 2.93 (s, 3 H) 2.79 (br d, $J=11.29$ Hz, 1 H) 2.45 (dd, $J=11.17, 3.39$ Hz, 1 H) 2.26 - 2.38 (m, 1 H) 2.14 - 2.24 (m, 1 H) 1.22 (d, $J=6.53$ Hz, 3 H) 1.07 (br d, $J=8.53$ Hz, 2 H) 0.82 (br d, $J=5.27$ Hz, 2 H)。

实施例14



步骤1: 化合物**14b**的合成

将**1b** (5 g, 23.14 mmol) 溶于甲苯(50 mL)中, 然后加入**14a** (5.56 g, 27.77 mmol), RuPhos (1.08 g, 2.31 mmol), Pd₂(dba)₃ (635.82 mg, 694.20 μ mol), Cs₂CO₃ (22.62 g, 69.42 mmol) 氮气氛围下 100°C 搅拌 16 小时, LCMS 显示原料转化完全, 将反应液使用硅藻土过滤, 滤液减压浓缩得到粗品, 粗品使用硅胶柱层析分离得到目标产物**14b**。MS m/z : 336.1 $[M+H]^+$ 。

步骤2: 化合物**14c**的合成

取**14b** (1.50 g, 4.47 mmol) 室温下加入到甲胺的乙醇 (33%, 15 ml) 溶液, 25°C 搅拌反应 16 小时, LCMS 显示原料反应完全, 反应结束后, 减压蒸除反应液得粗品, 然后向粗品中加入 10 mL 二氯甲烷溶解, 加 10

mL 水洗涤, 萃取分液收集有机相, 有机相使用无水硫酸钠干燥, 抽滤、浓缩得到 **14c**, m/z : 335.2 $[M+H]^+$ 。
 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.39 (q, $J=4.52$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=2.76$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=8.78$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J=2.89, 8.91$ Hz, 1H), 4.19 (br s, 1H), 3.96 (br s, 1H), 3.79 (br d, $J=13.05$ Hz, 1H), 3.48-3.58 (m, 1H), 3.15-3.28 (m, 1H), 3.03 (br s, 2H), 2.78 (d, $J=4.77$ Hz, 3H), 1.42 (s, 9H), 0.98 (d, $J=6.53$ Hz, 2H)。

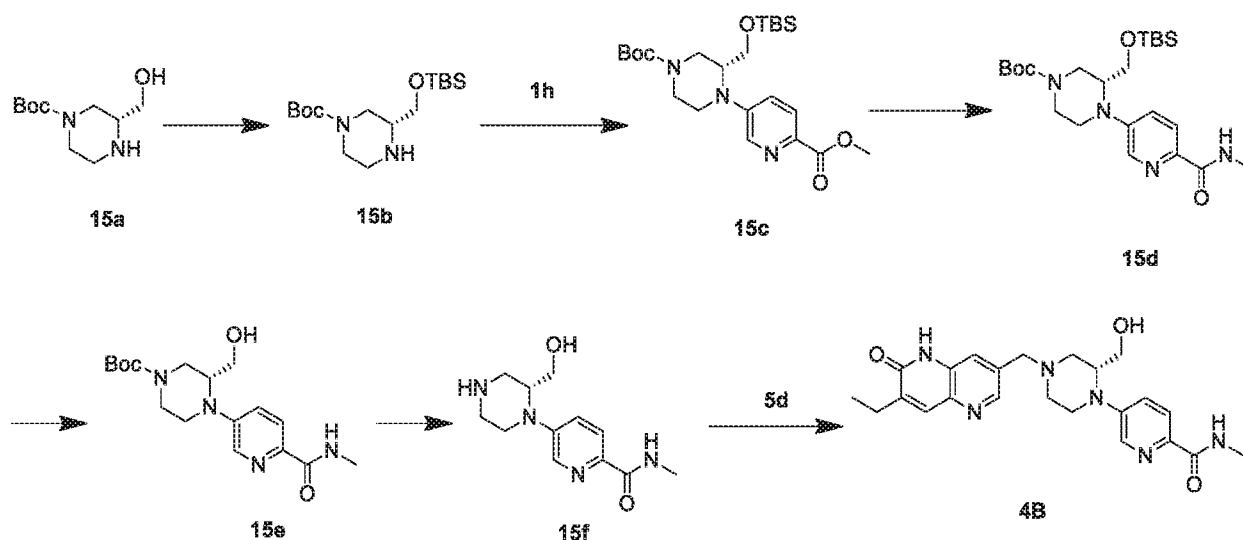
步骤 3: 化合物 **14d** 的盐酸盐的合成

取 **14c** (1.45 g, 4.34 mmol) 加入 HCl/EtOAc (4 mol/L, 10.84 mL) 中, 25°C 搅拌 2 小时, LCMS 显示化合物原料反应完全, 反应液直接过滤, 滤饼使用乙酸乙酯洗涤, 然后再减压旋蒸得到产物, 得到化合物 **14d** 的盐酸盐。MS m/z : 235.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 化合物 **1B** 的三氟乙酸盐的合成

25°C 将 **14d** 盐酸盐 (22.99 mg, 84.90 μ mol), KI (2.56 mg, 15.44 μ mol) 和 K_2CO_3 (32.00 mg, 231.54 μ mol) 加入 DMF (8 mL) 中, 加入 **5d** (20 mg, 77.18 μ mol), 升温 50°C, 继续搅拌 2 小时。LCMS 检测原料反应完全, 停止反应。将反应液冷却至室温, 加 80 mL 水, 用 3*15 mL DCM 萃取, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 经制备 HPLC (色谱柱: Welch Xtimate C18 100*40mm*3 μ m; 流动相: $[H_2O$ (三氟乙酸)-乙腈]; 乙腈%: 7%-37%, 8min) 纯化得到目标产物 **1B** 的三氟乙酸盐。MS m/z : 443.1 $[M+Na]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.64 (d, $J=1.51$ Hz, 1 H) 8.35 (d, $J=2.51$ Hz, 1 H) 8.01 (d, $J=8.78$ Hz, 1 H) 7.92 (d, $J=8.78$ Hz, 2 H) 7.54 (br s, 1 H) 4.80 - 4.86 (m, 2 H) 4.54 (s, 2 H) 3.55 (br d, $J=11.54$ Hz, 1 H) 3.38 - 3.48 (m, 3 H) 3.37 (s, 1 H) 2.96 (s, 3 H) 2.71 (q, $J=7.45$ Hz, 2 H) 1.31 (t, $J=7.40$ Hz, 3 H) 1.24 (br d, $J=6.53$ Hz, 3 H)。

实施例 15



步骤 1: 化合物 **15b** 的合成

0°C 将 **15a** (3.00 g, 13.87 mmol), 咪唑 (1.13 g, 16.65 mmol) 加入 DCM (50 mL) 中, 缓慢滴加 TBSCl (2.30 g, 15.26 mmol, 1.87 mL), 滴毕, 升至室温, 反应 12 小时。TLC 检测原料反应完全, 停止继续反应。反应液用 2*15 mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得目标产物 **15b**。

步骤 2: 化合物 **15c** 的合成

将 Pd-RuPhos-G3 (126.52 mg, 151.27 μmol), Cs_2CO_3 (1.48 g, 4.54 mmol), 化合物 **15b** (0.5 g, 1.51 mmol) 和 **1h** (326.79 mg, 1.51 mmol) 加入到二氧六环(10 mL) 溶液中, 反应 100°C 搅拌 24 小时。TLC(PE/EA=2/1) 和 LCMS 检测原料反应完全。向反应液加 20 mL 甲醇, 0.4 mL 2M 的氯化氢溶液, 调节溶液 pH=8, 然后用二氯甲烷 2*10 mL 萃取, 合并有机相, 有机相中加入无水硫酸钠干燥, 减压抽滤, 滤液减压浓缩得到化合物 **15c**。MS m/z: 466.1 [M+H]⁺。

步骤 3: 化合物 **15d** 的合成

将化合物 **15c** (450 mg, 966.38 μmol) 和甲胺的乙醇溶液 (454.74 mg, 4.83 mmol, 33% 含量) 加入到 EtOH (10 mL) 溶液中, 反应 20°C 搅拌 24 小时。LCMS 检测原料反应完全。反应液浓缩得到化合物 **15d**。MS m/z: 465.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.14 (d, $J=2.51$ Hz, 1 H) 8.05 (d, $J=8.78$ Hz, 1 H) 7.77 (d, $J=4.02$ Hz, 1 H) 7.18 (dd, $J=8.78, 2.76$ Hz, 1 H) 4.24 (d, $J=13.55$ Hz, 1 H) 3.70 - 3.79 (m, 2 H) 3.62 (s, 1 H) 3.49 - 3.55 (m, 1 H) 3.16 - 3.26 (m, 3 H) 3.03 (d, $J=5.02$ Hz, 3 H) 2.77 - 2.85 (m, 1 H) 1.51 (s, 9 H) 0.84 (s, 9 H) 0.01 - 0.12 (m, 6H)。

步骤 4: 化合物 **15e** 的合成

将化合物 **15d** (0.4 g, 860.82 μmol) 加入到 THF (10 mL) 溶液中, 将 TBAF (1 M, 1.72 mL) 加入到反应液中, 反应 25°C 搅拌 24 小时。TLC(PE/EA=2/1), 检测原料反应完全。向反应液中加入 30 mL 乙酸乙酯, 用 2*15 mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤得滤液、减压蒸除有机溶剂得化合物 **15e**。MS m/z: 351.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.42 (d, $J=4.88$ Hz, 1 H) 8.26 (d, $J=2.75$ Hz, 1 H) 7.85 (d, $J=8.76$ Hz, 1 H) 7.38 (dd, $J=8.82, 2.81$ Hz, 1 H) 4.03 - 4.09 (m, 2 H) 3.66 (dd, $J=8.82, 3.81$ Hz, 1 H) 3.30 - 3.34 (m, 2 H) 3.22 (br s, 1 H) 3.18 (s, 2 H) 2.82 (d, $J=4.75$ Hz, 3 H) 2.31 - 2.41 (m, 1 H) 1.46 (s, 9 H)。

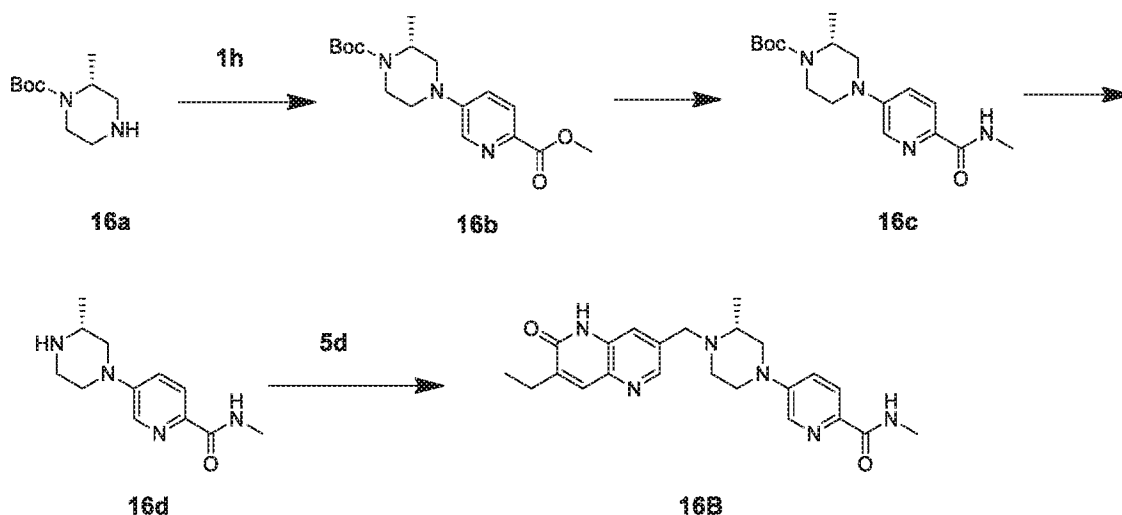
步骤 5: 化合物 **15f** 的合成

将化合物 **15e** (301.64 mg, 860.82 μmol) 加入到 EtOAc (5 mL) 溶液中, 将 HCl/EtOAc (4 M, 215.21 μL) 加入到反应液中, 反应 25°C 搅拌 24 小时。LCMS 检测原料反应完全。反应液减压抽滤, 干燥滤饼得到产物 **15f** 的盐酸盐。MS m/z: 251.1 [M+H]⁺。

步骤 6: 化合物 **4B** 的三氟乙酸盐的合成

将化合物 **5d** (35 mg, 135.07 μmol) 和化合物 **15f** (38.73 mg, 135.07 μmol) 加入到 DMF (3 mL) 溶液中, 将 K_2CO_3 (93.34 mg, 675.33 μmol) 和 KI (2.24 mg, 13.51 μmol) 加入到反应液中, 反应 50°C 搅拌 2 小时。LCMS 检测原料反应完全。反应液减压抽滤, 滤液经制备 HPLC(色谱柱: Welch Xtimate C18 100*40mm*3 μm ; 流动相: [H₂O (三氟乙酸)-乙腈]; 乙腈%: 5%-35%, 8min) 纯化得到化合物 **4B** 的三氟乙酸盐。MS m/z: 437.0 [M+1]⁺;¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.67 (d, $J=1.51$ Hz, 1 H) 8.34 (d, $J=2.26$ Hz, 1 H) 7.96 - 8.04 (m, 2 H) 7.90 (s, 1 H) 7.45 - 7.54 (m, 1 H) 4.65 (br d, $J=13.55$ Hz, 1 H) 4.37 - 4.51 (m, 2 H) 3.88 - 4.01 (m, 1 H) 3.64 - 3.82 (m, 4 H) 3.33 (dt, $J=3.26, 1.63$ Hz, 3 H) 2.96 (s, 3 H) 2.65 - 2.76 (m, 2 H) 1.30 - 1.36 (m, 3 H)。化合物 **4B** 的三氟乙酸盐经手性 HPLC 分析(色谱柱: Chiralcel OD-3 100*4.6mm I.D., 3 μm ; 流动相: A: CO₂ B: MeOH(0.05% 二乙胺); 等度洗脱: 40% B; 流速: 2.8 mL/min; 柱温: 35°C; 压力: 1500 psi), 确定其保留时间 $R_t = 2.489$ min, ee% = 99.58%。

实施例 16



步骤 1: 化合物 **16b** 的合成

将 **1h** (5 g, 23.14 mmol) 溶于甲苯(80 mL)中, 然后加入 **16a** (5.10 g, 25.45 mmol), RuPhos (1.08 g, 2.31 mmol), Pd₂(dba)₃ (635.82 mg, 694.20 μmol), Cs₂CO₃ (22.62 g, 69.42 mmol) 氮气氛围下 100°C 搅拌 16 小时, LCMS 显示原料转化完全, 将反应液使用硅藻土过滤, 滤液减压浓缩得到粗品, 粗品使用硅胶柱层析分离纯化(梯度洗脱: PE:EA=10:1~1:1) 分离得到产物 **16b**。MS m/z: 336.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (d, *J*=2.76 Hz, 1H), 8.02 (br d, *J*=8.78 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J*=3.01, 8.78 Hz, 1H), 4.39 (br s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.72 (br d, *J*=12.05 Hz, 1H), 3.52-3.65 (m, 1H), 3.29-3.42 (m, 1H), 3.22-3.30 (m, 1H), 2.94-3.16 (m, 1H), 1.95-2.21 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.26 (br d, *J*=6.78 Hz, 3H)。

步骤 2: 化合物 **16c** 的合成

取 **16b** (2.92 g, 8.71 mmol) 室温下加入甲胺的乙醇溶液(9.03 g, 80.1 mmol, 10.25 mL, 33% 含量), 25°C 搅拌反应 16 小时, LCMS 显示原料反应完全, 反应结束后反应液直接减压浓缩, 蒸除有机溶剂得粗品, 然后在粗品中加入 10 mL 二氯甲烷溶解, 加 10 mL 水洗涤, 萃取分液收集有机相, 有机相使用无水硫酸钠干燥, 减压旋蒸得到 **16c**。MS m/z: 335.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.38 (br d, *J*=4.77 Hz, 1H), 8.23 (d, *J*=2.76 Hz, 1H), 7.82 (d, *J*=8.53 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J*=2.89, 8.91 Hz, 1H), 4.11-4.27 (m, 1H), 3.74-3.85 (m, 2H), 3.70 (br d, *J*=12.55 Hz, 1H), 3.16-3.27 (m, 1H), 3.04-3.14 (m, 1H), 2.87 (dt, *J*=3.89, 11.86 Hz, 1H), 2.78 (d, *J*=4.77 Hz, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.15 (d, *J*=6.53 Hz, 3H)。

步骤 3: 化合物 **16d** 的合成

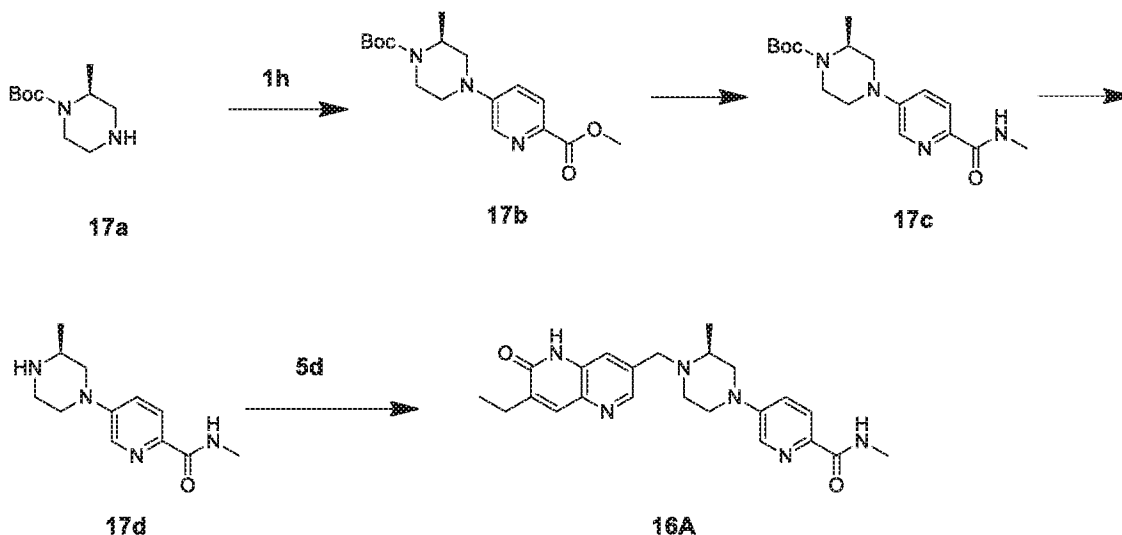
取 **16c** (2.9 g, 8.67 mmol) 加入 HCl/EtOAc(4 M, 10.84 mL) 25°C 搅拌 2 小时, LCMS 显示化合物原料反应完全, 反应液直接过滤, 滤饼使用乙酸乙酯洗涤, 然后再减压旋蒸得到产物 **16d** 的盐酸盐。MS m/z: 235.15 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.49 (d, *J*=2.76 Hz, 1H), 8.30 (d, *J*=9.04 Hz, 1H), 8.15 (br d, *J*=3.01 Hz, 1H), 4.17-4.30 (m, 2H), 3.52-3.61 (m, 2H), 3.41-3.50 (m, 1H), 3.35 (br dd, *J*=3.14, 12.42 Hz, 1H), 3.22 (dd, *J*=10.92, 13.93 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 1.45 (d, *J*=6.78 Hz, 3H)。

步骤 4: 化合物 **16B** 的盐酸盐的合成

25°C 将 **16d** (34.48 mg, 127.35 μmol), KI (3.84 mg, 23.15 μmol) 和 K₂CO₃ (48.00 mg, 347.31 μmol) 加入 DMF (4 mL, 95.41% 含量) 中, 加入 **5d** (30 mg, 115.77 μmol), 升温 50°C, 继续搅拌 2 小时。LCMS 检测原

料反应完全，停止反应。将反应液冷却至室温，加 80 mL 水，用 3*15mL DCM 萃取，合并有机层，无水硫酸钠干燥得粗品，经制备 HPLC (色谱柱: Xtimate C18 150*40mm*5 μ m; 流动相: [H₂O(HCl)-乙腈]; 乙腈%: 5%-35%, 10min) 纯化得到目标产物 **16B** 的盐酸盐。MS m/z: 443.0 [M+Na]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.01 (s, 1 H) 8.62 (s, 1 H) 8.53 (d, *J*=2.26 Hz, 1 H) 8.33 (d, *J*=9.04 Hz, 1 H) 8.16 (dd, *J*=9.29, 2.51 Hz, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 5.17 - 5.21 (m, 1 H) 4.62 (br d, *J*=13.05 Hz, 1 H) 4.30 (br s, 1 H) 4.14 (br s, 1 H) 3.91 (br s, 1 H) 3.73 (br s, 2 H) 3.45 - 3.61 (m, 2 H) 3.01 (s, 3 H) 2.77 (q, *J*=7.19 Hz, 2 H) 1.77 (br d, *J*=6.27 Hz, 3 H) 1.33 (t, *J*=7.40 Hz, 3 H)。

实施例 17



步骤 1: 化合物 **17b** 的合成

向 **17a** (3 g, 14.98 mmol) 和 **1h** (3.24 g, 14.98 mmol) 的甲苯 (50 mL) 溶液中加入 Pd₂(dba)₃ (1.37 g, 1.50 mmol), RuPhos (1.40 g, 3.00 mmol), Cs₂CO₃ (14.64 g, 44.94 mmol), 氮气保护下 100°C 搅拌 16 小时。LCMS 检测原料反应完全，停止反应。反应液过滤，滤液减压浓缩得粗品，粗品经硅胶柱层析纯化 (PE:EA=3:1) 得产物 **17b**。MS m/z: 336.0 [M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 **17c** 的合成

向含有 **17b** (1.5 g, 4.47 mmol) 的单口瓶中加入甲胺的乙醇溶液 (420.90 mg, 4.47 mmol, 25 mL, 33% 含量), 25°C 搅拌 16 小时。LCMS 检测原料反应完全，停止反应。减压整除溶剂得目标产物 **17c**。MS m/z: 335.0 [M+H]⁺。

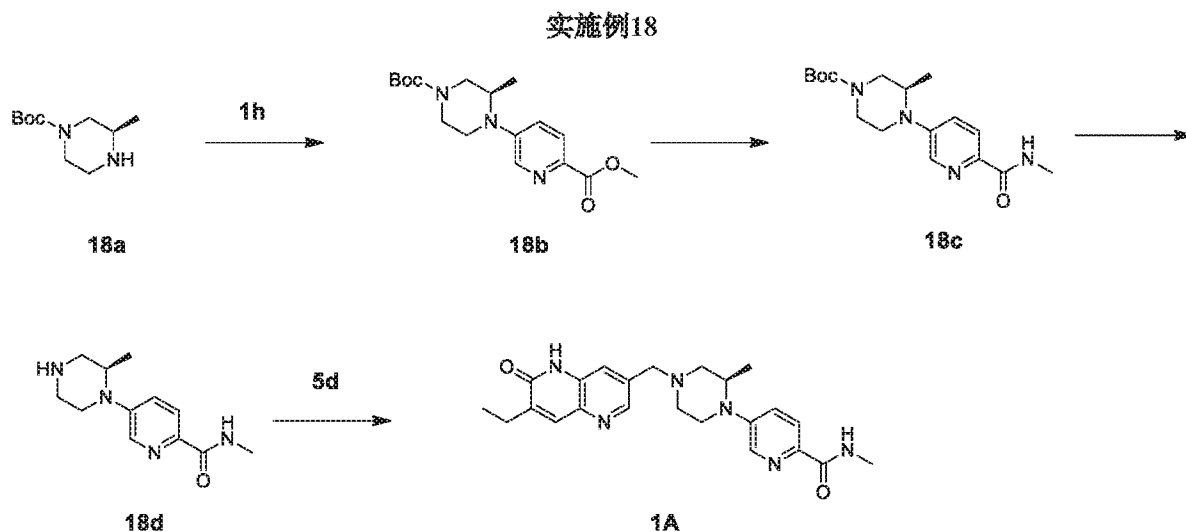
步骤 3: 化合物 **17d** 盐酸盐的合成

向含 EtOAc (15 mL) 的单口瓶中加入 **17c** (1.5 g, 4.49 mmol), 再加入 HCl/EtOAc (4 M, 15 mL), 25°C 搅拌 16 小时。LCMS 检测原料反应完全，停止反应。将反应液过滤、干燥得目标产物 **17d**。MS m/z: 235.0 [M+H]⁺。

步骤 4: 化合物 **16A** 的三氟乙酸盐的合成

向 **17d** (78.37 mg, 289.43 μ mol), **5d** (50 mg, 192.95 μ mol) 的 DMF (3 mL) 溶液中加入 KI (6.41 mg, 38.59 μ mol), K₂CO₃ (106.67 mg, 771.81 μ mol)。50°C 搅拌 16 小时。LCMS 检测原料反应完全，停止反应。将反应液冷却至室温，加 30 mL 水，用 3*8 mL DCM 萃取，合并有机层，无水硫酸钠干燥得粗品，经制备 HPLC (色谱柱: Welch Xtimate C18 100*40mm*3 μ m; 流动相: [H₂O(三氟乙酸)-乙腈]; 乙腈%: 7%-37%, 8min) 纯化得

到目标产物 **16A** 的三氟乙酸盐。MS m/z : 421.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.62 (d, $J=1.76$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J=2.76$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=8.78$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=1.51$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.49 (dd, $J=2.76, 8.78$ Hz, 1H), 4.93-5.04 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.40 (br d, $J=13.55$ Hz, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.84 (br s, 1H), 3.72 (br s, 1H), 3.40-3.54 (m, 1H), 3.34 (br s, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.61-2.76 (m, 2H), 1.68 (d, $J=6.53$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J=7.40$ Hz, 3H)。



步骤 1: 化合物 **18b** 的合成

向 **1h** (5 g, 23.14 mmol), **18a** (4.64 g, 23.14 mmol) 的反应瓶中加入甲苯(50 mL), 再依次加入 RuPhos (1.08 g, 2.31 mmol), CS_2CO_3 (15.08 g, 46.29 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (2.12 g, 2.31 mmol), 氮气保护下 $100^\circ C$ 搅拌 16 小时。LCMS 检测原料反应完全, 停止继续反应。反应液直接过滤, 滤液减压浓缩得粗品。粗品经制备硅胶柱层析 (PE:EA=5:1) 纯化得产物 **18b**。MS m/z : 336.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 化合物 **18c** 的合成

向 **18b** (2.7 g, 8.05 mmol) 的单口瓶中加入甲胺的乙醇溶液(757.62 mg, 8.05 mmol, 80 mL, 33% 含量), $25^\circ C$ 搅拌 16 小时。LCMS 检测原料反应完全, 停止继续反应。反应液直接减压浓缩得产物 **18c**。MS m/z : 335.0 $[M+H]^+$ 。

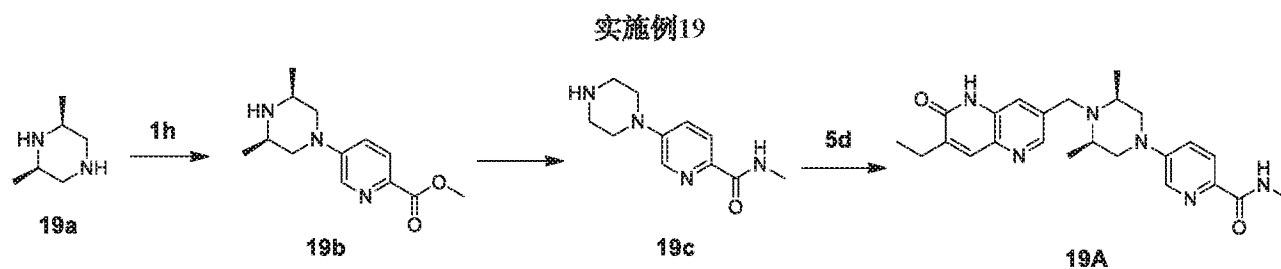
步骤 3: 化合物 **18d** 盐酸盐的合成

向 **18c** (2.70 g, 8.07 mmol) 的单口瓶中加入 HCl/EtOAc (4 M, 50 mL), $25^\circ C$ 搅拌 24 小时。LCMS 检测原料反应完全, 停止继续反应。反应液直接过滤, 收集固体得 **18d** 的盐酸盐。MS m/z : 235.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 化合物 **1A** 的三氟乙酸盐的合成

向 **5d** (100 mg, 385.90 μmol), **18d** (114.93 mg, 424.49 μmol) 的 DMF (5 mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (160.00 mg, 1.16 mmol), KI (12.81 mg, 77.18 μmol)。 $50^\circ C$ 搅拌 2 小时。LCMS 检测原料反应完全, 停止反应。将反应液冷却至室温, 加 50 mL 水, 用 3*10 mL DCM 萃取, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥得粗品, 经制备 HPLC (色谱柱: Welch Xtimate C18 100*40mm*3 μm ; 流动相: $[H_2O$ (三氟乙酸)-乙腈]; 乙腈%: 7%-37%, 8min) 纯化得到目标产物 **1A** 的三氟乙酸盐。MS m/z : 421.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.63 (d, $J=2.01$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J=2.51$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J=8.53$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=1.76$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.52 (dd, $J=2.51$,

8.78 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.35 (br s, 1H), 3.78 (br d, $J=11.29$ Hz, 1H), 3.57 (br d, $J=11.80$ Hz, 1H), 3.37-3.50 (m, 3H), 3.35 (s, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.68 (dq, $J=1.00, 7.45$ Hz, 2H), 1.29 (t, $J=7.53$ Hz, 3H), 1.22 (d, $J=6.78$ Hz, 3H)。



步骤 1: 化合物 19b 的合成

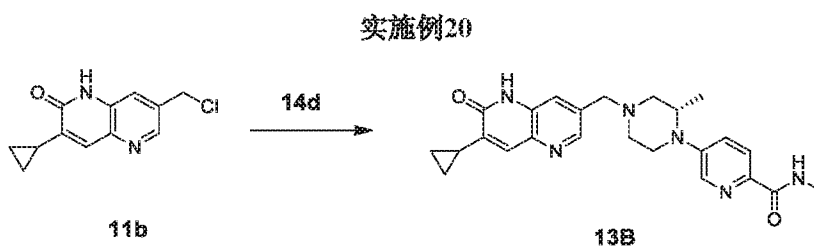
将 19a (500.00 mg, 4.38 mmol)、1h (945.95 mg, 4.38 mmol)、RuPhos (204.33 mg, 437.87 μ mol)、Pd₂(dba)₃ (400.97 mg, 437.87 μ mol)、Cs₂CO₃ (2.85 g, 8.76 mmol) 加入甲苯 (30 mL) 中, N₂ 保护, 升温 100°C 反应 5 小时。LCMS 检测原料反应完全, 停止继续反应。将反应液冷却至室温, 用 HCl 调节为酸性, 用 2*15 mL 乙酸乙酯萃取杂质, 然后用 Na₂CO₃ 溶液将水层调为碱性, 用 3*15 mL DCM:MeOH=10:1 萃取, 干燥得化合物 19b。MS m/z: 249.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.36 (d, $J=3.01$ Hz, 1 H) 7.84 (d, $J=8.78$ Hz, 1 H) 7.31 (dd, $J=9.03, 3.01$ Hz, 1 H) 3.76 - 3.84 (m, 5 H) 2.73 - 2.84 (m, 2 H) 2.17 - 2.34 (m, 3 H) 1.02 (d, $J=6.27$ Hz, 6 H)。

步骤 2: 化合物 19c 的合成

将 19b (223.00 mg, 894.46 μ mol) 加入甲胺的 EtOH (462.99 mg, 4.47 mmol, 30%含量)中, 25°C 搅拌反应 2 小时。LCMS 检测原料反应完全, 停止继续反应。蒸干溶剂得化合物 19c。MS m/z: 249.0 [M+H]⁺。

步骤 3: 化合物 19A 三氟乙酸盐的合成

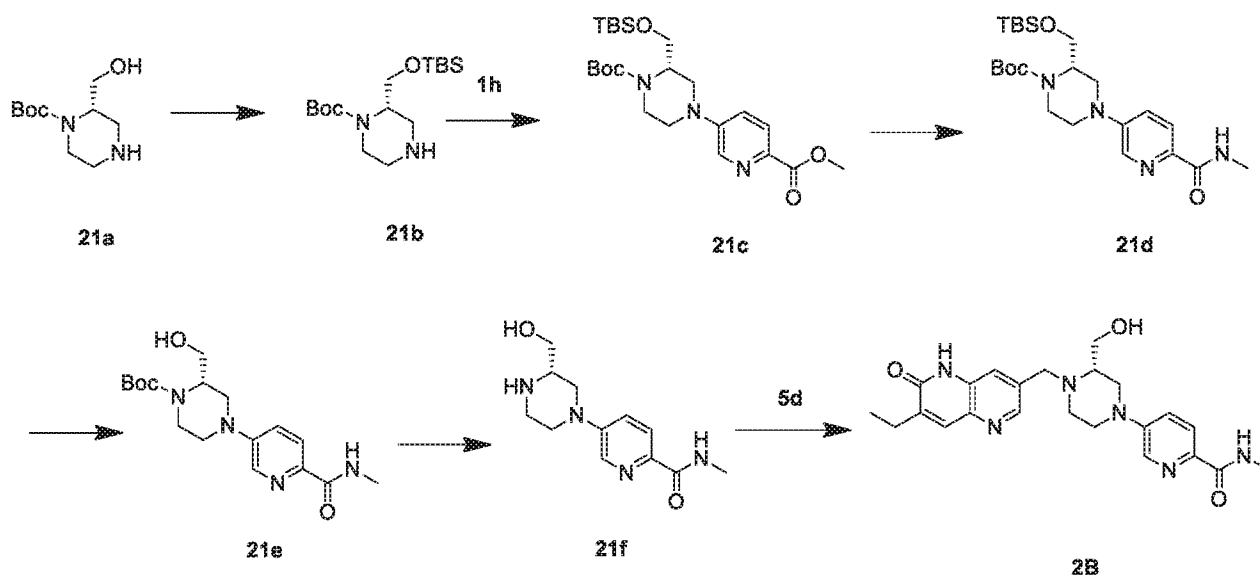
25°C 将 19c (21.98 mg, 88.51 μ mol)、K₂CO₃ (32.00 mg, 231.54 μ mol) 和 KI (2.56 mg, 15.44 μ mol) 加入 DMF (3 mL)中, 加入 5d (20 mg, 77.18 μ mol), 升温 50°C, 继续搅拌 2 小时。LCMS 检测原料反应完全, 停止继续反应。将反应液冷却至室温, 加 80 mL 水, 用 3*15 mL DCM 萃取, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得粗品, 粗品经制备 HPLC (色谱柱: Welch Xtimate C18 100*40mm*3 μ m; 流动相: [H₂O (三氟乙酸)-乙腈]; 乙腈%: 10%-40%, 8min) 分离得化合物 19A 的三氟乙酸盐。MS m/z: 435.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.57 (d, $J=1.88$ Hz, 1 H) 8.24 (br d, $J=2.50$ Hz, 1 H) 7.82 - 7.92 (m, 2 H) 7.77 (s, 1 H) 7.40 (dd, $J=8.76, 2.63$ Hz, 1 H) 4.73 (br s, 2 H) 3.99 (br d, $J=13.13$ Hz, 2 H) 3.52 (br s, 2 H) 3.01 - 3.12 (m, 2 H) 2.83 (s, 3 H) 2.52 - 2.64 (m, 2 H) 1.58 (d, $J=6.38$ Hz, 6 H) 1.16 - 1.20 (m, 3 H)。



步骤 1: 化合物 13B 的三氟乙酸盐的合成

25°C 将 **14d** (32.95 mg, 121.71 μmol), KI (3.67 mg, 22.13 μmol)和 K_2CO_3 (45.88 mg, 331.93 μmol)加入 DMF (4 mL)中, 加入 **11b** (30 mg, 110.64 μmol), 升温 50°C, 继续搅拌 2 小时。LCMS 检测原料反应完全, 停止反应。将反应液冷却至室温, 加 40 mL 水, 用 3*10 mL DCM 萃取, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 经制备 HPLC (色谱柱: Welch Xtimate C18 100*40mm*3 μm ; 流动相: $[\text{H}_2\text{O}$ (三氟乙酸)-乙腈]; 乙腈%: 10%-40%, 8min)纯化得到目标产物 **13B** 的三氟乙酸盐。MS m/z : 433.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.62 (d, $J=1.88$ Hz, 1 H) 8.35 (d, $J=2.63$ Hz, 1 H) 8.00 (d, $J=8.63$ Hz, 1 H) 7.92 (d, $J=1.50$ Hz, 1 H) 7.49 - 7.58 (m, 2 H) 4.97 (br d, $J=3.25$ Hz, 2 H) 4.54 (s, 2 H) 3.78 (br s, 1 H) 3.56 (br d, $J=12.26$ Hz, 1 H) 3.51 - 3.61 (m, 1 H) 3.40 - 3.49 (m, 3 H) 2.96 (s, 3 H) 2.21 - 2.30 (m, 1 H) 1.23 (br d, $J=6.63$ Hz, 3 H) 1.10 - 1.17 (m, 2 H) 0.87 - 0.94 (m, 2 H)。化合物 **13B** 的三氟乙酸盐经手性 HPLC 分析 (色谱柱: Chiralcel OJ-3 100*4.6mm I.D., 3 μm ; 流动相: A: CO_2 B: 甲醇 (0.05% 二乙胺); 梯度洗脱: 4 min B 从 5%升到 40%, 40% B 保持 2.5 min, 然后 5% B 保持 1.5 min; 流速: 2.8mL/min; 柱温: 35°C; 压力: 1500psi), 确定其保留时间 $R_t = 5.239$ min, $ee\% = 97.76\%$ 。

实施例21



步骤 1: 化合物 **21b** 的合成

0°C 将 **21a** (4 g, 18.49 mmol), 咪唑 (1.51 g, 22.19 mmol)加入 DCM (50 mL), 缓慢滴加 TBSCl (3.07 g, 20.34 mmol, 2.49 mL), 滴毕, 升至室温, 反应 12 小时。TLC 检测原料反应完全, 停止继续反应。反应液用 2*30 mL 水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得粗品, 经柱层析 (PE:EA=1:1) 纯化得化合物 **21b**。

步骤 2: 化合物 **21c** 的合成

向 **1h** (1.96 g, 9.08 mmol)的二氧六环(50 mL)溶液中, 加入 **21b** (3.0 g, 9.08 mmol), Pd-Xphos-G3 (759.10 mg, 907.61 μmol), Cs_2CO_3 (8.87 g, 27.23 mmol), 100°C 反应 8 小时。LCMS 检测原料反应完全, 停止继续反应。反应液经硅藻土过滤, 再用 DCM 洗涤, 滤液浓缩得粗品。粗品经硅胶柱层析 (PE:EA= 1:1) 纯化得产物 **21c**。MS m/z : 466.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 3: 化合物 **21d** 的合成

25°C 将 **21c** (1.4 g, 3.01 mmol) 加入甲胺的乙醇溶液(1.41 g, 15.03 mmol, 33% 含量), 搅拌反应 12 小

时。LCMS 检测原料反应完全，停止继续反应。蒸出有机溶剂得目标产物 **21d**。MS m/z: 465.2 [M+H]⁺。

步骤 4: 化合物 **21e** 的合成

向 **21d** (1.4 g, 3.01 mmol) 的 THF (30 mL) 中加入 TBAF (1 M, 6.03 mL), 25°C 反应 12 小时。LCMS 检测原料反应完全，停止继续反应。向反应液中加入水 (50 mL)，加入乙酸乙酯 (50 mL*3) 萃取，合并有机相并用无水硫酸钠干燥，减压浓缩得粗品。粗品经制备硅胶柱层析分离 (DCM: MeOH = 10:1) 得到目标产物 **21e**。MS m/z: 351.0 [M+H]⁺。

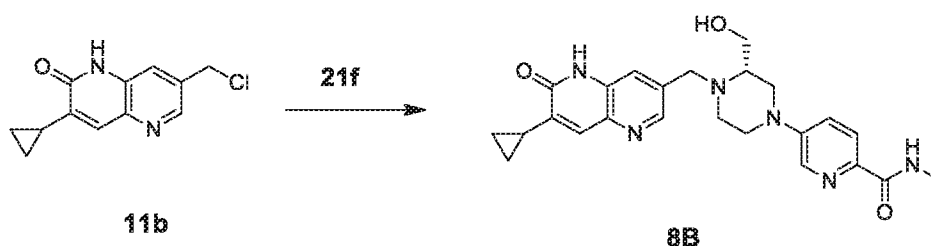
步骤 5: 化合物 **21f** 盐酸盐的合成

将 HCl/EtOAc (4 M, 8.77 mL) 加入 **21e** (1.0 g, 2.85 mmol) 的 EtOAc (10 mL) 中，25°C 搅拌反应。LCMS 检测原料反应完全，停止继续反应。过滤、收集滤饼、干燥得化合物 **21f** 的盐酸盐。MS m/z: 250.9 [M+H]⁺。

步骤 6: 化合物 **2B** 的三氟乙酸盐的合成

25°C 将 **21f** (73.04 mg, 254.70 μmol), KI (7.69 mg, 46.31 μmol) 和 K₂CO₃ (96.00 mg, 694.63 μmol) 加入 DMF (4 mL) 中，加入 **5d** (60 mg, 231.54 μmol)，升温 50°C，继续搅拌 2 小时。LCMS 检测原料反应完全，停止反应。反应液减压抽滤，滤液直接送分离纯化。粗品经制备 HPLC (色谱柱: Welch Xtimate C18 100*40mm*3μm; 流动相: [水(三氟乙酸)-乙腈; 乙腈%: 10%-40%, 8min) 纯化得到 **2B** 的三氟乙酸盐。MS m/z: 437.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.66 (d, *J*=1.88 Hz, 1 H) 8.39 (d, *J*=2.75 Hz, 1 H) 7.88 - 8.05 (m, 3 H) 7.55 (dd, *J*=8.88, 2.88 Hz, 1 H) 4.32 - 4.48 (m, 2 H) 4.14 (br d, *J*=13.63 Hz, 1 H) 3.92 - 4.05 (m, 2 H) 3.71 (br d, *J*=7.63 Hz, 1 H) 3.38 - 3.53 (m, 4 H) 3.19 - 3.29 (m, 1 H) 2.96 (s, 3 H) 2.66 - 2.78 (m, 2 H) 1.31 (t, *J*=7.44 Hz, 3 H)。化合物 **2B** 的三氟乙酸盐经手性 HPLC 分析 (色谱柱: Chiralpak IE-3 50*4.6mm I.D., 3μm, 流动相: A: 甲醇(0.05% 二乙胺) B: 乙腈, 等度洗脱: A/B=50/50, 流速: 1.0 mL/min, 柱温: 35°C), 确定其保留时间 Rt = 10.268 min, ee% = 99.04%。

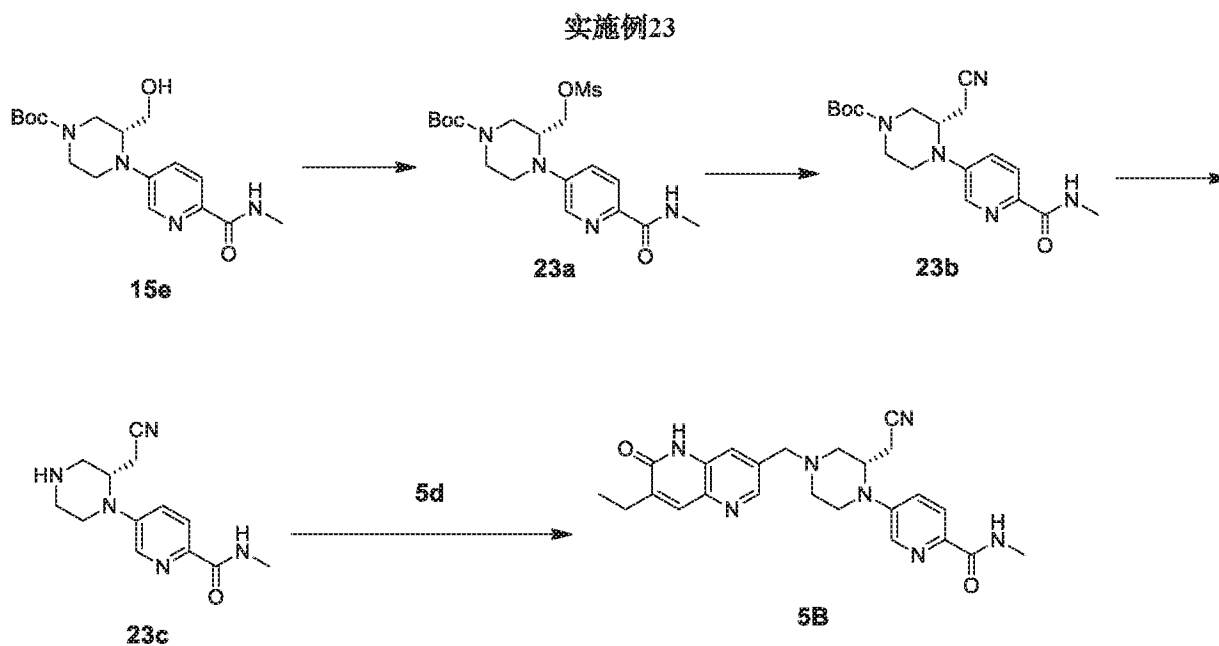
实施例 22



步骤 1: 化合物 **8B** 的三氟乙酸盐的合成

25°C 将 **21f** (34.90 mg, 121.70 μmol), KI (3.67 mg, 22.13 μmol) 和 K₂CO₃ (45.88 mg, 331.92 μmol) 加入 DMF (4 mL) 中，加入 **21f** (30 mg, 110.64 μmol)，升温 50°C，继续搅拌 2 小时。LCMS 检测原料反应完全，停止反应。反应液减压抽滤，滤液直接送分离纯化。粗品经制备 HPLC (色谱柱: Welch Xtimate C18 100*40mm*3μm; 流动相: [水(三氟乙酸)-乙腈]; 乙腈%: 5%-35%, 8min) 纯化得到 **8B** 的三氟乙酸盐。MS m/z: 449.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.64 (d, *J*=1.88 Hz, 1 H) 8.39 (d, *J*=2.75 Hz, 1 H) 8.00 (d, *J*=8.75 Hz, 1 H) 7.94 (d, *J*=1.63 Hz, 1 H) 7.55 (s, 2 H) 4.32 - 4.45 (m, 2 H) 4.13 (br d, *J*=13.63 Hz, 1 H) 3.92 - 4.05 (m, 2 H) 3.70 (br d, *J*=8.25 Hz, 1 H) 3.38 - 3.52 (m, 4 H) 3.19 - 3.29 (m, 1 H) 2.96 (s, 3 H) 2.19 - 2.30 (m, 1 H) 1.08 - 1.17 (m, 2 H) 0.86 - 0.94 (m, 2 H)。化合物 **8B** 的三氟乙酸盐经手性 HPLC 分析 (色谱柱: Chiralpak IE-

3 50*4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相:MeOH(0.05%二乙胺); 流速:1.0mL/min; 柱温:35 $^{\circ}$ C), 确定其保留时间 $R_t = 8.836$ min, $ee\% = 99.15\%$ 。



步骤1: 化合物**23a**的合成

0 $^{\circ}$ C将化合物**15e** (30 mg, 85.61 μ mol) 加入到DCM (5 mL) 溶液中, 将Et₃N (21.66 mg, 214.03 μ mol, 29.79 μ L) 和MsCl (170 mg, 1.48 mmol, 114.86 μ L) 加入到反应中, 反应0 $^{\circ}$ C搅拌1小时。LCMS检测原料反应完全, 停止继续反应。反应液减压抽滤, 滤液直接送制备HPLC (色谱柱: Welch Xtimate C18 100*40mm*3 μ m; 流动相: [H₂O(三氟乙酸)-乙腈]; 乙腈%: 5%-35%, 8min) 分离纯化得到**23a**的三氟乙酸盐。MS m/z : 429.2 [M+H]⁺。

步骤2: 化合物**23b**的合成

将化合物 **23a** (20 mg, 46.67 μ mol) 加入到 DMF (5 mL) 溶液中, 将 NaCN (60 mg, 1.22 mmol) 加入到反应液中, 反应 100 $^{\circ}$ C 搅拌 10 小时。TLC 检测原料反应完全。向反应液加入 50 mL, 用 3*15 mL 乙酸乙酯进行萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得产物粗品, 经柱层析纯化得到化合物 **23b**。

步骤3: 化合物**23c**的盐酸盐的合成

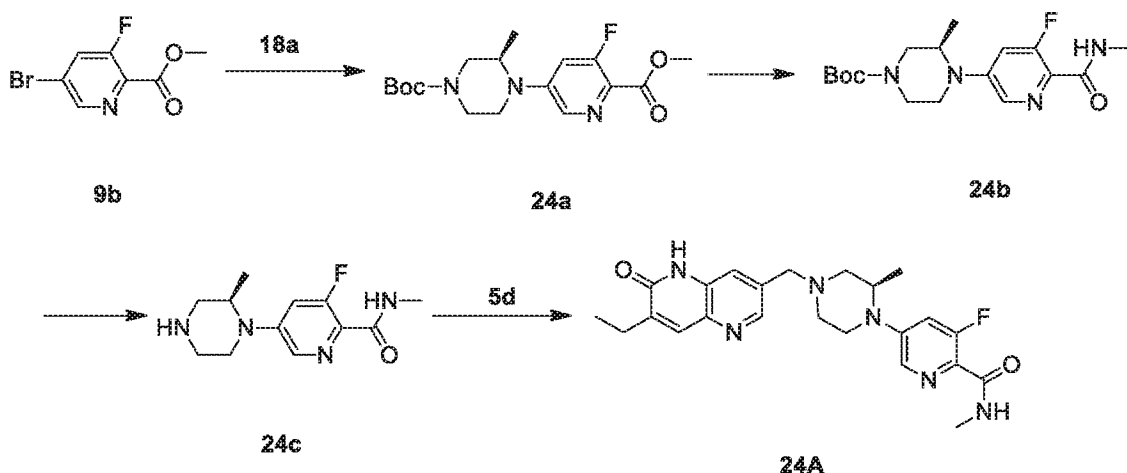
20 $^{\circ}$ C 将化合物 **23b** (16.78 mg, 46.67 μ mol) 加入到 EtOAc (5 mL) 溶液中, 将 HCl/EtOAc (4 M, 58.34 μ L) 加入到反应液中, 反应 20 $^{\circ}$ C 搅 0.5 小时。TLC 检测原料反应完全。反应液浓缩得产物 **23c** 的盐酸盐。

步骤4: 化合物**5B**的三氟乙酸盐的合成

将化合物 **23c** 的盐酸盐 (15 mg, 57.89 μ mol) 和化合物 **5d** (18.92 mg, 63.96 μ mol) 加入到 DMF (3 mL) 溶液中, 将 K₂CO₃ (40.00 mg, 289.43 μ mol) 和 KI (960.90 μ g, 5.79 μ mol) 加入到反应液中, 反应 50 $^{\circ}$ C 搅拌 2 小时。LCMS 检测原料反应完全。反应液减压抽滤滤液直接送分离纯化。粗品经制备 HPLC (色谱柱: Welch Xtimate C18 100*40mm*3 μ m; 流动相: [水(三氟乙酸)-乙腈]; 乙腈%: 5%-35%, 8min) 纯化得到 **5B** 的三氟乙酸盐。MS m/z : 446.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.63 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H) 8.37 (d, $J=2.51$ Hz, 1 H) 7.99 - 8.05 (m, 2 H) 7.89 (s, 1 H) 7.59 (dd, $J=9.03, 2.51$ Hz, 1 H) 4.63 (s, 1 H) 3.90 - 4.12 (m, 2 H) 3.75 (br d,

$J=13.30$ Hz, 1 H) 3.40 (s, 1 H) 3.20 (d, $J=11.29$ Hz, 2 H) 3.03 - 3.12 (m, 1 H) 2.95 - 2.99 (m, 3 H) 2.79 - 2.91 (m, 2 H) 2.63 - 2.79 (m, 3 H) 1.32 (t, $J=7.40$ Hz, 3 H)。

实施例24



步骤1: 化合物24a的合成

将 9b(966 mg, 4.13 mmol)溶于甲苯(25 mL)中, 然后加入 18a (827.14 mg, 4.13 mmol), Ruphos (192.62 mg, 413.00 μmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (189.00 mg, 206.50 μmol), Cs_2CO_3 (4.03 g, 12.39 mmol)。氮气氛围下 100°C 搅拌 16 小时。LCMS 显示原料反应完全, 主峰为目标产物。反应完成后, 反应液通过硅藻土抽滤, 将滤液减压旋干得到粗品。粗品通过硅胶柱层析分离 (PE:EA=5:1), 得到目标产物 24a。MS m/z : 354.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.19 - 1.21 (m, 3 H) 1.51 (s, 9 H) 3.01 - 3.20 (m, 1 H) 3.21 - 3.33 (m, 2 H) 3.43 - 3.53 (m, 1 H) 3.95 - 4.00 (m, 3 H) 4.04 - 4.54 (m, 3 H) 6.74 - 6.82 (m, 1 H) 8.13 - 8.18 (m, 1 H)。

步骤2: 化合物24b的合成

将 24a (1.19 g, 3.37 mmol) 溶解于 EtOH (10 mL), 加入甲胺 (3.49 g, 33.67 mmol, 30% purity) 乙醇溶液, 25°C 搅拌反应 16 小时。LCMS 显示原料反应完全。反应结束, 将反应液直接旋干得到粗品。将粗品通过硅胶柱层析分离 (PE:EA=2:1) 得到目标产物 24b。MS m/z : 353.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.09 (d, $J=6.63$ Hz, 3 H) 1.42 (s, 9 H) 2.92 (d, $J=5.00$ Hz, 3 H) 2.98 - 3.23 (m, 3 H) 3.29 - 3.39 (m, 1 H) 3.86 - 4.00 (m, 2 H) 4.03 - 4.09 (m, 1 H) 6.66 - 6.78 (m, 1 H) 7.45 - 7.56 (m, 1 H) 7.84 - 7.91 (m, 1 H)。

步骤3: 化合物24c盐酸盐的合成

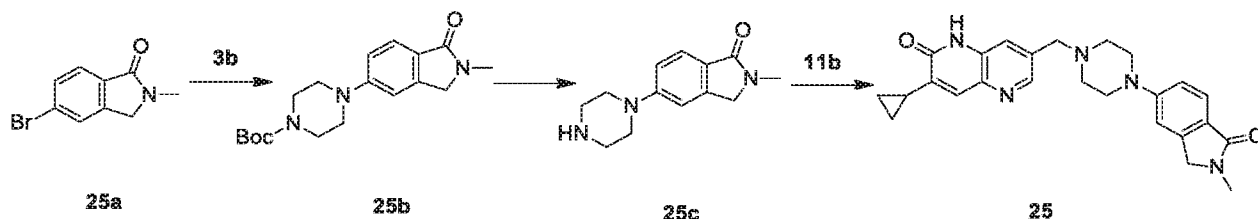
将 24b (829 mg, 2.35 mmol) 溶于乙酸乙酯 (10 mL), 将 HCl/EtOAc (4 M, 5.88 mL) 滴加至反应液中, 25°C 下搅拌反应 2 小时。LCMS 显示原料反应完全。将反应液抽滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤三次, 干燥后即得 24c 的盐酸盐。MS m/z : 253.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤4: 化合物24A的三氟乙酸盐的合成

将 24c 的盐酸盐 (70 mg, 270.13 μmol) 和 5d (85.80 mg, 297.15 μmol) 溶于 DMF (3 mL) 中, 加入 KI (4.48 mg, 27.01 μmol) 和 K_2CO_3 (186.68 mg, 1.35 mmol), 50°C 下搅拌反应 2 小时。LCMS 监测反应显示原料反应完全。反应液减压抽滤滤液直接送分离纯化。粗品通过制备 HPLC (色谱柱: Welch Xtimate C18 100*40mm*3 μm ; 流动相: [水(三氟乙酸)-乙腈]; 乙腈%: 8%-38%, 8min) 纯化得到目标产物 24A 的三氟乙酸盐。

MS m/z: 439.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.27 - 1.34 (m, 6 H) 2.66 - 2.76 (m, 2 H) 2.93 (s, 3 H) 3.29 (br s, 1 H) 3.35 - 3.66 (m, 5 H) 3.91 (br d, *J*=13.63 Hz, 1 H) 4.50 (br d, *J*=7.38 Hz, 1 H) 4.55 (s, 2 H) 7.18 - 7.29 (m, 1 H) 7.87 - 7.94 (m, 1 H) 7.93 - 8.02 (m, 1 H) 8.14 - 8.25 (m, 1 H) 8.60 - 8.68 (m, 1 H).

实施例25



步骤 1: 中间体 **25b** 的合成

向化合物**25a** (220 mg, 973.15 μmol), 原料**3b** (217.50 mg, 1.17 mmol)的甲苯(10 mL)溶液中加入 Pd₂(dba)₃ (89.11 mg, 97.32 μmol), RuPhos (90.82 mg, 194.63 μmol), Cs₂CO₃ (951.22 mg, 2.92 mmol)。氮气保护下100°C搅拌16小时。反应液冷却至室温, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品。粗品经柱层析分离纯化(PE:EA=1:2)得中间体**25b**。MS m/z: 331.9 [M+1]⁺。

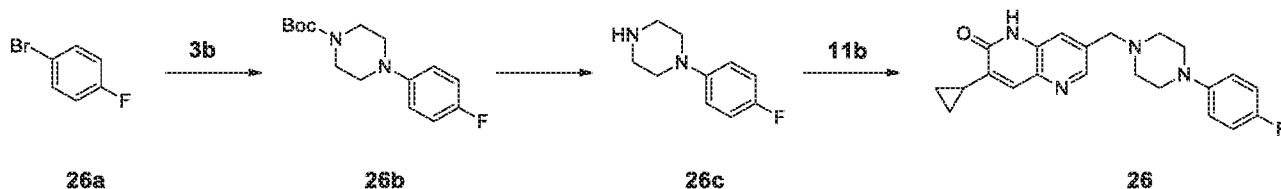
步骤 2: 中间体 **25c** 盐酸盐的合成

向中间体**25b** (30 mg, 90.52 μmol)的乙酸乙酯(2 mL)溶液中加入HCl/EtOAc (4 M, 5 mL), 25°C搅拌16小时。反应液直接减压浓缩得中间体**25c**的盐酸盐。MS m/z: 231.9 [M+1]⁺。

步骤 3: 化合物 **25** 三氟乙酸盐的合成

向化合物**25c** (30 mg, 112.04 μmol, HCl), 中间体**11b** (30.38 mg, 112.04 μmol, HCl)的DMF (2 mL)溶液中加入碘化钾(3.72 mg, 22.41 μmol), 碳酸钾(61.94 mg, 448.16 μmol)。50°C搅拌16小时。反应液直接过滤, 滤液直接送分离纯化。粗品通过制备HPLC(色谱柱: Welch Xtimate C18 100*40mm*3μm;流动相: [水(三氟乙酸)-乙腈]:乙腈%: 12%-42%,8min)分离得化合物**25**的三氟乙酸盐。MS m/z: 430.3 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.60 (d, *J*=1.76 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.63 (d, *J*=8.53 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.10-7.17 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.40-3.81 (m, 8H), 3.15 (s, 3H), 2.17-2.32 (m, 1H), 1.06-1.16 (m, 2H), 0.81-0.93 (m, 2H)。

实施例26



步骤 1: 中间体 **26b** 的合成

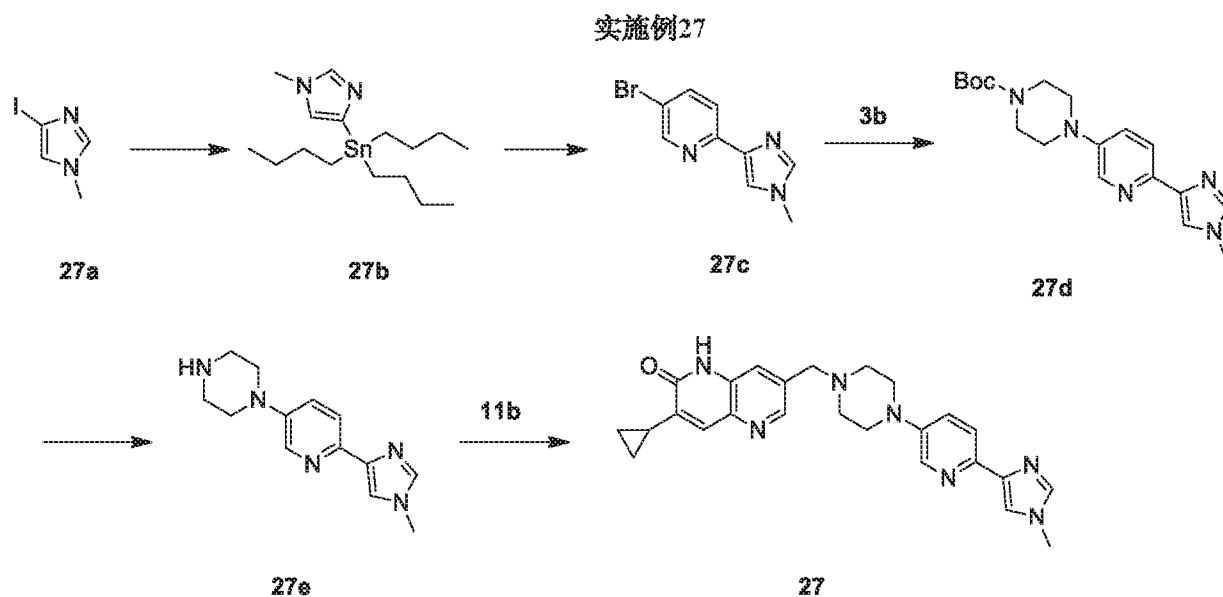
将 **26a** (1 g, 5.71 mmol)溶于甲苯中 (10 mL)中, 然后加入 **3b** (1.28 g, 6.86 mmol), Ruphos (266.65 mg, 0.57 mmol), Pd₂(dba)₃ (261.64 mg, 0.29 mmol), Cs₂CO₃ (5.59 g, 17.14 mmol)。氮气氛围下 100°C 搅拌 16 小时。反应液过滤, 将滤液减压旋干得到粗品。粗品经柱层析分离 (PE:EA=5:1), 得到中间体 **26b**。MS m/z: 280.9 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.48 - 1.51 (m, 9 H), 3.02 - 3.10 (m, 4 H), 3.56 - 3.63 (m, 4 H), 6.86 - 6.93 (m, 2 H), 6.95 - 7.02 (m, 2 H)。

步骤 2: 中间体 **26c** 盐酸盐的合成

将 **26b** (1 g, 3.57 mmol) 溶于乙酸乙酯 (10 mL) 中, 将 HCl/EtOAc (4 M, 8.92 mL) 滴加至反应液中, 25°C 下搅拌反应 2 小时。LCMS 显示原料反应完全。将反应液抽滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤三次, 干燥得中间体 **26c** 的盐酸盐。MS m/z: 180.8 [M+1]⁺。

步骤 3: 化合物 **26** 三氟乙酸盐的合成

将 **26c** 盐酸盐 (30 mg, 0.11 mmol) 和 **11b** (23.97 mg, 110.64 μmol) 加入至 DMF (2 mL) 中, 加入 KI (1.84 mg, 0.011 mmol), K₂CO₃ (76.46 mg, 0.55 mmol), 50°C 下搅拌反应 2 小时。LCMS 监测反应显示原料反应完全。反应液减压抽滤, 滤液直接送分离纯化。粗品通过制备 HPLC (色谱柱: Welch Xtimate C18 100*40mm*3μm; 流动相: [水(三氟乙酸)-乙腈]; 乙腈%: 18%-48%, 8min) 纯化得到化合物 **26** 的三氟乙酸盐。MS m/z: 379.0 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.87 - 0.96 (m, 2 H), 1.09 - 1.17 (m, 2 H), 2.18 - 2.31 (m, 1 H), 3.33 - 3.92 (m, 8 H), 4.57 - 4.62 (m, 2 H), 7.02 - 7.08 (m, 4 H), 7.54 - 7.58 (m, 1 H), 7.88 - 7.93 (m, 1 H), 8.58 - 8.64 (m, 1 H)。

步骤 1: 中间体 **27b** 的合成

将原料 **27a** (1 g, 4.81 mmol) 加到 THF (10 mL) 中, -10°C 氮气保护下搅拌反应, 将异丙基氯化镁 (2 M, 3.61 mL) 加入到反应液中, 反应搅拌 1 小时, 将三正丁基氯化锡 (1.620 g, 4.98 mmol) 滴加到反应液中, 25°C 反应搅拌 2 小时。向反应液中加入 20 mL 氯化铵饱和溶液淬灭反应, 搅拌 15 min, 乙酸乙酯 (40 mL*2) 萃取, 有机相用水 (2*40 mL) 和饱和食盐水 (2*10 mL) 洗涤, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得中间体 **27b**。MS m/z: 373.3 [M+1]⁺。

步骤 2: 中间体 **27c** 的合成

将 **27b** (300 mg, 0.81 mmol), 2,4-二溴吡啶 (287.22 mg, 1.21 mmol), Pd(PPh₃)₄ (93.40 mg, 0.08 mmol) 加入甲苯 (3 mL) 中, N₂ 置换三次, 升温至 100°C 反应 3 小时。将反应液旋干后溶解于 DCM, 分别用饱和 KF 溶液、水、饱和氯化钠溶液洗涤一次, 有机相旋干得到粗品。粗品经柱层析 (DCM:MeOH=40:1) 纯化得到中

中间体 **27c**。MS m/z: 237.8 [M+1]⁺; 239.8 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.67 - 3.78 (m, 3 H), 7.65 - 7.76 (m, 2 H), 7.77 - 7.88 (m, 1 H), 7.94 - 8.07 (m, 1 H), 8.52 - 8.65 (m, 1 H)。

步骤 3: 中间体 **27d** 的合成

依次将 **27c** (80 mg, 336.02 μmol), **3b** (75.10 mg, 403.22 μmol), Pd₂(dba)₃ (15.38 mg, 16.80 μmol), RuPhos (15.68 mg, 33.60 μmol), Cs₂CO₃ (328.44 mg, 1.01 mmol) 加入甲苯 (2 mL) 中, 置换 N₂ 三次, 升温至 100°C 搅拌反应 16 小时。将反应液过滤, 减压浓缩滤液得到粗品。粗品经柱层析 (DCM:MeOH=40:1) 纯化得中间体 **27d**。MS m/z: 344.0 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.49 - 1.52 (m, 9 H), 3.10 - 3.25 (m, 4 H), 3.58 - 3.66 (m, 4 H), 3.73 - 3.80 (m, 3 H), 7.29 - 7.32 (m, 1 H), 7.44 - 7.56 (m, 2 H), 7.80 - 7.93 (m, 1 H), 8.18 - 8.29 (m, 1 H)。

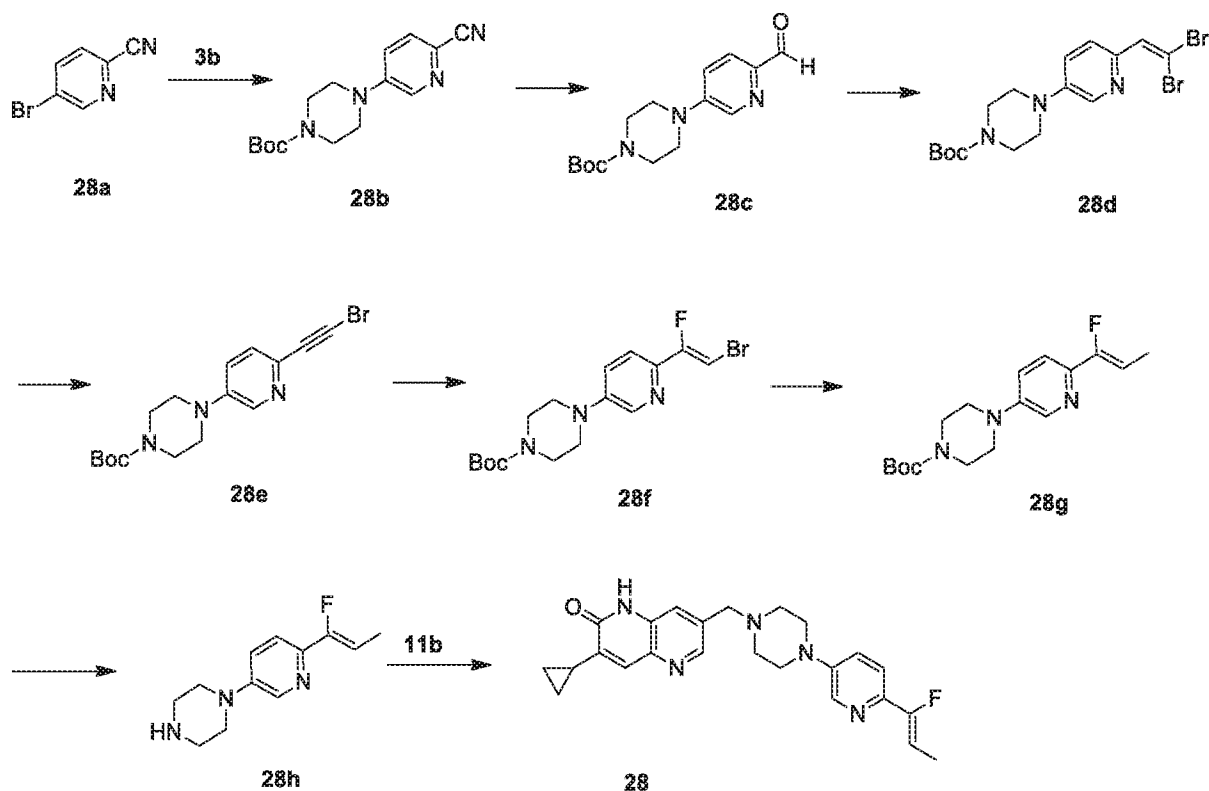
步骤 4: 中间体 **27e** 盐酸盐的合成

将 **27d** (33 mg, 96.09 μmol) 溶解于乙酸乙酯 (2 mL) 中, 缓慢滴加 HCl/EtOAc (4 M, 240.23 μL), 25°C 搅拌反应 2 小时。LCMS 监测显示原料反应完全, 直接将反应液旋干得中间体 **27e** 的盐酸盐。MS m/z: 244.0 [M+1]⁺。

步骤 5: 化合物 **27** 三氟乙酸盐的合成

将 **27e** 盐酸盐 (35 mg, 129.08 μmol), **11b** (26 mg, 92.93 μmol) 溶解于 DMF (2 mL) 中, 加入 KI (2.14 mg, 12.91 μmol), K₂CO₃ (89.20 mg, 645.42 μmol) 后, 升温至 50°C 搅拌反应 2 小时。将反应液过滤, 取滤液通过制备 HPLC (色谱柱: Welch Xtimate C18 100*40mm*3μm; 流动相: [水(三氟乙酸)-乙腈]; 乙腈%: 5%-35%, 8min) 分离纯化得化合物 **27** 的三氟乙酸盐。MS m/z: 442.0 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.88 - 0.92 (m, 2 H), 1.10 - 1.16 (m, 2 H), 2.21 - 2.29 (m, 1 H), 3.48 - 3.54 (m, 4 H), 3.53 - 3.82 (m, 4 H), 3.97 - 4.01 (m, 3 H), 4.55 - 4.61 (m, 2 H), 7.54 - 7.57 (m, 1 H), 7.58 - 7.63 (m, 1 H), 7.76 - 7.85 (m, 1 H), 7.89 - 7.96 (m, 1 H), 7.97 - 8.04 (m, 1 H), 8.40 - 8.46 (m, 1 H), 8.60 - 8.65 (m, 1 H), 8.80 - 8.88 (m, 1 H)。

实施例 28



步骤 1: 中间体 28b 的合成

将 28a (1.77 g, 9.66 mmol)、3b (2 g, 10.74 mmol)、Pd₂(dba)₃ (983.32 mg, 1.07 mmol)、RuPhos (501.08 mg, 1.07 mmol)、Cs₂CO₃ (7.00 g, 21.48 mmol) 加入至甲苯 (60 mL) 中, N₂ 保护, 升温至 100°C 搅拌反应 16 小时。LCMS 监测显示原料反应完全。反应液用硅藻土抽滤, 旋干得到粗品。粗品通过柱层析 (PE:EA=4:1) 分离纯化得到中间体 28b。MS m/z: 289.3 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.35 - 1.43 (m, 9 H), 3.25 - 3.35 (m, 4 H), 3.49 - 3.58 (m, 4 H), 6.98 - 7.08 (m, 1 H), 7.40 - 7.51 (m, 1 H), 8.18 - 8.28 (m, 1 H)。

步骤 2: 中间体 28c 的合成

-78°C, N₂ 保护下, 将 DIBALH (1 M, 26.01 mL) 缓慢滴加至中间体 28b (5 g, 17.34 mmol) 的 DCM (50 mL) 溶液中, -78°C 搅拌 1.5 小时。LCMS 显示原料反应完全。-78°C 下缓慢加 1 mL 水, 缓慢加入 1 mL 15% NaOH 溶液, 再加入 10 mL 水。25°C 搅拌 15 min, 加入适量无水硫酸钠搅拌 10 min, 滤除固体旋干得到粗品, 粗品柱层析 (PE:EA=3:1) 分离得到中间体 28c。MS m/z: 291.9 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.38 - 1.46 (m, 9 H), 3.28 - 3.41 (m, 4 H), 3.49 - 3.59 (m, 4 H), 7.05 - 7.13 (m, 1 H), 7.75 - 7.86 (m, 1 H), 8.24 - 8.33 (m, 1 H), 9.78 - 9.92 (m, 1 H)。

步骤 3: 中间体 28d 的合成

将 PPh₃ (7.20 g, 27.46 mmol)、CBr₄ (4.55 g, 13.73 mmol) 置于反应瓶中, 置换 N₂ 三次, 加入 DCM (40 mL), 25°C 下搅拌 30 min; 降温至 0°C 将 28c (2 g, 6.86 mmol) 缓慢加入反应液, 搅拌 1 小时。将反应液缓慢滴加至饱和碳酸氢钠溶液, 搅拌后分液; 水相再用 2*15 mL DCM 萃取, 合并有机相, 并用无水硫酸钠干燥后浓缩得到粗品。粗品经柱层析分离纯化 (PE:EA=4:1) 得到 28d。MS m/z: 445.8 [M+1]⁺; 447.8 [M+1]⁺;

449.8 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.42 (s, 9 H), 3.13 - 3.20 (m, 4 H), 3.50 - 3.57 (m, 4 H), 7.06 - 7.11 (m, 1 H), 7.46 - 7.56 (m, 1 H), 7.61 - 7.67 (m, 1 H), 8.16 - 8.25 (m, 1 H)。

步骤 4: 中间体 **28e** 的合成

将 **28d** (1.7 g, 3.80 mmol) 加入至 TBAF (1 M 四氢呋喃溶液, 19.01 mL), 25°C 搅拌反应 2 小时。反应完全后, 浓缩反应液, 柱层析分离 (PE:EA=3:1) 得到中间体 **28e**。MS m/z: 365.9 [M+1]⁺; 367.9 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.50 - 1.53 (m, 9 H), 3.21 - 3.29 (m, 4 H), 3.57 - 3.65 (m, 4 H), 7.05 - 7.14 (m, 1 H), 7.32 - 7.39 (m, 1 H), 8.20 - 8.28 (m, 1 H)。

步骤 5: 中间体 **28f** 的合成

将 **28e** (1 g, 2.73 mmol)、AgF (692.78 mg, 5.46 mmol) 加入至乙腈 (2 mL) 和水 (0.1 mL) 中, 升温至 80°C, 搅拌反应 4 小时。反应完成后浓缩反应液得到粗品, 柱层析分离 (PE:EA=5:1) 得到中间体 **28f**。MS m/z: 385.9 [M+1]⁺; 387.9 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.48 - 1.53 (m, 9 H), 3.19 - 3.31 (m, 4 H), 3.56 - 3.69 (m, 4 H), 6.52 - 6.68 (m, 1 H), 7.12 - 7.20 (m, 1 H), 7.39 - 7.46 (m, 1 H), 8.22 - 8.30 (m, 1 H)。

步骤 6: 中间体 **28g** 的合成

将 **28f** (30 mg, 77.67 μmol)、MeB(OH)₂ (9.30 mg, 155.34 μmol)、Pd(dppf)Cl₂ (5.68 mg, 7.77 μmol)、K₂CO₃ (32.20 mg, 233.00 μmol)、Ag₂O (45.00 mg, 194.17 μmol) 加入 THF (0.5 mL) 中, N₂ 置换三次, 升温至 70°C 搅拌反应 3 小时。LCMS 检测反应完全。将反应液用硅藻土抽滤, 滤液减压浓缩后经柱层析分离纯化 (PE:EA=5:1) 得到中间体 **28g**。MS m/z: 321.9 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.39 - 1.44 (m, 9 H), 1.69 - 1.82 (m, 3 H), 3.04 - 3.17 (m, 4 H), 3.47 - 3.62 (m, 4 H), 5.70 - 5.93 (m, 1 H), 7.08 - 7.14 (m, 1 H), 7.25 - 7.34 (m, 1 H), 8.13 - 8.23 (m, 1 H)。

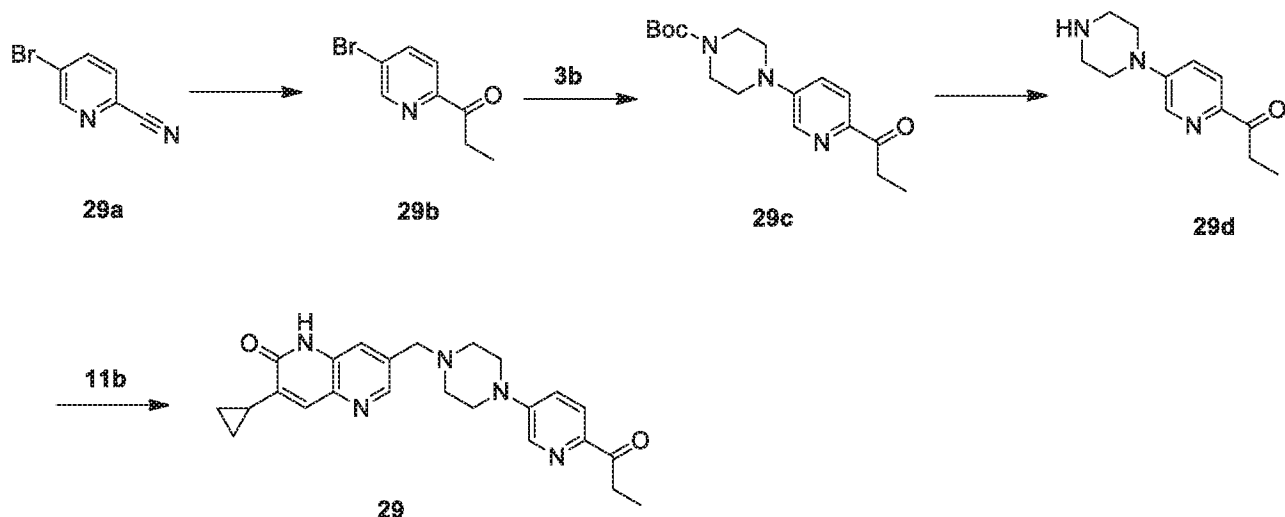
步骤 7: 中间体 **28h** 盐酸盐的合成

将 **28g** (20 mg, 62.23 μmol) 溶解于乙酸乙酯 (2 mL) 中, 加入 HCl/EA (4 M, 155.57 μL), 25°C 搅拌反应 2 小时。反应完毕后将反应液减压旋干得到中间体 **28h** 的盐酸盐。MS m/z: 221.8 [M+1]⁺。

步骤 8: 化合物 **28** 三氟乙酸盐的合成

将 **11b** (16 mg, 59.01 μmol)、**28h** (15.21 mg, 59.01 μmol)、KI (979.57 μg, 5.90 μmol)、K₂CO₃ (40.78 mg, 295.05 μmol) 溶解于 DMF (2 mL) 中, 升温至 50°C 搅拌反应 2 小时。LCMS 显示原料反应完全。过滤反应液, 取滤液减压浓缩, 将粗品经柱层析分离 (DCM:MeOH=40:1) 得到化合物 **28** 三氟乙酸盐。MS m/z: 420.1 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.72 - 0.76 (m, 2 H), 0.95 - 1.01 (m, 2 H), 1.67 - 1.72 (m, 3 H), 2.05 - 2.12 (m, 1 H), 2.55 - 2.61 (m, 4 H), 3.61 - 3.65 (m, 2 H), 4.51 - 4.53 (m, 4 H), 5.59 - 5.80 (m, 1 H), 7.23 - 7.33 (m, 2 H), 7.38 - 7.41 (m, 1 H), 7.63 - 7.67 (m, 1 H), 8.06 - 8.10 (m, 1 H), 8.35 - 8.39 (m, 1 H)。

实施例 29



步骤 1: 中间体 **29b** 的合成

将**29a** (1 g, 5.46 mmol)溶解在四氢呋喃 (THF) (20 mL)溶液中, -20°C 下滴加乙基溴化镁(3 M, 2.00 mL), 再缓慢升温至 25°C 搅拌2小时。 0°C 滴加1mol/L 盐酸水溶液淬灭反应液, 再加入乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 再用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品。粗品经硅胶柱层析 (PE:EA= 10:1) 纯化得中间体**29b**。MS m/z: 213.7 $[\text{M}+1]^+$; 215.7 $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 2: 中间体 **29c** 的合成

将化合物**29b** (2.2 g, 10.28 mmol), **3b** (1.91 g, 10.28 mmol)加入到甲苯(22 mL)溶液中, 再加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.88 g, 2.06 mmol), RuPhos (959.17 mg, 2.06 mmol), Cs_2CO_3 (10.05 g, 30.83 mmol), 氮气置换后, 于氮气保护下 100°C 搅拌16小时。反应液体过滤, 减压浓缩得粗品。粗品经硅胶柱层析分离 (PE:EA=5:1) 得中间体**29c**。MS m/z: 320.0 $[\text{M}+1]^+$ 。

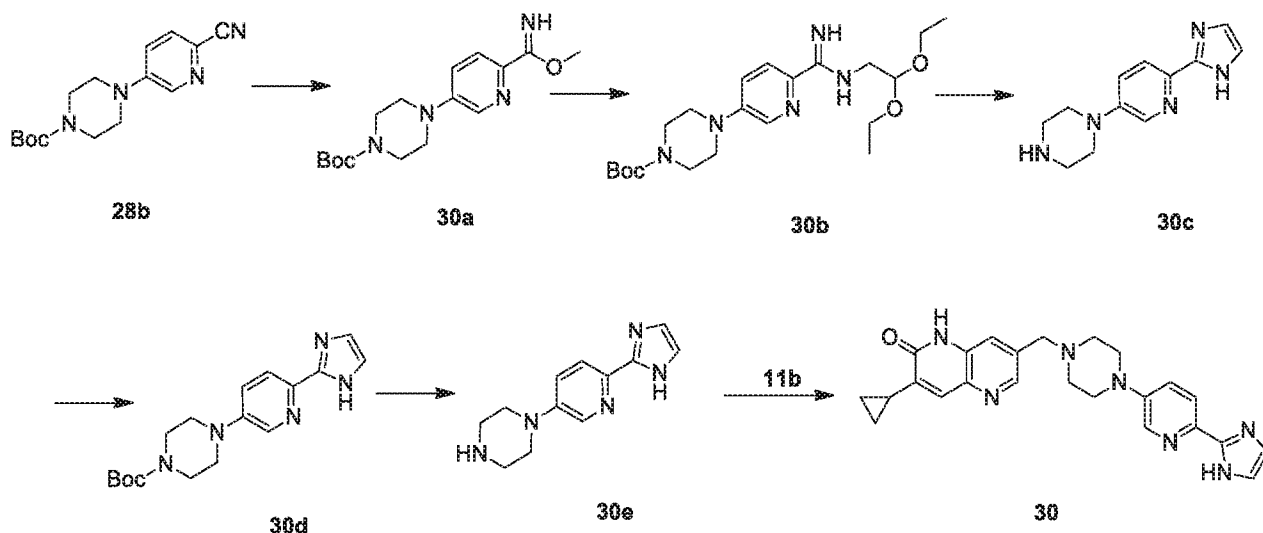
步骤 3: 中间体 **29d** 盐酸盐的合成

向化合物**29c** (300 mg, 939.27 μmol)的乙酸乙酯(10 mL)溶液中加入HCl/EtOAc (4 M, 11.74 mL), 25°C 搅拌16小时。减压浓缩得中间体**29d**的盐酸盐。MS m/z: 219.9 $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 4: 化合物 **29** 三氟乙酸盐的合成

向化合物**29d**盐酸盐 (20 mg, 78.20 μmol), **11b** (20 mg, 73.76 μmol , HCl)的DMF (2 mL)溶液中加入碳酸钾(43.23 mg, 312.81 μmol), 碘化钾(2.60 mg, 15.64 μmol)。 50°C 搅拌3小时。反应液直接过滤。粗品经制备 HPLC (色谱柱: Welch Xtimate C18 100*40mm*3 μm ;流动相: [水(三氟乙酸)-乙腈];乙腈%: 8%-38%,8min) 分离得化合物**29**的三氟乙酸盐。MS m/z: 418.2 $[\text{M}+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.60 (d, $J=1.76$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J=3.02$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J=9.04$ Hz, 1H), 7.89-7.95 (m, 1H), 7.65 (dd, $J=3.02, 9.04$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.78 (br s, 4H), 3.44-3.60 (m, 4H), 3.13 (q, $J=7.28$ Hz, 2H), 2.15-2.32 (m, 1H), 1.18 (t, $J=7.28$ Hz, 3H), 1.07-1.15 (m, 2H), 0.83-0.91 (m, 2H)。

实施例30



步骤1: 中间体 30a 的合成

将中间体 28b (0.1 g, 346.81 μmol)、甲醇钠(56.21 mg, 1.04 mmol)加入 MeOH (2 mL), 65°C 反应 2h。LCMS 显示原料反应完全, 停止反应。得到中间体 30a, 反应液无需后处理, 直接进行下一步。MS m/z: 320.9 [M+H]⁺。

步骤2: 中间体30b的合成

将 2,2-二乙氧基乙烷(207.86 mg, 1.56 mmol)、醋酸 (93.72 mg, 1.56 mmol)加入中间体 30a (0.5 g, 1.56 mmol, 1 eq)的 MeOH (10 mL)中, 65°C 反应 0.5 小时。LCMS 显示原料反应完全, 停止反应。得到中间体 30b, 反应液无需后处理, 直接进行下一步。MS m/z: 422.1 [M+H]⁺。

步骤3: 中间体30c的合成

将HCl (5 M, 4.29 mL)、CaCl₂ (15.80 mg, 142.34 μmol)加入中间体30b (0.6 g, 1.42 mmol)的MeOH (5 mL)中, 升温65°C反应4h。LCMS检测原料反应完全, 停止继续反应。用饱和NaHCO₃调节反应液pH=7~8, 用 3*10 mL 二氯甲烷萃取, 除去水层中的杂质, 得到中间体30c的水溶液粗品, 直接用于下步反应。MS m/z: 229.9 [M+H]⁺。

步骤4: 中间体30d的合成

在 25°C 下, 将(Boc)₂O (1.14 g, 5.23 mmol)、三乙胺(529.60 mg, 5.23 mmol)加入中间体 30c (0.4 g, 1.74 mmol) 的水(20 mL)中, 反应 3 小时。LCMS 检测原料反应完全, 停止继续反应。用 3*15 mL DCM 进行萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得中间体 30d。MS m/z: 330.0 [M+H]⁺。

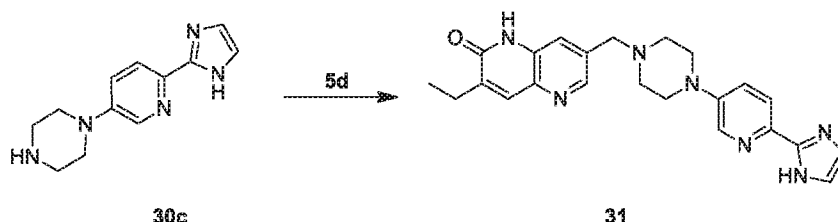
步骤5: 中间体30e盐酸盐的合成

在 25°C 下, 将 HCl/EtOAc (4 M, 1.21 mL)加入中间体 30d (0.4 g, 1.21 mmol)的乙酸乙酯(10 mL)中, 反应 2 小时。LCMS 检测原料反应完全, 停止继续反应。将反应液抽滤, 用 2ml 乙酸乙酯洗涤滤饼, 干燥得中间体 30e 盐酸盐。MS m/z: 229.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 15.01 (br s, 1 H) 9.57 (br s, 2 H) 8.53 (d, *J*=2.76 Hz, 1 H) 8.37 (d, *J*=9.03 Hz, 1 H) 7.64 (dd, *J*=8.91, 2.89 Hz, 1 H) 3.65 - 3.74 (m, 4 H) 3.23 (br s, 5 H)。

步骤6: 化合物30三氟乙酸盐的合成

在 25°C 下, 将 **30e** 盐酸盐(22.65 mg, 85.22 μmol)、KI (2.83 mg, 17.04 μmol)和 K_2CO_3 (70.67 mg, 511.33 μmol)加入 DMF (4 mL)中, 加入 **11b** (0.02 g, 85.22 μmol), 升温 50°C, 继续搅拌 2 小时. 将反应液冷却至室温, 过滤, 滤液用高效液相制备色谱分离纯化(色谱柱: Welch Xtimate C18 100*40mm*3 μm ;流动相: [水(三氟乙酸)-乙腈];乙腈%: 8%-38%,8min) 得化合物 **30** 的三氟乙酸盐。MS m/z: 428.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.62 (d, $J=1.88$ Hz, 1 H) 8.58 (d, $J=2.63$ Hz, 1 H) 8.00 (d, $J=8.88$ Hz, 1 H) 7.94 (d, $J=1.38$ Hz, 1 H) 7.57 - 7.65 (m, 3 H) 7.55 (s, 1 H) 4.60 (s, 2 H) 3.50 - 3.91 (m, 8 H) 2.20 - 2.31 (m, 1 H) 1.10 - 1.17 (m, 2 H) 0.87 - 0.94 (m, 2 H)。

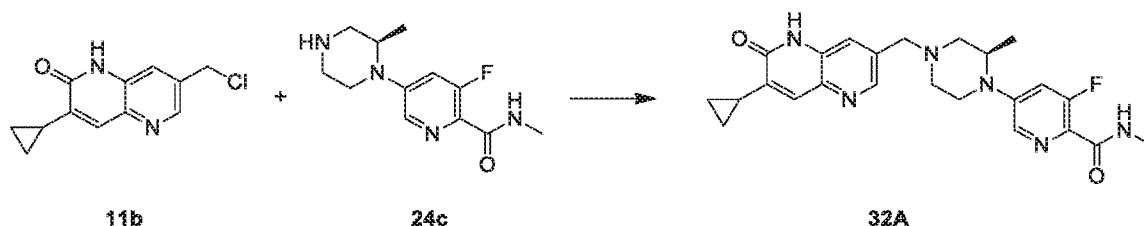
实施例31



步骤1: 化合物**31**三氟乙酸盐的合成

在 25°C 下, 将中间体 **30c** (29.84 mg, 112.27 μmol)、KI (3.73 mg, 22.45 μmol , 0.2 eq)和 K_2CO_3 (93.10 mg, 673.64 μmol)加入 DMF (4 mL)中, 加入 **5d** (0.025 g, 112.27 μmol), 升温 50°C, 继续搅拌 2 小时. 将反应液冷却至室温, 过滤, 滤液用制备制备 HPLC (色谱柱: Welch Xtimate C18 100*40mm*3 μm ;流动相: [水(三氟乙酸)-乙腈];乙腈%: 0%-30%,8min) 分离纯化得化合物 **31** 的三氟乙酸盐。MS m/z: 416.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.66 (s, 1 H) 8.57 (d, $J=2.51$ Hz, 1 H) 7.95 - 8.04 (m, 2 H) 7.89 (s, 1 H) 7.56 - 7.64 (m, 3 H) 4.64 (s, 2 H) 3.77 (br s, 3 H) 3.57 (br s, 3 H) 3.33 (dt, $J=3.26, 1.63$ Hz, 2 H) 2.65 - 2.74 (m, 2 H) 1.31 (t, $J=7.53$ Hz, 3 H)。

实施例32



步骤1: 化合物**32A**三氟乙酸盐的合成

将 **11b** (20 mg, 73.76 μmol)和 **24c** 的盐酸盐 (20.47 mg, 70.89 μmol)加入 DMF (2 mL)溶液中, 将 K_2CO_3 (30.58 mg, 221.29 μmol)和 KI (2.45 mg, 14.75 μmol)加入反应液, 于 50°C 搅拌 2 小时. 反应液直接 40°C 减压浓缩得到粗品. 粗品经制备 HPLC 制备(色谱柱: Welch Xtimate C18 100*40mm*3 μm ;流动相: [H₂O(三氟乙酸)-乙腈];乙腈%: 8%-38%,8min) 分离纯化得到化合物 **32A** 的三氟乙酸盐。MS m/z: 451.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.63 (d, $J=1.76$ Hz, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 7.54 (s, 1 H) 7.23 (br d, $J=14.05$ Hz, 1 H) 4.56 (s, 2 H) 4.51 (br d, $J=16.31$ Hz, 1 H) 3.91 (br d, $J=13.55$ Hz, 1 H) 3.39 - 3.64 (m, 4 H) 3.25 - 3.31 (m, 1 H) 2.93 (s, 3 H) 2.20 - 2.32 (m, 1 H) 1.30 (d, $J=7.03$ Hz, 3 H) 1.09 - 1.18 (m, 2 H) 0.86 - 0.95 (m, 2 H)。

生物测试数据:**实验例 1: PARP1 酶活性测试实验**

测试平台: 武汉合研生物医药科技有限公司。

1. 实验材料:

PARP1 化学荧光检测试剂盒购自 BPS Bioscience; EnVision 多标记分析仪 (PerkinElmer)。

2. 实验步骤:**试剂配制:**

PBST 缓冲液配制: 1X PBS 中包含 0.05% Tween-20, 即 10mL PBS 中加入 5 μ L 100% Tween-20

1X 测试缓冲液 配制: 将 10X PARP 测试缓冲液用双蒸水进行 10 倍稀释

化合物配制:

化合物溶液配制: 将待测化合物用 100%DMSO 进行 5 倍稀释至第 8 个浓度, 即从 1000 μ M 稀释至 12.8 nM。内控化合物使用 100%DMSO 进行 5 倍稀释至第 8 个浓度, 即从 200 μ M 稀释至 2.56 nM。再用 1X 测试缓冲液将待测化合物各梯度稀释成 DMSO 为 10%的工作液。

实验方法:

- a) 将试剂盒中的组蛋白溶液用 1X PBS 进行 5 倍稀释, 取 25 μ L/孔稀释液到微孔板中, 置于 4 $^{\circ}$ C 过夜孵育;
- b) 结束孵育后, 弃去孔中液体, 取 100 μ L/孔 PBST 洗板 3 次, 弃去孔中残留液体;
- c) 取 100 μ L/孔封闭液到微孔板中, 置于 25 $^{\circ}$ C 孵育 90 分钟; 结束孵育后, 弃去孔中液体, 取 100 μ L/孔 PBST 洗板 3 次, 弃去孔中残留液体;
- d) 取 12.5 μ L/孔底物混合溶液 (1.25 μ L 10X PARP 测试缓冲液; 1.25 μ L 10X PARP 测试混合液; 2.5 μ L Activated DNA; 7.5 μ L 双蒸水) 到微孔板。
- e) 取 2.5 μ L/孔的化合物工作溶液到微孔板, 设置双复孔实验。
- f) 将 PARP1 酶稀释到 2 ng/ μ L, 取 10 μ L/孔加入到微孔板, 此时待测化合物终浓度梯度为 10 μ M 至 0.128 nM, 内控化合物终浓度梯度为 2 μ M 至 0.0256 nM, PARP1 (20 ng/孔), 反应体系置于 25 $^{\circ}$ C 孵育 60 分钟;
- g) 结束孵育后, 弃去孔中液体, 取 100 μ L/孔 PBST 洗板 3 次, 弃去孔中残留液体;
- h) 将 Streptavidin-HRP 用封闭液进行 50 倍稀释, 然后取 25 μ L/孔到微孔板, 置于 25 $^{\circ}$ C 孵育 30 分钟;
- i) 结束孵育后, 弃去孔中液体, 取 100 μ L/孔 PBST 洗板 3 次, 弃去孔中残留液体;
- j) 按照 1:1 (v/v) 混匀 ELISA ECL 底物 A 和 ELISA ECL 底物 B, 取 50 μ L/孔到微孔板, 读取化学发光值。

3. 实验数据处理方法

利用方程式 $(\text{Sample}-\text{Min})/(\text{Max}-\text{Min}) * 100\%$ 将原始数据换算成酶活, IC₅₀ 的值即可通过四参数进行曲线拟合得出 (GraphPad Prism 中 log(inhibitor) vs. response -- Variable slope 模式得出)。

Max: 含有 1%DMSO, PARP1 和底物混合溶液

Min: 不含有 PARP1 酶

实验结果: 见表 1。

表 1. 本发明化合物 PARP-I 激酶活性

化合物编号	PARP1(IC ₅₀ , nM)
化合物 1 的三氟乙酸盐	8.61
化合物 2 的三氟乙酸盐	8.28
化合物 3 的三氟乙酸盐	3.42
化合物 4 的三氟乙酸盐	9.72
化合物 5 的三氟乙酸盐	7.99
化合物 6 的三氟乙酸盐	10.84
化合物 8 的三氟乙酸盐	20.40
化合物 9 的盐酸盐	1.15
化合物 10 的三氟乙酸盐	3.78
化合物 11 的三氟乙酸盐	1.63
化合物 12 的三氟乙酸盐	6.02
化合物 13A	1.56
化合物 16B 的盐酸盐	5.91
化合物 25 的三氟乙酸盐	8.38
化合物 26 的三氟乙酸盐	3.94
化合物 27 的三氟乙酸盐	10.25
化合物 30 的三氟乙酸盐	2.72

结论: 本发明化合物具有较好的 PARP1 抑制作用。

实验例 2: 本发明化合物的 PARP1 和 PARP2 结合力研究

PARP1 实验操作:

表面等离子共振 (SPR) 实验在 Biacore 8K (GE Healthcare) 仪器上进行。

首先, 在 25 °C 条件下通过链霉亲和素包被的 SA 芯片 (Cytiva, 29699622) 对生物素化的 PARP1 蛋白 (序列: 655-end) 进行偶联, 具体步骤为: 用 1mM NaCl/50mM NaOH 对芯片进行表面活化; 用偶联缓冲液 (50 mM Tris-HCl pH 8.0, 150 mM NaCl, 10mM MgCl₂, 0.05%P20) 稀释 PARP1 蛋白配制成 10ug/mL 的配体溶液, 其流经芯片表面 (进样时间为 50s, 进样流速为 5μL/min), 将 PARP1 蛋白偶联到芯片表面; 用 50%异丙醇/1M NaCl/50mM NaOH 溶液封闭芯片上多余的活性位点。实验的最终偶联水平是 2000~3000RU (Response Units)。

用缓冲液 (50 mM Tris pH 8.0, 150 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, 0.05% Tween 20) 对小分子化合物进行梯

度稀释获得不同浓度的化合物溶液，该溶液流经已偶联蛋白的芯片表面，进样流速为 50 μ L/min，进样时间为 60s，解离时间为 20min。仪器检测到蛋白-小分子化合物的结合解离曲线。

样品通道和参比通道的数据通过 Biacore 8K 评价软件分析生成传感图，基于 1:1 结合模式进行数据拟合。

PARP2 实验操作：

表面等离子共振（SPR）实验在 Biacore 8K（GE Healthcare）仪器上进行。

首先，在 25 $^{\circ}$ C 条件下通过链霉亲和素包被的 SA 芯片（Cytiva, 29699622）对生物素化的 PARP2 蛋白（序列：223-end）进行偶联，具体步骤为：用 1mM NaCl/50mM NaOH 对芯片进行表面活化；用偶联缓冲液（50mM Tris-HCl pH 8.0, 150mM NaCl, 10mM MgCl₂, 0.05%P20）稀释 PARP2 蛋白配制成 10ug/mL 的配体溶液，其流经芯片表面（进样时间为 60s，进样流速为 10 μ L/min），将 PARP2 蛋白偶联到芯片表面；用 50%异丙醇/1M NaCl/50mM NaOH 溶液封闭芯片上多余的活性位点。实验的最终偶联水平是 3000~4000RU (Response Units)。

用缓冲液（50 mM Tris pH 8.0, 150 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, 0.05% Tween 20）对小分子化合物进行梯度稀释获得不同浓度的化合物溶液，该溶液流经已偶联蛋白的芯片表面，进样流速为 30 μ L/min，进样时间为 60s，解离时间为 400s。仪器检测到蛋白-小分子化合物的结合解离曲线。

样品通道和参比通道的数据通过 Biacore 8K 评价软件分析生成传感图，基于 1:1 结合模式进行数据拟合。

实验结果：如表 2 所示。

表 2. 本发明化合物 PARP1 和 PARP2 结合力研究

化合物编号	PARP1 K _D (nM)	PARP2 K _D (nM)	PARP2/PARP1 (K _D 比值)
化合物 6	0.42	39.1	93.1 倍

结论：本发明化合物对 PARP2 结合力显著低于 PARP1 结合力，是 PARP1 选择性抑制剂。

实验例 3：本发明化合物的 PARP ELISA 活性测试实验

实验操作：

测试平台：北京爱思益普生物科技股份有限公司。用 ELISA 方法测试化合物对 PARP1/PARP3 的酶活性抑制实验。将 50 微升组蛋白(BPS, 52029)用 PBS(Solarbio, P1022)稀释后添加到 96 反应板(Greiner, 781074)上 4 $^{\circ}$ C 包被过夜。PBST (1XPBS+0.05% Tween-20)清洗后，添加 200 微升缓冲液 (BPS, 79743) 于室温封闭 90 分钟。分别将 PARP1(BPS, 80501)、PARP3(BPS, 80503)与 5 微升化合物、生物素标记的底物(BPS, 80601)以及 DNA (BPS, 80605) 混合液添加进 96 反应板中，混合液在 PARP 缓冲溶液(BPS, 80602)中进行稀释，

室温孵育 1 小时。PBST 进行清洗，添加 50 微升辣根过氧化物酶标记链霉亲和素(BPS, 80611)，室温孵育 30 分钟。PBST 清洗板子，添加 100 微升 ELISA 底物 A 和底物 B 混合溶液(BPS,79670)，10 分钟后用 PHERAstar FSX BMG 读取化学发光信号值。通过 GraphPad Prism8.0 软件中的抑制-剂量（四参数）方程进行 IC₅₀ 计算。

实验结果：如表 3 所示。

表 3. 本发明化合物 PARP ELISA 活性测试实验

化合物编号	PARP1 IC ₅₀ (nM)	PARP3 IC ₅₀ (nM)	PARP3/PARP1 (IC ₅₀ 比值)
化合物 6	0.6	1913	3188
AZD5305	0.8	365	456

结论：本发明化合物 6 对 PARP3 抑制比 AZD5305 弱，对 PARP1 具有更高的选择性。

实验例 4：本发明化合物的小鼠体内药代动力学评价

实验过程：将 0.04 mg/mL 2%DMSO/10%PEG400/88%水试验化合物的澄清溶液经尾静脉注射到雌性 Balb/c 小鼠体内（过夜禁食，7-9 周龄），给药剂量为 0.2 mg/kg。将 0.10 mg/mL 2%DMSO/10%PEG400/88%水试验化合物的澄清溶液灌胃给予雌性 Balb/c 小鼠（过夜禁食，7-9 周龄），给药剂量为 1 mg/kg。两组动物分别于给药后 0.0833、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、8.0、24h 从颈静脉和 0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、8.0、24h 从尾静脉采血约 30 μL 置于添加了 EDTA-K2 的抗凝管中，离心分离血浆。采用 LC-MS/MS 法测定血药浓度，使用 WinNonlin™ Version 6.3 (Pharsight, Mountain View, CA)药动学软件，以非房室模型线性对数梯形法计算相关药代动力学参数。

实验结果如表 4 所示：

表 4. 药代动力学数据

PK Parameters	化合物 6 的三氟乙酸盐		化合物 13A		AZD5305	
	IV 0.2 mg/kg	PO 1 mg/kg	IV 0.2 mg/kg	PO 1 mg/kg	IV 0.2 mg/kg	PO 1 mg/kg
C ₀ (nM)或者 C _{max} (nM)	8722	17650	10139	20850	5480	12500
T _{max} (h)	-	2.5	-	2.5	-	2.50
T _{1/2} (h)	11.4	13.8	42.8	32.9	6.79	7.99
V _{dss} (L/kg)	0.0988	-	0.103	-	0.131	-
Cl (mL/min/kg)	0.103	-	0.0293	-	0.220	-
T _{last} (h)	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0	24.0
AUC _{0-last} (nM.h)	52340	294246	81741	402533	30472	170552

AUC _{0-inf} (nM.h)	67073	423420	247156	1032208	33121	196442
MRT _{0-last} (h)	9.10	10.2	10.8	11.3	7.85	8.95
F (%)	-	106	--	97.4	-	114

注：“-”表示该参数无法通过计算得到；C₀代表初始浓度；C_{max}代表达峰浓度；T_{max}代表达峰时间；T_{1/2}代表消除半衰期；V_{dss}代表稳态表观分布容积；Cl代表总清除率；T_{last}代表最后一个可定量测试药物浓度的时间点；AUC_{0-last}代表从0时间到最后一个可定量时间点的血浆浓度-时间曲线下面积；AUC_{0-inf}代表0时间外推至无穷大时的血浆浓度-时间曲线下面积；F(%)代表生物利用度，采用AUC_{0-last}计算。

本发明化合物6和13A静脉给药0.2 mg/kg后均展示极慢的清除速率，Cl分别为0.103和0.0293 mL/min/kg，较长的半衰期，T_{1/2}分别为11.4，42.8小时；口服给药1 mg/kg后，能够快速达峰T_{max}均为2.5小时，达峰药物浓度17650和20850 nM，口服吸收生物利用度为106%和97.4%。

结论：本发明化合物具有优异的体内代谢稳定性，优异的口服吸收药物暴露量和口服吸收生物利用度。相比AZD5305，本发明化合物能显著降低小鼠中清除率（Cl）和提高口服吸收暴露量（AUC）。

实验例5：本发明化合物的大鼠体内药代动力学评价

实验过程：将0.04 mg/mL 2%DMSO/10%PEG400/88%水试验化合物的澄清溶液经尾静脉注射到雄性SD大鼠体内（过夜禁食，7周龄），给药剂量为0.2 mg/kg。将0.10 mg/mL 2%DMSO/10%PEG400/88%水试验化合物的澄清溶液灌胃给予到雄性SD大鼠（过夜禁食），给药剂量为1 mg/kg。两组动物分别于给药后0.0833、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、8.0、24h从颈静脉和0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、8.0、24h从尾静脉采血约30 μL置于添加了EDTA-K2的抗凝管中，离心分离血浆。采用LC-MS/MS法测定血药浓度，使用WinNonlin™ Version 6.3 (Pharsight, Mountain View, CA)药动学软件，以非房室模型线性对数梯形法计算相关药代动力学参数。

实验结果如表5所示：

表5. 药代动力学数据

PK Parameters	化合物6的三氟乙酸盐		AZD5305	
	IV 0.2 mg/kg	PO 1 mg/kg	IV 0.2 mg/kg	PO 1 mg/kg
C ₀ 或者C _{max} (nM)	2674	4920	292	2235
T _{max} (h)	-	3.00	-	8.00
T _{1/2} (h)	4.46	4.50	6.36	ND
V _{dss} (L/kg)	0.292	-	0.787	-
Cl (mL/min/kg)	0.731	-	1.39	-
T _{last} (h)	24.0	24.0	24.0	24.0
AUC _{0-last} (nM.h)	10654	46825	5501	27497
AUC _{0-inf} (nM.h)	10932	48216	5906	ND

F (%)	-	88.2	-	100
-------	---	------	---	-----

注：“-”表示该参数无法通过计算得到； C_0 代表初始浓度； C_{max} 代表达峰浓度； T_{max} 代表达峰时间； $T_{1/2}$ 代表消除半衰期； V_{dss} 代表稳态表观分布容积；Cl代表总清除率； T_{last} 代表最后一个可定量测试药物浓度的时间点； AUC_{0-last} 代表从0时间到最后一个可定量时间点的血浆浓度-时间曲线下面积； AUC_{0-inf} 代表0时间外推至无穷大时的血浆浓度-时间曲线下面积；F (%)代表生物利用度，采用 AUC_{0-last} 计算。

本发明化合物6静脉给药0.2 mg/kg后展示极慢的清除速率，Cl为0.731 mL/min/kg；口服给药1 mg/kg后，能够快速达峰 T_{max} 为3小时，达峰药物浓度4920 nM，口服吸收生物利用度为88.2%。

结论：本发明化合物具有优异的体内代谢稳定性，优异的口服吸收药物暴露量和口服吸收生物利用度。相比AZD5305，本发明化合物在大鼠中显著降低清除率和显著提高口服吸收暴露量。

实验例6：本发明化合物的犬体内药代动力学评价

实验过程：将0.20 mg/mL 2%DMSO/10%PEG400/88%水试验化合物的澄清溶液经尾静脉注射到雄性比格犬体内（过夜禁食），给药剂量为0.2 mg/kg。将0.20 mg/mL 2%DMSO/10%PEG400/88%水试验化合物的澄清溶液灌胃给予到雄性比格犬（过夜禁食），给药剂量为1 mg/kg。两组动物分别于给药后0.0833、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、8.0、24h从颈静脉和0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、8.0、24h从尾静脉采血约30 μ L置于添加了EDTA-K2的抗凝管中，离心分离血浆。采用LC-MS/MS法测定血药浓度，使用WinNonlin™ Version 6.3 (Pharsight, Mountain View, CA)药动力学软件，以非房室模型线性对数梯形法计算相关药代动力学参数。

实验结果如表6所示：

表6. 药代动力学数据

PK Parameters	化合物6		AZD5305	
	IV 0.2 mg/kg	PO 1 mg/kg	IV 0.2 mg/kg	PO 1 mg/kg
C_0 或者 C_{max} (nM)	3497	11647	1528	6638
T_{max} (h)	-	2.50	-	
$T_{1/2}$ (h)	11.4	8.34	8.42	6.25
V_{dss} (L/kg)	0.301	-	0.630	-
Cl (mL/min/kg)	0.319	-	0.905	-
T_{last} (h)	24.0	24.0	24.0	24.0
AUC_{0-last} (nM.h)	19912	125176	7968	57824
AUC_{0-inf} (nM.h)	26079	146767	9295	62831
F (%)	-	126	-	145

注：“-”表示该参数无法通过计算得到； C_0 代表初始浓度； C_{max} 代表达峰浓度； T_{max} 代表达峰时间； $T_{1/2}$ 代表消除半衰期； V_{dss} 代表稳态表观分布容积；Cl代表总清除率； T_{last} 代表最后一个可定量测试药物浓度的时间点； AUC_{0-last} 代表从0时间到最后一个可定量时间点的血浆浓度-时间曲线下面积； AUC_{0-inf} 代表

0 时间外推至无穷大时的血浆浓度-时间曲线下面积；F (%) 代表生物利用度，采用 AUC_{0-last} 计算。

本发明化合物 6 静脉给药 0.2 mg/kg 后展示极慢的清除速率，Cl 为 0.319 mL/min/kg；口服给药 1 mg/kg 后，能够快速达峰 T_{max} 为 2.5 小时，达峰药物浓度 11647 nM，口服吸收生物利用度为 126%。

结论：本发明化合物具有优异的体内代谢稳定性，优异的口服吸收药物暴露量和口服吸收生物利用度。相比 AZD5305，本发明化合物显著降低小鼠中清除率 (Cl) 和提高口服吸收暴露量 (AUC)。

实验例 7：本发明化合物的 DLD1 BRAC2 KO 细胞抗增殖实验

测试平台：武汉合研生物医药科技有限公司。

实验过程：将 DLD1 BRAC2 KO 细胞种于白色 96 孔板中，80 μ L 细胞悬液每孔，其中包含 1000 个 DLD1 BRAC2 KO 细胞。细胞板置于二氧化碳培养箱中过夜培养。将待测化合物用排枪进 5 倍稀释至第 8 个浓度，即从 2 mM 稀释至 0.0256 μ M，设置双复孔实验。向中间板中加入 78 μ L 培养基，再按照对应位置，转移 2 μ L 每孔的梯度稀释化合物至中间板，混匀后转移 20 μ L 每孔到细胞板中。转移到细胞板中的化合物浓度范围是 10 μ M 至 0.128 nM。细胞板置于二氧化碳培养箱中培养 7 天。另准备一块细胞板，在加药当天读取信号值作为最大值 (下面方程式中 Max 值) 参与数据分析。向此细胞板每孔加入 25 μ L 细胞活率化学发光检测试剂，室温孵育 10 分钟使发光信号稳定。采用多标记分析仪读数。加入化合物的细胞板结束孵育后，向细胞板中加入每孔 25 μ L 的细胞活率化学发光检测试剂，室温孵育 10 分钟使发光信号稳定。采用多标记分析仪读数。利用方程式 $(\text{Sample}-\text{Min})/(\text{Max}-\text{Min}) * 100\%$ 将原始数据换算成抑制率， IC_{50} 的值即可通过四参数进行曲线拟合得出 (GraphPad Prism 中 "log(inhibitor) vs. response -- Variable slope" 模式得出)。

实验结果如表 7 所示：

表 7. DLD-1 BRAC2 KO 细胞增殖抑制实验

化合物编号	IC_{50} (nM)
化合物 6 的三氟乙酸盐	3.83
化合物 9 盐酸盐	3.49
化合物 11 的三氟乙酸盐	3.43
化合物 13A	6.47

实验结论：本发明的化合物对 DLD-1 BRAC2 KO 细胞具有优异增殖抑制活性。

实验例 8：本发明化合物的 MDA-MB-436 细胞抗增殖实验

将 MDA-MB-436 细胞种于黑色 (透明底) 96 孔板中，每孔 135 μ L 细胞悬液，其中包含 3500 个 MDA-MB-436 细胞。细胞板置于二氧化碳培养箱中过夜培养。制备 400X 待测化合物储存液，将待测化合物用排枪进行 5 倍稀释至第 9 个浓度，即从 4mM 稀释至 104nM，设置双复孔实验。向中间板中加入 78 μ L 培养基，再按照对应位置，转移 2 μ L 每孔的梯度稀释化合物至中间板，溶媒对照和空白对照中加入 2 μ L DMSO，混匀后转移 15 μ L 每孔到细胞板中。转移到细胞板中的化合物浓度范围是 10 μ M 至 0.26 nM，DMSO 终浓度为 0.25%。细胞板置于二氧化碳培养箱中培养 7 天。取出细胞板放置 30 分钟使其平衡至室温，每孔加入

75 μL 细胞活率化学发光检测试剂，将培养板在轨道摇床上振摇 3 分钟以诱导细胞裂解，室温孵育 10 分钟使发光信号稳定。2104 EnVision 读板器上检测发光信号。用下列公式来计算检测化合物的抑制率(Inhibition rate, IR): $\text{IR} (\%) = (1 - (\text{RLU 化合物} - \text{RLU 空白对照}) / (\text{RLU 溶媒对照} - \text{RLU 空白对照})) \times 100\%$ 。在 Excel 中计算不同浓度化合物的抑制率，然后用 GraphPad Prism 软件作抑制曲线图和计算相关参数。

实验结果如表 8 所示：

表 8. MDA-MB-436 细胞增殖抑制实验

化合物编号	IC ₅₀ (nM)
化合物 6 的三氟乙酸盐	3
化合物 9 盐酸盐	5
化合物 11 三氟乙酸盐	6

实验结论：本发明的化合物对 MDA-MB-436 细胞具有优异的增殖抑制活性。

实验例 9：本发明化合物的 DLD1 BRAC2 KO 体内药效学评价

实验方法：

1) 肿瘤组织准备

在 5% CO₂、37°C、饱和湿度条件下，DLD-1(BRAC2^{-/-})细胞在含 10%胎牛血清的 RPMI-1640 培养基中进行常规细胞培养。根据细胞生长情况，每周传代或补液 1 到 2 次，传代比例 1:3 到 1:4

2) 组织接种及分组

收取对数生长期 DLD-1 细胞，细胞计数后重悬于 50%不含血清的 RPMI-1640 培养基及 50% Matrigel 中，调整细胞浓度至 5×10^6 细胞/mL；将细胞置于冰盒中，用 1 mL 注射器吸取细胞悬液，注射到裸鼠右侧腋窝皮下，每只动物接种 200 μL (8×10^6 细胞/只)，建立 DLD-1 移植瘤模型。定期观察动物状态，使用电子游标卡尺测量瘤径，计算肿瘤体积，监测肿瘤生长情况。待瘤体积达到 100~200 mm³，挑选健康状况良好、肿瘤体积相近的荷瘤鼠，采用随机区组法分，n = 8。

3) 每周测量 2 次瘤径，计算肿瘤体积，同时称量动物体重并记录。

肿瘤体积 (TV) 计算公式如下： $\text{TV} (\text{mm}^3) = l \times w^2 / 2$ 其中，l 表示肿瘤长径 (mm)；w 表示肿瘤短径 (mm)。

化合物的抑瘤疗效用 TGI (%) 或相对肿瘤增殖率 T/C (%) 评价。相对肿瘤增殖率 T/C (%) = $T_{\text{RTV}} / C_{\text{RTV}} \times 100\%$ (T_{RTV} : 治疗组平均 RTV; C_{RTV} : 阴性对照组平均 RTV)。根据肿瘤测量的结果计算出相对肿瘤体积 (relative tumor volume, RTV)，计算公式为 $\text{RTV} = V_1 / V_0$ ，其中 V_0 是分组给药时 (即 D0) 测量所得肿瘤体积， V_1 为对应小鼠某一次测量时的肿瘤体积， T_{RTV} 与 C_{RTV} 取同一天数据。

TGI (%)，反映肿瘤生长抑制率。 $\text{TGI} (\%) = [1 - (\text{某处理组给药结束时平均瘤体积} - \text{该处理组开始给药时平均瘤体积}) / (\text{溶剂对照组治疗结束时平均瘤体积} - \text{溶剂对照组开始治疗时平均瘤体积})] \times 100\%$ 。

4) 溶媒：2%DMSO+10%PEG400+88%H₂O。

实验结果：

在小鼠结肠癌 DLD-1 模型上，灌胃给药，一天一次，连续给药 26 天。与溶媒组相比，本发明化合物表现出了显著的抗肿瘤活性且体重变化小，具体结果见表 9、附图 1 和附图 2。

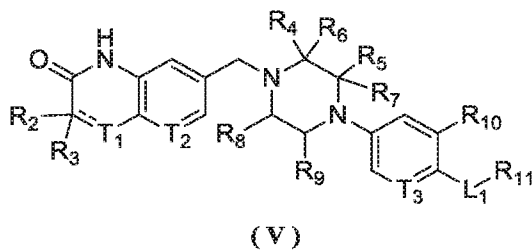
表 9 DLD-1 肿瘤生长抑制率和相对肿瘤增殖率汇总表

给药化合物	给药剂量 (PO)	TGI (%) (肿瘤生长抑瘤率)	T/C (%) (相对肿瘤增殖率)
化合物 6	1 mg/kg	64%	42%
化合物 6	3 mg/kg	79%	26%

实验结论：本发明化合物具有显著的抗肿瘤活性，且安全性良好。

权 利 要 求

1. 式 (V) 所示化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

--- 选自单键和双键;

T₁ 选自 N、NH、CH₂ 和 CR₁;

T₂ 选自 CH 和 N;

T₃ 选自 CH 和 N;

L₁ 选自键、-C(=O)-、-C(=O)NH-和-CF=CH-;

R₁ 选自 H、F、Cl、Br 和 I;

R₂ 选自 H、C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₅ 环烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₅ 环烷基分别独立地任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

R₃ 选自 H 或不存在;

R₄ 和 R₅ 分别独立地选自 H、C₁₋₃ 烷基、C₃₋₅ 环烷基和 3-5 元杂环烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₅ 环烷基和 3-5 元杂环烷基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代;

R₆ 选自 H;

R₇ 选自 H;

R₈ 和 R₉ 分别独立地选自 H 和 C₁₋₃ 烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

R₁₀ 选自 H、F、Cl、Br 和 I;

R₁₁ 选自 H、F、Cl、Br、I、C₁₋₃ 烷基、C₃₋₅ 环烷基和 5 元杂芳基, 所述 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₅ 环烷基和 5 元杂芳基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代;

或者 R₂ 和 R₁ 与相连的碳原子一起形成苯基, 所述苯基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

或者 R₂ 和 R₃ 与相连的碳原子一起形成 C₃₋₅ 环烷基, 所述 C₃₋₅ 环烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

或者 R₄ 和 R₅ 与相连的碳原子一起形成 5 元杂环烷基, 所述 5 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

或者 R₄ 和 R₆ 与相连的碳原子一起形成 C₃₋₅ 环烷基, 所述 C₃₋₅ 环烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;



或者 R₅ 和 R₇ 与相连的碳原子一起形成 C₃₋₅ 环烷基, 所述 C₃₋₅ 环烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

或者 T₃ 和 -L₁-R₁₁ 与相连的碳原子一起形成 5 元杂环基, 所述 5 元杂环基任选被 1 个 CH₃ 取代;

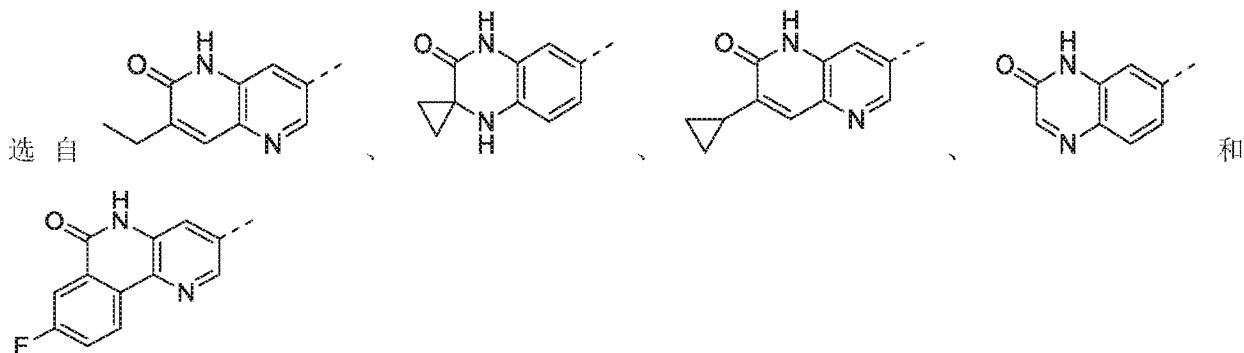
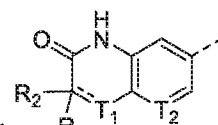
各 R_b 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH 和 CN;

各 R_c 分别独立地选自 D、F、Cl、Br、I 和 CH₃;

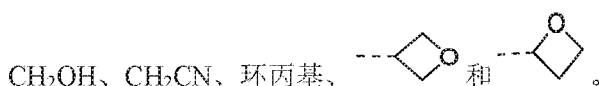
条件是,

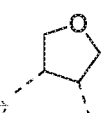
- 1) 当  选自双键, T₁ 选自 CH, T₃ 选自 N, R₂ 选自 C₁₋₃ 烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代时, R₄、R₅ 和 R₁₀ 不同时选自 H;
- 2) 当  选自双键, T₁ 选自 CH, T₃ 选自 CH 时, T₂ 选自 N。
2. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R₁ 选自 H。
3. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R₂ 选自 H、CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂ 和环丙基, 所述 CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂ 和环丙基分别独立地任选被 1、2 或 3 个卤素取代。
4. 根据权利要求 1 或 3 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R₂ 选自 H、CH₂CH₃ 和环丙基。
5. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R₂ 和 R₁ 与相连的碳原子一起形成苯基, 所述苯基被 1 个 F 取代。
6. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R₂ 和 R₃ 与相连的碳原子一起形成环丙基。

7. 根据权利要求 1、5 或 6 任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 结构单元

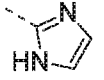


8. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R₄ 和 R₅ 分别独立地选自 H、CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、环丙基和氧杂环丁基, 所述 CH₃、CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、环丙基和氧杂环丁基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R₆ 取代, 各 R₆ 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH 和 CN。
9. 根据权利要求 1 或 8 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R₄ 和 R₅ 分别独立地选自 H、CH₃、



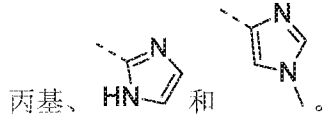
10. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R₄ 和 R₅ 与相连的碳原子一起形成  。
11. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R₄ 和 R₆ 与相连的碳原子一起形成环丙基。
12. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R₅ 和 R₇ 与相连的碳原子一起形成环丙基。
13. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R₈ 和 R₉ 分别独立地选自 H 和 CH₃。
14. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R₁₀ 选自 H、F 和 Cl。

15. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_{11} 选自 F、 CH_3 、 CH_2CH_3 、环丙基、

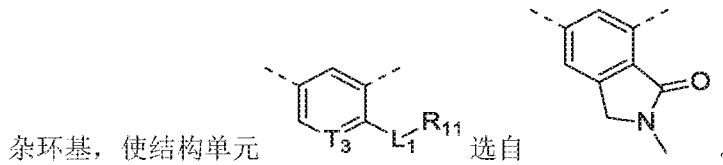


和 , 所述 CH_3 、 CH_2CH_3 、环丙基、 和 分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代, 各 R_c 分别独立地选自 D、F、Cl、Br、I 和 CH_3 。

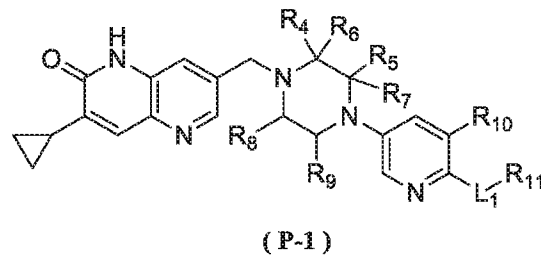
16. 根据权利要求 1 或 15 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_{11} 选自 F、 CH_3 、 CD_3 、 CH_2CH_3 、环



17. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, T_3 和 $-L_1-R_{11}$ 与相连的碳原子一起形成 5 元

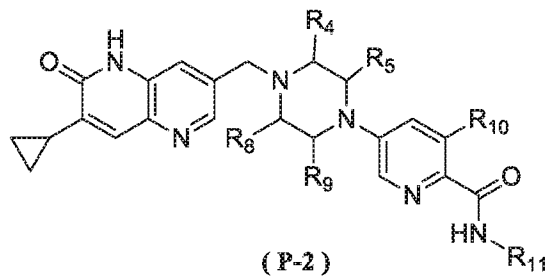


18. 根据权利要求 1~17 任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐, 其化合物选自



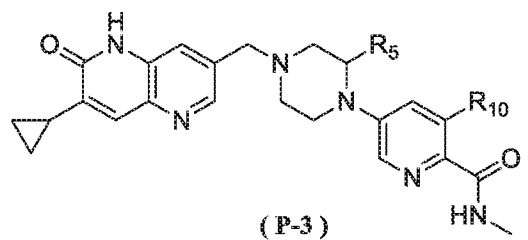
其中, L_1 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 如权利要求 1~17 任意一项所定义。

19. 根据权利要求 18 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其化合物选自



其中, R_4 、 R_5 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 和 R_{11} 如权利要求 18 所定义。

20. 根据权利要求 19 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其化合物选自



其中,

R₅选自H和C₁₋₃烷基,所述C₁₋₃烷基任选被1、2或3个R_b取代;

各R_b分别独立地选自F、Cl、Br、I、OH和CN;

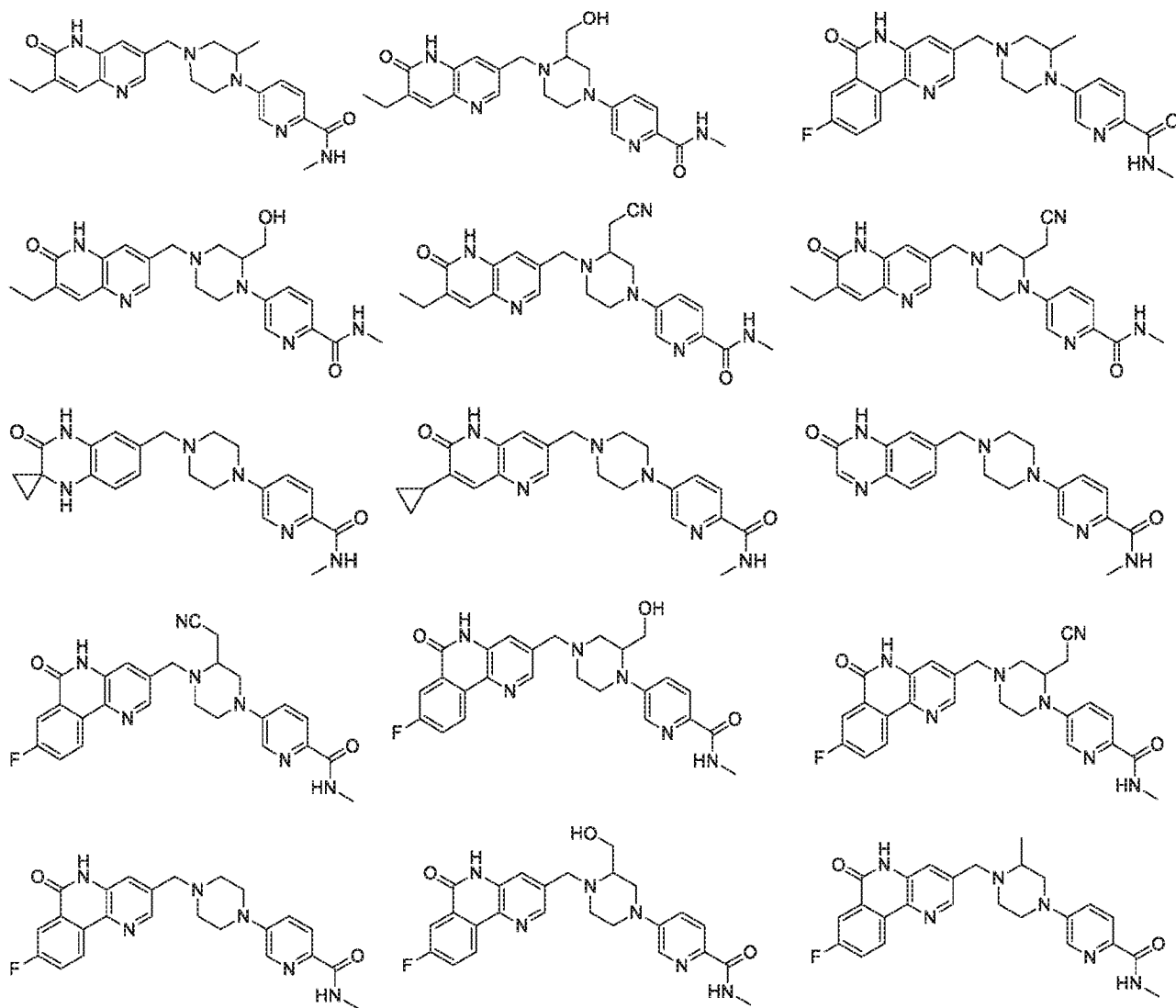
R₁₀选自H、F、Cl、Br和I。

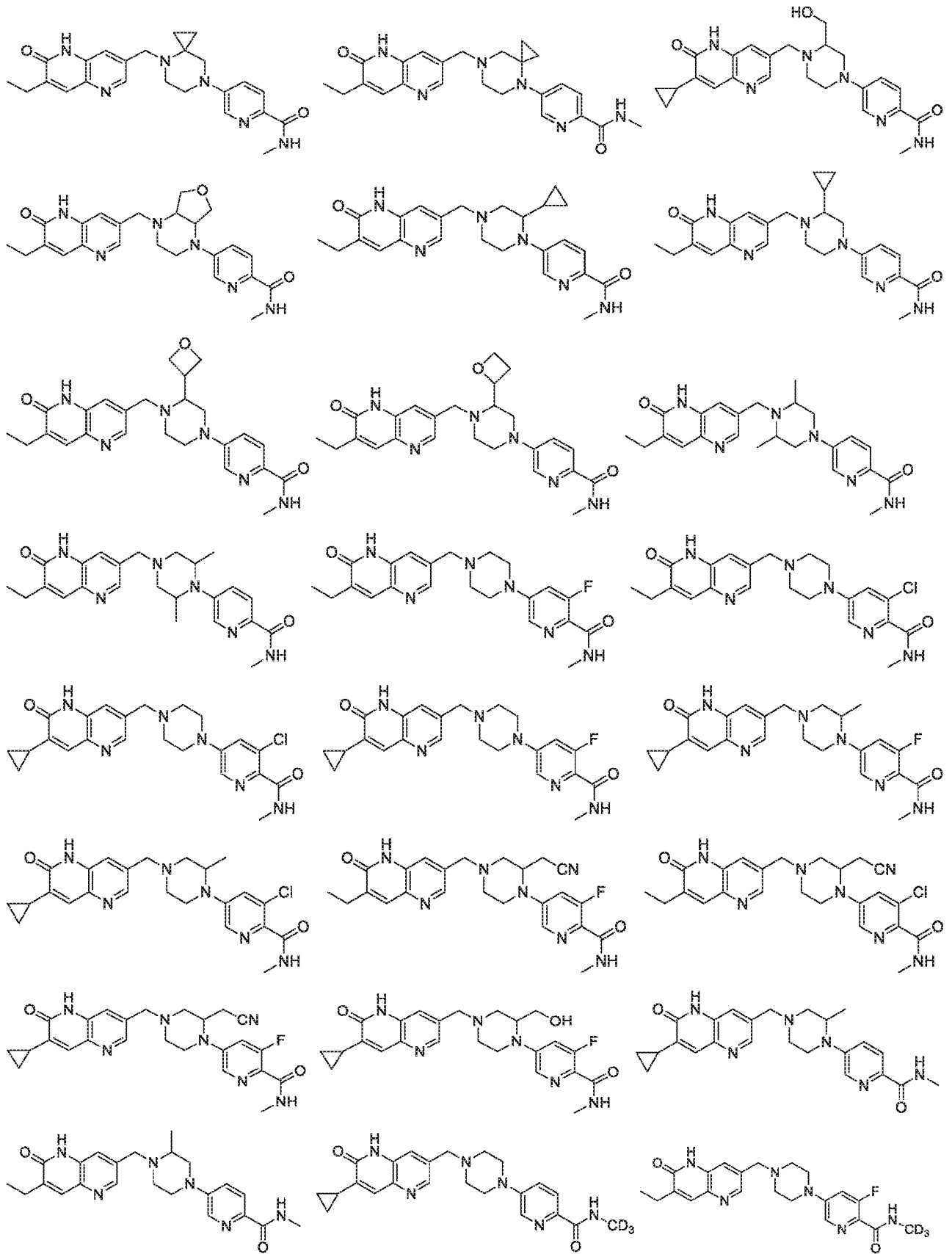
21. 根据权利要求20所述化合物或其药学上可接受的盐,其中,R₅选自H、CH₃、CH₂OH和CH₂CN。

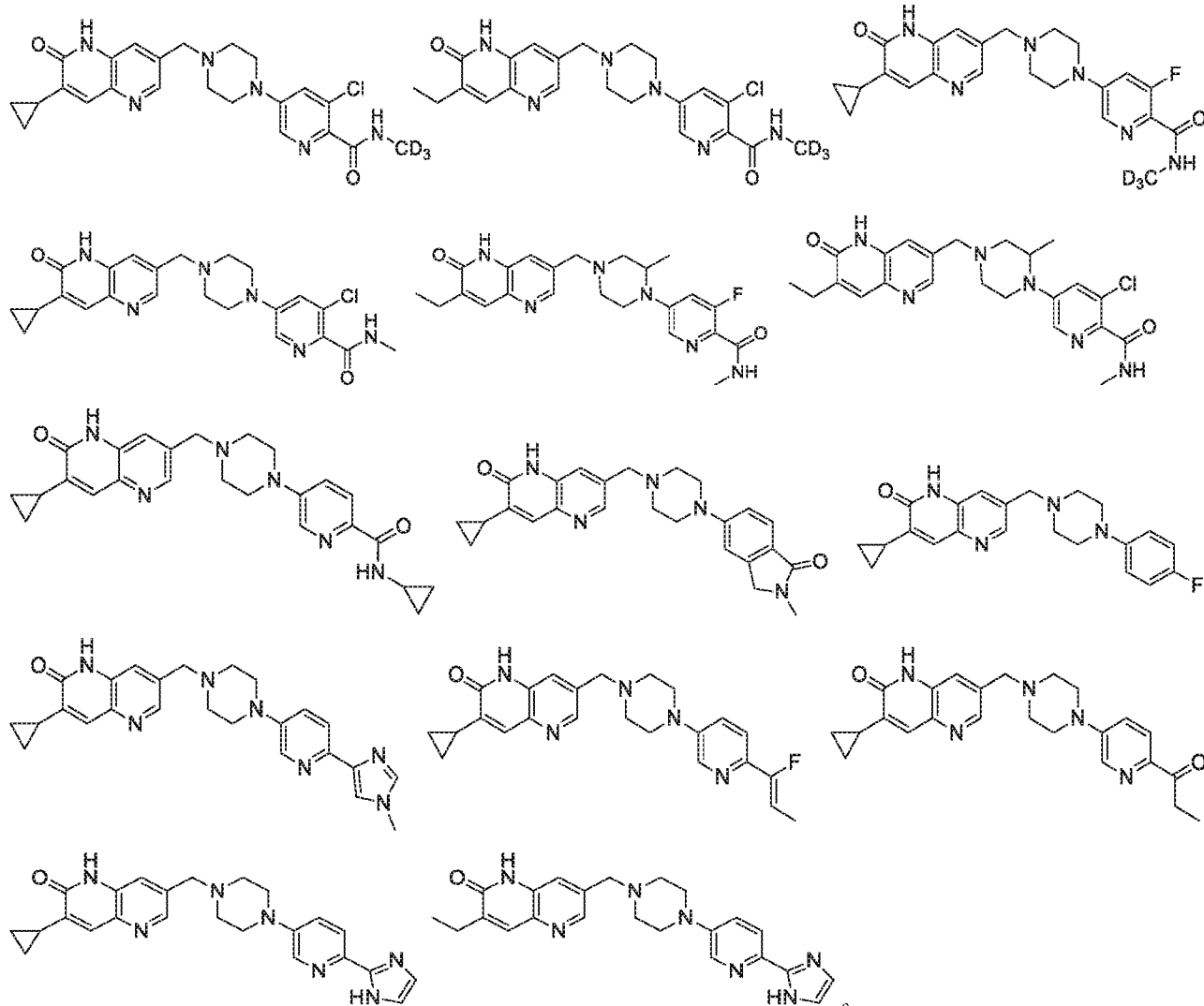
22. 根据权利要求20或21所述化合物或其药学上可接受的盐,其中,R₅选自H。

23. 根据权利要求20所述化合物或其药学上可接受的盐,其中,R₁₀选自H、F和Cl。

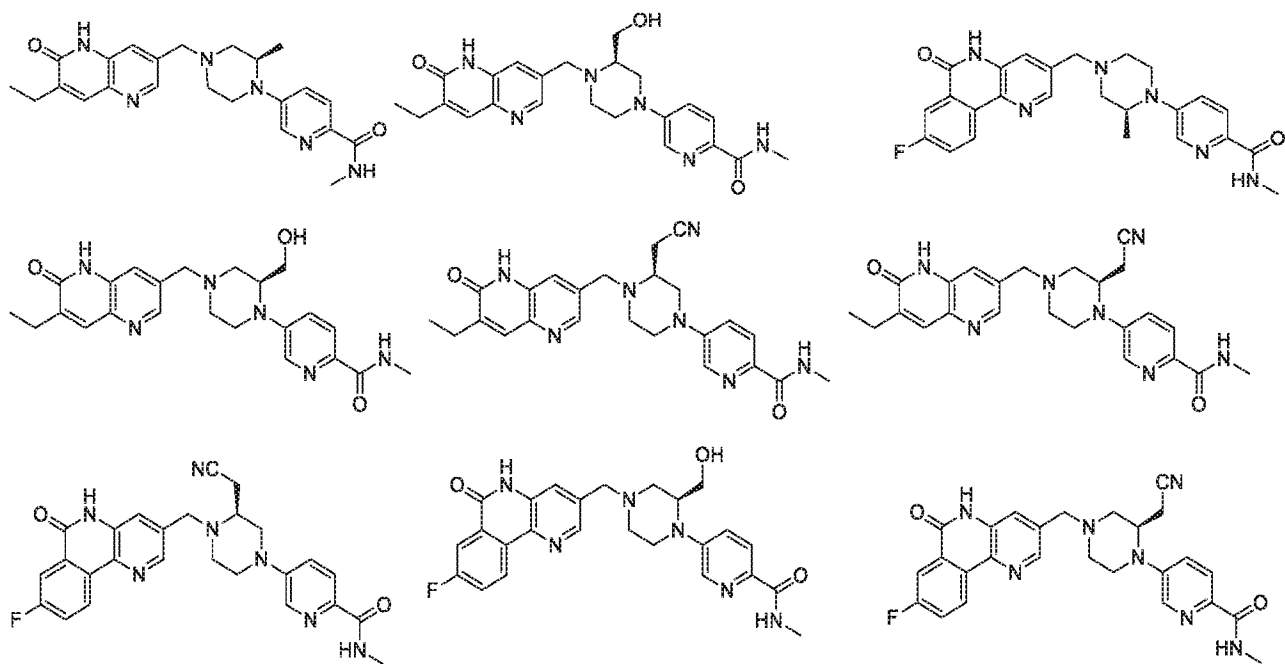
24. 下列化合物或其药学上可接受的盐,

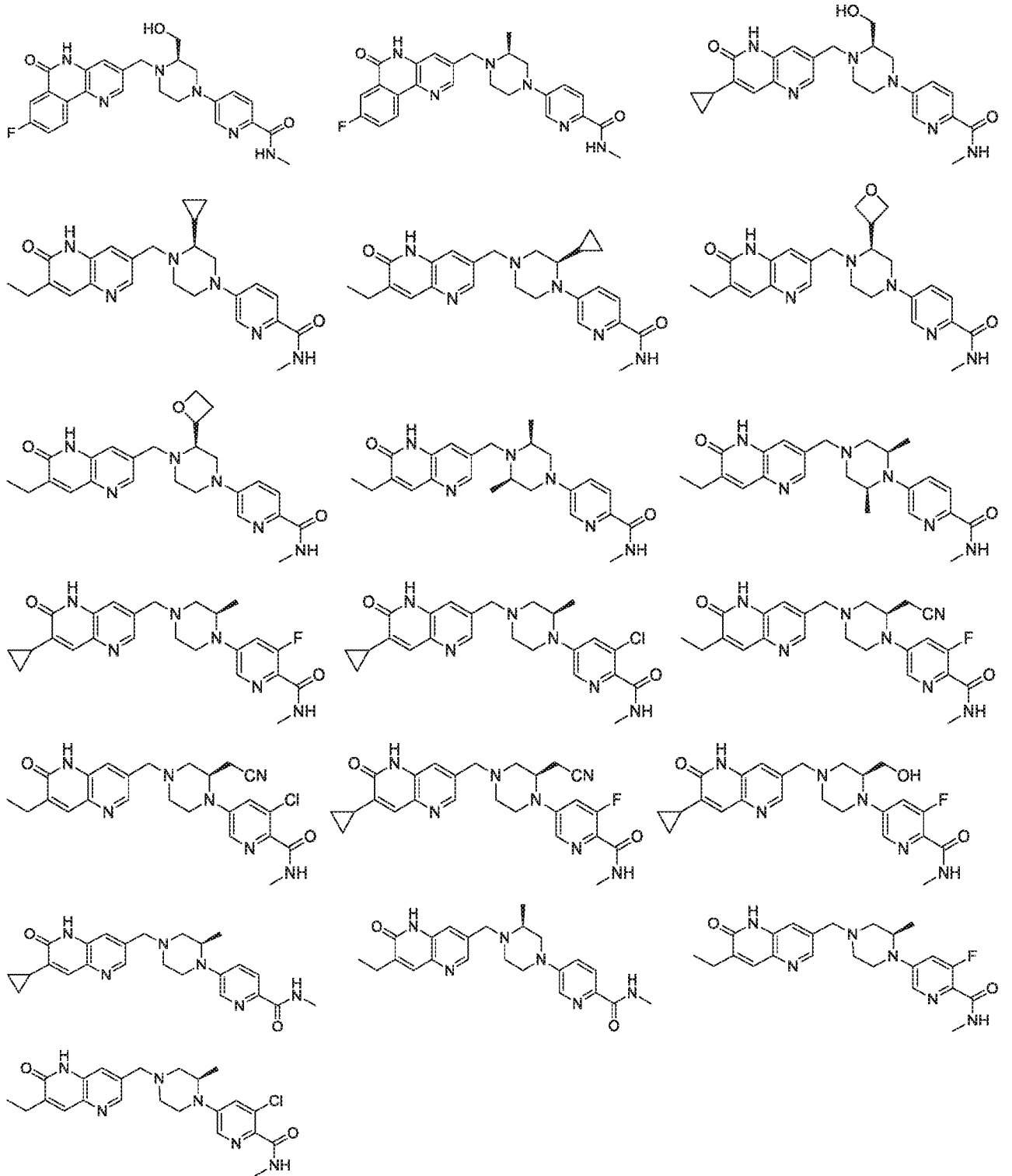


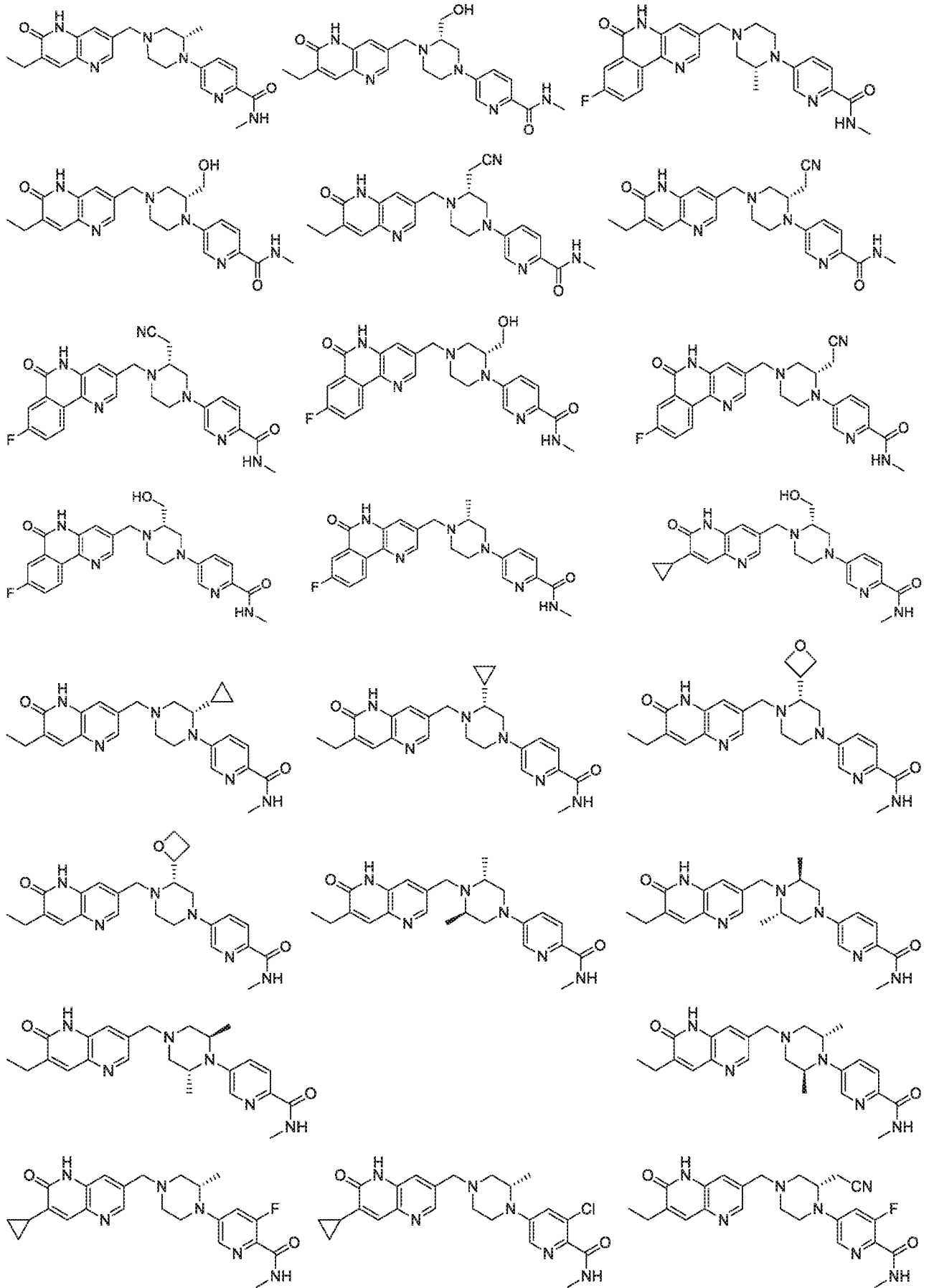


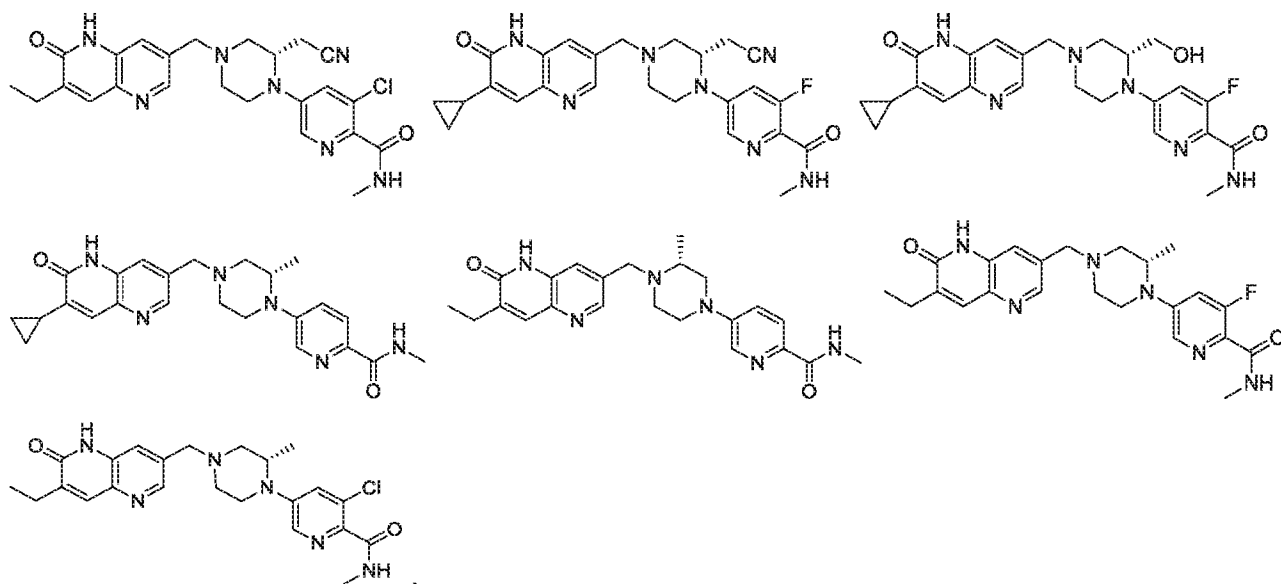


25. 根据权利要求 1 或 24 所述化合物或其药学上可接受的盐，其化合物选自，









26. 根据权利要求 1~25 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗实体瘤药物中的应用。
27. 根据权利要求 26 所述应用，其中，实体瘤指 BRCA 突变的卵巢癌和乳腺癌。
28. 一种药物组合物，包括治疗有效量的根据权利要求 1~25 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

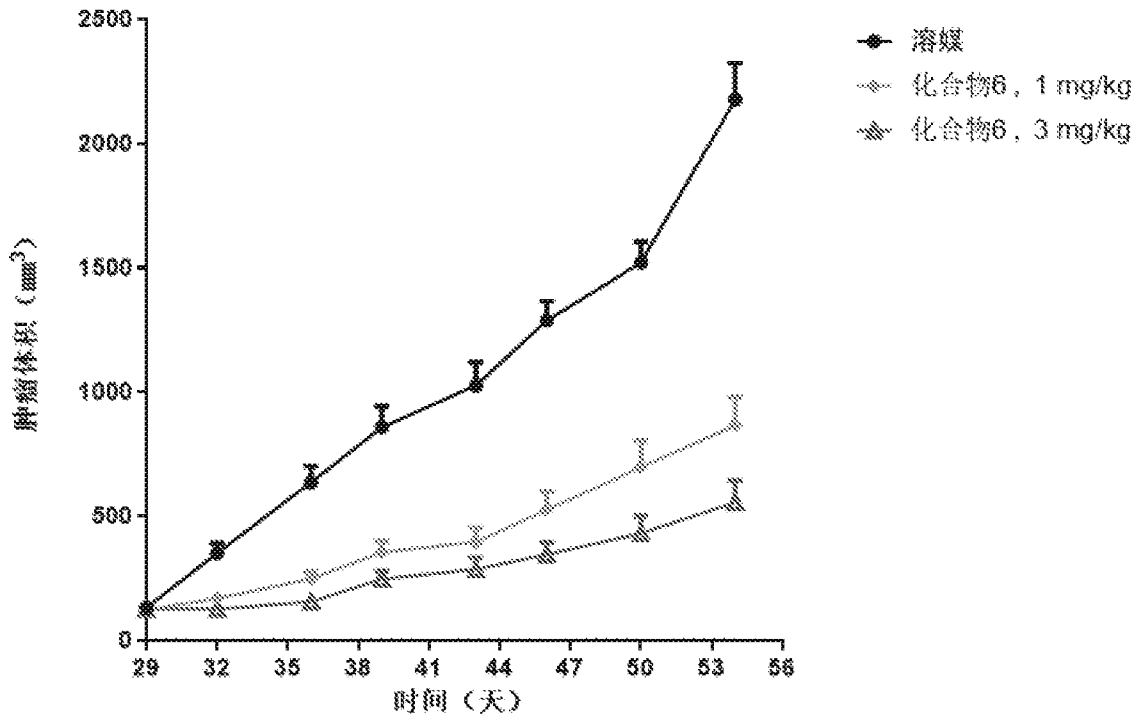


图 1

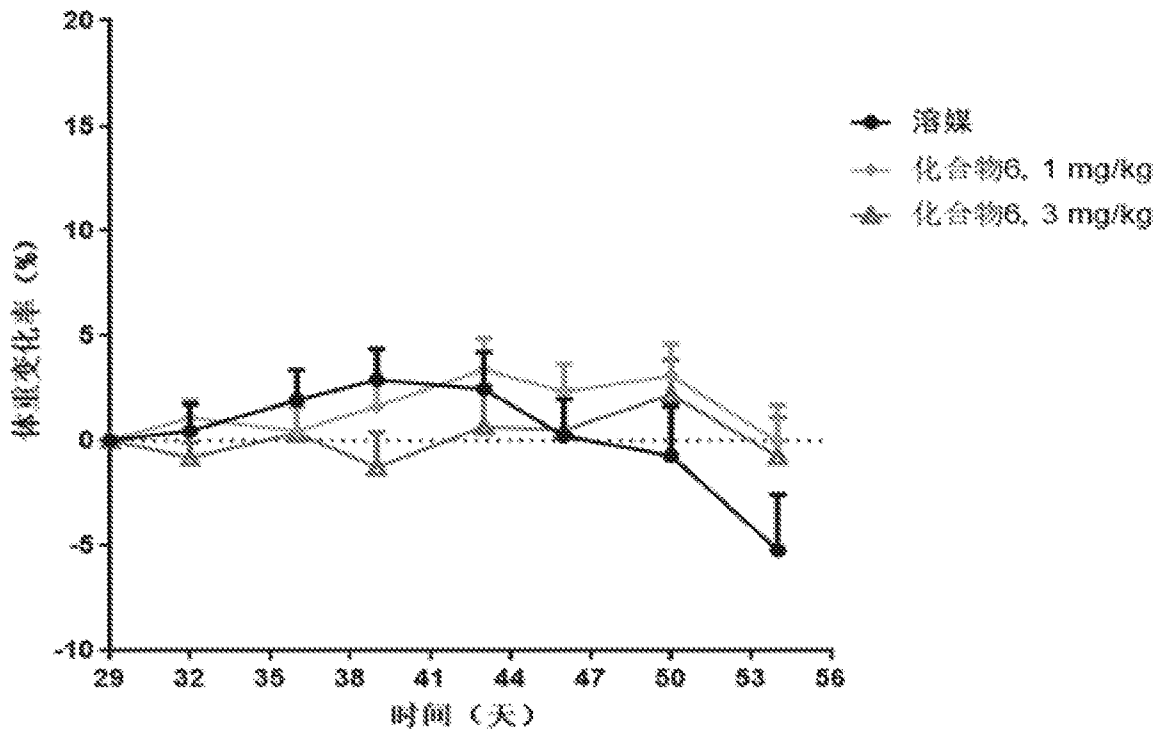


图 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/088181

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 471/04(2006.01)i; C07D 401/10(2006.01)i; A61K 31/4375(2006.01)i; A61P 35/00(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) C07D471/-, C07D401/-, A61K31/-, A61P35/-		
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) CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, ISI Web of Knowledge, Registry, Caplus: 南京明德新药研发有限公司, ADP核糖聚合酶, 抑制剂, 吡啶, 酰胺, 癌症, ADP ribose polymerase, PARP, inhibitors, pyrimidine, morpholine, piperidine, amino, cancer, tumor		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2021260092 A1 (ASTRAZENECA AB) 30 December 2021 (2021-12-30) abstract, claims 1-35	1-28
PX	WO 2022074124 A1 (ASTRAZENECA AB) 14 April 2022 (2022-04-14) description, page 3	1-28
PX	WO 2022074617 A1 (ASTRAZENECA UK LIMITED et al.) 14 April 2022 (2022-04-14) description, page 45-50, and synthetic embodiments 1-32	1-28
X	WO 2021013735 A1 (ASTRAZENECA AB) 28 January 2021 (2021-01-28) abstract, embodiments 11, 15, 18, 22, 23, 25 and 27, and claims 16-37	1-28
X	WO 2009053373 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV et al.) 30 April 2009 (2009-04-30) abstract, claim 1, and embodiment B14	1-28
X	CN 102341394 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 01 February 2012 (2012-02-01) abstract, and claim 1	1-28
X	CN 107849040 A (JE IL PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 27 March 2018 (2018-03-27) abstract, and claim 1	1-28
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 "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 20 June 2022		Date of mailing of the international search report 20 July 2022
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/088181

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2005171101 A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 04 August 2005 (2005-08-04) abstract, and claim 1	1-28
.....		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/088181

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2021260092	A1	30 December 2021	US	2022009901	A1	13 January 2022
				UY	39296	A	31 December 2021
WO	2022074124	A1	14 April 2022	None			
WO	2022074617	A1	14 April 2022	None			
WO	2021013735	A1	28 January 2021	US	2021040084	A1	11 February 2021
				AU	2020318599	A1	10 March 2022
				UY	38793	A	26 February 2021
				CR	20220070	A	21 March 2022
				BR	112022000534	A2	10 May 2022
				AR	119424	A1	15 December 2021
				IL	289534	D0	01 March 2022
				KR	20220035941	A	22 March 2022
				CN	114144413	A	04 March 2022
				DO	P2022000006	A	15 March 2022
				CO	2022001590	A2	18 March 2022
				TW	202116750	A	01 May 2021
				CA	3145644	A1	28 January 2021
				EP	3999506	A1	25 May 2022
WO	2009053373	A1	30 April 2009	PL	2215075	T3	30 April 2014
				US	2010222348	A1	02 September 2010
				ES	2448870	T3	17 March 2014
				EP	2215075	A1	11 August 2010
				JP	2011500758	A	06 January 2011
CN	102341394	A	01 February 2012	CR	20110452	A	28 February 2012
				JP	2012515786	A	12 July 2012
				US	2013274239	A1	17 October 2013
				CL	2011001754	A1	20 January 2012
				AU	2010206744	A1	04 August 2011
				SG	172958	A1	29 August 2011
				CA	2750106	A1	29 July 2010
				DO	P2011000237	A	15 September 2011
				EP	2389379	A1	30 November 2011
				US	2015031652	A1	29 January 2015
				CO	6410305	A2	30 March 2012
				US	2011158989	A1	30 June 2011
				EA	201170963	A1	30 March 2012
				KR	20110107396	A	30 September 2011
				BR	PI1007358	A2	06 March 2018
				MY	152386	A	15 September 2014
				IL	213993	D0	31 August 2011
				MX	2011007741	A	06 September 2011
				PE	18 April 2012	A1	04 May 2012
				TN	2011000339	A1	27 March 2013
				NZ	594322	A	25 January 2013
US	2010190763	A1	29 July 2010				
US	2012122835	A1	17 May 2012				
MA	33053	B1	01 February 2012				
EC	SP11011284	A	31 October 2011				
WO	2010085570	A1	29 July 2010				

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/088181

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	107849040	A	27 March 2018	RU	2017146130	A	16 July 2019
				PL	3312177	T3	02 November 2021
				DK	3312177	T3	05 July 2021
				AU	2016276806	A1	04 January 2018
				KR	20160144916	A	19 December 2016
				JP	2018521033	A	02 August 2018
				JP	2019163287	A	26 September 2019
				CL	2017003138	A1	15 June 2018
				ZA	201708663	B	24 April 2019
				PT	3312177	T	17 May 2021
				NZ	738187	A	29 March 2019
				PH	12017502228	A1	11 June 2018
				CA	2990277	A1	15 December 2016
				MX	2017016013	A	20 April 2018
				ES	2870203	T3	26 October 2021
				WO	2016200101	A2	15 December 2016
				US	2018162834	A1	14 June 2018
EP	3312177	A2	25 April 2018				
US	2005171101	A1	04 August 2005	AU	PS137402	A0	09 May 2002
				CA	2480384	A1	02 October 2003
				EP	1487800	A1	22 December 2004
				WO	03080581	A1	02 October 2003
				JP	2005521698	A	21 July 2005

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/088181

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 471/04(2006.01)i; C07D 401/10(2006.01)i; A61K 31/4375(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i</p> <p>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</p>																										
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D471/-, C07D401/-, A61K31/-, A61P35/-</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>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))</p> <p>CNPAT, CNKI, WPI, EP0DOC, ISI Web of Knowledge, Registry, Caplus: 南京明德新药研发有限公司, ADP核糖聚合酶, 抑制剂, 吡啶, 酰胺, 癌症, ADP ribose polymerase, PARP, inhibitors, pyrimidine, morpholine, piperidine, amino, cancer, tumor</p>																										
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2021260092 A1 (ASTRAZENECA AB) 2021年12月30日 (2021 - 12 - 30) 摘要, 权利要求1-35</td> <td>1-28</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2022074124 A1 (ASTRAZENECA AB) 2022年4月14日 (2022 - 04 - 14) 说明书第3页</td> <td>1-28</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2022074617 A1 (ASTRAZENECA UK LIMITED 等) 2022年4月14日 (2022 - 04 - 14) 说明书第45-50页, 合成实施例1-32</td> <td>1-28</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2021013735 A1 (ASTRAZENECA AB) 2021年1月28日 (2021 - 01 - 28) 摘要, 实施例11、15、18、22、23、25、27, 权利要求16-37</td> <td>1-28</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2009053373 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV 等) 2009年4月30日 (2009 - 04 - 30) 摘要, 权利要求1, 实施例B14</td> <td>1-28</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 102341394 A (武田药品工业株式会社) 2012年2月1日 (2012 - 02 - 01) 摘要, 权利要求1</td> <td>1-28</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 107849040 A (第一药品株式会社) 2018年3月27日 (2018 - 03 - 27) 摘要, 权利要求1</td> <td>1-28</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	WO 2021260092 A1 (ASTRAZENECA AB) 2021年12月30日 (2021 - 12 - 30) 摘要, 权利要求1-35	1-28	PX	WO 2022074124 A1 (ASTRAZENECA AB) 2022年4月14日 (2022 - 04 - 14) 说明书第3页	1-28	PX	WO 2022074617 A1 (ASTRAZENECA UK LIMITED 等) 2022年4月14日 (2022 - 04 - 14) 说明书第45-50页, 合成实施例1-32	1-28	X	WO 2021013735 A1 (ASTRAZENECA AB) 2021年1月28日 (2021 - 01 - 28) 摘要, 实施例11、15、18、22、23、25、27, 权利要求16-37	1-28	X	WO 2009053373 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV 等) 2009年4月30日 (2009 - 04 - 30) 摘要, 权利要求1, 实施例B14	1-28	X	CN 102341394 A (武田药品工业株式会社) 2012年2月1日 (2012 - 02 - 01) 摘要, 权利要求1	1-28	X	CN 107849040 A (第一药品株式会社) 2018年3月27日 (2018 - 03 - 27) 摘要, 权利要求1	1-28
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																								
PX	WO 2021260092 A1 (ASTRAZENECA AB) 2021年12月30日 (2021 - 12 - 30) 摘要, 权利要求1-35	1-28																								
PX	WO 2022074124 A1 (ASTRAZENECA AB) 2022年4月14日 (2022 - 04 - 14) 说明书第3页	1-28																								
PX	WO 2022074617 A1 (ASTRAZENECA UK LIMITED 等) 2022年4月14日 (2022 - 04 - 14) 说明书第45-50页, 合成实施例1-32	1-28																								
X	WO 2021013735 A1 (ASTRAZENECA AB) 2021年1月28日 (2021 - 01 - 28) 摘要, 实施例11、15、18、22、23、25、27, 权利要求16-37	1-28																								
X	WO 2009053373 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV 等) 2009年4月30日 (2009 - 04 - 30) 摘要, 权利要求1, 实施例B14	1-28																								
X	CN 102341394 A (武田药品工业株式会社) 2012年2月1日 (2012 - 02 - 01) 摘要, 权利要求1	1-28																								
X	CN 107849040 A (第一药品株式会社) 2018年3月27日 (2018 - 03 - 27) 摘要, 权利要求1	1-28																								
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <p>* 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 “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</p>																										
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2022年6月20日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2022年7月20日</p>																								
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>李冰</p> <p>电话号码 86-(10)-53962156</p>																								

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
X	US 2005171101 A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 2005年8月4日 (2005 - 08 - 04) 摘要, 权利要求1	1-28

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/088181

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)
WO	2021260092	A1	2021年12月30日	US	2022009901	A1	2022年1月13日
				UY	39296	A	2021年12月31日
WO	2022074124	A1	2022年4月14日	无			
WO	2022074617	A1	2022年4月14日	无			
WO	2021013735	A1	2021年1月28日	US	2021040084	A1	2021年2月11日
				AU	2020318599	A1	2022年3月10日
				UY	38793	A	2021年2月26日
				CR	20220070	A	2022年3月21日
				BR	112022000534	A2	2022年5月10日
				AR	119424	A1	2021年12月15日
				IL	289534	D0	2022年3月1日
				KR	20220035941	A	2022年3月22日
				CN	114144413	A	2022年3月4日
				DO	P2022000006	A	2022年3月15日
				CO	2022001590	A2	2022年3月18日
				TW	202116750	A	2021年5月1日
				CA	3145644	A1	2021年1月28日
				EP	3999506	A1	2022年5月25日
WO	2009053373	A1	2009年4月30日	PL	2215075	T3	2014年4月30日
				US	2010222348	A1	2010年9月2日
				ES	2448870	T3	2014年3月17日
				EP	2215075	A1	2010年8月11日
				JP	2011500758	A	2011年1月6日
CN	102341394	A	2012年2月1日	CR	20110452	A	2012年2月28日
				JP	2012515786	A	2012年7月12日
				US	2013274239	A1	2013年10月17日
				CL	2011001754	A1	2012年1月20日
				AU	2010206744	A1	2011年8月4日
				SG	172958	A1	2011年8月29日
				CA	2750106	A1	2010年7月29日
				DO	P2011000237	A	2011年9月15日
				EP	2389379	A1	2011年11月30日
				US	2015031652	A1	2015年1月29日
				CO	6410305	A2	2012年3月30日
				US	2011158989	A1	2011年6月30日
				EA	201170963	A1	2012年3月30日
				KR	20110107396	A	2011年9月30日
				BR	PI1007358	A2	2018年3月6日
				MY	152386	A	2014年9月15日
				IL	213993	D0	2011年8月31日
				MX	2011007741	A	2011年9月6日
				PE	20120418	A1	2012年5月4日
				TN	2011000339	A1	2013年3月27日
				NZ	594322	A	2013年1月25日
				US	2010190763	A1	2010年7月29日
				US	2012122835	A1	2012年5月17日
				MA	33053	B1	2012年2月1日
				EC	SP11011284	A	2011年10月31日
				WO	2010085570	A1	2010年7月29日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/088181

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	107849040	A	2018年3月27日	RU	2017146130	A	2019年7月16日
				PL	3312177	T3	2021年11月2日
				DK	3312177	T3	2021年7月5日
				AU	2016276806	A1	2018年1月4日
				KR	20160144916	A	2016年12月19日
				JP	2018521033	A	2018年8月2日
				JP	2019163287	A	2019年9月26日
				CL	2017003138	A1	2018年6月15日
				ZA	201708663	B	2019年4月24日
				PT	3312177	T	2021年5月17日
				NZ	738187	A	2019年3月29日
				PH	12017502228	A1	2018年6月11日
				CA	2990277	A1	2016年12月15日
				MX	2017016013	A	2018年4月20日
				ES	2870203	T3	2021年10月26日
				WO	2016200101	A2	2016年12月15日
				US	2018162834	A1	2018年6月14日
EP	3312177	A2	2018年4月25日				
US	2005171101	A1	2005年8月4日	AU	PS137402	A0	2002年5月9日
				CA	2480384	A1	2003年10月2日
				EP	1487800	A1	2004年12月22日
				WO	03080581	A1	2003年10月2日
				JP	2005521698	A	2005年7月21日