

(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 8 月 11 日 (11.08.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/166991 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01) *A61K 31/44* (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/075562

(22) 国际申请日: 2022 年 2 月 8 日 (08.02.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202110172933.9 2021年2月8日 (08.02.2021) CN

202110934819.5 2021年8月13日 (13.08.2021) CN

202111076891.5 2021年9月14日 (14.09.2021) CN

202111204272.X 2021年10月15日 (15.10.2021) CN

202111593525.7 2021年12月23日 (23.12.2021) 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: 陆剑宇 (LU, Jianyu); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。 丁照中 (DING, Charles Z.); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。 贺辉君 (HE, Huijun); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。 胡利红 (HU, Lihong); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。 黄元源 (HUANG, Yuanyuan); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。 黎健 (LI, Jian); 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, 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:

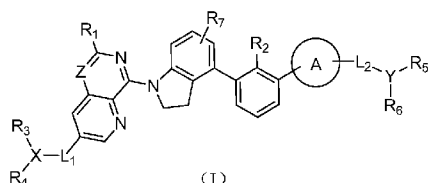
- 关于申请人有权申请并被授予专利 (细则 4.17(ii))
- 发明人资格 (细则 4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第 21 条 (3))。

(54) Title: INDOLINE COMPOUND

(54) 发明名称: 吲哚啉类化合物



(57) Abstract: An indoline compound. Specifically disclosed is an application of a compound represented by formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof in the preparation of drugs for treating related diseases.

(57) 摘要: 一类吲哚啉类化合物, 具体公开了式(I)所示化合物以及其药学上可接受的盐在制备治疗相关疾病药物中的应用。

WO 2022/166991 A1

吲哚啉类化合物

本申请主张如下优先权：

CN202110172933.9，申请日 2021 年 02 月 08 日；

CN202110934819.5，申请日 2021 年 08 月 13 日；

CN202111076891.5，申请日 2021 年 09 月 14 日；

CN202111204272.X，申请日 2021 年 10 月 15 日；

CN202111593525.7，申请日 2021 年 12 月 23 日。

技术领域

本发明涉及一类新的吲哚啉类化合物，具体涉及式 (I) 化合物及其药学上可接受的盐在制备治疗相关疾病药物中的应用。

背景技术

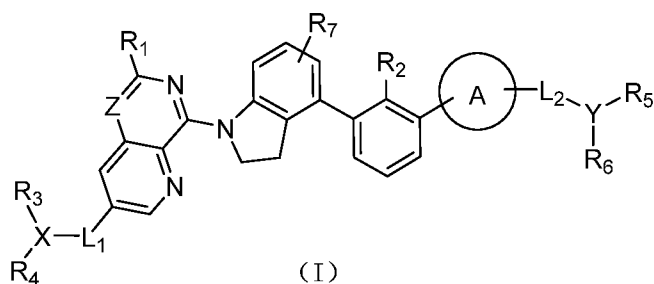
PD-1 全称是程序性死亡受体 1，英文名字为 **programmed death 1**，是一种重要的免疫抑制分子，为 CD28 超家族成员。PD-L1 全称是程序性死亡受体-配体 1，英文名字 **programmed cell death-Ligand 1**，是一种 40kD 的跨膜蛋白，由 CD274 基因编码。PD-L1 可被诱导表达于 T 细胞、B 细胞、树突细胞、巨噬细胞、间充质干细胞、骨髓来源的肥大细胞和非造血细胞的表面上，在干扰素及其他炎症因子刺激应答的肿瘤组织和其他组织中都可能会迅速上调。PD-1/PD-L1 通路激活后，在癌症、妊娠、组织移植以及自身免疫病中抑制免疫系统。此外，PD-L1 还能与 CD80 结合，竞争性抑制 CD80 与配体结合的 T 细胞激活通路，成为 PD-L1 抑制 T 细胞活性的另一机制。

在正常情况下，PD-1/PD-L1 信号通路可以放置免疫系统对组织的过度攻击而诱导的过度炎症、自身免疫疾病。在非正常情况下，如肿瘤组织及慢性 HBV 感染组织内，存在 PD-L1 过度表达的情况。PD-1/PD-L1 的过表达及信号通路激活抑制了功能性 T 细胞的活化及增殖，抑制抗肿瘤免疫反应，使得免疫系统对肿瘤的发展失去抑制作用，进而加速肿瘤的发展与恶化。针对该通路已经有多种药物获批。其中，PD-L1 单克隆抗体，如 **Atezolizumab** 已经在尿路上皮癌及非小细胞肺癌适应证尚获批，在肿瘤相关适应证上还有更多临床研究在进行中。但是，相比小分子，大分子药物在诸如组织渗透、药代动力学性质、费用及使用方式上都存在明显的缺点，因此，在 PD-1/PD-L1 信号通路上开发小分子药物依旧是未被满足的临床需求，具备广阔的市场前景。

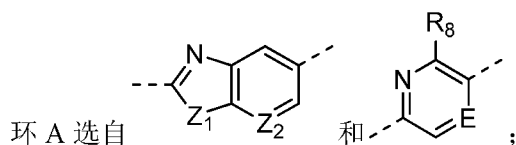
目前，百施美-施贵宝公司、Incyte 制药公司及 Gilead 制药公司均有小分子 PD-1/PD-L1 抑制剂报道。Incyte 制药公司的专利 WO2018119224 报道了该系列化合物展示了较好的细胞活性，并将化合物 INCB086550 推上了临床。尽管如此，上述小分子化合物系列在化合物的药理性质（体外活性和体内抑制肿瘤生长活性等），还有很大的改善空间；因此，在 PD-1/PD-L1 信号通路小分子抑制剂的开发上面，提示还有更大的空间及前景。

发明内容

本发明提供式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐



其中,



L_1 和 L_2 分别独立地选自 $-CH_2-$ 和 $-CH_2-NH-CH_2-$;

Z 和 E 分别独立地选自 CH 和 N;

Z_1 选自 O 和 S;

Z_2 选自 N 和 CR_9 ;

X 选自 N 和 CR_{14} ;

Y 选自 N 和 CR_{15} ;

R_1 选自 H、 CH_3 和 CHF_2 ;

R_2 选自 CH_3 和 Cl;

R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 分别独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、OH、COOH 和 $-C_{1-3}$ 烷基-COOH;

或者, R_3 、 R_4 连同它们所连接的原子一起形成氮杂环丁烷基、吡咯烷基、恶唑烷基或哌啶基, 所述氮杂环丁烷基、吡咯烷基、恶唑烷基和哌啶基分别独立任选被 1、2 或 3 个 R_{16} 取代;

或者, R_5 、 R_6 连同它们所连接的原子一起形成氮杂环丁烷基、吡咯烷基、恶唑烷基或哌啶基, 所述氮杂环丁烷基、吡咯烷基、恶唑烷基和哌啶基分别独立任选被 1、2 或 3 个 R_{16} 取代;

R_7 选自 H、F、Cl、 CH_3 和 CHF_2 ;

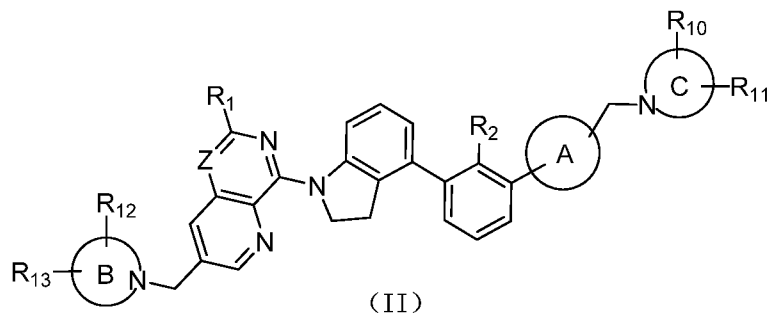
R_8 选自 $-OCH_3$ 、 $-O-CH_2-F$ 和 $-O-CH_2-CN$;

R_9 选自 H、F 和 CN;

R_{14} 和 R_{15} 分别独立地选自 H 和 C_{1-6} 烷基;

R_{16} 分别独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、OH、 $=O$ 、COOH 和 $-C_{1-3}$ 烷基-COOH。

在本发明的一些方案中, 上述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 化合物选自



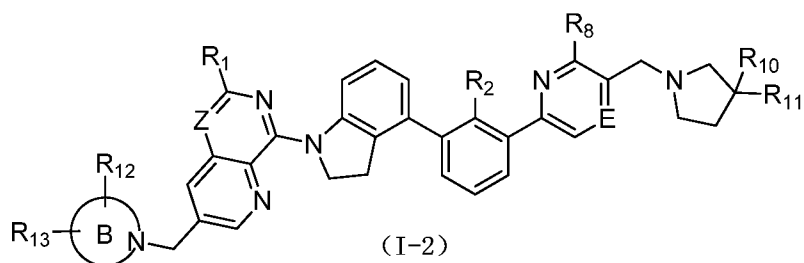
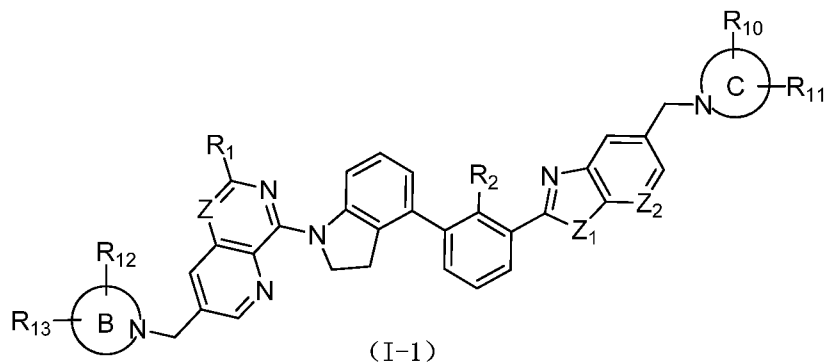
其中，

环 B 和环 C 分别独立地选自氮杂环丁烷基、吡咯烷基、恶唑烷基和哌啶基；

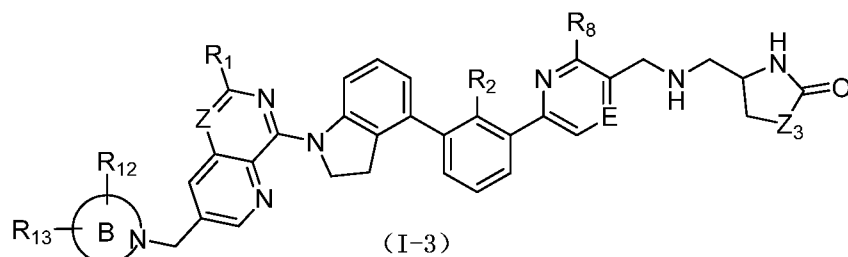
R₁₀、R₁₁、R₁₂ 和 R₁₃ 分别独立地选自 H、C₁₋₄ 烷基、OH、=O、COOH 和 -C₁₋₃ 烷基-COOH；

环 A、Z、R₁ 和 R₂ 如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其中，化合物选自



和



其中，

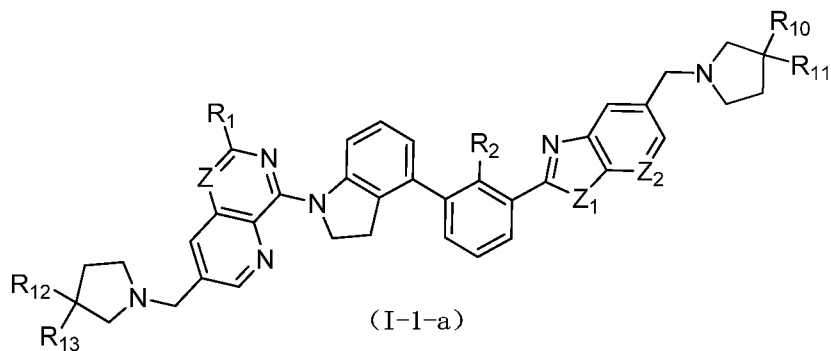
环 B 和环 C 分别独立地选自氮杂环丁烷基、吡咯烷基、恶唑烷基和哌啶基；

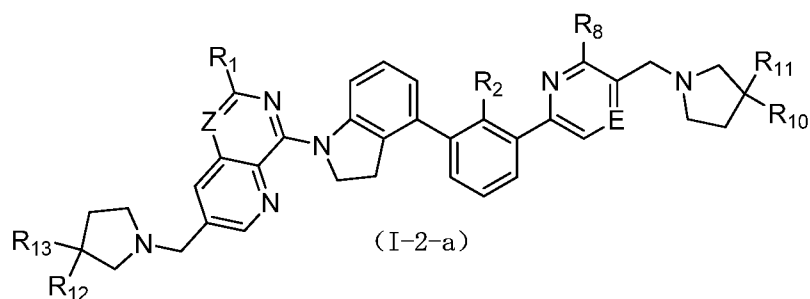
R₁₀、R₁₁、R₁₂ 和 R₁₃ 分别独立地选自 H、C₁₋₄ 烷基、OH、=O、COOH 和 -C₁₋₃ 烷基-COOH；

Z₂ 选自 CH₂ 和 O；

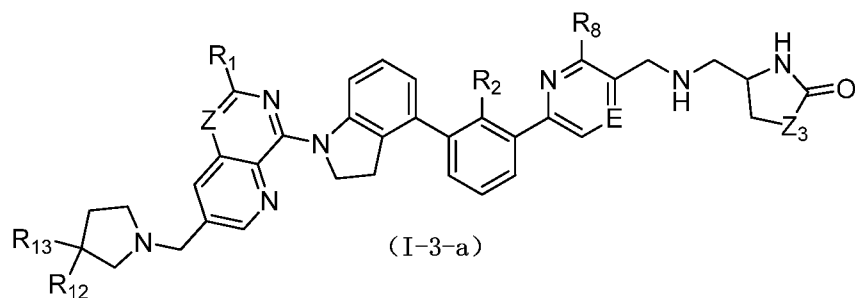
Z、Z₁、Z₂、E、R₁、R₂ 和 R₈ 如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其中，化合物选自





和



其中,

Z_3 选自 $-CH_2-$ 和 $-O-$,

R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 和 R_{13} 分别独立地选自 H、 C_{1-4} 烷基、OH、 $=O$ 、COOH 和 $-C_{1-3}$ 烷基-COOH,

Z 、 Z_1 、 Z_2 、 E 、 R_1 、 R_2 和 R_8 如本发明所定义。

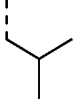
在本发明的一些方案中, 上述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, Z_1 选自 O, Z_2 选自 C(CN), 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, X 选自 N, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, Y 选自 N, 其他变量如本发明所定义。

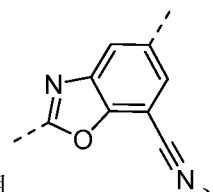
在本发明的一些方案中, 上述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_1 选自 CHF_2 , 其他变量如本发明所定义。

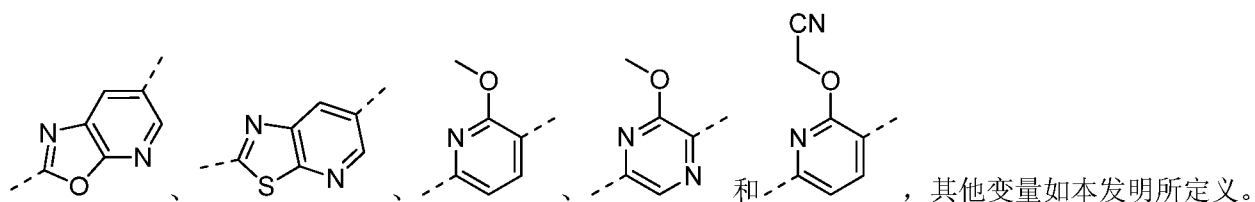
在本发明的一些方案中, 上述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 分别独立地

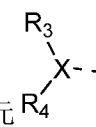
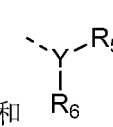
选自 H、 CH_3 、异丙基、、COOH 和 $-C_{1-3}$ 烷基-COOH, 其他变量如本发明所定义。

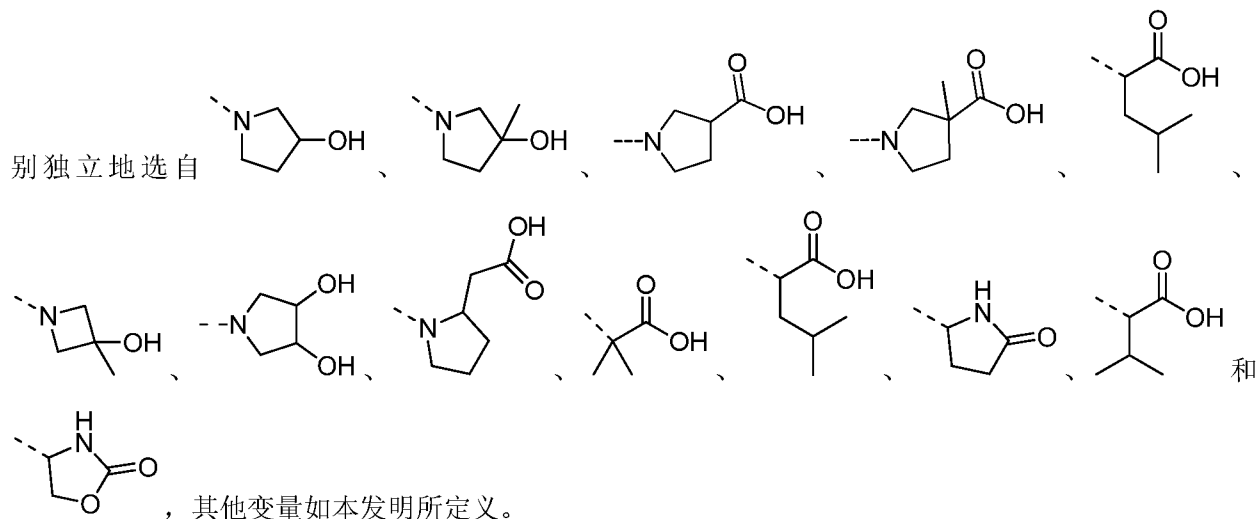
在本发明的一些方案中, 上述化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R_7 选自 H, 其他变量如本发明所定义。

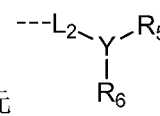
在本发明的一些方案中, 上述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 环 A 选自

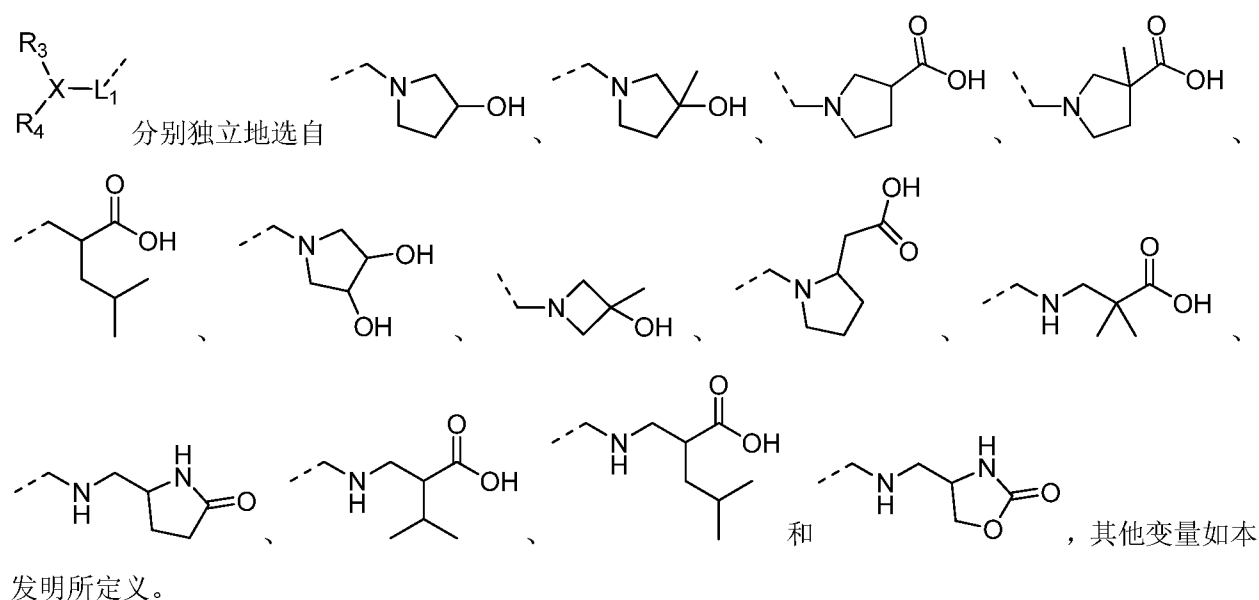


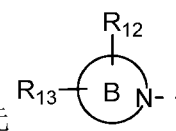


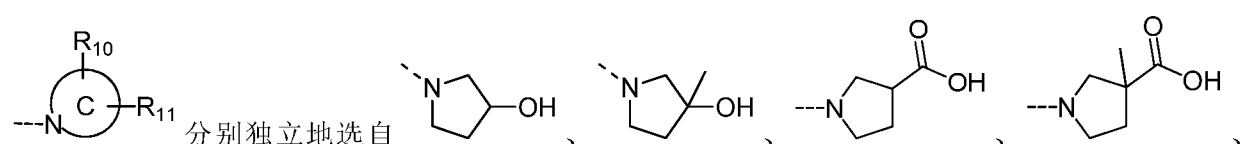
在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其中，结构单元  和  分



在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其中，结构单元  和

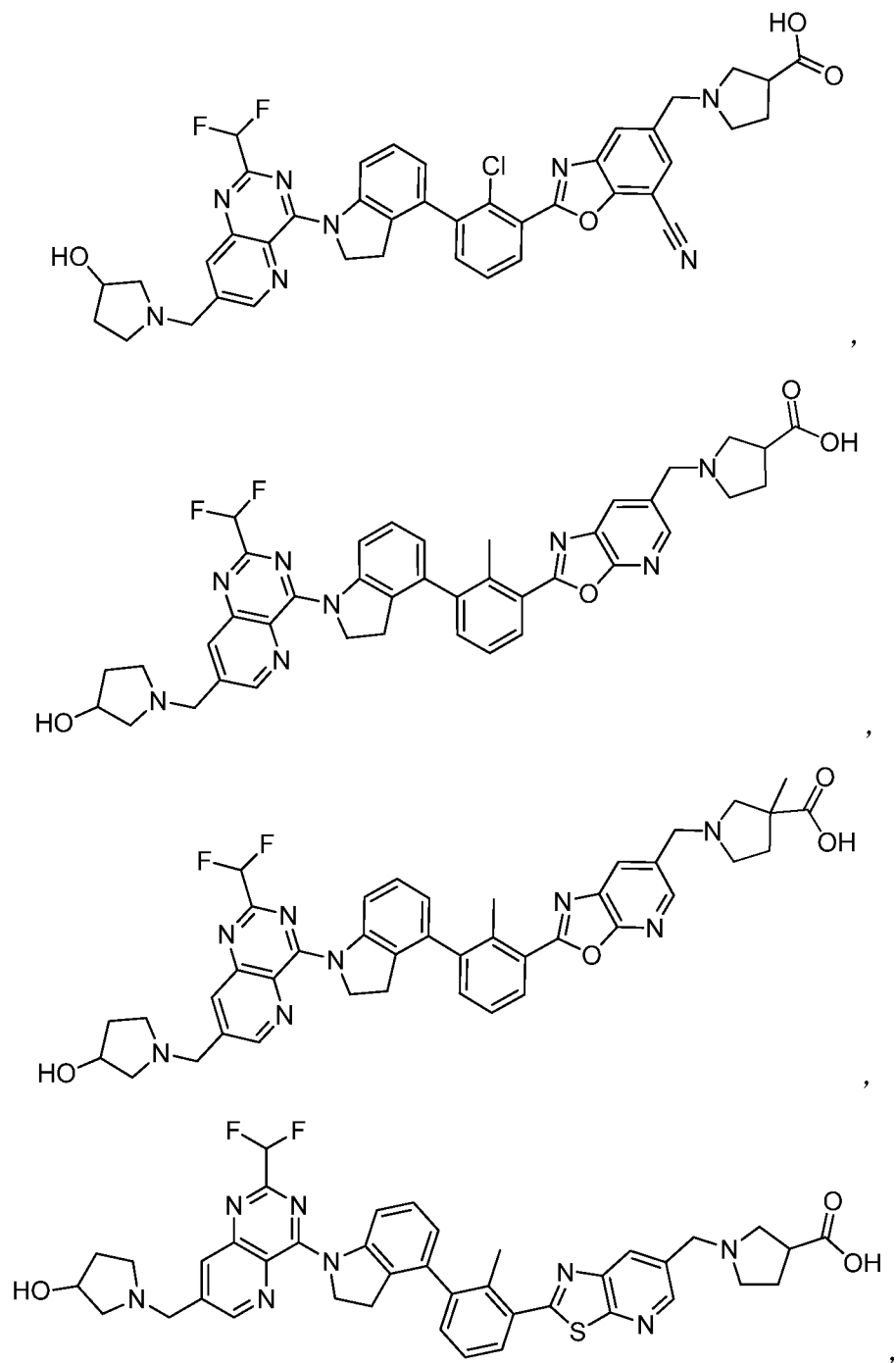


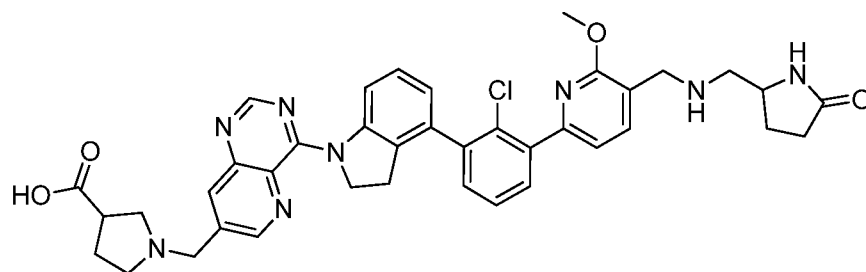
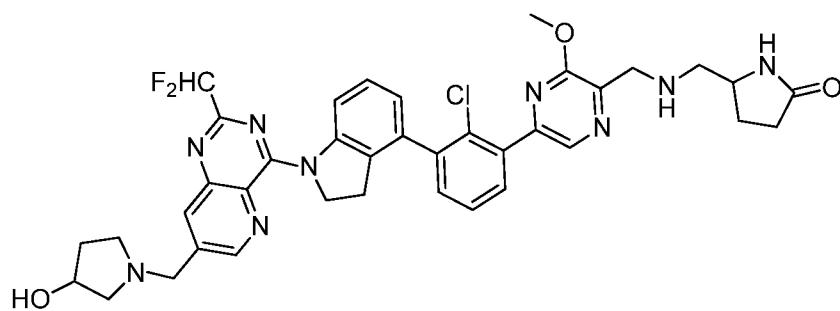
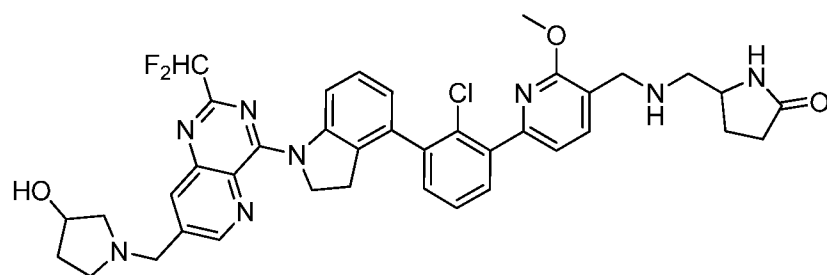
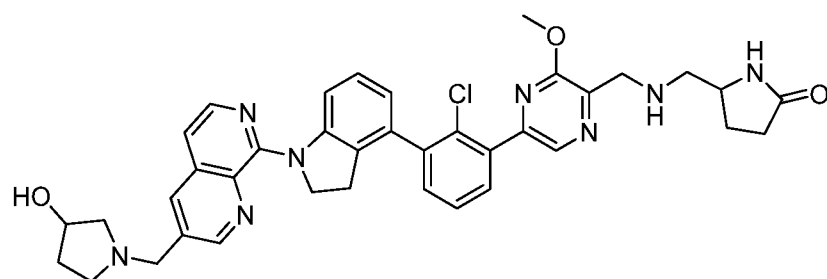
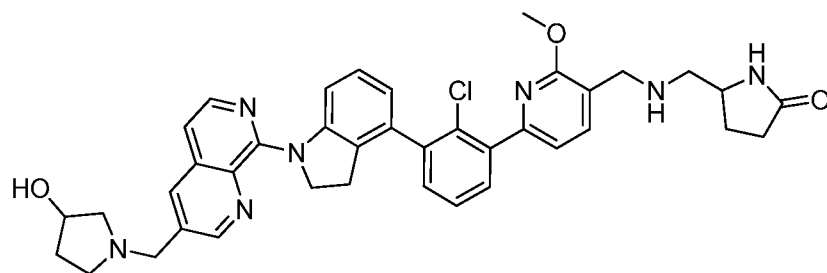
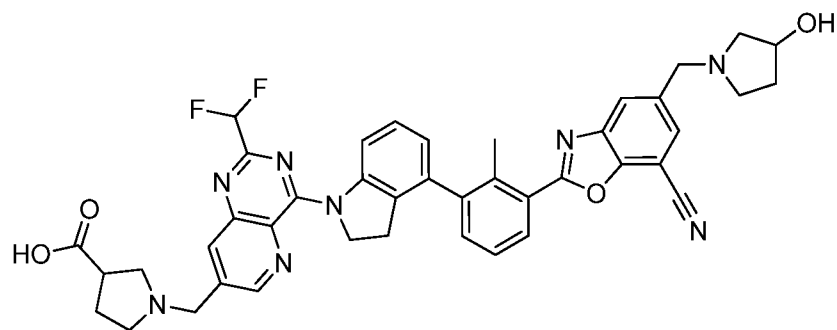
在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其中，结构单元  和

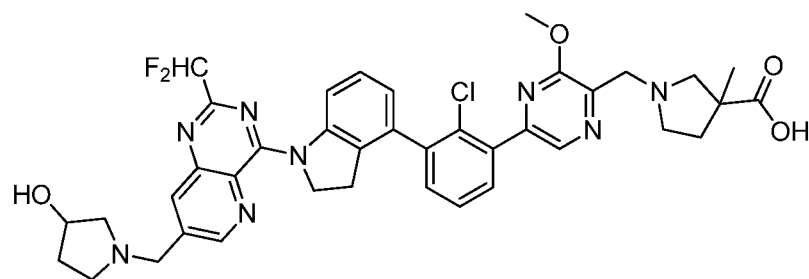
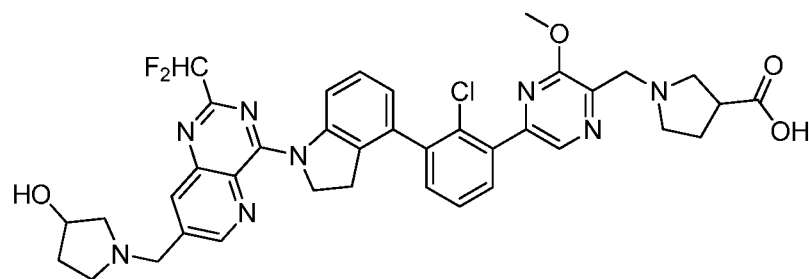
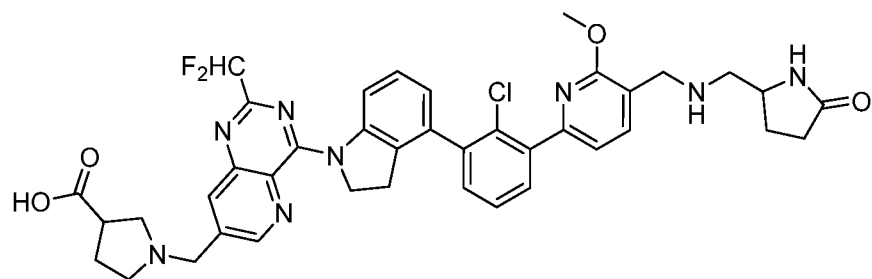
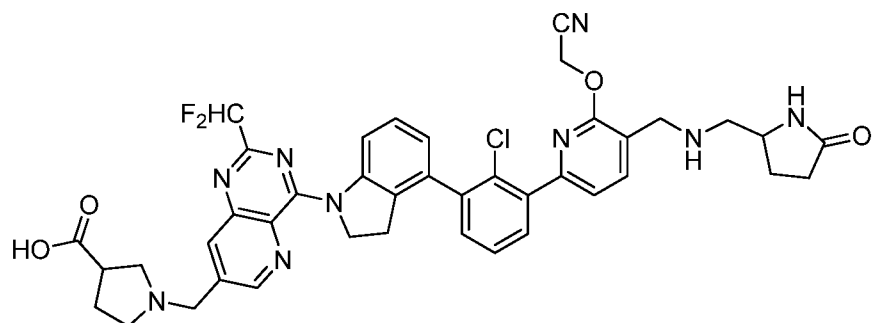
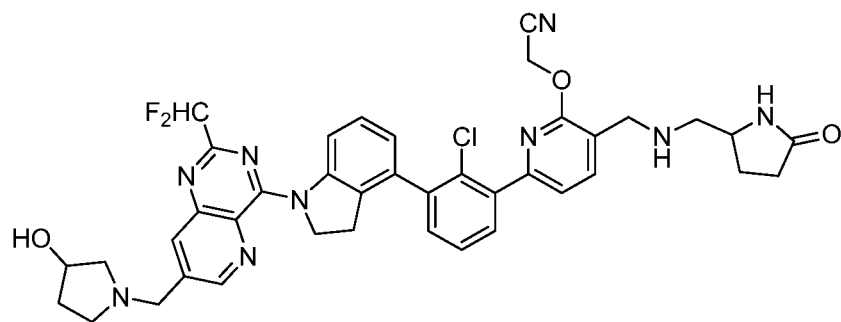
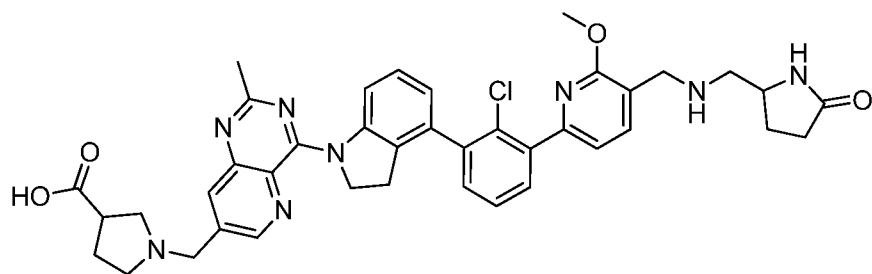


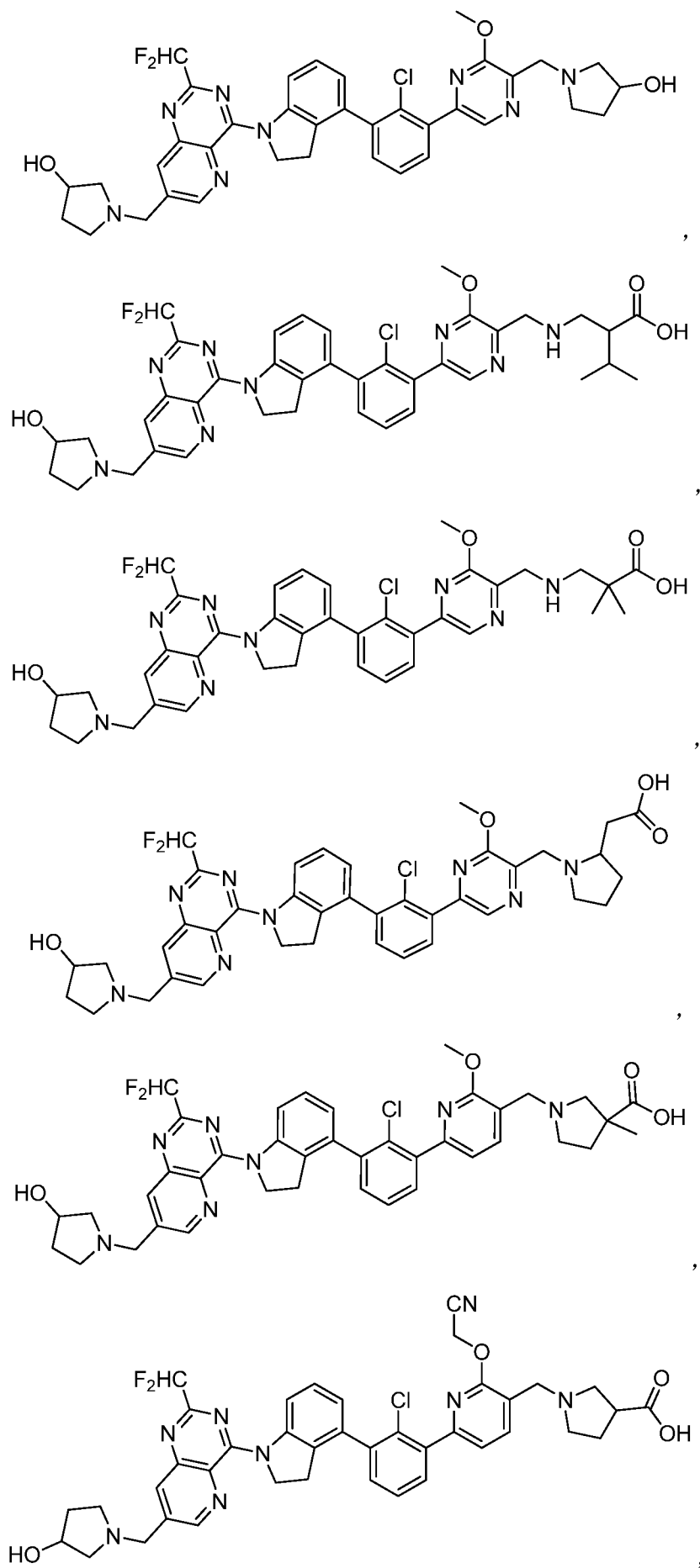


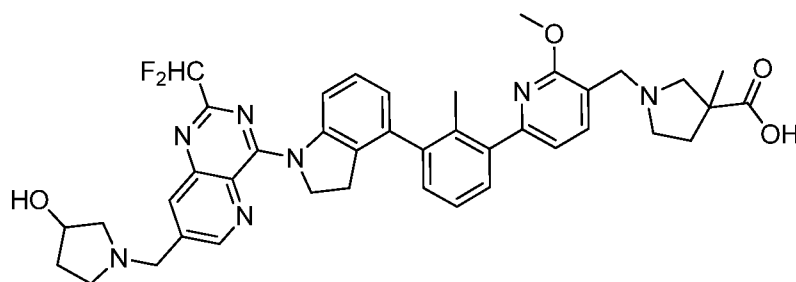
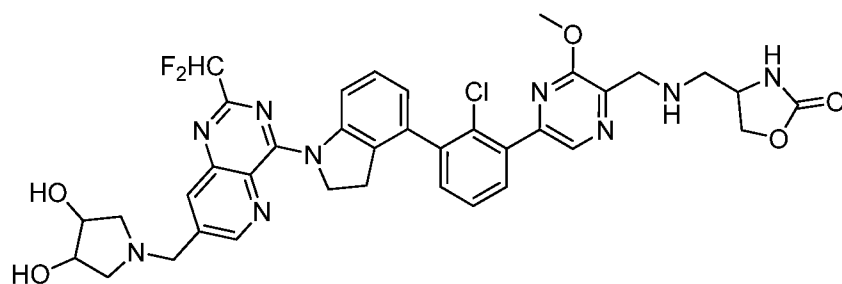
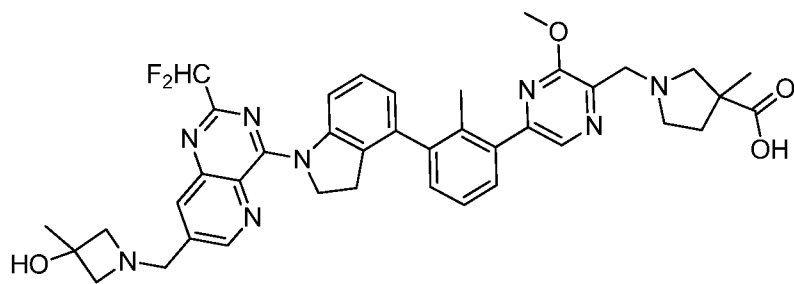
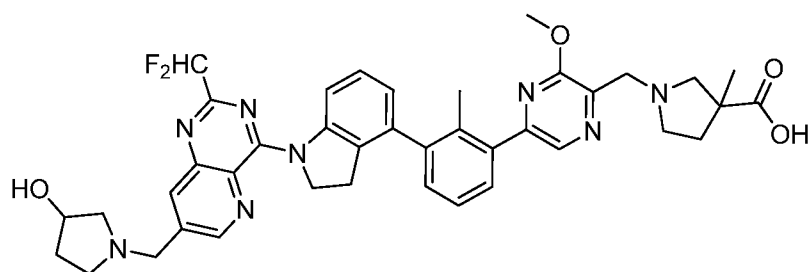
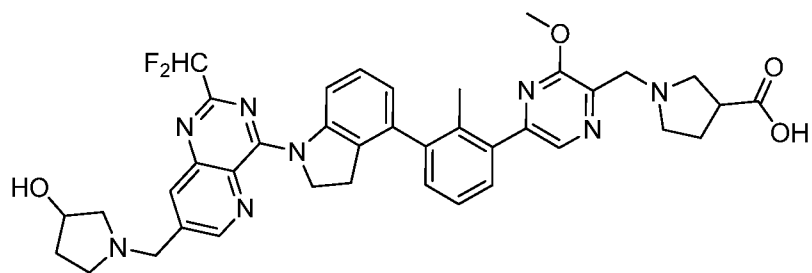
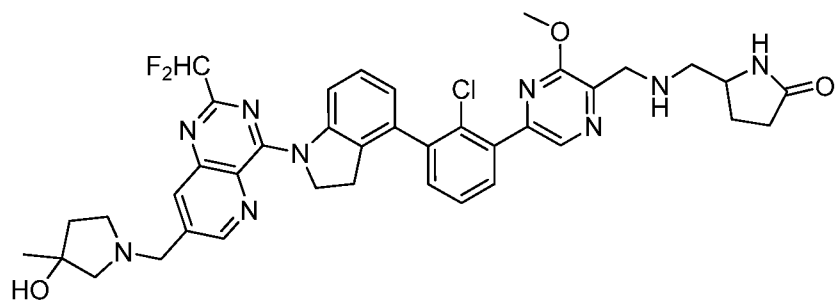
本发明还提供下式化合物或其药学上可接受的盐

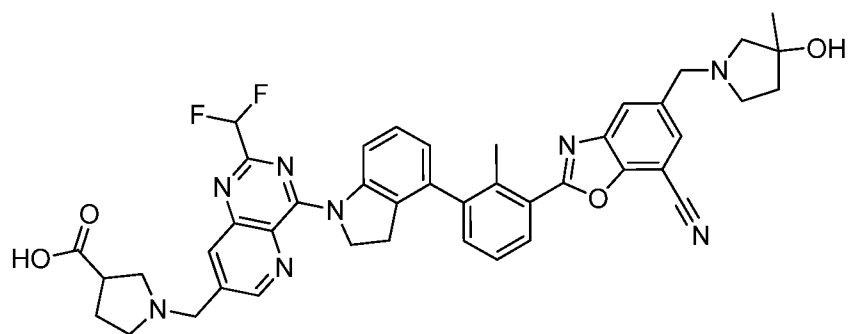
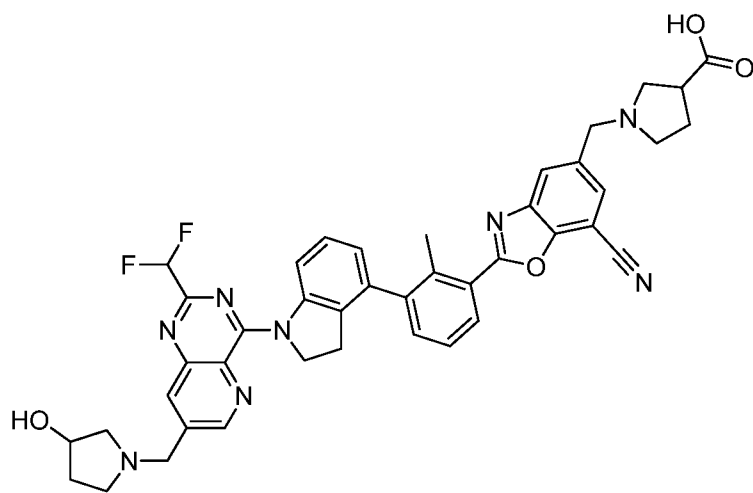
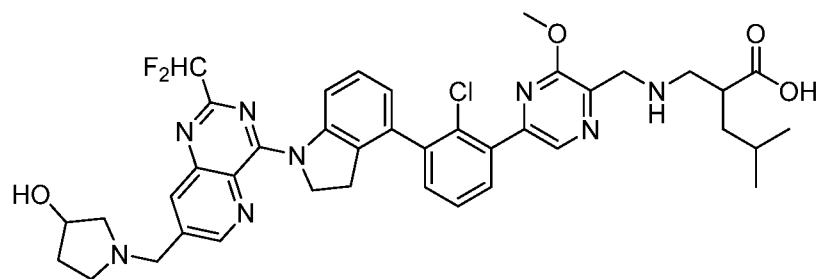




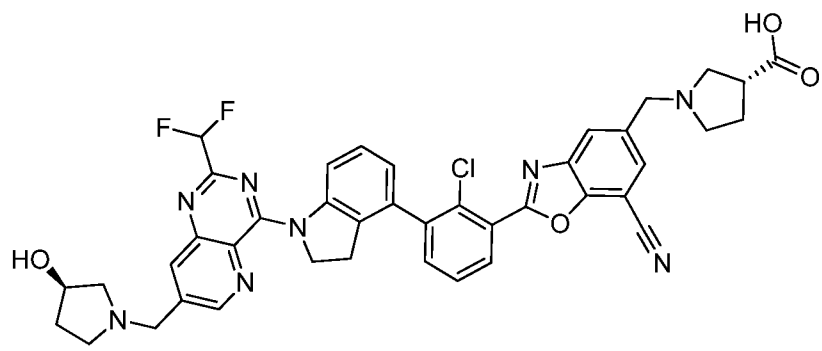


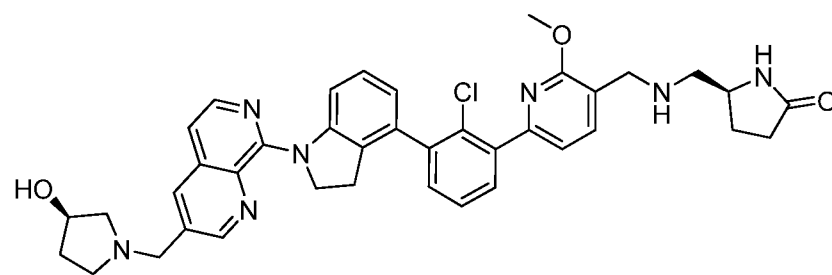
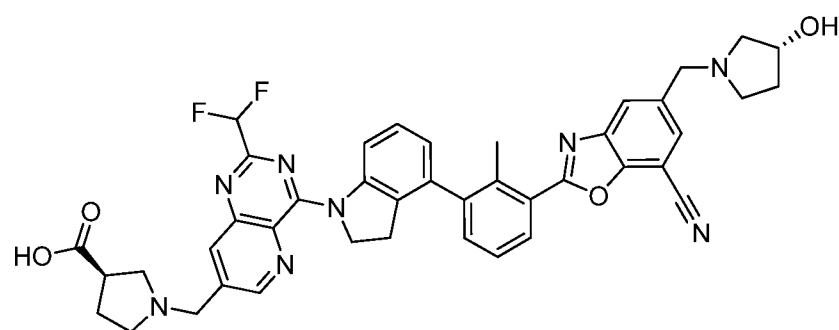
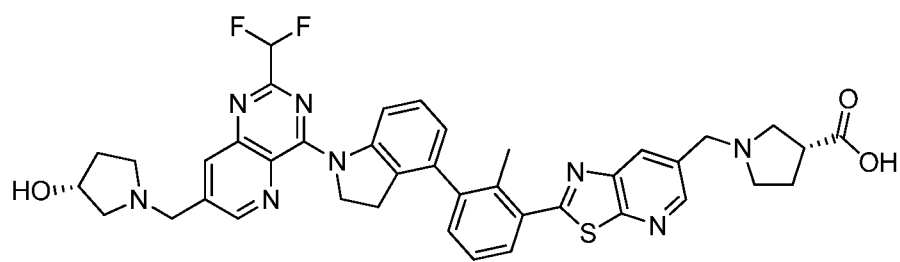
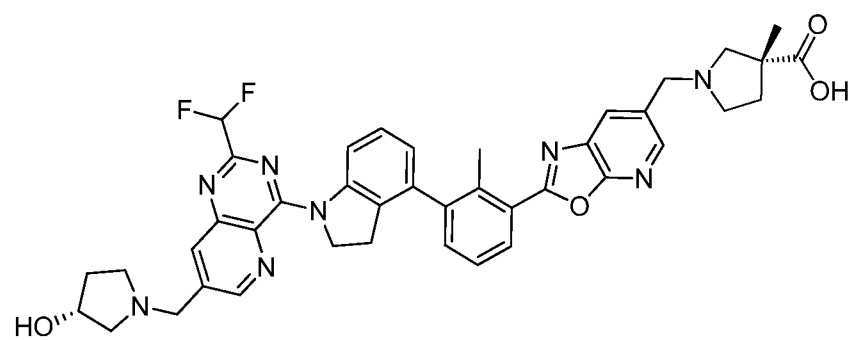
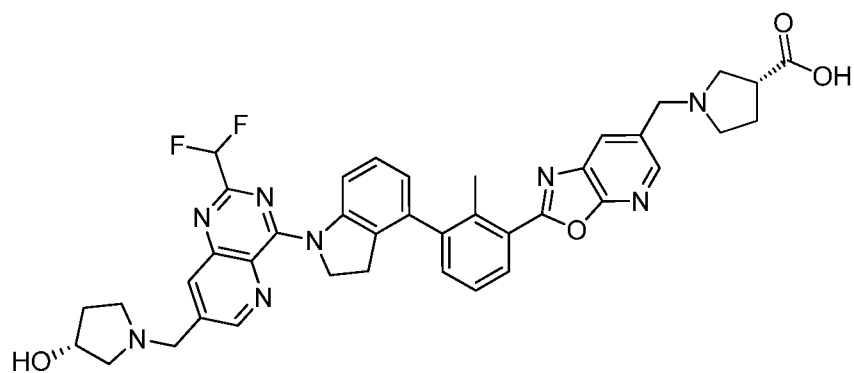




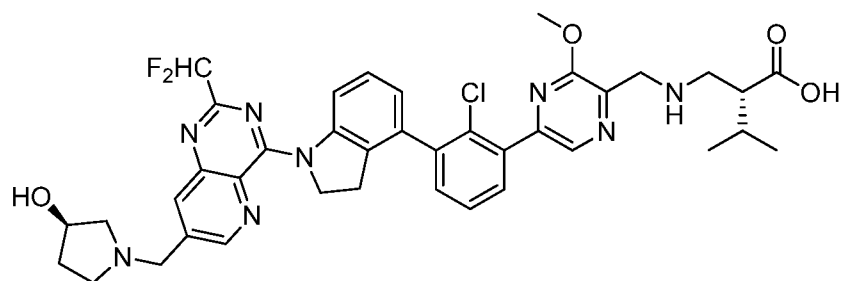
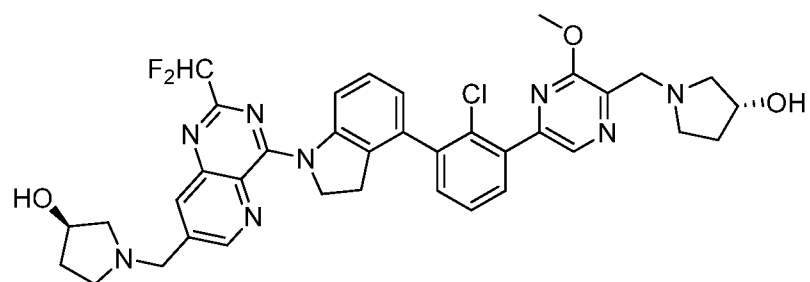
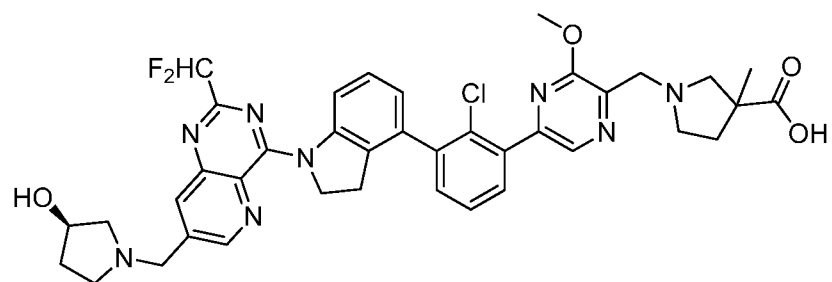
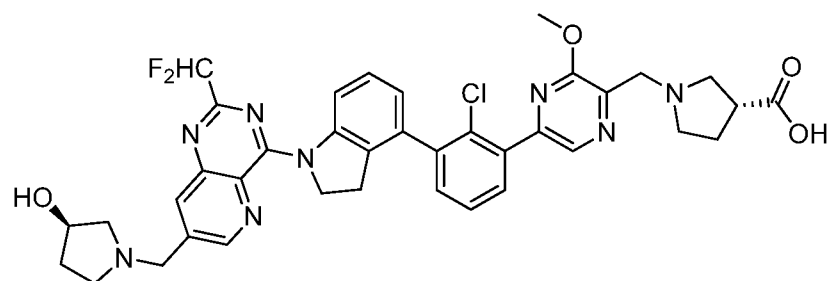
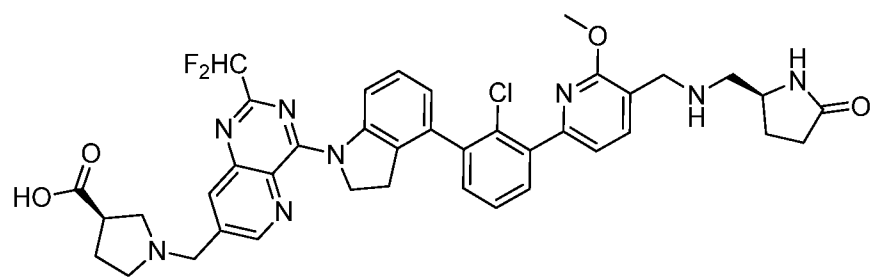
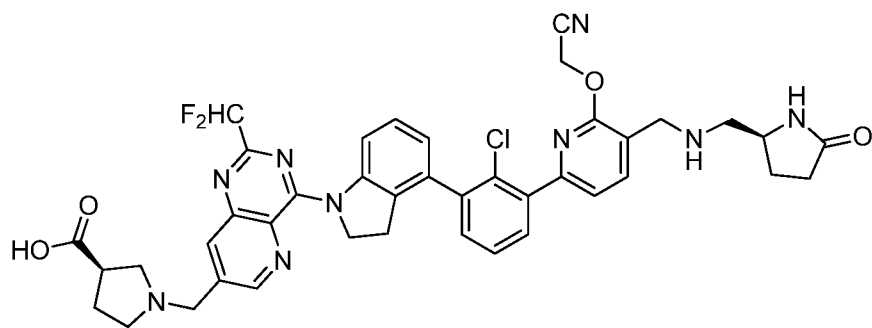


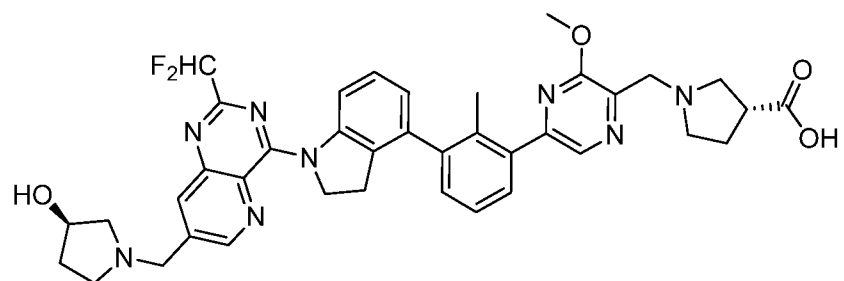
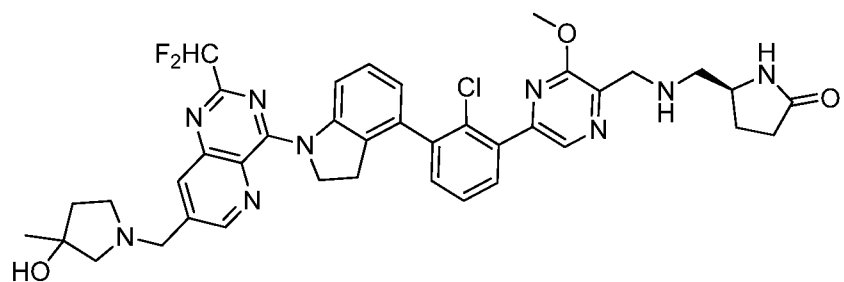
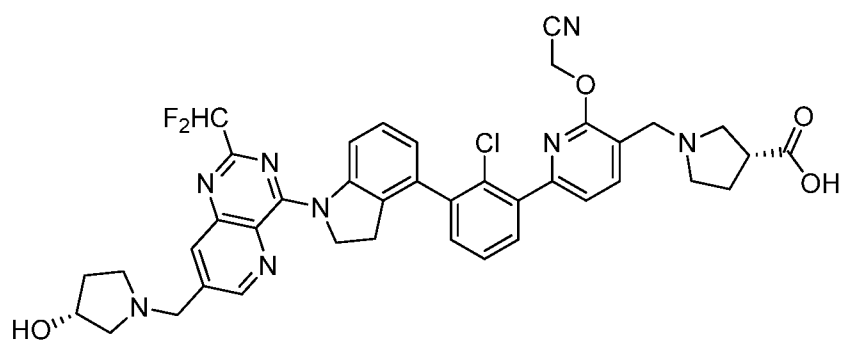
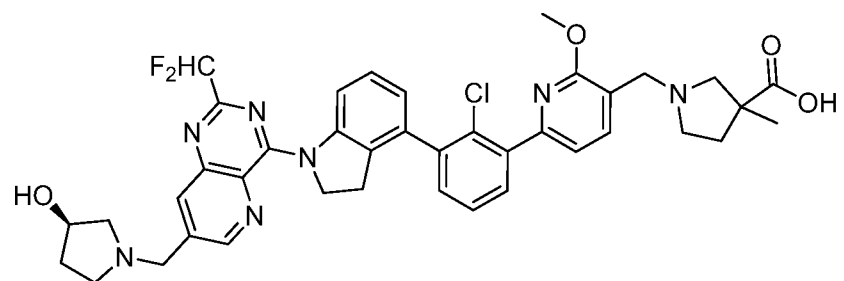
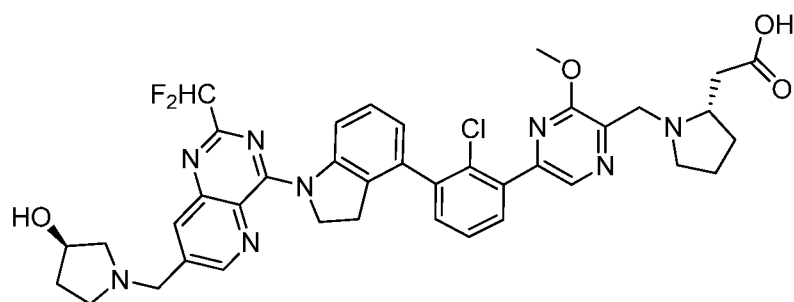
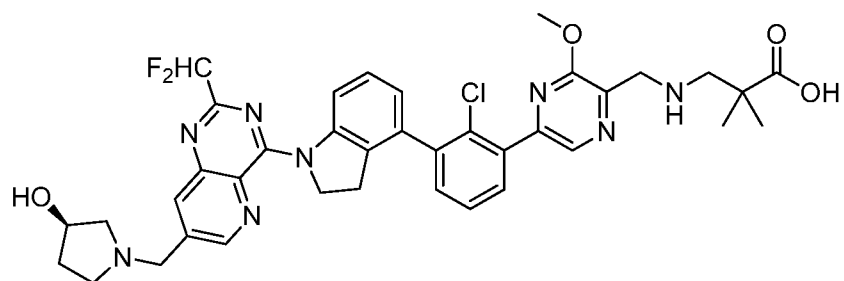
在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其中，化合物选自

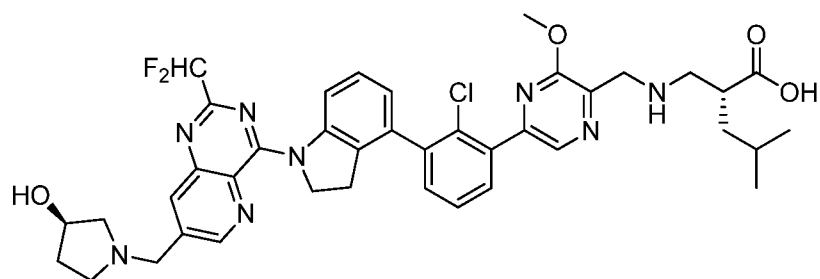
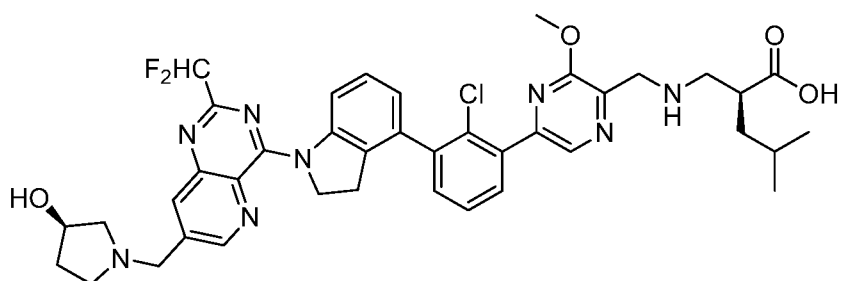
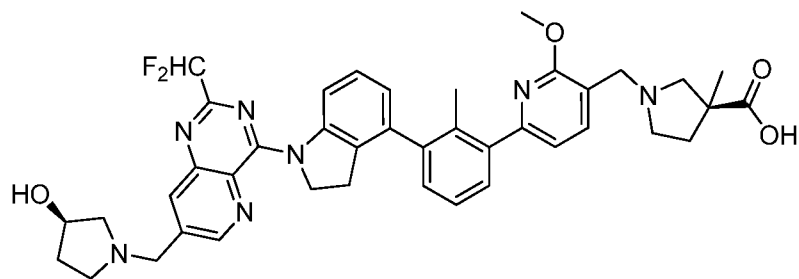
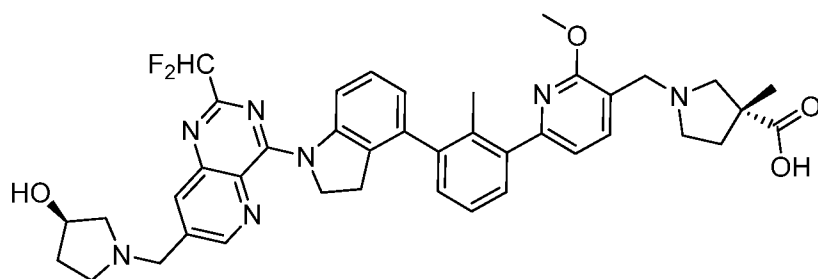
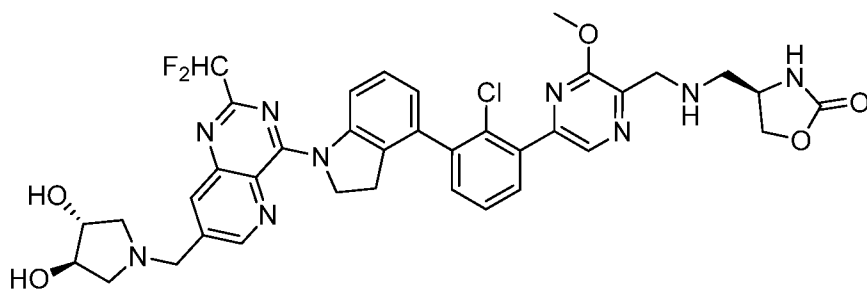
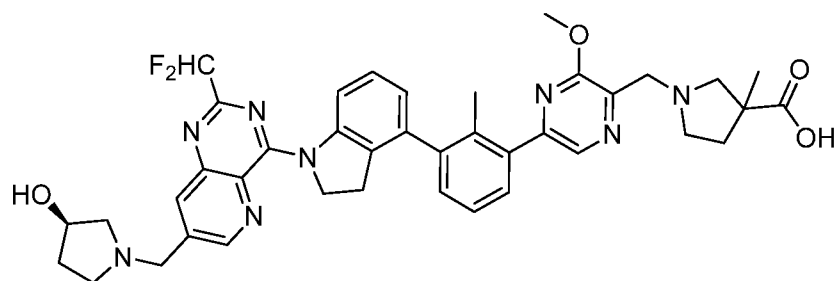


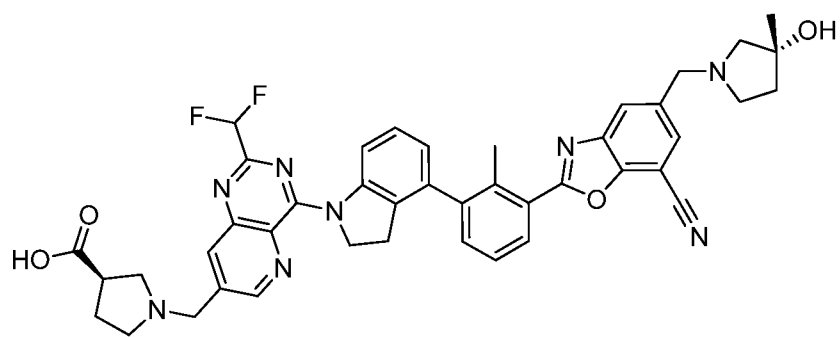
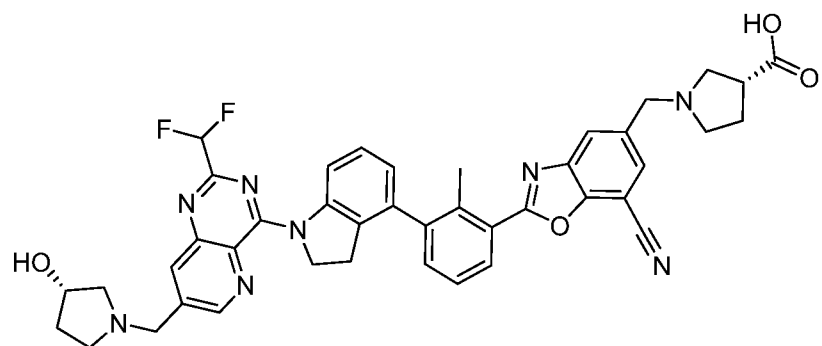
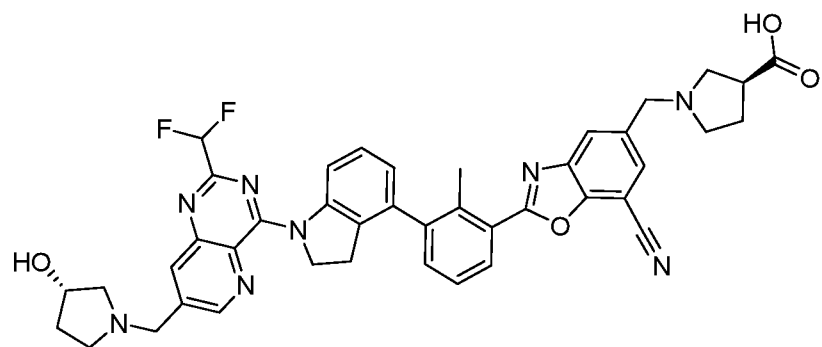
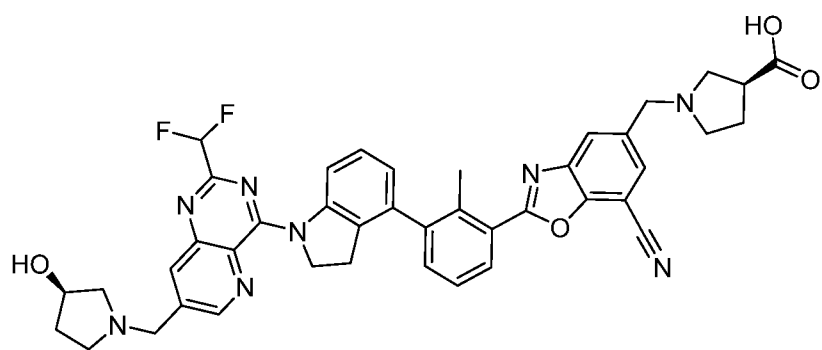
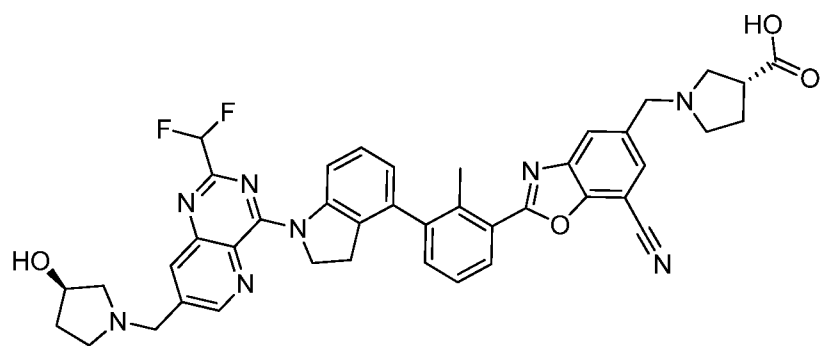


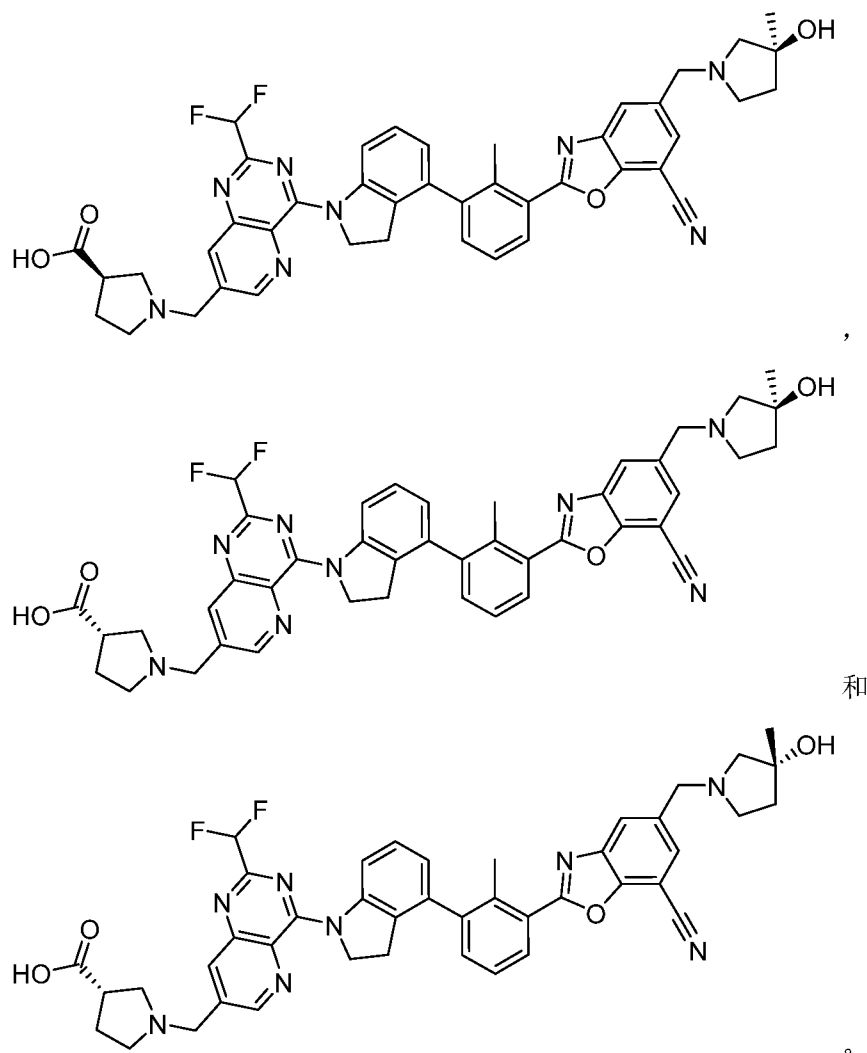












本发明还有一些方案是由上述各变量任意组合而来。

在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗与 PD-L1 有关的疾病药物中的应用。

在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗肿瘤药物中的应用。

在本发明的一些方案中，上述肿瘤为结肠癌、黑色素瘤、非小细胞肺癌、肝细胞癌或肾细胞癌。

技术效果

本发明化合物是对 PD-L1 具有较好的抑制活性的小分子抑制剂，与现有治疗方案（PD-L1 单抗药物）具有很大差别；小分子抑制剂在生产上相比单抗药物成本更低，更适合大规模生产；同时，小分子药物的药代动力学性质与大分子单抗药物也显著不同，具有更快的半衰期及更大组织分布，因此小分子 PD-L1 抑制剂在临床应用中相比大分子药物可以有更灵活的给药方案及更可控的副作用。经过多轮的寻找及评估，意外的发现本发明所述化合物具有很好的体外活性及药代动力学性质，在临床前研究中展现了较高的口服暴露量。同时，这些化合物在在体内药效方面表现出了显著的药效，具有较好的肿瘤（如结肠癌、黑色素瘤、非小细胞肺癌、肝细胞癌或肾细胞癌等）抑制活性。这些性质支持了该发明系列化合物口服用于 PD-L1 阳性引起的疾病的治疗，具有良好的成药及临床应用前景。

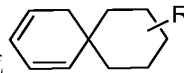
定义和说明

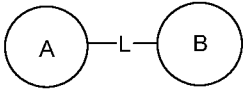
除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。当本文中出現商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

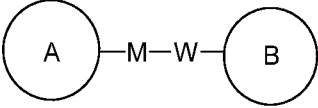
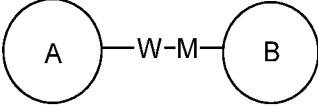
这里所采用的术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

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

所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到被取代的基团上时，这种取代基可以通过其任何原子相键合，例如，吡啶基作为取代基可以通过吡啶环上任意一个碳原子连接到被取代的基团上。

当一个取代基的键可以交叉连接到一个环上的两个以上原子时，这种取代基可以与这个环上的任意原子相键合，例如，结构单元  或  表示其取代基 R 可在环己基或者环己二烯上的任意一个位置发生取代。

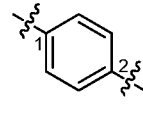
当所列举的连接基团没有指明其连接方向，其连接方向是任意的，例如， 中连接基团 L 为 -M-W-，此时 -M-W- 既可以按与从左往右的读取顺序相同的方向连接环 A 和环 B 构成

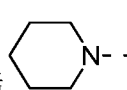
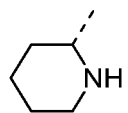
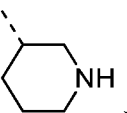
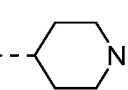
，也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接环 A 和环 B 构成 。所述连接基团、取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

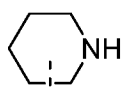
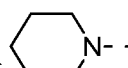
除非另有规定，当某一基团具有一个或多个可连接位点时，该基团的任意一个或多个位点可以通过化学键与其他基团相连。当该化学键的连接方式是不定位的，且可连接位点存在 H 原子时，则连接化

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。

除非另有规定, 术语“C₁₋₆ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 6 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₆ 烷基包括 C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆ 和 C₅ 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)。C₁₋₆ 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)、丁基 (包括 *n*-丁基, 异丁基, *s*-丁基和 *t*-丁基)、戊基 (包括 *n*-戊基, 异戊基和新戊基)、己基等。

除非另有规定, 术语“C₁₋₄ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 4 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₄ 烷基包括 C₁₋₂、C₁₋₃ 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)。C₁₋₄ 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)、丁基 (包括 *n*-丁基, 异丁基, *s*-丁基和 *t*-丁基) 等。

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。

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。

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

(SXR), 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： $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 代表四（三苯基膦）钯； $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 代表 1,1-双（二苯基膦）二茂铁二氯化钯二氯甲烷络合物； $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 代表三乙酰基硼氢化钠；DIAD 代表偶氮二甲酸二异丙酯；Boc2O 代表二碳酸二叔丁酯；t-BuXPhos-Pd-G3 代表甲烷磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)；DIBAL-H 代表二异丁基氢化铝；DMSO 代表二甲基亚砜。

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

附图说明

图 1 本发明的化合物对 PD-1/PD-L1 结合的抑制活性。

图 2 为实验动物荷瘤体积。

图 3 为实验动物体重变化。

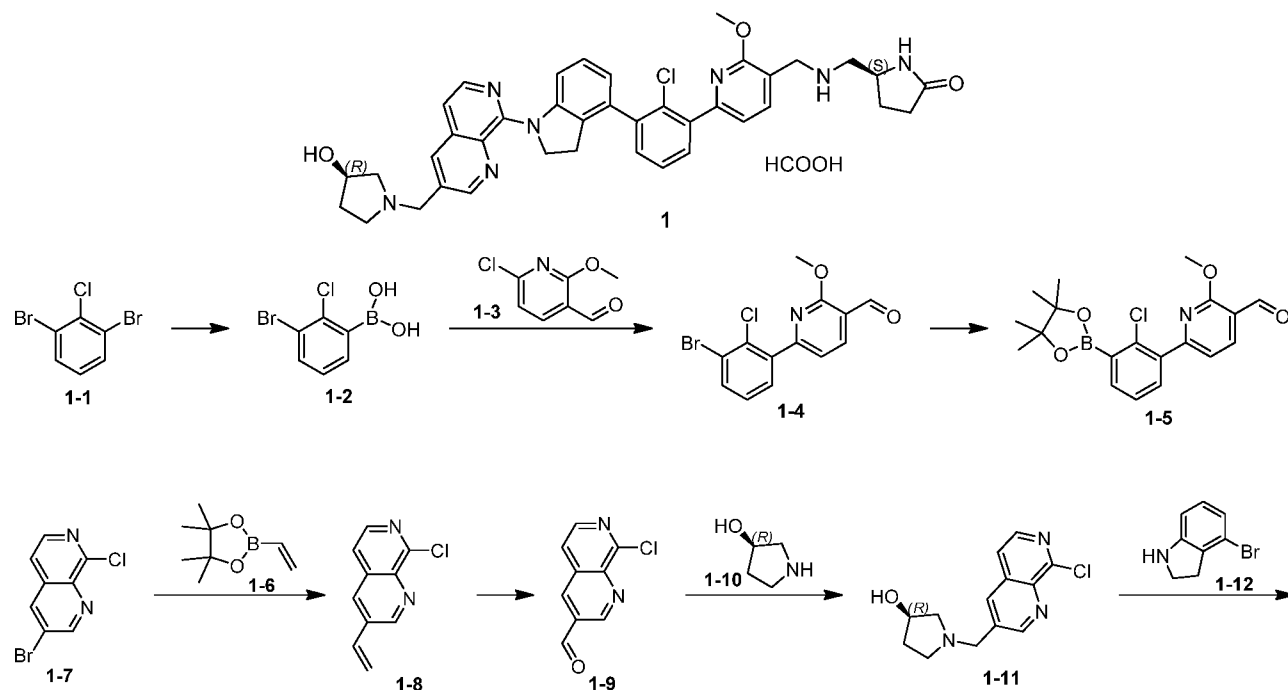
图 4 为 CD3+T 细胞在 mCD5+细胞中占比。

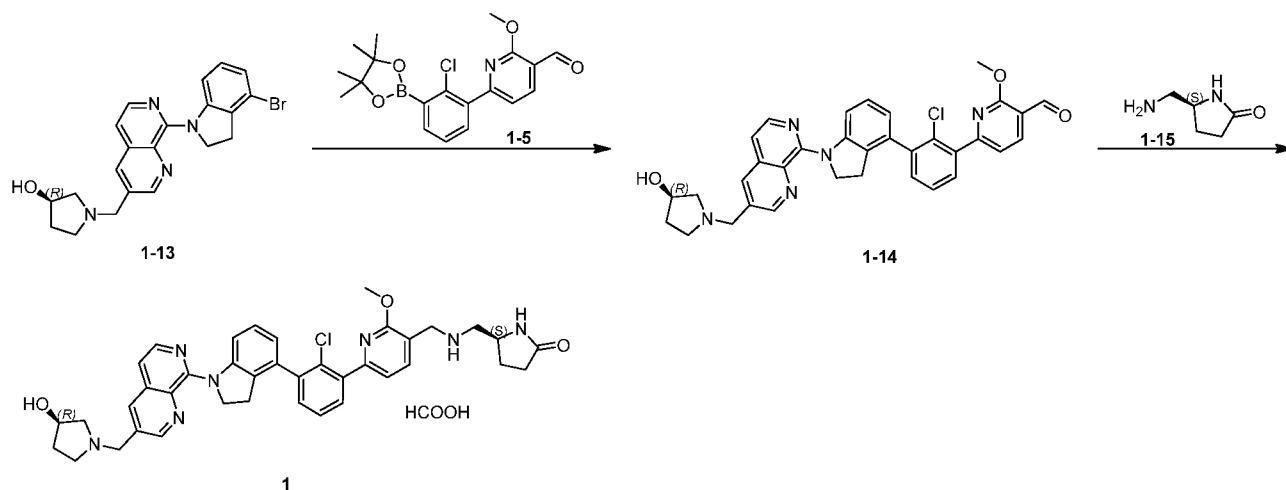
图 5 为细胞 PD-L1 荧光强度。

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。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 A: 将正丁基锂的正己烷溶液 (2.5 M, 8.88 mL) 在 -78°C 时滴加到化合物 **1-1** (5 g, 18.49 mmol) 和硼酸三异丙酯 (4.17 g, 22.19 mmol) 的 12.5 mL 2-甲基四氢呋喃和 50 mL 甲苯的混合溶液中, 反应液在 -78°C 搅拌 1 小时, 然后缓慢升温至 25°C 下反应 1 小时后加入 80 mL 盐酸 (1 mol/L) 淬灭, 加入 80 mL 水后用乙酸乙酯萃取 (80 mL $\times$ 3), 合并有机相用饱和食盐水洗涤 (50 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品在 40 mL 乙酸乙酯中, 25°C 下搅拌 0.5 小时, 过滤得到产品 **1-2**。

步骤 B: 向 30 mL 二氧六环和 6 mL 水的混合溶液中加入化合物 **1-2** (3 g, 12.75 mmol), 化合物 **1-3** (2.19 g, 12.75 mmol), 碳酸钾 (3.52 g, 25.50 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1.47 g, 1.28 mmol), 反应体系用氮气置换三次, 在 85°C 和氮气保护下反应 12 小时。反应液冷却至室温后加入 20 mL 水后通过硅藻土过滤, 然后用乙酸乙酯萃取 (50 mL $\times$ 3), 合并有机相后用 3 倍饱和食盐水洗涤 (30 mL $\times$ 3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层层析 (石油醚: 乙酸乙酯=0:1 - 1:0, v/v) 分离得到化合物 **1-4**。MS (ESI) m/z : 328.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 C: 向 20 mL 二氧六环溶液中加入化合物 **1-4** (1.29 g, 3.93 mmol), 双联噻哪醇硼酸酯 (2.00 g, 7.87 mmol), 乙酸钾 (772.34 mg, 7.87 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (321.33 mg, 393.48 μmol), 反应体系用氮气置换三次, 在 85°C 和氮气保护下反应 6 小时。反应液冷却至室温后加入 15 mL 水后通过硅藻土过滤, 然后用乙酸乙酯萃取 (40 mL $\times$ 3), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (30 mL $\times$ 3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=0:1 - 1:0, v/v) 纯化得到化合物 **1-5**。MS (ESI) m/z : 374.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 D: 化合物 **1-7** (2 g, 8.21 mmol), 化合物 **1-6** (1.52 g, 9.86 mmol, 1.67 mL), 碳酸钠 (2.18 g, 20.53 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (474.59 mg, 410.70 μmol) 的叔丁醇 (15 mL) 和水 (15 mL) 的混合溶液, 氮气保护下加热到 80°C 下反应 2 小时。反应物用水稀释, 用乙酸乙酯萃取 (40 mL $\times$ 3), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (30 mL $\times$ 3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=0:1 - 1:0, v/v) 纯化得到化合物 **1-8**。MS (ESI) m/z : 191.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 E: 向化合物 **1-8** (1 g, 5.25 mmol) 的二氧六环 (20 mL) 和水 (20 mL) 的混合溶液内加入二水合钼酸钾 (9.66 mg, 26.23 μmol), 25°C 搅拌 30 分钟, 向内分批加入高碘酸钠 (2.63 g, 12.30 mmol)。反应物继续搅拌 3 小时, 用 50% 硫代硫酸钠水溶液淬灭, 二氯甲烷萃取 (60 mL $\times$ 3); 有机相用饱和食盐水洗涤 (30 mL $\times$ 3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品化合物 **1-9**, 直接用于下一步 MS (ESI) m/z : 193.3

[M+H]⁺。

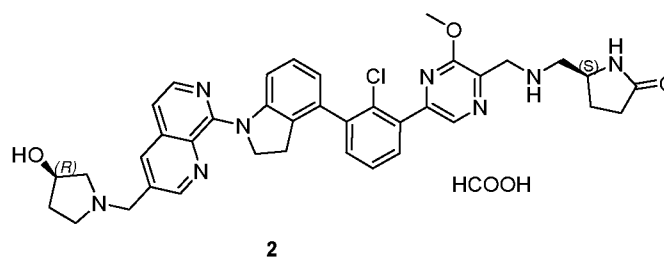
步骤 F: 化合物 **1-9** (0.64 g, 3.32 mmol) 和化合物 **1-10** (578.99 mg, 6.65 mmol) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液 25°C 搅拌 30 分钟, 向内加入 NaBH(OAc)₃ (2.82 g, 13.29 mmol)。反应物 25°C 下搅拌 12 小时, 用水稀释, 二氯甲烷萃取 (50 mL×3); 有机相用饱和食盐水洗涤 (20 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层析分离(甲醇: 二氯甲烷=0:1 - 1:0, v/v)纯化得到化合物 **1-11**。MS (ESI) m/z: 264.51 [M+H]⁺。

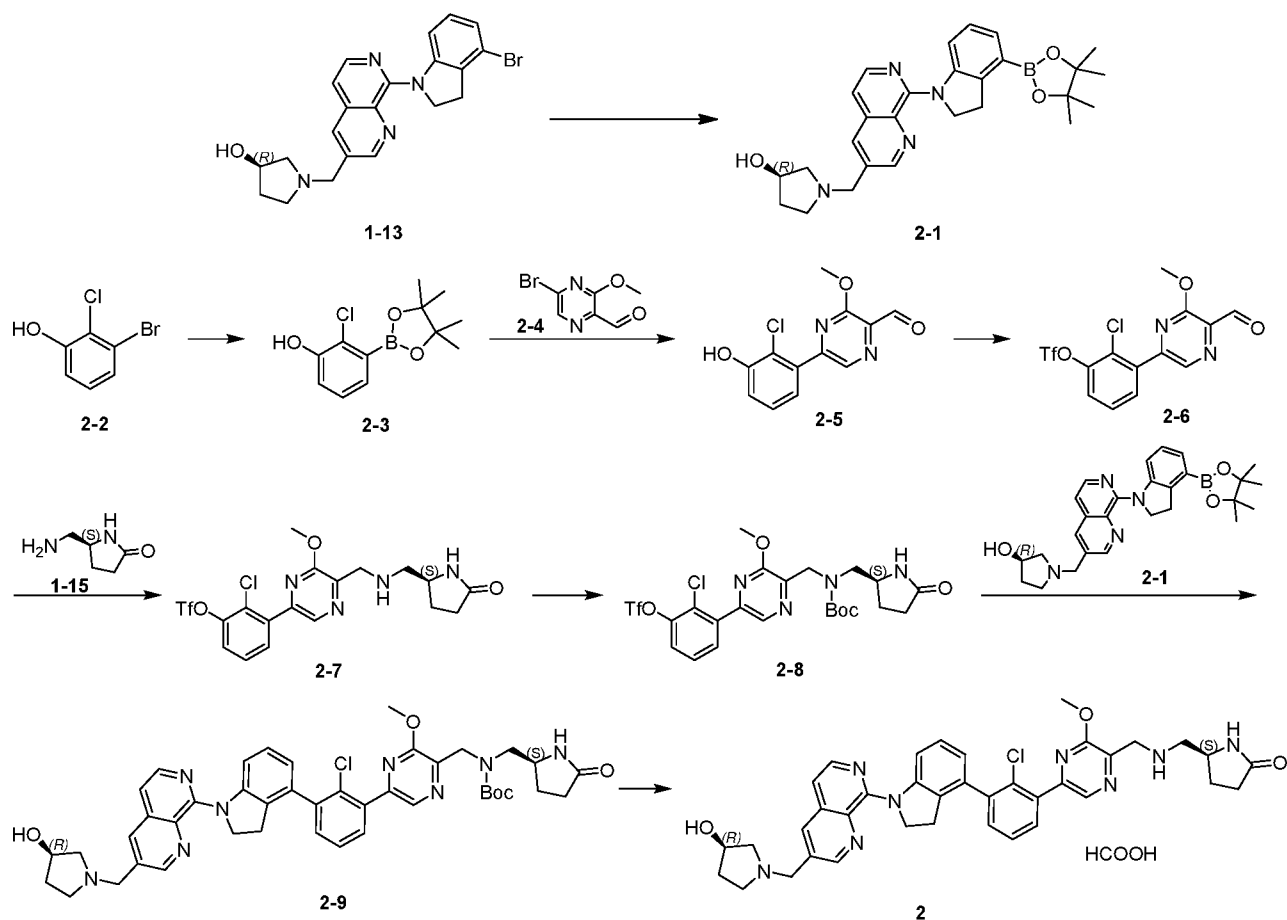
步骤 G: 化合物 **1-11** (0.1 g, 379.19 μmol), **1-12** (78.86 mg, 398.15 μmol) 和氯化氢的二氧六环(4 M, 94.80 μL) 在叔丁醇 (4 mL) 中加热到 120°C, 搅拌两小时。反应液冷却到室温, 用碳酸氢钠水溶液淬灭, 二氯甲烷萃取 (40 mL×3); 有机相用饱和食盐水洗涤 (20 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过制备薄层层析硅胶板分离(乙酸乙酯)纯化得到化合物 **1-13**。MS (ESI) m/z: 427.3 [M+H]⁺

步骤 H: 化合物 **1-13** (106 mg, 249.22 μmol), 化合物 **1-5** (93.12 mg, 249.22 μmol), 碳酸钠 (66.04 mg, 623.06 μmol), 和 Pd(PPh₃)₄ (28.80 mg, 24.92 μmol) 的二氧六环(4 mL) 和水 (0.8 mL) 溶液氮气保护下加热到 100°C, 搅拌 1 小时。反应液冷却至室温后加入 20 mL 水后通过硅藻土过滤, 然后用乙酸乙酯萃取 (40 mL×3), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (20 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过制备薄层层析硅胶板分离(乙酸乙酯)纯化得到化合物 **1-14**。MS (ESI) m/z: 592.1 [M+H]⁺。

步骤 I: 化合物 **1-14** (150 mg, 253.34 μmol) 和化合物 **1-15** (57.84 mg, 506.68 μmol) 的二氯甲烷 (8 mL) 溶液 25°C 搅拌 30 分钟, 向内加入 NaBH(OAc)₃ (2.82 g, 13.29 mmol)。反应物 25°C 下搅拌 1 小时, 用水稀释, 二氯甲烷萃取 (20 mL×3); 有机相用饱和食盐水洗涤 (20 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品使用制备级高效液相色谱分离(色谱柱: Phenomenex luna C18 250*50mm*15μm; 流动相: [纯水(0.225%甲酸)-乙腈]; 乙腈%: 12%-42%, 10 分钟) 纯化得到化合物 **1**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.21 - 8.17 (m, 2H), 7.83 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.71 - 4.54 (m, 2H), 4.30 - 4.15 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.67 - 3.60 (m, 2H), 3.60 (bs, 4H), 2.98 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.77-2.73 (m, 1H), 2.69-2.63 (m, 1H), 2.56 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.30-2.37 (m, 1H), 2.17 - 1.97 (m, 4H), 1.78 - 1.50 (m, 2H), MS (ESI) m/z: 690.5 [M+H]⁺。

实施例 2





步骤 A: 向 10 mL 二氧六环溶液中加入化合物 **1-13** (0.5 g, 1.18 mmol), 双联嘧啶醇硼酸酯(597.052 mg, 2.35 mmol), 乙酸钾(346.12 mg, 3.53 mmol)和 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (96 mg, 117.56 μmol), 反应体系用氮气置换三次, 在 100 °C 和氮气保护下反应 3 小时。反应液冷却至室温后加入 10 mL 水后通过硅藻土过滤, 然后用乙酸乙酯萃取 (30 mL $\times$ 3), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (20 mL $\times$ 3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层析分离(石油醚: 乙酸乙酯=2:1~0:1, v/v)纯化得到化合物 **2-1**。MS (ESI) m/z : 473.3[M+H]⁺。

步骤 B: 向 40 mL 二氧六环溶液中加入化合物 **2-2** (5 g, 24.10 mmol), 双联嘧啶醇硼酸酯(7.34 g, 28.92 mmol), 乙酸钾(4.73 g, 48.20 mmol)和 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1.97 g, 2.41 mmol), 反应体系用氮气置换三次, 在 85 °C 和氮气保护下反应 12 小时。反应液冷却至室温后通过硅藻土过滤, 然后用 40 mL 二氧六环溶液洗涤滤饼, 滤液合并得到粗品化合物 **2-3**。

步骤 C: 向 80 mL 二氧六环溶液中的化合物 **2-3**(6.13 g, 24.08 mmol)和 16 mL 水的混合溶液中加入化合物 **2-4** (5.23 g, 24.08 mmol), 碳酸钾(8.32 g, 60.21 mmol)和 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1.97 g, 2.41 mmol), 反应体系用氮气置换三次, 在 85 °C 和氮气保护下反应 4 小时。反应液冷却至室温后加入 20 mL 水后通过硅藻土过滤, 然后用乙酸乙酯萃取 (80 mL $\times$ 3), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (30 mL $\times$ 3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=1:0~0:1, v/v)分离得到化合物 **2-5**。MS (ESI) m/z : 265.1 [M+H]⁺。

步骤 D: 将三氟甲磺酸酐 (4.37 g, 15.47 mmol) 在 -78 °C 时小心滴加到化合物 **2-5** (3.15 g, 11.90 mmol)

和 N,N-二异丙基乙胺 (9.23 g, 71.41 mmol) 的 60 mL 二氯甲烷溶液中, 反应液在 -78°C 搅拌 0.5 小时, 然后加入 50 mL 饱和柠檬酸溶液淬灭, 加入 20 mL 水后用二氯甲烷萃取 (50 mL×3), 合并有机相用饱和食盐水洗涤 (20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层层析 (石油醚: 乙酸乙酯=1:0 - 0:1, v/v) 分离得到化合物 **2-6**。

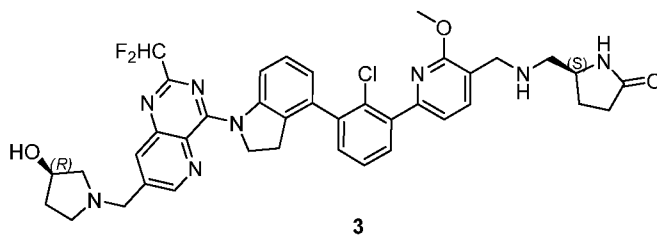
步骤 E: 向化合物 **2-6** (1.3 g, 3.28 mmol) 和化合物 **1-15** (748.07 mg, 6.55 mmol) 的二氯甲烷 (12 mL) 溶液中加入 NaBH(OAc)₃ (3.47 g, 16.38 mmol)。反应物在 25°C 下搅拌 2 小时, 加入 100 mL 水稀释, 乙酸乙酯萃取 (100 mL×2); 有机相用饱和食盐水洗涤 (100 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=1:0~0:1, v/v) 纯化得到化合物 **2-7**。MS (ESI) m/z: 495.1 [M+H]⁺。

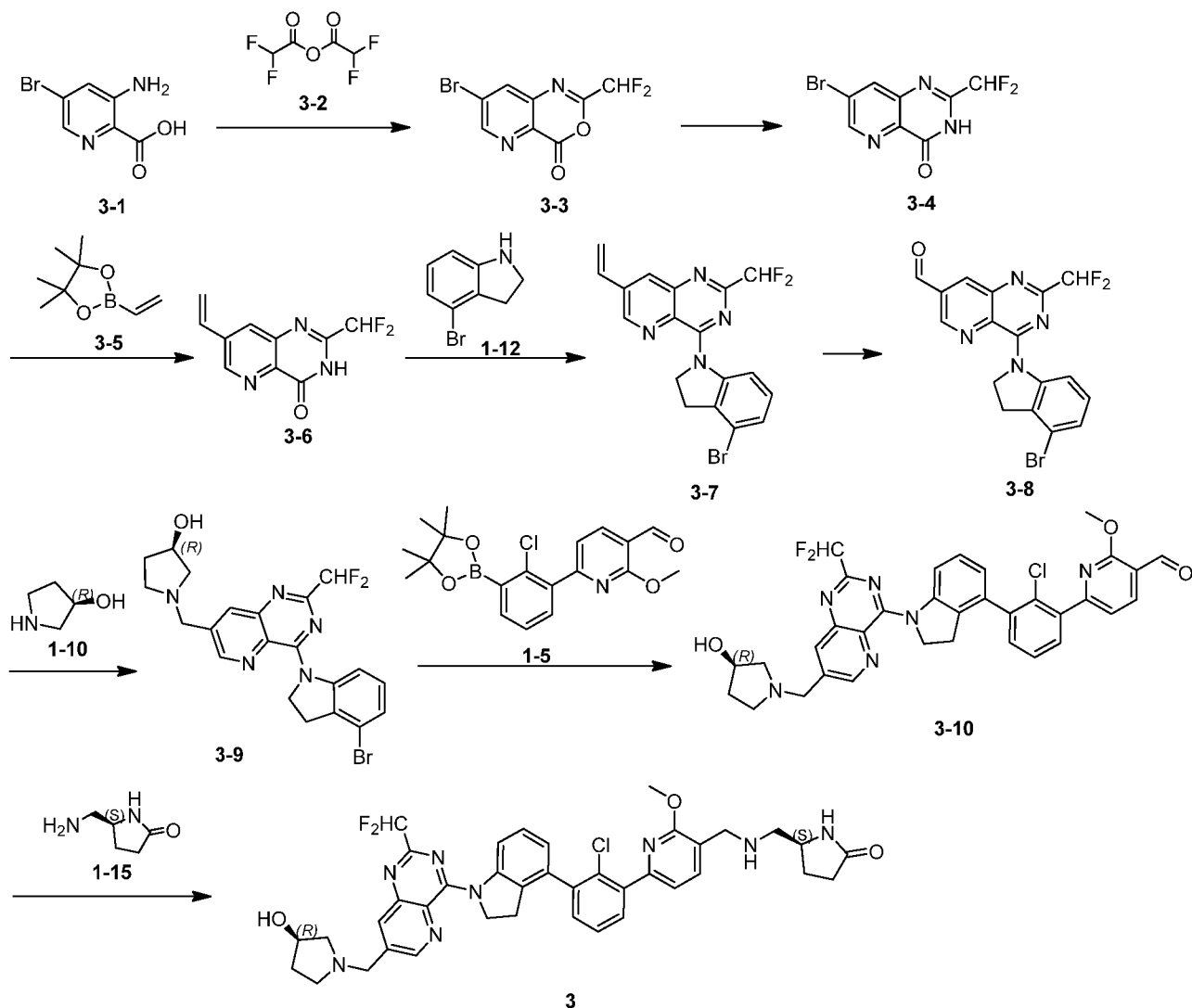
步骤 F: 向化合物 **2-7** (0.5 g, 1.01 mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (441.02 mg, 2.02 mmol) 的四氢呋喃 (14 mL) 溶液中加入三乙胺 (306.72 mg, 3.03 mmol), 反应液在 25 °C 搅拌 2 小时, 加入 100 mL 水后用乙酸乙酯萃取 (100 mL×2); 有机相用饱和食盐水洗涤 (100 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=1:0~0:1, v/v) 纯化得到化合物 **2-8**。MS (ESI) m/z: 595.1 [M+H]⁺。

步骤 G: 化合物 **2-8** (100 mg, 211.69 μmol), 化合物 **2-1** (125.95 mg, 211.69 μmol), 碳酸钠 (56.09 mg, 529.23 μmol), 和 Pd(PPh₃)₄ (24.46 mg, 21.17 μmol) 的二氧六环 (2 mL) 和水 (0.4 mL) 的混合溶液用氮气置换三次, 在氮气保护下加热到 100°C, 搅拌 1 小时。反应液冷却至室温后加入 10 mL 水后通过硅藻土过滤, 然后用乙酸乙酯萃取 (30 mL×3), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (20 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过制备薄层层析硅胶板分离 (乙酸乙酯) 纯化得到化合物 **2-9**。MS (ESI) m/z: 791.5 [M+H]⁺。

步骤 H: 向化合物 **2-9** (0.09 g, 113.73 μmol) 的二氯甲烷 (1.8 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (924.00 mg, 8.10 mmol), 反应液在 25°C 下搅拌 10 分钟, 浓缩得到粗品。粗品使用制备级高效液相色谱分离 (色谱柱: Phenomenex Synergi C18 150*25mm* 10μm; 流动相: [纯水(0.225%甲酸)-乙腈]; 乙腈%: 10%-40%, 10 分钟) 纯化得到化合物 **2**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 1H), 7.42 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.15 - 4.94 (m, 1H), 4.76 - 4.53 (m, 2H), 4.29 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 3.90 - 3.78 (m, 2H), 3.04 - 2.95 (m, 6H), 2.88 - 2.63 (m, 3H), 2.21 - 2.03 (m, 4H), 1.85 - 1.64 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 691.2 [M+H]⁺。

实施例 3





步骤 A: 化合物 **3-1** (10 g, 46.08 mmol), 化合物 **3-2** (64.16 g, 368.63 mmol) 一起在 60°C 下搅拌 12 小时, 减压浓缩得到化合物 **3-3**。MS (ESI) m/z : 277.2 $[M+H]^+$

步骤 B: 化合物 **3-3** (6.38 g, 23.03 mmol) 和氨水 (28.83 g, 230.31 mmol, 31.68 mL, 含胺 28%) 在闷罐中于 85°C 搅拌 5 小时。浓缩得到粗品, 加入 50 mL 二氯甲烷/甲醇=10/1 的溶剂, 25°C 搅拌 1 小时, 过滤, 收集固体浓缩得到化合物 **3-4**。MS (ESI) m/z : 276.2 $[M+H]^+$

步骤 C: 向 20 mL 二氧六环和 20 mL 水的混合溶液中加入化合物 **3-4** (1.7 g, 6.16 mmol), 化合物 **3-5** (1.9 g, 12.32 mmol), 磷酸钾 (3.27 g, 15.40 mmol) 和 $Pd(PPh_3)_4$ (711.66 mg, 615.86 μ mol), 反应体系用氮气置换三次, 在 100 °C 和氮气保护下反应 12 小时。反应液浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层层析 (石油醚: 乙酸乙酯=0:1 - 1:0, V/V) 分离得到化合物 **3-6**。MS (ESI) m/z : 224.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 D: 向化合物 **3-6** (0.35 g, 1.57 mmol), N,N -二甲基苯胺 (285.06 mg, 2.35 mmol) 和苄基三乙基氯化铵 (714.41 mg, 3.14 mmol) 的 8 mL 乙腈溶液中加入氧氯化磷 (1.44 g, 9.41 mmol), 反应体系在 75 °C 下反应 2 小时, 反应液冷却至室温后浓缩。然后和化合物 **1-12** (1.44 g, 9.41 mmol) 溶入 8 mL 异丙醇溶液中, 再加入甲磺酸 (301.44 mg, 3.14 mmol), 反应体系在 80 °C 下反应 2 小时后浓缩, 然后溶于 30 mL 乙酸乙酯和 20 mL 碳酸氢钠溶液中并用乙酸乙酯萃取 (30 mL $\times$ 2), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (20

mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层析分离(石油醚: 乙酸乙酯=0:1 - 1:0, v/v)纯化得到化合物 **3-7**。MS (ESI) m/z : 403.2 $[M+H]^+$ 。

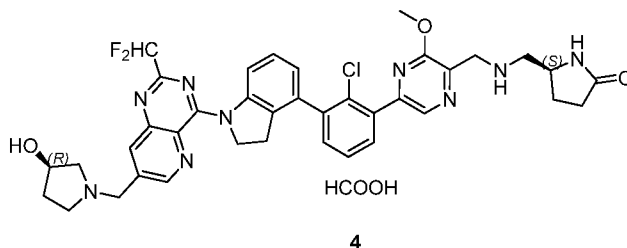
步骤 E: 向化合物 **3-7** (0.1 g, 248.00 μmol) 的四氢呋喃 (4 mL) 和水 (1 mL) 的混合溶液中加入二水合钼酸钾(913.77 μg , 2.48 μmol) 和高碘酸钠(265.23 mg, 1.24 mmol), 反应体系在 25 °C 下反应 3 小时后用 20 mL 50% 的硫代硫酸钠溶液淬灭, 然后用二氯甲烷萃取 (30 mL×3), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (30 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品化合物 **3-8**。MS (ESI) m/z : 405.2 $[M+H]^+$ 。

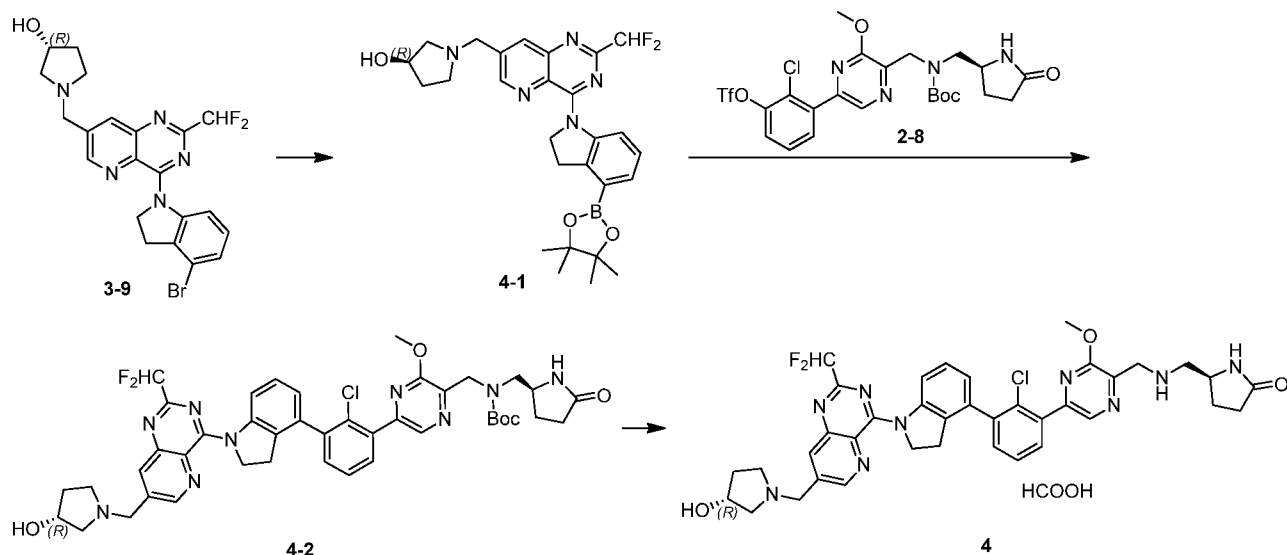
步骤 F: 化合物 **3-8** (100 mg, 246.79 μmol) 和化合物 **1-10** (43 mg, 493.59 μmol) 的二氯甲烷 (6 mL) 溶液在 25°C 搅拌 0.5 小时, 向内加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (209.22 mg, 987.18 μmol)。反应物 25°C 下搅拌 2 小时后加入 10 mL 水, 用二氯甲烷萃取 (20 mL×3); 有机相用饱和食盐水洗涤 (20 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品化合物 **3-9**。MS (ESI) m/z : 478.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 G: 化合物 **3-9** (90 mg, 188.95 μmol), 化合物 **1-5** (70.60 mg, 188.95 μmol), 碳酸钠(50.07 mg, 472.38 μmol), 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (65.50 mg, 56.69 μmol) 的二氧六环(5 mL) 和水(1 mL) 溶液氮气保护下加热到 100°C, 搅拌 1 小时。反应液加入 20 mL 稀释水后通过硅藻土过滤, 然后用乙酸乙酯萃取 (30 mL×3), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (30 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过制备薄层层析硅胶板分离(石油醚: 乙酸乙酯=1:1)纯化得到化合物 **3-10**。MS (ESI) m/z : 643.5 $[M+H]^+$ 。

步骤 H: 化合物 **3-10** (40 mg, 62.20 μmol) 和化合物 **1-15** (14.20 mg, 124.40 μmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液 25°C 搅拌 0.5 小时, 向内加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (65.91 mg, 311.00 μmol)。反应物 25°C 下搅拌 0.5 小时, 用 10 mL 水稀释, 二氯甲烷萃取 (20 mL×5); 有机相用饱和食盐水洗涤 (20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品使用制备级高效液相色谱分离 (色谱柱: Phenomenex Synergi C18 150*25mm*10 μm ; 流动相: [纯水(0.225%甲酸)-乙腈]; 乙腈%: 14%-44%, 10 分钟) 纯化得到化合物 **3** 的甲酸盐。¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.98 - 8.86 (m, 1H), 8.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.26 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.14 - 6.98 (m, 1H), 6.87 - 6.51 (m, 1H), 5.08-5.02 (m, 2H), 4.41-4.38 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.98 - 3.80 (m, 5H), 3.20 - 2.98 (m, 2H), 2.95 - 2.84 (m, 2H), 2.83 - 2.72 (m, 2H), 2.72 - 2.58 (m, 2H), 2.44 - 2.11 (m, 4H), 1.92 - 1.68 (m, 2H); MS (ESI) m/z : 741.2 $[M+H]^+$ 。

实施例 4: 化合物 4



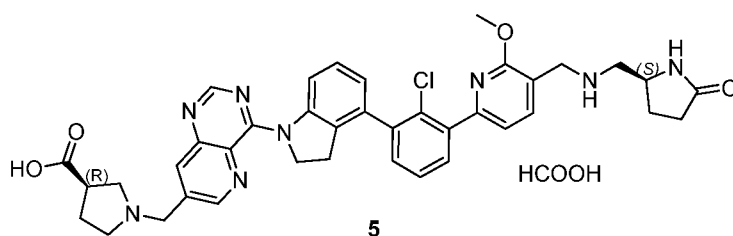


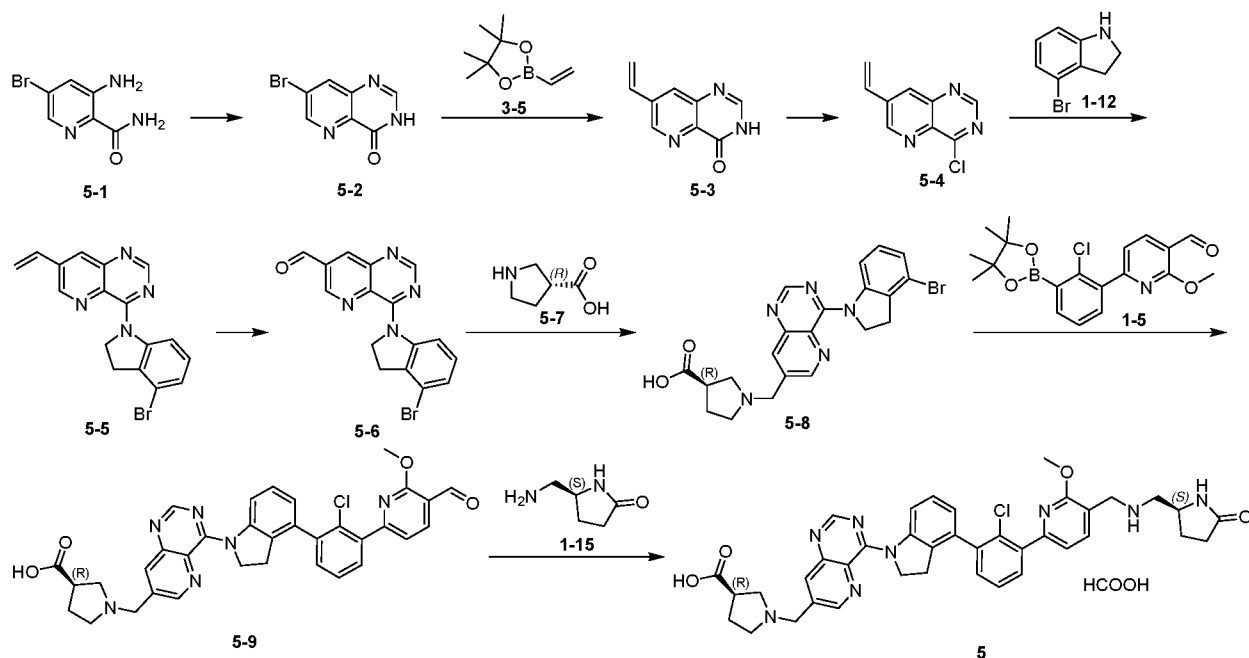
步骤 A: 向 10 mL 二氧六环溶液中加入化合物 **3-9** (0.2 g, 419.89 μmol), 双联频哪醇硼酸酯(213.25 mg, 839.78 μmol), 乙酸钾(123.62 mg, 1.26 mmol)和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (34.29 mg, 41.99 μmol), 反应体系用氮气置换三次, 在 95 °C 和氮气保护下反应 1 小时。反应液冷却至室温后加入 100 mL 水, 然后用乙酸乙酯萃取 (100 mL $\times$ 2), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (50 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过薄层色谱法(二氯甲烷: 甲醇=10:1)纯化得到化合物 **4-1**。MS (ESI) m/z : 524.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 B: 化合物 **4-1** (90 mg, 171.96 μmol), 化合物 **2-8**(112.54 mg, 189.15 μmol), 碳酸钠(36.45 mg, 343.92 μmol), 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (19.87 mg, 17.20 μmol)的二氧六环(8 mL)和水(2 mL)的混合溶液用氮气置换三次, 在氮气保护下加热到 100 °C, 搅拌 1 小时。反应液冷却至室温后加入 50 mL, 然后用乙酸乙酯萃取 (25 mL $\times$ 2), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (25 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过制备薄层色谱法(二氯甲烷: 甲醇=10:1)纯化得到化合物 **4-2**。MS (ESI) m/z : 842.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 C: 向化合物 **4-2** (80 mg, 94.97 μmol)的二氯甲烷 (6 mL) 溶液中加入三氟乙酸(3.08 g, 27.01 mmol), 反应液在 25 °C 下搅拌 30 分钟, 浓缩得到粗品。粗品使用制备级高效液相色谱分离 (色谱柱: Phenomenex luna C18 150 $\times$ 25 mm $\times$ 10 μm ; 流动相: [纯水(0.225%甲酸)-乙腈]; 乙腈%: 13%-43%, 10 分钟) 纯化得到化合物 **4** 的甲酸盐。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.92 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.18 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.72 (dd, J =, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 - 6.75 (m, 2H), 5.00 (br t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.28 - 4.20 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.98 - 3.82 (m, 3H), 3.79 - 3.69 (m, 1H), 3.15 - 3.01 (m, 2H), 2.85 - 2.70 (m, 4H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.46 (br d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.20 - 1.97 (m, 4H), 1.80 - 1.68 (m, 1H), 1.66 - 1.54 (m, 1H); MS (ESI) m/z : 742.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 5: 化合物 5





步骤 A: 化合物 **5-1** (500 mg, 2.31 mmol) 和原甲酸三乙酯 (9.81 g, 66.21 mmol) 的混合溶液在 110 °C 下反应 5 小时。反应液浓缩得到粗品化合物 **5-2**。

步骤 B: 向 20 mL 二氧六环和 4 mL 水的混合溶液中加入化合物 **5-2** (550 mg, 2.43 mmol), 化合物 **3-5** (749.53 mg, 4.87 mmol), 磷酸钾 (1.29 g, 6.08 mmol) 和 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (281.18 mg, 243.33 μmol), 反应体系用氮气置换三次, 在 85 °C 和氮气保护下反应 12 小时。反应液浓缩得到粗品化合物 **5-3**。MS (ESI) m/z : 174.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 C: 向化合物 **5-3** (2.39 g, 13.80 mmol), N,N -二甲基苯胺 (2.51 g, 20.70 mmol) 和苄基三乙基氯化铵 (6.29 g, 27.60 mmol) 的 25 mL 乙腈溶液中加入氧氯化磷 (12.70 g, 82.81 mmol), 反应体系在 75 °C 下反应 2 小时, 反应液浓缩后加入冰块和 30 mL 碳酸氢钠溶液, 然后用乙酸乙酯萃取 (50 mL $\times$ 3), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (30 mL $\times$ 3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=1:0 - 0:1, v/v) 纯化得到化合物 **5-4**。MS (ESI) m/z : 192.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 D: 向化合物 **5-4** (120 mg, 626.25 μmol) 和化合物 **1-12** (124.03 mg, 626.25 μmol) 的 5 mL 异丙醇溶液中加入甲磺酸 (120.38 mg, 1.25 mmol), 该体系在 80 °C 下反应 2 小时, 然后加入 20 mL 碳酸氢钠溶液并用乙酸乙酯萃取 (50 mL $\times$ 3), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (30 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品化合物 **5-5**。MS (ESI) m/z : 353.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 E: 向化合物 **5-5** (227 mg, 644.67 μmol) 的四氢呋喃 (25 mL) 和水 (5 mL) 的混合溶液中加入二水合钨酸钾 (2.37 mg, 6.43 μmol) 和高碘酸钠 (687.30 mg, 3.21 mmol), 反应体系在 25 °C 下反应 12 小时后用 20 mL 50% 的硫代硫酸钠溶液淬灭, 然后用二氯甲烷萃取 (60 mL $\times$ 3), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (30 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过制备薄层层析硅胶板分离 (石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 纯化得到化合物 **5-6**。MS (ESI) m/z : 355.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

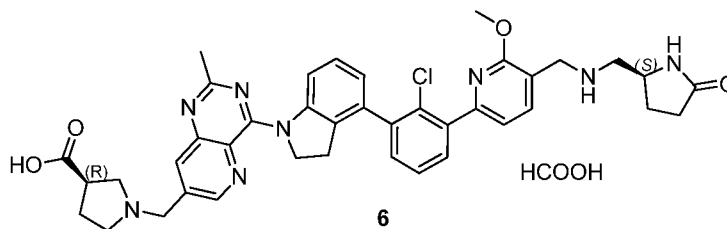
步骤 F: 化合物 **5-6** (90 mg, 253.39 μmol) 和化合物 **5-7** (58.34 mg, 506.77 μmol) 的 6 mL 二氯甲烷溶液在 25 °C 搅拌 0.5 小时, 向内加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (161.11 mg, 760.16 μmol)。反应体系在 25 °C 下搅拌 12 小时后加入 10 mL 水, 用二氯甲烷萃取 (50 mL $\times$ 5); 有机相用饱和食盐水洗涤 (20 mL $\times$ 1), 无水硫酸

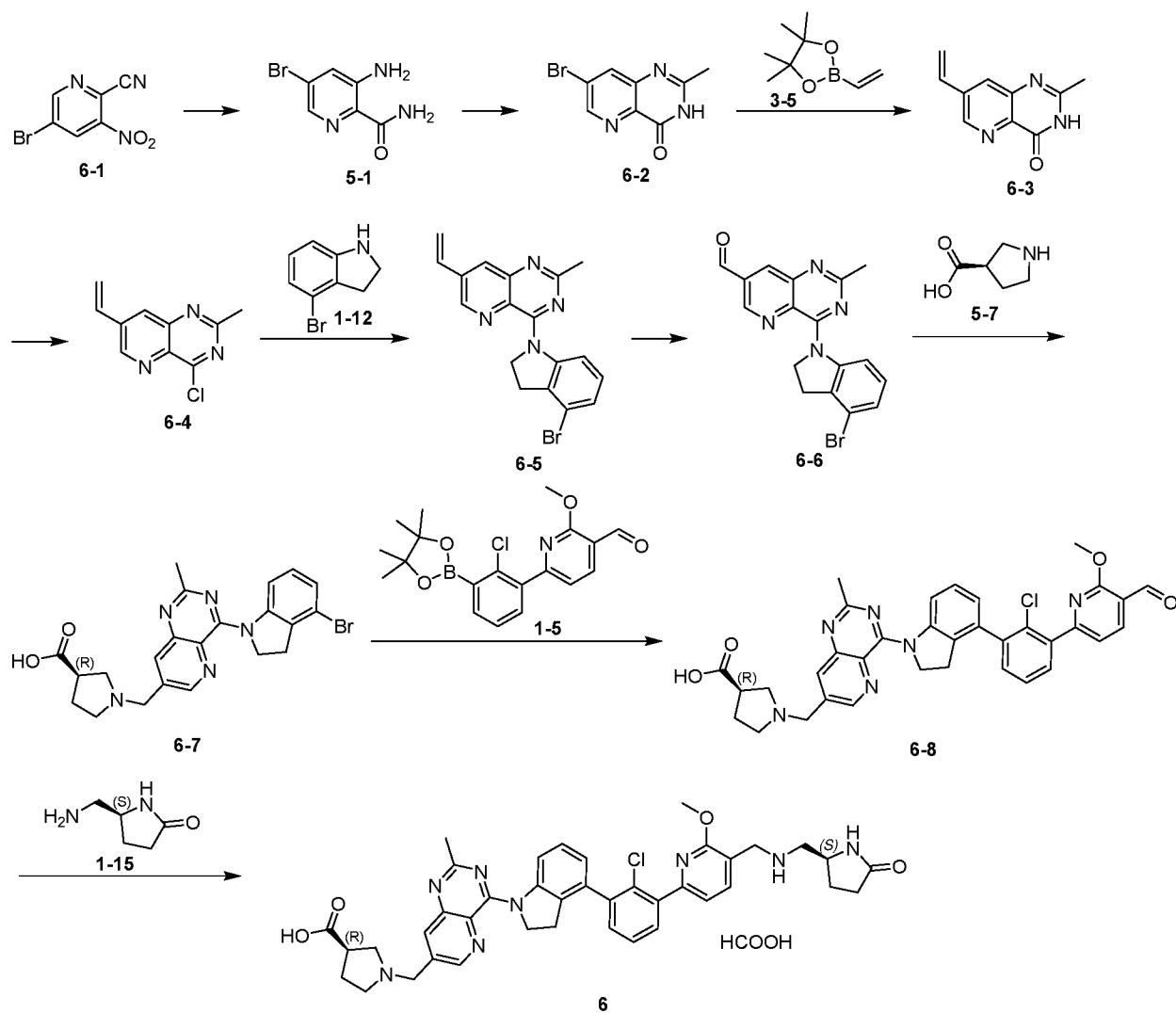
钠干燥，过滤后浓缩得到粗品化合物 **5-8**。MS (ESI) m/z : 454.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 G: 化合物 **5-8** (120 mg, 264.13 μmol)，化合物 **1-5** (128.30 mg, 343.37 μmol)，碳酸钠 (69.99 mg, 660.33 μmol) 和 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (30.52 mg, 26.41 μmol) 的二氧六环 (10 mL) 和水 (2 mL) 的混合溶液用氮气置换三次并在氮气保护下加热到 100°C，搅拌 1 小时。反应液通过硅藻土过滤，用 100 mL 二氯甲烷洗涤滤饼，滤液合并后浓缩得到粗品。粗品通过制备薄层层析硅胶板分离 (二氯甲烷: 甲醇=5:1) 纯化得到化合物 **5-9**。MS (ESI) m/z : 621.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 H: 化合物 **5-9** (45 mg, 72.45 μmol) 和化合物 **1-15** (16.54 mg, 144.91 μmol) 的 2 mL 二氯甲烷溶液在 25°C 下搅拌 0.5 小时，向内加入 NaBH(OAc)_3 (76.78 mg, 362.27 μmol)。反应体系在 25°C 下搅拌 12 小时，加 10 mL 水稀释后用二氯甲烷萃取 (20 mL $\times$ 5)，有机相用饱和食盐水洗涤 (20 mL $\times$ 1)，无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩得到粗品。粗品使用制备级高效液相色谱分离 (色谱柱: Phenomenex luna C18 150*25mm* 10 μm ; 流动相: [纯水(0.225%甲酸)-乙腈]; 乙腈%: 8%-38%, 12 分钟) 纯化得到化合物 **5** 的甲酸盐。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.07 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.99 - 4.88 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.85 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 3.10 - 2.92 (m, 4H), 2.79 - 2.69 (m, 2H), 2.62 - 2.55 (m, 4H), 2.17 - 1.94 (m, 5H), 1.78 - 1.60 (m, 1H); MS (ESI) m/z : 719.2 $[M+H]^+$ 。

实施例 6: 化合物 6





步骤 A: 向 40 mL 二氧六环中加入化合物 **6-1** (8 g, 35.09 mmol), 然后再加入 20 mL 水和氨水 (18.01 g, 143.86 mmol, 28% 纯度), 反应体系在 25 °C 下搅拌 10 分钟后分批加入保险粉 (19.98 g, 114.74 mmol), 然后继续在 25 °C 下反应 5 小时。反应液通过硅藻土过滤, 用 100 mL 乙酸乙酯洗涤滤饼, 然后向滤液中加入 20 mL 水稀释后用乙酸乙酯萃取 (40 mL×5), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (20 mL×1), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层层析 (石油醚: 乙酸乙酯=1:0-0:1, v/v) 分离得到化合物 **5-1**。

步骤 B: 化合物 **5-1** (450 mg, 2.08 mmol) 和原乙酸三乙酯 (7.96 g, 49.10 mmol) 的混合溶液在 120 °C 下反应 5 小时。反应液浓缩得到粗品化合物 **6-2**。MS (ESI) m/z : 240.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 C: 向 15 mL 二氧六环和 3 mL 水的混合溶液中加入化合物 **6-2** (690 mg, 2.87 mmol), 化合物 **3-5** (885.37 mg, 5.75 mmol), 磷酸钾 (1.53 g, 7.19 mmol) 和 $Pd(PPh_3)_4$ (332.15 mg, 287.43 μ mol), 反应体系用氮气置换三次, 在 95 °C 和氮气保护下反应 12 小时。反应液浓缩得到粗品化合物 **6-3**。MS (ESI) m/z : 188.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 D: 向化合物 **6-3** (2.2 g, 11.75 mmol), N,N -二甲基苯胺 (2.14 g, 17.63 mmol) 和苄基三乙基氯化铵 (5.35 g, 23.50 mmol) 的 40 mL 乙腈溶液中加入氧氯化磷 (10.81 g, 70.51 mmol), 反应体系在 75 °C 下反应 2 小时, 反应液浓缩后加入冰块和 30 mL 碳酸氢钠溶液, 然后用乙酸乙酯萃取 (50 mL×3), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (30 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层层析分离

(石油醚: 乙酸乙酯=1:0 - 0:1, v/v)纯化得到化合物 **6-4**。MS (ESI) m/z : 206.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 E: 向化合物 **6-4** (230 mg, 1.12 mmol) 和化合物 **1-12** (221.52 mg, 1.12 mmol) 的 10 mL 异丙醇溶液中加入甲磺酸 (214.98 mg, 2.24 mmol), 该体系在 80 °C 下反应 2 小时, 然后加入 30 mL 碳酸氢钠溶液并用乙酸乙酯萃取 (50 mL $\times$ 3), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (30 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过制备薄层层析硅胶板分离(石油醚: 乙酸乙酯=1:1)纯化得到化合物 **6-5**。MS (ESI) m/z : 367.3 $[M+H]^+$ 。

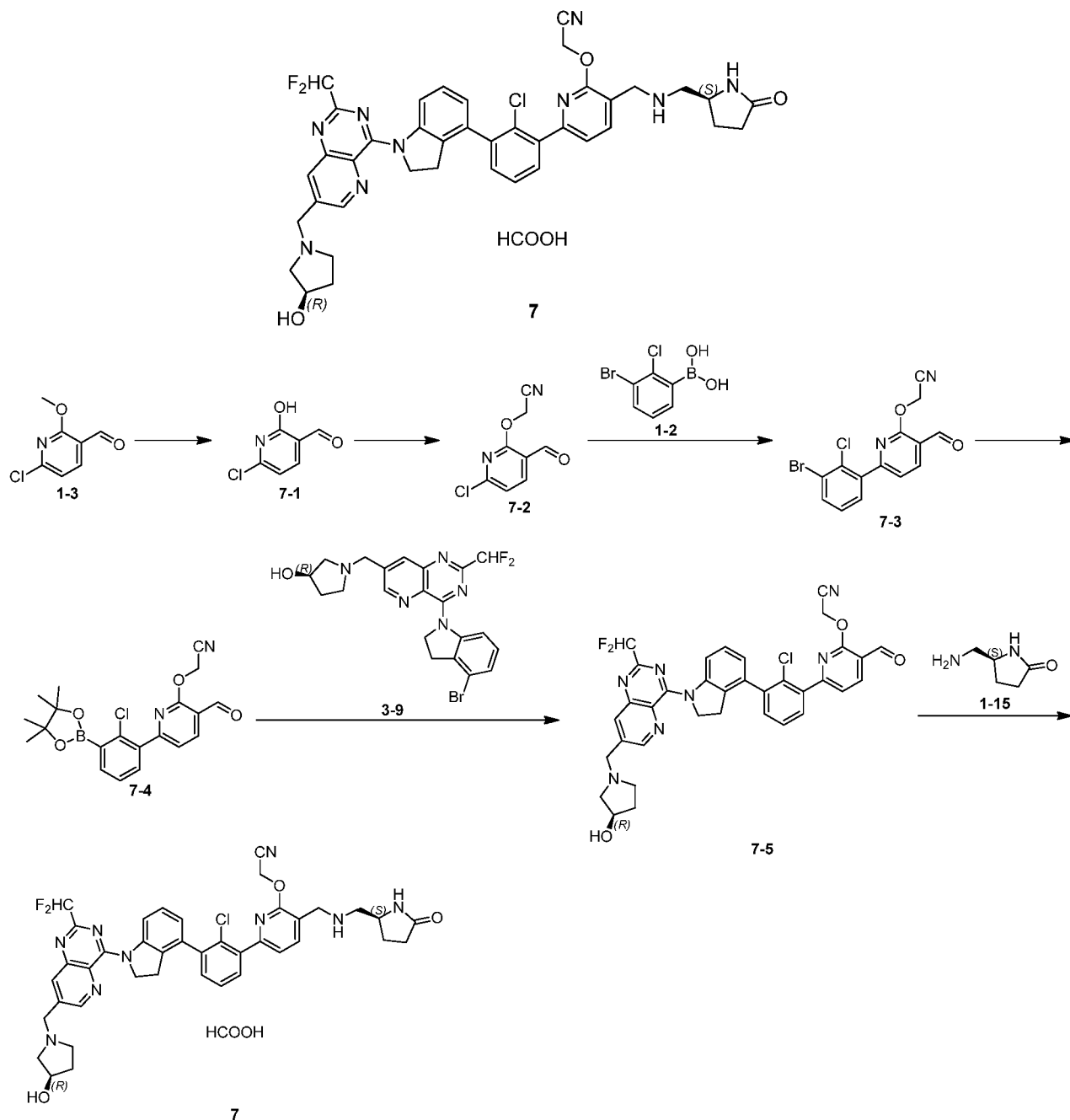
步骤 F: 向化合物 **6-5** (238 mg, 648.07 μ mol) 的四氢呋喃 (25 mL) 和水 (5 mL) 的混合溶液中加入二水合钼酸钾 (2.39 mg, 6.48 μ mol) 和高碘酸钠 (693.08 mg, 3.24 mmol), 反应体系在 25 °C 下反应 5 小时后用 30 mL 50% 的硫代硫酸钠溶液淬灭, 然后用二氯甲烷萃取 (80 mL $\times$ 3), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (30 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品化合物 **6-6**。MS (ESI) m/z : 369.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 G: 化合物 **6-6** (330 mg, 893.79 μ mol) 和化合物 **5-7** (205.80 mg, 1.79 mmol) 的 15 mL 二氯甲烷溶液在 25 °C 搅拌 0.5 小时, 向内加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (568.29 mg, 2.68 mmol)。反应体系在 25 °C 下搅拌 12 小时后加入 10 mL 水, 用二氯甲烷萃取 (50 mL $\times$ 5); 有机相用饱和食盐水洗涤 (20 mL $\times$ 1), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品化合物 **6-7**。MS (ESI) m/z : 468.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 H: 化合物 **6-7** (657 mg, 1.40 mmol), 化合物 **1-5** (681.39 mg, 1.82 mmol), 碳酸钠 (371.71 mg, 3.51 mmol), 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (162.10 mg, 140.28 μ mol) 的二氧六环 (15 mL) 和水 (3 mL) 的混合溶液用氮气置换三次并在氮气保护下加热到 100 °C, 搅拌 1 小时。反应液通过硅藻土过滤, 用 150 mL 二氯甲烷洗涤滤饼, 滤液合并后浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层析分离(石油醚: 乙酸乙酯=1:0 - 0:1, v/v)纯化得到化合物 **6-8**。MS (ESI) m/z : 635.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 I: 化合物 **6-8** (350 mg, 551.09 μ mol) 和化合物 **1-15** (125.81 mg, 1.10 mmol) 的 10 mL 二氯甲烷溶液在 25 °C 下搅拌 0.5 小时, 向内加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (583.99 mg, 2.76 mmol)。反应体系在 25 °C 下搅拌 12 小时, 加 10 mL 水稀释后用二氯甲烷萃取 (20 mL $\times$ 5), 有机相用饱和食盐水洗涤 (20 mL $\times$ 1), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品使用制备级高效液相色谱分离 (色谱柱: Phenomenex luna C18 150 $\times$ 40 mm $\times$ 15 μ m; 流动相: [纯水 (0.225% 甲酸)-乙腈]; 乙腈%: 70%-37%, 10 分钟) 纯化得到化合物 **6** 的甲酸盐。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.95 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.87 - 3.63 (m, 5H), 3.09 - 2.90 (m, 3H), 2.81 - 2.67 (m, 2H), 2.66 - 2.55 (m, 7H), 2.19 - 1.89 (m, 5H), 1.78 - 1.62 (m, 1H); MS (ESI) m/z : 733.2 $[M+H]^+$ 。

实施例 7: 化合物 7



步骤 A: 在 0℃ 时向化合物 1-3 (5 g, 29.14 mmol) 的 60 mL 二氯甲烷溶液中缓慢滴加三溴化硼 (21.90 g, 87.42 mmol), 该混合物在 0℃ 下反应 30 分钟后加入 80 mL 饱和碳酸氢钠溶液淬灭, 然后加入 30 mL 水稀释后用二氯甲烷萃取 (40 mL×5), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (20 mL×1), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=1:0 - 0:1, v/v) 纯化得到化合物 7-1。

步骤 B: 向化合物 7-1 (3.2 g, 20.31 mmol) 和溴乙腈 (4.87 g, 40.62 mmol) 的 40 mL 乙腈溶液中加入碳酸银 (6.16 g, 22.34 mmol), 反应体系在 90℃ 下搅拌 12 小时, 反应液通过硅藻土过滤, 用 30 mL 乙酸乙酯洗涤滤饼, 然后向滤液中加入 20 mL 水稀释后用乙酸乙酯萃取 (30 mL×5), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (20 mL×1), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=10:1 - 5:1, v/v) 纯化得到化合物 7-2。

步骤 C: 化合物 7-2 (0.496 g, 2.52 mmol), 化合物 1-2 (652.95 mg, 2.78 mmol), 碳酸钾 (697.41 mg, 5.05

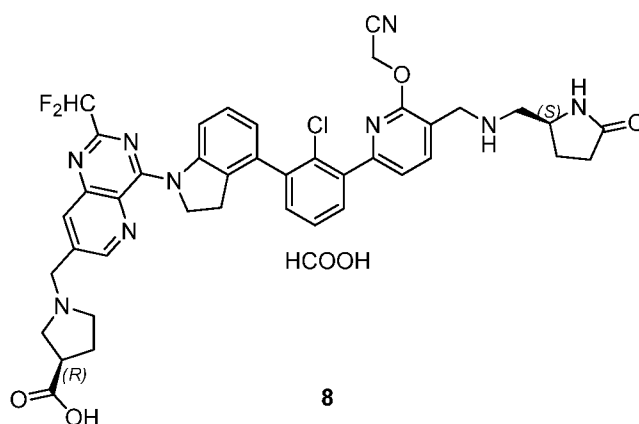
mmol), 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (291.55 mg, 252.30 μmol) 的二氧六环(10 mL)和水(2 mL)溶液用氮气置换三次并在氮气保护下加热到 85°C , 搅拌 5 小时。反应液加入 20 mL 水稀释后用乙酸乙酯萃取 (50 mL $\times$ 3), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (30 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层析分离(石油醚: 乙酸乙酯=1:0 - 0:1, v/v)纯化得到化合物 **7-3**。MS (ESI) m/z : 351.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

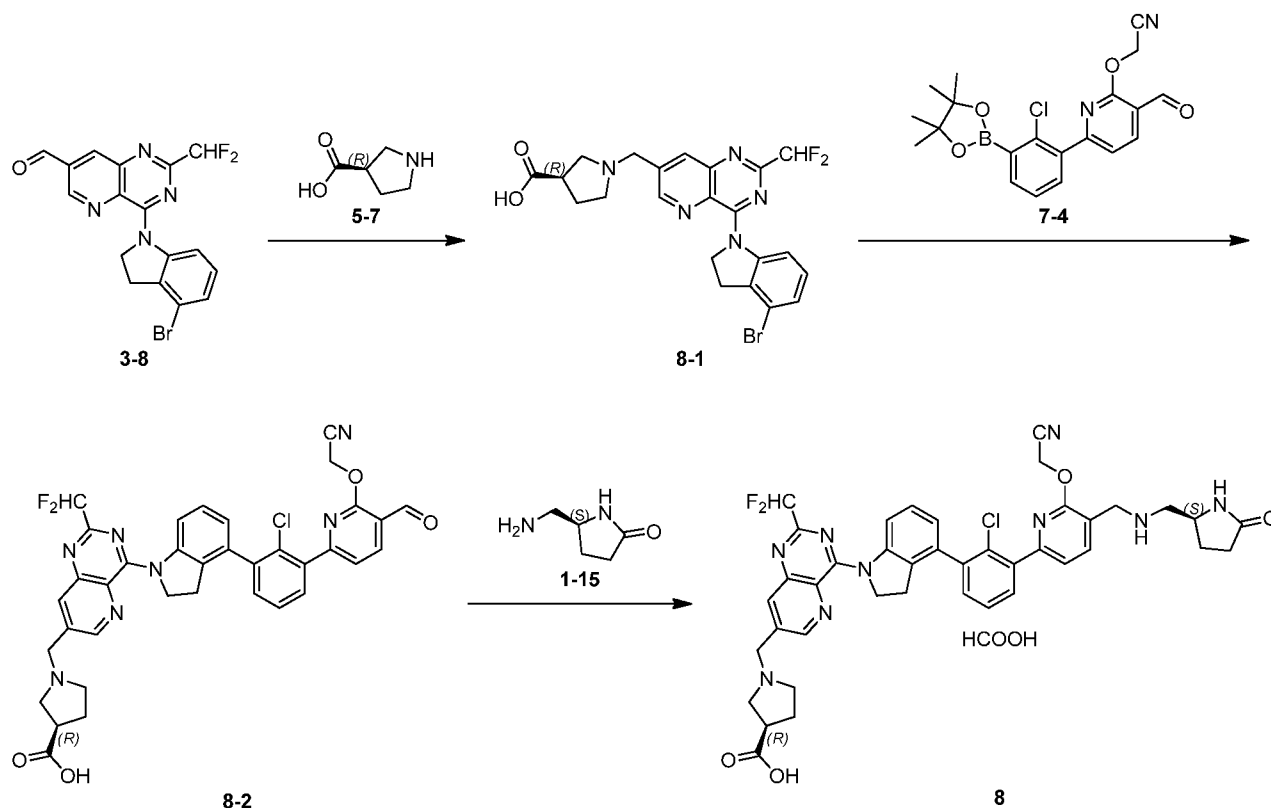
步骤 D: 化合物 **7-3** (630 mg, 1.79 mmol), 双联噻哪醇硼酸酯(910.07 mg, 3.58 mmol), 乙酸钾(351.72 mg, 3.58 mmol)和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (146.33 mg, 179.19 μmol) 的 20 mL 二氧六环溶液用氮气置换三次并在氮气保护下加热到 85°C , 搅拌 5 小时。反应液通过硅藻土过滤, 用 100 mL 乙酸乙酯洗涤滤饼, 滤液合并后浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=1:0 - 0:1, v/v) 纯化得到化合物 **7-4**。MS (ESI) m/z : 399.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 E: 化合物 **7-4** (100.43 mg, 251.93 μmol), 化合物 **3-9** (100 mg, 209.94 μmol), 碳酸钠(55.63 mg, 524.86 μmol)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (24.26 mg, 20.99 μmol) 的二氧六环(10 mL)和水(2 mL)的混合溶液用氮气置换三次并在氮气保护下加热到 100°C , 搅拌 1 小时。反应液通过硅藻土过滤后加入 20 mL 水稀释后用乙酸乙酯萃取 (30 mL $\times$ 3), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (30 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过制备薄层层析硅胶板分离(二氯甲烷: 甲醇=10:1)纯化得到化合物 **7-5**。MS (ESI) m/z : 668.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 F: 化合物 **7-5** (130 mg, 194.58 μmol)和化合物 **1-15** (44.42 mg, 389.17 μmol) 的 6 mL 二氯甲烷溶液在 25°C 下搅拌 0.5 小时, 向内加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (206.20 mg, 972.92 μmol)。反应体系在 25°C 下搅拌 1 小时后加入 10 mL 水稀释, 然后用二氯甲烷萃取 (20 mL $\times$ 5), 有机相用饱和食盐水洗涤 (20 mL $\times$ 1), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品使用制备级高效液相色谱分离(色谱柱: Phenomenex Synergi C18 150 $\times$ 25mm $\times$ 10 μm ; 流动相: [纯水(0.225%甲酸)-乙腈];乙腈%: 9%-39%,10 分钟) 纯化得到化合物 **7** 的甲酸盐。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.16 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 - 6.76 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 5.00 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.26-4.21 (m, 1H), 3.94 - 3.63 (m, 7H), 3.09 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.79 - 2.64 (m, 2H), 2.59 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.42 (dd, J = 3.2, 9.6 Hz, 1H), 2.19 - 1.98 (m, 4H), 1.78 - 1.50 (m, 2H); MS (ESI) m/z : 766.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 8: 化合物 **8**



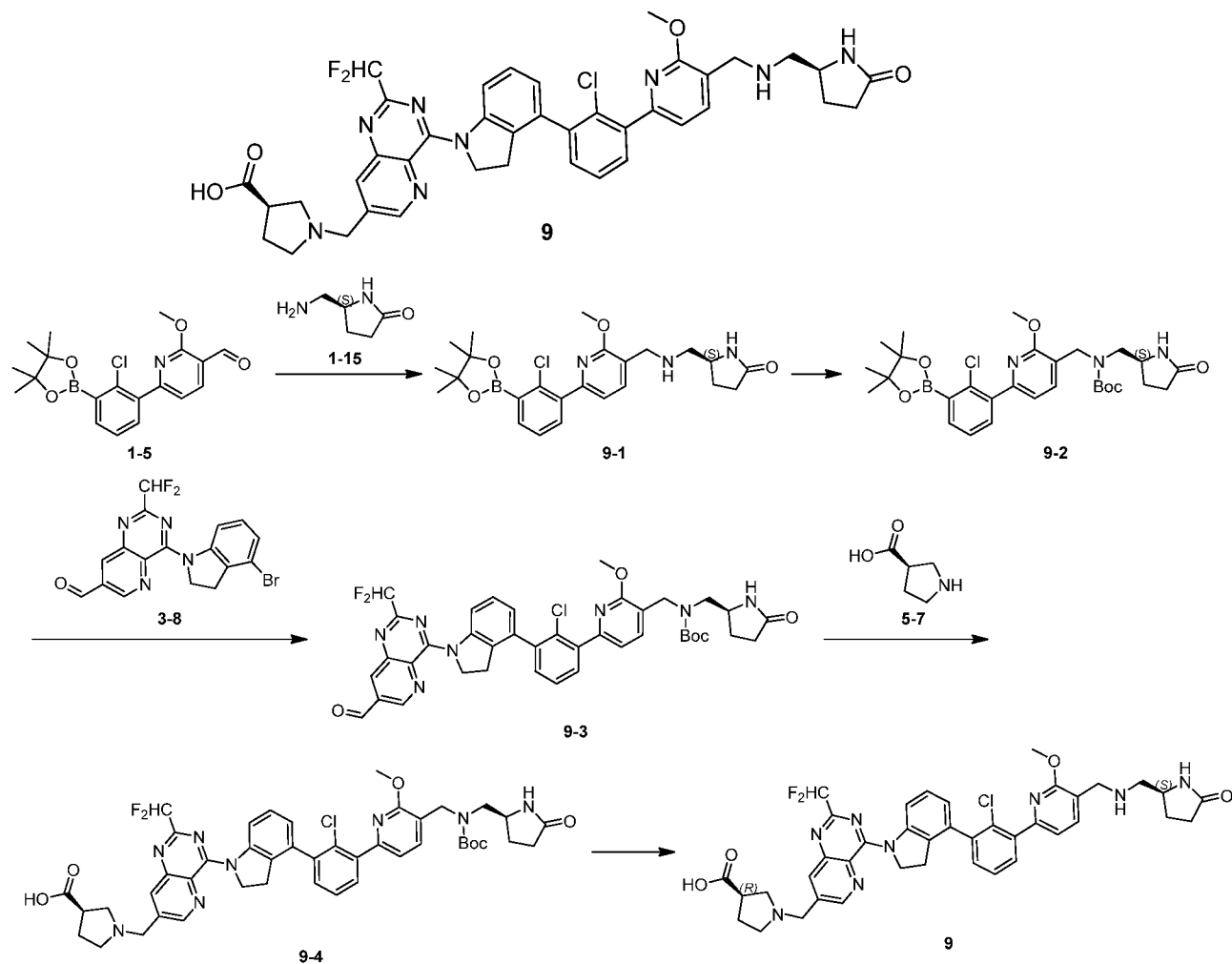


步骤 A: 化合物 **3-8** (200 mg, 493.59 μmol) 和化合物 **5-7** (113.65 mg, 987.18 μmol) 的 15 mL 二氯甲烷溶液在 25°C 下搅拌 0.5 小时, 向内加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (313.83 mg, 1.48 mmol)。反应体系在 25°C 下搅拌 12 小时后加入 10 mL 水稀释, 然后用二氯甲烷萃取 (40 mL $\times$ 8), 有机相用饱和食盐水洗涤 (20 mL $\times$ 1), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品化合物 **8-1**。MS (ESI) m/z : 504.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 B: 化合物 **8-1** (150 mg, 297.43 μmol), 化合物 **7-4** (118.57 mg, 297.43 μmol), 碳酸钠 (78.81 mg, 743.57 μmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (34.37 mg, 29.74 μmol) 的二氧六环 (15 mL) 和水 (3 mL) 的混合溶液用氮气置换三次并在氮气保护下加热到 100°C, 搅拌 1 小时。反应液通过硅藻土过滤, 用 100 mL 乙酸乙酯洗涤滤饼, 滤液合并后浓缩得到粗品。粗品通过制备薄层层析硅胶板分离 (二氯甲烷: 甲醇=5:1) 纯化得到化合物 **8-2**。MS (ESI) m/z : 696.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 C: 化合物 **8-2** (80 mg, 114.93 μmol) 和化合物 **1-15** (26.24 mg, 229.85 μmol) 的 10 mL 二氯甲烷溶液在 25°C 下搅拌 0.5 小时, 向内加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (121.79 mg, 574.63 μmol)。反应体系在 25°C 下搅拌 1 小时后加入 10 mL 水稀释, 然后用二氯甲烷萃取 (20 mL $\times$ 5), 有机相用饱和食盐水洗涤 (20 mL $\times$ 1), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品使用制备级高效液相色谱分离 (色谱柱: Phenomenex Synergi C18 150*25mm* 10 μm ; 流动相: [纯水(0.225% 甲酸)-乙腈]; 乙腈%: 9%-39%, 10 分钟) 纯化得到化合物 **8** 的甲酸盐。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.16 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 - 6.76 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 5.01 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.92 - 3.82 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.69 - 3.62 (m, 1H), 3.09 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.01-2.94 (m, 1H), 2.80 - 2.70 (m, 2H), 2.63 - 2.56 (m, 4H), 2.21 - 1.93 (m, 5H), 1.80 - 1.62 (m, 1H); MS (ESI) m/z : 794.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 9: 化合物 9



步骤 A: 化合物 1-5 (0.5 g, 1.34 mmol) 和化合物 1-15 (305.50 mg, 1.34 mmol) 的 10 mL 二氯甲烷溶液在 25°C 下搅拌 0.5 小时, 向内加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.42 g, 6.69 mmol)。反应体系在 25°C 下搅拌 2 小时后加入 20 mL 水稀释, 然后用二氯甲烷萃取 (30 mL $\times$ 5), 有机相用饱和食盐水洗涤 (20 mL $\times$ 1), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品化合物 9-1。MS (ESI) m/z : 472.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 B: 向化合物 9-1 (200 mg, 423.92 μmol) 的 5 mL 二氯甲烷溶液中加入二碳酸二叔丁酯 (138.78 mg, 635.89 μmol) 和三乙胺 (85.79 mg, 847.85 μmol)。反应体系在 25°C 下搅拌 2 小时后加入 10 mL 水稀释, 然后用二氯甲烷萃取 (20 mL $\times$ 3), 有机相用饱和食盐水洗涤 (20 mL $\times$ 3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过制备薄层层析硅胶板分离(乙酸乙酯)纯化得到化合物 9-2。MS (ESI) m/z : 572.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

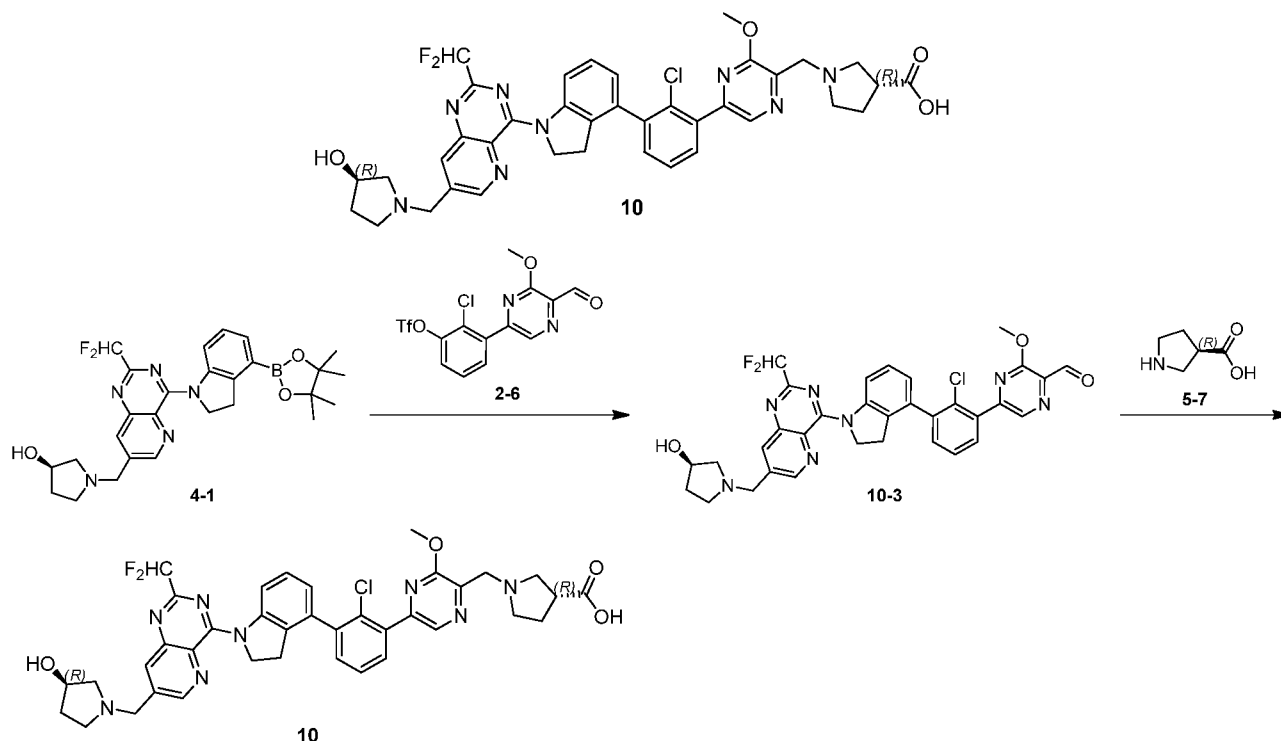
步骤 C: 化合物 9-2 (230 mg, 402.17 μmol)。化合物 3-8 (162.96 mg, 402.17 μmol)。碳酸钠 (106.56 mg, 1.01 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (46.47 mg, 40.22 μmol) 的二氧六环 (5 mL) 和水 (1 mL) 的混合溶液用氮气置换三次并在氮气保护下加热到 100°C, 搅拌 1 小时。反应液加入 20 mL 水稀释后通过硅藻土过滤, 然后用乙酸乙酯萃取 (40 mL $\times$ 3), 有机相用饱和食盐水洗涤 (20 mL $\times$ 3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过制备薄层层析硅胶板分离(乙酸乙酯)纯化得到化合物 9-3。MS (ESI) m/z : 770.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 D: 向化合物 9-3 (30 mg, 38.95 μmol) 和化合物 5-7 (8.97 mg, 77.90 μmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (41.28 mg, 194.75 μmol)。反应物在 25°C 下搅拌 1 小时, 加入 50 mL 水稀释, 二氯甲烷萃取 (50 mL $\times$ 2); 有机相用饱和食盐水洗涤 (100 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗

品 9-4。粗品直接用于下一步。MS (ESI) m/z : 869.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 E: 向化合物 9-4 (30 mg, 34.51 μmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (196.74 mg, 1.73 mmol), 反应液在 25°C 下搅拌 1 小时, 浓缩得到粗品。粗品使用制备级高效液相色谱分离 (色谱柱: Phenomenex luna C18 150*25mm* 10 μm ; 流动相: [纯水(0.225%甲酸)-乙腈]; 乙腈%: 10%-40%, 10 分钟) 纯化得到化合物 9。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 2H), 7.56 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 - 6.79 (m, 2H), 5.01 (br t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.91 - 3.86 (m, 2H), 3.08 (br t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.03 - 2.90 (m, 2H), 2.81 - 2.73 (m, 2H), 2.64 - 2.56 (m, 2H), 2.24 - 2.07 (m, 4H), 2.06 - 1.92 (m, 4H), 1.24 (br s, 4H); MS (ESI) m/z : 769.2 $[M+H]^+$ 。

实施例 10: 化合物 10

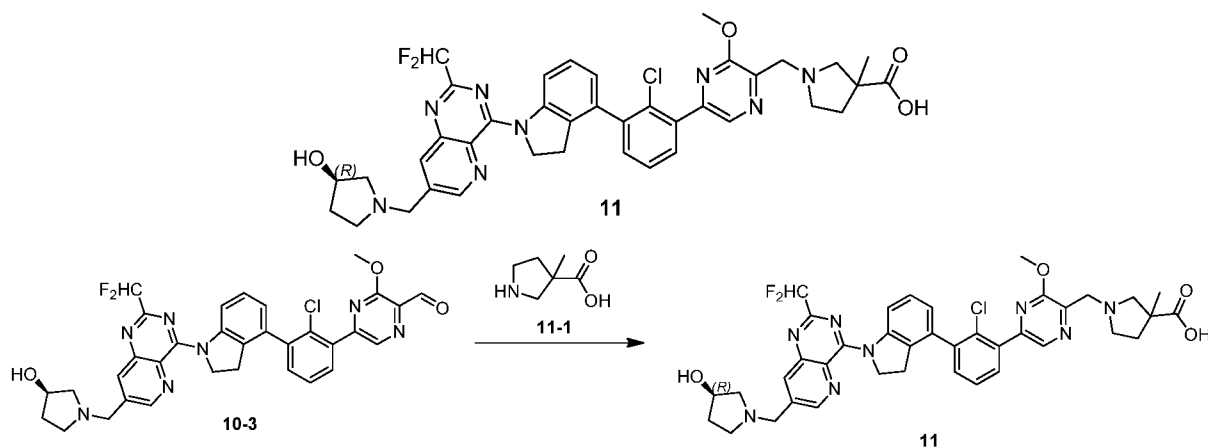


步骤 A: 化合物 4-1 (1 g, 1.91 mmol), 化合物 2-6 (758.01 mg, 1.91 mmol), 碳酸钠 (607.53 mg, 5.73 mmol) 和 Pd(dppf)Cl_2 (156.03 mg, 191.07 μmol) 的四氢呋喃 (32 mL) 和水 (8 mL) 的混合溶液用氮气置换三次并在氮气保护下加热到 50°C, 搅拌 12 小时。反应液加入 20 mL 水稀释, 用乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层析分离 (甲醇/二氯甲烷 = 0% ~ 8%, v/v) 纯化得到化合物 10-3。MS (ESI) m/z : 644.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 B: 化合物 10-3 (40 mg, 62.11 μmol) 和化合物 5-7 (21.45 mg, 186.33 μmol) 以及 4Å 分子筛 (40 mg) 的 5 mL 二氯甲烷溶液搅拌 0.5 小时, 向内加入 NaBH(OAc)_3 (65.81 mg, 310.55 μmol)。反应体系在 15°C 下搅拌 1.5 小时后加入 2 mL 水, 过滤, 滤液浓缩得到粗品, 粗品使用制备级高效液相色谱分离 (色谱柱: Phenomenex luna C18 150*25mm* 10 μm ; 流动相: [纯水(0.225%甲酸)-乙腈]; 乙腈%: 10%-40%, 10 分钟) 纯化得到化合物 10 的甲酸盐。¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.40 (br s, 1H), 8.24 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.86 - 6.53 (m, 1H), 5.06 (br

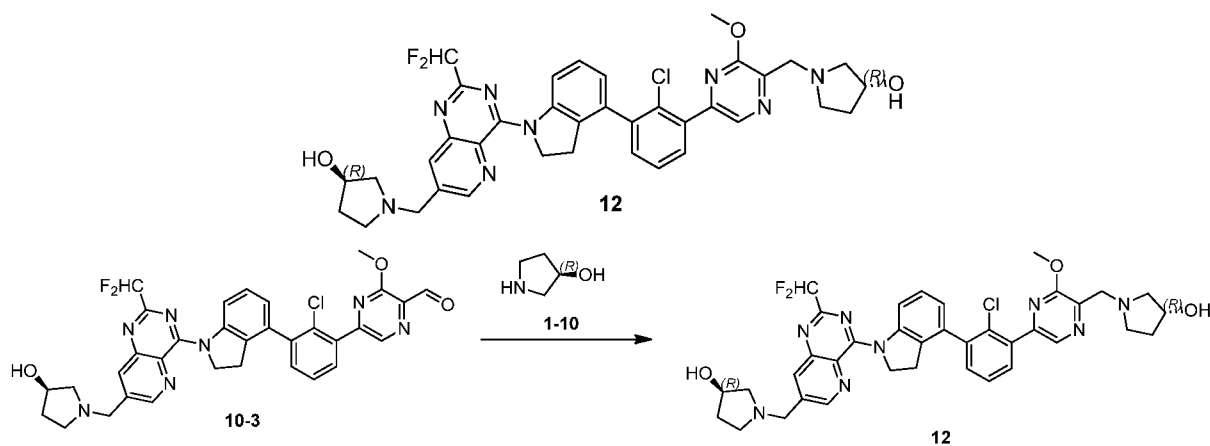
t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.72 - 4.62 (m, 2H), 4.52 - 4.43 (m, 1H), 4.25 - 4.14 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.77 (dd, $J = 6.0$, 11.2 Hz, 1H), 3.68 - 3.47 (m, 3H), 3.26 - 3.02 (m, 5H), 2.99 - 2.84 (m, 2H), 2.48 - 2.19 (m, 3H), 1.97 - 1.82 (m, 1H); MS (ESI) m/z : 743.3 $[M+H]^+$ 。

实施例 11: 化合物 11



步骤 A: 化合物 **10-3** (40 mg, 62.11 μmol) 和化合物 **11-1** (24.07 mg, 186.33 μmol) 以及 4Å 分子筛 (40 mg) 的 5 mL 二氯甲烷溶液搅拌 0.5 小时, 向内加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (65.81 mg, 310.55 μmol)。反应体系在 15°C 下搅拌 1.5 小时后加入 2 mL 水, 过滤, 滤液浓缩得到粗品, 粗品使用制备级高效液相色谱分离 (色谱柱: Phenomenex luna C18 150*25mm*10 μm ; 流动相: [纯水(0.225%甲酸)-乙腈]; 乙腈%: 11%-41%, 10 分钟) 纯化得到化合物 **11**。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.97 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 1.6$, 7.6 Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.41 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.89 - 6.51 (m, 1H), 5.08 (br t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.73 - 4.62 (m, 2H), 4.50 - 4.42 (m, 1H), 4.21 - 4.08 (m, 5H), 3.97 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.74 - 3.63 (m, 1H), 3.62 - 3.51 (m, 1H), 3.21 (br d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.16 - 3.02 (m, 4H), 2.92 - 2.80 (m, 2H), 2.56 - 2.44 (m, 1H), 2.25 (qd, $J = 7.2$, 14.4 Hz, 1H), 2.02 (td, $J = 8.8$, 13.1 Hz, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.40 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 757.2 $[M+H]^+$ 。

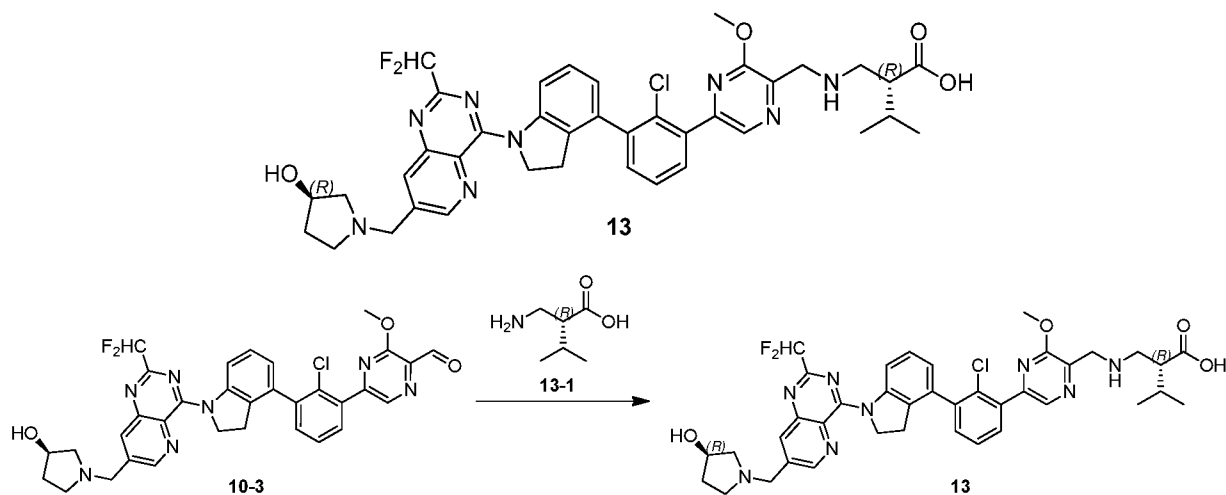
实施例 12: 化合物 12



步骤 A: 化合物 **10-3** (40 mg, 62.11 μmol) 和化合物 **1-10** (16.23 mg, 186.33 μmol) 以及 4Å 分子筛 (40 mg) 的 5 mL 二氯甲烷溶液搅拌 0.5 小时, 向内加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (65.81 mg, 310.55 μmol)。反应体系在 15°C 下搅拌 1.5 小时后加入 2 mL 水, 过滤, 滤液浓缩得到粗品, 粗品使用制备级高效液相色谱分离 (色谱柱: Phenomenex luna C18 150*25mm*10 μm ; 流动相: [纯水(0.225%甲酸)-乙腈]; 乙腈%: 9%-36%, 9 分钟)

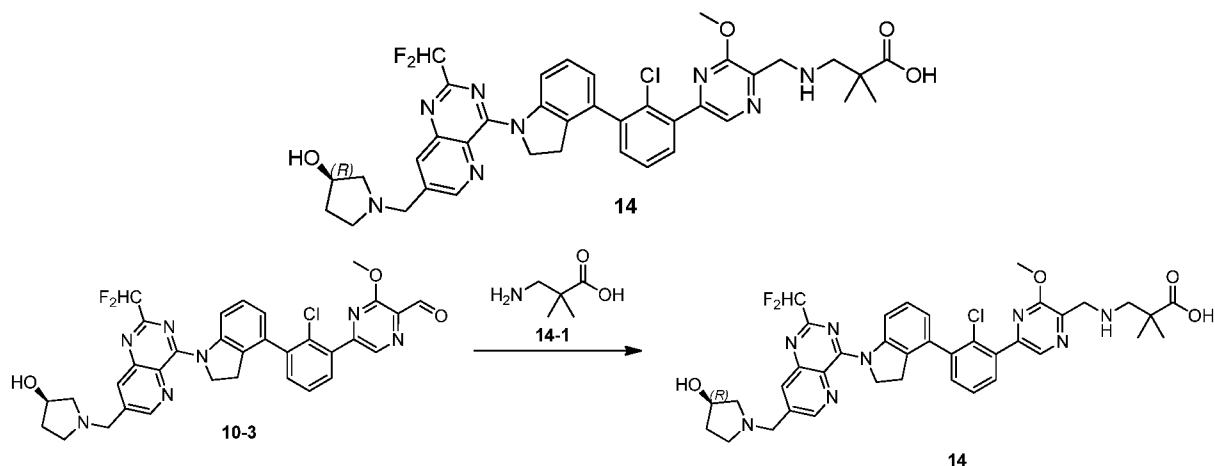
纯化得到化合物 **12**。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.97 - 8.88 (m, 1H), 8.77 (br dd, J = 5.0, 8.1 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 - 8.10 (m, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.41 (dt, J = 4.7, 7.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 3.1, 7.6 Hz, 1H), 6.87 - 6.54 (m, 1H), 5.15 - 5.02 (m, 2H), 4.60 (br s, 1H), 4.41 (br dd, J = 2.9, 6.6 Hz, 2H), 4.12 - 4.02 (m, 5H), 3.98 - 3.81 (m, 2H), 3.20 - 2.99 (m, 4H), 2.96 - 2.76 (m, 4H), 2.66 - 2.54 (m, 2H), 2.27 - 2.11 (m, 2H), 1.88 - 1.69 (m, 2H); MS (ESI) m/z : 715.1 [M+H]⁺。

实施例 13: 化合物 13



步骤 A: 化合物 **10-3** (60 mg, 93.16 μ mol) 和化合物 **13-1** (36.66 mg, 279.47 μ mol) 以及 4Å 分子筛 (60 mg) 的 8 mL 二氯甲烷溶液搅拌 0.5 小时, 向内加入 NaBH(OAc)₃ (98.72 mg, 465.79 μ mol)。反应体系在 15°C 下搅拌 1.5 小时后加入 2 mL 水, 过滤, 滤液浓缩得到粗品, 使用制备级高效液相色谱分离 (色谱柱: YMC Triart 30*150mm*7 μ m; 流动相: [纯水(盐酸)-乙腈]; 乙腈%: 31%-51%, 7 分钟) 纯化得到化合物 **13** 的盐酸盐。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 12.16 - 11.44 (m, 1H), 9.54 (br d, J = 4.4 Hz, 1H), 9.31 - 9.08 (m, 2H), 8.75 - 8.56 (m, 3H), 7.74 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.68 - 7.54 (m, 2H), 7.44 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 - 6.82 (m, 2H), 5.01 (br t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.71 (br d, J = 14.8 Hz, 2H), 4.51 - 4.37 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.31 - 3.16 (m, 4H), 3.09 (br d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.86 - 2.74 (m, 1H), 2.39 - 2.26 (m, 1H), 2.15 - 1.82 (m, 3H), 0.93 (br dd, J = 7.2, 9.6 Hz, 6H); MS (ESI) m/z : 759.1 [M+H]⁺。

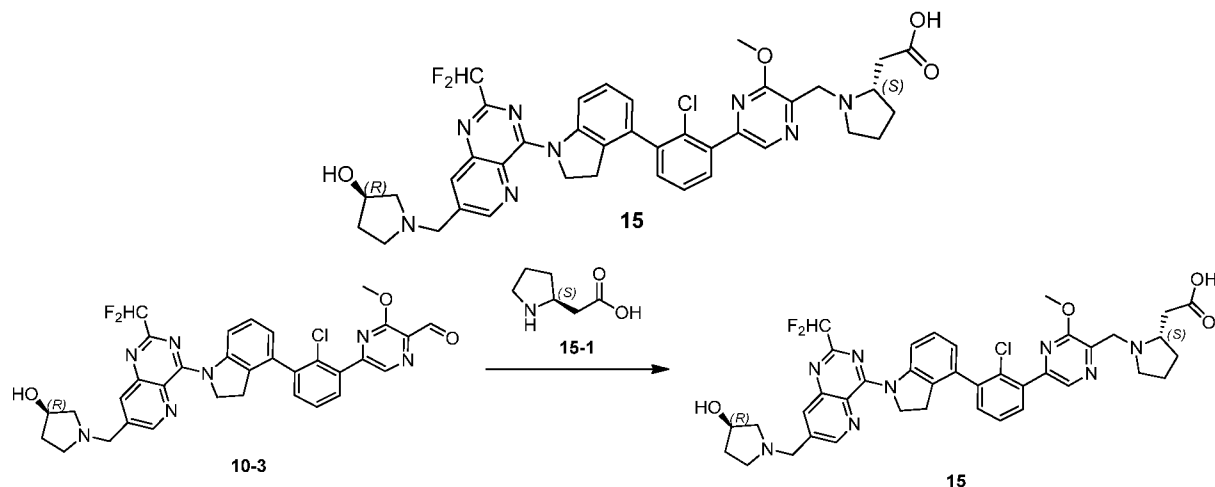
实施例 14: 化合物 14



步骤 A: 化合物 **10-3** (100 mg, 155.26 μ mol) 和化合物 **14-1** (54.57 mg, 465.79 μ mol) 以及 4Å 分子筛 (100 mg) 的 8 mL 二氯甲烷溶液搅拌 0.5 小时, 向内加入 NaBH(OAc)₃ (164.53 mg, 776.31 μ mol)。反应体

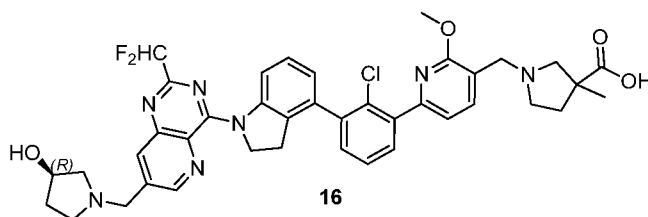
系在 15°C 下搅拌 1.5 小时后加入 2 mL 水, 过滤, 滤液浓缩得到粗品, 使用制备级高效液相色谱分离 (色谱柱: Phenomenex luna C18 150*25mm*10 μ m; 流动相: [纯水(0.225%甲酸)-乙腈]; 乙腈%: 15%-35%, 10 分钟) 纯化得到化合物 **14**。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.90 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.70 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.47 - 8.38 (m, 1H), 8.19 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.34 (br t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.80 - 6.49 (m, 1H), 4.51 - 4.39 (m, 3H), 4.24 - 4.12 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.22 - 3.10 (m, 4H), 3.05 - 2.86 (m, 4H), 2.31 - 2.17 (m, 1H), 1.90 (br dd, J = 5.6, 7.6 Hz, 1H), 1.28 (s, 6H); MS (ESI) m/z : 745.1 [M+H]⁺。

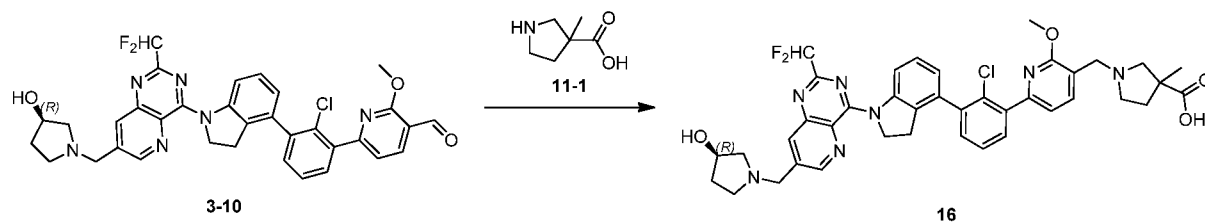
实施例 15: 化合物 15



步骤 A: 化合物 **10-3** (50.00 mg, 77.63 μ mol), 化合物 **15-1** (20.05 mg, 155.26 μ mol) 和分子筛(0.05 g)的二氯甲烷 (10 mL) 溶液 25°C 搅拌 0.5 小时, 向内加入 NaBH(OAc)₃ (49.36 mg, 232.89 μ mol)。反应物 25°C 下搅拌 1 小时, 用 20 mL 水稀释, 二氯甲烷萃取 (30 mL $\times$ 3); 有机相用饱和食盐水洗涤 (30 mL $\times$ 3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品使用制备级高效液相色谱分离 (色谱柱: Phenomenex Synergi C18 150*25mm* 10 μ m; 流动相: [纯水(甲酸)-乙腈]; 乙腈%: 16%-36%, 10 分钟) 纯化得到化合物 **15**。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.96 (s, 1H), 8.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.90 - 6.52 (m, 1H), 5.05 (s, 3H), 4.59 - 4.42 (m, 2H), 4.15 - 4.10 (m, 4H), 3.94 - 3.77 (m, 2H), 3.27-3.19 (m, 1H), 3.17 - 3.03 (m, 4H), 2.95 - 2.77 (m, 3H), 2.67 - 2.55 (m, 1H), 2.46 - 2.34 (m, 1H), 2.31 - 2.08 (m, 3H), 2.02 - 1.83 (m, 2H), 1.41 - 1.28 (m, 1H); MS (ESI) m/z : 757.0[M+H]⁺。

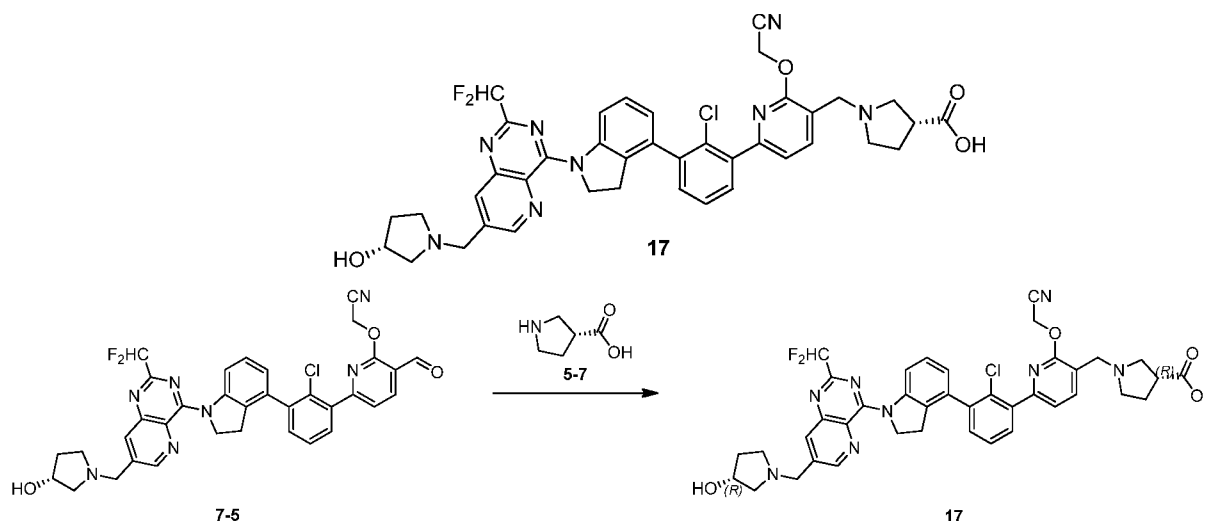
实施例 16: 化合物 16





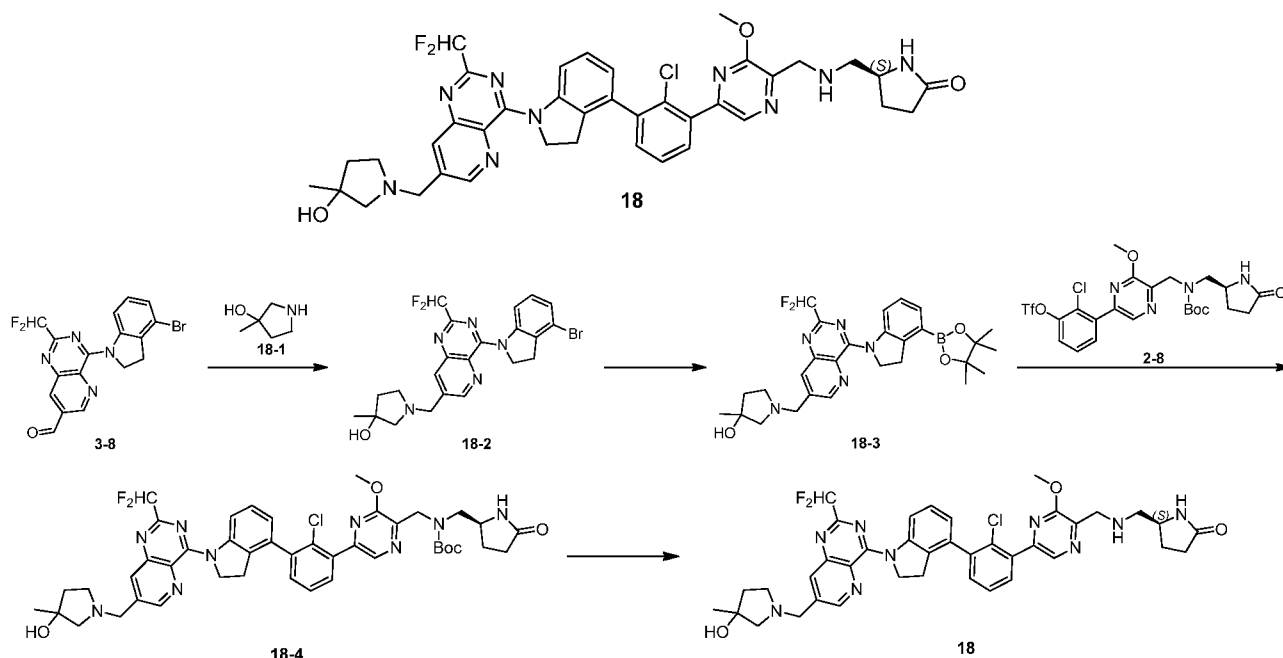
步骤 A: 化合物 **3-10** (60 mg, 93.30 μmol) 和化合物 **11-1** (24.10 mg, 186.60 μmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液 25°C 搅拌 0.5 小时, 向内加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (98.87 mg, 466.50 μmol)。反应物 25°C 下搅拌 1 小时, 用 10 mL 水稀释, 二氯甲烷萃取 (20 mL $\times$ 3); 有机相用饱和食盐水洗涤 (20 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品使用制备级高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge 150*25mm*5 μm ; 流动相: [纯水(碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 35%-65%, 9 分钟) 纯化得到化合物 **16**。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 - 6.78 (m, 2H), 5.00 (br t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.28 - 4.17 (m, 1H), 3.99 - 3.79 (m, 6H), 3.63 (br d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.12 - 2.97 (m, 4H), 2.80 - 2.62 (m, 4H), 2.46 - 2.24 (m, 4H), 2.04 (dd, J = 6.8, 13.2 Hz, 1H), 1.65 - 1.53 (m, 2H), 1.28 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 756.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 17: 化合物 17



步骤 A: 化合物 **7-5** (0.1 g, 149.68 μmol) 和化合物 **5-7** (34.47 mg, 299.36 μmol) 的 10 mL 二氯甲烷溶液在 25°C 下搅拌 0.5 小时, 向内加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (158.62 mg, 748.40 μmol)。反应体系在 25°C 下搅拌 12 小时后加入 10 mL 水稀释, 然后用二氯甲烷萃取 (20 mL $\times$ 5), 有机相用饱和食盐水洗涤 (20 mL $\times$ 1), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品使用制备级高效液相色谱分离 (色谱柱: Phenomenex Synergi C18 150*25mm*10 μm ; 流动相: [纯水(0.225%甲酸)-乙腈]; 乙腈%: 10%-40%, 10 分钟) 纯化得到化合物 **17** 的甲酸盐。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.92 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.28 - 8.19 (m, 1H), 8.16 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 - 6.78 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 5.01 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.26-4.21 (m, 1H), 3.96 - 3.78 (m, 3H), 3.70 - 3.60 (m, 3H), 3.09 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.99 - 2.90 (m, 1H), 2.81 - 2.56 (m, 6H), 2.10 - 1.93 (m, 3H), 1.68 - 1.51 (m, 1H); MS (ESI) m/z : 767.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 18: 化合物 18



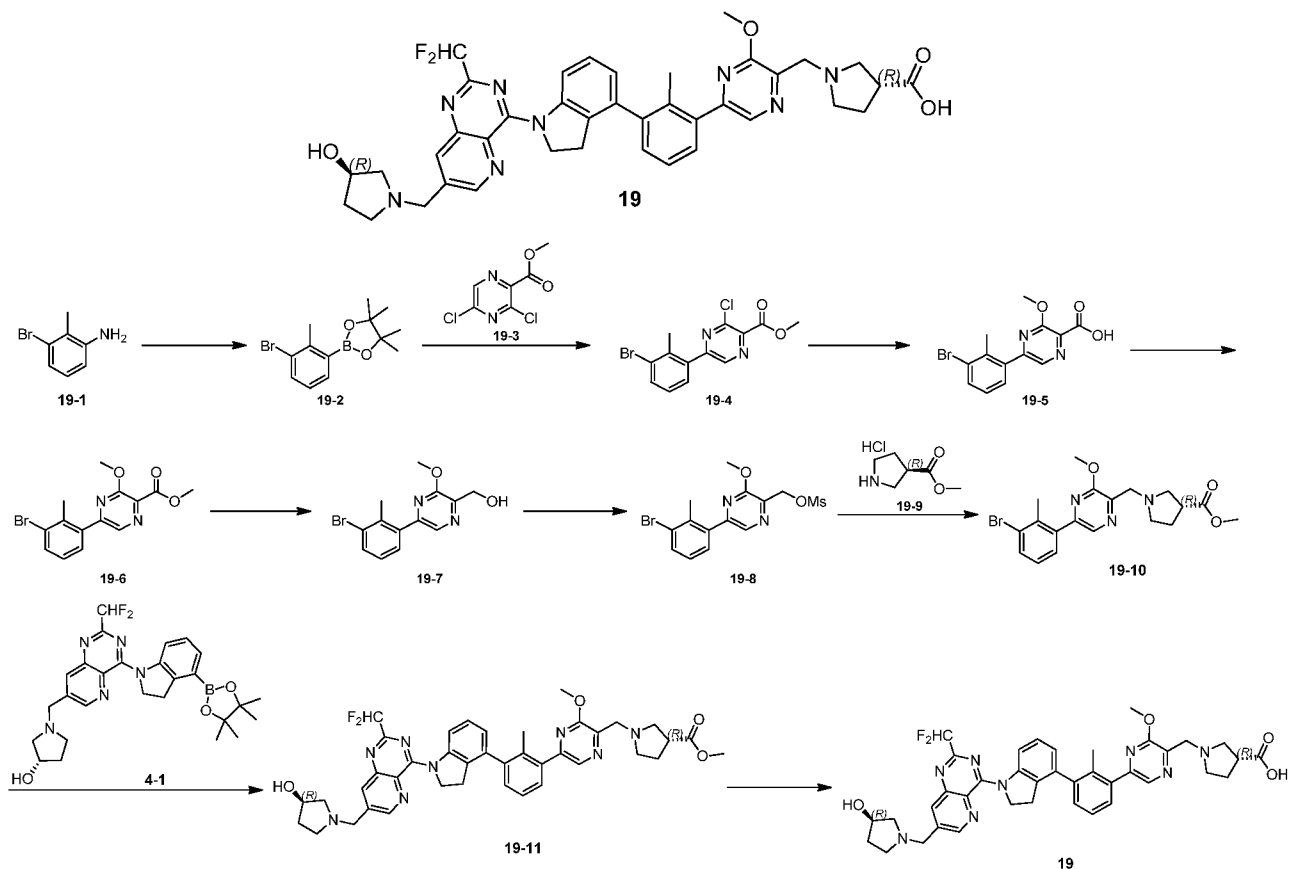
步骤 A: 向化合物 **3-8** (150 mg, 370.19 μmol) 和化合物 **18-1** (74.89 mg, 740.38 μmol) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液加入 4Å 分子筛 (150 mg), 在 25°C 搅拌 30 分钟, 向内加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (235.38 mg, 1.11 mmol), 反应液在 25°C 下搅拌 1 小时, 通过硅藻土过滤, 加入 20 mL 水然后用二氯甲烷萃取 (40 mL $\times$ 3), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (30 mL $\times$ 3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到化合物 **18-2**。MS (ESI) m/z : 491.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 B: 向 10 mL 二氧六环溶液中加入化合物 **18-2** (0.17 g, 346.70 μmol), 双联嘧啶醇硼酸酯 (132.06 mg, 520.04 μmol), 乙酸钾 (85.06 mg, 866.74 μmol) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (28.31 mg, 34.67 μmol), 反应体系用氮气置换三次, 在 100°C 和氮气保护下反应 1 小时。反应液冷却至室温后通过硅藻土过滤, 滤饼用二氯甲烷 (100 mL) 冲洗, 合并有机相后浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层析分离 (甲醇: 二氯甲烷 = 0 ~ 10%, v/v) 纯化得到化合物 **18-3**。MS (ESI) m/z : 538.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 C: 向 5 mL 二氧六环和 1 mL 水的混合溶液中加入化合物 **18-3** (65 mg, 120.95 μmol), 化合物 **2-8** (75.56 mg, 127.00 μmol), 碳酸钠 (32.05 mg, 302.38 μmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (13.98 mg, 12.10 μmol), 反应体系用氮气置换三次, 在 100°C 和氮气保护下反应 1 小时。反应液冷却至室温后加入 20 mL 水后用二氯甲烷萃取 (30 mL $\times$ 3), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (30 mL $\times$ 3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过硅胶板 (二氯甲烷: 甲醇 = 10:1, v/v) 分离得到化合物 **18-4**。MS (ESI) m/z : 856.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 D: 向化合物 **18-4** (0.1 g, 116.77 μmol) 的二氯甲烷 (3 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1.54 g, 13.51 mmol), 反应液在 25°C 搅拌 12 小时。将反应液浓缩得到粗产品, 粗品使用制备级高效液相色谱分离 (色谱柱: Phenomenex Synergi C18 150*25mm*10 μm ; 流动相: [纯水 (0.225% 甲酸)-乙腈]; 乙腈%: 8%-38%, 10 分钟) 纯化得到化合物 **18**。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.61 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 1H), 7.42 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 - 6.79 (m, 2H), 5.00 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.80 - 4.52 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.97-3.92 (m, 2H), 3.79 - 3.71 (m, 2H), 3.10-3.05 (m, 2H), 2.85 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.73 - 2.66 (m, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 2H), 2.19 - 2.07 (m, 3H), 1.85 - 1.69 (m, 3H), 1.26 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 756.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例19: 化合物19



步骤 A: 化合物 **19-1** (5 g, 26.87 mmol) 溶于甲醇(30 mL)中, 加入盐酸(12 M, 6.72 mL)和水(15 mL), 降温, 0°C 时, 亚硝酸钠(2.23 g, 32.25 mmol) 溶于水(15 mL)滴加进反应体系, 混合物在 0°C 搅拌 0.5 小时, 然后双联噻哪醇硼酸酯(20.47 g, 80.62 mmol) 溶于甲醇(30 mL)加入, 混合物在 25°C 搅拌 1 小时。反应液加入 50 mL 水淬灭, 然后用乙酸乙酯萃取 (100 mL × 3), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (50 mL × 3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层析分离(石油醚: 乙酸乙酯=1:0 ~ 0:1) 纯化得到化合物 **19-2**。

步骤 B: 向 50 mL 二氧六环和 10 mL 水中加入化合物 **19-2** (5.79 g, 19.50 mmol) 和化合物 **19-3** (3.84 g, 18.57 mmol), 碳酸钠(3.94 g, 37.13 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (1.52 g, 1.86 mmol), 反应体系用氮气置换三次, 在 50°C 和氮气保护下反应 12 小时。反应液冷却至室温后加入 30 mL 水后通过硅藻土过滤, 然后用乙酸乙酯萃取 (80 mL × 3), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (30 mL × 3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=1:0 ~ 0:1, v/v) 分离得到化合物 **19-4**。MS (ESI) m/z: 342.9[M+H⁺]

步骤 C: 向 40 mL 甲醇中加入化合物 **19-4** (3.99 g, 11.69 mmol), 甲醇钠 (4.21 g, 23.38 mmol, 4.68 mL, 30% 纯度)。混合物在 50°C 搅拌 12 小时。然后加入 8 mL 水, 混合物在 50°C 搅拌 2 小时。反应液冷却至室温后加入 30 mL 水, 用 12M HCl 调节 pH 到 5, 过滤, 旋干滤饼得到化合物 **19-5**。MS (ESI) m/z: 322.7[M+H⁺]

步骤 D: 向 20 mL 甲醇中加入化合物 **19-5** (2 g, 6.19 mmol), 浓硫酸(60.70 mg, 618.92 μmol), 混合物

在 80 °C 搅拌 12 小时。旋干反应液得到粗品，粗品通过硅胶柱层层析 (石油醚: 乙酸乙酯=1:0~0:1, v/v) 分离得到化合物 **19-6**。MS (ESI) m/z : 338.9[M+H]⁺

步骤 E: 向 25mL 四氢呋喃中加入化合物 **19-6** (1.39 g, 4.12 mmol), -78°C 滴加二异丁基氢化铝(1 M, 10.31 mL), 混合物在 0°C 搅拌 1 小时。反应液升至室温后加入 50 mL 水, 然后用乙酸乙酯萃取 (50 mL × 3), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (30 mL × 3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层层析 (石油醚: 乙酸乙酯=1:0~0:1, v/v) 分离得到化合物 **19-7**。

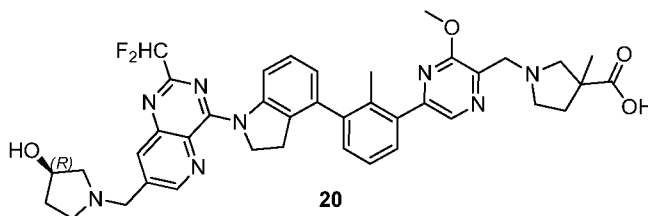
步骤 F: 向 25mL 二氯甲烷中加入化合物 **19-7** (1.33 g, 4.30 mmol), 三乙胺(870.64 mg, 8.60 mmol, 1.20 mL)。降温, 0°C 时加入甲烷磺酰氯(1.59 g, 13.88 mmol, 1.07 mL)。混合物在 0°C 搅拌 1 小时。反应液升至室温后加入 40 mL 水, 然后用二氯甲烷萃取 (40 mL × 3), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (30 mL × 3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层层析 (石油醚: 乙酸乙酯=1:0~0:1, v/v) 分离得到化合物 **19-8**。MS (ESI) m/z : 388.8[M+H]⁺。

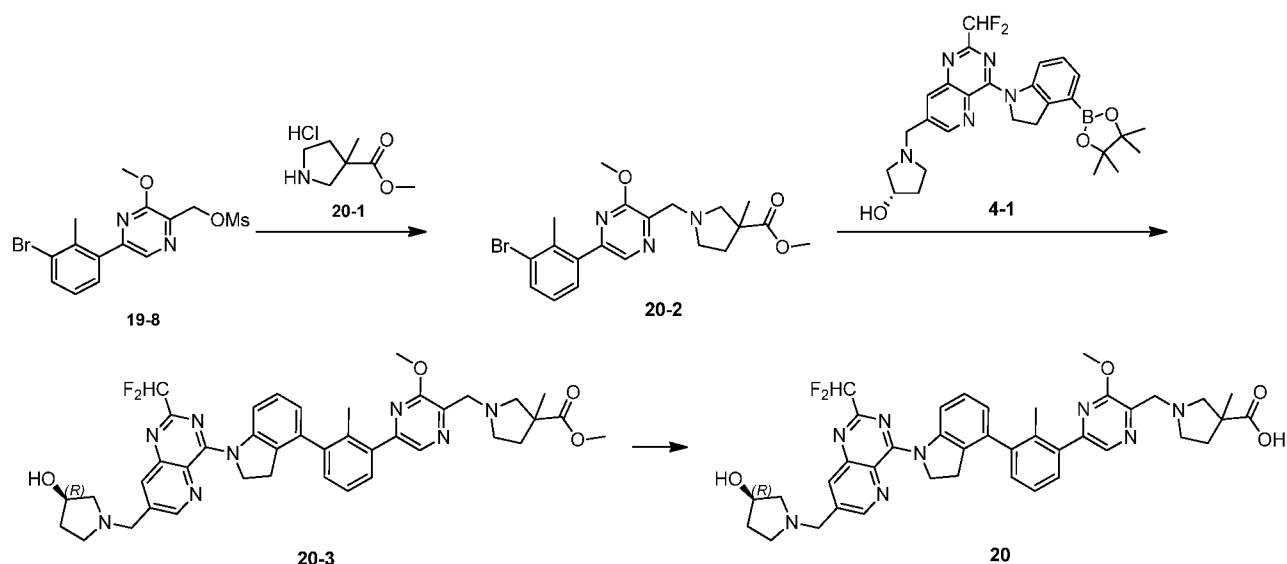
步骤 G: 向 25mL N,N-二甲基甲酰胺中加入化合物 **19-8** (0.2 g, 516.46 μmol), 化合物 **19-9** (89.81 mg, 542.29 μmol), 三乙胺(209.04 mg, 2.07 mmol), 混合物在 25°C 搅拌 12 小时。反应混合物加 20 mL 水, 然后用乙酸乙酯萃取 (30 mL × 3), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (30 mL × 3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过制备薄层层析硅胶板分离(石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1)纯化得到化合物 **19-10**。MS (ESI) m/z : 422.0[M+H]⁺。

步骤 H: 化合物 **19-10** (52.20 mg, 124.19 μmol), 化合物 **4-1** (65 mg, 124.19 μmol), 碳酸钠(32.91 mg, 310.48 μmol), 和 Pd(PPh₃)₄ (14.35 mg, 12.42 μmol) 的二氧六环 (5 mL) 和水 (1 mL) 溶液氮气保护下加热到 100°C, 搅拌 1 小时。反应液加入 20 mL 水稀释后通过硅藻土过滤, 然后用二氯甲烷萃取 (20 mL × 3), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (30 mL × 3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过制备薄层层析硅胶板分离(二氯甲烷: 甲醇=10:1)纯化得到化合物 **19-11**。MS (ESI) m/z : 643.5 [M+H]⁺。MS (ESI) m/z : 737.1[M+H]⁺。

步骤 I: 向化合物 **19-11** (0.05 g, 67.86 μmol) 的甲醇 (5mL) 和水 (1 mL) 的溶液中加入一水合氢氧化锂(5.70 mg, 135.72 μmol), 反应液在 50°C 下搅拌 1 小时。反应冷却到室温后, 先浓缩。然后用 10mL 水溶解, 使用浓盐酸调节 pH=5, 在浓缩得到粗品。粗品使用制备级高效液相色谱分离 (色谱柱: Phenomenex Synergi C18 150*25mm*10μm; 流动相: [水(甲酸)-乙腈]; 乙腈%: 11%-41%, 10 分钟) 纯化得到化合物 **19**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.42 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 7.33 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.09 - 6.78 (m, 2H), 5.00 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.30 - 4.15 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.91 - 3.76 (m, 4H), 3.12 - 3.03 (m, 2H), 2.97 - 2.86 (m, 3H), 2.77 - 2.57 (m, 6H), 2.41 (dd, J = 3.2, 9.6 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.10 - 1.98 (m, 2H), 1.63-1.55 (m, 1H); MS (ESI) m/z : 723.1[M+H]⁺。

实施例20: 化合物20



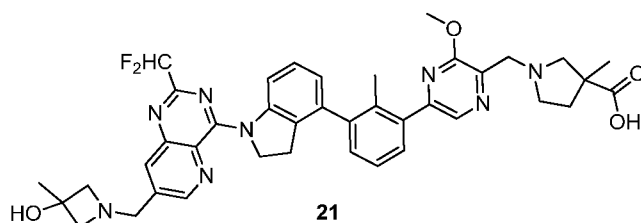


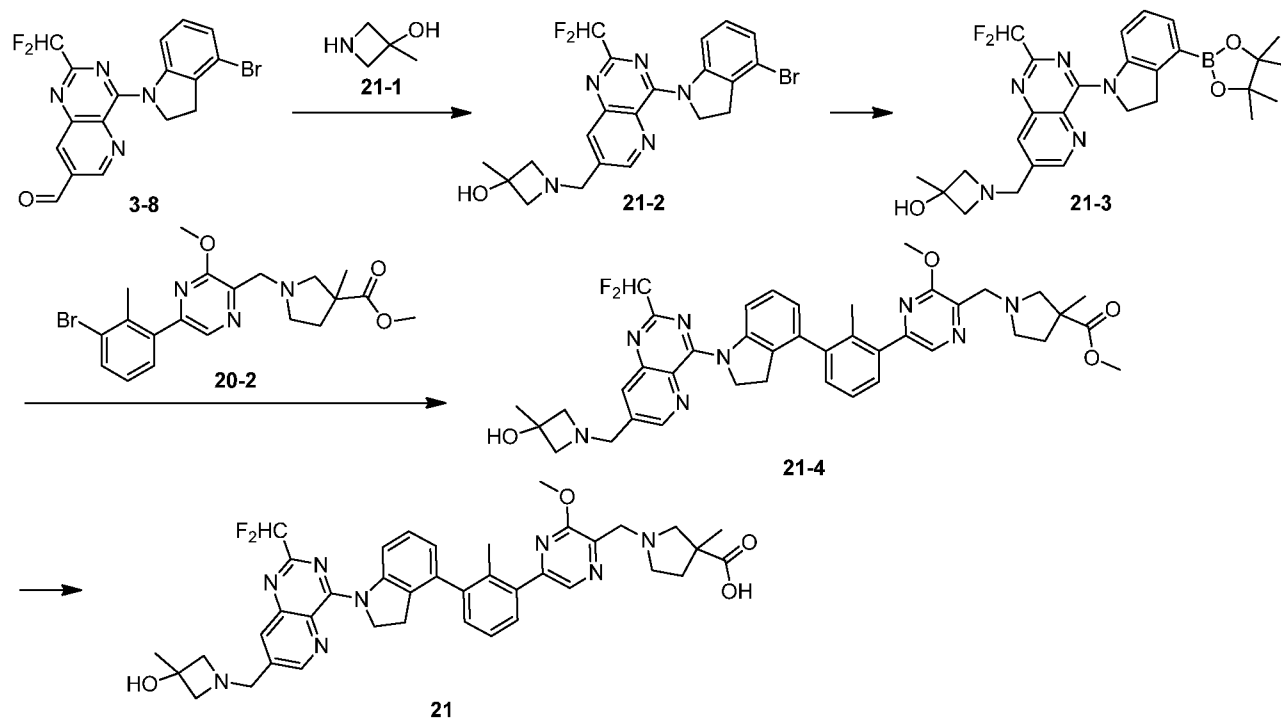
步骤 A: 向 2 mL N,N-二甲基甲酰胺溶液中加入化合物 **19-8** (135 mg, 348.61 μmol), 化合物 **20-1** (65.76 mg, 366.04 μmol), 三乙胺 (141.10 mg, 1.39 mmol), 混合物在 25°C 反应 4 小时。反应液冷却至室温后加入 20 mL 水, 然后用乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 3), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (20 mL $\times$ 3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过薄层色谱法(石油醚: 乙酸乙酯=1:1)纯化得到化合物 **20-2**。MS (ESI) m/z : 435.9[M+H]⁺。

步骤 B: 化合物 **20-2** (9.79 mg, 114.64 μmol), 化合物 **4-1** (60 mg, 114.64 μmol), 碳酸钠(30.38 mg, 286.60 μmol), 和 Pd(PPh₃)₄(13.25 mg, 11.46 μmol)的二氧六环(5 mL)和水(1 mL)的混合溶液用氮气置换三次, 在氮气保护下加热到 100°C, 搅拌 1 小时。反应液冷却至室温后加入 20 mL, 然后用二氯甲烷萃取 (20 mL $\times$ 3), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (20 mL $\times$ 3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过制备薄层色谱法(二氯甲烷: 甲醇=10:1)纯化得到化合物 **20-3**。MS (ESI) m/z : 751.2[M+H]⁺。

步骤 C: 向化合物 **20-3** (0.07 g, 93.23 μmol)的甲醇 (2 mL) 和水 (0.4 mL) 的溶液中加入一水合氢氧化锂(7.82 mg, 186.46 μmol), 反应液在 50°C 下搅拌 1 小时。反应冷却到室温后, 先浓缩。然后用 10 mL 水溶解, 使用 12M HCl 调节 pH 至 5, 在浓缩得到粗品。粗品使用制备级高效液相色谱分离 (色谱柱: Phenomenex luna C18 150*25mm*10 μm ; 流动相: [水(甲酸)-乙腈]; 乙腈%: 13%-43%, 10 分钟) 纯化得到化合物 **20**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 - 6.76 (m, 2H), 5.00 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.30 - 4.16 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.92 - 3.78 (m, 4H), 3.09 - 2.92 (m, 3H), 2.77 - 2.65 (m, 4H), 2.41 (dd, J = 3.2, 9.6 Hz, 1H), 2.28 - 2.20 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.09 - 1.96 (m, 2H), 1.64 - 1.46 (m, 2H), 1.24 (s, 4H); MS (ESI) m/z : 737.1[M+H]⁺。

实施例21: 化合物21





步骤 A: 化合物 **3-8** (0.6 g, 1.48 mmol), 化合物 **21-1** (365.99 mg, 2.96 mmol), 醋酸 (444.61 mg, 7.40 mmol) 和 4Å 分子筛 (0.6 g) 的 15 mL 二氯甲烷溶液在 25°C 下搅拌 0.5 小时, 向内加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (941.50 mg, 4.44 mmol)。反应体系在 25°C 下搅拌 12 小时后通过硅藻土过滤, 滤液加入 20 mL 水稀释, 然后用二氯甲烷萃取 (30 mL $\times$ 3), 有机相用饱和食盐水洗涤 (30 mL $\times$ 3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层析分离(二氯甲烷: 甲醇=1:0~4:1, v/v)纯化得到化合物 **21-2**。MS (ESI) m/z : 477.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

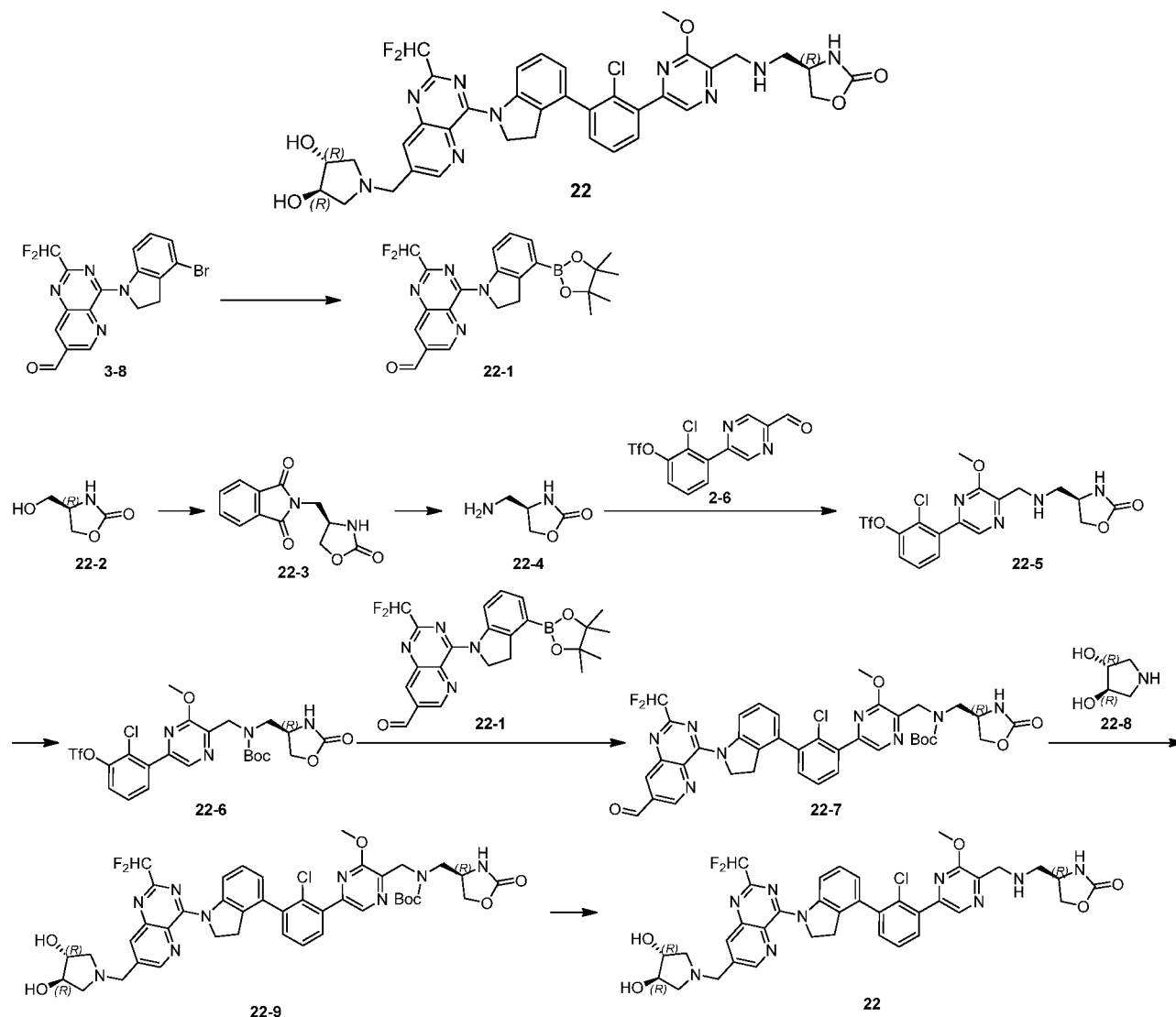
步骤 B: 化合物 **21-2** (559.78 mg, 2.20 mmol), 双联频哪醇硼酸酯 (0.7 g, 1.47 mmol), 乙酸钾 (360.57 mg, 3.67 mmol), 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (120.01 mg, 149.96 μmol) 的 15 mL 二氧六环溶液用氮气置换三次并在氮气保护下加热到 100°C, 搅拌 1 小时。反应液通过硅藻土过滤, 滤饼用 100 mL 二氯甲烷洗涤, 滤液浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层析分离(二氯甲烷: 甲醇=1:0~4:1, v/v)纯化得到化合物 **21-3**。MS (ESI) m/z : 524.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 C: 化合物 **21-3** (200 mg, 382.13 μmol), 化合物 **20-2** (165.97 mg, 382.13 μmol), 碳酸钠 (101.26 mg, 955.33 μmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (44.16 mg, 38.21 μmol) 的二氧六环 (5 mL) 和水 (1 mL) 的混合溶液用氮气置换三次并在氮气保护下加热到 100°C, 搅拌 1 小时。反应液加入 20 mL 水稀释后用二氯甲烷萃取 (40 mL $\times$ 3), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (20 mL $\times$ 3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过制备薄层层析硅胶板分离(二氯甲烷: 甲醇=10:1)纯化得到化合物 **21-4**。MS (ESI) m/z : 751.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 D: 向化合物 **21-4** (120 mg, 159.82 μmol) 的甲醇 (5 mL) 和水 (1 mL) 的混合溶液中加入一水合氢氧化锂 (13.41 mg, 319.64 μmol), 反应体系在 50°C 下搅拌 0.5 小时后浓缩, 然后加入 10 mL 水稀释, 用浓盐酸调节 pH 到 5, 然后浓缩得到粗品。粗品使用制备级高效液相色谱分离 (色谱柱: Phenomenex luna C18 150*40 mm*15 μm ; 流动相: [纯水 (0.225% 甲酸)-乙腈]; 乙腈 %: 13%-43%, 10 分钟) 纯化得到化合物 **21**。

的甲酸盐。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.90 (s, 1H), 8.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 8.18 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 - 6.53 (m, 1H), 5.13 - 5.02 (m, 2H), 4.67 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.98 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.76 - 3.53 (m, 4H), 3.45 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.23 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.18 - 3.04 (m, 1H), 3.03 - 2.85 (m, 1H), 2.57 - 2.42 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.06-1.99 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.41 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 737.0 [M+H]⁺.

实施例22: 化合物22



步骤 A: 向 10 mL 二氧六环溶液中加入化合物 3-8 (0.5 g, 1.23 mmol), 双联噻哪醇硼酸酯 (470.03 mg, 1.85 mmol), 乙酸钾 (363.31 mg, 3.70 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (100.77 mg, 123.40 μ mol), 反应体系用氮气置换三次, 在 100 °C 和氮气保护下反应 2 小时。反应液冷却至室温后加入 50 mL 水后用乙酸乙酯萃取 (50 mL $\times$ 2), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯 = 0 ~ 20%, v/v) 纯化得到化合物 22-1。MS (ESI) m/z : 453.1 [M+H]⁺.

步骤 B: 化合物 22-2 (2 g, 17.08 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL), 加入三苯基膦 (4.93 g, 18.79 mmol) 和 DIAD (3.80 g, 18.79 mmol)。该混合物于 25 °C 下搅拌 6 小时。加入石油醚 (100 mL), 过滤, 收集滤饼减

压干燥, 使用制备级高效液相色谱分离 (色谱柱: Phenomenex luna C18 (250*70mm, 10 μ m); 流动相: [纯水(0.1%三氟乙酸)-乙腈]; 乙腈%: 10%-40%, 20 分钟)分离纯化得到化合物 **22-3**. MS (ESI) m/z: 247.1 [M+H]⁺.

步骤 C: 向化合物 **22-3** (2.8 g, 10.94 mmol) 的乙醇 (30 mL)溶液中加入水合肼(2.54 g, 49.72 mmol). 该混合物于 50°C下搅拌 0.5 小时, 升温至 75°C继续搅拌 2 小时。白色固体析出, 过滤, 滤液浓缩后加入乙醇 (50 mL), 有白色固体析出, 继续过滤, 滤液浓缩得到化合物 **22-4**。

步骤 D: 向化合物 **2-6** (256.24 mg, 645.89 μ mol) 的甲醇(10 mL)溶液中加入 NaBH(OAc)₃ (405.89 mg, 6.46 mmol) 和化合物 **22-4** (150 mg, 1.29 mmol)。该混合物在 25°C搅拌 5 小时。0°C下加入水 (10 mL) 淬灭反应, 二氯甲烷 (15 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相后用饱和食盐水 (15 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到化合物 **22-5**。

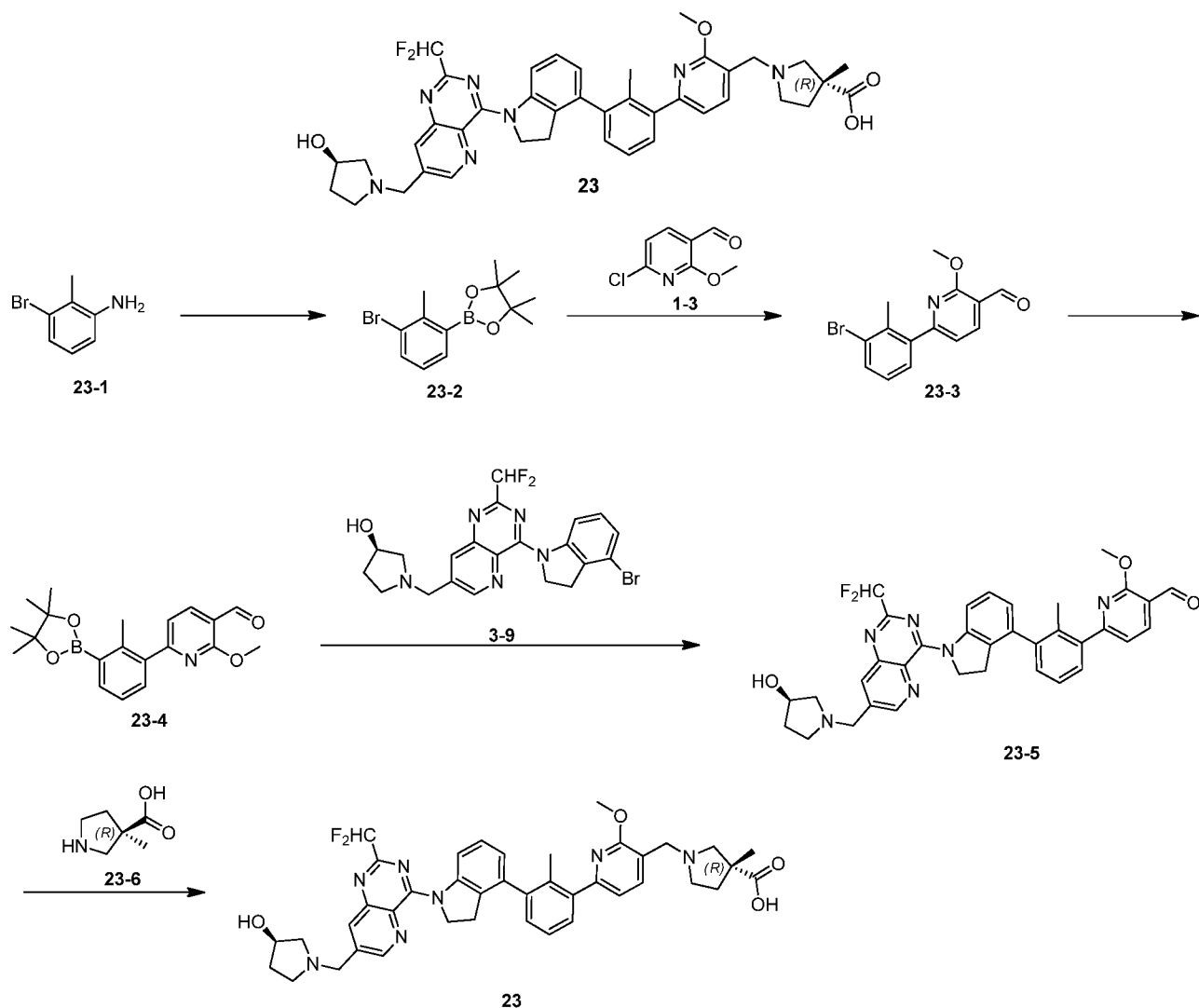
步骤 E: 向化合物 **22-5**(400 mg, 805.08 μ mol) 的二氯甲烷(10 mL)溶液中加入 Boc₂O (263.56 mg, 1.21 mmol) 和三乙胺(244.40 mg, 2.42 mmol), 该混合物于 25°C下搅拌 3 小时。加入饱和碳酸氢钠(10 mL), 用二氯甲烷 (20 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相后用饱和食盐水 (20 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品, 粗品用硅胶柱层析分离(石油醚: 乙酸乙酯=50:1 ~ 0:1, v/v)得到化合物 **22-6**。

步骤 F: 向 8 mL 四氢呋喃和 2 mL 水的混合溶液中加入化合物 **22-1** (318.19 mg, 703.56 μ mol), 化合物 **22-6** (350 mg, 586.30 μ mol), 碳酸钠(155.36 mg, 1.47 mmol)和 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (47.88 mg, 58.63 μ mol), 反应体系用氮气置换三次, 在 50°C和氮气保护下反应 12 小时。反应液冷却至室温后加入 20 mL 水后通过硅藻土过滤, 然后用乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 2), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (20 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过硅胶板 (石油醚: 乙酸乙酯=2:3, v/v)分离得到化合物 **22-7**。MS (ESI) m/z: 773.0 [M+H]⁺。

步骤 G: 向化合物 **22-7** (70 mg, 90.53 μ mol) 和化合物 **22-8** (37.34 mg, 362.14 μ mol) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液加入 4Å 分子筛 (100 mg) 和醋酸(543.68 μ g, 9.05 μ mol), 在 25°C搅拌 30 分钟, 向内加入 NaBH(OAc)₃(76.75 mg, 362.14 μ mol), 反应液在 25°C下搅拌 2 小时, 通过硅藻土将反应液过滤, 将滤液浓缩得到粗品。粗品通过硅胶板(甲醇: 二氯甲烷=1:10, v/v)纯化得到化合物 **22-9**。MS (ESI) m/z: 860.2 [M+H]⁺。

步骤 H: 向化合物 **22-9** (11 mg, 12.79 μ mol)的二氯甲烷 (3 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1.13 g, 9.90 mmol), 反应液在 25°C搅拌 20 分钟。将反应液浓缩得到粗产品, 粗品使用制备级高效液相色谱分离 (色谱柱: Phenomenex luna C18 150*50mm*10 μ m; 流动相: [纯水(0.225%甲酸)-乙腈]; 乙腈%: 10%-40%, 10 分钟) 纯化得到化合物 **22** 的甲酸盐。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 0.8, 7.6 Hz, 1H), 6.76 - 6.45 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.42 (s, 1H), 4.12 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 1H), 4.01 (br dd, J = 3.2, 4.0 Hz, 2H), 3.99 - 3.97 (m, 3H), 3.96 (s, 2H), 3.94 - 3.86 (m, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.12 - 2.88 (m, 6H), 2.80 - 2.75 (m, 2H), 2.62 - 2.57 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 760.1 [M+H]⁺。

实施例23: 化合物23



步骤 A: 将化合物 **23-1** (3.5 g, 18.81 mmol) 溶解到甲醇 (40 mL) 中, 加入 HCl (12M, 4.70 mL) 的水溶液 (20 mL); 在 0°C 下搅拌, 加入亚硝酸钠 (1.56 g, 22.57 mmol) 的水溶液 (10 mL)。反应在 0°C 下搅拌 30 分钟, 双联频哪醇硼酸酯 (14.33 g, 56.44 mmol) 的甲醇溶液 (40 mL) 向反应内缓慢加入。反应混合物在 20°C 搅拌 1 小时, 反应混合物使用 100 mL 水稀释, 乙酸乙酯 (100 mL × 3) 萃取, 有机相使用饱和食盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗品。粗品使用硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1: 0 到 100: 1), 得到化合物 **23-2**。

步骤 B: 化合物 **23-2** (1.5 g, 8.74 mmol)、化合物 **1-3** (2.86 g, 9.62 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (1.01 g, 874.22 μmol) 和碳酸钾 (2.42 g, 17.48 mmol) 混合于二氧六环 (30 mL) 和水 (6 mL) 的溶液中, 置换氮气, 加热到 90°C, 搅拌 10 小时。反应混合物使用二氯甲烷 (50 mL) 稀释, 硅藻土过滤, 滤液旋干后得到粗品。粗品使用硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 20:1 ~ 5:1, v/v), 得到化合物 **23-3**。MS (ESI) m/z: 308.0 [M+H⁺]

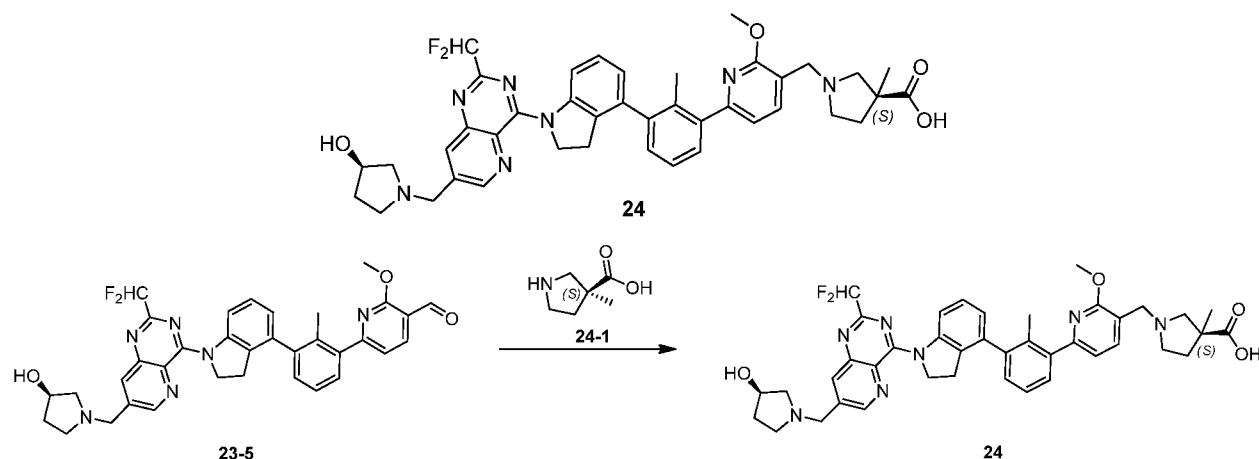
步骤 C: 将化合物 **23-3** (1.4 g, 4.57 mmol), 双联频哪醇硼酸酯 (2.32 g, 9.15 mmol) 二氯甲烷 (三苯基膦) 氯化铯 (373.44 mg, 457 μ mol) 和醋酸钾 (897 mg, 9.15 mmol) 的二氧六环溶液置换氮气后加热到 85°C 氮气保护下搅拌 5 小时。反应混合物使用二氯甲烷 (50 mL) 稀释, 硅藻土过滤, 滤液旋干后得到粗品。粗品使用硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 100:1 ~ 10:1, v/v), 得到化合物 **23-4**。

MS (ESI) m/z : 354.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 D: 向 32 mL 二氧六环和 8 mL 水的混合溶液中加入化合物 **3-9** (750 mg, 1.57 mmol), 化合物 **23-4** (556.17 mg, 1.57 mmol), 碳酸钠(417.22 mg, 3.94 mmol)和 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (128.59 mg, 157.46 μmol), 反应体系用氮气置换三次, 在 100°C 和氮气保护下反应 2 小时。反应液冷却至室温后在真空中浓缩, 加入 30 mL 水后用二氯甲烷萃取 (30 mL $\times$ 2), 合并有机相后浓缩得到粗品。粗品通过硅胶层析柱 (甲醇: 二氯甲烷 = 0 ~ 6%, v/v) 分离得到化合物 **23-5**。MS (ESI) m/z : 623.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 E: 向化合物 **23-5** (100 mg, 160.60 μmol) 和化合物 **23-6** (82.97 mg, 642.40 μmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液加入 4Å 分子筛 (20 mg), 反应液在 25°C 搅拌 30 分钟, 向内加入 $NaBH(OAc)_3$ (136.15 mg, 642.40 μmol), 反应液在 25°C 下搅拌 12 小时, 通过硅藻土将反应液过滤, 将滤液浓缩得到粗品。粗品使用制备级高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge 150*25mm*5 μm ; 流动相: [纯水(碳酸氢钠)-乙腈]; 乙腈%: 40%-70%, 7 分钟) 纯化得到化合物 **23**。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.35 (m, 3H), 7.33 - 7.20 (m, 2H), 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.91 - 6.58 (m, 1H), 5.10 (br t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.62 - 4.53 (m, 3H), 4.48 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.85 (br d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.58 - 3.46 (m, 3H), 3.41 - 3.35 (m, 2H), 3.23 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.18 - 3.08 (m, 2H), 3.05 - 2.93 (m, 1H), 2.56 - 2.44 (m, 1H), 2.40 - 2.27 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.11 - 1.99 (m, 2H), 1.42 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 736.2 $[M+H]^+$ 。

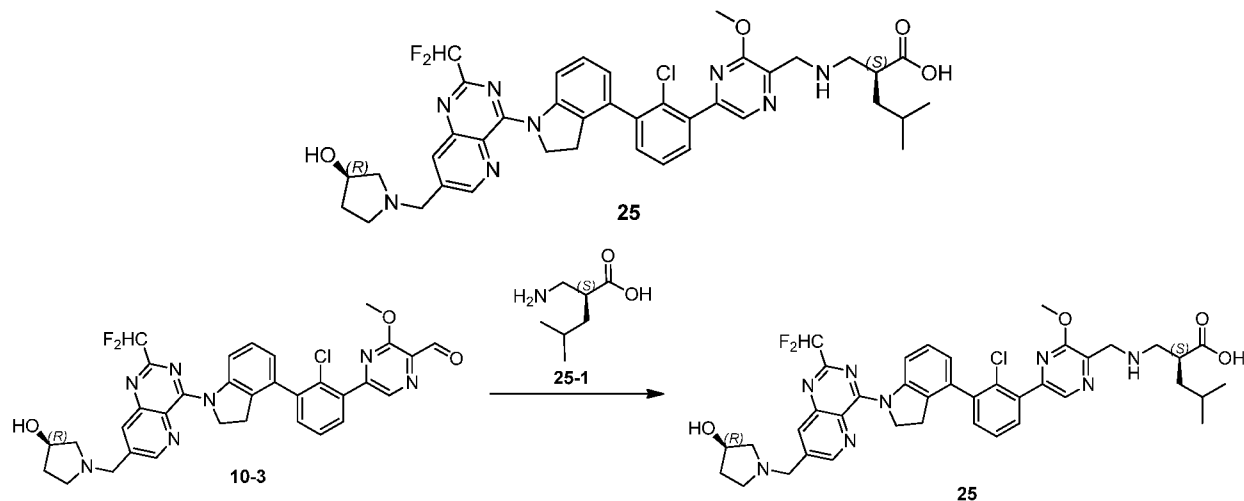
实施例 24: 化合物 24



步骤 A: 向化合物 **23-5** (100 mg, 160.60 μmol) 和化合物 **24-1** (82.97 mg, 642.40 μmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液加入 4Å 分子筛 (20 mg), 反应液在 25°C 搅拌 30 分钟, 向内加入 $NaBH(OAc)_3$ (136.15 mg, 642.40 μmol), 反应液在 25°C 下搅拌 12 小时, 通过硅藻土将反应液过滤, 将滤液浓缩得到粗品。粗品使用制备级高效液相色谱分离 (色谱柱: Waters Xbridge 150*25mm*5 μm ; 流动相: [纯水(碳酸氢钠)-乙腈]; 乙腈%: 40%-70%, 7 分钟) 纯化得到化合物 **24**。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.39 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.90 - 6.52 (m, 1H), 5.10 (br t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.70 - 4.50 (m, 3H), 4.46 - 4.35 (m, 3H), 4.10 (s, 3H), 3.80 - 3.67 (m, 1H), 3.59 - 3.46 (m, 1H), 3.19 - 3.06 (m, 1H), 3.04 - 2.93 (m, 2H), 2.93 - 2.82 (m, 2H), 2.68 - 2.58 (m, 2H), 2.42 (br dd, J = 4.4, 7.6 Hz, 1H), 2.25 - 2.14 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 2.02 - 1.92 (m, 1H), 1.85 - 1.71 (m, 1H); MS (ESI) m/z : 736.3

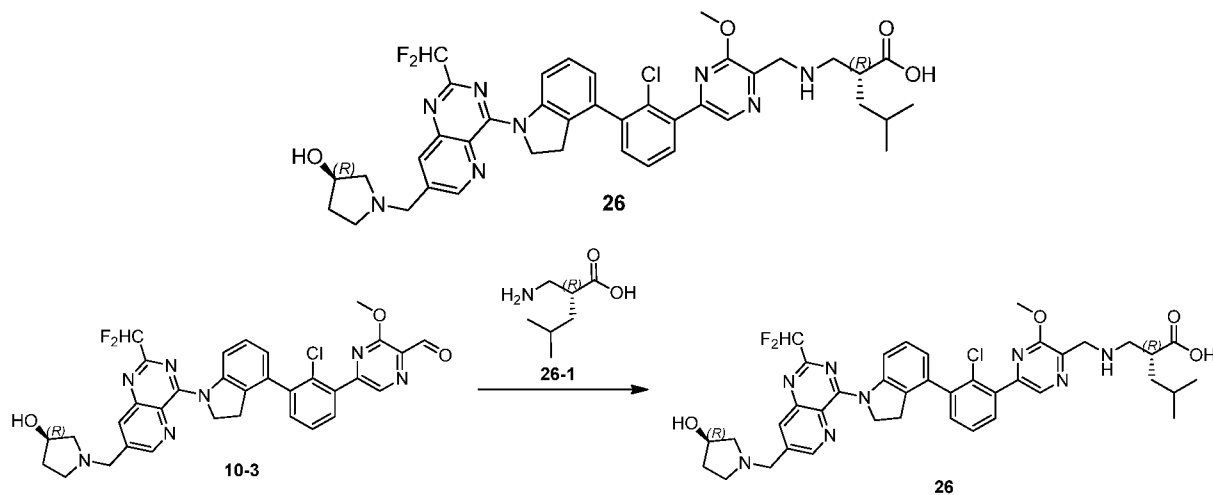
[M+H]⁺。

实施例 25: 化合物 25



步骤 A: 化合物 10-3 (40 mg, 62.11 μmol) 和化合物 25-1 (27.05 mg, 186.33 μmol) 以及 4Å 分子筛(40 mg) 的 5 mL 二氯甲烷溶液搅拌 0.5 小时, 向内加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (65.81 mg, 310.55 μmol)。反应体系在 15°C 下搅拌 1.5 小时后加入 2 mL 水, 过滤, 滤液浓缩得到粗品, 粗品使用制备级高效液相色谱分离 (色谱柱: Phenomenex luna C18 150*25mm*10 μm ; 流动相: [纯水(0.225%甲酸)-乙腈]; 乙腈%: 14%-44%, 10 分钟) 纯化得到化合物 25。 ¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 9.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.84 - 8.74 (m, 1H), 8.55 - 8.46 (m, 1H), 8.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 1H), 6.89 - 6.57 (m, 1H), 5.15 - 5.06 (m, 2H), 4.54 - 4.44 (m, 3H), 4.38 - 4.25 (m, 2H), 4.16 - 4.08 (m, 3H), 3.29 (br d, J = 6.8 Hz, 3H), 3.22 - 2.96 (m, 5H), 2.77 - 2.67 (m, 1H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 1H), 1.80 - 1.69 (m, 2H), 1.43 - 1.34 (m, 1H), 0.99 (t, J = 6.4 Hz, 6H); MS (ESI) m/z : 773.1 [M+H]⁺。

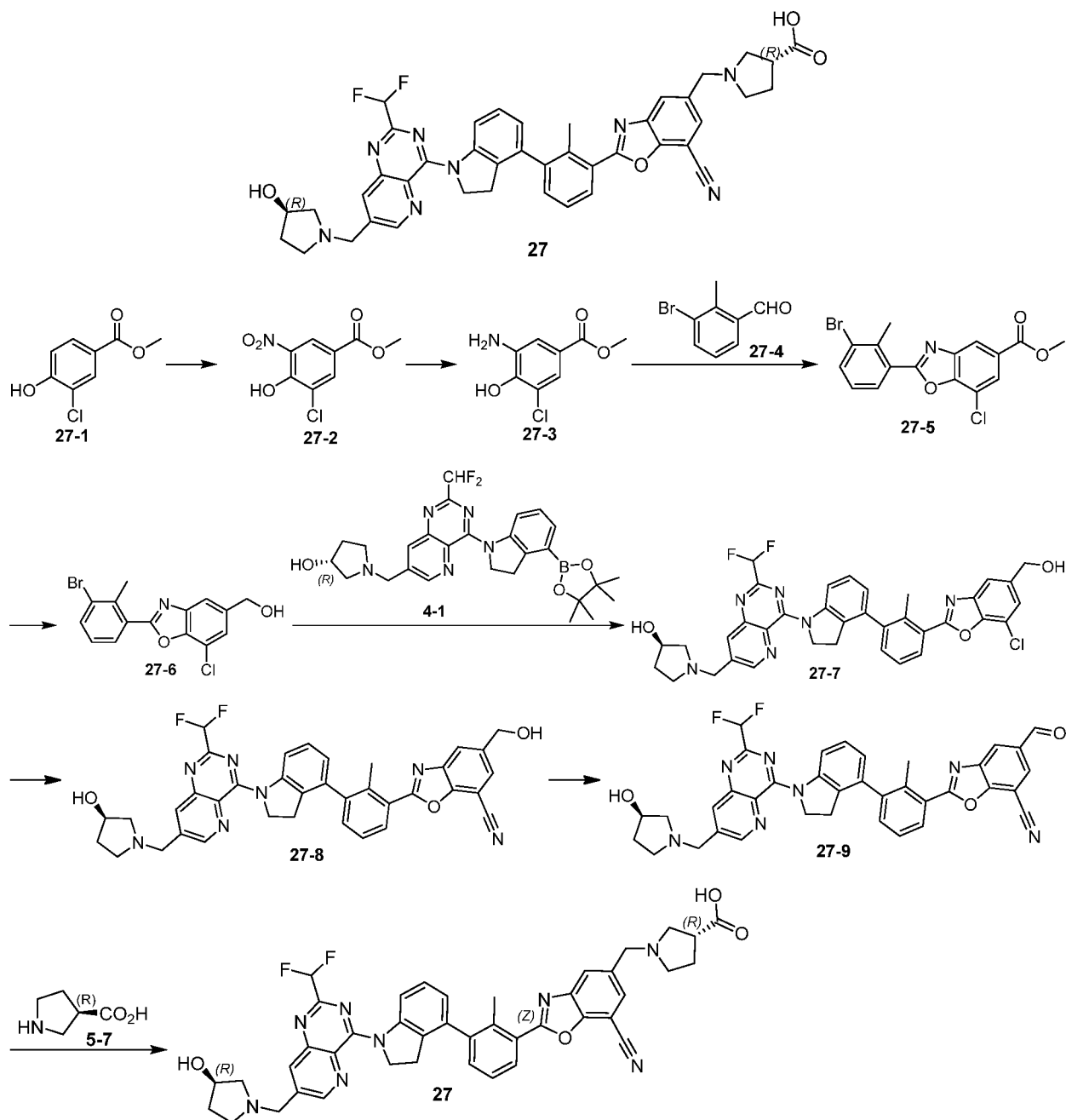
实施例 26: 化合物 26



步骤 A: 化合物 10-3 (40 mg, 62.11 μmol) 和化合物 26-1 (27.05 mg, 186.33 μmol) 以及 4Å 分子筛(40 mg) 的 5 mL 二氯甲烷溶液搅拌 0.5 小时, 向内加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (65.81 mg, 310.55 μmol)。反应体系在 15°C 下搅拌 1.5 小时后加入 2 mL 水, 过滤, 滤液浓缩得到粗品, 粗品使用制备级高效液相色谱分离 (色谱柱: Phenomenex luna C18 150*25mm*10 μm ; 流动相: [纯水(0.225%甲酸)-乙腈]; 乙腈%: 14%-44%, 10 分

钟) 纯化得到化合物 **26**。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 8.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.19 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.40 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.87 - 6.53 (m, 1H), 5.06 (br t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.48 - 4.41 (m, 3H), 4.12 (s, 3H), 4.09 - 3.97 (m, 2H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 3.17 - 3.04 (m, 2H), 3.04 - 2.92 (m, 2H), 2.82 - 2.64 (m, 3H), 2.23 (qd, J = 7.2, 14.1 Hz, 1H), 1.88 - 1.68 (m, 3H), 1.43 - 1.26 (m, 1H), 0.98 (t, J = 6.4 Hz, 6H); MS (ESI) m/z : 773.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 27: 化合物 27



步骤 H: 0°C 时向化合物 **27-1** (10 g, 53.59 mmol) 的 20 mL 醋酸溶液中滴加硝酸(9.16 g, 145.30 mmol) 的 20 mL 醋酸溶液, 反应体系在 25°C 下搅拌 2 小时后加入 50 mL 水稀释, 过滤, 滤饼用 50 mL 水洗涤后干燥得到粗品化合物 **27-2**。

步骤 I: 向化合物 **27-2** (3g, 12.95 mmol) 的 30 mL 甲醇和 6 mL 水的混合溶液中加入保险粉(13.53 g,

77.72 mmol), 反应体系在 70°C 下搅拌 12 小时, 过滤, 滤饼用 100 mL 甲醇洗涤, 滤液浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层析分离(二氯甲烷: 甲醇=1:0 - 4:1, v/v)纯化得到化合物 **27-3**。MS (ESI) m/z: 202.1 [M+H]⁺。

步骤 J: 化合物 **27-3** (4.2 g, 20.83 mmol) 和化合物 **27-4** (3.94 g, 19.79 mmol) 的 100 mL 乙醇溶液在 25°C 下搅拌 1 小时后浓缩, 然后溶解在 100 mL 二氯甲烷溶液中, 加入二氯二氰基苯醌(4.49 g, 19.79 mmol), 反应体系在 25°C 下搅拌 12 小时, 然后加入 100 mL 饱和亚硫酸钠溶液淬灭后用二氯甲烷萃取 (80 mL×3), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (50 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层析分离(石油醚: 二氯甲烷 1:0 - 0:1, v/v)纯化得到化合物 **27-5**。MS (ESI) m/z: 381.7 [M+H]⁺。

步骤 K: 在 -78°C 时向化合物 **27-5** (7.62 g, 20.02 mmol) 的 120 mL 二氯甲烷溶液中滴加 DIBAL-H 的甲苯溶液(1 mol/L, 40.04 mL), 反应体系在 25°C 下搅拌 2 小时, 然后加入 200 mL 饱和酒石酸钾钠溶液淬灭后用二氯甲烷萃取 (100 mL×3), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (50 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层析分离(二氯甲烷: 甲醇=1:0 - 4:1, v/v)纯化得到化合物 **27-6**。MS (ESI) m/z: 354.0 [M+H]⁺。

步骤 L: 化合物 **4-1** (2.5 g, 4.78 mmol), 化合物 **27-6** (1.68 g, 4.78 mmol), 碳酸钠 (1.27 g, 11.94 mmol) 和 Pd(PPh₃)₄ (551.97 mg, 477.66 μmol) 的二氧六环 (15 mL) 和水 (3 mL) 的混合溶液用氮气置换三次并在氮气保护下加热到 100°C, 搅拌 12 小时。反应液加入 30 mL 水稀释后通过硅藻土过滤, 滤液用二氯甲烷萃取 (50 mL×3), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (30 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层析分离(二氯甲烷: 甲醇=1:0 - 3:1, v/v)纯化得到化合物 **27-7**。MS (ESI) m/z: 669.3 [M+H]⁺。

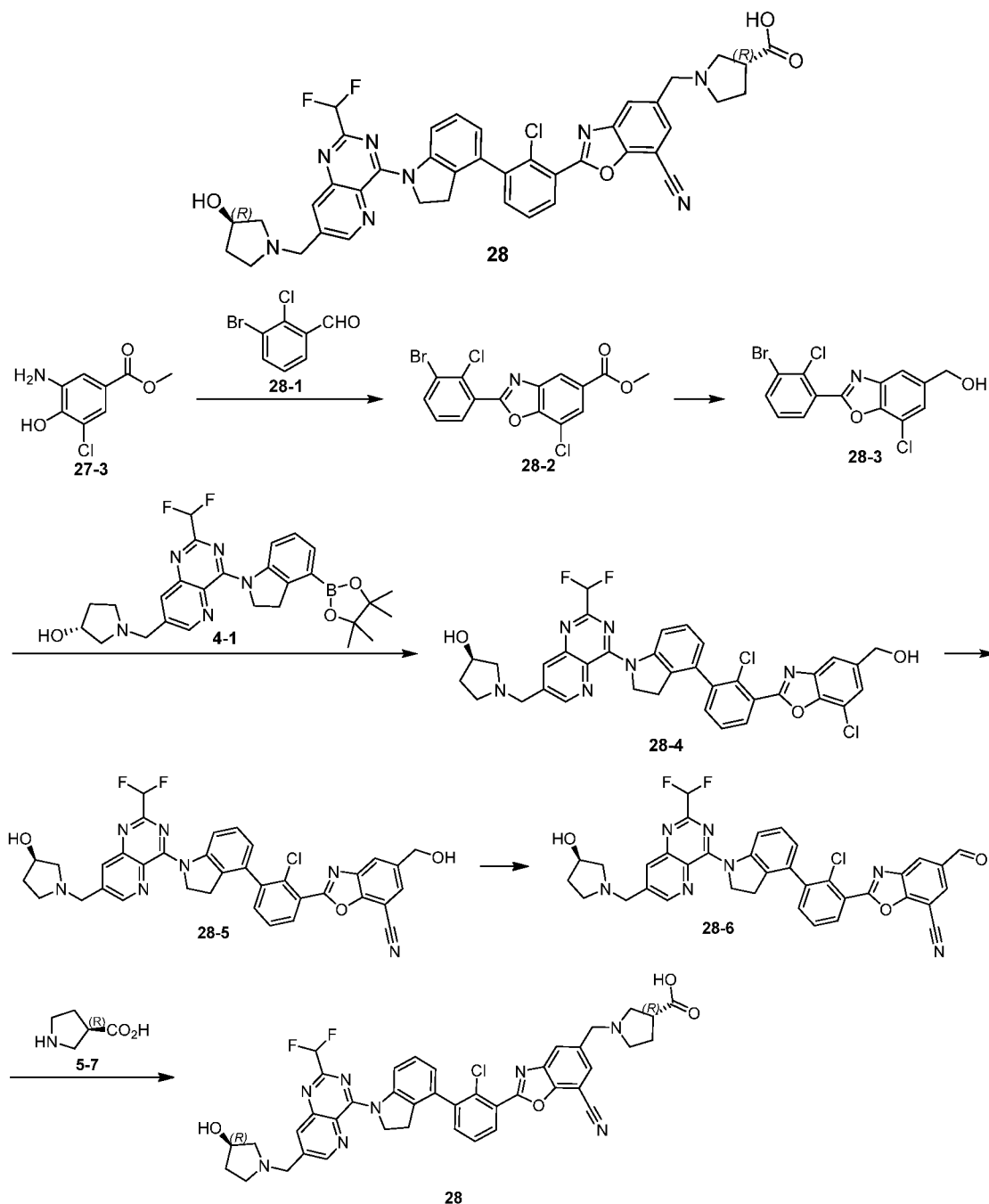
步骤 M: 化合物 **27-7** (2.7 g, 4.04 mmol), 亚铁氰化钾 (1.70 g, 4.04 mmol), 乙酸钾(79.20 mg, 807.03 μmol) 和 t-BuXPhos-Pd-G3 (320.54 mg, 403.52 μmol) 的二氧六环(30 mL) 和水(30 mL) 的混合溶液用氮气置换三次并在氮气保护下加热到 100°C, 搅拌 3 小时。反应液加入 20 mL 水稀释后通过硅藻土过滤, 滤液用二氯甲烷萃取 (50 mL×3), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (30 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层析分离(二氯甲烷: 甲醇=1:0 - 3:1, v/v)纯化得到化合物 **27-8**。MS (ESI) m/z: 660.0 [M+H]⁺。

步骤 N: 向化合物 **27-8** (2.4 g, 3.64 mmol) 的 40 mL 二氯甲烷溶液中加入二氧化锰(6.33 g, 72.76 mmol), 反应体系在 50°C 下搅拌 12 小时, 反应液通过硅藻土过滤, 滤饼用 500 mL 二氯甲烷洗涤, 滤液浓缩得到粗品化合物 **27-9**。MS (ESI) m/z: 658.3 [M+H]⁺。

步骤 O: 化合物 **27-9** (2.33 g, 3.54 mmol), 化合物 **5-7** (815.77 mg, 7.09 mmol) 和三乙胺(717.00 mg, 7.09 mmol) 的 30 mL 二氯甲烷溶液在 45 °C 下搅拌 1 小时, 冷却到室温, 然后加入 NaBH(OAc)₃ (1.5 g, 7.09 mmol) 和醋酸 (319.12 mg, 5.31 mmol), 在 25°C 下搅拌 2 小时后浓缩得到粗品。粗品先通过硅胶柱层析分离(二氯甲烷: 甲醇=1:0 - 3:1, v/v) 纯化, 然后使用制备级高效液相色谱分离 (色谱柱信息: Phenomenex Synergi Max-RP 250*50mm*10 μm; 流动相: [纯水(0.225%甲酸)-乙腈]; 乙腈%: 15%-45%, 20 分钟) 纯化得到化合物 **27**。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.90 (s, 1H), 8.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.19 - 8.07 (m, 3H), 7.87 (s, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 1H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 - 6.74 (m,

2H), 4.97 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.94 - 3.73 (m, 7H), 3.09 - 2.82 (m, 4H), 2.81 - 2.63 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.12 - 1.86 (m, 3H), 1.61-1.58 (m, 1H); MS (ESI) m/z : 757.3 $[M+H]^+$.

实施例28: 化合物28



步骤 A: 化合物 **27-3** (3.0 g, 14.88 mmol) 和化合物 **28-1** (3.10 g, 14.14 mmol) 的 60 mL 乙醇溶液在 25°C 下搅拌 1 小时后浓缩, 然后溶解在 60 mL 二氯甲烷溶液中, 加入二氯二氰基苯醌 (3.21 g, 14.14 mmol), 反应体系在 25°C 下搅拌 12 小时, 然后加入 30 mL 饱和亚硫酸钠溶液淬灭后用二氯甲烷萃取 (40 mL×3), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (20 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层析分离 (石油醚: 二氯甲烷 1:0 - 0:1, v/v) 纯化得到化合物 **28-2**。MS (ESI) m/z : 401.7 $[M+H]^+$ 。

步骤 B: 在 -78°C 时向化合物 **28-2** (1.4 g, 3.49 mmol) 的 30 mL 二氯甲烷溶液中滴加 DIBAL-H 的甲

苯溶液(1 mol/L, 7.68 mL), 反应体系在 25°C 下搅拌 2 小时, 然后加入 50 mL 饱和酒石酸钾钠溶液淬灭后用二氯甲烷萃取 (40 mL×3), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (30 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层析分离(石油醚: 乙酸乙酯=1:0-0:1, v/v)纯化得到化合物 **28-3**。MS (ESI) m/z : 373.7 $[M+H]^+$ 。

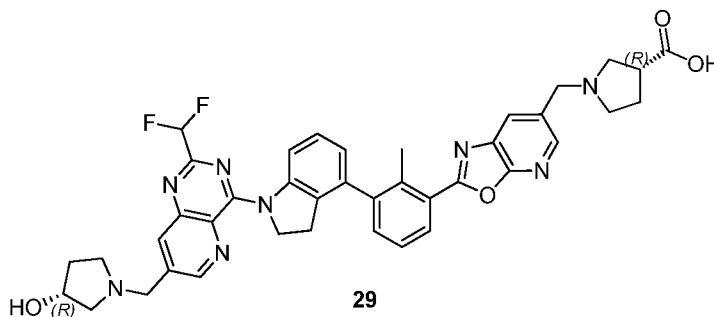
步骤 C: 化合物 **28-3** (570.18 mg, 1.53 mmol), 化合物 **4-1** (0.8 g, 1.53 mmol), 碳酸钠(405.02 mg, 3.82 mmol)和 Pd(PPh₃)₄(176.63 mg, 152.85 μmol)的二氧六环(15 mL)和水(3 mL)的混合溶液用氮气置换三次并在氮气保护下加热到 100°C, 搅拌 12 小时。反应液加入 20mL 水稀释后通过硅藻土过滤, 滤液用二氯甲烷萃取 (40 mL×3), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (30 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层析分离(二氯甲烷: 甲醇=1:0-3:1, v/v)纯化得到化合物 **28-4**。MS (ESI) m/z : 688.9 $[M+H]^+$ 。

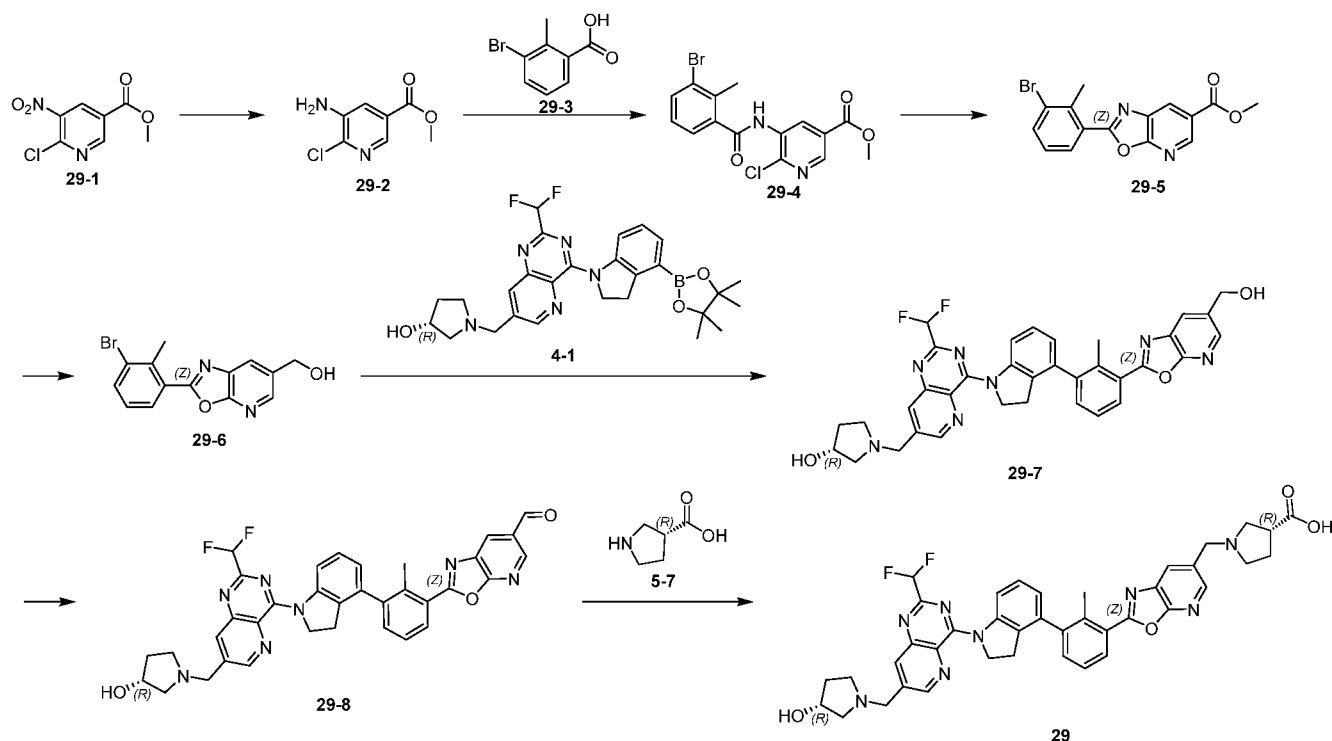
步骤 D: 化合物 **28-4** (0.78 g, 1.13 mmol), 亚铁氰化钾 (477.80 mg, 1.13 mmol), 乙酸钾(22.20 mg, 226.24 μmol)和 t-BuXPhos-Pd-G3 (89.86 mg, 113.12 μmol)的二氧六环(10 mL)和水(10 mL)的混合溶液用氮气置换三次并在氮气保护下加热到 100°C, 搅拌 3 小时。反应液加入 20mL 水稀释后通过硅藻土过滤, 滤液用二氯甲烷萃取 (40 mL×3), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (30 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层析分离(二氯甲烷: 甲醇=1:0-3:1, v/v)纯化得到化合物 **28-5**。MS (ESI) m/z : 679.9 $[M+H]^+$ 。

步骤 E: 向化合物 **28-5** (0.72 g, 1.06 mmol) 的 30 mL 二氯甲烷溶液中加入二氧化锰(1.84 g, 21.17 mmol), 反应体系在 50°C 下搅拌 12 小时, 反应液通过硅藻土过滤, 滤饼用 400 mL 二氯甲烷洗涤, 滤液浓缩得到粗品化合物 **28-6**。MS (ESI) m/z : 677.9 $[M+H]^+$ 。

步骤 F: 化合物 **28-6** (0.2 g, 294.95 μmol), 化合物 **5-7** (67.91 mg, 589.90 μmol)和三乙胺(59.69 mg, 589.90 μmol) 的 15 mL 二氯甲烷溶液在 45°C 下搅拌 1 小时, 冷却到室温, 然后加入 NaBH(OAc)₃ (125.02 mg, 589.90 μmol)和醋酸(26.57 mg, 442.42 μmol), 在 25°C 下搅拌 12 小时后浓缩得到粗品。粗品先通过制备薄层层析硅胶板分离(二氯甲烷: 甲醇=10:1)纯化, 然后使用制备级高效液相色谱分离(色谱柱信息: column: Phenomenex Synergi C18 150*25mm*10μm; 流动相: [纯水(0.225%甲酸)-乙腈]; 乙腈%: 16%-36%, 10 分钟) 纯化得到化合物 **28**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.90 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 8.16 - 8.12 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.71 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 - 6.77 (m, 2H), 4.98 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.27 - 4.16 (m, 1H), 3.90 - 3.71 (m, 6H), 3.05 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.76 - 2.63 (m, 4H), 2.41 (dd, J = 3.6, 9.6 Hz, 2H), 2.09 - 1.93 (m, 3H), 1.64 - 1.51 (m, 1H); MS (ESI) m/z : 777.3 $[M+H]^+$ 。

实施例29: 化合物29





步骤 A: 向 100 mL 甲醇溶液中加入化合物 **29-1** (5 g, 23.09 mmol), 铁粉 (12.89 g, 230.82 mmol) 和氯化铵的饱和溶液 (5mL), 在 75°C 下反应 2 小时。反应液冷却至室温后通过硅藻土过滤, 滤液浓缩后加入 20mL 水并用乙酸乙酯萃取 (20 mL×2), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (20 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品化合物 **29-2**。MS (ESI) m/z : 186.9 $[M+H]^+$ 。

步骤 B: 向化合物 **29-3** (16.83 g, 78.24 mmol) 中加入 100mL 二氯甲烷溶液, 在 0°C 下加入草酰氯 (24.83 g, 195.61 mmol), 然后在 25°C 下加入 N, N-二甲基甲酰胺 (285.96 mg, 3.91 mmol) 并在 25°C 和氮气保护下反应 0.5 小时。将反应液在真空中浓缩后加入 100mL 二氯甲烷溶液, 然后在 0°C 下加入化合物 **29-2** (7.3 g, 39.12 mmol) 的二氯甲烷溶液 (100mL) 和吡啶 (15.47 g, 195.61 mmol), 在 25°C 和氮气保护下反应 0.5 小时。向反应液中加入 200mL 水并用二氯甲烷萃取 (200 mL×2), 合并有机相在真空中浓缩得到粗品, 然后加入 200mL 石油醚和 50mL 乙酸乙酯, 室温搅拌 0.5 小时, 过滤并将滤饼在真空中干燥后得到化合物 **29-4**。MS (ESI) m/z : 384.7 $[M+H]^+$ 。

步骤 C: 向化合物 **29-4** (2.3 g, 6.00 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (40 mL) 溶液中加入碳酸钠 (635.45 mg, 6.00 mmol), 在 140°C 搅拌 12 小时。反应液冷却后加入 300mL 乙酸乙酯, 用水 (200mL×2) 和食盐水 (100mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 =10:1, v/v) 纯化得到化合物 **29-5**。MS (ESI) m/z : 348.7 $[M+H]^+$ 。

步骤 D: 在零下 78°C 和氮气保护下, 向化合物 **29-5** (0.8 g, 2.30 mmol) 的二氯甲烷 (30 mL) 溶液中缓慢滴加 DIBAL-H 的甲苯溶液 (1 mol/L, 4.61 mL), 反应液在零下 78°C 搅拌 1 小时。向反应液中缓慢加入 20mL 饱和的硫酸钠溶液, 待恢复至室温后搅拌 0.5 小时然后通过硅藻土过滤, 滤液用二氯甲烷萃取 (50 mL×2), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (50 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品, 粗品通过硅胶柱层析 (二氯甲烷/甲醇 =10/1, v/v) 纯化得到化合物 **29-6**。MS (ESI) m/z : 319.0 $[M+H]^+$ 。

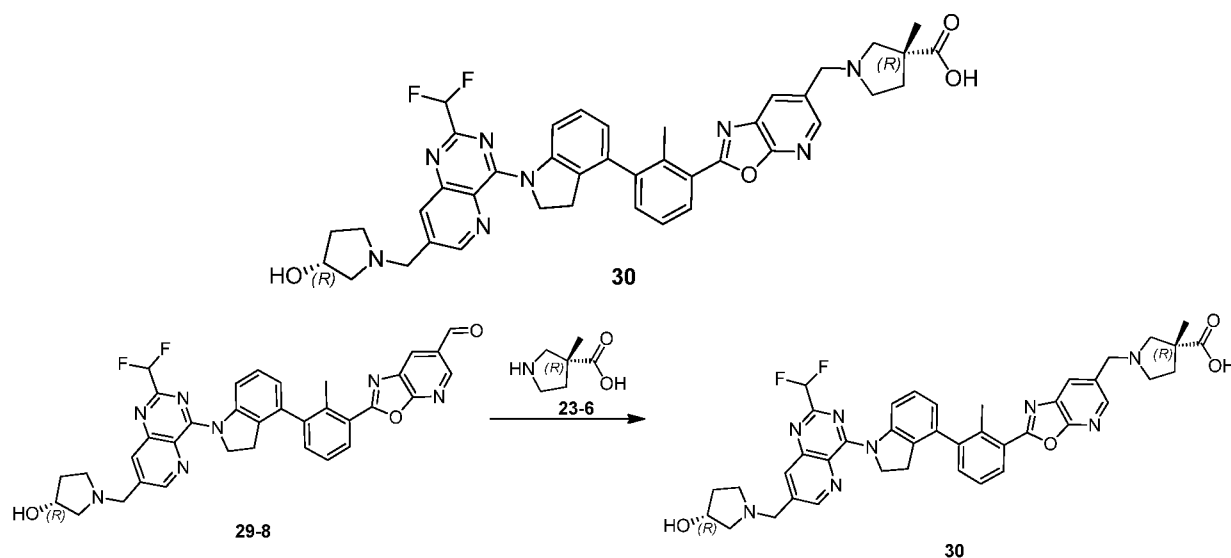
步骤 E: 向化合物 **29-6** (0.4 g, 1.25 mmol) 的二氧六环 (20 mL) 和水 (4 mL) 的溶液中加入化合物 **4-1**

(655.96 mg, 1.25 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (144.83 mg, 125.33 μmol) 和碳酸钠 (332.09 mg, 3.13 mmol), 在 100°C 和氮气保护下搅拌 4 小时, 反应液冷却后直接浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层析 (二氯甲烷: 甲醇 =10:1, v/v) 纯化得到化合物 **29-7**。MS (ESI) m/z : 636.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 F: 向化合物 **29-7** (0.6 g, 943.90 μmol) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液中加入二氧化锰 (1.64 g, 18.88 mmol), 在 45°C 搅拌 48 小时。反应液冷却后通过硅藻土过滤, 滤液浓缩后得到化合物 **29-8**。MS (ESI) m/z : 634.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 G: 向化合物 **29-8** (0.2 g, 315.23 μmol) 的二氯甲烷溶液 (10 mL) 中加入化合物 **5-7** (72.68 mg, 631.27 μmol) 和三乙胺 (70.27 mg, 694.39 μmol), 反应液在 45°C 和氮气保护下搅拌 1 小时。反应液冷却至室温后加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (147.17 mg, 694.39 μmol) 和醋酸 (30.33 mg, 505.01 μmol), 反应液在 25°C 和氮气保护下搅拌 12 小时。反应液在真空中浓缩得到粗品, 粗品化合物通过硅胶板 (二氯甲烷/甲醇 =10/1, v/v) 纯化, 再使用制备级高效液相色谱分离 (色谱柱信息: Waters Xbridge 150*25mm*5 μm ; 流动相: [纯水(氨水)-乙腈]; 乙腈%: 31%-61%, 9 分钟) 纯化得到化合物 **29**。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 12.07 - 11.56 (m, 1H), 11.53 - 11.13 (m, 1H), 9.19 (br s, 1H), 8.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.66 - 8.58 (m, 3H), 8.21 (dd, J = 1.6, 7.7 Hz, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 2H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 - 6.81 (m, 2H), 5.68 - 5.38 (m, 1H), 5.00 (br t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.78 - 4.64 (m, 2H), 4.60 (br s, 2H), 4.45 (br s, 1H), 3.66 - 3.47 (m, 4H), 3.17 (br s, 4H), 3.10 - 3.02 (m, 1H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.37 - 1.80 (m, 4H); MS (ESI) m/z : 733.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

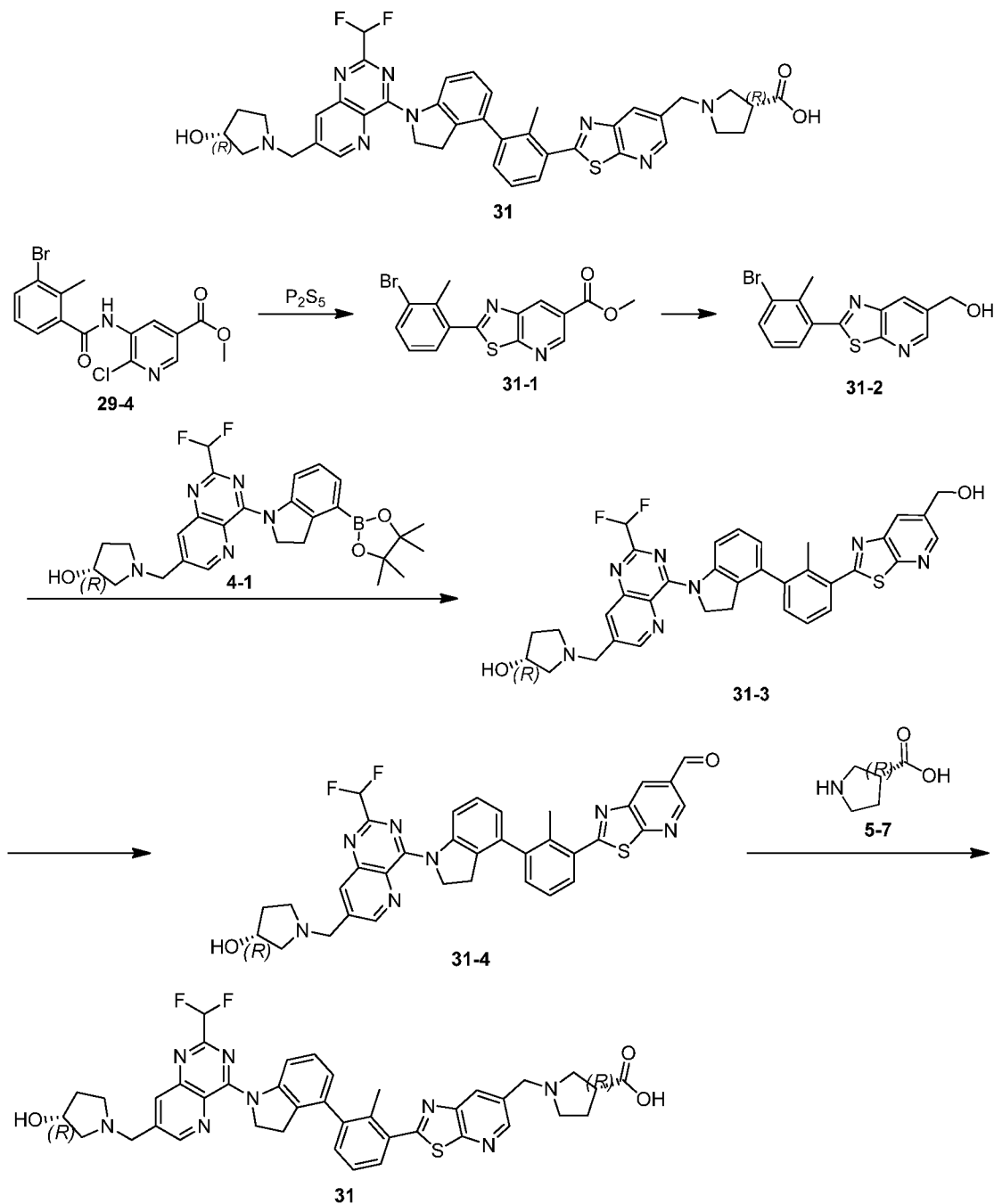
实施例30: 化合物30



步骤 A: 向化合物 **29-8** (60 mg, 94.69 μmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中加入化合物 **23-6** (24.46 mg, 189.38 μmol) 和 4Å 分子筛 (20mg), 在 25°C 搅拌 0.5 小时, 然后加入醋酸硼氢化钠 (60.21 mg, 284.07 μmol) 继续在 25°C 搅拌 1 小时, 反应液通过硅藻土过滤, 滤液浓缩后得到粗品, 粗品化合物通过硅胶板 (二氯甲烷: 甲醇 =10:1, v/v) 纯化得到粗品, 粗品使用制备级高效液相色谱分离 (色谱柱信息: Waters Xbridge 150*25mm*5 μm ; 流动相: [纯水(碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 33%-63%, 8 分钟) 纯化得到化合物 **30**。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.24 - 8.13 (m, 3H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 7.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 - 6.77 (m, 2H), 4.99 (br t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.27 - 4.17 (m, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 2H), 3.81 - 3.71 (m, 2H), 3.10 - 2.96 (m, 1H), 2.96 - 2.90 (m, 2H), 2.74 (dd, J = 6.0, 9.6 Hz, 1H), 2.69 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.49 - 2.46 (m,

1H), 2.42 (dd, $J = 3.6, 9.6$ Hz, 1H), 2.35 - 2.32 (m, 1H), 2.32 - 2.25 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.63 - 1.54 (m, 2H), 1.26 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 747.4 $[M+H]^+$ 。

实施例31：化合物31



步骤 A：在圆底烧瓶中加入化合物 **29-4** (1 g, 2.61 mmol)，五硫化二磷(1.16 g, 5.21 mmol)，吡啶(20 mL)和二甲苯(80 mL)并在 140°C 下反应 12 小时。将溶剂减压浓缩后硅胶柱层析分离(乙酸乙酯/石油醚 = 0% ~ 20%, v/v)得到化合物 **31-1**。

步骤 B：向圆底烧瓶中加入化合物 **31-1** (189 mg, 520.33 μ mol)和二氯甲烷(10 mL)，冷却到-78°C，滴加 DIBAL-H 的甲苯溶液 (1 mol/L, 1.04 mL)，使温度不超过-65°C，加完后在-78°C 下搅拌 3 小时。搅拌下小心加入饱和硫酸钠溶液(10 mL)，过滤，滤液浓缩得到化合物 **31-2**，直接用于下一步。

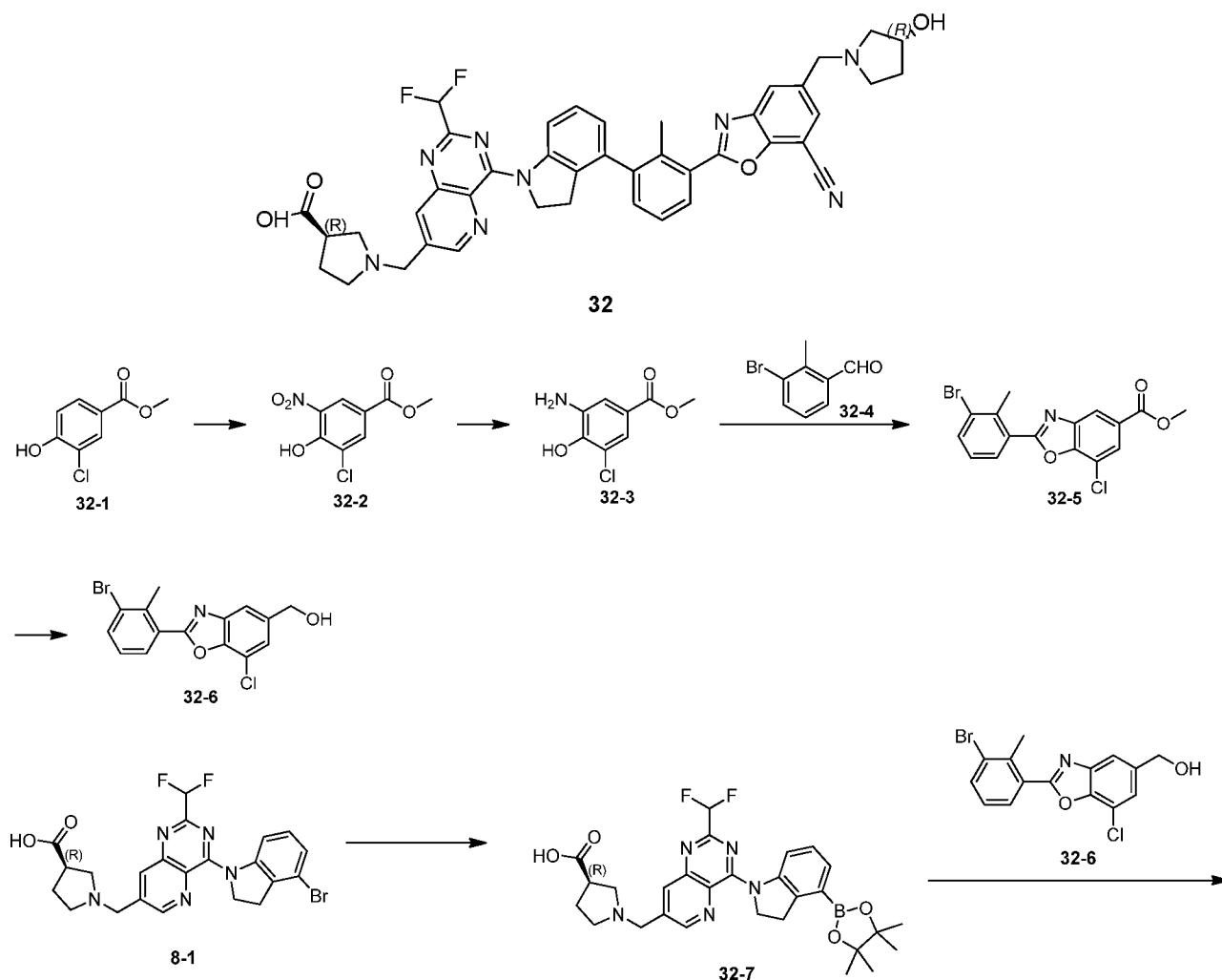
步骤 C：化合物 **31-2** (80 mg, 238.65 μ mol, 1 eq)，化合物 **4-1** (124.91 mg, 238.65 μ mol)，碳酸钠(63.24

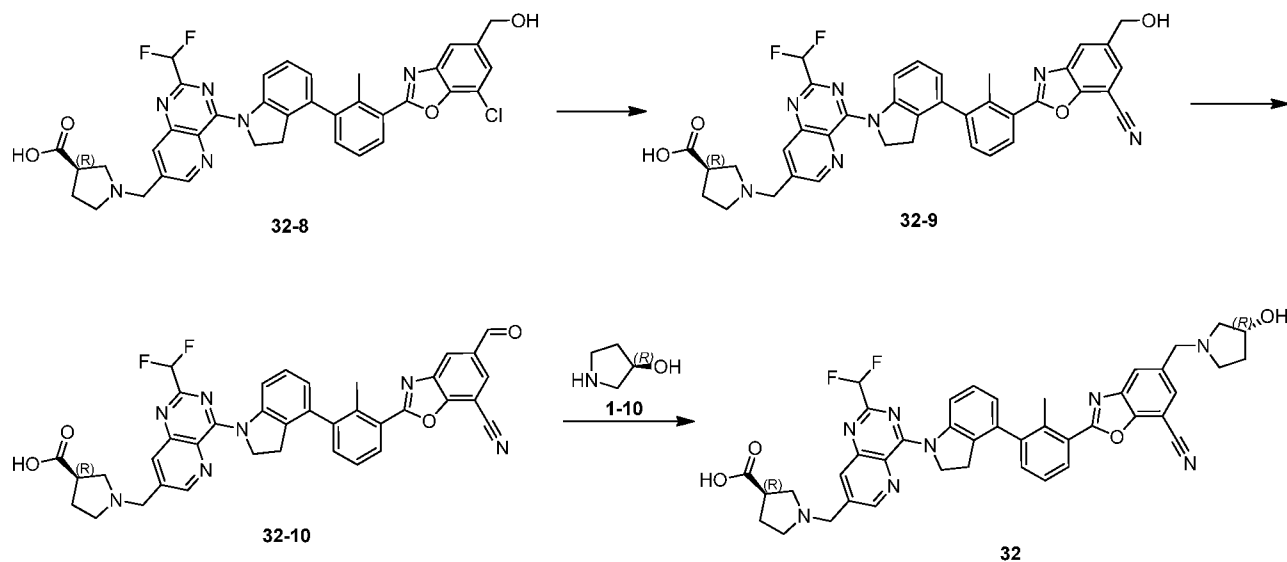
mg, 596.63 μmol), 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (27.58 mg, 23.87 μmol) 的二氧六环(10 mL)和水(2 mL)溶液氮气保护下加热到 100°C, 搅拌 12 小时。反应液过滤后浓缩得到粗品。粗品通过制备薄层层析硅胶板分离(甲醇/二氯甲烷 = 0%~10%, v/v)纯化得到化合物 **31-3**。

步骤 D: 向化合物 **31-3** (110 mg, 168.78 μmol) 的二氯甲烷(10 mL)溶液中加入活性二氧化锰(293.48 mg, 3.38 mmol) 并在 45°C 下搅拌 48 小时。过滤, 滤液浓缩得到化合物 **31-4**, 直接用于下一步。

步骤 E: 向化合物 **31-4** (80 mg, 123.13 μmol), 化合物 1-22 (28.35 mg, 246.26 μmol), 二氯甲烷(10 mL)中加入三乙胺(37.38 mg, 369.39 μmol), 在 45°C 下搅拌 1 小时, 然后在 25°C 下加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (78.29 mg, 369.39 μmol) 和醋酸(14.79 mg, 246.26 μmol) 并继续搅拌 12 小时。该混合物减压浓缩后, 通过制备级硅胶薄层色谱(甲醇/二氯甲烷 = 1/8)初步分离, 并进一步使用制备级高效液相色谱(column: Phenomenex Synergi C18 150*25mm*10 μm ; 流动相: [纯水(甲酸)-乙腈]; 乙腈%: 13%-43%, 10 分钟)分离纯化得到化合物 **31**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.89 - 11.52 (m, 1H), 11.43 - 11.13 (m, 1H), 9.19 (br d, J = 16.0 Hz, 1H), 8.92 - 8.76 (m, 2H), 8.75 - 8.55 (m, 2H), 7.85 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.36 (m, 3H), 7.16 - 6.79 (m, 2H), 5.78 - 5.29 (m, 1H), 5.00 (br t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.78 - 4.56 (m, 4H), 4.52 - 4.39 (m, 1H), 3.69 - 3.56 (m, 4H), 3.28 - 3.17 (m, 4H), 3.13 - 3.03 (m, 1H), 3.01 - 2.90 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.35 - 2.16 (m, 2H), 2.11 - 1.83 (m, 2H); MS (ESI) m/z : 749.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例32: 化合物32





步骤 A: 0°C 时向化合物 **32-1** (10 g, 53.59 mmol) 的 20 mL 醋酸溶液中滴加硝酸(9.16 g, 145.30 mmol) 的 20 mL 醋酸溶液, 反应体系在 25°C 下搅拌 2 小时后加入 50mL 水稀释, 过滤, 滤饼用 50mL 水洗涤后浓缩得到粗品化合物 **32-2**。

步骤 B: 向化合物 **32-2** (3 g, 12.95 mmol) 的 30 mL 甲醇和 6 mL 水的混合溶液中加入保险粉(13.53 g, 77.72 mmol), 反应体系在 70°C 下搅拌 12 小时, 过滤, 滤饼用 100mL 甲醇洗涤, 滤液浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层析分离(二氯甲烷: 甲醇=1:0 - 4:1, v/v)纯化得到化合物 **32-3**。MS (ESI) m/z: 202.1 [M+H]⁺。

步骤 C: 化合物 **32-3** (4.2 g, 20.83 mmol) 和化合物 **32-4** (3.94 g, 19.79 mmol) 的 100 mL 乙醇溶液在 25°C 下搅拌 1 小时后浓缩, 然后溶解在 100 mL 二氯甲烷溶液中, 加入二氯二氧基苯醌(4.49 g, 19.79 mmol), 反应体系在 25°C 下搅拌 12 小时, 然后加入 100 mL 饱和亚硫酸钠溶液淬灭后用二氯甲烷萃取 (80 mL×3), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (50 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层析分离(石油醚: 二氯甲烷 1:0 - 0:1, v/v)纯化得到化合物 **32-5**。MS (ESI) m/z: 381.7 [M+H]⁺。

步骤 D: 在 -78°C 时向化合物 **32-5** (7.62 g, 20.02 mmol) 的 120 mL 二氯甲烷溶液中滴加 DIBAL-H 的甲苯溶液(1 mol/L, 40.04 mL), 反应体系在 25°C 下搅拌 2 小时, 然后加入 200 mL 饱和酒石酸钾钠溶液淬灭后用二氯甲烷萃取 (100 mL×3), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (50 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层析分离(二氯甲烷: 甲醇=1:0 - 4:1, v/v)纯化得到化合物 **32-6**。MS (ESI) m/z: 354.0 [M+H]⁺。

步骤 E: 氮气保护下, 向化合物 **8-1** (1.11 g, 2.20 mmol) 和双联频哪醇硼酸酯 (1.12 g, 4.40 mmol) 的 30 mL 二氧六环溶液中加入 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (179.74 mg, 220.10 μmol) 和乙酸钾(648.01 mg, 6.60 mmol), 反应体系在 100°C 下搅拌 1 小时。冷却后通过硅藻土过滤, 滤饼用 200mL 的二氯甲烷洗涤, 滤液浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱分离(二氯甲烷: 甲醇=1:0 - 5:1, v/v)纯化得到化合物 **32-7**。MS (ESI) m/z: 552.2 [M+H]⁺。

步骤 F: 氮气保护下, 向化合物 **32-7** (0.4 g, 725.44 μmol), 化合物 **32-6** (255.80 mg, 725.44 μmol) 的

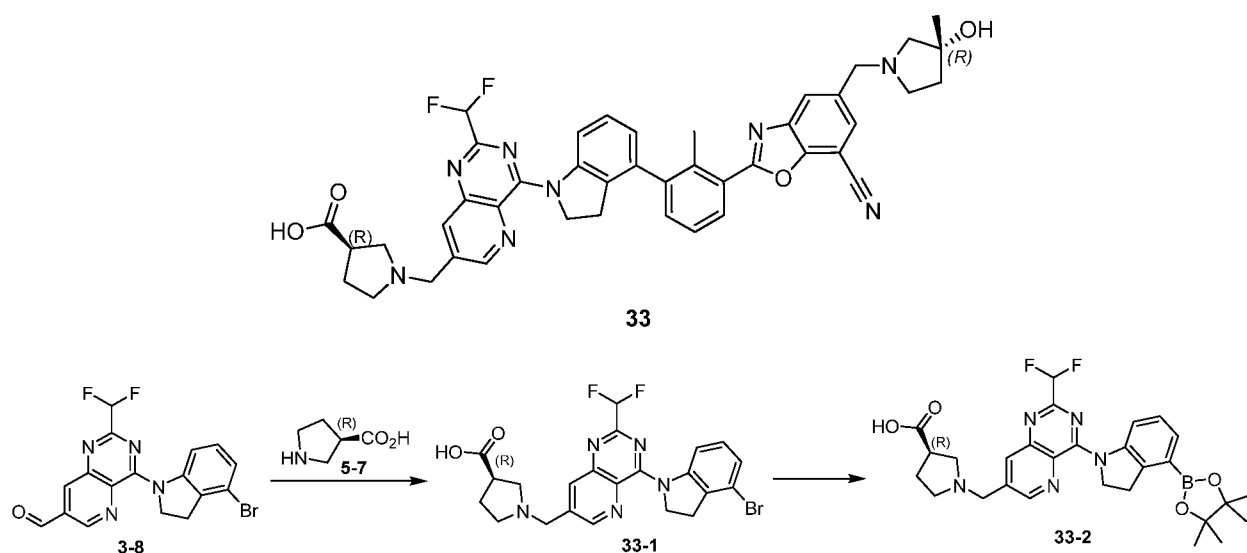
二氧六环(10 mL)和水(2 mL)的混合溶液中加入碳酸钠(192.22 mg, 1.81 mmol)和 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (83.83 mg, 72.54 μmol), 用氮气置换三次并在氮气保护下加热到 100°C, 搅拌 1 小时。反应液浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱分离(二氯甲烷: 甲醇=1:0 - 3:1, v/v)纯化得到化合物 **32-8**。MS (ESI) m/z : 697.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

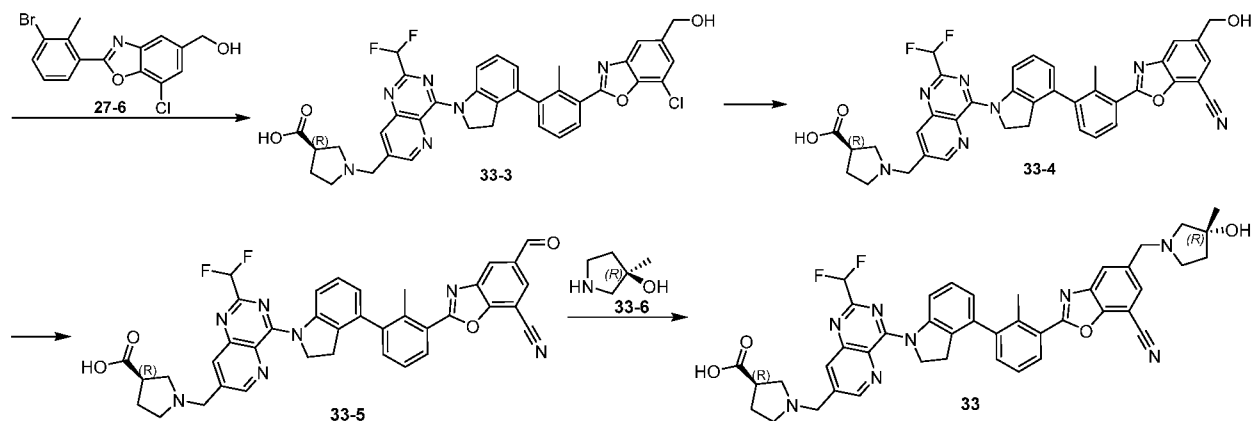
步骤 G: 化合物 **32-8** (0.515 g, 738.74 μmol), 亚铁氰化钾 (468.06 mg, 1.11 mmol), 乙酸钾(14.50 mg, 147.75 μmol)和 *t*-BuXPhos-Pd-G3 (58.68 mg, 73.87 μmol)的二氧六环(15 mL)和水(5 mL)的混合溶液用氮气置换三次并在氮气保护下加热到 100°C, 搅拌 3 小时。反应液浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱分离(二氯甲烷: 甲醇=1:0 - 3:1, v/v)纯化得到化合物 **32-9**。MS (ESI) m/z : 688.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 H: 向化合物 **32-9** (0.435 g, 632.55 μmol) 的 15 mL 二甲基亚砜溶液中加入 IBX (354.25 g, 1.27 mmol), 反应体系在 25°C 下搅拌 12 小时, 向反应液中缓慢加入 20 mL 的硫代硫酸钠饱和溶液, 用二氯甲烷萃取 (30 mL $\times$ 5), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (30 mL $\times$ 3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品, 粗品通过硅胶柱分离(二氯甲烷: 甲醇=1:0 - 3:1, v/v)纯化得到化合物 **32-10**。MS (ESI) m/z : 686.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 I: 化合物 **32-10** (0.15 g, 218.76 μmol)和化合物 **1-10** (38.12 mg, 437.52 μmol)的 5 mL 二氯甲烷溶液在 25°C 下搅拌 0.5 小时后, 加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (139.09 mg, 656.29 μmol), 反应体系在 25°C 下搅拌 12 小时。反应液浓缩得到粗品, 粗品先通过硅胶柱层析法分离(二氯甲烷: 甲醇=1:0 - 2:1, v/v) 纯化, 然后使用制备级高效液相色谱分离 (色谱柱信息: Phenomenex Synergi C18 150 $\times$ 25mm $\times$ 10 μm ; 流动相: [纯水(甲酸)-乙腈]; 乙腈%: 11%-41%, 10 分钟) 纯化得到化合物 **32**。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.21 - 8.12 (m, 3H), 7.90 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 1H), 7.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 - 6.78 (m, 2H), 5.00 (br t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.22 (tt, J = 3.2, 6.6 Hz, 1H), 3.90 - 3.81 (m, 3H), 3.77 (br d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.03 - 2.92 (m, 3H), 2.80 - 2.70 (m, 3H), 2.69 - 2.65 (m, 1H), 2.60 (br t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.54 (br s, 3H), 2.40 (br dd, J = 3.2, 9.6 Hz, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 3H), 1.67 - 1.49 (m, 1H); MS(ESI) m/z : 757.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 33: 化合物 33





步骤 A: 化合物 **3-8** (1.0 g, 2.47 mmol) 和化合物 **5-7** (568.27 mg, 4.94 mmol) 的 20 mL 二氯甲烷溶液在 25°C 下搅拌 0.5 小时后, 加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.57 g, 7.40 mmol), 反应体系在 25°C 下搅拌 1 小时。加入 30 mL 水稀释, 用二氯甲烷萃取 (40 mL $\times$ 3), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (30 mL $\times$ 3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱分离(二氯甲烷: 甲醇=1:0 - 10:1, v/v)纯化得到化合物 **33-1**。MS (ESI) m/z : 504.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 B: 氮气保护下, 向化合物 **33-1** (1.11 g, 2.20 mmol) 和双联频哪醇硼酸酯 (1.12 g, 4.40 mmol) 的 30 mL 二氧六环溶液中加入 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (179.74 mg, 220.10 μmol) 和乙酸钾 (648.01 mg, 6.60 mmol), 反应体系在 100°C 下搅拌 1 小时。冷却后通过硅藻土过滤, 滤饼用 200 mL 的二氯甲烷洗涤, 滤液浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱分离(二氯甲烷: 甲醇=1:0 - 5:1, v/v)纯化得到化合物 **33-2**。MS (ESI) m/z : 552.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 C: 氮气保护下, 向化合物 **33-2** (0.4 g, 725.44 μmol), 化合物 **27-6** (255.80 mg, 725.44 μmol) 的二氧六环 (10 mL) 和水 (2 mL) 的混合溶液中加入碳酸钠 (192.22 mg, 1.81 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (83.83 mg, 72.54 μmol), 用氮气置换三次并在氮气保护下加热到 100°C, 搅拌 1 小时。反应液浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱分离(二氯甲烷: 甲醇=1:0 - 3:1, v/v)纯化得到化合物 **33-3**。MS (ESI) m/z : 697.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 D: 化合物 **33-3** (0.515 g, 738.74 μmol), 亚铁氰化钾 (468.06 mg, 1.11 mmol), 乙酸钾 (14.50 mg, 147.75 μmol) 和 $t\text{-BuXPhos-Pd-G3}$ (58.68 mg, 73.87 μmol) 的二氧六环 (15 mL) 和水 (5 mL) 的混合溶液用氮气置换三次并在氮气保护下加热到 100°C, 搅拌 3 小时。反应液浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱分离(二氯甲烷: 甲醇=1:0 - 3:1, v/v)纯化得到化合物 **33-4**。MS (ESI) m/z : 688.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 E: 向化合物 **33-4** (0.435 g, 632.55 μmol) 的 15 mL 二甲基亚砷溶液中加入 IBX (354.25 g, 1.27 mmol), 反应体系在 25°C 下搅拌 12 小时, 向反应液中缓慢加入 20 mL 的硫代硫酸钠饱和溶液, 用二氯甲烷萃取 (30 mL $\times$ 5), 合并有机相后用饱和食盐水洗涤 (30 mL $\times$ 3), 无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到粗品, 粗品通过硅胶柱分离(二氯甲烷: 甲醇=1:0 - 3:1, v/v)纯化得到化合物 **33-5**。MS (ESI) m/z : 686.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 F: 化合物 **33-5** (0.15 g, 218.76 μmol) 和化合物 **33-6** (44.25 mg, 437.52 μmol) 的 5 mL 二氯甲烷溶液在 25°C 下搅拌 0.5 小时后, 加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (139.09 mg, 656.29 μmol), 反应体系在 25°C 下搅拌 12 小时。反应液浓缩得到粗品, 粗品先通过硅胶柱分离(二氯甲烷: 甲醇=1:0 - 2:1, v/v) 纯化, 然后使用制备级高效液相色谱分离 (色谱柱信息: Phenomenex Synergi C18 150 $\times$ 25mm $\times$ 10 μm ; 流动相: [纯水(甲酸)-

乙腈];乙腈%: 11%-41%,10 分钟) 纯化得到化合物 **33**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.23 - 8.12 (m, 3H), 7.93 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.64 - 7.50 (m, 2H), 7.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12 - 6.68 (m, 2H), 5.00 (br t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.93 - 3.80 (m, 5H), 3.03 - 2.94 (m, 3H), 2.81 - 2.77 (m, 1H), 2.76 - 2.69 (m, 2H), 2.60 (br t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.54 (br s, 3H), 2.06 - 1.95 (m, 2H), 1.88 - 1.65 (m, 2H), 1.32 - 1.19 (m, 4H); MS (ESI) *m/z*: 771.0 [M+H]⁺。

实验例 1: PD-L1 结合实验

实验材料:

PD1: PD-L1 TR-FRET 检测试剂盒购自 BPS Biosciences。Nivo 多标记分析仪(PerkinElmer)。

实验方法:

使用试剂盒里的缓冲液稀释 PD1-Eu、Dye-labeled acceptor (色素标记的受体)、PD-L1-biotin (PD-L1-生化素) 和待测化合物。

将待测化合物进行 5 倍稀释至第 8 个浓度, 即从 4μM 稀释至 0.05nM, DMSO 浓度为 4%, 设置双复孔实验。向微孔板中加入 5μL 待测化合物各浓度梯度, 其中 Max 信号孔加入 5μL 含 4%DMSO 的缓冲液和 5μL PD-L1-biotin (PD-L1-生化素) (60nM), Min 信号孔只加入 5μL 缓冲液, 25 度孵育 20 分钟。结束孵育后每孔加入 5μL 稀释后 PD1-Eu (10nM) 和 5μL 稀释后的 Dye-labeled acceptor (色素标记的受体)。反应体系置于 25 度反应 90 分钟。反应结束后, 采用多标记分析仪读取时间分辨荧光分析信号。

数据分析:

利用方程式(样品-Min)/(Max-Min)*100%将原始数据换算成抑制率, 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)。表 1 提供了本发明的化合物对 PD1/PD-L1 结合的抑制活性。

表 1

受试化合物	PD1/PD-L1 结合 IC ₅₀ (nM)
1	1.95

实验结论: 本发明化合物在酶水平具有较好的 PD1/PD-L1 结合抑制活性。

实验例 2: NFAT 结合实验

实验材料:

PD1: PD-L1 TR-FRET 检测试剂盒购自 BPS Biosciences。Birght-Glo 试剂购自 Promega。Nivo 多标记分析仪(PerkinElmer)。

实验方法:

将生长汇合度达到 80%的 TCR Activator/PD-L1 CHO 细胞按照每孔 35000 个细胞铺到板子里面然后放入 37°C 细胞培养箱中过夜; 将待测化合物用排枪进行 5 倍稀释至第 8 个浓度, 即从 100 微摩尔稀释至 1.28 纳摩尔, DMSO 浓度为 100%, 设置双复孔实验。向中间板中加入 147 μL 培养基, 再按照对应

位置, 转移 3 μL 每孔的梯度稀释化合物至中间板, 此时化合物浓度为 2 微摩尔至 0.0256 纳摩尔, DMSO 浓度为 2%。弃 T 细胞受体/PD-L1 CHO 细胞上清, 每孔加入 50 μL 化合物工作液, 37°C 孵育 30 分钟; 结束孵育后每孔加入 50 μL 密度为 $4 \times 10^5/\text{mL}$ 的 PD-1/NFAT Reporter-Jurkat 细胞悬液, 37°C 孵育 5 小时。结束孵育后每孔加入 100 μL Bright-Glo, 混匀后使用 Nivo 多标分析仪读取化学发光信号。

数据分析:

利用方程式 $(\text{Sample}-\text{Min})/(\text{Max}-\text{Min}) \times 100\%$ 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 $\log(\text{inhibitor})$ vs. response -- Variable slope 模式得出)。利用方程式 $(\text{Max}-\text{Min})/\text{Min}$ 折算化合物对于 PD-1/PD-L1 的抑制程度, 倍数越高, 代表 PD-1/PD-L1 通路抑制越强。

实验结果: 图 1 和表 2 提供了本发明的化合物对 PD-1/PD-L1 结合的抑制活性。

表 2

受试化合物	NFAT 细胞 $\text{IC}_{50}(\text{nM})$	相对 DMSO 激活倍数
1	35	7.81
2	16	5.63
3	4.7	6.74
4	4.5	5.18
7	3.0	5.5
8	3.9	4.69
9	4.4	4.63
11	24.6	4.42
12	10.9	3.54
13	19.0	4.54
14	10.7	3.71
15	35.1	4.36
16	9.2	4.53
17	7.5	4.72
18	3.5	4.23
19	30.7	4.28
20	42.7	4.39
22	22.6	3.62
23	32.6	4.82
24	32.6	4.79
27	6.71	5.12
28	4.67	4.43
29	6.03	4.03
30	14.54	4.13
32	8.98	4.05
33	13.62	3.84

实验结论: 本发明化合物在细胞水平可以有效阻断 PD-1/PD-L1 信号通路, 恢复 T 细胞活性。

实验例 3: 小鼠体内药代动力学研究

以雄性 C57BL/6 小鼠为受试动物, 应用 LC/MS/MS 法测定小鼠灌胃给予受试化合物后不同时刻血

浆中的药物浓度。研究受试化合物在小鼠体内的药代动力学行为，评价其药动学特征。

试验动物：健康雄性 C57BL/6 小鼠。药物配制：IV 组溶媒为 5%DMSO+95%(20%羟丙基-β 环糊精)；PO 组溶媒为 5% DMSO+95% (20% HP-β-CD)。给药：受试化合物的给药剂量为 IV 为 1 mg/kg, PO 为 10 mg/kg 或 30 mg/kg (注：PO 组禁食一夜后给药)。

实验操作：给药后，收集一定时间的全血，制备得到血浆，以 LC-MS/MS 方法分析药物浓度，并用 Phoenix WinNonlin 软件(美国 Pharsight 公司)计算药代参数。

实验结果：如表 3 和表 4 所示。

表3 体内PK性质评价结果（一）

给药	参数	化合物 1	化合物2
p.o. (30 mg/kg)	C _{max} (nM)	1455	1965
	T _{1/2} (h)	12	6.9
	AUC _{0-last} (nM·h)	13680	20645
	AUC _{0-inf} (nM·h)	18763	22984

表4 体内PK性质评价结果（二）

给药	参数	化合物27
i.v. (1 mg/kg)	T _{1/2} (h)	12.50
	Vd _{ss} (L/kg)	8.97
	Cl (mL/min/kg)	10.55
	AUC _{0-last} (nM·h)	1645
	AUC _{0-inf} (nM·h)	2103
p.o. (10 mg/kg)	C _{max} (nM)	680.5
	T _{max} (h)	3.33
	T _{1/2} (h)	6.23
	AUC _{0-last} (nM·h)	8908
	AUC _{0-inf} (nM·h)	9726
	F%	46.3%

实验结论：本发明化合物药代动力学性质优良，在体内具有较长的半衰期，更高的血浆暴露量和生物利用度，具备良好的成药性。

实验例 4：基于 B-hPD-L1 人源化小鼠的 MC38-hPD-L1 结肠癌动物模型的 PD-L1 抗体药物药效实验
实验方法：

1. 细胞培养

小鼠结肠癌MC38细胞购自舜冉上海生物科技有限公司。百奥赛图（北京）医药科技股份有限公司对MC38进行基因改造，使其表达人的PD-L1，命名为MC38-hPD-L1。此细胞为贴壁细胞，培养在37℃、5% CO₂的培养箱中，培养基成分为含有10%灭活胎牛血清的Dulbecco's Modified Eagle's Medium培养基。

2. 肿瘤细胞的接种与分组

将PBS重悬的MC38-hPD-L1细胞以5×10⁵个/0.1 mL/只体积接种于B-hPD-L1小鼠的右侧皮下。当平均

肿瘤体积达到 $150\pm 50\text{mm}^3$ 时,根据小鼠肿瘤体积和体重选择合适的小鼠入组,平均分配到每个实验组中,每组8只。分组当天开始给药,口服组给药溶媒为5%DMSO+95%(20%HP- β -CD溶于水中),腹腔注射组给药溶媒为0.9%氯化钠注射液。具体给药方案见表5:

表5 MC38-hPD-L1实验给药方案

组别	受试品	动物数 (只)	剂量 (mg/kg) ^a	给药途径 ^c	给药频率 ^d	给药 周期
G1	口服组溶媒	8	-	p.o.	BID	21 天
G2	阿特殊单抗	8	5	i.p.	TIW	10 次
G4	化合物 4	8	20~50 ^b	p.o.	BID	21 天
G5	化合物 27	8	20~50 ^b	p.o.	BID	21 天

注: a: 给药体积依实验动物体重按 $10\mu\text{L/g}$ 计算; b: 分组后 5 天内剂量为 20mg/kg , 从第 6 天开始剂量调整为 50mg/kg ; c: p.o.指口服给药, i.p.指腹腔注射给药; d: TIW 指每周给药 3 次, BID 指每天给药两次。

3. 药物评价指标

肿瘤体积抑制率 (TGI_{TV}): $\text{TGI}_{\text{TV}}(\%) = [1 - (\text{Ti} - \text{T}_0) / (\text{Vi} - \text{V}_0)] \times 100\%$ (Ti : 治疗组在给药第*i*天的肿瘤体积均值, T_0 : 治疗组在给药第0天的肿瘤体积均值; Vi : 溶剂对照组在给药第*i*天的肿瘤体积均值, V_0 : 溶剂对照组在给药第0天的肿瘤体积均值)

实验结果:

阿特殊单抗 (G2 组) 的 $\text{TGI}_{\text{TV}}(\%) = 88.4\%$ ($p < 0.0001$), 化合物 4 (G4 组) 的 $\text{TGI}_{\text{TV}}(\%) = 86.1\%$ ($p < 0.0001$), 化合物 27 (G5 组) 的 $\text{TGI}_{\text{TV}}(\%) = 86.1\%$ ($p < 0.0001$), 实验动物荷瘤体积和体重变化分别如图 2 和图 3 所示。末次给药 4 小时后, 取各组的肿瘤组织做 TILs (肿瘤浸润淋巴细胞分析) 检测, TILs 检测结果如图 4 和图 5 所示。

实验结论:

本发明化合物在小鼠体内可以显著抑制肿瘤PD-L1表达, 有效激活免疫, 抑制hPD-L1阳性MC38肿瘤生长。

实验例5: 人源化的PBMC+A375共孵育模型药效实验

实验目的: 评价受试药物在人黑色素瘤 A375 混合 PBMC 皮下移植瘤模型中的抗肿瘤作用。

实验设计:

1. 细胞培养:

A375 细胞培养在含 10% 胎牛血清 (FBS) 的 DMEM 培养液中。收集指数生长期的 A375 细胞, HBSS 重悬至适合浓度用于 NCG 小鼠皮下肿瘤接种。实验用的 A375 细胞用 Mitomycin C 培养, 然后 PBS 洗涤。

2. 外周血单个核细胞的复苏及共培养:

购买冻存的 PBMC, 复苏计数, 将得到的 PBMC 加入经 Mitomycin C 处理的 A375 细胞中, PBMC 与 A375 共培养, 培养液为含 IL-2 和 10% FBS 的 RPMI 1640 培养液。

3. 肿瘤细胞接种:

PBMC 与 A375 共培养后, 收取 PBMC 与新鲜消化下来的 A375 细胞, 接种于 NCG 小鼠右侧皮下。

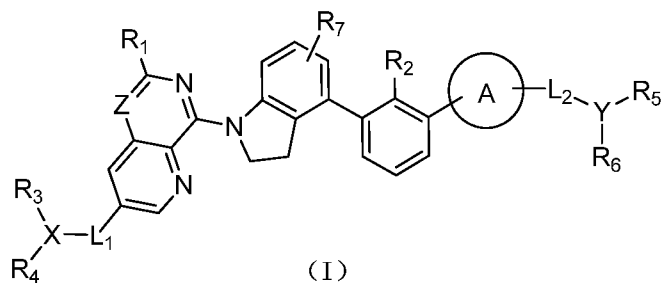
之后根据小鼠体重随机进行分组给药。

4. 评估指标:

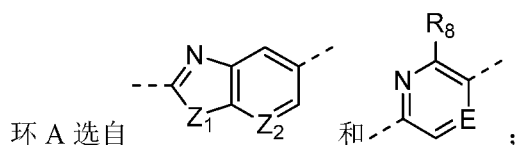
通过肿瘤体积和肿瘤生长抑制率 TGI (%)来检测和评价受试药物在人黑色素瘤 A375 混合 PBMC 体内移植瘤生长的抑制作用或完全治愈能力。

权利要求

1. 式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐



其中,



L_1 和 L_2 分别独立地选自 $-CH_2-$ 和 $-CH_2-NH-CH_2-$;

Z 和 E 分别独立地选自 CH 和 N;

Z_1 选自 O 和 S;

Z_2 选自 N 和 CR_9 ;

X 选自 N 和 CR_{14} ;

Y 选自 N 和 CR_{15} ;

R_1 选自 H、 CH_3 和 CHF_2 ;

R_2 选自 CH_3 和 Cl;

R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 分别独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、OH、COOH 和 $-C_{1-3}$ 烷基-COOH;

或者, R_3 、 R_4 连同它们所连接的原子一起形成氮杂环丁烷基、吡咯烷基、恶唑烷基或哌啶基, 所述氮杂环丁烷基、吡咯烷基、恶唑烷基和哌啶基分别独立任选被 1、2 或 3 个 R_{16} 取代;

或者, R_5 、 R_6 连同它们所连接的原子一起形成氮杂环丁烷基、吡咯烷基、恶唑烷基或哌啶基, 所述氮杂环丁烷基、吡咯烷基、恶唑烷基和哌啶基分别独立任选被 1、2 或 3 个 R_{16} 取代;

R_7 选自 H、F、Cl、 CH_3 和 CHF_2 ;

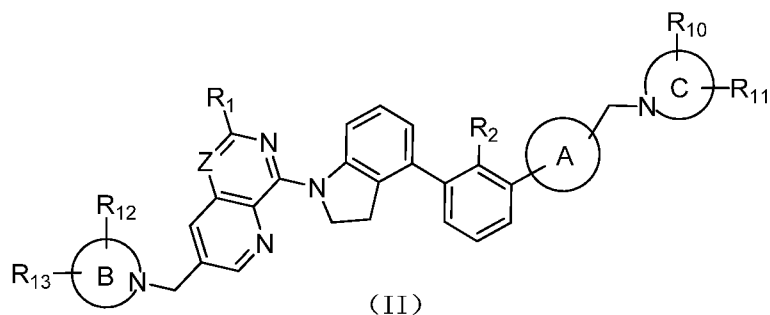
R_8 选自 $-OCH_3$ 、 $-O-CH_2-F$ 、和 $-O-CH_2-CN$;

R_9 选自 H、F 和 CN;

R_{14} 和 R_{15} 分别独立地选自 H 和 C_{1-6} 烷基;

R_{16} 分别独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、OH、 $=O$ 、COOH 和 $-C_{1-3}$ 烷基-COOH。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 化合物选自



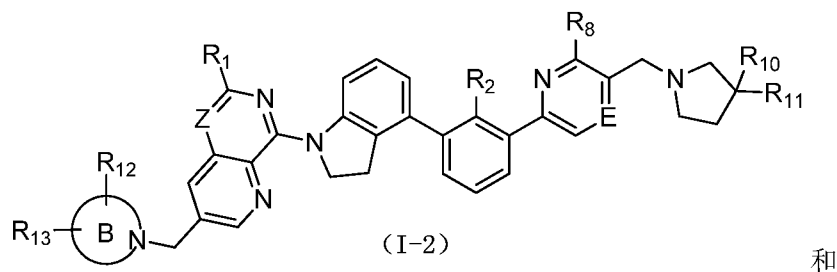
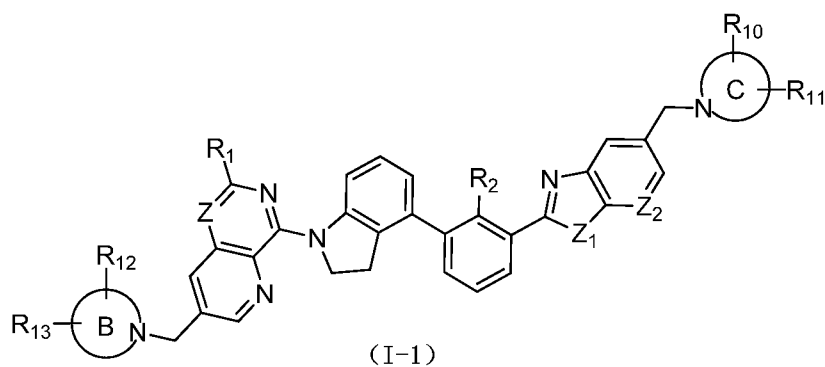
其中,

环 B 和环 C 分别独立地选自氮杂环丁烷基、吡咯烷基、恶唑烷基和哌啶基;

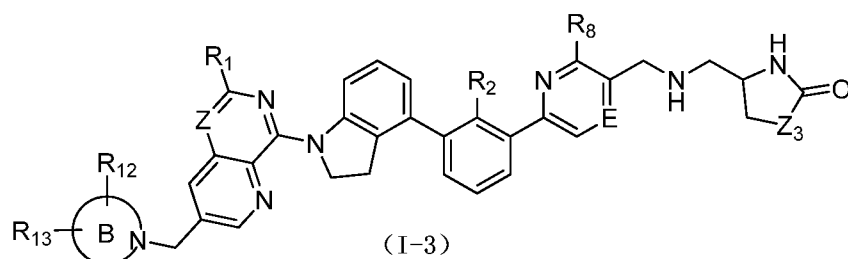
R₁₀、R₁₁、R₁₂ 和 R₁₃ 分别独立地选自 H、C₁₋₄ 烷基、OH、=O、COOH 和 -C₁₋₃ 烷基-COOH;

环 A、Z、R₁ 和 R₂ 如权利要求 1 所定义。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 化合物选自



和



其中,

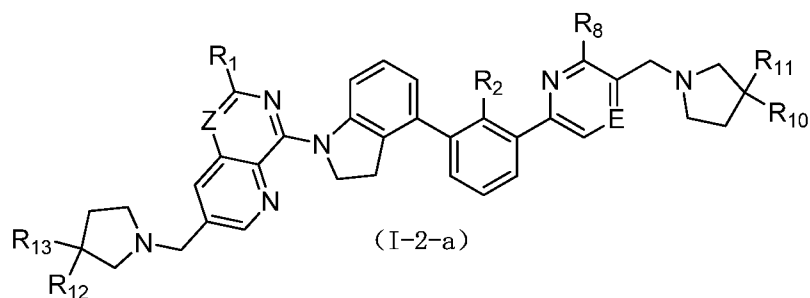
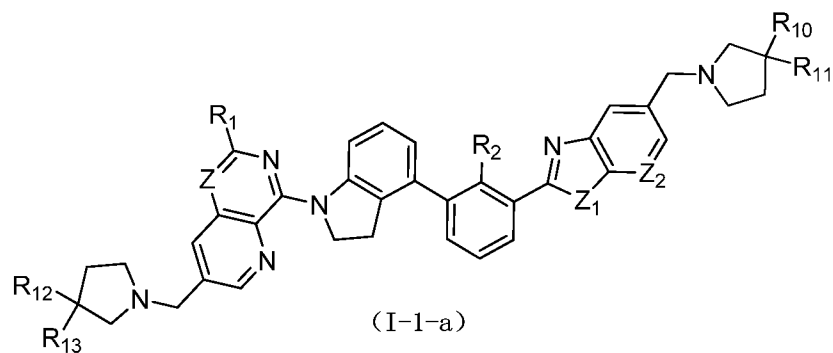
环 B 和环 C 分别独立地选自氮杂环丁烷基、吡咯烷基、恶唑烷基和哌啶基;

R₁₀、R₁₁、R₁₂ 和 R₁₃ 分别独立地选自 H、C₁₋₄ 烷基、OH、=O、COOH 和 -C₁₋₃ 烷基-COOH;

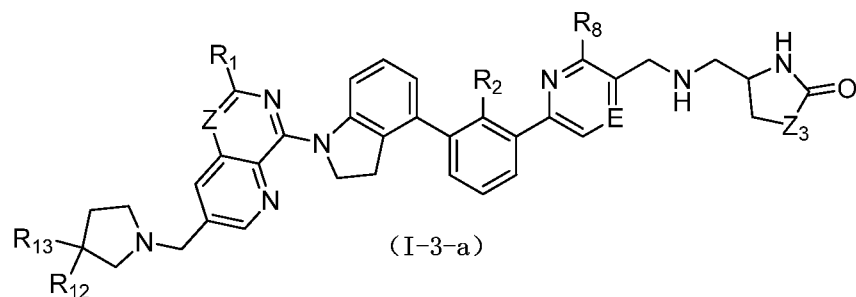
Z₃ 选自 CH₂ 和 O;

Z、Z₁、Z₂、E、R₁、R₂ 和 R₈ 如权利要求 1 所定义。

4. 据权利要求 1 或 3 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 化合物选自



和



其中,

Z₃ 选自 CH₂ 和 O,

R₁₀、R₁₁、R₁₂ 和 R₁₃ 分别独立地选自 H、C₁₋₄ 烷基、OH、=O、COOH 和 -C₁₋₃ 烷基-COOH,

Z、Z₁、Z₂、E、R₁、R₂ 和 R₈ 如权利要求 1 或 3 所定义。

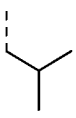
5. 根据权利要求 1-4 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, Z₁ 选自 O, Z₂ 选自 C(CN)。

6. 根据权利要求 1-4 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, X 选自 N。

7. 根据权利要求 1 或 6 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, Y 选自 N。

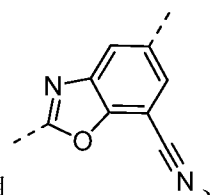
8. 根据权利要求 1-4 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R₁ 选自 CHF₂。

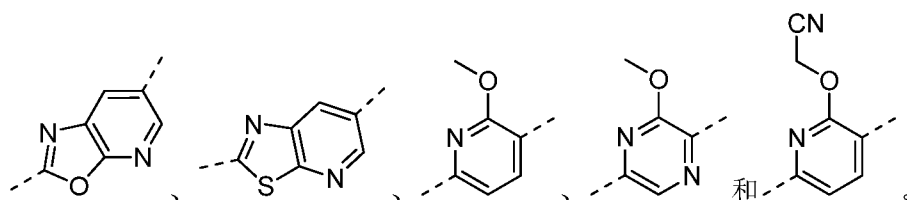
9. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R₃、R₄、R₅ 和 R₆ 分别独立地选自 H、

CH₃、异丙基、、COOH 和 -C₁₋₃ 烷基-COOH。

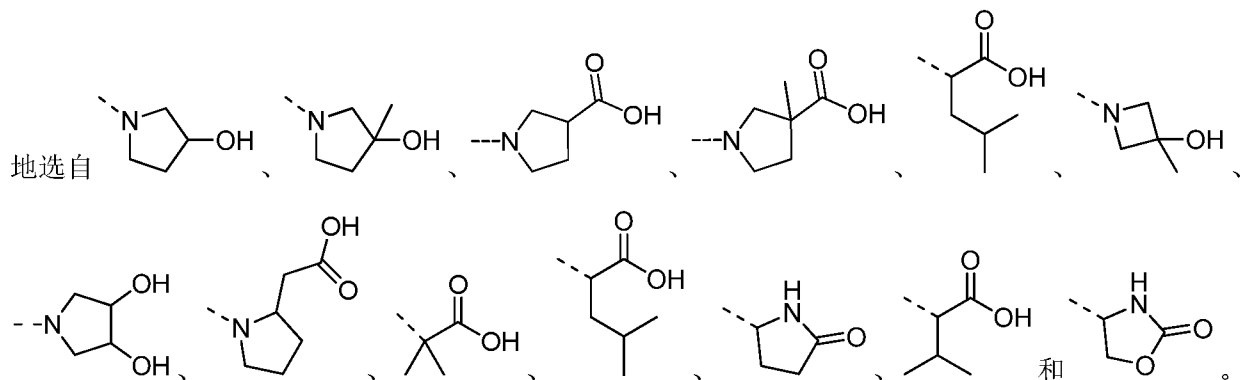
10. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R₇ 选自 H。

11. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 环 A 选自

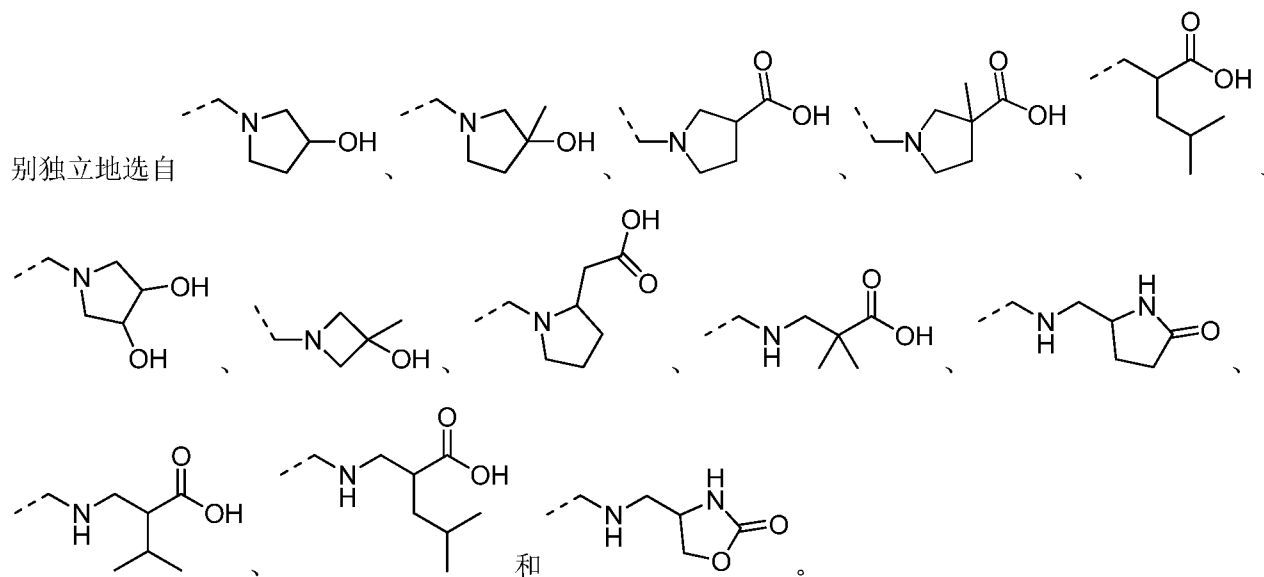




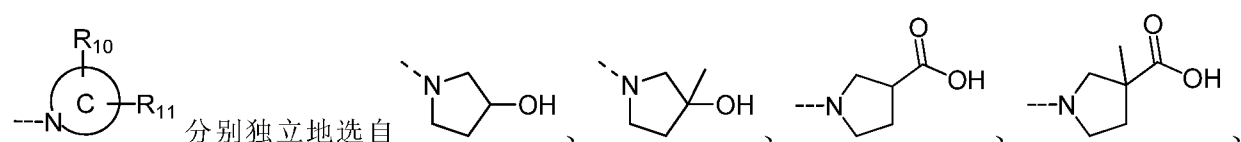
12. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 结构单元 $\begin{matrix} R_3 \\ | \\ X \\ | \\ R_4 \end{matrix}$ 和 $\begin{matrix} R_5 \\ | \\ Y \\ | \\ R_6 \end{matrix}$ 分别独立

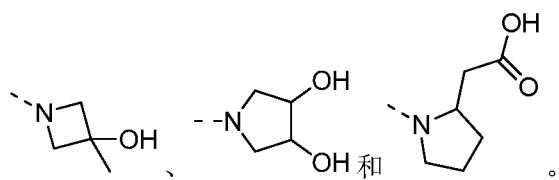


13. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 结构单元 $\begin{matrix} R_3 \\ | \\ L_2 - Y \\ | \\ R_6 \end{matrix}$ 和 $\begin{matrix} R_4 \\ | \\ X \\ | \\ L_1 \end{matrix}$ 分

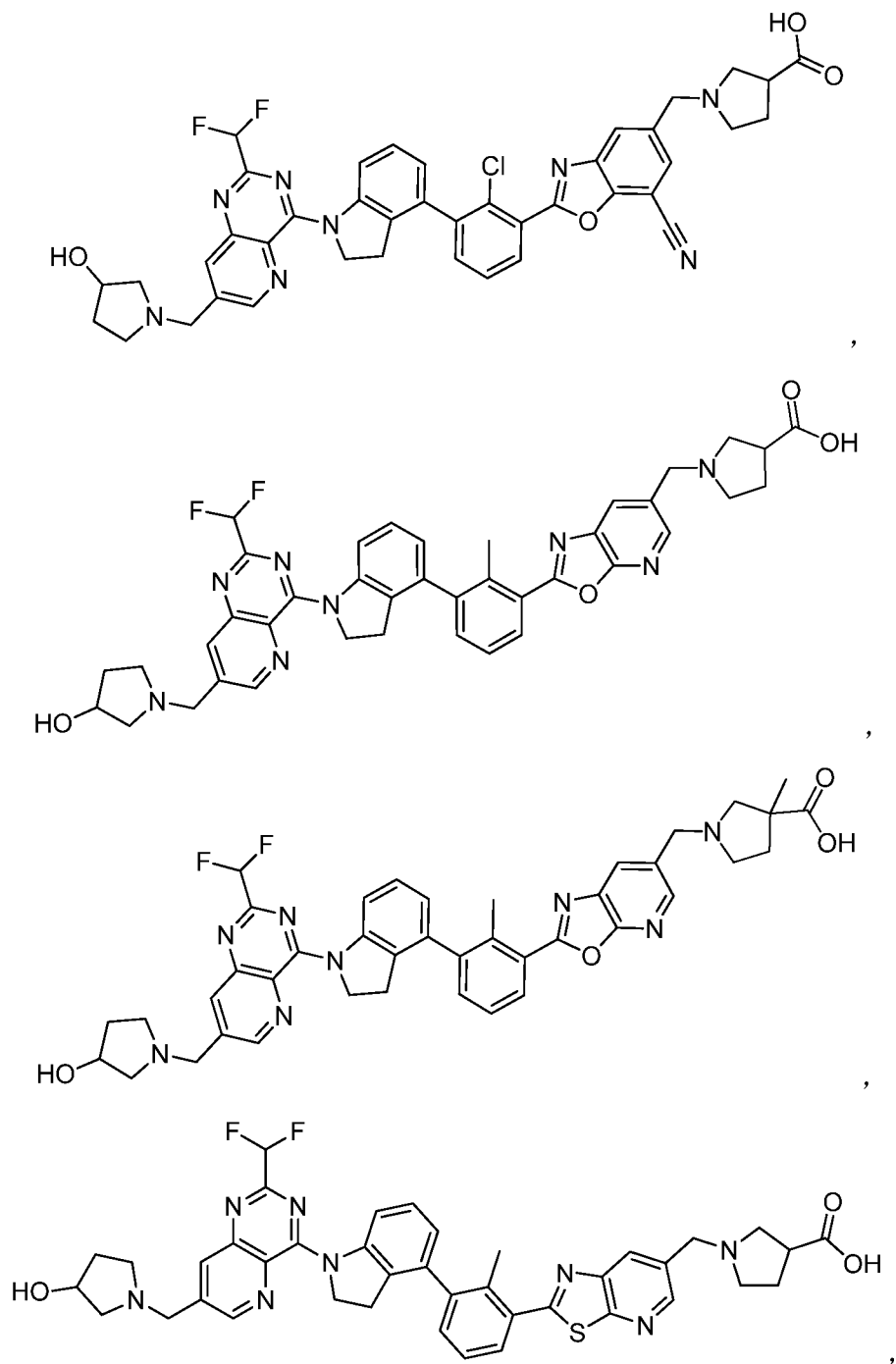


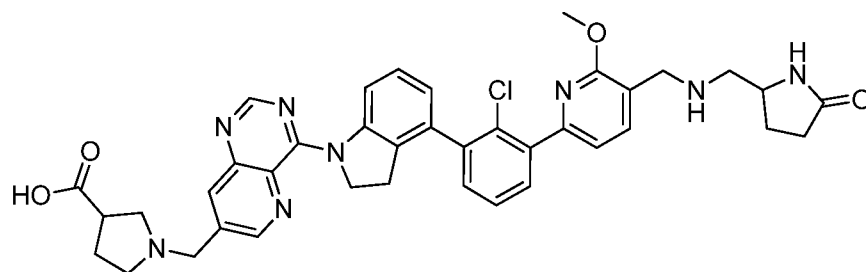
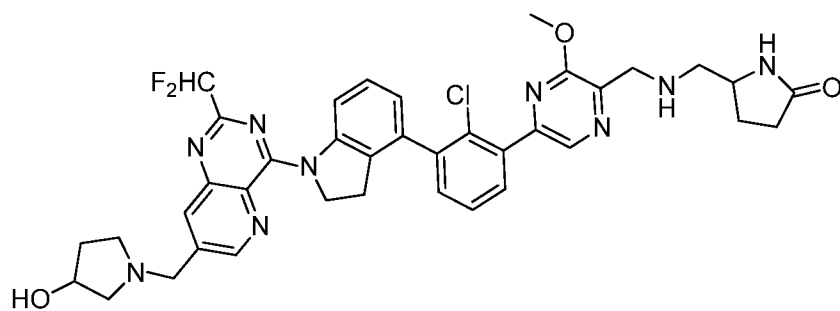
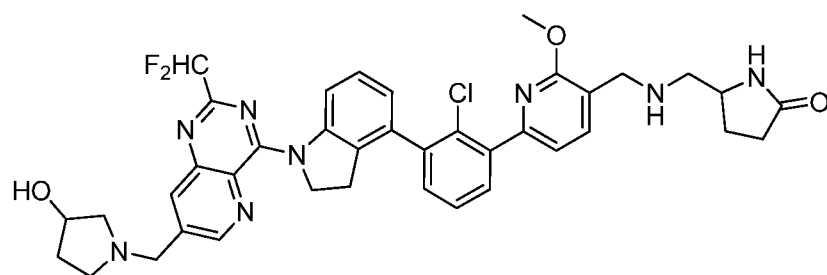
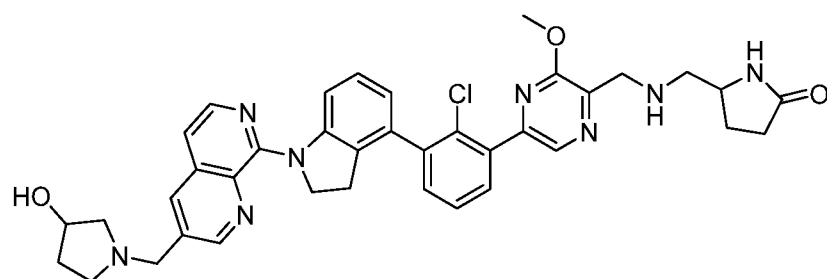
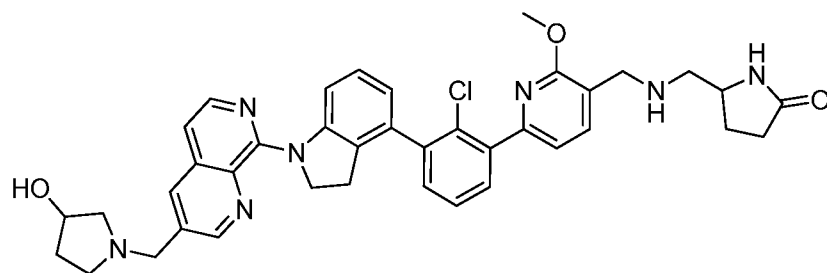
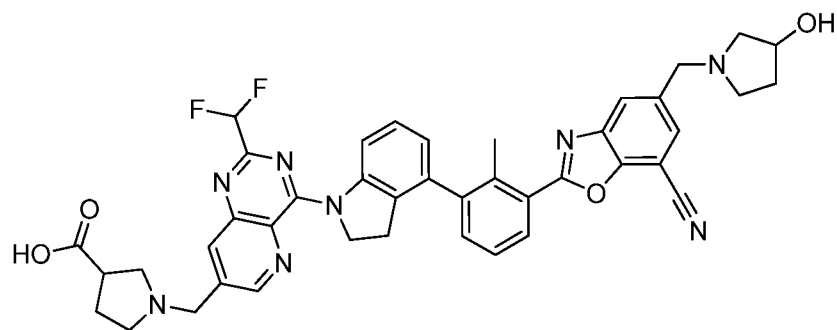
14. 根据权利要求 2-4 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 结构单元 $\begin{matrix} R_{12} \\ | \\ \text{B} \\ | \\ R_{13} \end{matrix}$ 和 $\begin{matrix} R_{10} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ R_{11} \end{matrix}$ 分别独立地选自

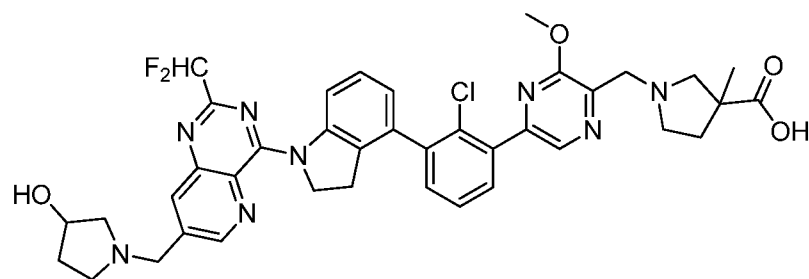
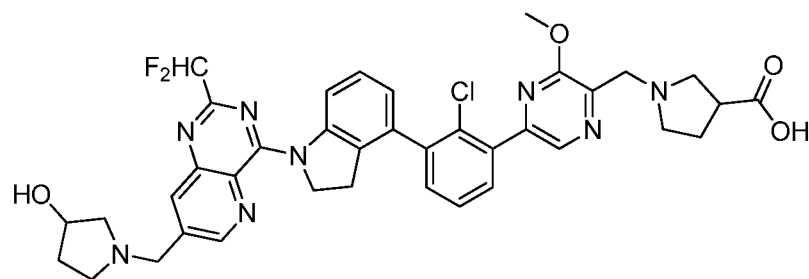
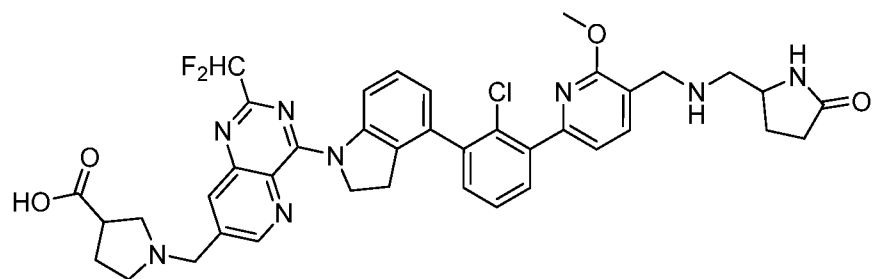
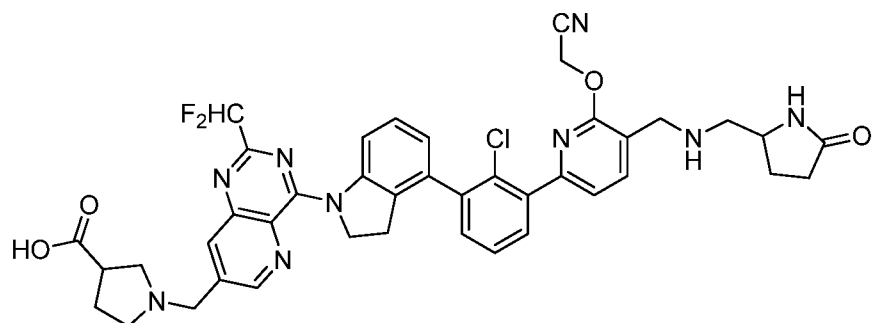
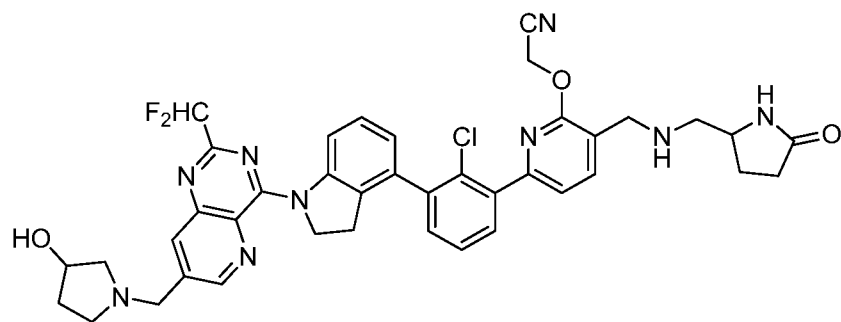
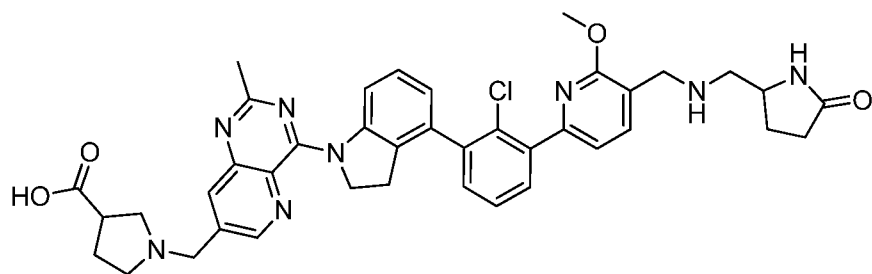


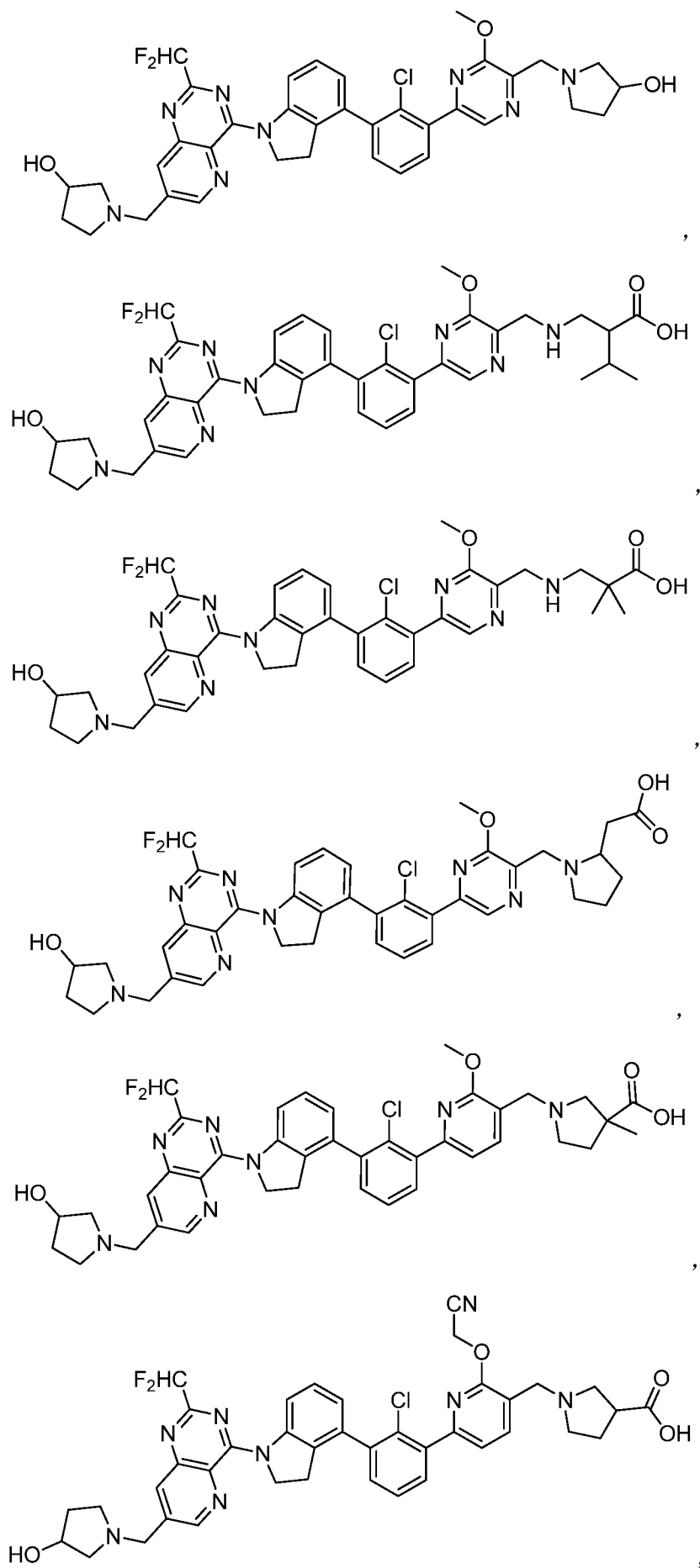


15. 下式化合物或其药学上可接受的盐

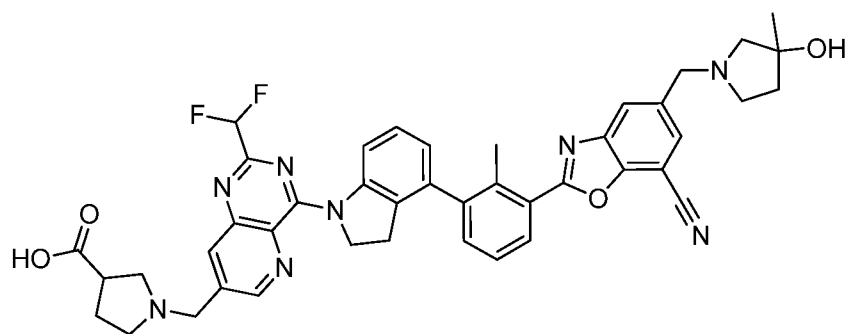
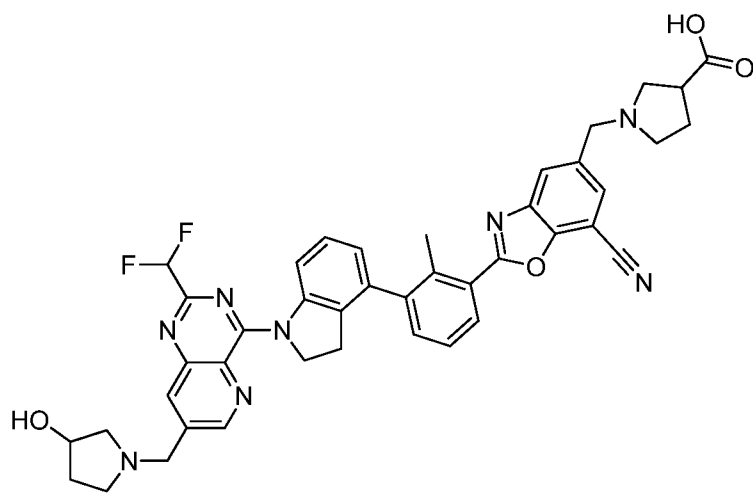
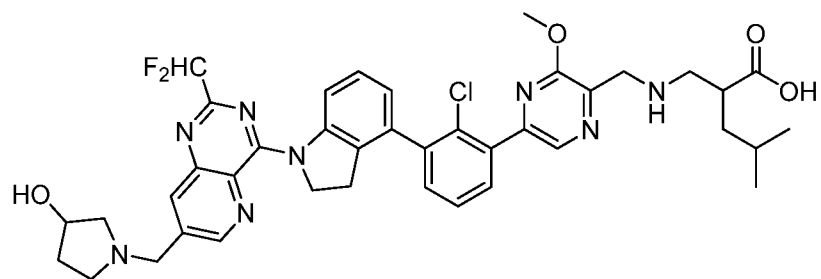




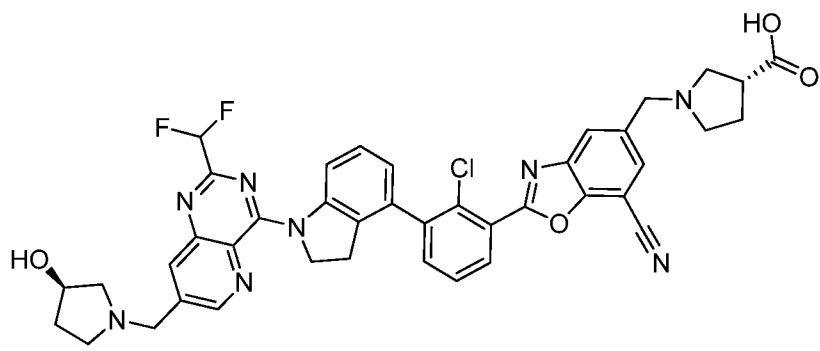


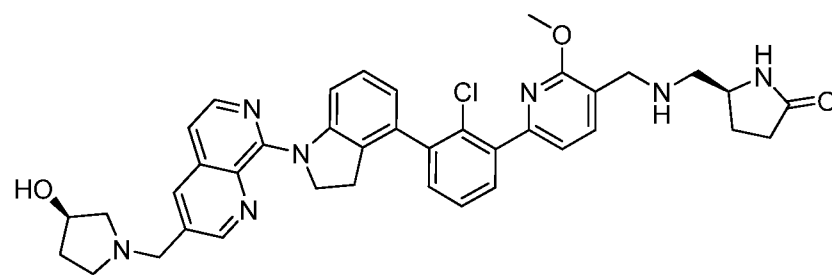
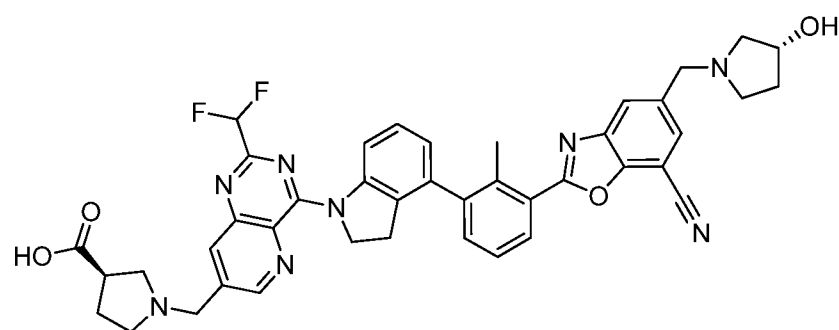
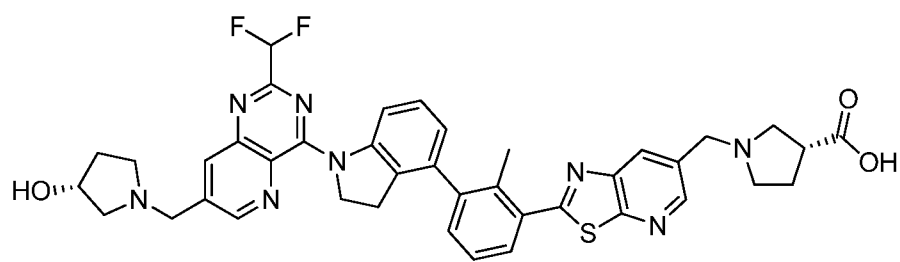
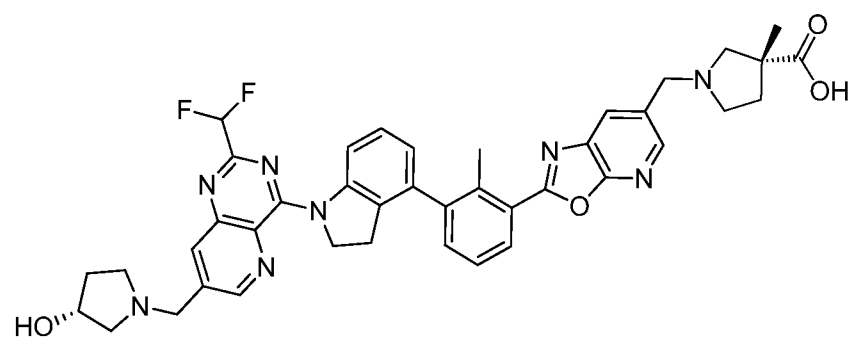
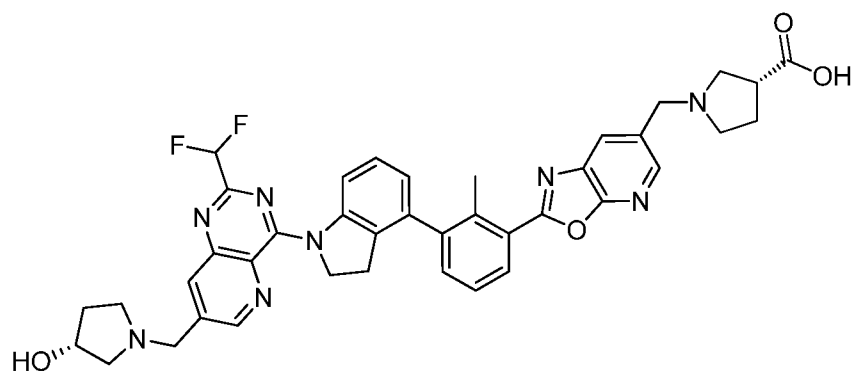


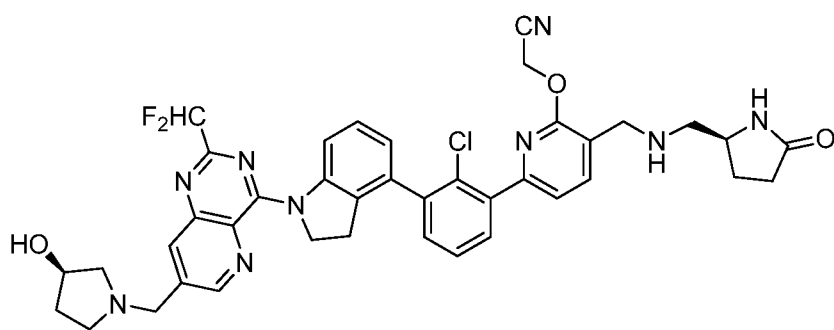
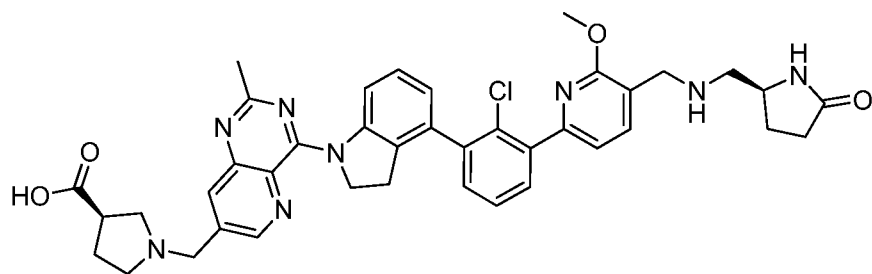
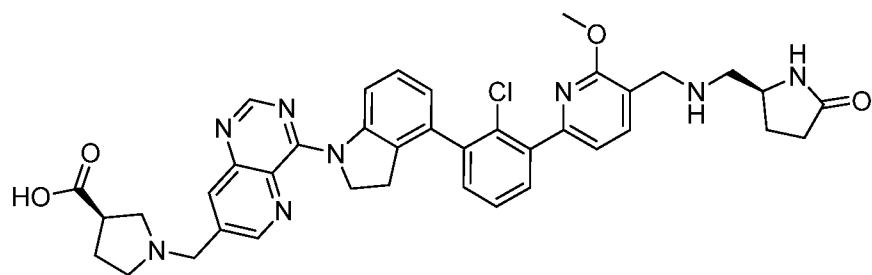
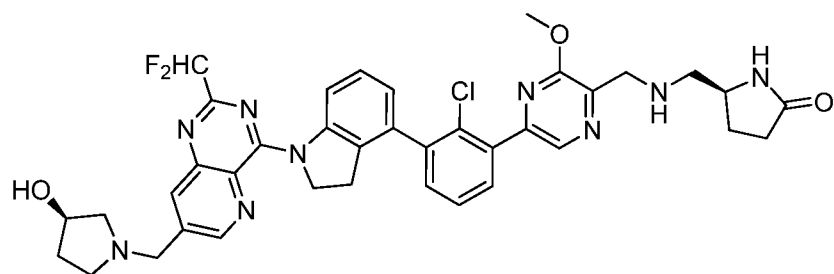
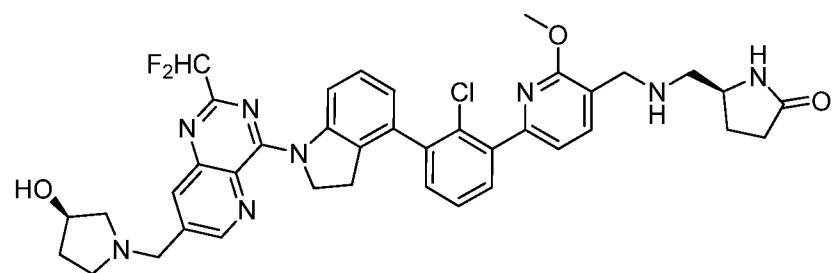
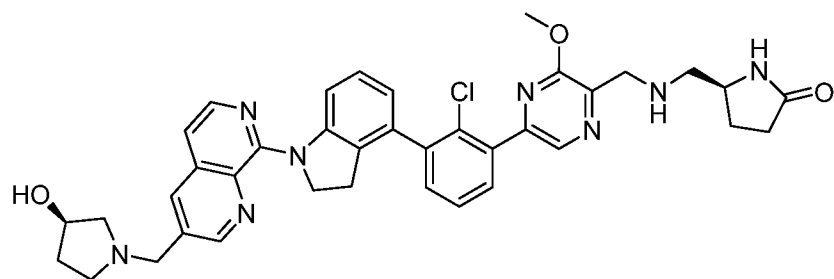




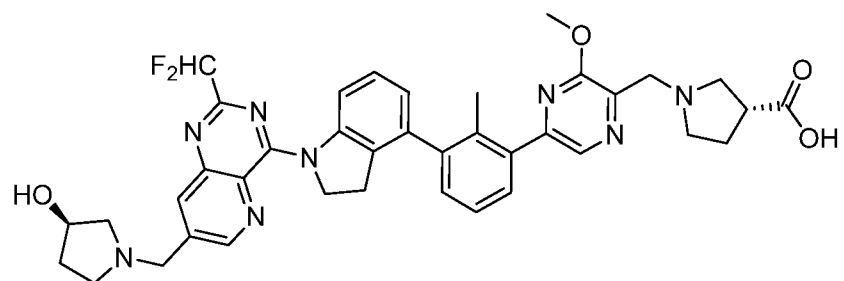
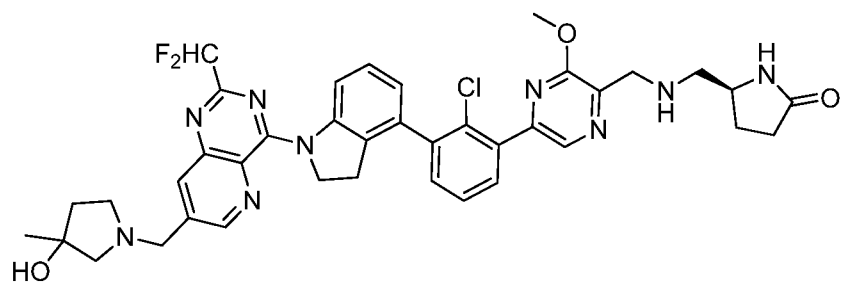
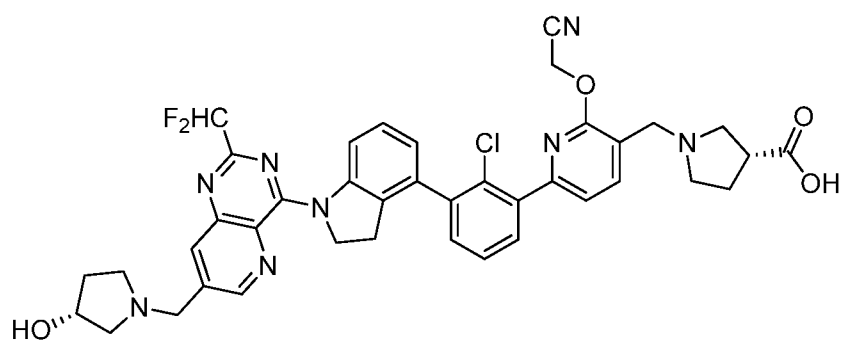
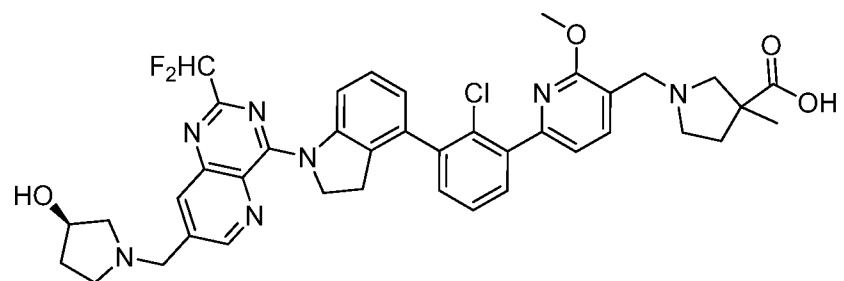
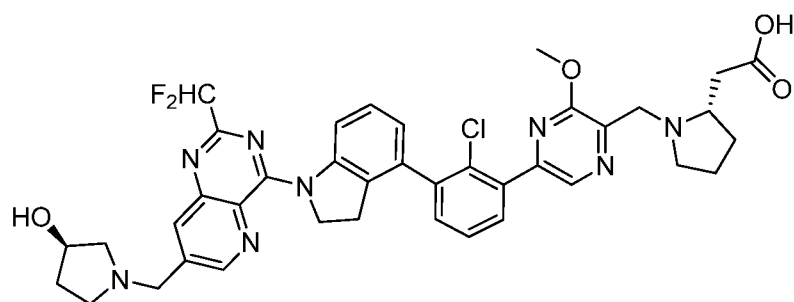
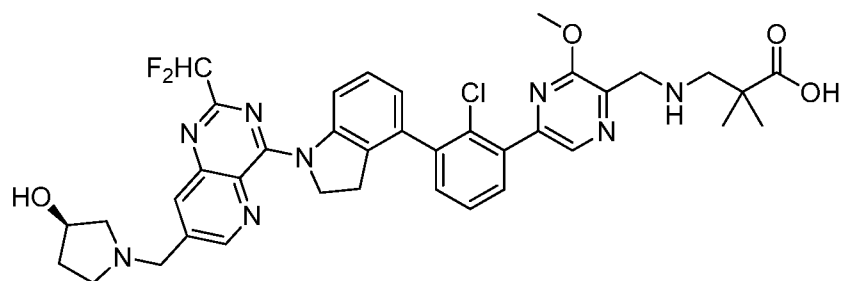
16. 根据权利要求 15 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，化合物选自

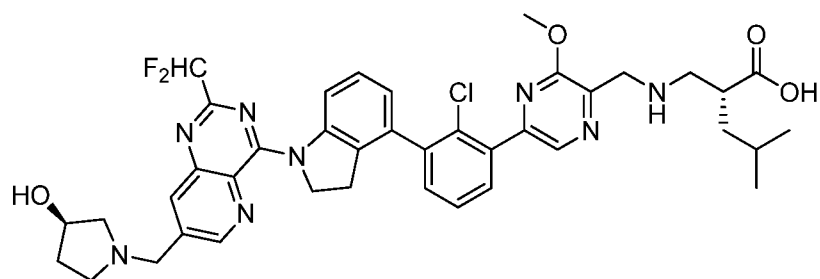
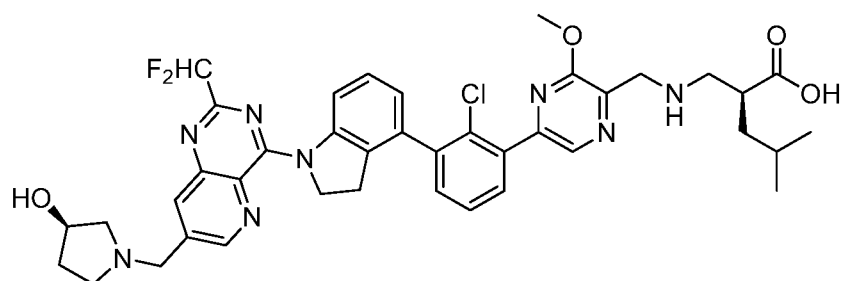
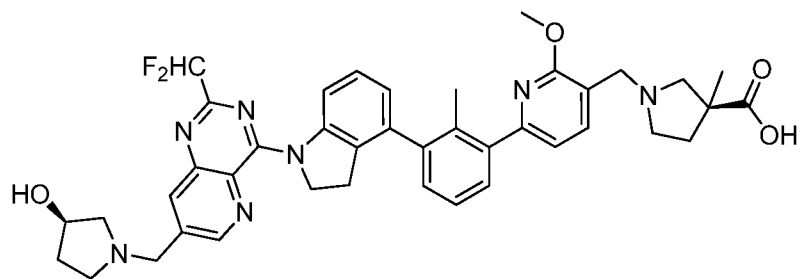
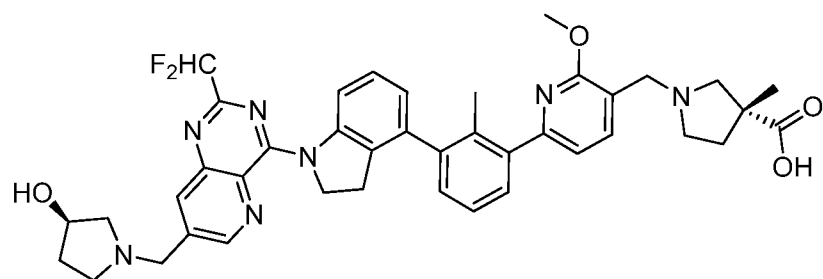
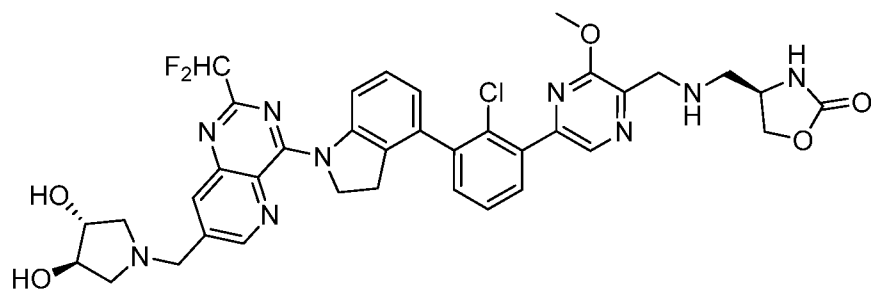
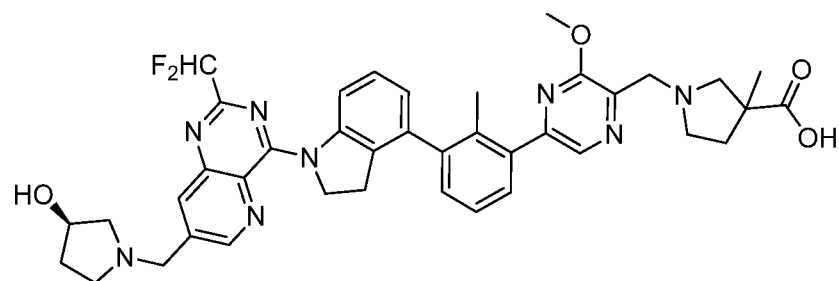


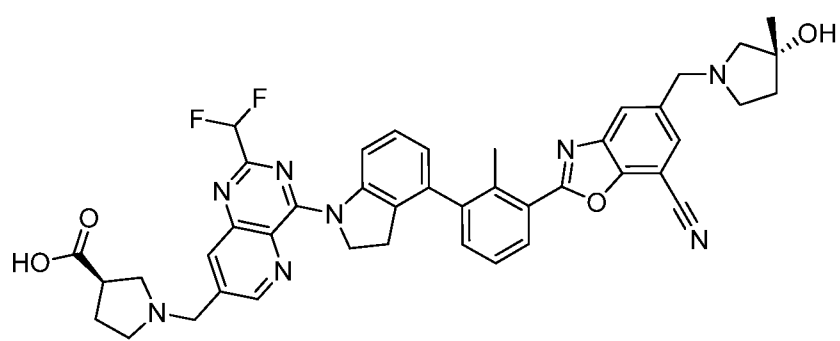
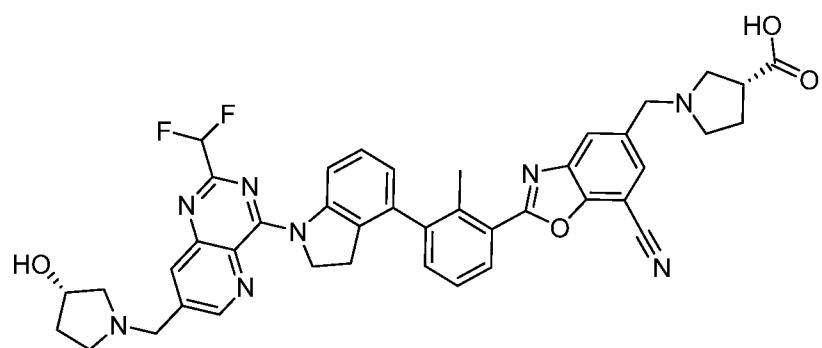
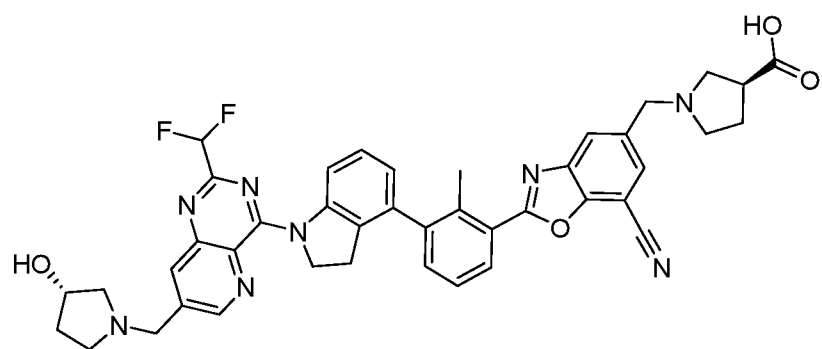
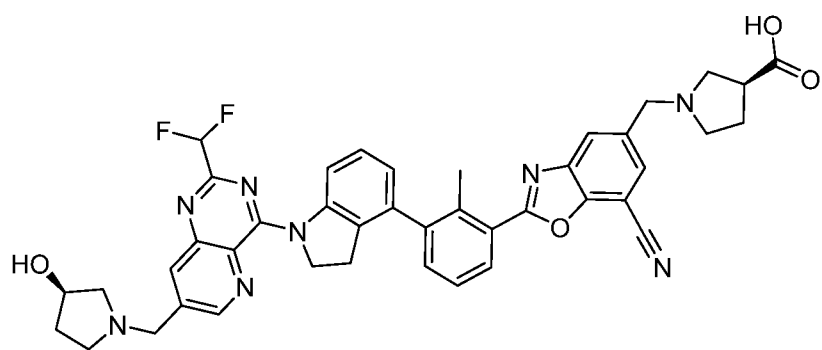
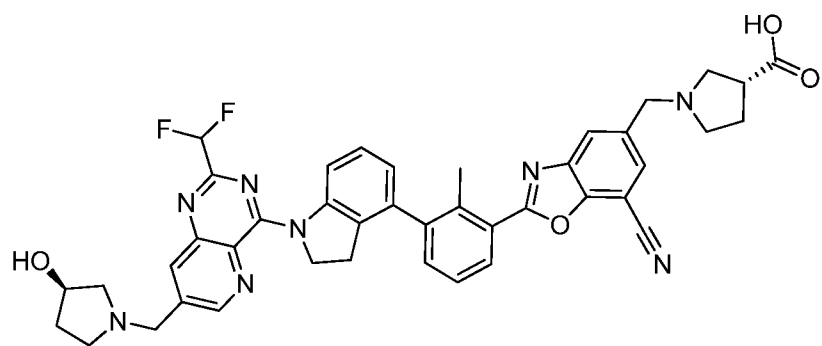


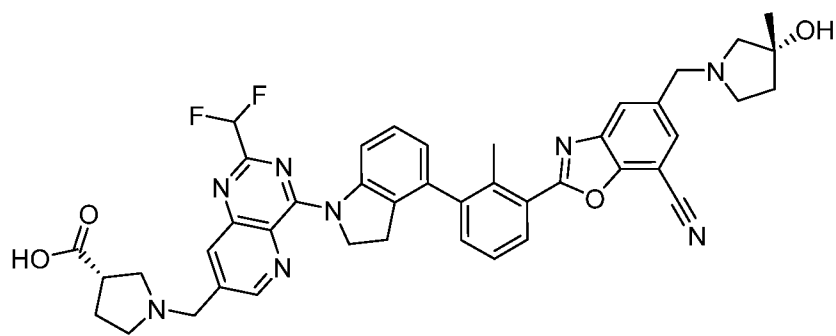
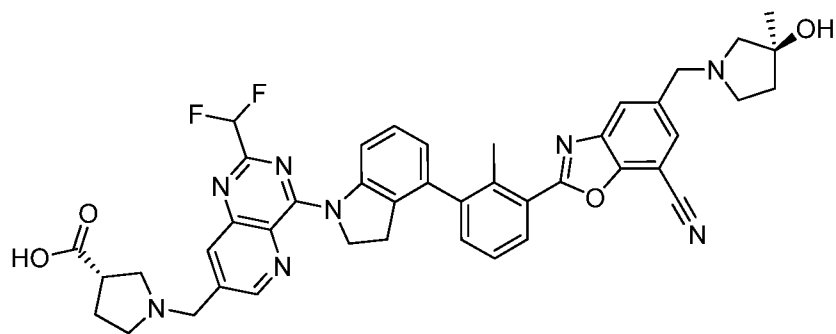
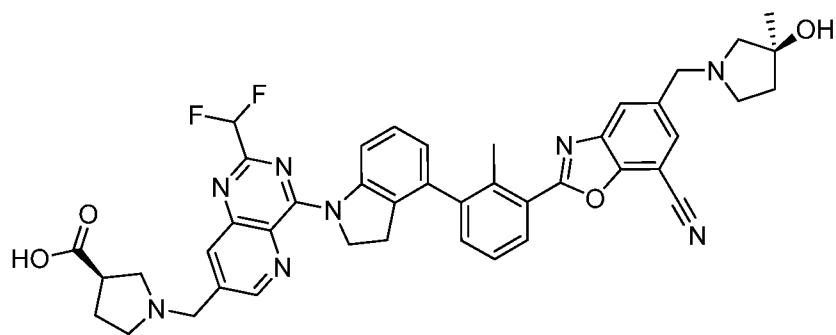












17. 根据权利要求 1~16 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗与 PD-L1 有关的疾病的药物中的应用。

18. 根据权利要求 17 所述的应用，其中，所述与 PD-L1 有关的疾病为肿瘤。

19. 根据权利要求 18 所述的应用，其中，所述肿瘤为结肠癌、黑色素瘤、非小细胞肺癌、肝细胞癌或肾细胞癌。

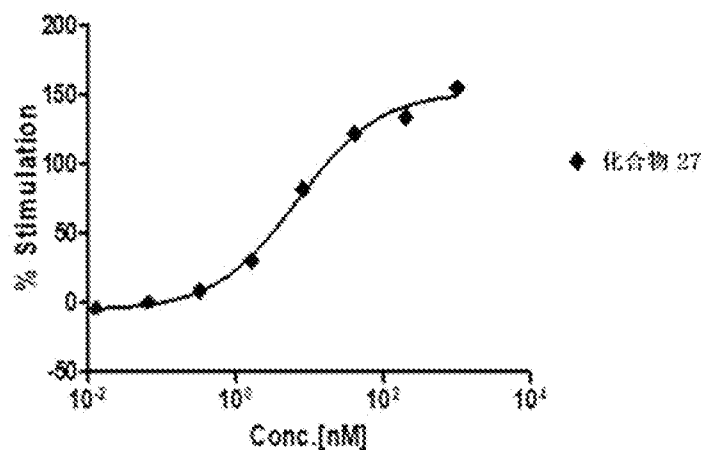


图 1

实验动物荷瘤体积

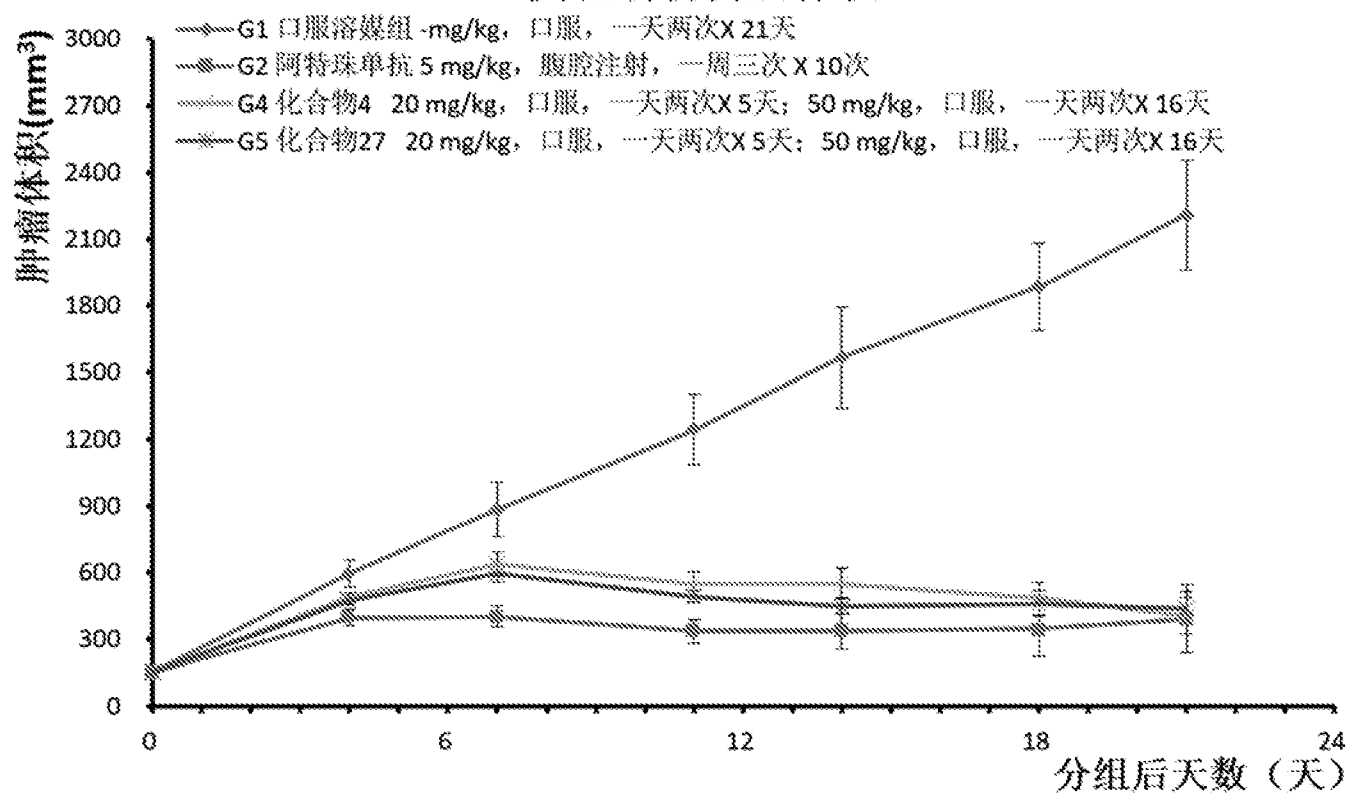


图 2

实验动物体重变化

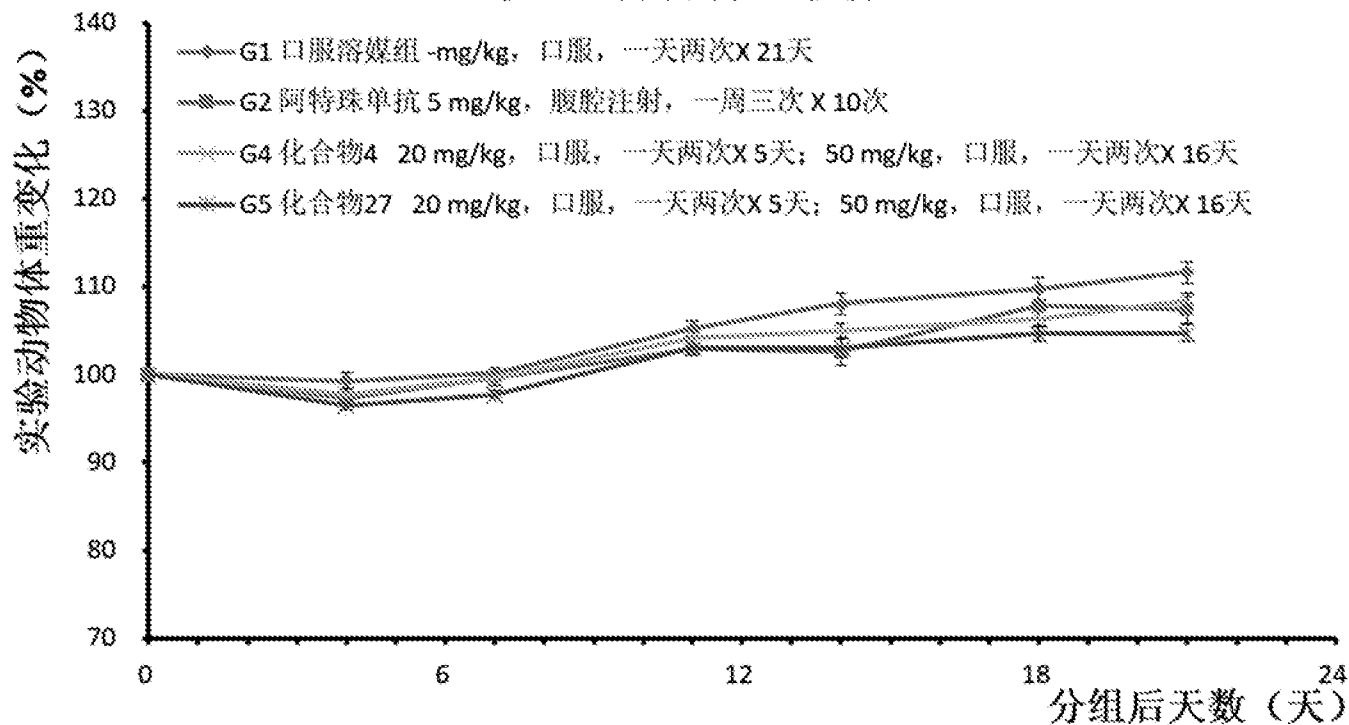


图 3

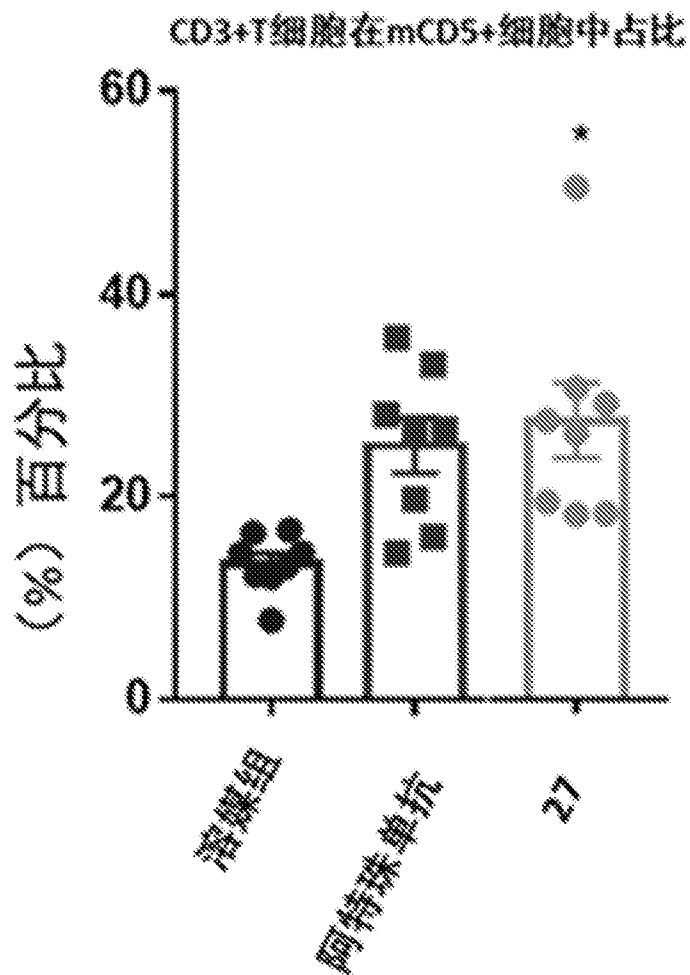


图 4

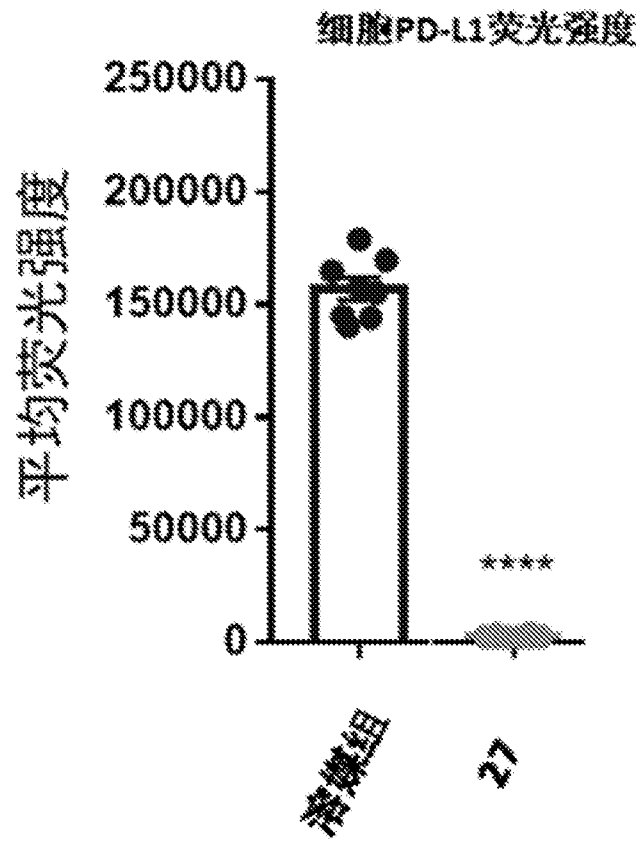


图 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/075562

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/04(2006.01)i; C07D 498/04(2006.01)i; C07D 513/04(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61K 31/44(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)

C07D; A61K; A61P

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

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

WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, STN-CAPLUS, STN-REGISTRY, STN-MARPAT, 南京明德, 程序性死亡受体, 癌, 瘤, PD-A, PD-L1, 吗啡, cancer, antitumor, antitumour, indoline, structural formula search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 109776377 A (SHENYANG PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) 21 May 2019 (2019-05-21) description paragraphs [0001], [0008]-[0040]	1-19
A	CN 110128415 A (SHENYANG PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) 16 August 2019 (2019-08-16) description paragraphs [0001], [0007]-[0096]	1-19
A	CN 106674209 A (SHENZHEN INSTITUTES OF ADVANCED TECHNOLOGY) 17 May 2017 (2017-05-17) description, paragraphs [0009]-[0014]	1-19
A	CN 108774219 A (CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) 09 November 2018 (2018-11-09) description, paragraphs [0003]-[0009]	1-19
A	CN 108863963 A (NANJING SANHOME PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 23 November 2018 (2018-11-23) description paragraphs [0001], [0003]-[0010]	1-19



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“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

01 April 2022

Date of mailing of the international search report

26 April 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/CN2022/075562**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 109096219 A (GUANGZHOU DANKANG MEDICINE BIOLOGICAL CO., LTD.; GUANGZHOU DANLAN BIO-TECH CO., LTD.) 28 December 2018 (2018-12-28) description, paragraphs [0004]-[0017]	1-19
A	WO 2017118762 A1 (UNIV. GRONINGEN) 13 July 2017 (2017-07-13) description, pages 1-4	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/075562

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	109776377	A	21 May 2019	None			
CN	110128415	A	16 August 2019	None			
CN	106674209	A	17 May 2017	None			
CN	108774219	A	09 November 2018	None			
CN	108863963	A	23 November 2018	None			
CN	109096219	A	28 December 2018	None			
WO	2017118762	A1	13 July 2017	JP	2019502709	A	31 January 2019
				EP	3400213	A1	14 November 2018
				CA	3010752	A1	13 July 2017
				EP	3190103	A1	12 July 2017
				US	2019016681	A1	17 January 2019
				AU	2017205707	A1	26 July 2018
				CN	108698995	A	23 October 2018

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/075562

A. 主题的分类

C07D 471/04(2006.01)i; C07D 498/04(2006.01)i; C07D 513/04(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61K 31/44(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D; A61K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

WPI, EPDOC, CNPAT, CNKI, STN-CAPLUS, STN-REGISTRY, STN-MARPAT, 南京明德, 程序性死亡受体, 癌, 瘤, PD-A, PD-L1, 吲哚啉, cancer, antitumor, antitumour, indoline, 结构式检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 109776377 A (沈阳药科大学) 2019年5月21日 (2019 - 05 - 21) 说明书第[0001]、[0008]-[0040]段	1-19
A	CN 110128415 A (沈阳药科大学) 2019年8月16日 (2019 - 08 - 16) 说明书第[0001]、[0007]-[0096]段	1-19
A	CN 106674209 A (深圳先进技术研究院) 2017年5月17日 (2017 - 05 - 17) 说明书第[0009]-[0014]段	1-19
A	CN 108774219 A (中国药科大学) 2018年11月9日 (2018 - 11 - 09) 说明书第[0003]-[0009]段	1-19
A	CN 108863963 A (南京圣和药业股份有限公司) 2018年11月23日 (2018 - 11 - 23) 说明书第[0001]、[0003]-[0010]段	1-19
A	CN 109096219 A (广州丹康医药生物有限公司 等) 2018年12月28日 (2018 - 12 - 28) 说明书第[0004]-[0017]段	1-19
A	WO 2017118762 A1 (UNIV GRONINGEN) 2017年7月13日 (2017 - 07 - 13) 说明书第1-4页	1-19

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

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

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

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

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

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

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2022年4月1日

国际检索报告邮寄日期

2022年4月26日

ISA/CN的名称和邮寄地址

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

传真号 (86-10)62019451

授权官员

李磊

电话号码 86-(10)-53962154

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/075562

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	109776377	A	2019年5月21日	无	
CN	110128415	A	2019年8月16日	无	
CN	106674209	A	2017年5月17日	无	
CN	108774219	A	2018年11月9日	无	
CN	108863963	A	2018年11月23日	无	
CN	109096219	A	2018年12月28日	无	
WO	2017118762	A1	2017年7月13日	JP 2019502709 A	2019年1月31日
				EP 3400213 A1	2018年11月14日
				CA 3010752 A1	2017年7月13日
				EP 3190103 A1	2017年7月12日
				US 2019016681 A1	2019年1月17日
				AU 2017205707 A1	2018年7月26日
				CN 108698995 A	2018年10月23日