

(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 12 月 29 日 (29.12.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/268119 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 401/12 (2006.01) *A61K 31/444* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/497* (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
C07D 411/14 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

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。

(21) 国际申请号:

PCT/CN2022/100435

(22) 国际申请日:

2022 年 6 月 22 日 (22.06.2022)

(25) 申请语言:

中文

(26) 公布语言:

中文

(30) 优先权:

202110694497.1 2021年6月22日 (22.06.2021) CN
202210002094.0 2022年1月4日 (04.01.2022) CN
202210665753.9 2022年6月13日 (13.06.2022) CN

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

(72) 发明人: 钱文远(QIAN, Wen Yuan); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。杨纯道(YANG, Chundao); 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, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA,

(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:

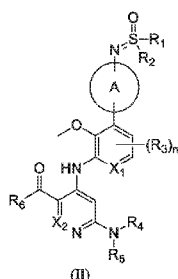
- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: SULFOXIMINE COMPOUND AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 亚磺酰亚胺类化合物及其应用

(57) Abstract: A sulfoximine compound and a use thereof. Specifically disclosed is a compound represented by the following formula or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 摘要: 涉及亚磺酰亚胺类化合物及其应用, 具体公开了下式化合物或其药学上可接受的盐。



(II)

WO 2022/268119 A1

亚磺酰亚胺类化合物及其应用

本申请主张如下优先权：

CN202110694497.1，申请日：2021年06月22日；

CN202210002094.0，申请日：2022年01月14日；

CN202210665753.9，申请日：2022年06月13日。

技术领域

本发明涉及一类亚磺酰亚胺类化合物及其应用，具体涉及式(II)所示的化合物或其药学上可接受的盐。

背景技术

Janus激酶 (Janus kinases, JAKs)家族是一类细胞内的非受体酪氨酸激酶，它们主要负责调控由细胞因子受体介导的信号传导通路，这些信号通路可由多种细胞因子、生长因子以及受体激活，并参与多种类型细胞的增殖、分化、凋亡，血管生成以及免疫调节等重要的生理过程。Janus激酶家族在哺乳动物体内包括JAK1、JAK2、JAK3和TYK2 (tyrosine kinase 2) 4个不同的亚型。

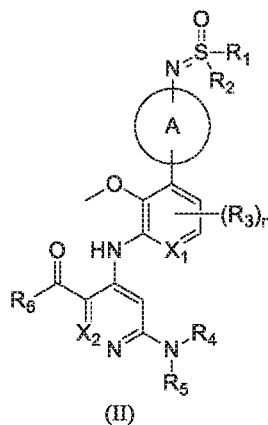
和同族的其它激酶一样，TYK2结构上也由7个同源结构域 (JAK homology domain, JH)组成4个保守结构域，包括C端的假激酶区 (pseudo-kinase domain, JH2)和激酶区 (kinase domain, JH1)，以及N端FERM (Four.1 protein, Ezrin, Radixin, Moesin)区和SH2结构域 (src homology 2 domain)。

TYK2在细胞内与JAK2形成二聚体介导IL-23、IL-12的信号传导，还可以与JAK1形成二聚体介导I型干扰素的应答，这些细胞因子与银屑病、炎症性肠病 (IBD)和系统性红斑狼疮 (SLE)等多种炎症和自身免疫性疾病的发病机制有关。通过对TYK2的抑制，可以阻断一些炎性细胞因子的信号传导通路，达到治疗相关疾病的目的。

目前的TYK2抑制剂主要包括抑制激酶区 (JH1)的正构抑制剂和抑制假激酶区 (JH2)的别构抑制剂。正构抑制剂以Pfizer的PF-06826647为代表，用于治疗斑和溃疡性结肠炎等疾病，目前处于二期临床。而别构抑制剂以BMS-986165为代表，治疗块状银屑病的临床试验已推进至三期，临床效果突出，且安全性好，同时还有包括克罗恩病、银屑病关节炎和系统性红斑狼疮等多种自身免疫类疾病处于临床研究中。除了BMS-986165，Nimbus也有多款TYK2别构抑制剂在临床前筛选中，近期报导的海思科收购的Fronthera的TYK2别构抑制剂FTP-637正在准备进入一期临床。

发明内容

本发明提供式(II)化合物或其药学上可接受的盐，



其中,

环 A 为 6 元杂芳基;

X_1 和 X_2 分别独立地选自 N 和 CH;

R_1 和 R_2 独立地选自 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2、3 或 4 个 R_a 取代;

或者 R_1 、 R_2 和与其相连的 S 原子一起形成 4-6 元杂环烷基, 所述 4-6 元杂环基任选被 1、2、3 或 4 个 R_a 取代;

R_3 各自独立选自氢、氘、氟、氯、溴、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基;

R_4 选自氢、 $-C(=O)R_{41}$ 、 $-C(=O)NR_{42}R_{43}$ 、5-10 元杂芳基和苯基, 所述 5-10 元杂芳基和苯基任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代;

R_{41} 选自 C_{1-3} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、5-6 元杂芳基、苯基和 4-6 元杂环烷基, 所述 C_{1-3} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、5-6 元杂芳基、苯基和 4-6 元杂环烷基任选被 1、2、3 和 4 个 R_c 取代;

R_{42} 选自氢和 C_{1-3} 烷基;

R_{43} 选自 C_{1-3} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、5-6 元杂芳基和 4-6 元杂环烷基, 所述 C_{1-3} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、5-6 元杂芳基和 4-6 元杂环烷基任选被 1、2、3 和 4 个 R_c 取代;

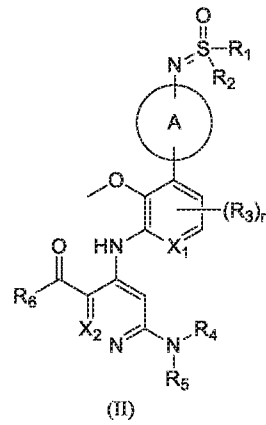
R_5 选自氢和 C_{1-3} 烷基;

R_6 选自 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 $-NH-C_{1-3}$ 烷基和 $-NH-C_{3-6}$ 环烷基, 所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 $-NH-C_{1-3}$ 烷基和 $-NH-C_{3-6}$ 环烷基任选被 1、2、3 或 4 个 R_d 取代;

R_a 、 R_b 、 R_c 和 R_d 独立地选自 H、氘、氟、氯、溴、碘、CN、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基;

n 选自 0、1、2 和 3。

本发明提供式(II)化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

环 A 为 6 元杂芳基;

X_1 和 X_2 独立地选自 N 和 CH;

R_1 和 R_2 独立地选自 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2、3 或 4 个 R_a 取代;

或者 R_1 、 R_2 和与其相连的 S 原子一起形成 4-6 元杂环基, 所述 4-6 元杂环基任选被 1、2、3 或 4 个 R_a 取代;

R_3 各自独立选自氢、氘、氟、氯、溴、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基;

R_4 选自氢、 $-C(=O)R_{41}$ 和 5-6 元杂芳基, 所述 5-6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代;

R_{41} 选自 C_{1-3} 烷基和 C_{3-6} 环烷基, 所述 C_{1-3} 烷基和 C_{3-6} 环烷基任选被 1、2、3 和 4 个 R_c 取代;

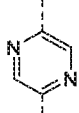
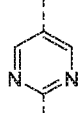
R_5 选自氢和 C_{1-3} 烷基;

R_6 选自 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 $-NH-C_{1-3}$ 烷基和 $-NH-C_{3-6}$ 环烷基, 所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 $-NH-C_{1-3}$ 烷基和 $-NH-C_{3-6}$ 环烷基任选被 1、2、3 或 4 个 R_d 取代;

R_a 、 R_b 、 R_c 和 R_d 独立地选自 H、氘、氟、氯、溴、碘、CN、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基;

n 为 0、1、2 或 3。

在本发明的一些技术方案中, 上述环 A 选自  和 , 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中, 上述环 A 选自  和 , 其他变量如本发明所定义。

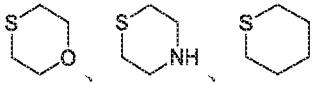
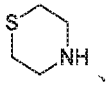
在本发明的一些技术方案中, 上述 R_1 和 R_2 独立地选自甲基、乙基和丙基, 所述甲基、乙基和丙基任选被 1、2、3 或 4 个 R_a 取代, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中, 上述 R_1 和 R_2 独立地选自甲基和乙基, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中, 上述 R_1 和 R_2 独立地选自甲基, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中, 上述 R_1 、 R_2 和与其相连的 S 原子一起形成 4-6 元杂环基, 所述 4-6 元杂

环基任选被 1、2、3 或 4 个 R_a 取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述 R_1 、 R_2 和与其相连的 S 原子一起形成 、、、或，所述、、、和任选被 1、2、3 或 4 个 R_a 取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述 R_1 、 R_2 和与其相连的 S 原子一起形成 、、、和，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述 R_a 选自氢，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述结构单元 选自、、、、、和，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述结构单元 选自、、、、或，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述各 X_1 选自 N，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述各 X_1 选自 CH，其他变量如本发明所定义。

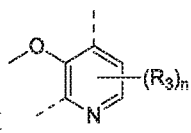
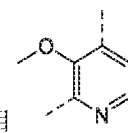
在本发明的一些技术方案中，上述各 R_3 独立地选自氢和氟，其他变量如本发明所定义。

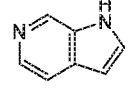
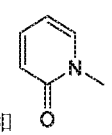
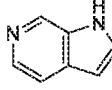
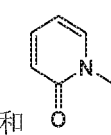
在本发明的一些技术方案中，上述结构单元 选自和，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述选自，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述选自和，其他变量如本发明所定义。

所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述  选自 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述 R_4 选自氢、 $-C(O)R_{41}$ 、 $-C(O)NR_{42}R_{43}$ 、、、和 ，所述 、、和 任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述 R_4 选自氢、 $-C(O)R_{41}$ 、和 ，所述 和 任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述 R_b 选自氢、氘、氟、氯、CN、 NH_2 、甲基、乙基、甲氧基和乙氧基，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述 R_b 选自氢、氟、CN 和甲基，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述 R_b 选自氢，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述 R_b 选自氟，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述 R_b 选自 CN，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述 R_b 选自甲基，其他变量如本发明所定义。

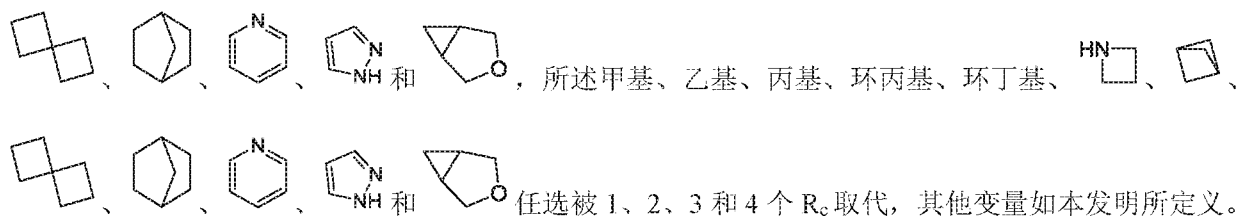
在本发明的一些技术方案中，上述 R_b 选自甲氧基，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述 R_{41} 选自甲基、乙基、丙基、 C_{3-8} 环烷基、5-6 元杂芳基和 4-6 元杂环烷基，所述甲基、乙基、丙基、 C_{3-8} 环烷基、5-6 元杂芳基和 4-6 元杂环烷基任选被 1、2、3 和 4 个 R_c 取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述 R_{41} 选自甲基、乙基、丙基和 C_{3-4} 环烷基，所述甲基、乙基、丙基和 C_{3-4} 环烷基任选被 1、2、3 和 4 个 R_c 取代，其他变量如本发明所定义。

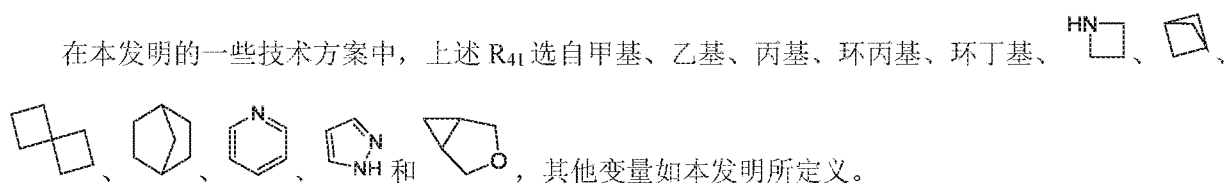
在本发明的一些技术方案中，上述 C_{3-4} 环烷基选自环丙基和环丁基，所述环丙基和环丁基任选被 1、2、3 和 4 个 R_c 取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述 R_{41} 选自甲基、乙基、丙基、环丙基、环丁基、、、



在本发明的一些技术方案中, 上述 R_{41} 选自环丙基和环丁基, 其他变量如本发明所定义。

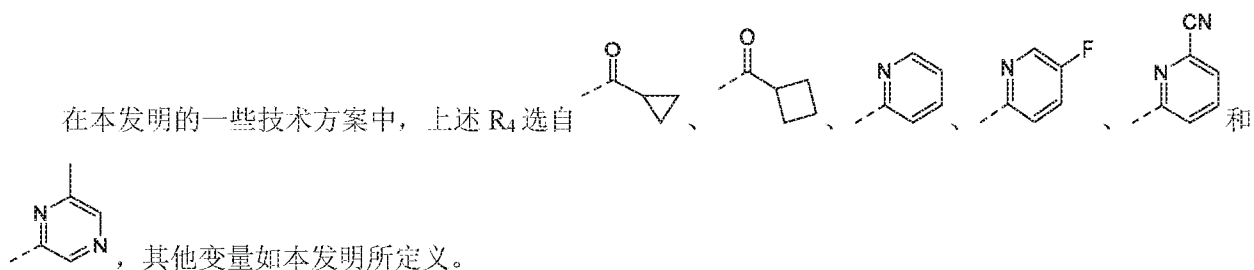
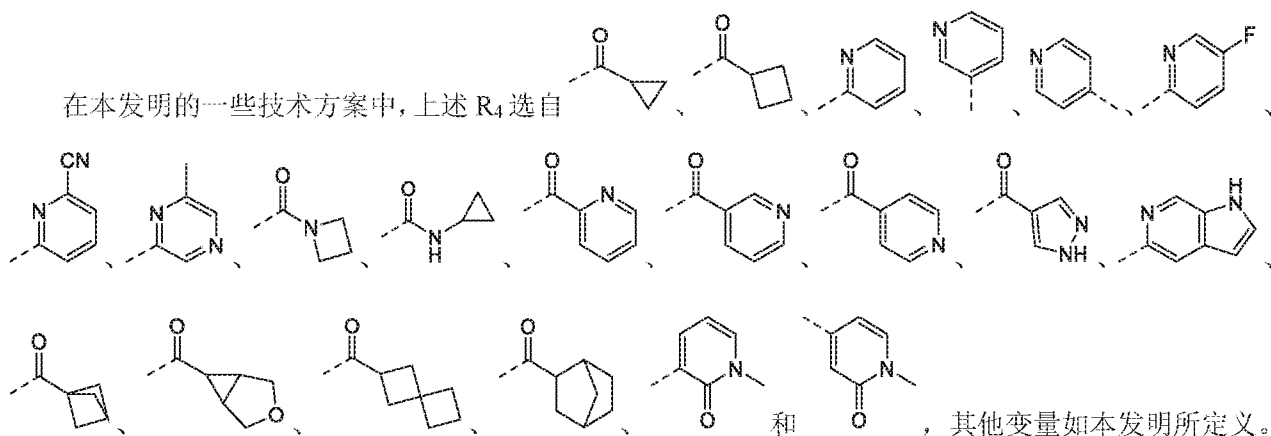
在本发明的一些技术方案中, 上述 R_c 为氢, 其他变量如本发明所定义。



在本发明的一些技术方案中, 上述 R_{42} 选自氢, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中, 上述 R_{43} 选自甲基、乙基、丙基、环丙基、环丁基, 所述甲基、乙基、丙基、环丙基和环丁基任选被 1、2、3 和 4 个 R_c 取代, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中, 上述 R_{43} 选自环丙基, 其他变量如本发明所定义。



在本发明的一些技术方案中, 上述 R_5 选自氢、甲基和乙基, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中, 上述 R_5 选自氢, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中, 上述 R_5 选自甲基, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中, 上述 R_6 选自甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-NH-环丙基和-NH-环丁基, 所述甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环

丁基、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-NH-环丙基和-NH-环丁基任选被 1、2、3 或 4 个 R_d 取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述 R₆ 选自甲基、乙基、-NHCH₃ 和环丙基，所述甲基、乙基、-NHCH₃ 和环丙基任选被 1、2、3 或 4 个 R_d 取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述 R₆ 选自甲基、乙基和-NHCH₃，所述甲基、乙基和-NHCH₃ 任选被 1、2、3 或 4 个 R_d 取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述 R_d 选自氢，其他变量如本发明所定义。

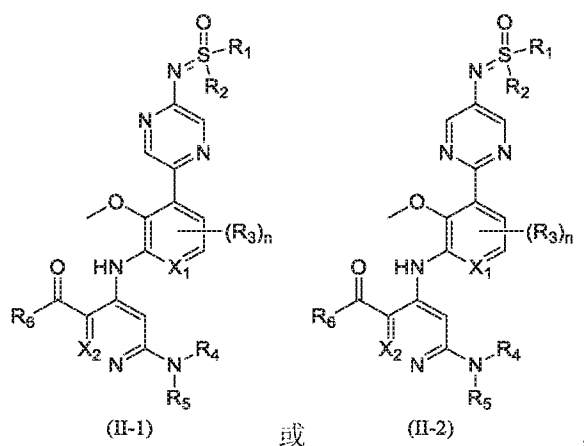
在本发明的一些技术方案中，上述 R_d 选自氘，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述 R_d 选自甲氧基，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述 R₆ 选自-CH₂CD₃、-CH₂CH₃、-NHCD₃、-C 水 CH₃、-CH₃ 和环丙基，其他变量如本发明所定义。

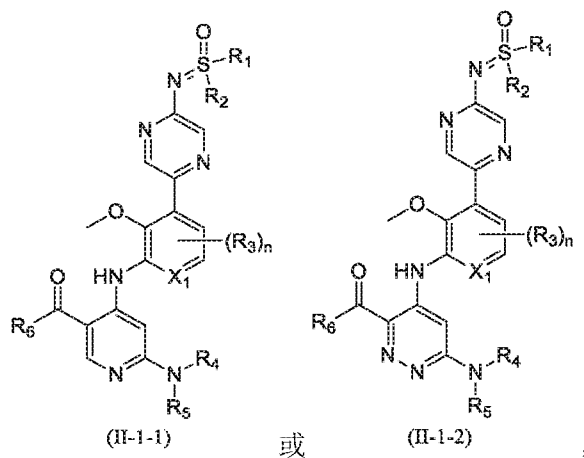
在本发明的一些技术方案中，上述 R₆ 选自-CH₂CD₃、-CH₂CH₃、-NHCD₃ 和-C 水 CH₃，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，化合物如式 (II-1) 或 (II-2) 所示：



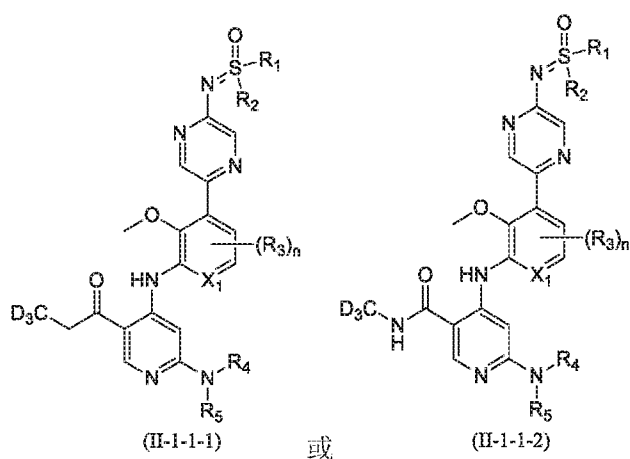
其中，R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、X₁、X₂ 和 n 如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，化合物如式 (II-1-1) 或 (II-1-2) 所示：



其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 X_1 和 n 如本发明所定义。

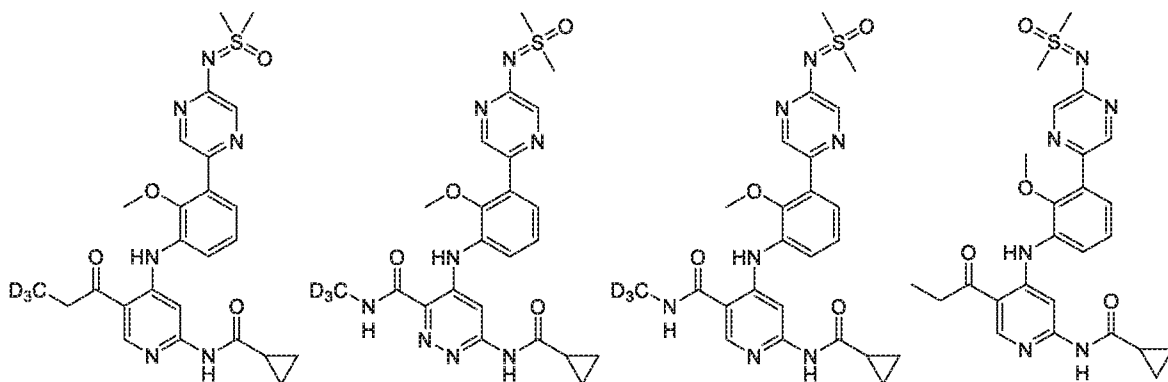
在本发明的一些技术方案中, 化合物如式 (II-1-1-1) 或 (II-1-1-2) 所示:

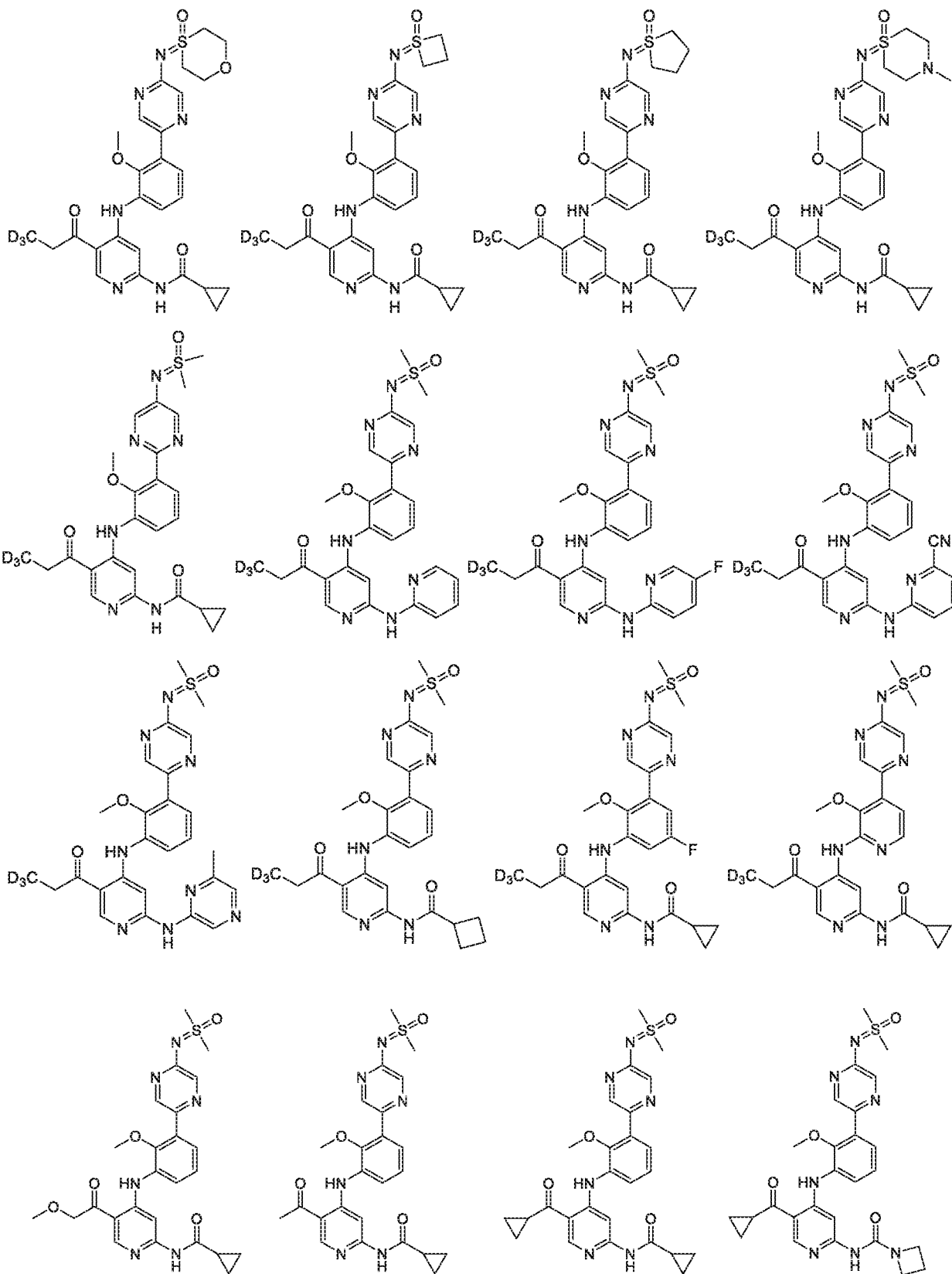


其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 X_1 和 n 如本发明所定义。

本发明还有一些技术方案是由上述各变量自由组合而来。

在本发明的一些方案中, 上述化合物选自,





技术效果

本发明化合物具有较强的Tyk2假激酶区 (Tyk2 JH2) 抑制活性。

定义与说明

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。当本文中出现商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

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

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物接触的方式获得碱加成盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物接触的方式获得酸加成盐。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

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

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

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

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

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

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

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

线键 (—), 或用波浪线 (~~~~) 表示直形实线键 (——) 和直形虚线键 (----)。

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

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

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

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的 (*R*)-和 (*S*)-异构体以及 *D* 和 *L* 异构体。如果想得到本发明某化合物的一种对映体, 可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备, 其中将所得非对映体混合物分离, 并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者, 当分子中含有碱性官能团 (如氨基) 或酸性官能团 (如羧基) 时, 与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐, 然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分, 然后回收得到纯的对映体。此外, 对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的, 所述色谱法采用手性固定相, 并任选地与化学衍生法相结合 (例如由胺生成氨基甲酸盐)。

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

除非另有说明, 术语“D”或“ ^2H ”指的是氢的另一种稳定形态的同位素“氘”, 也被称为重氢。

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

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

术语“任选被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

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

当一个连接基团的数量为 0 时，比如 $-(CRR)_0-$ ，表示该连接基团为单键。

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

当一个取代基为空缺时，表示该取代基是不存在的，比如 A-X 中 X 为空缺时表示该结构实际上是 A。当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。

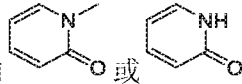
除非另有规定，“6 元杂芳环”和“6 元杂芳基”可以互换使用，术语“6 元杂芳基”表示由 6 个环原子组成的具有共轭 π 电子体系的单环基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子。其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化（即 NO 和 $S(O)_p$ ，p 是 1 或 2）。6 元杂芳基可通过杂原子或碳原子连接到分子的其余部分。所述 6 元杂芳基，所述 6 元杂芳基的实例包括但不限于吡啶基（包括 2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基等）、吡嗪基或嘧啶基（包括 2-嘧啶基和 4-嘧啶基等）。

除非另有规定，术语“ C_{1-3} 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 C_{1-3} 烷基包括 C_{1-2} 和 C_{2-3} 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）。 C_{1-3} 烷基的实例包括但不限于甲基（Me）、乙基（Et）、丙基（包括 *n*-丙基和异丙基）等。

除非另有规定，术语“ C_{1-3} 烷氧基”表示通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 3 个碳原子的烷基基团。所述 C_{1-3} 烷氧基包括 C_{1-2} 、 C_{2-3} 、 C_3 和 C_2 烷氧基等。 C_{1-3} 烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基（包括正丙氧基和异丙氧基）等。

除非另有规定，术语“4-6 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 4 至 6 个环原子组成的饱和和环状基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子，其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化（即 NO 和 $S(O)_p$ ，p 是 1 或 2）。其包括单环和双环体系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外，就该“4-6 元杂环烷基”而言，杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述 4-6 元杂环烷基包括 5-6 元、4 元、5 元和 6 元杂环烷基等。4-6 元杂环烷基的实例包

括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡啶烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基 (包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等)、四氢呋喃基 (包括四氢呋喃-2-基等)、四氢吡喃基、哌啶基 (包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-哌啶基等)、哌嗪基 (包括 1-哌嗪基和 2-哌嗪基等)、吗啉基 (包括 3-吗啉基和 4-吗啉基等)、二噁烷基、二噻烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噻嗪基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基、高哌嗪基或高哌啶基等。

除非另有规定, 本发明术语“5-10 元杂芳环”和“5-10 元杂芳基”可以互换使用, 术语“5-10 元杂芳基”表示由 5 至 10 个环原子组成的具有共轭 π 电子体系的环状基团, 其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子, 其余为碳原子。其可以是单环、稠合双环或稠合三环体系, 其中各个环均为芳香性的。其中氮原子任选地被季铵化, 氮和硫杂原子可任选被氧化 (即 NO 和 S(O)_p, p 是 1 或 2)。5-10 元杂芳基可通过杂原子或碳原子连接到分子的其余部分。所述 5-10 元杂芳基包括 5-8 元、5-7 元、5-6 元、5 元和 6 元杂芳基等。所述 5-10 元杂芳基的实例包括但不限于吡咯基 (包括 *N*-吡咯基、2-吡咯基和 3-吡咯基等)、吡啶基 (包括 2-吡啶基和 3-吡啶基等)、咪唑基 (包括 *N*-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基和 5-咪唑基等)、噁唑基 (包括 2-噁唑基、4-噁唑基和 5-噁唑基等)、三唑基 (1*H*-1,2,3-三唑基、2*H*-1,2,3-三唑基、1*H*-1,2,4-三唑基和 4*H*-1,2,4-三唑基等)、四唑基、异噻唑基 (3-异噻唑基、4-异噻唑基和 5-异噻唑基等)、噻唑基 (包括 2-噻唑基、4-噻唑基和 5-噻唑基等)、呋喃基 (包括 2-呋喃基和 3-呋喃基等)、噻吩基 (包括 2-噻吩基和 3-噻吩基等)、吡啶基 (包括 2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基等)、吡嗪基、嘧啶基 (包括 2-嘧啶基和 4-嘧啶基等)、苯并噻唑基 (包括 5-苯并噻唑基等)、嘌呤基、苯并咪唑基 (包括 2-苯并咪唑基等)、苯并噁唑基、喹啉基 (包括 5-喹啉基等)、异喹啉基 (包括 1-异喹啉基和 5-异喹啉基等)、喹喔啉基 (包括 2-喹喔啉基和 5-喹喔啉基等)或喹啉基 (包括 3-喹啉基和 6-喹啉基等)、取代或未取代的吡啶酮基(如 )。

除非另有规定, 本发明术语“5-6 元杂芳环”和“5-6 元杂芳基”可以互换使用, 术语“5-6 元杂芳基”表示由 5 至 6 个环原子组成的具有共轭 π 电子体系的单环基团, 其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子, 其余为碳原子。其中氮原子任选地被季铵化, 氮和硫杂原子可任选被氧化 (即 NO 和 S(O)_p, p 是 1 或 2)。5-6 元杂芳基可通过杂原子或碳原子连接到分子的其余部分。所述 5-6 元杂芳基包括 5 元和 6 元杂芳基。所述 5-6 元杂芳基的实例包括但不限于吡咯基 (包括 *N*-吡咯基、2-吡咯基和 3-吡咯基等)、吡啶基 (包括 2-吡啶基和 3-吡啶基等)、咪唑基 (包括 *N*-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基和 5-咪唑基等)、噁唑基 (包括 2-噁唑基、4-噁唑基和 5-噁唑基等)、三唑基 (1*H*-1,2,3-三唑基、2*H*-1,2,3-三唑基、1*H*-1,2,4-三唑基和 4*H*-1,2,4-三唑基等)、四唑基、异噻唑基 (3-异噻唑基、4-异噻唑基和 5-异噻唑基等)、噻唑基 (包括 2-噻唑基、4-噻唑基和 5-噻唑基等)、呋喃基 (包括 2-呋喃基和 3-呋喃基等)、噻吩基 (包括 2-噻吩基和 3-噻吩基等)、吡啶基 (包括 2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基等)、吡嗪基或嘧啶基 (包括 2-嘧啶基和 4-嘧啶基等)。

除非另有规定, “C₃₋₈ 环烷基”表示由 3 至 8 个碳原子组成的饱和环状碳氢基团, 其包括单环和双环体

系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环。所述 C₃₋₈ 环烷基包括 C₃₋₆、C₃₋₅、C₄₋₈、C₄₋₆、C₄₋₅、C₅₋₈ 或 C₅₋₆ 环烷基等；其可以是一价、二价或者多价。C₃₋₈ 环烷基的实例包括，但不限于，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等。

除非另有规定，“C₃₋₆ 环烷基”表示由 3 至 6 个碳原子组成的饱和环状碳氢基团，其为单环和双环体系，所述 C₃₋₆ 环烷基包括 C₃₋₅、C₄₋₅ 和 C₅₋₆ 环烷基等；其可以是一价、二价或者多价。C₃₋₆ 环烷基的实例包括，但不限于，环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

除非另有规定，“C₃₋₄ 环烷基”表示由 3 至 4 个碳原子组成的饱和环状碳氢基团，其为单环体系，所述 C₃₋₅ 环烷基包括 C₃ 和 C₄ 环烷基等；其可以是一价、二价或者多价。C₃₋₄ 环烷基的实例包括，但不限于环丙基、环丁基。术语“离去基团”是指可以被另一种官能团或原子通过取代反应（例如亲核取代反应）所取代的官能团或原子。例如，代表性的离去基团包括三氟甲磺酸酯；氯、溴、碘；磺酸酯基，如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、对溴苯磺酸酯、对甲苯磺酸酯等；酰氧基，如乙酰氧基、三氟乙酰氧基等等。

术语“保护基”包括但不限于“氨基保护基”、“羟基保护基”或“巯基保护基”。术语“氨基保护基”是指适合用于阻止氨基氮位上副反应的保护基团。代表性的氨基保护基包括但不限于：甲酰基；酰基，例如链烷酰基（如乙酰基、三氯乙酰基或三氟乙酰基）；烷氧基羰基，如叔丁氧基羰基（Boc）；芳基甲氧羰基，如苄氧羰基（Cbz）和 9-苄基甲氧羰基（Fmoc）；芳基甲基，如苄基（Bn）、三苯甲基（Tr）、1,1-二-（4'-甲氧基苯基）甲基；甲硅烷基，如三甲基甲硅烷基（TMS）和叔丁基二甲基甲硅烷基（TBS）等等。术语“羟基保护基”是指适合用于阻止羟基副反应的保护基。代表性羟基保护基包括但不限于：烷基，如甲基、乙基和叔丁基；酰基，例如链烷酰基（如乙酰基）；芳基甲基，如苄基（Bn），对甲氧基苄基（PMB）、9-苄基甲基（Fm）和二苯基甲基（二苯甲基，DPM）；甲硅烷基，如三甲基甲硅烷基（TMS）和叔丁基二甲基甲硅烷基（TBS）等等。

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

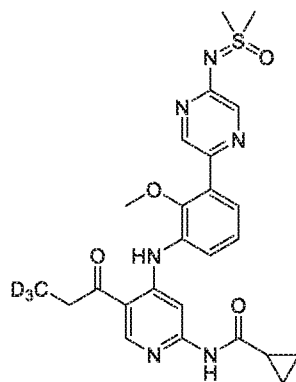
本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的常规方法来确认结构，如果本发明涉及化合物的绝对构型，则该绝对构型可以通过本领域常规技术手段予以确证。例如单晶X射线衍射法（SXRD），把培养出的单晶用Bruker D8 venture衍射仪收集衍射强度数据，光源为CuK α 辐射，扫描方式： ϕ/ω 扫描，收集相关数据后，进一步采用直接法（Shelxs97）解析晶体结构，便可以确证绝对构型。

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。

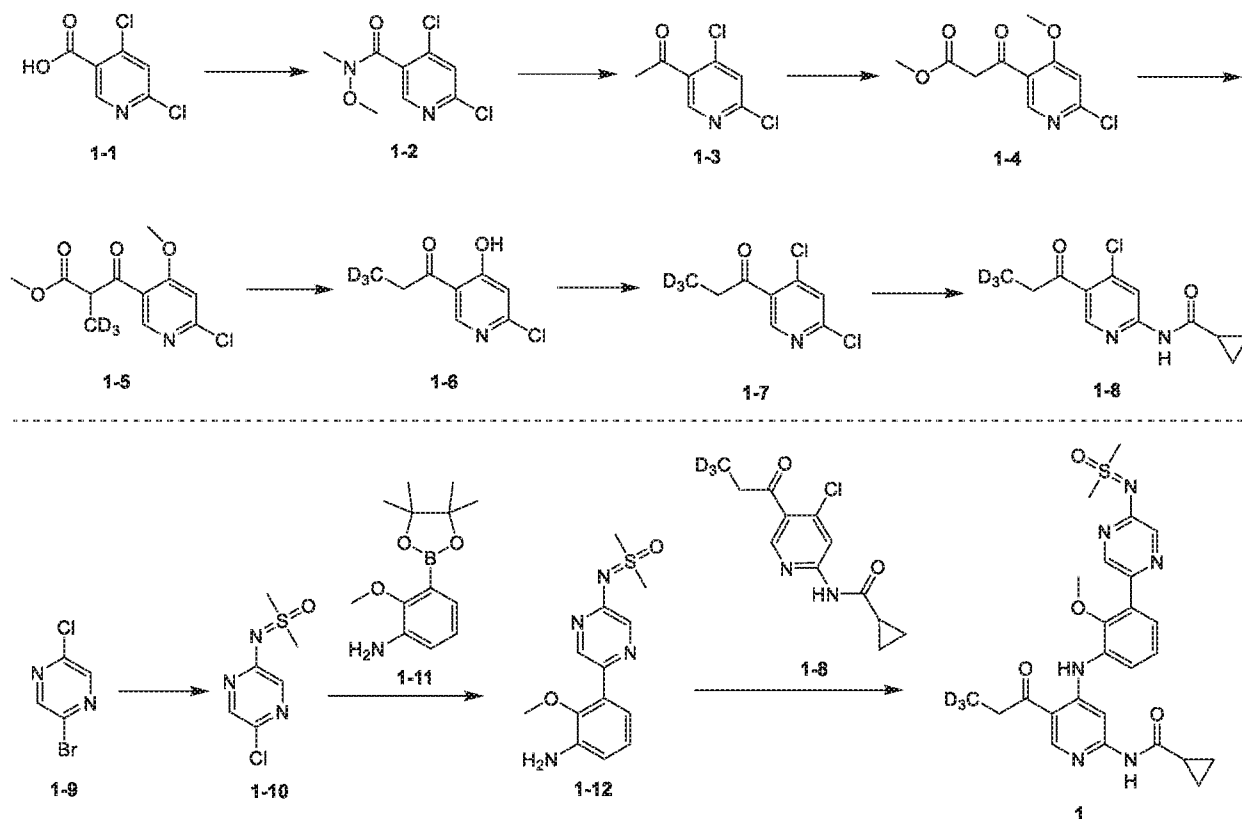
具体实施方式

下面通过实施例对本发明进行详细描述，但并不意味着对本发明任何不利限制。本文已经详细地描述了本发明，其中也公开了其具体实施方式，对本领域的技术人员而言，在不脱离本发明精神和范围的情况下针对本发明具体实施方式进行各种变化和改进将是显而易见的。

实施例 1



合成路线:



步骤 1: 化合物 1-2 的合成

向化合物 1-1 (13 g, 67.71 mmol) 的二氯甲烷 (200 mL) 溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺 (43.75 g, 338.54 mmol) 和 O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-yl)-N,N,N,N-四甲基脒六氟膦盐 (30.89 g, 81.25 mmol), 20 °C 下搅拌 0.5 小时, 加入 N,O-二甲基羟胺盐酸盐 (7.93 g, 81.25 mmol)。在 20 °C 下搅拌 15.5 小时, 反应液浓缩, 所得粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 ~ 3/1) 纯化, 得到化合物 1-2。

MS m/z : 235[M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 1-3 的合成

在 0 °C 氮气保护下, 向化合物 1-2 (13 g, 55.30 mmol) 的四氢呋喃 (130 mL) 溶液中加入甲基溴化镁 (3M, 乙醚溶液, 36.87 mL), 在 0 °C 下搅拌 2 小时。反应液用饱和氯化铵水溶液 (60 mL) 淬灭, 水稀释 (100 mL),

然后用乙酸乙酯萃取 (100 mL×2), 有机相合并用盐水洗涤 (100 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 ~ 15/1) 纯化, 得到化合物**1-3**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 2.66 (s, 3H)。

步骤3: 化合物**1-4**的合成

在0 °C下, 向**1-3** (8 g, 42.10 mmol)的碳酸二甲酯 (42.80 g, 475.15 mmol)的四氢呋喃 (40 mL)溶液中, 分批缓慢加入60%钠氢 (5.05 g, 126.30 mmol), 20 °C下搅拌16小时。反应液用乙酸乙酯 (100 mL) 稀释, 加盐酸水溶液 (50 mL 2M) 淬灭, 饱和食盐水洗涤 (50 mL×2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 ~ 3/1) 纯化, 得到化合物**1-4**。

MS m/z : 244[M+H] $^+$ 。

步骤4: 化合物**1-5**的合成

在0 °C下, 向**1-4** (8.2g, 32.65 mmol)和碳酸钾 (4.96 g, 35.91mmol)的N,N-二甲基甲酰胺 (80 mL)溶液中, 加入氙代碘甲烷 (4.97g, 34.28 mmol), 20 °C下搅拌6小时。反应液用水 (100 mL) 稀释, 乙酸乙酯萃取 (100 mL×2), 有机相合并用饱和食盐水洗涤 (100 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 ~ 4/1) 纯化, 得到化合物**1-5**。

MS m/z : 261[M+H] $^+$ 。

步骤5: 化合物**1-6**的合成

向**1-5** (5.8 g, 18.02 mmol, 81%)的醋酸 (30 mL)溶液中, 加入35%浓盐酸 (61.20 g, 587.48 mmol), 130 °C下搅拌16小时。反应液减压浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 30/1 ~ 1/1) 纯化, 得到化合物**1-6**。

MS m/z : 189[M+H] $^+$ 。

步骤6: 化合物**1-7**的合成

向**1-6** (2.5 g, 12.33 mmol)的乙腈 (80 mL)溶液中, 加入三氯氧磷 (7.56 g, 49.30 mmol), 85 °C下搅拌1小时。反应液浓缩后用乙酸乙酯 (100 mL) 稀释, 有机相用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤 (50 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 ~ 50/1) 纯化, 得到化合物**1-7**。

MS m/z : 207[M+H] $^+$ 。

步骤7: 化合物**1-8**的合成

将化合物**1-7** (50 mg, 241.46 μmol), 环丙甲酰胺 (20.55 mg, 241.46 μmol), 碳酸钾 (66.75 mg, 482.92 μmol), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (27.94 mg, 48.29 μmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯氯仿复合物 (22.11 mg, 24.15 μmol)的二氧六环 (2 mL)溶液用氮气置换三次, 在80 °C下搅拌2小时。反应液浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 ~ 10/1) 纯化, 得到化合物**1-8**。

MS m/z : 256[M+H]⁺。

步骤 8: 化合物 1-10 的合成

将化合物 1-9 (2 g, 10.34 mmol)溶于二氧六环 (40 mL)中,加入二甲基亚磺酰亚胺 (1.01 g, 10.86 mmol), 碳酸铯 (6.74 g, 20.68 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (946.85 mg, 1.03 mmol) 和 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (1.20 g, 2.07 mmol), 氮气置换三次后, 升温至 110 °C, 并在氮气保护下搅拌 4 小时。将反应液直接减压浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 ~ 1/4)纯化。减压浓缩, 再将其在 20 °C下用石油醚/乙酸乙酯= 5/1 (12 mL)搅拌 1 小时, 过滤收集滤饼, 干燥得到化合物 1-10。

MS m/z : 206[M+H]⁺。

步骤 9: 化合物 1-12 的合成

将化合物 1-10 (400 mg, 1.94 mmol)溶于二氧六环 (8 mL)和水 (2 mL)中, 加入化合物 1-11 (532.95 mg, 2.14 mmol), 磷酸钾 (825.68 mg, 3.89 mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁氯化钯 (142.31 mg, 194.49 μmol), 氮气置换三次后, 升温至 100 °C, 并在氮气保护下搅拌 2 小时。将反应液直接减压浓缩, 得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 5/1 ~ 0/1)纯化。减压浓缩, 再将其在 20 °C下, 用石油醚/乙酸乙酯 = 1/1 (4 mL)搅拌 1 小时, 过滤收集滤饼, 干燥得到化合物 1-12。

MS m/z : 293[M+H]⁺

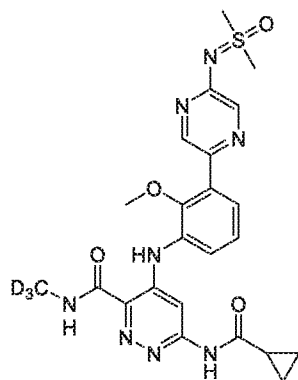
步骤 10: 化合物 1 的合成:

将化合物 1-8 (70 mg, 273.74 μmol), 化合物 1-12 (88.03 mg, 301.12 μmol), 碳酸铯 (178.38 mg, 547.48 μmol), 2,2-双(二苯基膦)-1,1-联萘 (34.09 mg, 54.75 μmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯氯仿复合物 (25.07 mg, 27.37 μmol)的二氧六环 (4 mL)溶液置换氮气三次, 并在 110 °C下搅拌 4 小时。反应液浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 3/1 ~ 1/3)纯化, 再经过制备型高效液相色谱法制备分离 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm*5μm; 流动相: [水 (10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈 %: 34%-64%, 8min), 得到化合物 1。

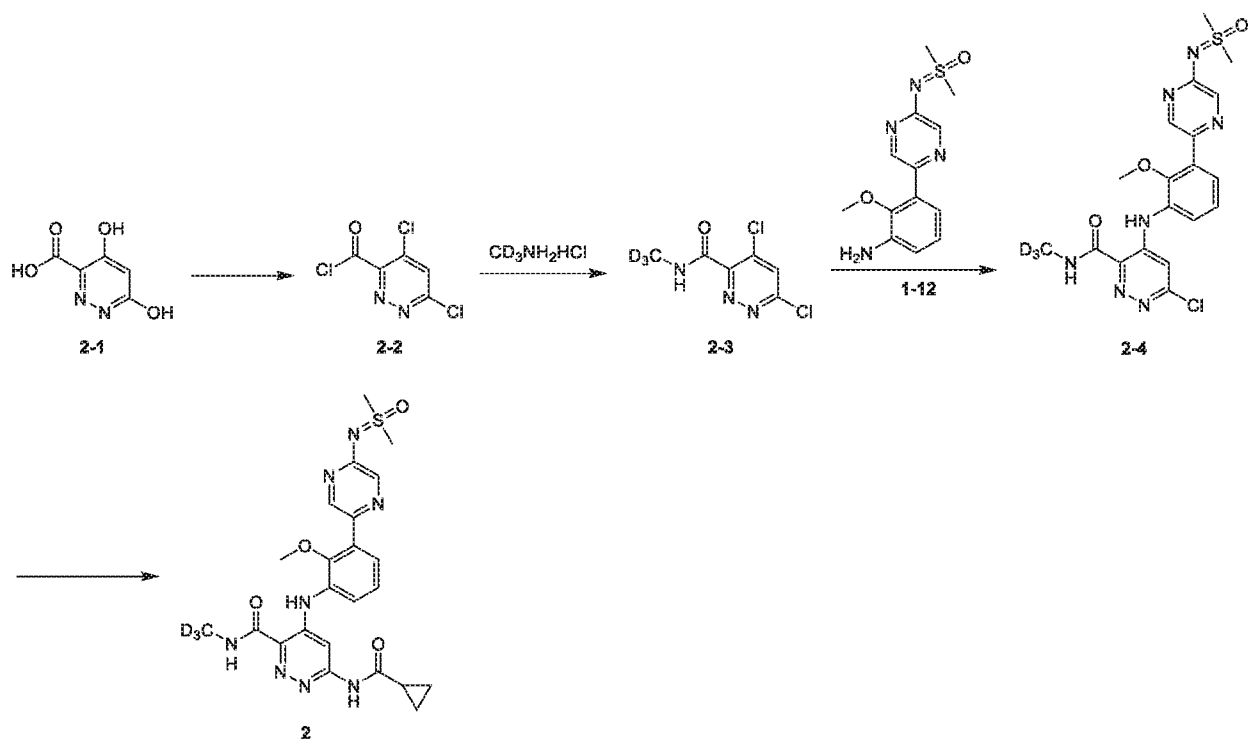
MS m/z : 512[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.53 (dd, *J* = 1.4, 7.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 1.3, 7.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.11 (s, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 0.79 (d, *J* = 6.1 Hz, 4H)。

实施例 2



合成路线:



步骤 1: 化合物 **2-2** 的合成

在 20°C 下, 将化合物 **2-1** (1 g, 6.41 mmol) 溶于三氯氧磷 (5 mL) 中, 加入三乙胺 (648.25 mg, 6.41 mmol, 891.68 μ L), 混合物在 110 °C 下搅拌 120 分钟。将反应液直接减压浓缩, 然后加入 1,2-二氯乙烷 (40 mL) 稀释后再次减压浓缩, 得到粗品 **2-2**, 直接用于下一步反应。

步骤 2: 化合物 **2-3** 的合成

在 20°C 下, 将化合物 **2-2** (1.35 g, 6.38 mmol) 溶于四氢呋喃 (15 mL) 中, 加入氘代甲胺盐酸盐 (225.19 mg, 3.19 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (2.48 g, 19.15 mmol, 3.34 mL), 混合物在 20 °C 下搅拌 16 小时。将反应液加水 (20 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (40 mL $\times$ 3), 合并的有机相用饱和食盐水 (5 mL $\times$ 2) 洗涤, 最后有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 再通过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 ~ 5/1) 得到粗品, 粗品经制备 HPLC (Waters Xbridge C18 150 $\times$ 50mm $\times$ 10 μ m; 流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 3%-33%, 11min) 分离, 得到化合物 **2-3**。

MS m/z : 209[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (br s, 1H), 8.48 (s, 1H)。

步骤 3: 化合物 2-4 的合成

在 0 °C 下, 氮气保护下, 将化合物 2-3 (55.06 mg, 263.38 μ mol) 和化合物 1-12 (70 mg, 239.43 μ mol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 中, 滴加甲基二硅基氨基锂 (1 M, 718.30 μ L), 混合物在 20 °C 下搅拌 1 小时。在 0 °C 下向反应液中加入氯化铵水溶液 (10 mL) 淬灭, 加水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (5 mL $\times$ 2) 洗涤, 最后有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。用薄层色谱法 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/5) 对粗品进行纯化, 得到化合物 2-4。

MS m/z : 465[M+H]⁺

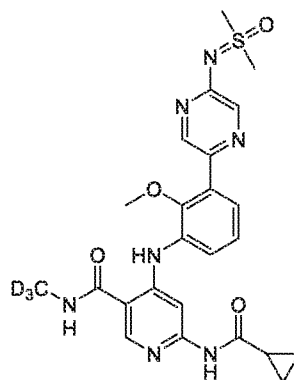
步骤 4: 化合物 2 的合成

将化合物 2-4 (75 mg, 161.31 μ mol) 溶于二氧六环 (2 mL) 中, 加入环丙基甲酰胺 (41.18 mg, 483.93 μ mol), 碳酸铯 (157.67 mg, 483.93 μ mol) 和甲烷磺酸(2-二环己基磷)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (14.62 mg, 16.13 μ mol), 氮气置换三次后升温至 110 °C, 氮气保护下搅拌 3 小时。将反应液直接减压浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/1 ~ 1/3.5) 纯化, 得到化合物 2。

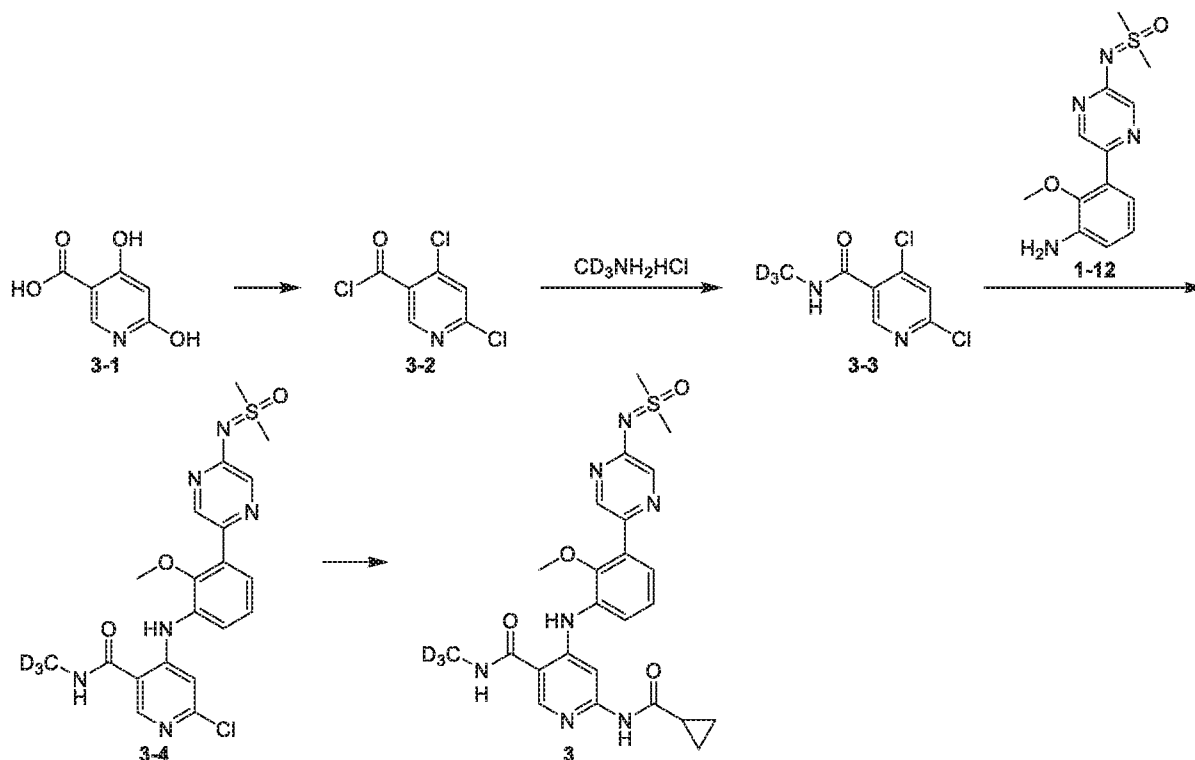
MS m/z : 514[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.06 (s, 1H), 9.02 (br s, 1H), 8.74 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 1.2, 7.8 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.44 (s, 6H), 1.75 - 1.70 (m, 1H), 1.15 - 1.10 (m, 2H), 0.96 - 0.90 (m, 2H)。

实施例 3



合成路线:



步骤 1: 化合物 3-2 的合成

在 0℃ 下, 将化合物 3-1 (2 g, 10.42 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入草酰氯 (1.98 g, 15.63 mmol, 1.37 mL) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (19.00 mg, 259.94 μmol, 20 μL), 混合物在 20℃ 下搅拌 1 小时。薄层色谱显示原料被消耗完。将反应液直接减压浓缩, 得到粗品 3-2, 直接用于下一步反应。

步骤 2: 化合物 3-3 的合成

在 0℃ 下, 将化合物 3-2 (804.43 mg, 11.40 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (27.53 g, 213.04 mmol, 37.11 mL) 和氘代甲胺盐酸盐 (2 g, 9.50 mmol), 混合物在 15℃ 下搅拌 2 小时。将反应液加水 (20 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (20 mL×3), 合并的有机相用饱和食盐水 (5 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品, 粗品在 15℃ 下用石油醚/乙酸乙酯 = 3/1 (10 mL) 打浆 1 小时, 过滤干燥, 得到化合物 3-3。

MS m/z : 208[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 (br s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.90 (s, 1H)。

步骤 3: 化合物 3-4 的合成

将化合物 3-3 (55.00 mg, 264.35 μmol), 化合物 1-12 (70.26 mg, 240.32 μmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 中, 在 0℃ 氮气保护下, 向混合物中滴加六甲基二硅基氨基锂 (1 M, 720.95 μL), 混合物在 20℃ 下搅拌 1 小时。将反应液在冰水浴条件下, 用饱和氯化铵水溶液 (10 mL) 淬灭, 加水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (20 mL×3), 合并的有机相用饱和食盐水 (5 mL×2) 洗涤, 最后有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。将粗品在 20℃ 下, 用乙酸乙酯 (2 mL) 搅拌 0.5 小时, 过滤干燥, 得到化合物 3-4。

MS m/z : 464[M+H]⁺。

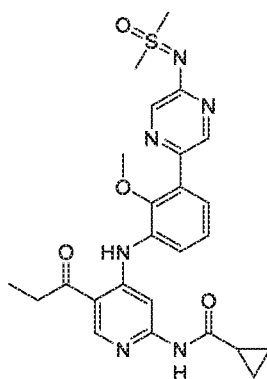
步骤 4: 化合物 3 的合成

将化合物 3-4 (80 mg, 172.43 μmol) 溶于二氧六环 (2 mL) 中, 加入环丙甲酰胺 (44.02 mg, 517.29 μmol), 碳酸铯 (168.54 mg, 517.29 μmol) 和甲烷磺酸(2-二环己基磷)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (15.63 mg, 17.24 μmol), 氮气置换三次后升温至 110 °C, 氮气保护下搅拌 4 小时。将反应液用二氯甲烷 (50 mL) 稀释, 用水萃取 (5 mL $\times$ 3), 有机相用饱和食盐水 (5 mL $\times$ 3) 洗涤, 最后有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗品。用薄层色谱法 (硅胶, 乙酸乙酯/乙醇 = 10/1) 对粗品进行纯化, 得到化合物 3。

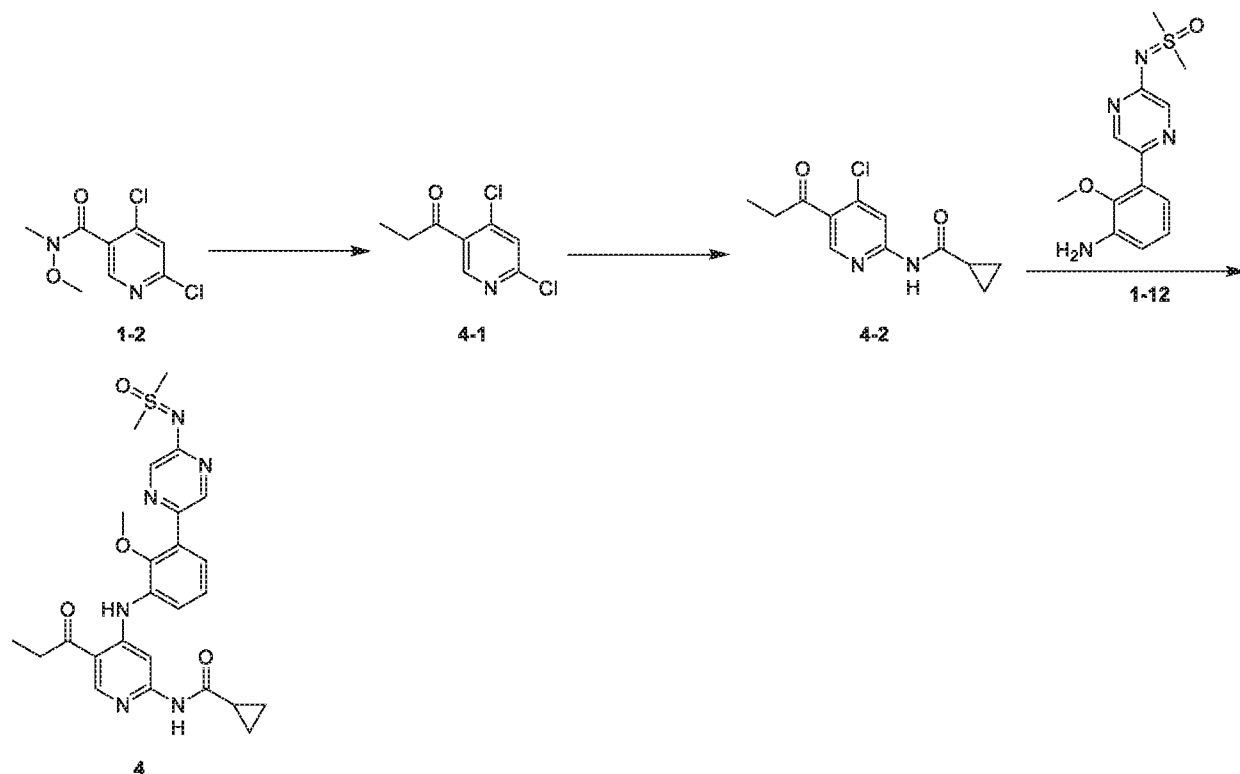
MS m/z : 513 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.77 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.66 - 8.56 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.14 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.45 (br d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.31 - 7.19 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.46 (s, 6H), 1.05 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 0.77 (br d, J = 5.0 Hz, 4H)。

实施例 4



合成路线:



步骤1: 化合物4-1的合成

在0℃氮气保护下,向化合物1-2 (1 g, 4.25 mmol) 的四氢呋喃 (20 mL)溶液中逐滴加入乙基溴化镁 (3M 乙醚溶液, 4.25 mL), 在20℃下搅拌3小时。反应液用饱和氯化铵 (10mL)淬灭, 乙酸乙酯萃取 (20 mL×2), 有机相合并后用盐水洗涤 (30 mL×1), 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 30/1 ~ 15/1)纯化, 得到化合物4-1。

MS m/z : 204[M+H]⁺

步骤2: 化合物4-2的合成

将化合物4-1 (390 mg, 1.74 mmol), 环丙甲酰胺 (133.07 mg, 1.56 mmol), 碳酸钾 (480.24 mg, 3.47 mmol), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (201.05 mg, 347.47 μmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯氯仿复合物 (159.09 mg, 173.73 μmol)的二氧六环 (10 mL) 溶液置换氮气三次, 80℃下搅拌2小时。反应液浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 ~ 5/1) 纯化, 得到化合物4-2。

MS m/z : 253[M+H]⁺。

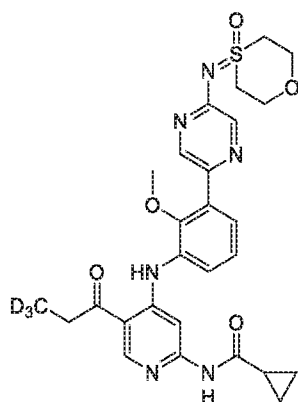
步骤3: 化合物4的合成

将化合物4-2 (70 mg, 277.01 μmol), 1-12 (80.99 mg, 277.01 μmol), 碳酸铯 (180.51 mg, 554.02 μmol), (±)-2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-联萘 (34.50 mg, 55.40 μmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯氯仿 (25.37 mg, 27.70 μmol)的二氧六环 (5 mL)溶液置换氮气三次, 110℃下搅拌3小时。反应液浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 2/1 ~ 1/3)纯化, 再经过高效液相色谱法制备分离 (柱子:Waters Xbridge 150*25mm* 5μm;流动相:[水 (10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 34%-64%,9min), 得到化合物4。

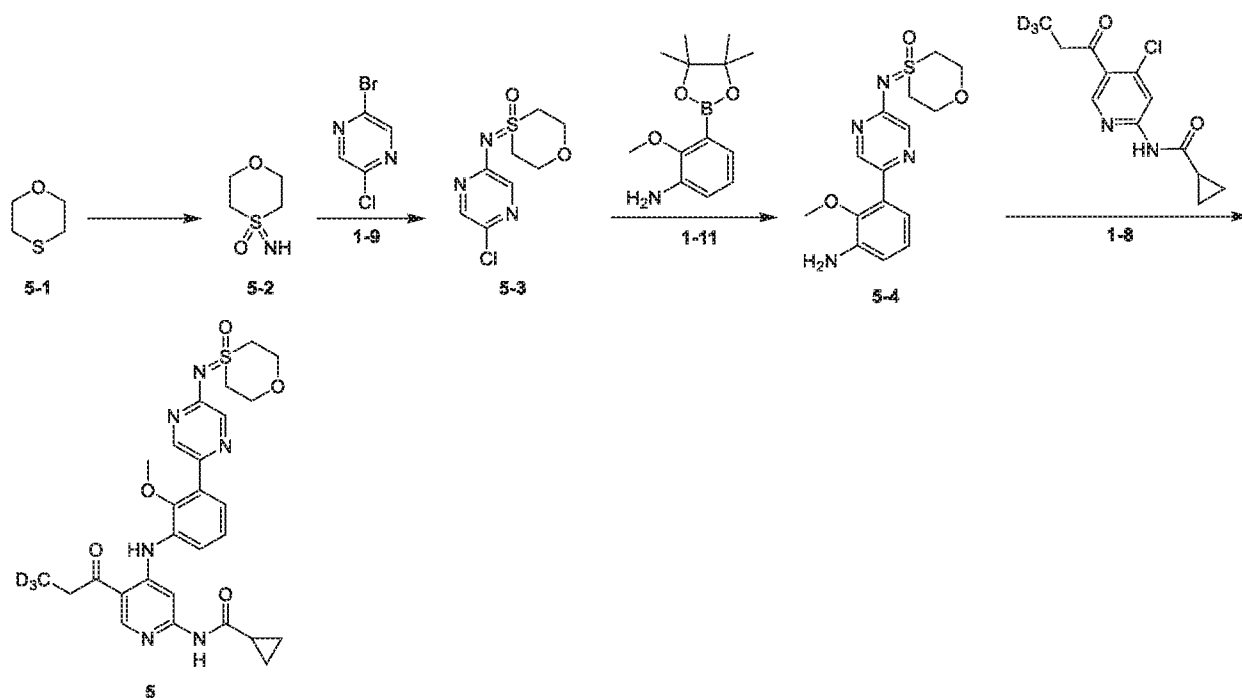
MS m/z : 509[M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.02 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 1.3, 7.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.46 (s, 6H), 3.13 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.01 (quin, J = 6.1 Hz, 1H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.78 (d, J = 6.2 Hz, 4H)。

实施例 5



合成路线:



步骤1: 化合物5-2的合成

向化合物5-1 (400 mg, 3.84 mmol) 的甲醇 (20 mL) 溶液中, 加入二乙酰氧基碘苯 (3.09 g, 9.60 mmol) 和胺基甲酸铵 (599.56 mg, 7.68 mmol), 反应液25℃下搅拌2小时。反应液浓缩, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 4/1 ~ 1/2) 纯化, 得到化合物5-2。

MS m/z : 136[M+H]⁺。

步骤2: 化合物5-3的合成

将化合物**5-2** (220.15 mg, 1.63 mmol), **1-9** (300 mg, 1.55 mmol), 碳酸铯 (1.01 g, 3.1 mmol), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲氧基杂蒽 (179.48 mg, 310.19 μmol)和三(二亚苄基丙酮)二铯 (142.02 mg, 155.10 μmol)的二氧六环 (10 mL)溶液置换氮气三次, 在110℃下搅拌3小时。反应液浓缩, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 ~ 4/1) 纯化, 得到化合物**5-3**。

MS m/z : 248[M+H]⁺。

步骤3: 化合物**5-4**的合成

将化合物**5-3** (240 mg, 968.91 μmol), **1-11** (253.44 mg, 1.02 mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁氯化铯 (70.90 mg, 96.89 μmol) 和磷酸钾 (411.34 mg, 1.94 mmol) 的二氧六环 (8 mL)和水(2 mL)溶液置换氮气三次, 在100℃下搅拌2小时。反应液减压浓缩, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 2/1 ~ 1/3) 纯化, 得到化合物**5-4**。

MS m/z : 335[M+H]⁺。

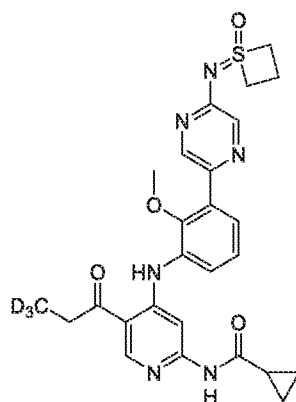
步骤4: 化合物**5**的合成

将化合物**5-4** (104.61 mg, 312.85 μmol), **1-8** (80 mg, 312.85 μmol), 碳酸铯 (203.86 mg, 625.70 μmol), 2,2-双(二苯基)-1,1-联萘 (38.96 mg, 62.57 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)二铯氯仿复合物 (28.65 mg, 31.28 μmol) 的二氧六环 (5 mL) 溶液置换氮气三次, 110℃下搅拌3小时。反应液浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/3 ~ 1/3)纯化, 再经过高效液相色谱法制备分离 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm* 5 μm ;流动相: [水 (10 mM 碳酸氢铵)-乙腈];乙腈%: 37%-67%,9min.), 得到化合物**5**。

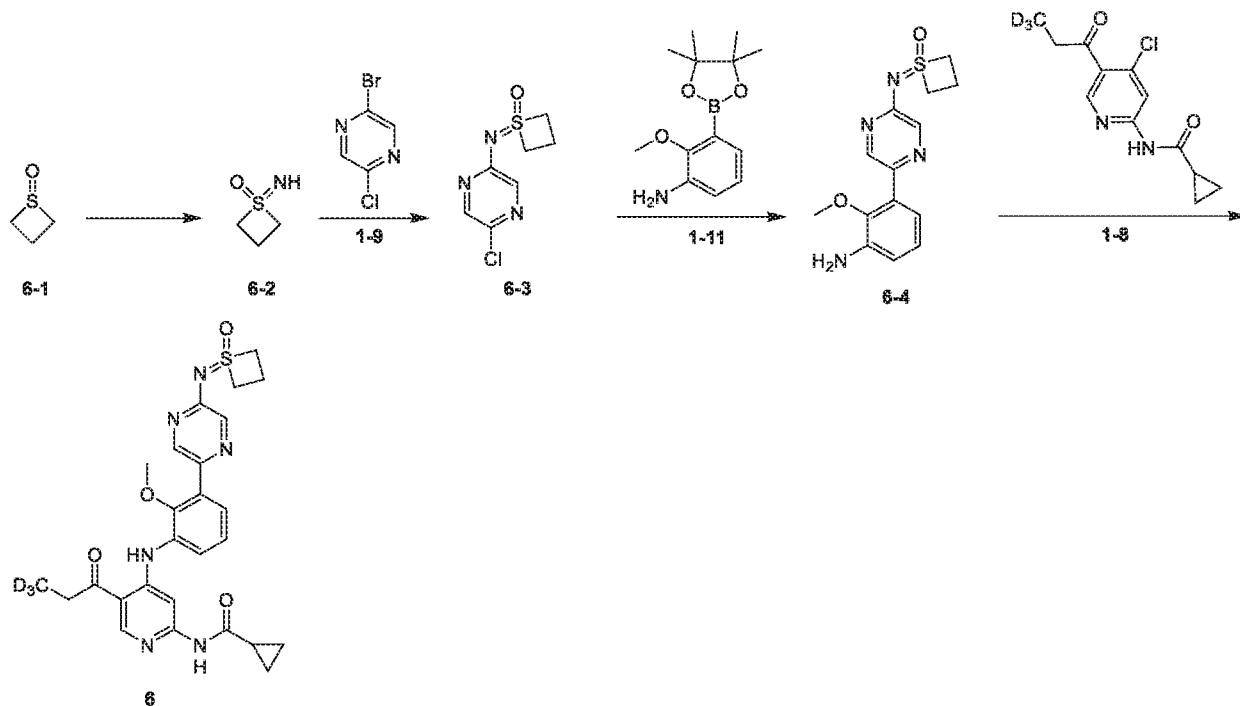
MS m/z : 554[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.58 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 1.3, 7.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 4.12 (ddd, J = 3.0, 5.7, 12.6 Hz, 2H), 4.05 - 3.93 (m, 2H), 3.84 (td, J = 2.7, 14.4 Hz, 2H), 3.71 - 3.58 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.11 (s, 2H), 2.08 - 1.96 (m, 1H), 0.78 (d, J = 5.9 Hz, 4H)。

实施例6



合成路线:



步骤 1: 化合物 6-2 的合成

将化合物 6-1 (500 mg, 6.74 mmol) 溶解在无水甲醇 (10 mL) 中, 再加入二乙酰基碘苯 (5.43 g, 16.86 mmol) 和氨基甲酸铵 (1.05 g, 13.49 mmol), 混合物在 25 °C 搅三个小时。反应液在减压下浓缩, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 4/1 ~ 1/2) 纯化, 得到化合物 6-2。

MS m/z : 106[M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 6-3 的合成

将化合物 1-9 (600.00 mg, 3.10 mmol) 和 6-2 (600 mg, 5.71 mmol) 溶解在无水二氧六环 (10 mL) 中, 再加入碳酸铯 (2.02 g, 6.20 mmol), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (358.97 mg, 620.38 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (284.05 mg, 310.19 μmol), 混合物在 110 °C 搅拌四个小时, 反应混合物减压浓缩, 粗品经柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 ~ 4/1) 纯化, 得到化合物 6-3。

MS m/z : 218[M+H]⁺。

步骤 3: 化合物 6-4 的合成

将化合物 1-11 (50.35 mg, 202.14 μmol) 和 6-3 (40 mg, 183.76 μmol) 溶解在二氧六环 (2 mL) 中, 再将磷酸钾 (78.01 mg, 367.52 μmol) 溶解在水 (0.5 mL) 中的溶液加入, 再加入 1,1-双(二苯基膦)二茂铁氯化钯 (13.45 mg, 18.38 μmol), 体系用氮气置换后在 100 °C 下搅拌四个小时。反应液浓缩后, 粗品经柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/3 ~ 1/3) 纯化, 得到化合物 6-4。

MS m/z : 305[M+H]⁺。

步骤 4: 化合物 6 的合成

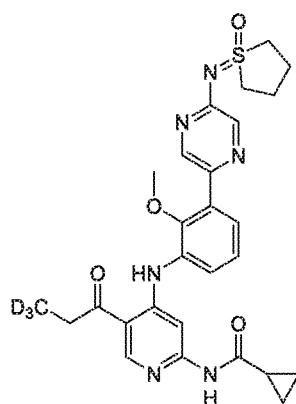
将化合物 6-4 (80 mg, 262.84 μmol) 和化合物 1-8 (67.21 mg, 262.84 μmol) 溶解在无水二氧六环 (2 mL) 中,

加入碳酸铯 (171.28 mg, 525.68 μmol), 再加入 三(二亚苄基丙酮)二铯 (36.10 mg, 39.43 μmol)和(±)-2,2-双(二苯膦基)-1,1-联萘 (32.73 mg, 52.57 μmol), 混合物在 90℃下搅拌 6 小时。反应液浓缩得到粗品, 粗品经过制备薄层色谱 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/1) 纯化, 得到化合物 6。

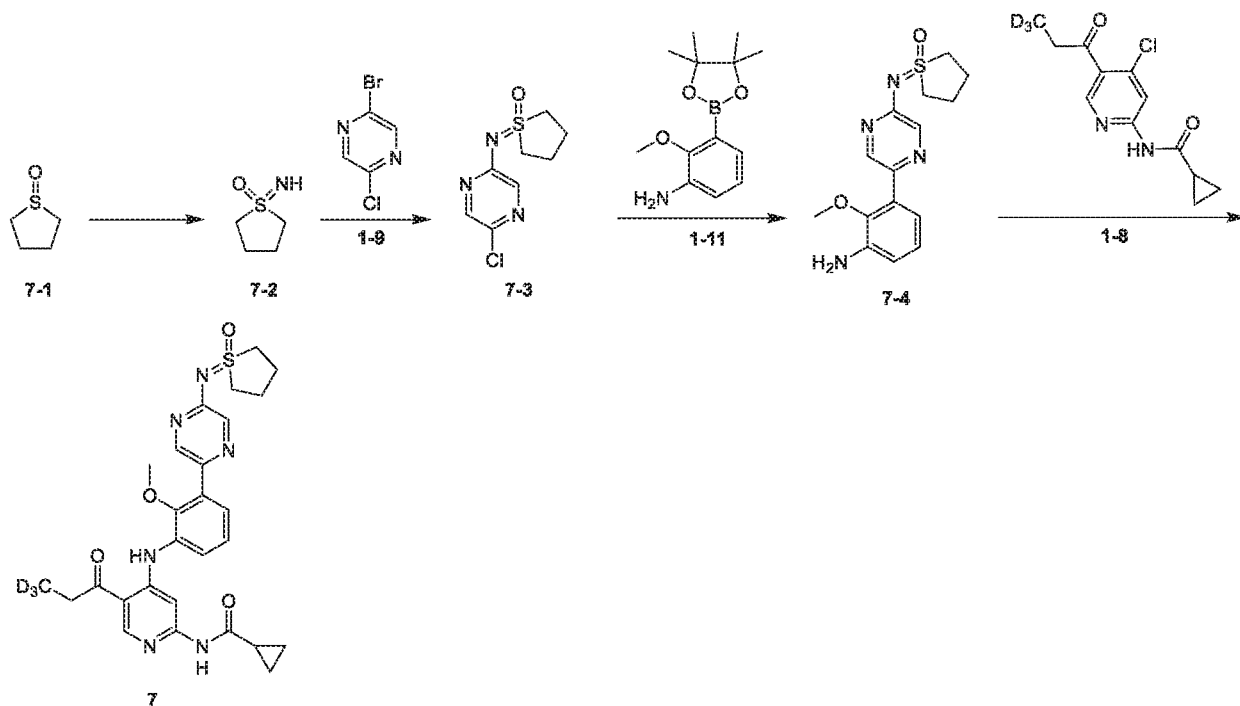
MS m/z : 524[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.11 (s, 1 H), 8.57 - 8.70 (m, 2 H), 8.23 (d, J = 1.38 Hz, 1 H), 7.91 - 8.08 (m, 2 H), 7.49 (dd, J = 7.82, 1.56 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J = 7.88, 1.63 Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 4.41 (br d, J = 6.63 Hz, 2 H), 4.20 - 4.33 (m, 2 H), 3.42 (s, 3 H), 2.95 (s, 2 H), 2.34 - 2.46 (m, 2 H), 1.01 (br dd, J = 4.25, 3.00 Hz, 1 H), 0.78 - 0.84 (m, 4 H)。

实施例 7



合成路线:



步骤 1: 化合物 7-2 的合成

将化合物 7-1 (500 mg, 4.80 mmol)溶解在无水甲醇 (10 mL)中, 加入二乙酰氧基碘苯 (3.87 g, 12.00

mmol)和胺基甲酸铵 (749.45 mg, 9.60 mmol), 混合物在 25 °C 搅三个小时。反应液在减压下浓缩, 粗品经过柱层析(硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 4/1 ~ 1/2)纯化, 得到化合物 7-2。

MS m/z : 120[M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 7-3 的合成

将化合物 1-9 (973.76 mg, 5.03 mmol) 和 7-2 (600 mg, 5.03 mmol) 溶解在无水二氧六环 (15 mL) 中, 再加入碳酸铯 (3.28 g, 10.07 mmol), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (582.58 mg, 1.01 mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二铯 460.99 mg, 503.42 μ mol), 混合物在 110°C 搅拌四个小时, 反应混合物减压浓缩, 粗品经柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 ~ 4/1) 纯化, 得到化合物 7-3。

MS m/z : 232[M+H]⁺。

步骤 3: 化合物 7-4 的合成

将化合物 1-11 (236.53 mg, 949.50 μ mol) 和 7-3 (200 mg, 863.18 μ mol) 溶解在二氧六环 (3 mL) 中, 再将磷酸钾 (366.45 mg, 1.73 mmol) 溶解在水 (0.5 mL) 中加入体系, 最后将 1,1-双(二苯基膦)二茂铁氯化铯 (63.16 mg, 86.32 μ mol) 加入, 用氮气置换, 体系在 100°C 搅拌 4 小时。反应体系浓缩后, 粗品经柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/3 ~ 1/3) 纯化, 得到化合物 7-4。

MS m/z : 319[M+H]⁺。

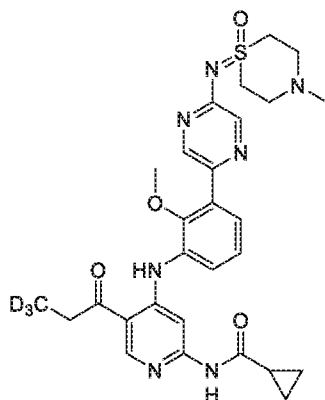
步骤 4: 化合物 7 的合成

将化合物 7-4 (100 mg, 314.08 μ mol) 和化合物 1-8 (80.31 mg, 314.08 μ mol) 溶解在无水二氧六环 (2 mL) 中, 再加入碳酸铯 (204.66 mg, 628.15 μ mol) 后氮气置换, 最后加入三(二亚苄基丙酮)二铯 (43.14 mg, 47.11 μ mol) 和(±)-2,2-双(二苯基膦)-1,1-联萘 (39.11 mg, 62.82 μ mol) 再氮气置换, 体系在 90°C 下搅拌 6 小时。反应液浓缩后, 粗品经制备色谱 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm* 5 μ m; 流动相: [水 (10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈 %: 39%-69%, 10min) 纯化, 得到化合物 7。

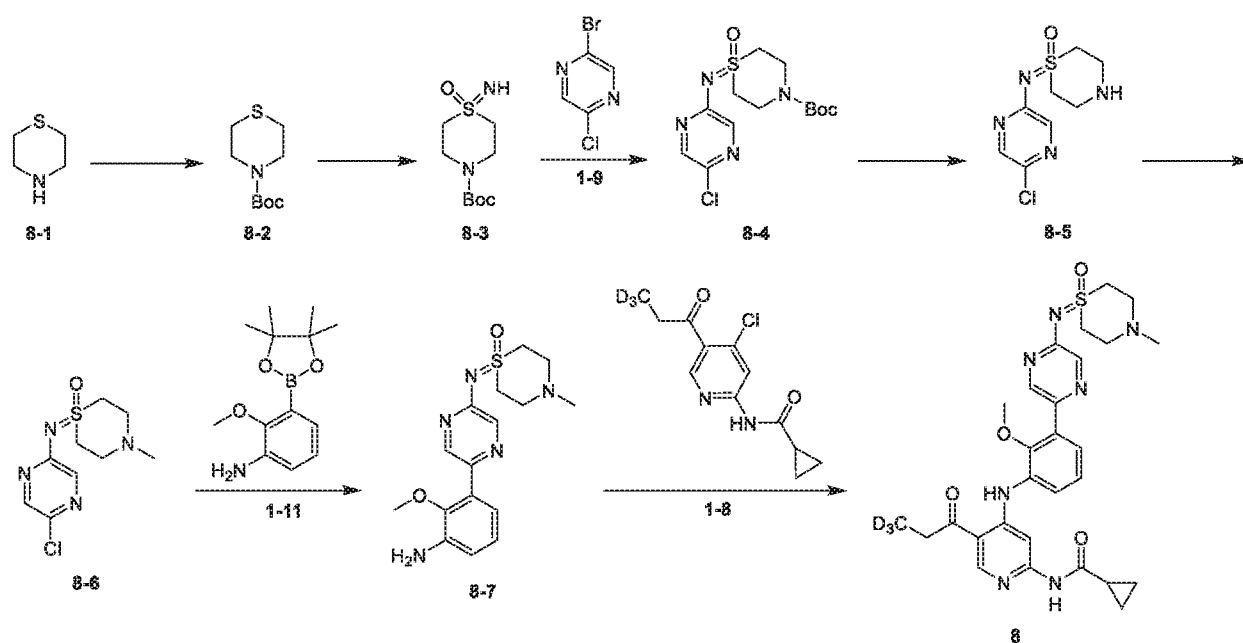
MS m/z : 538[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.11 (s, 1 H), 8.63 - 8.69 (m, 2 H), 8.23 (d, J = 1.50 Hz, 2 H), 8.01 (s, 1 H), 7.47 (ddd, J = 13.60, 7.91, 1.50 Hz, 2 H), 7.20 - 7.23 (m, 1 H), 3.61 (dt, J = 13.41, 6.86 Hz, 2 H), 3.52 (s, 3 H), 3.34 (dt, J = 13.45, 6.79 Hz, 2 H), 2.95 (s, 2 H), 2.27 - 2.38 (m, 2 H), 2.16 - 2.26 (m, 2 H), 1.42 - 1.51 (m, 1 H), 1.02 (br dd, J = 4.38, 3.00 Hz, 2 H), 0.81 (dd, J = 7.75, 3.13 Hz, 2 H)。

实施例 8



合成路线:



步骤 1: 化合物 8-2 的合成

向化合物 8-1 (5 g, 48.46 mmol) 的水 (50mL) 和四氢呋喃 (50mL) 的溶液中, 加入碳酸钠 (10.27 g, 96.91 mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (11.10 g, 50.88 mmol), 混合物在 25°C 下搅拌 15 小时。用乙酸乙酯 (60 mL×3) 萃取混合物, 合并的有机相用饱和食盐水 (50mL×1) 洗涤, 最后有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到化合物 8-2。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.66 - 3.57 (m, 4H), 2.50 (brs, 4H), 1.39 (s, 9H)。

步骤 2: 化合物 8-3 的合成

向化合物 8-2 (2 g, 9.84 mmol) 的甲醇 (40mL) 溶液中加入二乙酰氧基碘苯 (6.65 g, 20.66 mmol) 和胺基甲酸铵 (1.23 g, 15.74 mmol)。混合物在 25°C 下搅拌 2 小时。反应液浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 5/1~1/1, 然后乙酸乙酯/甲醇 = 40/0~40/1) 纯化, 得到化合物 8-3。

$\text{MS } m/z$: 235 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.03 - 3.92 (m, 2H), 3.92 - 3.78 (m, 2H), 3.06 (br s, 4H), 1.49 (s, 9H)。

步骤3: 化合物 8-4 的合成

将化合物 8-3 (1.62 g, 6.91 mmol)溶于二氧六环 (22 mL)中, 加入 1-9 (1.41 g, 6.91 mmol), 碳酸钾 (1.91 g, 13.83 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (316.55 mg, 345.69 μ mol)和 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (400.04 mg, 691.38 μ mol), 用氮气置换气体 3 次, 混合物升温至 90 °C下搅拌 4 小时。反应液直接过滤并减压浓缩得到粗品。粗品采用柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 ~ 2/1) 进行纯化, 得到化合物 8-4。

MS m/z : 347[M+H]⁺。

步骤4: 化合物 8-5 的合成

将化合物 8-4 (500 mg, 1.44 mmol) 溶于甲醇 (2mL) 中, 加入盐酸甲醇溶液 (4 M, 4 mL)。在 25°C下搅拌 4 小时, 反应液浓缩, 得到化合物 8-5。

MS m/z : 247[M+H]⁺

步骤5: 化合物 8-6 的合成

在 0 °C 氮气保护下, 向化合物 8-5 (500mg, 2.03 mmol)的二氯乙烷 (5 mL)溶液中加入 37%甲醛水溶液 (608.51mg, 7.50 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠 (859.05mg, 4.05 mmol), 在 25 °C下搅拌 2 小时, 薄层色谱显示原料被消耗完全, 用饱和碳酸氢钠 (50 mL) 处理混合物, 搅拌 10 分钟, 然后用二氯甲烷 (50mL×3) 萃取。合并的有机相用盐水 (50mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 所得粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 3/1 ~ 0/1)纯化, 得到化合物 8-6。

MS m/z : 261[M+H]⁺。

步骤6: 化合物 8-7 的合成

在 0 °C 氮气保护下, 向化合物 8-6 (290mg, 1.16 mmol) 的二氧六环 (8 mL)溶液中加入化合物 1-11 (318.72mg, 1.22mmol), 混合均匀后加入磷酸钾 (494.21mg, 2.33 mmol)的水 (2mL)溶液和 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (85.18mg, 116.41 μ mol), 在 100°C 下搅拌 2 小时。反应液减压浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 8/1 ~ 0/1)纯化, 得到化合物 8-7。

MS m/z : 348[M+H]⁺。

步骤7: 化合物 8 的合成

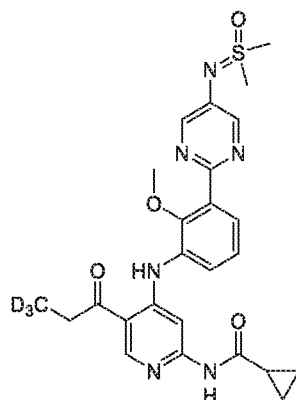
在 0 °C 氮气保护下, 向化合物 8-7 (100mg, 287.82 μ mol)的二氧六环 (5 mL)溶液中, 依次加入化合物 1-8 (82.24mg, 316.60 μ mol), 碳酸铯 (187.55mg, 575.64 μ mol), 2,2-二(二苯基膦基)-1,1-联萘 (35.84mg, 57.56 μ mol)和三(二亚苄基丙酮)二钯 (26.36mg, 28.78 μ mol), 110 °C 下搅拌 3 小时。反应液减压浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 4/1 ~ 0/1), 再经过高效液相色谱法制备分离 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm*5 μ m; 流动相:[水 (氨水, 0.05% v/v)-乙腈];乙腈%:28%-58%), 得到化合物 8。

MS m/z : 567[M+H]⁺;

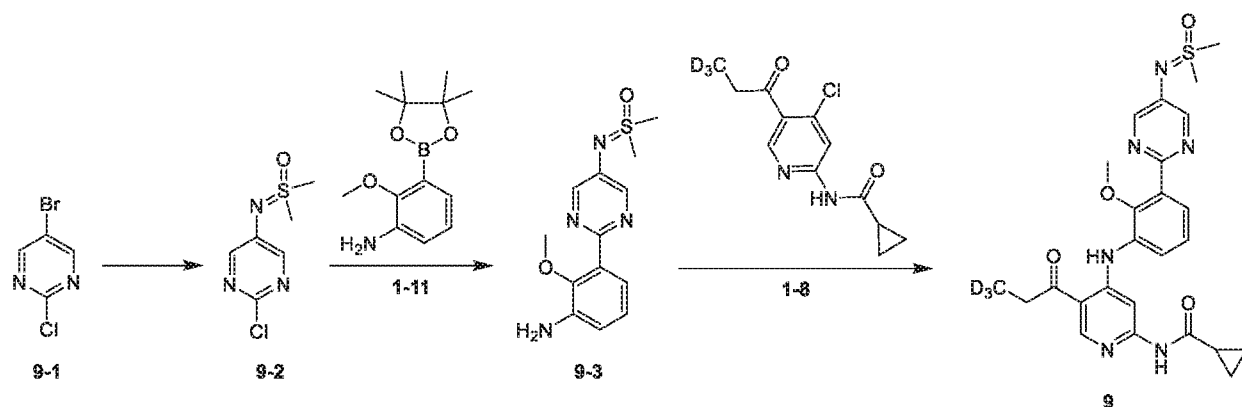
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.27 (br s, 1H), 9.46 - 9.11 (m, 1H), 8.60 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 8.22 (d, J = 1.5 Hz,

1H), 8.03 (s, 1H), 7.54 (br d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 3.73 - 3.67 (m, 2H), 3.49 - 3.42 (m, 2H), 3.10 - 2.71 (m, 8H), 2.24 - 2.01 (m, 3H), 1.58 (br s, 1H), 0.84 (br d, $J = 4.4$ Hz, 4H)。

实施例 9



合成路线:



步骤1: 化合物9-2的合成

将化合物9-1 (500 mg, 2.58 mmol), 二甲基亚磺酰亚胺 (264.86 mg, 14.85 mmol), 碳酸铯 (1.68 g, 5.17 mmol), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (299.14 mg, 516.99 μmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯氯仿复合物 (236.71 mg, 258.49 μmol)的二氧六环 (10 mL)溶液置换氮气三次, 在110 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌4小时。反应液减压浓缩, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 5/1 ~ 1/2)纯化, 得到化合物9-2。

MS m/z : 206[M+H] $^{+}$ 。

步骤2: 化合物9-3的合成

将化合物9-2 (100 mg, 496.23 μmol), 1-11 (133.24 mg, 534.85 μmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁氯化钯 (35.58 mg, 48.62 μmol)和磷酸钾 (206.42 mg, 972.46 μmol)的二氧六环 (4 mL)和水 (1 mL)溶液置换氮气三次, 在100 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌2小时。反应液减压浓缩, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 3/1 ~ 1/4) 纯化得到化合物9-3。

MS m/z : 293[M+H] $^{+}$ 。

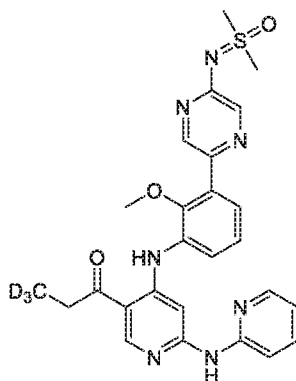
步骤3: 化合物 9 的合成

将化合物 **9-3** (95 mg, 324.95 μmol), **1-8** (91.40 mg, 357.44 μmol), 碳酸铯 (211.75 mg, 649.89 μmol), 2,2-双(二苯膦基)-1,1-联萘 (40.47 mg, 64.99 μmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯氯仿复合物 (29.76 mg, 32.49 μmol)的二氧六环 (5 mL) 溶液置换氮气三次, 110 °C 下搅拌 4 小时。反应液浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/3 ~ 1/3)纯化, 再经过高效液相色谱法制备分离 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm* 5 μm ;流动相: [水 (10mM 碳酸氢铵)-乙腈];乙腈%: 30%-60%,9min.), 得到化合物 **9**。

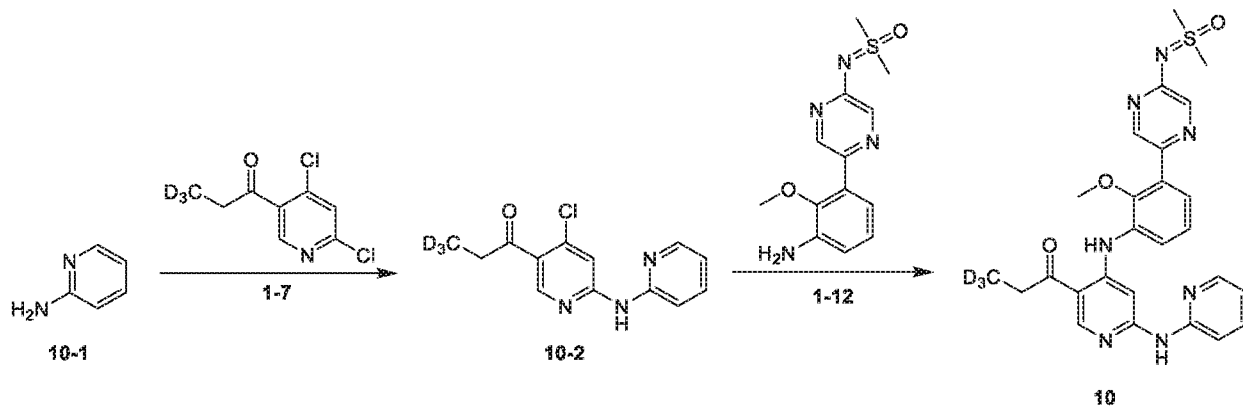
MS m/z : 512[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.07 - 10.97 (m, 1H), 10.93 - 10.85 (m, 1H), 8.97 - 8.82 (m, 1H), 8.50 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.33 - 7.18 (m, 1H), 3.71 - 3.61 (m, 3H), 3.39 (s, 6H), 3.10 (s, 2H), 2.01 (quin, J = 6.1 Hz, 1H), 0.78 (d, J = 6.1 Hz, 4H)。

实施例 10



合成路线:



步骤1: 化合物**10-2**的合成

将化合物**10-1** (0.2 g, 965.85 μmol), **1-7** (90.90 mg, 965.85 μmol), 碳酸钾 (266.97 mg, 1.93 mmol), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (111.77 mg, 193.17 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (88.44 mg, 96.58 μmol) 的二氧六环 (5 mL)溶液置换氮气三次, 110 °C下搅拌16小时。向反应液中加入水 (20 mL) 和乙酸乙酯 (20 mL) 分液, 水相用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取, 有机相合并, 用饱和食盐水(10 mL×1)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 ~ 10/1) 纯化, 得到化合

物10-2。

MS m/z : 265[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (s, 1H), 8.27 (br d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67 - 7.52 (m, 1H), 7.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 5.4, 6.8 Hz, 1H), 2.91 (s, 2H)。

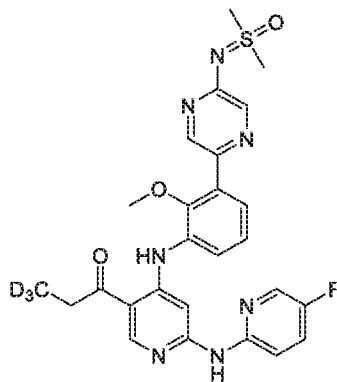
步骤 2: 化合物 10 的合成

将化合物 10-2 (0.08 g, 302.20 μ mol), 1-12 (88.35 mg, 302.20 μ mol), 碳酸铯 (196.93 mg, 604.40 μ mol), (±)-2,2-双(二苯磷基)-1,1-联萘 (37.63 mg, 60.44 μ mol)和三(二亚苄基丙酮)二钯氯仿复合物 (27.67 mg, 30.22 μ mol)的二氧六环 (5 mL)溶液置换氮气三次, 110 °C 下搅拌 6 小时。向反应液中加入 20 mL 水和 20 mL 乙酸乙酯分液, 水相用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 有机相合并, 用饱和食盐水(5 mL×1)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯= 3/1 ~ 1/3)纯化, 再经过高效液相色谱法制备分离 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm* 5 μ m;流动相: [水 (10mM 碳酸氢铵)-乙腈];乙腈%: 38%-68%,8min.), 得到化合物 10。

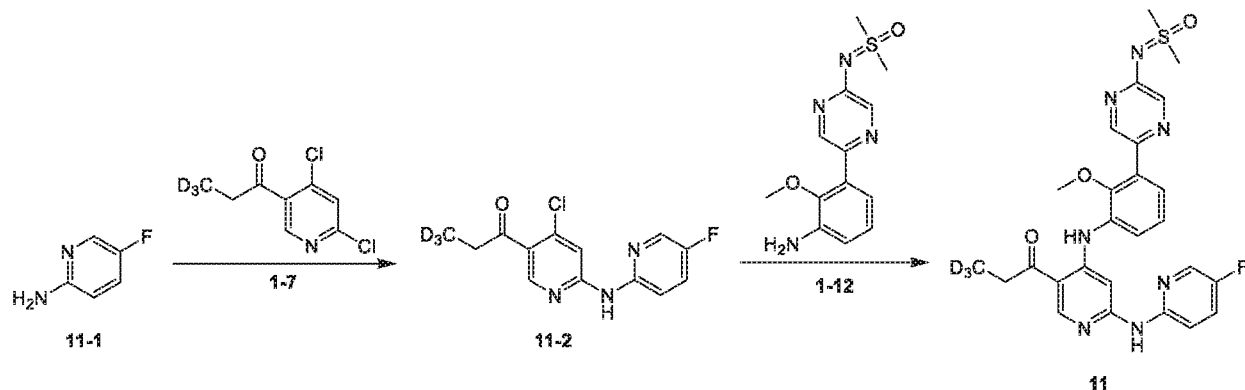
MS m/z : 521[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.00 (s, 1H), 8.75 - 8.64 (m, 2H), 8.20 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 1.2, 4.9 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 3H), 7.45 (br s, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.79 (ddd, J = 0.8, 5.6, 6.7 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.36 (s, 6H), 2.94 (s, 2H)。

实施例 11



合成路线:



步骤1: 化合物11-2的合成

将化合物11-1 (0.2 g, 965.85 μmol), 1-7 (108.28 mg, 965.85 μmol), 碳酸钾 (266.97 mg, 1.93 mmol), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (111.77 mg, 193.17 μmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯 (88.44 mg, 96.58 μmol)的二氧六环 (40 mL)溶液置换氮气三次, 在110 °C下搅拌16小时。向反应液中加入20 mL水和20 mL乙酸乙酯分液, 水相用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 有机相合并, 用饱和食盐水(5 mL×1)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 ~ 10/1) 纯化, 得到化合物11-2。
MS m/z : 283[M+H]⁺

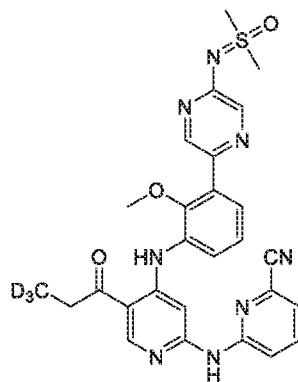
步骤2: 化合物 11 的合成

将化合物 11-2 (0.14 g, 495.20 μmol), 1-12 (144.77 mg, 495.20 μmol), 碳酸铯 (322.69 mg, 990.40 μmol), (±)-2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-联萘 (61.67 mg, 99.04 μmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯氯仿复合物 (45.35 mg, 49.52 μmol)的二氧六环 (5 mL)溶液置换氮气三次, 110 °C 下搅拌 6 小时。向反应液中加入 20 mL 水和 20 mL 乙酸乙酯分液, 水相用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 有机相合并, 用饱和食盐水(5 mL×1)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/1 ~ 1/3)纯化, 再经过高效液相色谱法制备分离 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm* 5 μm ;流动相: [水 (10mM 碳酸氢铵)-乙腈];乙腈%: 40%-70%,8min.), 得到化合物 11。

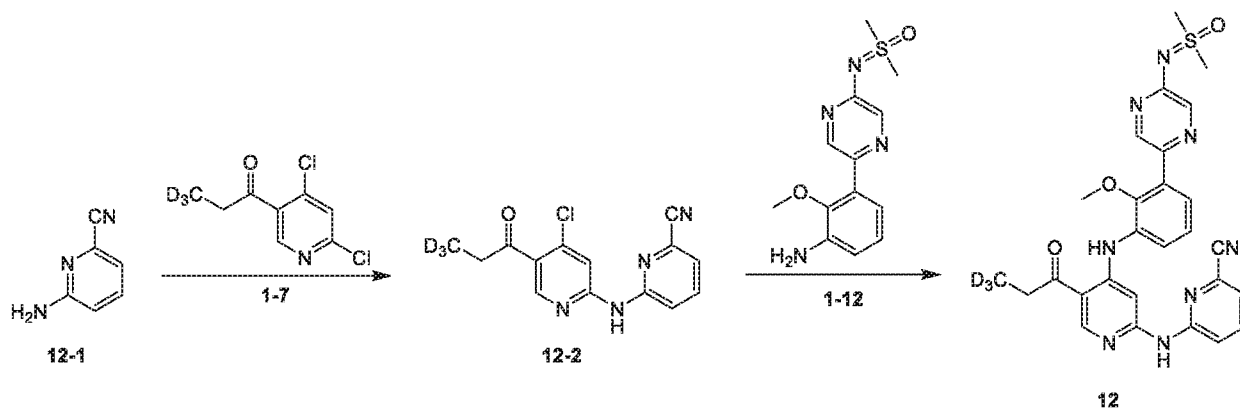
MS m/z : 539[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.00 - 10.93 (m, 1H), 8.72 - 8.65 (m, 2H), 8.20 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.34 - 7.32 (m, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 1H), 7.19 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.36 (s, 6H), 2.94 (s, 2H)。

实施例 12



合成路线:



步骤1: 化合物12-2的合成

将化合物12-1 (0.25 g, 1.21 mmol), 1-7 (144.14 mg, 1.21 mmol), 碳酸钾 (334.47 mg, 2.42 mmol), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲氧杂蒽 (140.03 mg, 242.00 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (110.80 mg, 121.00 μmol) 的二氧六环 (5 mL) 溶液置换氮气三次, 在110 °C下搅拌16小时。向反应液中加入水 (10 mL) 和乙酸乙酯 (10 mL) 分液, 水相用乙酸乙酯(5 mL $\times$ 2)萃取, 有机相合并, 用饱和食盐水 (2 mL $\times$ 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 15/1 ~ 8/1) 纯化, 得到化合物12-2。

MS m/z : 290[M+H]⁺。

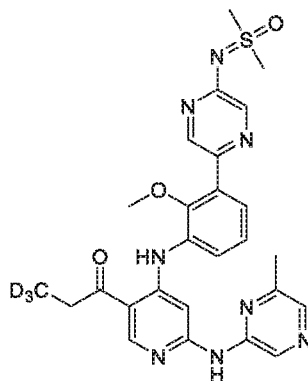
步骤2: 化合物 12 的合成

将化合物 12-2 (0.03 g, 103.54 μmol), 1-12 (27.24 mg, 93.19 μmol), 碳酸铯 (67.47 mg, 207.09 μmol), 2,2-双(二苯基膦)-1,1-联萘 (12.89 mg, 20.71 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯氯仿复合物 (9.48 mg, 10.35 μmol) 的二氧六环 (5 mL) 溶液置换氮气三次, 110 °C 下搅拌 6 小时。向反应液中加入 5 mL 水和 5 mL 乙酸乙酯分液, 水相用乙酸乙酯 (5 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相合并, 用饱和食盐水 (2 mL $\times$ 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过制备薄层色谱 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 2: 1) 纯化, 再经过高效液相色谱法制备分离 (柱子: Waters Xbridge BEH C18 150*25mm* 5 μm ; 流动相: [水 (10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 38%-68%, 8min.), 得到化合物 12。

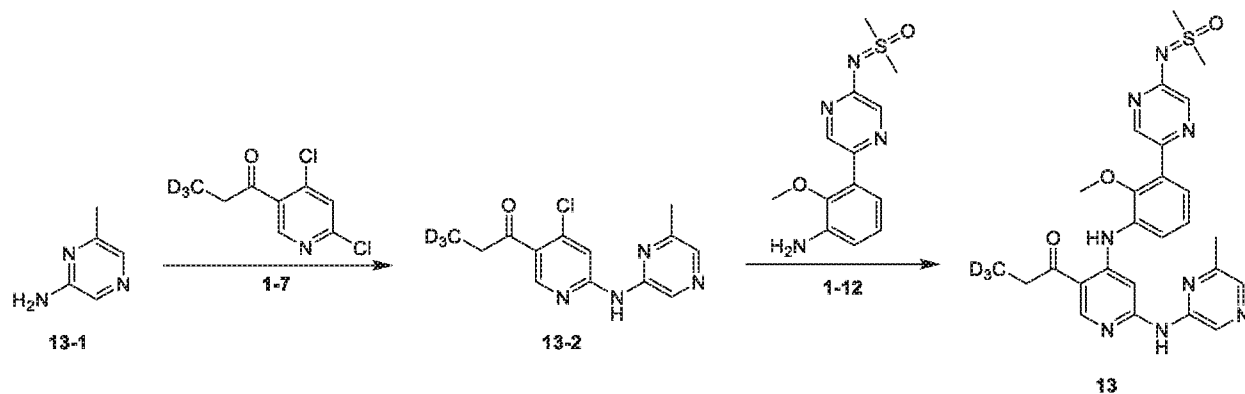
MS m/z : 546[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.26 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.61 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.70 (dd, J = 1.4, 7.9 Hz, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 2.08 (s, 1H)。

实施例 13



合成路线:



步骤1: 化合物13-2的合成

向溶有1-7 (0.1 g, 482.92 μ mol)的二氧六环 (2mL) 溶液中加入13-1 (47.43 mg, 434.63 μ mol), 碳酸钾 (133.49 mg, 965.85 μ mol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲氧杂蒽 (55.89 mg, 96.59 μ mol)和三(二亚苄基丙酮)二钯 (44.22 mg, 48.29 μ mol), 氮气置换3次, 110°C下搅拌4小时。将反应液用水 (30 mL)稀释, 用乙酸乙酯(20 mL $\times$ 3)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL $\times$ 3)洗涤, 最后有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 50/1 ~ 1/1), 再采用制备薄层色谱 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 2/1) 进行纯化, 得到化合物13-2。

MS m/z : 280[M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 13 的合成

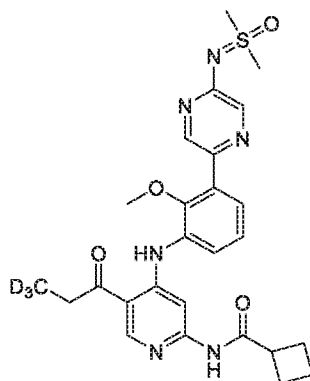
向溶有 13-2 (30 mg, 107.24 μ mol)的二氧六环 (2mL)溶液中加入 1-12 (31.35 mg, 107.24 μ mol), 碳酸铯 (69.88 mg, 214.49 μ mol), 2,2-二(二苯基膦基)-1,1-联萘 (13.36 mg, 21.45 μ mol)和三(二亚苄基丙酮)二钯 (9.82

mg, 10.72 μmol)。氮气置换 3 次, 110°C 下搅拌 6 小时。反应液直接过滤并减压浓缩, 粗品采用制备薄层色谱 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 0/1) 进行纯化, 再经过高效液相色谱法制备分离 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm*5 μm ; 流动相: [水 (10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 30%-60%, 8min), 得到化合物 13。

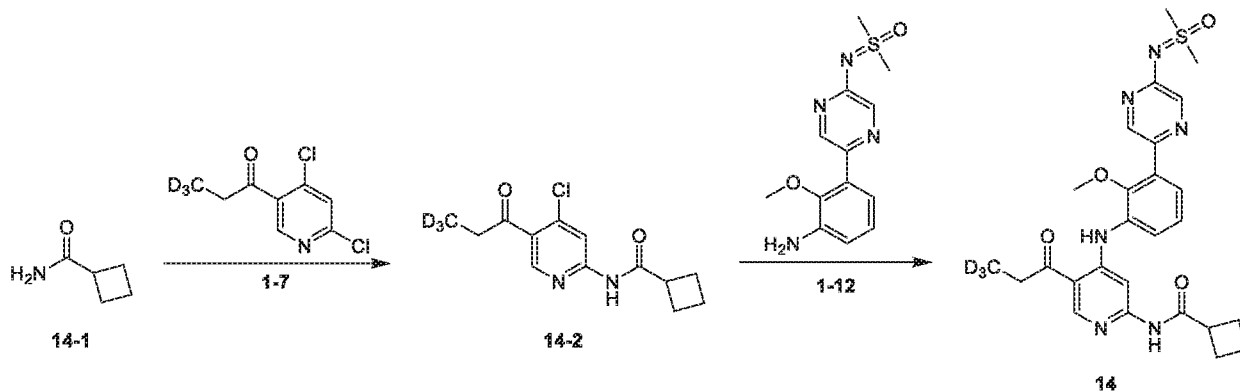
MS m/z : 536[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.11 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.63 - 8.54 (m, 2H), 8.14 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 1.4, 8.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.46 (s, 6H), 3.08 (s, 3H), 2.30 (s, 2H)。

实施例 14



合成路线:



步骤1: 化合物14-2的合成

将化合物14-1 (515.03 mg, 2.49 mmol)溶于二氧六环 (10 mL)中, 加入1-7 (246.56 mg, 2.49 mmol), 碳酸钾 (687.49 mg, 4.97 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (227.76 mg, 248.72 μmol)和4,5-双(二苄基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (287.83 mg, 497.44 μmol), 用氮气置换气体三次, 混合物升温至90 °C下搅拌16小时。反应液直接过滤并减压浓缩得到粗品。粗品采用柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 15/1 ~ 3/1) 进行纯化, 得到化合物14-2。
MS m/z : 270[M+H]⁺。

步骤2: 化合物 14 的合成

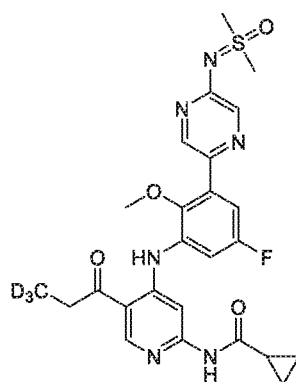
将化合物 14-2 (100 mg, 370.73 μmol)溶于二氧六环 (4 mL)中, 加入 11-4 (90.32 mg, 308.94 μmol), 碳酸

铯 (201.32 mg, 617.88 μmol), 三(二亚苄基丙酮)二铯 (28.29 mg, 30.89 μmol) 和 (R)-(+)-2,2-双(二苯膦基)-1,1-联萘 (38.47 mg, 61.79 μmol), 用氮气置换气体 3 次, 混合物升温至 110 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 16 小时。粗品经过高效液相色谱法制备分离 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm*5 μm ; 流动相: [水 (10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 40%-70%, 9min), 得到化合物 14。

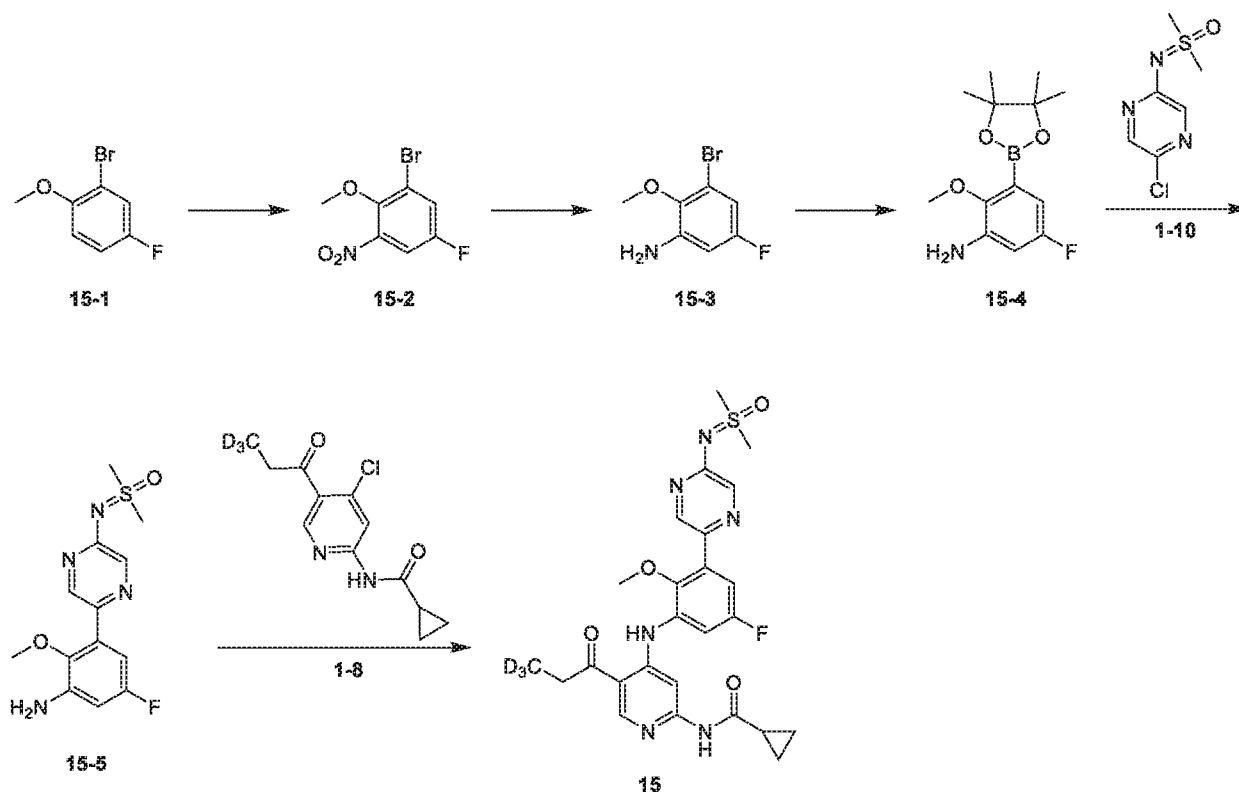
MS m/z : 526 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.60 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.22 - 8.18 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.68 (dd, $J = 1.6, 7.8$ Hz, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.91 (s, 2H), 2.34 - 2.18 (m, 6H), 2.02 - 1.76 (m, 7H)。

实施例 15



合成路线:



步骤1: 化合物15-2的合成

将化合物**15-1** (5 g, 24.39 mmol)溶于浓硫酸 (20 mL)中, 在-10 °C下, 滴加浓硝酸 (2.21 g, 34.99 mmol, 1.58 mL), 混合物在-10 °C下搅拌0.5小时。薄层色谱显示原料被消耗完, 将反应液倒入碎冰中淬灭, 乙酸乙酯 (50 mL×3)萃取, 有机相合并, 用饱和食盐水 (15 mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 ~ 0/1)纯化, 得到化合物**15-2**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.58 (dd, *J* = 3.1, 7.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 3.1, 7.3 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H)。

步骤2: 化合物**15-3**的合成

将化合物**15-2** (3 g, 12.00 mmol)溶于水 (30 mL)和乙醇 (10 mL)中, 加入铁粉 (3.35 g, 59.99 mmol)和氯化铵 (6.42 g, 119.99 mmol), 混合物在100 °C下搅拌2小时, 薄层色谱显示原料被消耗完。将反应液用硅藻土过滤除去铁粉, 滤液用乙酸乙酯 (150 mL)稀释, 用水 (10 mL×3)洗涤, 有机相合并, 用饱和食盐水 (5 mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 100/1 ~ 40/1)纯化, 得到化合物**15-3**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.63 (dd, *J* = 2.9, 8.1 Hz, 1H), 6.41 (dd, *J* = 2.9, 9.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H)。

步骤3: 化合物**15-4**的合成

将化合物**15-3** (1 g, 4.54 mmol)溶于二氧六环 (30 mL)中, 加入双联噻哪醇硼酸酯 (1.73 g, 6.82 mmol), 醋酸钾 (1.34 g, 13.63 mmol)和[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷 (185.57 mg, 227.23 μmol), 置换氮气三次, 100 °C下搅拌3小时。向反应液中加入水 (10 mL)稀释, 乙酸乙酯 (20 mL×3)萃取, 有机相合并, 用盐水 (5 mL×3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 40/1 ~ 8/1)纯化, 得到化合物**15-4**。

MS *m/z*: 268[M+H]⁺。

步骤4: 化合物**15-5**的合成

将化合物**15-4** (100.00 mg, 374.40 μmol), **1-10** (70 mg, 340.36 μmol), 磷酸钾 (144.49 mg, 680.72 μmol)和1,1-双(二苯基膦)二茂铁氯化钯 (24.90 mg, 34.04 μmol)的二氧六环 (2 mL)和水 (0.5 mL)溶液置换氮气三次, 100 °C下搅拌2小时。向反应液中加入乙酸乙酯 (60 mL)稀释, 用水 (5 mL×3)萃取, 有机相合并, 用饱和食盐水 (5 mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 2/1 ~ 1/2)纯化, 得到化合物**15-5**。

MS *m/z*: 311[M+H]⁺。

步骤5: 化合物**15**的合成

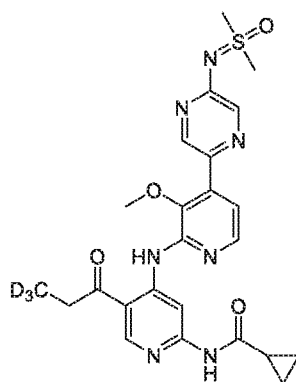
将化合物**15-5** (90 mg, 290.00 μmol)溶于二氧六环 (4 mL)中, 加入化合物**1-8** (83 mg, 324.58 μmol), 碳酸铯 (211.51 mg, 649.16 μmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (29.72 mg, 32.46 μmol)和(R)-(+)-2,2-双(二苯基)-1,1-联萘 (40.42 mg, 64.92 μmol), 置换氮气三次, 110 °C下搅拌3小时。反应液过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过高效液相色谱法(柱子: Waters Xbridge 150*25mm*5μm; 流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙

腈%: 37%-67%, 9min) 制备分离, 得到化合物 **15**。

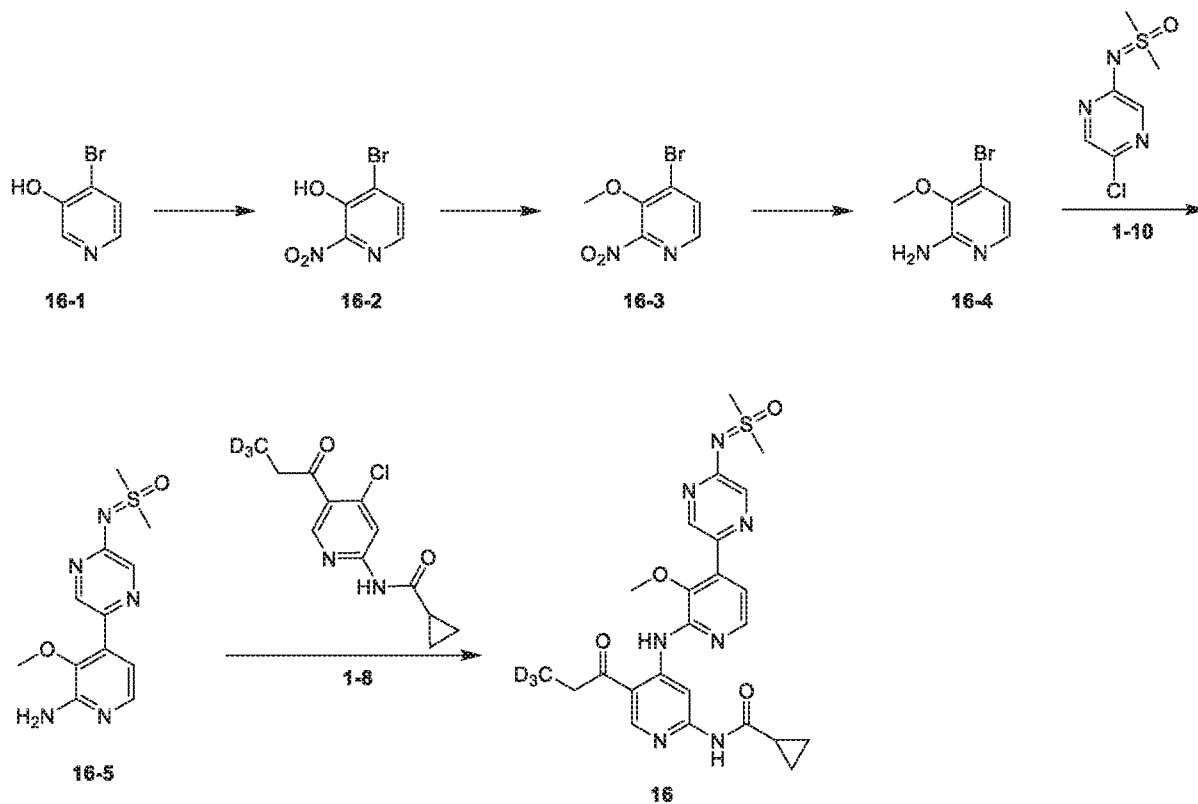
MS m/z : 530[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.15 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.67 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.34 (ddd, J = 3.0, 9.5, 18.1 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.11 (s, 2H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 0.87 - 0.75 (m, 4H)。

实施例 16



合成路线:



步骤1: 化合物**16-2**的合成

将化合物**16-1** (5 g, 28.74 mmol) 溶解在浓硫酸 (15 mL) 中, 冷却到 0°C 下搅拌 10 分钟。然后向反应液中滴加硝酸 (4.2 g, 66.65 mmol), 置换氮气三次, 25 °C 下搅拌 16 小时。将反应液倒入冰水 (200 mL) 中, 用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取, 有机相合并, 用饱和食盐水 (100 mL×1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减

压浓缩得到化合物**16-2**粗品，直接用于下一步反应。

MS m/z : 219[M+H]⁺、221[M+2+H]⁺。

步骤 2: 化合物 **16-3** 的合成

将化合物 **16-2** (4.6 g, 16.80 mmol, 80% 纯度) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (50 mL) 中, 加入碳酸钾 (4.64 g, 33.61 mmol), 25°C 下搅拌 10 分钟。将碘甲烷 (4.77 g, 33.61 mmol) 滴加入上述溶液中置换氮气三次, 25 °C 下搅拌 16 小时。向反应液中加入水 (100 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取, 有机相合并, 用饱和食盐水 (50 mL×1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 ~ 20/1) 纯化, 得到化合物 **16-3**。

MS m/z : 233[M+H]⁺、235[M+2+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.25 - 8.23 (m, 1H), 8.21 - 8.18 (m, 1H), 3.97 (s, 3H)。

步骤 3: 化合物 **16-4** 的合成

将化合物 **16-3** (1.48 g, 6.35 mmol) 溶解在乙醇 (4 mL) 和水 (2 mL) 中, 加入醋酸 (4 mL) 和铁粉 (1.77 g, 31.76 mmol), 25°C 下搅拌 1.5 小时。将反应液过滤, 滤液依次用饱和碳酸氢钠溶液 (20 mL) 和饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品用 (石油醚/乙酸乙酯 = 5/1) 搅拌, 过滤收集滤饼, 得到化合物 **16-4**。

MS m/z : 203[M+H]⁺、205[M+2+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.54 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 3.69 (s, 3H)。

步骤 4: 化合物 **16-5** 的合成

将化合物 **16-4** (0.5 g, 2.46 mmol), 双联噻哪醇硼酸酯 (1.25 g, 4.93 mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁氯化钯和三(二亚苄基丙酮)二钯 (180.19 mg, 246.26 μmol) 和醋酸钾的二氧六环 (25 mL) 溶液置换氮气三次, 80 °C 下搅拌 16 小时。向反应液中加入化合物 **1-10** (1.52 g, 7.39 mmol), 磷酸钾 (1.05 g, 4.93 mmol) 和水 (6 mL), 置换氮气三次, 100 °C 下搅拌 16 小时。反应液浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 2/1 ~ 0/1, 然后用乙酸乙酯/乙醇 = 10/1) 纯化, 再用制备薄层色谱 (硅胶, 乙酸乙酯/乙醇 = 10/1) 纯化, 得到化合物 **16-5**。

MS m/z : 294[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.69 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.47 (s, 6H)。

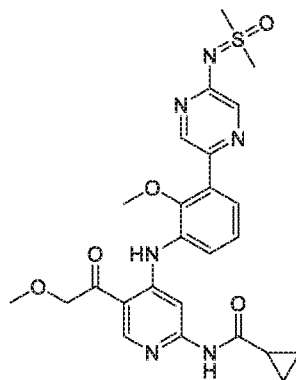
步骤 5: 化合物 **16** 的合成

将化合物 **16-5** (25.70 mg, 87.60 μmol), 化合物 **1-8** (0.028 g, 109.50 μmol), 碳酸铯 (71.35 mg, 218.99 μmol), 2,2-双(二苯基膦)-1,1-联萘 (12.89 mg, 20.71 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯氯仿复合物 (10.03 mg, 10.95 μmol) 的二氧六环 (2 mL) 溶液置换氮气三次, 110 °C 下搅拌 6 小时。反应液浓缩得到粗品, 粗品经过

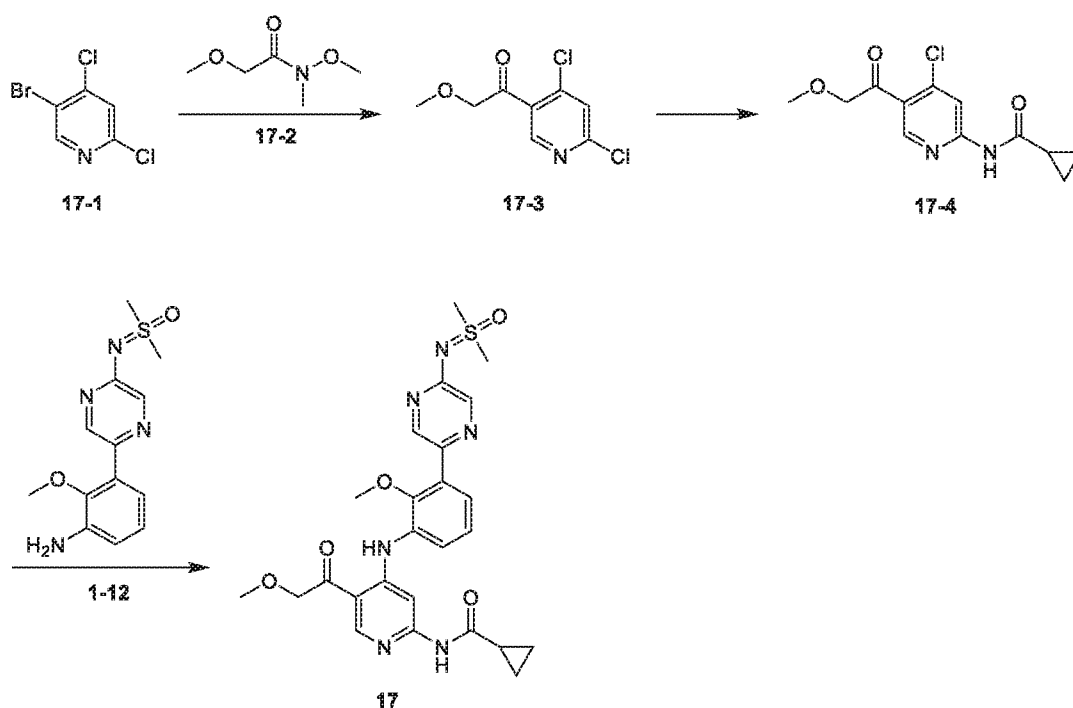
柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 2/1 ~0/1) 纯化, 再经过高效液相色谱法 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm*5 μ m; 流动相: [水 (10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 31%-61%, 8min) 制备分离, 得到化合物 16。
MS m/z : 513[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.33 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.78 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.28 - 8.11 (m, 2H), 7.41 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.50 (s, 6H), 3.15 (s, 2H), 2.08 (s, 1H), 0.92 - 0.80 (m, 4H)。

实施例 17



合成路线:



步骤1: 化合物17-3的合成

在-65°C下, 将异丙基氯化镁 (2 M, 8.81 mL) 滴加入化合物17-1 (2 g, 8.81 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液中, 在-65°C下搅拌1小时后, 滴加入化合物17-2 (1.6 g, 12.02 mmol)的四氢呋喃 (5 mL)溶液, 混合物在 20 °C下搅拌2小时, 薄层色谱显示原料反应完全。反应液用饱和氯化铵溶液 (10 mL) 淬灭, 并加水 (10 mL)

稀释，乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取，有机相合并，用饱和食盐水 (5 mL×3) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (硅胶，石油醚/乙酸乙酯 = 50/1 ~ 30/1) 纯化，得到化合物17-3。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.46 (s, 3H)。

步骤2: 化合物17-4的合成

将化合物17-3 (200 mg, 908.87 μmol) 溶于二氧六环 (5 mL) 中，加入化合物环丙甲酰胺 (81.22 mg, 954.32 μmol)，碳酸钾 (376.85 mg, 2.73 mmol)，三(二亚苄基丙酮)二钯 (83.23 mg, 90.89 μmol) 和 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (105.18 mg, 181.77 μmol)，置换氮气三次，80°C 下搅拌6小时。向反应液中加入水 (10 mL) 稀释，乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取，有机相合并用饱和食盐水 (5 mL×3) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (硅胶，石油醚/乙酸乙酯 = 5/1 ~ 3/1) 纯化，得到化合物17-4。

MS m/z : 269 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.37 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 1.59 (dt, $J = 3.9$, 8.1 Hz, 1H), 1.18 - 1.13 (m, 2H), 1.00 - 0.95 (m, 2H)。

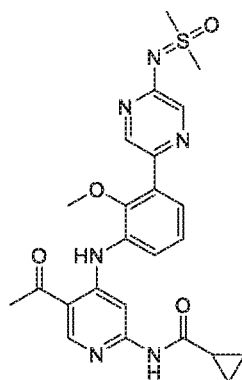
步骤3: 化合物 17 的合成

将化合物 17-4 (90 mg, 334.95 μmol) 溶于二氧六环 (4 mL) 中，加入化合物 1-12 (88.13 mg, 301.46 μmol)，碳酸钾 (92.58 mg, 669.90 μmol)，醋酸钯 (7.52 mg, 33.50 μmol) 和 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (38.76 mg, 66.99 μmol)，置换氮气三次，80°C 下搅拌 4 小时。向反应液中加入水 (10 mL) 稀释，乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取，有机相合并，用饱和食盐水 (5 mL×3) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过高效液相色谱法 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm* 5 μm ; 流动相: [水 (10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 29%-59%, 10min) 纯化，得到化合物 17。

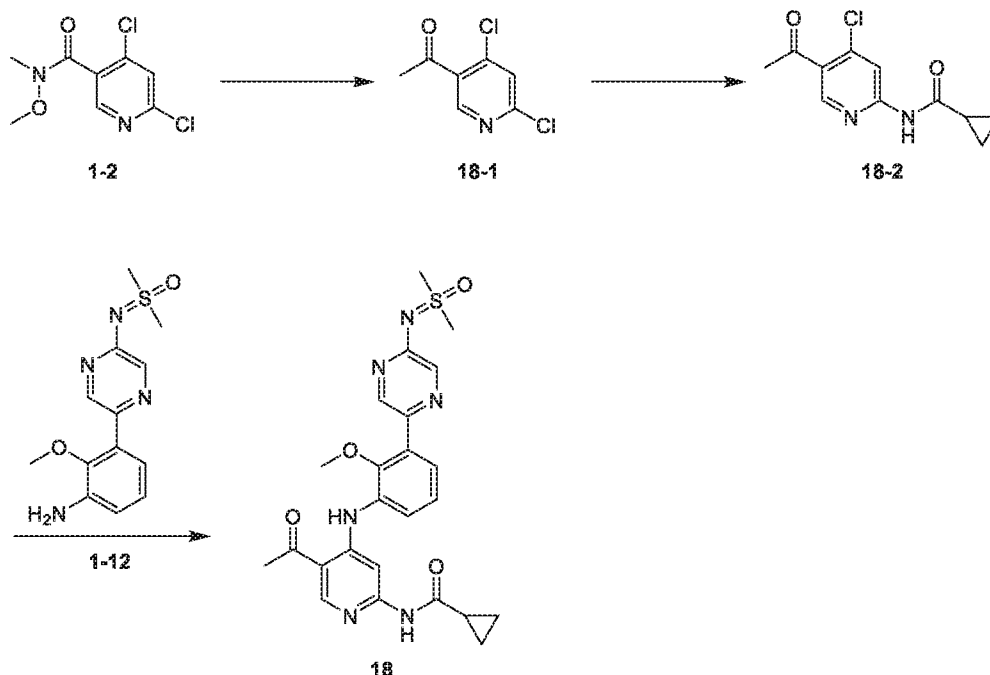
MS m/z : 525 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.94 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 1.4$, 7.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 1.3$, 7.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.39 (s, 3H), 2.02 (quin, $J = 6.1$ Hz, 1H), 0.79 (d, $J = 6.1$ Hz, 4H)。

实施例 18



合成路线:



步骤 1: 化合物 18-1 的合成

向化合物 1-2 (1 g, 4.25 mmol) 的 THF (10 mL) 溶液中加入甲基溴化美 (3M 乙醚溶液, 2.13 mL), 在 0 °C 下搅拌 1 小时, 反应液浓缩, 所得粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 50/1 ~ 3/1) 纯化, 得到化合物 18-1。

MS m/z : 190[M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 18-2 的合成

在氮气保护下, 向化合物 18-1 (200 mg, 1.05 mmol) 的二氧六环 (3 mL) 溶液中加入环丙甲酰胺 (98.53 mg, 1.16 mmol), 碳酸钾 (290.92 mg, 2.10 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (48.19 mg, 52.62 μ mol) 和 4,5-双二苄基磷-9,9-二甲基氧杂氧杂蒽 (60.90 mg, 105.25 μ mol), 在 90 °C 下搅拌 3 小时。反应液减压浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 ~ 3/1) 纯化, 得到化合物 18-2。

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.36 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 0.89 - 0.84 (m, 4H)。

步骤 3: 化合物 18 的合成

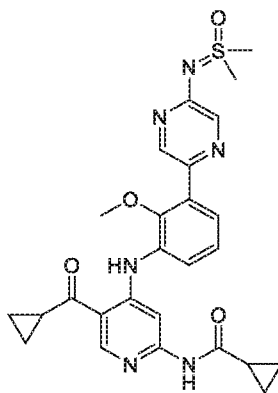
在氮气保护下, 向化合物 18-2 (117.56 mg, 492.55 μ mol) 的二氧六环 (2 mL) 溶液中, 分批缓慢加入化合物 1-12 (120 mg, 410.46 μ mol), 碳酸铯 (267.47 mg, 820.922 μ mol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (48.19 mg, 52.62 μ mol) 和 (R)-(+)-2,2-双(二苄基磷)-1,1-联萘 (25.56 mg, 41.05 μ mol), 在 110 °C 下搅拌 4 小时。反应液减压浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 ~ 3/1), 再经过高效液相色谱法制备分离 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm*5 μ m; 流动相: [水 (氨水, 0.05%v/v)-乙腈]; 乙腈%: 22%-52%, 9min) 纯

化, 得到化合物 **18**。

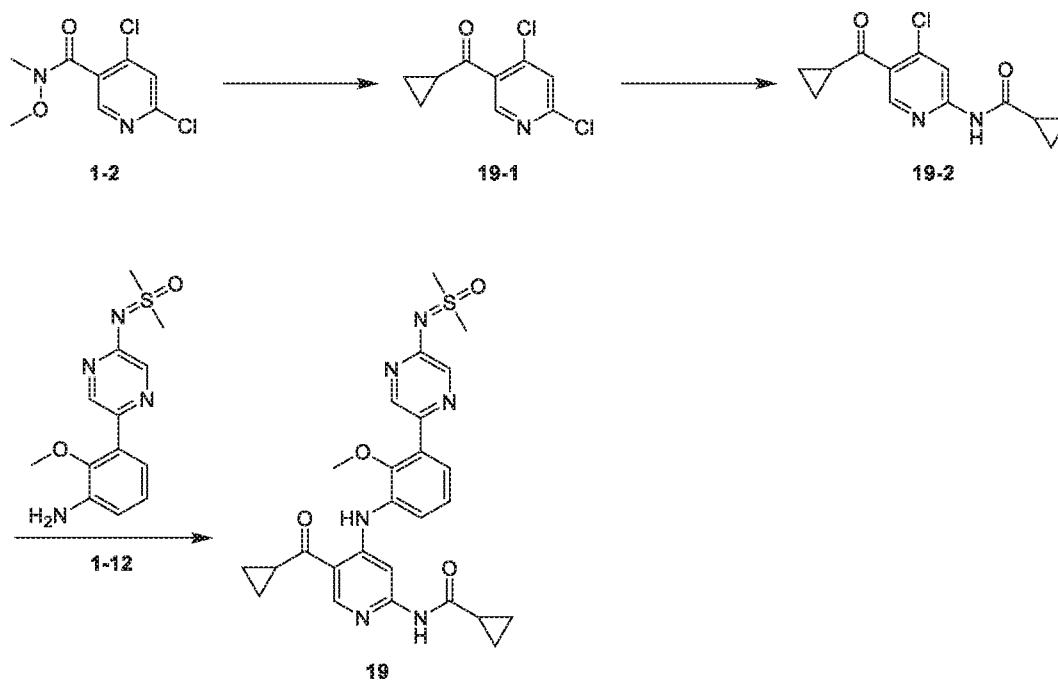
MS m/z : 495[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.52 (s, 1H), 11.44 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.01 (br dd, J = 7.6, 19.6 Hz, 2H), 7.85 - 7.72 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 3.15 (s, 3H), 2.57 - 2.48 (m, 1H), 1.29 (br d, J = 5.9 Hz, 4H)。

实施例 19



合成路线:



步骤 1: 化合物 **19-1** 的合成

向化合物 **1-2** (1 g, 4.25 mmol) 的 THF (10 mL) 溶液中加入环丙基溴化镁 (0.5 M 四氢呋喃溶液, 25.52 mL), 在 0 °C 下搅拌 1 小时。反应液浓缩, 所得粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 50/1 ~ 1/1) 纯化, 得到化合物 **19-1**。

MS m/z : 216[M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 **19-2** 的合成

在氮气保护下,向化合物 **19-1** (200 mg, 925.65 μmol) 的二氧六环 (3 mL) 溶液中加入环丙甲酰胺(86.65 mg, 1.02 mmol), 碳酸钾(255.86 mg, 1.85 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯(42.38 mg, 46.28 μmol)和 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂氧杂蒽(53.56 mg, 92.57 μmol), 在 90 °C 下搅拌 3 小时。反应液减压浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 =10/1 ~ 1/1)纯化, 得到化合物 **19-2**。

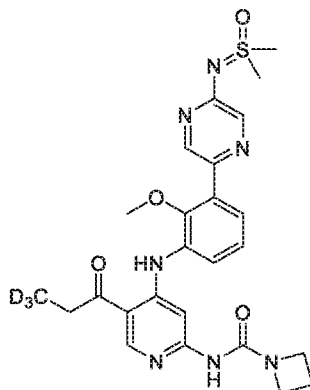
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.36 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 2.66 - 2.61 (m, 1H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.16 - 1.11 (m, 2H), 1.11 - 1.07 (m, 2H), 0.88 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 0.86 (s, 2H)。

步骤 3: 化合物 **19** 的合成

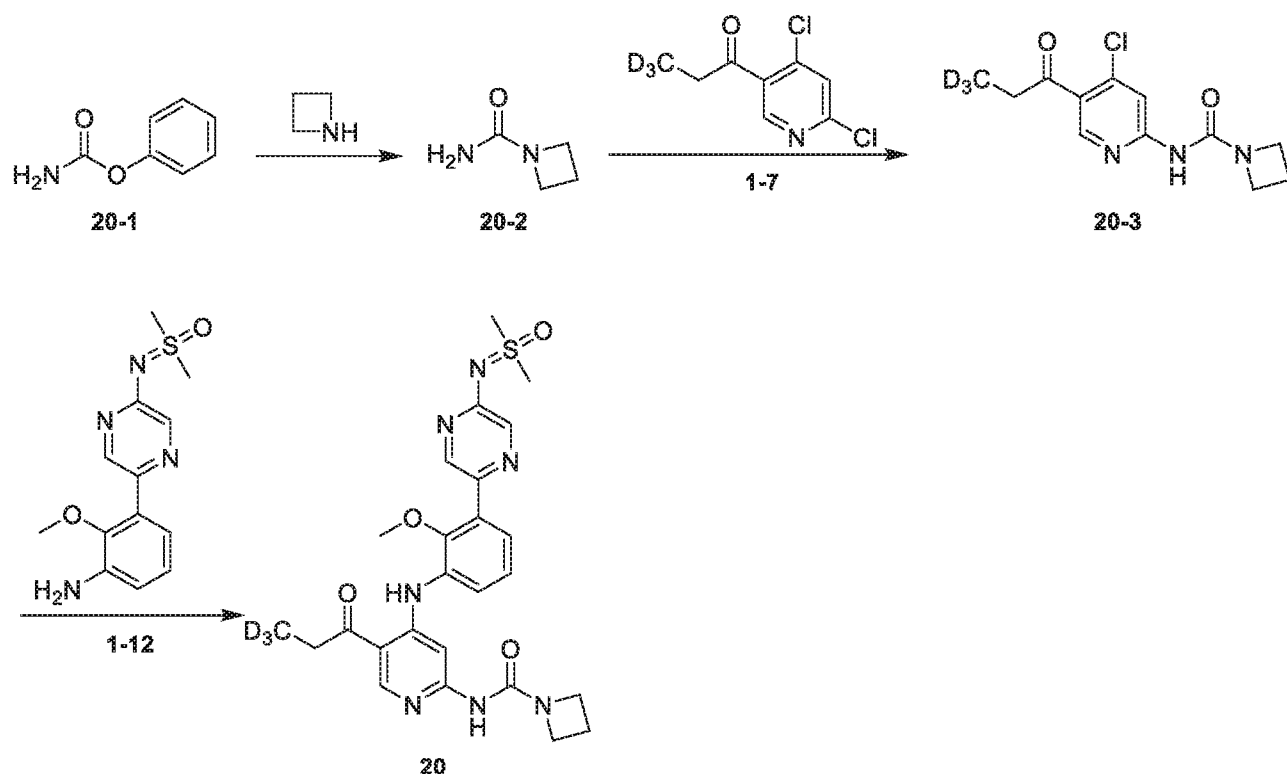
在氮气保护下,向 **19-2** (95.07 mg, 359.15 μmol) 的二氧六环 (2 mL) 溶液中,分批缓慢加入化合物 **1-12** (100 mg, 342.05 μmol), 碳酸铯(222.89 mg, 684.10 μmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯(15.66 mg, 17.10 μmol)和(R)-(+)-2,2-双(二苯膦基)-1,1-联萘(21.30 mg, 34.20 μmol), 在 110 °C 下搅拌 4 小时。反应液减压浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 =20/1 ~ 3/1), 再经过高效液相色谱法制备分离(柱子:Waters Xbridge 150*25mm*5 μm ; 流动相: [水(氨水, 0.05% v/v)-乙腈]; 乙腈%: 27%-57%, 9min)纯化, 得到化合物 **19**。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.58 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.50 (ddd, J = 1.3, 7.8, 18.3 Hz, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.46 (s, 6H), 3.07 - 2.94 (m, 1H), 2.09 - 1.96 (m, 1H), 1.13 - 1.01 (m, 4H), 0.79 (d, J = 6.1 Hz, 4H)。

实施例 20



合成路线:



步骤 1: 化合物 **20-2** 的合成

向化合物 **20-1** (0.8 g, 5.83 mmol) 的二氧六环 (12 mL) 溶液中加入环丁胺 (999.20 mg, 17.50 mmol), 在 25 °C 下搅拌 3 小时。反应液减压浓缩, 粗品经过二氯甲烷打浆纯化, 得到化合物 **20-2**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.73 (br s, 2H), 3.75 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H), 2.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H)。

步骤 2: 化合物 **20-3** 的合成

化合物 **20-2** (100 mg, 482.92 μmol) 和化合物 **1-7** (53.18 mg, 531.22 μmol), 碳酸钾 (200.24 mg, 1.45 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (22.11 mg, 24.15 μmol) 和 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂氧杂蒽 (27.94 mg, 48.29 μmol) 的二氧六环 (2 mL) 溶液, 置换氮气三次, 在 90 °C 下搅拌 3 小时。反应液减压浓缩, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 30/1 ~ 1/1) 纯化, 得到化合物 **20-3**。

MS m/z : 271 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

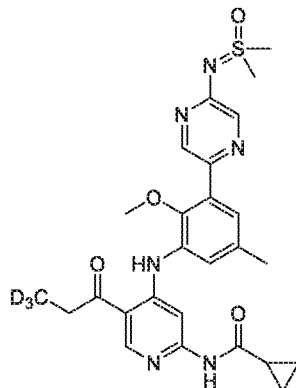
步骤 3: 化合物 **20** 的合成

化合物 **1-12** (100 mg, 342.05 μmol), **20-3** (111.12 mg, 410.46 μmol), 碳酸铯 (222.89 mg, 684.10 μmol), 2,2-双(二苯基)-1,1-联萘 (21.30 mg, 34.20 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯氯仿复合物 (15.66 mg, 17.10 μmol) 的二氧六环 (2 mL) 溶液置换氮气三次, 110 °C 下搅拌 3 小时。反应液浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 ~ 0/1 和二氯甲烷/甲醇 = 5/1), 再经过高效液相色谱法制备分离 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm*5 μm ; 流动相: [水 (氨水, 0.05% v/v)-乙腈]; 乙腈%: 23%-53%, 9min) 纯化, 得到化合物 **20**。

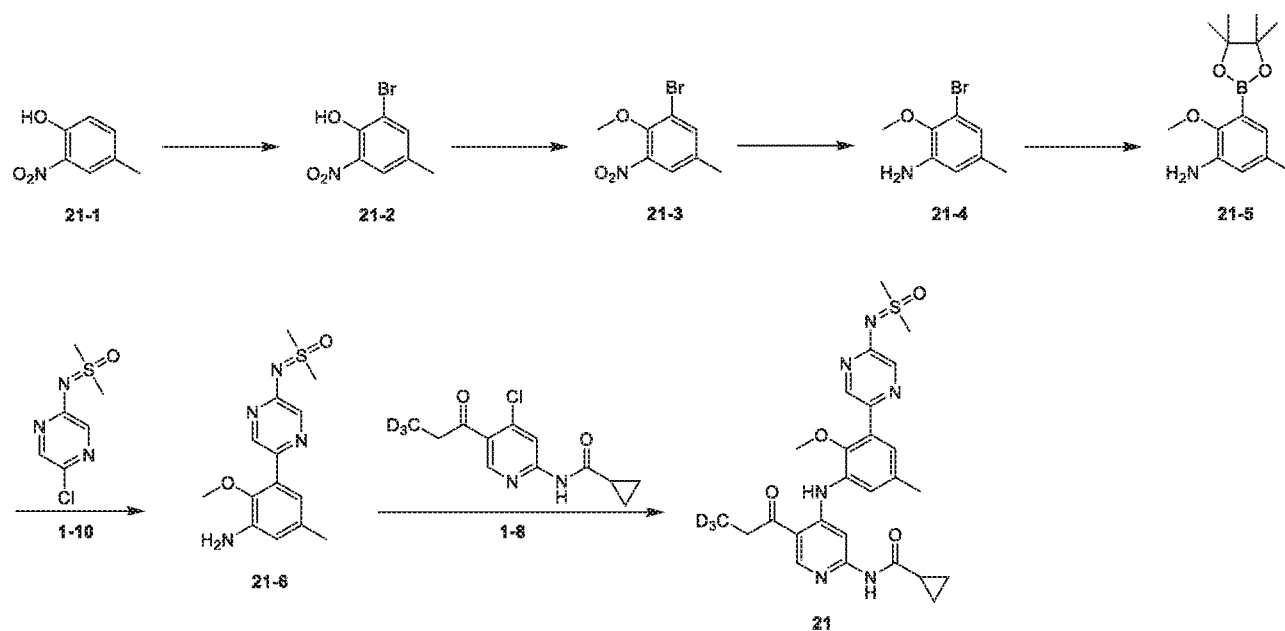
MS m/z : 527 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.01 (br s, 1H), 9.17 (br s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 8.60 (br s, 1H), 8.14 (br s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.49 (br t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.28 (br t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.96 (br s, 4H), 3.53 (br s, 3H), 3.46 (br s, 6H), 3.07 (br s, 2H), 2.18 - 2.08 (m, 2H)。

实施例 21



合成路线：



步骤 1: 化合物 **21-2** 的合成

向溶有化合物 **21-1** (10 g, 65.30 mmol) 溶于 N,N -二甲基甲酰胺 (100 mL) 中加入 N -溴代丁二酰亚胺 (13.95 g, 78.36 mmol), 氮气置换 3 次, 25°C 下搅拌 20 小时。将反应液用水 (300 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (300 mL $\times$ 3), 合并的有机相用饱和食盐水 (100 mL $\times$ 3) 洗涤, 最后有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0) 纯化, 得到化合物 **21-2**。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.77 (br s, 1H), 7.94 - 7.63 (m, 2H), 2.29 - 2.25 (m, 3H)。

步骤 2: 化合物 **21-3** 的合成

25°C 下, 向溶有化合物 **21-2** (1 g, 4.31 mmol), 碳酸钾 (1.19 g, 8.62 mmol) 的 N,N -二甲基甲酰胺 (3.5

mL) 溶液中加入碘甲烷 (734.06 mg, 5.17 mmol, 321.96 μ L)。将混合物在 60℃ 下搅拌 4 小时。将反应液加水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (30 mL $\times$ 3), 合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL $\times$ 3) 洗涤, 最后有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到化合物 **21-3**。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.83 (br d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.76 (br s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

步骤 3: 化合物 **21-4** 的合成

向溶有化合物 **21-3** (2 g, 8.13 mmol, 1 eq) 的乙醇 (32 mL) 和水 (8 mL) 的溶液中加入铁 (2.27 g, 40.64 mmol) 和氯化铵 (4.35 g, 81.28 mmol), 80℃ 下搅拌 16 小时。将反应液过滤, 用乙酸乙酯萃取 (5 mL $\times$ 3) 萃取滤液, 合并的有机相用饱和食盐水 (50 mL $\times$ 3) 洗涤, 最后有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到化合物 **21-4**。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.52 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.10 (br s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。

步骤 4: 化合物 **21-5** 的合成

向溶有化合物 **21-4** (1.7g, 7.87 mmol) 的二氧六环 (25 mL) 溶液中加入双联噻哪醇硼酸酯 (3.00 g, 11.80 mmol), 醋酸钾 (2.32 g, 23.60 mmol), 和 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (287.84 mg, 393.38 μ mol), 氮气置换 3 次, 100℃ 下搅拌 15 小时。将反应液减压浓缩, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 ~ 6/1) 纯化, 得到化合物 **21-5**。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.60 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.70 (br s, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.27 (s, 12H)。

步骤 5: 化合物 **21-6** 的合成

向溶有化合物 **21-5** (1.34 g, 5.11 mmol) 和 **1-10** (1 g, 4.86 mmol) 的二氧六环 (16 mL) 和水 (4 mL) 的溶液中加入磷酸钾 (2.06 g, 9.72 mmol) 和 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (71.16 mg, 97.25 μ mol), 100℃ 下搅拌 3 小时。将反应液减压浓缩, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 ~ 0/1) 纯化, 得到化合物 **21-6**。

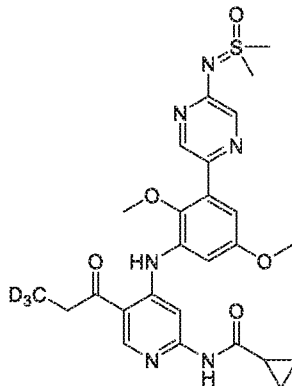
MS m/z : 307[M+H] $^+$ 。

步骤 6: 化合物 **21** 的合成

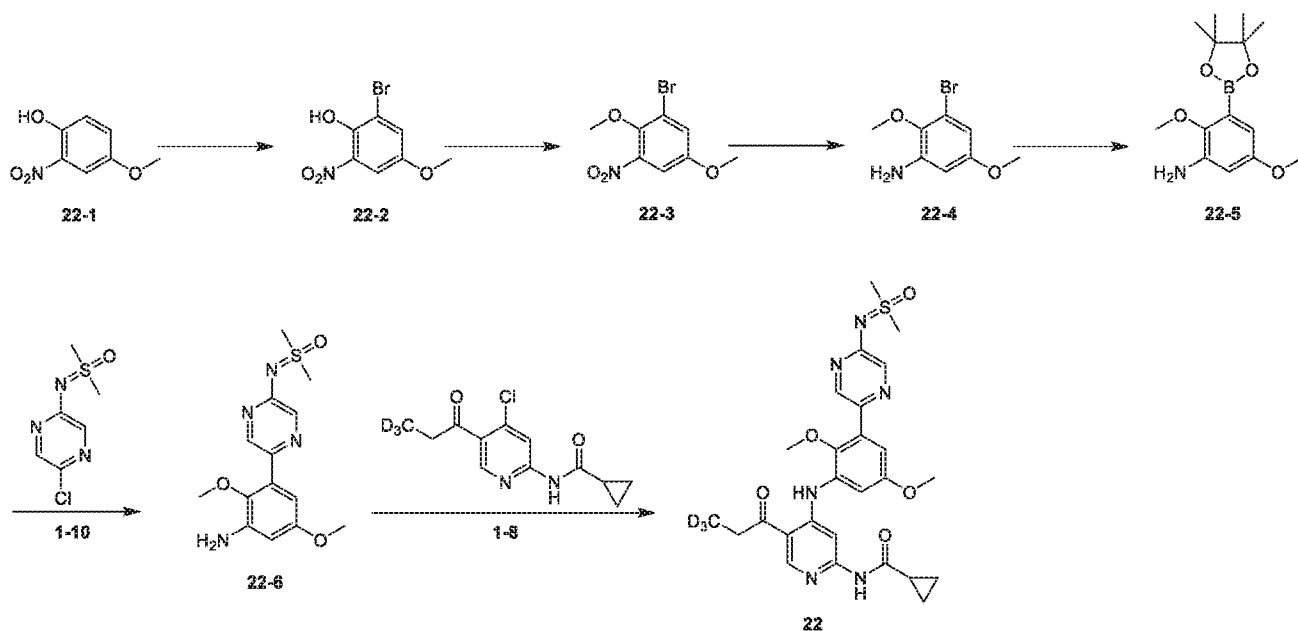
将溶有化合物 **21-6** (200 mg, 652.78 μ mol), **1-8** (200.31 mg, 783.33 μ mol), 碳酸铯 (425.38 mg, 1.31 mmol), 2,2-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘 (40.65 mg, 65.28 μ mol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯氯仿复合物 (28.89 mg, 32.64 μ mol) 的二氧六环 (10 mL) 的溶液置换氮气三次, 100℃ 下搅拌 3 小时。将反应液加水 (20 mL) 稀释加入乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3), 得到有机相用盐水 (10 mL $\times$ 2) 洗涤后用无水硫酸钠干燥, 干燥后的有机相减压浓缩, 得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/1 ~ 0/1)。再经过高效液相色谱法制备分离 (柱子: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3 μ m; 流动相: [水 (氨水, 0.05% ,v/v)-乙腈]; 乙腈%: 34%-64%, 8min), 得到化合物 **21**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.97 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.09 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.02 (quin, *J* = 5.9 Hz, 1H), 0.79 (br d, *J* = 5.5 Hz, 4H).

实施例 22



合成路线:



步骤 1: 化合物 22-2 的合成

将化合物 **22-1** (1 g, 5.91 mmol, 806.45 μ L) 溶于水 (5 mL) 和冰醋酸 (15 mL) 中, 加入溴化钾 (703.59 mg, 5.91 mmol, 255.85 μ L), 溴素 (944.86 mg, 5.91 mmol, 304.79 μ L), 氮气置换 3 次, 25 $^{\circ}$ C 下搅拌 1 小时。将反应液用水 (30 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (30 mL $\times$ 3), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 ~ 15/1) 得到化合物 **22-2**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.52 (br s, 1H), 7.63 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 1.4, 3.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H).

步骤 2: 化合物 22-3 的合成

20°C 下, 向溶有 **22-2** (1.2 g, 4.84 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 溶液中加入碳酸钾 (1.34 g, 9.68 mmol) 和碘化钾 (824.06 mg, 5.81 mmol, 361.43 μ L)。将混合物在 60°C 下搅拌 4 小时。将反应液用饱和氯化铵溶液 (20 mL) 淬灭, 加水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (30 mL $\times$ 3), 合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL $\times$ 3) 洗涤, 最后有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到化合物 **22-3**。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.84 (s, 3H)。

步骤 3: 化合物 **22-4** 的合成

向溶有化合物 **22-3** (0.75 g, 2.86 mmol) 的乙醇 (5 mL) 和水 (5 mL) 的溶液中加入铁粉 (799.13 mg, 14.31 mmol) 和氯化铵 (1.53 g, 28.62 mmol), 80°C 下搅拌 6 小时。将反应液用水 (40 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (50 mL $\times$ 3), 合并的有机相用饱和食盐水 (50 mL $\times$ 3) 洗涤, 最后有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到化合物 **22-4**。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.47 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.93 (br s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H)。

步骤 4: 化合物 **22-5** 的合成

向溶有化合物 **22-4** (700mg, 3.02 mmol) 的二氧六环 (7 mL) 溶液中加入双联噻哪醇硼酸酯 (1.15 g, 4.52 mmol), 醋酸钾 (592.05 mg, 6.03 mmol), 和 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (44.14 mg, 60.33 μ mol), 氮气置换 3 次, 90°C 下搅拌 20 小时。再向反应液中加入双联噻哪醇硼酸酯 (382.97 mg, 1.51 mmol)、醋酸钾 (296.02 mg, 3.02 mmol) 和 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (44.14 mg, 60.33 μ mol), 氮气置换 3 次, 90°C 下搅拌 24 小时。将反应液用水 (40 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (50 mL $\times$ 3), 合并的有机相用饱和食盐水 (50 mL $\times$ 3) 洗涤, 最后有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 100/1 ~ 10/1) 纯化, 得到化合物 **22-5**。

MS m/z : 280 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 5: 化合物 **22-6** 的合成

向溶有化合物 **22-5** (354mg, 1.27 mmol) 和 **1-10** (230mg, 1.12 mmol) 的二氧六环 (4 mL) 和水 (1 mL) 的溶液中加入磷酸钾 (474.76 mg, 2.24 mmol), 和 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (16.37 mg, 22.37 μ mol), 100°C 下搅拌 4 小时。将反应液用水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (10 mL $\times$ 3), 合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL $\times$ 3) 洗涤, 最后有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 2/1 ~ 0/1) 纯化, 得到化合物 **22-6**。

MS m/z : 323 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 6: 化合物 **22** 的合成

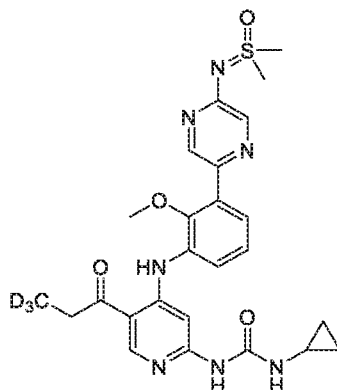
向溶有化合物 **22-6** (126 mg, 390.84 μ mol) 的异丙醇 (2 mL) 的溶液中加入浓盐酸 (97.71 μ mol, 9.44 μ L), 80°C 下搅拌 16 小时。将反应液减压浓缩, 去除异丙醇和浓盐酸, 得到粗品。粗品经过高效液相色谱

法制备分离(柱子: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3 μ m; 流动相: [水(HCl, 0.05%v/v)-乙腈]; 乙腈%: 19%-39%, 8min), 得到化合物 **22** 的盐酸盐。

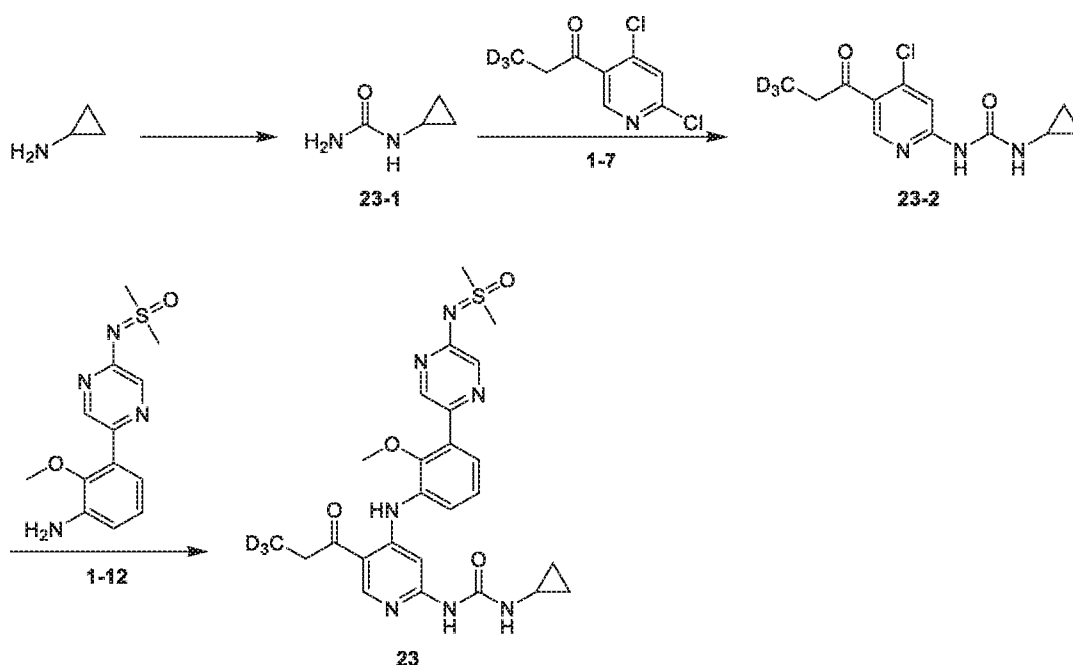
MS m/z: 542[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.20 (br s, 1H), 11.61 (s, 1H), 9.03 (br s, 1H), 9.00 (br s, 1H), 8.42 (br s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.57 (br s, 6H), 3.51 (br s, 3H), 3.09 (br s, 2H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.11 (br d, J = 3.5 Hz, 2H), 1.05 - 0.96 (m, 2H)。

实施例 23



合成路线:



步骤 1: 化合物 **23-1** 的合成

将环丙氨 (1 g, 17.51 mmol, 1.21 mL), 氰酸钾 (1.70 g, 21.02 mmol, 827.61 μ L) 溶于水 (6 mL) 中, 混合物在 100 °C 回流半小时。反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。残渣溶解于异丙醇 (10 mL) 中, 加热至 85 °C 并搅拌 30 分钟, 过滤, 滤饼用异丙醇 (10 mL) 洗涤, 滤液减压浓缩, 得到化合物 **23-1**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.22 (br s, 1H), 5.51 (br s, 2H), 2.40 - 2.32 (m, 1H), 0.58 - 0.49 (m, 2H), 0.34 -

0.27 (m, 2H)。

步骤 2: 化合物 **23-2** 的合成

将化合物 **1-7** (200 mg, 965.85 μmol) 溶于二氧六环 (4 mL) 中, 加入 **23-1** (125.71 mg, 1.26 mmol), 碳酸铯 (629.38 mg, 1.93 mmol), 醋酸铷 (21.68 mg, 96.58 μmol) 和 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (111.77 mg, 193.17 μmol), 置换氮气三次, 80°C 下搅拌 3 小时。反应液直接减压浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 5/1 ~ 1/2), 得到化合物 **23-2**。

MS m/z: 271[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.50 (br s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.55 (br s, 1H), 2.96 (s, 2H), 2.59 (dt, J = 3.4, 6.8 Hz, 1H), 0.71 - 0.63 (m, 2H), 0.48 - 0.41 (m, 2H)。

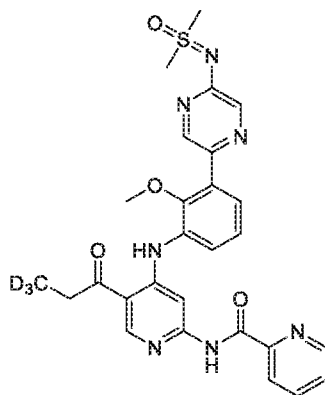
步骤 3: 化合物 **23** 的合成

将化合物 **23-2** (60 mg, 221.62 μmol), **1-12** (61.55 mg, 210.54 μmol) 溶于异丙醇 (2 mL) 中, 加入盐酸 55.41 μmol , 5.35 μL , 37%纯度, 80°C 下搅拌 16 小时。混合物用乙酸乙酯/乙醇 = 4/1 的混合溶液 30 mL 稀释, 用饱和碳酸氢钠 (10 mL $\times$ 3) 清洗。合并后的有机层用饱和食盐水 (5 mL $\times$ 2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过高效液相色谱法制备分离 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm*5 μm ; 流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 34%-64%, 8 min), 得到化合物 **23**。

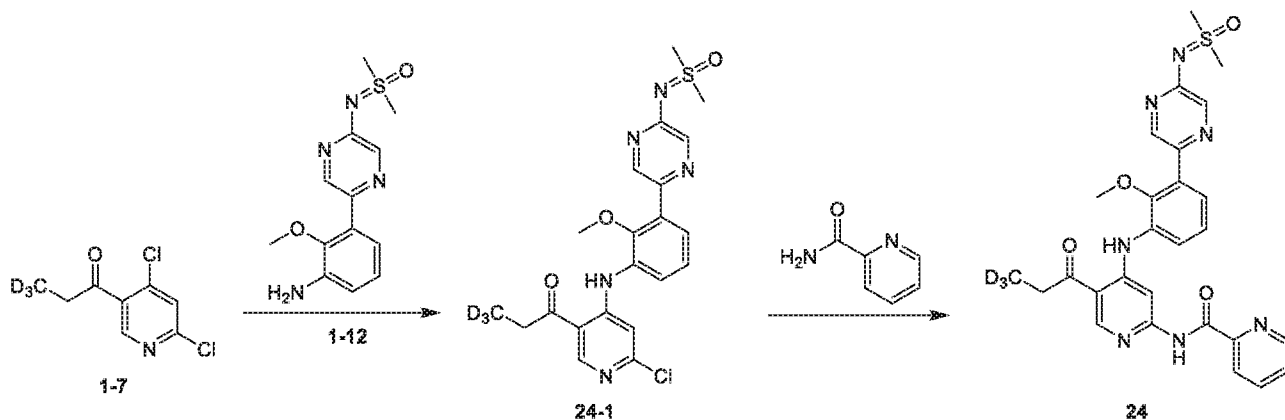
MS m/z: 527[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.98 (s, 1H), 9.15 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.53 (dd, J = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 1.5, 7.9 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.06 (s, 2H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 0.68 - 0.61 (m, 2H), 0.44 - 0.37 (m, 2H)。

实施例 24



合成路线:



步骤 1: 化合物 **24-1** 的合成

将 **1-7** (1 g, 4.83 mmol), **1-12** (1.27 g, 4.35 mmol) 溶于异丙醇 (15 mL) 中, 加入 0.3 mL 浓盐酸, 70 °C 下搅拌 16 小时。将反应液过滤, 收集滤饼并用异丙醇洗涤得到粗品。粗品经过乙酸乙酯和乙醇的混合液 (乙酸乙酯/乙醇 = 8 mL/2 mL) 搅拌, 过滤收集滤饼, 得到化合物 **24-1**。

MS m/z : 463[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.53 (s, 6H), 3.22 (s, 2H)。

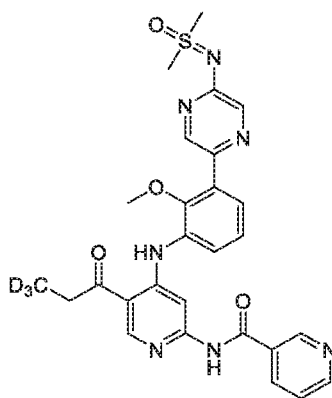
步骤 2: 化合物 **24** 的合成

将 **24-1** (50 mg, 108.00 μ mol), 2-吡啶甲酰胺 (26.38 mg, 216.00 μ mol), 碳酸铯 (70.38 mg, 216.00 μ mol), 2,2-双(二苯膦基)-1,1-联萘 (12.50 mg, 21.60 μ mol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯氯仿复合物 (9.89 mg, 10.80 μ mol) 的二氧六环 (1.5 mL) 溶液置换氮气三次, 110 °C 下搅拌 16 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 ~ 0/1) 纯化, 再经过高效液相色谱法制备分离 (柱子: Waters Xbridge 75*30mm*3 μ m; 流动相: [水 (HCl, 0.05%v/v)-乙腈]; 乙腈%: 12%-42%, 8min.), 得到化合物 **24** 的盐酸盐。

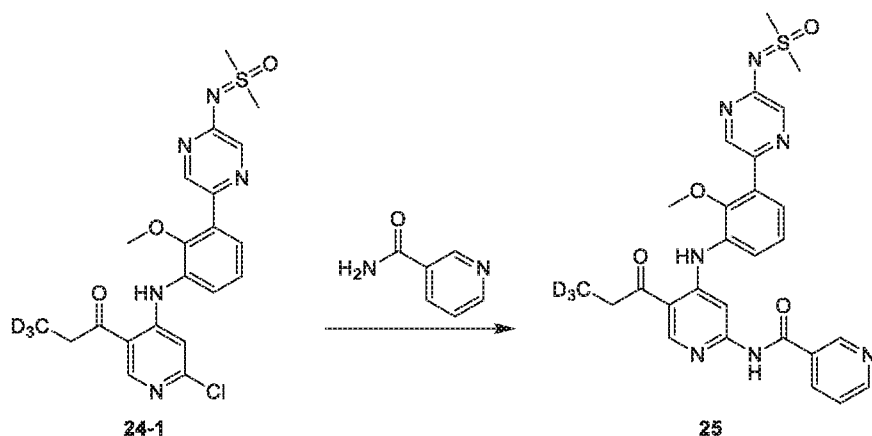
MS m/z : 549[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.00 (s, 1H), 8.75 - 8.64 (m, 2H), 8.20 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 1.2, 4.9$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 3H), 7.45 (br s, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.79 (ddd, $J = 0.8, 5.6, 6.7$ Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.36 (s, 6H), 2.94 (s, 2H)。

实施例 25



合成路线:

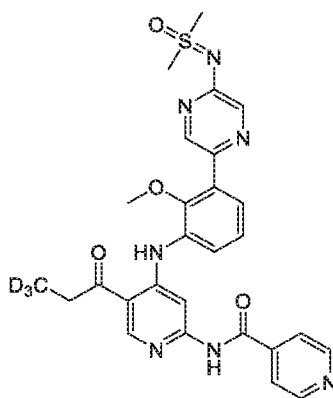


步骤 1: 化合物 **25** 的合成将 **24-1** (100 mg, 216.00 μmol), 烟酰胺 (52.76 mg, 432.00 μmol), 碳酸铯 (140.75 mg, 432.00 μmol), 2,2-双(二苯膦基)-1,1-联萘 (25.00 mg, 43.20 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯氯仿复合物 (19.78 mg, 21.60 μmol) 的二氧六环 (1.5 mL) 溶液置换氮气三次, 110 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 16 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 ~ 0/1) 纯化, 再经过高效液相色谱法制备分离 (柱子: Waters Xbridge 75*30mm*3 μm ; 流动相: [水(HCl, 0.05% v/v)-乙腈]; 乙腈%: 4%-34%, 8min.), 得到化合物 **25** 盐酸盐。

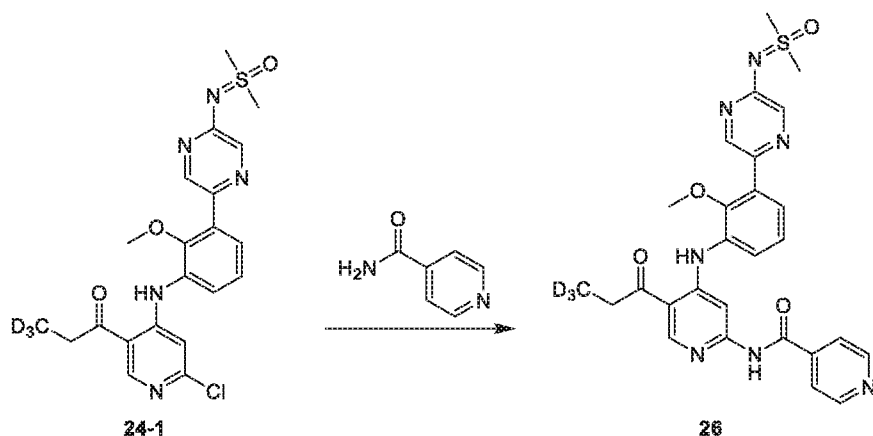
MS m/z: 549[M+H] $^{+}$;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.10 - 11.77 (m, 1H), 11.30 (br d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 9.29 - 9.17 (m, 1H), 9.04 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.87 (br d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.56 - 8.41 (m, 1H), 8.17 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.87 - 7.63 (m, 3H), 7.55 (br d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.17 (s, 2H)。

实施例 26



合成路线:



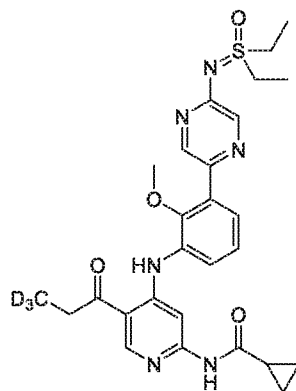
步骤 1: 化合物 **26** 的合成

将 **24-1** (100 mg, 216.00 μmol), 4-吡啶甲酰胺 (52.76 mg, 432.00 μmol), 碳酸铯 (140.75 mg, 432.00 μmol), 2,2-双(二苯膦基)-1,1-联萘 (25.00 mg, 43.20 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯氯仿复合物 (19.78 mg, 21.60 μmol) 的二氧六环 (1.5 mL) 溶液置换氮气三次, 110 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 16 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 ~ 0/1) 纯化, 再经过高效液相色谱法制备分离(柱子: Waters Xbridge 150*25mm*5 μm ; 流动相: [水(HCl, 0.05% V/V)-乙腈]; B%: 4%-34%, 8min.), 得到化合物 **26** 盐酸盐。

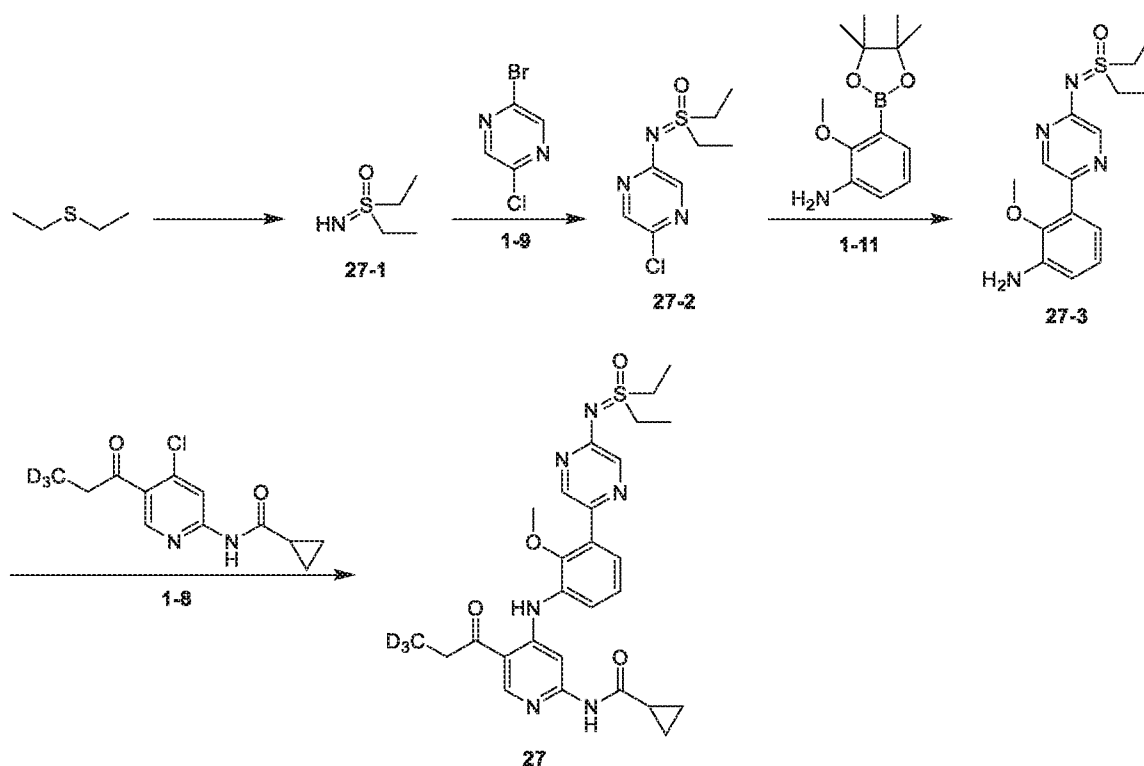
MS m/z : 549 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.22 (br s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.81 - 8.70 (m, 2H), 8.63 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.22 - 8.11 (m, 2H), 7.91 - 7.80 (m, 2H), 7.64 - 7.49 (m, 2H), 7.43 - 7.28 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.16 (s, 2H)。

实施例 27



合成路线:



步骤 1: 化合物 **27-1** 的合成

向溶有二乙基硫醚 (2.32 g, 25.72 mmol, 2.77 mL) 的无水甲醇 (4 mL) 的溶液中加入二乙硫基碘苯 (20.71 g, 64.31 mmol) 和胺基甲酸铵 (4.02 g, 51.45 mmol), 20℃下搅拌 16 小时。将反应液减压浓缩得到化合物 **27-1**。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.06 (q, $J = 7.4$ Hz, 4H), 1.46 - 1.37 (m, 6H)。

步骤 2: 化合物 **27-2** 的合成

向溶有化合物 **27-1** (626.59 mg, 5.17 mmol) 和 **1-9** (1 g, 5.17 mmol) 的二氧六环 (20 mL) 溶液中加入碳酸铯 (3.37 g, 10.34 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (236.71 mg, 258.49 μmol) 和 4,5-双二苄基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (299.14 mg, 516.99 μmol), 氮气置换 3 次, 110℃下搅拌 2 小时。将反应液用水 (30 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (50 mL $\times$ 3), 有机相用饱和食盐水 (30 mL $\times$ 3) 洗涤后用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓

缩, 经过柱层析(硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 ~ 4/1) 纯化, 得到化合物 **27-2** 粗品。

MS m/z: 234[M+H]⁺。

步骤 3: 化合物 **27-3** 的合成

向溶有化合物 **27-2** (389 mg) 和 **1-11** (348.52 mg, 1.40 mmol) 的二氧六环(5 mL) 和水 (1 mL) 的溶液中加入磷酸钾(539.94 mg, 2.54 mmol), 和 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化铯(18.61 mg, 25.44 μmol), 氮气置换 3 次, 100℃下搅拌 18 小时。将反应液用水 (15 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (30 mL×3), 合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL×3) 洗涤, 最后有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 经过柱层析(硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 ~ 1/2) 纯化, 得到化合物 **27-3** 粗品。

MS m/z: 321[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 7.01 (dt, *J* = 2.3, 7.7 Hz, 1H), 6.79 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.13 (dq, *J* = 2.1, 7.1 Hz, 2H), 3.61 - 3.47 (m, 7H), 1.54 - 1.41 (m, 6H)。

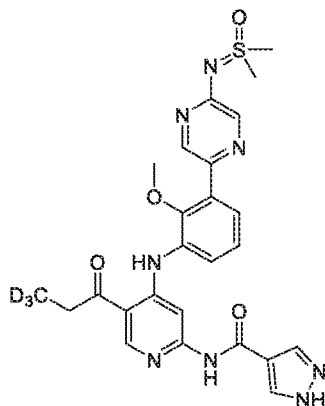
步骤 4: 化合物 **27** 的合成

向溶有化合物 **27-3** (50 mg) 的异丙醇 (2 mL) 的溶液中加入 **1-8** (40 mg, 156.42 μmol) 和浓盐酸 (3.34 mg, 33.91 μmol, 3.28 μL, 37%纯度), 80℃下搅拌 16 小时。向反应液中滴加氨水调节 pH=8~9, 将反应液减压浓缩, 去除异丙醇和浓盐酸, 得到粗品。粗品经过高效液相色谱法制备分离(柱子: Waters Xbridge 150*25mm* 5μm; 流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 41%-71%, 8min), 得到化合物 **27**。

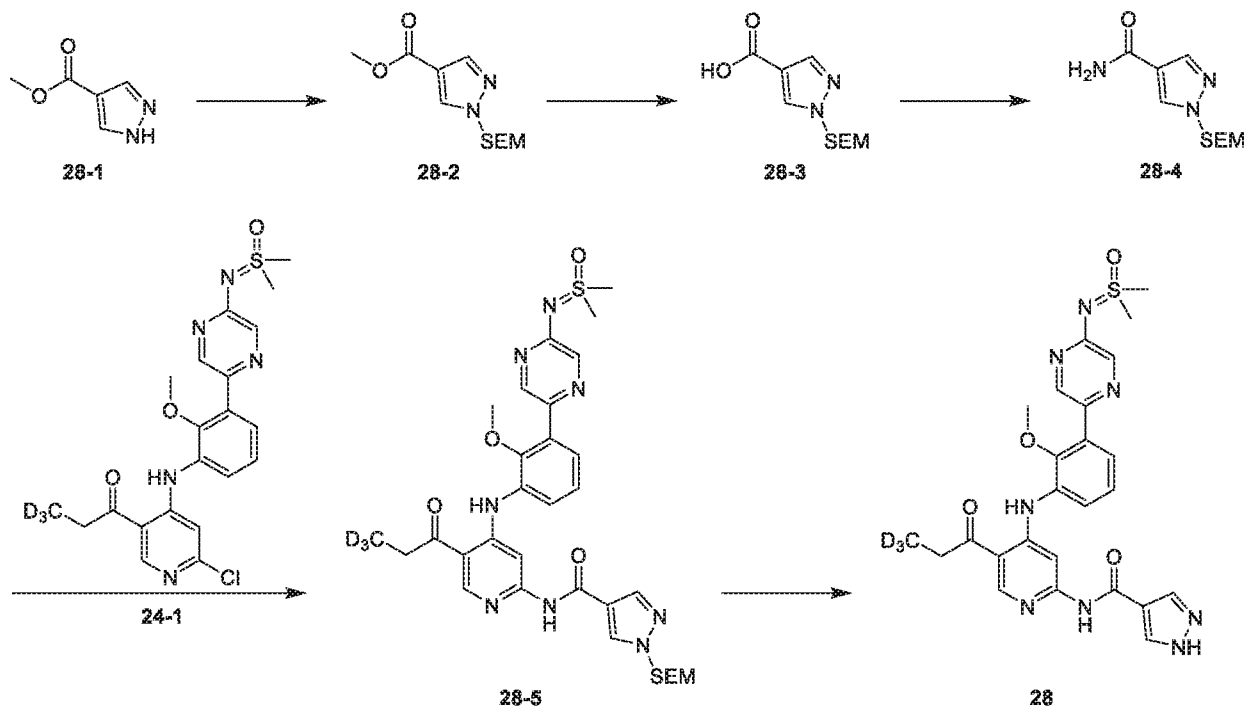
MS m/z: 540[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.02 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.52 (dd, *J* = 1.4, 7.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 1.3, 7.9 Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 3.59 (q, *J* = 7.4 Hz, 4H), 3.51 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.30 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H), 0.78 (d, *J* = 6.0 Hz, 4H)。

实施例 28



合成路线:



步骤1: 化合物28-2的合成

将化合物28-1 (0.5 g, 3.96 mmol) 溶解在N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 冷却到0℃下搅拌10分钟。然后向反应液中加入钠氢 (190.29 mg, 4.76 mmol, 60%纯度), 0℃下搅拌0.5小时。向反应液中加入2-(三甲基硅)乙氧基甲基氯 (727.10 mg, 4.36 mmol), 0℃下搅拌2小时。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (5 mL), 然后用水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (10 mL×3), 有机相合并用饱和食盐水洗涤 (10 mL×1), 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0~10/1) 纯化, 得到化合物28-2。

MS m/z: 257[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H), 8.01 - 7.89 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.69 - 3.53 (m, 2H), 0.97 - 0.91 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)。

步骤2: 化合物28-3的合成

将化合物28-2 (0.7 g, 2.73 mmol) 溶解在四氢呋喃 (3 mL) 和甲醇 (3 mL) 中, 加入氢氧化钠 (0.25 g, 6.25 mmol) 的水溶液 (3 mL), 25℃下搅拌2小时。用2M 盐酸水溶液将反应液的pH调至3, 过滤, 滤饼用水 (15 mL) 洗涤, 得到化合物28-3。

MS m/z: 243[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.88 - 11.99 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.68 - 3.56 (m, 2H), 0.88 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H)。

步骤3: 化合物28-4的合成

将化合物28-3 (0.25 g, 1.03 mmol) 溶解在N,N-二甲基甲酰胺 (2.5 mL) 中, 加入N,N-二异丙基乙胺

(399.97 mg, 3.09 mmol), O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷盐(431.46 mg, 1.13 mmol), 1-羟基苯并三唑 (139.39 mg, 1.03 mmol), 25℃下搅拌1小时。然后加入氯化铵 (275.90 mg, 5.16 mmol), 25℃下搅拌16小时。向反应液中加入饱和食盐水 (10 mL), 用乙酸乙酯萃取 (10 mL×3), 有机相合并并用饱和食盐水洗涤 (10 mL×1), 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过柱层析(硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 3/1 ~ 0/1, 二氯甲烷/甲醇 = 10/1) 纯化, 得到化合物**28-4**。

MS m/z: 242[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.28 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.07 (br s, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.57 - 3.49 (m, 2H), 0.94 - 0.74 (m, 2H), -0.05 (s, 9H)。

步骤4: 化合物**28-5**的合成

化合物**28-4** (100 mg, 216.00 μmol), **24-1** (62.56 mg, 259.20 μmol), 碳酸铯 (140.75 mg, 432.00 μmol), 2,2-双(二苯膦基)-1,1-联萘 (25.00 mg, 43.20 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯氯仿复合物 (19.78 mg, 21.60 μmol) 的二氧六环 (1.5 mL) 溶液置换氮气三次, 110 °C下搅拌16小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品经过薄层色谱法(硅胶, 乙酸乙酯)纯化, 得到化合物**28-5**。

MS m/z: 668[M+H]⁺。

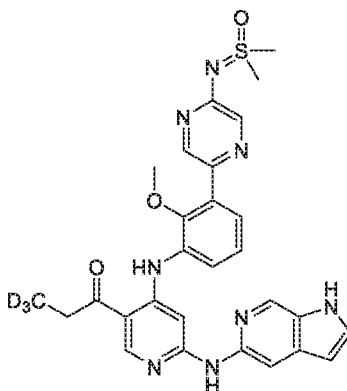
步骤5: 化合物**28**的合成

化合物**28-5** (0.04 g, 59.89 μmol) 溶解到二氯甲烷 (2 mL) 中, 加入三氟乙酸 (2 mL), 25 °C下搅拌1小时。将反应液减压浓缩, 加入二氯甲烷 (5 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (2 mL) 分液, 有机相分别用饱和碳酸氢钠水溶液 (2 mL) 和饱和食盐水 (2 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过高效液相色谱法制备分离(柱子: Waters Xbridge 150*25mm*5μm; 流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 26%-56%, 8min.), 得到化合物**28**。

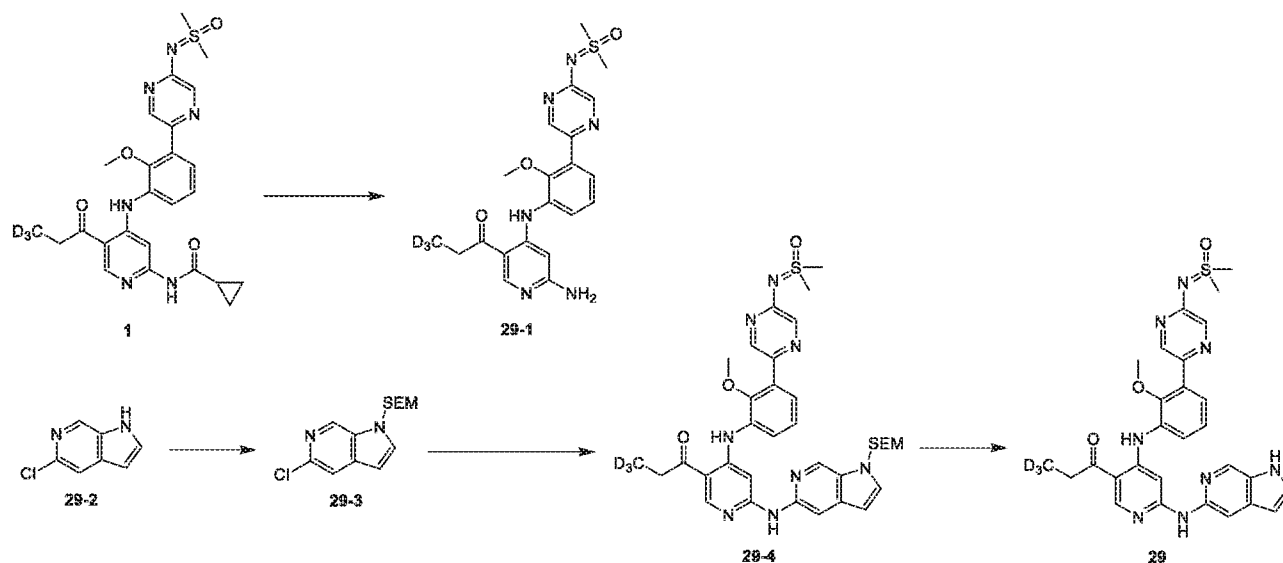
MS m/z: 538[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.42 - 13.13 (m, 1H), 11.05 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.69 - 8.47 (m, 2H), 8.28 - 8.07 (m, 3H), 7.56 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.45 - 7.26 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.13 (s, 2H)。

实施例 29



合成路线:



步骤 1: 化合物 29-1 的合成

将化合物 **1** (5 g, 9.77 mmol) 溶于水 (25 mL) 和乙醇 (25 mL) 中, 加入氢氧化钠 (781.79 mg, 19.55 mmol), 在 100 °C 下搅拌 3 小时。将反应液用水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯萃取 (30 mL×3), 有机相合并用盐水洗涤 (15 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗品。粗品经柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/1 ~ 0/1, 乙酸乙酯/乙醇 = 10/1 ~ 4/1) 纯化, 得到化合物 **29-2**。

MS m/z : 444[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.88 (s, 1H), 8.66 - 8.56 (m, 2H), 8.14 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.47 (ddd, J = 1.4, 7.9, 11.1 Hz, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 6.55 (br s, 2H), 6.12 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 2.94 (s, 2H)。

步骤 2: 化合物 29-3 的合成

在 0 °C 氮气保护下, 向化合物 **29-2** (500 mg, 3.28 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL) 的溶液中, 加入氢化钠 (157.28 mg, 3.93 mmol), 混合物在 0 °C 下搅拌 0.5 小时。加入 2-(三甲基硅)乙氧基甲基氯 (600.97 mg, 3.60 mmol), 混合物在 0 °C 下搅拌 2 小时。用乙酸乙酯萃取 (10 mL×3) 混合物, 合并的有机相用饱和食盐水 (20 mL×1) 洗涤, 最后有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 ~ 8/1) 纯化, 得到化合物 **29-3**。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 1H), 6.53 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.55 - 3.50 (m, 2H), 0.98 - 0.93 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)。

步骤 3: 化合物 29-4 的合成

将化合物 **29-3** (191.31 mg, 676.38 μ mol) 溶于甲苯 (5 mL) 中, 加入 **29-1** (200 mg, 450.92 μ mol), 碳酸铯 (293.84 mg, 901.84 μ mol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (41.29 mg, 45.09 μ mol) 和 2-二环己基膦-2,4,6-三异丙基联苯 (42.99 mg, 90.18 μ mol), 用氮气置换气体 3 次, 混合物升温至 110 °C 下搅拌 5 小时。反应液直

接过滤并减压浓缩得到粗品。粗品采用柱层析(硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 ~ 1/5)进行纯化, 再经过高效液相色谱法制备分离(柱子: Waters Xbridge C18 150*50mm* 10 μ m; 流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 47%-77%, 10min), 得到化合物 **29-4**。

MS m/z: 690[M+H]⁺。

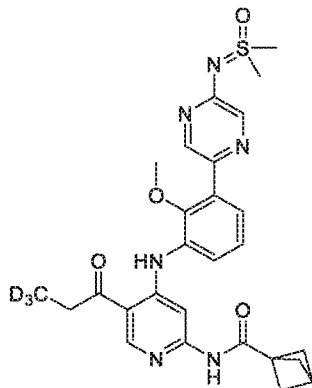
步骤 4: 化合物 **29** 的合成

将化合物 **29-4** (250 mg, 362.36 μ mol) 溶于二氯甲烷(10 mL)中, 加入三氟乙酸 (15.40 g, 135.06 mmol), 混合物在 25 °C 下搅拌 3 小时。将反应液浓缩, 加入乙醇 (20mL) 和碳酸钾 (500.00 mg, 3.62 mmol), 混合物在 60 °C 下搅拌 3 小时。用乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 3) 混合物, 合并的有机相用饱和食盐水 (20mL $\times$ 1) 洗涤, 最后有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过柱层析(硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0~8/1, 乙酸乙酯/甲醇 = 100/1~30/1) 纯化, 再经过高效液相色谱法制备分离(柱子: Waters Xbridge 150*25mm* 5 μ m; 流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 32%-62%, 10min), 得到化合物 **29**。

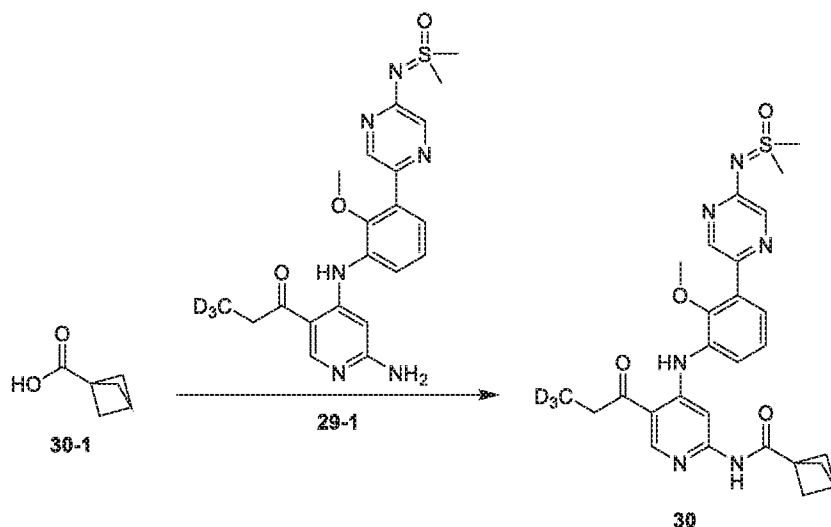
MS m/z: 560[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.34 (br s, 1H), 11.05 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.65 (br d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.49 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 1H), 6.42 (br s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.51 - 3.45 (m, 6H), 3.05 (s, 2H)。

实施例 30



合成路线:



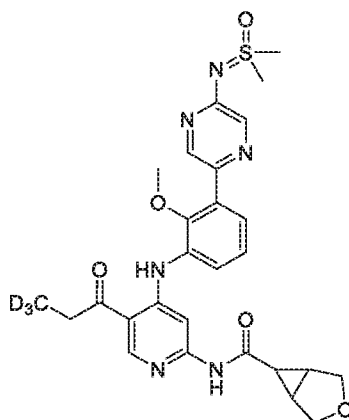
步骤 1: 化合物 **30** 的合成

将化合物 **30-1** (40.45 mg, 360.74 μmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (153.85 mg, 1.19 mmol) 和 O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷盐 (150.88 mg, 396.81 μmol), 25 °C 下搅拌 1 小时, 然后向反应液中加入化合物 **29-1** (0.08 g, 180.37 μmol), 25 °C 下搅拌 16 小时。向反应液中加入水 (10 mL) 和乙酸乙酯 (10 mL) 分层, 水相用乙酸乙酯萃取 (10 mL $\times$ 3), 将有机相合并后用饱和食盐水洗涤 (10 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过高效液相色谱法制备分离(柱子: Waters Xbridge 150*50mm*10 μm ; 流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 33%-63%, 10min.), 得到化合物 **30**。

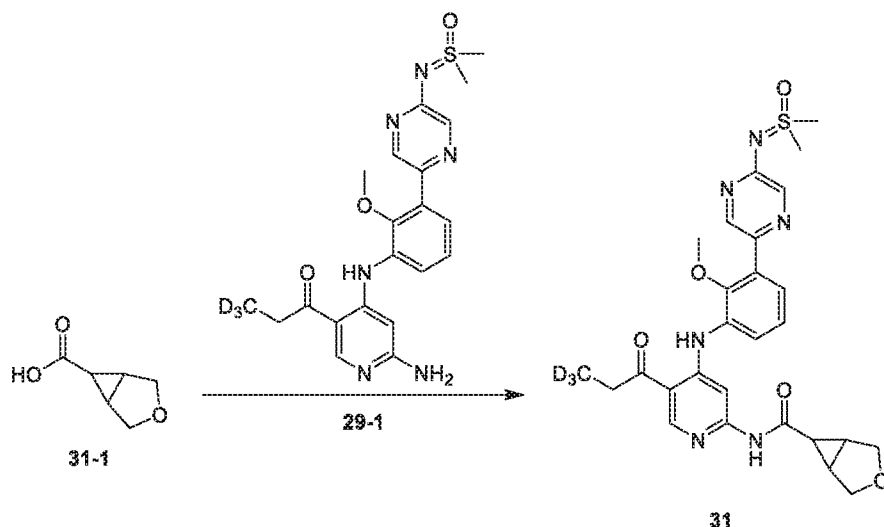
MS m/z: 538[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.02 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 2H), 7.41 - 7.22 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.48 (s, 6H), 3.32 - 3.30 (m, 3H), 2.09 (s, 6H)。

实施例 31



合成路线:



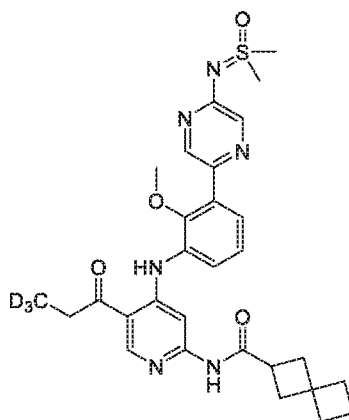
步骤 1: 化合物 **31** 的合成

将化合物 **31-1** (50 mg, 390.24 μmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 151.30 mg, 1.17 mmol, 203.91 μL 和 O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸盐 (163.22 mg, 429.27 μmol), 混合物在 15 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 20 分钟。混合物中加入化合物 **29-1** (86.54 mg, 195.12 μmol) 并在 60 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 16 小时。将反应液用水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 3), 有机相合并用盐水洗涤 (5 mL $\times$ 3), 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/1 ~ 0/1), 然后经过高效液相色谱法制备分离 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm* 5 μm ; 流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈 %: 31%-61%, 8min), 得到化合物 **31**。

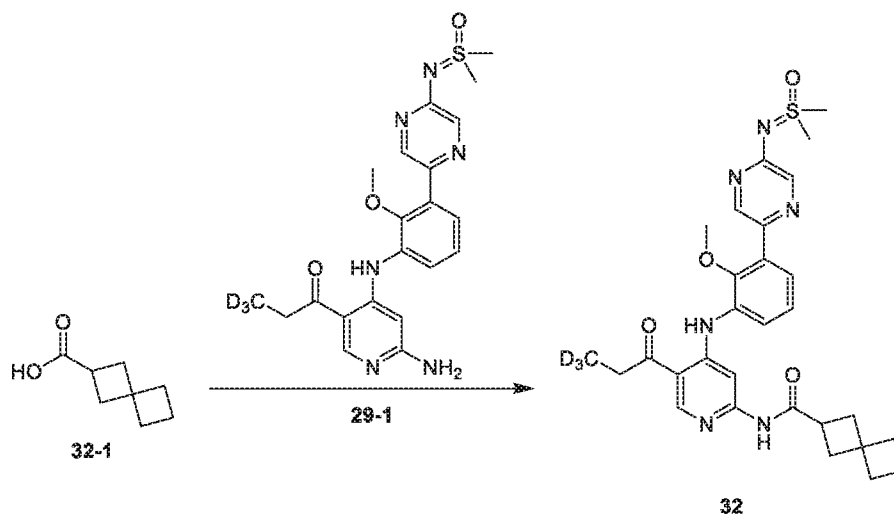
MS m/z: 554[M+H] $^{+}$;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.59 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 1.5, 7.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 3.80 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.10 (s, 2H), 2.07 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 1.94 (br d, J = 2.1 Hz, 1H)。

实施例 32



合成路线:



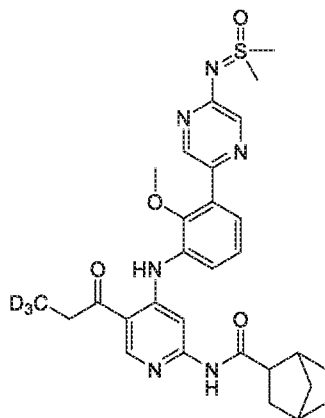
步骤 1: 化合物 **32** 的合成

向溶有化合物 **32-1** (94.81 mg, 676.38 μmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (4 mL) 的溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺 (262.25 mg, 2.03 mmol, 353.44 μL) 和 2-(7-氯杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (282.90 mg, 744.02 μmol), 20 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 1 小时。然后加入 **29-1** (100 mg, 225.46 μmol), 氮气保护下 60 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 3 小时。将反应液用水 (15 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 3), 有机相先后用水 (20 mL $\times$ 3) 和饱和食盐水 (20 mL $\times$ 3) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过高效液相色谱法制备分离(柱子: Waters Xbridge C18 150 $\times$ 50mm $\times$ 10 μm ; 流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 40%-70%, 10 min), 得到化合物 **32**。

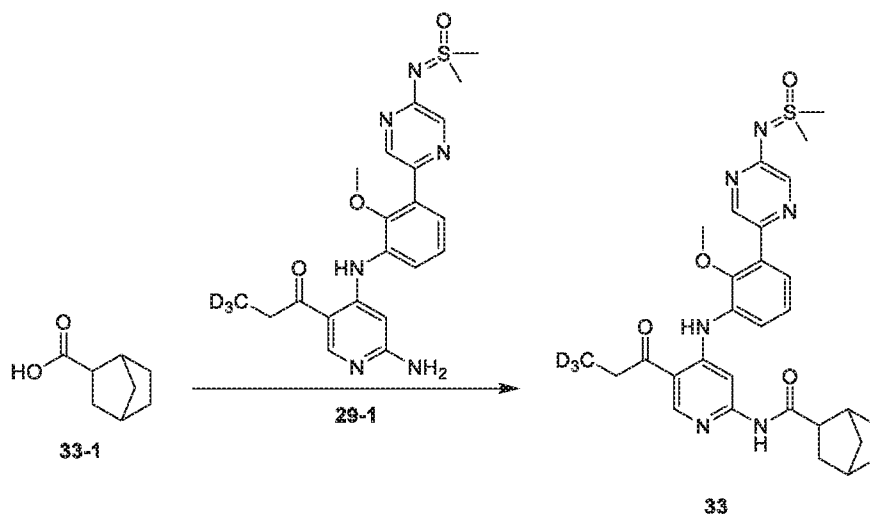
MS m/z: 566[M+H] $^{+}$;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 1.4, 7.8$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 1.4, 7.9$ Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.45 (s, 6H), 3.18 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.08 (s, 2H), 2.11 - 2.05 (m, 4H), 1.98 (br t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.85 - 1.78 (m, 2H), 1.77 - 1.69 (m, 2H)。

实施例 33



合成路线:



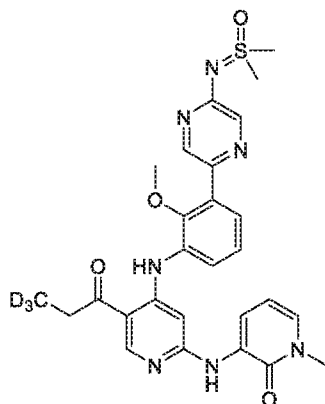
步骤 1: 化合物 **33** 的合成

将化合物 **33-1** (50.00 mg, 356.69 μmol) 溶于乙腈 (1.5 mL) 中, 加入甲基咪唑 (102.50 mg, 1.25 mmol, 99.51 μL) 和 N,N,N,N-四甲基氯甲脒六氟磷酸 (120.09 mg, 428.02 μmol), 混合物在 15 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 20 分钟。混合物中加入化合物 **29-1** (79.10 mg, 178.34 μmol) 并在 15 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 16 小时将反应液用水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 3), 有机相合并用盐水洗涤 (5 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过高效液相色谱法制备分离(柱子: Waters Xbridge 150*25mm* 5 μm ; 流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 45%-75%, 8min), 得到化合物 **33**。

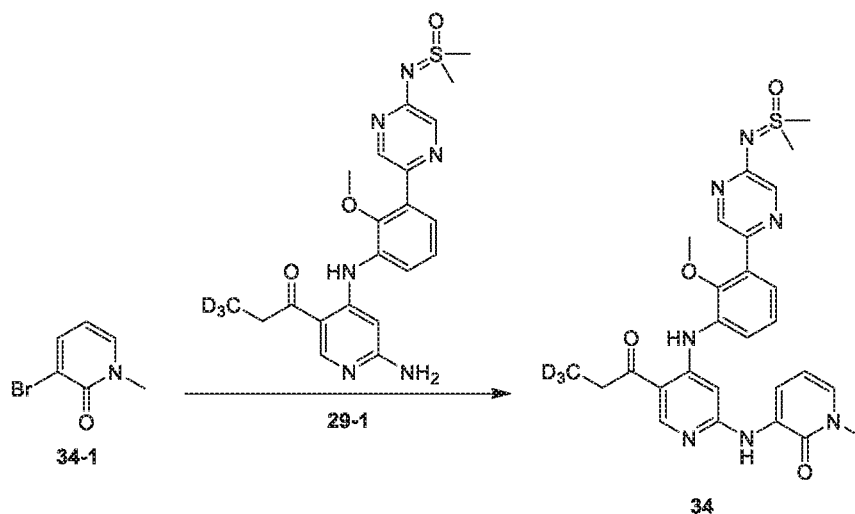
MS m/z : 566 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.04 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 1.5, 7.8$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 1.4, 7.9$ Hz, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.10 (s, 2H), 2.97 - 2.89 (m, 1H), 1.62 - 1.54 (m, 1H), 1.53 - 1.34 (m, 3H), 1.33 - 1.11 (m, 6H)。

实施例 34



合成路线:

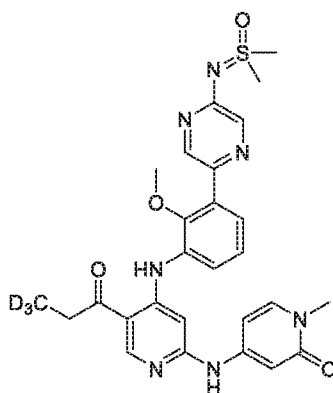


步骤 1: 化合物 34 的合成

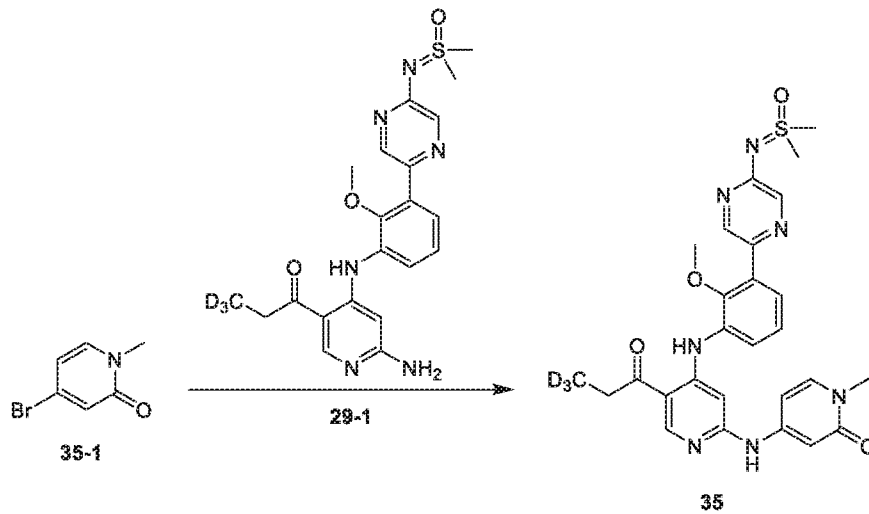
将化合物 29-1 (50 mg, 112.73 μmol) 溶于二氧六环 (2 mL) 中, 加入 34-1 (21.20 mg, 112.73 μmol), 碳酸铯 (110.19 mg, 338.19 μmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (10.32 mg, 11.27 μmol) 和 2-二环己基膦-2,4,6-三异丙基联苯 (10.75 mg, 22.55 μmol), 置换氮气三次, 80°C 下搅拌 16 小时。将反应液用水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 3), 有机相合并用盐水洗涤 (5 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/1~0/1), 然后经过高效液相色谱法制备分离 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm*5 μm ; 流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 36%-66%, 8min), 得到化合物 34。
MS m/z: 551[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.61 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 1.1, 7.9 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 1.3, 7.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.24 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.05 (s, 2H)。

实施例 35



合成路线:



步骤 1: 化合物 35 的合成

将化合物 29-1 (50 mg, 112.73 μmol)溶于二氧六环 (2 mL) 中, 加入 35-1 (25.43 mg, 135.28 μmol), 碳酸铯 (110.19 mg, 338.19 μmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (10.32 mg, 11.27 μmol) 和 2-二环己基膦-2,4,6-三异丙基联苯 (10.75 mg, 22.55 μmol), 置换氮气三次, 100°C 下搅拌 16 小时。将反应液用水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 3), 有机相合并用盐水洗涤 (5 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过柱层析(硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/1~0/1), 然后经过高效液相色谱法制备分离(柱子: Waters Xbridge 150*25mm*5 μm ; 流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 27%-57%, 8min), 得到化合物 35。MS m/z: 551[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.81 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.61 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 1.2, 7.7 Hz, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 7.01 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.34 (dd, J = 2.3, 7.5 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.31 (br s, 3H), 3.08 (s, 2H)。

生物评价

实验例 1: 体外酶活性评价

Tyk2 JH2 酶活性测试实验过程

在包含 20 mM Hepes pH 7.5、10 mM MgCl₂、0.015%Brij-35、2 mM DTT 和 50 $\mu\text{g/mL}$ BSA 的缓冲溶液中加入 0.5 nM 的 TYK2 蛋白 (His-TVMV-TYK2 JH2 (575-869))、0.2 nM 的铕标记的 His 抗体、在相关 K_d 值下的荧光素标记的激酶示踪剂, 以及待测化合物, 测试体系在室温下孵化 90 分钟。随后, 在 Envision 平板阅读器上测量产生的 HTRF (均相时间分辨荧光) 信号, 即荧光素受体 (520 nm) 和铕供体 (495 nm) 在发射波长处的荧光强度之比, 并以此为基础计算得出 IC₅₀ 值。本发明化合物体外酶活性测定结果如表 1 所示:

表 1: 本发明化合物体外酶活性测定结果 (IC₅₀)

编号	Tyk2 JH2 (IC ₅₀ nM)
----	--------------------------------

化合物 1	0.04
化合物 2	0.06
化合物 3	0.03
化合物 4	0.07
化合物 5	0.07
化合物 6	0.18
化合物 7	0.09
化合物 8	0.15
化合物 9	0.07
化合物 10	0.06
化合物 11	0.11
化合物 12	0.05
化合物 13	0.12
化合物 14	0.25
化合物 15	0.08
化合物 16	0.08
化合物 17	0.29
化合物 18	0.09
化合物 19	0.12
化合物 20	0.19
化合物 21	0.13
化合物 22 的盐酸盐	0.14
化合物 23	0.13
化合物 27	0.09
化合物 28	0.17
化合物 29	0.11
化合物 30	0.56
化合物 31	0.34
化合物 32	0.31
化合物 33	0.30

化合物 35	0.76
--------	------

实验结论：本发明化合物有较强的 Tyk2 JH2 的抑制活性。

实验例 2：体外细胞活性评价

IFN α 刺激的磷酸化 STAT1 实验

将人外周血单核细胞 (hPBMC) 进行种板, 细胞密度 1×10^5 个细胞/孔, 并在 37°C 培养箱放置 90 分钟。然后将不同浓度的化合物加入细胞, 每个化合物的浓度范围从 2 μ M 起始, 进行 5 倍梯度稀释, 共 8 个浓度梯度。将化合物和细胞在 37 度孵育 30 分钟。使用 IFN- α (1000 U/ml) 对 hPBMC 进行刺激, 然后利用流式检测 CD4+T 细胞内磷酸化 STAT1 的水平, 用于评价化合物对 IFN- α 通路的抑制活性。本发明化合物体外细胞活性测定结果如表 2 所示:

表 2: 本发明化合物体外细胞活性测定结果 (IC₅₀)

编号	IFN α 刺激的磷酸化 STAT1 (IC ₅₀ nM)
化合物 1	1.1
化合物 2	0.2
化合物 3	2.1
化合物 4	0.6
化合物 8	0.4
化合物 9	0.5

实验结论：本发明化合物有较强的 Tyk2 相关的 IFN α 刺激的磷酸化 STAT1 的细胞活性。

实验例 3：化合物小鼠药代动力学评价

实验目的：测试化合物在 Balb/c 小鼠体内药代动力学

实验材料：雄性 Balb/c 小鼠, 禁食

实验操作：

以标准方案测试化合物1静脉注射及口服给药后的啮齿类动物药代特征。

在 Balb/c 小鼠到达设施后, 将进行至少 3 天的适应/检疫, 适应/检疫结束后, 兽医或指定人员将检查 Balb/c 小鼠健康状态以评估动物是否适合试验研究。所有 Balb/c 小鼠在给药前隔夜禁食, 并在给药 4 小时后恢复供食。实验中候选化合物配成均一溶液, 给予 Balb/c 小鼠单次静脉注射及口服给药。静注溶媒为 80% 聚乙二醇 400/20% 水的澄清溶液, 口服溶媒为乙醇/维生素 E 聚乙二醇琥珀酸酯/聚乙二醇 300=5/5/90 的均一混悬液。在给药前称量动物体重, 根据体重计算给药体积。通过颈静脉穿刺方式收集 24 小时内的全血样品, 所有血样立即转移至贴有标签的含 K2-EDTA 的商品化离心管中。血样采集后, 在 4°C, 3200g 离心 10 分钟吸取上清血浆, 迅速至于干冰中, 然后保存在 -60°C 或更低温度, 用于 LC-MS/MS 分析。采用非房室模型, 使用 WinNonlin

软件包（Version 6.3及以上版本）对血药浓度-时间数据进行分析并计算药代参数，PK参数包括(如果数据允许)但不限于达峰浓度(C_{max})、达峰时间(T_{max})，消除半衰期(T_{1/2})，血浆浓度-时间曲线下面积(AUC)，平均滞留时间(MRT)，生物利用度等。本发明化合物1的实验结果如表3所示：

表3 药代动力学测试结果

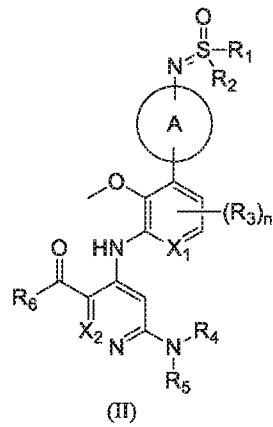
IV (1mg/kg)				PO (10mg/kg)			
Vd (L/kg)	Cl (mL/Kg/min)	T _{1/2} (h)	AUC (nM.h)	C _{max} (nM)	T _{max} (h)	AUC (nM.h)	F (%)
0.45	3.39	1.61	9381	13400	0.75	47250	51.4

注：Vd：分布容积；Cl：清除率；T_{1/2}：半衰期；AUC：暴露量（曲线下面积）；C_{max}：最大浓度；T_{max}：浓度达峰时间；F%：生物利用度；IV：静脉注射；PO：口服

实验结论：本发明化合物显示了优良的药代动力学性质，较低的清除率，较高的口服生物利用度。

权 利 要 求

1. 式(II)化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

环 A 为 6 元杂芳基;

X₁ 和 X₂ 分别独立地选自 N 和 CH;

R₁ 和 R₂ 独立地选自 C₁₋₃ 烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2、3 或 4 个 R_a 取代;

或者 R₁、R₂ 和与其相连的 S 原子一起形成 4-6 元杂环烷基, 所述 4-6 元杂环基任选被 1、2、3 或 4 个 R_a 取代;

R₃ 各自独立选自氢、氘、氟、氯、溴、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基;

R₄ 选自氢、-C(=O)R₄₁、-C(=O)NR₄₂R₄₃、5-10 元杂芳基和苯基, 所述 5-10 元杂芳基和苯基任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代;

R₄₁ 选自 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、5-6 元杂芳基、苯基和 4-6 元杂环烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、5-6 元杂芳基、苯基和 4-6 元杂环烷基任选被 1、2、3 和 4 个 R_c 取代;

R₄₂ 选自氢和 C₁₋₃ 烷基;

R₄₃ 选自 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、5-6 元杂芳基和 4-6 元杂环烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、5-6 元杂芳基和 4-6 元杂环烷基任选被 1、2、3 和 4 个 R_c 取代;

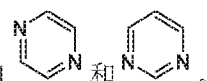
R₅ 选自氢和 C₁₋₃ 烷基;

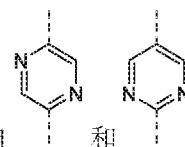
R₆ 选自 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、-NH-C₁₋₃ 烷基和-NH-C₃₋₆ 环烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、-NH-C₁₋₃ 烷基和-NH-C₃₋₆ 环烷基任选被 1、2、3 或 4 个 R_d 取代;

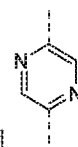
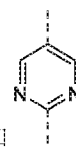
R_a、R_b、R_c 和 R_d 独立地选自 H、氘、氟、氯、溴、碘、CN、NH₂、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基;

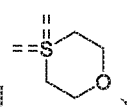
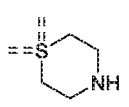
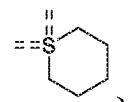
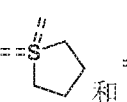
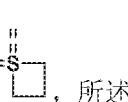
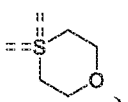
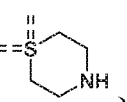
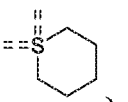
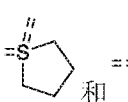
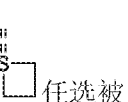
n 选自 0、1、2 和 3。

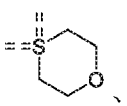
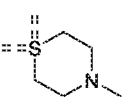
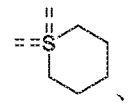
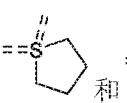
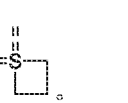
2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 环 A 选自



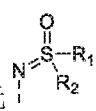
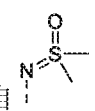
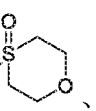
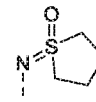
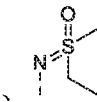
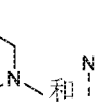


3. 根据权利要求2所述的化合物或其药学上可接受的盐, 环A选自  和 。
4. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐, R_1 和 R_2 独立地选自甲基、乙基和丙基, 所述甲基、乙基和丙基任选被1、2、3或4个 R_4 取代。
5. 根据权利要求4所述的化合物或其药学上可接受的盐, R_1 和 R_2 独立地选自甲基。
6. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐, R_1 、 R_2 和与其相连的S原子一起形成4-6元杂环基, 所述4-6元杂环基任选被1、2、3或4个 R_4 取代。

7. 根据权利要求6所述的化合物或其药学上可接受的盐, 所述4-6元杂环基选自 、、、 和 , 所述自 、、、 和  任选被1、2、3或4个 R_4 取代。

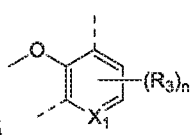
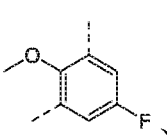
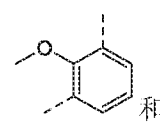
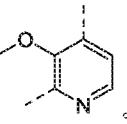
8. 根据权利要求7所述的化合物或其药学上可接受的盐, 所述4-6元杂环基选自 、、、 和 。

9. 根据权利要求1-7任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, R_4 选自氢。

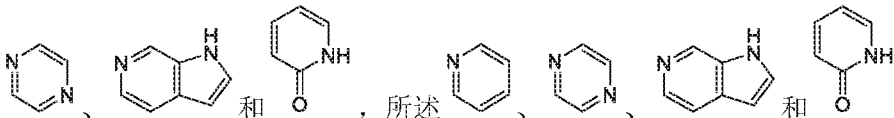
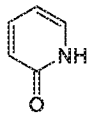
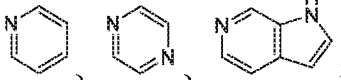
10. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐, 结构单元  选自 、、、、 和 。

11. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐, X_1 选自N和CH。

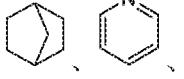
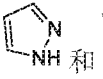
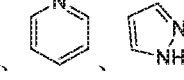
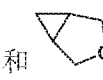
12. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐, 各 R_3 独立地选自氢和氟。

13. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐, 结构单元  选自 、 和 。

14. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐, R_4 选自氢、 $-C(O)R_{41}$ 、 $-C(O)NR_{42}R_{43}$ 、、

 和 ，所述  任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代。

15. 根据权利要求 14 所述的化合物或其药学上可接受的盐，所述 R_{41} 选自甲基、乙基、丙基、环丙基、环

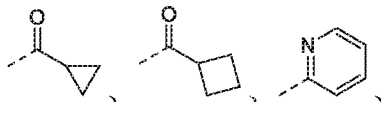
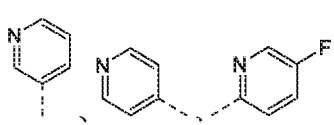
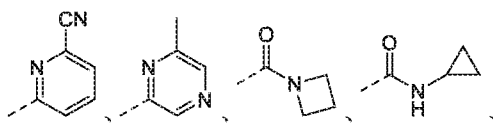
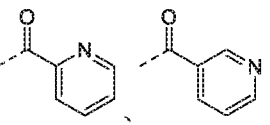
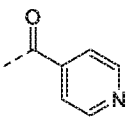
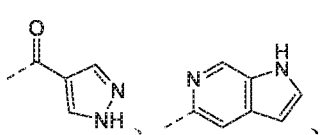
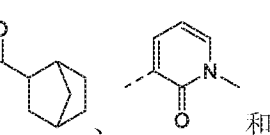
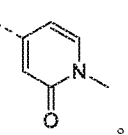
丁基、、、 和 ，所述甲基、乙基、丙基、环丙基、环丁基、
、、 和  任选被 1、2、3 和 4 个 R_c 取代。

16. 根据权利要求 14 所述的化合物或其药学上可接受的盐，所述 R_{42} 选自氢。

17. 根据权利要求 14 所述的化合物或其药学上可接受的盐，所述 R_{43} 选自甲基、乙基、丙基、环丙基、环丁基，所述甲基、乙基、丙基、环丙基和环丁基任选被 1、2、3 和 4 个 R_c 取代。

18. 根据权利要求 14-17 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R_c 选自 H。

19. 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 R_b 选自氢、氟、CN 和甲基。

20. 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 R_4 选自 、、、、、、、 和 。

21. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐， R_5 选自氢、甲基和乙基。

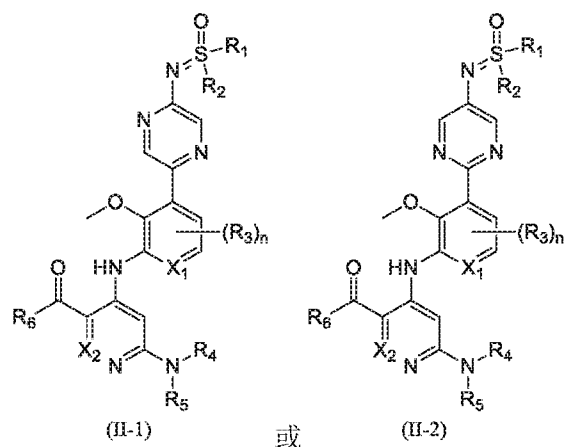
22. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐， R_6 选自甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-NH$ -环丙基和 $-NH$ -环丁基，所述甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-NH$ -环丙基和 $-NH$ -环丁基任选被 1、2、3 或 4 个 R_d 取代。

23. 根据权利要求 22 所述的化合物或其药学上可接受的盐， R_6 选自甲基、乙基、 $-NHCH_3$ 和环丙基，所述甲基、乙基、 $-NHCH_3$ 和环丙基任选被 1、2、3 或 4 个 R_d 取代。

24. 根据权利要求 22-23 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐， R_d 选自氢、氖和甲氧基。

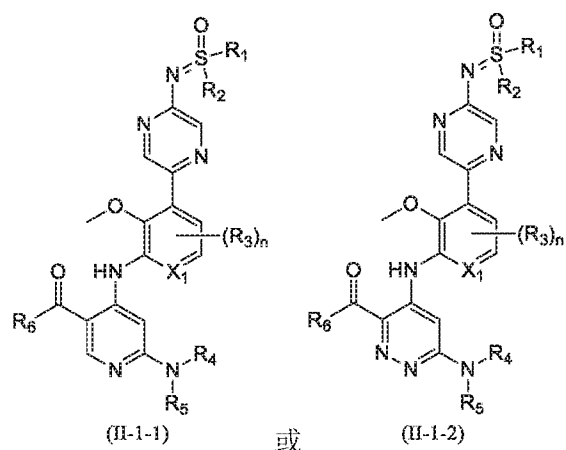
25. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐， R_6 选自 $-CH_2CD_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-NHCD_3$ 、 $-C$ 水 CH_3 、 $-CH_3$ 和环丙基。

26. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中化合物如式 (II-1) 或 (II-2) 所示：



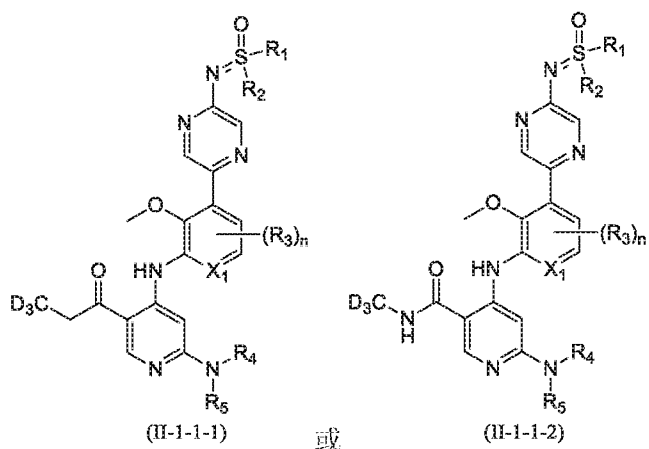
其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 X_1 、 X_2 和 n 如权利要求 1 所定义。

27. 根据权利要求 26 所述的化合物或其药学上可接受的盐，化合物如式 (II-1-1) 或 (II-1-2) 所示：



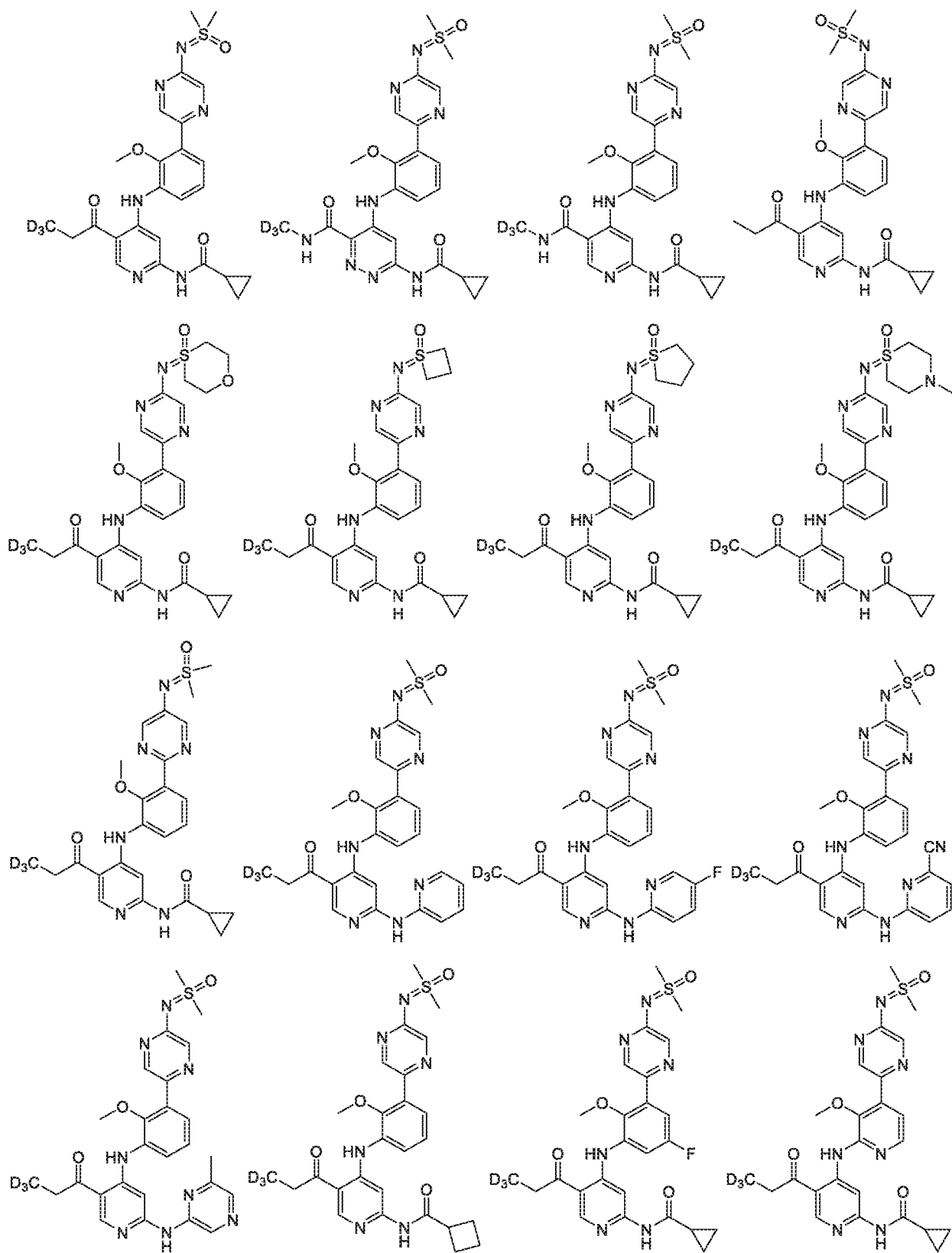
其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 X_1 和 n 如权利要求 24 所定义。

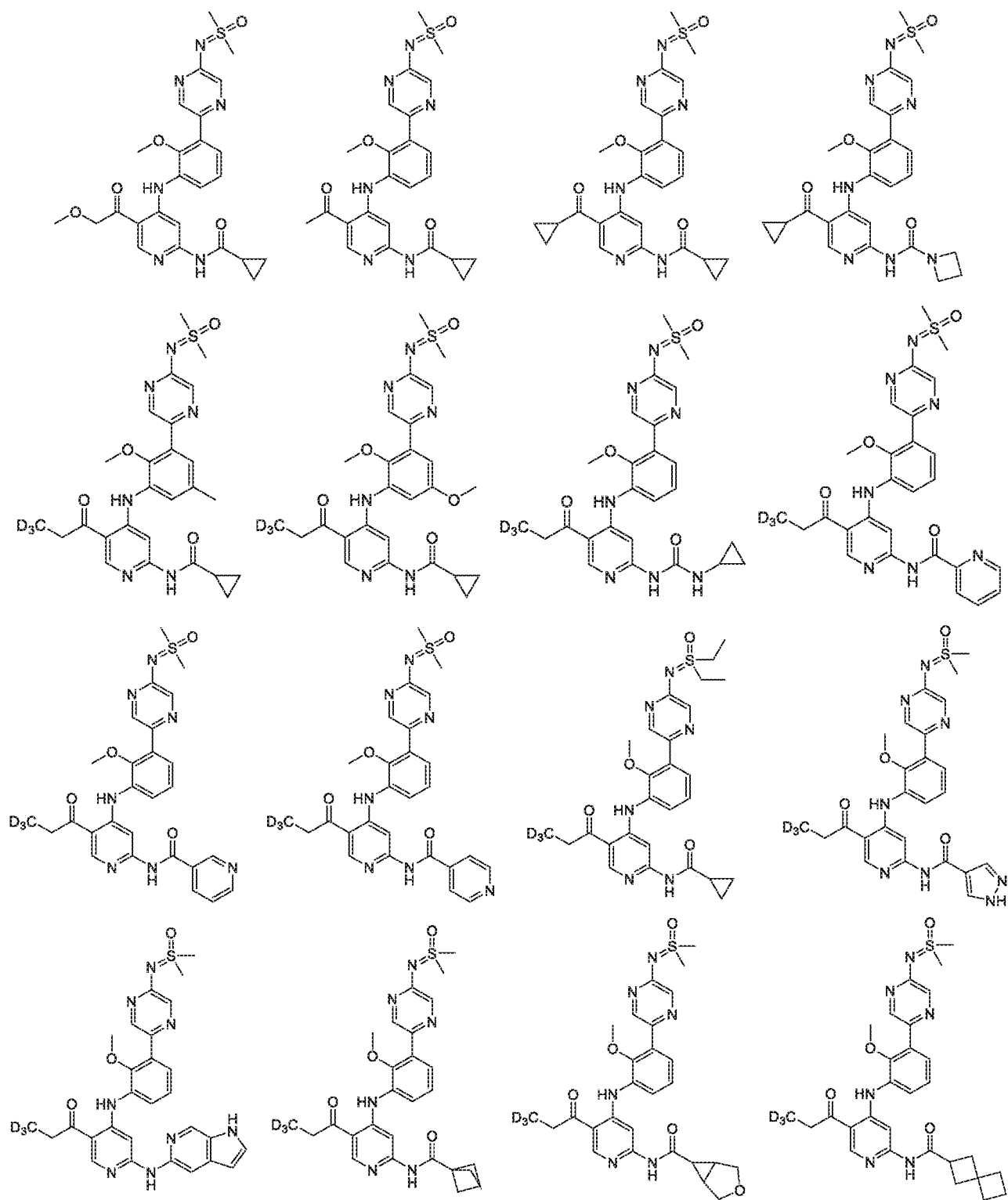
28. 根据权利要求 27 所述的化合物或其药学上可接受的盐，化合物如式 (II-1-1-1) 或 (II-1-1-2) 所示：

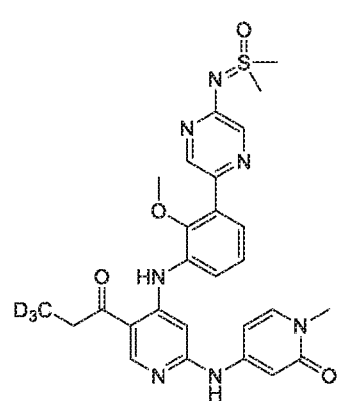
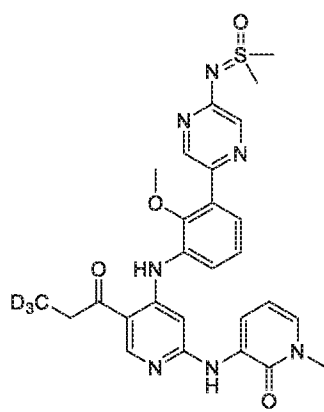
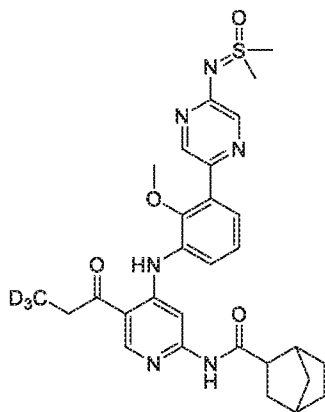


其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 X_1 和 n 如权利要求 1 所定义。

29. 下述化合物或其药学上可接受的盐，







INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/100435

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 401/12(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; C07D 409/14(2006.01)i; C07D 411/14(2006.01)i; C07D 417/14(2006.01)i; A61K 31/444(2006.01)i; A61K 31/497(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 37/00(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, REG, MARPAT); 明德新药, 钱文远, 杨纯道, 吡啶, 吡嗪, 亚磺酰, 亚胺, pyridi?, pyrazi?, sulfenyl?, imin?, TYK?, JAK?, 结构检索, structure retrieval																										
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2022105771 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 27 May 2022 (2022-05-27) see claims 1, 14, and 20, and description, pages 43-44</td> <td>1-5, 9-29</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>WO 2021222153 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.) 04 November 2021 (2021-11-04) see claim 1, and abstract</td> <td>1-29</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>WO 2021211741 A1 (GOSSAMER BIO SERVICES, INC.) 21 October 2021 (2021-10-21) see claim 1, and abstract</td> <td>1-29</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2019183186 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.) 26 September 2019 (2019-09-26) see claim 1, table 3, and abstract</td> <td>1-29</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2014074661 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.) 15 May 2014 (2014-05-15) see claim 1, description, paragraph [00223], and abstract</td> <td>1-29</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2020159904 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.) 06 August 2020 (2020-08-06) see abstract, and table 1</td> <td>1-29</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2020092196 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.) 07 May 2020 (2020-05-07) see claim 1, tables 1-13, and abstract</td> <td>1-29</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	PX	WO 2022105771 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 27 May 2022 (2022-05-27) see claims 1, 14, and 20, and description, pages 43-44	1-5, 9-29	PA	WO 2021222153 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.) 04 November 2021 (2021-11-04) see claim 1, and abstract	1-29	PA	WO 2021211741 A1 (GOSSAMER BIO SERVICES, INC.) 21 October 2021 (2021-10-21) see claim 1, and abstract	1-29	A	WO 2019183186 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.) 26 September 2019 (2019-09-26) see claim 1, table 3, and abstract	1-29	A	WO 2014074661 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.) 15 May 2014 (2014-05-15) see claim 1, description, paragraph [00223], and abstract	1-29	A	WO 2020159904 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.) 06 August 2020 (2020-08-06) see abstract, and table 1	1-29	A	WO 2020092196 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.) 07 May 2020 (2020-05-07) see claim 1, tables 1-13, and abstract	1-29
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																								
PX	WO 2022105771 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 27 May 2022 (2022-05-27) see claims 1, 14, and 20, and description, pages 43-44	1-5, 9-29																								
PA	WO 2021222153 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.) 04 November 2021 (2021-11-04) see claim 1, and abstract	1-29																								
PA	WO 2021211741 A1 (GOSSAMER BIO SERVICES, INC.) 21 October 2021 (2021-10-21) see claim 1, and abstract	1-29																								
A	WO 2019183186 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.) 26 September 2019 (2019-09-26) see claim 1, table 3, and abstract	1-29																								
A	WO 2014074661 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.) 15 May 2014 (2014-05-15) see claim 1, description, paragraph [00223], and abstract	1-29																								
A	WO 2020159904 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.) 06 August 2020 (2020-08-06) see abstract, and table 1	1-29																								
A	WO 2020092196 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.) 07 May 2020 (2020-05-07) see claim 1, tables 1-13, and abstract	1-29																								
☒ 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 02 September 2022		Date of mailing of the international search report 15 September 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/CN2022/100435

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2020086616 A1 (FRONTHERA U.S. PHARMACEUTICALS LLC) 30 April 2020 (2020-04-30) see claims 1 and 39, and abstract	1-29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/100435

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2022105771	A1	27 May 2022	None			
WO	2021222153	A1	04 November 2021	None			
WO	2021211741	A1	21 October 2021	None			
WO	2019183186	A1	26 September 2019	KR	20200135425	A	02 December 2020
				EP	3768667	A1	27 January 2021
				US	2021032220	A1	04 February 2021
				JP	2021518389	A	02 August 2021
				CN	111936486	A	13 November 2020
WO	2014074661	A1	15 May 2014	CA	2890981	A1	15 May 2014
				CY	1121188	T1	29 May 2020
				US	2018265504	A1	20 September 2018
				HK	1215255	A1	19 August 2016
				EP	2922846	A1	30 September 2015
				ES	2914793	T3	16 June 2022
				PT	3495358	T	02 June 2022
				ES	2702148	T3	27 February 2019
				MX	2015005731	A	16 September 2015
				RS	58187	B1	29 March 2019
				SG	10201706897 T	A	28 September 2017
				TW	201422593	A	16 June 2014
				US	2015299183	A1	22 October 2015
				JP	2020002157	A	09 January 2020
				HU	E041750	T2	28 May 2019
				AU	2018267545	A1	13 December 2018
				RS	63328	B1	29 July 2022
				PL	3495358	T3	27 June 2022
				PH	12015501004	A1	27 July 2015
				DK	3495358	T3	23 May 2022
				AU	2020203967	A1	16 July 2020
				HR	P20181937	T1	25 January 2019
				IL	238610	D0	30 June 2015
				US	RE47929	E	07 April 2020
				LT	2922846	T	10 December 2018
				AU	2013341186	A1	02 July 2015
				SI	2922846	T1	30 April 2019
				MA	38072	A1	29 July 2016
				JP	2018154636	A	04 October 2018
				AU	2017201076	A1	09 March 2017
				JP	2016506369	A	03 March 2016
				AR	094452	A1	05 August 2015
				PT	2922846	T	19 December 2018
				TR	201820824	T4	21 January 2019
				SG	10201706985 U	A	30 October 2017
				SI	3495358	T1	30 June 2022
				EA	201590917	A1	30 September 2015
				PE	20150944	A1	20 June 2015
				SG	11201503399 X	A	28 May 2015
				US	2017022192	A1	26 January 2017
				NZ	708859	A	30 November 2018
				EP	3495358	A1	12 June 2019

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/100435

Patent document cited in search report				Publication date (day/month/year)		Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)	
						CN	104884454	A	02 September 2015
						BR	112015010102	A2	11 July 2017
						LT	3495358	T	25 May 2022
						MY	175448	A	29 June 2020
						KR	20150081339	A	13 July 2015
						ZA	201504052	B	29 November 2017
						PL	2922846	T3	29 March 2019
WO	2020159904	A1	06 August 2020			EA	202192134	A1	03 November 2021
						CA	3128014	A1	06 August 2020
						SG	11202108162 S	A	30 August 2021
						AU	2020216914	A1	16 September 2021
						IL	285157	A	30 September 2021
						KR	20210121140	A	07 October 2021
						JP	2022519239	A	22 March 2022
						EP	3917912	A1	08 December 2021
						CN	113365982	A	07 September 2021
WO	2020092196	A1	07 May 2020			SG	11202104307V	A	28 May 2021
						BR	112021007861	A2	03 August 2021
						IL	282840	A	30 June 2021
						CN	113227071	A	06 August 2021
						JP	2022506445	A	17 January 2022
						AU	2019373203	A1	10 June 2021
						KR	20210086674	A	08 July 2021
						EP	3873892	A1	08 September 2021
						EA	202191142	A1	20 July 2021
WO	2020086616	A1	30 April 2020			CA	3118094	A1	07 May 2020
						SG	11202104017V	A	28 May 2021
						CN	113490664	A	08 October 2021
						CL	2021000989	A1	29 October 2021
						US	2020354338	A1	12 November 2020
						JP	2022505987	A	14 January 2022
						US	2022235035	A1	28 July 2022
						KR	20210095634	A	02 August 2021
						EP	3870579	A1	01 September 2021
						CA	3117200	A1	30 April 2020
						IL	282487	A	30 June 2021
						BR	112021007679	A2	27 July 2021
						AU	2019364336	A1	27 May 2021

A. 主题的分类 C07D 401/12(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; C07D 409/14(2006.01)i; C07D 411/14(2006.01)i; C07D 417/14(2006.01)i; A61K 31/444(2006.01)i; A61K 31/497(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 37/00(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, REG, MARPAT): 明德新药, 钱文远, 杨纯道, 吡啶, 吡嗪, 亚磺酰, 亚胺, pyridi?, pyrazi?, sulfenyl?, imin?, TYK?, JAK?, 结构检索																										
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2022105771 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2022年5月27日 (2022 - 05 - 27) 参见权利要求1、14、20和说明书第43-44页</td> <td>1-5, 9-29</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>WO 2021222153 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.) 2021年11月4日 (2021 - 11 - 04) 参见权利要求1和摘要</td> <td>1-29</td> </tr> <tr> <td>PA</td> <td>WO 2021211741 A1 (GOSSAMER BIO SERVICES, INC.) 2021年10月21日 (2021 - 10 - 21) 参见权利要求1和摘要</td> <td>1-29</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2019183186 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.) 2019年9月26日 (2019 - 09 - 26) 参见权利要求1、表3和摘要</td> <td>1-29</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2014074661 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.) 2014年5月15日 (2014 - 05 - 15) 参见权利要求1、说明书第[00223]段和摘要</td> <td>1-29</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2020159904 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.) 2020年8月6日 (2020 - 08 - 06) 参见摘要和表1</td> <td>1-29</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2020092196 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.) 2020年5月7日 (2020 - 05 - 07) 参见权利要求1、表1-13和摘要</td> <td>1-29</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	WO 2022105771 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2022年5月27日 (2022 - 05 - 27) 参见权利要求1、14、20和说明书第43-44页	1-5, 9-29	PA	WO 2021222153 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.) 2021年11月4日 (2021 - 11 - 04) 参见权利要求1和摘要	1-29	PA	WO 2021211741 A1 (GOSSAMER BIO SERVICES, INC.) 2021年10月21日 (2021 - 10 - 21) 参见权利要求1和摘要	1-29	A	WO 2019183186 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.) 2019年9月26日 (2019 - 09 - 26) 参见权利要求1、表3和摘要	1-29	A	WO 2014074661 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.) 2014年5月15日 (2014 - 05 - 15) 参见权利要求1、说明书第[00223]段和摘要	1-29	A	WO 2020159904 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.) 2020年8月6日 (2020 - 08 - 06) 参见摘要和表1	1-29	A	WO 2020092196 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.) 2020年5月7日 (2020 - 05 - 07) 参见权利要求1、表1-13和摘要	1-29
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																								
PX	WO 2022105771 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2022年5月27日 (2022 - 05 - 27) 参见权利要求1、14、20和说明书第43-44页	1-5, 9-29																								
PA	WO 2021222153 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.) 2021年11月4日 (2021 - 11 - 04) 参见权利要求1和摘要	1-29																								
PA	WO 2021211741 A1 (GOSSAMER BIO SERVICES, INC.) 2021年10月21日 (2021 - 10 - 21) 参见权利要求1和摘要	1-29																								
A	WO 2019183186 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.) 2019年9月26日 (2019 - 09 - 26) 参见权利要求1、表3和摘要	1-29																								
A	WO 2014074661 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.) 2014年5月15日 (2014 - 05 - 15) 参见权利要求1、说明书第[00223]段和摘要	1-29																								
A	WO 2020159904 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.) 2020年8月6日 (2020 - 08 - 06) 参见摘要和表1	1-29																								
A	WO 2020092196 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB CO.) 2020年5月7日 (2020 - 05 - 07) 参见权利要求1、表1-13和摘要	1-29																								
☒ 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9月2日		国际检索报告邮寄日期 2022年9月15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		受权官员 安玲玲 电话号码 86-(10)-53962161																								

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/100435

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	W0 2020086616 A1 (FRONTHERA U.S. PHARMACEUTICALS LLC) 2020年4月30日 (2020 - 04 - 30) 参见权利要求1、39和摘要	1-29

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/100435

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2022105771	A1	2022年5月27日	无			
WO	2021222153	A1	2021年11月4日	无			
WO	2021211741	A1	2021年10月21日	无			
WO	2019183186	A1	2019年9月26日	KR	20200135425	A	2020年12月2日
				EP	3768667	A1	2021年1月27日
				US	2021032220	A1	2021年2月4日
				JP	2021518389	A	2021年8月2日
				CN	111936486	A	2020年11月13日
WO	2014074661	A1	2014年5月15日	CA	2890981	A1	2014年5月15日
				CY	1121188	T1	2020年5月29日
				US	2018265504	A1	2018年9月20日
				HK	1215255	A1	2016年8月19日
				EP	2922846	A1	2015年9月30日
				ES	2914793	T3	2022年6月16日
				PT	3495358	T	2022年6月2日
				ES	2702148	T3	2019年2月27日
				MX	2015005731	A	2015年9月16日
				RS	58187	B1	2019年3月29日
				SG	10201706897T	A	2017年9月28日
				TW	201422593	A	2014年6月16日
				US	2015299183	A1	2015年10月22日
				JP	2020002157	A	2020年1月9日
				HU	E041750	T2	2019年5月28日
				AU	2018267545	A1	2018年12月13日
				RS	63328	B1	2022年7月29日
				PL	3495358	T3	2022年6月27日
				PH	12015501004	A1	2015年7月27日
				DK	3495358	T3	2022年5月23日
				AU	2020203967	A1	2020年7月16日
				HR	P20181937	T1	2019年1月25日
				IL	238610	D0	2015年6月30日
				US	RE47929	E	2020年4月7日
				LT	2922846	T	2018年12月10日
				AU	2013341186	A1	2015年7月2日
				SI	2922846	T1	2019年4月30日
				MA	38072	A1	2016年7月29日
				JP	2018154636	A	2018年10月4日
				AU	2017201076	A1	2017年3月9日
				JP	2016506369	A	2016年3月3日
				AR	094452	A1	2015年8月5日
				PT	2922846	T	2018年12月19日
				TR	201820824	T4	2019年1月21日
				SG	10201706985U	A	2017年10月30日
				SI	3495358	T1	2022年6月30日
				EA	201590917	A1	2015年9月30日
				PE	20150944	A1	2015年6月20日
				SG	11201503399X	A	2015年5月28日
				US	2017022192	A1	2017年1月26日
				NZ	708859	A	2018年11月30日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/100435

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)
				EP	3495358	A1	2019年6月12日
				CN	104884454	A	2015年9月2日
				BR	112015010102	A2	2017年7月11日
				LT	3495358	T	2022年5月25日
				MY	175448	A	2020年6月29日
				KR	20150081339	A	2015年7月13日
				ZA	201504052	B	2017年11月29日
				PL	2922846	T3	2019年3月29日
WO	2020159904	A1	2020年8月6日	EA	202192134	A1	2021年11月3日
				CA	3128014	A1	2020年8月6日
				SG	11202108162S	A	2021年8月30日
				AU	2020216914	A1	2021年9月16日
				IL	285157	A	2021年9月30日
				KR	20210121140	A	2021年10月7日
				JP	2022519239	A	2022年3月22日
				EP	3917912	A1	2021年12月8日
				CN	113365982	A	2021年9月7日
WO	2020092196	A1	2020年5月7日	SG	11202104307V	A	2021年5月28日
				BR	112021007861	A2	2021年8月3日
				IL	282840	A	2021年6月30日
				CN	113227071	A	2021年8月6日
				JP	2022506445	A	2022年1月17日
				AU	2019373203	A1	2021年6月10日
				KR	20210086674	A	2021年7月8日
				EP	3873892	A1	2021年9月8日
				EA	202191142	A1	2021年7月20日
				CA	3118094	A1	2020年5月7日
WO	2020086616	A1	2020年4月30日	SG	11202104017V	A	2021年5月28日
				CN	113490664	A	2021年10月8日
				CL	2021000989	A1	2021年10月29日
				US	2020354338	A1	2020年11月12日
				JP	2022505987	A	2022年1月14日
				US	2022235035	A1	2022年7月28日
				KR	20210095634	A	2021年8月2日
				EP	3870579	A1	2021年9月1日
				CA	3117200	A1	2020年4月30日
				IL	282487	A	2021年6月30日
				BR	112021007679	A2	2021年7月27日
				AU	2019364336	A1	2021年5月27日