



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 118043308 A

(43) 申请公布日 2024. 05. 14

(21) 申请号 202280065991.4

(22) 申请日 2022.09.30

(30) 优先权数据

2021-161903 2021.09.30 JP

2022-000841 2022.01.06 JP

2022-109266 2022.07.06 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.03.28

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2022/036853 2022.09.30

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/054715 JA 2023.04.06

(71) 申请人 中外制药株式会社

地址 日本国东京都

(72) 发明人 伊藤太亮

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任  
公司 11021

专利代理师 张毅群

(51) Int. Cl.

C07D 211/46 (2006.01)

C07B 61/00 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C40B 50/14 (2006.01)

权利要求书6页 说明书105页

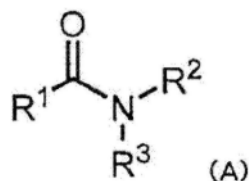
(54) 发明名称

基于偶联反应的键形成方法

(57) 摘要

根据本发明,提供一种化合物的制造方法,其为通过交叉偶联反应制造化合物的方法,其包括在催化剂和碱的存在下,在包含式A[式中, $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 各自独立地为 $C_{1-4}$ 烷基,其中, $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 的碳原子数的合计为4以上且6以下]所示的酰胺系溶剂的溶剂中,使在芳香环的碳原子上具有离去基团 $X^1$ 的化合物1与具有能够进行基于与该离去基团的取代的C-O键形成反应或C-N键形成反应的反应性基团的化合物2进行反应的步骤; $X^1$ 为卤素原子或 $-O-SO_2-R^4$ 。

1. 一种通过交叉偶联反应制造化合物的方法,其包括在催化剂和碱的存在下,在包含式A所示的酰胺系溶剂的溶剂中,使在芳香环的碳原子上具有离去基团 $X^1$ 的化合物1与具有反应性基团的化合物2进行反应的步骤,所述反应性基团能够进行基于与该离去基团的取代的C-O键形成反应或C-N键形成反应;



式A中, $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 各自独立地为 $C_{1-4}$ 烷基,其中, $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 的碳原子数的合计为4以上且6以下,

$X^1$ 为卤素原子或 $-O-SO_2-R^4$ ;

$R^4$ 为任选被1个以上氟原子取代的 $C_{1-6}$ 烷基、或者任选被1个以上氟原子或任选被氟原子取代的 $C_{1-6}$ 烷基取代的苯基;

化合物2具有能够形成C-O键的羟基、或能够形成C-N键的H-N基。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述催化剂为钯催化剂或镍催化剂。

3. 根据权利要求1或2中任一项所述的方法,其中,化合物1为侧链上在芳香环的碳原子上具有离去基团 $X^1$ 的固相合成用树脂、或者为侧链上具有能够进行基于与该离去基团的取代的C-O键形成反应或C-N键形成反应的反应性基团的固相合成用树脂。

4. 根据权利要求1~3中任一项所述的方法,其中,化合物2为:

1) 水、或 $HO-R^5$ 所示的具有能够形成C-O键的羟基的化合物,

$R^5$ 为 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $C_{7-14}$ 芳烷基、 $C_{6-10}$ 芳基、或包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基,其各自任选被独立地选自氟原子、氰基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、( $C_{1-6}$ 烷氧基)羰基、( $C_{1-6}$ 烷氧基)羰基氨基、( $C_{1-6}$ 烷基)羰基氨基、( $C_{6-10}$ 芳基)羰基氨基、包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基羰基氨基、氨基羰基、( $C_{1-6}$ 烷基)氨基羰基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基羰基和4~8元环状氨基羰基中的1个以上的基团取代;

2)  $HNR^6R^7$ 所示的具有能够形成C-N键的H-N基的化合物,

$R^6$ 和 $R^7$ 与它们所键合的氮原子一起形成5~7元饱和杂环,该杂环任选被独立地选自氟原子、氰基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、( $C_{1-6}$ 烷氧基)羰基、( $C_{1-6}$ 烷氧基)羰基氨基、( $C_{1-6}$ 烷基)羰基氨基、( $C_{6-10}$ 芳基)羰基氨基、包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基羰基氨基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基、4~8元环状氨基、氨基羰基、( $C_{1-6}$ 烷基)氨基羰基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基羰基和4~8元环状氨基羰基中的1个以上的取代基取代,

或者

$R^6$ 和 $R^7$ 各自独立地为氢原子、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-8}$ 环烷基、( $C_{1-6}$ 烷基)羰基、( $C_{6-10}$ 芳基)羰基、包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基羰基、 $C_{7-14}$ 芳烷基、 $C_{6-10}$ 芳基、或包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基,其各自任选被独立地选自氟原子、氰基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、( $C_{1-6}$ 烷氧基)羰基、( $C_{1-6}$ 烷氧基)羰基氨基、( $C_{1-6}$ 烷基)羰基氨基、( $C_{6-10}$ 芳基)羰基氨基、包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基羰基氨基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基、4~8元环状氨基、氨基羰基、( $C_{1-6}$ 烷基)氨基羰基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基羰基和4~8元环状氨基羰基中的1个以上的取代基取代,

基)氨基羰基、二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基羰基和4~8元环状氨基羰基中的1个以上的取代基取代。

5. 根据权利要求1~4中任一项所述的方法,其中,化合物1为X<sup>1</sup>-Ar<sup>2</sup>所示的化合物,  
X<sup>1</sup>为氯原子、溴原子、碘原子、或-O-SO<sub>2</sub>-R<sup>4</sup>;

R<sup>4</sup>为任选被1个以上氟原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基、或者任选被1个以上氟原子或任选被氟原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基取代的苯基;

Ar<sup>2</sup>为C<sub>6-10</sub>芳基、或包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基,其各自任选被独立地选自氟原子、氰基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、(C<sub>1-6</sub>烷氧基)羰基、(C<sub>1-6</sub>烷氧基)羰基氨基、(C<sub>1-6</sub>烷基)羰基氨基、(C<sub>6-10</sub>芳基)羰基氨基、包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基羰基氨基、二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基、4~8元环状氨基、氨基羰基、(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基羰基、二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基羰基和4~8元环状氨基羰基中的1个或多个基团取代。

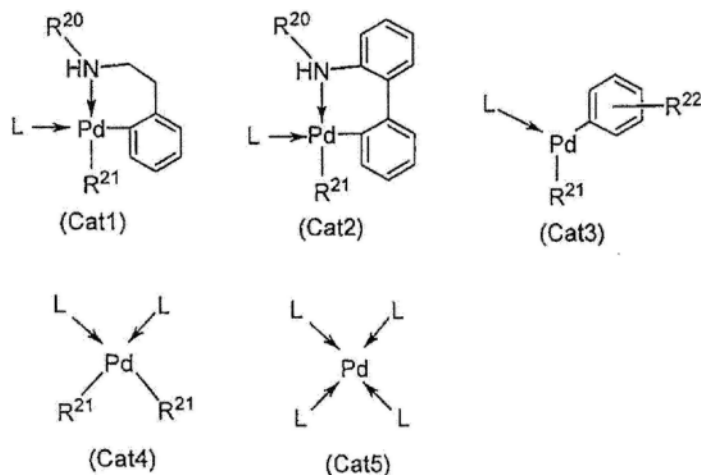
6. 根据权利要求1~5中任一项所述的方法,其中,Ar<sup>2</sup>独立地选自苯基、萘基、吡咯基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、三烯丙基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基、异喹啉基、4H-喹啉基、酞嗪基、萘啶基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、蝶啶基、吲哚基、吲哚啉基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异噻唑基、苯并异噁唑基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、氮杂吲哚基和咪唑并吡啶基,其各自任选被取代。

7. 根据权利要求1~6中任一项所述的方法,其中,所述溶剂选自N,N-二甲基丙酰胺(DMPR)、N,N-二乙基乙酰胺(DEAc)和N,N-二乙基丙酰胺(DEPr)。

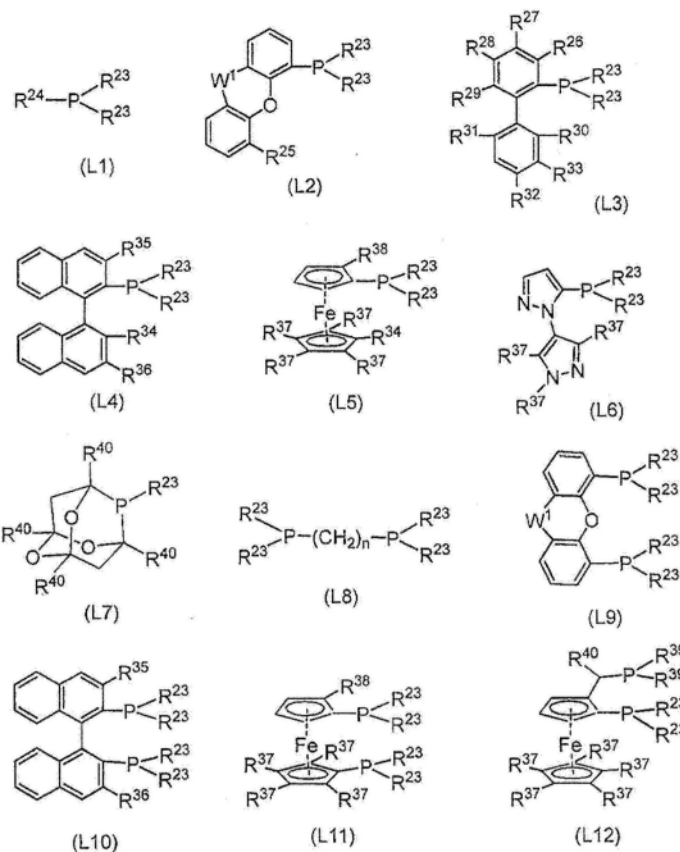
8. 根据权利要求1~7中任一项所述的方法,其中,所述溶剂为N,N-二甲基丙酰胺(DMPR)。

9. 根据权利要求1~8中任一项所述的方法,其中,所述溶剂为包含30v/v%以上的选自N,N-二甲基丙酰胺(DMPR)、N,N-二乙基乙酰胺(DEAc)和N,N-二乙基丙酰胺(DEPr)中的至少一种的溶剂。

10. 根据权利要求1~9中任一项所述的方法,其中,所述催化剂为包含下述通式(Cat1)、(Cat2)、(Cat3)、(Cat4)和(Cat5)中任一者所示的钯络合物的催化剂:



式中,R<sup>20</sup>为氢原子、C<sub>1-6</sub>烷基、或C<sub>6-10</sub>芳基,R<sup>21</sup>为卤素或-O-SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>,R<sup>22</sup>为任选被1个以上的氟原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基、或任选被三(C<sub>1-6</sub>烷基)甲硅烷基取代的(C<sub>1-6</sub>烷氧基)羰基,L独立地为下述通式的单齿配体(L1)、(L2)、(L3)、(L4)、(L5)、(L6)或(L7),或者2个L为双齿配体(L8)、(L9)、(L10)、(L11)或(I12):



式中,  $R^{23}$  独立地为叔丁基、环己基、2-呋喃基、2-噻吩基、2-吡啶基、苯基、或金刚烷基, 该苯基任选被1个以上的氟原子、任选被氟原子取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、或二甲基氨基取代,

$R^{24}$  为  $C_{1-6}$  烷基、环己基、2-呋喃基、2-噻吩基、2-吡啶基、N-苯基-2-吡咯基、N-苯基-2-咪唑基、苯基、或金刚烷基, 该苯基任选被1个以上的氟原子、任选被氟原子取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、吗啉基、或二甲基氨基取代,

$R^{25}$  为氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、或  $C_{1-6}$  烷氧基,

$W^1$  为  $-C(CH_3)_2-$ 、或  $-NH-$ ,

$R^{26}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$  和  $R^{29}$  各自独立地为氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、或吗啉基,

$R^{30}$ 、 $R^{31}$  和  $R^{32}$  各自独立地为氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、或二甲基氨基,

$R^{33}$  为氢原子、或  $-SO_2-O-M$ ,  $M$  为锂、钠或钾,

$R^{34}$  为氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、或  $C_{1-6}$  烷氧基,

$R^{35}$  和  $R^{36}$  各自独立地为氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、或  $C_{1-6}$  烷氧基,

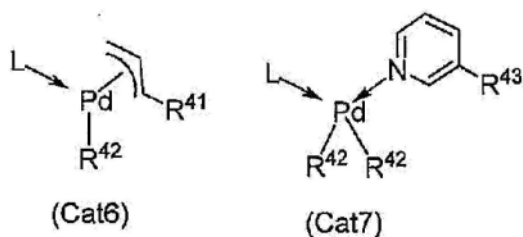
$R^{37}$  为氢原子、或任选被  $C_{1-6}$  烷基取代的苯基,

$R^{38}$  独立地为氢原子、任选被  $C_{1-6}$  烷基取代的苯基、或  $-CH(CH_3)-N(CH_3)_2$ ,

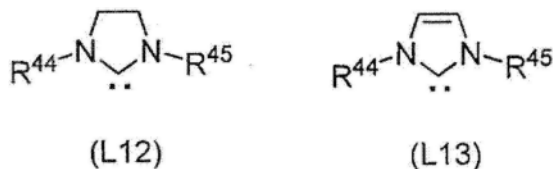
$R^{39}$  为叔丁基、环己基、或金刚烷基,

$R^{40}$  为氢原子、或  $C_{1-6}$  烷基, 箭头表示配位键。

11. 根据权利要求1~9中任一项所述的方法, 其中, 所述催化剂为包含下述通式 (Cat6) 和通式 (Cat7) 所示的钨络合物的催化剂,

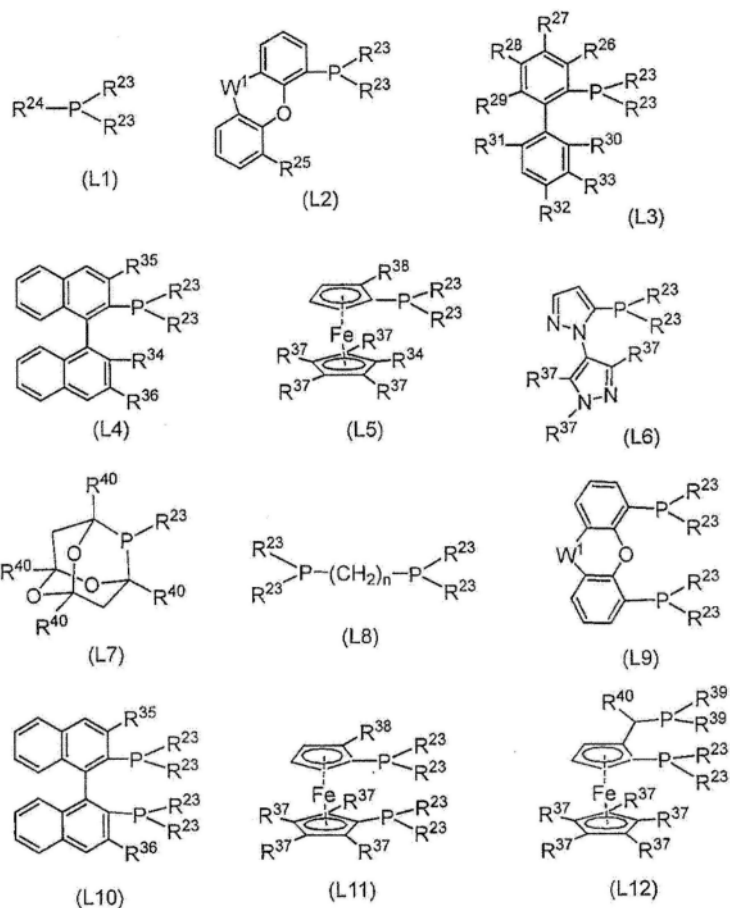


式中,  $R^{41}$  为氢原子或任选被  $C_{1-6}$  烷基取代的苯基,  $R^{42}$  独立地为卤素,  $R^{43}$  为氟原子或氯原子,  $L$  为下述通式 (L12) 或 (L13) 所示的 N-杂环状碳烯配体,



$R^{44}$  和  $R^{45}$  各自独立地为  $C_{1-6}$  烷基、环己基、金刚烷基、或苯基, 该苯基任选被 1 个以上的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基或二甲基氨基取代, 带有  $\cdot\cdot$  的碳原子表示碳烯, 箭头表示配位键。

12. 根据权利要求 1~9 中任一项所述的方法, 其中, 所述催化剂为包含钯络合物的催化剂, 所述钯络合物是将选自双(烯丙基氯钯(II))、四(三苯基膦)钯(0)、三(二亚苺基丙酮)二钯(0)氯仿加合物、氯化钯( $\pi$ -肉桂基)二聚体、(1-甲基烯丙基)氯化钯二聚体、(1,5-环辛二烯)双(三甲基甲硅烷基甲基)钯(II)、(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)甲磺酸钯(II)二聚体和乙酸钯(II)中的钯化合物与选自下述通式的单齿配体 (L1)、(L2)、(L)、(L4)、(L5)、(L6) 或 (L7)、或双齿配体 (L8)、(L9)、(L10)、(L11) 或 (L12) 所示的配体或作为其盐的配体中的配体组合而形成的,



式中,  $R^{23}$  为叔丁基、环己基、2-呋喃基、2-噻吩基、2-吡啶基、苯基、或金刚烷基, 该苯基任选被1个以上的氟原子、任选被氟原子取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、或二甲基氨基取代,

$R^{24}$  为  $C_{1-6}$  烷基、环己基、2-呋喃基、2-噻吩基、2-吡啶基、N-苯基-2-吡咯基、N-苯基-2-咪唑基、苯基、或金刚烷基, 该苯基任选被1个以上的氟原子、任选被氟原子取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、吗啉基、或二甲基氨基取代,

$R^{25}$  为氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、或  $C_{1-6}$  烷氧基,

$W^1$  为  $-C(CH_3)_2-$ 、或  $-NH-$ ,

$R^{26}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$  和  $R^{29}$  各自独立地为氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、或吗啉基,

$R^{30}$ 、 $R^{31}$  和  $R^{32}$  各自独立地为氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、或二甲基氨基,

$R^{33}$  为氢原子、或  $-SO_2-O-M$ ,  $M$  为锂、钠或钾,

$R^{34}$  为氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、或  $C_{1-6}$  烷氧基,

$R^{35}$  和  $R^{36}$  各自独立地为氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、或  $C_{1-6}$  烷氧基,

$R^{37}$  为氢原子、或任选被  $C_{1-6}$  烷基取代的苯基,

$R^{38}$  为氢原子、任选被  $C_{1-6}$  烷基取代的苯基、或  $-CH(CH_3)-N(CH_3)_2$ ,

$R^{39}$  为叔丁基、环己基、或金刚烷基,

$R^{40}$  为氢原子、或  $C_{1-6}$  烷基, 箭头表示配位键。

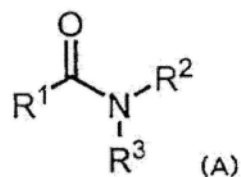
13. 根据权利要求1~12中任一项所述的方法, 其中, 所述碱包含至少1种选自在乙腈中的共轭酸的  $pK_a$  为23以上的有机碱和在水中的共轭酸的  $pK_a$  为9~20的无机碱中的碱。

14. 根据权利要求1~13中任一项所述的方法, 其中, 在反应体系中, 与所述碱一起还包含盐。

15. 根据权利要求14所述的方法, 其中, 所述盐为选自三氟乙酸、三氟甲磺酸、三氟甲磺酰亚胺、四氟硼酸、六氟磷酸、六氟锑(V)酸中的酸的碱金属盐。

16. 一种化合物的制造方法, 其包含权利要求1~15中任一项所述的方法。

17. 一种包含式A所示的酰胺系溶剂的溶剂在交叉偶联反应中的用途, 其中,



式中,  $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 各自独立地为 $C_{1-4}$ 烷基, 其中,  $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 的碳原子数的合计为4以上且6以下。

## 基于偶联反应的键形成方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及基于偶联反应的键形成方法,具体而言,涉及形成碳-氧键(C-O键)或碳-氮键(C-N键)的方法。此外,本发明涉及包括通过偶联反应形成键的工序的化合物的制造方法。

### 背景技术

[0002] 通过交叉偶联反应形成碳-氧键或碳-氮键的方法在药物开发等化合物合成中被广泛使用。例如,对于卤代芳基,关于使用钯催化剂的交叉偶联反应有很多报道(非专利文献1~3)。

[0003] 作为上述交叉偶联反应中的副反应之一,已知产生卤代芳基等反应基质的卤素原子被氢原子取代而成的脱卤素体(非专利文献1)。有通过变更配体或在低温下进行反应而能够抑制脱卤素体的产生的报道(非专利文献2)。

[0004] 另外,有如下报道:在反应中使用包含对碱敏感性高的官能团、例如羧酸酯结构等的基质的情况下,与使用NaOtBu、LiHMDS等碱金属碱相比,更优选使用P2Et磷腈碱作为反应中使用的碱。(非专利文献6)。

[0005] 有关于使用钯催化剂的交叉偶联反应中的由溶剂带来的影响的报道(非专利文献4和5)。另外,关于N,N-二甲基辛酰胺,报道了出于防止流体化学中的流路阻塞而添加到溶剂中的例子(非专利文献7)。

[0006] 现有技术文献

[0007] 专利文献

[0008] 专利文献1:US4,453,017

[0009] 专利文献2:日本特开2006-213692

[0010] 非专利文献

[0011] 非专利文献1:Dorel,R.et al.,Angew.Chem.Int.Ed.2019,58,17118.

[0012] 非专利文献2:Surry,D.S.et al.Chem.Sci.2011,2,27.

[0013] 非专利文献3:Anderson,K.W.et al.,J.Am.Chem.Soc.2006,128,10694.

[0014] 非专利文献4:Sherwood,J.et al.,Green.Chem.2019,21,2164.

[0015] 非专利文献5:Molina De La Torre,J.A.et al.,Organometallics 2013,32,5428.

[0016] 非专利文献6:Santanilla,A.B.et al.,Organic Letters,2015,17,3370.

[0017] 非专利文献7:Yang,J.C.et al.,Angew.Chem.Int.Ed.2016,55,2531.

### 发明内容

[0018] 发明要解决的课题

[0019] 使用了钯催化剂的交叉偶联反应在药物开发等化合物合成中被广泛使用,开发了大量的钯催化剂。然而,发明人等已经确认,根据基质的不同,存在保持在低转化率,和/或

离去基团被氢取代的副产物大量产生等课题,且依然存在在以往的偶联条件下无法确定的课题。例如,在以卤代芳基和胺类为基质的基于偶联的碳-氮键形成反应中,即便使用以非专利文献2为参考的条件,在使用特定的基质的情况下,也会产生反应停留在低转化率、以及显著地观察到脱卤素体的生成等问题。另外,在通过以卤代芳基和水为基质的偶联进行的、基于碳-氧键形成反应的酚(日文:アレノール)的合成中,即便使用以非专利文献3为参考的条件,在某些基质中也无法充分抑制脱卤素体等杂质的生成。此外,以非专利文献4、5、7为参考,即便使用文献中记载的反应溶剂,也无法得到改善效果。

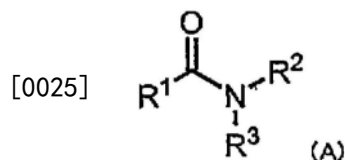
[0020] 本发明是鉴于这样的状况而完成的,在一个方面,本发明的目的在于提供一种形成碳-氧键或碳-氮键的方法,其在对卤代芳基使用钯催化剂的交叉偶联反应中,能够提高转化率和/或抑制副产物。另外,在一个方面,本发明的目的在于提供包括上述方法的化合物的合成方法。在另一个方面,本发明的目的在于提供一种提高转化率的方法和/或脱卤素体等副产物的抑制方法,所述方法能够适用于对卤代芳基使用钯催化剂的交叉偶联反应。

[0021] 用于解决课题的手段

[0022] 本发明人等发现,通过使用特定的溶剂,在使用钯催化剂的交叉偶联反应中显示出优选的反应性,进而发现该溶剂能够应用于碳-氧键(C-O键)或碳-氮键(C-N键)的形成反应,从而完成了本发明。在一个方面,本发明公开以下的发明。

[0023] [A-1]一种通过交叉偶联反应制造化合物的方法,其包括在催化剂和碱的存在下,在包含式A所示的酰胺系溶剂的溶剂中,使在芳香环的碳原子上具有离去基团 $X^1$ 的化合物1与具有反应性基团的化合物2进行反应的步骤,所述反应性基团能够进行基于与该离去基团的取代的C-O键形成反应或C-N键形成反应;

[0024] 【化学式1】



[0026] [式中, $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 各自独立地为 $C_{1-4}$ 烷基,其中, $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 的碳原子数的合计为4以上且6以下],

[0027]  $X^1$ 为卤素原子或 $-O-SO_2-R^4$ ;

[0028]  $R^4$ 为可以被1个以上氟原子取代的 $C_{1-6}$ 烷基、或者可以被1个以上氟原子或可以被氟原子取代的 $C_{1-6}$ 烷基取代的苯基;

[0029] 化合物2具有能够形成C-O键的羟基、或能够形成C-N键的H-N基。

[0030] [A-2]根据[A-1]中记载的方法,其中,上述催化剂为钯催化剂或镍催化剂。

[0031] [A-3]根据[A-1]或[A-2]中记载的方法,其中,上述催化剂为钯催化剂。

[0032] [A-4]根据[A-1]~[A-3]中任一项记载的方法,其中,化合物1具有1个上述离去基团、或者可以相同也可以不同的2个或3个上述离去基团。

[0033] [A-5]根据[A-1]~[A-4]中任一项记载的方法,其中,化合物1具有1个上述离去基团。

[0034] [A-6]根据[A-1]~[A-5]中任一项记载的方法,其中,化合物2具有1个上述反应性基团、或者可以相同也可以不同的2个或3个上述反应性基团。

[0035] [A-7]根据[A-1]~[A-6]中任一项记载的方法,其中,化合物2具有1个上述反应性基团。

[0036] [A-8]根据[A-1]~[A-7]中任一项记载的方法,其中,化合物1或2中的任一者担载于固相合成用树脂。

[0037] [A-9]根据[A-1]~[A-8]中任一项记载的方法,其中,化合物2为:

[0038] 1) 水、或 $\text{HO-R}^5$ 所示的具有能够形成C-O键的羟基的化合物,

[0039]  $\text{R}^5$ 为 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基、 $\text{C}_{7-14}$ 芳烷基、 $\text{C}_{6-10}$ 芳基、或包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基,其各自可以被独立地选自氟原子、氰基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基、( $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基)羰基、( $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基)羰基氨基、( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)羰基氨基、( $\text{C}_{6-10}$ 芳基)羰基氨基、包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基羰基氨基、氨基羰基、( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)氨基羰基、二( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)氨基羰基和4~8元环状氨基羰基中的1个以上的基团取代;

[0040] 2)  $\text{HNR}^6\text{R}^7$ 所示的具有能够形成C-N键的H-N基的化合物,

[0041]  $\text{R}^6$ 和 $\text{R}^7$ 与它们所键合的氮原子一起形成5~7元饱和杂环,该杂环可以被独立地选自氟原子、氰基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基、( $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基)羰基、( $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基)羰基氨基、( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)羰基氨基、( $\text{C}_{6-10}$ 芳基)羰基氨基、包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基羰基氨基、二( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)氨基、4~8元环状氨基、氨基羰基、( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)氨基羰基、二( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)氨基羰基和4~8元环状氨基羰基中的1个以上的取代基取代,

[0042] 或者

[0043]  $\text{R}^6$ 和 $\text{R}^7$ 各自独立地为氢原子、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基、( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)羰基、( $\text{C}_{6-10}$ 芳基)羰基、包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基羰基、 $\text{C}_{7-14}$ 芳烷基、 $\text{C}_{6-10}$ 芳基、或包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基,其各自可以被独立地选自氟原子、氰基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基、( $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基)羰基、( $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基)羰基氨基、( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)羰基氨基、( $\text{C}_{6-10}$ 芳基)羰基氨基、包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基羰基氨基、二( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)氨基、4~8元环状氨基、氨基羰基、( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)氨基羰基、二( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)氨基羰基和4~8元环状氨基羰基中的1个以上的取代基取代。

[0044] [A-10]根据[A-1]~[A-9]中任一项记载的方法,其中,化合物1为 $\text{X}^1\text{-Ar}^2$ 所示的化合物,

[0045]  $\text{X}^1$ 为氯原子、溴原子、碘原子、或 $-\text{O-SO}_2\text{-R}^4$ ;

[0046]  $\text{R}^4$ 为可以被1个以上氟原子取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、或者可以被1个以上氟原子或可以被氟原子取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基取代的苯基;

[0047]  $\text{Ar}^2$ 为 $\text{C}_{6-10}$ 芳基、或包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基,其各自可以被独立地选自氟原子、氰基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基、( $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基)羰基、( $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基)羰基氨基、( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)羰基氨基、( $\text{C}_{6-10}$ 芳基)羰基氨基、包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基羰基氨基、二( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)氨基、4~8元环状氨基、氨基羰基、( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)氨基羰基、二( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)氨基羰基和4~8元环状氨基羰基中的1个或多个基团取代。

[0048] [A-11]根据[A-1]~[A-10]中任一项记载的方法,其中,化合物1担载于固相合成

用树脂,在化学结构的一部分中包含[A-10]中记载的 $X^1$ -Ar<sup>2</sup>所示的化合物。

[0049] [A-12]根据[A-10]~[A-11]中任一项记载的方法,其中, $X^1$ 为氯原子、溴原子或碘原子。

[0050] [A-13]根据[A-10]~[A-12]中任一项记载的方法,其中,Ar<sup>2</sup>独立地选自苯基、萘基、吡咯基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、三烯丙基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基、异喹啉基、4H-喹啉基、酞嗪基、萘啶基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、蝶啶基、吲哚基、吲哚啉基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异噻唑基、苯并异噁唑基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、氮杂吲哚基和咪唑并吡啶基,其各自可以被取代。

[0051] [A-14]根据[A-10]~[A-13]中任一项记载的方法,其中,Ar<sup>2</sup>为苯基或吡啶基,其各自可以被取代。

[0052] [A-15]根据[A-10]~[A-14]中任一项记载的方法,其中, $X^1$ 为溴原子;

[0053] Ar<sup>2</sup>为苯基或吡啶基,其各自可以被独立地选自氟原子、氰基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、(C<sub>1-6</sub>烷氧基)羰基、(C<sub>1-6</sub>烷氧基)羰基氨基、(C<sub>1-6</sub>烷基)羰基氨基、(C<sub>6-10</sub>芳基)羰基氨基、包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基羰基氨基、二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基、4~8元环状氨基、氨基羰基、(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基羰基、二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基羰基和4~8元环状氨基羰基中的1个或多个基团取代。

[0054] [A-16]根据[A-1]~[A-15]中任一项记载的方法,其中,上述溶剂选自N,N-二甲基丙酰胺(DMPa)、N,N-二乙基乙酰胺(DEAc)和N,N-二乙基丙酰胺(DEPr)。

[0055] [A-17]根据[A-1]~[A-16]中任一项记载的方法,其中,上述溶剂为N,N-二甲基丙酰胺(DMPa)。

[0056] [A-18]根据[A-1]~[A-17]中任一项记载的方法,其中,上述溶剂为包含30v/v%以上、50v/v%以上、70v/v%以上、或90v/v%以上的选自N,N-二甲基丙酰胺(DMPa)、N,N-二乙基乙酰胺(DEAc)和N,N-二乙基丙酰胺(DEPr)中的至少一种的溶剂。

[0057] [A-19]根据[A-1]~[A-18]中任一项记载的方法,其中,上述溶剂为包含30v/v%以上、50v/v%以上、70v/v%以上、或90v/v%以上的N,N-二甲基丙酰胺(DMPa)的溶剂。

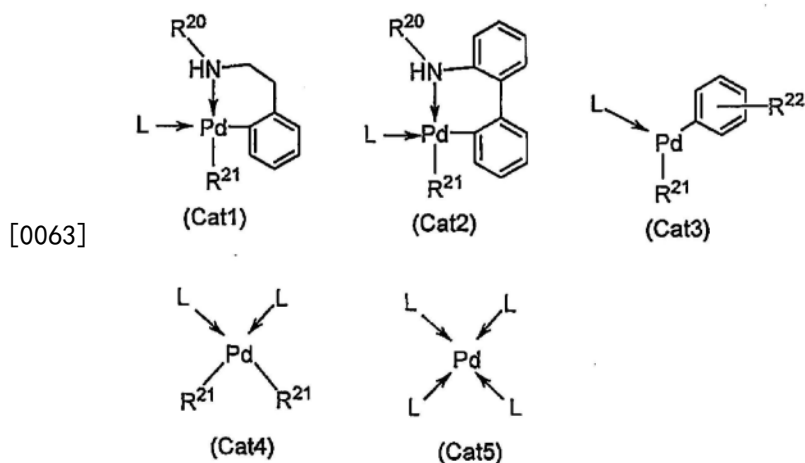
[0058] [A-20]根据[A-1]~[A-19]中任一项记载的方法,其中,交叉偶联反应在0~200℃、0~150℃、0~100℃、10~80℃、或25~80℃下进行。

[0059] [A-21]根据[A-1]~[A-20]中任一项记载的方法,其中,所使用的化合物1与化合物2的摩尔比为化合物1/化合物2=0.0005~500、0.005~200、或0.05~20。

[0060] [A-22]根据[A-1]~[A-21]中任一项记载的方法,其中,相对于化合物1或化合物2,所使用的催化剂的摩尔比为0.01~100摩尔%、0.1~50摩尔%、1~25摩尔%。

[0061] [A-23]根据[A-1]~[A-22]中任一项记载的方法,其中,上述催化剂为包含下述通式(Cat1)、(Cat2)、(Cat3)、(Cat4)和(Cat5)中任一者所示的钨络合物的催化剂,

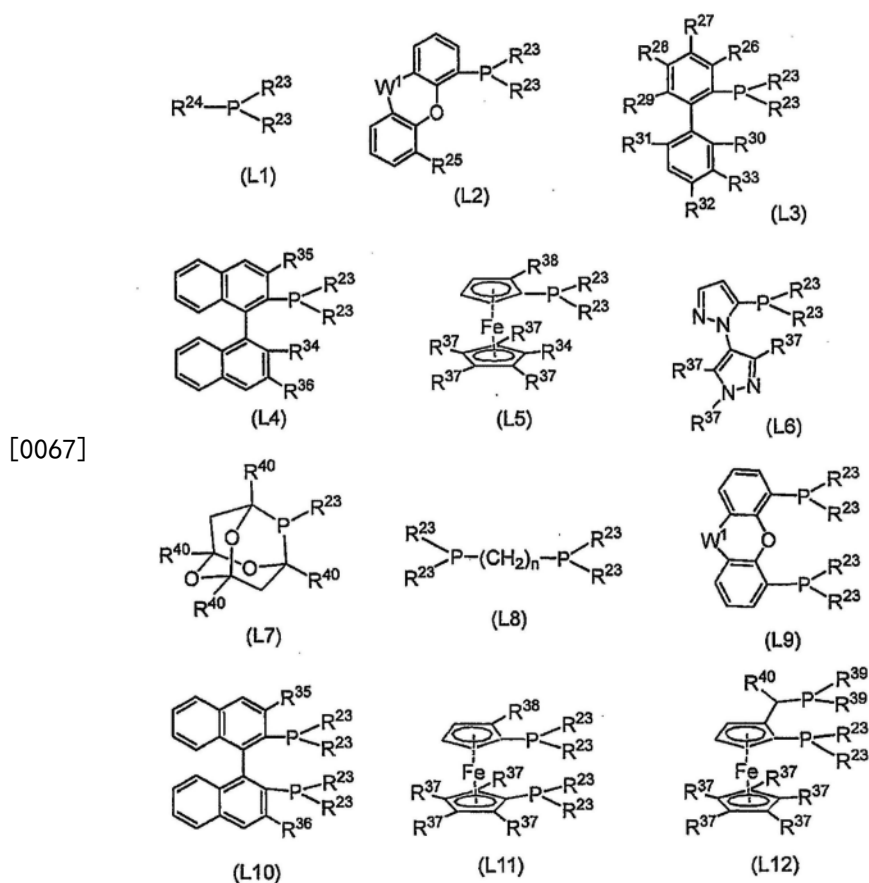
[0062] 【化学式2】



[0064] [式中,  $R^{20}$  为氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、或  $C_{6-10}$  芳基,  $R^2$  为卤素或  $-O-SO_2-CH_3$ ,  $R^{22}$  为氢原子、可以被1个以上的氟原子取代的  $C_{1-6}$  烷基、或可以被三 ( $C_{1-6}$  烷基) 甲硅烷基取代的 ( $C_{1-6}$  烷氧基) 羰基,

[0065] L独立地为下述通式的单齿配体 (L1)、(L2)、(L3)、(L4)、(L5)、(L6) 或 (L7), 或者2个L为双齿配体 (L8)、(L9)、(L10)、(L11) 或 (L12):

[0066] 【化学式3】



[0068] [式中,  $R^{23}$  独立地为叔丁基、环己基、2-呋喃基、2-噻吩基、2-吡啶基、苯基 (该苯基可以被1个以上的氟原子、可以被氟原子取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、或二甲基氨基取代)、或金刚烷基,

[0069]  $R^{24}$  为  $C_{1-6}$  烷基、环己基、2-呋喃基、2-噻吩基、2-吡啶基、N-苯基-2-吡咯基、N-苯基-

2-吡啶基、苯基(该苯基可以被1个以上的氟原子、可以被氟原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、吗啉基、或二甲基氨基取代)、或金刚烷基,

[0070] R<sup>25</sup>为氢原子、C<sub>1-6</sub>烷基、或C<sub>1-6</sub>烷氧基,

[0071] W<sup>1</sup>为-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、或-NH-,

[0072] R<sup>26</sup>、R<sup>27</sup>、R<sup>28</sup>和R<sup>29</sup>各自独立地为氢原子、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、或吗啉基,

[0073] R<sup>30</sup>、R<sup>31</sup>和R<sup>32</sup>各自独立地为氢原子、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、或二甲基氨基,

[0074] R<sup>33</sup>为氢原子、或-SO<sub>2</sub>-O-M, M为锂、钠或钾,

[0075] R<sup>34</sup>为氢原子、C<sub>1-6</sub>烷基、或C<sub>1-6</sub>烷氧基,

[0076] R<sup>35</sup>和R<sup>36</sup>各自独立地为氢原子、C<sub>1-6</sub>烷基、或C<sub>1-6</sub>烷氧基,

[0077] R<sup>37</sup>为氢原子、或可以被C<sub>1-6</sub>烷基取代的苯基,

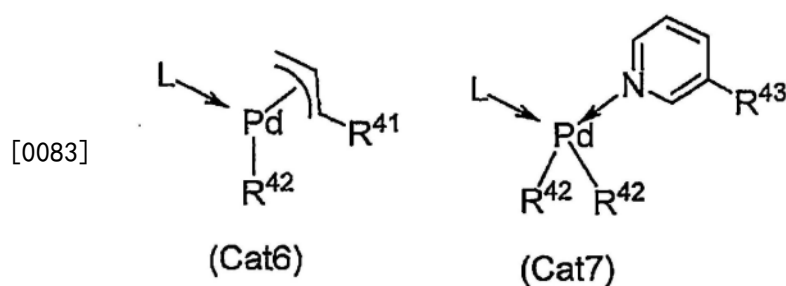
[0078] R<sup>38</sup>独立地为氢原子、可以被C<sub>1-6</sub>烷基取代的苯基、或-CH(CH<sub>3</sub>)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

[0079] R<sup>39</sup>为叔丁基、环己基、或金刚烷基,

[0080] R<sup>40</sup>为氢原子、或C<sub>1-6</sub>烷基,箭头表示配位键]。

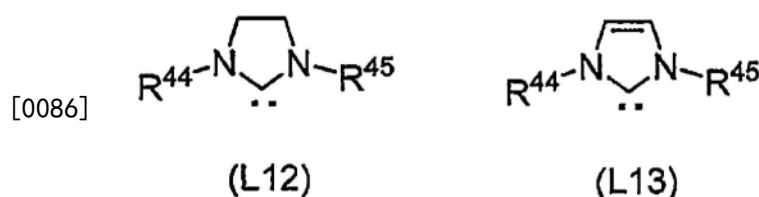
[0081] [A-24]根据[A-1]~[A-22]中任一项记载的方法,其中,上述催化剂为包含下述通式(Cat6)和通式(Cat7)所示的钯络合物的催化剂,

[0082] 【化学式4】



[0084] [式中,R<sup>41</sup>为氢原子或可以被C<sub>1-6</sub>烷基取代的苯基,R<sup>42</sup>独立地为卤素,R<sup>43</sup>为氟原子或氯原子,L为下述通式(L12)或(L13)所示的N-杂环状碳烯配体,

[0085] 【化学式5】

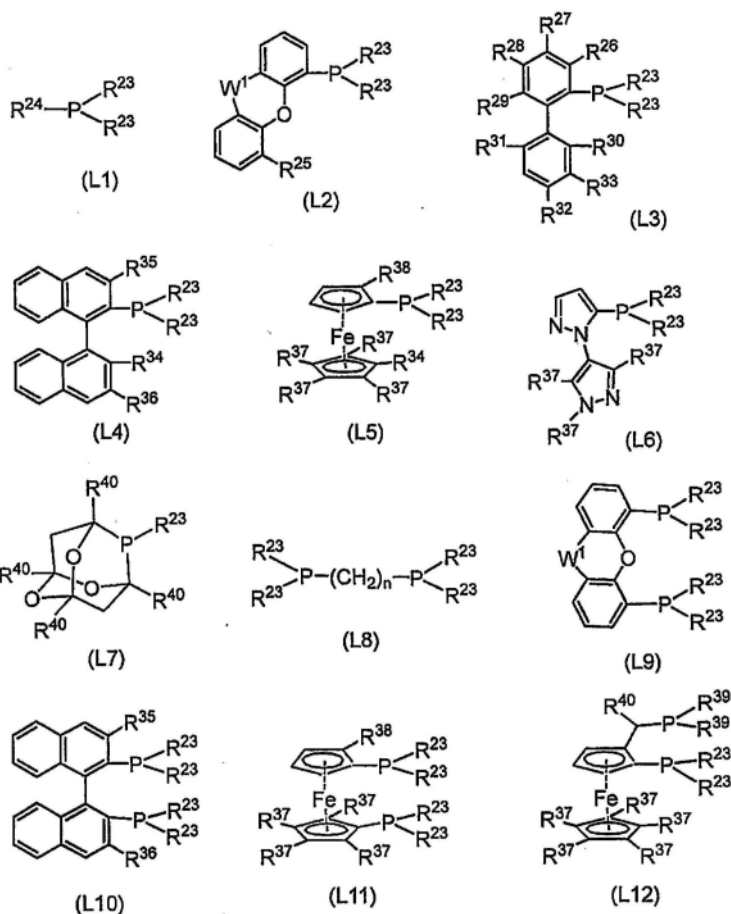


[0087] R<sup>44</sup>和R<sup>45</sup>各自独立地为C<sub>1-6</sub>烷基、环己基、金刚烷基、或苯基(该苯基可以被1个以上的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基或二甲基氨基取代),带有••的碳原子表示碳烯,箭头表示配位键]。

[0088] [A-25]根据[A-1]~[A-22]中任一项记载的方法,其中,上述催化剂为包含钯络合物的催化剂,该钯络合物是将选自双(烯丙基氯钯(II))、四(三苯基膦)钯(0)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)氯仿加合物、氯化钯(π-肉桂基)二聚体、(1-甲基烯丙基)氯化钯二聚体、(1,5-环辛二烯)双(三甲基甲硅烷基甲基)钯(II)、(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)甲磺酸钯(II)二聚体和乙酸钯(II)中的钯化合物与选自下述通式的单齿配体(L1)、(L2)、(L3)、(L4)、(L5)、(L6)或(L7)、或双齿配体(L8)、(L9)、(L10)、(L11)或(L12)所示的配体或作为其盐的

配体中的配体组合而形成的,

[0089] 【化学式6】



[0090]

[0091] [式中,  $R^{23}$  为叔丁基、环己基、2-呋喃基、2-噻吩基、2-吡啶基、苯基 (该苯基可以被1个以上的氟原子、可以被氟原子取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、或二甲基氨基取代)、或金刚烷基,

[0092]  $R^{24}$  为  $C_{1-6}$  烷基、环己基、2-呋喃基、2-噻吩基、2-吡啶基、N-苯基-2-吡咯基、N-苯基-2-咪唑基、苯基 (该苯基可以被1个以上的氟原子、可以被氟原子取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、吗啉基、或二甲基氨基取代)、或金刚烷基,

[0093]  $R^{25}$  为氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、或  $C_{1-6}$  烷氧基,

[0094]  $W^1$  为  $-C(CH_3)_2-$ 、或  $-NH-$ ,

[0095]  $R^{26}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$  和  $R^{29}$  各自独立地为氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、或吗啉基,

[0096]  $R^{30}$ 、 $R^{31}$  和  $R^{32}$  各自独立地为氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、或二甲基氨基,

[0097]  $R^{33}$  为氢原子、或  $-SO_2-O-M$ ,  $M$  为锂、钠或钾,

[0098]  $R^{34}$  为氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、或  $C_{1-6}$  烷氧基,

[0099]  $R^{35}$  和  $R^{36}$  各自独立地为氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、或  $C_{1-6}$  烷氧基,

[0100]  $R^{37}$  为氢原子、或可以被  $C_{1-6}$  烷基取代的苯基,

[0101]  $R^{38}$  为氢原子、可以被  $C_{1-6}$  烷基取代的苯基、或  $-CH(CH_3)-N(CH_3)_2$ ,

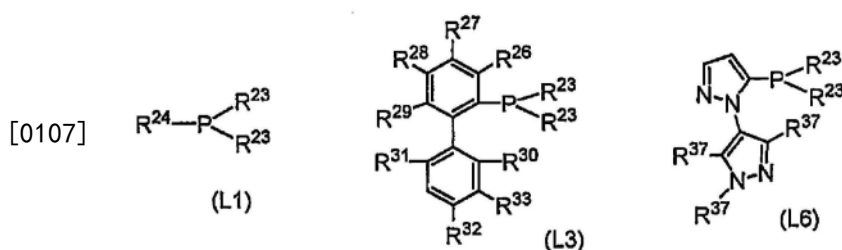
[0102]  $R^{39}$  为叔丁基、环己基、或金刚烷基,

[0103]  $R^{40}$  为氢原子、或  $C_{1-6}$  烷基, 箭头表示配位键]。

[0104] [A-26]根据[A-1]~[A-23]中任一项记载的方法,其中,上述催化剂为包含选自Buchwald第1代催化剂前体(G1)、Buchwald第2代催化剂前体(G2)、Buchwald第3代催化剂前体(G3)、Buchwald第4代催化剂前体(G4)、Buchwald第5代催化剂前体(G5)、或Buchwald第6代催化剂前体(G6)中的钯络合物的催化剂。

[0105] [A-27]根据[A-25]中记载的方法,其中,上述催化剂为包含钯络合物的催化剂以及与其的盐所示的化合物的组合而形成的钯催化剂,所述钯络合物是将选自双(烯丙基氯钯(II))、四(三苯基膦)钯(0)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)氯仿加合物、氯化钯( $\pi$ -肉桂基)二聚体、(1-甲基烯丙基)氯化钯二聚体、(1,5-环辛二烯)双(三甲基甲硅烷基甲基)钯(II)、(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)甲磺酸钯(II)二聚体和乙酸钯(II)中的钯化合物与选自下述通式的单齿配体(L1)、(L3)或(L6)所示的配体以及作为它们的盐的配体中的配体组合而形成的,

[0106] 【化学式7】



[0108] [式中, $R^{23}$ 独立地为叔丁基、环己基、或金刚烷基,

[0109]  $R^{24}$ 为 $C_{1-6}$ 烷基、环己基、N-苯基-2-吡啶基、或金刚烷基,

[0110]  $R^{26}$ 、 $R^{27}$ 和 $R^{28}$ 各自独立地为氢原子、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、或吗啉基,

[0111]  $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 和 $R^{32}$ 各自独立地为氢原子、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、或二甲基氨基,

[0112]  $R^{33}$ 为氢原子、或 $-SO_2-O-M$ ,M为锂、钠或钾,

[0113]  $R^{37}$ 为可以被 $C_{1-6}$ 烷基取代的苯基]。

[0114] [A-28]根据[A-1]~[A-22]中任一项记载的方法,其中,上述催化剂为镍催化剂。

[0115] [A-29]根据[A-1]~[A-22]和[A-28]中任一项记载的方法,其中,上述催化剂为包含镍络合物的催化剂,所述镍络合物是将选自双(1,5-环辛二烯)镍、二氯(1,2-二甲氧基乙烷)镍、二溴(1,2-二甲氧基乙烷)镍、三氟甲磺酸镍(II)、双(三氟甲磺酰亚胺)镍(II)、乙酰丙酮镍(II)、硝酸镍(II)、溴化镍(II)、氯化镍(II)和它们的水合物中的镍化合物与选自三环己基膦、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁和1,3-双(二苯基膦基)丙烷中的配体组合而形成的。

[0116] [A-30]根据[A-1]~[A-22]、[A-28]和[A-29]中任一项记载的方法,其中,上述催化剂为包含镍络合物的催化剂,所述镍络合物选自:

[0117] 二氯双(三环己基膦)镍(II)、

[0118] 二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]镍(II)、以及

[0119] 二氯[1,3-双(二苯基膦基)丙烷]镍(II)。

[0120] [A-31]根据[A-1]~[A-30]中任一项记载的方法,其中,上述碱包含至少1种选自在乙腈中的共轭酸的pKa为23以上的有机碱和在水中的共轭酸的pKa为9~20的无机碱中的碱。

[0121] [A-32]根据[A-1]~[A-31]中任一项记载的方法,其中,上述碱选自脒类、胍类、磷腈类、碱金属的碳酸盐、碱金属的磷酸盐、碱金属的 $C_{1-6}$ 醇盐和碱金属的氢氧化物。

[0122] [A-33]根据[A-1]~[A-32]中任一项记载的方法,其中,上述碱选自2-叔丁基-1,1,3,3-四甲基胍(BTMG)、7-甲基-1,5,7-三氮杂双环[4.4.0]癸-5-烯(MTBD)、1-乙基-2,2,4,4,4-五(二甲基氨基)- $2\lambda^5,4\lambda^5$ -连二(磷腈)(P2E)、1-叔丁基-2,2,4,4,4-五(二甲基氨基)- $2\lambda^5,4\lambda^5$ -连二(磷腈)(P2tBu)、叔丁基亚氨基-三(二甲基氨基)膦(P1tBu)、2-叔丁基亚氨基-2-二乙基氨基-1,3-二甲基全氢-1,3,2-二氮杂磷(BEMP)、叔丁基亚氨基-三(吡咯烷)膦(BTPP)、碱金属的碳酸盐、碱金属的磷酸盐、碱金属的 $C_{1-6}$ 醇盐和碱金属的氢氧化物。

[0123] [A-34]根据[A-1]~[A-33]中任一项记载的方法,其中,上述碱选自2-叔丁基-1,1,3,3-四甲基胍(BTMG)、7-甲基-1,5,7-三氮杂双环[4.4.0]癸-5-烯(MTBD)、1-叔丁基-2,2,4,4,4-五(二甲基氨基)- $2\lambda^5,4\lambda^5$ -连二(磷腈)(P2tBu)、叔丁基亚氨基-三(二甲基氨基)膦(P1tBu)、2-叔丁基亚氨基-2-二乙基氨基-1,3-二甲基全氢-1,3,2-二氮杂磷(BEMP)、叔丁基亚氨基-三(吡咯烷)膦(BTPP)、碳酸铯、磷酸三钾、氢氧化钾和叔丁醇钠。

[0124] [A-35]根据[A-1]~[A-34]中任一项记载的方法,其中,在反应体系中,与上述碱一起还包含盐。

[0125] [A-36]根据[A-35]中记载的方法,其中,上述盐为选自三氟乙酸、三氟甲磺酸、三氟甲磺酰亚胺、四氟硼酸、六氟磷酸、六氟锑(V)酸中的酸的碱金属盐。

[0126] [A-37]根据[A-35]中记载的方法,其中,上述盐为三氟乙酸钠或三氟乙酸钾。

[0127] [A-38]根据[A-1]~[A-37]中任一项记载的方法,其中,所使用的碱相对于化合物1或化合物2的摩尔比为0.05~100、0.2~50、或1~30。

[0128] [A-39]根据[A-1]~[A-38]中任一项记载的方法,其中,使包含2种以上的化合物1的混合物进行反应。

[0129] [A-40]根据[A-1]~[A-39]中任一项记载的方法,其用于制造构成化合物库的化合物。

[0130] [A-41]根据[A-1]~[A-40]中任一项记载的方法,其中,2种以上的化合物1为经由连接基团(日文:リンカー)担载的固相合成用树脂。

[0131] [A-42]根据[A-1]~[A-41]中任一项记载的方法,其中,3种以上、4种以上、5种以上、7种以上、或10种以上的化合物1为经由连接基团担载的固相合成用树脂。

[0132] [A-43]一种构成化合物库的化合物的制造方法,其包括通过[A-1]~[A-42]中任一项记载的方法来制造化合物的步骤。

[0133] [A-44]根据[A-1]~[A-43]中任一项记载的方法,其中,化合物1为侧链上在芳香环的碳原子上具有离去基团 $X^1$ 的固相合成用树脂、或者为侧链上具有能够进行基于与该离去基团的取代的C-O键形成反应或C-N键形成反应的反应性基团的固相合成用树脂。

[0134] [B-1]根据[A-1]~[A-44]中任一项记载的方法,其中,上述交叉偶联反应为C-O键形成反应,化合物2具有能够形成C-O键的羟基。

[0135] [B-2]根据[B-1]中记载的方法,其中,化合物2为水、或 $HO-R^5$ 所示的化合物,

[0136]  $R^5$ 为 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $C_{7-14}$ 芳烷基、 $C_{6-10}$ 芳基、或包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基,其各自可以被独立地选自氟原子、氰基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、( $C_{1-6}$ 烷氧基)羰基、( $C_{1-6}$ 烷氧基)羰基氨基、氨基羰基、( $C_{1-6}$ 烷基)氨

基羰基、二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基羰基和4~8元环状氨基羰基中的1个以上的基团取代。

[0137] [B-3]根据[B-2]中记载的方法,其中,化合物2担载于固相合成用树脂,在化学结构的一部分中包含HO-R<sup>5</sup>所示的化合物。

[0138] [B-4]根据[B-2]或[B-3]中记载的方法,其中,化合物2为水。

[0139] [B-5]根据[B-1]~[B-4]中任一项记载的方法,其中,偶联反应的产物为Ar<sup>2</sup>-OH或Ar<sup>2</sup>-OR<sup>5</sup>所示的化合物、或者在化学结构的一部分中包含Ar<sup>2</sup>-OH或Ar<sup>2</sup>-OR<sup>5</sup>所示的化合物的化合物,Ar<sup>2</sup>和R<sup>5</sup>如上述所定义。

[0140] [C-1]根据[A-1]~[A-44]中任一项记载的方法,其中,上述交叉偶联反应为C-N键形成反应,化合物2具有能够形成C-N键的H-N基。

[0141] [C-2]根据[C-1]中记载的方法,其中,化合物2为HNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>所示的化合物,

[0142] R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>与它们所键合的氮原子一起形成5~7元饱和杂环,该杂环可以被独立地选自氟原子、氰基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、(C<sub>1-6</sub>烷氧基)羰基、(C<sub>1-6</sub>烷氧基)羰基氨基、(C<sub>1-6</sub>烷基)羰基氨基、(C<sub>6-10</sub>芳基)羰基氨基、包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基羰基氨基、二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基、4~8元环状氨基、氨基羰基、(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基羰基、二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基羰基和4~8元环状氨基羰基中的1个以上的取代基取代,

[0143] 或者

[0144] R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>各自独立地为氢原子、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-8</sub>环烷基、(C<sub>1-6</sub>烷基)羰基、(C<sub>6-10</sub>芳基)羰基、包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基羰基、C<sub>7-14</sub>芳烷基、C<sub>6-10</sub>芳基、或包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基,其各自可以被独立地选自氟原子、氰基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、(C<sub>1-6</sub>烷氧基)羰基、(C<sub>1-6</sub>烷氧基)羰基氨基、二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基、4~8元环状氨基、氨基羰基、(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基羰基、二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基羰基和4~8元环状氨基羰基中的1个以上的取代基取代。

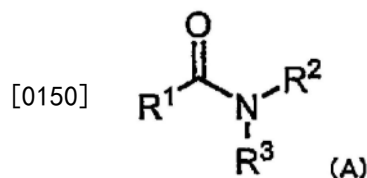
[0145] [C-3]根据[C-1]或[C-2]中记载的方法,其中,化合物2担载于固相合成用树脂,在化学结构的一部分中包含HNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>所示的化合物。

[0146] [C-4]根据[C-1]~[C-3]中任一项记载的方法,其中,偶联反应的产物为Ar<sup>2</sup>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>所示的化合物、或者在化学结构的一部分中包含Ar<sup>2</sup>-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>所示的化合物的化合物,Ar<sup>2</sup>、R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>如上述所定义。

[0147] [D-1]一种化合物的制造方法,其包括[A-1]~[A-44]、[B-1]~[B-5]、[C-1]~[C-4]和[H-1]~[H-44]中任一项记载的方法。

[0148] [E-1]一种包含式A所示的酰胺系溶剂的溶剂在交叉偶联反应中的用途,其中,

[0149] 【化学式8】

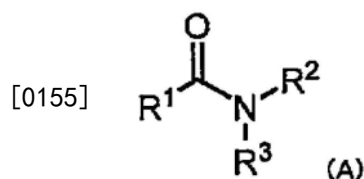


[0151] [式中,R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>各自独立地为C<sub>1-4</sub>烷基,其中,R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>的碳原子数的合计为4以上且6以下]。

[0152] [E-2]根据[E-1]中记载的用途,其中,上述溶剂在[A-1]~[A-44]、[B-1]~[B-4]和[C-1]~[C-3]中任一项记载的方法中使用。

[0153] [F-1]一种在钯催化剂的存在下通过交叉偶联反应制造化合物的方法,其包括在钯催化剂和碱的存在下,在包含式A所示的酰胺系溶剂的溶剂中进行交叉偶联反应的步骤,

[0154] 【化学式9】



[0156] [式中, $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 各自独立地为 $C_{1-4}$ 烷基,其中, $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 的碳原子数的合计为4以上且6以下],钯催化剂为包含膦配体的钯络合物。

[0157] [F-2]根据[F-1]中记载的方法,其中,上述溶剂选自N,N-二甲基丙酰胺(DMPa)、N,N-二乙基乙酰胺(DEAc)和N,N-二乙基丙酰胺(DEPr)。

[0158] [F-3]根据[F-1]或[F-2]中任一项记载的方法,其中,上述溶剂为N,N-二甲基丙酰胺(DMPa)。

[0159] [F-4]根据[F-1]~[F-3]中任一项记载的方法,其中,上述溶剂为包含30v/v%以上、50v/v%以上、70v/v%以上、或90v/v%以上的选自N,N-二甲基丙酰胺(DMPa)、N,N-二乙基乙酰胺(DEAc)和N,N-二乙基丙酰胺(DEPr)中的至少一种的溶剂。

[0160] [F-5]根据[F-1]~[F-4]中任一项记载的方法,其中,上述溶剂为包含30v/v%以上、50v/v%以上、70v/v%以上、或90v/v%以上的N,N-二甲基丙酰胺(DMPa)的溶剂。

[0161] [F-6]根据[F-1]~[F-5]中任一项记载的方法,其中,交叉偶联反应在0~200℃、0~150℃、0~100℃、0~80℃、或25~80℃下进行。

[0162] [F-7]根据[F-1]~[F-6]中任一项记载的方法,其中,上述催化剂为包含[A-23]中记载的通式(Cat1)、(Cat2)、(Cat3)、(Cat4)和(Cat5)中任一者所示的钯络合物的催化剂。

[0163] [F-8]根据[F-1]~[F-7]中任一项记载的方法,其中,上述催化剂为包含[A-24]中记载的通式(Cat6)和通式(Cat7)中任一项所示的钯催化剂的催化剂。

[0164] [F-9]根据[F-1]~[F-8]中任一项记载的方法,其中,上述催化剂为包含钯络合物的催化剂,所述钯络合物是将选自双(烯丙基氯钯(II))、四(三苯基膦)钯(0)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)氯仿加合物、氯化钯( $\pi$ -肉桂基)二聚体、(1-甲基烯丙基)氯化钯二聚体、(1,5-环辛二烯)双(三甲基甲硅烷基甲基)钯(II)、(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)甲磺酸钯(II)二聚体和乙酸钯(II)中的至少1种与选自[A-25]中记载的通式的单齿配体(L1)、(L2)、(L3)、(L4)、(L5)、(L6)或(L7)、或者双齿配体(L8)、(L9)、(L10)、(L11)或(L12)或者其盐中的配体组合而形成的。

[0165] [F-10]根据[F-1]~[F-9]中任一项记载的方法,其中,上述催化剂为包含选自Buchwald第1代催化剂前体(G1)、Buchwald第2代催化剂前体(G2)、Buchwald第3代催化剂前体(G3)、Buchwald第4代催化剂前体(G4)、Buchwald第5代催化剂前体(G5)、或Buchwald第6代催化剂前体(G6)中的钯络合物的催化剂。

[0166] [F-11]根据[F-1]~[F-8]中任一项记载的方法,其中,上述催化剂为包含钯络合物的催化剂,所述钯络合物是将选自双(烯丙基氯钯(II))、四(三苯基膦)钯(0)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)氯仿加合物、氯化钯( $\pi$ -肉桂基)二聚体、(1-甲基烯丙基)氯化钯二聚体、(1,5-环辛二烯)双(三甲基甲硅烷基甲基)钯(II)、(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)甲磺酸钯

(II) 二聚体和乙酸铯 (II) 中的铯化合物与选自 [A-27] 中记载的通式的单齿配体 (L1)、(L3) 或 (L6) 所示的配体以及作为它们的盐的配体中的配体组合而形成的。

[0167] [F-12] 根据 [F-1] ~ [F-11] 中任一项记载的方法, 其中, 上述碱包含至少 1 种选自在乙腈中的共轭酸的  $pK_a$  为 23 以上的有机碱和在水中的共轭酸的  $pK_a$  为 9 ~ 20 的无机碱中的碱。

[0168] [F-13] 根据 [F-1] ~ [F-12] 中任一项记载的方法, 其中, 上述碱选自脒类、胍类、磷腈类、碱金属的碳酸盐、碱金属的磷酸盐、碱金属的  $C_{1-6}$  醇盐和碱金属的氢氧化物。

[0169] [F-14] 根据 [F-1] ~ [F-13] 中任一项记载的方法, 其中, 上述碱选自 2-叔丁基-1, 1, 3, 3-四甲基胍 (BTMG)、7-甲基-1, 5, 7-三氮杂双环[4.4.0]癸-5-烯 (MTBD)、1-乙基-2, 2, 4, 4, 4-五(二甲基氨基)- $2\lambda^5, 4\lambda^5$ -连二(磷腈) (P2E)、1-叔丁基-2, 2, 4, 4, 4-五(二甲基氨基)- $2\lambda^5, 4\lambda^5$ -连二(磷腈) (P2tBu)、叔丁基亚氨基-三(二甲基氨基) 膦 (P1tBu)、2-叔丁基亚氨基-2-二乙基氨基-1, 3-二甲基全氢-1, 3, 2-二氮杂磷 (BEMP)、叔丁基亚氨基-三(吡咯烷) 膦 (BTPP)、碱金属的碳酸盐、碱金属的磷酸盐、碱金属的  $C_{1-6}$  醇盐和碱金属的氢氧化物。

[0170] [F-15] 根据 [F-1] ~ [F-14] 中任一项记载的方法, 其中, 上述碱选自 2-叔丁基-1, 1, 3, 3-四甲基胍 (BTMG)、7-甲基-1, 5, 7-三氮杂双环[4.4.0]癸-5-烯 (MTBD)、1-叔丁基-2, 2, 4, 4, 4-五(二甲基氨基)- $2\lambda^5, 4\lambda^5$ -连二(磷腈) (P2tBu)、叔丁基亚氨基-三(二甲基氨基) 膦 (P1tBu)、2-叔丁基亚氨基-2-二乙基氨基-1, 3-二甲基全氢-1, 3, 2-二氮杂磷 (BEMP)、叔丁基亚氨基-三(吡咯烷) 膦 (BTPP)、碳酸铯、磷酸三钾、氢氧化钾和叔丁醇钠。

[0171] [F-16] 根据 [F-1] ~ [F-15] 中任一项记载的方法, 其中, 在反应体系中, 与上述碱一起还包含盐。

[0172] [F-17] 根据 [F-16] 中记载的方法, 其中, 上述盐为选自三氟乙酸、三氟甲磺酸、三氟甲磺酰亚胺、四氟硼酸、六氟磷酸、六氟锑(V) 酸中的酸的碱金属盐。

[0173] [F-18] 根据 [F-17] 中记载的方法, 其中, 上述盐为三氟乙酸钠或三氟乙酸钾。

[0174] [F-19] 根据 [F-1] ~ [F-18] 中任一项记载的方法, 其中, 交叉偶联反应是以具有离去基团的化合物 1 和具有羟基的化合物 2 为基质、伴随离去基团的脱离的 C-O 键形成反应。

[0175] [F-20] 根据 [F-19] 中记载的方法, 其中, 化合物 1 由  $X^1-Ar^2$  表示,  $X^1$  和  $Ar^2$  如上述所定义。

[0176] [F-21] 根据 [F-19] 或 [F-20] 中记载的方法, 其中, 化合物 2 为水、或由  $HO-R^5$  表示,  $R^5$  如上述所定义。

[0177] [F-22] 根据 [F-19] 或 [F-20] 中记载的方法, 其中, 化合物 2 担载于固相合成用树脂, 在化学结构的一部分中包含  $HO-R^5$  所示的化合物,  $R^5$  如上述所定义。

[0178] [F-23] 根据 [F-19] ~ [F-22] 中任一项记载的方法, 其中, 偶联反应的产物为  $Ar^2-OH$  或  $Ar^2-O-R^5$  所示的化合物、或者在化学结构的一部分中包含  $Ar^2-OH$  或  $Ar^2-O-R^5$  所示的化合物的化合物,  $Ar^2$  和  $R^5$  如上述所定义。

[0179] [F-24] 根据 [F-1] ~ [F-18] 中任一项记载的方法, 其中, 交叉偶联反应是以具有离去基团的化合物 1 和具有 H-N 的化合物 2 为基质、伴随离去基团的脱离的 C-N 键形成反应。

[0180] [F-25] 根据 [F-24] 中记载的方法, 其中, 化合物 1 由  $X^1-Ar^2$  表示,  $X^1$  和  $Ar^2$  如上述所定义。

[0181] [F-26] 根据 [F-24] 或 [F-25] 中记载的方法, 其中, 化合物 2 由  $HNR^6R^7$  表示,  $R^6$  和  $R^7$  如

上述所定义。

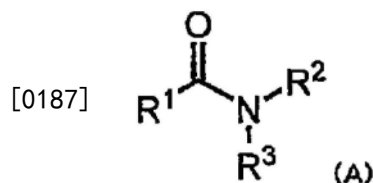
[0182] [F-27]根据[F-24]或[F-25]中记载的方法,其中,化合物2担载于固相合成用树脂,在化学结构的一部分中包含 $\text{HNR}^6\text{R}^7$ 所示的化合物, $\text{R}^6$ 和 $\text{R}^7$ 如上述所定义。

[0183] [F-28]根据[F-24]~[F-27]中任一项记载的方法,其中,偶联反应的产物为 $\text{Ar}^2\text{-NR}^6\text{R}^7$ 所示的化合物、或者在化学结构的一部分中包含 $\text{Ar}^2\text{-NR}^6\text{R}^7$ 所示的化合物的化合物, $\text{Ar}^2$ 、 $\text{R}^6$ 和 $\text{R}^7$ 如上述所定义。

[0184] [F-29]根据[F-19]~[F-28]中任一项记载的方法,其中,化合物1担载于固相合成用树脂,在化学结构的一部分中包含 $\text{X}^1\text{-Ar}^2$ 所示的化合物, $\text{X}^1$ 和 $\text{Ar}^2$ 如上述所定义。

[0185] [G-1]一种抑制交叉偶联反应中的副产物产生的方法,其包括在催化剂和碱的存在下,在包含式A所示的酰胺系溶剂的溶剂中进行交叉偶联反应的步骤,

[0186] 【化学式10】



[0188] [式中, $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 和 $\text{R}^3$ 各自独立地为 $\text{C}_{1-4}$ 烷基,其中, $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 和 $\text{R}^3$ 的碳原子数的合计为4以上且6以下],

[0189] 交叉偶联反应是在芳香环的碳原子上具有离去基团 $\text{X}^1$ 的化合物1中的该离去基团的取代反应,副产物是该离去基团被氢原子取代而得的化合物。

[0190] [G-2]根据[G-1]中记载的方法,其中,上述催化剂为钯催化剂或镍催化剂。

[0191] [G-3]根据[G-1]或[G-2]中记载的方法,其中,上述催化剂为钯催化剂。

[0192] [G-4]根据[G-1]~[G-3]中任一项记载的方法,其中,化合物1具有1个上述离去基团、或者可以相同也可以不同的2个或3个上述离去基团。

[0193] [G-5]根据[G-1]~[G-4]中任一项记载的方法,其中,化合物1具有1个上述离去基团。

[0194] [G-6]根据[G-1]~[G-5]中任一项记载的方法,其中,化合物2具有1个上述反应性基团、或者可以相同也可以不同的2个或3个上述反应性基团。

[0195] [G-7]根据[G-1]~[G-6]中任一项记载的方法,其中,化合物2具有1个上述反应性基团。

[0196] [G-8]根据[G-1]~[G-7]中任一项记载的方法,其中,化合物1或2中的任一者担载于固相合成用树脂。

[0197] [G-9]根据[G-1]~[G-8]中任一项记载的方法,其中,化合物2为:

[0198] 1) 水、或 $\text{HO-R}^5$ 所示的具有能够形成C-O键的羟基的化合物,

[0199]  $\text{R}^5$ 为 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基、 $\text{C}_{7-14}$ 芳烷基、 $\text{C}_{6-10}$ 芳基、或包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基,其各自可以被独立地选自氟原子、氰基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基、( $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基)羰基、( $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基)羰基氨基、( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)羰基氨基、( $\text{C}_{6-10}$ 芳基)羰基氨基、包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基羰基氨基、氨基羰基、( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)氨基羰基、二( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)氨基羰基和4~8元环状氨基羰基中的1个以上的基团取代;

[0200] 2)  $\text{HNR}^6\text{R}^7$  所示的具有能够形成C-N键的H-N基的化合物,

[0201]  $\text{R}^6$ 和 $\text{R}^7$ 与它们所键合的氮原子一起形成5~7元饱和杂环,该杂环可以被独立地选自氟原子、氰基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基、( $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基)羰基、( $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基)羰基氨基、( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)羰基氨基、( $\text{C}_{6-10}$ 芳基)羰基氨基、包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基羰基氨基、二( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)氨基、4~8元环状氨基、氨基羰基、( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)氨基羰基、二( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)氨基羰基和4~8元环状氨基羰基中的1个以上的取代基取代,

[0202] 或者

[0203]  $\text{R}^6$ 和 $\text{R}^7$ 各自独立地为氢原子、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-8}$ 环烷基、( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)羰基、( $\text{C}_{6-10}$ 芳基)羰基、包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基羰基、 $\text{C}_{7-14}$ 芳烷基、 $\text{C}_{6-10}$ 芳基、或包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基,其各自可以被独立地选自氟原子、氰基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基、( $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基)羰基、( $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基)羰基氨基、( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)羰基氨基、( $\text{C}_{6-10}$ 芳基)羰基氨基、包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基羰基氨基、二( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)氨基、4~8元环状氨基、氨基羰基、( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)氨基羰基、二( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)氨基羰基和4~8元环状氨基羰基中的1个以上的取代基取代。

[0204] [G-10]根据[G-1]~[G-9]中任一项记载的方法,其中,化合物1为 $\text{X}^1\text{-Ar}^2$ 所示的化合物,

[0205]  $\text{X}^1$ 为氯原子、溴原子、碘原子、或 $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{R}^4$ ;

[0206]  $\text{R}^4$ 为可以被1个以上氟原子取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、或者可以被1个以上氟原子或可以被氟原子取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基取代的苯基;

[0207]  $\text{Ar}^2$ 为 $\text{C}_{6-10}$ 芳基、或包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基,其各自可以被独立地选自氟原子、氰基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基、( $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基)羰基、( $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基)羰基氨基、( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)羰基氨基、( $\text{C}_{6-10}$ 芳基)羰基氨基、包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基羰基氨基、( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)氨基羰基、二( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)氨基、4~8元环状氨基、氨基羰基、( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)氨基羰基、二( $\text{C}_{1-6}$ 烷基)氨基羰基和4~8元环状氨基羰基中的1个或多个基团取代,

[0208] 副产物为 $\text{H-Ar}^2$ 所示的化合物。

[0209] [G-11]根据[G-1]~[G-10]中任一项记载的方法,其中,化合物1担载于固相合成用树脂,在化学结构的一部分中包含[G-10]中记载的 $\text{X}^1\text{-Ar}^2$ 所示的化合物。

[0210] [G-12]根据[G-10]~[G-11]中任一项记载的方法,其中, $\text{X}^1$ 为氯原子、溴原子或碘原子。

[0211] [G-13]根据[G-10]~[G-12]中任一项记载的方法,其中, $\text{Ar}^2$ 独立地选自苯基、萘基、吡咯基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、三烯丙基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基、异喹啉基、4H-喹啉基、酞嗪基、萘啶基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、蝶啶基、吲哚基、吲哚啉基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异噻唑基、苯并异噁唑基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、氮杂吲哚基和咪唑并吡啶基,其各自可以被取代。

[0212] [G-14]根据[G-10]~[G-13]中任一项记载的方法,其中, $\text{Ar}^2$ 为苯基或吡啶基,其各自可以被取代。

[0213] [G-15]根据[G-10]~[G-14]中任一项记载的方法,其中, $X^1$ 为溴原子;

[0214]  $Ar^2$ 为苯基或吡啶基,其各自可以被独立地选自氟原子、氰基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、( $C_{1-6}$ 烷氧基)羰基、( $C_{1-6}$ 烷氧基)羰基氨基、( $C_{1-6}$ 烷基)羰基氨基、( $C_{6-10}$ 芳基)羰基氨基、包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基羰基氨基、( $C_{1-6}$ 烷基)氨基羰基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基、4~8元环状氨基、氨基羰基、( $C_{1-6}$ 烷基)氨基羰基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基羰基和4~8元环状氨基羰基中的1个或多个基团取代。

[0215] [G-16]根据[G-1]~[G-15]中任一项记载的方法,其中,上述溶剂选自N,N-二甲基丙酰胺(DMPr)、N,N-二乙基乙酰胺(DEAc)和N,N-二乙基丙酰胺(DEPr)。

[0216] [G-17]根据[G-1]~[G-16]中任一项记载的方法,其中,上述溶剂为N,N-二甲基丙酰胺(DMPr)。

[0217] [G-18]根据[G-1]~[G-17]中任一项记载的方法,其中,上述溶剂为包含30v/v%以上、50v/v%以上、70v/v%以上、或90v/v%以上的选自N,N-二甲基丙酰胺(DMPr)、N,N-二乙基乙酰胺(DEAc)和N,N-二乙基丙酰胺(DEPr)中的至少一种的溶剂。

[0218] [G-19]根据[G-1]~[G-18]中任一项记载的方法,其中,上述溶剂为包含30v/v%以上、50v/v%以上、70v/v%以上、或90v/v%以上的N,N-二甲基丙酰胺(DMPr)的溶剂。

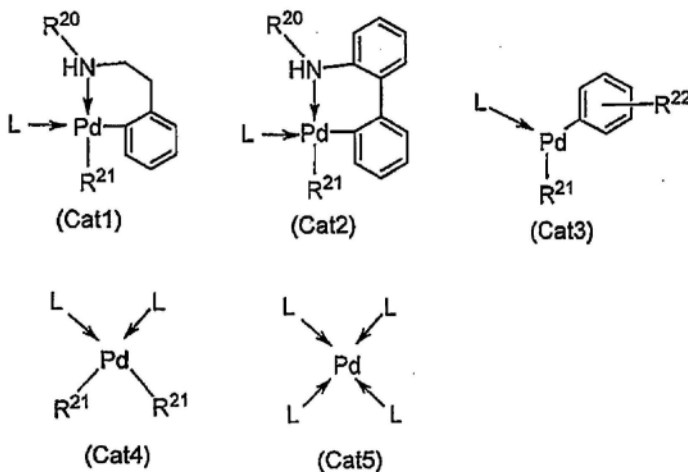
[0219] [G-20]根据[G-1]~[G-19]中任一项记载的方法,其中,交叉偶联反应在0~200℃、0~150℃、0~100℃、10~80℃、或25~80℃下进行。

[0220] [G-21]根据[G-1]~[G-20]中任一项记载的方法,其中,所使用的化合物1与化合物2的摩尔比为化合物1/化合物2=0.0005~500、0.005~200、或0.05~20。

[0221] [G-22]根据[G-1]~[G-21]中任一项记载的方法,其中,相对于化合物1或化合物2,所使用的催化剂的摩尔比为0.01~100摩尔%、0.1~50摩尔%、1~25摩尔%。

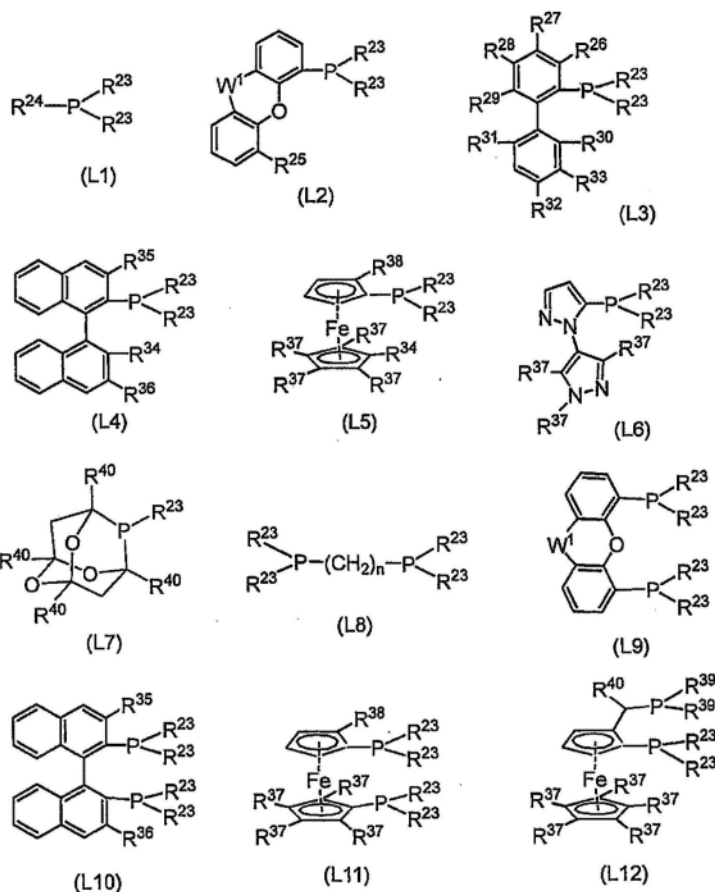
[0222] [G-23]根据[G-1]~[G-22]中任一项记载的方法,其中,上述催化剂为包含下述通式(Cat1)、(Cat2)、(Cat3)、(Cat4)和(Cat5)中任一者所示的钯络合物的催化剂,

[0223] 【化学式11】



[0225] [式中, $R^{20}$ 为氢原子、 $C_{1-6}$ 烷基、或 $C_{6-10}$ 芳基, $R^{21}$ 为卤素或 $-O-SO_2-CH_3$ , $R^{22}$ 为氢原子、可以被1个以上的氟原子取代的 $C_{1-6}$ 烷基、或可以被三 $C_{1-6}$ 烷基甲硅烷基取代的( $C_{1-6}$ 烷氧基)羰基,L独立地为下述通式的单齿配体(L1)、(L2)、(L3)、(L4)、(L5)、(L6)或(L7),或者2个L为双齿配体(L8)、(L9)、(L10)、(L11)或(L12):

[0226] 【化学式12】



[0227]

[0228] [式中,  $R^{23}$  独立地为叔丁基、环己基、2-呋喃基、2-噻吩基、2-吡啶基、苯基 (该苯基可以被1个以上的氟原子、可以被氟原子取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、或二甲基氨基取代)、或金刚烷基,

[0229]  $R^{24}$  为  $C_{1-6}$  烷基、环己基、2-呋喃基、2-噻吩基、2-吡啶基、N-苯基-2-吡咯基、N-苯基-2-吡啶基、苯基 (该苯基可以被1个以上的氟原子、可以被氟原子取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、吗啉基、或二甲基氨基取代)、或金刚烷基,

[0230]  $R^{25}$  为氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、或  $C_{1-6}$  烷氧基,

[0231]  $W^1$  为  $-C(CH_3)_2-$ 、或  $-NH-$ ,

[0232]  $R^{26}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$  和  $R^{29}$  各自独立地为氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、或吗啉基,

[0233]  $R^{30}$ 、 $R^{31}$  和  $R^{32}$  各自独立地为氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、或二甲基氨基,

[0234]  $R^{33}$  为氢原子、或  $-SO_2-O-M$ ,  $M$  为锂、钠或钾,

[0235]  $R^{34}$  为氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、或  $C_{1-6}$  烷氧基,

[0236]  $R^{35}$  和  $R^{36}$  各自独立地为氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、或  $C_{1-6}$  烷氧基,

[0237]  $R^{37}$  为氢原子、或可以被  $C_{1-6}$  烷基取代的苯基,

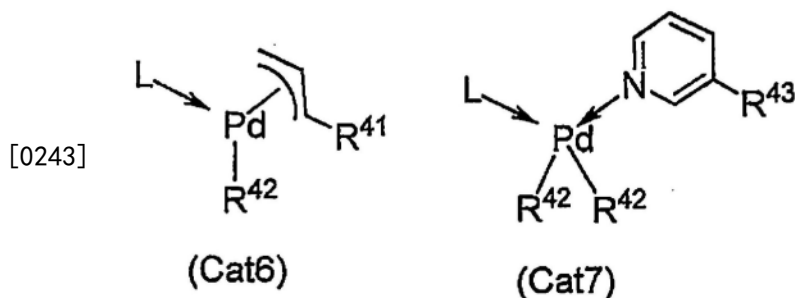
[0238]  $R^{38}$  独立地为氢原子、可以被  $C_{1-6}$  烷基取代的苯基、或  $-CH(CH_3)-N(CH_3)_2$ ,

[0239]  $R^{39}$  为叔丁基、环己基、或金刚烷基,

[0240]  $R^{40}$  为氢原子、或  $C_{1-6}$  烷基, 箭头表示配位键]]。

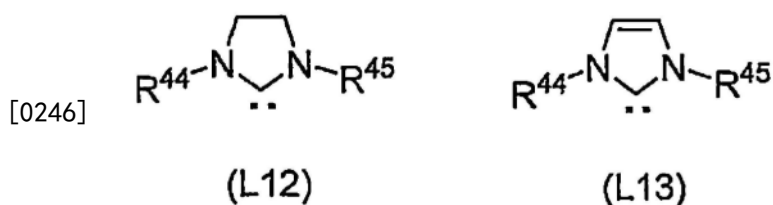
[0241] [G-24] 根据 [G-1] ~ [G-22] 中任一项记载的方法, 其中, 上述催化剂为包含下述通式 (Cat6) 和通式 (Cat7) 所示的钨络合物的催化剂,

[0242] 【化学式13】



[0244] [式中,  $R^{41}$  为氢原子或可以被  $C_{1-6}$  烷基取代的苯基,  $R^{42}$  独立地为卤素,  $R^{43}$  为氟原子或氯原子, L 为下述通式 (L12) 或 (L13) 所示的 N-杂环状碳烯配体,

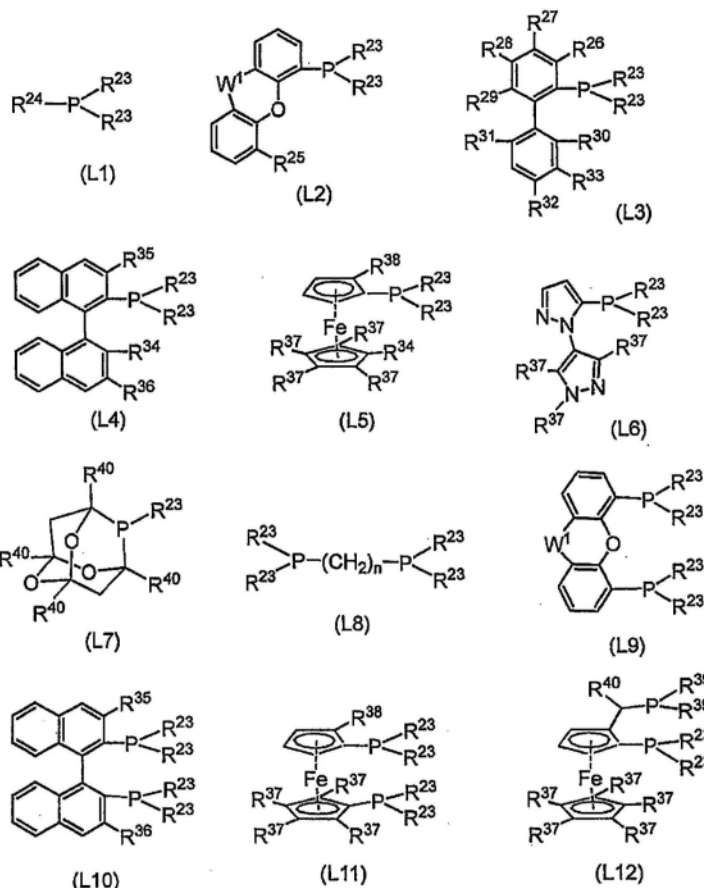
[0245] 【化学式14】



[0247]  $R^{44}$  和  $R^{45}$  各自独立地为  $C_{1-6}$  烷基、环己基、金刚烷基、或苯基 (该苯基可以被 1 个以上的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基或二甲基氨基取代), 带有  $\cdot\cdot$  的碳原子表示碳烯, 箭头表示配位键]。

[0248] [G-25] 根据 [G-1] ~ [G-22] 中任一项记载的方法, 其中, 上述催化剂为包含钯络合物的催化剂, 所述钯络合物是将选自双 (烯丙基氯钯 (II))、四 (三苯基膦) 钯 (0)、三 (二亚苄基丙酮) 二钯 (0) 氯仿加合物、氯化钯 ( $\pi$ -肉桂基) 二聚体、(1-甲基烯丙基) 氯化钯二聚体、(1,5-环辛二烯) 双 (三甲基甲硅烷基甲基) 钯 (II)、(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基) 甲磺酸钯 (II) 二聚体和乙酸钯 (II) 中的钯化合物与选自下述通式的单齿配体 (L1)、(L2)、(L3)、(L4)、(L5)、(L6) 或 (L7)、或双齿配体 (L8)、(L9)、(L10)、(L11) 或 (L12) 所示的配体或作为其盐的配体中的配体组合而形成的,

[0249] 【化学式15】



[0250]

[0251] [式中,  $R^{23}$  为叔丁基、环己基、2-呋喃基、2-噻吩基、2-吡啶基、苯基 (该苯基可以被1个以上的氟原子、可以被氟原子取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、或二甲基氨基取代)、或金刚烷基,

[0252]  $R^{24}$  为  $C_{1-6}$  烷基、环己基、2-呋喃基、2-噻吩基、2-吡啶基、N-苯基-2-吡咯基、N-苯基-2-吡啶基、苯基 (该苯基可以被1个以上的氟原子、可以被氟原子取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、吗啉基、或二甲基氨基取代)、或金刚烷基,

[0253]  $R^{25}$  为氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、或  $C_{1-6}$  烷氧基,

[0254]  $W^1$  为  $-C(CH_3)_2-$ 、或  $-NH-$ ,

[0255]  $R^{26}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$  和  $R^{29}$  各自独立地为氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、或吗啉基,

[0256]  $R^{30}$ 、 $R^{31}$  和  $R^{32}$  各自独立地为氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、或二甲基氨基,

[0257]  $R^{33}$  为氢原子、或  $-SO_2-O-M$ ,  $M$  为锂、钠或钾,

[0258]  $R^{34}$  为氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、或  $C_{1-6}$  烷氧基,

[0259]  $R^{35}$  和  $R^{36}$  各自独立地为氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、或  $C_{1-6}$  烷氧基,

[0260]  $R^{37}$  为氢原子、或可以被  $C_{1-6}$  烷基取代的苯基,

[0261]  $R^{38}$  为氢原子、可以被  $C_{1-6}$  烷基取代的苯基、或  $-CH(CH_3)-N(CH_3)_2$ ,

[0262]  $R^{39}$  为叔丁基、环己基、或金刚烷基,

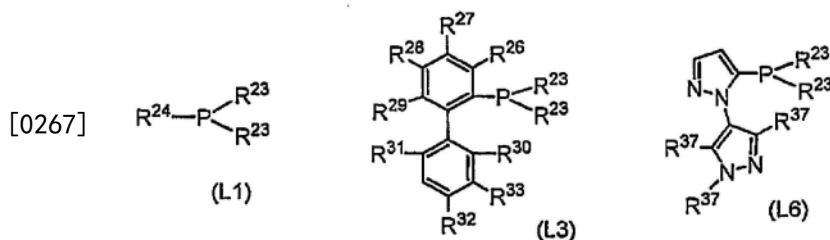
[0263]  $R^{40}$  为氢原子、或  $C_{1-6}$  烷基, 箭头表示配位键]。

[0264] [G-26] 根据 [G-1] ~ [G-23] 中任一项记载的方法, 其中, 上述催化剂为包含选自 Buchwald 第1代催化剂前体 (G1)、Buchwald 第2代催化剂前体 (G2)、Buchwald 第3代催化剂前体 (G3)、Buchwald 第4代催化剂前体 (G4)、Buchwald 第5代催化剂前体 (G5)、或 Buchwald 第6

代催化剂前体 (G6) 中的钯络合物的催化剂。

[0265] [G-27]根据[G-25]中记载的方法,其中,上述催化剂为包含钯络合物的催化剂以及它们的盐所示的化合物的组合而形成的钯催化剂,所述钯络合物是将选自双(烯丙基氯钯(II))、四(三苯基膦)钯(0)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)氯仿加合物、氯化钯( $\pi$ -肉桂基)二聚体、(1-甲基烯丙基)氯化钯二聚体、(1,5-环辛二烯)双(三甲基甲硅烷基甲基)钯(II)、(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)甲磺酸钯(II)二聚体和乙酸钯(II)中的钯化合物与选自下述通式的单齿配体(L1)、(L3)或(L6)所示的配体以及作为它们的盐的配体中的配体组合而形成的,

[0266] 【化学式16】



[0268] [式中, $R^{23}$ 独立地为叔丁基、环己基、或金刚烷基,

[0269]  $R^{24}$ 为 $C_{1-6}$ 烷基、环己基、N-苯基-2-吡啶基、或金刚烷基,

[0270]  $R^{26}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$ 和 $R^{29}$ 各自独立地为氢原子、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、或吗啉基,

[0271]  $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 和 $R^{32}$ 各自独立地为氢原子、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、或二甲基氨基,

[0272]  $R^{33}$ 为氢原子、或 $-SO_2-O-M$ ,M为锂、钠或钾,

[0273]  $R^{37}$ 为可以被 $C_{1-6}$ 烷基取代的苯基]。

[0274] [G-28]根据[G-1]~[G-22]中任一项记载的方法,其中,上述催化剂为镍催化剂。

[0275] [G-29]根据[G-1]~[G-22]和[G-28]中任一项记载的方法,其中,上述催化剂为包含镍络合物的催化剂,所述镍络合物是将选自双(1,5-环辛二烯)镍、二氯(1,2-二甲氧基乙烷)镍、二溴(1,2-二甲氧基乙烷)镍、三氟甲磺酸镍(II)、双(三氟甲磺酰亚胺)镍(II)、乙酰丙酮镍(II)、硝酸镍(II)、溴化镍(II)、氯化镍(II)和它们的水合物中的镍化合物与选自三环己基膦、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁和1,3-双(二苯基膦基)丙烷中的配体组合而形成的。

[0276] [G-30]根据[G-1]~[G-22]、[G-28]和[G-29]中任一项记载的方法,其中,上述催化剂为包含镍络合物的催化剂,所述镍络合物选自:

[0277] 二氯双(三环己基膦)镍(II)、

[0278] 二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]镍(II)、以及

[0279] 二氯[1,3-双(二苯基膦基)丙烷]镍(II)。

[0280] [G-31]根据[G-1]~[G-30]中任一项记载的方法,其中,上述碱包含至少1种选自在乙腈中的共轭酸的pKa为23以上的有机碱和在水中的共轭酸的pKa为9~20的无机碱中的碱。

[0281] [G-32]根据[G-1]~[G-31]中任一项记载的方法,其中,上述碱选自脒类、胍类、磷腈类、碱金属的碳酸盐、碱金属的磷酸盐、碱金属的 $C_{1-6}$ 醇盐和碱金属的氢氧化物。

[0282] [G-33]根据[G-1]~[G-32]中任一项记载的方法,其中,上述碱选自2-叔丁基-1,

1,3,3-四甲基胍 (BTMG)、7-甲基-1,5,7-三氮杂双环[4.4.0]癸-5-烯 (MTBD)、1-乙基-2,2,4,4,4-五(二甲基氨基)-2 $\lambda^5$ ,4 $\lambda^5$ -连二(磷腈) (P2E)、1-叔丁基-2,2,4,4,4-五(二甲基氨基)-2 $\lambda^5$ ,4 $\lambda^5$ -连二(磷腈) (P2tBu)、叔丁基亚氨基-三(二甲基氨基)膦 (P1tBu)、2-叔丁基亚氨基-2-二乙基氨基-1,3-二甲基全氢-1,3,2-二氮杂磷 (BEMP)、叔丁基亚氨基-三(吡咯烷)膦 (BTPP)、碱金属的碳酸盐、碱金属的磷酸盐、碱金属的C<sub>1-6</sub>醇盐和碱金属的氢氧化物。

[0283] [G-34]根据[G-1]~[G-33]中任一项记载的方法,其中,上述碱选自2-叔丁基-1,1,3,3-四甲基胍 (BTMG)、7-甲基-1,5,7-三氮杂双环[4.4.0]癸-5-烯 (MTBD)、1-叔丁基-2,2,4,4,4-五(二甲基氨基)-2 $\lambda^5$ ,4 $\lambda^5$ -连二(磷腈) (P2tBu)、叔丁基亚氨基-三(二甲基氨基)膦 (P1tBu)、2-叔丁基亚氨基-2-二乙基氨基-1,3-二甲基全氢-1,3,2-二氮杂磷 (BEMP)、叔丁基亚氨基-三(吡咯烷)膦 (BTPP)、碳酸铯、磷酸三钾、氢氧化钾和叔丁醇钠。

[0284] [G-35]根据[G-1]~[G-34]中任一项记载的方法,其中,在反应体系中,与所述碱一起还包含盐。

[0285] [G-36]根据[G-35]中记载的方法,其中,上述盐为选自三氟乙酸、三氟甲磺酸、三氟甲磺酰亚胺、四氟硼酸、六氟磷酸、六氟锑(V)酸中的酸的碱金属盐。

[0286] [G-37]根据[G-35]中记载的方法,其中,上述盐为三氟乙酸钠或三氟乙酸钾。

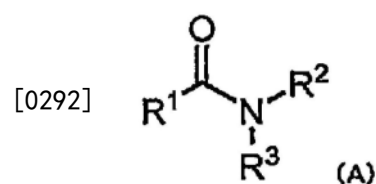
[0287] [G-38]根据[G-1]~[G-37]中任一项记载的方法,其中,所使用的碱相对于化合物1或化合物2的摩尔比为0.05~100、0.2~50、或1~30。

[0288] [G-39]根据[G-1]~[G-38]中任一项记载的方法,其中,化合物2为[B-1]~[B-4]和[C-1]~[C-3]中任一项定义的化合物。

[0289] [G-40]根据[G-1]~[G-38]中任一项记载的方法,其中,偶联反应的产物为[B-5]和[C-4]中任一项定义的化合物。

[0290] [H-1]一种通过交叉偶联反应制造化合物的方法,其包括在催化剂和碱的存在下,在包含式A所示的酰胺系溶剂的溶剂中,使在芳香环的碳原子上具有离去基团X<sup>1</sup>的化合物1与具有能够进行基于与该离去基团的取代的C-O键形成反应或C-N键形成反应的反应性基团的化合物2进行反应的步骤,

[0291] 【化学式17】



[0293] [式中,R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>各自独立地为C<sub>1-4</sub>烷基,其中,R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>的碳原子数的合计为4以上且6以下],

[0294] X<sup>1</sup>为卤素原子或-O-SO<sub>2</sub>-R<sup>4</sup>;

[0295] R<sup>4</sup>为可以被1个以上氟原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基、或者可以被1个以上氟原子或可以被氟原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基取代的苯基;

[0296] 化合物2具有能够形成C-O键的羟基、或能够形成C-N键的H-N基;

[0297] 化合物1为侧链上在芳香环的碳原子上具有离去基团X<sup>1</sup>的固相合成用树脂、或者为侧链上具有能够进行基于与该离去基团的取代的C-O键形成反应或C-N键形成反应的反应性基团的固相合成用树脂。

[0298] [H-2]根据[H-1]中记载的方法,其中,上述催化剂为钯催化剂或镍催化剂。

[0299] [H-3]根据[H-1]或[H-2]中记载的方法,其中,上述催化剂为钯催化剂。

[0300] [H-4]根据[H-1]~[H-3]中任一项记载的方法,其中,化合物1具有1个上述离去基团、或者可以相同也可以不同的2个或3个上述离去基团。

[0301] [H-5]根据[H-1]~[H-4]中任一项记载的方法,其中,化合物1具有1个上述离去基团。

[0302] [H-6]根据[H-1]~[H-5]中任一项记载的方法,其中,化合物2具有1个上述反应性基团、或者可以相同也可以不同的2个或3个上述反应性基团。

[0303] [H-7]根据[H-1]~[H-6]中任一项记载的方法,其中,化合物2具有1个上述反应性基团。

[0304] [H-8]根据[H-1]~[H-7]中任一项记载的方法,其中,固相合成用树脂的侧链包含能够分解的连接基团,

[0305] 所述方法还包括通过在交叉偶联反应后将连接基团分解,从而从固相合成用树脂中切出包含通过交叉偶联反应形成的C-O键或C-N键的化合物的步骤。

[0306] [H-9]根据[H-1]~[H-8]中任一项记载的方法,其中,化合物2为:

[0307] 1) 具有经由连接基团与HO-R<sup>5</sup>所示的具有能够形成C-O键的羟基的化合物键合的侧链的固相合成用树脂,

[0308] R<sup>5</sup>为C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>7-14</sub>芳烷基、C<sub>6-10</sub>芳基、或包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基,其各自可以被独立地选自氟原子、氰基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、(C<sub>1-6</sub>烷氧基)羰基、(C<sub>1-6</sub>烷氧基)羰基氨基、(C<sub>1-6</sub>烷基)羰基氨基、(C<sub>6-10</sub>芳基)羰基氨基、包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基羰基氨基、氨基羰基、(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基羰基、二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基羰基和4~8元环状氨基羰基中的1个以上的基团取代;

[0309] 2) 具有经由连接基团与HNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>所示的具有能够形成C-N键的H-N基的化合物键合的侧链的固相合成用树脂,

[0310] R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>与它们所键合的氮原子一起形成5~7元饱和杂环,该杂环可以被独立地选自氟原子、氰基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、(C<sub>1-6</sub>烷氧基)羰基、(C<sub>1-6</sub>烷氧基)羰基氨基、(C<sub>1-6</sub>烷基)羰基氨基、(C<sub>6-10</sub>芳基)羰基氨基、包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基羰基氨基、二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基、4~8元环状氨基、氨基羰基、(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基羰基、二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基羰基和4~8元环状氨基羰基中的1个以上的取代基取代,

[0311] 或者

[0312] R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>各自独立地为氢原子、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-8</sub>环烷基、(C<sub>1-6</sub>烷基)羰基、(C<sub>6-10</sub>芳基)羰基、包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基羰基、C<sub>7-14</sub>芳烷基、C<sub>6-10</sub>芳基、或包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基,其各自可以被独立地选自氟原子、氰基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、(C<sub>1-6</sub>烷氧基)羰基、(C<sub>1-6</sub>烷氧基)羰基氨基、(C<sub>1-6</sub>烷基)羰基氨基、(C<sub>6-10</sub>芳基)羰基氨基、包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基羰基氨基、二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基、4~8元环状氨基、氨基羰基、(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基羰基、二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基羰基和4~8元环状氨基羰基中的1个以上的取代基取代。

[0313] [H-10]根据[H-1]~[H-9]中任一项记载的方法,其中,化合物1为具有经由连接基团与 $X^1$ -Ar<sup>2</sup>所示的化合物键合的侧链的固相合成用树脂,

[0314]  $X^1$ 为氯原子、溴原子、碘原子、或-O-SO<sub>2</sub>-R<sup>4</sup>;

[0315] R<sup>4</sup>为可以被1个以上氟原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基、或者可以被1个以上氟原子或可以被氟原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基取代的苯基;

[0316] Ar<sup>2</sup>为C<sub>6-10</sub>芳基、或包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基,其各自可以被独立地选自氟原子、氰基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、(C<sub>1-6</sub>烷氧基)羰基、(C<sub>1-6</sub>烷氧基)羰基氨基、(C<sub>1-6</sub>烷基)羰基氨基、(C<sub>6-10</sub>芳基)羰基氨基、包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基羰基氨基、二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基、4~8元环状氨基、氨基羰基、(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基羰基、二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基羰基和4~8元环状氨基羰基中的1个或多个基团取代。

[0317] [H-11]根据[H-9]或[H-10]中记载的方法,其中,化合物1具有通过在交叉偶联反应后分解侧链中所含的连接基团,从而能够生成由R<sup>5</sup>O-Ar<sup>2</sup>、HOAr<sup>2</sup>、R<sup>6</sup>R<sup>7</sup>N-Ar<sup>2</sup>、Ar<sup>1</sup>-Ar<sup>2</sup>、R<sup>8</sup>R<sup>9</sup>R<sup>10</sup>C-Ar<sup>2</sup>、R<sup>13</sup>R<sup>14</sup>R<sup>15</sup>C-Ar<sup>2</sup>或R<sup>16</sup>R<sup>17</sup>R<sup>18</sup>C-Ar<sup>2</sup>表示的化合物的化学结构。

[0318] [H-12]根据[H-10]~[H-11]中任一项记载的方法,其中, $X^1$ 为氯原子、溴原子或碘原子。

[0319] [H-13]根据[H-10]~[H-12]中任一项记载的方法,其中,Ar<sup>2</sup>独立地选自苯基、萘基、吡咯基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、三烯丙基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基、异喹啉基、4H-喹啉基、酞嗪基、萘啶基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、蝶啶基、吲哚基、吲哚啉基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异噻唑基、苯并异噁唑基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、氮杂吲哚基和咪唑并吡啶基,其各自可以被取代。

[0320] [H-14]根据[H-10]~[H-13]中任一项记载的方法,其中,Ar<sup>2</sup>为苯基或吡啶基,其各自可以被取代。

[0321] [H-15]根据[H-10]~[H-14]中任一项记载的方法,其中, $X^1$ 为溴原子;

[0322] Ar<sup>2</sup>为苯基或吡啶基,其各自可以被独立地选自氟原子、氰基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、(C<sub>1-6</sub>烷氧基)羰基、(C<sub>1-6</sub>烷氧基)羰基氨基、(C<sub>1-6</sub>烷基)羰基氨基、(C<sub>6-10</sub>芳基)羰基氨基、包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基羰基氨基、二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基、4~8元环状氨基、氨基羰基、(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基羰基、二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基羰基和4~8元环状氨基羰基中的1个或多个基团取代。

[0323] [H-16]根据[H-1]~[H-15]中任一项记载的方法,其中,上述溶剂选自N,N-二甲基丙酰胺(DMP<sub>r</sub>)、N,N-二乙基乙酰胺(DEAc)和N,N-二乙基丙酰胺(DEPr)。

[0324] [H-17]根据[H-1]~[H-16]中任一项记载的方法,其中,上述溶剂为N,N-二甲基丙酰胺(DMP<sub>r</sub>)。

[0325] [H-18]根据[H-1]~[H-17]中任一项记载的方法,其中,上述溶剂为包含30v/v%以上、50v/v%以上、70v/v%以上、或90v/v%以上的选自N,N-二甲基丙酰胺(DMP<sub>r</sub>)、N,N-二乙基乙酰胺(DEAc)和N,N-二乙基丙酰胺(DEPr)中的至少一种的溶剂。

[0326] [H-19]根据[H-1]~[H-18]中任一项记载的方法,其中,上述溶剂为包含30v/v%以上、50v/v%以上、70v/v%以上、或90v/v%以上的N,N-二甲基丙酰胺(DMP<sub>r</sub>)的溶剂。

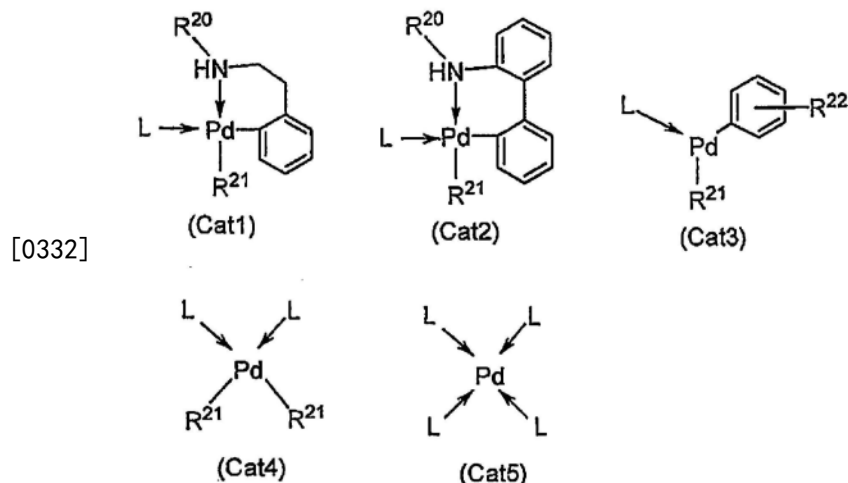
[0327] [H-20]根据[H-1]~[H-19]中任一项记载的方法,其中,交叉偶联反应在0~200℃、0~150℃、0~100℃、10~80℃、或25~80℃下进行。

[0328] [H-21]根据[H-1]~[H-20]中任一项记载的方法,其中,所使用的化合物1与化合物2的摩尔比为化合物1/化合物2=0.0005~500、0.005~200、或0.05~20。

[0329] [H-22]根据[H-1]~[H-21]中任一项记载的方法,其中,相对于化合物1或化合物2,所使用的催化剂的摩尔比为0.01~100摩尔%、0.1~50摩尔%、1~25摩尔%。

[0330] [H-23]根据[H-1]~[H-22]中任一项记载的方法,其中,上述催化剂为包含下述通式(Cat1)、(Cat2)、(Cat3)、(Cat4)和(Cat5)中任一者所示的钯络合物的催化剂,

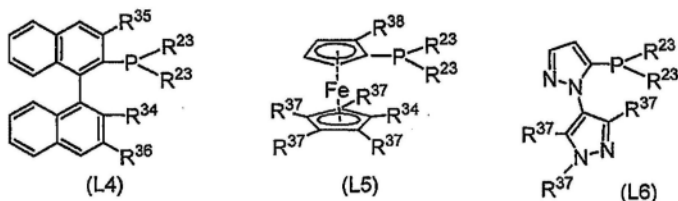
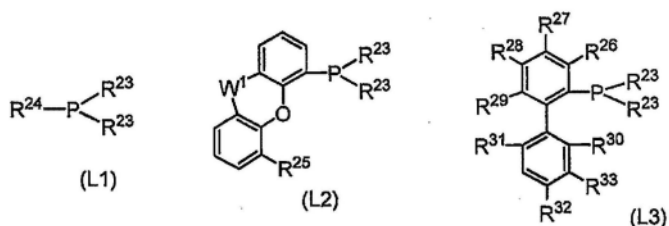
[0331] 【化学式18】



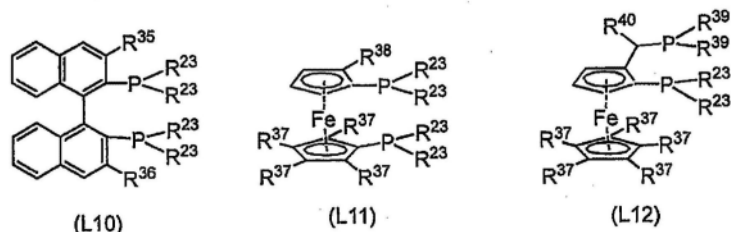
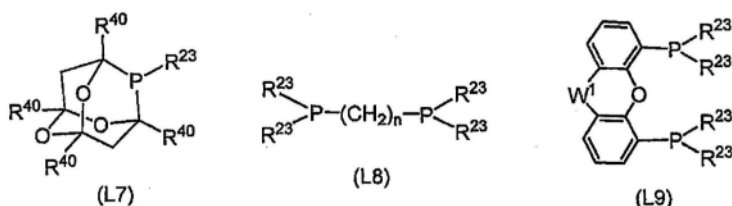
[0333] [式中, $R^{20}$ 为氢原子、 $C_{1-6}$ 烷基、或 $C_{6-10}$ 芳基, $R^{21}$ 为卤素或 $-O-SO_2-CH_3$ , $R^{22}$ 为氢原子、可以被1个以上的氟原子取代的 $C_{1-6}$ 烷基、或可以被三( $C_{1-6}$ 烷基)甲硅烷基取代的( $C_{1-6}$ 烷氧基)羰基,

[0334] L独立地为下述通式的单齿配体(L1)、(L2)、(L3)、(L4)、(L5)、(L6)或(L7),或者2个L为双齿配体(L8)、(L9)、(L10)、(L11)或(L12):

[0335] 【化学式19】



[0336]



[0337] [式中,  $R^{23}$  独立地为叔丁基、环己基、2-呋喃基、2-噻吩基、2-吡啶基、苯基 (该苯基可以被1个以上的氟原子、可以被氟原子取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、或二甲基氨基取代)、或金刚烷基,

[0338]  $R^{24}$  为  $C_{1-6}$  烷基、环己基、2-呋喃基、2-噻吩基、2-吡啶基、N-苯基-2-吡咯基、N-苯基-2-咪唑基、苯基 (该苯基可以被1个以上的氟原子、可以被氟原子取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、吗啉基、或二甲基氨基取代)、或金刚烷基,

[0339]  $R^{25}$  为氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、或  $C_{1-6}$  烷氧基,

[0340]  $W^1$  为  $-C(CH_3)_2-$ 、或  $-NH-$ ,

[0341]  $R^{26}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$  和  $R^{29}$  各自独立地为氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、或吗啉基,

[0342]  $R^{30}$ 、 $R^{31}$  和  $R^{32}$  各自独立地为氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、或二甲基氨基,

[0343]  $R^{33}$  为氢原子、或  $-SO_2-O-M$ ,  $M$  为锂、钠或钾,

[0344]  $R^{34}$  为氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、或  $C_{1-6}$  烷氧基,

[0345]  $R^{35}$  和  $R^{36}$  各自独立地为氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、或  $C_{1-6}$  烷氧基,

[0346]  $R^{37}$  为氢原子、或可以被  $C_{1-6}$  烷基取代的苯基,

[0347]  $R^{38}$  独立地为氢原子、可以被  $C_{1-6}$  烷基取代的苯基、或  $-CH(CH_3)-N(CH_3)_2$ ,

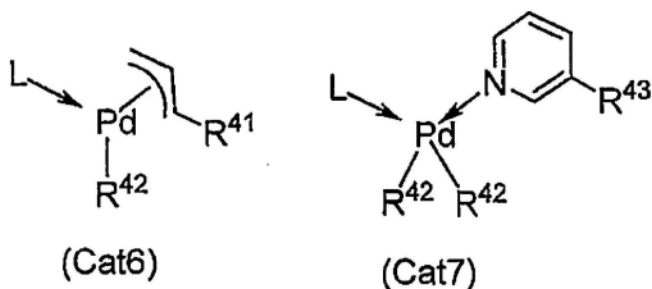
[0348]  $R^{39}$  为叔丁基、环己基、或金刚烷基,

[0349]  $R^{40}$  为氢原子、或  $C_{1-6}$  烷基, 箭头表示配位键]]。

[0350] [H-24] 根据 [H-1] ~ [H-22] 中任一项记载的方法, 其中, 上述催化剂为包含下述通式 (Cat6) 和通式 (Cat7) 所示的钨络合物的催化剂,

[0351] 【化学式20】

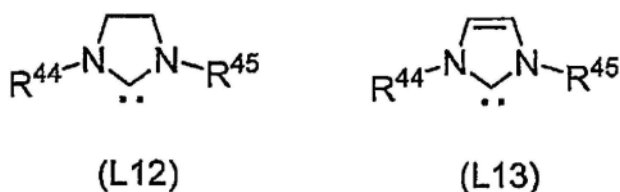
[0352]



[0353] [式中,  $R^{41}$  为氢原子或可以被  $C_{1-6}$  烷基取代的苯基,  $R^{42}$  独立地为卤素,  $R^{43}$  为氟原子或氯原子,  $L$  为下述通式 (L12) 或 (L13) 所示的 N-杂环状碳烯配体,

[0354] 【化学式21】

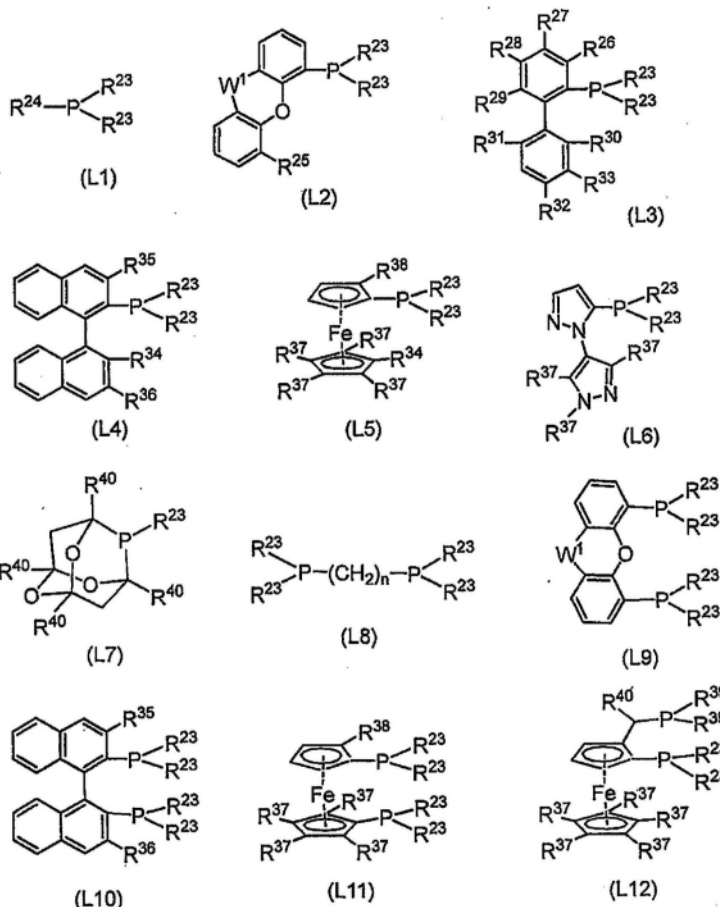
[0355]



[0356]  $R^{44}$  和  $R^{45}$  各自独立地为  $C_{1-6}$  烷基、环己基、金刚烷基、或苯基 (该苯基可以被 1 个以上的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基或二甲基氨基取代), 带有  $\bullet\bullet$  的碳原子表示碳烯, 箭头表示配位键]。

[0357] [H-25] 根据 [H-1] ~ [H-22] 中任一项记载的方法, 其中, 上述催化剂为包含钯络合物的催化剂, 所述钯络合物是将选自双 (烯丙基氯钯 (II))、四 (三苯基膦) 钯 (0)、三 (二亚苄基丙酮) 二钯 (0) 氯仿加合物、氯化钯 ( $\pi$ -肉桂基) 二聚体、(1-甲基烯丙基) 氯化钯二聚体、(1,5-环辛二烯) 双 (三甲基甲硅烷基甲基) 钯 (II)、(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基) 甲磺酸钯 (II) 二聚体和乙酸钯 (II) 中的钯化合物与选自下述通式的单齿配体 (L1)、(L2)、(L3)、(L4)、(L5)、(L6) 或 (L7)、或双齿配体 (L8)、(L9)、(L10)、(L11) 或 (L12) 所示的配体或作为其盐的配体中的配体组合而形成的,

[0358] 【化学式22】



[0359]

[0360] [式中,  $R^{23}$  为叔丁基、环己基、2-呋喃基、2-噻吩基、2-吡啶基、苯基 (该苯基可以被1个以上的氟原子、可以被氟原子取代的  $C_{6-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、或二甲基氨基取代)、或金刚烷基,

[0361]  $R^{24}$  为  $C_{1-6}$  烷基、环己基、2-呋喃基、2-噻吩基、2-吡啶基、N-苯基-2-吡咯基、N-苯基-2-咪唑基、苯基 (该苯基可以被1个以上的氟原子、可以被氟原子取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、吗啉基、或二甲基氨基取代)、或金刚烷基,

[0362]  $R^{25}$  为氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、或  $C_{1-6}$  烷氧基,

[0363]  $W^1$  为  $-C(CH_3)_2-$ 、或  $-NH-$ ,

[0364]  $R^{26}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$  和  $R^{29}$  各自独立地为氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、或吗啉基,

[0365]  $R^{30}$ 、 $R^{31}$  和  $R^{32}$  各自独立地为氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、或二甲基氨基,

[0366]  $R^{33}$  为氢原子、或  $-SO_2-O-M$ ,  $M$  为锂、钠或钾,

[0367]  $R^{34}$  为氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、或  $C_{1-6}$  烷氧基,

[0368]  $R^{35}$  和  $R^{36}$  各自独立地为氢原子、 $C_{1-6}$  烷基、或  $C_{1-6}$  烷氧基,

[0369]  $R^{37}$  为氢原子、或可以被  $C_{1-6}$  烷基取代的苯基,

[0370]  $R^{38}$  为氢原子、可以被  $C_{1-6}$  烷基取代的苯基、或  $-CH(CH_3)-N(CH_3)_2$ ,

[0371]  $R^{39}$  为叔丁基、环己基、或金刚烷基,

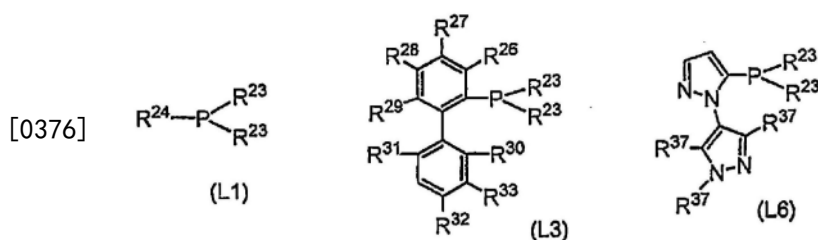
[0372]  $R^{40}$  为氢原子、或  $C_{1-6}$  烷基, 箭头表示配位键]。

[0373] [H-26] 根据 [H-1] ~ [H-23] 中任一项记载的方法, 其中, 上述催化剂为包含选自 Buchwald 第1代催化剂前体 (G1)、Buchwald 第2代催化剂前体 (G2)、Buchwald 第3代催化剂前

体 (G3)、Buchwald第4代催化剂前体 (G4)、Buchwald第5代催化剂前体 (G5)、或Buchwald第6代催化剂前体 (G6) 中的钯络合物的催化剂。

[0374] [H-27]根据[H-25]中记载的方法,其中,上述催化剂为包含钯络合物的催化剂以及它们的盐所示的化合物的组合而形成的钯催化剂,所述钯络合物是将选自双(烯丙基氯钯(II))、四(三苯基膦)钯(0)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)氯仿加合物、氯化钯( $\pi$ -肉桂基)二聚体、(1-甲基烯丙基)氯化钯二聚体、(1,5-环辛二烯)双(三甲基甲硅烷基甲基)钯(II)、(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)甲磺酸钯(II)二聚体和乙酸钯(II)中的钯化合物与选自下述通式的单齿配体(L1)、(L3)或(L6)所示的配体以及作为它们的盐的配体中的配体组合而形成的,

[0375] 【化学式23】



[0377] [式中, $R^{23}$ 独立地为叔丁基、环己基、或金刚烷基,

[0378]  $R^{24}$ 为 $C_{1-6}$ 烷基、环己基、N-苯基-2-吡啶基、或金刚烷基,

[0379]  $R^{26}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$ 和 $R^{29}$ 各自独立地为氢原子、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、或吗啉基,

[0380]  $R^{30}$ 、 $R^{31}$ 和 $R^{32}$ 各自独立地为氢原子、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、或二甲基氨基,

[0381]  $R^{33}$ 为氢原子、或 $-SO_2-O-M$ ,M为锂、钠或钾,

[0382]  $R^{37}$ 为可以被 $C_{1-6}$ 烷基取代的苯基]。

[0383] [H-28]根据[H-1]~[H-22]中任一项记载的方法,其中,上述催化剂为镍催化剂。

[0384] [H-29]根据[H-1]~[H-22]和[H-28]中任一项记载的方法,其中,上述催化剂为包含镍络合物的催化剂,所述镍络合物是将选自双(1,5-环辛二烯)镍、二氯(1,2-二甲氧基乙烷)镍、二溴(1,2-二甲氧基乙烷)镍、三氟甲磺酸镍(II)、双(三氟甲磺酰亚胺)镍(II)、乙酰丙酮镍(II)、硝酸镍(II)、溴化镍(II)、氯化镍(II)和它们的水合物中的镍化合物与选自三环己基膦、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁和1,3-双(二苯基膦基)丙烷中的配体组合而形成的。

[0385] [H-30]根据[H-1]~[H-22]、[H-28]和[H-29]中任一项记载的方法,其中,上述催化剂为包含镍络合物的催化剂,所述镍络合物选自:

[0386] 二氯双(三环己基膦)镍(II)、

[0387] 二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]镍(II)、以及

[0388] 二氯[1,3-双(二苯基膦基)丙烷]镍(II)。

[0389] [H-31]根据[H-1]~[H-30]中任一项记载的方法,其中,上述碱包含至少1种选自在乙腈中的共轭酸的pKa为23以上的有机碱和在水中的共轭酸的pKa为9~20的无机碱中的碱。

[0390] [H-32]根据[H-1]~[H-31]中任一项记载的方法,其中,上述碱选自脒类、胍类、磷腈类、碱金属的碳酸盐、碱金属的磷酸盐、碱金属的 $C_{1-6}$ 醇盐和碱金属的氢氧化物。

[0391] [H-33]根据[H-1]~[H-32]中任一项记载的方法,其中,上述碱选自2-叔丁基-1,

1,3,3-四甲基胍 (BTMG)、7-甲基-1,5,7-三氮杂双环[4.4.0]癸-5-烯 (MTBD)、1-乙基-2,2,4,4,4-五(二甲基氨基)-2 $\lambda^5$ ,4 $\lambda^5$ -连二(磷腈) (P2E)、1-叔丁基-2,2,4,4,4-五(二甲基氨基)-2 $\lambda^5$ ,4 $\lambda^5$ -连二(磷腈) (P2tBu)、叔丁基亚氨基-三(二甲基氨基)膦 (P1tBu)、2-叔丁基亚氨基-2-二乙基氨基-1,3-二甲基全氢-1,3,2-二氮杂磷 (BEMP)、叔丁基亚氨基-三(吡咯烷)膦 (BTPP)、碱金属的碳酸盐、碱金属的磷酸盐、碱金属的C<sub>1-6</sub>醇盐和碱金属的氢氧化物。

[0392] [H-34]根据[H-1]~[H-33]中任一项记载的方法,其中,上述碱选自2-叔丁基-1,1,3,3-四甲基胍 (BTMG)、7-甲基-1,5,7-三氮杂双环[4.4.0]癸-5-烯 (MTBD)、1-叔丁基-2,2,4,4,4-五(二甲基氨基)-2 $\lambda^5$ ,4 $\lambda^5$ -连二(磷腈) (P2tBu)、叔丁基亚氨基-三(二甲基氨基)膦 (P1tBu)、2-叔丁基亚氨基-2-二乙基氨基-1,3-二甲基全氢-1,3,2-二氮杂磷 (BEMP)、叔丁基亚氨基-三(吡咯烷)膦 (BTPP)、碳酸铯、磷酸三钾、氢氧化钾和叔丁醇钠。

[0393] [H-35]根据[H-1]~[H-34]中任一项记载的方法,其中,在反应体系中,与上述碱一起还包含盐。

[0394] [H-36]根据[H-35]中记载的方法,其中,上述盐为选自三氟乙酸、三氟甲磺酸、三氟甲磺酰亚胺、四氟硼酸、六氟磷酸、六氟锑(V)酸中的酸的碱金属盐。

[0395] [H-37]根据[H-35]中记载的方法,其中,上述盐为三氟乙酸钠或三氟乙酸钾。

[0396] [H-38]根据[H-1]~[H-37]中任一项记载的方法,其中,所使用的碱相对于化合物1或化合物2的摩尔比为0.05~100、0.2~50、或1~30。

[0397] [H-39]根据[H-1]~[H-38]中任一项记载的方法,其中,使包含2种以上的化合物1的混合物进行反应。

[0398] [H-40]根据[H-1]~[H-39]中任一项记载的方法,其中,用于制造构成化合物库的化合物。

[0399] [H-41]根据[H-1]~[H-40]中任一项记载的方法,其中,2种以上的化合物1为经由连接基团担载的固相合成用树脂。

[0400] [H-42]根据[H-1]~[H-41]中任一项记载的方法,其中,3种以上、4种以上、5种以上、7种以上、或10种以上的化合物1为经由连接基团担载的固相合成用树脂。

[0401] [H-43]一种构成化合物库的化合物的制造方法,其包括通过[H-1]~[H-42]中任一项记载的方法制造化合物的步骤。

[0402] 发明效果

[0403] 根据本发明,提供一种提高了转化率和/或抑制了副产物的产生的、基于使用钯催化剂的交叉偶联反应的化合物的制备方法。

## 具体实施方式

[0404] 在本发明的一个方面,涉及通过交叉偶联反应制造化合物的方法。在此,交叉偶联反应没有特别限定,例如可举出基于与该离去基团的取代的C-O键形成反应或C-N键形成反应。

[0405] 在本发明的一个方面,添加到反应体系中的催化剂可以是作为催化剂发挥功能的活性物种,或者也可以是在反应体系中转化为活性物种的催化剂前体、或者在反应体系中形成活性物种的金属化合物(例如,钯化合物或镍化合物)和配体。在本说明书中,催化剂包含具有催化活性的活性物种、以及在反应体系中形成活性物种的催化剂前体等1种以上的

化合物。

[0406] 在本发明的一个方式中,交叉偶联反应在钯催化剂的存在下进行。作为钯催化剂,例如可以使用本说明书中记载的钯化合物或钯络合物。在使用钯催化剂的情况下,作为C-O键形成反应的基质,可以使用水、或醇、和具有离去基团的化合物。作为C-N键形成反应的基质,可以使用氨、伯胺、仲胺。

[0407] 作为钯催化剂,只要是通常能够在交叉偶联反应中使用的钯催化剂就没有特别限定。作为钯催化剂,例如可以使用乙酸钯、 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ 、烯丙基氯化钯二聚体、氯化钯( $\pi$ -肉桂基)二聚体、(1-甲基烯丙基)氯化钯二聚体、(1,5-环辛二烯)双(三甲基甲硅烷基甲基)钯(II)、(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)甲磺酸钯(II)二聚体等。

[0408] 如果需要也可以使用配体。作为配体,例如可举出三烷基膦( $\text{PCy}_3$ (三环己基膦)、 $\text{P}(\text{tBu})_3$ (三叔丁基膦)、二(1-金刚烷基)-正丁基膦(*cataCXium A*)、二叔丁基甲基膦( $(\text{tBu})_2\text{PMe}$ )、三金刚烷基膦( $\text{P}(\text{Ad})_3$ )、二叔丁基新戊基膦(*Neopentyl*( $\text{tBu}$ ) $_2\text{P}$ ))、三芳基膦(三苯基膦、三(邻甲苯基)膦( $\text{P}(\text{o-Tol})_3$ ))等。

[0409] 此外,作为配体,可举出二烷基联芳基膦,例如XPhos(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯)、SPhos(2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯)、RuPhos(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基联苯)、BrettPhos(2-(二环己基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)、tBuXPhos(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯)、CPhos(2-二环己基膦基-2',6'-双(N,N-二甲基氨基)联苯)、DavePhos(2-二环己基膦基-2'-(N,N-二甲基氨基)联苯)、GPhos(3-(叔丁氧基)-2',6'-二异丙基-6-甲氧基[1,1'-联苯]-2-基)二环己基膦)、tBuDavePhos(2-二叔丁基膦基-2'-(N,N-二甲基氨基)联苯)、VPhos(4,6-二叔丁基-2'-二环己基膦基-2-甲氧基联苯)、EPhos(二环己基(3-异丙氧基-2',4',6'-三异丙基-[1,1'-联苯]-2-基)膦)、CyJohnPhos(2-联苯二环己基膦)、RockPhos(2-二(叔丁基)膦基-2',4',6'-三异丙基-3-甲氧基-6-甲基联苯、二叔丁基(2',4',6'-三异丙基-3-甲氧基-6-甲基-[1,1'-联苯]-2-基)膦)、 $\text{Me}_4\text{tBuXPhos}$ (2-二叔丁基膦基-3,4,5,6-四甲基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)、 $\text{Me}_3(\text{OMe})\text{tBuXPhos}$ (Sigma-Aldrich的目录编号:792470)、tBuBrettPhos(2-(二叔丁基膦基)-2',4',6'-三异丙基-3,6-二甲氧基-1,1'-联苯)、AdBrettPhos(2-(二-1-金刚烷基膦基)-2',4',6'-三异丙基-3,6-二甲氧基-1,1'-联苯)、AlPhos(二-1-金刚烷基(4"-丁基-2",3",5",6"-四氟-2',4',6'-三异丙基-2-甲氧基-间三联苯)膦)等)、单烷基单芳基联芳基膦((tBu)PhCPhos(2-[(叔丁基)苯基膦基]-2',6'-双(N,N-二甲基氨基)联苯))、二芳基联芳基膦(PhCPhos(2-二苯基膦基-2',6'-双(N,N-二甲基氨基)联苯)、双(3,5-双(三氟甲基)苯基)(2',6'-双(二甲基氨基)-3,6-二甲氧基联苯-2-基)膦、双(3,5-双(三氟甲基)苯基)(2',6'-双(异丙氧基)-3,6-二甲氧基联苯-2-基)膦、JackiePhos(2-{双[3,5-双(三氟甲基)苯基]膦基}-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯))、二烷基单芳基膦(APhos((4-(N,N-二甲基氨基)苯基)二叔丁基膦)、(tBu) $_2\text{PPh}$ 、MorDalPhos(2-吗啉基苯基二(1-金刚烷基)膦)、TrixiePhos(2-(二叔丁基膦基)-1,1'-联萘基)、meCgPPh(1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧杂-6-磷酰金刚烷))、QPhos(1,2,3,4,5-五苯基-1'-(二叔丁基膦基)二茂铁)、cataCXium PICy(2-(二环己基膦基)-1-(2,4,6-三甲基苯基)-1H-咪唑)、CyBippyPhos(5-(二环己基膦基)-1',3',5'-三苯基-1'H-1,4'-联吡唑)、BippyPhos(5-(二叔丁基膦基)-1',3',5'-三苯基-1'H-1,4'-联吡唑)、AdBippyPhos

(5-[二(1-金刚烷基)膦基]-1',3',5'-三苯基-1'-H-1,4'-联吡唑)、cataCXium PtB(2-(二叔丁基膦基)-1-苯基-1H-吡咯)、cataCXium POMetB(2-(二叔丁基膦基)-1-(2-甲氧基苯基)-1H-吡咯)、cataCXium PIntB(2-(二叔丁基膦基)-1-苯基-吡啶)等。

[0410] 此外,作为配体,可举出双齿膦配体,例如dppf(1,1'-双(苯基膦基)二茂铁)、dtbpf(1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁)、BINAP(2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘基)、Tol-BINAP(2,2'-双(二对甲苯基膦基)-1,1'-联萘基)、XantPhos(4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨)、N-XantPhos(4,6-双(二苯基膦基)吩噻嗪)、Josiphos((R)-1-[(Sp)-2-(二环己基膦基)二茂铁]乙基二叔丁基膦)等。

[0411] 此外,作为配体,可举出N-杂环式碳烯(NHC)配体,例如IPr(1,3-双(2,6-二异丙基苯基)咪唑-2-亚基)、SIPr(1,3-双(2,6-二异丙基苯基)咪唑烷-2-亚基)、IMes(1,3-双(2,4,6-三甲基苯基)咪唑-2-亚基)、IPent(1,3-双(2,6-二-3-戊基苯基)咪唑-2-亚基))等。

[0412] 另外,钯催化剂可以是作为钯催化剂前体已知的钯络合物。作为钯催化剂前体,可以使用Buchwald第1代催化剂前体(G1)。作为其例子,可举出XPhos Pd G1、SPhos Pd G1、RuPhos Pd G1、BrettPhos Pd G1、tBuXPhos Pd G1等。

[0413] 作为钯催化剂前体,可以使用Buchwald第2代催化剂前体(G2)。作为其例子,可举出XPhos Pd G2、SPhos Pd G2、RuPhos Pd G2、BrettPhos Pd G2、tBuXPhos Pd G2、CPhos Pd G2、DavePhos Pd G2、CyJohnPhos Pd G2、APhos Pd G2、(tBu)<sub>2</sub>PPh Pd G2、MorDalPhos Pd G2、PCy<sub>3</sub> Pd G2、P(tBu)<sub>3</sub> Pd G2、cataCXium A Pd G2、(tBu)<sub>2</sub>PMe Pd G2、Neopentyl(tBu)<sub>2</sub>P Pd G2、P(o-Tol)<sub>3</sub> Pd G2、XantPhos Pd G2等。

[0414] 作为钯催化剂前体,可以使用Buchwald第3代催化剂前体(G3)。作为其例子,可举出XPhos Pd G3、SPhos Pd G3、RuPhos Pd G3、BrettPhos Pd G3、tBuXPhos Pd G3、CPhos Pd G3、DavePhos Pd G3、GPhos Pd G3、tBuDavePhos Pd G3、VPhos Pd G3、JackiePhos Pd G3、CyJohnPhos Pd G3、RockPhos Pd G3、Me<sub>4</sub>tBuXPhos Pd G3、Me<sub>3</sub>(OMe)tBuXPhos Pd G3(Sigma-Aldrich的目录编号:804193)、tBuBrettPhos Pd G3、AdBrettPhos Pd G3、(tBu)PhCPhos Pd G3、PhCPhos Pd G3、APhos Pd G3、(tBu)<sub>2</sub>PPh Pd G3、MorDalPhos Pd G3、PCy<sub>3</sub> Pd G3、P(tBu)<sub>3</sub> Pd G3、cataCXium A Pd G3、(tBu)<sub>2</sub>PMe Pd G3、Neopentyl(tBu)<sub>2</sub>P Pd G3、P(o-Tol)<sub>3</sub> Pd G3、QPhos Pd G3、TrixiePhos Pd G3、meCgPPh Pd G3、dppf Pd G3、dtbpf Pd G3、BINAP Pd G3、Tol-BINAP Pd G3、XantPhos Pd G3、N-XantPhos Pd G3、Josiphos Pd G3等,可以配合任意的溶剂。

[0415] 作为钯催化剂前体,可以使用Buchwald第4代催化剂前体(G4)。作为其例子,可举出XPhos Pd G4、SPhos Pd G4、RuPhos Pd G4、BrettPhos Pd G4、tBuXPhos Pd G4、CPhos Pd G4、DavePhos Pd G4、GPhos Pd G4、tBuDavePhos Pd G4、VPhos Pd G4、EPhos Pd G4、CyJohnPhos Pd G4、tBuBrettPhos Pd G4、(tBu)PhCPhos Pd G4、甲磺酸根合(2-双(3,5-二(三氟甲基)苯基膦基)-3,6-二甲氧基-2',6'-双(二甲基氨基)-1,1'-联苯)(2'-甲基氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)、APhos Pd G4、(tBu)<sub>2</sub>PPh Pd G4、MorDalPhos Pd G4、PCy<sub>3</sub> Pd G4、P(tBu)<sub>3</sub> Pd G4、cataCXium A Pd G4、(tBu)<sub>2</sub>PMe Pd G4、Neopentyl(tBu)<sub>2</sub>P Pd G4、meCgPPh Pd G4、dppf Pd G4、BINAP Pd G4、Tol-BINAP Pd G4、XantPhos Pd G4、N-XantPhos Pd G4等。

[0416] 作为钯催化剂前体,可以使用Buchwald第5代催化剂前体(G5)。作为其例子,可举

出XPhos Pd G5、BrettPhos Pd G5、SPhos Pd G5、RuPhos Pd G5等。

[0417] 作为钯催化剂前体,可以使用Buchwald第6代催化剂前体(G6)。作为其例子,可举出tBuBrettPhos Pd G6 TES、tBuBrettPhos Pd G6 Br、AdBrettPhos Pd G6 Br、GPhos Pd G6 TES、AlPhos Pd G6 Br、AlPhos Pd G6 OTf等。

[0418] 作为钯催化剂前体,可以使用二氯钯(II)络合物。作为其例子,可举出Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、Pd(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>、Pd(dtbpf)Cl<sub>2</sub>、(APhos)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>、(AdBippyPhos)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>等。

[0419] 作为钯催化剂前体,可以使用钯(0)络合物。作为其例子,可举出四(三苯基膦)钯(0)、双(三环己基膦)钯(0)、双(三叔丁基膦)钯(0)等。

[0420] 作为钯催化剂前体,可以使用卤化钯(I)络合物。作为其例子,可举出溴(三叔丁基膦)钯(I)二聚体、碘(三叔丁基膦)钯(I)二聚体等。

[0421] 作为钯催化剂前体,可以使用膦 $\pi$ -烯丙基钯催化剂。作为其例子,可举出XPhos Pd(巴豆基)C1(氯(巴豆基)(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)钯(II))、SPhos Pd(巴豆基)C1(氯(巴豆基)(2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯)钯(II))、RuPhos Pd(巴豆基)C1(氯(巴豆基)(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)钯(II))、[BrettPhos Pd(巴豆基)]OTf(巴豆基(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-3,6-二甲氧基-1,1'-联苯)三氟甲磺酸钯(II))、[tBuXPhos Pd(烯丙基)]OTf(烯丙基(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)三氟甲磺酸钯(II))、[tBuBrettPhos Pd(烯丙基)]OTf(烯丙基(2-二叔丁基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)三氟甲磺酸钯(II))、AmPhos Pd(巴豆基)C1(氯(巴豆基)[(对二甲基氨基苯基)(二叔丁基膦)]钯(II))、P(Cy)<sub>3</sub>Pd(巴豆基)C1(氯(巴豆基)(三环己基膦)钯(II))、[P(tBu)<sub>3</sub>]Pd(巴豆基)C1(三叔丁基膦(氯)(巴豆基)钯(II))、[BINAP Pd(烯丙基)]C1((R)-BINAP Pd(烯丙基)]C1;烯丙基[(R)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘基]氯化钯(II))、[XantPhosPd(烯丙基)]C1(烯丙基[4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨]氯化钯(II))等。

[0422] 作为钯催化剂前体,可以使用PEPPSI催化剂。作为其例子,可举出Pd-PEPPSI IPr、Pd-PEPPSI SIPr((1,3-双(2,6-二异丙基苯基)咪唑亚基)(3-氯吡啶基)二氯化钯(II))、Pd-PEPPSI IPent(1,3-双(2,6-二-3-戊基苯基)咪唑-2-亚基)等。

[0423] 作为钯催化剂前体,可以使用(NHC)Pd(烯丙基)C1催化剂。作为其例子,可举出烯丙基[1,3-双(2,6-二异丙基苯基)咪唑-2-亚基]氯化钯(II)、烯丙基[1,3-双(2,6-二异丙基苯基)-2-咪唑烷亚基]氯化钯(II)、[1,3-双(2,6-二异丙基苯基)咪唑-2-亚基]氯[3-苯基烯丙基]钯(II)等。

[0424] 作为钯催化剂前体,可以使用NHC-Pd萘醌催化剂。作为其例子,可以使用1,3-双(2,6-二异丙基苯基)咪唑-2-亚基(1,4-萘醌)钯(0)二聚体等等作为钯催化剂的前体。

[0425] 在本发明的一个方式中,可以使用XPhos Pd G3、SPhos Pd G3、RuPhos Pd G3、BrettPhos Pd G3、tBuXPhos Pd G3、CPhos Pd G3、DavePhos Pd G3、GPhos Pd G3、tBuDavePhos Pd G3、VPhos Pd G3、JackiePhos Pd G3、CyJohnPhos Pd G3、RockPhos Pd G3、Me<sub>4</sub>tBuXPhos Pd G3、Me<sub>3</sub>(OMe)tBuXPhos Pd G3、tBuBrettPhos Pd G3、AdBrettPhos Pd G3、(tBu)PhCPhos Pd G3、PhCPhos Pd G3、APhos Pd G3、(tBu)<sub>2</sub>PPh Pd G3、MorDalPhos Pd G3、PCy<sub>3</sub> Pd G3、P(tBu)<sub>3</sub>Pd G3、cataCXium A Pd G3、(tBu)<sub>2</sub>PMe Pd G3、Neopentyl(tBu)<sub>2</sub>P Pd G3、P(o-Tol)<sub>3</sub>Pd G3、QPhos Pd G3、TrixiePhos Pd G3、meCgPPh Pd G3、dppf Pd G3、

dtbpf Pd G3、XPhos Pd G4、SPhos Pd G4、RuPhos Pd G4、BrettPhos Pd G4、tBuXPhos Pd G4、CPhos Pd G4、DavePhos Pd G4、GPhos Pd G4、tBuDavePhos Pd G4、VPhos Pd G4、EPhos Pd G4、CyJohnPhos Pd G4、tBuBrettPhos Pd G4、(tBu)PhCPhos Pd G4、甲磺酸根合(2-双(3,5-二(三氟甲基)苯基膦基)-3,6-二甲氧基-2',6'-双(二甲基氨基)-1,1'-联苯)(2'-甲基氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)、APhos Pd G4、(tBu)<sub>2</sub>PPh Pd G4、MorDalPhos Pd G4、PCy<sub>3</sub> Pd G4、P(tBu)<sub>3</sub> Pd G4、cataCXium A Pd G4、(tBu)<sub>2</sub>PMe Pd G4、Neopentyl(tBu)<sub>2</sub>P Pd G4、meCgPPh Pd G4、dppf Pd G4、tBuBrettPhos Pd G6 TES、tBuBrettPhos Pd G6 Br、AdBrettPhos Pd G6 Br、GPhos Pd G6 TES、AlPhos Pd G6 Br、AlPhos Pd G6 OTf、Pd(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>、Pd(dtbpf)Cl<sub>2</sub>、(Aphos)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>、双(三环己基膦)钯(0)、双(三叔丁基膦)钯(0)、Pd-PEPPSI IPr、Pd-PEPPSI SIPr、Pd-PEPPSI IPent作为钯催化剂的前体,特别是可以优选使用RuPhos Pd G4、tBuXPhos Pd G4、RockPhos Pd G3、BrettPhos Pd G4、tBuBrettPhos Pd G4、AdBrettPhos Pd G3、AdBrettPhos Pd G6 Br、(tBu)PhCPhos Pd G4作为钯催化剂的前体。

[0426] 在本发明的一个方式中,可以使用XPhos、SPhos、RuPhos、BrettPhos、tBuXPhos、CPhos、DavePhos、GPhos、tBuDavePhos、VPhos、JackiePhos、CyJohnPhos、RockPhos、Me<sub>4</sub>tBuXPhos、Me<sub>3</sub>(OMe)tBuXPhos、tBuBrettPhos、AdBrettPhos、(tBu)PhCPhos、PhCPhos、双(3,5-双(三氟甲基)苯基)(2',6'-双(二甲基氨基)-3,6-二甲氧基联苯-2-基)膦、双(3,5-双(三氟甲基)苯基)(2',6'-双(异丙氧基)-3,6-二甲氧基联苯-2-基)膦、APhos、(tBu)<sub>2</sub>PPh、MorDalPhos、PCy<sub>3</sub>、P(tBu)<sub>3</sub>、cataCXium A、(tBu)<sub>2</sub>PMe、Neopentyl(tBu)<sub>2</sub>P、QPhos、TrixiePhos、meCgPPh、dppf、dtbpf、cataCXium PICy、CyBippyPhos、BippyPhos、AdBippyPhos、cataCXium PtB、cataCXium POMetB、cataCXium PIntB作为钯催化剂的配体,特别是可以优选使用RuPhos、tBuXPhos、RockPhos、BrettPhos、tBuBrettPhos、AdBrettPhos、(tBu)PhCPhos、BippyPhos、AdBippyPhos、cataCXiumPIntB、meCgPPh作为钯催化剂的配体。

[0427] 在本发明的一个方式中,可以使用乙酸钯、Pd(dba)<sub>2</sub>、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub>、烯丙基氯化钯二聚体、氯化钯( $\pi$ -肉桂基)二聚体、(1-甲基烯丙基)氯化钯二聚体、(1,5-环辛二烯)双(三甲基甲硅烷基甲基)钯(II)、(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)甲磺酸钯(II)二聚体作为钯催化剂,特别是可以优选使用Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub>作为钯催化剂。

[0428] 所使用的钯催化剂的当量数可以由本领域技术人员适当设定。在本发明的一个方式中,例如,相对于作为交叉偶联反应的一种基质的具有卤素原子等离去基团的化合物(在本说明书中为化合物1或X<sup>1</sup>-Ar<sup>2</sup>所示的化合物),钯催化剂的当量数可以设为0.001~10当量、0.001~7.5当量、0.001~5当量、0.01~5当量、或0.01~3当量。所使用的配体的当量数可以由本领域技术人员适当设定,例如,相对于具有离去基团的化合物,可以设为0.001~10当量、0.001~7.5当量、0.001~5当量、0.01~5当量、或0.01~3当量。所使用的催化剂的前体的当量数可以由本领域技术人员适当设定,例如,相对于具有离去基团的化合物,可以设为0.001~10当量、0.001~7.5当量、0.001~5当量、0.01~5当量、或0.01~3当量。

[0429] 在本发明的一个方式中,例如,相对于在交叉偶联反应中与上述具有离去基团的化合物反应的另一种基质(在本说明书中为也被称为化合物2的化合物),钯催化剂的当量数可以设为0.001~10当量、0.001~7.5当量、0.001~5当量、0.01~5当量、或0.01~3当量。

量。所使用的配体的当量数可以由本领域技术人员适当设定,例如,相对于该化合物,可以设为0.001~10当量、0.001~7.5当量、0.001~5当量、0.01~5当量、或0.01~3当量。所使用的催化剂的前体的当量数可以由本领域技术人员适当设定,例如,相对于该化合物,可以设为0.001~10当量、0.001~7.5当量、0.001~5当量、0.01~5当量、或0.01~3当量。

[0430] 在本发明的一个方式中,交叉偶联反应在镍催化剂的存在下进行。作为镍催化剂,例如可以使用本说明书中记载的镍络合物。在使用镍催化剂的情况下,作为C-O键形成反应的基质,可以使用水、或醇、和具有离去基团的化合物。作为C-N键形成反应的基质,可以使用氨、伯胺、仲胺。

[0431] 作为镍催化剂,只要是通常能够在交叉偶联反应中使用的镍催化剂就没有特别限定。作为镍催化剂,例如可以使用双(1,5-环辛二烯)镍、二氯(1,2-二甲氧基乙烷)镍、二溴(1,2-二甲氧基乙烷)镍、氯化镍(II)、溴化镍(II)、三氟甲磺酸镍(II)、双(三氟甲磺酰亚胺)镍(II)、乙酰丙酮镍(II)、硝酸镍(II)等,可以配合任意的水。在本发明的一个方式中,可以将由选自双(1,5-环辛二烯)镍和氯化镍(II)中的至少1种与选自三环己基膦、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁和1,3-双(二苯基膦基)丙烷中的至少1种的组合形成的镍催化剂用于交叉偶联的催化剂。

[0432] 所使用的镍催化剂的当量数可以由本领域技术人员适当设定。在本发明的一个方式中,例如,相对于作为交叉偶联反应的一种基质的具有卤素原子等离去基团的化合物(在本说明书中为化合物1或 $X^1-Ar^2$ 所示的化合物),镍催化剂的当量数可以设为0.001~10当量、0.001~7.5当量、0.001~5当量、0.01~5当量、或0.01~3当量。所使用的配体的当量数可以由本领域技术人员适当设定,例如,相对于具有离去基团的化合物,可以设为0.001~10当量、0.001~7.5当量、0.001~5当量、0.0~5当量、或0.01~3当量。所使用的催化剂的前体的当量数可以由本领域技术人员适当设定,例如,相对于具有离去基团的化合物,可以设为0.001~10当量、0.001~7.5当量、0.001~5当量、0.01~5当量、或0.01~3当量。

[0433] 在本发明的一个方式中,例如,相对于在交叉偶联反应中与上述具有离去基团的化合物反应的另一种基质(在本说明书中为也被称为化合物2的化合物),镍催化剂的当量数可以设为0.001~10当量、0.001~7.5当量、0.001~5当量、0.01~5当量、或0.01~3当量。所使用的配体的当量数可以由本领域技术人员适当设定,例如,相对于该化合物,可以设为0.001~10当量、0.001~7.5当量、0.001~5当量、0.01~5当量、或0.01~3当量。所使用的催化剂的前体的当量数可以由本领域技术人员适当设定,例如,相对于该化合物,可以设为0.001~10当量、0.001~7.5当量、0.001~5当量、0.01~5当量、或0.01~3当量。

[0434] 在本发明的一个方面,交叉偶联反应可以使用在芳香环的碳原子上具有离去基团 $X^1$ 的化合物1作为一种基质。在此,芳香环只要是芳香族环状的化学结构就没有特别限定,例如可举出 $C_{6-10}$ 芳香族碳环、或包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元芳香族杂环。离去基团 $X^1$ 在化合物1中包含1个以上,例如化合物1可以具有1~10个、1~5个、或1~3个离去基团。在化合物1中包含多个离去基团 $X^1$ 的情况下,离去基团 $X^1$ 可以相同也可以不同。另外,一个芳香环可以包含1个以上具有离去基团 $X^1$ 的碳原子,化合物1可以包含1个以上含有1个以上离去基团 $X^1$ 的芳香环。在一个方式中,化合物1包含1个离去基团 $X^1$ 。

[0435] 在本发明的一个方式中,离去基团 $X^1$ 为卤素原子或 $-O-SO_2-R^4$ 。在优选的方式中,离去基团 $X^1$ 为溴原子或氯原子,在更优选的方式中,离去基团 $X^1$ 为溴原子。

[0436] 作为用于与化合物1的交叉偶联的化合物,可以使用具有能够形成C-O键的羟基、或能够形成C-N键的H-N基的化合物2。在本发明的一个方面,化合物2具有选自能够形成C-O键的羟基和能够形成C-N键的H-N基中的1个以上的反应性基团。在反应性基团为多个的情况下,它们可以相同也可以不同。在一个方式中,化合物1包含1个反应性基团。

[0437] 在本发明的一个方面,化合物2是具有能够形成C-O键的羟基的化合物,可例示水和醇。作为醇,可例示HO-R<sup>5</sup>所示的化合物。在此,R<sup>5</sup>为C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>7-14</sub>芳烷基、C<sub>6-10</sub>芳基、或包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基,其各自可以被独立地选自氟原子、氰基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、(C<sub>1-6</sub>烷氧基)羰基、(C<sub>1-6</sub>烷氧基)羰基氨基、(C<sub>1-6</sub>烷基)羰基氨基、(C<sub>6-10</sub>芳基)羰基氨基、包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基羰基氨基、氨基羰基、(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基羰基、二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基羰基和4~8元环状氨基羰基中的1个以上的基团取代。

[0438] 在本发明的一个方式中,可以使用HO-R<sup>5</sup>所示的化合物作为交叉偶联的基质。在本发明的另一方式中,可以使用分子中包含HO-R<sup>5</sup>所示的化合物的化学结构的化合物作为交叉偶联的基质。在一个方式中,分子中包含HO-R<sup>5</sup>所示的化合物的化学结构的化合物不包含来自HO-R<sup>5</sup>的反应性基团以外的反应性基团。

[0439] 在本发明的一个方式中,可以使用如下的固相合成用树脂作为交叉偶联的基质,所述固相合成用树脂经由连接基团担载有1个以上HO-R<sup>5</sup>所示的化合物或1个以上在分子中包含HO-R<sup>5</sup>所示的化合物的化学结构的化合物。在此,“担载”是指该化合物经由连接基团而键合。因此,在上述方式中,可以使用具有该化合物经由连接基团键合的侧链的固相合成用树脂作为交叉偶联的基质。

[0440] 在本发明的一个方面,化合物2是具有能够形成C-N键的H-N基的化合物,可例示氨、胺类等化合物。作为胺类,可例示HNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>所示的化合物。在此,R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>与它们所键合的氮原子一起形成5~7元饱和杂环,该杂环可以被独立地选自氟原子、氰基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、(C<sub>1-6</sub>烷氧基)羰基、(C<sub>1-6</sub>烷氧基)羰基氨基、(C<sub>1-6</sub>烷基)羰基氨基、(C<sub>6-10</sub>芳基)羰基氨基、包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基羰基氨基、二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基、4~8元环状氨基、氨基羰基、(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基羰基、二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基羰基和4~8元环状氨基羰基中的1个以上的取代基取代,

[0441] 或者

[0442] R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>各自独立地为氢原子、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-8</sub>环烷基、(C<sub>1-6</sub>烷基)羰基、(C<sub>6-10</sub>芳基)羰基、包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基羰基、C<sub>7-14</sub>芳烷基、C<sub>6-10</sub>芳基、或包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基,其各自可以被独立地选自氟原子、氰基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、(C<sub>1-6</sub>烷氧基)羰基、(C<sub>1-6</sub>烷氧基)羰基氨基、(C<sub>1-6</sub>烷基)羰基氨基、(C<sub>6-10</sub>芳基)羰基氨基、包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基羰基氨基、二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基、4~8元环状氨基、氨基羰基、(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基羰基、二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基羰基和4~8元环状氨基羰基中的1个以上的取代基取代。

[0443] 在本发明的一个方式中,可以使用HNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>所示的化合物作为交叉偶联的基质。在本发明的另一方式中,可以使用分子中包含HNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>所示的化合物的化学结构的化合物作为交叉偶联的基质。在一个方式中,分子中包含HNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>所示的化合物的化学结构的化合物不包含

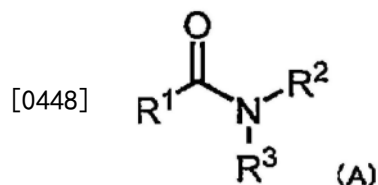
来自 $\text{HNR}^6\text{R}^7$ 的反应性基团以外的反应性基团。

[0444] 在本发明的一个方式中,可以使用如下的固相合成用树脂作为交叉偶联的基质,所述固相合成用树脂经由连接基团担载有1个以上 $\text{HNR}^6\text{R}^7$ 所示的化合物或1个以上在分子中包含 $\text{HNR}^6\text{R}^7$ 所示的化合物的化学结构的化合物。在此,“担载”是指该化合物经由连接基团而键合。因此,在上述方式中,可以使用具有该化合物经由连接基团键合的侧链的固相合成用树脂作为交叉偶联的基质。

[0445] 在本说明书中,“ $\text{R}^6$ 和 $\text{R}^7$ 与它们所键合的氮原子一起形成的5~7元饱和杂环”只要是5~7元含氮饱和杂环就没有特别限定,例如可以为吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉、硫代吗啉、氮杂环庚烷、二氮杂环庚烷、三氮杂环庚烷等。该杂环可以具有取代基。

[0446] 在本发明的一个方面,交叉偶联反应在包含式A所示的酰胺系溶剂的溶剂中进行,

[0447] 【化学式24】



[0449] [式中, $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 和 $\text{R}^3$ 各自独立地为 $\text{C}_{1-4}$ 烷基,其中, $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 和 $\text{R}^3$ 的碳原子数的合计为4以上且6以下]。具体而言,为N-乙基-N-甲基乙酰胺、N,N-二乙基乙酰胺、N-甲基-N-丙基乙酰胺、N-乙基-N-丙基乙酰胺、N-甲基-N-丁基乙酰胺、N,N-二甲基丙酰胺、N-乙基-N-甲基丙酰胺、N,N-二乙基丙酰胺、N-甲基-N-丙基丙酰胺、N-乙基-N-甲基丁酰胺、N,N-二甲基丁酰胺、N,N-二乙基丁酰胺、N,N-二甲基异丁酰胺、N-乙基-N-甲基异丁酰胺或N,N-二乙基异丁酰胺。

[0450] 在本发明的优选的方式中,酰胺系溶剂为N,N-二甲基丙酰胺、N,N-二乙基乙酰胺、或N,N-二乙基丙酰胺。在一个方式中,使用包含2个以上式A所示的酰胺系溶剂的混合溶剂作为交叉偶联反应的溶剂。在一个方式中,使用选自式A所示的酰胺系溶剂中的1种溶剂作为交叉偶联反应的溶剂。在一个方式中,使用包含30%v/v以上、40%v/v以上、50%v/v以上、60%v/v以上、70%v/v以上、80%v/v以上、85%v/v以上、90%v/v以上、或95%v/v以上的式A所示的酰胺系溶剂的溶剂作为交叉偶联反应的溶剂。

[0451] 反应温度可以由本领域技术人员适当设定,例如可以设为0~200℃、0~150℃、0~100℃、10~80℃、或25~80℃。

[0452] 在本发明的一个方面,可以在交叉偶联反应中使用碱。碱可以使用通常用于交叉偶联反应的碱,也可以使用多种碱的混合物。在一个方式中,碱选自在乙腈中的共轭酸的 $\text{pK}_a$ 为23以上的有机碱和在水中的共轭酸的 $\text{pK}_a$ 为9~20的无机碱。作为该碱,可例示吡啶、2,6-二甲基吡啶、2,4,6-三甲基吡啶、DTBP、DTBMP、三乙胺、DIPEA、4-甲基吗啉、DBU、DBN、MTBD、BTMG、TMG、1,8-双(二甲基氨基)萘、N,N-二甲基苯胺、P1-tBu、P2tBu等。在一个方式中,碱选自2-叔丁基-1,1,3,3-四甲基胍(BTMG)、7-甲基-1,5,7-三氮杂双环[4.4.0]癸-5-烯(MTBD)、1-乙基-2,2,4,4,4-五(二甲基氨基)-2 $\lambda^5$ ,4 $\lambda^5$ -连二(磷腈)(P2Et)、1-叔丁基-2,2,4,4,4-五(二甲基氨基)-2 $\lambda^5$ ,4 $\lambda^5$ -连二(磷腈)(P2tBu)、叔丁基亚氨基-三(二甲基氨基)膦(P1tBu)、2-叔丁基亚氨基-2-二乙基氨基-1,3-二甲基全氢-1,3,2-二氮杂磷(BEMP)、叔丁基亚氨基-三(吡咯烷)膦(BTPP)、碱金属的碳酸盐、碱金属的磷酸盐、碱金属的 $\text{C}_{1-6}$ 醇盐和碱

金属的氢氧化物。所使用的碱的当量数可以由本领域技术人员适当设定,例如,相对于包含A的羧酸,可以设为1~100当量、1~75当量、1~50当量、1~30当量、或1~10当量。

[0453] 交叉偶联反应的反应时间可以由本领域技术人员适当设定,例如在1分钟~96小时、5分钟~72小时、10分钟~48小时、15分钟~48小时、或30分钟~24小时的范围内设定。

[0454] 在本说明书中,作为芳香环,例如可举出5~10元的单环或稠环的芳香环,或者可举出 $C_{6-10}$ 芳香环、或包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳香环,作为其例子,可举出苯环、萘环、吡咯环、噻吩环、呋喃环、吡啶环、噻唑环、异噻唑环、吡唑环、噁唑环、异噁唑环、咪唑环、三唑环、嘧啶环、尿苷环、吡嗪环、哒嗪环、喹啉环、异喹啉环、4H-喹啉环、酞嗪环、萘啶环、喹喔啉环、喹唑啉环、噌啉环、蝶啶环、吲哚环、吲哚啉环、苯并噻吩环、1-甲基-1H-吲哚环、苯并呋喃环、苯并异噻唑环、苯并异噁唑环、吲唑环、苯并咪唑环、苯并三唑环、氮杂吲哚环、咪唑并吡啶环等。

[0455] 在本说明书中,作为 $C_{6-10}$ 芳基,可例示苯基和萘基。另外,作为包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基,可例示吡咯基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、三烯丙基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基、异喹啉基、4H-喹啉基、酞嗪基、萘啶基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、蝶啶基、吲哚基、吲哚啉基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异噻唑基、苯并异噁唑基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、氮杂吲哚基和咪唑并吡啶基等。

[0456] 在本说明书中, $C_{1-6}$ 烷基为碳原子数1~6的直链状和支链状的1价饱和脂肪族基团。具体而言,可举出甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、1-甲基丙基、正戊基、异戊基、2-甲基丁基、1,1-二甲基丙基、1-乙基丙基、己基、4-甲基戊基和2-乙基丁基等。

[0457] 在本说明书中, $C_{1-4}$ 烷基为碳原子数1~4的直链状和支链状的1价饱和脂肪族基团。具体而言,可举出甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、1-甲基丙基等。

[0458] 在本说明书中, $C_{2-6}$ 烯基为具有1个以上双键的碳原子数2~6的链状和支链状的1价基团。其例示包括乙烯基(vinyl)、1-丙烯基、2-丙烯基(烯丙基)、丙烯-2-基和3-丁烯基(高烯丙基(homoallyl))等。

[0459] 在本说明书中, $C_{2-6}$ 炔基是指具有1个以上3键的碳原子数2~6的直链或支链状的1价基团,例如包括乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基和3-丁炔基等。

[0460] 在本说明书中, $C_{3-8}$ 环烷基是指C碳原子数为3~8的环状的饱和脂肪族烃基。其例示包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基等。

[0461] 在本说明书中, $C_{1-6}$ 烷氧基是指 $C_{1-6}$ 烷基-O-基,在此, $C_{1-6}$ 烷基如上所定义。具体例包括甲氧基、乙氧基、1-丙氧基、2-丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基等。

[0462] 在本说明书中,( $C_{1-6}$ 烷氧基)羰基是指 $C_{1-6}$ 烷氧基-C(=O)-基,在此, $C_{1-6}$ 烷氧基如上所定义。

[0463] 在本说明书中,( $C_{1-6}$ 烷基)羰基是指 $C_{1-6}$ 烷基-C(=O)-基,在此, $C_{1-6}$ 烷基如上所定义。

[0464] 在本说明书中,( $C_{1-6}$ 烷氧基)羰基氨基的“(C<sub>1-6</sub>烷氧基)羰基”如上所定义。

[0465] 在本说明书中,( $C_{1-6}$ 烷基)氨基的“C<sub>1-6</sub>烷基”如上所定义。

- [0466] 在本说明书中,二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基的“C<sub>1-6</sub>烷基”如上所定义,可以相同也可以不同。
- [0467] 在本说明书中,4~8元环状氨基中包括氮丙啶基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基等基团,是通过氮原子键合的基团。
- [0468] 在本说明书中,(C<sub>6-10</sub>芳基)羰基氨基的“C<sub>6-10</sub>芳基”如上所定义。
- [0469] 在本说明书中,包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基羰基氨基的“包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基”如上所定义。
- [0470] 在本说明书中,氨基羰基是指-CONH<sub>2</sub>。
- [0471] (C<sub>1-6</sub>烷基)氨基羰基的“C<sub>1-6</sub>烷基”如上所定义。
- [0472] 在本说明书中,二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基羰基的“C<sub>1-6</sub>烷基”如上所定义,可以相同也可以不同。
- [0473] 在本说明书中,4~8元环状氨基羰基的4~8元环状氨基如上述所定义,羰基通过氮原子键合。
- [0474] 在本说明书中,(C<sub>6-10</sub>芳基)羰基的“C<sub>6-10</sub>芳基”如上所定义。
- [0475] 在本说明书中,包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基羰基的“包含独立地选自O、N和S中的1个以上环杂原子的5~10元杂芳基”如上所定义。
- [0476] 在本说明书中,三(C<sub>1-6</sub>烷基)甲硅烷基的“C<sub>1-6</sub>烷基”如上所定义,可以相同也可以不同。作为其例示,可举出三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基等。
- [0477] 在本说明书中,“卤素原子”是指氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等。在本发明中,在卤素原子成为芳基、杂芳基等的取代基的情况下,作为优选的卤素原子,可举出氟原子、氯原子和溴原子。在本发明中,在卤素原子成为烷基、或其一部分包含烷基的基团(烷氧基、烯基、烷硫基等)的取代基的情况下,作为优选的卤素原子,可举出氟原子。作为具有卤素原子作为取代基的基团的具体例,可举出三氟甲基、五氟乙基、三氟甲氧基、五氟乙氧基、三氟甲硫基和五氟乙硫基等。作为X<sup>1</sup>的优选的卤素原子为氯原子、溴原子和碘原子。
- [0478] 作为可以被1个以上的氟原子取代的C<sub>1-6</sub>烷基,例如可举出三氟甲基。
- [0479] 在本说明书中,C<sub>7-14</sub>芳烷基是指合计的碳原子数为7~14的被芳基取代的烷基。作为其例子,可举出苄基、1-苯乙基、2-苯乙基、1-萘基甲基、2-萘基甲基等。
- [0480] 在本说明书中,碱金属是指锂、钠、钾、铷、铯和钫。作为形成醇盐、氢氧化物等盐的碱金属,例如可举出锂、钠和钾。
- [0481] 在本发明的一个方面,交叉偶联反应在与上述碱一起还包含盐的反应体系中进行。该盐没有特别限定,例如可例示有机酸金属盐,特别是被氟取代的羧酸金属盐、被氟取代的磺酸金属盐、或被氟取代的磺酰亚胺金属盐等,以及无机酸金属盐,特别是包含氟原子的硼酸金属盐、包含氟原子的磷酸金属盐、以及包含氟原子的锑酸金属盐等。作为金属盐,例如可举出碱金属盐。在本发明的1个方式中,上述盐例如为选自三氟乙酸、三氟甲磺酸、三氟甲磺酰亚胺、四氟硼酸、六氟磷酸、六氟锑(V)酸中的酸的碱金属盐。
- [0482] 在本发明的一个方面,交叉偶联反应可以将担载有化合物1或2中的任一者的固相合成用树脂作为基质来进行。另外,在本发明的一个方面,可以将如下固相合成用树脂作为基质来进行,该固相合成用树脂经由连接基团担载有2种以上、3种以上、4种以上、5种以上、7种以上或10种以上的化合物1或2中的任一者。作为固相载体使用的固相合成用树脂只要是通常使用的固相合成用树脂就没有特别限定。作为其例子,除了Carboxylic树脂、CTC树

脂、Trt树脂、SASRIN树脂、Rink酰胺树脂、PAL AM树脂、Seiber酰胺树脂、Merrifield树脂、Wang树脂、2-(4-溴甲基苯氧基)乙基聚苯乙烯以外,还可以举出在聚苯乙烯上具有羧基、氨基、氨基甲基、羟基、羟基甲基等任意官能团的固相载体。此外,还可以设计为使用将这些载体与化合物1或2通过共价键连接的任意的连接基团,且能够在该连接基团与该化合物之间进行切出。载体也没有特别限定,除了聚苯乙烯以外,还可以举出PEG(聚乙二醇)等。

[0483] 本领域技术人员可以基于公知文献等中记载的方法,适当设定用于使化合物1或2担载于固相合成用树脂的方法和反应条件。从固相合成用树脂中切出化合物的反应条件可以由本领域技术人员基于所使用的固相合成用树脂的化学结构适当设定。作为用于切出的试剂,例如,除了盐酸、三氟乙酸(TFA)等羧酸、2,2,2-三氟乙醇(TFE)、1,1,1,3,3,3-六氟异丙醇(HFIP)等氟代醇以外,还可以使用在水中的pKa为10以下的布朗斯台德酸、或任意的路易斯酸。在一个方式中,从固相合成用树脂中切出的化合物可以用作药物探索的筛选用化合物。

[0484] 在本发明的一个方面中,交叉偶联反应可以通过将作为化合物1而在侧链的芳香环的碳原子上具有离去基团 $X^1$ 的固相合成用树脂、或者将作为化合物2而在侧链具有能够进行基于与该离去基团的取代的C-O键形成反应或C-N键形成反应的反应性基团的固相合成用树脂中的任一种为经担载的固相合成用树脂作为基质来进行。另外,在本发明的一个方面,可以将键合有2种以上、3种以上、4种以上、5种以上、7种以上或10种以上的不同化合物的固相合成用树脂作为基质来进行。作为固相载体使用的固相合成用树脂只要是通常使用的固相合成用树脂就没有特别限定。作为其例子,除了Carboxylic树脂、CTC树脂、Trt树脂、SASRIN树脂、Rink酰胺树脂、PAL AM树脂、Seiber酰胺树脂、Merrifield树脂、Wang树脂、2-(4-溴甲基苯氧基)乙基聚苯乙烯以外,还可以举出在聚苯乙烯上具有羧基、氨基、氨基甲基、羟基、羟基甲基等任意官能团的固相载体。此外,还可以设计为使用将这些载体与化合物1或2通过共价键连接的任意的连接基团,且能够在该连接基团与该化合物之间进行切出。载体也没有特别限定,除了聚苯乙烯以外,还可以举出PEG(聚乙二醇)等。

[0485] 本领域技术人员可以基于公知文献等中记载的方法,适当设定用于制备具有规定的化合物经由连接基团而键合的侧链的固相合成用树脂的方法和反应条件。从固相合成用树脂中切出化合物的反应条件可以由本领域技术人员基于所使用的固相合成用树脂的化学结构适当设定。作为用于切出的试剂,例如,除了盐酸、三氟乙酸(TFA)等羧酸、2,2,2-三氟乙醇(TFE)、1,1,1,3,3,3-六氟异丙醇(HFIP)等氟代醇以外,还可以使用在水中的pKa为10以下的布朗斯台德酸、或任意的路易斯酸。在一个方式中,从固相合成用树脂中切出的化合物可以用作药物探索的筛选用化合物。

[0486] 以下,使用参考例和实施例更详细地说明本本发明,但本发明并不限于这些实施例。

#### [0487] 实施例

[0488] 所有起始物质、试剂和溶剂从商业供应商获得或使用公知的方法合成。除非另有说明,否则试剂和溶剂具有试剂品质或更高的品质,以从各种商业供应商得到的原样使用。关于钯催化剂,将获得来源和目录编号等信息示于以下。

[0489] 【表1】

[0490]

| 钯催化剂                                   | 获得来源和目录编号等      |                    |
|----------------------------------------|-----------------|--------------------|
| $\text{Pd}_2\text{dba}_3\text{CHCl}_3$ | Wako            | 目录编号:209-19844     |
| tBuXPhos Pd G4                         | Strem Chemicals | 目录编号:46-0330       |
| RockPhos Pd G3                         | Strem Chemicals | 目录编号:46-0335       |
| BrettPhos Pd G4                        | Sigma-Aldrich   | 目录编号:804355        |
| tBuBrettPhos Pd G4                     | LEAP Chem       | CAS编号:1980785-05-4 |
| AdBrettPhos Pd G3                      | Sigma-Aldrich   | 目录编号:776106        |
| AdBrettPhos Pd G6 Br                   | Sigma-Aldrich   | 目录编号:915378        |
| RuPhos Pd G4                           | Sigma-Aldrich   | 目录编号:804290        |
| (tBu)PhCPhos Pd G4                     | Sigma-Aldrich   | 目录编号:900533        |
| MorDalPhos Pd G4                       | Sigma-Aldrich   | 目录编号:900276        |
| tBu3P Pd G4                            | Sigma-Aldrich   | 目录编号:900701        |
| meCgPPh Pd G4                          | Sigma-Aldrich   | 目录编号:900697        |
| PEPPSI-IPent                           | Sigma-Aldrich   | 目录编号:732117        |

[0491] 柱色谱的硅胶适当使用Biotage(注册商标) SNAP MLtra、Biotage(注册商标) Sfaer D(Duo) (60 $\mu\text{m}$ )或Biotage(注册商标) Sfaer HC D(Duo) (20 $\mu\text{m}$ )等。

[0492] 柱色谱的氨基硅胶适当使用Biotage(注册商标) SNAP Isolute NH2 (50 $\mu\text{m}$ )或Biotage(注册商标) SNAP Cartridge KP-NH等。

[0493] 柱色谱的反相硅胶适当使用Biotage(注册商标) SNAP MLtra C18 (25 $\mu\text{m}$ )或Biotage(注册商标) Sfaer C18 (30 $\mu\text{m}$ )等。

[0494]  $^1\text{H}$ -NMR、 $^{13}\text{C}$ -NMR谱使用 $\text{Me}_4\text{Si}$ 作为内标物,或者不使用,并适当使用ECP-400(JEOL公司制)、Agilent400-MR(Agilent Technologies公司制)、AVANCE3 Cryo-TCI、AVANCE3 400、AVANCE3 HD 400、AVANCE NEO 400、AVANCE3 HD 300、AVANCE3 300、AVANCE2 300或AVANCE NEO 300(Bruker公司制)等进行测定(s=单峰,brs=宽单峰,d=二重峰,t=三重峰,q=四重峰,dd=双二重峰,ddd=双双二重峰,dt=双三重峰,td=三重二重峰,m=多重峰)。

[0495] 反应追踪和纯度测定只要没有特别记载,则使用2020(Shimadzu制),通过以下的表所示的分析条件实施保留时间的测定和质量分析来进行。

[0496] 实施例中使用以下的缩写。

[0497] 【表2】

[0498]

| 缩写                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| TFA                                                | 三氟乙酸                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| DCM                                                | 二氯甲烷                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| DEAc                                               | N, N-二乙基乙酰胺                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| DEPr                                               | N, N-二乙基丙酰胺                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| DMAc                                               | N, N-二甲基乙酰胺                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| DMF                                                | N, N-二甲基甲酰胺                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| DMI                                                | 1, 3-二甲基-2-咪唑啉酮                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| DMOc                                               | N, N-二甲基辛酰胺                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| DMPa                                               | N, N-二甲基丙酰胺                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| DMPU                                               | N, N'-二甲基丙烯基脒                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| DMSO                                               | 二甲基亚砜                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| MeCN                                               | 乙腈                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| MeOH                                               | 甲醇                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| NMP                                                | N-甲基吡咯烷酮                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| tAmylOH                                            | 2-甲基-2-丁醇                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| THF                                                | 四氢呋喃                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub> CHCl <sub>3</sub> | 三(二亚苄基丙酮)二钯(0)氯仿加成物<br>(CAS : 52522-40-4)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Pd G3                                              | Buchwald 第3代催化剂前体<br>(参照 <a href="https://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigma-aldrich/docs/SAJ/Brochure/1/saj1975.pdf">https://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigma-aldrich/docs/SAJ/Brochure/1/saj1975.pdf</a> 和 <a href="https://www.strem.com/uploads/resources/documents/buchwaldligprecat.pdf">https://www.strem.com/uploads/resources/documents/buchwaldligprecat.pdf</a> ) |
| Pd G4                                              | Buchwald 第4代催化剂前体<br>(参照 <a href="https://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigma-aldrich/docs/SAJ/Brochure/1/saj1975.pdf">https://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigma-aldrich/docs/SAJ/Brochure/1/saj1975.pdf</a> 和 <a href="https://www.strem.com/uploads/resources/documents/buchwaldligprecat.pdf">https://www.strem.com/uploads/resources/documents/buchwaldligprecat.pdf</a> ) |
| BippyPhos                                          | 5-(二叔丁基膦基)-1', 3', 5'-三苯基-1'H-1, 4'-联吡唑<br>(CAS : 894085-00-1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| AdBippyPhos                                        | 5-[二(1-金刚烷基)膦基]-1', 3', 5'-三苯基-1'H-1, 4'-联吡唑<br>(CAS : 1239478-87-5)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

[0499] 【表3】

[0500]

|                         |                                                                    |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| cataCXium<br>PIntB      | 2-(二叔丁基膦基)-1-苯基-吡啶 (CAS : 740815-37-6)                             |
| RuPhos                  | 2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基联苯 (CAS : 787618-22-8)                         |
| tBuXPhos                | 2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯 (CAS : 564483-19-8)                       |
| RockPhos                | 2-(二叔丁基膦基)-3-甲氧基-6-甲基-2',4',6'-三异丙基联苯 (CAS : 1262046-34-3)         |
| BrettPhos               | 2-(二环己基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基联苯 (CAS : 1070663-78-3)           |
| tBuBrettPhos            | 2-(二叔丁基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基联苯 (CAS : 1160861-53-9)           |
| AdBrettPhos             | 2-[二(1-金刚烷基)膦基]-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基联苯 (CAS : 1160861-59-5)      |
| AdBrettPhos<br>Pd G6 Br | 参照 Sigma-Aldrich 的 HP (目录编号 : 915378)                              |
| (tBu)PhCPhos            | 2-[(叔丁基)苯基膦基]-2',6'-双(N,N-二甲基氨基)联苯 (CAS : 1660153-91-2)            |
| MorDalPhos              | 二(1-金刚烷基)-2-吗啉基苯基膦 (CAS : 1237588-12-3)                            |
| tBu3P                   | 三叔丁基膦                                                              |
| meCgPPh                 | 1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧杂-6-磷杂金刚烷 (CAS : 97739-46-3)              |
| PEPPSI-<br>IPent        | [1,3-双(2,6-二-3-戊基苯基)咪唑-2-亚基](3-氯吡啶基)二氯化钨 (II) (CAS : 1168652-41-5) |
| Cs2CO3                  | 碳酸铯                                                                |
| K3PO4                   | 磷酸三钾                                                               |
| KOH                     | 氢氧化钾                                                               |
| NaOtBu                  | 叔丁醇钠                                                               |
| LiHMDS                  | 六甲基二硅基氨基锂                                                          |
| BTMG                    | 2-叔丁基-1,1,3,3-四甲基胍                                                 |
| MTBD                    | 7-甲基-1,5,7-三氮杂双环[4.4.0]癸-5-烯                                       |
| PtBu                    | 叔丁基亚氨基-三(二甲基氨基)膦 (CAS : 81675-81-2)                                |
| BEMP                    | 2-叔丁基亚氨基-2-二乙基氨基-1,3-二甲基全氢-1,3,2-二氮杂磷 (CAS : 98015-45-3)           |
| BTTP                    | 叔丁基亚氨基-三(吡咯烷)膦 (CAS : 161118-67-8)                                 |

[0501] 【表4】

|        |                                                           |
|--------|-----------------------------------------------------------|
| P2Et   | 1-乙基-2,2,4,4,4-五(二甲基氨基)-2,4,5-连二(磷腈) (CAS : 165535-45-5)  |
| P2tBu  | 1-叔丁基-2,2,4,4,4-五(二甲基氨基)-2,4,5-连二(磷腈) (CAS : 111324-03-9) |
| NaTFA  | 三氟乙酸钠                                                     |
| KTFA   | 三氟乙酸钾                                                     |
| DIC    | N,N'-二异丙基碳酰亚胺                                             |
| HOAt   | 1-羟基-7-氮杂苯并三唑                                             |
| PyCIU  | 1-(氯-1-吡咯烷基亚甲基)吡咯烷鎓六氟磷酸盐 (CAS : 135540-11-3)              |
| PipCIU | 氯代二哌啶基碳鎓六氟磷酸盐 (CAS : 161308-40-3)                         |
| NMI    | 1-甲基咪唑                                                    |

[0503] LCMS的分析条件记载于表LC01。

[0504] 【表5】

[0505] [表LC01]

[0506]

| 分析方法              | 柱                                                           | 流动相 A                        | 流动相 B            | 梯度                                               | 流速<br>mL/min |
|-------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------|--------------------------------------------------|--------------|
| FA05-1            | Ascentis Express<br>C18<br>2.1mm I.D. x50mm,<br>2.7um       | 0.1%FA H <sub>2</sub> O      | 0.1%FA MeCN      | A/B=95/5→<br>0/100 (1.5 min)→<br>0/100 (0.5 min) | 1            |
| FA05-2            | Ascentis Express<br>C18<br>2.1mm I.D. x50mm,<br>2.7um       | 0.1%FA H <sub>2</sub> O      | 0.1%FA MeCN      | A/B=95/5→<br>0/100 (1.5 min)→<br>0/100 (1.5 min) | 1            |
| FA05-long         | Ascentis Express<br>C18<br>2.1mm I.D. x50mm,<br>2.7um       | 0.1%FA H <sub>2</sub> O      | 0.1%FA MeCN      | A/B=95/5→<br>0/100 (4.5 min)→<br>0/100 (0.5 min) | 1            |
| RPAmideTFA05-long | Ascentis Express RP-<br>Amide<br>2.1mm I.D. x50mm,<br>2.7um | 0.05%TFA<br>H <sub>2</sub> O | 0.05%TFA<br>MeCN | A/B=95/5→<br>0/100 (4.5 min)→<br>0/100 (0.5 min) | 1            |

[0507] 实施例中的LCMS的分析结果所述的 $m/z$   $[M+H]^+$ 和 $(M+H)^+$ 这样的记载只要没有特别记载,则全部记载以正模式检测到的值。另外,LCMS中的UV面积%只要没有特别记载,则表示PDA(190-400nm或210-400nm)处的值。在记载了特定波长(例如,299nm)的情况下,记载以所记载的波长为中心至 $\pm 4$ nm为止的波长处的UV面积%。需要说明的是,表中的空栏表示在检测限以下。

[0508] “减压下浓缩”这样的表述表示通过旋转蒸发器、机械式油真空泵或机械式无油真空泵在减压下蒸发除去溶剂。

[0509] “在减压下干燥一晚”这样的表述表示通过旋转蒸发器、机械式油真空泵或机械式无油真空泵在减压下蒸发除去溶剂。

[0510] “一晚”、“整夜”这样的表述只要没有特别说明,则是指8~14小时左右,但并不限定于此。

[0511] 固相反应可以在任何适当的容器中实施,例如能用具备Teflon(注册商标)填料的盖子封闭的玻璃小瓶、具有玻璃料过滤器和适当的栓的管柱。容器尺寸考虑到对于溶剂有足够的空间、且某些特定的树脂用有机溶剂进行处理时有显著溶胀的可能性,适当选择尺寸以便有足够的空间来有效地搅拌树脂。

[0512] 对于固相反应中的搅拌而言,适当使用合适的振荡器(例如,东京理化器械公司,EYELA、MMS-320、MMS-220H、或AS ONE、MyBL-100CS、或TAITEC、M•BR-104)、或搅拌装置(旭制作所公司,可分离式烧瓶与中村科学器械工业公司,密封混合器UZU以及AQUATECHS公司的离心搅拌体C-mix的组合),并在50-200rpm下实施,以确保通常被认为对于树脂上的反应的成功而言是重要的因素的充分混合。

[0513] 为了监测固相上的反应的进行,需要从反应容器中采集树脂。此时,使用安装有从前端切断了适当长度的移液吸头的微量移液管,以必须包含树脂的方式抽吸约10 $\mu$ L,由此采集树脂,转移到带过滤器的移液管吸头(例如,Thermo Scientific,带ART过滤器的吸头ART20P,2149P-05)的过滤器上。然后,针对过滤器上的树脂,按照下述的代表性步骤将担载于树脂上的化合物从树脂切断。用DMF(0.1mL)清洗3次,用MeOH(0.1mL)清洗3次,用DCM(0.1mL)清洗3次后,在包含0.02M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液(0.05mL)中浸渍2分钟。过滤后,将固相用DMF(0.05mL)清洗,向滤液中加入MeCN(0.25mL),制备LC样品,进行LCMS测定,由此测定反应进度。

[0514] 从固相的“切出”这样的表述表示担载于树脂的化合物从树脂脱离,表示利用例如包含0.02M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液等对树脂进行处理,在溶液中回收担载化合物。

[0515] 实施例中所使用的化合物编号由任意的字母和数字和符号的组合表示。对于担载于固相上的状态的化合物,在末尾赋予“R”,例如表示为“A02-1R”。与此相对,从固相切出的化合物表示为除去了“-1R”的“A02”。

[0516] 实施例中的化学结构表述中使用的

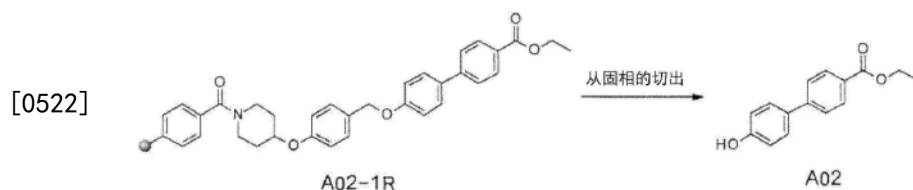
[0517] 【化学式25】

[0518]  的标记表示聚苯乙烯树脂,表示化合物担载于固相上的状态。

[0519] 实施例中所使用的表示担载于固相的化合物的“-1R”中的数字表示所使用的树脂的种类。

[0520] “-1R”的标记例

[0521] 【化学式26】



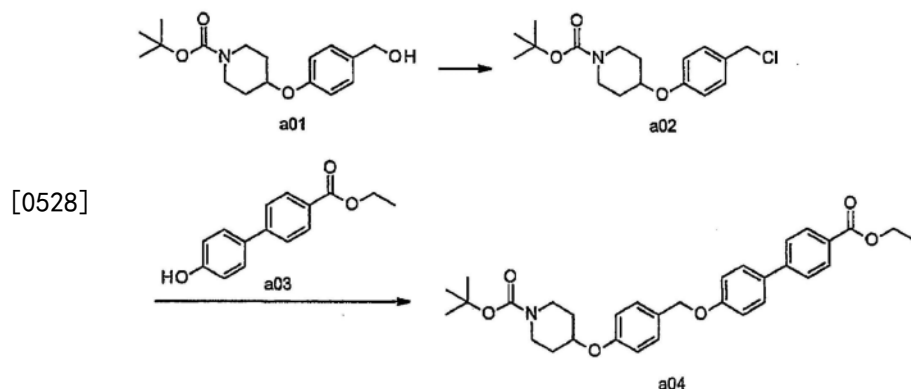
[0523] 在固相合成所使用的固相担载化合物中示出了担载量 (mmol/g), 其表示在假定被切出的化合物100%担载于固相的情况下算出的担载量。

[0524] 即使在固相担载的化合物相同的情况下,有时担载量也根据批次而不同,但关于化合物编号,有时也使用相同的化合物编号。

[0525] 实施例1:本说明书中使用的化合物的合成

[0526] 实施例1-1-1:4-[4-[[4-(4-乙氧基羰基苯基)苯氧基]甲基]苯氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物a04)的合成

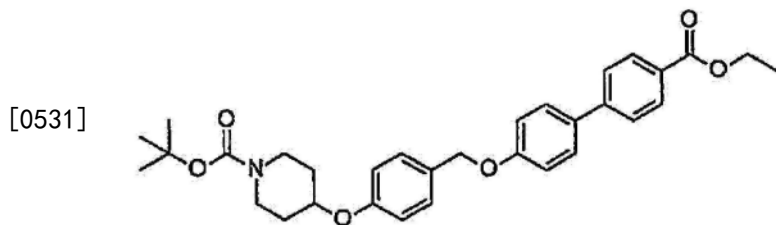
[0527] 【化学式27】



[0529] 在氮气氛围下,向100mL的三口烧瓶中加入4-[4-(羟基甲基)苯氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(a01,1.00g,3.25mmol)、三乙胺(0.499mL,3.58mmol)和DCM(16.3mL),将反应容器冷却至0℃。加入甲磺酰氯(0.266mL,3.42mmol),在0℃下搅拌3小时。向所得到的混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液(4.9mL)。将有机层用二氯甲烷(24mL)萃取3次,用硫酸钠干燥后,在减压下浓缩。在氮气氛围下,在100mL三口烧瓶中将所得到的残渣(a02)、4-(4-羟基苯基)苯甲酸乙酯(a03,0.866g,3.58mmol)、碳酸铯(2.12g,6.50mmol)和NMP(12.0mL)混合,在室温下搅拌24小时。向所得到的混合物中加入饱和氯化铵水溶液(6mL)和乙酸乙酯(12mL)。将有机层用乙酸乙酯(10mL)萃取3次后,将所得到的有机层混合,加入己烷(20mL)。将有机层用水

(15mL) 清洗3次,用饱和氯化钠水溶液(15mL)清洗1次,在减压下浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(NH-硅胶,0-25%乙酸乙酯/己烷)纯化后,将所得到的粗产物用硅胶柱色谱(NH-硅胶,0-100%二氯甲烷/己烷)纯化。使所得到的粗产物溶解于乙酸乙酯(100mL)和己烷(200mL)中,用水(200mL)清洗3次,用饱和氯化钠水溶液(100mL)清洗1次,在减压下浓缩,由此得到了白色固体的标题化合物a04(1.44g,2.71mmol,83%)。

[0530] 【化学式28】



[0532] 化合物a04

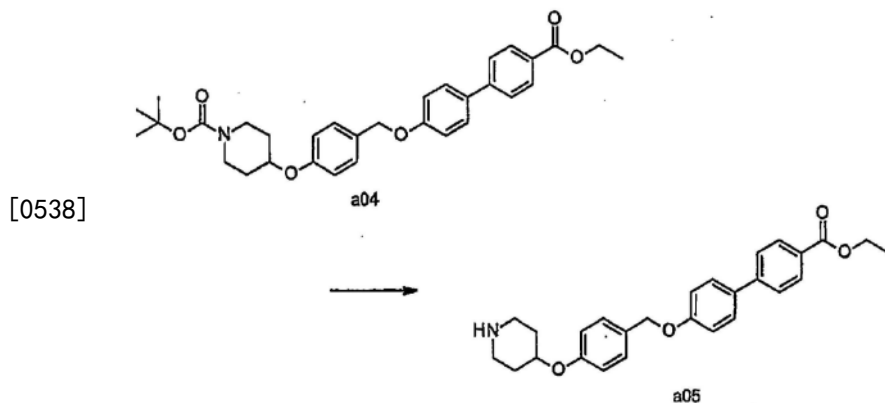
[0533]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.08 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.61 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.57 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.37 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.06 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 6.94 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 5.04 (s, 1H), 4.50-4.45 (m, 1H), 4.40 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.73-3.67 (m, 2H), 3.38-3.31 (m, 2H), 1.96-1.88 (m, 2H), 1.80-1.71 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.41 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H)。

[0534] LRMS:  $m/z$  554  $[\text{M}+\text{Na}]^+$

[0535] 保留时间:1.684分钟(分析条件FA05-1,290nm)。

[0536] 实施例1-1-2:4-[4-[4-(4-哌啶-4-基氧基苯基)甲氧基]苯基]苯甲酸乙酯(化合物a05)的合成

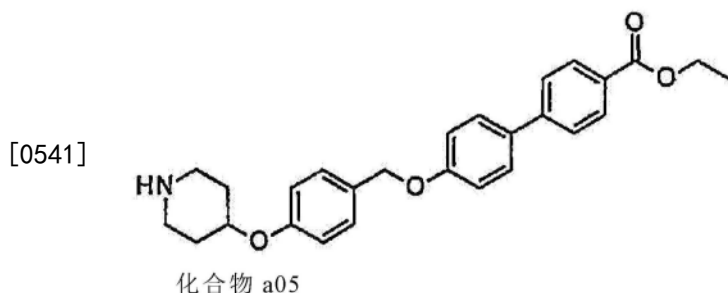
[0537] 【化学式29】



[0539] 在氮气氛围下,向5mL的螺旋盖小瓶中加入4-[4-[[4-(4-乙氧基羰基苯基)苯氧基]甲基]苯氧基]哌啶-1-甲酸叔丁酯(a04,50.0mg,94.0 $\mu\text{mol}$ )、N,N-二异丙基乙胺(29.5 $\mu\text{L}$ ,0.169mmol)和THF(1.88mL),将反应容器冷却至0 $^{\circ}\text{C}$ 。加入三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯(20.4 $\mu\text{L}$ ,0.113mmol),在0 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌3小时。加入N,N-二异丙基乙胺(2.95 $\mu\text{L}$ ,16.9 $\mu\text{mol}$ )和三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯(2.0 $\mu\text{L}$ ,11 $\mu\text{mol}$ ),在0 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌1.5小时。在0 $^{\circ}\text{C}$ 下向所得到的混合物中加入三乙胺(26.2 $\mu\text{L}$ ),在室温下搅拌30分钟。加入水(847 $\mu\text{L}$ )、DMSO(1mL)和甲酸(12.1 $\mu\text{L}$ ,0.282mmol),用反相柱色谱(C18,0-60%的0.1%甲酸乙腈溶液/0.1%甲酸水溶液)进行纯化。使所得到的产物溶解于二氯甲烷(100mL),用饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)清洗3次,用饱和氯化钠水溶液(50mL)清洗1次,在减压下浓缩,由此以白色固体的形式得到了

标题化合物a05 (19.8mg, 45.9mmol, 49%)。

[0540] 【化学式30】



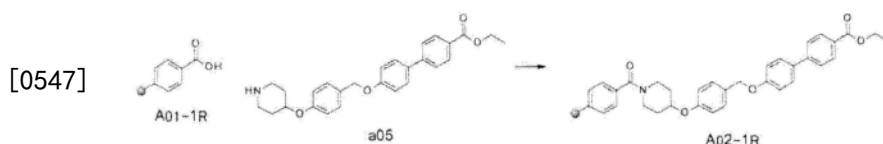
[0542]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.08 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.61 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.57 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.36 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.06 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 6.94 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 5.03 (s, 1H), 4.42-4.36 (m, 3H), 3.15 (ddd,  $J=13.6, 4.8, 4.8\text{Hz}$ , 2H), 2.74 (ddd,  $J=13.6, 9.2, 3.2\text{Hz}$ , 2H), 2.06-1.99 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.41 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H)。

[0543] LRMS:  $m/z$  432  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0544] 保留时间: 0.904分钟 (分析条件FA05-1, 290nm)。

[0545] 实施例1-2-1: 化合物A02-1R的合成

[0546] 【化学式31】



[0548] 在氮气氛围下, 向20mL的玻璃小瓶中加入Carboxylic Resin (A01-1R) (Chem-Impex, 担载量2.19mmol/g, 1.00g, 2.19mmol) 和NMP (15mL), 在室温下振荡1小时。加入4-[4-(4-哌啶-4-基氧基苯基)甲氧基]苯基]苯甲酸乙酯(a05) (0.106g, 0.246mmol) 和哌啶 (0.033mL, 0.329mmol)、HOAt (0.298g, 2.19mmol)、DIC (0.341mL, 2.19mmol), 在室温下振荡4小时。加入哌啶 (1.30mL, 13.1mmol) 和HOAt (1.79g, 13.1mmol), DIC (2.05mL, 13.1mmol), 在室温下振荡过夜。

[0549] 固相纯化

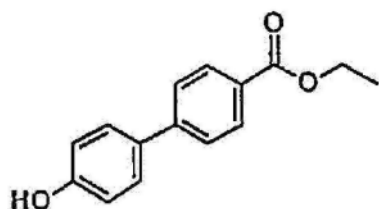
[0550] 将反应液和固相的悬浮液全部转移到过滤器上, 用NMP (20mL) 清洗3次, 用MeOH (20mL) 清洗3次, 用DCM (20mL) 清洗3次, 使所得到的固相在减压下干燥一夜, 得到了化合物A02-1R (担载量0.200mmol/g, 1.25g, 0.250mmol)。

[0551] 反应追踪

[0552] 将反应液和固相的悬浮液 (10 $\mu\text{L}$ ) 转移到过滤器上, 用NMP (0.1mL) 清洗3次, 用MeOH (0.1mL) 清洗3次, 用DCM (0.1mL) 清洗3次后, 在包含0.1M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液 (0.05mL) 中浸渍2分钟。过滤后, 将固相用NMP (0.05mL) 清洗, 向滤液中加入MeCN (0.25mL), 制备LC样品, 进行LCMS测定, 由此测定反应进度。其结果是, 观测到目标物A02为100%。

[0553] 【化学式32】

[0554]



化合物 A02

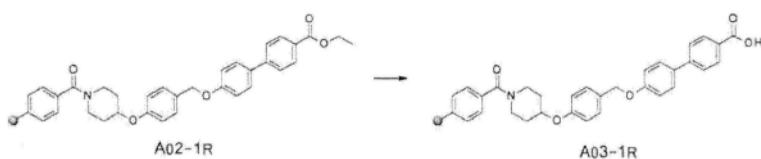
[0555] LRMS:  $m/z$  243  $[M+H]^+$ 

[0556] 保留时间: 1.085分钟 (分析条件FA05-1, 299nm)。

[0557] 实施例1-2-2: 化合物A03-1R的合成

[0558] 【化学式33】

[0559]



[0560] 在氮气氛围下, 向10mL的玻璃小瓶中加入化合物A02-1R (负载量0.200mmol/g, 1.25g, 0.250mmol) 和THF (7.2mL)、MeOH (0.8mL)、氢氧化钠水溶液 (5M, 0.8mL, 4.0mmol), 在60℃下振荡6小时。

[0561] 固相纯化

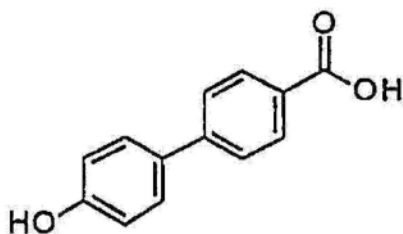
[0562] 将反应液和固相的悬浮液全部转移到过滤器上, 用NMP (20mL) 清洗3次, 用水 (20mL) 清洗3次, 用HOAc/NMP溶液 (0.2M, 20mL) 清洗3次, 用NMP (20mL) 清洗3次, 用MeOH (20mL) 清洗3次, 用DCM (20mL) 清洗3次, 使所得到的固相在减压下干燥一夜, 得到了化合物A03-1R (负载量0.201mmol/g, 1.16g, 0.232mmol)。

[0563] 反应追踪

[0564] 将反应液和固相的悬浮液 (10μL) 转移到过滤器上, 用NMP (0.1mL) 清洗3次, 用MeOH (0.1mL) 清洗3次, 用DCM (0.1mL) 清洗3次后, 在包含0.1M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液 (0.05mL) 中浸渍2分钟。过滤后, 将固相用NMP (0.05mL) 清洗, 向滤液中加入MeCN (0.25mL), 制备LC样品, 进行LCMS测定, 由此测定反应进度。其结果是, 观测到目标物A03为100%。

[0565] 【化学式34】

[0566]



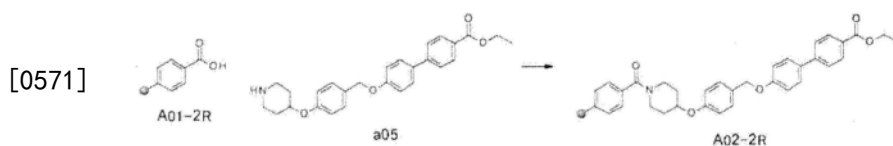
化合物 A03

[0567] 极大波长: 293nm

[0568] 保留时间: 0.775分钟 (分析条件FA05-1, 299nm)。

[0569] 实施例1-2-3: 化合物A02-2R的合成

[0570] 【化学式35】



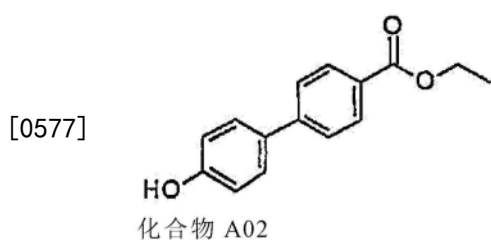
[0572] 在氮气氛下,向200mL的带过滤器的空柱中加入Carboxylic Resin (A01-2R) (Chem-Impex,担载量1.70mmol/g,10.5g,17.9mmol)、4-[4-[ (4-哌啶-4-基氧基苯基) 甲氧基] 苯基] 苯甲酸乙酯(a05) (1.08g,2.51mmol)、HOAt (2.43g,17.9mmol) 和NMP (158mL),在室温下振荡1小时。加入哌啶 (0.884mL,8.93mmol) 和DIC (2.78mL,17.9mmol),在室温下振荡20小时。加入HOAt (4.86g,35.7mmol)、DIC (5.56mL,35.7mmol) 和哌啶 (3.53mL,35.7mmol),在室温下振荡过夜。

[0573] 固相纯化

[0574] 将固相用NMP (150mL) 清洗3次,用MeOH (150mL) 清洗3次,用DCM (150mL) 清洗3次,用庚烷 (150mL) 清洗3次,使所得到的固相在减压下干燥一夜,得到了化合物A02-2R (担载量0.200mmol/g,12.8g,2.56mmol)。

[0575] 将A02-2R用DCM (0.1mL) 清洗3次,在包含0.05M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液 (0.1mL) 中浸渍5分钟。过滤后,向滤液中加入NMP (0.1mL)。其中,进行在0.1mL中加入MeCN (0.25mL) 而稀释后的溶液的LCMS测定,由此观测到100%的目标物A02。

[0576] **【化学式36】**

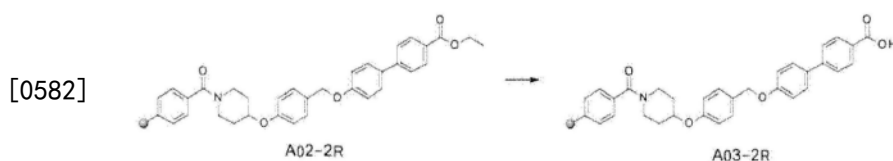


[0578] LRMS:  $m/z$  243  $[M+H]^+$

[0579] 保留时间:1.081分钟 (分析条件FA05-1,299nm)。

[0580] 实施例1-2-4:化合物A03-2R的合成

[0581] **【化学式37】**



[0583] 在氮气氛下,向200mL的带过滤器的空柱中加入化合物A02-2R (担载量0.200mmol/g,12.8g,2.56mmol) 和NMP (134mL)、2-甲基-2-丁醇 (38.4mL),在室温下振荡1小时。加入正四丁基氢氧化铵水溶液 (1M,6.40mL,6.40mmol),在室温下振荡14小时。

[0584] 固相纯化

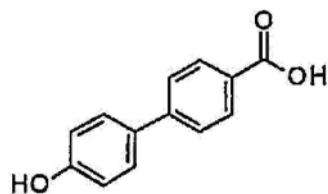
[0585] 将固相用NMP (190mL) 清洗1次,用HOAt/NMP溶液 (0.1M,190mL) 清洗3次,用NMP (190mL) 清洗3次,用MeOH (190mL) 清洗3次,用DCM (190mL) 清洗3次,用庚烷 (190mL) 清洗3次,使所得到的固相在减压下干燥一夜,得到了化合物A03-2R (担载量0.201mmol/g,12.5g,2.50mmol)。

[0586] 反应追踪

[0587] 将反应液和固相的悬浮液(12 $\mu$ L)转移到过滤器上,用NMP(0.1mL)清洗3次,用MeOH(0.1mL)清洗3次,用DCM(0.1mL)清洗3次后,在包含0.02M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液(0.05mL)中浸渍5分钟。过滤后,将固相用DMF(0.05mL)清洗,向滤液中加入MeCN(0.25mL),制备LC样品,进行LCMS测定,由此测定反应进度。其结果是,观测到目标物A03为100%。

[0588] 【化学式38】

[0589]



化合物 A03

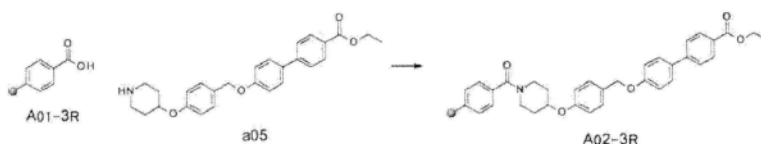
[0590] 极大波长:294nm

[0591] 保留时间:0.767分钟(分析条件FA05-1,299nm)。

[0592] 实施例1-2-5:化合物A02-3R的合成

[0593] 【化学式39】

[0594]



[0595] 在氮气氛下,向800mL的带过滤器的空柱中加入Carboxylic Resin(A01-3R)(Rapp Polymer,担载量1.70mmol/g,40.0g,68.0mmol)和NMP(600mL),在室温下振荡1小时。加入HOAt(9.26g,68.0mmol)和DIC(10.6mL,68.0mmol)、4-[4-[(4-哌啶-4-基氧基苯基)甲氧基]苯基]苯甲酸乙酯(a05)(4.13g,9.58mmol),在室温下振荡3.5小时。加入HOAt(18.5g,136mmol)和DIC(21.2mL,136mmol)、哌啶(16.8mL,170mmol),在室温下振荡过夜。

[0596] 固相纯化

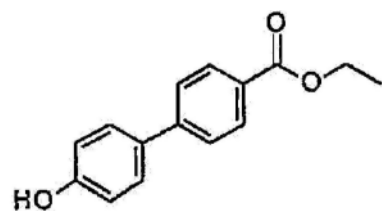
[0597] 将反应液和固相的悬浮液全部转移到2L的可分离式烧瓶中,用NMP(800mL)清洗3次,用MeOH(800mL)清洗3次,用DCM(800mL)清洗3次,用庚烷(800mL)清洗3次,使所得到的固相在减压下干燥一夜,得到了化合物A02-3R(担载量0.200mmol/g,47.9g,9.58mmol)。

[0598] 反应追踪

[0599] 将反应液和固相的悬浮液(10 $\mu$ L)转移到过滤器上,用NMP(0.1mL)清洗3次,用MeOH(0.1mL)清洗3次,用DCM(0.1mL)清洗3次后,在包含0.05M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液(0.1mL)中浸渍5分钟。过滤后,将固相用DMF(0.05mL)清洗,向滤液中加入MeCN(0.25mL),制备LC样品,进行LCMS测定,由此测定反应进度。其结果是,观测到目标物A02为100%。

[0600] 【化学式40】

[0601]



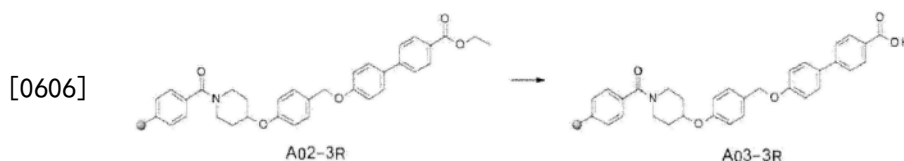
化合物 A02

[0602] LRMS:  $m/z$  243  $[M+H]^+$

[0603] 保留时间: 1.081分钟 (分析条件FA05-1, 299nm)。

[0604] 实施例1-2-6: 化合物A03-3R的合成

[0605] 【化学式41】



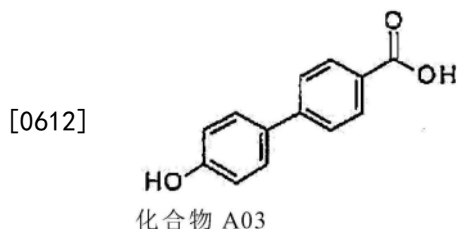
[0607] 在氮气氛围下, 向2L的可分离式烧瓶中加入化合物A02-3R (担载量0.200mmol/g, 47.9g, 9.58mmol) 和NMP (503mL)、2-甲基-丁醇 (144mL), 在室温下搅拌1小时。将悬浮液冷却至5℃后, 滴加添加正四丁基氢氧化铵水溶液 (1M, 14.4mL, 144mmol), 在25℃下搅拌3.5小时。将滴加添加正四丁基氢氧化铵水溶液 (1M, 2.39mL, 2.39mmol)、在室温下搅拌1小时的操作重复两次。

[0608] 固相纯化

[0609] 将反应液和固相的悬浮液用HOAt/NMP溶液 (0.1M, 800mL) 清洗3次, 用NMP (800mL) 清洗3次, 用MeOH (800mL) 清洗3次, 用DCM (800mL) 清洗3次, 用庚烷 (800mL) 清洗3次, 使所得到的固相在减压下干燥6天, 得到了化合物A03-3R (担载量0.201mmol/g, 49.8g, 10.0mmol)。

[0610] 将A03-3R用DCM (0.05mL) 清洗3次, 在包含0.02M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液 (0.05mL) 中浸渍5分钟。过滤后, 进行加入DMF (0.05mL)、MeCN (0.25mL) 而稀释后的溶液的LCMS测定, 由此观测到100%的目标物A03。

[0611] 【化学式42】

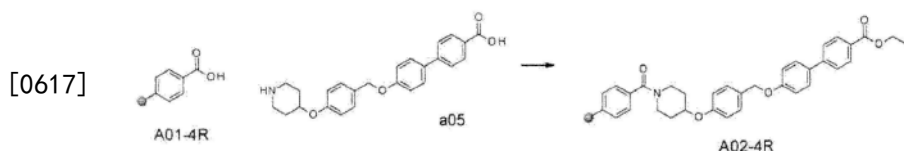


[0613] 极大波长: 294nm

[0614] 保留时间: 0.761分钟 (分析条件FA05-1, 299nm)。

[0615] 实施例1-2-7: 化合物A02-4R的合成

[0616] 【化学式43】



[0618] 在氮气氛围下, 向800mL的带过滤器的空柱中加入Carboxylic Resin (A01-4R) (渡边化学工业, 担载量1.70mmol/g, 24.7g, 42.0mmol) 和NMP (371mL), 在室温下振荡45分钟。加入HOAt (5.72g, 42.0mmol) 和DIC (6.55mL, 42.0mmol)、4-[4-[(4-哌啶-4-基氧基苯基)甲氧基]苯基]苯甲酸乙酯 (a05) (2.56g, 5.93mmol), 在室温下振荡4.5小时。加入HOAt (11.5g, 84.0mmol) 和DIC (13.1mL, 84.0mmol)、哌啶 (10.4mL, 105mmol), 在室温下振荡21小时。

[0619] 固相纯化

[0620] 将反应溶液从柱排出,将固相用NMP (500mL) 清洗3次,用MeOH (500mL) 清洗3次,用DCM (500mL) 清洗3次,用庚烷 (500mL) 清洗3次,使所得到的固相在减压下干燥一夜,得到了化合物A02-4R(担载量0.200mmol/g,30.5g,6.1mmol)。

[0621] 将A02-4R用DCM (0.10mL) 清洗3次,在包含0.2M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液 (0.05mL) 中浸渍5分钟。过滤后,进行加入DMF (0.05mL)、MeCN (0.20mL) 而稀释后的溶液的LCMS测定,由此观测到100%的目标物A03。

[0622] 【化学式44】

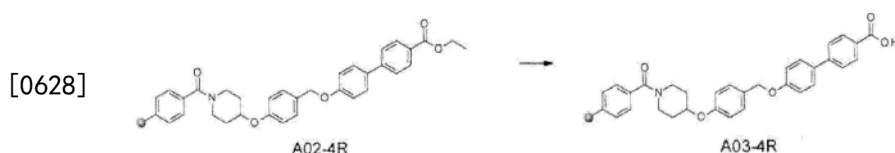


[0624] LRMS:m/z 243 [M+H]<sup>+</sup>

[0625] 保留时间:1.071分钟(分析条件FA05-1,299nm)。

[0626] 实施例1-2-8:化合物A03-4R的合成

[0627] 【化学式45】



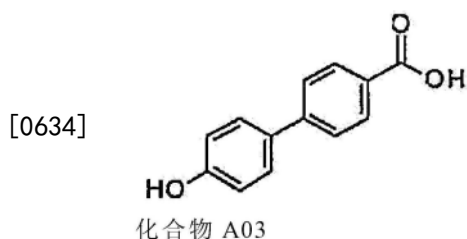
[0629] 在氮气氛下,向800mL的带过滤器的空柱中加入化合物A02-4R(担载量0.200mmol/g,29.6g,5.92mmol)和NMP (311mL)、2-甲基-2-丁醇 (89mL),在室温下搅拌1小时。将悬浮液冷却至5℃后,滴加添加正四丁基氢氧化铵水溶液 (1M,11.8m,118mmol),在25℃下搅拌7.0小时。

[0630] 固相纯化

[0631] 将反应液和固相的悬浮液用HOAt/NMP溶液 (0.1M,500mL) 清洗3次,用NMP (500mL) 清洗3次,用MeOH (500mL) 清洗3次,用DCM (500mL) 清洗3次,用庚烷 (500mL) 清洗3次,使所得到的固相在减压下干燥4天,得到了化合物A03-4R(担载量0.201mmol/g,30.6g,6.2mmol)。

[0632] 将A03-4R用DCM (0.10mL) 清洗3次,在包含0.2M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液 (0.05mL) 中浸渍5分钟。过滤后,进行加入DMF (0.05mL)、MeCN (0.2mL) 而稀释后的溶液的LCMS测定,由此观测到99.9%的目标物A03。

[0633] 【化学式46】

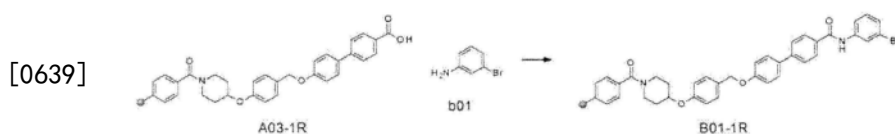


[0635] 极大波长:294nm

[0636] 保留时间:0.775分钟(分析条件FA05-1,299nm)。

## [0637] 实施例1-3-1:化合物B01-1R的合成

## [0638] 【化学式47】



[0640] 在氮气氛围下,向5mL的玻璃小瓶中加入化合物A03-1R(担载量0.201mmol/g,250mg,0.0502mmol)和NMP(3.75mL)、3-溴苯胺(b01)(20 $\mu$ L,0.19mmol)、HOAt(26mg,0.19mmol)、DIC(29 $\mu$ L,0.19mmol),在60℃下振荡15小时。加入3-溴苯胺(b01)(41 $\mu$ L,0.38mmol)、HOAt(51mg,0.38mmol)、DIC(58 $\mu$ L,0.38mmol),在60℃下振荡4小时。

## [0641] 固相纯化

[0642] 将反应液和固相的悬浮液全部转移到过滤器上,用NMP(5mL)清洗3次,用NMP/MeOH=1:1(v/v,5mL)清洗1次,用MeOH(5mL)清洗3次,用DCM(5mL)清洗3次,使所得到的固相在减压下干燥一夜,得到了化合物B01-1R(担载量0.195mmol/g,248mg,0.0484mmol)。

## [0643] 反应追踪

[0644] 将反应液和固相的悬浮液(20 $\mu$ L)转移到过滤器上,用NMP(0.1mL)清洗3次,用MeOH(0.1mL)清洗3次,用DCM(0.1mL)清洗3次后,在包含0.1M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液(0.05mL)中浸渍2分钟。过滤后,将固相用NMP(0.05mL)清洗,向滤液中加入MeCN(0.25mL),制备LC样品,进行LCMS测定,由此测定反应进度。其结果是,观测到目标物B01为100%。

## [0645] 【化学式48】

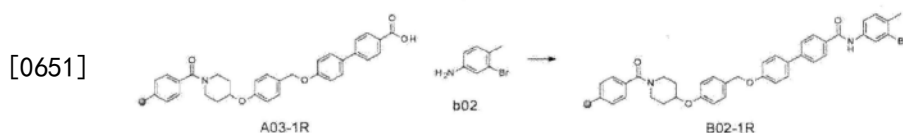


[0647] LRMS:m/z 368、370[M+H]<sup>+</sup>

[0648] 保留时间:1.166分钟(分析条件FA05-1,299nm)。

## [0649] 实施例1-3-2:化合物B02-1R的合成

## [0650] 【化学式49】

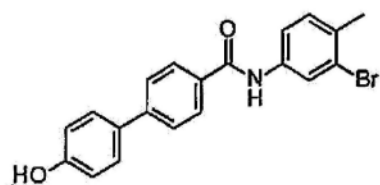


[0652] 可以通过与化合物B01-1R相同的方法,使用化合物A03-1R(担载量0.201mmol/g)和3-溴-4-甲基苯胺(b02)来合成化合物B02-1R(担载量0.194mmol/g)。

[0653] 将B02-1R在包含0.1M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液(0.05mL)中浸渍2分钟,进行加入NMP(0.05mL)、MeCN(0.25mL)并过滤后的滤液的LCMS测定,由此观测到100%的目标物B02。

## [0654] 【化学式50】

[0655]



化合物 B02

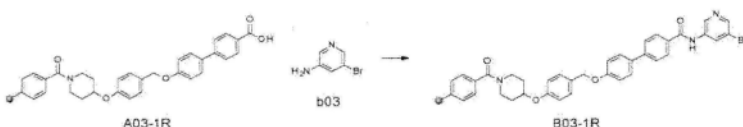
[0656] LRMS:  $m/z$  382、384  $[M+H]^+$ 

[0657] 保留时间: 1.221分钟 (分析条件FA05-1, 299nm)。

[0658] 实施例1-3-3: 化合物B03-1R的合成

[0659] 【化学式51】

[0660]



[0661] 在氮气氛下, 向20mL的带过滤器的空柱中加入化合物A03-1R (担载量0.201mmol/g, 1.00g, 0.201mmol) 和NMP (15mL), 在室温下振荡1小时。加入3-氨基-5-溴吡啶 (b03) (70mg, 0.402mmol)、1-甲基咪唑 (64 $\mu$ L, 0.804mmol)、PyClU (134mg, 0.402mmol), 在室温下振荡1小时。加入3-氨基-5-溴吡啶 (b03) (35mg, 0.201mmol)、1-甲基咪唑 (32 $\mu$ L, 0.402mmol)、PyClU (67mg, 0.201mmol), 在室温下振荡20分钟。

[0662] 固相纯化

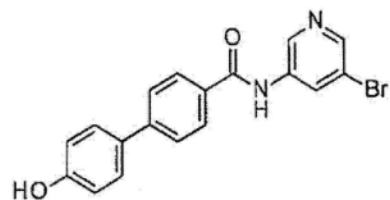
[0663] 将固相用NMP (15mL) 清洗2次, 用MeOH (15mL) 清洗3次, 用DCM (15mL) 清洗3次, 使所得到的固相在减压下干燥一夜, 得到了化合物B03-1R (担载量0.195mmol/g, 1.04g, 0.203mmol)。

[0664] 反应追踪

[0665] 将反应液和固相的悬浮液 (10 $\mu$ L) 转移到过滤器上, 用NMP (0.1mL) 清洗3次, 用MeOH (0.1mL) 清洗3次, 用DCM (0.1mL) 清洗3次后, 在包含0.1M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液 (0.05mL) 中浸渍2分钟。过滤后, 将固相用NMP (0.1mL) 清洗。向滤液 (50 $\mu$ L) 中加入MeCN (0.25mL), 制备LC样品, 进行LCMS测定, 由此测定反应进度。其结果是, 观测到目标物B03为100%。

[0666] 【化学式52】

[0667]



化合物 B03

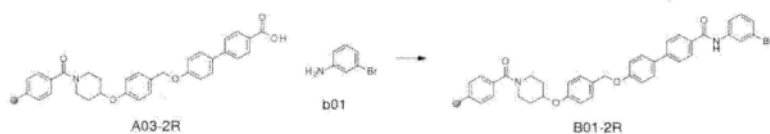
[0668] LRMS:  $m/z$  369、371  $[M+H]^+$ 

[0669] 保留时间: 1.014分钟 (分析条件FA05-1, 299nm)。

[0670] 实施例1-3-4: 化合物B01-2R的合成

[0671] 【化学式53】

[0672]

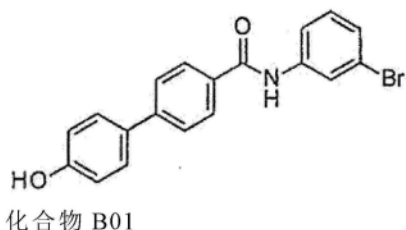


[0673] 可以通过与化合物B03-1R相同的方法,使用化合物A03-2R (担载量0.201mmol/g) 和3-溴苯胺 (b01) 来合成化合物B01-2R (担载量0.195mmol/g)。

[0674] 将B01-2R用DCM (0.1mL) 清洗3次,在包含0.05M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液 (0.05mL) 中浸渍5分钟。过滤后,进行加入DMF (0.05mL)、MeCN (0.25mL) 而稀释后的溶液的LCMS测定,由此观测到99.6%的目标物B01。

[0675] 【化学式54】

[0676]

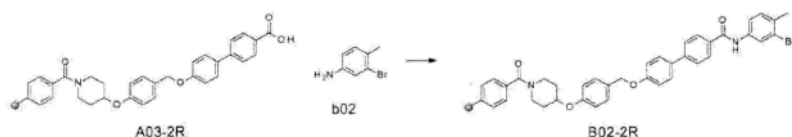
[0677] LRMS: m/z 368、370 [M+H]<sup>+</sup>

[0678] 保留时间: 1.161分钟 (分析条件FA05-1, 299nm)。

[0679] 实施例1-3-5: 化合物B02-2R的合成

[0680] 【化学式55】

[0681]

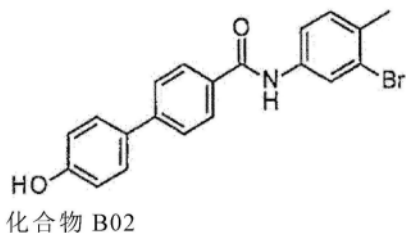


[0682] 可以通过与化合物B03-1R相同的方法,使用化合物A03-2R (担载量0.201mmol/g) 和3-溴-4-甲基苯胺 (b02) 来合成化合物B02-2R (担载量0.194mmol/g)。

[0683] 将B02-2R用DCM (0.1mL) 清洗3次,在包含0.05M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液 (0.05mL) 中浸渍5分钟。过滤后,进行加入DMF (0.05mL)、MeCN (0.25mL) 而稀释后的溶液的LCMS测定,由此观测到100%的目标物B02。

[0684] 【化学式56】

[0685]

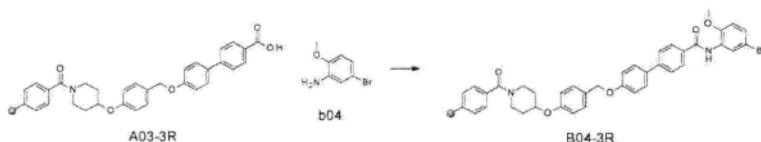
[0686] LRMS: m/z 382、384 [M+H]<sup>+</sup>

[0687] 保留时间: 1.220分钟 (分析条件FA05-1, 299nm)。

[0688] 实施例1-3-6: 化合物B04-3R的合成

[0689] 【化学式57】

[0690]

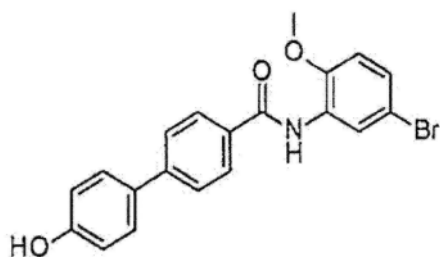


[0691] 可以通过与化合物B03-1R相同的方法,使用化合物A03-3R(担载量0.201mmol/g)和5-溴-2-甲氧基-苯胺(b04)来合成化合物B04-3R(担载量0.194mmol/g)。

[0692] 将B04-3R用DCM(0.1mL)清洗3次,在包含0.05M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液(0.05mL)中浸渍5分钟。过滤后,进行加入DMF(0.05mL)、MeCN(0.25mL)而稀释后的溶液的LCMS测定,由此观测到99.5%的目标物B04。

[0693] 【化学式58】

[0694]



化合物 B04

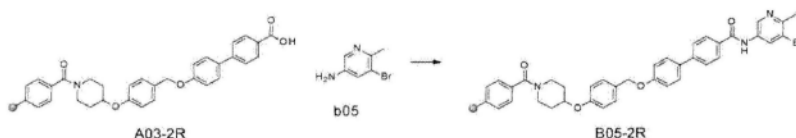
[0695] LRMS:m/z398、400 [M+H]<sup>+</sup>

[0696] 保留时间:1.228分钟(分析条件FA05-1,299nm)。

[0697] 实施例1-3-7:化合物B05-2R的合成

[0698] 【化学式59】

[0699]

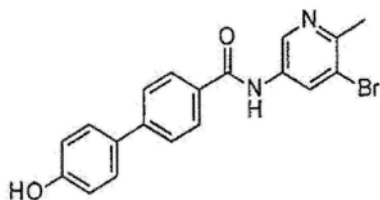


[0700] 可以通过与化合物B03-1R相同的方法,使用化合物A03-2R(担载量0.201mmol/g)和5-溴-6-甲基吡啶-3-胺(b05)来合成化合物B05-2R(担载量0.194mmol/g)。

[0701] 将B05-2R用DCM(0.1mL)清洗3次,在包含0.05M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液(0.05mL)中浸渍5分钟。过滤后,进行加入DMF(0.05mL)、MeCN(0.25mL)而稀释后的溶液的LCMS测定,由此观测到99.2%的目标物B05。

[0702] 【化学式60】

[0703]



化合物 B05

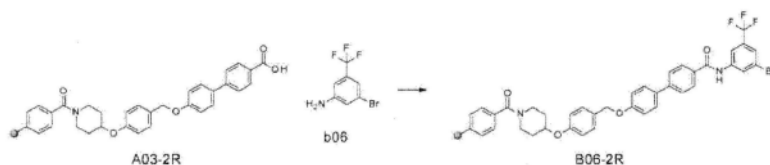
[0705] LRMS:m/z 383、385 [M+H]<sup>+</sup>

[0706] 保留时间:1.029分钟(分析条件FA05-1,299nm)。

[0707] 实施例1-3-8:化合物B06-2R的合成

[0708] 【化学式61】

[0709]

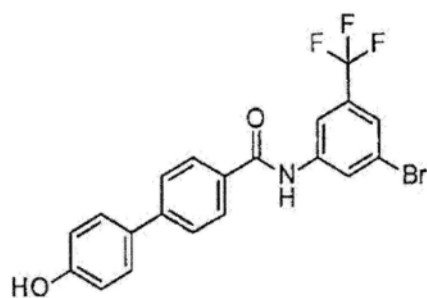


[0710] 可以通过与化合物B03-1R相同的方法,使用化合物A03-2R(担载量0.201mmol/g)和5-溴-2-甲氧基苯胺(b06)来合成化合物B06-2R(担载量0.192mmol/g)。

[0711] 将B06-2R用DCM(0.1mL)清洗3次,在包含0.05M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液(0.05mL)中浸渍5分钟。过滤后,进行加入DMF(0.05mL)、MeCN(0.25mL)而稀释后的溶液的LCMS测定,由此观测到99.6%的目标物B06。

[0712] 【化学式62】

[0713]



化合物 B06

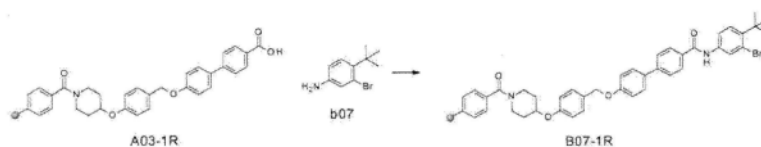
[0714] LRMS:m/z 436、438[M+H]<sup>+</sup>

[0715] 保留时间:1.335分钟(分析条件FA05-1,299nm)。

[0716] 实施例1-3-9:化合物B07-1R的合成

[0717] 【化学式63】

[0718]



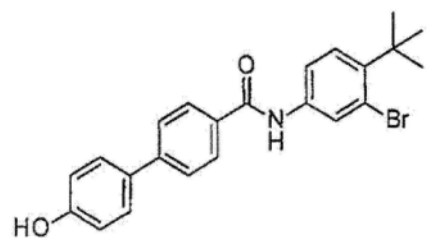
[0719] 可以通过与化合物B03-1R相同的方法,使用化合物A03-1R(担载量0.201mmol/g)和3-溴-4-(叔丁基)苯胺(b07)来合成化合物B07-1R(担载量0.193mmol/g)。

[0720] 反应追踪

[0721] 将反应液和固相的悬浮液(10μL)转移到过滤器上,用NMP(0.1mL)清洗3次,用MeOH(0.1mL)清洗3次,用DCM(0.1mL)清洗3次后,在包含0.1M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液(0.05mL)中浸渍2分钟。过滤后,将固相用NMP(0.1mL)清洗。进行向滤液(0.05mL)中加入MeCN(0.25mL)而稀释后的溶液的LCMS测定,由此观测到96%的目标物B07。

[0722] 【化学式64】

[0723]



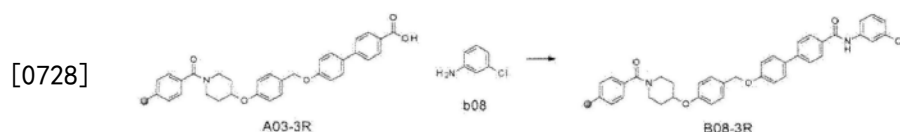
化合物 B07

[0724] LRMS:m/z 424、426 [M+H]<sup>+</sup>

[0725] 保留时间:1.396分钟(分析条件FA05-1,299nm)。

[0726] 实施例1-3-10:化合物B08-3R的合成

[0727] 【化学式65】



[0729] 可以通过与化合物B03-1R相同的方法,使用化合物A03-3R(担载量0.201mmol/g)和3-氯苯胺(b08)来合成化合物B08-3R(担载量0.197mmol/g)。

[0730] 将B08-3R用DCM(0.1mL)清洗3次,在包含0.05M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液(0.05mL)中浸渍5分钟。过滤后,进行加入DMF(0.05mL)、MeCN(0.25mL)而稀释后的溶液的LCMS测定,由此观测到100%的目标物B08。

[0731] 【化学式66】

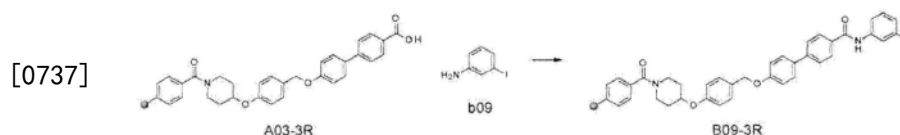


[0733] LRMS:m/z 324 [M+H]<sup>+</sup>

[0734] 保留时间:1.141分钟(分析条件FA05-1,299nm)。

[0735] 实施例1-3-11:化合物B09-3R的合成

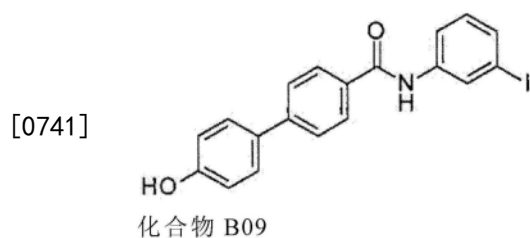
[0736] 【化学式67】



[0738] 可以通过与化合物B03-1R相同的方法,使用化合物A03-3R(担载量0.201mmol/g)和3-碘苯胺(b09)来合成化合物B09-3R(担载量0.193mmol/g)。

[0739] 将B09-3R用DCM(0.1mL)清洗3次,在包含0.05M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液(0.05mL)中浸渍5分钟。过滤后,进行加入DMF(0.05mL)、MeCN(0.25mL)而稀释后的溶液的LCMS测定,由此观测到100%的目标物B09。

[0740] 【化学式68】

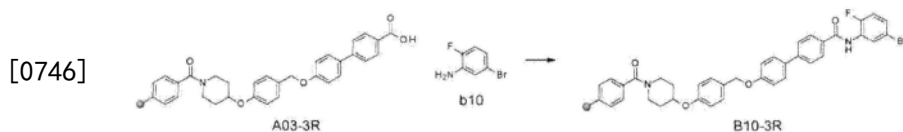


[0742] LRMS:m/z 416 [M+H]<sup>+</sup>

[0743] 保留时间:1.192分钟(分析条件FA05-1,299nm)。

[0744] 实施例1-3-12:化合物B10-3R的合成

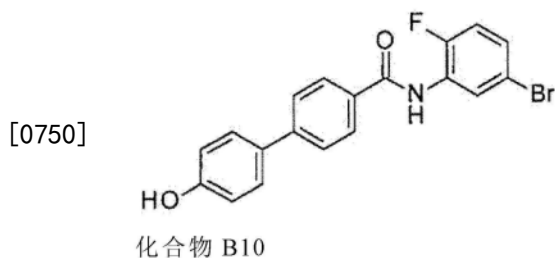
[0745] 【化学式69】



[0747] 可以通过与化合物B03-1R相同的方法,使用化合物A03-3R(担载量0.201mmol/g)和5-溴-2-氟苯胺(b10)来合成化合物B10-3R(担载量0.194mmol/g)。

[0748] 将B10-3R用DCM(0.1mL)清洗3次,在包含0.05M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液(0.05mL)中浸渍5分钟。过滤后,进行加入DMF(0.05mL)、MeCN(0.25mL)而稀释后的溶液的LCMS测定,由此观测到97.2%的目标物B10。

[0749] 【化学式70】

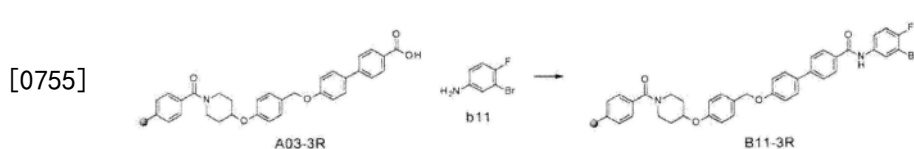


[0751] LRMS:m/z 386、388[M+H]<sup>+</sup>

[0752] 保留时间:1.164分钟(分析条件FA05-1,299nm)。

[0753] 实施例1-3-13:化合物B11-3R的合成

[0754] 【化学式71】



[0756] 可以通过与化合物B03-1R相同的方法,使用化合物A03-3R(担载量0.201mmol/g)和5-溴-4-氟苯胺(b11)来合成化合物B11-3R(担载量0.194mmol/g)。

[0757] 将B11-3R用DCM(0.1mL)清洗3次,在包含0.05M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液(0.05mL)中浸渍5分钟。过滤后,进行加入DMF(0.05mL)、MeCN(0.25mL)而稀释后的溶液的LCMS测定,由此观测到99.1%的目标物B11。

[0758] 【化学式72】



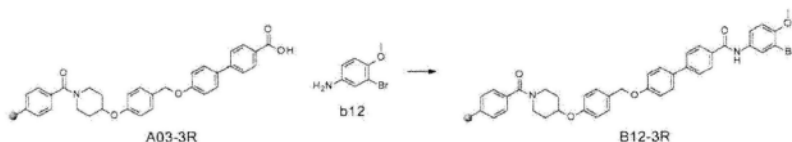
[0760] LRMS:m/z 386、388[M+H]<sup>+</sup>

[0761] 保留时间:1.165分钟(分析条件FA05-1,299nm)。

[0762] 实施例1-3-14:化合物B12-3R的合成

## [0763] 【化学式73】

[0764]

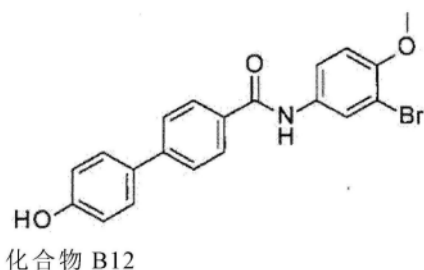


[0765] 可以通过与化合物B03-1R相同的方法,使用化合物A03-3R(担载量0.201mmol/g)和5-溴-4-甲氧基苯胺(b12)来合成化合物B12-3R(担载量0.194mmol/g)。

[0766] 将B12-3R用DCM(0.1mL)清洗3次,在包含0.05M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液(0.05mL)中浸渍5分钟。过滤后,进行加入DMF(0.05mL)、MeCN(0.25mL)而稀释后的溶液的LCMS测定,由此观测到100%的目标物B12。

## [0767] 【化学式74】

[0768]



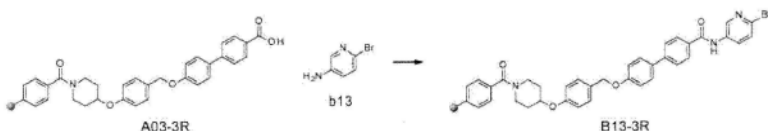
[0769] LRMS: m/z 398、400 [M+H]<sup>+</sup>

[0770] 保留时间:1.093分钟(分析条件FA05-1,299nm)。

[0771] 实施例1-3-15:化合物B13-3R的合成

## [0772] 【化学式75】

[0773]

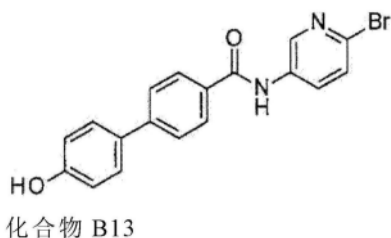


[0774] 可以通过与化合物B03-1R相同的方法,使用化合物A03-3R(担载量0.201mmol/g)和6-溴吡啶-3-胺(b13)来合成化合物B13-3R(担载量0.195mmol/g)。

[0775] 将B13-3R用DCM(0.1mL)清洗3次,在包含0.05M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液(0.05mL)中浸渍5分钟。过滤后,进行加入DMF(0.05mL)、MeCN(0.25mL)而稀释后的溶液的LCMS测定,由此观测到99.6%的目标物B13。

## [0776] 【化学式76】

[0777]

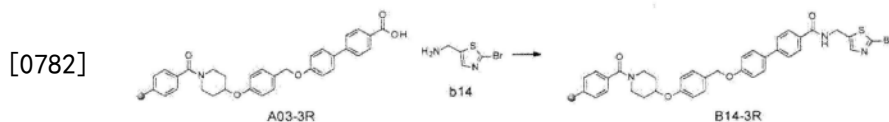


[0778] LRMS: m/z 369、371 [M+H]<sup>+</sup>

[0779] 保留时间:1.011分钟(分析条件FA05-1,299nm)。

[0780] 实施例1-3-16:化合物B14-3R的合成

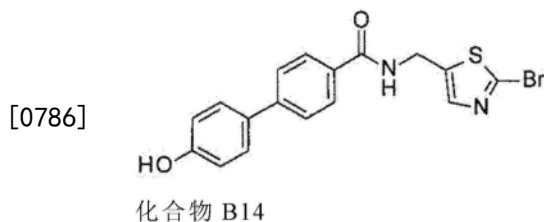
## [0781] 【化学式77】



[0783] 可以通过与化合物B03-1R相同的方法,使用化合物A03-3R(担载量0.201mmol/g)和(2-溴噻唑-5-基)甲胺(b14)来合成化合物B14-3R(担载量0.194mmol/g)。

[0784] 将B14-3R用DCM(0.1mL)清洗3次,在包含0.05M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液(0.05mL)中浸渍5分钟。过滤后,进行加入DMF(0.05mL)、MeCN(0.25mL)而稀释后的溶液的LCMS测定,由此观测到97.8%的目标物B14。

[0785] 【化学式78】

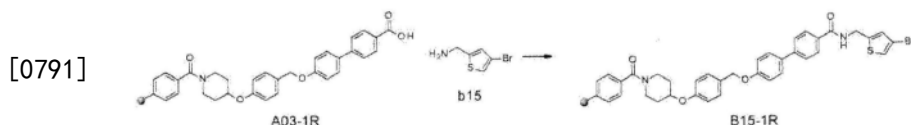


[0787] LRMS:m/z 389、391[M+H]<sup>+</sup>

[0788] 保留时间:0.925分钟(分析条件FA05-1,299nm)。

[0789] 实施例1-3-17:化合物B15-1R的合成

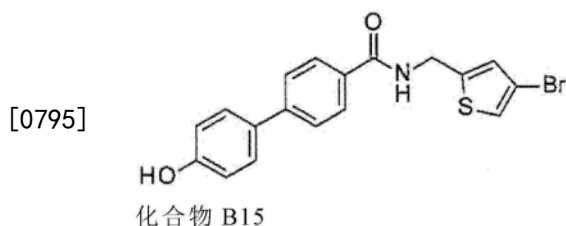
[0790] 【化学式79】



[0792] 可以通过与化合物B03-1R相同的方法,使用化合物A03-3R(担载量0.201mmol/g)和(4-溴噻吩-2-基)甲胺(b15)来合成化合物B15-1R(担载量0.194mmol/g)。

[0793] 将反应液和固相的悬浮液(10μL)转移到过滤器上,用NMP(0.1mL)清洗3次,用MeOH(0.1mL)清洗3次,用DCM(0.1mL)清洗3次后,在包含0.1M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液(0.05mL)中浸渍2分钟。过滤后,将固相用NMP(0.1mL)清洗。进行向滤液(0.05mL)中加入MeCN(0.25mL)而稀释后的溶液的LCMS测定,由此观测到100%的目标物B15。

[0794] 【化学式80】

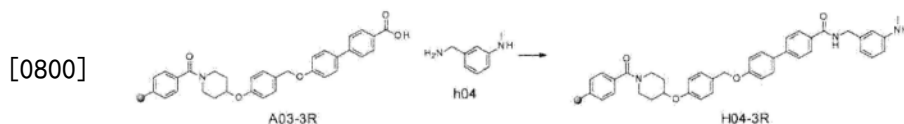


[0796] LRMS:m/z 388、390[M+H]<sup>+</sup>

[0797] 保留时间:1.061分钟(分析条件FA05-1,299nm)。

[0798] 实施例1-3-18:化合物H04-3R的合成

[0799] 【化学式81】

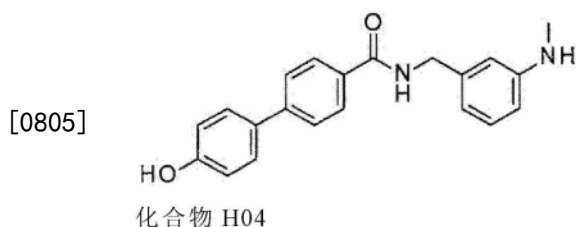


[0801] 在氮气氛下,向100mL的玻璃小瓶中加入化合物A03-3R(担载量0.201mmol/g, 5.00g, 1.01mmol)和NMP(60mL),在室温下振荡1小时。加入3-(氨基甲基)-N-甲基苯胺(h04)(0.411g, 3.02mmol)、H0At(0.410g, 3.02mmol)、DIC(0.467mL, 3.02mmol),在室温下振荡96小时。

[0802] 将反应液和固相的悬浮液全部转移到过滤器上,用NMP(100mL)清洗3次,用MeOH(100mL)清洗3次,用DCM(100mL)清洗3次,用庚烷(100mL)清洗3次,得到了化合物H04-3R(担载量0.196mmol/g, 5.45g)。

[0803] 将H04-3R用DCM(0.1mL)清洗3次,在包含0.02M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液(0.05mL)中浸渍5分钟。过滤后,进行加入DMF(0.05mL)、MeCN(0.25mL)而稀释后的溶液的LCMS测定,由此观测到97.2%的目标物H04。

[0804] 【化学式82】

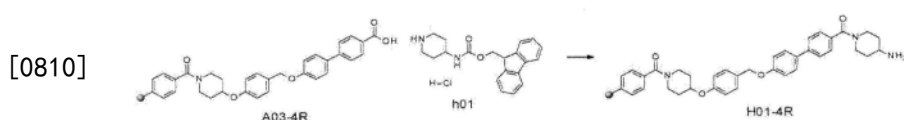


[0806] LRMS:m/z 333 [M+H]<sup>+</sup>

[0807] 保留时间:0.675分钟(分析条件FA05-1, 299nm)。

[0808] 实施例1-3-19:化合物H01-4R的合成

[0809] 【化学式83】



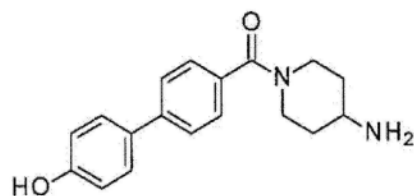
[0811] 在氮气氛下,向50mL的带过滤器的空柱中加入化合物A03-4R(担载量0.201mmol/g, 2.5g, 0.50mmol)和DCM(37.5mL),在室温下振荡1小时。加入4-(Fmoc-氨基)哌啶盐酸盐(h01, CAS编号:221352-86-9)(0.361g, 1.00mmol)、DIPEA(0.175mL, 1.00mmol)、NMI(0.160mL, 2.01mmol)和PipClU(0.361g, 1.00mmol),在室温下振荡6小时。

[0812] 将固相用NMP(50mL)清洗3次,用NMP/H<sub>2</sub>O=1/1(50mL)清洗3次,用NMP(50mL)清洗3次。向柱中加入20%哌啶/DMF溶液(50mL),在室温下振荡2小时,在溶液排出后用NMP(50mL)清洗3次,用MeOH(50mL)清洗3次,用DCM(50mL)清洗3次,用庚烷(50mL)清洗3次,得到了化合物H01-4R(担载量0.198mmol/g, 3.0g)。

[0813] 将H01-4R用DCM(0.1mL)清洗3次,在包含0.2M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液(0.05mL)中浸渍5分钟。过滤后,进行加入DMF(0.05mL)、MeCN(0.20mL)而稀释后的溶液的LCMS测定,由此观测到98.0%的目标物H01。

[0814] 【化学式84】

[0815]



化合物 H01

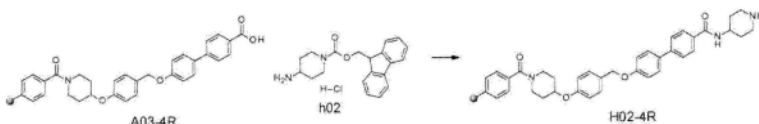
[0816] LRMS:  $m/z$  297  $[M+H]^+$ 

[0817] 保留时间: 0.551分钟(分析条件FA05-1, 299nm)。

[0818] 实施例1-3-20: 化合物H02-4R的合成

[0819] 【化学式85】

[0820]



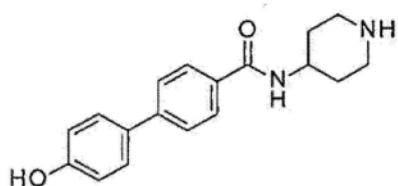
[0821] 在氮气氛下, 向100mL的带过滤器的空柱中加入化合物A03-4R(担载量0.201mmol/g, 6.5g, 1.31mmol)和DCM(98.0mL), 在室温下振荡1小时。加入4-氨基-1-N-Fmoc-哌啶盐酸盐(h02, CAS编号: 811841-89-1) (0.938g, 2.61mmol)、DIEA (0.455mL, 2.61mmol)、NMI (0.417mL, 5.23mmol)和PipClU (0.943g, 2.61mmol), 在室温下振荡2.5小时。

[0822] 将固相用NMP (100mL) 清洗3次, 用NMP/H<sub>2</sub>O=1/1 (100mL) 清洗3次, 用NMP (100mL) 清洗3次。向柱中加入20%哌啶/DMF溶液 (100mL), 在室温下振荡1小时, 在溶液排出后用NMP (100mL) 清洗3次, 用MeOH (100mL) 清洗3次, 用DCM (100mL) 清洗3次, 用庚烷 (100mL) 清洗3次, 得到了化合物H02-4R(担载量0.198mmol/g, 7.3g)。

[0823] 将H02-4R用DCM (0.1mL) 清洗3次, 在包含0.2M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液 (0.05mL) 中浸渍5分钟。过滤后, 进行加入DMF (0.05mL)、MeCN (0.20mL) 而稀释后的溶液的LCMS测定, 由此观测到97.4%的目标物H01。

[0824] 【化学式86】

[0825]



化合物 H02

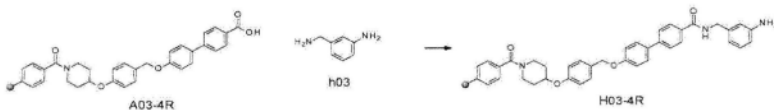
[0826] LRMS:  $m/z$  297  $[M+H]^+$ 

[0827] 保留时间: 0.561分钟(分析条件FA05-1, 299nm)。

[0828] 实施例1-3-21: 化合物H03-4R的合成

[0829] 【化学式87】

[0830]



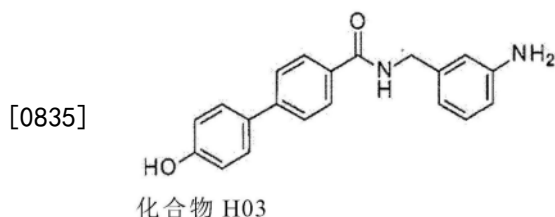
[0831] 在氮气氛下, 向50mL的带过滤器的空柱中加入化合物A03-4R(担载量0.201mmol/g, 2.5g, 0.50mmol)和DCM (37.5mL), 在室温下振荡1小时。加入3-(氨基甲基)苯胺(h03) (0.307g, 2.51mmol)、DIC (0.389mL, 2.51mmol)和HOAt (0.342g, 2.51mmol), 在室温下振荡18

小时。加入3-(氨基甲基)苯胺(h03) (0.123g, 1.00mmol)、DIC (0.156mL, 1.00mmol) 和HOAt (0.137g, 1.00mmol), 在室温下振荡4小时。

[0832] 将固相用NMP (50mL) 清洗3次, 用NMP/H<sub>2</sub>O=1 (50mL) 清洗3次, 用NMP (50mL) 清洗3次, 用MeOH (50mL) 清洗3次, 用DCM (50mL) 清洗3次, 用庚烷 (50mL) 清洗3次, 得到了化合物H03-4R (担载量0.197mmol/g, 2.9g)。

[0833] 将H03-4R用DCM (0.1mL) 清洗3次, 在包含0.2M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液 (0.05mL) 中浸渍5分钟。过滤后, 进行加入DMF (0.05mL)、MeCN (0.20mL) 而稀释后的溶液的LCMS测定, 由此观测到98.6%的目标物H03。

[0834] 【化学式88】



[0836] LRMS: m/z 319 [M+H]<sup>+</sup>

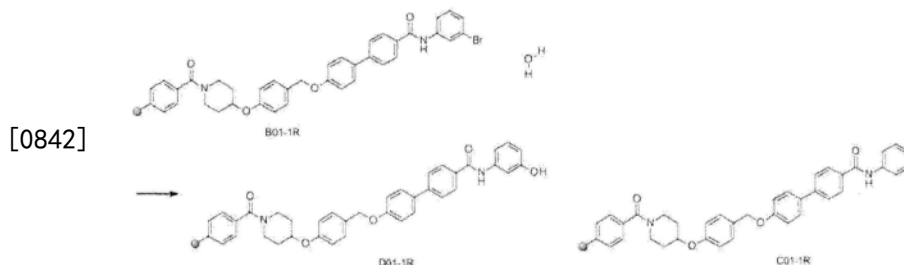
[0837] 保留时间: 0.641分钟 (分析条件FA05-1, 299nm)。

[0838] 实施例2

[0839] 实施例2-1: 担载于固相上的芳基溴的羟基化反应中的各种溶剂的研究

[0840] 实施例2-1-1: 在化合物B01-1R的羟基化反应中, 在使用AdBrettPhos Pd G6 Br作为钯催化剂、使用BTMG作为碱的情况下, 对溶剂进行比较的实验

[0841] 【化学式89】



[0843] 实验操作

[0844] 在氮气氛围下, 向0.6mL的玻璃小瓶中加入化合物B01-1R (0.195mmol/g, 20mg, 0.0039mmol)、溶剂 (0.4mL) 和水 (0.010mL), 在室温下振荡1小时。加入AdBrettPhos Pd G6 Br (0.8mg, 0.00078mmol) 和BTMG (11.7μL, 0.059mmol), 在80℃下振荡0.5小时~24小时。

[0845] 将反应液和固相的悬浮液转移到过滤器上, 用DMF (0.1mL) 清洗3次, 用MeOH (0.1mL) 清洗3次, 用DCM (0.1mL) 清洗3次后, 在包含0.02M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液 (0.05mL) 中浸渍2分钟。过滤后, 将固相用DMF (0.05mL) 清洗, 向滤液中加入MeCN (0.25mL), 制备LC样品, 进行LCMS测定, 由此测定反应进度。其结果 (UV面积%) 如表2-1-1所示。

[0846] 【表6】

[0847] [表2-1-1]

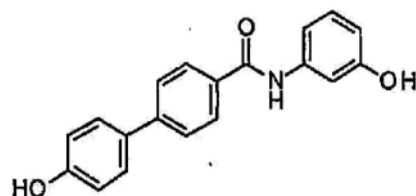
[0848]

| 溶剂                    | 反应时间<br>(小时) | 目标物<br>D01 | 原料<br>B01 | H体<br>C01 | 杂质<br>P01 | 杂质<br>Q01 | 其他杂质的<br>合计 |
|-----------------------|--------------|------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------------|
| DMP <sub>r</sub>      | 0.5          | 94.1       |           | 3.7       |           |           | 2.2         |
| DEAc                  | 0.5          | 92.9       | 5.1       | 2.1       |           |           |             |
|                       | 2            | 95.6       |           | 2.5       |           |           | 1.9         |
| DEP <sub>r</sub>      | 0.5          | 69.5       | 27.3      | 3.2       |           |           |             |
|                       | 2            | 92.6       | 3.1       | 4.4       |           |           |             |
| DMAc/甲苯<br>=1/1 (v/v) | 0.5          | 88.5       |           | 10.3      |           |           | 1.3         |
| DMAc/甲苯<br>=7/1 (v/v) | 0.5          | 88.9       |           | 9.6       |           |           | 1.5         |
| DMAc                  | 0.5          | 87.9       |           | 9.5       |           |           | 2.6         |
| DMF                   | 0.5          | 87.3       |           | 4.9       |           | 3.2       | 4.6         |
| DMI                   | 0.5          | 66.9       |           | 10.9      |           |           | 22.1        |
| DMPU                  | 0.5          | 35.3       |           | 59.2      |           |           | 5.6         |
| NMP                   | 0.5          | 93.0       |           | 3.2       | 3.8       |           | 0.0         |
| DMOc                  | 2            | 37.6       |           | 58.1      |           |           | 4.4         |
| THF                   | 0.5          | 36.6       | 57.4      | 2.7       |           |           | 3.3         |
|                       | 2            | 64.4       | 29.2      | 3.1       |           |           | 3.2         |
|                       | 24           | 88.4       |           | 4.1       |           |           | 7.5         |
| 甲苯                    | 0.5          | 58.1       | 27.9      | 4.0       |           |           | 10.0        |
|                       | 2            | 82.7       | 2.2       | 5.7       |           |           | 9.3         |
|                       | 24           | 76.0       |           | 7.0       |           |           | 17.0        |

[0849] 根据以上的结果确认到,与通常使用的溶剂相比,在使用DMP<sub>r</sub>、DEAc、DEP<sub>r</sub>的情况下,转化率始终较高,基质的离去基团被氢原子取代的副产物(H体)、其他杂质的生成得以减少,得到高收率。在使用通常用作酰胺系溶剂的DMAc、与酰胺系溶剂同样地基质溶解性优异的脲系溶剂DMI、DMPU的情况下,H体(C01)的生成多,目标物的收率低。在使用通常用作酰胺系溶剂的NMP的情况下,虽然目标物的收率高,但观测到m/z比H体多83的杂质P01。在使用NMP的情况下,即使在其他基质的情况下,也生成m/z比H体多83的杂质,该杂质因基质而大量产生,因此目标物的收率降低(后述的实施例2-1-2、实施例2-1-3)。在使用DMF的情况下,观测到m/z比H体多57的杂质Q01,与目标物D01的分离变得困难,并且目标物的收率也低。另外,出于确认溶剂整体的脂溶性提高所带来的效果的目的,向DMAc中添加甲苯,结果未观察到与DMAc相比得到改善的趋势。另一方面,在THF、甲苯的情况下,反应慢,杂质的生成变多,目标物的收率低。此外,使用向作为酰胺系溶剂且C-N偶联反应的流动反应中的溶剂的添加剂有报道例的DMOc(Angew.Chem.Int.Ed.2016,55,2531-2535.)进行了研究,但H体(C01)的生成变多,为低收率。

[0850] 【化学式90】

[0851]



化合物 D01

[0852] LRMS:m/z 306[M+H]<sup>+</sup>

[0853] 保留时间:0.864分钟(分析条件FA05-1,299nm)

[0854] 保留时间:1.660分钟(分析条件FA05-long,299nm)。

[0855] 【化学式91】

[0856]

[0857] LRMS:m/z 290 [M+H]<sup>+</sup>

[0858] 保留时间:1.017分钟(分析条件FA05-1,299nm)

[0859] 保留时间:2.081分钟(分析条件FA05-long,299nm)。

[0860] 化合物P01(结构未确定)

[0861] LRMS:m/z 373 [M+H]<sup>+</sup>

[0862] 保留时间:0.923分钟(分析条件FA05-1,299nm)。

[0863] 化合物Q01(结构未确定)

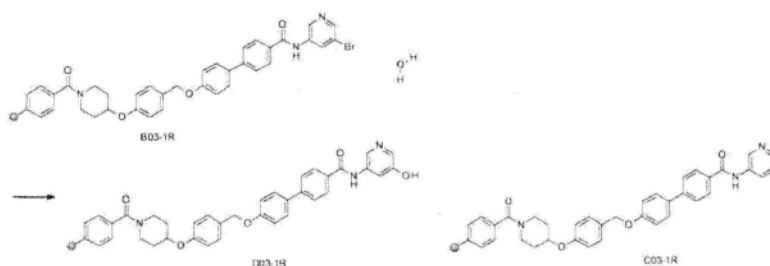
[0864] LRMS:m/z 347 [M+H]<sup>+</sup>

[0865] 保留时间:1.744分钟(分析条件FA05-long,299nm)。

[0866] 实施例2-1-2:在化合物B03-1R的羟基化反应中,在使用AdBrettPhos Pd G6 Br作为钯催化剂、使用BTMG作为碱的情况下,对溶剂进行比较的实验

[0867] 【化学式92】

[0868]

[0869] 实验操作

[0870] 在氮气氛围下,向0.6mL的玻璃小瓶中加入化合物B03-1R(0.195mmol/g,20mg,0.0039mmol)、溶剂(0.4mL)和水(0.010mL),在室温下振荡1小时。加入AdBrettPhos Pd G6 Br(0.8mg,0.00078mmol)和BTMG(11.7μL,0.059mmol),在80℃下振荡24小时。

[0871] 将反应液和固相的悬浮液转移到过滤器上,用DMF(0.1mL)清洗3次,用MeOH(0.1mL)清洗3次,用DCM(0.1mL)清洗3次后,在包含0.02M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液(0.05mL)中浸渍2分钟。过滤后,将固相用DMF(0.05mL)清洗,向滤液中加入MeCN(0.25mL),制备LC样品,进行LCMS测定,由此测定反应进度。其结果(UV面积%)如表2-1-2所示。

[0872] 【表7】

[0873] [表2-1-2]

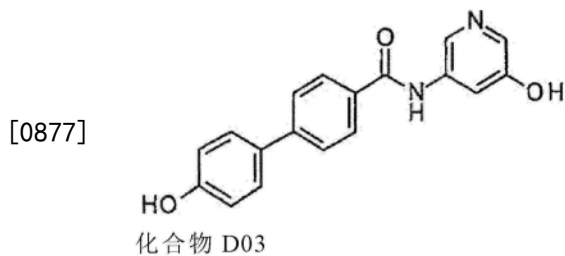
[0874]

| 溶剂               | 反应时间<br>(小时) | 目标物<br>D03 | 原料<br>B03 | H体<br>C03 | 杂质<br>P03 | 其他杂质的合计 |
|------------------|--------------|------------|-----------|-----------|-----------|---------|
| DMP <sub>r</sub> | 24           | 88.7       |           | 4.9       |           | 6.4     |
| DEAc             | 24           | 93.8       |           | 2.7       |           | 3.5     |
| DMAc             | 24           | 78.0       |           | 14.9      |           | 7.0     |
| NMP              | 24           | 77.4       |           | 7.0       | 10.8      | 4.8     |

[0875] 根据以上的结果确认到,在DMP<sub>r</sub>、DEAc中,转化率始终较高,作为课题的H体、其他

杂质的生成得以减少,得到高收率。另一方面,在DMAc中,H体(C03)的生成多,在使用NMP的情况下,观察到许多m/z比H体多83的杂质P03,目标物的收率低。

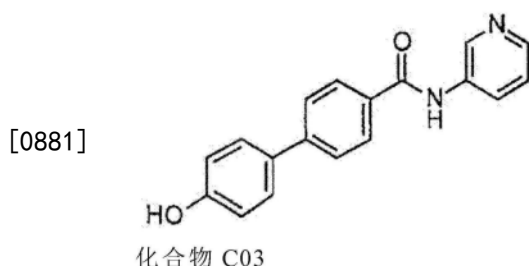
[0876] 【化学式93】



[0878] LRMS:m/z 307 [M+H]<sup>+</sup>

[0879] 保留时间:1.296分钟(分析条件RPAmideTFA05-long,299nm)。

[0880] 【化学式94】



[0882] LRMS:m/z 291 [M+H]<sup>+</sup>

[0883] 保留时间:1.211分钟(分析条件RPAmideTFA05-long,299nm)。

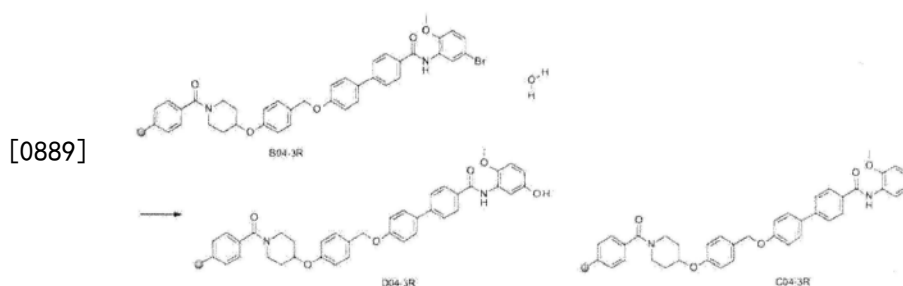
[0884] 化合物P03(结构未确定)

[0885] LRMS:m/z 374 [M+H]<sup>+</sup>

[0886] 保留时间:1.425分钟(分析条件RPAmideTFA05-long,299nm)。

[0887] 实施例2-1-3:在化合物B04-3R的羟基化反应中,在使用AdBrettPhos Pd G6 Br作为钯催化剂、使用P1tBu作为碱的情况下,比较溶剂的实验

[0888] 【化学式95】



[0890] 实验操作

[0891] 在氮气氛围下,向0.6mL的玻璃小瓶中加入化合物B04-3R(0.194mmol/g,20mg,0.0039mmol)、溶剂(0.32mL)和水(0.080mL),在室温下振荡1小时。加入AdBrettPhos Pd G6 Br(0.8mg,0.00078mmol)和P1tBu(14.8μL,0.058mmol),在80℃下振荡0.5小时。

[0892] 将反应液和固相的悬浮液转移到过滤器上,用DMF(0.1mL)清洗3次,用MeOH(0.1mL)清洗3次,用DCM(0.1mL)清洗3次后,在包含0.02M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液(0.05mL)中浸渍2分钟。过滤后,将固相用DMF(0.05mL)清洗,向滤液中加入MeCN(0.25mL),

制备LC样品,进行LCMS测定,由此测定反应进度。其结果(UV面积%)如表2-1-3所示。

[0893] 【表8】

[0894] [表2-1-3]

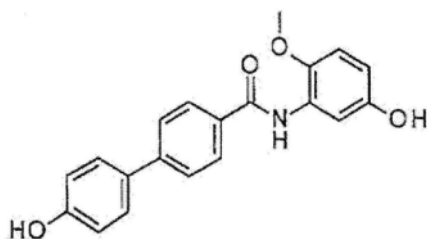
[0895]

| 溶剂               | 反应时间<br>(小时) | 目标物<br>D04 | 原料<br>B04 | H体<br>C04 | 杂质<br>P04 | 其他杂质的合计 |
|------------------|--------------|------------|-----------|-----------|-----------|---------|
| DMP <sub>r</sub> | 0.5          | 93.5       |           | 2.3       |           | 4.3     |
| DEAc             | 0.5          | 94.6       |           | 2.6       |           | 2.8     |
| DMAc             | 0.5          | 76.6       | 17.1      | 1.6       |           | 4.7     |
| DMF              | 0.5          | 32.5       | 53.0      | 10.4      |           | 4.2     |
| NMP              | 0.5          | 89.0       |           | 3.5       | 5.1       | 2.4     |

[0896] 根据以上的结果确认到,在DMP<sub>r</sub>、DEAc中,转化率始终较高,作为课题的H体、其他杂质的生成得以减少,得到高收率。另一方面,在使用DMAc的情况下,反应进行慢。另外,在使用DMF的情况下,反应进行慢,并且H体(C04)的生成多,目标物的收率低。在使用NMP的情况下,大量观测到H体(C04)和m/z比H体多83的杂质P04,目标物的收率低。

[0897] 【化学式96】

[0898]



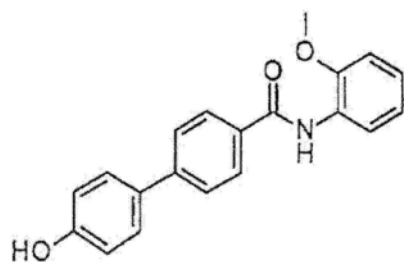
化合物 D04

[0899] LRMS:m/z 336[M+H]<sup>+</sup>

[0900] 保留时间:0.905分钟(分析条件FA05-2,299nm)。

[0901] 【化学式97】

[0902]



化合物 C04

[0903] LRMS:m/z 320[M+H]<sup>+</sup>

[0904] 保留时间:1.077分钟(分析条件FA05-2,299nm)。

[0905] 化合物P04(结构未确定)

[0906] LRMS:m/z 403[M+H]<sup>+</sup>

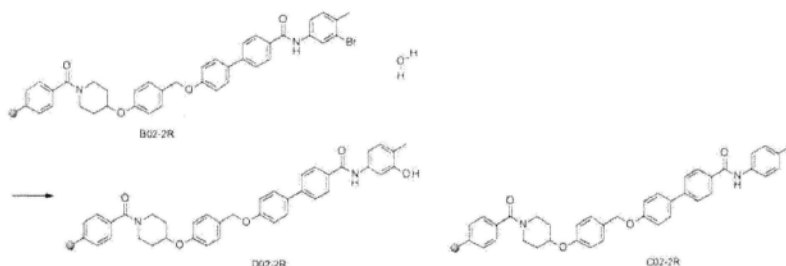
[0907] 保留时间:0.935分钟(分析条件FA05-2,299nm)。

[0908] 实施例2-2:担载于固相上的芳基溴的羟基化反应中的各种钯催化剂的研究

[0909] 实施例2-2-1:在化合物B02-2R的羟基化反应中,在使用P2tBu作为碱、使用DMP<sub>r</sub>作为溶剂的情况下,研究钯催化剂的实验

[0910] 【化学式98】

[0911]



[0912] 实验操作

[0913] 在氮气氛围下,向0.6mL的玻璃小瓶中加入化合物B02-2R (0.194mmol/g, 20mg, 0.0039mmol)、DMPPr (0.4mL) 和水 (0.010mL),在室温下振荡1小时。加入表2-2-1中记载的催化剂和P2tBu/THF溶液 (2M, 29.1 $\mu$ L, 0.058mmol),在80℃下振荡0.5小时。

[0914] 将反应液和固相的悬浮液转移到过滤器上,用DMF (0.1mL) 清洗3次,用MeOH (0.1mL) 清洗3次,用DCM (0.1mL) 清洗3次后,在包含0.02M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液 (0.05mL) 中浸渍2分钟。过滤后,将固相用DMF (0.05mL) 清洗,向滤液中加入MeCN (0.25mL),制备LC样品,进行LCMS测定,由此测定反应进度。其结果 (UV面积%) 如表2-2-1所示。

[0915] 【表9】

[0916] [表2-2-1]

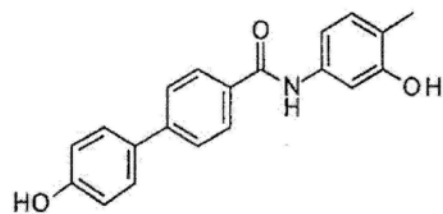
[0917]

| 催化剂                                                                                                            | 反应时间<br>(小时) | 目标物<br>D02 | 原料<br>B02 | H体<br>C02 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------|-----------|-----------|
| tBuXPhos Pd G4 (0.6 mg, 0.00078 mmol)                                                                          | 0.5          | 92.7       |           | 3.3       |
| RockPhos Pd G3 (0.7 mg, 0.00078 mmol)                                                                          | 0.5          | 96.0       |           | 1.1       |
| BrettPhos Pd G4 (0.7 mg, 0.00078 mmol)                                                                         | 0.5          | 91.5       |           | 3.8       |
| tBuBrettPhos Pd G4 (0.7 mg, 0.00078 mmol)                                                                      | 0.5          | 95.7       |           | 1.7       |
| AdBrettPhos Pd G6 Br (0.8 mg, 0.00078 mmol)                                                                    | 0.5          | 89.7       |           | 0.9       |
| AdBippyPhos (1.0 mg, 0.0016 mmol)<br>Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub> CHCl <sub>3</sub> (0.4 mg, 0.00039 mmol) | 0.5          | 96.3       |           | 2.0       |

[0918] 根据以上的结果表明,在使用DMPPr作为溶剂的羟基化反应中,可以利用各种钯催化剂。特别是,在使用RockPhos Pd G3、tBuBrettPhos Pd G4、或AdBippyPhos与Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub>的组合的催化剂的情况下,为高收率。

[0919] 【化学式99】

[0920]



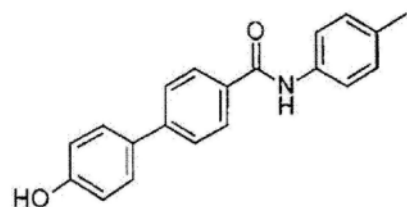
化合物 D02

[0921] LRMS: m/z 320 [M+H]<sup>+</sup>

[0922] 保留时间: 0.931分钟 (分析条件FA05-1, 299nm)。

[0923] 【化学式100】

[0924]



化合物 C02

[0925] LRMS: m/z 304 [M+H]<sup>+</sup>

[0926] 保留时间: 1.075分钟 (分析条件FA05-1, 299nm)。

[0927] 实施例2-3: 担载于固相上的芳基溴的羟基化反应中的各种碱的研究

[0928] 实施例2-3-1: 在化合物B02-2R的羟基化反应中, 在使用AdBrettPhos Pd G3作为钯催化剂、使用DMPr作为溶剂的情况下, 研究碱的实验

[0929] 实验操作

[0930] 在氮气氛围下, 向0.6mL的玻璃小瓶中加入化合物B02-2R (0.194mmol/g, 20mg, 0.0039mmol)、DMPr (0.4mL) 和水 (0.010mL), 在室温下振荡1小时。加入AdBrettPhos Pd G3 (0.8mg, 0.00078mmol) 和表2-3-1中记载的碱 (0.058mmol), 在80℃下振荡表2-3-1中记载的时间。

[0931] 将反应液和固相的悬浮液转移到过滤器上, 用DMF (0.1mL) 清洗3次, 用MeOH (0.1mL) 清洗3次, 用DCM (0.1mL) 清洗3次后, 在包含0.02M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液 (0.05mL) 中浸渍2分钟。过滤后, 将固相用DMF (0.05mL) 清洗, 向滤液中加入MeCN (0.25mL), 制备LC样品, 进行LCMS测定, 由此测定反应进度。其结果 (UV面积%) 如表2-3-1所示。

[0932] 【表10】

[0933] [表2-3-1]

[0934]

| 碱                                                     | 反应时间<br>(小时) | 目标物<br>D02 | 原料<br>B02 | H体<br>C02 |
|-------------------------------------------------------|--------------|------------|-----------|-----------|
| Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (19.0 mg, 0.058 mmol) | 24           | 82.9       | 7.8       | 6.2       |
| K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (12.4 mg, 0.058 mmol)  | 24           | 89.7       |           | 6.7       |
| BTMG (11.6 μL, 0.058 mmol)                            | 2            | 87.9       | 7.3       | 2.6       |
| MTBD (8.4 μL, 0.058 mmol)                             | 24           | 73.2       | 14.6      | 6.7       |
| P1tBu (14.8 μL, 0.058 mmol)                           | 0.5          | 95.3       |           | 1.9       |
| BEMP (16.9 μL, 0.058 mmol)                            | 24           | 73.7       | 11.7      | 7.6       |
| BTPP (17.8 μL, 0.058 mmol)                            | 2            | 91.6       | 3.9       | 2.5       |
| P2tBu (2 M in THF, 29.1 μL, 0.058 mmol)               | 0.5          | 91.9       | 2.0       | 1.8       |
| KOH (8 M水溶液, 7.3 μL, 0.058 mmol)                      | 24           | 81.6       |           | 5.1       |

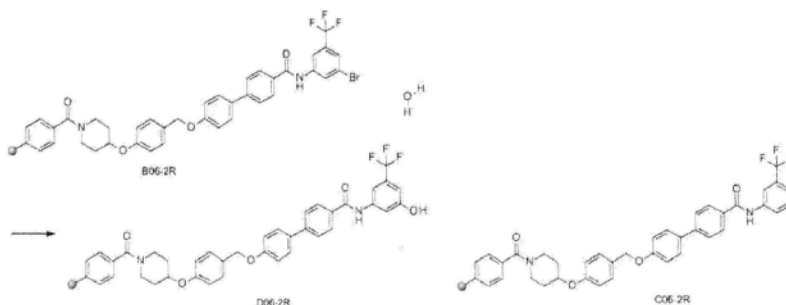
[0935] 根据以上的结果表明, 在使用DMPr作为溶剂的羟基化反应中, 可以利用BTMG、MTBD、P1tBu、BEMP、BTPP、P2tBu之类的广泛的有机碱、以及Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>、KOH之类的广泛的无机碱。作为优选的碱, 为反应速度快且H体的生成少的P1tBu、P2tBu等磷腈碱。

[0936] 实施例2-4: 基质一般性

[0937] 实施例2-4-1: 通过化合物B06-2R的羟基化反应进行的D06-2R的合成

[0938] 【化学式101】

[0939]

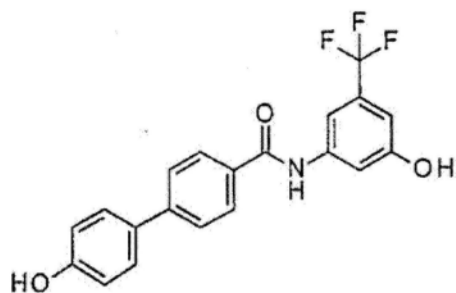


[0940] 在氮气氛下,向0.6mL的玻璃小瓶中加入化合物B06-2R (0.193mmol/g, 20mg, 0.0038mmol)、DMPPr (0.4mL) 和水 (0.010mL),在室温下振荡1小时。加入AdBrettPhos Pd G6 Br (0.7mg, 0.00077mmol) 和BTMG (11.5 $\mu$ L, 0.058mmol),在80℃下振荡2小时。

[0941] 将反应液和固相的悬浮液转移到过滤器上,用DMF (0.1mL) 清洗3次,用MeOH (0.1mL) 清洗3次,用DCM (0.1mL) 清洗3次后,在包含0.02M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液 (0.05mL) 中浸渍2分钟。过滤后,将固相用DMF (0.05mL) 清洗,向滤液中加入MeCN (0.25mL),制备LC样品,进行LCMS测定。其结果是,H体 (C06) 低至2.7%,目标物D06为97.3%的高收率。

[0942] 【化学式102】

[0943]



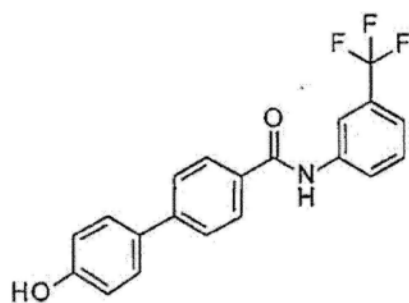
化合物 D06

[0944] LRMS: m/z 374 [M+H]<sup>+</sup>

[0945] 保留时间:1.040分钟 (分析条件FA05-1, 299nm)。

[0946] 【化学式103】

[0947]



化合物 C06

[0948] LRMS: m/z 358 [M+H]<sup>+</sup>

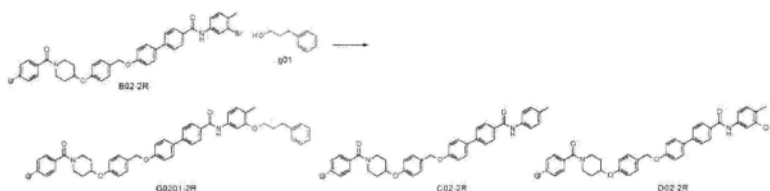
[0949] 保留时间:1.183分钟 (分析条件FA05-1, 299nm)。

[0950] 实施例2-5:担载于固相上的芳基溴的C-O偶联反应中的各种溶剂的研究

[0951] 实施例2-5-1:在化合物B02-2R与3-苯基-1-丙醇 (g01) 的C-O偶联反应中,在使用AdBippyPhos作为对于钯催化剂的配体、使用BTMG作为碱的情况下,对溶剂进行比较的实验

[0952] 【化学式104】

[0953]



[0954] 实验操作

[0955] 在氮气氛下,向0.6mL的玻璃小瓶中加入化合物B02-2R (0.194mmol/g,15mg, 0.0029mmol) 和在表2-5-1所记载的溶剂(0.3mL)中溶解有三氟甲磺酸钾(5.5mg, 0.029mmol)而成的溶液。加入3-苯基-1-丙醇(39.6μL,0.291mmol),在室温下振荡1小时。加入Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub>(0.025M,0.00029mmol)与AdBippyPhos(0.1M,0.0016mmol)的混合溶液(通过在对应的溶剂中加入2种化合物,用干燥器加热1分钟左右来制备)(11.6μL)。加入BTMG(8.7μL,0.044mmol),在80℃下振荡24小时。

[0956] 将反应液和固相的悬浮液(12μL)转移到过滤器上,用DMF(0.1mL)清洗3次,用MeOH(0.1mL)清洗3次,用DCM(0.1mL)清洗3次后,在包含0.02M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液(0.05mL)中浸渍1分钟。过滤后,将固相用DMF(0.05mL)清洗,向滤液中加入MeCN(0.25mL),制备LC样品,进行LCMS测定,由此测定反应进度。其结果(UV面积%)如表2-5-1所示。

[0957] 【表11】

[0958] [表2-5-1]

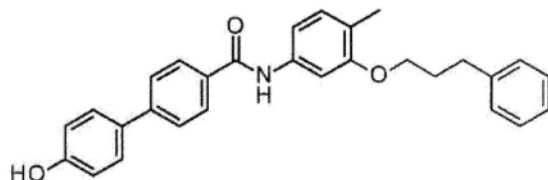
[0959]

|       | 反应时间<br>(小时) | 目标物<br>G0201 | 原料<br>B02 | H体<br>C02 | OH体<br>D02 |
|-------|--------------|--------------|-----------|-----------|------------|
| DMAc  | 0.5          | 31.1         | 46.4      | 12.3      | 6.1        |
| DMPPr | 0.5          | 80.4         | 0         | 12.1      | 4.8        |
| NMP   | 0.5          | 22.7         | 33.7      | 25.9      | 12.6       |
| DMAc  | 24           | 57.8         | 27.8      | 12.3      | 7.7        |
| DMPPr | 24           | 80.1         | 0         | 11.2      | 4          |
| NMP   | 24           | 35.2         | 0         | 46.6      | 12.1       |

[0960] 根据以上的结果确认到,与通常使用的溶剂相比,在DMPPr中转化率高,H体、被认为与水反应的副产物(OH体)的生成得以减少,得到高收率。另一方面,在使用DMAc的情况下,反应进行慢,24小时后目标物的收率也低。在使用NMP的情况下,H体(C02)、OH体(D02)的生成多,目标物的收率低。

[0961] 【化学式105】

[0962]



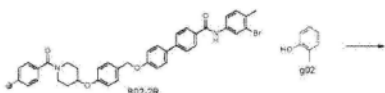
化合物 G0201

[0963] LRMS: m/z 438 [M+H]<sup>+</sup>

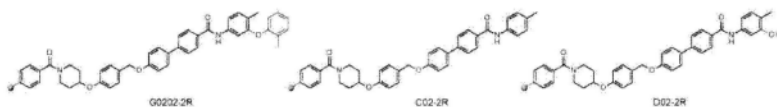
[0964] 保留时间:1.381分钟(分析条件FA05-1,299nm)

[0965] 实施例2-5-2:在化合物B02-2R与2-甲基苯酚(g02)的C-O偶联反应中,在使用AdBippyPhos作为对钯催化剂的配体、使用BTMG作为碱的情况下,对溶剂进行比较的实验

## [0966] 【化学式106】



[0967]



## [0968] 实验操作

[0969] 在氮气氛围下,向0.6mL的玻璃小瓶中加入化合物B02-2R (0.194mmol/g, 15mg, 0.0029mmol)和在表2-5-2所记载的溶剂(0.3mL)中溶解有三氟甲磺酸钾(5.5mg, 0.029mmol)而成的溶液。加入2-甲基苯酚(30.0μL, 0.291mmol),在室温下振荡1小时。加入Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub>(0.025M, 0.00029mmol)与AdBippyPhos(0.1M, 0.0016mmol)的混合溶液(通过在对应的溶剂中加入2种化合物,用干燥器加热1分钟左右来制备)(11.6μL)。加入BTMG(8.7μL, 0.044mmol),在80℃下振荡24小时。

[0970] 将反应液和固相的悬浮液(12μL)转移到过滤器上,用DMF(0.1mL)清洗3次,用MeOH(0.1mL)清洗3次,用DCM(0.1mL)清洗3次后,在包含0.02M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液(0.05mL)中浸渍1分钟。过滤后,将固相用DMF(0.05mL)清洗,向滤液中加入MeCN(0.25mL),制备LC样品,进行LCMS测定,由此测定反应进度。其结果(UV面积%)如表2-5-2所示。

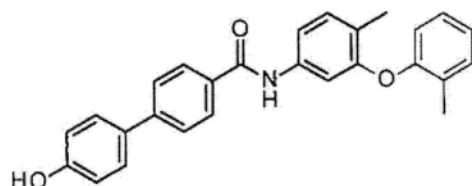
## [0971] 【表12】

[0972] [表2-5-2]

|             | 反应时间<br>(小时) | 目标物<br>G0202 | 原料<br>B02 | H体<br>C02 | OH体<br>D02 |
|-------------|--------------|--------------|-----------|-----------|------------|
| [0973] DMAc | 24           | 17.8         | 73.7      | 6.5       | 0.7        |
| DMPPr       | 24           | 71.7         | 5.6       | 12.6      | 2.9        |
| NMP         | 24           | 24.6         | 44        | 25.1      | 1.4        |

[0974] 根据以上的结果确认到,与通常使用的溶剂相比,在DMPPr中转化率高,H体、被认为与水反应的副产物(OH体)的生成得以减少,得到高收率。另一方面,在使用DMAc的情况下,反应进行慢,目标物的收率低。在使用NMP的情况下,H体(C02)的生成多,目标物的收率低。

## [0975] 【化学式107】



化合物 G0202

[0977] LRMS: m/z 410 [M+H]<sup>+</sup>

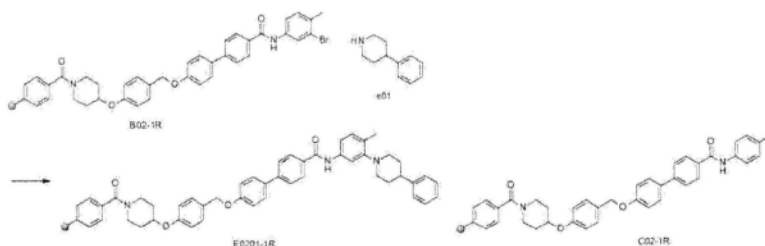
[0978] 保留时间: 1.327分钟(分析条件FA05-1, 299nm)。

[0979] 实施例3

[0980] 实施例3-1: 担载于固相上的芳基溴的C-N偶联反应中的各种溶剂的研究

[0981] 实施例3-1-1: 在化合物B02-1R与4-苯基哌啶(e01)的C-N偶联反应中,在使用(tBu)PhCPhos Pd G4作为钯催化剂、使用P2tBu作为碱的情况下,对溶剂进行比较的实验

## [0982] 【化学式108】



## [0984] 实验操作

[0985] 在氮气氛围下,向0.6mL的玻璃小瓶中加入化合物B02-1R (0.194mmol/g, 20mg, 0.0039mmol) 和溶剂 (0.4mL), 在室温下振荡1小时。加入4-苯基哌啶(e01) (12.5mg, 0.078mmol) 和 (tBu) PhCPhos Pd G4 (0.6mg, 0.00078mmol)、P2tBu/THF溶液 (2M, 58.2μL, 0.116mmol), 在室温下振荡2小时。

[0986] 将反应液和固相的悬浮液转移到过滤器上,用DMF (0.1mL) 清洗3次,用MeOH (0.1mL) 清洗3次,用DCM (0.1mL) 清洗3次后,在包含0.02M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液 (0.05mL) 中浸渍2分钟。过滤后,将固相用DMF (0.05mL) 清洗,向滤液中加入MeCN (0.25mL), 制备LC样品,进行LCMS测定,由此测定反应进度。其结果 (UV面积%) 如表3-1-1所示。

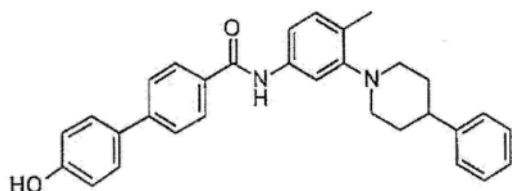
## [0987] 【表13】

## [0988] [表3-1-1]

| 溶剂               | 反应时间<br>(小时) | 目标物<br>E0201 | 原料<br>B02 | H体<br>C02 | 杂质<br>P02 | 其他杂质的合计 |
|------------------|--------------|--------------|-----------|-----------|-----------|---------|
| DMP <sub>r</sub> | 2            | 98.3         |           | 0.8       |           | 0.9     |
| DMAc             | 2            | 53.8         | 45.0      | 0.8       |           | 0.4     |
| DMF              | 2            | 32.1         | 64.8      | 0.9       |           | 2.2     |
| DMI              | 2            | 5.7          | 84.7      | 1.2       |           | 8.4     |
| DMPU             | 2            | 2.5          | 95.9      | 1.2       |           | 0.4     |
| NMP              | 2            | 79.2         |           | 17.2      | 0.9       | 2.7     |
| THF              | 2            | 22.8         | 75.5      | 0.7       |           | 1.0     |
| 甲苯               | 2            | 9.0          | 87.3      | 0.6       |           | 3.2     |

[0990] 根据以上的结果确认到,与通常使用的溶剂相比,在DMP<sub>r</sub>中转化率高,H体、其他杂质的生成得以减少,得到高收率。另一方面,确认到在使用DMAc、DMF、DMI或DMPU的情况下,反应进行慢,在使用报道过H体生成的抑制效果的THF、甲苯 (参考文献:Organometallics 2013, 32, 5428-5434.) 的情况下,反应速度也慢。在使用NMP的情况下,虽然原料的消失快,但H体 (C02) 的生成多,另外,观测到m/z比H体多83的杂质P02,目标物的收率低。

## [0991] 【化学式109】



化合物 E0201

[0993] LRMS: m/z 463 [M+H]<sup>+</sup>

[0994] 保留时间:1.340分钟(分析条件FA05-1,299nm)。

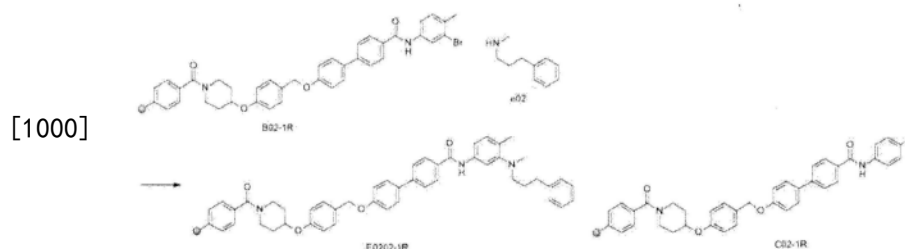
[0995] 化合物P02(结构未确定)

[0996] LRMS:m/z 387[M+H]<sup>+</sup>

[0997] 保留时间:0.905分钟(分析条件FA05-1,299nm)。

[0998] 实施例3-1-2:在化合物B02-1R与N-甲基-3-苯基丙胺(e02)的C-N偶联反应中,在使用(tBu)PhCPhos Pd G4作为钯催化剂、使用P2tBu作为碱的情况下,对溶剂进行比较的实验

[0999] 【化学式110】



[1001] 实验操作

[1002] 在氮气氛围下,向0.6mL的玻璃小瓶中加入化合物B02-1R(0.194mmol/g,20mg,0.0039mmol)和溶剂(0.4mL),在室温下振荡1小时。加入N-甲基-3-苯基丙胺(e02)(11.6mg,0.078mmol)和(tBu)PhCPhos Pd G4(0.6mg,0.00078mmol)、P2tBu/THF溶液(2M,58.2μL,0.116mmol),在室温下振荡24小时。

[1003] 将反应液和固相的悬浮液转移到过滤器上,用DMF(0.1mL)清洗3次,用MeOH(0.1mL)清洗3次,用DCM(0.1mL)清洗3次后,在包含0.02M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液(0.05mL)中浸渍2分钟。过滤后,将固相用DMF(0.05mL)清洗,向滤液中加入MeCN(0.25mL),制备LC样品,进行LCMS测定,由此测定反应进度。其结果如表3-1-2所示。

[1004] 【表14】

[1005] [表3-1-2]

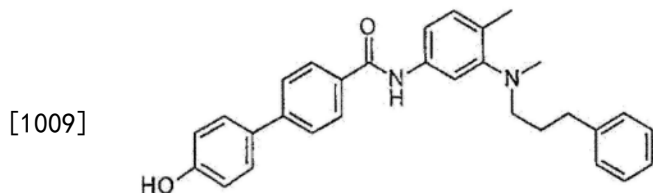
[1006]

| 溶剂      | 反应时间<br>(小时) | 目标物<br>E0202 | 原料<br>B02 | H体<br>C02 | 杂质<br>P02 | 其他杂质的<br>合计 |
|---------|--------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-------------|
| DMPPr   | 24           | 87.0         | 7.5       | 3.4       |           | 2.1         |
| DMAc    | 24           | 17.4         | 77.4      | 2.7       |           | 2.4         |
| DMF     | 24           | 27.9         | 61.1      | 5.9       |           | 5.1         |
| DMI     | 24           | 4.5          | 75.3      | 3.5       |           | 16.6        |
| DMPU    | 24           | 2.1          | 90.6      | 5.2       |           | 2.2         |
| NMP     | 24           | 47.1         |           | 46.2      | 3.8       | 2.9         |
| THF     | 24           | 6.4          | 88.0      | 1.7       |           | 3.9         |
| 甲苯      | 24           | 3.7          | 91.6      | 1.1       |           | 3.6         |
| DMOc    | 24           | 26.5         | 60.9      | 2.7       |           | 9.9         |
| DMSO    | 24           | 14.9         | 74.7      | 2.5       |           | 7.9         |
| tAmylOH | 24           | 5.2          | 90.0      | 1.1       |           | 3.6         |

[1007] 根据以上的结果确认到,与通常使用的溶剂相比,在DMPPr中转化率高,H体、其他杂质的生成得以减少,得到高收率。另一方面,确认到在使用DMAc、DMF、DMI、DMPU、THF和甲苯的情况下,反应速度慢。在使用NMP的情况下,H体(C02)的生成极多,另外,还观测到m/z比H

体多83的杂质P02,为低收率。作为与酰胺系溶剂同样地为高极性溶剂的、C-N偶联反应的溶剂,使用有报道例的DMSO、tAmylOH(Organic Letters 2015,17,3370-3373.)进行了研究,但固相不溶胀,反应几乎不进行。此外,作为酰胺系溶剂的在C-N偶联反应的流动反应中的溶剂的添加剂,使用有报道例的DMOc(Angew.Chem.Int.Ed.2016,55,2531-2535.)进行了研究,但反应进行慢,为低收率。

[1008] 【化学式111】



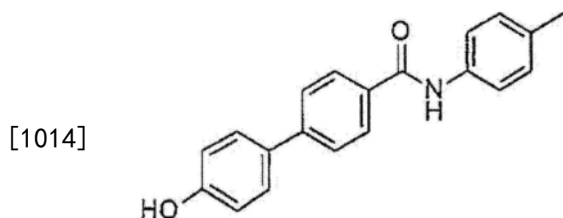
化合物 E0202

[1010] LRMS:m/z 451 [M+H]<sup>+</sup>

[1011] 保留时间:1.027分钟(分析条件FA05-1,299nm)

[1012] 保留时间:2.120分钟(分析条件FA05-long,299nm)。

[1013] 【化学式112】



化合物 C02

[1015] LRMS:m/z 304 [M+H]<sup>+</sup>

[1016] 保留时间:2.257分钟(分析条件FA05-long,299nm)。

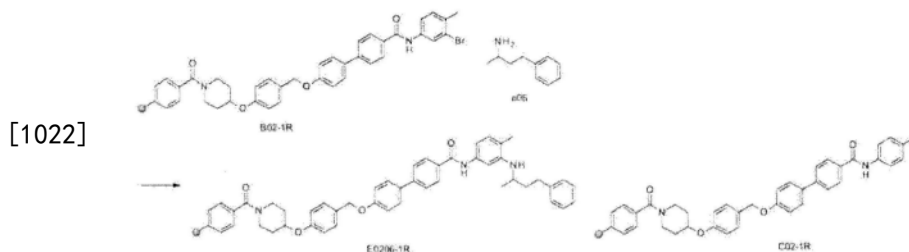
[1017] 化合物P02(结构未确定)

[1018] LRMS:m/z 387 [M+H]<sup>+</sup>

[1019] 保留时间:1.807分钟(分析条件FA05-long,299nm)。

[1020] 实施例3-1-3:在化合物B02-1R与1-甲基-3-苯基丙胺(e06)的C-N偶联反应中,在使用(tBu)PhCPhos Pd G4作为钯催化剂、使用P2tBu作为碱的情况下,对溶剂进行比较的实验

[1021] 【化学式113】



[1023] 实验操作

[1024] 在氮气氛围下,向0.6mL的玻璃小瓶中加入化合物B02-1R(0.194mmol/g,20mg,0.0039mmol)和溶剂(0.4mL),在室温下振荡1小时。加入1-甲基-3-苯基丙胺(e06)(12.5μL,

0.078mmol) 和 (tBu) PhCPhos Pd G4 (0.6mg, 0.00078mmol)、P2tBu/THF 溶液 (2M, 58.2 $\mu$ L, 0.116mmol), 在室温下振荡2小时。

[1025] 将反应液和固相的悬浮液转移到过滤器上, 用DMF (0.1mL) 清洗3次, 用MeOH (0.1mL) 清洗3次, 用DCM (0.1mL) 清洗3次后, 在包含0.02M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液 (0.05mL) 中浸渍2分钟。过滤后, 将固相用DMF (0.05mL) 清洗, 向滤液中加入MeCN (0.25mL), 制备LC样品, 进行LCMS测定, 由此测定反应进度。其结果 (UV面积%) 如表3-1-3所示。

[1026] 【表15】

[1027] [表3-1-3]

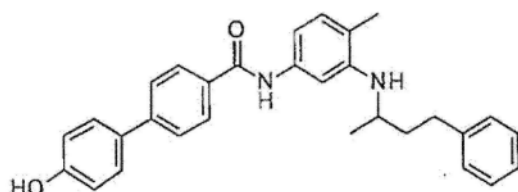
[1028]

| 溶剂   | 反应时间<br>(小时) | 目标物<br>E0206 | 原料<br>B02 | H体<br>C02 | 杂质<br>P02 | 其他杂质的<br>合计 |
|------|--------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-------------|
| DMP  | 2            | 97.8         |           | 0.6       |           | 1.7         |
| DMAc | 2            | 61.7         | 36.0      | 0.7       |           | 1.6         |
| NMP  | 2            | 59.1         | 20.0      | 11.5      | 0.9       | 8.5         |

[1029] 根据以上的结果确认到, 与通常使用的溶剂相比, 在DMP中转化率高, H体、其他杂质的生成得以减少, 得到高收率。另一方面, 确认到在使用DMAc的情况下, 反应速度慢。确认到在NMP中H体 (C02) 的生成多, 并且反应速度慢, 为低收率。

[1030] 【化学式114】

[1031]



化合物 E0206

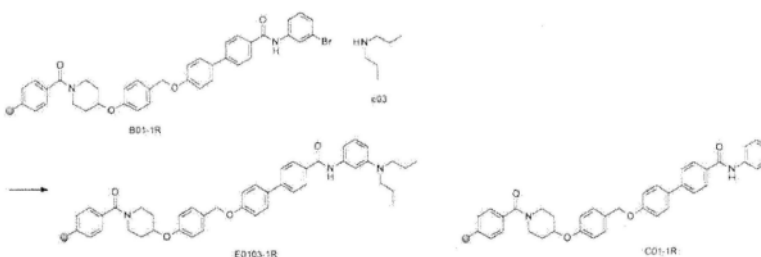
[1032] LRMS: m/z 451 [M+H]<sup>+</sup>

[1033] 保留时间: 1.276分钟 (分析条件FA05-1, 299nm)。

[1034] 实施例3-1-4: 在化合物B01-1R与二丙胺 (e03) 的C-N偶联反应中, 在使用 (tBu) PhCPhos Pd G4作为钯催化剂、使用P2tBu作为碱的情况下, 对溶剂进行比较的实验

[1035] 【化学式115】

[1036]



[1037] 实验操作

[1038] 在氮气氛围下, 向0.6mL的玻璃小瓶中加入化合物B01-1R (0.195mmol/g, 20mg, 0.0039mmol) 和溶剂 (0.4mL), 在室温下振荡1小时。加入二丙胺 (e03) (10.7 $\mu$ L, 0.078mmol) 和 (tBu) PhCPhos Pd G4 (0.6mg, 0.00078mmol)、P2tBu/THF 溶液 (2M, 58.5 $\mu$ L, 0.117mmol), 在室温下振荡24小时。

[1039] 将反应液和固相的悬浮液转移到过滤器上, 用DMF (0.1mL) 清洗3次, 用MeOH

(0.1mL)清洗3次,用DCM(0.1mL)清洗3次后,在包含0.02M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液(0.05mL)中浸渍2分钟。过滤后,将固相用DMF(0.05mL)清洗,向滤液中加入MeCN(0.25mL),制备LC样品,进行LCMS测定,由此测定反应进度。其结果(UV面积%)如表3-1-4所示。

[1040] 【表16】

[1041] [表3-1-4]

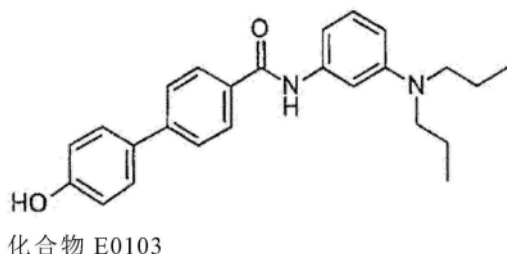
[1042]

| 溶剂   | 反应时间<br>(小时) | 目标物<br>E0103 | 原料<br>B01 | H体<br>C01 | 杂质<br>P01 | 杂质<br>R01 | 其他杂质的<br>合计 |
|------|--------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------------|
| DMP  | 24           | 87.5         | 0.6       | 3.7       |           |           | 8.2         |
| DMAc | 24           | 44.0         | 46.0      | 3.3       |           | 2.7       | 4.1         |
| NMP  | 24           | 11.3         |           | 73.4      | 12.4      |           | 2.9         |

[1043] 根据以上的结果确认到,与通常使用的溶剂相比,在DMP中转化率高,H体、其他杂质的生成得以减少,得到高收率。另一方面,在使用DMAc的情况下,反应速度慢,另外,观测到m/z比H体多57的杂质R01。在使用NMP的情况下,H体(C01)的生成极多,另外,观测到m/z比H体多83的杂质P01,为低收率。

[1044] 【化学式116】

[1045]



[1046] LRMS:m/z 389[M+H]<sup>+</sup>

[1047] 保留时间:1.989分钟(分析条件FA05-long,299nm)。

[1048] 化合物P01(结构未确定)

[1049] LRMS:m/z 373[M+H]<sup>+</sup>

[1050] 保留时间:1.823分钟(分析条件FA05-long,299nm)。

[1051] 化合物R01(结构未确定)

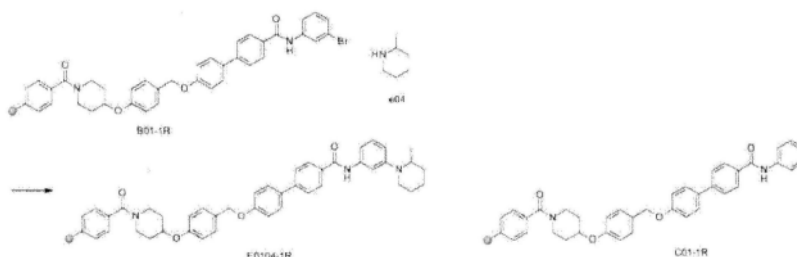
[1052] LRMS:m/z 347[M+H]<sup>+</sup>

[1053] 保留时间:1.720分钟(分析条件FA05-long,299nm)。

[1054] 实施例3-1-5:在化合物B01-1R与2-甲基哌啶(e04)的C-N偶联反应中,在使用(tBu)PhCPhos Pd G4作为钯催化剂、使用P2tBu作为碱的情况下,对溶剂进行比较的实验

[1055] 【化学式117】

[1056]



[1057] 实验操作

[1058] 在氮气氛下,向0.6mL的玻璃小瓶中加入化合物B01-1R(0.195mmol/g,20mg,

0.0039mmol) 和溶剂 (0.4mL), 在室温下振荡1小时。加入2-甲基哌啶 (e04) (9.21 $\mu$ L, 0.078mmol) 和 (tBu) PhCPhos Pd G4 (0.6mg, 0.00078mmol)、P2tBu/THF溶液 (2M, 58.5 $\mu$ L, 0.117mmol), 在室温下振荡24小时。

[1059] 将反应液和固相的悬浮液转移到过滤器上, 用DMF (0.1mL) 清洗3次, 用MeOH (0.1mL) 清洗3次, 用DCM (0.1mL) 清洗3次后, 在包含0.02M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液 (0.05mL) 中浸渍2分钟。过滤后, 将固相用DMF (0.05mL) 清洗, 向滤液中加入MeCN (0.25mL), 制备LC样品, 进行LCMS测定, 由此测定反应进度。其结果 (UV面积%) 如表3-1-5所示。

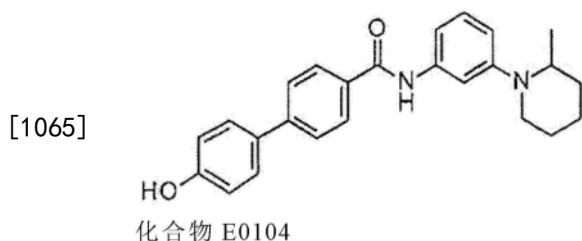
[1060] 【表17】

[1061] [表3-1-5]

| 溶剂   | 反应时间<br>(小时) | 目标物<br>E0104 | 原料<br>B01 | H体<br>C01 | 杂质<br>P01 | 杂质<br>R01 | 其他杂质的<br>合计 |
|------|--------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------------|
| DMP  | 24           | 90.6         |           | 2.5       |           |           | 6.9         |
| DMAc | 24           | 46.5         | 42.3      | 2.0       |           | 1.4       | 7.8         |
| NMP  | 24           | 13.8         |           | 70.7      | 12.3      |           | 3.2         |

[1063] 根据以上的结果确认到, 与通常使用的溶剂相比, 在DMP中转化率高, H体、其他杂质的生成得以减少, 得到高收率。另一方面, 在使用DMAc的情况下, 反应速度慢, 另外, 观测到m/z比H体多57的杂质R01。在使用NMP的情况下, H体 (C01) 的生成极多, 另外, 观测到m/z比H体多83的杂质P01, 为低收率。

[1064] 【化学式118】



[1066] LRMS: m/z 387 [M+H]<sup>+</sup>

[1067] 保留时间: 0.705分钟 (分析条件FA05-01, 299nm)。

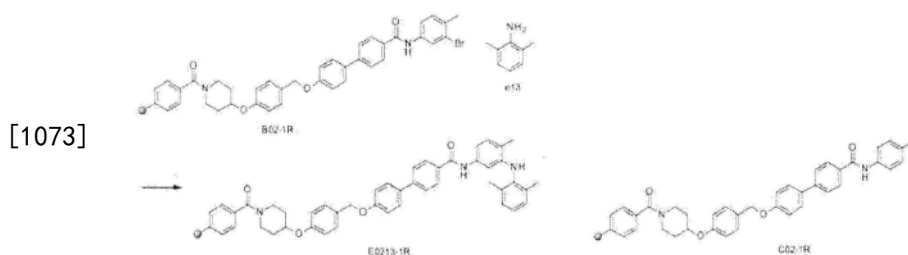
[1068] 化合物R01 (结构未确定)

[1069] LRMS: m/z 347 [M+H]<sup>+</sup>

[1070] 保留时间: 0.879分钟 (分析条件FA05-01, 299nm)。

[1071] 实施例3-1-6: 在化合物B02-1R与2,6-二甲基苯胺 (e13) 的C-N偶联反应中, 在使用 (tBu) PhCPhos Pd G4作为钯催化剂、使用P2tBu作为碱的情况下, 对溶剂进行比较的实验

[1072] 【化学式119】



[1074] 在氮气氛围下, 向0.6mL的玻璃小瓶中加入化合物B02-1R (0.194mmol/g, 20mg, 0.0039mmol) 和溶剂 (0.4mL), 在室温下振荡1小时。加入2,6-二甲基苯胺 (e13) (9.6 $\mu$ L,

0.078mmol)和(tBu)PhCPhos Pd G4(0.6mg,0.00078mmol)。加入P2tBu/THF溶液(2M,58.2 $\mu$ L,0.116mmol),在室温下振荡24小时。

[1075] 将反应液和固相的悬浮液(12 $\mu$ L)转移到过滤器上,用DMF(0.1mL)清洗3次,用MeOH(0.1mL)清洗3次,用DCM(0.1mL)清洗3次后,在包含0.02M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液(0.05mL)中浸渍2分钟。过滤后,将固相用DMF(0.05mL)清洗,向滤液中加入MeCN(0.25mL),制备LC样品,进行LCMS测定,由此测定反应进度。其结果(UV面积%)如表3-1-6所示。

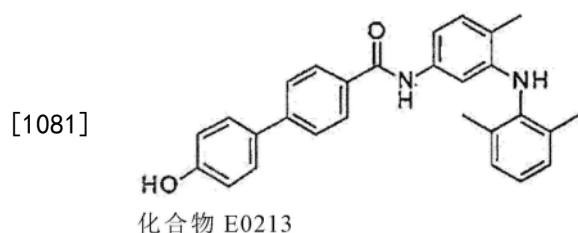
[1076] 【表18】

[1077] [表3-1-6]

| 溶剂    | 反应时间<br>(小时) | 目标物<br>E0213 | 原料<br>B02 | H体<br>C02 | 杂质<br>P02 | 其他杂质的合计 |
|-------|--------------|--------------|-----------|-----------|-----------|---------|
| DMAc  | 24           | 12.9         | 84.7      | 1.0       | 0.0       | 1.4     |
| DMPPr | 24           | 87.5         | 5.4       | 3.5       | 0.0       | 3.6     |
| NMP   | 24           | 19.7         | 0.0       | 72.2      | 5.9       | 2.2     |

[1079] 根据以上的结果确认到,与通常使用的溶剂相比,在DMPPr中转化率高,H体、其他杂质的生成得以减少,得到高收率。另一方面,在使用DMAc的情况下,确认到反应速度慢。在使用NMP的情况下,H体(C02)的生成极多,另外,还观测到m/z比H体多83的杂质P02,为低收率。

[1080] 【化学式120】

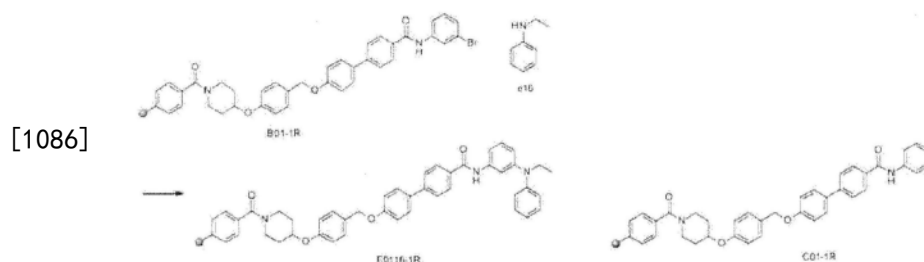


[1082] LRMS:m/z 423[M+H]<sup>+</sup>

[1083] 保留时间:1.275分钟(分析条件FA05-1,299nm)。

[1084] 实施例3-1-7:在化合物B01-1R与N-乙基苯胺(e16)的C-N偶联反应中,在使用(tBu)PhCPhos Pd G4作为钯催化剂、使用P2tBu作为碱的情况下,对溶剂进行比较的实验

[1085] 【化学式121】



[1087] 在氮气氛围下,向0.6mL的玻璃小瓶中加入化合物B01-1R(0.195mmol/g,20mg,0.0039mmol)和溶剂(0.4mL),在室温下振荡1小时。加入N-乙基苯胺(e16)(9.9 $\mu$ L,0.078mmol)和(tBu)PhCPhos Pd G4(0.6mg,0.00078mmol)。加入P2tBu/THF溶液(2M,58.5 $\mu$ L,0.117mmol),在室温下振荡2小时。

[1088] 将反应液和固相的悬浮液(12 $\mu$ L)转移到过滤器上,用DMF(0.1mL)清洗3次,用MeOH(0.1mL)清洗3次,用DCM(0.1mL)清洗3次后,在包含0.02M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液(0.05mL)中浸渍2分钟。过滤后,将固相用DMF(0.05mL)清洗,向滤液中加入MeCN(0.25mL),

制备LC样品,进行LCMS测定,由此测定反应进度。其结果(UV面积%)如表3-1-7所示。

[1089] 【表19】

[1090] [表3-1-7]

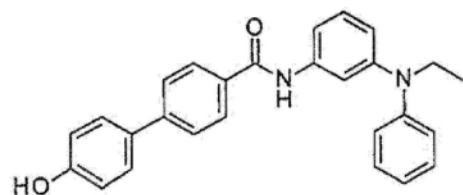
[1091]

| 溶剂   | 反应时间<br>(小时) | 目标物<br>E0116 | 原料<br>B01 | H体<br>C01 | 杂质<br>P01 | 其他杂质的合计 |
|------|--------------|--------------|-----------|-----------|-----------|---------|
| DMAc | 24           | 13.9         | 83.7      | 0.9       | 0.0       | 1.5     |
| DMP  | 24           | 92.3         | 0.0       | 2.7       | 0.0       | 5.0     |
| NMP  | 24           | 20.8         | 0.4       | 69.0      | 7.4       | 2.4     |

[1092] 根据以上的结果确认到,与通常使用的溶剂相比,在DMP中转化率高,H体、其他杂质的生成得以减少,得到高收率。另一方面,确认到在使用DMAc的情况下反应速度慢。在使用NMP的情况下,H体(C01)的生成极多,另外,还观测到m/z比H体多83的杂质P01,为低收率。

[1093] 【化学式122】

[1094]



化合物 E0116

[1095] LRMS:m/z 409[M+H]<sup>+</sup>

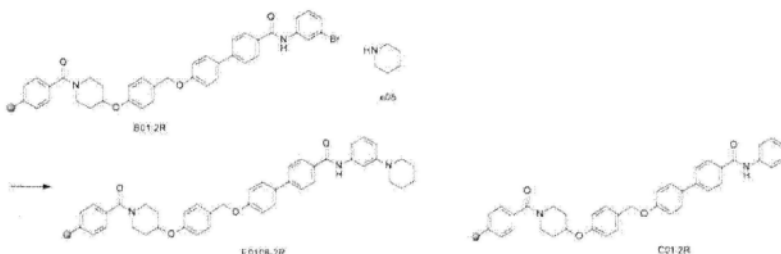
[1096] 保留时间:1.313分钟(分析条件FA05-1,299nm)。

[1097] 实施例3-2:担载于固相上的芳基溴的C-N偶联反应中的各种催化剂的研究

[1098] 实施例3-2-1:在化合物B01-2R与哌啶(e08)的C-N偶联反应中,在使用P2tBu作为碱、使用DMP作为溶剂的情况下,研究钯催化剂的实验

[1099] 【化学式123】

[1100]



[1101] 在氮气氛围下,向0.6mL的玻璃小瓶中加入化合物B01-2R(0.195mmol/g,20mg,0.0039mmol)和DMP(0.4mL)、哌啶(e08)(3.85μL,0.039mmol),在室温下振荡1小时。加入表3-2-1中记载的催化剂和P2tBu/THF溶液(2M,29.3μL,0.059mmol),在80℃下振荡表3-2-1中记载的时间。

[1102] 将反应液和固相的悬浮液转移到过滤器上,用DMF(0.1mL)清洗3次,用MeOH(0.1mL)清洗3次,用DCM(0.1mL)清洗3次后,在包含0.02M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液(0.05mL)中浸渍2分钟。过滤后,将固相用DMF(0.05mL)清洗,向滤液中加入MeCN(0.25mL),制备LC样品,进行LCMS测定,由此测定反应进度。其结果(UV面积%)如表3-2-1所示。

[1103] 【表20】

[1104] [表3-2-1]

[1105]

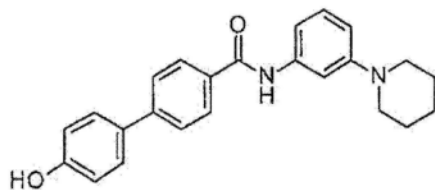
| 催化剂                                                                       | 反应时间<br>(小时) | 目标物<br>E0108 | 原料<br>B01 | H体<br>C01 |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|-----------|-----------|
| RuPhos Pd G4 (0.7 mg, 0.00078 mmol)                                       | 0.5          | 94.6         |           | 3.5       |
| tBuXPhos Pd G4 (0.6 mg, 0.00078 mmol)                                     | 0.5          | 96.1         |           | 1.0       |
| (tBu)PhCPhos Pd G4 (0.5 mg, 0.00078 mmol)                                 | 0.5          | 96.5         |           | 1.7       |
| MorDalPhos Pd G4 (0.7 mg, 0.00078 mmol)                                   | 24           | 65.7         | 19.4      | 11.5      |
| tBu <sub>3</sub> P Pd G4 (0.5 mg, 0.00078 mmol)                           | 0.5          | 83.5         |           | 11.6      |
| BippyPhos (0.8 mg, 0.0016 mmol)                                           | 0.5          | 93.6         |           | 1.5       |
| Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub> CHCl <sub>3</sub> (0.4 mg, 0.00039 mmol) |              |              |           |           |
| cataCXium PlntB (0.5 mg, 0.0016 mmol)                                     | 0.5          | 98.0         |           | 2.0       |
| Pd <sub>2</sub> dba <sub>3</sub> CHCl <sub>3</sub> (0.4 mg, 0.00039 mmol) |              |              |           |           |
| PEPPSI-IPent (0.6 mg, 0.00078 mmol)                                       | 2            | 61.0         | 32.5      | 3.3       |

[1106] 根据以上的结果显示了,在使用DMPr作为溶剂的C-N偶联反应中,可以利用宽范围的钯催化剂。

[1107] 特别是在使用RuPhos Pd G4、tBuXPhos Pd G4、(tBu)PhCPhos Pd G4、BippyPhos与Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub>的组合或cataCXium PlntB与Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub>的组合的催化剂的情况下为高收率。

[1108] 【化学式124】

[1109]



化合物 E0108

[1110] LRMS:m/z 373 [M+H]<sup>+</sup>

[1111] 保留时间:0.757分钟(分析条件FA05-01,299nm)。

[1112] 实施例3-3:担载于固相上的芳基溴的C-N偶联反应中的各种碱的研究

[1113] 实施例3-3-1:在化合物B01-2R与哌啶(e08)的C-N偶联反应中,在使用(tBu)PhCPhos Pd G4作为钯催化剂、使用DMPr作为溶剂的情况下,研究碱的实验

[1114] 在氮气氛下,向0.6mL的玻璃小瓶中加入化合物B01-2R(0.195mmol/g,20mg,0.0039mmol)和DMPr(0.4mL)、哌啶(e08)(3.85μL,0.039mmol),在室温下振荡1小时。加入(tBu)PhCPhos Pd G4(0.6mg,0.00078mmol)和表3-3-1中记载的碱(0.0059mmol),在80℃下振荡表3-3-1中记载的时间。

[1115] 将反应液和固相的悬浮液转移到过滤器上,用DMF(0.1mL)清洗3次,用MeOH(0.1mL)清洗3次,用DCM(0.1mL)清洗3次后,在包含0.02M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液(0.05mL)中浸渍2分钟。过滤后,将固相用DMF(0.05mL)清洗,向滤液中加入MeCN(0.25mL),制备LC样品,进行LCMS测定,由此测定反应进度。其结果(UV面积%)如表3-3-1所示。

[1116] 【表21】

[1117] [表3-3-1]

[1118]

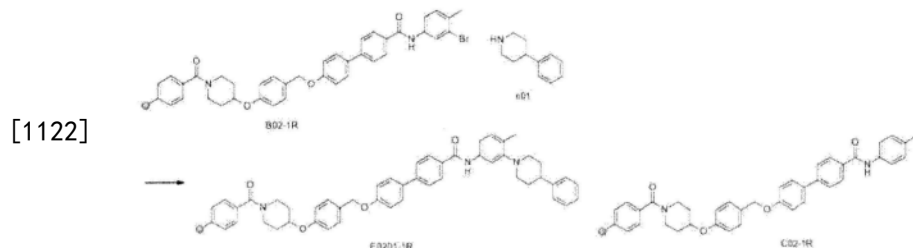
| 碱                                                     | 反应时间<br>(小时) | 目标物<br>E0108 | 原料<br>B01 | H体<br>C01 |
|-------------------------------------------------------|--------------|--------------|-----------|-----------|
| K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (12.4 mg, 0.0059 mmol) | 24           | 84.0         |           | 9.2       |
| P2tBu (2 M in THF, 29.3 μL, 0.0059 mmol)              | 0.5          | 96.5         |           | 1.7       |
| NaOtBu (2 M in THF, 29.3 μL, 0.0059 mmol)             | 0.5          | 83.5         |           | 13.4      |

[1119] 根据以上的结果表明,在使用DMPr作为溶剂的C-N偶联反应中,除了作为有机碱的P2tBu以外,还可以利用作为无机碱的K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>、NaOtBu。作为优选的碱,为反应速度快且H体的

生成少的P2tBu的磷腈碱。

[1120] 实施例3-3-2:在化合物B02-1R与4-苯基哌啶(e01)的C-N偶联反应中,在使用(tBu)PhCPhos Pd 4作为钯催化剂、使用BTMG作为碱、使用DMPPr作为溶剂的情况下,添加盐的实验

[1121] 【化学式125】



[1123] 在氮气氛下,向0.6mL的玻璃小瓶中加入化合物B02-1R(0.194mmol/g,20mg,0.0039mmol)和DMPPr(0.4mL),在室温下振荡1小时。加入4-苯基哌啶(e01)(12.5mg,0.078mmol)和(tBu)PhCPhos Pd G4(0.6mg,0.00078mmol)。加入表3-3-2中记载的盐(0.116mmol)和BTMG(23.2 $\mu$ L,0.116mmol),在80℃下振荡2小时。

[1124] 将反应液和固相的悬浮液转移到过滤器上,用DMF(0.1mL)清洗3次,用MeOH(0.1mL)清洗3次,用DCM(0.1mL)清洗3次后,在包含0.02M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液(0.05mL)中浸渍2分钟。过滤后,将固相用DMF(0.05mL)清洗,向滤液中加入MeCN(0.25mL),制备LC样品,进行LCMS测定,由此测定反应进度。其结果(UV面积%)如表3-3-2所示。

[1125] 【表22】

[1126] [表3-3-2]

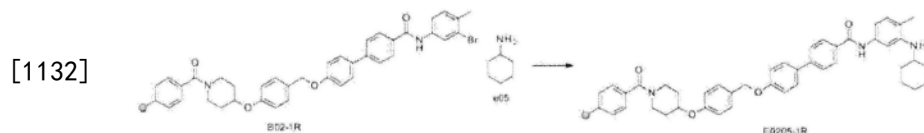
| 盐                           | 反应时间<br>(小时) | 目标物<br>E0201 | 原料<br>B02 | H体<br>C02 |
|-----------------------------|--------------|--------------|-----------|-----------|
| 无                           | 2            | 3.9          | 74.5      | 2.3       |
| NaTFA (15.8 mg, 0.116 mmol) | 2            | 60.6         | 20.6      | 5.4       |
| KTFA (17.7 mg, 0.116 mmol)  | 2            | 53.3         | 23.7      | 5.5       |

[1128] 根据以上的结果表明,在使用DMPPr作为溶剂的C-N偶联反应中,通过添加NaTFA、KTFA等盐,有时反应进行变快,收率提高。该盐的添加效果不限于本实验中使用的基质。

[1129] 实施例3-4:基质一般性

[1130] 实施例3-4-1:通过化合物B02-1R与环己胺(e05)的C-N偶联反应进行的E0205-1R的合成

[1131] 【化学式126】

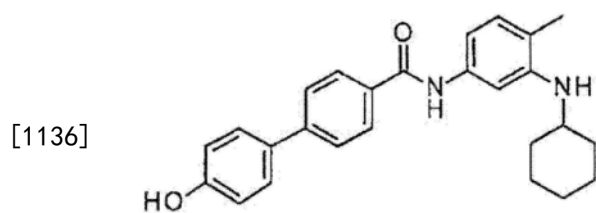


[1133] 在氮气氛下,向0.6mL的玻璃小瓶中加入化合物B02-1R(0.194mmol/g,20mg,0.0039mmol)和DMPPr(0.4mL),在室温下振荡1小时。加入环己胺(e05)(8.9 $\mu$ L,0.078mmol)和(tBu)PhCPhos Pd G4(0.6mg,0.00078mmol)。加入P2tBu/THF溶液(2M,58.2 $\mu$ L,0.116mmol),在室温下振荡0.5小时。

[1134] 将反应液和固相的悬浮液转移到过滤器上,用DMF(0.1mL)清洗3次,用MeOH

(0.1mL)清洗3次,用DCM(0.1mL)清洗3次后,在包含0.02M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液(0.05mL)中浸渍2分钟。过滤后,将固相用DMF(0.05mL)清洗,向滤液中加入MeCN(0.25mL),制备LC样品,进行LCMS测定。其结果是,观测到目标物E0205为100%。

[1135] 【化学式127】



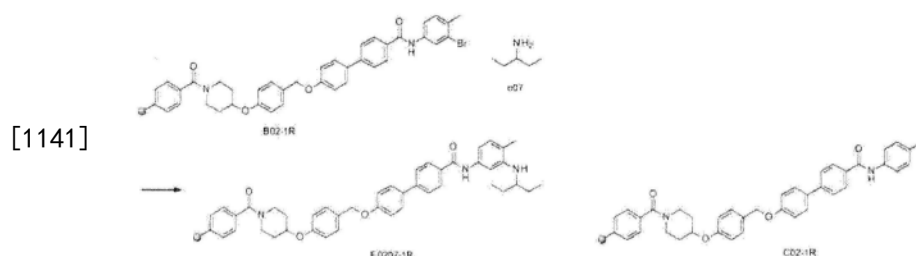
化合物 E0205

[1137] LRMS:m/z 401[M+H]<sup>+</sup>

[1138] 保留时间:1.096分钟(分析条件FA05-1,299nm)。

[1139] 实施例3-4-2:通过化合物B02-1R与3-氨基戊烷(e07)的C-N偶联反应进行的E0207-1R的合成

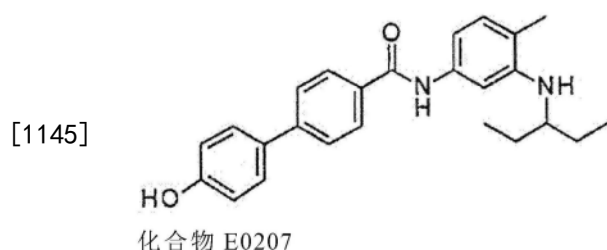
[1140] 【化学式128】



[1142] 在氮气氛下,向0.6mL的玻璃小瓶中加入化合物B02-1R(0.194mmol/g,20mg,0.0039mmol)和DMPPr(0.4mL),在室温下振荡1小时。加入3-氨基戊烷(e07)(9.0μL,0.078mmol)和(tBu)PhCPhos Pd G4(0.6mg,0.00078mmol)。加入P2tBu/THF溶液(2M,58.2μL,0.116mmol),在室温下振荡24小时。

[1143] 将反应液和固相的悬浮液转移到过滤器上,用DMF(0.1mL)清洗3次,用MeOH(0.1mL)清洗3次,用DCM(0.1mL)清洗3次后,在包含0.02M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液(0.05mL)中浸渍2分钟。过滤后,将固相用DMF(0.05mL)清洗,向滤液中加入MeCN(0.25mL),制备LC样品,进行LCMS测定。其结果是,观测到目标物E0207为98.6%,H体(C02)为1.4%。

[1144] 【化学式129】



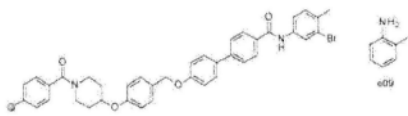
化合物 E0207

[1146] LRMS:m/z 389[M+H]<sup>+</sup>

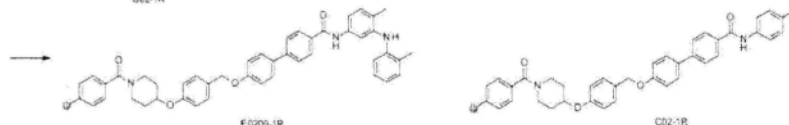
[1147] 保留时间:1.229分钟(分析条件FA05-1,299nm)。

[1148] 实施例3-4-3:通过化合物B02-1R与邻甲苯胺(e09)的C-N偶联反应进行的E0209-1R的合成

## [1149] 【化学式130】



[1150]

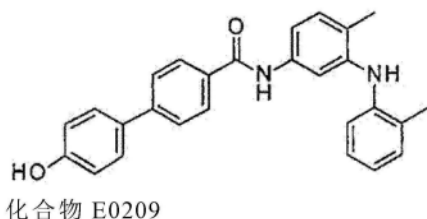


[1151] 在氮气氛下,向0.6mL的玻璃小瓶中加入化合物B02-1R (0.194mmol/g, 20mg, 0.0039mmol) 和DMPPr (0.4mL), 在室温下振荡1小时。加入邻甲苯胺 (e09) (8.3μL, 0.078mmol) 和 (tBu) PhCPhos Pd G4 (0.6mg, 0.00078mmol)。加入P2tBu/THF溶液 (2M, 58.2μL, 0.116mmol), 在室温下振荡2小时。

[1152] 将反应液和固相的悬浮液转移到过滤器上, 用DMF (0.1mL) 清洗3次, 用MeOH (0.1mL) 清洗3次, 用DCM (0.1mL) 清洗3次后, 在包含0.02M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液 (0.05mL) 中浸渍2分钟。过滤后, 将固相用DMF (0.05mL) 清洗, 向滤液中加入MeCN (0.25mL), 制备LC样品, 进行LCMS测定。其结果是, 观测到目标物E0209为98.2%, H体 (C02) 为1.1%。

## [1153] 【化学式131】

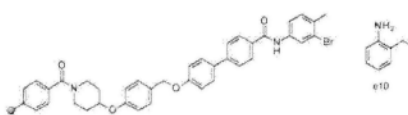
[1154]

[1155] LRMS: m/z 409 [M+H]<sup>+</sup>

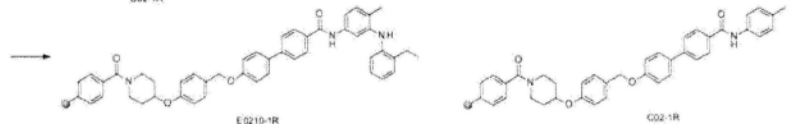
[1156] 保留时间: 1.257分钟 (分析条件FA05-1, 299nm)。

[1157] 实施例3-4-4: 通过化合物B02-1R与2-乙基苯胺 (e10) 的C-N偶联反应进行的E0210-1R的合成

## [1158] 【化学式132】



[1159]

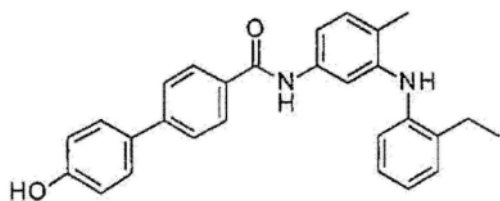


[1160] 在氮气氛下,向0.6mL的玻璃小瓶中加入化合物B02-1R (0.194mmol/g, 20mg, 0.0039mmol) 和DMPPr (0.4mL), 在室温下振荡1小时。加入2-乙基苯胺 (e10) (9.6μL, 0.078mmol) 和 (tBu) PhCPhos Pd G4 (0.6mg, 0.00078mmol)。加入P2tBu/THF溶液 (2M, 58.2μL, 0.116mmol), 在室温下振荡24小时。

[1161] 将反应液和固相的悬浮液转移到过滤器上, 用DMF (0.1mL) 清洗3次, 用MeOH (0.1mL) 清洗3次, 用DCM (0.1mL) 清洗3次后, 在包含0.02M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液 (0.05mL) 中浸渍2分钟。过滤后, 将固相用DMF (0.05mL) 清洗, 向滤液中加入MeCN (0.25mL), 制备LC样品, 进行LCMS测定。其结果是, 观测到目标物E0210为98.7%, H体 (C02) 为1.3%。

[1162] 【化学式133】

[1163]



[1164] 化合物E0210

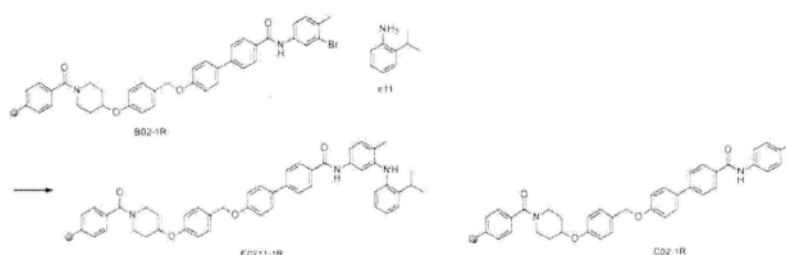
[1165] LRMS:  $m/z$  423  $[M+H]^+$

[1166] 保留时间: 1.309分钟 (分析条件FA05-1, 299nm)。

[1167] 实施例3-4-5: 通过化合物B02-1R与2-异丙基苯胺 (e11) 的C-N偶联反应进行的E0211-1R的合成

[1168] 【化学式134】

[1169]

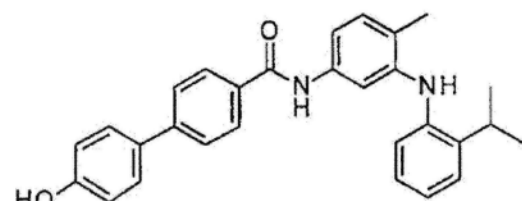


[1170] 在氮气氛围下, 向0.6mL的玻璃小瓶中加入化合物B02, 1R (0.194mmol/g, 20mg, 0.0039mmol) 和DMP (0.4mL), 在室温下振荡1小时。加入2-异丙基苯胺 (e11) (10.8μL, 0.078mmol) 和 (tBu) PhCPhos Pd G4 (0.6mg, 0.00078mmol)。加入P2tBu/THF溶液 (2M, 58.2μL, 0.116mmol), 在室温下振荡24小时。

[1171] 将反应液和固相的悬浮液转移到过滤器上, 用DMF (0.1mL) 清洗3次, 用MeOH (0.1mL) 清洗3次, 用DCM (0.1mL) 清洗3次后, 在包含0.02M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液 (0.05mL) 中浸渍2分钟。过滤后, 将固相用DMF (0.05mL) 清洗, 向滤液中加入MeCN (0.25mL), 制备LC样品, 进行LCMS测定。其结果是, 观测到目标物E0211为97.9%, H体 (C02) 为2.1%。

[1172] 【化学式135】

[1173]



化合物 E0211

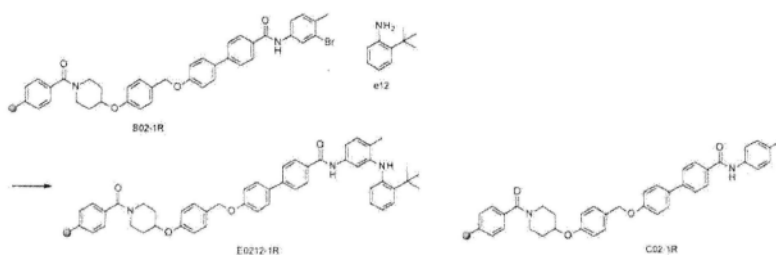
[1174] LRMS:  $m/z$  437  $[M+H]^+$

[1175] 保留时间: 1.351分钟 (分析条件FA05-1, 299nm)。

[1176] 实施例3-4-6: 通过化合物B02-1R与2-(叔丁基) 苯胺 (e12) 的C-N偶联反应进行的E0212-1R的合成

[1177] 【化学式136】

[1178]

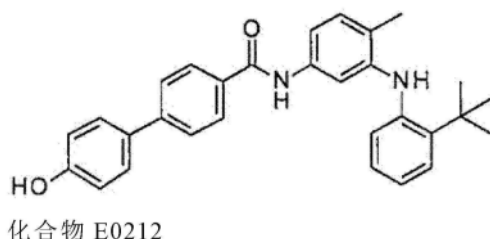


[1179] 在氮气氛围下,向0.6mL的玻璃小瓶中加入化合物B02-1R (0.194mmol/g, 20mg, 0.0039mmol) 和DMPPr (0.4mL), 在室温下振荡1小时。加入2-(叔丁基)苯胺(e12) (12.1μL, 0.078mmol) 和(tBu)PhCPhos Pd G4 (0.6mg, 0.00078mmol)。加入P2tBu/THF溶液 (2M, 58.2μL, 0.116mmol), 在室温下振荡24小时。

[1180] 将反应液和固相的悬浮液转移到过滤器上,用DMF (0.1mL) 清洗3次,用MeOH (0.1mL) 清洗3次,用DCM (0.1mL) 清洗3次后,在包含0.02M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液 (0.05mL) 中浸渍2分钟。过滤后,将固相用DMF (0.05mL) 清洗,向滤液中加入MeCN (0.25mL), 制备LC样品,进行LCMS测定。其结果是,观测到目标物E0212为92.9%,H体(C02)为2.3%。

[1181] 【化学式137】

[1182]

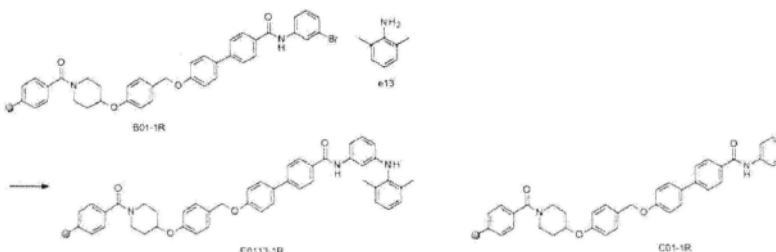
[1183] LRMS: m/z 451 [M+H]<sup>+</sup>

[1184] 保留时间: 1.407分钟 (分析条件FA05-1, 299nm)。

[1185] 实施例3-4-8: 通过化合物B01-1R与2,6-二甲基苯胺(e13)的C-N偶联反应进行的E0113-1R的合成

[1186] 【化学式138】

[1187]

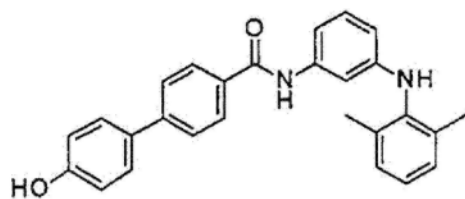


[1188] 在氮气氛围下,向0.6mL的玻璃小瓶中加入化合物B01-1R (0.195mmol/g, 20mg, 0.0039mmol) 和DMPPr (0.4mL), 在室温下振荡1小时。加入2,6-二甲基苯胺(e13) (9.7μL, 0.078mmol) 和(tBu)PhCPhos Pd G4 (0.6mg, 0.00078mmol)。加入P2tBu/THF溶液 (2M, 58.5μL, 0.117mmol), 在室温下振荡24小时。

[1189] 将反应液和固相的悬浮液转移到过滤器上,用DMF (0.1mL) 清洗3次,用MeOH (0.1mL) 清洗3次,用DCM (0.1mL) 清洗3次后,在包含0.02M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液 (0.05mL) 中浸渍2分钟。过滤后,将固相用DMF (0.05mL) 清洗,向滤液中加入MeCN (0.25mL), 制备LC样品,进行LCMS测定。其结果是,观测到目标物E0113为95.1%,H体(C01)为1.5%。

## [1190] 【化学式139】

[1191]



化合物 E0113

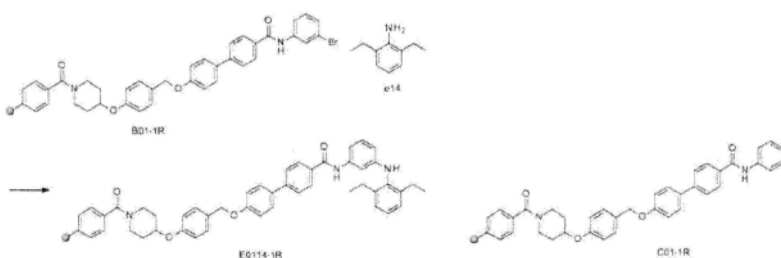
[1192] LRMS:m/z 409 [M+H]<sup>+</sup>

[1193] 保留时间:1.248分钟(分析条件FA05-1,299nm)。

[1194] 实施例3-4-9:通过化合物B01-1R与2,6-二乙基苯胺(e14)的C-N偶联反应进行的E0114-1R的合成

## [1195] 【化学式140】

[1196]

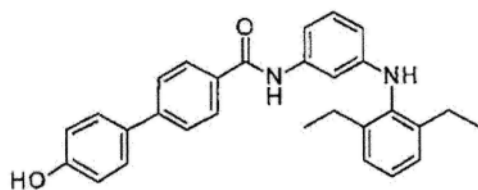


[1197] 在氮气氛围下,向0.6mL的玻璃小瓶中加入化合物B01-1R (0.195mmol/g,20mg,0.0039mmol)和DMPPr (0.4mL),在室温下振荡1小时。加入2,6-二乙基苯胺(e14) (12.1μL,0.078mmol)和(tBu)PhCPhos Pd G4 (0.6mg,0.00078mmol)。加入P2tBu/THF溶液 (2M,58.5μL,0.117mmol),在室温下振荡24小时。

[1198] 将反应液和固相的悬浮液转移到过滤器上,用DMF (0.1mL)清洗3次,用MeOH (0.1mL)清洗3次,用DCM (0.1mL)清洗3次后,在包含0.02M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液 (0.05mL)中浸渍2分钟。过滤后,将固相用DMF (0.05mL)清洗,向滤液中加入MeCN (0.25mL),制备LC样品,进行LCMS测定。其结果是,观测到目标物E0114为90.2%,基质B01为3.8%,H体(C01)为1.6%。

## [1199] 【化学式141】

[1200]



化合物 E0114

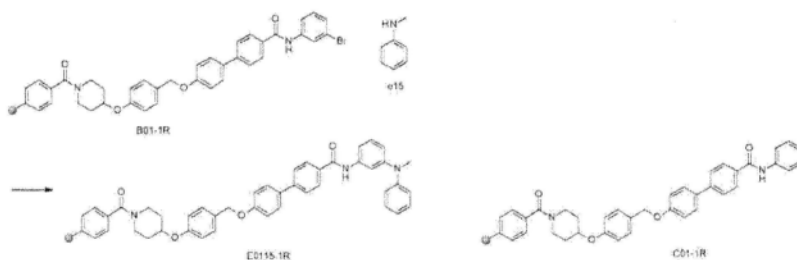
[1201] LRMS:m/z 437 [M+H]<sup>+</sup>

[1202] 保留时间:1.345分钟(分析条件FA05-1,299nm)。

[1203] 实施例3-4-10:通过化合物B01-1R与N-甲基苯胺(e15)的C-N偶联反应进行的E0115-1R的合成

## [1204] 【化学式142】

[1205]

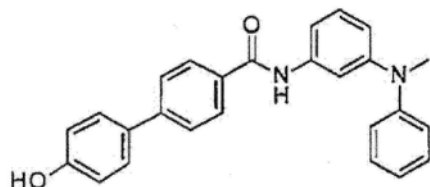


[1206] 在氮气氛围下,向0.6mL的玻璃小瓶中加入化合物B01-1R (0.195mmol/g, 20mg, 0.0039mmol) 和DMPPr (0.4mL), 在室温下振荡1小时。加入N-甲基苯胺 (e15) (8.4μL, 0.078mmol) 和 (tBu) PhCPhos Pd G4 (0.6mg, 0.00078mmol)。加入P2tBu/THF溶液 (2M, 58.5μL, 0.117mmol), 在室温下振荡24小时。

[1207] 将反应液和固相的悬浮液转移到过滤器上, 用DMF (0.1mL) 清洗3次, 用MeOH (0.1mL) 清洗3次, 用DCM (0.1mL) 清洗3次后, 在包含0.02M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液 (0.05mL) 中浸渍2分钟。过滤后, 将固相用DMF (0.05mL) 清洗, 向滤液中加入MeCN (0.25mL), 制备LC样品, 进行LCMS测定。其结果是, 观测到目标物E0115为95.4%, H体 (C01) 为1.1%。

[1208] 【化学式143】

[1209]



化合物 E0115

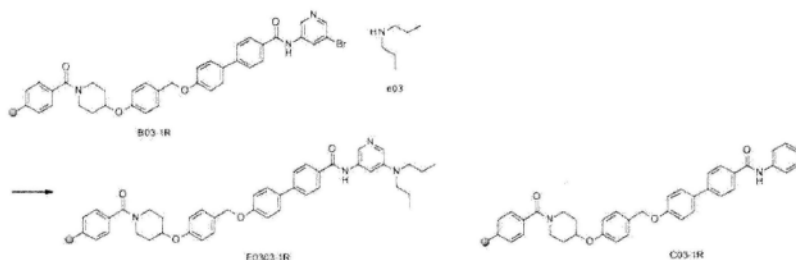
[1210] LRMS: m/z 395 [M+H]<sup>+</sup>

[1211] 保留时间: 1.259分钟 (分析条件FA05-1, 299nm)。

[1212] 实施例3-4-12: 通过化合物B03-1R与二丙胺 (e03) 的C-N偶联反应进行的E0303-1R的合成

[1213] 【化学式144】

[1214]

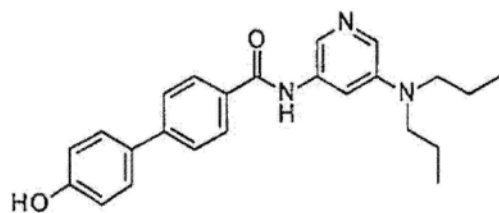


[1215] 在氮气氛围下,向0.6mL的玻璃小瓶中加入化合物B01-1R (0.195mmol/g, 20mg, 0.0039mmol) 和DMPPr (0.4mL), 在室温下振荡1小时。加入二丙胺 (e03) (10.7μL, 0.078mmol) 和 (tBu) PhCPhos Pd G4 (0.6mg, 0.00078mmol)。加入P2tBu/THF溶液 (2M, 58.5μL, 0.117mmol), 在室温下振荡24小时。

[1216] 将反应液和固相的悬浮液转移到过滤器上, 用DMF (0.1mL) 清洗3次, 用MeOH (0.1mL) 清洗3次, 用DCM (0.1mL) 清洗3次后, 在包含0.02M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液 (0.05mL) 中浸渍2分钟。过滤后, 将固相用DMF (0.05mL) 清洗, 向滤液中加入MeCN (0.25mL), 制备LC样品, 进行LCMS测定。其结果是, 观测到目标物E0303为89.6%, H体 (C03) 为3.9%。

[1217] 【化学式145】

[1218]



化合物 E0303

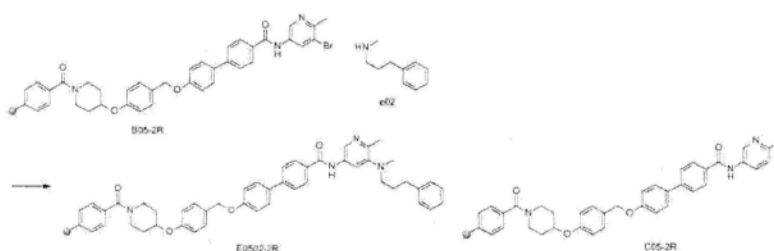
[1219] LRMS:  $m/z$  390  $[M+H]^+$

[1220] 保留时间: 0.825分钟 (分析条件FA05-1, 299nm)。

[1221] 实施例3-4-13: 通过化合物B05-2R与N-甲基-3-苯基丙胺 (e02) 的C-N偶联反应进行的E0502-2R的合成

[1222] 【化学式146】

[1223]

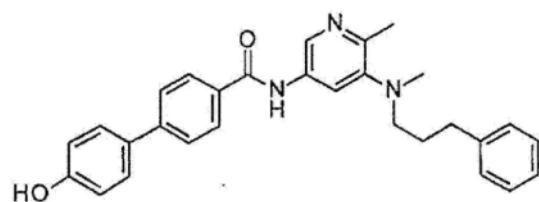


[1224] 在氮气氛围下, 向0.6mL的玻璃小瓶中加入化合物B05-2R (0.194mmol/g, 20mg, 0.0039mmol) 和DMPPr (0.4mL), 在室温下振荡1小时。加入N-甲基-3-苯基丙胺 (e02) (11.6mg, 0.078mmol) 和 (tBu) PhCPhos Pd G4 (0.6mg, 0.00078mmol)。加入P2tBu/THF溶液 (2M, 58.2μL, 0.116mmol), 在室温下振荡24小时。

[1225] 将反应液和固相的悬浮液转移到过滤器上, 用DMF (0.1mL) 清洗3次, 用MeOH (0.1mL) 清洗3次, 用DCM (0.1mL) 清洗3次后, 在包含0.02M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液 (0.05mL) 中浸渍2分钟。过滤后, 将固相用DMF (0.05mL) 清洗, 向滤液中加入MeCN (0.25mL), 制备LC样品, 进行LCMS测定。其结果是, 观测到目标物E0502为87.2%, H体 (C05) 为4.4%。

[1226] 【化学式147】

[1227]



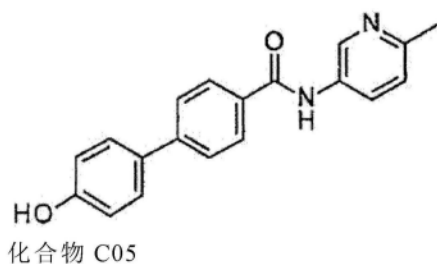
化合物 E0502

[1228] LRMS:  $m/z$  452  $[M+H]^+$

[1229] 保留时间: 0.897分钟 (分析条件FA05-1, 299nm)。

[1230] 【化学式148】

[1231]

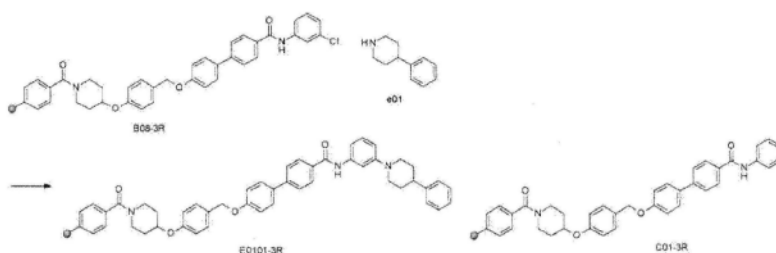
[1232] LRMS:  $m/z$  305  $[M+H]^+$ 

[1233] 保留时间: 0.605分钟 (分析条件FA05-1, 299nm)。

[1234] 实施例3-4-14: 通过化合物B08-3R与4-苯基哌啶 (e01) 的C-N偶联反应进行的E0101-3R的合成

[1235] 【化学式149】

[1236]

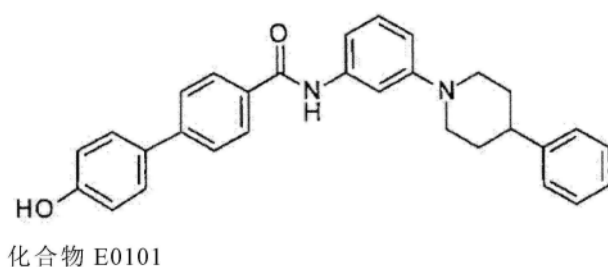


[1237] 在氮气氛围下, 向0.6mL的玻璃小瓶中加入化合物B08-3R (0.197mmol/g, 15mg, 0.0029mmol) 和4-苯基哌啶 (e01) (4.8mg, 0.030mmol) 的DMPPr溶液 (0.3mL), 在室温下振荡1小时。加入RuPhos Pd G4 (0.5mg, 0.00059mmol)。加入P2tBu/THF溶液 (2M, 22.5μL, 0.045mmol), 在80℃下振荡24小时。

[1238] 将反应液和固相的悬浮液转移到过滤器上, 用DMF (0.1mL) 清洗3次, 用MeOH (0.1mL) 清洗3次, 用DCM (0.1mL) 清洗3次后, 在10%的TFA/DCM溶液 (0.05mL) 中浸渍1分钟。过滤后, 将固相用DMF (0.05mL) 清洗, 向滤液中加入MeCN (0.25mL), 制备LC样品, 进行LCMS测定。其结果是, 观测到目标物E0101为51.2%, H体 (C01) 为7.5%, 原料 (B08) 为39.8%。

[1239] 【化学式150】

[1240]

[1241] LRMS:  $m/z$  449  $[M+H]^+$ 

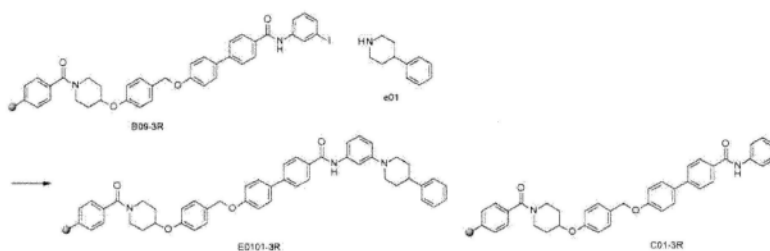
[1242] 保留时间: 0.999分钟 (分析条件FA05-1, 299nm)

[1243] 保留时间: 2.397分钟 (分析条件FA05-long, 299nm)。

[1244] 实施例3-4-15: 通过化合物B09-3R与4-苯基哌啶 (e01) 的C-N偶联反应进行的E0101-3R的合成

[1245] 【化学式151】

[1246]



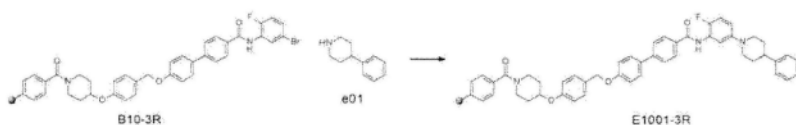
[1247] 在氮气氛下,向0.6mL的玻璃小瓶中加入化合物B09-3R (0.193mmol/g, 15mg, 0.0029mmol) 和4-苯基哌啶 (e01) (4.8mg, 0.030mmol) 的DMPPr溶液 (0.3mL), 在室温下振荡1小时。加入混合有 $\text{Pd}_2\text{dba}_3\text{CHCl}_3$  (0.025M, 0.0012mmol) 和 (tBu) PhCPhos (0.1M, 0.0003mmol) 的DMPPr溶液 (向DMPPr中加入2种化合物, 用干燥器加热1分钟左右来制备) (12.0 $\mu\text{L}$ )。加入P2tBu/THF溶液 (2M, 22.5 $\mu\text{L}$ , 0.045mmol), 在80 $^\circ\text{C}$ 下振荡24小时。

[1248] 将反应液和固相的悬浮液转移到过滤器上, 用DMF (0.1mL) 清洗3次, 用MeOH (0.1mL) 清洗3次, 用DCM (0.1mL) 清洗3次后, 在TFA/HFIP/DCM=2/9/9 (0.05mL) 中浸渍1分钟。过滤后, 将固相用DMF (0.05mL) 清洗, 向滤液中加入MeCN (0.25mL), 制备LC样品, 进行LCMS测定。其结果是, 观测到目标物E0101为71.3%, H体 (C01) 为12.6%。

[1249] 实施例3-4-16: 通过化合物B10-3R与4-苯基哌啶 (e01) 的C-N偶联反应进行的E1001-3R的合成

[1250] 【化学式152】

[1251]

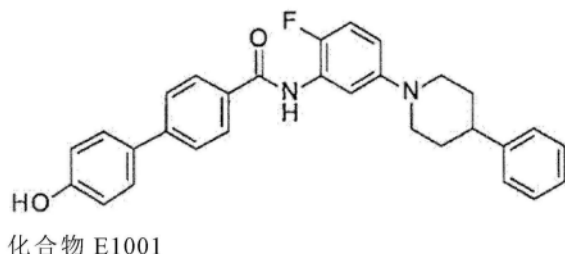


[1252] 在氮气氛下,向0.6mL的玻璃小瓶中加入化合物B10-3R (0.194mmol/g, 15mg, 0.0029mmol) 和4-苯基哌啶 (e01) (4.8mg, 0.030mmol) 的DMPPr溶液 (0.3mL), 在室温下振荡1小时。加入混合有 $\text{Pd}_2\text{dba}_3\text{CHCl}_3$  (0.025M, 0.0012mmol) 和 (tBu) PhCPhos (0.1M, 0.0003mmol) 的DMPPr溶液 (向DMPPr中加入2种化合物, 用干燥器加热1分钟左右来制备) (12.0 $\mu\text{L}$ )。加入P2tBu/THF溶液 (2M, 22.5 $\mu\text{L}$ , 0.045mmol), 在80 $^\circ\text{C}$ 下振荡24小时。

[1253] 将反应液和固相的悬浮液转移到过滤器上, 用DMF (0.1mL) 清洗3次, 用MeOH (0.1mL) 清洗3次, 用DCM (0.1mL) 清洗3次后, 在TFA/HFIP/DCM=2/9/9 (0.05mL) 中浸渍1分钟。过滤后, 将固相用DMF (0.05mL) 清洗, 向滤液中加入MeCN (0.25mL), 制备LC样品, 进行LCMS测定。其结果是, 观测到目标物E1001为90.8%。

[1254] 【化学式153】

[1255]

[1256] LRMS: m/z 467 [M+H]<sup>+</sup>

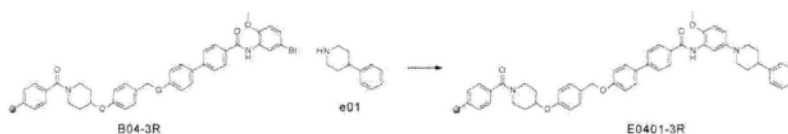
[1257] 保留时间: 1.060分钟 (分析条件FA05-1, 299nm)。

[1258] 实施例3-4-17: 通过化合物B04-3R与4-苯基哌啶 (e01) 的C-N偶联反应进行的

## E0401-3R的合成

[1259] 【化学式154】

[1260]

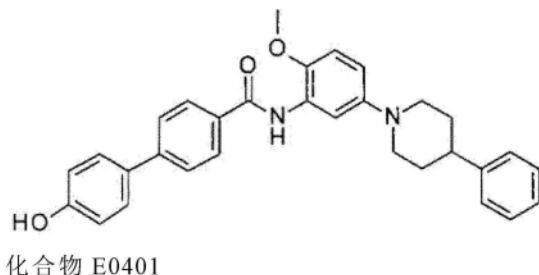


[1261] 在氮气氛围下,向0.6mL的玻璃小瓶中加入化合物B04-3R (0.194mmol/g, 15mg, 0.0029mmol) 和4-苯基哌啶 (e01) (4.8mg, 0.030mmol) 的DMPR溶液 (0.3mL), 在室温下振荡1小时。加入混合有 $\text{Pd}_2\text{dba}_3\text{CHCl}_3$  (0.025M, 0.0012mmol) 和 (tBu) PhCPhos (0.1M, 0.0003mmol) 的DMPR溶液 (向DMPR中加入2种化合物, 用干燥器加热1分钟左右来制备) (12.0 $\mu\text{L}$ )。加入P2tBu/THF溶液 (2M, 22.5 $\mu\text{L}$ , 0.045mmol), 在80℃下振荡24小时。

[1262] 将反应液和固相的悬浮液转移到过滤器上, 用DMF (0.1mL) 清洗3次, 用MeOH (0.1mL) 清洗3次, 用DCM (0.1mL) 清洗3次后, 在TFA/HFIP/DCM=2/9/9 (0.05mL) 中浸渍1分钟。过滤后, 将固相用DMF (0.05mL) 清洗, 向滤液中加入MeCN (0.25mL), 制备LC样品, 进行LCMS测定。其结果是, 观测到目标物E0401为94.7%。

[1263] 【化学式155】

[1264]

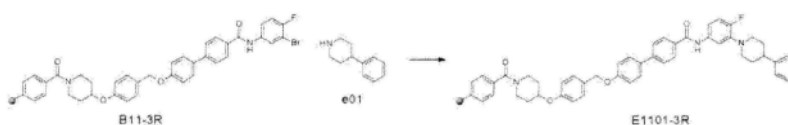
[1265] LRMS: m/z 479 [M+H]<sup>+</sup>

[1266] 保留时间: 0.875分钟 (分析条件FA05-1, 299nm)。

[1267] 实施例3-4-18: 通过化合物B11-3R与4-苯基哌啶 (e01) 的C-N偶联反应进行的E1101-3R的合成

[1268] 【化学式156】

[1269]

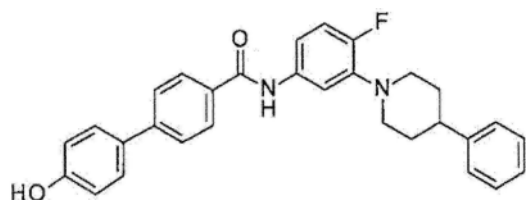


[1270] 在氮气氛围下,向0.6mL的玻璃小瓶中加入化合物B11-3R (0.194mmol/g, 15mg, 0.0029mmol) 和4-苯基哌啶 (e01) (4.8mg, 0.030mmol) 的DMPR溶液 (0.3mL), 在室温下振荡1小时。加入混合有 $\text{Pd}_2\text{dba}_3\text{CHCl}_3$  (0.025M, 0.0012mmol) 和 (tBu) PhCPhos (0.1M, 0.0003mmol) 的DMPR溶液 (向DMPR中加入2种化合物, 用干燥器加热1分钟左右来制备) (12.0 $\mu\text{L}$ )。加入P2tBu/THF溶液 (2M, 22.5 $\mu\text{L}$ , 0.045mmol), 在80℃下振荡24小时。

[1271] 将反应液和固相的悬浮液转移到过滤器上, 用DMF (0.1mL) 清洗3次, 用MeOH (0.1mL) 清洗3次, 用DCM (0.1mL) 清洗3次后, 在TFA/HFIP/DCM=2/9/9 (0.05mL) 中浸渍1分钟。过滤后, 将固相用DMF (0.05mL) 清洗, 向滤液中加入MeCN (0.25mL), 制备LC样品, 进行LCMS测定。其结果是, 观测到目标物E1101为92.2%。

[1272] 【化学式157】

[1273]



化合物 E1101

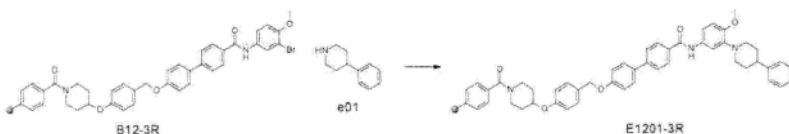
[1274] LRMS:  $m/z$  467  $[M+H]^+$ 

[1275] 保留时间: 1.219分钟(分析条件FA05-1, 299nm)。

[1276] 实施例3-4-19: 通过化合物B12-3R与4-苯基哌啶(e01)的C-N偶联反应进行的E1201-3R的合成

[1277] 【化学式158】

[1278]

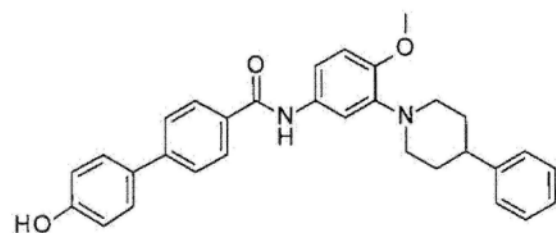


[1279] 在氮气氛围下, 向0.6mL的玻璃小瓶中加入化合物B12-3R (0.194mmol/g, 15mg, 0.0029mmol) 和4-苯基哌啶(e01) (4.8mg, 0.030mmol) 的DMPR溶液(0.3mL), 在室温下振荡1小时。加入混合有 $Pd_2dba_3CHCl_3$  (0.025M, 0.0012mmol) 和 (tBu) PhCPhos (0.1M, 0.0003mmol) 的DMPR溶液(向DMPR中加入2种化合物, 用干燥器加热1分钟左右来制备) (12.0 $\mu$ L)。加入P2tBu/THF溶液(2M, 22.5 $\mu$ L, 0.045mmol), 在80 $^{\circ}C$ 下振荡24小时。

[1280] 将反应液和固相的悬浮液转移到过滤器上, 用DMF (0.1mL) 清洗3次, 用MeOH (0.1mL) 清洗3次, 用DCM (0.1mL) 清洗3次后, 在TFA/HFIP/DCM=2/9/9 (0.05mL) 中浸渍1分钟。过滤后, 将固相用DMF (0.05mL) 清洗, 向滤液中加入MeCN (0.25mL), 制备LC样品, 进行LCMS测定。其结果是, 观测到目标物E1201为97.7%。

[1281] 【化学式159】

[1282]



化合物 E1201

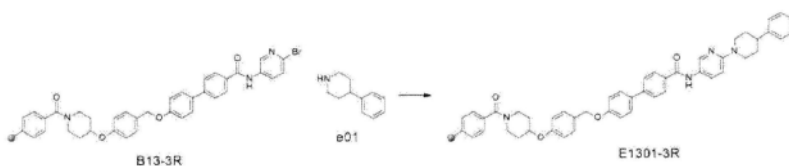
[1283] LRMS:  $m/z$  479  $[M+H]^+$ 

[1284] 保留时间: 0.867分钟(分析条件FA05-1, 299nm)。

[1285] 实施例3-4-20: 通过化合物B13-3R与4-苯基哌啶(e01)的C-N偶联反应进行的E1301-3R的合成

[1286] 【化学式160】

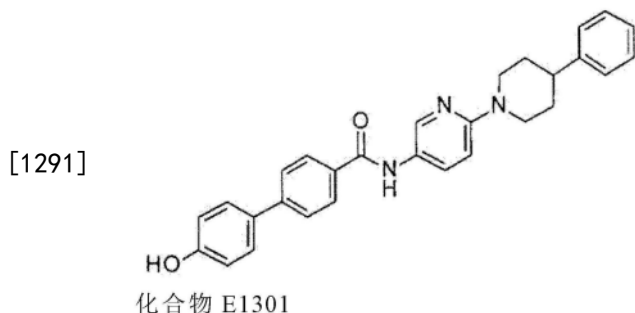
[1287]



[1288] 在氮气氛下,向0.6mL的玻璃小瓶中加入化合物B13-3R (0.195mmol/g,15mg, 0.0029mmol)和4-苯基哌啶(e01) (4.8mg,0.030mmol)的DMPPr溶液(0.3mL),在室温下振荡1小时。加入混合有Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub> (0.025M,0.0012mmol)和(tBu)PhCPhos (0.1M,0.0003mmol)的DMPPr溶液(向DMPPr中加入2种化合物,用干燥器加热1分钟左右来制备) (12.0μL)。加入P2tBu/THF溶液(2M,22.5μL,0.045mmol),在80℃下振荡24小时。

[1289] 将反应液和固相的悬浮液转移到过滤器上,用DMF (0.1mL)清洗3次,用MeOH (0.1mL)清洗3次,用DCM (0.1mL)清洗3次后,在TFA/HFIP/DCM=2/9/9 (0.05mL)中浸渍1分钟。过滤后,将固相用DMF (0.05mL)清洗,向滤液中加入MeCN (0.25mL),制备LC样品,进行LCMS测定。其结果是,观测到目标物E1301为88.6%。

[1290] 【化学式161】

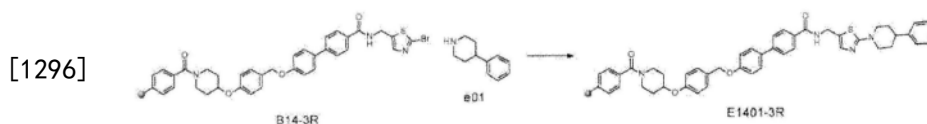


[1292] LRMS:m/z 450 [M+H]<sup>+</sup>

[1293] 保留时间:0.840分钟(分析条件FA05-1,299nm)。

[1294] 实施例3-4-21:通过化合物B14-3R与4-苯基哌啶(e01)的C-N偶联反应进行的E1401-3R的合成

[1295] 【化学式162】

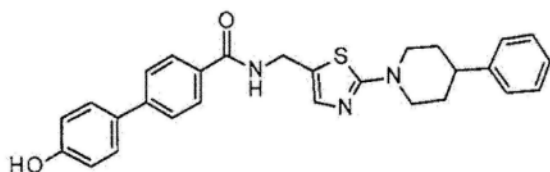


[1297] 在氮气氛下,向0.6mL的玻璃小瓶中加入化合物B14-3R (0.194mmol/g,15mg, 0.0029mmol)和4-苯基哌啶(e01) (4.8mg,0.030mmol)的DMPPr溶液(0.3mL),在室温下振荡1小时。加入混合有Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub> (0.025M,0.0012mmol)和(tBu)PhCPhos (0.1M,0.0003mmol)的DMPPr溶液(向DMPPr中加入2种化合物,用干燥器加热1分钟左右来制备) (12.0μL)。加入P2tBu/THF溶液(2M,22.5μL,0.045mmol),在80℃下振荡24小时。

[1298] 将反应液和固相的悬浮液转移到过滤器上,用DMF (0.1mL)清洗3次,用MeOH (0.1mL)清洗3次,用DCM (0.1mL)清洗3次后,在TFA/HFIP/DCM=2/9/9 (0.05mL)中浸渍1分钟。过滤后,将固相用DMF (0.05mL)清洗,向滤液中加入MeCN (0.25mL),制备LC样品,进行LCMS测定。其结果是,观测到目标物E1401为79.0%。

[1299] 【化学式163】

[1300]



化合物 E1401

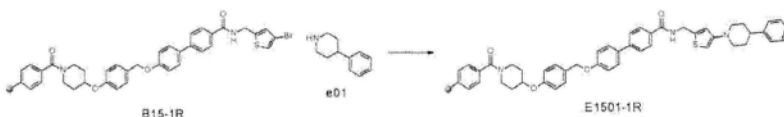
[1301] LRMS:  $m/z$  470  $[M+H]^+$ 

[1302] 保留时间: 0.848分钟 (分析条件FA05-1, 299nm)。

[1303] 实施例3-4-22: 通过化合物B15-1R与4-苯基哌啶 (e01) 的C-N偶联反应进行的E1501-1R的合成

[1304] 【化学式164】

[1305]

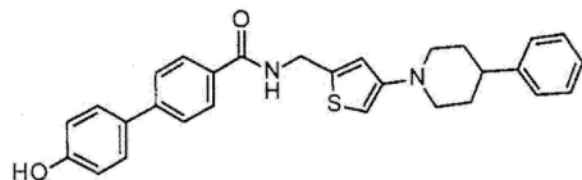


[1306] 在氮气氛围下, 向0.6mL的玻璃小瓶中加入化合物B15-1R (0.194mmol/g, 15mg, 0.0029mmol) 和4-苯基哌啶 (e01) (4.8mg, 0.030mmol) 的DMPR溶液 (0.3mL), 在室温下振荡1小时。加入混合有 $Pd_2dba_3CHCl_3$  (0.025M, 0.0012mmol) 和 (tBu) PhCPhos (0.1M, 0.0003mmol) 的DMPR溶液 (向DMPR中加入2种化合物, 用干燥器加热1分钟左右来制备) (12.0 $\mu$ L)。加入P2tBu/THF溶液 (2M, 22.5 $\mu$ L, 0.045mmol), 在80 $^{\circ}C$ 下振荡24小时。

[1307] 将反应液和固相的悬浮液转移到过滤器上, 用DMF (0.1mL) 清洗3次, 用MeOH (0.1mL) 清洗3次, 用DCM (0.1mL) 清洗3次后, 在TFA/HFIP/DCM=2/9/9 (0.05mL) 中浸渍1分钟。过滤后, 将固相用DMF (0.05mL) 清洗, 向滤液中加入MeCN (0.25mL), 制备LC样品, 进行LCMS测定。其结果是, 观测到目标物E1501为62.4%。

[1308] 【化学式165】

[1309]



化合物 E1501

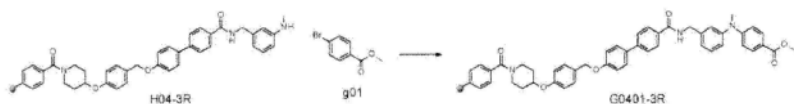
[1310] LRMS:  $m/z$  469  $[M+H]^+$ 

[1311] 保留时间: 0.976分钟 (分析条件FA05-1, 299nm)。

[1312] 实施例3-4-23: 通过化合物H04-3R与4-溴苯甲酸甲酯 (g01) 的C-N偶联反应进行的G0401-3R的合成

[1313] 【化学式166】

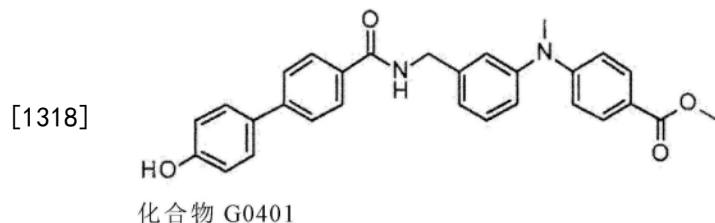
[1314]



[1315] 在氮气氛围下, 向0.6mL的玻璃小瓶中加入化合物H04-3R (0.196mmol/g, 15mg, 0.0029mmol) 和4-溴苯甲酸甲酯 (g01) (6.3mg, 0.029mmol) 和DMPR (0.3mL), 在室温下振荡1小时。加入RuPhos Pd G4 (2.5mg, 0.0029mmol) 和BTTP (13.5 $\mu$ L, 0.044mmol), 在80 $^{\circ}C$ 下振荡24小时。

[1316] 将反应液和固相的悬浮液转移到过滤器上,用DMF (0.1mL) 清洗3次,用MeOH (0.1mL) 清洗3次,用DCM (0.1mL) 清洗3次后,在包含0.02M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液 (0.05mL) 中浸渍1分钟。过滤后,将固相用DMF (0.05mL) 清洗,向滤液中加入MeCN (0.25mL),制备LC样品,进行LCMS测定。其结果是,观测到目标物G0401为92.9%。

[1317] 【化学式167】

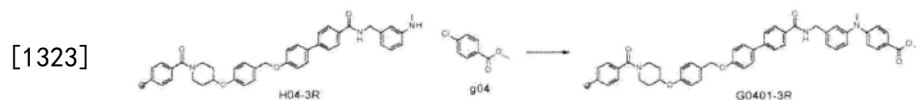


[1319] LRMS:  $m/z$  467  $[M+H]^+$

[1320] 保留时间:1.133分钟(分析条件FA05-1,299nm)。

[1321] 实施例3-4-24:通过化合物H04-3R与4-氯苯甲酸甲酯(g04)的CN偶联反应进行的G0401-3R的合成

[1322] 【化学式168】

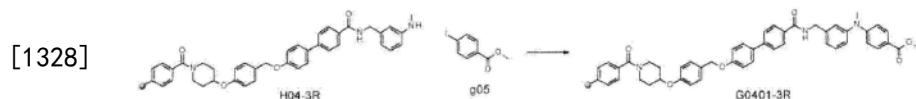


[1324] 在氮气氛下,向0.6mL的玻璃小瓶中加入化合物H04-3R (0.196mmol/g,15mg,0.0029mmol)和4-氯苯甲酸甲酯(g04) (5.0mg,0.029mmol)和DMPPr (0.3mL),在室温下振荡1小时。加入RuPhos Pd G4 (2.5mg,0.0029mmol)和BTTP (13.5μL,0.044mmol),在80℃下振荡24小时。

[1325] 将反应液和固相的悬浮液转移到过滤器上,用DMF (0.1mL) 清洗3次,用MeOH (0.1mL) 清洗3次,用DCM (0.1mL) 清洗3次后,在包含0.02M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液 (0.05mL) 中浸渍1分钟。过滤后,将固相用DMF (0.05mL) 清洗,向滤液中加入MeCN (0.25mL),制备LC样品,进行LCMS测定。其结果是,观测到目标物G0401为90.3%。

[1326] 实施例3-4-25:通过化合物H04-3R与4-碘苯甲酸甲酯(g05)的C-N偶联反应进行的G0401-3R的合成

[1327] 【化学式169】

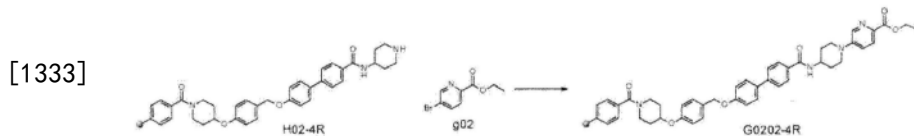


[1329] 在氮气氛下,向0.6mL的玻璃小瓶中加入化合物H04-3R (0.196mmol/g,15mg,0.0029mmol)和4-碘苯甲酸甲酯(g05) (7.7mg,0.029mmol)和DMPPr (0.3mL),在室温下振荡1小时。加入RuPhos Pd G4 (2.5mg,0.0029mmol)和BTTP (13.5μL,0.044mmol),在80℃下振荡24小时。

[1330] 将反应液和固相的悬浮液转移到过滤器上,用DMF (0.1mL) 清洗3次,用MeOH (0.1mL) 清洗3次,用DCM (0.1mL) 清洗3次后,在包含0.02M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液 (0.05mL) 中浸渍1分钟。过滤后,将固相用DMF (0.05mL) 清洗,向滤液中加入MeCN (0.25mL),制备LC样品,进行LCMS测定。其结果是,观测到目标物G0401为89.8%。

[1331] 实施例3-4-26:通过化合物H02-4R与4-溴吡啶甲酸乙酯(g02)的C-N偶联反应进行的G0202-4R合成

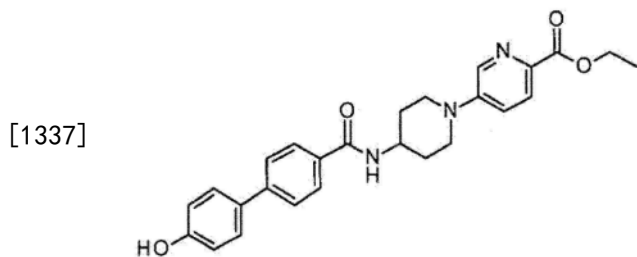
[1332] 【化学式170】



[1334] 在氮气氛下,向0.6mL的玻璃小瓶中加入化合物H02-4R (0.198mmol/g,15mg,0.0030mmol)和5-溴吡啶甲酸乙酯(g02) (6.8mg,0.030mmol)和DMPr (0.3mL),在室温下振荡1小时。加入RuPhos Pd G4 (2.5mg,0.0030mmol)和BTTP (13.6μL,0.045mmol),在80℃下振荡24小时。

[1335] 将反应液和固相的悬浮液转移到过滤器上,用DMF (0.1mL)清洗3次,用MeOH (0.1mL)清洗3次,用DCM (0.1mL)清洗3次后,在包含0.02M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液 (0.05mL)中浸渍1分钟。过滤后,将固相用DMF (0.05mL)清洗,向滤液中加入MeCN (0.25mL),制备LC样品,进行LCMS测定。其结果是,观测到目标物G0202为89.5%。

[1336] 【化学式171】



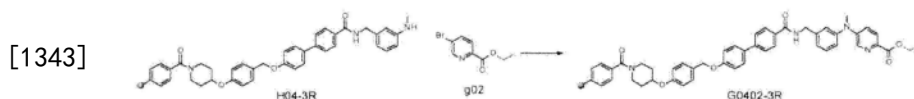
[1338] 化合物G0202

[1339] LRMS:m/z 446 [M+H]<sup>+</sup>

[1340] 保留时间:0.880分钟(分析条件FA05-1,299nm)。

[1341] 实施例3-4-27:通过化合物H04-3R与5-溴吡啶甲酸乙酯(g02)的C-N偶联反应进行的G0402-3R的合成

[1342] 【化学式172】

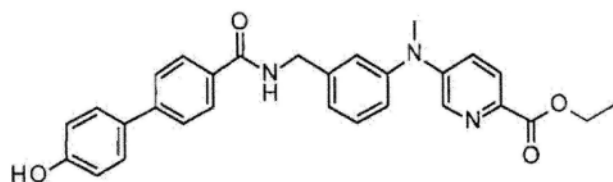


[1344] 在氮气氛下,向0.6mL的玻璃小瓶中加入化合物H04-3R (0.196mmol/g,15mg,0.0029mmol)和5-溴吡啶甲酸乙酯(g02) (6.8mg,0.029mmol)和DMPr (0.3mL),在室温下振1小时。加入RuPhos Pd G4 (2.5mg,0.0029mmol)和BTTP (13.5μL,0.044mmol),在80℃下振荡24小时。

[1345] 将反应液和固相的悬浮液转移到过滤器上,用DMF (0.1mL)清洗3次,用MeOH (0.1mL)清洗3次,用DCM (0.1mL)清洗3次后,在包含0.02M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液 (0.05mL)中浸渍1分钟。过滤后,将固相用DMF (0.05mL)清洗,向滤液中加入MeCN (0.25mL),制备LC样品,进行LCMS测定。其结果是,观测到目标物G0402为87.0%。

[1346] 【化学式173】

[1347]



化合物 G0402

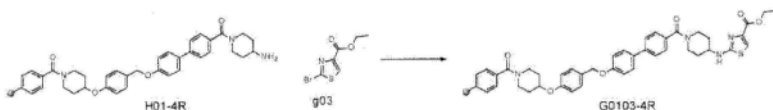
[1348] LRMS:  $m/z$  482  $[M+H]^+$ 

[1349] 保留时间: 0.983分钟 (分析条件FA05-1, 299nm)。

[1350] 实施例3-4-28: 通过化合物H01-4R与2-溴噻唑-4-甲酸乙酯(g03)的C-N偶联反应进行G0103-4R合成

[1351] 【化学式174】

[1352]

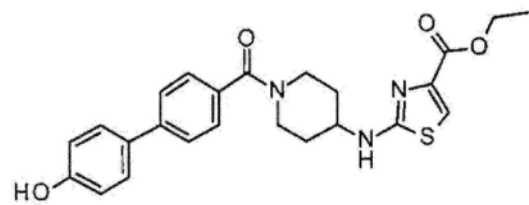


[1353] 在氮气氛围下, 向0.6mL的玻璃小瓶中加入化合物H01-4R (0.198mmol/g, 15mg, 0.0030mmol) 和2-溴噻唑-4-甲酸乙酯(g03) (7.0mg, 0.030mmol) 和DMP (0.3mL), 在室温下振荡1小时。加入tBuXPhos Pd G4 (2.5mg, 0.0030mmol) 和BTPP (13.6μL, 0.045mmol), 在80℃下振荡24小时。

[1354] 将反应液和固相的悬浮液转移到过滤器上, 用DMF (0.1mL) 清洗3次, 用MeOH (0.1mL) 清洗3次, 用DCM (0.1mL) 清洗3次后, 在包含0.02M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液 (0.05mL) 中浸渍1分钟。过滤后, 将固相用DMF (0.05mL) 清洗, 向滤液中加入MeCN (0.25mL), 制备LC样品, 进行LCMS测定。其结果是, 观测到目标物G0103为89.5%。

[1355] 【化学式175】

[1356]



化合物 G0103

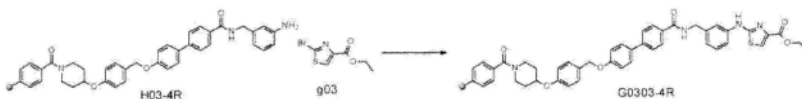
[1357] LRMS:  $m/z$  452  $[M+H]^+$ 

[1358] 保留时间: 0.919分钟 (分析条件FA05-1, 299nm)。

[1359] 实施例3-4-29: 通过化合物H03-4R与2-溴噻唑-4-甲酸乙酯(g03)的C-N偶联反应进行的G0303-4R合成

[1360] 【化学式176】

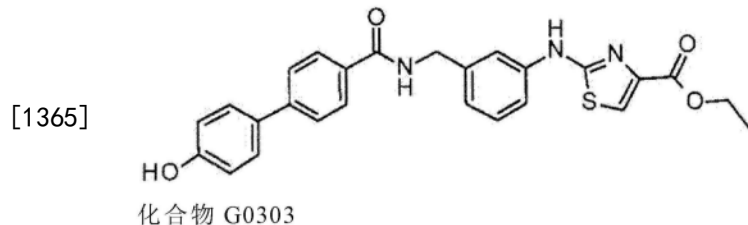
[1361]



[1362] 在氮气氛围下, 向0.6mL的玻璃小瓶中加入化合物H03-4R (0.197mmol/g, 15mg, 0.0030mmol) 和2-溴噻唑-4-甲酸乙酯(g03) (7.0mg, 0.030mmol) 和DMP (0.3mL), 在室温下振荡1小时。加入tBuXPhos Pd G4 (2.4mg, 0.0030mmol) 和BTPP (13.6μL, 0.045mmol), 在80℃下振荡24小时。

[1363] 将反应液和固相的悬浮液转移到过滤器上,用DMF (0.1mL) 清洗3次,用MeOH (0.1mL) 清洗3次,用DCM (0.1mL) 清洗3次后,在包含0.02M五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液 (0.05mL) 中浸渍1分钟。过滤后,将固相用DMF (0.05mL) 清洗,向滤液中加入MeCN (0.25mL),制备LC样品,进行LCMS测定。其结果是,观测到目标物G0303为87.6%。

[1364] 【化学式177】



[1366] LRMS:  $m/z$  474  $[M+H]^+$

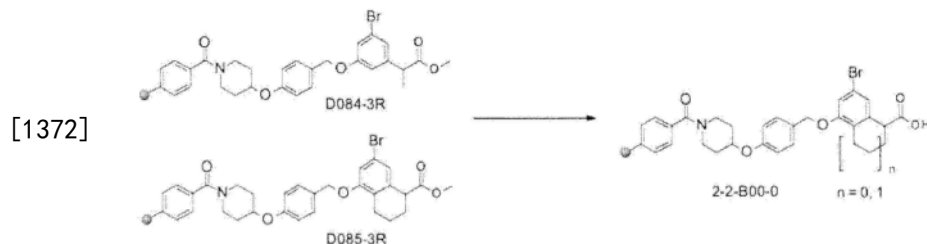
[1367] 保留时间:1.001分钟(分析条件FA05-1,299nm)。

[1368] 实施例5:针对混合物的Pd偶联条件的应用

[1369] 实施例5-1:基质混合物的合成

[1370] 实施例5-1-1:混合物2-2-B00-0的合成

[1371] 【化学式178】



[1373] D084-3R和D085-3R可以使用另行制备的2-(3-溴-5-((4-(哌啶-4-基氧基)苄基)氧基)苯基)丙酸甲酸和7-溴-5-((4-(哌啶-4-基氧基)苄基)氧基)-1,2,3,4-四氢萘-1-甲酸甲酸,在与实施例1-2-1中记载的条件同样的条件下制备。

[1374] 向200mL的带过滤器的柱中加入化合物D084-3R (3.2g, 0.200mmol/g) 和化合物D085-3R (3.2g, 0.200mmol/g)、NMP (90mL), tAmy10H (25.6mL)。盖上盖子以使反应液不泄漏,在室温下振荡5分钟。加入TBAOH水溶液 (1M, 256mL, 2.56mmol)。盖上盖子以使反应液不泄漏,在室温下振荡1小时。将反应液和固相的悬浮液用柱的过滤器过滤,用NMP/水=1/1 (128mL) 清洗3次,用NMP (128mL) 清洗3次,用混合有四丁基硫酸氢铵和2,6-二叔丁基吡啶的NMP溶液 (均为0.05M, 128mL) 清洗3次,用NMP (128mL) 清洗3次,用MeOH (128mL) 清洗3次,用DCM (128mL) 清洗3次,用庚烷 (128mL) 清洗3次,使所得到的固相在减压下干燥,得到了混合物2-2-B00-0 (6.81g, 0.201mmol/g)。

[1375] 混合物2-2-B00-0中所含的化合物如[表5-1-1]所示。在[表5-1-1]中,由ID表示混合物中所含的各个化合物,通过表示混合物的结构式中的对应的n数来表示结构。即,化合物2-2-B00-0-0001的n数为0,表示化合物D084-3R,化合物2-2-B00-0-0002的n数为1,表示化合物D085-3R。

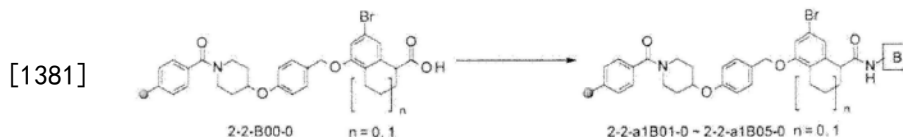
[1376] 【表23】

[1377] [表5-1-1]混合物2-2-B00-0中所含的化合物

|        |                |    |
|--------|----------------|----|
| [1378] | ID             | 0数 |
|        | 2-2-B00-0-0001 | 0  |
|        | 2-2-B00-0-0002 | 1  |

[1379] 实施例5-1-2:混合物2-2-a1B01-0~2-2-a1B05-0的合成

[1380] 【化学式179】



[1382] 向5个20mL的带过滤器的柱中加入混合物2-2-B00-0 (1.28g, 0.201mmol/g) 和DCM (15.4mL)。将表5-1-2-0中记载的胺 (1.80mmol) 分别加入到各柱中, 盖上盖子以使反应液不泄漏, 在室温下振荡1小时。加入混合有PipClU和NMI的MeCN溶液 (均为1M, 0.013mL, 0.770mmol)。盖上盖子以使反应液不泄漏, 在室温下振荡2小时。

[1383] 将反应液和固相的悬浮液用柱的过滤器过滤, 用NMP/水=1/1 (25mL) 清洗3次, 用NMP (25mL) 清洗3次, 用MeOH (25mL) 清洗3次, 用DCM (25mL) 清洗3次, 用庚烷 (25mL) 清洗1次, 将所得到的固相在减压下干燥, 得到了表5-1-2-0中记载的混合物。

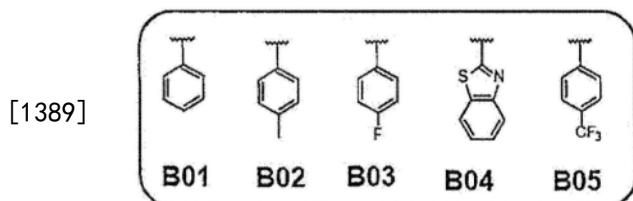
[1384] 【表24】

[1385] [表5-1-2-0]

| 胺的<br>化合物编号 | 胺的化合物名       | 使用量      | 所得到的<br>混合物的编号 |
|-------------|--------------|----------|----------------|
| e17         | 苯胺           | 0.164 mL | 2-2-a1B01-0    |
| e18         | 4-甲基苯胺       | 0.193 g  | 2-2-a1B02-0    |
| e19         | 4-氟苯胺        | 0.170 mL | 2-2-a1B03-0    |
| e20         | 1,3-苯并噻唑-2-胺 | 0.270 g  | 2-2-a1B04-0    |
| e21         | 4-(三氟甲基)苯胺   | 0.226 mL | 2-2-a1B05-0    |

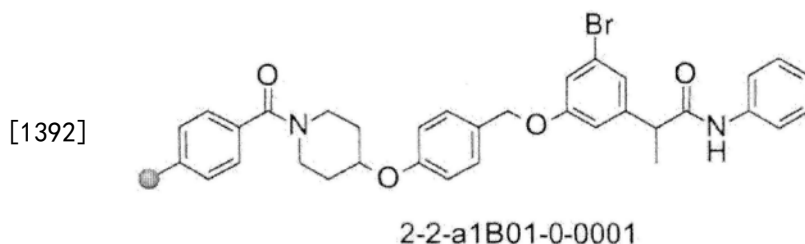
[1387] 混合物2-2-a1B01-0~2-2-a1B05-0中所含的化合物如[表5-1-2-1]~[表5-1-2-5]所示。在[表5-1-2-1]~[表5-1-2-5]中, 由ID表示混合物中所含的各个化合物, 由符号表示混合物的结构式中的对应的n数和B部分, 由此表示结构。除非另有说明, 否则本说明书中与B部分相关的符号与结构式的对应如下所示。

[1388] 【化学式180】



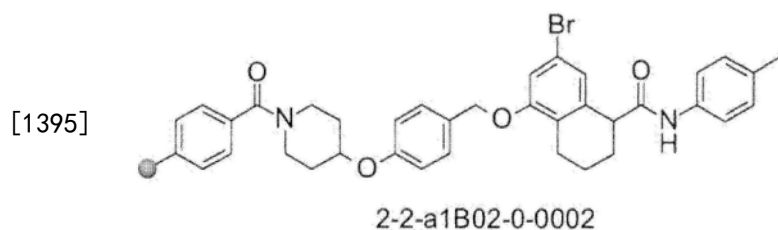
[1390] 例如, 化合物2-2-a1B01-0-0001的n数为0, B部分为B01, 表示以下的结构。

[1391] 【化学式1.81】



[1393] 另外,例如,化合物2-2-a1B02-0-0002的n数为1,B部分为B02,表示以下的结构。

[1394] 【化学式182】



[1396] 【表25】

[1397] [表5-1-2-1]混合物2-2-a1B01-0中所含的化合物

| ID               | n数 | B   |
|------------------|----|-----|
| 2-2-a1B01-0-0001 | 0  | B01 |
| 2-2-a1B01-0-0002 | 1  | B01 |

[1399] 【表26】

[1400] [表5-1-2-2]混合物2-2-a1B02-0中所含的化合物

| ID               | n数 | B   |
|------------------|----|-----|
| 2-2-a1B02-0-0001 | 0  | B02 |
| 2-2-a1B02-0-0002 | 1  | B02 |

[1402] 【表27】

[1403] [表5-1-2-3]混合物2-2-a1B03-0中所含的化合物

| ID               | n数 | B   |
|------------------|----|-----|
| 2-2-a1B03-0-0001 | 0  | B03 |
| 2-2-a1B03-0-0002 | 1  | B03 |

[1405] 【表28】

[1406] [表5-1-2-4]混合物2-2-a1B04-0中所含的化合物

| ID               | n数 | B   |
|------------------|----|-----|
| 2-2-a1B04-0-0001 | 0  | B04 |
| 2-2-a1B04-0-0002 | 1  | B04 |

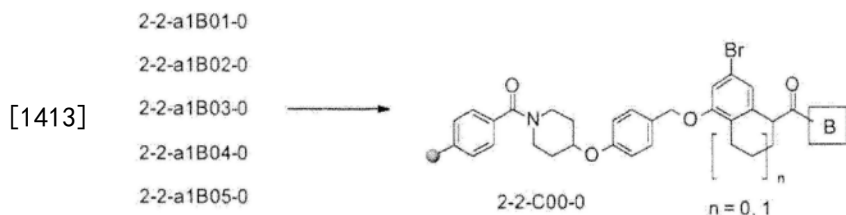
[1408] 【表29】

[1409] [表5-1-2-5]混合物2-2-a1B05-0中所含的化合物

| ID               | n数 | B   |
|------------------|----|-----|
| 2-2-a1B05-0-0001 | 0  | B05 |
| 2-2-a1B05-0-0002 | 1  | B05 |

[1411] 实施例5-1-3:混合物2-2-C00-0的制备

[1412] 【化学式183】



[1414] 向120mL的带过滤器的柱中加入[表5-1-3-0]中记载的5种混合物和DCM (70mL)。1分钟后,将溶剂与固相的悬浮液用柱的过滤器过滤,用庚烷 (70mL) 清洗1次,将所得到的固相在减压下干燥,得到了混合物2-2-C00-0 (3.67g, 0.196mmol/g)。

[1415] 【表30】

[1416] [表5-1-3-0]

[1417]

| 混合物          | 使用量    |
|--------------|--------|
| 2-2-a1B01-0  | 0.700g |
| 2-2-a1B02-0  | 0.700g |
| 2-2-a1B03-0  | 0.700g |
| [2-2-a1B04-0 | 0.700g |
| [2-2-a1B05-0 | 0.700g |

[1418] 混合物2-2-C00-0中所含的化合物如[表5-1-3-1]所示。在[表5-1-3-1]中,由ID表示混合物中所含的各个化合物,由符号表示混合物的结构式中的对应的n数和B部分,由此表示结构。B部分中的符号与结构式的对应如实施例5-1-2所示。

[1419] 【表31】

[1420] [表5-1-3-1]混合物2-2-C00-0中所含的化合物

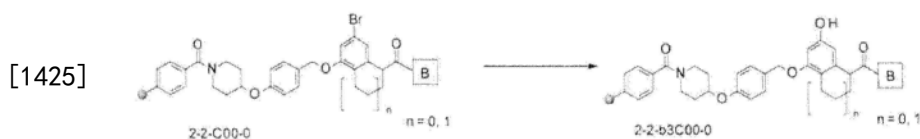
[1421]

| ID               | n数 | B   |
|------------------|----|-----|
| 2-2-a1B01-0-0001 | 0  | B01 |
| 2-2-a1B01-0-0002 | 1  | B01 |
| 2-2-a1B02-0-0001 | 0  | B02 |
| 2-2-a1B02-0-0002 | 1  | B02 |
| 2-2-a1B03-0-0001 | 0  | B03 |
| 2-2-a1B03-0-0002 | 1  | B03 |
| 2-2-a1B04-0-0001 | 0  | B04 |
| 2-2-a1B04-0-0002 | 1  | B04 |
| 2-2-a1B05-0-0001 | 0  | B05 |
| 2-2-a1B06-0-0002 | 1  | B06 |

[1422] 实施例5-2:针对混合物的Pd偶联条件的应用

[1423] 实施例5-2-1:通过混合物2-2-C00-0的羟基化进行的混合物2-2-b3C00-0的合成

[1424] 【化学式184】



[1426] 向15mL的玻璃小瓶中加入混合物2-2-C00-0 (550mg, 0.196mmol/g) 和DEAc (11.0mL)、水 (0.275mL, 15.3mmol), 在室温下振荡1小时。加入AdBrettPhos Pd G6 Br (21.0mg, 0.022mmol) 和BTMG (0.275mL, 1.38mmol), 在60℃下振荡15小时。

[1427] 将反应液和固相的悬浮液转移到带过滤器的柱中进行过滤, 用NMP (11mL) 清洗3次, 用N-乙酰基-L-半胱氨酸的NMP/水=5/1溶液 (0.2M, 11mL) 清洗3次, 用混合有四丁基硫酸氢铵和2,6-二叔丁基吡啶的NMP溶液 (均为0.05M, 11mL) 清洗3次, 用4-甲基吗啉的NMP溶液 (0.05M, 11mL) 清洗3次, 用NMP/水=1/1 (11mL) 清洗3次, 用NMP (11mL) 清洗3次, 用MeOH (11mL) 清洗3次, 用DCM (11mL) 清洗3次, 用庚烷 (11mL) 清洗1次, 使所得到的固相在减压下干燥, 得到了混合物2-2-b3C00-0。

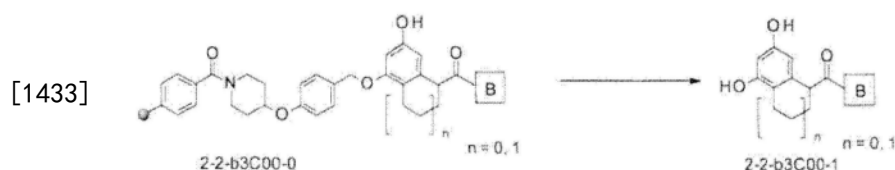
[1428] 2-2-b3C00-0中可包含的化合物如[表5-2-1-1]所示。在[表5-2-1-1]中, 由ID表示混合物中可包含的各个化合物, 由符号表示混合物的结构式中的对应的n数和B部分, 由此表示结构。B部分中的符号与结构式的对应如实施例5-1-2所示。

[1429] 【表32】

[1430] [表5-2-1-1]混合物2-2-b3C00-0中可包含的化合物

| ID               | n数 | B   |
|------------------|----|-----|
| 2-2-b3C00-0-0001 | 0  | B01 |
| 2-2-b3C00-0-0002 | 0  | B02 |
| 2-2-b3C00-0-0003 | 0  | B03 |
| 2-2-b3C00-0-0004 | 1  | B01 |
| 2-2-b3C00-0-0005 | 1  | B02 |
| 2-2-b3C00-0-0006 | 1  | B03 |
| 2-2-b3C00-0-0007 | 0  | B04 |
| 2-2-b3C00-0-0008 | 0  | B05 |
| 2-2-b3C00-0-0009 | 1  | B04 |
| 2-2-b3C00-0-0010 | 1  | B05 |

[1432] 【化学式185】



[1434] 在60℃下振荡了15小时的时刻, 将反应液和固相的悬浮液中的12μL转移到过滤器上, 用DMF (0.1mL) 清洗3次, 用MeOH (0.1mL) 清洗3次, 用DCM (0.1mL) 清洗3次后, 在五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液 (0.02M, 0.05mL) 中浸渍1分钟。过滤后, 将固相用DMF (0.05mL) 清洗, 向滤液中加入MeCN (0.25mL), 得到了混合物2-2-b3C00-1的溶液。通过进行该溶液的LCMS测定, 观测到所有来自[表5-2-1-2]所记载的混合物2-2-b3C00-1中可包含的化合物的m/z ([M+H]<sup>+</sup>)。在[表5-2-1-2]中, 由ID表示混合物中可包含的各个化合物, 由符号表示混合物的结构式中的对应的n数和B部分, 由此表示结构。根据该结果表明能够准确地合成[表5-2-1-1]中记载的混合物2-2-b3C00-0。

[1435] 【表33】

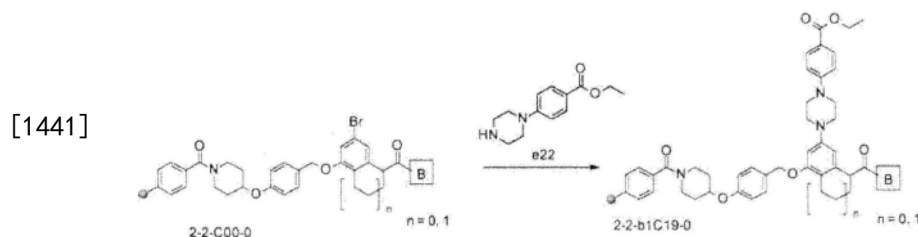
[1436] [表5-2-1-2]混合物2-2-b3C00-1中可包含的化合物

| [1437] | ID               | 精确质量    | m/z                    | n数 | B   |
|--------|------------------|---------|------------------------|----|-----|
|        | 2-2-b3C00-1-0001 | 257.105 | 258 [M+H] <sup>+</sup> | 0  | B01 |
|        | 2-2-b3C00-1-0002 | 271.121 | 272 [M+H] <sup>+</sup> | 0  | B02 |
|        | 2-2-b3C00-1-0003 | 275.096 | 276 [M+H] <sup>+</sup> | 0  | B03 |
|        | 2-2-b3C00-1-0004 | 283.121 | 284 [M+H] <sup>+</sup> | 1  | B01 |
|        | 2-2-b3C00-1-0005 | 297.136 | 298 [M+H] <sup>+</sup> | 1  | B02 |
|        | 2-2-b3C00-1-0006 | 301.111 | 302 [M+H] <sup>+</sup> | 1  | B03 |
|        | 2-2-b3C00-1-0007 | 314.073 | 215 [M+H] <sup>+</sup> | 0  | B04 |
|        | 2-2-b3C00-1-0008 | 325.093 | 326 [M+H] <sup>+</sup> | 0  | B05 |
|        | 2-2-b3C00-1-0009 | 340.088 | 341 [M+H] <sup>+</sup> | 1  | B04 |
|        | 2-2-b3C00-1-0010 | 351.108 | 352 [M+H] <sup>+</sup> | 1  | B05 |

[1438] 根据以上的结果表明,即使在基质不是单一化合物而是多种化合物的混合物的情况下,也能够应用使用DEAc作为溶剂的羟基化反应。

[1439] 实施例5-2-2:通过混合物2-2-C00-0的C-N偶联反应进行的混合物2-2-b1C19-0的合成

[1440] 【化学式186】



[1442] 向4mL的玻璃小瓶中加入2-2-C00-0 (128mg, 0.196mmol/g) 和DMPPr (2.56mL), 在室温下振荡1小时。加入4-(咪嗪-1-基) 苯甲酸乙酯(e22) (58.9mg, 0.251mmol)。加入(tBu) PhCPhos Pd G4 (19. mg, 0.025mmol) 和P2tBu的THF溶液 (2M, 0.189mL, 0.377mmol), 在25℃下振荡1小时。

[1443] 将反应液和固相的悬浮液转移到6mL的过滤器中进行过滤, 用NMP/水=1/1 (2.6mL) 清洗3次, 用NMP (2.6mL) 清洗3次, 用N-乙酰基-L-半胱氨酸的NMP/水=5/1溶液 (0.2M, 2.6mL) 清洗3次, 用混合有四丁基硫酸氢铵和2,6-二叔丁基吡啶的NMP溶液 (均为0.05M, 2.6mL) 清洗3次, 用4-甲基吗啉的NMP溶液 (0.05M, 2.6mL) 清洗3次, 用NMP/水=1/1 (2.6mL) 清洗3次, 用NMP (2.6mL) 清洗3次, 用MeOH (2.8mL) 清洗3次, 用DCM (2.8mL) 清洗3次, 用庚烷 (2.8mL) 清洗3次, 使所得到的固相在减压下干燥, 得到了混合物2-2-b1C19-0。

[1444] 2-2-b1C19-0中可包含的化合物如[表5-2-2-1]所示。在[表5-2-2-1]中, 由ID表示混合物中可包含的各个化合物, 由符号表示混合物的结构式中的对应的n数和B部分, 由此表示结构。

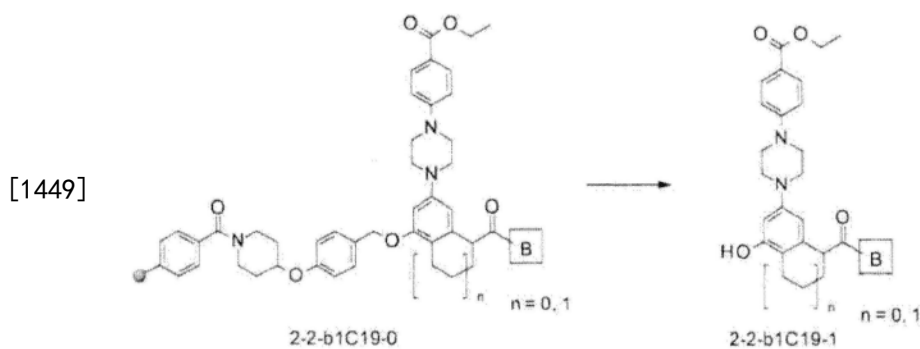
[1445] 【表34】

[1446] [表5-2-2-1]混合物2-2-b1C19-0中可包含的化合物

| [1447] | ID | n数 | B |
|--------|----|----|---|
|--------|----|----|---|

|                  |   |     |
|------------------|---|-----|
| 2-2-b1C19-0-0001 | 0 | B01 |
| 2-2-b1C19-0-0002 | 0 | B02 |
| 2-2-b1C19-0-0003 | 0 | B03 |
| 2-2-b1C19-0-0004 | 1 | B01 |
| 2-2-b1C19-0-0005 | 1 | B02 |
| 2-2-b1C19-0-0006 | 1 | B03 |
| 2-2-b1C19-0-0007 | 0 | B04 |
| 2-2-b1C19-0-0008 | 0 | B05 |
| 2-2-b1C19-0-0009 | 1 | B04 |
| 2-2-b1C19-0-0010 | 1 | B05 |

[1448] 【化学式187】



[1450] 在25℃下振荡了1小时的时刻,将反应液和固相的悬浮液中的12 $\mu$ L转移到过滤器上,用DMF(0.1mL)清洗3次,用MeOH(0.1mL)清洗3次,用DCM(0.1mL)清洗3次后,在五甲基苯的10%的TFA/DCM溶液(0.02M,0.05mL)中浸渍1分钟。过滤后,将固相用DMF(0.05mL)清洗,向滤液中加入MeCN(0.25mL),由此得到了混合物2-2-b1C19-1的溶液。通过进行该溶液的LCMS测定,观测到所有来自[表5-2-2-2]所记载的混合物2-2-b1C19-1中可包含的化合物的m/z([M+H]<sup>+</sup>)。在[表5-2-2-2]中,由ID表示混合物中可包含的各个化合物,由符号表示混合物的结构式中的对应的n数和B部分,由此表示结构。B部分中的符号与结构式的对应如实施例5-1-2所示。根据该结果表明能够准确地合成[表5-2-2-1]中记载的混合物2-2-b1C19-0。

[1451] 【表35】

[1452] [表5-2-2-1]混合物2-2-b1C19-1中可包含的化合物

[1453]

| ID               | 精确质量    | m/z                   | n数 | B   |
|------------------|---------|-----------------------|----|-----|
| 2-2-b1C19-1-0001 | 473.231 | 474[M+H] <sup>+</sup> | 0  | B01 |
| 2-2-b1C19-1-0002 | 487.247 | 488[M+H] <sup>+</sup> | 0  | B02 |
| 2-2-b1C19-1-0003 | 491.222 | 492[M+H] <sup>+</sup> | 0  | B03 |
| 2-2-b1C19-1-0004 | 499.247 | 500[M+H] <sup>+</sup> | 1  | B01 |
| 2-2-b1C19-1-0005 | 513.263 | 514[M+H] <sup>+</sup> | 1  | B02 |
| 2-2-b1C19-1-0006 | 517.238 | 518[M+H] <sup>+</sup> | 1  | B03 |
| 2-2-b1C19-1-0007 | 530.199 | 531[M+H] <sup>+</sup> | 0  | B04 |
| 2-2-b1C19-1-0008 | 541.219 | 542[M+H] <sup>+</sup> | 0  | B05 |

|                  |         |                        |   |     |
|------------------|---------|------------------------|---|-----|
| 2-2-b1C19-1-0009 | 556.214 | 557 [M+H] <sup>+</sup> | 1 | B04 |
| 2-2-b1C19-1-0010 | 567.234 | 568 [M+H] <sup>+</sup> | 1 | B05 |

[1454] 根据以上的结果表明,即使在基质不是单一化合物而是多种化合物的混合物的情况下,也能够应用使用DMP<sub>r</sub>作为溶剂的C-N偶联反应。表明在具有多种结构的化合物库的制造中,通过应用本实施例内所示的反应条件,进行多种化合物的钯偶联工序,也能够有效地构建化合物库。