



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I825800 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 12 月 11 日

(21)申請案號：111123283

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 06 月 22 日

(51)Int. Cl.：

C07D401/12 (2006.01)**C07D411/14 (2006.01)****C07D409/14 (2006.01)****C07D417/14 (2006.01)****C07D405/14 (2006.01)****C07D471/04 (2006.01)****A61K31/497 (2006.01)****A61K31/506 (2006.01)****A61P29/00 (2006.01)****A61P37/02 (2006.01)**

(30)優先權：2021/06/22

中國大陸

202110694497.1

2022/01/04

中國大陸

202210002094.0

2022/06/13

中國大陸

202210665753.9

(71)申請人：大陸商南京明德新藥研發有限公司 (中國大陸) MEDSHINE DISCOVERY INC.

(CN)

中國大陸

(72)發明人：錢 文遠 QIAN, WENYUAN (US)；楊純道 YANG, CHUNDAO (CN)

(74)代理人：洪蘭心

(56)參考文獻：

WO 2019183186A1

WO 2022105771A1

審查人員：陳琬瑜

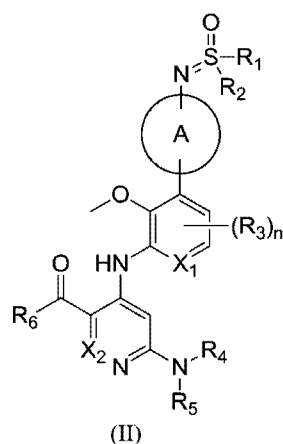
申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 107 頁

(54)名稱

亞磺醯亞胺類化合物及其應用

(57)摘要

本發明涉及亞磺醯亞胺類化合物及其應用，具體公開了下式化合物或其藥學上可接受的鹽。



The present invention relates to sulfinimine compounds and applications thereof, and specifically discloses a compound shown as Formula or a pharmaceutically acceptable salt thereof.



公告本

I825800

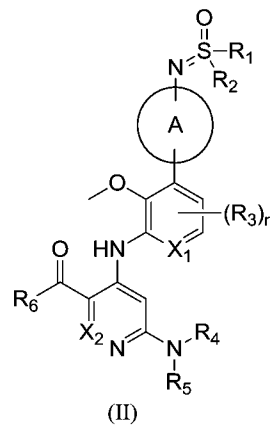
【發明摘要】

【中文發明名稱】亞磺醯亞胺類化合物及其應用

【英文發明名稱】Sulfinimine compounds and their applications

【中文】

本發明涉及亞磺醯亞胺類化合物及其應用，具體公開了下式化合物或其藥學上可接受的鹽。



【英文】

The present invention relates to sulfinimine compounds and applications thereof, and specifically discloses a compound shown as Formula or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】亞磺醯亞胺類化合物及其應用

【英文發明名稱】Sulfinimine compounds and their applications

【技術領域】

【0001】本發明涉及一類亞磺醯亞胺類化合物及其應用，具體涉及式（II）所示的化合物或其藥學上可接受的鹽。

【0002】本申請主張如下優先權：

CN202110694497.1，申請日：2021 年 06 月 22 日；

CN202210002094.0，申請日：2022 年 01 月 14 日；

CN202210665753.9，申請日：2022年06月13日。

【先前技術】

【0003】Janus激酶 (Janus kinases, JAKs)家族是一類細胞內的非受體酪氨酸激酶，它們主要負責調控由細胞因子受體介導的信號傳導通路，這些信號通路可由多種細胞因子、生長因子以及受體激活，並參與多種類型細胞的增殖、分化、凋亡，血管生成以及免疫調節等重要的生理過程。Janus激酶家族在哺乳動物體內包括JAK1、JAK2、JAK3和TYK2 (tyrosine kinase 2)4個不同的亞型。

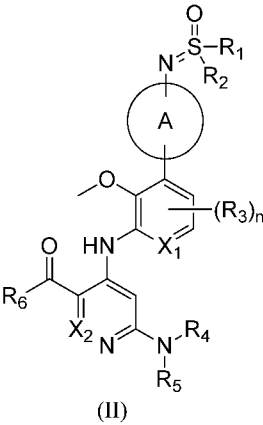
【0004】和同族的其它激酶一樣，TYK2結構上也由7個同源結構域 (JAK homology domain, JH)組成4個保守結構域，包括C端的假激酶區 (pseudo-kinase domain, JH2)和激酶區 (kinase domain, JH1)，以及N端FERM (Four.1 protein, Ezrin, Radixin, Moesin)區和SH2結構域 (src homology 2 domain)。

【0005】 TYK2在細胞內與JAK2形成二聚體介導IL-23、IL-12的信號傳導，還可以與JAK1形成二聚體介導I型干擾素的應答，這些細胞因子與乾癬、炎症性腸病 (IBD)和系統性紅斑狼瘡 (SLE)等多種炎症和自身免疫性疾病的發病機制有關。通過對TYK2的抑制，可以阻斷一些炎性細胞因子的信號傳導通路，達到治療相關疾病的目的。

【0006】目前的 TYK2 抑制劑主要包括抑制激酶區 (JH1)的正構抑制劑和抑制假激酶區 (JH2)的別構抑制劑。正構抑制劑以 Pfizer 的 PF-06826647 為代表，用於治療斑和潰瘍性結腸炎等疾病，目前處於二期臨床。而別構抑制劑以 BMS-986165 為代表，治療塊狀乾癬的臨床試驗已推進至三期，臨床效果突出，且安全性好，同時還有包括克羅恩病、乾癬關節炎和系統性紅斑狼瘡等多種自身免疫類疾病處於臨床研究中。除了 BMS-986165，Nimbus 也有多款 TYK2 別構抑制劑在臨床前篩選中，近期報導的海思科收購的 Fronthera 的 TYK2 別構抑制劑 FTP-637 正在準備進入一期臨床。

【發明內容】

【0007】 本發明提供式(II)化合物或其藥學上可接受的鹽，



其中，
環 A 為 6 元雜芳基；

X_1 和 X_2 分別獨立地選自 N 和 CH；

R_1 和 R_2 獨立地選自 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任選被 1、2、3 或 4 個 R_a 取代；

或者 R_1 、 R_2 和與其相連的 S 原子一起形成 4-6 元雜環烷基，所述 4-6 元雜環基任選被 1、2、3 或 4 個 R_a 取代；

R_3 各自獨立選自氫、氖、氟、氯、溴、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基；

R_4 選自氫、 $-C(=O)R_{41}$ 、 $-C(=O)NR_{42}R_{43}$ 、5-10 元雜芳基和苯基，所述 5-10 元雜芳基和苯基任選被 1、2 或 3 個 R_b 取代；

R_{41} 選自 C_{1-3} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、5-6 元雜芳基、苯基和 4-6 元雜環烷基，所述 C_{1-3} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、5-6 元雜芳基、苯基和 4-6 元雜環烷基任選被 1、2、3 和 4 個 R_c 取代；

R_{42} 選自氫和 C_{1-3} 烷基；

R_{43} 選自 C_{1-3} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、5-6 元雜芳基和 4-6 元雜環烷基，所述 C_{1-3} 烷基、 C_{3-8} 環烷基、5-6 元雜芳基和 4-6 元雜環烷基任選被 1、2、3 和 4 個 R_c 取代；

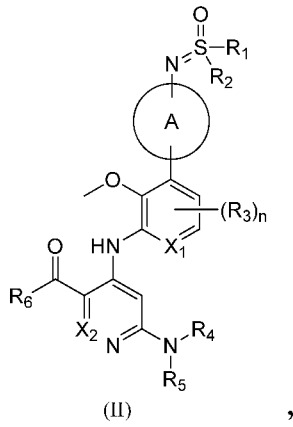
R_5 選自氫和 C_{1-3} 烷基；

R_6 選自 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、 $-NH-C_{1-3}$ 烷基和 $-NH-C_{3-6}$ 環烷基，所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、 $-NH-C_{1-3}$ 烷基和 $-NH-C_{3-6}$ 環烷基任選被 1、2、3 或 4 個 R_d 取代；

R_a 、 R_b 、 R_c 和 R_d 獨立地選自 H、氖、氟、氯、溴、碘、CN、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基；

n 選自 0、1、2 和 3。

【0008】本發明提供式(II)化合物或其藥學上可接受的鹽，



其中，

環 A 為 6 元雜芳基；

X₁ 和 X₂ 獨立地選自 N 和 CH；

R₁ 和 R₂ 獨立地選自 C₁₋₃ 烷基，所述 C₁₋₃ 烷基任選被 1、2、3 或 4 個 R_a 取代；

或者 R₁、R₂ 和與其相連的 S 原子一起形成 4-6 元雜環基，所述 4-6 元雜環基任選被 1、2、3 或 4 個 R_a 取代；

R₃ 各自獨立選自氫、氖、氟、氯、溴、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基；

R₄ 選自氫、-C(=O)R₄₁ 和 5-6 元雜芳基，所述 5-6 元雜芳基任選被 1、2 或 3 個 R_b 取代；

R₄₁ 選自 C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₆ 環烷基，所述 C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₆ 環烷基任選被 1、2、3 和 4 個 R_c 取代；

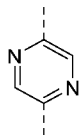
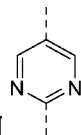
R₅ 選自氫和 C₁₋₃ 烷基；

R₆ 選自 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₃₋₆ 環烷基、-NH-C₁₋₃ 烷基和-NH-C₃₋₆ 環烷基，所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₃₋₆ 環烷基、-NH-C₁₋₃ 烷基和-NH-C₃₋₆ 環烷基任選被 1、2、3 或 4 個 R_d 取代；

R_a、R_b、R_c 和 R_d 獨立地選自 H、氖、氟、氯、溴、碘、CN、NH₂、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基；

n 為 0、1、2 或 3。

【0009】在本發明的一些技術方案中，上述環 A 選自  和 ，其他變量如本發明所定義。

【0010】在本發明的一些技術方案中，上述環 A 選自  和 ，其他變量如本發明所定義。

【0011】在本發明的一些技術方案中，上述 R₁ 和 R₂ 獨立地選自甲基、乙基和丙基，所述甲基、乙基和丙基任選被 1、2、3 或 4 個 R_a 取代，其他變量如本發明所定義。

【0012】在本發明的一些技術方案中，上述 R₁ 和 R₂ 獨立地選自甲基和乙基，其他變量如本發明所定義。

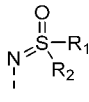
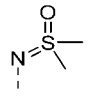
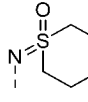
【0013】在本發明的一些技術方案中，上述 R₁ 和 R₂ 獨立地選自甲基，其他變量如本發明所定義。

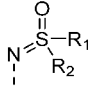
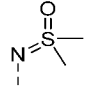
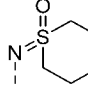
【0014】在本發明的一些技術方案中，上述 R₁、R₂ 和與其相連的 S 原子一起形成 4-6 元雜環基，所述 4-6 元雜環基任選被 1、2、3 或 4 個 R_a 取代，其他變量如本發明所定義。

【0015】在本發明的一些技術方案中，上述 R₁、R₂ 和與其相連的 S 原子一起形成 、、、 或 ，所述 、、、 和  任選被 1、2、3 或 4 個 R_a 取代，其他變量如本發明所定義。

【0016】在本發明的一些技術方案中，上述 R₁、R₂ 和與其相連的 S 原子一起形成 、、、 和 ，其他變量如本發明所定義。

【0017】在本發明的一些技術方案中，上述 R_a 選自氫，其他變量如本發明所定義。

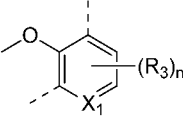
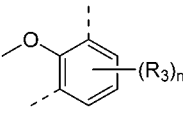
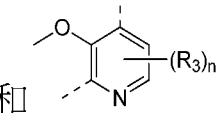
【0018】在本發明的一些技術方案中，上述結構單元  選自 、、、、 和 ，其他變量如本發明所定義。

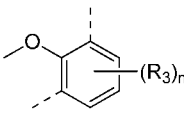
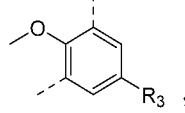
【0019】在本發明的一些技術方案中，上述結構單元  選自 、、、 或 ，其他變量如本發明所定義。

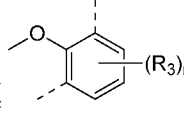
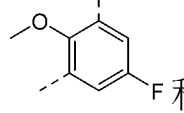
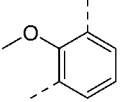
【0020】在本發明的一些技術方案中，上述各 X₁ 選自 N，其他變量如本發明所定義。

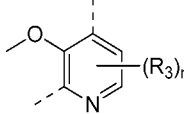
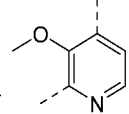
【0021】在本發明的一些技術方案中，上述各 X₁ 選自 CH，其他變量如本發明所定義。

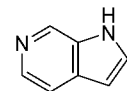
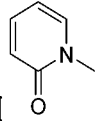
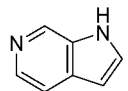
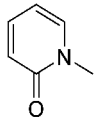
【0022】在本發明的一些技術方案中，上述各 R₃ 獨立地選自氫和氟，其他變量如本發明所定義。

【0023】在本發明的一些技術方案中，上述結構單元  選自  和 ，其他變量如本發明所定義。

【0024】在本發明的一些技術方案中，上述  選自 ，其他變量如本發明所定義。

【0025】在本發明的一些技術方案中，上述  選自  和 ，其他變量如本發明所定義。

【0026】在本發明的一些技術方案中，上述  選自 ，其他變量如本發明所定義。

【0027】在本發明的一些技術方案中，上述 R_4 選自氫、 $-C(O)R_{41}$ 、 $-C(O)NR_{42}R_{43}$ 、、、 和 ，所述 、、 和  任選被 1、2 或 3 個 R_b 取代，其他變量如本發明所定義。

【0028】在本發明的一些技術方案中，上述 R_4 選自氫、 $-C(O)R_{41}$ 、 和 ，所述  和  任選被 1、2 或 3 個 R_b 取代，其他變量如本發明所定義。

【0029】在本發明的一些技術方案中，上述 R_b 選自氫、氘、氟、CN、 NH_2 、甲基、乙基、甲氧基和乙氧基，其他變量如本發明所定義。

【0030】在本發明的一些技術方案中，上述 R_b 選自氫、氟、CN 和甲基，其他變量如本發明所定義。

【0031】在本發明的一些技術方案中，上述 R_b 選自氫，其他變量如本發明所定義。

【0032】在本發明的一些技術方案中，上述 R_b 選自氟，其他變量如本發明所定義。

【0033】在本發明的一些技術方案中，上述 R_b 選自 CN，其他變量如本發明所定義。

【0034】在本發明的一些技術方案中，上述 R_b 選自甲基，其他變量如本發明所定義。

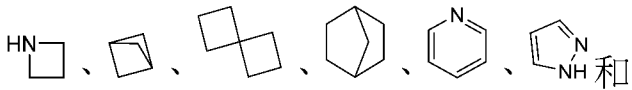
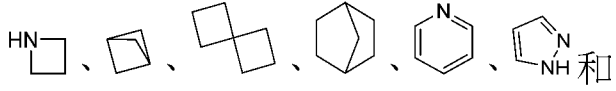
【0035】在本發明的一些技術方案中，上述 R_b 選自甲氧基，其他變量如本發明所定義。

【0036】在本發明的一些技術方案中，上述 R_{41} 選自甲基、乙基、丙基、 C_{3-8} 環烷基、5-6 元雜芳基和 4-6 元雜環烷基，所述甲基、乙基、丙基、 C_{3-8}

環烷基、5-6 元雜芳基和 4-6 元雜環烷基任選被 1、2、3 和 4 個 R_c 取代，其他變量如本發明所定義。

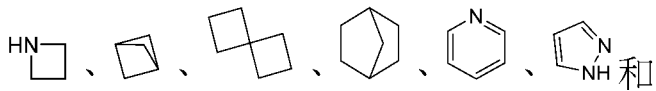
【0037】在本發明的一些技術方案中，上述 R_{41} 選自甲基、乙基、丙基和 C_{3-4} 環烷基，所述甲基、乙基、丙基和 C_{3-4} 環烷基任選被 1、2、3 和 4 個 R_c 取代，其他變量如本發明所定義。

【0038】在本發明的一些技術方案中，上述 C_{3-4} 環烷基選自環丙基和環丁基，所述環丙基和環丁基任選被 1、2、3 和 4 個 R_c 取代，其他變量如本發明所定義。

【0039】在本發明的一些技術方案中，上述 R_{41} 選自甲基、乙基、丙基、環丙基、環丁基、，所述甲基、乙基、丙基、環丙基、環丁基、任選被 1、2、3 和 4 個 R_c 取代，其他變量如本發明所定義。

【0040】在本發明的一些技術方案中，上述 R_{41} 選自環丙基和環丁基，其他變量如本發明所定義。

【0041】在本發明的一些技術方案中，上述 R_c 為氫，其他變量如本發明所定義。

【0042】在本發明的一些技術方案中，上述 R_{41} 選自甲基、乙基、丙基、環丙基、環丁基、，其他變量如本發明所定義。

【0043】在本發明的一些技術方案中，上述 R_{42} 選自氫，其他變量如本發明所定義。

【0045】在本發明的一些技術方案中，上述 R_{43} 選自環丙基，其他變量如本發明所定義。

【0047】在本發明的一些技術方案中，上述 R₄ 選自 、、和，其他變量如本發明所定義。

【0048】在本發明的一些技術方案中，上述 R_5 選自氫、甲基和乙基，其他變量如本發明所定義。

【0049】在本發明的一些技術方案中，上述 R_5 選自氫，其他變量如本發明所定義。

【0050】在本發明的一些技術方案中，上述 R₅ 選自甲基，其他變量如本發明所定義。

【0051】在本發明的一些技術方案中，上述 R₆ 選自甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、環丙基、環丁基、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-NH-環丙基和-NH-環丁基，所述甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、環丙基、環丁基、-NHCH₃、

-NHCH₂CH₃、-NH-環丙基和-NH-環丁基任選被 1、2、3 或 4 個 R_d 取代，其他變量如本發明所定義。

【0052】在本發明的一些技術方案中，上述 R₆ 選自甲基、乙基、-NHCH₃ 和環丙基，所述甲基、乙基、-NHCH₃ 和環丙基任選被 1、2、3 或 4 個 R_d 取代，其他變量如本發明所定義。

【0053】在本發明的一些技術方案中，上述 R₆ 選自甲基、乙基和-NHCH₃，所述甲基、乙基和-NHCH₃ 任選被 1、2、3 或 4 個 R_d 取代，其他變量如本發明所定義。

【0054】在本發明的一些技術方案中，上述 R_d 選自氫，其他變量如本發明所定義。

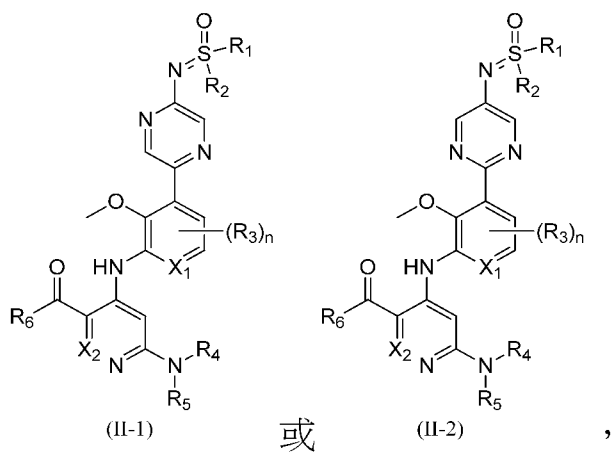
【0055】在本發明的一些技術方案中，上述 R_d 選自氖，其他變量如本發明所定義。

【0056】在本發明的一些技術方案中，上述 R_d 選自甲氧基，其他變量如本發明所定義。

【0057】在本發明的一些技術方案中，上述 R₆ 選自-CH₂CD₃、-CH₂CH₃、-NHCD₃、-CH₂OCH₃、-CH₃ 和環丙基，其他變量如本發明所定義。

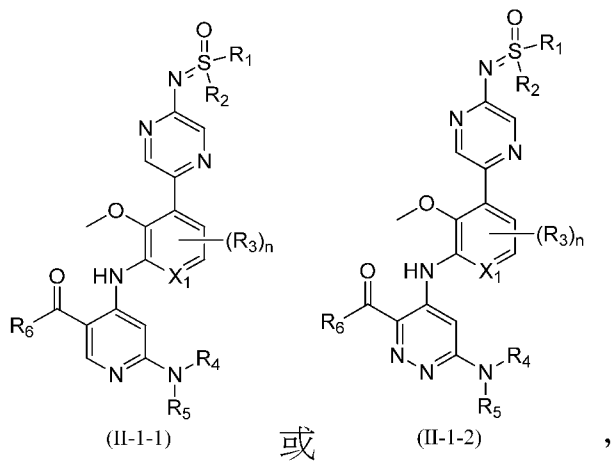
【0058】在本發明的一些技術方案中，上述 R₆ 選自-CH₂CD₃、-CH₂CH₃、-NHCD₃ 和-CH₂OCH₃，其他變量如本發明所定義。

【0059】在本發明的一些技術方案中，化合物如式 (II-1) 或 (II-2) 所示：



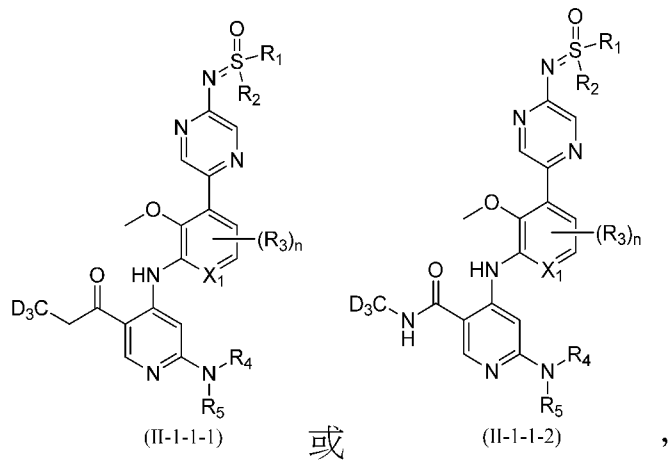
其中，R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、X₁、X₂和 n 如本發明所定義。

【0060】 在本發明的一些技術方案中，化合物如式（II-1-1）或（II-1-2）所示：



其中，R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、X₁和 n 如本發明所定義。

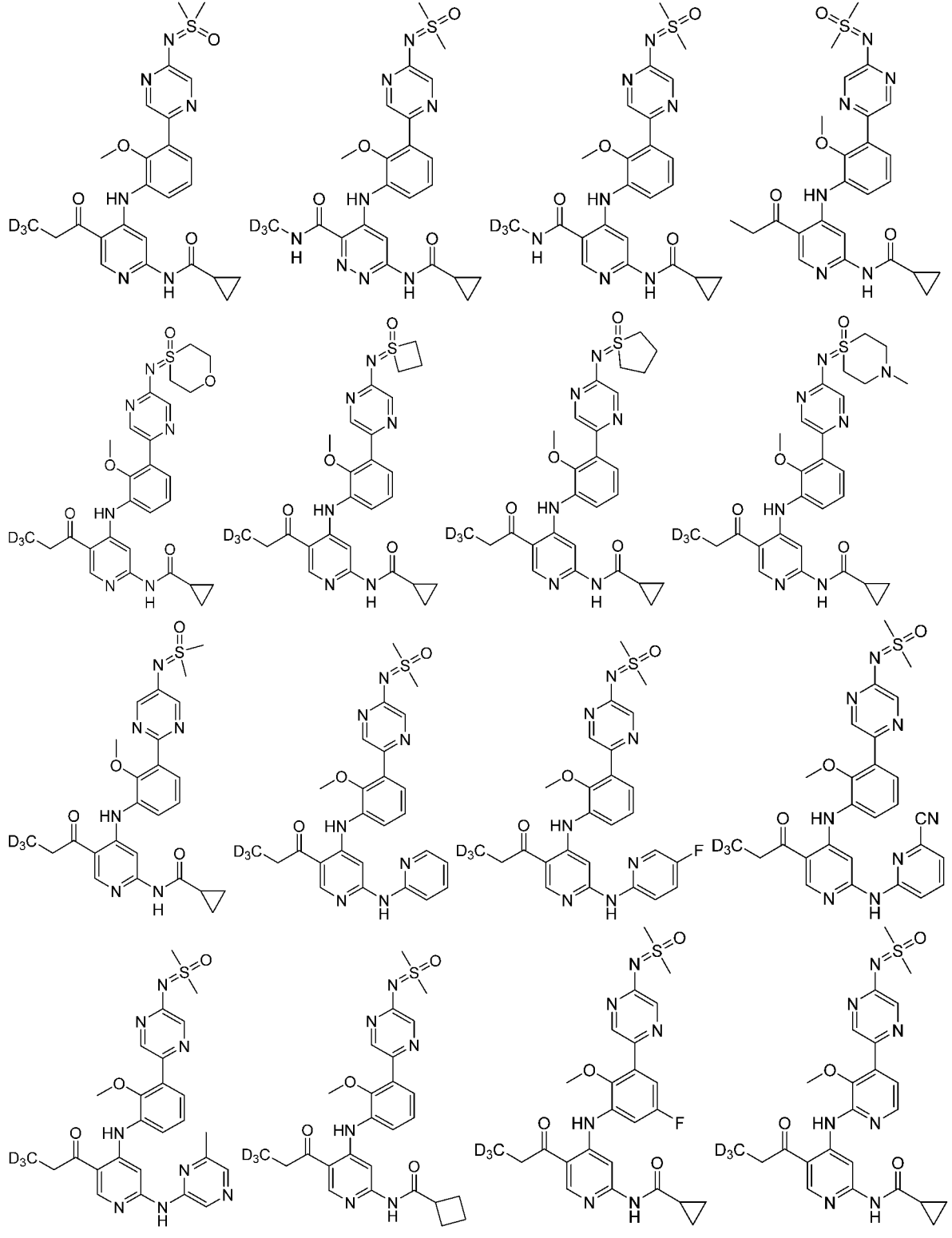
【0061】 在本發明的一些技術方案中，化合物如式（II-1-1-1）或（II-1-1-2）所示：

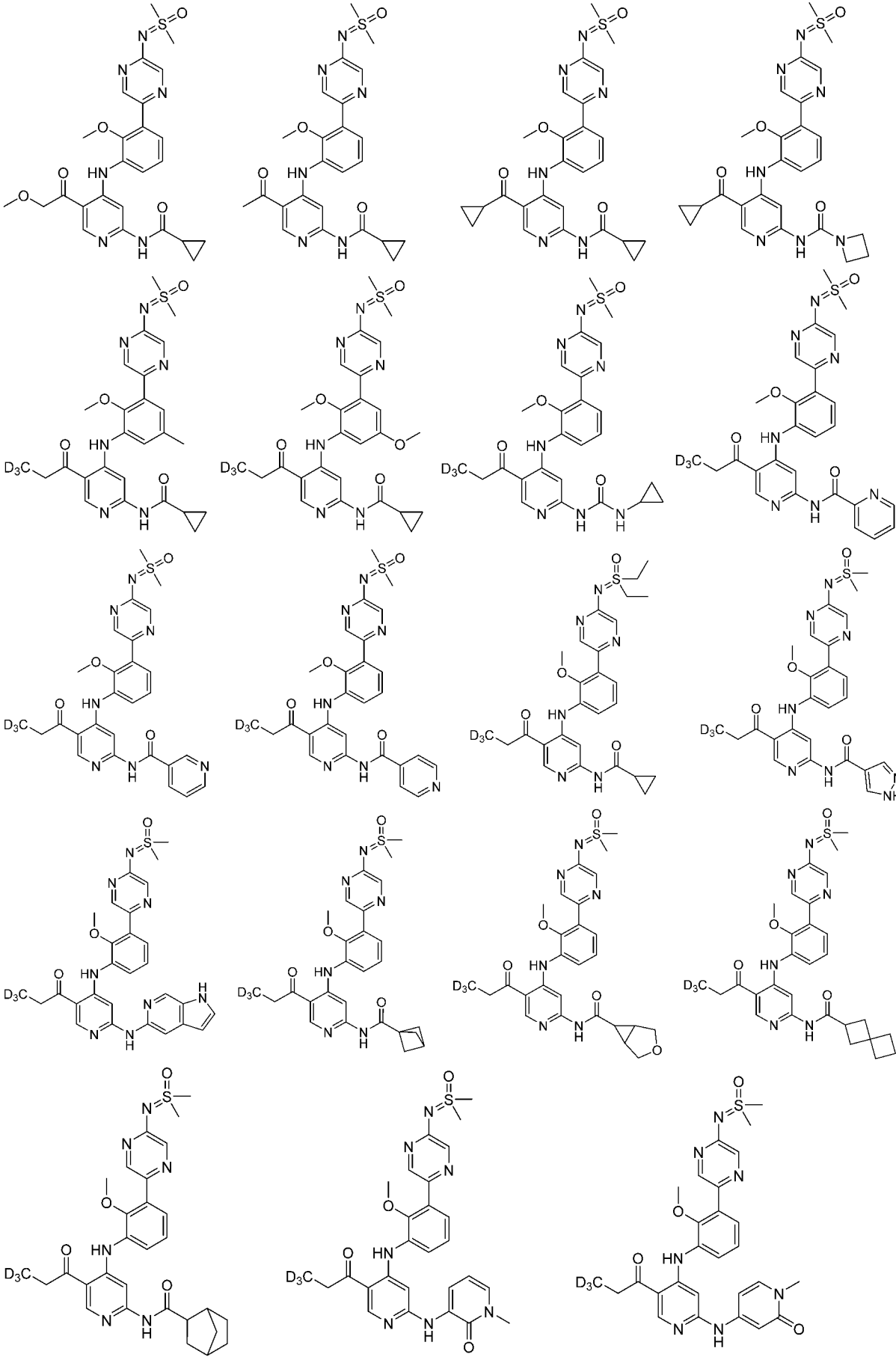


其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 X_1 和 n 如本發明所定義。

【0062】本發明還有一些技術方案是由上述各變量自由組合而來。

【0063】在本發明的一些方案中，上述化合物選自，





【0064】本發明還提供了上述化合物或其藥學上可接受的鹽在製備治療 Tyk2 JH2 相關疾病的藥物中的應用。

【0065】本發明還提供一種在需要的受試者中治療與 Tyk2 JH2 相關的疾病的方法，包括向受試者提供有效劑量的上述任意技術方案所限定的化合物或其藥學上可接受的鹽。

技術效果

【0066】本發明化合物具有較強的Tyk2假激酶區 (Tyk2 JH2) 抑制活性。

定義與說明

【0067】除非另有說明，本文所用的下列術語和短語旨在具有下列含義。一個特定的術語或短語在沒有特別定義的情況下不應該被認為是不確定的或不清楚的，而應該按照普通的含義去理解。當本文中出現商品名時，意在指代其對應的商品或其活性成分。

【0068】這裡所採用的術語「藥學上可接受的」，是針對那些化合物、材料、組合物和/或劑型而言，它們在可靠的醫學判斷的範圍之內，適用於與人類和動物的組織接觸使用，而沒有過多的毒性、刺激性、過敏性反應或其它問題或併發症，與合理的利益/風險比相稱。

【0069】術語「藥學上可接受的鹽」是指本發明化合物的鹽，由本發明發現的具有特定取代基的化合物與相對無毒的酸或鹼製備。當本發明的化合物中含有相對酸性的功能團時，可以通過在純的溶液或合適的惰性溶劑中用足夠量的鹼與這類化合物接觸的方式獲得鹼加成鹽。當本發明的化合物中含有相對鹼性的官能團時，可以通過在純的溶液或合適的惰性溶劑中用足夠量的酸與這類化合物接觸的方式獲得酸加成鹽。本發明的某些特定的化合物含有鹼性和酸性的官能團，從而可以被轉換成任一鹼或酸加成鹽。

【0070】本發明的藥學上可接受的鹽可由含有酸根或鹼基的母體化合物通過常規化學方法合成。一般情況下，這樣的鹽的製備方法是：在水或有機溶劑或兩者的混合物中，經由游離酸或鹼形式的這些化合物與化學計量的適當的鹼或酸反應來製備。

【0071】本發明的化合物可以存在特定的幾何或立體異構體形式。本發明設想所有的這類化合物，包括順式和反式異構體、(-)-和(+)-對映體、(R)-和(S)-對映體、非對映異構體、(D)-異構體、(L)-異構體，及其外消旋混合物和其他混合物，例如對映異構體或非對映體富集的混合物，所有這些混合物都屬於本發明的範圍之內。烷基等取代基中可存在另外的不對稱碳原子。所有這些異構體以及它們的混合物，均包括在本發明的範圍之內。

【0072】除非另有說明，術語「對映異構體」或者「旋光異構體」是指互為鏡像關係的立體異構體。

【0073】除非另有說明，術語「順反異構體」或者「幾何異構體」系由因雙鍵或者成環碳原子單鍵不能自由旋轉而引起。

【0074】除非另有說明，術語「非對映異構體」是指分子具有兩個或多個手性中心，並且分子間為非鏡像的關係的立體異構體。

【0075】除非另有說明，“(+)”表示右旋，“(-)”表示左旋，“(±)”表示外消旋。

【0076】除非另有說明，用楔形實線鍵()和楔形虛線鍵()表示一個立體中心的絕對構型，用直形實線鍵()和直形虛線鍵()表示立體中心的相對構型，用波浪線()表示楔形實線鍵()或楔形虛線鍵()，或用波浪線()表示直形實線鍵()和直形虛線鍵()。

【0077】除非另有說明，術語「互變異構體」或「互變異構體形式」是指在室溫下，不同官能團異構體處於動態平衡，並能很快的相互轉化。若互變異構體是可能的(如在溶液中)，則可以達到互變異構體的化學平衡。例如，

第 15 頁，共 101 頁(發明說明書)

質子互變異構體 (proton tautomer) (也稱質子轉移互變異構體 (prototropic tautomer))包括通過質子遷移來進行的互相轉化，如酮-烯醇異構化和亞胺-烯胺異構化。價鍵異構體 (valence tautomer)包括一些成鍵電子的重組來進行的相互轉化。其中酮-烯醇互變異構化的具體實例是戊烷-2,4-二酮與 4-羥基戊-3-烯-2-酮兩個互變異構體之間的互變。

【0078】除非另有說明，術語「富含一種異構體」、「異構體富集」、「富含一種對映體」或者「對映體富集」指其中一種異構體或對映體的含量小於 100%，並且，該異構體或對映體的含量大於等於 60%，或者大於等於 70%，或者大於等於 80%，或者大於等於 90%，或者大於等於 95%，或者大於等於 96%，或者大於等於 97%，或者大於等於 98%，或者大於等於 99%，或者大於等於 99.5%，或者大於等於 99.6%，或者大於等於 99.7%，或者大於等於 99.8%，或者大於等於 99.9%。

【0079】除非另有說明，術語「異構體過量」或「對映體過量」指兩種異構體或兩種對映體相對百分數之間的差值。例如，其中一種異構體或對映體的含量為 90%，另一種異構體或對映體的含量為 10%，則異構體或對映體過量 (ee 值)為 80%。

【0080】可以通過的手性合成或手性試劑或者其他常規技術製備光學活性的 (*R*)-和 (*S*)-異構體以及 *D* 和 *L* 異構體。如果想得到本發明某化合物的一種對映體，可以通過不對稱合成或者具有手性助劑的衍生作用來製備，其中將所得非對映體混合物分離，並且輔助基團裂開以提供純的所需對映異構體。或者，當分子中含有鹼性官能團 (如胺基)或酸性官能團 (如羧基)時，與適當的光學活性的酸或鹼形成非對映異構體的鹽，然後通過本領域所公知的常規方法進行非對映異構體拆分，然後回收得到純的對映體。此外，對映異構體和非對映異構體的分離通常是通過使用色譜法完成的，所述色

譜法採用手性固定相，並任選地與化學衍生法相結合 (例如由胺生成胺基甲酸鹽)。

【0081】本發明的化合物可以在一個或多個構成該化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素標記化合物，比如氕(^3H)，碘-125 (^{125}I)或 C-14 (^{14}C)。又例如，可用重氫取代氫形成氕代藥物，氕與碳構成的鍵比普通氫與碳構成的鍵更堅固，相比於未氕化藥物，氕代藥物有降低毒副作用、增加藥物穩定性、增強療效、延長藥物生物半衰期等優勢。本發明的化合物的所有同位素組成的變換，無論放射性與否，都包括在本發明的範圍之內。

【0082】除非另有說明，術語「D」或「 ^2H 」指的是氫的另一種穩定形態的同位素「氘」，也被稱為重氫。

【0083】術語「任選」或「任選地」指的是隨後描述的事件或狀況可能但不是必需出現的，並且該描述包括其中所述事件或狀況發生的情況以及所述事件或狀況不發生的情況。

【0084】術語「被取代的」是指特定原子上的任意一個或多個氫原子被取代基取代，取代基可以包括重氫和氫的變體，只要特定原子的價態是正常的並且取代後的化合物是穩定的。當取代基為氧 (即=O)時，意味著兩個氫原子被取代。氧取代不會發生在芳香基上。

【0085】術語「任選被取代的」是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有規定，取代基的種類和數目在化學上可以實現的基礎上可以是任意的。

【0086】當任何變量 (例如 R)在化合物的組成或結構中出現一次以上時，其在每一種情況下的定義都是獨立的。因此，例如，如果一個基團被 0-2 個 R 所取代，則所述基團可以任選地至多被兩個 R 所取代，並且每種情況

下的 R 都有獨立的選項。此外，取代基和/或其變體的組合只有在這樣的組合會產生穩定的化合物的情況下才是被允許的。

【0087】當一個連接基團的數量為 0 時，比如- (CRR)₀-，表示該連接基團為單鍵。

【0088】當其中一個變量選自單鍵時，表示其連接的兩個基團直接相連，比如 A-L-Z 中 L 代表單鍵時表示該結構實際上是 A-Z。

【0089】當一個取代基為空缺時，表示該取代基是不存在的，比如 A-X 中 X 為空缺時表示該結構實際上是 A。當所列舉的取代基中沒有指明其通過哪一個原子連接到被取代的基團上時，這種取代基可以通過其任何原子相鍵合，例如，吡啶基作為取代基可以通過吡啶環上任意一個碳原子連接到被取代的基團上。

【0090】除非另有規定，「6 元雜芳環」和「6 元雜芳基」可以互換使用，術語「6 元雜芳基」表示由 6 個環原子組成的具有共軛 π 電子體系的單環基團，其 1、2、3 或 4 個環原子為獨立選自 O、S 和 N 的雜原子，其餘為碳原子。其中氮原子任選地被季銨化，氮和硫雜原子可任選被氧化（即 NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2）。6 元雜芳基可通過雜原子或碳原子連接到分子的其餘部分。所述 6 元雜芳基，所述 6 元雜芳基的實例包括但不限於吡啶基（包括 2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基等）、吡嗪基或嘧啶基（包括 2-嘧啶基和 4-嘧啶基等）。

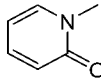
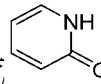
【0091】除非另有規定，術語「C₁₋₃ 烷基」用於表示直鏈或支鏈的由 1 至 3 個碳原子組成的飽和碳氫基團。所述 C₁₋₃ 烷基包括 C₁₋₂ 和 C₂₋₃ 烷基等；其可以是一價（如甲基）、二價（如亞甲基）或者多價（如次甲基）。C₁₋₃ 烷基的實例包括但不限於甲基 (Me)、乙基 (Et)、丙基（包括 *n*-丙基和異丙基）等。

【0092】除非另有規定，術語「C₁₋₃ 烷氧基」表示通過一個氧原子連接到分子的其餘部分的那些包含 1 至 3 個碳原子的烷基基團。所述 C₁₋₃ 烷氧基包括 C₁₋₂、C₂₋₃、C₃ 和 C₂ 烷氧基等。C₁₋₃ 烷氧基的實例包括但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基 (包括正丙氧基和異丙氧基) 等。

【0093】除非另有規定，術語「4-6 元雜環烷基」本身或者與其他術語聯合分別表示由 4 至 6 個環原子組成的飽和環狀基團，其 1、2、3 或 4 個環原子為獨立選自 O、S 和 N 的雜原子，其餘為碳原子，其中氮原子任選地被季銨化，氮和硫雜原子可任選被氧化 (即 NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2)。其包括單環和雙環體系，其中雙環體系包括螺環、並環和橋環。此外，就該「4-6 元雜環烷基」而言，雜原子可以佔據雜環烷基與分子其餘部分的連接位置。所述 4-6 元雜環烷基包括 5-6 元、4 元、5 元和 6 元雜環烷基等。4-6 元雜環烷基的實例包括但不限於氮雜環丁基、氧雜環丁基、硫雜環丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氫噻吩基 (包括四氫噻吩-2-基和四氫噻吩-3-基等)、四氫呋喃基 (包括四氫呋喃-2-基等)、四氫吡喃基、哌啶基 (包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-哌啶基等)、哌嗪基 (包括 1-哌嗪基和 2-哌嗪基等)、嗎福林基 (包括 3-嗎福林基和 4-嗎福林基等)、二噁烷基、二噻烷基、異噁唑烷基、異噻唑烷基、1,2-噁嗪基、1,2-噻嗪基、六氫嘧啶基、高哌嗪基或高哌啶基等。

【0094】除非另有規定，本發明術語「5-10 元雜芳環」和「5-10 元雜芳基」可以互換使用，術語「5-10 元雜芳基」是表示由 5 至 10 個環原子組成的具有共軛 π 電子體系的環狀基團，其 1、2、3 或 4 個環原子為獨立選自 O、S 和 N 的雜原子，其餘為碳原子。其可以是單環、稠合雙環或稠合三環體系，其中各個環均為芳香性的。其中氮原子任選地被季銨化，氮和硫雜原子可任選被氧化 (即 NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2)。5-10 元雜芳基可通過雜原子

第 19 頁，共 101 頁(發明說明書)

或碳原子連接到分子的其餘部分。所述 5-10 元雜芳基包括 5-8 元、5-7 元、5-6 元、5 元和 6 元雜芳基等。所述 5-10 元雜芳基的實例包括但不限於吡咯基 (包括 *N*-吡咯基、2-吡咯基和 3-吡咯基等)、吡唑基 (包括 2-吡唑基和 3-吡唑基等)、咪唑基 (包括 *N*-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基和 5-咪唑基等)、噁唑基 (包括 2-噁唑基、4-噁唑基和 5-噁唑基等)、三唑基 (1*H*-1,2,3-三唑基、2*H*-1,2,3-三唑基、1*H*-1,2,4-三唑基和 4*H*-1,2,4-三唑基等)、四唑基、異噁唑基 (3-異噁唑基、4-異噁唑基和 5-異噁唑基等)、噻唑基 (包括 2-噻唑基、4-噻唑基和 5-噻唑基等)、呋喃基 (包括 2-呋喃基和 3-呋喃基等)、噻吩基 (包括 2-噻吩基和 3-噻吩基等)、吡啶基 (包括 2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基等)、吡嗪基、嘧啶基 (包括 2-嘧啶基和 4-嘧啶基等)、苯並噻唑基 (包括 5-苯並噻唑基等)、嘌呤基、苯並咪唑基 (包括 2-苯並咪唑基等)、苯並噁唑基、吲哚基 (包括 5-吲哚基等)、異喹啉基 (包括 1-異喹啉基和 5-異喹啉基等)、喹啉基 (包括 2-喹啉基和 5-喹啉基等) 或喹啉基 (包括 3-喹啉基和 6-喹啉基等)、取代或未取代的吡啶酮基 (如  或 )。

【0095】除非另有規定，本發明術語「5-6 元雜芳環」和「5-6 元雜芳基」可以互換使用，術語「5-6 元雜芳基」表示由 5 至 6 個環原子組成的具有共軛 π 電子體系的單環基團，其 1、2、3 或 4 個環原子為獨立選自 O、S 和 N 的雜原子，其餘為碳原子。其中氮原子任選地被季銨化，氮和硫雜原子可任選被氧化 (即 NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2)。5-6 元雜芳基可通過雜原子或碳原子連接到分子的其餘部分。所述 5-6 元雜芳基包括 5 元和 6 元雜芳基。所述 5-6 元雜芳基的實例包括但不限於吡咯基 (包括 *N*-吡咯基、2-吡咯基和 3-吡咯基等)、吡唑基 (包括 2-吡唑基和 3-吡唑基等)、咪唑基 (包括 *N*-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基和 5-咪唑基等)、噁唑基 (包括 2-噁唑基、4-噁唑基

和 5-噁唑基等)、三唑基 (1*H*-1,2,3-三唑基、2*H*-1,2,3-三唑基、1*H*-1,2,4-三唑基和 4*H*-1,2,4-三唑基等)、四唑基、異噁唑基 (3-異噁唑基、4-異噁唑基和 5-異噁唑基等)、噻唑基 (包括 2-噻唑基、4-噻唑基和 5-噻唑基等)、呋喃基 (包括 2-呋喃基和 3-呋喃基等)、噻吩基 (包括 2-噻吩基和 3-噻吩基等)、吡啶基 (包括 2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基等)、吡嗪基或嘧啶基 (包括 2-嘧啶基和 4-嘧啶基等)。

【0096】除非另有規定，「C₃₋₈ 環烷基」表示由 3 至 8 個碳原子組成的飽和環狀碳氫基團，其包括單環和雙環體系，其中雙環體系包括螺環、並環和橋環。所述 C₃₋₈ 環烷基包括 C₃₋₆、C₃₋₅、C₄₋₈、C₄₋₆、C₄₋₅、C₅₋₈ 或 C₅₋₆ 環烷基等；其可以是一價、二價或者多價。C₃₋₈ 環烷基的實例包括，但不限於，環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基等。

【0097】除非另有規定，「C₃₋₆ 環烷基」表示由 3 至 6 個碳原子組成的飽和環狀碳氫基團，其為單環和雙環體系，所述 C₃₋₆ 環烷基包括 C₃₋₅、C₄₋₅ 和 C₅₋₆ 環烷基等；其可以是一價、二價或者多價。C₃₋₆ 環烷基的實例包括，但不限於，環丙基、環丁基、環戊基、環己基等。

【0098】除非另有規定，「C₃₋₄ 環烷基」表示由 3 至 4 個碳原子組成的飽和環狀碳氫基團，其為單環體系，所述 C₃₋₅ 環烷基包括 C₃ 和 C₄ 環烷基等；其可以是一價、二價或者多價。C₃₋₄ 環烷基的實例包括，但不限於環丙基、環丁基。術語「離去基團」是指可以被另一種官能團或原子通過取代反應 (例如親核取代反應) 所取代的官能團或原子。例如，代表性的離去基團包括三氟甲磺酸酯；氯、溴、碘；磺酸酯基，如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、對溴苯磺酸酯、對甲苯磺酸酯等；鹼氧基，如乙鹼氧基、三氟乙鹼氧基等等。

【0099】術語「保護基」包括但不限於「胺基保護基」、「羥基保護基」或「巰基保護基」。術語「胺基保護基」是指適合用於阻止胺基氮位上副

反應的保護基團。代表性的胺基保護基包括但不限於：甲醯基；醯基，例如鏈烷醯基 (如乙醯基、三氯乙醯基或三氟乙醯基)；烷氧基羰基，如三級丁氧基羰基 (Boc)；芳基甲氧羰基，如苄氧羰基 (Cbz) 和 9-苄基甲氧羰基 (Fmoc)；芳基甲基，如苄基 (Bn)、三苯甲基 (Tr)、1,1-二- (4'-甲氧基苯基) 甲基；甲矽烷基，如三甲基甲矽烷基 (TMS) 和三級丁基二甲基甲矽烷基 (TBS) 等等。術語「羥基保護基」是指適合用於阻止羥基副反應的保護基。代表性羥基保護基包括但不限於：烷基，如甲基、乙基和三級丁基；醯基，例如鏈烷醯基 (如乙醯基)；芳基甲基，如苄基 (Bn)，對甲氧基苄基 (PMB)、9-苄基甲基 (Fm) 和二苯基甲基 (二苯甲基，DPM)；甲矽烷基，如三甲基甲矽烷基 (TMS) 和三級丁基二甲基甲矽烷基 (TBS) 等等。

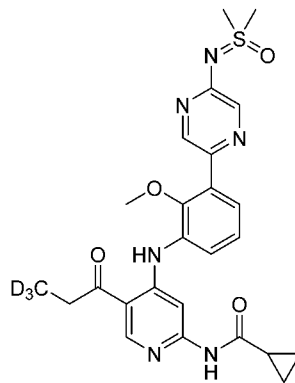
【0100】本發明的化合物可以通過本發明所屬技術領域具有通常知識者所熟知的多種合成方法來製備，包括下面列舉的具體實施方式、其與其他化學合成方法的結合所形成的實施方式以及本發明所屬技術領域具有通常知識者所熟知的等同替換方式，優選的實施方式包括但不限於本發明的實施例。

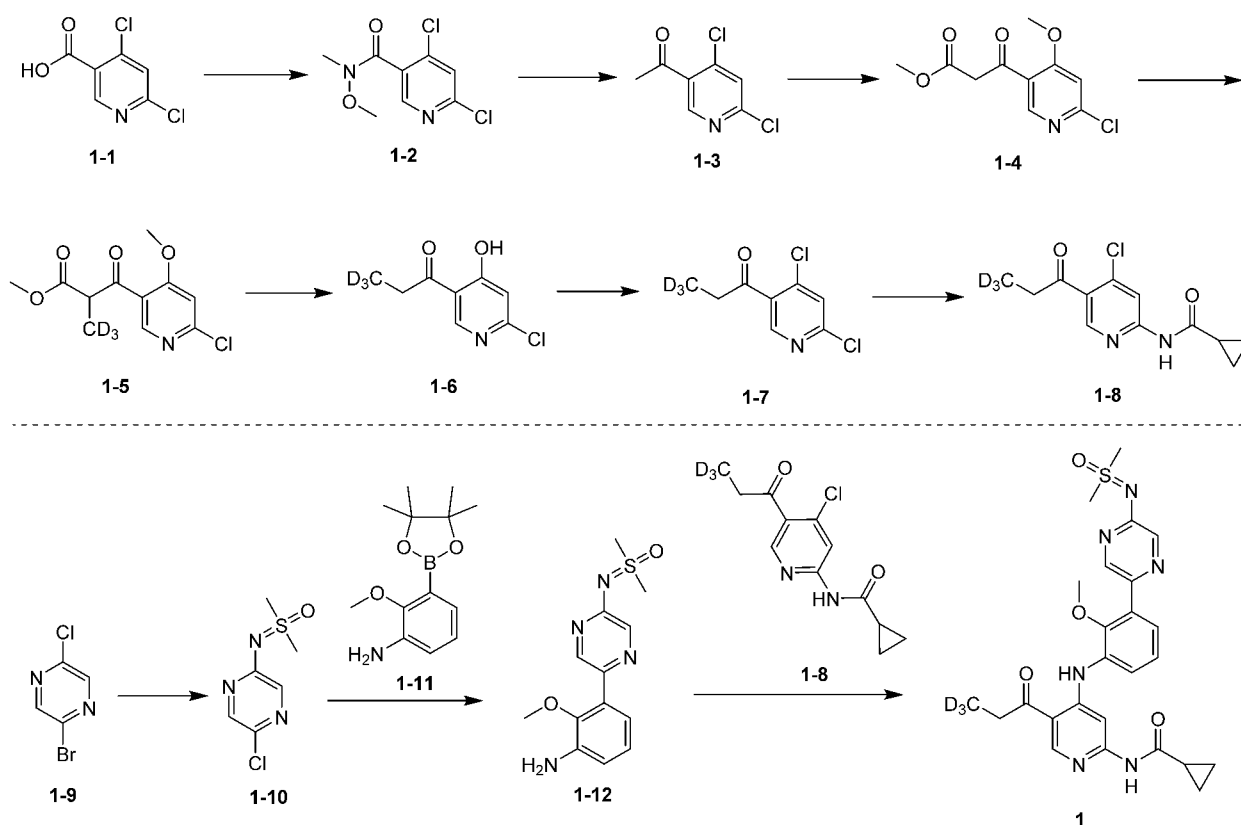
【0101】本發明的化合物可以通過本發明所屬技術領域具有通常知識者所熟知的常規方法來確認結構，如果本發明涉及化合物的絕對構型，則該絕對構型可以通過本領域常規技術手段予以確證。例如單晶X射線繞射法 (SXRD)，把培養出的單晶用Bruker D8 venture繞射儀收集繞射強度數據，光源為CuK α 輻射，掃描方式： ϕ/ω 掃描，收集相關數據後，進一步採用直接法 (Shelxs97) 解析晶體結構，便可以確證絕對構型。

【0102】化合物依據本領域常規命名原則或者使用 ChemDraw® 軟件命名，市售化合物採用供應商目錄名稱。

【圖式簡單說明】**【0103】** 無**【實施方式】**

【0104】 下面通過實施例對本發明進行詳細描述，但並不意味著對本發明任何不利限制。本文已經詳細地描述了本發明，其中也公開了其具體實施例方式，對本發明所屬技術領域具有通常知識者而言，在不脫離本發明精神和範圍的情況下針對本發明具體實施方式進行各種變化和改進將是顯而易見的。

【0105】 實施例 1**【0106】** 合成路線：



【0107】步驟 1: 化合物 1-2 的合成

【0108】向化合物 1-1 (13 g, 67.71 mmol) 的二氯甲烷 (200 mL) 溶液中加入 N,N-二異丙基乙胺 (43.75 g, 338.54 mmol) 和 O-(7-氮雜苯並三氮唑-1-yl)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷鹽 (30.89 g, 81.25 mmol), 20 °C 下攪拌 0.5 小時, 加入 N,O-二甲基羥胺鹽酸鹽 (7.93 g, 81.25 mmol)。在 20 °C 下攪拌 15.5 小時, 反應液濃縮, 所得粗品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 ~ 3/1) 純化, 得到化合物 1-2。

MS m/z : 235[M+H]⁺。

【0109】步驟2: 化合物1-3的合成

【0110】在0 °C氮氣保護下, 向化合物1-2 (13 g, 55.30 mmol) 的四氫呋喃 (130 mL) 溶液中加入甲基溴化鎂 (3M, 乙醚溶液, 36.87 mL), 在0 °C下攪拌2小時。反應液用飽和氯化銨水溶液 (60 mL) 淬滅, 水稀釋 (100 mL), 然

後用乙酸乙酯萃取 (100 mL×2)，有機相合併用鹽水洗滌 (100 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮得到粗品，粗品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 ~ 15/1) 純化，得到化合物1-3。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 2.66 (s, 3H)。

【0111】步驟3: 化合物1-4的合成

【0112】在0 °C下，向1-3 (8 g, 42.10 mmol)的碳酸二甲酯 (42.80 g, 475.15 mmol)的四氫呋喃 (40 mL)溶液中，分批緩慢加入60%鈉氫 (5.05 g, 126.30 mmol)，20 °C下攪拌16小時。反應液用乙酸乙酯 (100 mL) 稀釋，加鹽酸水溶液 (50 mL 2M) 淬滅，飽和食鹽水洗滌 (50 mL×2)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮得到粗品，粗品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 ~ 3/1) 純化，得到化合物1-4。

MS m/z : 244 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0113】步驟4: 化合物1-5的合成

【0114】在0 °C下，向1-4 (8.2g, 32.65 mmol)和碳酸鉀 (4.96 g, 35.91mmol)的N,N-二甲基甲醯胺 (80 mL)溶液中，加入氙代碘甲烷 (4.97g, 34.28 mmol)，20 °C下攪拌6小時。反應液用水 (100 mL) 稀釋，乙酸乙酯萃取 (100 mL×2)，有機相合併用飽和食鹽水洗滌 (100 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮得到粗品，粗品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 ~ 4/1) 純化，得到化合物1-5。

MS m/z : 261 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0115】步驟5: 化合物1-6的合成

【0116】向1-5 (5.8 g, 18.02 mmol, 81%)的醋酸 (30 mL)溶液中，加入35%濃鹽酸 (61.20 g, 587.48 mmol)，130 °C下攪拌16小時。反應液減壓濃縮得到粗

品，粗品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 30/1 ~ 1/1) 純化, 得到化合物 1-6。

MS m/z : 189[M+H]⁺。

【0117】步驟6: 化合物1-7的合成

【0118】向1-6 (2.5 g, 12.33 mmol)的乙腈 (80 mL)溶液中, 加入三氯氧磷 (7.56 g, 49.30 mmol), 85 °C下攪拌1小時。反應液濃縮後用乙酸乙酯 (100 mL) 稀釋, 有機相用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌 (50 mL×3), 無水硫酸鈉乾燥, 過濾並減壓濃縮得到粗品, 粗品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 ~ 50/1)純化, 得到化合物1-7。

MS m/z : 207[M+H]⁺。

【0119】步驟 7: 化合物 1-8 的合成

【0120】將化合物 1-7 (50 mg, 241.46 μmol), 環丙甲醯胺 (20.55 mg, 241.46 μmol), 碳酸鉀 (66.75 mg, 482.92 μmol), 4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽 (27.94 mg, 48.29 μmol)和三(二亞苄基丙酮)二鈾氯仿複合物 (22.11 mg, 24.15 μmol)的二噁烷 (2 mL)溶液用氮氣置換三次, 在 80°C下攪拌 2 小時。反應液濃縮得到粗品, 粗品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 ~ 10/1)純化, 得到化合物 1-8。

MS m/z : 256[M+H]⁺。

【0121】步驟 8: 化合物 1-10 的合成

【0122】將化合物 1-9 (2 g, 10.34 mmol)溶於二噁烷 (40 mL)中, 加入二甲基亞磺醯亞胺 (1.01 g, 10.86 mmol), 碳酸銨 (6.74 g, 20.68 mmol), 三(二亞苄基丙酮)二鈾 (946.85 mg, 1.03 mmol) 和 4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽 (1.20 g, 2.07 mmol), 氮氣置換三次後, 升溫至 110 °C, 並在氮氣保護下攪拌 4 小時。將反應液直接減壓濃縮得到粗品, 粗品經過柱層析 (矽膠, 石油

第 26 頁, 共 101 頁(發明說明書)

醚/乙酸乙酯 = 10/1 ~ 1/4) 純化。減壓濃縮，再將其在 20 °C 下用石油醚/乙酸乙酯 = 5/1 (12 mL) 攪拌 1 小時，過濾收集濾餅，乾燥得到化合物 1-10。

MS m/z : 206[M+H]⁺。

【0123】步驟 9: 化合物 1-12 的合成

【0124】將化合物 1-10 (400 mg, 1.94 mmol) 溶於二噁烷 (8 mL) 和水 (2 mL) 中，加入化合物 1-11 (532.95 mg, 2.14 mmol)，磷酸鉀 (825.68 mg, 3.89 mmol)，1,1-雙(二苯基膦)二茂鐵氯化鈾 (142.31 mg, 194.49 μmol)，氮氣置換三次後，升溫至 100 °C，並在氮氣保護下攪拌 2 小時。將反應液直接減壓濃縮，得到粗品，粗品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 5/1 ~ 0/1) 純化。減壓濃縮，再將其在 20 °C 下，用石油醚/乙酸乙酯 = 1/1 (4 mL) 攪拌 1 小時，過濾收集濾餅，乾燥得到化合物 1-12。

MS m/z : 293[M+H]⁺

【0125】步驟 10: 化合物 1 的合成；

【0126】將化合物 1-8 (70 mg, 273.74 μmol)，化合物 1-12 (88.03 mg, 301.12 μmol)，碳酸銨 (178.38 mg, 547.48 μmol)，2,2-雙(二苯基)-1,1-聯萘 (34.09 mg, 54.75 μmol) 和三(二亞苄基丙酮)二鈾氯仿複合物 (25.07 mg, 27.37 μmol) 的二噁烷 (4 mL) 溶液置換氮氣三次，並在 110 °C 下攪拌 4 小時。反應液濃縮得到粗品，粗品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 3/1 ~ 1/3) 純化，再經過製備型高效液相色譜法製備分離 (柱子：Waters Xbridge 150*25mm*5μm; 流動相：[水 (10mM 碳酸氫銨)-乙腈]；乙腈 %: 34%-64%, 8min)，得到化合物 1。

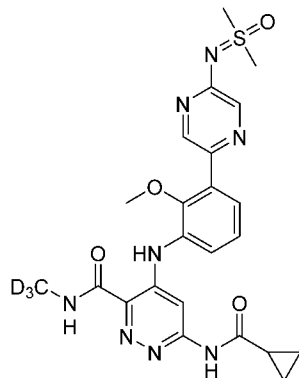
MS m/z : 512[M+H]⁺；

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.53 (dd, *J* = 1.4, 7.8 Hz,

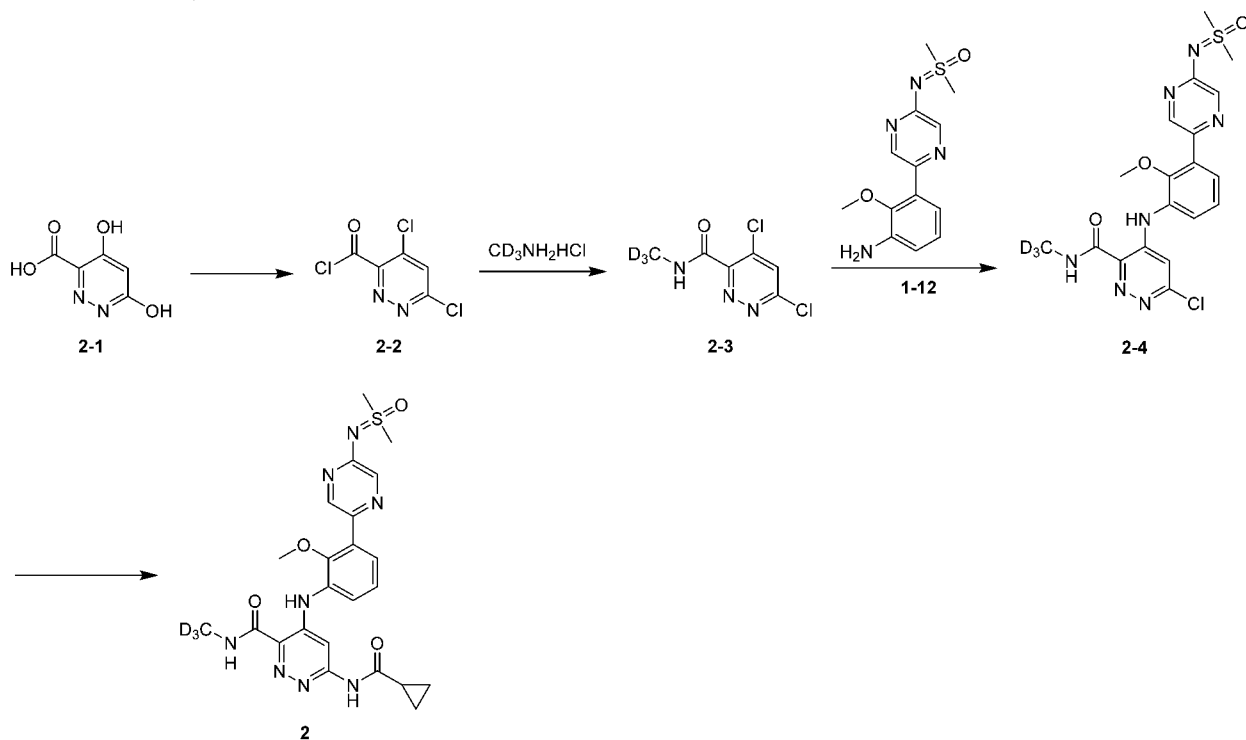
第 27 頁，共 101 頁(發明說明書)

1H), 7.48 (dd, $J = 1.3, 7.8$ Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.11 (s, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 0.79 (d, $J = 6.1$ Hz, 4H)。

【0127】 實施例 2



【0128】 合成路線：



【0129】 步驟 1: 化合物 2-2 的合成

【0130】 在 20℃ 下，將化合物 2-1 (1 g, 6.41 mmol) 溶於三氯氧磷 (5 mL) 中，加入三乙胺 (648.25 mg, 6.41 mmol, 891.68 μ L)，混合物在 110℃ 下攪拌 120 分鐘。將反應液直接減壓濃縮，然後加入 1,2-二氯乙烷 (40 mL) 稀釋後再次減壓濃縮，得到粗品 2-2，直接用於下一步反應。

【0131】 步驟 2: 化合物 2-3 的合成

【0132】 在 20℃ 下，將化合物 2-2 (1.35 g, 6.38 mmol) 溶於四氫呋喃 (15 mL) 中，加入氈代甲胺鹽酸鹽 (225.19 mg, 3.19 mmol) 和 N,N-二異丙基乙胺 (2.48 g, 19.15 mmol, 3.34 mL)，混合物在 20℃ 下攪拌 16 小時。將反應液加水 (20 mL) 稀釋，用乙酸乙酯萃取 (40 mL×3)，合併的有機相用飽和食鹽水 (5 mL×2) 洗滌，最後有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮，再通過柱層析 (矽膠，石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 ~ 5/1) 得到粗品，粗品經製備 HPLC (Waters Xbridge C18 150*50mm* 10μm；流動相：[水(10mM 碳酸氫銨)-乙腈]；乙腈 %: 3%-33%, 11min) 分離，得到化合物 2-3。

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

【0133】 步驟 3: 化合物 2-4 的合成

【0134】 在 0℃ 下，氮氣保護下，將化合物 2-3 (55.06 mg, 263.38 μmol) 和化合物 1-12 (70 mg, 239.43 μmol) 溶於四氫呋喃 (3 mL) 中，滴加甲基二矽基胺基鋰 (1 M, 718.30 μL)，混合物在 20℃ 下攪拌 1 小時。在 0℃ 下向反應液中加入氯化銨水溶液 (10 mL) 淬滅，加水 (10 mL) 稀釋，用乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取，合併的有機相用飽和食鹽水 (5 mL×2) 洗滌，最後有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮得到粗品。用薄層色譜法 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/5) 對粗品進行純化，得到化合物 2-4。

MS *m/z*: 465[M+H]⁺

【0135】 步驟 4: 化合物 2 的合成

【0136】 將化合物 2-4 (75 mg, 161.31 μmol) 溶於二噁烷 (2 mL) 中，加入環丙基甲醯胺 (41.18 mg, 483.93 μmol)，碳酸銨 (157.67 mg, 483.93 μmol) 和甲烷磺酸(2-二環己基磷)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)(2'-胺基-1,1'-

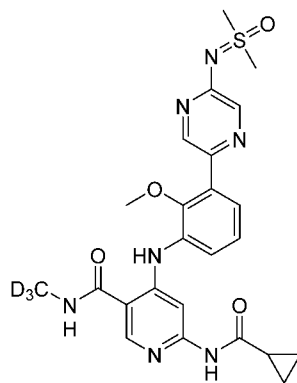
第 29 頁，共 101 頁(發明說明書)

聯苯-2-基)鈹(II) (14.62 mg, 16.13 μmol)，氮氣置換三次後升溫至 110 $^{\circ}\text{C}$ ，氮氣保護下攪拌 3 小時。將反應液直接減壓濃縮得到粗品，粗品經過柱層析(矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/1 ~ 1/3.5)純化，得到化合物 2。

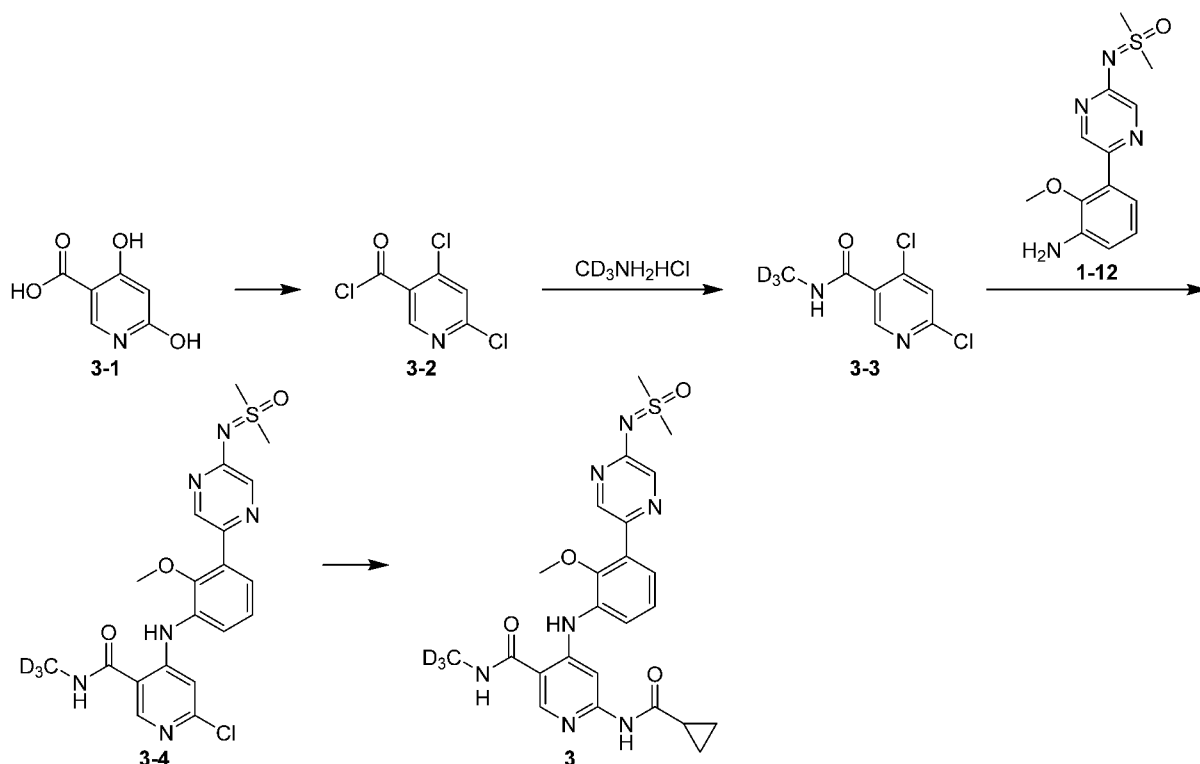
MS m/z : 514 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.06 (s, 1H), 9.02 (br s, 1H), 8.74 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.59 (dd, $J = 1.5, 7.8$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 1.2, 7.8$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.44 (s, 6H), 1.75 - 1.70 (m, 1H), 1.15 - 1.10 (m, 2H), 0.96 - 0.90 (m, 2H)。

【0137】 實施例 3



【0138】 合成路線：



【0139】 步驟 1: 化合物 3-2 的合成

【0140】 在 0℃ 下，將化合物 3-1 (2 g, 10.42 mmol) 溶於二氯甲烷 (10 mL) 中，加入草醯氯 (1.98 g, 15.63 mmol, 1.37 mL) 和 N,N-二甲基甲醯胺 (19.00 mg, 259.94 μmol, 20 μL)，混合物在 20℃ 下攪拌 1 小時。薄層色譜顯示原料被消耗完。將反應液直接減壓濃縮，得到粗品 3-2，直接用於下一步反應。

【0141】 步驟 2: 化合物 3-3 的合成

【0142】 在 0℃ 下，將化合物 3-2 (804.43 mg, 11.40 mmol) 溶於二氯甲烷 (20 mL) 中，加入 N,N-二異丙基乙胺 (27.53 g, 213.04 mmol, 37.11 mL) 和氘代甲醯胺鹽酸鹽 (2 g, 9.50 mmol)，混合物在 15℃ 下攪拌 2 小時。將反應液加水 (20 mL) 稀釋，用乙酸乙酯萃取 (20 mL×3)，合併的有機相用飽和食鹽水 (5 mL×2) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮得到粗品，粗品在 15℃ 下用石油醚/乙酸乙酯 = 3/1 (10 mL) 打漿 1 小時，過濾乾燥，得到化合物 3-3。

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

【0143】步驟 3: 化合物 3-4 的合成

【0144】將化合物3-3 (55.00 mg, 264.35 μmol), 化合物1-12 (70.26 mg, 240.32 μmol) 溶於四氫呋喃 (3 mL) 中, 在0 °C 氮氣保護下, 向混合物中滴加六甲基二矽基胺基鋰 (1 M, 720.95 μL), 混合物在20 °C 下攪拌1小時。將反應液在冰水浴條件下, 用飽和氯化銨水溶液 (10 mL) 淬滅, 加水 (10 mL) 稀釋, 用乙酸乙酯萃取 (20 mL×3), 合併的有機相用飽和食鹽水 (5 mL×2) 洗滌, 最後有機相用無水硫酸鈉乾燥, 過濾並減壓濃縮得到粗品。將粗品在20 °C 下, 用乙酸乙酯 (2 mL) 攪拌0.5小時, 過濾乾燥, 得到化合物3-4。

MS m/z : 464[M+H]⁺。

【0145】步驟 4: 化合物 3 的合成

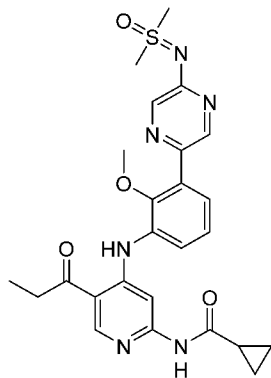
【0146】將化合物 3-4 (80 mg, 172.43 μmol) 溶於二噁烷 (2 mL) 中, 加入環丙甲醯胺 (44.02 mg, 517.29 μmol), 碳酸銨 (168.54 mg, 517.29 μmol) 和甲烷磺酸(2-二環己基磷)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三異丙基-1,1'-聯苯)(2'-胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈹(II) (15.63 mg, 17.24 μmol), 氮氣置換三次後升溫至 110 °C, 氮氣保護下攪拌 4 小時。將反應液用二氯甲烷 (50 mL) 稀釋, 用水萃取 (5 mL×3), 有機相用飽和食鹽水 (5 mL×3) 洗滌, 最後有機相用無水硫酸鈉乾燥, 過濾並減壓濃縮, 得到粗品。用薄層色譜法 (矽膠, 乙酸乙酯/乙醇 = 10/1) 對粗品進行純化, 得到化合物 3。

MS m/z : 513[M+H]⁺;

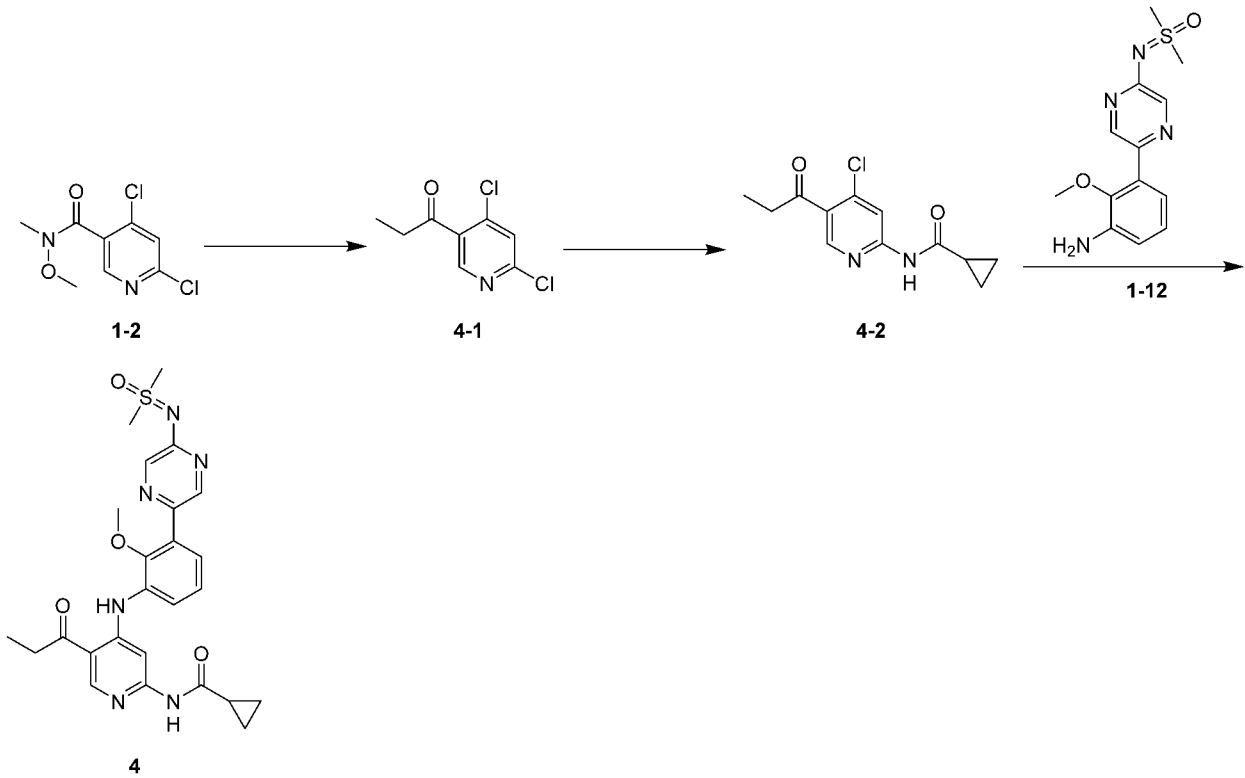
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.77 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.66 - 8.56 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.14 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.45 (br d, J = 7.5 Hz,

2H), 7.31 - 7.19 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.46 (s, 6H), 1.05 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 0.77 (br d, $J = 5.0$ Hz, 4H)。

【0147】 實施例 4



【0148】 合成路線：



【0149】 步驟1: 化合物4-1的合成

【0150】 在0 °C氮氣保護下，向化合物1-2 (1 g, 4.25 mmol) 的四氫呋喃 (20 mL)溶液中逐滴加入乙基溴化鎂 (3M 乙醚溶液, 4.25 mL)，在20 °C下攪拌3 小時。反應液用飽和氯化銨 (10mL)淬滅，乙酸乙酯萃取 (20 mL×2)，有機

相合併後用鹽水洗滌 (30 mL×1)，無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮得到粗品，粗品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 30/1 ~ 15/1) 純化，得到化合物4-1。

MS m/z : 204[M+H]⁺

【0151】步驟2: 化合物4-2的合成

【0152】將化合物4-1 (390 mg, 1.74 mmol)，環丙甲醯胺 (133.07 mg, 1.56 mmol)，碳酸鉀 (480.24 mg, 3.47 mmol)，4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽 (201.05 mg, 347.47 μmol) 和三(二亞苄基丙酮)二鈹氯仿複合物 (159.09 mg, 173.73 μmol) 的二噁烷 (10 mL) 溶液置換氮氣三次，80 °C 下攪拌2小時。反應液濃縮得到粗品，粗品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 ~ 5/1) 純化，得到化合物4-2。

MS m/z : 253[M+H]⁺。

【0153】步驟 3: 化合物 4 的合成

【0154】將化合物 4-2 (70 mg, 277.01 μmol)，1-12 (80.99 mg, 277.01 μmol)，碳酸銨 (180.51 mg, 554.02 μmol)，(±)-2,2-雙(二苯基膦)-1,1-聯萘 (34.50 mg, 55.40 μmol) 和三(二亞苄基丙酮)二鈹氯仿 (25.37 mg, 27.70 μmol) 的二噁烷 (5 mL) 溶液置換氮氣三次，110 °C 下攪拌 3 小時。反應液濃縮得到粗品，粗品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 2/1 ~ 1/3) 純化，再經過高效液相色譜法製備分離 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm* 5μm; 流動相: [水 (10mM 碳酸氫銨)-乙腈]; 乙腈%: 34%-64%, 9min)，得到化合物 4。

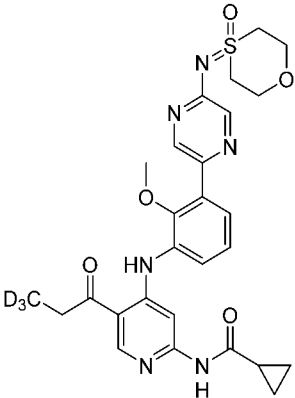
MS m/z : 509[M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.02 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 1.3, 7.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.46 (s, 6H),

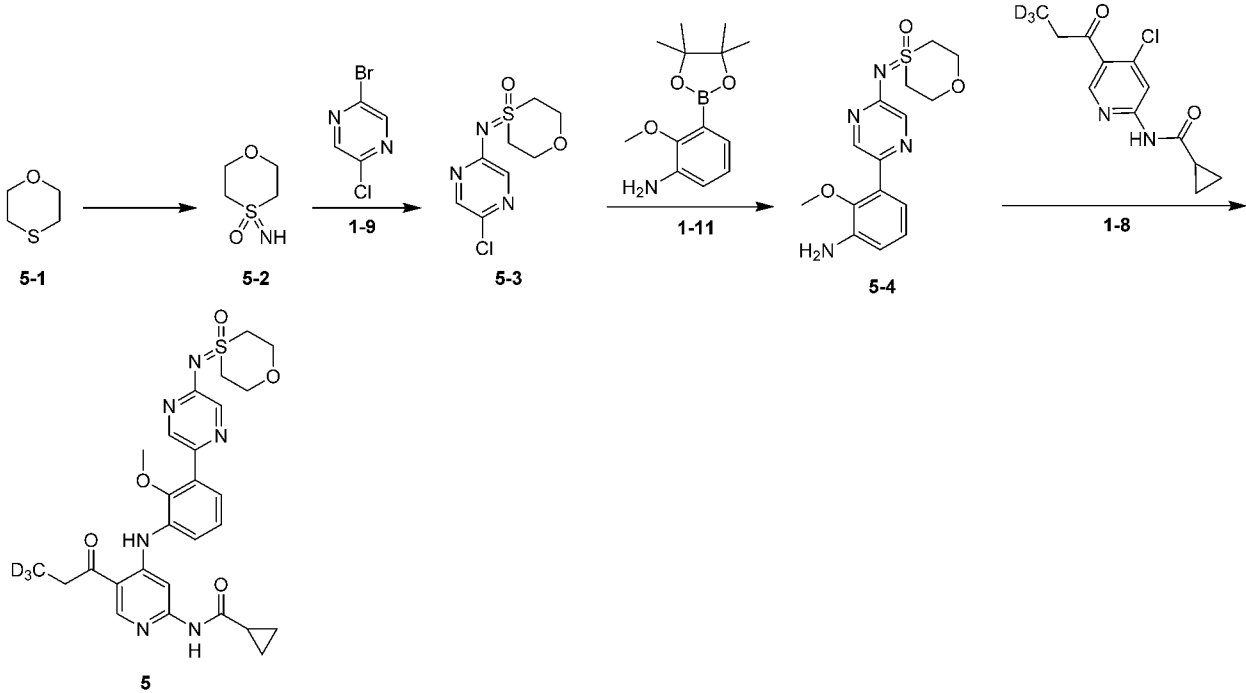
第 34 頁，共 101 頁(發明說明書)

3.13 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.01 (quin, $J = 6.1$ Hz, 1H), 1.12 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.78 (d, $J = 6.2$ Hz, 4H)。

【0155】 實施例 5



【0156】 合成路線：



【0157】 步驟1: 化合物5-2的合成

【0158】 向化合物5-1 (400 mg, 3.84 mmol) 的甲醇 (20 mL) 溶液中，加入二乙醯氧基碘苯 (3.09 g, 9.60 mmol)和胺基甲酸鉍 (599.56 mg, 7.68 mmol)，反應液25℃下攪拌2小時。反應液濃縮，粗品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 4/1 ~ 1/2)純化，得到化合物5-2。

MS m/z : 136[M+H]⁺。

【0159】步驟2: 化合物5-3的合成

【0160】將化合物5-2 (220.15 mg, 1.63 mmol)，1-9 (300 mg, 1.55 mmol)，碳酸銨 (1.01 g, 3.1 mmol)，4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽 (179.48 mg, 310.19 μmol)和三(二亞苺基丙酮)二鈾 (142.02 mg, 155.10 μmol)的二噁烷 (10 mL)溶液置換氮氣三次，在110°C下攪拌3小時。反應液濃縮，粗品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 ~ 4/1) 純化，得到化合物5-3。

MS m/z : 248[M+H]⁺。

【0161】步驟3: 化合物5-4的合成

【0162】將化合物5-3 (240 mg, 968.91 μmol)，1-11 (253.44 mg, 1.02 mmol)，1,1-雙(二苯基膦)二茂鐵氯化鈾 (70.90 mg, 96.89 μmol) 和磷酸鉀 (411.34 mg, 1.94 mmol) 的二噁烷 (8 mL)和水(2 mL)溶液置換氮氣三次，在100°C下攪拌2小時。反應液減壓濃縮，粗品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 2/1 ~ 1/3) 純化，得到化合物5-4。

MS m/z : 335[M+H]⁺。

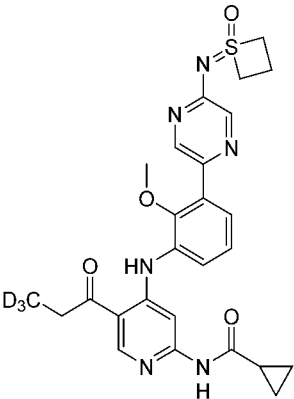
【0163】步驟 4: 化合物 5 的合成

【0164】將化合物 5-4 (104.61 mg, 312.85 μmol)，1-8 (80 mg, 312.85 μmol)，碳酸銨 (203.86 mg, 625.70 μmol)，2,2-雙(二苯基膦)-1,1-聯萘 (38.96 mg, 62.57 μmol) 和三(二亞苺基丙酮)二鈾氯仿複合物 (28.65 mg, 31.28 μmol) 的二噁烷 (5 mL) 溶液置換氮氣三次，110 °C 下攪拌 3 小時。反應液濃縮得到粗品，粗品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/3 ~ 1/3)純化，再經過高效液相色譜法製備分離 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm* 5 μm ;流動相: [水 (10 mM 碳酸氫銨)-乙腈];乙腈%: 37%-67%,9min.)，得到化合物 5。

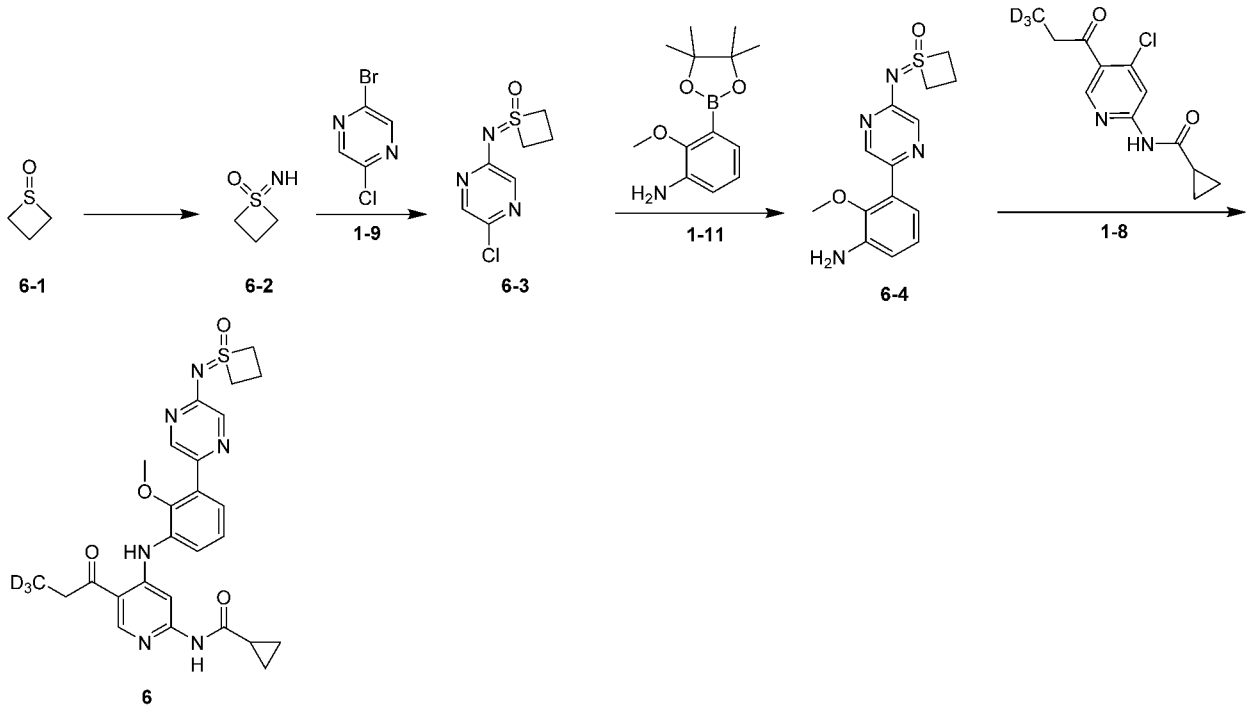
MS m/z : 554[M+H]⁺；

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.02 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.53 (dd, *J* = 1.3, 7.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 4.12 (ddd, *J* = 3.0, 5.7, 12.6 Hz, 2H), 4.05 - 3.93 (m, 2H), 3.84 (td, *J* = 2.7, 14.4 Hz, 2H), 3.71 - 3.58 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.11 (s, 2H), 2.08 - 1.96 (m, 1H), 0.78 (d, *J* = 5.9 Hz, 4H)。

【0165】實施例 6



【0166】合成路線：



【0167】步驟 1: 化合物 6-2 的合成

【0168】將化合物 6-1 (500 mg, 6.74 mmol)溶解在無水甲醇 (10 mL)中，再加入二乙醯基碘苯 (5.43 g, 16.86 mmol)和胺基甲酸鉍 (1.05 g, 13.49 mmol)，混合物在 25 °C 攪三個小時。反應液在減壓下濃縮，粗品經過柱層析(矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 4/1 ~ 1/2) 純化，得到化合物 6-2。

MS m/z : 106[M+H]⁺。

【0169】步驟 2: 化合物 6-3 的合成

【0170】將化合物 1-9 (600.00 mg, 3.10 mmol) 和 6-2 (600 mg, 5.71 mmol) 溶解在無水二噁烷 (10 mL) 中，再加入碳酸鉍 (2.02 g, 6.20 mmol), 4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽 (358.97 mg, 620.38 μ mol) 和三(二亞苄基丙酮)二鈾 (284.05 mg, 310.19 μ mol)，混合物在 110°C 攪拌四個小時，反應混合物減壓濃縮，粗品經柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 ~ 4/1) 純化，得到化合物 6-3。

MS m/z : 218[M+H]⁺。

【0171】步驟 3: 化合物 6-4 的合成

【0172】將化合物 1-11 (50.35 mg, 202.14 μ mol) 和 6-3 (40 mg, 183.76 μ mol) 溶解在二噁烷 (2 mL) 中，再將磷酸鉀 (78.01 mg, 367.52 μ mol)溶解在水 (0.5 mL) 中的溶液加入，再加入 1,1-雙(二苯基膦)二茂鐵氯化鈾 (13.45 mg, 18.38 μ mol), 體系用氮氣置換後在 100 °C 下攪拌四個小時。反應液濃縮後，粗品經柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/3 ~ 1/3) 純化，得到化合物 6-4。

MS m/z : 305[M+H]⁺。

【0173】步驟 4: 化合物 6 的合成

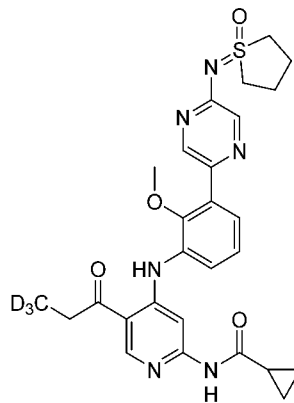
【0174】將化合物 6-4 (80 mg, 262.84 μ mol)和化合物 1-8 (67.21 mg, 262.84 μ mol)溶解在無水二噁烷 (2 mL)中，加入碳酸鉍 (171.28 mg, 525.68 μ mol)，再加入 三(二亞苄基丙酮)二鈾 (36.10 mg, 39.43 μ mol)和(±)-2,2-雙(二苯膦

基)-1,1-聯萘 (32.73 mg, 52.57 μmol)，混合物在 90°C 下攪拌 6 小時。反應液濃縮得到粗品，粗品經過製備薄層色譜（石油醚/乙酸乙酯 = 1/1）純化，得到化合物 6。

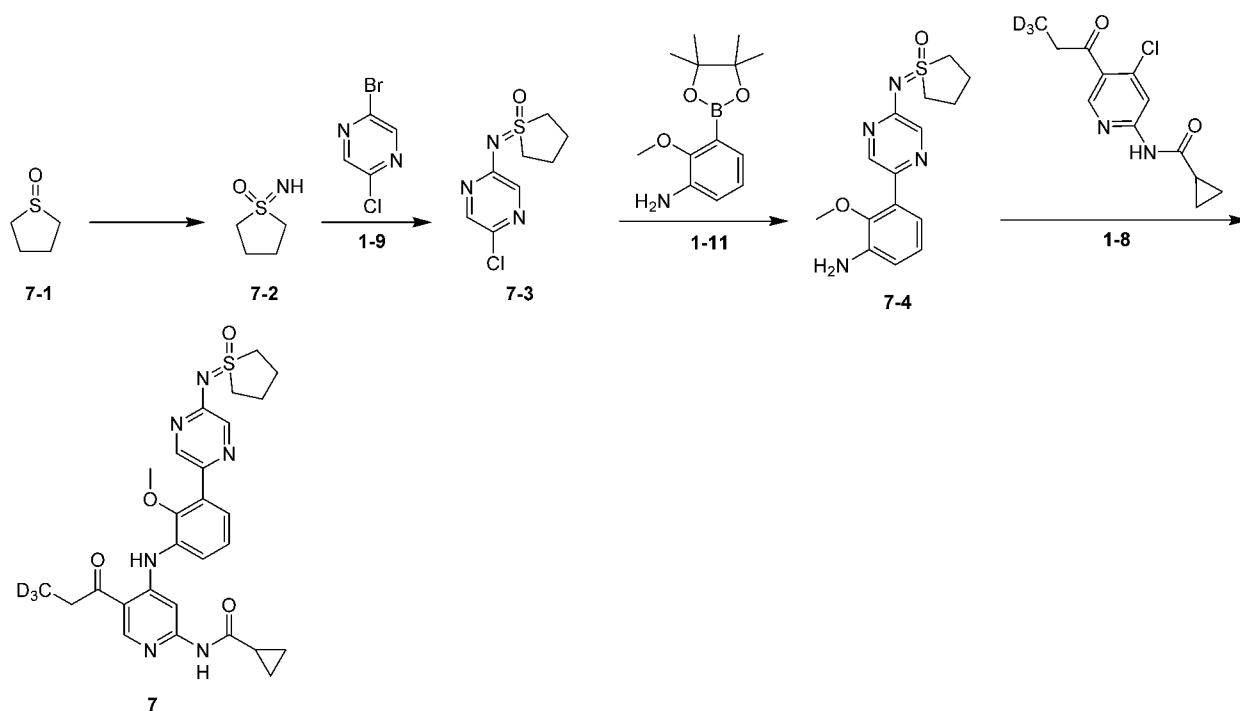
MS m/z : 524 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.11 (s, 1 H), 8.57 - 8.70 (m, 2 H), 8.23 (d, J = 1.38 Hz, 1 H), 7.91 - 8.08 (m, 2 H), 7.49 (dd, J = 7.82, 1.56 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J = 7.88, 1.63 Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 4.41 (br d, J = 6.63 Hz, 2 H), 4.20 - 4.33 (m, 2 H), 3.42 (s, 3 H), 2.95 (s, 2 H), 2.34 - 2.46 (m, 2 H), 1.01 (br dd, J = 4.25, 3.00 Hz, 1 H), 0.78 - 0.84 (m, 4 H)。

【0175】 實施例 7



【0176】 合成路線：



【0177】步驟 1: 化合物 7-2 的合成

【0178】將化合物 7-1 (500 mg, 4.80 mmol)溶解在無水甲醇 (10 mL)中，加入二乙醯氧基碘苯 (3.87 g, 12.00 mmol)和胺基甲酸銨 (749.45 mg, 9.60 mmol)，混合物在 25 °C 攪三個小時。反應液在減壓下濃縮，粗品經過柱層析(矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 4/1 ~ 1/2)純化，得到化合物 7-2。

MS m/z : 120[M+H]⁺。

【0179】步驟 2: 化合物 7-3 的合成

【0180】將化合物 1-9 (973.76 mg, 5.03 mmol) 和 7-2 (600 mg, 5.03 mmol) 溶解在無水二噁烷 (15 mL) 中，再加入碳酸銨 (3.28 g, 10.07 mmol)，4,5-雙(二苯基磷)-9,9-二甲基氧雜蒽 (582.58 mg, 1.01 mmol) 和三(二亞苺基丙酮)二鉀 460.99 mg, 503.42 μmol)，混合物在 110°C 攪拌四個小時，反應混合物減壓濃縮，粗品經柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 ~ 4/1) 純化，得到化合物 7-3。

MS m/z : 232[M+H]⁺。

【0181】 步驟 3: 化合物 7-4 的合成

【0182】將化合物 1-11 (236.53 mg, 949.50 μmol) 和 7-3 (200 mg, 863.18 μmol) 溶解在二噁烷 (3 mL) 中，再將磷酸鉀 (366.45 mg, 1.73 mmol) 溶解在水 (0.5 mL) 中加入體系，最後將 1,1-雙(二苯基膦)二茂鐵氯化鈹 (63.16 mg, 86.32 μmol) 加入，用氮氣置換，體系在 100°C 攪拌 4 小時。反應體系濃縮後，粗品經柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/3 ~ 1/3) 純化，得到化合物 7-4。

MS m/z : 319[M+H]⁺。

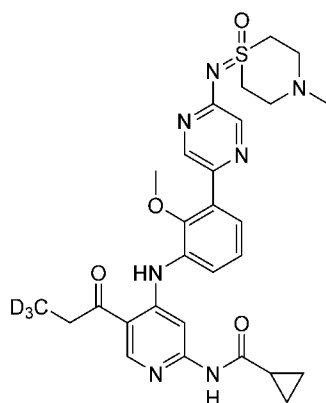
【0183】 步驟 4: 化合物 7 的合成

【0184】 將化合物 7-4 (100 mg, 314.08 μmol) 和化合物 1-8 (80.31 mg, 314.08 μmol) 溶解在無水二噁烷 (2 mL) 中，再加入碳酸銨 (204.66 mg, 628.15 μmol) 後氮氣置換，最後加入三(二亞苄基丙酮)二鈹 (43.14 mg, 47.11 μmol) 和 (±)-2,2-雙(二苯基膦)-1,1-聯萘 (39.11 mg, 62.82 μmol) 再氮氣置換，體系在 90°C 下攪拌 6 小時。反應液濃縮後，粗品經製備色譜 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm* 5 μm ; 流動相: [水 (10mM 碳酸氫銨)-乙腈]; 乙腈 %: 39%-69%, 10min) 純化，得到化合物 7。

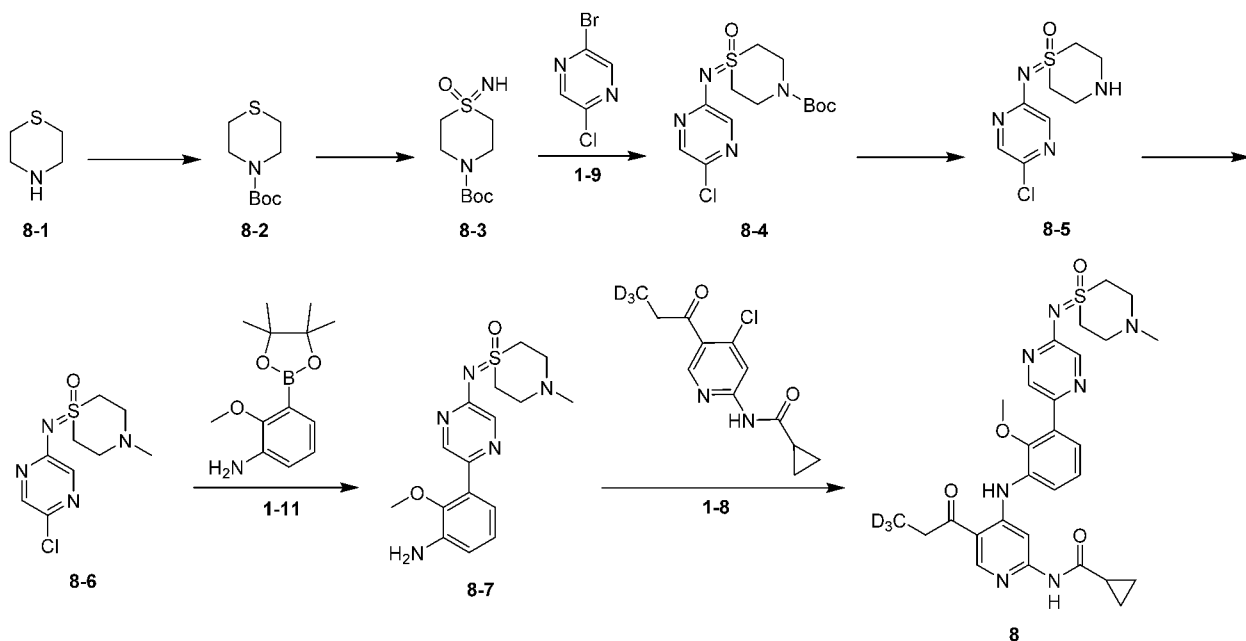
MS m/z : 538[M+H]⁺;

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

【0185】 實施例 8



【0186】合成路線：



【0187】步驟 1: 化合物 8-2 的合成

【0188】向化合物 8-1 (5 g, 48.46 mmol) 的水 (50mL) 和四氫呋喃 (50mL) 的溶液中，加入碳酸鈉 (10.27 g, 96.91 mmol) 和二碳酸二三級丁酯 (11.10 g, 50.88 mmol)，混合物在 25℃ 下攪拌 15 小時。用乙酸乙酯 (60 mL×3) 萃取混合物，合併的有機相用飽和食鹽水 (50mL×1) 洗滌，最後有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮，得到化合物 8-2。

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

【0189】步驟 2: 化合物 8-3 的合成

【0190】向化合物 8-2 (2 g, 9.84 mmol)的甲醇 (40mL)溶液中加入二乙醯氧基碘苯 (6.65 g, 20.66 mmol)和胺基甲酸銨 (1.23 g, 15.74 mmol)。混合物在 25℃下攪拌 2 小時。反應液縮得到粗品，粗品經過柱層析(矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 5/1~ 1/1, 然後乙酸乙酯/甲醇= 40/0 ~ 40/1)純化，得到化合物 8-3。

MS m/z : 235[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.03 - 3.92 (m, 2H), 3.92 - 3.78 (m, 2H), 3.06 (br s, 4H), 1.49 (s, 9H)。

【0191】步驟 3: 化合物 8-4 的合成

【0192】將化合物 8-3 (1.62 g, 6.91 mmol)溶於二噁烷 (22 mL)中，加入 1-9 (1.41 g, 6.91 mmol)，碳酸鉀 (1.91 g, 13.83 mmol)，三(二亞苄基丙酮)二鈾 (316.55 mg, 345.69 μmol)和 4,5-雙(二苄基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽 (400.04 mg, 691.38 μmol)，用氮氣置換氣體 3 次，混合物升溫至 90 °C 下攪拌 4 小時。反應液直接過濾並減壓濃縮得到粗品。粗品採用柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 ~ 2/1) 進行純化，得到化合物 8-4。

MS m/z : 347[M+H]⁺。

【0193】步驟 4: 化合物 8-5 的合成

【0194】將化合物 8-4 (500 mg, 1.44 mmol) 溶於甲醇 (2mL) 中，加入鹽酸甲醇溶液 (4 M, 4 mL)。在 25℃下攪拌 4 小時，反應液濃縮，得到化合物 8-5。

MS m/z : 247[M+H]⁺

【0195】步驟 5: 化合物 8-6 的合成

【0196】在 0 °C 氮氣保護下，向化合物 8-5 (500mg, 2.03 mmol)的二氯乙烷 (5 mL)溶液中加入 37%甲醛水溶液 (608.51mg, 7.50 mmol)和三乙醯氧基硼氫化鈉 (859.05mg, 4.05 mmol)，在 25 °C 下攪拌 2 小時，薄層色譜顯示原料被消耗完全，用飽和碳酸氫鈉 (50 mL) 處理混合物，攪拌 10 分鐘，然後用

二氯甲烷 (50mL ×3) 萃取。合併的有機相用鹽水 (50mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並在減壓下濃縮，所得粗品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 3/1 ~ 0/1) 純化，得到化合物 8-6。

MS m/z : 261[M+H]⁺。

【0197】步驟 6: 化合物 8-7 的合成

【0198】在 0 °C 氮氣保護下，向化合物 8-6 (290mg, 1.16 mmol) 的二噁烷 (8 mL) 溶液中加入化合物 1-11 (318.72mg, 1.22mmol)，混合均勻後加入膦酸鉀 (494.21mg, 2.33 mmol) 的水 (2mL) 溶液和 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈹 (85.18mg, 116.41 μmol)，在 100°C 下攪拌 2 小時。反應液減壓濃縮得到粗品，粗品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 8/1 ~ 0/1) 純化，得到化合物 8-7。

MS m/z : 348[M+H]⁺。

【0199】步驟 7: 化合物 8 的合成

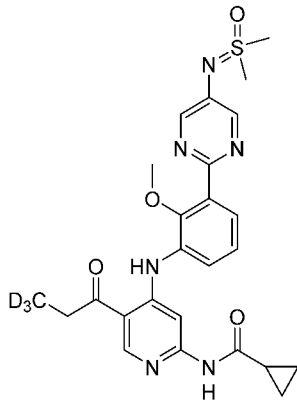
【0200】在 0 °C 氮氣保護下，向化合物 8-7 (100mg, 287.82 μmol) 的二噁烷 (5 mL) 溶液中，依次加入化合物 1-8 (82.24mg, 316.60μmol)，碳酸銨 (187.55mg, 575.64 μmol)，2,2-二(二苯基膦基)-1,1-聯萘 (35.84mg, 57.56 μmol) 和三(二亞苄基丙酮)二鈹 (26.36mg, 28.78 μmol)，110 °C 下攪拌 3 小時。反應液減壓濃縮得到粗品，粗品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 4/1 ~ 0/1)，再經過高效液相色譜法製備分離 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm*5μm; 流動相:[水 (氨水, 0.05% v/v)-乙腈]; 乙腈%:28%-58%)，得到化合物 8。

MS m/z : 567[M+H]⁺；

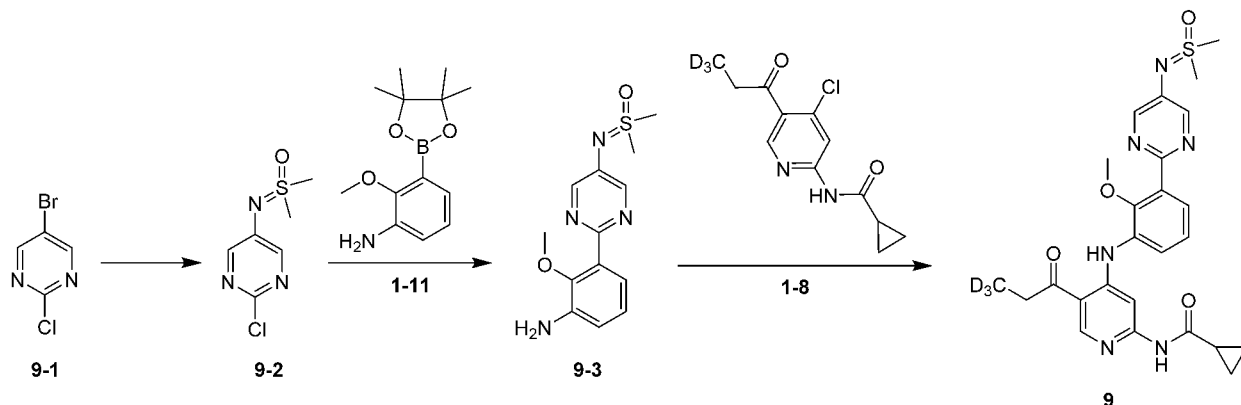
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.27 (br s, 1H), 9.46 - 9.11 (m, 1H), 8.60 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 8.22 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.54 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 3.73 - 3.67 (m, 2H), 3.49 - 3.42 (m,

第 44 頁，共 101 頁(發明說明書)

【0201】實施例 9



【0202】合成路線：



【0203】步驟1: 化合物9-2的合成

【0204】將化合物9-1 (500 mg, 2.58 mmol)，二甲基亞磺醯亞胺 (264.86 mg, 14.85 mmol)，碳酸銣 (1.68 g, 5.17 mmol)，4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽 (299.14 mg, 516.99 μ mol)和三(二亞苺基丙酮)二鈹氯仿複合物 (236.71 mg, 258.49 μ mol)的二噁烷 (10 mL)溶液置換氮氣三次，在110 $^{\circ}$ C下攪拌4小時。反應液減壓濃縮，粗品經過柱層析(矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 5/1 ~ 1/2)純化，得到化合物9-2。

MS m/z : 206[M+H]⁺ ◦

【0205】 步驟2: 化合物9-3的合成

【0206】將化合物9-2 (100 mg, 496.23 μmol), 1-11 (133.24 mg, 534.85 μmol), 1,1-雙(二苯基膦)二茂鐵氯化鈹 (35.58 mg, 48.62 μmol)和磷酸鉀 (206.42 mg, 972.46 μmol)的二噁烷 (4 mL)和水 (1 mL)溶液置換氮氣三次, 在100 °C下攪拌2小時。反應液減壓濃縮, 粗品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 3/1 ~ 1/4) 純化得到化合物9-3。

MS m/z : 293 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

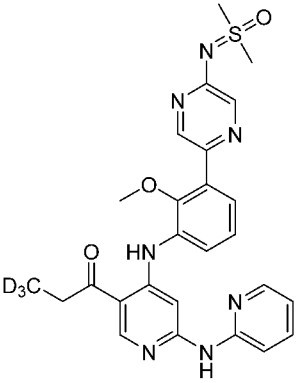
【0207】 步驟 3: 化合物 9 的合成

【0208】 將化合物 9-3 (95 mg, 324.95 μmol), 1-8 (91.40 mg, 357.44 μmol), 碳酸銨 (211.75 mg, 649.89 μmol), 2,2-雙(二苯基膦)-1,1-聯萘 (40.47 mg, 64.99 μmol)和三(二亞苄基丙酮)二鈹氯仿複合物 (29.76 mg, 32.49 μmol)的二噁烷 (5 mL) 溶液置換氮氣三次, 110 °C 下攪拌 4 小時。反應液濃縮得到粗品, 粗品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/3 ~ 1/3)純化, 再經過高效液相色譜法製備分離 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm* 5 μm ;流動相: [水 (10mM 碳酸氫銨)-乙腈];乙腈%: 30%-60%,9min.), 得到化合物 9。

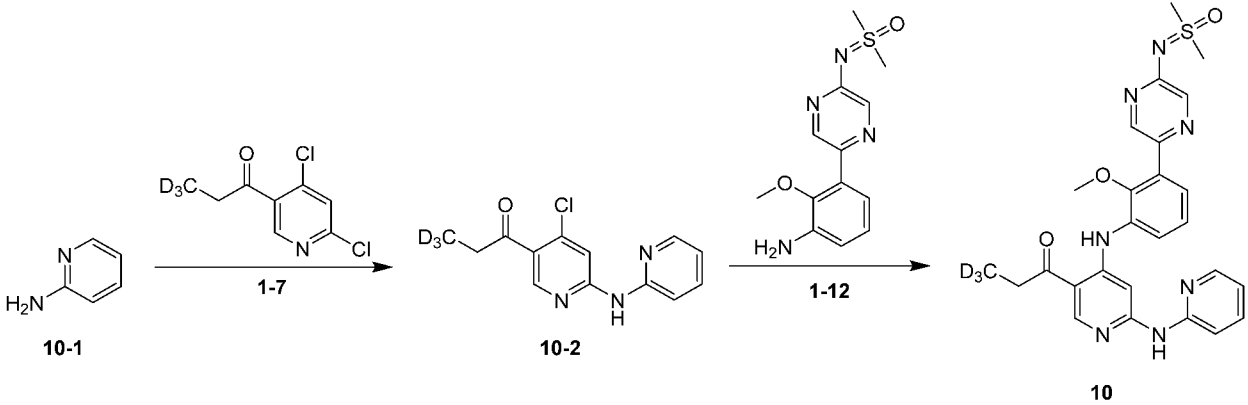
MS m/z : 512 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

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

【0209】 實施例 10



【0210】 合成路線：



【0211】 步驟1: 化合物10-2的合成

【0212】 將化合物10-1 (0.2 g, 965.85 μmol)，1-7 (90.90 mg, 965.85 μmol)，碳酸鉀 (266.97 mg, 1.93 mmol)，4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽 (111.77 mg, 193.17 μmol) 和三(二亞苺基丙酮)二鈹 (88.44 mg, 96.58 μmol)的二噁烷 (5 mL)溶液置換氮氣三次，110 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌16小時。向反應液中加入水(20 mL)和乙酸乙酯(20 mL)分液，水相用乙酸乙酯(10 mL $\times$ 3)萃取，有機相合併，用飽和食鹽水(10 mL $\times$ 1)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮得到粗品。粗品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 ~ 10/1) 純化，得到化合物 10-2。

MS m/z : 265 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ ；

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (s, 1H), 8.27 (br d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67 - 7.52 (m, 1H), 7.27 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 5.4, 6.8$ Hz, 1H), 2.91 (s, 2H)。

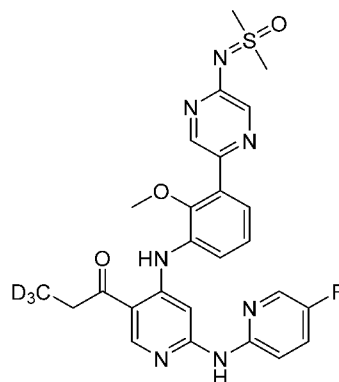
【0213】步驟 2: 化合物 10 的合成

【0214】將化合物 10-2 (0.08 g, 302.20 μmol)，1-12 (88.35 mg, 302.20 μmol)，碳酸銨 (196.93 mg, 604.40 μmol)，(±)-2,2-雙(二苯膦基)-1,1-聯萘 (37.63 mg, 60.44 μmol)和三(二亞苺基丙酮)二鈹氯仿複合物 (27.67 mg, 30.22 μmol)的二噁烷 (5 mL)溶液置換氮氣三次，110 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 6 小時。向反應液中加入 20 mL 水和 20 mL 乙酸乙酯分液，水相用乙酸乙酯(10 mL $\times$ 3)萃取，有機相合併，用飽和食鹽水(5 mL $\times$ 1)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮得到粗品。粗品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯= 3/1 ~ 1/3)純化，再經過高效液相色譜法製備分離 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm* 5 μm ;流動相: [水 (10mM 碳酸氫銨)-乙腈];乙腈%: 38%-68%,8min.)，得到化合物 10。

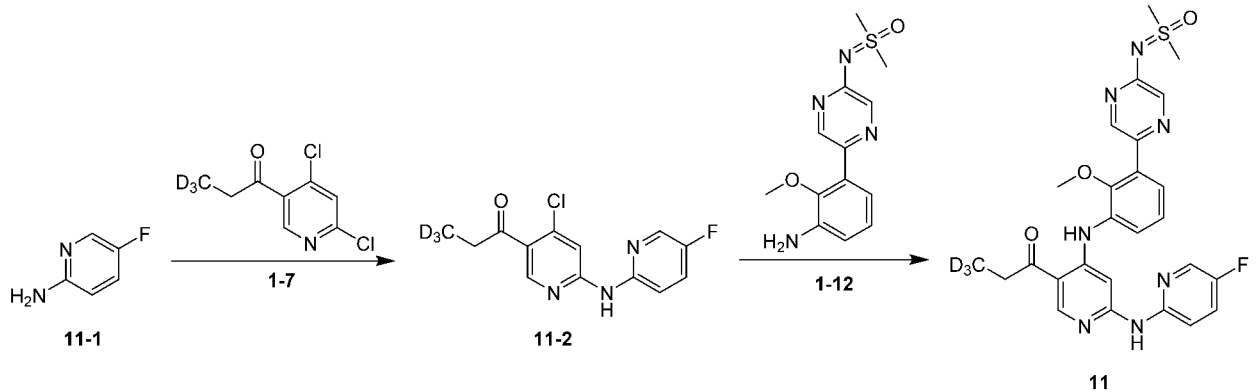
MS m/z : 521 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.00 (s, 1H), 8.75 - 8.64 (m, 2H), 8.20 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 1.2, 4.9$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 3H), 7.45 (br s, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.79 (ddd, $J = 0.8, 5.6, 6.7$ Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.36 (s, 6H), 2.94 (s, 2H)。

【0215】實施例 11



【0216】合成路線：



【0217】步驟1: 化合物11-2的合成

【0218】將化合物11-1 (0.2 g, 965.85 μmol)，1-7 (108.28 mg, 965.85 μmol)，碳酸鉀 (266.97 mg, 1.93 mmol)，4,5-雙(二苯基磷)-9,9-二甲基氧雜蒽 (111.77 mg, 193.17 μmol)和三(二亞苄基丙酮)二鈾 (88.44 mg, 96.58 μmol)的二噁烷 (40 mL)溶液置換氮氣三次，在110 °C下攪拌16小時。向反應液中加入20 mL水和20 mL乙酸乙酯分液，水相用乙酸乙酯(10 mL $\times$ 3)萃取，有機相合併，用飽和食鹽水(5 mL $\times$ 1)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮得到粗品。粗品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 ~ 10/1) 純化，得到化合物11-2。

MS m/z : 283[M+H]⁺

【0219】步驟 2: 化合物 11 的合成

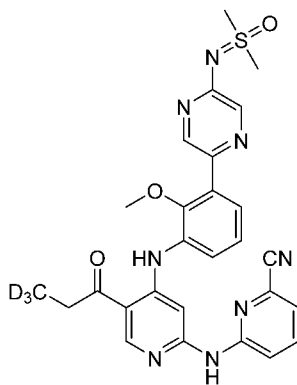
【0220】將化合物11-2 (0.14 g, 495.20 μmol)，1-12 (144.77 mg, 495.20 μmol)，碳酸銨 (322.69 mg, 990.40 μmol)，(±)-2,2-雙(二苯基磷)-1,1-聯萘 (61.67 mg, 99.04 μmol)和三(二亞苄基丙酮)二鈾氯仿複合物 (45.35 mg, 49.52 μmol)的二噁烷 (5 mL)溶液置換氮氣三次，110 °C下攪拌 6 小時。向反應液中加入 20 mL水和 20 mL 乙酸乙酯分液，水相用乙酸乙酯(10 mL $\times$ 3)萃取，有機相合併，用飽和食鹽水(5 mL $\times$ 1)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮得到

粗品。粗品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/1 ~ 1/3) 純化, 再經過高效液相色譜法製備分離 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm* 5 μ m; 流動相: [水 (10mM 碳酸氫銨)-乙腈]; 乙腈%: 40%-70%, 8min.), 得到化合物 11。

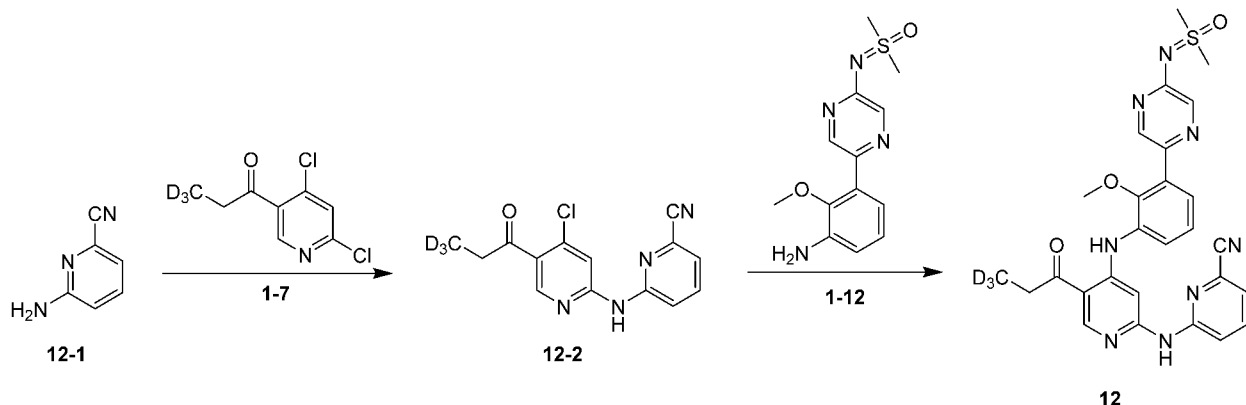
MS m/z : 539[M+H]⁺;

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

【0221】實施例 12



【0222】合成路線：



【0223】步驟1: 化合物12-2的合成

【0224】將化合物12-1 (0.25 g, 1.21 mmol), 1-7 (144.14 mg, 1.21 mmol), 碳酸鉀 (334.47 mg, 2.42 mmol), 4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽 (140.03

mg, 242.00 μmol) 和三(二亞苺基丙酮)二鈹 (110.80 mg, 121.00 μmol)的二噁烷 (5 mL)溶液置換氮氣三次，在110 °C下攪拌16小時。向反應液中加入水 (10 mL) 和乙酸乙酯 (10 mL) 分液，水相用乙酸乙酯(5 mL $\times$ 2)萃取，有機相合併，用飽和食鹽水 (2 mL $\times$ 1) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮得到粗品。粗品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 15/1 ~ 8/1) 純化，得到化合物12-2。

MS m/z : 290 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

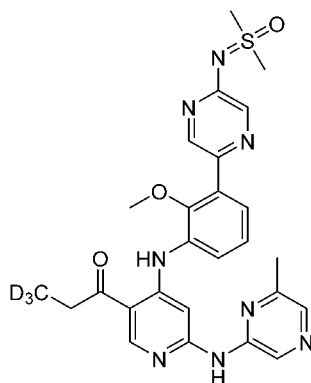
【0225】 步驟 2: 化合物 12 的合成

【0226】 將化合物 12-2 (0.03 g, 103.54 μmol)，1-12 (27.24 mg, 93.19 μmol)，碳酸銨 (67.47 mg, 207.09 μmol)，2,2-雙(二苯膦基)-1,1-聯萘 (12.89 mg, 20.71 μmol)和三(二亞苺基丙酮)二鈹氯仿複合物 (9.48 mg, 10.35 μmol)的二噁烷 (5 mL) 溶液置換氮氣三次，110 °C 下攪拌 6 小時。向反應液中加入 5 mL 水和 5 mL 乙酸乙酯分液，水相用乙酸乙酯 (5 mL $\times$ 3) 萃取，有機相合併，用飽和食鹽水 (2 mL $\times$ 1) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮得到粗品。粗品經過製備薄層色譜 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 2 : 1) 純化，再經過高效液相色譜法製備分離 (柱子: Waters Xbridge BEH C18 150*25mm* 5 μm ;流動相: [水 (10mM 碳酸氫銨)-乙腈];乙腈%: 38%-68%,8min.)，得到化合物 12。

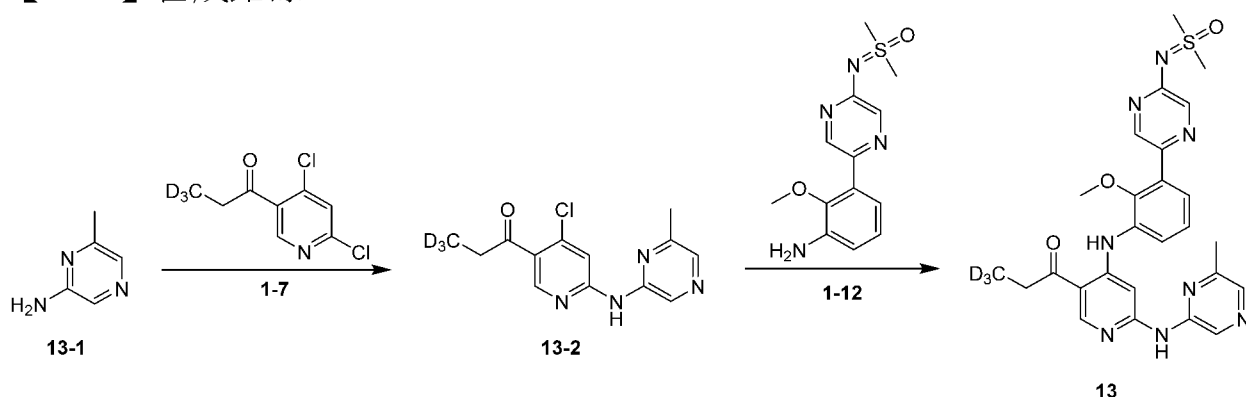
MS m/z : 546 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ；

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

【0227】 實施例 13



【0228】合成路線：



【0229】步驟1: 化合物13-2的合成

【0230】向溶有1-7 (0.1 g, 482.92 μmol)的二噁烷 (2mL) 溶液中加入13-1 (47.43 mg, 434.63 μmol)，碳酸鉀 (133.49 mg, 965.85 μmol)，4,5-雙二苯基磷-9,9-二甲基氧雜蒽 (55.89 mg, 96.59 μmol)和三(二亞苄基丙酮)二鈦 (44.22 mg, 48.29 μmol)，氮氣置換3次，110 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌4小時。將反應液用水 (30 mL) 稀釋，用乙酸乙酯(20 mL $\times$ 3)萃取，合併的有機相用飽和食鹽水 (10 mL $\times$ 3) 洗滌，最後有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮，粗品經過柱層析(矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 50/1 ~ 1/1)，再採用製備薄層色譜(矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 2/1) 進行純化，得到化合物13-2。

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

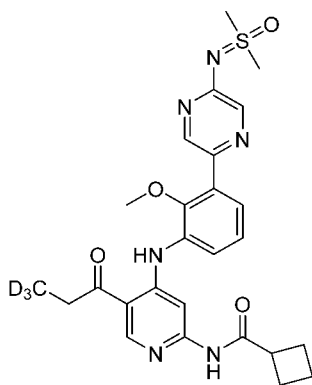
【0231】步驟 2: 化合物 13 的合成

【0232】向溶有 13-2 (30 mg, 107.24 μmol) 的二噁烷 (2mL) 溶液中, 加入 1-12 (31.35 mg, 107.24 μmol), 碳酸鉀 (69.88 mg, 214.49 μmol), 2,2-二(二苯基膦基)-1,1-聯苯 (13.36 mg, 21.45 μmol) 和三(二亞苺基丙酮)二鈣 (9.82 mg, 10.72 μmol)。氮氣置換 3 次, 110°C 下攪拌 6 小時。反應液直接過濾並減壓濃縮, 粗品採用製備薄層色譜 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 0/1) 進行純化, 再經過高效液相色譜法製備分離 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm* 5 μm ; 流動相: [水 (10mM 碳酸氫銨)-乙腈]; 乙腈%: 30%-60%, 8min), 得到化合物 13。

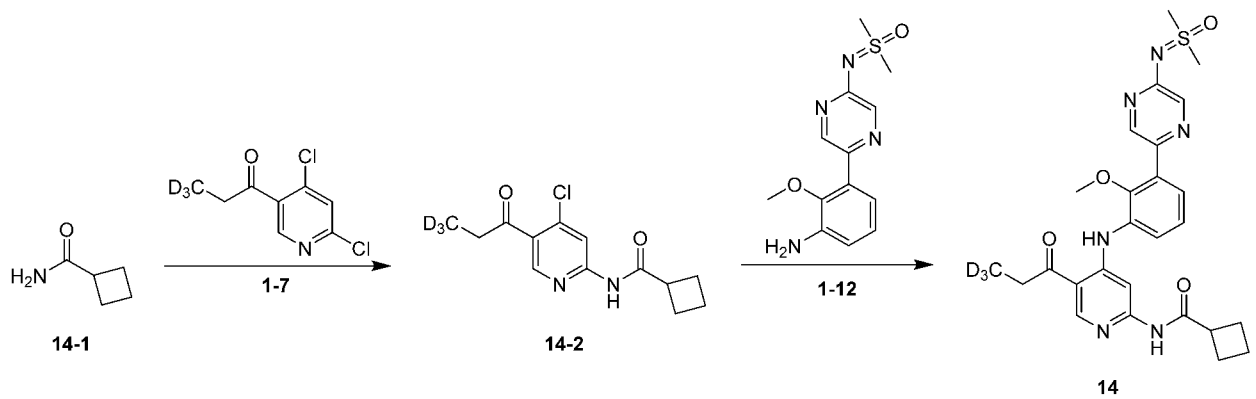
MS m/z : 536[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.11 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.63 - 8.54 (m, 2H), 8.14 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 1.4, 8.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.46 (s, 6H), 3.08 (s, 3H), 2.30 (s, 2H)。

【0233】實施例 14



【0234】合成路線：



【0235】步驟1: 化合物14-2的合成

【0236】將化合物14-1 (515.03 mg, 2.49 mmol)溶於二噁烷 (10 mL)中，加入 1-7 (246.56 mg, 2.49 mmol)，碳酸鉀 (687.49 mg, 4.97 mmol)，三(二亞苄基丙酮)二鈣 (227.76 mg, 248.72 μmol)和4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽 (287.83 mg, 497.44 μmol)，用氮氣置換氣體三次，混合物升溫至90 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌16小時。反應液直接過濾並減壓濃縮得到粗品。粗品採用柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 15/1 ~ 3/1)進行純化，得到化合物14-2。

MS m/z : 270 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

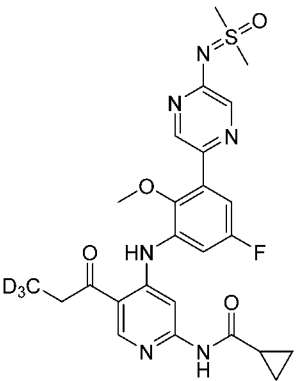
【0237】步驟 2: 化合物 14 的合成

【0238】將化合物 14-2 (100 mg, 370.73 μmol)溶於二噁烷 (4 mL)中，加入 11-4 (90.32 mg, 308.94 μmol)，碳酸銨 (201.32 mg, 617.88 μmol)，三(二亞苄基丙酮)二鈣 (28.29 mg, 30.89 μmol) 和 (R)-(+)-2,2-雙(二苯基膦)-1,1-聯萘 (38.47 mg, 61.79 μmol)，用氮氣置換氣體 3 次，混合物升溫至 110 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 16 小時。粗品經過高效液相色譜法製備分離 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm* 5 μm ；流動相: [水 (10mM 碳酸氫銨)-乙腈]; 乙腈 %: 40%-70%,9min)，得到化合物 14。

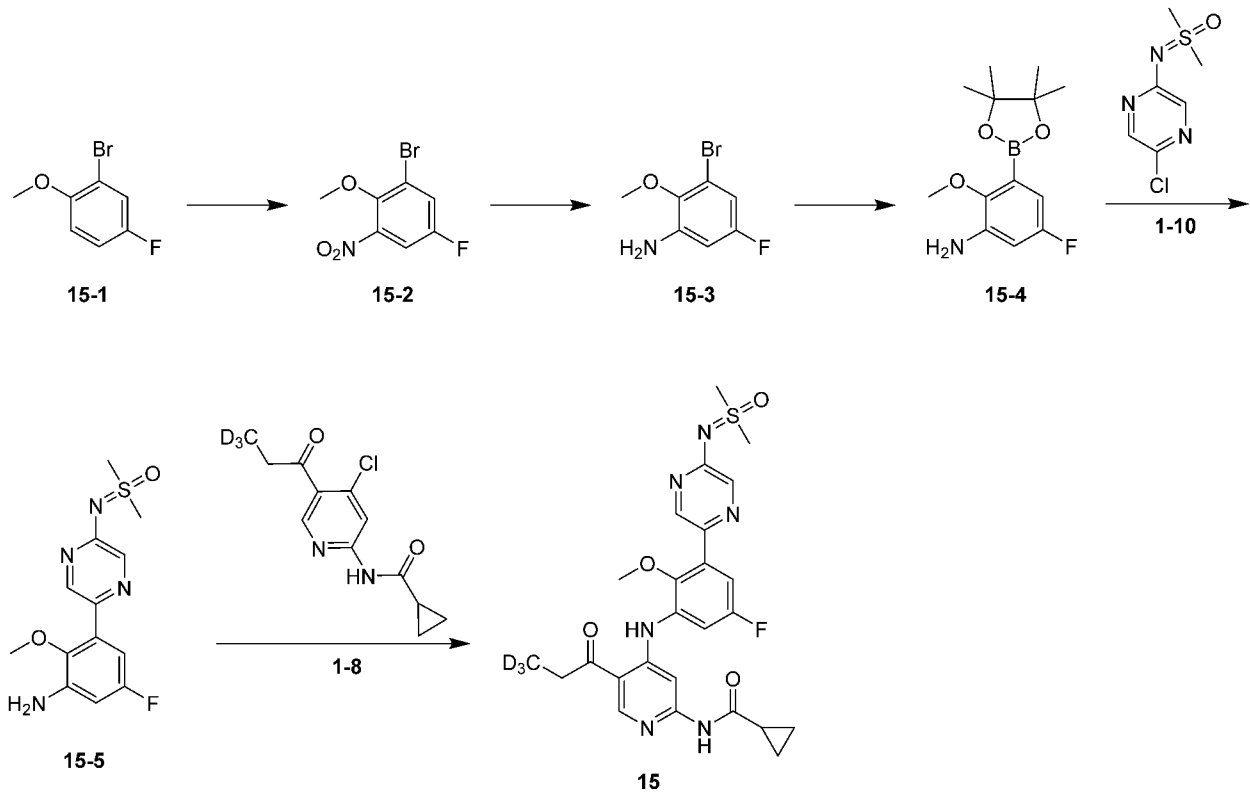
MS m/z : 526 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ ；

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.60 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.22 - 8.18 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.91 (s, 2H), 2.34 - 2.18 (m, 6H), 2.02 - 1.76 (m, 7H)。

【0239】 實施例 15



【0240】 合成路線：



【0241】 步驟1: 化合物15-2的合成

【0242】將化合物15-1 (5 g, 24.39 mmol)溶於濃硫酸 (20 mL)中，在-10 °C 下，滴加濃硝酸 (2.21 g, 34.99 mmol, 1.58 mL)，混合物在-10 °C 下攪拌0.5小時。薄層色譜顯示原料被消耗完，將反應液倒入碎冰中淬滅，乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取，有機相合併，用飽和食鹽水 (15 mL×2)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮得到粗品。粗品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 ~ 0/1) 純化，得到化合物15-2。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.58 (dd, J = 3.1, 7.1 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 3.1, 7.3 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H)。

【0243】步驟2: 化合物15-3的合成

【0244】將化合物15-2 (3 g, 12.00 mmol)溶於水 (30 mL)和乙醇 (10 mL)中，加入鐵粉 (3.35 g, 59.99 mmol)和氯化銨 (6.42 g, 119.99 mmol)，混合物在100 °C 下攪拌2小時，薄層色譜顯示原料被消耗完。將反應液用矽藻土過濾除去鐵粉，濾液用乙酸乙酯 (150 mL)稀釋，用水 (10 mL×3)洗滌，有機相合併，用飽和食鹽水 (5 mL×2)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮得到粗品。粗品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 100/1 ~ 40/1)純化，得到化合物15-3。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.63 (dd, J = 2.9, 8.1 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 2.9, 9.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H)。

【0245】步驟3: 化合物15-4的合成

【0246】將化合物15-3 (1 g, 4.54 mmol)溶於二噁烷 (30 mL)中，加入雙聯嘧啶醇硼酸酯 (1.73 g, 6.82 mmol)，醋酸鉀 (1.34 g, 13.63 mmol)和[1,1-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯化鈾二氯甲烷 (185.57 mg, 227.23 μmol)，置換氮氣三次，100 °C 下攪拌3小時。向反應液中加入水 (10 mL)稀釋，乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取，有機相合併，用鹽水 (5 mL×3)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓

第 56 頁，共 101 頁(發明說明書)

濃縮得到粗品。粗品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 40/1 ~ 8/1) 純化, 得到化合物 15-4。

MS m/z : 268[M+H]⁺。

【0247】步驟4: 化合物15-5的合成

【0248】將化合物 15-4 (100.00 mg, 374.40 μmol), 1-10 (70 mg, 340.36 μmol), 磷酸鉀 (144.49 mg, 680.72 μmol) 和 1,1-雙(二苯基膦)二茂鐵氯化鈣 (24.90 mg, 34.04 μmol) 的二噁烷 (2 mL) 和水 (0.5 mL) 溶液置換氮氣三次, 100 °C 下攪拌 2 小時。向反應液中加入乙酸乙酯 (60 mL) 稀釋, 用水 (5 mL $\times$ 3) 萃取, 有機相合併, 用飽和食鹽水 (5 mL $\times$ 2) 洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾並減壓濃縮得到粗品。粗品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 2/1 ~ 1/2,) 純化, 得到化合物 15-5。

MS m/z : 311[M+H]⁺。

【0249】步驟 5: 化合物 15 的合成

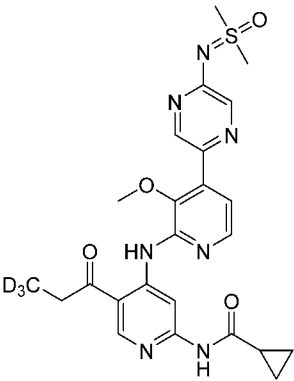
【0250】將化合物 15-5 (90 mg, 290.00 μmol) 溶於二噁烷 (4 mL) 中, 加入化合物 1-8 (83 mg, 324.58 μmol), 碳酸銨 (211.51 mg, 649.16 μmol), 三(二亞苄基丙酮)二鈣 (29.72 mg, 32.46 μmol) 和 (R)-(+)-2,2-雙(二苯基膦)-1,1-聯萘 (40.42 mg, 64.92 μmol), 置換氮氣三次, 110 °C 下攪拌 3 小時。反應液過濾並減壓濃縮得到粗品。粗品經過高效液相色譜法 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm*5 μm ; 流動相: [水 (10mM 碳酸氫銨)-乙腈]; 乙腈 %: 37%-67%, 9min) 製備分離, 得到化合物 15。

MS m/z : 530[M+H]⁺;

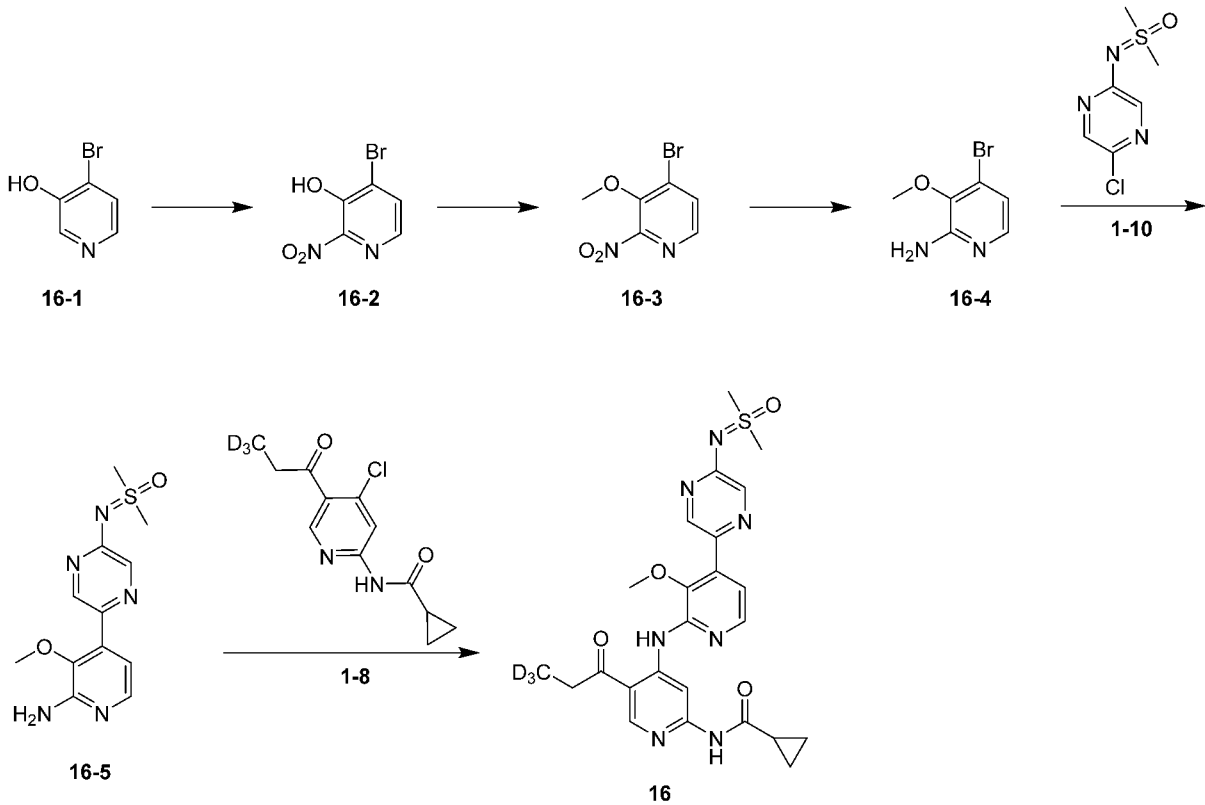
¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.15 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.67 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.34 (ddd, J = 3.0, 9.5,

18.1 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.11 (s, 2H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 0.87 - 0.75 (m, 4H)。

【0251】 實施例 16



【0252】 合成路線：



【0253】 步驟1: 化合物16-2的合成

【0254】 將化合物16-1 (5 g, 28.74 mmol)溶解在濃硫酸 (15 mL)中，冷卻到 0℃下攪拌10分鐘。然後向反應液中滴加硝酸 (4.2 g, 66.65 mmol)，置換氮氣三次，25℃下攪拌16小時。將反應液倒入冰水 (200 mL) 中，用乙酸乙酯

(100 mL×3) 萃取，有機相合併，用飽和食鹽水 (100 mL×1) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮得到化合物16-2粗品，直接用於下一步反應。

MS m/z : 219[M+H]⁺、221[M+2+H]⁺。

【0255】 步驟 2: 化合物 16-3 的合成

【0256】 將化合物 16-2 (4.6 g, 16.80 mmol, 80% 純度) 溶解在 N,N-二甲基甲醯胺 (50 mL) 中，加入碳酸鉀 (4.64 g, 33.61 mmol)，25°C 下攪拌 10 分鐘。將碘甲烷 (4.77 g, 33.61 mmol) 滴加入上述溶液中置換氮氣三次，25 °C 下攪拌 16 小時。向反應液中加入水 (100 mL) 稀釋，用乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取，有機相合併，用飽和食鹽水 (50 mL×1) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮得到粗品。粗品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 ~ 20/1) 純化，得到化合物 16-3。

MS m/z : 233[M+H]⁺、235[M+2+H]⁺；

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 - 8.23 (m, 1H), 8.21 - 8.18 (m, 1H), 3.97 (s, 3H)。

【0257】 步驟 3: 化合物 16-4 的合成

【0258】 將化合物16-3 (1.48 g, 6.35 mmol) 溶解在乙醇 (4 mL) 和水 (2 mL) 中，加入醋酸 (4 mL) 和鐵粉 (1.77 g, 31.76 mmol)，25°C 下攪拌1.5小時。將反應液過濾，濾液依次用飽和碳酸氫鈉溶液 (20 mL) 和飽和食鹽水 (20 mL) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮得到粗品。粗品用 (石油醚/乙酸乙酯 = 5/1) 攪拌，過濾收集濾餅，得到化合物16-4。

MS m/z : 203[M+H]⁺、205[M+2+H]⁺；

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.54 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 3.69 (s, 3H)。

【0259】 步驟4: 化合物16-5的合成

第 59 頁，共 101 頁(發明說明書)

【0260】將化合物16-4 (0.5 g, 2.46 mmol)，雙聯嘔哪醇硼酸酯 (1.25 g, 4.93 mmol)，1,1-雙(二苯基膦)二茂鐵氯化鈾和三(二亞苄基丙酮)二鈾 (180.19 mg, 246.26 μmol) 和醋酸鉀的二噁烷 (25 mL) 溶液置換氮氣三次，80 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 16 小時。向反應液中加入化合物1-10 (1.52 g, 7.39 mmol)，磷酸鉀 (1.05 g, 4.93 mmol) 和水 (6 mL)，置換氮氣三次，100 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 16 小時。反應液濃縮得到粗品，粗品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 2/1 ~ 0/1，然後用乙酸乙酯/乙醇 = 10/1) 純化，再用製備薄層色譜 (矽膠, 乙酸乙酯/乙醇 = 10/1) 純化，得到化合物16-5。

MS m/z : 294 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.69 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.47 (s, 6H)。

【0261】步驟5: 化合物16的合成

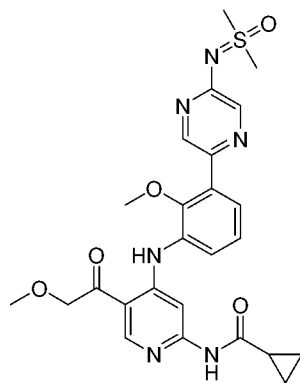
【0262】將化合物 16-5 (25.70 mg, 87.60 μmol)，化合物 1-8 (0.028 g, 109.50 μmol)，碳酸銨 (71.35 mg, 218.99 μmol)，2,2-雙(二苯基)-1,1-聯萘 (12.89 mg, 20.71 μmol) 和三(二亞苄基丙酮)二鈾氯仿複合物 (10.03 mg, 10.95 μmol) 的二噁烷 (2 mL) 溶液置換氮氣三次，110 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 6 小時。反應液濃縮得到粗品，粗品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 2/1 ~ 0/1) 純化，再經過高效液相色譜法 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm*5 μm ; 流動相: [水 (10mM 碳酸氫銨)-乙腈]; 乙腈%: 31%-61%, 8min) 製備分離，得到化合物 16。

MS m/z : 513 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$;

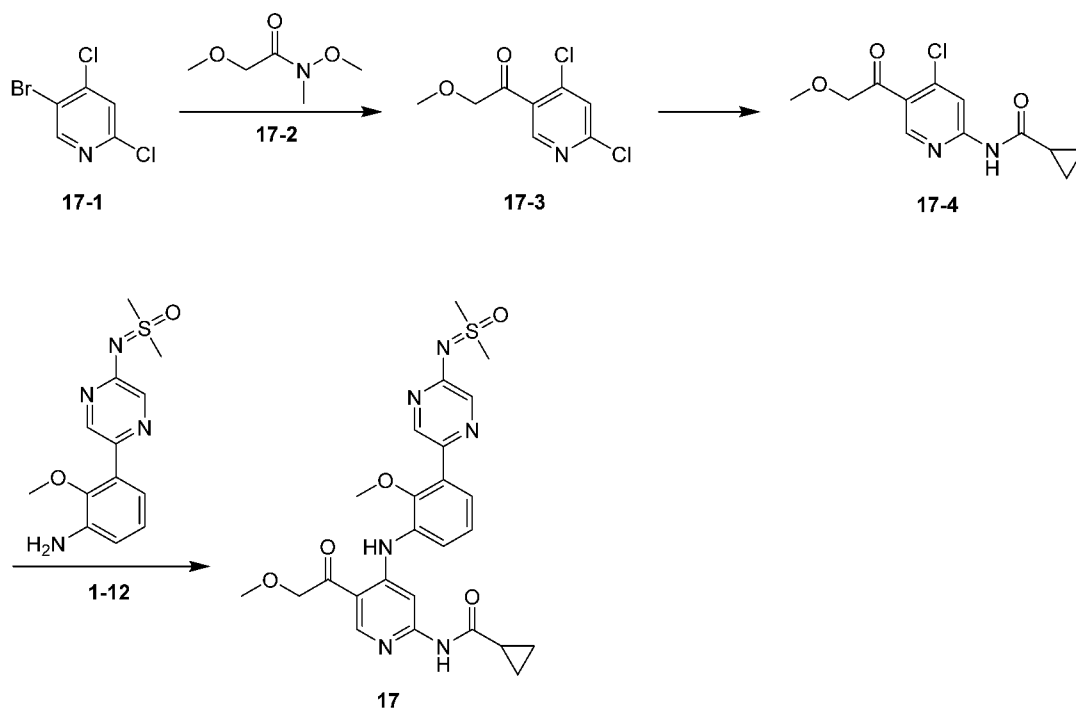
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.33 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.78 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.28 - 8.11 (m, 2H), 7.41 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.50 (s, 6H), 3.15 (s, 2H), 2.08 (s, 1H), 0.92 - 0.80 (m, 4H)。

第 60 頁，共 101 頁(發明說明書)

【0263】實施例 17



【0264】合成路線：



【0265】步驟1: 化合物17-3的合成

【0266】在 -65°C 下，將異丙基氯化鎂 (2 M, 8.81 mL) 滴加入化合物17-1 (2 g, 8.81 mmol) 的四氫呋喃 (10 mL) 溶液中，在 -65°C 下攪拌1小時後，滴加入化合物17-2 (1.6 g, 12.02 mmol) 的四氫呋喃 (5 mL) 溶液，混合物在 20°C 下攪拌2小時，薄層色譜顯示原料反應完全。反應液用飽和氯化銨溶液 (10 mL) 淬滅，並加水 (10 mL) 稀釋，乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取，有機相合併，用飽和食鹽水 (5 mL $\times$ 3) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮得到粗品。粗品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 50/1 ~ 30/1) 純化，得到化合物17-3。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.46 (s, 3H)。

【0267】步驟2: 化合物17-4的合成

【0268】將化合物17-3 (200 mg, 908.87 μmol) 溶於二噁烷 (5 mL) 中，加入化合物環丙甲醯胺 (81.22 mg, 954.32 μmol)，碳酸鉀 (376.85 mg, 2.73 mmol)，三(二亞苺基丙酮)二鈣 (83.23 mg, 90.89 μmol) 和 4,5-雙(二苺基磷)-9,9-二甲基氧雜蔥 (105.18 mg, 181.77 μmol)，置換氮氣三次，80°C 下攪拌 6 小時。向反應液中加入水 (10 mL) 稀釋，乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取，有機相合併用飽和食鹽水 (5 mL $\times$ 3) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮得到粗品。粗品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 5/1 ~ 3/1) 純化，得到化合物 17-4。

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

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

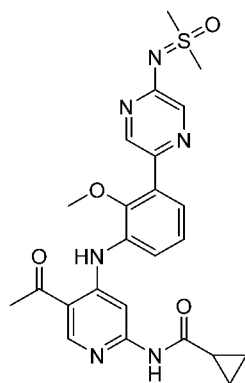
【0269】步驟 3: 化合物 17 的合成

【0270】將化合物 17-4 (90 mg, 334.95 μmol) 溶於二噁烷 (4 mL) 中，加入化合物 1-12 (88.13 mg, 301.46 μmol)，碳酸鉀 (92.58 mg, 669.90 μmol)，醋酸鈣 (7.52 mg, 33.50 μmol) 和 4,5-雙(二苺基磷)-9,9-二甲基氧雜蔥 (38.76 mg, 66.99 μmol)，置換氮氣三次，80°C 下攪拌 4 小時。向反應液中加入水 (10 mL) 稀釋，乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取，有機相合併，用飽和食鹽水 (5 mL $\times$ 3) 洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮得到粗品。粗品經過高效液相色譜法 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm* 5 μm ; 流動相: [水 (10mM 碳酸氫銨)-乙腈]; 乙腈%: 29%-59%, 10min) 純化，得到化合物 17。

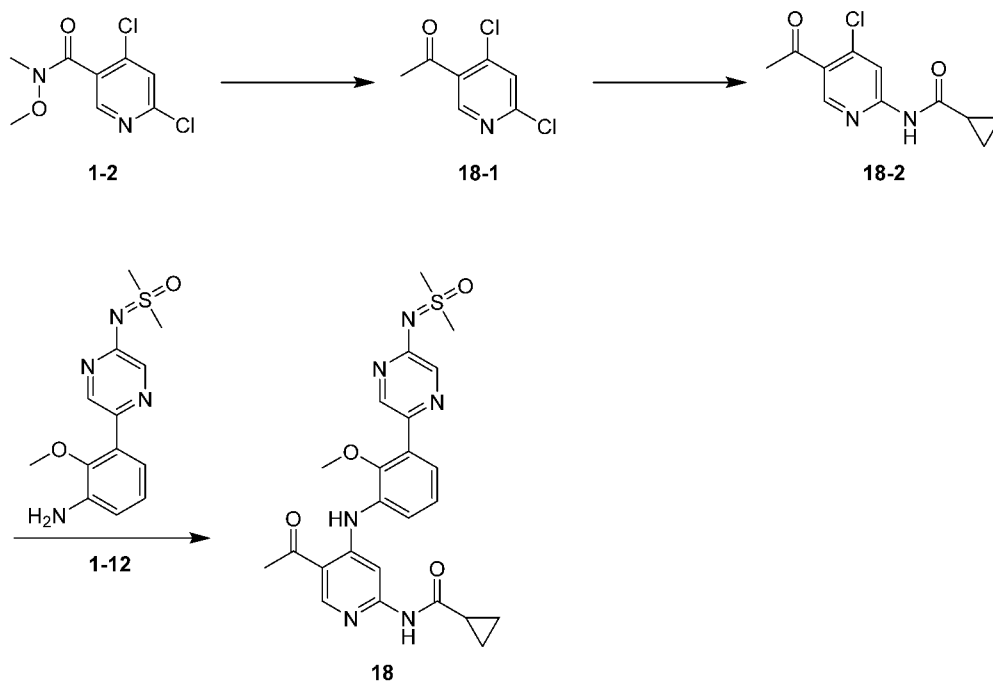
MS m/z : 525 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

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

【0271】實施例 18



【0272】合成路線：



【0273】步驟 1: 化合物 18-1 的合成

【0274】向化合物 1-2 (1 g, 4.25 mmol) 的 THF (10 mL) 溶液中加入甲基溴化鎂 (3M 乙醚溶液, 2.13 mL), 在 0 °C 下攪拌 1 小時, 反應液濃縮, 所得粗

品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 50/1 ~ 3/1) 純化, 得到化合物 18-1。

MS m/z : 190[M+H]⁺。

【0275】 步驟 2: 化合物 18-2 的合成

【0276】在氮氣保護下, 向化合物 18-1 (200 mg, 1.05 mmol) 的二噁烷 (3 mL) 溶液中加入環丙甲醯胺 (98.53 mg, 1.16 mmol), 碳酸鉀 (290.92 mg, 2.10 mmol), 三(二亞苺基丙酮)二鈹 (48.19 mg, 52.62 μ mol) 和 4,5-雙二苯基磷-9,9-二甲基氧雜氧雜蒽 (60.90 mg, 105.25 μ mol), 在 90 °C 下攪拌 3 小時。反應液減壓濃縮得到粗品, 粗品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 ~ 3/1) 純化, 得到化合物 18-2。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.36 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 0.89 - 0.84 (m, 4H)。

【0277】 步驟 3: 化合物 18 的合成

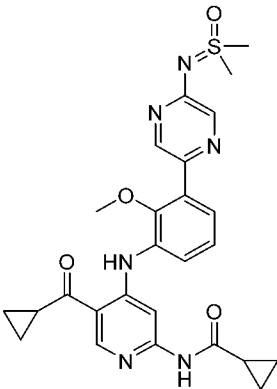
【0278】在氮氣保護下, 向化合物 18-2 (117.56 mg, 492.55 μ mol) 的二噁烷 (2 mL) 溶液中, 分批緩慢加入化合物 1-12 (120 mg, 410.46 μ mol), 碳酸銨 (267.47 mg, 820.922 μ mmol), 三(二亞苺基丙酮)二鈹 (48.19 mg, 52.62 μ mol) 和 (R)-(+)-2,2-雙(二苯磷基)-1,1-聯萘 (25.56 mg, 41.05 μ mol), 在 110 °C 下攪拌 4 小時。反應液減壓濃縮得到粗品, 粗品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 ~ 3/1), 再經過高效液相色譜法製備分離 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm*5 μ m; 流動相: [水 (氨水, 0.05%v/v)-乙腈]; 乙腈%: 22%-52%, 9min) 純化, 得到化合物 18。

MS m/z : 495[M+H]⁺;

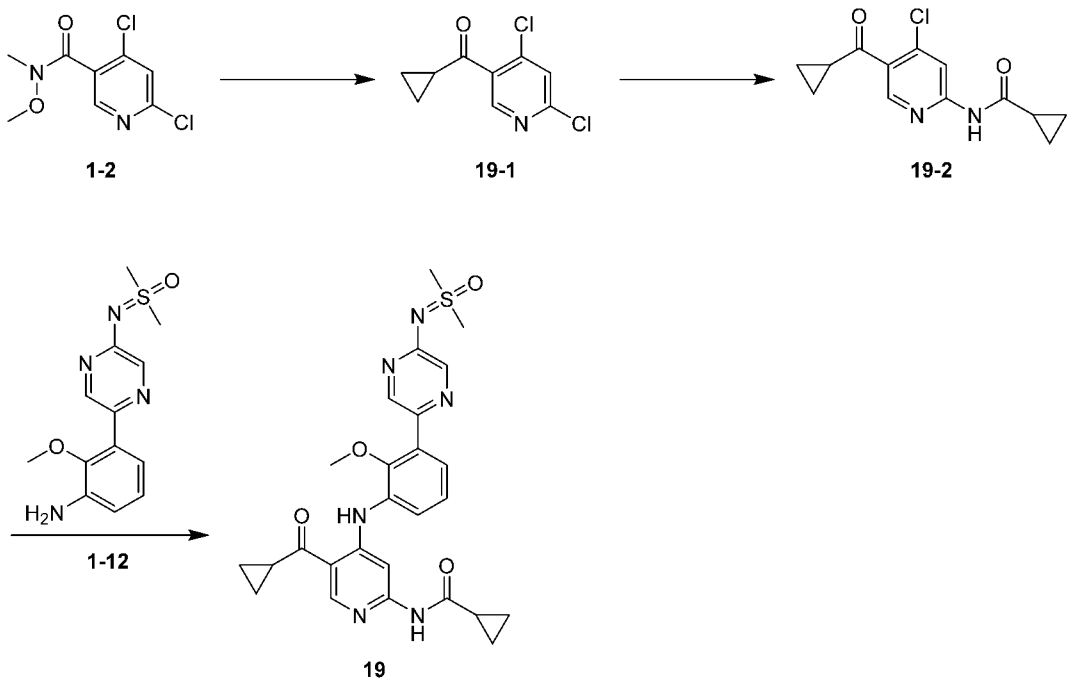
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.52 (s, 1H), 11.44 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.01 (br dd, J = 7.6, 19.6 Hz, 2H), 7.85 - 7.72

(m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 3.15 (s, 3H), 2.57 - 2.48 (m, 1H), 1.29 (br d, J = 5.9 Hz, 4H)。

【0279】 實施例 19



【0280】 合成路線：



【0281】 步驟 1: 化合物 19-1 的合成

【0282】 向化合物 1-2 (1 g, 4.25 mmol) 的 THF (10 mL) 溶液中加入環丙基溴化鎂 (0.5 M 四氫呋喃溶液, 25.52 mL), 在 0 °C 下攪拌 1 小時。反應液濃縮，所得粗品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 50/1 ~ 1/1) 純化，得到化合物 19-1。

MS m/z : 216[M+H]⁺。

【0283】 步驟 2: 化合物 19-2 的合成

【0284】 在氮氣保護下，向化合物 19-1 (200 mg, 925.65 μmol) 的二噁烷 (3 mL) 溶液中加入環丙甲醯胺(86.65 mg, 1.02 mmol)，碳酸鉀(255.86 mg, 1.85 mmol)，三(二亞苄基丙酮)二鈾(42.38 mg, 46.28 μmol)和 4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜氧雜蒽(53.56 mg, 92.57 μmol)，在 90 °C 下攪拌 3 小時。反應液減壓濃縮得到粗品，粗品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 =10/1 ~ 1/1) 純化，得到化合物 19-2。

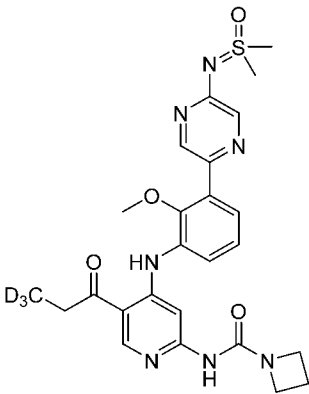
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.36 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 2.66 - 2.61 (m, 1H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.16 - 1.11 (m, 2H), 1.11 - 1.07 (m, 2H), 0.88 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 0.86 (s, 2H)。

【0285】 步驟 3: 化合物 19 的合成

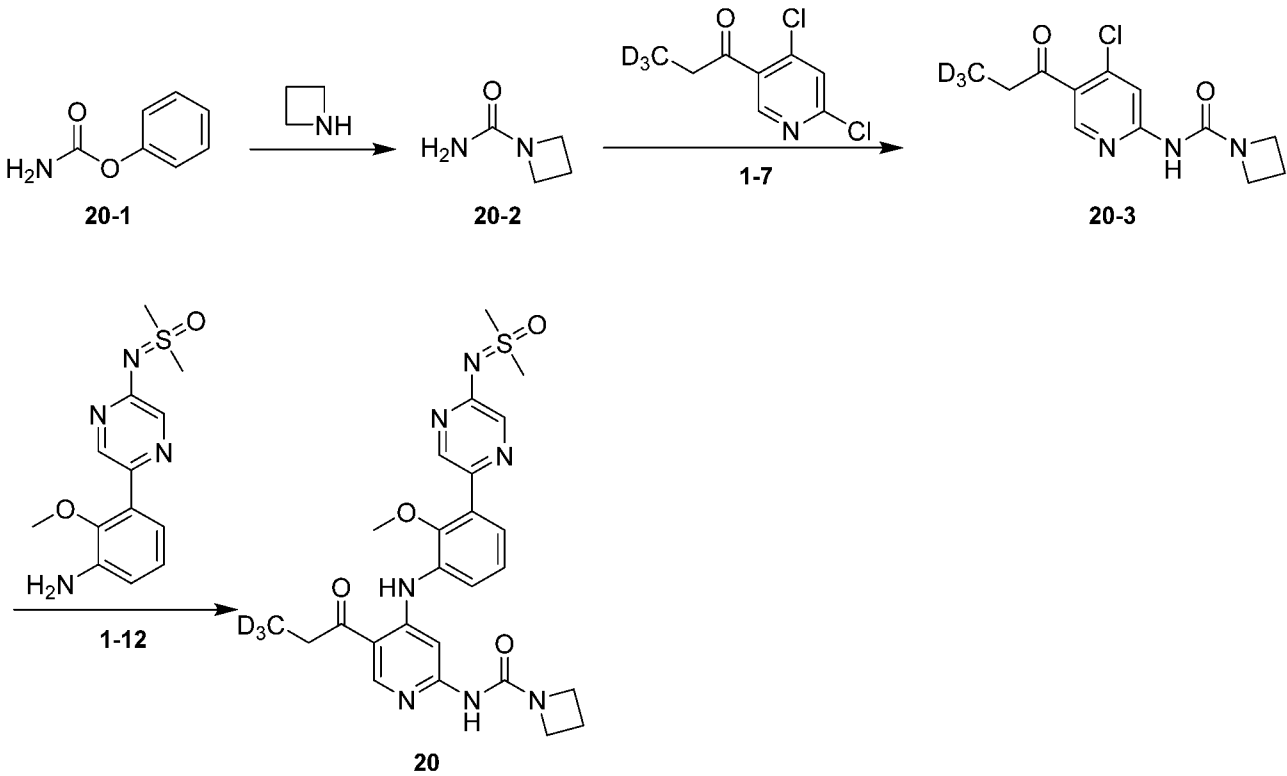
【0286】 在氮氣保護下，向 19-2 (95.07 mg, 359.15 μmol) 的二噁烷 (2 mL) 溶液中，分批緩慢加入化合物 1-12 (100 mg, 342.05 μmol)，碳酸銨(222.89 mg, 684.10 μmol)，三(二亞苄基丙酮)二鈾(15.66 mg, 17.10 μmol)和 (R)-(+)-2,2-雙(二苯膦基)-1,1-聯萘(21.30 mg, 34.20 μmol)，在 110 °C 下攪拌 4 小時。反應液減壓濃縮得到粗品，粗品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 =20/1 ~ 3/1)，再經過高效液相色譜法製備分離(柱子:Waters Xbridge 150*25mm*5 μm ; 流動相: [水(氨水, 0.05% v/v)-乙腈]; 乙腈%: 27%-57%,9min) 純化，得到化合物 19。

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

【0287】 實施例 20



【0288】 合成路線：



【0289】 步驟 1: 化合物 20-2 的合成

【0290】 向化合物 20-1 (0.8 g, 5.83 mmol)的二噁烷（12mL）溶液中加入環丁胺 (999.20 mg, 17.50 mmol)，在 25 °C 下攪拌 3 小時。反應液減壓濃縮，粗品經過二氯甲烷打漿純化，得到化合物 20-2。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5.73 (br s, 2H), 3.75 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 2.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H)。

【0291】 步驟 2: 化合物 20-3 的合成

【0292】化合物 20-2 (100 mg, 482.92 μmol) 和化合物 1-7 (53.18 mg, 531.22 μmol)，碳酸鉀 (200.24 mg, 1.45 mmol)，三(二亞苄基丙酮)二鈾(22.11 mg, 24.15 μmol) 和 4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜氧雜蒽 (27.94 mg, 48.29 μmol) 的二噁烷 (2 mL) 溶液，置換氮氣三次，在 90°C 下攪拌 3 小時。反應液減壓濃縮，粗品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 =30/1 ~ 1/1) 純化，得到化合物 20-3。

MS m/z : 271 $[M+H]^+$ 。

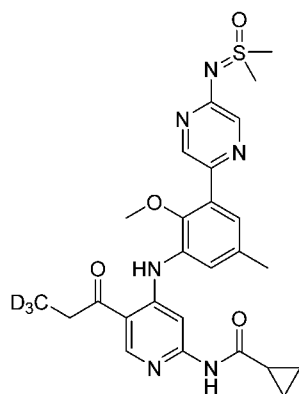
【0293】步驟 3: 化合物 20 的合成

【0294】化合物 1-12 (100 mg, 342.05 μmol)，20-3 (111.12 mg, 410.46 μmol)，碳酸銨 (222.89 mg, 684.10 μmol)，2,2-雙(二苯基膦)-1,1-聯萘 (21.30 mg, 34.20 μmol) 和三(二亞苄基丙酮)二鈾氯仿複合物 (15.66 mg, 17.10 μmol) 的二噁烷 (2 mL) 溶液置換氮氣三次，110 °C 下攪拌 3 小時。反應液濃縮得到粗品，粗品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 =10/1 ~ 0/1 和二氯甲烷 / 甲醇 =5/1)，再經過高效液相色譜法製備分離 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm*5 μm ; 流動相: [水 (氨水, 0.05% v/v)- 乙腈]; 乙腈 %: 23%-53%, 9min) 純化，得到化合物 20。

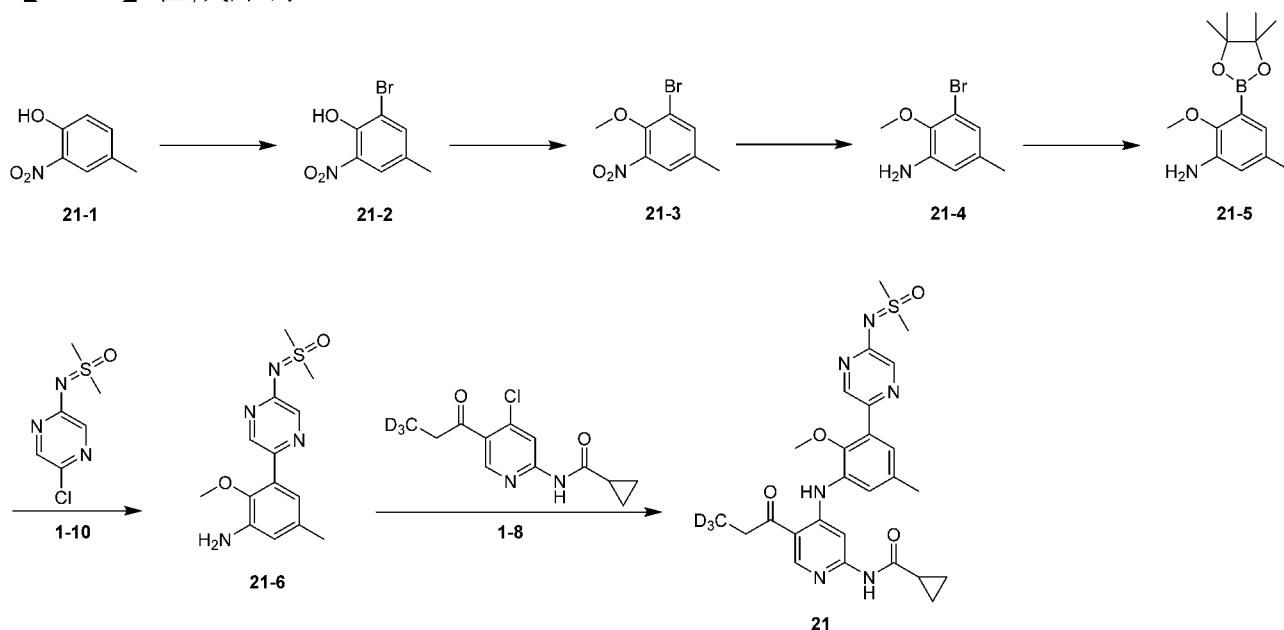
MS m/z : 527 $[M+H]^+$;

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

【0295】實施例 21



【0296】合成路線：



【0297】步驟 1: 化合物 21-2 的合成

【0298】向溶有化合物 21-1 (10 g, 65.30 mmol) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (100 mL) 中加入 N-溴代丁二醯亞胺 (13.95 g, 78.36 mmol)，氮氣置換 3 次，25°C 下攪拌 20 小時。將反應液用水 (300 mL) 稀釋，用乙酸乙酯萃取 (300 mL×3)，合併的有機相用飽和食鹽水 (100 mL×3) 洗滌，最後有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮，經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0) 純化，得到化合物 21-2。

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

【0299】 步驟 2: 化合物 21-3 的合成

【0300】 25°C 下，向溶有化合物 21-2 (1 g, 4.31 mmol)，碳酸鉀(1.19 g, 8.62 mmol) 的 N,N-二甲基甲醯胺 (3.5 mL) 溶液中加入碘甲烷 (734.06 mg, 5.17 mmol, 321.96 μ L)。將混合物在 60°C 下攪拌 4 小時。將反應液加水 (10 mL) 稀釋，用乙酸乙酯萃取(30 mL $\times$ 3)，合併的有機相用飽和食鹽水(30 mL $\times$ 3) 洗滌，最後有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮，得到化合物 21-3。
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.83 (br d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.76 (br s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

【0301】 步驟 3: 化合物 21-4 的合成

【0302】 向溶有化合物 21-3 (2 g, 8.13 mmol, 1 eq) 的乙醇 (32 mL) 和水 (8 mL) 的溶液中加入鐵 (2.27 g, 40.64 mmol) 和氯化銨 (4.35 g, 81.28 mmol)，80°C 下攪拌 16 小時。將反應液過濾，用乙酸乙酯萃取(5 mL $\times$ 3) 萃取濾液，合併的有機相用飽和食鹽水 (50 mL $\times$ 3) 洗滌，最後有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮，得到化合物 21-4。
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.52 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.10 (br s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。

【0303】 步驟 4: 化合物 21-5 的合成

【0304】 向溶有化合物 21-4 (1.7g, 7.87 mmol) 的二噁烷 (25 mL) 溶液中加入雙聯噁哪醇硼酸酯 (3.00 g, 11.80 mmol)，醋酸鉀 (2.32 g, 23.60 mmol)，和 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈹 (287.84 mg, 393.38 μ mol)，氮氣置換 3 次，100°C 下攪拌 15 小時。將反應液減壓濃縮，粗品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 ~ 6/1) 純化，得到化合物 21-5。
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.60 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.70 (br s, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.27 (s, 12H)。

【0305】 步驟 5: 化合物 21-6 的合成

【0306】 向溶有化合物 21-5 (1.34 g, 5.11 mmol) 和 1-10 (1 g, 4.86 mmol) 的二噁烷 (16 mL) 和水 (4 mL) 的溶液中加入磷酸鉀 (2.06 g, 9.72 mmol) 和 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈣 (71.16 mg, 97.25 μ mol), 100°C 下攪拌 3 小時。將反應液減壓濃縮, 粗品經過柱層析(矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0~0/1) 純化, 得到化合物 21-6。

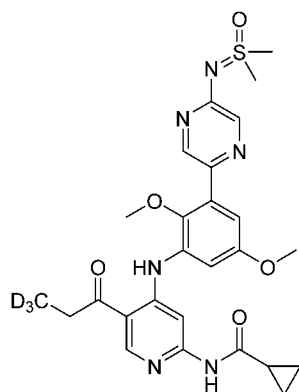
MS m/z: 307[M+H]⁺。

【0307】 步驟 6: 化合物 21 的合成

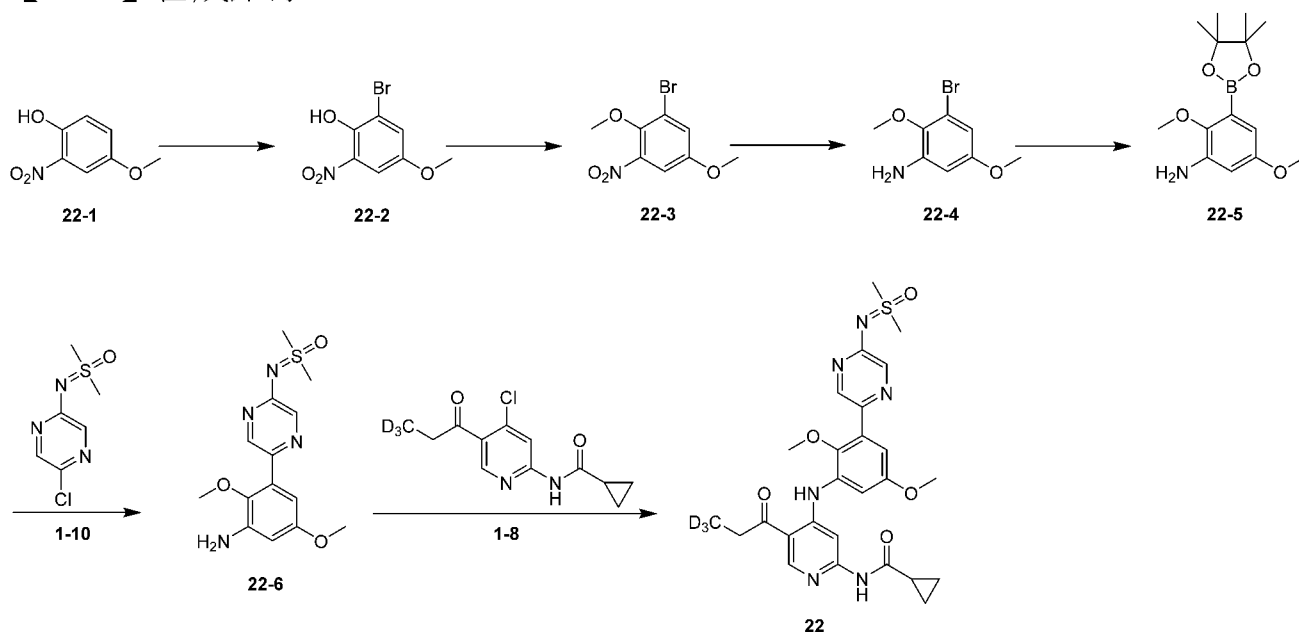
【0308】 將溶有化合物 21-6 (200 mg, 652.78 μ mol), 1-8 (200.31 mg, 783.33 μ mol), 碳酸銨 (425.38 mg, 1.31 mmol), 2,2-雙(二苯基膦基)-1,1-聯萘 (40.65 mg, 65.28 μ mol) 和三(二亞苄基丙酮)二鈣氯仿複合物 (28.89 mg, 32.64 μ mol) 的二噁烷 (10 mL) 的溶液置換氮氣三次, 100°C 下攪拌 3 小時。將反應液加水 (20 mL) 稀釋加入乙酸乙酯 (20 mL×3), 得到有機相用鹽水 (10 mL×2) 洗滌後用無水硫酸鈉乾燥, 乾燥後的有機相減壓濃縮, 得到粗品, 粗品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/1 ~ 0/1)。再經過高效液相色譜法製備分離(柱子: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3 μ m; 流動相: [水 (氨水, 0.05% ,v/v)-乙腈]; 乙腈%: 34%-64%, 8min), 得到化合物 21。

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

【0309】 實施例 22



【0310】合成路線：



【0311】步驟 1: 化合物 22-2 的合成

【0312】將化合物 22-1 (1 g, 5.91 mmol, 806.45 μ L) 溶於水 (5 mL) 和冰醋酸 (15 mL) 中，加入溴化鉀 (703.59 mg, 5.91 mmol, 255.85 μ L), 溴素 (944.86 mg, 5.91 mmol, 304.79 μ L)，氮氣置換 3 次，25 $^{\circ}$ C 下攪拌 1 小時。將反應液用水 (30 mL) 稀釋，用乙酸乙酯萃取 (30 mL $\times$ 3)，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮，經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 ~ 15/1) 得到化合物 22-2。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.52 (br s, 1H), 7.63 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 1.4, 3.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H)。

【0313】步驟 2: 化合物 22-3 的合成

【0314】20°C 下，向溶有 22-2 (1.2 g, 4.84 mmol) 的 N,N-二甲基甲醯胺 (5 mL) 溶液中加入碳酸鉀 (1.34 g, 9.68 mmol) 和碘化鉀 (824.06 mg, 5.81 mmol, 361.43 μ L)。將混合物在 60°C 下攪拌 4 小時。將反應液用飽和氯化銨溶液 (20 mL) 淬滅，加水 (10 mL) 稀釋，用乙酸乙酯萃取 (30 mL $\times$ 3)，合併的有機相用飽和食鹽水 (30 mL $\times$ 3) 洗滌，最後有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮，得到化合物 22-3。

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

【0315】步驟 3: 化合物 22-4 的合成

【0316】向溶有化合物 22-3 (0.75 g, 2.86 mmol) 的乙醇 (5 mL) 和水 (5 mL) 的溶液中加入鐵粉 (799.13 mg, 14.31 mmol) 和氯化銨 (1.53 g, 28.62 mmol)，80°C 下攪拌 6 小時。將反應液用水 (40 mL) 稀釋，用乙酸乙酯萃取 (50 mL $\times$ 3)，合併的有機相用飽和食鹽水 (50 mL $\times$ 3) 洗滌，最後有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮，得到化合物 22-4。

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

【0317】步驟 4: 化合物 22-5 的合成

【0318】向溶有化合物 22-4 (700mg, 3.02 mmol) 的二噁烷 (7 mL) 溶液中加入雙聯嘧啶醇硼酸酯 (1.15 g, 4.52 mmol), 醋酸鉀 (592.05 mg, 6.03 mmol), 和 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈹 (44.14 mg, 60.33 μ mol)，氮氣置換 3 次，90°C 下攪拌 20 小時。再向反應液中加入雙聯嘧啶醇硼酸酯 (382.97 mg, 1.51 mmol)、醋酸鉀 (296.02 mg, 3.02 mmol) 和 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈹 (44.14 mg, 60.33 μ mol)，氮氣置換 3 次，90°C 下攪拌 24 小時。將反應液用水 (40 mL) 稀釋，用乙酸乙酯萃取 (50 mL $\times$ 3)，合併的有機相

第 73 頁，共 101 頁(發明說明書)

用飽和食鹽水（50 mL×3）洗滌，最後有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮，經過柱層析（矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 100/1 ~ 10/1）純化，得到化合物 22-5。

MS m/z: 280[M+H]⁺。

【0319】步驟 5: 化合物 22-6 的合成

【0320】向溶有化合物 22-5 (354mg, 1.27 mmol)和 1-10 (230mg, 1.12 mmol)的二噁烷（4 mL）和水（1 mL）的溶液中加入磷酸鉀(474.76 mg, 2.24 mmol), 和 1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈮(16.37 mg, 22.37 μmol), 100℃下攪拌 4 小時。將反應液用水（10 mL）稀釋，用乙酸乙酯萃取（10 mL×3），合併的有機相用飽和食鹽水（10 mL×3）洗滌，最後有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮，粗品經過柱層析(矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 2/1 ~ 0/1)純化，得到化合物 22-6。

MS m/z: 323[M+H]⁺。

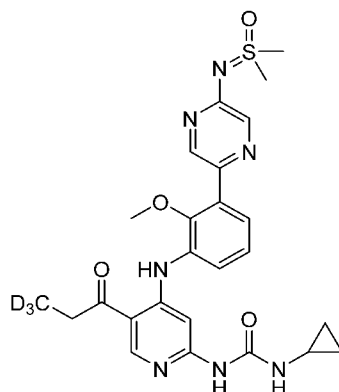
【0321】步驟 6: 化合物 22 的合成

【0322】向溶有化合物 22-6 (126 mg, 390.84 μmol) 的異丙醇（2 mL）的溶液中加入濃鹽酸(97.71 μmol, 9.44 μL)，80℃下攪拌 16 小時。將反應液減壓濃縮，去除異丙醇和濃鹽酸，得到粗品。粗品經過高效液相色譜法製備分離(柱子: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3μm；流動相: [水(HCl, 0.05%v/v)-乙腈]; 乙腈%: 19%-39%,8min)，得到化合物 22 的鹽酸鹽。

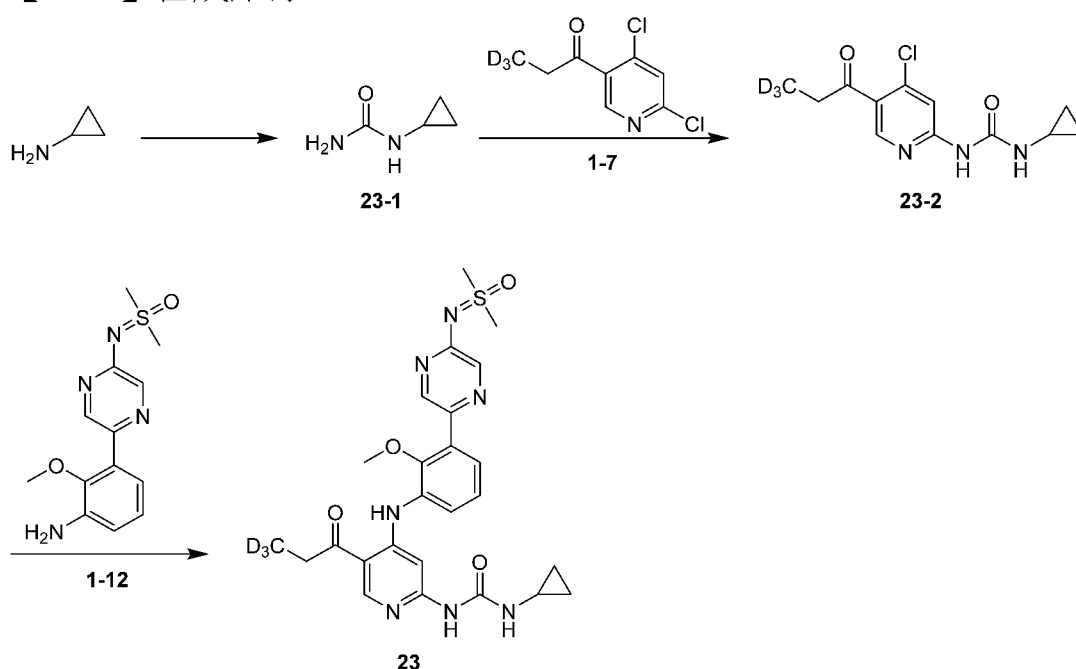
MS m/z: 542[M+H]⁺；

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

【0323】實施例 23



【0324】合成路線：



【0325】步驟 1: 化合物 23-1 的合成

【0326】將環丙氨 (1 g, 17.51 mmol, 1.21 mL)，氰酸鉀 (1.70 g, 21.02 mmol, 827.61 μ L) 溶於水 (6 mL) 中，混合物在 100 $^{\circ}$ C 回流半小時。反應混合物在減壓下濃縮以去除溶劑。殘渣溶解於異丙醇(10 mL)中，加熱至 85 $^{\circ}$ C 並攪拌 30 分鐘，過濾，濾餅用異丙醇 (10 mL) 洗滌，濾液減壓濃縮，得到化合物 23-1。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.22 (br s, 1H), 5.51 (br s, 2H), 2.40 - 2.32 (m, 1H), 0.58 - 0.49 (m, 2H), 0.34 - 0.27 (m, 2H)。

【0327】 步驟 2: 化合物 23-2 的合成

【0328】 將化合物 1-7 (200 mg, 965.85 μmol) 溶於二噁烷 (4 mL) 中，加入 23-1 (125.71 mg, 1.26 mmol)，碳酸鉍 (629.38 mg, 1.93 mmol)，醋酸鈮 (21.68 mg, 96.58 μmol) 和 4,5-雙(二苯基磷)-9,9-二甲基氧雜蒽 (111.77 mg, 193.17 μmol)，置換氮氣三次，80°C 下攪拌 3 小時。反應液直接減壓濃縮得到粗品。粗品經過柱層析(矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 5/1 ~ 1/2)，得到化合物 23-2。

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

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.50 (br s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.55 (br s, 1H), 2.96 (s, 2H), 2.59 (dt, $J = 3.4, 6.8$ Hz, 1H), 0.71 - 0.63 (m, 2H), 0.48 - 0.41 (m, 2H)。

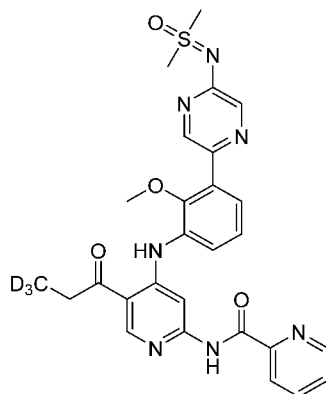
【0329】 步驟 3: 化合物 23 的合成

【0330】 將化合物 23-2 (60 mg, 221.62 μmol)，1-12 (61.55 mg, 210.54 μmol) 溶於異丙醇 (2 mL) 中，加入鹽酸 55.41 μmol , 5.35 μL , 37%純度)，80 °C 下攪拌 16 小時。混合物用乙酸乙酯/乙醇 = 4/1 的混合溶液 30 mL 稀釋，用飽和碳酸氫鈉 (10 mL $\times$ 3) 清洗。合併後的有機層用飽和食鹽水 (5 mL $\times$ 2) 洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮得到粗品。粗品經過高效液相色譜法製備分離 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm*5 μm ; 流動相: [水(10mM 碳酸氫銨)-乙腈]; 乙腈%: 34%-64%, 8 min)，得到化合物 23。

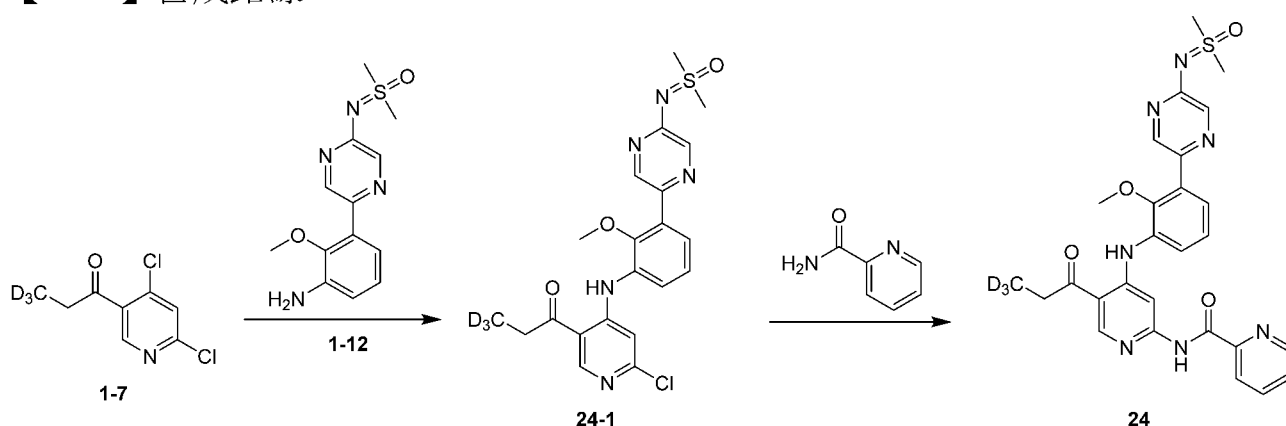
MS m/z : 527 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.98 (s, 1H), 9.15 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.53 (dd, $J = 1.5, 7.8$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 1.5, 7.9$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.06 (s, 2H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 0.68 - 0.61 (m, 2H), 0.44 - 0.37 (m, 2H)。

【0331】實施例 24



【0332】合成路線：



【0333】步驟 1: 化合物 24-1 的合成

【0334】將 1-7 (1 g, 4.83 mmol,) , 1-12 (1.27 g, 4.35 mmol) 溶於異丙醇 (15 mL) 中, 加入 0.3 mL 濃鹽酸, 70 °C 下攪拌 16 小時。將反應液過濾, 收集濾餅並用異丙醇洗滌得到粗品。粗品經過乙酸乙酯和乙醇的混合液(乙酸乙酯/乙醇= 8 mL/2mL) 攪拌, 過濾收集濾餅, 得到化合物 24-1。

MS m/z: 463[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.98 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.53 (s, 6H), 3.22 (s, 2H)。

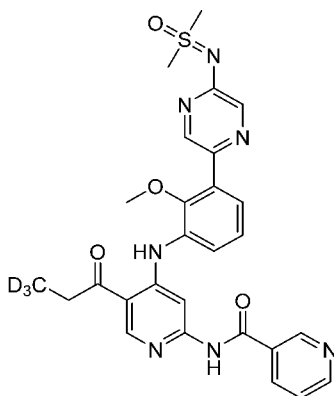
【0335】步驟 2: 化合物 24 的合成

【0336】將 24-1(50 mg, 108.00 μmol), 2-吡啶甲醯胺(26.38 mg, 216.00 μmol), 碳酸銫(70.38 mg, 216.00 μmol), 2,2-雙(二苯膦基)-1,1-聯萘(12.50 mg, 21.60 μmol) 和三(二亞苺基丙酮)二鈾氯仿複合物(9.89 mg, 10.80 μmol) 的二噁烷(1.5 mL) 溶液置換氮氣三次, 110 °C 下攪拌 16 小時。將反應液減壓濃縮得到粗品。粗品經過柱層析(矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 ~ 0/1) 純化, 再經過高效液相色譜法製備分離(柱子: Waters Xbridge 75*30mm* 3 μm ; 流動相: [水(HCl, 0.05%v/v)-乙腈]; 乙腈%: 12%-42%, 8min.), 得到化合物 24 的鹽酸鹽。

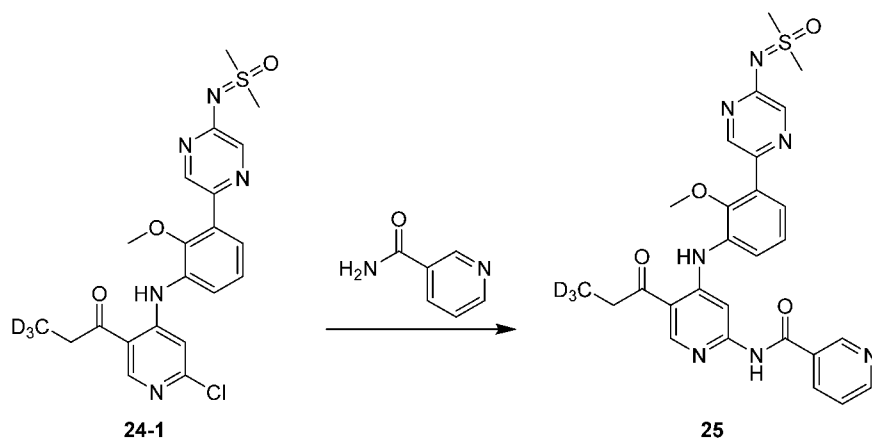
MS m/z: 549[M+H]⁺ ;

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

【0337】實施例 25



【0338】合成路線：

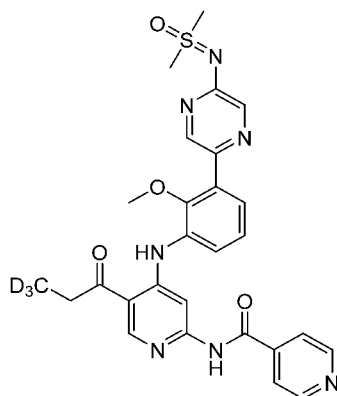


【0339】步驟 1: 化合物 25 的合成將 24-1 (100 mg, 216.00 μmol)，煙醯胺 (52.76 mg, 432.00 μmol)，碳酸鉀 (140.75 mg, 432.00 μmol)，2,2-雙(二苯磷基)-1,1-聯萘 (25.00 mg, 43.20 μmol) 和三(二亞苺基丙酮)二鈹氯仿複合物 (19.78 mg, 21.60 μmol) 的二噁烷 (1.5 mL) 溶液置換氮氣三次，110 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 16 小時。將反應液減壓濃縮得到粗品。粗品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 ~ 0/1) 純化，再經過高效液相色譜法製備分離 (柱子: Waters Xbridge 75*30mm*3 μm ; 流動相: [水(HCl, 0.05% v/v)-乙腈]; 乙腈%: 4%-34%, 8min.)，得到化合物 25 鹽酸鹽。

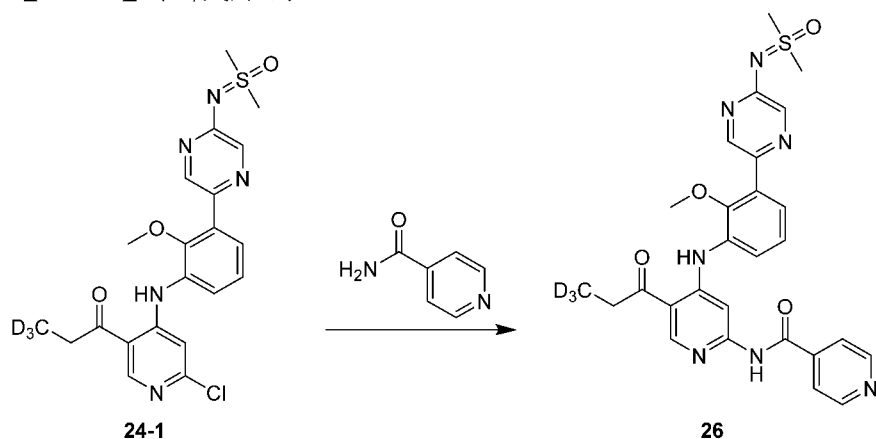
MS m/z : 549[M+H] $^{+}$;

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

【0340】實施例 26



【0341】合成路線：



【0342】步驟 1: 化合物 26 的合成

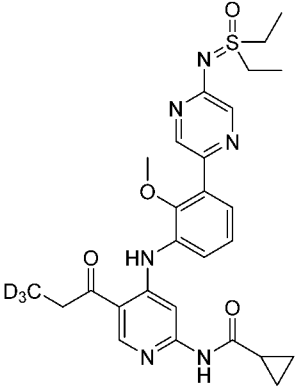
【0343】將 24-1 (100 mg, 216.00 μmol)，4-吡啶甲醯胺 (52.76 mg, 432.00 μmol)，碳酸鉀 (140.75 mg, 432.00 μmol)，2,2-雙(二苯膦基)-1,1-聯萘 (25.00 mg, 43.20 μmol) 和三(二亞苄基丙酮)二鈀氯仿複合物 (19.78 mg, 21.60 μmol) 的二噁烷 (1.5 mL) 溶液置換氮氣三次，110 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 16 小時。將反應液減壓濃縮得到粗品。粗品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 ~ 0/1) 純化，再經過高效液相色譜法製備分離 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm*5 μm ; 流動相: [水(HCl, 0.05% V/V)-乙腈]; B%: 4%-34%, 8min.)，得到化合物 26 鹽酸鹽。

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

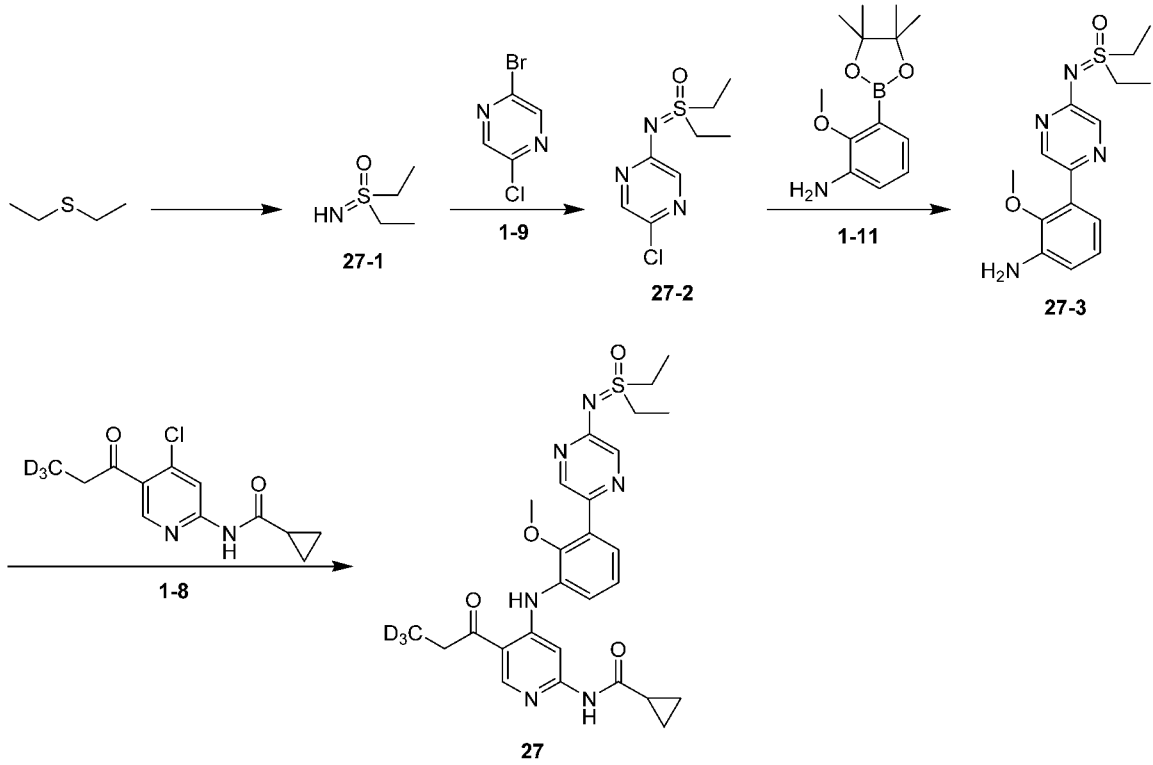
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.22 (br s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.81 - 8.70 (m, 2H), 8.63 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.22 - 8.11 (m, 2H), 7.91 - 7.80 (m,

2H), 7.64 - 7.49 (m, 2H), 7.43 - 7.28 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.16 (s, 2H)。

【0344】 實施例 27



【0345】 合成路線：



【0346】 步驟 1: 化合物 27-1 的合成

【0347】向溶有二乙基硫醚 (2.32 g, 25.72 mmol, 2.77 mL) 的無水甲醇 (4 mL) 的溶液中加入二乙醯氧基碘苯(20.71 g, 64.31 mmol) 和胺基甲酸銨 (4.02 g, 51.45 mmol)，20℃下攪拌 16 小時。將反應液減壓濃縮得到化合物 27-1。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.06 (q, *J* = 7.4 Hz, 4H), 1.46 - 1.37 (m, 6H)。

【0348】 步驟 2: 化合物 27-2 的合成

【0349】向溶有化合物 27-1 (626.59 mg, 5.17 mmol) 和 1-9 (1 g, 5.17 mmol) 的二噁烷 (20 mL) 溶液中加入碳酸銨 (3.37 g, 10.34 mmol)，三(二亞苺基丙酮)二鈮(0) (236.71 mg, 258.49 μ mol) 和 4,5-雙二苺基磷-9,9-二甲基氧雜蒽 (299.14 mg, 516.99 μ mol)，氮氣置換 3 次，110°C 下攪拌 2 小時。將反應液用水 (30 mL) 稀釋，用乙酸乙酯萃取 (50 mL $\times$ 3)，有機相用飽和食鹽水 (30 mL $\times$ 3) 洗滌後用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮，經過柱層析 (矽膠，石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 ~ 4/1) 純化，得到化合物 27-2 粗品。

MS m/z: 234[M+H]⁺。

【0350】 步驟 3: 化合物 27-3 的合成

【0351】向溶有化合物 27-2 (389 mg) 和 1-11 (348.52 mg, 1.40 mmol) 的二噁烷 (5 mL) 和水 (1 mL) 的溶液中加入磷酸鉀 (539.94 mg, 2.54 mmol)，和 1,1'-雙(二苺基磷基)二茂鐵]二氯化鈮 (18.61 mg, 25.44 μ mol)，氮氣置換 3 次，100°C 下攪拌 18 小時。將反應液用水 (15 mL) 稀釋，用乙酸乙酯萃取 (30 mL $\times$ 3)，合併的有機相用飽和食鹽水 (30 mL $\times$ 3) 洗滌，最後有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮，經過柱層析 (矽膠，石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 ~ 1/2) 純化，得到化合物 27-3 粗品。

MS m/z: 321[M+H]⁺；

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

【0352】 步驟 4: 化合物 27 的合成

【0353】向溶有化合物 27-3 (50 mg) 的異丙醇 (2 mL) 的溶液中加入 1-8 (40 mg, 156.42 μ mol) 和濃鹽酸 (3.34 mg, 33.91 μ mol, 3.28 μ L, 37%純度)，80°C

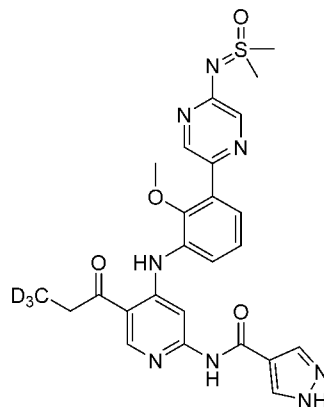
第 82 頁，共 101 頁(發明說明書)

下攪拌16小時。向反應液中滴加氨水調節pH=8~9，將反應液減壓濃縮，去除異丙醇和濃鹽酸，得到粗品。粗品經過高效液相色譜法製備分離(柱子: Waters Xbridge 150*25mm* 5 μ m；流動相: [水(10mM 碳酸氫銨)-乙腈]; 乙腈 %: 41%-71%,8min)，得到化合物27。

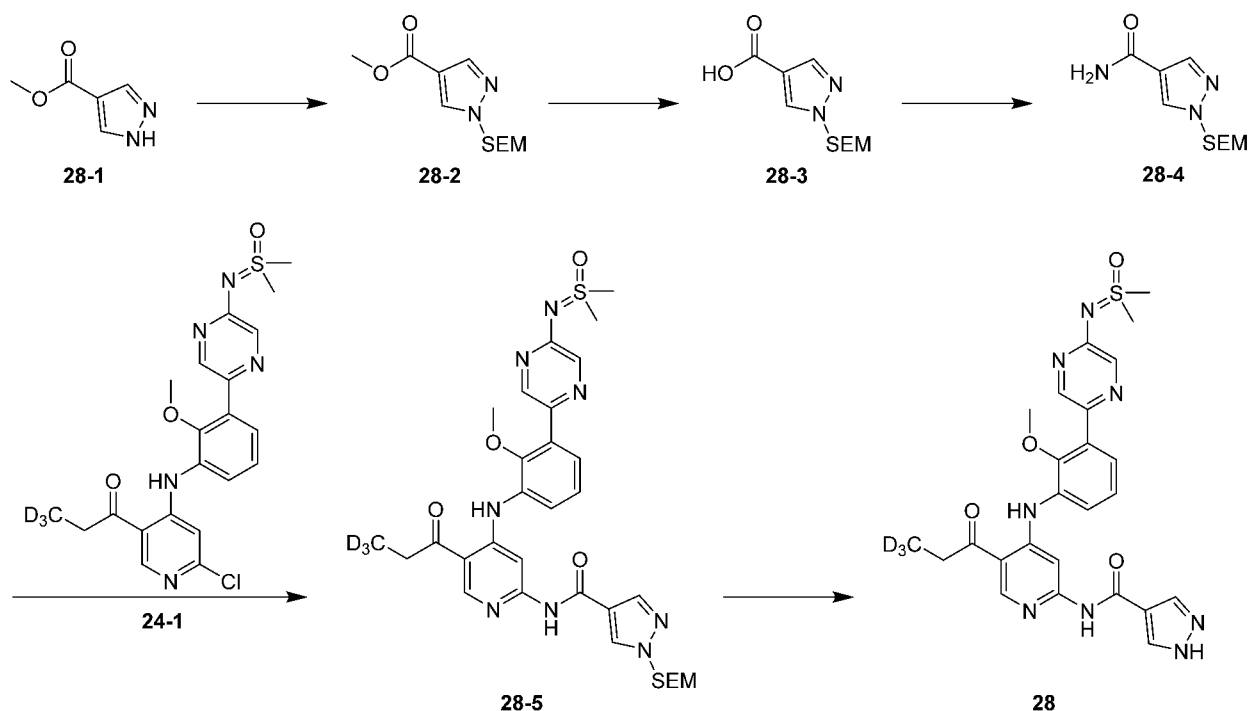
MS m/z: 540[M+H]⁺；

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

【0354】實施例 28



【0355】合成路線：



【0356】步驟1: 化合物28-2的合成

【0357】將化合物28-1 (0.5 g, 3.96 mmol) 溶解在N,N-二甲基甲醯胺 (5 mL) 中，冷卻到0℃下攪拌10分鐘。然後向反應液中加入鈉氫 (190.29 mg, 4.76 mmol, 60%純度)，0℃下攪拌0.5小時。向反應液中加入2-(三甲基矽)乙氧基甲基氯 (727.10 mg, 4.36 mmol)，0℃下攪拌2小時。向反應液中加入飽和氯化銨水溶液(5 mL)，然後用水(10 mL)稀釋，用乙酸乙酯萃取(10 mL×3)，有機相合併用飽和食鹽水洗滌(10 mL×1)，無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮得到粗品。粗品經過柱層析(矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 ~ 10/1)純化，得到化合物28-2。

MS m/z: 257[M+H]⁺;

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

【0358】步驟2: 化合物28-3的合成

【0359】將化合物28-2 (0.7 g, 2.73 mmol) 溶解在四氫呋喃 (3 mL) 和甲醇 (3 mL) 中，加入氫氧化鈉 (0.25 g, 6.25 mmol) 的水溶液 (3 mL)，25℃ 下攪拌2小時。用2M 鹽酸水溶液將反應液的pH調至3，過濾，濾餅用水 (15 mL) 洗滌，得到化合物28-3。

MS m/z: 243[M+H]⁺；

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

【0360】步驟3: 化合物28-4的合成

【0361】將化合物28-3 (0.25 g, 1.03 mmol) 溶解在N,N-二甲基甲醯胺 (2.5 mL) 中，加入N,N-二異丙基乙胺 (399.97 mg, 3.09 mmol)，O-(7-氮雜苯並三氮唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷鹽 (431.46 mg, 1.13 mmol)，1-羥基苯並三唑 (139.39 mg, 1.03 mmol)，25℃ 下攪拌1小時。然後加入氯化銨 (275.90 mg, 5.16 mmol)，25℃ 下攪拌16小時。向反應液中加入飽和食鹽水 (10 mL)，用乙酸乙酯萃取 (10 mL×3)，有機相合併用飽和食鹽水洗滌 (10 mL×1)，無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮得到粗品。粗品經過柱層析 (矽膠，石油醚/乙酸乙酯 = 3/1 ~ 0/1，二氯甲烷/甲醇 = 10/1) 純化，得到化合物28-4。

MS m/z: 242[M+H]⁺；

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

【0362】步驟4: 化合物28-5的合成

【0363】化合物28-4 (100 mg, 216.00 μmol)，24-1 (62.56 mg, 259.20 μmol)，碳酸銨 (140.75 mg, 432.00 μmol)，2,2-雙(二苯膦基)-1,1-聯萘 (25.00 mg, 43.20 μmol) 和三(二亞苄基丙酮)二鈾氯仿複合物 (19.78 mg, 21.60 μmol) 的二噁烷 (1.5 mL) 溶液置換氮氣三次，110 °C 下攪拌16小時。將反應液

減壓濃縮得到粗品。粗品經過薄層色譜法（矽膠，乙酸乙酯）純化，得到化合物28-5。

MS m/z: 668[M+H]⁺。

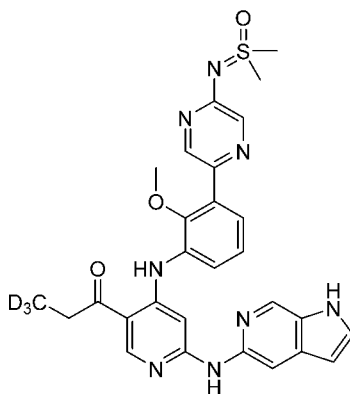
【0364】步驟5: 化合物28的合成

【0365】化合物28-5（0.04 g, 59.89 μmol）溶解到二氯甲烷（2 mL）中，加入三氟乙酸（2 mL），25 °C 下攪拌1小時。將反應液減壓濃縮，加入二氯甲烷（5 mL）和飽和碳酸氫鈉水溶液（2 mL）分液，有機相分別用飽和碳酸氫鈉水溶液（2 mL）和飽和食鹽水（2 mL）洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮得到粗品。粗品經過高效液相色譜法製備分離(柱子: Waters Xbridge 150*25mm*5μm; 流動相: [水(10mM 碳酸氫銨)-乙腈]; 乙腈%: 26%-56%, 8min.)，得到化合物28。

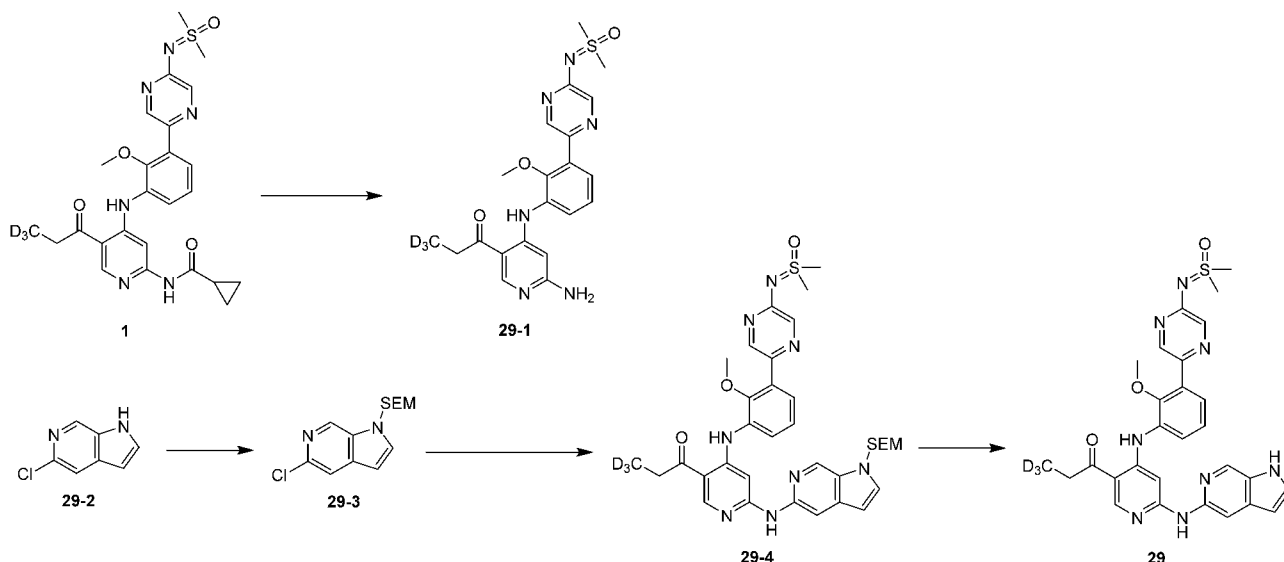
MS m/z: 538[M+H]⁺;

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

【0366】實施例 29



【0367】合成路線：



【0368】 步驟 1: 化合物 29-1 的合成

【0369】 將化合物 1 (5 g, 9.77 mmol) 溶於水 (25 mL) 和乙醇 (25 mL) 中，加入氫氧化鈉(781.79 mg, 19.55 mmol)，在 100 °C 下攪拌 3 小時。將反應液用水 (20 mL) 稀釋，乙酸乙酯萃取 (30 mL×3)，有機相合併用鹽水洗滌 (15 mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮，得到粗品。粗品經柱層析 (矽膠，石油醚/乙酸乙酯 = 1/1 ~ 0/1，乙酸乙酯/乙醇 = 10/1 ~ 4/1) 純化，得到化合物 29-2。

MS m/z: 444[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.88 (s, 1H), 8.66 - 8.56 (m, 2H), 8.14 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.47 (ddd, *J* = 1.4, 7.9, 11.1 Hz, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 6.55 (br s, 2H), 6.12 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 2.94 (s, 2H)。

【0370】 步驟 2: 化合物 29-3 的合成

【0371】 在 0 °C 氮氣保護下，向化合物 29-2 (500 mg, 3.28 mmol) 的四氫呋喃 (5mL) 的溶液中，加入氫化鈉 (157.28 mg, 3.93 mmol)，混合物在 0°C 下攪拌 0.5 小時。加入 2-(三甲基矽)乙氧基甲基氯 (600.97 mg, 3.60 mmol)，混合物在 0°C 下攪拌 2 小時。用乙酸乙酯萃取 (10 mL×3) 混合

第 87 頁，共 101 頁(發明說明書)

物，合併的有機相用飽和食鹽水（20mL×1）洗滌，最後有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮得到粗品。粗品經過柱層析（矽膠，石油醚/乙酸乙酯 = 1/0~ 8/1）純化，得到化合物 29-3。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.70 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 1H), 6.53 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.55 - 3.50 (m, 2H), 0.98 - 0.93 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)。

【0372】 步驟 3: 化合物 29-4 的合成

【0373】 將化合物 29-3 (191.31 mg, 676.38 μmol) 溶於甲苯（5 mL）中，加入 29-1 (200 mg, 450.92 μmol)，碳酸銨 (293.84 mg, 901.84 μmol)，三(二亞苄基丙酮)二鈾 (41.29 mg, 45.09 μmol) 和 2-二環己基膦-2,4,6-三異丙基聯苯 (42.99 mg, 90.18 μmol)，用氮氣置換氣體 3 次，混合物升溫至 110 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 5 小時。反應液直接過濾並減壓濃縮得到粗品。粗品採用柱層析(矽膠，石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 ~ 1/5)進行純化，再經過高效液相色譜法製備分離(柱子: Waters Xbridge C18 150*50mm* 10 μm ; 流動相: [水(10mM 碳酸氫銨)-乙腈];乙腈%: 47%-77%,10min)，得到化合物 29-4。

MS m/z : 690 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0374】 步驟 4: 化合物 29 的合成

【0375】 將化合物 29-4 (250 mg, 362.36 μmol) 溶於二氯甲烷（10 mL）中，加入三氟乙酸 (15.40 g, 135.06 mmol)，混合物在 25 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 3 小時。將反應液濃縮，加入乙醇（20mL）和碳酸鉀（500.00 mg, 3.62 mmol），混合物在 60 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 3 小時。用乙酸乙酯萃取（20 mL×3）混合物，合併的有機相用飽和食鹽水（20mL×1）洗滌，最後有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮得到粗品。粗品經過柱層析（矽膠，石油醚/乙酸乙酯 = 1/0~ 8/1, 乙酸乙酯/甲醇 = 100/1~30/1）純化，再經過高效液相色譜法製備分離（柱子:

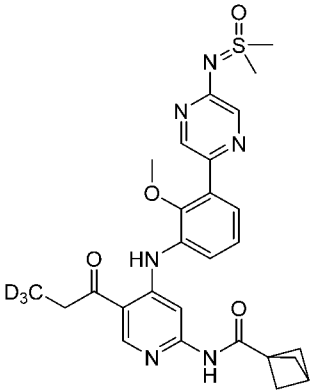
第 88 頁，共 101 頁(發明說明書)

Waters Xbridge 150*25mm* 5μm; 流動相: [水(10mM 碳酸氫銨)-乙腈]; 乙腈 %: 32%-62%,10min) , 得到化合物 29 。

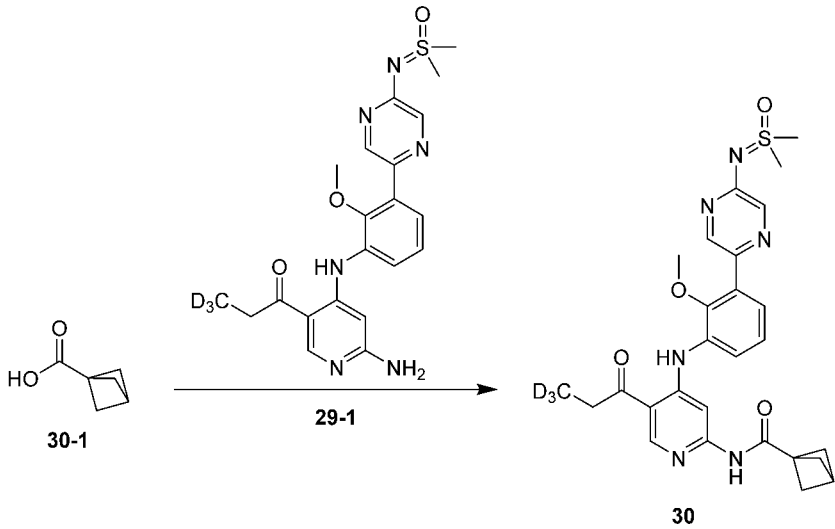
MS m/z: 560[M+H]⁺ ;

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

【0376】 實施例 30



【0377】 合成路線：



【0378】 步驟 1: 化合物 30 的合成

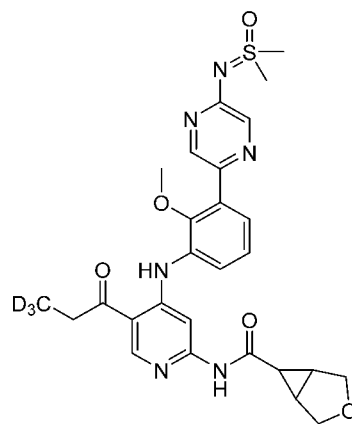
【0379】 將化合物 30-1 (40.45 mg, 360.74 μmol) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (2 mL) 中，加入 N,N-二異丙基乙胺 (153.85 mg, 1.19 mmol) 和 O-(7-氮

雜苯並三氮唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷鹽(150.88 mg, 396.81 μmol), 25 °C 下攪拌 1 小時, 然後向反應液中加入化合物 29-1(0.08 g, 180.37 μmol), 25 °C 下攪拌 16 小時。向反應液中加入水 (10 mL) 和乙酸乙酯 (10 mL) 分層, 水相用乙酸乙酯萃取 (10 mLx3), 將有機相合併後用飽和食鹽水洗滌 (10 mLx2), 無水硫酸鈉乾燥, 過濾並減壓濃縮得到粗品。粗品經過高效液相色譜法製備分離(柱子: Waters Xbridge 150*50mm*10 μm ; 流動相: [水 (10mM 碳酸氫銨)-乙腈]; 乙腈%: 33%-63%, 10min.), 得到化合物 30。

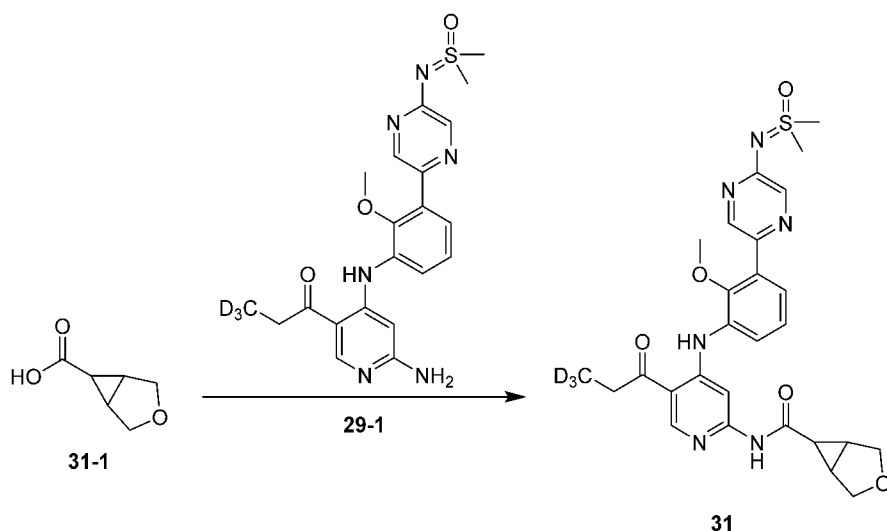
MS m/z: 538[M+H]⁺;

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

【0380】實施例 31



【0381】合成路線：



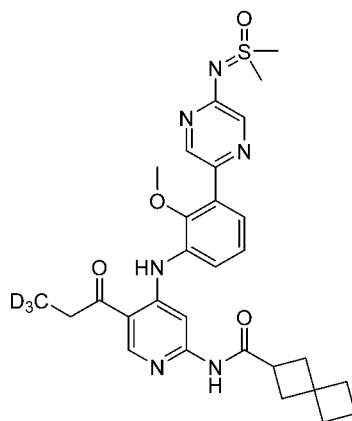
【0382】步驟 1: 化合物 31 的合成

【0383】將化合物 31-1 (50 mg, 390.24 μmol) 溶於 N,N-二甲基甲醯胺 (2 mL) 中，加入 N,N-二異丙基乙胺 151.30 mg, 1.17 mmol, 203.91 μL) 和 O-(7-氮雜苯並三氮唑-1-yl)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷鹽 (163.22 mg, 429.27 μmol)，混合物在 15 °C 下攪拌 20 分鐘。混合物中加入化合物 29-1 (86.54 mg, 195.12 μmol) 並在 60 °C 下攪拌 16 小時。將反應液用水 (10 mL) 稀釋，乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 3)，有機相合併用鹽水洗滌 (5 mL $\times$ 3)，無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮得到粗品。粗品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/1 ~ 0/1)，然後經過高效液相色譜法製備分離 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm*5 μm ; 流動相: [水(10mM 碳酸氫銨)-乙腈]; 乙腈 %: 31%-61%, 8min)，得到化合物 31。

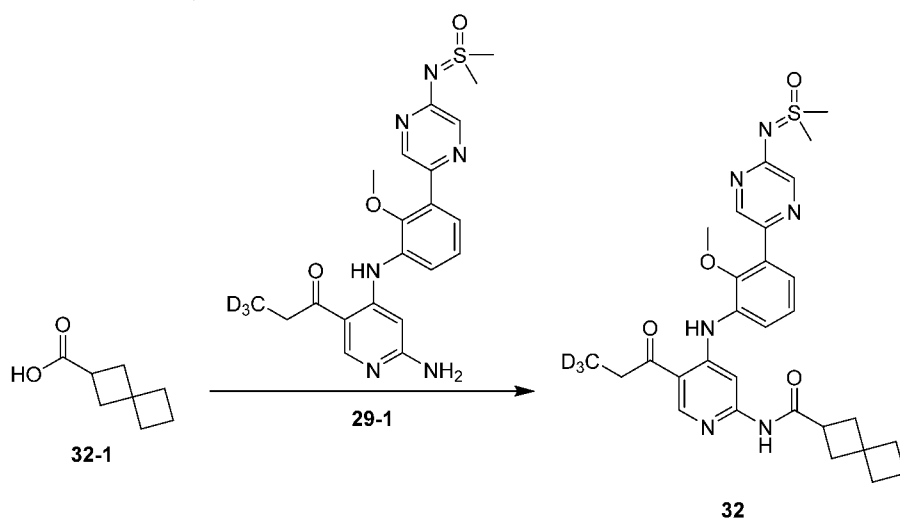
MS m/z: 554[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.02 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.53 (dd, *J* = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 1.5, 7.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 3.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.63 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.10 (s, 2H), 2.07 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 1.94 (br d, *J* = 2.1 Hz, 1H)。

【0384】實施例 32



【0385】合成路線：



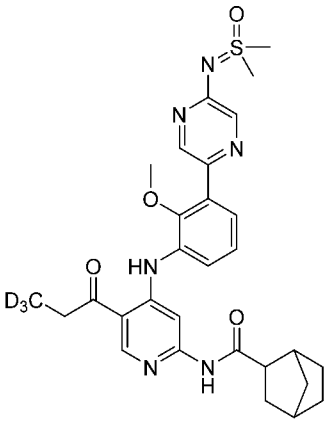
【0386】步驟 1: 化合物 32 的合成

【0387】向溶有化合物 32-1 (94.81 mg, 676.38 μmol) 的 N,N-二甲基甲醯胺 (4 mL) 的溶液中加入 N,N-二異丙基乙胺 (262.25 mg, 2.03 mmol, 353.44 μL) 和 2-(7-氮雜苯並三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (282.90 mg, 744.02 μmol)，20℃ 下攪拌 1 小時。然後加入 29-1 (100 mg, 225.46 μmol)，氮氣保護下 60℃ 攪拌 3 小時。將反應液用水 (15 mL) 稀釋，用乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 3)，有機相先後用水 (20 mL $\times$ 3) 和飽和食鹽水 (20 mL $\times$ 3) 洗滌，用無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮得到粗品。粗品經過高效液相色譜法製備分離(柱子: Waters Xbridge C18 150*50mm* 10 μm ; 流動相: [水(10mM 碳酸氫銨)-乙腈]; 乙腈%: 40%-70%,10 min)，得到化合物 32。

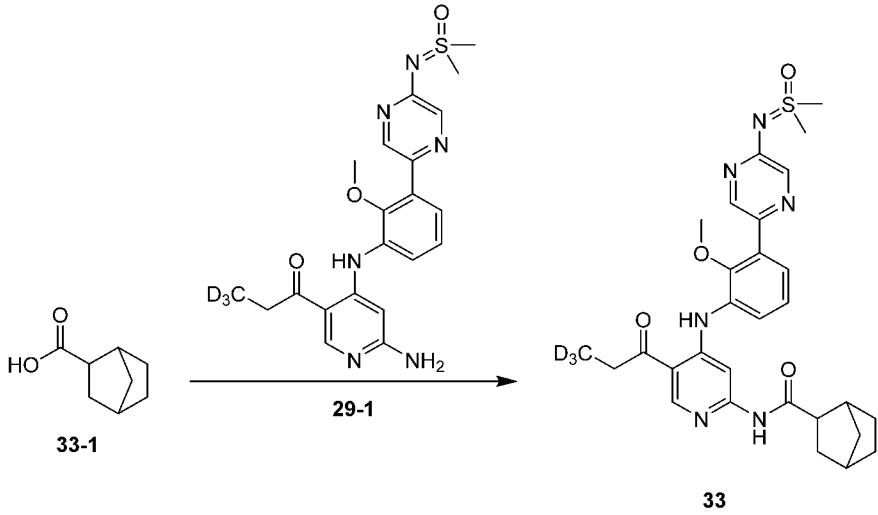
MS m/z: 566[M+H]⁺ ;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.01 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.53 (dd, *J* = 1.4, 7.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 1.4, 7.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.45 (s, 6H), 3.18 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.08 (s, 2H), 2.11 - 2.05 (m, 4H), 1.98 (br t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.85 - 1.78 (m, 2H), 1.77 - 1.69 (m, 2H) 。

【0388】 實施例 33



【0389】 合成路線：



【0390】 步驟 1: 化合物 33 的合成

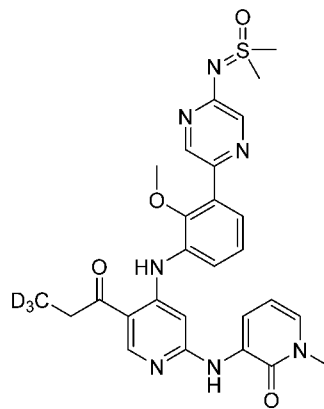
【0391】 將化合物 33-1 (50.00 mg, 356.69 μmol) 溶於乙腈 (1.5 mL) 中，加入甲基咪唑 (102.50 mg, 1.25 mmol, 99.51 μL) 和 N,N,N,N-四甲基氯甲脒六氟磷酸 (120.09 mg, 428.02 μmol)，混合物在 15 °C 下攪拌 20 分鐘。混合物

中加入化合物 29-1 (79.10 mg, 178.34 μmol) 並在 15 $^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 16 小時將反應液用水 (10 mL) 稀釋，乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 3)，有機相合併用鹽水洗滌 (5 mL $\times$ 2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮得到粗品。粗品經過高效液相色譜法製備分離(柱子: Waters Xbridge 150*25mm* 5 μm ; 流動相: [水 (10mM 碳酸氫銨)-乙腈]; 乙腈%: 45%-75%,8min)，得到化合物 33。

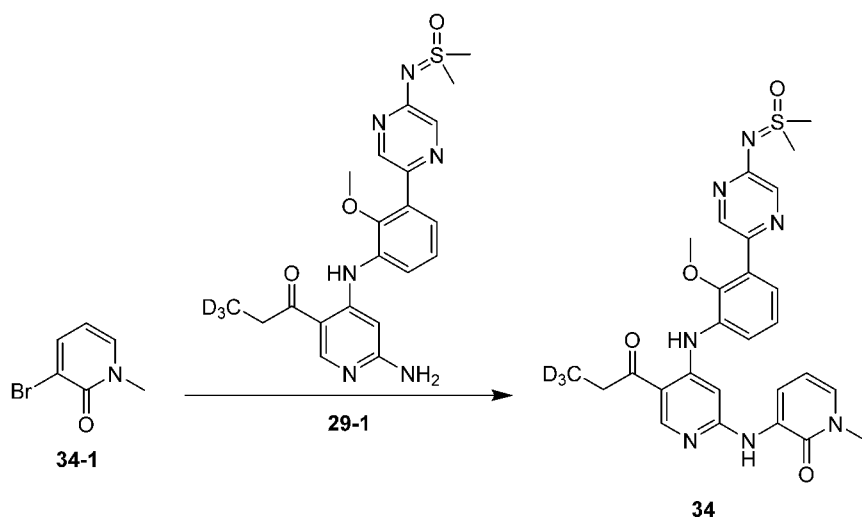
MS m/z: 566[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.04 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.61 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 1.4, 7.9 Hz, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.10 (s, 2H), 2.97 - 2.89 (m, 1H), 1.62 - 1.54 (m, 1H), 1.53 - 1.34 (m, 3H), 1.33 - 1.11 (m, 6H)。

【0392】實施例 34



【0393】合成路線：



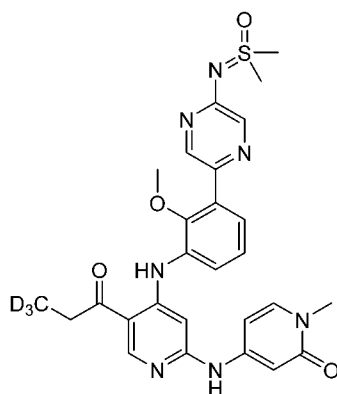
【0394】步驟 1: 化合物 34 的合成

【0395】將化合物 29-1 (50 mg, 112.73 μmol) 溶於二噁烷 (2 mL) 中，加入 34-1 (21.20 mg, 112.73 μmol)，碳酸銨 (110.19 mg, 338.19 μmol)，三(二亞苄基丙酮)二鈣 (10.32 mg, 11.27 μmol) 和 2-二環己基磷-2,4,6-三異丙基聯苯 (10.75 mg, 22.55 μmol)，置換氮氣三次，80°C 下攪拌 16 小時。將反應液用水 (10 mL) 稀釋，乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 3)，有機相合併用鹽水洗滌 (5 mL $\times$ 2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮得到粗品。粗品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/1 ~ 0/1)，然後經過高效液相色譜法製備分離 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm* 5 μm ; 流動相: [水(10mM 碳酸氫銨)-乙腈]; 乙腈%: 36%-66%, 8min)，得到化合物 34。

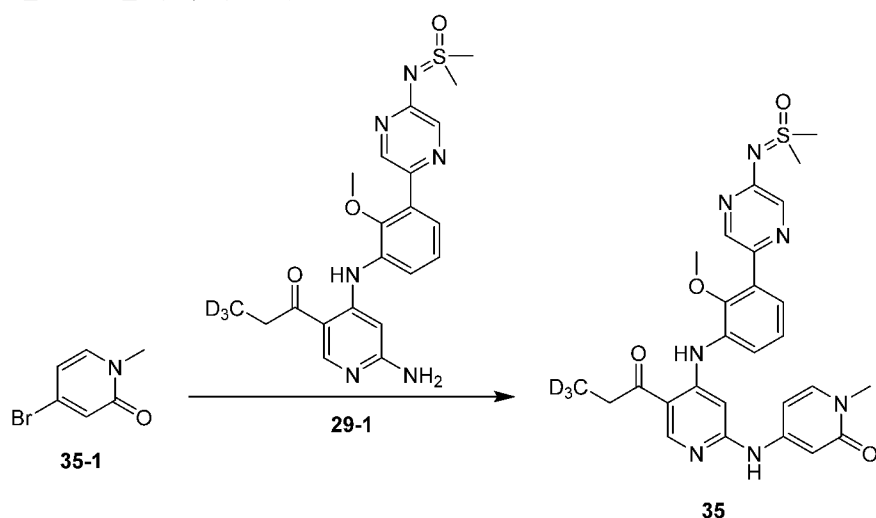
MS m/z : 551 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.00 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 1.1, 7.9$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 1.3, 7.8$ Hz, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.05 (s, 2H)。

【0396】實施例 35



【0397】合成路線：



【0398】步驟 1: 化合物 35 的合成

【0399】將化合物 29-1 (50 mg, 112.73 μmol)溶於二噁烷 (2 mL) 中，加入 35-1 (25.43 mg, 135.28 μmol)，碳酸鉀 (110.19 mg, 338.19 μmol)，三(二亞苺基丙酮)二鈣 (10.32 mg, 11.27 μmol) 和 2-二環己基膦-2,4,6-三異丙基聯苯 (10.75 mg, 22.55 μmol)，置換氮氣三次，100°C 下攪拌 16 小時。將反應液用水 (10 mL) 稀釋，乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 3)，有機相合併用鹽水洗滌 (5 mL $\times$ 2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾並減壓濃縮得到粗品。粗品經過柱層析 (矽膠, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/1 ~ 0/1)，然後經過高效液相色譜法製備分離(柱子: Waters Xbridge 150*25mm* 5 μm ; 流動相: [水(10mM 碳酸氫銨)-乙腈]; 乙腈%: 27%-57%, 8min)，得到化合物 35。

MS m/z: 551[M+H]⁺;

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

【0400】 生物評價

【0401】 實驗例 1：體外酶活性評價

【0402】 Tyk2 JH2 酶活性測試實驗過程

【0403】 在包含 20 mM Hepes pH 7.5、10 mM MgCl₂、0.015%Brij-35、2 mM DTT 和 50 μg/mL BSA 的緩衝溶液中加入 0.5 nM 的 TYK2 蛋白 (His-TVMV-TYK2 JH2 (575–869))、0.2 nM 的鈹標記的 His 抗體、在相關 K_d 值下的螢光素標記的激酶示蹤劑，以及待測化合物，測試體系在室溫下孵化 90 分鐘。隨後，在 Envision 平板閱讀器上測量產生的 HTRF (均相時間分辨螢光)信號，即螢光素受體 (520 nm)和鈹供體 (495 nm)在發射波長處的螢光強度之比，並以此為基礎計算得出 IC₅₀ 值。本發明化合物體外酶活性測定結果如表 1 所示：

表 1：本發明化合物體外酶活性測定結果 (IC₅₀)

編號	Tyk2 JH2 (IC ₅₀ nM)
化合物 1	0.04
化合物 2	0.06
化合物 3	0.03
化合物 4	0.07
化合物 5	0.07
化合物 6	0.18

化合物 7	0.09
化合物 8	0.15
化合物 9	0.07
化合物 10	0.06
化合物 11	0.11
化合物 12	0.05
化合物 13	0.12
化合物 14	0.25
化合物 15	0.08
化合物 16	0.08
化合物 17	0.29
化合物 18	0.09
化合物 19	0.12
化合物 20	0.19
化合物 21	0.13
化合物 22 的鹽酸 鹽	0.14
化合物 23	0.13
化合物 27	0.09
化合物 28	0.17
化合物 29	0.11
化合物 30	0.56
化合物 31	0.34

化合物 32	0.31
化合物 33	0.30
化合物 35	0.76

【0404】實驗結論：本發明化合物有較強的 Tyk2 JH2 的抑制活性。

【0405】實驗例 2：體外細胞活性評價

【0406】IFN α 刺激的磷酸化 STAT1 實驗

【0407】將人外周血單核細胞（hPBMC）進行種板，細胞密度 1×10^5 個細胞/孔，並在 37℃ 培養箱放置 90 分鐘。然後將不同濃度的化合物加入細胞，每個化合物的濃度範圍從 2 μ M 起始，進行 5 倍梯度稀釋，共 8 個濃度梯度。將化合物和細胞在 37 度孵育 30 分鐘。使用 IFN-a（1000 U/ml）對 hPBMC 進行刺激，然後利用流式檢測 CD4+ T 細胞內磷酸化 STAT1 的水平，用於評價化合物對 IFN- α 通路的抑制活性。本發明化合物體外細胞活性測定結果如表 2 所示：

表 2：本發明化合物體外細胞活性測定結果 (IC₅₀)

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

【0408】實驗結論：本發明化合物有較強的 Tyk2 相關的 IFN α 刺激的磷酸化 STAT1 的細胞活性。

【0409】實驗例 3：化合物小鼠藥代動力學評價

【0410】實驗目的：測試化合物在Balb/c小鼠體內藥代動力學

【0411】實驗材料：雄性 Balb/c 小鼠, 禁食

【0412】實驗操作：

【0413】以標準方案測試化合物1靜脈注射及口服給藥後的齧齒類動物藥代特徵。

【0414】在Balb/c小鼠到達設施後，將進行至少3天的適應/檢疫，適應/檢疫結束後，獸醫或指定人員將檢查Balb/c小鼠健康狀態以評估動物是否適合試驗研究。所有Balb/c小鼠在給藥前隔夜禁食，並在給藥4小時後恢復供食。實驗中候選化合物配成均一溶液，給予Balb/c小鼠單次靜脈注射及口服給藥。靜注溶媒為80%聚乙二醇400/20%水的澄清溶液，口服溶媒為乙醇/維生素E聚乙二醇琥珀酸酯/聚乙二醇300=5/5/90的均一混懸液。在給藥前稱量動物體重，根據體重計算給藥體積。通過頸靜脈穿刺方式收集24小時內的全血樣品，所有血樣立即轉移至貼有標籤的含K2-EDTA的商品化離心管中。血樣採集後，在4℃，3200g離心10分鐘吸取上清血漿，迅速至於乾冰中，然後保存在-60℃或更低溫度，用於LC-MS/MS 分析。採用非房室模型，使用WinNonlin軟件包（Version 6.3及以上版本）對血藥濃度-時間數據進行分析並計算藥代參數，PK參數包括(如果數據允許)但不限於達峰濃度(Cmax)、達峰時間(Tmax)，消除半衰期(T1/2)，血漿濃度-時間曲線下面積(AUC)，平均滯留時間(MRT)，生物利用度等。本發明化合物1的實驗結果如表3所示：

表 3 藥代動力學測試結果

IV (1mg/kg)	PO (10mg/kg)
-------------	--------------

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

注：Vd：分佈容積；Cl：清除率；T_{1/2}：半衰期；AUC：暴露量（曲線下面積）；C_{max}：最大濃度；T_{max}：濃度達峰時間；F%：生物利用度；IV：靜脈注射；PO：口服

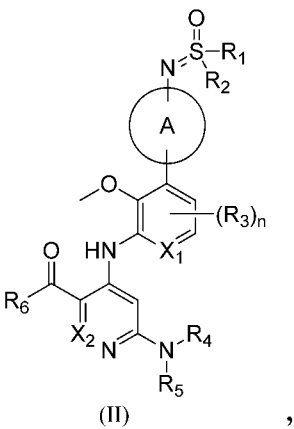
【0415】實驗結論：本發明化合物顯示了優良的藥代動力學性質，較低的清除率，較高的口服生物利用度。

【符號說明】

【0416】無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種式(II)化合物或其藥學上可接受的鹽，



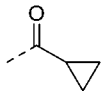
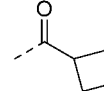
其中，

環 A 選自  和  ；

X₁ 和 X₂ 分別獨立地選自 N 和 CH ；

結構單元  選自  、  、  和  ；

R₃ 各自獨立選自氫和氟 ；

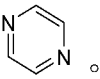
R₄ 選自  、  、  、  、  和  ；

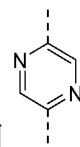
R₅ 選自氫、甲基和乙基 ；

R₆ 選自 -CH₂CD₃、-CH₂CH₃、-NHCD₃和-CH₂OCH₃ ；

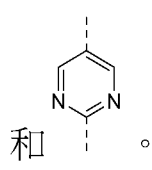
n 選自 0、1、2 和 3 。

【請求項2】如請求項 1 所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，環 A 選自

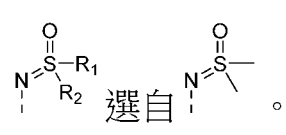




【請求項3】如請求項 1 所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，環 A 選自



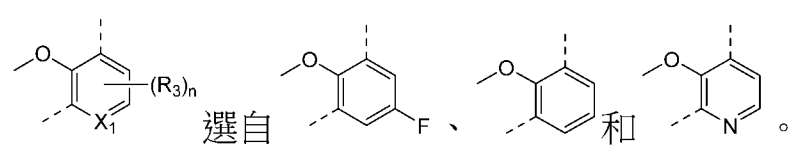
【請求項4】如請求項 1 所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，結構單元



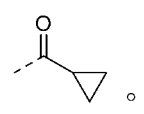
【請求項5】如請求項 1 所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，X₁ 選自 CH。

【請求項6】如請求項 1 所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，各 R₃ 獨立地選自氫。

【請求項7】如請求項 1 所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，結構單元



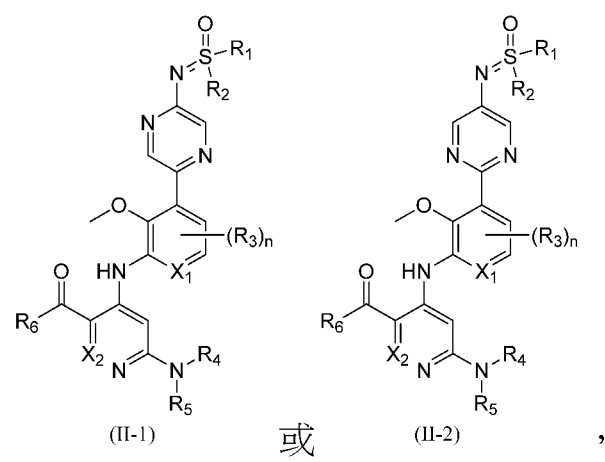
【請求項8】如請求項 1 所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中 R₄ 選自



【請求項9】如請求項 1 所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，R₅ 選自氫。

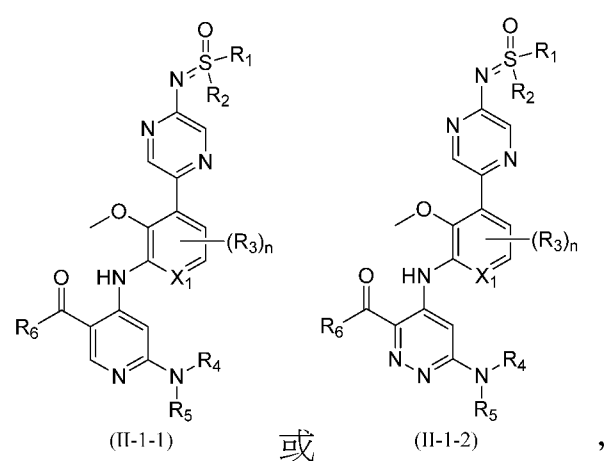
【請求項10】如請求項 1 所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，R₆ 選自 -CH₂CD₃、-CH₂CH₃ 和-NHCD₃。

【請求項11】如請求項 1 所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中化合物如式 (II-1) 或 (II-2) 所示：



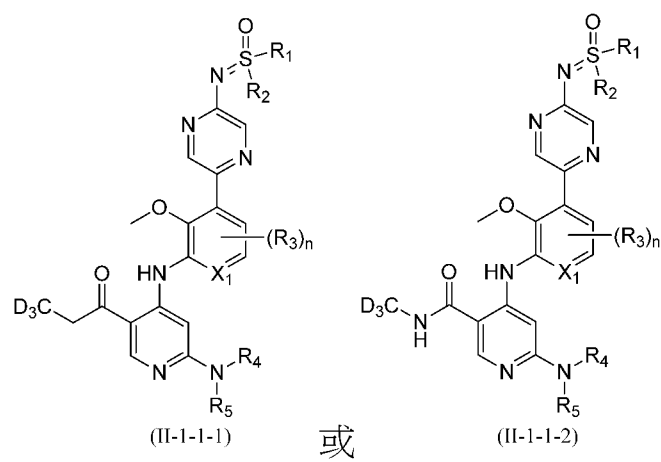
其中，R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、X₁、X₂和 n 如請求項 1 所定義。

【請求項12】如請求項 11 所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，化合物如式 (II-1-1) 或 (II-1-2) 所示：



其中，R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、X₁和 n 如請求項 1 所定義。

【請求項13】如請求項 12 所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，化合物如式 (II-1-1-1) 或 (II-1-1-2) 所示：



其中，R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、X₁和 n 如請求項 1 所定義。

【請求項14】一種下述化合物或其藥學上可接受的鹽，

