(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119522220 A
(43)申请公布日 2025.02.25

(21)申请号 202380053491.3

(22)申请日 2023.07.19

(66)本国优先权数据
202210845550.8 2022.07.19 CN
202210924422.2 2022.08.02 CN
202211043823.3 2022.08.29 CN
202211077255.9 2022.09.07 CN
202211239150.9 2022.10.13 CN
202211298632.1 2022.10.21 CN
202211365392.2 2022.11.02 CN
202310023132.5 2023.01.06 CN
202310253404.0 2023.03.16 CN
202310617938.7 2023.05.29 CN
202310800336.5 2023.07.03 CN

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.01.13

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2023/108212 2023.07.19

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/017306 ZH 2024.01.25

(71)申请人 苏州信诺维医药科技股份有限公司
地址 215000 江苏省苏州市苏州工业园区桑田街218号生物医药产业园二期22栋

(72)发明人 胡永韩 万大维 米国瑞 陈浩 徐嘉梁 徐佳婧 马奔 魏海阳

(74)专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283
专利代理师 高晓莉 王卫彬

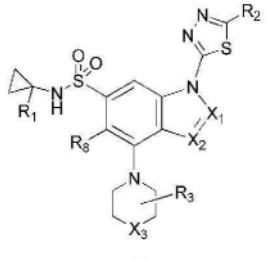
(51)Int.Cl.
C07D 417/04(2006.01)
C07D 417/14(2006.01)
A61K 31/433(2006.01)
A61K 31/497(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

(54)发明名称

含硫杂芳环化合物、其药物组合物及其用途

(57)摘要

本发明公开了含硫杂芳环化合物、其药物组合物及其用途。具体地，本发明公开了如式(I)所示的化合物、其药物上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物。本发明所述的含硫杂芳环化合物具有良好的PARG抑制活性。



(I)

CN 119522220 A

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2024 年 1 月 25 日 (25.01.2024)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2024/017306 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 417/04 (2006.01) *A61K 31/497* (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/108212

(22) 国际申请日: 2023 年 7 月 19 日 (19.07.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202210845550.8	2022年7月19日 (19.07.2022)	CN
202210924422.2	2022年8月2日 (02.08.2022)	CN
202211043823.3	2022年8月29日 (29.08.2022)	CN
202211077255.9	2022年9月7日 (07.09.2022)	CN
202211239150.9	2022年10月13日 (13.10.2022)	CN
202211298632.1	2022年10月21日 (21.10.2022)	CN
202211365392.2	2022年11月2日 (02.11.2022)	CN
202310023132.5	2023年1月6日 (06.01.2023)	CN
202310253404.0	2023年3月16日 (16.03.2023)	CN
202310617938.7	2023年5月29日 (29.05.2023)	CN
202310800336.5	2023年7月3日 (03.07.2023)	CN

(71) 申请人: 苏州信诺维医药科技股份有限公司 (**EVOPOINT BIOSCIENCES CO., LTD.**) [CN/CN]; 中国江苏省苏州市苏州工业园区桑田街218号生物医药产业园二期22栋, Jiangsu 215000 (CN)。

(72) 发明人: 胡永韩 (**HU, Yonghan**); 中国江苏省苏州市苏州工业园区桑田街218号生物医药产业园二期22栋, Jiangsu 215000 (CN)。 万大维 (**WAN, Dawei**); 中国江苏省苏州市苏州工业园区桑田街218号生物医药产业园二期22栋, Jiangsu 215000 (CN)。 米国瑞 (**MI, Guorui**); 中国江苏省苏州市苏州工业园区桑田街218号生物医药产业园二期22栋, Jiangsu 215000 (CN)。 陈浩 (**CHEN, Hao**); 中国江苏省苏州市苏州工业园区桑田街218号生物医药产业园二期22栋, Jiangsu 215000 (CN)。 徐嘉梁 (**XU, Jialiang**); 中国江苏省苏州市苏州工业园区桑田街218号生物医药产业园二期22栋, Jiangsu 215000 (CN)。 徐佳婧 (**XU, Jiajing**); 中国江苏省苏州市苏州工业园区桑田街218号生物医药产业园二期22栋, Jiangsu 215000 (CN)。 马奔 (**MA, Ben**); 中国江苏省苏州市苏州工业园区桑田街218号生物医药产业园二期22栋, Jiangsu 215000 (CN)。 魏海阳 (**WEI, Haiyang**); 中国江苏省苏州市苏州工业园区桑田街218号生物医药产业园二期22栋, Jiangsu 215000 (CN)。

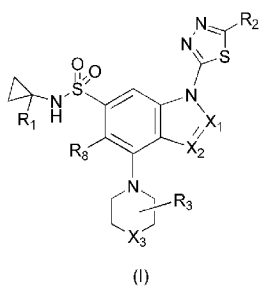
(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (**SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE**); 中国上海市徐汇区小木桥路681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR,

(54) **Title:** SULFUR-CONTAINING HETEROAROMATIC RING COMPOUND, PHARMACEUTICAL COMPOSITION THEREOF, AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 含硫杂芳环化合物、其药物组合物及其用途



(I)

(57) **Abstract:** Disclosed are a sulfur-containing heteroaromatic ring compound, a pharmaceutical composition thereof, and a use thereof. Specifically disclosed are a compound as represented by formula (I), a pharmaceutically acceptable salt thereof, a solvate thereof, or a solvate of a pharmaceutically acceptable salt thereof. The sulfur-containing heteroaromatic ring compound of the present invention has good PARG inhibitory activity.

(57) 摘要: 本发明公开了含硫杂芳环化合物、其药物组合物及其用途。具体地，本发明公开了如式(I)所示的化合物、其药物上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物。本发明所述的含硫杂芳环化合物具有良好的PARG抑制活性。

WO 2024/017306 A1

[见续页]

HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则4.17的声明:
— 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
— 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。
— 在修改权利要求的期限届满之前进行，在收到该修改后将重新公布(细则48.2(h))。

含硫杂芳环化合物、其药物组合物及其用途

本申请要求以下中国专利申请的优先权：

申请日为 2022 年 7 月 19 日的中国专利申请 2022108455508；

申请日为 2022 年 8 月 2 日的中国专利申请 2022109244222；

申请日为 2022 年 8 月 29 日的中国专利申请 2022110438233；

申请日为 2022 年 9 月 7 日的中国专利申请 2022110772559；

申请日为 2022 年 10 月 13 日的中国专利申请 2022112391509；

申请日为 2022 年 10 月 21 日的中国专利申请 2022112986321；

申请日为 2022 年 11 月 2 日的中国专利申请 2022113653922；

申请日为 2023 年 1 月 6 日的中国专利申请 2023100231325；

申请日为 2023 年 3 月 16 日的中国专利申请 2023102534040；

申请日为 2023 年 5 月 29 日的中国专利申请 2023106179387；

申请日为 2023 年 7 月 3 日的中国专利申请 2023108003365。

本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明涉及含硫杂芳环化合物、其药物组合物及其用途。

背景技术

癌症是由不受控制和不受调节的细胞增殖引起的。这种通常快速增殖的结果是肿瘤内高水平的氧化应激，其破坏 DNA 并导致 DNA 突变率大大增加。因此，肿瘤细胞的存活严重依赖于 DNA 损伤修复机制。

DNA 中的单链断裂（SSBs）是细胞中最常见的损伤类型，在单链断裂修复（SSBR）机制和碱基切除修复（BER）的修复机制中，PARG（聚 ADP-核糖水解酶 Poly ADP-ribose Glycohydrolase）和 PARP（聚 ADP-核糖聚合酶 Poly ADP-ribose Polymerase）与许多其他蛋白都有参与修复。当其它 DNA 修复机制不起作用时，癌细胞可能会对特定的 DNA 修复途径上瘾。携带参与双链断裂修复的蛋白质突变的肿瘤通常对 SSBR 的 PARP 抑制剂更敏感。

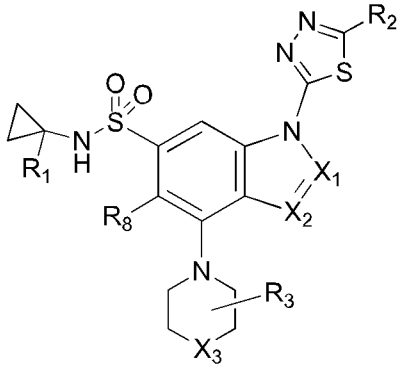
PARP 抑制剂目前正在进行大量的临床试验，其中正在探索合成致死性或化学致敏的概念。现已有报道显示 PARP 抑制剂具有临床耐药性，因此需要找到靶向 DNA 损伤修复机制的替代抑制剂。由于 PARG 敲除导致 SSBR 速率降低至与 PARP 1 敲除相同的程度，因此 PARG 抑制可在 PARP 抑制剂耐药细胞中具有治疗优势。

发明内容

本发明要解决的技术问题是克服现有技术中 PARG 抑制剂种类不足的缺陷，提供一种结构新颖的含硫杂芳环化合物、其药物组合物及其用途。本发明的含硫杂芳环化合物具有良好的 PARG 抑制活性。

本发明是通过以下技术方案来解决上述技术问题的。

本发明提供一种如式（I）所示的化合物、其药物上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，



(I)

其中，

X_1 和 X_2 独立地为 N 或 CR_7；

R_7 独立地为氢、氘、卤素、CN、OH、NR_aR_b、C_1-C_6 烷基或被 1 个或多个 R_{7-2} 取代的 C_1-C_6 烷基；

R_a 和 R_b 独立地为氢或 C_1-C_6 烷基；

R_{7-2} 独立地为氘、卤素、CN、OH 或 NR_aR_b；

R_8 为氢或卤素；

R_1 为氢、氘、卤素、OH、CN、NR_aR_b、C_2-C_4 炔基、C_1-C_6 烷基或被 1 个或多个 R_{1-2} 取代的 C_1-C_6 烷基；

R_{1-2} 独立地为氘、卤素、OH 或 NR_aR_b；

R_2 为氢、氘、OH、C_1-C_6 烷基、C_3-C_6 环烷基、被 1 个或多个 R_{2-1} 取代的 C_1-C_6 烷基或被 1 个或多个 R_{2-2} 取代的 C_3-C_6 环烷基；

R_{2-1} 和 R_{2-2} 独立地为氘、OH、卤素或 NR_aR_b；

R_3 为氢、氘、OH、NR_aR_b、C_1-C_6 烷基或被 1 个或多个 R_{3-2} 取代的 C_1-C_6 烷基；

R_{3-2} 独立地为氘、OH、NR_aR_b 或卤素；

X_3 为 N-(C=O)-L-CR_5R_6-OR_{11} 或 N-(C=O)-(C=O)-R_{12}；

L 为(CR_9R_{10})m；

R_9 和 R_{10} 独立地为氢、氘、OH、CN、$N(R_{9-1})_2$、C_1-C_6 烷基或被一个或多个 R_{9-2} 取代的 C_1-C_6 烷基；

R_{9-1} 独立地为氢或 C_1-C_6 烷基；

R_{9-2} 独立地为氘、OH、$N(R_{9-1})_2$ 或卤素；

m 为 0 或 1；

R_5和R_6独立地为氢、氘、OH、CN、NR_aR_b、C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、被1个或多个R_{5-2}取代的C_1-C_6烷基或被1个或多个R_{5-3}取代C_3-C_6环烷基；

R_{5-2}和R_{5-3}独立地为氘、OH、NR_aR_b或卤素；

或者，R_5和R_6与其相连的碳原子共同形成C_3-C_6环烷基、3-6元杂环烷基、被1个或多个R_{5-3}取代的C_3-C_6环烷基或被1个或多个R_{5-4}取代的3-6元杂环烷基，每一“3-6元杂环烷基”中，杂原子的个数独立地为1个或2个，杂原子的种类独立地选自N、O和S的一种或多种；

R_{5-3}和R_{5-4}独立地为氘、羟基、NR_aR_b或卤素；

R_{11}为氢、C_1-C_6烷基或被1个或多个卤素取代的C_1-C_6烷基；

R_{12}为NR_aR_b、C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、被1个或多个R_{12-1}取代的C_1-C_6烷基或被一个或多个R_{12-2}取代的C_3-C_6环烷基；

R_{12-1}和R_{12-2}独立地为卤素、OH、CN或NR_aR_b。

在本发明某些优选实施方案中，所述的如式（I）所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物和其药学上可接受的盐的溶剂合物的某些基团如下定义，未提及的基团同本发明任一方案所述（简称“在本发明某一方案中”）。

在本发明某一方案中，每一“卤素”可独立地为F、Cl、Br或I，例如F。

在本发明某一方案中，每一“C_1-C_6烷基”可独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基或叔丁基，例如甲基、乙基、异丙基或叔丁基。

在本发明某一方案中，每一“C_2-C_4炔基”可独立地为乙炔基、丙炔基或炔丙基，例如乙炔基。

在本发明某一方案中，每一“C_3-C_6环烷基”可独立地为环丙基、环丁基、环戊基或环己基，例如环丙基。

在本发明某一方案中，每一“3-6元杂环烷基”可独立地为杂原子的个数为1个或2个，杂原子的种类为N和/或O的3-6元杂环烷基，例如氧杂环丙烷基、氮杂环丙烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、四氢吡咯基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基。

在本发明某一方案中，X_2为CR_7。

在本发明某一方案中，R_7独立地为氢或卤素。

在本发明某一方案中，R_8为氢。

在本发明某一方案中，R_1为氢、CN、C_2-C_4炔基或C_1-C_6烷基，优选为CN、C_2-C_4炔基或C_1-C_6烷基，进一步优选为CN或C_1-C_6烷基。

在本发明某一方案中，R_2为C_1-C_6烷基或被1个、2个或3个R_{2-1}取代的C_1-C_6烷基，优选为甲基或被1个、2个或3个R_{2-1}取代的甲基，进一步优选为1个、2个或3个R_{2-1}取代的甲基。

在本发明某一方案中，R_{2-1}为卤素。

在本发明某一方案中，R_2为C_1-C_6烷基或被1个、2个或3个R_{2-1}取代的C_1-C_6烷基，R_{2-1}为卤素；

较佳地，R_2为甲基或被1个、2个或3个R_{2-1}取代的甲基，R_{2-1}为卤素；

更佳地，R_2 为被 1 个、2 个或 3 个 R_{2-1} 取代的甲基，R_{2-1} 为卤素。

在本发明某一方案中，R_3 为氢、C_1-C_6 烷基或被 1 个、2 个或 3 个 R_{3-2} 取代的 C_1-C_6 烷基，优选为 C_1-C_6 烷基或被 1 个、2 个或 3 个 R_{3-2} 取代的 C_1-C_6 烷基，进一步优选为甲基或被 1 个、2 个或 3 个 R_{3-2} 取代的甲基。

在本发明某一方案中，R_{3-2} 独立地为卤素。

在本发明某一方案中，R_3 为氢、C_1-C_6 烷基或被 1 个、2 个或 3 个 R_{3-2} 取代的 C_1-C_6 烷基，R_{3-2} 独立地为卤素；

较佳地，R_3 为 C_1-C_6 烷基或被 1 个、2 个或 3 个 R_{3-2} 取代的 C_1-C_6 烷基，R_{3-2} 独立地为卤素；

更佳地，R_3 为甲基或被 1 个、2 个或 3 个 R_{3-2} 取代的甲基，R_{3-2} 独立地为卤素。

在本发明某一方案中，R_9 和 R_{10} 独立地为氢、$N(R_{9-1})_2$ 或 C_1-C_6 烷基，例如为 $N(R_{9-1})_2$ 或 C_1-C_6 烷基，优选为 C_1-C_6 烷基。

在本发明某一方案中，R_{9-1} 独立地为氢。

在本发明某一方案中，R_9 和 R_{10} 独立地为 $N(R_{9-1})_2$ 或 C_1-C_6 烷基，R_{9-1} 独立地为氢。

在本发明某一方案中，R_{10} 为氢。

在本发明某一方案中，m 为 0。

在本发明某一方案中，R_5 和 R_6 独立地为氢、氘、C_1-C_6 烷基、C_3-C_6 环烷基、被 1 个、2 个或 3 个 R_{5-2} 取代的 C_1-C_6 烷基或被 1 个、2 个或 3 个 R_{5-3} 取代 C_3-C_6 环烷基，优选为氢、C_1-C_6 烷基、C_3-C_6 环烷基或被 1 个、2 个或 3 个 R_{5-2} 取代的 C_1-C_6 烷基，进一步优选为 C_1-C_6 烷基或被 1 个、2 个或 3 个 R_{5-2} 取代的 C_1-C_6 烷基。

在本发明某一方案中，R_{5-2} 和 R_{5-3} 独立地为 OH 或卤素，优选为卤素。

在本发明某一方案中，R_5 和 R_6 独立地为氢、氘、C_1-C_6 烷基、C_3-C_6 环烷基、被 1 个、2 个或 3 个 R_{5-2} 取代的 C_1-C_6 烷基或或被 1 个、2 个或 3 个 R_{5-3} 取代 C_3-C_6 环烷基，R_{5-2} 和 R_{5-3} 各自独立地为 OH 或卤素；

较佳地，R_5 和 R_6 独立地为氢、C_1-C_6 烷基、C_3-C_6 环烷基或被 1 个、2 个或 3 个 R_{5-2} 取代的 C_1-C_6 烷基，R_{5-2} 独立地为 OH 或卤素；

更佳地，R_5 和 R_6 独立地为 C_1-C_6 烷基或被 1 个、2 个或 3 个 R_{5-2} 取代的 C_1-C_6 烷基，R_{5-2} 独立地为卤素。

在本发明某一方案中，R_5 为氢或 C_1-C_6 烷基，R_6 为氢、C_1-C_6 烷基、C_3-C_6 环烷基或被 1 个或多个 R_{5-2} 取代的 C_1-C_6 烷基，R_{5-2} 独立地为 OH 或卤素。

在本发明某一方案中，X_1 和 X_2 独立地为 N 或 CR_7；

R_7 独立地为氢或卤素；

R_8 为氢或卤素；

R_1 为 CN、C_2-C_4 炔基或 C_1-C_6 烷基；

R_2 为 C_1-C_6 烷基或被 1 个、2 个或 3 个 R_{2-1} 取代的 C_1-C_6 烷基；

R_{2-1} 为卤素；

R_3 为氢、C_1-C_6 烷基或被 1 个、2 个或 3 个 R_{3-2} 取代的 C_1-C_6 烷基；

R_{3-2} 独立地为卤素；

X_3 为 N-(C=O)-L-CR_5R_6-OR_{11} 或 N-(C=O)-(C=O)-R_{12}；

L 为$(CHR_9)m$；

R_9 为 $N(R_{9-1})_2$ 或 C_1-C_6 烷基；

R_{9-1} 独立地为氢；

m 为 0 或 1；

R_5 和 R_6 独立地为氢、C_1-C_6 烷基、C_3-C_6 环烷基、被 1 个、2 个或 3 个 R_{5-2} 取代的 C_1-C_6 烷基；

R_{5-2} 独立地为 OH 或卤素；

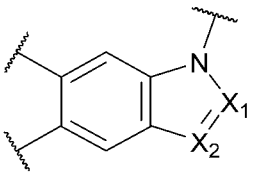
R_{11} 为氢、C_1-C_6 烷基或被 1 个、2 个或 3 个卤素取代的 C_1-C_6 烷基；

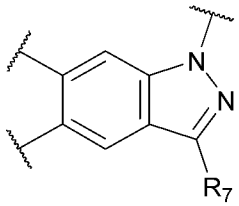
R_{12} 为 $N(R_{12-1})_2$、C_1-C_6 烷基或 C_3-C_6 环烷基；

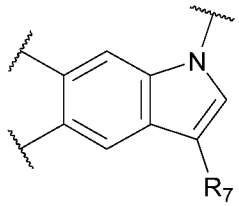
R_{12-1} 独立地为氢。

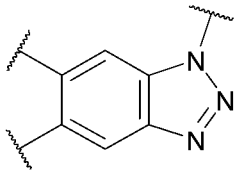
在本发明某一方案中，X_1 为 N 或 CH。

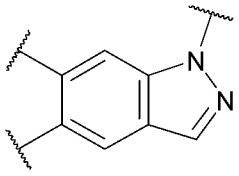
在本发明某一方案中，X_2 为 N、CH 或 CF，优选为 CH 或 CF。

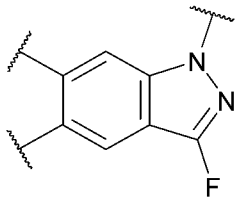
在本发明某一方案中，

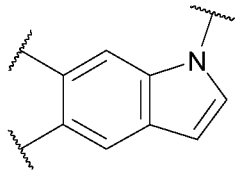
为

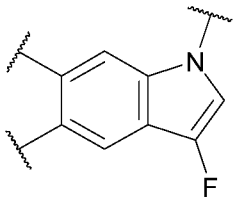
、

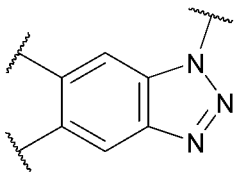
或

，例如

、

、

、

或

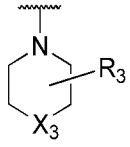
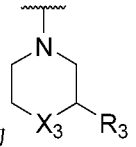
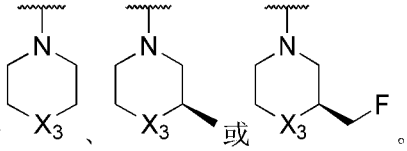
。

在本发明某一方案中，R_8 为 H 或 F，优选为 H。

在本发明某一方案中，R_1 为氢、CN、乙炔基或甲基，例如 CN、乙炔基或甲基，优选为 CN 或甲基，进一步优选为 CN。

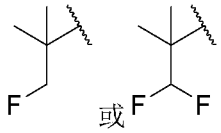
在本发明某一方案中，R_2 为甲基或 CHF_2，优选为 CHF_2。

在本发明某一方案中，R_3 为氢、甲基或 CH_2F，优选为甲基或 CH_2F。

在本发明某一方案中， 为 ，例如为 。

在本发明某一方案中，R_5 为氢或甲基。

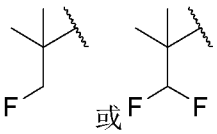
在本发明某一方案中，R_6 为氢、甲基、异丙基、叔丁基、环丙基、被 1 个、2 个或 3 个氟取代的甲基、被 1 个、2 个或 3 个氟取代的叔丁基或被 1 个、2 个或 3 个 OH 取代的叔丁基，例如氢、甲基、异丙基、叔丁基、环丙基、CF_3、。

在本发明某一方案中，R_6 为甲基、叔丁基、被 1 个、2 个或 3 个氟取代的甲基或被 1 个、2 个或 3 个氟取代的叔丁基，例如甲基、叔丁基、CF_3、。

在本发明某一方案中，R_5 为氢或甲基，

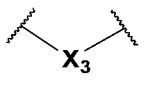
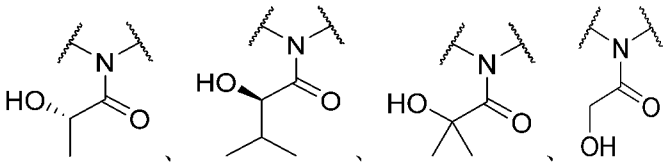
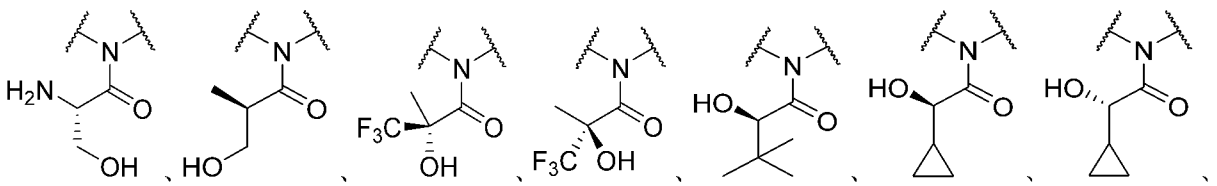
R_6 为氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、环丙基、被 1 个、2 个或 3 个氟取代的甲基、被 1 个、2 个或 3 个氟取代的叔丁基或被 1 个、2 个或 3 个 OH 取代的叔丁基，例如氢、甲基、异丙基、叔丁基、环丙基、CF_3、。

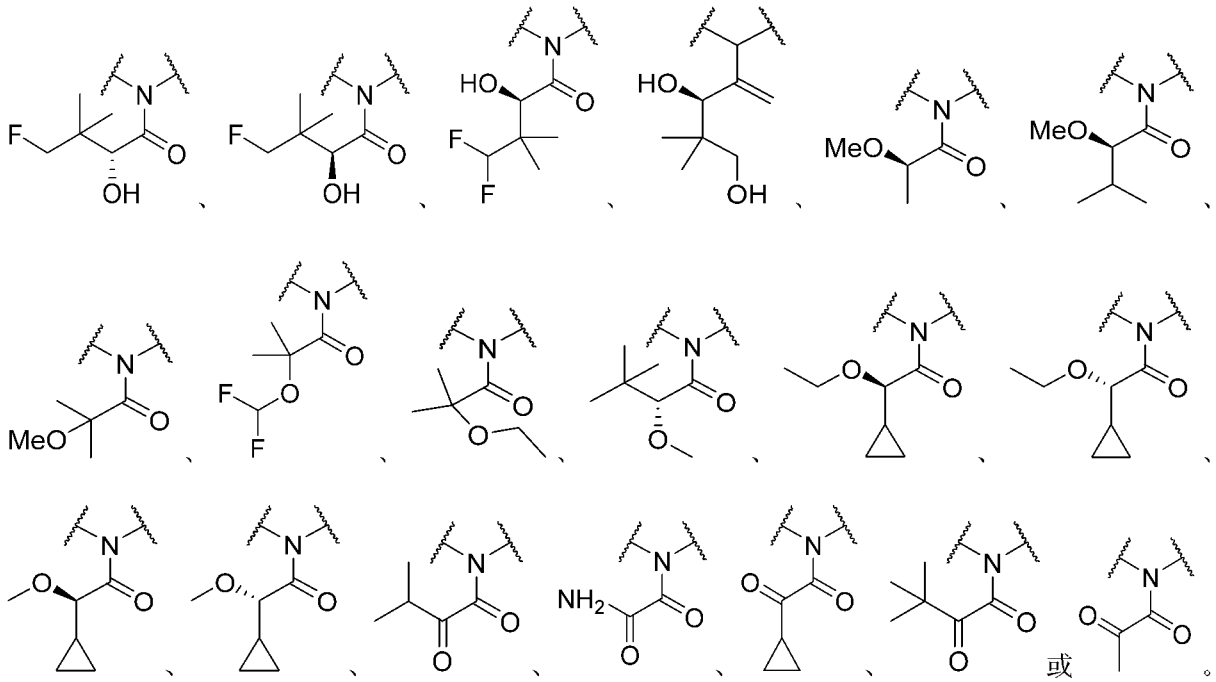
在本发明某一方案中，R_5 为氢或甲基，

R_6 为甲基、叔丁基、被 1 个、2 个或 3 个氟取代的甲基或被 1 个、2 个或 3 个氟取代的叔丁基，例如甲基、叔丁基、CF_3、。

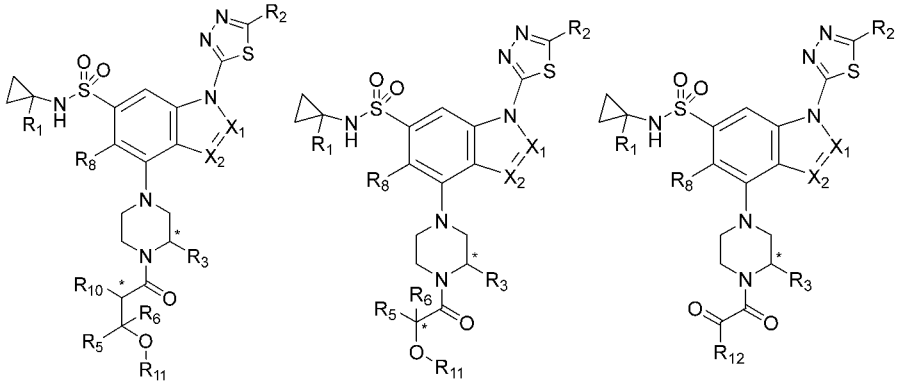
在本发明某一方案中，R_{11} 为氢、甲基、乙基或被 1 个、2 个或 3 个氟取代的甲基，例如氢、甲基、乙基或 CHF_2。

在本发明某一方案中，R_{12} 为异丙基、氨基、环丙基、叔丁基或甲基。

在本发明某一方案中， 为 、。

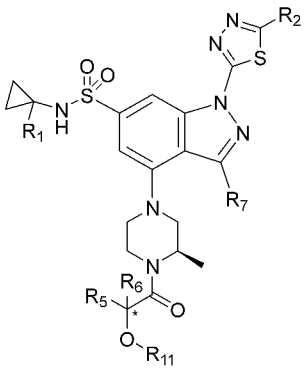


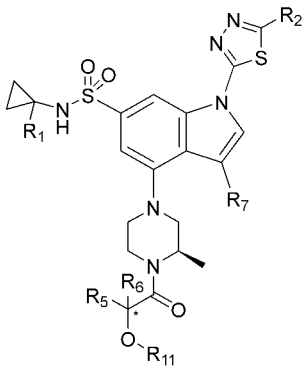
在本发明某一方案中，所述的如式（I）所示的化合物为如式（I-1）、（I-2）或（I-3）所示的化合物：

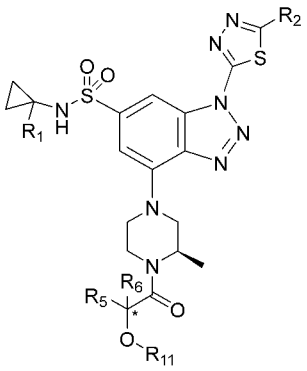


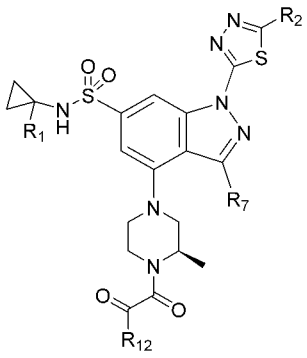
其中，“*”标注的碳原子表示当其为手性碳原子时，其独立地为 R 构型、S 构型或它们的混合物，X_1、X_2、R_8、R_1、R_2、R_3、R_{10}、R_5、R_6、R_{11} 和 R_{12} 的定义如前任一方案所述。

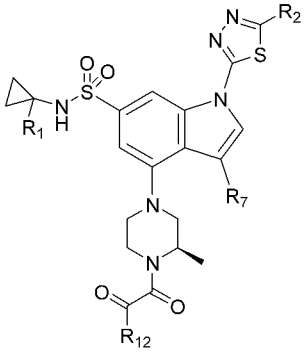
在本发明某一方案中，所述的如式（I）所示的化合物为如式（I-5）、（I-6）、（I-7）、（I-8）、（I-9）、（I-10）、（I-11）、（I-12）或（I-13）所示的化合物，

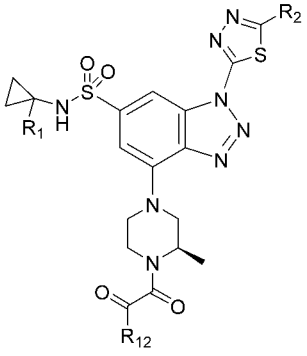

(I-5)

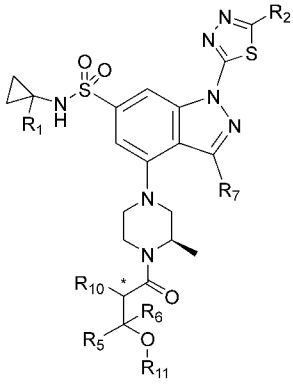

(I-6)

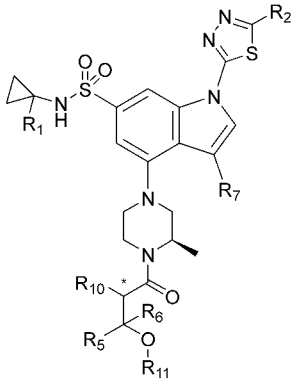

(I-7)

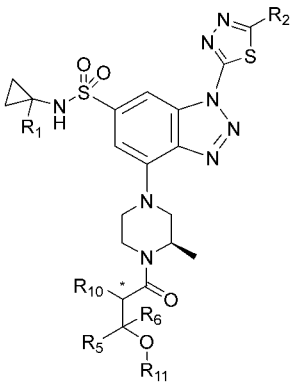

(I-8)


(I-9)


(I-10)


(I-11)


(I-12)


(I-13)

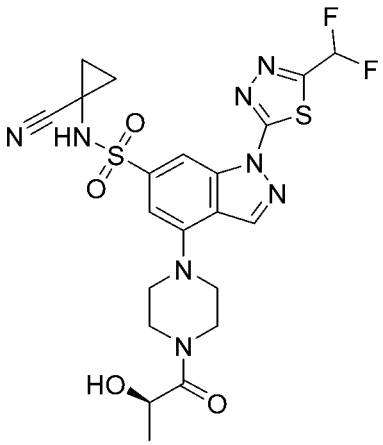
其中，“*”标注的碳原子表示当其为手性碳原子时，其独立地为 R 构型、S 构型或它们的混合物，R_1、R_2、R_7、R_5、R_6、R_{11} 和 R_{12} 的定义如前任一方案所述；

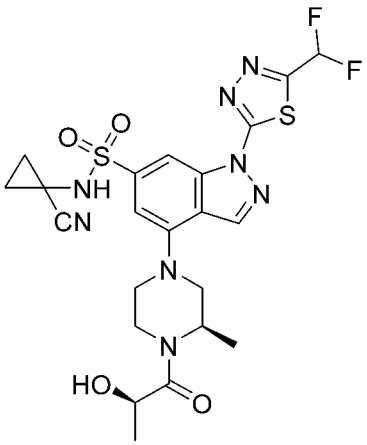
较佳地，上述各式满足以下条件的一种或两种：

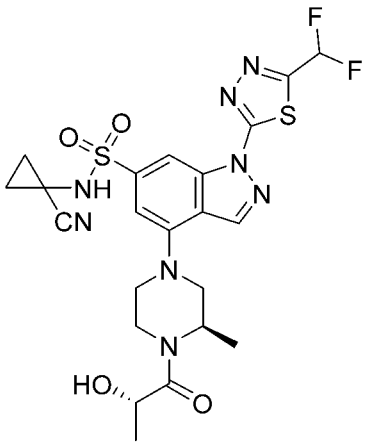
I：R_2 为 CHF_2；

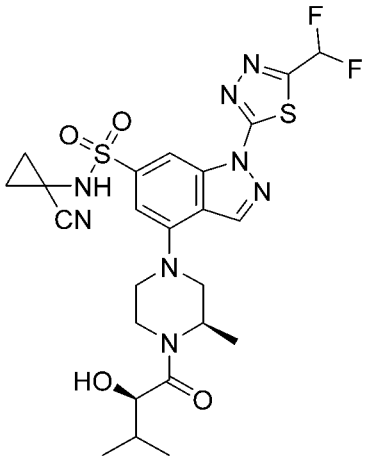
II：R_1 为 CN。

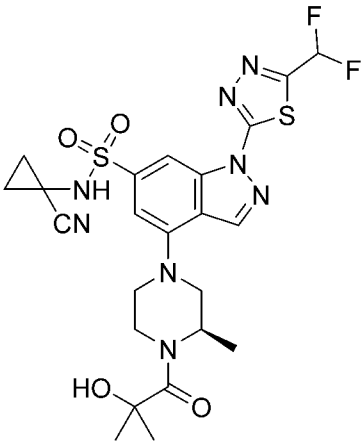
在本发明某一方案中，所述的如式（I）所示的化合物为以下化合物中的任一种：

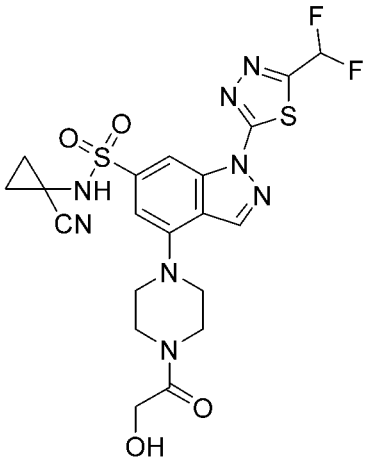


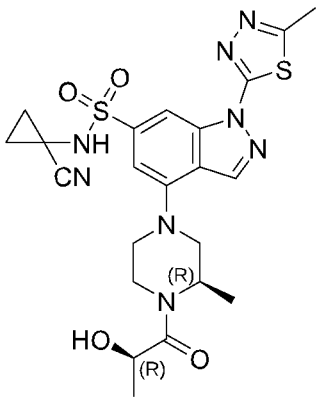


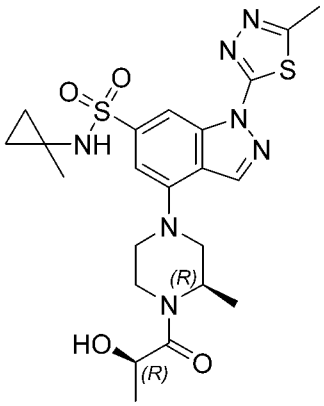


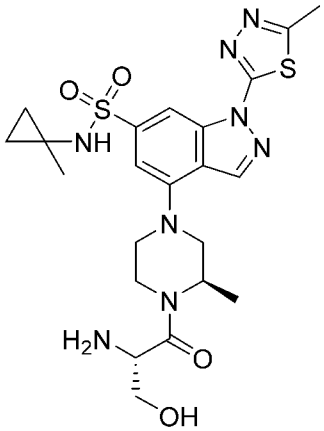


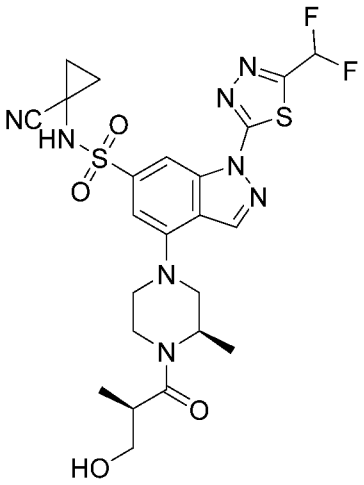


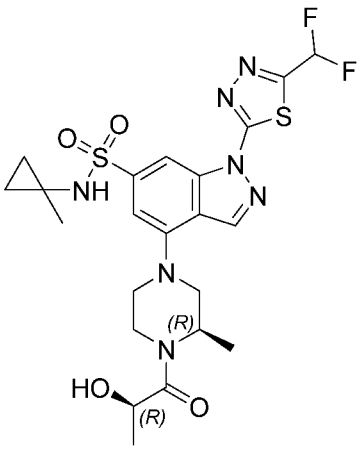


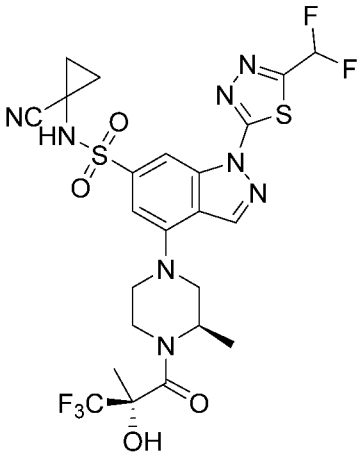


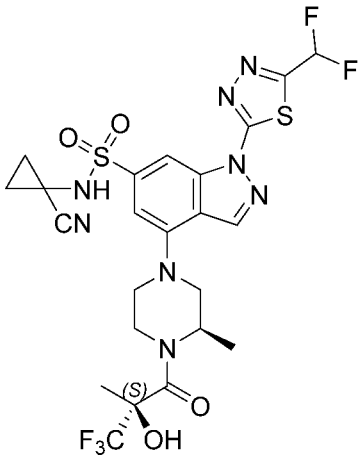


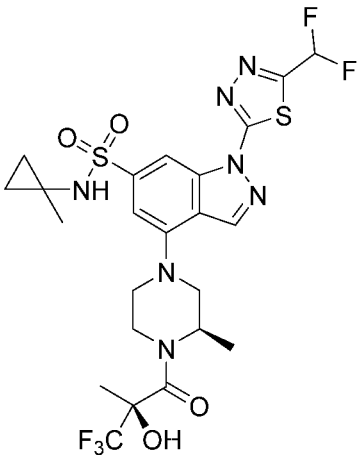


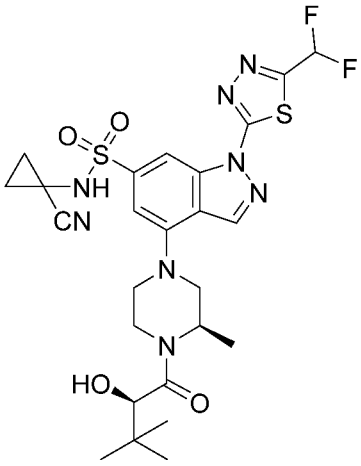


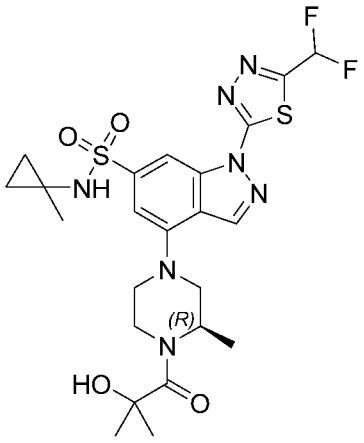


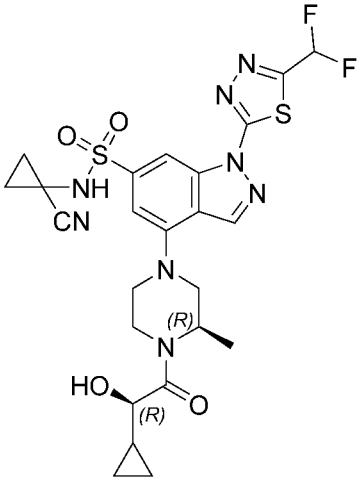


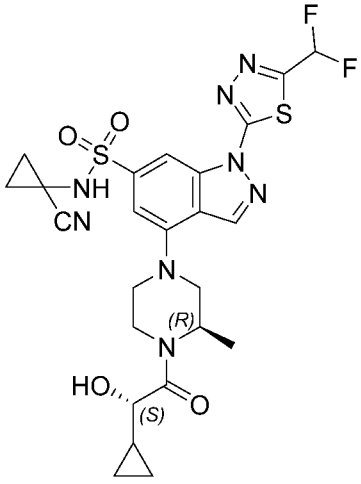


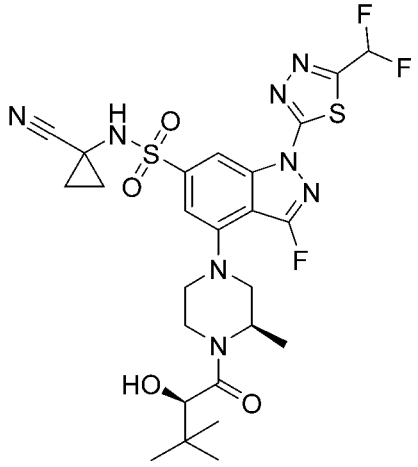


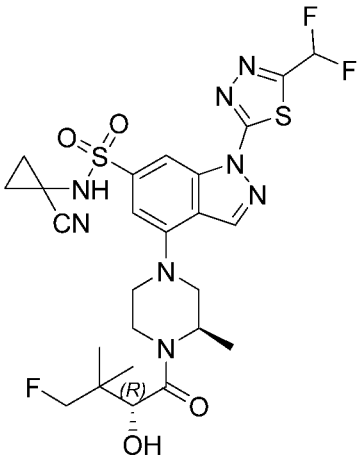


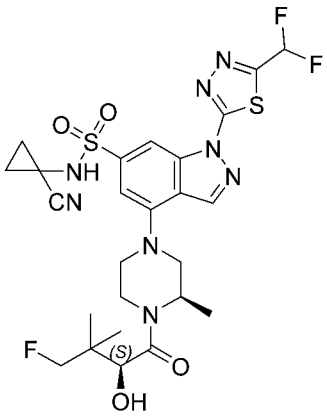


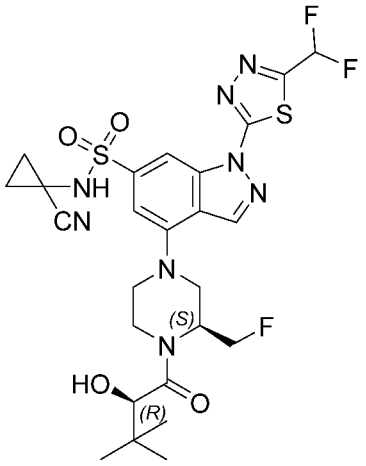


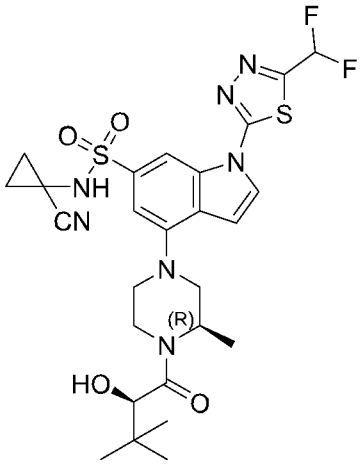


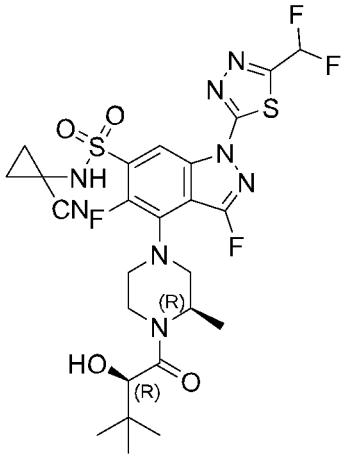


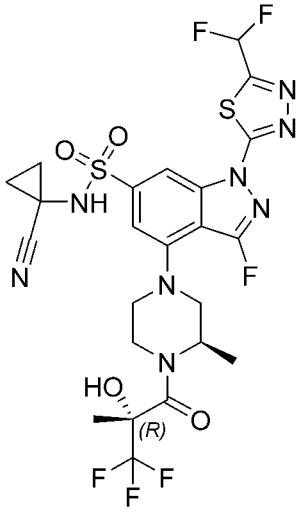


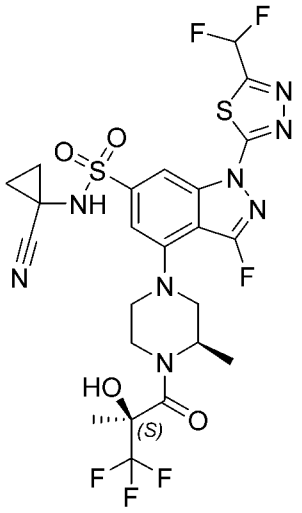


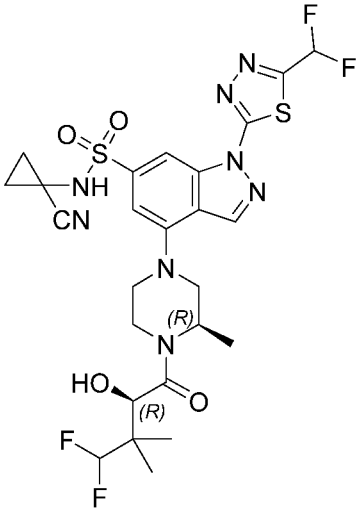


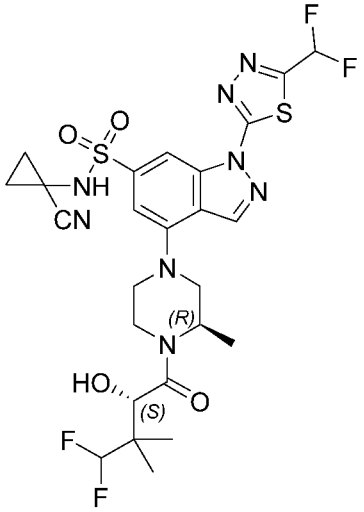


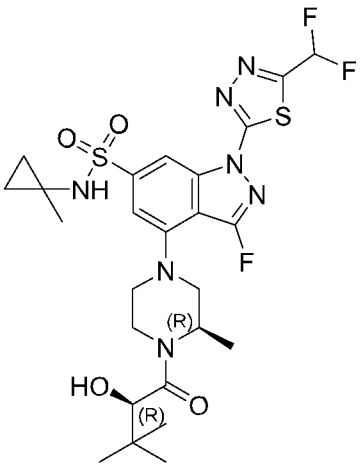


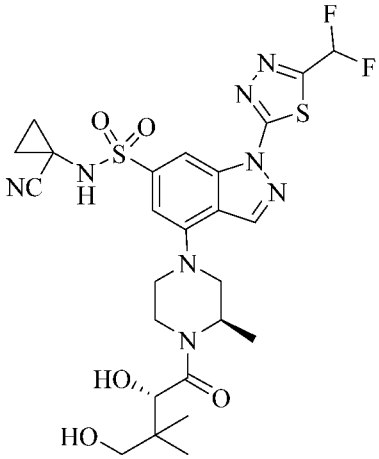


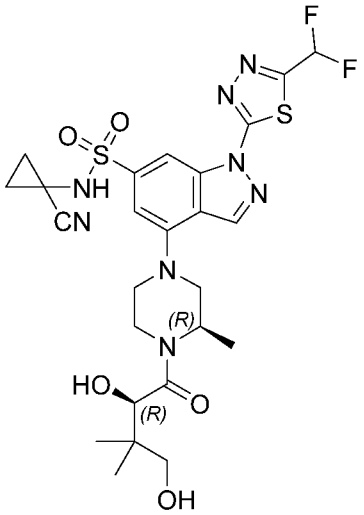


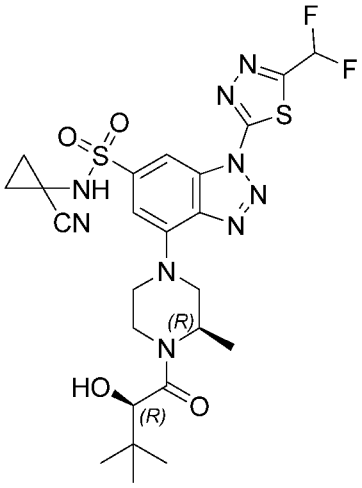


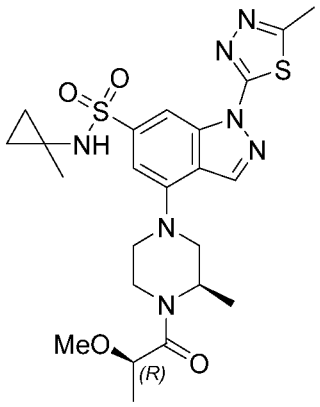


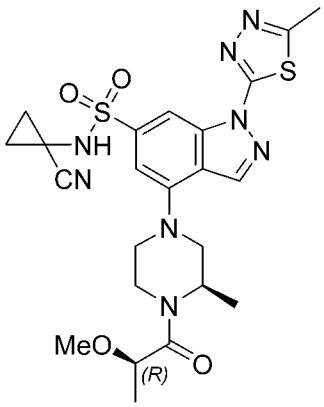


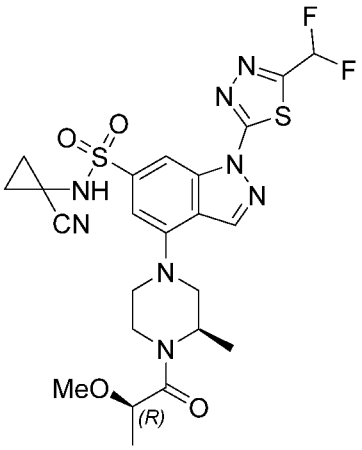


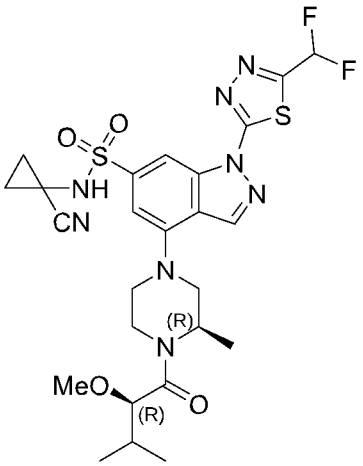


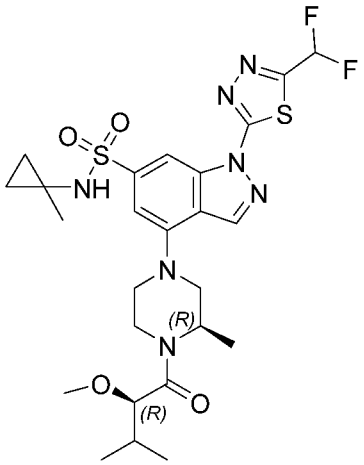


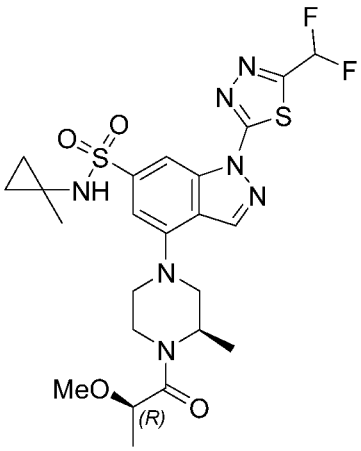


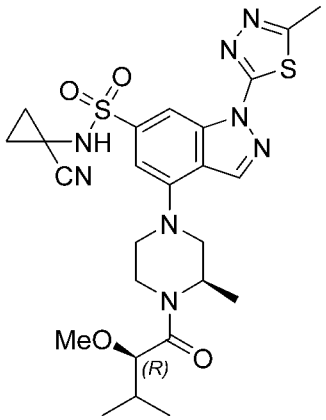


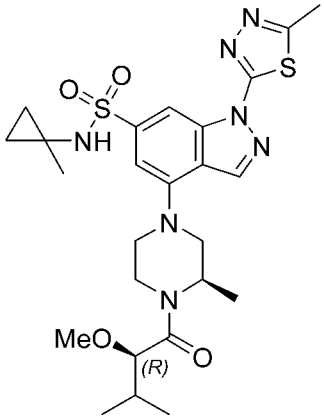


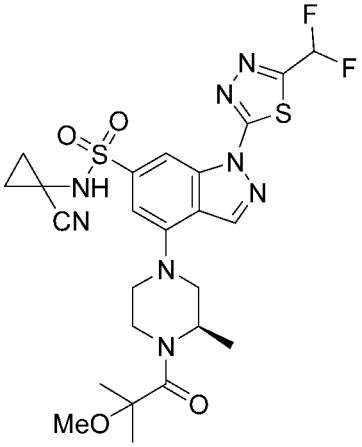


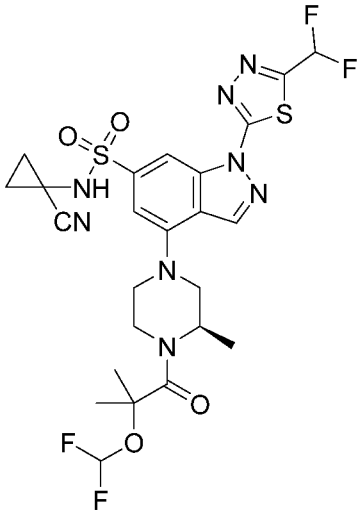


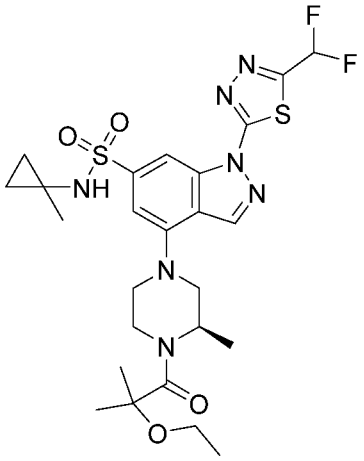


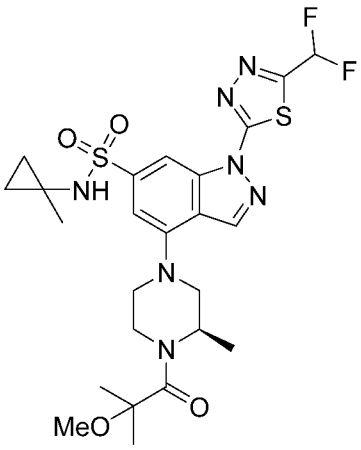


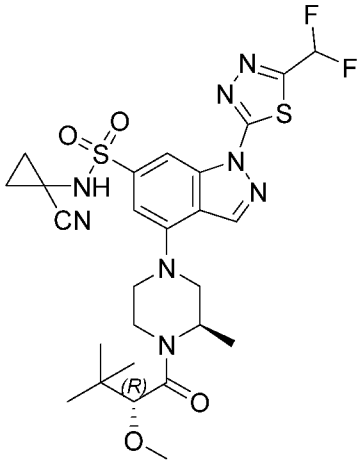


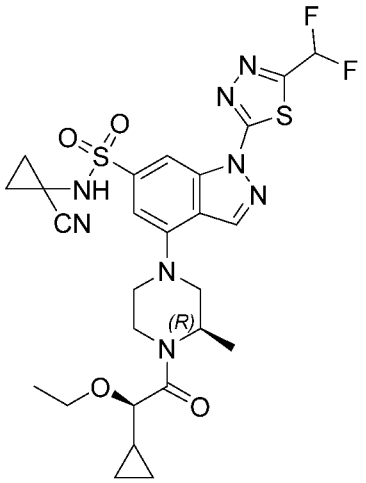
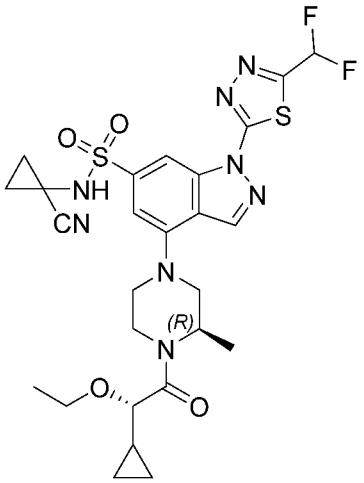
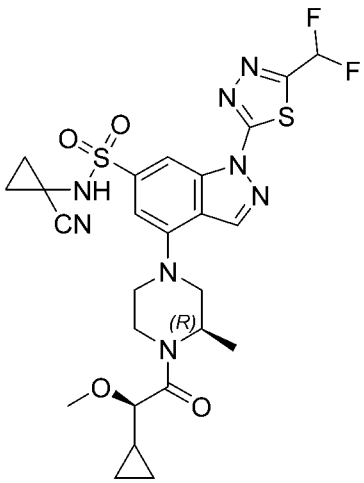
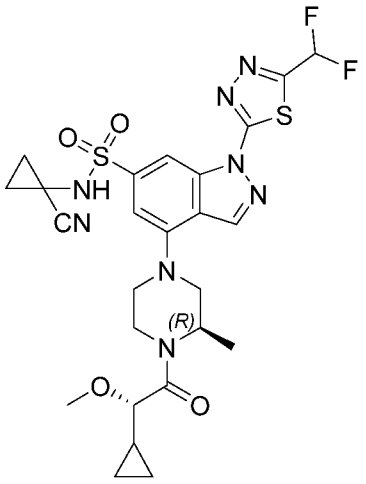
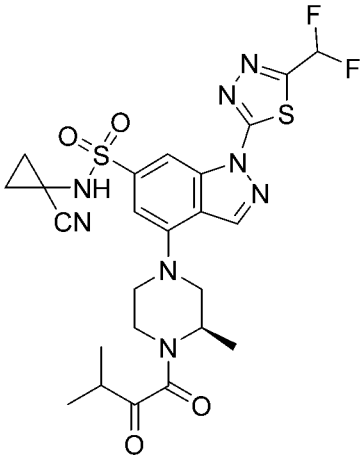
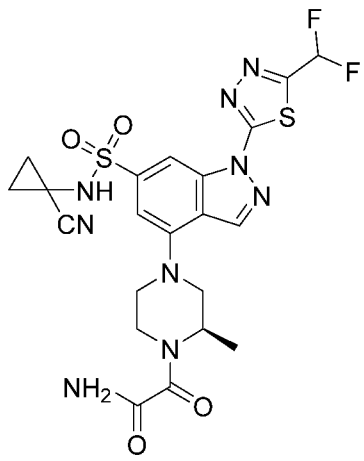
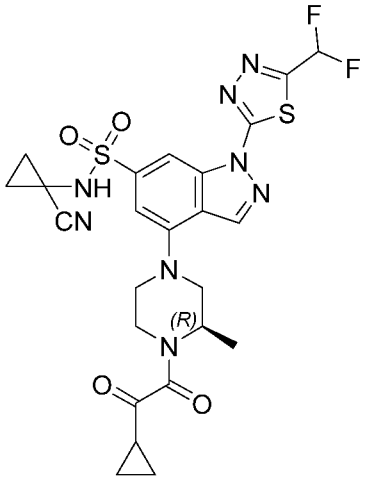
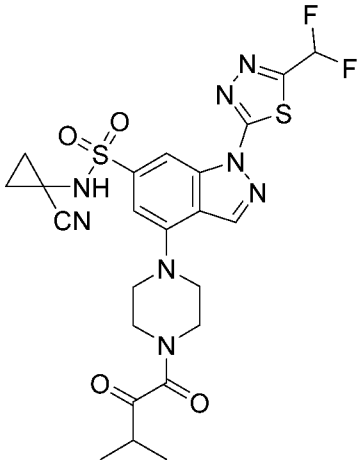
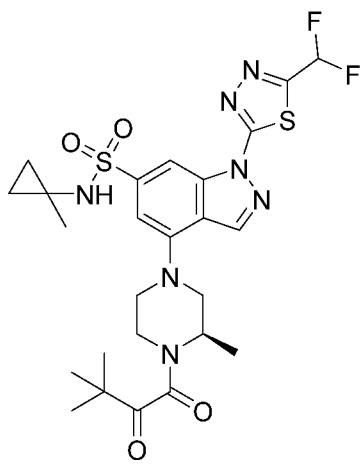


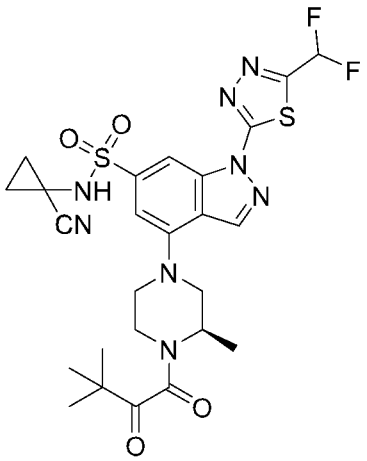


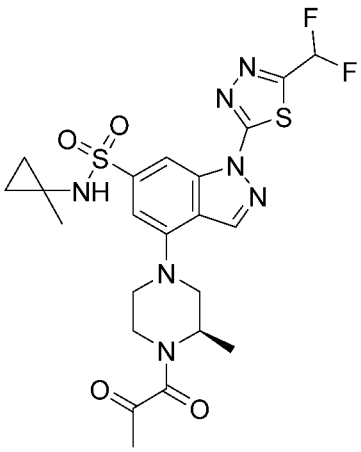


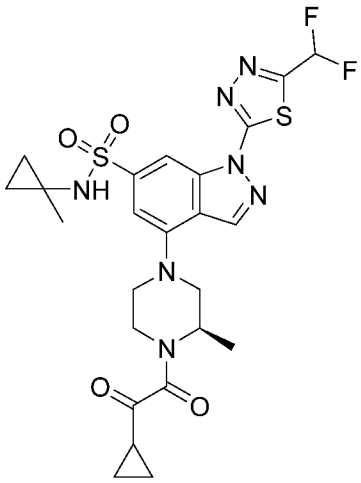


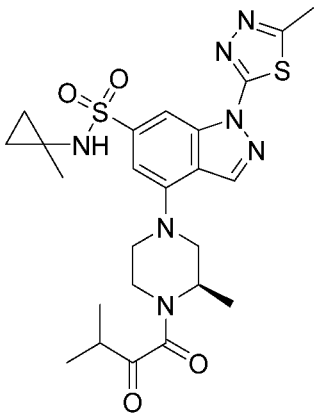


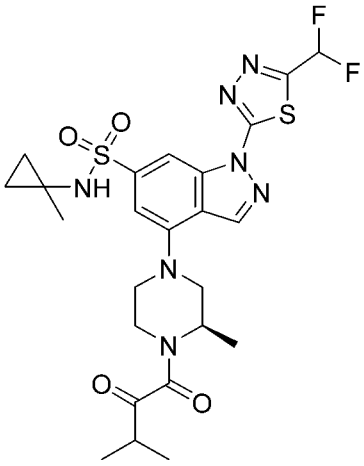










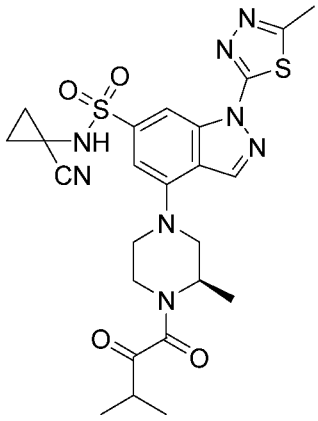


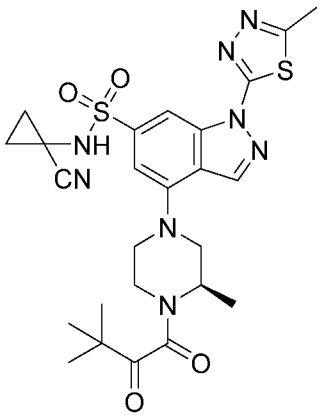


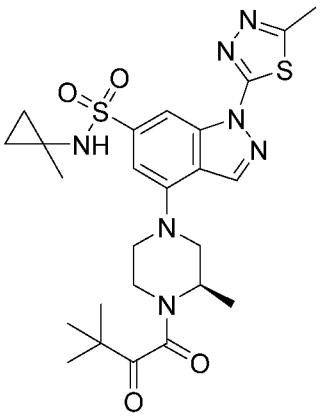


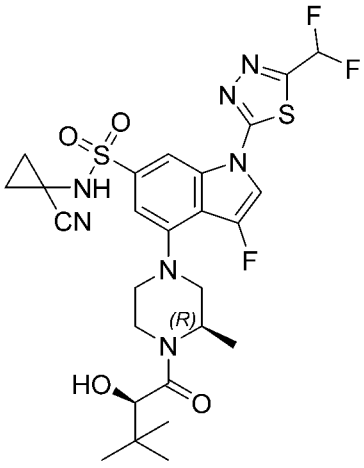


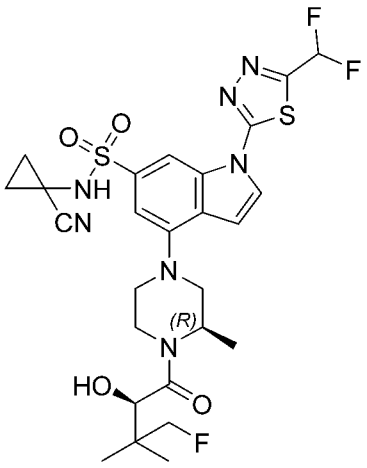












。

本发明还提供一种药物组合物，其包含物质 X 和药学上可接受的辅料，所述的物质 X 为上述任一方案所述的如式（I）所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物。

本发明还提供一种上述物质 X 或上述药物组合物在制备 PARG 抑制剂中的应用。

本发明还提供一种上述物质 X 或上述药物组合物在制备与 PARG 相关的疾病的药物中的应用，较佳地，所述的与 PARG 相关的疾病为卵巢癌、乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌或胃癌。

本发明还提供一种上述物质 X 或上述药物组合物在制备预防和/或治疗癌症的药物中的用途，较佳地，所述的癌症为卵巢癌、乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌或胃癌。

如无特别说明，本发明所用术语具有如下含义：

本领域技术人员可以理解，根据本领域中使用的惯例，本发明描述基团的结构式中所使用的“”是指，相应的基团通过该位点与化合物中的其它片段、基团进行连接。

本文中，所用的取代基可以加单破折号“-”，表明被命名取代基与母体部分之间通过单键相连。

术语“多个”是指 2 个、3 个或 4 个。

术语“卤素”是指 F、Cl、Br 或 I。

术语“烷基”是指具有指定的碳原子数（例如 C_1-C_6）的直链或支链烷基。烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基及其类似烷基。

术语“炔基”是指具有特定碳原子数（例如，C_2-C_4）的一个或多个叁键的直链或支链的烃基。该一个或多个碳碳叁键可以是内部的也可以是末端的。

术语“环烷基”是指具有指定的环碳原子数（例如，C_3-C_6）、环原子仅由碳原子组成的饱和环状基团。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

术语“杂环烷基”是指具有指定环原子数（例如 3-6 元）的、指定杂原子数（例如 1 个或 2 个）的、指定杂原子种类（N、O 和 S 中的 1 种、2 种或 3 种）的饱和环状基团。杂环烷基的实例包括但不限于氧杂环丙烷基、氮杂环丙烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、四氢吡咯基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基等。

当任意变量（例如 R_{2-1}）在化合物的定义中多次出现时，该变量每一位置出现的定义与其余位置出现的定义无关，它们的含义互相独立、互不影响。

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物与相对无毒的、药学上可接受的酸或碱制备得到的盐。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的药学上可接受的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的药学上可接受的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。

术语“溶剂合物”是指本发明化合物与化学计量或非化学计量的溶剂结合形成的物质。溶剂化物中的溶剂分子可以有序或非有序排列的形式存在。

术语“药学上可接受的盐的溶剂合物”中的“药学上可接受的盐”和“溶剂合物”如上所述，是指本发明化合物与相对无毒的、药学上可接受的酸或碱制备得到的；且与化学计量或非化学计量的溶剂结合形成的物质。

术语“药学上可接受的辅料”是指生产药品和调配处方时使用的赋形剂和附加剂，是除活性成分以外，包含在药物制剂中的所有物质。可参见中华人民共和国药典（2020 年版）四部、或、Handbook of Pharmaceutical Excipients (Raymond C Rowe, 2009 Sixth Edition)。

本发明中，所述的“抑制剂”可用于哺乳动物生物体内；也可用于生物体外，主要作为实验用途，例如：作为标准样或对照样提供比对，或按照本领域常规方法制成试剂盒。

术语“治疗”指治疗性疗法。涉及具体病症时，治疗指：(1)缓解疾病或者病症的一种或多种生物学表现，(2)干扰(a)导致或引起病症的生物级联中的一个或多个点或(b)病症的一种或多种生物学表现，(3)改善与病症相关的一种或多种症状、影响或副作用，或者与病症或其治疗相关的一种或多种症状、影响或副作用，或(4)减缓病症或者病症的一种或多种生物学表现发展。

术语“预防”是指获得或发生疾病或障碍的风险降低。

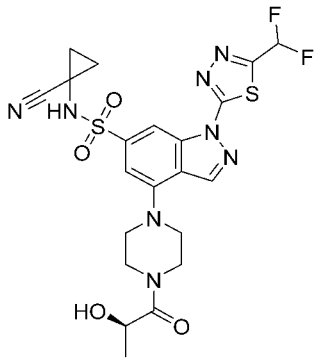
本发明的积极进步效果在于：本发明化合物对于 PARG 具有较好的抑制活性。

具体实施方式

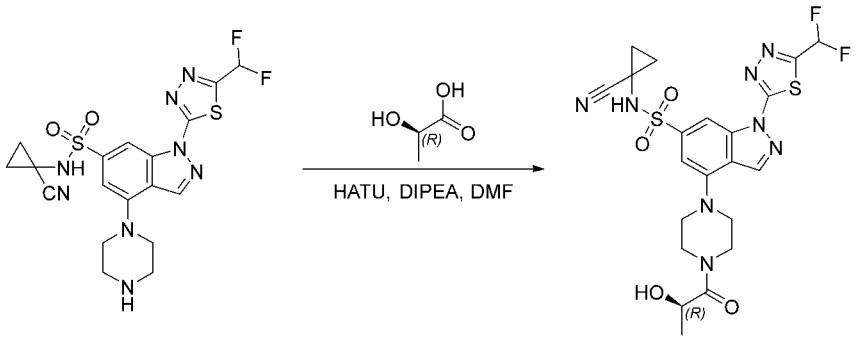
下面通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，按照常规方法和条件，或按照商品说明书选择。

本发明所用试剂和原料均市售可得，或参照 WO2021055744A1 制备，例如参照 WO2021055744A1 中 Reference 4-5 及后续相关化合物中中间体方法。

实施例 1



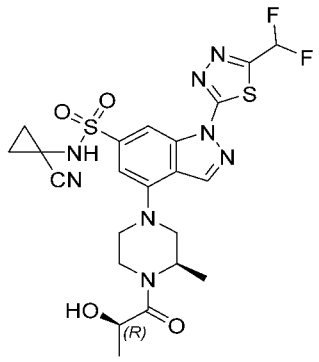
EVO29284



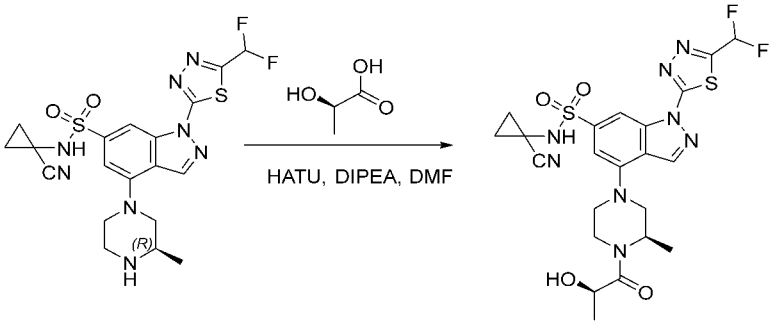
EVO29284-1 EVO29284

室温下，向化合物 EVO29284-1(100.0 mg，0.21 mmol)的 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(5 mL)溶液中加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸酯(158.0 mg，0.42 mmol)，*N*,*N*-二异丙基乙胺(134.0 mg，1.04 mmol), (R)-2-羟基丙酸 (22.5 mg，0.25 mmol)，反应液在 25 摄氏度下搅拌 2 小时。反应液通过反相柱(甲醇：水=1：1)分离纯化得到 EVO29284(50.0 mg，收率 43.00%)。LCMS(ESI)m/z=553.0 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.98 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.61 (t, *J* = 53.1 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.51 (p, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.89 – 3.70 (m, 4H), 3.47 (d, *J* = 13.1 Hz, 4H), 1.45 (dd, *J* = 8.2, 5.5 Hz, 2H), 1.32 (dd, *J* = 8.3, 5.5 Hz, 2H), 1.25 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)。

实施例 2



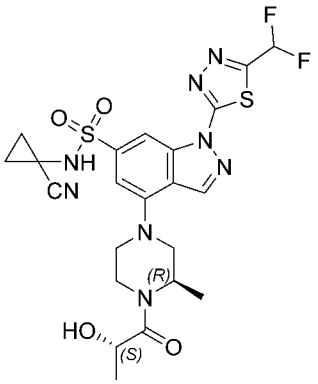
EVO29285



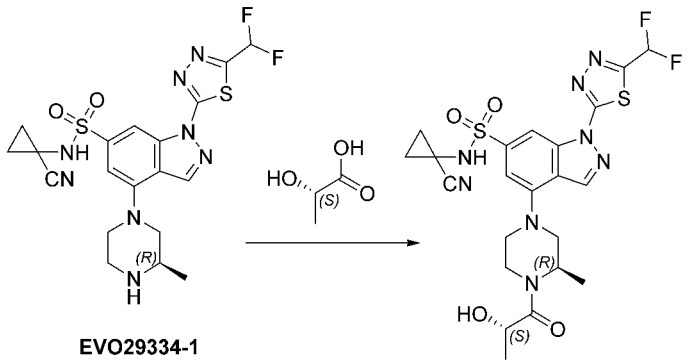
EVO29285-1 EVO29285

室温下，将化合物 EVO292825-1(120.0 mg， 0.24 mmol)溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)， 加入(R)-2-羟基丙酸(26.0 mg, 0.29 mmol)，2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(184.0 mg 0.49 mmol)，*N,N*-二异丙基乙胺(156.0 mg，1.21 mmol)，室温反应 2 小时。加水(20 mL)淬灭反应，乙酸乙酯(20mL*3)萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，剩余物通过硅胶柱色谱(石油醚：乙酸乙酯=1：2)分离纯化得到 EVO29285(30.0 mg，收率 22.00 %)。LCMS(ESI)m/z=567.1 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.33 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.60 (t,*J* = 53.1 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.55 (d,*J* = 71.9 Hz, 2H , 4.09 – 3.62 (m, 3H), 3.29 (s, 3H), 1.47 – 1.43 (m, 2H), 1.32 (d,*J* = 2.6 Hz, 2H), 1.25 (d,*J* = 6.5 Hz, 5H)。

实施例 3



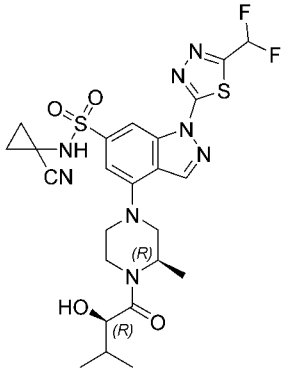
EVO29334



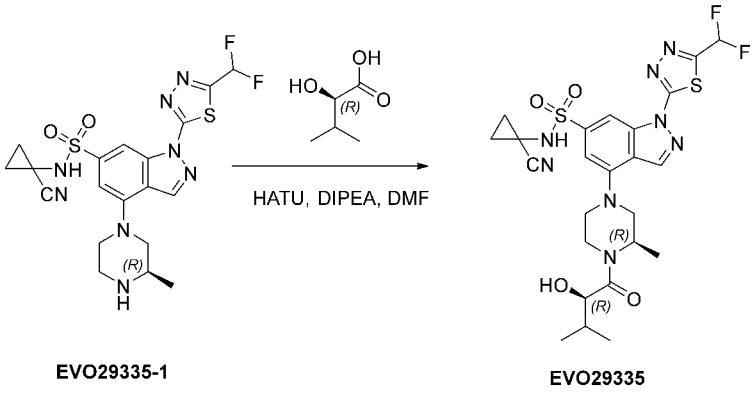
室温下，向化合物 EVO29334-1(150.0 mg, 0.31 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)溶液中加入 2-(7-

偶氮苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸酯(178.0 mg，0.47 mmol)，*N*,*N*-二异丙基乙胺(201.0 mg，1.56 mmol)，L-乳酸(77.0 mg, 0.38 mmol，90%在水中)反应液在 25 摄氏度下搅拌 2 小时。反应液加入水(30 mL)，用乙酸乙酯(30 mL*3)萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，剩余物通过硅胶柱色谱(石油醚：乙酸乙酯=1：3)分离纯化得到 EVO29334(95.0 mg, 收率 56.0%)。LCMS(ESI)m/z=567.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 53.1 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.97 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.76 – 4.27 (m, 2H), 4.08 – 3.61 (m, 3H), 3.14 (t, *J* = 46.9 Hz, 2H), 1.44 (d, *J* = 2.7 Hz, 3H), 1.34 – 1.26 (m, 4H), 1.22 (dd, *J* = 11.1, 5.7 Hz, 3H)。

实施例 4



EVO29335

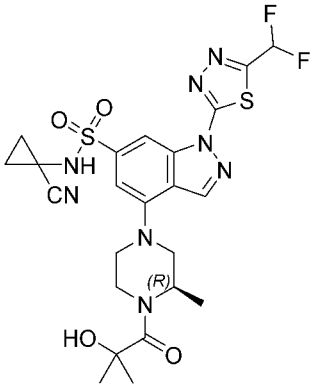


EVO29335-1 EVO29335

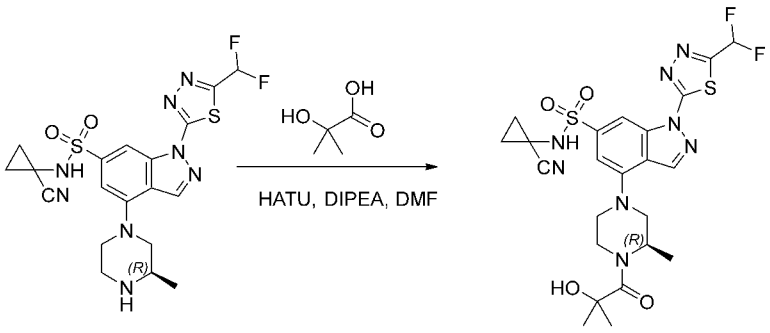
第 1 步：

室温下，向化合物 EVO29335-1(100.0 mg， 0.20 mmol)的 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(5 mL)溶液中加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸酯(115.0 mg，0.30 mmol)，*N*,*N*-二异丙基乙胺(130.0 mg，1.01 mmol)，(2*R*)-3-甲基-2-羟基丁酸 (29.0 mg，0.24 mmol)，反应液在 25 摄氏度下搅拌 2 小时。反应液通过反相柱(甲醇：水=1：1)和硅胶柱色谱(石油醚：乙酸乙酯=1：1)分离纯化得到 EVO29335(25.0 mg，收率 20.8%)。LCMS(ESI)m/z=595.1 $[M+H]^+$。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.86 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.61 (t, *J* = 53.1 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.98 (d, *J* = 79.1 Hz, 1H), 4.53 (t, *J* = 59.4 Hz, 1H), 4.15 – 3.98 (m, 2H), 3.91 – 3.61 (m, 3H), 3.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.06 – 1.85 (m, 1H), 1.51 – 1.40 (m, 3H), 1.31 (t, *J* = 6.5 Hz, 4H), 1.24 (s, 1H), 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H)。

实施例 5



EVO29339

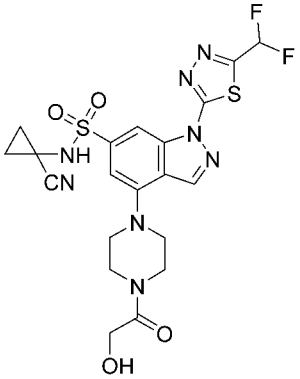


EVO29339-1 EVO29339

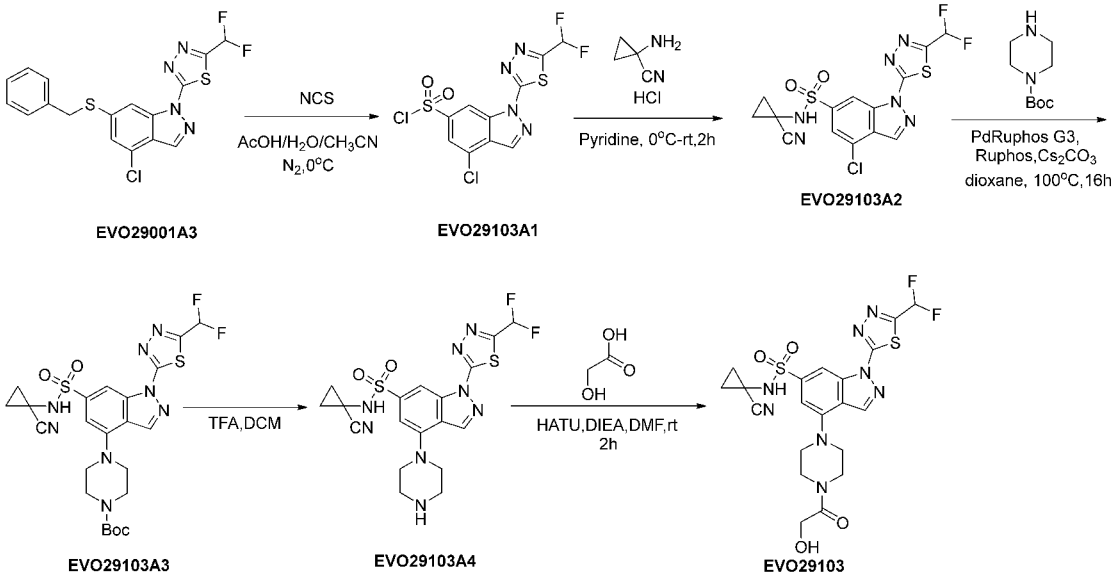
第 1 步：

室温下，向化合物 EVO29339-1(100.0 mg， 0.20 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)溶液中加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N′,N′*-四甲基脲六氟磷酸酯(115.0 mg，0.30 mmol)，*N,N*-二异丙基乙胺(130.0 mg，1.01 mmol), 2-甲基-2-羟基丙酸 (25.0 mg，0.24 mmol)，反应液在 25 摄氏度下搅拌 2 小时。反应液通过反相柱(甲醇：水=1：1)和硅胶柱色谱(石油醚：乙酸乙酯=1：1)分离纯化得到 EVO29339(24.4 mg，收率 20.8%)。LCMS(ESI)m/z=581.0 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.61 (t, J = 53.1 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.75 (d, J = 54.5 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.10 (d, J = 119.6 Hz, 3H), 1.55 – 1.42 (m, 3H), 1.36 (d, J = 7.1 Hz, 6H), 1.31 (dd, J = 8.0, 5.3 Hz, 4H)。

实施例 6



EVO29103



EVO29001A3 EVO29103A1 EVO29103A2

EVO29103A3 EVO29103A4 EVO29103

第 1 步：

室温下，向瓶中加入化合物 EVO29001A3 (2.24 g, 5.49 mmol)，醋酸(20 mL)，水(5 mL)，氮气保护，降温至 0 摄氏度，加入 *N*-氯代丁二酰亚胺（879.7mg，6.59mmol） 0 摄氏度-25 摄氏度搅拌 12 小时。TLC 检测无原料剩余，反应混合物中加入水 (60 mL)，水相用乙酸乙酯 (75 mL*3) 萃取，合并的有机相用无水硫酸钠干燥，滤液减压浓缩得到固体粗品，经硅胶柱层析 (乙酸乙酯/石油醚=0-50%) 分离纯化得到淡黄色固体 EVO29103A1(1.70 g，收率 80.00%)， LCMS 无响应。

第 2 步：

1-氨基-1-环丙基氰盐酸盐 (2.31 g, 19.48 mmol)，无水吡啶 (20 mL)，冰水浴下搅拌，向瓶中加入化合物 EVO29103A1 (2.50 g, 6.49 mmol)，室温反应 2 小时，LCMS 检测反应完全，反应液浓缩得黄色油状物，经硅胶柱层析 (乙酸乙酯/石油醚=0-50%) 分离纯化得到黄色固体 EVO29103A2 (1.55 g， 收率 51.73%)， LCMS (ESI) m/z = 431.0 [M+H]+。

第 3 步：

反应瓶中加入 EVO29103A2 (1.25 g, 2.90 mmol)，甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (0.97 g, 1.16 mmol)，2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (1.08

g, 2.32 mmol)，碳酸铯(8.72 g, 2.84 mmol)，1,4-二氧六环 (45 mL)，氮气保护，油浴 90 摄氏度搅拌 3 小时。反应混合物经滤纸过滤，用乙酸乙酯 (10 mL*3) 洗涤，滤液减压浓缩，剩余油状物经硅胶柱层析 (甲醇/二氯甲烷=0-25%)分离纯化得到黄色泡状物 EVO29103A3 (1.20 g, 收率 71.00%)，LCMS (ESI) m/z = 581.0 $[M+H]^+$。

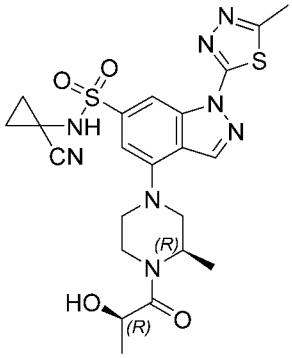
第 4 步：

反应瓶中加入 EVO29103A3 (200 mg，0.34 mmol)，加入乙酸乙酯(1 mL)。冰水浴搅拌下，加入氯化氢的乙酸乙酯溶液(2 mL，4M)，升至室温搅拌 2 小时。反应检测反应完全，将反应液减压浓缩，得粗品 EVO29103A4，并直接用于下一步， LCMS (ESI) m/z = 481.0 $[M+H]^+$。

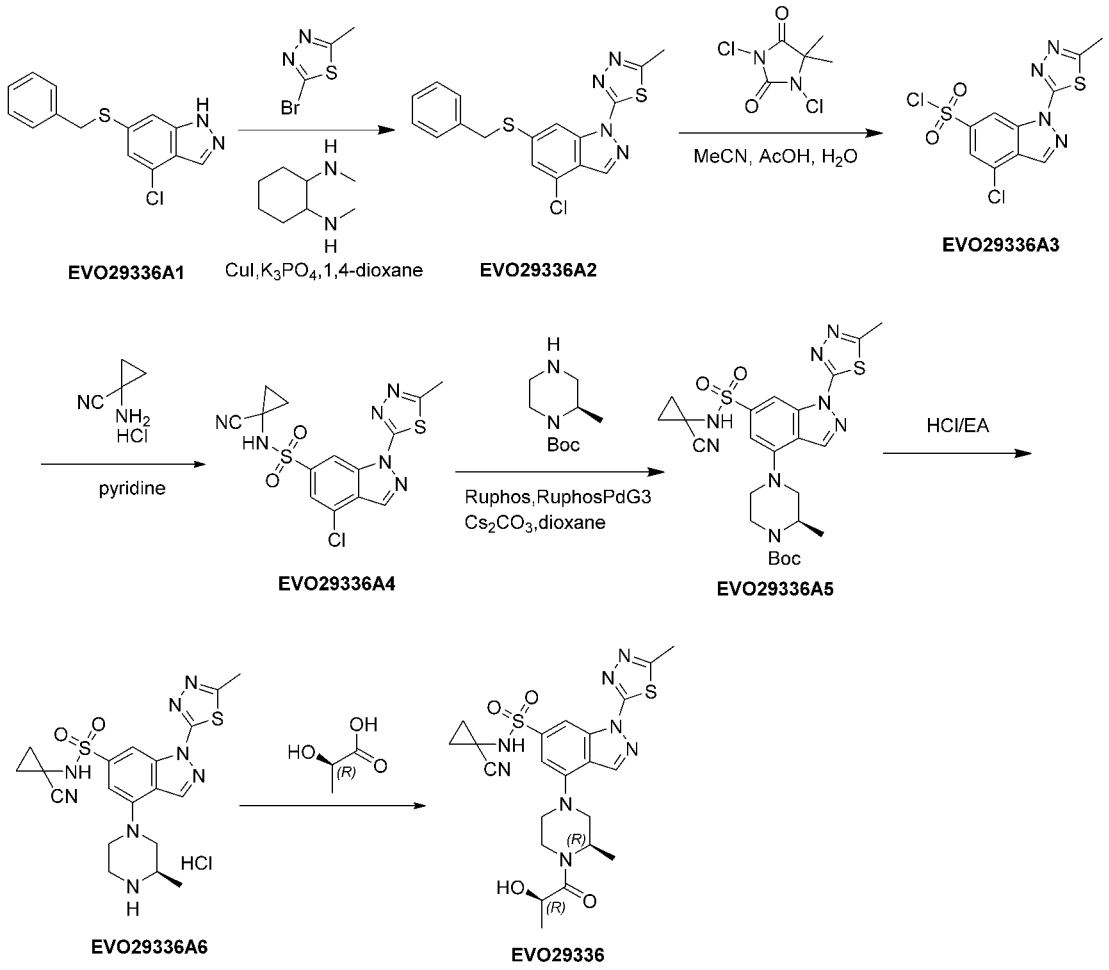
第 5 步：

反应瓶中加入 EVO29103A4 (90 mg, 0.19 mmol)，乙醇酸 (20 mg, 0.23 mmol)，2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(100 mg, 0.38 mmol)，*N,N*-二异丙基乙胺(73 mg, 0.57 mmol)，N，N-二甲基甲酰胺 (3 mL)。室温搅拌 2 小时，LCMS 检测反应完全。反应液加水(30 mL)，乙酸乙酯(30 mL*3)萃取，有机相水洗，干燥，旋干经硅胶柱层析 (甲醇/二氯甲烷=0-10%) 分离纯化得到白色固体 EVO29103 (8.6 mg, 收率 9.30%) 。LCMS (ESI) m/z = 538.8 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.39 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.61 (t, *J* = 53.1 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.71 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.70 (d, *J* = 42.7 Hz, 4H), 3.46 (s, 4H), 2.03 – 1.95 (m, 2H), 1.45 (m, 2H)。

实施例 7



EVO29336



第 1 步：

将 EVO29336A1 (5.00 g, 20 mmol)溶于 1,2-二氧六环中(60 mL)中，加入 2-溴-5-甲基-1,3,4-噻二唑(11.00 g, 60.07 mmol)，*N*,*N*-二甲基环已二胺(2.84 g, 20 mmol)，碘化亚铜(1.90 g, 10.00 mmol)，磷酸钾(12.90 g, 60.07 mmol)，反应在氮气保护下，90 摄氏度搅拌 35 小时，冷却至室温，加入氨水(150 mL)，室温下搅拌 30 分钟，过滤，滤液用乙酸乙酯(100 mL*3)萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩，用甲醇(50 mL)打浆得 EVO29336A2 (3.00 g, 收率 40.00%)。LCMS (ESI) m/z=372.7 $[M+H]^+$。

第 2 步：

在 0 摄氏度下，将 EVO29336A2 (7.20 g, 19.35 mmol)溶于乙腈(40 mL)，加入醋酸(4.5 mL)，水(1.7 mL)，在 0 摄氏度分批加入二氯海因(5.34 g, 34.83 mmol)，反应在 0 摄氏度搅拌 1 小时，滤液旋干得淡黄色固体 EVO29336A3 (6.7 g，以理论收率计)，不用纯化直接用于下一步。LCMS 无响应。

第 3 步：

在 0 摄氏度，向溶于吡啶(67 mL)的 EVO29336A3 (2.3 g, 6.72 mmol)中，分批加入 1-氰基环丙胺盐酸盐(1.60 g, 13.40 mmol), 反应在 0 摄氏度搅拌 1 小时，浓缩掉大部分吡啶，加入乙酸乙酯 (100 mL)，0 摄氏度加入 0.5M 盐酸调 pH=2，分层，水相用乙酸乙酯(50 mL)萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，浓缩物用甲醇(50 mL)打浆得黄色固体 EVO29336A4 (1.1 g, 收率 42.30%)。LCMS

(ESI) m/z=395.0 $[M+H]^+$。

第 4 步：

向溶于 1,4-二氧六环(20 mL)的 EVO29336A4 (0.86 g, 2.18 mmol)中加入(*R*)-1-*N*-Boc-2-甲基哌啶(1.09 g, 5.46 mmol)，2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (814 mg, 1.74 mmol)，甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (729 mg, 0.87 mmol)，碳酸铯(3.55 g, 10.90 mmol)。氮气球保护下，在 90 摄氏度下搅拌 1 小时，冷却至室温，直接通过硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=40：1)分离纯化得黄色泡沫固体 EVO29336A5 (1.126 g，收率 92.40%)。 LCMS (ESI) m/z=559.0$[M+H]^+$。

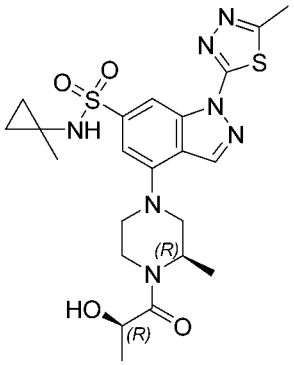
第 5 步：

向溶于甲醇(1.5 mL)的 EVO29336A5 (1.16 g, 2.07 mmol)中，加入氯化氢的甲醇溶液(6 mL)，反应在室温搅拌 2 小时，直接浓缩得黄色泡沫固体 EVO29336A6 (0.9 g，收率 94.80%)。LCMS (ESI) m/z=459.0$[M+H]^+$。

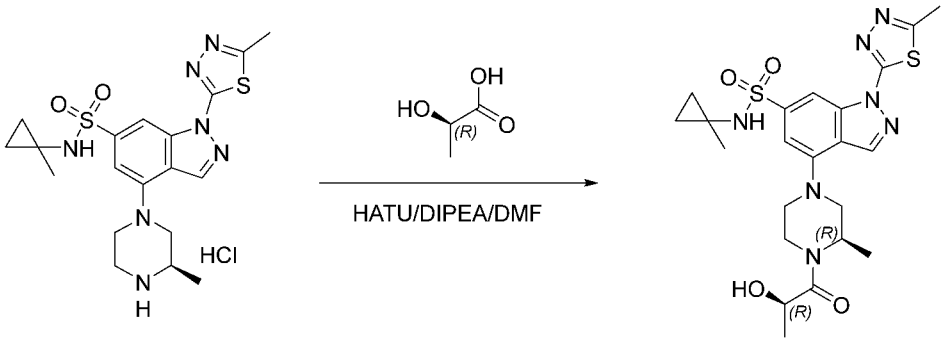
第 6 步：

向溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(3 mL)的 EVO29336A6 (90 mg, 0.20 mmol)中，加入 *D*-乳酸(36 mg, 0.39 mmol)，*N*,*N*-二异丙基乙胺(126.7 mg, 0.98 mmol)，分批加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸酯(138 mg, 0.36 mmol)，反应在室温搅拌 2 小时，直接通过硅胶柱(二氯甲烷/甲醇=80：1)分离纯化得类白色固体 EVO29336 (25 g，收率 24.00%)。LCMS (ESI) m/z=531.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.29 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.11 (d, *J*=59.1Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.54 – 4.42 (m, 1H), 4.17 (d, *J*=126.8 Hz, 1H), 3.83 (d, *J*=11.6 Hz, 1H), 3.72 (d, *J*=12.3 Hz, 1H)，3.30 – 3.25 (m, 2H), 3.07 (d, *J*=83.9 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.44 (d，*J*=2.7 Hz, 1H), 1.31 (dd, *J*=5.0Hz, 5H), 1.25 (s, 1H)。

实施例 8



EVO29338

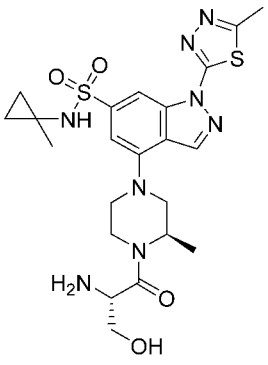


EVO29338A1 EVO29338

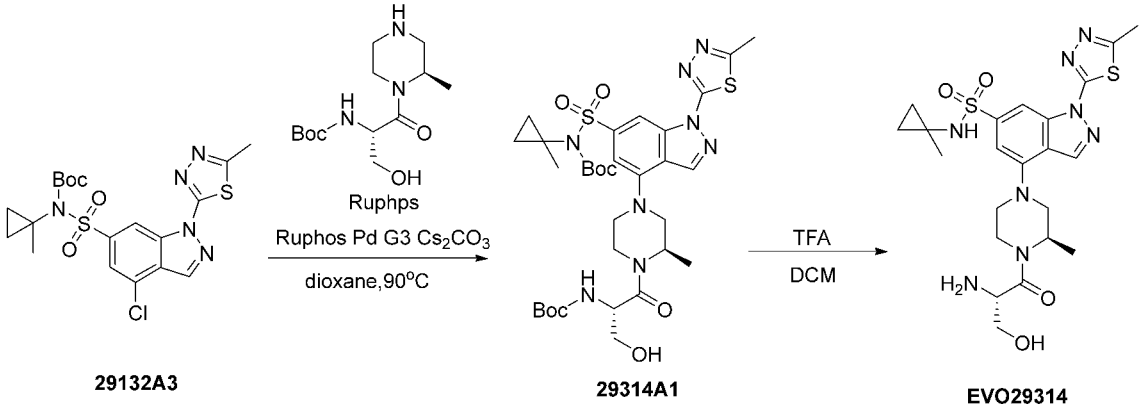
第 1 步：

向溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(3 mL)的 EVO29338A1 (90 mg, 0.20 mmol)，*D*-乳酸 (36 mg, 0.39 mmol)，*N*,*N*-二异丙基乙胺(126.7 mg, 0.98 mmol)，分批加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸酯 (138 mg, 0.36 mmol)，反应在室温搅拌 1.5 小时，加入水(70 mL)，用乙酸乙酯(50 mL*2)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，剩余物通过硅胶柱(二氯甲烷/甲醇=70：1)分离纯化得类白色固体 EVO29338 (28.7 mg, 收率 27.46%)。LCMS (ESI) m/z=520.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.72 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.03 (m,1H), 4.65 (s, 1H), 4.50 – 4.42 (m, 1H), 4.43 – 3.85 (m, 1H), 3.83 – 3.76 (m, 1H), 3.74 – 3.66 (m, 1H), 3.32 – 3.29 (m, 1H), 3.27 – 3.22 (m, 1H), 2.75 (s,1H), 1.51 – 1.46 (m, 2H), 1.45 – 1.38 (m, 2H), 1.44 – 1.23 (m, 4H), 1.07 (s, 3H), 0.67 – 0.61 (m, 2H), 0.42 – 0.39 (m, 2H)。

实施例 9



EVO29314



29132A3 29314A1 EVO29314

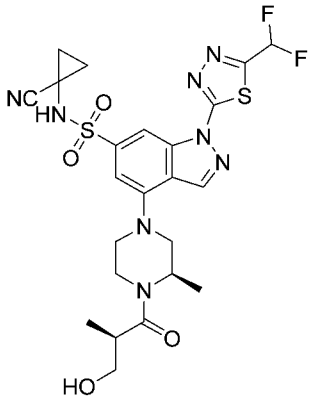
第 1 步：

室温下，向化合物 29132A3(0.20 g, 0.41 mmol)的 1,4-二氧六环溶液(8 mL)中加入甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)(0.07 g, 0.08 mmol)、2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基(0.075 g, 0.16 mmol)、叔丁基((S)-3-羟基-1-®-2-甲基哌嗪-1-基)-1-氧代丙烷-2-基)氨基甲酸酯(0.24 g, 0.82 mmol)和碳酸铯(0.67 g, 2.07 mmol)，反应液在 90 摄氏度下搅拌 3 小时。反应液浓缩除去溶剂，剩余物通过硅胶柱色谱(乙酸乙酯/石油醚)分离纯化得到淡黄色固体 29314A1(82.21 mg，收率 27.00%)。LCMS (ESI) m/z=735.3 $[M+H]^+$。

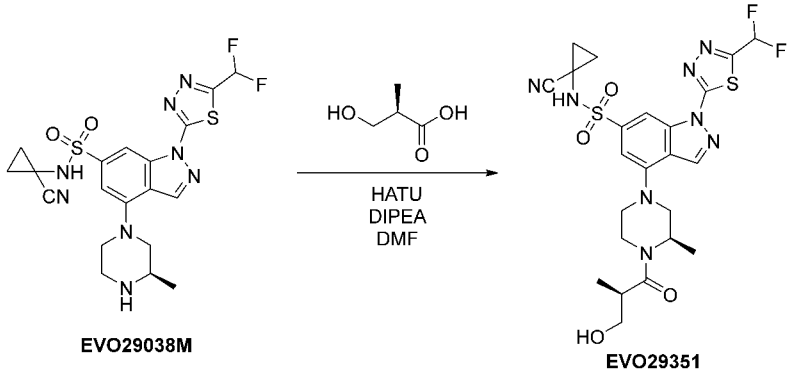
第 2 步：

室温下，向化合物 29314A1 (82.21 mg, 0.11 mmol)的二氯甲烷(1 mL)溶液中加入三氟乙酸(0.20 mL)，反应液在 25 摄氏度下搅拌 1 小时。反应液浓缩除去溶剂，剩余物溶于乙酸乙酯/碳酸氢钠溶液中，分液，有机相用饱和食盐水洗一次，无水硫酸钠干燥，浓缩得粗品，粗品经过反相制备得到淡黄色固体 EVO29314(16.30 mg，收率 23.00%)。LCMS (ESI) m/z=535.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.72 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.12 – 7.05 (m, 1H), 4.79 – 4.65 (m, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.33 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.89 – 3.61 (m, 4H), 3.55 – 3.39 (m, 2H), 3.25 (dd, J = 12.5, 3.6 Hz, 2H), 3.17 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 21.9, 11.7 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.70 (s, 1H), 1.43 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.07 (s, 3H), 0.65 (q, J = 3.1 Hz, 2H), 0.43 – 0.36 (m, 2H)。

实施例 10



EVO29351

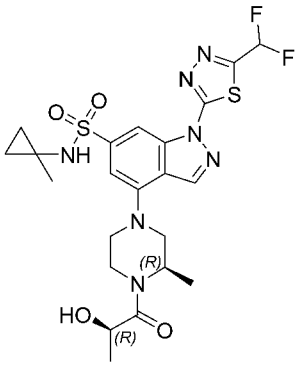


EVO29038M　　EVO29351

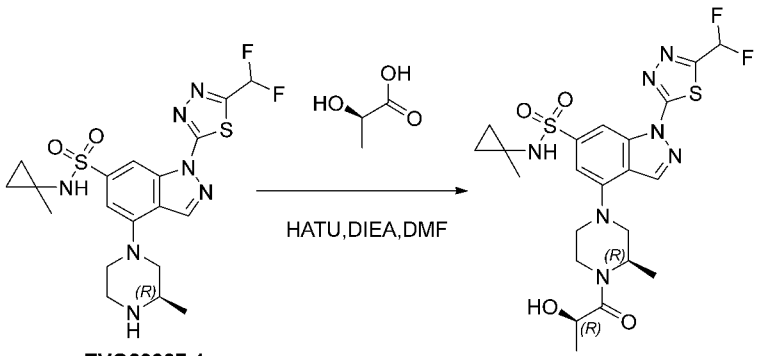
第 1 步：

将 EVO29038M(50.0 mg, 101.10 μmol)，(*R*)-2-羟甲基丙酸(11.6 mg, 111.21 μmol)溶于 5 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺，加入 *N*,*N*-二异丙基乙胺(26.1 mg, 202.21 μmol)，2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸酯(42.5 mg, 111.21 μmol)，室温反应 1.5 小时。加入水(10 mL)，乙酸乙酯(10 mL*3)萃取，合并有机相，饱和盐水(20 mL)洗，减压蒸干，中压制备(石油醚/乙酸乙酯=2：1)，馏分蒸干得黄色油状物 100.0 mg，通过高效液相色谱制备分离纯化得到黄绿色固体 EVO29351 (6.2 mg, 收率 11.00%)。LCMS (ESI) m/z= 580.9 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.33 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.60 (t, *J* = 53.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.51 – 4.23 (m, 1H), 4.03 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.85 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.77 – 3.46 (m, 3H), 3.25 – 2.82 (m, 3H), 1.49 – 1.21 (m, 7H), 0.99 (s, 3H)。

实施例 11



EVO29337

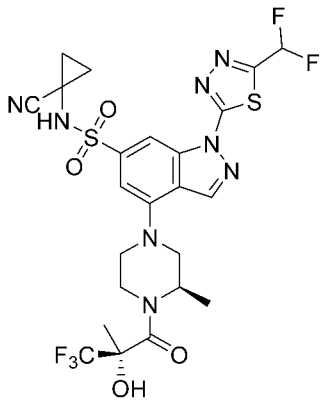


EVO29337-1　　EVO29337

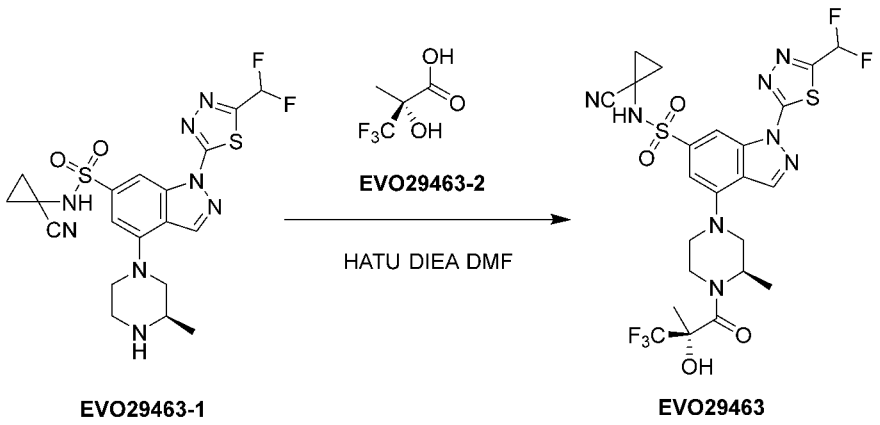
第 1 步：

室温下，向化合物 EVO29337-1(100.0 mg，0.21 mmol)的 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(2 mL)溶液中加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸酯(87.0 mg，0.31 mmol)，*N*,*N*-二异丙基乙胺(80.0 mg，0.62 mmol)，*D*-乳酸(22.0 mg，0.25 mmol)，反应液在 25 摄氏度下搅拌 2 小时。反应液旋干除去溶剂，加入适量水，用乙酸乙酯(3*20 mL)萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，通过硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=1：1)分离纯化得到黄色固体 EVO29337(29 mg，收率 25%)。LCMS(ESI)m/z=556.6 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.30 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.74 – 4.27 (m, 1H), 3.95 – 3.83 (m, 1H), 3.82 – 3.64 (m, 2H), 3.56 – 3.37 (m, 1H), 3.22 (dd, *J* = 11.9, 3.3 Hz, 1H), 3.15 – 3.00 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.48 – 1.43 (m, 3H), 1.39 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.31 (dd, *J* = 8.1, 5.1 Hz, 2H), 1.14 (dd, *J* = 9.9, 4.2 Hz, 6H)。

实施例 12



EVO29463

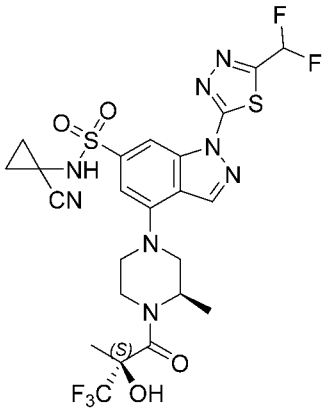


EVO29463-1 **EVO29463**

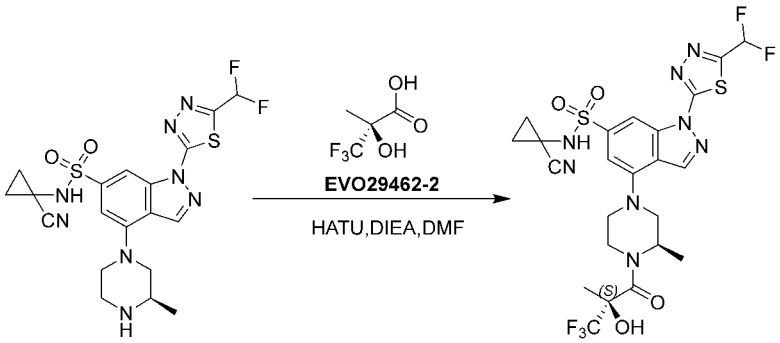
第 1 步：

室温下，将化合物 EVO29463-1(100.0 mg，0.20 mmol)和 EVO29463-2 (46.9 mg, 0.30 mmol)溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺(3 mL)，加入 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(153.9 mg 0.40 mmol)，*N,N*-二异丙基乙胺(78.3 mg，0.61 mmol)，室温反应 2 小时。将反应液加入水(20 mL)中淬灭反应，乙酸乙酯(10 mL*3)萃取，合并有机相，用水(10 mL)洗，再用饱和食盐水(10 mL)洗一次，浓缩，剩余物通过硅胶柱色谱(乙酸乙酯：石油醚=3：1)分离纯化得到得到黄色固体，再通过反相柱色谱(水(0.1%甲酸)：乙腈=1：1)分离纯化，冻干得到产品黄色固体 EVO29463 (15 mg, 收率 12 %)。LCMS(ESI)m/z=635.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.60 (t, J = 53.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 2H), 5.46 – 5.03 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.78 (dd, J = 34.4, 13.3 Hz, 3H), 3.22 – 3.14 (m, 3H), 1.58 (d, J = 20.3 Hz, 3H), 1.38 – 1.29 (m, 4H), 1.23 (s, 3H)。

实施例 13



EVO29462

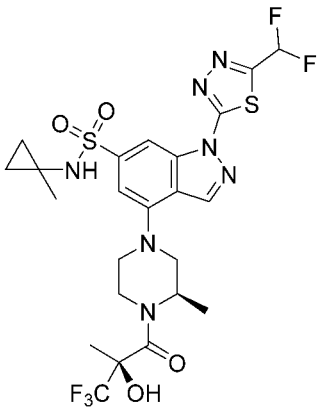


EVO29462-1 EVO29462

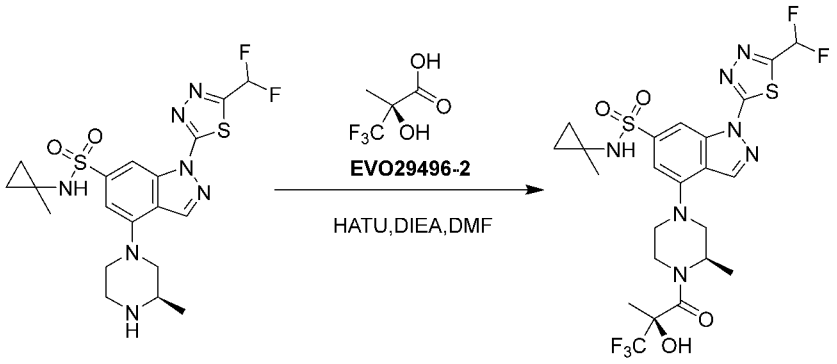
第 1 步：

将化合物 EVO29462-1(100.0 mg, 0.20 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)中，加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(115.0 mg, 0.30 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(130.0 mg, 0.60 mmol)，再加入 EVO29462-2(48.0 mg, 0.30 mmol)，常温下搅拌反应 2 小时，TLC 监测无原料剩余。加入水(30 mL)，用乙酸乙酯(20 mL*2)萃取，有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤后，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，剩余物通过柱层析(石油醚/乙酸乙酯 2：1)分离纯化得化合物 EVO29462 (15 mg，收率 11%)。LCMS(ESI)m/z=635[M+H]$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 53.1 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.61 (t, *J* = 67.4 Hz, 3H), 3.82 (dd, *J* = 32.3, 4H), 1.59 (s, 3H), 1.45 (dd, *J* = 8.0, 3H), 1.37 – 1.28 (m, 4H)。

实施例 14



EVO29496

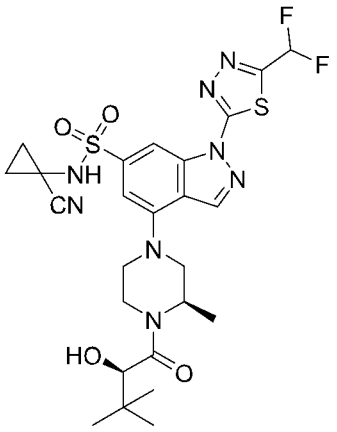


EVO29496-1 EVO29496

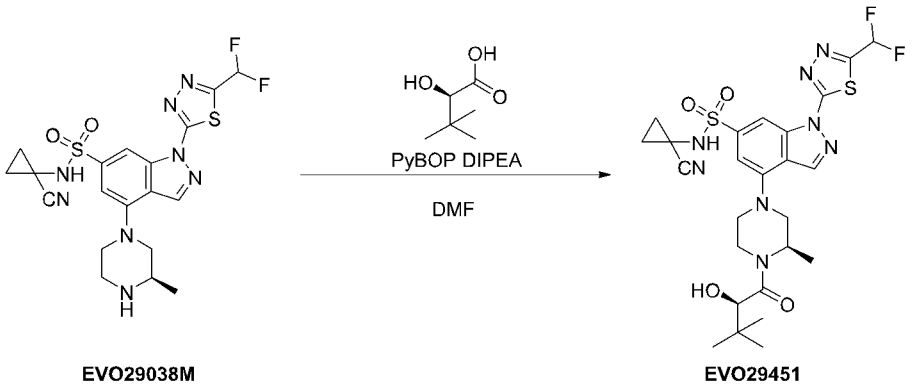
第 1 步：

将化合物 EVO29496-1(100.0 mg, 0.20 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)中，加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(115.0 mg, 0.30 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(80.0 mg, 0.60 mmol)，再加入 EVO29496-2(50.0 mg, 0.30 mmol)，常温下搅拌反应 2 小时。加入水(30 mL)，用乙酸乙酯(20 mL*2)萃取，合并有机相，用饱和食盐水(20 mL)洗涤后，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，剩余物通过柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=1：1)得化合物 EVO29496(45 mg，收率 34%)，LCMS(ESI)m/z=624.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (s, 1H), 8.45 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.60 (t, J = 53.1 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.39 – 4.19 (m, 2H), 3.93 – 3.35 (m, 4H), 3.24 (s, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.52 – 1.28 (m, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.66 (s, 2H), 0.41 (d, J = 1.6 Hz, 2H)。

实施例 15



EVO29451

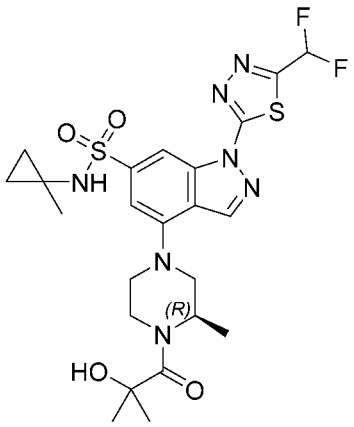


EVO29038M EVO29451

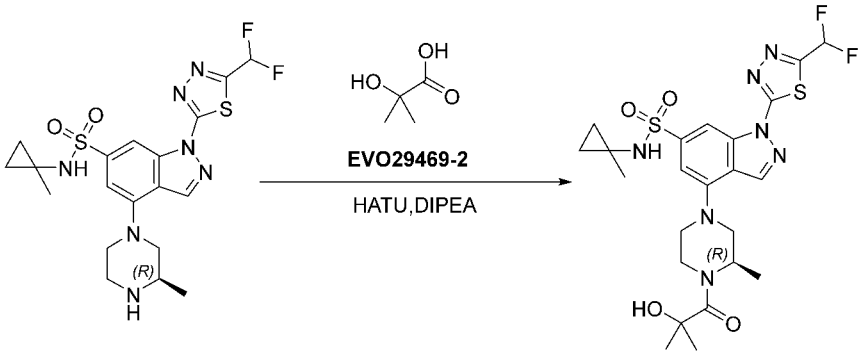
第 1 步：

将(*R*)-2-羟基-3,3-二甲基丁酸(32.1 mg, 242.65 μM)溶于 5 mL DMF，加入 PyBOP(115.7 mg, 222.43 μM)，DIPEA(40.9 mg, 404.42 μM)，室温搅拌 10 分钟，加入 EVO29038M(100.0 mg, 202.21 μM)，室温反应 17 小时。加入水，乙酸乙酯萃取 2 遍，合并有机相，饱和盐水洗 1 遍，无水硫酸钠干燥。过滤，减压浓缩，中压制备（DCM：MeOH 20:1），馏分蒸干得黄色油状物，通过高效液相色谱制备分离纯化得到黄色固体 EVO29451(19.2 mg, 收率 16%)。LCMS（ESI）m/z= 609.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.58 (t, *J* = 53.1 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.80 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.43-4.19 (m, 1H), 4.15 – 3.99 (m, 1H), 3.84 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.77-3.62 (m, 2H), 3.36 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.53 – 1.23 (m, 7H), 0.97 (s, 9H)。

实施例 16



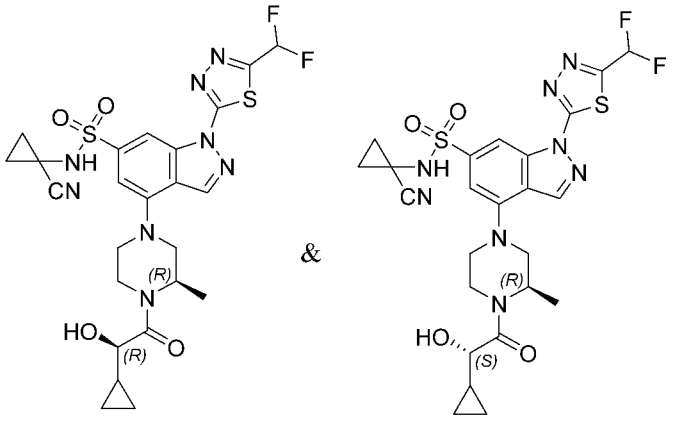
EVO29469

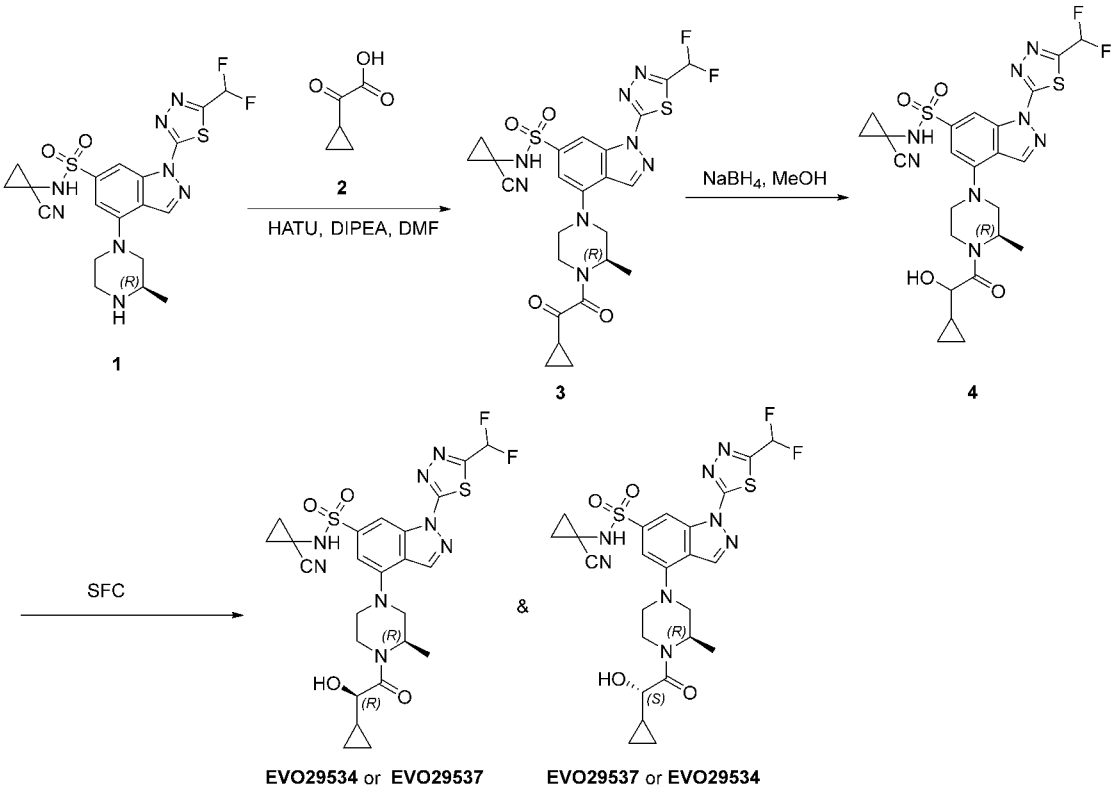


EVO29469-1 EVO29469

将向化合物 EVO29469-1 (100 mg, 0.207 mmol) 、EVO29469-2 (55.2 mg，0.42 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸酯(152.9 mg，0.42 mmol)和 *N*,*N*-二异丙基乙胺(117.4 mg，0.91 mmol)溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(5 ml)中，反应液在室温下反应 2 小时。相反应液中加入水(20 ml)，用乙酸乙酯(20 ml)萃取，将有机相分别用水(20 ml*2)和饱和食盐水(20 ml)洗一遍，用无水硫酸钠干燥，在真空下旋干，反应粗品用硅胶柱色谱(石油醚：乙酸乙酯=1：2)纯化得到黄色固体 EVO29469(25 mg，收率 20.8%)。LCMS(ESI)m/z=570.0 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.83 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.60 (t, *J* = 53.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.76 (d, *J* = 71.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.73 – 3.55 (m, 2H), 3.09 (s, 2H), 1.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 6H), 1.27 (s, 2H), 1.24 – 1.23 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 0.66 (s, 2H), 0.40 (s, 2H)。

实施例 17





第 1 步：

将化合物 1 (500.00 mg, 1.01 mmol)，化合物 2 (173.00 mg，1.52 mmol),2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸酯(577.60 mg，1.52 mmol)和 *N*,*N*-二异丙基乙胺(392.20 mg，3.04 mmol)溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(10 mL)中，反应液在室温下反应 2 小时。向反应液中加入水(20 mL)，用乙酸乙酯(30 mL)萃取，将有机相分别用水(20 mL x 2)和饱和食盐水(20 mL)洗一遍，用无水硫酸钠干燥，在真空下旋干，反应粗品用硅胶柱色谱(石油醚：乙酸乙酯=2：1)纯化得到黄色固体化合物 3 (540.00 mg，收率 91.4%)。LCMS(ESI)m/z=591.1[M+H]$^+$。

第 2 步：

向化合物 3 (520.00 mg，0.88 mmol)的甲醇(20 mL)中缓慢加入硼氢化钠 (66.50 mg，1.76 mmol)并在常温下反应 2 小时。向反应液中加入水(20 mL)，用乙酸乙酯(50 mL)萃取，将有机相分别用水(20 mL

x 2)和饱和食盐水(20 mL)洗一遍，用无水硫酸钠干燥，在真空下旋干，反应粗品用硅胶柱色谱(石油醚：乙酸乙酯=1：1-100%乙酸乙酯)纯化得到黄色固体化合物 4 (430.00 mg，收率 82.5%)。LCMS(ESI)m/z=593.2[M+H]$^+$。

第 3 步：

将化合物 4 (100.00 mg，0.17 mmol)经超临界流体色谱（SFC）拆分（色谱柱：ChiralCel OX, 250×30mm I.D., 10μm；流动相：A 相为 CO_2，B 相为乙醇，梯度：B 40%；流速：150 mL/min；背压：100 bar；柱温：38°C；波长： 220nm，循环时间：~9min，进样体积：1.00 mL）得到 EVO29534 (21.6 mg，保留时间 1.764 minutes) 和 EVO29537 (46.5 mg，保留时间 2.621 minutes)。LCMS(ESI)m/z=593.2[M+H]$^+$。

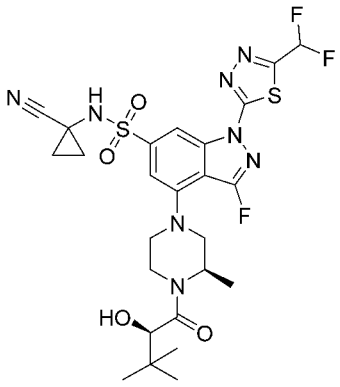
EVO29534：

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.63 (t, J = 52 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.18-5.05 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.39-4.07 (m, 1H), 3.90-3.70 (m, 4H), 3.23 (s, 1H), 1.49-1.35 (m, 7H), 1.19-1.13 (m, 1H), 0.89 (s, 1H), 0.48-0.23 (m, 4H)。

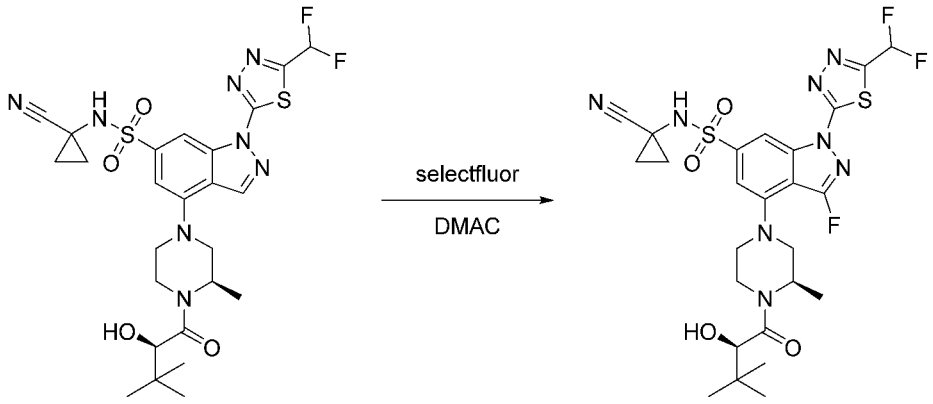
EVO29537：

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.48 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 52.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 5.04 – 4.83 (m, 1H), 4.64 (d, J = 70.3 Hz, 1H), 3.98 (ddd, J = 97.0, 68.1, 55.4 Hz, 5H), 3.09 (d, J = 79.8 Hz, 2H), 1.36 (d, J = 50.6 Hz, 7H), 1.12 (s, 1H), 0.38 (d, J = 33.4 Hz, 4H)。

实施例 18



EVO29757

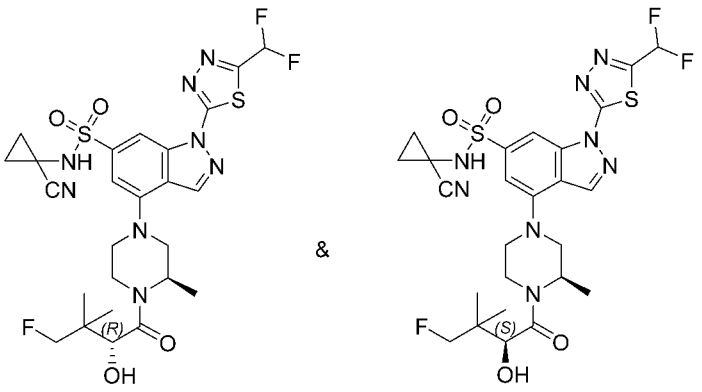


EVO29451 EVO29757

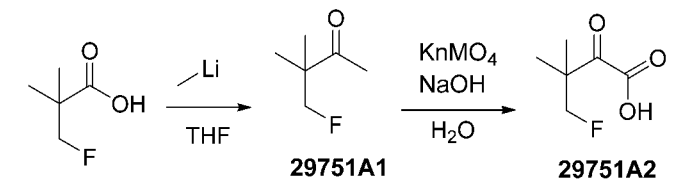
第 1 步：

将 EVO29451 (50.0 mg, 82.14 μmol)溶于 DMAC(3 mL)，加入 selectfluor (58.2 mg, 164.29 μmol)，氩气保护，60 摄氏度反应 14 小时。加水、乙酸乙酯萃取 2 遍，合并有机相，饱和盐水洗 1 遍，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，中压制备(PE:EA 1:1)，减压浓缩得黄色油状物 54.0 mg。通过高效液相色谱制备分离纯化得到黄色固体 EVO29757 (7.0 mg, 收率 14%)。LCMS（ESI）m/z=627.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.66 (s, 1H), 8.96 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 53.1 Hz, 1H), 5.25 – 4.67 (m, 1H), 4.52 – 4.01 (m, 2H), 3.73 – 3.35 (m, 4H), 3.29 (s, 1H), 1.56 – 1.41 (m, 3H), 1.41 – 1.22 (m, 4H), 0.97 (s, 9H)。

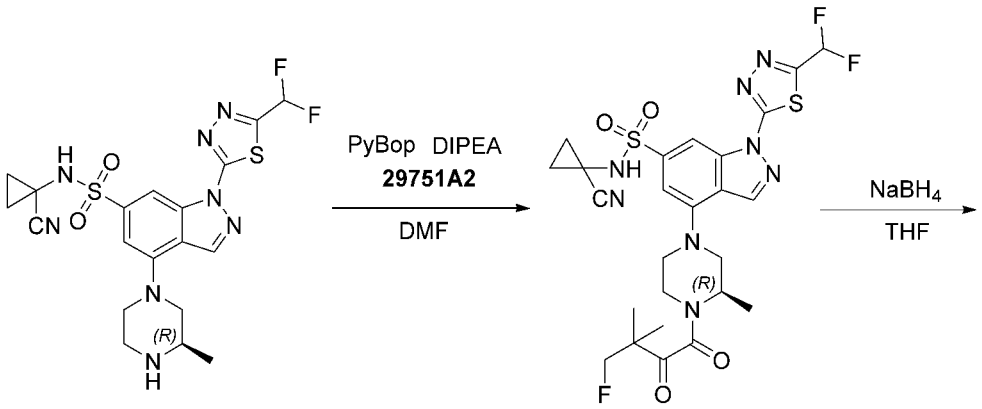
实施例 19



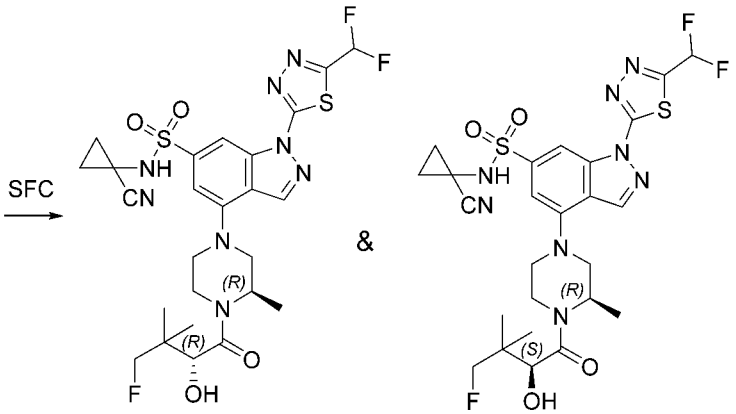
EVO29751P1 or EVO29751P2 EVO29751P2 or EVO29751P1



29751A1 29751A2



29038M 29751A3



EVO29751P1 or EVO29751P2 EVO29751P2 or EVO29751P1

第 1 步：

-78 摄氏度，氩气保护下，向化合物 3-氟-2,2-二甲基丙酸羟(0.7 g, 5.83mmol)，的无水四氢呋喃(20ml)溶液中，加入甲基锂(2.5M in Diethoxymethane)(4.9 ml, 12.25mmol)，加毕，自然恢复室温搅拌 10h。向反应液中加入 1M HCl 溶液(20ml)，乙酸乙酯萃取，有机相经过浓缩出去溶剂，得到淡黄色油状物 29751A1(0.29 g，收率 42.1%)(crude)。

第 2 步：

冰浴下，向化合物 29751A1 (0.29 g, 2.45mmol))的水(10ml)溶液中，加入氢氧化钠(0.2 g, 4.91mmol)，缓慢加入高锰酸钾 (0.7g, 4.42mmol)，室温搅拌 7h。向反应液中加入乙醇(3ml)，乙酸乙酯反萃，水相用 1M HCl 调节 Ph=2，乙酸乙酯萃取，有机相经过浓缩出去溶剂，得到无色油状物 29751A2(0.26 g，收率 71.6%)。LCMS (ESI) m/z=147.1 $[M-1]^-$。

第 3 步：

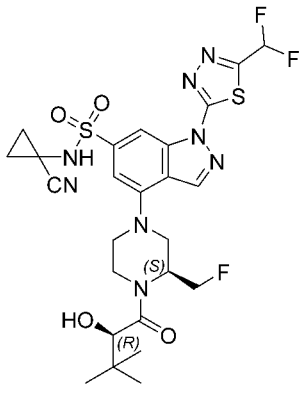
冰浴下，向化合物 29751A2 (0.26 g, 1.75mmol))的 DMF(5ml)溶液中，加入 DIPEA (0. 45g, 3.51mml)，PyBop(1.37g, 2.63mmol)搅拌 0.5h，向反应液中加入 29038M(0.79g, 1.59mmol)，室温搅拌 4h。反应液浓缩除去溶剂，剩余物通过硅胶柱色谱(乙酸乙酯/石油醚）分离纯化得到淡黄色固体 29751A3(0.52g，收率 52.1%)。LCMS (ESI) m/z=625.17 $[M+H]^+$。

第 4 步：

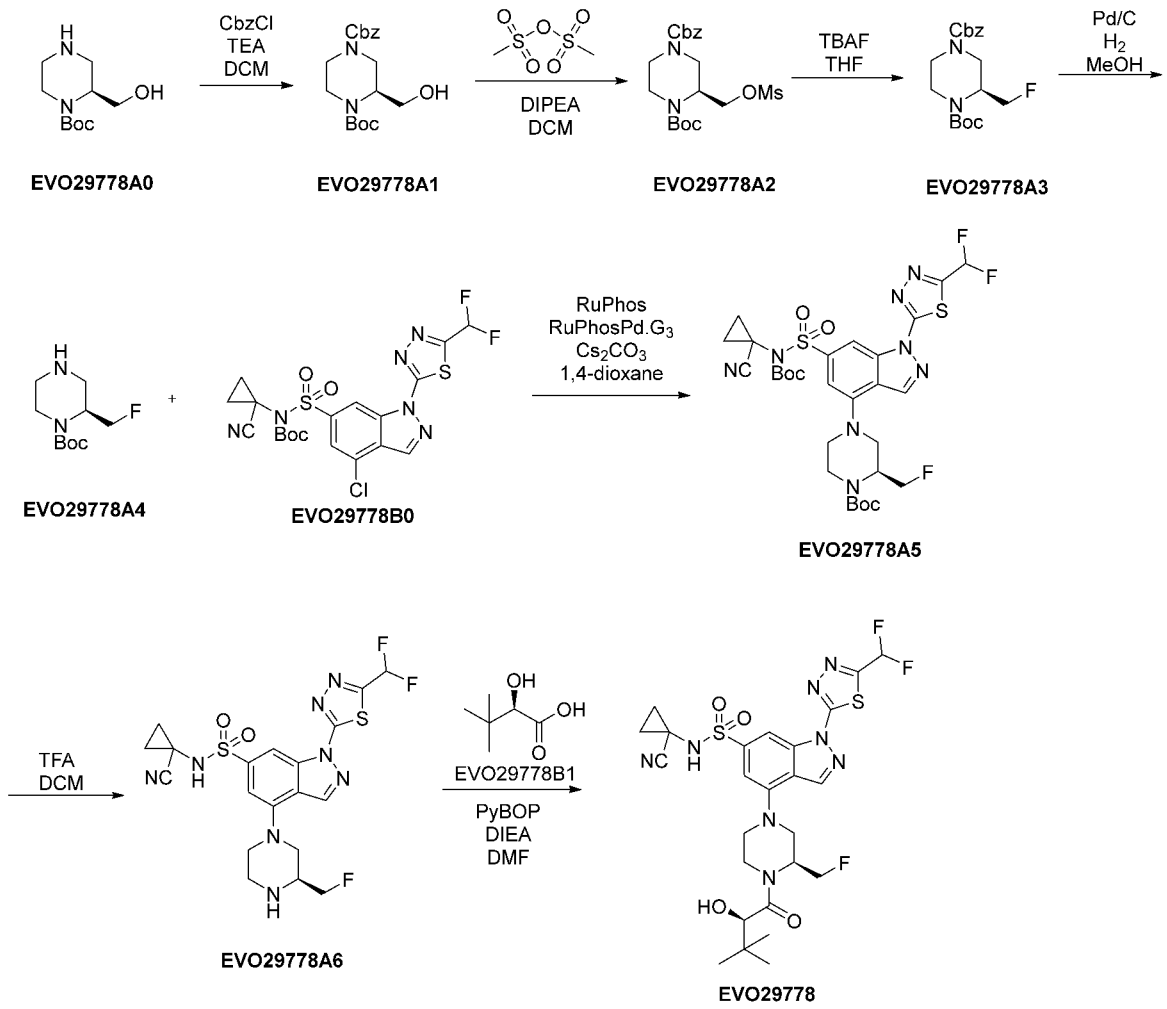
冰浴下，向化合物 29751A3(0.52 g, 0.83 mmol)的四氢呋喃(5mL)溶液中加入 $NaBH_4$ (37 mg, 1 mmol)，室温搅拌 1h，向反应液中加入水，乙酸乙酯萃取，有机相浓缩除去溶剂，剩余物通过硅胶柱色谱(乙酸乙酯/石油醚）分离纯化以及 SFC 拆分(仪器: WATERS 150 制备型 SFC(SFC-26), 色谱柱：ChiralPak IG, 250×30mm I.D., 10μm，流动相：A 相为 CO_2，B 相为乙醇(0.1%NH_3H_2O)，梯度：B 40%；流速：150 mL/min；背压：100 bar)，得到 EVO29751P1(54mg，收率 10.4%，保留时间 2.021 minutes) LCMS (ESI) m/z=627.17 $[M+H]^+$，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.30 (s, 1H), 8.86 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 53.1 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 5.66 – 5.22 (m, 1H), 4.76 – 4.62 (m, 1H), 4.45 – 4.33 (m, 1H), 4.32 – 4.14 (m, 3H), 3.91 – 3.65 (m, 3H), 3.36 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.11 (dt, J = 64.2, 10.8 Hz, 1H), 1.44 (q, J = 4.6, 3.8 Hz, 3H), 1.31 (dd, J = 5.7, 3.5 Hz, 4H), 1.04 – 0.93 (m, 6H)。

EVO29751P2 (115 mg，收率 22.1%，保留时间 2.792 minutes) LCMS (ESI) m/z=627.17 $[M+H]^+$，^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (s, 1H), 8.88 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 53.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 19.2, 7.9 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.54 – 4.08 (m, 5H), 3.85 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.44 – 3.34 (m, 1H), 3.29 – 2.99 (m, 1H), 1.43 (dd, J = 12.7, 4.8 Hz, 3H), 1.30 (dd, J = 8.5, 5.2 Hz, 4H), 0.96 (dd, J = 19.5, 5.9 Hz, 6H)。

实施例 20



EVO29778



第 1 步：

化合物 EVO29778A0 (2.5 g, 11.56 mol)、TEA (2.3 g, 23.12 mmol)加入到 DCM (25 ml)中，氩气保护，冰浴加入 CbzCl（2.1 g，12.72 mmol），冰浴搅拌 2h。往体系中加入 1N HCl（10 mL），用 DCM（10 ml x 3）萃取，有机相分别用饱和碳酸氢钠溶液，饱和盐水洗涤，有机相减压浓缩得到粗品，柱层析纯化得到 EVO29778A1 (3.5 g，86.4%)。

第 2 步：

化合物 EVO29778A1 (3.5 g, 9.99 mol)、DIPEA (3.2 g, 24.97 mmol)加入到 DCM (30 ml)中，氩气保护，冰浴加入甲磺酸酐（2.6 g，14.98 mmol），冰浴搅拌 2h。往体系中加入 1NHCl（10 mL），用 DCM（10 ml x 3）萃取，有机相分别用饱和碳酸氢钠溶液，饱和盐水洗涤，有机相减压浓缩得到粗品 EVO29778A2 (4.3 g)。

第 3 步：

化合物 EVO29778A2 (1.8 g, 4.20 mol)，TBAF（21 mL，1M 在 THF）加入到 THF (22 ml)中，70°C 搅拌 3h。往体系中加入水 1（20 mL），用 EA（10 ml x 3）萃取，有机相用饱和盐水洗涤，有机相减压浓缩得到粗品，柱层析纯化得 EVO29778A3 (300 mg，20.2%)。

第 4 步：

化合物 EVO29778A3 (300 mg, 4.20 mol)，Pd/C（90 mg）加入到甲醇 (10 ml)中，氢气球置换，室温搅拌过夜。硅藻土过滤，滤液旋干得粗品 EVO29778A4 (200 mg)。

第 5 步：

化合物 EVO29778B0 (156 mg, 0.29 mol)、EVO29778A4 (64 mg, 0.29 mmol)，Ruphos（109.4 mg，0.23 mmol），RuPhos Pd G3（98.1 mg，0.11 mmol）和碳酸铯(382.1 mg，1.17 mmol)加入到 1，4-二氧六环 (10 ml)中，氩气保护，100°C 搅拌 4h。往体系中加入水（10 mL），用乙酸乙酯（10 ml x 3）萃取，有机相减压浓缩得到粗品，柱层析纯化得到 EVO29778A5 (163 mg，77.9%)。

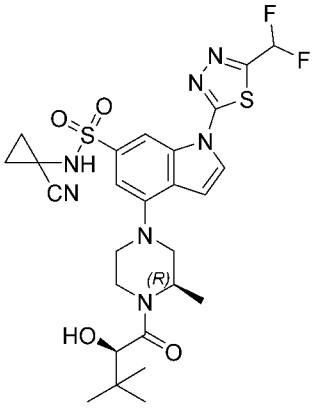
第 6 步：

化合物 EVO29778A5 (163 mg, 0.22 mmol)加入到 DCM (1 mL)中，再加入 TFA（2 mL），室温搅拌 4h。往体系中加入碳酸氢钠溶液调节 pH 至中性，用 DCM（10 ml x 2）萃取，无水硫酸钠干燥，旋干得 EVO29778A6（116 mg， 100%）。

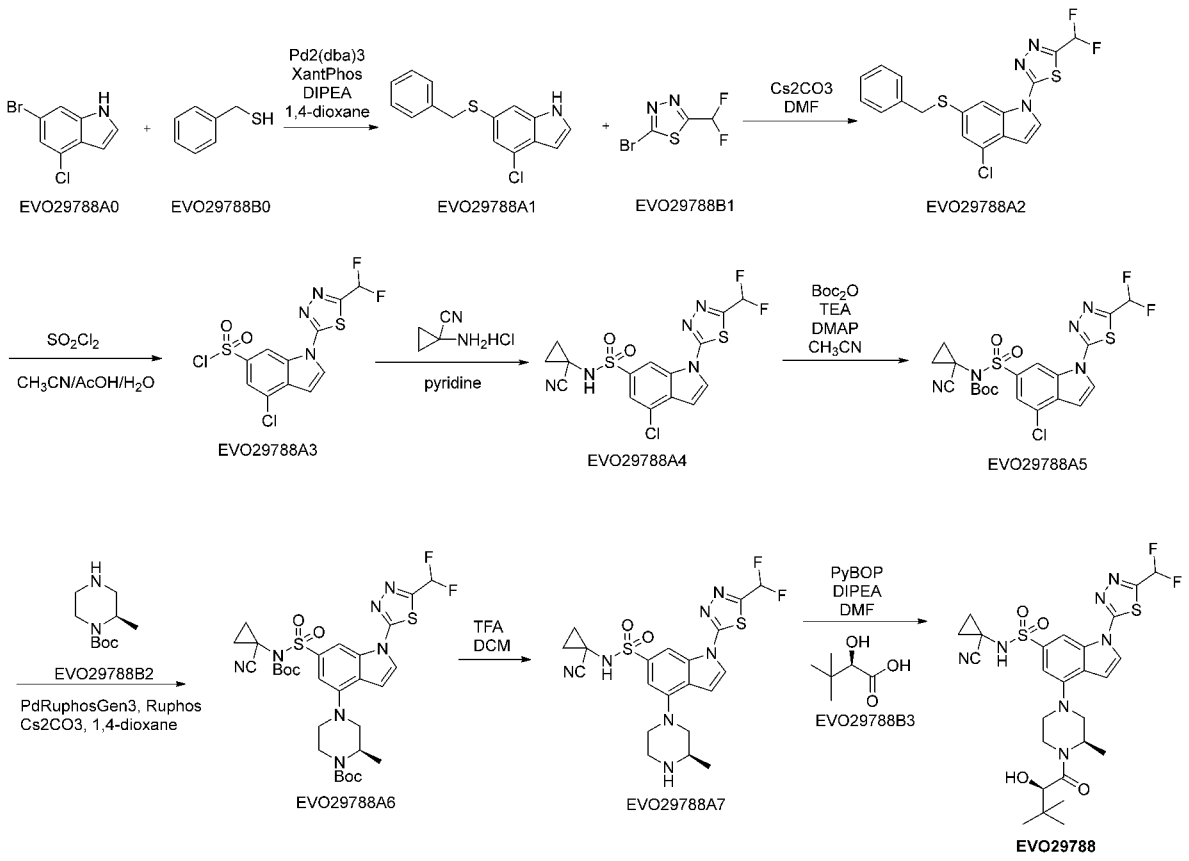
第 7 步：

化合物 EVO29778A6 (116 mg, 0.22 mmol)、EVO29778B1 (44.8 mg, 0.33 mmol)，PyBOP（188.4 mg，0.36 mmol）加入到 DMF (5 mL)中，再加入 DIPEA（87.7 mg，0.67 mmol），室温搅拌过夜。往体系中加入水（10 mL），用乙酸乙酯（10 ml x 2）萃取，有机相减压浓缩得到粗品，粗品液相色谱制备纯化得 EVO29778（50 mg，35.2%）LCMS: $[M+H]^+$ 627.15. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.38 (s, 1H), 8.85 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 53.1 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 12.4, 1.3 Hz, 1H), 5.39 (dd, J = 176.0, 7.4 Hz, 1H), 5.03 – 4.58 (m, 3H), 4.45 (t, J = 15.4 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 3.77 – 3.37 (m, 1H), 3.32 – 2.96 (m, 2H), 1.47 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 1.00 (d, J = 9.0 Hz, 9H).

实施例 21



EVO29788



第 1 步：

反应瓶中加入化合物 EVO29788A0 (3.0 g, 13.02 mmol)，EVO29788B0 (1.9 g, 15.62 mmol)，Xantphos (1.1 g, 1.95mmol)，$Pd_2(dba)_3$（893.9 mg，0.97 mmol），DIPEA（5.0 g，39.05 mmol），1，4-dioxane（30 mL）。氩气置换三次，然后加热至 90 °C 反应 3h。冷却至室温，硅藻土过滤，旋干得粗品，用快速硅胶柱色谱法（DCM/PE 0-50%）纯化得到 EVO29788A1（2.3 g，64.5%）。

第 2 步：

反应瓶中加入化合物 EVO29788A1 (2.3 g, 8.40 mmol)，EVO29788B1 (2.1 g, 10.08 mmol)，碳酸铯（5.4 g，16.8 mmol），DMF（20 mL）。氩气置换，然后加热至 60 °C 反应 2h。加水（20 ml）淬灭反应，水相乙酸乙酯（20 ml x 3）萃取，有机相饱和盐水（20 ml）洗涤，旋干得粗品，用快速硅胶柱色谱法（EA/PE 0-50%）纯化得到 EVO29788A2（1.7 g，51.9%）。

第 3 步：

化合物 EVO29788A2 (600 mg， 1.47 mmol)，加入到乙腈/水/醋酸（10 mL，200：5：2.5）中，冰浴降温，慢慢加入 SO2Cl2（794.1 mg，5.88 mmol），加毕，冰浴反应 2 小时。反应液浓缩得到 EVO29788A3（565 mg， 100%）。

第 4 步：

化合物 EVO29788A3 (565 mg， 1.47 mmol)，1-氨基-1-环丙基氰盐酸盐（348.7 mg，2.94 mmol），加入到吡啶（10 mL）中，室温反应过夜。反应液乙酸乙酯（50 ml），用 1N 盐酸溶液（10 ml x 3）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液旋干得到 EVO29788A4（518 mg， 81.9%）。

第 5 步：

化合物 EVO29788A4 (518.0 mg， 1.21 mmol)，Boc_2O（315.6 mg，1.45 mmol），TEA（365.8 mg，3.62 mmol），DMAP（14.7 mg，0.12 mmol）加入到乙腈（10 mL）中，室温反应 30 min。反应液浓缩除去溶剂，用快速硅胶柱色谱法（EA/PE 0-20%）纯化得到 EVO29788A5（310 mg，48.5%）。

第 6 步：

化合物 EVO29788A5 (190 mg, 0.35 mol)、EVO29788B2 (143.6 mg, 0.71 mmol)，Ruphos（133.8 mg，0.28 mmol），RuPhos Pd G3（119.9 mg，0.14 mmol）和碳酸铯(584 mg，1.79 mmol)加入到 1，4-二氧六环 (10 ml)中，氩气保护，95°C 搅拌 4h。往体系中加入水（10 mL），用乙酸乙酯（10 ml x 3）萃取，有机相减压浓缩得到粗品，柱层析纯化得到 EVO29788A6 (180 mg，72.3%)。

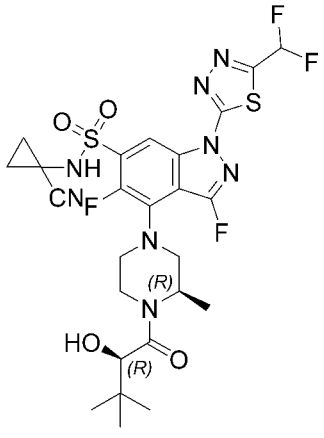
第 7 步：

化合物 EVO29788A6 (180 mg, 0.25 mmol)加入到 DCM (1 ml)中，再加入 TFA（2 mL），室温搅拌 2h。往体系中加入碳酸氢钠溶液调节 PH 至中性，用 DCM（10 ml x 2）萃取，无水硫酸钠干燥，旋干得 EVO29788A7（124 mg，96.8%）。

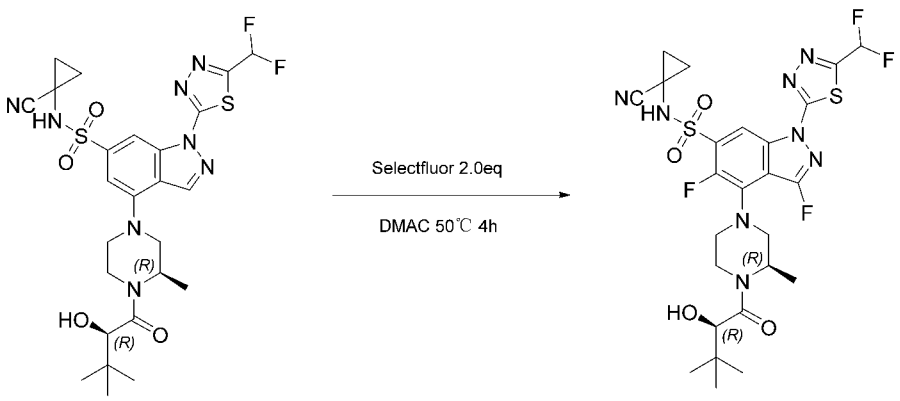
第 8 步：

化合物 EVO29788A7 (124 mg, 0.25 mmol)、EVO29788B3 (99.6 mg, 0.75 mmol)，PyBOP（392.2 mg，0.75 mmol）加入到 DMF (5 ml)中，再加入 DIPEA（194.8 mg，1.51 mmol），室温搅拌过夜。往体系中加入水（10 mL），用乙酸乙酯（10 ml x 2）萃取，有机相减压浓缩得到粗品，粗品液相色谱制备纯化得 EVO29788（51 mg，33.4%）LCMS: $[M+H]^+$ 608.45. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.14 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.21 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 53.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 5.27 – 4.70 (m, 2H), 4.55 – 4.04 (m, 2H), 3.68 – 3.46 (m, 3H), 3.26 – 2.71 (m, 2H), 1.58 – 1.29 (m, 7H), 0.99 (d, J = 4.9 Hz, 9H).

实施例 22



EVO29792



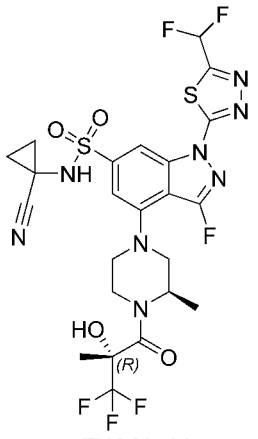
EVO29451 EVO29792

第 1 步：

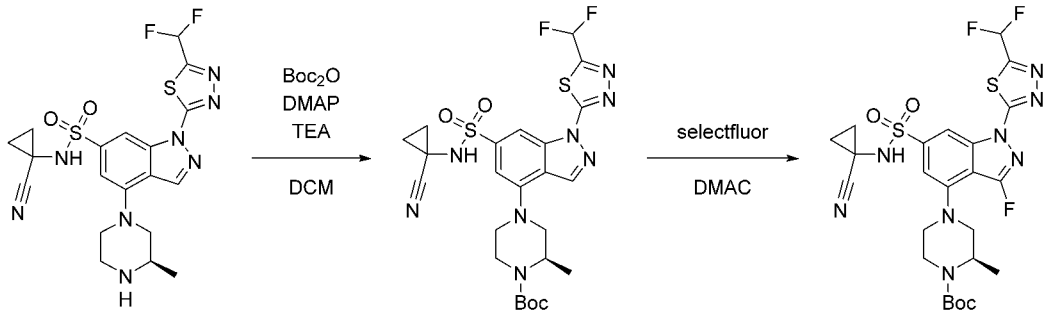
100ml 单口烧瓶，加入 EVO29451(500.0mg, 0.82mmol)， 20mL DMAC，加入 1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化双环[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸盐) (580.0mg, 1.64mmol)，50°C搅拌 4h。反应结束，加入水 60mL，乙酸乙酯 80mL 萃取 2 遍，合并有机相，饱和盐水洗 1 遍，无水硫酸钠干燥。过滤，减压浓缩，中压制备（PE：EA= 1:1），馏分蒸干得黄色油状物，通过高效液相色谱制备分离纯化得到黄色固体 EVO29792(45.0 mg, 收率 8.7%)。LCMS（ESI）m/z= 645.1 $[M+H]^+$。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (s, 1H), 7.63 (t, J = 53.1 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.43-4.19 (m, 1H), 4.15 – 3.99 (m, 1H), 3.84 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.77-3.62 (m, 2H), 3.36 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.57 – 1.46 (m, 3H),1.43 – 1.26 (m, 4H), 0.99 (s, 9H)。

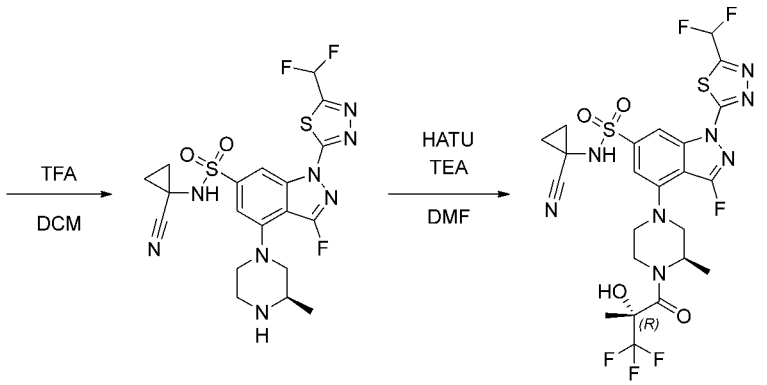
实施例 23



EVO29761



EVO29038M EVO29761A1 EVO29761A2



EVO29761A3 EVO29761

第 1 步：

将 EVO29038M（500.0 mg, 1.01 mmol）溶于 DCM（10 mL），加入 DMAP（12.4 mg, 101.10 μmol），TEA（133.0 mg, 1.31 mmol），Boc_2O（264.8 mg, 1.21 mmol），室温反应 2 小时，加水，DCM 萃取 2 遍，合并有机相，饱和盐水洗 1 遍，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，中压制备（PE：EA=2：1），馏分蒸干得黄色固体 EVO29761A1（601.0 mg, 收率 99%）。LCMS（ESI）m/z=595.1 $[M+H]^+$。

第 2 步：

将 EVO29761A1 (300.0 mg, 504.49 μmol)溶于 DMAC (4 mL)，加入 selectfluor (357.4 mg, 1.01 mmol)，氩气保护，60 摄氏度反应 6 小时。加水、乙酸乙酯萃取 2 遍，合并有机相，饱和盐水洗 1 遍，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，中压制备(PE:EA 1:1)，馏分蒸干得黄色油状物 EVO29761A2 （168.0 mg，收率 54%）。LCMS（ESI）m/z=513.1 $[M+H-Boc]^+$。

第 3 步：

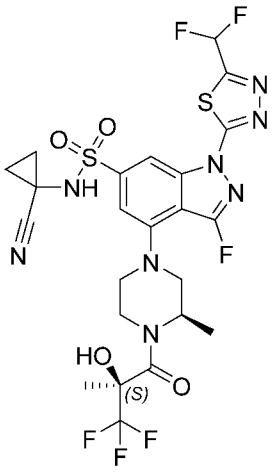
将 EVO29761A2 (168.0 mg, 274.22 μmol)溶于 DCM（1mL），加入 TFA（1.5 g, 13.07 mmol），室温反应 2 小时，加入饱和碳酸氢钠水溶液中和反应液，乙酸乙酯萃取 2 遍，合并有机相，饱和盐水洗 1 遍，无水硫酸钠干燥，过滤减压浓缩得黄色油状物 EVO29761A3（118.0 mg，收率 84%）。

第 4 步：

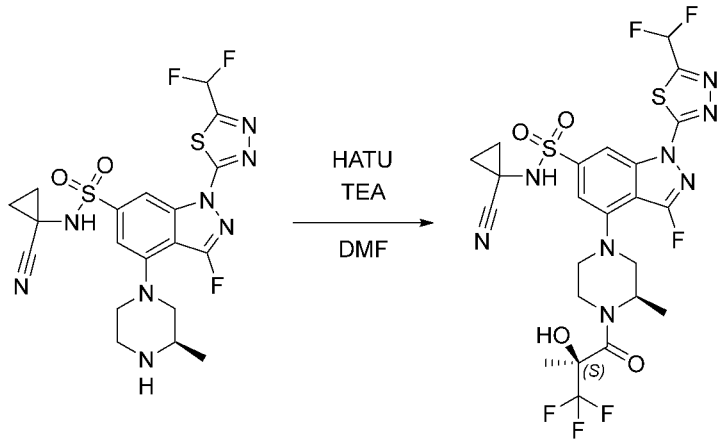
将 (*S*)-2-三氟甲基-2-羟基丙酸（36.4 mg, 230.23 μmol），EVO29761A3（118.0 mg, 230.23 μmol）溶于 DMF（5 mL），加入 TEA（35.0 mg, 345.34 μmol），HATU（113.8 mg, 299.30 μmol）,室温反应 3 小时，加水，乙酸乙酯萃取 2 遍，合并有机相，饱和盐水洗 1 遍，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，中压制备（PE：EA 1：1），馏分蒸干得褐色液体 50.0 mg，通过高效液相色谱制备分离纯化得到黄色

固体 EVO29761 (9.4 mg, 收率 6%)。LCMS（ESI）m/z=653.3 [M+H]$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.66 (s, 1H), 8.97 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 53.0 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.15 – 4.74 (m, 1H), 4.74 – 4.24 (m, 1H), 3.69 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.63 – 3.36 (m, 3H), 3.26 (s, 1H), 1.66 – 1.26 (m, 10H)。

实施例 24



EVO29762

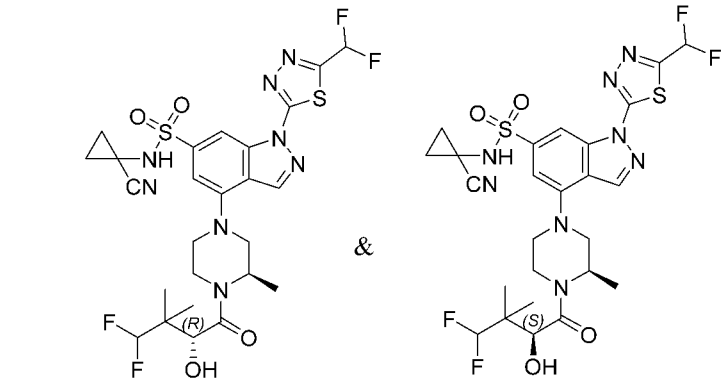


EVO29761A3 **EVO29762**

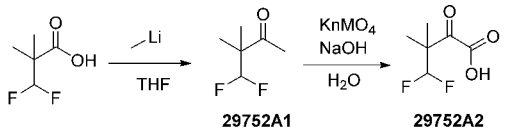
第 1 步：

将 (*R*)-2-三氟甲基-2-羟基丙酸（82.7 mg, 522.90 μmol），EVO29761A3（134.0 mg, 261.45 μmol）溶于 DMF（5 mL），加入 TEA（79.4 mg, 784.34 μmol），HATU（218.7 mg, 575.18 μmol）,室温反应 3 小时，加水，乙酸乙酯萃取 2 遍，合并有机相，饱和盐水洗 1 遍，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，中压制备（PE：EA 1：1），馏分蒸干得褐色液体 47.0 mg，通过高效液相色谱制备分离纯化得到黄色固体 EVO29762 (16.3 mg, 收率 6%)。LCMS（ESI）m/z=653.3 [M+H]$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.61 (t, J = 53.0 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.26 – 4.75 (m, 1H), 4.74 – 4.30 (m, 1H), 3.69 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.47 – 3.35 (m, 2H), 3.19 (s, 1H), 1.65 – 1.27 (m, 10H)。

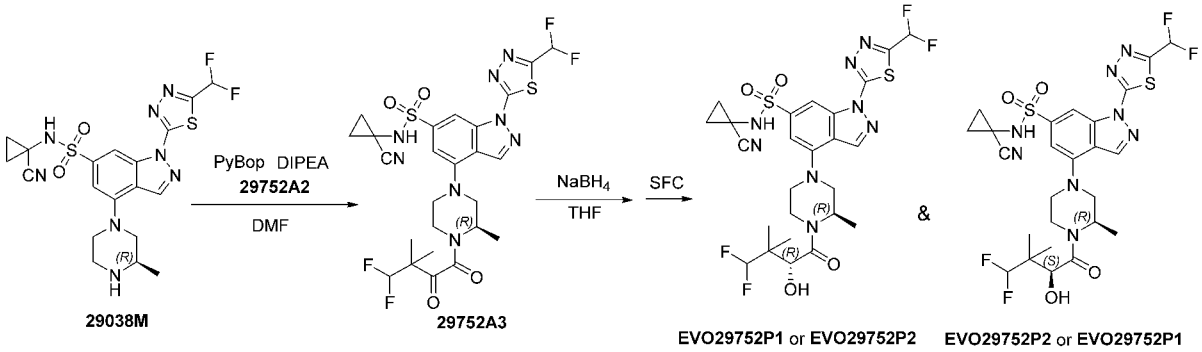
实施例 25



EVO29752P1 or EVO29752P2 EVO29752P2 or EVO29752P1



29752A1 29752A2



29038M 29752A3 EVO29752P1 or EVO29752P2 EVO29752P2 or EVO29752P1

第 1 步：

-78 摄氏度，氩气保护下，向化合物 3,3-二氟-2,2-二甲基丙酸羟(0.8 g, 5.83mmol)，的无水四氢呋喃(20ml)溶液中，加入甲基锂(2.5M in Diethoxymethane)(4.9 ml, 12.25mmol)，加毕，自然恢复室温搅拌 10h。向反应液中加入 1M HCl 溶液(20ml)，乙酸乙酯萃取，有机相经过浓缩出去溶剂，得到淡黄色油状物 29752A1(0.33 g，收率 41.9%)(crude)。

第 2 步：

冰浴下，向化合物 29752A1 (0.33 g, 2.42mmol))的水(10ml)溶液中，加入氢氧化钠(0.19g, 4.85mmol)，缓慢加入高锰酸钾 (0.69g, 4.36mmol)，室温搅拌 7h。向反应液中加入乙醇(3ml)，乙酸乙酯反萃，水相用 1M HCl 调节 Ph=2，乙酸乙酯萃取，有机相经过浓缩出去溶剂，得到无色油状物 29752A2(0.29 g，收率 72.1%)。LCMS (ESI) m/z=165.1 $[M-1]^-$。

第 3 步：

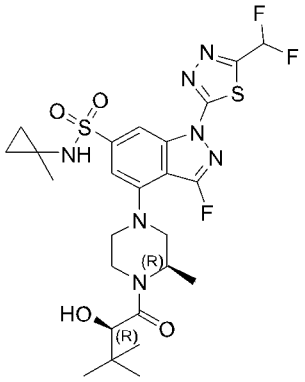
冰浴下，向化合物 29752A2 (0.29 g, 1.75mmol))的 DMF(5ml)溶液中，加入 DIPEA (0. 45g, 3.51mml)，PyBop(1.37g, 2.63mmol)搅拌 0.5h，向反应液中加入 29038M(0.79g, 1.59mmol)，室温搅拌 4h。反应液浓缩除去溶剂，剩余物通过硅胶柱色谱(乙酸乙酯/石油醚）分离纯化得到淡黄色固体 29752A3(0.32g，收率 32.0%)。LCMS (ESI) m/z=643.17 $[M+H]^+$。

第 4 步：

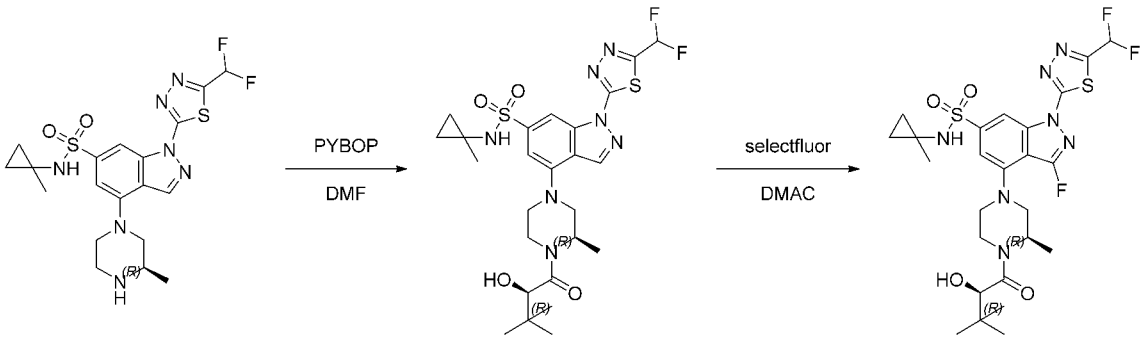
冰浴下，向化合物 29752A3(0.32 g, 0.49 mmol)的四氢呋喃(5mL)溶液中加入 $NaBH_4$ (22 mg, 0.59 mmol)，室温搅拌 1h，向反应液中加入水，乙酸乙酯萃取，有机相浓缩除去溶剂，剩余物通过硅胶柱色谱(乙酸乙酯/石油醚）分离纯化以及 SFC 拆分(仪器: WATERS 150　制备型 SFC(SFC-26)，色谱柱：ChiralPak IG, 250×30mm I.D., 10μm，流动相：A 相为 CO_2，B 相为乙醇(0.1%NH_3H_2O)，梯度：B 40%；流速：150 mL /min，背压：100 bar),得到 EVO29752P1(66mg, 收率 20.6%, RT=1.342min) LCMS (ESI) m/z=645.17 $[M+H]^+$，^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (s, 1H), 8.86 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 53.1 Hz, 1H), 7.21 – 7.09 (m, 1H), 6.21 – 5.50 (m, 2H), 4.69 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.26 – 4.12 (m, 1H), 3.85 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.73 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 3.39 – 3.33 (m, 1H), 3.25 – 3.00 (m, 1H), 1.49 – 1.41 (m, 3H), 1.32 (q, J = 3.4, 2.6 Hz, 4H), 1.12 – 0.98 (m, 6H).

EVO29752P2 (137mg，收率 42.8%, RT=1.819min) LCMS (ESI) m/z=645.17 $[M+H]^+$，^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (s, 1H), 8.88 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 53.1 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 5.97 (t, J = 57.3 Hz, 1H), 5.34 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 4.83 – 4.07 (m, 3H), 3.87 (t, J = 14.7 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.44 – 3.33 (m, 1H), 3.14 (dt, J = 77.5, 11.0 Hz, 1H), 1.44 (p, J = 5.5, 4.9 Hz, 3H), 1.31 (td, J = 7.5, 6.7, 4.7 Hz, 4H), 1.01 (d, J = 23.8 Hz, 6H).

实施例 26



EVO29798



EVO29798A1 **EVO29798A2** **EVO29798**

第 1 步：

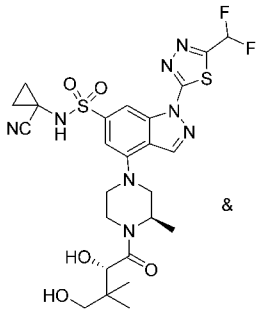
将(*R*)-2-羟基-3,3-二甲基丁酸(82.0 mg, 620.40 μM)溶于 5 mL DMF，加入 PyBOP(322.8 mg, 620.40 μM)，DIPEA(156.9 mg, 1.55 mM)，室温搅拌 10 分钟，加入 **EVO29798A1**(250.0 mg, 517.00 μM)，室温

反应 17 小时。加入水，乙酸乙酯萃取 2 遍，合并有机相，饱和盐水洗 1 遍，无水硫酸钠干燥。过滤，减压浓缩，中压制备（PE:EA 1:1），馏分蒸干得黄色固体(130.0 mg, 收率 42%)。LCMS（ESI）m/z= 598.1 $[M+H]^+$。

第 2 步：

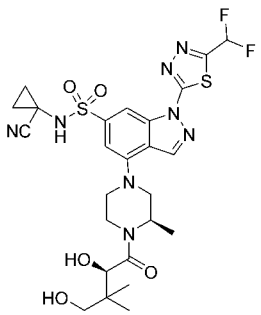
将 **EVO29798A2**(130.0 mg, 217.50 μmol)溶于 DMAC (4 mL)，加入 selectfluor (123.3 mg, 348.00 μmol)，氩气保护，60 摄氏度反应 6 小时。加水析出固体，抽滤得黄色固体 140.0 mg。通过高效液相色谱制备分离纯化得到黄色固体 **EVO29798** (24.4 mg, 收率 18%)。LCMS（ESI）m/z=616.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.53 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 53.1 Hz, 1H), 5.18 – 4.77 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.54 – 4.18 (m, 1H), 4.16 – 3.98 (m, 1H), 3.72 – 3.35 (m, 3H), 3.29 – 3.10 (m, 1H), 1.45 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.15 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.76 – 0.62 (m, 2H), 0.51 – 0.39 (m, 2H)。

实施例 27

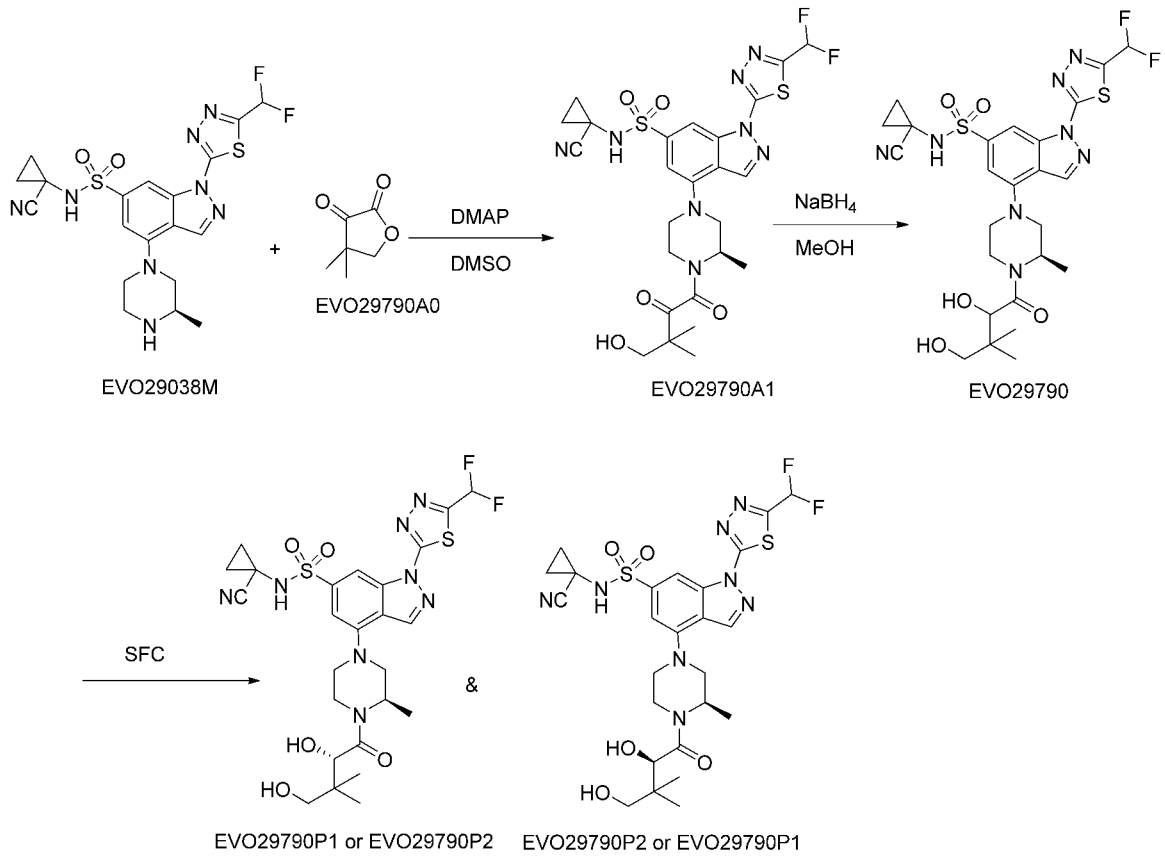


EVO29790P1 or EVO29790P2

&



EVO29790P2 or EVO29790P1



第 1 步：

将 EVO29038M(670mg, 1.35mmol)， EVO29790A0(433.96mg ,3.39mmol)， DMAP(49.65mg, 0.406mmol)的 DMSO(10mL)溶液，在 110℃下过夜反应；降温至室温，向反应液中加入水，乙酸乙酯萃取，有机相浓缩除去溶剂，剩余物通过硅胶柱色谱(乙酸乙酯/石油醚）纯化，得到 EVO29790A1 产品(300mg, 收率 35.56%); LCMS (ESI) m/z=623.22 $[M+H]^+$。

第 2 步：

向化合物 EVO29790A1 (300.00 mg，0.482 mmol)的甲醇(10 mL)中缓慢加入硼氢化钠 (36.45 mg，0.964 mmol)并在常温下反应 1 小时。向反应液中加入饱和氯化铵水(20 mL)，用乙酸乙酯(50 mL)萃取，将有机相分别用水(20 mL x 2)和饱和食盐水(20 mL)洗一遍，用无水硫酸钠干燥，在真空下旋干，反应粗品用硅胶柱色谱(石油醚：乙酸乙酯=2:1-1:2)纯化得到产品 EVO29790 (180.00 mg，收率 59.81%)。LCMS(ESI)m/z=625.41$[M+H]^+$。

第 3 步：

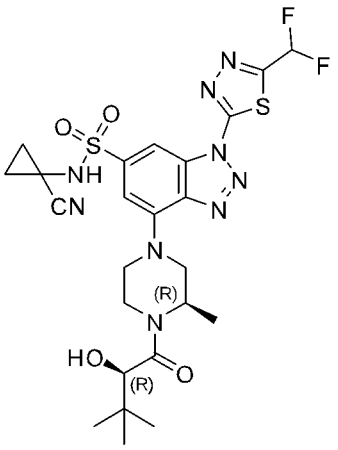
将化合物 EVO29790 (180.00 mg)经超临界流体色谱（SFC）拆分（色谱柱：ChiralCel OX, 250×30mm I.D., 10μm；流动相：A 相为 CO_2，B 相为乙醇 (0.1%NH_3H_2O)，梯度：B 35%；流速：150 mL /min，背压：100 bar，柱温：38℃，波长：220nm，循环时间：~5min，进样体积：2.00 mL）得到 EVO29790P1 (65.30 mg，保留时间 1.712 minutes)和 EVO29790P2 (35.42 mg, 保留时间 2.722 minutes)。LCMS(ESI)m/z=625.2$[M+H]^+$。

EVO29790P1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.33 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.50 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.63

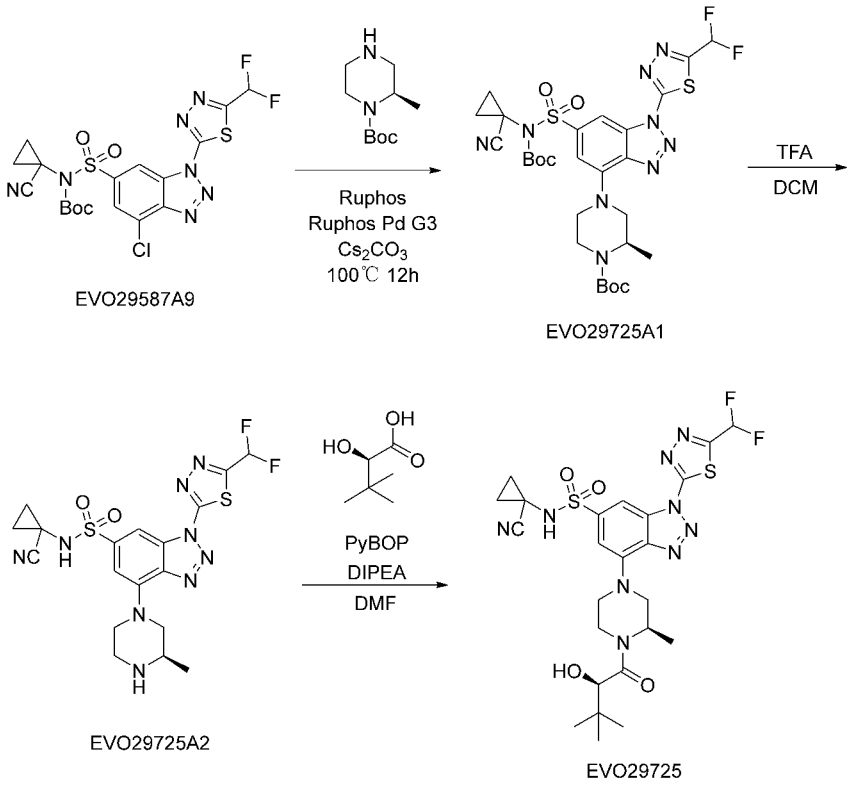
(t, J = 52 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.85 – 4.74 (m, 1H), 4.69 – 4.43 (m, 2H), 4.36 – 4.11 (m, 1H), 3.94 – 3.74 (m, 3H), 3.32-3.02 (m, 2H), 1.49-1.40 (m, 3H), 1.37-1.31 (m, 4H), 0.90 – 0.88 (m, 6H)。

EVO29790P2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.36 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.63 (t, J = 52 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.82 (d, J = 4Hz, 1H), 4.75-4.66 (m, 2H), 4.41 – 4.23 (m, 3H), 3.89-3.86 (m, 1H), 3.80-3.63 (m, 2H), 3.25 – 3.17 (m, 2H), 1.49 – 1.46 (m, 3H), 1.35-1.30 (m, 5H), 0.91-0.89 (m, 6H)。

实施例 28



EVO29725



第 1 步

向化合物 EVO29587A9 (500.00 mg, 0.94 mmol)的 1,4-二氧六环(50 mL)溶液中加入(R)-1-N-Boc-2-甲基哌嗪 (282.38 mg, 0.41 mmol)，2-二环已基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (175.44 mg, 0.38 mmol)，甲磺酸(2-二环已基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (157.23 mg, 0.19

mmol)，碳酸铯(1.53 g, 4.70 mmol)。氩气保护下，在 100 摄氏度下搅拌 12 小时，冷却至室温，过滤收集滤液，滤液旋蒸除去溶剂，剩余物通过硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=1：1)分离纯化得黄色固体 EVO29725A1。(0.52 g，收率 79.67%)。LCMS (ESI) m/z=696.2[M+H]$^+$。

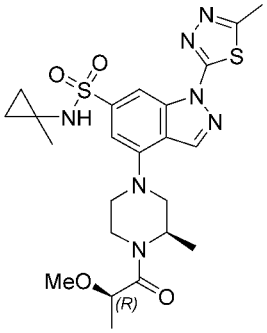
第 2 步：

室温下，向化合物 EVO29725A1 (0.52 g, 0.75 mmol) 的二氯甲烷溶液（3 mL）中加入三氟乙酸 (6 mL)，反应液在 25 摄氏度下搅拌 2 小时。反应结束后，加入饱和碳酸氢钠至反应液 pH 为 8，用乙酸乙酯(20 mL*2)萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，旋蒸除去溶剂得到褐色固体 EVO29725A2 (0.37 g，收率 95.67%)。

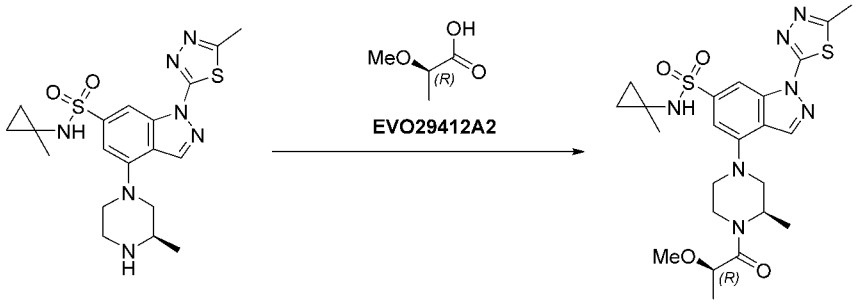
第 3 步：

室温下，向化合物 EVO29725A2 (0.10 g, 0.20 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺溶液（5 mL）中依次加入(R)-2-羟基-3,3-二甲基丁酸 (32.00 mg, 0.24 mmol)，N,N-二异丙基乙胺(64.35 mg, 0.60 mmol)，1H-苯并三唑-1-基氧三吡咯烷基六氟磷酸盐 (130.00 mg, 0.24 mmol)。反应液在 25 摄氏度下搅拌 16 小时。反应结束后，加水(20 mL)猝灭，乙酸乙酯(20 mL*2)萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，旋蒸除去溶剂，剩余物通过高效液相色谱制备分离纯化得到亮黄色固体 EVO29725(84.00 mg，收率 64.89%) 纯度为 98.90%。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.21 (dd, J = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 11.9, 1.5 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.47 (dd, *J* = 80.3, 11.9 Hz, 3H), 4.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 12.5, 3.6 Hz, 1H), 3.41 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.21 (q, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.52 – 1.45 (m, 2H), 1.42 – 1.31 (m, 3H), 1.25 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 0.99 (d, *J* = 4.2 Hz, 9H)。

实施例 29



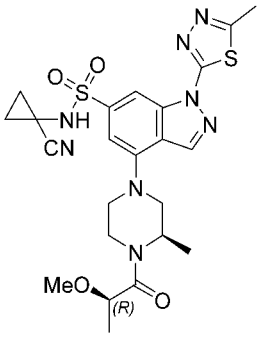
EVO29412



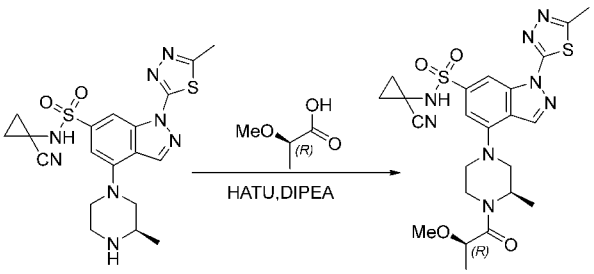
EVO29412A1 EVO29412A2 EVO29412

将化合物 EVO29412A1 (100 mg , 0.23mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(3mL)中，加入 EVO29412A2 (36mg , 0.34mmol)，2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(129mg, 0.34mmol)，*N,N*-二异丙基乙胺(149mg, 1.15mmol)，在室温下反应 2 小时。反应液加入水(50 mL)，乙酸乙酯(30 mL*2)萃取，合并有机相，用饱和食盐水(50 mL)洗一次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，剩余物通过硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=1：3)分离纯化得到 EVO29412(55.1 mg，收率 43.08%)。LCMS (ESI) m/z=534.1 $[M+H]^+$ 。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.72 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.22 (t, *J* = 59.8 Hz, 2H), 3.80 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.30 – 3.21 (m, 4H), 3.17 – 2.87 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.45 (s, 1H), 1.28 (t, *J* = 10.6 Hz, 5H), 1.07 (s, 3H), 0.72 – 0.58 (m, 2H), 0.46 – 0.33 (m, 2H)。

实施例 30



EVO29411

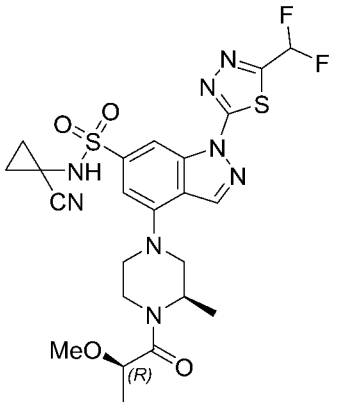


EVO29411A1 EVO29411

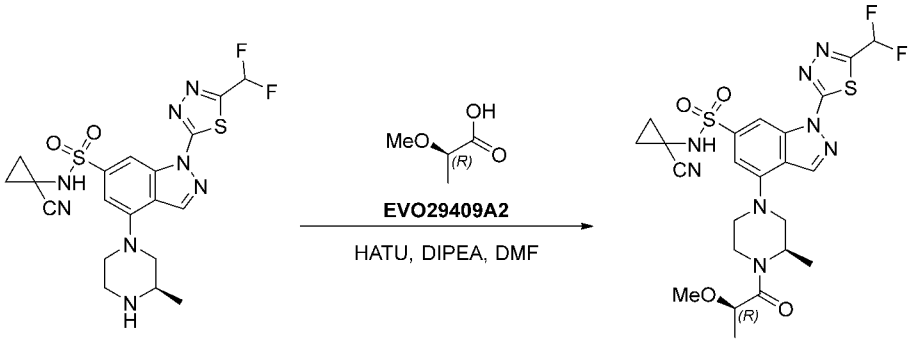
第 1 步

室温下，向化合物 EVO29411A1(100 mg，0.22 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)溶液中加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(125 mg，0.33 mmol)，*N,N*-二异丙基乙胺(140 mg，1.09 mmol)， 2-甲氧基丙酸(50 mg, 0.44 mmol)，反应液在 25 摄氏度下搅拌 1 小时。反应液加入水(30 mL)，用乙酸乙酯(30 mL*3)萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，剩余物通过硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=1：2)分离纯化得到淡黄色固体 EVO29411(60 mg，收率 50.80%)。LCMS (ESI) m/z=545.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.31 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.40 (dd, *J* = 188.4, 62.5 Hz, 3H), 3.84 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.28 – 2.90 (m, 6H), 2.76 (s, 3H), 1.49 – 1.36 (m, 3H), 1.34 – 1.24 (m, 7H)。

实施例 31



EVO29409

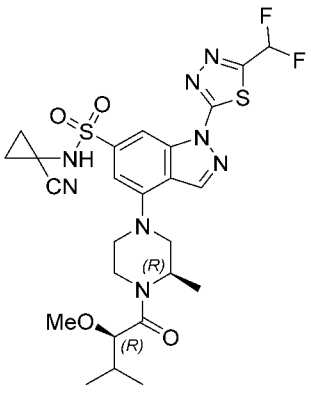


EVO29409A1 EVO29409

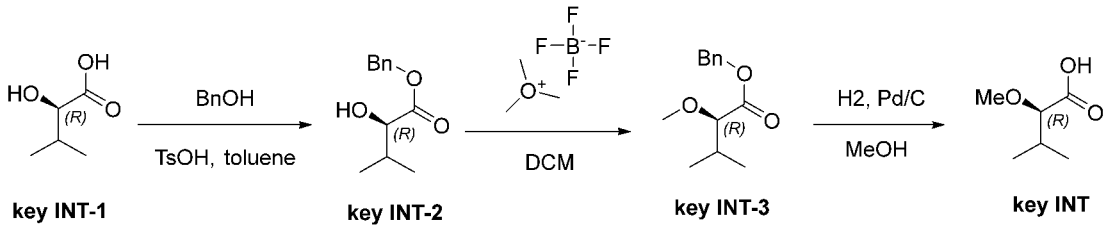
第 1 步：

将化合物 EVO29409A1 (100 mg, 0.20 mmol) 、EVO29409A2 (31.5 mg，0.30 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸酯(115.3 mg，0.30 mmol)和 *N*,*N*-二异丙基乙胺(78.7 mg，0.61 mmol)溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(5 mL)中，反应液在室温下反应 2 小时。向反应液中加入水(20 mL)，用乙酸乙酯(20 mL)萃取，将有机相分别用水(20 mL*2)和饱和食盐水(20 mL)洗涤，用无水硫酸钠干燥，在真空下旋干，粗品用硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=1：1)纯化得到 EVO29409(63.3 mg，收率 54.50%)。LCMS (ESI) m/z=581.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.32 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.60 (t, *J* = 53.1 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.63 (d, *J* = 43.0 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 83.2 Hz, 2H), 3.80 (dd, *J* = 51.6, 12.0 Hz, 2H), 3.29 – 2.94 (m, 5H), 1.49 – 1.19 (m, 11H)。

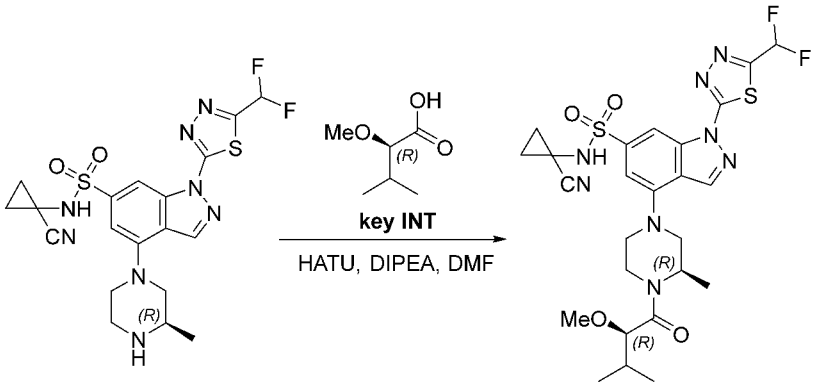
实施例 32



EVO29418



key INT-1 key INT-2 key INT-3 key INT



EVO29418-1 EVO29418

第 1 步：

将化合物 key INT-1 （2.0 g，16.9 mmol）、苄醇（5 ml）和对甲苯磺酸一水合物（321.5 mg，1.69 mmol）溶于甲苯（20 ml）溶液中，反应液在 115 摄氏度下回流反应 16 小时。将反应液冷却至室温，减压浓缩，剩余物通过硅胶柱色谱(石油醚：乙酸乙酯=20：1)纯化得到无色油状 key INT-2 (2.7 g，收率 7.1%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.54 – 7.20 (m, 5H), 5.33 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 5.23 – 5.03 (m, 2H), 3.85 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 2.01 – 1.84 (m, 1H), 0.83 (dd, *J* = 21.1, 6.8 Hz, 6H)。

第 2 步：

将化合物 key INT-2 （2.7 g，13.0 mmol）和 1,8-双二甲氨基萘（5.6 g , 25.9 mmol）溶于二氯甲烷（100 ml）溶液中并加入三甲基氧鎓四氟硼酸（3.8 g，25.9 mmol），反应液在室温下反应 16 小时。将反应液过滤，用二氯甲烷（50 ml*2）冲洗，减压浓缩，剩余物通过硅胶柱色谱(石油醚：乙酸乙酯=20：1)纯化得到无色油状 key INT-3 (2.7 g，收率 93.4%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.48 – 7.23 (m, 5H), 5.17 (q, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.62 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.06 – 1.86 (m, 1H), 0.85 (dd, *J* = 15.1, 6.9 Hz, 6H)。

第 3 步：

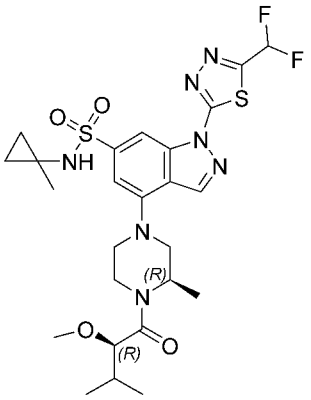
向化合物 key INT-3（2.7 g，12.1 mmol）的甲醇（50 ml）中加入钯碳（2.0 g），将反应液用氢气置换三次并在室温下反应 2 小时。将反应液直接过滤，用甲醇（50 ml）洗两遍，减压浓缩得到粗品 key INT（1.54 g， 收率 96.3%）直接用于下一步。

第 4 步：

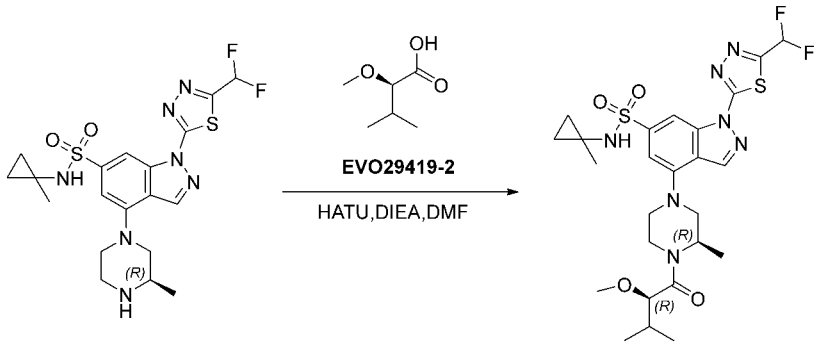
将向化合物 EVO29418-1 (150 mg, 0.30 mmol) 、key INT (60.2 mg，0.45 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸酯(172.9 mg，0.45 mmol)和 *N*,*N*-二异丙基乙胺(117.4 mg，0.91 mmol)溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(5 ml)中，反应液在室温下反应 2 小时。相反应液中加入水(20 ml)，用乙酸乙

酯(20 ml)萃取，将有机相分别用水(20 ml*2)和饱和食盐水(20 ml)洗一遍，用无水硫酸钠干燥，在真空下旋干，反应粗品用硅胶柱色谱(石油醚：乙酸乙酯=1：1)纯化得到黄色固体 EVO29418(91.5 mg，收率 50.1%)。LCMS(ESI)m/z=609.1[M+H]$^+$。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.32 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.60 (t, *J* = 53.1 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.35 (dd, *J* = 73.9, 13.0 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.72 (t, *J* = 13.4 Hz, 2H), 3.34 – 3.10 (m, 6H), 1.96 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.44 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.32 (d, *J* = 3.2 Hz, 4H), 0.91 (dd, *J* = 40.1, 6.5 Hz, 6H)。

实施例 33



EVO29419

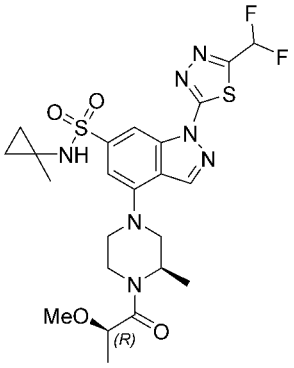


EVO29419-1 EVO29419

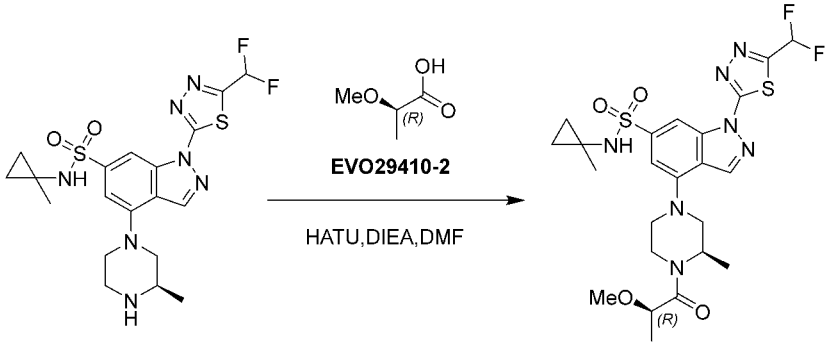
第 1 步:

室温下，向化合物 EVO29419-1(80 mg，0.16 mmol)的 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(2ml)溶液中加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸酯(70 mg， 0.25 mmol)，*N*,*N*-二异丙基乙胺(64 mg，0.50 mmol)，EVO29419-2(26 mg，0.20 mmol)，反应液在 25 摄氏度下搅拌 2 小时。反应液旋干除去溶剂，加入水(20ml)，用乙酸乙酯(3*20ml)分液萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，通过硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=2：1)分离纯化得到黄色固体 EVO29419(34.7 mg，收率 36%)。LCMS(ESI)m/z=598.7 [M+H]$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.81 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.60 (t, *J* = 53.1 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.35 (dd, *J* = 72.3, 13.1 Hz, 1H), 3.88 – 3.59 (m, 4H), 3.29 – 2.95 (m, 5H), 1.98 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.43 (s, 1H), 1.32 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.08 (s, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.66 (s, 2H), 0.40 (s, 2H)。

实施例 34



EVO29410

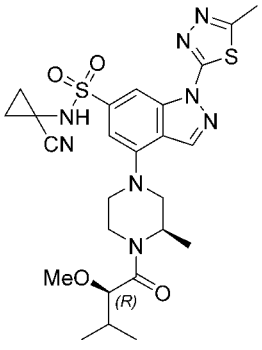


EVO29410-1 EVO29410

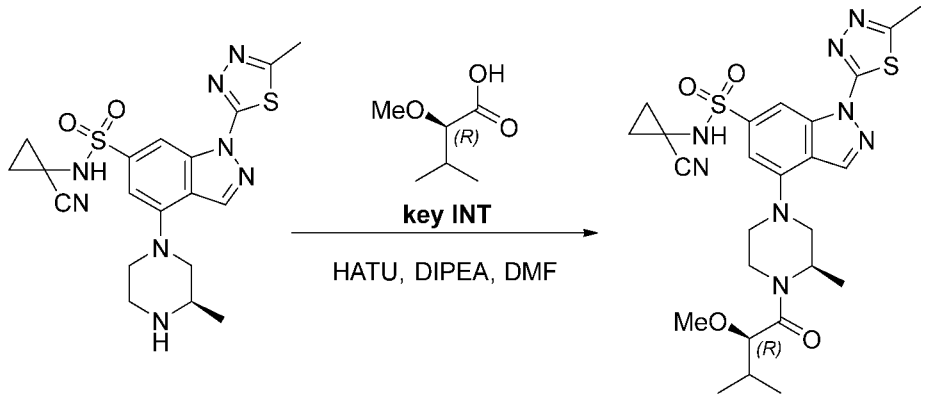
第 1 步：

将化合物 EVO29410-1(100.0 mg, 0.20 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)中，加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(115.0 mg, 0.30 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(130.0 mg, 0.60 mmol)，再加入 EVO29410-2(35.0 mg, 0.20 mmol)，常温下搅拌反应 2 小时。加入水(30 mL)，用乙酸乙酯(20 mL*2)萃取，合并有机相，用饱和食盐水(20 mL)洗涤后，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，剩余物柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯 1：1)分离纯化得化合物 EVO29410 (5 mg，收率 4%)，LCMS（ESI）m/z=570 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.61 (t, J = 53.0 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.64 (d, J = 42.6 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 82.9 Hz, 2H), 3.78 (dd, J = 46.2, 5H), 3.26 (s, 3H), 1.45 (s, 6H), 1.09 (s, 3H), 0.67 (s, 2H), 0.42 (s, 2H)。

实施例 35



EVO29420

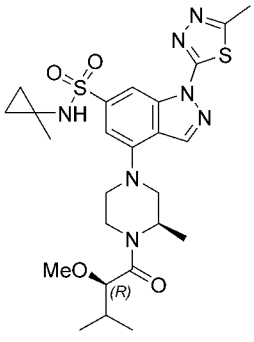


EVO29420-1 EVO29420

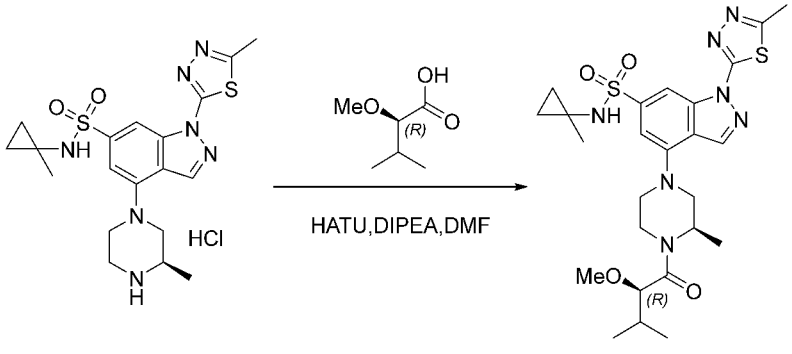
第 1 步：

将化合物 EVO29420-1 (100.0 mg, 0.22 mmol) ，key INT (43.2 mg，0.33 mmol)，2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸酯(124.3 mg，0.33 mmol)和 *N*,*N*-二异丙基乙胺(84.4 mg，0.65 mmol)溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(5 mL)中，反应液在室温下反应 2 小时。反应液中加入水(20 mL)，用乙酸乙酯(20 mL)萃取，将有机相分别用水(20 mL*2)和饱和食盐水(20 mL)洗一遍，用无水硫酸钠干燥，在真空下旋干，反应粗品用硅胶柱色谱(石油醚：乙酸乙酯=1：1)纯化得到黄色固体 EVO29420 (35 mg，收率 28%)。LCMS(ESI)m/z=573.1[M+H]$^+$。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.36 (dd, *J* = 73.5, 12.8 Hz, 1H), 3.90 – 3.66 (m, 3H), 3.27 (s, 6H), 2.75 (s, 3H), 1.96 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 1.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 1.33 (d, *J* = 7.4 Hz, 4H), 0.91 (dd, *J* = 39.9, 6.5 Hz, 6H)。

实施例 36



EVO29421

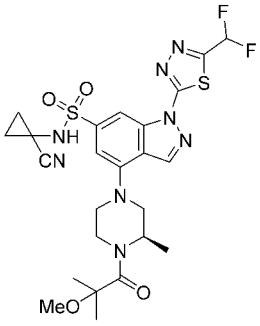


EVO29421A1 EVO29421

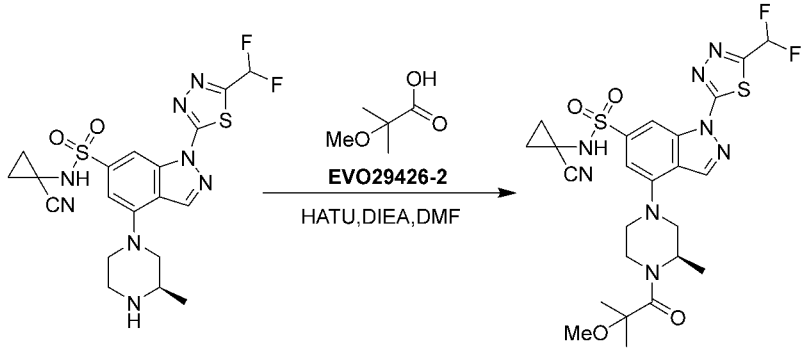
第 1 步：

向溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL)的 EVO29421A1 (100.0 mg, 0.22 mmol), (*S*)-2-甲氧基-3-甲基丁酸 (40.0 mg, 0.30 mmol), 二异丙基乙胺 (173.4 mg, 1.34 mmol), 分批加入 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N′,N′*-四甲基脲六氟磷酸酯 (114.0 mg, 0.30 mmol), 反应在室温搅拌 1.5 小时, 加入水(70 mL), 用乙酸乙酯 (2 x 50 mL)萃取,合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，剩余物通过硅胶柱色谱(二氯甲烷:甲醇=100/1)分离纯化得黄色油状物 EVO29421 (20 mg, 收率 16%)。 LCMS(ESI)m/z=562.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6)：δ 8.71 (s, 1H)，8.45 (s, 1H)，8.26 (s, 1H), 7.10 (s, 1H)，4.73 (s,1H)，4.52 – 4.19 (m, 1H)，3.89 – 3.57 (m, 4H)，3.27 (s, 3H)，3.11 (d, *J*=11.9 Hz, 1H), 2.75 (s，3H), 1.96 (dd, *J*=14.0, *J*=7.1 Hz, 1H), 1.44 (s, 1H), 1.31 (dd, *J*=21.6, 11.0 Hz, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.96 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.86 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 0.64 (d, *J*=11.8 Hz, 2H), 0.41 (d, *J*=5.8 Hz, 2H)。

实施例 37



EVO29426



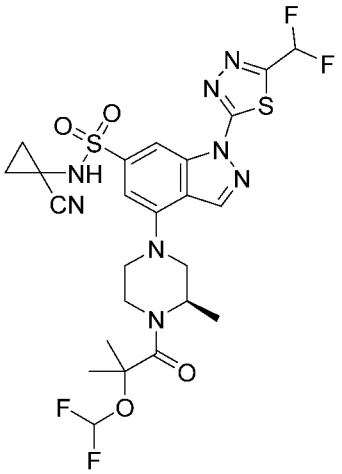
EVO29426-1 EVO29426

第 1 步：

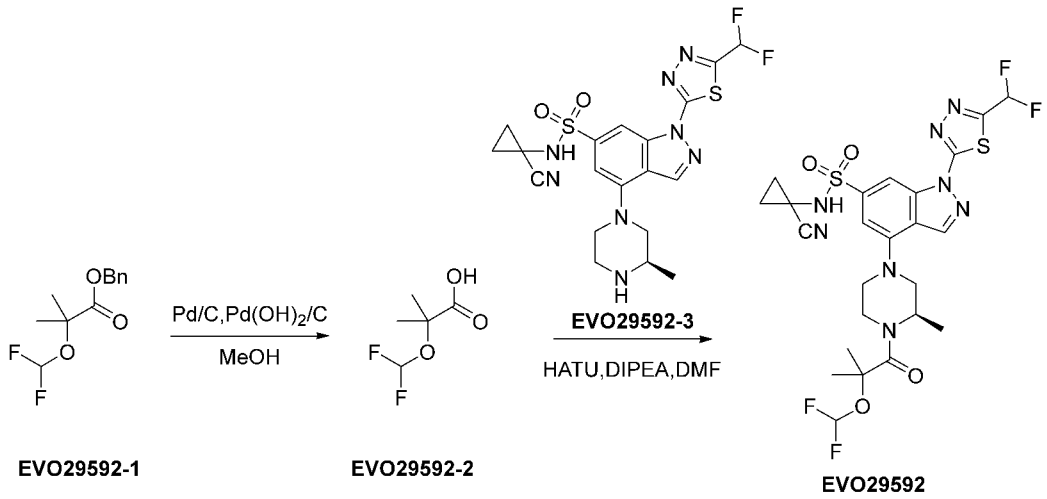
将化合物 EVO29426-1(100.0 mg, 0.20 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)中，加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N′,N′*-四甲基脲六氟磷酸酯(115.0 mg, 0.30 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(130.0 mg, 0.60 mmol)，再加入 EVO29426-2(30.0 mg, 0.20 mmol)，常温下搅拌反应 2 小时。加入水(30 mL)，用乙酸乙酯(20 mL*2)萃取，有机相用饱和食盐水(20 mL)洗涤后，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，剩余物通过柱层析(石油醚:乙酸乙酯=3：1)纯化分离得化合物 EVO29426 (11 mg，收率 9%)。 LCMS(ESI)m/z=595.1$[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.60 (t, *J* = 53.1

Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.76 – 4.63 (m, 1H), 4.01 – 3.60 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 1.53 – 1.25 (m, 13H)。

实施例 38



EVO29592



EVO29592-1 EVO29592-2 EVO29592

第 1 步：

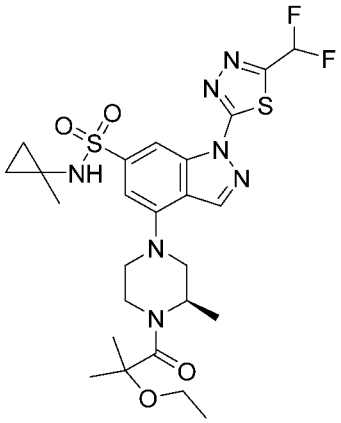
室温下，将化合物 EVO29592-1 (460.0 mg, 1.88 mmol) 溶解于甲醇 (8 mL)，加入钯-碳 (10%, 30.0 mg, 281.90 μmol)，氢氧化钯-碳 (10%, 30.0 mg, 213.62 μmol)，氢气球置换三次，室温反应过夜。反应完成后，将反应液通过硅藻土过滤，滤饼以甲醇 (10 mL) 洗涤两次，合并滤液，浓缩，得到白色固体 EVO29592-2 (280.0 mg, 收率 96.4%)。LCMS (ESI) m/z = 153.1 $[M-H]^-$。

第 2 步：

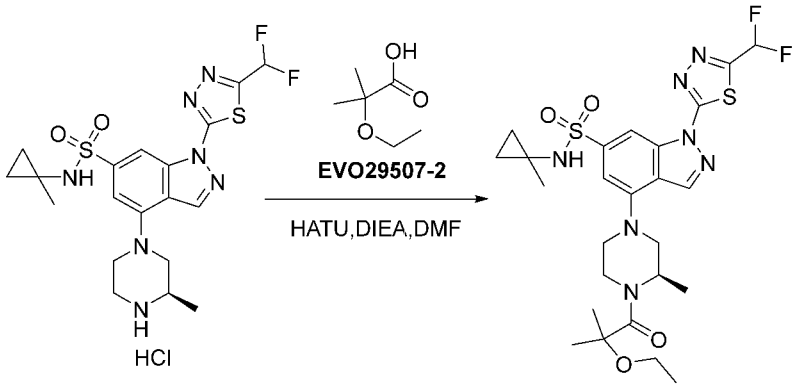
室温下，将化合物 EVO29592-2 (280.0 mg, 1.81 mmol) 和 EVO29592-3 (825.0 mg, 1.67 mmol) 溶解于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL)，加入 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (825.0 mg, 2.17 mmol)，*N,N*-二异丙基乙胺 (650.0 mg, 5.02 mmol)，室温反应 2 小时。将反应液加入水 (60 mL) 中淬灭反应，搅拌十分钟，固体析出，过滤，滤饼用水 (15 mL) 洗涤，干燥，再通过液相制备分离纯化得到黄色固体 EVO29592 (650.0 mg, 收率 61.7%)。LCMS (ESI) m/z = 631.2 $[M+H]^+$；HPLC：99.6%；

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.34 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.61 (t, J = 53.0 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.82 (t, J = 74.2 Hz, 1H), 4.96 - 4.62 (m, 1H), 4.44 - 4.30 (m, 1H), 3.85 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.30 - 2.86 (m, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 6H), 1.50 - 1.39 (m, 3H), 1.39 - 1.26 (m, 4H)。

实施例 39



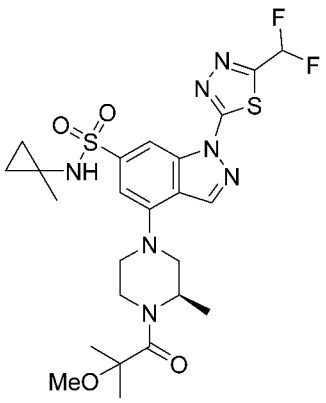
EVO29507



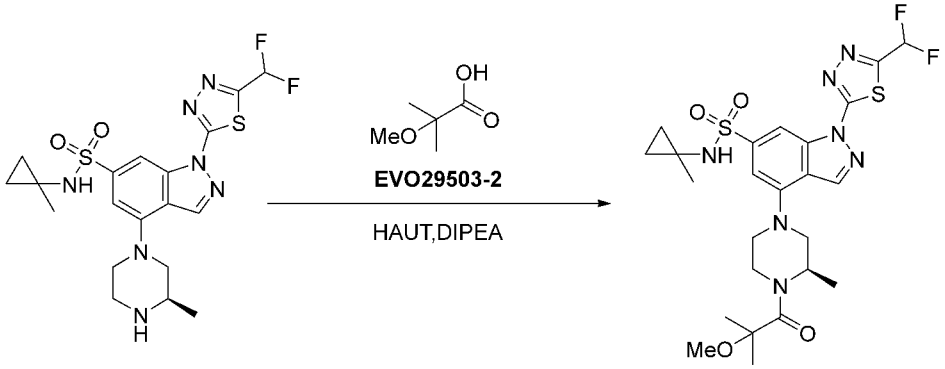
EVO29507-1 EVO29507

将向化合物 EVO29507-1(50 mg，0.10 mmol) 、EVO29507-2(17 mg，0.12 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸酯(59 mg，0.15 mmol)和 *N*,*N*-二异丙基乙胺(67 mg，0.52 mmol)溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(2 ml)中，反应液在室温下反应 2 小时。向反应液中加入水(20 ml)，用乙酸乙酯(3*20 ml)萃取，将有机相分别用水(20 ml*2)和饱和食盐水(20 ml)洗一遍，用无水硫酸钠干燥，在真空下旋干，反应粗品用硅胶柱色谱(石油醚:乙酸乙酯=1:1)纯化得到黄色固体 EVO29507(20 mg，收率 32.3%)。LCMS(ESI)m/z=598.7 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.84 (s, 1H), 8.45 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.60 (t, J = 53.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.36 – 4.37 (m, 2H), 3.93 – 3.66 (m, 3H), 3.50 – 3.34 (m, 2H), 3.18 (dd, J = 40.2, 30.5 Hz, 2H), 1.48 (s, 1H), 1.38 (d, J = 14.4 Hz, 6H), 1.30 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.08 (s, 3H), 0.66 (s, 2H), 0.41 (s, 2H)。

实施例 40



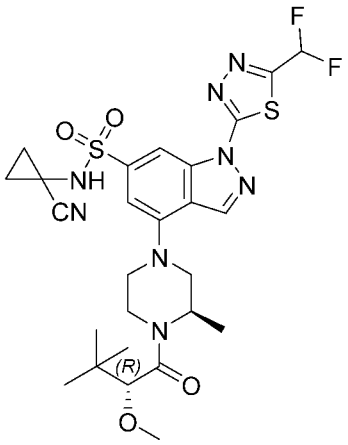
EVO29503



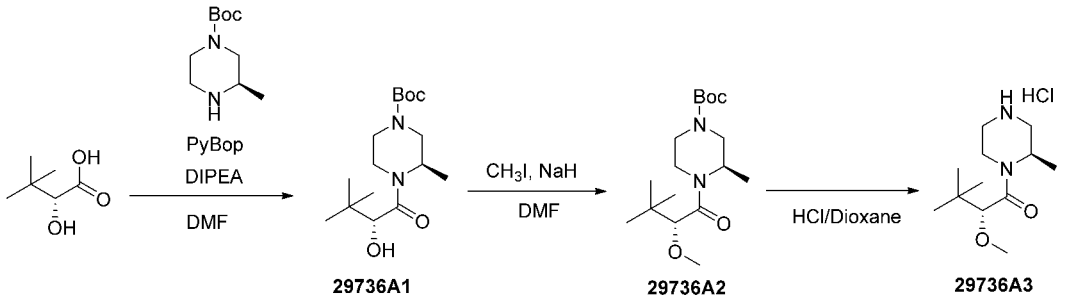
EVO29503-1 EVO29503

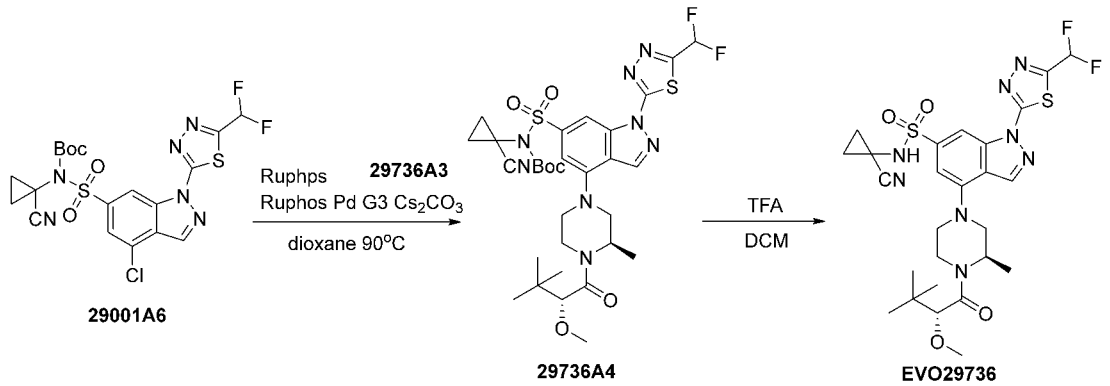
将向化合物 EVO29503-1 (100 mg, 0.21 mmol) 、EVO29503-2 (55.2 mg，0.42 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸酯(152.9 mg，0.42 mmol)和 *N*,*N*-二异丙基乙胺(117.4 mg，0.91 mmol)溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(5 ml)中，反应液在室温下反应 2 小时。相反应液中加入水(20 ml)，用乙酸乙酯(20 ml)萃取，将有机相分别用水(20 ml*2)和饱和食盐水(20 ml)洗一遍，用无水硫酸钠干燥，在真空下旋干，反应粗品用硅胶柱色谱(石油醚：乙酸乙酯=1：1)纯化得到黄色固体 EVO29503(55 mg，收率 45.8%)。LCMS(ESI)m/z=584.0 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.83 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.60 (t, *J* = 53.1 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.23 – 4.36 (m, 2H), 3.94 – 3.62 (m, 3H), 3.33 (s, 1H), 3.20 (d, *J* = 14.9 Hz, 4H), 1.47 (s, 1H), 1.37 (d, *J* = 12.5 Hz, 6H), 1.31 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.08 (s, 3H), 0.71 – 0.60 (m, 2H), 0.47 – 0.30 (m, 2H)。

实施例 41



EVO29736





第 1 步：

冰浴下，向化合物(*R*)-2-羟基-3,3-二甲基丁酸(0.20 g, 1.51mmol)，(*R*)-4-Boc-2-甲基哌嗪(0.33 g, 1.66 mmol)，DIPEA(0.31 mL, 1.81mmol)的 DMF(5 mL)溶液中，加入 PyBop(0.94 g, 1.81mmol)，室温搅拌 5 小时。向反应液中加入水，乙酸乙酯萃取，有机相经过浓缩除去溶剂，剩余物通过硅胶柱色谱(乙酸乙酯/石油醚）分离纯化得到白色固体 29736A1(0.40 g，收率 84.0%)。LCMS (ESI) m/z=259.4 $[M+H-56]^+$。

第 2 步：

冰浴下，向化合物 29736A1 (0.20 g, 0.64 mmol))的 DMF (2 mL)溶液中，加入 60% NaH (0.03 g, 0.76mmol)，搅拌 0.5 小时。向反应液中加碘甲烷(0.11 g, 0.76mmol)，室温搅拌 2 小时。向反应液中加入水，乙酸乙酯萃取，有机相经过浓缩除去溶剂，剩余物通过硅胶柱色谱(乙酸乙酯/石油醚）分离纯化得到白色固体 29736A2(0.20 g，收率 95.7%)。LCMS (ESI) m/z=274.4 $[M+H-56]^+$。

第 3 步：

室温下，向化合物 29736A2 (0.20 g, 0.64 mmol)的乙酸乙酯(0.5 mL)溶液中，加入氯化氢的 1，4-二氧六环溶液（4M, 1mL），搅拌 2 小时。反应液浓缩除去溶剂，得到白色固体 29246A3(粗品直接下一步)。LCMS (ESI) m/z=229.2 $[M+H]^+$。

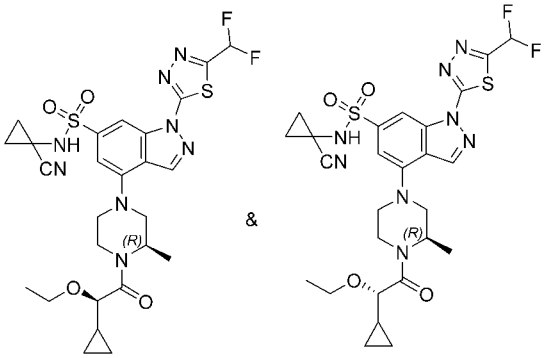
第 4 步：

室温下，向化合物 29001A6(100.00 mg, 0.19 mmol)的 1,4-二氧六环溶液(3 mL)中加入甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)(31.50 mg, 0.04 mmol)，2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基(35.10 mg, 0.08 mmol)和 29736A3 (63.40 mg, 0.24 mmol)和碳酸铯(183.90 mg，0.56 mmol)，反应液在 90 摄氏度下搅拌 3 小时。反应液浓缩除去溶剂，剩余物通过硅胶柱色谱(乙酸乙酯/石油醚）分离纯化得到淡黄色固体 29736A4(72.00 mg，收率 52.9%)。LCMS (ESI) m/z=723.1 $[M+H]^+$。

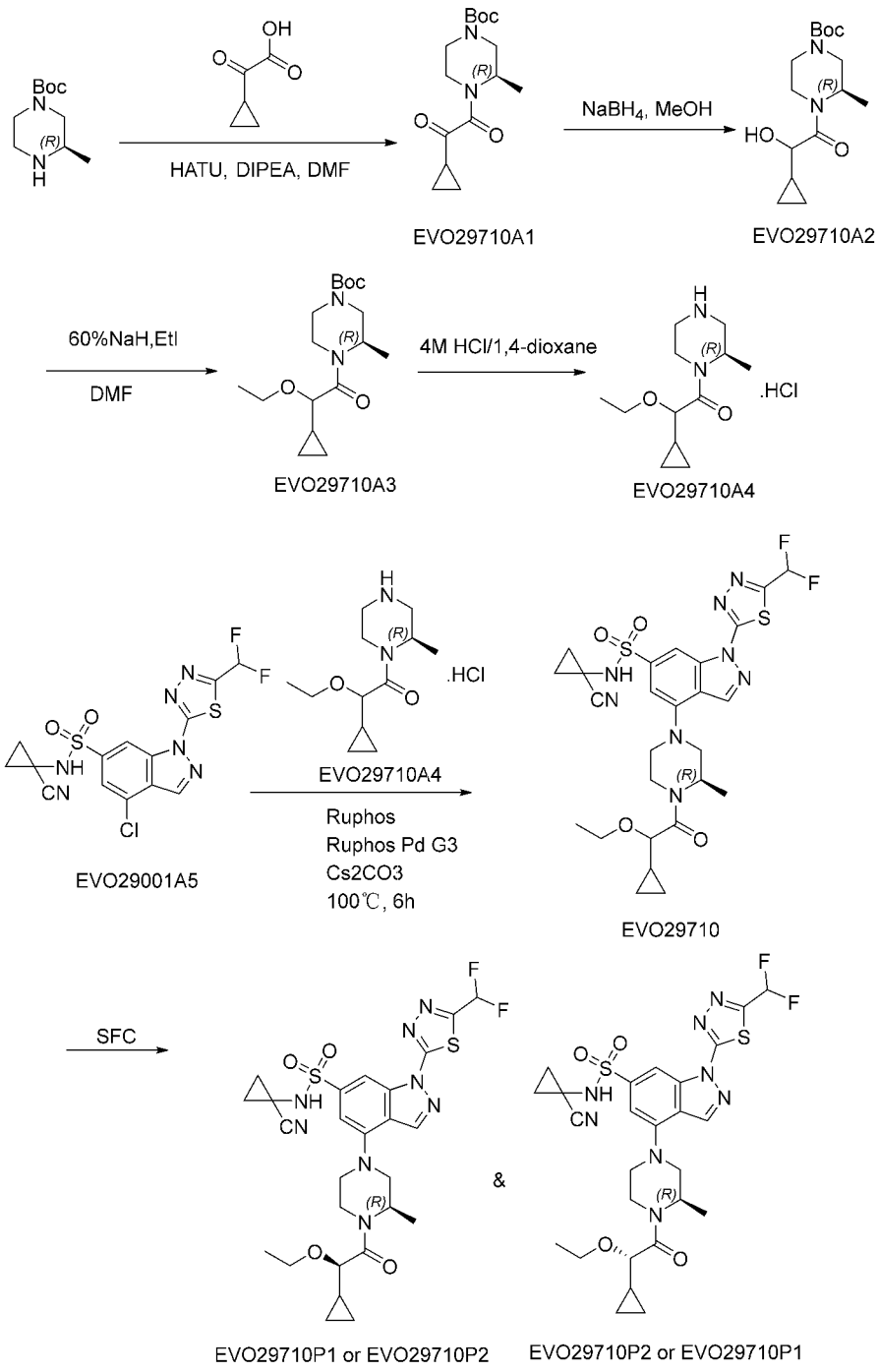
第 5 步：

室温下，向化合物 29736A4 (72.00 mg, 0.10 mmol)的二氯甲烷(1 mL)溶液中加入三氟乙酸(0.20 mL)，反应液在 25 摄氏度下搅拌 1 小时。反应液浓缩除去溶剂，剩余物溶于乙酸乙酯/碳酸氢钠水溶液(5 mL/5 mL)中，分液，有机相用饱和食盐水洗一次，无水硫酸钠干燥，浓缩得粗品，粗品经过反相制备得到淡黄色固体 EVO29736(23.20 mg，收率 37.4%)。LCMS (ESI) m/z=622.2 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (s, 1H), 8.95 – 8.79 (m, 1H), 8.54 – 8.41 (m, 1H), 7.61 (t, J = 53.1 Hz, 1H), 7.19 – 7.08 (m, 1H), 4.78 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.59 – 4.33 (m, 1H), 4.00 – 3.68 (m, 4H), 3.30 – 3.25 (m, 3.5H), 3.22 – 2.95 (m, 1.5H), 1.49 – 1.42 (m, 2.5H), 1.36-1.28 (m, 4.5H), 0.96 (s, 9H)。

实施例 42



EVO29710P1 or EVO29710P2 EVO29710P2 or EVO29710P1



第 1 步：

将(*R*)-1-Boc-3-甲基哌嗪 (4.00 g, 19.97 mmol)，2-环丙基-2-氧代乙酸 (2.51 g，21.97 mmol)，2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸酯(9.11 g，23.97 mmol)和 *N*,*N*-二异丙基乙胺(7.74 g，59.92 mmol)溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(20 mL)中，反应液在室温下反应 2 小时。向反应液中加入水(100 mL)，用乙酸乙酯(100 mL)萃取，将有机相分别用水(50 mL x 2)和饱和食盐水(20 mL)洗一遍，用无水硫酸钠干燥，在真空下旋干，反应粗品用硅胶柱色谱(石油醚：乙酸乙酯=2：1)纯化得到 EVO29710A1 (5.45 g，收率 92.08%)。

第 2 步：

将 EVO29710A1 (5.45 g，18.39 mmol)的甲醇(100 mL)溶液降温至 0 摄氏度，缓慢加入硼氢化钠(730.47 mg，19.31 mmol)，并在常温下反应 1 小时。向反应液中加入饱和 NH_4Cl 溶液，搅拌 10 分钟；加入硅胶旋干，硅胶柱色谱(二氯甲烷：甲醇=50：1~20:1)纯化得到 EVO29710A2 (5.02 g，收率 91.49%)。

第 3 步：

将 EVO29710A2(5.02 g，16.82 mmol)的 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(50 mL)溶液降温至 0 摄氏度，分批加入 60%NaH (1.00 g，25.24 mmol)，保温反应 1 小时；滴加 EtI (3.15 g，20.19 mmol)，过夜反应；向反应液中加入水(250 mL)，用乙酸乙酯(200 mL)萃取，将有机相分别用水(100 mL x 2)和饱和食盐水(50 mL)洗一遍，用无水硫酸钠干燥，在真空下旋干，反应粗品用硅胶柱色谱(二氯甲烷：甲醇=50：1~20:1)纯化，得到 EVO29710A3 (4.86 g，收率 88.49%)。LCMS(ESI)m/z=271.23 $[M+H-56]^+$。

第 4 步：

将 EVO29710A3 (3.70 g, 11.33 mmol)的 4M HCl/1,4-二氧六环（40 mL）溶液，室温反应 5 小时；减压旋干，EVO29710A4 粗品直接用于下步反应。

第 5 步：

向上步 EVO29710A4 粗品中，加入 EVO29001A5 (4.44 g, 10.30 mmol)，1,4-二氧六环(150 mL)，2-二环已基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (1.92 g, 4.12 mmol)，甲磺酸(2-二环已基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (1.72 g, 2.06 mmol)，碳酸铯(16.78 g, 51.51 mmol)。氩气保护下，在 100 摄氏度下反应 8 小时，降至室温，过硅藻土抽滤，滤液旋干，硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=1：1~2:3)预纯化。再通过高效液相色谱制备分离纯化得到 EVO29710 (2.20 g，收率 34.41%)。

将 EVO29710(2.2g)经超临界流体色谱（SFC）拆分（色谱柱: ChiralCel OD, 300×50mm I.D., 10μm；流动相：A 相为 CO_2，B 相为乙醇，梯度：B 40%；流速：200 mL/min，背压：100 bar，柱温：38°C，波长：300nm，循环时间：~8min，进样体积：17.00 mL）得到 EVO29710P1 (1.27g，保留时间 3.110 minutes)和 EVO29710P2 (730mg，保留时间 3.473 minutes)，LCMS(ESI)m/z=621.2 $[M+H]^+$。

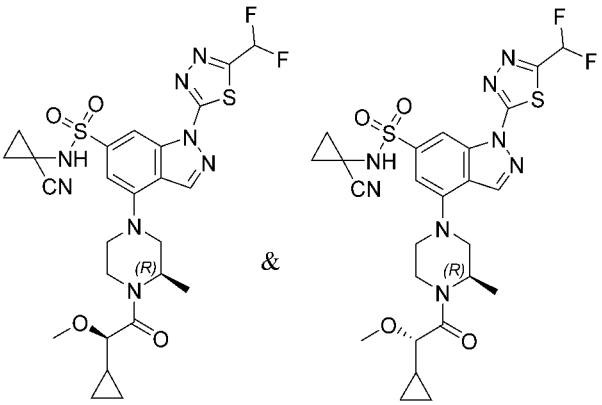
EVO29710P1：

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.36 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.54-8.50 (m, 1H), 7.64 (t, J = 52 Hz, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 4.79-4.73 (m, 1H), 4.39-4.24 (m, 1H), 3.91-3.88 (m, 1H), 3.81-3.74 (m, 1H), 3.64-3.44 (m, 4H), 3.30-3.19 (m, 1H),1.50-1.45 (m, 3H), 1.39-1.33 (m, 4H), 1.22-1.16 (m, 4H), 1.09 (t, J = 8 Hz, 2H), 0.63-0.42 (m, 2H) , 0.34-0.30 (m, 1H)。

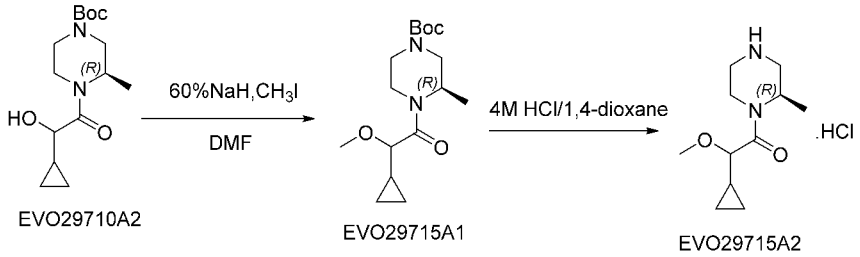
EVO29710P2：

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.36 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.64 (t, J = 52 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.74-4.71 (m, 1H), 4.35-4.32 (m, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.81-3.74 (m, 1H), 3.64-3.45 (m, 4H), 3.23-3.03 (m, 1H),1.60-1.30 (m, 7H), 1.28-1.09 (m, 4H), 0.67-0.31 (m, 5H)。

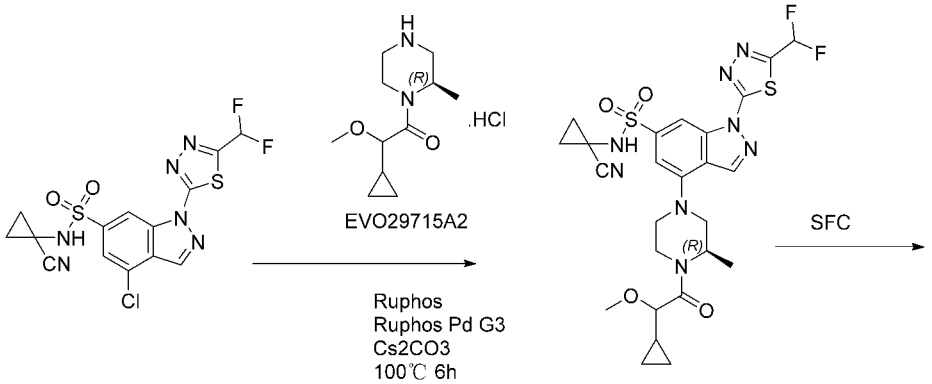
实施例 43



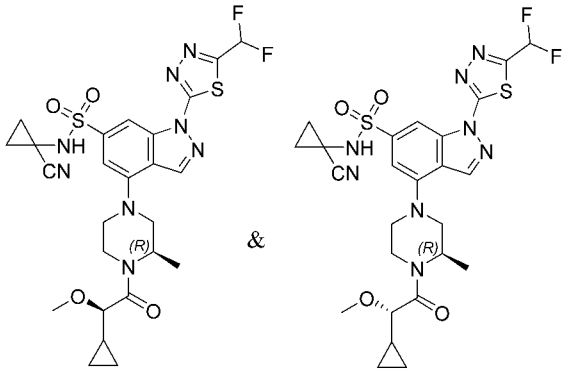
EVO29715P1 or EVO29715P2 EVO29715P2 or EVO29715P1



EVO29710A2 EVO29715A1 EVO29715A2



EVO29001A5 EVO29715



EVO29715P1 or EVO29715P2 EVO29715P2 or EVO29715P1

第 1 步：

将 EVO29710A2(2.60 g，8.71 mmol)的 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(30 mL)溶液降温至 0 摄氏度，分批加入

60% NaH (592.50 mg，14.81mmol)，保温反应 1 小时；滴加 CH_3I (1.86 g，13.07 mmol)，过夜反应；向反应液中加入水(150 mL)，用乙酸乙酯(100 mL)萃取，将有机相分别用水(500 mL x 2)和饱和食盐水(50 mL)洗一遍，用无水硫酸钠干燥，在真空下旋干，反应粗品用硅胶柱色谱(二氯甲烷：甲醇=50：1~20:1)纯化，得到 EVO29715A1 (2.50 g，收率 91.84%)。LCMS(ESI)m/z=313.13 $[M+H]^+$。

第 2 步：

将 EVO29715A1(1.48 g, 4.74 mmol)的 4M HCl/1,4-二氧六环（10 mL）溶液，室温反应 5 小时；减压旋干，EVO29715A2 粗品直接用于下步反应。

第 3 步：

向上步 EVO29715A2 粗品中，加入 EVO29001A5 (1.82 g, 4.22 mmol)，1,4-二氧六环(50 mL)，2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (788.48 mg, 1.69 mmol)，甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (706.62 mg, 0.84 mmol)，碳酸铯(6.88 g, 21.12 mmol)。氩气保护下，在 100 摄氏度下反应 8 小时，降至室温，过硅藻土抽滤，滤液旋干，硅胶柱色谱(石油醚:乙酸乙酯=1：1~2:3)纯化，得到 EVO29715 (970.00 mg，收率 37.85%)。

将 EVO29715(970mg) 经超临界流体色谱（SFC）拆分（色谱柱：ChiralPak AD, 250×30mm I.D.,10μm；流动相：A 相为 CO_2，B 相为异丙醇 (0.1%NH_3H_2O)，Gradient: B 25%；流速：150 mL /min，背压：100 bar，柱温：38°C，波长：220nm，循环时间： ~12min，进样体积： 3.00 mL）得到 EVO29715P1 (501mg，保留时间 3.538 minutes) 和 EVO29715P2 (268 mg，保留时间 3.916 minutes)，LCMS(ESI)m/z=607.2 $[M+H]^+$。

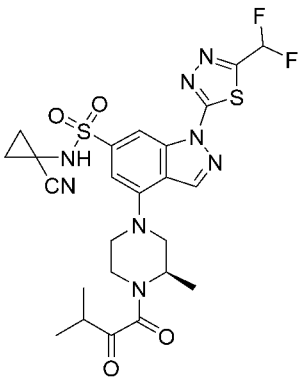
EVO29715P1：

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.54-8.50 (m, 1H), 7.64 (t, J = 52 Hz, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 4.79-4.66 (m, 1H), 4.39-4.36 (m, 1H), 4.23-4.19 (m, 1H) 3.93-3.85 (m, 1H), 3.80-3.76 (m, 2H) , 3.62-3.51 (m, 1H), 3.31-3.25 (m, 3H),1.50-1.46 (m, 3H), 1.36-1.33 (m, 4H), 1.22-1.13 (m, 1H), 1.11-1.05 (m, 2H), 0.63-0.42 (m, 3H) 。

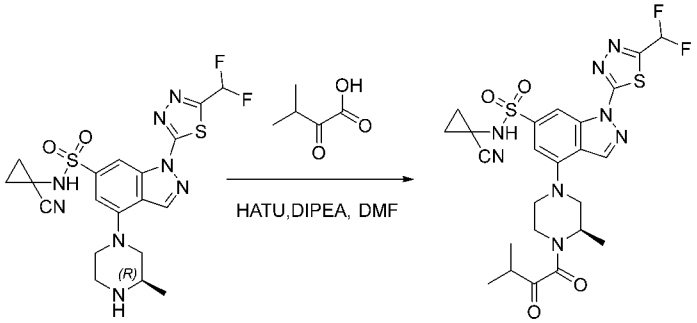
EVO29715P2：

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.36 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.64 (t, J = 52 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.71 (br s, 1H), 4.41-4.39 (m, 1H), 4.26-4.20 (m, 1H), 3.91-3.89 (m, 1H), 3.78-3.68 (m, 2H), 3.51-3.48 (m, 1H), 3.36-3.33 (m, 5H),1.50-1.45 (m, 3H), 1.38-1.33 (m, 4H), 1.19 (br s, 1H), 0.66-0.59 (m, 1H) , 0.56-0.44 (m, 1H) , 0.33-0.27 (m, 1H)。

实施例 44



EVO29291

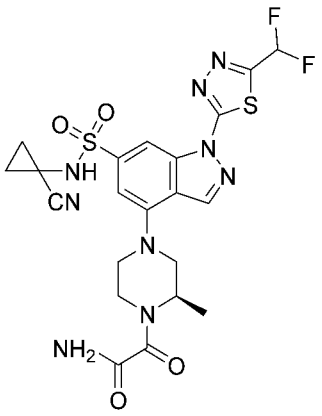


EVO29291-1 EVO29291

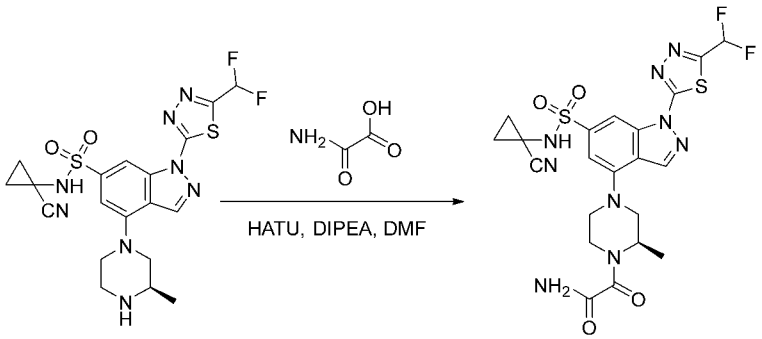
第 1 步：

室温下，向化合物 EVO29291-1(150.0 mg, 0.30 mmol)的 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(5 mL)溶液中加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸酯(173.0 mg，0.46 mmol)，*N*,*N*-二异丙基乙胺(196.0 mg, 1.52 mmol)，3-甲基-2-氧丁酸 (43.0 mg, 0.36 mmol)反应液在 25 摄氏度下搅拌 2 小时。反应液加入水(30 mL)，用乙酸乙酯(30 mL*3)萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，剩余物通过硅胶柱色谱(石油醚:乙酸乙酯=1：1)分离纯化得到 EVO29291(102.0 mg, 收率 55.9%)。LCMS(ESI)m/z=593.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.30 (s, 1H), 8.84 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 53.1 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.75 – 4.22 (m, 1H), 3.98 – 3.67 (m, 3H), 3.59 – 3.30 (m, 2H), 3.20 – 3.03 (m, 2H), 1.44 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.32 (dd, *J* = 8.3, 5.4 Hz, 2H), 1.18 – 1.11 (m, 6H)。

实施例 45



EVO29298

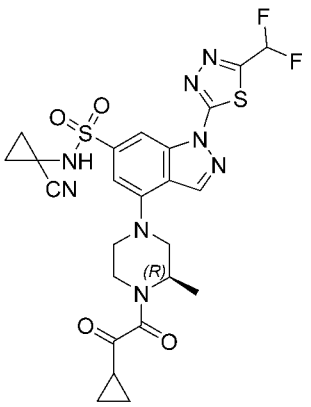


EVO29038M EVO29298

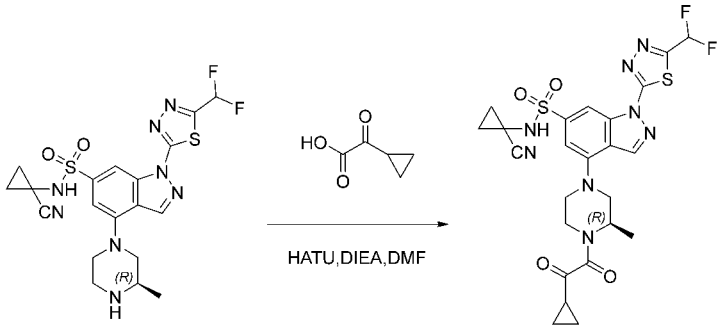
第 1 步 ：

将化合物 EVO29038M(150.0 mg, 0.30 mmol)溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(2 mL)中，加入草氨酸（41.0 mg, 0.46 mmol），2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸酯(173.0 mg, 0.46 mmol)，*N*,*N*-二异丙基乙胺 (294.0 mg, 2.28 mmol) ，在室温下搅拌反应 2 小时。LCMS 显示主峰为产物。反应液直接过反相柱色谱(水:乙腈= 2： 1)分离纯化得到 EVO29298 （ 68.5 mg， 收率 40.0%）。LCMS(ESI)m/z=568.1[M+H]$^+$ 。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.82 – 7.44 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.26 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.97 – 3.65 (m, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.26 – 2.96 (m, 2H), 1.45 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 1.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H)。

实施例 46



EVO29386

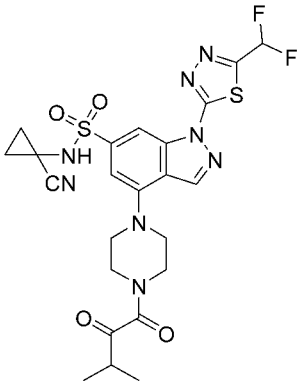


EVO29386A1 EVO29386

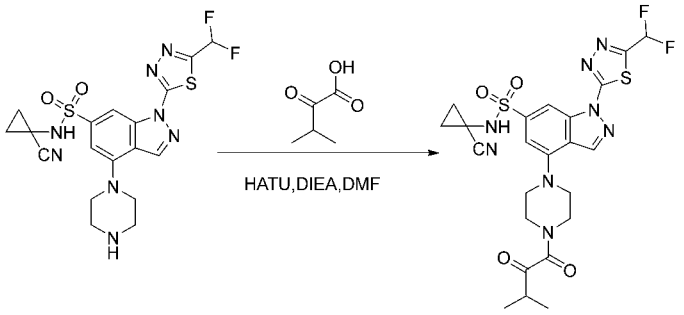
第 1 步

室温下，向化合物 EVO29386-1(100 mg，0.20 mmol)的 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(5 mL)溶液中加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸酯(115 mg，0.30 mmol)，*N*,*N*-二异丙基乙胺(78 mg，0.61 mmol)，2-环丙基-2-羰基乙酸 (28 mg, 0.24 mmol)，反应液在 25 摄氏度下搅拌 2 小时。反应液旋干除去溶剂，加入水(50 mL)，用乙酸乙酯(30 mL*3)分液萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，通过硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=1：1)分离纯化得到淡黄色固体 EVO29386(57 mg，收率 47.50%)。LCMS (ESI) m/z=591.0 [M+H]+。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.37 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 53.1 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.73 – 4.21 (m, 1H), 4.02 – 3.86 (m, 1H), 3.82 – 3.55 (m, 2H), 3.40 (dd, *J* = 23.0, 19.2 Hz, 2H), 3.23 – 3.04 (m, 1H), 2.40 – 2.27 (m, 1H), 1.48 – 1.43 (m, 3H), 1.38 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.31 (dd, *J* = 8.0, 5.4 Hz, 2H), 1.21 – 1.10 (m, 4H)。

实施例 47



EVO29417

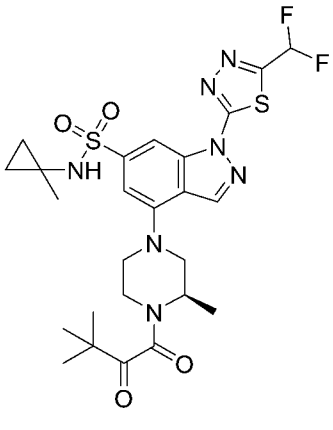


EVO29417A1 EVO29417

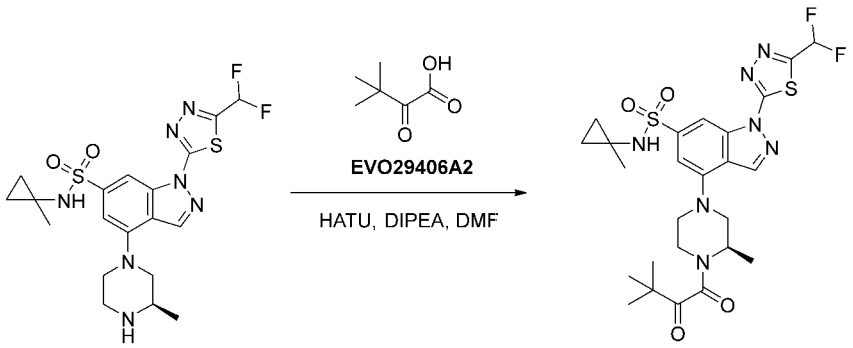
第 1 步：

向溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL) 的 EVO29417A1 (150.0 mg, 0.31 mmol), 3-甲基-2-氧丁酸(43.5 mg, 0.38 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺 (121.0 mg, 0.94 mmol),分批加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(142.5 mg, 0.38 mmol), 反应在室温搅拌 1.5 小时, 加入水(70 mL), 用乙酸乙酯(50 mL*2),合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，剩余物通过硅胶柱色谱(二氯甲烷/甲醇=70：1)分离纯化得类白色固体 EVO29417 (110.0 mg, 收率 61.00%). LCMS (ESI) m/z=579.1 $[M+H]^+$。^1H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.36 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.49 (d, *J*=17.7 Hz, 4H), 3.16 – 3.04 (m, 1H), 1.44 (d, *J*=4.7 Hz, 2H), 1.33 (d, *J*=4.8 Hz, 2H), 1.08 (s, 9H), 1.15 (s, 3H), 1.13 (s, 3H)。

实施例 48



EVO29406

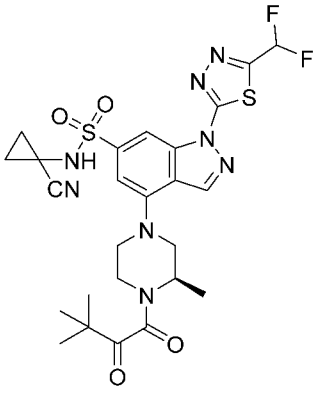


EVO29406A1 EVO29406

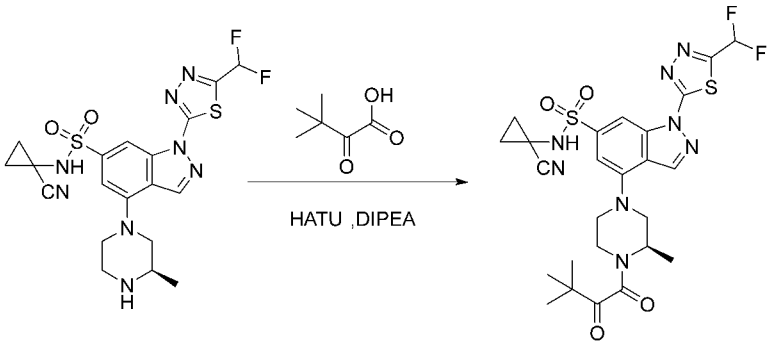
第 1 步：

将化合物 EVO29406A1 (100 mg, 0.21 mmol) 、EVO29406A2 (32.3 mg，0.25 mmol)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸酯(117.8 mg，0.31 mmol)和 *N*,*N*-二异丙基乙胺(80.0 mg，0.62 mmol)溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(5 mL)中，反应液在室温下反应 2 小时。相反应液中加入水(20 mL)，用乙酸乙酯(20 mL)萃取，将有机相分别用水(20 mL*2)和饱和食盐水(20 mL)洗一遍，用无水硫酸钠干燥，在真空下旋干，反应粗品用硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=1：1)纯化得到黄色固体 EVO29406(47.3 mg，收率 37.80%)。LCMS (ESI) m/z=596.0 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.81 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.60 (t, *J* = 53.1 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.74 – 4.22 (m, 1H), 3.79 (ddd, *J* = 39.3, 27.7, 10.9 Hz, 3H), 3.38 (s, 1H), 3.32 – 2.95 (m, 2H), 1.40 (dd, *J* = 21.4, 6.6 Hz, 3H), 1.23 (d, *J* = 4.6 Hz, 9H), 1.08 (s, 3H), 0.73 – 0.58 (m, 2H), 0.41 (s, 2H)。

实施例 49



EVO29405

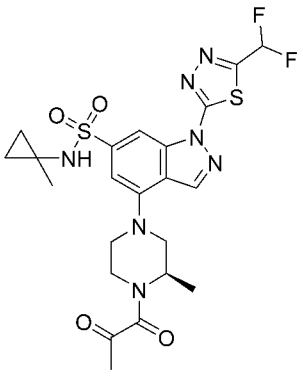


EVO29405A1 EVO29405

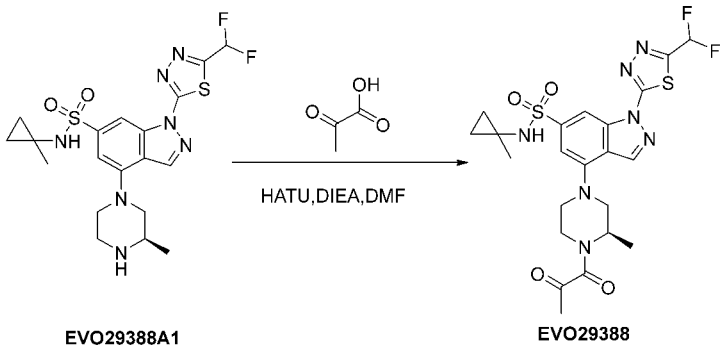
第 1 步

室温下，向化合物 EVO29405A1(100 mg， 0.20 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)溶液中加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N′,N′*-四甲基脲六氟磷酸酯(115 mg，0.30 mmol)，*N,N*-二异丙基乙胺(130 mg，1.01 mmol), 三甲基丙酮酸 (86 mg, 0.40 mmol)反应液在 25 摄氏度下搅拌 2 小时。反应液加入水(30 mL)，用乙酸乙酯(30 mL*3)萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，剩余物通过硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=1：1)分离纯化得到淡黄色固体 EVO29405(65mg，收率 54.20%)。LCMS (ESI) m/z=607.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 9.35 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 53.1 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.74 – 4.20 (m, 1H), 3.97 – 3.67 (m, 3H), 3.38 (dd, *J* = 21.7, 8.0 Hz, 1H), 3.30 – 3.20 (m, 1H), 3.17 – 2.99 (m, 1H), 1.48 – 1.41 (m, 3H), 1.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.32 (dd, *J* = 8.3, 5.3 Hz, 2H), 1.24 (d, *J* = 4.5 Hz, 9H)。

实施例 50



EVO29388

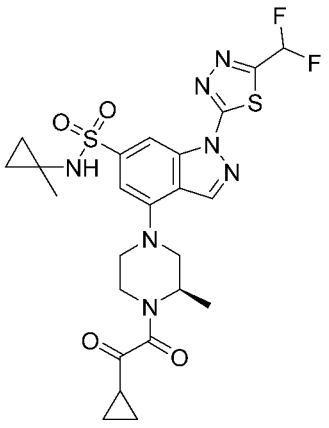


EVO29388A1 EVO29388

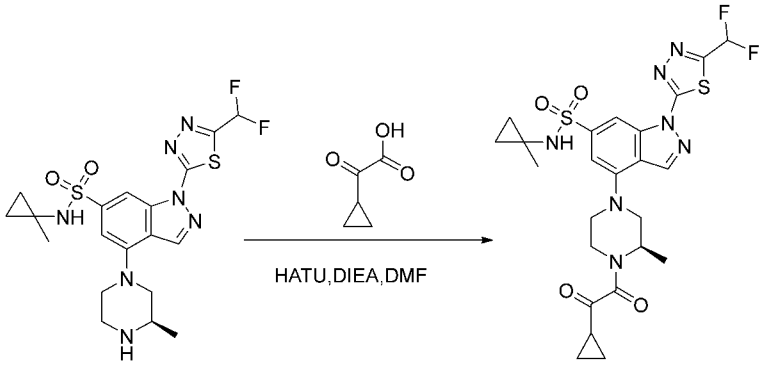
第 1 步：

向溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL) 的 EVO29388A1 (100 mg, 0.20 mmol)， 丙酮酸 (27.3 mg, 0.31 mmol)， *N,N*-二异丙基乙胺 (155 mg, 1.20 mmol)溶液，分批加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N′,N′*-四甲基脲六氟磷酸酯 (91.2 mg, 0.24 mmol)，反应在室温搅拌 1.5 小时，加入水 (70 mL)， 用乙酸乙酯 (50 mL*2),合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，剩余物通过硅胶柱色谱(二氯甲烷/甲醇=70：1)分离纯化得类白色固体 EVO29388 (28.4 mg, 收率 24.90%)。 LCMS (ESI) m/z =554.1 $[M+H]^+$ 。^{1}H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.82 (s, 1H), 8.47 (d, *J*=10.1 Hz, 1H), 8.34 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 7.60 (t, *J*=53.1 Hz, 1H), 7.16 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 4.71 – 4.20 (m, 1H), 4.12 – 3.85 (m, 1H), 3.83 – 3.61 (m, 3H), 3.42 (d, *J*=12.2 Hz, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.24 – 3.01 (m, 1H), 2.46 – 2.40 (m, 3H), 1.48 – 1.41 (m, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.71 – 0.61 (m, 2H), 0.41 (d, *J*=1.4Hz, 2H)。

实施例 51



EVO29387



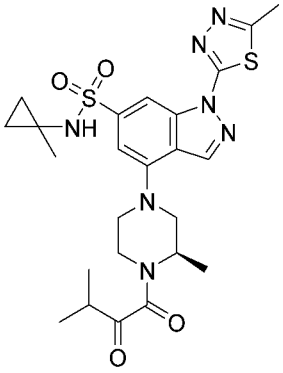
EVO29387A1 **EVO29387**

第 1 步：

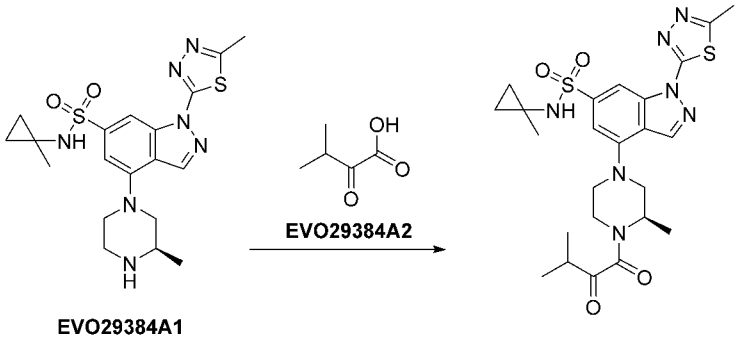
向溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL) 的 EVO29387A1 (100 mg, 0.21 mmol), 3-环丙基-2-羰基乙酸 (35.4 mg, 0.31 mmol)，*N,N*-二异丙基乙胺 (133.5 mg, 1.04 mmol)溶液中，分批加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N′,N′*-四甲基脲六氟磷酸酯 (117.8 mg, 0.31 mmol)，反应在室温搅拌 1.5 小时，加入水 (70 mL)，用乙酸乙酯 (50 mL*2)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，剩余物通过硅胶柱色谱(二氯甲

烷/甲醇=70：1)分离纯化得类白色固体 EVO29387 (110 mg, 收率 61.00%)。LCMS (ESI) m/z=580.1 $[M+H]^+$。^1H NMR(DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.82 (s, 1H), 8.47 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 8.33 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.60 (t, *J*=53.1 Hz, 1H), 7.16 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.76 – 4.22 (m, 1H), 3.91 – 3.85 (m, 3H), 3.62 – 3.45 (m, 1H), 3.44 – 3.39 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.23 – 3.04 (m, 1H), 2.39 – 2.27 (m, 1H), 1.45 – 1.38 (m, 3H), 1.20 – 1.10 (m, 4H), 1.08 (s, 3H), 0.72 – 0.59 (m, 2H), 0.41 (s, 2H)。

实施例 52



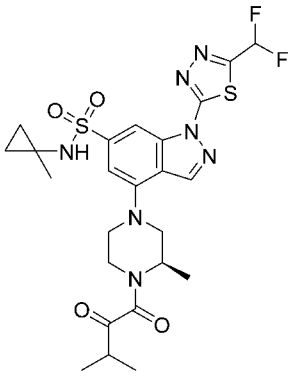
EVO29384



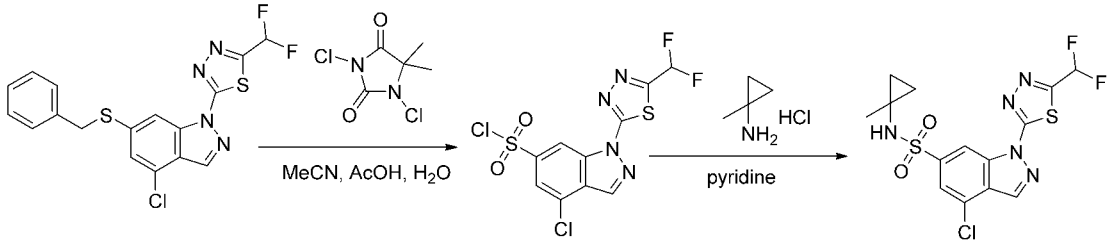
EVO29384A1 **EVO29384A2** **EVO29384**

第 1 步：将化合物 EVO29384A1 (100 mg , 0.23 mmol)溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(3mL)中，加入 EVO29384A2 (40 mg , 0.34mmol)， 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸酯 (129mg ,0.34mmol)，*N*,*N*-二异丙基乙胺(149 mg , 1.15 mmol)，在室温下反应 2 小时，LCMS 检测显示主峰为产物。反应液加入水(50 mL)，乙酸乙酯(30 mL*2)萃取，合并有机相，用饱和食盐水(50mL)洗一次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，剩余物通过硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=2：1)分离纯化得到 EVO29384(41.6 mg，收率 33.28%)。LCMS (ESI) m/z=546.1 $[M+H]^+$。^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.71 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.97 – 3.64 (m, 3H), 3.46 (dd, *J* = 36.0, 12.8 Hz, 1H), 3.31 – 3.15 (m, 1H), 3.13 – 2.96 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 1.49 – 1.37 (m, 3H), 1.18 – 1.10 (m, 6H), 1.07 (s, 3H), 0.83 (dd, *J* = 9.5, 6.8 Hz, 1H), 0.71 – 0.57 (m, 2H), 0.40 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H)。

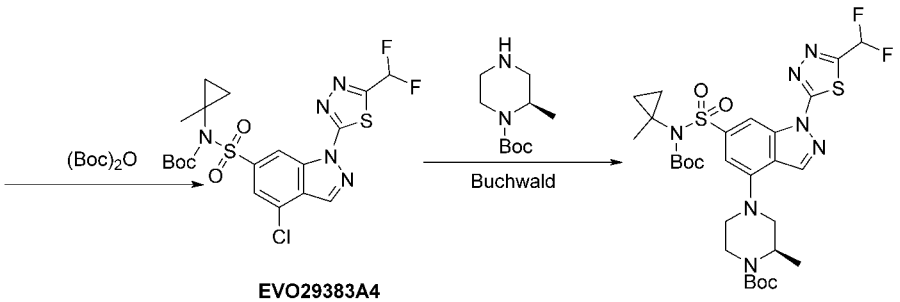
实施例 53



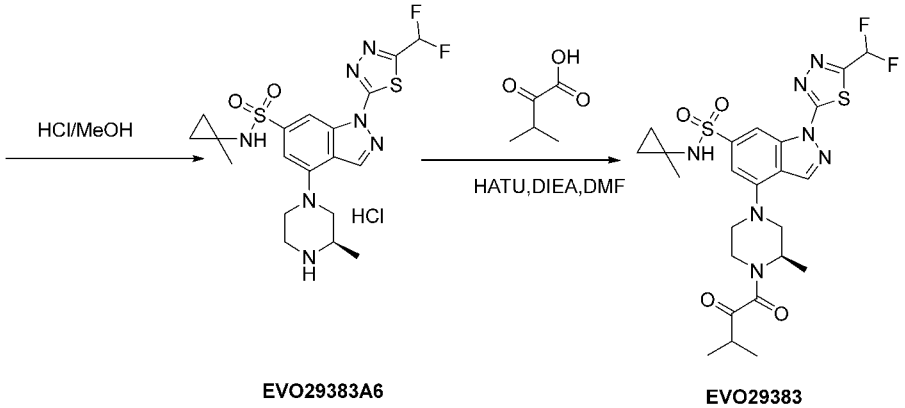
EVO29383



EVO29383A1 EVO29383A2 EVO29383A3



EVO29383A4 EVO29383A5



EVO29383A6 EVO29383

第 1 步

将 EVO29383A1(5 g，12.25 mmol)溶于乙腈(30 mL)中，在冰浴下加入水(2.5 mL)和醋酸(5 mL)，再将二氯海因(3.62 g，18.38 mmol)分批加入反应瓶中，反应液在 25 摄氏度下搅拌 2 小时。反应液浓缩，加入适量水(100 mL)，再加入乙酸乙酯(100 mL*3) 分液萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，剩余物通过硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=2：1)分离纯化得到 EVO29383A2 (4.6 g，收率

97.00%)。LCMS (ESI) m/z=386.2 $[M+H]^+$。

第 2 步

将 1-甲基环丙胺盐酸盐(1.88 g，17.57 mmol)溶于二氯甲烷(100 mL)中，在冰浴下加入三乙胺(5.9 g，58.59 mmol)，再将 EVO29383A2(4.5 g，11.72 mmol) 分批加入反应，反应液在 25 摄氏度下搅拌 2 小时。反应液浓缩，剩余物通过硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=2：1)纯化得到 EVO29383A3 (2.7 g，收率 55.00%)。LCMS (ESI) m/z=420.8 $[M+H]^+$。

第 3 步

室温下，向化合物 EVO29383A3(2.6 g，6.21 mmol)的二氯甲烷(20 mL)溶液中加入二碳酸二叔丁酯(2.7 g，12.41 mmol)，4-二甲氨基吡啶(75 mg，0.62 mmol), 三乙胺(1.25 g，12.41 mmol)，反应液在 25 摄氏度下搅拌 2 小时。反应液浓缩，剩余物通硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=5：1)分离纯化得到淡黄色固体 EVO29383A4(2.1 g，收率 66.00%)。LCMS (ESI) m/z=520.9 $[M+H]^+$。

第 4 步

室温下，向化合物 EVO29383A4(2.1 g，5.01 mmol)的 1,4-二氧六环(30 mL)溶液中加入甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (1.67 g，2.01 mmol)，2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(1.87 g，4.01 mmol)，碳酸铯(4.88 g，15.04 mmol)，(R)-1-N-Boc-2-甲基哌嗪(2.00 g，10.02 mmol)，反应液在 90 摄氏度下搅拌 2 小时。反应液浓缩，剩余物通硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=5：1)分离纯化得到淡黄色固体 EVO29383A5(800 mg，收率 30.00%)。LCMS (ESI) m/z=684.7 $[M+H]^+$。

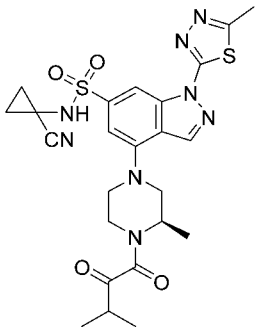
第 5 步

室温下，向化合物 EVO29383A5(800 mg，1.17 mmol)的甲醇(10 mL)溶液中加入氯化氢的甲醇溶液(25 mL，6M)，反应液在 25 摄氏度下搅拌 2 小时。反应液浓缩，得到淡黄色固体 EVO29383A6(500 mg，收率 90.00%)。LCMS (ESI) m/z =484.5 $[M+H]^+$。

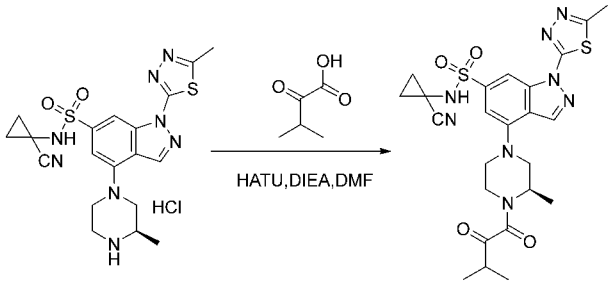
第 6 步

室温下，向化合物 EVO29383A6(50 mg，0.11 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(1 mL)溶液中加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(60 mg，0.16 mmol)，*N,N*-二异丙基乙胺(40 mg，0.31 mmol), 3-甲基-2-氧丁酸(14 mg，0.13 mmol)，反应液在 25 摄氏度下搅拌 2 小时。反应液加入适量水(10 mL),再加入乙酸乙酯(20 mL*3)分液萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，浓缩，剩余物通硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=2：1)分离纯化得到淡黄色固体 EVO29383(30 mg，收率 50.00%)。LCMS (ESI) m/z=582.6 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.82 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 53.1 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.74 – 4.25 (m, 1H), 3.89 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.84 – 3.66 (m, 2H), 3.58 – 3.37 (m, 1H), 3.24 (dd, *J* = 12.6, 3.2 Hz, 1H), 3.17 – 3.00 (m, 2H), 1.42 (dd, *J* = 25.5, 6.7 Hz, 3H), 1.18 – 1.11 (m, 6H), 1.09 (s, 3H), 0.66 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 0.41 (s, 2H)。

实施例 54



EVO29385

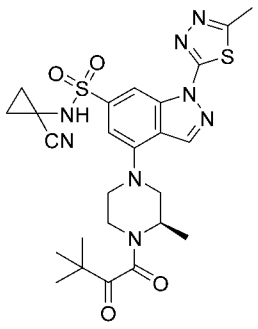


EVO29385-1 EVO29385

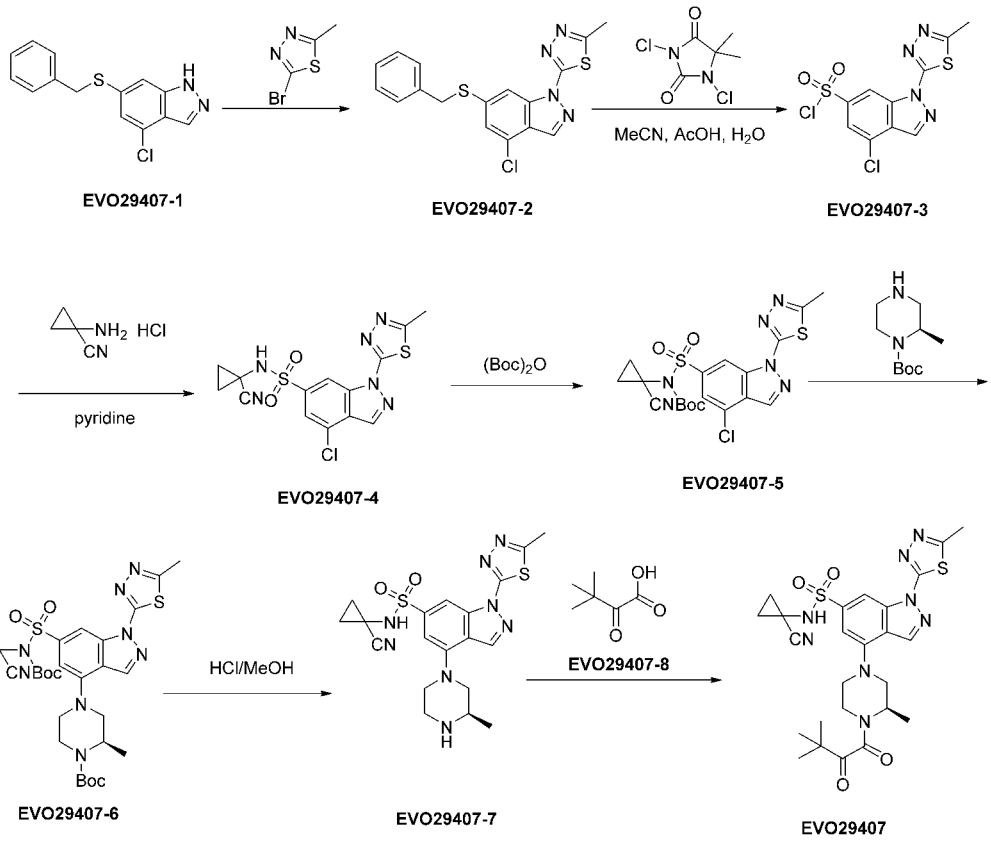
第 1 步：

室温下，向化合物 EVO29385-1(100.0 mg，0.22 mmol)的 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(2 mL)溶液中加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸酯(124.0 mg，0.33 mmol)，*N*,*N*-二异丙基乙胺(85.0 mg，0.66 mmol)，3-甲基-2-氧丁酸(30.0 mg，0.26 mmol)，反应液在 25 摄氏度下搅拌 2 小时。向反应液中加入适量水(10 mL),再加入乙酸乙酯(3*20 mL)分液萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，浓缩，通过硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=1：1)分离纯化得到淡黄色固体 EVO29385(44 mg，收率 36%)。LCMS(ESI)m/z=557.6 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.30 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.74 – 4.27 (m, 1H), 3.95 – 3.83 (m, 1H), 3.82 – 3.64 (m, 2H), 3.56 – 3.37 (m, 1H), 3.22 (dd, J = 11.9, 3.3 Hz, 1H), 3.15 – 3.00 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.48 – 1.43 (m, 3H), 1.39 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.31 (dd, J = 8.1, 5.1 Hz, 2H), 1.14 (dd, J = 9.9, 4.2 Hz, 6H)。

实施例 55



EVO29407



第 1 步：

在 EVO29407-1(6.0 g，3.6 mmol)的 1,2-二氧六环的混合物中加入 2-溴-5-甲基-1,3,4-噻二唑（11.8 g，65.7 mmol），碘化亚铜（2.1 mg，10.95 mmol），*N,N*-二甲基环己二胺（3.2 g，21.9 mmol）以及磷酸三钾（13.9 g，65.7 mmol），氮气保护，升温至 110 摄氏度反应 16 小时。TLC 检测（石油醚：乙酸乙酯=3:1）原料转化完全。反应液冷却至室温，加入 150 mL 氨水搅拌半小时，固体过滤，滤液加入 100 mL 水，加入乙酸乙酯(100 mL*3)萃取，有机相合并，用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，剩余物通过硅胶柱色谱(石油醚：乙酸乙酯=4:1)分离纯化得 EVO29407-2(3 g，收率 40%)。

第 2 步：

将 EVO29407-2(1.0 g，2.68 mmol)溶于乙腈(10 mL)中，在冰浴下加入水(0.7 mL)和醋酸(2 mL)，再将二氯海因(1.0 g，4.8 mmol)少量多次加入反应，反应液在 25 摄氏度下搅拌 2 小时。反应液浓缩，加入适量水(100 mL)，再加入乙酸乙酯(50 mL*3) 分液萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，浓缩，通过正相柱(石油醚：乙酸乙酯=3:1)纯化得到 EVO29407-3 (2 g，收率 98%)。LCMS(ESI)m/z=348.1 $[M+H]^+$。

第 3 步：

将 1-氰基环丙胺盐酸盐(870.0 mg，7.33 mmol)溶于吡啶(100 mL)中，在冰浴下将 EVO29407-3(1.7 g，4.98 mmol)少量多次加入反应，反应液在 0 摄氏度下搅拌 2 小时。反应液浓缩，通过正相柱(石油醚：乙酸乙酯=2:1)纯化得到 EVO29407-4 (1 g，收率 63%)。LCMS(ESI)m/z=394.0 $[M+H]^+$。

第 4 步：

室温下，向化合物 EVO29407-4(1.0 g，2.54 mmol)的二氯甲烷(25 mL)溶液中加入二碳酸二叔丁酯(720.0 mg，3.3 mmol)，4-二甲氨基吡啶(75.0 mg，0.62 mmol)和三乙胺(770.0 mg，7.62 mmol)，反应液搅拌 2 小时。反应液浓缩，通硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=16:9)分离纯化得到白色固体 EVO29407-5(1.0 g，收率 80%)。LCMS(ESI)m/z=494.0 $[M+H]^+$。

第 5 步：

室温下，向化合物 EVO29407-5(1.0 g，2.03 mmol)的 1,4-二氧六环(30 mL)溶液中加入甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (686.0 mg，0.82 mmol)，2-二环己基磷-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(758.0 mg，1.63 mmol)，碳酸铯(3.3 g，10.15 mmol)，(*R*)-1-N-Boc-2-甲基哌嗪(609.0 mg，3.04 mmol)，反应液在 100 摄氏度下搅拌 2 小时。反应液浓缩，通硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=3:2)分离纯化得到黄色固体 EVO29407-6(1 g，收率 77%)。LCMS(ESI)m/z=658.1$[M+H]^+$。

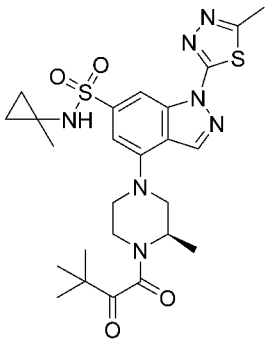
第 6 步：

室温下，向化合物 EVO29407-6(1.0 g，1.52 mmol)的甲醇(10 mL)溶液中加入氯化氢甲醇溶液(15 mL，6M)，反应液在 25 摄氏度下搅拌 2 小时。反应液浓缩，得到淡黄色固体 EVO29407-7(600 mg，收率 86%)。LCMS(ESI)m/z=458.1 $[M+H]^+$。

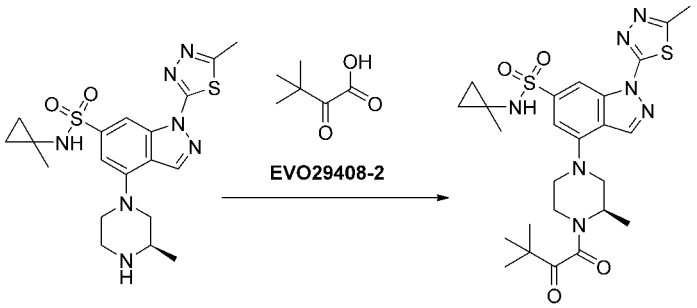
第 7 步：

室温下，向化合物 EVO29407-7 (100.0 mg，0.22 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(1 mL)溶液中加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(126.0 mg，0.33 mmol)，*N,N*-二异丙基乙胺(142.0 mg，1.10 mmol), EVO29407-8 (43.0 mg，0.33 mmol)，反应液在 25 摄氏度下搅拌 2 小时。反应液加入适量水(10 mL)，再加入乙酸乙酯(3*20 mL)分液萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，浓缩，通硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=1:1)分离纯化得到黄色固体 EVO29407(13 mg，收率 10%)。LCMS(ESI)m/z=571.0 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.49 (t, *J* = 17.4 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.93 – 3.66 (m, 3H), 3.27 – 3.16 (m, 2H), 3.03 (ddd, *J* = 33.9, 11.8, 8.8 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.43 (t, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.30 (dd, *J* = 8.1, 5.1 Hz, 2H), 1.24 (d, *J* = 4.4 Hz, 10H)。

实施例 56



EVO29408



EVO29408-1 EVO29408

第 1 步：

室温下，向化合物 EVO29408-1(100.0 mg，0.23 mmol)的 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(1 mL)溶液中加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸酯(129.0 mg，0.34 mmol)，*N*,*N*-二异丙基乙胺(149.0 mg，1.15 mmol), EVO29408-2(45.0 mg，0.34 mmol)，反应液在 25 摄氏度下搅拌 2 小时。反应液加入适量水(10 mL),再加入乙酸乙酯(10 mL*2)分液萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，浓缩，通硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯=2:1)分离纯化得到淡黄色固体 EVO29408(15 mg，收率 12%)。LCMS(ESI)m/z=560.1 $[M+H]^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.89 – 3.62 (m, 3H), 3.39 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.22 (ddd, *J* = 27.3, 12.5, 3.3 Hz, 1H), 3.02 (ddd, *J* = 33.4, 11.7, 8.6 Hz, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.41 (dd, *J* = 21.1, 6.6 Hz, 3H), 1.24 (d, *J* = 4.5 Hz, 9H), 1.07 (s, 3H), 0.74 – 0.54 (m, 2H), 0.40 (s, 2H)。

效果实施例　PARG 体外测定实验

PARG 体外测定实验在总体积为 15μL 的标准 384 孔板中进行。在含待测化合物的 384 孔板中加入 5μL 酶反应混合物（50 mM Tris-HCL 7.5、50 mM KCL、Triton X-100 0.01%、BSA 0.01%、4 pM 的 His-GST 标签的 PARG，室温孵育 10 分钟后，加入 5μL 底物混合物（50 mM Tris-HCL pH7.5、50 mM KCL、Triton X-100 0.01%、BSA 0.01%、30 nM Bio PARylated PARP1）启动反应，室温下孵育 20 分钟，添加 5μL 检测试剂终止反应。检测试剂由缓冲液（50 mM Tris-HCL pH7.5、50 mM KCL、Triton X-100 0.01%、BSA 0.01%）、3μM 化合物 PDD00017273 和 1.5X Mab 抗-6HIS XL665 (Cisbio :61HISXLA)和 1.5X 链霉素亲和素铕穴状化合物（cryptate）（Cisbio : 610SATLA）配制组成，化合物 PDD00017273 和 1.5X Mab 抗-6HIS XL665 (Cisbio :61HISXLA)和 1.5X 链霉素亲和素铕穴状化合物三者终浓度分别为 1 μM，0.5X 和 0.5X。在室温下暗处孵育 120 分钟后，在 Ex 340 和 Em 665 和 Em 615 处测量 TR-FRET 信号。每个孔的比例计算为 Em 665/ Em 615（此处的比例对应波长处的荧光信号比），根据所得数据计算化合物抑制率，结果见表 1。

表 1

化合物	PARG TR-FRET IC_{50} (uM)
EVO29284	A
EVO29285	A
EVO29334	A

EVO29335	A
EVO29339	A
EVO29103	A
EVO29336	A
EVO29338	A
EVO29314	B
EVO29351	A
EVO29337	A
EVO29463	A
EVO29462	A
EVO29496	A
EVO29451	A
EVO29469	A
EVO29534	A
EVO29537	A
EVO29757	A
EVO29751P1	A
EVO29751P2	A
EVO29778	A
EVO29788	A
EVO29792	B
EVO29761	A
EVO29762	A
EVO29752P1	A
EVO29752P2	A
EVO29798	A
EVO29790P1	A
EVO29790P2	A
EVO29725	B
EVO29412	A
EVO29411	A
EVO29409	A
EVO29418	A

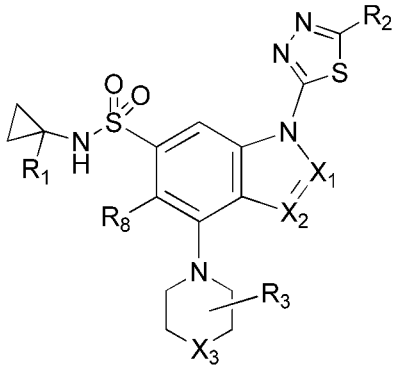
EVO29419	A
EVO29410	A
EVO29420	A
EVO29421	A
EVO29426	A
EVO29592	A
EVO29507	A
EVO29503	A
EVO29736	A
EVO29710P1	A
EVO29710P2	A
EVO29715P1	A
EVO29715P2	A
EVO29291	A
EVO29298	A
EVO29386	B
EVO29417	A
EVO29406	A
EVO29405	A
EVO29388	A
EVO29387	A
EVO29384	A
EVO29383	A
EVO29385	A
EVO29407	A
EVO29408	A

其中，A 表示 IC_{50}＜0.1 μM；B 表示 0.1 μM ≤IC_{50}＜0.5 μM；C 表示 0.5 uM≤IC_{50}＜1.0 μM；D 表示 1.0 uM≤IC_{50}＜10.0 μM。

虽然以上描述了本发明的具体实施方式，但是本领域的技术人员应当理解，这些仅是举例说明，在不背离本发明的原理和实质的前提下，可以对这些实施方式做出多种变更或修改。因此，本发明的保护范围由所附权利要求书限定。

权利要求

1、一种如式（I）所示的化合物、其药物上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，



(I)

其中，

X_1 和 X_2 独立地为 N 或 CR_7；

R_7 独立地为氢、氘、卤素、CN、OH、NR_aR_b、C_1-C_6 烷基或被 1 个或多个 R_{7-2} 取代的 C_1-C_6 烷基；

R_a 和 R_b 独立地为氢或 C_1-C_6 烷基；

R_{7-2} 独立地为氘、卤素、CN、OH 或 NR_aR_b；

R_8 为氢或卤素；

R_1 为氢、氘、卤素、OH、CN、NR_aR_b、C_2-C_4 炔基、C_1-C_6 烷基或被 1 个或多个 R_{1-2} 取代的 C_1-C_6 烷基；

R_{1-2} 独立地为氘、卤素、OH 或 NR_aR_b；

R_2 为氢、氘、OH、C_1-C_6 烷基、C_3-C_6 环烷基、被 1 个或多个 R_{2-1} 取代的 C_1-C_6 烷基或被 1 个或多个 R_{2-2} 取代的 C_3-C_6 环烷基；

R_{2-1} 和 R_{2-2} 独立地为氘、OH、卤素或 NR_aR_b；

R_3 为氢、氘、OH、NR_aR_b、C_1-C_6 烷基或被 1 个或多个 R_{3-2} 取代的 C_1-C_6 烷基；

R_{3-2} 独立地为氘、OH、NR_aR_b 或卤素；

X_3 为 N-(C=O)-L-CR_5R_6-OR_{11} 或 N-(C=O)-(C=O)-R_{12}；

L 为(CR_9R_{10})m；

R_9 和 R_{10} 独立地为氢、氘、OH、CN、$N(R_{9-1})_2$、C_1-C_6 烷基或被一个或多个 R_{9-2} 取代的 C_1-C_6 烷基；

R_{9-1} 独立地为氢或 C_1-C_6 烷基；

R_{9-2} 独立地为氘、OH、$N(R_{9-1})_2$ 或卤素；

m 为 0 或 1；

R_5 和 R_6 独立地为氢、氘、OH、CN、NR_aR_b、C_1-C_6 烷基、C_3-C_6 环烷基、被 1 个或多个 R_{5-2} 取代

的 C_1-C_6 烷基或被 1 个或多个 R_{5-3} 取代 C_3-C_6 环烷基；

R_{5-2} 和 R_{5-3} 独立地为氘、OH、NR_aR_b 或卤素；

或者，R_5 和 R_6 与其相连的碳原子共同形成 C_3-C_6 环烷基、3-6 元杂环烷基、被 1 个或多个 R_{5-3} 取代的 C_3-C_6 环烷基或被 1 个或多个 R_{5-4} 取代的 3-6 元杂环烷基，每一“3-6 元杂环烷基”中，杂原子的个数独立地为 1 个或 2 个，杂原子的种类独立地选自 N、O 和 S 的一种或多种；

R_{5-3} 和 R_{5-4} 独立地为氘、羟基、NR_aR_b 或卤素；

R_{11} 为氢、C_1-C_6 烷基或被 1 个或多个卤素取代的 C_1-C_6 烷基；

R_{12} 为 NR_aR_b、C_1-C_6 烷基、C_3-C_6 环烷基、被 1 个或多个 R_{12-1} 取代的 C_1-C_6 烷基或被一个或多个 R_{12-2} 取代的 C_3-C_6 环烷基；

R_{12-1} 和 R_{12-2} 独立地为卤素、OH、CN 或 NR_aR_b。

2、如权利要求 1 所述的如式（I）所示的化合物、其药物上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，其满足以下条件的一种或多种：

（1）每一“卤素”独立地为 F、Cl、Br 或 I，例如 F；

（2）每一“C_1-C_6 烷基”独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基或叔丁基，例如甲基、乙基、异丙基或叔丁基；

（3）每一“C_2-C_4 炔基”独立地为乙炔基、丙炔基或炔丙基，例如乙炔基；

（4）每一“C_3-C_6 环烷基”独立地为环丙基、环丁基、环戊基或环己基，例如环丙基；

（5）每一“3-6 元杂环烷基”独立地为杂原子的个数为 1 个或 2 个，杂原子的种类为 N 和/或 O 的 3-6 元杂环烷基，例如氧杂环丙烷基、氮杂环丙烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、四氢吡咯基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基。

3、如权利要求 1 所述的如式（I）所示的化合物、其药物上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，其满足以下条件的一种或多种：

（1）X_2 为 CR_7；

（2）R_7 独立地为氢或卤素；

（3）R_8 为氢；

（4）R_1 为氢、CN、C_2-C_4 炔基或 C_1-C_6 烷基，优选为 CN、C_2-C_4 炔基或 C_1-C_6 烷基，进一步优选为 CN 或 C_1-C_6 烷基；

（5）R_2 为 C_1-C_6 烷基或被 1 个、2 个或 3 个 R_{2-1} 取代的 C_1-C_6 烷基，优选为甲基或被 1 个、2 个或 3 个 R_{2-1} 取代的甲基，进一步优选为 1 个、2 个或 3 个 R_{2-1} 取代的甲基；

（6）R_{2-1} 为卤素；

（7）R_3 为氢、C_1-C_6 烷基或被 1 个、2 个或 3 个 R_{3-2} 取代的 C_1-C_6 烷基，优选为 C_1-C_6 烷基或被 1 个、2 个或 3 个 R_{3-2} 取代的 C_1-C_6 烷基，进一步优选为甲基或被 1 个、2 个或 3 个 R_{3-2} 取代的甲基；

（8）R_{3-2} 独立地为卤素；

（9）R_9 和 R_{10} 独立地为氢、$N(R_{9-1})_2$ 或 C_1-C_6 烷基，例如为 $N(R_{9-1})_2$ 或 C_1-C_6 烷基，优选为 C_1-C_6

烷基；

（10）R_{9-1} 独立地为氢；

（11）m 为 0；

（12）R_5 和 R_6 独立地为氢、氘、C_1-C_6 烷基、C_3-C_6 环烷基、被 1 个、2 个或 3 个 R_{5-2} 取代的 C_1-C_6 烷基或被 1 个、2 个或 3 个 R_{5-3} 取代 C_3-C_6 环烷基，优选为氢、C_1-C_6 烷基、C_3-C_6 环烷基或被 1 个、2 个或 3 个 R_{5-2} 取代的 C_1-C_6 烷基，进一步优选为 C_1-C_6 烷基或被 1 个、2 个或 3 个 R_{5-2} 取代的 C_1-C_6 烷基；

（13）R_{5-2} 和 R_{5-3} 独立地为 OH 或卤素，优选为卤素。

4、如权利要求 1 所述的如式（I）所示的化合物、其药物上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，其满足以下条件的一种或两种：

（1）R_{10} 为氢；

（2）R_5 为氢或 C_1-C_6 烷基，R_6 为氢、C_1-C_6 烷基、C_3-C_6 环烷基或被 1 个或多个 R_{5-2} 取代的 C_1-C_6 烷基，R_{5-2} 独立地为 OH 或卤素。

5、如权利要求 1 所述的如式（I）所示的化合物、其药物上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，其满足以下条件的一种或多种：

（1）X_1 为 N 或 CH；

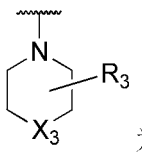
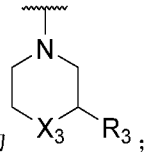
（2）X_2 为 N、CH 或 CF，优选为 CH 或 CF；

（3）R_8 为 H 或 F，优选为 H；

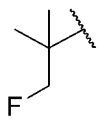
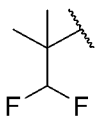
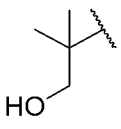
（4）R_1 为氢、CN、乙炔基或甲基，例如 CN、乙炔基或甲基，优选为 CN 或甲基，进一步优选为 CN；

（5）R_2 为甲基或 CHF_2，优选为 CHF_2；

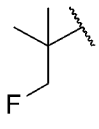
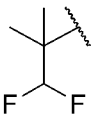
（6）R_3 为氢、甲基或 CH_2F，优选为甲基或 CH_2F；

（7）  为 ；

（8）R_5 为氢或甲基；

（9）R_6 为氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、环丙基、被 1 个、2 个或 3 个氟取代的甲基、被 1 个、2 个或 3 个氟取代的叔丁基或被 1 个、2 个或 3 个 OH 取代的叔丁基，例如氢、甲基、异丙基、叔丁基、环丙基、CF_3、 、 或 ；

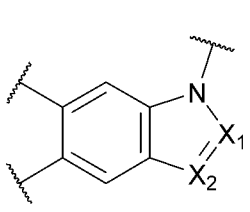
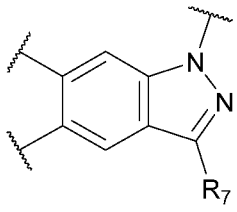
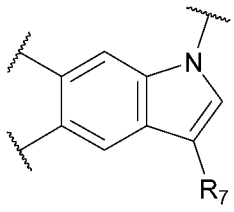
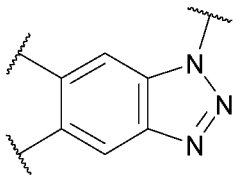
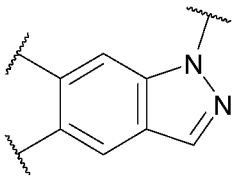
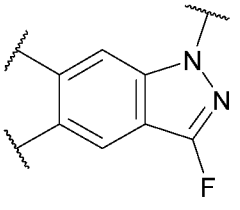
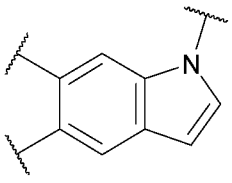
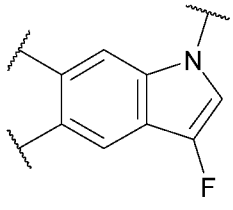
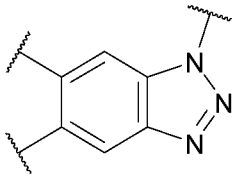
较佳地，R_6 为甲基、叔丁基、被 1 个、2 个或 3 个氟取代的甲基或被 1 个、2 个或 3 个氟取代的

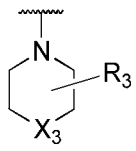
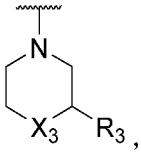
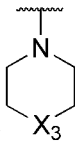
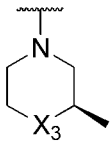
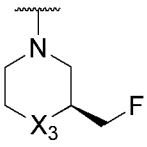
叔丁基，例如甲基、叔丁基、CF_3、或；

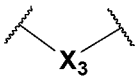
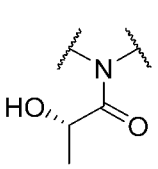
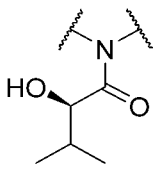
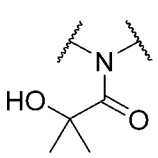
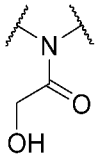
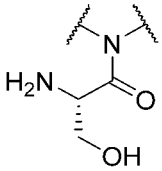
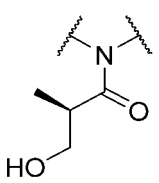
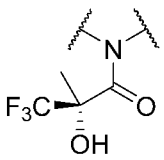
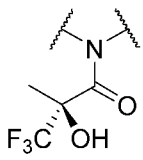
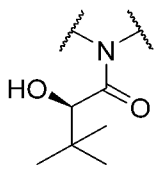
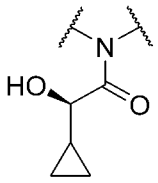
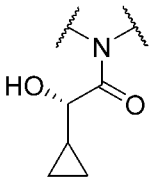
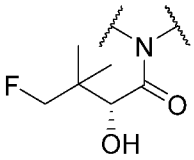
（10）R_{11}为氢、甲基、乙基或被1个、2个或3个氟取代的甲基，例如氢、甲基、乙基或CHF_2；

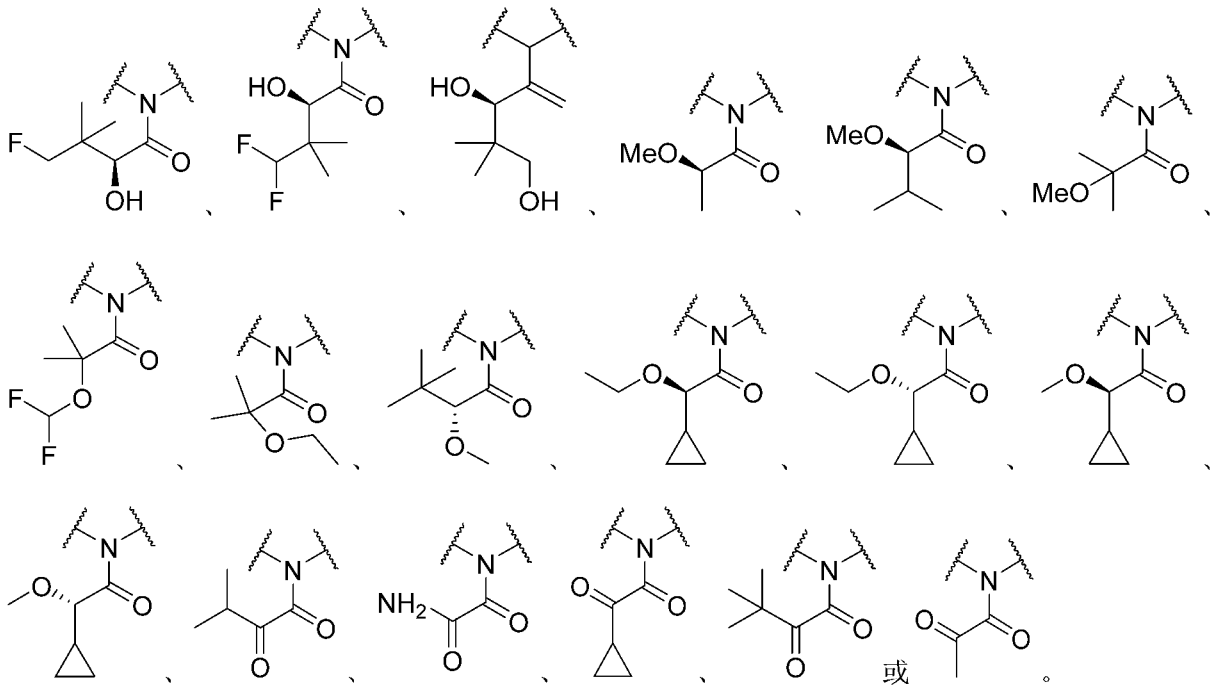
（11）R_{12}为异丙基、氨基、环丙基、叔丁基或甲基。

6、如权利要求1所述的如式（I）所示的化合物、其药物上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，其满足以下条件的一种或多种：

（1）为、或，例如、、、或；

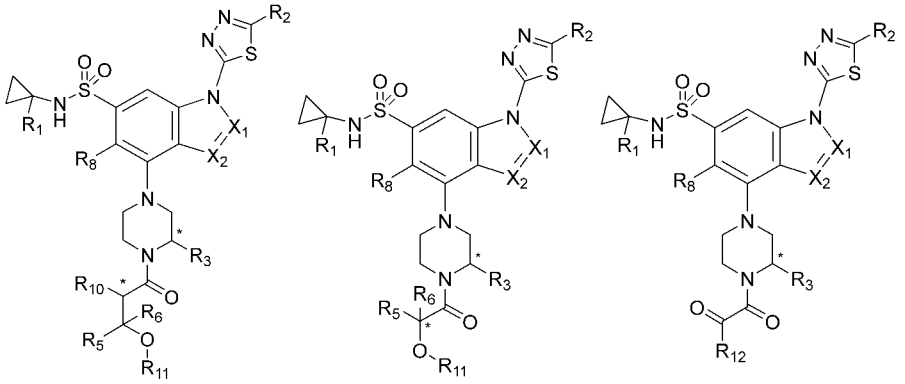
（2）为，例如为、或；

（3）为、、、、、、、、、、、、



或。

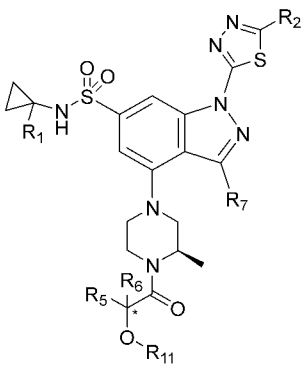
7、如权利要求 1-6 至少一项所述的如式（I）所示的化合物、其药物上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，所述的如式（I）所示的化合物为如式（I-1）、（I-2）或（I-3）所示的化合物：

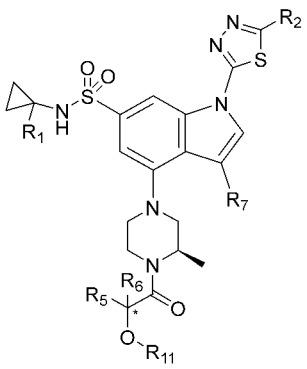


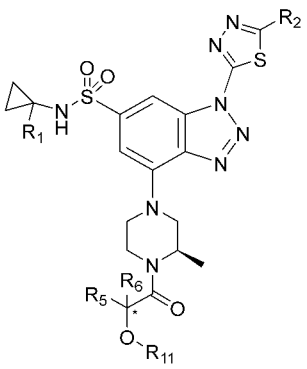
(I-1) (I-2) (I-3)

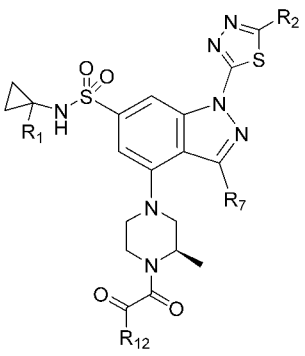
其中，“*”标注的碳原子表示当其为手性碳原子时，其独立地为 R 构型、S 构型或它们的混合物，X_1、X_2、R_8、R_1、R_2、R_3、R_{10}、R_5、R_6、R_{11} 和 R_{12} 的定义如权利要求 1-6 至少一项所述。

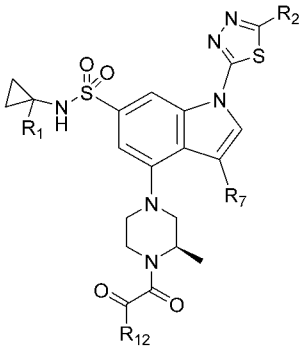
8、如权利要求 1-6 至少一项所述的如式（I）所示的化合物、其药物上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，所述的如式（I）所示的化合物为如式（I-5）、（I-6）、（I-7）、（I-8）、（I-9）、（I-10）、（I-11）、（I-12）或（I-13）所示的化合物，

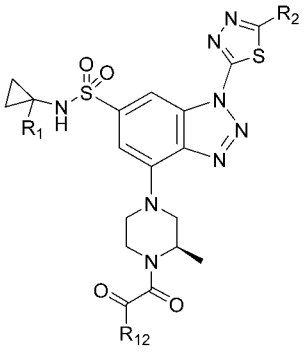

(I-5)

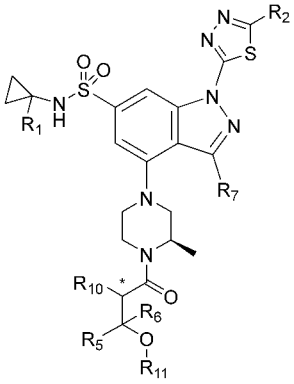

(I-6)

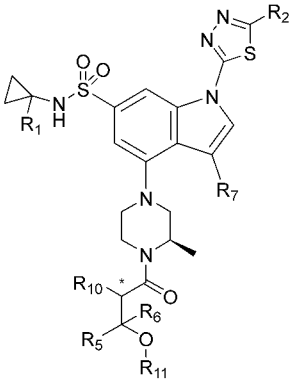

(I-7)

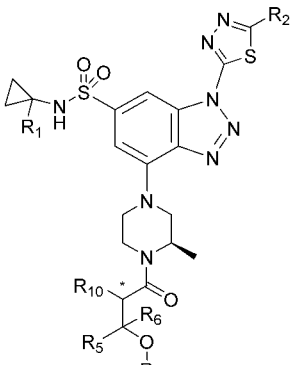

(I-8)


(I-9)


(I-10)


(I-11)


(I-12)


(I-13)

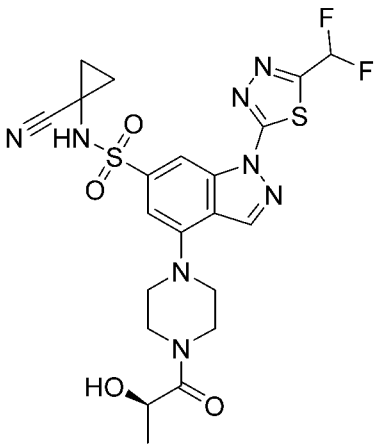
其中，“*”标注的碳原子表示当其为手性碳原子时，其独立地为 R 构型、S 构型或它们的混合物，R_1、R_2、R_7、R_5、R_6、R_{11} 和 R_{12} 的权利要求 1-6 至少一项所述；

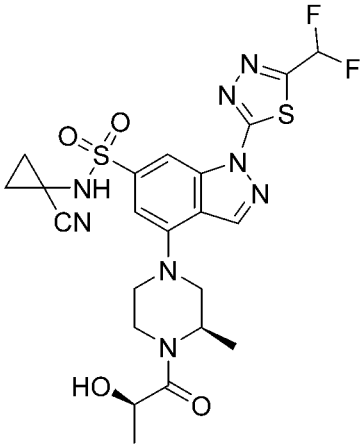
较佳地，上述各式满足以下条件的一种或两种：

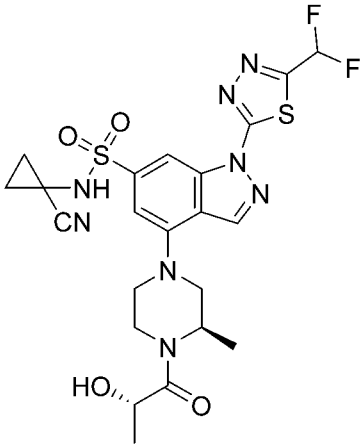
I：R_2 为 CHF_2；

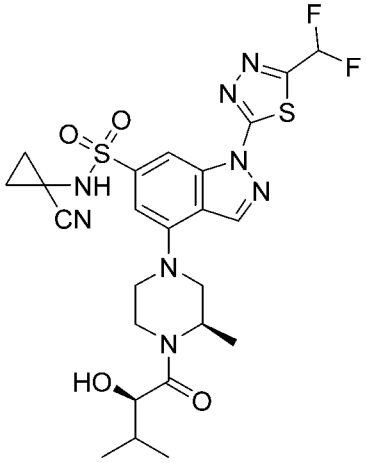
II：R_1 为 CN。

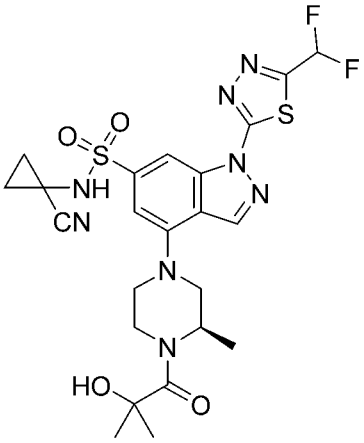
9、如权利要求 1-8 至少一项所述的如式（I）所示的化合物、其药物上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物，其特征在于，所述的如式（I）所示的化合物为以下化合物中的任一种：

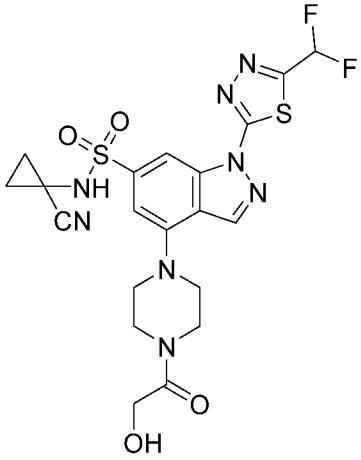


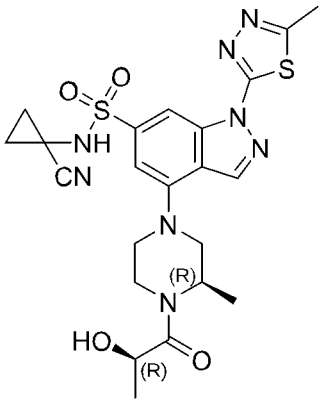


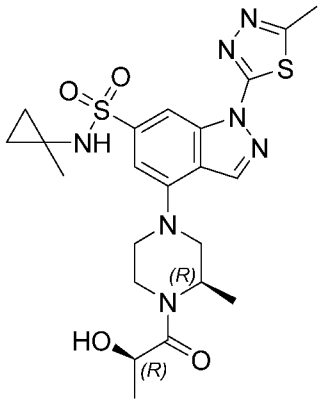


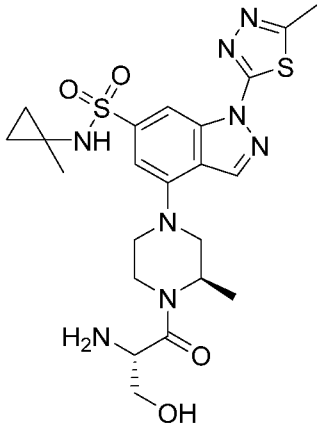


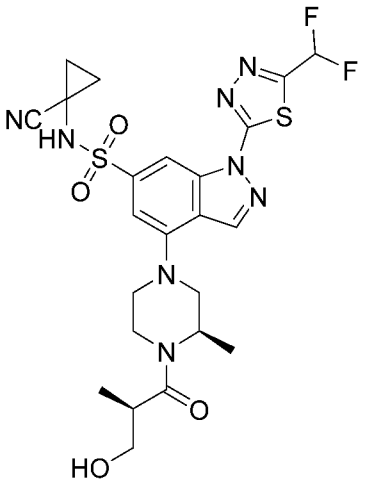


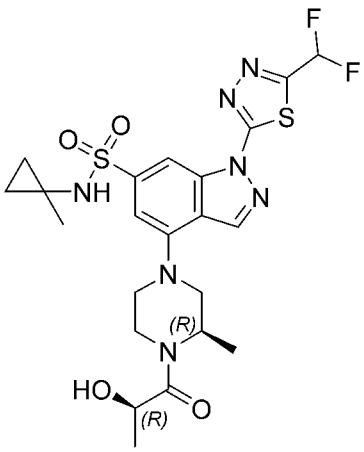


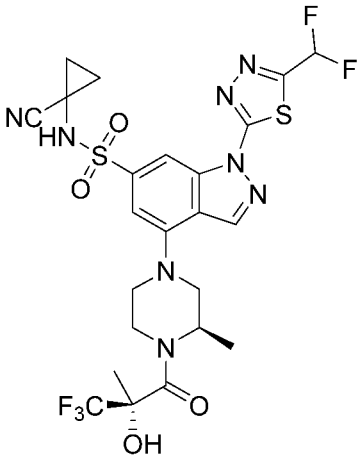


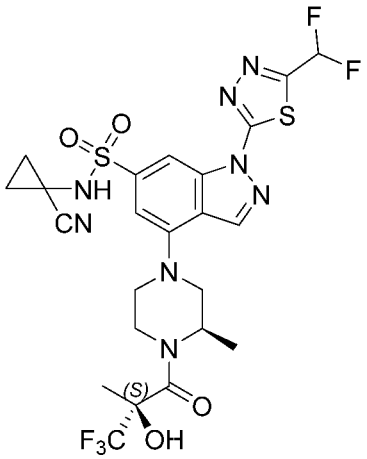


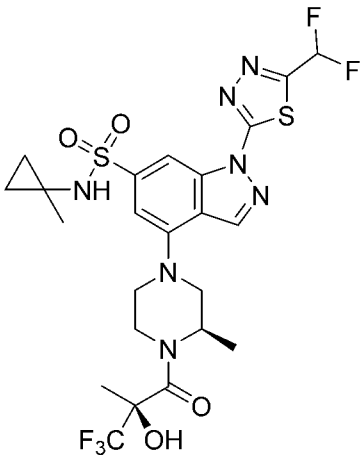


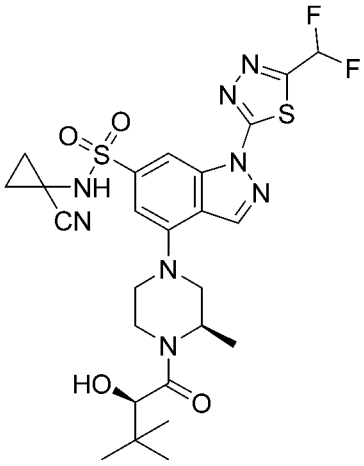


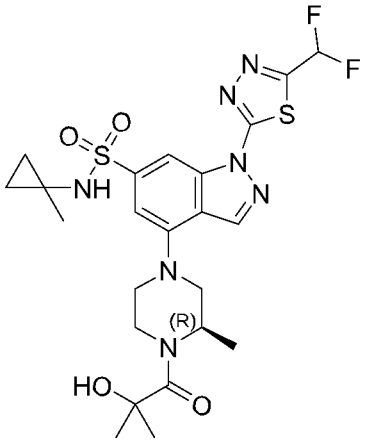


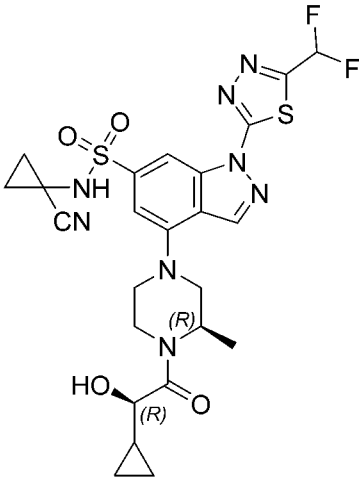


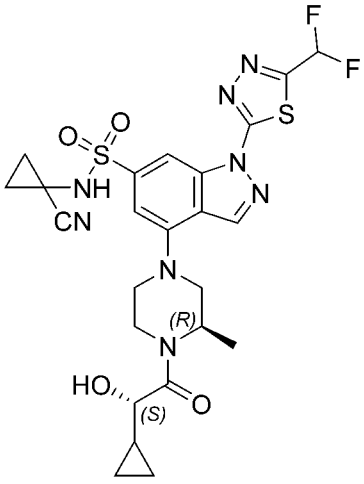


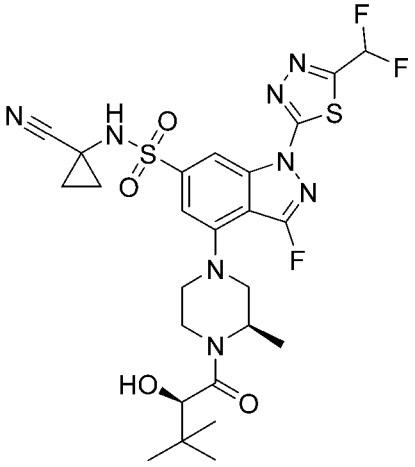


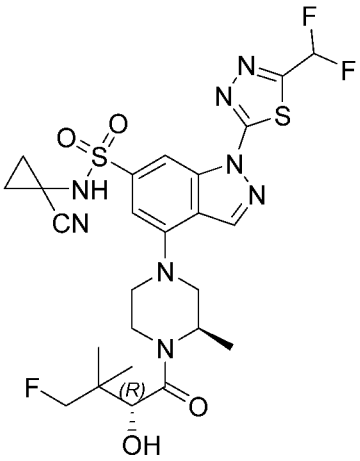


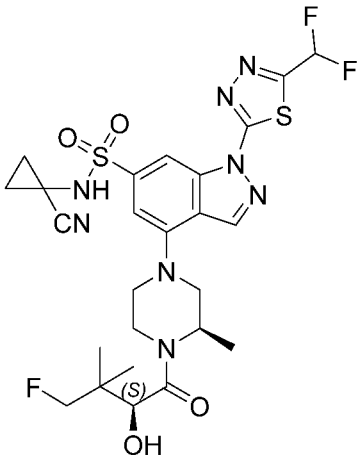


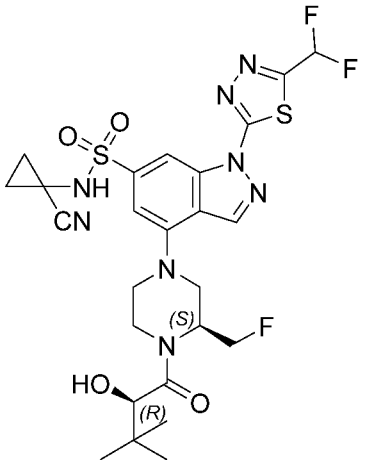


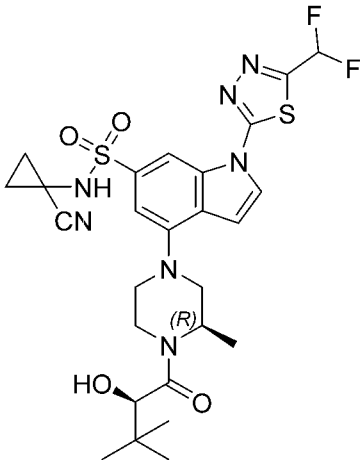


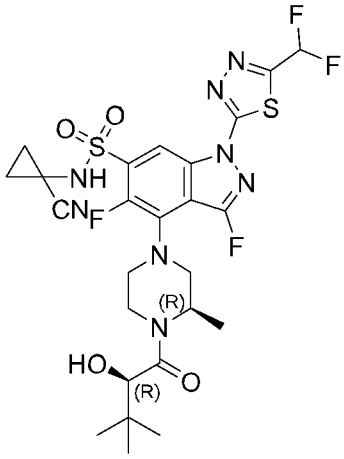


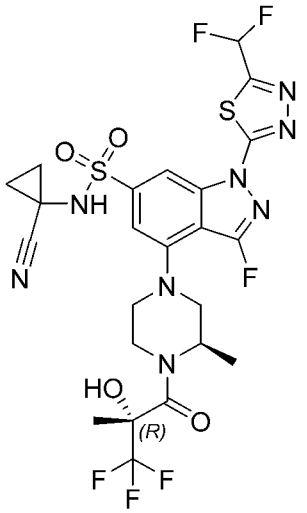


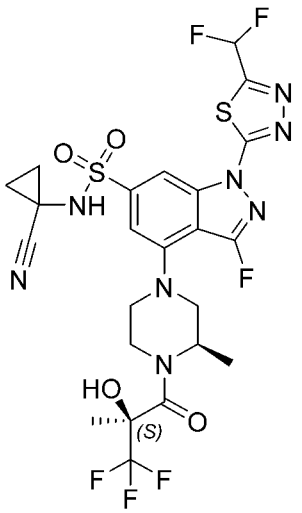


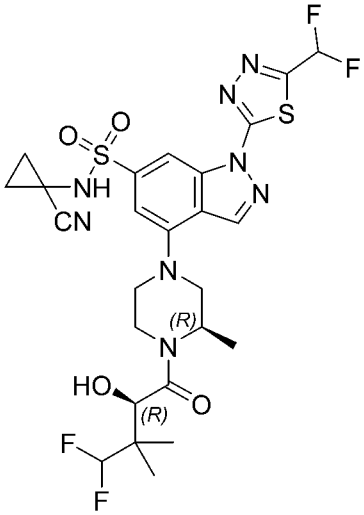


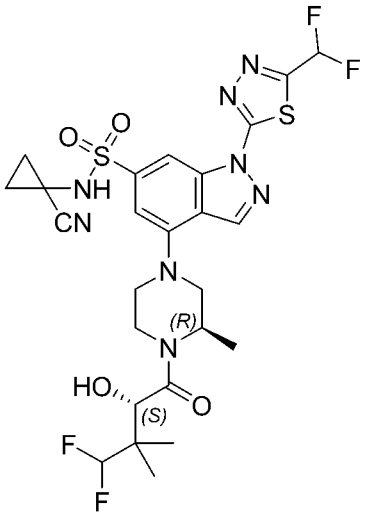


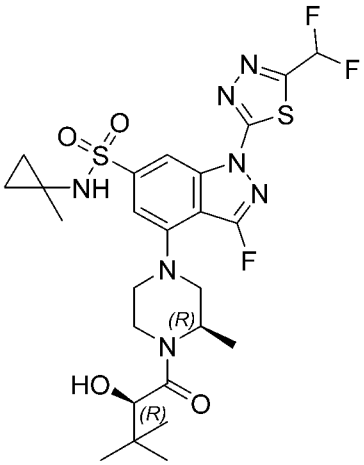


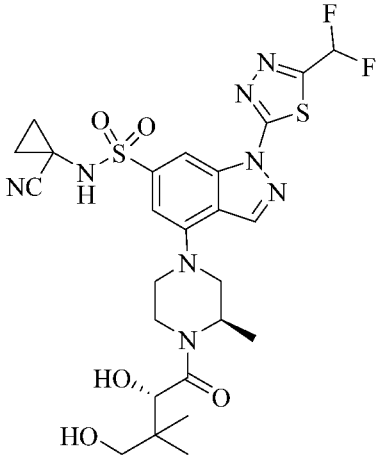


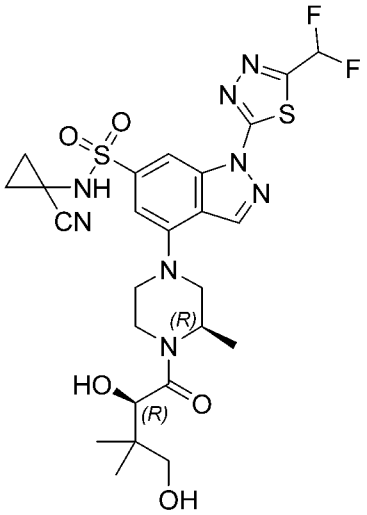


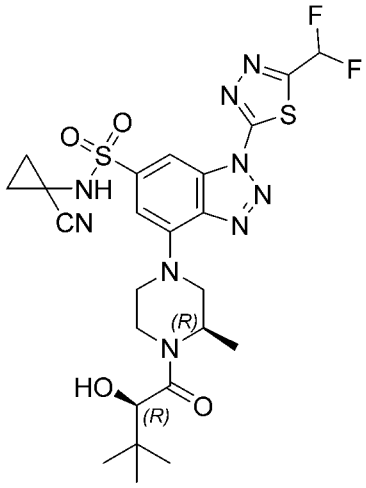


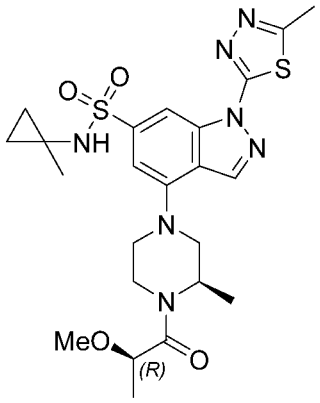


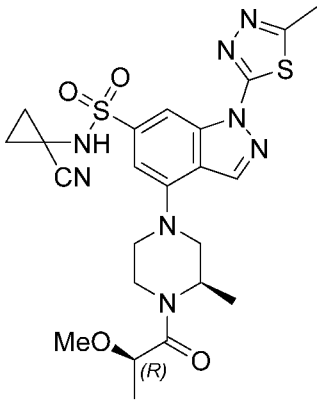


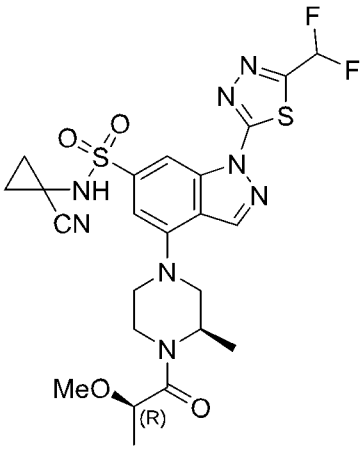


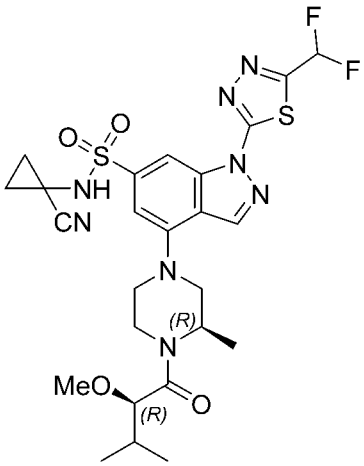


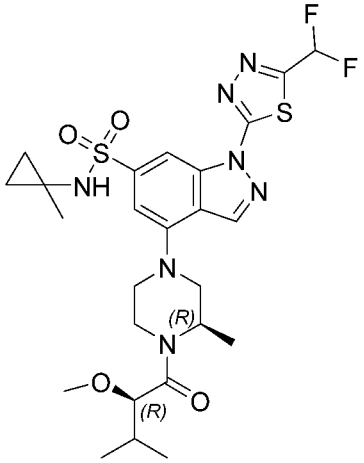


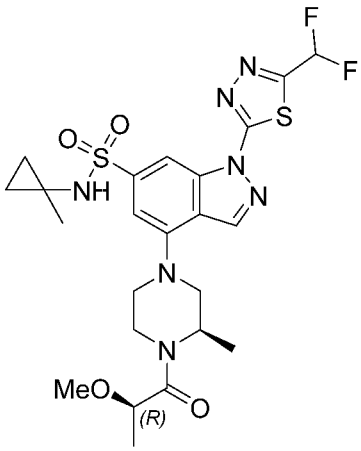


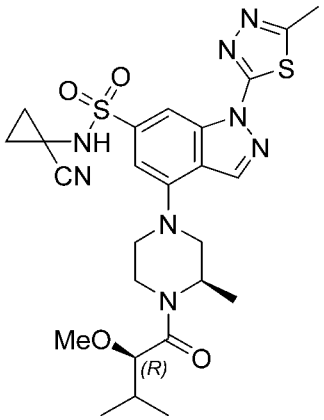


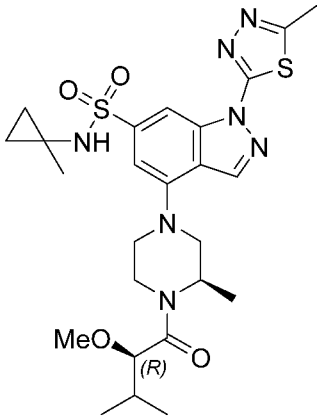


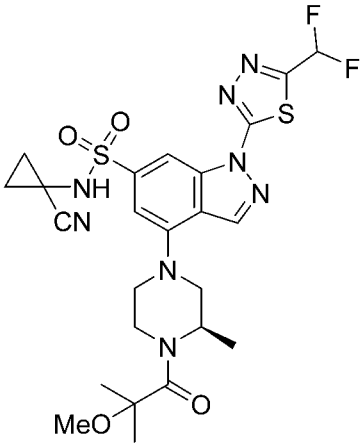


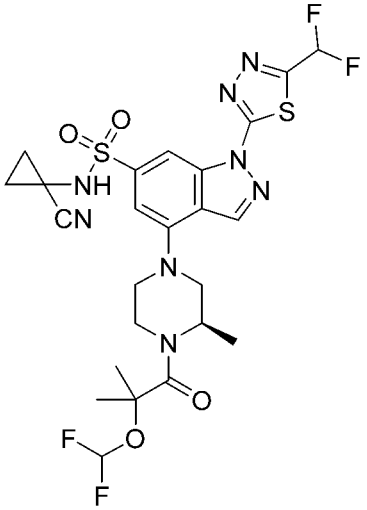


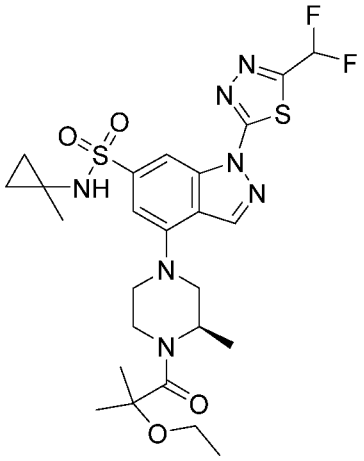


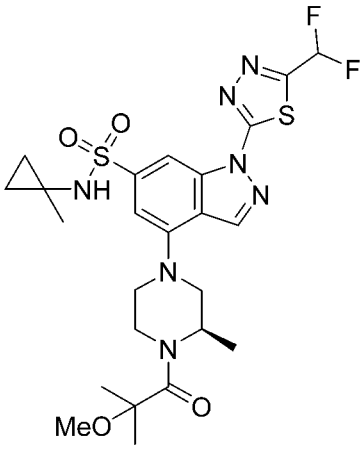


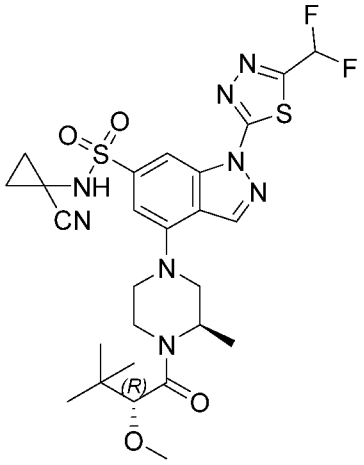


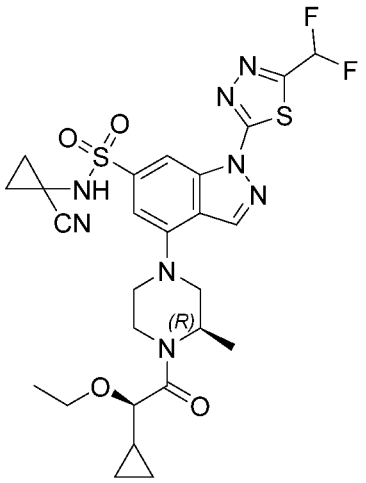
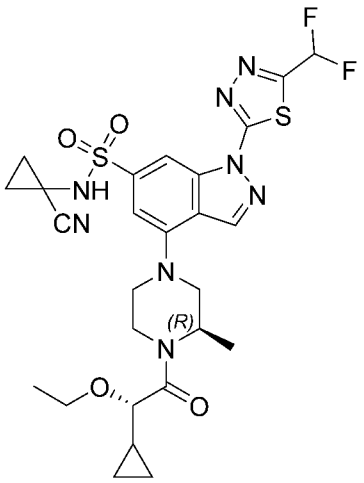
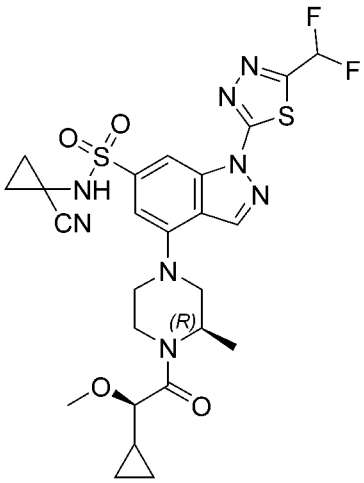
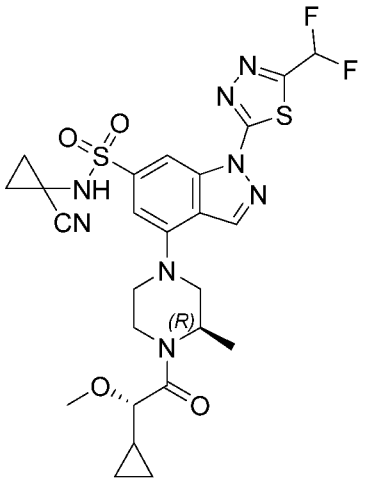
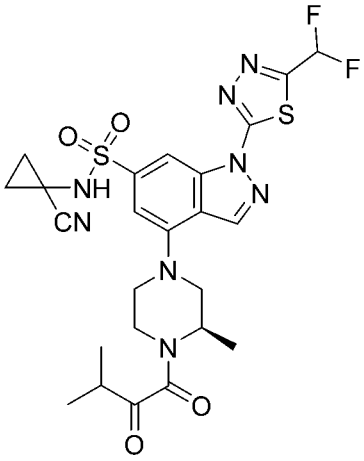
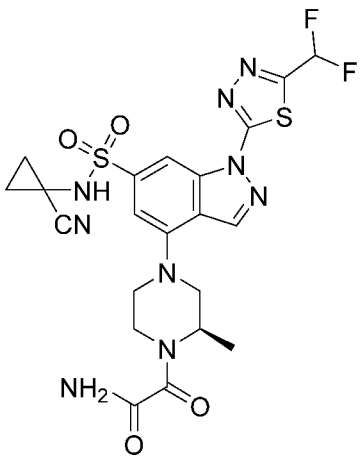
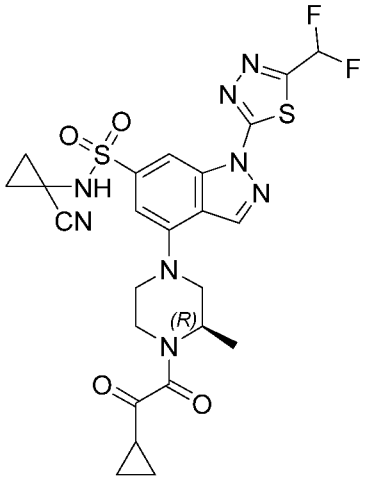
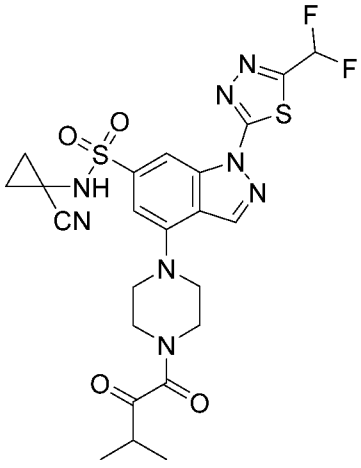
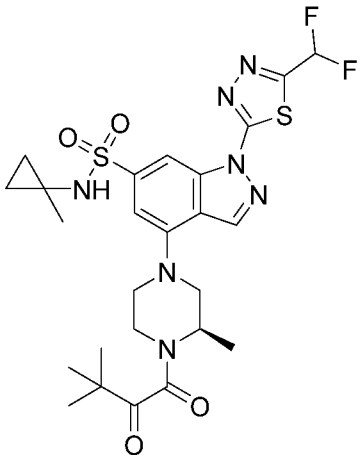


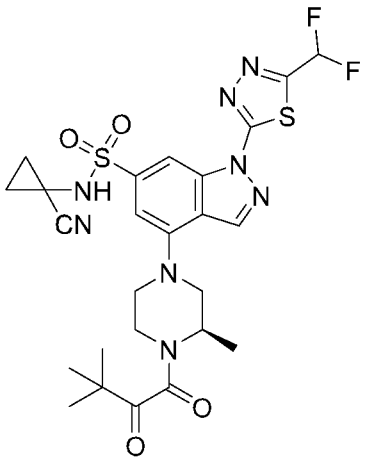


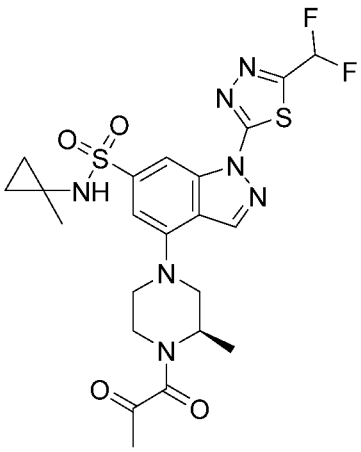


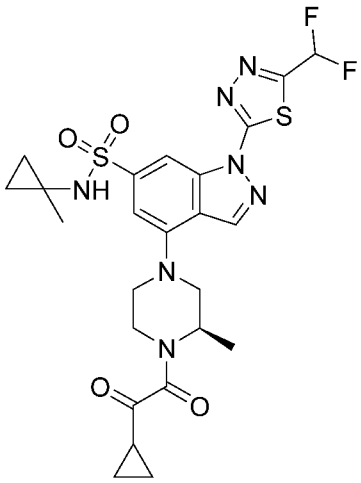


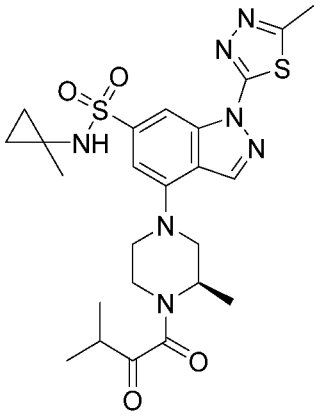


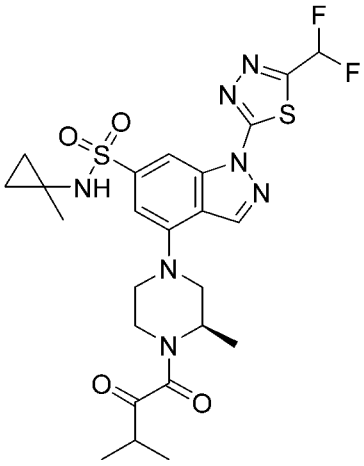










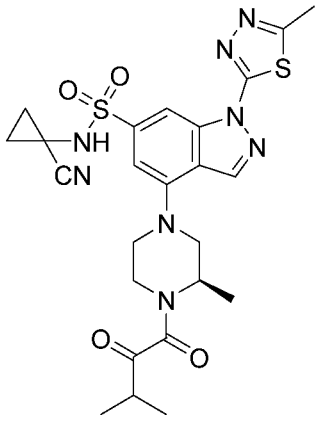


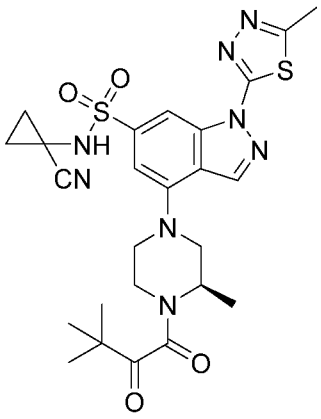


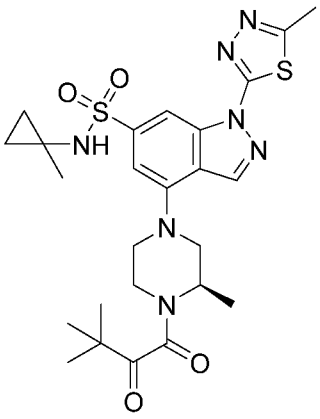


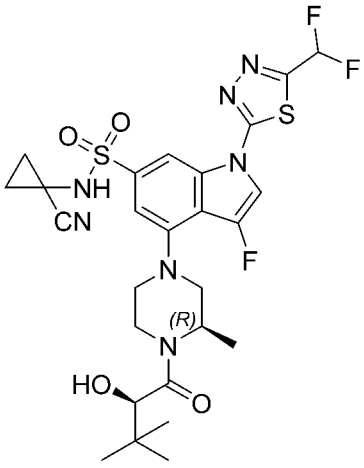


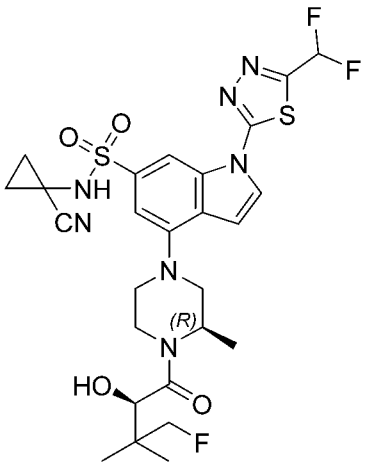












。

10、一种药物组合物，其包含物质 X 和药学上可接受的辅料，所述的物质 X 为如权利要求 1-9 至少一项所述的如式（I）所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物。

11、一种物质 X 或如权利要求 10 所述的药物组合物在制备 PARG 抑制剂中的应用，所述的物质 X 为如权利要求 1-9 至少一项所述的如式（I）所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物。

12、一种物质 X 或如权利要求 10 所述的药物组合物在制备与 PARG 相关的疾病的药物中的应用，所述的物质 X 为如权利要求 1-9 至少一项所述的如式（I）所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物；较佳地，所述的与 PARG 相关的疾病为卵巢癌、乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌或胃癌。

13、一种物质 X 或如权利要求 10 所述的药物组合物在制备预防和/或治疗癌症的药物中的用途，所述的物质 X 为如权利要求 1-9 至少一项所述的如式（I）所示的化合物、其药学上可接受的盐、其溶剂合物或其药学上可接受的盐的溶剂合物；较佳地，所述的癌症为卵巢癌、乳腺癌、胰腺癌、前列腺癌或胃癌。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/108212

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 417/04(2006.01)i; C07D 417/14(2006.01)i; A61K 31/433(2006.01)i; A61K 31/497(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D A61K A61P

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

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

CNTXT, VEN, STN(Registry, Marpat, Caplus), CNKI, 万方, WANFANG: 信诺维医药, 吲哚, 吲唑, 肿瘤, 癌, indole, indazole, cancer, tumor, PARP, PRAG, 根据式I进行structural formula search, structural formula search conducted according to formula I

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 114555593 A (IDEAYA BIOSCIENCES, INC.) 27 May 2022 (2022-05-27) claims 1 and 34, and description, paragraphs 0105 and 0144-0149, and embodiments 1-115	1-13
X	CN 107295799 A (CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED) 24 October 2017 (2017-10-24) claims 1 and 22, and description, paragraphs 0042 and 0147-0152, and table 1	1-13
A	CN 107207467 A (CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED) 26 September 2017 (2017-09-26) entire document	1-13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
01 December 2023	**04 December 2023**

Name and mailing address of the ISA/CN	Authorized officer
China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) **China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088**	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2023/108212

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN 114555593 A	27 May 2022	EP 4031249 A1	27 July 2022
		US 2022389003 A1	08 December 2022
		TW 202120501 A	01 June 2021
		WO 2021055744 A1	25 March 2021
		JP 2022548690 A	21 November 2022
		IL 291436 A	01 May 2022
		KR 20220066922 A	24 May 2022
		AU 2020348489 A1	05 May 2022
		CA 3147493 A1	25 March 2021
		MX 2022003276 A	11 April 2022
		BR 112022004624 A2	31 May 2022
		IN 202217021791 A	22 July 2022
		HK 40077359 A0	03 March 2023
CN 107295799 A	24 October 2017	MA 41179 A	24 October 2017
		EP 3233845 A1	25 October 2017
		EP 3233845 B1	21 July 2021
		ES 2886471 T3	20 December 2021
		KR 20170095370 A	22 August 2017
		US 2021380539 A1	09 December 2021
		JP 2017538750 A	28 December 2017
		JP 6673920 B2	25 March 2020
		BR 112017012707 A2	02 January 2018
		HK 1245253 A1	24 August 2018
		AU 2015365602 A1	29 June 2017
		AU 2015365602 B2	27 February 2020
		SG 11201704843 QA	28 July 2017
		ZA 201704383 B	30 March 2022
		WO 2016097749 A1	23 June 2016
		US 2018194738 A1	12 July 2018
		US 10508086 B2	17 December 2019
		IL 252745 A0	31 August 2017
		IL 252745 B	31 March 2020
		EP 3907224 A1	10 November 2021
		MX 2017007976 A	26 March 2018
		CA 2969298 A1	23 June 2016
		CA 2969298 C	17 October 2023
		RU 2017125520 A	21 January 2019
		RU 2017125520 A3	06 June 2019
		US 2020165208 A1	28 May 2020
		US 10995073 B2	04 May 2021
		CN 107295799 B	16 March 2021
		CN 112979631 A	18 June 2021
CN 107207467 A	26 September 2017	ZA 201704382 B	25 September 2019
		JP 2017537137 A	14 December 2017
		BR 112017012402 A2	26 December 2017
		AU 2015359082 A1	29 June 2017
		KR 20170093967 A	16 August 2017
		EP 3230273 A1	18 October 2017
		SG 11201704686 UA	28 July 2017
		RU 2017124425 A	14 January 2019

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2023/108212

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
		US	2018016242	A1	18 January 2018
		US	10239843	B2	26 March 2019
		IL	252575	A0	31 July 2017
		MA	41140	A	17 October 2017
		MX	2017007478	A	04 May 2018
		CA	2969296	A1	16 June 2016
		WO	2016092326	A1	16 June 2016

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2023/108212

A. 主题的分类

C07D 417/04(2006.01)i；C07D 417/14(2006.01)i；A61K 31/433(2006.01)i；A61K 31/497(2006.01)i；A61P 35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC：C07D A61K A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用））

CNTXT,VEN,STN(Registry,Marpat,Caplus),CNKI,万方：信诺维医药，吲哚，吲唑，肿瘤，癌，indole，indazole，cancer，tumor，PARP，PRAG，根据式I进行结构式检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 114555593 A (伊迪亚生物科学有限公司) 2022年5月27日 (2022 - 05 - 27) 权利要求1、34和说明书第0105、0144-0149段、实施例1-115	1-13
X	CN 107295799 A (癌症研究科技有限公司) 2017年10月24日 (2017 - 10 - 24) 权利要求1、22和说明书第0042、0147-0152段、表1	1-13
A	CN 107207467 A (癌症研究科技有限公司) 2017年9月26日 (2017 - 09 - 26) 全文	1-13

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：
“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件
“D” 申请人在国际申请中引证的文件
“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利
“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）
“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件
“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件
“X” 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性
“Y” 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性
“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2023年12月1日	2023年12月4日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	受权官员 占跃晨 电话号码 (+86) 010-62086307

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2023/108212

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	114555593	A	2022年5月27日	EP	4031249	A1	2022年7月27日
				US	2022389003	A1	2022年12月8日
				TW	202120501	A	2021年6月1日
				WO	2021055744	A1	2021年3月25日
				JP	2022548690	A	2022年11月21日
				IL	291436	A	2022年5月1日
				KR	20220066922	A	2022年5月24日
				AU	2020348489	A1	2022年5月5日
				CA	3147493	A1	2021年3月25日
				MX	2022003276	A	2022年4月11日
				BR	112022004624	A2	2022年5月31日
				IN	202217021791	A	2022年7月22日
				HK	40077359	A0	2023年3月3日
CN	107295799	A	2017年10月24日	MA	41179	A	2017年10月24日
				EP	3233845	A1	2017年10月25日
				EP	3233845	B1	2021年7月21日
				ES	2886471	T3	2021年12月20日
				KR	20170095370	A	2017年8月22日
				US	2021380539	A1	2021年12月9日
				JP	2017538750	A	2017年12月28日
				JP	6673920	B2	2020年3月25日
				BR	112017012707	A2	2018年1月2日
				HK	1245253	A1	2018年8月24日
				AU	2015365602	A1	2017年6月29日
				AU	2015365602	B2	2020年2月27日
				SG	11201704843	QA	2017年7月28日
				ZA	201704383	B	2022年3月30日
				WO	2016097749	A1	2016年6月23日
				US	2018194738	A1	2018年7月12日
				US	10508086	B2	2019年12月17日
				IL	252745	A0	2017年8月31日
				IL	252745	B	2020年3月31日
				EP	3907224	A1	2021年11月10日
				MX	2017007976	A	2018年3月26日
				CA	2969298	A1	2016年6月23日
				CA	2969298	C	2023年10月17日
				RU	2017125520	A	2019年1月21日
				RU	2017125520	A3	2019年6月6日
				US	2020165208	A1	2020年5月28日
				US	10995073	B2	2021年5月4日
				CN	107295799	B	2021年3月16日
				CN	112979631	A	2021年6月18日
CN	107207467	A	2017年9月26日	ZA	201704382	B	2019年9月25日
				JP	2017537137	A	2017年12月14日
				BR	112017012402	A2	2017年12月26日
				AU	2015359082	A1	2017年6月29日
				KR	20170093967	A	2017年8月16日
				EP	3230273	A1	2017年10月18日
				SG	11201704686	UA	2017年7月28日
				RU	2017124425	A	2019年1月14日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2023/108212

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
		US	2018016242	A1	2018年1月18日
		US	10239843	B2	2019年3月26日
		IL	252575	A0	2017年7月31日
		MA	41140	A	2017年10月17日
		MX	2017007478	A	2018年5月4日
		CA	2969296	A1	2016年6月16日
		WO	2016092326	A1	2016年6月16日