

(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
2023 年 4 月 6 日 (06.04.2023)



(10) 国际公布号
WO 2023/051628 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/122205

(22) 国际申请日: 2022 年 9 月 28 日 (28.09.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202111155906.7 2021 年 9 月 29 日 (29.09.2021) CN
202211141499.9 2022 年 9 月 20 日 (20.09.2022) CN

(71) 申请人: 上海海和药物研究开发股份有限公司 (HAIHE BIOPHARMA CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市 (上海) 自由贸易试验区祖冲之路 865 号, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人: 李东升 (LI, Dongsheng); 中国上海市 (上海) 自由贸易试验区祖冲之路 865 号, Shanghai 201203 (CN)。高善云 (GAO, Shanyun); 中国上海市 (上海) 自由贸易试验区祖冲之路 865 号, Shanghai 201203 (CN)。刘财路 (LIU, Cailu); 中国上海市 (上海) 自由贸易试验区祖冲之路 865 号, Shanghai 201203 (CN)。蔡亚磊 (CAI, Yalei); 中国上海市 (上海) 自由贸易试验区祖冲之路 865 号, Shanghai 201203 (CN)。杨茂志 (YANG, Maozhi); 中国上海市 (上海) 自由贸易试验区祖冲之路 865 号, Shanghai 201203 (CN)。屠汪洋 (TU, Wangyang); 中国上海市 (上海) 自

由贸易试验区祖冲之路 865 号, Shanghai 201203 (CN)。于冰 (YU, Bing); 中国上海市 (上海) 自由贸易试验区祖冲之路 865 号, Shanghai 201203 (CN)。谢晴 (XIE, Qing); 中国上海市 (上海) 自由贸易试验区祖冲之路 865 号, Shanghai 201203 (CN)。张毅翔 (ZHANG, Yixiang); 中国上海市 (上海) 自由贸易试验区祖冲之路 865 号, Shanghai 201203 (CN)。李乐平 (LI, Leping); 中国上海市 (上海) 自由贸易试验区祖冲之路 865 号, Shanghai 201203 (CN)。

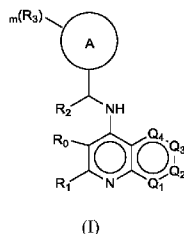
(74) 代理人: 北京市中咨律师事务所 (ZHONGZI LAW OFFICE); 中国北京市西城区平安里西大街 26 号新时代大厦 7 层, Beijing 100034 (CN)。

(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, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

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

(54) Title: SOS1 INHIBITORS HAVING PYRIDO SIX-MEMBERED RING STRUCTURE

(54) 发明名称: 一类具有吡啶并六元环结构的SOS1抑制剂



(57) Abstract: Disclosed are SOS1 inhibitors having a pyrido six-membered ring structure, and a preparation method therefor and the use thereof. The SOS1 inhibitors have a structural formula as represented by formula (I), have an SOS1 inhibitor activity, and can be used for treating head and neck cancer, lung cancer, mediastinal tumors, gastrointestinal tumors, prostate cancer, testicular cancer, gynecological tumors, breast cancer, kidney and bladder cancer, endocrine system tumors, soft tissue sarcoma, osteosarcoma, rhabdoid tumors, mesothelioma, skin cancer, peripheral nervous system tumors, central nervous system tumors, lymphoma, leukemia, Noonan syndrome, Cardiofaciocutaneous syndrome and hereditary gingival fibromatosis, and syndromes related thereto.

(57) 摘要: 公开了一类具有吡啶并六元环结构的SOS1抑制剂、其制备方法及其用途。其具有式(I)所示结构式, 它们具有SOS1抑制剂活性, 可用来治疗头颈癌、肺癌、纵隔肿瘤、胃肠道肿瘤、前列腺癌、睾丸癌、妇科肿瘤、乳腺癌、肾脏和膀胱癌、内分泌系统肿瘤、软组织肉瘤、骨肉瘤、横纹肌样瘤、间皮细胞瘤、皮肤癌、外周神经系统肿瘤、中枢神经系统肿瘤、淋巴瘤、白血病、努南综合征、心面皮肤综合征、遗传性牙龈纤维瘤病及其相关综合征。

CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

一类具有吡啶并六元环结构的 SOS1 抑制剂

技术领域

本发明属于药物化学领域。具体地，本发明涉及一类新的化合物、其立体异构体、外消旋物、几何异构体、互变异构体、前药、水合物、溶剂化物或其药学上可接受的盐，以及含有它们的药物组合物，它们具有 SOS1 抑制剂活性。

背景技术

RAS 蛋白包括 KRAS (V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog)、HRAS (neuroblastoma RAS viral oncogene homolog) 和 NRAS (Harvey murine sarcoma virus oncogene)，其中 KRAS 有两个可变剪切异构体 KRAS4A 和 KRAS4B。RAS 蛋白主要分布在细胞膜内侧，膜定位是激活 RAS 的关键步骤。RAS 蛋白的膜定位需要其 C 末端发生异戊烯化和棕榈酰化，但 KRAS4B 由于缺少棕榈酰化位点，其膜定位依赖于赖氨酸组成的多碱区与质膜之间的静电作用(Ahearn et al., 2011; Wright and Philips, 2006)。RAS 蛋白属于小 GTPase 家族，在细胞中以 GTP 结合方式或者是 GDP 结合方式存在。RAS 蛋白的激活需要其从 GDP 结合状态转变为 GTP 结合状态，这一过程由鸟苷酸交换因子 GEFs (guanine nucleotide exchange factors)，比如 SOS1 (Son of Sevenless 1)来催化(Chardin et al., 1993)。RAS 激活会促进下游效应分子 RAF、PI3K (Phosphoinositide 3-kinase)及 RalGDS (Ral guanine nucleotide dissociation stimulator)的活化来影响细胞的增殖、生长、代谢、迁移、血管生成等生物学过程(Rodriguez-Viciano and McCormick, 2005; Young et al., 2009)。RAS 蛋白具有内在水解活性，可使 GTP 转化为 GDP。GTPase 激活蛋白 GAPs (GTPase activating proteins)，比如 NF1 可增加其水解速率来使 RAS 失活。在正常条件下，GAPs 和 GEFs 严格调控 RAS 蛋白失活和激活，但是 RAS 蛋白发生突变后，调控机制失调。在肿瘤细胞中 RAS 突变主要发生在 G12、G13 和 Q61 位，这些位点的突变减弱内源和 GAPs 介导的水解活性，G13 和 Q61 位点突变还会增加 GEFs 介导的 GTP 交换速率(Simanshu et al., 2017; Smith et al., 2013)。近几年的生化数据分析显示，突变的 RAS 仍然具有一定的内在水解活性，而且 RAS 突变蛋白的内在水解活性越强，其上游蛋白 SHP2 抑制对其活性的阻碍就越强(Hunter et al., 2015; Mainardi et al., 2018)。

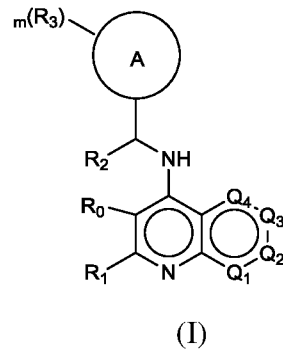
SOS1 蛋白有两个重要的基序，RAS exchanger motif (REM)和 CDC25 同源结构域(homology domain)，分别为变构结合位点和催化结合位点。其中 CDC25 结合 RAS-GDP 来

促进 GDP 和 GTP 的交换,REM 结合 RAS-GTP 进一步增加 SOS1 的催化活性(Freedman et al., 2006; Pierre et al., 2011)。SOS1 在 KRAS 突变肿瘤具有关键作用,敲低 SOS1 会使 KRAS 突变肿瘤细胞增殖和生存能力下降,但是对 KRAS 野生型细胞则无影响(Jeng et al., 2012)。SOS1 在激活 RAS 信号通路上发挥重要作用。酪氨酸激酶受体 RTKs 活化后会激活 SHP2,使其与衔接蛋白 Grb2 结合,促进 Grb2 与 SOS1 复合物形成激活 SOS1,从而激活 RAS 蛋白(Baltanas et al., 2020)。肿瘤细胞中存在 SOS1 突变,比如胚胎性横纹肌肉瘤、肺腺癌等(Denayer et al., 2010),而膀胱癌和前列腺癌中则存在 SOS1 高表达(Timofeeva et al., 2009; Watanabe et al., 2000)。除此之外, SOS1 在努南综合征 Noonan syndrome (NS)、心面皮肤综合征 cardio-facio-cutaneous syndrome (CFC)和 hereditary gingival fibromatosis 遗传性牙龈纤维瘤病及其相关综合征中也存在着突变(Pierre et al., 2011)。

SOS1 的同源物 SOS2 也作为 GEF 来激活 RAS 蛋白,两者存在功能冗余。在老鼠中敲除 SOS1 会导致胚胎致死(Qian et al., 2000),在成年鼠中条件性敲除 SOS1 则可以存活(Baltanas et al., 2013)。而在老鼠中敲除 SOS2 没有明显的表型(Esteban et al., 2000)。如果在成年小鼠中同时敲除 SOS1 和 SOS2,小鼠很快死亡(Baltanas et al., 2013)。选择性抑制单个 SOS 亚型比如 SOS1,可能会更有效治疗 SOS1-RAS 激活的疾病。抑制 SOS1 催化位点与 RAS 结合,能够阻止 SOS1 介导的 RAS-GTP 的产生来抑制 RAS 信号通路。在 RAS 依赖的肿瘤中,这样的化合物理论上能够破坏 RAS 和 SOS 的结合,抑制细胞 ERK 的磷酸化起到抗肿瘤的效果。抑制 SOS1 和 RAS 相互作用的化合物,能够抑制 RAS 活性,可用来治疗头颈癌、肺癌、纵隔肿瘤、胃肠道肿瘤、前列腺癌、睾丸癌、妇科肿瘤、乳腺癌、肾脏和膀胱癌、内分泌系统肿瘤、软组织肉瘤、骨肉瘤、横纹肌样瘤、间皮细胞瘤、皮肤癌、外周神经系统肿瘤、中枢神经系统肿瘤、淋巴瘤、白血病、努南综合征、心面皮肤综合征、遗传性牙龈纤维瘤病及其相关综合征。

发明内容

本发明提供了一种式(I)的化合物,其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、前药、水合物、溶剂化物或其药学上可接受的盐:



其中,

环 A 为 C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基或 4-10 元饱和或不饱和杂环基;

m(R₃)表示 A 环任意位置有 m 个相同或不同的 R₃ 取代基;

m 为 0~5; 优选地, m 为 1、2 或 3; 更优选地, m 为 1 或 2;

每个 R₃ 取代基独立地选自: 无取代或取代的 C₁₋₄ 烷基、无取代或取代的 C₁₋₄ 烷氧基、无取代或取代的 C₂₋₄ 炔基、无取代或取代的 C₃₋₆ 环烷基、无取代或取代的 4-6 元饱和或不饱和杂环基、卤素、氰基、氨基、或二价取代基=O; 所述取代是指被选自卤素、羟基、氰基和氨基中的一种或多种取代基所取代; 当环 A 为 C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基时, R₃ 不为二价取代基=O;

R₀ 为氢、卤素、C₁₋₄ 烷基、氰基或环丙基;

R₁ 为氢、卤素、无取代或取代的 C₁₋₆ 烷基、无取代或取代的 C₃₋₆ 环烷基、无取代或取代的 4-10 元饱和或不饱和杂环基、无取代或取代的 C₁₋₆ 烷氧基、-CN、-COOH、-CONH₂、-CONH-C₁₋₆ 烷基、氨基、-NH-C₁₋₆ 烷基;

R₂ 为氢、无取代或取代的 C₁₋₆ 烷基、无取代或取代的 C₃₋₆ 环烷基;

Q₁ 为 N、NR₄、-C(O)-或 CR₄, Q₂ 为 N、NR₅、-C(O)-或 CR₅, Q₃ 为 N、NR₆、-C(O)-或 CR₆, Q₄ 为 N 或 CH; 且 Q₁、Q₂、Q₃ 和 Q₄ 中最多包含两个 N 原子; 且 Q₁、Q₂、Q₃、Q₄ 所在的环及其并环均保持芳香性;

R₄ 选自氢、无取代或取代的 C₁₋₄ 烷基、无取代或取代的 C₁₋₄ 烷氧基、无取代或取代的 C₂₋₄ 炔基、无取代或取代的 C₃₋₆ 环烷基、无取代或取代的 4-6 元饱和或不饱和杂环基、卤素、氰基、氨基;

R₅、R₆ 各自独立地为氢、无取代或取代的 C₁₋₁₀ 烷基、无取代或取代的 C₆₋₁₀ 芳基、无取代或取代的 5-10 元杂芳基、无取代或取代的 C₃₋₆ 环烷基、无取代或取代的 4-10 元饱和或不饱和杂环基、无取代或取代的 5-10 元杂芳基并 4-10 元杂环基、卤素、-CN、-COOH、-OR₇、-NH-R₇、-CONH-R₇、-NHCO-R₇、-SO₂-R₇、-SO₂NH-R₇;

R₇选自氢、无取代或取代的 C₁₋₁₀ 烷基、无取代或取代的 C₆₋₁₀ 芳基、无取代或取代的 5-10 元杂芳基、无取代或取代的 C₃₋₆ 环烷基、无取代或取代的 4-10 元饱和或不饱和杂环基；

R₁、R₂、R₄、R₅、R₆、R₇ 中的取代是指被选自如下 A 组取代基中的一种或多种所取代，A 组取代基包括：C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、氨基取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羟基、卤素、氰基、氨基、羧基、-NH-C₁₋₆ 烷基、-NH-C₃₋₆ 环烷基、无取代或被 B 组取代基取代的 C₆₋₁₀ 芳基、无取代或被 B 组取代基取代的 5-10 元杂芳基、无取代或被 B 组取代的 C₃₋₆ 环烷基、无取代或被 B 组取代基取代的 4-10 元饱和或不饱和杂环基、-C(O)-R₈、-C(O)O-R₈、-C(O)-CH₂-R₈、-C(O)-NH-R₈、-NH-C(O)-R₈、-SO₂-R₈、-SO₂NH-R₈；R₈选自氢、无取代或被 B 组取代基取代的 C₁₋₁₀ 烷基、无取代或被 B 组取代基取代的 C₁₋₁₀ 烷氧基、无取代或被 B 组取代基取代的 C₆₋₁₀ 芳基、无取代或被 B 组取代基取代的 5-10 元杂芳基、无取代或被 B 组取代基取代的 C₃₋₆ 环烷基、无取代或被 B 组取代基取代的 4-10 元饱和或不饱和杂环基；B 组取代基包括：无取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基、无取代或卤代的 C₁₋₆ 烷氧基、羟基、卤素、氰基、氨基、羧基、-NH-C₁₋₆ 烷基。

在一个实施方案中，本发明提供了所述的式(I)的化合物，其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、前药、水合物、溶剂化物或其药学上可接受的盐：

其中，R₂为甲基或乙基。

在一个实施方案中，本发明提供了所述的式(I)的化合物，其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、前药、水合物、溶剂化物或其药学上可接受的盐：

其中，环 A 为苯基。

在一个实施方案中，本发明提供了所述的式(I)的化合物，其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、前药、水合物、溶剂化物或其药学上可接受的盐：

其中，m 为 1 或 2；

每个 R₃ 取代基独立地选自：取代或无取代的 C₁₋₄ 烷基、取代或无取代的 C₂₋₄ 炔基、取代或无取代的 4-6 元饱和或不饱和杂环基、卤素、氰基或氨基；所述取代是指被选自卤素、羟基、氰基、氨基中的一种或多种取代基所取代；优选 R₃ 选自取代或无取代的 C₁₋₄ 烷基和卤素，更优选 R₃ 选自被卤素取代的 C₁₋₄ 烷基和卤素，进一步优选 R₃ 选自氟和二氟甲基。

在一个实施方案中，本发明提供了所述的式(I)的化合物，其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、前药、水合物、溶剂化物或其药学上可接受的盐：

其中，R₄选自氢、C₁₋₄ 烷基。

在一个实施方案中,本发明提供了所述的式(I)的化合物,其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、前药、水合物、溶剂化物或其药学上可接受的盐:

其中, R_5 选自氢或 C_{1-10} 烷氧基, 例如 C_{1-4} 烷氧基。

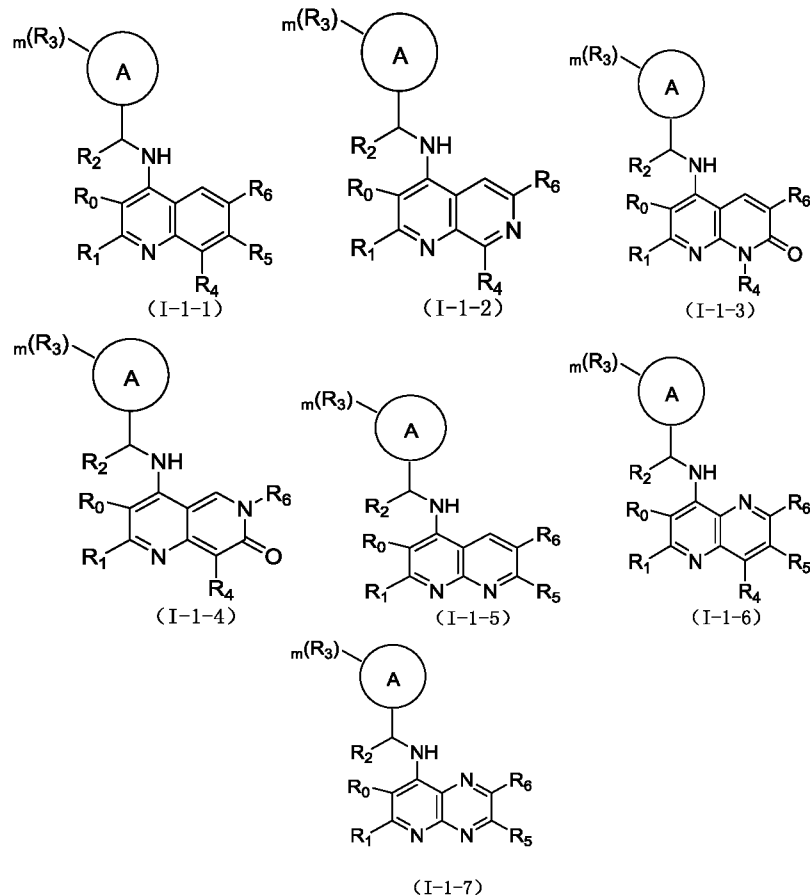
在一个实施方案中,本发明提供了所述的式(I)的化合物,其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、前药、水合物、溶剂化物或其药学上可接受的盐:

其中, R_6 选自无取代或取代的 C_{1-10} 烷基、无取代或取代的 C_{6-10} 芳基、无取代或取代的 5-10 元杂芳基、无取代或取代的 C_{3-6} 环烷基、无取代或取代的 4-10 元饱和或不饱和杂环基、无取代或取代的 5-10 元杂芳基并 4-10 元杂环基、卤素、-CN、-COOH、-OR₇、-NH-R₇、-CONH-R₇、-NHCO-R₇、-SO₂-R₇、-SO₂NH-R₇;

R_7 选自氢、无取代或取代的 C_{1-10} 烷基、无取代或取代的 C_{6-10} 芳基、无取代或取代的 5-10 元杂芳基、无取代或取代的 C_{3-6} 环烷基、无取代或取代的 4-10 元饱和或不饱和杂环基。

在一个实施方案中,本发明提供了所述的式(I)的化合物,其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、前药、水合物、溶剂化物或其药学上可接受的盐:

其中,所述的式(I)的化合物具有如下式(I-1-1)~(I-1-7)的结构:



其中,

环 A 、 R_0 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 m 如前定义。

优选地, 所述的式(I)的化合物具有上述式(I-1-1)、(I-1-2)、(I-1-3)、(I-1-4)的结构。

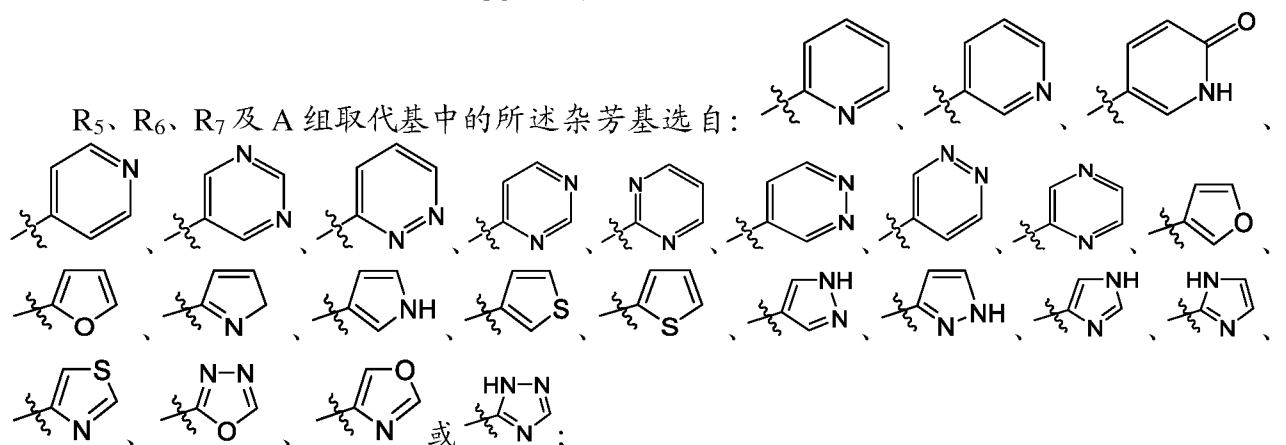
在一个实施方案中, 本发明提供了所述的式(I)的化合物, 其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、前药、水合物、溶剂化物或其药学上可接受的盐:

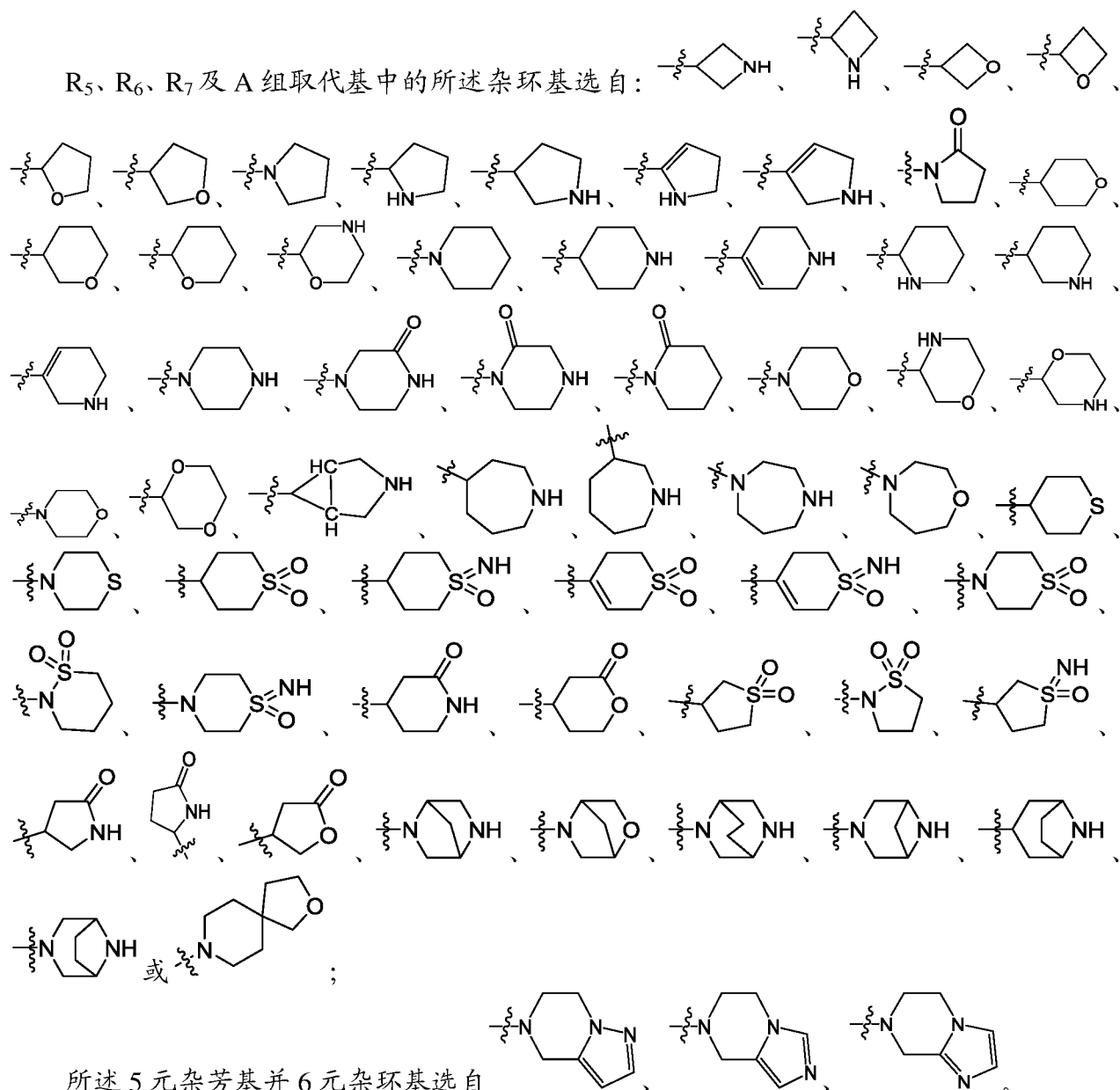
其中,

R_5 、 R_6 各自独立地为氢、无取代或取代的 C_{1-10} 烷基、无取代或取代的 C_{6-10} 芳基、无取代或取代的 5-10 元杂芳基、无取代或取代的 C_{3-6} 环烷基、无取代或取代的 4-10 元饱和或不饱和杂环基、无取代或取代的 5 元杂芳基并 6 元杂环基、卤素、-CN、-COOH、-OR₇、-NH-R₇、-CONH-R₇、-NHCO-R₇、-SO₂-R₇、-SO₂NH-R₇;

R_7 选自氢、无取代或取代的 C_{1-10} 烷基、无取代或取代的 C_{6-10} 芳基、无取代或取代的 5-10 元杂芳基、无取代或取代的 C_{3-6} 环烷基、无取代或取代的 4-10 元饱和或不饱和杂环基;

R_5 、 R_6 、 R_7 中的取代是指被选自如下 A 组取代基中的一种或多种所取代, A 组取代基包括: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、氨基取代的 C_{1-6} 烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、卤素、氰基、氨基、羧基、-NH- C_{1-6} 烷基、-NH- C_{3-6} 环烷基、无取代或被 B 组取代基取代的 C_{6-10} 芳基、无取代或被 B 组取代基取代的 5-10 元杂芳基、无取代或被 B 组取代的 C_{3-6} 环烷基、无取代或被 B 组取代基取代的 4-10 元饱和或不饱和杂环基、-C(O)-R₈、-C(O)O-R₈、-C(O)-CH₂-R₈、-C(O)-NH-R₈、-NH-C(O)-R₈、-SO₂-R₈、-SO₂NH-R₈; R_8 选自氢、无取代或被 B 组取代基取代的 C_{1-10} 烷基、无取代或被 B 组取代基取代的 C_{6-10} 芳基、无取代或被 B 组取代基取代的 5-10 元杂芳基、无取代或被 B 组取代基取代的 C_{3-6} 环烷基、无取代或被 B 组取代基取代的 4-10 元饱和或不饱和杂环基; B 组取代基包括: 无取代或卤代的 C_{1-6} 烷基、无取代或卤代的 C_{1-6} 烷氧基、羟基、卤素、氰基、氨基、羧基、-NH- C_{1-6} 烷基;





在一个实施方案中，本发明提供了所述的式(I)的化合物，其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、前药、水合物、溶剂化物或其药学上可接受的盐：

其中，

R₅为氢或C₁₋₁₀烷氧基；

R₆选自无取代或取代的C₁₋₁₀烷基、无取代或取代的C₆₋₁₀芳基、无取代或取代的5-10元杂芳基、无取代或取代的C₃₋₆环烷基、无取代或取代的4-10元饱和或不饱和杂环基、无取代或取代的5-10元杂芳基并4-10元杂环基、卤素、-CN、-COOH、-OR₇、-NH-R₇、-CONH-R₇、-NHCO-R₇、-SO₂-R₇、-SO₂NH-R₇；

R₇选自氢、无取代或取代的C₁₋₁₀烷基、无取代或取代的C₆₋₁₀芳基、无取代或取代的C₃₋₆环烷基、无取代或取代的4-10元饱和或不饱和杂环基；

R₆、R₇中的取代是指被选自如下A组取代基中的一种或多种所取代，A组取代基包括：C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、羟基取代的C₁₋₆烷基、氨基取代的C₁₋₆烷基、氰基取代的C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基取代的C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、羟基、卤素、氰基、氨基、羧基、-NH-C₁₋₆烷基、-NH-C₃₋₆环烷基、无取代或被B组取代基取代的C₆₋₁₀芳基、无取代或被B组取代基取代的5-10元杂芳基、无取代或被B组取代的C₃₋₆环烷基、无取代或被B组取代基取代的4-10元饱和或不饱和杂环基、-C(O)-R₈、-C(O)O-R₈、-C(O)-CH₂-R₈、-C(O)-NH-R₈、-NH-C(O)-R₈、-SO₂-R₈、-SO₂NH-R₈；R₈选自氢、无取代或被B组取代基取代的C₁₋₁₀烷基、无取代或被B组取代基取代的C₆₋₁₀芳基、无取代或被B组取代基取代的5-10元杂芳基、无取代或被B组取代基取代的C₃₋₆环烷基、无取代或被B组取代基取代的4-10元饱和或不饱和杂环基；B组取代基包括：无取代或卤代的C₁₋₆烷基、无取代或卤代的C₁₋₆烷氧基、羟基、卤素、氰基、氨基、羧基、-NH-C₁₋₆烷基。

在一个实施方案中，本发明提供了所述的式(I)的化合物，其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、前药、水合物、溶剂化物或其药学上可接受的盐：

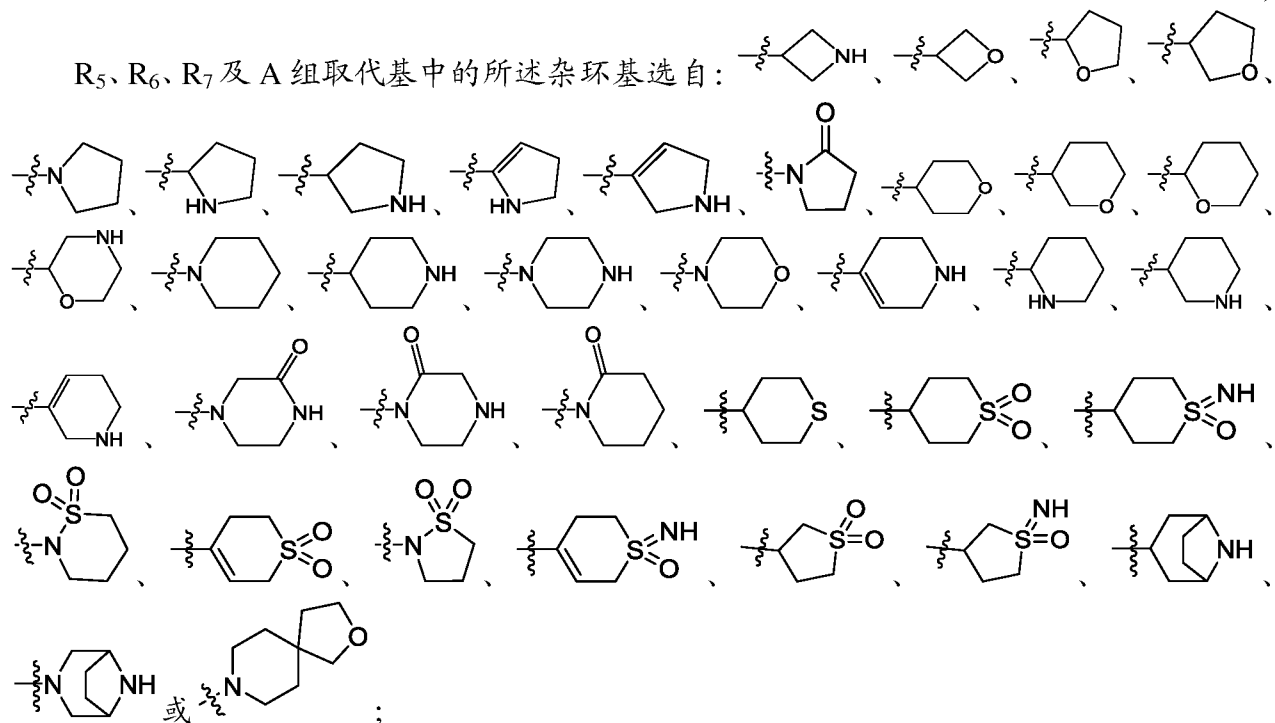
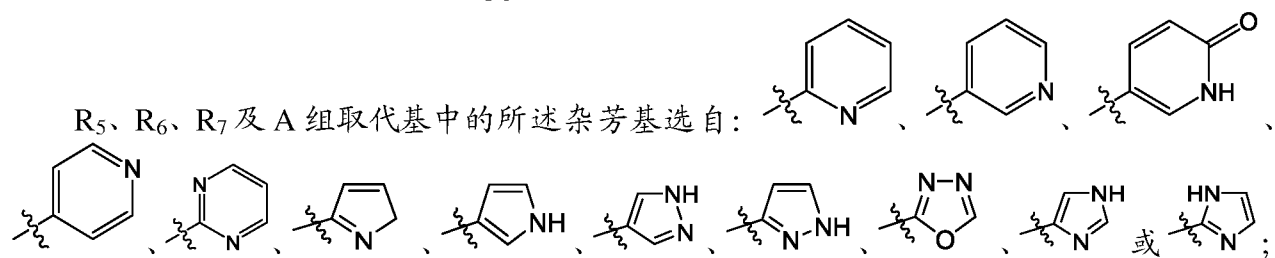
其中，

R₅、R₆各自独立地为无取代或取代的C₁₋₁₀烷基、无取代或取代的C₆₋₁₀芳基、无取代或取代的5-10元杂芳基、无取代或取代的C₃₋₆环烷基、无取代或取代的4-10元饱和或不饱和杂环基、无取代或取代的5元杂芳基并6元杂环基、卤素、-CN、-COOH、-OR₇、-NH-R₇、-CONH-R₇、-SO₂-R₇、-SO₂NH-R₇；

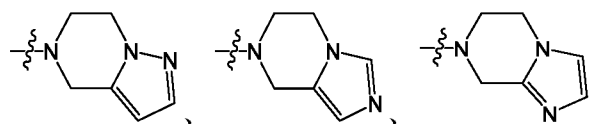
R₇选自氢、无取代或取代的C₁₋₁₀烷基、无取代或取代的C₆₋₁₀芳基、无取代或取代的5-10元杂芳基、无取代或取代的C₃₋₆环烷基、无取代或取代的4-10元饱和或不饱和杂环基；

R₅、R₆、R₇中的取代是指被选自如下A组取代基中的一种或多种所取代，A组取代基包括：C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、羟基取代的C₁₋₆烷基、氨基取代的C₁₋₆烷基、氰基取代的C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基取代的C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、羟基、卤素、氰基、氨基、羧基、-NH-C₁₋₆烷基、-NH-C₃₋₆环烷基、无取代或被B组取代基取代的C₆₋₁₀芳基、无取代或被B组取代基取代的5-10元杂芳基、无取代或被B组取代的C₃₋₆环烷基、无取代或被B组取代基取代的4-10元饱和或不饱和杂环基、-C(O)-R₈、-C(O)O-R₈、-C(O)-CH₂-R₈、-C(O)-NH-R₈、-NH-C(O)-R₈、-SO₂-R₈、-SO₂NH-R₈；R₈选自氢、无取代或被B组取代基取代的C₁₋₁₀烷基、无取代或被B组取代基取代的C₆₋₁₀芳基、无取代或被B组取代基取代的5-10元杂芳基、无取代或被B组取代基取代的C₃₋₆环烷基、无取代或被B组取代基取代的4-10元饱和或不饱

和杂环基；B组取代基包括：无取代或卤代的C₁₋₆烷基、无取代或卤代的C₁₋₆烷氧基、羟基、卤素、氰基、氨基、羧基、-NH-C₁₋₆烷基；

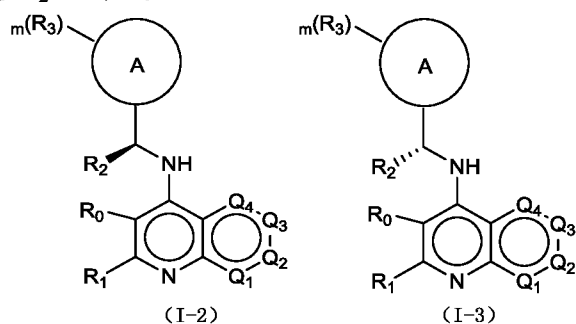


所述5元杂芳基并6元杂环基选自

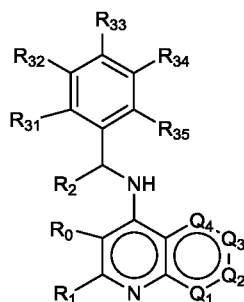


在一个实施方案中，本发明提供了所述的式(I)的化合物，其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、前药、水合物、溶剂化物或其药学上可接受的盐：

所述的式(I)化合物具有式(I-2)或式(I-3)的结构；其中各符号和变量如前所定义并且条件是R₂不为氢：



在一个实施方案中,所述的式(I)的化合物具有如下式(I-4)的结构:



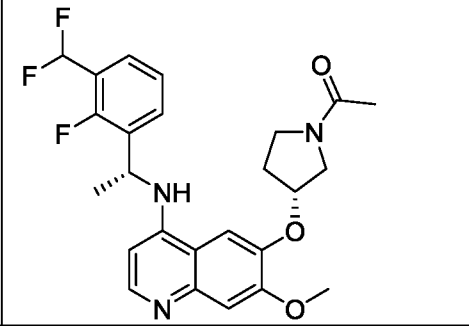
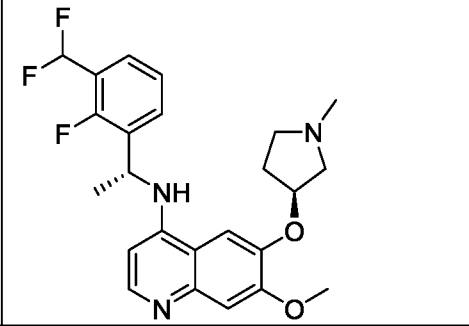
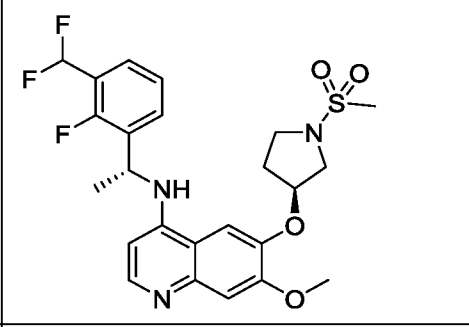
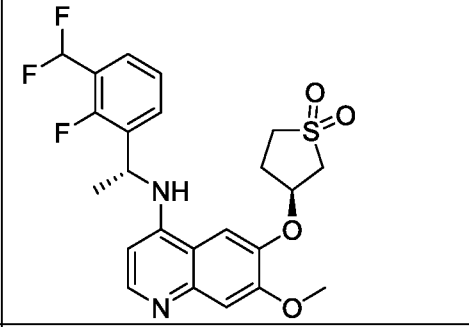
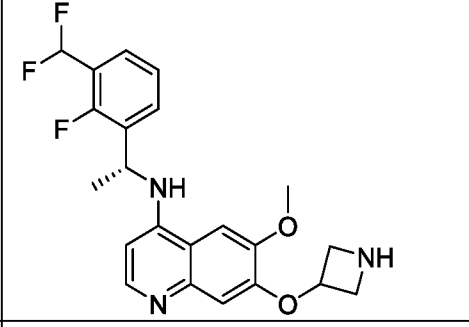
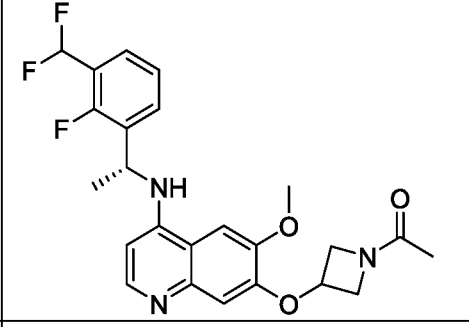
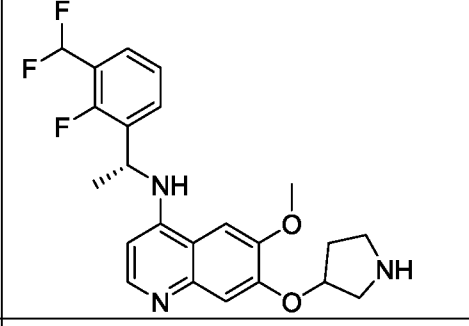
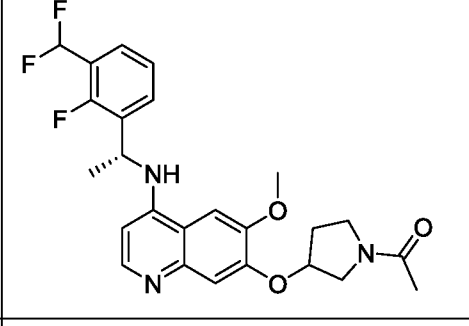
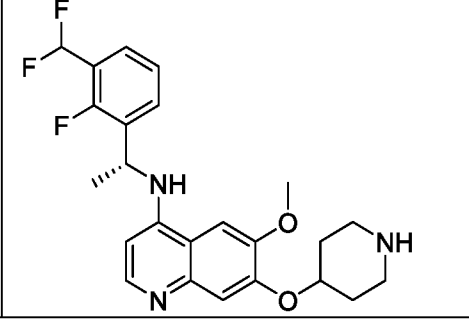
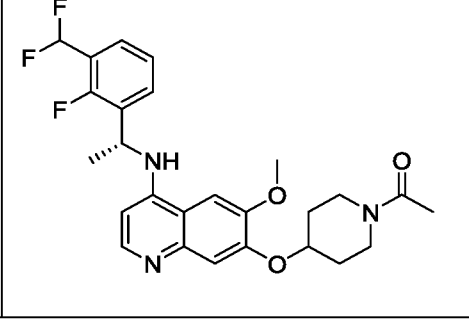
(I-4)

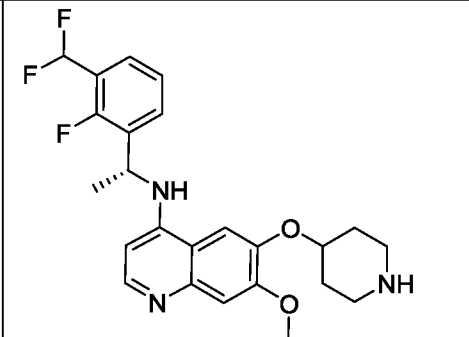
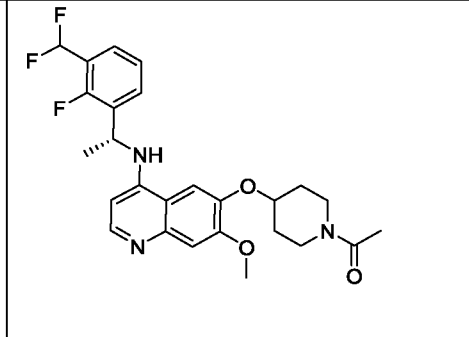
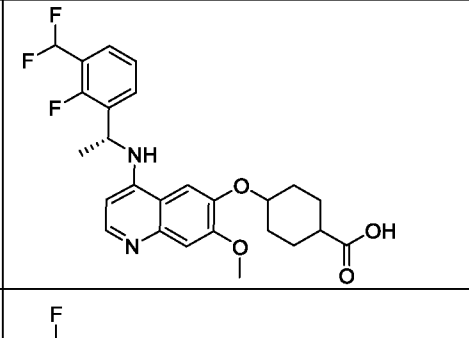
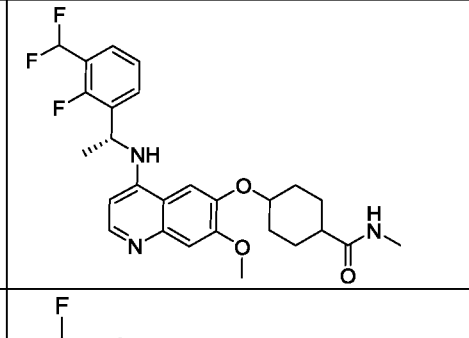
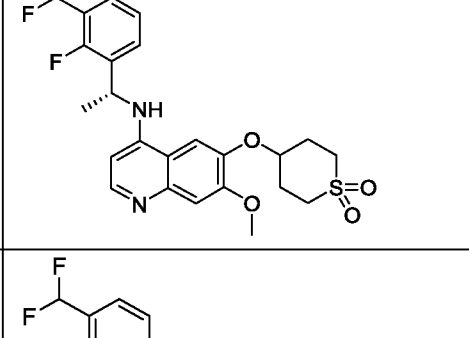
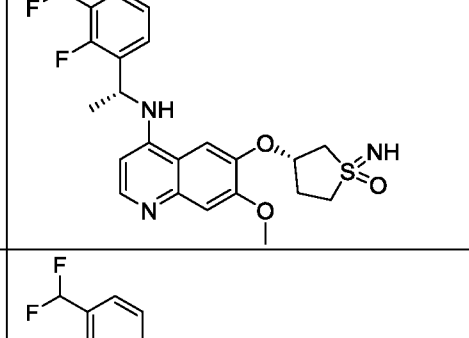
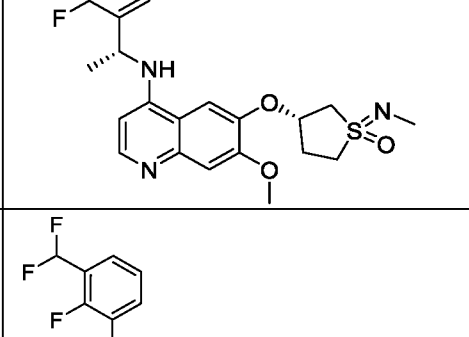
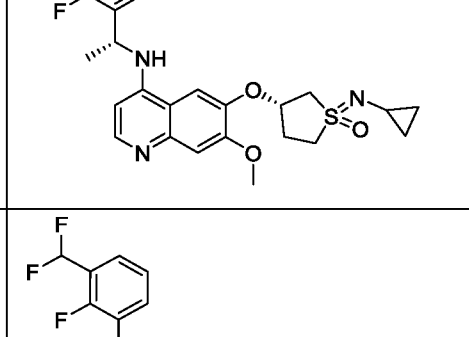
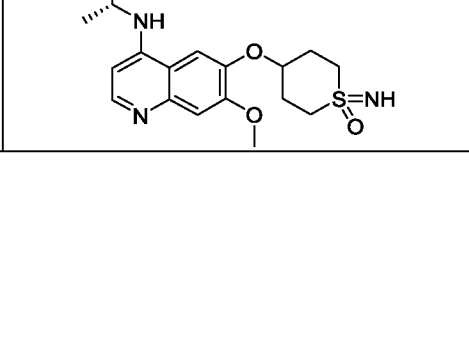
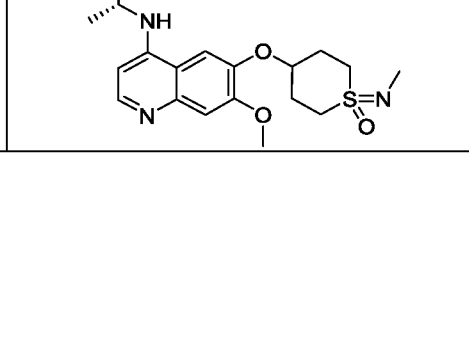
其中, R_0 、 R_1 、 R_2 、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 的定义同前; R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 各自独立地选自: 氢、取代或无取代的 C_{1-4} 烷基、取代或无取代的 C_{2-4} 炔基、取代或无取代的 4-6 元饱和或不饱和杂环基、卤素、氰基或氨基; 所述取代是指被选自卤素、羟基、氰基、氨基中的一种或多种取代基所取代; 优选地, R_{31} 为卤素, R_{32} 为卤代 C_{1-6} 烷基, R_{33} 、 R_{34} 、 R_{35} 均为氢。

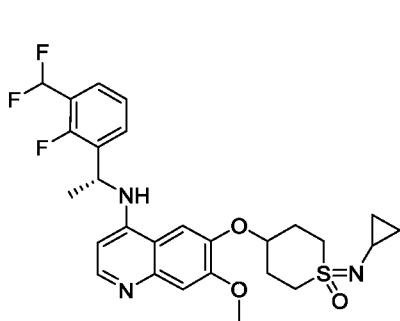
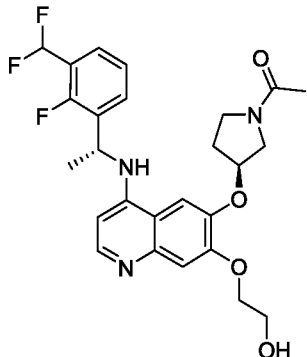
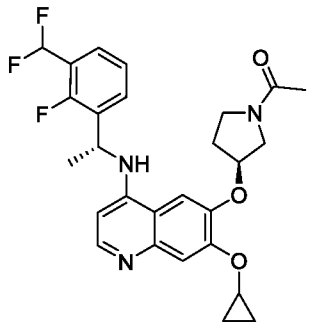
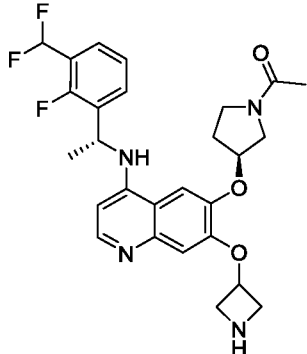
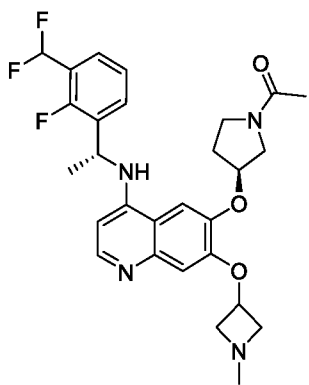
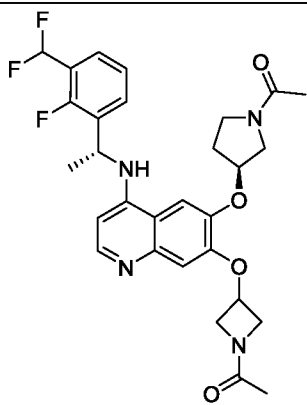
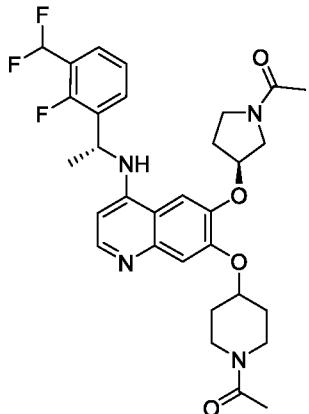
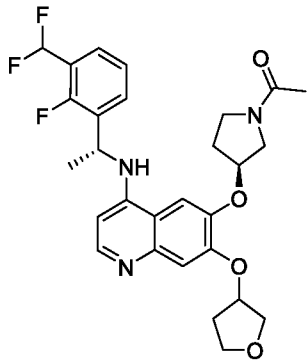
在一个实施方案中, R_1 为氢或 C_{1-6} 烷基, 优选氢或甲基。

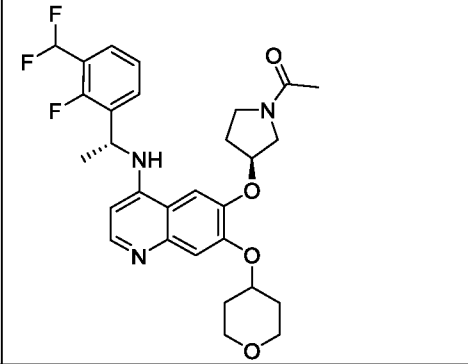
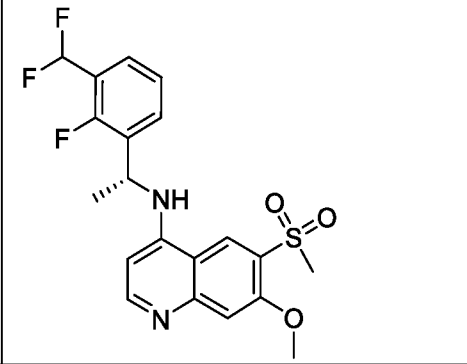
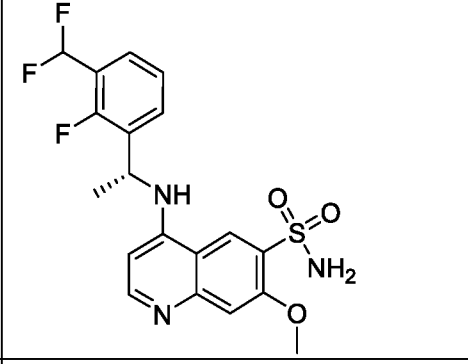
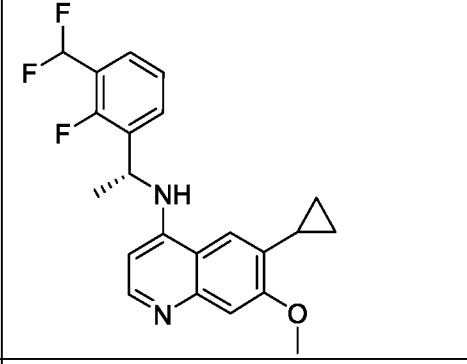
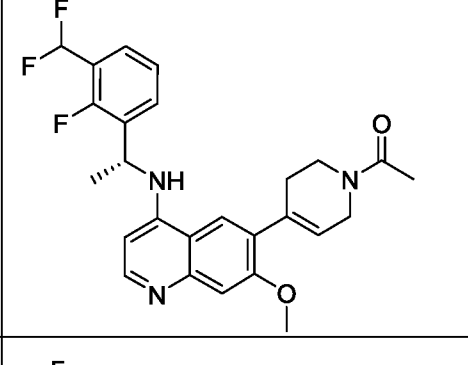
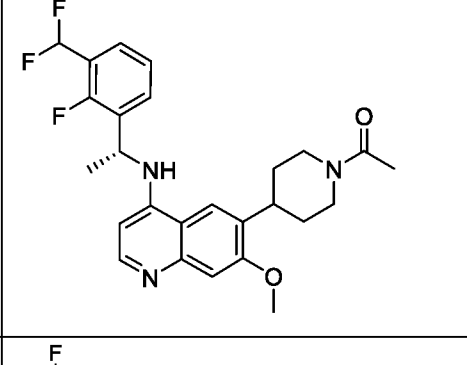
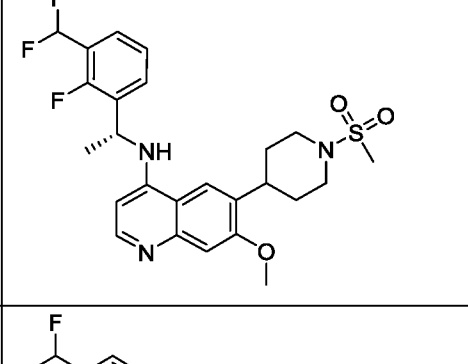
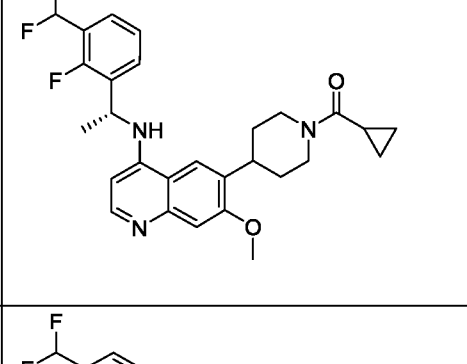
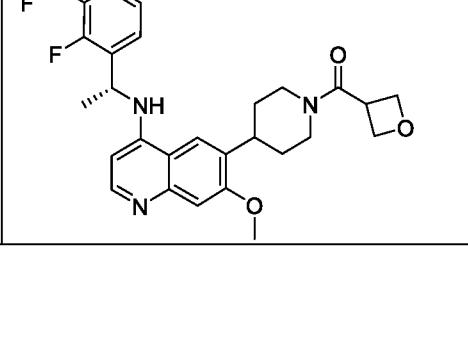
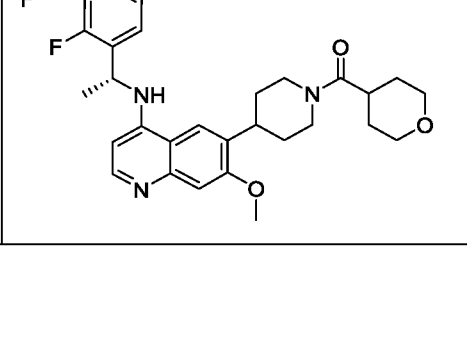
其中, 所述的式(I)的化合物选自如下化合物:

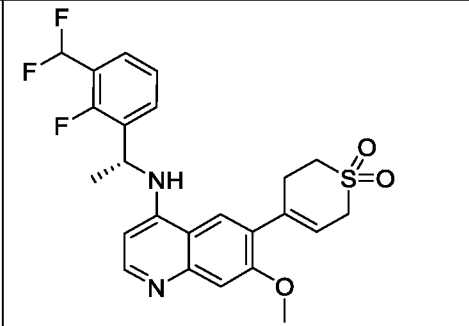
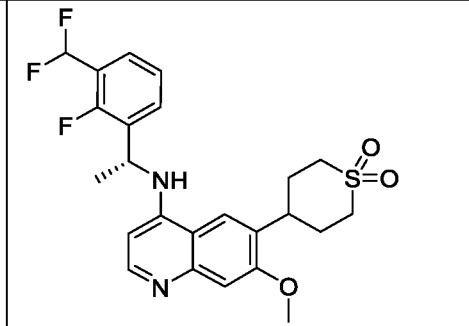
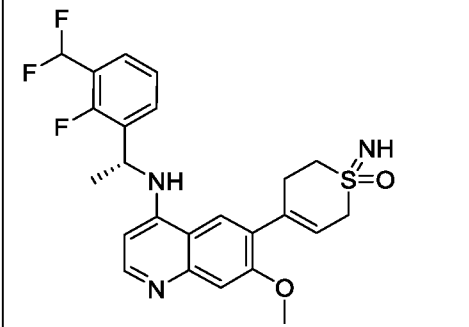
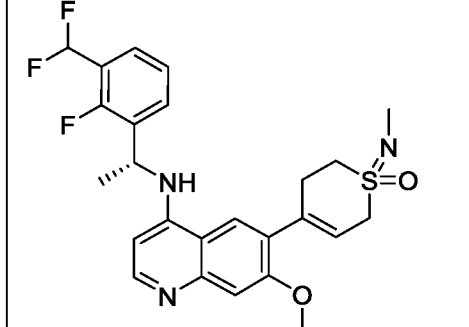
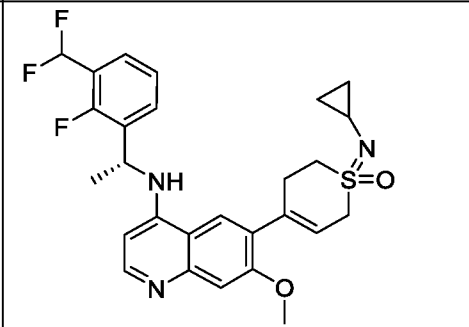
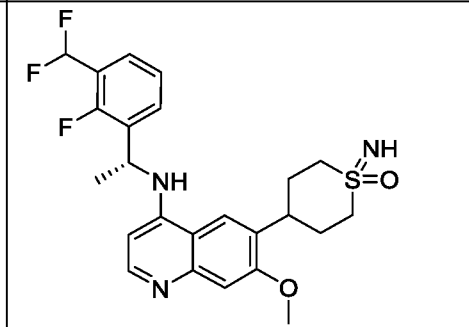
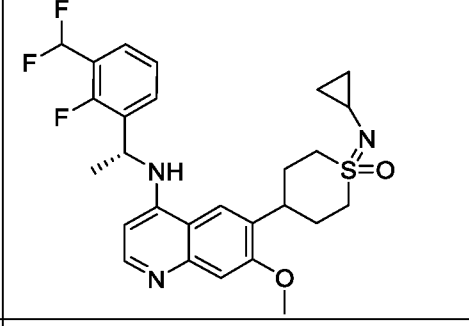
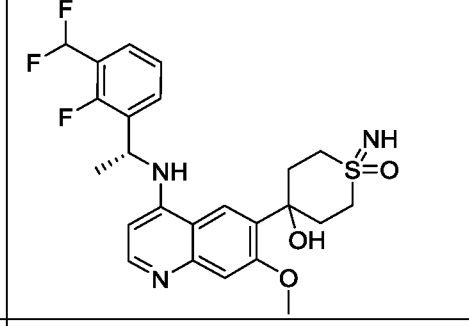
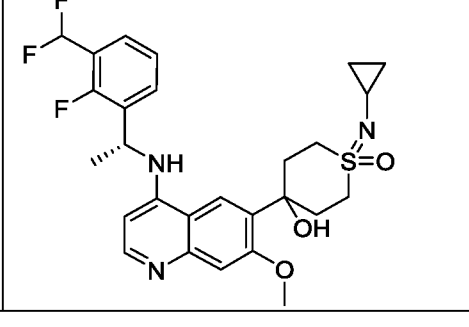
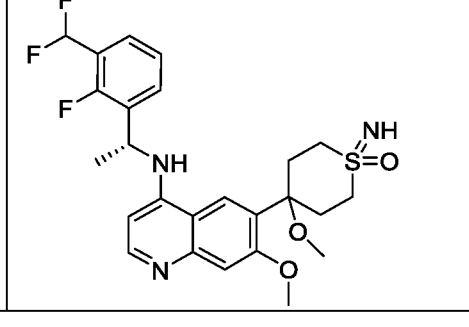
编号	结构	编号	结构
A-1		A-2	
A-3		A-4	
A-5		A-6	

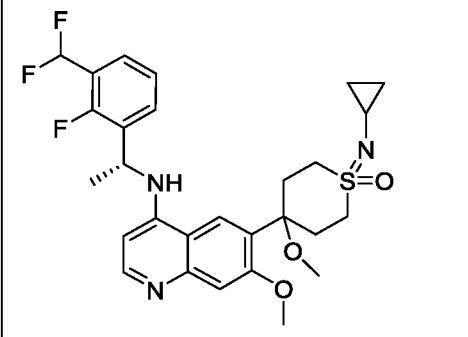
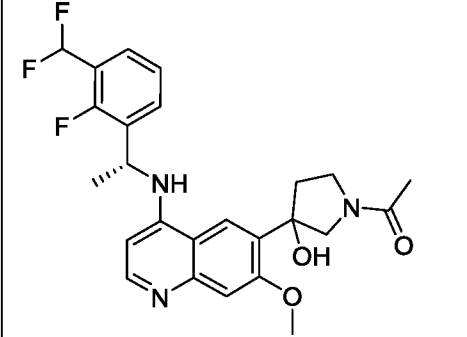
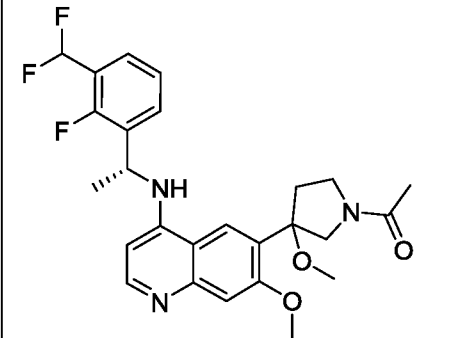
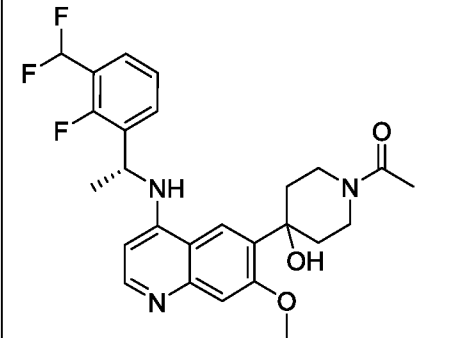
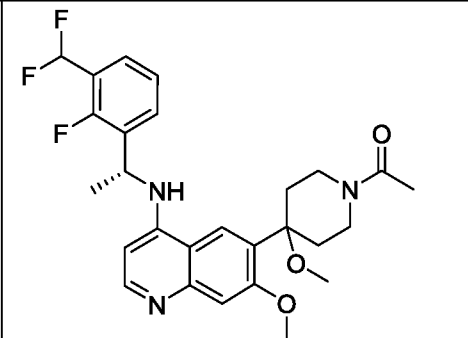
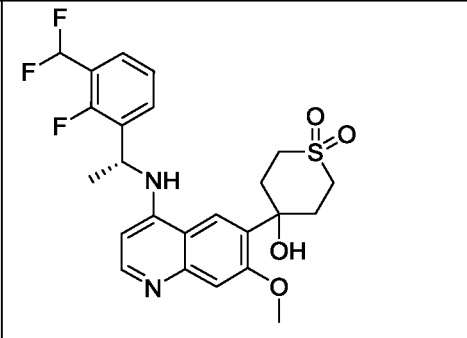
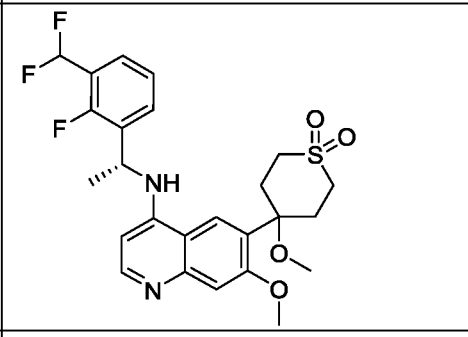
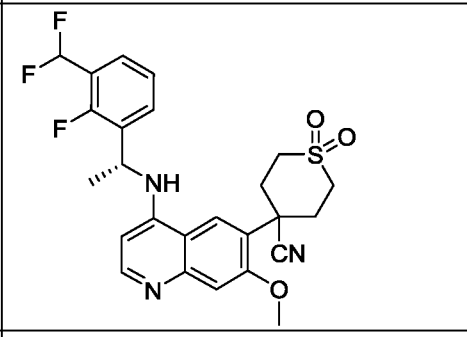
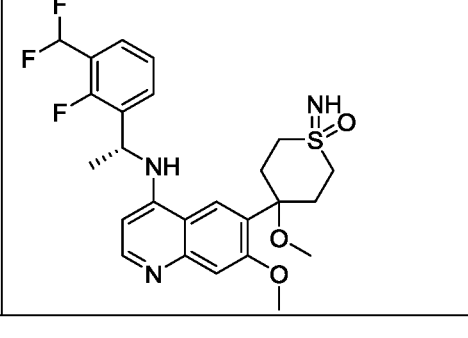
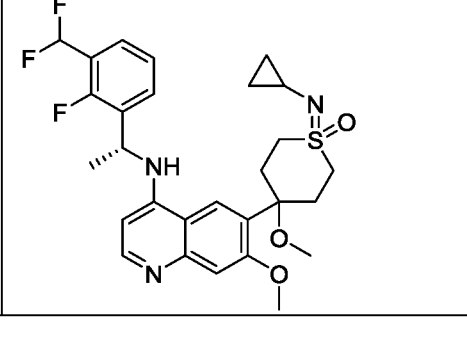
A-7		A-8	
A-9		A-10	
A-11		A-12	
A-13		A-14	
A-15		A-16	

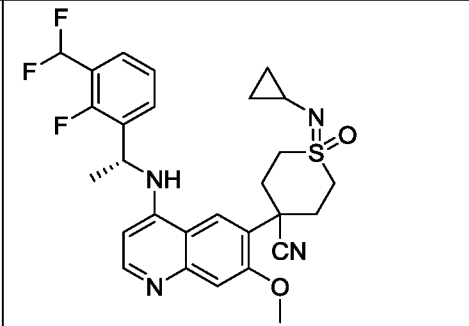
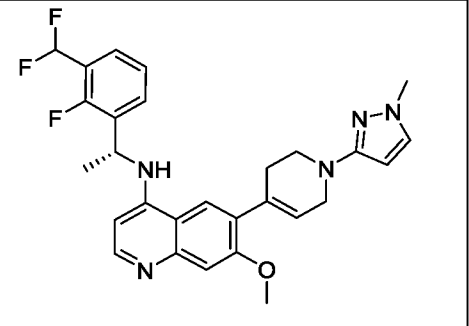
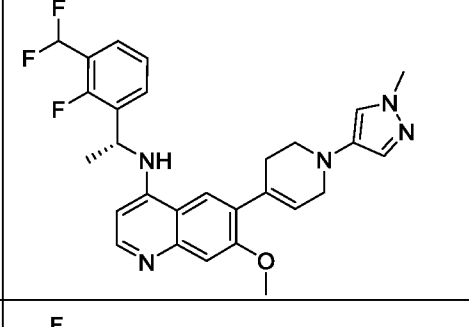
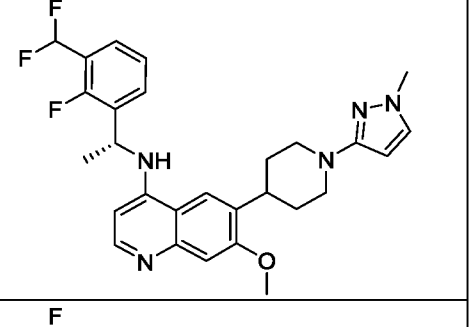
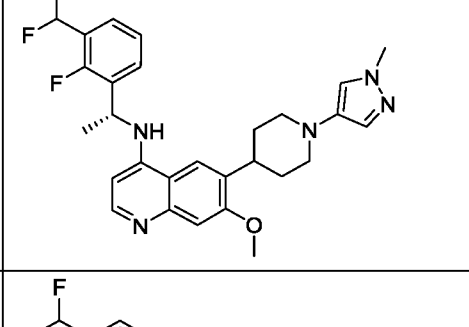
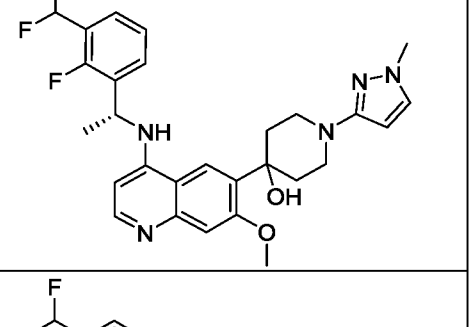
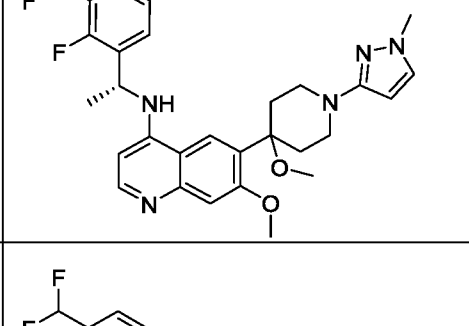
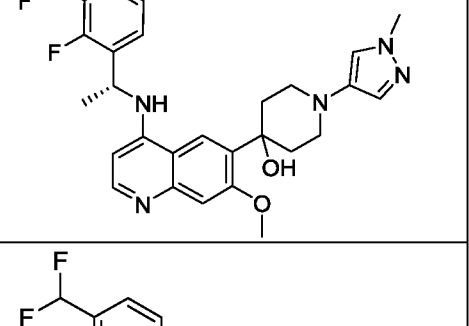
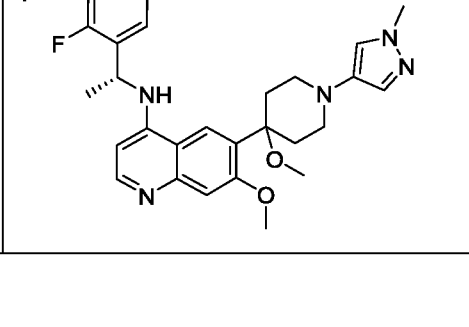
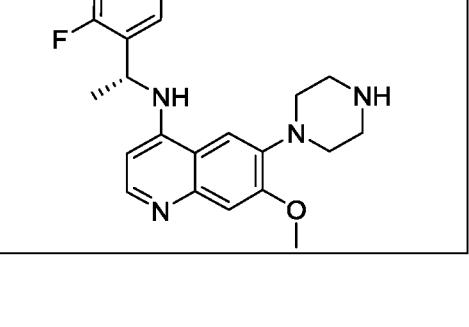
A-17		A-18	
A-19		A-20	
A-21		A-22	
A-23		A-24	
A-25		A-26	

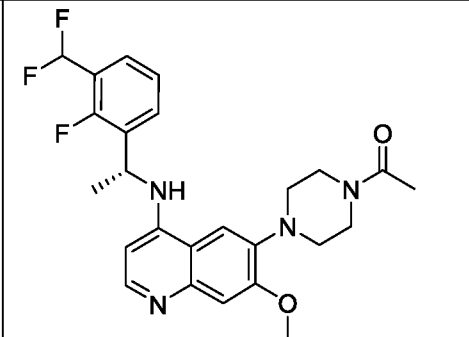
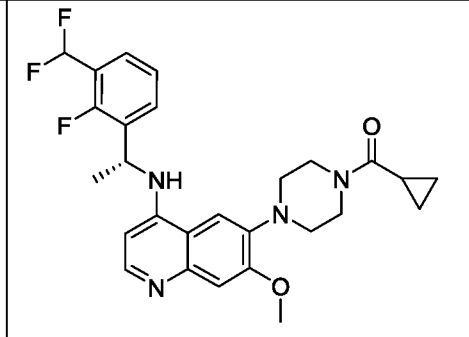
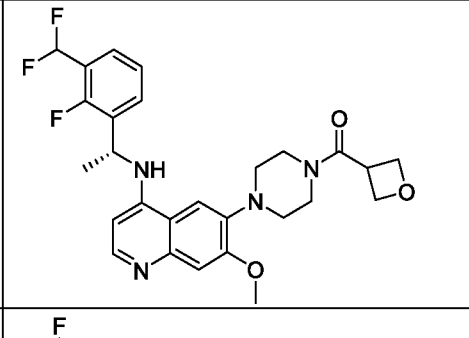
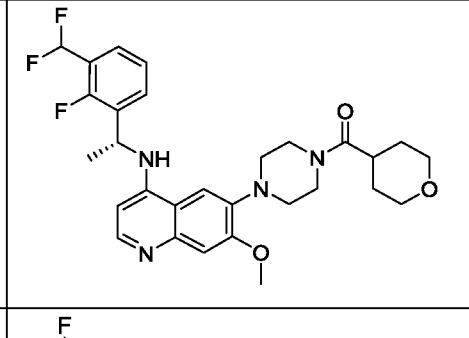
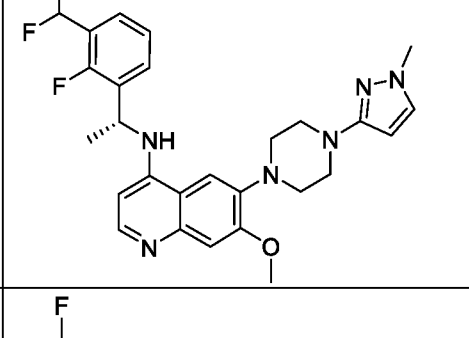
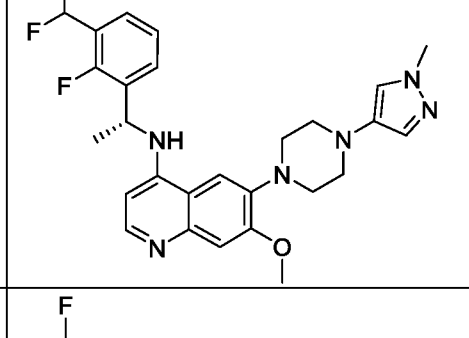
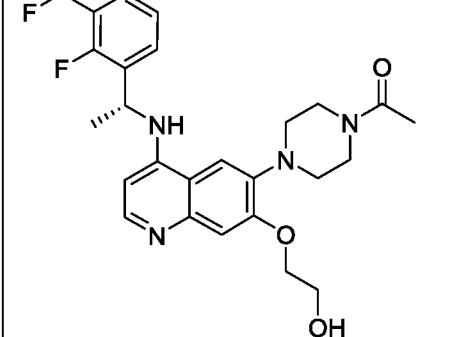
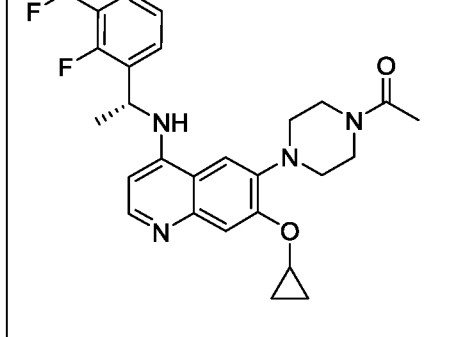
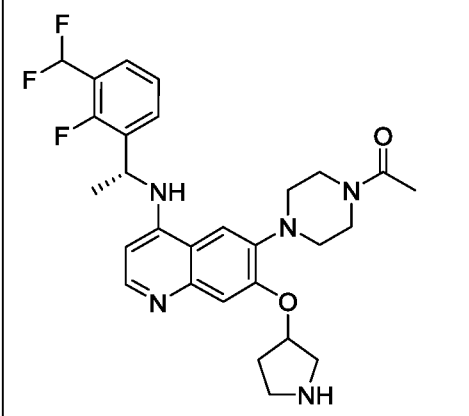
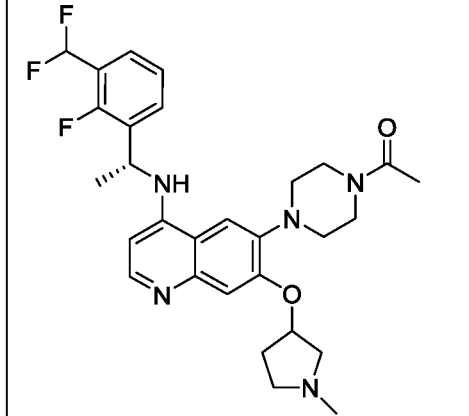
A-27		A-28	
A-29		A-30	
A-31		A-32	
A-33		A-34	

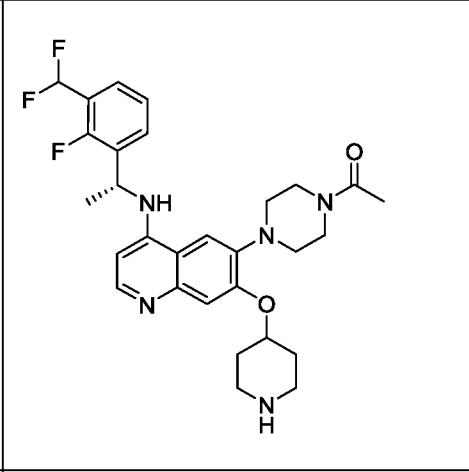
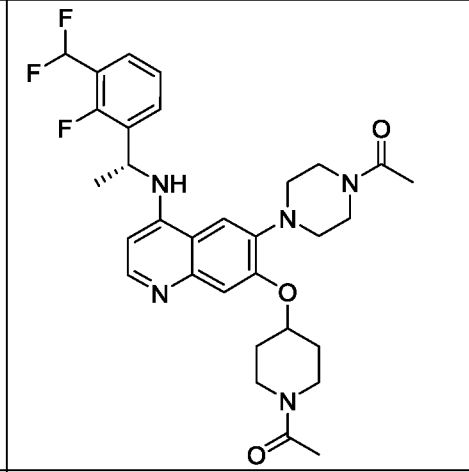
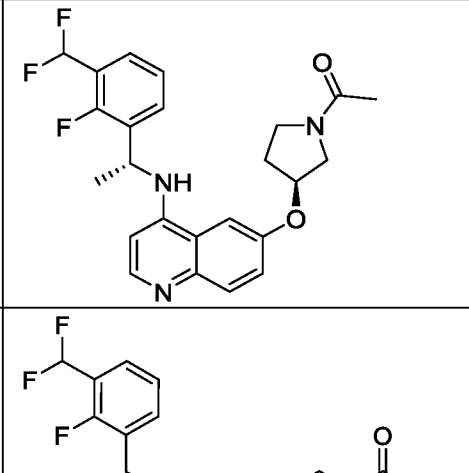
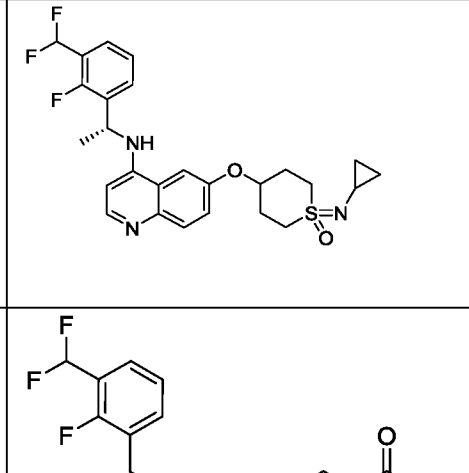
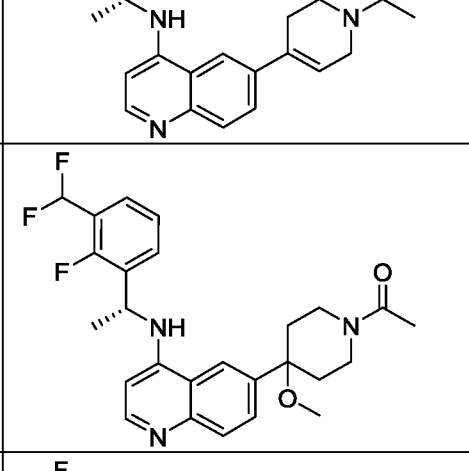
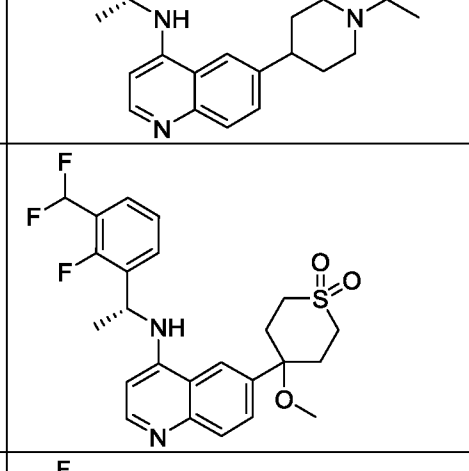
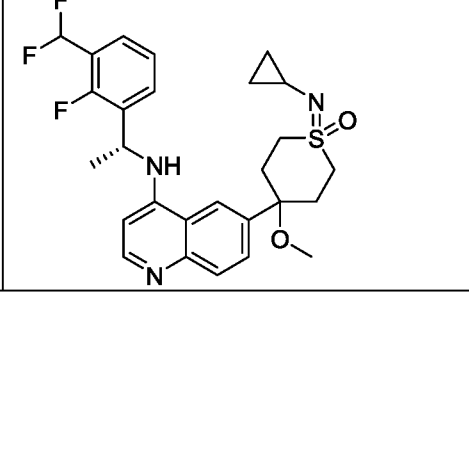
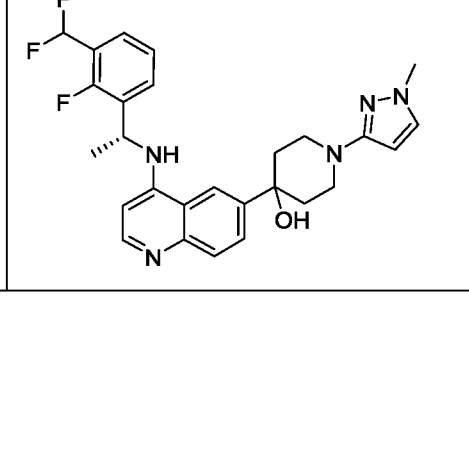
A-35		A-36	
A-37		A-38	
A-39		A-40	
A-41		A-42	
A-43		A-44	

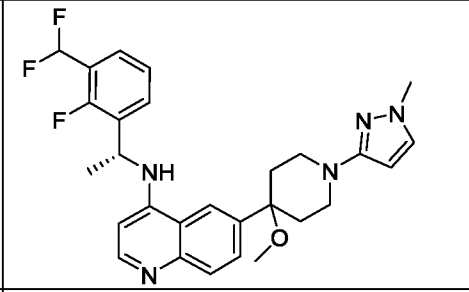
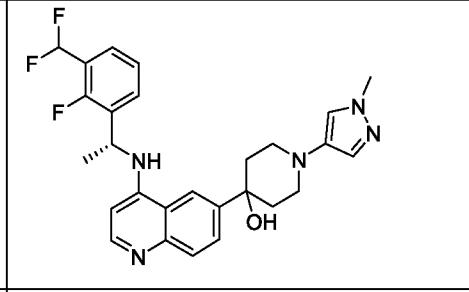
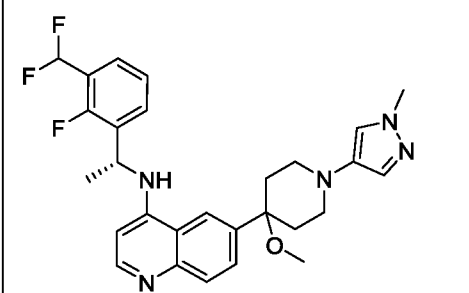
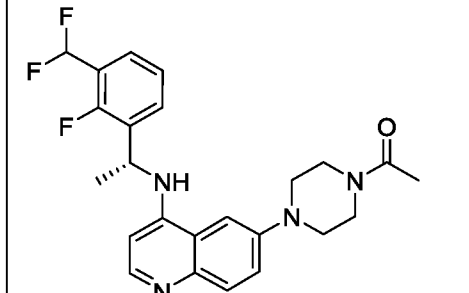
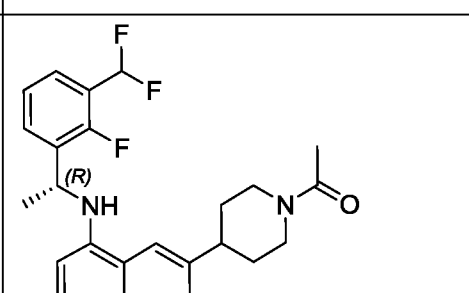
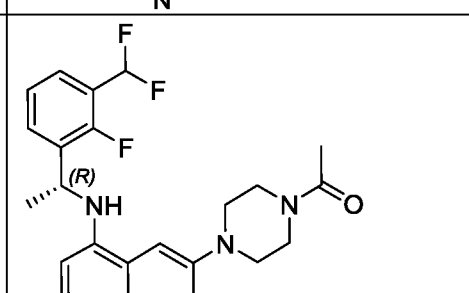
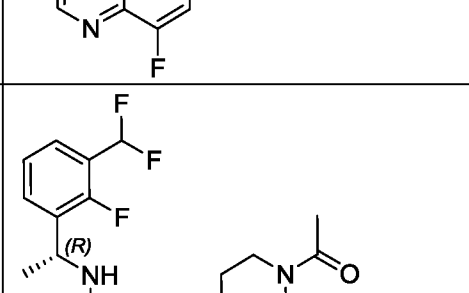
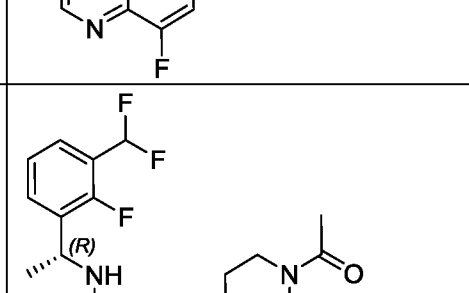
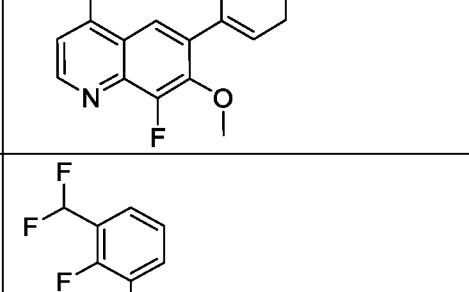
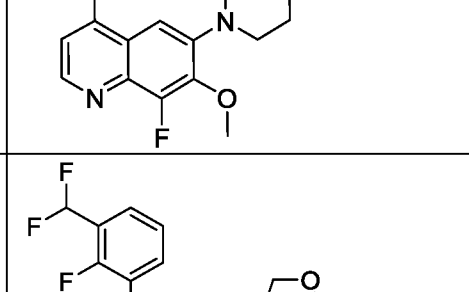
A-45		A-46	
A-47		A-48	
A-49		A-50	
A-51		A-52	
A-53		A-54	

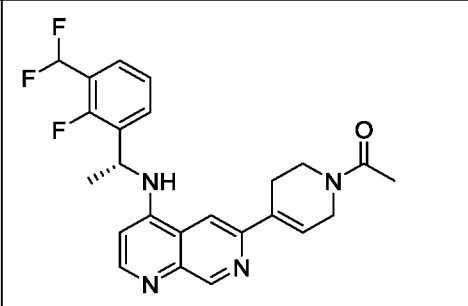
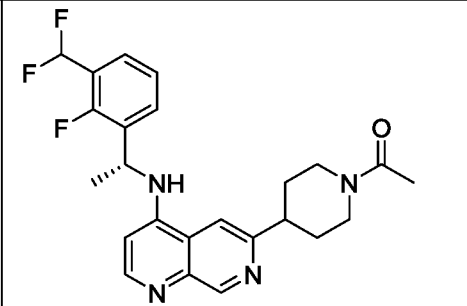
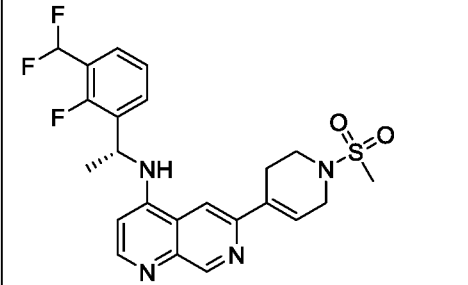
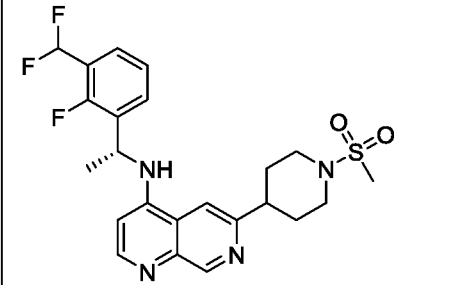
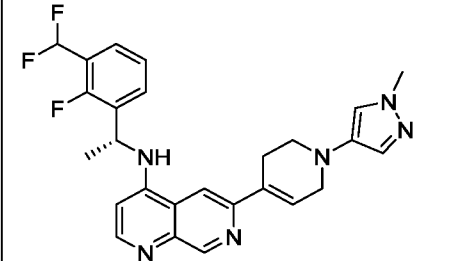
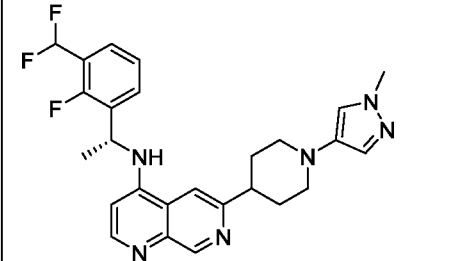
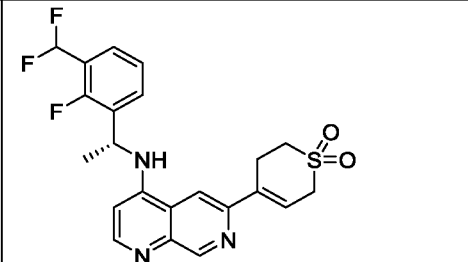
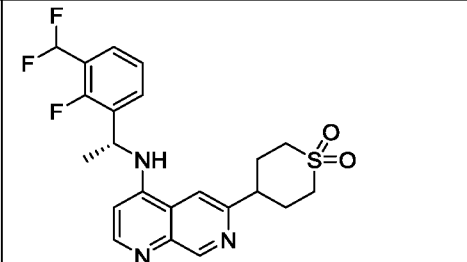
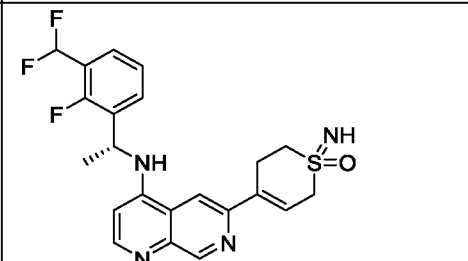
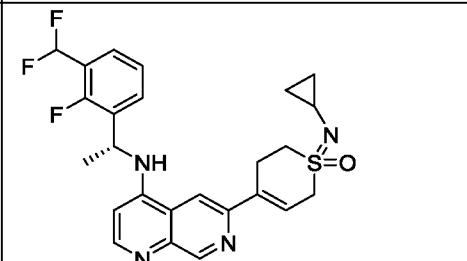
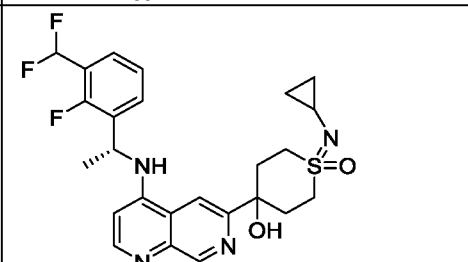
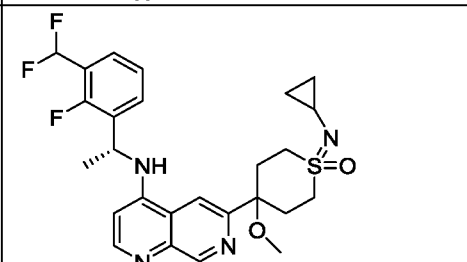
A-55		A-56	
A-57		A-58	
A-59		A-60	
A-61		A-62	
A-63		A-64	

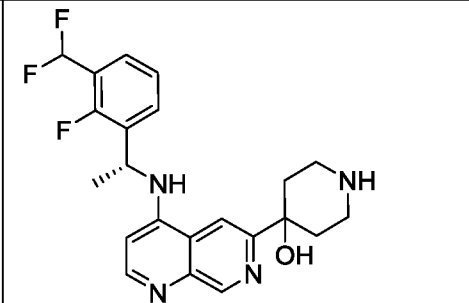
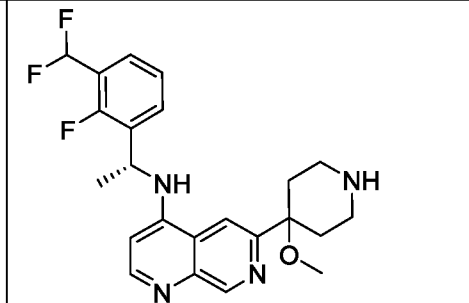
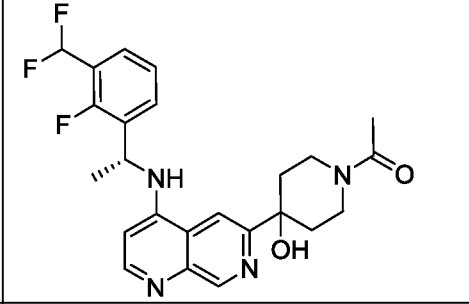
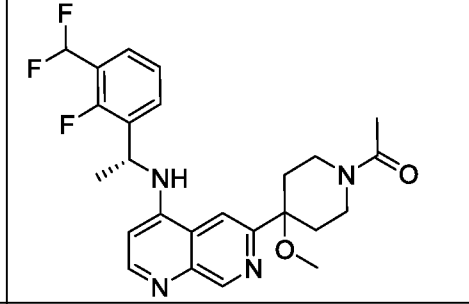
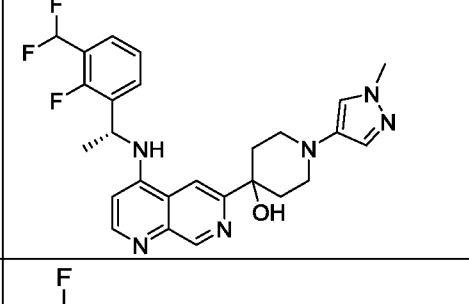
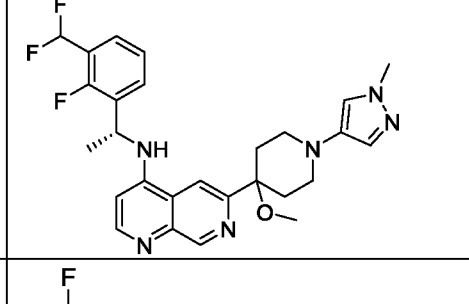
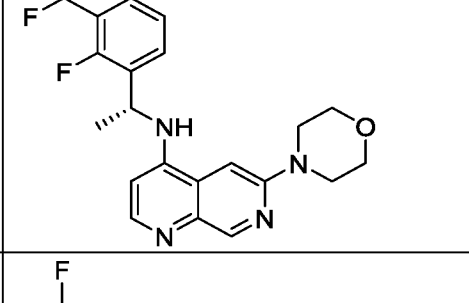
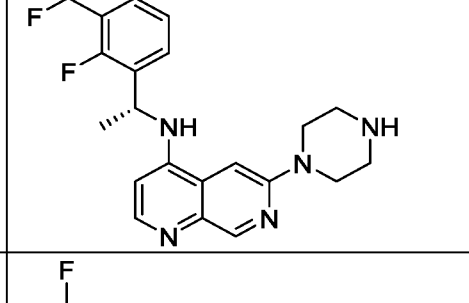
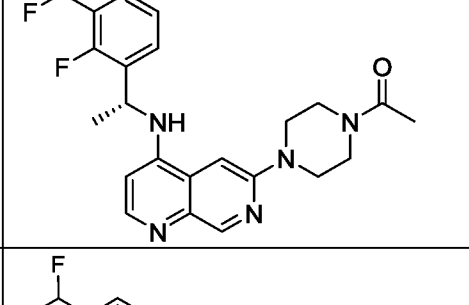
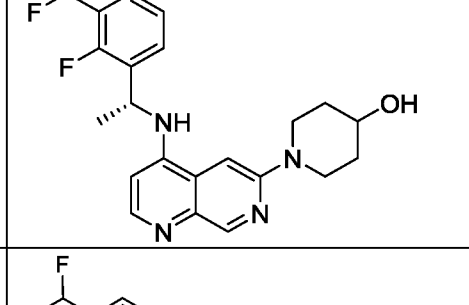
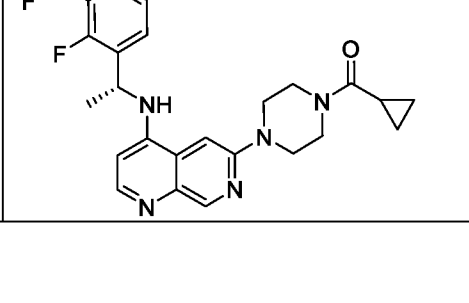
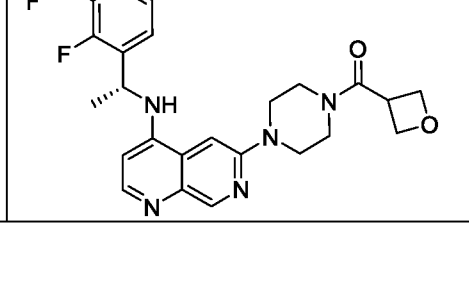
A-65		A-66	
A-67		A-68	
A-69		A-70	
A-71		A-72	
A-73		A-74	

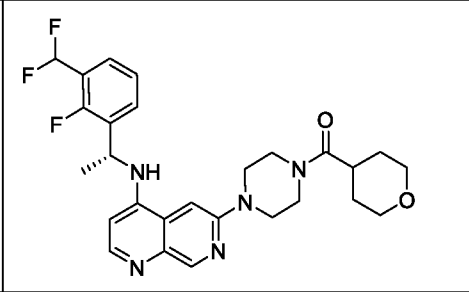
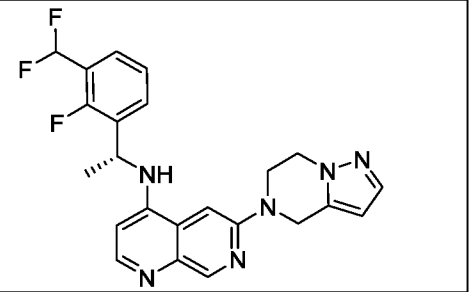
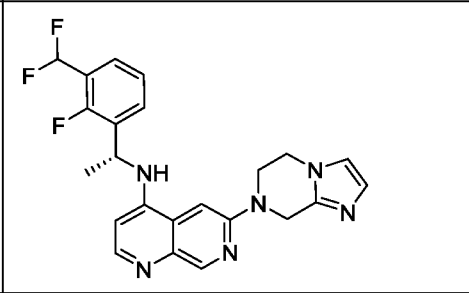
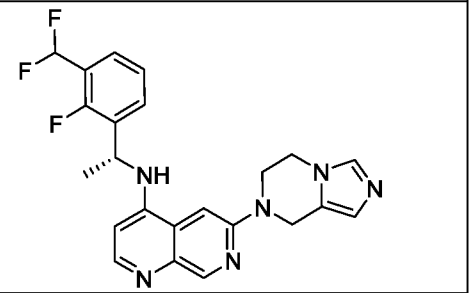
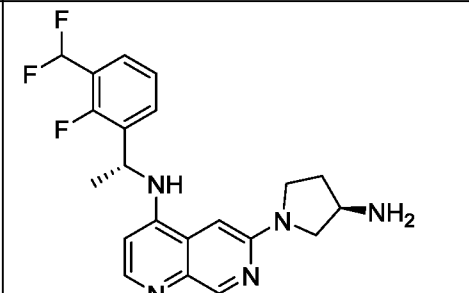
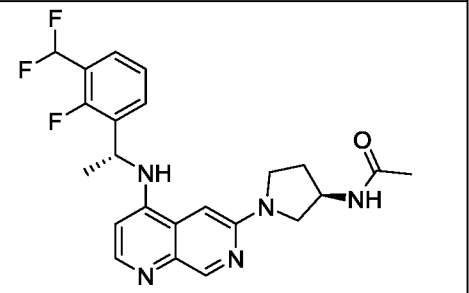
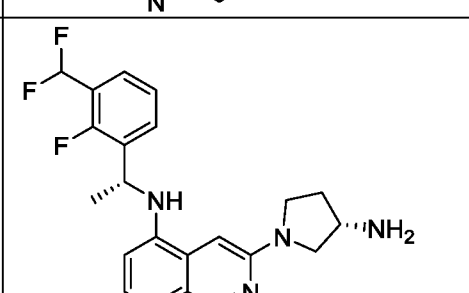
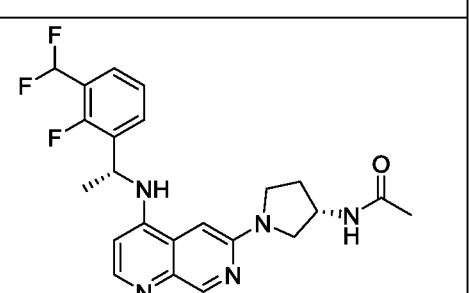
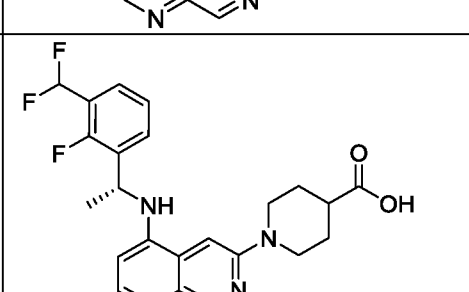
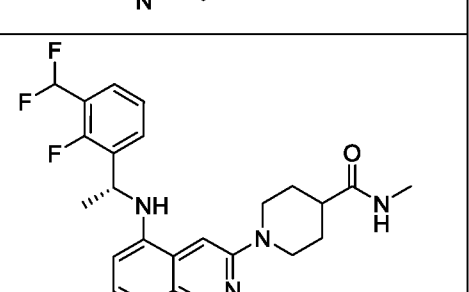
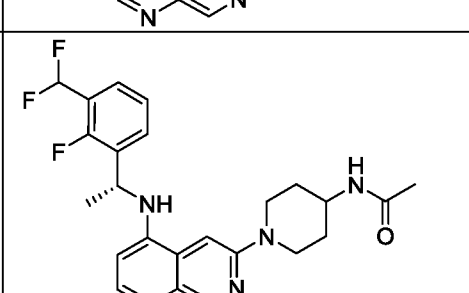
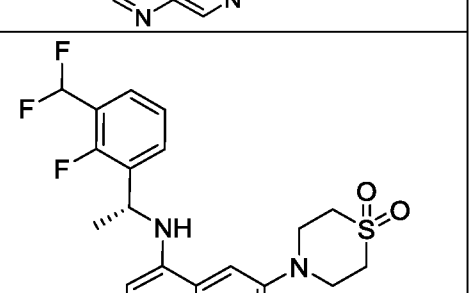
A-75		A-76	
A-77		A-78	
A-79		A-80	
A-81		A-82	
A-83		A-84	

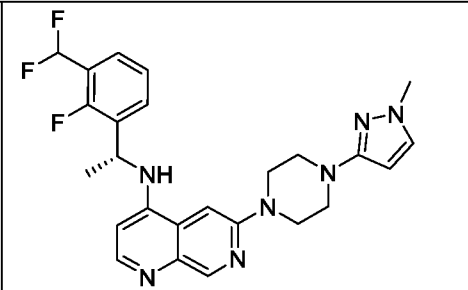
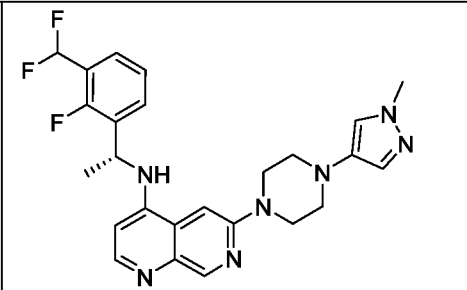
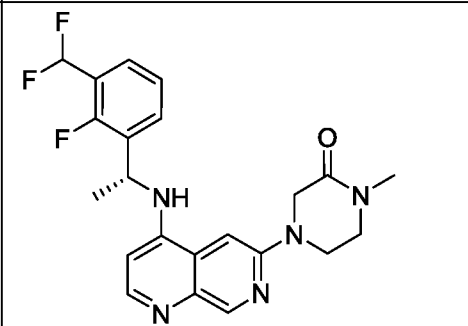
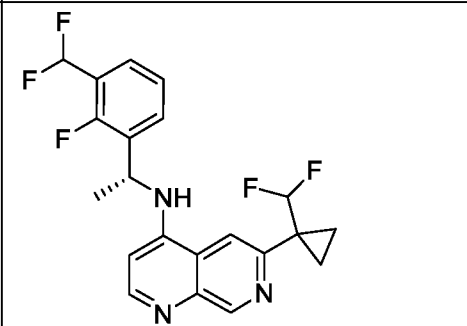
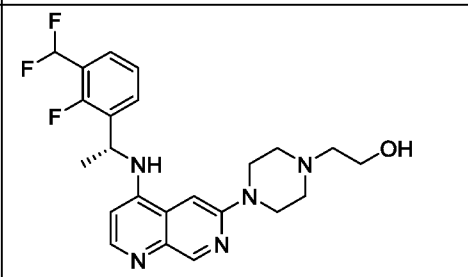
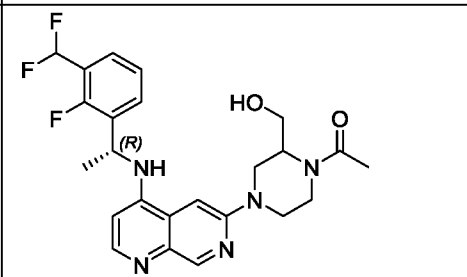
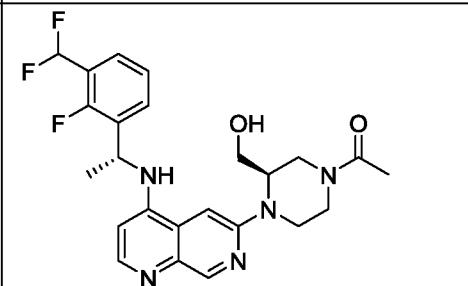
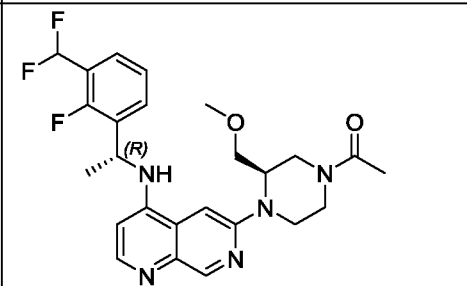
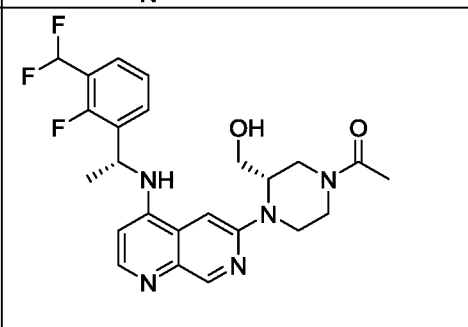
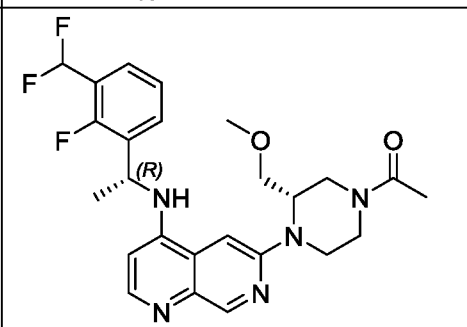
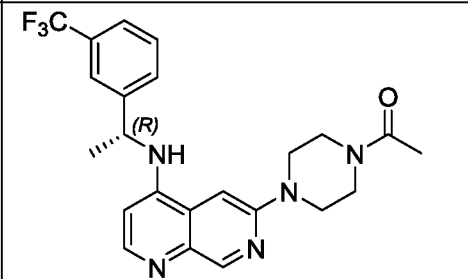
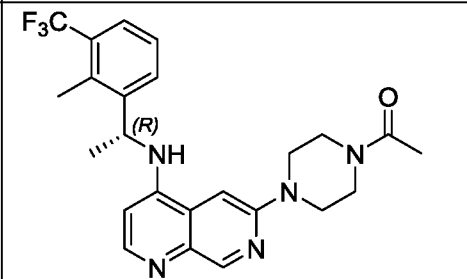
A-85		A-86	
A-87		A-88	
A-89		A-90	
A-91		A-92	
A-93		A-94	

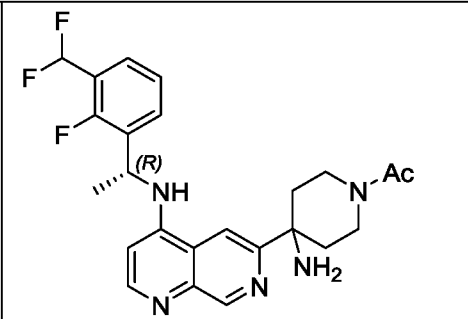
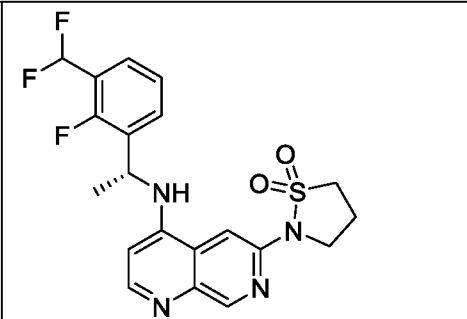
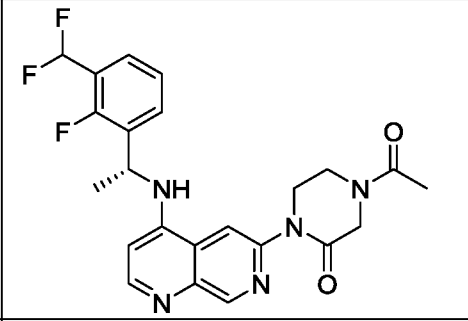
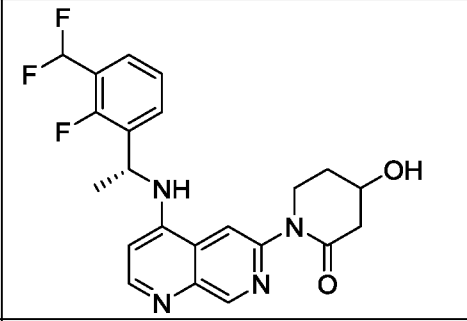
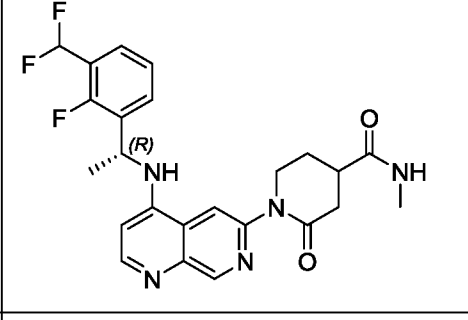
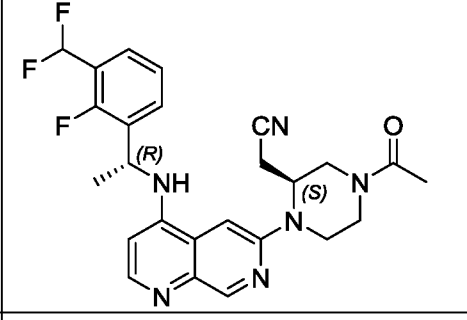
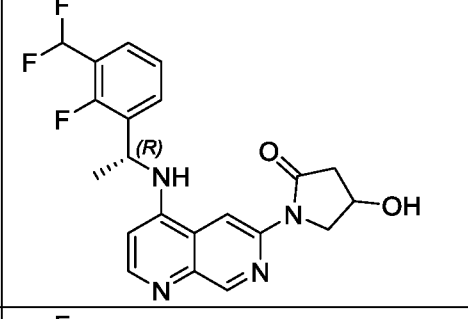
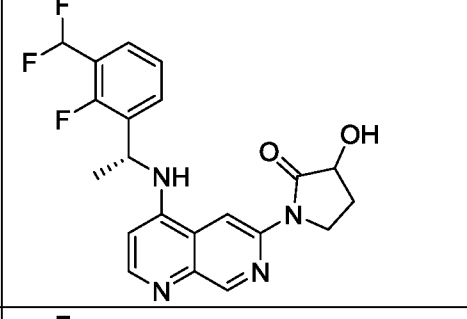
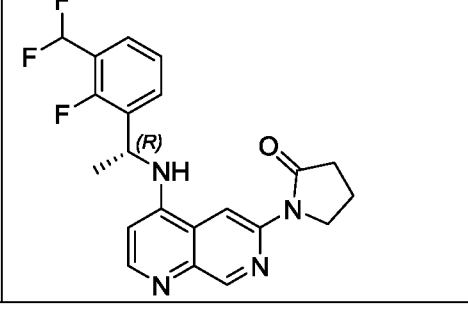
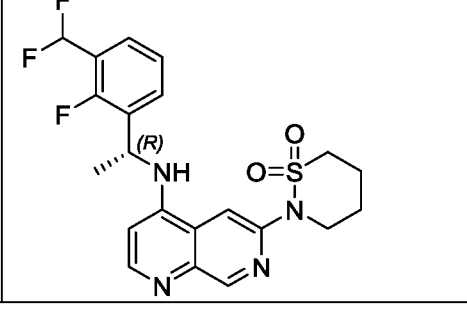
A-95		A-96	
A-97		A-98	
A-99		A-100	
A-101		A-102	
B-1		B-2	

B-3		B-4	
B-5		B-6	
B-7		B-8	
B-9		B-10	
B-11		B-12	
B-13		B-14	

B-15		B-16	
B-17		B-18	
B-19		B-20	
B-21		B-22	
B-23		B-24	
B-25		B-26	

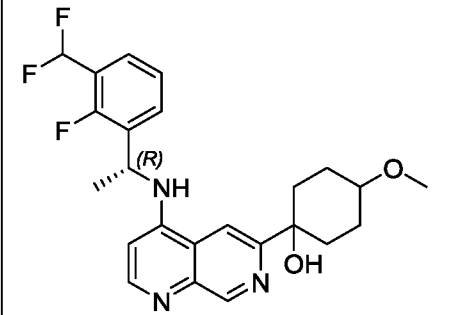
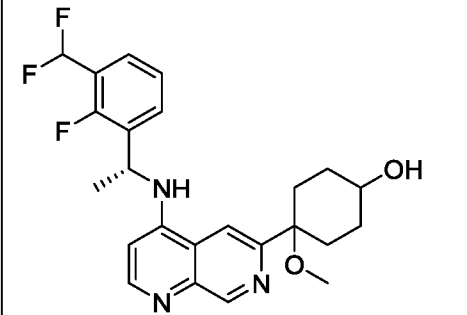
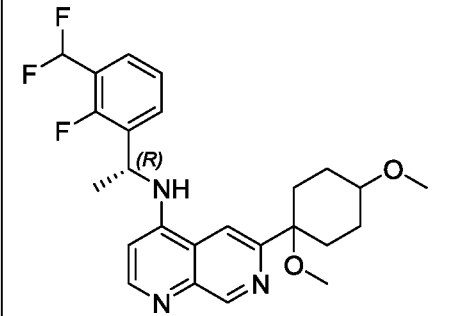
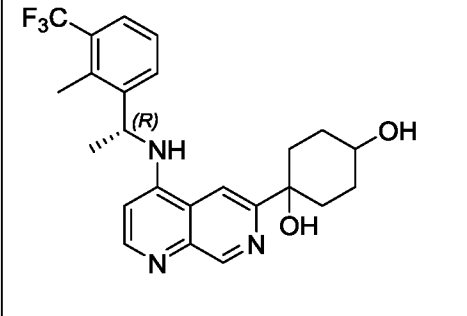
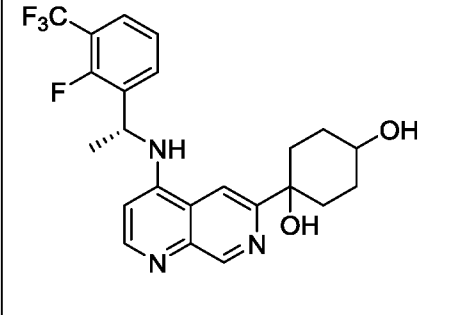
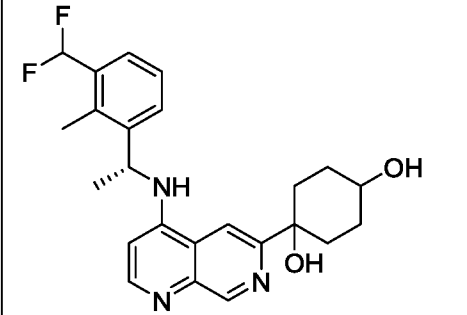
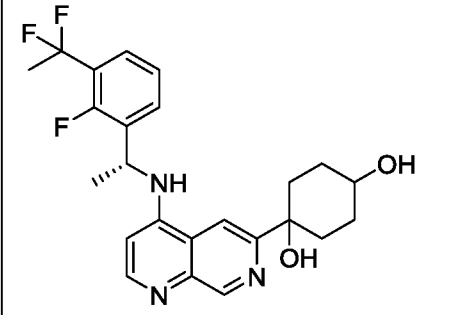
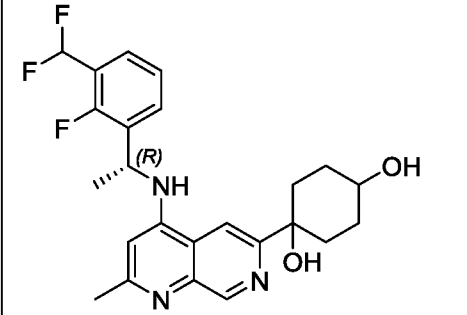
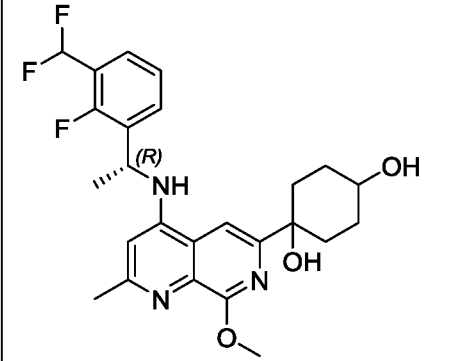
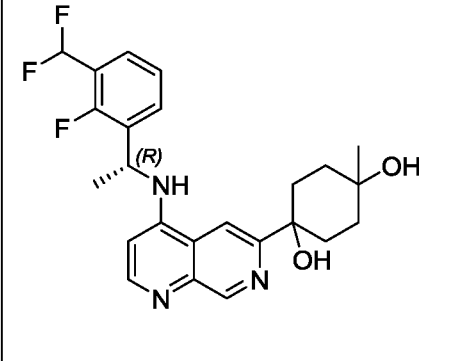
B-27		B-28	
B-29		B-30	
B-31		B-32	
B-33		B-34	
B-35		B-36	
B-37		B-38	

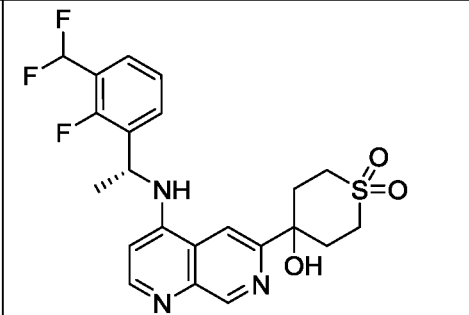
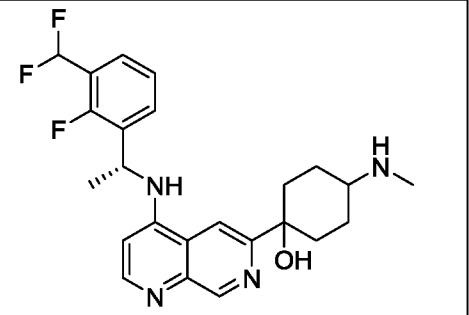
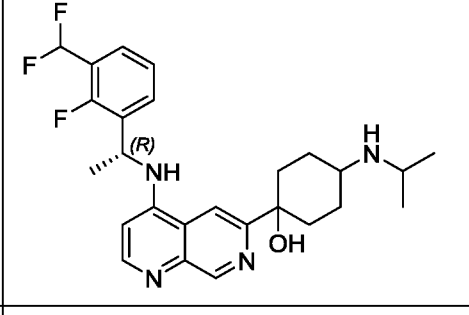
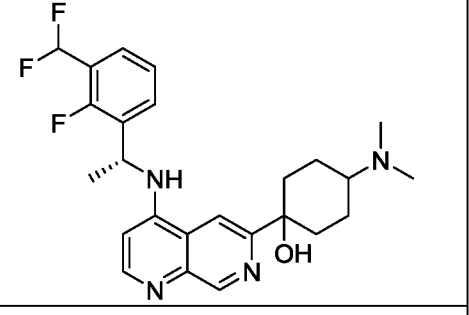
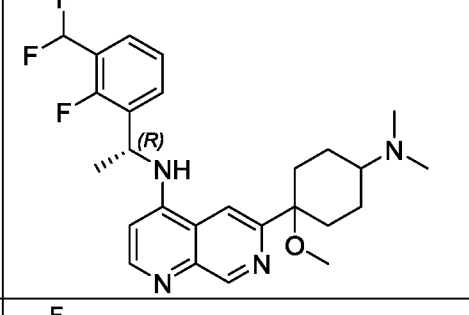
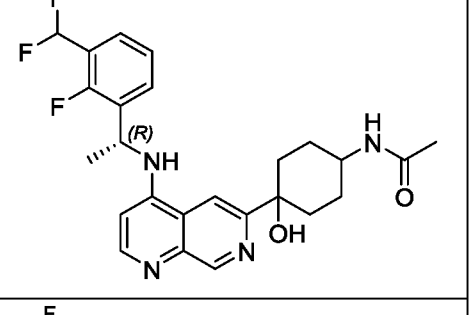
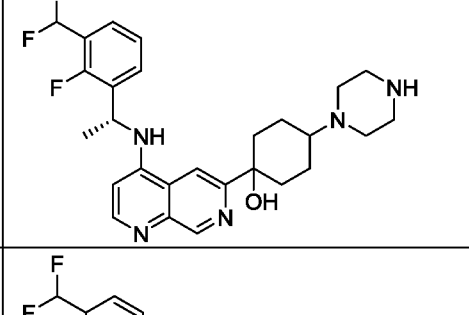
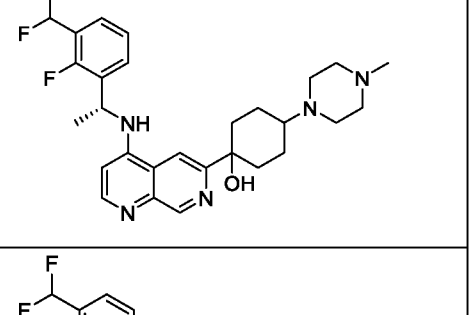
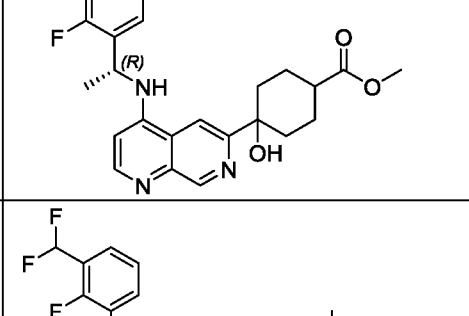
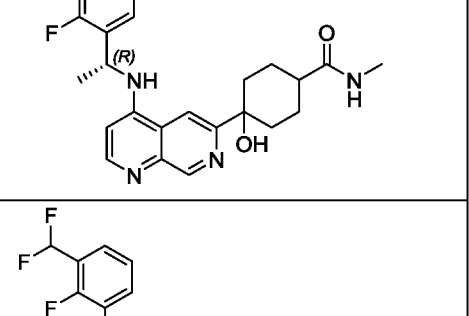
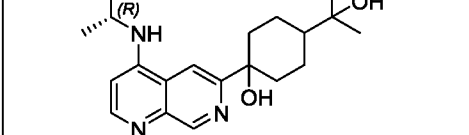
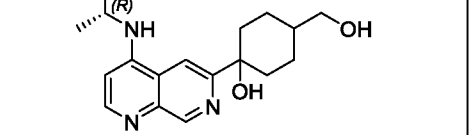
B-39		B-40	
B-41		B-42	
B-43		B-44	
B-45		B-46	
B-47		B-48	
B-49		B-50	

B-51		B-52	
B-53		B-54	
B-55		B-56	
B-57		B-58	
B-59		B-60	

B-61		B-62	
B-63		B-64	
B-65		B-66	
B-67		B-68	
B-69		B-70	

B-71		B-72	
B-73		B-74	
B-75		B-76	
B-77		B-78	
B-79		B-80	

B-81		B-82	
B-83		B-84	
B-85		B-86	
B-87		B-88	
B-89		B-90	

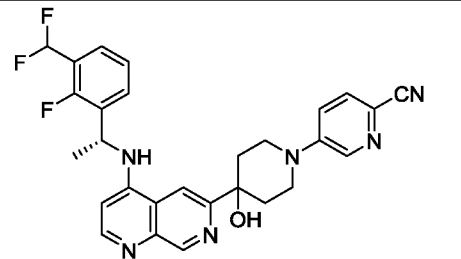
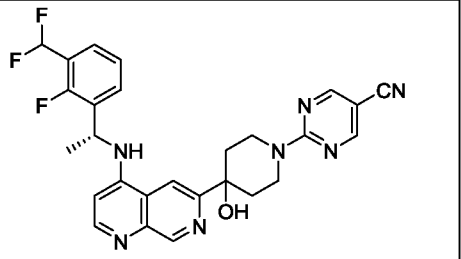
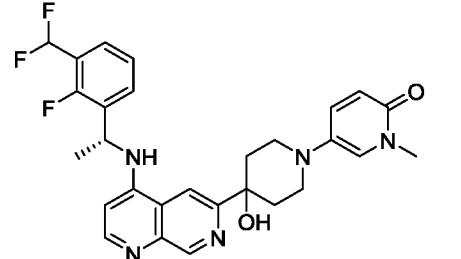
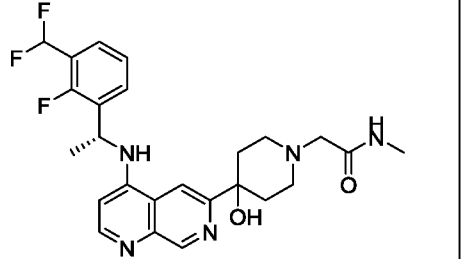
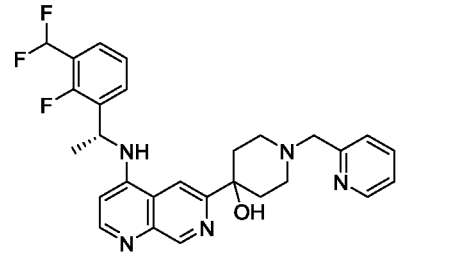
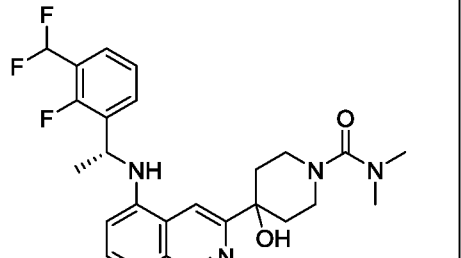
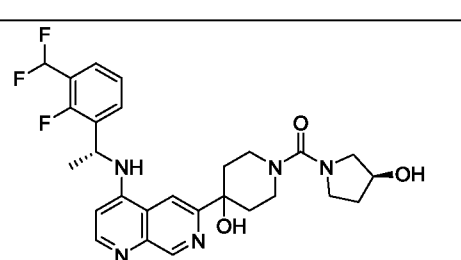
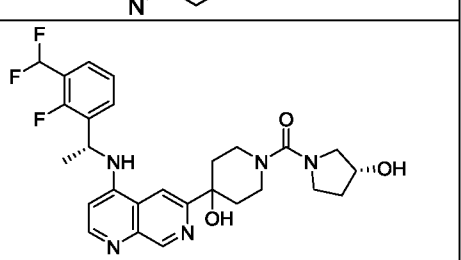
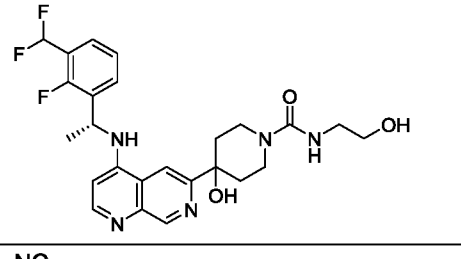
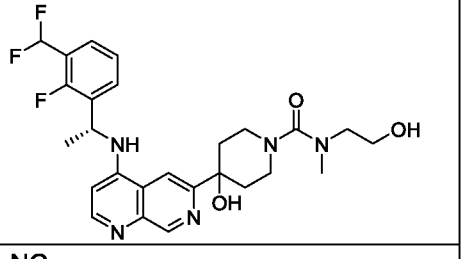
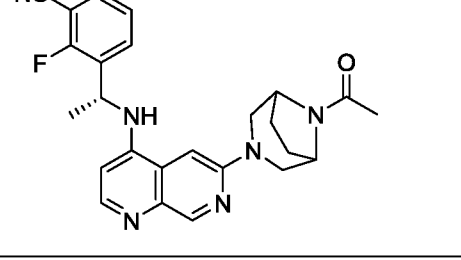
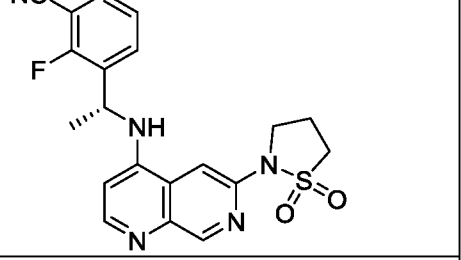
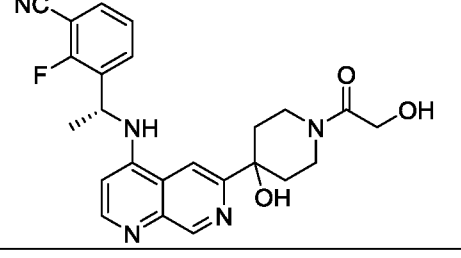
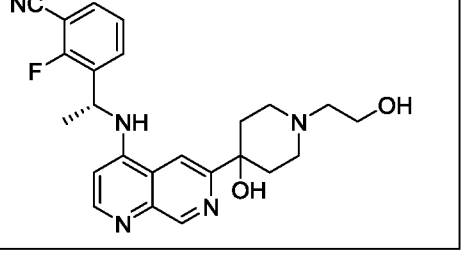
B-91		B-92	
B-93		B-94	
B-95		B-96	
B-97		B-98	
B-99		B-100	
B-101		B-102	

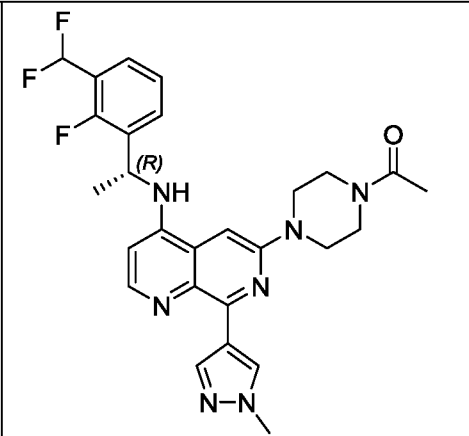
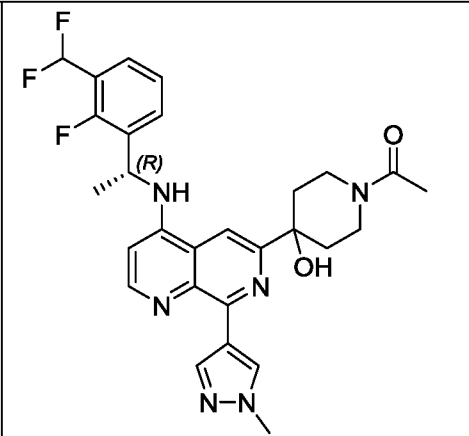
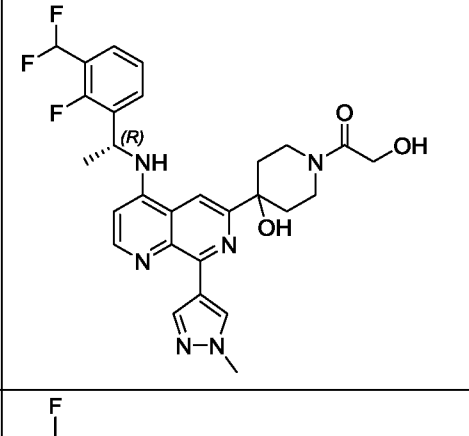
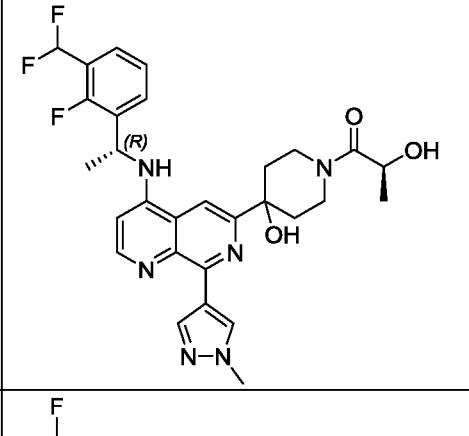
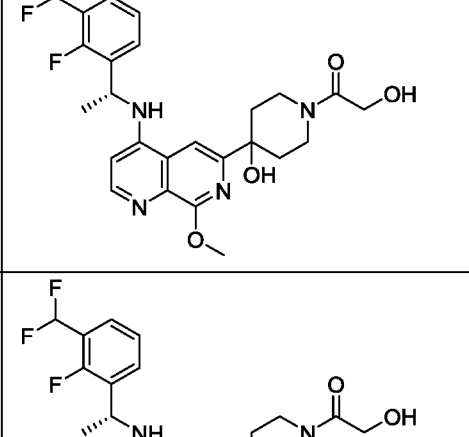
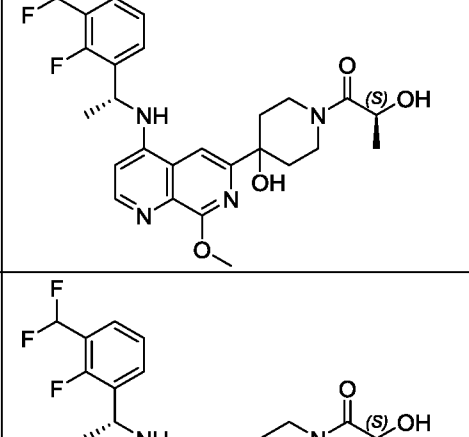
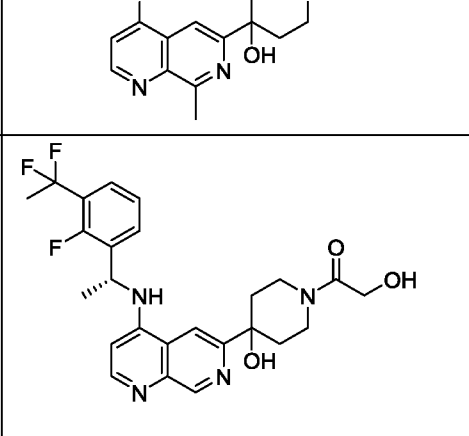
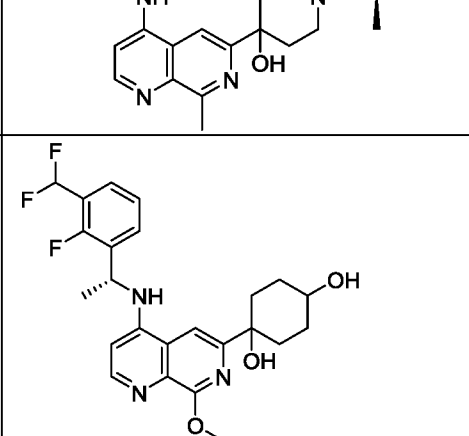
B-103		B-104	
B-105		B-106	
B-107		B-108	
B-109		B-110	
B-111		B-112	
B-113		B-114	

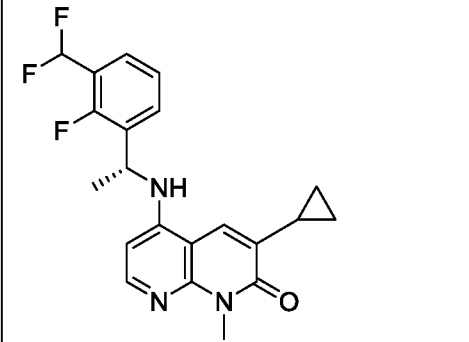
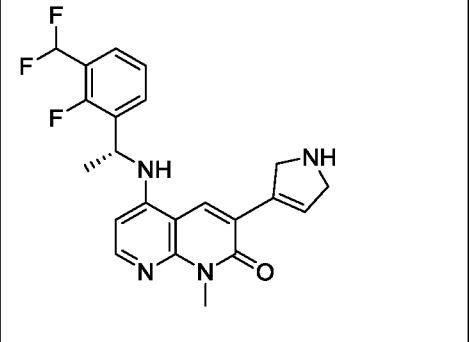
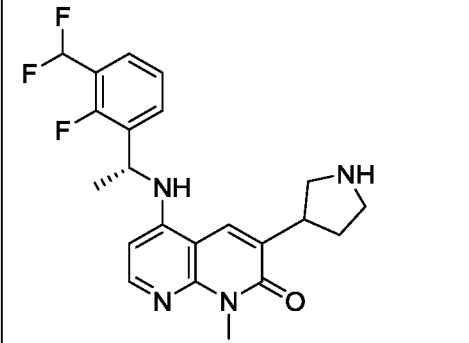
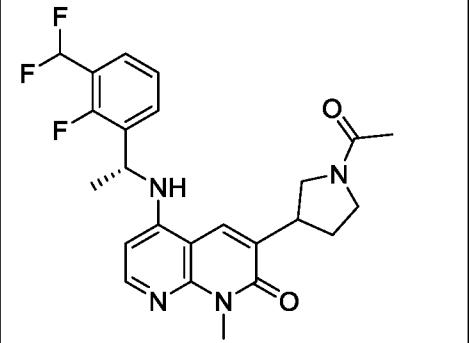
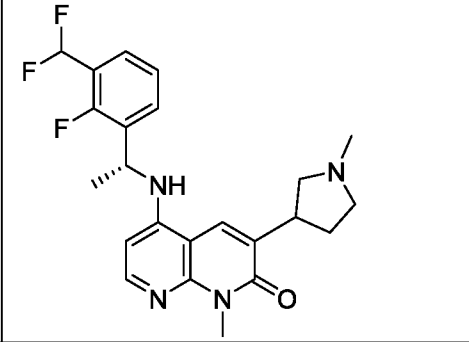
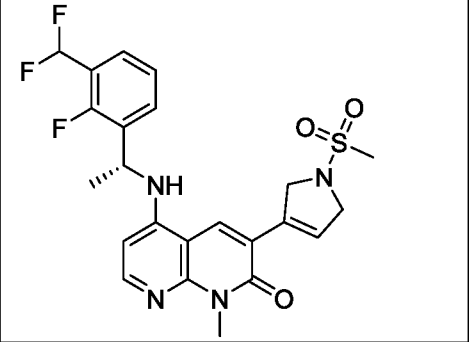
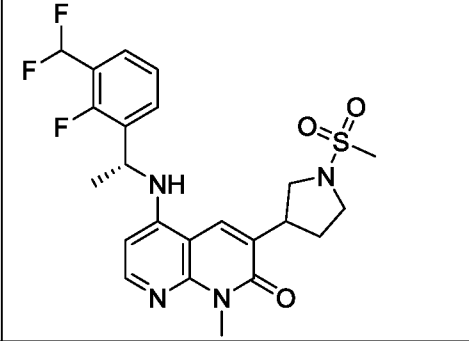
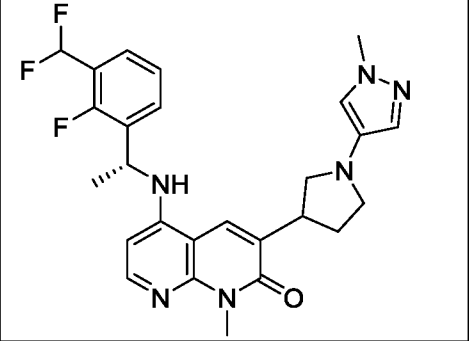
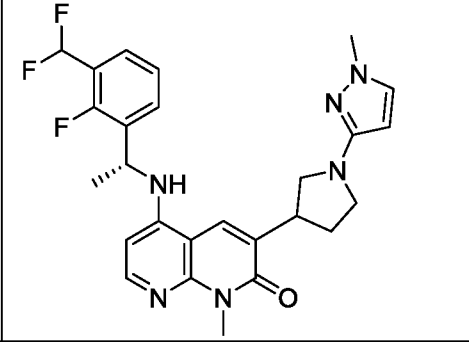
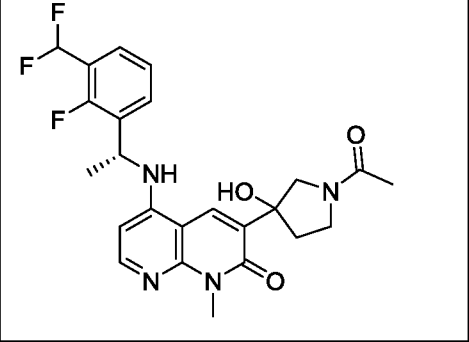
B-115		B-116	
B-117		B-118	
B-119		B-120	
B-121		B-122	
B-123		B-124	
B-125		B-126	

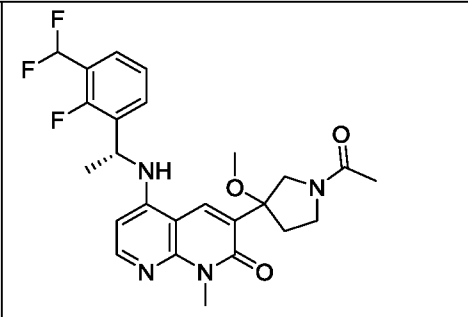
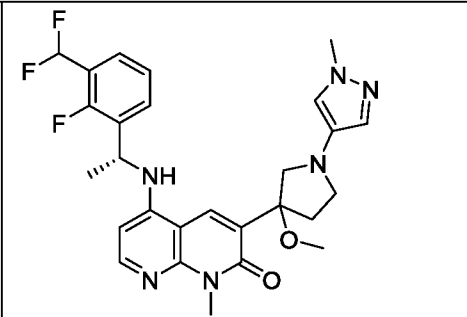
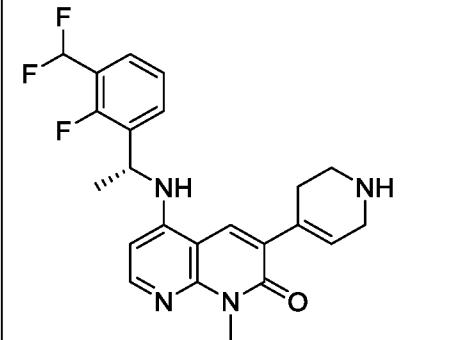
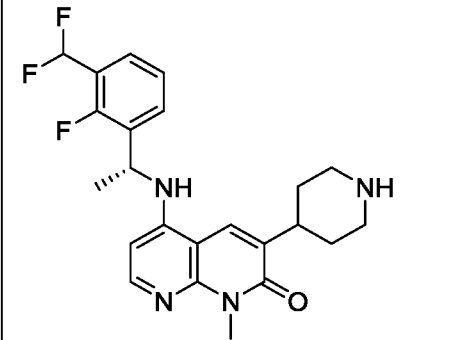
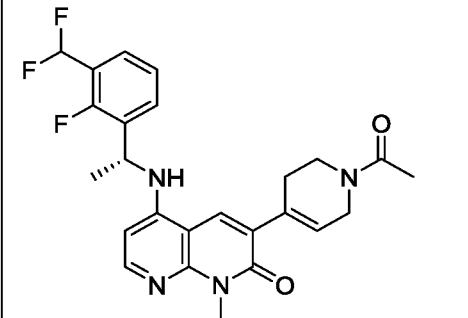
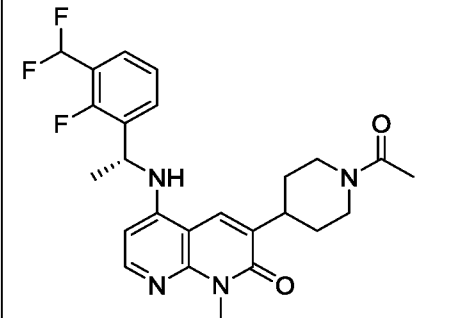
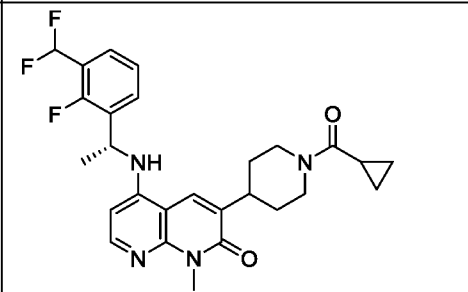
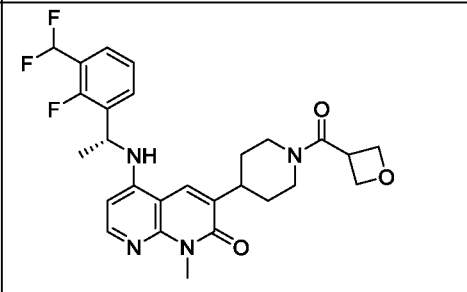
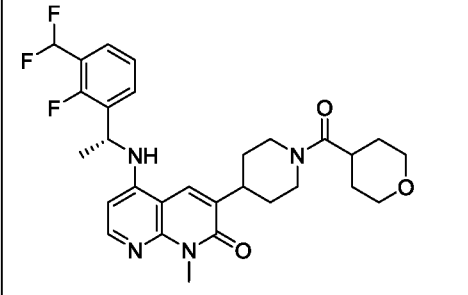
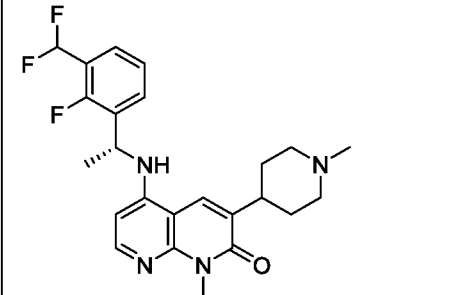
B-127		B-128	
B-129		B-130	
B-131		B-132	
B-133		B-134	
B-135		B-136	
B-137		B-138	
B-139		B-140	

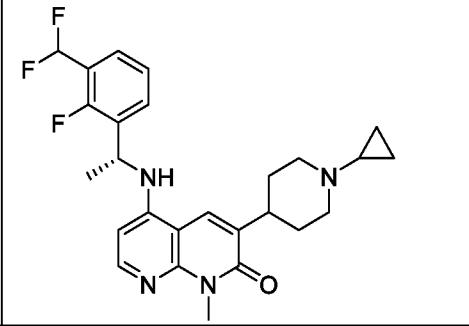
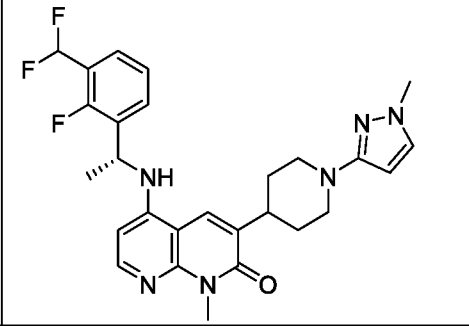
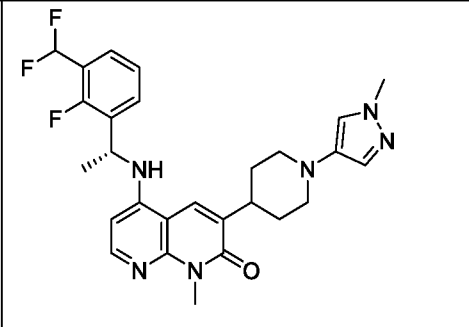
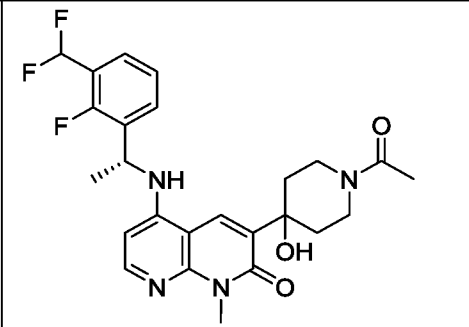
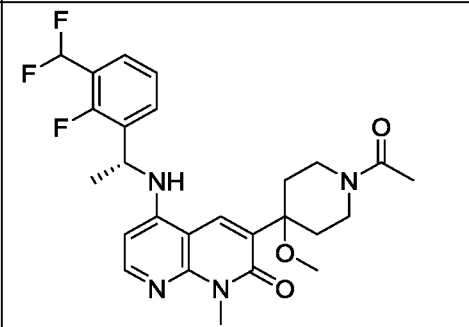
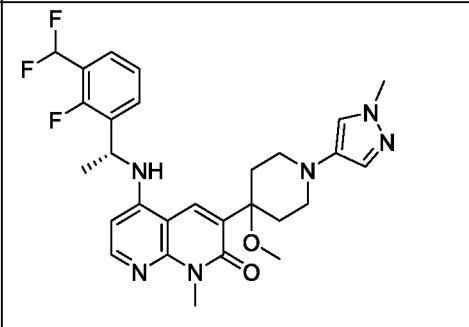
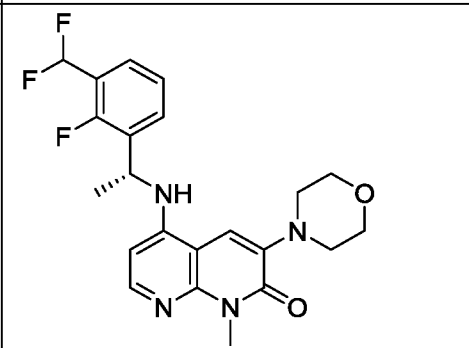
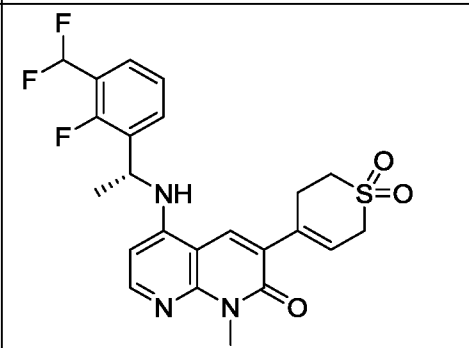
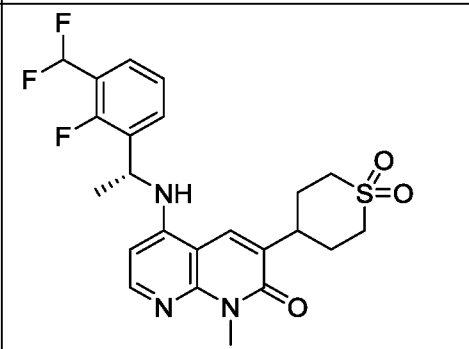
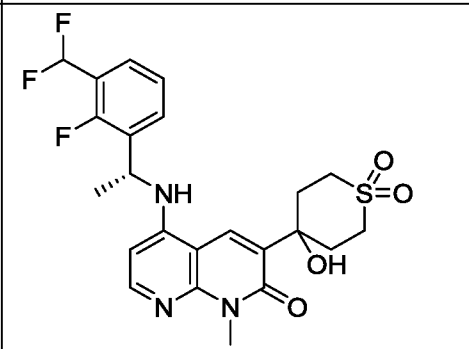
B-141		B-142	
B-143		B-144	
B-145		B-146	
B-147		B-148	
B-149		B-150	
B-151		B-152	
B-153		B-154	

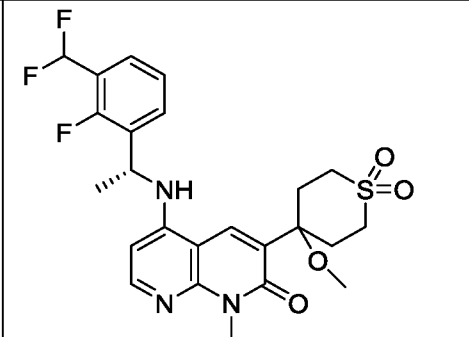
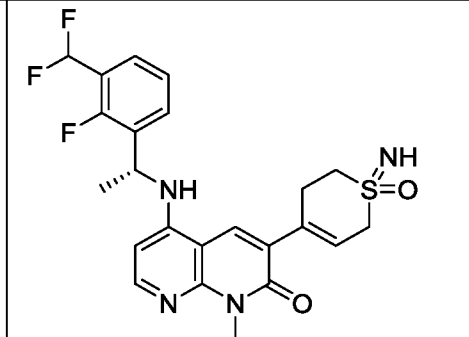
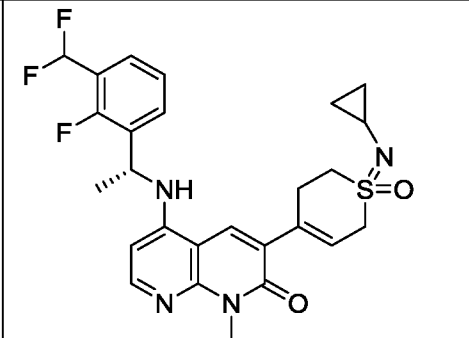
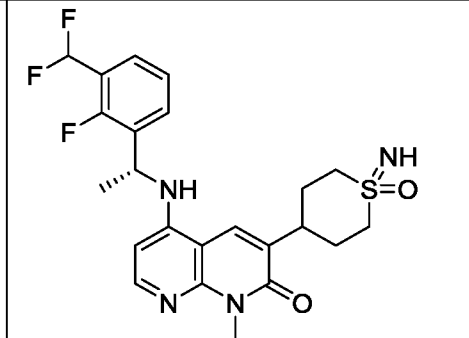
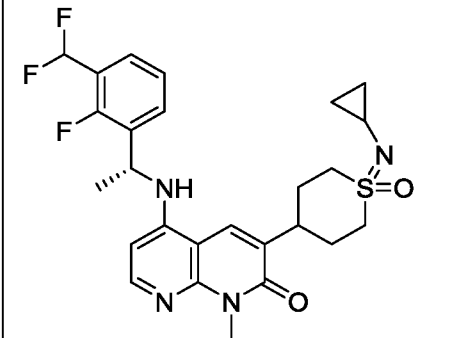
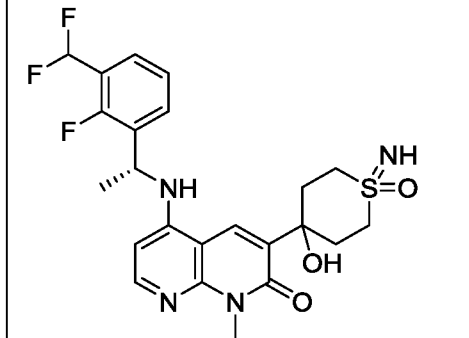
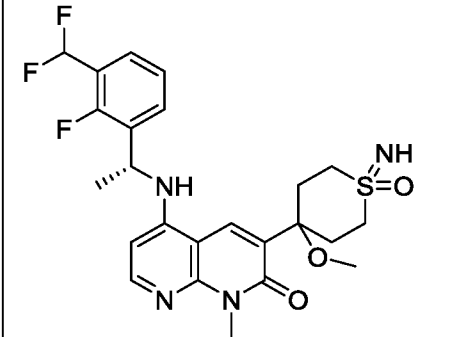
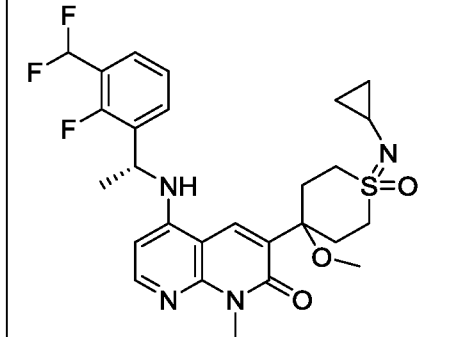
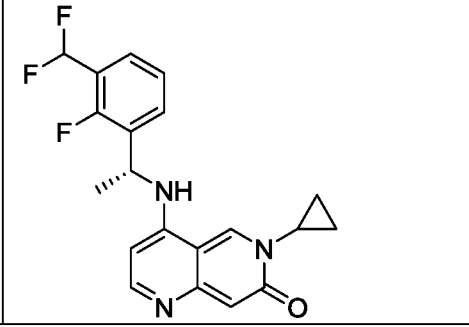
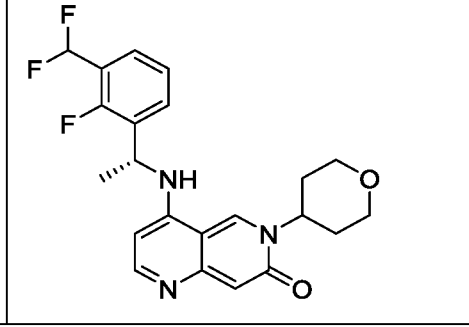
B-155		B-156	
B-157		B-158	
B-159		B-160	
B-161		B-162	
B-163		B-164	
B-165		B-166	
B-167		B-168	

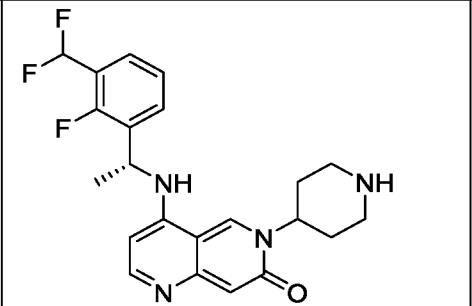
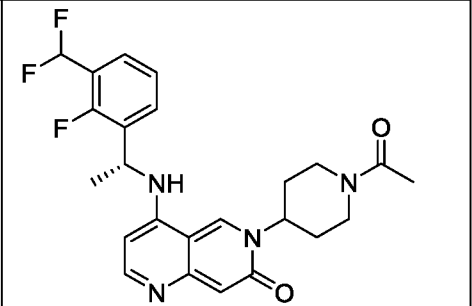
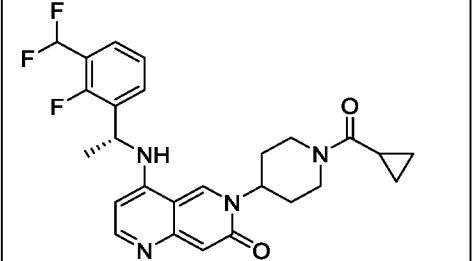
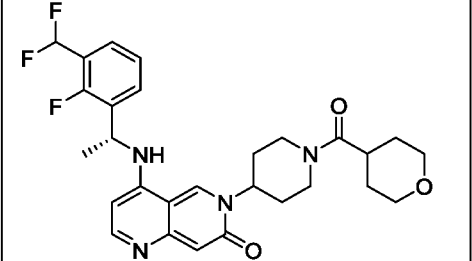
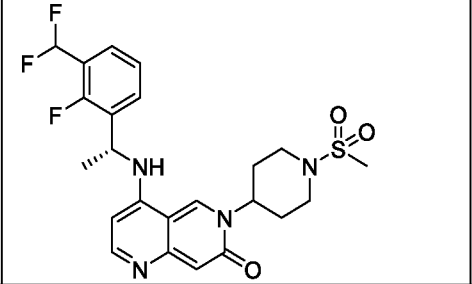
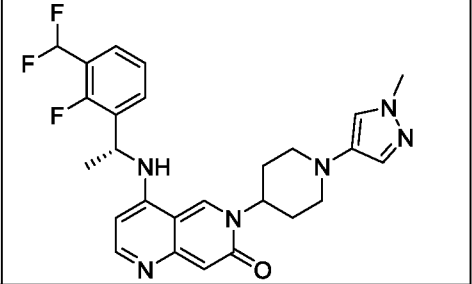
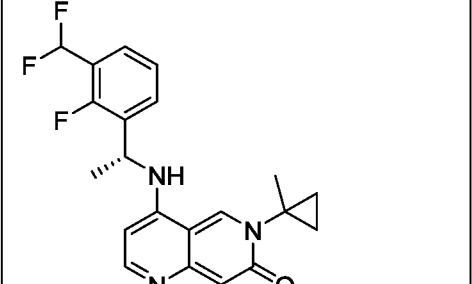
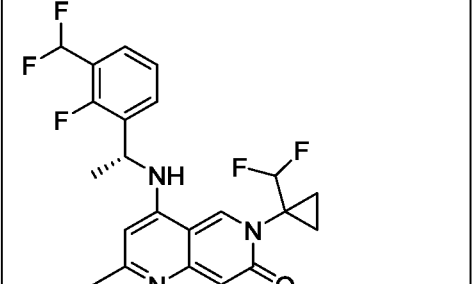
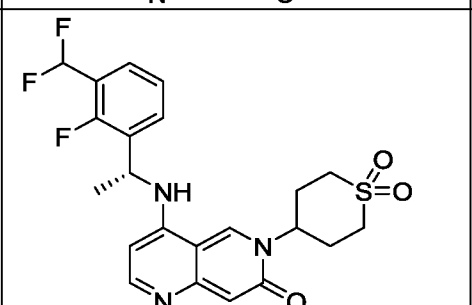
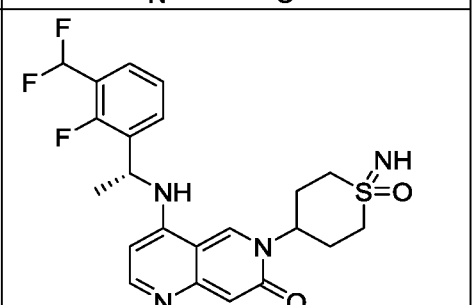
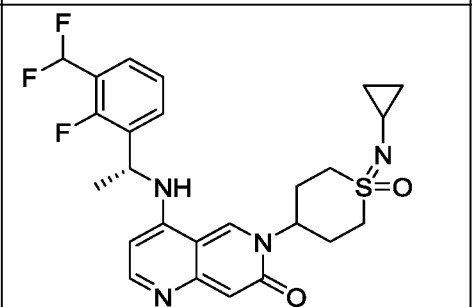
B-169		B-170	
B-171		B-172	
B-173		B-174	
B-175		B-176	
B-177		B-178	

C-1		C-2	
C-3		C-4	
C-5		C-6	
C-7		C-8	
C-9		C-10	

C-11		C-12	
C-13		C-14	
C-15		C-16	
C-17		C-18	
C-19		C-20	

C-21		C-22	
C-23		C-24	
C-25		C-26	
C-27		C-28	
C-29		C-30	

C-31		C-32	
C-33		C-34	
C-35		C-36	
C-37		C-38	
D-1		D-2	

D-3		D-4	
D-5		D-6	
D-7		D-8	
D-9		D-10	
D-11		D-12	
D-13			

本发明的另一方面，提供一种药物组合物，包括：

(1) 治疗有效量的所述式(I)的化合物，其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、前药、水合物、溶剂化物或其药学上可接受的盐作为活性成分；和

(2) 药学上可接受的载体。

本发明的另一方面，提供所述的式(I)的化合物，其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、前药、水合物、溶剂化物或其药学上可接受的盐，或所述的药物组合物在制备 SOS1 抑制剂中的用途。

本发明的另一方面，提供所述的式(I)的化合物，其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、前药、水合物、溶剂化物或其药学上可接受的盐，或所述的药物组合物在制备用于预防和/或治疗与 SOS1 突变、活性或表达量相关的疾病的药物中的用途。

其中，所述与 SOS1 突变、活性或表达量相关的疾病包括头颈癌、肺癌、纵隔肿瘤、胃肠道肿瘤、前列腺癌、睾丸癌、妇科肿瘤、乳腺癌、肾脏和膀胱癌、内分泌系统肿瘤、软组织肉瘤、骨肉瘤、横纹肌样瘤、间皮细胞瘤、皮肤癌、外周神经系统肿瘤、中枢神经系统肿瘤、淋巴瘤、白血病、努南综合征、心面皮肤综合征、遗传性牙龈纤维瘤病及其相关综合征。

应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。说明书中所揭示的各个特征，可以被任何提供相同、均等或相似目的的替代性特征取代。限于篇幅，在此不再一一累述。

术语

在本发明中，当基团价键上带有波浪线“”时，例如在“”中，波浪线表示该基团与分子其它部分的连接点。

在本发明中，所述卤素为 F、Cl、Br 或 I。

本文所用的术语“取代的”或“被……取代”意指给定原子或基团上的一个或多个氢原子被一个或多个选自给定的取代基组的取代基替换，条件是不超过该给定原子的正常化合价。

在本发明中，除非特别指出，所用术语具有本领域技术人员公知的一般含义。

在本发明中，术语“C₁₋₆”是指具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子，“C₁₋₈”是指具有 1、2、3、4、5、6、7 或 8 个碳原子，依此类推。“3-8 元”杂环基是指杂环基上具有 3-8 个环原子，依此类推“4-10 元杂环基”等。

在本发明中，术语“烷基”表示饱和的线性或支链烃部分，例如术语“C₁₋₁₀ 烷基”是指具有 1 至 10 个碳原子的直链或支链烷基，非限制性地包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基和己基等；优选甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。本发明中，如无特殊说明，所述 C₁₋₁₀ 烷基优选为 C₁₋₆ 烷基，更优选为 C₁₋₄ 烷基。

在本发明中，术语“烷氧基”表示通过氧原子连接的本文所定义的烷基基团。例如术语“C₁₋₆ 烷氧基”是指具有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷氧基，即，-O-(C₁₋₆ 烷基)基团，非限制性地包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基和丁氧基等。

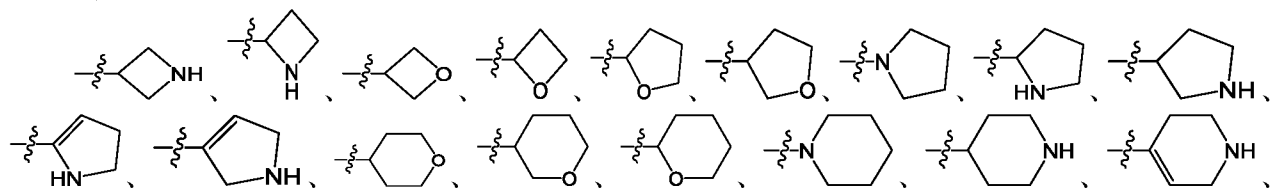
在本发明中，术语“烯基”表示包含至少一个双键的直链或支链烃基部分，例如术语“C₂₋₆烯基”是指具有 2 至 6 个碳原子的含有至少一个双键的直链或支链烯基，非限制性地包括乙烯基、丙烯基、丁烯基、异丁烯基、戊烯基和己烯基等。

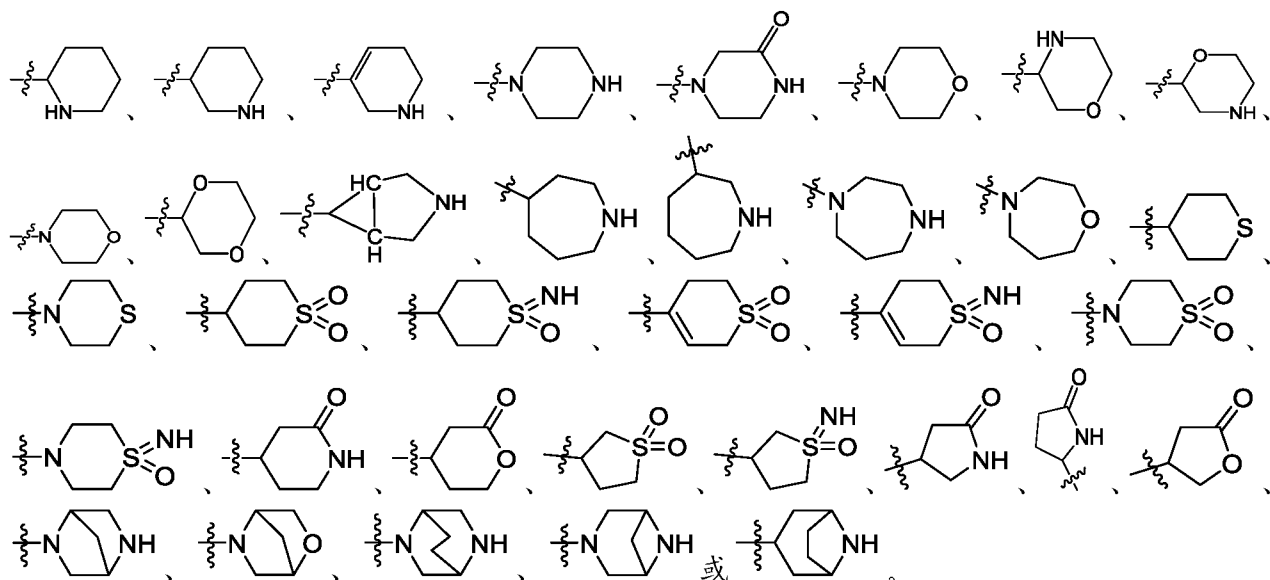
在本发明中，术语“环烷基”表示饱和的环状烃基部分，例如术语“C₃₋₈ 环烷基”是指在环上具有 3 至 8 个碳原子的环状烷基，非限制性地包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基和环癸基等。

本文所用的术语“芳基”是指由一个环或多个如两个稠环组成的碳环烷基，其中至少一个环是芳族环，例如 C₆₋₁₀ 芳基。芳基的例子包括但不限于苯基、萘基等。

在本发明中，术语“杂环基”表示包含至少一个碳原子和至少一个(如 1-3 个)选自 N、O、S 的环杂原子的非芳香族环状基团，其中的硫原子可任选地被氧化。“杂环基”的例子具体为如本申请中所定义的环境基上一个或多个环碳被选自 -O-、-N=、-NR-、-C(O)-、-S-、-S(O)-

和-S(O)₂-、、的部分替换所形成的基团，其中 R 为氢、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或氮保护基(例如，苄氧羰基、对甲氧基苄基羰基、叔丁氧基羰基、乙酰基、苯甲酰基、苄基、对甲氧基-苄基、对甲氧基-苄基、3,4-二甲氧基苄基等)。“杂环基”包括单环及稠合环、桥环、螺环等二环结构并且可为部分或完全饱和的，例如 4-10 元饱和或不饱和杂环基、4-6 元饱和或不饱和杂环基、3-8 元杂环基，3-6 元杂环基等；如四氢呋喃基、吡咯烷基、氧杂环丁基、氧杂环己基、氮杂环丁烷基、环氧乙烷基、氮丙啶基、硫杂环丁烷基、1,2-二硫杂环丁烷基、1,3-二硫杂环丁基、氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基等。例如，本文所述的杂环基可以选自如下基团：





在本发明中,术语“5-10元杂芳基”是指具有5~10个环原子,例如5、6或7个环原子(即,5-7元杂芳基)的单环或二环或稠合多环的环芳族烃基,其在环中包含至少一个(如1-3个)独立地选自N、O和S(例如N)的环杂原子,其余环原子是碳原子;如咪唑基、吡啶基、吡咯基、噻唑基、呋喃基、噁唑基、异噁唑基、吡唑基、噻吩基、嘧啶基、1,2,4-三氮唑基等;优选为五元杂芳基,如咪唑基、异噁唑基、1,2,4-三氮唑基。二环杂芳基包括,例如苯并噁唑基、咪唑并吡啶基、三唑并吡啶基、苯并呋喃基、吡唑并嘧啶基、苯并间二氧杂环戊烯基、吲哚基、喹啉基、异喹啉基等。

本发明中,所述取代为单取代或多取代,所述多取代为二取代、三取代、四取代、或五取代。所述二取代就是指具有两个取代基,依此类推。在多取代的情况下,所述取代基可以彼此相同或不同。

本发明所述药学上可接受的盐可以是阴离子与式(I)化合物上带正电荷的基团形成的盐。合适的阴离子为氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、硝酸根、磷酸根、柠檬酸根、甲基磺酸根、三氟乙酸根、乙酸根、苹果酸根、甲苯磺酸根、酒石酸根、富马酸根、谷氨酸根、葡萄糖醛酸根、乳酸根、戊二酸根或马来酸根。类似地,可以由阳离子与式I化合物上的带负电荷的基团形成盐。合适的阳离子包括钠离子、钾离子、镁离子、钙离子和铵离子,例如四甲基铵离子。

在另一优选例中,“药学上可接受的盐”是指式(I)化合物同选自下组的酸形成的盐类:氢氟酸、盐酸、氢溴酸、磷酸、乙酸、草酸、硫酸、硝酸、甲磺酸、胺基磺酸、水杨酸、三氟甲磺酸、苯磺酸、马来酸、柠檬酸、醋酸、乳酸、酒石酸、琥珀酸、酢浆草酸、丙酮酸、苹果酸、谷氨酸、对甲苯磺酸、苯磺酸、乙磺酸、苯二磺酸、丙二酸、富马酸、丙酸、草酸、三氟乙酸、硬脂酸、扑酸、羟基马来酸、苯乙酸、苯甲酸、谷氨酸、抗坏血酸、对胺基苯磺

酸、2-乙酰氧基苯甲酸和羟乙磺酸等；或者式 (I) 化合物与无机碱形成的盐例如钠盐、镁盐、钾盐、钙盐、铝盐、锰盐或铵盐；或者通式 (I) 化合物与有机碱形成的盐例如甲胺盐、乙胺盐或乙醇胺盐。

“安全有效量”指的是：活性成分的量足以明显改善病情，而不至于产生严重的副作用。通常，药物组合物含有 1-2000mg 活性成分/剂，更佳地，含有 10-200mg 活性成分/剂。较佳地，所述的“一剂”为一个药片。

“药学上可接受的载体”指的是：一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶物质，它们适合于人使用，而且必须有足够的纯度和足够低的毒性。“相容性”在此指的是组合物中各组份能和本发明的活性成分以及它们之间相互掺和，而不明显降低活性成分的药效。药学上可以接受的载体部分例子有纤维素及其衍生物(如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素钠、纤维素乙酸酯等)、明胶、滑石、固体润滑剂(如硬脂酸、硬脂酸镁)、硫酸钙、植物油(如豆油、芝麻油、花生油、橄榄油等)、多元醇(如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等)、乳化剂(如吐温®)、润湿剂(如十二烷基硫酸钠)、着色剂、调味剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂、无热原水等。

本发明的活性成分或药物组合物的施用方式没有特别限制，代表性的施用方式包括(但不限于)：口服、瘤内、直肠、肠胃外(静脉内、肌肉内或皮下)等。

用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。

用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆或酏剂。除了活性成分外，液体剂型可包含本领域中常规采用的惰性稀释剂，如水或其它溶剂，增溶剂和乳化剂，例如，乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1, 3-丁二醇、二甲基甲酰胺以及油，特别是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油或这些物质的混合物等。除了这些惰性稀释剂外，组合物也可包含助剂，如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

除了活性成分外，悬浮液可包含悬浮剂，例如，乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、甲醇铝和琼脂或这些物质的混合物等。

用于肠胃外注射的组合物可包含生理上可接受的无菌含水或无水溶液、分散液、悬浮液或乳液，和用于重新溶解成无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。适宜的含水和非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂包括水、乙醇、多元醇及其适宜的混合物。

本发明化合物可以单独给药，或者与其他治疗药物(如抗肿瘤药)联合给药。

使用药物组合物时，是将安全有效量的本发明化合物适用于需要治疗的哺乳动物(如人)，其中施用剂量为药学上认为的有效给药剂量，对于 60kg 体重的人而言，日给药剂量

通常为 1~2000mg, 优选 20~500mg。当然, 具体剂量还应考虑给药途径、病人健康状况等因素, 这些都是熟练医师技能范围内的。

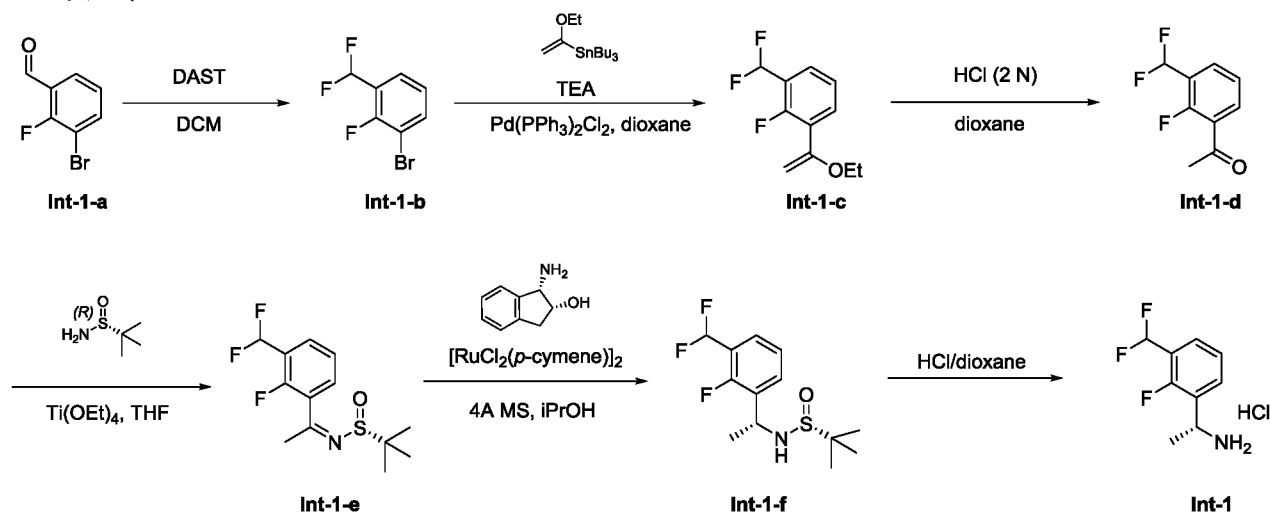
下面结合具体实施例, 进一步阐述本发明。应理解, 这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法, 通常按照常规条件(如 Sambrook 等人, 分子克隆: 实验室手册(New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989) 中所述的条件)或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明, 否则百分比和份数是重量百分比和重量份数。

除非另行定义, 文中所使用的所有专业与科学用语与本领域熟练人员所熟悉的意义相同。此外, 任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法中。文中所述的较佳实施方法与材料仅作示范之用。

在本申请中, 当化合物的名称与结构式不一致时, 以化合物的结构式为准。

实施例 1 化合物 Int-1 的合成

合成路线:



步骤一:

在干燥的 3 L 圆底烧瓶中加入化合物 **Int-1-a** (100 g, 0.49 mol) 和无水四氢呋喃(1 L)。溶液冷却至 0℃, 氮气保护下, 滴加二乙胺基三氟化硫(120 g, 0.17 mol)。加毕, 反应温度升至室温, 继续搅拌 16 小时。TLC 监测反应结束后, 将反应液倒入冰水中, 乙酸乙酯 (500 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 30/1) 得到 1-溴-3-(二氟甲基)-2-氟苯 **Int-1-b** (90 g, 浅黄色油状物), 产率: 82%。¹H NMR (CD₃Cl, 400 MHz): δ 7.69 – 7.65 (m, 1H), 7.56 – 7.52 (m, 1H), 7.14 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (t, *J* = 54.8 Hz, 1H)。

步骤二:

在干燥的 2 L 单口圆底烧瓶中依次加入化合物 **Int-1-b** (90 g, 0.40 mol), 三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(173 g, 0.48 mol)和无水二氧六环(900 mL), 搅拌下加入三乙胺(101 g, 1.0 mol)和双(三苯基膦)氯化钯(II) (2.8 g, 4.0 mmol)。反应体系用氩气置换, 加热至 80℃, 搅拌反应 12 小时。TLC 监测反应结束后, 浓缩, 残余物加入饱和的氟化钾溶液(300 mL), 搅拌 1 小时, 过滤, 滤液用乙酸乙酯 (300 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 20/1) 得到 1-(二氟甲基)-3-(1-乙氧基乙烯基)-2-氟苯 **Int-1-c** (100 g, 褐色油状物), 粗品直接用于下一步。

步骤三:

在干燥的 1 L 单口圆底烧瓶中依次加入化合物 **Int-1-c** (100 g, 粗品)和无水二氧六环(200 mL)。溶液降温至 0℃, 氮气保护下, 滴加稀盐酸(200 mL, 0.40 mol, 2 M)。滴加完毕, 反应升至室温, 继续搅拌 12 小时。TLC 监测反应结束后, 反应液倒入水中, 滤液用二氯甲烷 (300 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 10 / 1) 得到 1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙烷-1-酮 **Int-1-d** (53 g, 浅黄色油状物), 产率: 两步 50%。¹H NMR (CD₃Cl, 400 MHz): δ 7.69 – 7.98 (m, 1H), 7.81 – 7.77 (m, 1H), 7.36 – 7.33 (m, 1H), 6.95 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 2.68 (d, J = 4.2 Hz, 3H)。

步骤四:

在干燥的 1 L 单口圆底烧瓶中依次加入化合物 **Int-1-d** (17 g, 90 mmol), (*R*)-(+)-2-甲基丙烷-2-亚硫酸胺 (16 g, 0.14 mol) 和无水四氢呋喃(200 mL), 搅拌下加入四乙基氧钛(62 g, 0.27 mol), 氩气保护下, 80℃搅拌反应 16 小时。TLC 监测反应结束后, 浓缩, 残余物加入饱和食盐水(100 mL), 乙酸乙酯 (100 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩有机相, 所得残余物用硅胶柱层析法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 3/1), 得到(*R*)-N-(1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚硫酸胺 **Int-1-e** (23.7 g, 黄色油状物), 产率: 90%。LCMS (ESI): m/z 292.1 [M+H]⁺。

步骤五:

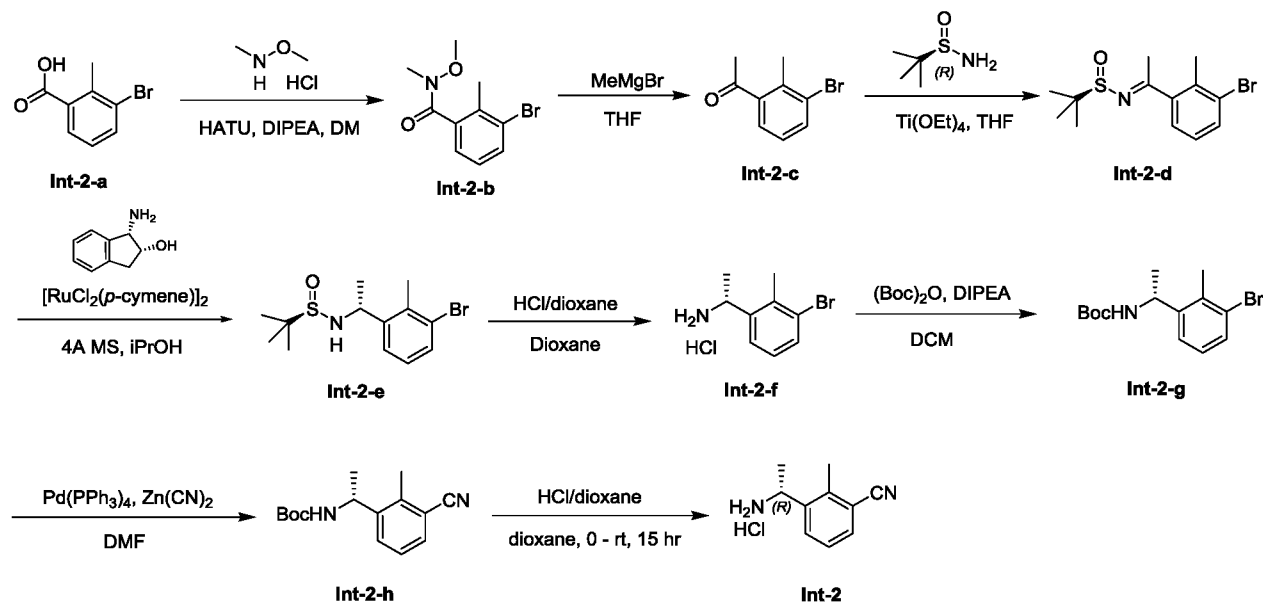
在干燥的 1 L 三口烧瓶中依次加入二氯(对-甲基异丙苯)钌(II) 二聚体(1.4 g, 2.3 mmol), (1*S*,2*R*)-1-氨基-2,3-二氢-1*H*-茛-2-醇 (0.70 g, 4.5 mmol), 4A 分子筛(50 g)和异丙醇(100 mL), 氩气保护下, 90℃搅拌反应 20 分钟。反应降温至 40℃, 依次加入化合物 **Int-1-e** (13 g, 45 mmol)的异丙醇(450 mL)溶液和叔丁醇钾 (113 mL, 11 mmol, 0.1 M) 的异丙醇溶液, 40℃反应 2 小时。TLC 监测反应, 反应完毕, 浓缩体系, 残余物加入饱和食盐水(100 mL), 用

乙酸乙酯 (100 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥。过滤、浓缩有机相, 所得残余物用硅胶柱层析法纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/2) 得到 *(R)*-N-((*R*)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚砷酰胺 **Int-1-f** (12.5 g, 黄色油状物), 产率: 95%。¹H-NMR (CD₃Cl, 400 MHz): δ 7.54 – 7.51 (m, 2H), 7.24 – 7.23 (m, 1H), 6.90 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 4.87 – 4.80 (m, 1H), 3.55 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 1.55 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 1.23 (s, 9H)。

步骤六:

在干燥的 1 L 单口圆底烧瓶中依次加入化合物 **Int-1-f** (12.5 g, 43 mmol) 和无水二氧六环 (100 mL)。溶液降温至 0°C, 氮气保护下, 滴加稀盐酸的二氧六环溶液 (50 mL, 0.20 mol, 4 M)。滴加完毕, 反应温度升至室温, 继续搅拌 12 小时。LC-MS 监测反应结束后, 反应液浓缩, 残余物加入甲基叔丁基醚 (200 mL), 搅拌 2 小时, 过滤析出的产品, 干燥得到 *(R)*-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙烷-1-胺盐酸盐 **Int-1** (8.7 g, 白色固体), 产率: 92%。¹H-NMR (CD₃Cl, 400 MHz): δ 8.87 (s, 3H), 7.98 – 7.94 (m, 1H), 7.67 – 7.64 (m, 1H), 7.45 – 7.41 (m, 1H), 7.25 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 4.64 (m, 1H), 1.55 (t, d = 6.4 Hz, 3H)。Chiral HPLC: 98.5%。

实施例 2 化合物 Int-2 的合成



步骤一:

在干燥的 3 L 三口瓶中加入化合物 **Int-2-a** (100 g, 465 mmol), 干燥的 N,N -二甲基甲酰胺 (1.5 L) 和 2-(7-氮杂苯并三氮唑)- N,N,N',N' -四甲基脲六氟磷酸酯 (195 g, 512 mmol), 室温搅拌反应 30 分钟后, 加入甲氧基甲基胺盐酸盐 (69 g, 512 mmol) 和 N,N -二异丙基乙胺 (180 g, 1.4 mol), 反应室温下搅拌 3 小时。LCMS 监测反应结束后, 反应降至 0°C, 加入 2 N 的盐酸,

然后加水(200 mL)稀释, 乙酸乙酯萃取(500 mL × 3), 合并有机相, 饱和食盐水(200 mL × 2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 20/1) 纯化得到 3-溴-N-甲氧基-N, 2-二甲基苯甲酰胺 **Int-2-b** (110 g, 浅黄色油状液体), 产率: 92%。¹H NMR (CD₃Cl, 400 MHz): δ 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 - 7.07 (m, 1H), 3.41(s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

步骤二:

在干燥的 1 L 三口瓶中加入化合物 **Int-2-b** (20 g, 77 mmol)和无水四氢呋喃(300 mL), 冰浴降温至 0℃, 滴加甲基溴化镁(51 mL, 154 mmol, 3.0 M), 反应缓慢升至室温, 继续搅拌 3 小时。TLC 监测反应结束后, 反应降至 0 度, 加入盐酸溶液(75 mL, 6N), 搅拌 30 分钟后, 加水(200 mL)稀释, 乙酸乙酯萃取(200 mL × 3), 合并有机相, 饱和食盐水(200 mL × 3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯 = 20/1) 纯化得到 1-(3-溴-2-甲基苯基)乙烷-1-酮 **Int-2-c** (9.3, 橘黄色油状液体), 产率: 56%。¹H NMR (CD₃Cl, 400 MHz): δ 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)。

步骤三:

在干燥的 500 mL 单口瓶中依次加入化合物 **Int-2-c** (9.3 g, 47 mmol), 无水四氢呋喃(250 mL), (*R*)-(+)-叔丁基亚磺酰胺(6.4 g, 52 mmol)和四乙醇钛(50 g, 218 mmol), 氩气保护下, 80℃ 搅拌反应 12 小时。LCMS 监测反应结束后, 加水(200 mL)稀释, 乙酸乙酯萃取(200 mL × 3), 合并有机相, 饱和食盐水(200 mL × 3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯= 10/1 ~ 5/1) 纯化得到(*R, E*)-N-(1-(3-溴-2-甲基苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 **Int-2-d** (13 g, 黄色油状液体), 产率: 95%。LCMS (ESI): m/z 318 [M+H]⁺。

步骤四:

在 500 mL 的三口瓶中依次加入二氯(对-甲基异丙苯)钨(II) 二聚体 (0.73 g, 1.2 mmol), (1*S*,2*R*)-1-氨基-2,3-二氢-1*H*-茛-2-醇(0.35 g, 2.4 mmol), 4A 分子筛(29 g)和异丙醇(60 mL), 氩气保护下, 90 度反应 20 分钟, 体系由黄色变为深红色。反应降温至 40℃, 依次加入(*R, E*)-N-(1-(3-溴-2-甲基苯基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 **Int-2-d** (7.5 g, 24 mmol)的异丙醇(250 mL)溶液和叔丁醇钾(60 mL, 2.4 mmol, 0.1 M)的异丙醇溶液, 氩气保护下 40 度反应 15 小时。LCMS 监测反应结束后, 将反应液浓缩, 残留物加水(200 mL)稀释, 乙酸乙酯萃取(200 mL × 3), 合并有机相, 饱和食盐水(200 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩,

所得残余物用硅胶柱层析法 (石油醚 : 乙酸乙酯/二氯甲烷 = 2/1/1) 纯化得到 (R)-N-((R)-1-(3-溴-2-甲基苯基)乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 **Int-2-e** (2.0 g, 棕色油状液体), 产率: 27%。LCMS (ESI): m/z 318 $[M+H]^+$ 。

步骤五:

在干燥的 250 mL 单口瓶中加入化合物 **Int-2-e** (6.1 g, 19 mmol) 和二氧六环(50 mL), 冰浴降温至 0℃, 滴加盐酸/1,4 二氧六环(25 mL, 100 mmol, 4M)溶液, 室温搅拌 12 小时。LCMS 监测反应结束后, 浓缩反应液, 粗产品中加入石油醚(200 mL), 搅拌 12 小时, 过滤, 干燥得到(R)-1-(3-溴-2-甲基苯基)乙烷-1-胺盐酸盐 **Int-2-f** (4.8 g, 深灰色固体), 产率: 100%。LCMS (ESI): m/z 214, 216 $[M+H]^+$ 。

步骤六:

在干燥的 250 mL 单口瓶中依次加入化合物 **Int-2-f** (6.5 g, 30 mmol), 二碳酸二叔丁酯(1.3 g, 33 mmol), N, N-二异丙基乙胺(12 g, 31 mmol)和无水二氯甲烷(150 mL), 室温搅拌 3 小时。LCMS 监测反应结束后, 加水(100 mL)稀释, 乙酸乙酯萃取(200 mL $\times$ 3), 合并有机相, 饱和食盐水(100 mL $\times$ 2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯 = 5/1)纯化得到((R)-1-(3-溴-2-甲基苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯 **Int-2-g** (7.1 g, 白色固体), 产率: 75%。LCMS (ESI): m/z 316 $[M+H]^+$ 。

步骤七:

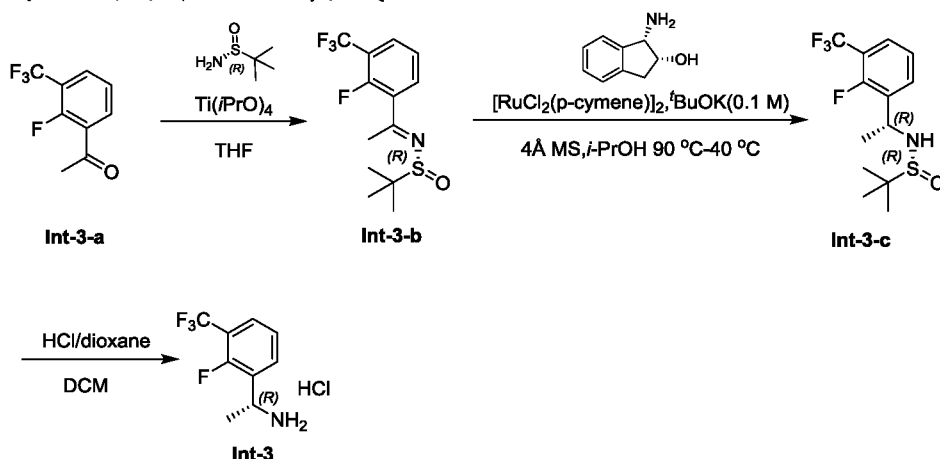
在干燥的 250 mL 单口瓶中加入化合物 **Int-2-g** (7.1 g, 23 mmol), 氰化锌(3.2 g, 27 mmol), 四三苯基磷钨(2.6 g, 2.3 mmol)和无水 N,N-二甲基甲酰胺(100 mL), 氩气保护下, 110℃搅拌反应 3 小时。LCMS 监测反应结束后, 加水(150 mL)稀释, 乙酸乙酯萃取(200 mL $\times$ 3), 合并有机相, 饱和食盐水(100 mL $\times$ 3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯 = 5/1)纯化得到((R)-1-(3-氰基-2-甲基苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯 **Int-2-h** (5.0 g, 白色固体), 产率: 85%。LCMS (ESI): m/z 261 $[M+H]^+$ 。

步骤八:

在干燥的 250 mL 单口瓶中加入化合物 **Int-2-h** (5.0 g, 16 mmol), 二氧六环(50 mL), 冰浴降温至 0℃, 滴加盐酸/1,4 二氧六环(25 mL, 100 mmol, 4M)溶液, 反应升至室温, 搅拌 15 小时。LC-MS 监测反应结束后, 反应液浓缩, 加入甲基叔丁基醚(200 mL), 搅拌 12 小时, 过滤, 干燥得到(R)-3-(1-氨基乙基)-2-甲基苯腈盐酸盐 **Int-2** (3.0 g, 白色固体), 产率: 80%。LCMS (ESI): m/z 161 $[M+H]^+$; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8.75 (s, 3H), 8.00 (d, J = 7.6

Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.67 – 4.61 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.51 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

实施例 3 化合物 Int-3 的合成



步骤一:

在 500 mL 的瓶中加入化合物 **Int-3-a** (10g, 48.51 mmol)、(R)-(+)-叔丁基亚磺酰胺(8.82g 72.77 mmol)、四异丙醇钛(41.33g, 145.53 mmol)，后加入 150 mL 四氢呋喃。氮气抽换气三次，在 80°C 下搅拌 8 小时。反应冷却至室温，加入冰水中大量固体析出。过滤除去固体滤液加入 100 mL 乙酸乙酯萃取，萃取三次合并有机相后旋干，柱层析得到化合物 **Int-3-b**. LCMS (ESI): m/z 309.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤二:

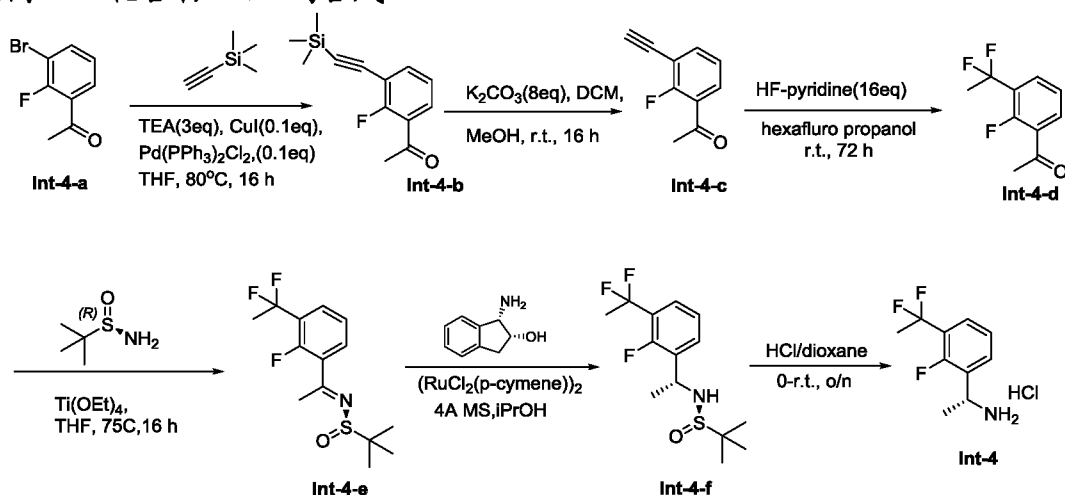
在干燥的 1 L 三口烧瓶中依次加入二氯(对-甲基异丙苯)钌(II) 二聚体(0.35 g, 1.05 mmol 0.1 eq)，(1S,2R)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-2-醇 (0.70 g, 2.1mmol 0.05 eq)，4A 分子筛(7 g)和异丙醇(50 mL)，氮气保护下， 90°C 搅拌反应 20 分钟。反应降温至 40°C ，依次加入化合物 **Int-3-b**(6.5 g, 21mmol)的异丙醇(150 mL)溶液和叔丁醇钾 (20 mL, 2.1 mmol) 的异丙醇溶液， 40°C 反应 8 小时。TLC 监测反应，反应完毕，浓缩体系，残余物加入饱和食盐水(100 mL)，用乙酸乙酯 (100 mL x 3)萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥。过滤、浓缩有机相，所得残余物用硅胶柱层析法纯化得到化合物 **Int-3-c**. LCMS (ESI): m/z 312.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

步骤三:

在干燥的 250 mL 单口圆底烧瓶中依次加入化合物 **Int-3-c** (2.2 g, 7.07mmol)和 50 mL 二氯甲烷。溶液降温至 0°C ，氮气保护下，滴加稀盐酸的二氧六环溶液(10 mL, 40 mol, 4 M)。滴加完毕，反应温度升至室温，继续搅拌 12 小时。LC-MS 监测反应结束后，反应液浓缩得到粗产品。粗产品经过 20 mL 乙酸乙酯洗涤后过滤得到化合物 **Int-3**, 白色固体。 ^1H NMR

(CD₃OD, 400 MHz): δ 7.91 – 7.85 (m, 1H), 7.82 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

实施例 4 化合物 Int-4 的合成



步骤一:

在盛有 100 mL 四氢呋喃的单口烧瓶中加入化合物 **Int-4-a** (7.0 g, 32.26 mmol), 然后加入三甲基乙炔基硅(4.74 g, 48.39 mmol)和碘化亚铜(0.61 g, 3.23 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2.26 g, 3.23 mmol), 三乙胺(9.77 g, 96.77 mmol), 然后在氩气保护下 80°C 搅拌反应 16 小时。反应完毕后, 旋干, 加水, 用乙酸乙酯萃取, 干燥有机相, 浓缩后过柱纯化得到化合物 **Int-4-b** (6g) 收率: 79%。LCMS (ESI): m/z 235.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (ddd, J = 7.9, 6.9, 1.9 Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 7.6, 6.5, 1.9 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 0.32 – 0.23 (m, 9H)。

步骤二:

在盛有 50 mL 二氯甲烷和 50mL 甲醇的单口烧瓶中加入化合物 **Int-4-b** (6g, 25.641mmol), 然后加入碳酸钾(28.31 g, 205.128mmol)然后在氩气保护下室温搅拌反应 16 小时。反应完毕后, 旋干, 加水用乙酸乙酯萃取, 干燥有机相, 浓缩后过柱纯化得到化合物 **Int-4-c** (3.2g) 收率: 77%。LCMS (ESI): m/z 163.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (ddd, J = 7.9, 7.0, 1.9 Hz, 1H), 7.69 – 7.62 (m, 1H), 7.20 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.37 (s, 1H), 2.66 (d, J = 5.1 Hz, 3H)。

步骤三:

在盛有 20 mL 六氟异丙醇的的单口烧瓶中加入化合物 **Int-4-c** (3g, 18.518mmol), 然后加入 HF-吡啶(70%)(7.65mL, 296.296mmol), 然后在室温搅拌反应 16 小时。反应完毕后, 加入

冰水中，用乙酸乙酯萃取，碳酸氢钠洗涤，干燥有机相，浓缩后过柱纯化得到化合物 **Int-4-d** (1.4g) 收率：37%。LCMS (ESI): m/z 203.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 – 7.90 (m, 1H), 7.77 – 7.69 (m, 1H), 7.28 (dd, $J = 9.7, 5.8$ Hz, 1H), 2.67 (d, $J = 5.1$ Hz, 3H), 2.09 – 1.98 (m, 3H).

步骤四:

在盛有 50 mL 的四氢呋喃的单口烧瓶中加入化合物 **Int-4-d** (1.4 g, 6.90 mmol)，然后再加入化合物(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.09 g, 9.0 mmol)，室温下加入钛酸四乙酯(3.16 g, 13.85 mmol)，升到 75℃后氩气保护下搅拌反应 16 小时。反应完毕后，加乙酸乙酯和硅藻土，滴加水，过滤后用乙酸乙酯萃取，硫酸钠干燥，旋干后过柱得到化合物 **Int-4-e**(1.67 g) 收率：76%。LCMS (ESI): m/z 306.1 $[M+H]^+$.

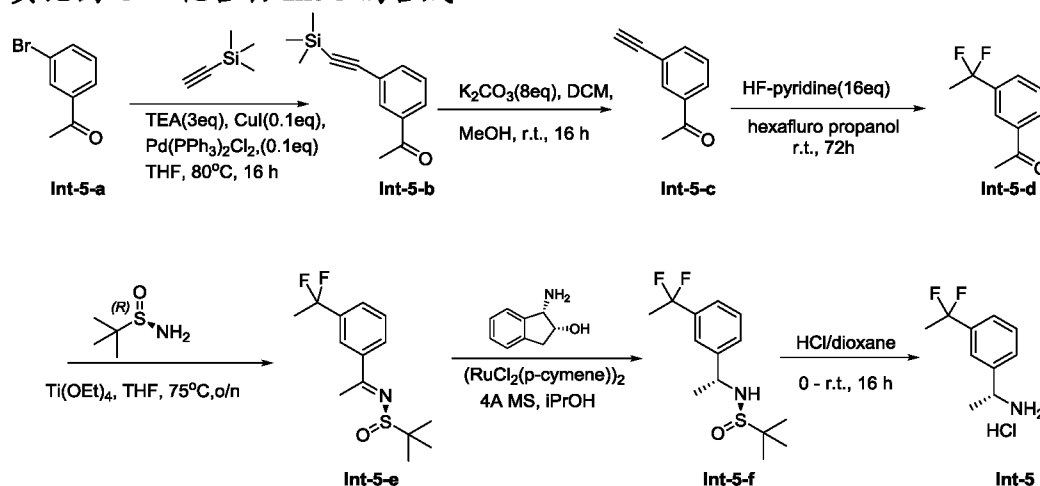
步骤五:

在三口烧瓶中依次加入二氯(p-甲基异丙苯)钨(II)二聚体(242 mg, 0.40 mmol)和 (1S,2R)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茛-2-醇(118 mg, 0.79 mmol)，4A 分子筛(8.00 g)，异丙醇(30 mL)，然后在氩气保护下 90℃搅拌反应 20 分钟。温度降到 40℃后，加入化合物 **Int-4-e** (2.42 g, 7.92 mmol)的异丙醇溶液和叔丁醇钾 (19.8 mL, 0.1 N)的异丙醇溶液，40℃反应过夜，旋干后，加水用乙酸乙酯萃取，硫酸钠干燥，浓缩后过柱得到化合物 **Int-4-f** (1.10 g) 收率：41%。LCMS (ESI): m/z 308.1 $[M+H]^+$.

步骤六:

在盛有 10 mL 1,4-二氧六环的单口烧瓶中加入化合物 6(1.03 g, 3.26 mmol)，然后加入 HCl/二氧六环(3.26 mL, 13.03 mmol, 4.0 N)，在氩气保护下室温搅拌反应 12 小时。反应完毕后，旋干，用甲基乙酸乙酯和石油醚洗涤，空气干燥后得到化合物 **Int-4** (0.61 mg)，白色固体，收率：77%。LCMS (ESI): m/z 204.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 7.73 – 7.63 (m, 2H), 7.42 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.03 (t, $J = 18.6$ Hz, 3H), 1.70 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

实施例 5 化合物 Int-5 的合成



步骤一:

在盛有 100 mL 四氢呋喃的单口烧瓶中加入化合物 **Int-5-a** (8.00 g, 40.19 mmol), 然后加入三甲基乙炔基硅(5.91 g, 60.28 mmol)和碘化亚铜(765 mg, 4.02 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂(2.82 g, 4.02 mmol), 三乙胺(12.18 g, 120.57 mmol), 然后在氩气保护下 80°C 搅拌反应 16 小时。反应完毕后, 旋干, 加水用乙酸乙酯萃取, 干燥有机相, 浓缩后过柱纯化得到化合物 **Int-5-b** (7.05 g), 收率: 81%。LCMS (ESI): m/z 217.2 [M+H]⁺。

步骤二:

在盛有 50 mL 二氯甲烷和 50 mL 甲醇的单口烧瓶中加入化合物 **Int-5-b** (7.00 g, 32.35 mmol), 然后加入碳酸钾(35.72 g, 258.83 mmol), 然后在氩气保护下室温搅拌反应 16 小时。反应完毕后, 旋干, 加水用乙酸乙酯萃取, 干燥有机相, 浓缩后过柱纯化得到化合物 **Int-5-c** (3 g) 收率: 64.3%。LCMS (ESI): m/z =145.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.61 (d, J = 2.4 Hz, 3H)。

步骤三:

在盛有 20 mL 六氟异丙醇的单口烧瓶中加入化合物 **Int-5-c** (3.00 g, 20.81 mmol), 然后加入 HF-吡啶(70%) (8.54 mL, 332.96 mmol), 然后在室温搅拌反应 72 小时。反应完毕后, 加入冰水中, 用乙酸乙酯萃取, 碳酸氢钠洗涤, 干燥有机相, 浓缩后过柱纯化得到化合物 **Int-5-d** (2.01 g) 收率: 52%。LCMS (ESI): m/z 185.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 7.7, 0.5 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.95 (t, J = 18.2 Hz, 3H)。

步骤四:

在盛有 50 mL 的四氢呋喃的单口烧瓶中加入化合物 **Int-5-d** (2.00 g, 10.86 mmol), 然后再加入化合物(*R*)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.71 g, 14.115mmol), 室温下加入钛酸四乙酯(4.95 g, 21.72 mmol), 升到 75°C 后氩气保护下搅拌反应 16 小时。反应完毕后, 加乙酸乙酯和硅藻土, 滴加水, 过滤后用乙酸乙酯萃取, 硫酸钠干燥, 旋干后过柱得到化合物 **Int-5-e** (2.08 g) 收率: 65%。LCMS (ESI): m/z 288.1 $[M+H]^+$ 。

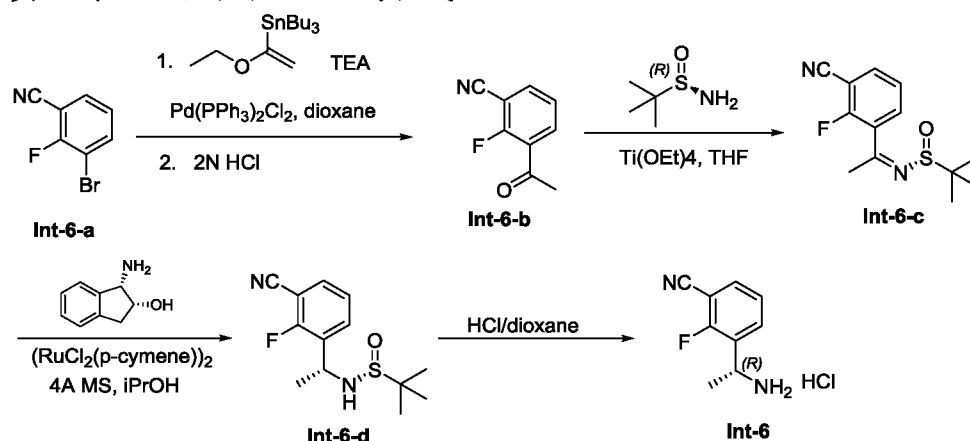
步骤五:

在三口烧瓶中依次加入二氯(*p*-甲基异丙苯)钨(II) 二聚体(213 mg, 0.3479mmol)和(1*S*,2*R*)-1-氨基-2,3-二氢-1*H*-茚-2-醇(103 mg, 0.70 mmol), 4A 分子筛(8.00 g), 异丙醇(30 mL), 然后在氩气保护下 90°C 搅拌反应 20 分钟。温度降到 40°C 后, 加入化合物 **Int-5-e** (2.00 g, 6.96 mmol) 的异丙醇溶液和叔丁醇钾(17.39 mL, 0.1 N)的异丙醇溶液, 40°C 反应过夜, 旋干后, 加水用乙酸乙酯萃取, 硫酸钠干燥, 浓缩后过柱得到化合物 **Int-5-f** (0.98 g), 白色固体, 收率: 50%。LCMS (ESI): m/z 290.1 $[M+H]^+$ 。

步骤六:

在盛有 10 mL 1,4-二氧六环的单口烧瓶中加入化合物 **Int-5-f** (0.98 g, 3.46 mmol), 然后加入 HCl/二氧六环 (3.45 mL, 13.82 mmol, 4.0 N), 在氩气保护下室温搅拌反应 16 小时。反应完毕后, 旋干, 用甲基乙酸乙酯和石油醚洗涤, 空气干燥后得到化合物 **Int-5** (0.41 g) 收率: 52%。LCMS (ESI): m/z 186.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 7.68 (s, 1H), 7.62 – 7.53 (m, 3H), 4.55 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 1.94 (t, $J = 18.4$ Hz, 3H), 1.66 (dd, $J = 6.9, 1.9$ Hz, 3H)。

实施例 6 化合物 Int-6 的合成



步骤一:

在盛有 150 mL 的二氧六环单口烧瓶中加入化合物 **Int-6-a** (12g, 200 mmol), 然后加入三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(25.992g, 72mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (4.21 g, 6mmol)和三乙胺(18.18g,

180 mmol), 然后在氩气保护下 80°C 搅拌反应 16 小时。反应完毕后, 旋干, 然后再加 100 mL 二氧六环和 150 mL 4N 的盐酸水溶液, 室温下搅拌 3 小时, 旋干后加水用乙酸乙酯萃取, 干燥有机相, 浓缩后过柱纯化得到化合物 **Int-6-b** (8g), 收率: 81.7%。LCMS (ESI): $m/z = 164.2$ $[M+H]^+$ 。

步骤二:

在盛有 100 mL 四氢呋喃的单口烧瓶中加入化合物 **Int-6-b** (7g, 49.944mmol), 然后再加入化合物(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(6.755 g, 55.83 mmol), 室温下加入钛酸四乙酯(19.582g, 85.889 mmol), 升到 75°C 后氩气保护下搅拌反应 16 小时。反应完毕后, 加乙酸乙酯和硅藻土, 滴加水, 过滤后用乙酸乙酯萃取, 硫酸钠干燥, 旋干后过柱得到化合物 **Int-6-c** (9.1g), 收率: 79.6%。LCMS (ESI): $m/z = 267.0$ $[M+H]^+$ 。

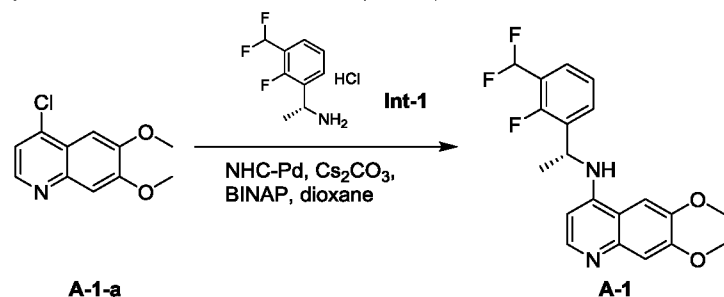
步骤三:

在三口烧瓶中依次加入二氯(p-甲基异丙苯)钨(II)二聚体(920mg, 1.5mmol)和化合物 (1S,2R)-1-氨基-2,3-二氢-1H-茚-2-醇(448 mg, 3 mmol)、4A 分子筛(40g,)、异丙醇(100 mL), 然后在氩气保护下 90°C 搅拌反应 20 分钟。温度降到 40°C 后, 加入化合物 **Int-6-c** (8 g, 30.08 mmol)的异丙醇溶液和叔丁醇钾(75mL, 0.1N)的异丙醇溶液, 40°C 反应过夜, 旋干后, 加水用乙酸乙酯萃取, 硫酸钠干燥, 浓缩后过柱得到化合物 **Int-6-d** (7g), 收率: 86.8%。LCMS (ESI): $m/z = 269.1$ $[M+H]^+$ 。

步骤四:

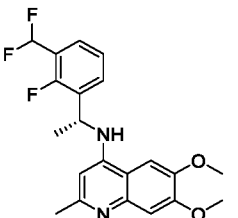
在盛有 50 mL 1,4-二氧六环的单口烧瓶中加入化合物 **Int-6-d** (7g, 26.114mmol), 然后加入 HCl/二氧六环 (26.8 mL, 104.477mmol, 4N), 在氩气保护下室温搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 旋干, 用乙酸乙酯和石油醚洗涤, 空气干燥后得到化合物 **Int-6** (4g), 收率: 76.6%。LCMS (ESI): $m/z = 165.1$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.96 - 7.92 (m, 1H), 7.86 - 7.86 (m, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 4.87 - 4.82 (m, 1H), 1.71 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

实施例 7 化合物 A-1 的合成

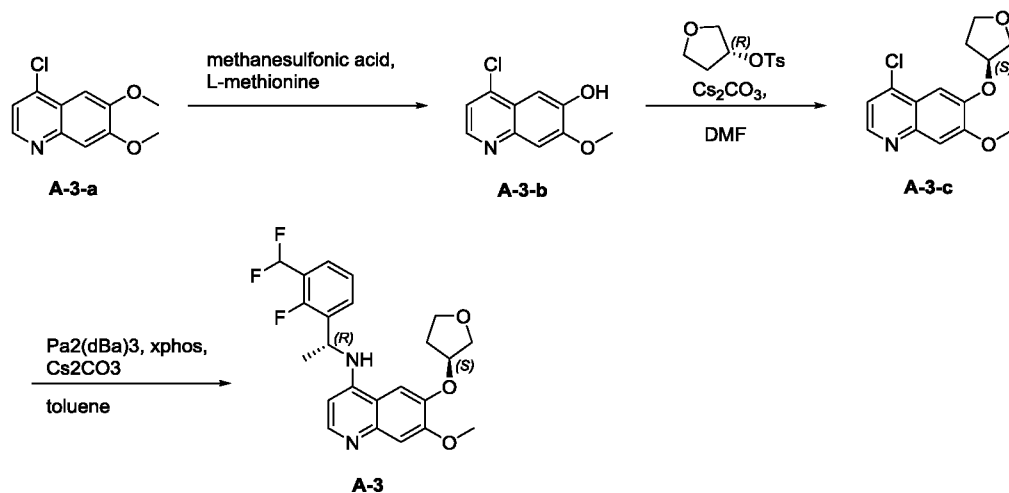


向有 1,4-二氧六环(3 mL)的三口烧瓶中依次加入化合物 **A-1-a** (50 mg, 0.22 mmol), 碳酸铯(219 mg, 0.67 mmol)和化合物 **Int-1**(85 mg, 0.22 mmol)。在氮气保护下加入 NHC-Pd (10 mg, 0.022 mmol)和 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦(14 mg, 0.022 mmol), 加毕, 110℃反应过夜。反应完全后, 反应液冷却到室温后过滤, 滤液减压浓缩, 残余物经过反相制备纯化后得到化合物 **A-1** (23.6 mg, 白色固体), 产率: 28%。LCMS (ESI): m/z = 377.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.13-7.08 (m, 2H), 6.94 (d, J = 56.0 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.06-5.05 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 1.65 (d, J = 8.0 Hz, 3H)。

下述化合物的合成方法同 A-1。

编号	结构	性状	LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$	1H NMR
A-2		白色固体	391.2	1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.92 (s, 1H), 7.57 – 7.61 (m, 2H), 7.30 – 7.32 (m, 1H), 6.90 – 7.19 (m, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.38 – 5.40 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.80 – 1.82 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

实施例 8 化合物 A-3 的合成



步骤一:

在密封管中加入化合物 **A-3-a** (3 g, 13.5 mmol), 甲磺酸(10 mL), 然后向上述体系中加入 L-甲硫氨酸 (5.0 g, 34 mmol)。密封后, 在 150℃下搅拌 12 小时。通过 TLC 检测完成反应, 将反应混合物冷却后倒入冰中并用氨水溶液(pH-9)碱化, 并用 EtOAc (100 mL×3)萃取。合并

的有机层用硫酸钠干燥并在减压下浓缩以提供粗品。通过硅胶柱纯化粗化合物得到 **A-3-b** (1.2 g, 产率: 43%)。

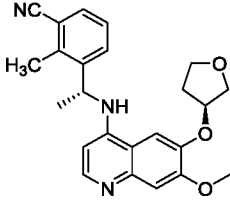
步骤二:

将化合物 **A-3-b** (100 mg, 0.48 mmol), (R)-四氢呋喃-3-基 4-甲基苯磺酸酯(172 mg, 0.71 mmol)和碳酸铯(390 mg, 1.2 mmol)溶于 DMF (5 mL)中, 在 80℃反应过夜, 反应完全后, 用 EtOAc (10 mL×3)萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥并在减压下浓缩以提供粗品。通过硅胶柱纯化粗化合物得到 **A-3-c** (100 mg, 产率: 75%)。

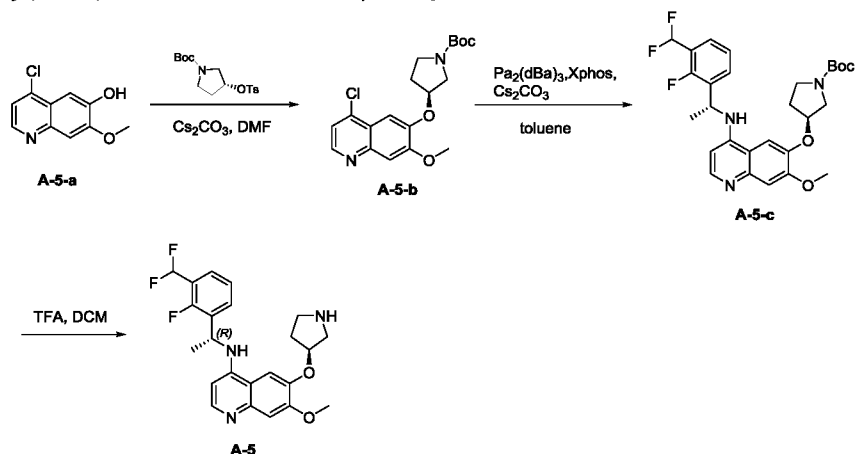
步骤三:

将化合物 **A-3-c** (70 mg, 0.25 mmol), (R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙胺盐酸盐(化合物 **Int-1**, 56mg, 0.25mmol), Pd₂(dba)₃(23 mg, 0.025 mmol), X-phos(24 mg, 0.05 mmol), 碳酸铯 (204 mg, 0.63 mmol)溶于甲苯中, 110℃下搅拌过夜, 反应完全冷却后, 用 EtOAc (10 mL×3)萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥并在减压下浓缩以提供粗品。通过 Prep-HPLC 化合物得到化合物 **A-3**(17 mg, 产率: 16%)。LCMS (ESI): *m/z* 433.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.08 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 2H), 7.24 - 7.21 (m, 2H), 7.04 (t, *J* = 54.8 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.17 - 5.15 (m, 1H), 4.05 (t, *J* = 3.2 Hz, 3H), 3.96 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H), 2.31 - 2.27 (m, 2H), 1.73 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

下述化合物的合成方法同 A-3。

编号	结构	性状	LCMS (ESI): <i>m/z</i> [M+H] ⁺	¹ H NMR
A-4		白色 固体	404.3	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.43 (s, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.77 - 7.89 (m, 1H), 7.46 - 7.60 (m, 2H), 7.30 - 7.04 (m, 2H), 6.18 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 5.02 - 5.33 (m, 2H), 4.01-3.90 (m, 6H), 3.84 (ddd, <i>J</i> = 14.1, 9.1, 5.0 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.05 - 2.36 (m, 2H), 1.57 - 1.76 (m, 3H)。

实施例 9 化合物 A-5 的合成



步骤一:

将化合物 **A-5-a** (300 mg, 1.43 mmol), (R)-3-(甲苯磺酰氧基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(734 mg, 2.15 mmol)和碳酸铯(1169 mg, 3.6mmol)溶于 DMF (15 mL)中, 在 80 摄氏度反应过夜, 反应完全后冷却, 用 EtOAc (10 mL×3)萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥并在减压下浓缩以提供粗品。通过硅胶柱纯化粗化合物得到化合物 **A-5-b** (500 mg, 产率: 92%)。

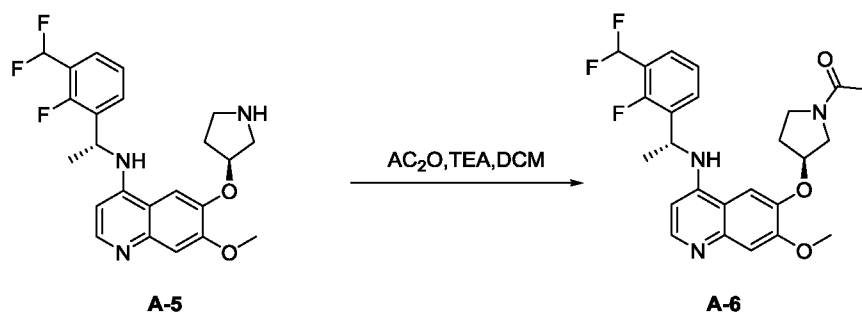
步骤二:

将化合物 **A-5-b** (500 mg, 1.32 mmol), (R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙胺盐酸盐(化合物 **Int-1**, 446 mg, 1.98 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (121 mg, 0.13 mmol), X-phos(124 mg, 0.26 mmol), 碳酸铯(1076 mg, 3.3 mmol)溶于甲苯中, 100℃下氮气保护搅拌过夜, 反应完全后冷却, 用 EtOAc (10 mL×3)萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥并在减压下浓缩得到粗品, 通过硅胶柱纯化得到 **A-5-c** (200 mg, 产率: 28%)

步骤三:

将化合物 **A-5-c** (200 mg, 0.38 mmol)溶于 DCM (10 mL)中, 冰浴下加入 TFA(0.5 mL)常温搅拌 2h, 反应完全后, 用 EtOAc (10 mL×3)萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥并在减压下浓缩以提供粗品。通过 Prep-HPLC 化合物得到化合物 **A-5**(6.3 mg, 产率: 4%)。LCMS (ESI): $m/z = 432.2 [\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.20 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 7.03 (t, $J = 54.4$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.46 - 5.37 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.74 - 3.55 (m, 4H), 2.49 - 2.36 (m, 2H), 1.82 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

实施例 10 化合物 A-6 的合成

步骤一:

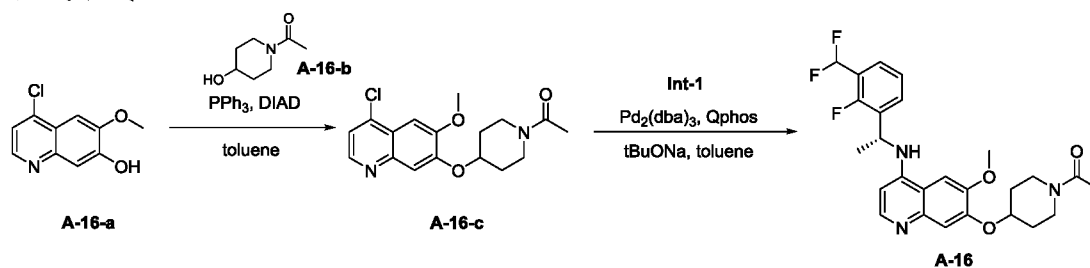
将化合物 **A-5** (50 mg, 0.12 mmol) 和 TEA (18 mg, 0.17 mmol) 溶于 DCM (5 mL) 中, 冰浴下加入 Ac_2O (12 mg, 0.12 mmol), 常温搅拌 12h, 反应完全后, 用 EtOAc (10 mL×3) 萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥并在减压下浓缩以提供粗品。通过 Prep-HPLC 得到化合物 **A-6** (15.3 mg, 产率: 28%)。LCMS (ESI): $m/z = 474.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.12 - 8.14 (m, 1H), 7.81 - 7.87 (m, 1H), 7.50 - 7.56 (m, 2H), 7.12 - 7.40 (m, 4H), 6.06 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.24 - 5.31 (m, 1H), 5.08 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.58 - 3.88 (m, 7H), 2.01 - 2.27 (m, 2H), 1.68 - 1.97 (m, 3H), 1.67 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

下述化合物的合成方法同 A-6。

编号	结构	性状	LCMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$	^1H NMR
A-7		白色固体	474.2	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.13 (dd, $J = 5.3, 3.2$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 24.9$ Hz, 1H), 7.47 - 7.61 (m, 2H), 7.04 - 7.41 (m, 4H), 6.04 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.28 (d, $J = 26.4$ Hz, 1H), 4.98 - 5.11 (m, 1H), 3.34 - 4.04 (m, 7H), 2.19 - 2.39 (m, 1H), 2.14 (s, 1H), 2.00 (d, $J = 12.5$ Hz, 3H), 1.67 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

实施例 11 化合物 A-16 的合成

合成路线:



步骤一:

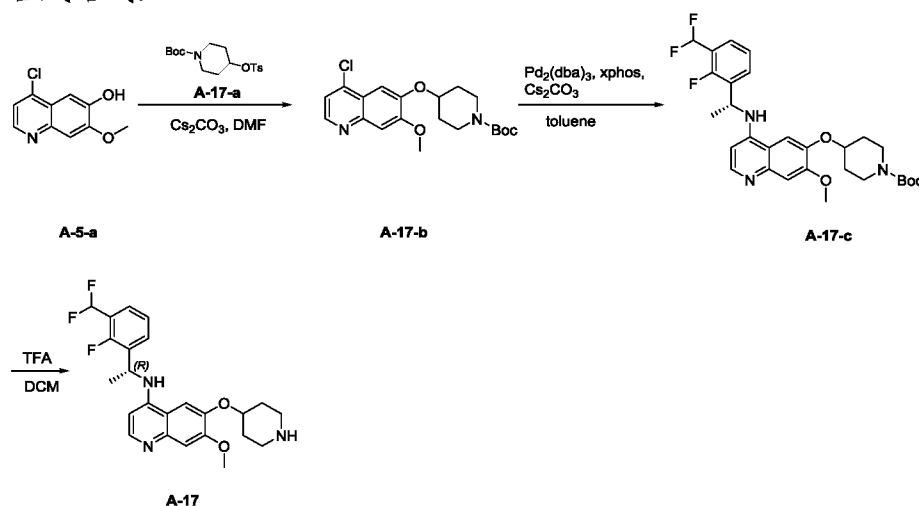
在干燥的 50 mL 三口烧瓶中依次加入化合物 **A-16-a** (0.10 g, 0.48 mmol), 1-(4-羟基哌啶-1-基)乙酮 **A-16-b** (68 mg, 0.48 mmol), 三苯基膦(0.16 g, 0.62 mmol)和无水甲苯(10 mL), 氮气置换三次, 在 120℃下搅拌反应 10 分钟, 偶氮二羧酸二异丙酯(0.12 g, 0.62 mmol)加入, 继续搅拌反应 3 小时。LCMS 监测反应结束后, 加水稀释, 乙酸乙酯萃取(50 mL × 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(50 mL × 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析法(二氯甲烷/甲醇 = 50/1 ~ 30/1)纯化得到 1-(4-((4-氯-6-甲氧基喹啉-7-基)氧基)哌啶-1-基)乙酮 **A-16-c** (123 mg, 淡黄色固体), 产率: 77%。LCMS (ESI): $m/z = 335.1$ $[M+H]^+$ 。

步骤二:

在干燥的 50 mL 单口瓶中依次加入化合物 **A-16-c** (0.12 mg, 0.37 mmol), 中间体 **Int-1** (83 mg, 0.37 mmol), 叔丁醇钠(0.14 g, 1.5 mmol), 三二亚苄基丙酮二钯(67 mg, 0.07 mmol), 1,2,3,4,5-戊苯基-1'-(二叔丁基磷基)二茂铁(26 mg, 0.04 mmol)和无水甲苯(8 mL), 氮气保护下, 在 100℃下搅拌反应 16 小时。LCMS 监测反应结束后, 加水稀释, 乙酸乙酯萃取(50 mL × 3), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤(50 mL × 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析法(二氯甲烷/甲醇 = 50/1 ~ 10/1)纯化得到粗产物, 用正己烷打浆, 过滤并干燥得到 **A-16** (58 mg, 黄色固体), 产率: 32%。LCMS: m/z 488.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8.16 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.52 – 7.62 (m, 3H), 7.12 – 7.39 (m, 3H), 6.15 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.13 – 5.16 (m, 1H), 4.76 – 4.78 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.89 – 3.91 (m, 1H), 3.69 – 3.72 (m, 1H), 3.38 – 3.40 (m, 1H), 3.22 – 3.28 (m, 1H), 2.03 – 1.97 (m, 4H), 1.91 – 1.95 (m, 1H), 1.68 – 1.70 (m, 4H), 1.55 – 1.58 (m, 1H)。

实施例 12 化合物 A-17 的合成

合成路线:



步骤一:

将化合物 **A-5-a** (300 mg, 1.4 mmol), 碳酸铯(936 mg, 2.8 mmol)和化合物 **A-17-a** (612 mg, 1.7 mmol)加入到盛有二甲基甲酰胺(10 mL)的茄形烧瓶中, 混合均匀后, 在室温下反应 7 小时。反应完全后, 反应液冷却后用乙酸乙酯萃取, 上层有机相收集干燥后减压浓缩, 残余物通过柱层析纯化后得到黄色固体化合物 **A-17-b**。LCMS (ESI): $m/z = 393.1$ $[M+H]^+$ 。

步骤二:

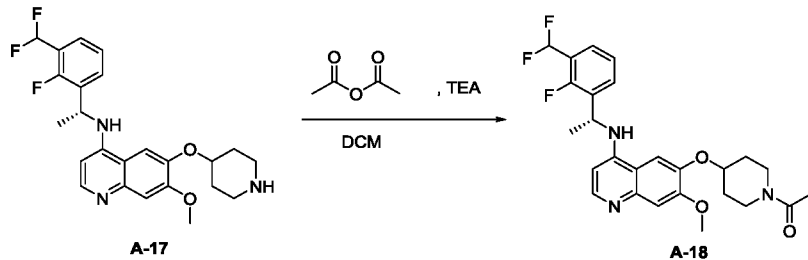
将化合物 **A-17-b** (500 mg, 1.28 mmol), 化合物 **Int-1** (344 mg, 1.53 mmol), xphos(243 mg, 0.51 mmol)溶解到甲苯(15 mL)中, 在氮气保护下加入碳酸铯(832 mg, 2.6 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (117 mg, 0.13 mmol), 置换氮气后在 100℃下反应过夜。反应完全后, 反应液冷却后用乙酸乙酯萃取, 有机相减压浓缩, 残余物通过柱层析纯化后得到黄色油状化合物 **A-17-c** (60 mg, 产率: 14%)。LCMS (ESI): $m/z = 546.2$ $[M+H]^+$ 。

步骤三:

将化合物 **A-17-c** (60 mg, 0.13 mmol)用二氯甲烷(3 mL)溶解在茄形烧瓶中, 在冰浴下向其中加入三氟乙酸(1mL), 混合均匀后, 反应液室温反应 1h。反应完全后, 反应液减压浓缩得到化合物 **A-17**(23.3 mg, 产率: 50%)。LCMS (ESI): $m/z = 446.2$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.19 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.63 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.03 (t, $J = 54.7$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.39 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.95 - 5.03 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.54-3.41 (m, 2H), 3.30-3.22 (m, 2H), 2.32-2.11 (m, 4H), 1.82 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

实施例 13 化合物 A-18 的合成

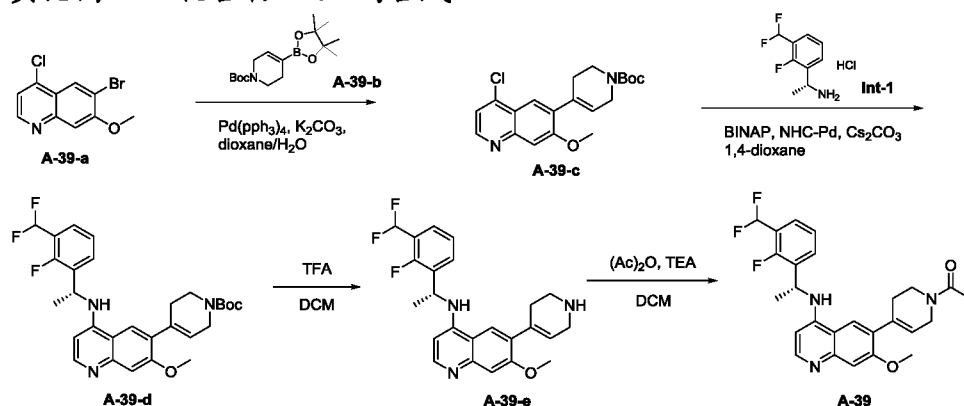
合成路线:



将化合物 **A-17**(16 mg, 0.04 mmol)和三乙胺(7.3 mg, 0.08 mmol)用二氯甲烷(2 mL)溶解在茄形烧瓶中, 在冰浴下向其中加入乙酸酐(3.7 mg, 0.04 mmol), 混合均匀后, 反应液室温反应 2 h。反应完全后, 反应液减压浓缩, 残余物通过反相制备纯化后得到白色固体化合物 **A-18**(10.8 mg, 产率: 6.6%)。LCMS (ESI): $m/z = 488.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ

8.17 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.51 - 7.65 (m, 2H), 7.30 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.03 (t, $J = 54.7$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 7.1, 2.2$ Hz, 1H), 5.27 - 5.46 (m, 1H), 4.93 - 4.99 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.75 - 3.85 (m, 2H), 3.64 - 3.73 (m, 1H), 3.52 - 3.61 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.06 - 2.11 (m, 1H), 1.92 - 2.05 (m, 2H), 1.85 - 1.90 (m, 1H), 1.82 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

实施例 14 化合物 A-39 的合成



步骤一:

在干燥的烧瓶中依次加入化合物 A-39-a (500 mg, 1.83 mmol)、化合物 A-39-a (1130 mg, 3.67 mmol)、碳酸钾(761 mg, 5.50 mmol)、1,4-二氧六环和水(16 mL, V/V = 15/1), 多次置换氮气后加入四(三苯基磷)钯(424 mg, 0.37 mmol)。反应氮气保护下 100°C 反应 3 小时, 反应完全后冷却, 反应液减压浓缩。利用玻璃硅胶柱纯化得到淡黄色油状化合物 A-39-c (420 mg, 产率: 61.1%)。

步骤二:

在干燥的烧瓶中依次加入化合物 A-39-c (300 mg, 0.80 mmol)、化合物 Int-1(180 mg, 0.80 mmol)、碳酸铯(780 mg, 2.39 mmol)、BINAP (500 mg, 0.80 mmol)、1,4-二氧六环(20 mL), 多次置换氮气后加入 NHC-Pd (50 mg, 0.08 mmol)。反应氮气保护下 110°C 反应 3 小时, 反应完全后冷却, 反应液减压浓缩。利用玻璃硅胶柱纯化得到黄色油状化合物 A-39-d (173 mg, 产率: 41.0%)。

步骤三:

将化合物 A-39-d (173 mg, 3.9 mmol)溶于三氟乙酸/二氯甲烷(10 mL, 1:4)中, 在氮气保护下室温反应两小时。反应完全后, 反应液减压浓缩得到化合物 A-39-e (290 mg, 黄色油状物)。

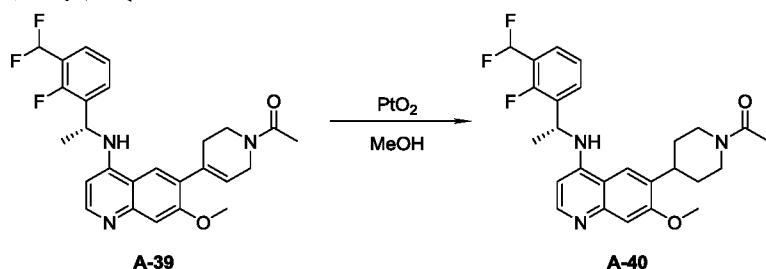
步骤四:

将化合物 A-39-e (29 mg, 0.07 mmol, 粗品)溶于二氯甲烷(2 mL)中, 于 0°C 下分别滴入乙酸酐(6.9 mg, 0.07 mmol)和三乙胺(20.5 mg, 0.20 mmol), 反应液在室温下反应 3 小时。反应完

全后, 将反应液倒入冰水中淬灭, 用二氯甲烷萃取, 有机相用饱和食盐水反洗, 再用硫酸钠干燥后, 过滤并减压浓缩, 残余物通过中性制备纯化后得到化合物 **A-39** (4.2 mg, 白色固体), 产率: 13.2%。LCMS (ESI): $m/z = 470.2$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.33 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 2H), 7.46 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.17 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.92 (t, $J = 37.5$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.89 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J = 10.8, 5.0$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.85 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.70 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.62 (d, $J = 13.9$ Hz, 2H), 2.19 (d, $J = 4.1$ Hz, 3H), 1.75 (dd, $J = 6.6, 3.3$ Hz, 3H)。

实施例 15 化合物 A-40 的合成

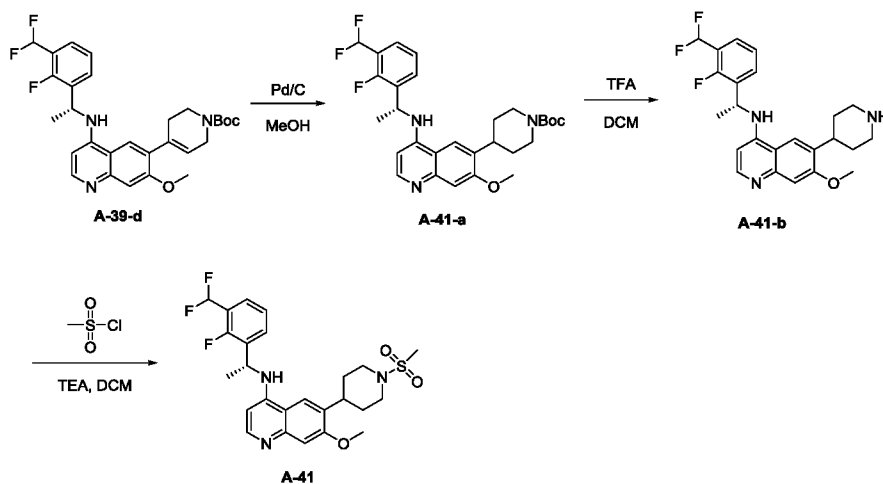
合成路线:



将化合物 **A-39** (9.2 mg) 溶于甲醇 (3 mL), 加入二氧化铂 (4.6 mg, 50%wt), 反应物在氢气氛围下反应 3 小时。反应完全后, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物柱层析纯化得到白色固体化合物 **A-40** (5.3 mg, 产率: 57.4%)。LCMS (ESI): $m/z = 472.3$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.12 (dd, $J = 14.2, 8.5$ Hz, 2H), 7.52 (dt, $J = 18.5, 7.2$ Hz, 2H), 6.83 – 7.30 (m, 3H), 6.15 (dd, $J = 5.8, 2.6$ Hz, 1H), 5.07 – 5.18 (m, 1H), 4.75 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 4.11 (t, $J = 12.6$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.41 (ddd, $J = 12.0, 7.8, 3.6$ Hz, 1H), 3.35–3.32 (m, 1H), 2.78 (dd, $J = 12.9, 10.4$ Hz, 1H), 2.18 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.96 – 2.04 (m, 1H), 1.80 – 1.94 (m, 3H), 1.66 – 1.79 (m, 3H)。

实施例 16 化合物 A-41 的合成

合成路线:

步骤一:

将化合物 **A-39-d** (150 mg, 0.28 mmol) 用甲醇(5 mL)溶解在茄形烧瓶中, 向其中加入钯碳(60 mg), 在氢气条件下室温反应 2 h。反应完全后, 反应液过滤减压浓缩得到化合物 **A-41-a** (80 mg, 产率: 53%)。LCMS (ESI): m/z = 530.1 $[M+H]^+$ 。

步骤二:

将化合物 **A-41-a** (80 mg, 0.15 mmol) 用二氯甲烷(5 mL)溶解在茄形烧瓶中, 冰浴下向其中加入三氟乙酸(2 mL), 室温反应 1 h。反应完全后, 反应液减压浓缩, 残余物通过反相制备纯化后得到白色固体化合物 **A-41-b** (40 mg, 产率: 62%)。LCMS (ESI): m/z = 430.2 $[M+H]^+$; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.59 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.56 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 15.5, 7.7 Hz, 2H), 7.04 (t, J = 54.7 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.43 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.53 - 3.65 (m, 2H), 3.38 - 3.50 (m, 1H), 3.15 - 3.29 (m, 2H), 2.06 - 2.40 (m, 4H), 1.88 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

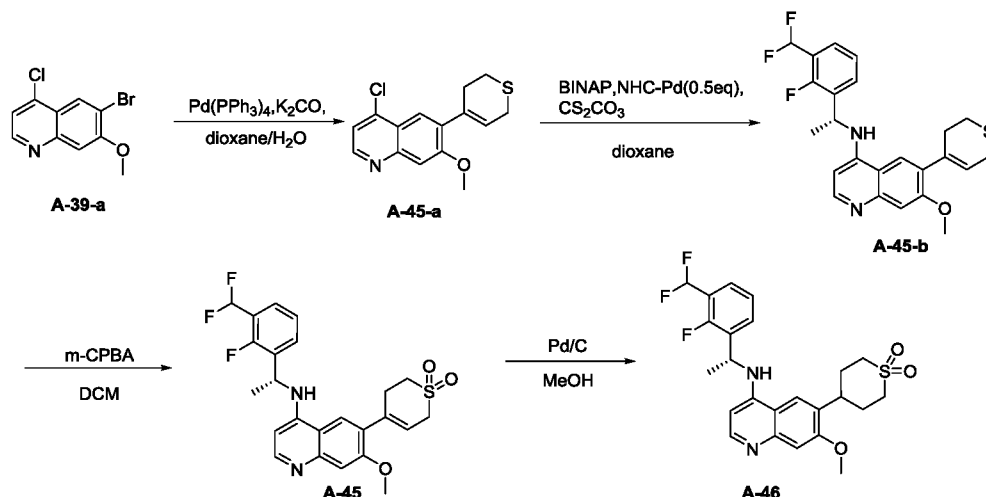
步骤三:

将化合物 **A-41-b** (20 mg, 0.05 mmol) 和三乙胺(9 mg, 0.09 mmol) 用二氯甲烷(2 mL)溶解在茄形烧瓶中, 在冰浴下向其中加入甲基磺酰氯(4 mg, 0.05 mmol), 混合均匀后, 反应液室温反应 2 h。反应完全后, 反应液减压浓缩, 残余物通过反相制备纯化后得到白色固体化合物 **A-41** (7.3 mg, 产率: 49%)。

LCMS (ESI): m/z = 508.3 $[M+H]^+$; ¹H NMR (400 MHz, MeOD): δ 8.18 (s, 1H), 8.12 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.52 (dt, J = 21.3, 7.0 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.86 - 7.19 (m, 2H), 6.14 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.15 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.91 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.26 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 2.90 - 2.98 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 1.96 - 2.08 (m, 4H), 1.74 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

实施例 17 化合物 A-45 和 A-46 的合成

合成路线:



步骤一:

在干燥的烧瓶中依次加入化合物 **A-39-a** (400 mg, 1.47 mmol)、(3,6-二氢-2H-噻喃-4-基)硼酸(430 mg, 1.90 mmol)、碳酸钾(606 mg, 4.39 mmol)、1,4-二氧六环和水(12 mL, V=5 :1), 多次置换氮气后加入四(三苯基磷)钯(338 mg, 0.29 mmol)。反应氮气保护下 100℃ 反应 6 小时, 反应完全后冷却, 将反应液拨入饱和氯化铵溶液中, 然后加入乙酸乙酯萃取, 然后用硫酸钠进行干燥。过滤有机相并减压浓缩, 利用玻璃硅胶柱纯化得到淡黄色油状化合物 **A-45-a** (420 mg, 产率: 98%)。

步骤二:

在干燥的烧瓶中依次加入化合物 **A-45-a** (100 mg, 0.34 mmol)、化合物 **Int-1**(77 mg, 0.34 mmol)、碳酸铯(336 mg, 1.03 mmol)、BINAP (107 mg, 0.17 mmol)、1,4-二氧六环(10 mL), 多次置换氮气后加入 NHC-Pd (117 mg, 0.17 mmol)。反应氮气保护下 110℃ 反应 12 小时, 反应完全后冷却, 将反应液拨入饱和氯化铵溶液中, 然后加入乙酸乙酯萃取, 然后用硫酸钠进行干燥。过滤有机相并减压浓缩, 利用玻璃硅胶柱纯化得到黄色油状化合物 **A-45-b** (120 mg, 产率: 80%)。

步骤三:

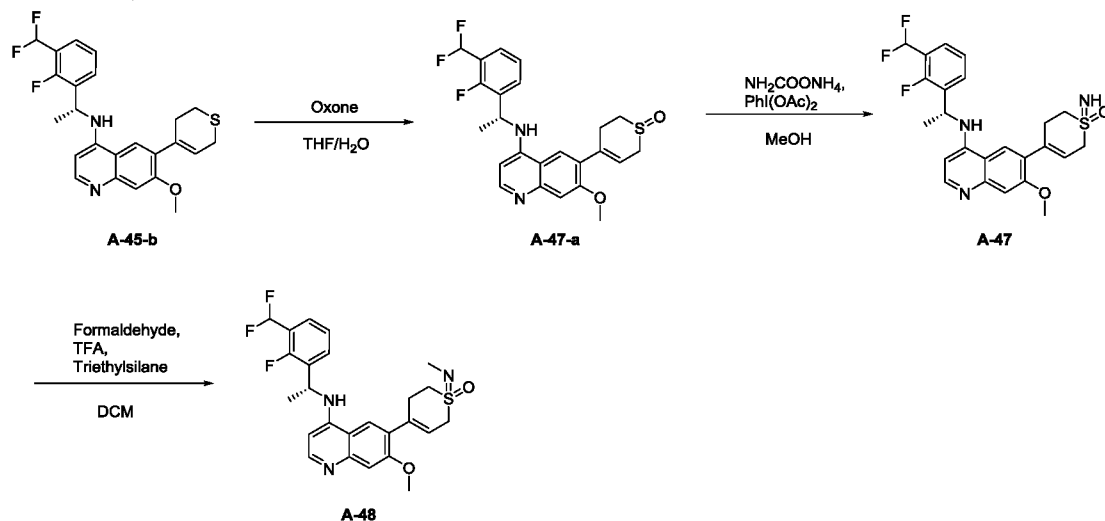
将化合物 **A-45-b** (100 mg, 0.25 mmol)和 m-CPBA (97 mg, 0.56 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 在室温下反应过夜。反应完全后, 将反应液拨入饱和碳酸氢钠溶液中, 然后加入乙酸乙酯萃取, 然后用硫酸钠进行干燥。过滤有机相并减压浓缩, 利用玻璃硅胶柱纯化得到黄色化合物 **A-45** (35 mg, 产率: 35%)。

步骤四:

将化合物 **A-45** (35 mg, 0.07 mmol)、Pd/C (15mg)溶于甲醇(5 mL),氢气保护下,室温反应 12 小时。反应完全后,过滤,滤液减压浓缩,残余物通过 Prep-HPLC 纯化得到白色固体 **A-46**(7.5 mg, 产率: 21.4%)。LCMS (ESI): $m/z = 479.3$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.27 - 8.30 (m, 1H), 8.14 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.50 - 7.58 (m, 2H), 7.20 - 7.25 (m, 2H), 7.03 (t, $J = 55.2$ Hz, 1H), 6.21 - 6.22 (m, 1H), 4.81 - 5.20 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.47 - 3.53 (m, 1H), 3.39 - 3.44 (m, 2H), 3.12 - 3.18 (m, 2H), 2.560 - 2.56 (m, 2H), 2.00 - 2.30 (m, 2H), 1.75 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

实施例 18 化合物 A-47 和 A-48 的合成

合成路线:



步骤一:

单口瓶中加入化合物 **A-45-b** (445 mg, 1.0 mmol), 用 10 mL THF 溶解, 然后向此体系中加入 2.5 mL 水, 冷却到 0°C 以后, 缓慢加入氧化剂过氧单磺酸钾(320 mg, 0.52 mmol)。加毕, 在此温度下继续搅拌 3 h, LCMS 监测反应。反应完毕, 加入饱和的硫代硫酸钠(~ 5 mL), 继续搅拌 10 min。向体系中加入 20 mL 乙酸乙酯萃取, 分别用水、饱和卤水洗涤, 有机相干燥后柱分离得到目标化合物 **A-47-a** (淡黄色固体, 320 mg, 收率 69%)。LCMS (ESI): $m/z = 461.2$ $[M+H]^+$ 。

步骤二:

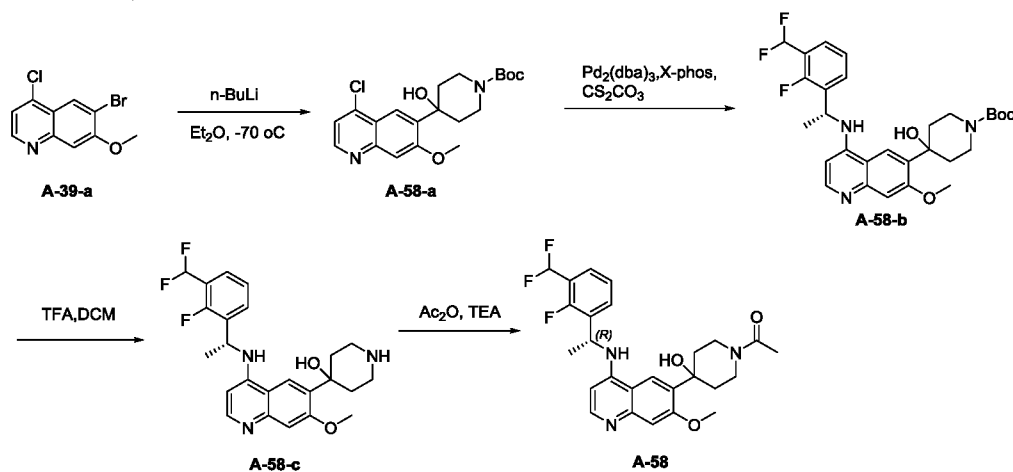
参考专利 WO2021092115 第 361 页描述的合成方法实施该操作。在单口瓶中加入 **A-47-a** (1.0 eq), 用适量的甲醇溶解后, 加入二乙酸碘苯(3.0 eq)和氨基甲酸铵(4.0 eq)。室温搅拌过夜, 浓缩后的粗产品经硅胶柱分离得到目标化合物 **A-47**。

步骤三:

参考专利 WO2021092115 第 365 页描述的合成方法实施该操作。在单口瓶中加入化合物 **A-47** (1.0 eq), 用适量的二氯甲烷溶解。室温下加入甲醛 (4.0 eq) 的水溶液及三氟乙酸 (4.0 eq) 并在此温度下搅拌 3 h。然后加入三乙基硅烷 (4.0 eq), 加毕, 室温搅拌过夜。反应完毕, 加入水、二氯甲烷及碳酸钠 (调水相 pH ~9), 搅拌 30 min, 分取有机相。有机相经干燥, 硅胶柱分离, 得目标化合物 **A-48**。

实施例 19 化合物 **A-58** 的合成

合成路线:



步骤一:

将化合物 **A-39-a** (500 mg, 1.85 mmol) 溶于无水乙醚中, -70°C 下缓慢滴加 $n\text{-BuLi}$ (0.9 mL, 2.22 mmol, 2.5 M 的己烷溶液), 在该温度下搅拌 1h, 随后, 将 4-氧哌啶-1-羧酸叔丁酯 (550 mg, 2.76 mmol) 溶于无水乙醚中, 并在 -70°C 下加到反应体系中且搅拌 3h, 反应完全后, 低温下, 饱和 NH_4Cl 溶液淬灭, 用 EtOAc (10 mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥并在减压下浓缩以提供粗品。通过硅胶柱纯化得到化合物 **A-58-a** (200 mg, 产率: 28%)。

步骤二:

将化合物 **A-58-a** (200 mg, 0.5 mmol), (R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙胺盐酸盐 (化合物 **Int-1**, 172 mg, 0.77 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (47 mg, 0.05 mmol), X-phos (48 mg, 0.1 mmol), 碳酸铯 (500 mg, 1.53 mmol) 溶于甲苯中, 110°C 下氮气保护搅拌过夜, 反应完全后冷却, 用 EtOAc (10 mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥并在减压下浓缩以提供粗品。通过硅胶柱化合物得到化合物 **A-58-b** (50 mg, 产率: 18%)。

步骤三:

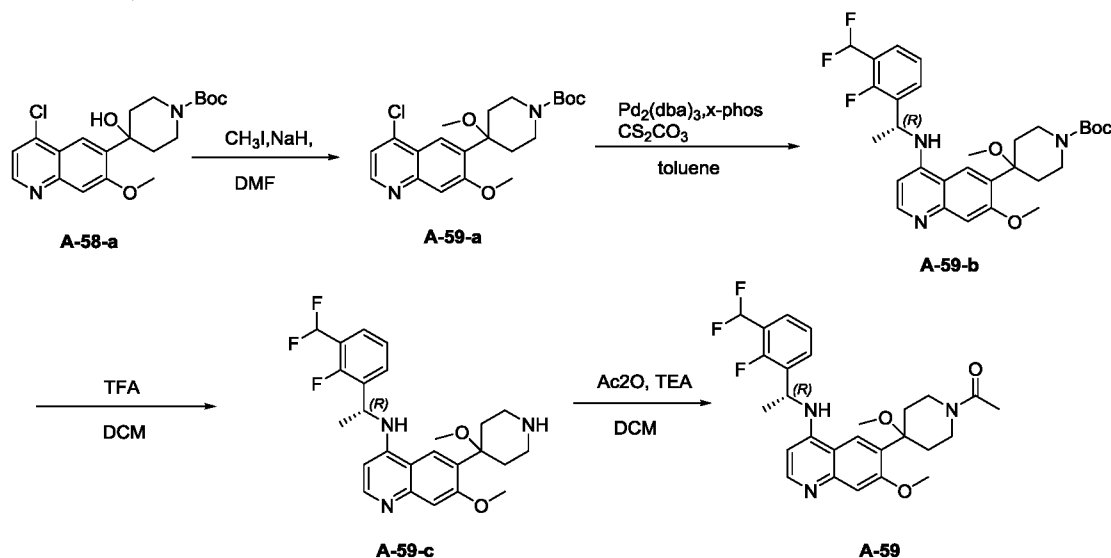
将化合物 **A-58-b** (50 mg, 0.09 mmol)溶于 DCM (10 mL)中, 冰浴下加入 TFA(0.5 mL), 常温搅拌 2h, 反应完全后, 用 EtOAc (10 mL×3)萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到化合物 **A-58-c** (30 mg, 产率: 75%)。

步骤四:

将化合物 **A-58-c** (30 mg, 0.07 mmol)和 TEA (10 mg, 0.1 mmol)溶于 DCM (3 mL)中, 冰浴下加入 Ac₂O (7 mg, 0.07 mmol), 常温搅拌 2h, 反应完全后, 用 EtOAc (10 mL×3)萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥并在减压下浓缩以提供粗品。通过 Prep-HPLC 得到化合物 **A-58** (10.3 mg, 产率: 32%)。LCMS (ESI): $m/z = 488.2$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.36 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.49 - 7.59 (m, 2H), 7.17 - 7.24 (m, 2H), 7.03 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.20 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.17 - 5.18 (m, 1H), 4.48 - 4.51 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.86 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.70 - 3.73 (m, 1H), 3.19 - 3.20 (m, 1H), 3.48 - 3.56 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.81 - 1.91 (m, 2H), 1.73 (d, $J = 6.45$ Hz, 3H)。

实施例 20 合物 A-59 的合成

合成路线:

步骤一:

将化合物 **A-58-a** (460mg, 1.17mmol)溶于 DMF, 冰浴下加 NaH (94 mg, 3.90 mmol), 冰浴搅拌 1 h, 然后冰浴下将碘甲烷(250 mg, 1.76 mmol)加到反应中, 常温搅拌 12 h, 反应完全后冷却, 用 EtOAc (10 mL×3)萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥并在减压下浓缩以提供粗品。通过硅胶柱化合物得到化合物 **A-59-a** (400 mg, 产率: 84%)。

步骤二:

将化合物 **A-59-a** (400 mg, 1.0 mmol), (R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙胺盐酸盐(330 mg, 1.5 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (90 mg, 0.1 mmol), X-phos(90 mg, 0.2 mmol), 碳酸铯(960 mg, 3.0 mmol)溶于甲苯中, 110℃下氮气保护搅拌过夜, 反应完全后冷却, 用 EtOAc (10 mL×3)萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥并在减压下浓缩以提供粗品。通过硅胶柱化合物得到化合物 **A-59-b** (70 mg, 产率: 13%)。

步骤三:

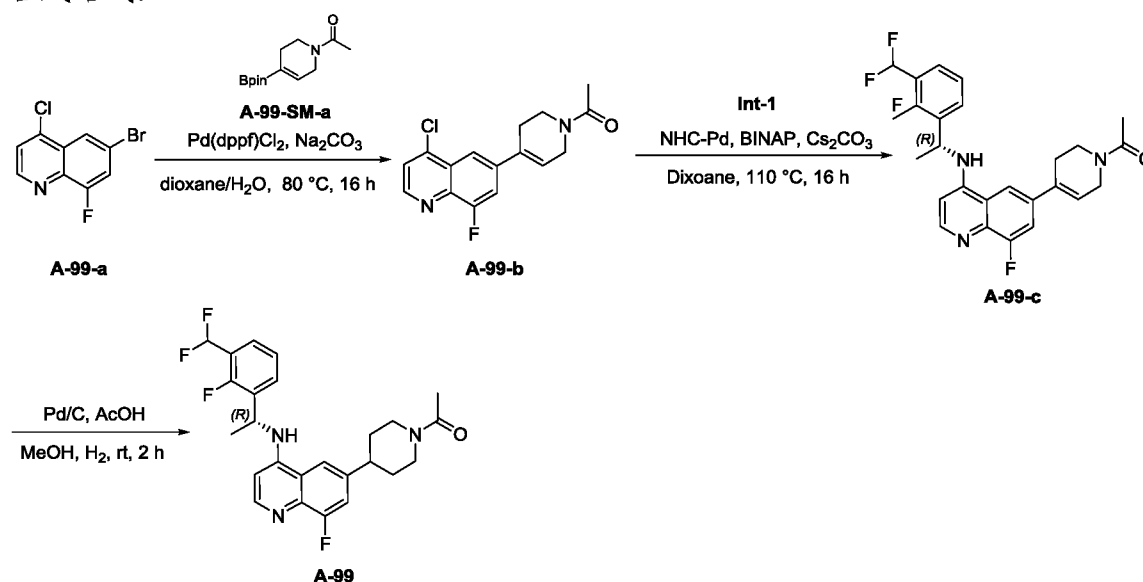
将化合物 **A-59-b** (50 mg, 0.09 mmol)溶于 DCM (10 mL)中, 冰浴下加入 TFA(0.5 mL), 常温搅拌 12h, 反应完全后, 用 EtOAc (10 mL×3)萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到化合物 **A-59-c** (60 mg, 产率: 98%)。

步骤四:

将化合物 **A-59-c** (50 mg, 0.11 mmol)和 TEA (15 mg, 0.15 mmol)溶于 DCM (3 mL)中, 冰浴下加入 Ac_2O (10 mg, 0.11 mmol), 常温搅拌 2 h, 反应完全后, 用 EtOAc (10 mL×3)萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥并在减压下浓缩以提供粗品。通过 Prep-HPLC 得到化合物 **A-59**(20.5 mg, 产率: 37%)。LCMS (ESI): m/z = 502.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.15 - 8.17 (m, 2H), 7.48 - 7.58 (m, 2H), 7.17 - 7.25 (m, 2H), 7.04 (t, J = 54.8Hz, 1H), 6.17 - 6.18 (m, 1H), 5.15 - 5.17 (m, 1H), 4.46 - 4.49 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.83 - 3.86 (m, 1H), 3.61 - 3.64 (m, 1H), 3.08 - 3.14 (m, 4H), 2.51 - 2.60 (m, 2H), 2.10 - 2.21 (m, 5H), 1.74 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

实施例 21 合物 A-99 的合成

合成路线:

步骤一:

将化合物 **A-99-a** (100 mg, 0.38 mmol) 和化合物 **A-99-SM-a** (96 mg, 0.38 mmol) 溶于二氧六环(10 mL)与水(2 mL)中, 向反应体系中依次加入碳酸钠(82 mg, 0.76 mmol)和 Pd(dppf)Cl_2 (56 mg, 0.07 mmol), 然后在氮气保护下, 于封管中加热到 80°C, 反应 16 h。反应完全后, 将反应液冷却后用氯化铵溶液猝灭, 然后加入乙酸乙酯萃取, 再将有机相用饱和食盐水反洗, 然后用硫酸钠进行干燥, 再将有机相过滤后减压浓缩。残余物通过柱层析纯化后得到化合物 **A-99-b** (108 mg, 黄色固体), 产率: 92%。LCMS (ESI): $m/z = 305.7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤二:

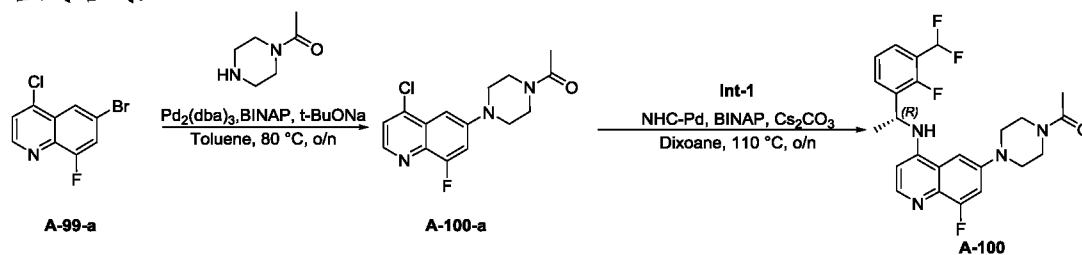
在干燥的烧瓶中依次加入化合物 **A-99-b** (108 mg, 0.34 mmol)、**Int-1** (189 mg, 0.39 mmol)、1,4-二氧六环(10 mL)、碳酸铯(323 mg, 0.99 mmol)、BINAP (21 mg, 0.03 mmol)、NHC-Pd (23 mg, 0.03 mmol), 在氮气保护下, 于封管中加热到 110°C, 反应 16 h。反应完全后, 将反应液用氯化铵溶液猝灭, 然后加入乙酸乙酯萃取, 再将有机相用饱和食盐水反洗, 然后用硫酸钠进行干燥, 再将有机相过滤后减压浓缩。残余物通过快速柱层析纯化得到粗品, 再通过 prep-HPLC 纯化得到棕色固体 **A-99-c** (143 mg, 产率: 80%)。LCMS (ESI): $m/z = 458.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤三:

在干燥的烧瓶中依次加入化合物 **A-99-c** (143 mg)、Pd/C(50 mg)、AcOH(20 mg)、MeOH (20 mL), 室温下于氢气中反应 2 h, 反应完全后减压浓缩, 残余物通过快速柱层析纯化得到出品, 再通过 prep-HPLC 纯化得到白色固体 **A-99** (22.7 mg, 产率: 23%)。LCMS (ESI): $m/z = 458.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.27 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.12 (s, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.52 (q, $J = 8.1, 7.6$ Hz, 2H), 7.47 - 7.08 (m, 3H), 6.20 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.70 - 4.57 (m, 1H), 4.00 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.18 (t, $J = 13.1$ Hz, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.90 (t, $J = 14.4$ Hz, 2H), 1.80 - 1.51 (m, 5H)。

实施例 22 合物 A-100 的合成

合成路线:



步骤一:

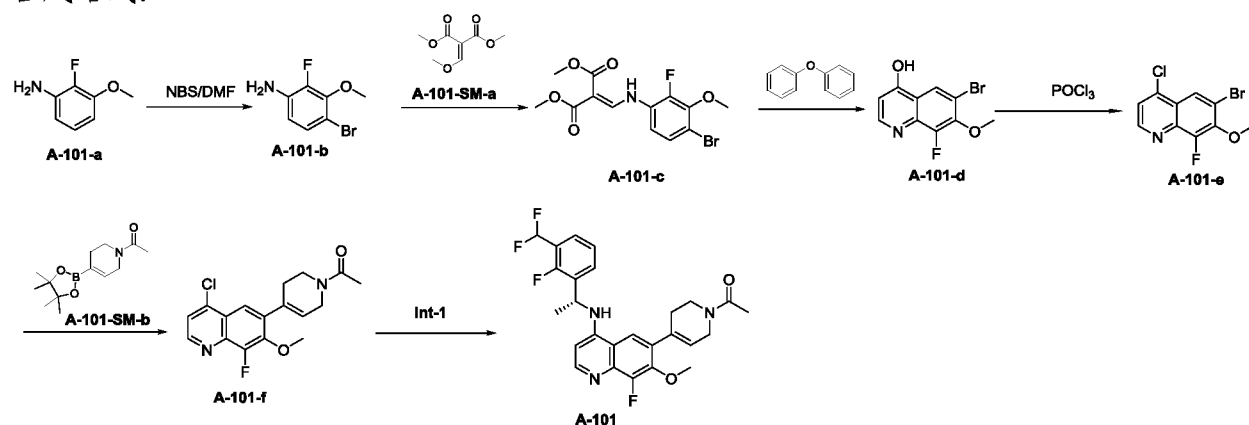
在干燥的烧瓶中依次加入化合物 **A-99-a** (260 mg, 1.0 mmol), 化合物乙酰基哌嗪(128 mg, 1.0 mmol), 甲苯(10 mL), 叔丁醇钠(192 mg, 2.0 mmol), BINAP (124 mg, 0.2 mmol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (183 mg, 0.2 mmol)。80 摄氏度下氮气保护下搅拌过夜, 反应完全后冷却减压浓缩, 残余物通过快速柱层析纯化得到黄色固体 **A-100-a** (200mg, 产率: 65%)。LCMS (ESI): $m/z = 308.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤二:

在干燥的烧瓶中依次加入化合物 **A-100-a** (180 mg, 0.59 mmol), 化合物 **Int-1** (159 mg, 0.70 mmol), 1,4-二氧六环(10 mL), 碳酸铯(576 mg, 1.76 mmol), BINAP (36 mg, 0.06 mmol) 和 NHC-Pd (40 mg, 0.06 mmol)。110 摄氏度氮气保护下搅拌过夜, 反应完全后冷却减压浓缩, 残余物通过快速柱层析纯化得到粗品, 再通过 prep-HPLC 纯化得到白色固体 **A-100**(123.5 mg, 产率: 64%)。LCMS (ESI): $m/z = 461.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.12 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.31-7.07 (m, 3H), 6.14 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 5.08 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.70 - 3.61 (m, 4H), 3.38 - 3.31 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 1.67 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

实施例 23 合物 A-101 的合成

合成路线:



步骤一:

在干燥的烧瓶中依次加入化合物 **A-101-a** (1.0 g, 7.7 mmol)、NBS (1.38 g, 7.8 mmol)和 DMF (50 mL), 室温反应三小时, 反应完全后, 反应液倒进冰水里。然后用乙酸乙酯萃取, 萃取液无水硫酸钠干燥。利用玻璃硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化得到白色固体化合物 **A-101-b** (1.42 g, 产率: 89%)。LCMS (ESI): $m/z = 220$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤二:

在干燥的烧瓶中加入化合物 **A-101-b** (1.3 g, 6.0 mmol)和化合物 **A-101-SM-a** (1.3 g, 7.2 mmol)溶于乙醇(30 mL), 在封管里 130 摄氏度反应过夜, 反应完全后, 反应液过滤得到白色固体化合物 **A-101-c** (1.1 g, 产率: 52 %)。LCMS (ESI): $m/z = 362.1 [M+H]^+$

步骤三:

在干燥的烧瓶中加入化合物 **A-101-c** (300 mg, 0.8 mmol)和二苯醚(20 mL), 加热套加热到 260 摄氏度反应 2 小时, 反应完全后, 冷却, 利用玻璃硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=1/1)纯化得到白色固体化合物 **A-101-d** (50 mg, 产率: 22%)。LCMS (ESI): $m/z = 271.2 [M+H]^+$

步骤四:

在干燥的烧瓶中加入化合物 **A-101-d** (50 mg, 0.18 mmol)和三氯氧磷(12 mL), 120 摄氏度反应 3 小时, 反应完全后, 冷却, 减压浓缩, 然后加水稀释, 用碳酸钠水溶液调节 pH 到 7, 用乙酸乙酯萃取, 萃取液无水硫酸钠干燥。减压浓缩得到白色固体化合物 **A-101-e** (50 mg, 产率: 93%)。LCMS (ESI): $m/z = 290.2 [M+H]^+$

步骤五:

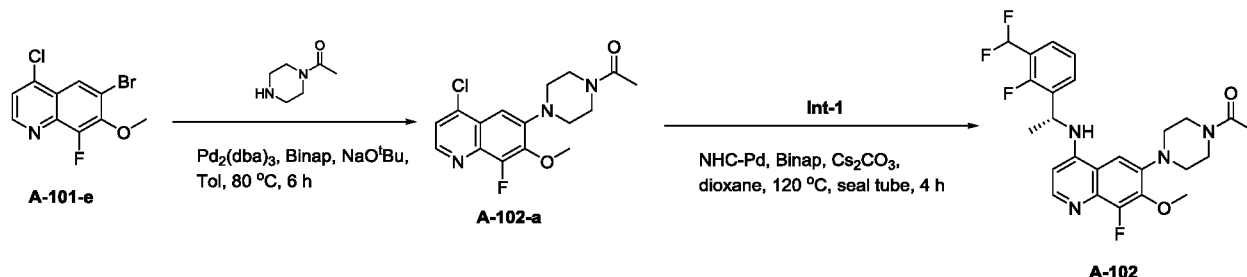
在干燥的烧瓶中依次加入化合物 **A-101-e** (25 mg, 0.086 mmol)、化合物 **A-101-SM-b** (24 mg, 0.095 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (7 mg, 0.01 mmol)、碳酸钠(27 mg, 0.25 mmol)、1,4-二氧六环(5 mL)和水(1 mL), 氮气保护下 80 摄氏度在封管里反应 5 小时, 反应完全后, 反应液冷却过滤, 滤渣用石油醚打浆得到白色固体化合物 **A-101-f** (20 mg, 产率: 69%)。LCMS (ESI): $m/z = 335.3 [M+H]^+$

步骤六:

在干燥的烧瓶中依次加入化合物 **A-101-f** (20 mg, 0.06 mmol)、化合物 **Int-1** (16 mg, 0.007 mmol)、NHC-Pd (2 mg, 0.007 mmol)、BINAP (2 mg, 0.006 mmol)、碳酸铯(58 mg, 0.18 mmol)和 1,4-二氧六环(5 mL), 氮气保护下 110 摄氏度在封管里反应 5 小时, 反应完全后, 反应液冷却, 减压浓缩。利用反相柱纯化得到白色固体化合物 **A-101** (6.5 mg, 产率: 25%)。LCMS (ESI): $m/z = 488.1 [M+H]^+$ 。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.20 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.48 - 7.54 (m, 2H), 7.219 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.032 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 6.24 - 6.23 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.03 - 6.02 (m, 1H), 5.17 - 5.11 (m, 1H), 4.27-4.24 (m, 2H), 4.03-4.02 (m, 3H), 3.83 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.77 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 2.70 - 2.61 (m, 2H), 2.20 - 2.17 (m, 3H), 1.72-1.70 (m, 3H)。

实施例 24 合物 A-102 的合成

合成路线:



步骤一:

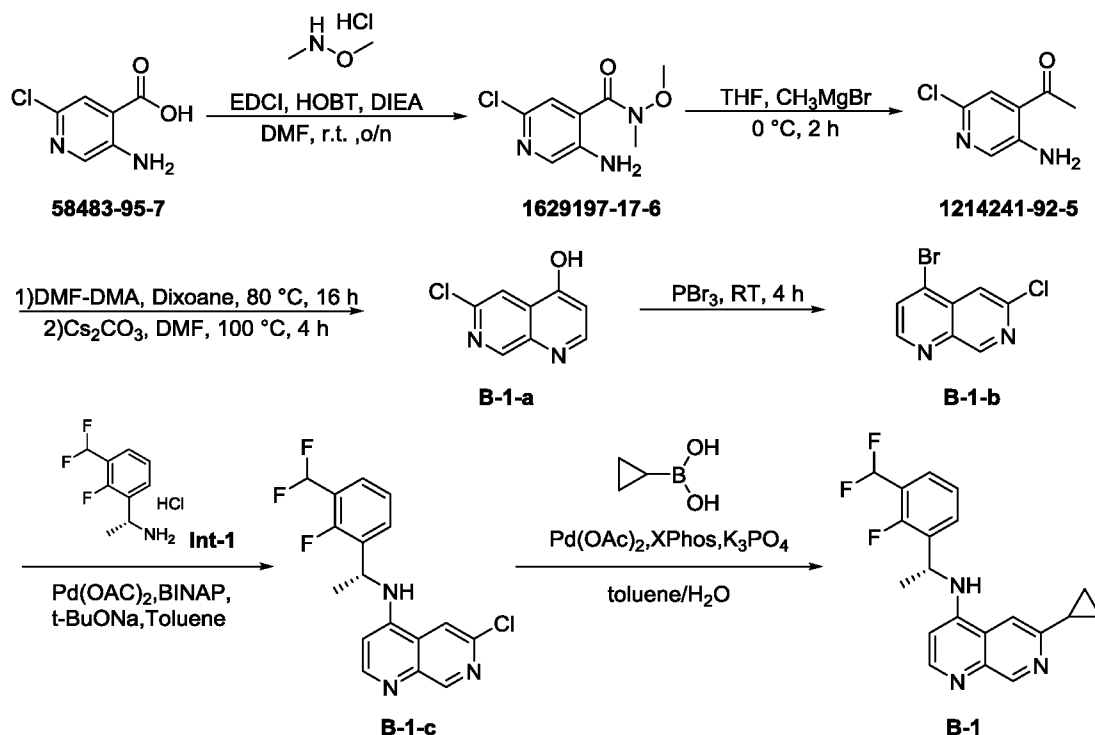
在干燥的封管中依次加入化合物 **A-101-e** (50 mg, 0.18 mmol)、化合物乙酰基哌嗪(24 mg, 0.18 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (15 mg, 0.018 mmol)、BINAP (12 mg, 0.018 mmol)、叔丁醇钠(35 mg, 0.36 mmol)和无水甲苯(10 mL)，氮气保护下在 80 摄氏度的条件下反应 6 小时，反应完全后，反应液冷却过滤，然后通过减压浓缩除去甲苯，所得残余物倒入饱和食盐水中，用乙酸乙酯萃取三次，收集有机相并减压浓缩得到黄色油状化合物 **A-102-a** (40 mg，产率：66%)。

步骤二:

在干燥的封管中加入化合物 **A-102-a** (30 mg, 0.09 mmol)，化合物 **Int-1** (25 mg, 0.11 mmol)，NHC-Pd (12 mg, 0.018 mmol)，BINAP (12 mg, 0.018 mmol)、碳酸铯(120 mg, 0.36 mmol)和二氧六环(20 mL)，混合均匀后，反应液在氮气保护下逐渐升温至 120 摄氏度反应 4 个小时。反应完全后，反应液冷却过滤，所得滤液倒入饱和食盐水中，然后用乙酸乙酯萃取三次，收集有机相并减压浓缩，所得残余物利用反相制备纯化后得到白色固体化合物 **A-102** (6.1 mg，产率：14%)。LCMS (ESI): $m/z = 491.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.13 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 16.3, 7.2$ Hz, 3H), 7.13 (dt, $J = 109.6, 31.3$ Hz, 2H), 6.21 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.15 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.83 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.80 - 3.72 (m, 2H), 3.29 - 3.26(m, 2H), 3.23 (dd, $J = 9.7, 4.6$ Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.74 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

实施例 25 合物 B-1 的合成

合成路线:

步骤一:

在干燥的烧瓶中依次加入化合物 **58483-95-7** (30.0g, 174 mmol), DMF(360 mL), s2 (25.5 g, 261 mmol), EDCI(49.9 g, 261 mmol), HOBT(35.2g, 261 mmol)和 DIEA (67.0 g, 522 mmol)。反应氮气保护下室温搅拌过夜。反应完全后倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 有机相依次用氯化铵溶液、饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后过滤旋干, 残余物加少量乙酸乙酯打浆得到白色固体 **1629197-17-6** (19.0g, 产率: 51%)。LCMS (ESI): $m/z = 216.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤二:

在干燥的三口烧瓶中依次加入化合物 **1629197-17-6** (19.0g, 88 mmol), 四氢呋喃(160 mL), 0°C 下缓慢滴加甲基溴化镁(117 mL, 353 mmol)。反应 0°C 下搅拌 2 小时, 反应完全后倒入冰的氯化铵溶液中淬灭, 然后乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥后过滤旋干, 残余物加入乙酸乙酯(10 mL)打浆得到黄色固体 **1214241-92-5** (11.0g, 产率: 73%)。LCMS (ESI): $m/z = 171.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤三:

在干燥的烧瓶中依次加入化合物 **1214241-92-5** (11.0g, 64.7 mmol), 1,4-二氧六环(80 mL)和 DMF-DMA(9.25 g, 77.7 mmol)。反应液氮气保护下 80 °C 反应 16 小时。反应完全后减压浓缩, 残余物溶于 DMF (60 mL)中, 再加入碳酸铯(42.2g, 129 mmol), 100 °C 搅拌 4 小时。反应完全后过滤, 滤液减压浓缩得到棕色固体粗产物 **B-1-a** (11.7 g)。LCMS (ESI): $m/z = 181.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤四:

将化合物 **B-1-a** (500 mg, 0.49 mmol)溶于 15 mL DMF 中, 于 0℃下向反应体系中滴入三溴化磷(973 mg, 3.59 mmol), 然后在室温下反应 4 小时。反应完全后, 将反应液倒入冰水中淬灭, 再用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH = ~8, 然后加入乙酸乙酯萃取, 再将有机相用水和饱和食盐水反洗, 然后用硫酸钠进行干燥, 再将有机相过滤后减压浓缩得到粗品棕色固体化合物 **B-1-b** (450 mg, 产率: 66.7%)。LCMS (ESI): m/z = 242.9 $[M+H]^+$ 。

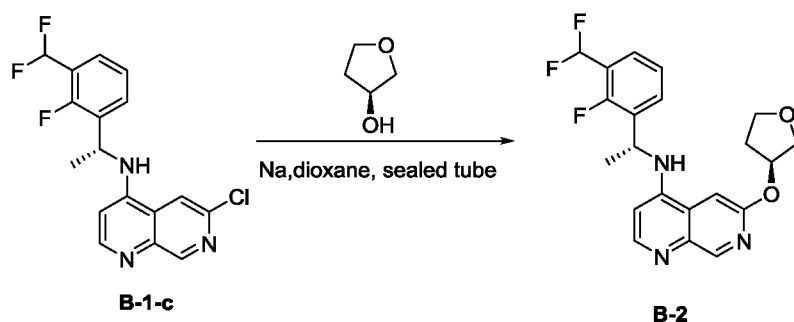
步骤五:

将化合物 **B-1-b** (220 mg, 0.90 mmol)溶于 20 mL 甲苯中, 然后加入化合物 **Int-1** (245 mg, 1.08 mmol)、叔丁醇钠(173 mg, 1.80 mmol)、BINAP(112 mg, 0.18 mmol)和醋酸钯(20 mg, 0.09 mmol), 搅拌均匀后, 反应液在氮气保护下逐渐升温至 100℃反应过夜。反应结束后(不能完全反应), 使反应液冷却至室温, 将反应液倒入冰的饱和氯化铵溶液中淬灭, 然后加入乙酸乙酯萃取, 再将有机相用饱和食盐水反洗, 然后用硫酸钠进行干燥。过滤有机相并减压浓缩, 残余物通过柱层析纯化后得到黄色固体化合物 **B-1-c** (150 mg, 产率: 47.3%)。LCMS (ESI): m/z = 352.1 $[M+H]^+$ 。

步骤六:

将化合物 **B-1-c** (70 mg, 0.20 mmol)和化合物环丙基硼酸(137 mg, 1.59 mmol)溶于 7 mL/0.7 mL 的甲苯/水的混合溶剂中, 再依次加入磷酸钾(84.3mg, 0.40 mmol)、XPhos(19mg, 0.04 mmol)和 Pd(OAc)₂(4.45 mg, 0.02 mmol), 然后在氮气保护下, 加热到 110℃并反应过夜。反应完全后, 将反应液冷却后倒入冰的饱和氯化铵溶液中淬灭, 然后加入乙酸乙酯萃取, 再将有机相用饱和食盐水反洗, 然后用硫酸钠进行干燥, 再将有机相过滤后减压浓缩。残余物先通过爬大板初步纯化, 再通过制备纯化后得到化合物 **B-1** (11.3 mg, 白色固体), 产率: 15.9%。LCMS (ESI): m/z = 358.1 $[M+H]^+$; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.99 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.46 - 7.60 (m, 2H), 7.23 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.16 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 2.21 - 2.37 (m, 1H), 1.75 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.09 (d, J = 7.6 Hz, 4H)。

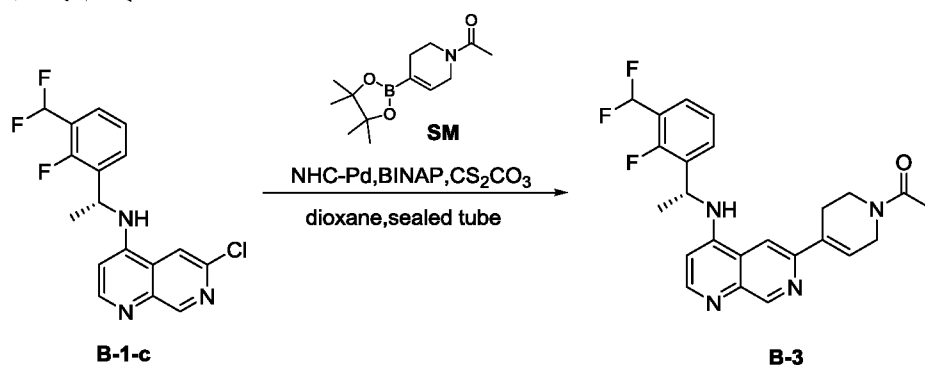
实施例 26 化合物 B-2 的合成



在室温下，将金属钠(19.6 mg, 0.85 mmol)缓慢加入化合物(S)-四氢呋喃-3-醇(0.5 mL)中，并使其于室温下反应 2 小时。将化合物 **B-1-c** (30 mg, 0.09 mmol)溶于二氧六环(12 滴)中，再将金属钠与(S)-四氢呋喃-3-醇反应后的混合物加入反应体系中。在氮气保护下逐渐升温至 100℃反应过夜，反应结束后(不能完全反应)，反应液冷却后拨入冰的饱和氯化铵溶液中猝灭，然后加入乙酸乙酯萃取，再将有机相用饱和食盐水反洗，然后用硫酸钠进行干燥，经减压浓缩后将粗品通过制备型 TLC 进行初步纯化，再将初步纯化后的粗品通过酸法(TFA)制备得到白色固体化合物 **B-2**(4.2 mg, 产率: 12.2 %)。LCMS (ESI): $m/z = 404.2 [M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.98 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.31 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J = 54.7$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.70 - 5.74 (m, 1H), 5.41 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.91 - 4.10 (m, 4H), 2.31 - 2.41 (m, 1H), 2.15 - 2.24 (m, 1H), 1.82 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

实施例 27 化合物 B-3 的合成

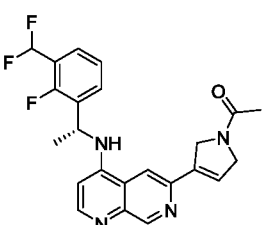
合成路线:



将化合物 **B-1-c** (30 mg, 0.09 mmol)和化合物 **SM** (32.1 mg, 0.13 mmol)溶于 2mL 二氧六环中，向反应体系中依次加入碳酸铯(55.6 mg, 0.17 mmol)、BINAP (5.3 mg, 0.0085 mmol)和 NHC-Pd (4.6 mg)，然后在氮气保护下，于封管中加热到 110℃并反应 4 小时。反应完全后，将反应液冷却后拨入冰的饱和氯化铵溶液中猝灭，然后加入乙酸乙酯萃取，再将有机相用饱和食盐水反洗，然后用硫酸钠进行干燥，再将有机相过滤后减压浓缩。残余物通过制备纯化

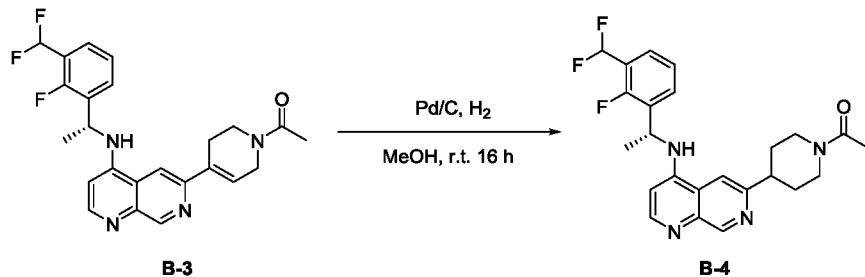
后得到化合物 **B-3** (4.3 mg, 白色固体), 产率: 11.4%。LCMS (ESI): $m/z = 441.2$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.22 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 19.4$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.63 (dt, $J = 23.4, 7.4$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.86 – 7.18 (m, 2H), 6.80 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.47 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.31 – 4.48 (m, 2H), 3.86 (dt, $J = 23.0, 5.8$ Hz, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

以下化合物的合成同 **B-3**。

B-109		白色固体	427.0	1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.11 (s, 1H), 8.43-8.27 (m, 2H), 7.60-7.48 (m, 2H), 7.24 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 4.7, 2.2$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.18 (m, $J = 6.8, 3.4$ Hz, 1H), 4.92 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.47 (s, $J = 2.7$ Hz, 1H), 2.21 (d, $J = 29.6$ Hz, 3H), 1.77 (dd, $J = 6.8, 2.9$ Hz, 3H).
--------------	---	------	-------	---

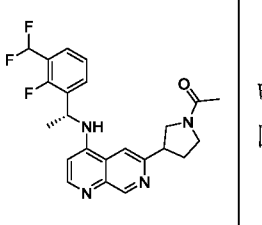
实施例 28 化合物 B-4 的合成

合成路线:



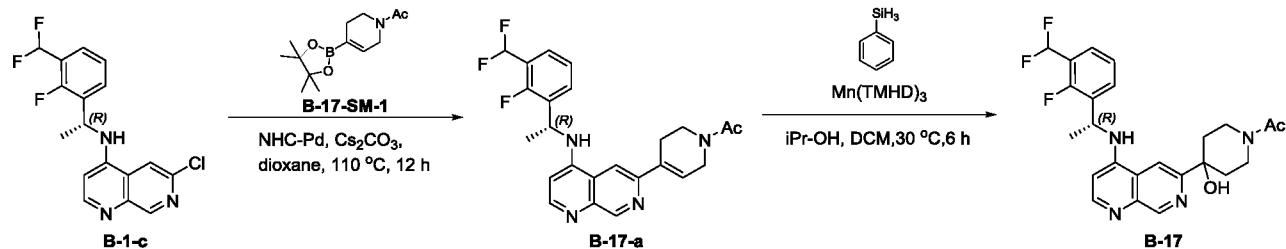
将化合物 **B-3** (12.11 mg, 0.03 mmol) 溶于 10 mL 甲醇中, 氢气球置换空气后, 室温下搅拌 16 小时, LCMS 监测反应。反应完毕, 过滤掉 Pd/C, 旋干溶剂, 得到白色固体 **B-4** (6.31 mg), 收率 52%。LCMS (ESI): $m/z = 443.2$ $[M+H]^+$ 。

以下化合物的合成同 **B-4**。

B-110		白色固体	429.3	1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.12 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.36 (dd, $J = 5.5, 2.4$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.59 – 7.46 (m, 2H), 7.23 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.17 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.06 (dd, $J = 11.0, 7.6$ Hz, 1H), 3.90-3.63 (m, 4H), 2.55-2.39 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.75 (dd, $J = 6.8, 1.7$ Hz, 3H).
--------------	---	------	-------	---

实施例 29 化合物 B-17 的合成

合成路线:



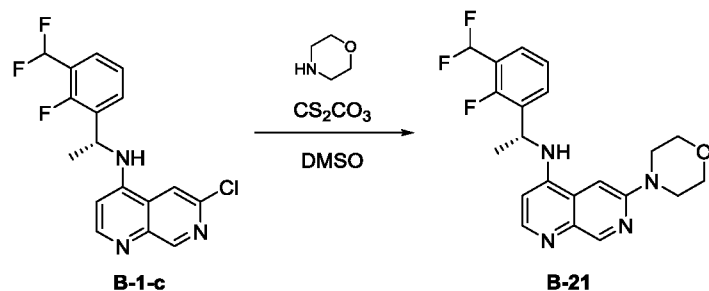
步骤一:

将化合物 **B-1-c** (100 mg, 0.284 mmol), 化合物 **B-17-SM-1** (110 mg, 0.426 mmol), NHC-Pd (19.4 mg, 0.028 mmol) 和 Cs_2CO_3 (185 mg, 0.568 mmol) 溶于 6 mL 二氧六环中, 在氮气保护下, 使反应液在封管中, 在 110 °C 下反应 12 小时。反应完全后冷却, 将反应液拨入冰氯化铵溶液中猝灭, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水反洗, 再用硫酸钠干燥后, 过滤并减压浓缩, 残余物通过柱层析纯化后得到化合物 **B-17-a** (120 mg, 黄色油状物), 产率: 96%。LCMS (ESI): $m/z = 441.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤二:

将化合物 **B-17-a** (120 mg, 0.273 mmol), 苯硅烷 (74 mg, 0.682 mmol) 和 $\text{Mn}(\text{TMHD})_3$ (33 mg, 0.055 mmol) 溶于 5 mL IPA 与 0.5 mL 的 DCM 溶液中, 然后在 30 °C 条件下, 在氧气氛围中反应 6 小时。反应完全后, 将反应液拨入氯化铵溶液中猝灭, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水反洗, 再用硫酸钠干燥后, 过滤并减压浓缩, 残余物通过柱层析纯化后得到化合物 **B-17** (65 mg, 黄色固体), 产率: 52%。LCMS (ESI): $m/z = 459.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

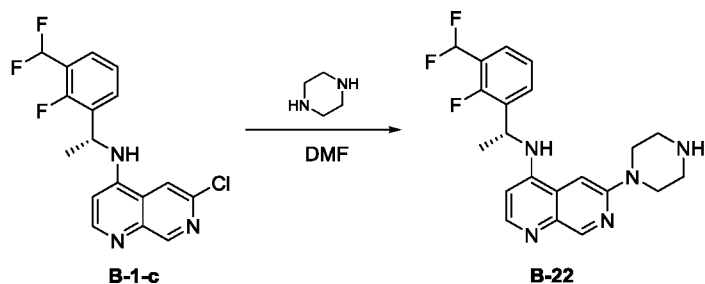
实施例 30 化合物 B-21 的合成



在封管中加入化合物 **B-1-c** (30 mg, 85 mmol), 吗啉 (0.5 mL), 碳酸铯 (3.0 eq), 用 5 mL DMSO 混匀后, 于 150 °C 反应过夜。反应完毕, 滤除固体, 反相制备分离, 得到目标化合物 **B-21**, 黄色固体, (7 mg, 收率: 18%)。LCMS (ESI): $m/z = 403.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.93 (s, 1H), 8.20 – 8.22 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.58 – 7.61 (m, 3H), 7.31 – 7.33 (m, 1H),

6.89 – 7.16 (t, $J = 54.4$ Hz, 1H), 6.56 – 6.58 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.39 – 5.41 (m, 1H), 3.85 – 3.88 (m, 2H), 3.71 – 3.73 (m, 2H), 1.82 – 1.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

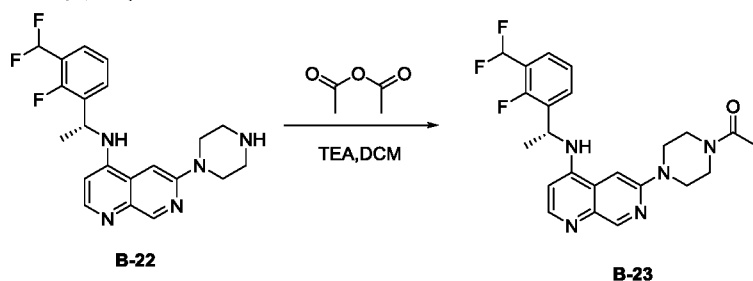
实施例 31 化合物 B-22 的合成



在封管中加入化合物 B-1-c (70 mg, 199 μ mol), 哌嗪(0.5 mL), 用 5 mL DMF 混匀后, 于 150℃反应过夜。反应完毕, 反相制备分离, 得到目标化合物 B-22, 棕色固体, (34 mg, 收率: 42.5%)。LCMS (ESI): $m/z = 402.2$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.99 (s, 1H), 8.26 – 8.28 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.58 – 7.65 (m, 2H), 7.30 – 7.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.88 – 7.16 (t, $J = 54.4$ Hz, 1H), 6.61 – 6.30 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.41 – 5.43 (m, 1H), 4.03 – 4.05 (m, 4H), 3.40 – 3.43 (m, 4H), 1.83 – 1.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

实施例 32 化合物 B-23 的合成

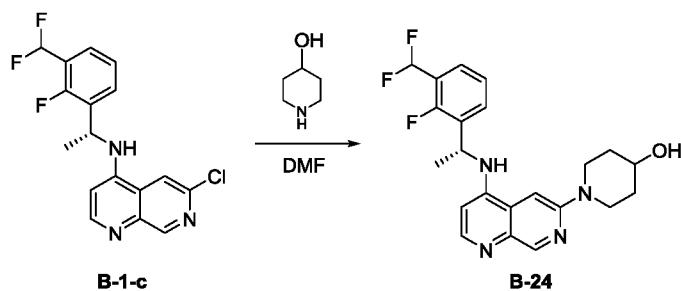
合成路线:



将粗品化合物 B-22 (80 mg, 0.20 mmol)溶于 6 mL DCM 中, 于 0℃加入乙酸酐(20.2 mg, 0.20 mmol)和 TEA (60.3 mg, 0.60 mmol), 然后在室温下反应 2 小时。反应完全后, 将反应液倒入冰的饱和氯化铵溶液中淬灭, 然后加入 DCM 萃取, 再将有机相用饱和食盐水反洗, 然后用硫酸钠进行干燥, 再将有机相过滤后减压浓缩。通过制备得到化合物 B-23 (10.3 mg, 黄色固体), 产率: 15.5%。LCMS (ESI): $m/z = 444.2$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.87 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.48 - 7.61 (m, 2H), 7.45 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.20-5.11 (m, 1H), 3.65 - 3.81 (m, 8H), 2.19 (s, 3H), 1.75 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

实施例 33 化合物 B-24 的合成

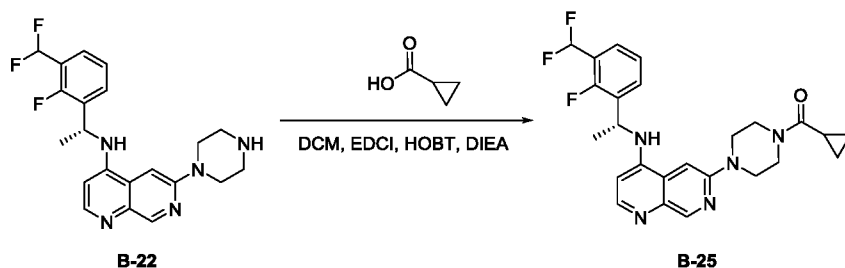
合成路线:



将化合物 **B-1-c** (100 mg, 0.28 mmol) 和 4-羟基哌啶 (574 mg, 5.68 mmol) 溶于 0.4 mL 的 DMF 中, 然后在氮气保护下, 于封管中加热到 120°C 并反应过夜。反应完成后 (不能完全反应), 将反应液冷却后倒入冰的饱和氯化铵溶液中淬灭, 加入乙酸乙酯萃取, 再将有机相用饱和食盐水反洗, 硫酸钠进行干燥, 然后将有机相过滤后减压浓缩。残余物通过制备纯化后得到化合物 **B-24** (3.4 mg, 黄色固体), 产率: 2.9%。LCMS (ESI): $m/z = 417.2$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.89 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.55 - 7.63 (m, 3H), 7.31 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.31 - 5.44 (m, 1H), 4.30 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.94 (dd, $J = 10.7, 6.8$ Hz, 1H), 3.40 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 2.03 - 1.95 (m, 2H), 1.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.53 - 1.62 (m, 2H)。

实施例 34 化合物 B-25 的合成

合成路线:

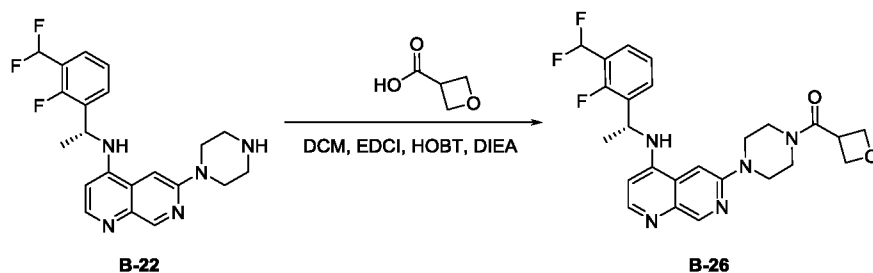


在干燥的烧瓶中依次加入化合物 **B-22** (30 mg, 0.08 mmol)、二氯甲烷 (5 mL)、环丙甲酸 (7.0 mg, 0.08 mmol)、EDCI (21 mg, 0.11 mmol)、HOBT (15 mg, 0.11 mmol)、DIEA (29 mg, 0.23 mmol)。反应氮气保护下室温搅拌过夜。反应完全后加水稀释, 然后加入二氯甲烷萃取, 所得有机相用硫酸钠进行干燥后过滤并减压浓缩, 残余物通过 Prep-HPLC 纯化得到白色固体 **B-25** (9.9 mg, 产率: 26%)。LCMS (ESI): $m/z = 470.2$ $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.87 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.52 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.20 (t, $J = 8.0$ Hz,

1H), 7.04 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.14 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.66 - 3.98 (m, 8H), 2.03 - 2.07 (m, 1H), 1.74 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.85 - 0.94 (m, 4H).

实施例 35 化合物 B-26 的合成

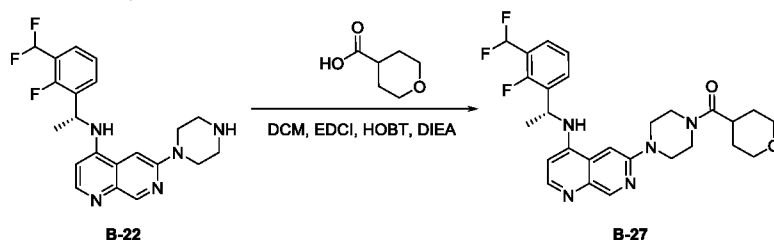
合成路线:



在干燥的烧瓶中依次加入化合物 **B-22** (30 mg, 0.08 mmol)、二氯甲烷(5 mL)、氧杂环丁烷-3-甲酸(7.6 mg, 0.08 mmol)、EDCI (21 mg, 0.11 mmol)、HOBT (15 mg, 0.11 mmol)、DIEA (29 mg, 0.23 mmol)。反应氮气保护下室温搅拌过夜。反应完全后加水稀释, 然后加入二氯甲烷萃取, 所得有机相用硫酸钠进行干燥后过滤并减压浓缩, 残余物通过 Prep-HPLC 纯化得到白色固体 **B-26** (10.9 mg, 产率: 30%)。LCMS (ESI): $m/z = 486.3$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.86 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.52 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.22 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.14 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.86 - 4.96 (m, 4H), 4.25 - 4.35 (m, 1H), 3.81 - 3.85 (m, 2H), 3.63 - 3.73 (m, 4H), 3.44 - 3.50 (m, 2H), 1.74 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

实施例 36 化合物 B-27 的合成

合成路线:

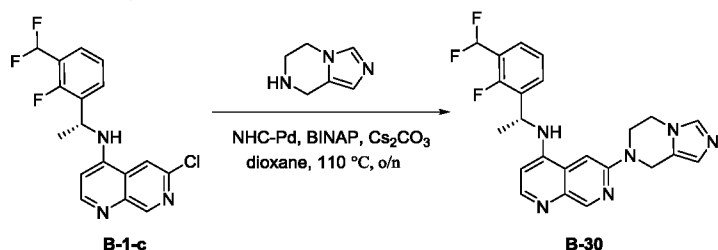


在干燥的烧瓶中依次加入化合物 **B-22** (30 mg, 0.08 mmol)、二氯甲烷(5 mL)、四氢-2H-吡喃-4-甲酸(8.0 mg, 0.08 mmol)、EDCI (21 mg, 0.11 mmol)、HOBT (15 mg, 0.11 mmol)、DIEA (29 mg, 0.23 mmol)。反应氮气保护下室温搅拌过夜。反应完全后加水稀释, 然后加入二氯甲烷萃取, 所得有机相用硫酸钠进行干燥后过滤并减压浓缩, 残余物通过 Prep-HPLC 纯化得到白色固体 **B-27** (8.9 mg, 产率: 20%)。LCMS (ESI): $m/z = 514.3$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400

MHz, CD₃OD) δ 8.87 (s, 1H), 8.12 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.52 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.14 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.48 - 3.80 (m, 12H), 3.05 - 3.13 (m, 1H), 1.66 - 1.85 (m, 7H).

实施例 37 化合物 B-30 的合成

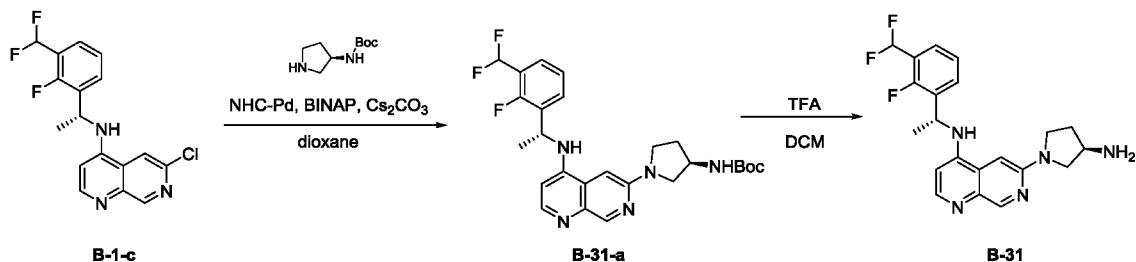
合成路线:



将化合物 **B-1-c** (50mg, 0.14mmol), 5H,6H,7H,8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪(87 mg, 0.71 mmol)和碳酸铯(139 mg, 0.43 mmol)加入到盛有 1,4-二氧六环(10 mL)的封管中, 随后加入 NHC-Pd (10 mg, 0.01 mmol), BINAP (10 mg, 0.01 mmol)混合均匀后, 在 110℃、惰性气体氮气保护下反应过夜。反应完全后, 反应液冷却后用乙酸乙酯萃取, 上层有机相收集干燥后减压浓缩, 残余物通过柱层析纯化后得到白色固体化合物 **B-30** (15.7 mg, 产率: 25%)。LCMS (ESI): m/z = 439.1 $[M+H]^+$; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.11 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.44 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.19 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 5.98 - 5.15 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.34 - 4.45 (m, 2H), 4.25 - 4.34 (m, 2H), 1.77 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

实施例 38 化合物 B-31 的合成

合成路线:



步骤一:

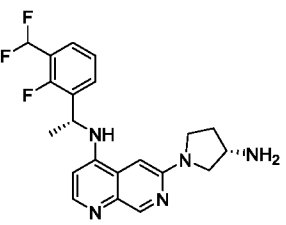
在干燥的封管中依次加入化合物 **B-1-c** (100 mg, 0.28 mmol)、叔丁基吡咯烷-3-基氨基甲酸酯(265 mg, 1.42 mmol)、BINAP (19 mg, 0.03 mmol)、碳酸铯(279 mg, 0.96 mmol)、1,4-二氧六环(20 mL), 多次置换氮气后加入 NHC-Pd (14mg, 0.02 mmol)。反应氮气保护下 110℃反应

12小时,反应完全后冷却,反应液减压浓缩。利用玻璃硅胶柱纯化得到黄色油状化合物 **B-31-a** (76 mg, 产率: 53%)。

步骤二:

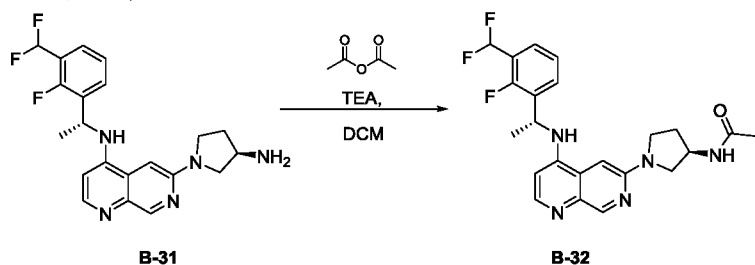
将化合物 **B-31-a** (20 mg, 0.04 mmol)溶于二氯甲烷(6 mL)中,加入三氟乙酸(2 mL),氮气保护下室温反应 1 小时。反应完全后,反应液减压浓缩,用饱和的碳酸氢钠溶液和二氯甲烷稀释,有机相干燥并减压浓缩,再将初步纯化后的粗品通过酸法制备得到黄色固体化合物 **B-31**(10 mg, 产率: 62.5 %)。LCMS (ESI): m/z =402.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.94 (s, 1H), 8.21 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.66 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.32 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 54.7 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.42 (dd, J = 6.7 Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.98 (dd, J = 12.1, 6.1 Hz, 1H), 3.90-3.78 (m, 2H), 3.65 - 3.76 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.17 - 2.38 (m, 1H), 1.84 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

下述化合物的合成同 **B-31**。

编号	结构	性状	LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$	1H NMR
B-33		黄色固体	402.2	1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.79 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 16.9, 7.5 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.88 - 7.18 (m, 2H), 6.14 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.13 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.78 (ddd, J = 26.8, 10.3, 6.1 Hz, 3H), 3.62 (dd, J = 15.3, 9.0 Hz, 1H), 3.44-3.35 (m, 1H), 2.33 (dd, J = 13.0, 6.7 Hz, 1H), 1.97 (dd, J = 12.7, 6.6 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

实施例 39 化合物 B-32 的合成

合成路线:



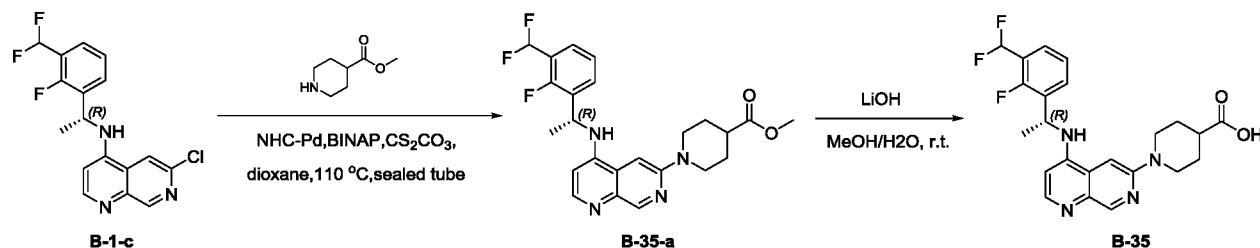
将化合物 **B-31** (50 mg, 0.13 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 加入三乙胺(0.34mL, 0.25mmol),将反应置于冰浴下, 加入乙酸酐(0.12 mL, 0.125mmol)氮气保护下室温反应 2 小时。反应完全后, 反应液减压浓缩, 用饱和的碳酸氢钠溶液和二氯甲烷稀释, 有机相干燥并减压浓缩, , 再将初步纯化后的粗品通过中性制备得到白色固体化合物 **B-32**(14 mg, 产率: 25.2 %)。LCMS (ESI): $m/z = 444.2$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.80 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 15.9, 7.8$ Hz, 2H), 7.22 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.85 – 6.71 (m, 2H), 6.15 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.42 - 4.66 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.61 - 3.70 (m, 1H), 3.47 (dd, $J = 10.8, 4.3$ Hz, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.00 - 2.15 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.74 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

下述化合物的合成同 **B-32**。

编号	结构	性状	LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$	1H NMR
B-34		黄色固体	442.2	1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.80 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 15.6, 7.7$ Hz, 2H), 7.22 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.84 – 7.19 (m, 2H), 6.15 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.13 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.51 - 4.60 (m, 1H), 3.85 (dd, $J = 10.8, 6.2$ Hz, 1H), 3.62 - 3.77 (m, 2H), 3.49 (dd, $J = 10.7, 4.3$ Hz, 1H), 2.36 (dd, $J = 13.6, 6.3$ Hz, 1H), 2.03 - 2.14 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.74 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

实施例 40 化合物 B-35 的合成

合成路线:



步骤一:

将化合物 **B-1-c** (120 mg, 0.14 mmol)和 4-哌啶甲酸甲酯(244 mg, 0.71 mmol)溶于 12 mL 二氧六环中, 向反应体系中依次加入碳酸铯(333.4 mg, 0.34 mmol)、BINAP (21.2 mg, 0.014

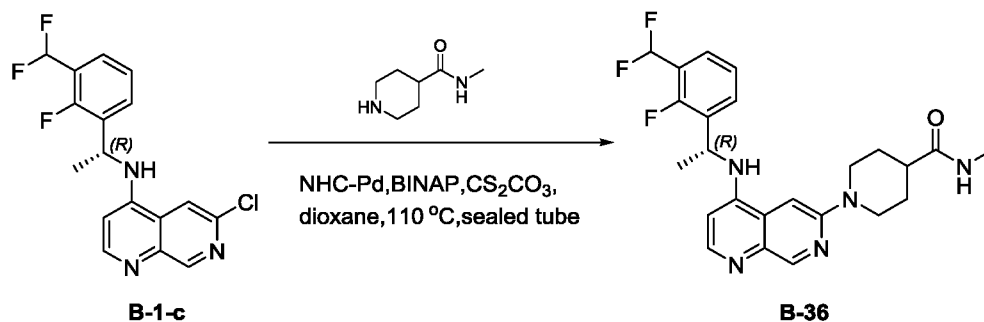
mmol)和 NHC-Pd (22.5 mg), 然后在氮气保护下, 于封管中加热到 110°C 反应过夜。反应完全后, 将反应液冷却拨入冰氯化铵溶液中猝灭, 然后加入乙酸乙酯萃取, 再将有机相用饱和食盐水反洗, 然后用硫酸钠进行干燥, 再将有机相过滤后减压浓缩。残余物通过柱层析纯化后得到化合物 **B-35-a** (80 mg, 黄色固体), 产率: 51.1%。LCMS (ESI): $m/z = 459.2$ $[M+H]^+$ 。

步骤二:

将化合物将化合物 **B-35-a** (40 mg, 0.087 mmol)和氢氧化锂(11 mg, 0.26 mmol)溶于 1 mL 甲醇和 3 mL 四氢呋喃中, 然后在室温下反应 24 小时。反应完全后, 将反应液用 1N HCl 调 pH = 2 - 3, 然后将水相减压浓缩。残余物用乙腈溶解过滤通过制备纯化后得到化合物 **B-35** (3.7 mg, 白色固体), 产率: 9.6%。LCMS (ESI): $m/z = 445.2$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.84 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 16.8, 7.9$ Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.24 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.19 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 3.07 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 2.52 - 2.59 (m, 1H), 2.05 (d, $J = 10.1$ Hz, 2H), 1.83 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 1.76 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

实施例 41 化合物 B-36 的合成

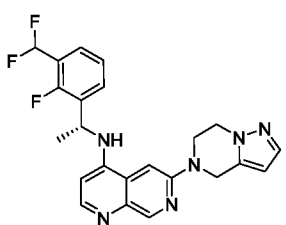
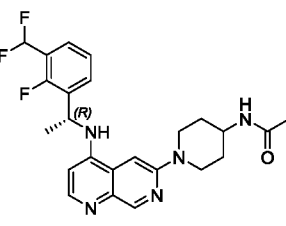
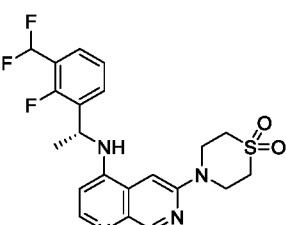
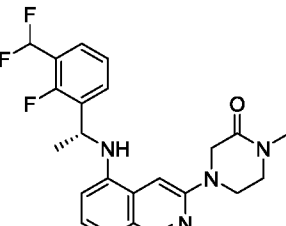
合成路线:

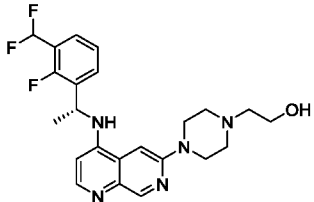


将化合物 **B-1-c** (50 mg, 0.14 mmol)和 N-甲基-4-哌啶甲酰胺(101 mg, 0.71 mmol)溶于 2 mL 二氧六环中, 向反应体系中依次加入碳酸铯(139 mg, 0.34 mmol)、BINAP (8.8 mg, 0.014 mmol)和 NHC-Pd (7.5 mg), 然后在氮气保护下, 于封管中加热到 110°C 并反应过夜。反应完全后, 将反应液冷却拨入冰氯化铵溶液中猝灭, 然后加入乙酸乙酯萃取, 再将有机相用饱和食盐水反洗, 硫酸钠进行干燥, 再将有机相过滤后减压浓缩。残余物通过制备纯化后得到化合物 **B-36** (15.8 mg, 白色固体), 产率: 24.3%。LCMS (ESI): $m/z = 458.2$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 8.83 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.23 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 54.9$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J =$

6.6 Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J = 11.1$ Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.45 - 2.52 (m, 1H), 1.88 (dd, $J = 22.7, 10.9$ Hz, 4H), 1.74 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

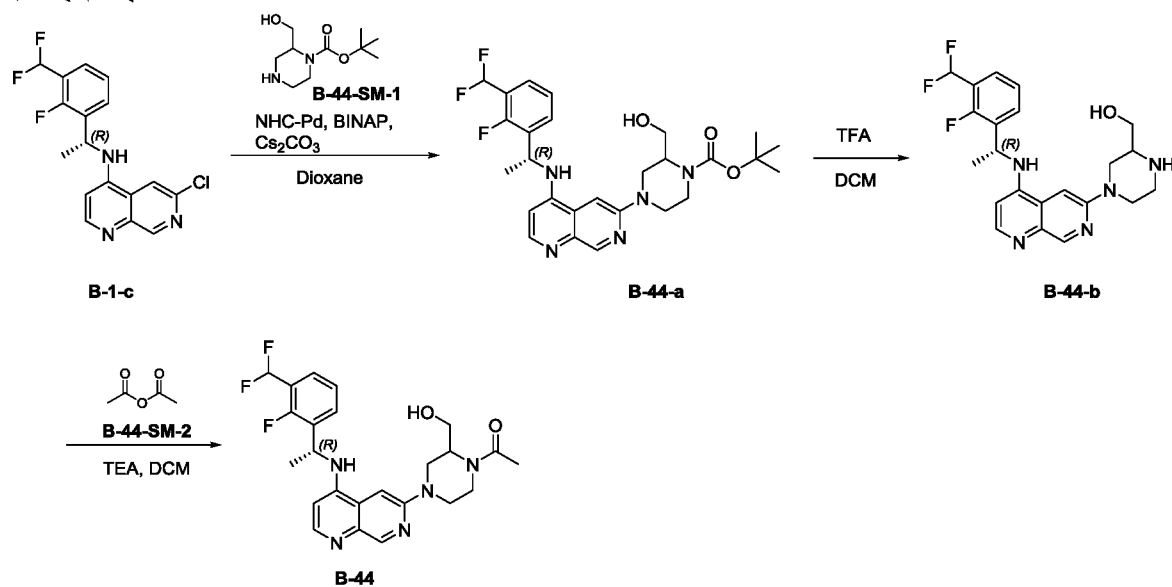
下述化合物的合成同 **B-36**。

编号	结构	性状	LCMS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
B-28		黄色 固体	439.1	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.11 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.44 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.19 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 5.15-4.98 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.45-4.34 (m, 2H), 4.34-4.25 (m, 2H), 1.77 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).
B-37		白色 固体	458.5	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.83 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.22 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.14 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 13.3, 3.2$ Hz, 2H), 3.98-3.90 (m, 1H), 3.08 (t, $J = 12.6$ Hz, 2H), 2.01 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.74 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.56 - 1.63 (m, 2H).
B-38		淡绿色 固体	451.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.86 (s, 1H), 8.16 - 8.17 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.51 - 7.58 (m, 2H), 7.25 - 7.39 (m, 3H), 6.13 - 6.14 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.06 - 5.09 (m, 1H), 4.22-4.18 (m, 4H), 3.17 - 3.25 (s, 4H), 1.66 - 1.68 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).
B-41		白色 固体	430.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.89 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.51 - 7.57 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.22 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.15 - 5.17 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.05 - 4.07 (m, 2H), 3.60 - 3.63 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 1.76 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).

B-43		白色 固体	446.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.85 (s, 1H), 8.11 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.52 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.22 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.14 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.78 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.75-3.67 (m, 4H), 2.83-2.75 (m, 4H), 2.67 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.74 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
-------------	---	----------	-------	---

实施例 42 化合物 B-44 的合成

合成路线:



步骤一:

将化合物 **B-1-c** (80 mg, 0.227 mmol), 化合物 **B-44-SM-1** (245 mg, 1.136 mmol), NHC-Pd (15 mg, 0.023 mmol), BINAP (14mg, 0.023mmol)与 Cs₂CO₃(222 mg, 0.68 mmol)溶于 5 mL 二氧六环中, 在氮气环境下, 在 110℃下在封管中搅拌反应 3 小时。反应完全后冷却, 将反应液拨入氯化铵溶液中淬灭, 然后加入乙酸乙酯萃取, 再将有机相用饱和食盐水反洗, 然后用硫酸钠进行干燥, 再将有机相过滤后减压浓缩。残余物通过柱层析纯化后得到化合物 **B-44-a** (90 mg, 黄色油状物), 产率: 74.4%。LCMS (ESI): m/z = 531.1 [M+H]⁺。

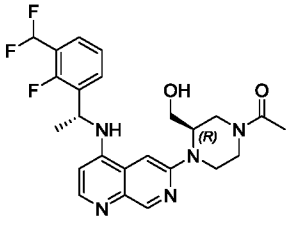
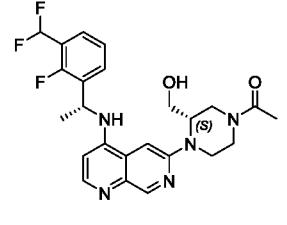
步骤二:

将化合物 **B-44-a** (90 mg, 0.17 mmol)溶于 3 mL DCM 中, 在冰浴下滴加 3 mL TFA 溶液, 然后在室温下反应 2 小时。反应完全后, 将反应液倒入碳酸氢钠溶液中淬灭, 然后再用二氯甲烷萃取, 有机相用水和饱和食盐水反洗, 再用硫酸钠干燥后, 过滤并减压浓缩后得到化合物 **B-44-b** (70 mg, 黄色油状物, 粗品), 产率: 100%。LCMS (ESI): m/z = 432.0 [M+H]⁺。

步骤三:

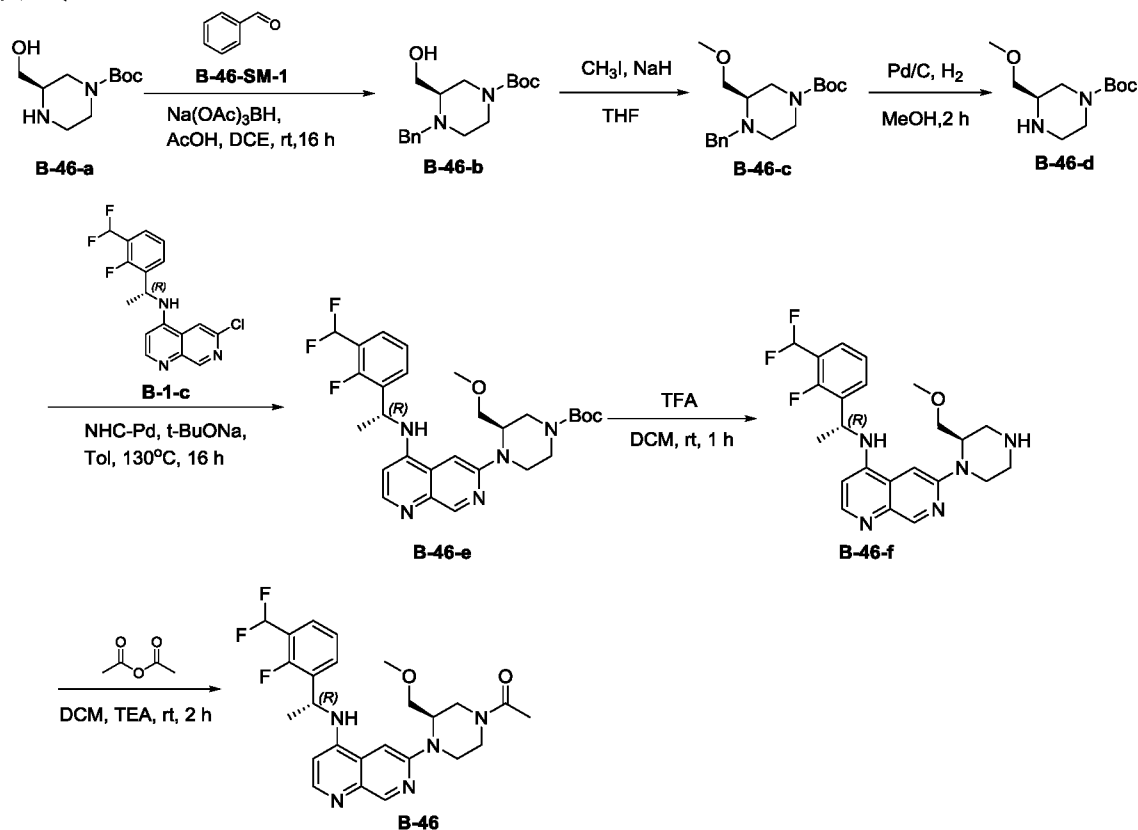
将化合物 **B-44-b** (60 mg, 0.0557 mmol), 化合物 **B-44-SM-2** (6 mg, 0.0557 mmol) 与三乙胺 (11 mg, 0.111 mmol) 溶于 5 mL 二氯甲烷中, 在室温下搅拌反应 2 小时。反应完全后, 将反应液拨入氯化铵溶液中, 然后加入二氯甲烷萃取, 再将有机相用饱和食盐水反洗, 然后用硫酸钠进行干燥, 再将有机相过滤后减压浓缩。残余物通过制备纯化后得到化合物 **B-44** (3.7 mg, 黄色固体), 产率: 14%。LCMS (ESI): $m/z = 474.1$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.85 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.22 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.20 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.63 - 4.31 (m, 3H), 4.21 (s, 1H), 3.99 - 3.73 (m, 2H), 3.20 - 2.88 (m, 2H), 2.22 (dd, $J = 17.8, 2.6$ Hz, 3H), 1.74 (dd, $J = 6.9, 2.4$ Hz, 3H).

下述化合物的合成同 **B-44**。

编号	结构	性状	LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$	1H NMR
B-45		黄色固体	474.1	1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.86 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J = 5.3, 3.3$ Hz, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.20 (dd, $J = 5.4, 2.8$ Hz, 1H), 5.14 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.75 - 4.61 (m, 1H), 4.50 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.03 (dd, $J = 29.0, 12.4$ Hz, 1H), 3.70 - 3.58 (m, 2H), 3.49 (ddd, $J = 32.3, 22.1, 6.7$ Hz, 2H), 3.15 (ddd, $J = 28.4, 16.5, 7.6$ Hz, 1H), 2.21 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.74 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).
B-47			474.1	1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.85 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.12-8.05 (m, 1H), 7.56-7.47 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.14 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.75-4.61 (m, 1H), 4.50 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 4.03 (dd, $J = 25.4, 13.3$ Hz, 1H), 3.70-3.58 (m, 2H), 3.57-3.46 (m, 1H), 3.22-3.05 (m, 1H), 2.21 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.74 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

实施例 43 化合物 B-46 的合成

合成路线:



步骤一:

将化合物 **B-46-a** (2.0 g, 9.3 mmol), 化合物 **B-46-SM-1** (1.18 g, 11.1 mmol), AcOH(556 mg, 9.3 mmol)溶解到盛有 DCE(30 mL)的茄形烧瓶中,在 0 摄氏度下加入醋酸硼氢化钠(2.55 g, 12.0 mmol),然后在室温下反应过夜。反应完全后,反应液用乙酸乙酯萃取,有机相干燥浓缩后得到黄色油状化合物 **B-46-b** (1.6 g, 产率: 57%)。LCMS (ESI): $m/z = 307.2$ $[M+H]^+$ 。

步骤二:

将化合物 **B-46-b** (600 mg, 1.97 mmol)溶解到盛有四氢呋喃(5 mL)的茄形烧瓶中,冷却至零摄氏度,在零度下加入 NaH (158 mg, 3.95 mmol),搅拌 30 分钟后,在向其中加入碘甲烷 (364 mg, 2.56 mmol),在室温下反应 3 h,反应完全后,反应液用氯化铵水溶液猝灭后萃取,有机相减压浓缩后得到黄色油状化合物 **B-46-c** (550 mg, 产率: 87%)。LCMS (ESI): $m/z = 321.2$ $[M+H]^+$ 。

步骤三:

将化合物 **B-46-c** (550 mg, 1.7 mmol), Pd/C (550 mg)溶解到盛有甲醇(10 mL)的茄形烧瓶中,在氢气条件下室温反应 2 h。反应完全后,反应液过滤,滤液减压浓缩,残余物通过硅

胶柱纯化后得到黄色固体化合物 **B-46-d** (260 mg, 产率: 76%)。LCMS (ESI): $m/z = 231.2$ $[M+H]^+$.

步骤四:

将化合物 **B-46-d** (260 mg, 1.1 mmol), 化合物 **B-1-c** (135 mg, 0.38 mmol), NHC-Pd (26 mg, 0.04 mmol), 叔丁醇钠(111 mg, 1.1 mmol)溶解到盛有甲苯(5 mL)的茄形烧瓶中, 在 130 摄氏度下搅拌过夜。反应完全后冷却, 反应液减压浓缩, 残余物通过硅胶柱纯化后得到黄色油状化合物 **B-46-e** (25 mg, 产率: 4%)。LCMS (ESI): $m/z = 546.3$ $[M+H]^+$.

步骤五:

将化合物 **B-46-e** (25 mg, 0.05 mmol)溶解到盛有 DCM (2 mL)的茄形烧瓶中, 向其中加入三氟乙酸(0.5 mL)并在室温下搅拌 1 h。反应完全后, 反应液减压浓缩后得到黄色油状化合物 **B-46-f** (20 mg, 产率: 98%)。LCMS (ESI): $m/z = 446.2$ $[M+H]^+$.

步骤六:

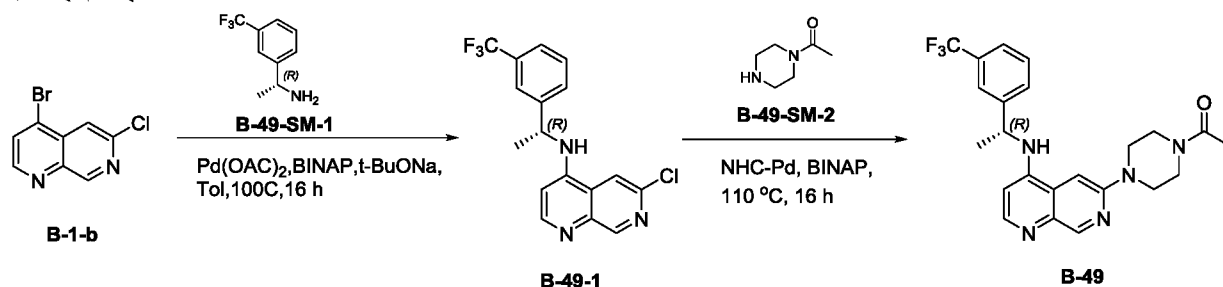
将化合物 **B-46-f** (20 mg, 0.04 mmol), 乙酸酐(4.6 mg, 0.04 mmol), 三乙胺(14 mg, 0.12 mmol)溶解到盛有 DCM (2 mL)的茄形烧瓶中, 在室温下搅拌 2 h。反应完全后, 反应液用乙酸乙酯萃取浓缩, 残余物通过 prep-HPLC 纯化后得到白色固体化合物 **B-46** (4.1 mg, 产率: 20%)。LCMS (ESI): $m/z = 488.2$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.86 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J = 5.4, 3.0$ Hz, 1H), 7.52 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.20 (dd, $J = 5.5, 1.7$ Hz, 1H), 5.14 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.03-4.68 (m, 1H), 4.61 - 4.53 (m, 1H), 4.27-4.18 (m, 1H), 4.11 - 3.97 (m, 1H), 3.58 - 3.47 (m, 2H), 3.46 - 3.32 (m, 4H), 3.25 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 3.13 - 3.03 (m, 1H), 2.19 (d, $J = 12.0$ Hz, 3H), 1.74 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

下述化合物的合成同 **B-46**。

编号	结构	性状	LCMS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
B-48		白色 固体	488.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.86 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 5.4, 3.7 Hz, 1H), 7.51 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 6.19 (dd, J = 5.5, 3.1 Hz, 1H), 5.14 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.98 - 4.95 (m, 0.5H), 4.70 - 4.66 (m, 0.5H), 4.57 - 4.55 (m, 1H), 4.24 - 4.21 (m, 1H), 4.08 - 4.03 (m, 1H), 3.57 - 3.47 (m, 2H), 3.45 - 3.38 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.28 - 3.24 (m, 1H), 3.14 - 3.02 (m, 1H), 2.19 (d, J = 11.2 Hz, 3H), 1.74 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

实施例 44 化合物 B-49 的合成

合成路线:



步骤一:

将叔丁醇钠(55 mg, 0.57 mmol)加入到化合物 **B-1-b** (100 mg, 0.28 mmol), 化合物 **B-49-SM-1** (60 mg, 0.31 mmol), Pd(OAc)₂(7.0 mg, 0.028 mmol)和 BINAP (35 mg, 0.056 mmol) 的甲苯(10 mL)溶液中, 搅拌均匀后, 反应液在氮气保护下 100℃反应过夜。反应结束后, 使反应液冷却至室温, 用饱和氯化铵溶液中淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠进行干燥。过滤有机相并减压浓缩, 残余物通过柱层析纯化后得到黄色固体化合物 **B-49-1** (80 mg, 产率: 55%)。LCMS (ESI): m/z = 352.1 [M+H]⁺。

步骤二:

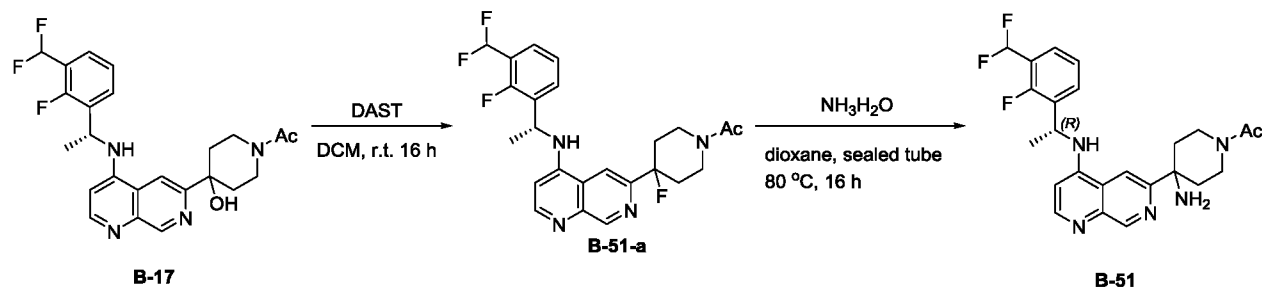
将 Cs_2CO_3 (222 mg, 0.68 mmol) 加入化合物 **B-49-1** (80 mg, 0.23 mmol), **B-49-SM-2** (145 mg, 1.1 mmol), NHC-Pd (15 mg, 0.023 mmol) 和 BINAP (14 mg, 0.023 mmol) 的二氧六环溶液中, 110°C 氮气保护下反应过夜。反应完全后, 冷却至室温, 用饱和氯化铵溶液淬灭, 乙酸乙酯干燥, 过滤并减压浓缩, 残余物通过柱层析得到粗品, 粗品再通过反相制备得到 **B-49** (33.7 mg, 产率: 34 %). LCMS (ESI): $m/z = 444.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.87 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.54 - 7.52 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 6.25 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.93 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.80 - 3.65 (m, 8H), 2.18 (s, 3H), 1.72 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

下述化合物的合成同 **B-49**。

编号	结构	性状	LCMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$	^1H NMR
B-50		白色固体	458.0	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.87 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.27 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.07 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.13 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.80-3.66 (m, 8H), 2.61 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.69 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

实施例 45 化合物 B-51 的合成

合成路线:



步骤一:

将化合物 **B-17** (55 mg, 0.12 mmol) 和 DAST (38.7 mg, 0.24 mmol) 溶于 4 mL 二氯甲烷中。在氮气保护下, 在室温环境中, 搅拌反应过夜。反应完全后, 将反应液泼入氯化铵溶液中猝

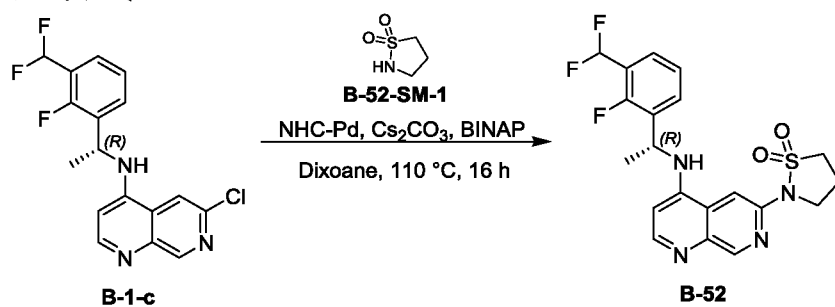
灭,用二氯甲烷萃取,有机相用水和饱和食盐水反洗,再用硫酸钠干燥后,过滤并减压浓缩得到化合物 **B-51-a** (70 mg, 黄色油状物,粗品),产率: 100%。LCMS (ESI): $m/z = 461$ $[M+H]^+$ 。

步骤二:

将化合物 **B-51-a** (70 mg, 0.152 mmol)溶于 2 mL 氨水与 1 mL 二氧六环溶液中,然后在氮气保护下,在 80℃下,在封管中反应 16 小时。反应完全后,将反应液拨入氯化铵溶液中猝灭,用乙酸乙酯萃取,有机相用水和饱和食盐水反洗,再用硫酸钠干燥后,过滤并减压浓缩,残余物通过制备纯化后得到化合物 **B-51** (2.3 mg, 黄色固体),产率: 3.3%。LCMS (ESI): $m/z = 458.1$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.16 (s, 1H), 8.43 - 8.33 (m, 2H), 7.54 (dt, $J = 15.1, 7.1$ Hz, 2H), 7.23 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.18 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.11 (dt, $J = 13.5, 4.7$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 3.54 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.48 - 2.36 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.96 - 1.82 (m, 2H), 1.77 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

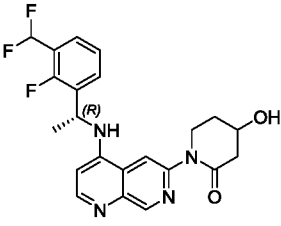
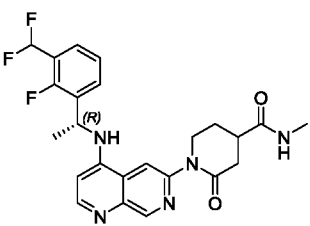
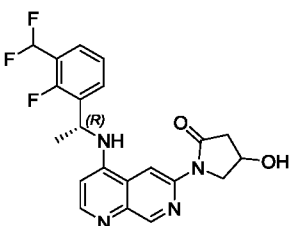
实施例 46 化合物 B-52 的合成

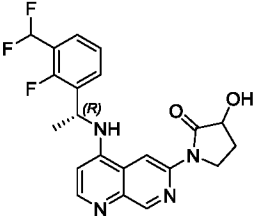
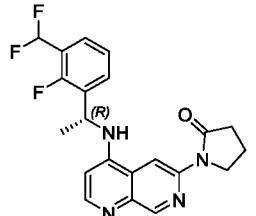
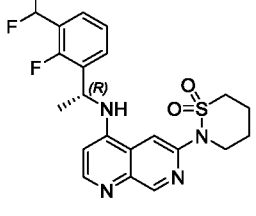
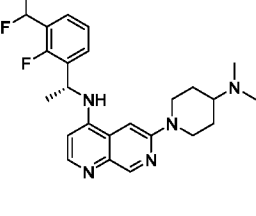
合成路线:



在干燥的烧瓶中依次加入化合物 **B-1-c** (48 mg, 0.14 mmol)、化合物 **B-52-SM-1** (33 mg, 0.27 mmol)、1,4-二氧六环(5 mL)、碳酸铯(134 mg, 0.41 mmol)、BINAP (17 mg, 0.027 mmol)、NHC-Pd (18 mg, 0.027 mmol)。反应氮气保护下 110 °C 搅拌 16 小时。反应完全后冷却减压浓缩,残余物先通过快速柱层析纯化,再通过 prep-HPLC 纯化得到白色固体(20.2 mg, 产率: 34%)。LCMS (ESI): $m/z = 437.0$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.96 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70 - 7.48 (m, 3H), 7.43 - 7.09 (m, 2H), 6.27 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.07 - 3.91 (m, 2H), 3.57 - 3.52 (m, 2H), 2.50 - 2.44 (m, 2H), 1.68 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

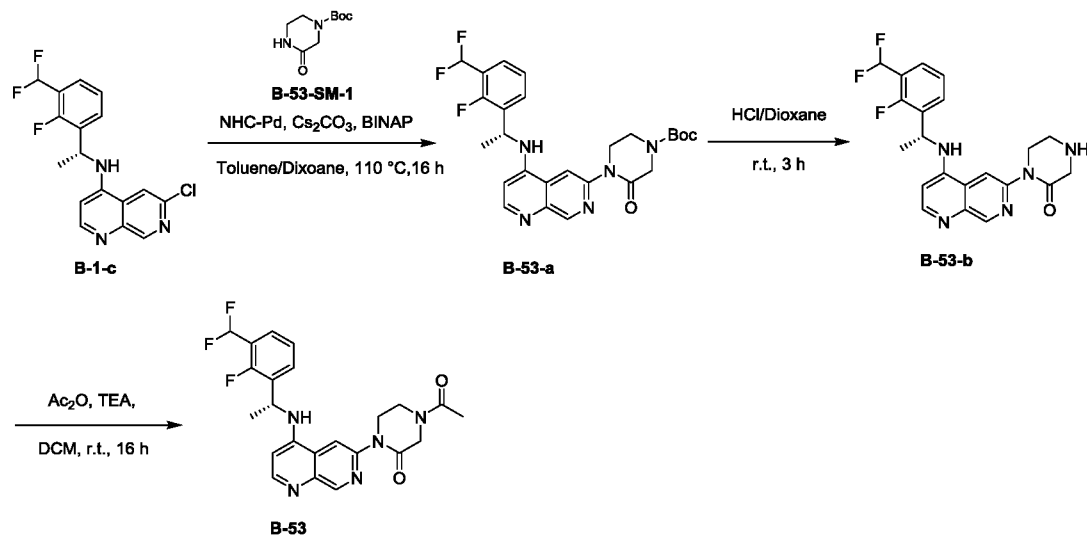
下述化合物的合成同 **B-52**。

编号	结构	性状	LCMS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
B-54		白色 固体	431.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 9.07 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.20 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.16 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.33 - 4.31 (m, 1H), 4.14 - 4.08 (m, 1H), 3.93 - 3.87 (m, 1H), 2.91-2.86 (m, 1H), 2.61 - 2.57 (m, 1H), 2.26 - 2.22 (m, 1H), 2.08 - 2.03 (m, 1H), 1.72 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
B-55		白色 固体	472.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 9.07 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.63 - 7.38 (m, 2H), 7.22 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.04 - 3.85 (m, 2H), 3.02 - 2.91 (m, 1H), 2.85 - 2.74 (m, 4H), 2.72 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.23 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.16 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
B-57		白色 固体	417.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ 9.01 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 5.2, 3.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 15.8, 7.2 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.43-7.07 (m, 2H), 6.28 (dd, J = 7.4, 5.4 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 12.1, 3.3 Hz, 1H), 5.13-5.06 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.23 (ddd, J = 33.4, 11.4, 4.9 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 49.7, 11.3 Hz, 1H), 2.96 (ddd, J = 17.1, 5.9, 2.6 Hz, 1H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 1.67 (dd, J = 6.8, 2.6 Hz, 3H).

B-58		白色固体	417.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 9.03 (s, 1H), 8.82 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.54 (dt, J = 25.1, 6.9 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.18 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 9.5, 8.2 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 10.7, 9.1 Hz, 1H), 4.04-3.95 (m, 1H), 2.61 (dt, J = 10.6, 6.5 Hz, 1H), 2.10 - 1.97 (m, 1H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
B-59		白色固体	401.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.01 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 6.28 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.10 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.17 (dt, J = 10.5, 7.3 Hz, 1H), 4.06 (dt, J = 10.6, 6.6 Hz, 1H), 2.63 (td, J = 7.7, 7.3, 2.3 Hz, 2H), 2.13 (q, J = 7.2, 6.8 Hz, 2H), 1.67 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
B-60		白色固体	451.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.04 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.83 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.29-7.12 (m, 2H), 6.33 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.14-5.07 (m, 1H), 3.97 - 3.86 (m, 2H), 3.41 - 3.33 (m, 2H), 2.29 - 2.20 (m, 2H), 2.00 - 1.87 (m, 2H), 1.66 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
B-61		黄色固体	444.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.87 (s, 1H), 8.13 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 3H), 7.24 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.18 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 3.48 - 3.39 (m, 1H), 3.02 (t, J = 12.9 Hz, 2H), 2.87 (s, 6H), 2.21 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.86 - 1.73 (m, 5H).

实施例 47 化合物 B-53 的合成

合成路线:



步骤一:

在干燥的烧瓶中依次加入化合物 **B-1-c** (100 mg, 0.28 mmol)、**B-53-SM-1** (114 mg, 0.57 mmol)、甲苯/1,4-二氧六环(10 mL, v/v=1:1)、碳酸铯(278 mg, 0.85 mmol)、BINAP (35 mg, 0.057 mmol)、NHC-Pd (38 mg, 0.057 mmol)。反应氮气保护下 110 °C 搅拌过夜(16 小时)。反应完全后冷却减压浓缩, 残余物通过快速柱层析纯化得到棕色固体 **B-53-a** (100 mg, 产率: 68%)。LCMS (ESI): $m/z = 516.2$ [M+H]⁺。

步骤二:

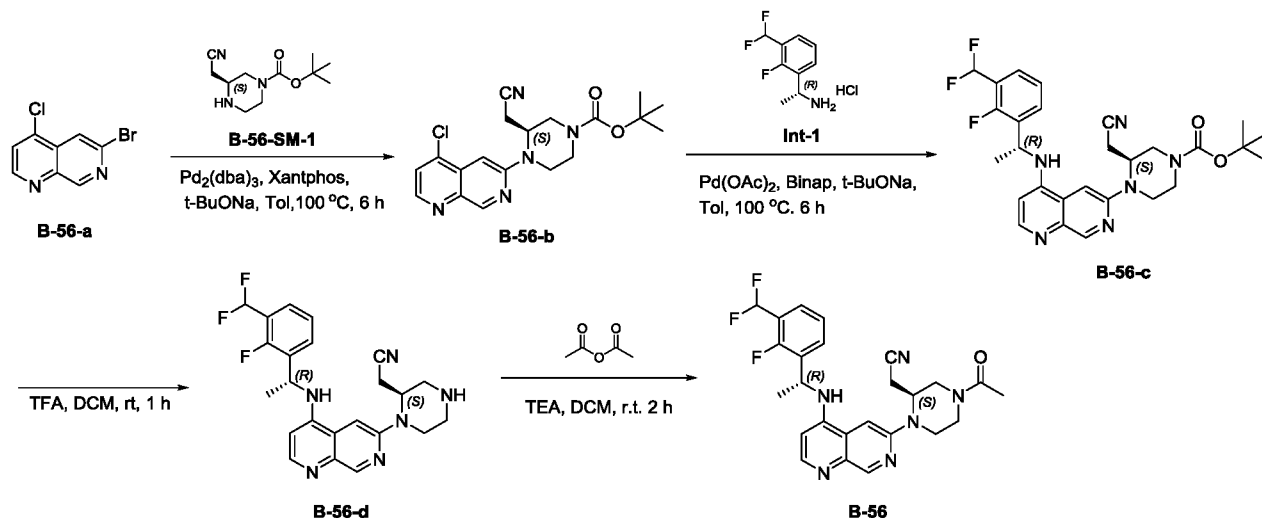
在干燥的烧瓶中依次加入化合物 **B-53-a** (100 mg, 0.19 mmol)、HCl/1,4-二氧六环(4 mL)。反应室温下搅拌 3 小时。反应完全后减压浓缩, 残余物用饱和碳酸氢钠溶液调至碱性, 乙酸乙酯萃取, 有机相用硫酸钠干燥后过滤、旋干得到棕色固体 **B-53-b** (60 mg, 产率: 74%)。LCMS (ESI): $m/z = 416.2$ [M+H]⁺。

步骤三:

在干燥的烧瓶中依次加入化合物 **B-53-b** (60 mg, 0.14 mmol)、二氯甲烷(4 mL)、三乙胺 (44 mg, 0.43 mmol)、乙酸酐(15 mg, 0.15 mmol)。反应室温下搅拌过夜。反应完全后加水稀释, 二氯甲烷萃取, 有机相旋干, 残余物通过 prep-HPLC 纯化得到白色固体 **B-53** (20.6 mg, 产率: 31%)。LCMS (ESI): $m/z = 458.1$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.07 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.09 (m, 2H), 6.33 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.11 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.47 - 4.24 (m, 2H), 4.16 - 3.73 (m, 4H), 2.11 (d, *J* = 7.7 Hz, 3H), 1.65 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)。

实施例 48 化合物 B-56 的合成

合成路线:



步骤一:

将化合物 **B-56-a** (227 mg, 0.93 mmol), **B-56-SM-1** (250 mg, 1.1 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (85 mg, 0.09 mmol), Xantphos (107 mg, 0.18 mmol), 叔丁醇钠 (267 mg, 2.8 mmol) 溶解到盛有甲苯 (10 mL) 的茄形烧瓶中, 在 100 摄氏度氮气保护下反应 6 h。反应完全后冷却, 反应液用乙酸乙酯萃取, 有机相干燥浓缩, 残余物通过硅胶柱纯化后得到黄色固体化合物 **B-56-b** (60 mg, 产率: 16.8%)。LCMS (ESI): $m/z = 388.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤二:

将化合物 **B-56-b** (60 mg, 0.16 mmol), **Int-1** (39 mg, 0.17 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3.5 mg, 0.02 mmol), BINAP (19 mg, 0.04 mmol), 叔丁醇钠 (30 mg, 0.4 mmol) 溶解到盛有甲苯 (10 mL) 的茄形烧瓶中, 在 100 摄氏度下反应 6 h。反应完全后冷却, 反应液用乙酸乙酯萃取, 有机相干燥浓缩, 残余物通过硅胶柱纯化后得到黄色固体化合物 **B-56-c** (50 mg, 产率: 60%)。LCMS (ESI): $m/z = 541.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤三:

将化合物 **B-56-c** (50 mg, 0.09 mmol) 溶解到盛有二氯甲烷 (3 mL) 的茄形烧瓶中, 向其中加入三氟乙酸 (0.5 mL) 在室温下反应 1 h。反应完全后, 反应液用碳酸氢钠水溶液调节 $\text{pH} \approx 8$ 后用乙酸乙酯萃取, 有机相减压浓缩后得到黄色油状化合物 **B-56-d** (30 mg, 产率: 75%)。LCMS (ESI): $m/z = 441.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

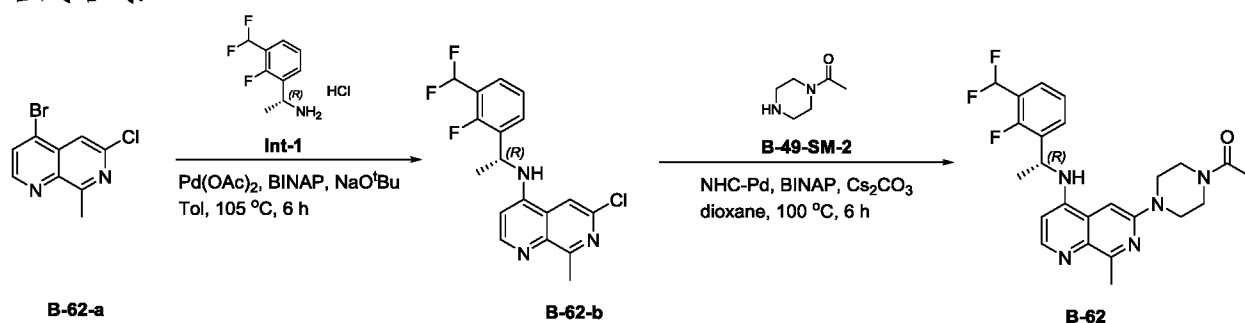
步骤四:

将化合物 **B-56-d** (30 mg, 0.07 mmol), 乙酸酐 (7 mg, 0.07 mmol), 三乙胺 (21 mg, 0.21 mmol) 溶解到盛有 DCM (2 mL) 的茄形烧瓶中, 在室温下搅拌 2 h。反应完全后, 反应液用乙

酸乙酯萃取浓缩，残余物通过 prep-HPLC 纯化后得到白色固体化合物 **B-56** (4.8 mg, 产率: 15%)。LCMS (ESI): $m/z = 483.2$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.91 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 5.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.52 (q, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.24 (d, $J = 27.4$ Hz, 1H), 5.15 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.73 - 4.51 (m, 1H), 4.26 - 4.04 (m, 2H), 3.54 - 3.41 (m, 1H), 3.24 (dd, $J = 13.7, 3.8$ Hz, 1H), 3.14 - 3.06 (m, 1H), 2.97 - 2.72 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.75 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

实施例 49 化合物 B-62 的合成

合成路线:



步骤一:

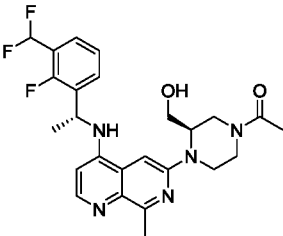
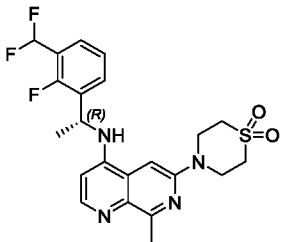
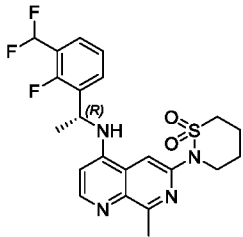
在氮气保护下，向溶有化合物 **B-62-a** (45 mg, 0.18 mmol) 和化合物 **Int-1** (40 mg, 0.18 mmol) 的甲苯 (10 mL) 溶液中，加入 $Pd(OAc)_2$ (4 mg, 0.018 mmol)，BINAP (12 mg, 0.018 mmol) 和叔丁醇钠 (52 mg, 0.54 mmol)，混合均匀后，反应液在氮气保护下逐渐升温至 105 摄氏度反应 6 小时。反应完全后，将反应液倒入饱和食盐水中，并用乙酸乙酯萃取三次，收集并干燥有机相，减压浓缩，残余物通过玻璃硅胶柱纯化得到黄色油状化合物 **B-62-b** (40 mg, 产率: 63%)。

步骤二:

在氮气保护下，向溶有化合物 **B-62-b** (35 mg, 0.1 mmol) 和乙酰基哌嗪 (15 mg, 0.12 mmol) 的二氧六环 (10 mL) 溶液中，加入 NHC-Pd (7 mg, 0.01 mmol)，BINAP (7 mg, 0.01 mmol) 和碳酸铯 (120 mg, 0.4 mmol)，混合均匀后，反应液在氮气保护下逐渐升温至 100 摄氏度反应 6 小时。反应完全后冷却，将反应液倒入饱和食盐水中，并用乙酸乙酯萃取三次，收集并干燥有机相，减压浓缩，残余物，利用反相制备纯化后得到化合物 **B-62** (4.4 mg, 黄色固体)，产率: 10%。LCMS (ESI): $m/z = 458.2$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.12 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.53 (q, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.42 - 7.07 (m, 4H), 6.13 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.06 (t, $J = 6.8$ Hz,

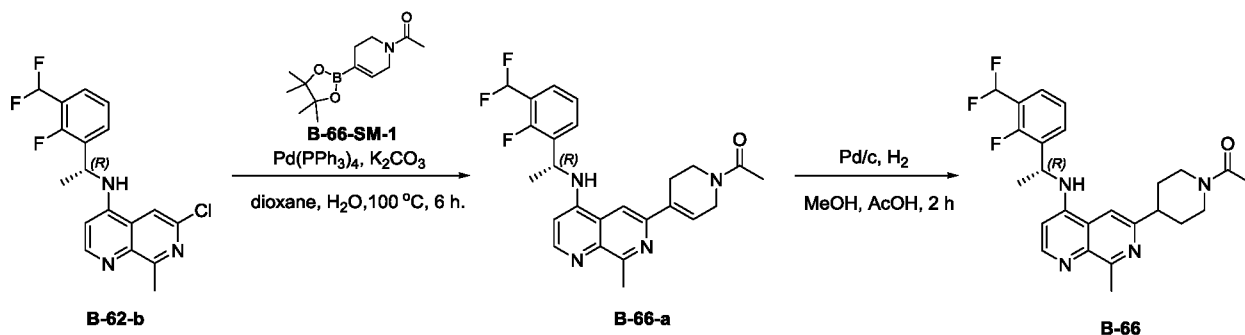
1H), 3.68 - 3.59 (m, 6H), 3.57 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.67 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

下述化合物的合成同 **B-62**。

编号	结构	性状	LCMS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
B-63		黄色 固体	488.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.08 (dd, $J = 5.3, 2.8$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 13.3, 6.3$ Hz, 2H), 7.13 (ddd, $J = 101.1, 55.5, 31.3$ Hz, 3H), 6.20 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.12 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 4.75-4.58 (m, 1H), 4.28 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 4.02 (dd, $J = 27.0, 12.7$ Hz, 1H), 3.68 - 3.47 (m, 3H), 3.29 - 2.99 (m, 2H), 2.81 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H), 2.21 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.73 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).
B-64		黄色 固体	466.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.26 (s, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.22 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 55.2$ Hz, 1H), 5.77 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.31 - 4.28 (m, 4H), 3.18-3.15 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 1.69 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).
B-65		白色 固体	465.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.92 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.64 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.40 - 7.08 (m, 2H), 5.79 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.92 (dt, $J = 8.2, 4.1$ Hz, 2H), 3.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.24 (q, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.01 - 1.90 (m, 3H), 1.62 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

实施例 50 化合物 B-66 的合成

合成路线:



步骤一:

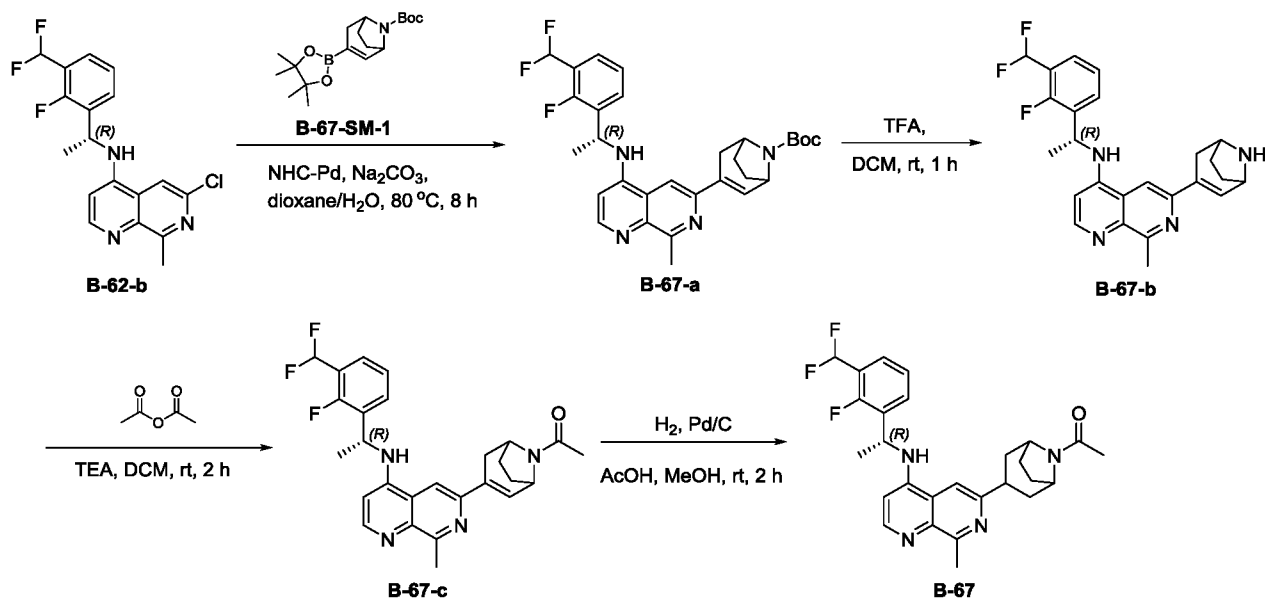
将化合物 **B-62-b** (70 mg, 0.19 mmol) 和 **B-66-SM-1** (96 mg, 0.38 mmol) 溶于 5 mL 1,4-二氧六环和 1 mL 水中, 再向溶液中加入 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (44 mg, 0.04 mmol) 和碳酸钾 (79 mg, 0.57 mmol), 然后在氮气保护下, 在 100 °C 下搅拌并反应 6 小时。反应完全后, 冷却减压浓缩, 加入水并将反应液用乙酸乙酯萃取, 有机相收集后用无水硫酸钠进行干燥浓缩, 通过柱层析纯化并浓缩后得到化合物 **B-66-a** (85 mg, 黄色油状物), 产率: 71%。

步骤二:

将化合物 **B-66-a** (50 mg, 0.11 mmol) 溶于 10 mL 甲醇中, 向反应体系中加入少量乙酸 (1-2 滴) 再加入钯炭 (25 mg), 然后在氢气环境下, 在室温下搅拌并反应 2h。反应完全后, 将反应液过滤并浓缩, 有机相通过制备纯化后得到化合物 **B-66** (14.4 mg, 白色固体), 产率: 29%。LCMS (ESI): $m/z = 457.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 8.34 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.63 - 7.47 (m, 3H), 7.43 - 7.08 (m, 2H), 6.28 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.07 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.21 (t, $J = 12.9$ Hz, 1H), 3.01 (dtd, $J = 11.9, 8.3, 4.2$ Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.73 - 2.60 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.03 - 1.87 (m, 2H), 1.75 (dddd, $J = 20.8, 12.4, 8.6, 4.0$ Hz, 2H), 1.66 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

实施例 51 化合物 B-67 的合成

合成路线:



步骤一:

在氮气保护下，向溶有化合物 **B-62-b** (200 mg, 0.55 mmol) 和化合物 **B-67-SM-1** (220 mg, 0.66 mmol) 的二氧六环/水 (10 mL/2 mL) 溶液中，加入 NHC-Pd (75 mg, 0.11 mmol) 和碳酸钠 (116 mg, 1.10 mmol)，混合均匀后，反应液在氮气保护下逐渐升温至 $80\text{ }^\circ\text{C}$ 反应 8 小时。反应完全后，将反应液倒入饱和食盐水中，并用乙酸乙酯萃取三次，收集并干燥有机相，减压浓缩，残余物通过玻璃硅胶柱纯化得到黄色油状化合物 **B-67-a** (300 mg, 产率: 99%)。

步骤二:

在氮气保护下，向溶有化合物 **B-67-a** (300 mg, 0.55 mmol) 的 DCM (20 mL) 溶液中，加入 TFA (25 mL) 混合均匀后，室温下反应 1 小时。反应完全后，将反应液倒入饱和食盐水中，并用乙酸乙酯萃取三次，收集并干燥有机相，减压浓缩，残余物，利用玻璃硅胶柱纯化得到黄色油状化合物 **B-67-b** (173 mg, 黄色液体)，产率: 72%。

步骤三:

向化合物 **B-67-b** (173 mg, 0.36 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中加入三乙胺 (69 mg)，乙酸酐 (35 mg, 0.34 mmol)，反应在室温的条件下进行 2 小时。反应完全后，用二氯甲烷萃取三次收集并干燥有机相，减压浓缩，残余物，利用玻璃硅胶柱纯化得到黄色油状化合物 **B-67-c** (173 mg, 黄色油状)，产率: 93%。

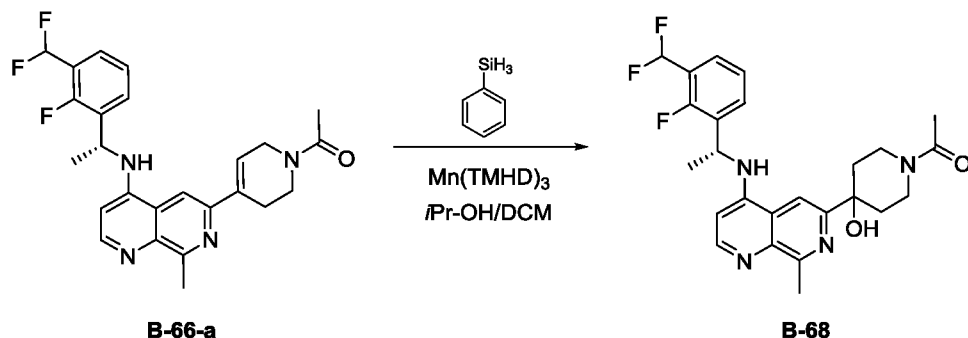
步骤四:

向化合物 **B-67-c** (50 mg, 0.10 mmol) 的甲醇 (10 mL) 溶液中加入 Pd/C (25 mg)，乙酸 (20 mg) 反应在室温的条件下置于氢气中进行 2 小时。反应完全后，将反应液倒入饱和食盐水中，并用乙酸乙酯萃取三次，收集并干燥有机相，减压浓缩，残余物通过玻璃硅胶柱纯化得到白色固体 **B-67** (18.9 mg, 产率: 37.8%)。LCMS (ESI): $m/z = 483.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6): δ 8.32 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.42-7.02 (m, 2H), 6.26 (dd, J = 5.6, 1.8 Hz, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.44-4.20 (m, 1H), 3.46-3.35 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.11-2.00 (m, 5H), 1.96- 1.75 (m, 6H), 1.65 (m, 3H).

实施例 52 化合物 B-68 的合成

合成路线:



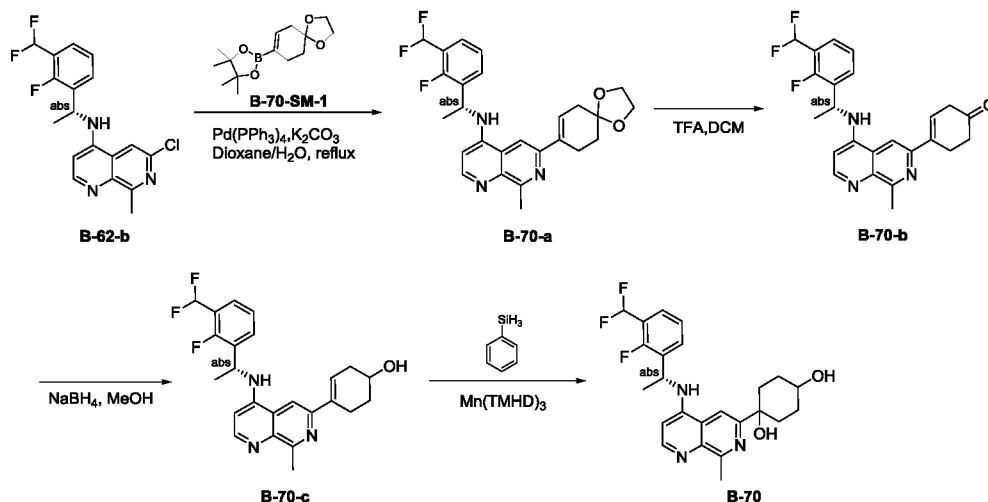
依次加入化合物 **B-66-a** (40 mg, 0.09 mmol), $\text{Mn}(\text{TMHD})_3$ (11 mg, 0.02 mmol)到 $i\text{Pr-OH/DCM}$ (5 mL/0.5 mL)中, 常温搅拌 0.5 小时, 随后苯硅烷(24 mg, 0.2 mmol)加到反应中, 30 摄氏度搅拌 3 小时, 反应完全后, 乙酸乙酯萃取 3 遍, 饱和氯化铵水溶液洗 3 遍, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 通过 Prep-HPLC 纯化得到化合物 **B-68** (14.2 mg, 产率: 35%)。LCMS (ESI): m/z = 473.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.34 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.59 - 7.44 (m, 2H), 7.22 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.15 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.75 - 3.61 (m, 1H), 3.21 (dd, J = 12.9, 10.3 Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.43 - 2.23 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.90 - 1.70 (m, 5H).

下述化合物的合成同 **B-68**。

编号	结构	性状	LCMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$	^1H NMR
B-69		白色固体	499.2	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.48 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.40 - 7.00 (m, 2H), 6.39-6.21 (m, 1H), 5.1 - 5.02 (m, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.01 (m, 5H), 1.65 (m, 4H), 1.43 (m, 3H).

实施例 53 化合物 B-70 的合成

合成路线:



步骤一:

在二氧六环/水(5:1, 12 mL)中加入化合物 **B-62-b** (200 mg, 0.55 mmol), 化合物 **B-70-SM-1** (290 mg, 1.1 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (126 mg, 0.11 mmol), K_2CO_3 (226 mg, 1.6 mmol), 氮气保护下回流搅拌 12 小时, 反应完全后冷却, 乙酸乙酯萃取 3 遍, 饱和氯化铵水溶液洗 3 遍, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩通过硅胶色谱柱(PE: EA = 3 :1)纯化得到化合物 **B-70-a** (200 mg, 产率: 78%)。LCMS (ESI): $m/z = 470.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤二:

在 DCM (15 mL) 中加入化合物 **B-70-a** (200 mg, 0.43 mmol), 0°C 在滴加 TFA (1.5 mL) 反应完全后, 有机相浓缩通过硅胶色谱柱(DCM: MeOH = 20 :1)纯化得到化合物 **B-70-b** (400 mg, 产率: 98%)。LCMS (ESI): $m/z = 426.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤三:

在干燥的烧瓶加入化合物 **B-70-b** (140 mg, 0.33 mmol) 到 MeOH(10 mL) 中, 低温下滴加硼氢化钠(50 mg, 1.3 mmol), 常温搅拌 2 小时, 反应完全后, 二氯甲烷萃取 3 遍, 饱和氯化铵水溶液洗 3 遍, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩通过硅胶色谱柱(DCM: MeOH = 20 :1)纯化得到化合物 **B-70-c** (50 mg, 产率: 36%)。LCMS (ESI): $m/z = 428.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

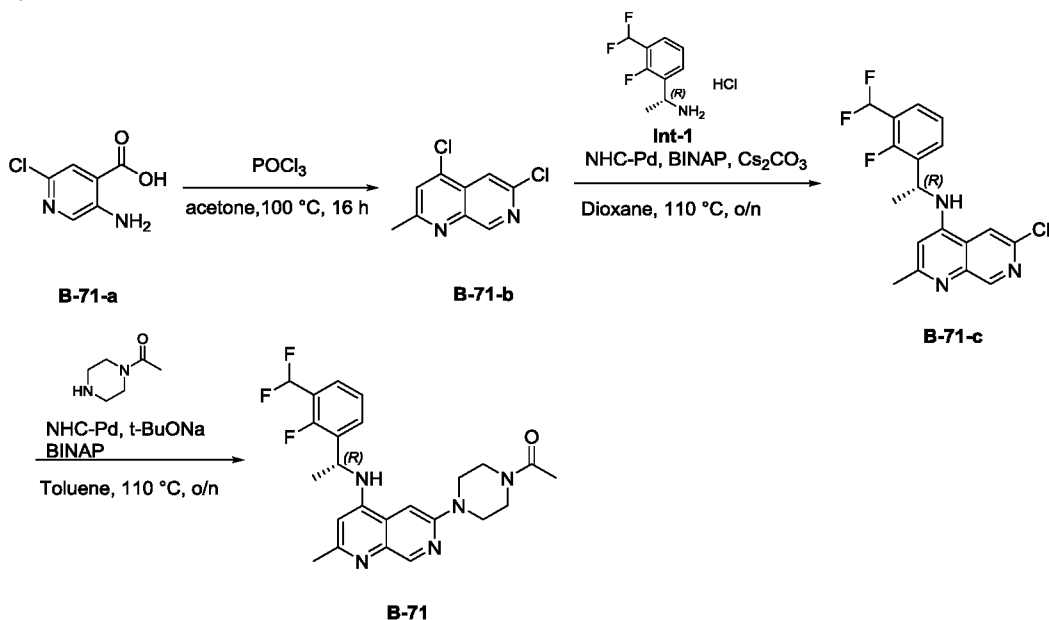
步骤四:

依次加入化合物 **B-70-c** (40 mg, 0.09 mmol), $\text{Mn}(\text{TMHD})_3$ (11 mg, 0.02 mmol) 到 *i*PrOH/DCM (5 mL/0.5 mL) 中, 常温搅拌 0.5 小时, 随后苯硅烷(24 mg, 0.2 mmol) 加到反应中, 30°C 搅拌 3 小时, 反应完全后, 乙酸乙酯萃取 3 遍, 饱和氯化铵水溶液洗 3 遍, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 通过 Prep-HPLC 纯化得到化合物 **B-70** (12.5 mg, 产率:

30 %). LCMS (ESI): $m/z = 446.1$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.33 (dd, $J = 5.5, 1.8$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.22 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.20 - 5.04 (m, 1H), 3.83 (dd, $J = 69.2, 62.1$ Hz, 1H), 2.91 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.56 (t, $J = 11.1$ Hz, 1H), 2.38 - 2.01 (m, 2H), 1.96 - 1.59 (m, 8H).

实施例 54 化合物 B-71 的合成

合成路线:



步骤一:

在干燥的烧瓶中依次加入化合物 **B-71-a** (500 mg, 2.9 mmol)、三氯氧磷(10 mL)、丙酮(840 mg, 14.5 mmol), 反应 $100\text{ }^\circ\text{C}$ 下搅拌过夜。反应完全后冷却减压浓缩, 用 2 mol/L 氢氧化钠溶液淬灭并调节 pH 至 10 - 14, 乙酸乙酯萃取(20 mL*3), 有机相用硫酸钠干燥过滤、减压浓缩得到棕色固体 **B-71-b** (480 mg, 产率: 78%)。LCMS (ESI): $m/z = 213.0$ $[M+H]^+$

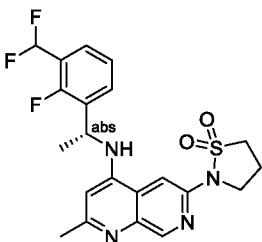
步骤二:

在干燥的烧瓶中依次加入化合物 **B-71-b** (100 mg, 0.47 mmol)、(R)-1-(3-(二氟甲基)-2-氟苯基)乙-1-胺盐酸盐(106 mg, 0.47 mmol)、二氧六环(8 mL)、碳酸铯(459 mg, 1.41 mmol)、BINAP (29 mg, 0.047 mmol)、NHC-Pd (32 mg, 0.047 mmol)。反应 $110\text{ }^\circ\text{C}$ 氮气保护下搅拌过夜。反应完全后冷却减压浓缩残余物通过快速柱层析纯化得到黄色固体 **B-71-c** (50 mg, 产率: 29%)。LCMS (ESI): $m/z = 366.2$ $[M+H]^+$.

步骤三:

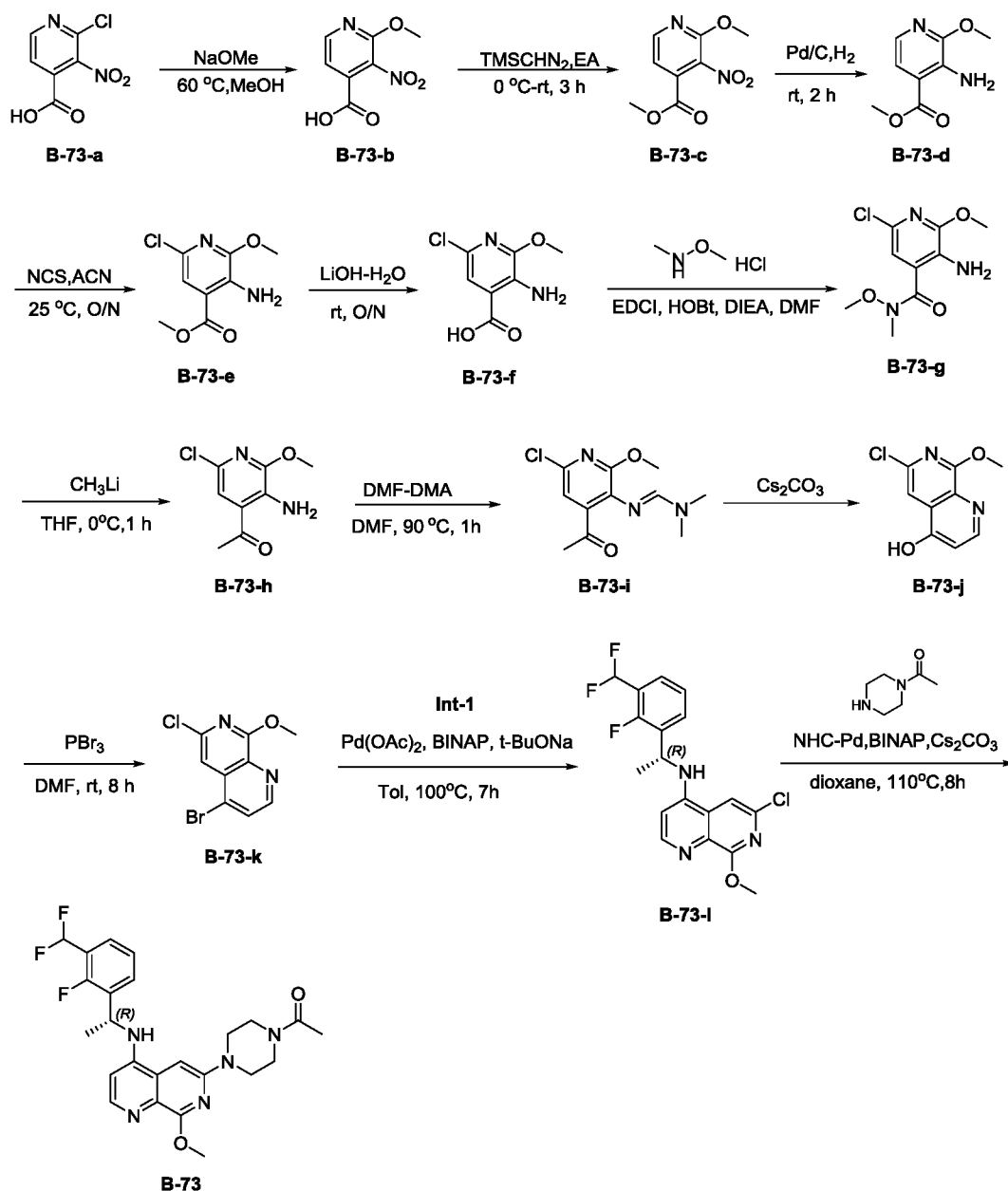
封管中依次加入化合物 **B-71-c** (25 mg, 0.068 mmol)、1-(哌嗪-1-基)乙烷-1-酮(18 mg, 0.14 mmol)、甲苯(2 mL)、叔丁醇钠(20 mg, 0.20 mmol)、BINAP (4 mg, 0.007mmol)、NHC-Pd (4 mg, 0.007 mmol)。反应 110°C 氮气保护下搅拌过夜。反应完全后冷却减压浓缩残余物先通过快速柱层析纯化, 再通过 prep-HPLC 进一步纯化得到黄色固体 **B-71** (24.5 mg, 产率: 79%)。LCMS (ESI): $m/z = 458.1$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (s, 1H), 7.55 (dt, $J = 13.0, 6.9$ Hz, 2H), 7.43 - 7.12 (m, 4H), 6.11 (s, 1H), 5.19 - 4.95 (m, 1H), 3.64 - 3.55 (m, 8H), 2.29 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.66 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)。

下述化合物的合成同 **B-71**。

编号	结构	性状	LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$	1H NMR
B-72		白色固体	451.0	1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.87 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.61 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.55 - 7.52 (m, 2H), 7.40-7.12 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.04 - 3.91 (m, 2H), 3.57 - 3.49 (m, 2H), 2.50 - 2.43 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.67 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

实施例 55 化合物 B-73 的合成

合成路线:

步骤一:

将化合物 **B-73-a** (5 g, 24.8 mmol), 甲醇钠(13.3 g, 248 mmol)溶解到盛有甲醇(100 mL)的茄形烧瓶中, 在 60 摄氏度下搅拌过夜。反应完全后, 反应液用乙酸乙酯萃取, 有机相减压浓缩后得到黄色固体化合物 **B-73-b** (4.4 g, 产率: 89%)。LCMS (ESI): $m/z = 199.0 [M+H]^+$ 。

步骤二:

将化合物 **B-73-b** (4.4 mg, 22 mmol)溶解到盛有乙酸乙酯(50 mL)的三口烧瓶中, 冷却至零摄氏度, 在零度下低滴加 TMSCHN₂ (22 mL), 在室温下反应 3 h。反应完全后, 反应液用氯化铵水溶液猝灭后萃取, 有机相减压浓缩, 残余物通过硅胶柱纯化后得到黄色固体化合物 **B-73-c** (3 g, 产率: 64%)。LCMS (ESI): $m/z = 213.0 [M+H]^+$ 。

步骤三:

将化合物 **B-73-c** (3.0 g, 14 mmol)溶解到盛有甲醇(50 mL)的茄形烧瓶中, 向其中加入 Pd/C (3.0 g), 置换氢气后在室温下反应 2 h。反应完全后, 反应液过滤, 有机相减压浓缩后得到白色固体化合物 **B-73-d** (2.5 g, 产率: 83%)。LCMS (ESI): $m/z = 183.1$ $[M+H]^+$ 。

步骤四:

将化合物 **B-73-d** (2.5 g, 13.7 mmol), NCS(1.84 g, 13.7 mmol)溶解到盛有 ACN(50 mL)的茄形烧瓶中, 在 25 摄氏度下搅拌过夜。反应完全后, 反应液用乙酸乙酯萃取, 有机相减压浓缩后得到黄色固体化合物 **B-73-e** (2.9 g, 产率: 97%)。LCMS (ESI): $m/z = 217.0$ $[M+H]^+$ 。

步骤五:

将化合物 **B-73-e** (2.9 g, 13.4 mmol), LiOH·H₂O(1.74 g, 40.2 mmol)溶解到盛有 MeOH/H₂O/THF(10mL/10 mL/30 mL)的茄形烧瓶中, 在室温下搅拌过夜。反应完全后, 反应液用 1mmol 稀盐酸调节 pH=2, 有固体析出, 将固体过滤出来干燥得到黄色固体化合物 **B-73-f** (2.2 g, 产率: 91%)。LCMS (ESI): $m/z = 203.0$ $[M+H]^+$ 。

步骤六:

将化合物 **B-73-f** (2.2 g, 10.8 mmol), 二甲基羟胺盐酸盐(1.6 g, 16.3 mmol), EDCI (3.14 mg, 16.3 mmol), HOBT (2.2 g, 16.3 mmol), DIEA (4.2 g, 32.6 mmol)溶解到盛有 DMF (40 mL)的茄形烧瓶中, 在 25 摄氏度下搅拌过夜。反应完全后, 反应液用乙酸乙酯萃取浓缩, 残余物通过硅胶柱纯化后得到黄色固体化合物 **B-73-g** (1.2 g, 产率: 46%)。LCMS (ESI): $m/z = 246.1$ $[M+H]^+$ 。

步骤七:

将化合物 **B-73-g** (1.2 g, 4.9 mmol)溶解到盛有 THF (20 mL)的三口烧瓶中, 在 0 摄氏度下加入 CH₃Li (15.3 mL), 在 0 摄氏度下搅拌 1 h。反应完全后, 反应液用氯化铵猝灭后用乙酸乙酯萃取, 有机相减压浓缩, 残余物通过硅胶柱纯化后得到黄色油状化合物 **B-73-h** (840 mg, 产率: 86 %)。LCMS (ESI): $m/z = 201.0$ $[M+H]^+$ 。

步骤八:

将化合物 **B-73-h** (840 mg, 4 mmol), DMF-DMA(480 mg, 4 mmol)溶解到盛有 DMF (20 mL)的茄形烧瓶中, 在 90 摄氏度下搅拌 1 h, 反应完全后, 反应液粗品 **B-73-i** 直接用于下一步。LCMS (ESI): $m/z = 256.1$ $[M+H]^+$ 。

步骤九:

向上一部的反应液粗品 **B-73-i** 中加入碳酸铯(4 g, 12 mmol), 在 100 摄氏度下搅拌过夜。反应完全后, 反应液用乙酸乙酯萃取, 有机相减压浓缩, 残余物通过硅胶柱纯化后得到黄色固体化合物 **B-73-j** (320 mg, 产率: 36%)。LCMS (ESI): $m/z = 211.0$ $[M+H]^+$ 。

步骤十:

将化合物 **B-73-j** (320 mg, 1.5 mmol)溶解到盛有 DMF (5 mL)的茄形烧瓶中, 0 摄氏度下向其中加入 PBr_3 (1.03 g, 3.8 mmol), 在室温下搅拌 8 h, 反应完全后, 反应液用乙酸乙酯和水萃取浓缩后得到黄色油状化合物 **B-73-k** (300 mg, 产率: 72%)。LCMS (ESI): $m/z = 272.9$ $[M+H]^+$ 。

步骤十一:

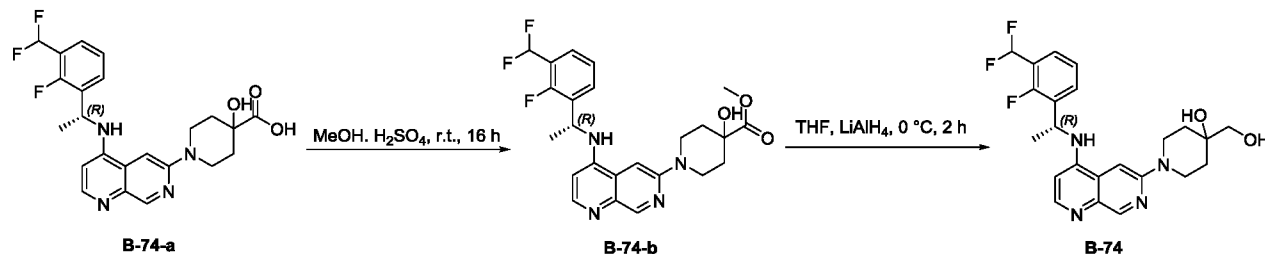
将化合物 **B-73-k** (200 mg, 0.73 mmol), **Int-1** (181 mg, 0.8 mmol), $Pd(OAc)_2$ (16.4 mg, 0.073 mmol), BINAP (90 mg, 0.14 mmol), $t-BuONa$ (21 mg, 2.2 mmol)溶解到盛有甲苯(5 mL)的茄形烧瓶中, 置换氮气后在 100 摄氏度下搅拌 7 h。反应完全后, 反应液用乙酸乙酯萃取浓缩, 残余物通过硅胶柱纯化后得到黄色油状化合物 **B-73-l** (100 mg, 产率: 36%)。LCMS (ESI): $m/z = 382.1$ $[M+H]^+$ 。

步骤十二:

将化合物 **B-73-l** (10 mg, 0.03 mmol), 乙酰基哌嗪 (10 mg, 0.09 mmol), $NHC-Pd$ (1.0 mg, 0.015 mmol), BINAP (1.6 mg, 0.015 mmol), Cs_2CO_3 (26 mg, 0.09 mmol)溶解到盛有二氧六环 (2 mL)的茄形烧瓶中, 置换氮气后在 110 摄氏度下搅拌 8 h。重复五次以上操作, 反应完全后, 反应液用乙酸乙酯萃取浓缩, 残余物通过 prep-HPLC 纯化后得到白色固体化合物 **B-73** (3.3 mg, 产率: 5%)。LCMS (ESI): $m/z = 474.2$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.02 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.53 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.42 - 7.05 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 6.15 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 5.12 - 4.96 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.63 (s, 6H), 3.58 - 3.50 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.66 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

实施例 56 化合物 B-74 的合成

合成路线:



步骤一:

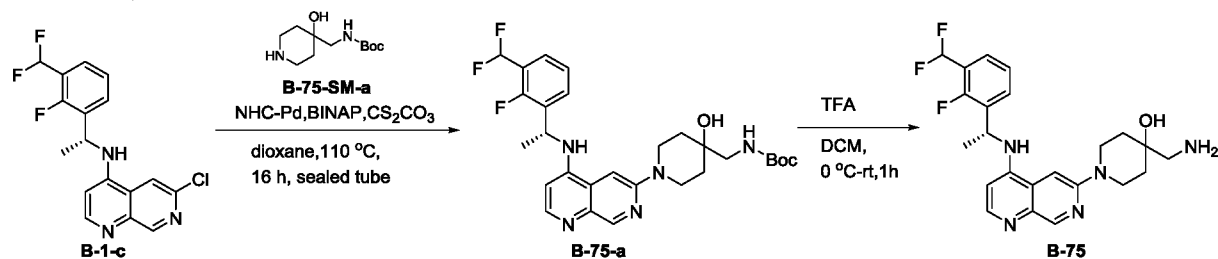
在干燥的烧瓶中依次加入化合物 **B-74-a** (80 mg, 0.17 mmol)、甲醇(10 mL)、浓硫酸(0.1 mL)。反应室温下搅拌过夜。反应完全后减压浓缩, 用碳酸氢钠溶液调至碱性, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤后减压浓缩得到黄色固体 **B-74-b** (55 mg, 产率: 67%)。LCMS (ESI): $m/z = 475.2$ $[M+H]^+$ 。

步骤二:

在干燥的烧瓶中依次加入化合物 **B-74-b** (55 mg, 0.12 mmol)、四氢呋喃(5 mL)、0 °C 下滴加 $LiAlH_4$ (0.46 mL, 1 mol/L in THF)。反应 0 °C 下搅拌 2 小时。反应完全后加 1 mL 水淬灭, 再加入硫酸钠干燥后过滤、减压浓缩, 残余物通过 prep-HPLC 纯化得到黄色固体 **B-74** (4.3 mg, 产率: 8.3%)。LCMS (ESI): $m/z = 447.0$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.82 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.51 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.22 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 54.9$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.13 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 3.44-3.31 (m, 4H), 1.85 - 1.66 (m, 7H)。

实施例 57 化合物 B-75 的合成

合成路线:

步骤一:

于封管中将化合物 **B-1-c** (50 mg, 0.14 mmol)和化合物 **B-75-SM-a** (163.3 mg, 0.71 mmol) 溶入二氧六环 (3 mL)中, 再加入 $NHC-Pd$ (7.5 mg)、 $BINAP$ (8.8 mg, 0.014 mmol)和 CS_2CO_3 (138.9 mg, 0.43 mmol), 置换氮气, 在 110 °C 下反应过夜。反应完全后冷却, 将反应液用饱和氯化铵溶液和 EA 萃取, 有机相用饱和食盐水反洗再用硫酸钠干燥后, 过滤并减压浓缩, 残余物通过柱层析纯化得到化合物 **B-75-a** (45mg, 黄色固体), 产率: 58.0%。LCMS (ESI): $m/z = 546.0$ $[M+H]^+$ 。

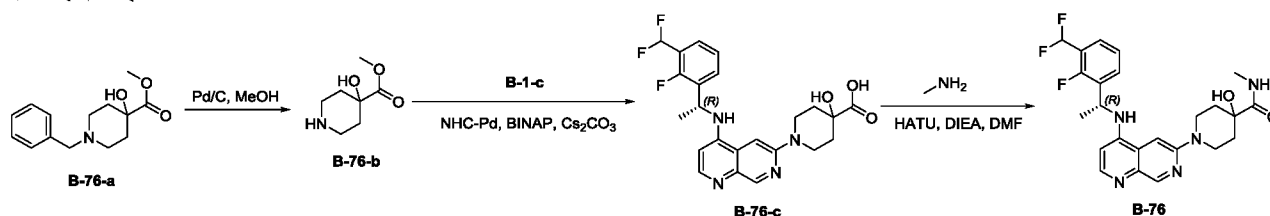
步骤二:

将化合物 **B-75-a** (60 mg, 0.14 mmol)溶入 DCM (8 mL)中, 再于 0 °C 下加入 TFA (2 mL), 在 RT 下反应 1 h。反应完全后, 将反应液减压浓缩, 再用饱和碳酸氢钠溶液和 DCM 萃取,

有机相用水和饱和食盐水反洗，再用硫酸钠干燥后，过滤并减压浓缩，剩余物通过甲酸反相制备纯化得到化合物 **B-75** (22.2 mg, 黄色固体)，产率：45.3%。LCMS (ESI): $m/z = 446.1$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.85 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 13.9$, 7.0 Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.25 (dd, $J = 5.4$, 3.2 Hz, 1H), 5.21 - 5.14 (m, 1H), 4.26 - 4.18 (m, 2H), 3.52 - 3.44 (m, 2H), 2.96 (s, 2H), 1.82 - 1.73 (m, 7H)。

实施例 58 化合物 B-76 的合成

合成路线:



步骤一:

将化合物 **B-76-a** (900 mg, 3.61 mmol)、Pd/C (100 mg)溶于 10 mL 甲醇中。使反应液在氢气环境中室温下反应 10 小时。反应完全后，滤去 Pd/C，然后减压浓缩去除甲醇溶剂后，得到化合物 **B-76-b** (620 mg, 黄色油状物)，产率：100%。LCMS (ESI): $m/z = 160$ $[M+H]^+$ 。

步骤二:

将化合物 **B-76-b** (620 mg, 3.924 mmol)，化合物 **B-1-c** (690 mg, 1.96 mmol)，NHC-Pd (134 mg, 0.196mmol)，BINAP (122 mg, 0.196mmol)与 CS_2CO_3 (1.9 g, 5.89 mmol)溶于 15 mL 二氧六环中，在氮气环境下，在 110℃下在封管中搅拌反应 12 小时。反应完全后冷却，将反应液泼入冰水中淬灭，有大量黄色固体析出，过滤收集滤渣，再将滤渣进行水洗后干燥得到化合物 **B-76-c** (140 mg, 黄色固体)，产率：15%。LCMS (ESI): $m/z = 461$ $[M+H]^+$ 。

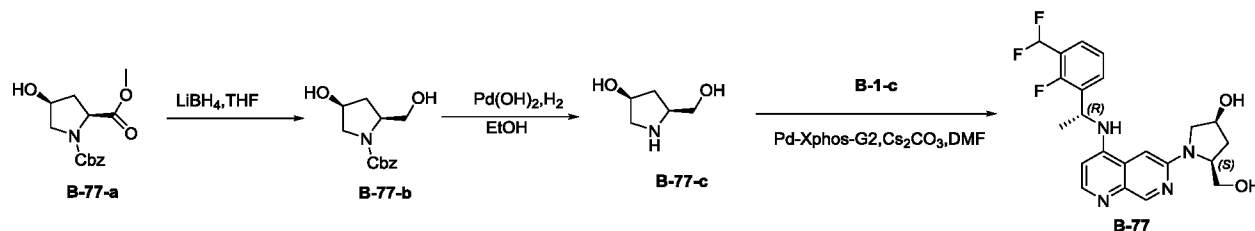
步骤三:

将化合物 **B-76-c** (40 mg, 0.087 mmol)，甲胺 2 M (0.2 mL, 0.174 mmol)，HATU (40 mg, 0.1 mmol)和 DIEA (28 mg, 0.217 mmol)溶于 5 mL DMF 中，然后在室温下反应 2 小时。反应完全后，将反应液泼入氯化铵溶液中淬灭，用乙酸乙酯萃取，有机相用水和饱和食盐水反洗，再用硫酸钠干燥后，过滤并减压浓缩，残余物通过制备纯化后得到化合物 **B-76** (mg, 色固体)，产率：76.5%。LCMS (ESI): $m/z = 474$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 8.81 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.86 (q, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.54 (dt, $J = 14.1$, 7.3 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.40 - 7.10 (m, 3H), 6.09 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.07 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.34 - 4.27 (m,

2H), 3.28 - 3.17 (m, 2H), 2.62 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 2.01 (ddt, $J = 13.1, 8.9, 4.3$ Hz, 2H), 1.67 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.56 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H).

实施例 59 化合物 B-77 的合成

合成路线:



步骤一:

零摄氏度下, 向盛有 **B-77-a** (2.0g, 7.2mmol) 的四氢呋喃(20mL)溶液中加入硼氢化锂(470mg, 21.6mmol), 室温搅拌反应 16 小时。反应完毕, 加水淬灭, 用盐酸(2M, 5mL)稀释, 乙酸乙酯萃取, 萃取液用饱和食盐水洗涤, 减压浓缩, 残余物通过硅胶柱色谱(二氯甲烷: 甲醇 = 1: 0 ~ 20: 1)纯化得到化合物 **B-77-b** (532mg, 白色固体)收率: 29%。LCMS(ESI): $m/z = 251.9$ $[M+H]^+$ 。

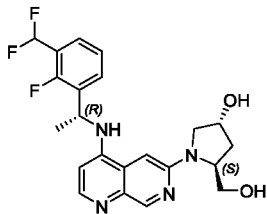
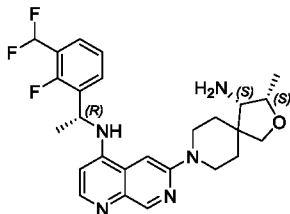
步骤二:

向盛有 **B-77-b** (532mg, 2.1mmol) 的乙醇(5mL)溶液中加入氢氧化钡/碳(29mg, 10%, 0.21mmol), 氢气置换 3 次, 氢气(15psi)氛围下 25℃搅拌反应 12 小时。反应完毕, 催化剂过滤, 滤液减压浓缩得到粗产物 **B-77-c** (282mg, 棕色液体)。LCMS(ESI): $m/z = 118.0$ $[M+H]^+$ 。

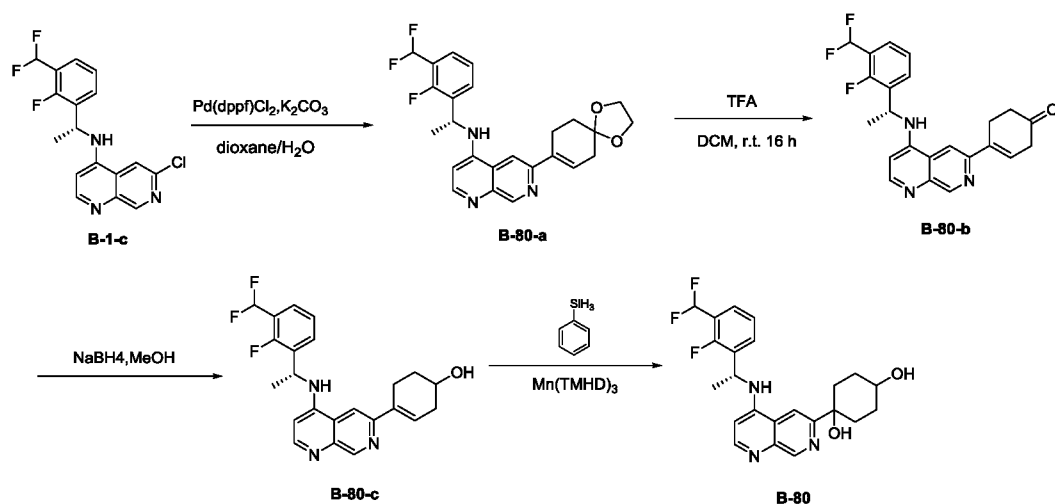
步骤三:

向盛有 **B-77-c** (36mg, 0.31mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺(2mL)溶液中加入 **B-1-c** (100mg, 0.28mmol), 碳酸铯(182mg, 0.56mmol), 氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(22mg, 0.028mmol), 氩气置换 3 次, 100℃搅拌反应 12 小时。反应完毕, 减压浓缩, 用水稀释, 乙酸乙酯萃取, 萃取液用饱和食盐水(20mL)洗涤, 减压浓缩, 残余物通过硅胶柱色谱(二氯甲烷: 甲醇 = 1: 0 ~ 10: 1)纯化得到粗产物, 进一步用反向柱色谱(水: 乙腈 = 1: 0 ~ 1: 1)纯化得到 **B-77** (2.5mg, 黄色固体)收率: 2%。LCMS(ESI): $m/z = 433.3$ $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 8.82 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.17 - 6.95 (m, 2H), 6.17 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 5.16 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.46 - 4.41 (m, 1H), 4.06 (dd, $J = 10.8, 4.4$ Hz, 1H), 3.86 (dd, $J = 10.8, 4.2$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H), 2.49 - 2.43 (m, 1H), 2.10 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 1.76 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

下述化合物的合成同 B-77。

编号	结构	性状	LCMS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
B-78		黄色 固体	433.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) : δ 8.77 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 7.58 – 7.48 (m, 2H), 7.40 – 7.09 (m, 4H), 7.03 (s, 1H), 6.06 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 5.10 – 5.04 (m, 1H), 5.03 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 4.82 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 4.57 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.73 (dd, <i>J</i> = 10.1, 5.9 Hz, 1H), 3.68 – 3.62 (m, 1H), 3.50 – 3.43 (m, 1H), 2.27 – 2.19 (m, 1H), 1.98 – 1.90 (m, 1H), 1.67 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H).
B-79		白色 固体	485.9	¹ H NMR (600 MHz, CD ₃ OD): δ 8.73 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.47 – 7.36 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.12 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.94 (t, <i>J</i> = 54.9 Hz, 1H), 6.08 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 5.03 (q, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 4.20 – 4.13 (m, 1H), 4.05 – 3.95 (m, 2H), 3.80 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 3.67 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 3.29 – 3.22 (m, 1H), 3.18 – 3.11 (m, 1H), 2.94 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 1.89 – 1.73 (m, 1H), 1.69 (s, 1H), 1.64 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.14 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H).

实施例 60 化合物 B-80 (顺反异构体化合物 B-80-P1 和化合物 B-80-P2 的混合物)的合成
合成路线:

步骤一:

将化合物 **B-1-c** (1.5g, 3.4 mmol) 和化合物 **B-80-SM-a** (1.6g, 6.8 mmol) 溶于 20 mL 1,4-二氧六环和 4 mL 水的混合溶剂中, 再加入 Pd(dppf)Cl₂ (750 mg, 1.02 mmol) 和 K₂CO₃ (1.4g, 10.2 mmol), 然后在 N₂ 氛围下加热到 105℃ 反应 12 小时。反应完全后, 将反应液冷却后用氯化铵溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 然后用无水硫酸钠进行干燥, 再将有机相过滤后减压浓缩。残余物通过柱层析纯化后得到棕色油状化合物 **B-80-a** (1.4g, 产率: 91%)。LCMS (ESI): $m/z = 442.1$ [M+H]⁺。

步骤二:

将化合物 **B-80-a** (1.4g, 3.0 mmol) 溶于 20 mL 二氯甲烷中, 加入 TFA (18 mL), 常温下反应 12 小时。反应完全后, 将反应液降温到 0℃ 后用碳酸氢钠溶液调节 pH 到 9 左右, 再用二氯甲烷萃取, 然后用无水硫酸钠进行干燥, 再将有机相过滤后减压浓缩得到棕色油状化合物 **B-80-b** (1.2g, 产率: 93%)。LCMS (ESI): $m/z = 412.1$ [M+H]⁺。

步骤三:

将化合物 **B-80-b** (1.2g, 2.9 mmol) 溶于 20 mL 无水甲醇中, 在冰浴下缓慢加入硼氢化钠 (460 mg, 12.1 mmol), 然后逐步恢复到室温反应 4 小时。反应完全后, 反应液用氯化铵溶液和二氯甲烷萃取, 然后用硫酸钠进行干燥, 再将有机相过滤后减压浓缩。残余物通过柱层析纯化后得到棕色油状化合物 **B-80-c** (900 mg, 产率: 75%)。LCMS (ESI): $m/z = 414.1$ [M+H]⁺。

步骤四:

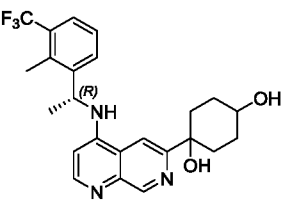
将化合物 **B-80-c** (900 mg, 2.18 mmol) 和化合物 Mn(TMHD)₃ (cas: 14324-99-3, 340 mg, 0.44 mmol) 溶于 20 mL 异丙醇和 4 mL 二氯甲烷的混合溶剂中, 常温下搅拌 5 分钟, 再加入苯硅烷 (746 mg, 5.5 mmol), 然后在 O₂ 氛围下加热到 35℃ 反应 4 小时。反应完全后, 将反应液冷却后用氯化铵溶液淬灭, 再用二氯甲烷萃取, 然后用硫酸钠进行干燥, 再将有机相过滤

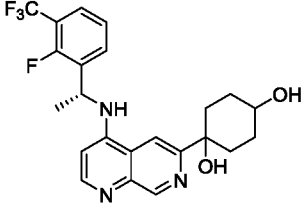
后减压浓缩, 残余物通过 prep-HPLC(NH₄HCO₃ 体系)纯化得到白色固体状的顺反异构体化合物 **B-80-P1** 和化合物 **B-80-P2** (P1: 102.4 mg, P2: 123.5 mg, 产率: 12%)。LCMS (ESI): m/z = 432.1 [M+H]⁺; **B-80-P1**: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.10 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 17.0, 8.7 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 54.9 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 2.24 (s, 2H), 1.87 (t, J = 11.4 Hz, 6H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。 **B-80-P2**: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.13 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.60 – 7.44 (m, 2H), 7.23 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 2.59 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 2.10 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 1.79 – 1.61 (m, 7H)。

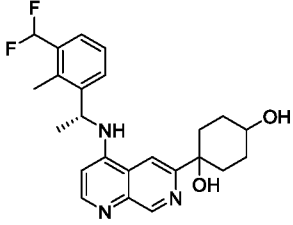
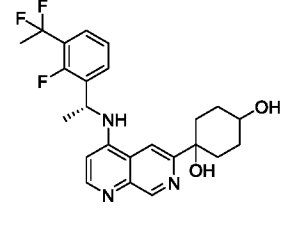
参照化合物 **B-1-c** 的合成, 分别用下列 R-构型手性胺盐酸盐: (R)-1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙烷-1-胺盐酸盐(cas: 2230840-58-9, 购买)、(R)-1-(2-氟-3-(三氟甲基)苯基)乙烷-1-胺盐酸盐(**Int-3**)、(R)-1-(2-甲基-3-(二氟甲基)苯基)乙烷-1-胺盐酸盐(cas: 2230840-57-8, 购买)、(R)-1-(2-氟-3-(二氟乙基)苯基)乙烷-1-胺盐酸盐(**Int-4**)替换原路线中的 **Int-1**, 合成相应的中间体之后, 再参照化合物 **B-80** 的合成, 合成下述化合物 **B-84**、**B-85**、**B-86** 和 **B-87**。

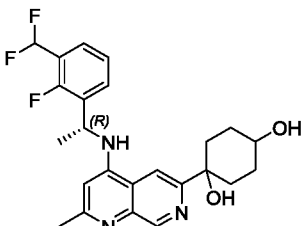
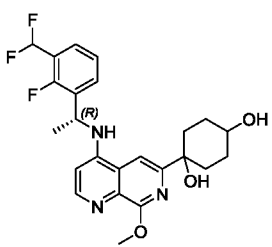
参照 **B-80** 的合成, 用中间体 **B-71-c** 替换 **B-1-c**, 合成下述化合物 **B-88**。

参照 **B-80** 的合成, 用中间体 **B-73-l** 替换 **B-1-c**, 合成下述化合物 **B-178**。

编号	结构	性状	LCMS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
B-84 (顺反异构体 B-84-P1 和 B-84-P2 的混合物)		白色固体	446.1	B-84-P1 : ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.08 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.55-2.45 (m, 2H), 1.97 - 1.90 (m, 2H), 1.63 - 1.44 (m, 7H).

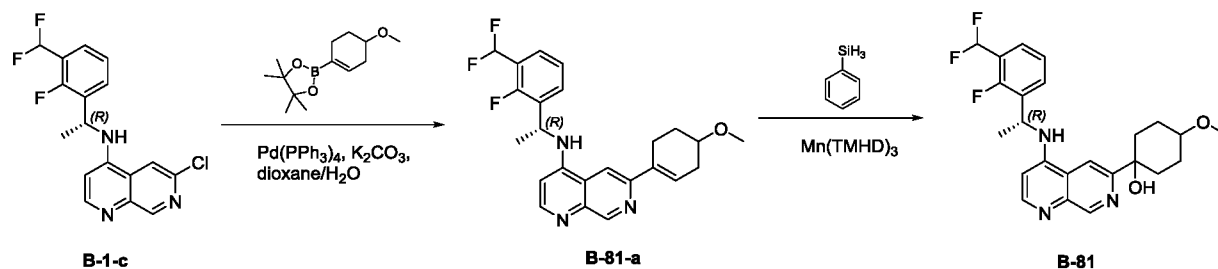
				B-84-P2: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.10 - 5.06 (m, 2H), 4.54 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.55 - 3.52 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 1.79 - 1.67 (m, 6H), 1.63 - 1.61 (m, 3H).
B-85 (顺反异构体 B-85-P1 和 B-85-P2 的混合物)		棕黄色固体	450.1	B-85-P1: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.09 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.15 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.32 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 2.49-2.40 (m, 2H), 1.94 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 1.69 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.55 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 1.47 (d, J = 13.1 Hz, 2H). B-85-P2: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.07 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.19 - 5.12 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.52 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.60 - 3.47 (m, 1H), 2.20 - 2.07 (m, 2H), 1.71 (dd, J = 13.9, 6.0 Hz, 9H).

B-86(顺反异构体 B-86-P1 和 B-86-P2 的混合物)		白色 固体	428.0	B-86-P1: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.11 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J = 55.3$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.10 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 2.58 (d, $J = 11.3$ Hz, 5H), 2.10 (t, $J = 11.0$ Hz, 2H), 1.74-1.66 (m, 7H). B-86-P2: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.08 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J = 55.2$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.09 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.74 (dd, $J = 14.2, 7.4$ Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.24 (dt, $J = 12.0, 5.7$ Hz, 2H), 1.88 (dd, $J = 18.6, 11.3$ Hz, 6H), 1.69 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).
B-87(顺反异构体 B-87-P1 和 B-87-P2 的混合物)		白色 固体	446.0	B-87-P1: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.13 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 2H), 7.18 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.19 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 2.59 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.13 - 1.96 (m, 5H), 1.78-1.66 (m, 7H). B-87-P2: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.10 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.49 (dt, $J = 14.7, 7.5$ Hz, 2H), 7.18 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.20 - 5.15 (m, 1H), 3.74 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.28 - 2.19 (m, 2H), 2.02 (t, $J = 18.6$ Hz, 3H), 1.88 (dd, $J = 18.6, 11.1$ Hz, 6H), 1.75 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

B-88 (顺反异构体 B-88-P1 和 B-88-P2 的混合物)		白色固体	446.2	B-88-P1: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.44-7.06 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.10 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.30 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.92 (t, J = 12.8 Hz, 2H), 1.67 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.55-1.44 (m, 4H). B-88-P2: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.72 - 7.60 (m, 2H), 7.53 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.43-7.09 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.10 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.50 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.52 (dt, J = 9.5, 5.0 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.08 (td, J = 13.8, 8.6 Hz, 2H), 1.83-1.56 (m, 9H).
B-178 (顺反异构体 B-178-P1 和 B-178-P2 的混合物)		白色固体	462.0	B-178-P1: ^1H NMR (400 MHz, CD$_3$OD): δ 8.23 – 8.24 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.49 – 7.55 (m, 2H), 7.21- 7.24 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 – 7.17 (t, J = 54.4 Hz, 1H), 6.39 – 6.40 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.16 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 2.59 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.66 – 1.75 (m, 7H). B-178-P2: ^1H NMR (400 MHz, CD$_3$OD): δ 8.22 – 8.24 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.49 – 7.54 (m, 2H), 7.17- 7.24 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 – 7.17 (t, J = 54.4 Hz, 1H), 6.38 – 6.39 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.13 – 5.15 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 2.24 (m, 2H), 1.85 – 1.90 (m, 6H), 1.73 – 1.74 (d, J = 5.6 Hz, 2H).

实施例 61 化合物 B-81 (顺反异构体化合物 B-81-P1 和化合物 B-81-P2 的混合物)的合成

合成路线:

步骤一:

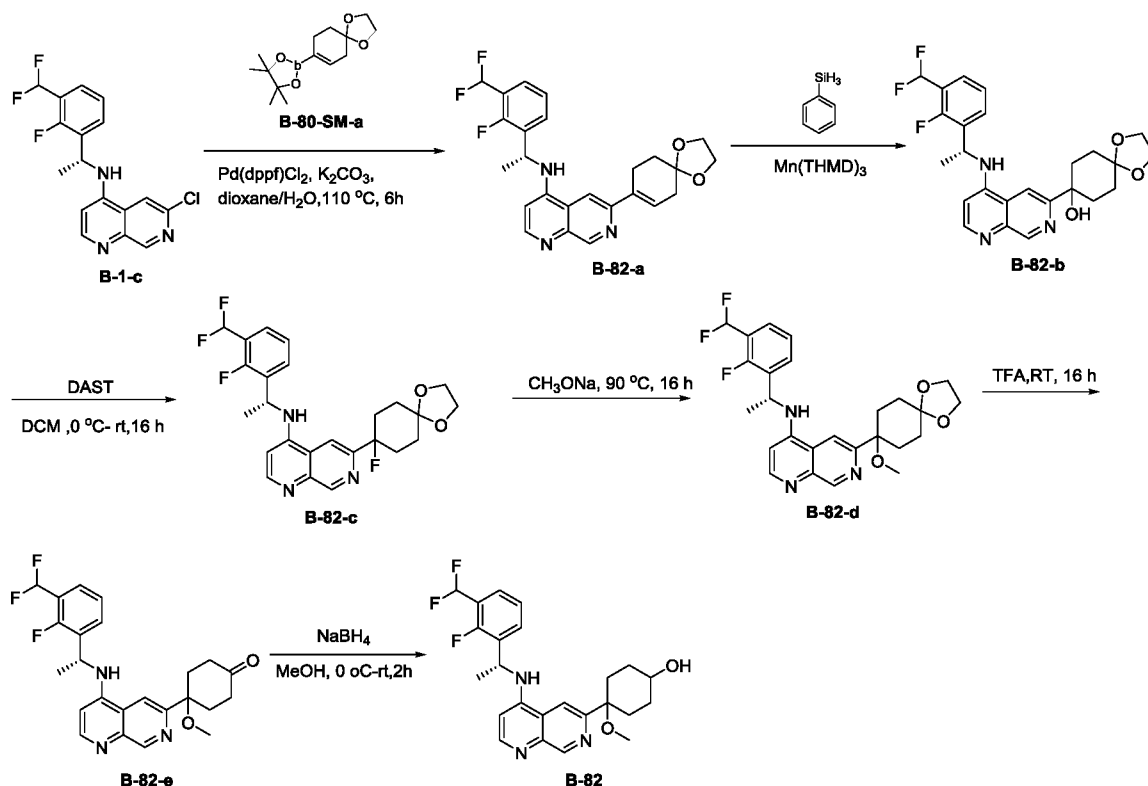
在二氧六环/水(5:1, 6 ml)中加入化合物 **B-1-c** (50 mg, 0.14 mmol), 硼酸酯(170 mg, 0.71 mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (32 mg, 0.07 mmol), K_2CO_3 (60 mg, 0.43 mmol), 105 摄氏度氮气保护下搅拌 12 小时, 反应完全后冷却, 乙酸乙酯萃取 3 遍, 饱和氯化铵水溶液洗 3 遍, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩通过硅胶色谱柱(DCM: MeOH = 20:1)纯化得到化合物 **B-81-a** (50 mg, 产率: 83%)。LCMS (ESI): $m/z = 428.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤二:

依次加入化合物 **B-81-a** (50 mg, 0.12 mmol), Mn(TMHD)_3 (21 mg, 0.04 mmol) 到 *i*-PrOH/DCM (5 mL/0.5 mL) 中, 常温搅拌 0.5 小时, 随后苯硅烷(32 mg, 0.3 mmol)加到反应中, 30 摄氏度搅拌 3 小时, 反应完全后, 乙酸乙酯萃取 3 遍, 饱和氯化铵水溶液洗 3 遍, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 通过 Prep-HPLC 纯化得到顺反异构体化合物 **B-81-P1** (5.2 mg, 产率: 10%) 和 **B-81-P2** (7.0 mg, 产率: 13 %)。LCMS (ESI): $m/z = 446.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。**B-81-P1**: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.10 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.63 - 7.37 (m, 2H), 7.23 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 89.3, 34.5$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.18 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.45 - 3.37 (m, 4H), 2.28-2.15 (m, 2H), 2.02 (d, $J = 10.1$ Hz, 2H), 1.87 (t, $J = 12.0$ Hz, 3H), 1.77 (t, $J = 11.4$ Hz, 4H)。 **B-81-P2**: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.11 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.62 - 7.47 (m, 2H), 7.23 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.17 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.46 (t, $J = 13.1$ Hz, 2H), 2.05 (t, $J = 13.2$ Hz, 2H), 1.90 (d, $J = 9.9$ Hz, 2H), 1.76 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.65 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H)。

实施例 62 化合物 B-82 的合成

合成路线:



步骤一:

将化合物 **B-1-c** (230 mg, 0.65 mmol) 和化合物 **B-80-SM-a** (348 mg, 1.3 mmol) 加入二氧六环/ H_2O (5 mL/1 mL) 中混合均匀后, 再加入 Pd(dppf)Cl_2 (348 mg, 0.20 mmol) 和 K_2CO_3 (348 mg, 1.96 mmol), 置换氮气, 在 110°C 下反应 6 h。反应完全后冷却, 将反应液用饱和氯化铵溶液 and EA 萃取, 有机相用饱和食盐水反洗, 再用硫酸钠干燥后, 过滤并减压浓缩, 剩余物通过柱层析纯化得到化合物 **B-82-a** (250 mg, 棕色固体), 产率: 77.2%。LCMS (ESI): $m/z = 456$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤二:

将化合物 **B-82-a** (166 mg, 0.36 mmol) 和 Mn(THMD)_3 (44.0 mg, 0.073 mmol) 加入 IPA/DCM (5 mL/0.5 mL) 混合溶液中并搅拌 5 min, 再加入苯硅烷 (98.3 mg, 0.91 mmol), 置换氧气, 在 30°C 下反应 4 h。反应完全后, 反应液减压浓缩, 残余物通过柱层析纯化后得到化合物 **B-82-b** (120 mg, 黄色固体), 产率: 69.6%。LCMS (ESI): $m/z = 474$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤三:

在 0°C 下, 向溶有化合物 **B-82-b** (100 mg, 0.21 mmol) 的二氯甲烷 (6 mL) 溶液中加入 DAST (68 mg, 0.42 mmol), 在氮气保护下 RT 反应过夜。反应完全后, 将反应液用饱和氯化铵溶液和 DCM 萃取, 有机相用饱和食盐水反洗, 再用硫酸钠干燥后, 过滤并减压浓缩得到粗品化合物 **B-82-c** (105 mg, 黄色固体)。LCMS (ESI): $m/z = 476$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤四:

在封管中向溶有化合物 **B-82-c** (100 mg, 0.21 mmol) 的甲醇(5 mL)溶液中加入甲醇钠(113.4 mg, 2.1 mmol), 于 90℃ 下反应过夜。反应完全后冷却, 将反应液用饱和氯化铵溶液和 EA 萃取, 有机相用饱和食盐水反洗, 再用硫酸钠干燥后, 过滤并减压浓缩, 剩余物通过柱层析纯化后得到化合物 **B-82-d** (65 mg, 淡黄色固体), 产率: 63.4 %。LCMS (ESI): $m/z = 488$ $[M+H]^+$ 。

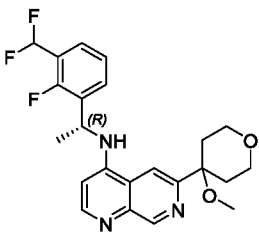
步骤五:

向溶有化合物 **B-82-d** (65 mg, 0.13 mmol) 的 DCM (2 mL) 溶液中加入 TFA(1 mL), 于 RT 下反应过夜。反应完全后, 用饱和碳酸氢钠溶液和 DCM 萃取(pH=8), 有机相用水和饱和食盐水反洗, 再用硫酸钠干燥后, 过滤并减压浓缩得到粗品化合物 **B-82-e** (70 mg, 黄色固体)。LCMS (ESI): $m/z = 444$ $[M+H]^+$ 。

步骤六:

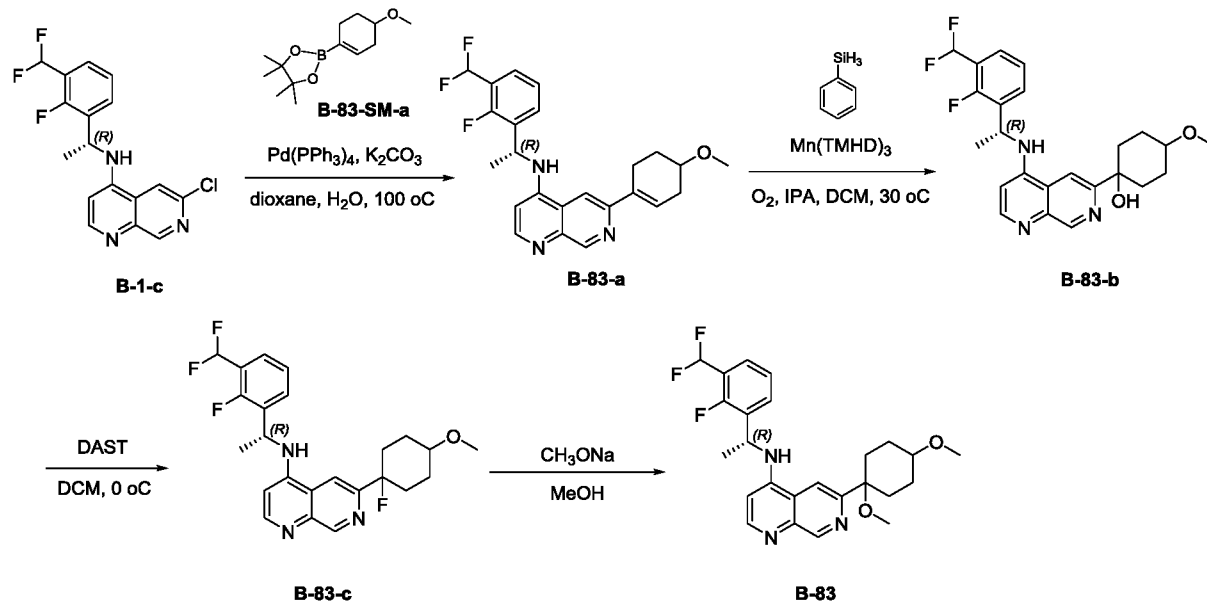
于 0℃ 下向溶有化合物 **B-82-e** (70 mg, 0.13 mmol) 的甲醇(2 mL)溶液中加入 NaBH₄ (24 mg, 0.13 mmol), 在氮气保护下于 RT 下反应 2h。反应完全后, 将反应液用饱和氯化铵溶液和 EA 萃取, 有机相用饱和食盐水反洗, 再用硫酸钠干燥后, 过滤并减压浓缩, 剩余物通过反相制备纯化后得到化合物 **B-82** (2.8 mg, 白色固体), 产率: 4.4 %。LCMS (ESI): $m/z = 446$ $[M+H]^+$ 。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.12 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.59-7.47 (m, 2H), 7.23 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.18 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.75-3.64 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.32 (d, $J = 14.1$ Hz, 2H), 2.01 (ddd, $J = 13.8, 10.5, 6.8$ Hz, 2H), 1.86 (dd, $J = 28.6, 10.7$ Hz, 3H), 1.76 (d, $J = 6.8$ Hz, 4H)。

参照 **B-82** 的合成, 用目标化合物 **B-103** 替换原路线中的 **B-82-b**, 合成下述化合物 **B-104**。

编号	结构	性状	LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$	¹ H NMR
B-104		白色固体	432.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.16 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.62 - 7.47 (m, 2H), 7.24 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.18 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.89 (dd, $J = 31.8, 10.6$ Hz, 4H), 3.08 (s, 3H), 2.32 - 2.17 (m, 4H), 1.77 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

实施例 63 化合物 B-83 的(顺反异构体化合物 B-83-P1 和化合物 B-83-P2 的混合物)合成

合成路线:

步骤一:

在干燥的烧瓶中依次加入化合物 **B-1-c** (80 mg, 0.227 mmol)、**B-83-SM-a** (162 mg, 0.682 mmol)、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (53 mg, 0.045 mmol)、 K_2CO_3 (94 mg, 0.682 mmol)、二氧六环(20 mL)和水(4 mL)。反应 $100\text{ }^\circ\text{C}$ 氮气保护下搅拌 16 小时。反应液冷却, 过滤后用乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 有机相减压浓缩, 残余物通过柱层析(二氯甲烷:甲醇 = 10:1)纯化得到黄色固体化合物 **B-83-a** (96 mg, 产率: 98%)。LCMS (ESI): $m/z = 428.2\text{ [M+H]}^+$

步骤二:

在干燥的烧瓶中依次加入化合物 **B-83-a** (80 mg, 0.187 mmol)、 Mn(TMHD)_3 (23 mg, 0.037 mmol)、IPA(8 mL)和 DCM (1.6 mL), 常温下搅拌 5 分钟, 再加入苯硅烷(37 mg, 0.480 mmol)。反应 $30\text{ }^\circ\text{C}$ 下在氧气环境中搅拌 2 小时。反应完全后倒入水中, 过滤后用乙酸乙酯萃取浓缩, 残余物通过柱层析(二氯甲烷:甲醇 = 10:1)纯化得到黄色油状化合物 **B-83-b** (70 mg, 产率: 74%)。LCMS (ESI): $m/z = 446.3\text{ [M+H]}^+$

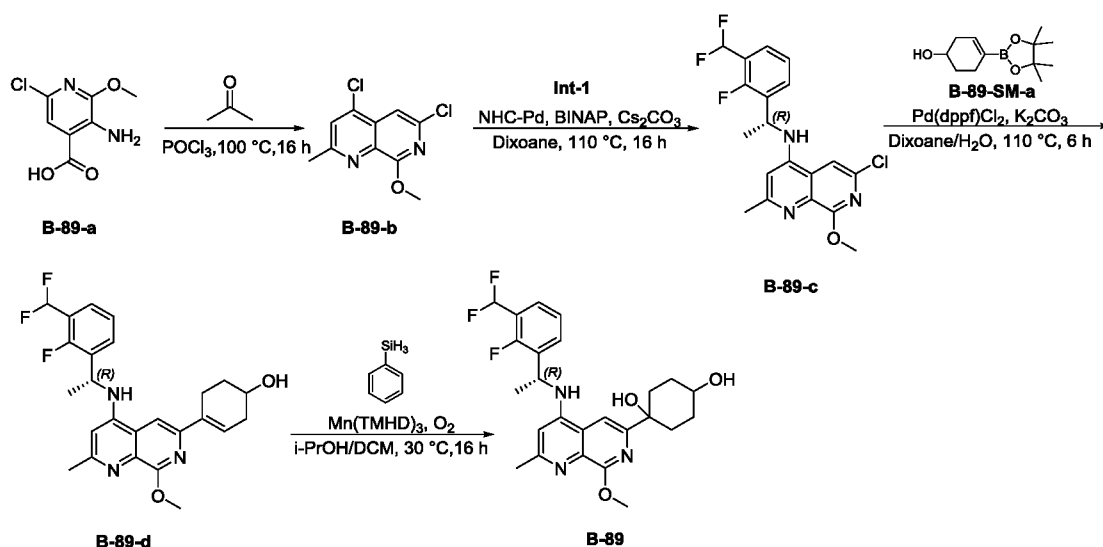
步骤三:

在干燥的烧瓶中加入化合物 **B-83-b** (60 mg, 0.135 mmol)和 DCM (10 mL), $0\text{ }^\circ\text{C}$ 下搅拌 10 分钟, 再缓慢滴加入 DAST (65 mg, 0.404 mmol)。反应室温下在氮气环境中搅拌过夜。反应完全后体系旋干, 用饱和氯化铵溶液洗涤, 用二氯甲烷萃取浓缩, 残余物通过柱层析(二氯甲烷:甲醇 = 10:1)纯化得到黄色油状化合物 **B-83-c** (52 mg, 产率: 74%)。LCMS (ESI): $m/z = 448.4\text{ [M+H]}^+$

步骤四:

在干燥的封管中加入化合物 **B-83-c** (30 mg, 0.067 mmol) 和 CH_3ONa (11 mg, 0.201 mmol), 并溶于 MeOH (5 mL) 中。反应 110°C 下在搅拌过夜。反应完全后体系冷却后旋干, 用饱和氯化铵溶液洗涤, 用乙酸乙酯萃取浓缩, 残余物通过 prep-HPLC 制备纯化得到白色固体状的顺反异构体化合物 **B-83-P1**: 5.2 mg 和化合物 **B-83-P2**: 5.9 mg, 合计产率: 36%。

B-83-P1: LCMS (ESI): $m/z = 460.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.12 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.35 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.53 (dt, $J = 14.2, 7.1$ Hz, 2H), 7.23 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.39 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.17 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.40 (d, $J = 11.0$ Hz, 3H), 3.34 (dd, $J = 9.7, 5.5$ Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.33 (d, $J = 14.3$ Hz, 2H), 2.06 - 1.93 (m, 4H), 1.80 - 1.69 (m, 5H). **B-83-P2**: LCMS (ESI): $m/z = 460.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.14 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.60-7.48 (m, 2H), 7.24 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.18 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.30 (dd, $J = 17.9, 7.9$ Hz, 2H), 2.07 - 2.00 (m, 2H), 1.94 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 1.89 - 1.81 (m, 2H), 1.76 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

实施例 64 化合物 B-89 (顺反异构体化合物 B-89-P1 和化合物 B-89-P2 的混合物) 的合成合成路线:步骤一:

在干燥的烧瓶中依次加入化合物 **B-89-a** (1.0 g, 4.94 mmol)、 POCl_3 (20 mL)、丙酮 (1.43 g, 24.7 mmol)。反应氮气保护下 100°C 搅拌过夜。反应完全后冷却减压浓缩, 残余物加冰淬灭,

乙酸乙酯萃取，有机相用硫酸钠干燥后过滤，残余物通过快速柱层析纯化得到黄色固体 **B-89-b** (460 mg, 产率: 38%)。LCMS (ESI): $m/z = 243.0$ $[M+H]^+$

步骤二:

在干燥的烧瓶中依次加入化合物 **B-89-b** (460 mg, 1.9 mmol)、**Int-1** (430 mg, 1.9 mmol)、1,4-二氧六环(40 mL)、碳酸铯(1.86 g, 5.7 mmol)、BINAP (238 mg, 0.38 mmol)、NHC-Pd (246 mg, 0.38 mmol)。反应氮气保护下 110°C 搅拌过夜。反应完全后冷却减压浓缩，残余物通过快速柱层析纯化得到黄色固体 **B-89-c** (470 mg, 产率: 62%)。LCMS (ESI): $m/z = 396.1$ $[M+H]^+$

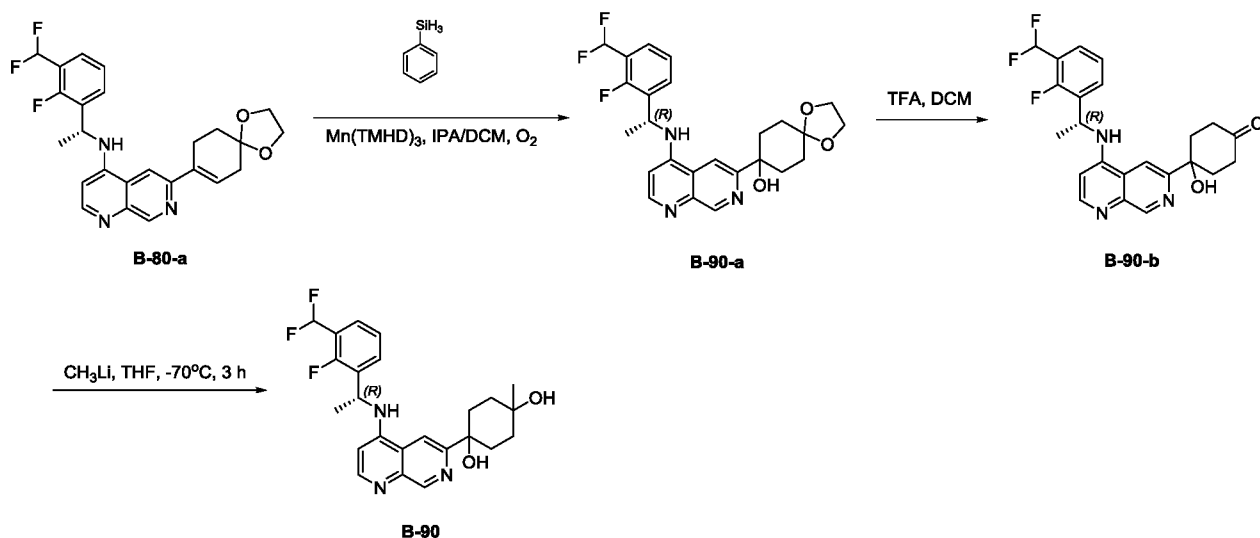
步骤三:

在干燥的烧瓶中依次加入化合物 **B-89-c** (470 mg, 1.2 mmol)、化合物 **B-89-SM-a** (400 mg, 1.8 mmol)、1,4-二氧六环/水(20 mL, v/v = 8:1)、碳酸钾(497 mg, 3.6 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(263 mg, 0.36 mmol)。反应氮气保护下 110°C 搅拌 6 小时。反应完全后冷却减压浓缩，残余物通过快速柱层析纯化得到棕色固体 **B-89-d** (500 mg, 产率: 89%)。LCMS (ESI): $m/z = 458.2$ $[M+H]^+$

步骤四:

在干燥的烧瓶中依次加入化合物 **B-89-d** (450 mg, 0.98 mmol)、异丙醇/二氯甲烷(30 mL, v/v = 10:1)、Mn(TMHD)₃(119 mg, 0.2 mmol)，搅拌 5 分钟后加入苯硅烷(266 mg, 2.5 mmol)。反应氧气保护下 30°C 搅拌过夜。反应完全后减压浓缩，通过 prep-HPLC 纯化得到白色固体状顺反异构体 **B-89-P1** (33.0 mg)和化合物 **B-89-P2** (24.5 mg)，总产率: 12%。**B-89-P1**: LCMS (ESI): $m/z = 476.1$ $[M+H]^+$; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.99 (s, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 2H), 7.27 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 54.7$ Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.26 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.03 (s, 1H), 2.62 - 2.55 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.11 - 2.03 (m, 2H), 1.86 - 1.52 (m, 7H). **B-89-P2**: LCMS (ESI): $m/z = 476.1$ $[M+H]^+$; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.98 (s, 1H), 7.63 - 7.49 (m, 2H), 7.26 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.28 - 5.22 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.77 - 3.62 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.26 - 2.17 (m, 2H), 1.95 - 1.80 (m, 6H), 1.76 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

实施例 65 化合物 B-90 (顺反异构体化合物 B-90-P1 和化合物 B-90-P2 的混合物)的合成
合成路线:

步骤一:

将化合物 **B-80-a** (290 mg, 0.64 mmol), Mn(TMHD)_3 (80 mg, 0.13 mmol) 溶解到盛有 IPA/DCM (5 mL/0.5 mL) 的茄形烧瓶中, 在室温下搅拌 10 分钟, 再加入苯硅烷 (178 mg, 1.6 mmol), 置换氧气后, 在 30 摄氏度下反应 4 小时。反应完全后, 反应液减压浓缩, 残余物通过硅胶柱纯化后得到黄色固体化合物 **B-90-a** (177 mg, 产率: 59%)。LCMS (ESI): $m/z = 474.2 [\text{M}+\text{H}]^+$

步骤二:

将化合物 **B-90-a** (177 mg, 0.37 mmol) 溶解到盛有二氯甲烷 (3 mL) 的三口烧瓶中, 滴加 TFA (1 mL), 在室温下反应 1 h。反应完全后, 反应液碳酸氢钠水溶液调节 $\text{Ph}=8$ 后用乙酸乙酯萃取, 有机相减压浓缩得到黄色油状化合物 **B-90-b** (130 mg, 产率: 86%)。LCMS (ESI): $m/z = 430.2 [\text{M}+\text{H}]^+$

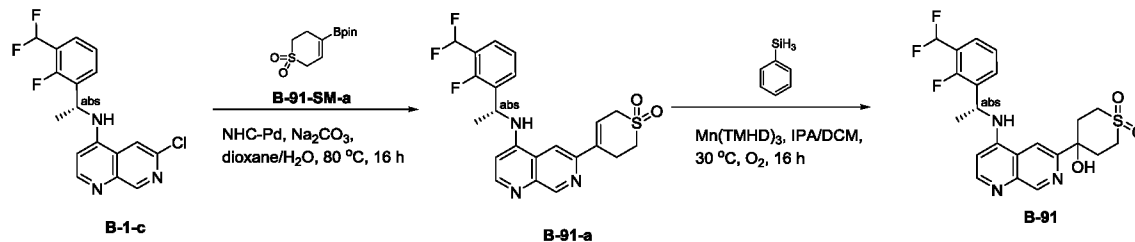
步骤三:

将化合物 **B-90-b** (50 mg, 0.12 mmol) 溶解到盛有 THF (3 mL) 的三口烧瓶中, 置换氮气后在 -78°C 下加 CH_3Li (0.15 mL, 0.24 mmol), 然后在 -78°C 下反应 3 小时。反应完全后, 反应液用二氯甲烷萃取浓缩, 残余物通过 prep-HPLC 纯化后得到白色固体状的顺反异构体化合物 **B-90-P1** 和化合物 **B-90-P2** (P1: 8.2 mg, P2: 5.0 mg, 合计产率: 25%)。LCMS (ESI): $m/z = 446.2 [\text{M}+\text{H}]^+$; **B-90-P1**: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.08 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.42-7.12 (m, 2H), 6.29 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.16-5.06 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 2.19 (q, $J = 13.3$ Hz, 2H), 1.92 (t, $J = 11.7$ Hz, 2H), 1.68 (d, $J = 6.7$ Hz, 5H), 1.42 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 1.21 (s, 3H). **B-90-P2**: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.07 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.41-7.12 (m, 2H), 6.29

(d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.10 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 2.44 - 2.38 (m, 2H), 1.90 - 1.77 (m, 2H), 1.68 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.48 (d, $J = 11.7$ Hz, 4H), 1.19 (s, 3H).

实施例 66 化合物 B-91 的合成

合成路线:



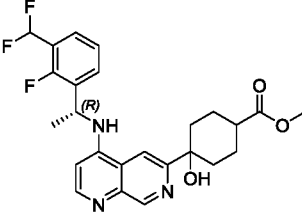
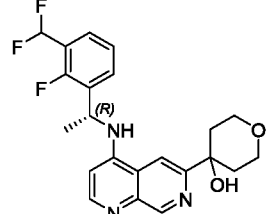
步骤一:

在干燥的烧瓶中依次加入化合物 **B-1-c** (91 mg, 0.26 mmol)、1,4-二氧六环/水(10 mL, v/v=5 :1)、化合物 **B-91-SM-a** (80 mg, 0.31 mmol)、碳酸铯(55 mg, 0.51 mmol)、NHC-Pd (77 mg, 0.10 mmol)。反应氮气保护下 80 °C 搅拌过夜。反应完全后冷却减压浓缩, 残余物通过快速柱层析纯化得到黄色固体 **B-91-a** (166 mg, 产率: 95%)。LCMS (ESI): $m/z = 448.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤二:

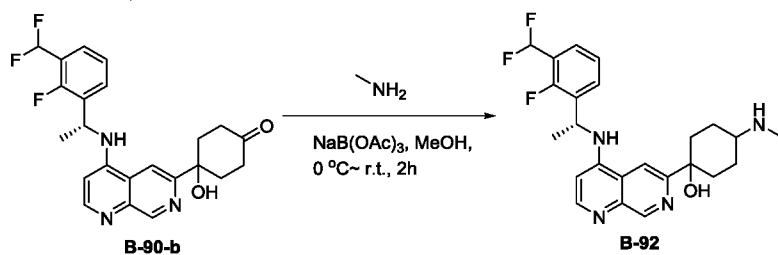
在干燥的烧瓶中依次加入化合物 **B-91-a** (140 mg, 0.32mmol)、异丙醇/二氯甲烷(10 mL, v/v = 10:1)、 Mn(TMHD)_3 (38 mg, 0.05 mmol), 搅拌 5 分钟后加入苯硅烷(85 mg, 0.81 mmol)。反应氧气保护下 30°C 搅拌过夜。反应完全后减压浓缩, 残余物先通过快速柱层析纯化得到 **B-91** (18.2 mg, 总产率: 18%)。LCMS (ESI): $m/z = 466.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.11 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.21 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J = 54.7$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.13 - 5.16 (m, 1H), 3.60 (t, $J = 14.5$ Hz, 2H), 3.16-3.00 (m, 2H), 2.89 - 2.93 (m, 2H), 2.35 - 2.10 (m, 2H), 1.74 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

下述化合物的合成同 **B-91**。

编号	结构	性状	LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$	1H NMR
B-99		白色 固体	474.0	1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.08 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.54 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.29 (dt, J = 58.2, 44.7 Hz, 2H), 6.30 (dd, J = 5.5, 2.6 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 5.12 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.22 - 1.87 (m, 4H), 1.87 - 1.75 (m, 3H), 1.66 (t, J = 15.7 Hz, 5H).
B-103		白色 固体	418.2	1H NMR (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 9.13 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.60 - 7.42 (m, 2H), 7.23 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.18 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.09 - 3.87 (m, 4H), 2.48 (td, J = 13.0, 5.0 Hz, 2H), 1.79 - 1.70 (m, 5H).

实施例 67 化合物 B-92 (顺反异构体化合物 B-92-P1 和化合物 B-92-P2 的混合物)的合成

合成路线:

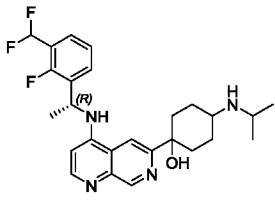
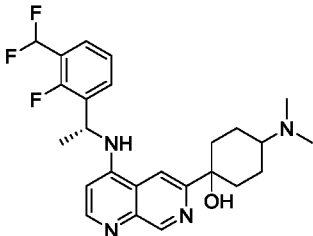


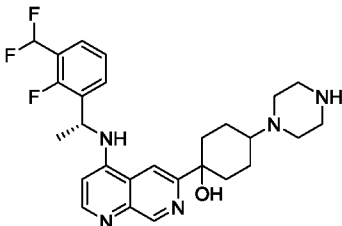
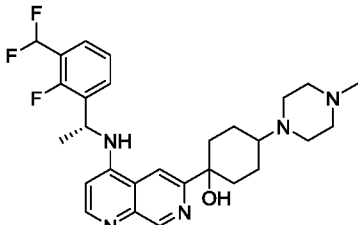
步骤一:

将化合物 B-90-b (70 mg, 0.16 mmol) 溶于 MeOH (3 mL) 中, 于 0°C 且在氮气保护下加入甲胺溶液 (0.81 mL, 1.6 mmol, 2.0 mol) 搅拌 30 min, 再加入 NaB(OAc) $_3$ (69.0 mg, 0.32 mmol), 氮气保护下, 在室温下反应 2h。反应完全后, 反应液用饱和氯化铵溶液和 EA 萃取, 有机相用饱和食盐水反洗, 再用硫酸钠干燥后, 过滤并减压浓缩, 残余物通过甲酸反相制备纯化后

得到顺反异构体化合物 B-92-P1 和 B-92-P2 (P1:3.5 mg, P2:14.1 mg, 白色固体), 产率: P1: 4.8%, P2: 19.5%。LCMS (ESI): $m/z = 445 [M+H]^+$; **B-92-P1**: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 9.14 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.59-7.49 (m, 2H), 7.23 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.18 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.29-3.26 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.60 (t, $J = 9.7$ Hz, 2H), 2.25 (dd, $J = 13.0, 6.7$ Hz, 2H), 1.86-1.73 (m, 7H). **B-92-P2**: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 9.11 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.60-7.48 (m, 2H), 7.23 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.18 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.20 (dd, $J = 13.0, 9.8$ Hz, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.30 (t, $J = 12.6$ Hz, 2H), 2.05 (dt, $J = 24.7, 11.1$ Hz, 6H), 1.76 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

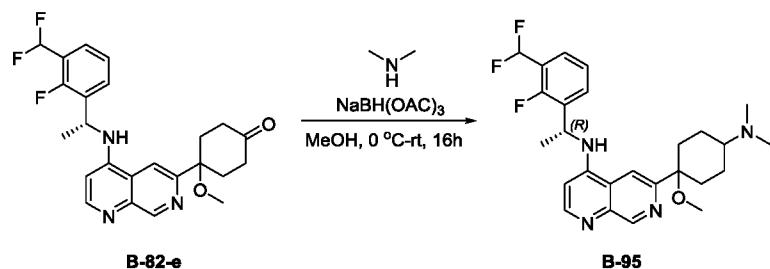
参照化合物 **B-92** 的合成, 分别用异丙胺、二甲胺、哌嗪、N-甲基哌嗪替换原路线中的甲胺, 合成下述化合物: **B-93**、**B-94**、**B-97**、**B-98**。

编号	结构	性状	LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$	$^1\text{H NMR}$
B-93		黄色固体	473.2	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 9.13 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 36.5$ Hz, 1H), 8.42 - 8.28 (m, 1H), 7.60 - 7.44 (m, 2H), 7.23 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.43 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.19 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.67-3.33 (m, 2H), 2.78 - 2.15 (m, 3H), 2.13 - 1.92 (m, 5H), 1.76 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.36 (dd, $J = 11.3, 6.5$ Hz, 6H).
B-94(顺反异构体 B-94-P1 和 B-94-P2 的混合物)		白色固体	459.0	B-94-P1 : $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 9.15 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.55 (dt, $J = 18.9, 7.1$ Hz, 2H), 7.23 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.19 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 2.78 (d, $J = 16.0$ Hz, 8H), 2.19 (t, $J = 11.0$ Hz, 2H), 1.88 (d, $J = 9.9$ Hz, 4H), 1.77 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

				B-94-P2: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.11 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.23 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 54.7$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.18 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 2.84 (s, 6H), 2.36 - 2.26 (m, 2H), 2.05 (dt, $J = 22.5, 10.7$ Hz, 6H), 1.76 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).
B-97(顺反异构体 B-97-P1 和 B-97-P2 的混合物)		白色固体	500.0	B-97-P1: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.15 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.55 (dt, $J = 18.9, 7.0$ Hz, 2H), 7.24 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.21 (dd, $J = 13.0, 6.2$ Hz, 1H), 3.24 (s, 4H), 2.79 (s, 4H), 2.75-2.66 (m, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.03 (t, $J = 9.7$ Hz, 2H), 1.74 (dd, $J = 28.8, 8.8$ Hz, 7H). B-97-P2: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.10 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.60 - 7.49 (m, 2H), 7.23 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.19 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.23 (s, 4H), 2.96 (s, 4H), 2.71 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.24 (t, $J = 11.6$ Hz, 2H), 1.96 (dd, $J = 23.4, 13.1$ Hz, 6H), 1.76 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).
B-98		白色固体	514.0	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.13 (d, $J = 21.0$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.60 - 7.47 (m, 2H), 7.23 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.17 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.64 (ddd, $J = 26.6, 20.9, 11.4$ Hz, 9H), 2.34 - 2.17 (m, 5H), 1.97 - 1.71 (m, 9H).

实施例 68 化合物 B-95 (顺反异构体化合物 B-95-P1 和化合物 B-95-P2 的混合物)的合成

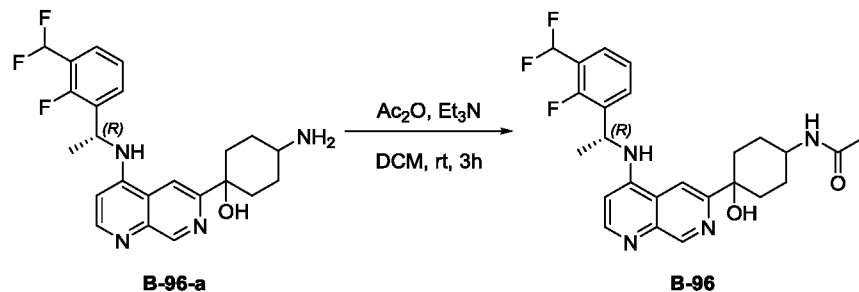
合成路线:

步骤一:

在 0℃ 下向溶有化合物 **B-82-e** (60 mg, 0.13 mmol) 的甲醇 (6 mL) 溶液中加入二甲胺 (0.7 mL, 1.35 mmol, 2.0 M in THF), 氮气保护下于 0℃ 下反应 30 分钟。然后加入 NaBH(OAc)₃ (57 mg, 0.27 mmol), 在室温条件下反应过夜。反应完全后, 通过减压浓缩移除溶剂, 所得残余物用乙酸乙酯溶解, 有机相用饱和食盐水反洗, 再用硫酸钠干燥后, 过滤并减压浓缩, 剩余物通过反相制备纯化后得到顺反异构体化合物 **B-95-P1** (4.7 mg, 白色固体, 收率: 7.5%) 和 **B-95-P2** (18.5 mg, 白色固体, 收率: 28%)。 **B-95-P1**: LCMS (ESI): $m/z = 473.1$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.18 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 8.39 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.55 (dt, $J = 16.1, 7.3$ Hz, 2H), 7.24 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.19 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.06-3.01 (m, 4H), 2.99 - 2.91 (m, 2H), 2.63 (s, 6H), 2.18 - 2.08 (m, 2H), 1.96 - 1.85 (m, 2H), 1.77 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.61 (d, $J = 9.7$ Hz, 2H). **B-95-P2**: LCMS (ESI): $m/z = 473.1$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.13 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.54 (dt, $J = 14.7, 7.2$ Hz, 2H), 7.24 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.18 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.50 - 2.39 (m, 9H), 2.05 - 1.89 (m, 4H), 1.86 - 1.79 (m, 2H), 1.77 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

实施例 69 化合物 B-96 (顺反异构体化合物 B-96-P1 和化合物 B-96-P2 的混合物)的合成

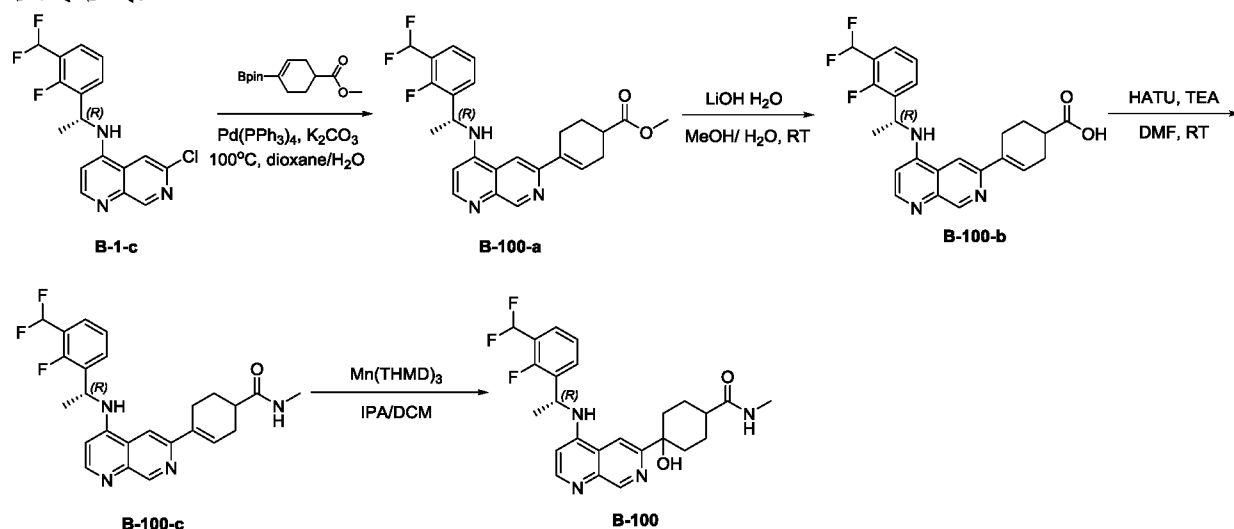
合成路线:

步骤一:

将化合物 **B-96-a** (60 mg, 0.139 mmol) 和三乙胺 (28 mg, 0.277 mmol) 溶于 3 mL 二氯甲烷, 加醋酸酐 (14 mg, 0.137 mmol), 然后室温反应 3 小时。反应结束后, 往反应液里加水, 然后用二氯甲烷萃取, 再将有机相用饱和食盐水反洗, 然后用硫酸钠进行干燥, 再将有机相过滤后减压浓缩。残余物通过制备纯化, 手性拆分顺反异构体的混合物 **B-96** 后得到化合物 **B-96-P1** (12.4 mg, 白固) 和化合物 **B-96-P2** (3.7 mg, 白色固体), 合计产率: 24.4%。LCMS (ESI): $m/z = 473.0$ $[M+H]^+$; **B-96-P1**: 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.11 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.62-7.41 (m, 2H), 7.23 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.18 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.83 (s, 1H), 2.31-2.20 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.89 (d, $J = 5.7$ Hz, 6H), 1.76 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). **B-96-P2**: 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.14 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.69 - 7.39 (m, 2H), 7.23 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.18 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 2.54 (t, $J = 10.5$ Hz, 2H), 2.14 - 2.04 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.79 - 1.61 (m, 7H).

实施例 70 化合物 B-100 的合成

合成路线:



步骤一:

在干燥的烧瓶中加入化合物 **B-1-c** (200 mg, 0.62 mmol), 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)环己-3-烯酸 (296 mg, 1.24 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (136 mg, 0.13 mmol) 和 K_2CO_3 (232 mg, 1.86 mmol) 溶于 1,4-二氧六环/水 (10 mL/2 mL), 在氮气保护下 $100^\circ C$ 反应过夜, 冷却后减压浓缩, PE/EA=1/8 洗脱纯化得到白色固体 **B-100-a** (220 mg, 产率: 81%)。LCMS (ESI): $m/z = 456.0$ $[M+H]^+$

步骤二:

在干燥的烧瓶中加入化合物 **B-100-a**(210 mg, 0.47 mmol)和氢氧化锂(76 mg, 1.88 mmol)溶于甲醇/水(10 mL/5 mL), 室温反应过夜, 减压浓缩, EA = 100%洗脱纯化得到黄色油状化合物 **B-100-b**(200 mg, 产率: 97%)。LCMS (ESI): $m/z = 442.0$ $[M+H]^+$ 。

步骤三:

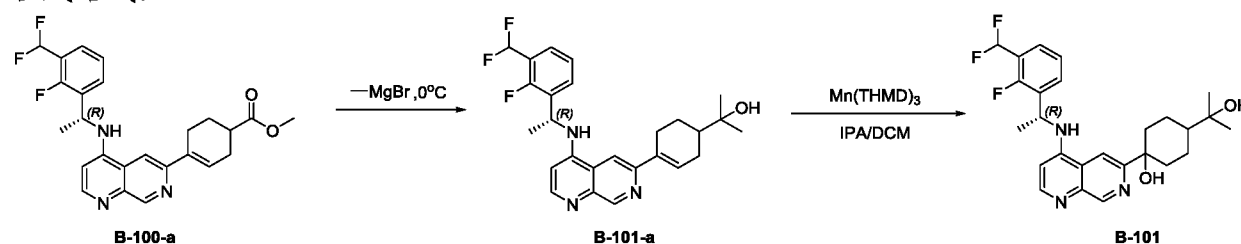
在干燥的烧瓶中加入化合物 **B-100-b**(200 mg, 0.45 mmol), 甲胺盐酸盐(30 mg, 0.45 mmol), HATU(256 mg, 0.68 mmol)和 TEA(182 mg, 1.8mmol)溶于 DMF 10 mL, 室温反应过夜, 饱和氯化铵水溶液洗涤 50 mL 三次, 乙酸乙酯萃取, 有机相减压浓缩, 得到白色固体 **B-100-c**(200 mg, 产率: 98%)。LCMS (ESI): $m/z = 455.0$ $[M+H]^+$ 。

步骤三:

在干燥的烧瓶中加入化合物 **B-100-c** (200 mg, 0.44 mmol)和 $Mn(THMD)_3$ (55 mg, 0.09 mmol)溶于异丙醇/二氯甲烷 5 mL/0.5 mL 室温搅拌 5 min, 加入苯硅烷(119 mg, 0.11mmol) 30 度反应 1 h, 减压浓缩, 纯化得到顺反异构体 **B-100-P1** 和 **B-100-P2** 的白色固体(10 mg, 产率: 5%)。LCMS (ESI): $m/z = 473.0$ $[M+H]^+$; **B-100-P1**: 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.15 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.61 - 7.47 (m, 2H), 7.23 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.19 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.84 - 2.74 (m, 2H), 2.70 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 1.96 (dd, $J = 11.3, 4.8$ Hz, 2H), 1.79 (dd, $J = 16.2, 9.1$ Hz, 7H); **B-100-P2**: 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.10 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 7.23 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.23 - 5.14 (m, 1H), 2.76 (d, $J = 3.9$ Hz, 3H), 2.36 (t, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.25 - 2.06 (m, 4H), 1.89 - 1.75 (m, 7H)。

实施例 71 化合物 B-101 (顺反异构体化合物 B-101-P1 和化合物 B-101-P2 的混合物)的合成

合成路线:



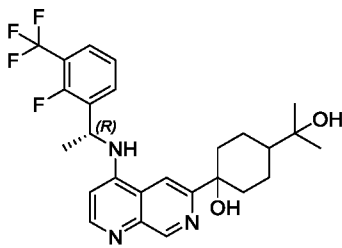
步骤一:

在干燥的烧瓶中加入化合物 **B-100-a** (100 mg, 0.22 mmol), 氮气保护下加入甲基溴化镁 10 mL, 零度反应 3 h, 饱和氯化铵水溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取 50 mL 三次, EA=100%洗脱纯化得到黄色油状化合物 **B-101-a** (53 mg, 产率: 53%)。LCMS (ESI): $m/z = 456.0$ $[M+H]^+$

步骤二:

在干燥的烧瓶中加入化合物 **B-101-a** (53 mg, 0.12 mmol)和 $Mn(THMD)_3$ (15 mg, 0.02 mmol)溶于异丙醇/二氯甲烷 3 mL/0.3 mL 室温搅拌 5 min, 加入苯硅烷(32 mg, 0.30 mmol)30 度反应 1 h, 减压浓缩, 纯化得到顺反异构体 **B-101-P1** 和 **B-101-P2**: **B-101-P1**, 白色固体 8.1 mg; **B-101-P2**, 白色固体, 5.0 mg。合计产率: 23%。LCMS (ESI): $m/z = 474.0$ $[M+H]^+$; **B-101-P1**: 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.16 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.60 - 7.47 (m, 2H), 7.22 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.19 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.99 (t, $J = 9.5$ Hz, 2H), 1.91 - 1.74 (m, 7H), 1.51 (t, $J = 12.3$ Hz, 1H), 1.21 (t, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.06 (s, 6H); **B-101-P2**: 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.10 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.54 (dt, $J = 14.3, 7.5$ Hz, 2H), 7.23 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.18 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.17 (dt, $J = 13.3, 6.6$ Hz, 2H), 1.91 - 1.70 (m, 9H), 1.52 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.23 (s, 6H).

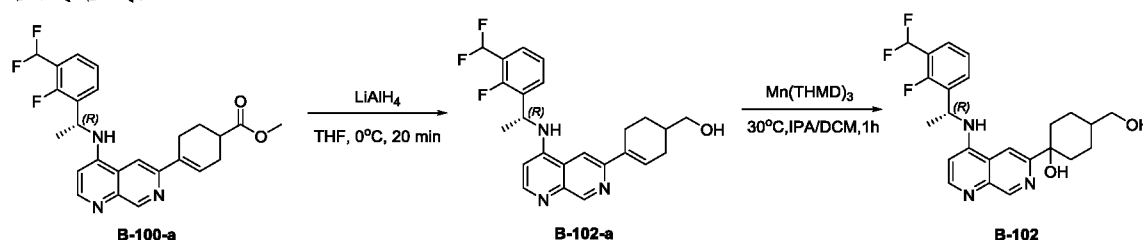
参照 **B-101** 的合成, 用 R-手性胺 **Int-3** 替换原路线中的 **Int-1**, 合成下述化合物 **B-115**。

编号	结构	性状	LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$	1H NMR
B-115 (顺反异构体 B-115-P1 和 B-115-P2 的混合物)		P1, P2 均为白色固体	492.2	B-115-P1 : 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.16 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36 - 8.38 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.66 - 7.70 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.59 - 7.62 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.26 - 7.29 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.38 - 6.39 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.20 - 5.25 (m, 1H), 2.96- 3.02 (m, 2H), 1.83 -1.89 (m, 2H), 1.77 - 1.82 (m, 5H), 1.48 - 1.52 (m, 1H), 1.15 - 1.25 (m, 2H), 1.06 (s, 6H).

				B-115-P1: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.11 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.36 – 8.37 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.67 – 7.68 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.58 – 7.61 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.26 – 7.29 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.20 – 5.22 (m, 1H), 2.15 – 2.20 (m, 2H), 1.83 – 1.91 (m,
--	--	--	--	---

实施例 72 化合物 B-102 (顺反异构体化合物 B-102-P1 和化合物 B-102-P2 的混合物)的合成

合成路线:



步骤一:

在干燥的烧瓶中加入化合物 **B-100-a** (100 mg, 0.22 mmol)溶于四氢呋喃 5 mL, 在氮气保护下加入氢化铝锂(17 mg, 0.44 mmol)零度反应 20 min, 反应液缓慢加入水中淬灭, 乙酸乙酯萃取, 减压浓缩, EA = 100%洗脱纯化得到黄色油状化合物 **B-102-a** (40 mg, 产率: 43%)。

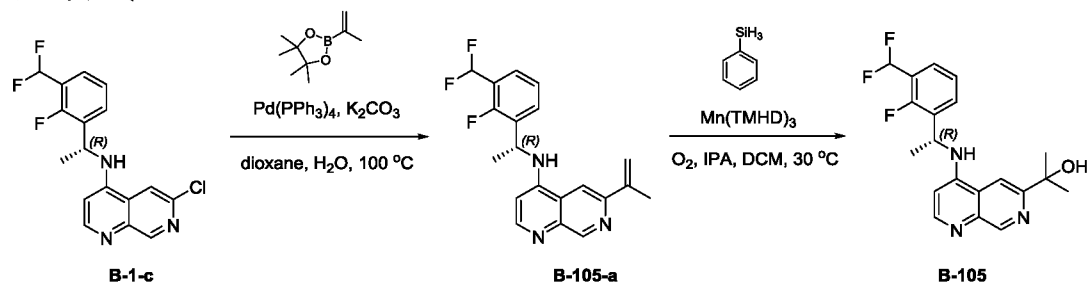
LCMS (ESI): $m/z = 428.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤二:

在干燥的烧瓶中加入化合物 **B-102-a** (35 mg, 0.08 mmol)和 Mn(THMD)_3 (11 mg, 0.02 mmol)溶于异丙醇/二氯甲烷 2 mL/0.2 mL 室温搅拌 5 min, 加入苯硅烷(22 mg, 0.20 mmol) 30 度反应 1 h, 减压浓缩, 纯化得到顺反异构体 B-102-P1 和 B-102-P2 的白色固体 (10.7 mg, 产率: 31%)。LCMS (ESI): $m/z = 446.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 **B-102-P1:** ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.18 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.65-7.52 (m, 2H), 7.28 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 54.7$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.58 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.70 (s, 2H), 2.01 (s, 2H), 1.81 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.44 (s, 2H). **B-102-P2:** ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.15 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.66-7.54 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 54.7$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.22 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 1.86 (dd, $J = 30.2, 11.3$ Hz, 8H), 1.66 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H).

实施例 73 化合物 B-105 的合成

合成路线:



步骤一:

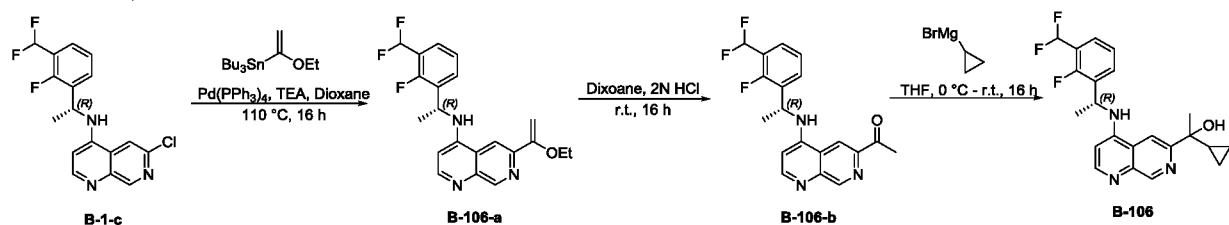
在干燥的封管中依次加入化合物 **B-1-c** (100 mg, 0.28 mmol)、丙烯-2-硼酸酯(95.5 mg, 0.57 mmol)、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (66 mg, 0.06 mmol)、 K_2CO_3 (118 mg, 0.85 mmol)、二氧六环 (20 mL) 和水(4 mL)。反应 $100\text{ }^\circ\text{C}$ 搅拌 16 小时。反应液冷却后用乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 有机相减压浓缩, 残余物通过柱层析(石油醚: 乙酸乙酯=1:1)纯化得到黄色油状化合物 **B-105-a** (114.8 mg, 粗品)。LCMS (ESI): $m/z = 358.1\text{ [M+H]}^+$ 。

步骤二:

在干燥的烧瓶中依次加入化合物 **B-105-a** (90 mg, 0.252 mmol)、 Mn(TMHD)_3 (31 mg, 0.050 mmol)、IPA(6 mL)和 DCM (1.2 mL), 常温下搅拌 5 分钟, 再加入苯硅烷(68.1 mg, 0.630 mmol)。反应 $30\text{ }^\circ\text{C}$ 下在氧气环境中搅拌 2 小时。反应完全后倒入水中, 过滤后用乙酸乙酯萃取浓缩, 并通过 prep-HPLC 制备并冻干后得到白色固体产物 **B-105** (6.5 mg, 产率: 7%)。LCMS (ESI): $m/z = 376.2\text{ [M+H]}^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.06 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 1H), 7.63 (t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 1H), 7.53 (t, $J = 6.9\text{ Hz}$, 1H), 7.42 - 7.08 (m, 2H), 6.29 (d, $J = 3.8\text{ Hz}$, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.18 - 5.01 (m, 1H), 1.67 (d, $J = 6.6\text{ Hz}$, 3H), 1.57 (s, 6H)。

实施例 74 化合物 B-106 的合成

合成路线:



步骤一:

在干燥的烧瓶中依次加入化合物 **B-1-c** (200 mg, 0.57 mmol)、1,4-二氧六环(16 mL)、化合物锡试剂(410 mg, 1.14 mmol)、四三苯基膦钯(132 mg, 0.11 mmol)、三乙胺(144 mg, 1.43 mmol)。反应氮气保护下 110 °C 搅拌过夜。反应完全后冷却减压浓缩, 残余物通过快速柱层析纯化得到棕色固体 **B-106-a** (130 mg, 产率: 59%)。LCMS (ESI): $m/z = 388.2 [M+H]^+$ 。

步骤二:

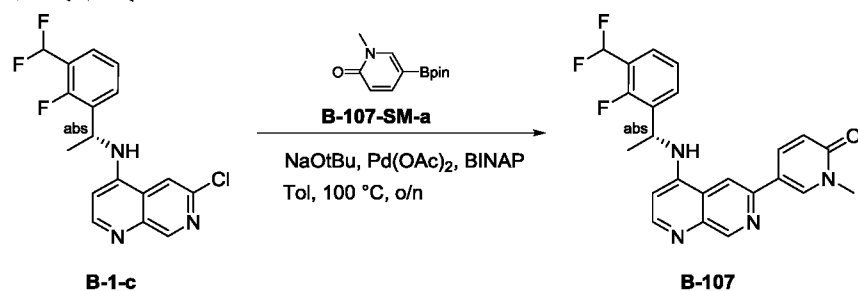
在干燥的烧瓶中依次加入化合物 **B-106-a** (130 mg, 0.34 mmol)、1,4-二氧六环(3 mL)、盐酸(3 mL, 2 mol/L in H₂O)。反应室温下搅拌过夜。反应完全后减压浓缩, 残余物用饱和碳酸氢钠溶液调至碱性, 乙酸乙酯萃取, 有机相用硫酸钠干燥后过滤、旋干得到棕色固体 **B-106-b** (100 mg, 产率: 92%)。LCMS (ESI): $m/z = 360.1 [M+H]^+$ 。

步骤三:

在干燥的烧瓶中依次加入化合物 **B-106-b** (90 mg, 0.20 mmol)、四氢呋喃(4 mL), 0 °C 下滴加环丙基溴化镁 (0.6 mL, 3 mol/L in THF), 反应室温下搅拌过夜。反应完全后加饱和氯化铵溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取, 有机相用硫酸钠干燥后过滤、旋干, 残余物先通过快速柱层析纯化, 再通过 prep-HPLC 纯化得到白色固体 **B-106** (4.2 mg, 产率: 5.3%)。LCMS (ESI): $m/z = 402.2 [M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.10 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.60 - 7.48 (m, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.04 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.41 - 6.38 (m, 1H), 5.21 - 5.15 (m, 1H), 1.76 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.69 (m, 3H), 1.51 - 1.46 (m, 1H), 0.60 - 0.57 (m, 1H), 0.51 - 0.43 (m, 2H), 0.31 - 0.26 (m, 1H)。

实施例 75 化合物 B-107 的合成

合成路线:

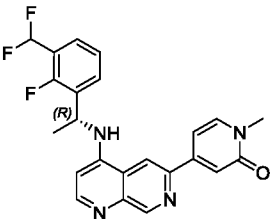


步骤一:

将化合物 **B-1-c** (150 mg, 0.43 mmol)和 **B-107-SM-a**(301 mg, 1.38 mmol)溶于甲苯(5 mL)中, 向反应体系中依次加入叔丁醇钠(123 mg, 1.28 mmol)和 Pd(OAc)₂(9 mg, 0.04 mmol), BINAP (25 mg, 0.04 mmol), 然后在氮气保护下, 于封管中加热到 100 °C, 反应过夜。反应完全后冷却, 将反应液用氯化铵溶液淬灭, 然后加入乙酸乙酯萃取, 再将有机相用饱和食盐水

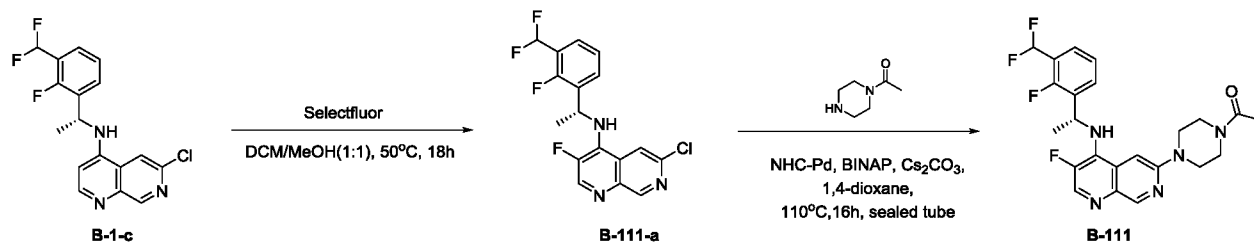
反洗, 然后用硫酸钠进行干燥, 再将有机相过滤后减压浓缩。残余物通过制备纯化后得到化合物 **B-107** (5.5 mg, 白色固体), 产率: 19%。LCMS (ESI): $m/z = 425.2 [M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.19 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 8.66 (dd, $J = 10.2, 1.6$ Hz, 2H), 8.46 (dd, $J = 9.5, 2.6$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.59 (dt, $J = 13.5, 7.2$ Hz, 2H), 7.28 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.23 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.82 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

参照 **B-107** 的合成, 分别用下述硼酸酯: 1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷-2-基)吡啶-2(1H)-酮(cas: 1160790-84-0)、叔-丁基 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊环-2-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸酯(cas: 212127-83-8)替换原路线中的 **B-107-SM-a**, 合成下述化合物 **B-108**。

编号	结构	性状	LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$	1H NMR
B-108		黄色固体	425.1	1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.20 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.34-7.21 (m, 2H), 7.05 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.22 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 1.80 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

实施例 76 化合物 B-111 的合成

合成路线:



步骤一:

将化合物 **B-1-c** (100 mg, 0.285 mmol) 和 Selectfluor (131 mg, 0.370 mmol) 溶于 2 mL 二氯甲烷和 2 mL 甲醇的混合溶剂中, 然后加热到 50°C 并反应过夜。反应冷却后, 往反应液里加水, 然后用二氯甲烷萃取, 再将有机相用饱和食盐水反洗, 然后用硫酸钠进行干燥, 再将有

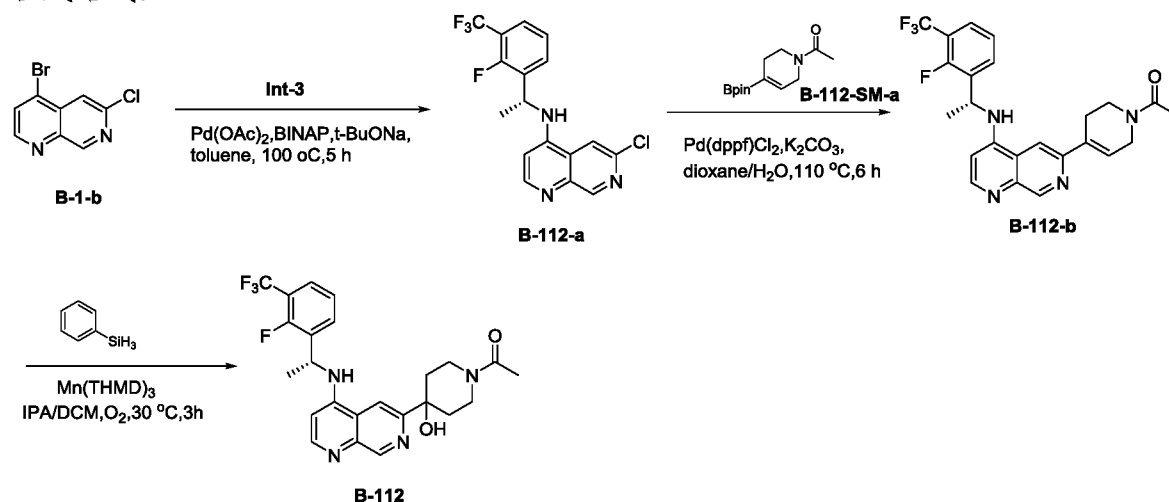
机相过滤后减压浓缩。残余物通过硅胶板纯化后得到化合物 **B-111-a** (17 mg, 绿色油状物), 产率: 16.1%。LCMS (ESI): $m/z = 370.0$ $[M+H]^+$ 。

步骤二:

将化合物 **B-111-a** (10 mg, 0.027 mmol) 和乙酰基哌嗪 (10.4 mg, 0.081 mmol) 溶于 1 mL 1,4-二氧六环溶剂中, 向反应体系中加入 BINAP (3 mg, 0.005 mmol), 碳酸铯 (27 mg, 0.083 mmol) 和 NHC-Pd (2 mg, 0.003 mmol), 然后往反应体系里充氮气, 加热到 110°C 并反应过夜。反应完全后冷却, 往反应液里加水猝灭, 然后加入乙酸乙酯萃取, 再将有机相用饱和食盐水反洗, 然后用硫酸钠进行干燥, 再将有机相过滤后减压浓缩。残余物通过制备纯化后得到化合物 **B-111** (1.8 mg, 黄固体), 产率: 14.4%。LCMS (ESI): $m/z = 462.1$ $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.86 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.20 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.99 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 5.62 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.06 - 3.42 (m, 8H), 2.19 (s, 3H), 1.71 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)。

实施例 77 化合物 B-112 的合成

合成路线:



步骤一:

将化合物 **B-1-b** (200 mg, 0.82 mmol) 和 Int-3 (187.4 mg, 0.91 mmol) 溶入甲苯 (10 mL) 中, 再加入叔丁醇钠 (158 mg, 1.65 mmol)、BINAP (102.6 mg, 0.16 mmol) 和醋酸钯 (18.4 mg, 0.082 mmol), 置换氮气, 在 100°C 下反应 5 小时。反应完全后冷却, 将反应液用饱和氯化铵溶液猝灭, 再用 EA 萃取, 有机相用饱和食盐水反洗, 再用硫酸钠干燥后, 过滤并减压浓缩, 剩余物通过柱层析纯化得到化合物 **B-112-a** (259 mg, 黄色油状物), 产率: 85.1%。LCMS (ESI): $m/z = 370$ $[M+H]^+$ 。

步骤二:

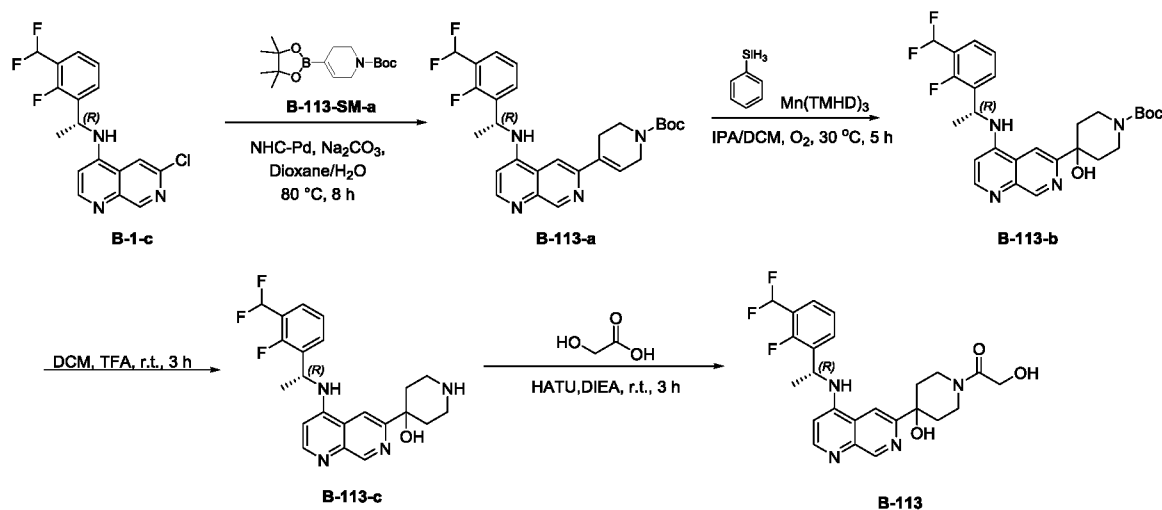
将化合物 **B-112-a** (125 mg, 0.34 mmol) 和 **B-112-SM-a** (169.6 mg, 0.68 mmol) 溶入二氧六环/ H_2O (2.5 mL/0.5 mL) 的混合溶液中后, 再加入碳酸钾 (139.9 mg, 1.02 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (73.6 mg, 0.102 mmol), 置换氮气, 在 110°C 下反应 6 h。反应完全后冷却, 反应液用饱和氯化铵溶液和 EA 萃取, 有机相用饱和食盐水反洗, 再用硫酸钠干燥后, 过滤并减压浓缩, 残余物通过柱层析纯化后得到化合物 **B-112-b** (135 mg, 棕黄色固体), 产率: 87.1%。LCMS (ESI): $m/z = 459 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤三:

将化合物 **B-112-b** (85 mg, 0.19 mmol) 溶入 IPA/DCM (4 mL/0.4 mL) 中并加入化合物 $\text{Mn}(\text{THMD})_3$ (22.4 mg, 0.038 mmol) 于 RT 下搅拌 5 min, 再加入苯硅烷 (50.0 mg, 0.475 mmol), 置换氧气, 在 30°C 下反应 3 h。反应完全后, 反应液用饱和氯化铵溶液和 DCM 萃取, 有机相用饱和食盐水反洗, 再用硫酸钠干燥后, 过滤并减压浓缩, 残余物通过中性反相制备纯化后得到化合物 **B-112** (25.3 mg, 白色固体), 产率: 28.7%。LCMS (ESI): $m/z = 477 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。
 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.12 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.68 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.21 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.69 (td, $J = 13.0, 2.3$ Hz, 1H), 3.22 (td, $J = 12.8, 2.5$ Hz, 1H), 2.33 (dtd, $J = 31.1, 13.2, 4.7$ Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.85 (td, $J = 15.1$ Hz, 2H), 1.77 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

实施例 78 化合物 B-113 的合成

合成路线:

步骤一:

在干燥的圆底烧瓶中依次加入化合物 **B-1-c** (200 mg, 0.57 mmol)、化合物 **B-113-SM-a** (211 mg, 0.68 mmol)、碳酸钠(121 mg, 1.14 mmol)、NHC-Pd (78 mg, 0.11 mmol)和二氧六环/H₂O (10:1mL)。反应 80°C 氮气保护下搅拌 8 个小时。反应完全后冷却减压浓缩残余物通过快速柱层析纯化得到黄色油状化合物 **B-113-a** (260 mg, 产率: 80%)。LCMS (ESI): $m/z = 499.2$ [M+H]⁺。

步骤二:

在干燥的烧瓶中依次加入化合物 **B-113-a** (260 mg, 0.44 mmol)、Mn(TMHD)₃ (53 mg, 0.08 mmol)在 IPA/DCM (5 mL/1 mL)中反应 5-10 分钟后, 再将 120 mg 苯硅烷加入反应体系中, 氧气氛围中 30°C 反应 5 小时。反应完全后减压浓缩得到黄色固体 **B-113-b** (136 mg, 产率: 60%)。LCMS (ESI): $m/z = 517.2$ [M+H]⁺。

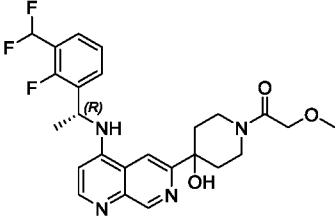
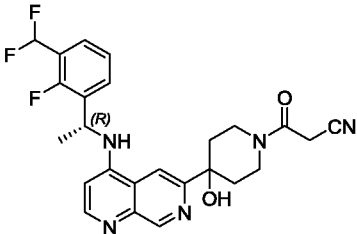
步骤三:

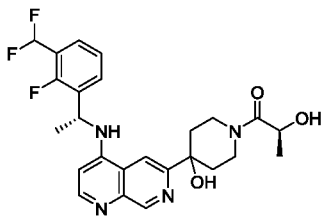
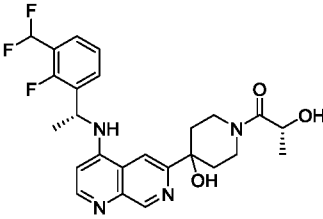
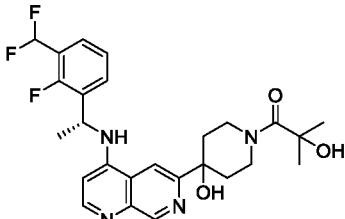
在干燥的烧瓶中依次加入化合物 **B-113-b** (136 mg, 0.26 mmol)、TFA(1.0 mL)置于 DCM (4.0 mL)中搅拌三个小时。反应完全后减压浓缩, 纯化得到黄色油状化合物 **B-113-c** (100 mg, 产率: 91%)。LCMS (ESI): $m/z = 417.2$ [M+H]⁺。

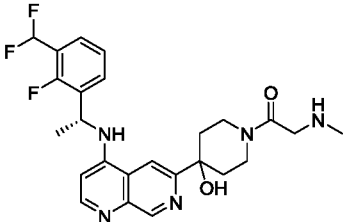
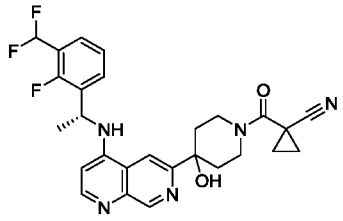
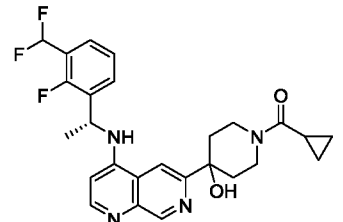
步骤四:

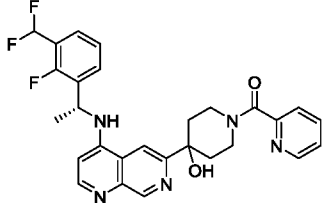
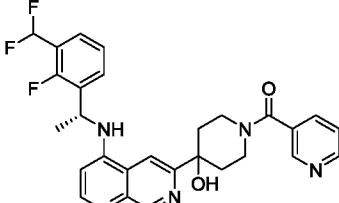
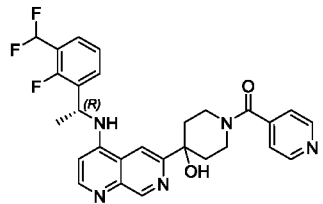
在干燥的圆底烧瓶中依次加入化合物 **B-113-c** (40 mg, 0.11 mmol)、羟基乙酸(11 mg, 0.15 mmol)、HATU(53 mg, 0.14 mmol)、DIEA (38 mg, 0.28 mmol)和 DMF (2.0 mL)。室温下反应搅拌 3 个小时。反应完全后冷却减压浓缩残余物通过快速柱层析纯化得到黄色油状化合物 **B-113** (5.6 mg, 产率: 12%)。LCMS (ESI): $m/z = 475.2$ [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.04 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.56 - 7.58 (m, 1H), 7.50 - 7.54 (s, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 6.28 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.05 - 5.09 (m, 1H), 4.48 - 4.45 (m, 1H), 4.29 - 4.32 (m, 1H), 4.10 - 4.14 (m, 2H), 3.59 - 3.62 (m, 1H), 3.09 - 3.11 (m, 1H), 2.24 - 2.06 (m, 2H), 2.02 - 1.87 (m, 1H), 1.67 - 1.70 (m, 2H), 1.63 - 1.65 (m, 3H)。

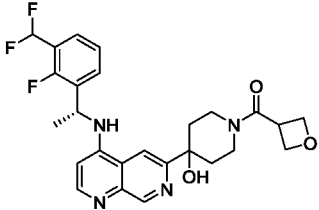
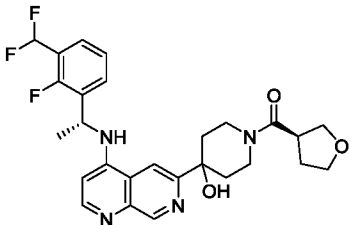
参照 **B-113** 的合成, 用下述化合物: 2-甲氧基乙酸、2-氰基乙酸、L-乳酸、D-乳酸, 2-羟基异丁酸、N-甲基甘氨酸、环丙甲酸、2-吡啶甲酸、三吡啶甲酸、4-吡啶甲酸、氧杂环丁烷-3-羧酸、(R)-四氢-3-呋喃甲酸、(S)-四氢-3-呋喃甲酸、四氢吡喃-4-甲酸、(S)-4-BOC-吗啉-2-羧酸、(R)-4-BOC-吗啉-2-羧酸、3-吡啶乙酸、4-吡啶乙酸、(S)-四氢-3-呋喃乙酸、2-二氟甲氧基乙酸、(R)-2-(4-(叔丁氧基羰基)吗啉-2-基)乙酸、(S)-2-(4-(叔丁氧基羰基)吗啉-2-基)乙酸等, 替换原路线的羟基乙酸, 合成以下化合物。

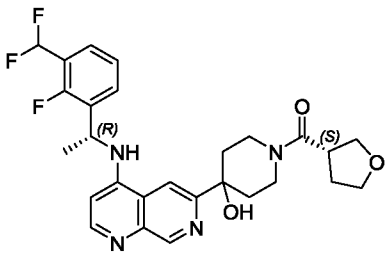
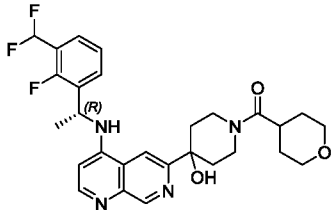
编号	结构	性状	LCMS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
B-114		白色 固体	489.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.12 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.61-7.46 (m, 2H), 7.23 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.18 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.30-4.16 (m, 2H), 3.86 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.63 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 3.46 (d, J = 13.8 Hz, 3H), 3.25 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.34 (qd, J = 13.4, 4.6 Hz, 2H), 1.86 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
B-116		白色 固体	484.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.08 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.39 – 8.40 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.87 – 7.89 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.60 – 7.63 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.51 – 7.55 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.12 – 7.39 (m, 2H), 6.31 – 6.32 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.09 – 5.12 (m, 1H), 4.31 – 4.34 (m, 1H), 4.04 – 4.19 (q, J = 18.4 Hz, 2H), 3.49 – 3.61 (m, 2H), 3.07- 3.13 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 2.27 – 2.33 (m, 1H), 2.15 – 2.19 (m, 1H), 1.70 – 1.74 (m, 2H), 1.67- 1.68 (d, J = 6.8, 3H).

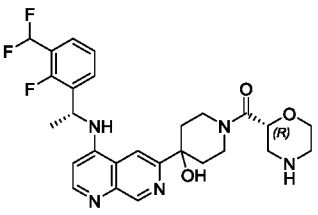
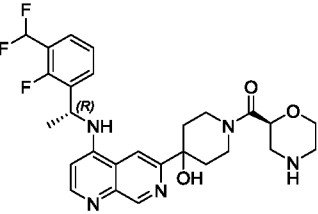
B-119		白色 固体	489.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 9.12 (s, 1H), 8.50 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.61-7.39 (m, 2H), 7.23 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.18 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 6.5, 3.4 Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.01 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.27-3.14 (m, 1H), 2.44-2.26 (m, 2H), 1.88 (s, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.38 (dd, J = 13.1, 6.6 Hz, 3H).
B-120		白色 固体	489.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.08 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 1H), 7.21 (t, J = 29.8 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.10 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.83 (dd, J = 14.5, 7.0 Hz, 1H), 4.56-4.44 (m, 1H), 4.42-4.28 (m, 1H), 4.01-3.86 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 1H), 3.09 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.28-2.10 (m, 2H), 1.79-1.69 (m, 2H), 1.68 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.23 (t, J = 6.4 Hz, 3H).
B-121		白色 固体	503.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 9.11 (s, 1H), 8.50 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.54 (dt, J = 16.5, 7.1 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.18 (br s, 1H), 4.56 (br s, 1H), 3.67 (br s, 1H), 3.63 (br s, 2H), 3.56 (br s, 1H), 2.37 (br s, 2H), 1.85 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.49 (s, 6H).

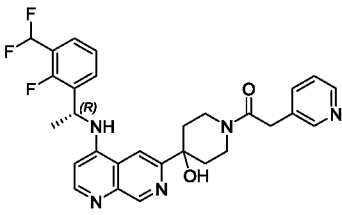
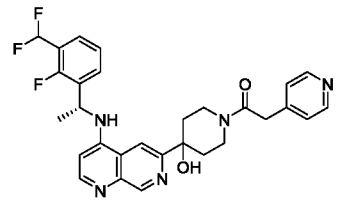
B-122		白色固体	488.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 9.11 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.54 (dt, <i>J</i> = 15.3, 7.2 Hz, 2H), 7.23 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.03 (t, <i>J</i> = 54.8 Hz, 1H), 6.41 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 5.18 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.50 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 3.82 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 3.65 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H), 3.59 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.24 (s, 1H), 2.47 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 3H), 2.41-2.26 (m, 2H), 1.92 - 1.81 (m, 2H), 1.76 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
B-127		白色固体	510.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.13 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.54 (dt, <i>J</i> = 18.0, 7.1 Hz, 2H), 7.22 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (t, <i>J</i> = 54.8 Hz, 1H), 6.41 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 5.18 (m, 1H), 3.18 - 3.05 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.80 - 2.69 (m, 4H), 2.52 (m, 2H), 1.78 (dd, <i>J</i> = 17.2, 9.9 Hz, 5H).
B-128		白色固体	485.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.08 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.53 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.42-7.28 (m, 1H), 7.22 (t, <i>J</i> = 29.4 Hz, 1H), 6.31 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.20-5.02 (m, 1H), 4.36 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H), 4.22 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H), 3.57 (t, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H), 3.07 (t, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H), 2.25 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 2.16-1.99 (m, 2H), 1.77 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 1.68 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 4H), 0.79-0.67 (m, 4H).

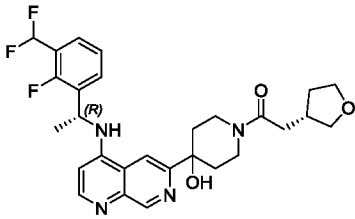
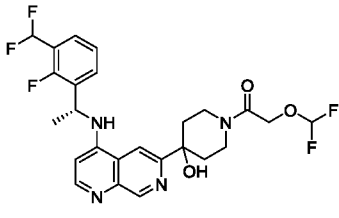
B-129		白色固体	522.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 9.13 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.64-8.60 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.99 (td, <i>J</i> = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.66 (dt, <i>J</i> = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.60-7.48 (m, 3H), 7.24 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.04 (t, <i>J</i> = 54.8 Hz, 1H), 6.41 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 5.18 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.66 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 3.70 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 3.50 - 3.44 (m, 1H), 2.53 - 2.33 (m, 2H), 1.98 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H), 1.76 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 4H).
B-130		白色固体	522.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) : δ 9.13 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.60-7.48 (m, 3H), 7.23 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (t, <i>J</i> = 54.8 Hz, 1H), 6.41 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 5.18 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.66 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 3.81-3.63 (m, 2H), 3.49 (t, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 2.52 - 2.33 (m, 2H), 2.05 - 1.79 (m, 2H), 1.76 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
B-131		白色固体	522.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 7.28 (br s, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 54.4 Hz, 1H), 6.32 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.16-5.05 (m, 1H), 4.49 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 3.61 - 3.59 (m, 1H), 3.28 - 3.26 (m, 2H), 2.21 - 2.17 (m, 2H), 1.87 (s, 1H), 1.68 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 4H).

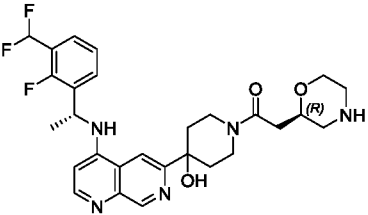
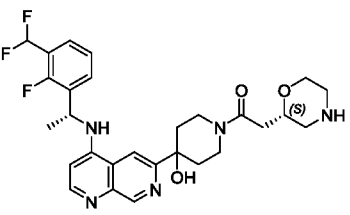
B-132		白色 固体	501.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.13 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.76 – 7.62 (m, 1H), 7.61 – 7.51 (m, 2H), 7.25 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (t, <i>J</i> = 54.8 Hz, 1H), 6.42 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 5.20 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.99 – 4.90 (m, 3H), 4.62 – 4.49 (m, 2H), 4.30 (ddd, <i>J</i> = 15.5, 8.4, 7.1 Hz, 1H), 3.61 (td, <i>J</i> = 13.0, 2.7 Hz, 1H), 3.56 – 3.41 (m, 1H), 3.28 (dd, <i>J</i> = 13.0, 2.9 Hz, 1H), 2.39 – 2.24 (m, 2H), 1.87 (dq, <i>J</i> = 13.7, 2.7 Hz, 2H), 1.78 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
B-133		白色 固体	515.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.08 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.53 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.41-7.28 (m, 1H), 7.21 (t, <i>J</i> = 29.9 Hz, 1H), 6.31 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.17-4.99 (m, 1H), 4.38 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 3.91 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 3.80-3.62 (m, 3H), 3.55-3.37 (m, 2H), 3.07 (t, <i>J</i> = 11.8 Hz, 1H), 2.24-2.09 (m, 2H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 2H), 1.67 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H).

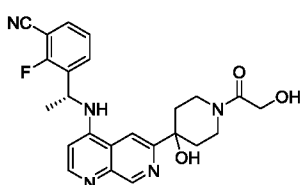
B-134		白色固体	515.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.11 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.52 - 8.47 (m, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.54 (dt, <i>J</i> = 15.5, 7.3 Hz, 2H), 7.23 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.03 (t, <i>J</i> = 54.8 Hz, 1H), 6.41 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 5.18 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.53 (d, <i>J</i> = 13.6 Hz, 1H), 4.10-3.98 (m, 2H), 3.97 - 3.86 (m, 2H), 3.87 - 3.79 (m, 1H), 3.71 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 3.59 - 3.49 (m, 1H), 3.24 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H), 2.41 - 2.26 (m, 2H), 2.24 - 2.12 (m, 2H), 1.94 - 1.81 (m, 2H), 1.76 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
B-135		白色固体	529.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.08 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.62 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.53 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.42-7.10 (m, 2H), 6.32 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.15-5.06 (m, 1H), 4.41-4.37 (m, 1H), 3.97 - 3.84 (m, 3H), 3.54 - 3.31 (m, 3H), 3.07 - 2.92 (m, 2H), 2.22 - 2.10 (m, 2H), 1.78 - 1.54 (m, 9H).

B-136		白色 固体	530.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 1H), 7.21 (t, <i>J</i> = 29.8 Hz, 1H), 6.30 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.17-5.01 (m, 1H), 4.32 (t, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 4.23-4.13 (m, 1H), 3.95 (t, <i>J</i> = 13.2 Hz, 1H), 3.74 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 3.56-3.41 (m, 2H), 3.05 (dd, <i>J</i> = 19.0, 10.5 Hz, 1H), 2.83 - 2.74 (m, 2H), 2.71 - 2.64 (m, 2H), 2.31 - 1.83 (m, 3H), 1.73 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 2H), 1.67 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
B-137		黄色 油状	530.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.53 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.09 (m, 2H), 6.31 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.09 - 5.12 (m, 1H), 4.23-4.32 (m, 2H), 3.93 - 3.95 (m, 1H), 3.75 - 3.76 (m, 1H), 3.46 - 3.55 (m, 2H), 3.06 - 3.08 (m, 1H), 2.83 - 2.84 (m, 2H), 2.78 - 2.65 (m, 2H), 2.13 - 2.18 (m, 3H), 1.72 - 1.75 (m, 2H), 1.67 - 1.68 (m, 3H).

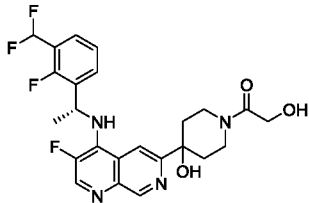
B-138		白色 固体	536.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.11 (s, 1H), 8.49 (s, 2H), 8.44 (dd, <i>J</i> = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.80 (dt, <i>J</i> = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.54 (dt, <i>J</i> = 15.6, 7.2 Hz, 2H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.23 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (t, <i>J</i> = 54.8 Hz, 1H), 6.41 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 5.18 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.53 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 1H), 4.06 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 1H), 3.94 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 2H), 3.71 (t, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H), 3.26 (dd, <i>J</i> = 12.8, 2.8 Hz, 1H), 2.31 (dt, <i>J</i> = 17.6, 10.9 Hz, 2H), 1.86 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 2H), 1.76 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
B-139		淡黄 色固 体	536.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.11 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 3H), 8.36 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.59-7.47 (m, 2H), 7.40 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 7.23 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.03 (t, <i>J</i> = 54.8 Hz, 1H), 6.41 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 5.18 (q, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.54 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H), 4.05-3.89 (m, 3H), 3.68 (t, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H), 3.26 (s, 1H), 2.30 (ddd, <i>J</i> = 25.6, 12.9, 5.7 Hz, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.76 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).

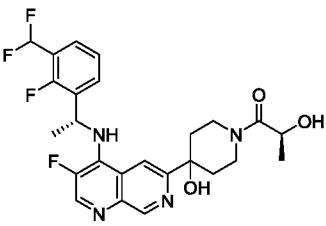
B-140		白色固体	529.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.26 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 6.80 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.72 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 6.58-6.29 (m, 2H), 5.49 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 4.69-4.61 (m, 1H), 4.36-4.21 (m, 1H), 3.56 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 3.09 - 2.98 (m, 2H), 2.79 - 2.84 (m, 1H), 2.79 - 2.82 (m, 1H), 2.66 (t, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.22 (t, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 1.81 - 1.70 (m, 2H), 1.67 - 1.60 (m, 1H), 1.48-1.27 (m, 2H), 1.27 - 1.16 (m, 1H), 0.91 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 2H), 0.86 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H), 0.67 - 0.73 (m, 1H).
B-141		白色固体	525.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.08 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.53 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.43-7.28 (m, 1H), 7.22 (t, <i>J</i> = 29.7 Hz, 1H), 6.73 (t, <i>J</i> = 76.0 Hz, 1H), 6.31 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.11 (p, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 4.70 (q, <i>J</i> = 14.6 Hz, 2H), 4.33 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 3.63 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 3.46 (t, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H), 3.09 (t, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H), 2.34-2.07 (m, 2H), 1.72 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 2H), 1.67 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).

B-142		淡黄色固体	544.2	¹ H NMR (600 MHz, MeOD) δ 9.352 (s, 1H), 9.15 - 9.09 (m, 1H), 8.57 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62 - 7.60 (m, 1H), 7.37 - 7.35 (m, 1H), 7.14 - 6.96 (m, 1H), 6.91 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.531 (s, 1H), 4.57 - 4.56 (m, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.11 - 4.02 (m, 2H), 3.93 - 3.87 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.621 (s, 1H), 3.52 - 3.48 (m, 1H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 3.09 - 3.02 (m, 1H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 2.77 - 2.66 (m, 1H), 2.48 - 2.23 (m, 1H), 1.91 (s, 5H).
B-143		淡黄色固体	544.2	¹ H NMR (600 MHz, CD ₃ OD) δ 9.12 (d, J = 3 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.59 - 7.56 (m, 1H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 7.37 - 7.35 (m, 1H), 6.47 - 6.42 (m, 1H), 6.42 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.21 - 5.180 (m, 1H), 4.56 - 4.53 (m, 1H), 4.03 - 3.69 (m, 2H), 3.90 - 3.87 (m, 1H), 3.71 - 3.65 (m, 2H), 2.87 - 2.84 (m, 2H), 2.86 - 2.76 (m, 1H), 2.68 - 2.63 (m, 1H), 2.54 - 2.48 (m, 1H), 1.90 - 1.84 (m, 2H), 1.78 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

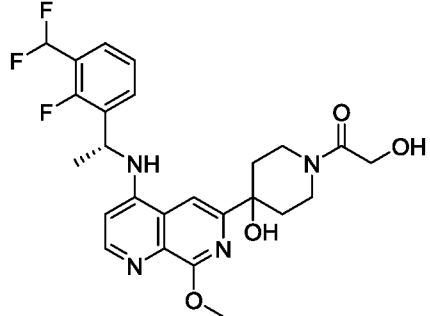
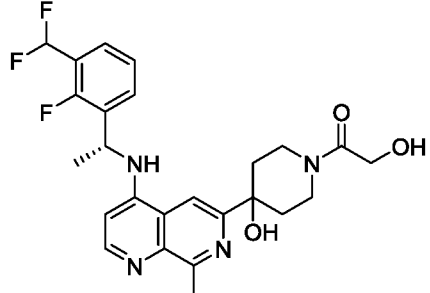
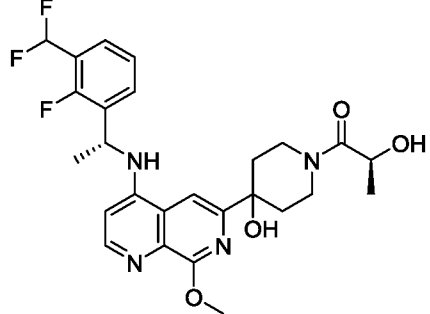
B-167		白色 固体	450.2 ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD): δ 9.14 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.74 (td, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.70 (ddd, J = 7.8, 6.0, 1.7 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.21 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H) 4.54 – 4.48 (m, 1H), 4.34 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.86 – 3.70 (m, 1H), 3.64 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.43 – 2.28 (m, 1H), 1.88 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.79 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
---------------------	---	------------------	--

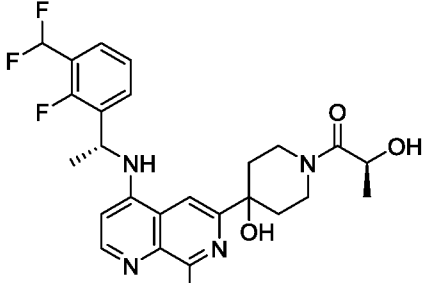
同样地,参考 **B-113** 的合成,用中间体 **B-111-a** 替换原路线中的 **B-1-c**,合成化合物 **B-123**;
用(S)-2-羟基丙酸替换原路线中的羟基乙酸,合成化合物 **B-124**。

编号	结构	性状	LCMS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
B-123		白色 固体	493.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 9.13 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.42 – 8.44 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.54 – 7.57 (m, 1H), 7.46 – 7.49 (m, 1H), 7.19 – 7.23 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.85 – 7.12 (t, <i>J</i> = 55.0 Hz, 1H), 5.65 – 5.67 (m, 1H), 4.47 – 4.56 (m, 1H), 4.30 – 4.31 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 3.71 – 3.74 (m, 1H), 3.56 – 3.63 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.32 (m, 2H), 1.82 – 1.85 (m, 2H), 1.72 – 1.74 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H).

B-124		白色固体	507.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 9.15 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.40 – 8.44 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.56 – 7.58 (m, 1H), 7.46 – 7.49 (m, 1H), 7.20 – 7.23 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.69 – 7.13 (t, <i>J</i> = 55.0 Hz, 1H), 5.55 – 5.66 (m, 1H), 4.47 – 4.56 (m, 1H), 4.30 – 4.31 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 3.71 – 3.74 (m, 1H), 3.56 – 3.63 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 1.82 – 1.85 (m, 2H), 1.72 -1.74 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 1.25 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H).
-------	---	------	-------	---

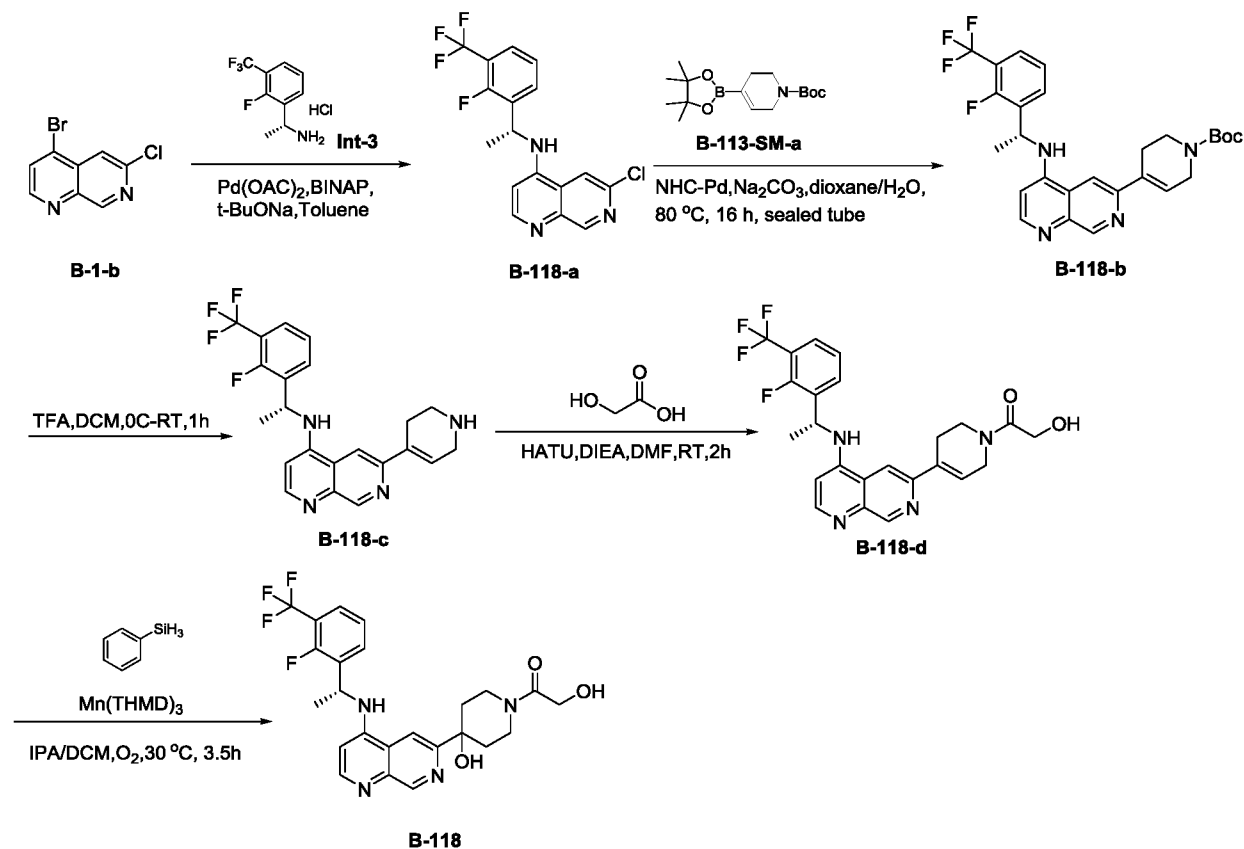
同样地, 参考 B-113 的合成, 分用中间体 B-62-b、B-73-l 替换原路线中的 B-1-c, 合成化合物 B-173、B-175; 用(S)-2-羟基丙酸替换原路线中的羟基乙酸, 合成化合物 B-174、B-176。

编号	结构	性状	LCMS (ESI): <i>m/z</i> [M+H] ⁺
B-173		白色固体	505.0
B-175		白色固体	489.0
B-174		白色固体	519.2

B-176		白色固体	503.1
-------	---	------	-------

实施例 79 化合物 B-118 的合成

合成路线:



步骤一:

将化合物 **B-1-b** (220 mg, 0.90 mmol) 溶于 20 mL 甲苯中, 然后加入化合物 **Int-3** (262 mg, 1.08 mmol)、叔丁醇钠(173 mg, 1.80 mmol)、BINAP(112 mg, 0.18 mmol)和醋酸钯(20 mg, 0.09 mmol), 搅拌均匀后, 反应液在氮气保护下逐渐升温至 100 °C 反应过夜。反应结束后(不能完全反应), 使反应液冷却至室温, 将反应液倒入冰的饱和氯化铵溶液中猝灭, 然后加入乙酸乙酯萃取, 再将有机相用饱和食盐水反洗, 然后用硫酸钠进行干燥。过滤有机相并减压浓缩, 残余物通过柱层析纯化后得到黄色固体化合物 **B-118-a** (189 mg, 产率: 57.0%)。LCMS (ESI): $m/z = 370.1$ $[M+H]^+$ 。

步骤二:

于封管中将化合物 **B-118-a** (250 mg, 0.68 mmol)和化合物 **B-113-SM-a** (300.6 mg, 1.02 mmol)溶入二氧六环/H₂O (7.5 mL/1.5 mL)中后, 再加入碳酸钠(143.2 mg, 1.36 mmol)和 NHC-Pd (46.2 mg, 0.068 mmol), 置换氮气, 在 80℃下反应过夜。反应完全后, 将反应液用饱和氯化铵溶液猝灭, 再用 EA 萃取, 有机相用饱和食盐水反洗, 再用硫酸钠干燥后, 过滤并减压浓缩, 剩余物通过柱层析纯化得到化合物 **B-118-b** (236 mg, 黄色固体), 产率: 66.5%。LCMS (ESI): $m/z = 517$ [M+H]⁺

步骤三:

将化合物 **B-118-b** (236 mg, 0.46 mmol)溶入 DCM (2 mL)中并于 0℃加入 TFA (0.5 mL), 在 RT 下反应 1h。反应完全后, 将反应液减压浓缩, 剩余物加入饱和碳酸氢钠溶液并调至碱性, 再用 DCM 萃取, 有机相用水和饱和食盐水反洗, 再用硫酸钠干燥后, 过滤并减压浓缩, 得到化合物 **B-118-c** (167 mg, 棕色固体), 产率: 87.7%。LCMS (ESI): $m/z = 417$ [M+H]⁺

步骤四:

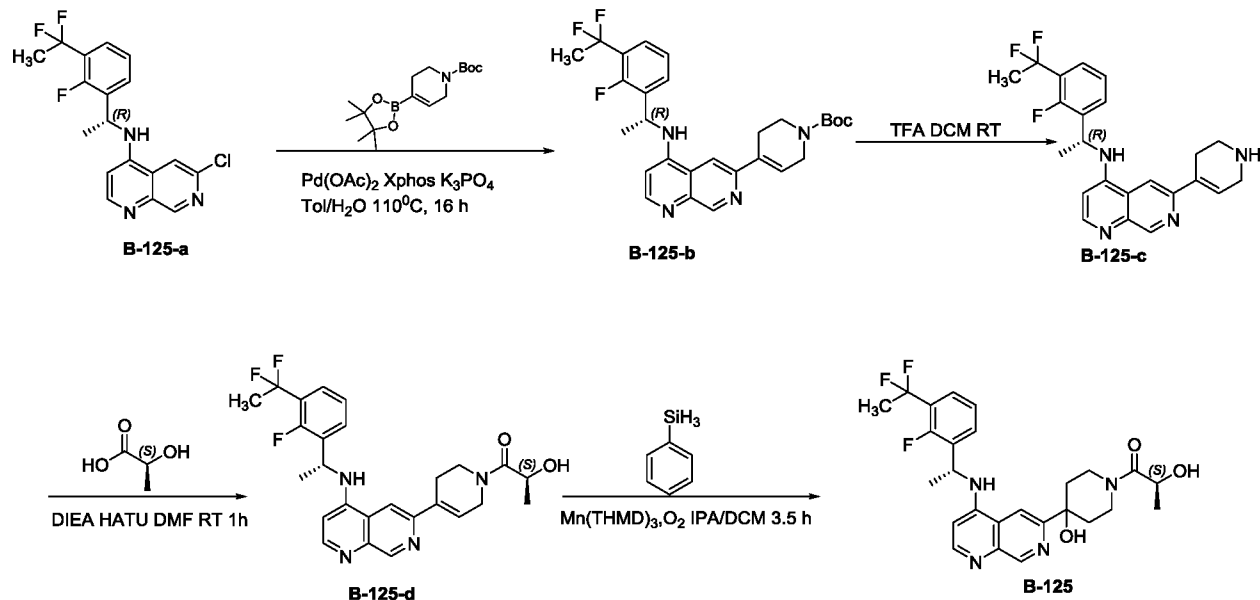
将化合物 **B-118-c** (80 mg, 0.19 mmol)和羟基乙酸 (21.9 mg, 0.29 mmol)溶入 DMF (3.5 mL)中后, 再加入 HATU (87.5 mg, 0.23 mmol)和 DIEA (61.9 mg, 0.48 mmol), 在 RT 下反应 2h。反应完全后, 将反应液用饱和氯化铵溶液猝灭, 再用 EA 萃取, 有机相用饱和氯化铵溶液和饱和食盐水反洗, 再用硫酸钠干燥后, 过滤并减压浓缩, 剩余物通过刮大板纯化得到化合物 **B-118-d** (47 mg, 黄色油状物), 产率: 51.6%。LCMS (ESI): $m/z = 475$ [M+H]⁺

步骤五:

将化合物 **B-118-d** (47 mg, 0.10 mmol)溶入 IPA/DCM (4 mL/0.4 mL)中并加入 Mn(TMHD)₃ (12.0 mg, 0.02 mmol)于 RT 下搅拌 5 min, 再加入苯硅烷(26.7 mg, 0.25 mmol), 置换氧气, 在 30℃下反应 3.5h。反应完全后, 反应液用饱和氯化铵溶液和 DCM 萃取, 有机相用饱和食盐水反洗, 再用硫酸钠干燥后, 过滤并减压浓缩, 残余物通过中性反相制备纯化后得到化合物 **B-118**(21.7 mg, 淡黄色固体), 产率: 44.5%。LCMS (ESI): $m/z = 493$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.12 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.68 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.21 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.354.26 (m, 2H), 3.73 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.60 (t, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.26 (s, 1H), 2.34 (qd, $J = 13.2, 4.5$ Hz, 2H), 1.86 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 1.77 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

实施例 80 化合物 B-125 的合成

合成路线



步骤一:

将 **B-125-a** (340 mg, 0.93 mmol), 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-3,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯(578 mg, 1.86 mmol), Pd(OAc)₂ (21 mg, 0.093 mmol), Xphos (108 mg, 0.187 mmol), K₃PO₄ (592 mg, 2.81 mmol)依次加入反应瓶中, 加入 Tol/H₂O (10:1, 20 mL)溶解, 在氮气保护下, 110℃搅拌过夜, 反应完成后冷却, 用饱和氯化铵溶液淬灭, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 过柱得 375 mg 黄色油状 **B-125-b**, 收率 78%。LCMS (ESI): m/z =513 [M+H]⁺

步骤二:

将 **B-125-b** (370 mg, 0.315 mmol)溶于 3 mL DCM 中, 加入 1 mL TFA, 室温搅拌 1h, 反应完成后, 旋干反应液, 得 260 mg **B-125-c** 直接用于下一步反应。LCMS (ESI): m/z =413[M+H]⁺

步骤三:

将 **B-125-c** (130 mg, 0.315 mmol)、(S)-2-羟基丙酸(34 mg, 0.378 mmol), DIEA(102 mg, 0.79 mmol), HATU (144 mg, 0.379 mmol)加入反应瓶中, 用 5 mL DMF 溶解, 室温搅拌 1h, 反应完成后, 用饱和氯化铵溶液, 用 EA 萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 过柱, 制备得 70 mg 黄色固体 **B-125-d**, 收率 46%。LCMS (ESI): m/z =485[M+H]⁺

步骤四:

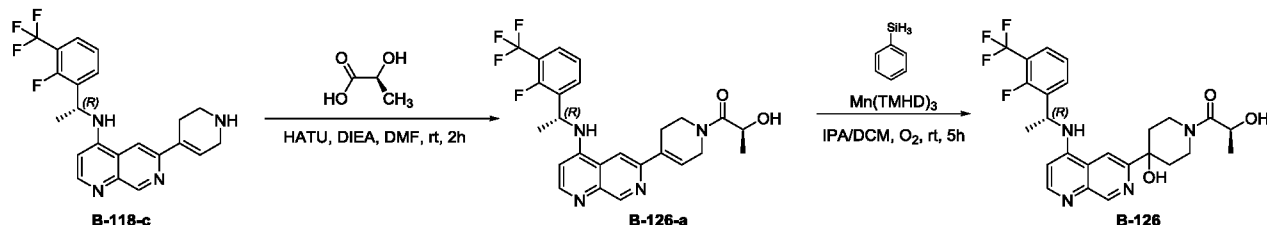
将 **B-125-d** (70 mg, 0.144 mmol)、苯硅烷(39 mg, 0.36 mmol)、 $\text{Mn}(\text{THMD})_3$ (18 mg, 0.029 mmol)加入反应瓶中, 加入 5 mL 异丙醇/二氯甲烷(10:1), 在氧气下于 30℃下反应 3.5h。反应完成后, 用饱和氯化铵溶液猝灭, 用 EA 萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 过柱, 制备得 **B-125** (12 mg), 白色固体, 收率 16%。LCMS (ESI): $m/z = 503[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.08 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.19-5.03 (m, 1H), 4.83 (dd, $J = 11.7, 6.9$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.47 (s, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.24 (s, 2H), 2.06 (t, $J = 19.1$ Hz, 3H), 1.73 (s, 2H), 1.67 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.23 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

下述化合物的合成同 **B-125**。

编号	结构	性状	LCMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$	^1H NMR
B-177		白色固体	489.0	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.07 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.16-5.04 (m, 1H), 4.50 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.16 (dd, $J = 9.5, 5.6$ Hz, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.43 (s, 1H), 3.11 (s, 1H), 2.20 (d, $J = 13.7$ Hz, 2H), 2.06 (t, $J = 18.9$ Hz, 3H), 1.72 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 1.67 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)。

实施例 81 化合物 B-126 的合成

合成路线:

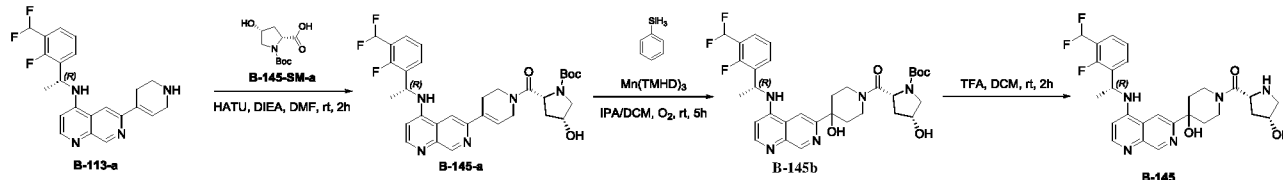


步骤一:

将化合物 **B-118-c** (400 mg, 0.96 mmol), (S)-2-羟基丙酸(136 mg, 1.44 mmol), HATU (548 mg, 1.44 mmol), DIEA (372 mg, 1.44 mmol)加入 10 mL DMF 中, 混合均匀后, 室温下反应两个小时。反应完全后, 反应液用乙酸乙酯萃取, 上层有机相收集干燥后减压浓缩, 残余物通过柱层析纯化后得到黄色油状化合物 **B-126-a** (320 mg, 产率: 68 %)。LCMS (ESI): m/z =489 [M+H]⁺

步骤二:

将化合物 **B-126-a** (320 mg, 0.65 mmol), Mn(TMHD)₃ (79 mg, 0.12 mmol)加入 IPA/DCM (10 mL/1 mL)中反应 10 分钟, 之后加入苯硅烷(177 mg, 1.51 mmol)混合均匀后, 氧气下室温反应 5 小时。反应完全后, 反应液过滤减压浓缩, 残余物通过柱层析纯化后得到白色固体化合物 **B-126** (32.3 mg, 产率: 10%)。LCMS (ESI): m/z =507.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.08 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.13-5.16 (m, 1H), 4.81-4.86 (m, 1H), 4.48-4.53 (m, 1H), 4.35-4.37 (m, 1H), 3.91-3.93 (m, 1H), 3.47 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 3.07-3.09 (m, 1H), 2.12-2.27 (m, 2H), 1.73-1.74 (m, 2H), 1.68 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 6.7 Hz, 3H).

实施例 82 化合物 B-145 的合成合成路线:步骤一:

在干燥的圆底烧瓶中依次加入化合物 **B-113-a** (100 mg, 0.25 mmol)、**B-145-SM-a** (88 mg, 0.38 mmol)、HATU (143 mg, 0.38 mmol)、DIEA (98 mg, 0.75 mmol)和 DMF(5 mL)。反应在室温氮气保护下反应 2h。反应完全后用 NH₄Cl 淬灭, EA 萃取有机相, 减压浓缩, 残余物通过快速柱层析纯化得到黄色油状化合物 **B-145-a** (100 mg, 产率: 83%)。LCMS (ESI): m/z =612.2 [M+H]⁺

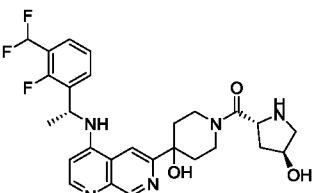
步骤二:

在干燥的烧瓶中依次加入化合物 **B-145-a** (100 mg, 0.28 mmol)、 $\text{Mn}(\text{TMHD})_3$ (24 mg, 0.04 mmol) 在 IPA/DCM (5 mL/0.5 mL) 中反应 5-10 分钟后, 再将苯硅烷 (54 mg, 0.5 mmol) 加入反应体系中, 氧气氛围中室温反应 5 小时。反应完全后减压浓缩, 纯化得到黄色油状物 **B-145-b** (60 mg, 产率: 48%)。LCMS (ESI): $m/z = 630.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤三:

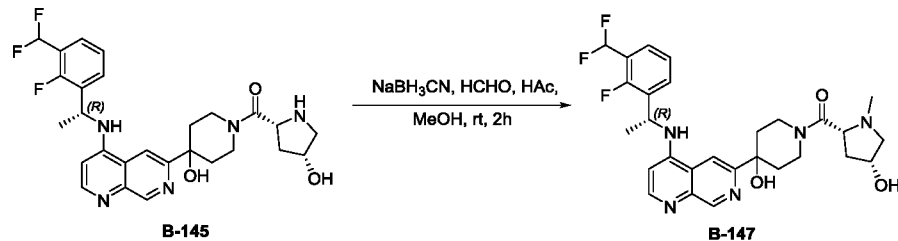
在干燥的烧瓶中依次加入化合物 **B-145-b** (60 mg, 0.28 mmol)、TFA (0.5 mL), 室温下在 DCM (2 mL) 中反应 2 小时。反应完全后减压浓缩, 经制备色谱纯化得到黄色固体 **B-145** (12.4 mg, 产率: 18%)。LCMS (ESI): $m/z = 530.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.09 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.88-7.90 (m, 1H), 7.63 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.43-7.11 (m, 2H), 6.32 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.53 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 5.12 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.53-4.60 (m, 1H), 4.39 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.78-3.86 (m, 2H), 3.45-3.49 (m, 1H), 3.11 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.86 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.58-2.62 (m, 1H), 2.34-2.03 (m, 4H), 1.76 (d, $J = 16.8$ Hz, 2H), 1.69 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.45-1.49 (m, 1H).

下述化合物的合成同 **B-145**。

编号	结构	性状	LCMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$	^1H NMR
B-144		白色固体	530.3	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.08 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.57 (dt, $J = 33.9, 7.0$ Hz, 2H), 7.27 (dt, $J = 59.6, 44.0$ Hz, 2H), 6.31 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 5.50 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.18-4.99 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.43-3.75 (m, 4H), 3.49 (dd, $J = 27.2, 13.7$ Hz, 1H), 3.10 (dt, $J = 18.0, 9.1$ Hz, 2H), 2.54 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 2.26-2.08 (m, 3H), 1.87 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 1.76 (d, $J = 18.6$ Hz, 3H), 1.68 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

实施例 83 化合物 B-147 的合成

合成路线:



步骤一:

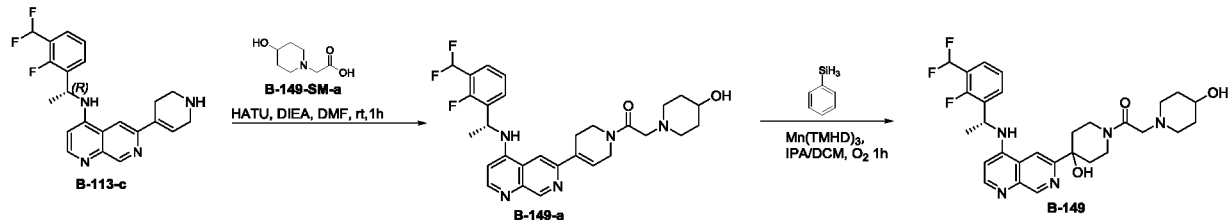
在干燥的圆底烧瓶中依次加入化合物 **B-145** (30 mg, 0.05 mmol)、 NaBH_3CN (4.6 mg, 0.10 mmol)、 HCHO (0.1 mL)、 HAc (1 滴)、 MeOH (2 mL)。反应在室温下反应 2 h。反应完全后减压浓缩, 残余物通过制备色谱纯化得到黄色固体化合物 **B-147** (7.3 mg, 产率: 24%)。LCMS (ESI): $m/z = 544.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.06 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.40-7.04 (m, 2H), 6.28 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.46 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 5.08 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 4.16 (s, 1H), 3.43-3.45 (m, 1H), 3.04 - 3.14 (m, 2H), 2.86 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 2.45 - 2.34 (m, 1H), 2.24 - 2.28 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.19 - 2.00 (m, 2H), 1.66 - 1.71 (m, 2H), 1.65 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)。

下述化合物的合成同 **B-147**。

编号	结构	性状	LCMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$	^1H NMR
B-146		白色固体	544.2	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.05 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.40-7.04 (m, 2H), 6.28 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.46 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 5.08 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 4.16 (s, 1H), 3.44 - 3.45 (m, 1H), 3.04 - 3.14 (m, 2H), 2.86 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 2.45 - 2.34 (m, 1H), 2.24 - 2.28 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.19 - 2.00 (m, 2H), 1.66 - 1.71 (m, 2H), 1.66 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)。

实施例 84 化合物 B-149 的合成

合成路线:



步骤一:

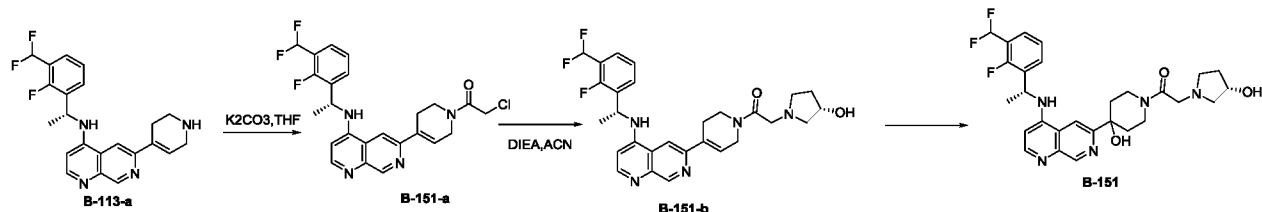
将化合物 **B-113-c** (160 mg, 0.402 mmol)、**B-149-SM-a** (100 mg, 0.629 mmol)、HATU (229 mg, 0.603 mmol)、DIEA (155 mg, 1.2 mmol)溶于 2 mL DMF 中,在室温下搅拌并反应 1 小时。反应完全后,加入水并将反应液用乙酸乙酯萃取,有机相收集后用无水硫酸钠进行干燥,浓缩,残余物通过纯化后得到化合物 **B-149-a** (150 mg, 黄色油状), 产率: 69.1%。LCMS: $m/z = 540.5 [M+H]^+$

步骤二:

在干燥的烧瓶中加入化合物 **B-149-a** (150 mg, 0.278 mmol)溶于二氯甲烷/异丙醇(10/1 mL), 然后加入 $Mn(TMHD)_3$ (34 mg, 0.056 mmol)室温搅拌 10 分钟后, 加入苯硅烷(75 mg, 0.694 mmol)在 35 摄氏度条件和氧气氛围下反应 1h。反应完全后, 旋干溶剂, 加入乙酸乙酯并将反应液用食盐水萃取, 有机相收集后用无水硫酸钠进行干燥, 浓缩, 通过反相制备纯化后得到白色固体化合物 **B-149** (20 mg, 产率: 13.16%)。LCMS: $m/z = 558.3 [M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.43-7.28 (m, 1H), 7.28-7.07 (m, 1H), 6.30 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.10 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.59-4.48 (m, 1H), 4.31 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 4.02 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 3.45 (t, $J = 12.1$ Hz, 2H), 3.25 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.05 (t, $J = 12.3$ Hz, 2H), 2.79-2.64 (m, 2H), 2.35-2.21 (m, 1H), 2.20-1.98 (m, 3H), 1.78-1.61 (m, 7H), 1.47-1.31 (m, 2H)。

实施例 85 化合物 B-151 的合成

合成路线:



步骤一:

将化合物 **B-113-a** (200mg, 0.5mmol)和碳酸钾(104mg, 0.6mmol)溶到 THF(5ml), 0 摄氏度下滴加氯乙酰氯(62mg, 0.55mmol), 常温搅拌 2 小时, 反应完全后, 将反应液拨入饱和氯化铵溶液中猝灭, 然后加入 DCM 萃取, 再将有机相用饱和食盐水洗, 然后用硫酸钠进行干燥, 再将有机相过滤后减压浓缩。残余物通过硅胶色谱柱纯化后得到化合物 **B-151-a** (160 mg, 产率: 67 %)。LCMS (ESI): $m/z = 475 [M+H]^+$

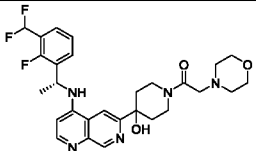
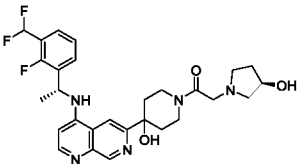
步骤二:

合物 **B-151-a** (150mg, 0.3mmol)和 DIEA (61mg, 0.5mmol)溶到 ACN(5ml), 0 摄氏度下滴加(S)-吡咯烷-3-醇(33mg, 0.4mmol), 常温搅拌 12 小时, 反应完全后, 将反应液拨入冰氯化铵溶液中猝灭, 然后加入 DCM 萃取, 再将有机相用饱和食盐水洗, 然后用硫酸钠进行干燥, 再将有机相过滤后减压浓缩。残余物通过硅胶色谱柱纯化后得到化合物 **B-151-b** (110 mg, 产率: 68 %)。LCMS (ESI): $m/z = 526 [M+H]^+$

步骤三:

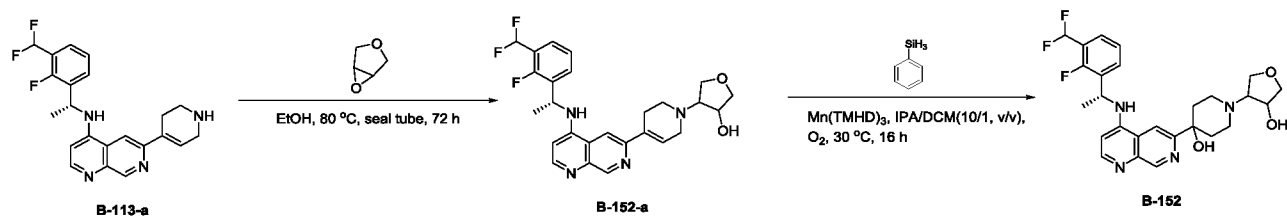
将化合物 **B-151-b** (110 mg, 0.21 mmol)溶入 IPA/DCM (5 mL/0.5 mL)中并加入化合物 $Mn(THMD)_3$ (25 mg, 0.04 mmol)于 RT 下搅拌 5 min, 再加入苯硅烷(56 mg, 0.51 mmol), 置换氧气, 在 30°C下反应 3h。反应完全后, 反应液用饱和氯化铵溶液和 DCM 萃取, 有机相用饱和食盐水反洗, 再用硫酸钠干燥后, 过滤并减压浓缩, 残余物通过 PreP-HPLC 纯化后得到化合物 **B-151** (14 mg, 产率: 12%)。LCMS (ESI): $m/z = 544 [M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.11 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.54 (dt, $J = 16.2, 7.2$ Hz, 2H), 7.23 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.18 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 4.40 - 4.33 (m, 1H), 4.03 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.67 - 3.42 (m, 3H), 3.27-3.20 (m, 1H), 2.92 (ddd, $J = 23.5, 11.5, 6.4$ Hz, 2H), 2.65 (tt, $J = 10.6, 6.1$ Hz, 2H), 2.45-2.26 (m, 2H), 2.22-2.12 (m, 1H), 1.86 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 1.76 (d, $J = 6.8$ Hz, 4H).

下述化合物的合成同 **B-151**。

编号	结构	性状	LCMS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
B-148		白色 固体	544.1	
B-150		白色 固体	544.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.12 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 16.4, 8.0 Hz, 2H), 7.23 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (t, <i>J</i> = 54.8 Hz, 1H), 6.40 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 5.17 (q, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.48 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 4.37 - 4.33 (m, 1H), 4.04 - 4.01 (m, 1H), 3.66 - 3.42 (m, 3H), 3.24 - 3.22 (m, 1H), 2.97 - 2.87 (m, 2H), 2.67 - 2.62 (m, 2H), 2.41 - 2.13 (m, 3H), 1.86 (d, <i>J</i> = 14.0 Hz, 2H), 1.75 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 4H).

实施例 86 化合物 B-152 的合成

合成路线:



步骤一:

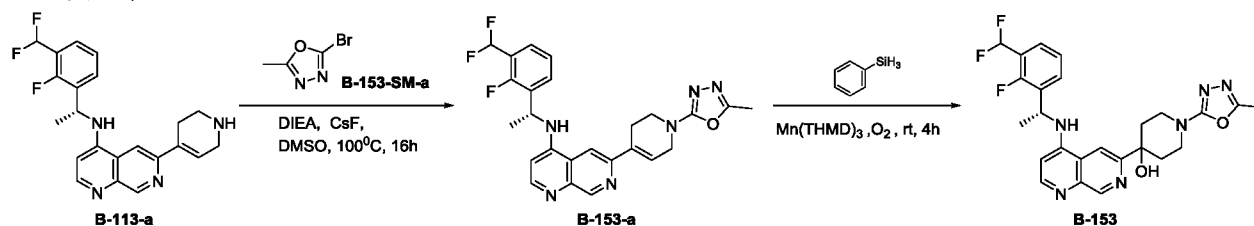
在 75mL 封管中将化合物 **B-113-a** (150 mg, 0.38 mmol) 和化合物 3,6-二氧杂二环[3.1.0]己烷 (320 mg, 3.8 mmol) 溶于乙醇 (10 mL), 反应升温至 80 摄氏度反应 72 小时。反应完全后, 将溶剂旋干, 残余物通过玻璃硅胶柱纯化 (乙酸乙酯/甲醇/水=20/2/1) 得到黄色油状化合物 **B-152-a** (60 mg, 产率: 33%)。

步骤二:

向化合物 **B-152-a** (60 mg, 0.12 mmol) 的异丙醇/二氯甲烷(10 mL/1 mL)溶液中加入 $\text{Mn}(\text{TMHD})_3$ (14 mg, 0.024 mmol), 反应在 30 摄氏度的条件下搅拌 10 分钟, 然后加入苯硅烷 (33 mg, 0.3 mmol), 反应继续在氧气球氛围下, 30 摄氏度的条件下搅拌 16 小时。反应完全后, 过滤, 将所得滤液减压浓缩得到残余物, 通过反相制备色谱纯化后得到化合物 **B-152** (11.9 mg, 白色固体), 产率: 26%。LCMS (ESI): $m/z = 503.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.07 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.42 – 7.10 (m, 2H), 6.29 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.10 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.01 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.19 (dt, $J = 8.8, 4.3$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 9.1, 6.8$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 9.4, 5.8$ Hz, 1H), 3.60 – 3.46 (m, 2H), 2.95 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.74 (td, $J = 6.5, 3.0$ Hz, 1H), 2.55 (d, $J = 10.2$ Hz, 3H), 2.29 (dt, $J = 13.5, 4.8$ Hz, 2H), 1.73 – 1.60 (m, 5H)。

实施例 87 化合物 B-153 的合成

合成路线:



步骤一:

将化合物 **B-113-a** (100 mg, 0.251 mmol) 和 **B-153-SM-a** (82 mg, 0.503 mmol) 溶于 2 mL DMSO 中, 往里补加 DIEA (49 mg, 0.379 mmol) 和氟化铯 (2 mg, 0.013 mmol), 然后加热到 100 °C, 反应 16 小时。反应结束后, 往反应液里加水, 然后用乙酸乙酯萃取, 再将有机相用饱和食盐水反洗, 然后用硫酸钠进行干燥, 再将有机相过滤后减压浓缩。残余物通过 TLC 纯化后得到化合物 **B-153-a** (60 mg, 黄固) 产率: 49.7%。LCMS (ESI): $m/z = 481.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤二:

将化合物 **B-153-a** (60 mg, 0.125 mmol) 和 $\text{Mn}(\text{THMD})_3$ (15 mg, 0.024 mmol) 溶于 2 mL 异丙醇和 0.2 mL 二氯甲烷中, 室温反应 10 分钟, 往里补加苯硅烷 (34 mg, 0.314 mmol), 然后在氧气条件下, 室温反应 4 小时。反应结束后, 用饱和氯化铵淬灭, 然后用二氯甲烷萃取, 再将有机相用饱和食盐水反洗, 然后用硫酸钠进行干燥, 再将有机相过滤后减压浓缩。残余物通过制备纯化后得到化合物 **B-153**, 11.4 mg, 白色固体, 产率: 18.3 %。LCMS (ESI): $m/z = 499.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.12 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.65-7.45 (m, 2H), 7.23 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H),

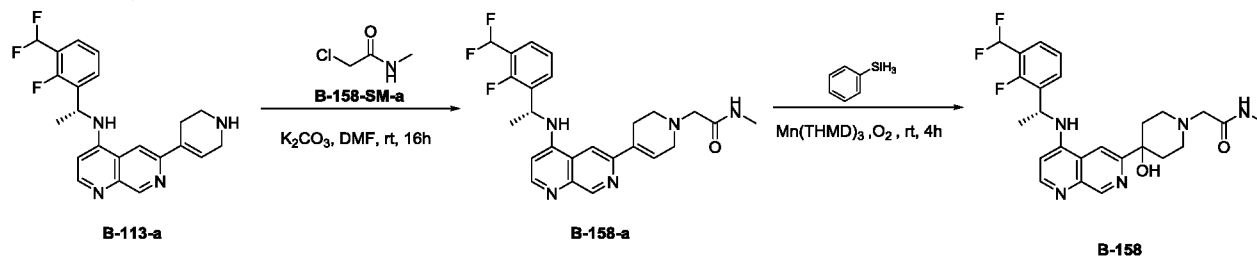
5.18 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 3.64 (t, $J = 12.4$ Hz, 2H), 2.68-2.27 (m, 5H), 1.89 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 1.76 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

下述化合物的合成同 **B-153**。

编号	结构	性状	LCMS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
B-154		白色 固体	519.0	
B-155		白色 固体	519.0	
B-156		白色 固体	520.2	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.11 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.55 (dt, $J = 14.4, 7.1$ Hz, 2H), 7.25 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.19 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 3.60 (dt, $J = 46.6, 23.3$ Hz, 2H), 2.39 (td, $J = 13.3, 4.6$ Hz, 2H), 1.92 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 1.77 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

实施例 88 化合物 B-158 的合成

合成路线:



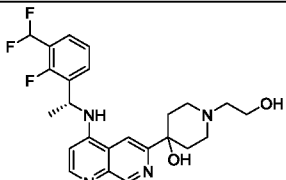
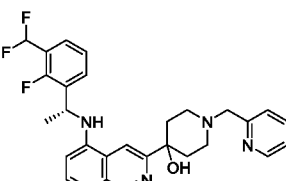
步骤一:

将化合物 **B-113-a** (100 mg, 0.251 mmol) 和 **B-158-SM-a** (55 mg, 0.514 mmol) 溶于 3 mL DMF 中, 往里补加碳酸钾(104 mg, 0.753 mmol), 然后室温反应 16 小时。反应结束后, 往反应液里加水, 然后用乙酸乙酯萃取, 再将有机相用饱和食盐水反洗, 然后用硫酸钠进行干燥, 再将有机相过滤后减压浓缩。残余物通过过正相柱纯化后得到化合物 **B-158-a** (60 mg, 红色油状物) 产率: 50.9%。LCMS (ESI): $m/z = 470.4 [M+H]^+$

步骤二:

将化合物 **B-158-a** (60 mg, 0.128 mmol) 和 $Mn(THMD)_3$ (15 mg, 0.024 mmol) 溶于 2 mL 异丙醇和 0.2 mL 二氯甲烷中, 室温反应 10 分钟, 往里补加苯硅烷(25 mg, 0.231 mmol), 然后在氧气条件下, 室温反应 4 小时。反应结束后, 用饱和氯化铵淬灭, 然后用二氯甲烷萃取, 再将有机相用饱和食盐水反洗, 然后用硫酸钠进行干燥, 再将有机相过滤后减压浓缩。残余物通过制备纯化后得到化合物 **B-158** (10.0 mg, 白固) 产率: 16.0%。LCMS (ESI): $m/z = 488.1 [M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.13 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.54 (dt, $J = 18.0, 7.1$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.18 (m, 1H), 3.18-3.05 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.80-2.69 (m, 4H), 2.52 (m, 2H), 1.78 (dd, $J = 17.2, 9.9$ Hz, 5H).

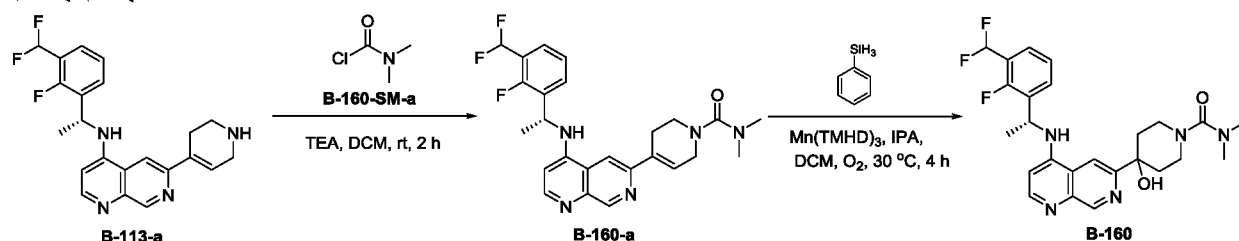
下述化合物的合成同 **B-158**。

编号	结构	性状	LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$	1H NMR
B-117		淡黄色固体	461.0	
B-159		白色固体	508.0	1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.12 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.86 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.60 - 7.47 (m, 2H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 7.23 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.18 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.86-2.84 (m, 2H), 2.75 (t, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.50 (td, $J = 13.0, 4.6$ Hz, 2H), 1.85 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 1.76 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

B-168		白色 固体	436.2	¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ 9.13 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.75 (td, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.67 (ddd, J = 7.7, 6.0, 1.7 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.19 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.88 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.37 – 3.32 (m, 2H), 3.20 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.65 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 1.98 (dt, J = 14.6, 2.8 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H).
---------------------	---	------------------	--------------	---

实施例 89 化合物 B-160 的合成

合成路线:



步骤一:

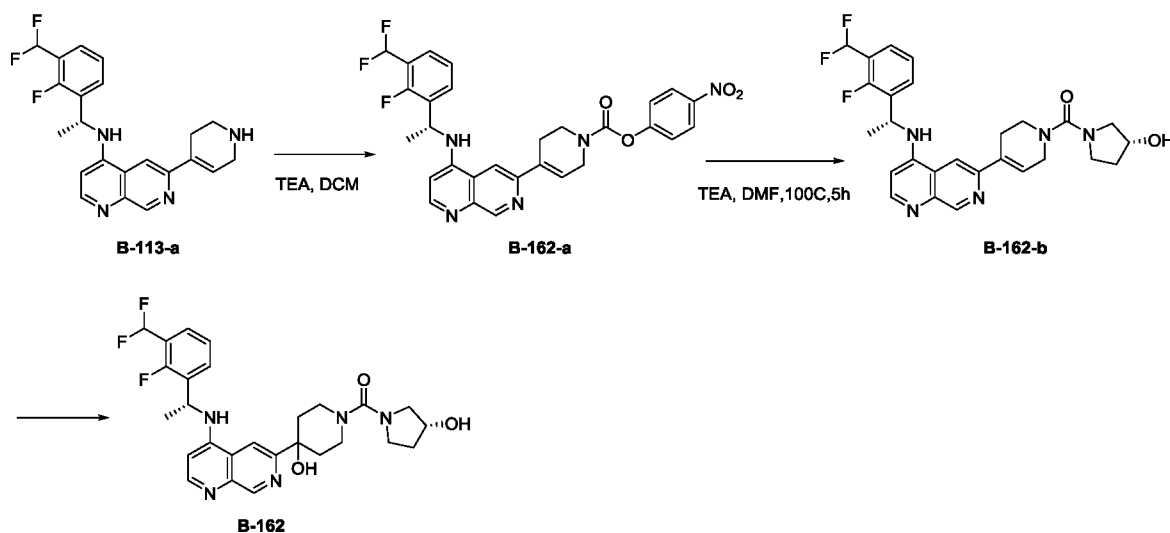
将化合物 **B-113-a** (100 mg, 0.25 mmol), TEA (51 mg, 0.5 mmol)溶解到盛有二氯甲烷(3 mL)的茄形烧瓶中, 滴加 **B-160-SM-a** (35 mg, 0.32 mmol), 在室温下反应 2 h。反应完全后, 反应液用二氯甲烷萃取, 有机相减压浓缩, 残余物通过硅胶柱纯化得到化合物 **B-160-a** (70 mg, 产率: 59%)。LCMS (ESI): $m/z = 470.2 [M+H]^+$

步骤二:

将化合物 **B-160-a** (70 mg, 0.15 mmol), Mn(TMHD)₃ (18 mg, 0.03 mmol) 溶解到盛有 IPA/DCM (3 mL/0.3 mL) 的茄形烧瓶中, 在室温下搅拌 10 分钟, 再加入苯硅烷 (40.3 mg, 0.37 mmol), 置换氧气后, 在 30 摄氏度下反应 4 小时。反应完全后, 反应液减压浓缩, 残余物通过硅胶柱纯化后得到白色固体化合物 **B-160** (29.5 mg, 产率: 41%)。LCMS (ESI): m/z = 488.2 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.12 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.60 - 7.47 (m, 2H), 7.23 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.18 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.70 - 3.60 (m, 2H), 3.45-3.33 (m, 2H), 2.90 (s, 6H), 2.40 (td, J = 13.1, 4.6 Hz, 2H), 1.79 (dd, J = 21.9, 10.1 Hz, 5H).

实施例 90 化合物 B-162 的合成

合成路线:

步骤一:

将化合物 **B-113-a** (500mg, 1.3mmol) 和 TEA (140mg, 1.4mmol) 溶到 DCM (30ml), 0 摄氏度下滴加对硝基苯基氯甲酸酯(260mg, 1.3mmol), 常温搅拌 2 小时, 反应完全后, 将反应液拨入饱和氯化铵溶液中猝灭, 然后加入 DCM 萃取, 再将有机相用饱和食盐水洗, 然后用硫酸钠进行干燥, 再将有机相过滤后减压浓缩。残余物通过硅胶色谱柱纯化后得到化合物 **B-162-a** (640 mg, 产率: 90 %)。LCMS (ESI): $m/z = 564 [M+H]^+$

步骤二:

将化合物 **B-162-a** (200mg, 0.36mmol), 和 TEA (167mg, 1.65mmol) 溶到 DMF (5ml), 0 摄氏度下滴加(R)-吡咯烷-3-醇(92mg, 1.1mmol), 100 摄氏度下搅拌 5 小时, 反应完全后, 将反应液拨入冰氯化铵溶液中猝灭, 然后加入 DCM 萃取, 再将有机相用饱和食盐水洗, 然后用硫酸钠进行干燥, 再将有机相过滤后减压浓缩。残余物通过硅胶色谱柱纯化后得到化合物 **B-162-b** (120 mg, 产率: 67 %)。LCMS (ESI): $m/z = 512 [M+H]^+$

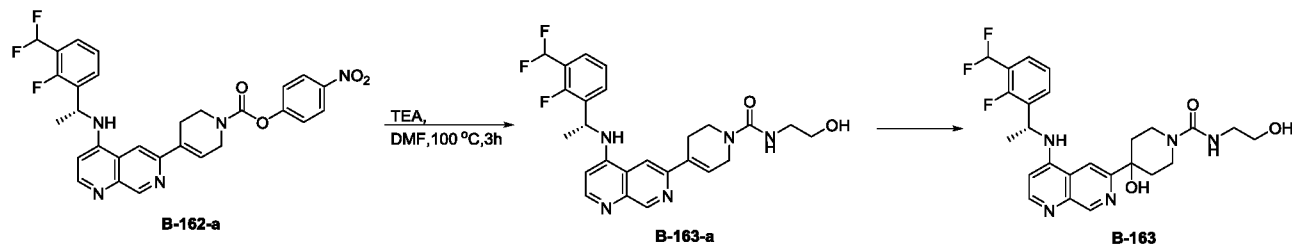
步骤三:

将化合物 **B-162-b** (120 mg, 0.23 mmol) 溶入 IPA/DCM (10 mL/1.0 mL) 中并加入 $Mn(TMHD)_3$ (28mg, 0.05 mmol) 于 RT 下搅拌 5 min, 再加入苯硅烷(56 mg, 0.58mmol), 置换氧气, 在 30°C 下反应 3h。反应完全后, 反应液用饱和氯化铵溶液和 DCM 萃取, 有机相用饱和食盐水反洗, 再用硫酸钠干燥后, 过滤并减压浓缩, 残余物通过 PreP-HPLC 纯化后得到化合物 **B-162** (41.9 mg, 白色固体, 产率: 36%)。LCMS (ESI): $m/z = 530 [M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.12 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.64-7.45 (m, 2H), 7.23 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.18 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.83-3.60 (m, 4H), 3.52-3.32 (m, 4H), 2.40 (dtd, $J = 38.1, 13.2, 4.6$ Hz, 2H), 2.03-1.78 (m, 4H), 1.76 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

参照 **B-162** 的合成方法制备得到化合物 **B-161**，白色固体，分子量 530.0。

实施例 91 化合物 B-163 的合成

合成路线:



步骤一:

将化合物 **B-162-a** (200mg, 0.36mmol), 和 TEA (143mg, 1.4mmol) 溶到 DMF (5ml), 0 摄氏度下滴加乙醇胺(65mg, 1.1mmol), 100 摄氏度下搅拌 3 小时, 反应完全后, 将反应液拨入冰氯化铵溶液中猝灭, 然后加入 DCM 萃取, 再将有机相用饱和食盐水洗, 然后用硫酸钠进行干燥, 再将有机相过滤后减压浓缩。残余物通过硅胶色谱柱纯化后得到化合物 **B-163-a** (80 mg, 产率: 47 %)。LCMS (ESI): $m/z = 486[M+H]^+$

步骤二:

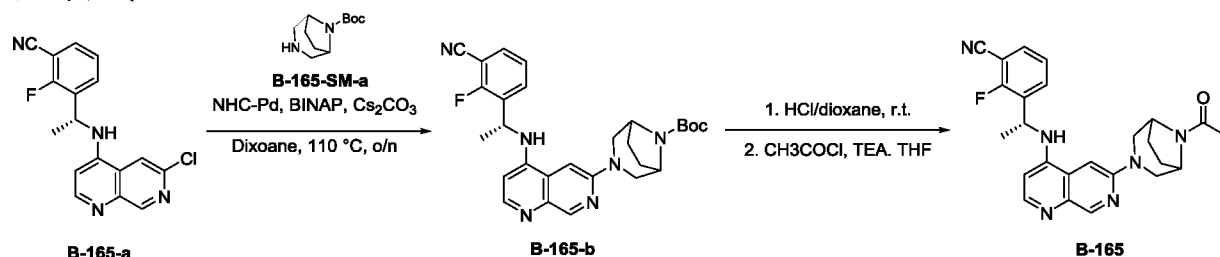
将化合物 **B-163-a** (120 mg, 0.25 mmol) 溶入 IPA/DCM (10 mL/1.0 mL) 中并加入 $Mn(TMHD)_3$ (30mg, 0.05 mmol) 于 RT 下搅拌 5 min, 再加入苯硅烷(67 mg, 0.62mmol), 置换氧气, 在 30°C 下反应 3h。反应完全后, 反应液用饱和氯化铵溶液和 DCM 萃取, 有机相用饱和食盐水反洗, 再用硫酸钠干燥后, 过滤并减压浓缩, 残余物通过 PreP-HPLC 纯化后得到化合物 **B-163** (17 mg, 白色固体, 产率: 14%)。LCMS (ESI): $m/z = 504 [M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.11 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.59-7.47 (m, 2H), 7.23 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 54.8$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.18 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 13.7$ Hz, 2H), 3.63 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.37 (dd, $J = 26.5, 9.2$ Hz, 4H), 2.33 (td, $J = 13.1, 4.4$ Hz, 2H), 1.78 (dd, $J = 16.6, 10.0$ Hz, 5H)。

下述化合物的合成同 **B-163**。

编号	结构	性状	LCMS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
B-164		白色 固体	518.0	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.12 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.61-7.48 (m, 2H), 7.23 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.18 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.76-3.64 (m, 4H), 3.47-3.35 (m, 4H), 2.99 (s, 3H), 2.41 (td, J = 13.2, 4.4 Hz, 2H), 1.82 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

实施例 92 化合物 B-165 的合成

合成路线:



步骤一:

在盛有 10 mL 1,4-二氧六环的烧瓶中加入化合物 **B-165-a** (100 mg, 0.31 mmol) 和化合物 **B-165-SM-a** (130mg, 0.61 mmol), NHC-Pd (60mg, 0.09 mmol), BINAP (86mg, 0.14 mmol), 碳酸铯(300 mg, 0.92 mmol), 在氩气保护下 100°C 搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 旋干, 加水用乙酸乙酯萃取, 硫酸钠干燥, 浓缩后过柱得到化合物 **B-165-b** (15 mg) 收率: 64.9%。

LCMS (ESI): m/z = 503.3 [M+H]⁺

步骤二:

在盛有 10 mL 1,4-二氧六环的烧瓶中加入化合物 **B-165-b** (100 mg, 0.2mmol), 然后加入 1 mL (4N) HCl/二氧六环, 室温下搅拌一小时后把溶剂旋干, 然后加入 10 mL 四氢呋喃和三乙胺(61mg, 0.6 mmol), 冰浴下加入乙酰氯(19 mg, 0.24 mmol), 在氩气保护下室温搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 旋干, 加水用乙酸乙酯萃取, 硫酸钠干燥, 浓缩后过柱得到化合物 **B-165** (15 mg) 收率: 23.7%。LCMS (ESI): m/z = 444.9 [M+H]⁺; ¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ 8.848 (s, 1H), 8.125 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.705 - 7.653 (m, 2H), 7.308 - 7.271 (m, 2H), 6.213 (d,

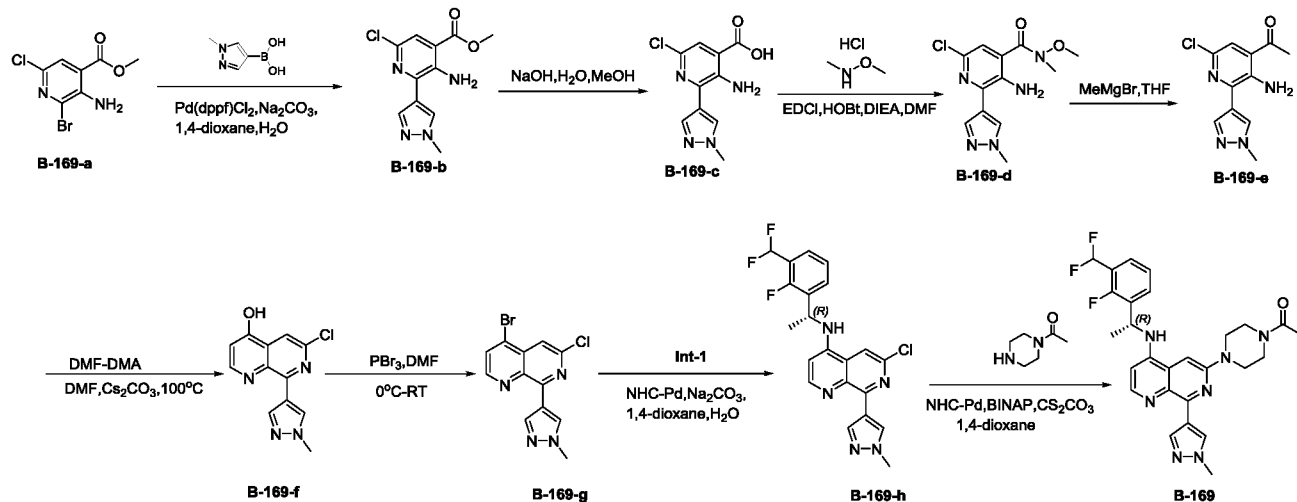
$J = 5.4$ Hz, 1H), 5.181 - 5.146 (m, 1H), 4.825 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.506 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.366 - 4.346 (m, 1H), 4.132 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 3.129 - 3.104 (m, 2H), 2.188 (s, 3H), 2.120 - 2.079 (m, 1H), 2.007 - 1.899 (m, 3H), 1.52 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) ..

下述化合物的合成同 **B-165**。

编号	结构	性状	LCMS (ESI): m/z [M+H] ⁺	¹ H NMR
B-166		淡黄色 固体	412.1	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD): δ 8.96 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 2H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 6.37 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.22 - 5.20 (m, 1H), 4.13 - 4.10 (m, 2H), 3.57 - 3.53 (m, 2H), 2.62 - 2.58 (m, 2H), 2.54 - 2.43 (m, 2H), 1.76 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).

实施例 93 化合物 B-169 的合成

合成路线:



步骤一:

向化合物 **B-169-a** (2g, 7.55 mmol)、甲基吡唑硼酸(1.42g, 11.32 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (0.54 g, 0.755 mmol)、Na₂CO₃ (2 g, 15.1 mmol)中加入 1,4-二氧六环(34 mL)/H₂O (6 mL), N₂ 置换, 升温至 90℃ 搅拌 16 小时, 将反应液冷却后泼入冰氯化铵溶液中猝灭, 然后加入 EA 萃取, 再将有机相用饱和食盐水洗, 然后用硫酸钠进行干燥, 再将有机相过滤后减压浓缩。残余物

通过硅胶色谱柱纯化后得到化合物 **B-169-b** (1.2g 黄色固体, 产率: 60%)。LCMS (ESI): $m/z = 267 [M+H]^+$

步骤二:

将化合物 **B-169-b** (1.2g, 4.49 mmol) 溶入 MeOH (15 mL) 中并加入 2M NaOH (15 mL), 置换氮气, 在 75℃ 下反应 3h。反应完全后, 稀盐酸调节 pH=1~3, 过滤得到化合物 **B-169-c** (1.2 mg 黄色固体粗品, 产率: 100%)。LCMS (ESI): $m/z = 253 [M+H]^+$

步骤三:

向化合物 **B-169-c** (1.2g, 4.74 mmol)、盐酸羟胺(0.7g, 3.32 mmol)、EDCI (1.4g, 7.11 mmol)、HOBt (0.96g, 7.11 mmol)、DIEA (1.83g, 14.23 mmol) 中加入 DMF (25 mL), N₂ 置换, 室温搅拌 16 小时, 将反应液泼入冰氯化铵溶液中猝灭, 然后加入 EA 萃取, 再将有机相用饱和食盐水洗, 然后用硫酸钠进行干燥, 再将有机相过滤后减压浓缩。残余物通过硅胶色谱柱纯化后得到化合物 **B-169-d** (700mg 黄色固体, 产率: 50%)。LCMS (ESI): $m/z = 296 [M+H]^+$

步骤四:

将化合物 **B-169-d** (690 mg, 2.33 mmol) 加入 THF (14 mL) 中, N₂ 置换, 降温至 0℃, 滴加 3 M MeMgBr (14 mL), 升温至室温反应, 反应完全后, 将反应液泼入冰氯化铵溶液中猝灭, 然后加入 EA 萃取, 再将有机相用饱和食盐水洗, 然后用硫酸钠进行干燥, 再将有机相过滤后减压浓缩。残余物通过硅胶色谱柱纯化后得到化合物 **B-169-e** (280mg 黄色固体, 产率: 48%)。LCMS (ESI): $m/z = 251 [M+H]^+$

步骤五:

将化合物 **B-169-e** (280 mg, 1.12 mmol)、DMF-DMA (200 mg, 1.69 mmol) 加入 DMF (6 mL) 中, N₂ 置换, 升温至 90℃, 反应 4 小时, 加入 Cs₂CO₃ (1.82g, 5.57 mmol), N₂ 置换, 升温至 110℃ 搅拌 8 小时, 反应完全后冷却, 加入少量 DMF, 过滤, 然后加入 EA 萃取, 保留水相减压浓缩。残余物通过硅胶色谱柱纯化后得到化合物 **B-169-f** (147mg 黄色固体, 产率: 50.5%)。LCMS (ESI): $m/z = 261 [M+H]^+$

步骤六:

将化合物 **B-169-f** (147 mg, 0.56 mmol) 加入 DMF (8 mL) 中, 冰浴下加入 PBr₃ (1.67g, 6.18 mmol), N₂ 置换, 室温反应 1 小时, 反应完全后, 加入少量水, NaHCO₃ 调节 pH= 7~8, 然后加入 EA 萃取, 再将有机相用饱和食盐水洗, 然后用硫酸钠进行干燥, 再将有机相过滤后减压浓缩。残余物通过硅胶色谱柱纯化后得到化合物 **B-169-g** (84mg 黄色固体, 产率: 46.4%)。LCMS (ESI): $m/z = 324 [M+H]^+$

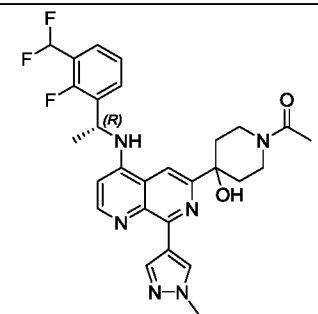
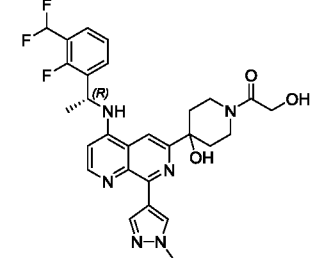
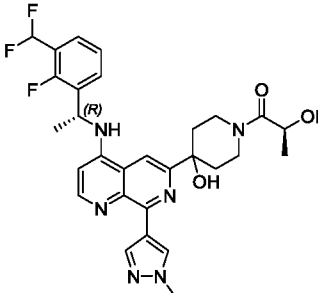
步骤七:

将化合物 **B-169-g** (53 mg, 0.164 mmol)、**Int-1** (39.1 mg, 0.173 mmol)、Pd(OAc)₂ (7.35 mg, 0.033 mmol)、BINAP (21 mg, 0.033 mmol)、t-BuONa (31 mg, 0.328 mmol)加入甲苯(10 mL)中, N₂ 置换, 升温 100℃, 反应 6 小时, 反应完全后冷却, 将反应液拨入冰氯化铵溶液中猝灭, 然后加入 EA 萃取, 再将有机相用饱和食盐水洗, 然后用硫酸钠进行干燥, 再将有机相过滤后减压浓缩。残余物通过硅胶色谱柱纯化后得到化合物 **B-169-h** (45mg 黄色固体, 产率: 63%)。LCMS (ESI): $m/z = 432$ [M+H]⁺

步骤八:

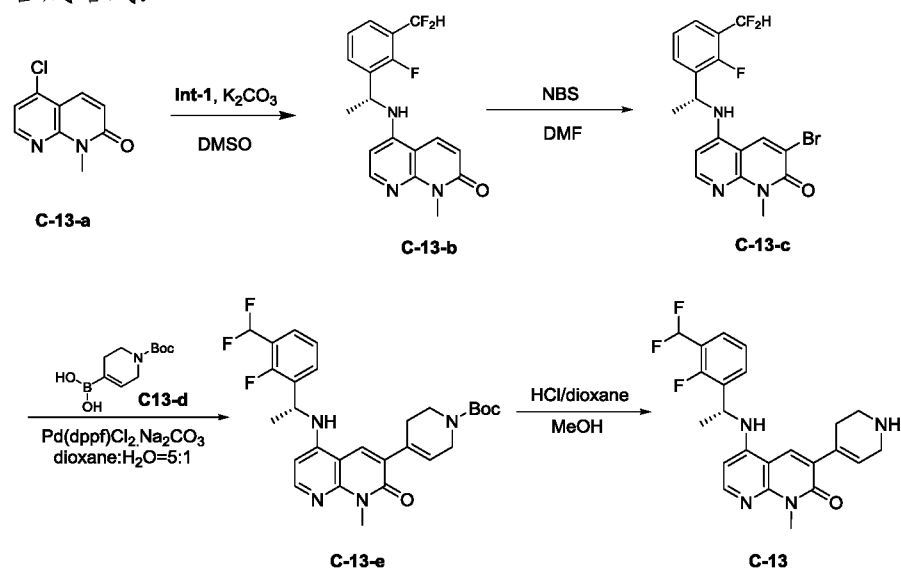
将化合物 **B-169-h** (42.3 mg, 0.1 mmol)、乙酰基哌嗪(62.7 mg, 0.5 mmol)、NHC-Pd (9 mg, 0.013 mmol)、BINAP (6 mg, 0.01 mmol)、CS₂CO₃ (100 mg, 0.3 mmol)加入 1,4-二氧六环(14 mL)中, N₂ 置换, 升温至 110℃于封管中反应 16 小时, 反应完全后冷却, 将反应液拨入冰氯化铵溶液中猝灭, 然后加入 EA 萃取, 再将有机相用饱和食盐水洗, 然后用硫酸钠进行干燥, 再将有机相过滤后减压浓缩。残余物通过 PreP-HPLC 纯化后得到化合物 **B-169** (13.8 mg, 黄色固体, 产率: 27.4%)。LCMS (ESI): $m/z = 524$ [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.60-7.49 (m, 2H), 7.34-7.20 (m, 4H), 6.15 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.70 (d, $J = 25.2$ Hz, 8H), 2.10 (s, 3H), 1.68 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).

参照 **B-113** 的合成方法, 用中间体 **B-169-h** 替换原路线中的 **B-1-c**, 或相应的羧酸替换羟基乙酸, 可合成下述化合物。

编号	结构	性状	LCMS (ESI): m/z $[M+H]^+$
B-170		白色固体	539.2
B-171		白色固体	555.0
B-172		白色固体	569.2

实施例 94 化合物 C-13 的合成

合成路线:



步骤一:

在 100 mL 的瓶中加入化合物 C-13-a (450 mg, 2.31 mmol, 1.0 eq), 化合物 Int-1 (573 mg, 2.54 mmol, 1.1 eq), 二甲亚砜(5 mL), 搅拌溶解后加入碳酸钾(956 mg, 6.93 mmol, 3.0 eq), 在

130 °C下搅拌 8 h。LC-MS 显示反应完全，将反应液倒入 50 mL 水中。用 50 mL 乙酸乙酯萃取，萃取三次合并有机相。有机相用无水硫酸钠干燥半小时，旋干柱层析得到化合物 **C-13-b**。

步骤二：

在 100 mL 的瓶中加入化合物 **C-13-b** (1.0 g, 2.88 mmol, 1.0 eq)，化合物 NBS (512 mg, 2.88 mmol, 1.0 eq) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL)。在 50 °C 下搅拌 8 h，LC-MS 显示反应完全。加入 100 mL 水，用 20 mL 乙酸乙酯萃取，萃取三次合并有机相。有机相用无水硫酸钠干燥半小时，旋干柱层析得到化合物 **C-13-c**。

步骤三：

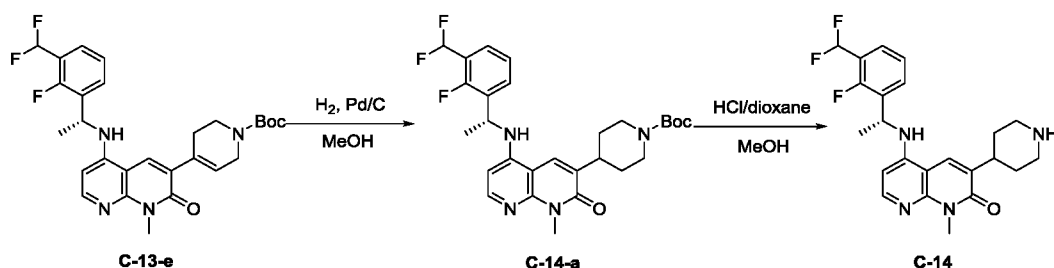
向装有 **C-13-c** (50mg, 0.12mmol) 的二氧六环 (1mL) 和水 (0.2mL) 溶液中加入 **C13-d** (41mg, 0.18mmol)，碳酸钠 (38mg, 0.18mmol) 和 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯 (9mg, 0.012mmol)，氩气置换 3 次，100 °C 搅拌反应 12 小时。反应完毕，反应用水 (30mL) 稀释后，乙酸乙酯 (3x30 mL) 萃取，萃取液用饱和食盐水 (20mL) 洗涤，减压浓缩，残余物通过硅胶柱色谱 (二氯甲烷：甲醇 = 20/1) 纯化得到化合物 **C-13-e** (60mg, 白色固体)，收率：95%。LCMS (ESI): $m/z = 529.2$ $[M+H]^+$ 。

步骤四：

向装有 **C-13-e** (20mg, 0.04mmol) 的甲醇 (1ml) 中加入盐酸/1,4-二氧六环溶液 (1ml, 4M)，室温搅拌 30 分钟。反应完毕，减压浓缩，残余物通过反向柱色谱法 (水/乙腈 = 1/1) 纯化得到化合物 **C-13** (10.9 mg, 白色固体)，收率：64%。LCMS (ESI): $m/z = 429.2$ $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.15 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 9.8$ Hz, 2H), 7.48 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.84 (t, $J = 54.9$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 5.13-5.00 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 2.71 (s, 2H), 1.70 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。

实施例 95 化合物 C-14 的合成

合成路线：

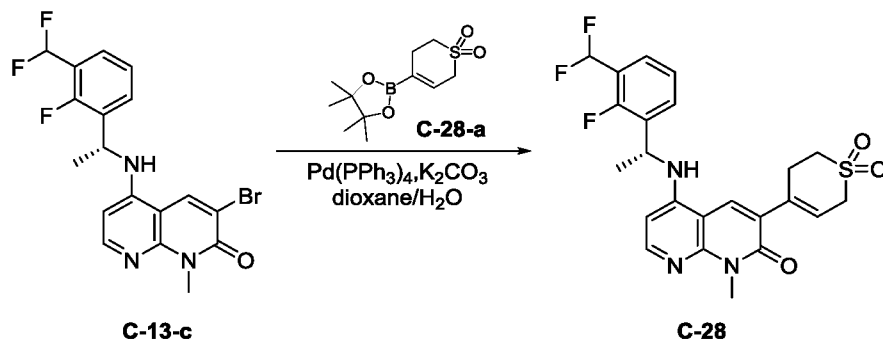


步骤一:

将 **C-13-e** (40mg, 0.076mmol)溶于甲醇(2mL)中, 加入钯/碳(4mg, 10%), 氢气置换 3 次, 氢气(15psi)氛围下 65℃搅拌反应 12 小时。反应完毕, 催化剂过滤, 滤液减压浓缩, 残余物通过硅胶柱色谱(二氯甲烷/甲醇 = 20/1)纯化得到化合物 **C-14-a** (30mg, 黄色固体), 收率: 75%。LCMS (ESI): $m/z = 531.3 [M+H]^+$ 。

步骤二:

将 **C-14-a** (30mg, 0.056mmol)溶于甲醇(1ml)中, 加入盐酸/1,4-二氧六环溶液(1ml, 4M), 室温搅拌 1 小时。反应完毕, 减压浓缩, 残余物通过反向柱色谱法(水/乙腈 = 1/3)纯化, 得到化合物 **C-14** (8.01 mg, 棕色固体), 收率: 31%。LCMS (ESI): $m/z = 431.2 [M+H]^+$; $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CD_3OD): δ 8.06 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.02 (t, $J = 54.7$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.40 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.54 (t, $J = 12.6$ Hz, 2H), 3.24 – 3.15 (m, 2H), 1.90 – 2.19 (m, 5H), 1.86 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)。

实施例 96 化合物 C-28 的合成

在单口烧瓶中依次加入 **C-13-c** (128mg, 0.3mmol), **C-28-a** (155mg, 0.6mmol)和碳酸钾(124mg, 0.9mmol), 然后加入 1,4-二氧六环(5mL)和水(2mL)的混合溶剂。向上述体系中加入四三苯基膦钯(52mg, 0.045mmol), 氩气置换 3 次, 100℃搅拌反应 12 小时。反应完毕, 减压浓缩, 残余物通过硅胶柱色谱(二氯甲烷/甲醇 = 10/1)纯化得到粗品, 进一步反向柱色谱法(水/乙腈=1/0 ~ 1/3)纯化得到化合物 **C-28** (102mg, 白色固体)收率: 71%。LCMS (ESI): $m/z = 478.1 [M+H]^+$; $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 8.08 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.85 (t, $J = 54.9$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.09 (dt, $J = 13.5, 6.7$ Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.82 – 3.73 (m, 5H), 3.15 – 3.27 (m, 2H), 2.85 – 2.96 (m, 2H), 1.65 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)。

实施例 97 化合物对 KRAS-G12C/SOS1 抑制作用检测

实验目的：检测受试化合物对 KRAS-G12C/SOS1 的抑制作用，用 IC_{50} 来表征化合物对 KRAS-G12C/SOS1 的抑制能力， IC_{50} 值越低，其抑制能力越强。以 BI-3406 作为阳性对照化合物。

实验试剂：KRASG12C/SOS Binding kit (Cisbio, cat. 63ADK000CB16PEG); DMSO (Sigma, cat. D8418-1L); 384-well white plate (PerkinElmer, cat. 6007290)

实验方法：

1、化合物配制：用 100% DMSO 溶解为 10 mM 储存液，于冰箱避光保存。

2、激酶反应过程：

(1) 化合物的配制：受试化合物浓度为 5000nM，384 孔板中稀释成 200 倍终浓度的 100%DMSO 溶液，3 倍稀释化合物，10 个浓度。使用分液器 Echo550 向目的板 384-well-plate 转移 50 nl 200 倍终浓度的化合物。阴性对照孔和阳性对照孔中分别加 50 nl 100%DMSO。

(2) 用 Diluent buffer 配制 4 倍终浓度的 Tag1-SOS1 溶液。

(3) 在 384 孔板中加入 2.5 μ l 的 4 倍终浓度的 Tag1-SOS1 溶液。

(4) 用 Diluent buffer 配制 4 倍终浓度的 Tag2-KRAS-G12C 溶液。

(5) 在化合物孔和阳性对照孔分别加 2.5 μ L 的 4 倍终浓度的 Tag2-KRAS-G12C 溶液；在阴性对照孔中加 2.5 μ L 的 diluent buffer。

(6) 将 384 孔板 1000 rpm 离心 30 秒，振荡混匀后室温孵育 15 分钟。

(7) 用 Detection buffer 配制 1 倍终浓度的 Anti-Tag1-TB3+溶液和 1 倍终浓度的 Anti-Tag2-XL665 溶液，将两溶液混匀之后得到 Mix 溶液，每孔加 5 μ l 的 Mix 溶液。

(8) 将 384 孔板 1000 rpm 离心 30 秒，振荡混匀后 4℃孵育 120 分钟。

(9) 用 Envision 酶标仪读数 Em665/620。

数据分析

计算公式

$$\text{Inhibition\%} = (\text{Max signal} - \text{Compound signal}) / (\text{Max signal} - \text{Min signal}) \times 100$$

其中 Min signal 为阴性对照孔均值，Max signal 为阳性对照孔均值。

拟合量效曲线

以浓度的 log 值作为 X 轴，百分比抑制率为 Y 轴，采用分析软件 GraphPadPrism5 的 log(inhibitor) vs. response-Variable slope 拟合量效曲线，从而得出各个化合物对酶活性的 IC_{50} 值。

拟合公式为: $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC50} - X) * \text{HillSlope}))})$

表 1 实施例化合物对 KRAS-G12C/SOS1 的相互作用的抑制活性

编号	IC50	编号	IC50
A-1	A	A-2	A
A-3	A	A-4	B
A-5	A	A-6	A
A-7	B	A-16	A
A-17	A	A-18	A
A-39	A	A-40	A
A-41	A	A-45	A
A-46	A	A-58	A
A-59	A		
A-99	A	A-100	A
A-101	A	A-102	A
B-1	A	B-3	A
B-4	A	B-17	A
B-21	A	B-22	A
B-23	A	B-24	A
B-31	A	B-32	A
B-33	A	B-34	A
B-35	A	B-36	A
B-37	A	B-38	A
B-41	A	B-43	A
B-44	A	B-45	A
B-47	A	B-48	A
B-49	A	B-50	A
B-51	A	B-52	A
B-53	A	B-54	A
B-55	A	B-56	A
B-57	B	B-58	A
B-59	A	B-60	A

B-61	A	B-62	A
B-63	A	B-64	A
B-65	A	B-66	A
B-67	A	B-68	A
B-69	A	B-70	A
B-71	A	B-72	A
B-73	A	B-74	A
B-75	A	B-76	A
B-77	A	B-78	A
B-79	A	B-80	P1: A; P2: A
B-81	P1: A; P2: A	B-82	A
B-83	P1: A; P2: A	B-84	P1: B; P2: B
B-85	P1: A; P2: A	B-86	P1: B; P2: B
B-87	P1: B; P2: B	B-88	P1: A; P2: A
B-89	P1: A; P2: A	B-90	P1: A; P2: A
B-91	A	B-94	P1: A; P2: A
B-95	P1: A; P2: A	B-96	P1: A; P2: A
B-97	P1: A; P2: A	B-99	A
B-100	P1: A; P2: A	B-101	P1: B; P2: A
B-102	P1: A; P2: A	B-103	A
B-104	A	B-105	A
B-106	A	B-107	A
B-108	A	B-109	A
B-110	A	B-111	A
B-112	A	B-113	A
B-114	A	B-115	P1: B; P2: A
B-116	A	B-117	A
B-118	A	B-119	A
B-121	A	B-122	A
B-123	A	B-124	A
B-125	A	B-126	A
B-127	A	B-128	A

B-129	A	B-130	A
B-131	A	B-132	A
B-133	A	B-134	A
B-135	A	B-136	A
B-137	A	B-138	A
B-139	A	B-140	A
B-141	A	B-144	A
B-145	A	B-147	A
B-148	A	B-149	A
B-150	A	B-151	A
B-152	A	B-153	A
B-156	A	B-159	A
B-160	A	B-161	A
B-162	A	B-163	A
B-164	A	B-165	A
B-167	A	B-168	B
B-169	A	B-170	A
B-171	A	B-172	B
B-173	A	B-174	B
B-175	A	B-176	A
B-177	A	B-178	P1: A; P2: A

注: IC₅₀ 中“A”表示 IC₅₀ ≤ 100 nM, “B”表示 100 nM < IC₅₀ ≤ 500 nM, “C”表示 500 nM < IC₅₀ ≤ 5000 nM, “D”表示 IC₅₀ > 5000 nM, “---”表示未测定。

实施例 98 通过 p-ERK HTRF 实验在 PC-9 细胞中测定化合物的 IC₅₀ 值

实验目的: 该实验是通过检测 ERK 的磷酸化来评估待测化合物在细胞水平下对肺癌细胞 PC-9 ERK 磷酸化的抑制作用。

材料和试剂:

PRMI 1640 培养基 (Invitrogen-11875093)

0.25%胰酶 (Invitrogen-25200056)

磷酸缓冲盐溶液(PBS, PH 7.4) (Invitrogen-10010023)

双抗(PS) (Invitrogen-15140122)

胎牛血清 (FBS) (Gibco-10091148)

台盼蓝 (Gibco-15250061)

10 cm 培养皿 (Corning-430167)

10mL 移液管 (Costar-4488)

移液器 (Sartorius-17009031)

15mL 离心管 (Corning-430052)

50mL 离心管 (Corning-430829)

冻存管 (Thermo-377267)

1.5mL EP 管 (Axygen-MCT-150-C-S)

细胞培养箱 (Thermo-371)

显微镜 (Olympus-CKX41)

离心机 (飞鸽牌-TDL-80-2B)

细胞计数仪 (Countstar-IC-1000)

Envision (Perkin Elmer)

Spark 10M (TECAN)

Phospho-ERK1/2 (Thr202/Tyr204) 实验试剂盒 (Cisbio, Cat. No. 64AERPEG)

PC-9 细胞: RPMI1640+10%FBS+1% PS

实验步骤:

1. 铺板 (Day1)

- 1) 将 PBS, 0.25%胰酶和细胞培养基放于 37 摄氏度水浴锅中预热;
- 2) 在显微镜下观察细胞, 评估融合程度, 确认无细菌和真菌污染;
- 3) 去除培养液, 用 5ml PBS 洗涤细胞, 用 2mL 0.25%胰蛋白酶消化, 10 mL 新鲜细胞培养基终止消化, 冲洗培养皿, 并将细胞转移到 15ml 离心管中;
- 4) 将收集的细胞以 1000 rpm 离心 5 分钟;
- 5) 离心后弃上清, 用 5ml 细胞培养基重悬, 吸出重悬细胞 20 μ L 记录活细胞数量和活力。
- 6) 使用细胞培养基, 调整细胞密度(PC-9: 10000 细胞/孔, 每孔 45 μ L)。
- 7) 在 384 孔板中, 根据实验设计图每孔转移 45 μ L 细胞悬液。
- 8) 在 37°C/5% CO₂ 条件下孵育一夜。

2. 化合物剂量梯度溶液制备 (Day2)

1) 将化合物从储藏浓度用 100%的 DMSO 稀释到 10mM(Trametinib 稀释到 1mM) 然后 3 倍稀释, 10 个点 (在 LDV 板中将稀释好浓度为 10mM 的化合物 5 μ L 转移至含有 10 μ L DMSO 中), 1000rpm/min 离心 1 分钟

2) 将第 1)步稀释后的化合物 5 μ L 转移至含有 45 μ L 细胞培养基的 inter plate 1(化合物从 1000X 稀释至 100X)

3) 将第 2)步稀释后的化合物 5 μ L 转移至含有 45 μ L 细胞培养液的 inter plate 2(化合物由 100X 稀释至 10X)

4) 从 inter plate 2 吸取 5 μ L 化合物加入细胞培养板(化合物由 10 倍稀释至 1 倍) 待测化合物的最终浓度是 10000nM, 3333.33nM, 1111.11nM, 370.37nM, 123.46nM, 41.15nM, 13.72nM, 4.57nM, 1.52nM, 0.21nM, 1000rpm/min 离心 1 分钟, 最终 DMSO 的含量为 0.1%)。

5) 37°C 培养箱中处理细胞 1 小时。

3. 检测 (Day2)

1) 将细胞板从 37 度培养箱中取出。

2) 在离心机中倒扣离心, 转速为 450 转, 时间为 25s。

3) 立刻加入提前预热好的 PBS(50 μ L/孔), 1000 转离心半分钟后, 依照步骤 2)倒扣离心。

4) 加入 30 μ L 提前准备好的裂解液(如提前配置, 需放置于 4 度)。1000 转离心 1 分钟。

5) 常温裂解 1 个小时。

6) 配置 Eu3+-Cryptate 抗体(donor) 和 d2 抗体(acceptor)的混合液。

7) 在 384 孔板(grenier-784075)中加入 4 μ L 的步骤 6)的混合液。

8) 裂解一个小时候使用 bravo 转移 16 μ L 的细胞裂解液到含有混合液的 784075 中。

9) 封板, 常温过夜后使用 Envision 读数 (665nm/615nm)。

数据分析

计算公式

$$\text{Inhibition\%} = (\text{Max signal} - \text{Compound signal})/(\text{Max signal} - \text{Min signal}) \times 100$$

其中 Min signal 为阴性对照孔均值, Max signal 为阳性对照孔均值。

拟合量效曲线

以浓度的 log 值作为 X 轴，百分比抑制率为 Y 轴，采用分析软件 GraphPadPrism5 的 log(inhibitor) vs. response-Variable slope 拟合量效曲线，从而得出各个化合物对 PC-9 细胞 p-ERK 抑制活性的 IC₅₀ 值。

拟合公式为： $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}))}$

表 2 实施例化合物对 PC-9 细胞 p-ERK 的抑制活性

编号	IC50	编号	IC50
A-99	A	A-100	A
A-101	B	A-102	A
B-1	B	B-3	A
B-4	A	B-17	A
B-21	B	B-22	B
B-23	A	B-24	A
B-25	A	B-26	A
B-27	A	B-28	B
B-29	B	B-30	A
B-31	B	B-32	A
B-33	B	B-34	A
B-35	C	B-36	A
B-37	C	B-38	A
B-41	A	B-44	A
B-45	A	B-47	A
B-48	A	B-49	A
B-50	A	B-51	A
B-52	A	B-53	B
B-54	B	B-56	A
B-60	A	B-62	A
B-63	A	B-64	B
B-65	B	B-67	B
B-68	C	B-69	C
B-70	B	B-71	A
B-72	B	B-73	A

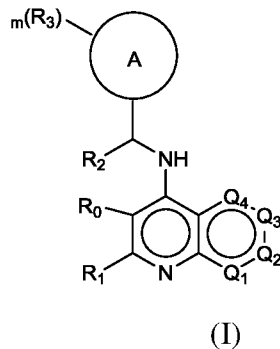
B-74	A	B-75	B
B-76	A	B-78	A
B-79	A	B-80	P1: A; P2: B
B-81	P1: A; P2: ---	B-82	A
B-83	P1: B; P2: ---	B-85	P1: B; P2: A
B-87	P1: C; P2: C	B-88	P1: ---; P2: B
B-89	P1: ---; P2: B	B-90	P1: A; P2: ---
B-91	B	B-94	P1: ---; P2: A
B-96	P1: A; P2: ---	B-97	P1: ---; P2: B
B-100	P1: ---; P2: A	B-101	P1: ---; P2: A
B-102	P1: B; P2: A	B-103	B
B-104	B	B-107	A
B-108	A	B-109	A
B-110	A	B-111	A
B-112	A	B-113	A
B-114	A	B-115	P1: C; P2: A
B-116	A	B-117	B
B-118	A	B-119	A
B-120	A	B-121	A
B-122	C	B-123	A
B-124	A	B-125	A
B-126	A	B-127	A
B-128	A	B-129	B
B-130	B	B-131	A
B-132	A	B-133	A
B-134	A	B-135	B
B-136	C	B-137	C
B-138	A	B-139	A
B-140	A	B-141	A
B-142	C	B-143	C
B-144	C	B-145	C
B-147	C	B-148	A

B-149	C	B-150	C
B-151	C	B-152	B
B-153	B	B-156	A
B-159	B	B-160	A
B-161	B	B-162	B
B-163	A	B-164	A
B-165	B	B-166	A
B-167	C	B-168	C
B-169	A	B-170	A
B-171	A	B-172	B
B-173	A	B-174	B
B-175	A	B-176	B
B-177	A	B-178	P1: C; P2: A

注: IC₅₀ 中“A”表示 IC₅₀ ≤ 300 nM, “B”表示 300 nM < IC₅₀ ≤ 1000 nM, “C”表示 IC₅₀ > 1000 nM, “---”表示未测定。

权利要求

1、一种式(I)的化合物，其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、前药、水合物、溶剂化物或其药学上可接受的盐：



其中，

环 A 为 C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基或 4-10 元饱和或不饱和杂环基；

m(R₃)表示 A 环任意位置有 m 个相同或不同的 R₃ 取代基；

m 为 0~5；优选地，m 为 1、2 或 3；更优选地，m 为 1 或 2；

每个 R₃ 取代基独立地选自：氢、无取代或取代的 C₁₋₄ 烷基、无取代或取代的 C₁₋₄ 烷氧基、无取代或取代的 C₂₋₄ 炔基、无取代或取代的 C₃₋₆ 环烷基、无取代或取代的 4-6 元饱和或不饱和杂环基、卤素、氰基、氨基、或二价取代基=O；所述取代是指被选自卤素、羟基、氰基和氨基中的一种或多种取代基所取代；当环 A 为 C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基时，R₃ 不为二价取代基=O；

R₀ 为氢、卤素、C₁₋₄ 烷基、氰基或环丙基；

R₁ 为氢、卤素、无取代或取代的 C₁₋₆ 烷基、无取代或取代的 C₃₋₆ 环烷基、无取代或取代的 4-10 元饱和或不饱和杂环基、无取代或取代的 C₁₋₆ 烷氧基、-CN、-COOH、-CONH₂、-CONH-C₁₋₆ 烷基、氨基、-NH-C₁₋₆ 烷基；

R₂ 为氢、无取代或取代的 C₁₋₆ 烷基、无取代或取代的 C₃₋₆ 环烷基；

Q₁ 为 N、NR₄、-C(O)-或 CR₄，Q₂ 为 N、NR₅、-C(O)-或 CR₅，Q₃ 为 N、NR₆、-C(O)-或 CR₆，Q₄ 为 N 或 CH；且 Q₁、Q₂、Q₃ 和 Q₄ 中最多包含两个 N 原子；且 Q₁、Q₂、Q₃、Q₄ 所在的环及其并环均保持芳香性；

R₄ 选自氢、无取代或取代的 C₁₋₄ 烷基、无取代或取代的 C₁₋₄ 烷氧基、无取代或取代的 C₂₋₄ 炔基、无取代或取代的 C₃₋₆ 环烷基、无取代或取代的 4-6 元饱和或不饱和杂环基、卤素、氰基、氨基；

R₅、R₆各自独立地为氢、无取代或取代的 C₁₋₁₀ 烷基、无取代或取代的 C₆₋₁₀ 芳基、无取代或取代的 5-10 元杂芳基、无取代或取代的 C₃₋₆ 环烷基、无取代或取代的 4-10 元饱和或不饱和杂环基、无取代或取代的 5-10 元杂芳基并 4-10 元杂环基、卤素、-CN、-COOH、-OR₇、-NH-R₇、-CONH-R₇、-NHCO-R₇、-SO₂-R₇、-SO₂NH-R₇;

R₇选自氢、无取代或取代的 C₁₋₁₀ 烷基、无取代或取代的 C₆₋₁₀ 芳基、无取代或取代的 5-10 元杂芳基、无取代或取代的 C₃₋₆ 环烷基、无取代或取代的 4-10 元饱和或不饱和杂环基;

R₁、R₂、R₄、R₅、R₆、R₇中的取代是指被选自如下 A 组取代基中的一种或多种所取代, A 组取代基包括: C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、氨基取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羟基、卤素、氰基、氨基、羧基、-NH-C₁₋₆ 烷基、-NH-C₃₋₆ 环烷基、无取代或被 B 组取代基取代的 C₆₋₁₀ 芳基、无取代或被 B 组取代基取代的 5-10 元杂芳基、无取代或被 B 组取代的 C₃₋₆ 环烷基、无取代或被 B 组取代基取代的 4-10 元饱和或不饱和杂环基、-C(O)-R₈、-C(O)O-R₈、-C(O)-CH₂-R₈、-C(O)-NH-R₈、-NH-C(O)-R₈、-SO₂-R₈、-SO₂NH-R₈; R₈选自氢、无取代或被 B 组取代基取代的 C₁₋₁₀ 烷基、无取代或被 B 组取代基取代的 C₁₋₁₀ 烷氧基、无取代或被 B 组取代基取代的 C₆₋₁₀ 芳基、无取代或被 B 组取代基取代的 5-10 元杂芳基、无取代或被 B 组取代基取代的 C₃₋₆ 环烷基、无取代或被 B 组取代基取代的 4-10 元饱和或不饱和杂环基; B 组取代基包括: 无取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基、无取代或卤代的 C₁₋₆ 烷氧基、羟基、卤素、氰基、氨基、羧基、-NH-C₁₋₆ 烷基,

例如, R₁、R₂、R₄、R₅、R₆、R₇中的取代是指被选自如下 A 组取代基中的一种或多种所取代, A 组取代基包括: C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羟基、卤素、氰基、氨基、羧基、-NH-C₁₋₆ 烷基、-NH-C₃₋₆ 环烷基、无取代或被 B 组取代基取代的 C₆₋₁₀ 芳基、无取代或被 B 组取代基取代的 5-10 元杂芳基、无取代或被 B 组取代的 C₃₋₆ 环烷基、无取代或被 B 组取代基取代的 4-10 元饱和或不饱和杂环基、-C(O)-R₈、-C(O)-NH-R₈、-NH-C(O)-R₈、-SO₂-R₈、-SO₂NH-R₈; R₈选自氢、无取代或被 B 组取代基取代的 C₁₋₁₀ 烷基、无取代或被 B 组取代基取代的 C₆₋₁₀ 芳基、无取代或被 B 组取代基取代的 5-10 元杂芳基、无取代或被 B 组取代基取代的 C₃₋₆ 环烷基、无取代或被 B 组取代基取代的 4-10 元饱和或不饱和杂环基; B 组取代基包括: C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羟基、卤素、氰基、氨基、羧基。

2、根据权利要求 1 所述的式(I)的化合物, 其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、前药、水合物、溶剂化物或其药学上可接受的盐:

其中, R₂为甲基或乙基。

3、根据权利要求 1 所述的式(I)的化合物，其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、前药、水合物、溶剂化物或其药学上可接受的盐：

其中，环 A 为苯基。

4、根据权利要求 1 所述的式(I)的化合物，其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、前药、水合物、溶剂化物或其药学上可接受的盐：

其中，m 为 1 或 2；

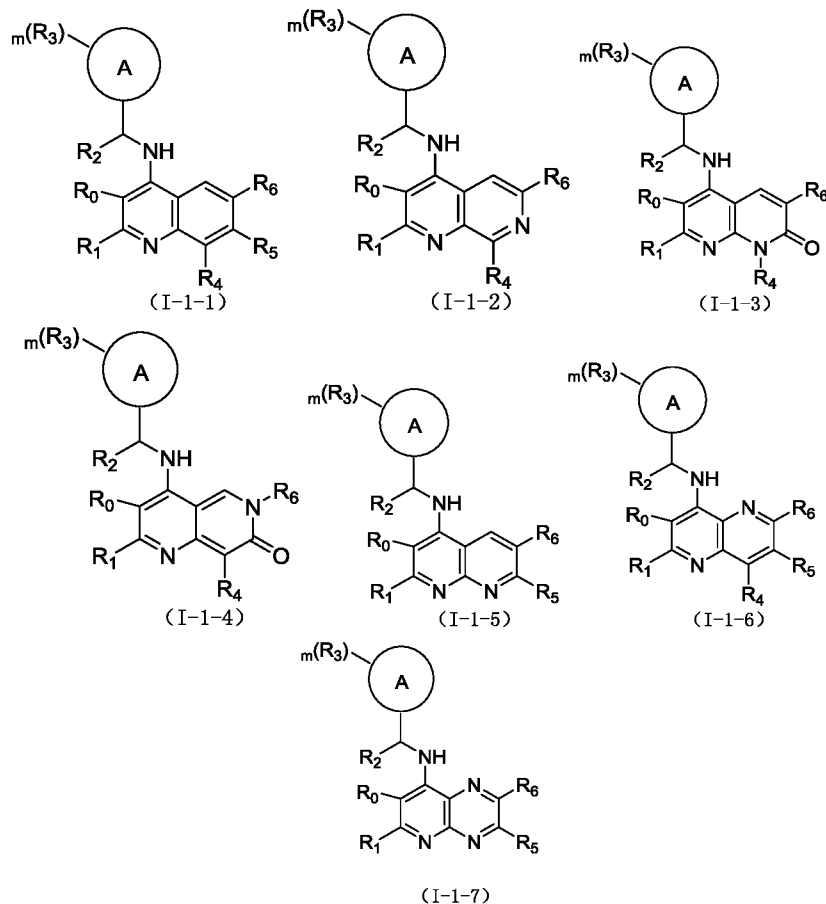
每个 R_3 取代基独立地选自：取代或无取代的 C_{1-4} 烷基、取代或无取代的 C_{2-4} 炔基、取代或无取代的 4-6 元饱和或不饱和杂环基、卤素、氰基或氨基；所述取代是指被选自卤素、羟基、氰基、氨基中的一种或多种取代基所取代。

5、根据权利要求 1-4 中任一项所述的式(I)的化合物，其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、前药、水合物、溶剂化物或其药学上可接受的盐：

R_4 选自氢、 C_{1-4} 烷基。

6、根据权利要求 1 所述的式(I)的化合物，其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、前药、水合物、溶剂化物或其药学上可接受的盐：

其中，所述的式(I)的化合物具有如下式(I-1-1)~(I-1-7)的结构：



其中,

环 A、R₀、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、m 如权利要求 1 所定义。

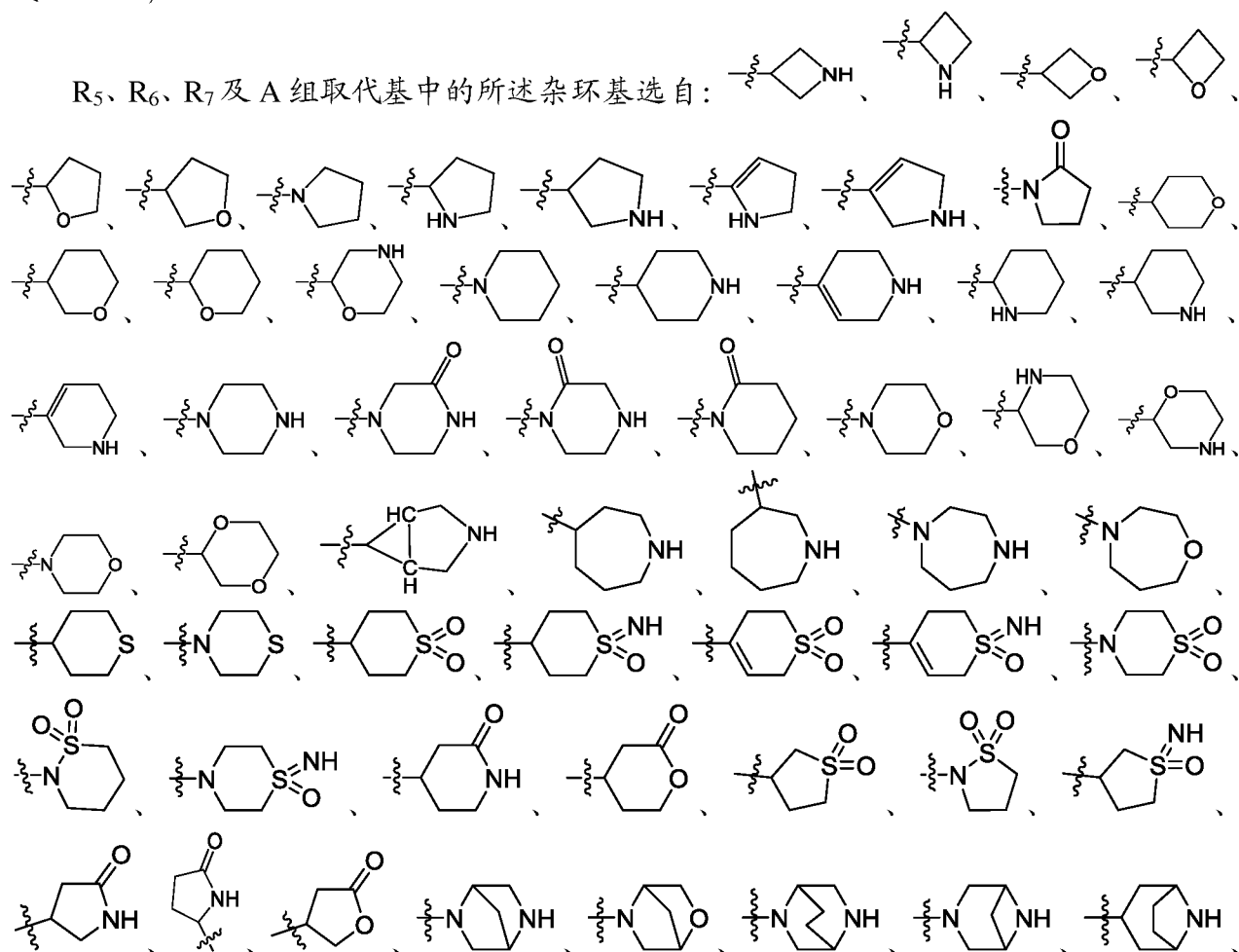
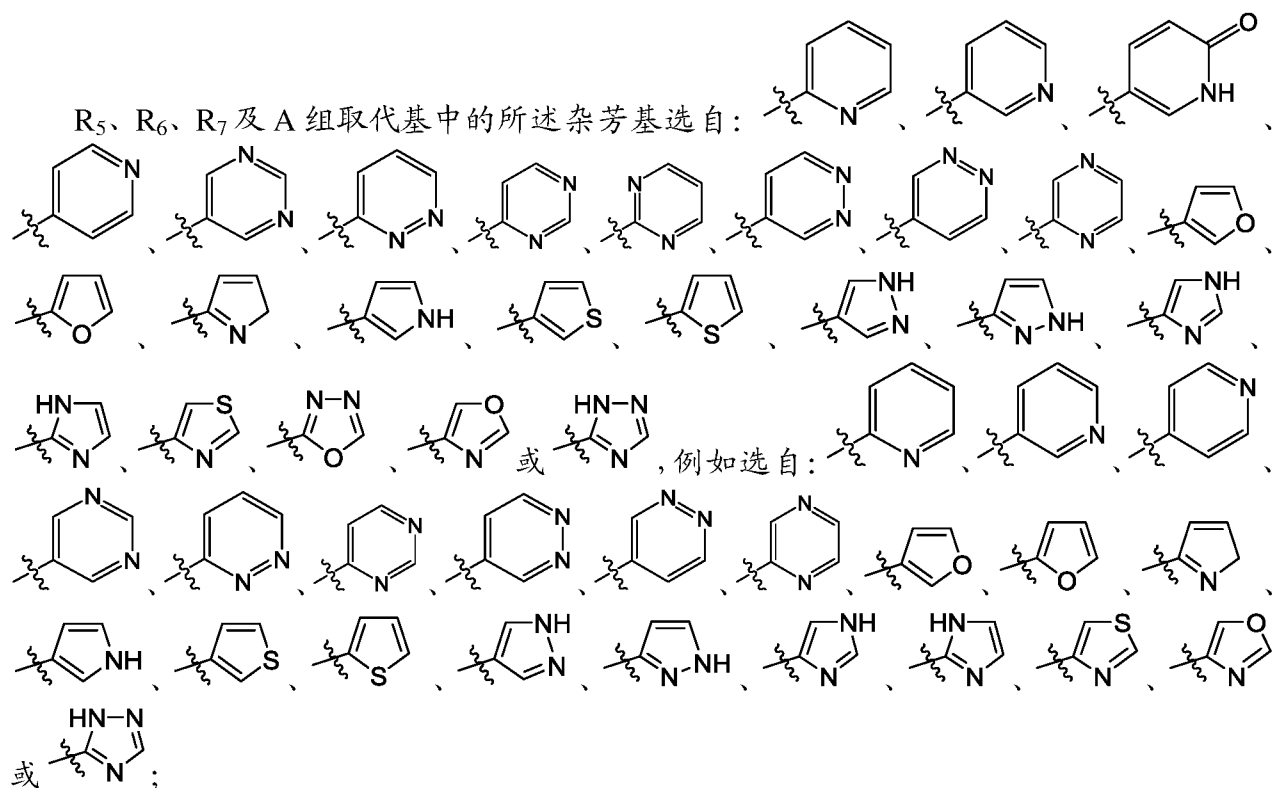
7、根据权利要求 1-6 中任一项所述的式(I)的化合物, 其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、前药、水合物、溶剂化物或其药学上可接受的盐:

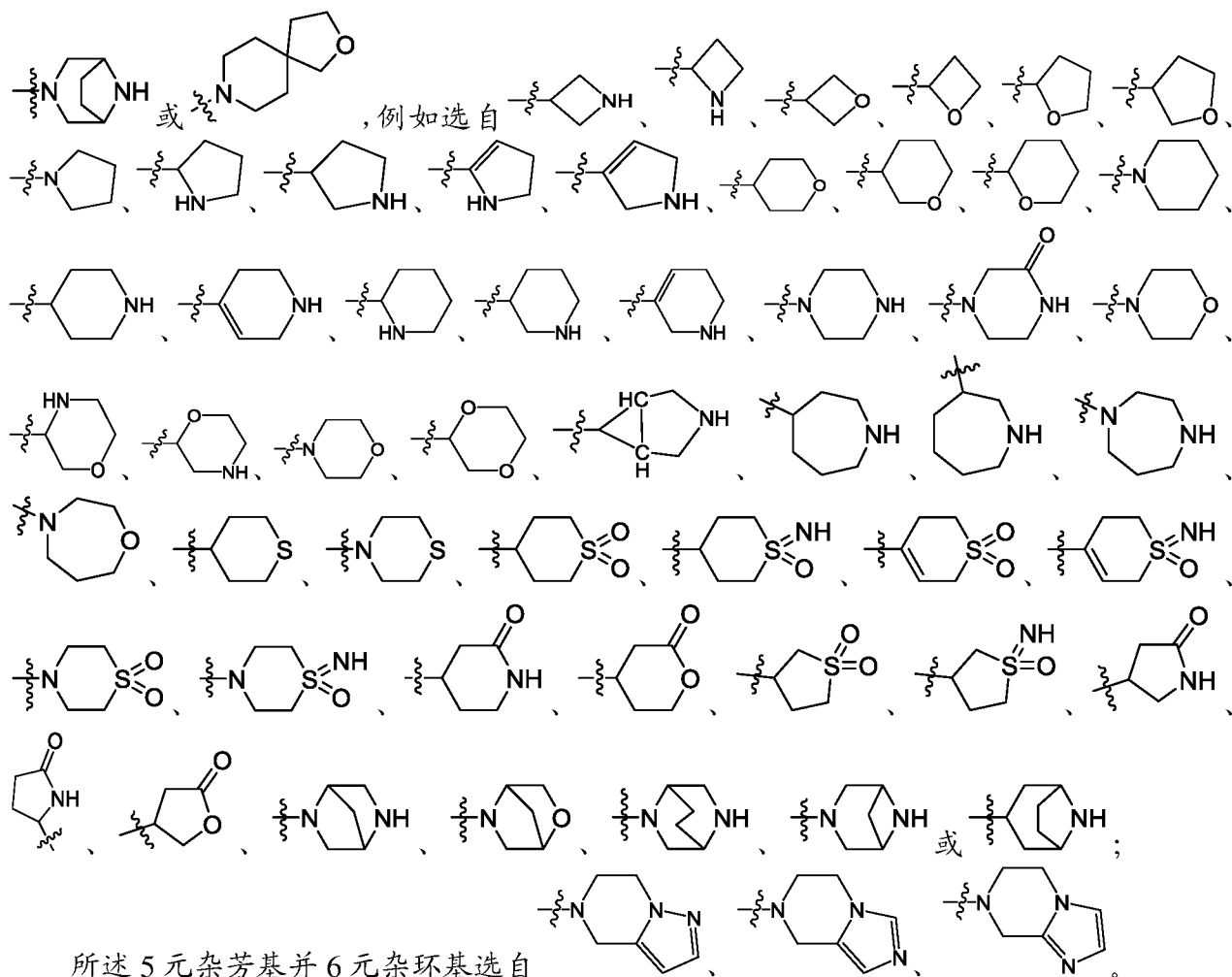
R₅、R₆ 各自独立地为氢、无取代或取代的 C₁₋₁₀ 烷基、无取代或取代的 C₆₋₁₀ 芳基、无取代或取代的 5-10 元杂芳基、无取代或取代的 C₃₋₆ 环烷基、无取代或取代的 4-10 元饱和或不饱和杂环基、无取代或取代的 5 元杂芳基并 6 元杂环基、卤素、-CN、-COOH、-OR₇、-NH-R₇、-CONH-R₇、-NHCO-R₇、-SO₂-R₇、-SO₂NH-R₇;

R₇ 选自氢、无取代或取代的 C₁₋₁₀ 烷基、无取代或取代的 C₆₋₁₀ 芳基、无取代或取代的 5-10 元杂芳基、无取代或取代的 C₃₋₆ 环烷基、无取代或取代的 4-10 元饱和或不饱和杂环基;

R₅、R₆、R₇ 中的取代是指被选自如下 A 组取代基中的一种或多种所取代, A 组取代基包括: C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、羟基取代的 C₁₋₆ 烷基、氨基取代的 C₁₋₆ 烷基、氰基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基取代的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羟基、卤素、氰基、氨基、羧基、-NH-C₁₋₆ 烷基、-NH-C₃₋₆ 环烷基、无取代或被 B 组取代基取代的 C₆₋₁₀ 芳基、无取代或被 B 组取代基取代的 5-10 元杂芳基、无取代或被 B 组取代的 C₃₋₆ 环烷基、无取代或被 B 组取代基取代的 4-10 元饱和或不饱和杂环基、-C(O)-R₈、-C(O)O-R₈、-C(O)-CH₂-R₈、-C(O)-NH-R₈、-NH-C(O)-R₈、-SO₂-R₈、-SO₂NH-R₈; R₈ 选自氢、无取代或被 B 组取代基取代的 C₁₋₁₀ 烷基、无取代或被 B 组取代基取代的 C₆₋₁₀ 芳基、无取代或被 B 组取代基取代的 5-10 元杂芳基、无取代或被 B 组取代基取代的 C₃₋₆ 环烷基、无取代或被 B 组取代基取代的 4-10 元饱和或不饱和杂环基; B 组取代基包括: 无取代或卤代的 C₁₋₆ 烷基、无取代或卤代的 C₁₋₆ 烷氧基、羟基、卤素、氰基、氨基、羧基、-NH-C₁₋₆ 烷基;

例如, R₅、R₆、R₇ 中的取代是指被选自被选自如下 A 组取代基中的一种或多种所取代, A 组取代基包括: C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羟基、卤素、氰基、氨基、羧基、-NH-C₁₋₆ 烷基、-NH-C₃₋₆ 环烷基、无取代或被 B 组取代基取代的 C₆₋₁₀ 芳基、无取代或被 B 组取代基取代的 5-10 元杂芳基、无取代或被 B 组取代的 C₃₋₆ 环烷基、无取代或被 B 组取代基取代的 4-10 元饱和或不饱和杂环基、-C(O)-R₈、-C(O)-NH-R₈、-NH-C(O)-R₈、-SO₂-R₈、-SO₂NH-R₈; R₈ 选自氢、无取代或被 B 组取代基取代的 C₁₋₁₀ 烷基、无取代或被 B 组取代基取代的 C₆₋₁₀ 芳基、无取代或被 B 组取代基取代的 5-10 元杂芳基、无取代或被 B 组取代基取代的 C₃₋₆ 环烷基、无取代或被 B 组取代基取代的 4-10 元饱和或不饱和杂环基; B 组取代基包括: C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、羟基、卤素、氰基、氨基、羧基;





8、根据权利要求 7 所述的式(I)的化合物，其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、前药、水合物、溶剂化物或其药学上可接受的盐：

R_5 为氢或 C_{1-10} 烷基；

R_6 选自无取代或取代的 C_{1-10} 烷基、无取代或取代的 C_{6-10} 芳基、无取代或取代的 5-10 元杂芳基、无取代或取代的 C_{3-6} 环烷基、无取代或取代的 4-10 元饱和或不饱和杂环基、无取代或取代的 5-10 元杂芳基并 4-10 元杂环基、卤素、-CN、-COOH、-OR₇、-NH-R₇、-CONH-R₇、-NHCO-R₇、-SO₂-R₇、-SO₂NH-R₇；

R_7 选自氢、无取代或取代的 C_{1-10} 烷基、无取代或取代的 C_{6-10} 芳基、无取代或取代的 C_{3-6} 环烷基、无取代或取代的 4-10 元饱和或不饱和杂环基；

R_6 、 R_7 中的取代是指被选自如下 A 组取代基中的一种或多种所取代 A 组取代基包括： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、氨基取代的 C_{1-6} 烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、卤素、氰基、氨基、羧基、-NH- C_{1-6} 烷基、-NH- C_{3-6} 环烷基、无取代或被 B 组取代基取代的 C_{6-10} 芳基、无取代或被 B 组取代基取代的 5-10 元杂芳基、无取代或被 B 组取代的 C_{3-6} 环烷基、无取代或被 B 组取代基取代的

4-10 元饱和或不饱和杂环基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{R}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}_8$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_8$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}_8$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{R}_8$ ； R_8 选自氢、无取代或被 B 组取代基取代的 C_{1-10} 烷基、无取代或被 B 组取代基取代的 C_{6-10} 芳基、无取代或被 B 组取代基取代的 5-10 元杂芳基、无取代或被 B 组取代基取代的 C_{3-6} 环烷基、无取代或被 B 组取代基取代的 4-10 元饱和或不饱和杂环基；B 组取代基包括：无取代或卤代的 C_{1-6} 烷基、无取代或卤代的 C_{1-6} 烷氧基、羟基、卤素、氰基、氨基、羧基、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ 烷基，

例如， R_6 、 R_7 中的取代是指被选自被选自如下 A 组取代基中的一种或多种所取代 A 组取代基包括： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、卤素、氰基、氨基、羧基、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NH}-\text{C}_{3-6}$ 环烷基、无取代或被 B 组取代基取代的 C_{6-10} 芳基、无取代或被 B 组取代基取代的 5-10 元杂芳基、无取代或被 B 组取代基取代的 C_{3-6} 环烷基、无取代或被 B 组取代基取代的 4-10 元饱和或不饱和杂环基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}_8$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_8$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}_8$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{R}_8$ ； R_8 选自氢、无取代或被 B 组取代基取代的 C_{1-10} 烷基、无取代或被 B 组取代基取代的 C_{6-10} 芳基、无取代或被 B 组取代基取代的 5-10 元杂芳基、无取代或被 B 组取代基取代的 C_{3-6} 环烷基、无取代或被 B 组取代基取代的 4-10 元饱和或不饱和杂环基；B 组取代基包括： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、卤素、氰基、氨基、羧基。

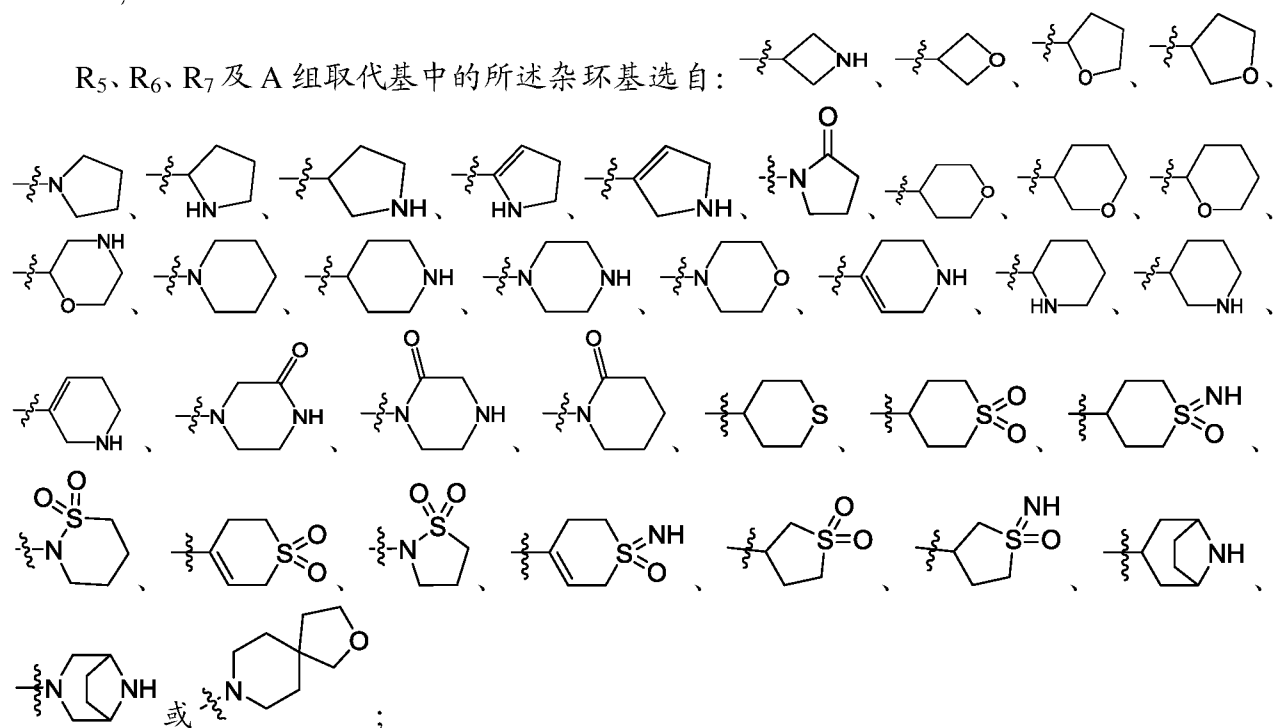
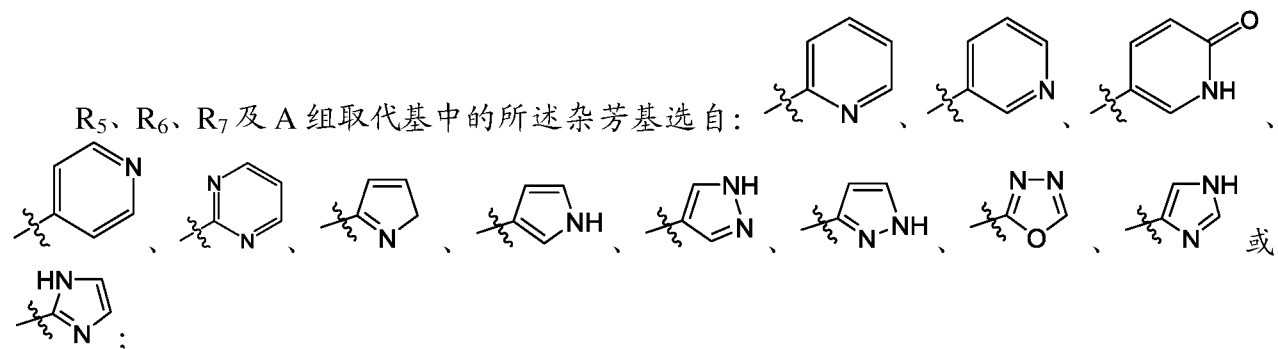
9、根据权利要求 7 所述的式(I)的化合物，其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、前药、水合物、溶剂化物或其药学上可接受的盐：

R_5 、 R_6 各自独立地为无取代或取代的 C_{1-10} 烷基、无取代或取代的 C_{6-10} 芳基、无取代或取代的 5-10 元杂芳基、无取代或取代的 C_{3-6} 环烷基、无取代或取代的 4-10 元饱和或不饱和杂环基、无取代或取代的 5 元杂芳基并 6 元杂环基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{OR}_7$ 、 $-\text{NH}-\text{R}_7$ 、 $-\text{CONH}-\text{R}_7$ 、 $-\text{NHCO}-\text{R}_7$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}_7$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{R}_7$ ；

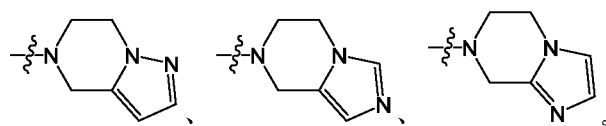
R_7 选自氢、无取代或取代的 C_{1-10} 烷基、无取代或取代的 C_{6-10} 芳基、无取代或取代的 5-10 元杂芳基、无取代或取代的 C_{3-6} 环烷基、无取代或取代的 4-10 元饱和或不饱和杂环基；

R_5 、 R_6 、 R_7 中的取代是指被选自被选自如下 A 组取代基中的一种或多种所取代，A 组取代基包括： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、羟基取代的 C_{1-6} 烷基、氨基取代的 C_{1-6} 烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、羟基、卤素、氰基、氨基、羧基、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NH}-\text{C}_{3-6}$ 环烷基、无取代或被 B 组取代基取代的 C_{6-10} 芳基、无取代或被 B 组取代基取代的 5-10 元杂芳基、无取代或被 B 组取代基取代的 C_{3-6} 环烷基、无取代或被 B 组取代基取代的 4-10 元饱和或不饱和杂环基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{R}_8$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}_8$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_8$ 、 $-\text{SO}_2-\text{R}_8$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{R}_8$ ； R_8 选自氢、无取代或被 B 组取代基取

代的 C_{1-10} 烷基、无取代或被 B 组取代基取代的 C_{6-10} 芳基、无取代或被 B 组取代基取代的 5-10 元杂芳基、无取代或被 B 组取代基取代的 C_{3-6} 环烷基、无取代或被 B 组取代基取代的 4-10 元饱和或不饱和杂环基；B 组取代基包括：无取代或卤代的 C_{1-6} 烷基、无取代或卤代的 C_{1-6} 烷氧基、羟基、卤素、氰基、氨基、羧基、 $-NH-C_{1-6}$ 烷基；



所述 5 元杂芳基并 6 元杂环基选自

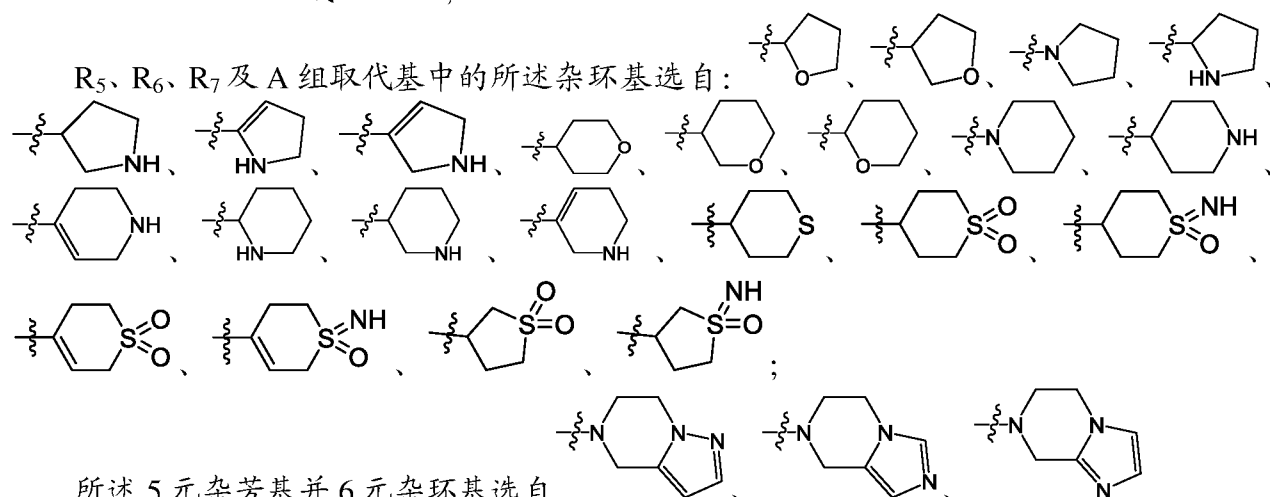
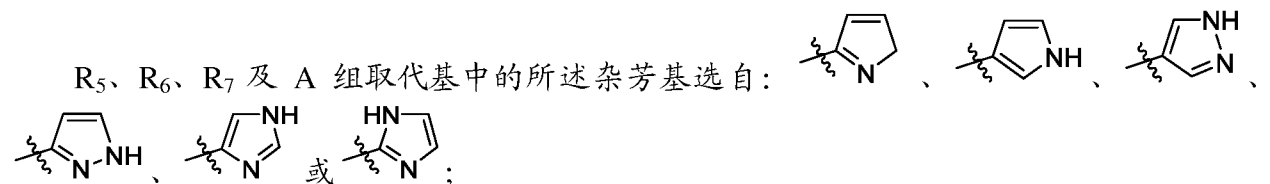


10、根据权利要求 7 所述的式(I)的化合物，其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、前药、水合物、溶剂化物或其药学上可接受的盐：

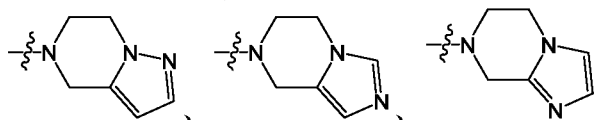
R_5 、 R_6 各自独立地为无取代或取代的 C_{1-10} 烷基、无取代或取代的 C_{6-10} 芳基、无取代或取代的 5-10 元杂芳基、无取代或取代的 C_{3-6} 环烷基、无取代或取代的 4-10 元饱和或不饱和杂环基、无取代或取代的 5 元杂芳基并 6 元杂环基、卤素、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-OR_7$ 、 $-NH-R_7$ 、 $-CONH-R_7$ 、 $-NHCO-R_7$ 、 $-SO_2-R_7$ 、 $-SO_2NH-R_7$ ；

R₇选自氢、无取代或取代的C₁₋₁₀烷基、无取代或取代的C₆₋₁₀芳基、无取代或取代的5-10元杂芳基、无取代或取代的C₃₋₆环烷基、无取代或取代的4-10元饱和或不饱和杂环基；

R₅、R₆、R₇中的取代是指被选自被选自如下A组取代基中的一种或多种所取代，A组取代基包括：C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、羟基、卤素、氰基、氨基、羧基、-NH-C₁₋₆烷基、-NH-C₃₋₆环烷基、无取代或被B组取代基取代的C₆₋₁₀芳基、无取代或被B组取代基取代的5-10元杂芳基、无取代或被B组取代基取代的C₃₋₆环烷基、无取代或被B组取代基取代的4-10元饱和或不饱和杂环基、-C(O)-R₈、-C(O)-NH-R₈、-NH-C(O)-R₈、-SO₂-R₈、-SO₂NH-R₈；R₈选自氢、无取代或取代的C₁₋₁₀烷基、无取代或被B组取代基取代的C₆₋₁₀芳基、无取代或被B组取代基取代的5-10元杂芳基、无取代或被B组取代基取代的C₃₋₆环烷基、无取代或被B组取代基取代的4-10元饱和或不饱和杂环基；B组取代基包括：C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、羟基、卤素、氰基、氨基、羧基；

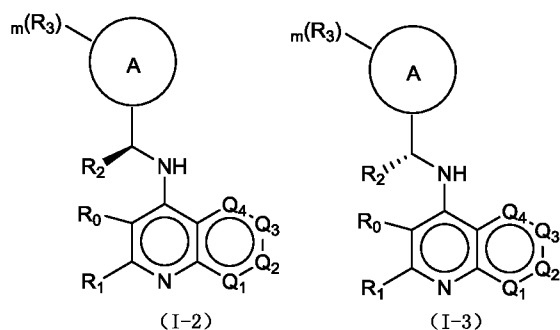


所述5元杂芳基并6元杂环基选自



11、根据权利要求1所述的式(I)的化合物，其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、前药、水合物、溶剂化物或其药学上可接受的盐：

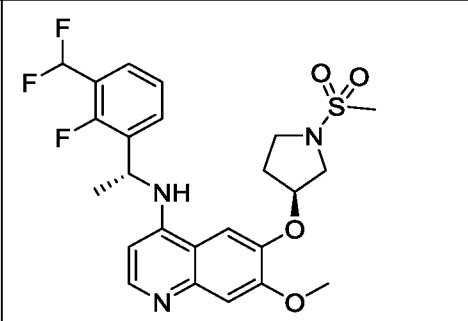
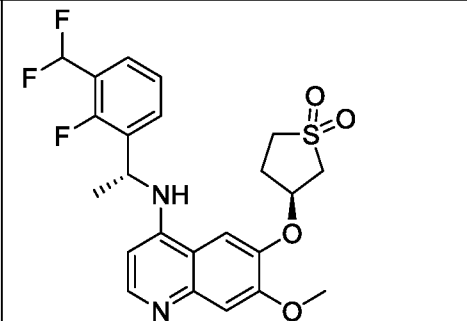
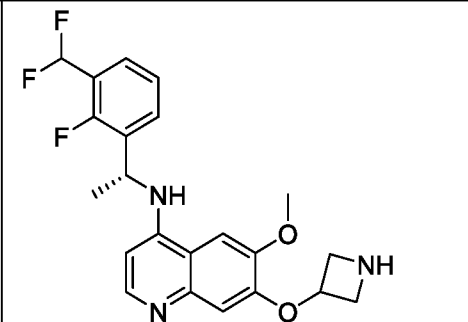
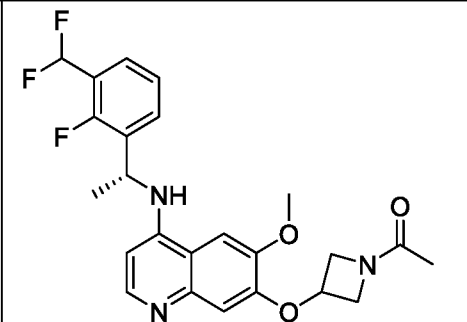
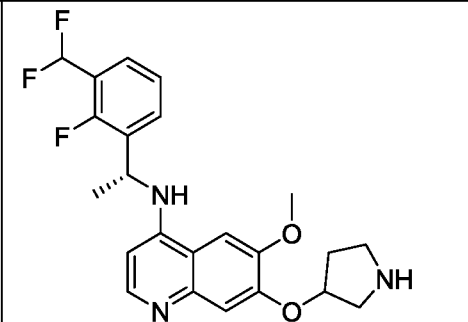
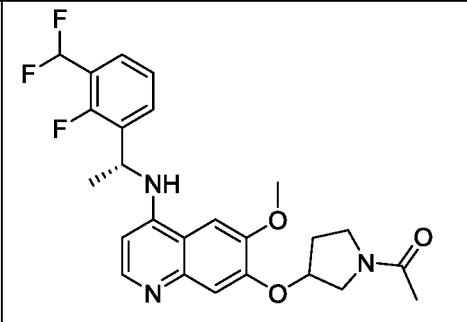
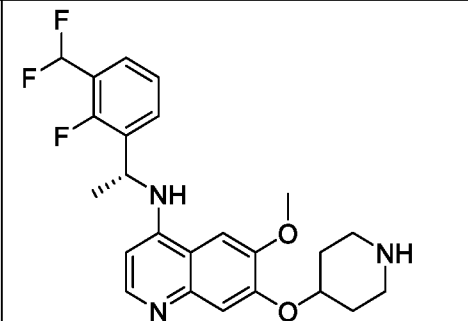
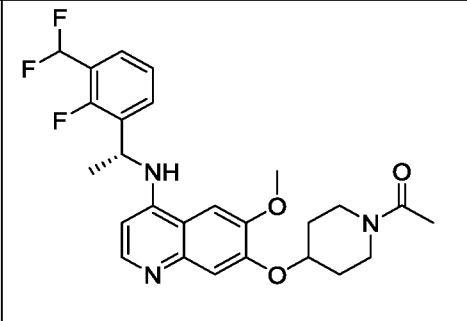
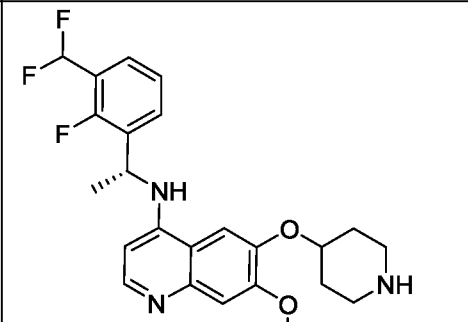
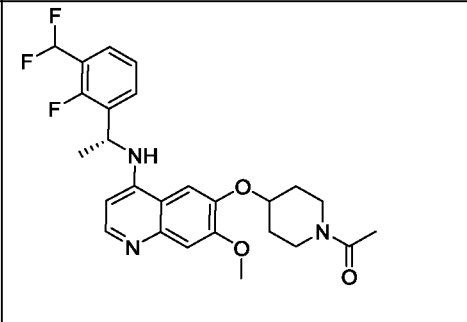
所述的式(I)化合物具有式(I-2)或式(I-3)的结构；其中各符号和变量如权利要求1所定义并且条件是R₂不为氢：

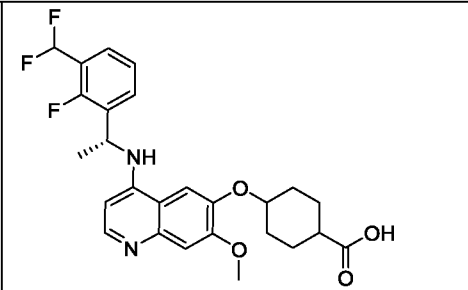
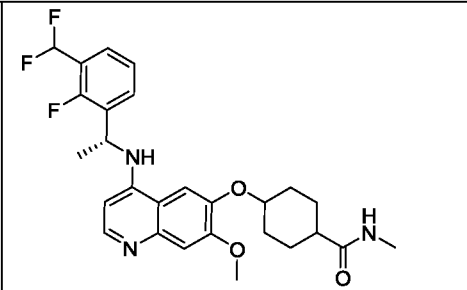
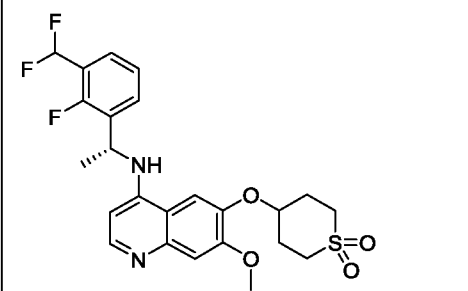
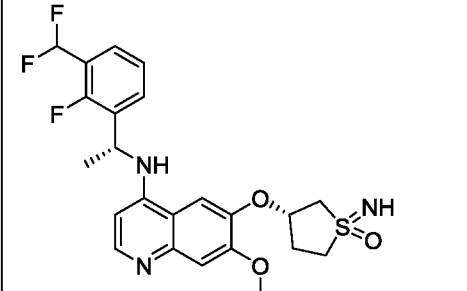
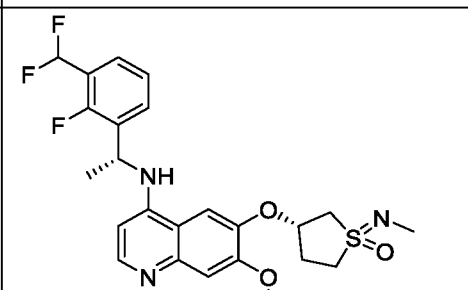
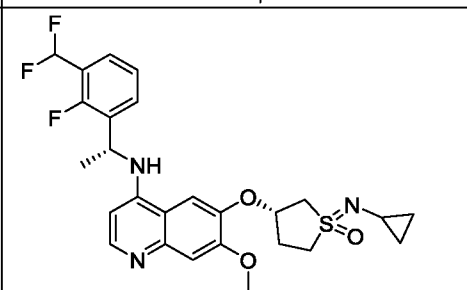
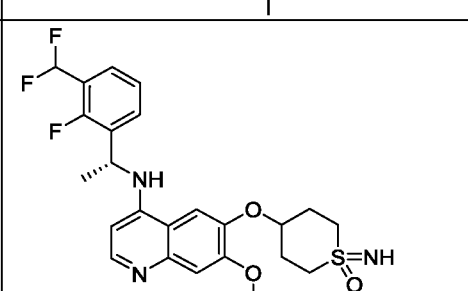
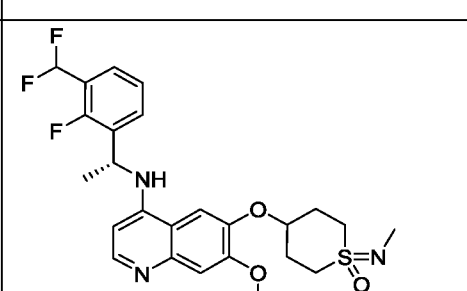
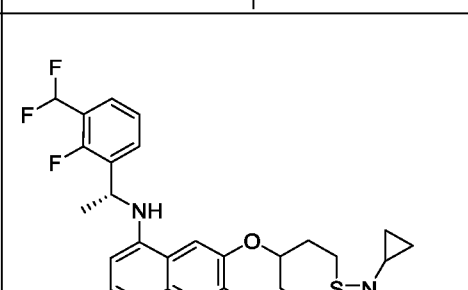
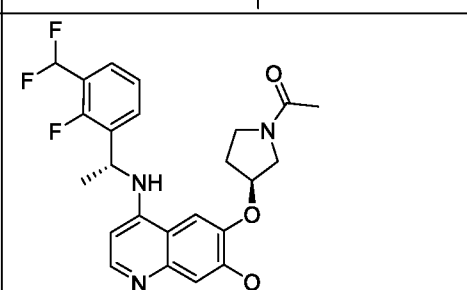


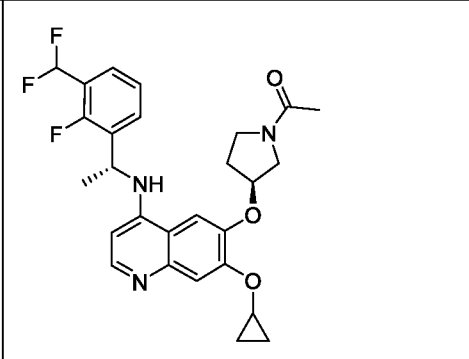
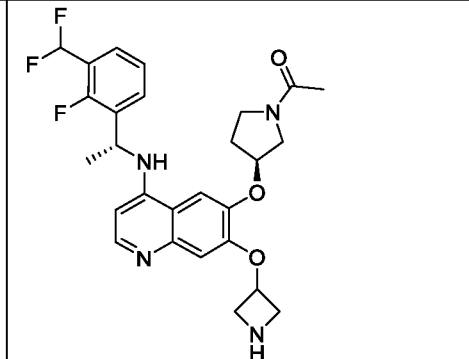
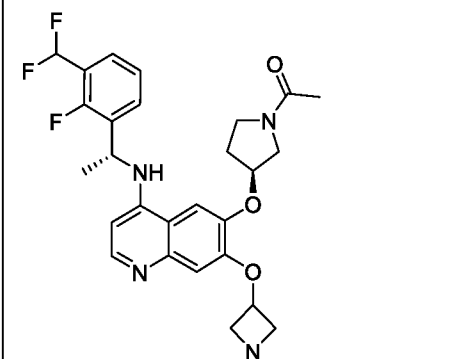
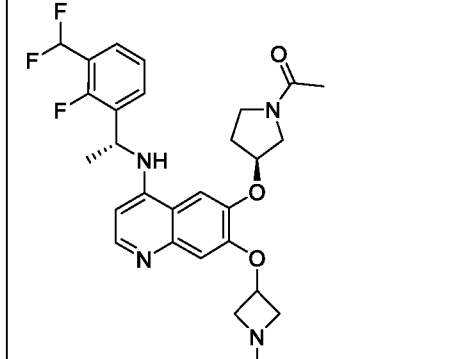
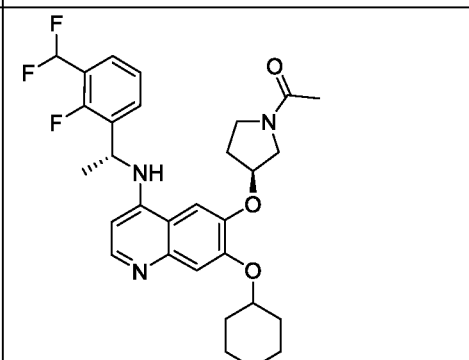
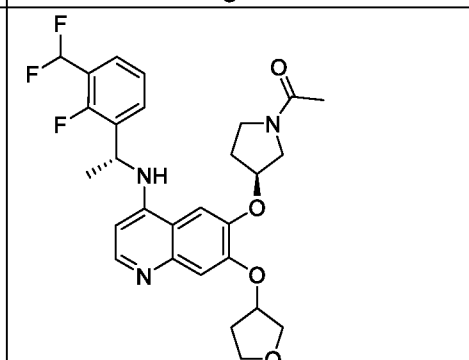
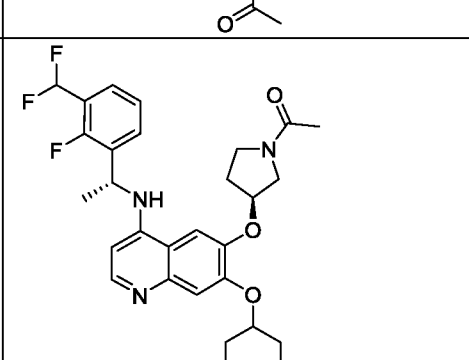
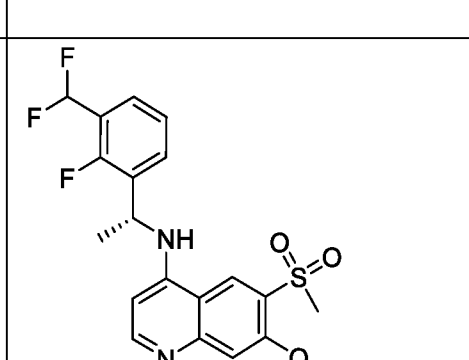
12、根据权利要求1所述的式(I)的化合物，其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、前药、水合物、溶剂化物或其药学上可接受的盐：

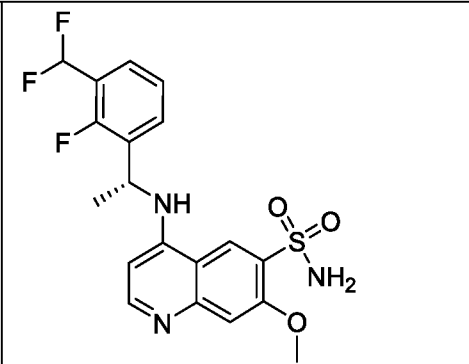
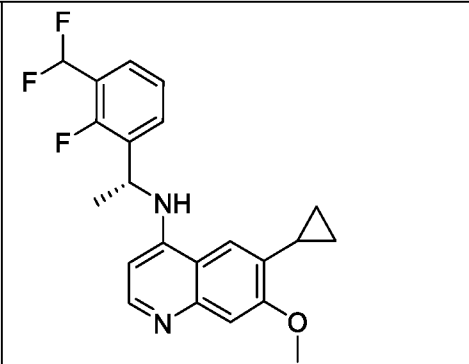
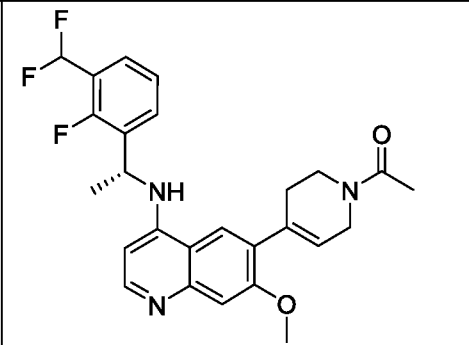
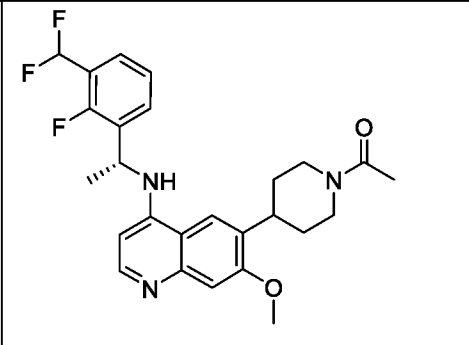
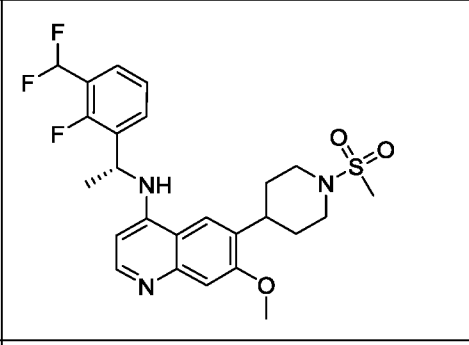
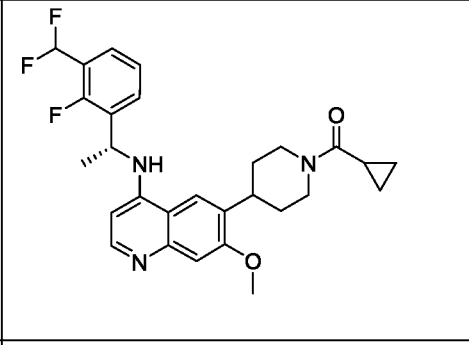
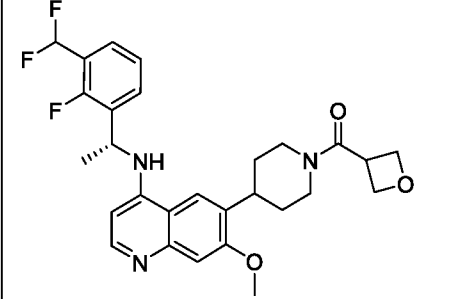
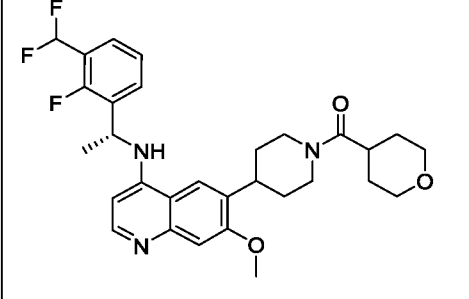
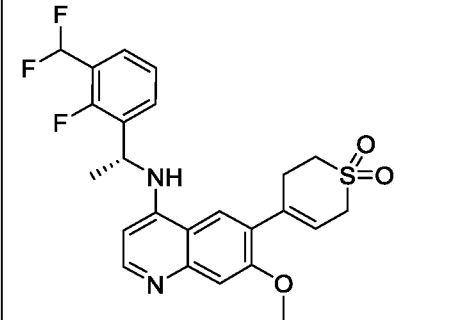
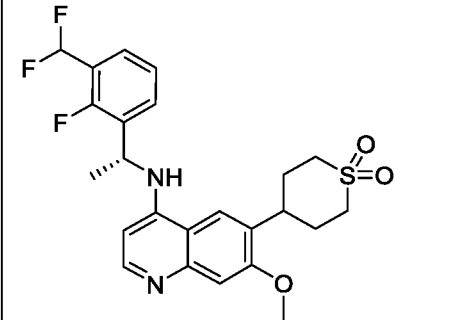
其中，所述的式(I)的化合物选自如下化合物：

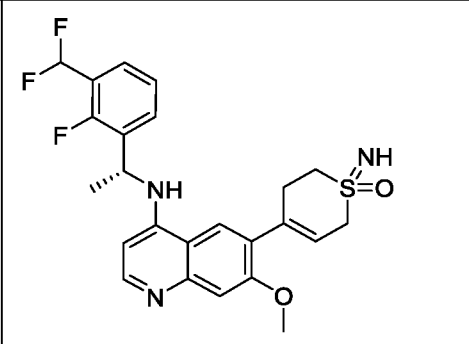
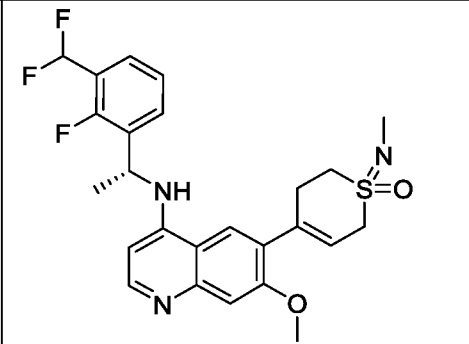
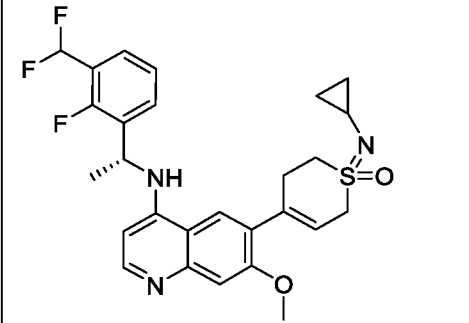
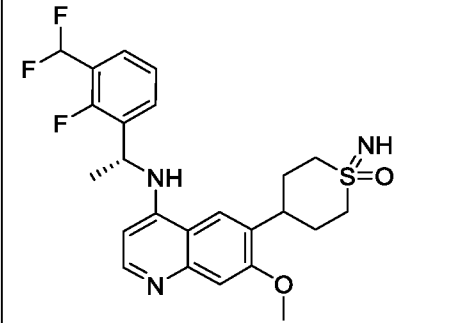
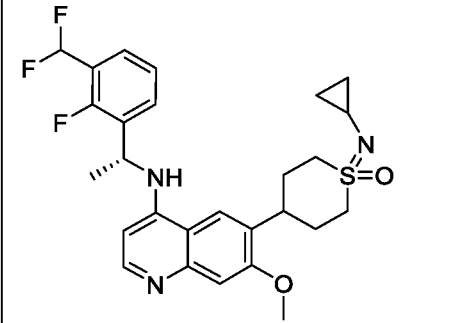
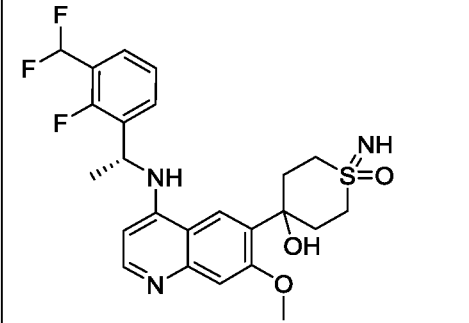
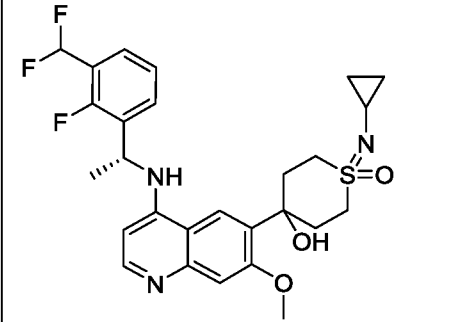
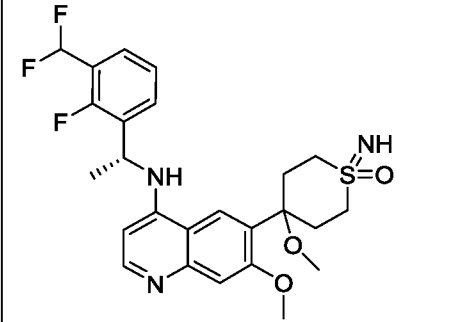
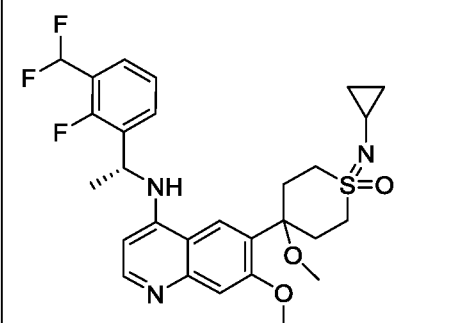
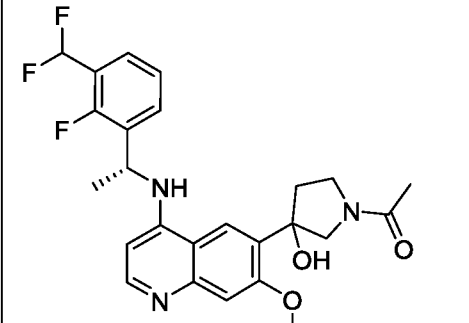
编号	结构	编号	结构
A-1		A-2	
A-3		A-4	
A-5		A-6	
A-7		A-8	

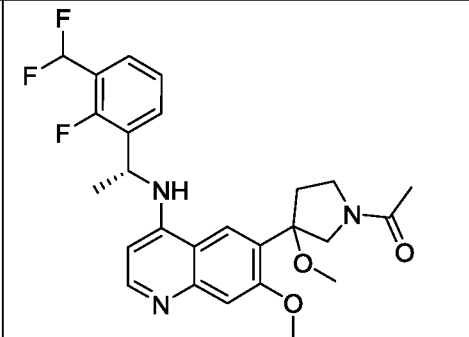
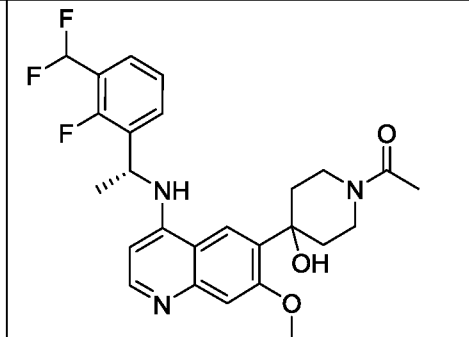
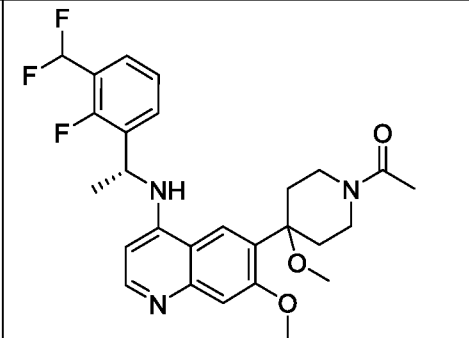
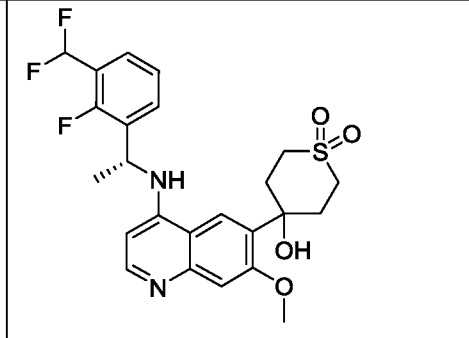
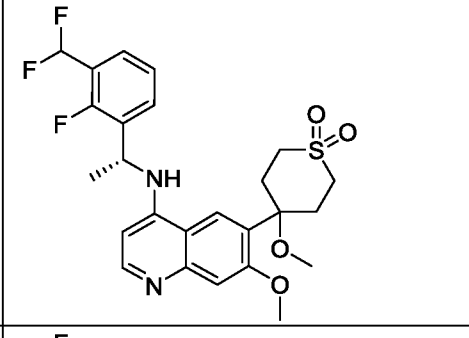
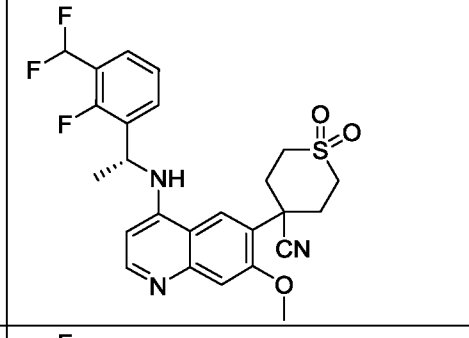
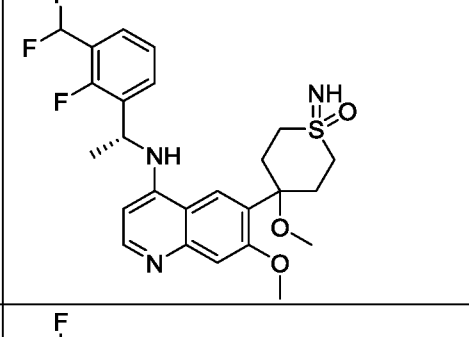
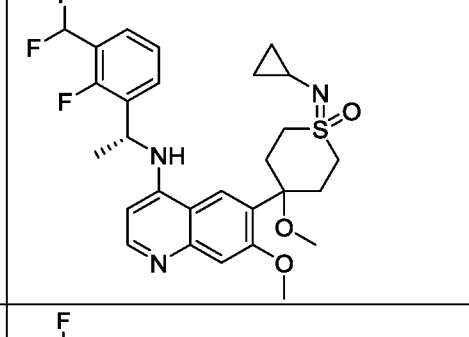
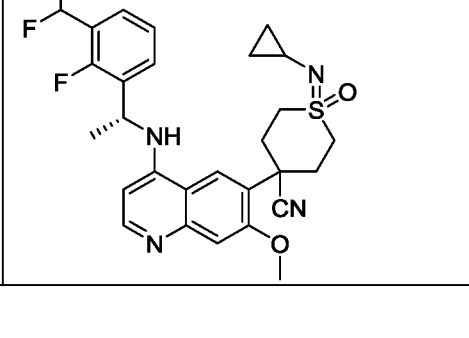
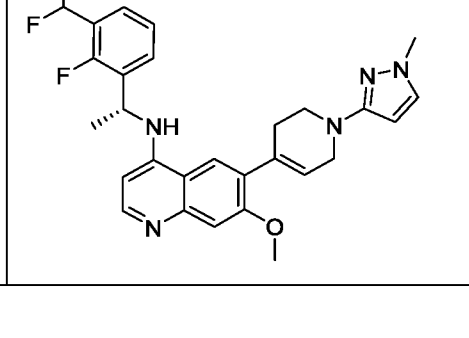
A-9		A-10	
A-11		A-12	
A-13		A-14	
A-15		A-16	
A-17		A-18	

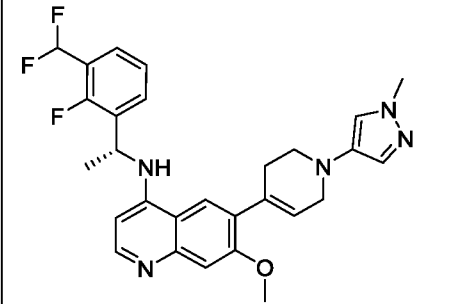
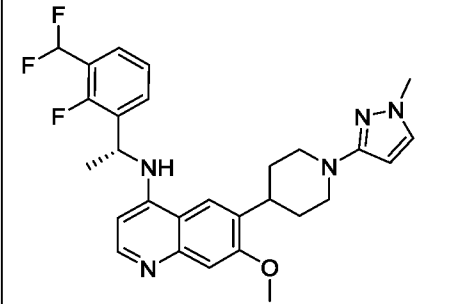
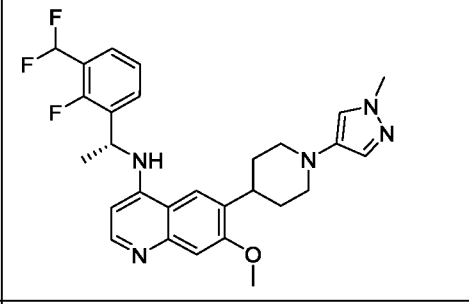
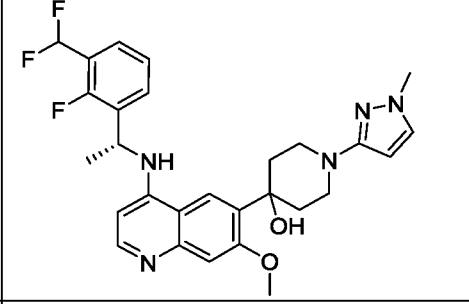
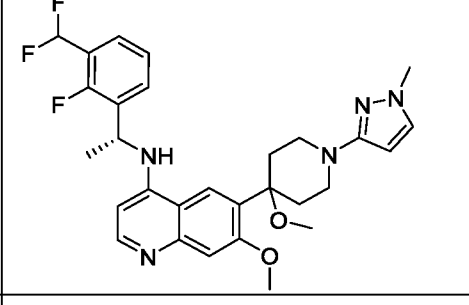
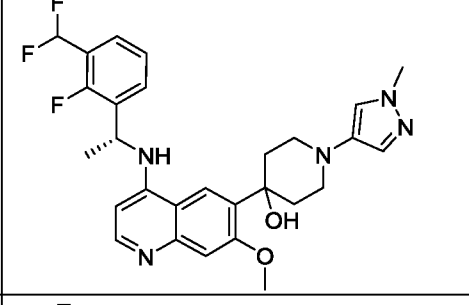
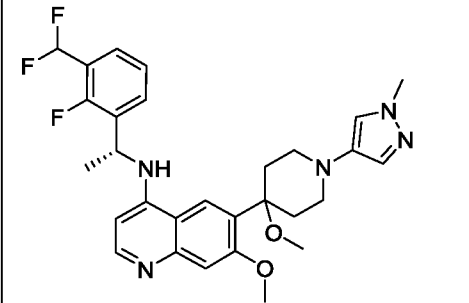
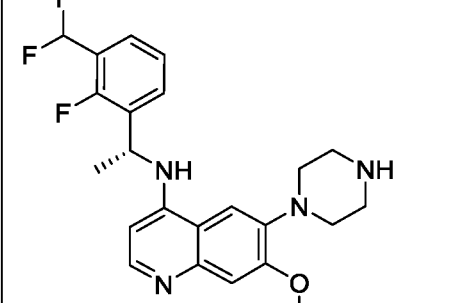
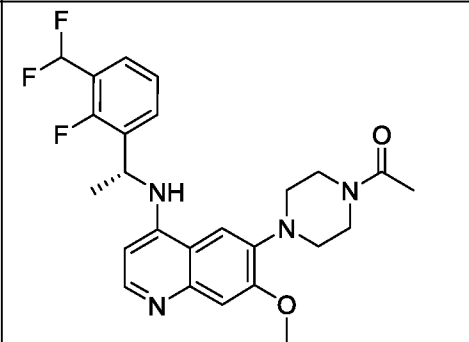
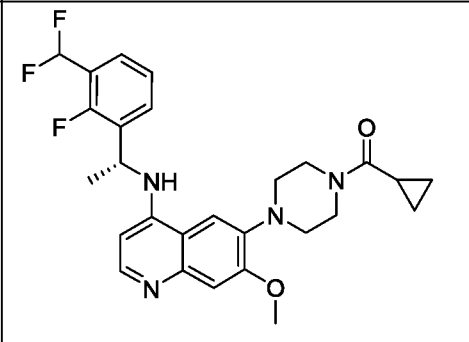
A-19		A-20	
A-21		A-22	
A-23		A-24	
A-25		A-26	
A-27		A-28	

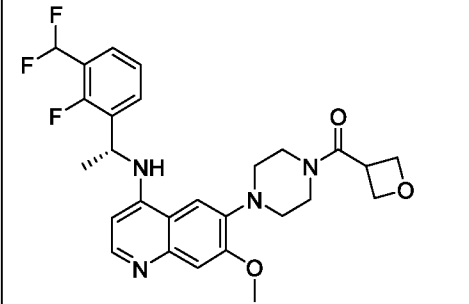
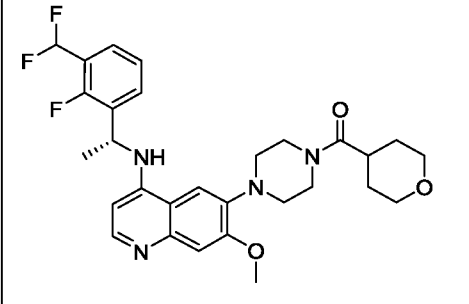
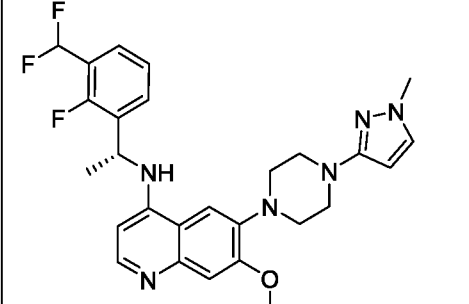
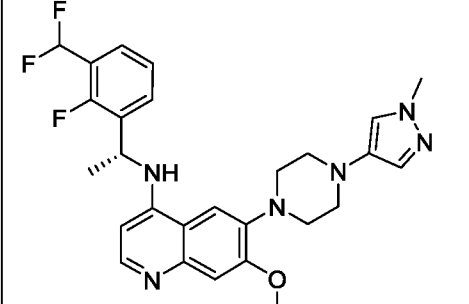
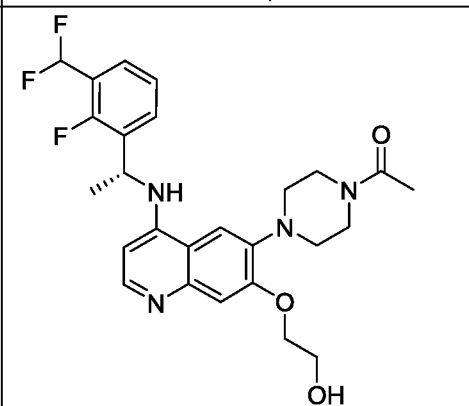
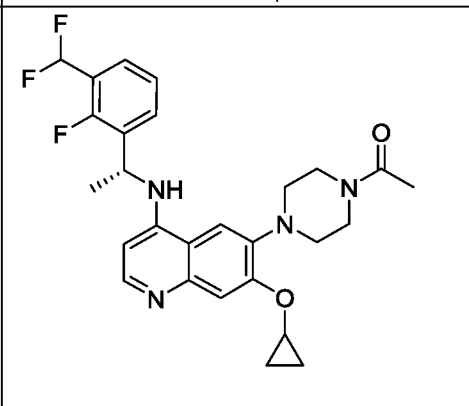
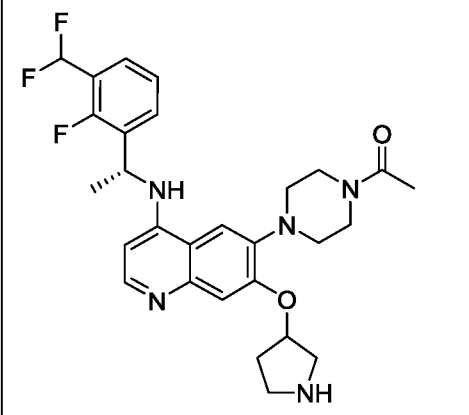
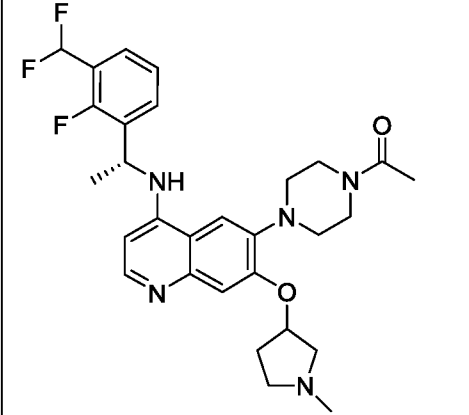
A-29		A-30	
A-31		A-32	
A-33		A-34	
A-35		A-36	

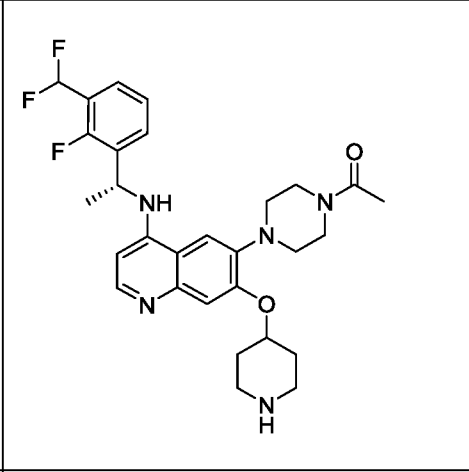
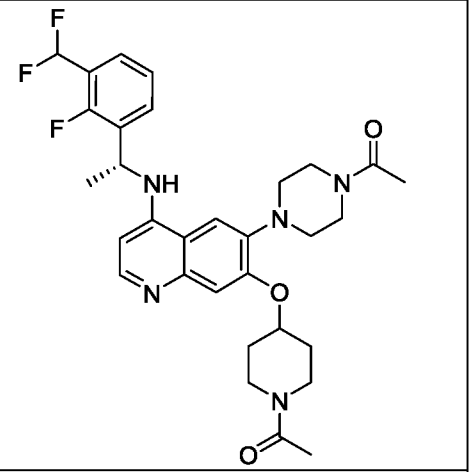
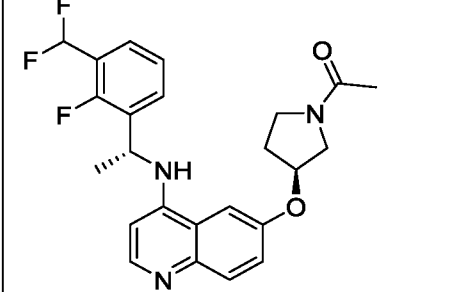
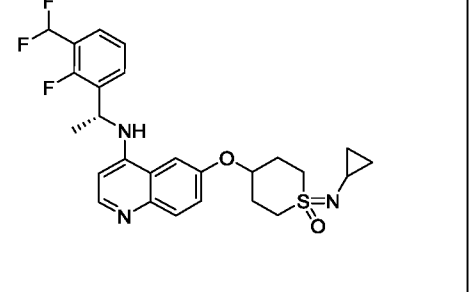
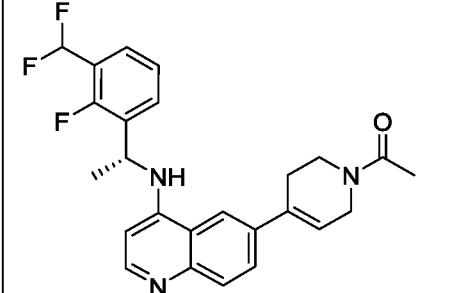
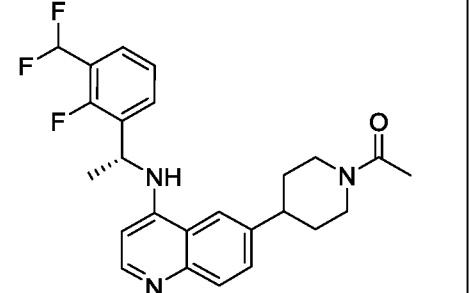
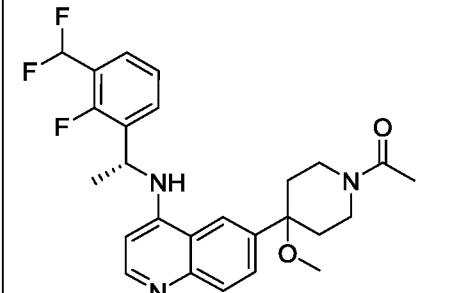
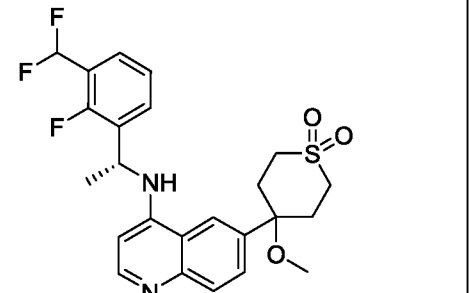
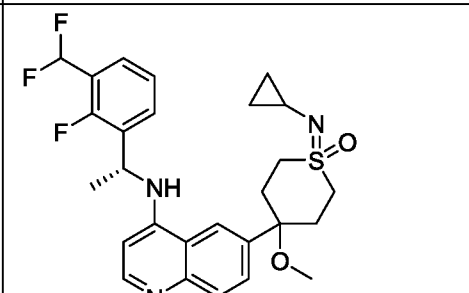
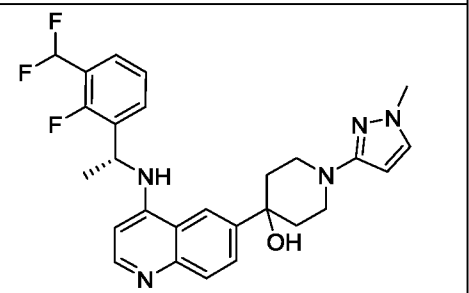
A-37		A-38	
A-39		A-40	
A-41		A-42	
A-43		A-44	
A-45		A-46	

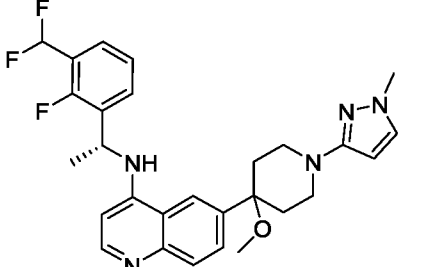
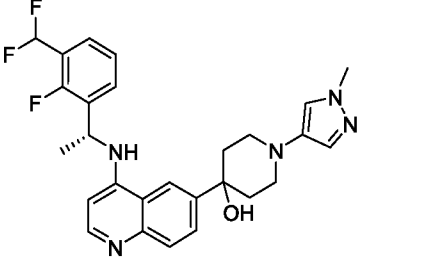
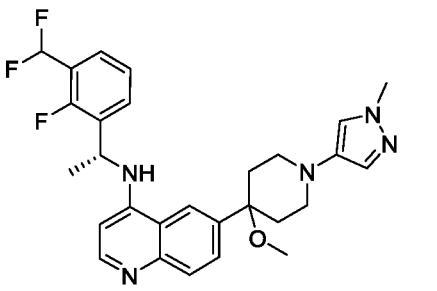
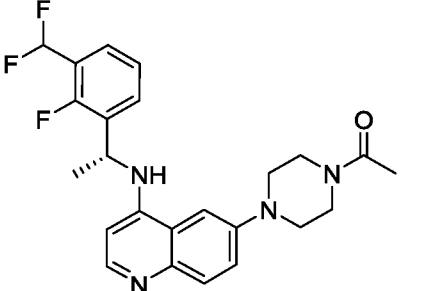
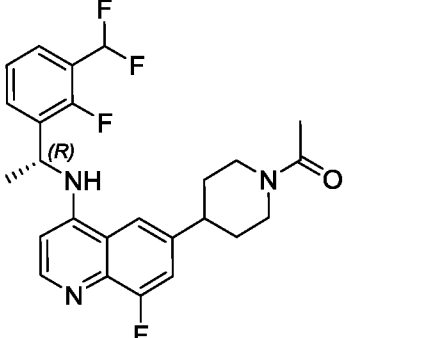
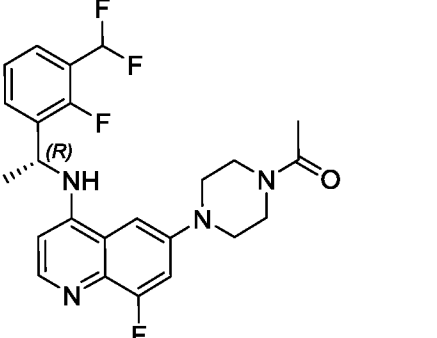
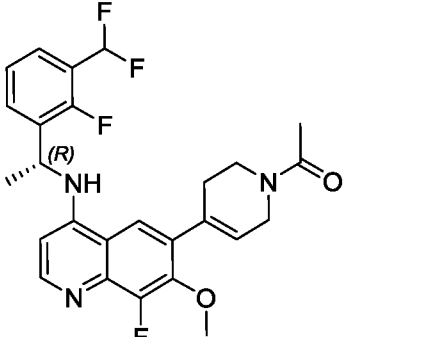
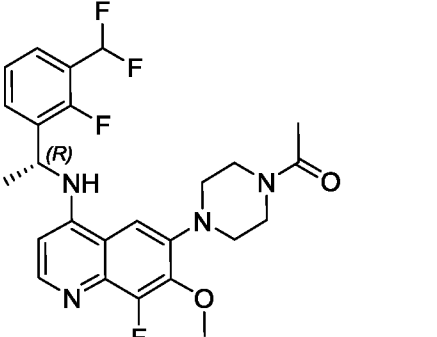
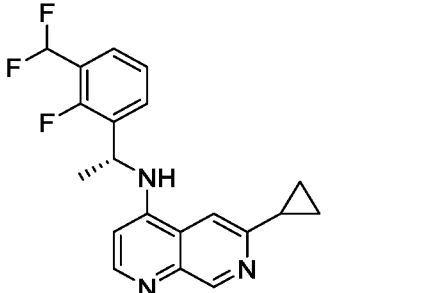
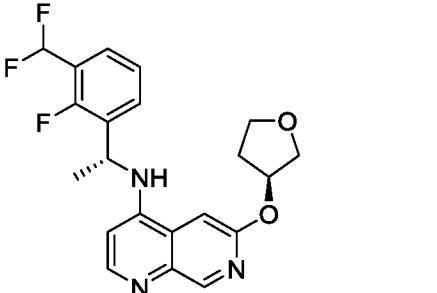
A-47		A-48	
A-49		A-50	
A-51		A-52	
A-53		A-54	
A-55		A-56	

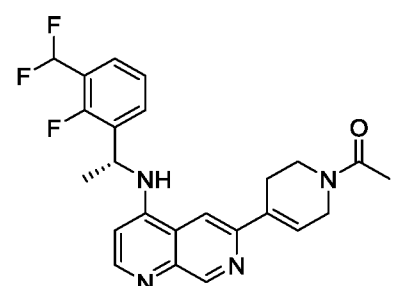
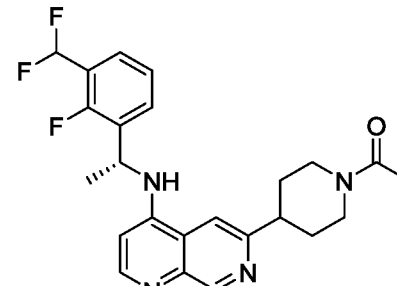
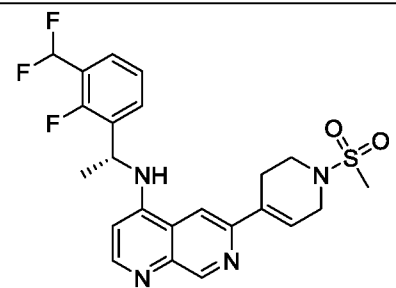
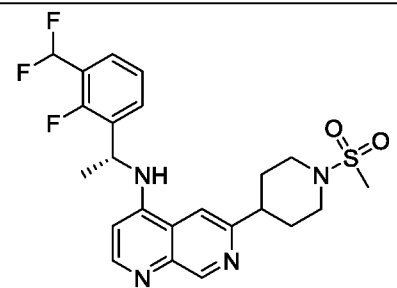
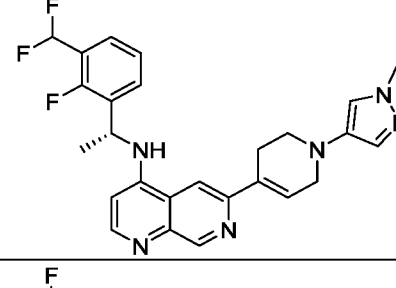
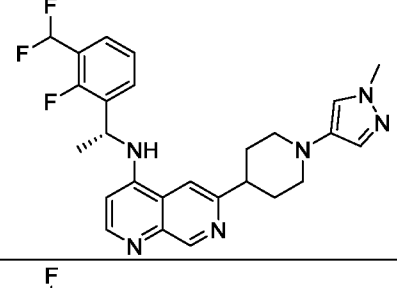
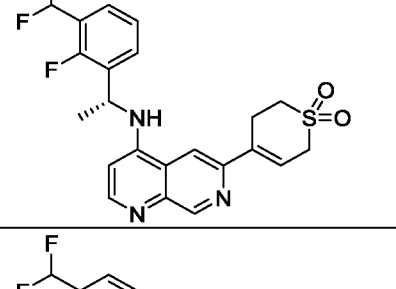
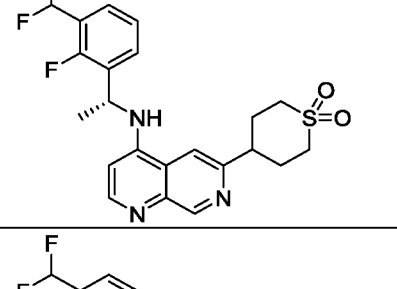
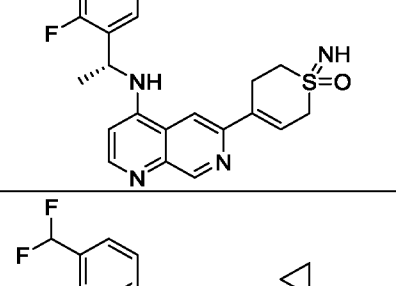
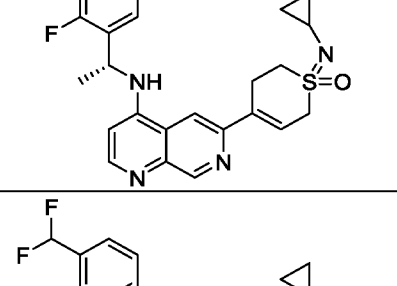
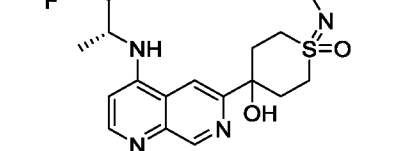
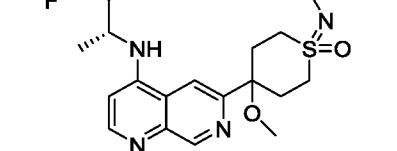
A-57		A-58	
A-59		A-60	
A-61		A-62	
A-63		A-64	
A-65		A-66	

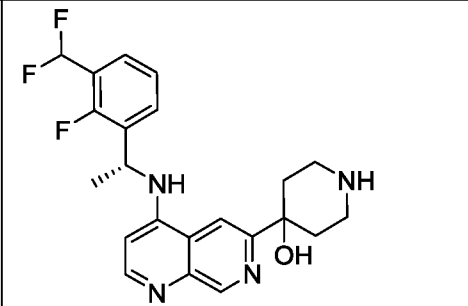
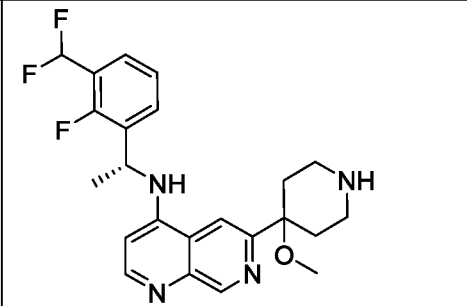
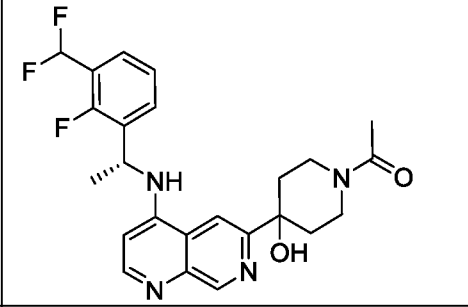
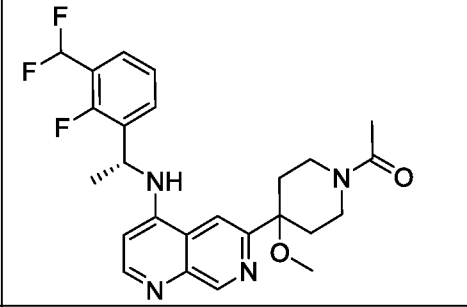
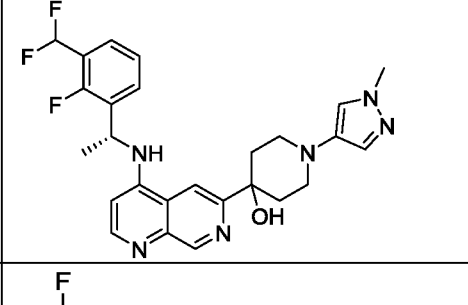
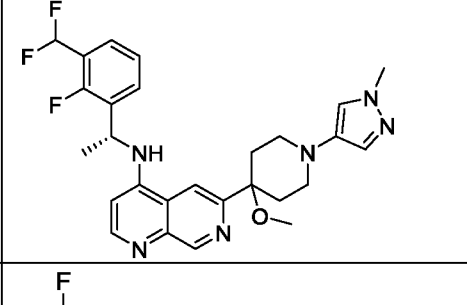
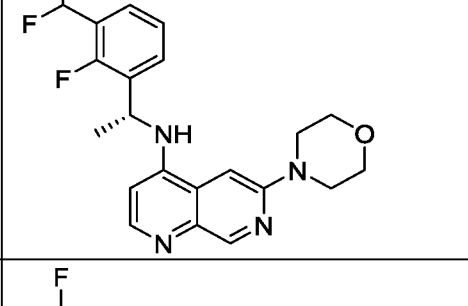
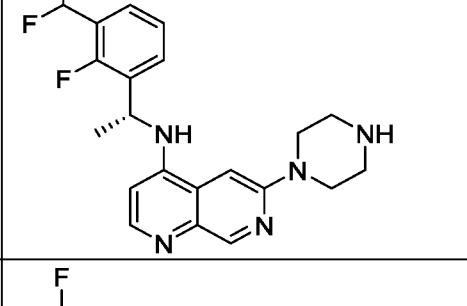
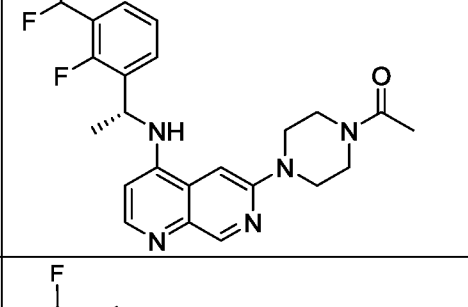
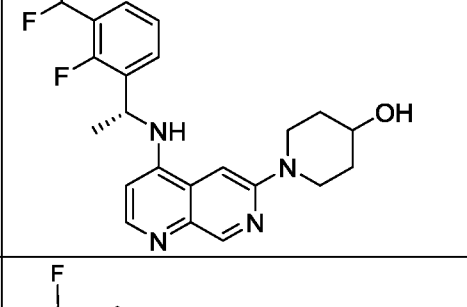
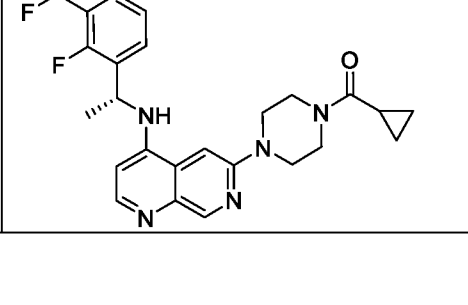
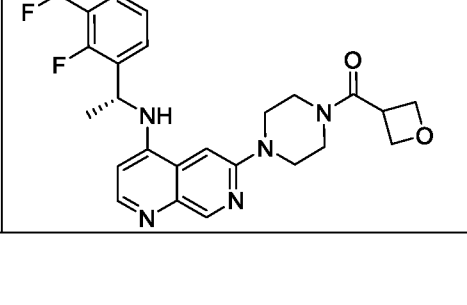
A-67		A-68	
A-69		A-70	
A-71		A-72	
A-73		A-74	
A-75		A-76	

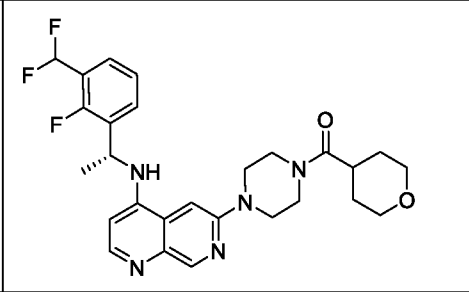
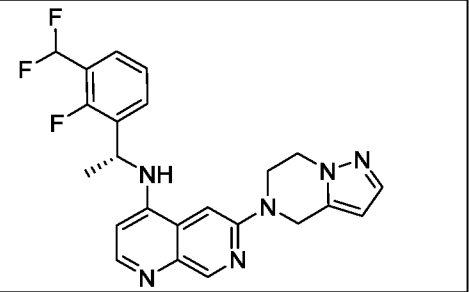
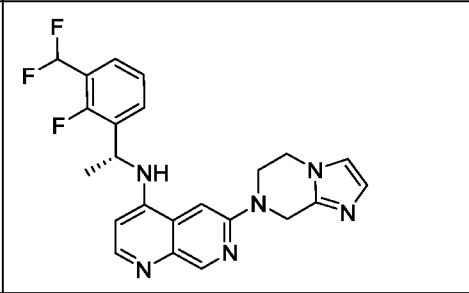
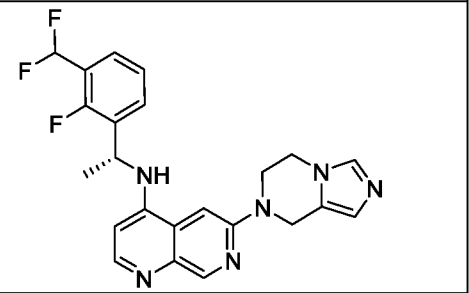
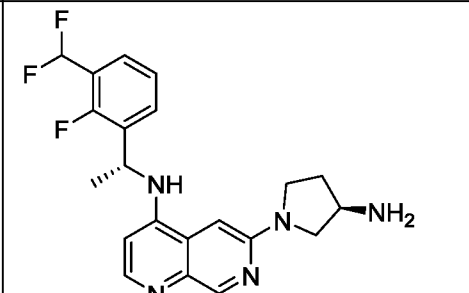
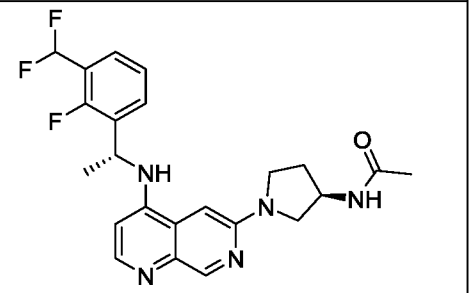
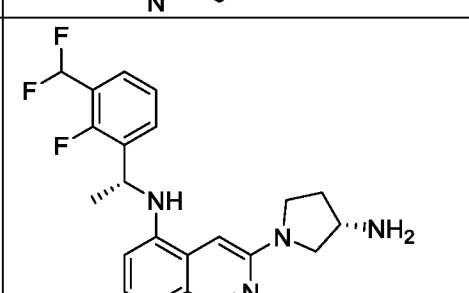
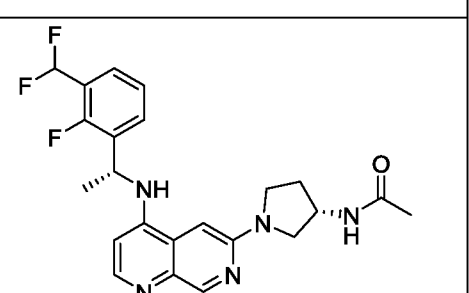
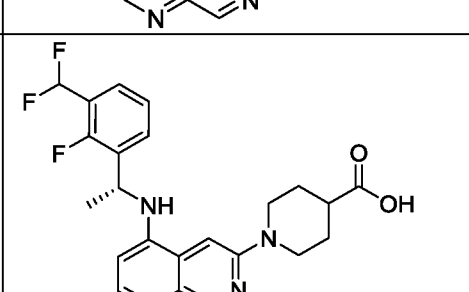
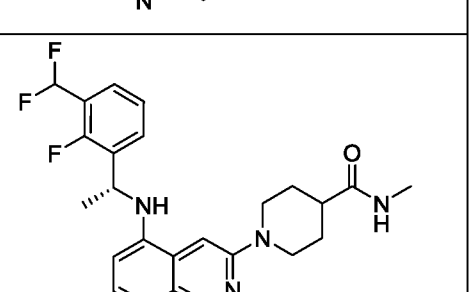
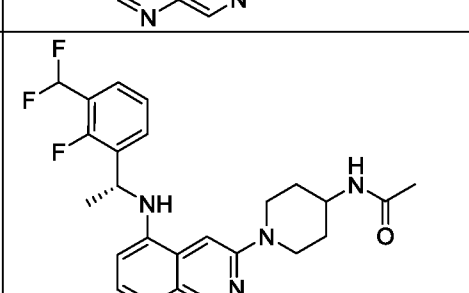
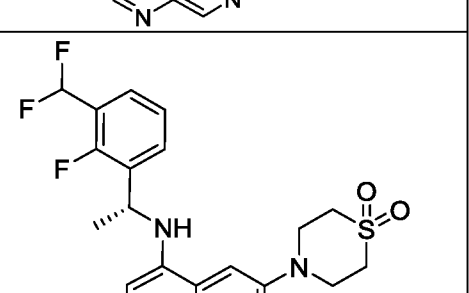
A-77		A-78	
A-79		A-80	
A-81		A-82	
A-83		A-84	

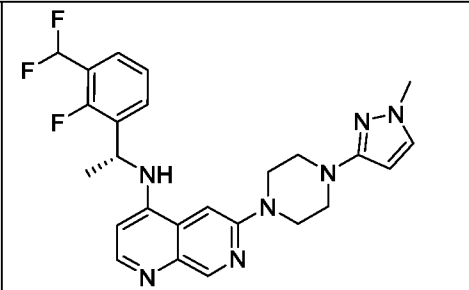
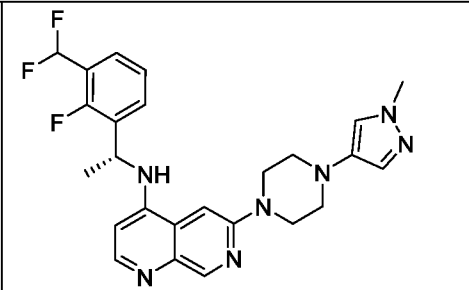
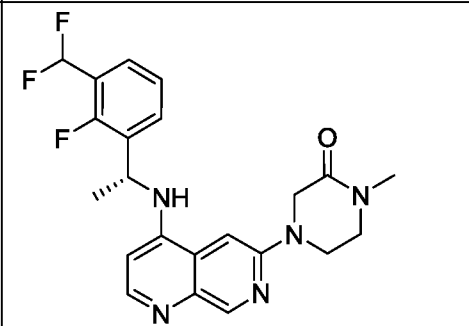
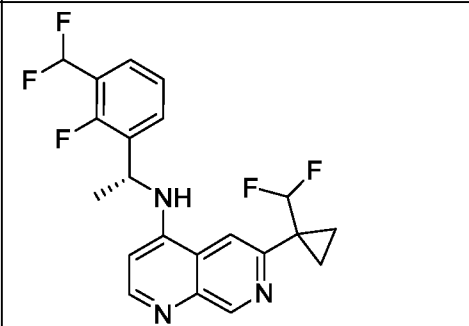
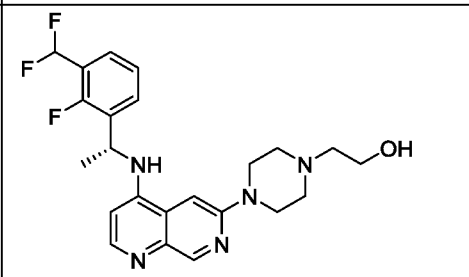
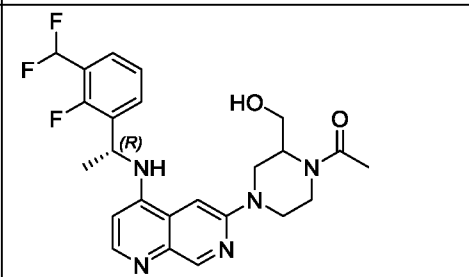
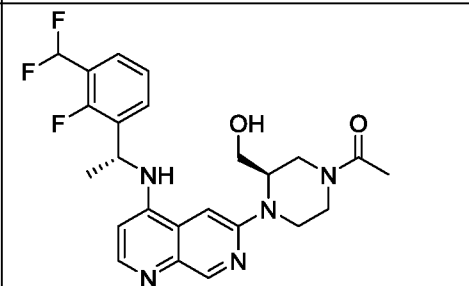
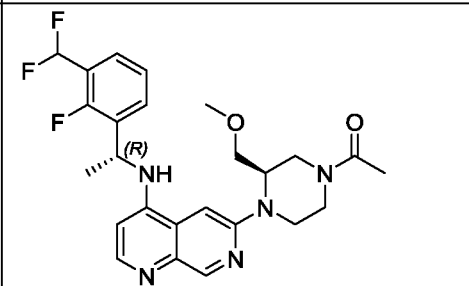
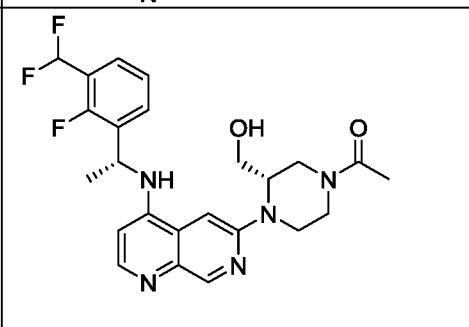
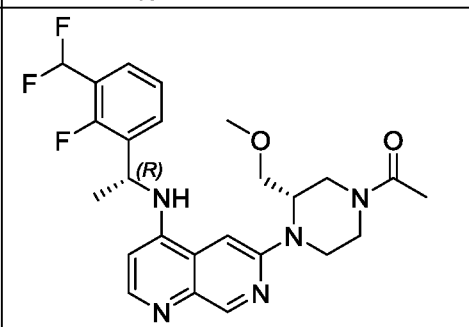
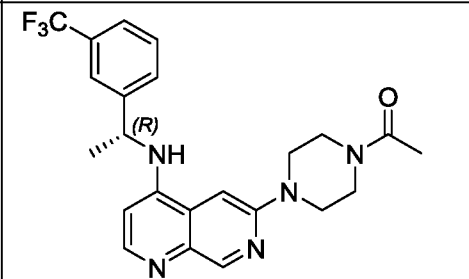
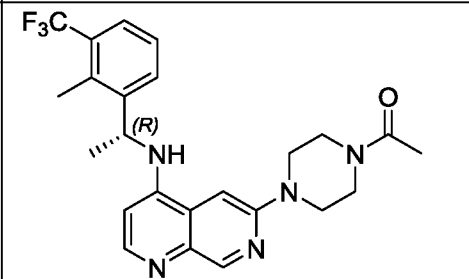
A-85		A-86	
A-87		A-88	
A-89		A-90	
A-91		A-92	
A-93		A-94	

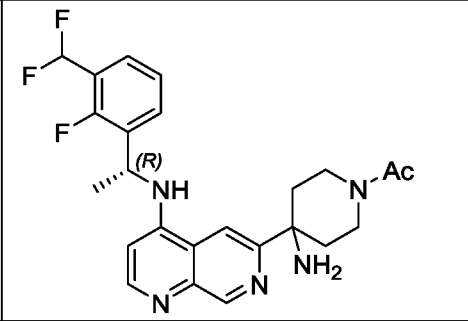
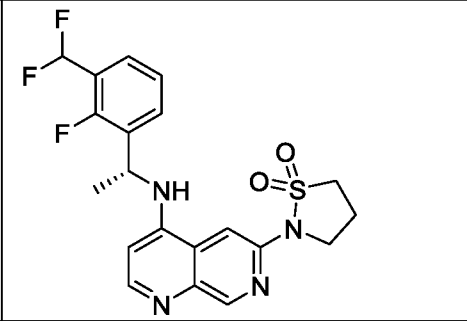
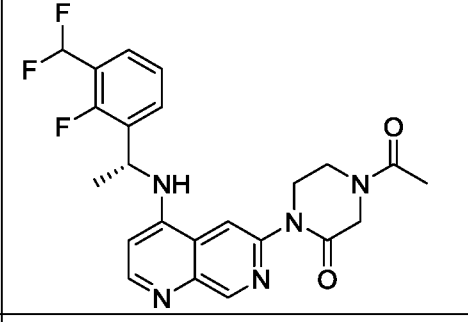
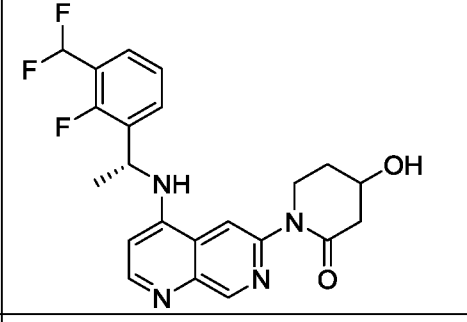
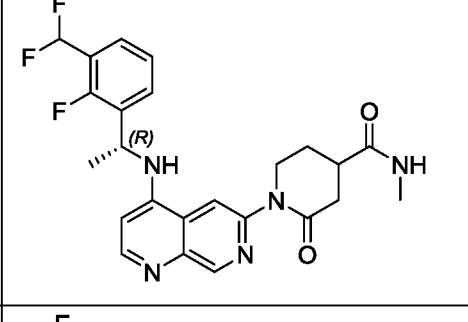
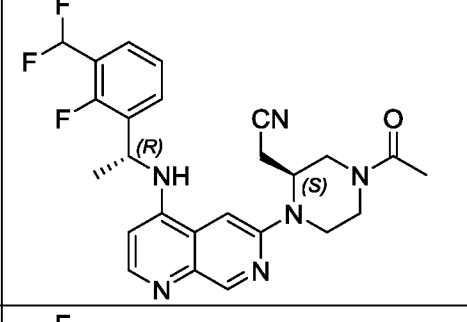
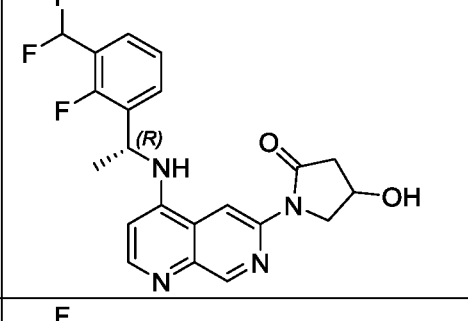
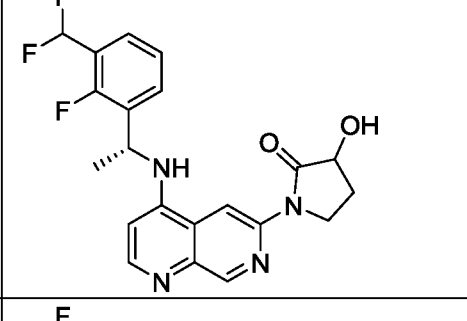
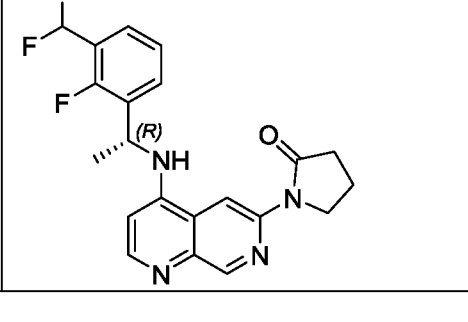
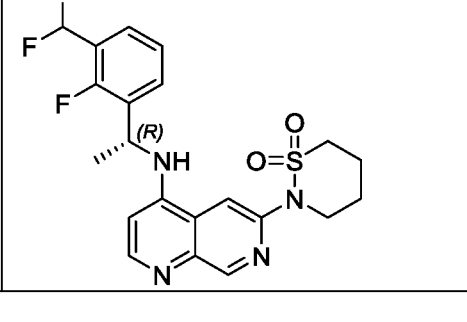
A-95		A-96	
A-97		A-98	
A-99		A-100	
A-101		A-102	
B-1		B-2	

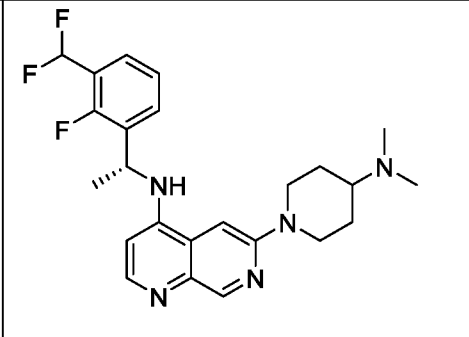
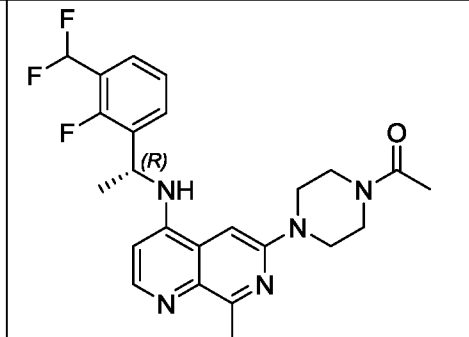
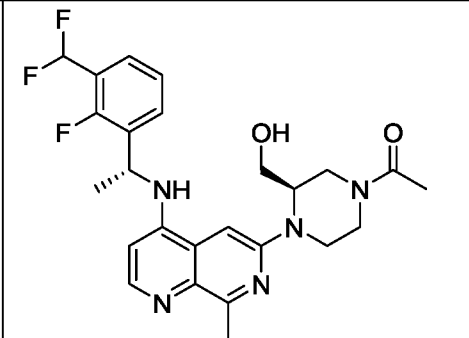
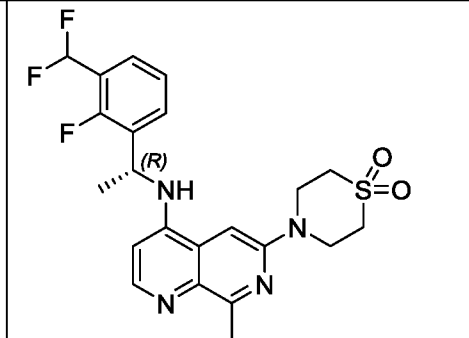
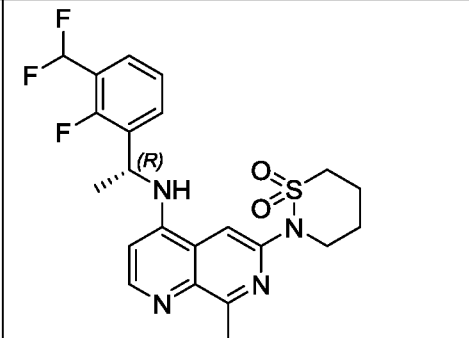
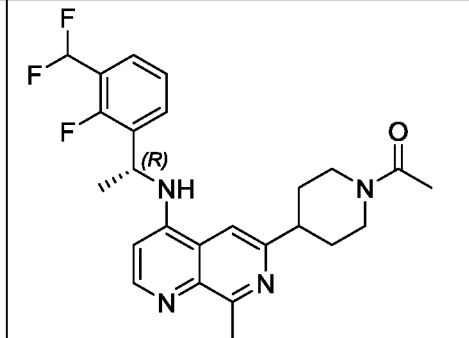
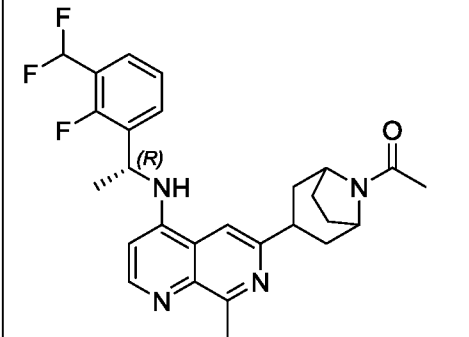
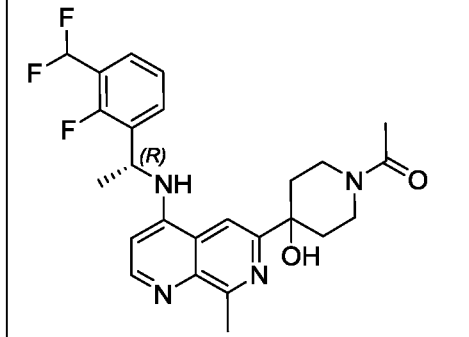
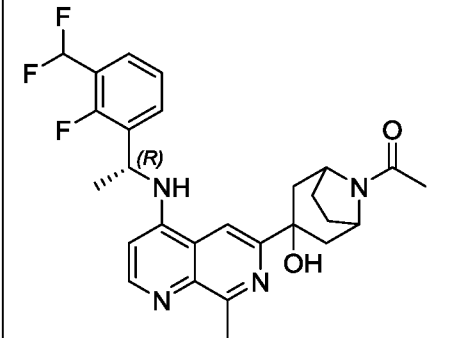
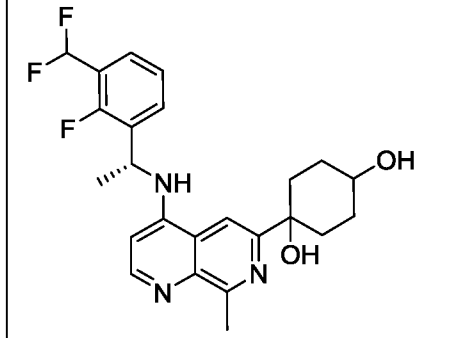
B-3		B-4	
B-5		B-6	
B-7		B-8	
B-9		B-10	
B-11		B-12	
B-13		B-14	

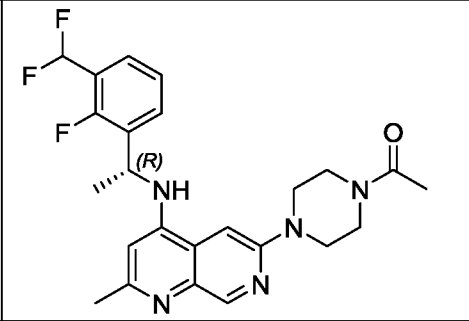
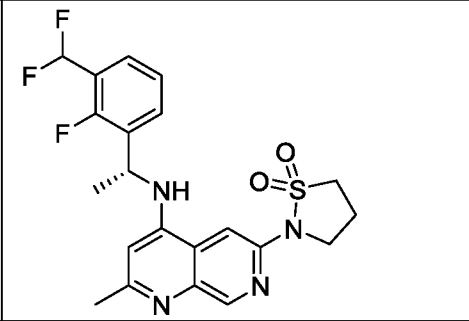
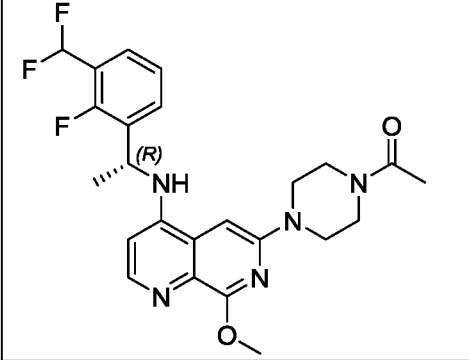
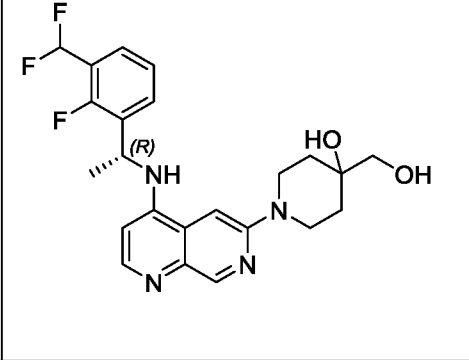
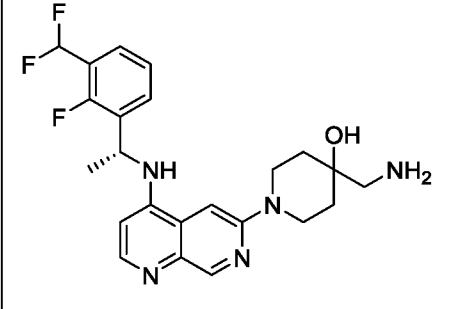
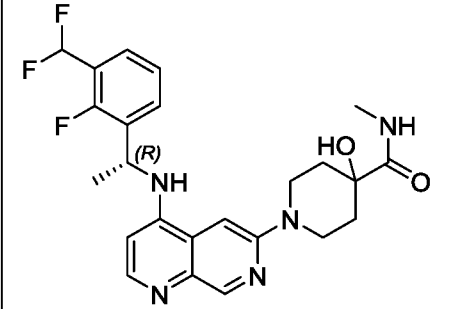
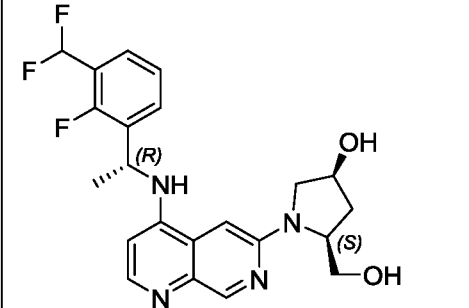
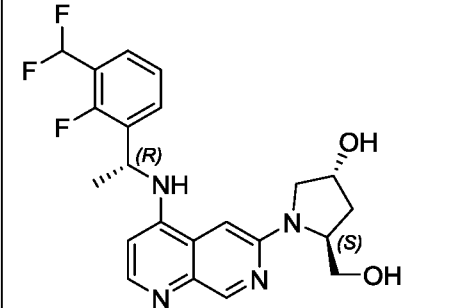
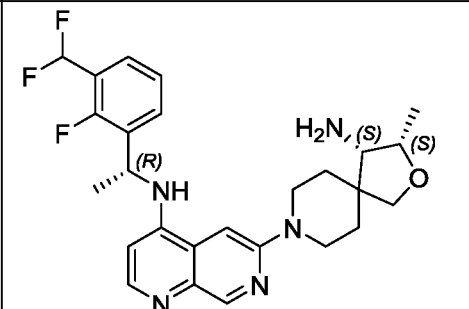
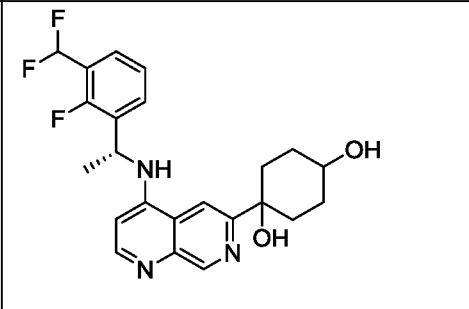
B-15		B-16	
B-17		B-18	
B-19		B-20	
B-21		B-22	
B-23		B-24	
B-25		B-26	

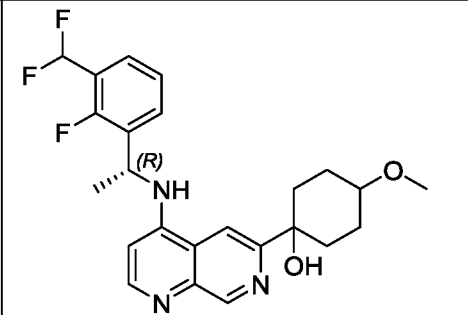
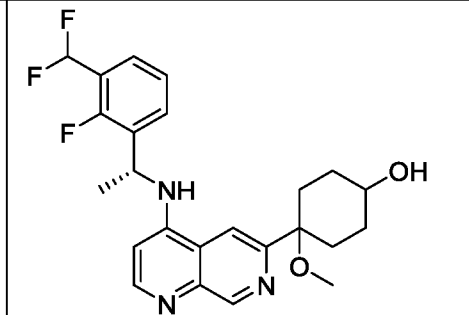
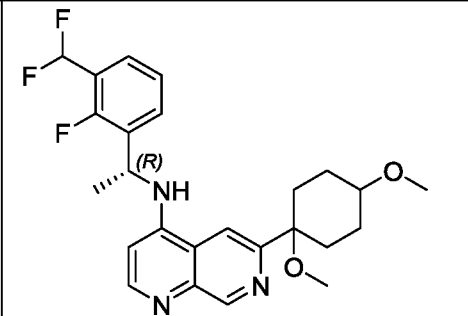
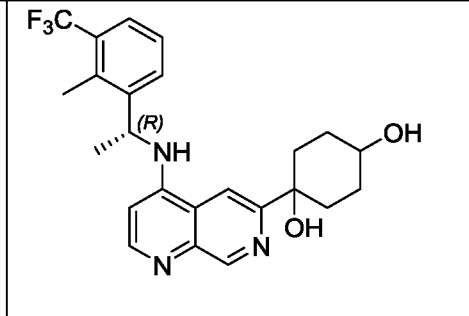
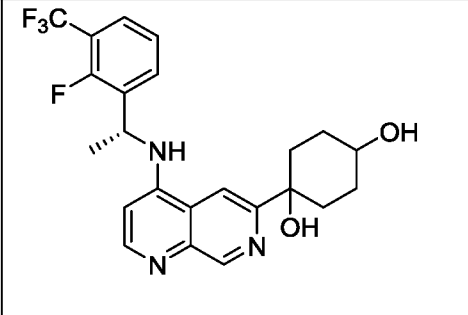
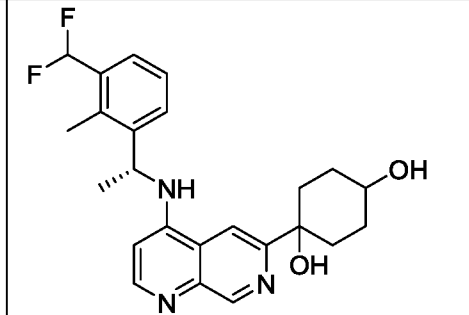
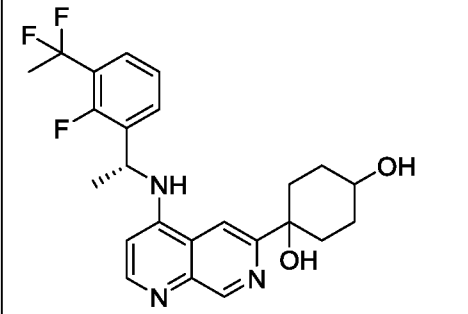
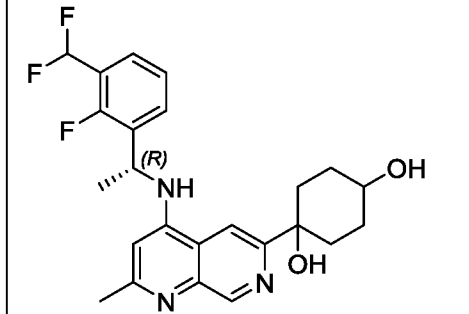
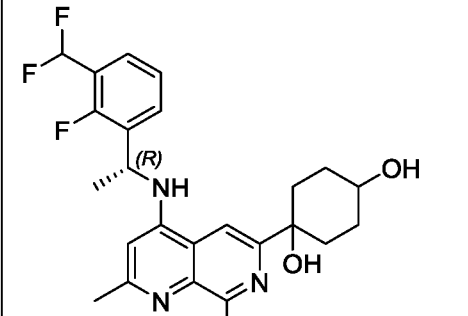
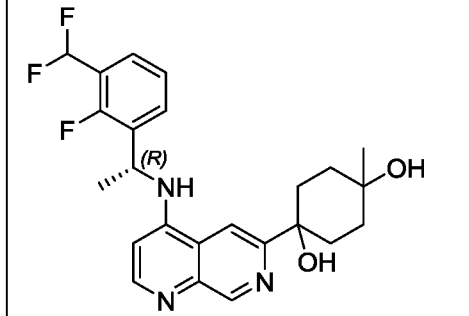
B-27		B-28	
B-29		B-30	
B-31		B-32	
B-33		B-34	
B-35		B-36	
B-37		B-38	

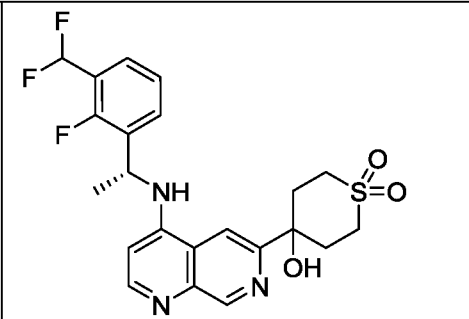
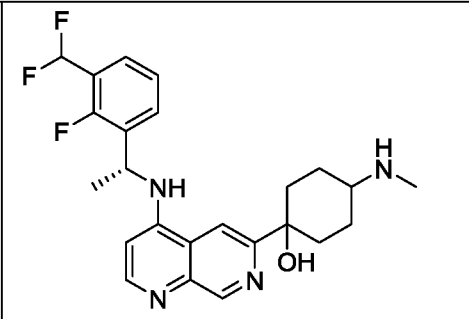
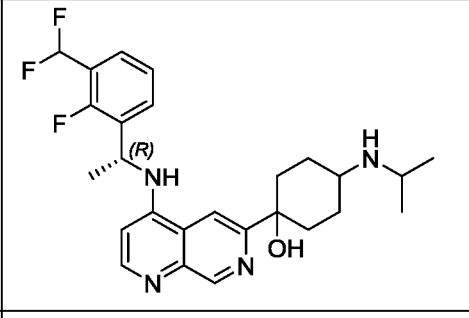
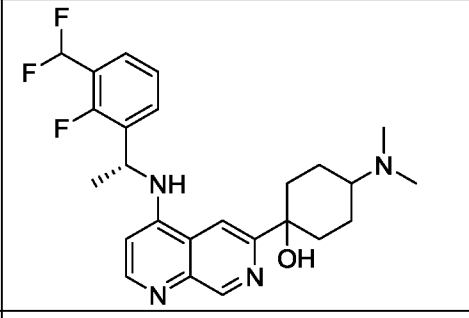
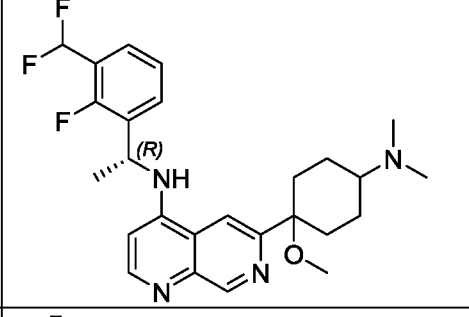
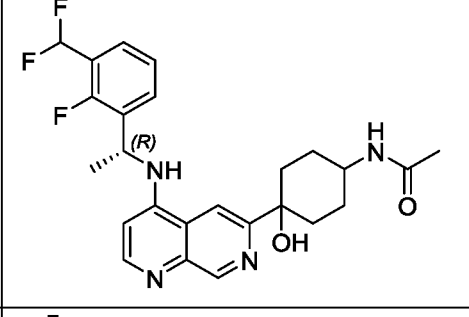
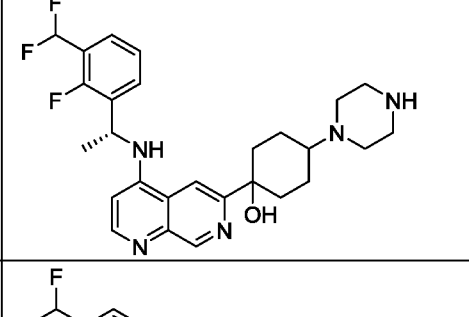
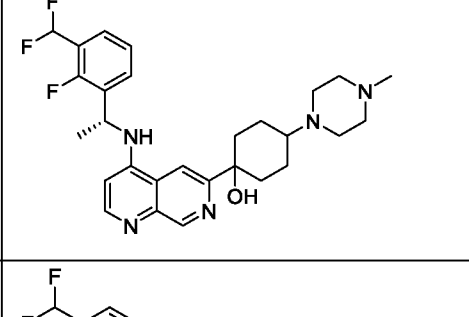
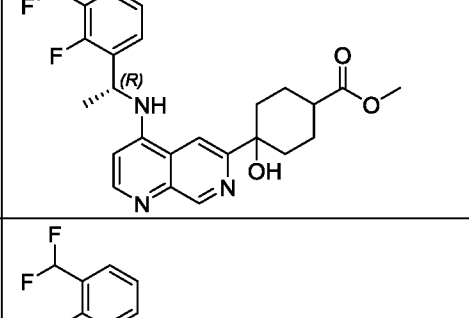
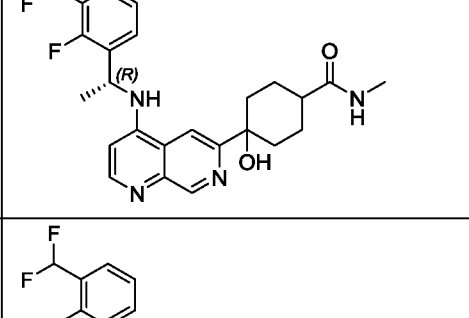
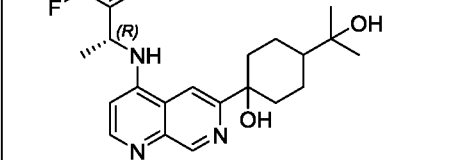
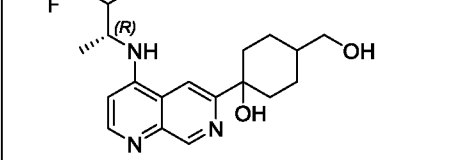
B-39		B-40	
B-41		B-42	
B-43		B-44	
B-45		B-46	
B-47		B-48	
B-49		B-50	

B-51		B-52	
B-53		B-54	
B-55		B-56	
B-57		B-58	
B-59		B-60	

B-61		B-62	
B-63		B-64	
B-65		B-66	
B-67		B-68	
B-69		B-70	

B-71		B-72	
B-73		B-74	
B-75		B-76	
B-77		B-78	
B-79		B-80	

B-81		B-82	
B-83		B-84	
B-85		B-86	
B-87		B-88	
B-89		B-90	

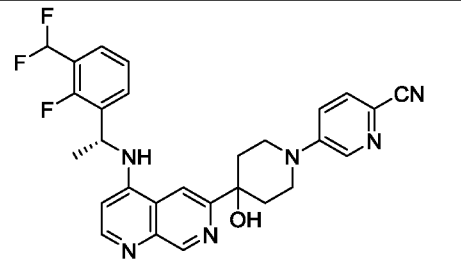
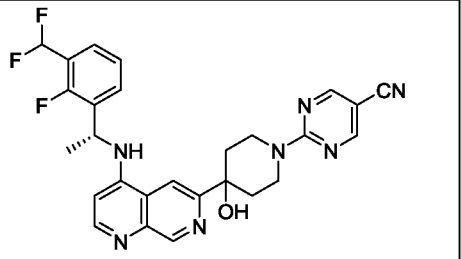
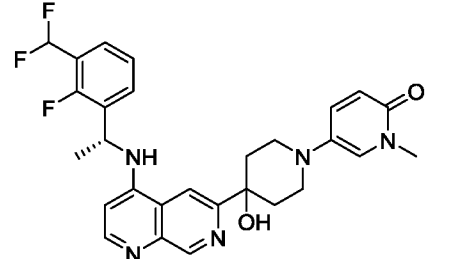
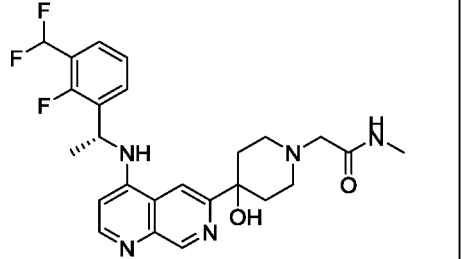
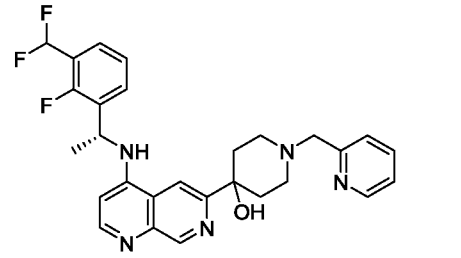
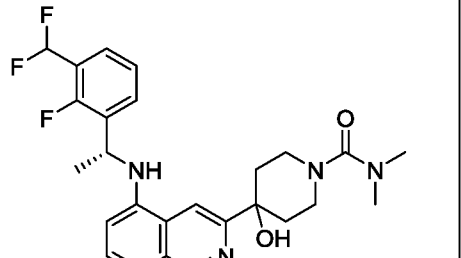
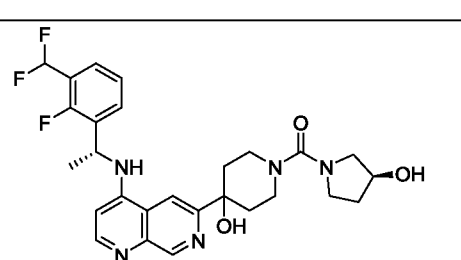
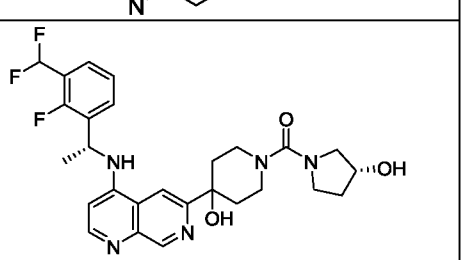
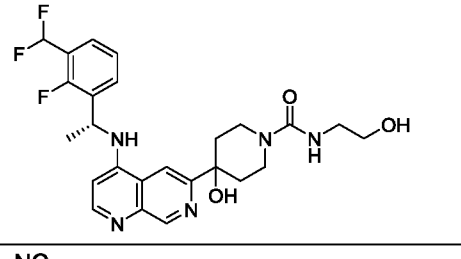
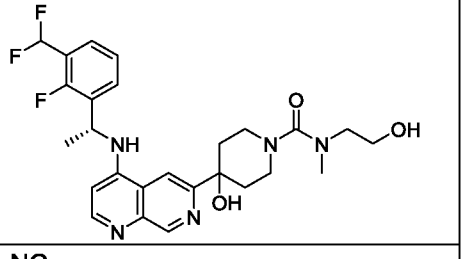
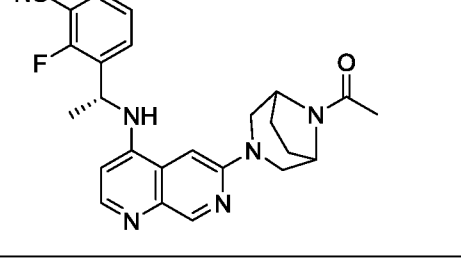
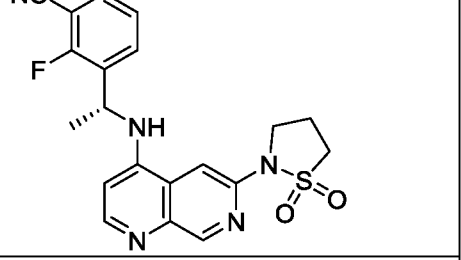
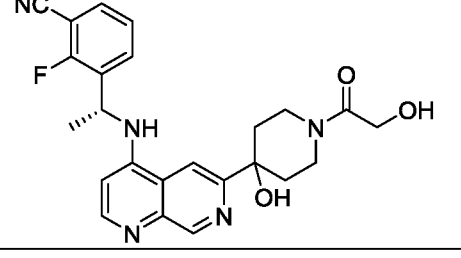
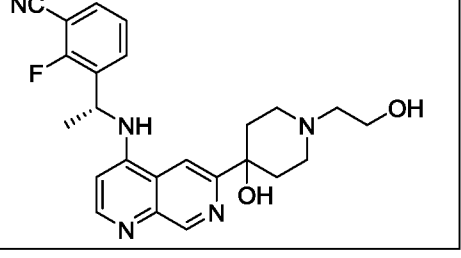
B-91		B-92	
B-93		B-94	
B-95		B-96	
B-97		B-98	
B-99		B-100	
B-101		B-102	

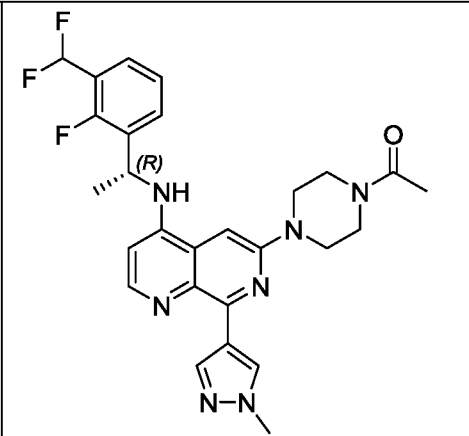
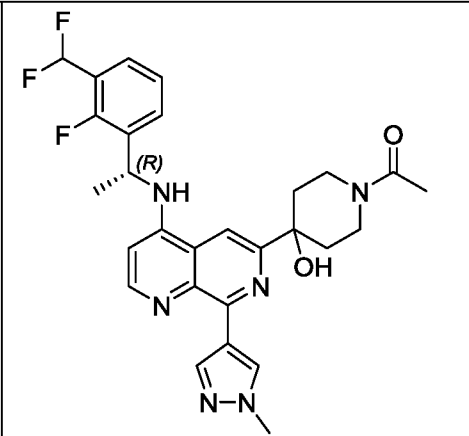
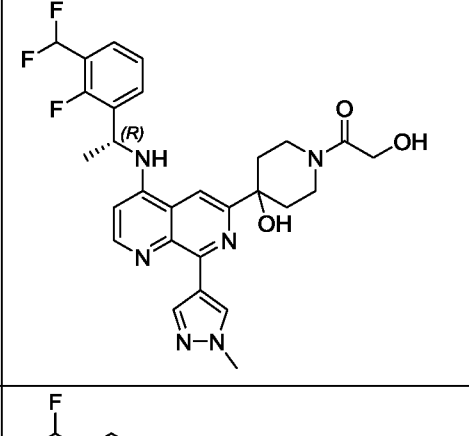
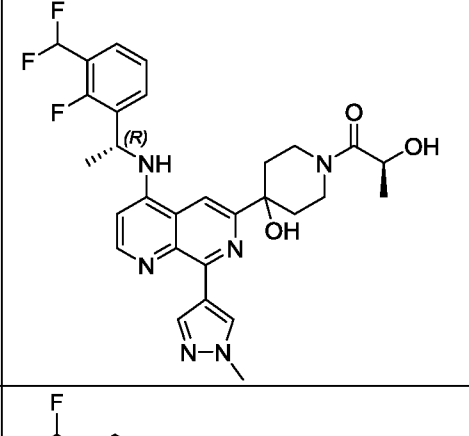
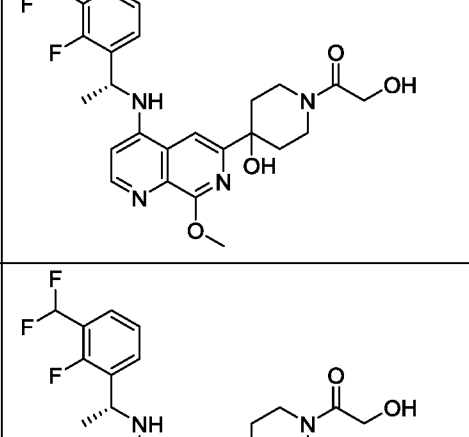
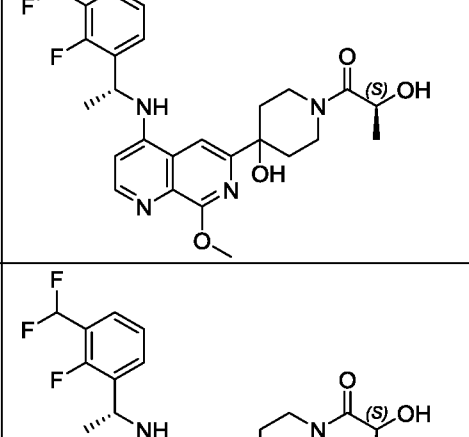
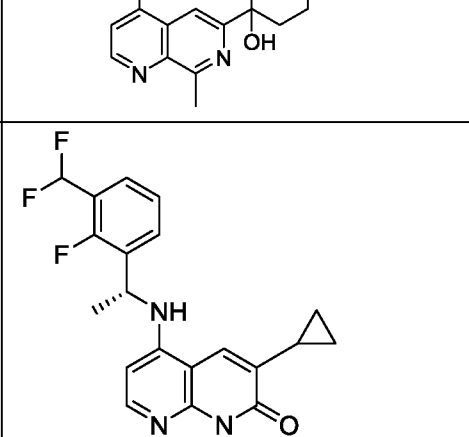
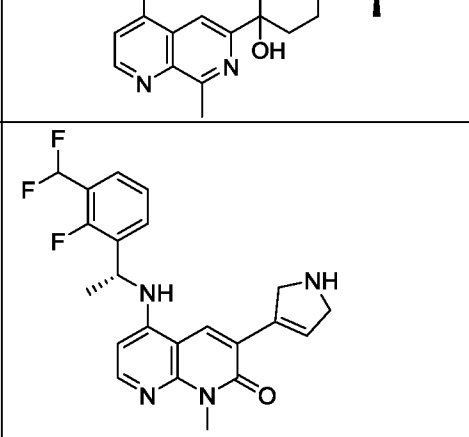
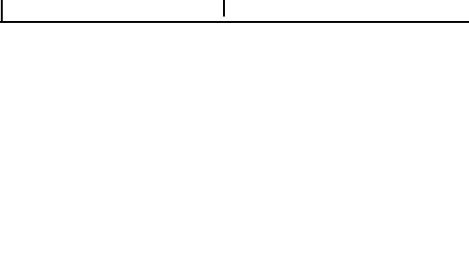
B-103		B-104	
B-105		B-106	
B-107		B-108	
B-109		B-110	
B-111		B-112	
B-113		B-114	

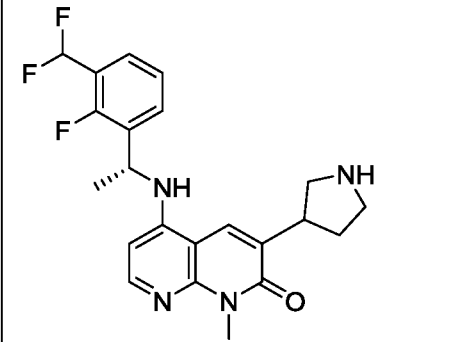
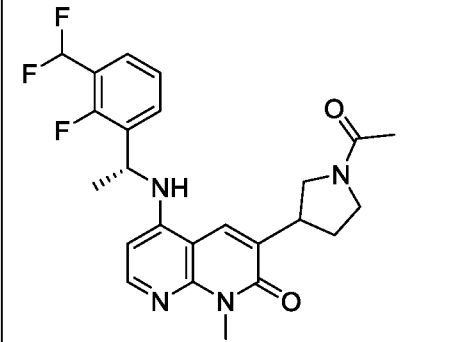
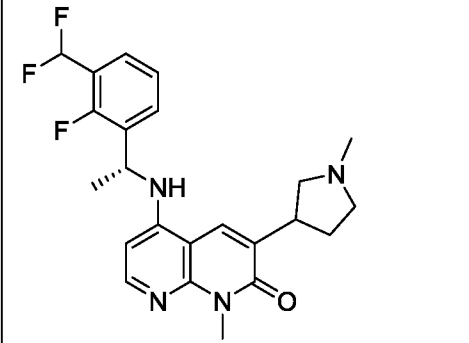
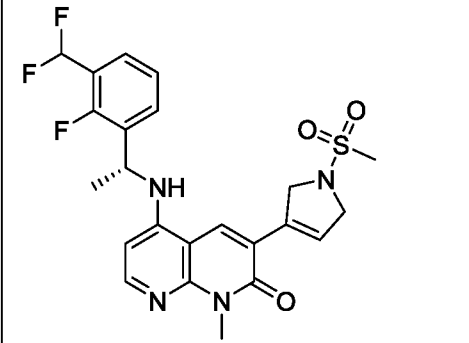
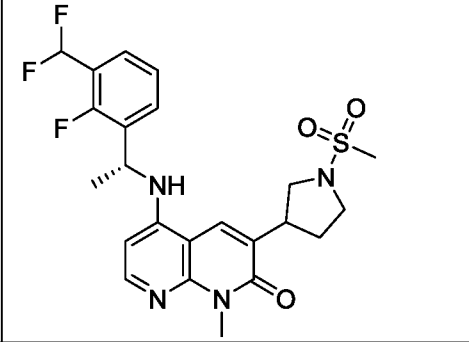
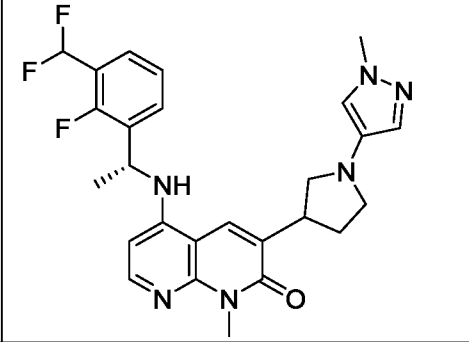
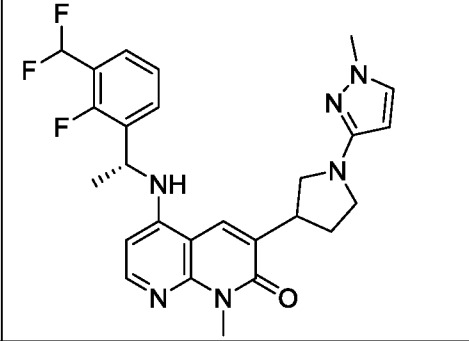
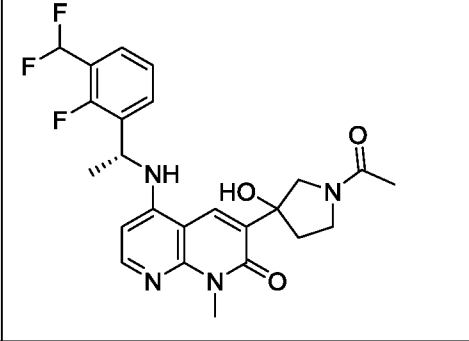
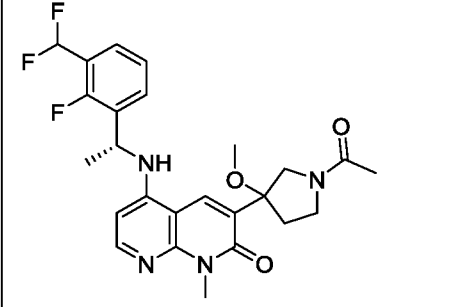
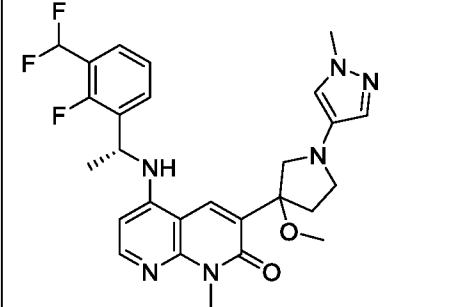
B-115		B-116	
B-117		B-118	
B-119		B-120	
B-121		B-122	
B-123		B-124	
B-125		B-126	

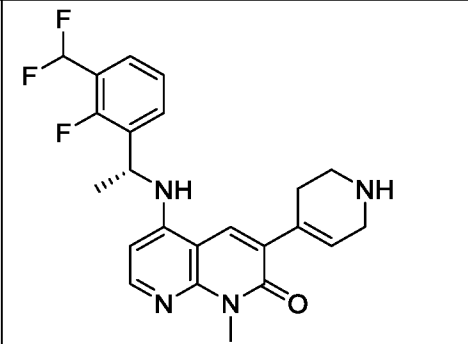
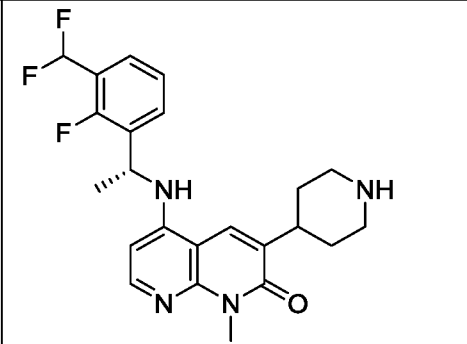
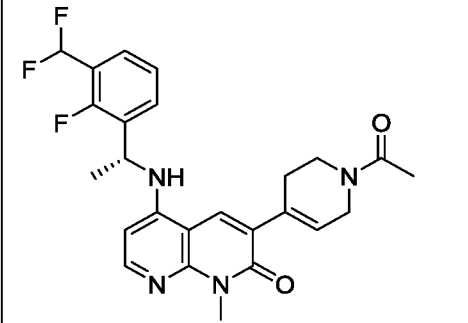
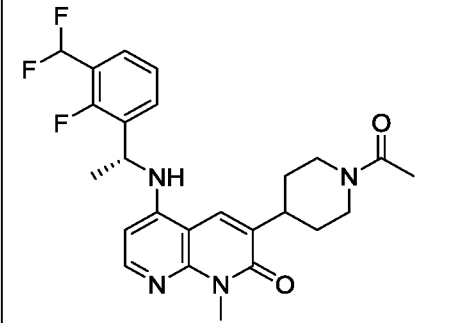
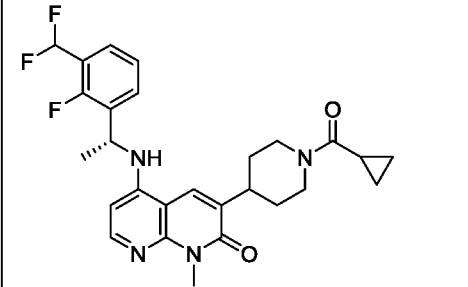
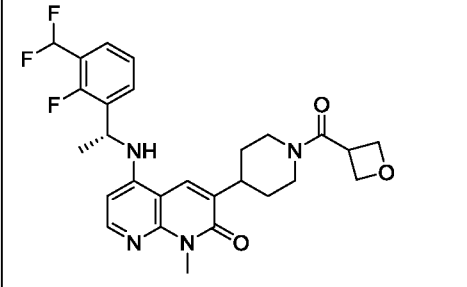
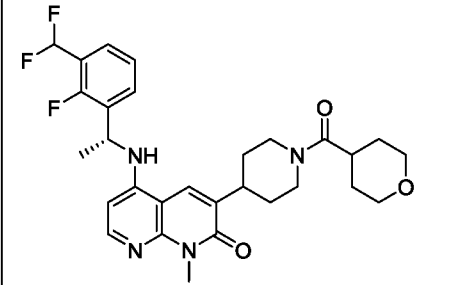
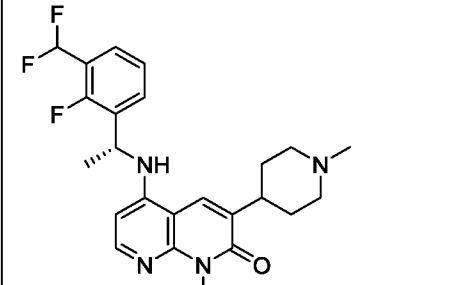
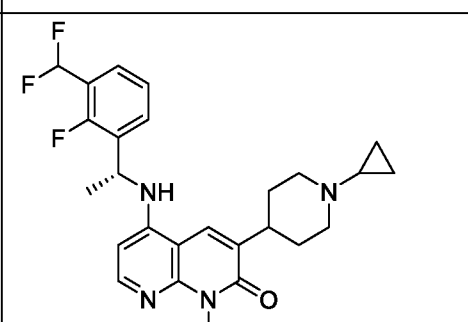
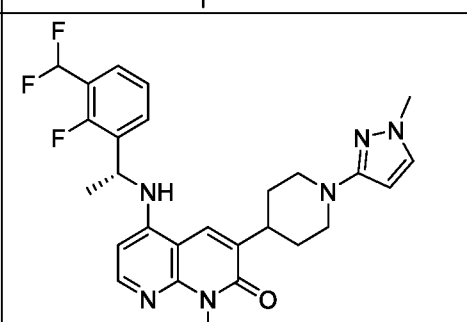
B-127		B-128	
B-129		B-130	
B-131		B-132	
B-133		B-134	
B-135		B-136	
B-137		B-138	
B-139		B-140	

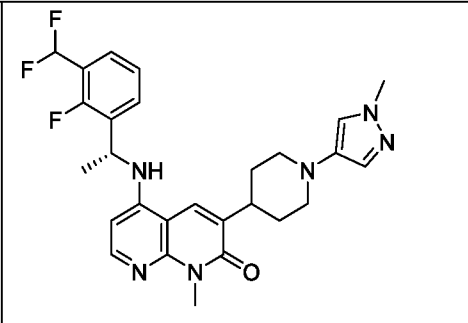
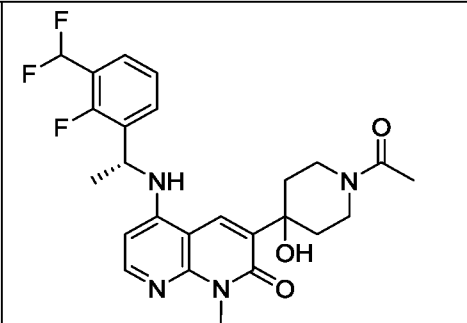
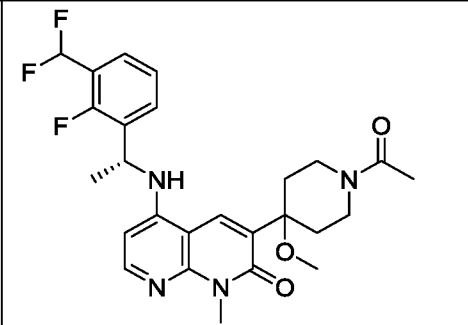
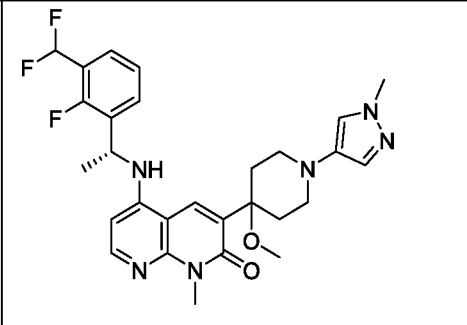
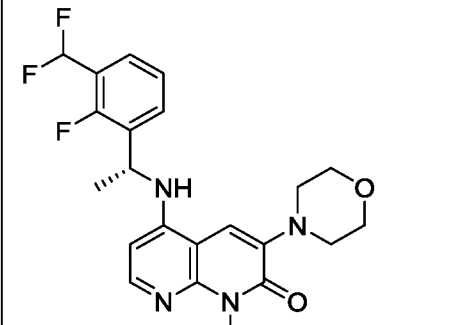
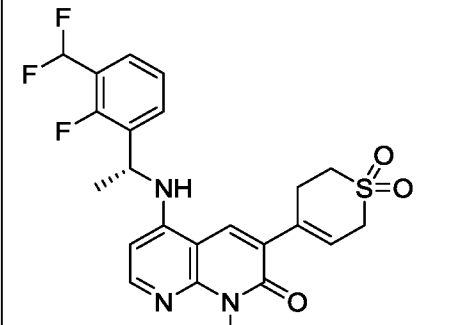
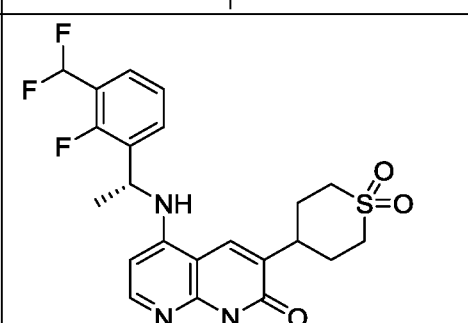
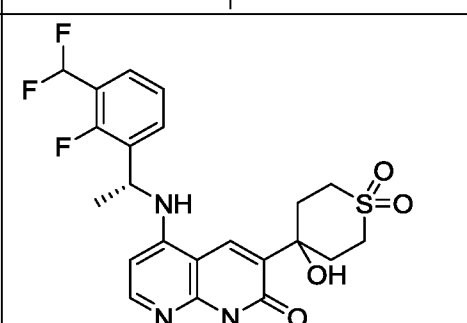
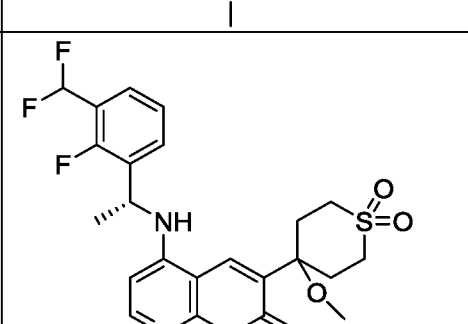
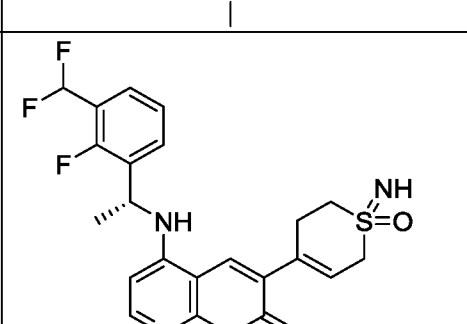
B-141		B-142	
B-143		B-144	
B-145		B-146	
B-147		B-148	
B-149		B-150	
B-151		B-152	
B-153		B-154	

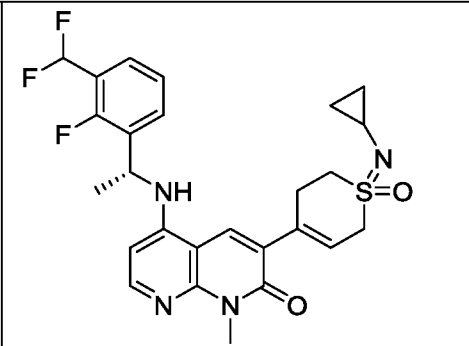
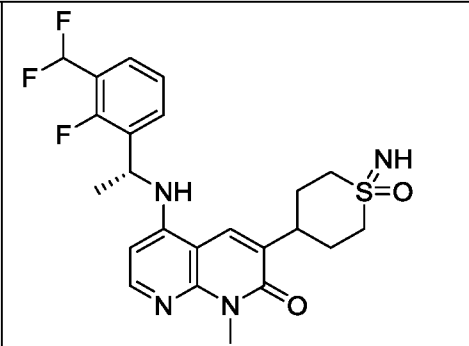
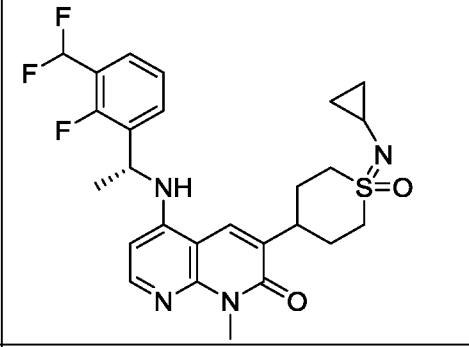
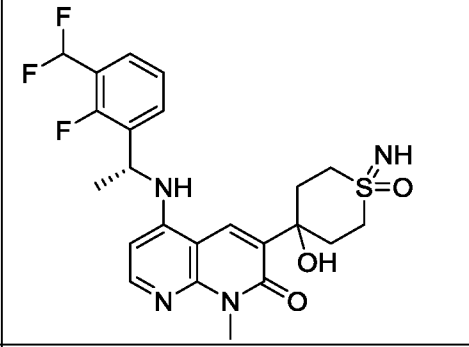
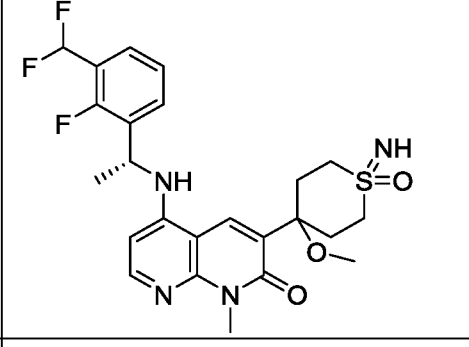
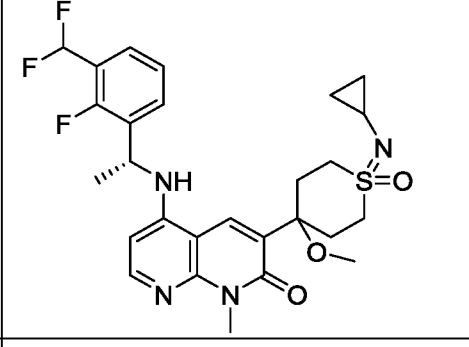
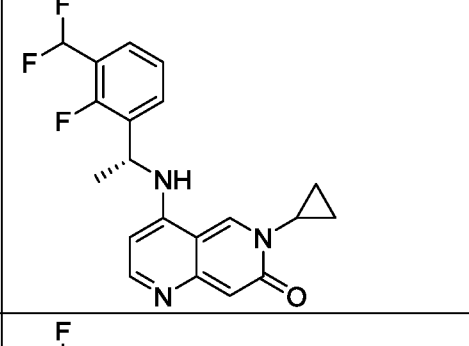
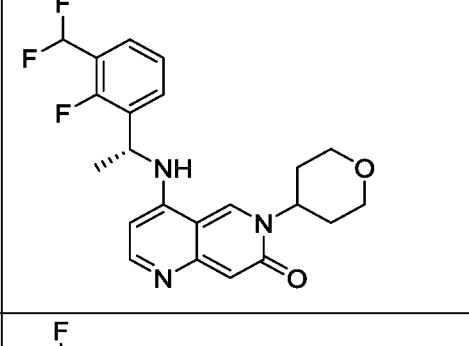
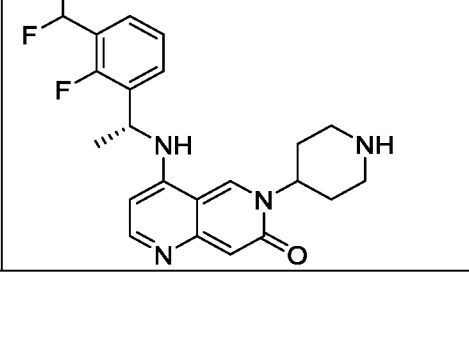
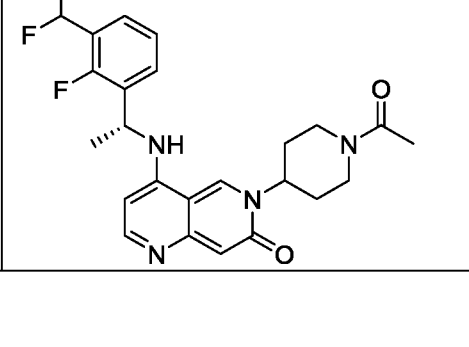
B-155		B-156	
B-157		B-158	
B-159		B-160	
B-161		B-162	
B-163		B-164	
B-165		B-166	
B-167		B-168	

B-169		B-170	
B-171		B-172	
B-173		B-174	
B-175		B-176	
C-1		C-2	

C-3		C-4	
C-5		C-6	
C-7		C-8	
C-9		C-10	
C-11		C-12	

C-13		C-14	
C-15		C-16	
C-17		C-18	
C-19		C-20	
C-21		C-22	

C-23		C-24	
C-25		C-26	
C-27		C-28	
C-29		C-30	
C-31		C-32	

C-33		C-34	
C-35		C-36	
C-37		C-38	
D-1		D-2	
D-3		D-4	

D-5		D-6	
D-7		D-8	
D-9		D-10	
D-11		D-12	
D-13			

13、一种药物组合物，其特征在于，所述药物组合物包括：

- (1) 治疗有效量的选自权利要求 1-12 中任一项所述的式(I)的化合物其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、前药、水合物、溶剂化物或其药学上可接受的盐作为活性成分；和
- (2) 药学上可接受的载体。

14、权利要求 1-12 中任一项所述的式(I)的化合物，其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、前药、水合物、溶剂化物或其药学上可接受的盐，或权利要求 13 所述的药物组合物在制备用于预防和/或治疗与 SOS1 突变、活性或表达量相关的疾病的药物中的用途。

15、根据权利要求 14 所述的用途，其中，所述与 SOS1 突变、活性或表达量相关的疾病包括头颈癌、肺癌、纵隔肿瘤、胃肠道肿瘤、前列腺癌、睾丸癌、妇科肿瘤、乳腺癌、肾脏和膀胱癌、内分泌系统肿瘤、软组织肉瘤、骨肉瘤、横纹肌样瘤、间皮细胞瘤、皮肤癌、外周神经系统肿瘤、中枢神经系统肿瘤、淋巴瘤、白血病、努南综合征、心面皮肤综合征、遗传性牙龈纤维瘤病及其相关综合征。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/122205

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/04(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

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

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

CNABS, CNKI, EPODOC, WPI, REGISTRY(STN), CAPLUS(STN): 吡啶, SOS1, 抑制, 癌, 肿瘤, pyridine, inhibit, cancer, tumor, tumour

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HILLIG, Roman C. et al. "Discovery of Potent SOS1 Inhibitors that Block RAS Activation via Disruption of the RAS-SOS1 Interaction." <i>Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America</i> , Vol. 116, No. 7, 12 February 2019 (2019-02-12), pages 2551-2560	1-15
X	DEGORCE, Sébastien L et al. "Discovery of Novel 3-Quinoline Carboxamides as Potent, Selective, and Orally Bioavailable Inhibitors of Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM) Kinase." <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , Vol. 59, No. 13, 03 June 2016 (2016-06-03), pages 6281-6292	1-8, 11
X	CN 1829695 A (SANOFI AVENTIS) 06 September 2006 (2006-09-06) description, page 17, embodiment 1, step f, and page 19, embodiment 2, step f	1, 3, 5-8
PX	CN 115043842 A (SUZHOU ZELGEN BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD. et al.) 13 September 2022 (2022-09-13) claims 1, 6, and 8-9, and description, paragraphs [0109]-[0111]	1-15
PX	WO 2022156792 A1 (GUANGDONG NEWOPP BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD.) 28 July 2022 (2022-07-28) claims 1 and 16-19	1-15



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

01 December 2022

Date of mailing of the international search report

15 December 2022

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088, China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/122205

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2022161461 A1 (JIANGSU SIMCERE PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 04 August 2022 (2022-08-04) claims 1 and 17-21	1-15
PX	LUXENBURGER, Andreas et al. "Discovery of AL-GDa62 as a Potential Synthetic Lethal Lead for the Treatment of Gastric Cancer." <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , Vol. 64, No. 24, 08 December 2021 (2021-12-08), pages 18114-18142	1, 3-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/122205

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	1829695	A	06 September 2006	HU	0302440	D0	29 September 2003
				ZA	200600854	A	30 May 2007
				CN	101239945	A	13 August 2008
CN	115043842	A	13 September 2022	None			
WO	2022156792	A1	28 July 2022	None			
WO	2022161461	A1	04 August 2022	None			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/122205

A. 主题的分类 C07D 471/04(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D A61K A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNABS, CNKI, EPODOC, WPI, REGISTRY(STN), CAPLUS(STN); 吡啶, SOS1, 抑制, 癌, 肿瘤, pyridine, inhibit, cancer, tumor, tumour		
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	HILLIG, Roman C. 等. "Discovery of potent SOS1 inhibitors that block RAS activation via disruption of the RAS-SOS1 interaction." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 第116卷, 第7期, 2019年2月12日 (2019 - 02 - 12), 第2551-2560页	1-15
X	DEGORCE, Sébastien L. 等. "Discovery of Novel 3-Quinoline Carboxamides as Potent, Selective, and Orally Bioavailable Inhibitors of Ataxia Telangiectasia Mutated (ATM) Kinase." Journal of Medicinal Chemistry, 第59卷, 第13期, 2016年6月3日 (2016 - 06 - 03), 第6281-6292页	1-8, 11
X	CN 1829695 A (塞诺菲-安万特股份有限公司) 2006年9月6日 (2006 - 09 - 06) 说明书第17页实施例1步骤f, 第19页实施例2步骤f	1, 3, 5-8
PX	CN 115043842 A (苏州泽璟生物制药股份有限公司等) 2022年9月13日 (2022 - 09 - 13) 权利要求1、6、8-9, 说明书第[0109]-[0111]段	1-15
PX	WO 2022156792 A1 (GUANGDONG NEWOPP BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD.) 2022年7月28日 (2022 - 07 - 28) 权利要求1、16-19	1-15
☒ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期		国际检索报告邮寄日期
2022年12月1日		2022年12月15日
ISA/CN的名称和邮寄地址		授权官员
中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		刘广宇 电话号码 86-(010)-53962142

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
PX	W0 2022161461 A1 (江苏先声药业有限公司) 2022年8月4日 (2022 - 08 - 04) 权利要求1、17-21	1-15
PX	LUXENBURGER, Andreas等. "Discovery of AL-GDa62 as a Potential Synthetic Le- thal Lead for the Treatment of Gastric Cancer." Journal of Medicinal Chemistry, 第64卷, 第24期, 2021年12月8日 (2021 - 12 - 08), 第18114-18142页	1, 3-10

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/122205

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	1829695	A	2006年9月6日	HU	0302440	D0	2003年9月29日
				ZA	200600854	A	2007年5月30日
				CN	101239945	A	2008年8月13日
CN	115043842	A	2022年9月13日	无			
WO	2022156792	A1	2022年7月28日	无			
WO	2022161461	A1	2022年8月4日	无			