(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
2021 年 9 月 16 日 (16.09.2021)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2021/180006 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 401/12 (2006.01) *A61K 31/395* (2006.01)
C07D 403/02 (2006.01) *A61K 31/505* (2006.01)
C07D 239/46 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/079337

(22) 国际申请日: 2021 年 3 月 5 日 (05.03.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202010163709.9 2020年3月10日 (10.03.2020) CN

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

(72) 发明人: **陆剑宇(LU, Jianyu)**; 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 **贺辉君(HE, Huijun)**; 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 **胡国平(HU, Guoping)**; 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 **胡利红(HU, Lihong)**; 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 **丁照中(DING, Charles Z.)**; 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 **黎健(LI, Jian)**; 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 **陈曙辉(CHEN, Shuhui)**; 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。

(74) 代理人: 北京知元同创知识产权代理事务所（普通合伙）(**BEIJING ORIGINTELLIGENCE IP LAW FIRM**); 中国北京市海淀区上地三街9号嘉华大厦E座1004室刘元霞, Beijing 100085 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, 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。

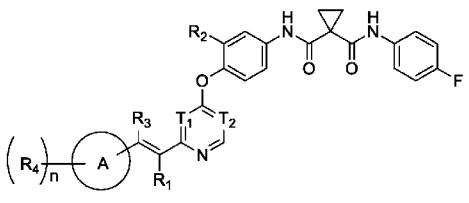
(84) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), 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))。

WO 2021/180006 A1

(54) **Title:** VINYL-SUBSTITUTED PYRIDINE COMPOUNDS

(54) 发明名称: 乙烯基取代吡啶类化合物



(I)

(57) **Abstract:** Provided are a class of vinyl-substituted pyridine compounds (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof, and the use of the compounds and the pharmaceutically acceptable salts thereof in the preparation of drugs for treating related diseases.

(57) 摘要: 提供了一类乙烯基取代吡啶化合物（I）及其药学上可接受的盐，以及该类化合物及其药学上可接受的盐在制备治疗相关疾病药物中的应用。

乙烯基取代吡啶类化合物

本申请主张如下优先权：

CN202010163709.9，申请日 2020 年 03 月 10 日。

技术领域

本发明涉及一类乙烯基取代吡啶的化合物及其药学上可接受的盐，以及该类化合物及其药学上可接受的盐在制备治疗相关疾病药物中的应用。

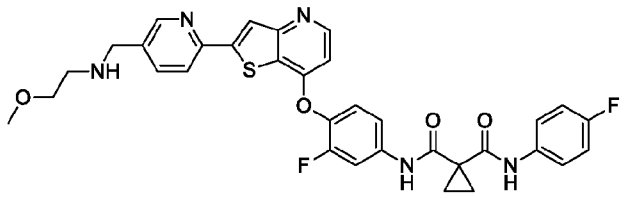
背景技术

酪氨酸激酶可以分类为生长因子受体（例如Axl，Mer，EGFR，PDGFR，FGFR和erbB2）或非受体（例如c-src和bcr-abl）激酶。受体型酪氨酸激酶组成约20种不同的亚家族。非受体型酪氨酸激酶构成许多亚家族。这些酪氨酸激酶具有多种生物活性。受体酪氨酸激酶是跨越细胞膜的大酶，具有生长因子的细胞外结合结构域，跨膜结构域和作为激酶的细胞内部分，其磷酸化蛋白质中的特定酪氨酸残基并因此影响细胞增殖。异常或不适当的蛋白激酶活性可导致与这种异常激酶活性相关的疾病状态的升高。

VEGF受体信号传导的破坏是癌症中非常有吸引力的治疗靶标，因为血管生成是所有实体肿瘤生长的先决条件。血管生成是某些正常生理过程（例如胚胎发生和伤口愈合）的重要组成部分，但异常血管生成导致一些病理性疾病，特别是肿瘤生长。近期研究发现，VEGF可直接抑制肿瘤免疫反应，抗血管生成治疗可通过血管正常化增强肿瘤免疫。（Fukumura等 “Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges”，Nat Rev Clin Oncol。2018）。VEGF-A（血管内皮生长因子A）是促进肿瘤新血管形成（血管生成）的关键因子。VEGF通过受体，即VEGFR-1（Flt-1），VEGFR-2（KDR）和VEGFR-3（Flt-4）通过信号传导诱导内皮细胞增殖和迁移。这些信号传导反应严重依赖于受体二聚化和内在受体酪氨酸激酶（RTK）活性的激活。VEGF作为二硫键连接的同型二聚体的结合刺激受体二聚化和RTK结构域的活化。激酶活性使细胞质受体酪氨酸残基自身磷酸化，然后其作为参与信号级联增殖的分子的结合位点。尽管三种受体可能都有多种途径被阐明，但VEGFR-2信号传导是最广泛研究的，其促有丝分裂反应被认为涉及ERK-1和ERK-2丝裂原活化蛋白激酶。

Axl 是 TAM 受体家族的成员，成员还包括 Mer 及 Tyro3。这三者由共同的配体——生长停滞特异性蛋白 6（Gas6）活化，他们通常在细胞存活、迁移和分化中祈祷胚胎发育的作用。Axl 过表达和信号转导与人类得多种恶性肿瘤有关联，例如结肠癌、乳腺癌、神经胶质瘤、甲状腺癌、胃癌、黑色素瘤、肺癌以及肾细胞癌等。

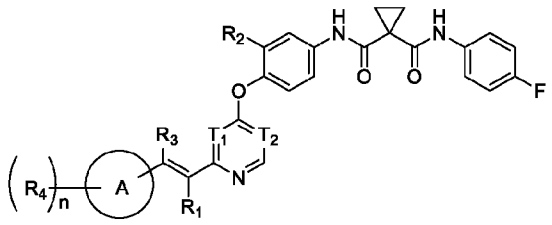
Axl 的抑制时可以更彻底的阻止癌症的生长，两者发挥互补和重叠的作用，靶向这两种 RTKs 的治疗方案可能比单靶向试剂更有效。另外，靶向 Axl 的治疗抗体可以阻断肿瘤间质的 Axl 功能，将抑制 Axl 与抑制 VEGF 受体（VEGFRs）合用，其累加效应提示了阻断 Axl 功能是促进“抗血管生成治疗”的一种有效手段。癌细胞会采用多种机制来逃避严格的细胞调节过程，如细胞增殖、凋亡及衰老等。因此，很多肿瘤能逃脱单激酶抑制剂的作用。Sitravatinib 通过同时抑制 VEGFR-2 和 Axl 信号传导增强肿瘤免疫。因此靶向 VEGFRs/Axl 是一种靶向癌症细胞的潜在治疗策略，可以避开肿瘤细胞对 VEGFRs，Axl 等单独抑制作用的克服，从而成为一种进步的癌症治疗方案。



Sitravatinib

发明内容

本发明提供式（I）化合物或其药学上可接受的盐，



（I）

其中，

环 A 选自 5 元杂芳基，所述 5 元杂芳基包含 2 个 N 杂原子；

或者，环 A 选自 6 元杂芳基，所述 6 元杂芳基至多包含 2 个 N 原子；

T_1 和 T_2 分别独立地选自 $C(R_5)$和 N；

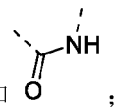
R_1 和 R_3 分别独立地选自 H、F 和 CH_3；

R_2 选 H、F 和 Cl；

R_4 分别独立地选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 杂烷基、C_{3-6} 环烷基、3~6 元杂环烷基和-L-R_6，所述 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 杂烷基、C_{3-6} 环烷基、3~6 元杂环烷基和-L-R_6 任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R_5 选自 H 和 Cl；

R_6 选自 H、OH、5~6 元杂环烷基和 C_{1-3} 烷基；

L 选自-CH_2-、-CH_2-CH_2-和 ；

n 选自 0、1、2 和 3；

R 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、COOH、NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH3)_2$、CH_3、CH_2CH_3、CF_3、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-O-$CH(CH_3)_2$、-C(=O)OCH_3、-C(=O)CH_3 和-C(=O)CH_2CH_3；

所述 5 元杂芳基、6 元杂芳基、C_{1-6} 杂烷基和 3~6 元杂环烷基分别独立地包含 1、2 或 3 个独立地选自 O、S、N 和 NH 的杂原子或杂原子团。

在本发明的一些方案中，上述式（I）化合物或其药学上可接受的盐，其中，

环 A 选自 5 元杂芳基，所述 5 元杂芳基包含 2 个 N 杂原子；

或者，环 A 选自 6 元杂芳基，所述 6 元杂芳基至多包含 2 个 N 原子；

T_1 和 T_2 分别独立地选自 $C(R_5)$和 N；

R_1 和 R_3 分别独立地选自 H、F 和 CH_3；

R_2 选 H、F 和 Cl；R_4 分别独立地选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 杂烷基、C_{3-6} 环烷基和 3~6 元杂环烷基，所述

C_{1-6}烷基、C_{1-6}杂烷基、C_{3-6}环烷基和3~6元杂环烷基任选被1、2或3个R取代；

R_5选自H和Cl；

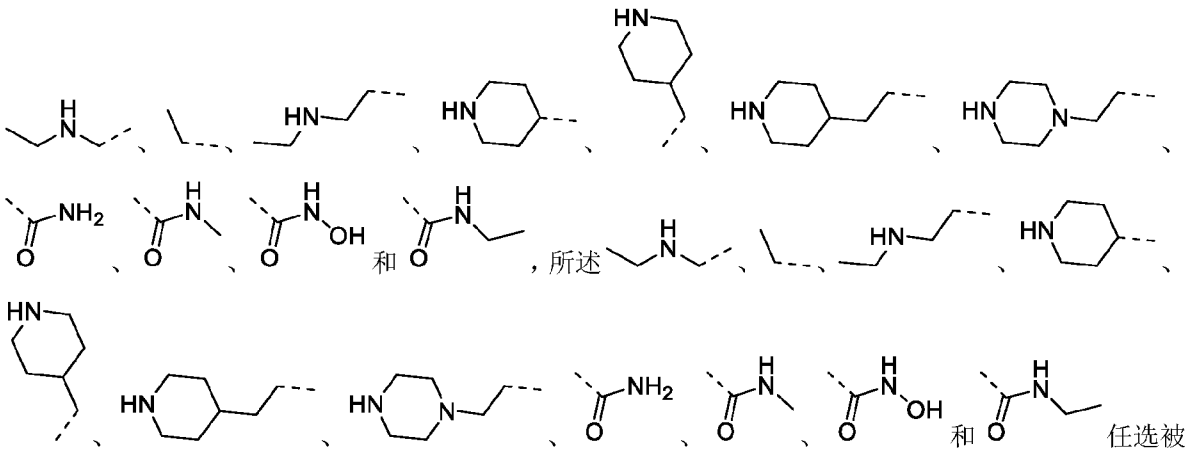
n选自0、1、2和3；

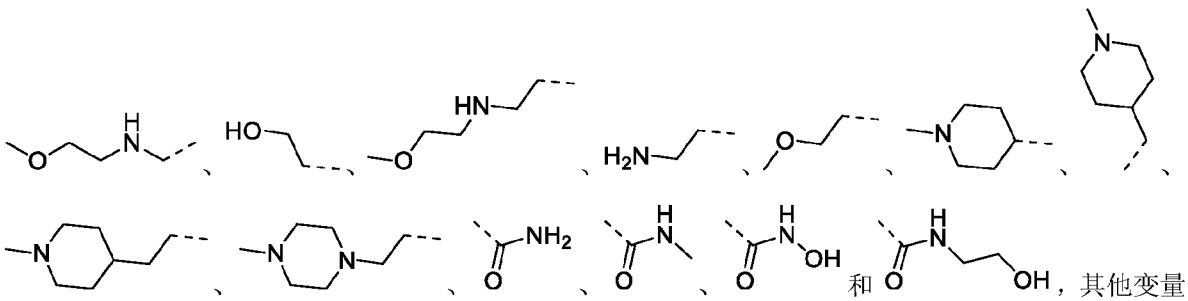
R分别独立地选自F、Cl、Br、I、OH、CN、COOH、NH_2、-NHCH3、-N(CH3)2、CH_3、CH_2CH_3、CF_3、-OCH3、-OCH2CH3、-O-CH(CH3)2、-C(=O)OCH3、-C(=O)CH3和-C(=O)CH2CH3。

所述5元杂芳基、6元杂芳基、C_{1-6}杂烷基和3~6元杂环烷基分别独立地包含1、2或3个独立地选自O、S、N和NH的杂原子或杂原子团。

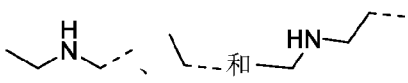
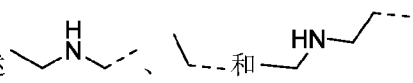
在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其中，环A选自吡啶基、吡唑基和咪唑基，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其中，R_4分别独立地选自H、C_{1-4}烷基、C_{1-4}杂烷基、5~6元杂环烷基和-L-R_6，所述、C_{1-4}烷基、C_{1-4}杂烷基、5~6元杂环烷基和-L-R_6任选被1、2或3个R取代，其他变量如本发明所定义。

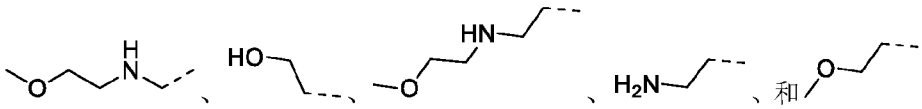
在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其中，R_4分别独立地选自H、和，所述任选被1、2或3个R取代，其他变量如本发明所定义。

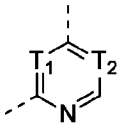
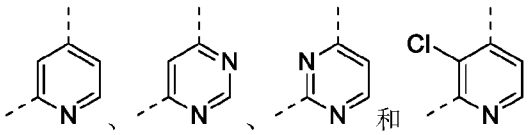
在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其中，R_4分别独立地选自H、和，其他变量如本发明所定义。

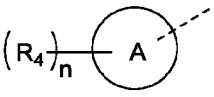
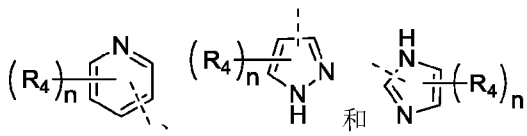
在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其中，R_4分别独立地选自H、C_{1-4}烷基和C_{1-4}杂烷基，所述C_{1-4}烷基和C_{1-4}杂烷基任选被1、2或3个R取代，其他变量如本发明所定义。

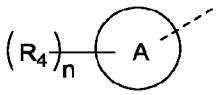
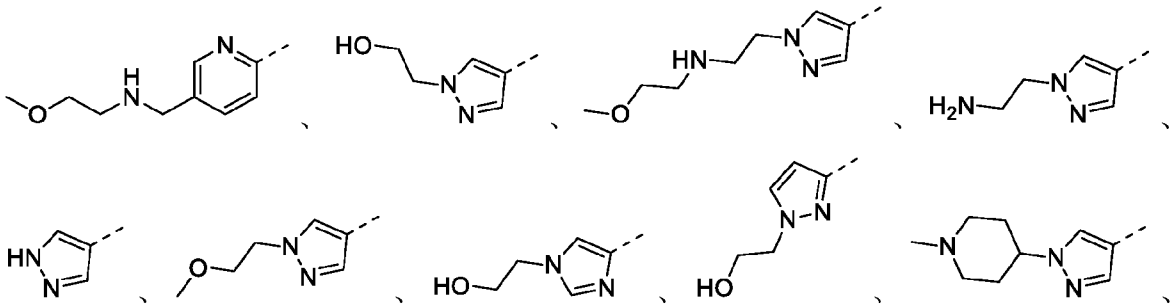
在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其中，R_4分别独立地选自H、和任选被1、2或3个R取

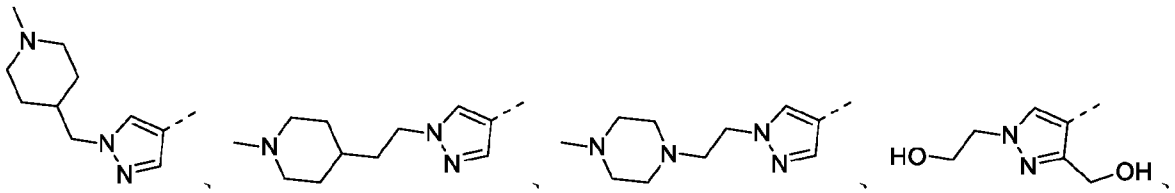
代，其他变量如本发明所定义。

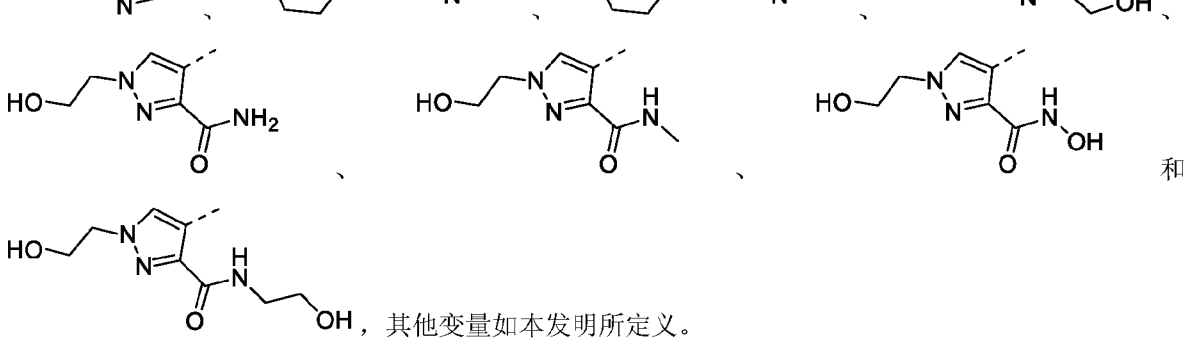
在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其中，R_4 分别独立地选自 H、，其他变量如本发明所定义。

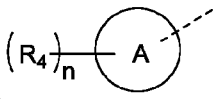
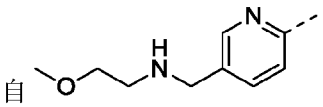
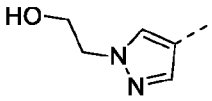
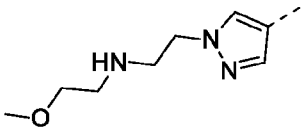
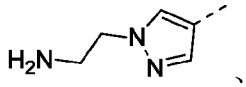
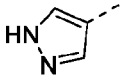
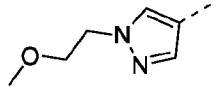
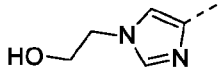
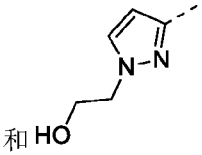
在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其中，结构单元选自，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其中，结构单元选自，其他变量如本发明所定义。

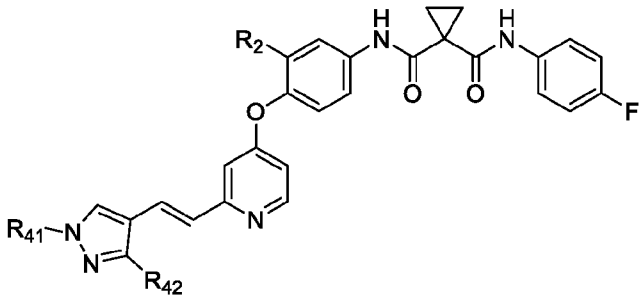
在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其中，结构单元选自



，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其中，结构单元  选自 、、、、、、 和 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其中，化合物选自



(II)，

其中，

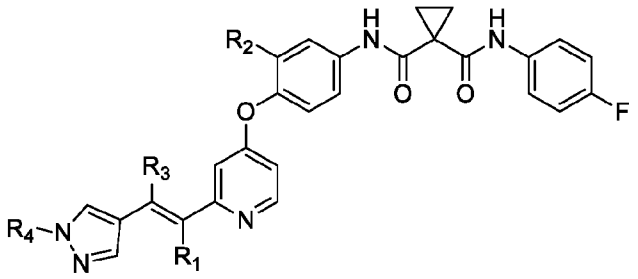
R_{41} 选自 H、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 杂烷基、6 元杂环烷基和-L-R_6，所述 H、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 杂烷基、6 元杂环烷基和-L-R_6 任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R_{42} 选自 H 和-L-R_6，所述-L-R_6 任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R_6 选自 H、OH、6 元杂环烷基和 C_{1-3} 烷基；

R_2、L 和 R 如本发明所定义。

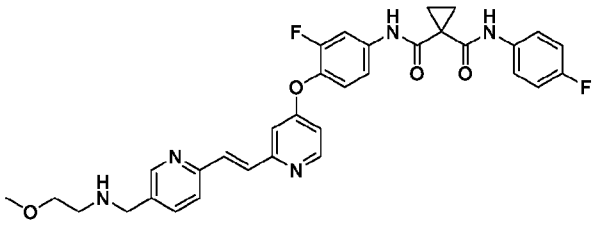
在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其中，化合物选自



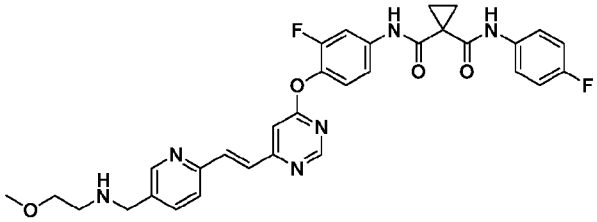
(I-1)，

R_1、R_2、R_3 和 R_4 如本发明所定义。

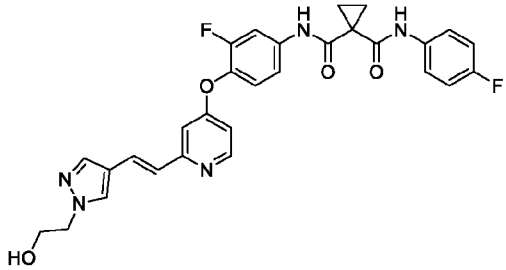
本发明还提供化合物或其药学上可接受的盐，其选自



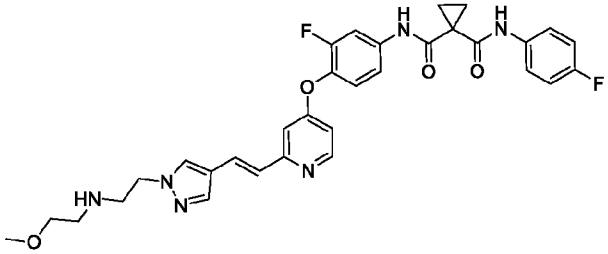
,



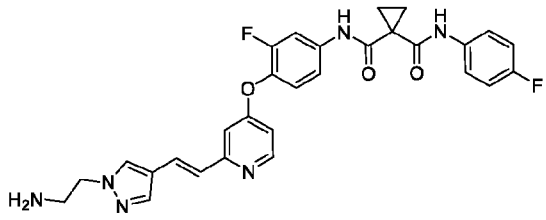
,



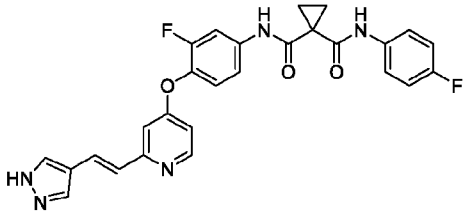
,



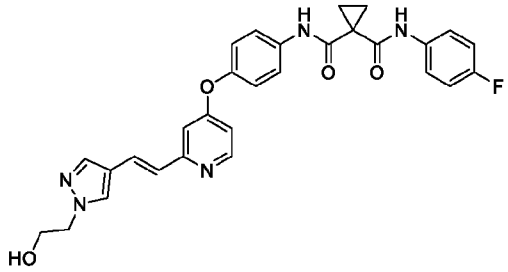
,



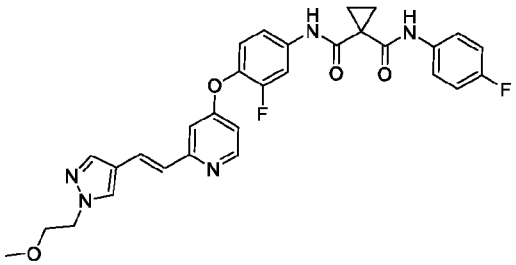
,



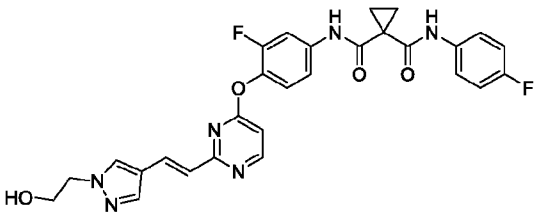
,



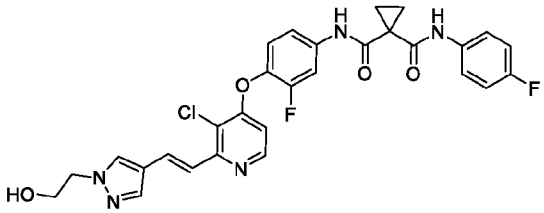
,



,



,

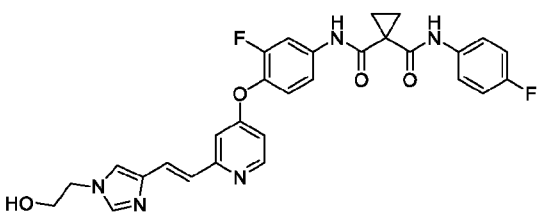
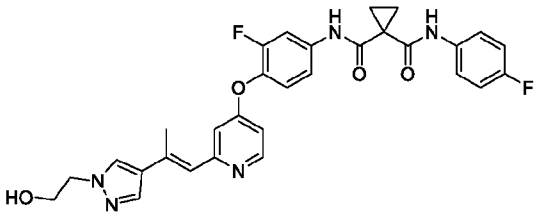
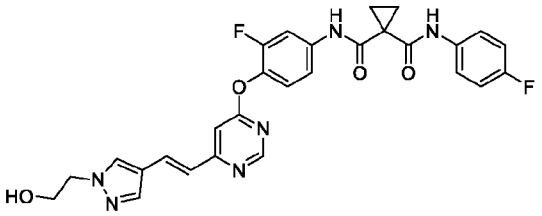
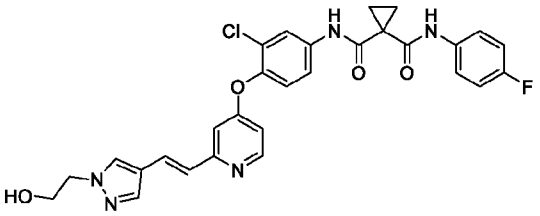
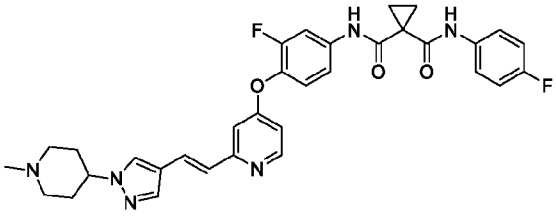
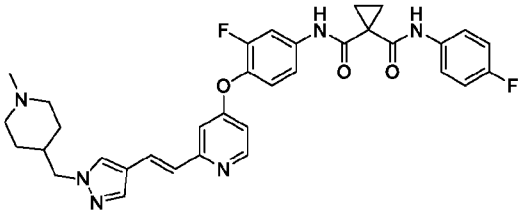
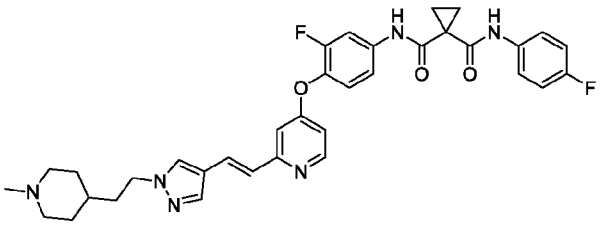
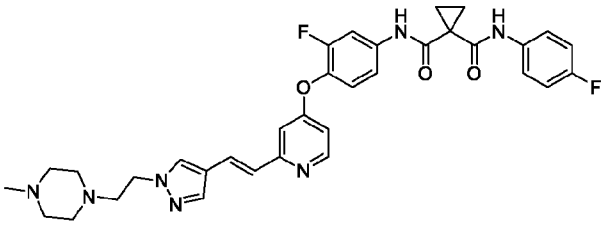
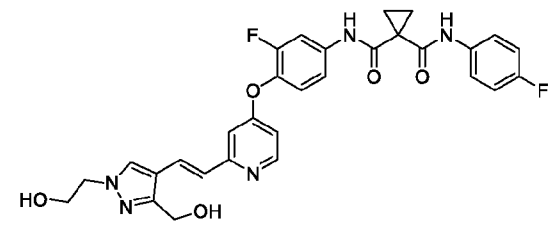
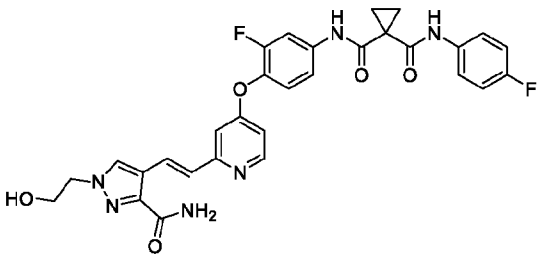
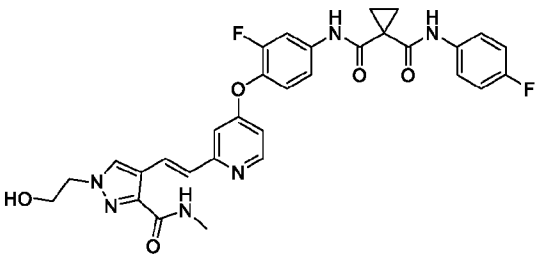
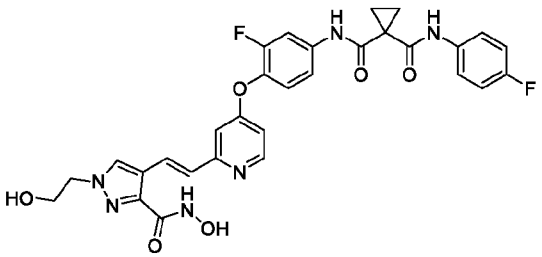
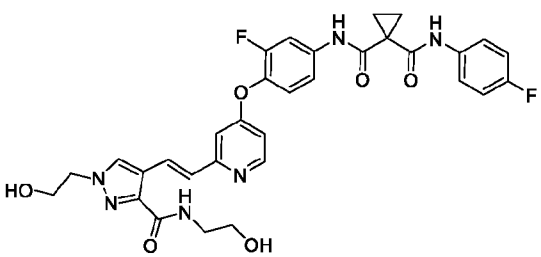


,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

。

本发明还有一些技术方案是由上述各变量任意组合而来。

本发明还提供一种药物组合物，包含治疗有效量的上述的化合物或药学上可接受的盐作为活性成份以及药学上可接受的载体。

本发明还提上所述的化合物或药学上可接受的盐或上述组合物在制备 Axl 和 VEGFR-2 抑制剂中的应用。

在本发明的一些方案中，上述 Axl 和 VEGFR-2 抑制剂是治疗癌症的药物。

技术效果

本发明化合物可用于治疗对蛋白酪氨酸激酶活性的抑制有响应的肿瘤疾病，例如对抑制生长因子受体的蛋白酪氨酸激酶活性有响应的癌症。本发明还提供了用于治疗对受体型酪氨酸激酶信号传导的抑制有响应的疾病的新化合物和方法，例如，对 VEGF 受体信号传导抑制有响应、对 Axl 激酶抑制有响应的癌症。本发明化合物体外活性表现优秀，对 VEGFR2/KDR 激酶及 AXL 激酶有良好的抑制活性。本发明代表化合物较现有技术在渗透性上有极大改善，在代谢稳定性上面表现更稳定，在 CYP 抑制性质上面也表现极佳。本发明化合物在体内 PK 性质良好，具有较好的暴露量及生物利用度。本发明化合物在临床上具备更佳的成药性及更好的疗效。

定义和说明

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。当本文中出现商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

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

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机胺或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐，所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸，碳酸氢根，磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根 、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸等；以及有机酸盐，所述有机酸包括如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的酸；还包括氨基酸（如精氨酸等）的盐，以及如葡糖醛酸等有机酸的盐。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

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

术语“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的，并且该描述包括其中

所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

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

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

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

当一个连接基团的数量为 0 时，比如-$(CRR)_0$-，表示该连接基团为单键，-C_0烷基-A 表示该结构实际上是-A。

当一个取代基数量为 0 时，表示该取代基是不存在的，比如-A-$(R)_0$表示该结构实际上是-A。

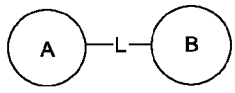
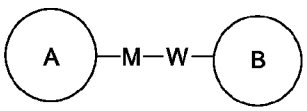
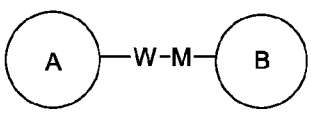
当一个取代基为空缺时，表示该取代基是不存在的，比如 A-X 中 X 为空缺时表示该结构实际上是 A。

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

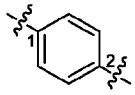
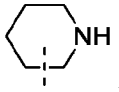
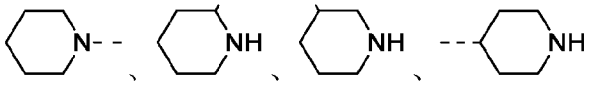
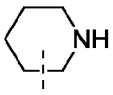
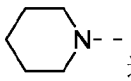
当一个取代基为空缺时，表示该取代基是不存在的，比如 A-X 中 X 为空缺时表示该结构实际上是 A。

当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到被取代的基团上时，这种取代基可以通过其任何原子相键合，例如，吡啶基作为取代基可以通过吡啶环上任意一个碳原子连接到被取代的基团上。

当一个取代基的键可以交叉连接到一个环上的两一个以上原子时，这种取代基可以与这个环上的任意原子相键合，例如， 结构单元或表示其取代基 R 可在环己基或者环己二烯上的任意一个位置发生取代。

当所列举的连接基团没有指明其连接方向，其连接方向是任意的，例如，中连接基团 L 为-M-W-，此时-M-W-既可以按与从左往右的读取顺序相同的方向连接环 A 和环 B 构成，也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接环 A 和环 B 构成。所述连接基团、取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

除非另有规定，当某一基团具有一个或多个可连接位点时，该基团的任意一个或多个位点可以通过

化学键与其他基团相连。当该化学键的连接方式是不定位的，且可连接位点存在 H 原子时，则连接化学键时，该位点的 H 原子的个数会随所连接化学键的个数而对应减少变成相应价数的基团。所述位点与其他基团连接的化学键可以用直形实线键（）、直形虚线键（）、或波浪线（）表示。例如-OCH_3 中的直形实线键表示通过该基团中的氧原子与其他基团相连；中的直形虚线键表示通过该基团中的氮原子的两端与其他基团相连；中的波浪线表示通过该苯基基团中的 1 和 2 位碳原子与其他基团相连；表示该哌啶基上的任意可连接位点可以通过 1 个化学键与其他基团相连，至少包括这 4 种连接方式，即使-N-上画出了 H 原子，但是仍包括这种连接方式的基团，只是在连接 1 个化学键时，该位点的的 H 会对应减少 1 个变成相应的一价哌啶基。

除非另有规定，环上原子的数目通常被定义为环的元数，例如，“5~7 元环”是指环绕排列 5~7 个原子的“环”。

除非另有规定，术语“$C_{1\sim6}$ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 6 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 $C_{1\sim6}$ 烷基包括 $C_{1\sim5}$、$C_{1\sim4}$、$C_{1\sim3}$、$C_{1\sim2}$、$C_{2\sim6}$、$C_{2\sim4}$、C_6 和 C_5 烷基等；其可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基）。$C_{1\sim6}$ 烷基的实例包括但不限于甲基 (Me)、乙基 (Et)、丙基 (包括 *n*-丙基和异丙基)、丁基 (包括 *n*-丁基，异丁基，*s*-丁基和 *t*-丁基)、戊基 (包括 *n*-戊基，异戊基和新戊基)、己基等。

除非另有规定，术语“$C_{1\sim4}$ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 4 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 $C_{1\sim4}$ 烷基包括 $C_{1\sim2}$、$C_{1\sim3}$ 和 $C_{2\sim3}$ 烷基等；其可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基）。$C_{1\sim4}$ 烷基的实例包括但不限于甲基 (Me)、乙基 (Et)、丙基 (包括 *n*-丙基和异丙基)、丁基 (包括 *n*-丁基，异丁基，*s*-丁基和 *t*-丁基)等。

术语“杂烷基”本身或者与另一术语联合，表示由一定数目碳原子和至少一个杂原子或杂原子团组成的，稳定的直链或支链的烷基原子团或其组合物。在一些实施方案中，杂原子选自 B、O、N 和 S，其中氮和硫原子任选地被氧化，氮杂原子任选地被季铵化。在另一些实施方案中，杂原子团选自-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)、-$S(=O)_2$-、-C(=O)N(H)-、-N(H)-、-C(=NH)-、-$S(=O)_2$N(H)-和-S(=O)N(H)-。在一些实施方案中，所述杂烷基为 $C_{1\sim6}$ 杂烷基；在另一些实施方案中，所述杂烷基为 $C_{1\sim4}$ 杂烷基。杂原子或杂原子团可以位于杂烷基的任何内部位置，包括该烷基与分子其余部分的连接位置，但术语“烷氧基”、“烷氨基”和“烷硫基”（或硫代烷氧基）属于惯用表达，是指分别通过一个氧原子、氨基或硫原子连接到分子的其余部分的那些烷基基团。杂烷基的实例包括但不限于-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$OCH_2CH_2CH_3$、-$OCH_2(CH_3)_2$、-CH_2-CH_2-O-CH_3、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$NHCH_2CH_3$、-$N(CH_3)(CH_2CH_3)$、-CH_2-CH_2-NH-

CH_3、$-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$、$-SCH_3$、$-SCH_2CH_3$、$-SCH_2CH_2CH_3$、$-SCH_2(CH_3)_2$、$-CH_2-S-CH_2-CH_3$、$-CH_2-CH_2$、$-S(=O)-CH_3$、$-CH_2-CH_2-S(=O)_2-CH_3$。至多两个杂原子可以是连续的，例如$-CH_2-NH-OCH_3$。

除非另有规定，“C_{3-6}环烷基”表示由 3 至 6 个碳原子组成的饱和环状碳氢基团，其为单环和双环体系，所述C_{3-6}环烷基包括C_{3-5}、C_{4-5}和C_{5-6}环烷基等；其可以是一价、二价或者多价。C_{3-6}环烷基的实例包括，但不限于，环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

除非另有规定，术语“3~6 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 3 至 6 个环原子组成的饱和环状基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，，其余为碳原子，其中氮原子任选地被季铵化，碳、氮和硫杂原子可任选被氧化(即 C(=O)、NO 和 S(O)p，p 是 1 或 2)。其包括单环和双环体系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外，就该“3~6 元杂环烷基”而言，杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述 3~6 元杂环烷基包括 4~6 元、5~6 元、4 元、5 元和 6 元杂环烷基等。3~6 元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基 (包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等)、四氢呋喃基 (包括四氢呋喃-2-基等)、四氢吡喃基、哌啶基 (包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-哌啶基等)、哌嗪基 (包括 1-哌嗪基和 2-哌嗪基等)、吗啉基 (包括 3-吗啉基和 4-吗啉基等)、二噁烷基、二噻烷基、异噁唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噁嗪基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基、高哌嗪基或高哌啶基等。

除非另有规定，术语“5~6 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 5 至 6 个环原子组成的饱和环状基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子，其中氮原子任选地被季铵化，碳、氮和硫杂原子可任选被氧化(即 C(=O)、NO 和 S(O)p，p 是 1 或 2)。其包括单环和双环体系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外，就该“5~6 元杂环烷基”而言，杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述 5~6 元杂环烷基包括 5 元和 6 元杂环烷基。5~6 元杂环烷基的实例包括但不限于吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基 (包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等)、四氢呋喃基 (包括四氢呋喃-2-基等)、四氢吡喃基、哌啶基 (包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-哌啶基等)、哌嗪基 (包括 1-哌嗪基和 2-哌嗪基等)、吗啉基 (包括 3-吗啉基和 4-吗啉基等)、二噁烷基、二噻烷基、异噁唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噁嗪基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基、高哌嗪基或高哌啶基等。

除非另有规定，术语“6 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 6 个环原子组成的饱和环状基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子，其中氮原子任选地被季铵化，碳、氮和硫杂原子可任选被氧化(即 C(=O)、NO 和 S(O)p，p 是 1 或 2)。其包括单环和双环体系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外，就该“6 元杂环烷基”而言，杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。6 元杂环烷基的实例包括但不限于哌啶基 (包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-哌啶基等)、哌嗪基 (包括 1-哌嗪基和 2-哌嗪基等)、吗啉基 (包括 3-吗啉基和 4-吗啉基等)、二噁烷基、1,2-噁嗪基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基等。

除非另有规定，本发明术语“5~6 元杂芳环”和“5~6 元杂芳基”可以互换使用，术语“5~6 元杂芳基”表示由 5 至 6 个环原子组成的具有共轭 π 电子体系的单环基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子，其中氮原子任选地被季铵化，碳、氮和硫杂原子可任选被氧化(即 C(=O)、NO 和 S(O)p，p 是 1 或 2)。5~6 元杂芳基可通过杂原子或碳原子连接到分子的其余部分。所述 5~6 元

杂芳基包括 5 元和 6 元杂芳基。所述 5~6 元杂芳基的实例包括但不限于吡咯基 (包括 *N*-吡咯基、2-吡咯基和 3-吡咯基等)、吡唑基 (包括 2-吡唑基和 3-吡唑基等)、咪唑基 (包括 *N*-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基和 5-咪唑基等)、噁唑基 (包括 2-噁唑基、4-噁唑基和 5-噁唑基等)、三唑基 (1*H*-1,2,3-三唑基、2*H*-1,2,3-三唑基、1*H*-1,2,4-三唑基和 4*H*-1,2,4-三唑基等)、四唑基、异噁唑基 (3-异噁唑基、4-异噁唑基和 5-异噁唑基等)、噻唑基 (包括 2-噻唑基、4-噻唑基和 5-噻唑基等)、呋喃基 (包括 2-呋喃基和 3-呋喃基等)、噻吩基 (包括 2-噻吩基和 3-噻吩基等)、吡啶基 (包括 2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基等)、吡嗪基或嘧啶基 (包括 2-嘧啶基和 4-嘧啶基等)。

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

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

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

本发明所使用的溶剂可经市售获得。

本发明采用下述缩略词： FA代表甲酸；TFA代表三氟乙酸；ACN代表乙腈；DIEA代表二异丙基乙基胺；$P(o\text{-}tolyl)_3$代表三(邻甲基苯基)膦；TBAI代表四丁基碘化铵；T3P代表1-丙基磷酸酐；TBSCl代表叔丁基二甲基氯硅烷；HATU代表2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐；HOBt 代表1-羟基苯并三唑；PyBOP代表六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷；DMSO代表二甲基亚砜；ATP代表腺苷三磷酸。

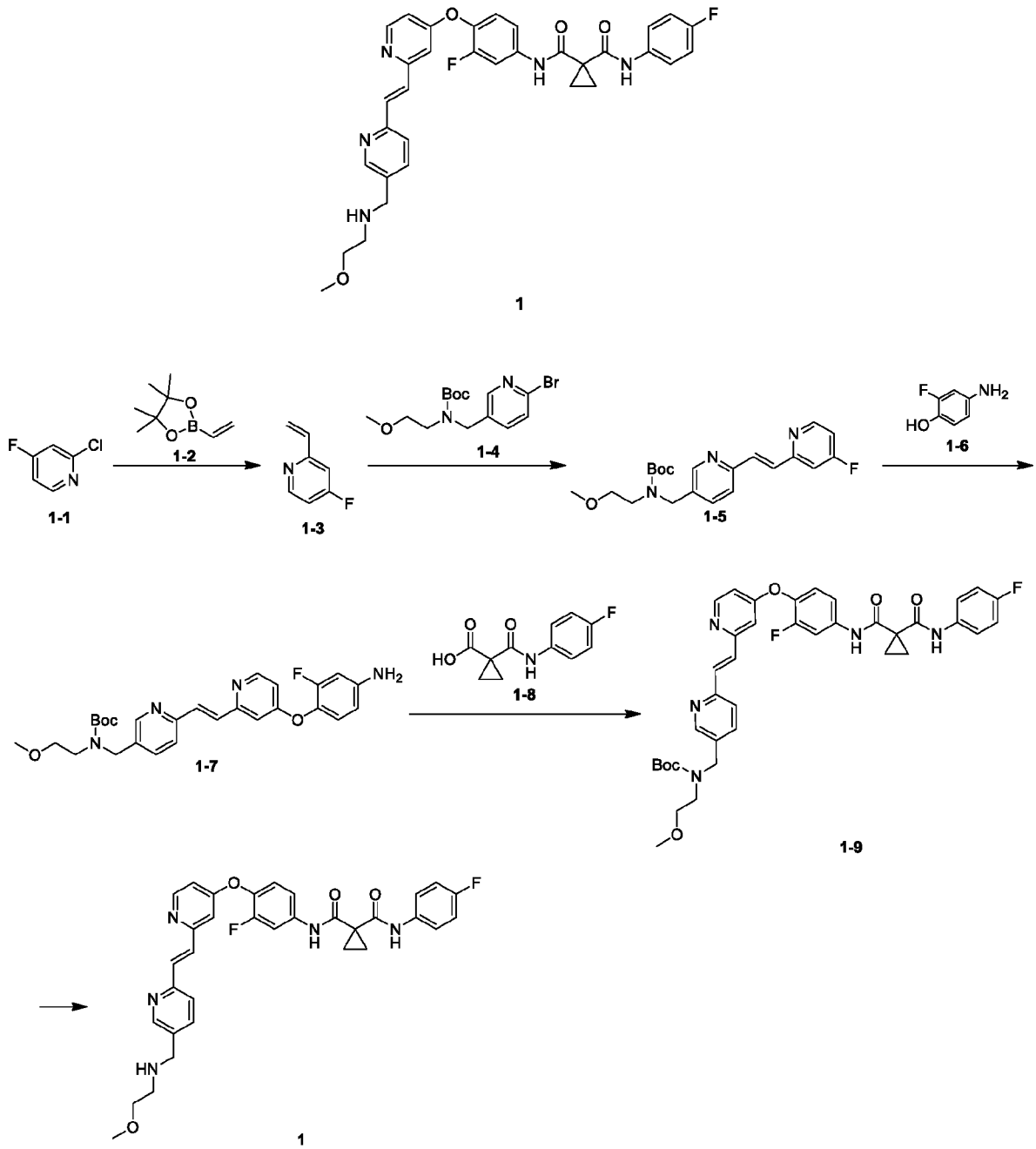
化合物依据本领域常规命名原则或者使用ChemDraw®软件命名，市售化合物采用供应商目录名称。

具体实施方式

下面通过实施例对本发明进行详细描述，但并不意味着对本发明任何不利限制。本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合

成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术上人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。对本领域的技术人员而言，在不脱离本发明精神和范围的情况下针对本发明具体实施方式进行各种变化和改进将是显而易见的。

实施例1：化合物1



步骤A：将化合物1-1(12 g，91.23 mmol)，1-2(14.05 g，91.23 mmol)，四（三苯基磷）钯(5.27 g，4.56 mmol)，碳酸钠(19.34 g，182.46 mmol)溶于1，4-二氧六环(100 mL)和水(20 mL)中，所得混合物用氮气置换三次并在110℃下搅拌12小时。反应液中加入水(50 mL)淬灭并用乙酸乙酯(50 mL× 2)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱分离纯化（石油醚：乙酸乙酯 = 20/1~5/1）纯化得到1-3。MS (ESI) m/z: 124.0 [M+H$^+$]。

步骤B：将化合物1-3 (1g，8.12 mmol)，1-4 (2.8g，8.12 mmol)，醋酸钯(0.18 g，0.812 mmol)，碳酸

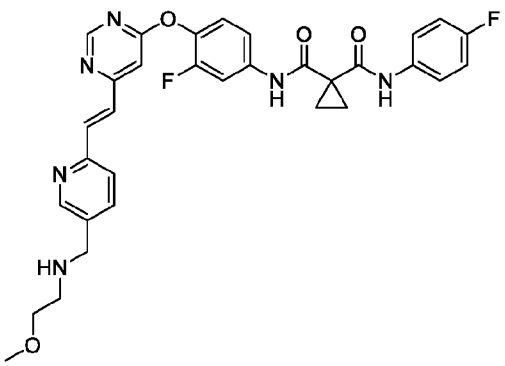
铯(5.29 g，16.24 mmol)，四丁基溴化胺 (2.62 g，8.12 mmol)溶于 N，N-二甲基乙酰胺 (30 mL)中，所得混合物用氮气置换三次并在 130℃下搅拌 12 小时。反应液中加入水(50 mL)淬灭并用乙酸乙酯(50 mL× 2)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到粗品。粗品通过高效液相色谱分离(ISCO®;40 g SepaFlash® 快速硅胶柱，洗脱液为 0~50% ACN/H_2O，流速 60 mL/min)纯化得到 1-5。MS (ESI) m/z: 387.9 [M+H^+]。

步骤 C：将化合物 1-5 (0.2 g，0.516 mmol)，1-6 (0.078 g，0.619 mmol)，碳酸钾(0.142g，1.03mmol)溶于 N-甲基吡咯烷酮 (5 mL)中所得混合物在 150℃下微波搅拌 2 小时。反应液中加入水(50 mL)淬灭并用乙酸乙酯(50 mL× 2)萃取.合并有机相用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到粗品。粗品通过高效液相色谱分离(ISCO®;40 g SepaFlash® 快速硅胶柱，洗脱液为 0~50% ACN/H_2O，流速 60 mL/min)纯化得到 1-7。MS (ESI) m/z: 495.0 [M+H^+]。

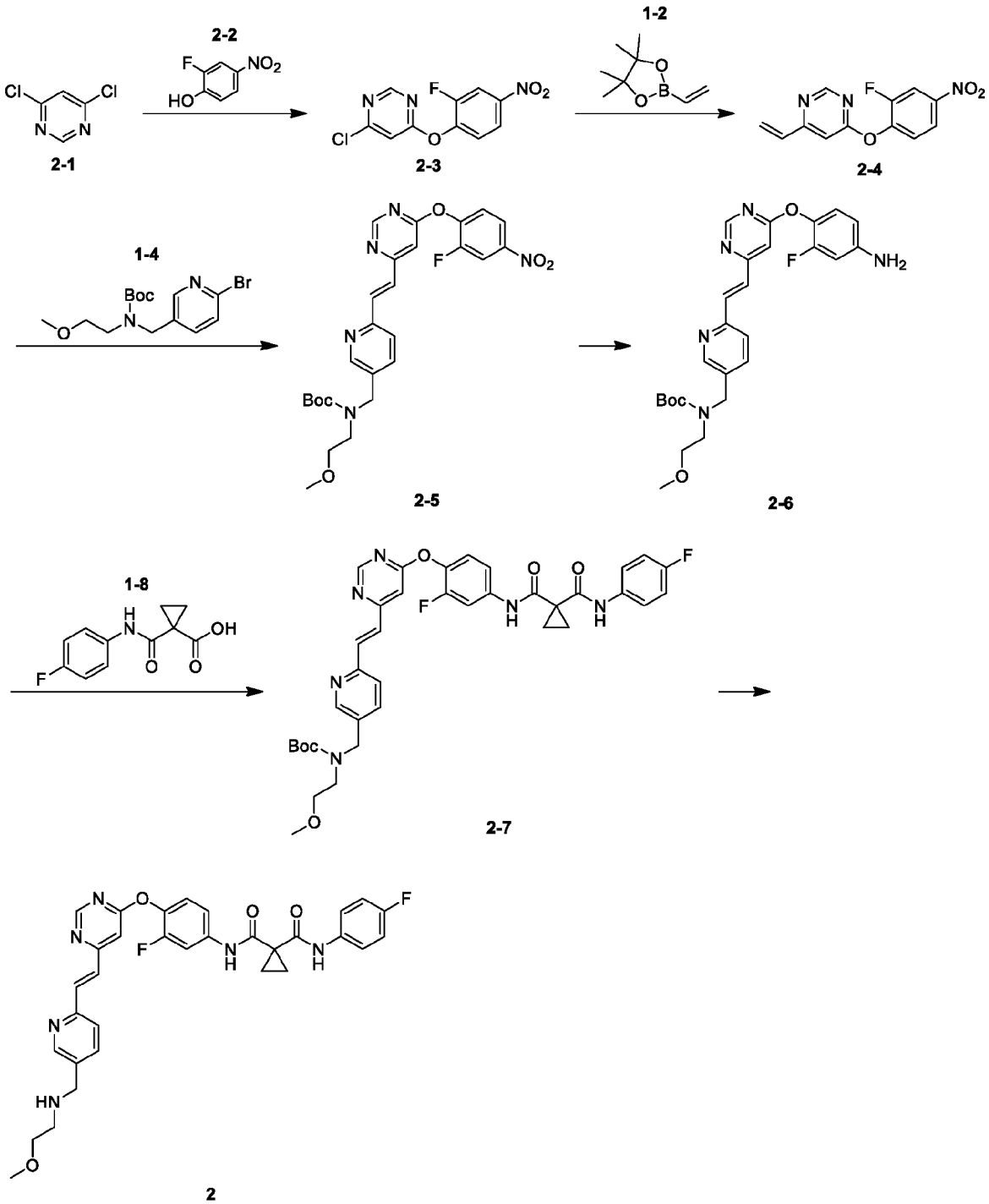
步骤 D：将化合物 1-8 (0.3 g，1.34 mmol) 溶于氯化亚砜(5 mL) 中，所得混合物在 25℃下搅拌 12 小时. 减压浓缩得到粗品，然后和 1-7 (25 mg，50.55 μmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中，往溶液中加入 DIEA (26.13 mg，202.20 μmol)，所得混合物在 25℃下搅拌 1 小时。反应液中加入水(50 mL)淬灭反应并用二氯甲烷(50 mL×2)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到粗品 1-9. MS (ESI) m/z: 700.2 [M+H^+].

步骤E：将化合物1-9(45 mg，64.31 μmol)溶于二氯甲烷 (1 mL) 中，然后向反应液中加三氟乙酸 (770 mg，6.75 mmol，0.5 mL)，所得混合物在25℃下搅拌0.5小时。向反应液中加入碳酸氢钠水溶液(30mL)淬灭反应并用乙酸乙酯(50mL×2)萃取.合并有机相用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到粗品。粗品通过(柱信息: Phenomenex Synergi C18 150*25*10μm;流动相: [水(0.225%FA)-ACN]; ACN %: 17%-41%，8分钟) 纯化得到化合物1。**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ = 10.38 (s, 1 H), 10.00 (s, 1 H), 8.53 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 8.48 (d, *J*=5.6 Hz, 1 H), 7.88 (dd, *J*=13.2, 2.4 Hz, 1 H), 7.75 (dd, *J*=8.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.72 - 7.57 (m, 5 H), 7.50 (dd, *J*=8.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.39 - 7.33 (m, 1 H), 7.19 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H), 7.18 - 7.13 (m, 2 H), 6.80 (dd, *J*=5.6, 2.4 Hz, 1 H), 3.76 (s, 2 H) 3.41 (br s, 2 H), 3.24 (s, 3 H), 2.69 - 2.64 (m, 2 H), 1.47 (br d, *J* = 10.0 Hz, 4H). MS (ESI) m/z: 600.1 [M+H^+].

实施例2：化合物2



2



步骤 A：将化合物 **2-1**(2 g，13.42 mmol)，**2-2**(2.11 g，13.42 mmol) ，碳酸钾(3.71 g，26.85 mmol) 溶于 N，N-二甲基甲酰胺 (20 mL)中，所得混合物在 80℃下搅拌 3 小时。反应液中加入水(50 mL)淬灭反应并用乙酸乙酯(50 mL× 2)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到 **2-3**。MS (ESI) m/z: 269.7 [M+H$^+$].

步骤 B：将化合物 **2-3** (1.9 g，7.05 mmol)，**1-2** (1.19 g，7.75 mmol)，四（三苯基磷）钯(814.33 mg，704.71 μmol)，碳酸钠(1.49g，14.09mmol) 溶于 1，4-二氧六环(20 mL)和水(4 mL) 中，所得混合物用氮气置换三次并在 80℃下搅拌 3 小时。反应液中加入水(100 mL)淬灭反应并用乙酸乙酯(100 mL× 2)萃取. 合并有机相用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到粗品。粗品通过硅

胶柱分离（石油醚：乙酸乙酯 = 20/1~5/1）纯化得到 **2-4**。MS (ESI) m/z: 261.8 [M+H$^+$].

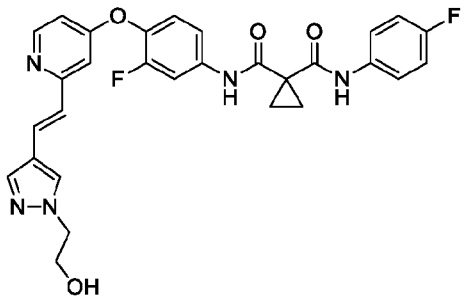
步骤 C：将化合物 **2-4**(0.5 g，1.91 mmol)，**1-4** (0.66 g，1.91 mmol)，醋酸钯(42.97 mg，0.191 mmol)，三乙胺(387.39 mg，3.83 mmol)，四丁基溴化胺 (617.07mg，1.91mmol)，**P(o-tolyl)$_3$** (582.61 mg，1.91 mmol) 溶于甲苯 (10 mL)中，所得混合物用氮气置换三次并在 90℃下搅拌 12 小时。反应液中加入水(50 mL)淬灭反应并用乙酸乙酯(50 mL× 2)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱分离纯化（石油醚：乙酸乙酯 = 20/1~5/1）纯化得到 **2-5**。MS (ESI) m/z: 526.1 [M+H$^+$]。

步骤 D：将化合物 **2-5**(90 mg，171.26 mmol) 溶于乙醇(10 mL) 中，然后加入铁粉 (191.28 mg，3.43 mmol)，氯化铵 (18.32 mg，0.342 mmol)，所得混合物在 100℃下搅拌 12 小时。反应液过滤后减压浓缩得到粗品，用乙酸乙酯(50 mL× 2)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到 **2-6**。MS (ESI) m/z: 496.1 [M+H$^+$]。

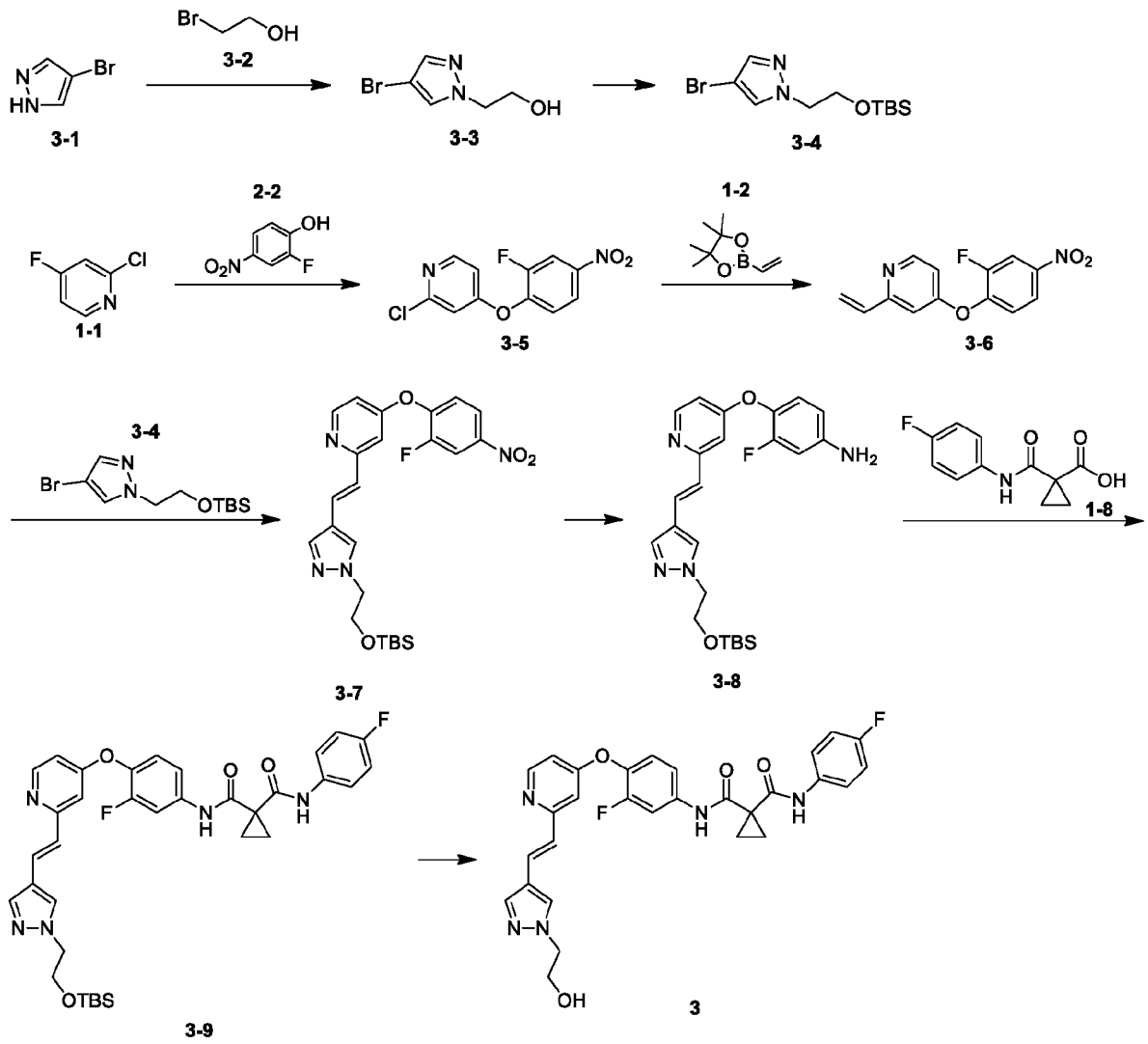
步骤 E：将化合物 **1-8** (0.3 g，1.34 mmol) 溶于氯化亚砜(5 mL) 中，所得混合物在 25℃下搅拌 12 小时。减压浓缩得到粗品酰氯，**2-6** (80 mg，161.44 μmol) 和粗品酰氯(78 mg，322.88 μmol)溶于四氢呋喃 (5 mL) 中，往溶液中加入 DIEA (83.46 mg，645.75 μmol)，所得混合物在 25℃下搅拌 1 小时。反应液中加入水(50 mL)淬灭反应并用乙酸乙酯(50 mL× 2)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(50mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到粗品，粗品通过反相柱分离(ISCO®;40 g SepaFlash® 快速硅胶柱，洗脱液为 0~50% ACN/0.1%FA-H_2O，流速 60 mL/min)纯化得到 **2-7**。MS (ESI) m/z: 701.2 [M+H$^+$]。

步骤 F：将化合物 **2-7**(72 mg，102.75 μmol)溶于二氯甲烷 (1 mL) 中，然后向反应液中加三氟乙酸 (1.23 g，10.79 mmol，0.8 mL)，所得混合物在 25℃下搅拌 0.5 小时。向反应液中加入碳酸氢钠水溶液(30 mL)淬灭反应并用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(50mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到粗品。粗品通过高效液相色谱分离(柱信息: Phenomenex Synergi C18 150*25*10μm; 流动相: [水(0.225%FA)-ACN]; ACN %: 20%-40%，10 分钟) 纯化得到化合物 **2** 的甲酸盐。**^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)** δ = 10.34 (s, 1 H) ,10.03 (s, 1 H) ,8.72 (s, 1 H), 8.61 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.95 (d, *J*=15.6 Hz, 1 H), 7.85 - 7.78 (m, 2 H), 7.72 - 7.63 (m, 4 H), 7.46 - 7.44 (m, 2 H), 7.37 - 7.32 (m, 1 H), 7.16 (t, *J*=8.88 Hz, 2 H), 3.82 (s, 2 H), 3.43 (t, *J*=8.8 Hz, 2 H), 3.25 (s, 3 H), 2.71 (t, *J*=5.6 Hz, 2 H), 1.47 (br d, *J*=2.8 Hz, 4 H); MS (ESI) m/z: 601.1 [M+H$^+$]

实施例 3：化合物 3



3



步骤 A：将化合物 **3-1**(3.4 g, 23.13 mmol) ,**3-2**(3.18 g, 25.45 mmol) ,碳酸铯(11.31 g, 34.70 mmol) , TBAI (1.71 g, 4.63 mmol) 溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (15 mL)中，所得混合物在 90°C 下搅拌 12 小时。反应液中加入水(50 mL)淬灭反应并用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取.合并有机相用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩得到粗品化合物 **3-3**。MS (ESI) m/z: 191.1 [M+H$^+$].

步骤 B：将化合物 **3-3**(4.4 g, 23.03 mmol) , TBSCl(4.17 g, 27.64 mmol) ， 咪唑(3.14 g, 46.07 mmol) 溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (15 mL)中，所得混合物在 25°C 下搅拌 12 小时。反应液中加入水(50 mL)淬灭反应并用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取.合并有机相用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩得到粗品, 粗品通过反相柱分离(waters Xbridge BEH C18 250*50mm*10μm;流动相: [水(0.05%氨水 v/v)-ACN]; ACN %: 65%-80%,20 分钟)纯化得到 **3-4**。MS (ESI) m/z: 304.9 [M+H$^+$].

步骤C：将化合物**1-1**(10 g, 76.03 mmol)，**2-2**(10 g, 76.03 mmol)，碳酸钾(21.01 g, 152.05 mmol) 溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (20 mL)中，所得混合物在100°C下搅拌3小时。反应液中加入水(50 mL)淬灭反应并用乙酸乙酯(50 mL× 2)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱分离纯化（石油醚：乙酸乙酯 =20/1， 5/1）纯化得到化合物**3-5**。MS (ESI) m/z: 268.7 [M+H$^+$].

步骤 D：将化合物 **3-5**(5 g, 18.61 mmol), **1-2** (3.44 g, 22.34 mmol)，四（三苯基磷）钯 (2.15 g, 1.86 mmol)，碳酸钠(3.95 g, 37.23 mmol) 溶于二氧六环(50 mL)和水(10 mL) 中，所得混合物用氮气置换三次并在 80°C 下搅拌 3 小时。反应液中加入水(100 mL)淬灭反应并用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取.合并有机相用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱分离纯化（石油醚：乙酸乙酯 = 20/1， 5/1）纯化得到 **3-6**。MS (ESI) m/z: 260.8 [M+H$^+$].

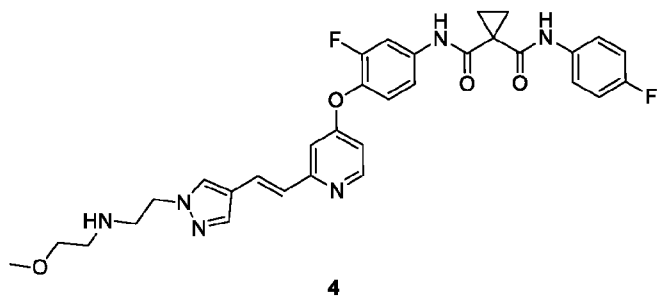
步骤 E：将化合物 **3-6**(255.71 mg, 982.69 mmol), **3-4** (300 mg, 982.69 mmol), 醋酸钯(22.06 mg, 98.27 μmol,)，三乙胺(497.19 mg, 4.91 mmol)，溴化锂 (256.02 mg, 2.95 mmol)，**P(o-tolyl)$_3$** (299.10 mg, 982.69 mmol)溶于甲苯 (10 mL)中，所得混合物用氮气置换三次并在 110°C 下搅拌 12 小时。反应液中加入水(100 mL)淬灭反应并用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取.合并有机相用饱和氯化钠溶液(25 mL×2)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到粗品。粗品通过反相柱分离柱信息：waters Xbridge BEH C18 250*50mm*10μm;流动相: [水 (0.05%氨水 v/v)-ACN]; ACN %: 55%-85%,20 分钟纯化得到 **3-7**。MS (ESI) m/z: 485.0 [M+H$^+$].

步骤 F：将化合物 **3-7**(200 mg, 412.72 μmol) 溶于乙醇 10 mL) 和水(2 mL)中，然后加入铁粉 (230.48 mg, 4.13 mmol)，氯化铵(110.38 mg, 2.06 mmol)，所得混合物在 90℃下搅拌 6 小时。反应液过滤后用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到 **3-8**。MS (ESI) m/z: 455.0 [M+H$^+$].

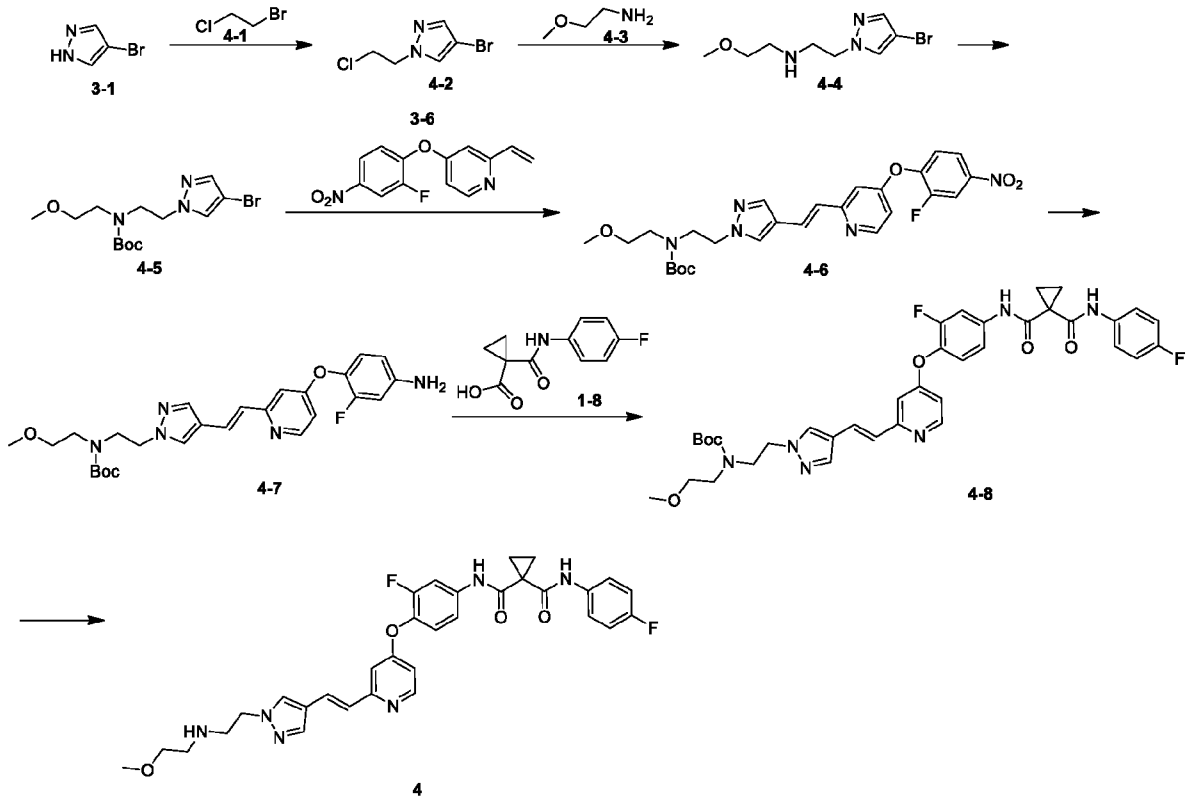
步骤 G：将化合物 **3-8**(90 mg, 197.97 μmol)溶于二氯甲烷(5 mL)中，并在 25°C 下，往溶液中加入 **1-8**(88.3 mg, 395.94 μmol), DIEA (127.93 mg, 989.86 μmol) 和 T3P (377.94 mg, 593.91 μmol).所得混合物在 25°C 下搅拌 12 小时。反应液中加入水(50 mL)并用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取.合并有机相用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到粗品 **3-9**。MS (ESI) m/z: 660.2 [M+H$^+$].

步骤H：将化合物**3-9**(65 mg, 98.52 μmol)溶于二氯甲烷 (2 mL) 中，然后向反应液中加三氟乙酸 (1.54 g, 13.51 mmol), 所得混合物在25°C下搅拌0.5小时。反应液减压浓缩得到粗品。粗品通过(Phenomenex Synergi C18 150*25*10μm;流动相: [水(0.225%FA)-ACN]; ACN %: 17%-50%,10分钟) 纯化得到化合物**3**的甲酸盐。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.39 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.87 (dd, *J* = 2.4, 13.2 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 2.4, 5.6 Hz, 1H), 4.12 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.72 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.47 (br d, *J* = 7.2 Hz, 4H)；MS (ESI) m/z: 546.1 [M+H$^+$]。

实施例 4：化合物 4



4



步骤 A：将化合物 **3-1**(1 g, 6.80 mmol)，**4-1**(1.46 g, 10.21 mmol) ,碳酸铯(3.33 g, 10.21 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (8 mL)中，所得混合物在 60℃下搅拌 1 小时。反应液中加入水(20 mL)淬灭反应并用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取.合并有机相用饱和氯化钠溶液(50 mL×3)洗涤，无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩得到化合物 **4-2**，粗品直接用于下一步。

步骤 B：将化合物 **4-2** (1.43 g, 6.83 mmol) , 化合物 **4-3**(1.54 g, 20.48 mmol)溶于 DMSO (5 mL)中，所得混合物在 60℃下搅拌 5 小时。反应液中加入 1 mol/L 盐酸 （10 mL）和乙酸乙酯(20 mL)稀释，分液，水相用乙酸乙酯(30 mL)洗涤，有机相丢弃，水相使用 1 mol/L 氢氧化钠调节 pH=8 并用乙酸乙酯（30 mL×3）萃取），合并有机相用饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩得到 **4-4**。MS (ESI) m/z: 247.8 [M+H$^+$].

步骤C：将化合物**4-4**(900 mg, 3.63 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)中，加入二碳酸二叔丁酯 (949.97 mg, 4.35 mmol,) ，所得混合物在20℃下搅拌12小时。减压浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱分离纯化（乙酸乙酯/石油醚 = 0% ~ 50%）纯化得到化合物**4-5**。

步骤 E：将化合物 **3-6**(0.4 g, 1.54 mmol), **4-5** (1.07 g, 3.07 mmol)，醋酸钯(69.02 mg, 307.43 μmol)，三乙胺(933.27 mg, 9.22 mmol)，溴化锂 (534.01 mg, 6.15 mmol)，P(o-tolyl)$_3$ (467.87 mg, 1.54 mmol)溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (10 mL)中，所得混合物用氮气置换三次并在 125℃下搅拌 12 小时。反应液中加入水(40 mL)和乙酸乙酯(40 mL)，分液，水相用乙酸乙酯(40 mL×3)萃取.合并有机相用饱和氯化钠溶液(50 mL×3)洗涤，无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱分离纯化（乙酸乙酯/石油醚 = 20% ~ 80%）纯化得到 **4-6**。MS (ESI) m/z: 528.3 [M+H$^+$].

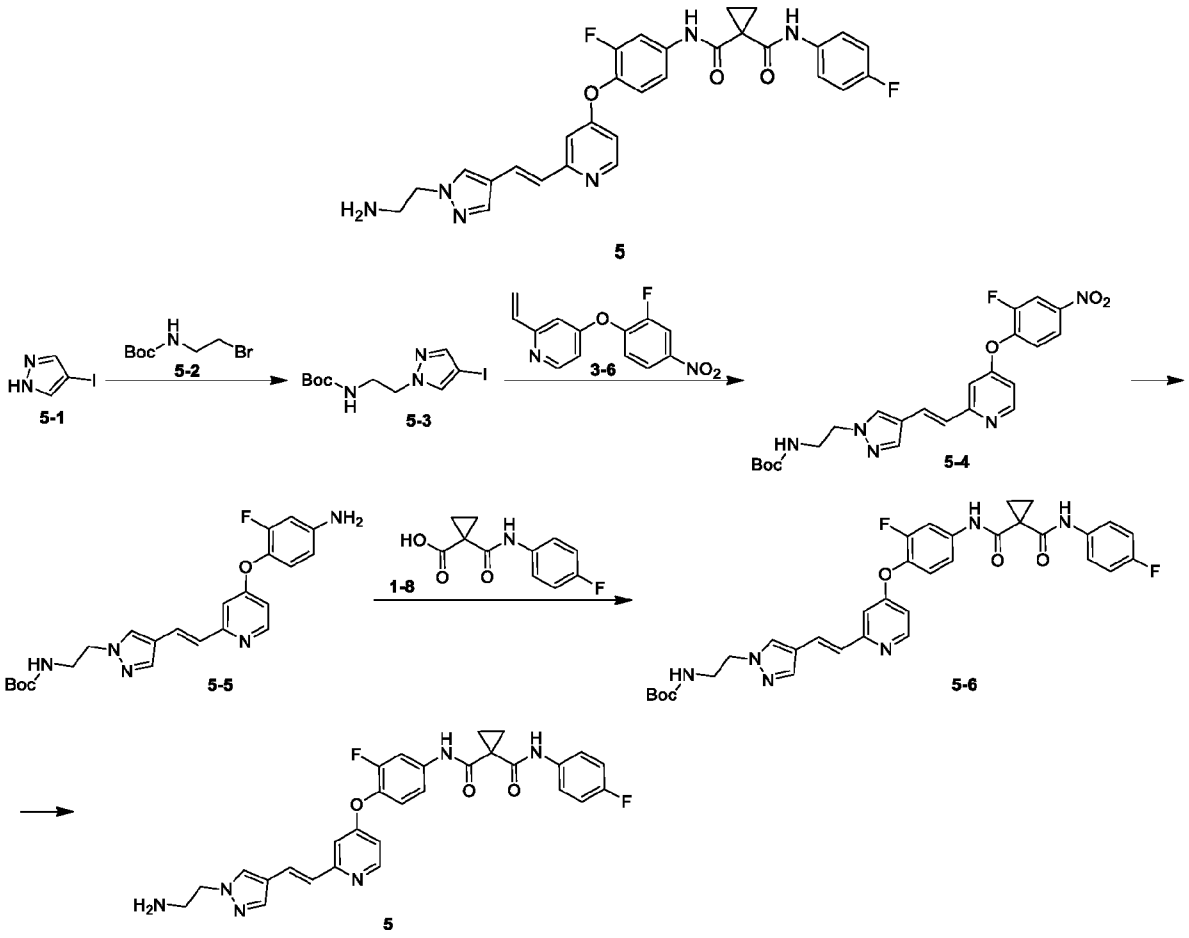
步骤 F：将化合物 **4-6**(150 mg, 284.34 μmol) 溶于乙醇(3 mL)，然后加入铁粉 (158.79 mg, 2.84 mmol)，饱和氯化铵溶液(0.3 mL)，所得混合物在 80℃ 下搅拌 2 小时。过滤，收集滤液浓缩除去有机溶剂，然

后用乙酸乙酯（20 mL）和水（20 mL）稀释，分液，水相用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到 **4-7**，粗品直接用于下一步。MS (ESI) m/z: 498.3 [M+H$^+$].

步骤 G：将化合物 **1-8**(72.81 mg, 326.20 μmol)溶于二氯甲烷(5 mL)中，于 0℃下加入草酰氯(159.25 mg, 1.25 mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (1.83 mg, 25.09 μmol)，在 25℃下反应半小时。溶液浓缩得到相应的酰氯并溶于二氯甲烷 (5 mL)，在 0℃下往溶液中加入 **4-7**(124.85 mg, 250.92 μmol)和吡啶(99.24 mg, 1.25 mmol).所得混合物在 25℃下搅拌半小时。反应液中加入水(20 mL)，分液，水相用二氯甲烷(20 mL×3)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到 **4-8**，粗品直接用于下一步。 MS (ESI) m/z: 703.2 [M+H$^+$].

步骤 H：将化合物 **4-8**(150 mg, 213.45 μmol)溶于二氯甲烷 (5 mL) 中，然后向反应液中加三氟乙酸(1 mL)，所得混合物在 20℃下搅拌 1 小时。反应液减压浓缩得到粗品。粗品通过制备级高效液相色谱(色谱柱: Waters Xbridge 150*25mm*5μm;流动相: [水(0.05%氨水 v/v)-ACN];B%: 38%-68%,10 分钟)纯化得到化合物 **4**。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-*d6*) δ = 10.39 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (dd, *J* = 2.4, 13.2 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 5.2, 9.1 Hz, 2H), 7.54 – 7.47 (m, 2H), 7.35 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 2.4, 5.6 Hz, 1H), 4.14 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.35 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.92 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.65 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.54 – 1.41 (m, 4H); MS (ESI) m/z: 603.2 [M+H$^+$]。

实施例 5：化合物 5



步骤 A：将化合物 **5-1**(1.6 g, 8.25 mmol)溶于乙腈(20 mL)中，加入碳酸钾(2.28 g, 16.50 mmol) ,碘化钾(136.93 mg, 824.86 μmol) 和 **5-2**(1.94 g, 8.66 mmol)，所得混合物在 80℃下搅拌 12 小时。反应液中加入水(100 mL)，白色固体析出，过滤并收集滤饼，减压浓缩得到化合物 **5-3**。MS (ESI) m/z: 338.2 [M+H$^+$].

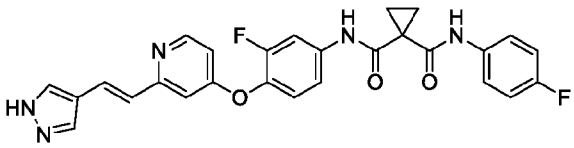
步骤 B：将化合物 **3-6** (0.4 g, 1.54 mmol) , 化合物 **5-3**(1.04 g, 3.08 mmol)，醋酸钯(69.15 mg, 308.00 μmol)，三乙胺(935.00 mg, 9.24 mmol)，溴化锂 (401.25 mg, 4.62 mmol)，**P(o-tolyl)$_3$** (468.73 mg, 1.54 mmol) 溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (10 mL)中，所得混合物用氮气置换三次并在 125℃下搅拌 36 小时。反应液中加入水(40 mL)和乙酸乙酯(40 mL)，分液，水相用乙酸乙酯(40 mL×3)萃取.合并有机相用饱和氯化钠溶液(50 mL×3)洗涤，无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱分离纯化（乙酸乙酯/石油醚 = 20% ~ 80%）纯化得到 **5-4**。MS (ESI) m/z: 470.0 [M+H$^+$].

步骤 C：将化合物 **5-4**(370 mg, 788.13 μmol) 溶于乙醇(6 mL)，然后加入铁粉 (440.17 mg, 7.88 mmol)，饱和氯化铵溶液(0.5 mL)，所得混合物在 80℃ 下搅拌 2 小时。过滤，收集滤液浓缩除去有机溶剂，然后用乙酸乙酯（20 mL）和水（20 mL）稀释，分液，水相用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到 **5-5**，粗品直接用于下一步。MS (ESI) m/z: 440.3 [M+H$^+$].

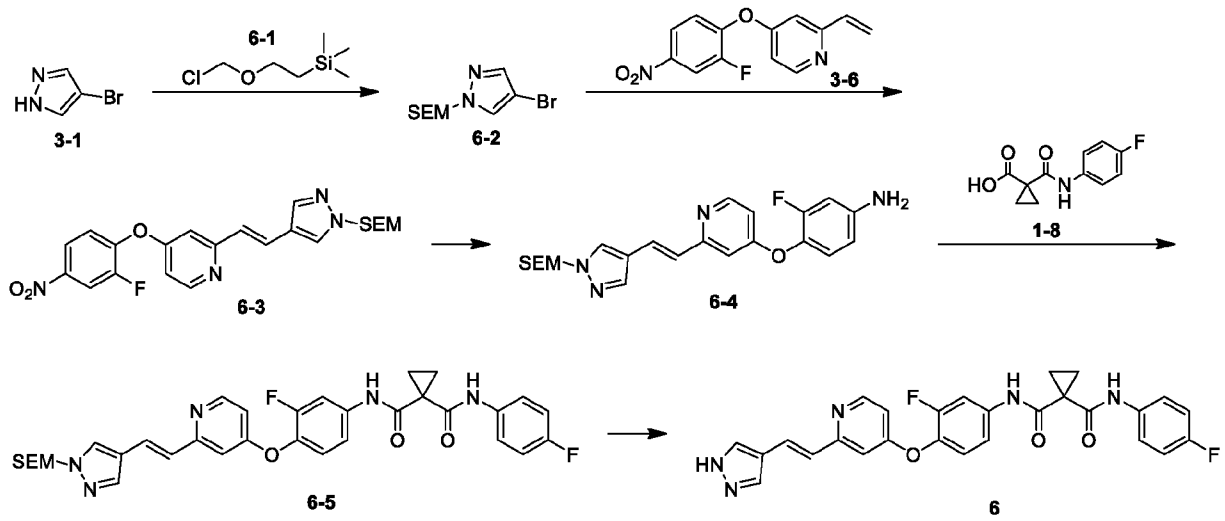
步骤 D：将化合物 **1-8**(211.27 mg, 946.57 μmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中，于 0℃下加入草酰氯(462.11 mg, 3.64 mmol, 318.69 μL) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (5.32 mg, 72.81 μmol) ，在 25℃下反应半小时。溶液浓缩得到相应的酰氯并溶于二氯甲烷 (5 mL)，在 0℃下往溶液中加入 **5-5**(320 mg, 728.13 μmol)和吡啶(287.98 mg, 3.64 mmol).所得混合物在 25℃下搅拌半小时。反应液中加入水(20 mL)，分液，水相用二氯甲烷(20 mL×3)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩得到 **5-6**，粗品直接用于下一步。MS (ESI) m/z: 645.2 [M+H$^+$].

步骤 E：将化合物 **5-6**(450 mg, 698.04 μmol)溶于二氯甲烷 (20 mL)中，然后向反应液中加三氟乙酸(2 mL)，所得混合物在 20℃下搅拌 3 小时。反应液减压浓缩得到粗品。粗品通过制备级高效液相色谱(色谱柱: Phenomenex Synergi C18 150*25*10μm;流动相: [水(0.225%FA)-ACN];B%: 8%-38%,10 分钟)纯化得到化合物 **5** 的甲酸盐。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.40 (br d, J = 2.4 Hz, 1H), 10.01 (br s, 1H), 8.40 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.30 (br s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 – 7.81 (m, 2H), 7.65 (dd, J = 5.0, 9.2 Hz, 2H), 7.58 – 7.44 (m, 2H), 7.35 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 2.4, 5.6 Hz, 1H), 4.22 (br t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.16 – 3.03 (m, 2H), 1.55 – 1.38 (m, 4H); MS (ESI) m/z: 545.3 [M+H$^+$]。

实施例 6：化合物 6



6



步骤 A：将化合物 **3-1**(7 g, 47.63 mmol)溶于四氢呋喃(100 mL)中，在 0℃下分批加入氢化钠(2.48 g, 61.92 mmol, 60%含量) 并在 0℃搅拌 30 分钟，加入 **6-1**(9.93 g, 59.53 mmol)，所得混合物在 25℃下搅拌 12 小时。在 0℃下小心加入饱和氯化铵(50 mL)淬灭反应，分液，水相使用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取，合并有机相，使用饱和氯化钠(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到化合物 **6-2**。

步骤 B：将化合物 **6-2** (1.28 g, 4.61 mmol) ，化合物 **3-6**(1 g, 3.84 mmol)，醋酸钯(86.28 mg, 384.29 μmol)，三乙胺(1.94 g, 19.21 mmol)，溴化锂 (1.00 g, 11.53 mmol)，**P(o-tolyl)$_3$** (1.17 g, 3.84 mmol)溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (10 mL)中，所得混合物用氮气置换三次并在 125℃下搅拌 36 小时。反应液中加入水(50 mL)和乙酸乙酯(50 mL)，分液，水相用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取.合并有机相用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱分离纯化（石油醚/乙酸乙酯 = **10/1 ~ 2/1**）纯化得到 **6-3**。MS (ESI) m/z: 457.2 [M+H$^+$].

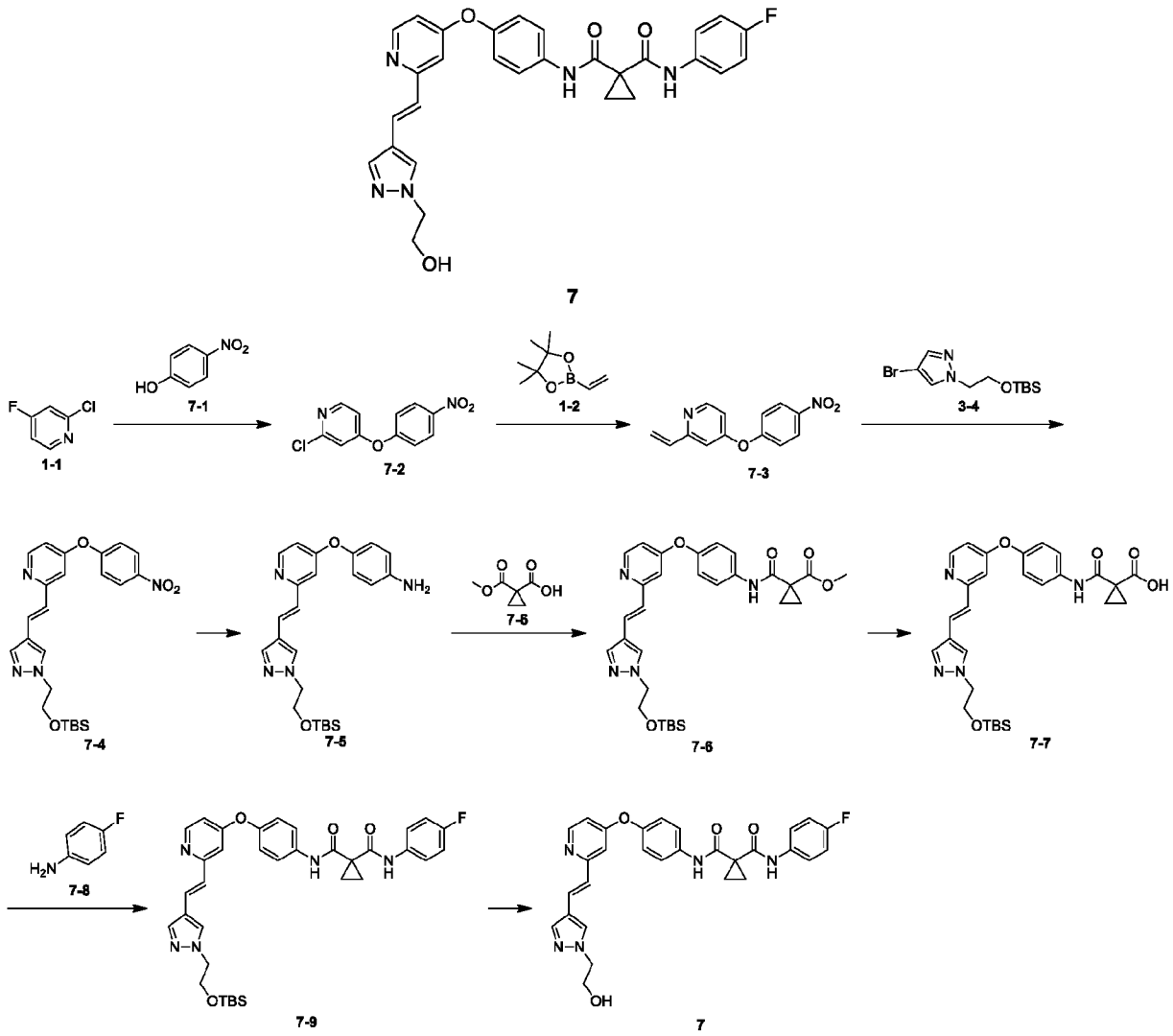
步骤 C：将化合物 **6-3**(580 mg, 1.27 mmol) 溶于乙醇(7 mL)，然后加入铁粉 (709.47 mg, 12.70 mmol)，饱和氯化铵溶液(0.7 mL)，所得混合物在 80℃ 下搅拌 10 小时。过滤，收集滤液浓缩除去有机溶剂，然后用乙酸乙酯（30 mL）和水（30 mL）稀释，分液，水相用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到 **6-4**，粗品直接用于下一步。MS (ESI) m/z: 427.1 [M+H$^+$].

步骤 D：将化合物 **1-8**(285.70 mg, 1.28 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)中，于 0℃下加入草酰氯(624.87 mg, 4.92 mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (7.20 mg, 98.46 μmol) ，在 25℃下反应半小时。溶液浓缩得到相应的酰氯并溶于二氯甲烷 (5 mL)，在 0℃下往溶液中加入 **6-4**(420 mg, 984.63 μmol)和吡啶(389.42 mg, 4.92 mmol).所得混合物在 25℃下搅拌半小时。反应液中加入水(30 mL)和二氯甲烷(30 mL)，分液，水相用二氯甲烷(50 mL×3)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩得到 **6-5**，粗品直接用于下一步。MS (ESI) m/z: 632.3 [M+H$^+$].

步骤 E：将化合物 **6-5**(700 mg, 1.11 mmol)溶于二氯甲烷 (14 mL)中，然后向反应液中加三氟乙酸 (7 mL)，所得混合物在 25℃下搅拌 2 小时。反应液减压浓缩得到粗品。粗品通过制备级高效液相色谱(色谱柱: Waters Xbridge BEH C18 150*25mm*5μm；流动相：[水(0.05%氨水 v/v)-ACN];B%: 36%-66%,10 分

钟)纯化得到化合物 **6**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.94 (br s, 1H), 10.38 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.09 – 7.76 (m, 3H), 7.65 (dd, J = 5.2, 9.2 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 2.4, 5.6 Hz, 1H), 1.53 – 1.43 (m, 4H); MS (ESI) m/z: 502.3 [M+H$^+$]。

实施例 7：化合物 7



步骤 A：将化合物 **1-1**(3.5 g, 26.61 mmol)，**7-1** (3.70 g, 26.61 mmol)，碳酸钾(7.36 g, 53.22 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)中，所得混合物在 100℃下搅拌 12 小时。反应液中加入水(100 mL)淬灭反应并用乙酸乙酯(100 mL× 2)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱分离（石油醚：乙酸乙酯 = 20/1~5/1）纯化得到 **7-2**。MS (ESI) m/z: 250.8[M+H$^+$].

步骤 B：将化合物 **7-2**(4.5 g, 17.95 mmol)，**1-2**(3.32 g, 21.55 mmo)，四（三苯基磷）钯(2.07 g, 1.80 mmol) ，碳酸钠(3.81 g, 35.91 mmol)溶于 1，4-二氧六环(50 mL)和水(10 mL) 中，所得混合物用氮气置换三次并在 80℃下搅拌 3 小时。反应液中加入水(50 mL)淬灭反应并用乙酸乙酯(50mL× 2)萃取.合并有机相用饱和氯化钠溶液(25 mL× 2)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱

分离（石油醚：乙酸乙酯 = 1/0~1/2）纯化得到 **7-3**。MS (ESI) m/z: 243.0[M+H$^+$].

步骤 C：将化合物 **7-3**(1 g, 4.13 mmol)，**3-4**(1.26 g, 4.13 mmol)，醋酸钯(92.68 mg, 412.83 μmol)，三乙胺(2.09 g, 20.64 mmol)，溴化锂(1.08 g, 12.38 mmol)溶于甲苯 (15 mL)中，所得混合物用氮气置换三次并在 120℃下搅拌 12 小时。反应液中加入水(100 mL)用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(25 mL×2)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱分离纯化（石油醚：乙酸乙酯 = 1/0~1/2）纯化得到 **7-4**。MS (ESI) m/z: 467.0 [M+H$^+$]。

步骤 D：将化合物 **7-4**(1.5 g, 3.21 mmol)溶于乙醇(10 mL) 和水（2 mL）中，然后加入铁粉 (1.80 g, 32.15 mmol)，氯化铵 (859.78 mg, 16.07 mmol)。所得混合物在 90℃下搅拌 2 小时。反应液过滤后用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到 **7-5**。MS (ESI) m/z: 437.3 [M+H$^+$]。

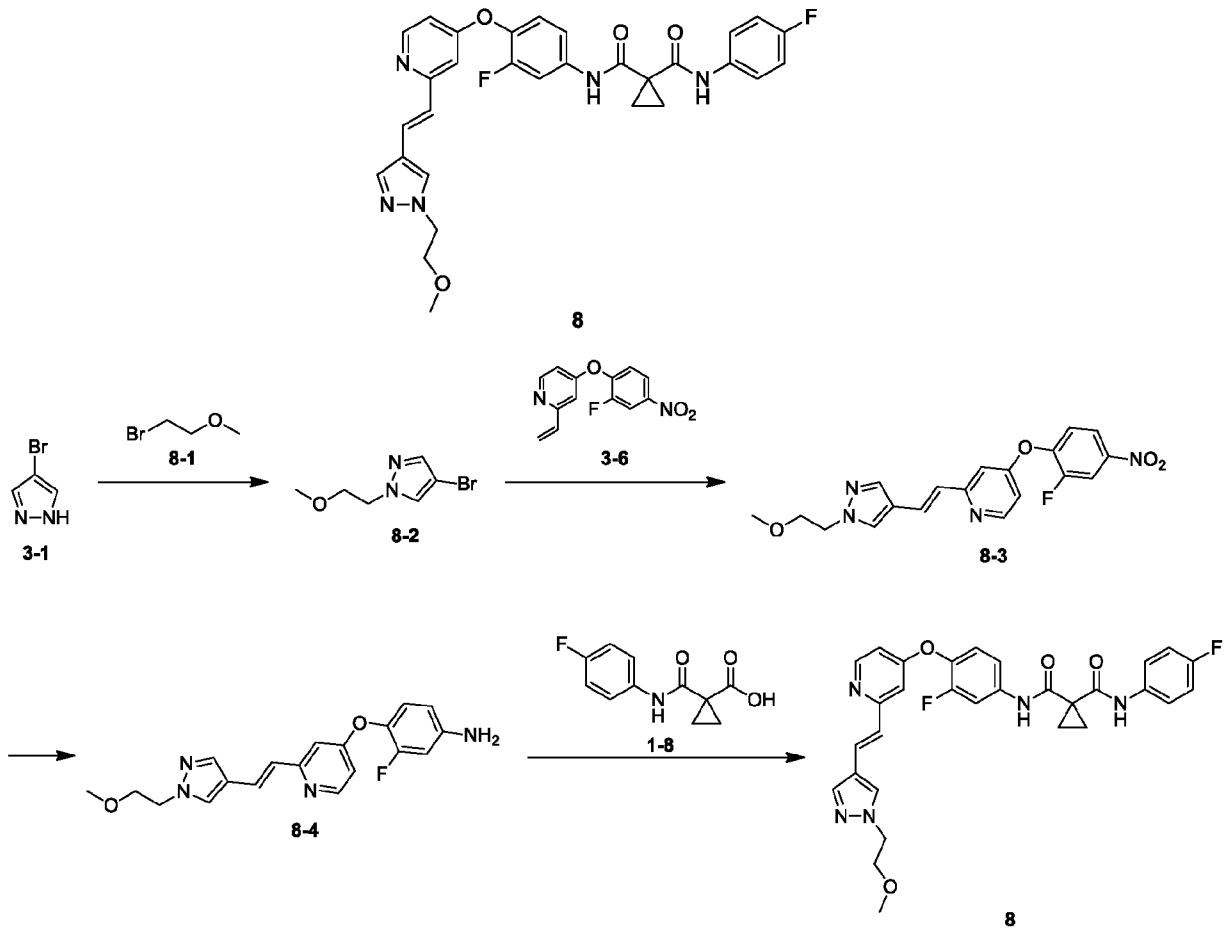
步骤 E：将化合物 **1-8**(500 mg, 1.15 mmol)溶于二氯甲烷（10 mL）然后加入 **7-5**(330.09 mg, 2.29 mmol)，T3P (2.91 g, 4.58 mmol, 2.72 mL, 50% 纯度,) 和 DIEA (888.00 mg, 6.87 mmol, 1.20 mL,)，在 25℃下反应 12 小时。反应液中加入水(50 mL)并用二氯甲烷(25 mL×2)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(25 mL×2)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到 **7-6**。MS (ESI) m/z: 563.1 [M+H$^+$]。

步骤 F：将化合物 **7-6**(550 mg, 977.38 μmol)溶于四氢呋喃 (2mL)和水(0.5mL)中，然后向反应液中加一水合氢氧化锂(82.02 mg, 1.95 mmol)，所得混合物在 25℃下搅拌 1 小时。反应液减压浓缩后加入水（10mL），用 1 mol/L 盐酸调节 pH 至 6，并用乙酸乙酯(20 mL× 3)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(20mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到 **7-7**。MS (ESI) m/z: 549.1 [M+H$^+$]。

步骤 G：将化合物 **7-7** (536.29 mg, 977.38 μmol,)溶于四氢呋喃（5 mL）然后加入 **7-8** (108.60 mg, 977.38 μmol)，T_3P (1.24 g, 1.95 mmol, 50%乙酸乙酯溶液) 和 DIEA (505.26 mg, 3.91 mmol)，反应在 25℃下反应 12 小时。 反应液中加入水(50 mL)并用乙酸乙酯(25 mL×2)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(25 mL×2)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到 **7-9**。MS (ESI) m/z: 642.1 [M+H$^+$]。

步骤H：将化合物7-9(480 mg, 747.89 μmol)溶于二氯甲烷 (2mL) 中，然后向反应液中加三氟乙酸(4.26 g, 37.39 mmol)，所得混合物在25℃下搅拌半小时。反应液通过减压浓缩得到粗品。粗品通过制备级高效液相色谱分离(柱色谱: Phenomenex Luna C18 75*30*3μm;流动相: [水(0.225%FA)-ACN]; ACN %: 13%-35%，10分钟) 纯化得到化合物**7**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.17 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.69 – 7.61 (m, 2H), 7.50 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.22 – 7.07 (m, 4H), 6.90 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.71 (dd, J = 2.4, 5.6 Hz, 1H), 5.12 – 4.78 (m, 1H), 4.12 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.73 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 1.47 (s, 4H); MS (ESI) m/z: 528.1 [M+H$^+$]。

实施例 8：化合物 8



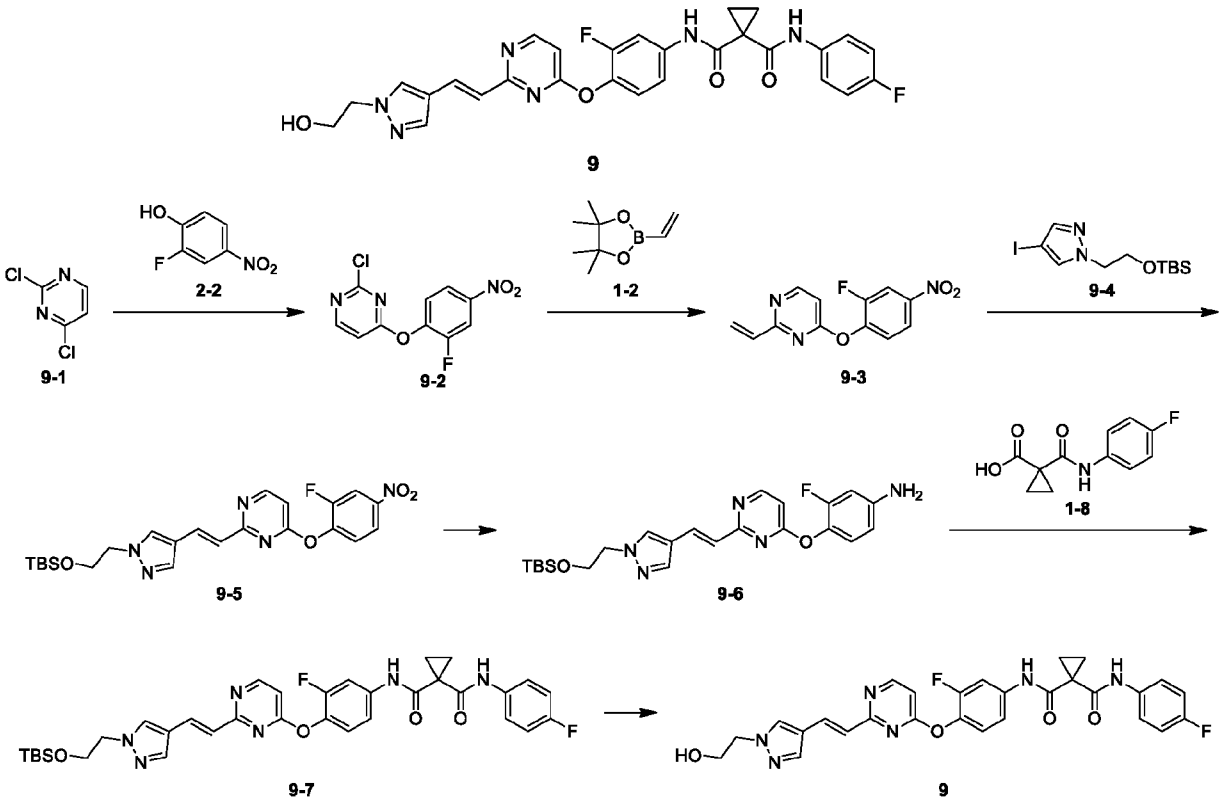
步骤 A：将化合物 **3-1**(3 g, 20.41 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(50 mL)中，向反应体系中加 **8-1**(3.12 g, 22.45 mmol)，碳酸铯(9.98 g, 30.62 mmol)和 TBAI(1.51 g, 4.08 mmol)，所得混合物在 90℃下搅拌 4 小时。反应液中加入水(50 mL)淬灭并用二氯甲烷(25 mL×2)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(25 mL)洗涤两次，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到粗品。粗品通过制备级高效液相色谱分离(色谱柱: Waters Xbridge BEH C18 250*50mm*10 μm;流动相: [水(0.05%氨水 v/v)-ACN];B%: 15%-40%,20 分钟)纯化得到 **8-2**。MS (ESI) m/z: 206.8 [M+H$^+$]。

步骤 B：将化合物 **8-2** (1 g, 4.88 mmol)，**3-6** (1.27 g, 4.88 mmol)，醋酸钯(109.49 mg, 487.68 μmol)，**P(o-tolyl)$_3$** (1.48 g, 4.88 mmol)，三乙胺 ((2.47 g, 24.38 mmol, 3.39 mL) 和溴化锂(1.27 g, 14.63 mmol)溶于甲苯 (10 mL)中，所得混合物用氮气置换三次并在 110℃下搅拌 12 小时。反应液中加入水(100 mL)淬灭并用乙酸乙酯(100 mL× 2)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(25 mL)洗涤两次，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱层析分离(石油醚：乙酸乙酯 =20：1－0：1)得到 **8-3**。MS (ESI) m/z: 384.9 [M+H$^+$]。

步骤 C：将化合物 **8-3** (230 mg, 598.40 μmol)溶于水(2 mL)和乙醇(10 mL)中，向反应体系中加铁粉(334.20 mg, 5.98 mmol)和氯化铵(160.04 mg, 2.99 mmol)，所得混合物在 90℃下搅拌 3 小时。反应液经过硅藻土过滤后，滤液用乙酸乙酯(50 mL× 2)萃取.合并有机相用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到 **8-4**。MS (ESI) m/z: 355.1 [M+H$^+$]。

步骤 D：将化合物 **8-4** (100 mg, 282.19 μmol) 溶于四氢呋喃(5 mL) 中，向反应体系中加 **1-8** (125.97 mg, 564.37 μmol)，T3P (538.71 mg, 846.56 μmol, 503.47 μL, 50% purity) 和 DIEA (182.35 mg, 1.41 mmol, 245.75 μL)， 所得混合物在 25℃下搅拌 12 小时。反应液中加入水(50 mL)淬灭反应并用二氯甲烷(25 mL×2)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(25 mL)洗涤两次，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到粗品。粗品通过高效液相色谱（柱信息: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3 μm; 流动相: water(0.1%TFA)-ACN];B%: 30%-40%,7 分钟）纯化得到化合物 **8**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.45 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.54 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.92 (br dd, J = 1.6, 13.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.70 (br d, J = 16.4 Hz, 1H), 7.63 (br dd, J = 5.2, 8.8 Hz, 2H), 7.52 (br s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34 (br s, 1H), 7.16 (br t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11 – 7.05 (m, 1H), 6.98 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.28 (br t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.69 (br d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.25 – 3.21 (m, 3H), 1.48 (br d, J = 13.2 Hz, 4H); MS (ESI) m/z: 560.1 [M+H$^+$].

实施例 9：化合物 9



步骤 A：将化合物 **9-1**(4.75 g, 30.21 mmol)，**2-2** (4.5 g, 30.21 mmol)，碳酸钾(8.35 g, 60.41 mmol)溶于 N，N-二甲基甲酰胺 (100 mL)中，所得混合物在 80℃下搅拌 12 小时。反应液中加入水(300 mL)淬灭反应并用乙酸乙酯(100 mL× 3)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(200 mL× 2)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到 **9-2**。MS (ESI) m/z: 270.1 [M+H$^+$].

步骤 B：将化合物 **9-2**(7 g, 25.96 mmol)，**1-2** (4.80 g, 31.16 mmol)，四（三苯基磷）钯(3.00 g, 2.60 mmol,)，碳酸钠(5.50 g, 51.93 mmol)溶于 1，4-二氧六环(120 mL)和水(24 mL) 中，所得混合物用氮气置换三次并在 84℃下搅拌 12 小时。反应液中加入水(50 mL)淬灭反应并用乙酸乙酯(100 mL× 3)萃取。合

并有机相用饱和氯化钠溶液(100 mL× 2)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱分离（石油醚：乙酸乙酯 = 1/0~3/5）纯化得到 **9-3**。MS (ESI) m/z: 262.1[M+H$^+$].

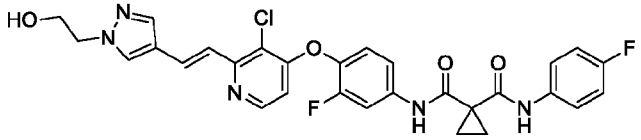
步骤 C：将化合物 **9-3**(200mg, 765.67 μmol,)，**9-4**(539.47 mg, 1.53 mmol)，醋酸钯(17.19 mg, 76.57 μmol,)，三乙胺(387.39 mg, 3.83 mmol, 532.86 μL)，溴化锂 (199.48 mg, 2.30 mmol)，**P(o-tolyl)$_3$** (233.04 mg, 765.67 μmol)溶于 N,N-二甲基乙酰胺(10 mL)中，所得混合物用氮气置换三次并在 70℃下搅拌 12 小时。反应液中加入水(30 mL)淬灭乙酸乙酯（30 mL）稀释，硅藻土过滤，滤液用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(30 mL× 2)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱分离纯化（石油醚：乙酸乙酯 = 1/0~1/2）纯化得到 **9-5**。MS (ESI) m/z: 486.1 [M+H$^+$]。

步骤 D：将化合物 **9-5**(200 mg, 411.88 μmol)溶于乙醇(5 mL) 和水（1 mL）中，然后加入铁粉 (230.01 mg, 4.12 mmol)，氯化铵 (110.16 mg, 2.06 mmol)，所得混合物在 90℃下搅拌 1 小时。反应液过滤后用乙酸乙酯(20 mL× 2)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到 **9-6**。MS (ESI) m/z: 456.1 [M+H$^+$]。

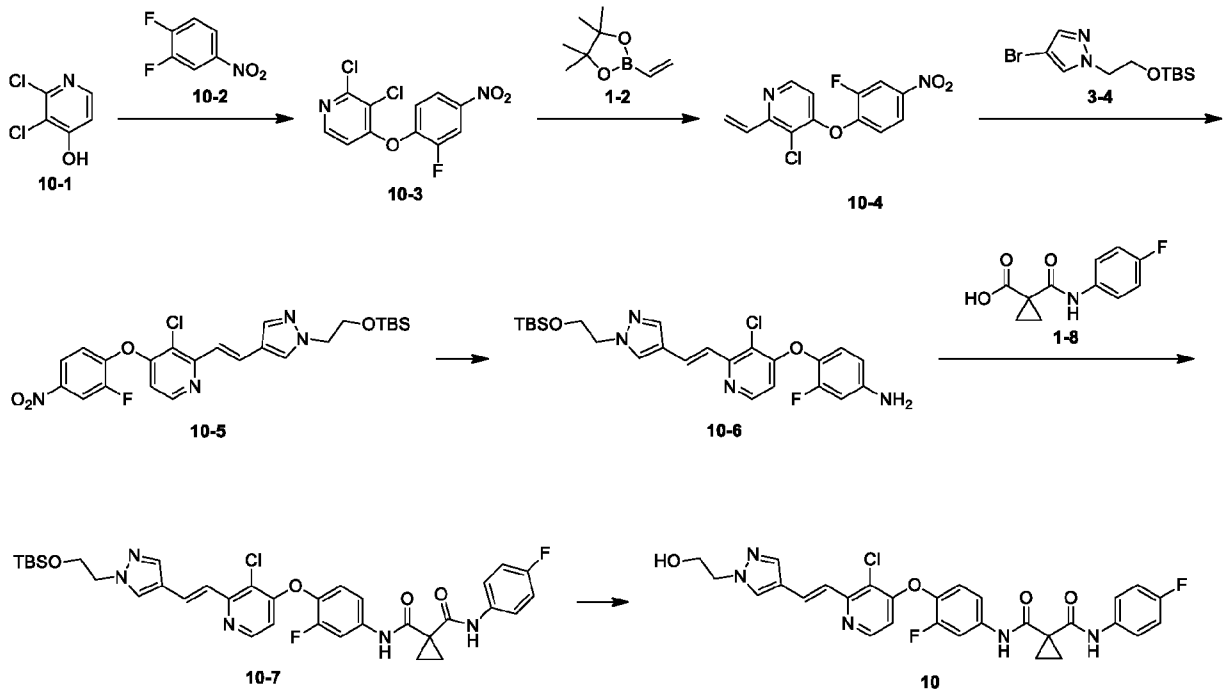
步骤 E：将化合物 **1-8** (82.79 mg, 370.94 μmol) 溶于二氯甲烷（3 mL）零度下滴加草酰氯(181.08 mg, 1.43 mmol)、N,N-二甲基甲酰胺((2.09 mg, 28.53 μmol)，所得混合物在 25℃下搅拌半小时。减压浓缩得到粗品酰氯，然后将酰氯溶于二氯甲烷 (3 mL) 中，零度下往溶液中加入吡啶 (112.85 mg, 1.43 mmol)，然后将 **9-6**(130 mg, 285.34 μmol) 溶于二氯甲烷 (3mL) 中滴加到混合溶液中，所得混合物在 0℃下搅拌十分钟，然后 25℃下搅拌半小时。反应液中加入水(10 mL)淬灭反应并用二氯甲烷(10 mL× 2)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(20 mL×2)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到 **9-7**。MS (ESI) m/z: 661.2 [M+H$^+$]。

步骤F：将化合物**9-7**(170 mg, 257.27 μmol)溶于二氯甲烷 (2mL) 中，然后向反应液中加三氟乙酸 (2 mL)，所得混合物在25℃下搅拌12小时。反应液通过减压浓缩得到粗品。粗品通过高效液相色谱分离(柱信息: Phenomenex luna C18 150*40*15μm;流动相: [水(0.1%TFA)-ACN]; ACN %: 30%-60%，10分钟) 纯化得到化合物**9**的三氟乙酸盐。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.33 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.63 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.87 – 7.77 (m, 2H), 7.68 – 7.57 (m, 3H), 7.49 – 7.43 (m, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 1H), 7.15 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.13 – 4.09 (m, 2H), 3.71 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.47 (br d, J = 4.0 Hz, 4H); MS (ESI) m/z: 547.1 [M+H$^+$]。

实施例 10：化合物 10



10



步骤 A：将化合物 **10-1**(2 g, 12.20 mmol)溶于 N，N-二甲基甲酰胺(20 mL)，向反应中加 **10-2**(3.88 g, 24.39 mmol)，碳酸钾(7.95 g, 24.39 mmol)，所得混合物在 70℃下搅拌 12 小时。反应液中加入水(20 mL)，并用乙酸乙酯(20 mL× 2)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤两次，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到粗品，粗品通过硅胶柱层析分离(石油醚：乙酸乙酯=1:0－5/1/, v/v)得到 **10-3**。MS (ESI) m/z: 303.0 [M+H$^+$].

步骤 B：将化合物 **10-3** (700 mg, 2.31 mmol)，**1-2**(426.87 mg, 2.77 mmol)，四（三苯基磷）钯(266.90 mg, 230.97 μmol)，碳酸钠(489.60 mg, 4.62 mmol) 溶于 1，4-二氧六环(10 mL)和水(2 mL) 中，所得混合物用氮气置换三次并在 85℃下搅拌 12 小时。反应液用水(10 mL)和乙酸乙酯（10 mL）稀释，用乙酸乙酯(20 mL× 3)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到粗品。粗品通过柱分离(ISCO®;10 g SepaFlash®快速硅胶柱，洗脱液为乙酸乙酯/石油醚= 0~10%)纯化得到 **10-4**。MS (ESI) m/z: 295.0 [M+H$^+$].

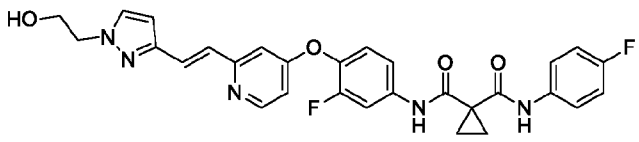
步骤 C：将化合物 **10-4**(0.65 g, 2.21 mmol)，**3-4** (1.35 g, 4.41 mmol)，醋酸钯(49.52 mg, 220.59 μmol)，三乙胺(1.12 g, 11.03 mmol)，四丁基溴化胺 (617.07mg, 1.91mmol)，**P(o-tolyl)$_3$** (671.40 mg, 2.21 mmol)，溴化锂(574.71 mg, 6.62 mmol)溶于 N，N-二甲基乙酰胺 (10 mL)中，所得混合物用氮气置换三次并在 125℃下搅拌 12 小时。反应液用水(10 mL)和乙酸乙酯（10 mL）稀释，用乙酸乙酯(20 mL× 3)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱分离纯化（石油醚：乙酸乙酯 = 1/0~1/1）纯化得到 **10-5**。MS (ESI) m/z: 519.0 [M+H$^+$]。

步骤 D：将化合物 **10-5**(270 mg, 520.19 μmol) 溶于乙醇(10 mL) 和水(2 mL)中，然后加入铁粉 (290.50 mg, 5.20 mmol)，氯化铵 (139.13 mg, 2.60 mmol)，所得混合物在 90℃下搅拌 1 小时。反应液过滤后滤液用乙酸乙酯(20 mL× 2)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到 **10-6**。MS (ESI) m/z: 489.2 [M+H$^+$]。

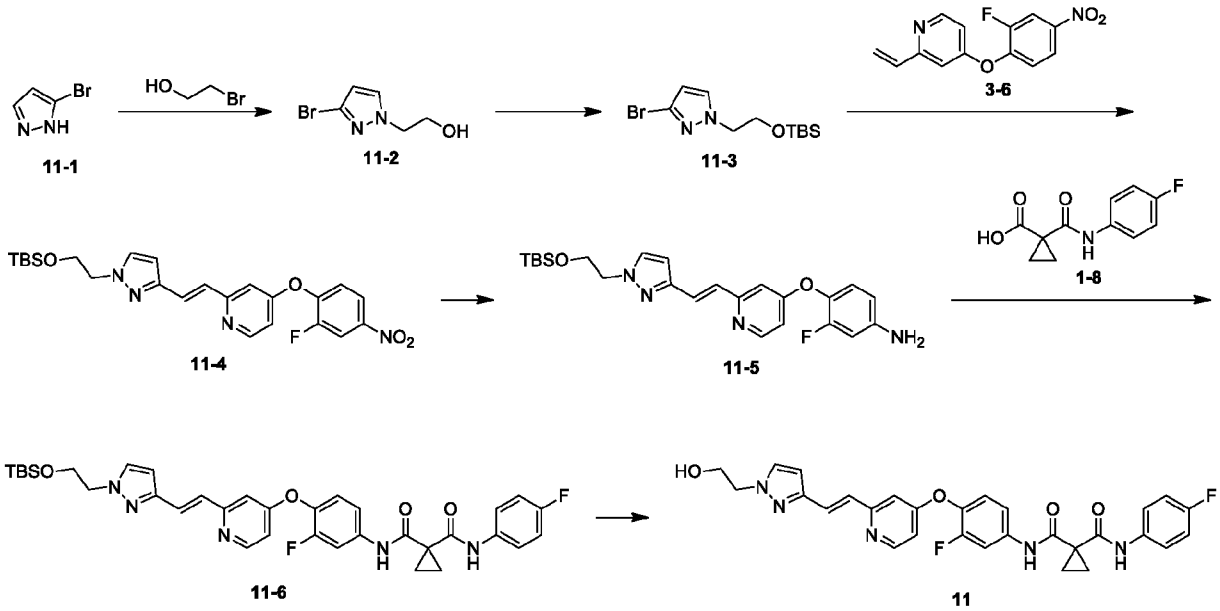
步骤 E：将化合物 **1-8** (94.93 mg, 425.31 μmol) 溶于二氯甲烷(5 mL) 中，向反应中加 N,N-二甲基甲酰胺(2.39 mg, 32.72 μmol)，在 25℃下向反应体系中加草酰氯（207.63 mg, 1.64 mmol），所得混合物在 25℃下搅拌 0.5 小时。减压浓缩得到粗品酰氯，粗品酰氯溶于二氯甲烷 (5 mL) 中，降温至 0℃，并在该温度下向反应体系中加吡啶（129.39 mg, 1.64 mmol），然后向反应中滴加 **10-6** (160 mg, 327.16 μmol) 的二氯甲烷 (1 mL)溶液，滴完后的反应体系在 0℃下搅拌 10 分钟，然后升温至 25℃下搅拌 30 分钟。反应液用水(10 mL)和二氯甲烷（20 mL）稀释，用二氯甲烷(20 mL×3)萃取.合并有机相用饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到粗品，粗品通过反相柱分离(ISCO®;10 g SepaFlash® 快速硅胶柱，洗脱液为乙酸乙酯/石油醚= 0~50%)纯化得到 **10-7**。MS (ESI) m/z: 694.4 [M+H$^+$]。

步骤F：将化合物**10-7**(100 mg, 144.04 μmol)溶于二氯甲烷 (5 mL) 中，然后向反应液中加三氟乙酸 (1 mL)，所得混合物在25℃下搅拌1小时。反应液减压浓缩得到粗品。粗品通过高效液相色谱分离(柱信息: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3μm;流动相: [水(0.1%TFA)-ACN];B%: 42%-52%,7分钟) 纯化得到化合物**10**的三氟乙酸盐。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.47 – 8.31 (m, 1H), 8.18 (d, J = 22.8 Hz, 1H), 7.92 – 7.88 (m, 1H), 7.76 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 7.51 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.43 – 7.31 (m, 2H), 7.16 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.77 – 6.67 (m, 1H), 6.63 – 6.54 (m, 1H), 4.14 (td, J = 5.6, 16.8 Hz, 2H), 3.78 – 3.67 (m, 2H), 1.47 (br d, J = 4.8 Hz, 4H); MS (ESI) m/z: 601.1 [M+H$^+$].

实施例 11：化合物 11



11



步骤 A：将化合物 **11-1**(2 g, 13.61 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL)，向反应体系中加 2-溴乙醇(1.87 g, 14.97 mmol, 1.06 mL)，碳酸铯(6.65 g, 20.41 mmol,)，TBAI (1.01 g, 2.72 mmol) ，所得混合物在

80℃下搅拌 12 小时。反应液中加入水(50 mL)淬灭反应并用二氯甲烷(20 mL×3)萃取。合并有机相用无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到粗品化合物 **11-2**。

步骤 B：将化合物 **11-2**(3 g, 15.70 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL)中, 向反应体系中加入 TBSCl(2.84 g, 18.85 mmol)，咪唑(2.14 g, 31.41 mmol)，所得混合物在 25℃下搅拌 12 小时。反应液中加入水(20 mL)和乙酸乙酯(50 mL)淬灭反应并用乙酸乙酯(50 mL×3)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到粗品，粗品通过反相柱分离(ISCO®;10 g SepaFlash® 快速硅胶柱，洗脱液为 0~10% 石油醚/乙酸乙酯)纯化得到 **11-3**。MS (ESI) m/z: 305.1 [M+H$^+$].

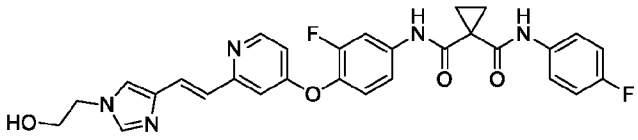
步骤 C：将化合物 **3-6**(1 g, 3.84 mmol), **11-3** (2.35 g, 7.69 mmol), 醋酸钯(86.28 mg, 384.29 μmol)，三乙胺(1.94 g, 19.21 mmol)，溴化锂 (1.00 g, 11.53 mmol)，**P(o-tolyl)$_3$** (1.17 g, 3.84 mmol)溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (10 mL)中，所得混合物用氮气置换三次并在 125℃下搅拌 12 小时。反应液用水(10 mL)和乙酸乙酯（10 mL）稀释，用乙酸乙酯(20 mL× 3)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到粗品。粗品通过反相柱分离(ISCO®;10 g SepaFlash® 快速硅胶柱，洗脱液为乙酸乙酯/石油醚= 0~100%)纯化得到 **11-4**。MS (ESI) m/z: 485.2 [M+H$^+$].

步骤 D：将化合物 **11-4**(500 mg, 1.03 mmol) 溶于乙醇(10 mL) 和水(2 mL)中，然后加入铁粉 (576.20 mg, 10.32 mmol)，氯化铵(1551.91 mg, 10.32 mmol)，所得混合物在 90℃下搅拌 1 小时。反应液过滤后滤液用乙酸乙酯(20 mL× 2)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到 **11-5**。MS (ESI) m/z: 455.2 [M+H$^+$].

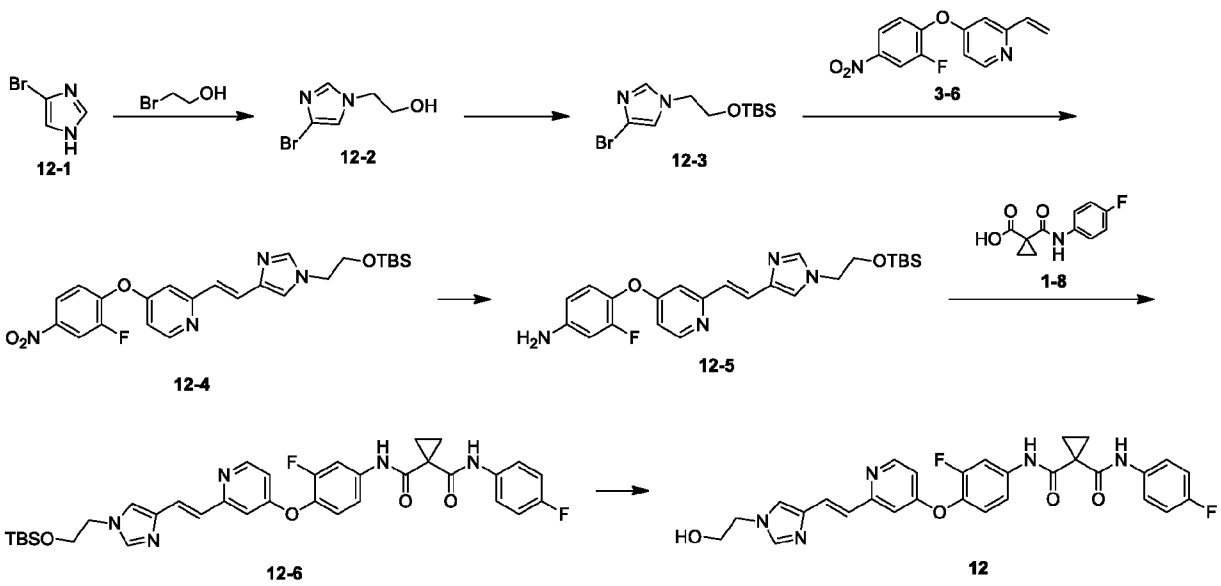
步骤 E：将化合物 **1-8** (287.22 mg, 1.29 mmol) 溶于二氯甲烷(10 mL) 中，向反应中加 N,N-二甲基甲酰胺(7.24 mg, 98.99 μmol)，在 25℃下向反应体系中加草酰氯（628.19 mg, 4.95 mmol），所得混合物在 25℃下搅拌 0.5 小时。减压浓缩得到粗品酰氯，粗品酰氯溶于二氯甲烷 (10 mL) 中，降温至 0℃，并在该温度下向反应体系中加吡啶（391.49 mg, 4.95 mmol），然后向反应中滴加 **11-5** (450 mg, 989.86 μmol) 的二氯甲烷 (1 mL)溶液，滴完后的反应体系在 0℃下搅拌 10 分钟，然后升温至 25℃下搅拌 30 分钟。反应液用水(10 mL)和二氯甲烷（20 mL）稀释，用二氯甲烷(20 mL× 3)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到粗品，粗品通过层析板（石油醚/乙酸乙酯= 1/2）分离纯化得到 **11-6**。MS (ESI) m/z: 660.2 [M+H$^+$]。

步骤F：将化合物**11-6**(.45 g, 682.03 μmol)溶于二氯甲烷 (10 mL) 中，然后向反应液中加三氟乙酸 (77.77 mg, 682.03 μmol), 所得混合物在25℃下搅拌5小时。反应液减压浓缩得到粗品。粗品通过 (PPhenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3μm;流动相: [水(0.1%TFA)-ACN];B%: 30%-40%,7分钟) 纯化得到化合物**11**的三氟乙酸盐。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.44 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.58 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 2.4, 13.2 Hz, 1H), 7.79 – 7.59 (m, 4H), 7.58 – 7.38 (m, 3H), 7.26 – 7.05 (m, 4H), 6.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.17 (br t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.75 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 1.53 –1.41 (m, 4H); MS (ESI) m/z: 546.2 [M+H$^+$]

实施例 12：化合物 12



12



步骤 A：将化合物 **12-1**(5 g，34.02 mmol)，2-溴乙醇(4.68g，37.42 mmol)，碳酸铯(16.63g，51.03mmol)，TBAI(2.51g，6.80 mmol) 溶于 N，N-二甲基乙酰胺(50 mL)和水(20 mL) 中，所得混合物在 90℃下搅拌 12 小时。反应混合物用水（200 mL）稀释，用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取，混合后的有机层用饱和氯化钠溶液(100 mL×2)洗涤，在无水硫酸钠上干燥，过滤，减压浓缩，得到 **12-2**。MS (ESI) m/z: 192.03 [M+H$^+$]。

步骤 B：将化合物 **12-2** (6.5g，34.03 mmol)，TBSCl(6.15 g, 40.83 mmol)，咪唑(4.63 g, 68.05 mmol)，溶于 N，N-二甲基甲酰胺 (50 mL)中，所得混合物在 25℃下搅拌 12 小时。反应混合物用水(200 mL)稀释，用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取，混合后的有机层用饱和氯化钠溶液(50 mL×2)洗涤，在无水硫酸钠上干燥，过滤，减压浓缩，得到粗品。粗品通过硅胶柱分离**(ISCO®;80 g SepaFlash®快速硅胶柱，洗脱液为**乙酸乙酯/石油醚 **= 0~100%，流速 60 mL/min)**纯化得到 **12-3**。MS (ESI) m/z: 307.0 [M+H$^+$]。

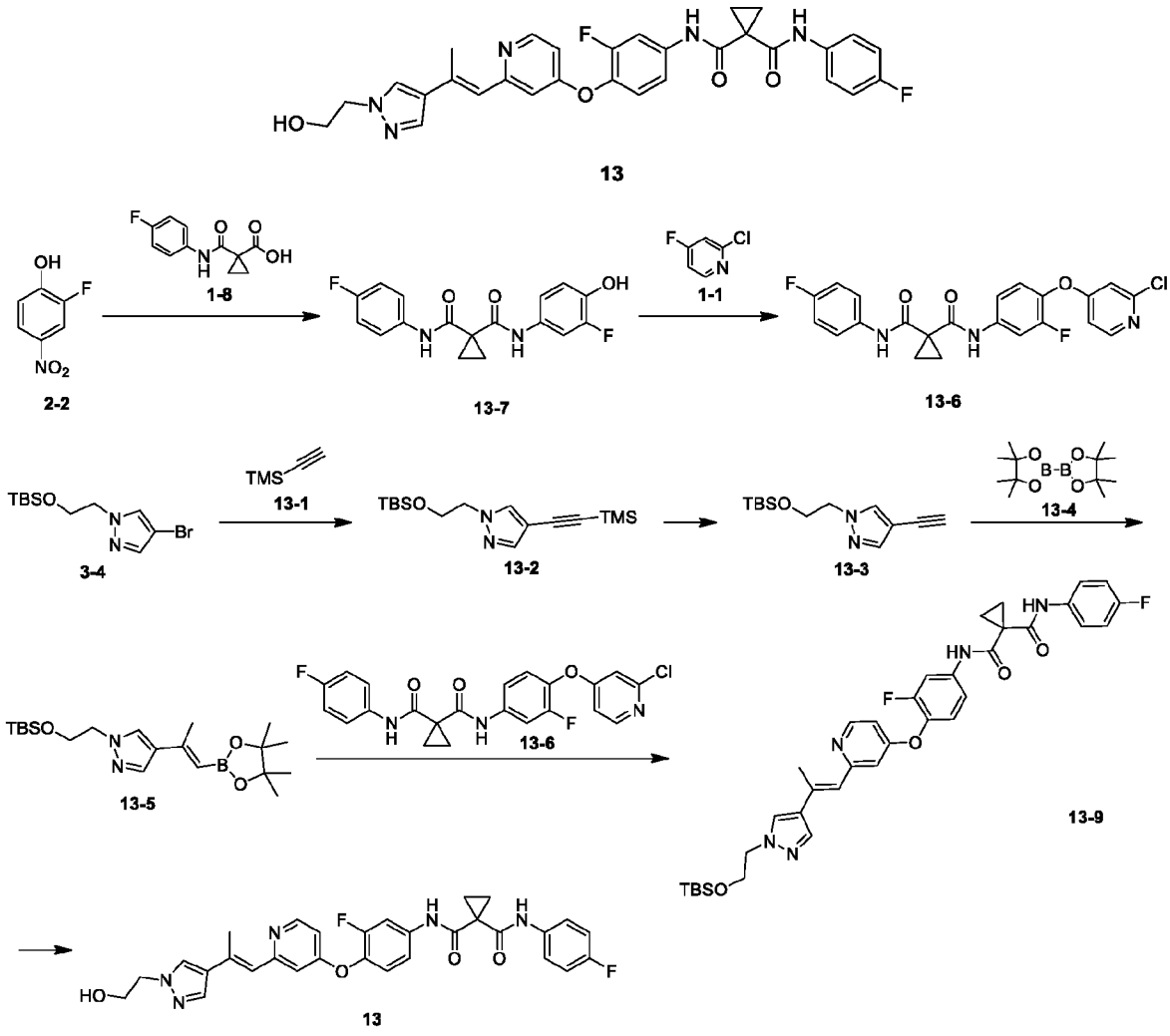
步骤 C：将化合物 **12-3** (1 g，3.84 mmol)，**3-6** (2.34 g, 7.68 mmol)，醋酸钯(86.28 mg, 384.00 μmol)，四（三苯基磷）钯(1.17 g, 3.84 mmol)，无水溴化锂(1.00 g, 11.52 mmol, 289.38μL)，三乙胺(1.94 g, 19.20 mmol)，溶于 N,N-二甲基乙酰胺(10 mL)中所得混合物用氮气置换三次并在 125℃下搅拌 12 小时。反应混合物用水 300 mL 稀释，用乙酸乙酯 (100 mL×2)萃取，混合后的有机层用饱和氯化钠溶液(100 mL×2)洗涤，在无水硫酸钠上干燥，过滤，减压浓缩，得到粗品。残渣用硅胶柱层析法(石油醚/乙酸乙酯=10/1 ~ 0/1)纯化得到 **12-4**。MS (ESI) m/z: 485.3 [M+H$^+$]。

步骤 D：将化合物 **12-4**（560 mg, 1.16 mmol) 溶于乙醇（5 mL) 和水(1 mL)中，然后加入铁粉 (645.41 mg, 11.56 mmol)，氯化铵(309.07 mg, 5.78 mmol)，所得混合物在 90℃下搅拌 2 小时。反应液过滤后用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到 **12-5**。 MS (ESI) m/z: 455.2 [M+H$^+$].

步骤 E: 将化合物 **1-8**(294.58 mg, 1.32 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)中，于 0℃下加入草酰氯(698.01 mg, 5.50 mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (8.04 mg, 109.98 μmol) ，在 25℃下反应半小时。溶液浓缩得到相应的酰氯并溶于二氯甲烷 (5 mL)，在 0℃下往溶液中加入 **12-5**(500 mg, 1.10 mmol)和吡啶 434.99 mg, 5.50 mmol)。所得混合物在 25℃下搅拌半小时。反应液中加入水(20 mL)，分液，水相用二氯甲烷(30 mL×2)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩得到 **12-6**，粗品直接用于下一步。MS (ESI) m/z: 660.3 [M+H$^+$].

步骤 F：将化合物**12-6**(450 mg, 682.03 μmol)溶于二氯甲烷 (4 mL) 中，然后向反应液中加三氟乙酸(3.89 g, 34.10 mmol)，所得混合物在25℃下搅拌1小时。反应液浓缩得到粗品。使用高效液相色谱法分离(柱信息: Phenomenex Luna C18 150*25mm*10 μm;流动相: [水(0.225%FA)-ACN];B%: 18%-48%,9分钟)纯化得到粗品，继续用超临界流体色谱法分离(柱信息: DAICEL CHIRALCEL OD(250mm*30mm,10μm);流动相: [0.1%氨水的乙醇];B%: 60%-60%,3.9 min;100 min)纯化得到化合物**12**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.37 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 2.4, 13.2 Hz, 1H), 7.69 – 7.61 (m, 3H), 7.52 – 7.46 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 1H), 7.16 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 2.4, 5.6 Hz, 1H), 4.99 (br t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.66 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 1.47 (br d, J = 4.4 Hz, 4H); MS (ESI) m/z: 546.0 [M+H$^+$].

实施例 13：化合物 13



步骤 A：将化合物 **1-8**(2.63 g, 11.80 mmol)溶于二氯甲烷(15 mL)中，于 0℃下加入草酰氯(2.50 g, 19.67 mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 ((28.75 mg, 393.34 μmol) ，在 25℃下反应半小时。溶液浓缩得到相应的酰氯并溶于四氢呋喃(15 mL)，在 0℃下往溶液中加入 **2-2**((2 g, 15.73 mmol)。所得混合物在 70℃下搅拌两小时。反应液中加入水(300 mL)，分液，水相用二氯甲烷(100 mL×2)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(200 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到 **13-7**，粗品直接用于下一步。MS (ESI) m/z: 333.1 [M+H$^+$]。

步骤 B：将化合物 **13-7**（2 g, 6.02 mmol）溶入 N,N-二甲基甲酰胺 (15 mL) 中，在 0℃缓慢加入氢化钠(262.63 mg, 6.57 mmol, 60%含量)，混合物在 25℃下反应半小时，再在反应中加入化合物 **1-1**（719.69 mg, 5.47 mmol），所得混合物在 120℃下搅拌 12 小时. 反应混合物用水(300 mL)稀释，用乙酸乙酯 (150 mL×2)萃取，混合后的有机层用饱和氯化钠溶液(200 mL)洗涤，在无水硫酸钠上干燥，过滤，减压浓缩，得到粗品。粗品通过硅胶柱分离(**ISCO®;40g SepaFlash®快速硅胶柱，洗脱液为**乙酸乙酯/石油醚 **= 0~100%**)纯化得到 **13-6**。MS (ESI) m/z: 444.2 [M+H$^+$]。

步骤 C: 将化合物 **3-4**(500 mg, 1.64 mmol)，碘化亚铜(31.19 mg, 163.78 μmol)，Xantphos (94.77 mg, 163.78 μmol)，氯化钯(29.04 mg, 163.78 μmol) 溶于三乙胺(50mL)中所得混合物用氮气置换三次，加入 **13-1**(3.22 g, 32.76 mmol)所得混合物在 65℃下搅拌 12 小时。反应混合物用硅藻土过滤，再用水(200 mL)稀释，用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取，混合后的有机层用饱和氯化钠溶液(200 mL)洗涤，在无水硫酸钠上干燥，过滤，减压浓缩，得到 **13-2**。MS (ESI) m/z: 323.2 [M+H$^+$]。

步骤 D：将化合物 **13-2**(2 g, 6.20 mmol)，碳酸钾(1.71 g, 12.40 mmol)溶于甲醇(20mL)中，所得混合物在 60℃下搅拌 2 小时。反应混合物用水(300 mL)稀释，用乙酸乙酯(150 mL×2)萃取，混合后的有机层用饱和氯化钠溶液(200 mL)洗涤，在无水硫酸钠上干燥，过滤，减压浓缩，得到粗品。粗品通过硅胶柱分离(ISCO®;24 g SepaFlash®快速硅胶柱，洗脱液为乙酸乙酯/石油醚 **=0~100%**)纯化得到 **13-3**. MS (ESI) m/z: 251.2 [M+H$^+$]。

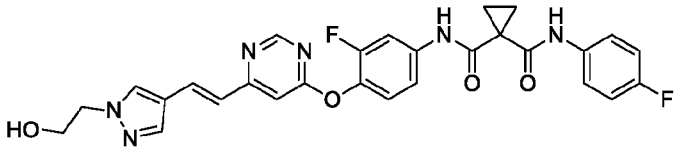
步骤 E：将化合物 **13-4**(1.570 g, 6.18 mmol)，氯化亚铜（15.81 mg, 159.74 μmol），Xantphos (92.43 mg, 159.74 μmol)，溶于四氢呋喃（5mL）中，所得混合物用氮气置换三次，加入叔丁醇钾的四氢呋喃溶液（1 M, 1.60 mL），再加入 **13-3**（400 mg, 1.60 mmol）以及碘甲烷（453.46 mg, 3.19 mmol），混合物用氮气置换一次，所得混合物在 25℃下搅拌 12 小时。反应完成后，把饱和氯化铵水溶液加入反应体系搅拌一小时淬灭。混合物用水(50ml)稀释，用乙酸乙酯(100ml)萃取，混合后的有机层用饱和氯化钠溶液(50mL×2)洗涤，在无水硫酸钠上干燥，过滤，减压浓缩，得到粗品。粗品用薄层色谱法纯化得到 **13-5**。MS (ESI) m/z: 393.3 [M+H$^+$]。

步骤 F：将化合物 **13-5**（130 mg, 331.28 μmol），化合物 **13-6**（176.44 mg, 397.54 μmol），四（三苯基磷）钯（38.28 mg, 33.13 μmol），碳酸钠（70.23 mg, 662.56 μmol）溶于 1，4-二氧六环（1 mL）和水(0.4 mL）中，混合物用氮气置换三次，所得混合物在 85℃下搅拌 4 小时。将反应混合物用水 50 mL 稀释，用乙酸乙酯 100 mL (50 mL×2)萃取，混合后的有机层用饱和氯化钠溶液(25 mL×2)洗涤，在无水硫酸钠上干燥，过滤，减压浓缩，得到粗品。粗品用薄层色谱法纯化得到 **13-9**。MS (ESI) m/z: 674.3 [M+H$^+$]。

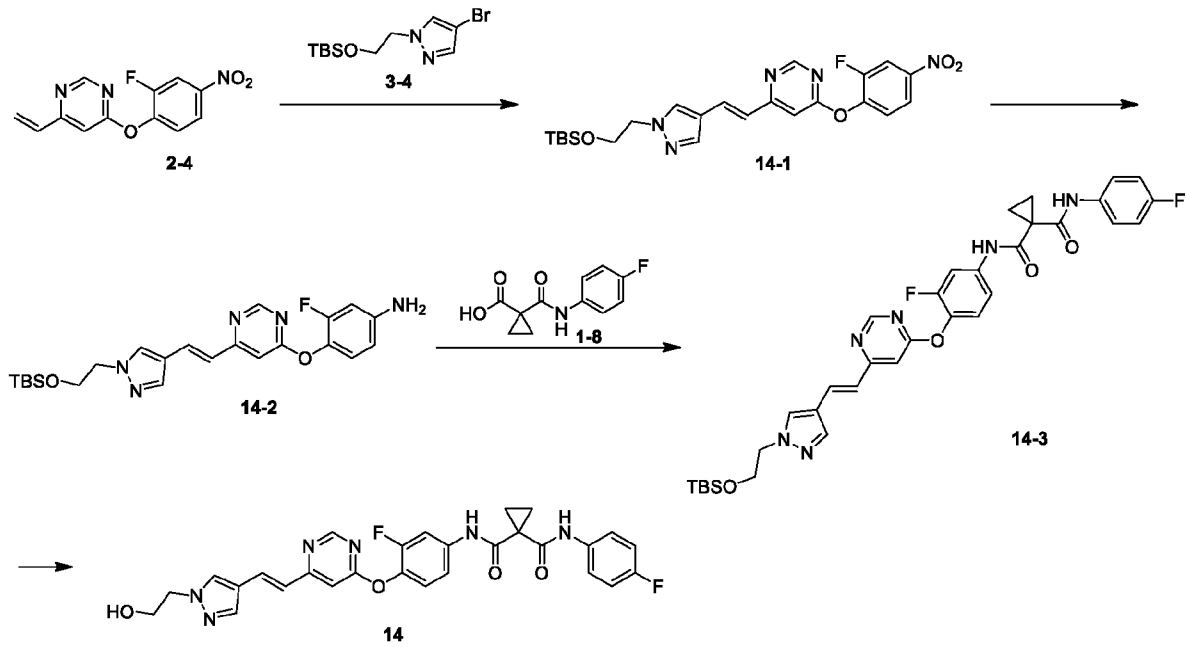
步骤 G:将化合物 **13-9**(100 mg, 148.41 μmol)溶于二氯甲烷 (1 mL)中，反应体系中加入三氟乙酸

(846.07 mg, 7.42 mmol) 所得混合物在 25℃下搅拌 0.5 小时，向反应液中加入碳酸氢钠水溶液(30mL)淬灭反应并用乙酸乙酯(50mL×2)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到粗品。粗品通过高效液相色谱法(柱信息: water Xbridge BEH C18 250*50mm*10 μm;流动相: [水(0.05%氨水)-ACN]; ACN %: 40%-60%，20 分钟) 纯化得到化合物 **13**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.38 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 2.4, 13.2 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.34 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.81 (dd, J = 1.6, 5.3 Hz, 2H), 6.74 (dd, J = 2.4, 5.7 Hz, 1H), 4.92 (br s, 1H), 4.11 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.45 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.52 - 1.42 (m, 4H)。MS (ESI) m/z: 560.1 [M+H$^+$].

实施例14：化合物14



14



14

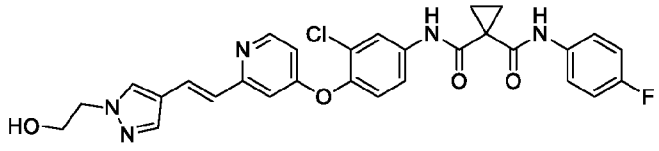
步骤A：将化合物**2-4**(855.62 mg, 3.28 mmol)，**3-4** (1 g, 3.28 mmol)，醋酸钯(73.54 mg, 327.56 μmol)，三乙胺(1.66 g, 16.38 mmol)，**P(o-tolyl)$_3$** (996.98 mg, 3.28 mmol)，溴化锂（853.41 mg, 9.83 mmol）溶于甲苯(30 mL)中，所得混合物用氮气置换三次并在110℃下搅拌12小时。反应液中加入水(100 mL)淬灭反应并用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱分离纯化（石油醚/乙酸乙酯 =10/1~0/1）纯化得到**14-1**。MS (ESI) m/z: 486.3 [M+H$^+$] 。

步骤B：将化合物**14-1**(300 mg, 617.81 μmol) 溶于乙醇(10 mL) 和水(2 mL)中，然后加入铁粉 (345.02 mg, 6.18 mmol)，氯化铵(165.24 mg, 3.09 mmol)，所得混合物在90℃下搅拌6小时。反应液过滤后用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到**14-2**。 MS (ESI) m/z: 456.1 [M+H$^+$]。

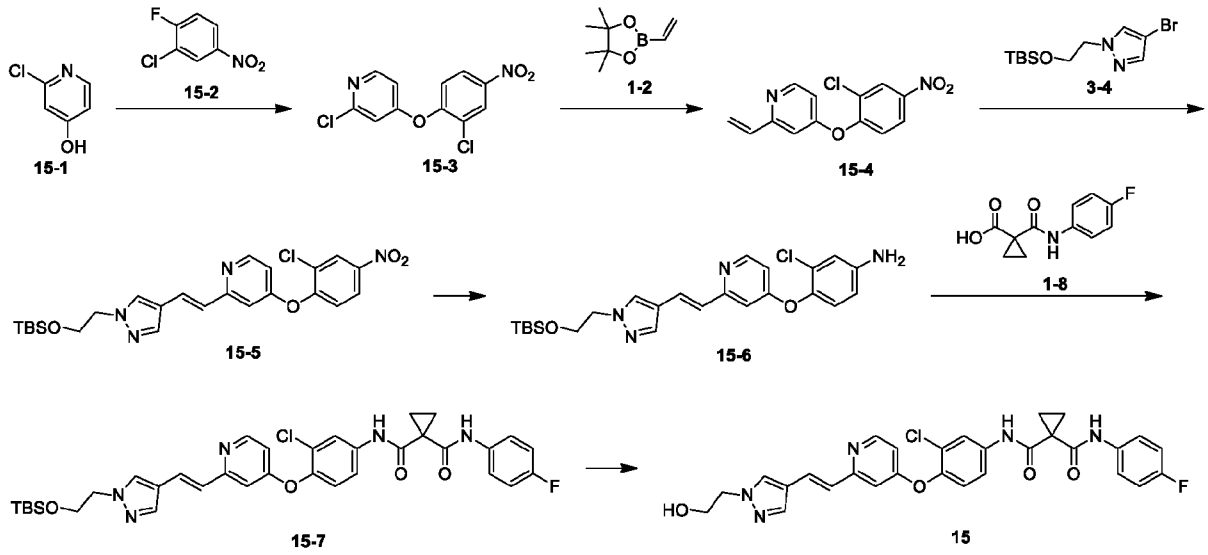
步骤C:将化合物**14-2**（100 mg, 219.49 μmol）溶于二氯甲烷（5mL）中，然后加入**1-8**（97.98 mg, 438.98 μmol），**T_3P**（419.03 mg, 658.47 μmol），DIEA（141.84 mg, 1.10 mmol）。混合物在25℃下搅拌12小时。反应液中加入水(50 mL)淬灭反应并用乙酸乙酯(50 mL× 2)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到粗品**14-3**。MS (ESI) m/z: 661.1 [M+H$^+$]。

步骤 D: 将化合物 **14-3**(30 mg, 45.40 μmol)溶于二氯甲烷 (2mL)中，反应体系中加入三氟乙酸(709.19 mg, 6.22 mmol) 所得混合物在 25℃下搅拌 1 小时，反应混合物在减压下浓缩得到粗品。粗品通过高效液相色谱法分离(柱信息: Xtimate C18 150*40mm*10 μm;流动相: [水(0.05%氨水)-ACN]; ACN %: 32%-62%,10 分钟) 纯化得到化合物 **14**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.32 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.87 – 7.77 (m, 3H), 7.67 – 7.62 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.97 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.94 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.74 (q, J = 5.2 Hz, 2H), 1.47 (br d, J = 2.8 Hz, 4H); MS (ESI) m/z: 547.1 [M+H$^+$].

实施例 15：化合物 15



15



步骤A：将化合物**15-1**(3 g, 23.16 mmol)，化合物**15-2**(4.07 g, 23.16 mmol)，碳酸钾(6.40 g, 46.32 mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺（20 mL）中，所得混合物在100℃下搅拌12小时。反应混合物用水(100 mL)稀释，用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取，混合后的有机层用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，在无水硫酸钠上干燥，过滤，减压浓缩，得到粗品，粗品通过硅胶柱分离(**ISCO®;120g SepaFlash®快速硅胶柱，洗脱液为**乙酸乙酯/石油醚 = **0~100%**)纯化得到**15-3**. MS (ESI) m/z: 284.7 [M+H$^+$]。

步骤B：将化合物**15-3**(3 g, 10.52 mmol)，**1-2**(1.94 g, 12.63 mmol)，四（三苯基磷）钯(1.22 g, 1.05 mmol)，碳酸钠(2.23 g, 21.05 mmol) 溶于1，4-二氧六环(30 mL)和水(6mL) 中，所得混合物用氮气置换三次并在84℃下搅拌4小时。反应液中加入水(100 mL)淬灭并用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取。合并有机相用

饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到粗品。粗品通过柱层析法(SiO2，石油醚:乙酸乙酯=20/1~5/1)纯化得到**15-4**。MS (ESI) m/z: 277.0 [M+H$^+$]。

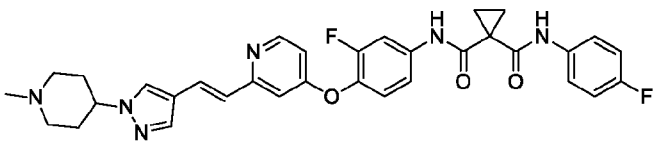
步骤C：将化合物**15-4**(906.28 mg, 3.28 mmol)，**3-4** (1 g, 3.28 mmol)，醋酸钯(73.54 mg, 327.56 μmol)，三乙胺(1.66 g, 16.38 mmol)，**P(o-tolyl)$_3$** (997.00 mg, 3.28 mmol)，溴化锂（853.46 mg, 9.83 mmol）溶于甲苯 (10 mL)中，所得混合物用氮气置换三次并在110℃下搅拌12小时。反应液中加入水(100 mL)淬灭反应并用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(100 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱分离纯化（石油醚/乙酸乙酯 = 10/1~0/1）纯化得到**15-5**。MS (ESI) m/z: 501.2 [M+H$^+$] 。

步骤D: 将化合物**15-5**（400 mg, 798.33 μmol) 溶于乙醇（10 mL) 和水(2 mL)中，然后加入铁粉(445.86 mg, 7.98 mmol)，氯化铵(213.51 mg, 3.99 mmol)，所得混合物在90℃ 下搅拌6 小时。反应液过滤后用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到粗品**15-6**。 MS (ESI) m/z: 471.2 [M+H$^+$]。

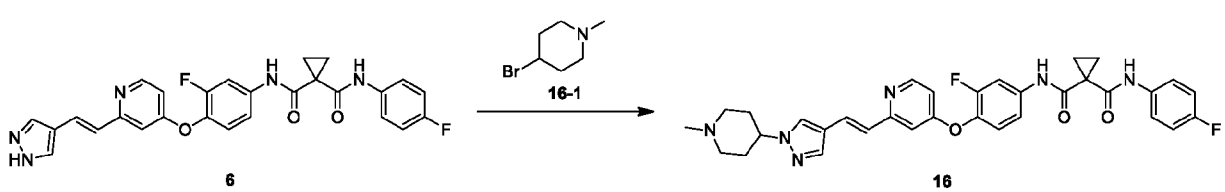
步骤 E: 将化合物 **1-8**(56.86 mg, 254.74 μmol)溶于二氯甲烷(5 mL)中，于 0℃下加入草酰氯(134.73 mg, 1.06 mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (1.55 mg, 21.23 μmol) ，在 25℃下反应半小时。溶液浓缩得到相应的酰氯并溶于二氯甲烷 (10 mL)，在 0℃下往溶液中加入 **15-6**(100 mg, 212.28 μmol)和吡啶 (83.96 mg, 1.06 mmol)。所得混合物在 25℃下搅拌半小时。反应液中加入水(20 mL)，分液，水相用二氯甲烷(20 mL×3)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩得到 **15-7**，粗品直接用于下一步。MS (ESI) m/z: 676.3 [M+H$^+$].

步骤F: 将化合物**15-7**(120 mg, 177.45 μmol)溶于二氯甲烷 (2mL)中，反应体系中加入三氟乙酸(2.77 g, 24.31 mmol) 所得混合物在25℃下搅拌1小时，反应混合物在减压下浓缩得到粗品。粗品通过高效液相色谱法分离(柱信息: Xtimate C18 150*40mm*10μm;流动相: [水(0.05%氨水)-ACN]; ACN %: 37%-67%，10分钟) 纯化得到化合物**15**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.34 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 – 7.62 (m, 3H), 7.52 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 2.4, 5.6 Hz, 1H), 4.91 (br s, 1H), 4.12 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.73 (br d, J = 4.4 Hz, 2H), 1.47 (br d, J = 5.6 Hz, 4H); MS (ESI) m/z: 562.4 [M+H$^+$].

实施例 16：化合物 16



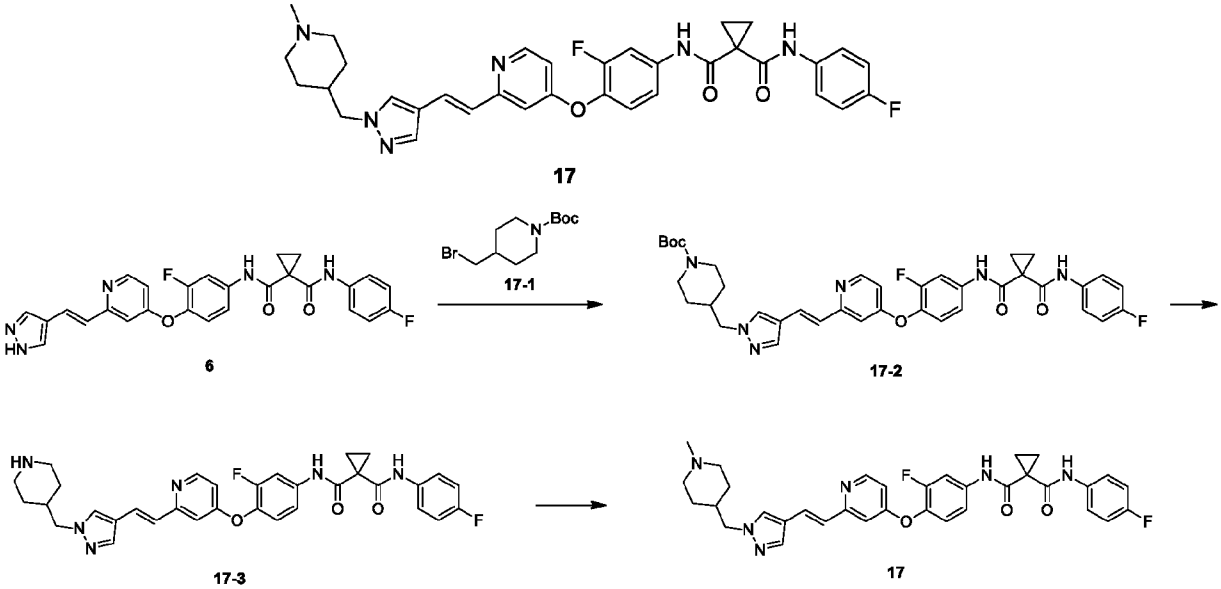
16



6 **16-1** **16**

步骤 A：将化合物 **6**(300 mg, 598.23 μmol)，16-1(239.80 mg, 1.79 mmol)，碳酸铯(584.74 mg, 1.79 mmol)，碘化钾(9.93 mg, 59.82 μmol)溶于 N,N-二甲基乙酰胺(2 mL)中，所得混合物在 100℃下搅拌 12 小时。反应混合物用水（10 mL）和乙酸乙酯（20 mL）稀释，分液，水相用乙酸乙酯(20 mL×2)萃取，混合后的有机层用饱和食盐水(20 mL×2)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到粗品，使用制备级薄层色谱分离(二氯甲烷/甲醇 = 5/1)得到化合物 **16**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.40 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.87 (dd, *J* = 2.2, 13.2 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 2.4, 5.6 Hz, 1H), 4.16 - 4.05 (m, 1H), 2.88 (br d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.17 - 2.04 (m, 2H), 2.03 - 1.89 (m, 4H), 1.51 - 1.41 (m, 4H)；MS (ESI) m/z: 599.4 [M+H$^+$]。

实施例 17：化合物 17



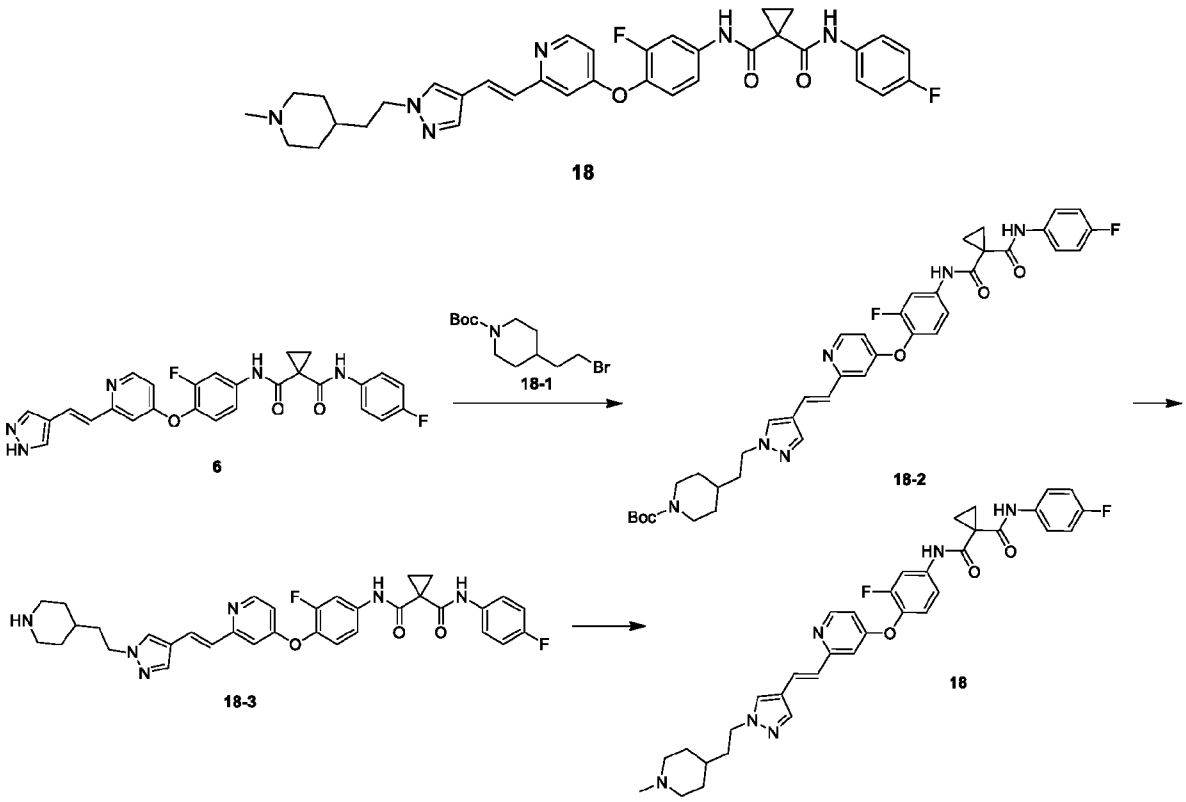
步骤 A：将化合物 **6**(50 mg, 99.70 μmol)，**17-1**(33.28 mg, 119.64 μmol)，碳酸铯(97.46 mg, 299.10 μmol)，溶于 N,N-二甲基乙酰胺(2 mL)中，所得混合物在 60℃下搅拌 2 小时。反应混合物用水（10 mL）和乙酸乙酯（20 mL）稀释，分液，水相用乙酸乙酯(20 mL×2)萃取，混合后的有机层用饱和食盐水(20 mL×2)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到粗品，使用制备级薄层色谱分离(二氯甲烷/甲醇 = 5/1)得到化合物 **17-2**。MS (ESI) m/z: 699.2 [M+H$^+$]。

步骤 B：将化合物 **17-2**(70 mg, 100.18 μmol)溶于乙酸乙酯 (3mL)中，反应体系中加入盐酸甲醇溶液 (4 mol/L, 3 mL) 所得混合物在 20℃下搅拌 30 分钟，反应混合物在减压下浓缩得到粗品。粗品通过高效液相色谱法分离(柱信息: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50mm*3 μm;流动相: [水(0.225%FA)-ACN];B%: 15%-35%,10 分钟) 纯化得到化合物 **17-3**。MS (ESI) m/z: 599.3 [M+H$^+$]。

步骤 C：将化合物 **17-3**(97.71 mg, 163.22 μmol)溶于四氢呋喃(10 mL)，加入 37 甲醛水溶液（49.01 mg, 1.63 mmol）和三乙酰基硼氢化钠(172.97 mg, 816.10 μmol)，所得混合物在 20℃下搅拌 12 小时。使用饱和碳酸氢钠(5 mL)淬灭反应，加水(5 mL)稀释，分液，水相用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，混合后的有机层用饱和食盐水(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到粗品，粗品通过制备级高效液

相色谱法分离(柱信息: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50mm*3 μm;流动相: [水(0.225%FA)-ACN];B%: 15%-35%,10 分钟) 纯化得到化合物 **17** 的甲酸盐。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.41 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.88 (dd, *J* = 2.4, 13.2 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 5.2, 9.2 Hz, 2H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.35 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 2.4, 5.6 Hz, 1H), 3.99 (br d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.92 (br d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.12 (br t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.83 (br dd, *J* = 3.6, 6.8 Hz, 1H), 1.57 - 1.41 (m, 6H), 1.28 (q, *J* = 10.8 Hz, 2H)；MS (ESI) m/z: 613.3 [M+H$^+$]。

实施例 18：化合物 18



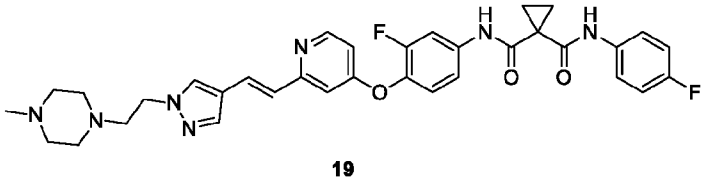
步骤 A：将化合物 **6**(50 mg, 99.70 μmol)，**18-1**(34.96 mg, 119.65 μmol)，碳酸铯(97.46 mg, 299.10 μmol)，溶于 N,N-二甲基乙酰胺(2 mL)中，所得混合物在 60℃下搅拌 2 小时。反应混合物用水（10 mL）和乙酸乙酯（20 mL）稀释，分液，水相用乙酸乙酯(20 mL×2)萃取，混合后的有机层用饱和食盐水(20 mL×2)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到粗品，使用制备级薄层色谱分离(二氯甲烷/甲醇 = 5/1)得到化合物 **18-2**。MS (ESI) m/z: 713.2 [M+H$^+$]。

步骤 B：将化合物 **18-2**(70 mg, 98.21 μmol)溶于乙酸乙酯 (3mL)中，反应体系中加入盐酸甲醇溶液(4 mol/L, 3 mL) 所得混合物在 20℃下搅拌 30 分钟，反应混合物在减压下浓缩得到粗品。粗品通过制备级高效液相色谱法分离(柱信息: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50mm*3 μm;流动相: [水(0.225%FA)-ACN]; ACN %: 15%-35%,10 分钟) 纯化得到化合物 **18-3**。MS (ESI) m/z: 613.3 [M+H$^+$]。

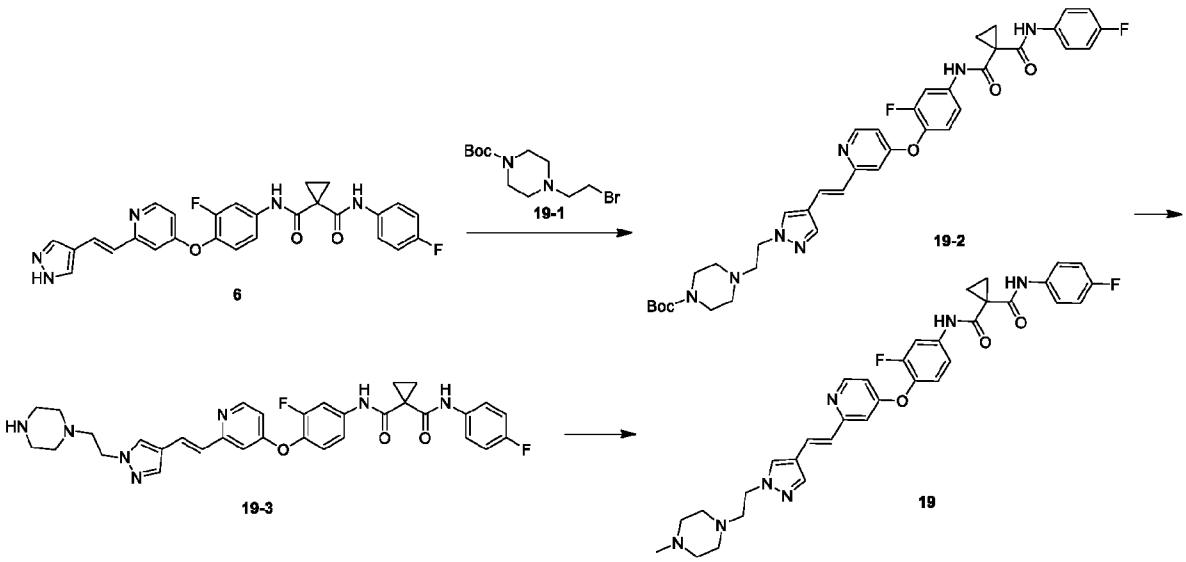
步骤 C：将化合物 **18-3**(100 mg, 163.22 μmol)溶于四氢呋喃(10 mL)，加入 37 甲醛水溶液（49.01 mg, 1.63 mmol）和三乙酰基硼氢化钠(172.97 mg, 816.10 μmol)，所得混合物在 20℃下搅拌 12 小时。使用饱和碳酸氢钠(5 mL)淬灭反应，加水(5 mL)稀释，分液，水相用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，混合后的有机层

用饱和食盐水(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到粗品，粗品通过制备级高效液相色谱法分离(柱信息: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50mm*3 μm;流动相: [水(0.225%FA)-ACN]; ACN %: 15%-35%,10 分钟）纯化得到化合物 **18** 的甲酸盐。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.42 (br s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.88 (dd, *J* = 2.3, 13.2 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.35 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 2.4, 5.6 Hz, 1H), 4.12 (br t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.93 (br d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.16 (br t, *J* = 10.9 Hz, 2H), 1.79 - 1.60 (m, 4H), 1.54 - 1.39 (m, 4H), 1.33 - 1.08 (m, 3H)； MS (ESI) m/z: 627.3 [M+H$^+$]。

实施例 19：化合物 19



19



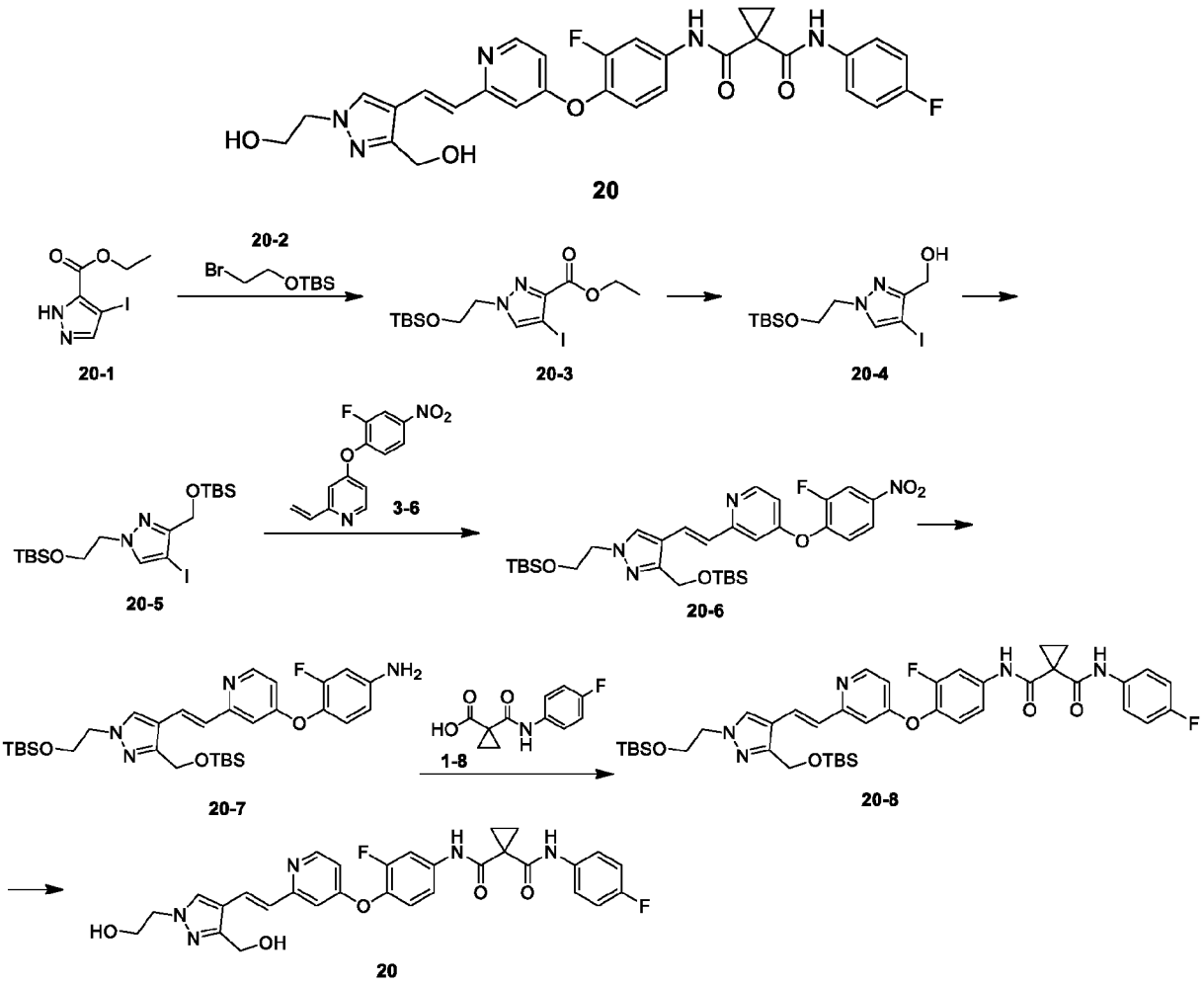
步骤 A：将化合物 **6**(50 mg, 99.70 μmol)，**19-1**(35.08 mg, 119.64 μmol)，碳酸铯(97.46 mg, 299.10 μmol)，溶于 N,N-二甲基乙酰胺(2 mL)中，所得混合物在 60℃下搅拌 2 小时。反应混合物用水（10 mL）和乙酸乙酯（20 mL）稀释，分液，水相用乙酸乙酯(20 mL×2)萃取，混合后的有机层用饱和食盐水(20 mL×2)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到粗品，使用制备级薄层色谱分离(二氯甲烷/甲醇 = 5/1)得到化合物 **19-2**。MS (ESI) m/z: 714.2 [M+H$^+$]。

步骤 B：将化合物 **19-2**(70 mg, 98.07 μmol)溶于乙酸乙酯（3mL)中，反应体系中加入盐酸甲醇溶液(4 mol/L, 3 mL) 所得混合物在 20℃下搅拌 30 分钟，反应混合物在减压下浓缩得到粗品。粗品通过高效液相色谱法分离(柱信息: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50mm*3 μm;流动相: [水(0.225%FA)-ACN];B%: 15%-35%,10 分钟）纯化得到化合物 **19-3**。MS (ESI) m/z: 614.3 [M+H$^+$]。

步骤 C：将化合物 **19-3**(100 mg, 162.96 μmol)溶于四氢呋喃(10 mL)，加入 37%甲醛水溶液（48.94 mg, 1.63 mmol）和三乙酰基硼氢化钠(172.69 mg, 814.79 μmol)，所得混合物在 20℃下搅拌 12 小时。使用饱和碳酸氢钠(5 mL)淬灭反应，加水(5 mL)稀释，分液，水相用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，混合后的有

机层用饱和食盐水(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到粗品，粗品通过高效液相色谱法分离(柱信息: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50mm*3 μm;流动相: [水(0.225%FA)-ACN];B%: 15%-35%,10分钟) 纯化得到化合物 **19** 的甲酸盐。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.40 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (dd, *J* = 2.0, 13.2 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 5.2, 8.8 Hz, 2H), 7.56 - 7.45 (m, 2H), 7.35 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 2.4, 5.6 Hz, 1H), 4.19 (br t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.70 (br t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.50 - 2.31 (m, 8H), 2.20 (s, 3H), 1.57 - 1.39 (m, 4H)； MS (ESI) m/z: 628.3 [M+H$^+$]。

实施例 20：化合物 20



步骤 A：将化合物 **20-1**(5.08 g, 19.10 mmol)，化合物 **20-2**(5.02 g, 21.00 mmol)，碳酸铯(12.44 g, 38.19 mmol) 溶于 N,N-二甲基乙酰胺(50 mL)中，所得混合物在 60℃下搅拌 12 小时。反应混合物用水（100 mL）稀释，用乙酸乙酯(100 mL×2)萃取，混合后的有机层用饱和食盐水(100 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到粗品，使用硅胶柱分离(**石油醚/乙酸乙酯=1:0 ~ 5:1**)纯化得到化合物 **20-3**。MS (ESI) m/z: 425.3 [M+H$^+$]。

步骤 B：将化合物 **20-3**(2.4 g, 5.66 mmol)溶于乙醇 (20 mL)中，反应体系中加入硼氢化钠(641.91 mg, 16.97 mmol)， 所得混合物在 90℃下搅拌 12 小时，加入盐酸(1mol/L, 10mL)淬灭反应，加入水（50 mL），

用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取，混合后的有机层用饱和食盐水(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到化合物 **20-4**。MS (ESI) m/z: 383.3 [M+H$^+$]。

步骤 C：将化合物 **20-4**(2.9 g, 7.59 mmol)溶于 N,N-二甲基乙酰胺(15 mL)，加入 TBSCl (1.37 g, 9.10 mmol)和咪唑(1.03 g, 15.17 mmol)，所得混合物在 25℃下搅拌 12 小时。加水(50 mL)稀释，用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取，混合后的有机层用饱和食盐水(80 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到粗品，粗品通过制备级高效液相色谱法分离(柱信息: Phenomenex luna C18 (250*70mm,15μm);流动相: [水(0.1%TFA)-ACN];B%: 70ACN%-100ACN%,30 分钟) 纯化得到化合物 **20-5**。MS (ESI) m/z: 497.4 [M+H$^+$]。

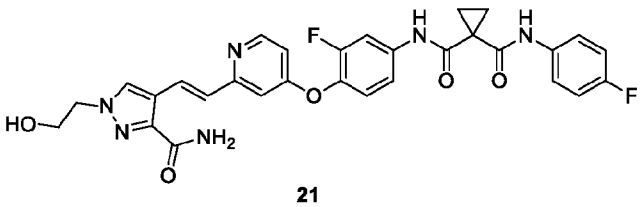
步骤 D：将化合物 **3-6** (655.04 mg, 2.52 mmol) , 化合物 **20-5**(1.25 g, 2.52 mmol)，醋酸钯(56.51 mg, 251.73 μmol)，三乙胺(1.27 g, 12.59 mmol)，溴化锂 (655.87 mg, 7.55 mmol)，**P(o-tolyl)$_3$** (766.18 mg, 2.52 mmol)溶于 N,N-二甲基乙酰胺(10 mL)中，所得混合物用氮气置换三次并在 110℃下搅拌 12 小时。反应液中加入水(50 mL)，用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取.合并有机相用饱和氯化钠溶液(100mL)洗涤，无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱分离纯化（**石油醚/乙酸乙酯=5:1**）纯化得到 **20-6**。MS (ESI) m/z: 629.5 [M+H$^+$].

步骤 E：将化合物 **20-6**(1.5 g, 2.39 mmol) 溶于乙醇(15 mL)，然后加入铁粉 (1.33 g, 23.85 mmol)，氯化铵溶液(127.59 mg, 2.39 mmol, 2.5mL 水中)，所得混合物在 80℃ 下搅拌 12 小时。过滤，收集滤液加入水（50 mL），用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到 **20-7**，粗品直接用于下一步。MS (ESI) m/z: 599.5 [M+H$^+$].

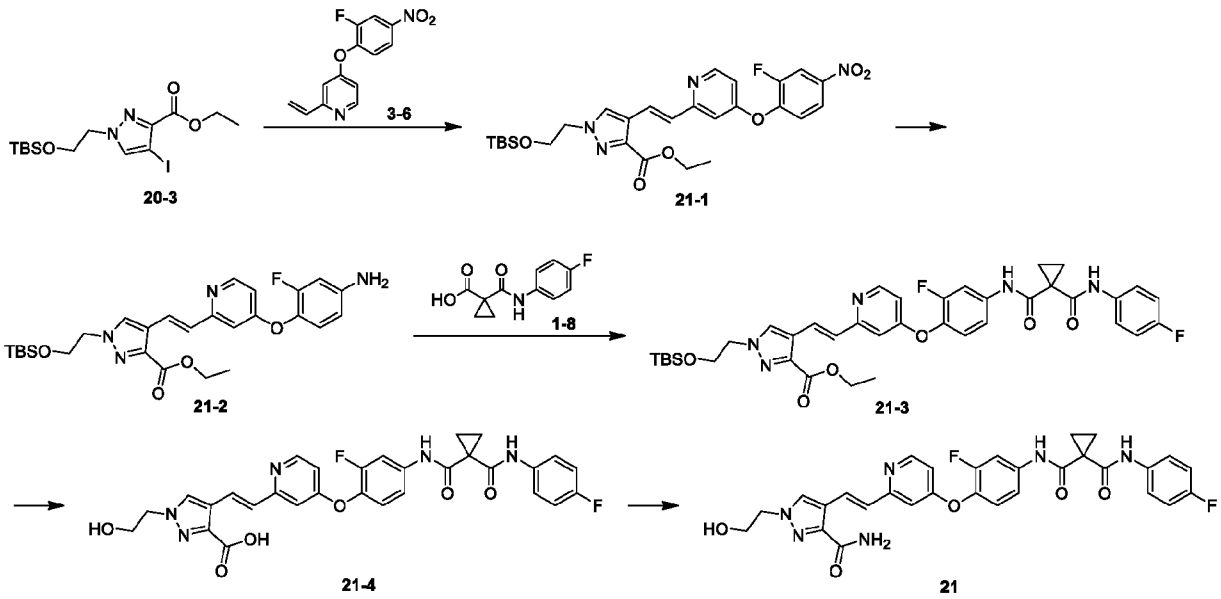
步骤 F：将化合物 **1-8**(339.14 mg, 1.52 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中，于 0℃下加入草酰氯(741.79 mg, 5.84 mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (8 μL)，在 25℃下反应半小时。溶液浓缩得到相应的酰氯并溶于二氯甲烷 (10 mL)，在 0℃下往溶液中加入 **20-7**(700 mg, 1.17 mmol)和吡啶(462.27 mg, 5.84 mmol).所得混合物在 25℃下搅拌半小时。反应液中加入水(30 mL)，分液，水相用二氯甲烷(20 mL×3)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩得到 **20-8**，粗品直接用于下一步。MS (ESI) m/z: 804.2 [M+H$^+$].

步骤 G：将化合物 **20-8** (0.9 g, 1.12 mmol)溶于二氯甲烷 (20 mL)中，然后向反应液中加盐酸甲醇溶液 (4 mol/L, 5 mL)和乙酸乙酯(5 mL)，所得混合物在 25℃下搅拌 1 小时。反应液减压浓缩得到粗品。粗品通过制备级高效液相色谱分离(柱信息: Phenomenex luna C18 150*40mm* 15 μm; 流动相: [水(0.225%FA)-ACN]; ACN %: 15%-45%,10 分钟)纯化得到化合物 **20**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.36 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.86 (dd, *J* = 2.4, 13.2 Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 3H), 7.48 (dd, *J* = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.91 - 6.84 (m, 2H), 6.71 (dd, *J* = 2.4, 5.6 Hz, 1H), 5.08 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.91 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.07 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.72 (q, *J* = 5.6 Hz, 2H), 1.50-1.43 (m, 4H)；MS (ESI) m/z: 576.3 [M+H$^+$].

实施例 21：化合物 21



21



步骤 A：将化合物 **3-6** (735.87 mg, 2.83 mmol)，化合物 **20-3**(1.2 g, 2.83 mmol)，醋酸钯(63.49 mg, 283.00 μmol)，三乙胺(1.43 g, 14.15 mmol)，溴化锂 (736.80 mg, 8.49 mmol)，**P(o-tolyl)$_3$** (860.72 mg, 2.83 mmol)溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (10 mL)中，所得混合物用氮气置换三次并在 110℃下搅拌 12 小时。反应液中加入水(50 mL)，用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取.合并有机相用饱和氯化钠溶液(100 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩得到粗品。粗品通过硅胶柱分离纯化（**石油醚/乙酸乙酯=1:1~0:1**）纯化得到 **21-1**。MS (ESI) m/z: 557.4 [M+H$^+$]。

步骤 B：将化合物 **21-1**(1.36 g, 2.44 mmol) 溶于乙醇(25 mL)，然后加入铁粉 (1.21 g, 21.60 mmol)，氯化铵溶液(1.34 g, 24.97 mmol, 2.5mL 水中)，所得混合物在 80℃ 下搅拌 12 小时。过滤，收集滤液加入水（50 mL），用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到 **21-2**，粗品直接用于下一步。MS (ESI) m/z: 527.4 [M+H$^+$]。

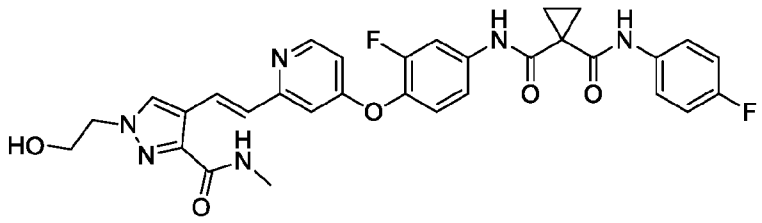
步骤 C：将化合物 **1-8**(330.56 mg, 1.48 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中，于 0℃下加入草酰氯(723.01 mg, 5.70 mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (8 μL)，在 25℃下反应半小时。溶液浓缩得到相应的酰氯并溶于二氯甲烷 (10 mL)，在 0℃下往溶液中加入 **21-2**(600 mg, 1.14 mmol)和吡啶(450.56 mg, 5.70 mmol).所得混合物在 25℃下搅拌半小时。反应液中加入水(30 mL)，分液，水相用二氯甲烷(20 mL×3)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩得到 **21-3**，粗品直接用于下一步。MS (ESI) m/z: 732.3 [M+H$^+$]。

步骤 D：将化合物 **21-3** (1 g, 1.37 mmol)溶于甲醇(5 mL)和水(5 mL)中，然后向反应液中加入氢氧化锂 (65.45 mg, 2.73 mmol)，所得混合物在 25℃下搅拌 18 小时。使用盐酸（1 mol/L）调节 pH 值至 3 左右，加入水（50 mL），用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(100 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到 **21-4**，粗品直接用于下一步。MS (ESI) m/z: 590.2 [M+H$^+$]。

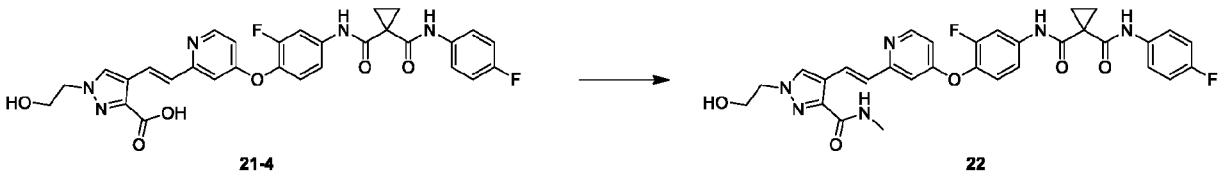
步骤 E：将化合物 **21-4**(100 mg, 169.62 μmol)溶于 N,N-二甲基乙酰胺(2 mL)中，加入氯化铵(18.15 mg, 339.24 μmol)，PyBOP (105.92 mg, 203.55 μmol)，DIEA (87.69 mg, 678.49 μmol)和 HOBt (27.50 mg, 203.55 μmol)，所得混合物于 25℃搅拌 12 小时。加入水（20 mL），用乙酸乙酯(20 mL×2)萃取。合并有

机相用饱和氯化钠溶液(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到粗品，使用高效液相色谱法分离(柱信息: Phenomenex Luna C18 150*25mm*10 μm;流动相: [water(0.225%FA)-ACN]; ACN %: 22%-52%,11 分钟)纯化得到化合物 **21**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.39 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 2.4, 13.2 Hz, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 7.49 (dd, *J* = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 2.4, 5.6 Hz, 1H), 4.16 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.78 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.49 – 1.41 (m, 4H)； MS (ESI) m/z: 589.4 [M+H$^+$].

实施例 22：化合物 22



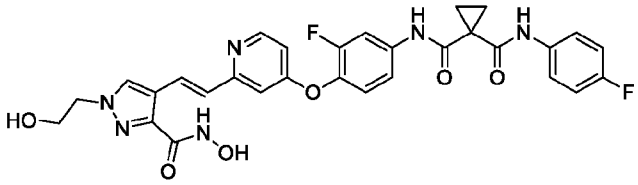
22



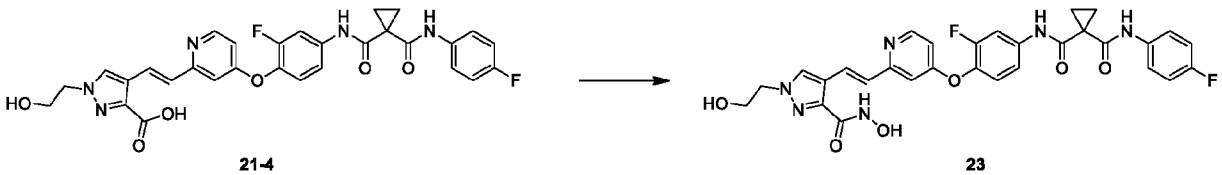
21-4 **22**

步骤 A：将化合物 **21-4**(380 mg, 644.56 μmol)溶于乙腈(9 mL)中，加入甲胺盐酸盐(87.04 mg, 1.29 mmol)，HATU (269.59 mg, 709.02 μmol)，DIEA (333.21 mg, 2.58 mmol)和 N,N-二甲基乙酰胺(0.9 mL)，所得混合物于 25℃搅拌 12 小时。加入水（50 mL），用二氯甲烷(50 mL×2)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到粗品，使用高效液相色谱法分离(柱信息: Waters Xbridge 150*25mm* 5 μm; 流动相: [water(10mM NH4HCO3)-ACN]; ACN %: 27%-57%,9 分钟)纯化得到化合物 **22**。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.36 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.11 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 2.4, 13.2 Hz, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 2H), 7.00 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 2.4, 5.6 Hz, 1H), 4.99 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.78 (q, J = 4.8 Hz, 2H), 2.74 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 1.49 - 1.43 (m, 4H)； MS (ESI) m/z: 603.2 [M+H+].

实施例 23：化合物 23



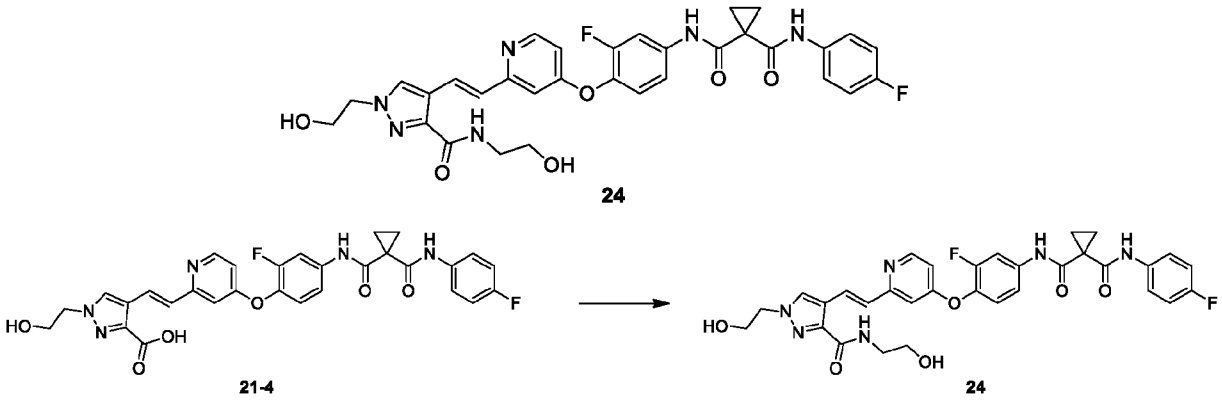
23



21-4 23

步骤 A：将化合物 **21-4**(100 mg, 169.62 μmol)溶于 N,N-二甲基乙酰胺(2 mL)中，加入盐酸羟胺(23.57 mg, 339.24 μmol)，PyBOP (105.92 mg, 203.55 μmol)，DIEA (109.61 mg, 848.11 μmol)和 HOBt (27.50 mg, 203.55 μmol)，所得混合物于 25℃搅拌 12 小时。加入水（20 mL），用乙酸乙酯(20 mL×2)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(30 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到粗品，使用高效液相色谱法分离(柱信息: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50mm*3 μm; 流动相: [water(0.225%FA)-ACN]; ACN %: 25%-45%,10 分钟)纯化得到化合物 **23**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.88 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 2.4, 13.2 Hz, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 2H), 7.49 (dd, *J* = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.16 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 6.83 - 6.73 (m, 2H), 4.98 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.16 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.78 (q, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.51 – 1.44 (m, 4H)；MS (ESI) m/z: 605.4 [M+H$^+$].

实施例 24：化合物 24



24

21-4 24

步骤 A：将化合物 **21-4**(100 mg, 169.62 μmol)溶于 N,N-二甲基乙酰胺(2 mL)中，加入羟乙基胺(20.72 mg, 339.24 μmol)，PyBOP (105.92 mg, 203.55 μmol)，DIEA (109.61 mg, 848.11 μmol)和 HOBt (27.50 mg, 203.55 μmol)，所得混合物于 25℃搅拌 12 小时。加入水（50 mL），用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩得到粗品，使用高效液相色谱法分离(柱信息: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3 μm;流动相: [水(0.225%FA)-ACN]; ACN %: 15%-45%,7 分钟)纯化得到化合物 **24**。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.42 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 7.98 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 2.4, 13.2 Hz, 1H), 7.67 - 7.60 (m, 2H), 7.52 (dd, *J* = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.20 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.79 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.53 - 3.48 (m, 4H), 1.52 - 1.42 (m, 4H)；MS (ESI) m/z: 633.1 [M+H$^+$].

实验例 1：血管内皮细胞生长因子受体 2（VEGFR-2/KDR）激酶活性抑制实验（体外评价）

实验材料：

KDR Kinase Enzyme System（KDR 激酶酶系统）购自 Promega。Nivo 多标记分析仪(PerkinElmer)。

实验方法：

使用试剂盒里的激酶缓冲液稀释酶，底物，ATP 和抑制剂。将待测化合物用排枪进行 5 倍稀释至第 8 个浓度，即从 50 μM 稀释至 0.65 nM，DMSO 终浓度为 5%，设置双复孔实验。向微孔板中加入 1μL 抑制剂各浓度梯度，2μL KDR 酶（1.5ng），2μL 底物和 ATP 的混合物（138.8μM ATP，0.2μg/μl Poly E_4Y_1），此时化合物终浓度梯度为 10 μM 稀释至 0.13nM。反应体系置于 25℃反应 60 分钟。反应结束后，每孔加入 5μl ADP-Glo 试剂，25℃继续反应 40 分钟，结束反应后每孔加入 10μL 的激酶检测试剂，25 度反应 30 分钟后采用 PerkinElmer Envision 多标记分析仪读数化学发光，积分时间 0.5 秒。

数据分析：

利用方程式(样品-Min)/(Max-Min)*100%将原始数据换算成抑制率，IC_{50} 的值即可通过四参数进行曲线拟合得出（GraphPad Prism 中 log(抑制) vs.响应 -- 可变斜率模式得出）。

实验结果见表 1。

实验结论：本发明化合物对 VEGFR2/KDR 激酶具有良好的抑制活性。

实验例 2：Axl 激酶活性抑制实验（体外评价）

实验材料：

AXL Kinase Enzyme System（AXL 激酶酶系统）购自 Promega。Nivo 多标记分析仪(PerkinElmer)。

实验方法：

使用试剂盒里的激酶缓冲液稀释酶、底物、ATP 和抑制剂。

将待测化合物用排枪进行 5 倍稀释至第 8 个浓度，即从 5 μM 稀释至 0.065 nM，DMSO 浓度为 5%，设置双复孔实验。向微孔板中加入 1μL 抑制剂各浓度梯度，2μl AXL 酶（6ng），2μL 底物和 ATP 的混合物（89.37μM ATP，0.2μg/μL Axltide），此时化合物终浓度梯度为 1 μM 稀释至 0.013nM。反应体系置于 25℃反应 60 分钟。反应结束后，每孔加入 5μL ADP-Glo 试剂，25℃继续反应 40 分钟，结束反应后每孔加入 10μL 的 kinase detection 试剂，25℃反应 30 分钟后采用 PerkinElmer Envision 多标记分析仪读数化学发光，积分时间 0.5 秒。

数据分析：

利用方程式(样品-Min)/(Max-Min)*100%将原始数据换算成抑制率，IC_{50} 的值即可通过四参数进行曲线拟合得出（GraphPad Prism 中 log(抑制) vs.响应 – 可变斜率模式得出）。表 1 提供了本发明的化合物对 AXL 酶学抑制活性。

实验结果见表 1。

表 1 激酶活性抑制实验结果

受试化合物	Axl (nM)	VEGFR2 (nM)
化合物 1	23.16	25.84
化合物 2 的甲酸盐	36.62	44.12
化合物 3 的甲酸盐	11.34	37.37
化合物 4	19.14	31.59
化合物 6	37.98	96.48
化合物 7	20.17	76.98
化合物 8	13.25	/
化合物 9 的三氟乙酸盐	34.23	74.28
化合物 11 的三氟乙酸盐	33.07	42.69
化合物 12	11.48	74.94
化合物 13	97.25	224.2
化合物 14	25.38	46.9
化合物 15	17.09	/
化合物 16	8.5	17.09
化合物 17 的甲酸盐	12.44	20.54
化合物 18 的甲酸盐	/	37.17
化合物 19 的甲酸盐	13.89	20.51
化合物 20	/	33.56
化合物 21	1.79	19.47
化合物 22	4.22	12.76
化合物 23	/	48.71
化合物 24	/	14.81

“/”表示尚未获得测试结果。

实验结论：本发明化合物体对 AXL 和 VEGFR2 激酶具有良好的抑制活性。

实验例3：正辛醇/水分配系数 pH7.4（Log $D_{7.4}$）

实验材料：

DMSO储备液 配制测试化合物和对照物(纳多洛尔、美西汀、普萘洛尔、奎尼丁、阿米替林、氯丙嗪)的10Mm DMSO储备液

缓冲溶液 100mM磷酸缓冲液,pH 7.4, DMSO%: 1%；正辛醇饱和缓冲液(pH 7.4)溶液；缓冲液(pH7.4)饱和正辛醇溶液

实验操作：

1. 测试化合物(10mM DMSO溶液，2μL /孔)和QC样品(10mM DMSO溶液;2μL/孔)分别从储备液添加到96孔聚丙烯管；

2. 每孔添加正辛醇饱和缓冲液溶液（150μL /孔）和缓冲液(pH7.4)饱和正辛醇（150μL /孔）溶液；

3. 强力搅拌一分钟，然后摇一摇，每分钟600转，温度为28℃；

4. 每分钟2500转离心10分钟

5. 正辛醇层稀释Y倍（200倍），缓冲液层稀释X倍（20倍）

6. 用LCMS/MS法测定滤液的试验混合浓度。

化合物的Log D值计算公式如下:

$$\mathrm{LogD_{oct/buffer}} = \log\left(\frac{\mathrm{O\text{-}S} \times Y \times \mathrm{B\text{-}IS}}{\mathrm{B\text{-}S} \times X \times \mathrm{O\text{-}IS}}\right)$$

O-S：正辛醇层中样品峰面积

O-IS：正辛醇层中内标峰面积

B-S：缓冲液层中样品峰面积

B-IS：缓冲液层中内标峰面积

Y：正辛醇层中样品的稀释倍数

X：缓冲液层中样品的稀释倍数

注：样品分析采用三极四极质谱仪进行。将稀释后的样品用等容水负载溶剂注射到一个小的柱形高效液相色谱柱上，然后以快速梯度冲入质谱仪，得到有机洗脱溶剂。采用稀释因子校正峰面积，结合内部标准，用校正峰面积之比计算结果(Log D值)。

实验结果：见表2。

表 2 Log $D_{7.4}$测试结果

受试化合物	Sitravatinib	化合物3的甲酸盐
Log $D_{7.4}$	> 4.0	3.65

实验结论：Log $D_{7.4}$ 为化合物在pH7.4下的油水分布系数，代表着化合物的理化性质，Log $D_{7.4}$在3左右被认为具备最好的成药性。因此，本发明化合物相比Sitravatinib具备更好的理化性质。

实验例 4：体外药代动力学研究

（1）MDR1-MDCK 细胞双向渗透性评估实验

本研究采用经荷兰癌症研究所Piet Borst实验室授权的MDR1-MDCKII细胞系作为实验的体外模型，它是一种转染了人的多耐药基因（MDR1）的 Madin-Darby 犬肾细胞，该细胞能稳定表达外排转运体 P-gp，因此适用于筛选 P-gp 底物或者抑制剂，并预测化合物在如十二指肠、血脑屏障、肝细胞核和肾单元等具有高外排作用屏障的渗透性。本研究的目的是利用 MDR1-MDCK II 细胞测定本发明化合物穿过 MDR1-MDCK II 细胞模型的双向渗透性。

实验操作：实验标准条件如下：

- 测试浓度: 2 μM (DMSO≤1%)；
- 重复：n=2；
- 方向：双向转运，包括 A→B 和 B→A 两个方向；
- 孵育时间：单个时间点， 2.5 小时；

- 转运缓冲液：含 10 mM Hepes 的 HBSS 缓冲液, pH7.4；
- 孵育条件：37°C, 5% CO_2。

孵育结束后，取给药孔和接收孔内的样品溶液立即与含有内标的冷乙腈溶液混合。采用 LC/MS/MS 方法分析待测化合物在所有样品（包括起始给药液，给药孔上清液，接收液）中的浓度。并计算表观渗透系数，外排比等参数。

实验结果：表 3 列出了 Sitravatinib 和化合物 3 在 MDR1-MDCK II 单层细胞中的渗透系数。结果表明化合物 3 具有中等的渗透性，而 Sitravatinib 为低等的渗透性。

表 3 渗透性实验结果

受试化合物	平均表观渗透系数 (10^{-6} cm/s)		外排比	分类
	A to B	B to A		渗透性
Sitravatinib	<0.02	0.56	>30.10	低等
化合物 3 的甲酸盐	2.14	16.98	7.95	中等

（2）细胞色素 P450 同工酶抑制性研究

实验目的：测定受试化合物对对人肝微粒体细胞色素 P450 同工酶（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A4）活性的抑制作用。

实验操作：首先将受试化合物（10 mM）进行梯度，制备工作液（100×最终浓度），工作液浓度分别为：5、1.5、0.5、0.15、0.05、0.015 和 0.005 mM，同时准备 P450 同工酶（CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A4）各阳性抑制剂及其特异性底物混合物（5 in 1）的工作液；将冷冻于–80°C冰箱的人肝微粒体置于冰上解冻，待人肝微粒体全部溶解，用PB进行稀释，制备一定浓度工作液（0.253 mg/ml）；并将 20μL 底物混合液加至反应板中（Blank 孔中加入 20 μl PB）同时将 158μL 人肝微粒体工作液加入反应板中，将反应板置于冰上，待用；此时将 2 μl 各个浓度的受试化合物（N=1）及特异性抑制剂（N=2）加入对应孔中，无抑制剂（受试化合物 或 阳性抑制剂）组加入对应的有机溶剂，作为对照组样品（受试化合物对照样品为 1:1 DMSO: 甲醇, 阳性对照样品为 1:9 DMSO: 甲醇, ）；在 37°C水浴预孵育 10 分钟后，将 20μl 辅酶因子（NADPH）溶液加入反应板中，置于 37°C水浴孵育 10 分钟；加入 400 μL 冷的乙腈溶液 (内标为 200 ng/mL Tolbutamide 和 Labetalol) 终止反应；将反应板置于摇床，振荡 10 分钟；4,000rpm 离心 20 分钟；取 200 μL 上清加至 100 μL 水中，进行样品稀释；最后封板，振荡，摇匀，进行 LC/MS/MS 检测。

实验结果：本发明化合物和 Sitravatinib 均对 CYP1A2 无明显抑制作用，对 CYP2C9 和 CYP2C19 有中等抑制作用。本发明化合物分别对 CYP2D6 和 CYP3A4（底物为咪达唑仑）有弱抑制和无抑制作用，而 Sitravatinib 对 CYP2D6 和 CYP3A4（底物为咪达唑仑）均有强抑制作用。

表 4 细胞色素 P450 同工酶抑制性实验结果

受试化合物	IC_{50} (μM)				
	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4-M
Sitravatinib	>50	3.21	2.47	0.911	0.497
化合物 3 的甲酸盐	>50	5.27	4.71	16.4	>50

（3）血浆蛋白结合率研究

实验目的： 测定受试化合物在人、CD-1 小鼠和 SD 大鼠血浆中的蛋白结合率

实验操作：取人、CD-1 小鼠和 SD 大鼠的空白血浆 796 μL，加入 4 μL 受试化合物工作溶液(400 μM)或华法林工作溶液(400 μM)，使血浆样品中受试化合物与华法林终浓度均为 2 μM。将样品充分混合。有机相 DMSO 的终浓度为 0.5%；移取 50 μL 受试化合物和华法林血浆样品到样品接收板中(三个平行)，立即加入相应体积的对应空白血浆或缓冲液，使得每个样品孔的终体积为 100 μL，血浆：透析缓冲液的体积比为 1:1，然后向这些样品中加入 400 μL 终止液，此样品将作为 T0 样品用于回收率及稳定性测定。将 T0 样品存储于 2-8°C，等待与其它透析完的样品一起进行后续处理；将 150 μL 受试化合物和华法林血浆样品加入到每个透析孔的给药端，在透析孔对应的接收端中加入 150 μL 空白透析缓冲液。然后将透析板封上透气膜后置于湿润的、5% CO_2 的培养箱中，在 37°C 下、约 100 rpm 振荡孵育 4-hr。透析结束后，移取 50 μL 透析后的缓冲液样品和透析后的血浆样品到新的样品接收板。在样品中加入相应体积的对应空白血浆或缓冲液，使得每个样品孔的终体积为 100 μL，血浆：透析缓冲液的体积比为 1:1。所有样品经过蛋白沉淀后进行 LC/MS/MS 分析，并通过公式：% Unbound = 100 * FC / TC； % Bound = 100 - % Unbound；% Recovery = 100 * (FC+ TC) / T0 计算蛋白结合率以及回收率。

实验结论：化合物 3 的甲酸盐和 Sitravatinib 均呈现较高血浆蛋白结合率。化合物 3 在人、CD-1 小鼠和 SD 大鼠血浆中的蛋白结合率分别为 99.7%、99.7%和 99.8%， Sitravatinib 在人、CD-1 小鼠和 SD 大鼠血浆中的蛋白结合率分别为 99.95%、99.97%和 NA（数值无法计算，因游离端未检测到游离化合物）。

（4）微粒体代谢稳定性研究

实验目的：测定受试化合物在人、CD-1 小鼠和 SD 大鼠的肝微粒体中的稳定性。

实验操作： 首先准备 8 块 96 孔板，分别命名为 T0、T5、T10、T20、T30、T60、NCF60 和 BLANK；除 BLANK (加 10 μL/孔缓冲液)外，每块板加 10 μL/孔药物溶液；将准备好的微粒体加入到 7 块板（80 μL/孔），除 T0 板外；在 NCF60 板中加入 10 μL/孔缓冲液，放入 37 度水浴锅孵育，开始计时：

时间点	开始时间	结束时间
NCF60	1:00:00	0:00:00

然后将配好的 NADPH cofactor 分装到作为加样槽的 96 孔浅孔板中，用 96 通道移液器每块板分 10 μL/孔放入 37°C水浴锅孵育，开始反应：

时间点	开始时间	结束时间
Blank	1:00:00	0:00:00
T60	1:00:00	0:00:00
T30	1:00:00	0:00:00
T20	0:30:00	0:00:00
T10	0:20:00	0:00:00
T5	0:10:00	0:00:00
T0	先加终止液，再补 80 μL/孔微粒体和 10 μL/孔 NADPH cofactor	

每个时间点加 300 (μL/ 孔）终止液 (冷乙腈，含 100 ng/mL 甲糖宁 和 100 ng/mL 拉贝洛尔 作内标 ）终止反应，混匀；离心机 4000 rpm 离心 20 分钟，沉淀蛋白；离心后，用 96 通道移液器移取 100 μL / 孔上清液至加有 300 μL /孔 HPLC 水的新板中，混匀，送交分析人员用 LC/MS/MS 检测。

实验结果：化合物 3 的甲酸盐在人、CD-1 小鼠和 SD 大鼠肝微粒体中孵育 60 分钟的剩余百分比分别是：65.7%、63.3%和 64.8%，Sitravatinib 在人、CD-1 小鼠和 SD 大鼠肝微粒体中孵育 60 分钟的剩余百分比分别是：77.3%、10.2%和 34.4%。化合物 3 在三个种属中均以中等代谢速度，Sitravatinib 在人和 SD 大鼠肝微粒体中以中等速度代谢，在 CD-1 小鼠肝微粒体中代谢较快。

体外DMPK性质评价结果汇总见表5：

表5 体外DMPK性质评价结果汇总

受试化合物	Sitravatinib	化合物3的甲酸盐
MMS (H, R, M) [CL_{int}(mic) μL/min/mg]	11.3, 38.4, 80.9	12.4, 12.9, 13.5
CYP抑制 (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4) (μM)	>50, 3.53, 3.38, 0.77, 0.52	>50, 5.77, 5.21, 16.2, 49.6
Papp (10^{-6} cm/s) (A-B, B-A, ratio)	<0.02, 0.56, >30.10	2.14, 16.98, 7.95
PPB% 血红蛋白结合(H, R, M)	99.95, 99.97, NA	99.8, 99.7, 99.7

实验结论：本发明化合物在肝微粒体稳定性（MMS）、血浆蛋白结合率（PPB）、药物相互作用（DDI）及体外渗透性上明显优于临床 III 期的 AXL&VEGFR2 抑制剂 Sitravatinib，这意味着本系列化合物具备更好的代谢稳定性；渗透性的改善意味着本系列化合物将更易吸收，同时，由于主动外排而导致耐药的风险更小；本系列化合物 CYP 抑制活性较低，药物相互作用性质佳，临床上与其他药物联用的安全性风险更小，可开发性更强。

实验例 5：体内药代动力学研究

实验目的：CD-1 小鼠口服及静脉注射化合物 3 或 Sitravatinib 后药代动力学研究

实验操作：称取适量化合物 3 的甲酸盐或 Sitravatinib，分别溶解在溶媒 5%DMSO/95%(20%HP-β-CD）中，搅拌并超声，制备得到 0.4 mg/mL 的澄清溶液，微孔滤膜过滤后备用。选取 7-9 周龄的 CD-1 雄性小鼠，静脉注射给药，给药体积为 5 mL/kg，剂量为 2 mg/kg。

适量称取化合物 3 或 Sitravatinib，分别溶解在溶媒 5%DMSO/95%(20%HP-β-CD）中，搅拌并超声，制备得到 1 mg/mL 的澄清溶液。选取 7-9 周龄的 CD-1 雄性小鼠，口服给药，给药体积为 10 mL/kg，剂量为 10 mg/kg。

收集一定时间的全血，制备得到血浆，以 LC-MS/MS 方法分析药物浓度，并用 Phoenix WinNonlin 软件(美国 Pharsight 公司)计算药代参数。

实验结果：

雄性 CD-1 小鼠单次静脉注射给药 2 mg/kg Sitravatinib 和化合物 3 后，其血浆清除率（CL）为 7.21 和 6.18 mL/min/kg，稳态表观分布容积（Vd_{ss}）为 2.24 和 0.72 L/kg，消除半衰期（$T_{1/2}$）分别为 3.87 和 1.58h，0 点到最后一个可定量时间点血浆浓度曲线下面积（$AUC_{0\text{-}last}$）的值分别为 7284 和 9645 nM·h。

雄性 CD-1 小鼠单次灌胃给予 10 mg/kg Sitravatinib 和化合物 3 后，其生物利用度分别为 65.8%和

109%, $AUC_{0\text{-}last}$ 分别为 24003 和 53755 nM·h，达峰浓度（C_{max}）为 2530 和 10600 nM，达峰时间出现在给药后 2.00 和 1.00 h。体内 PK 性质评价结果汇总见表 6。

表6 体内PK性质评价结果汇总

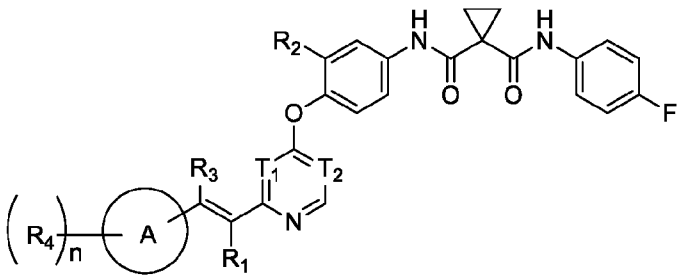
化合物	Sitravatinib		化合物 **3** 的甲酸盐	
PK	i.v (2 mpk)	P.O (10 mpk)	i.v (2 mpk)	P.O (10 mpk)
C_0 (For i.v.) [C_{max} (For P.O) / T_{max}] (nM)	2,746	2,530/2.00	7,681	10,600/1.00
$T_{½}$ (hr)	3.87	3.47	1.58	1.95
Vdss (L/Kg)	2.24	/	0.72	/
Cl (mL/min/Kg)	7.21	/	6.18	/
$AUC_{0\text{-}last}$ (nm/hr)	7,284	24,003	9,645	53,755
F %	/	65.8	/	109

实验结论：

本发明化合物具有较好的口服最高血药浓度 C_{max}、半衰期、清除率（CL）、AUC 和口服生物利用度。

权利要求

1. 式（I）化合物或其药学上可接受的盐，



（I）

其中，

环 A 选自 5 元杂芳基，所述 5 元杂芳基包含 2 个 N 杂原子；

或者，环 A 选自 6 元杂芳基，所述 6 元杂芳基至多包含 2 个 N 原子；

T_1 和 T_2 分别独立地选自 $C(R_5)$和 N；

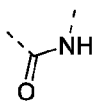
R_1 和 R_3 分别独立地选自 H、F 和 CH_3；

R_2 选 H、F 和 Cl；

R_4 分别独立地选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 杂烷基、C_{3-6} 环烷基、3~6 元杂环烷基和-L-R_6，所述 C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 杂烷基、C_{3-6} 环烷基、3~6 元杂环烷基和-L-R_6 任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R_5 选自 H 和 Cl；

R_6 选自 H、OH、5~6 元杂环烷基和 C_{1-3} 烷基；

L 选自-CH_2-、-CH_2-CH_2-和 ；

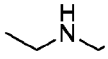
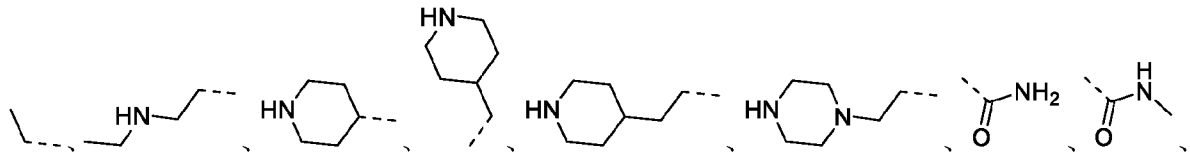
n 选自 0、1、2 和 3；

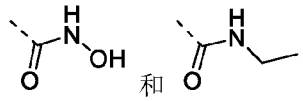
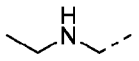
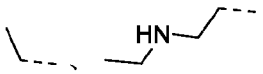
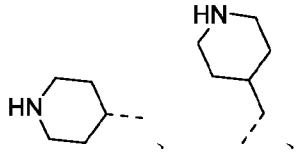
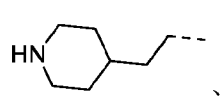
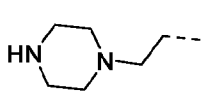
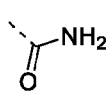
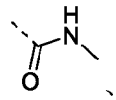
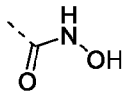
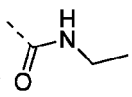
R 分别独立地选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、COOH、NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH3)_2$、CH_3、CH_2CH_3、CF_3、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-O-$CH(CH_3)_2$、-C(=O)OCH_3、-C(=O)CH_3 和-C(=O)CH_2CH_3；

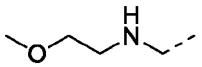
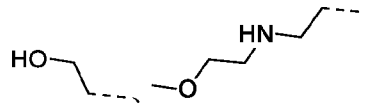
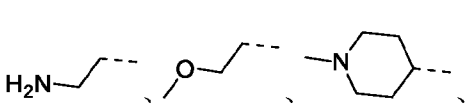
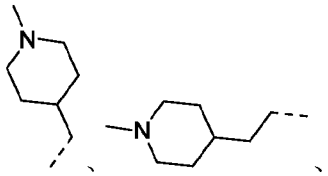
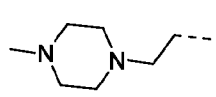
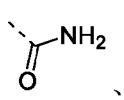
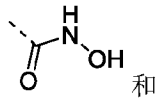
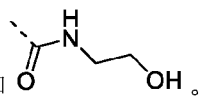
所述 5 元杂芳基、6 元杂芳基、C_{1-6} 杂烷基和 3~6 元杂环烷基分别独立地包含 1、2 或 3 个独立地选自 O、S、N 和 NH 的杂原子或杂原子团。

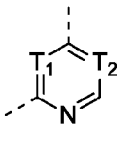
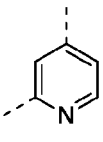
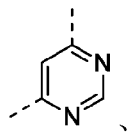
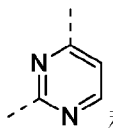
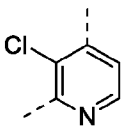
2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，环 A 选自吡啶基、吡唑基和咪唑基。

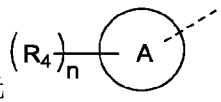
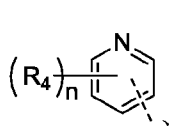
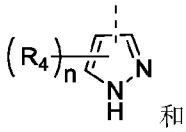
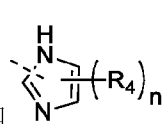
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R_4 分别独立地选自 H、C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 杂烷基、5~6 元杂环烷基和-L-R_6，所述 C_{1-4} 烷基、C_{1-4} 杂烷基、5~6 元杂环烷基和-L-R_6 任选被 1、2 或 3 个 R 取代。

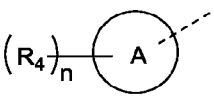
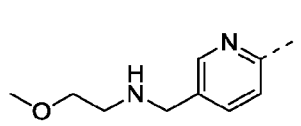
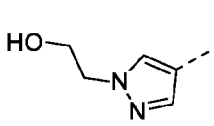
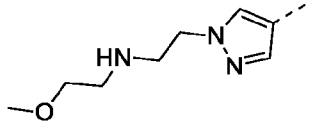
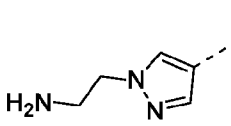
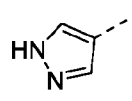
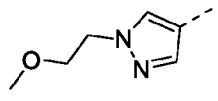
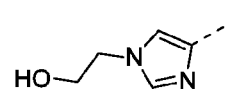
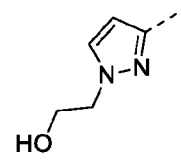
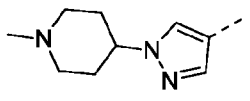
4. 根据权利要求 3 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R_4 分别独立地选自 H、、

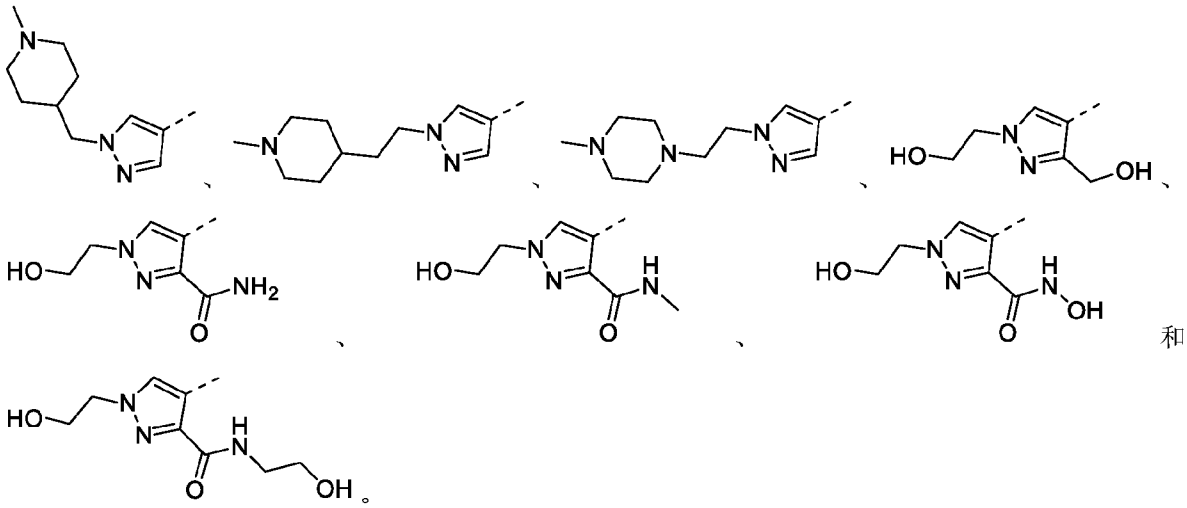
和，所述、、、、、、、和任选被1、2或3个R取代。

5. 根据权利要求4所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R_4分别独立地选自H、、、、、、、、和。

6. 根据权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，结构单元选自、、和。

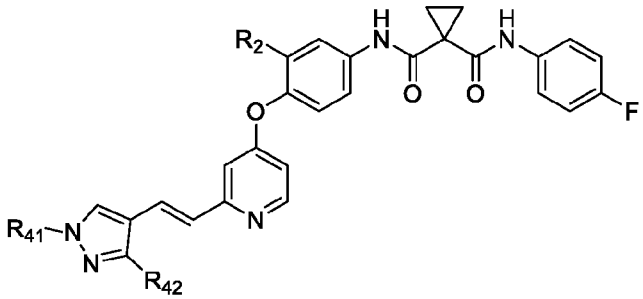
7. 根据权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，结构单元选自、和。

8. 根据权利要求7所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，结构单元选自、、、、、、、、、



和

9. 根据权利要求 1~5 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，化合物选自



(II)

，

其中，

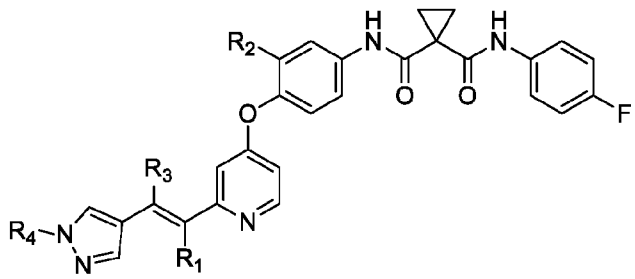
R_{41} 选自 H、$C_{1\sim4}$ 烷基、$C_{1\sim4}$ 杂烷基、6 元杂环烷基和-L-R_6，所述 H、$C_{1\sim4}$ 烷基、$C_{1\sim4}$ 杂烷基、6 元杂环烷基和-L-R_6 任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R_{42} 选自 H 和-L-R_6，所述-L-R_6 任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R_6 选自 H、OH、6 元杂环烷基和 $C_{1\sim3}$ 烷基；

R_2、L 和 R 如权利要求 1 所定义。

10. 根据权利要求 1~5 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，化合物选自

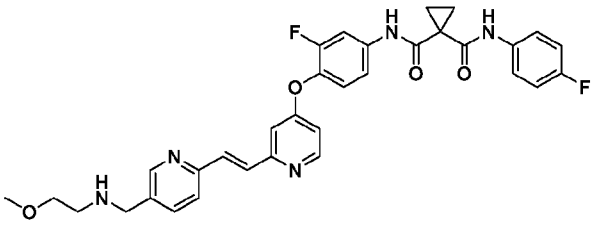


(I-1)

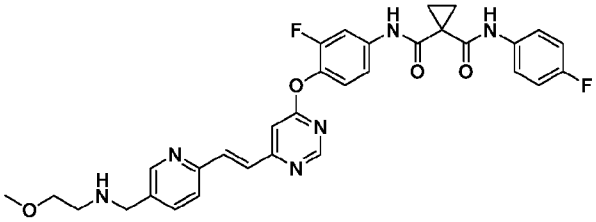
，

R_1、R_2、R_3 和 R_4 如权利要求 1~5 所定义。

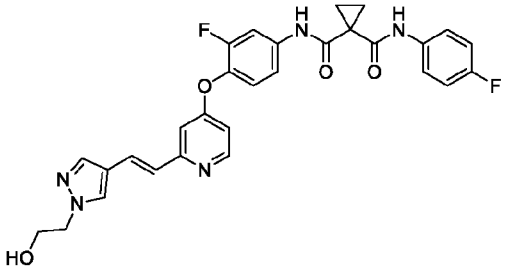
11. 化合物或其药学上可接受的盐，其选自



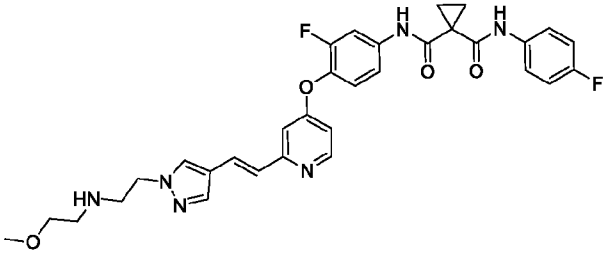
,



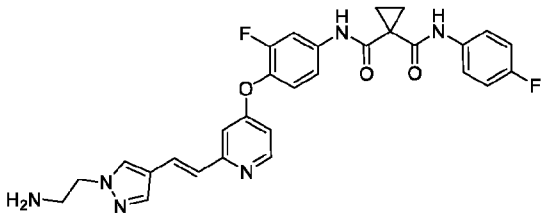
,



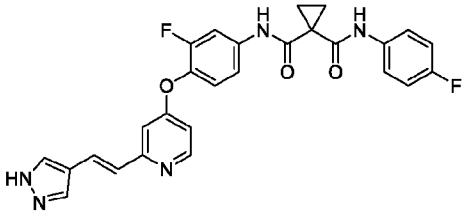
,



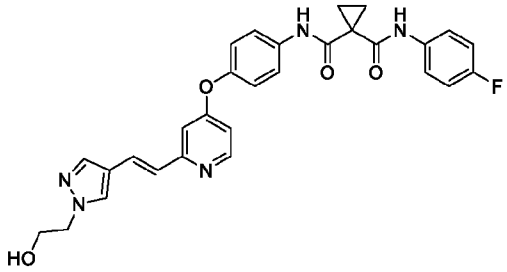
,



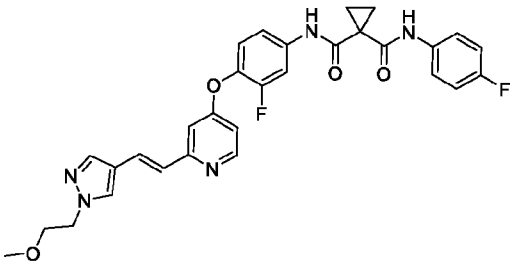
,



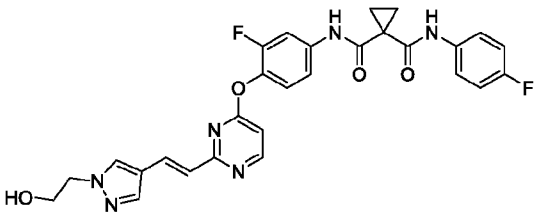
,



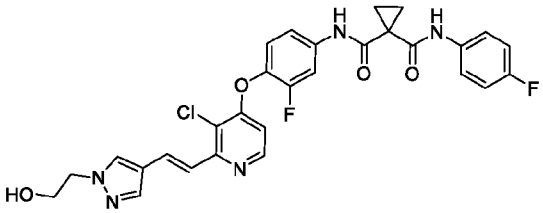
,



,

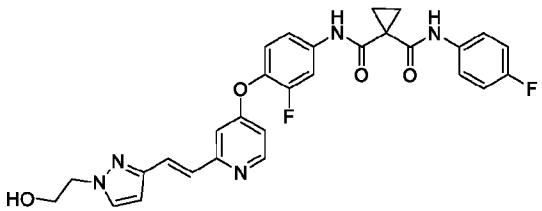


,



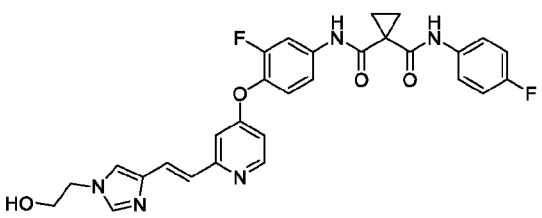
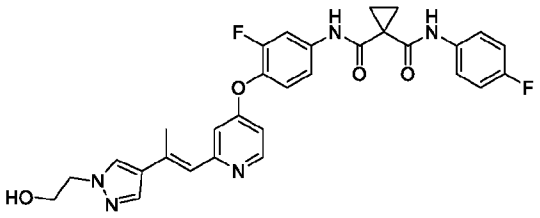
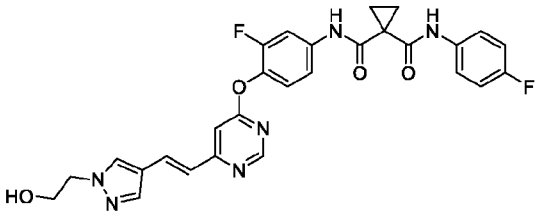
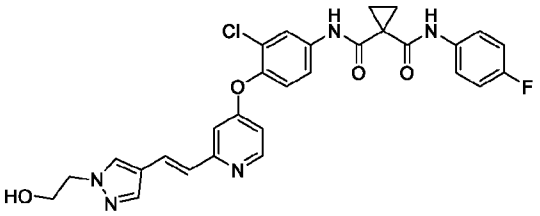
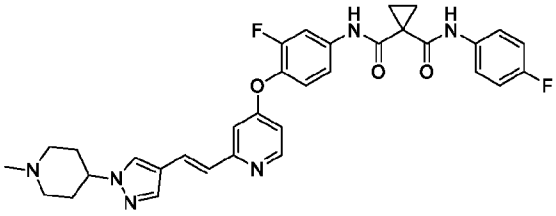
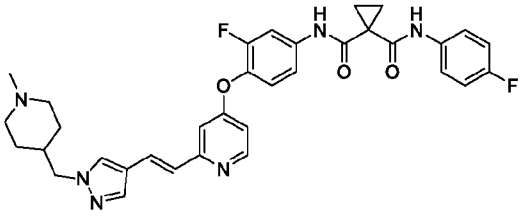
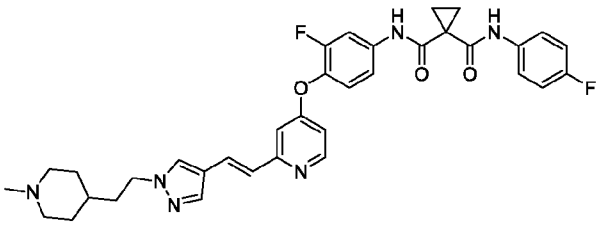
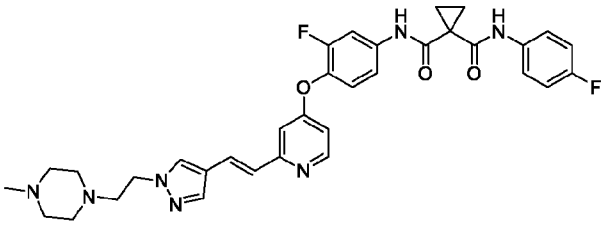
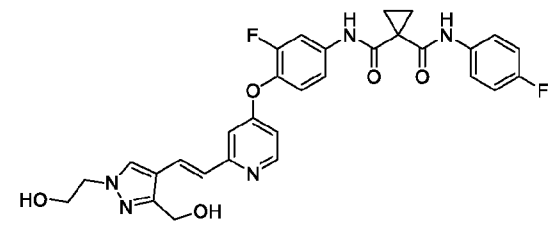
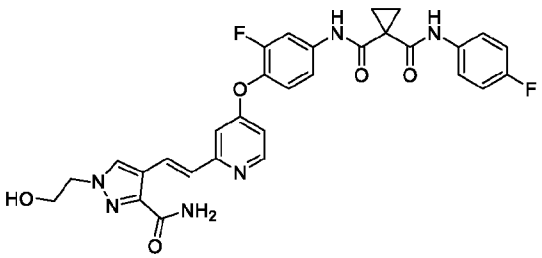
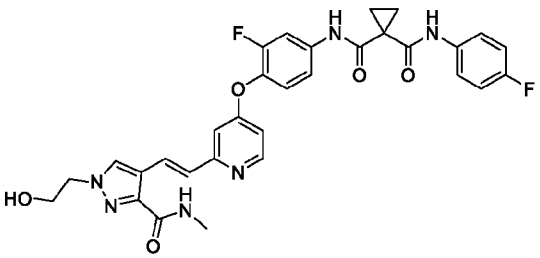
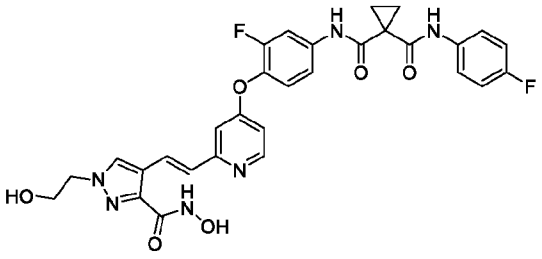
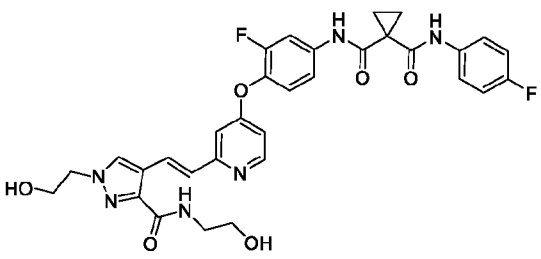
,

,



,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

。

12. 一种药物组合物，包含治疗有效量的根据权利要 1~11 任意一项所述的化合物或药学上可接受的盐

作为活性成份以及药学上可接受的载体。

13. 根据权利要求 1~11 任意一项所述的化合物或药学上可接受的盐或权利要求 12 所述的组合物在制备 Axl 和/或 VEGFR-2 抑制剂中的应用。

14. 根据权利要求 13 所述的应用，其中，所述 Axl 和/或 VEGFR-2 抑制剂是治疗癌症的药物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2021/079337

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 401/12(2006.01)i; C07D 403/02(2006.01)i; C07D 239/46(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61K 31/395(2006.01)i; A61K 31/505(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)

C07D401/-, C07D403/-, C07D239/-, A61K31/-, A61P35/-

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)

CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, ISI Web of Knowledge, Registry, Caplus: 南京明德新药研发有限公司, 乙烯基, 吡啶, 环丙烷, 二甲酰胺, 酪氨酸激酶, 生长因子受体, 抑制剂, 癌症, 肿瘤, Axl, VEGF, Cabozantinib, vinyl, pyridine, cyclopropane, dimethylamide, tyrosine kinase, growth factor receptor, inhibitor, cancer, tumor.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 107793363 A (SHANGHAI INSTITUTE OF PHARMACEUTICAL INDUSTRY et al.) 13 March 2018 (2018-03-13) abstract, claim 1 and description, paragraph [0082]	1-14
A	CN 110862397 A (BEIJING SCITECH-MQ PHARMACEUTICALS LIMITED) 06 March 2020 (2020-03-06) abstract, and claim 1	1-14
A	WO 2019148036 A1 (EXELIXIS INC.) 01 August 2019 (2019-08-01) abstract, and claim 1	1-14
A	CN 102256493 A (DECIPHERA PHARMACEUTICALS, LLC.) 23 November 2011 (2011-11-23) abstract, and claim 1	1-14
A	CN 102964308 A (CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) 13 March 2013 (2013-03-13) abstract, and claim 1	1-14

☑ 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	Date of mailing of the international search report
13 May 2021	**04 June 2021**
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.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 108530464 A (SHENZHEN NEPTUNUS MEDICINE TECHNOLOGY RESEARCH INSTITUTE CO., LTD.) 14 September 2018 (2018-09-14) abstract, and claim 1	1-14
A	CHIA Stephen K. et al. "A phase-I study of lapatinib in combination with foretinib with foretinib, a c-MET, AXL and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor, in human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2)-positive metastatic breast cancer" *Breast Cancer Research,* Vol. 19, No. 54, 02 May 2017 (2017-05-02), ISSN: 1465-5411, pp. 1-8	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2021/079337

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	107793363	A	13 March 2018	CN	107793363	B	26 February 2021
CN	110862397	A	06 March 2020		None		
WO	2019148036	A1	01 August 2019	KR	20200124678	A	03 November 2020
				EP	3743068	A1	02 December 2020
				CN	112312909	A	02 February 2021
				CL	2020001930	A1	11 December 2020
				SG	11202006945 P	A	28 August 2020
				IL	276028	D0	31 August 2020
				CO	2020010467	A2	30 October 2020
				CA	3088127	A1	01 August 2019
				AU	2019212719	A1	20 August 2020
				US	2021040099	A1	11 February 2021
CN	102256493	A	23 November 2011	EP	2365752	A4	20 June 2012
				WO	2010051373	A1	06 May 2010
				EA	201170627	A1	31 October 2011
				AU	2009308853	A1	06 May 2010
				US	2010120806	A1	13 May 2010
				IL	212574	D0	30 June 2011
				EP	2365752	A1	21 September 2011
				US	2013079362	A1	28 March 2013
				US	8278331	B2	02 October 2012
				JP	5444365	B2	19 March 2014
				NZ	603654	A	26 September 2014
				MX	2011004535	A	18 November 2011
				EP	2365752	B1	24 September 2014
				BR	PI0920765	A2	18 August 2015
				US	8486951	B2	16 July 2013
				CA	2742007	A1	06 May 2010
				CA	2742007	C	08 July 2014
				KR	20110099687	A	08 September 2011
				JP	2012507551	A	29 March 2012
CN	102964308	A	13 March 2013	CN	102964308	B	18 March 2015
CN	108530464	A	14 September 2018	CN	108530464	B	27 October 2020
				WO	2018157737	A1	07 September 2018

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2021/079337

A. 主题的分类

C07D 401/12(2006.01)i; C07D 403/02(2006.01)i; C07D 239/46(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61K 31/395(2006.01)i; A61K 31/505(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)

C07D401/-, C07D403/-, C07D239/-, A61K31/-, A61P35/-

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）)

CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, ISI Web of Knowledge, Registry, Caplus：南京明德新药研发有限公司，乙烯基，吡啶，环丙烷，二甲酰胺，酪氨酸激酶，生长因子受体，抑制剂，癌症，肿瘤，Axl，VEGF，Cabozantinib， vinyl, pyridine, cyclopropane, dimethylamide, tyrosine kinase, growth factor receptor, inhibitor, cancer， tumor。

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 107793363 A (上海医药工业研究院 等) 2018年 3月 13日 (2018-03-13) 摘要、权利要求1和说明书第[0082]段	1-14
A	CN 110862397 A (北京赛特明强医药科技有限公司) 2020年 3月 6日 (2020-03-06) 摘要和权利要求1	1-14
A	WO 2019148036 A1 (EXELIXIS INC.) 2019年 8月 1日 (2019-08-01) 摘要和权利要求1	1-14
A	CN 102256493 A (迪赛孚尔制药有限公司) 2011年 11月 23日 (2011-11-23) 摘要和权利要求1	1-14
A	CN 102964308 A (中国药科大学) 2013年 3月 13日 (2013-03-13) 摘要和权利要求1	1-14
A	CN 108530464 A (深圳海王医药科技研究院有限公司) 2018年 9月 14日 (2018-09-14) 摘要和权利要求1	1-14

☑ 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
2021年 5月 13日	2021年 6月 4日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	受权官员 李冰 电话号码 86-(10)-53962156

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	CHIA Stephen K. 等. "A phase-I study of lapatinib in combination with foretinib with foretinib, a c-MET, AXL and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor, in human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2)-positive metastatic breast cancer" Breast Cancer Research, 第19卷，第54期，2017年 5月 2日 (2017-05-02), ISSN：1465-5411, 第1-8页	1-14

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2021/079337

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	107793363	A	2018年 3月 13日	CN	107793363	B	2021年 2月 26日
CN	110862397	A	2020年 3月 6日		无		
WO	2019148036	A1	2019年 8月 1日	KR	20200124678	A	2020年 11月 3日
				EP	3743068	A1	2020年 12月 2日
				CN	112312909	A	2021年 2月 2日
				CL	2020001930	A1	2020年 12月 11日
				SG	11202006945P	A	2020年 8月 28日
				IL	276028	D0	2020年 8月 31日
				CO	2020010467	A2	2020年 10月 30日
				CA	3088127	A1	2019年 8月 1日
				AU	2019212719	A1	2020年 8月 20日
				US	2021040099	A1	2021年 2月 11日
CN	102256493	A	2011年 11月 23日	EP	2365752	A4	2012年 6月 20日
				WO	2010051373	A1	2010年 5月 6日
				EA	201170627	A1	2011年 10月 31日
				AU	2009308853	A1	2010年 5月 6日
				US	2010120806	A1	2010年 5月 13日
				IL	212574	D0	2011年 6月 30日
				EP	2365752	A1	2011年 9月 21日
				US	2013079362	A1	2013年 3月 28日
				US	8278331	B2	2012年 10月 2日
				JP	5444365	B2	2014年 3月 19日
				NZ	603654	A	2014年 9月 26日
				MX	2011004535	A	2011年 11月 18日
				EP	2365752	B1	2014年 9月 24日
				BR	PI0920765	A2	2015年 8月 18日
				US	8486951	B2	2013年 7月 16日
				CA	2742007	A1	2010年 5月 6日
				CA	2742007	C	2014年 7月 8日
				KR	20110099687	A	2011年 9月 8日
				JP	2012507551	A	2012年 3月 29日
CN	102964308	A	2013年 3月 13日	CN	102964308	B	2015年 3月 18日
CN	108530464	A	2018年 9月 14日	CN	108530464	B	2020年 10月 27日
				WO	2018157737	A1	2018年 9月 7日