

(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
2018 年 9 月 13 日 (13.09.2018)



(10) 国际公布号
WO 2018/161871 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 471/04 (2006.01) **A61K 31/4439** (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01) **A61K 31/33** (2006.01)

C07D 403/00 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/078010

(22) 国际申请日: 2018 年 3 月 5 日 (05.03.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201710128142.X 2017年3月6日 (06.03.2017) CN

(71) 申请人: 罗欣生物科技(上海)有限公司(LUOXIN BIOTECHNOLOGY (SHANGHAI) CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市自由贸易试验区李冰路 67 弄 11 号, Shanghai 201203 (CN)。山东罗欣药业集团股份有限公司(SHANDONG LUOXIN PHARMACEUTICAL GROUP STOCK CO., LTD.) [CN/CN]; 中国山东省临沂市国家高新技术产业开发区罗七路, Shandong 276017 (CN)。南京明德新药研发股份有限公司(MEDSHINE DISCOVERY INC.) [CN/CN]; 中国江苏省南京市南京高新开发区高新路 9 号商务办公楼 218 室, Jiangsu 210032 (CN)。

(72) 发明人: 陈新海(CHEN, Xinhai); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。颜小兵(YAN, Xiaobing); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。梁娜(LIANG, Na); 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)。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)。董加强(DONG, Jiaqiang); 中国上海市自由贸易试验区

李冰路 67 弄 11 号, Shanghai 201203 (CN)。王铁林(WANG, Tie-Lin); 中国上海市自由贸易试验区李冰路 67 弄 11 号, Shanghai 201203 (CN)。

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

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, 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, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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)。

根据细则 4.17 的声明:

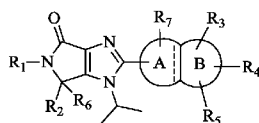
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则 4.17(ii))
- 关于申请人有权要求在先申请的优先权(细则 4.17(iii))
- 发明人资格(细则 4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: IMIDAZOPYRIDINE COMPOUND AS P53-MDM2 INHIBITOR

(54) 发明名称: 作为 p53-MDM2 抑制剂的咪唑并吡咯酮化合物



(II)

(57) Abstract: Disclosed is a p53-MDM2 inhibitor compound having the structure of an imidazopyridine, and particularly disclosed are a compound as shown in formula (II) and a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 摘要: 一类具有咪唑并吡咯酮结构的 p53-MDM2 抑制剂的化合物, 具体公开了式(II)所示化合物及其药学上可接受的盐。

作为 p53-MDM2 抑制剂的咪唑并吡咯酮化合物

相关申请的交叉引用

本申请主张 2017 年 3 月 6 日提交的中国专利申请 CN201710128142.X 的优先权，其内容在此并入本申请。

技术领域

本发明涉及新的作为 p53-MDM2 抑制剂的化合物，具体公开了式 (II) 所示化合物及其药学上可接受的盐。本发明还涉及作为 p53-MDM2 抑制剂的化合物或其药物组合物在制备治疗癌症、细菌感染、病毒感染的药物中的用途。

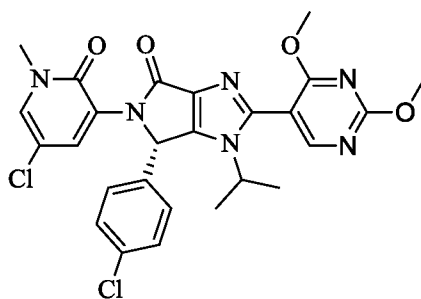
背景技术

p53 是通过激活细胞周期停滞、凋亡、衰老和 DNA 修复中所涉及的许多基因的转录而响应于细胞应激的肿瘤抑制剂和转录因子。与 p53 激活是由不常见原因引起的正常细胞不同，肿瘤细胞处于来自包括缺氧和促凋亡癌基因激活在内的各种损害的恒定细胞应激下。因而，对肿瘤中 p53 途径的灭活具有强的选择性优势，并且已提出消除 p53 功能可能是肿瘤存活的前提。为了支持这一观点，三个调查研究组已经使用小鼠模型证明 p53 功能的缺少是已建立肿瘤的维持的持续要求。当调查研究人员恢复 p53 灭活的肿瘤的 p53 功能时，该肿瘤消退。

在 50% 的实体瘤和 10% 的液体瘤中，p53 通过突变和/或缺失来进行灭活。在癌症中，p53 途径的其他主要成员也发生遗传或表观遗传改变。MDM2 是一种癌蛋白质，它抑制 p53 功能并且它以报道高达 10% 的发生率被基因扩增激活。MDM2 继而被另一种肿瘤抑制剂 p14ARF 抑制。p53 下游的改变被认为可能负责至少部分地灭活 p53^{WT} 肿瘤(p53 野生型)中的 p53 途径。为了支持这一概念，一些 p53^{WT} 肿瘤似乎显示出降低的凋亡功能，但它们经受细胞周期停滞的能力仍然是完整的。一种癌症治疗策略涉及使用结合 MDM2 并抵消它与 p53 的相互作用的小分子。MDM2 通过三种机制抑制 p53 活性：1) 用作 E3 泛素连接酶以促进 p53 降解；2) 结合至 p53 转录激活结构域并阻断 p53 转录激活结构域；以及 3) 从细胞核向细胞质输出 p53。这三种机制都将通过抵消 MDM2-p53 相互作用来进行阻断。特别地，这种治疗策略可以应用于 p53^{WT} 肿瘤，并且利用小分子 MDM2 抑制剂进行的研究已经显示出肿瘤生长在体外和体内有望地减小。进一步地，在患有 p53-灭活的肿瘤的患者中，由 MDM2 抑制引起的正常组织中野生型 p53 的稳定化可能允许选择性地保护正常组织免受有丝分裂毒物的损害。

如本文所使用的，MDM2 意指人 MDM2 蛋白，并且 p53 意指人 p53 蛋白。应注意，人 MDM2 也可以称为 HDM2 或 hMDM2。

基于发展小分子抑制剂抑制 p53 和 MDM2 之间的相互作用来治疗肿瘤等疾病的研究已进行了多年，目前尚无该靶点药物上市，但已有多个分子进入不同的临床阶段。诺华公司开发的小分子 p53-MDM2 抑制剂 NVP-HDM201 目前已进入临床 II 期，用于治疗脂肪肉瘤，其在专利 WO2013111105 中公开，结构如下：

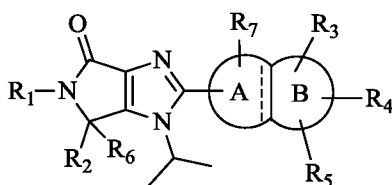


NVP-HDM201

已报道的 NVP-HDM201 分子的数据显示其体外活性较好，但 PK 性质有待进一步的改善。特别是药物在小鼠肝微粒体中稳定性较差，在小鼠中的半衰期短，药物血浆暴露量低。本发明在该药物分子基

发明内容

本发明提供式 (II) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



(II)

其中，

环 A 选自苯基和 5~6 元杂芳基；

环 B 选自苯基和 5~7 元杂环基；

R₁ 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：5 元杂芳基、苯基或 6~10 元杂环基；

R₂ 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：苯基或 5~6 元杂芳基；

R₃、R₄、R₅ 和 R₇ 分别独立地选自 H、卤素、OH、CN、NH₂、NO₂，或者分别独立地选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基；且 R₃、R₄、R₅ 和 R₇ 分别独立地位于环 A 或环 B 上；

R₆ 选自 H，或者选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：C₁₋₃ 烷基、C₁₋₆ 烯基和 C₁₋₃ 杂烷基；

R 选自卤素、OH、CN、NH₂，或者选自任选被 1、2 或 3 个 R' 取代的：C₁₋₃ 烷基、C₃₋₅ 环烷基和 C₁₋₃ 杂烷基；

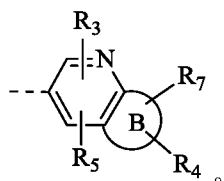
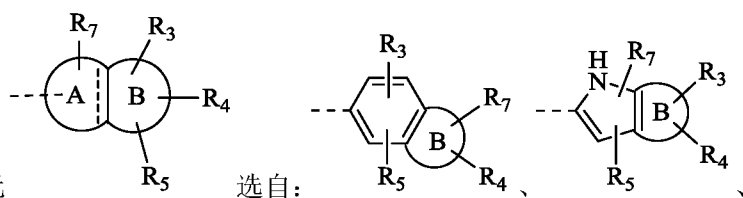
R' 选自：F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、CH₃、CH₃CH₂、CF₃、CHF₂、CH₂F、CH₃O；

所述 5~6 元杂芳基、5~7 元杂环基、5 元杂芳基、6~10 元杂环基、C₁₋₃ 杂烷基之“杂”表示杂原子或杂原子团，分别独立地选自 N、-NH-、-N(R)-、-O-、-S-、=O、=S 和 -C(=O)-；

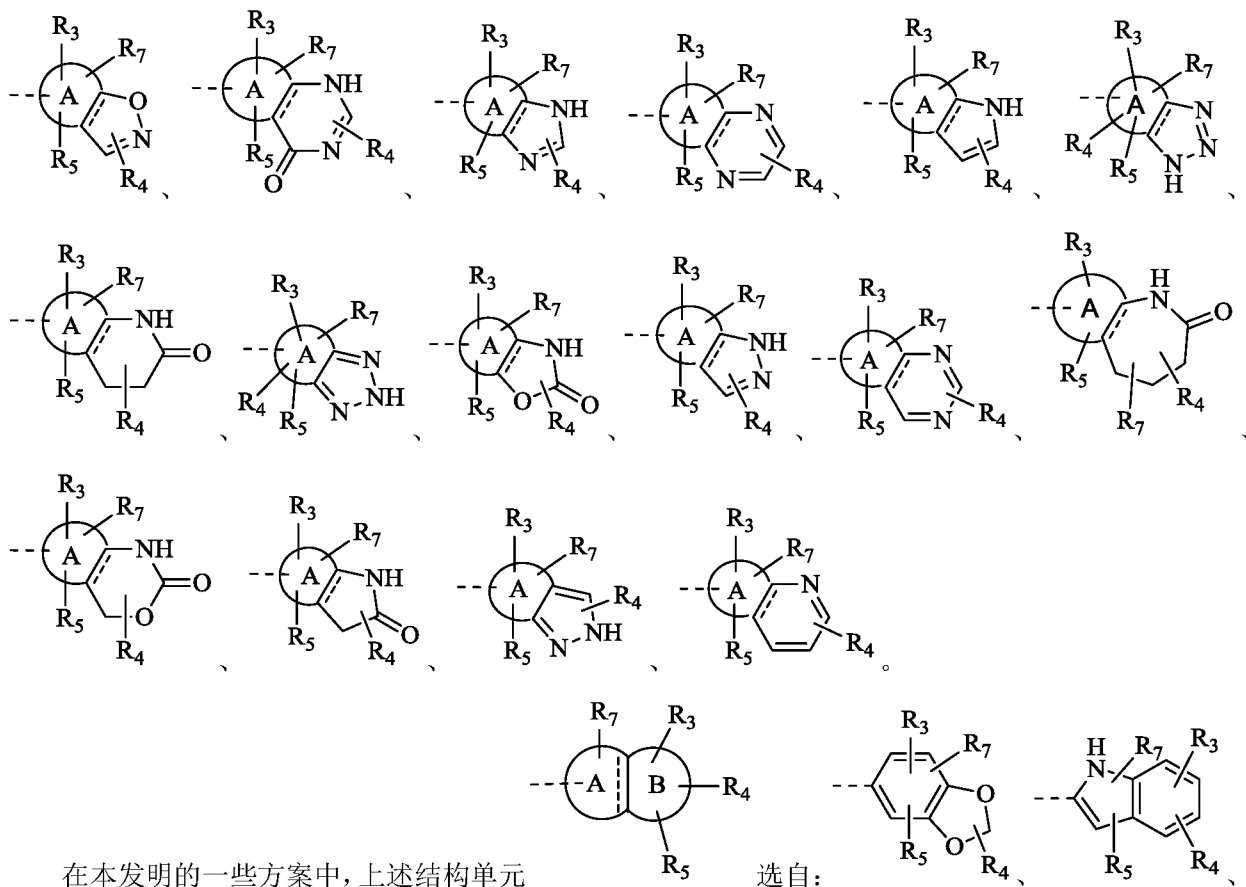
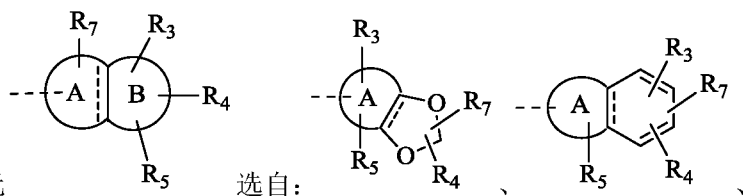
以上任何一种情况下，杂原子或杂原子团的数目分别独立地选自 1、2 或 3。

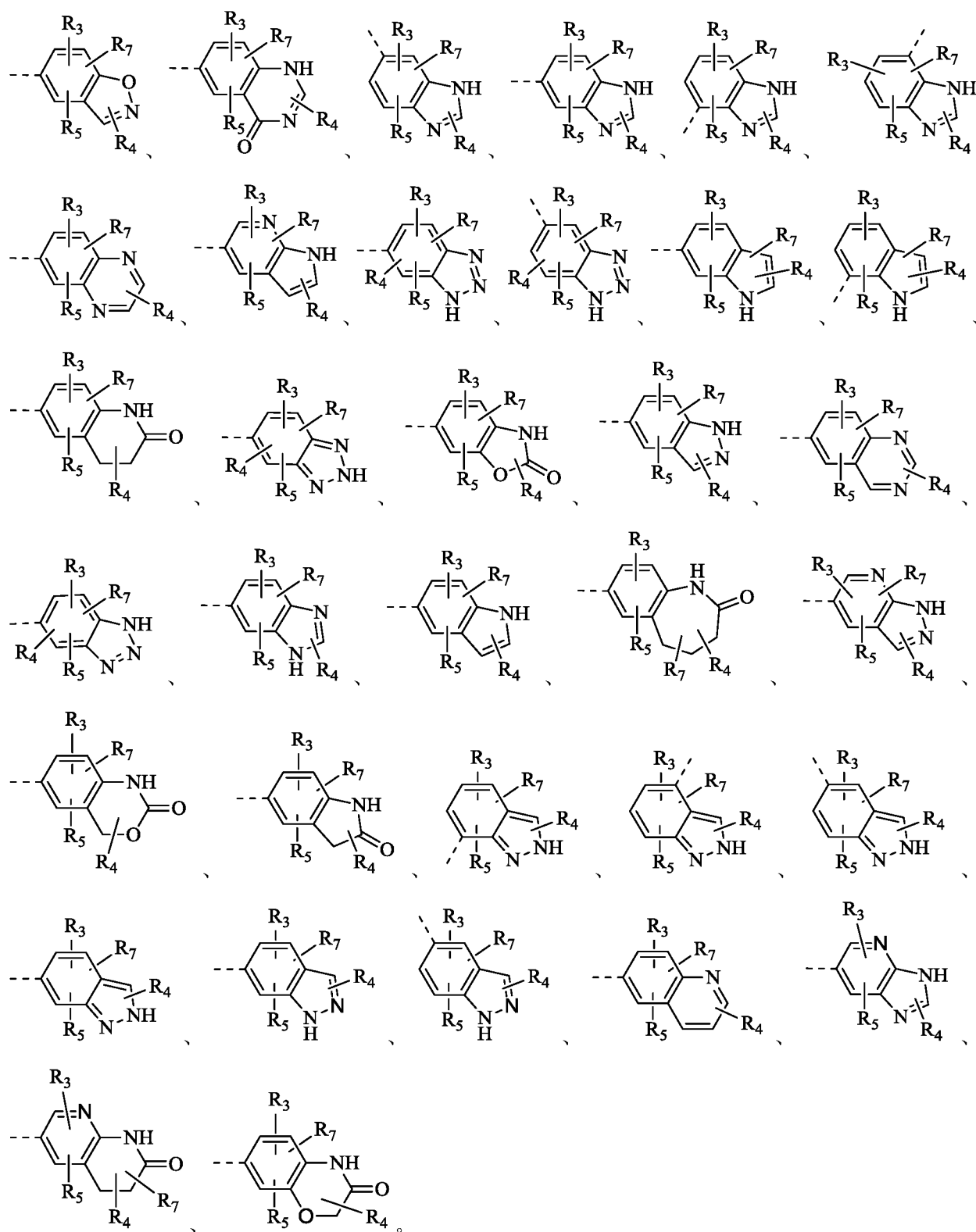
在本发明的一些方案中，上述 R 选自：F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、CH₃、CH₃CH₂、CF₃、CHF₂、CH₂F、CH₃O、环丙基。

在本发明的一些方案中，上述环 A 选自：苯基、吡咯基、吡啶基。

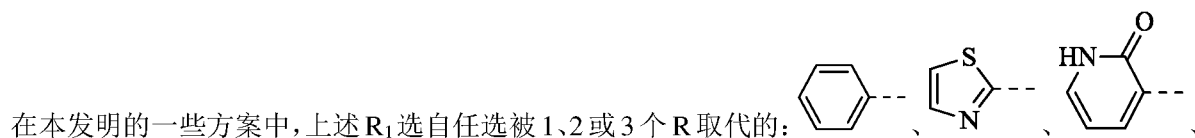


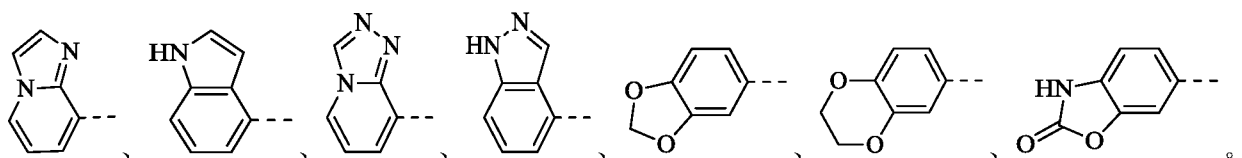
在本发明的一些方案中,上述环 B 选自: 1,3-二氧环戊基、1,3-二氧环戊烯基、苯基、异恶唑基、恶唑基、嘧啶-4(1H)-酮基、咪唑基、吡嗪基、吡咯基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基、4H-1,2,4-三唑基、3,4-二氢吡啶-2(1H)-酮基、吡啶基、恶唑-2(3H)-酮基、嘧啶基、4,5-二氢-1H-氮杂卓-2(3H)-酮基、吡啶基、1H-吡咯-2(3H)-酮基、吡咯烷-2-酮基、1,3-恶嗪-2-酮基、3,6-二氢-2H-1,3-噻-2-酮基。



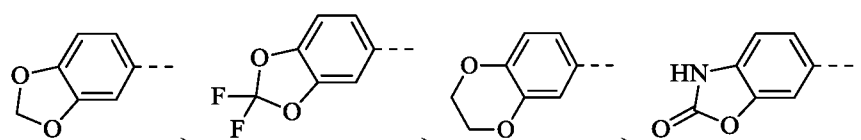
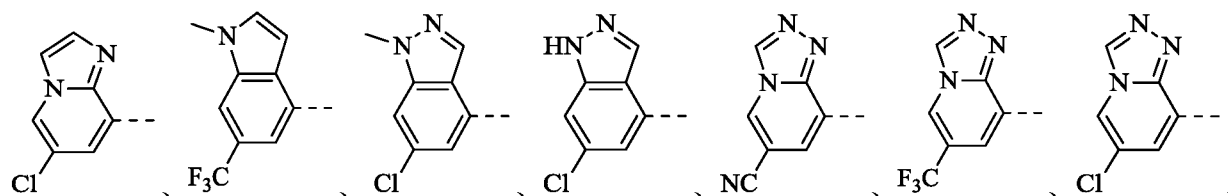
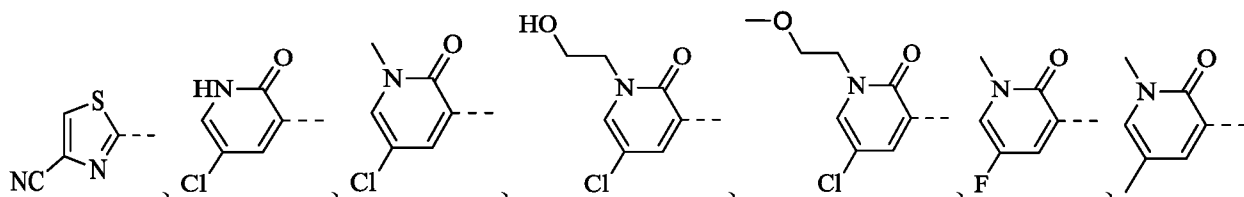


在本发明的一些方案中, 上述 R_1 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: 噻唑基、苯基、吡啶基、吡唑基、异吡唑基、[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]吡啶基、2-吡啶酮基、咪唑并(1,2-a)吡啶基、苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯基、2,3-苯并二氢[b][1,4]二氧六环基、苯并[d]恶唑-2(3H)-酮基。

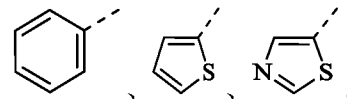




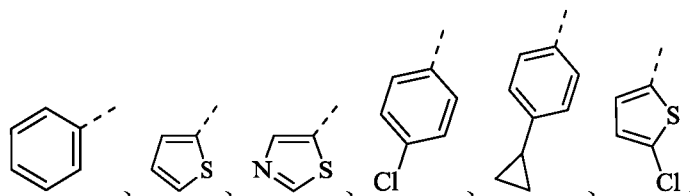
在本发明的一些方案中,上述 R_1 选自:



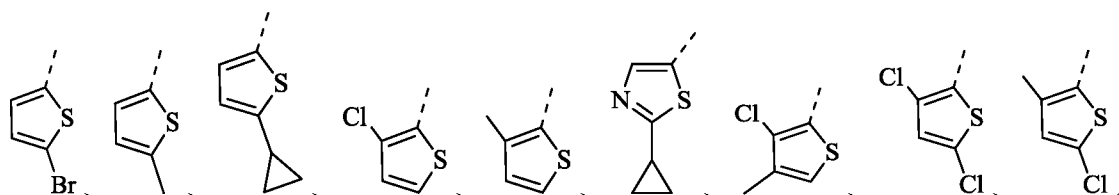
在本发明的一些方案中，上述 R_2 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：噻吩基、噻唑基、苯基。



在本发明的一些方案中, 上述 R_2 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的:



在本发明的一些方案中，上述 R_2 选自：

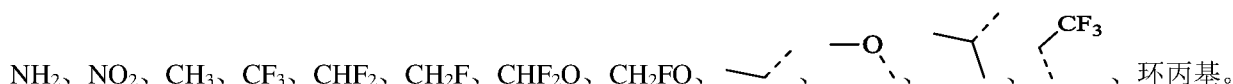


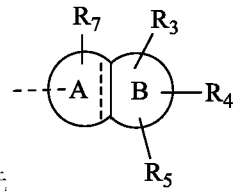
在本发明的一些方案中, 上述 R₃、R₄、R₅ 和 R₇ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、NO₂, 或者分别独立地选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、环丙基、环丁基。

在本发明的一些方案中, 上述 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_7 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、 NH_2 、

NO₂, 或者分别独立地选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: CH₃、、、、环丙基。

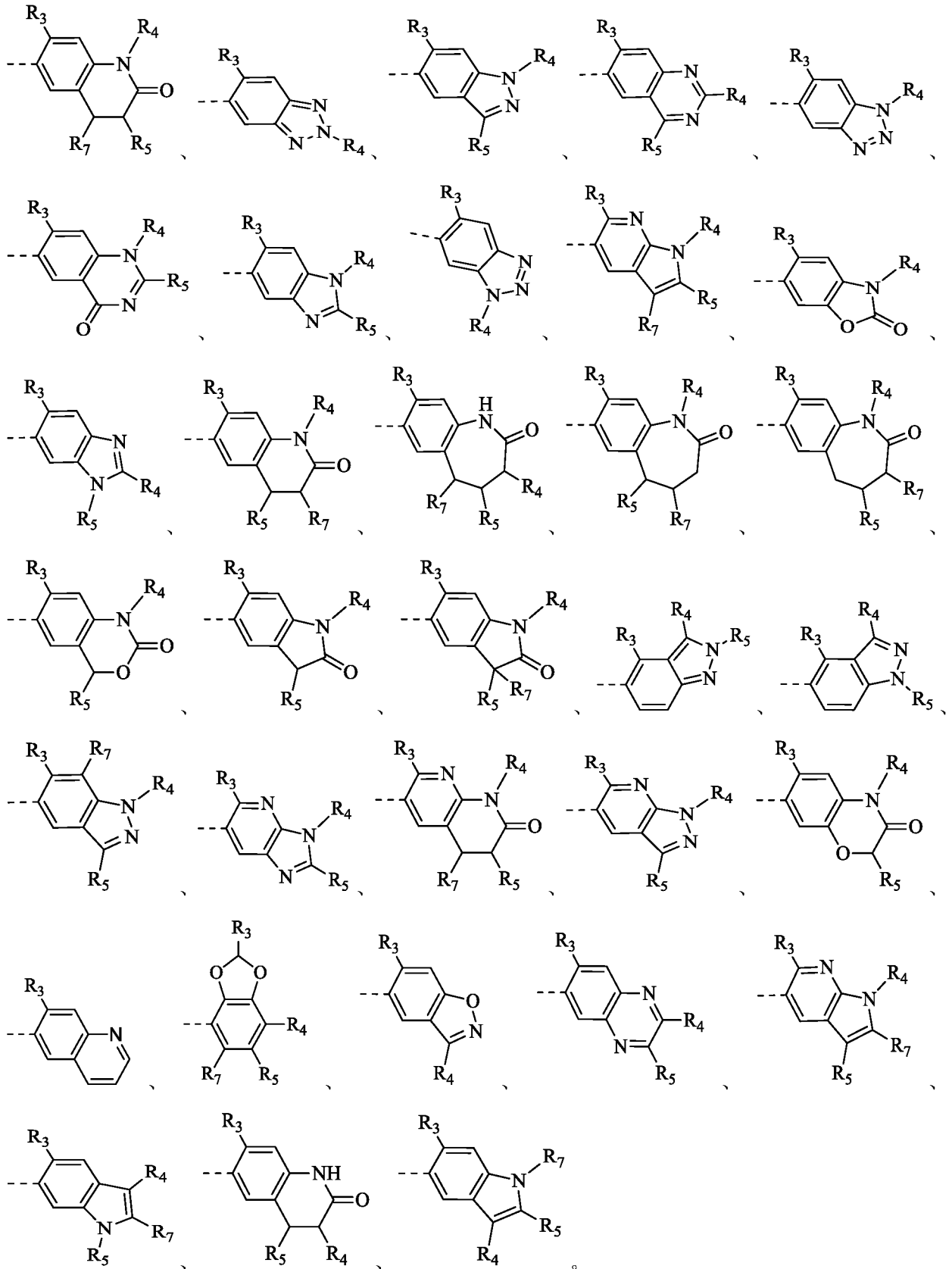
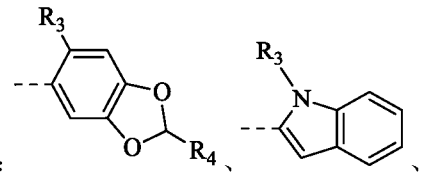
在本发明的一些方案中，上述 R₃、R₄、R₅ 和 R₇ 分别独立地选自：H、F、Cl、Br、I、OH、CN、

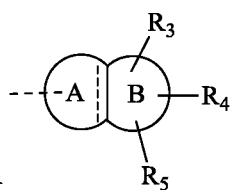




在本发明的一些方案中,上述结构单元

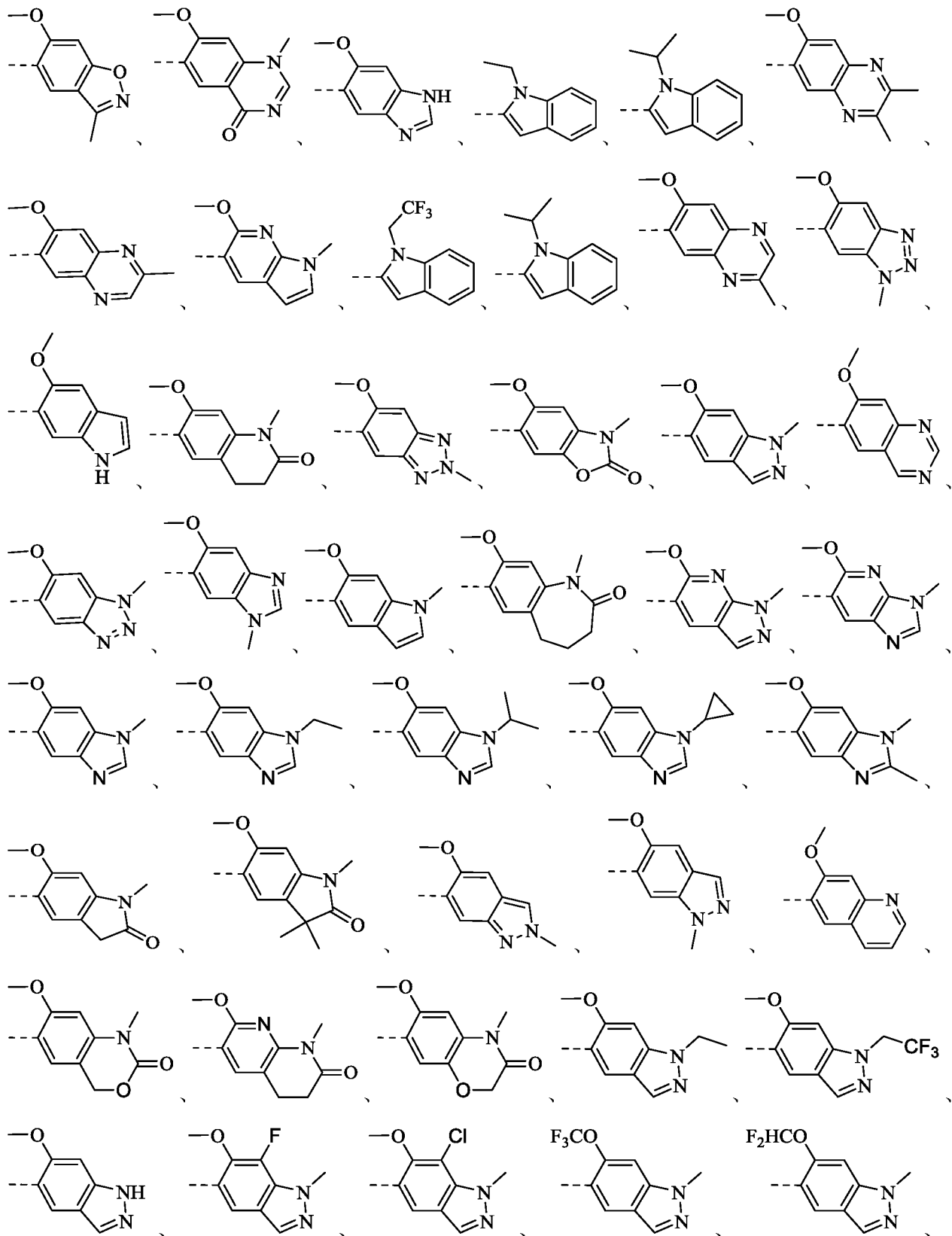
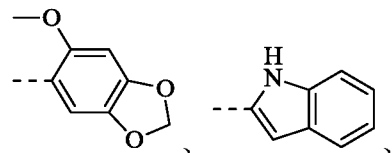
选自:

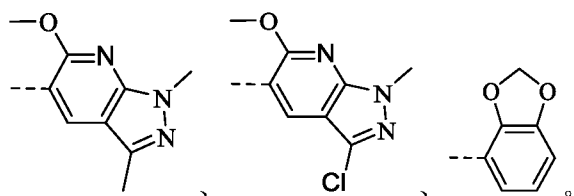




在本发明的一些方案中，上述结构单元

选自：

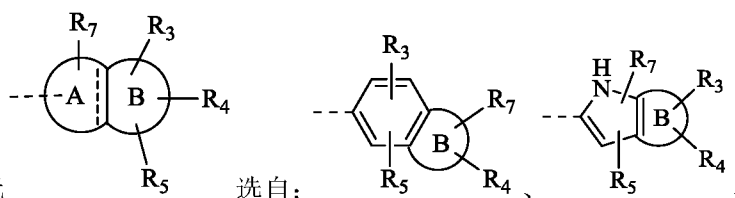




在本发明的一些方案中，上述 R_6 选自：H、 CH_3 、、、 或 CH_2OH 。

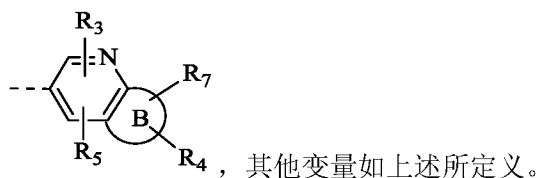
在本发明的一些方案中，上述 R 选自：F、Cl、Br、I、OH、CN、 NH_2 、 CH_3 、 CH_3CH_2 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CH_3O 、环丙基，其他变量如上述所定义。

5 在本发明的一些方案中，上述环 A 选自：苯基、吡咯基、吡啶基，其他变量如上述所定义。



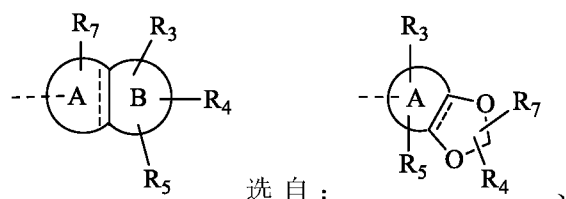
在本发明的一些方案中，上述结构单元

选自：



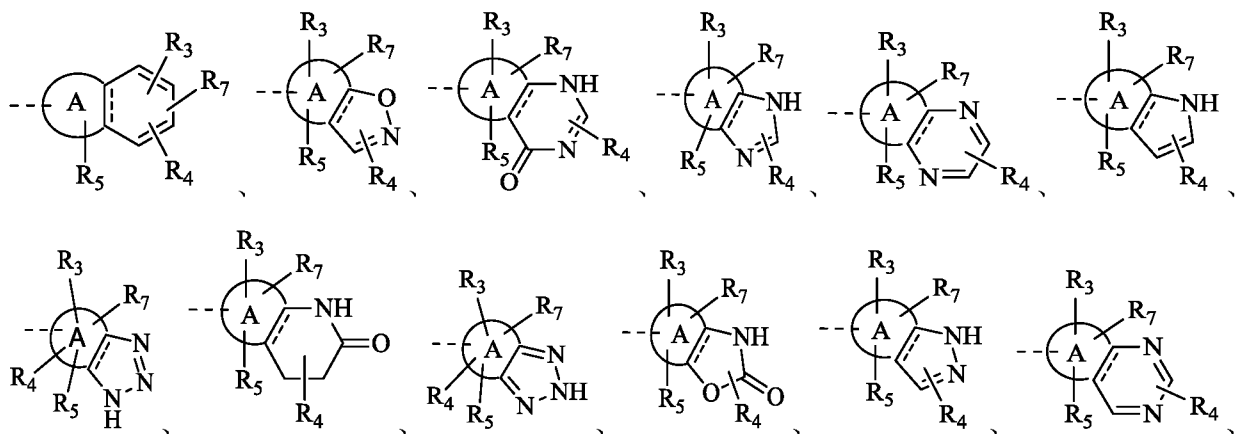
在本发明的一些方案中，上述环 B 选自：1,3-二氧环戊基、1,3-二氧环戊烯基、苯基、异恶唑基、

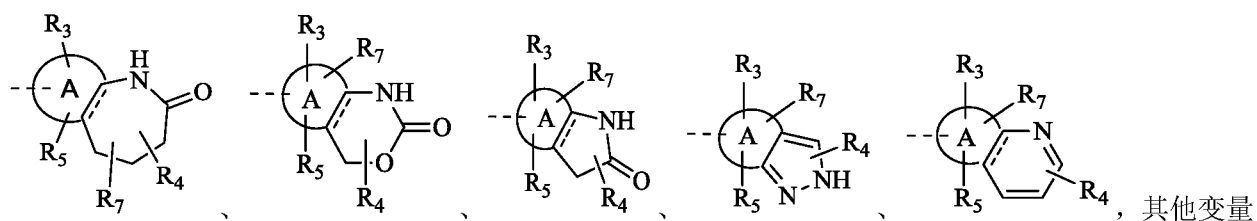
恶唑基、嘧啶-4(1H)-酮基、咪唑基、吡嗪基、吡咯基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三
10 唑基、4H-1,2,4-三唑基、3,4-二氢吡啶-2(1H)-酮基、吡唑基、恶唑-2(3H)-酮基、嘧啶基、4,5-二氢-1H-氮
杂卓-2(3H)-酮基、吡啶基、1H-吡咯-2(3H)-酮基、吡咯烷-2-酮基、1,3-恶嗪-2-酮基、3,6-二氢-2H-1,3-噻
-2-酮基，其他变量如上述所定义。



在本发明的一些方案中，上述结构单元

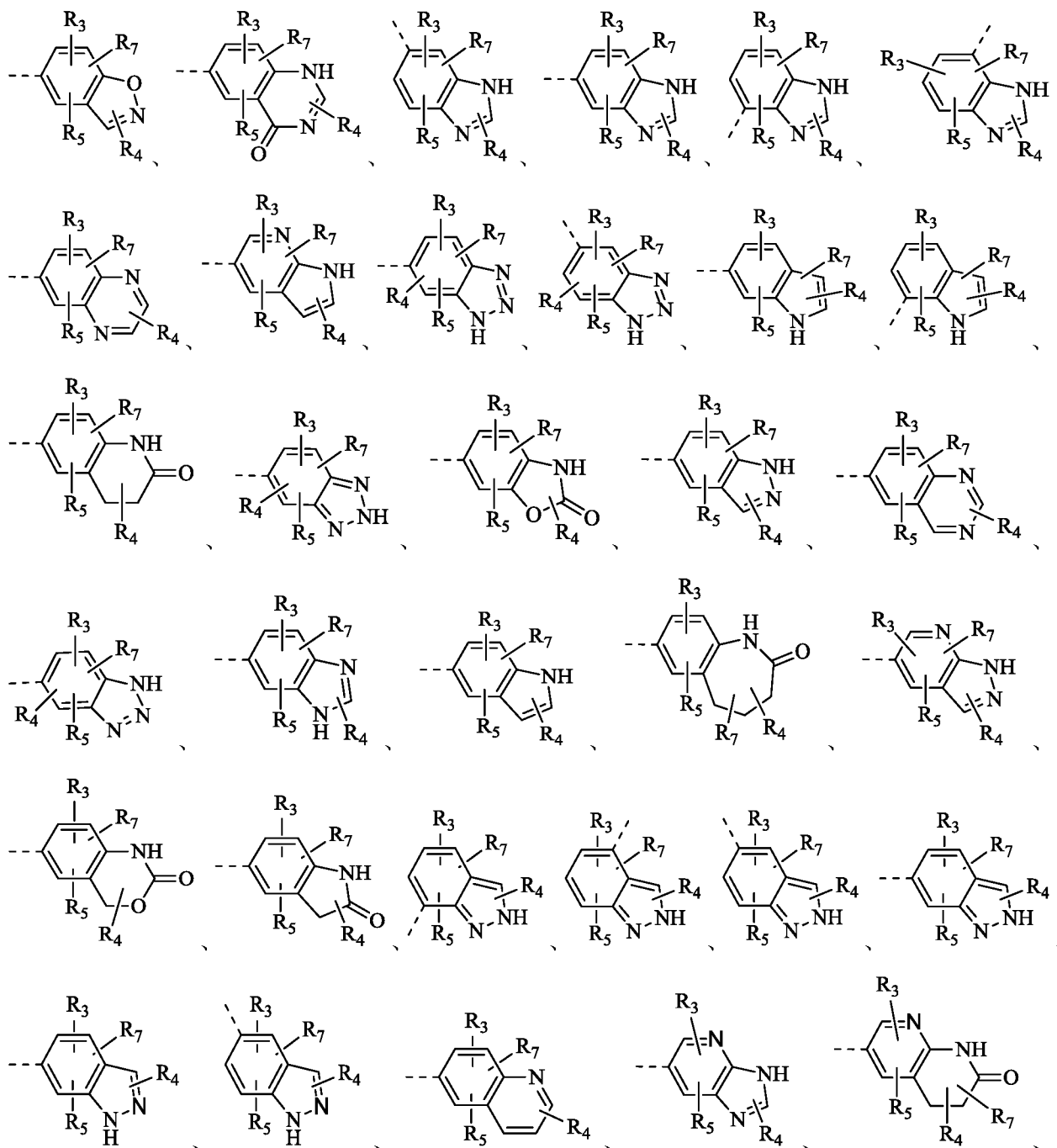
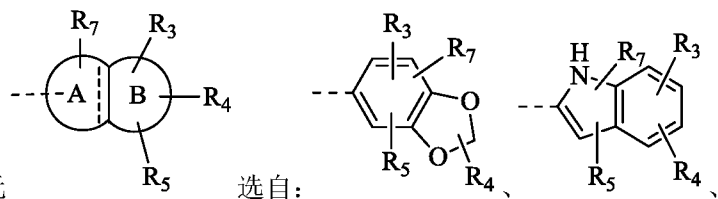
选自：

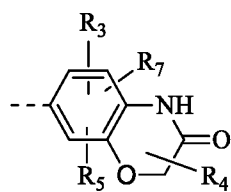




如上述所定义。

在本发明的一些方案中,上述结构单元



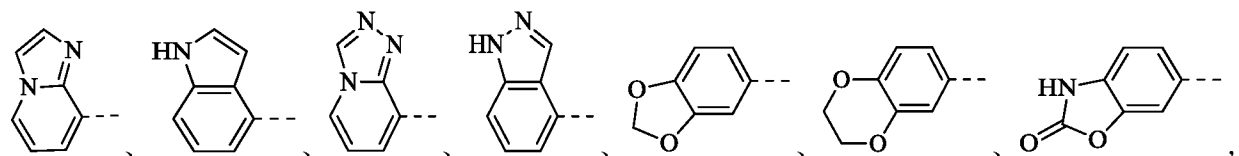
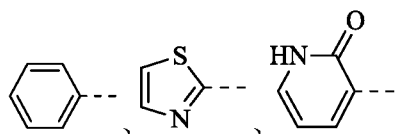


，其他变量如上述所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_1 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：噻唑基、苯基、吡啶基、吲唑基、异吲唑基、[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]吡啶基、2-吡啶酮基、咪唑并(1,2-a)吡啶基、苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯基、2,3-苯并二氢[b][1,4]二氧六环基、苯并[d]恶唑-2(3H)-酮基，其他变量如上述所定义。

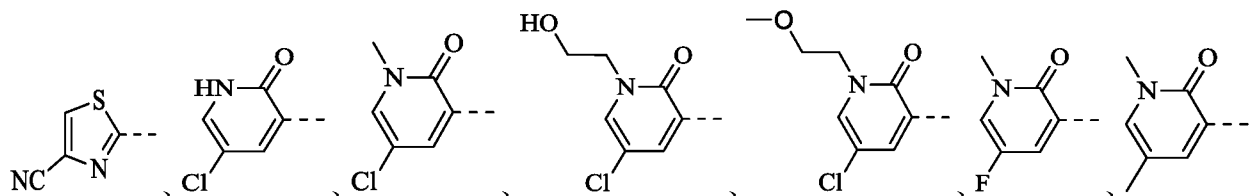
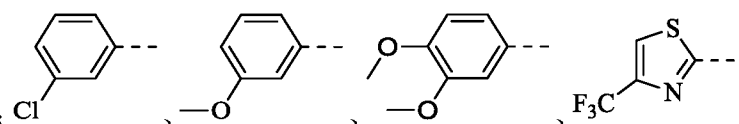
5

在本发明的一些方案中，上述 R_1 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：

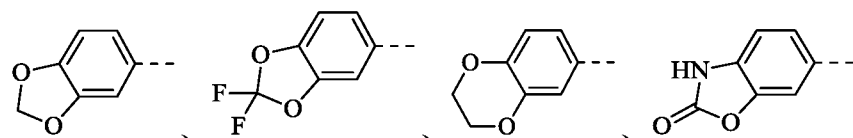
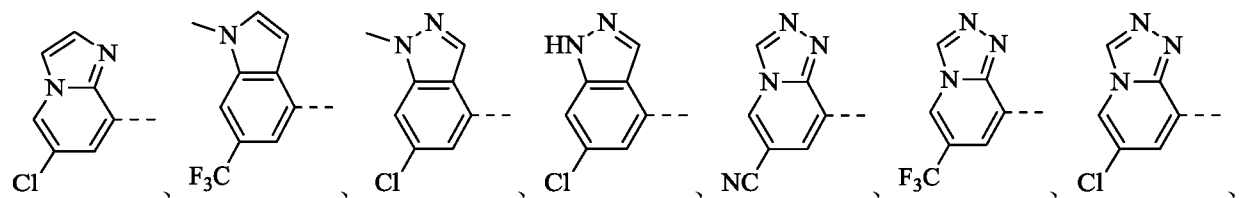


其他变量如上述所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_1 选自：

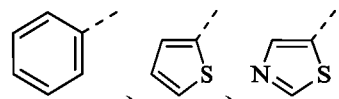


10



，其他变量如上述所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_2 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：噻吩基、噻唑基、苯基，其他变量如上述所定义。

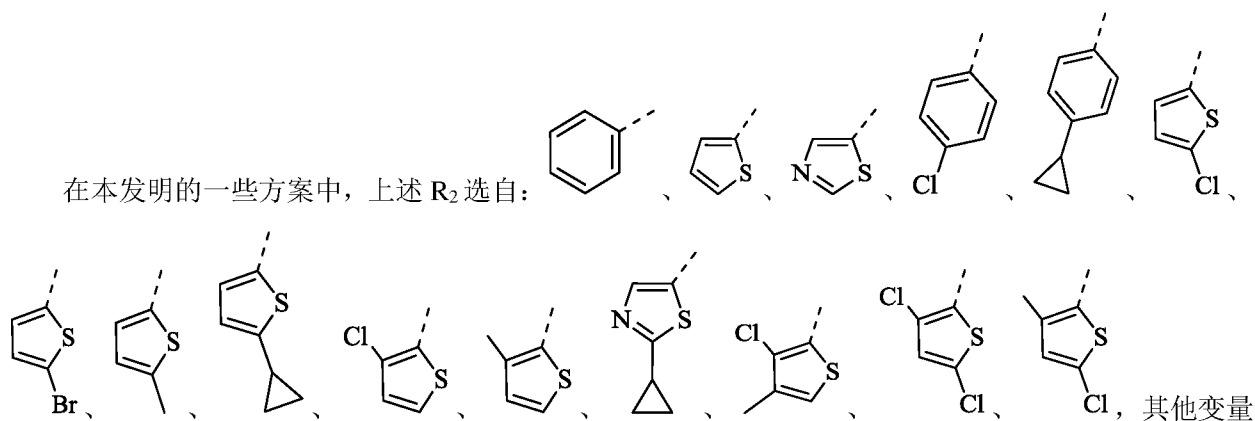


在本发明的一些方案中，上述 R_2 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：

15

其他变量如上述所定义。

在本发明的一些方案中, 上述 R_2 选自:



如上述所定义。

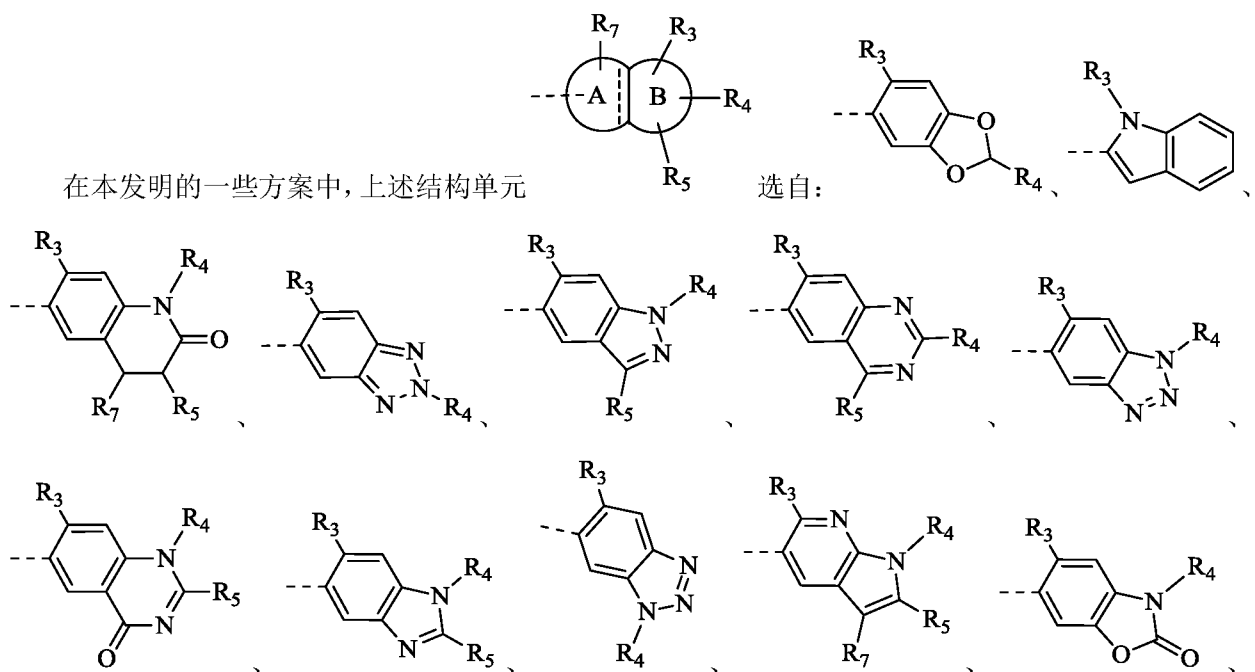
在本发明的一些方案中, 上述 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_7 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、NO₂, 或者分别独立地选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、环丙基、环丁基, 其他变量如上述所定义。

在本发明的一些方案中, 上述 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_7 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、NO₂, 或者分别独立地选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: CH₃、、、环丙基, 其他变量如上述所定义。

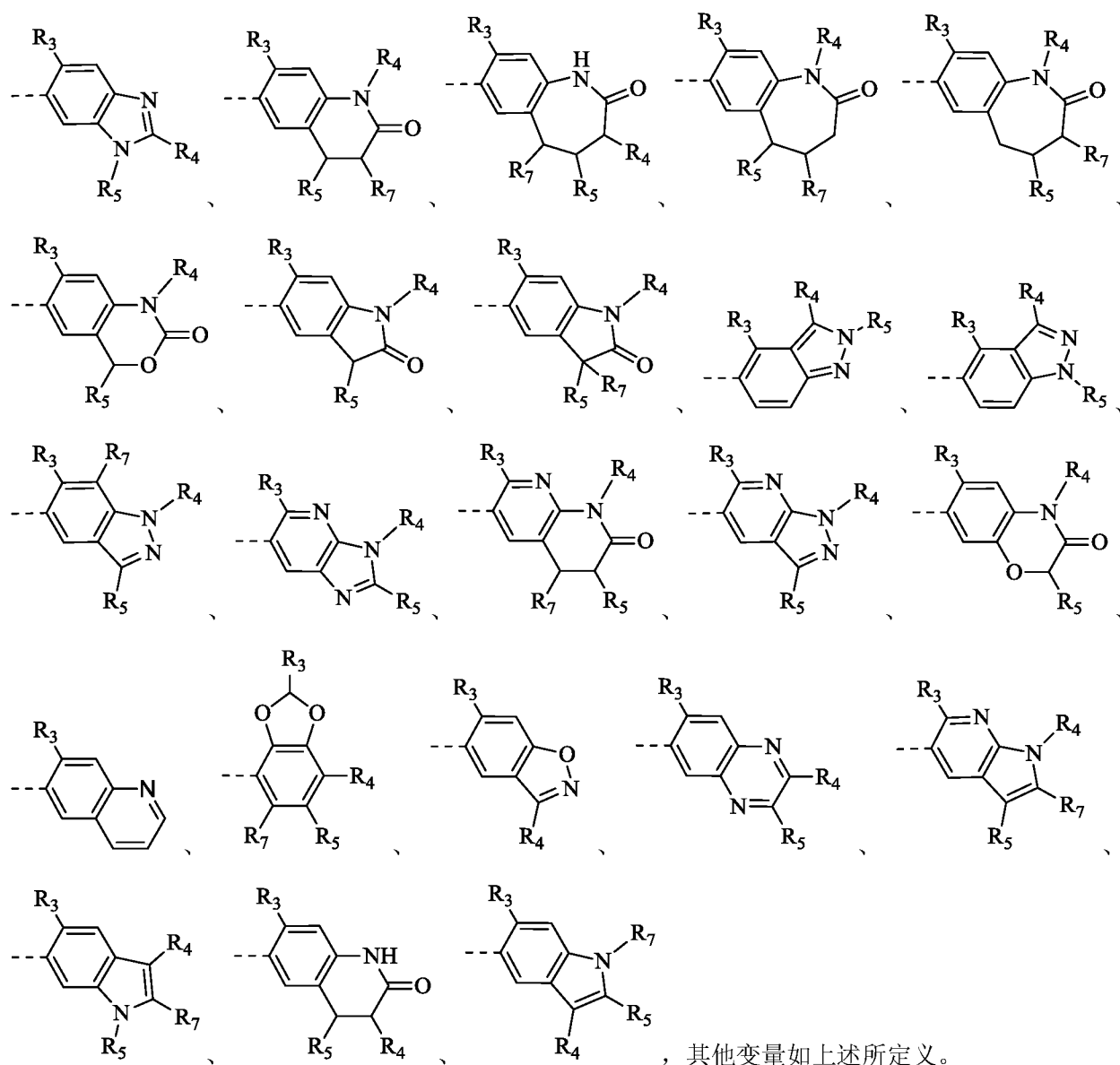
在本发明的一些方案中, 上述 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_7 分别独立地选自: H、F、Cl、Br、I、OH、CN、

NH₂、NO₂、CH₃、CF₃、CHF₂、CH₂F、CHF₂O、CH₂FO、、、、环丙基, 其他变量如上述所定义。

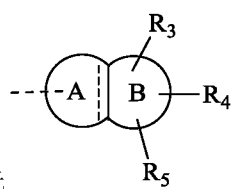
在本发明的一些方案中, 上述结构单元



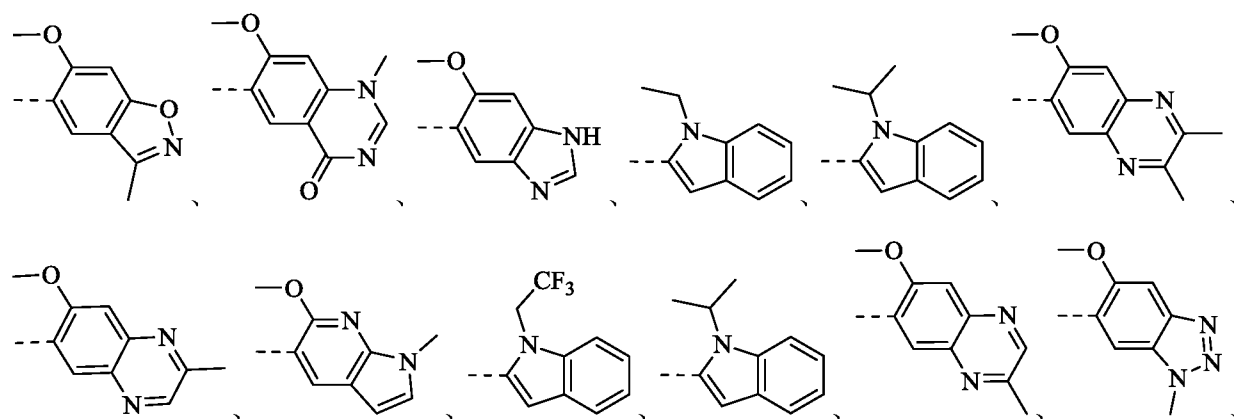
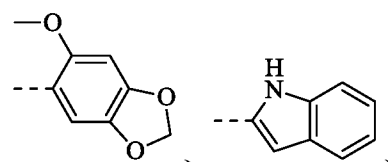
15

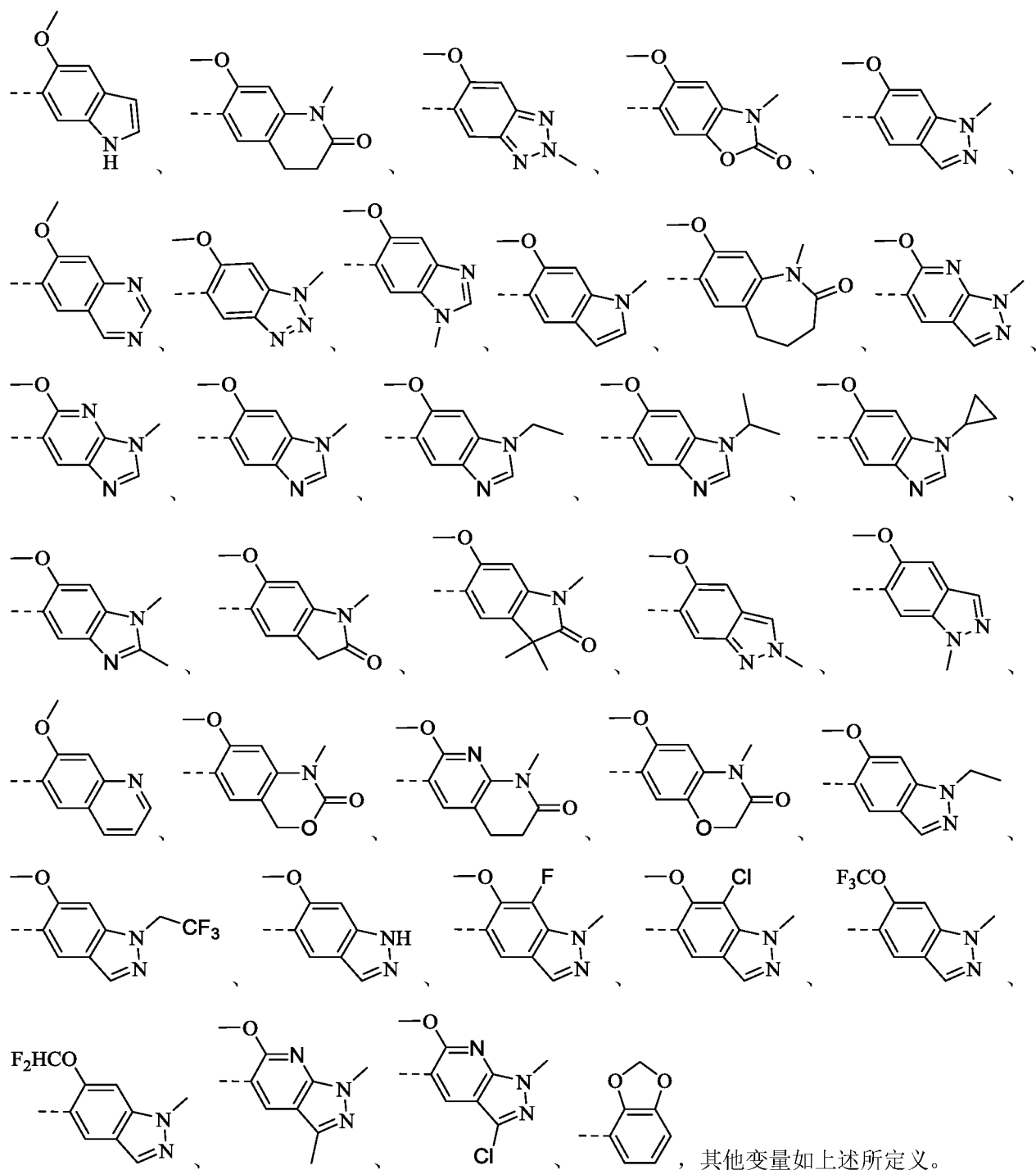


在本发明的一些方案中, 上述结构单元



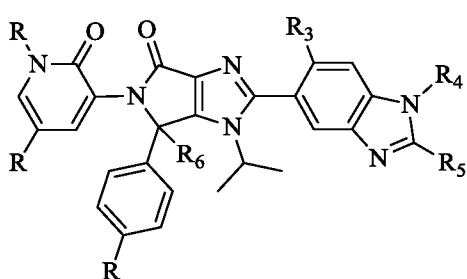
选自:



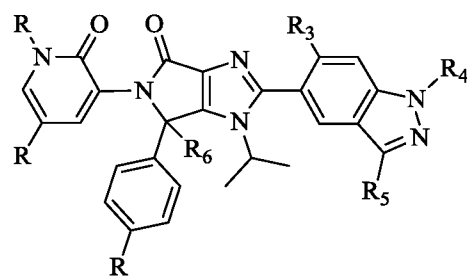


在本发明的一些方案中，上述 R_6 选自：H、 CH_3 、、、 或 CH_2OH 。

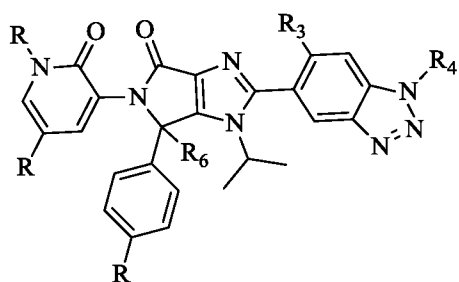
在本发明的一些方案中，上述化合物选自：



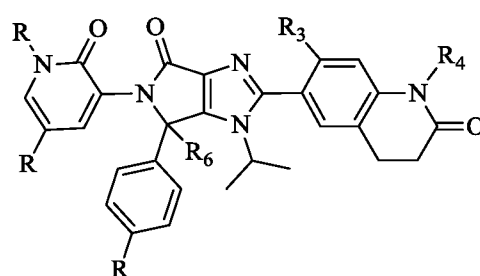
(II-1)



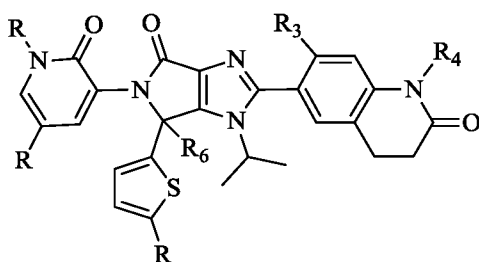
(II-2)



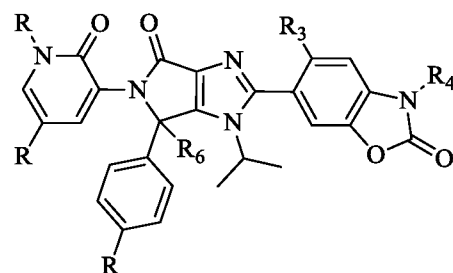
(I-3)



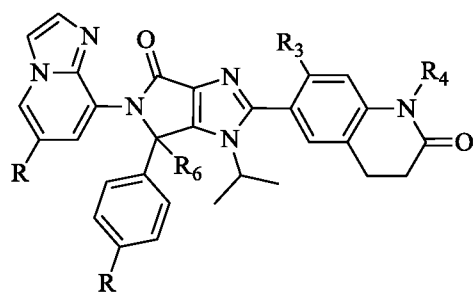
(I-4)



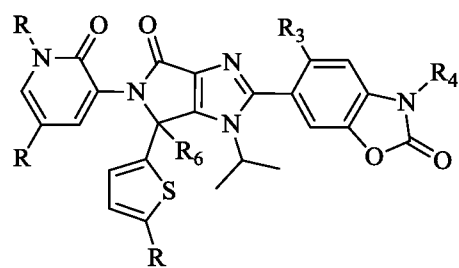
(I-5)



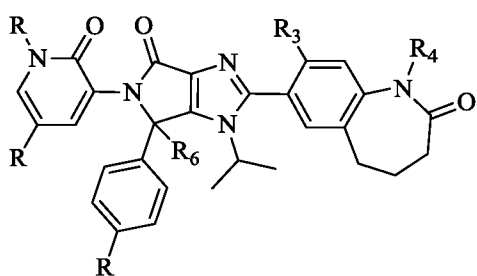
(I-6)



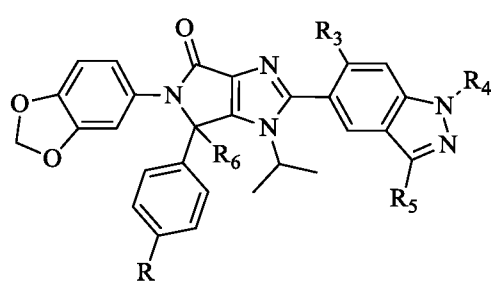
(I-7)



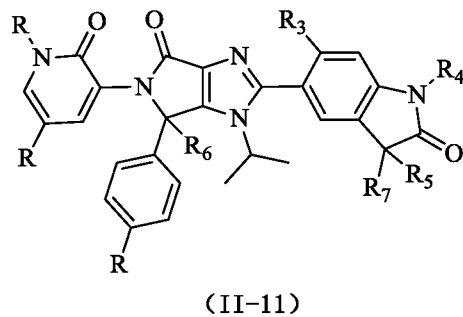
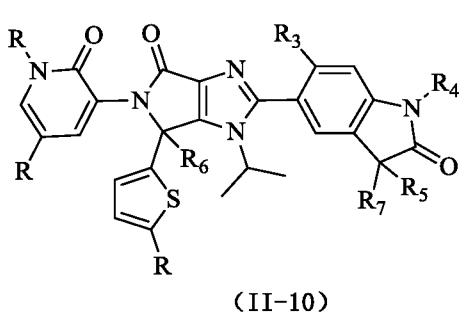
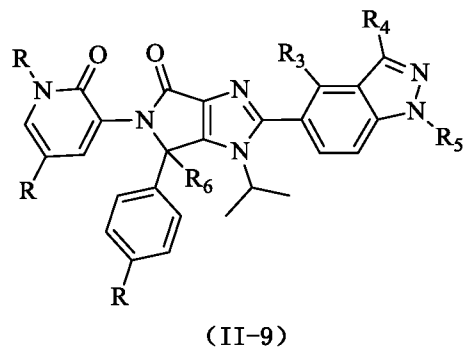
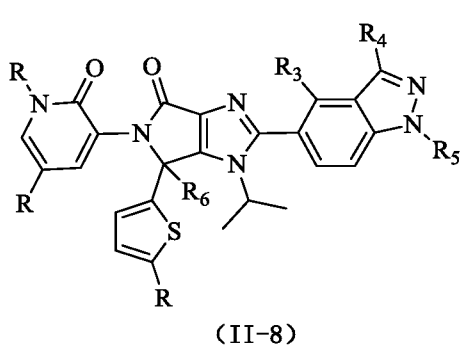
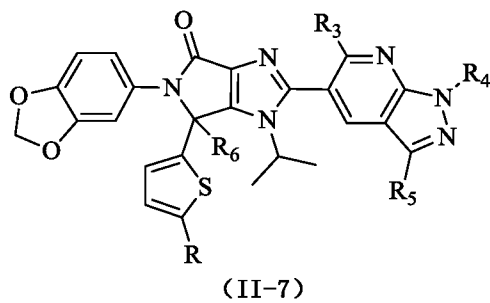
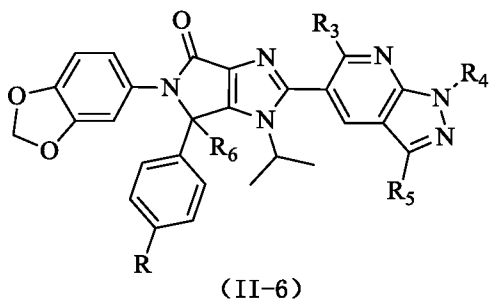
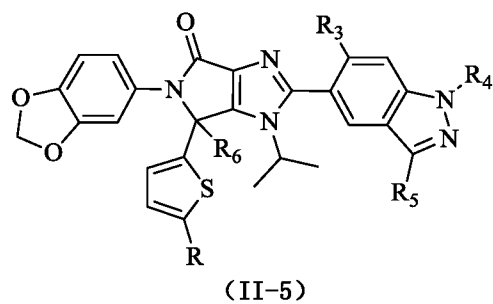
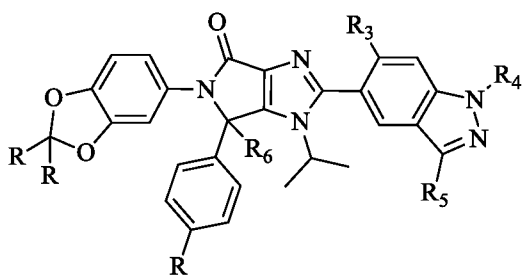
(I-8)



(I-9)

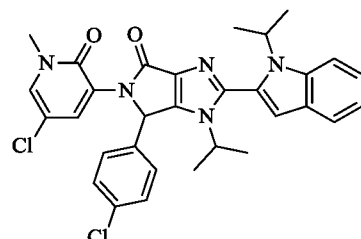
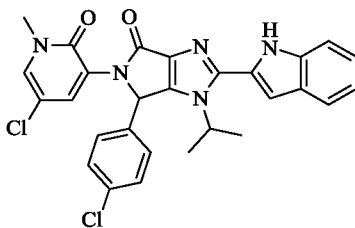
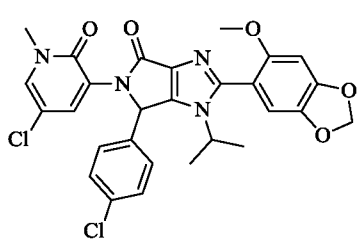


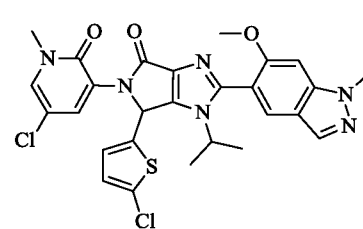
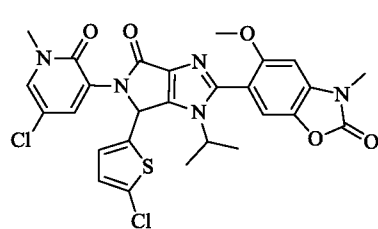
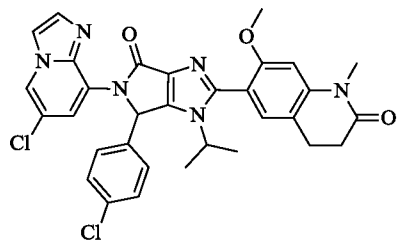
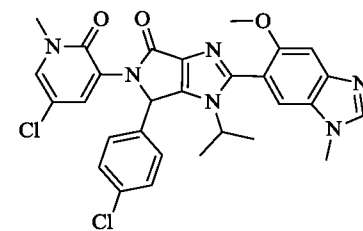
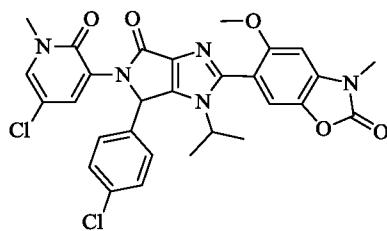
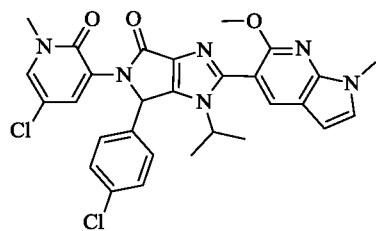
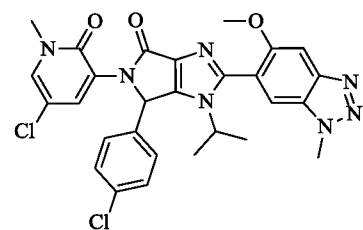
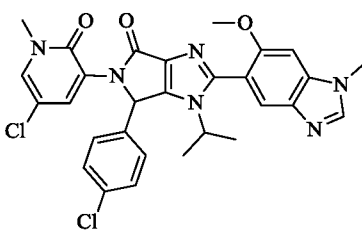
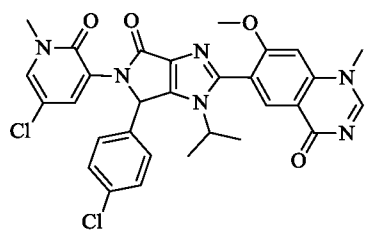
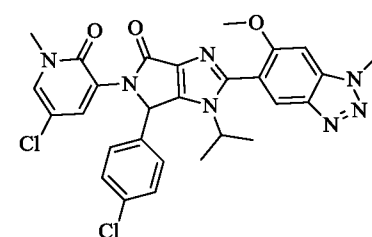
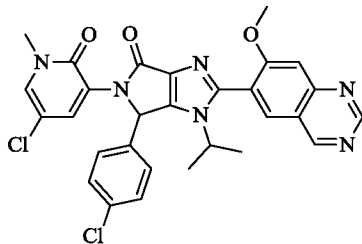
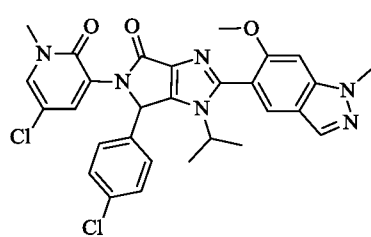
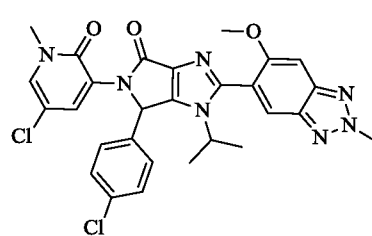
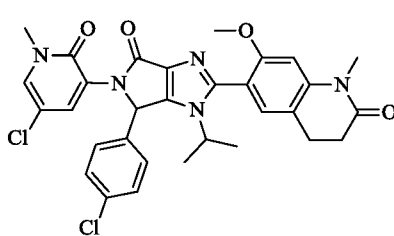
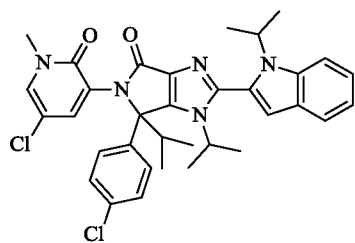
(II-3)



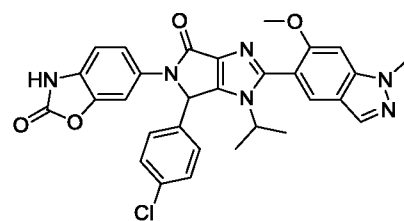
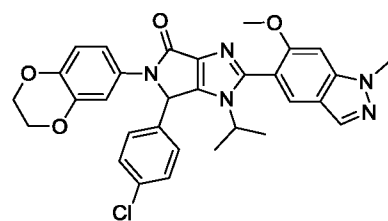
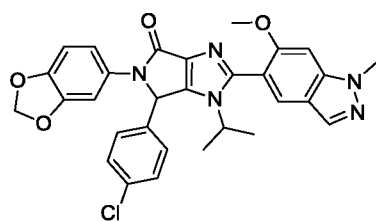
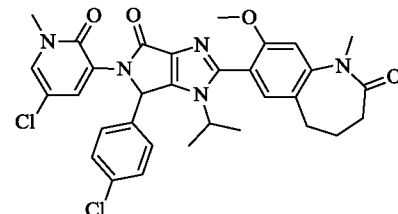
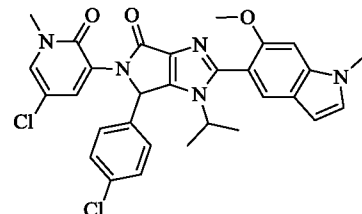
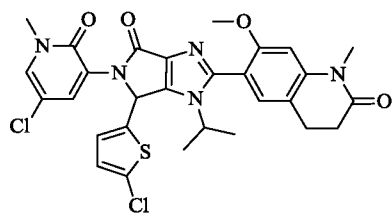
5 其中, R₃、R₄、R₅、R₆、R₇和R如上述所定义。

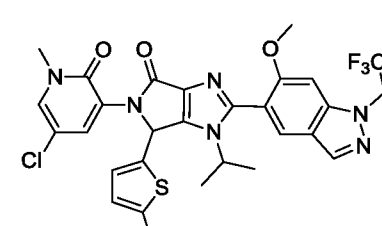
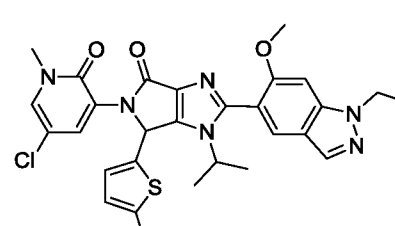
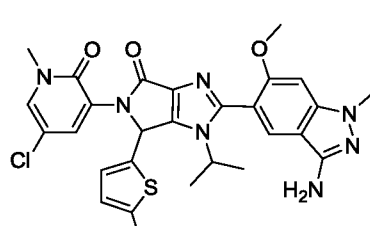
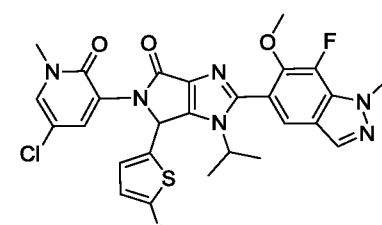
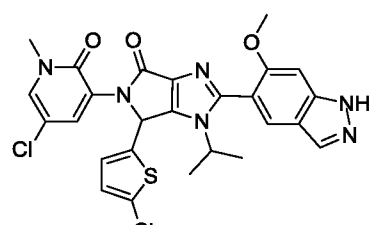
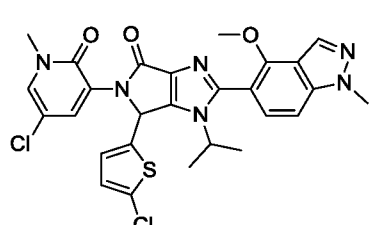
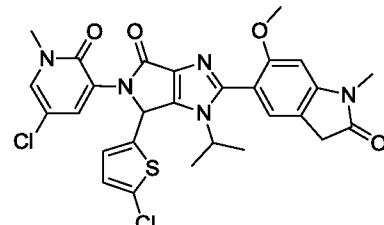
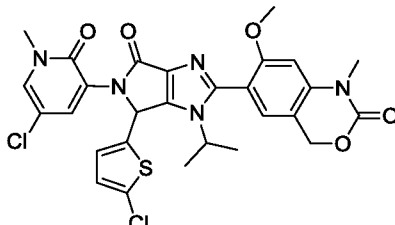
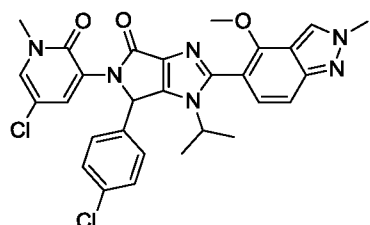
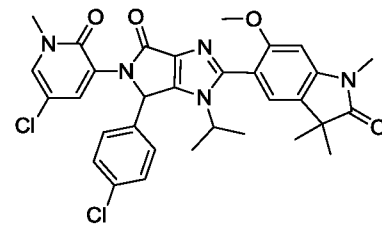
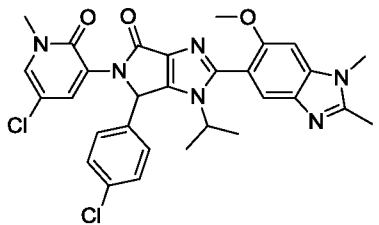
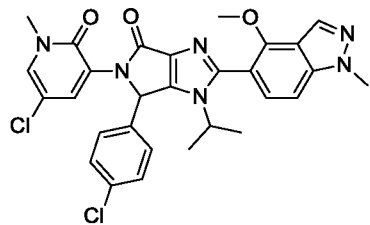
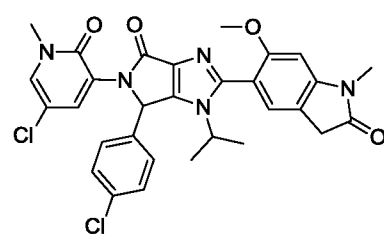
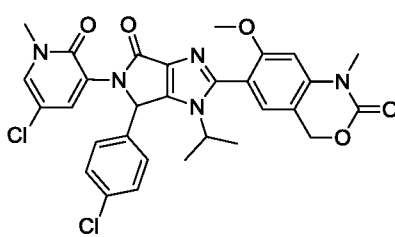
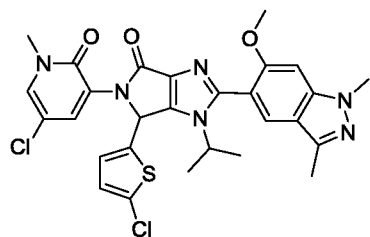
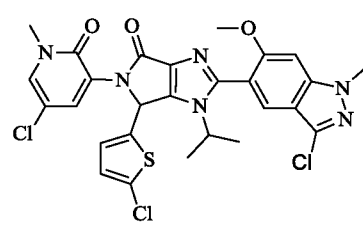
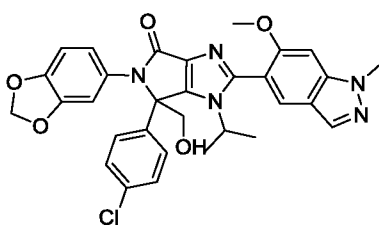
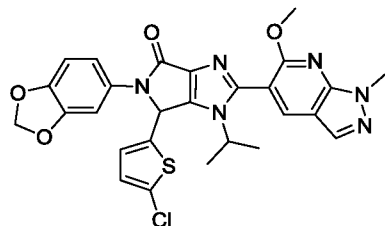
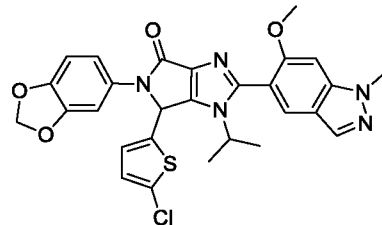
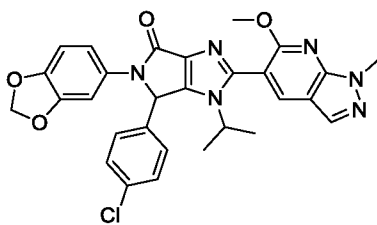
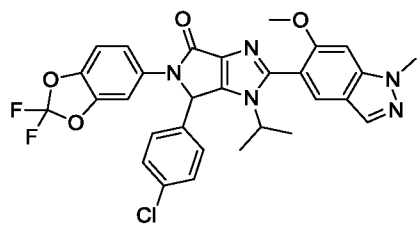
本发明还提供化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 化合物选自:



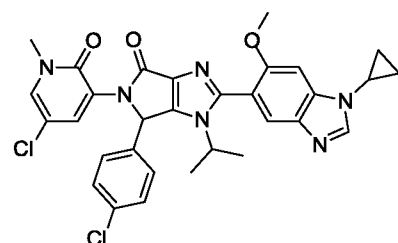
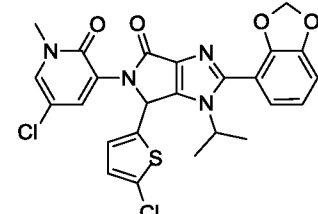
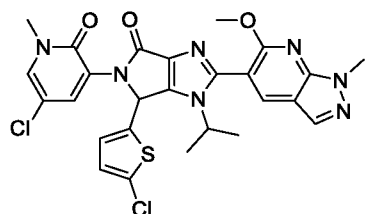
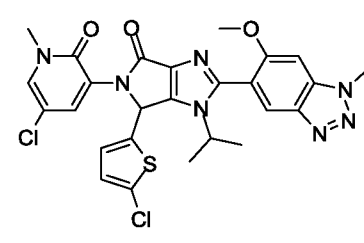
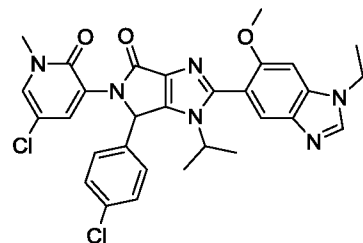
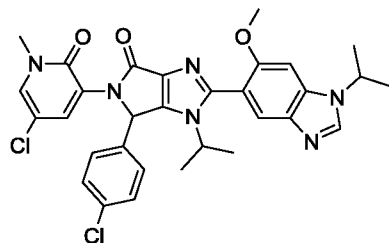
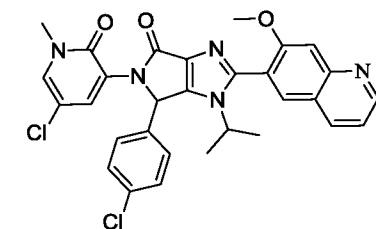
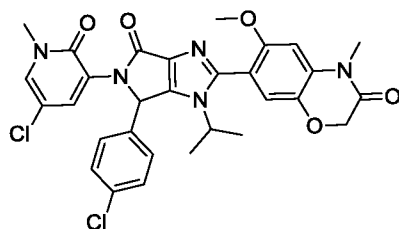
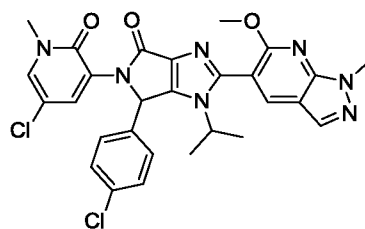
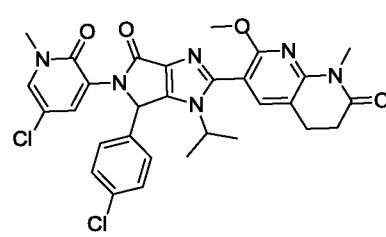
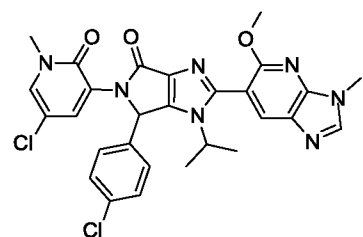
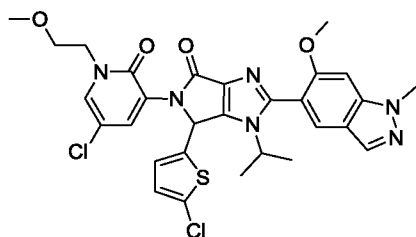
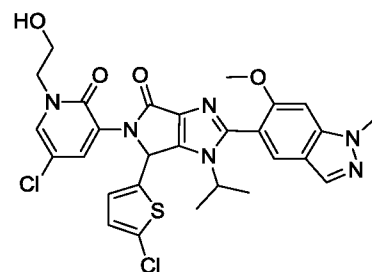
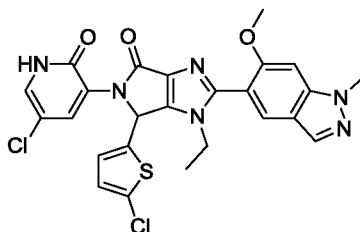
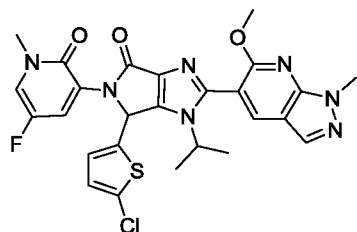
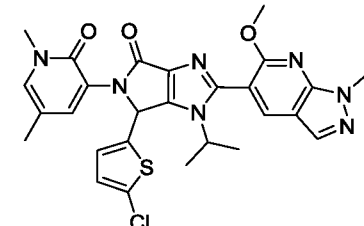
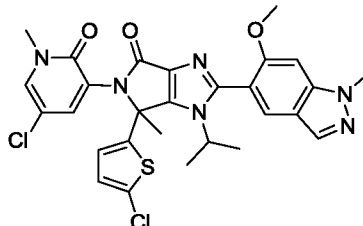
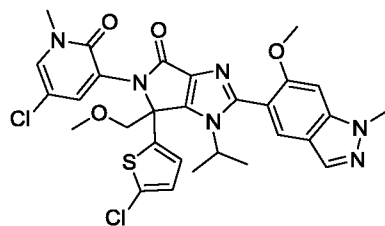
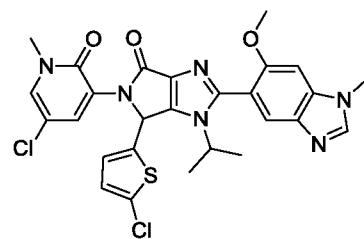
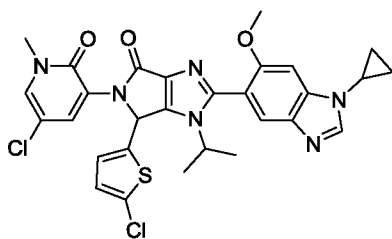
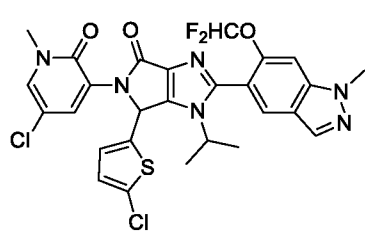


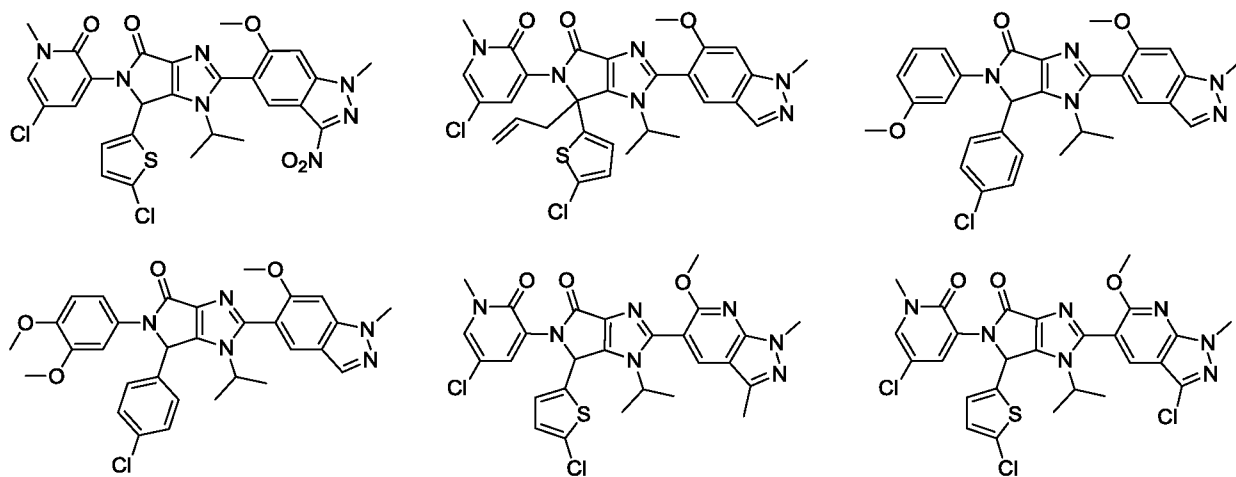
5



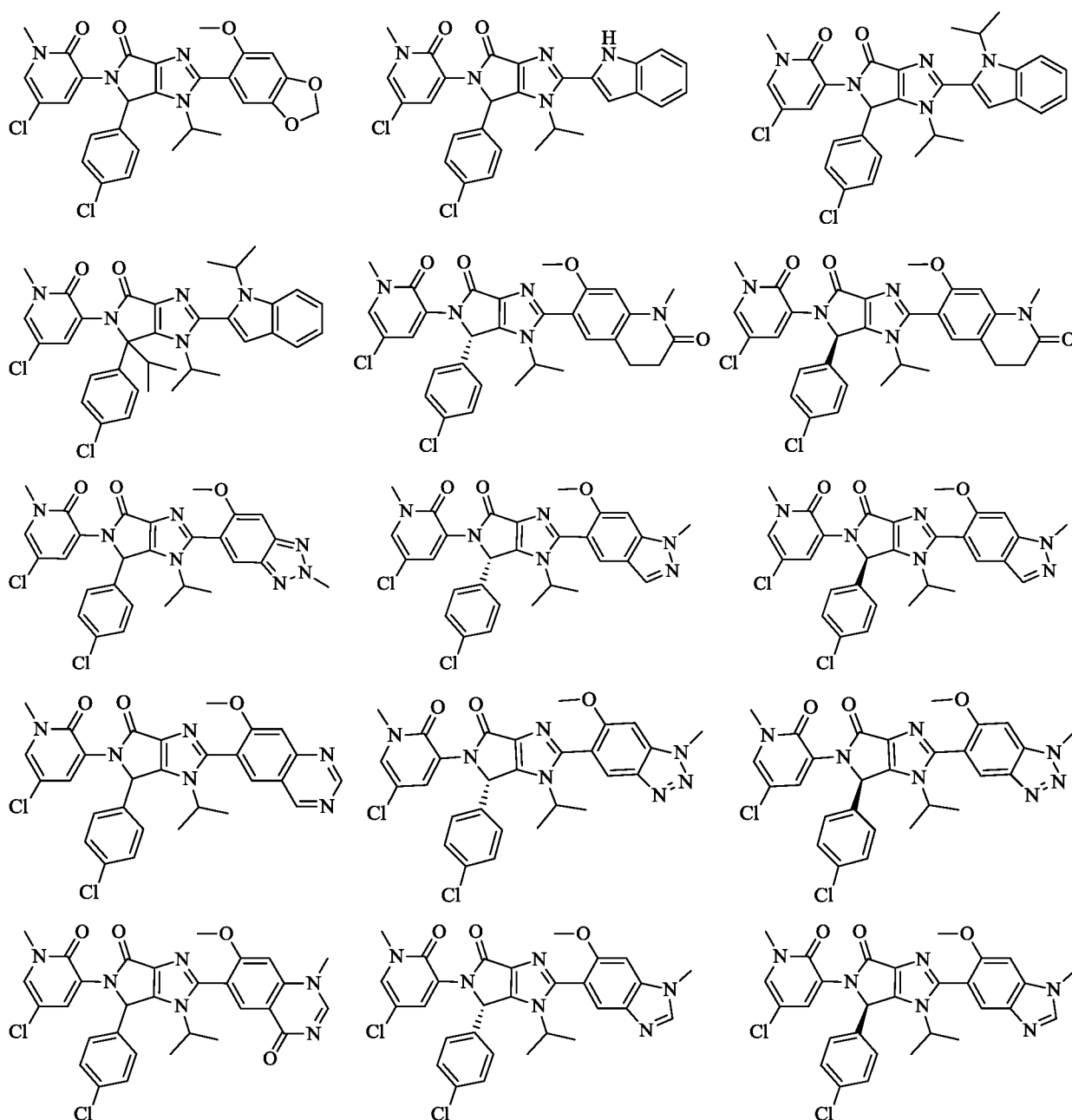


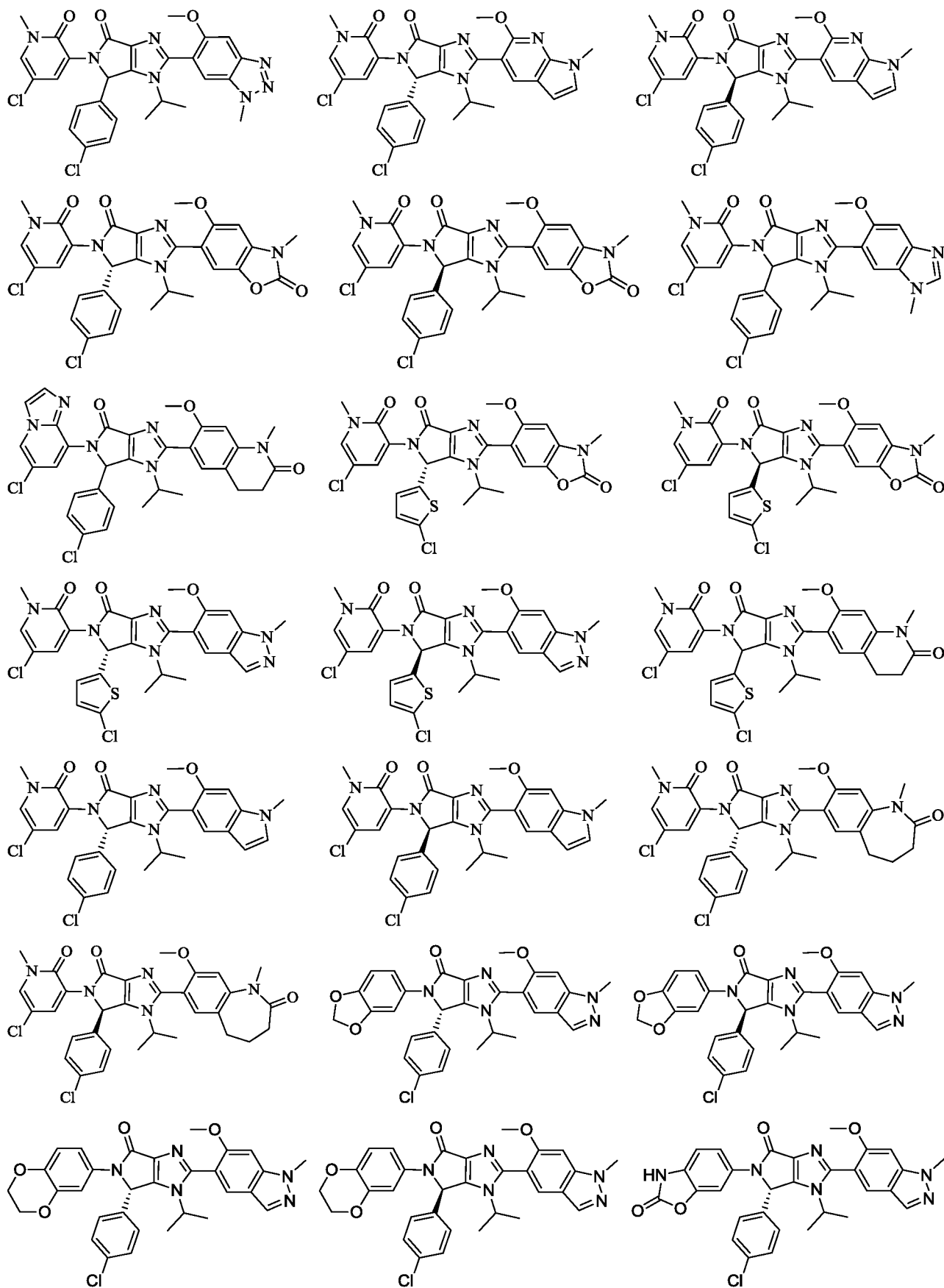
5

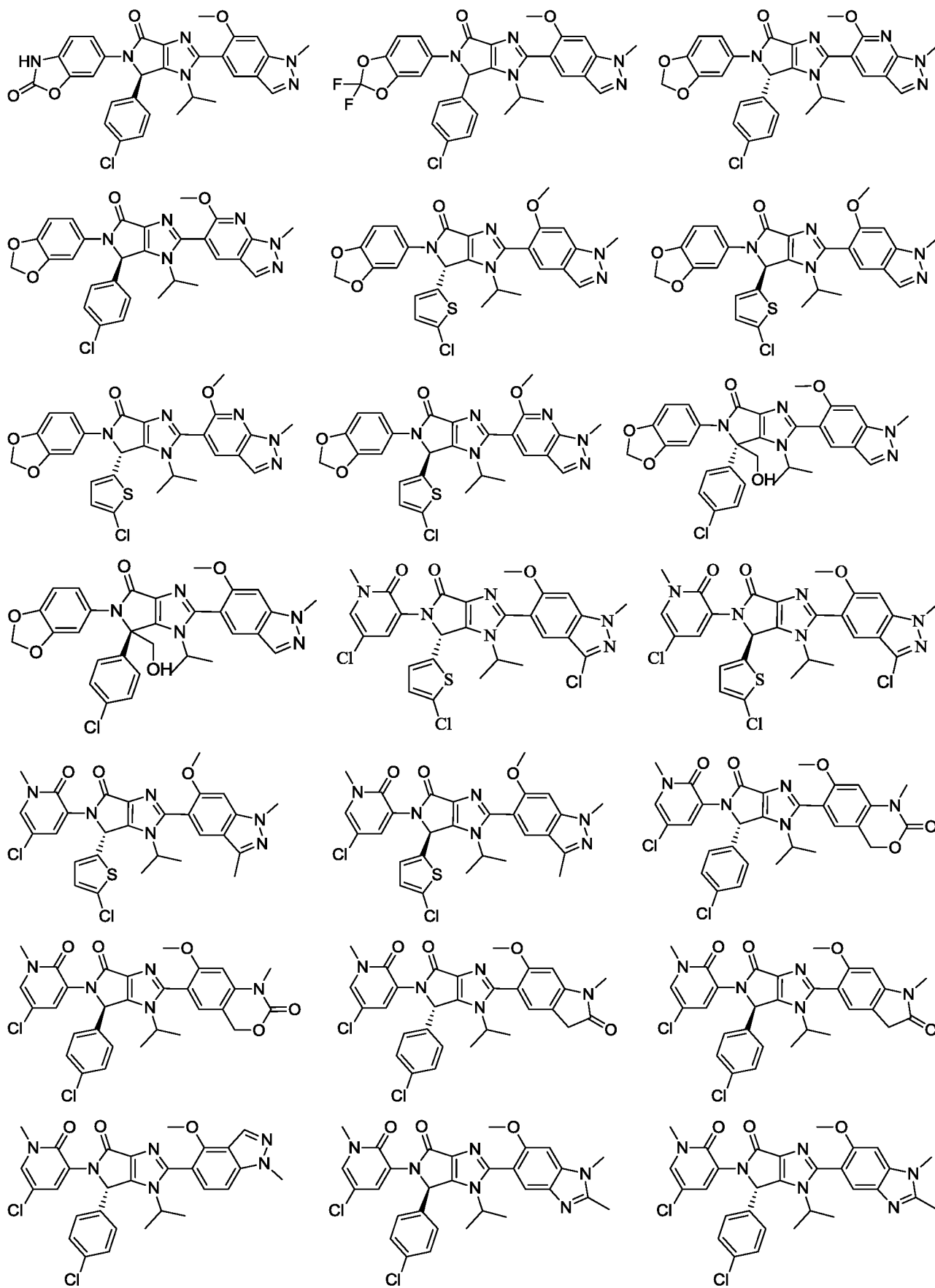


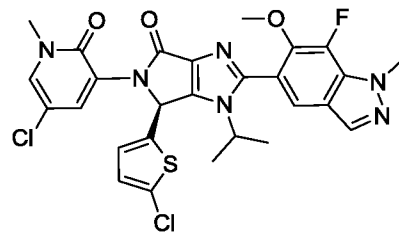
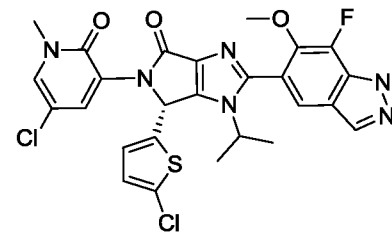
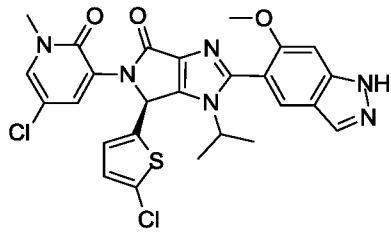
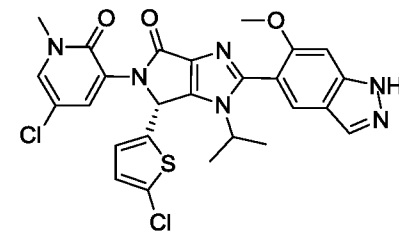
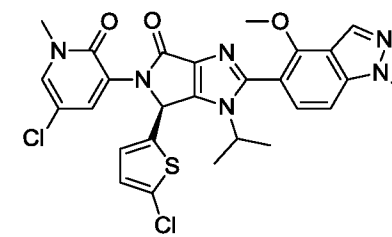
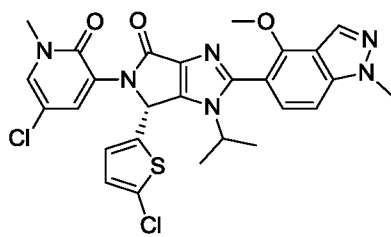
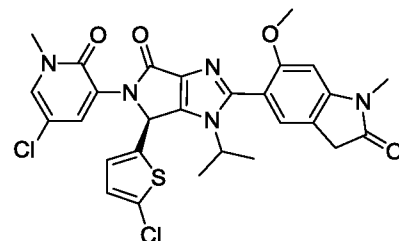
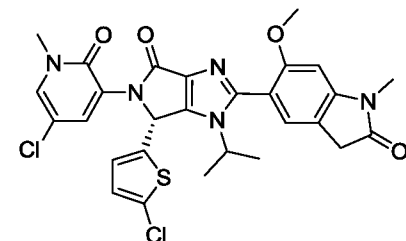
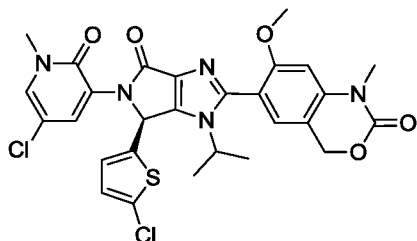
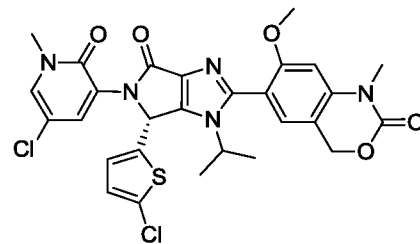
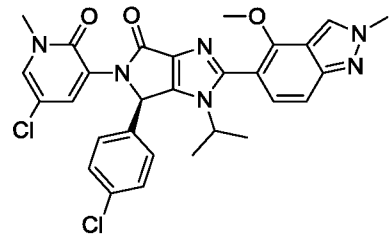
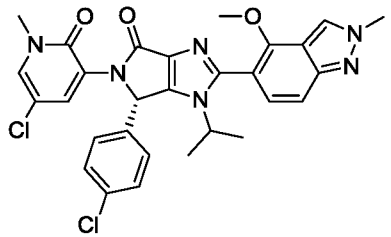
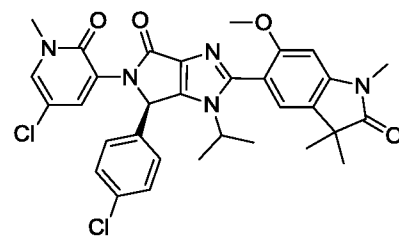
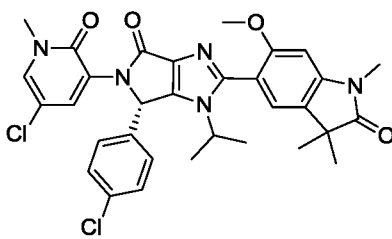
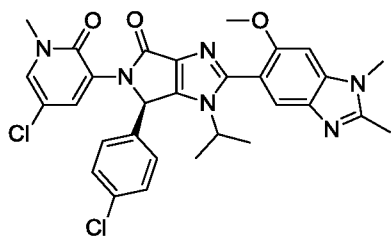


在本发明的一些方案中，上述化合物选自

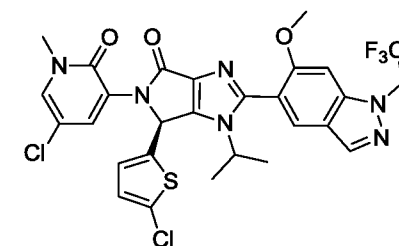
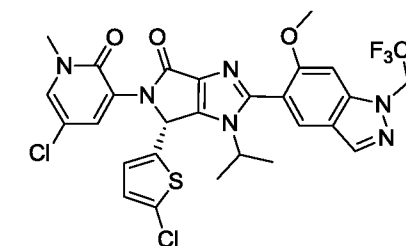
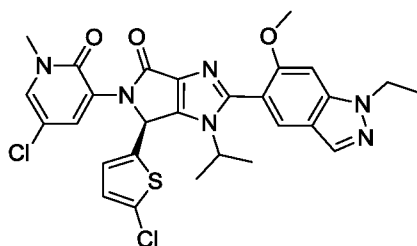
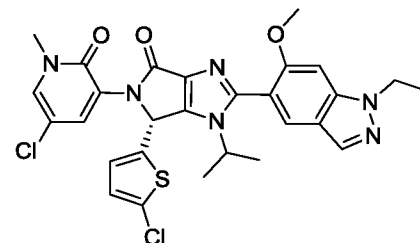
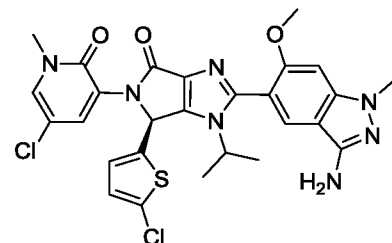
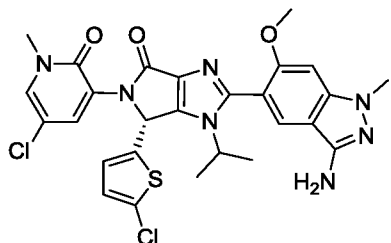


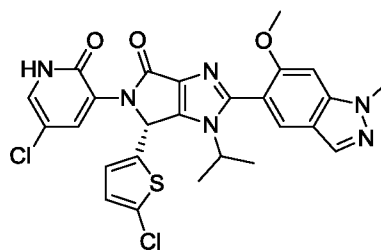
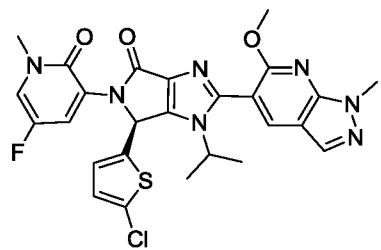
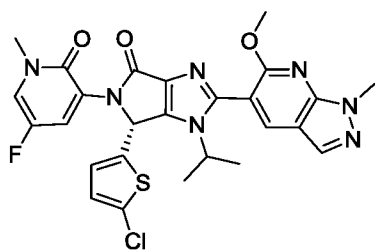
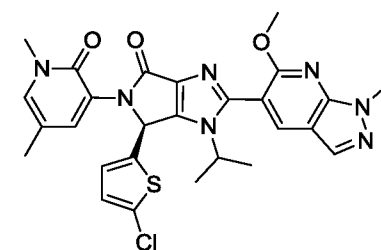
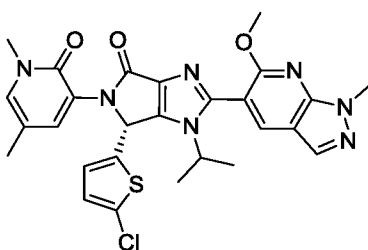
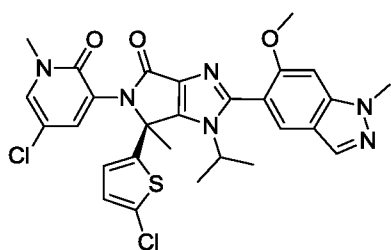
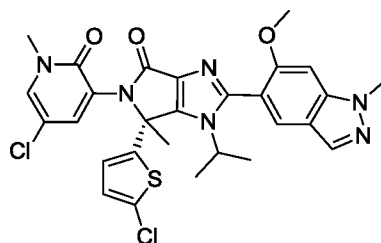
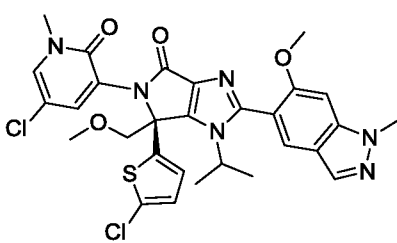
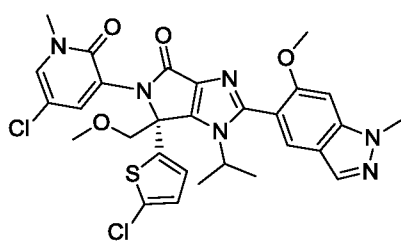
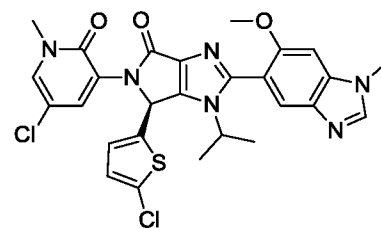
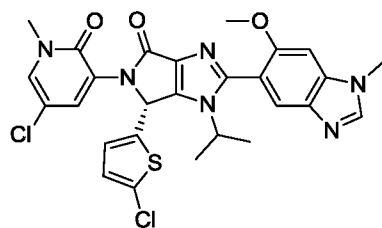
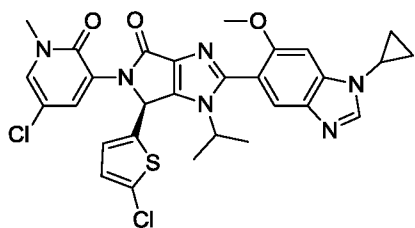
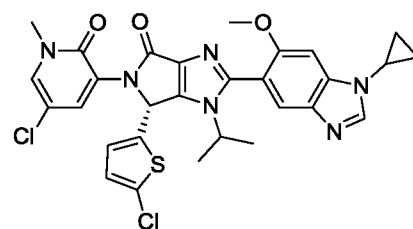
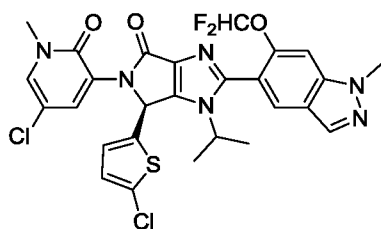
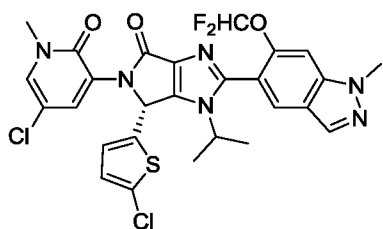




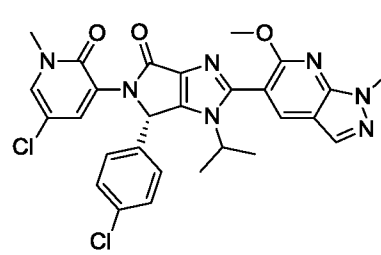
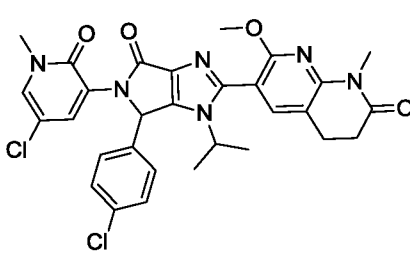
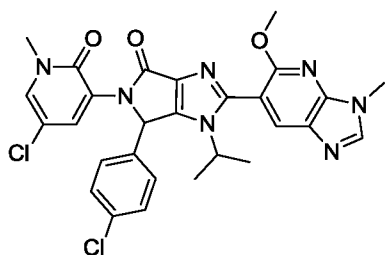
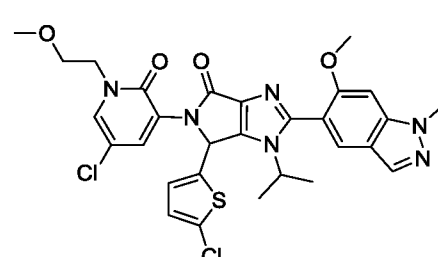
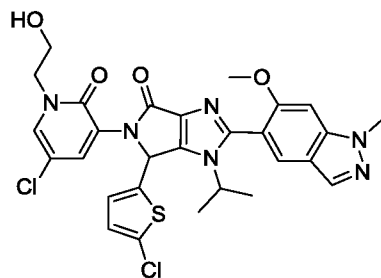
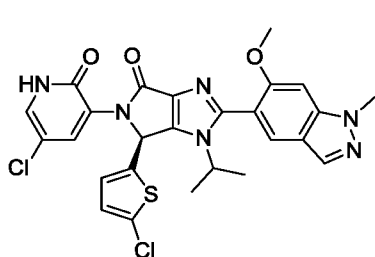


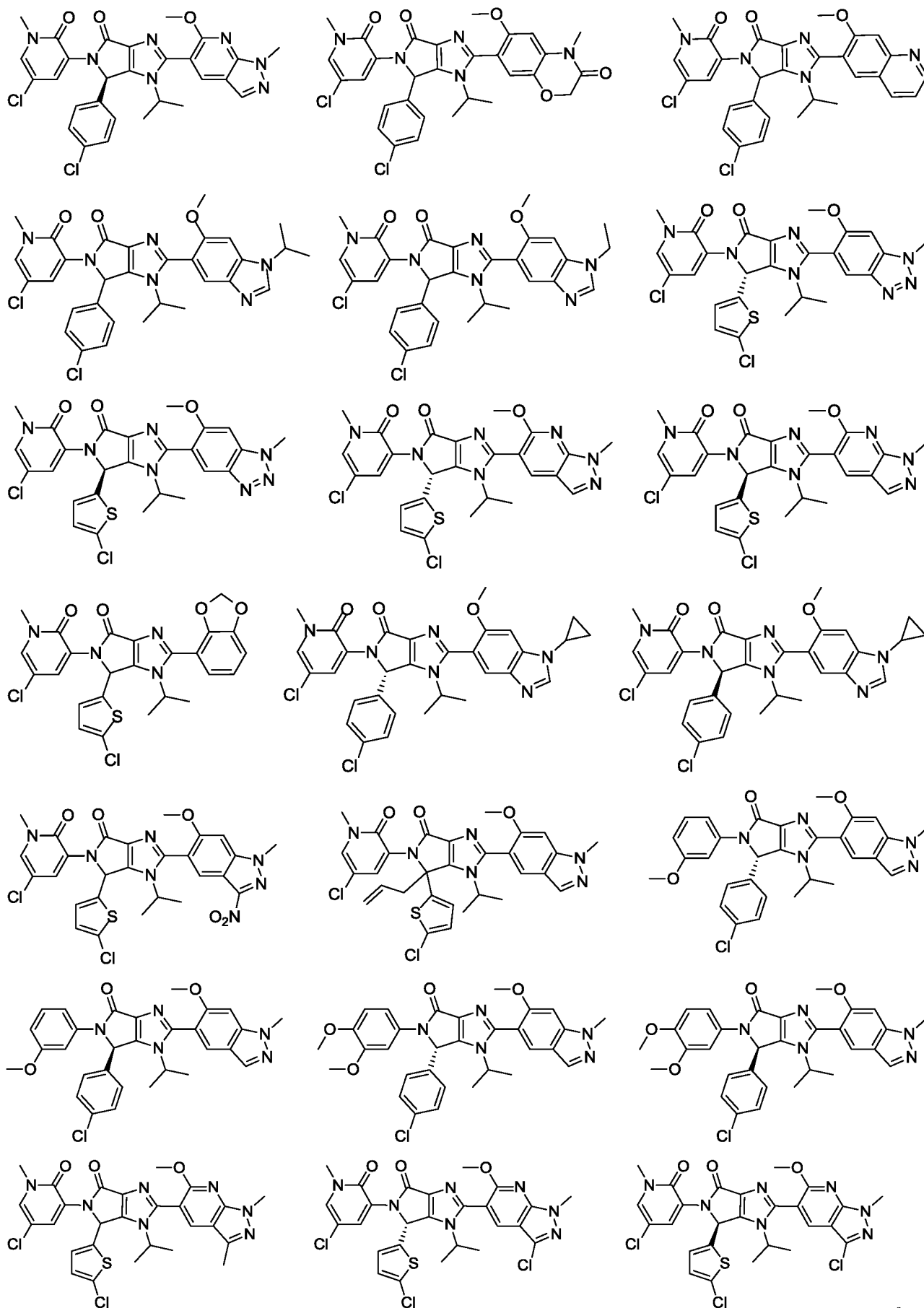
5



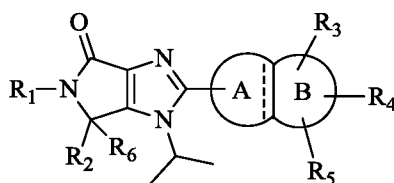


5





本发明提供了式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐



(I)

其中,

环 A 选自: 苯基、5~6 元杂芳基;

环 B 选自: 苯基、5~7 元杂环基;

5 R₁ 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: 5 元杂芳基、苯、6~9 元杂环基;

R₂ 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: 苯或 5~6 元杂芳基;

R₃、R₄、R₅ 分别独立地选自 H、卤素、OH、CN, 或者分别独立地选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 杂烷基;

R₆ 选自: H 或 C₁₋₃ 烷基;

10 R 选自卤素、OH、CN、NH₂, 或选自任选被 1、2 或 3 个 R' 取代的: C₁₋₃ 烷基、C₃₋₅ 环烷基或 C₁₋₃ 杂烷基;

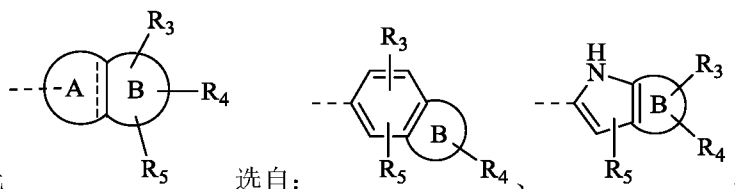
R' 选自: F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、CH₃、CH₃CH₂、CF₃、CHF₂、CH₂F、CH₃O;

所述 5~6 元杂芳基、5~7 元杂环基、5 元杂芳基、6~9 元杂环基、C₁₋₃ 杂烷基之“杂”, 分别独立地选自: N、-NH-、-N(R)-、-O-、-S-、=O、=S、-C(=O)-;

15 以上任何一种情况下, 杂原子或杂原子团的数目分别独立地选自 1、2 或 3。

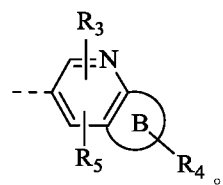
在本发明的一些方案中, 上述 R 选自: F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、CH₃、CH₃CH₂、CF₃、CHF₂、CH₂F、CH₃O、环丙基。

在本发明的一些方案中, 上述环 A 选自: 苯基、吡咯基、吡啶基。



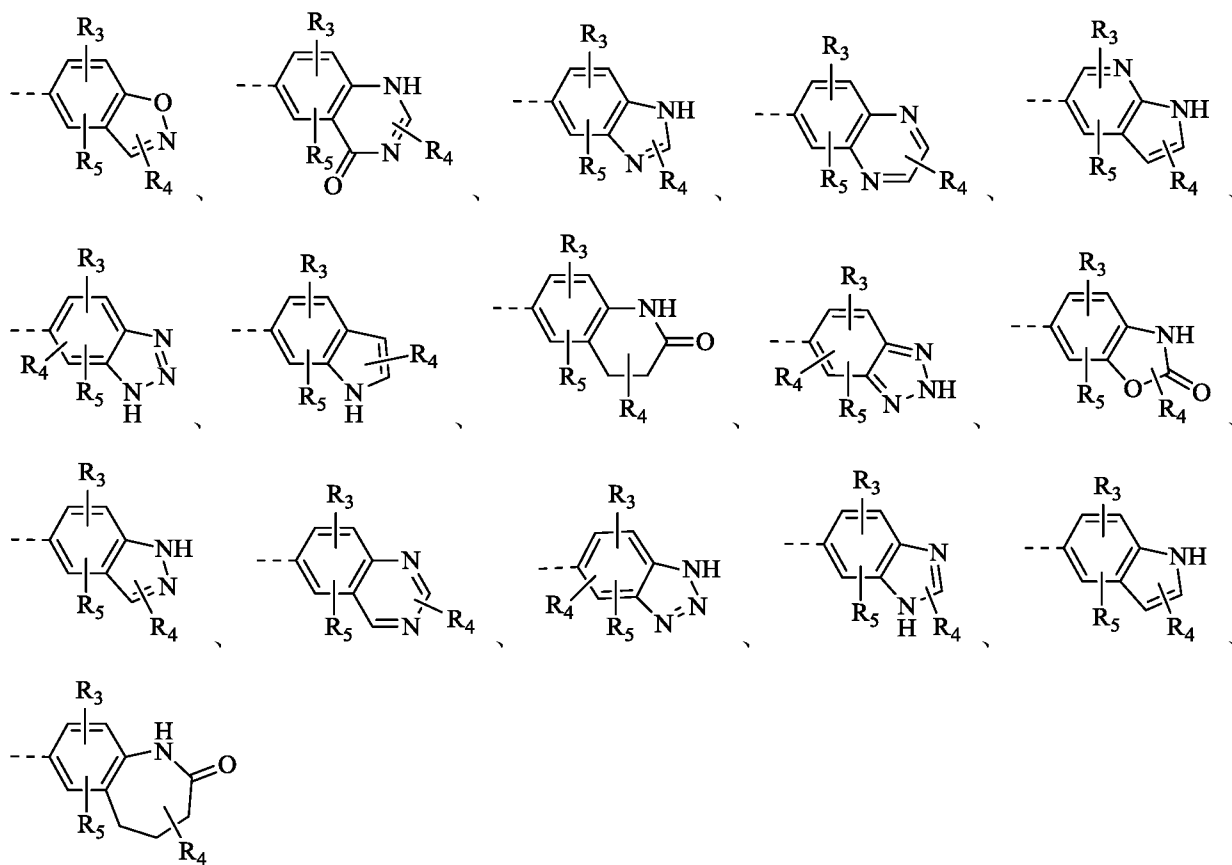
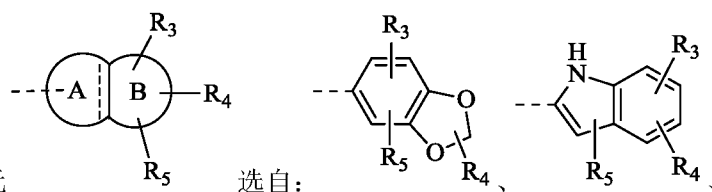
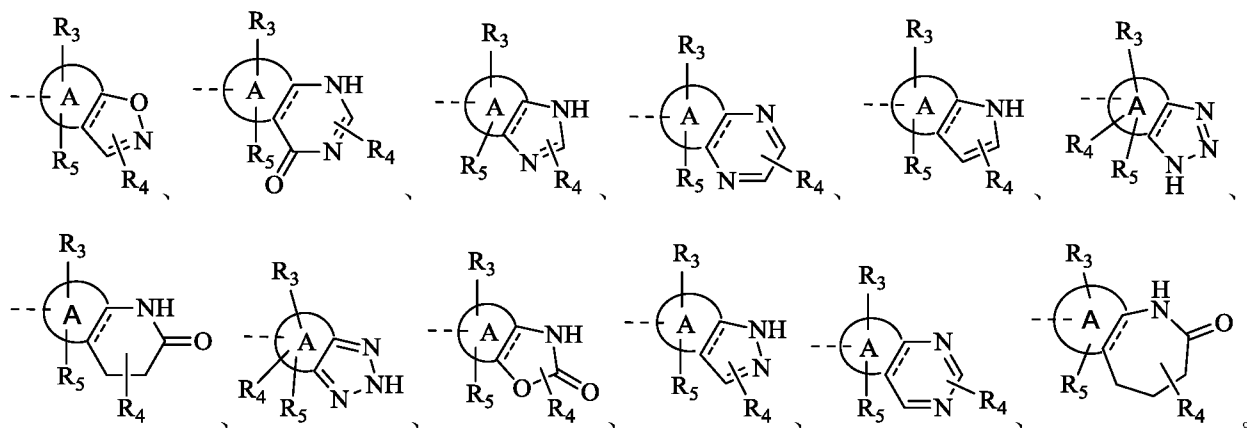
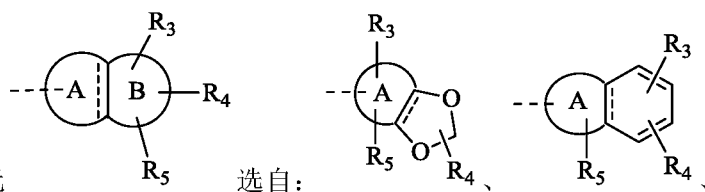
在本发明的一些方案中, 上述结构单元

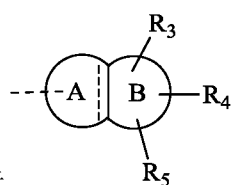
选自:



20

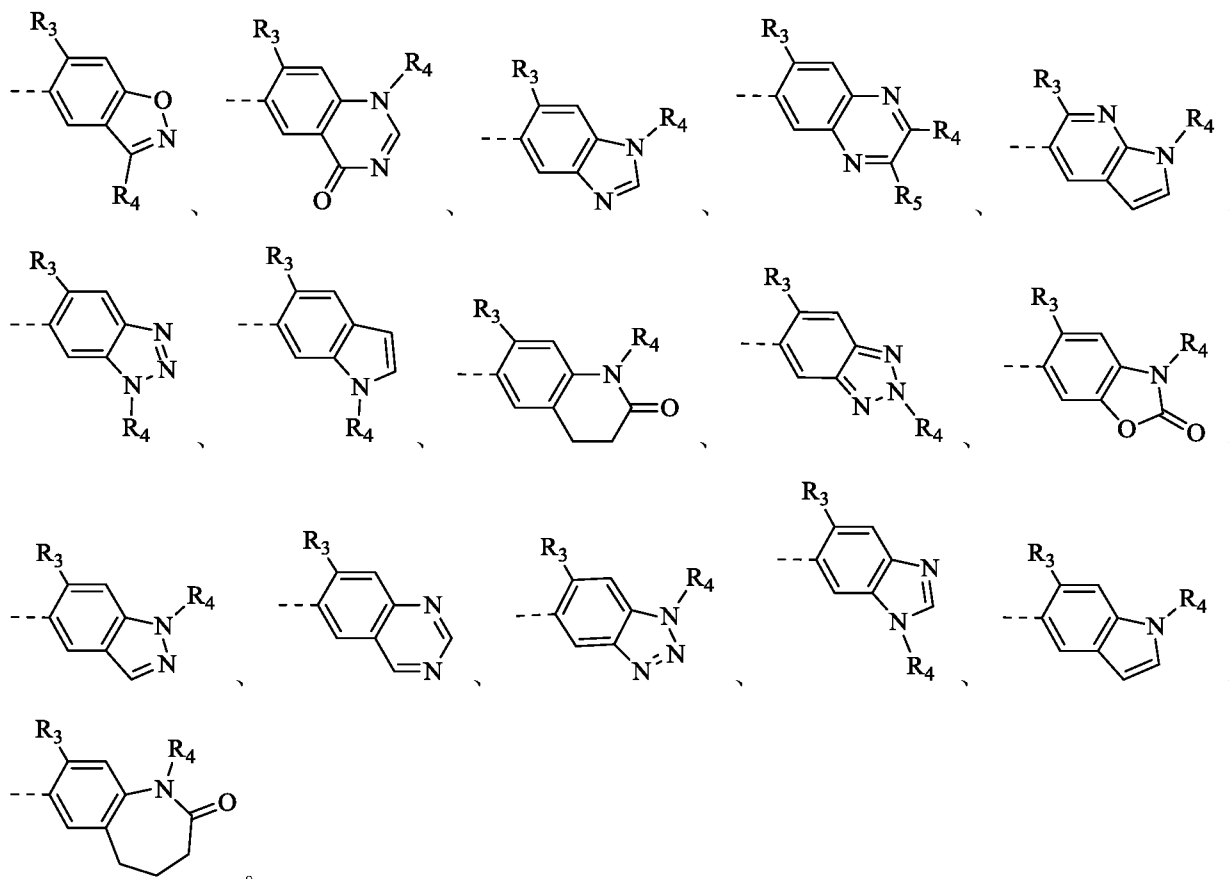
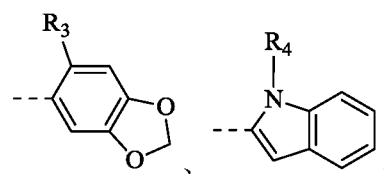
在本发明的一些方案中, 上述环 B 选自: 1,3-二氧环戊基、1,3-二氧环戊烯基、苯基、异恶唑基、嘧啶-4(1H)-酮基、咪唑基、吡嗪基、吡咯基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基、4H-1,2,4-三唑基、3,4-二氢吡啶-2(1H)-酮基、吡唑基、恶唑-2(3H)-酮基、嘧啶基、4,5-二氢-1H-氮杂卓-2(3H)-酮基。



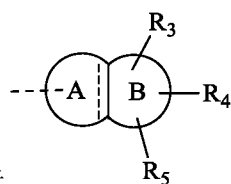


在本发明的一些方案中，上述结构单元

选自：

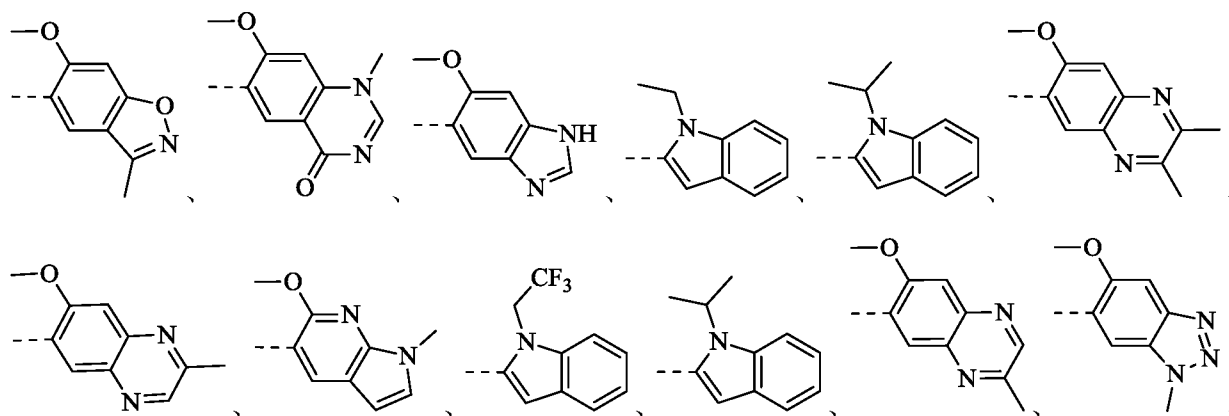
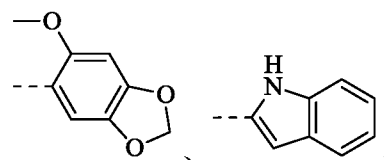


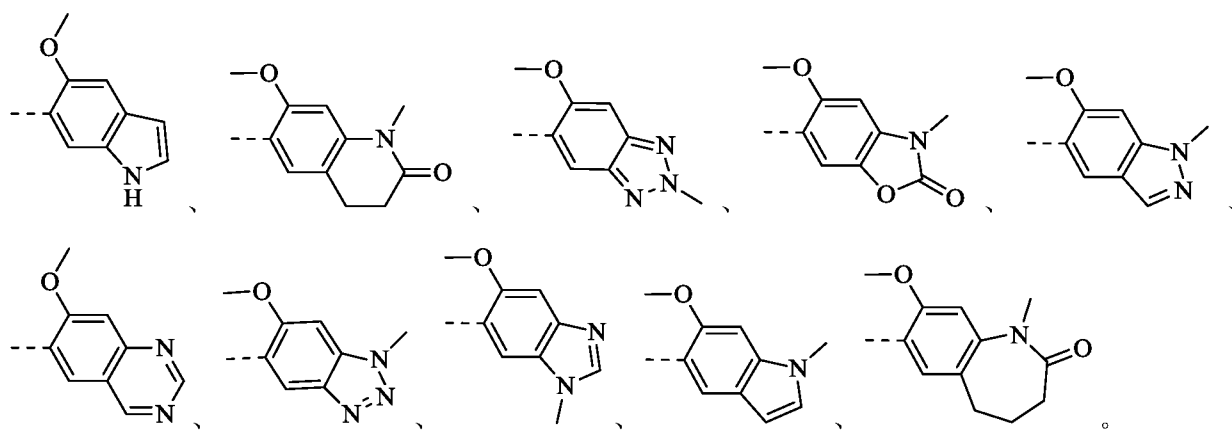
5



在本发明的一些方案中，上述结构单元

选自：

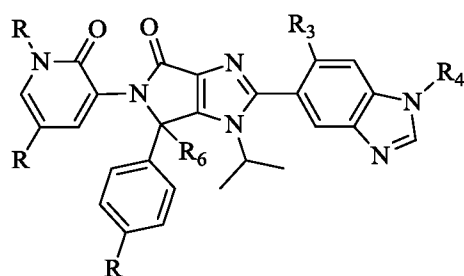




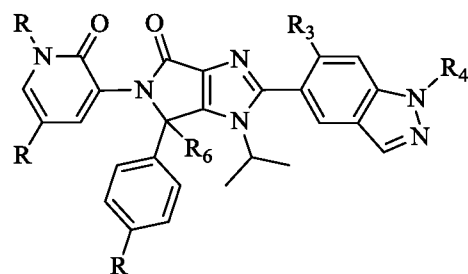
在本发明的一些方案中，上述 R_6 选自 H 或



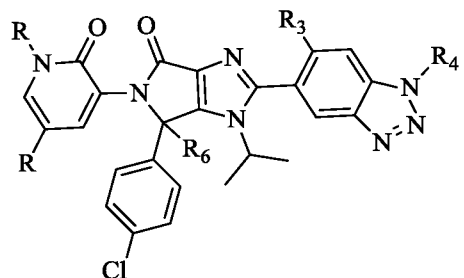
在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其中，化合物选自：



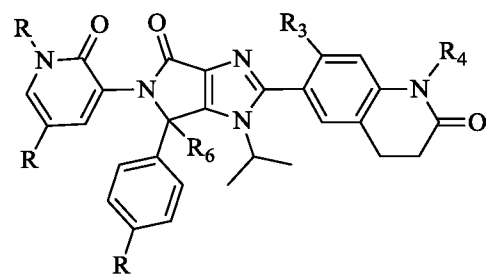
(I-1)



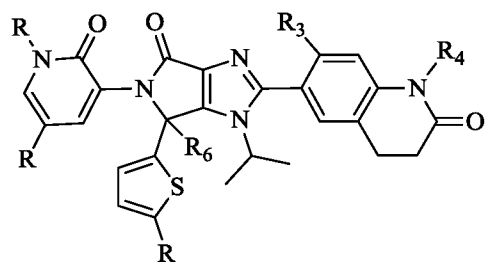
(I-2)



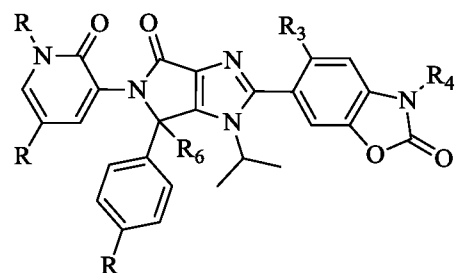
(I-3)



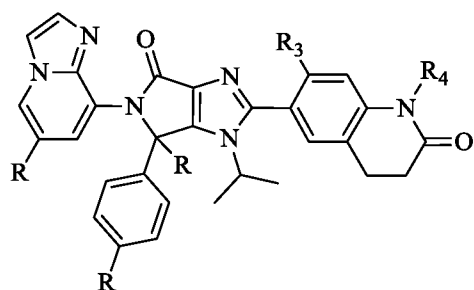
(I-4)



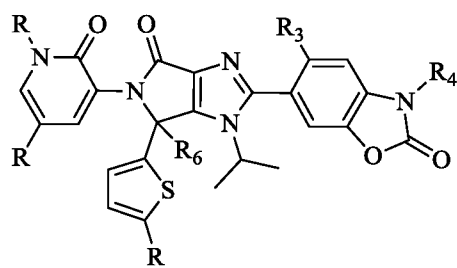
(I-5)



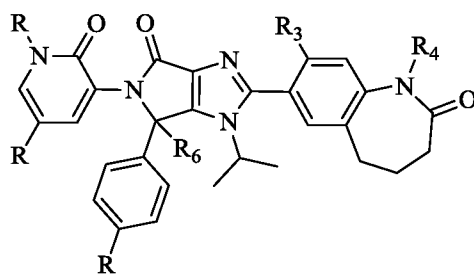
(I-6)



(I-7)



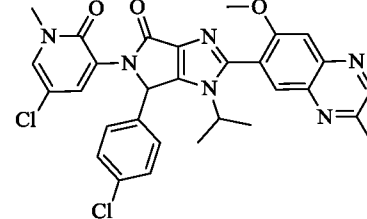
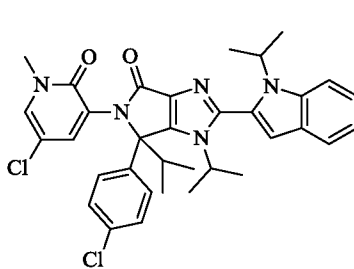
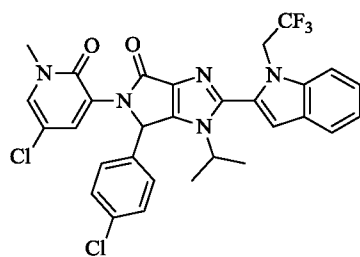
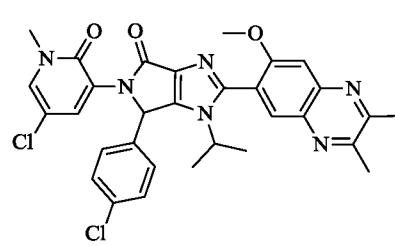
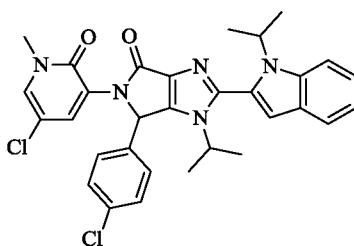
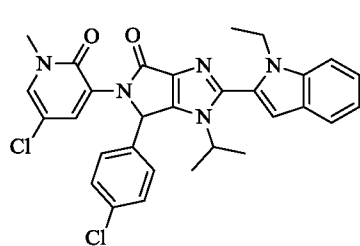
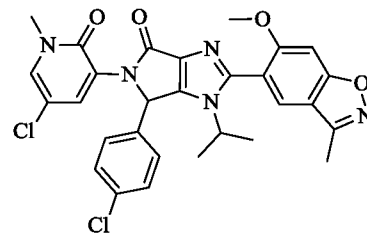
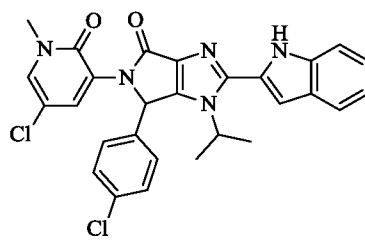
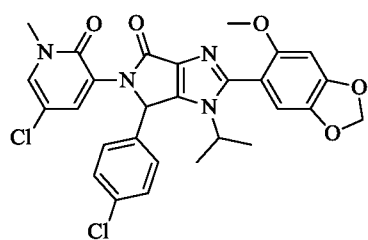
(I-8)



(I-9)

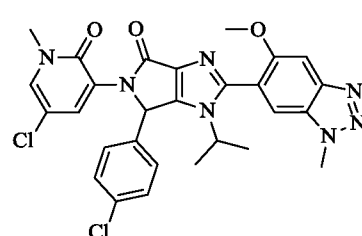
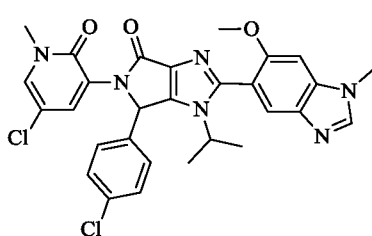
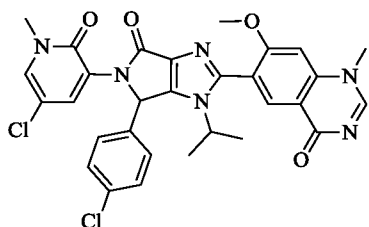
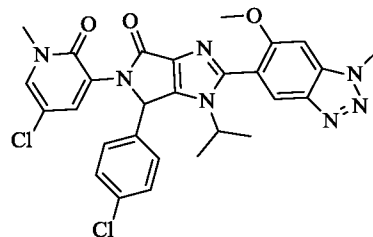
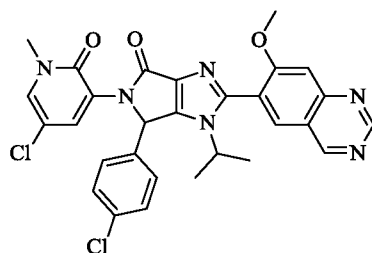
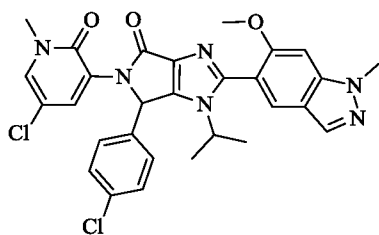
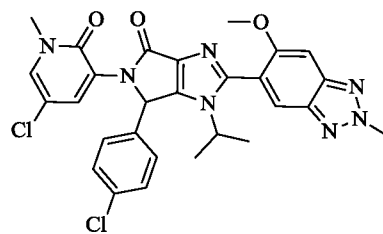
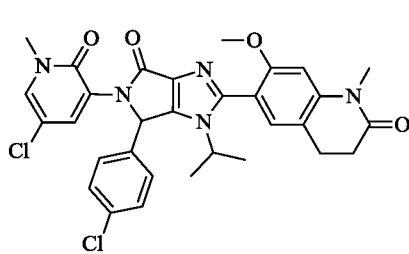
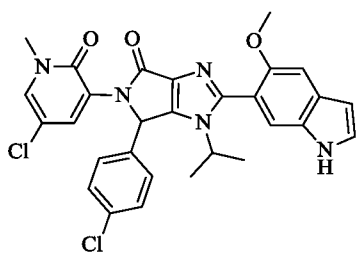
其中, R₃、R₄、R₆、R 如上述所定义。

本发明还提供了化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 化合物选自:

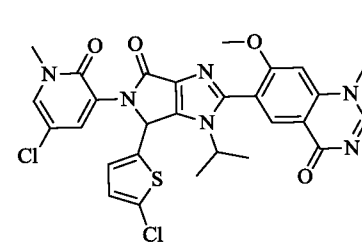
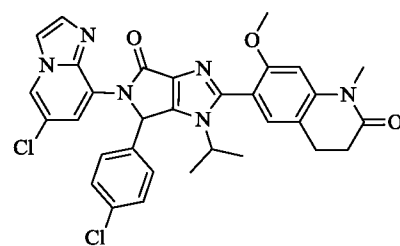
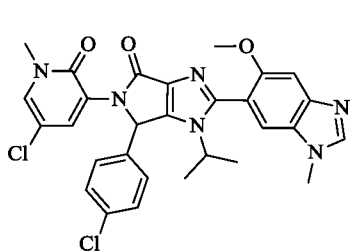
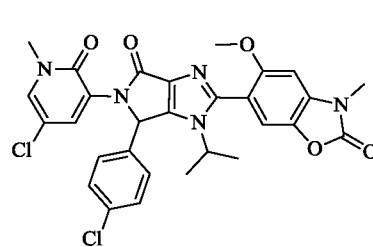
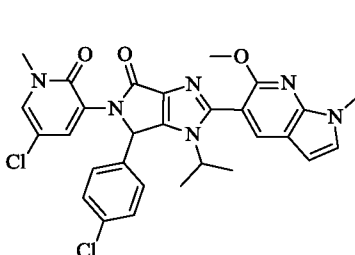
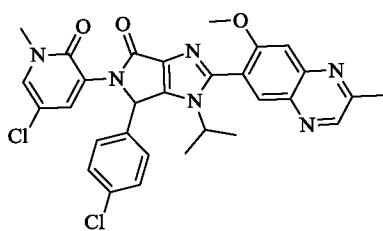


5

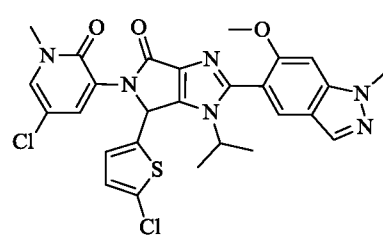
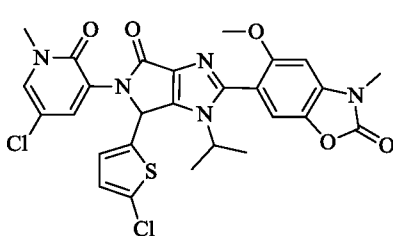
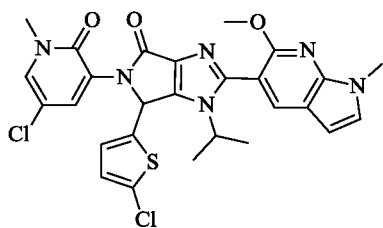
10

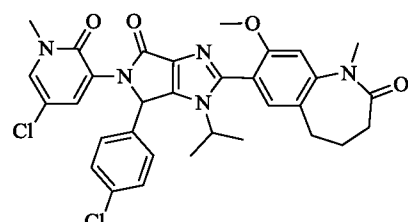
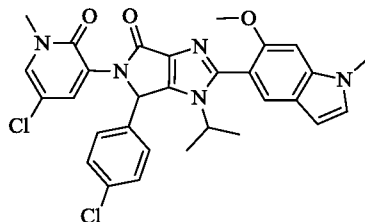
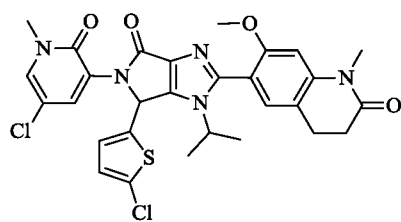


5



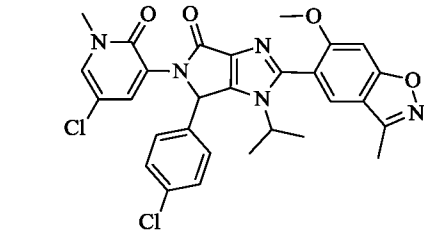
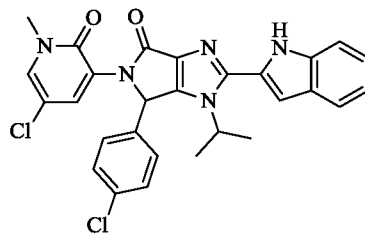
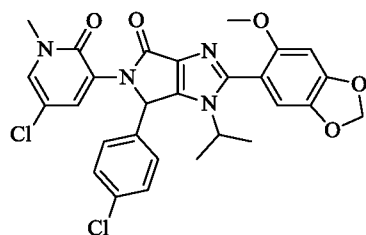
10



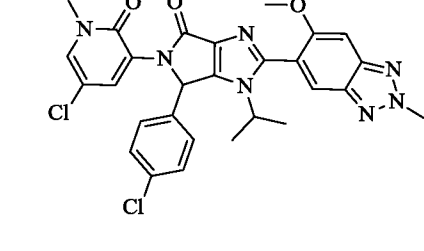
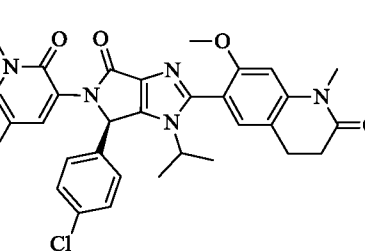
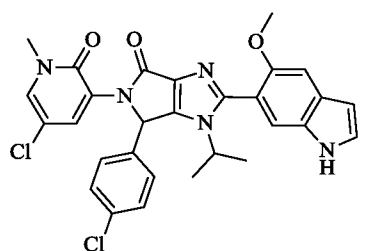
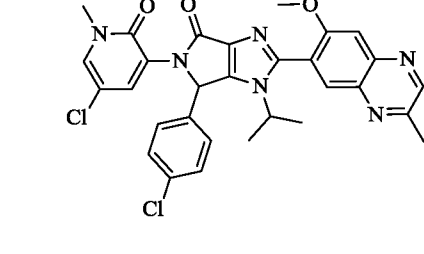
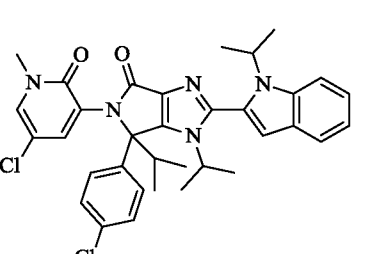
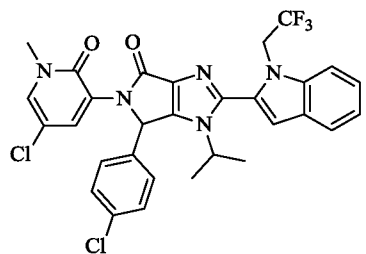
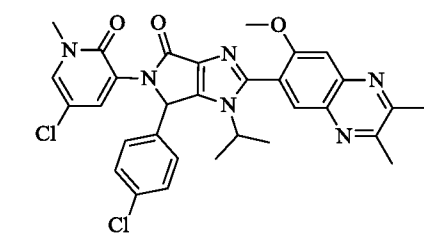
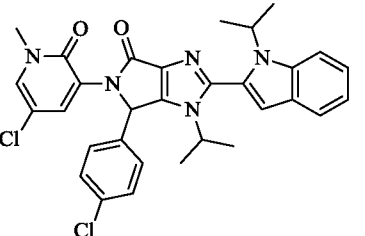
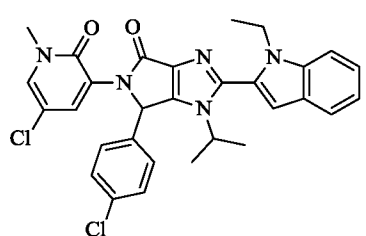


。

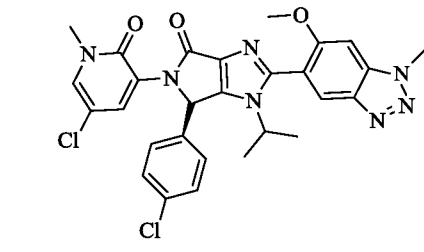
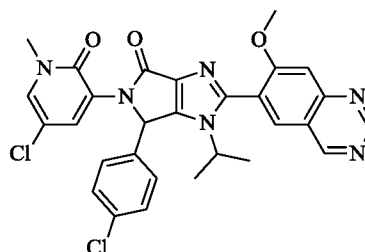
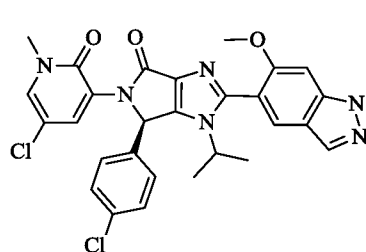
在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其中，化合物选自

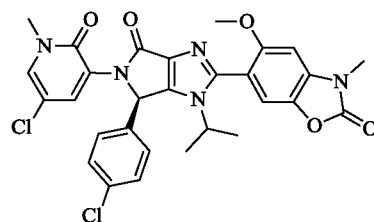
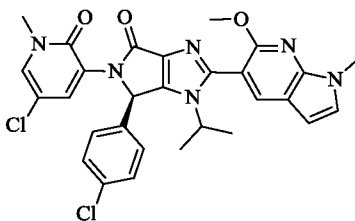
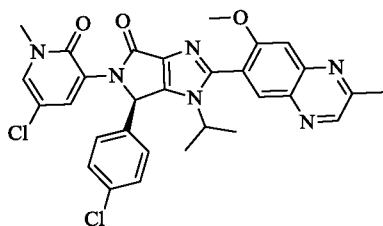
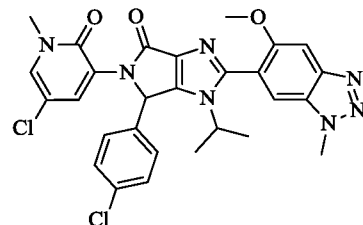
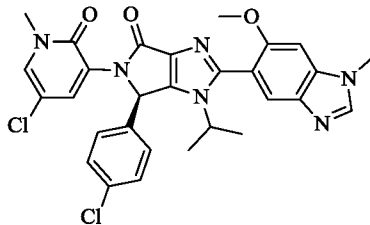
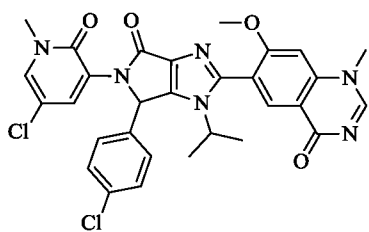


5

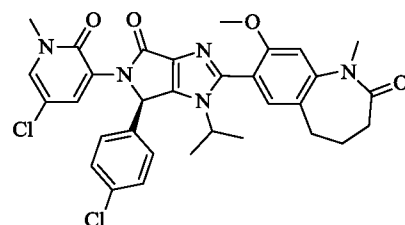
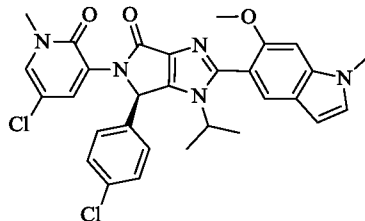
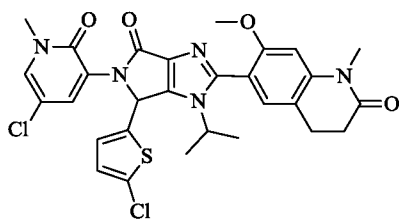
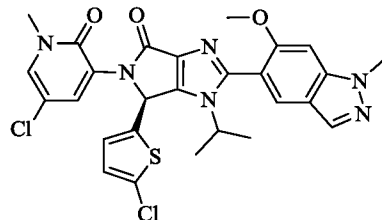
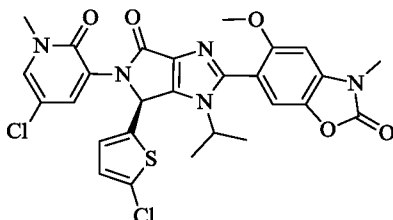
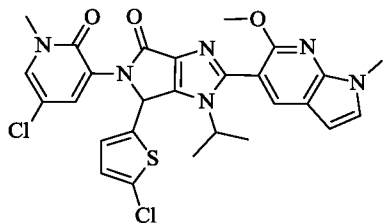
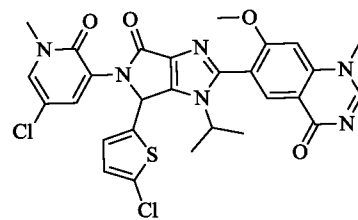
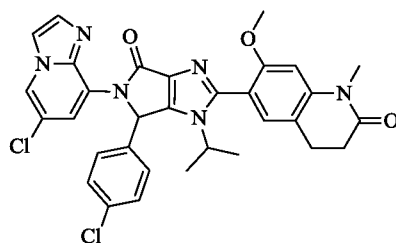
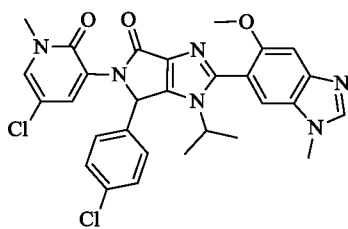


10

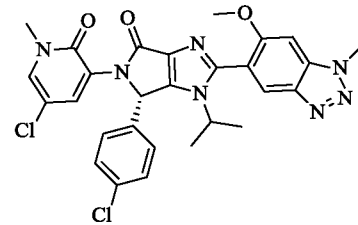
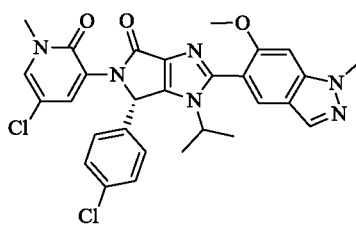
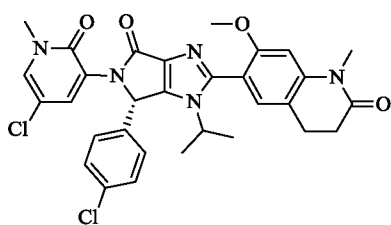


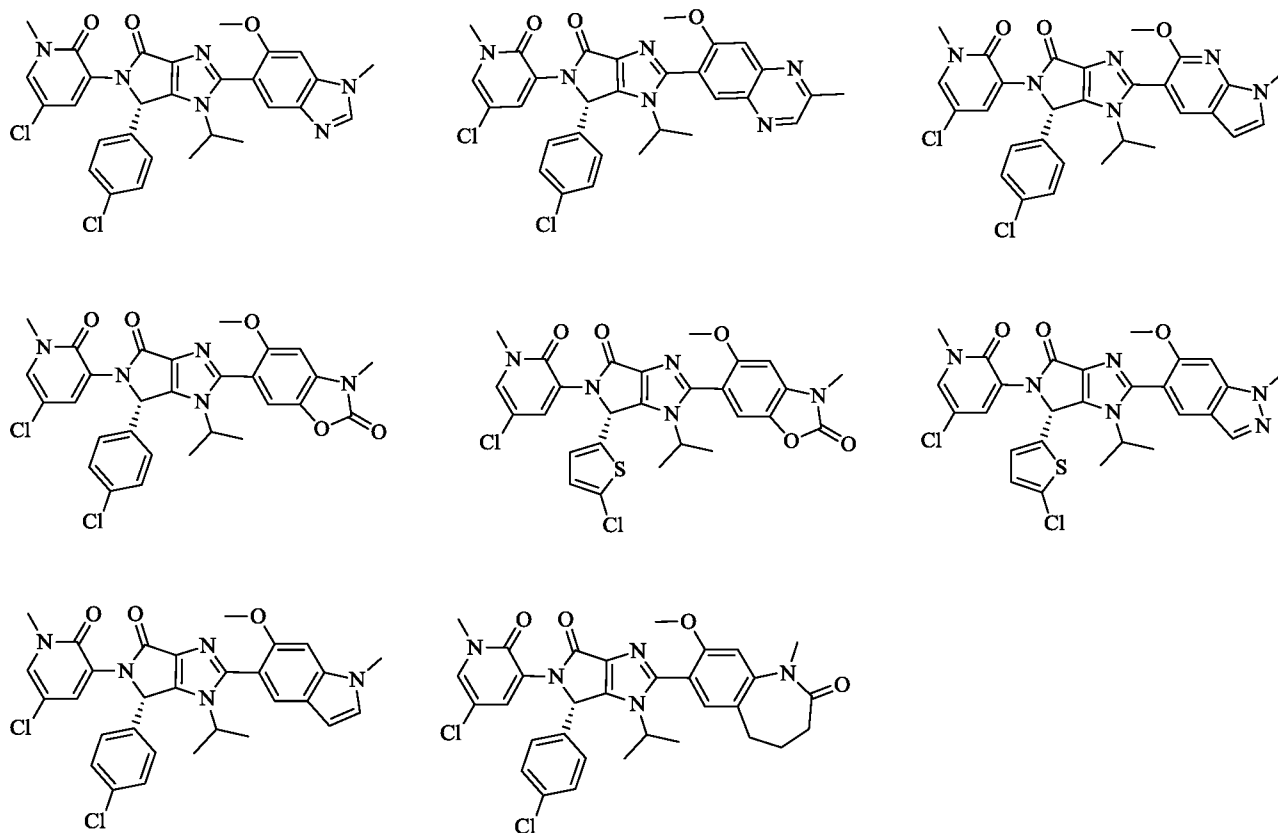


5



10





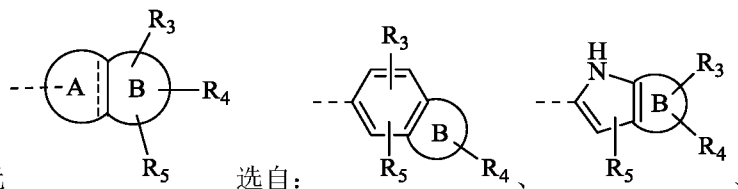
5

本发明还提供一种药物组合物，包括治疗有效量的上述的化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分以及药学上可接受的载体。

本发明还提供上述的化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗癌症、细菌感染、病毒感染的药物上的应用。

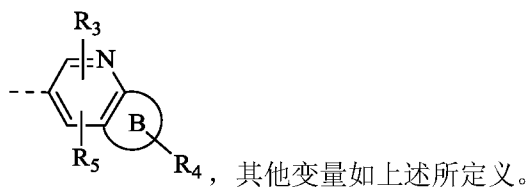
10 本发明还提供上述的药物组合物在制备治疗癌症、细菌感染、病毒感染的药物上的应用。

在本发明的一些方案中，上述环 A 选自：苯基、吡咯基、吡啶基，其他变量如上述所定义。



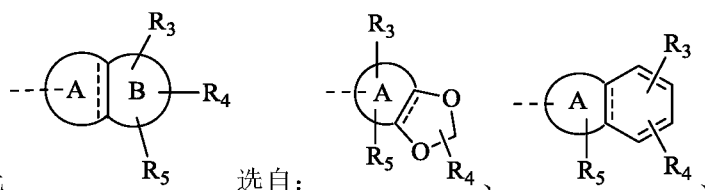
在本发明的一些方案中，上述结构单元

选自：



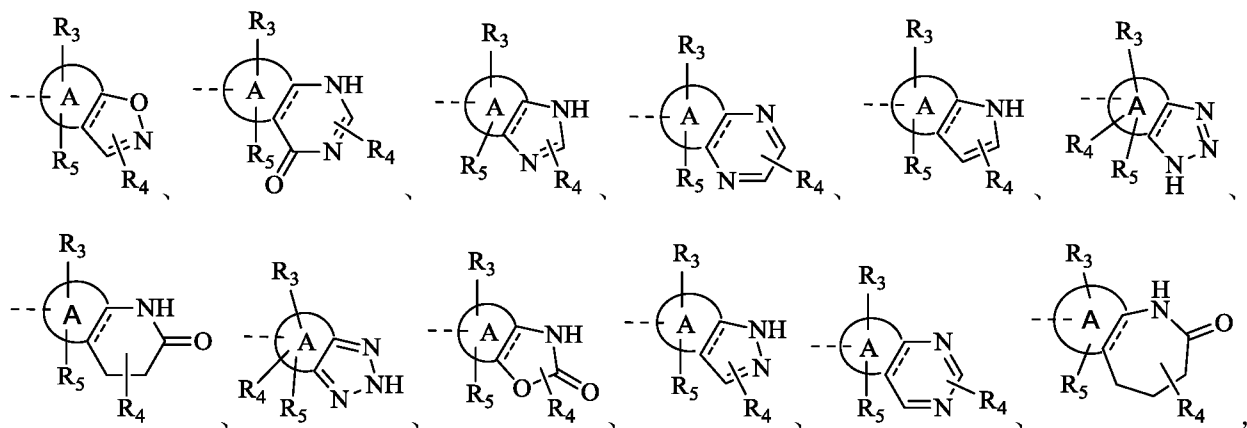
，其他变量如上述所定义。

在本发明的一些方案中，上述环 B 选自：1,3-二氧环戊基、1,3-二氧环戊烯基、苯基、异恶唑基、
 15 嘧啶-4(1H)-酮基、咪唑基、吡嗪基、吡咯基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基、4H-1,2,4-三唑基、3,4-二氢吡啶-2(1H)-酮基、吡唑基、恶唑-2(3H)-酮基、嘧啶基、4,5-二氢-1H-氮杂卓-2(3H)-酮基，其他变量如上述所定义。

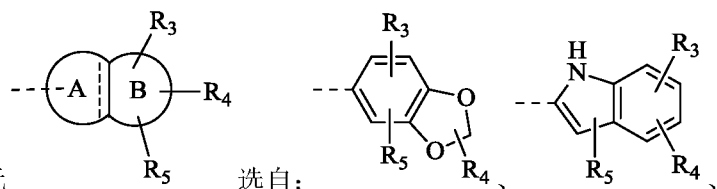


在本发明的一些方案中，上述结构单元

选自：

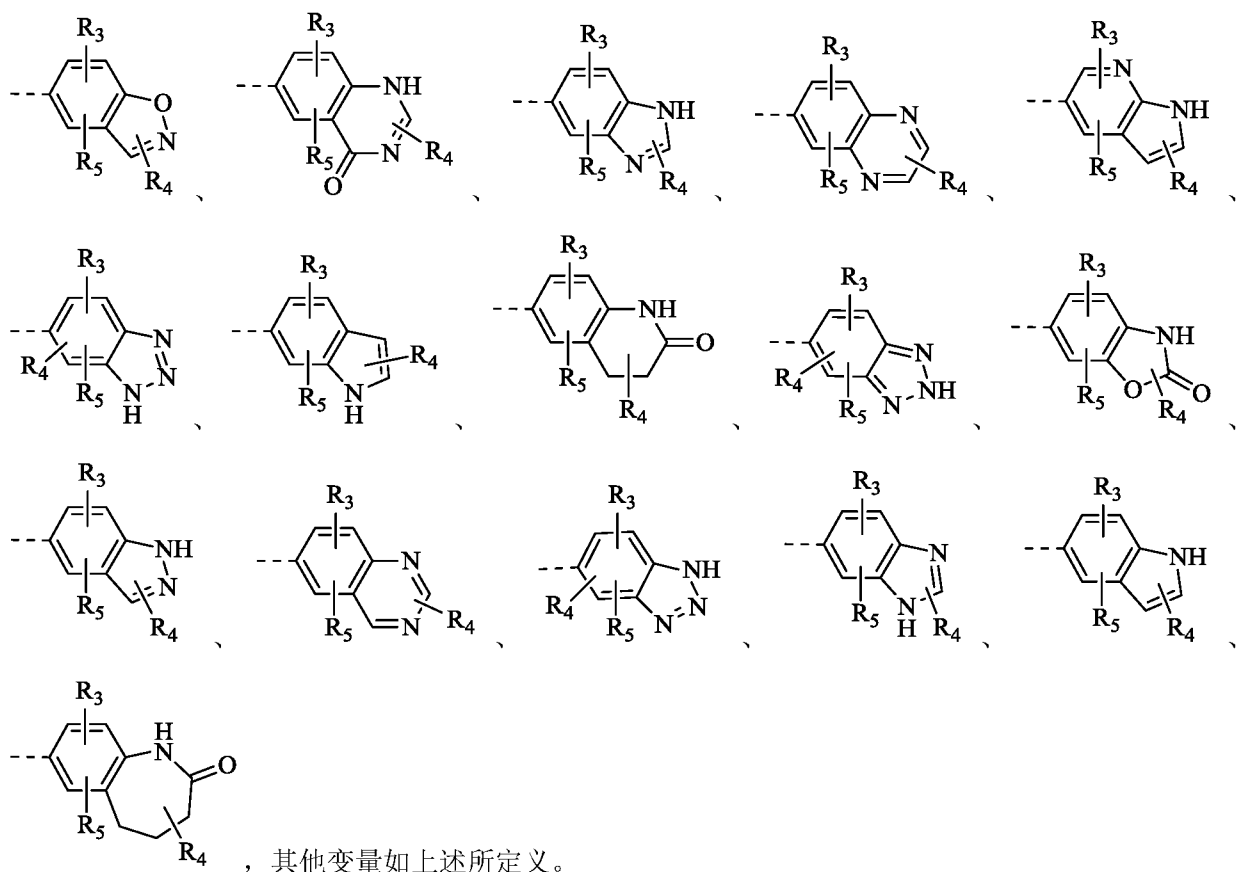


其他变量如上述所定义。



5 在本发明的一些方案中，上述结构单元

选自：

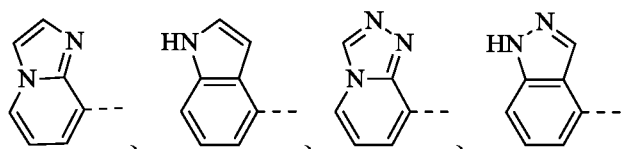
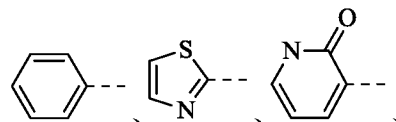


，其他变量如上述所定义。

10 在本发明的一些方案中，上述 R_1 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：噻唑基、苯、咪唑基、吡唑基、异吡唑基、[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]吡啶基、2-吡啶酮基、咪唑并(1,2-a)吡啶基，其他变量如上述所定

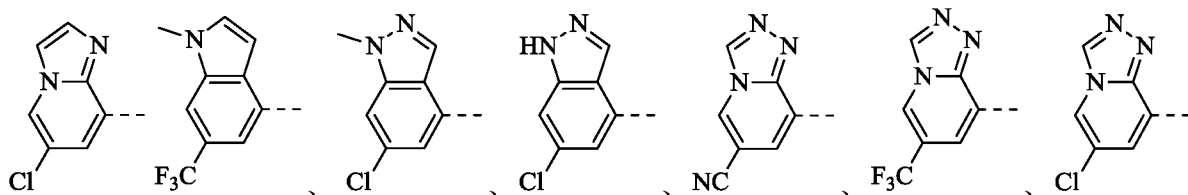
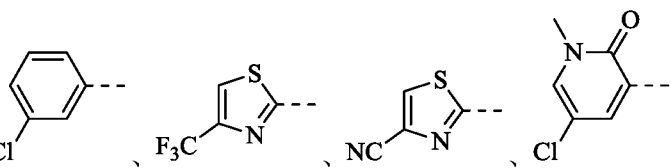
义。

在本发明的一些方案中,上述R₁选自任选被1、2或3个R取代的:



, 其他变量如上述所定义。

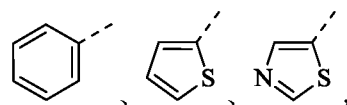
在本发明的一些方案中, 上述 R_1 选自:



他变量如上述所定义。

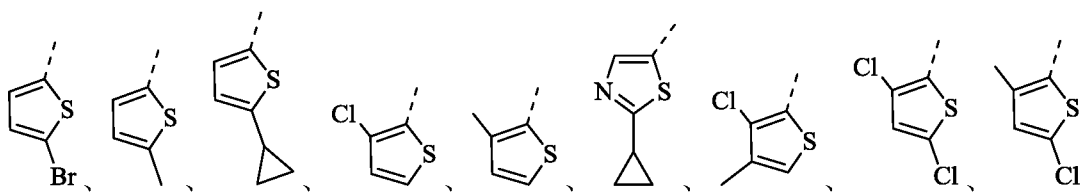
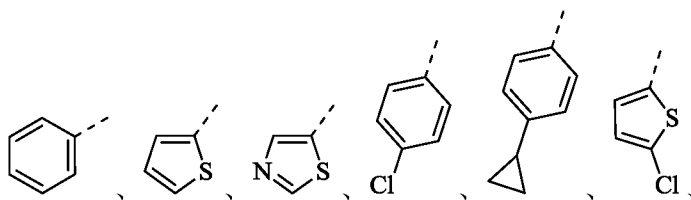
在本发明的一些方案中，上述 R_2 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：噻吩基、噻唑基、苯基，其他变量如上述所定义。

在本发明的一些方案中, 上述 R_2 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的:



其他变量如上述所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_2 选自：

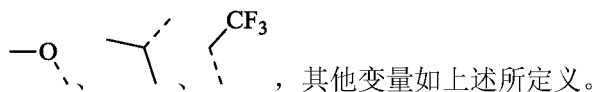


上述所定义。

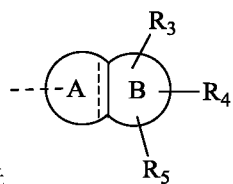
在本发明的一些方案中，上述 R_3 、 R_4 、 R_5 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN，或者分别独立地选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的： C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基，其他变量如上述所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R₃、R₄、R₅ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN，或者分别独立地选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的： CH_3 、、，其他变量如上述所定义。

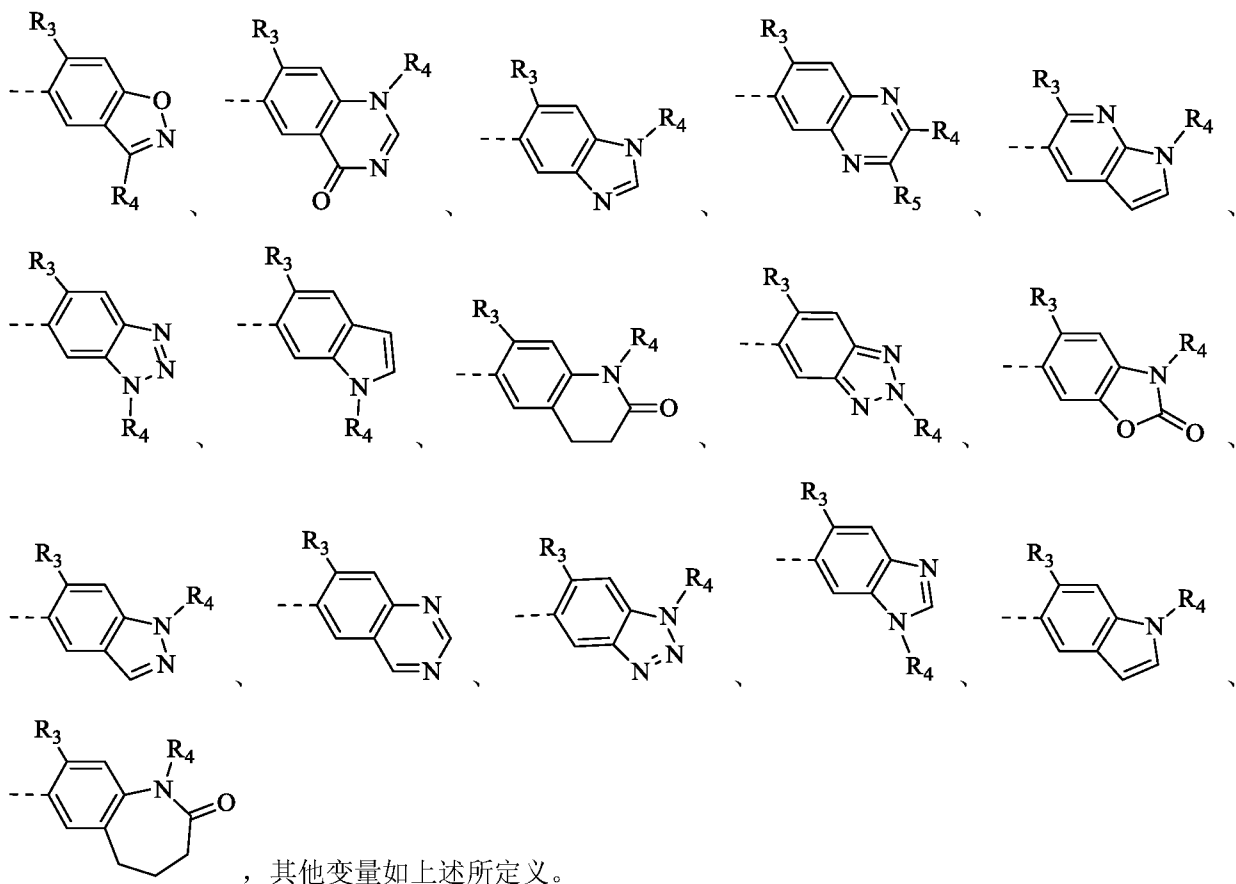
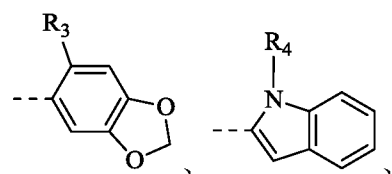
在本发明的一些方案中, 上述 R_3 、 R_4 、 R_5 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、 CH_3 、、



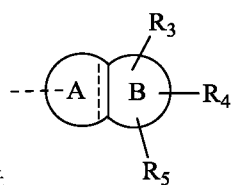
在本发明的一些方案中, 上述结构单元



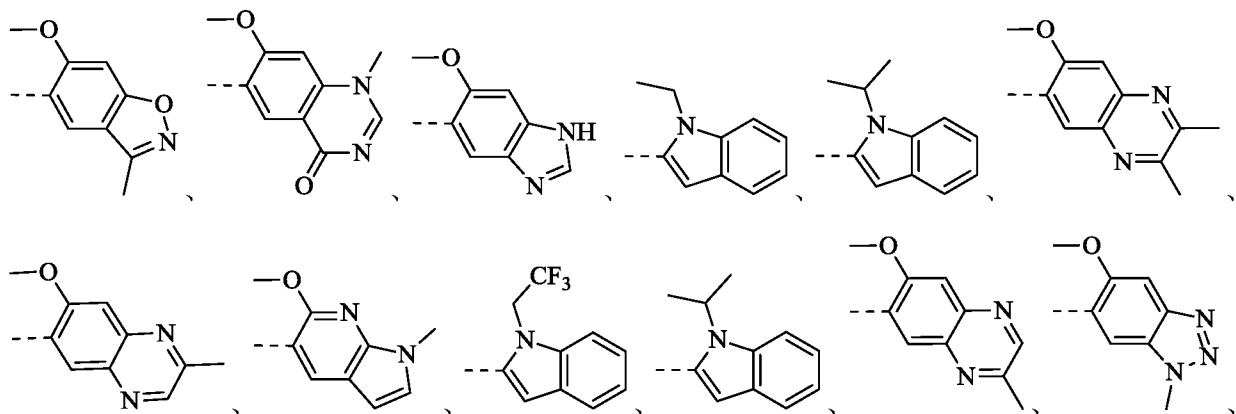
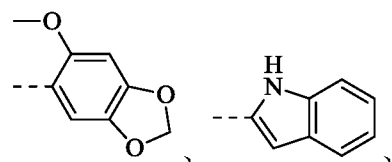
选自:

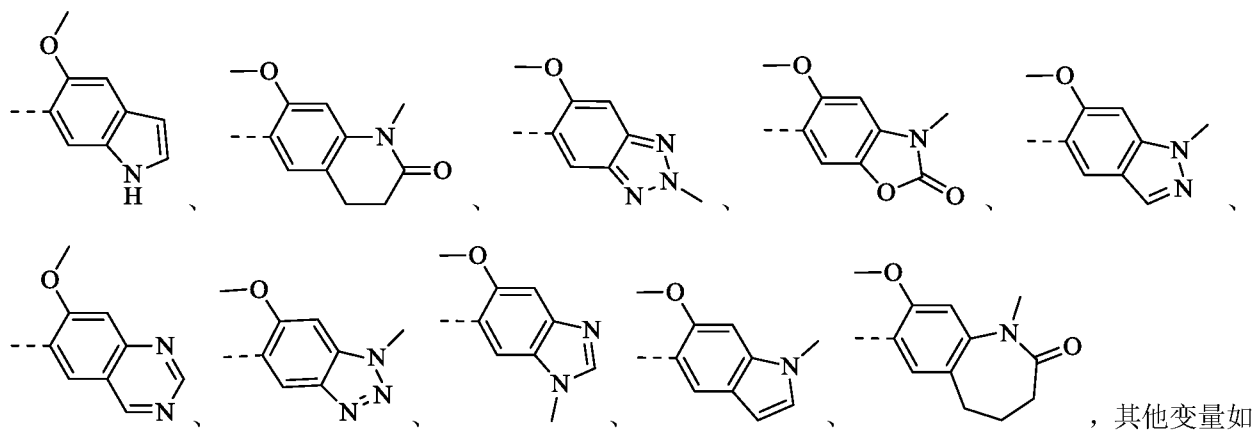


在本发明的一些方案中, 上述结构单元



选自:





上述所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_6 选自 H 或 , 其他变量如上述所定义。

5

本发明还有一些方案是由上述各变量任意组合而来。

本发明涉及能够抑制 p53 和 MDM2 之间的相互作用并且能够激活 p53 下游效应基因的化合物。因此，本发明化合物将可用于治疗癌症、细菌感染、病毒感染、溃疡和炎症。特别地，本发明化合物可用于治疗诸如乳腺肿瘤、结肠肿瘤、肺肿、食管肿瘤和前列腺肿瘤等实体瘤以及诸如淋巴瘤和白血病的液体瘤。

10

技术效果

本发明涉及的具有咪唑并吡咯酮结构的药物分子明显有别于较早专利报道的 p53-MDM2 抑制剂，该药物分子能够抑制 p53 和 MDM2 之间的相互作用同时激活 p53 下游效应基因。在体外实验中具有咪唑并吡咯酮结构的药物分子与 MDM2 蛋白靶点的结合和抑制 SJSA-1 肿瘤细胞生长方面表现出良好的活性。此外，在小鼠的体内实验中，该药物分子相较于参比分子表现出更加优异的 PK 性质。基于此，我们预测本发明涉及的具有咪唑并吡咯酮结构的药物分子将可用于治疗诸如乳腺肿瘤、结肠肿瘤、肺肿、食管肿瘤和前列腺肿瘤等实体瘤以及诸如淋巴瘤和白血病的液体瘤等癌症、细菌感染、病毒感染、溃疡和炎症。

15

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。

20

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的中性形式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、有机氨或镁盐或类似的盐。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的中性形式接触的方式获得酸加成盐。

25

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，以及如葡萄糖醛酸等有机酸的盐（参见 Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977)）。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。

优选地，以常规方式使盐与碱或酸接触，再分离母体化合物，由此再生化合物的中性形式。化合物的母体形式与其各种盐的形式不同之处在于某些物理性质，例如在极性溶剂中的溶解度不同。

本文所用的“药学上可接受的盐”属于本发明化合物的衍生物，其中，通过与酸成盐或与碱成盐的方式修饰所述母体化合物。药学上可接受的盐的实例包括但不限于：碱基比如胺的无机酸或有机酸盐、酸根比如羧酸的碱金属或有机盐等等。药学上可接受的盐包括常规的无毒性的盐或母体化合物的季铵盐，例如无毒的无机酸或有机酸所形成的盐。常规的无毒性的盐包括但不限于那些衍生自无机酸和有机酸的盐，所述的无机酸或有机酸选自 2-乙酰氧基苯甲酸、2-羟基乙磺酸、乙酸、抗坏血酸、苯磺酸、苯甲酸、碳酸氢根、碳酸、柠檬酸、依地酸、乙烷二磺酸、乙烷磺酸、富马酸、葡庚糖、葡萄糖酸、谷氨酸、乙醇酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸盐、羟基、羟萘、羟乙磺酸、乳酸、乳糖、十二烷基磺酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲烷磺酸、硝酸、草酸、双羟萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、多聚半乳糖醛、丙酸、水杨酸、硬脂酸、亚乙酸、琥珀酸、氨基磺酸、对氨基苯磺酸、硫酸、单宁、酒石酸和对甲苯磺酸。

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。一般地，优选醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈等非水介质。

除了盐的形式，本发明所提供的化合物还存在前药形式。本文所描述的化合物的前药容易地在生理条件下发生化学变化从而转化成本发明的化合物。此外，前体药物可以在体内环境中通过化学或生化方法被转换到本发明的化合物。

本发明的某些化合物可以以非溶剂化形式或者溶剂化形式存在，包括水合物形式。一般而言，溶剂化形式与非溶剂化的形式相当，都包含在本发明的范围之内。

本发明的某些化合物可以具有不对称碳原子（光学中心）或双键。外消旋体、非对映异构体、几何异构体和单个的异构体都包括在本发明的范围之内。

除非另有说明，用楔形实线键（）和楔形虚线键（）表示一个立体中心的绝对构型，用波浪线（）表示楔形实线键（）或楔形虚线键（），用直形实线键（）和直形虚线键（）表示立体中心的相对构型。当本文所述化合物含有烯属双键或其它几何不对称中心，除非另有规定，它们包括 *E*、*Z* 几何异构体。同样地，所有的互变异构形式均包括在本发明的范围之内。

本发明的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本发明设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-)- 和 (+)-对映体、(*R*)- 和 (*S*)-对映体、非对映异构体、(*D*)-异构体、(*L*)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本发

明的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本发明的范围之内。

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及 D 和 L 异构体。如果想得到本发明某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者，当分子中含有碱性官能团（如氨基）或酸性官能团（如羧基）时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，然后回收得到纯的对映体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地与化学衍生法相结合（例如由胺生成氨基甲酸盐）。

本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氚（ ^3H ），碘-125（ ^{125}I ）或 C-14（ ^{14}C ）。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。

术语“药学上可接受的载体”是指能够递送本发明有效量活性物质、不干扰活性物质的生物活性并且对宿主或者患者无毒副作用的任何制剂或载体介质代表性的载体包括水、油、蔬菜和矿物质、膏基、洗剂基质、软膏基质等。这些基质包括悬浮剂、增粘剂、透皮促进剂等。它们的制剂为化妆品领域或局部药物领域的技术人员所周知。关于载体的其他信息，可以参考 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005)，该文献的内容通过引用的方式并入本文。

术语“赋形剂”通常是指配制有效的药物组合物所需要载体、稀释剂和/或介质。

针对药物或药理学活性剂而言，术语“有效量”或“治疗有效量”是指无毒的但能达到预期效果的药物或药剂的足够用量。对于本发明中的口服剂型，组合物中一种活性物质的“有效量”是指与该组合物中另一种活性物质联用时为了达到预期效果所需要的用量。有效量的确定因人而异，取决于受体的年龄和一般情况，也取决于具体的活性物质，个案中合适的有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

术语“活性成分”、“治疗剂”，“活性物质”或“活性剂”是指一种化学实体，它可以有效地治疗目标紊乱、疾病或病症。

“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。

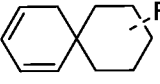
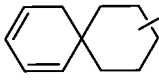
术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，可以包括重氢和氢的变体，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为酮基（即=O）时，意味着两个氢原子被取代。酮取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

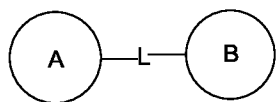
当任何变量（例如 R）在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。因此，例如，如果一个基团被 0-2 个 R 所取代，则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代，并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外，取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

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。

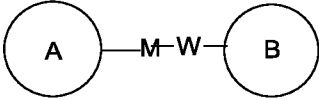
当其中一个变量选自单键时，表示其连接的两个基团直接相连，比如 A-L-Z 中 L 代表单键时表示该结构实际上是 A-Z。

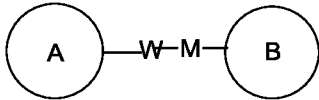
当一个取代基为空缺时，表示该取代基是不存在的，比如 A-X 中 X 为空缺时表示该结构实际上是 A。当一个取代基可以连接到一个环上的一个以上原子时，这种取代基可以与这个环上的任意原子相键

5 合，例如，结构单元  或  表示取代基 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

10 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，术语“杂”表示杂原子或杂原子团(即含有杂原子的原子团)，包括碳(C)和氢(H)以外的原子以及含有这些杂原子的原子团，例如包括氧(O)、氮(N)、硫(S)、硅(Si)、锗(Ge)、
15 铝(Al)、硼(B)、-O-、-S-、=O、=S、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)、-S(=O)₂-，以及任选被取代的-C(=O)N(H)-、-N(H)-、-C(=NH)-、-S(=O)₂N(H)-或-S(=O)N(H)-。

除非另有规定，“环”表示被取代或未被取代的环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基、环炔基、杂环炔基、芳基或杂芳基。所谓的环包括单环、联环、螺环、并环或桥环。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。除非另有规定，该环任选地包含 1~3 个杂
20 原子。因此，“5~7 元环”包括例如苯基、吡啶和哌啶基；另一方面，术语“5~7 元杂环烷基环”包括吡啶基和哌啶基，但不包括苯基。术语“环”还包括含有至少一个环的环系，其中的每一个“环”均独立地符合上述定义。

除非另有规定，术语“杂环”或“杂环基”意指稳定的含杂原子或杂原子团的单环、双环或三环，它们可以是饱和的、部分不饱和的或不饱和的(芳族的)，它们包含碳原子和 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、
25 O 和 S 的环杂原子，其中上述任意杂环可以耦合到一个苯环上形成双环。氮和硫杂原子可任选被氧化(即 NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2)。氮原子可以是被取代的或未取代的(即 N 或 NR，其中 R 是 H 或本文已经定义过的其他取代基)。该杂环可以附着到任何杂原子或碳原子的侧基上从而形成稳定的结构。如果产生的化合物是稳定的，本文所述的杂环可以发生碳位或氮位上的取代。杂环中的氮原子任选地被季铵化。一个优选方案是，当杂环中 S 及 O 原子的总数超过 1 时，这些杂原子彼此不相邻。另一个优
30 选方案是，杂环中 S 及 O 原子的总数不超过 1。如本文所用，术语“芳族杂环基团”或“杂芳基”意指稳定

的 5、6、7 元单环或双环或 7、8、9 或 10 元双环杂环基的芳香环，它包含碳原子和 1、2、3 或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的环杂原子。氮原子可以是取代的或未取代的（即 N 或 NR，其中 R 是 H 或本文已经定义过的其他取代基）。氮和硫杂原子可任选被氧化（即 NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2）。值得注意的是，芳香杂环上 S 和 O 原子的总数不超过 1。桥环也包含在杂环的定义中。当一个或多个原子（即 C、O、N 或 S）连接两个不相邻的碳原子或氮原子时形成桥环。优选的桥环包括但不限于：一个碳原子、两个碳原子、一个氮原子、两个氮原子和一个碳-氮基。值得注意的是，一个桥总是将单环转换成三环。桥环中，环上的取代基也可以出现在桥上。

杂环化合物的实例包括但不限于：吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、苯并恶唑基、苯并恶唑基、苯并恶唑基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异恶唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑基、咪唑基、4aH-咪唑基、咪唑基、苯并二氢吡喃基、色烯、噻吩基十氢噻吩基、2H,6H-1,5,2-二噻吩基、二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃基、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑基、咪唑基、1H-咪唑基、咪唑基、二氢咪唑基、中氮茛基、咪唑基、3H-咪唑基、异苯并呋喃基、异咪唑基、异二氢咪唑基、异噻吩基、异噻吩基、异恶唑基、亚甲二氧基苯基、吗啉基、萘啶基，八氢异噻吩基、恶二唑基、1,2,3-恶二唑基、1,2,4-恶二唑基、1,2,5-恶二唑基、1,3,4-恶二唑基、恶唑烷基、恶唑基、羟咪唑基、噻啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪、吩嗪、苯并黄嘌呤基、酚恶嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、胡椒基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡啶烷基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、2H-吡咯基、吡咯基、噻唑基、噻唑基、4H-噻唑基、噻唑基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异噻吩基、四氢噻吩基、四唑基、6H-1,2,5-噻二唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、噻唑基、异噻唑基噻吩基、噻吩并恶唑基、噻吩并噻唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1H-1,2,3-三唑基、2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基、4H-1,2,4-三唑基和咕吨基。还包括稠环和螺环化合物。

除非另有规定，术语“烃基”或者其下位概念（比如烷基、烯基、炔基、芳基等等）本身或者作为另一取代基的一部分表示直链的、支链的或环状的烃原子团或其组合，可以是完全饱和的（如烷基）、单元或多元不饱和的（如烯基、炔基、芳基），可以是单取代或多取代的，可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基），可以包括二价或多价原子团，具有指定数量的碳原子（如 C₁-C₁₂ 表示 1 至 12 个碳，C₁₋₁₂ 选自 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁ 和 C₁₂；C₃₋₁₂ 选自 C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁ 和 C₁₂）。 “烃基”包括但不限于脂肪烃基和芳香烃基，所述脂肪烃基包括链状和环状，具体包括但不限于烷基、烯基、炔基，所述芳香烃基包括但不限于 6-12 元的芳香烃基，例如苯、萘等。在一些实施例中，术语“烃基”表示直链的或支链的原子团或它们的组合，可以是完全饱和的、单元或多元不饱和的，可以包括二价和多价原子团。饱和烃原子团的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、异丁基、环己基、（环己基）甲基、环丙基甲基，以及正戊基、正己基、正庚基、正辛基等原子团的同系物或异构体。不饱和烃基具有一个或多个双键或三键，其实例包括但不限于乙烯基、2-丙烯基、丁烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-（丁二烯基）、2,4-戊二烯基、3-（1,4-戊二烯基）、乙炔基、1-和 3-丙炔基、3-丁炔基，以及更高级的同系物和异构

体。

除非另有规定，术语“杂烃基”或者其下位概念（比如杂烷基、杂烯基、杂炔基、杂芳基等等）本身或者与另一术语联合表示稳定的直链的、支链的或环状的烃原子团或其组合，有一定数目的碳原子和至少一个杂原子组成。在一些实施例中，术语“杂烷基”本身或者与另一术语联合表示稳定的直链的、支链的烃原子团或其组合物，有一定数目的碳原子和至少一个杂原子组成。在一个典型实施例中，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。杂原子或杂原子团可以位于杂烃基的任何内部位置，包括该烃基附着于分子其余部分的位置，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。实例包括但不限于 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 。至多两个杂原子可以是连续的，例如 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 。

除非另有规定，术语“环烃基”、“杂环烃基”或者其下位概念（比如芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基、环炔基、杂环炔基等等）本身或与其他术语联合分别表示环化的“烃基”、“杂烃基”。此外，就杂烃基或杂环烃基（比如杂烷基、杂环烷基）而言，杂原子可以占据该杂环附着于分子其余部分的位置。环烃基的实例包括但不限于环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基等。杂环基的非限制性实例包括 1-（1,2,5,6-四氢吡啶基）、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃吡啶-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基，1-哌嗪基和 2-哌嗪基。

除非另有规定，术语“烷基”用于表示直链或支链的饱和烃基，可以是单取代（如 $-\text{CH}_2\text{F}$ ）或多取代的（如 $-\text{CF}_3$ ），可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基）。烷基的例子包括甲基（Me），乙基（Et），丙基（如，n-丙基和 异丙基），丁基（如，n-丁基，异丁基，s-丁基，t-丁基），戊基（如，n-戊基，异戊基，新戊基）等。

除非另有规定，“烯基”指在链的任何位点上具有一个或多个碳碳双键的烷基，可以是单取代或多取代的，可以是一价、二价或者多价。烯基的例子包括乙烯基，丙烯基，丁烯基，戊烯基，己烯基，丁间二烯基，戊间二烯基，己间二烯基等。

除非另有规定，“炔基”指在链的任何位点上具有一个或多个碳碳三键的烷基，可以是单取代或多取代的，可以是一价、二价或者多价。炔基的例子包括乙炔基，丙炔基，丁炔基，戊炔基等。

除非另有规定，环烷基包括任何稳定的环状或多环烃基，任何碳原子都是饱和的，可以是单取代或多取代的，可以是一价、二价或者多价。这些环烷基的实例包括，但不限于，环丙基、降冰片烷基、[2.2.2]二环辛烷、[4.4.0]二环癸烷等。

除非另有规定，环烯基包括任何稳定的环状或多环烃基，该烃基在环的任何位点含有一个或多个不饱和的碳-碳双键，可以是单取代或多取代的，可以是一价、二价或者多价。这些环烯基的实例包括，但不限于，环戊烯基、环己烯基等。

除非另有规定，环炔基包括任何稳定的环状或多环烃基，该烃基在环的任何位点含有一个或多个碳-碳三键，可以是单取代或多取代的，可以是一价、二价或者多价。

除非另有规定，术语“卤代素”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分表示氟、氯、溴或碘原子。

此外，术语“卤代烷基”意在包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如，术语“卤代(C₁-C₄)烷基”意在包括但不仅限于三氟甲基、2, 2, 2-三氟乙基、4-氯丁基和3-溴丙基等等。除非另有规定，卤代烷基的实例包括但不仅限于：三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基，和五氯乙基。

“烷氧基”代表通过氧桥连接的具有特定数目碳原子的上述烷基，除非另有规定，C₁₋₆ 烷氧基包括 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ 和 C₆ 的烷氧基。烷氧基的例子包括但不限于：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基和 *S*-戊氧基。

除非另有规定，术语“芳基”表示多不饱和的芳族烃取代基，可以是单取代或多取代的，可以是一价、二价或者多价，它可以是单环或多环（比如 1 至 3 个环；其中至少一个环是芳族的），它们稠合在一起或共价连接。术语“杂芳基”是指含有一至四个杂原子的芳基（或环）。在一个示范性实例中，杂原子选自 B、N、O 和 S，其中氮和硫原子任选地被氧化，氮原子任选地被季铵化。杂芳基可通过杂原子连接到分子的其余部分。芳基或杂芳基的非限制性实施例包括苯基、萘基、联苯基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、吡嗪基、恶唑基、苯基-恶唑基、异恶唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、苯并噻唑基、嘌呤基、苯并咪唑基、吲哚基、异喹啉基、喹啉基、喹啉基、1-萘基、2-萘基、4-联苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡啶基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-恶唑基、4-恶唑基、2-苯基-4-恶唑基、5-恶唑基、3-异恶唑基、4-异恶唑基、5-异恶唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-吲哚基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、3-喹啉基和 6-喹啉基。上述任意一个芳基和杂芳基环系的取代基选自下文所述的可接受的取代基。

除非另有规定，芳基在与其他术语联合使用时（例如芳氧基、芳硫基、芳烷基）包括如上定义的芳基和杂芳基环。因此，术语“芳烷基”意在包括芳基附着于烷基的那些原子团（例如苄基、苄乙基、吡啶基甲基等），包括其中碳原子（如亚甲基）已经被例如氧原子代替的那些烷基，例如苯氧基甲基、2-吡啶氧甲基 3-(1-萘氧基)丙基等。

术语“离去基团”是指可以被另一种官能团或原子通过取代反应（例如亲和取代反应）所取代的官能团或原子。例如，代表性的离去基团包括三氟甲磺酸酯；氯、溴、碘；磺酸酯基，如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、对溴苯磺酸酯、对甲苯磺酸酯等；酰氧基，如乙酰氧基、三氟乙酰氧基等等。

术语“保护基”包括但不限于“氨基保护基”、“羟基保护基”或“巯基保护基”。术语“氨基保护基”是指适合用于阻止氨基氮位上副反应的保护基团。代表性的氨基保护基包括但不限于：甲酰基；酰基，例如链烷酰基（如乙酰基、三氯乙酰基或三氟乙酰基）；烷氧基羰基，如叔丁氧基羰基(Boc)；芳基甲氧羰基，如苄氧羰基(Cbz)和 9-苄基甲氧羰基(Fmoc)；芳基甲基，如苄基(Bn)、三苯甲基(Tr)、1,1-二-(4'-甲氧基苯基)甲基；甲硅烷基，如三甲基甲硅烷基(TMS)和叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)等等。术语“羟基保护基”是指适合用于阻止羟基副反应的保护基。代表性羟基保护基包括但不限于：烷基，如甲基、乙基和叔丁基；酰基，例如链烷酰基（如乙酰基）；芳基甲基，如苄基(Bn)，对甲氧基苄基(PMB)、9-苄基甲基(Fm)和二苯基甲基（二苯基甲基，DPM）；甲硅烷基，如三甲基甲硅烷基(TMS)和叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)等等。

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。

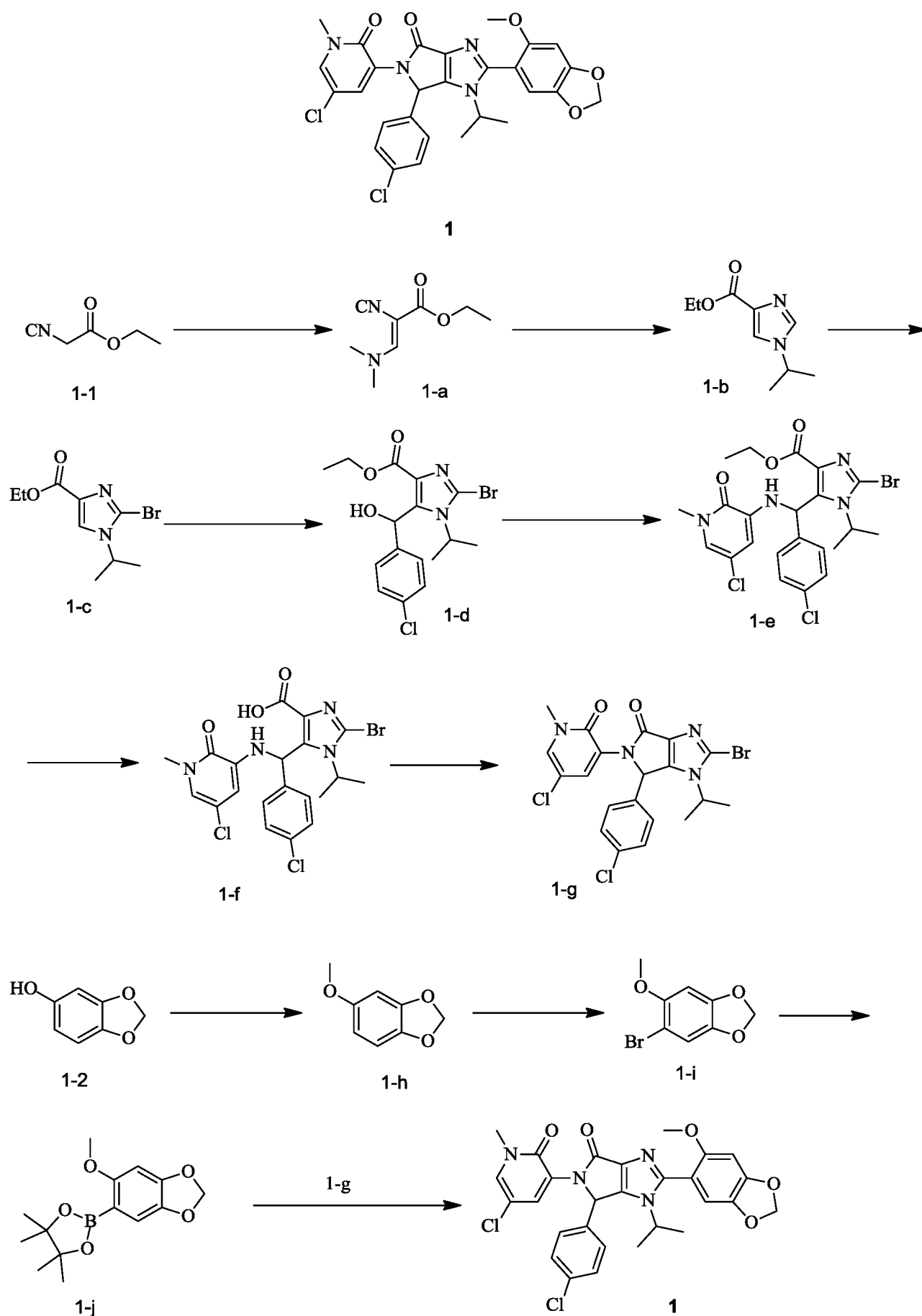
本发明所使用的溶剂可经市售获得。本发明采用下述缩略词：aq 代表水；HATU 代表 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N, N, N', N'-四甲基脒六氟磷酸盐；EDC 代表 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐；m-CPBA 代表 3-氯过氧苯甲酸；eq 代表当量；mol 代表摩尔；mmol 代表毫摩尔；kg 代表千克；g 代表克；mg 代表毫克；mL 代表毫升；mm 代表毫米；μm 代表微米；CDI 代表羰基二咪唑；DCM 代表二氯甲烷；DCE 代表 1,2-二氯乙烷；AlCl₃ 代表三氯化铝；MeI 代表碘甲烷；NH₄Cl 代表氯化铵；MnO₂ 代表二氧化锰；NaCl 代表氯化钠；Na₂SO₄ 代表硫酸钠；LiOH 代表氢氧化锂；NaOH 代表氢氧化钠；t-BuOK 代表叔丁醇钾；K₃PO₄ 代表磷酸钾；CuI 代表碘化亚铜；Cs₂CO₃ 代表碳酸铯；Na₂CO₃ 代表碳酸钠；NaHCO₃ 代表碳酸氢钠；Na₂S₂O₃ 代表硫代硫酸钠；K₂CO₃ 代表碳酸钾；KOAc 代表醋酸钾；NaH 代表钠氢；DIEA 代表 N,N-二异丙基乙胺；TEA 或 Et₃N 代表三乙胺；PtO₂ 代表二氧化铂；DMEDA 代表 N,N'-二甲基乙二胺；NBS 代表 N-溴代丁二酰亚胺；THF 代表四氢呋喃；PE 代表石油醚；DIAD 代表偶氮二羧酸二异丙酯；DMF 代表 N, N-二甲基甲酰胺；DMSO 代表二甲亚砜；EtOAc 或 EA 代表乙酸乙酯；EtOH 代表乙醇；MeOH 代表甲醇；IPA 代表异丙醇；MTBE 代表甲基叔丁基醚；FA 代表甲酸；CAN 代表乙腈；CBz 代表苄氧羰基，是一种胺保护基团；BOC 代表叔丁氧羰基是一种胺保护基团；HOAc 代表乙酸；NaCNBH₃ 代表氰基硼氢化钠；DMAP 代表 4-二甲氨基吡啶；r.t. 代表室温；O/N 代表过夜；Boc₂O 代表二-叔丁基二碳酸酯；TFA 代表三氟乙酸；DIPEA 代表二异丙基乙胺；SOCl₂ 代表氯化亚砷；CS₂ 代表二硫化碳；TsOH 代表对甲苯磺酸；NCS 代表 1-氯吡咯烷-2,5-二酮；LDA 代表二异丙基胺基锂；tBuXPhos Pd G3 代表甲烷磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)；Pd₂(dba)₃ 代表三(二亚苄基丙酮)二钯；Xantphos 代表 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽；Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂ 代表[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物；Pd(PPh₃)₄ 代表四三苯基膦钯；XPPhos-PD-G2 代表氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)；sPhos-PD-G2 代表氯(2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)；TLC 代表薄层色谱分析；HPLC 代表高效液相色谱分析；SFC 表示超临界流体色谱分离。

化合物经手工或者 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。本文已经详细地描述了本发明，其中也公开了其具体实施方式，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



5 步骤 A: 向化合物 1-1 (2.00kg, 17.68mol, 1.94L, 1.00eq) 的 EtOH (25.00L) 溶液中加入 1,1-二甲氧基-*N,N*-二甲基-甲胺 (2.74kg, 22.98mol, 3.04 L, 1.30eq)。将混合物在 25℃ 下搅拌 16 小时。将混

合物浓缩，残余物通过柱层析（PE: EtOAc = 1:0-2.5:1）纯化得到化合物 1-a。

步骤 B: 在西林瓶中加入化合物 1-a (25.00g, 148.64mmol, 1.00eq) 和 2-丙胺 (26.36g, 445.92mmol, 38.20mL, 3.00 eq)。将混合物在 75℃下搅拌 13 小时。冷却后将混合物真空浓缩，残余物通过柱层析（EtOAc:PE= 2:1 洗脱）纯化得到化合物 1-b。

5 步骤 C: 在 25℃下，向化合物 1-b (53.00g, 290.86mmol, 1.00eq) 的 THF (700.00mL) 溶液中缓慢加入 NBS (67.30g, 378.12mmol, 1.30eq)。加完后将混合物搅拌 16 小时。混合物用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (120mL) 洗涤，EtOAc (100mL×2) 萃取，有机相合并后用无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤并真空浓缩。粗产品通过柱层析（EtOAc /PE = 1:20~1:6）纯化得到化合物 1-c。

10 步骤 D: 在 -78℃和氮气保护下，向化合物 1-c (4.00g, 15.32mmol, 1.00eq) 的无水 THF (70.00mL) 溶液中逐滴加入 LDA (2M, 11.49mL, 1.50eq)，-78℃下搅拌 2 小时，然后将溶有 4-氯苯甲醛 (2.80g, 19.92mmol, 1.30eq) 的 THF (7.00mL) 溶液缓慢加入混合物中并在 -70℃下继续搅拌 0.5 小时，然后经 0.5 小时缓慢升温至 -20℃。将混合物在 -20℃用 10%NH₄Cl 水溶液 (75mL) 淬灭，然后用 EtOAc (60mL×3) 萃取，合并的有机相用盐水 (100mL) 洗涤并真空浓缩。残余物通过柱层析（EtOAc /PE=1:10）纯化得到化合物 1-d。

15 步骤 E: 在 5℃下，将甲基磺酰酐 (2.08g, 11.95mmol, 1.20eq) 加入到化合物 1-d (4.00g, 9.96mmol, 1.00eq) 和 TEA (2.52g, 24.90mmol, 3.45mL, 2.50eq) 的 DCM (50.00mL) 溶液中。混合物在 5℃下搅拌 1 小时，然后向混合物中加入 3-氨基-5-氯-1-甲基 - 吡啶-2-酮 (1.90g, 11.95mmol, 1.20eq)。加完后缓慢升温至 25℃并继续搅拌 12 小时。混合物倒入水 (50mL) 中，用 DCM (50mL×3) 萃取。合并的有机相用食盐水洗涤并浓缩。残余物通过柱层析（PE:EA=10:1）纯化得到化合物 1-e。

20 步骤 F: 室温下将 NaOH (885.20mg, 22.13mmol, 5.00eq) 加入到化合物 1-e (2.40g, 4.43mmol, 1.00eq) 的 MeOH (30.00mL) / THF (30.00mL) / H₂O (20.00mL) 混合溶液中，然后将混合物搅拌 1.5 小时。混合物真空浓缩以除去 MeOH 和 THF，然后加水 (35mL) 稀释。水溶液用 2M 稀盐酸调节至 pH=3，用 DCM (50mL×3) 萃取。合并的有机相用盐水 (60mL) 洗涤，减压浓缩得到化合物 1-f。

25 步骤 G: 向溶有化合物 1-f (1.30g, 2.53mmol, 1.00eq) 和 DIEA (980.23mg, 7.58mmol, 1.32mL, 3.00eq) 的 DMF (35.00mL) 溶液中加入 HATU (1.15g, 3.03mmol, 1.20eq)。混合物升温至 60℃下并搅拌 15 小时。混合物减压浓缩除去大部分 DMF，剩余物加入水 (30 mL) 并用 EtOAc (35mL×3) 萃取。有机相用盐水 (30mL) 洗涤并真空浓缩。将残余物加入 EtOAc (15mL) 中打浆得到化合物 1-g。

30 步骤 H: 向化合物 1-2 (3.00g, 21.72mmol, 1.00eq) 的丙酮 (30.00mL) 溶液中加入 MeI (6.17g, 43.44mmol, 2.71mL, 2.00eq) 和 K₂CO₃ (9.01 g, 65.16mmol, 3.00eq)。将混合物在 25℃下搅拌 24 小时。反应液过滤并将滤液真空浓缩，得到化合物 1-h。

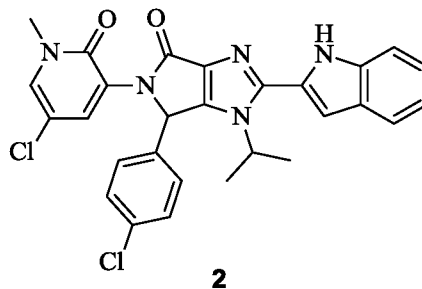
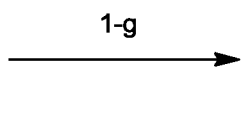
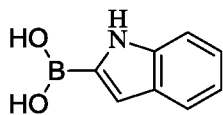
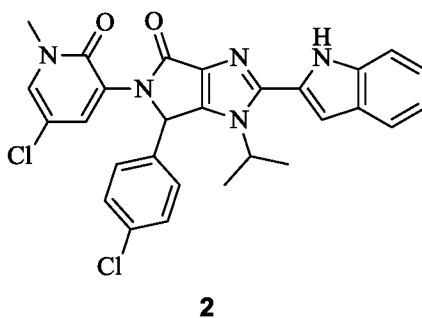
步骤 I: 向化合物 1-h (500.00mg, 3.29mmol, 1.00eq) 的乙腈 (5.00mL) 溶液中加入 NBS (702.67mg, 3.95mmol, 1.20eq)。将反应液在 25℃下搅拌 12 小时。混合物用饱和 Na₂S₂O₃ 水溶液 (20mL) 淬灭，用 EtOAc (20mL×2) 萃取。合并有机层并用盐水 (20mL) 洗涤，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤并真空浓缩得到化合物 1-i。

步骤 J: 在氮气保护下, 将化合物 1-i (690.00mg, 2.99mmol, 1.00eq), 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3, 1,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (1.14g, 4.49mmol, 1.50eq), Pd(dppf)Cl₂ (109.39mg, 149.50μmol, 0.05eq) 和 KOAc (586.88mg, 5.98 mmol, 2.00eq) 加入二恶烷 (10.00mL) 溶液中。混合物在 N₂ 下加热至 80℃ 并搅拌 12 小时。冷却后将溶液过滤并浓缩, 得到的残余物通过硅胶色谱 (石油醚/乙酸乙酯= 50/1,5/1) 纯化得到化合物 1-j。

步骤 K: 在氮气保护下, 在溶有化合物 1-g (80.00mg, 161.23μmol, 1.00eq), 化合物 1-j (89.68mg, 322.46μmol, 2.00eq) 和 Na₂CO₃ (51.27mg, 483.69μmol, 3.00eq) 的二恶烷 (3.00mL) / 水 (1.00mL) 混合物中加入 Pd(PPh₃)₄ (18.63mg, 16.12μmol, 0.10 eq)。将混合物升温至 100℃ 下搅拌 2 小时。混合物冷却后真空浓缩, 加入水 (20mL), 用 EtOAc (20mL×3) 萃取。合并的有机相用盐水 (30mL) 洗涤, 然后真空浓缩。通过制备型 TLC (DCM:EtOAc = 1:1) 纯化残余物得到**化合物 1**。

1: ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.91 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 7.42 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 6.95 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.07(s, 2H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 1.32 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 0.48 (d, *J*=5.2 Hz, 3 H). MS (ESI) *m/z*: 567.1 (M+H)⁺.

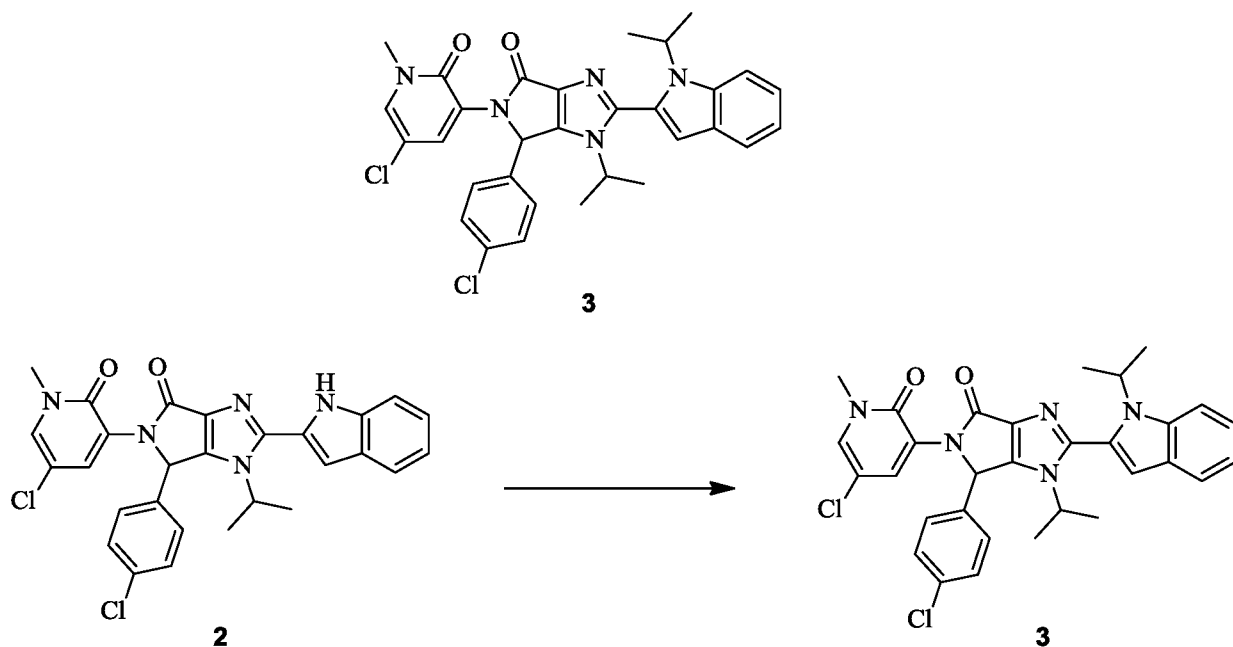
实施例 2



步骤 A: 在氮气保护下, 向加有化合物 1-g (500.00mg, 1.01mmol, 1.00eq), (1-叔丁氧基羰基吡啶-2-基) 硼酸 (316.43mg, 1.21mmol, 1.20eq) 和 K₂CO₃ (418.78mg, 3.03mmol, 3.00eq) 的二恶烷 (10.00mL) 和 水 (3.00mL) 的混合溶液中加入 Pd (PPh₃)₄ (116.71mg, 101.00μmol, 0.10eq)。将混合物升温至 100℃ 下搅拌 16 小时。冷却后, 通过硅藻土过滤混合物。滤液加入水 (40mL), 用 EtOAc (50mL) 萃取。合并的有机相用盐水 (50mL) 洗涤, 减压浓缩。残余物通过柱层析 (EtOAc/PE=2:1) 纯化和制备级 HPLC (碱性) 纯化得到**化合物 2**。

2: ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.86 (s, 1H), 7.93 (d, *J*= 2.8 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*= 2.8 Hz, 1H), 7.47-7.43 (m, 3H), 7.42 (d, *J*= 4.0 Hz, 2H), 7.31 (t, *J*= 2.8 Hz, 1H), 7.05 (t, *J*= 2.8 Hz, 1H), 6.86(s, 1H), 6.81(s, 1H), 5.01-4.94 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 1.47 (d, *J*= 6.8 Hz, 3H), 0.80 (d, *J*= 6.4 Hz, 3 H). MS (ESI) *m/z*: 532.1 (M+H)⁺.

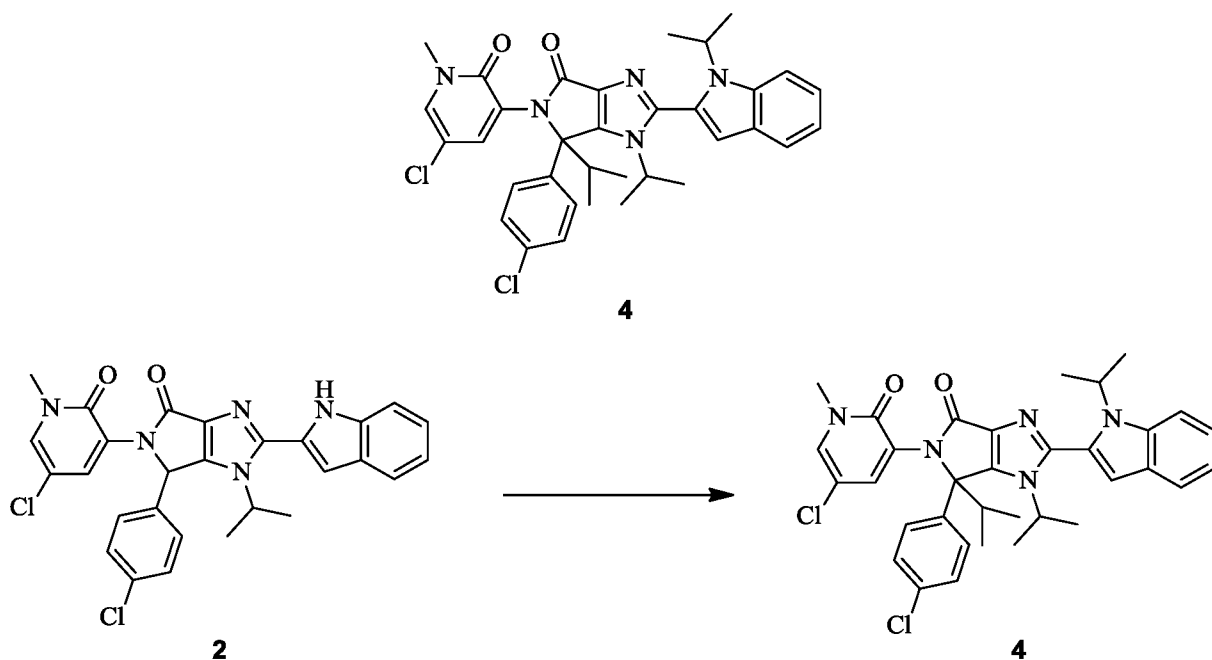
实施例 3



步骤 A: 向**化合物 2** (70.00mg, 131.48 μ mol, 1.00 eq) 和 2-碘丙烷 (44.70mg, 262.96 μ mol, 26.29 μ L, 85.67mg, 262.96 μ mol, 2.00 eq) 的 DMF (2.00 mL) 溶液中加入 CS_2CO_3 (85.67 mg, 262.96 μ mol, 2.00 eq)。在氮气氛围下, 将混合物在 75 $^{\circ}C$ 下搅拌 3 小时。冷却后将混合物真空浓缩, 用 DCM (15mL) / 水 (15mL) 萃取。有机相用盐水 (20mL) 洗涤并真空浓缩。通过制备型 TLC 板 (EtOAc:PE= 3:1) 纯化残余物得到粗产物。粗产品继续通过反相快速柱 (FA, 0.1% 水溶液/ 乙腈) 纯化, 得到**化合物 3**。

3: 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ : 7.93 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.24 (t, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.70-4.62 (m, 1H), 4.39-4.32 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 1.52-1.49 (m, 5H), 1.40-1.36 (m, 4H), 0.59 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H). MS (ESI) m/z : 574.2 ($M+H$) $^+$.

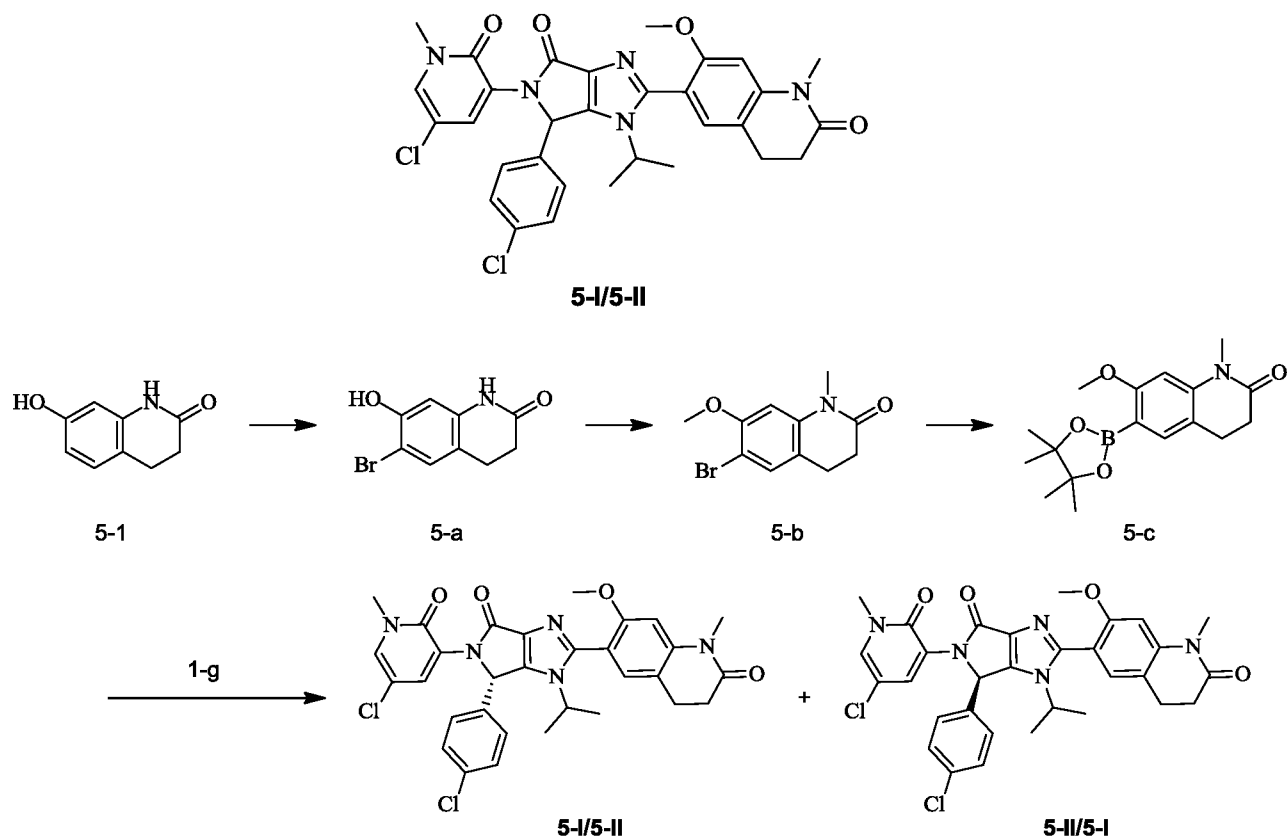
实施例 4



步骤 A: 根据实施例 3 步骤 A, 其中将 2-碘丙烷由 2eq 增加到 3eq, 制备得到化合物 4。

4: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.93 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45-7.39 (m, 4H), 7.21 (t, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.21-4.17 (m, 1H), 4.11 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 1.53 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.52-1.24 (m, 12H), 0.47 (d, $J=6.4$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z : 616.2 (M+H) $^+$.

实施例 5



步骤 A: 在 0℃ 下, 向化合物 5-1 (10.00g, 61.29mmol, 1.00eq) 的 DMF (100.00mL) 溶液中加入 NBS (10.91g, 61.29mmol, 1.00eq)。加完后将混合物在搅拌 1 小时, 将饱和氯化铵水溶液 (300 mL) 加入到反应液中, 混合物过滤得到化合物 5-a。

步骤 B: 在氮气保护下, 将化合物 5-a (5.00g, 20.66mmol, 1.00eq), MeI (8.80g, 61.98mmol, 3.86mL, 3.00eq) 和 K_2CO_3 (8.56g, 61.98mmol, 3.00eq) 加入 DMF (50.00mL) 中。混合物在 20℃ 下搅拌 5 小时。将水 (200mL) 加入到该溶液中, 再加入 EA (150mL) 分液。有机相浓缩后得到的残余物通过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯= 20:1 至 5:1) 纯化得到化合物 5-b。

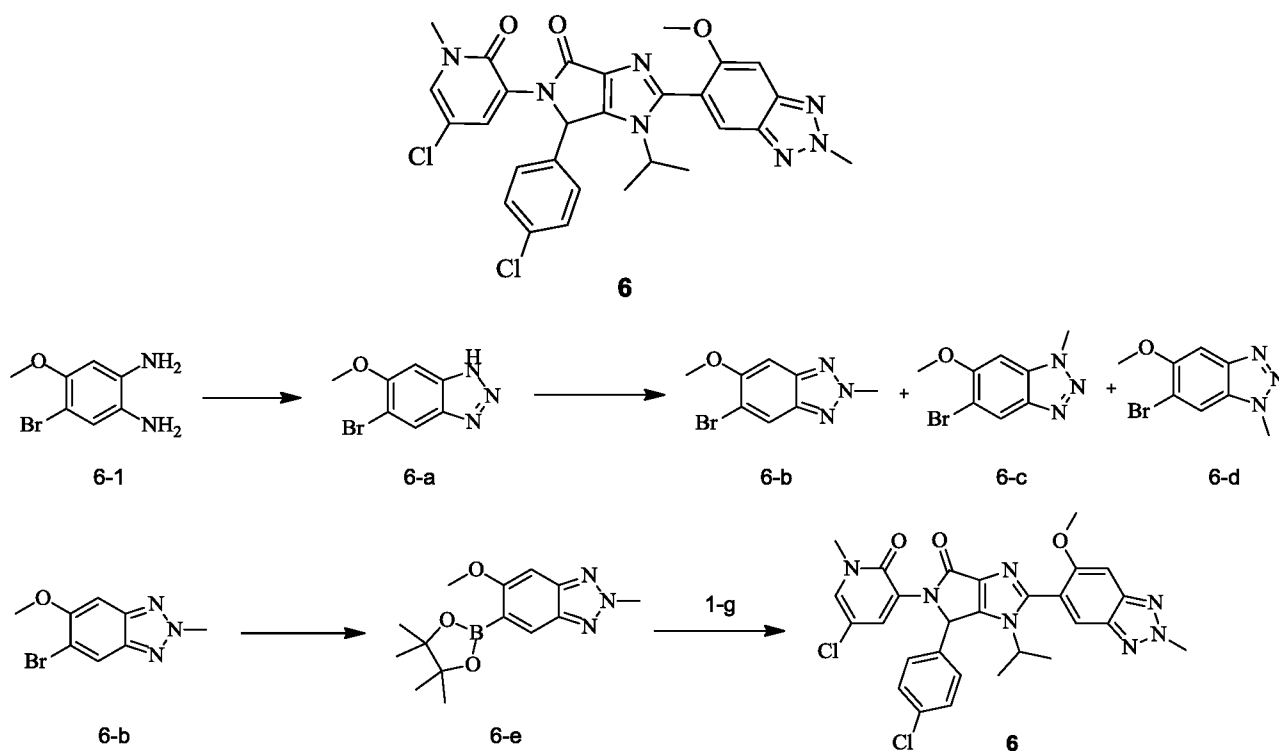
步骤 C: 在氮气保护下, 将化合物 5-b (1.00g, 3.70mmol, 1.00eq), 双联频哪醇硼酸酯 (1.41g, 5.55mmol, 1.50eq), KOAc (1.09g, 11.11mmol, 3.00eq) 和 Pd (dppf) Cl_2 (270.88mg, 370.21 μmol , 0.10eq) 加入二恶烷 (20.00mL) 溶液中。然后将混合物在 100℃ 下搅拌 3 小时。冷却后将混合物过滤并浓缩, 得到残余物。残余物通过柱层析 (石油醚/乙酸乙酯= 20:1 至 5:1) 纯化得到化合物 5-c。

步骤 D: 在氮气保护下, 将化合物 5-c (480.54 mg, 1.52 mmol, 1.50eq), 化合物 1-g (500.00 mg, 1.01 mmol, 1.00eq), XPHOS-PD-G2 (145.57 mg, 202.00 μmol , 0.20eq) 和 K_3PO_4 (643.18 mg, 3.03 mmol, 3.00eq)

加入二恶烷(5mL)和水(1.5mL)的混合液中。将混合物升温至 80℃ 下搅拌 2 小时。冷却后将混合物浓缩,得到粗品。粗品通过制备型 TLC(PE:EA=0:1)和 SFC [柱: AD(250mm*30mm,10um);流动相: [0.1% 氨水, 异丙醇];[0.1 氨水, 异丙醇]%; 40%-40%]纯化得到**化合物 5-I**(保留时间 1.667min)和**5-II**(保留时间 2.387 min)。

- 5 **5-I**: ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ ppm : 7.75 (d, $J = 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.56(d, $J = 2.8\text{Hz}$, 1H), 7.41(d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H), 7.35-7.26(m, 3H), 6.87(s, 1H), 6.75(s, 1H), 4.24(q, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 3.89(s, 3H), 3.58(s, 3H), 3.45(s, 3H), 2.97-2.88(m, 2H), 2.73-2.63(m, 2H), 1.45(br d, $J = 6.7\text{Hz}$, 3H), 0.67(br s, 3H). MS (ESI) m/z : 606.2 ($M+H$) $^+$.
- 5-II**: ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ ppm : 7.75 (d, $J = 2.8\text{ Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J = 2.8\text{ Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 2H), 7.35 - 7.26 (m, 3H), 6.87 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.24 (quin, $J = 6.8\text{ Hz}$, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 2.97 - 2.88 (m, 2H), 2.73 - 2.63 (m, 2H), 1.45 (br d, $J = 6.7\text{ Hz}$, 3H), 0.67 (br s, 3H). MS (ESI) m/z : 606.2 ($M+H$) $^+$.
- 10

实施例 6



15

步骤 A: 在 0-5℃ 下, 向溶有化合物 6-1 (2.64g, 8.76mmol, 1.00eq) 的 AcOH (29.94g, 498.71mmol, 28.51mL, 56.93eq) 和水 (30.00mL) 混合溶液中滴加亚硝酸钠 (906.35mg, 13.14mmol, 713.66mo, 1.50eq) 的 50.00mL 水溶液。加完后, 将混合物升温至 25℃ 并搅拌 3 小时。向混合物中加入 Na_2CO_3 溶液调节至 pH = 8-9。用乙酸乙酯 (200mL) 萃取水相, 合并的有机相用盐水 (100mL) 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩得到化合物 6-a。

20

步骤 B: 在 25℃ 下, 将加有 NaH (1.04g, 26.04mmol, 60%纯度, 3.00eq) 的 DMF (30.00mL) 混合物中加入化合物 6-a (2.20g, 8.68mmol, 1.00eq)。混合物在 25℃ 下搅拌 30 分钟。在 25℃ 下, 向混合物中加入 MeI (2.46g, 17.36mmol, 1.08mL, 2.00eq), 并搅拌 4 小时。将残余物倒入水 (100mL) 中并搅拌 10 分钟, 水相用乙酸乙酯 (100mL 用乙) 萃取。合并的有机相用盐水 (100mL) 洗涤, 无水 Na_2SO_4

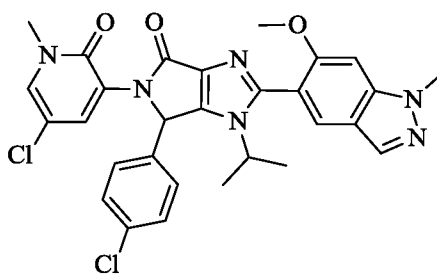
干燥, 过滤并真空浓缩。残余物通过柱层析(石油醚/乙酸乙酯=10/1,3/1)纯化, 得到化合物 6-b、6-c、6-d。

步骤 C: 在氮气保护下, 将化合物 6-b(150.00mg, 619.66 μ mol, 1.00eq), 频哪醇双联硼酸酯(236.03mg, 929.49 μ mol, 1.50eq), KOAc(182.44mg, 1.86mmol, 3.00eq)和 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(101.21 mg, 123.93 μ mol, 0.20eq)加入二恶烷(5.00mL)溶液中。混合物加热至 80℃下搅拌 16 小时。将混合物冷却至 25℃, 并在 50℃下减压浓缩。残余物通过柱层析(石油醚/乙酸乙酯=20/1~8/1)纯化得到化合物 6-e。

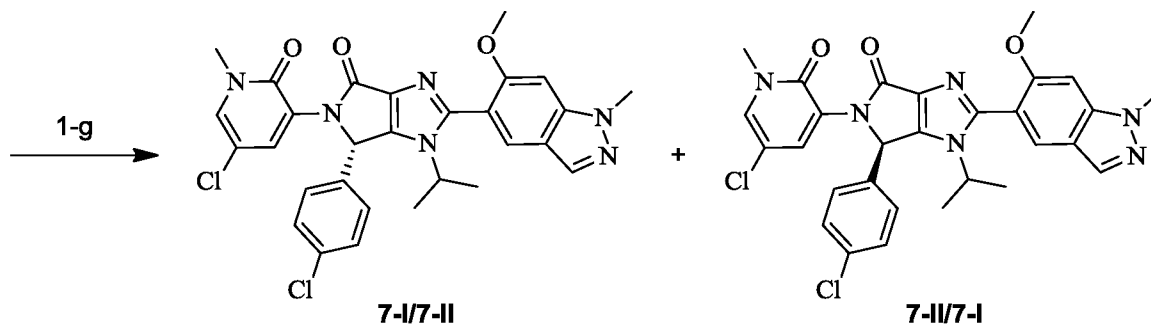
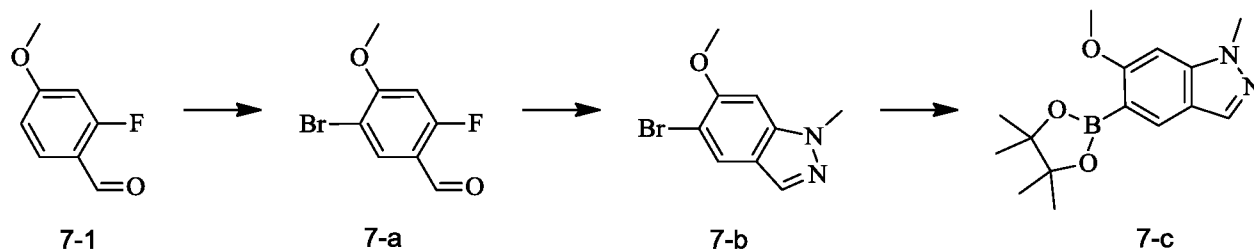
步骤 D: 在氮气保护下, 将化合物 1-g(100.00mg, 201.54 μ mol, 1.00eq), 化合物 6-e(90.11mg, 302.31 μ mol, K₃PO₄(85.56 mg, 403.08 μ mol, 2.00 eq) 和 SPhos(16.55 mg, 40.31 μ mol, 0.20 eq) 加入到二恶烷(2.00 mL)和水(400.00mL)的混合溶液中。然后将混合物加热至 80℃下搅拌 12 小时。将混合物冷却至 25℃, 并在 50℃下减压浓缩。残余物通过制备型 TLC(石油醚: 乙酸乙酯=0:1)纯化得到化合物 6。

6: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ ppm: 8.00 (s, 1H), 7.73 (d, *J*= 2.8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*= 2.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.27 (m, 5H), 6.77 (s, 1H), 4.49 (s, 3H), 4.22 - 4.11 (m, 1H), 3.90 (br s, 3H), 3.56 (s, 3H), 1.56 - 1.32 (m, 3H), 0.78 - 0.47 (m, 3H). MS (ESI) *m/z*: 578.2 (M+H)⁺.

实施例 7



7-I/7-II



步骤 A: 在 0℃下, 向化合物 7-1 (15.00g, 97.31mmol, 1.00eq) 的 AcOH (150.00mL) 溶液中加入液溴(12.44g, 77.85mmol, 4.01mL, 0.80eq)。将混合物在 0℃下搅拌 2 小时, 将饱和 Na₂SO₃ 水溶液 (150mL) 加入到溶液中, 将混合物过滤得到化合物 7-a。

步骤 B: 在氮气保护下, 将化合物 7-a (12.00g, 51.50mmol, 1.00eq), 甲基胍 (22.43g, 154.50mmol, 3.00eq) 和 K_2CO_3 (21.35g, 154.50mmol, 3.00eq) 加入 DMSO (120.00mL) 中。将混合物升温至 60℃ 下搅拌 85 小时。冷却后将水 (500mL) 加入到溶液中, 将混合物过滤并收集滤饼, 得到化合物 7-b。

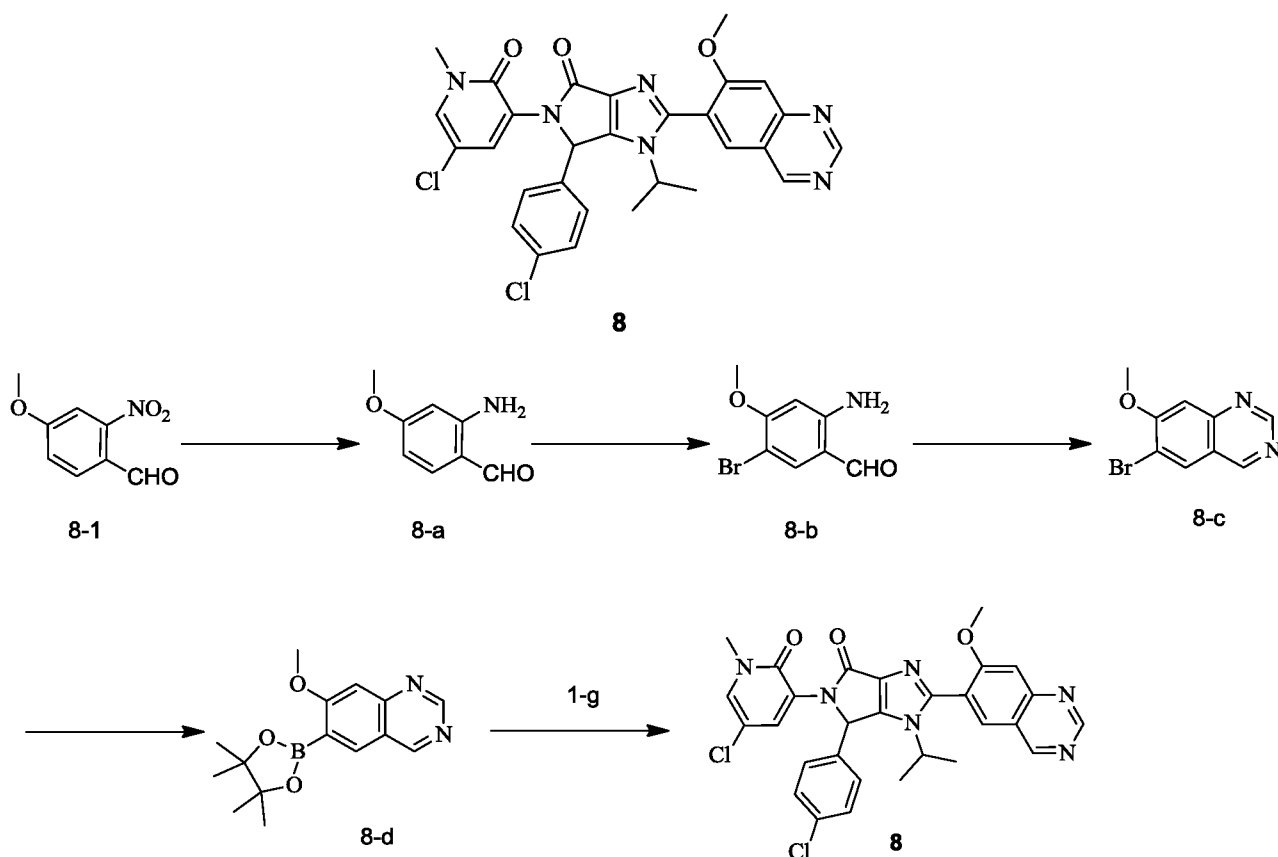
步骤 C: 在氮气保护下, 将化合物 13-b (1.00g, 4.15mmol, 1.00eq), 双联频哪醇硼酸酯 (1.58g, 6.23mmol, 1.50eq), KOAc (1.22g, 12.45mmol, 3.00eq) 和 Pd (dppf) Cl_2 (607.03mg, 830.00μmol, 0.20eq) 加入二恶烷 (10.00mL) 中。然后将混合物升温至 100℃ 下搅拌 2 小时。冷却后将混合物过滤并减压浓缩。残余物通过柱层析 (石油醚/乙酸乙酯= 20:1 至 6:1) 纯化得到化合物 7-c。

步骤 D: 在氮气保护下, 将化合物 7-c (477.29 mg, 1.66 mmol, 1.64eq), 化合物 1-g (502.24 mg, 1.01 mmol, 1.00eq), K_3PO_4 (644.58 mg, 3.04 mmol, 3.00eq) 和 XPHOS-PD-G2 (131.29 mg, 182.20 μmol, 0.18eq) 加入二恶烷 (7.00mL) 和水 (2.00 mL) 中。将混合物升温至 80℃ 下搅拌 2 小时。冷却后将混合物浓缩, 得到粗品。粗品通过制备型 TLC(PE:EA=0:1) 和 SFC(柱: AD (250mm*30mm, 10um); 流动相: [0.1%氨水, 异丙醇]; [0.1%氨水, 异丙醇] %: 40%-40%) 纯化得到化合物 7-I (保留时间 1.400 min) 和 7-II (保留时间 2.130 min)。

7-I: 1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ ppm : 8.03(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.75(d, J = 2.8Hz, 1H), 7.56(d, J = 2.8Hz, 1H), 7.45-7.39(m, 2H), 7.36-7.30(m, 2H), 7.20(s, 1H), 6.77(s, 1H), 4.27-4.16(m, 1H), 4.10(s, 3H), 3.95(br s, 3H), 3.58(s, 3H), 1.55-1.36(m, 3H), 0.58(br s, 3H). MS (ESI) m/z : 577.2 ($M+H$) $^+$.

7-II: 1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ = 8.03 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75 (d, J =2.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J =2.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.27 - 4.16 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.95 (br s, 3H), 3.58 (s, 3H), 1.55 - 1.36 (m, 3H), 0.58 (br s, 3H). MS (ESI) m/z : 577.2 ($M+H$) $^+$.

实施例 8



步骤 A: 向溶有化合物 8-1 (10.90g, 60.17mmol, 1.00eq) 的乙醇 (200.00mL)、水 (100.00mL) 和乙酸 (200.00mL) 混合溶液中加入浓盐酸 (10.82g, 108.31mmol, 10.61mL, 1.80eq) 和铁粉 (20.16g, 361.02mmol, 6.00eq)。将混合物在 60℃ 下搅拌 2 小时, 冷却后将饱和 Na₂CO₃ 水溶液 (60mL) 缓慢加入 5 到反应液中, 使 pH 调节至约 7。再向混合液中加入 DCM (100mL), 过滤混合物并分离滤液。有机层用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 得到化合物 8-a。

步骤 B: 向化合物 8-a (8.90g, 58.88mmol, 1.00eq) 的 DCM (90.00mL) 溶液中加入 NBS (10.48g, 58.88mmol, 1.00eq)。将混合物在 20℃ 下搅拌 1 小时。混合物过滤, 滤饼真空干燥, 得到化合物 8-b。

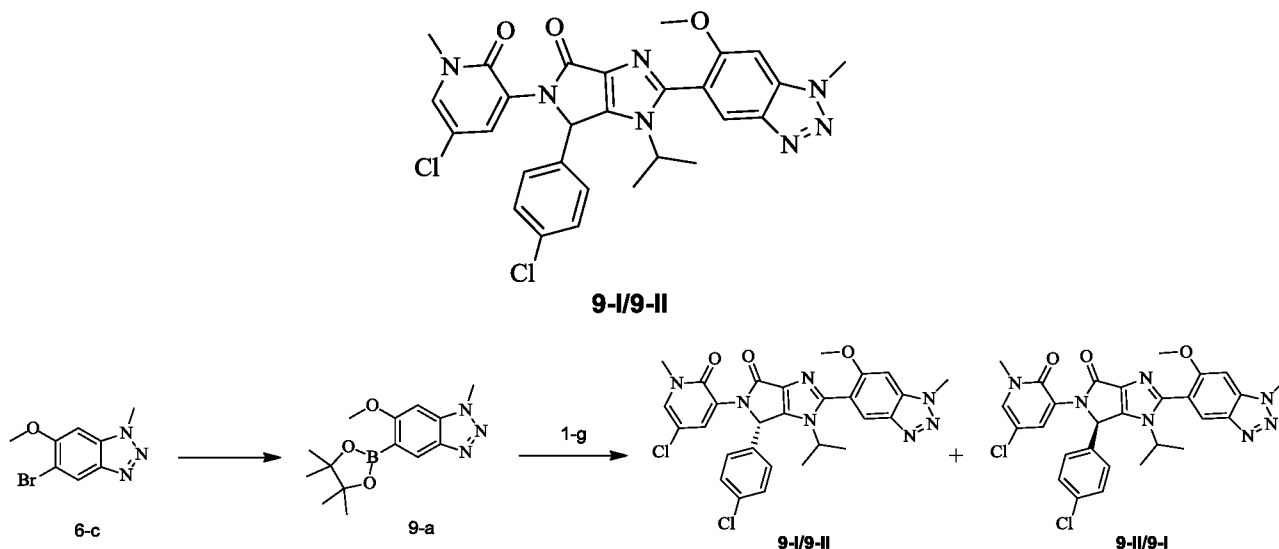
步骤 C: 在氮气保护下, 将化合物 8-b (5.00g, 21.73mmol, 1.00eq), 甲脒乙酸盐 (3.39g, 32.60mmol, 1.50eq) 加入乙醇 (50.00mL) 溶液中。然后将混合物升温至 60℃ 搅拌 15 小时。冷却后向溶液中加入 NaHCO₃ (10%, 30mL) 水溶液将溶液 pH 调节至约 7。再向混合液中加入 EA (30mL * 2) 以萃取混合物。合并有机层并用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 得到残余物。残余物通过柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯= 10:1 至 5:1) 纯化得到化合物 8-c。

步骤 D: 在氮气保护下, 将化合物 8-c (2.40g, 10.04mmol, 1.00eq), 双联频哪醇硼酸酯 (3.82g, 15.06mmol, 1.50eq), KOAc (1.97g, 20.08mmol, 2.00eq) 和 Pd (dppf) Cl₂ (367.28mg, 0.05eq) 加入 15 二恶烷 (30.00mL) 溶液中。将混合物升温至 100℃ 下搅拌 17 小时。冷却后将混合物过滤并浓缩, 得到残余物。残余物通过制备型 HPLC (中性条件) 纯化得到化合物 8-d。

步骤 E: 在氮气保护下, 将化合物 8-d (30.00mg, 147.07μmol, 1.50eq), 化合物 1-g (48.65mg, 98.05μmol, 1.00eq), K₃PO₄ (124.87 mg, 588.28 μmol, 6.00eq) 和 Pd (dppf) Cl₂ (35.87mg, 49.02μmol, 0.50eq) 加入 20 二恶烷 (2.00mL) 和水 (200.00μL) 的混合物中。然后将混合物升温至 80℃ 下搅拌 2 小时。反应液冷却后浓缩, 通过制备型 TLC (DCM:MeOH = 10:1) 纯化得到化合物 8。

8: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 9.49 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.77 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.27 - 4.16 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 1.54 - 1.41 (m, 3H), 0.68 (br s, 3H). MS (ESI) m/z: 575.1 (M+H)⁺.

实施例 9

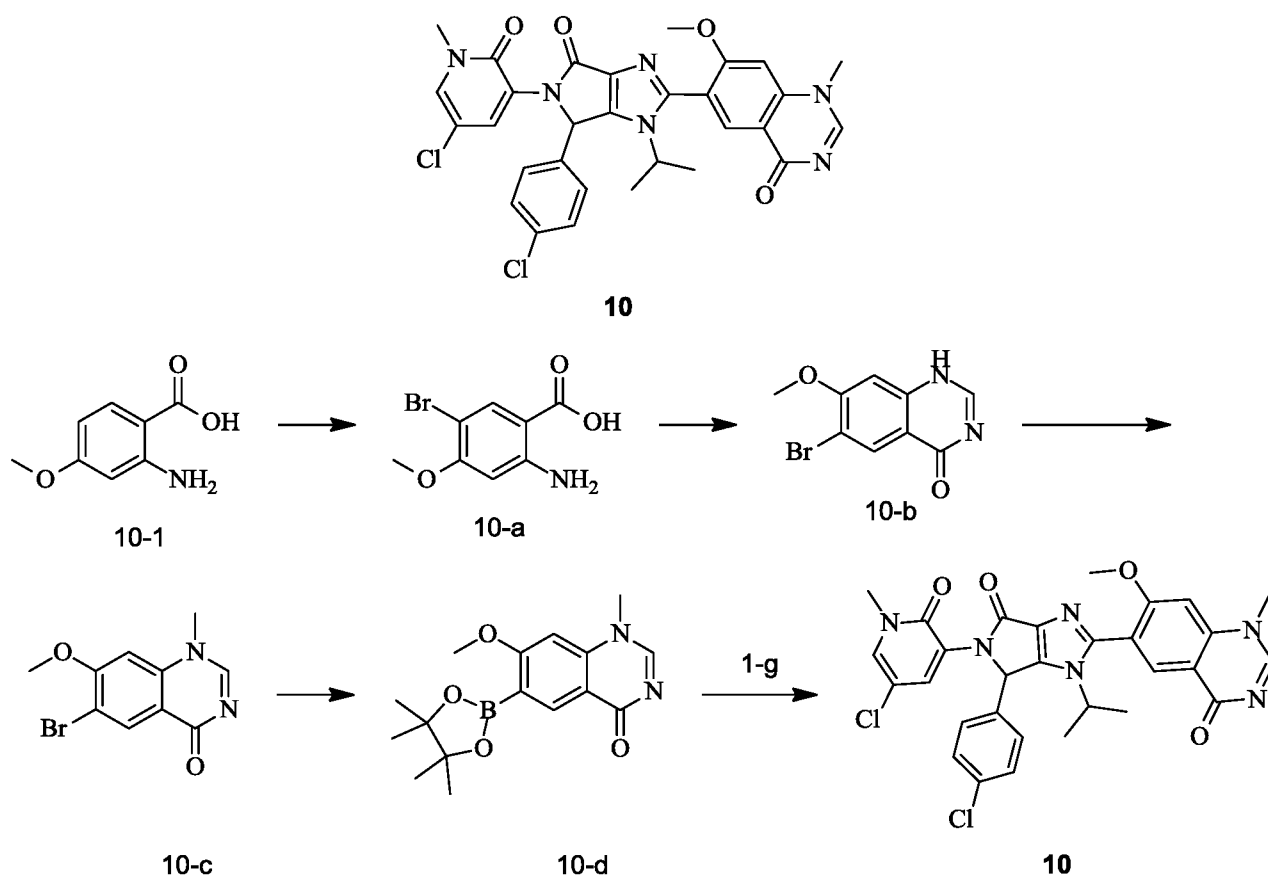


步骤 A: 根据实施例 6 步骤 C 和 D 的顺序, 其中将 5-溴-6-甲氧基-2-甲基-苯并三唑替换为 5-溴-6-甲氧基-1-甲基-苯并三唑, 产物经制备型 HPLC(柱: C18 150mm*25mm*10um;流动相:[水 r(0.225%FA)-ACN];B%: 30%-60%,11min)和 SFC(柱: AD(250mm*30mm,10um);流动相:[0.1%氨水, 乙醇];[0.1%氨水, 乙醇]%; 45%-45%)纯化, 得到化合物 **9-I** (保留时间 3.464 min) 和 **9-II** (保留时间 3.746 min)。

9-I: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8.11 (s, 1H), 7.93 (d, J =2.7 Hz, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.43 (d, J =8.4 Hz, 2H), 7.34 (br d, J =8.1 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.31 (s, 3H), 3.99 (td, J =6.7, 13.3 Hz, 1H), 3.90 (br s, 3H), 3.45 (s, 3H), 1.41 - 1.26 (m, 3H), 0.45 (br s, 3H). MS (ESI) m/z : 578.1 ($M+H$) $^+$.

9-II: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8.10 (s, 1H), 7.93 (br d, J =2.2 Hz, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.43 (br d, J =8.2 Hz, 2H), 7.33 (br d, J =7.7 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 4.30 (s, 3H), 4.04 - 3.94 (m, 1H), 3.89 (br s, 3H), 3.45 - 3.44 (m, 1H), 3.45 (br s, 2H), 1.33 (br s, 3H), 0.44 (br s, 3H). MS (ESI) m/z : 578.1 ($M+H$) $^+$.

实施例 10



步骤 A: 向溶有化合物 10-1 (10.00g, 59.82mmol, 1.00eq) 的 DMF (100.00mL) 溶液中加入 NBS (11.71g, 65.80mmol, 1.10eq)。将混合物在 20℃ 下搅拌 6 小时, 饱和氯化铵水溶液 (10mL) 加入到该溶液中, 将混合物过滤得到化合物 10-a。

步骤 B: 在氮气保护下, 将化合物 10-a (9.60g, 39.01mmol, 1.00eq), 甲脒乙酸盐 (4.87g, 46.81mmol, 1.20eq) 加入乙醇 (60.00mL) 溶液中。然后将混合物升温至 70℃ 下搅拌 12 小时, 冷却后减压除去溶剂, 残余物通过柱层析法 (石油醚/乙酸乙酯= 20:1 至 8:1) 纯化得到化合物 10-b。

步骤 C: 室温下, 向溶有化合物 10-b (4.00g, 15.68mmol, 1.00eq) 和 NaH (627.28mg, 15.68mmol, 60%纯度, 1.00eq) 的 DMF (40.00mL) 溶液中加入碘甲烷 (6.50g, 45.79mmol, 2.85mL, 2.92eq)。将

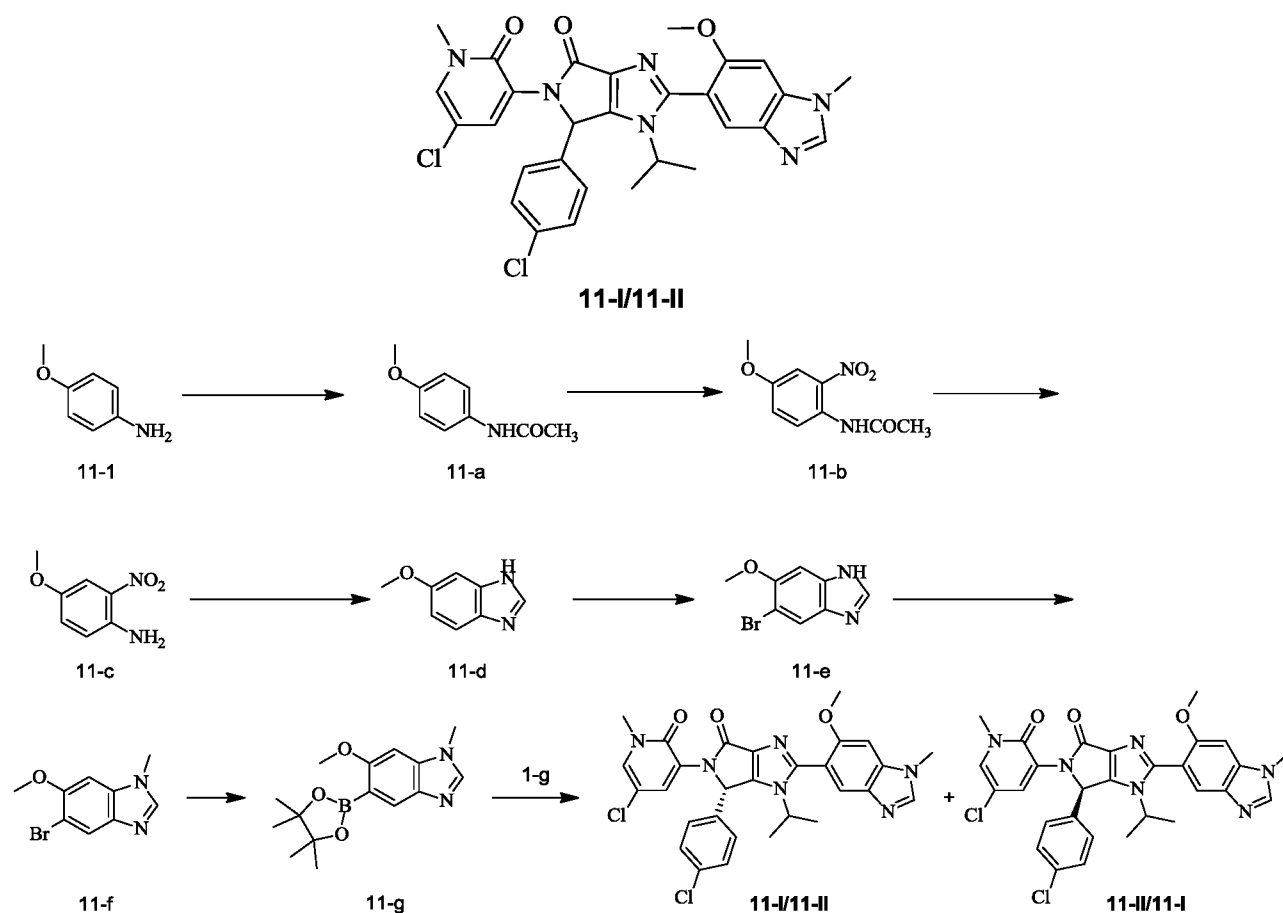
混合物在 25℃ 下搅拌 1 小时。混合物倒入饱和 NaHCO₃ 水溶液 (300mL) 中, 混合物过滤, 得到化合物 10-c。

步骤 D: 在氮气保护下, 将化合物 10-c (400.00mg, 1.49mmol, 1.00eq), 频哪醇双联硼酸酯 (1.14g, 4.47mmol, 3.00eq), Pd (dppf) Cl₂ (108.77mg, 148.65μmol, 0.10eq) 和 KOAc (437.65mg, 4.46mmol, 3.00eq) 加入二恶烷 (5.00mL) 溶液中。然后将混合物升温至 95℃ 下搅拌 12 小时。冷却后将混合物过滤并浓缩, 残余物通过柱层析 (石油醚/乙酸乙酯= 1:1 至 0:1) 纯化得到化合物 10-d。

步骤 E: 在氮气保护下, 将化合物 10-d (22.94mg, 72.56μmol, 1.80eq), 2-溴-5-(5-氯-1-甲基-2-氧代-3-吡啶基)-4-(4-氯苯基)-3-异丙基-4H-吡咯并[3,4-d]咪唑-6-酮 (20.00mg, 40.31μmol, 1.00eq), K₃PO₄ (25.67mg, 120.93μmol, 3.00eq) 和 XPHOS-PD-G2 (14.52mg, 20.16μmol, 0.50eq) 加入二恶烷 (500.00μL) 和水 (150.00μL) 的混合溶剂中。然后将混合物升温至 80℃ 搅拌 1 小时。冷却后将混合物过滤并浓缩, 得到残余物。残余物通过制备型 TLC (PE:EA = 0:1) 纯化得到化合物 10。

10: ¹HNMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ= 8.39 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.75 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 4.20 (td, J=6.8, 13.6 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 1.46 (br d, J=6.5 Hz, 3H), 0.67 (br s, 3H). MS (ESI) m/z: 605.1 (M+H)⁺.

实施例 11



步骤 A: 在 25℃ 下, 向化合物 11-1 (10.00g, 81.20mmol, 1.00eq) 的乙酸 (50.00mL) 溶液中一次性加入乙酸酐 (8.29g, 81.20mmol, 7.61mL, 1.00eq)。混合物在 25℃ 下搅拌 1 小时后, 将混合物倒入水 (200mL) 中搅拌 5 分钟分液。水相用乙酸乙酯 (20mL*4) 萃取。合并的有机相依次用饱和碳酸氢钠

溶液、盐水（100mL）洗涤，再用无水 Na₂SO₄ 干燥。过滤并真空浓缩得到化合物 11-a。

步骤 B: 在 0℃ 下，将硝酸（11.80g, 121.68mmol, 8.43mL, 1.50eq）逐滴滴加到化合物 11-a（13.40g, 81.12mmol, 1.00eq）的二氯甲烷（150.00mL）溶液中。加完后混合物在 0℃ 下搅拌 3 小时。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液（350mL）。将混合物用 DCM（100mL）萃取，将合并的有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥。过滤并真空浓缩得到化合物 11-b。

步骤 C: 将化合物 11-b（15.75g, 74.93mmol, 1.00eq）中加入 NaOH 水溶液（4M, 250.00mL, 13.35eq）中。将反应混合物升温至 60℃ 下搅拌 4 小时。将混合物冷却至 25℃，并用乙酸乙酯（200mL）萃取水相。将合并的有机相用盐水（200 mL）洗涤，用无水 Na₂SO₄ 干燥。过滤并真空浓缩得到化合物 11-c。

步骤 D: 在 25℃ 下，向溶有化合物 11-c（12.12g, 72.08mmol, 1.00eq），铁粉（40.26g, 720.80mmol, 10.00eq）和 NH₄Cl（38.55g, 720.80mmol, 25.20mL, 10.00eq）的异丙醇（120.00mL）的混合溶液中一次性加入甲酸（146.40g, 3.18mol, 120.00mL, 44.13eq）。将混合物加热至 80℃ 并搅拌 3 小时。将混合物冷却至 25℃，过滤，真空浓缩。将残余物倒入水（400mL）中，搅拌 10 分钟。然后将水溶液用 NaOH 固体调节至 pH=9。将溶液用 DCM（200mL*9）萃取，合并的有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥。过滤并真空浓缩得到化合物 11-d。

步骤 E: 在 25℃ 下，向化合物 11-d（10.39g, 70.13mmol, 1.00eq）的 AcOH（150.00mL）溶液中滴加液溴（16.81g, 105.19mmol, 5.42mL, 1.50eq）。将混合物在 25℃ 下搅拌 16 小时。将混合物在 55℃ 下减压浓缩，残余物倒入水（200mL）中。将水相用固体 Na₂CO₃ 调节至 pH=9，水相用乙酸乙酯（100mL 酸乙）萃取。合并的有机相用盐水（100mL）洗涤，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤并真空浓缩。残余物通过柱层析（石油醚/乙酸乙酯= 10/1~0/1）纯化得到化合物 11-e。

步骤 F: 在氮气保护下，在 25℃ 下向溶有 NaH（1.32g, 33.03mmol, 60%纯度, 3.00eq）的 DMF（25.00mL）混合物中加入化合物 11-e（2.50g, 11.01mmol, 1.00eq）。混合物在 25℃ 下搅拌混合物 30 分钟，向混合物中加入碘甲烷（3.13g, 22.02mmol, 1.37mL, 2.00eq）并搅拌 16 小时。将残余物倒入水（200mL）中并搅拌 20 分钟。水相用乙酸乙酯（200mL）萃取。合并的有机相用盐水（200mL）洗涤，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤并真空浓缩。残留物通过柱层析（石油醚/乙酸乙酯= 10/1,0/1）纯化得到化合物 11-f。

步骤 G: 在氮气保护下，将化合物 11-f（500.00mg, 2.07mmol, 1.00eq），频哪醇双联硼酸酯（1.05g, 4.14mmol, 2.00eq），KOAc（609.45mg, 6.21mmol, 3.00eq），三环己基膦（232.20mg, 828.00μmol, 0.40eq）和 Pd(OAc)₂（92.95mg, 414.00μmol, 0.20eq）加入二恶烷（10.00mL）溶液中，然后在加热至 90℃ 下搅拌 18 小时。将混合物冷却至 20℃，在 50℃ 下减压浓缩。残余物通过柱层析（石油:乙酸乙酯= 10:1~ 乙酸乙酯:甲醇= 3:1）纯化得到化合物 11-g。

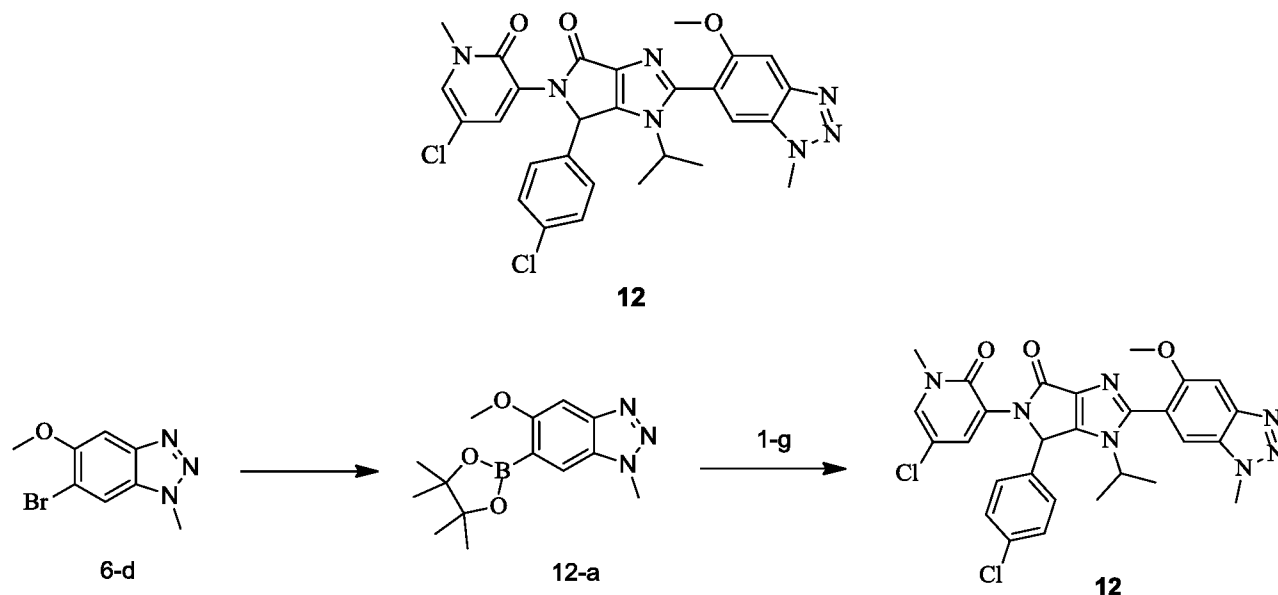
步骤 H: 在氮气保护下，将化合物 1-g（500.00 mg, 1.01 mmol, 1.00eq），化合物 11-g（566.94 mg, 1.52 mmol, 1.50eq），K₃PO₄（428.79 mg, 2.02 mmol, 2.00eq）和 sPHOS-PD-G2（82.93 mg, 202.00, 0.20eq）加入二恶烷（8.00mL）和水（1.60mL）的混合溶剂中，混合物升温至 90℃ 下搅拌 12 小时。将混合物冷却至 20℃，在 50℃ 下减压浓缩。将残余物倾入水（20mL）中并搅拌 5 分钟。水相用 EA（10mL）萃取三次。合并的有机相用食盐水（10mL）洗涤两次，无水 Na₂SO₄ 干燥。过滤并浓缩后的残余物用制备型

HPLC (柱: Boston pH-lex 150mm *25mm*10um; 流动相: [水(0.225%FA)-ACN]; ACN%: 15%-45%) 纯化, 并进一步通过 SFC (柱: AD (250mm * 30mm, 10 μ m); 流动相: [0.1%氨水, 甲醇]; [0.1%氨水, 甲醇] %: 45%-45%) 纯化得到**化合物 11-I** (保留时间 3.199 min) 和**化合物 11-II** (保留时间 3.666 min)。

11-I: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8.16 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.51 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.37 - 7.27 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 4.01 (td, J = 6.5, 13.3 Hz, 1H), 3.91 - 3.79 (m, 6H), 3.45 (s, 3H), 1.33 (br s, 3H), 0.73 - 0.27 (m, 3H). MS (ESI) m/z : 577.1 (M+H) $^+$.

11-II: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8.16 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.51 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 4.08 - 3.95 (m, 1H), 3.93 - 3.78 (m, 6H), 3.45 (s, 3H), 1.33 (br s, 3H), 0.44 (br s, 3H). MS (ESI) m/z : 577.1 (M+H) $^+$.

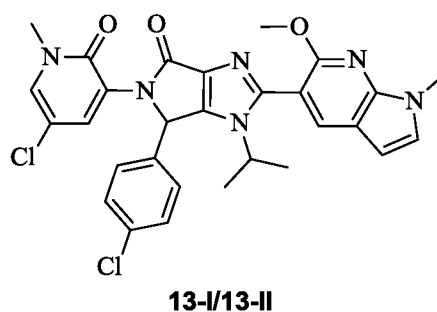
实施例 12

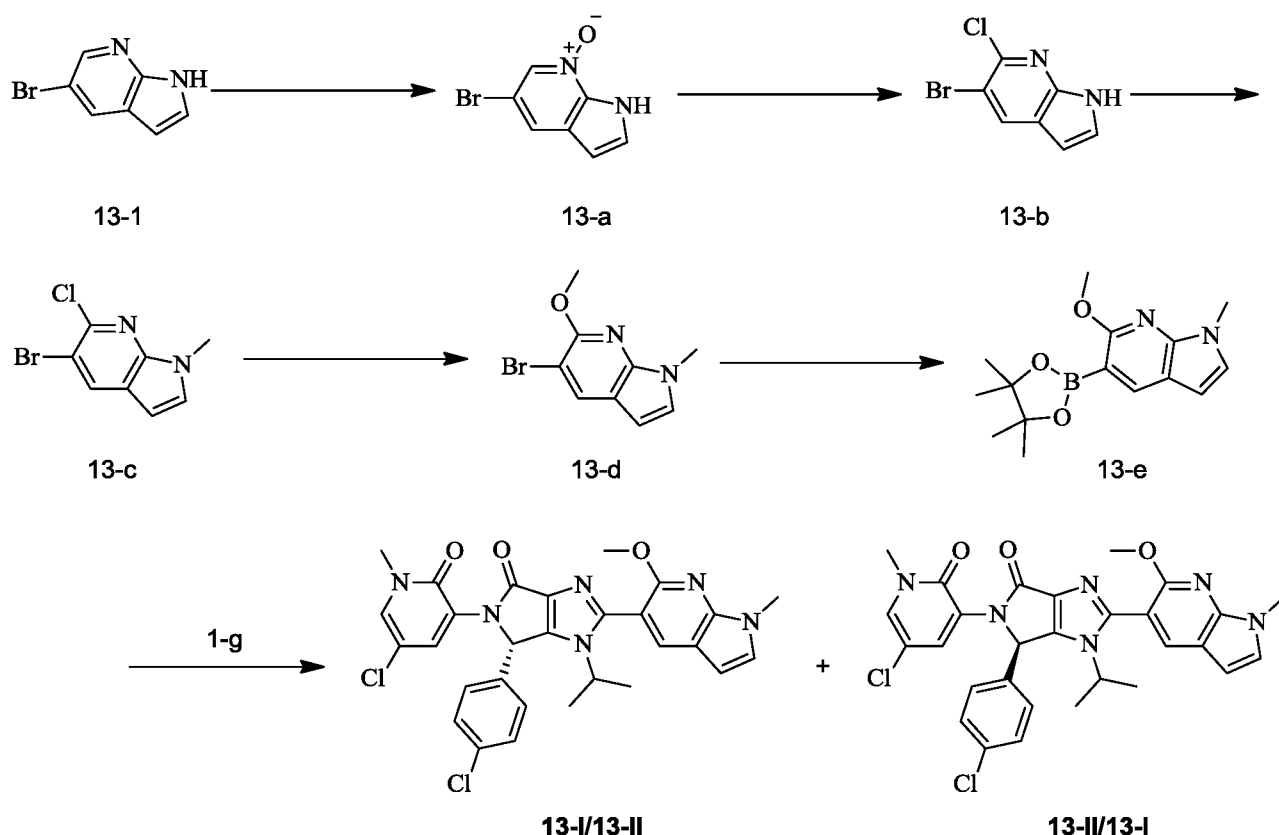


步骤 A: 根据实施例 6 步骤 C 和 D 的顺序, 其中将化合物化合物 6-b 替换为化合物 6-d, 制备得到**化合物 12**。

12: ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ = 7.96 (s, 1H), 7.74 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 7.44 - 7.27 (m, 4H), 6.78 (s, 1H), 4.35 (s, 3H), 4.23 - 4.12 (m, 1H), 4.02 - 3.86 (m, 3H), 3.60 - 3.53 (m, 3H), 1.57 - 1.32 (m, 3H), 0.83 - 0.44 (m, 3H). MS (ESI) m/z : 578.1 (M+H) $^+$.

实施例 13





步骤 A: 在氮气保护下, 向化合物 13-1 (5.00g, 25.38mmol, 1.00eq) 的四氢呋喃 (50.00mL) 溶液中加入 *m*-CPBA (9.02g, 44.42mmol, 85% 纯度, 1.75 eq)。将混合物在 25℃ 下搅拌 2 小时。反应混合物过滤, 收集滤饼得到化合物 13-a。

步骤 B: 向化合物 13-a (4.00g, 18.57mmol, 1.00eq) 的四氢呋喃 (80.00mL) 溶液中加入双 (三甲基硅烷) 胺 (3.30g, 20.43mmol, 4.28mL, 1.10eq)。将混合物冷却至 5℃, 逐滴滴加氯甲酸甲酯 (7.50g, 79.37mmol, 6.15mL, 4.27eq)。加完后将混合物在 5℃ 下搅拌 3 小时。将混合物倒入水 (50mL) 中, 用 EA (80mL) 萃取产物。将合并的有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。粗产品通过柱层析法 (PE:EA = 1:0~5:1) 纯化得到化合物 13-b。

步骤 C: 在 0℃ 下, 向化合物 13-b (300.00mg, 1.30mmol, 1.00eq) 的 DMF (6.00mL) 溶液中加入 NaH (104.00mg, 2.60mmol, 60% 纯度, 2.00eq), 然后加入碘甲烷 (3.16g, 22.26mmol, 1.39mL, 17.13eq), 将混合物升温至 25℃ 搅拌 2 小时。将混合物用 30mL 水稀释, 过滤悬浮液, 收集滤饼并干燥得到化合物 13-c。

步骤 D: 在 0℃ 下, 将金属钠 (216.60mg, 9.42mmol, 7.22mL, 11.11eq) 加入到甲醇 (5.00mL) 中, 将悬浮液在 0℃ 下搅拌直至钠消失, 然后加入化合物 13-c (210.00mg, 847.70μmol, 1.00eq)。将所得混合物在微波 115℃ 下搅拌 1 小时。冷却后将混合物用水 (15mL) 稀释并用 2M 稀盐酸中和至 pH = 7。然后用 EA (30mL*7) 萃取溶液, 将合并的有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。残余物通过制备型 TLC (PE:EA = 8:1) 纯化得到化合物 13-d。

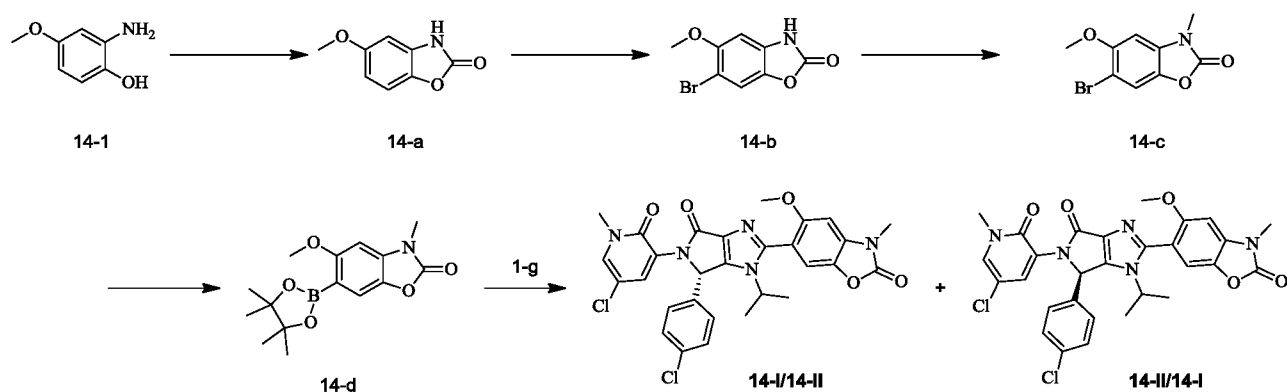
步骤 E: 在氮气保护下, 向化合物 13-d (130.00mg, 531.15mg 向体, 1.00eq), 频哪醇双联硼酸酯 (269.76mg, 1.06mmol, 2.00eq) 的二恶烷 (4.00mL) 溶液中加入 KOAc (156.38 1.59mmol, 3.00eq)

步骤 F: 在氮气保护下, 向化合物 1-g (50.00mg, 100.77 μ mol, 1.00eq) 和化合物 13-e (40.00mg, 127.02 μ mol, 1.26eq) 的二恶烷 (1.50mL) 和水 (400.00 μ L) 混合溶液中加入 K₃PO₄ (42.78mg, 201.54 μ mol, 2.00eq) 和 Sphos G2-Pd (14.52mg, 20.15 μ mol, 0.20eq)。将混合物升温至 85℃ 下搅拌 2 小时。冷却后将混合物浓缩, 残余物通过制备型 TLC(PE:EA=0:1) 纯化得到粗产物。然后将粗产物通过制备型 HPLC(柱: C18 150mm*25mm*10 μ m; 条件: 水 (0.1%TFA)-ACN; ACN%: 50%-80%) 和 SFC(柱: AD(250mm*30mm, 10 μ m); 流动相: [0.1%氨水, 异丙醇]; [0.1%氨水, 异丙醇] %: 40%-40%) 纯化, 得到化合物 13-I (保留时间 3.605 min) 和 13-II (保留时间 4.281 min)。

13-II: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄): δ = 8.00 (s, 1H), 7.76 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.58 (d, *J*=2.9 Hz, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 2H), 7.33 (br d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.24 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.50 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 4.23 (quin, *J*=6.7 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 1.46 (br d, *J*=6.8 Hz, 3H), 0.66 (br d, *J*=6.4 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z*: 577.1 (M+H)⁺.

CN1C(=O)c2cc(Cl)cc2N1C(=O)c3nc(C4=CC(=CC=C4Cl)c5cc(Cl)cc5n3C4)c6cc(OC)c7c6OC(=O)N7C

14-I/14-II



20

步骤 B: 向化合物 14-a (1.90g, 11.50mmol, 1.00eq) 的 DMF (20.00mL) 溶液中加入 NBS (2.05g, 11.50mmol, 1.00eq)。将混合物在 25℃ 下搅拌 1 小时后, 将水 (100mL) 加入到该溶液中, 将混合物过滤得到化合物 14-b。

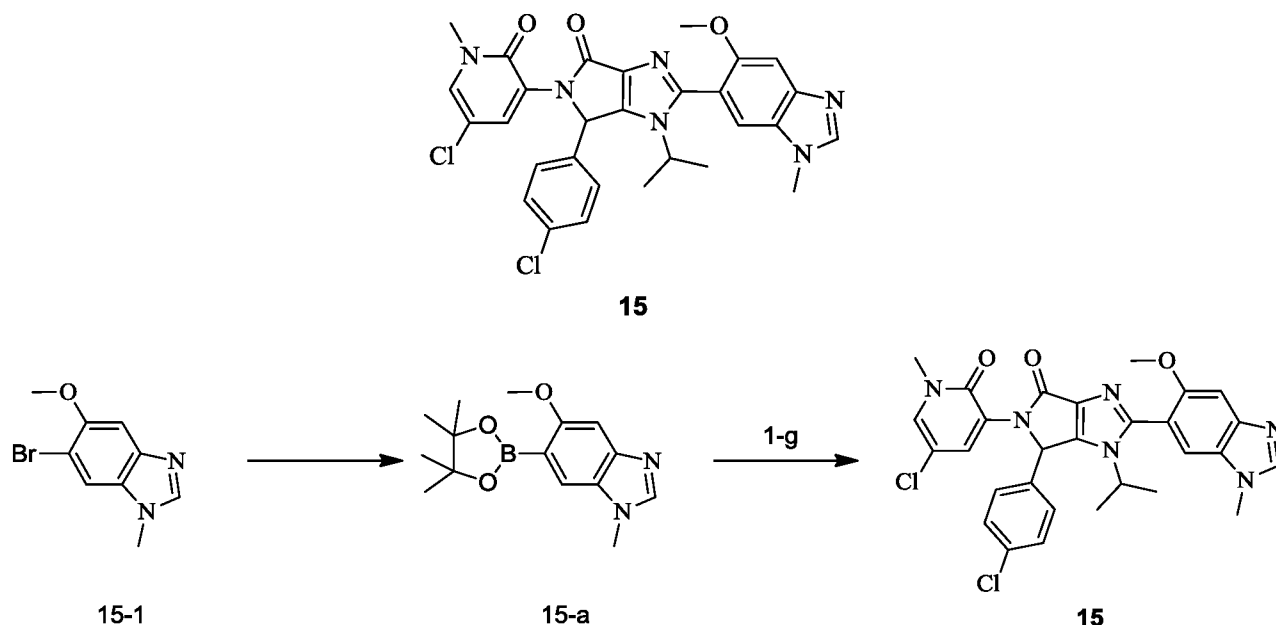
步骤 C: 向化合物 14-b (2.80g, 11.47mmol, 1.00eq) 的 DMF (30.00mL) 溶液中加入 MeI (4.07g, 28.68mmol, 1.79 mL, 2.50eq) 和 K₂CO₃ (4.76g, 34.41mmol, 3.00eq)。将混合物在 25℃ 下搅拌 12 小时后, 将水 (150mL) 加入到该溶液中, 将混合物过滤得到化合物 14-c。

步骤 D: 根据实施例 13 步骤 E 和 F 的顺序, 其中将化合物 13-d 替换为化合物 14-c, 得到粗品后, 继续通过制备型 HPLC (柱: Daiso 150mm*25mm 5μm; 流动相: [水 (0.225%FA)-ACN]; ACN%: 35%-60%) 和 SFC (柱: AD (250mm*30mm, 10μm); 流动相: [0.1%氨水, 甲醇]; [0.1%氨水, 甲醇] %: 55%-55%) 纯化得到化合物 14-I (保留时间 1.739 min) 和 14-II (保留时间 3.195 min)。

14-I: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.76 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.37 - 7.27 (m, 3H), 7.11 - 7.08 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.21 (br t, J=7.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.62 - 3.53 (m, 3H), 3.49 (s, 3H), 1.55 - 1.35 (m, 3H), 0.65 (br s, 3H). MS (ESI) m/z: 594.1 (M+H)⁺.

14-II: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.76 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.37 - 7.27 (m, 3H), 7.11 - 7.08 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.21 (br t, J=7.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.62 - 3.53 (m, 3H), 3.49 (s, 3H), 1.55 - 1.35 (m, 3H), 0.65 (br s, 3H). MS (ESI) m/z: 594.1 (M+H)⁺.

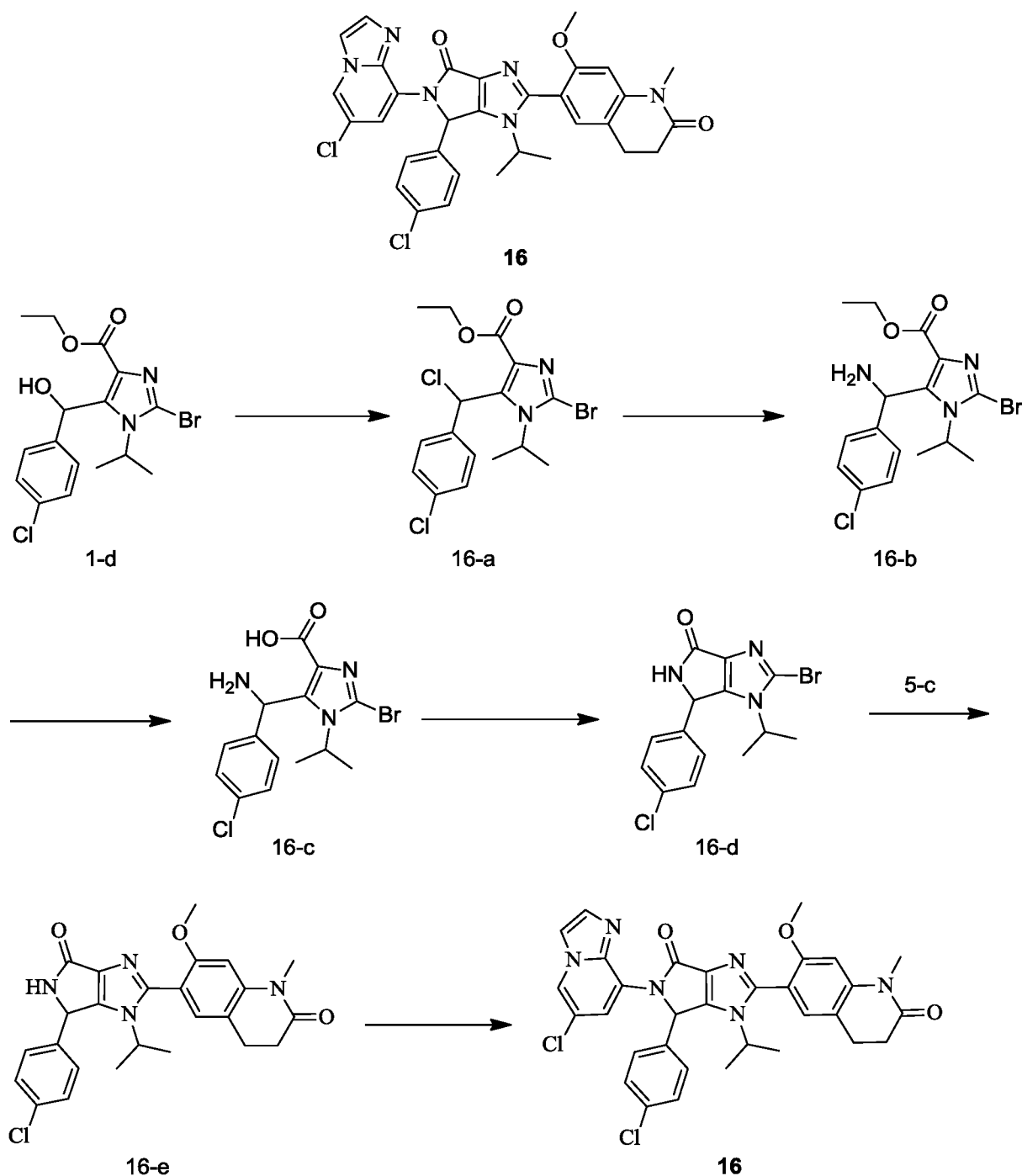
实施例 15



步骤 A: 根据实施例 13 步骤 E 和 F 的顺序, 其中将 13-d 替换为 5-溴-6-甲氧基-1-甲基-苯并咪唑, 制备得到化合物 15。

15: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 8.21 - 8.11 (m, 1H), 7.75 - 7.65 (m, 2H), 7.58 - 7.54 (m, 1H), 7.44 - 7.27 (m, 5H), 6.76 (d, J= 2.6 Hz, 1H), 4.19 (dd, J= 6.4, 13.4 Hz, 1H), 3.96 - 3.83 (m, 6H), 3.56 (s, 3H), 1.53 - 1.32 (m, 3H), 0.80 - 0.46 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 577.1 (M+H)⁺.

实施例 16



步骤 A: 在 0°C 氮气保护下, 向化合物 1-d (28.00g, 69.71mmol, 1.00eq) 的二氯甲烷 (300mL) 溶液中加入 SOCl₂ (49.76g, 418.26mmol, 30.34mL, 6.00eq)。将混合物升温至 25°C, 并在 25°C 下搅拌 2 小时。将反应混合物用水 (500mL) 淬灭。将混合物用 EA (300mL) 萃取三次。将合并的有机层用盐水 (400mL) 洗涤。用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并在减压下浓缩滤液。残余物通过硅胶色谱纯化 (PE:EA=8:1~3:1) 得到化合物 16-a。

步骤 B: 将化合物 16-a (9.00g, 21.42mmol, 1.00eq) 和氨水 (12.85g, 128.31mmol, 661.14μL, 5.99eq) 溶在二氧六环 (30.00mL) 中, 将反应液在 100°C 下密封搅拌 4 小时。冷却后向反应液中加水 (60mL), 用 EA (40mL) 萃取三次。将合并的有机相用盐水 (40mL) 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品。粗品通过柱层析纯化 (PE:EA=3:1~1:1) 得到化合物 16-b。

步骤 C: 将化合物 16-b (8.86g, 21.01mmol, 1.00eq) 和 LiOH (2.01g, 84.04mmol, 4.00eq) 溶在混合溶剂四氢呋喃 (40.00mL)、乙醇 (30.00mL) 和水 (30.00mL) 中。将反应液在 25℃ 下搅拌 12 小时。先将混合物减压浓缩除去 EtOH 和 THF, 然后用 EA (80mL) 萃取。水相用盐酸 (3mol/L) 调节 pH 至 3, 过滤收集固体并减压干燥得到化合物 16-c。

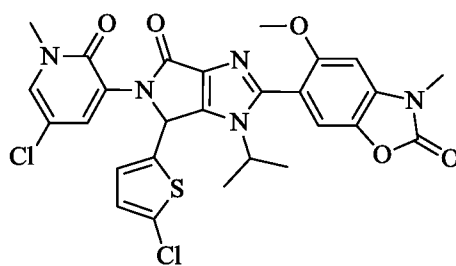
5 步骤 D: 将化合物 16-c (6.43g, 15.52mmol, 1.00eq), HATU (8.85g, 23.28mmol, 1.50eq) 和 DIPEA (4.01g, 31.04mmol, 5.42mL, 2.00eq) 溶在 DMF (60.00mL) 中, 将反应液在 60℃ 下搅拌 12 小时。向反应液中加水 (200mL), 用 EA (80mL) 萃取三次, 合并的有机相用水 (50mL) 洗涤两次, 盐水 (50mL) 洗涤一次, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物 16-d。

10 步骤 E: 在氮气保护下, 将化合物 16-d (1.00g, 2.82mmol, 1.00eq), 化合物 11-c (994.16mg, 4.23mmol, 1.50eq), sPHOS-PD-G2 (443.73mg, 564.00μmol, 0.20eq) 和 K₃PO₄ (1.20g, 5.64mmol, 2.00eq) 加入二恶烷 (20.00mL) 和水 (10.00mL) 混合溶液中。将混合物在 80℃ 下搅拌 12 小时。冷却后将混合物用水 (20mL) 淬灭。混合物用 EA (20mL) 萃取, 将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥。将混合物过滤, 在减压下浓缩滤液。残余物通过制备型 TLC (EA) 纯化得到化合物 16-e。

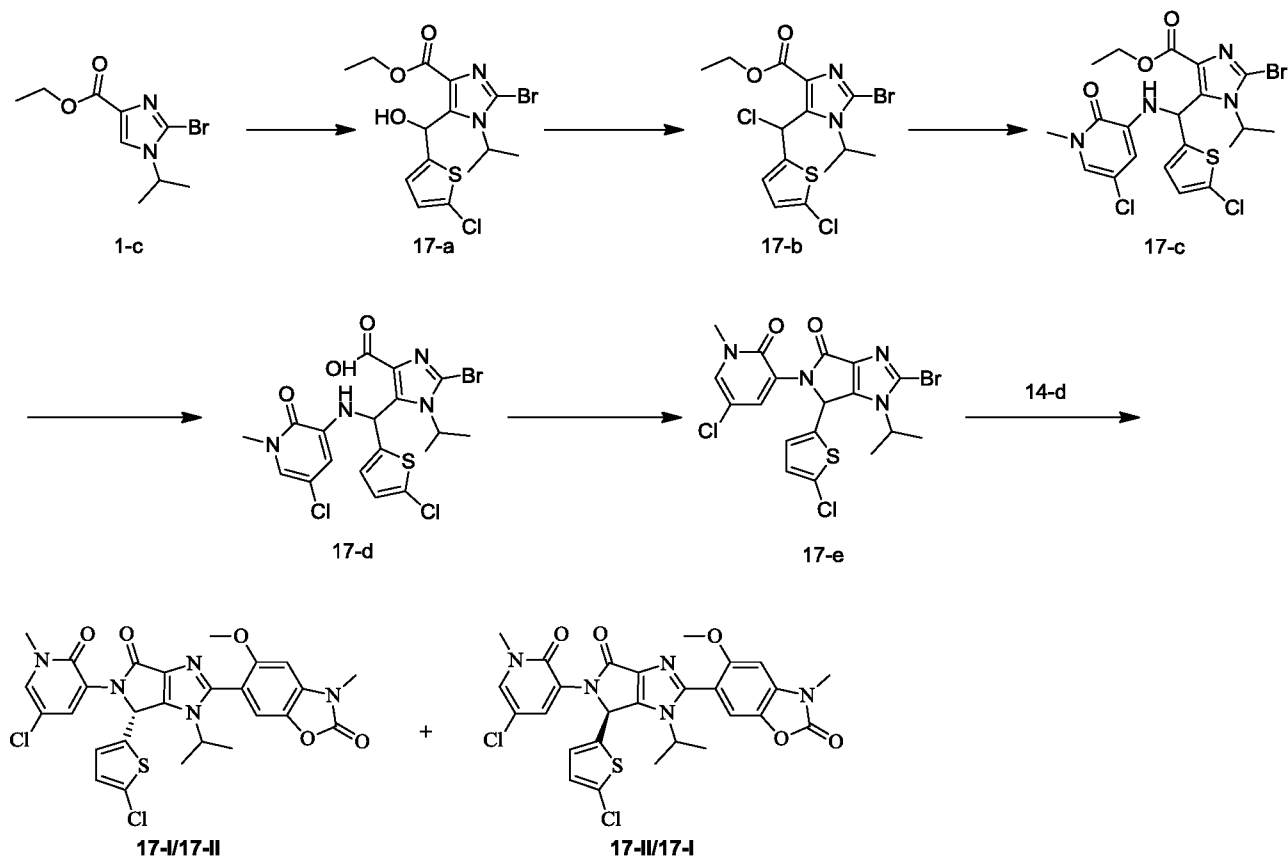
15 步骤 F: 在氮气保护下, 将化合物 16-e (100.00mg, 215.08μmol, 1.00eq), 8-溴-6-氯-咪唑并[1,2-a]吡啶 (59.74mg, 258.10μmol, 1.20eq), Pd₂(dba)₃ (9.85mg, 10.75μmol, 0.05eq), Xantphos (9.96mg, 17.21μmol, 0.08eq) 和 Cs₂CO₃ (105.12mg, 322.62μmol, 1.50eq) 加入二恶烷 (3.00mL) 中。将混合物升温至 90℃ 下搅拌 12 小时。将混合物用水 (5mL) 淬灭, 混合物用 EtOAc (3mL*3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (5mL) 洗涤, 用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 在减压下浓缩滤液。残余物通过制备型 TLC (EA) 纯化得到化合物 16。

20 **16:** ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.68 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.43-7.26 (m, 7 H), 6.83 (s, 1 H), 4.15-4.10 (m, 1 H), 2.87-2.84 (m, 2 H), 2.60-2.56 (m, 2 H), 1.42-1.40 (m, 3 H), 0.50-0.48 (m, 3 H). MS (ESI) m/z: 615.2 (M+H)⁺.

实施例 17



17-I/17-II



步骤 A: 在-70℃下, 向化合物 1-c (1.50g, 5.74mmol, 1.00eq) 的四氢呋喃 (10.00mL) 溶液中逐滴加入 LDA (2M, 4.31mL), 加完后在-70℃下继续搅拌 1.5 小时。在-70℃下继续向反应液中逐滴加入 5-氯噻吩-2-甲醛 (1.10g, 7.47mmol, 1.30eq) 的四氢呋喃 (3.00mL) 溶液, 加完后搅拌 30 分钟。反应混合物用 10% 的 NH₄Cl 水溶液 (15mL) 淬灭, 然后用水 (30mL) 稀释, 用 EA (30mL) 萃取两次。合并的有机层用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。将粗产物通过硅胶色谱柱 (PE:EA=5:1) 纯化, 得到化合物 17-a。

步骤 B: 在 0℃下, 向化合物 17-a (2.50g, 6.13mmol, 1.00eq) 的二氯甲烷 (60.00mL) 溶液中加入 SOCl₂ (4.38g, 36.78mmol, 2.67mL, 6.00eq)。加完后反应液升温至 30℃并搅拌 1.5 小时。将反应混合物浓缩得到化合物 17-b。

步骤 C: 向化合物 17-b (2.50g, 5.87mmol, 1.00eq) 的乙腈 (25.00mL) 溶液中加入 DIEA (3.03g, 23.48mmol, 4.10mL, 4.00eq) 和 3-氨基-5-氯-1-甲基-吡啶-2-酮 (930.34mg, 5.87mmol, 1.00eq)。反应液升温至 80℃搅拌 30 小时。反应液冷却后用 1 M 稀盐酸 (30mL) 稀释反应混合物后, 用 EA (30mL) 萃取三次。将合并的有机相用 1 mol/L 稀盐酸 (30mL), 食盐水 (30mL) 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 减压浓缩得到化合物 17-c。

步骤 D: 向化合物 17-c (2.60g, 4.74mmol, 1.00eq) 的四氢呋喃 (25.00mL) 和甲醇 (25.00mL) 混合溶液中加入 NaOH (2M, 23.70mL, 10.00eq), 将反应液在 30℃下搅拌 2 小时。用 1 M 稀盐酸 (47mL) 将反应混合物调节至 pH 为 4 左右, 然后浓缩, 再用水 (30mL) 稀释。溶液用 DCM (50mL) 萃取两次, 将合并的有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 减压浓缩得到粗品。将粗产物用 EA (10mL) 打浆过滤得到化合物 17-d。

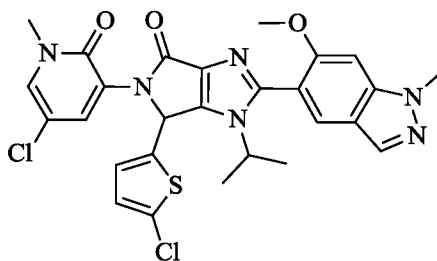
步骤 E: 向化合物 17-d (1.70g, 2.65mmol, 1.00eq) 的 DMF (40.00mL) 溶液中加入 HATU (1.51g, 3.97mmol, 1.50eq) 和 DIEA (1.03g, 7.94mmol, 1.39mL, 3.00eq)。反应液升温至 80℃ 加热 30 小时。将反应混合物用 H₂O (200mL) 稀释, 用 EA (100mL) 萃取两次, 将合并的有机相用水 (100mL), 盐水 (100mL) 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 减压浓缩, 通过柱层析 (EA) 纯化得到化合物 17-e。

5 步骤 F: 在 N₂ 保护下, 将化合物 14-d (544.66 mg, 1.78 mmol, 1.50eq), 化合物 17-e (600.00 mg, 1.19 mmol, 1.00eq), sPHOS-PD-G2 (85.75 mg, 119.00μmol, 0.10eq) 和 K₃PO₄ (757.80 mg, 3.57 mmol, 3.00eq) 加入水 (1.3mL) 和二恶烷 (5.0mL) 的混合溶液中。混合物升温至 80℃ 下搅拌 1 小时。混合液冷却后加入 EA (3mL) 和水 (3mL) 分液。有机相浓缩后的残余物通过制备型 HPLC 和 SFC (柱: AD (250mm*30mm, 10μm); 流动相: [0.1% 氨水, 异丙醇]; [0.1% 氨水, 异丙醇]: 50%-50%) 分离纯化得到化合物 17-I (保留时间 1.682 min) 和 17-II (保留时间 2.528 min)。

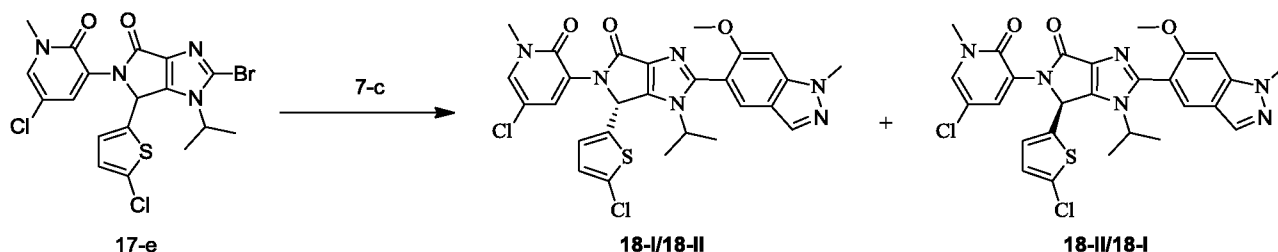
17-I: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.82(d, J = 2.8Hz, 1H), 7.60(d, J = 2.6Hz, 1H), 7.37(s, 1H), 7.15-7.09(m, 2H), 7.07(s, 1H), 6.89(d, J = 3.8Hz, 1H), 4.28(td, J = 6.8, 13.6Hz, 1H), 3.92(s, 3H), 3.69-3.56(m, 3H), 3.49(s, 3H), 1.49(br s, 3H), 0.92(br s, 3H). MS (ESI) m/z: 600.1 (M+H)⁺.

17-II: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.82 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.89 (d, J=3.8 Hz, 1H), 4.28 (td, J=6.8, 13.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.69 - 3.56 (m, 3H), 3.49 (s, 3H), 1.49 (br s, 3H), 0.92 (br s, 3H). MS (ESI) m/z: 600.1 (M+H)⁺.

实施例 18



18-I/18-II



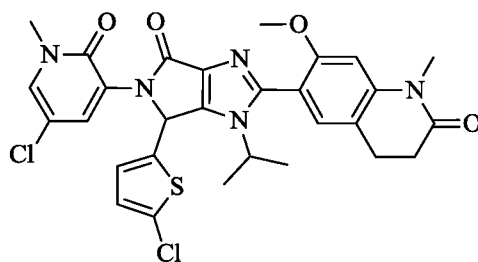
20

步骤 A: 在 N₂ 保护下, 将化合物 17-e (500.00 mg, 995.60 μmol, 1.00eq), 化合物 7-c (430.32 mg, 1.49 mmol, 1.50eq), K₃PO₄ (422.67 mg, 1.99 mmol, 2.00eq) 和 sPHOS-PD-G2 (81.74 mg, 199.12μmol, 0.20eq) 加入到二恶烷 (10.0mL) 和水 (2.0mL) 的混合溶液中。将混合物加热至 80℃ 下搅拌 12 小时。将混合物冷却室温后在 50℃ 下减压浓缩。残留物通过制备型 HPLC (柱: Phenomenex Synergi Max-RP 25 250mm*50mm, 10 μm; 流动相: [水 (0.225%FA)-ACN]; ACN%: 35%-60%) 和 SFC (柱: AD (250mm*30mm, 10μm); 流动相: [0.1% 氨水, 乙醇]; [0.1% 氨水, 乙醇]: 40%-40%) 纯化得到化合物 18I (保留时间 3.004 min) 和 18-II (保留时间 3.979 min)。

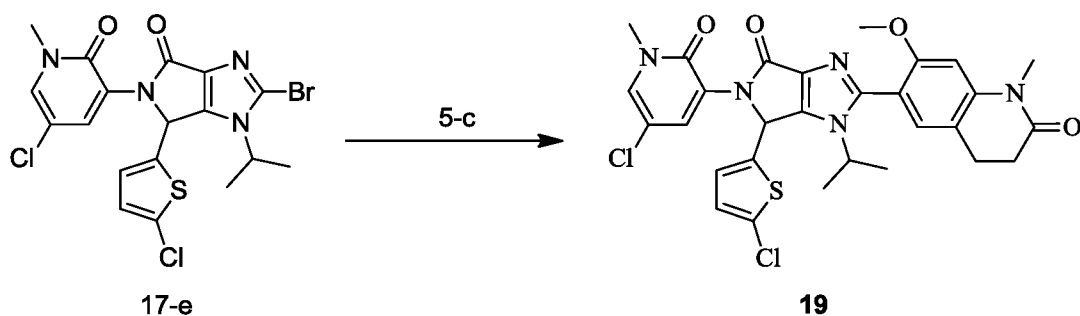
18-I: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8.08 - 7.96 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.54 (br d, J =2.6 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.20 (br d, J =3.3 Hz, 1H), 7.02 (s, 2H), 4.06 (s, 4H), 3.89 (br s, 3H), 3.52 - 3.47 (m, 3H), 1.40 (br d, J =6.7 Hz, 3H), 0.71 (br s, 3H). MS (ESI) m/z : 583.1 ($M+H$) $^+$.

18-II: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8.06 - 7.99 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.54 (d, J =2.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.20 (d, J =3.7 Hz, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 2H), 4.06 (s, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 1.43 - 1.29 (m, 3H), 0.71 (br s, 3H). MS (ESI) m/z : 583.1 ($M+H$) $^+$.

实施例 19



19



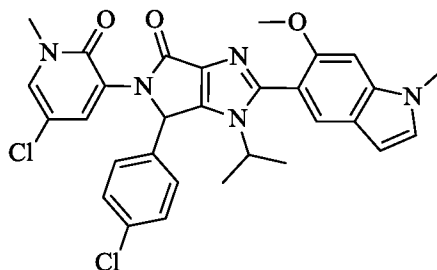
17-e

19

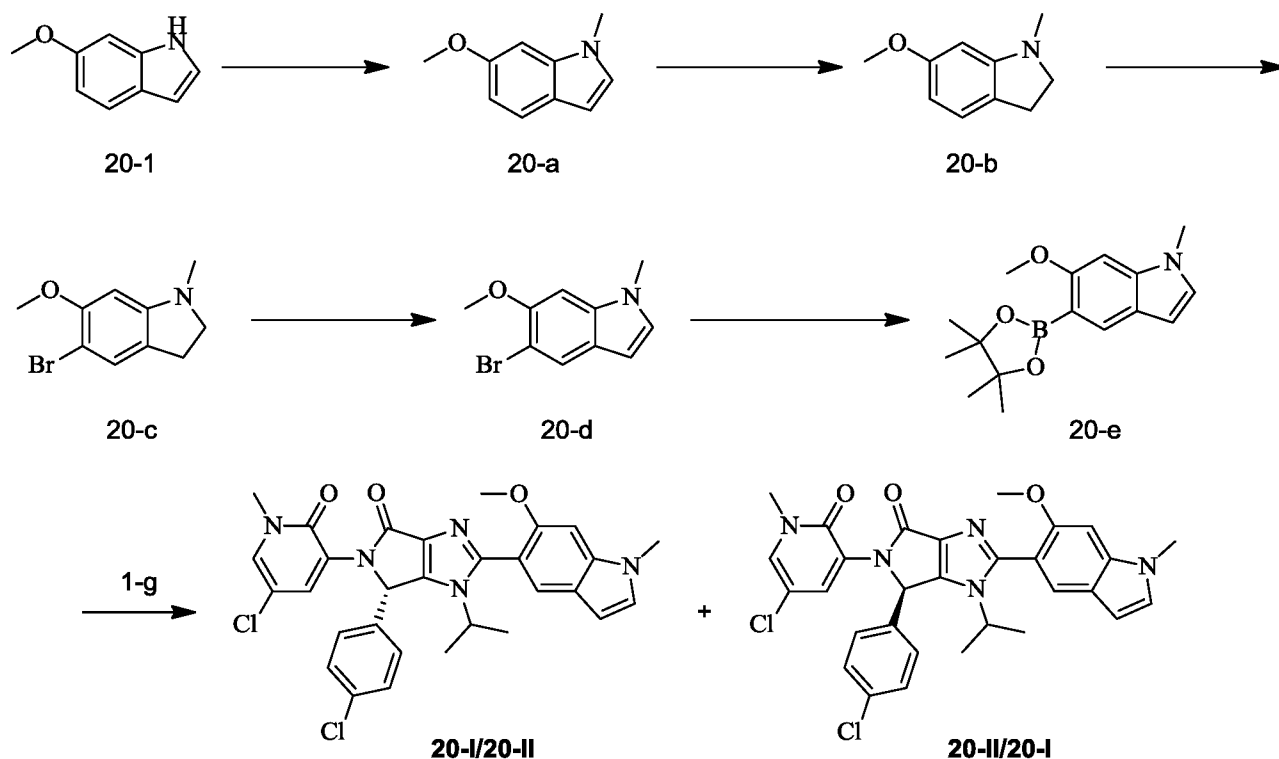
步骤 A: 在氮气保护下, 将化合物 5-c (47.37mg, 149.34 μmol , 1.50 eq), 化合物 17-e (50.00mg, 99.56 μmol , 1.00 eq), K_3PO_4 (63.40mg, 298.68 μmol , 3.00 eq) 和 sPHOS-PD-G2 (35.87mg, 49.78 μmol , 0.50 eq) 加入水 (300.00 μL) 和二恶烷 (1.00mL) 的混合溶液中。将混合物升温至 80 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 1 小时。冷却后将混合物过滤, 减压除去溶剂, 得到残余物。残余物通过制备型 TLC (EA:MeOH = 15:1) 纯化得到 **19**:

19: ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4): δ = 7.82 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.13 - 7.09 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.91 - 6.87 (m, 2H), 4.31 (quin, J = 6.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 2.97 - 2.90 (m, 2H), 2.72 - 2.64 (m, 2H), 1.49 (br d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.01 - 0.86 (m, 3H). MS (ESI) m/z : 612.1 ($M+H$) $^+$.

实施例 20



20-I/20-II



步骤 A: 室温下, 向溶有化合物 20-1 (3.00g, 20.38mmol, 1.00eq) 的 DMF (30.00mL) 溶液中加入 NaH (1.63g, 40.76mmol, 60%纯度, 2.00eq)。将混合物在 25℃ 下搅拌 30 分钟后加入 MeI (5.79g, 40.76mmol, 2.54mL, 2.00eq)。所得混合物在 25℃ 下继续搅拌 1 小时。将溶液用饱和 NH₄Cl 水溶液 (50mL) 淬灭, 用 EtOAc (50mLx2) 萃取。将有机层合并, 用盐水 (30mLx2) 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到化合物 20-a, 直接用于下一步。

步骤 B: 室温下, 向化合物 20-a (2.30g, 14.27mmol, 1.00eq) 的甲醇 (40.00mL) 溶液中加入 NaBH₃CN (3.59g, 57.08mmol, 4.00eq) 和甲酸 (4.11g, 85.62mmol, 6.00eq)。将混合物在 25℃ 下搅拌 1 小时。向反应液中加入水 (20mL), 用二氯甲烷 (25mL*2) 萃取分液。将有机层合并, 用盐水 (20mL) 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到粗品。粗品通过柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯= 25/1,5/1), 得到化合物 20-b。

步骤 C: 在 0℃ 下, 向化合物 20-b (1.10g, 6.74mmol, 1.00eq) 的二氯甲烷 (60.00mL) 溶液中加入吡啶溴鎓盐 (2.16g, 6.74mmol, 1.00eq)。将混合物在 0℃ 下搅拌 0.5 小时。混合物用 30mL 水稀释, 然后将所得溶液用 DCM (40mL) 萃取。将合并的有机物用盐水 (30mL) 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。粗品通过柱层析 (PE:EA = 1:0~15:1) 纯化得到化合物 20-c。

步骤 D: 在 15℃ 下, 向化合物 20-c (1.00g, 3.67mmol, 1.00eq) 的二氯甲烷 (20.00mL) 溶液中加入 MnO₂ (4.79g, 55.05mmol, 15.00eq)。然后将混合物在 15℃ 下搅拌 12 小时。混合物通过硅藻土垫过滤, 将滤液浓缩。残余物通过柱层析 (PE:EA = 1:0~20:1) 纯化, 得到化合物 20-d。

步骤 E: 在氮气保护下, 向化合物 20-d (100.00mg, 405.25μmol, 1.00eq) 的二恶烷 (2.50mL) 溶液中加入频哪醇双联硼酸酯 (154.36mg, 607.88μmol, 1.50eq), Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (66.19mg, 81.05μmol, 0.20eq) 和 KOAc (119.31mg, 1.22mmol, 3.00eq)。将混合物升温至 80℃ 下搅拌 12 小时。冷却后将混

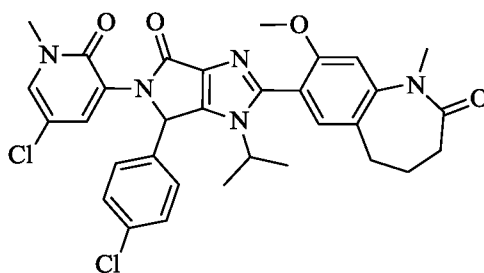
合物过滤，滤液浓缩。残余物通过制备型 TLC (PE:EA = 6:1) 纯化得到化合物 20-e。

步骤 F: 在氮气保护下, 向溶有化合物 1-g (700.00 mg, 1.41 mmol, 1.00eq) 和化合物 20-e (907.16 mg, 2.78 mmol, 1.97eq) 的二恶烷 (15.0mL) 和水 (4 mL) 混合溶液中加入 K₃PO₄ (598.93 mg, 2.82 mmol, 2.00eq) 和 XPHOS-PD-G2 (203.33 mg, 282.00μmol, 0.20eq)。将混合物升温至 80℃ 下搅拌 12 小时。冷却后将混合物浓缩, 残余物通过制备型 HPLC(柱: Luna C18 150mm*25mm, 5μm; 流动相: [水(0.225%FA)-ACN]; ACN%: 47%-77%) 和 SFC(柱: AD(250mm*30mm, 10μm); 流动相: [0.1%氨水, 异丙醇]; [0.1%氨水, 异丙醇] %: 40%-40%) 纯化得到**化合物 20-I** (保留时间 3.727 min) 和 **20-II** (保留时间 4.155 min)。

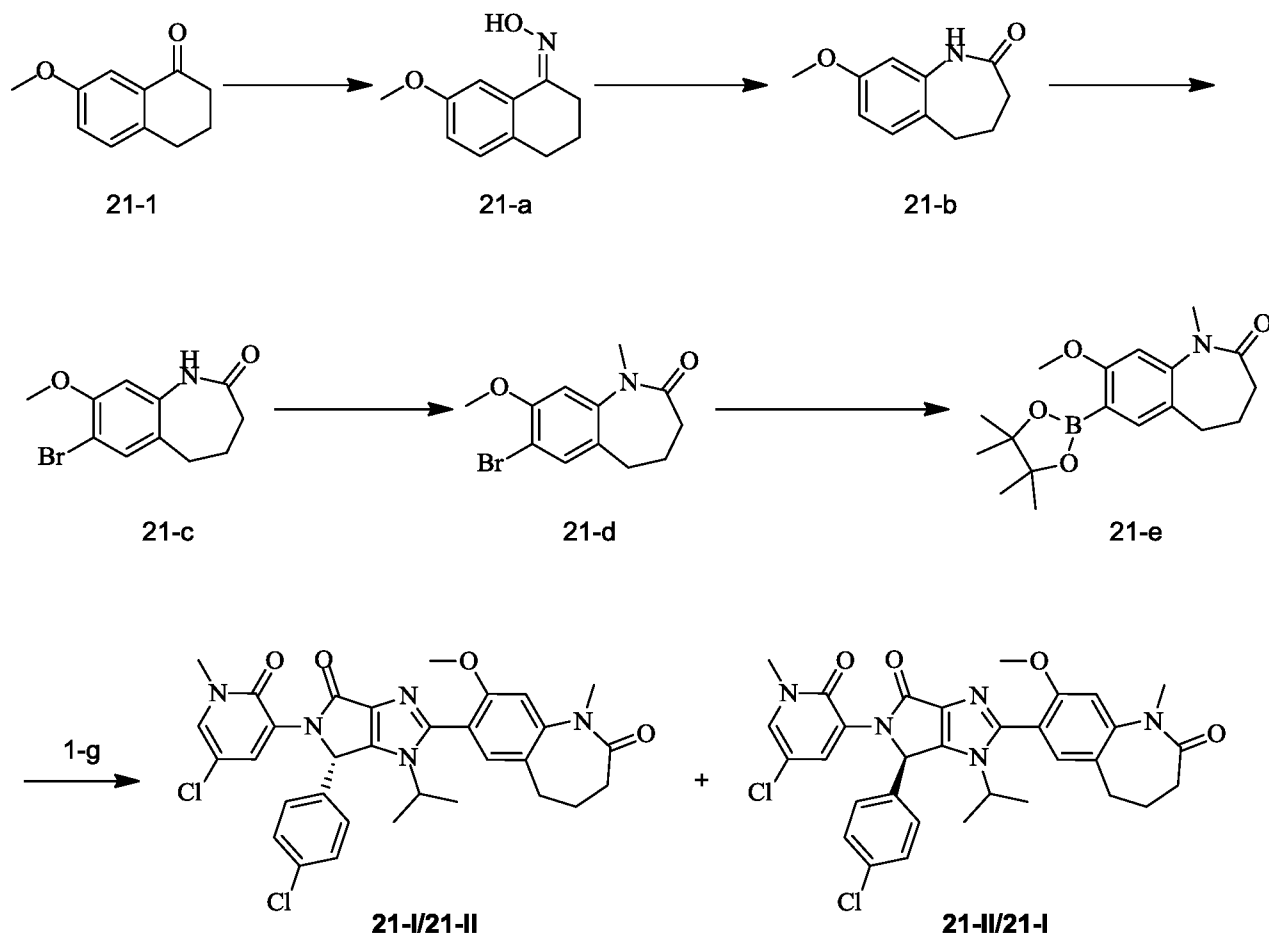
20-I: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 7.92 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.33 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 7.28 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.42 (d, J=3.1 Hz, 1H), 4.09 - 4.00 (m, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.45 (s, 3H), 1.34 (br s, 3H), 0.41 (br s, 3H). MS (ESI) m/z: 576.2 (M+H)⁺.

20-II: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 7.93 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.33 (br d, J=8.0 Hz, 2H), 7.29 (d, J=3.1 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.42 (d, J=3.0 Hz, 1H), 4.10 - 3.99 (m, 1H), 3.82 (s, 6H), 3.45 (s, 3H), 1.45 - 1.27 (m, 3H), 0.42 (br s, 3H). MS (ESI) m/z: 576.2 (M+H)⁺.

实施例 21



21-I/21-II



步骤 A: 室温下, 向化合物 21-1 (5.00g, 28.38mmol, 1.00eq) 的乙醇 (50.00mL) 溶液中加入羟胺盐酸盐 (3.94g, 56.76mmol, 2.00eq) 和 K_2CO_3 (7.84g, 56.76mmol, 2.00eq)。将混合物升温至 60℃ 下

5 搅拌 12 小时。冷却后将水 (20mL) 加入溶液中, 并用 EA (20mLx2) 萃取。合并有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到化合物 21-a。

步骤 B: 在氮气保护下, 将 PPA (1.00mL) 和化合物 21-a (2.00g, 10.46mmol, 1.00eq) 的混合物升温至 70℃ 下搅拌 12 小时。混合物冷却后加入 NaOH 水溶液 (3M, 5mL)。继续加入水 (10mL), 用 EA (20mL*2) 萃取溶液。合并有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到化合物 21-b。

10 步骤 C: 室温下, 向化合物 21-b (800.00mg, 4.18mmol, 1.00eq) 的 DMF (10.00mL) 溶液中加入 NBS (744.57mg, 4.18mmol, 1.00eq)。将混合物在 20℃ 下搅拌 1 小时。将水 (20mL) 加入到溶液中, 溶液通过 EA (20mLx2) 萃取。合并有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到化合物 21-c。

步骤 D: 室温下, 向化合物 21-c (1.00g, 3.70mmol, 1.00eq) 的 DMF (10.00mL) 溶液中加入 K_2CO_3 (1.53g, 11.10mmol, 3.00eq)。将混合物在 20℃ 下搅拌 40 小时后, 将水 (50mL) 加入到溶液中。

15 混合物通过 EA (20mL*2) 萃取, 合并有机层, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩得到化合物 21-d。

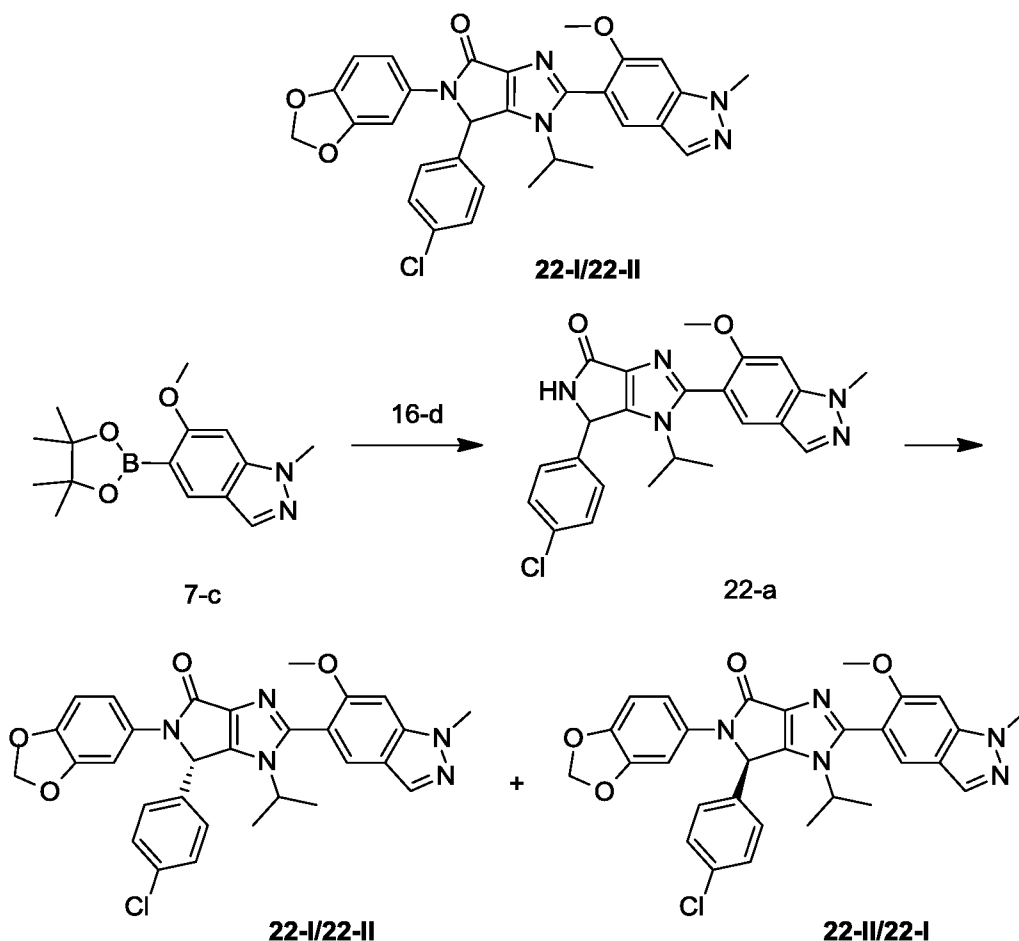
步骤 E: 在氮气保护下, 将化合物 21-d (250.00mg, 879.82 μ mol, 1.00eq), 频哪醇双联硼酸酯 (335.13mg, 1.32mmol, 1.50eq), KOAc (259.04mg, 2.64mmol, 3.00eq) 和 Pd (dppf) Cl_2 (128.75mg, 175.96 μ mol, 0.20eq) 加入二恶烷 (5.00mL) 中, 然后将混合物升温至 80℃ 下搅拌 3 小时。冷却后将混合物过滤并浓缩, 残余物通过制备型 TLC (PE:EA = 5:1) 纯化得到化合物 21-e。

步骤 F: 在氮气保护下, 将化合物 21-e (1.00 g, 3.03 mmol, 1.50 当量), 化合物 1-g (1.00 g, 2.02 mmol, 1.00eq), K_3PO_4 (1.29 g, 6.06 mmol, 3.00eq), XPHOS-PD-G2 (232.90 mg, 323.20 μ mol, 0.16 当量) 加入二恶烷 (12.0mL) 和水 (4mL) 的混合溶液中。然后将混合物升温至 80℃ 下搅拌 2 小时。冷却后将混合物过滤并浓缩。残余物通过制备型 TLC (EA:MeOH = 10:1) 和 SFC (柱: AD(250mm*30mm, 10 μ m); 流动相: [0.1% 氨水, 异丙醇]; [0.1% 氨水, 异丙醇] %: 40%-40%) 纯化得到**化合物 21-I** (保留时间 0.971 min) 和 **21-II** (保留时间 1.783 min)。

21-I: 1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ = 7.76 - 7.72 (m, 1H), 7.55 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.35 - 7.26 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.23 (td, J = 6.8, 13.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.73 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.39 - 2.29 (m, 2H), 2.26 - 2.11 (m, 2H), 1.44 (br d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.65 (br s, 3H). MS (ESI) m/z : 620.2 (M+H) $^+$.

21-II: 1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ = 7.76 - 7.72 (m, 1H), 7.55 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.35 - 7.26 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.23 (td, J = 6.8, 13.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 2.73 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.39 - 2.29 (m, 2H), 2.26 - 2.11 (m, 2H), 1.44 (br d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.65 (br s, 3H). MS (ESI) m/z : 620.2 (M+H) $^+$.

实施例 22



步骤 A: 室温、氮气保护下, 向化合物 16-d (500 mg, 1.41 mmol, 1 eq) 和化合物 7-c (600 mg, 2.08 mmol, 1.48 eq) 的二恶烷 (9 mL) 和水 (3 mL) 的混合溶液中分别加入 K_3PO_4 (449 mg, 2.12 mmol, 1.5 eq) 和 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (116 mg, 142.05 μ mol, 1.01e-1 eq), 反应体系置换氮气 3 次并升温至 85℃ 搅拌 12 小时, 待反应体系冷却后过滤并浓缩。残余物经柱分离 (PE:EA=1:0-1:1, DCM:EA=0:1-4:1) 纯化分离得到化

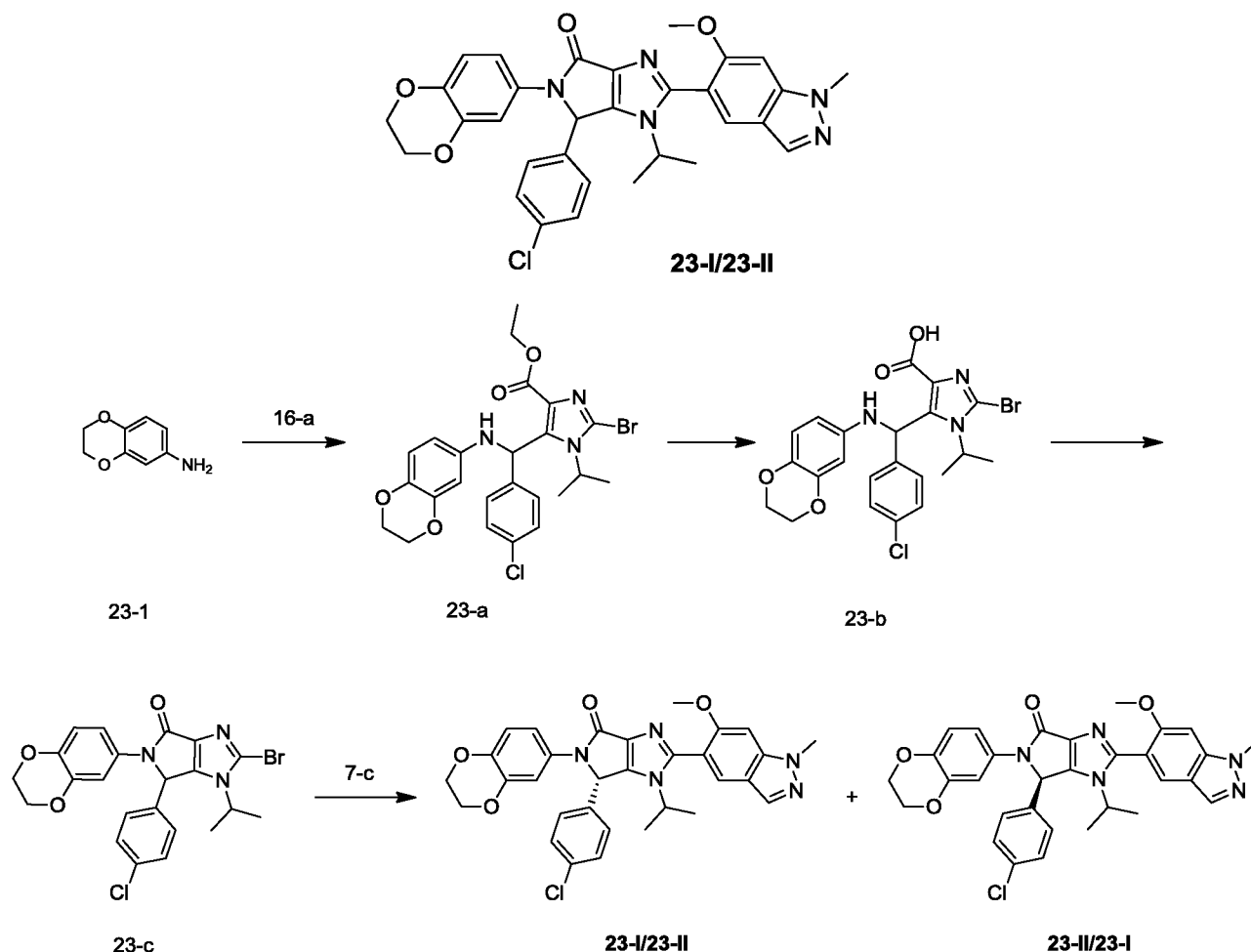
合物 22-a。

步骤 B: 室温、氮气保护下, 向化合物 22-a (150 mg, 344.11 μmol , 1 *eq*) 和 5-碘-1,3-苯并二恶茂 (135.00 mg, 544.32 μmol , 1.58 *eq*) 的二恶烷 (8 mL) 溶液中分别加入 Cs_2CO_3 (225.00 mg, 690.57 μmol , 2.01 *eq*), CuI (660.00 mg, 3.47 mmol, 10.07 *eq*) 和 DMEDA (160 mg, 1.82 mmol, 195.36 μL , 5.27 *eq*), 反应体系置
5 换氮气 3 次并升温至 75°C 搅拌 10 小时。待反应体系冷却后过滤并浓缩。残余物经制备型 TLC (EA:MeOH = 10:1) 和 SFC (柱: AD(250mm*50mm, 10 μm); 流动相: [0.1% 氨水, 甲醇]; [0.1% 氨水, 甲醇]: 45%-45%) 纯化分离得到 **化合物 22-I** (保留时间 3.288 min) 和 **化合物 22-II** (保留时间 3.567 min)。

22-I: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 8.01 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 4H), 7.30 (s, 1H), 7.13 (d, J =2.0 Hz, 1H), 6.93 (dd, J =2.1, 8.3 Hz, 1H), 6.83 (d, J =8.3 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.99 (d, J =0.6 Hz, 1H), 5.96
10 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.00 (td, J =6.8, 13.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.38 (dd, J =6.1, 14.1 Hz, 3H), 0.39 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 556.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

22-II: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 8.01 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.42-7.38 (m, 4H), 7.30 (s, 1H), 7.12 (d, J =2.0 Hz, 1H), 6.92 (dd, J =2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J =8.4 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.05
15 (s, 3H), 4.03 - 3.94 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 0.36 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 556.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

实施例 23



步骤 A: 室温下, 向化合物 23-1 (1.05 g, 6.99 mmol, 1 *eq*) 和化合物 16-a (2.94 g, 6.99 mmol, 1 *eq*)
20 的乙腈 (5 mL) 溶液中加入 DIPEA (1.81 g, 13.99 mmol, 2.44 mL, 2 *eq*), 反应体系升温至 70°C 搅拌 12 小

时。待反应体系冷却后将水 (15 mL) 加入反应液中, EA (10 mL x 3) 萃取。合并有机层, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩得到粗产物。粗产物经硅胶色谱柱 (PE:EA=2:1-3:1) 纯化分离得到化合物 23-a。

步骤 B: 在 25 °C 下, 向化合物 23-a (1.6 g, 2.99 mmol, 1 eq) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液中加入 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (627.69 mg, 14.96 mmol, 5 eq) 的乙醇 (10 mL) 和水 (5 mL) 溶液, 搅拌 12 小时。反应液浓缩, 残余物溶于 1M 盐酸 (20 mL) 溶液, 搅拌片刻有固体析出, 过滤, 滤饼用甲苯 (10 mL) 溶解, 减压浓缩得到化合物 23-b。

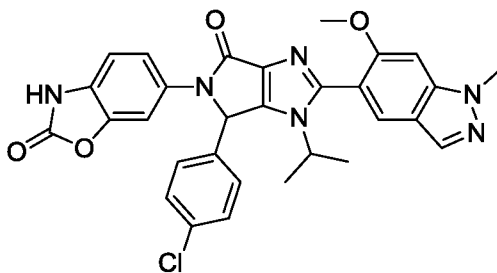
步骤 C: 室温下, 向化合物 23-b (1.6 g, 3.13 mmol, 1 eq) 的 DMF (20 mL) 溶液中分别加入 HATU (1.78 g, 4.69 mmol, 1.5 eq) 和 DIEA (807.93 mg, 6.25 mmol, 1.09 mL, 2 eq), 反应体系升温至 60 °C 搅拌 12 小时。待反应体系冷却后加入水 (100 mL), 搅拌片刻有固体析出, 过滤, 滤饼用水 (10 mL) 洗涤后干燥得到化合物 23-c。

步骤 D: 室温、氮气保护条件下, 向化合物 23-c (500 mg, 1.02 mmol, 1 eq) 和化合物 7-c (383.21 mg, 1.33 mmol, 1.3 eq) 的二恶烷 (10 mL) 和水 (5 mL) 溶液中分别加入 K_3PO_4 (434.29 mg, 2.05 mmol, 2 eq) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (74.85 mg, 102.30 μmol , 0.1 eq), 反应体系用氮气置换三次并升温至 90 °C 搅拌 2 小时。待反应液冷却, 用硅藻土过滤, 滤液用 EA (20 mL x 2) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (10 mL x 2) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗产物经硅胶色谱柱 (PE:EA=1:1-1:2-0:1) 和 SFC (柱: AD (250mm*30mm, 10 μm); 流动相: [0.1% 氨水, 乙醇]; [0.1% 氨水, 乙醇] %: 50%-50%) 纯化分离得到化合物 23-I (保留时间 3.572 min) 和化合物 23-II (保留时间 4.175 min)。

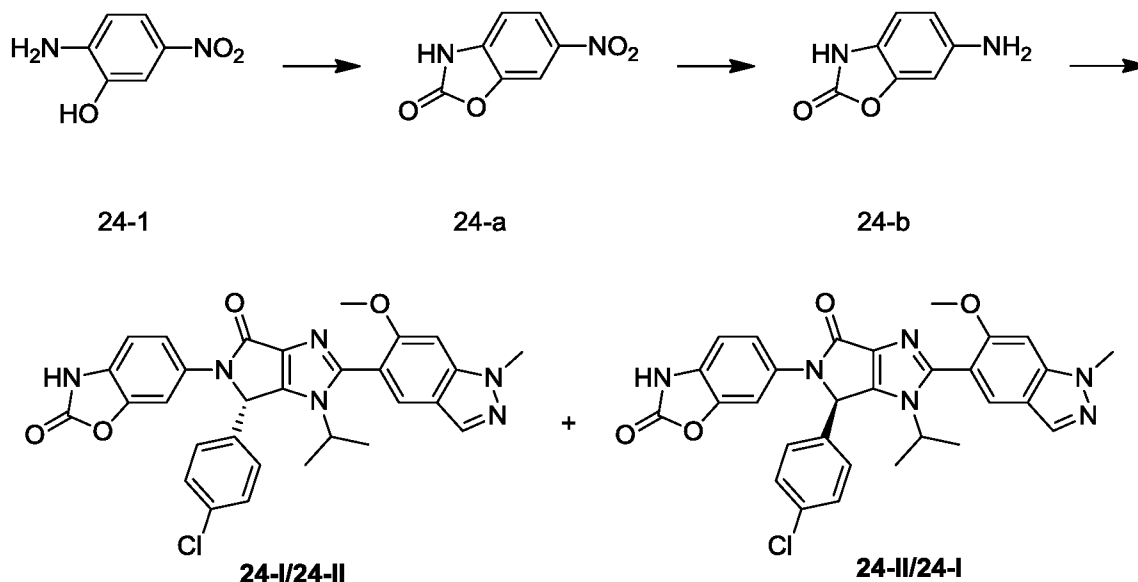
23-I: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.01 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.46 - 7.32 (m, 5H), 7.29 (s, 1H), 7.06 (d, J =2.4 Hz, 1H), 6.96 (dd, J =2.4, 8.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J =8.8 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.02 - 3.97 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.42 - 1.32 (m, 3H), 0.39 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 570.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

23-II: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.01 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.62 - 7.32 (m, 5H), 7.29 (s, 1H), 7.06 (d, J =2.1 Hz, 1H), 6.96 (dd, J =2.1, 8.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J =8.7 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.02 - 3.97 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.42 - 1.27 (m, 3H), 0.39 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 570.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

实施例 24



24-I/24-II



步骤 A: 0 °C、氮气保护下, 向化合物 24-1(2 g, 12.98 mmol, 1 *eq*) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液中缓慢加入 CDI (2.52 g, 15.57 mmol, 1.2 *eq*) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液, 反应体系升温至 25 °C 搅拌 12 小时。反应液浓缩, 残余物用 20mL 水稀释后经 1 M 盐酸水溶液调节 pH 至 4 时有沉淀析出, 过滤, 收集滤饼并干燥得到化合物 24-a。

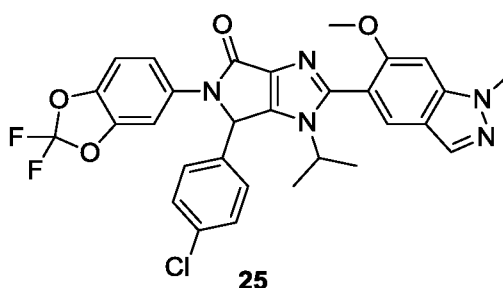
步骤 B: 室温、氮气保护下, 向化合物 24-a (1 g, 5.55 mmol, 1 *eq*) 的乙醇 (5 mL) 和甲醇 (15 mL) 溶液中加入 Pd/C (100 mg, 60% 纯度), 反应体系置换氢气 3 次于 25 °C、氢气 (15 psi) 氛搅拌 2 小时。反应液过滤浓缩得到化合物 24-b。

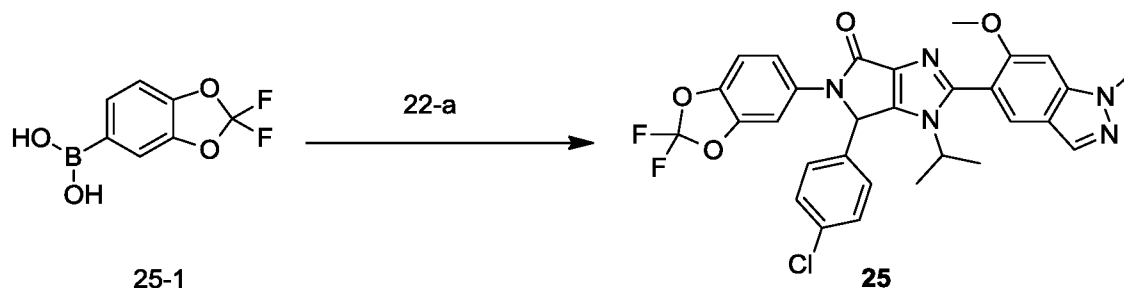
步骤 C: 根据实施例 23 步骤 A、B、C 和 D 的顺序, 将化合物 23-1 替换为化合物 24-b。残余物通过制备型 TLC (PE:EA=0:1) 和 SFC (柱: OD(250mm*30mm, 10um); 流动相: [0.1% 氨水, 甲醇]; [0.1% 氨水, 甲醇] %: 45%-45%) 纯化分离得到化合物 24-I (保留时间: 2.058 min) 和化合物 24-II (保留时间: 2.398 min)。

24-I: ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.02 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.51 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.40 (s, 4H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 7.00 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.03 - 3.95 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.49 - 1.29 (m, 3H), 0.39 (s, 3H). MS (ESI) *m/z*: 569.2 (M+H)⁺.

24-II: ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8.08 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46 (s, 4H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.05 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 4.09 - 4.02 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.46-1.41 (m, 3H), 0.43 (s, 3H). MS (ESI) *m/z*: 569.2 (M+H)⁺.

实施例 25





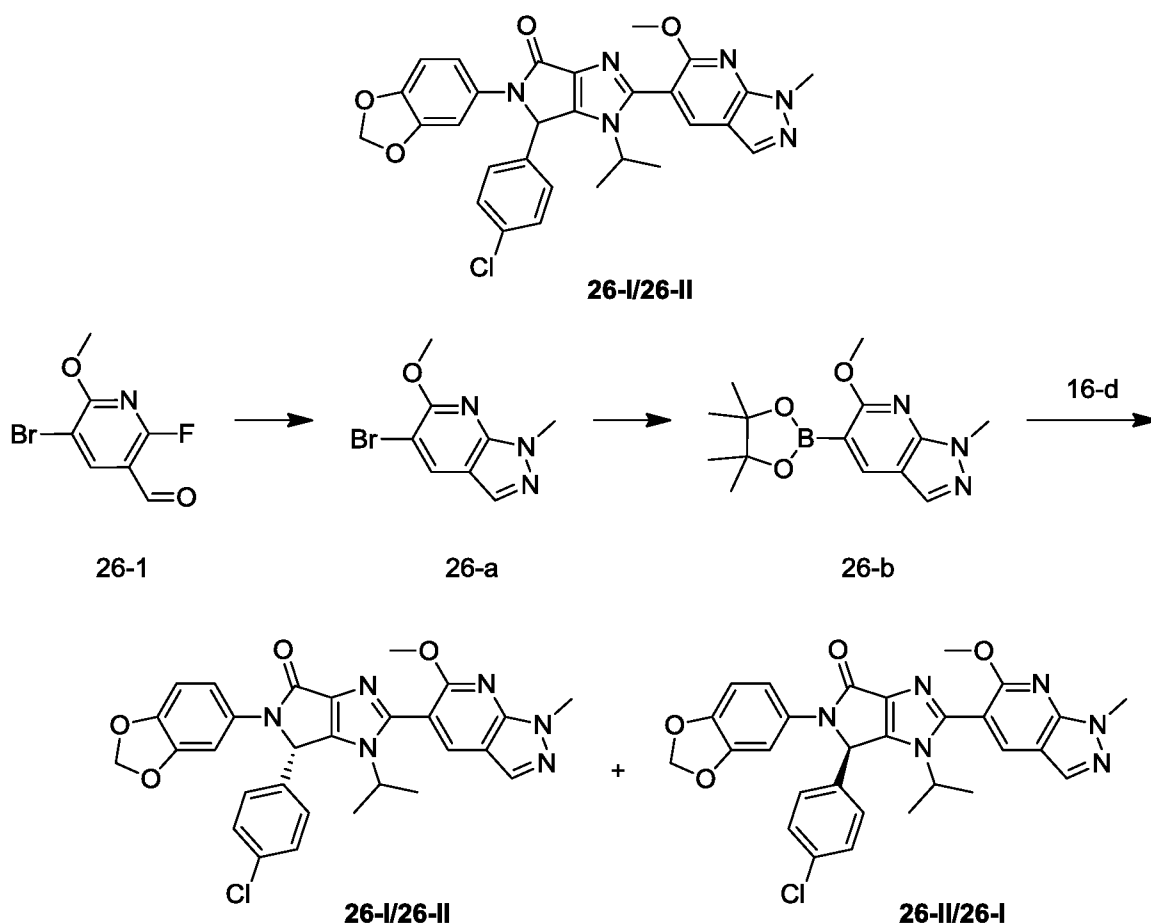
步骤 A: 室温、氮气保护下, 向化合物 22-a (25 mg, 57.35 μmol , 1 eq) 和化合物 25-1 (25 mg, 123.81 μmol , 2.16 eq) 的四氢呋喃 (4 mL) 溶液中分别加入醋酸铜 (11 mg, 60.56 μmol , 1.06 eq)、4A 分子筛 (20 mg) 和三乙胺 (15 mg, 148.24 μmol , 20.63 μL , 2.58 eq), 反应体系置换氧气 3 次并升温至 50°C 于氧气氛下

5 搅拌 12 小时。待反应体系冷却后过滤并浓缩。残余物经制备型 HPLC (柱: C18 150*25*10 μm ; 流动相: [水(0.225%FA)-ACN]; ACN%: 48%-78%) 纯化分离得到**化合物 25**。

25: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 8.02 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.43 (s, 4H), 7.35 (s, 2H), 7.31 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.03 – 4.00 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 0.39 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 592.2 ($M+H$) $^+$.

10

实施例 26



步骤 A: 室温下, 向化合物 26-1 (1 g, 3.99 mmol, 1 eq) 的二甲亚砜 (10.00 mL) 溶液中分别加入碳酸钾 (1.66 g, 11.98 mmol, 3 eq) 和甲基胍水溶液 (2.47 g, 21.44 mmol, 2.82 mL, 5.37 eq)。将混合物升温至

15 80°C 搅拌 12 小时。冷却后将反应液滴加入水 (50 mL) 中, 过滤, 滤饼用水洗得到化合物 26-a。

步骤 B: 在氮气保护下, 向溶有化合物 26-a (380 mg, 1.57 mmol, 1 eq) 的二氧六环 (5 mL) 溶液中加

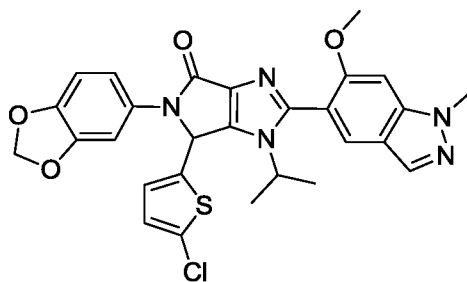
入频哪醇双联硼酸酯(518.21 mg, 2.04 mmol, 1.3 eq), 醋酸钾 (462.17 mg, 4.71 mmol, 3 eq) 和 Pd(dppf)Cl₂ (114.86 mg, 156.98 μmol, 0.1 eq), 混合物升温至 80°C 搅拌 12 小时。冷却后将混合物过滤并浓缩。残余物通过柱层析 (PE:EA = 3:1) 纯化, 得到化合物 26-b。

步骤 C: 根据实施例 22 步骤 A 和 B 的顺序, 其中将化合物 22-b 替换为 6-甲氧基-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二硼氧-2-基)吡唑。残余物通过柱层析 (PE:EA = 0:1) 纯化和 SFC (柱: AD(250mm*30mm,10μm); 流动相: [0.1%氨水, 异丙醇]; [0.1%氨水, 异丙醇] %: 50%-50%) 纯化得到化合物 26-I (保留时间: 0.916 min) 和化合物 26-II (保留时间: 1.447 min)。

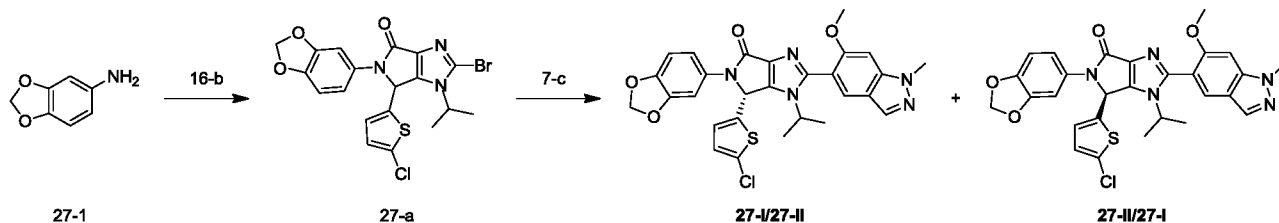
26-I: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.29 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.43-7.39 (m, 4H), 7.12 (d, J=1.6 Hz, 1H), 6.93-6.91 (m, 1H), 6.91-6.81 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.12 (dt, J=13.40, 6.54 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 1.37 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 0.47 (s, 3H). MS (ESI) m/z: 557.2 (M+H)⁺.

26-II: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.29 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.43-7.39 (m, 4H), 7.12 (d, J=1.6 Hz, 1H), 6.93-6.91 (m, 1H), 6.91-6.81 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.12 (dt, J=13.40, 6.54 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 1.37 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 0.47 (s, 3H). MS (ESI) m/z: 557.2 (M+H)⁺.

实施例 27



27-I/27-II



步骤 A: 根据实施例 17 步骤 C、D 和 E 的顺序, 其中将 3-氨基-5-氯-1-甲基-吡啶-2-酮替换为胡椒胺, 制备得到化合物 27-a。

步骤 B: 在氮气保护下, 将化合物 27-a (0.4 g, 832.01 μmol, 1 eq), 化合物 7-c (359.62 mg, 1.25 mmol, 1.5 eq), K₃PO₄ (529.83 mg, 2.50 mmol, 3 eq) 和 Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (54.36 mg, 66.56 μmol, 0.08 eq) 分别加入到二恶烷(5 mL) 和 水 (2 mL)。然后将反应液温度升至 80°C, 搅拌 12 小时。反应液冷却至室温, 用水 (15mL) 淬灭, EA (10 mL x 3) 萃取, 合并有机层, 饱和食盐水 (15 mL) 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。 残留物通过柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=1:1) 纯化后, 经 SFC (柱: OD(250mm*30mm,10μm); 流动相: [0.1%氨水, 甲醇]; [0.1%氨水, 甲醇] %: 45%-45%) 纯化得到化合物 27-I (保留时间 3.305min) 和 27-II (保留时间 3.642 min)。

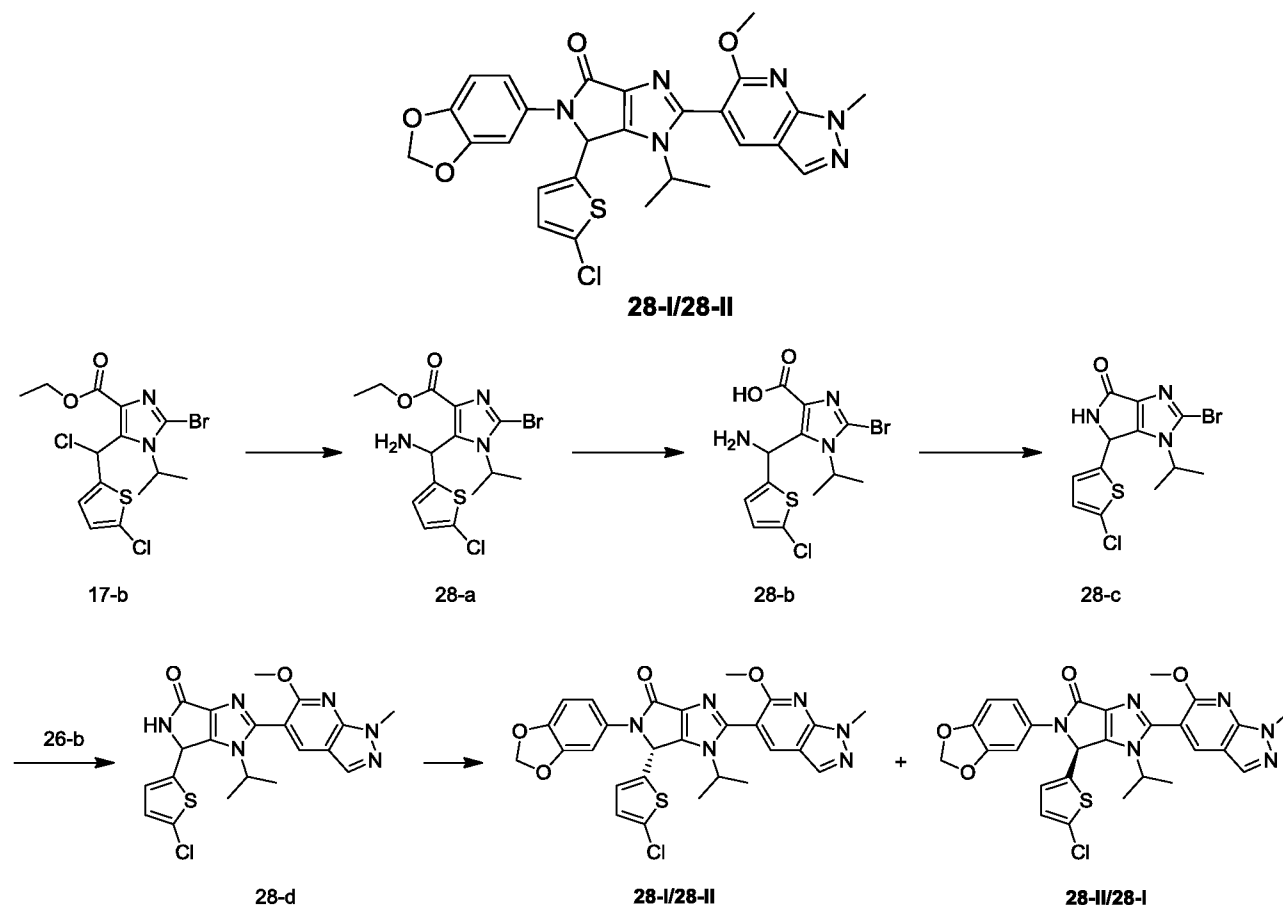
27-I: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.88 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.85-6.84 (m, 2H), 6.72-6.64 (m, 4H), 5.99 (s, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.15-4.11 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 1.37-1.34 (m, 3H), 0.77-0.72 (m, 3H). MS (ESI)

m/z: 562.1 (M+H)⁺.

27-II: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.97 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.93-6.81(m, 1H), 6.76-6.73 (m, 3H), 6.08 (s, 1H), 5.87 (s, 2H), 4.23-4.22 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 1.48- 1.45 (m, 3H), 0.88-0.84 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 562.1 (M+H)⁺.

5

实施例 28



步骤 A: 室温下, 向化合物 17-b(17 g, 39.89 mmol, 1 eq) 的二恶烷 (200.00 mL) 溶液中滴加氨水(23.97 g, 239.35 mmol, 26.34 mL, 6 eq), 将反应液于 25℃ 下搅拌 12 小时。反应液通过 EtOAc (150 mL x 3) 萃取, 饱和食盐水洗, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。残余物经柱层析 (PE:EA = 5:1~3:1) 纯化分离得到化合物 28-a。

步骤 B: 室温下, 向化合物 28-a(14 g, 34.42 mmol, 1 eq) 的四氢呋喃 (100.00 mL)、乙醇 (100.00 mL) 和水(150 mL)的混合溶液中加入 LiOH·H₂O (2.89 g, 68.84 mmol, 2 eq), 反应液于 25℃ 搅拌 12 小时。反应液经 1 M 稀盐酸调节 pH 为 6 左右, 减压浓缩有固体析出, 过滤得到化合物 28-b。

步骤 C: 室温下, 向化合物 28-b(12 g, 31.69 mmol, 1 eq) 的 DMF (40.00 mL) 溶液中加入 HATU (18.07 g, 47.53 mmol, 1.5 eq) 和 DIPEA(8.19 g, 63.38 mmol, 11.04 mL, 2 eq), 反应液升温至 60℃ 搅拌 12 小时。待反应液冷却至室温倒入水 (500mL) 中有固体析出, 过滤得到化合物 28-c。

步骤 D: 室温、氮气保护下, 向化合物 28-c(500 mg, 1.29 mmol, 1 eq) 和化合物 26-b(447.39 mg, 1.55 mmol, 1.2 eq) 的二氧六环(10 mL)和水(2 mL)的混合溶液中分别加入 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(105.30 mg, 128.95 μmol, 0.1 eq) 和 K₃PO₄ (821.12 mg, 3.87 mmol, 3 eq), 反应体系置换氮气 3 次并升温至 90℃ 搅拌

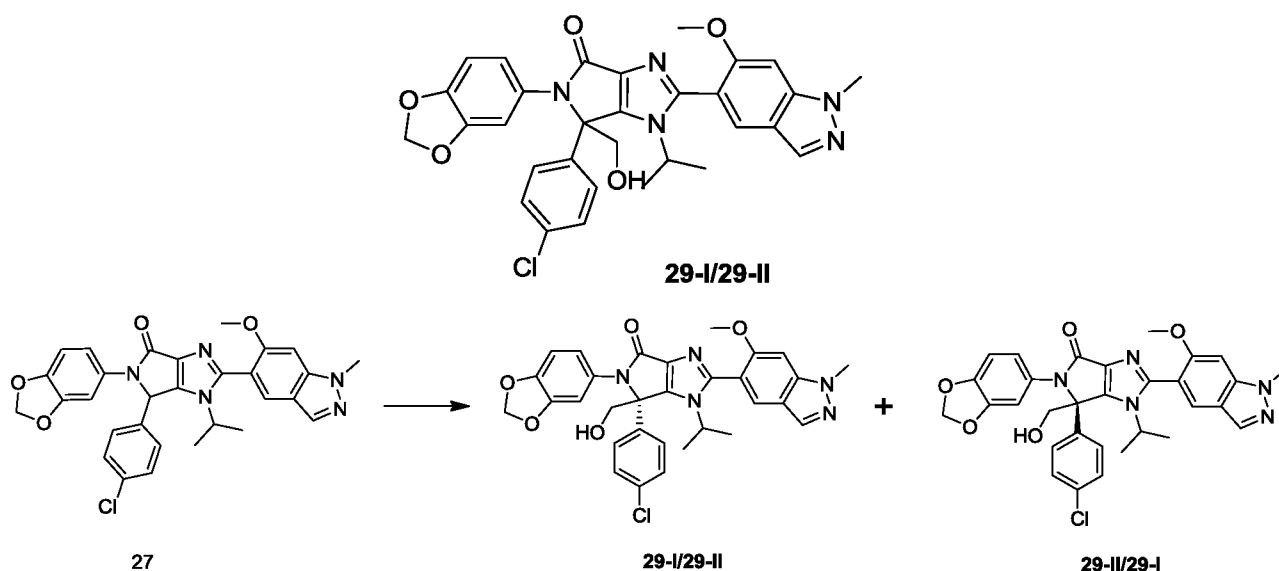
12 小时。待反应体系冷却后过滤，滤液用水（30 mL）稀释，EA（30 mL*2）萃取。合并有机层，NaCl(10 mL*2)溶液洗涤，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤并浓缩。残余物经柱层析（PE:EtOAc = 0:1, EA/MeOH = 20:1）纯化得到化合物 28-d。

步骤 E: 室温、氧气(15 psi)保护下，向化合物 28-d (300 mg, 677.32 μ mol, 1 eq) 和 3,4-(亚甲基二氧基)苯硼酸(337.18 mg, 2.03 mmol, 3 eq) 的二氯甲烷(5 mL)溶液中加入醋酸铜(135.33 mg, 745.05 μ mol, 1.1 eq)、吡啶(160.73 mg, 2.03 mmol, 164.01 μ L, 3 eq)、三乙胺 (137.08 mg, 1.35 mmol, 188.55 μ L, 2 eq) 和 4A 分子筛(400 mg)，反应体系在氧气氛、30℃搅拌 12 小时。将混合物用硅藻土过滤，滤液用水（20 mL）稀释，二氯甲烷（20 mL*2）萃取。合并有机层，NaCl(10 mL*2)溶液洗涤，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤并浓缩。残余物通过柱层析（PE:EtOAc = 0:1）及 SFC（柱：OD(250mm*30mm, 10 μ m); 流动相：[中性-MeOH]; MeOH%: 55%-55%)纯化得到**化合物 28-I**（保留时间：3.516 min）和**化合物 28-II**（保留时间：4.087 min）。

28-I: ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.41 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.98-6.95 (m, 3H), 6.90-6.87 (m, 1H), 6.01 (s, 2H), 4.14-4.08 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 1.42 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 0.74 (s, 3H). MS (ESI) *m/z*: 563.1 (M+H)⁺.

28-II: ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.32 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.13 (s, 2H), 6.98-6.88 (m, 2H), 6.01 (s, 2H), 4.14-4.08 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 1.42 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 0.74 (s, 3H). MS (ESI) *m/z*: 563.1 (M+H)⁺.

实施例 29



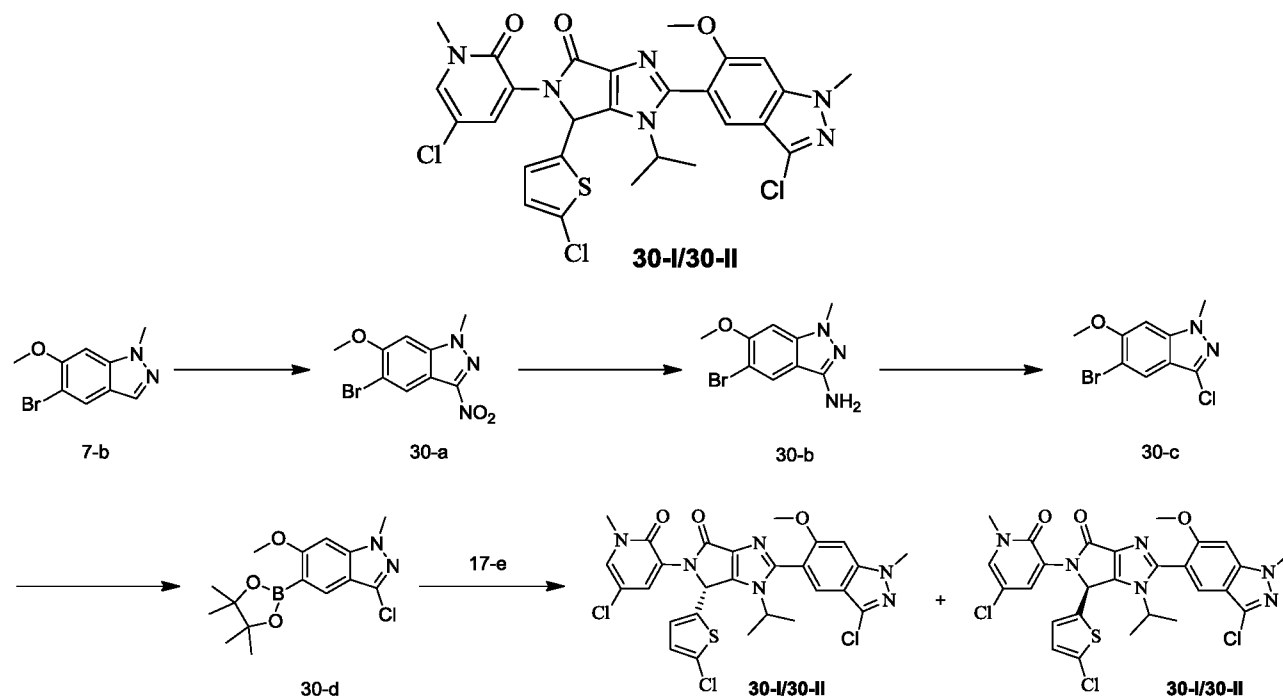
步骤 A: 室温下，向化合物 27 (0.8 g, 1.44 mmol, 1 eq) 和溴甲基甲基醚(1.80 g, 14.39 mmol, 1.18 mL, 10 eq) 的乙腈(8 mL)溶液中加入碳酸钾(2.98 g, 21.58 mmol, 15 eq)，反应液在 20℃搅拌 2 小时。向反应液中加入水(10mL)，乙酸乙酯(10mL x 2)萃取。合并有机相，饱和食盐水洗涤(10mL x 2)，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩。残余物经制备板和 SFC(柱:AD(250mm*50mm, 10 μ m); 流动相：[中性-MeOH]; MeOH%: 50%-50%)纯化分离得到**化合物 29-I**（保留时间：2.562 min）和**化合物 29-II**（保留时间：3.204 min）。

29-I: ¹H NMR (400MHz, METHANOL-*d*₄) δ = 8.03 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.30 - 7.13 (m, 3H), 6.78 - 6.72 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.36 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.63 - 4.61 (m, 1H), 4.69 - 4.61

(m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 1.28 - 1.15 (m, 3H), 0.98 - 0.78 (m, 3H). MS (ESI) m/z : 586.2 (M+H)⁺.

29-II: ¹HNMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 7.91 (s, 1H), 7.80 - 7.68 (m, 1H), 7.32 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.19 - 7.00 (m, 3H), 6.62 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.23 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H), 4.59 - 4.48 (m, 1H), 4.28 - 4.09 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 1.16 - 0.97(m, 3H), 0.89 - 0.59 (m, 3H). MS (ESI) m/z : 586.2 (M+H)⁺.

实施例 30



步骤A: 0°C条件下, 向化合物7-b (1 g, 4.15 mmol, 1 eq) 的乙酸酐 (25 mL) 溶液中逐滴滴加硝酸 (2.26 g, 23.31 mmol, 1.61 mL, 5.62 eq), 升温至25°C并搅拌1小时。将反应液加入到150mL水中搅拌10分钟, 过滤, 收集滤饼得到化合物30-a。

步骤B: 25°C, 向化合物30-a (1.4g, 4.89 mmol, 1 eq) 的乙醇 (10 mL) 和水 (2 mL) 溶液中加入氯化铵 (1.31 g, 24.47 mmol, 855.46 μ L, 5eq) 和铁粉 (1.37 g, 24.47 mmol, 5 eq), 升温至90 °C并搅拌2小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩后加入水 (20 mL), DCM (10 mL*2) 萃取, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤并加压浓缩得到化合物30-b。

步骤C: 0°C条件下, 向化合物30-b (1.1 g, 4.30 mmol, 1 eq) 的氯化氢水溶液 (4M, 20 mL) 中分别加入亚硝酸钠水溶液 (385.25 mg, 5.58 mmol, 1.3 eq) 和氯化亚铜 (850.44 mg, 8.59 mmol, 2 eq), 0°C搅拌2小时。向反应液中加入20 mL水淬灭反应, EA (30 mL*3) 萃取, 收集有机相, 饱和食盐水 (20 mL*2) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤减压浓缩得到化合物30-c。

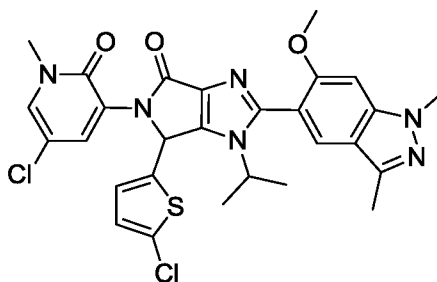
步骤D: 25°C, 氮气氛围条件下, 向化合物30-c (700 mg, 2.54 mmol, 1 eq) 的二恶烷 (10 mL) 溶液中分别加入KOAc (498.67 mg, 5.08 mmol, 2 eq), Pd(dppf)Cl₂ (185.89 mg, 254.06 μ mol, 0.1 eq) 和频哪醇双联硼酸酯 (774.17 mg, 3.05 mmol, 1.2 eq), 反应体系转换氮气3次升温至100 °C于氮气氛围下搅拌0.5小时。待反应液冷却至室温, 过滤, 滤液经减压蒸馏浓缩后经柱层析 (PE:EA=10:1) 纯化得到化合物30-I/30-II。

步骤E: 25°C, 氮气氛围条件下, 向化合物30-d (642.35 mg, 1.99 mmol, 4 eq) 和化合物17-e (250 mg, 0.5 mmol, 1 eq) 的二恶烷 (4 mL) 和水 (1 mL) 的混合液中加入 K_3PO_4 (317 mg, 1.49 mmol, 3 eq) 和 $Pd(dppf)Cl_2$, 反应体系置换氮气3次后升温至100 °C于氮气氛围下搅拌2小时。待反应液冷却至室温后过滤, 滤液经EA (10 mL*2) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤减压浓缩得到残余物。残余物经柱层析 (PE:EA=10:1) 分离后再经HPLC (柱: C18 150*30mm*4um; 流动相: [水(0.225%FA)-ACN]; acn%: 48%-78%, 10min) 和SFC (柱: AS(250mm* 30mm, 10um); 流动相: [中性-乙醇]; 乙醇%: 35%-35%) 纯化分离后得到**化合物30-I** (保留时间: 0.78 min) 和**化合物30-II** (保留时间: 1.26min)。

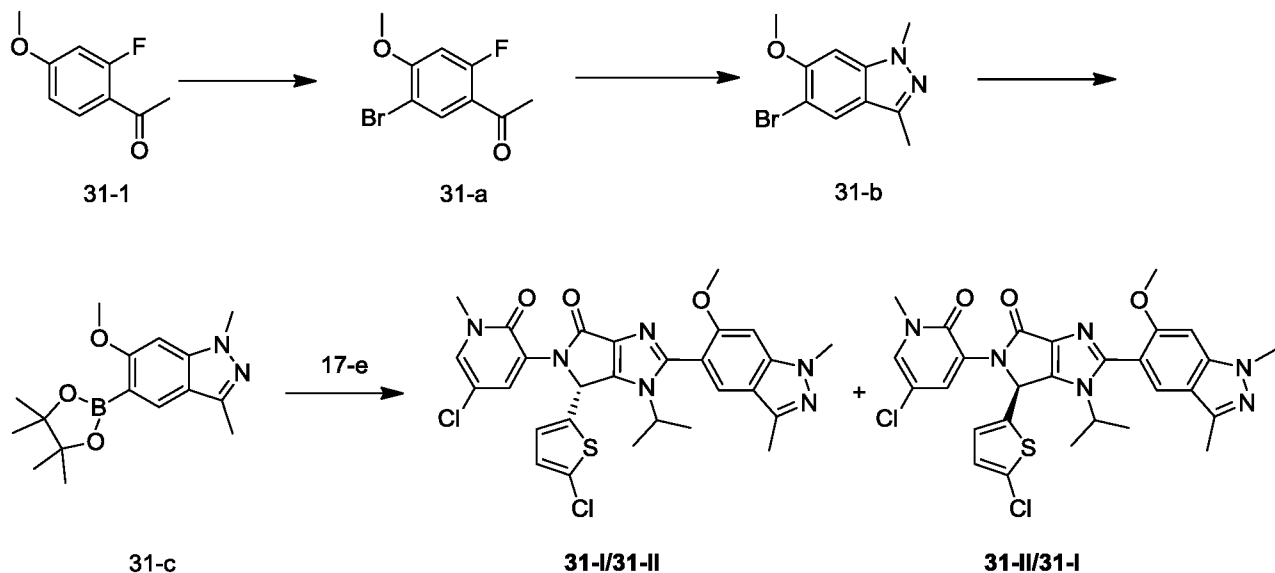
30-I: 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ = 8.01 (d, J =2.81 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.54 (d, J =2.81 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.20 (d, J =3.79 Hz, 1 H), 6.97 - 7.05 (m, 2 H), 4.00 - 4.12 (m, 4 H), 3.90 (s, 3 H), 3.49 (s, 3 H), 1.39 (br s, 3 H), 0.52 - 0.93 (m, 3 H). MS (ESI) m/z : 617.1 (M+H) $^+$.

30-II: 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ = 8.01 (d, J =2.69 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.54 (d, J =2.69 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.20 (d, J =3.67 Hz, 1 H), 6.96 - 7.06 (m, 2 H), 3.98 - 4.15 (m, 4 H), 3.90 (s, 3 H), 3.49 (s, 3 H), 1.38 (br s, 3 H), 0.55 - 0.86 (m, 3 H). MS (ESI) m/z : 617.1 (M+H) $^+$.

实施例 31



31-I/31-II



步骤A: 10°C条件下, 向化合物31-1 (5 g, 29.73 mmol, 1 eq) 的乙酸酐 (50 mL) 溶液中加入液溴 (5.23 g, 32.71 mmol, 1.1 eq), 反应体系在该温度下搅拌12小时。将反应液倒入水 (200 mL) 中, 过滤, 收集滤饼得到化合物31-a。

步骤B: 25°C条件下, 向化合物31-a (4 g, 16.19 mmol, 1 eq) 的DMSO (40 mL) 溶液中分别加入

甲基肼 (12.59 g, 109.31 mmol, 6.75 eq) 和碳酸钾 (6.71 g, 48.57 mmol, 3 eq), 反应体系升温至90 °C搅拌12小时。待反应液冷却至室温倒入水中 (200 mL), 过滤, 收集滤饼, 滤饼经柱层析分离纯化得到化合物31-b。

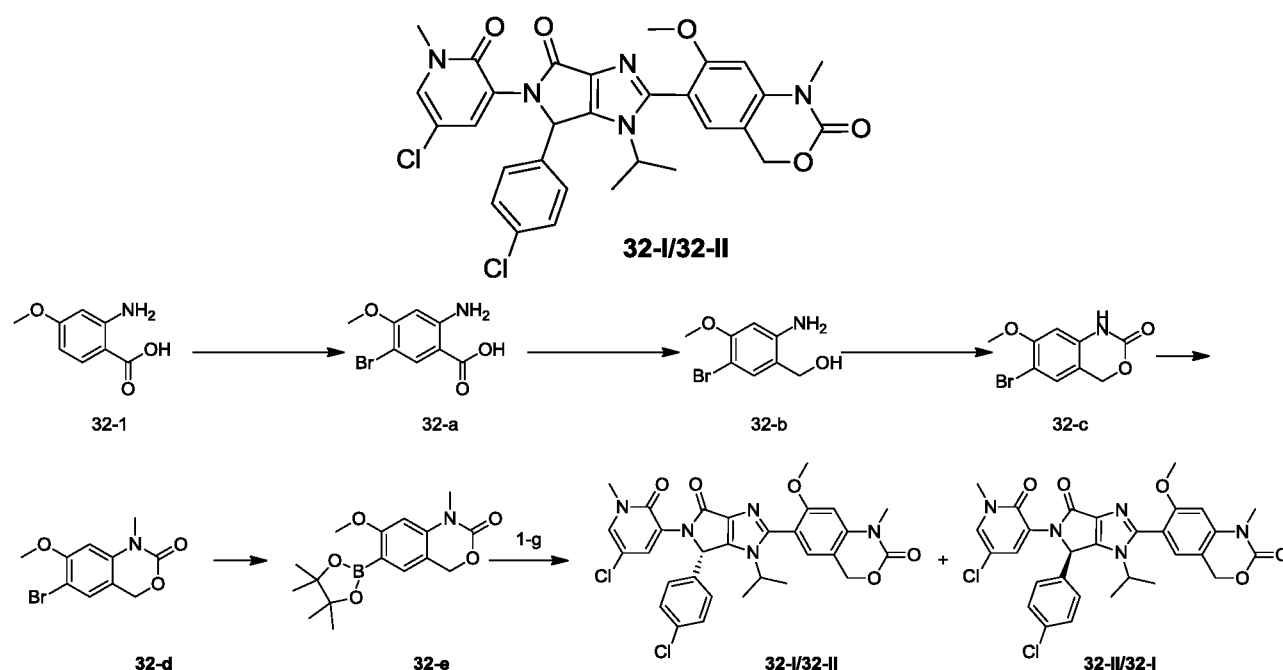
步骤C: 25°C、氮气氛围条件下, 向化合物31-b (2 g, 7.84 mmol, 1 eq) 的二恶烷 (20 mL) 溶液中分别加入频哪醇双联硼酸酯 (2.99 g, 11.76 mmol, 1.5 eq)、KOAc (2.31 g, 23.52 mmol, 3 eq) 和 Pd(dppf)Cl₂ (573.64 mg, 783.97 μmol, 0.1 eq), 反应体系置换氮气3次, 升温至100 °C于氮气氛围中搅拌2小时。待反应液冷却至室温后过滤, 收集滤液, 滤液经减压浓缩获得残余物, 残余物经柱层析 (PE:EA=5:1) 分离纯化得到化合物31-c。

步骤D: 25°C、氮气氛围条件下, 向化合物31-c (902.53 mg, 2.99 mmol, 6 eq) 和化合物24-e (250 mg, 194.80 μmol, 1 eq) 的二恶烷 (10 mL) 和水 (3 mL) 的混合溶液中分别加入K₃PO₄ (317 mg, 1.49 mmol, 3 eq) 和Pd(dppf)Cl₂ (36.42 mg, 49.87 μmol, 0.1 eq), 反应体系置换氮气3次, 升温至100 °C并于氮气氛围下搅拌2小时。待反应液冷却至室温后过滤, 滤液经EA (20 mL*2) 萃取, 收集有机相, 饱和食盐水 (10 mL*2) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到残余物。残余物经柱层析 (PE:EA=0:1-EA:MeOH=10:1) 分离后再经HPLC (柱: Phenomenex Synergi C18 150mm*30mm*4μm; 流动相: [水(0.225%FA)-ACN]; ACN%: 45%-75%)、HPLC (柱: Luna C18 150mm*25mm 5μm; 流动相: [水(0.225%FA)-ACN]; ACN%: 44%-64%) 和 SFC (柱: AD(250mm*30mm, 10μm); 流动相: [中性-乙醇]; 乙醇%: 40乙醇(中性)%-40乙醇(中性)%) 分离纯化后得到**化合物31-I** (保留时间: 1.79min) 和**化合物31-II** (保留时间: 2.06min)。

31-I: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.01 (d, J=2.81 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.53 (d, J=2.69 Hz, 1 H), 7.13 - 7.28 (m, 2 H), 6.93 - 7.06 (m, 2 H), 4.03 - 4.16 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.80 - 3.91 (m, 3 H), 3.49 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 1.19 - 1.57 (m, 3 H), 0.67 (s, 3 H). MS (ESI) m/z: 597.1 (M+H)⁺.

31-II: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.00 (s, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.12 - 7.28 (m, 2 H), 7.01 (s, 2 H), 4.04 - 4.19 (m, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.49 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 1.40 (s, 3 H), 0.68 (s, 3 H). MS (ESI) m/z: 597.1 (M+H)⁺.

实施例 32



步骤 A: 在 0 °C 下, 向化合物 32-1(1 g, 5.98 mmol, 1.00 eq) 的 DMF (30 mL) 溶液中加入 NBS (1.17 g, 6.58 mmol, 1.10 eq), 反应体系升温至 15 °C 并搅拌 1 小时。反应液冷却到 0 °C, 用饱和亚硫酸钠溶液 (50 mL) 淬灭, 盐酸调节 pH 到 3。将其倒入到水 (50 mL) 中, 用乙酸乙酯 (50 mL*4) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL*4) 洗, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩得到化合物 32-a。

步骤 B: 在 -78 °C、氮气氛围下, 向化合物 32-a (1.4 g, 5.69 mmol, 1.00 eq) 的四氢呋喃溶液 (10 mL) 中滴加四氢铝锂 (431.85 mg, 11.38 mmol, 2.00 eq) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液, 反应体系升温至 0 °C 搅拌 1 小时, 随后升温至 15 °C 搅拌 12 小时。反应液用饱和的氯化铵溶液 (20 mL) 淬灭, 乙酸乙酯萃取 (30 mL*3), 合并有机相, 饱和食盐水 (30 mL*2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩得到化合物 32-b。

步骤 C: 0 °C、氮气保护下, 向化合物 32-b (1.42 g, 5.51 mmol, 1.00 eq) 的四氢呋喃 (40 mL) 溶液中滴加双 (三氯甲基) 碳酸酯 (1.63 g, 5.51 mmol, 1.00 eq), 反应体系在 0 °C、氮气氛围下搅拌 2 小时。将反应液倒入水 (50 mL) 中, 碳酸钾调节至 pH=9, 乙酸乙酯萃取 (50 mL*3), 合并有机相并用饱和食盐水 (50 mL*2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经加压浓缩得到残余物, 残余物经石油醚 (50 mL) 打浆得到化合物 32-c。

步骤 D: 在 15 °C 条件下, 向化合物 32-c (500 mg, 1.94 mmol, 1.00 eq) 和 Cs₂CO₃ (1.26 g, 3.87 mmol, 2 eq) 的 DMF (15 mL) 溶液中加入 MeI (825.00 mg, 5.81 mmol, 361.84 uL, 3.00 eq), 反应体系于 15 °C 搅拌 1 小时。反应液倒入水 (20 mL) 中, 乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取, 合并有机相并用饱和食盐水 (20 mL*2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩得到残余物, 残余物经柱层析 (PE:EA=1:0-3:2) 纯化分离得到化合物 32-d。

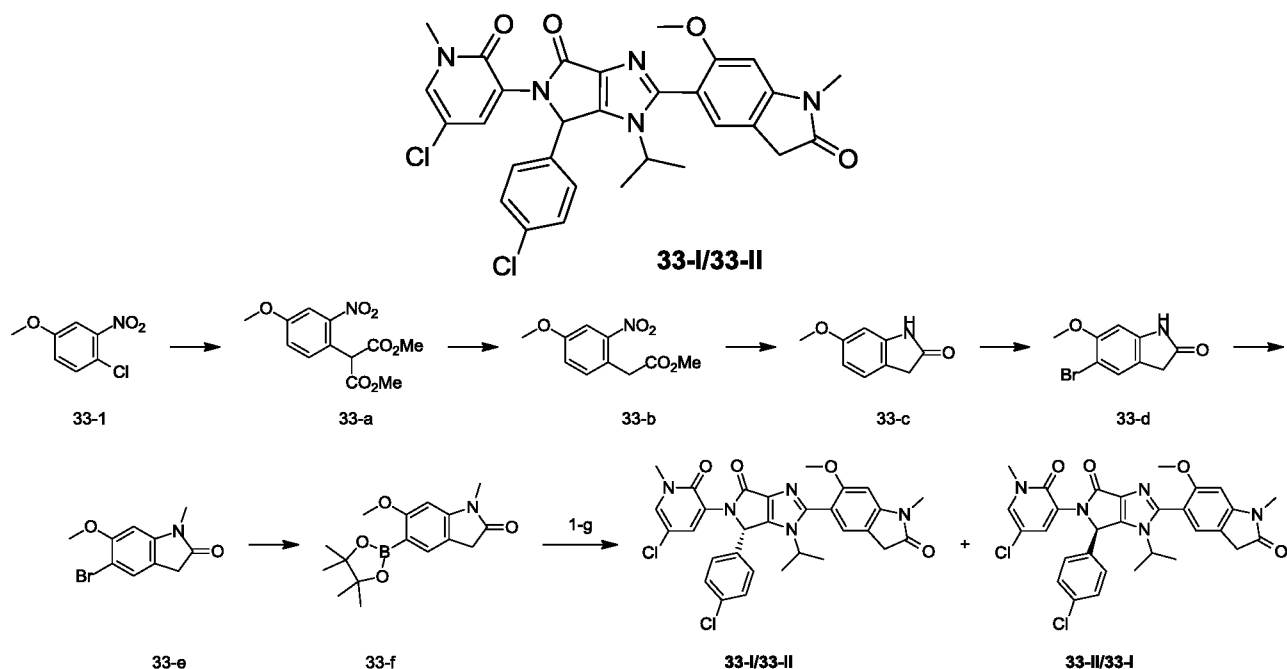
步骤 E: 在 25 °C、氮气保护条件下, 向化合物 32-d (0.307 g, 1.13 mmol, 1.00 eq) 的二氧六环溶液 (4 mL) 中分别加入双联频哪醇硼酸酯 (573.03 mg, 2.26 mmol, 2.00 eq)、醋酸钾 (221.46 mg, 2.26 mmol, 2.00 eq) 和 Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (184.28 mg, 225.66 umol, 0.20 eq)。反应体系升温至 90 °C 于氮气氛围下搅拌 12 小时。待反应液冷却至室温过滤, 滤液经减压浓缩得到残余物。残余物经柱层析 (PE:EA=20:1-0/1) 纯化分离得到化合物 32-e。

步骤 F: 根据实施例 31 步骤 D, 将化合物 31-c 替换为化合物 32-e。后处理得到的残余物经柱层析 (PE:EA=10:1-0:1) 纯化分离、制备型 HPLC (柱: Luna C18 150mm*25mm 5um; 流动相: [水 (0.225% FA)-ACN]; ACN%: 45%-75%) 纯化和 SFC (柱: OJ (250mm*30mm, 10um); 流动相: [0.1% 氨水, 甲醇]; 0.1% 氨水, 甲醇%: 40%-40%) 拆分分离得到化合物 32-I (保留时间: 3.298 min) 和化合物 32-II (保留时间: 3.291 min)。

32-I: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 7.93 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.37 - 7.27 (m, 3H), 6.88 - 6.66 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.04 (td, J=7.0, 13.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 1.33 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.47 (s, 3H). MS (ESI) m/z: 608.1 (M+H)⁺.

32-II: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 7.93 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.04 (td, J=7.2, 14.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 1.33 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.48 (s, 3H). MS (ESI) m/z: 608.1 (M+H)⁺.

实施例 33



步骤 A: 在 25°C 条件下, 向丙二酸二甲酯(20.14 g, 152.47 mmol, 17.52 mL, 2.2 eq) 的 DMF (150 mL) 溶液中加入 *t*-BuOK(17.11 g, 152.47 mmol, 2.2 eq) 和化合物 33-1(13 g, 69.30 mmol, 1 eq), 加完后将反应体系升温至 100°C 搅拌 24 小时。待反应体系冷却至室温用水溶液 (100mL) 淬灭反应, EtOAc (150mL*2) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (50mL) 洗, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩得到残余物。残余物通过柱层析 (乙酸乙酯 / 石油醚 = 0:1~1:10) 分离纯化得到化合物 33-a。

步骤 B: 在 25°C 条件下, 向化合物 33-a(13.5 g, 43.28 mmol, 1 eq) 的 DMSO(100 mL) 溶液中加入氯化锂(5.50 g, 129.84 mmol, 2.66 mL, 3 eq), 加完后将反应体系升温至 100°C 搅拌 12 小时。待反应液冷却至室温用水溶液 (150mL) 淬灭反应, EtOAc (150mL*2) 萃取, 有机相合并后用水(50 mL*2)洗, 饱和食盐水(30 mL)洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩得到残余物。残余物通过柱层析 (乙酸乙酯 / 石油醚 = 0:1~1:10) 分离纯化得到化合物 33-b。

步骤 C: 在 25°C 条件下, 向化合物 33-b(2 g, 8.88 mmol, 1 eq) 的 AcOH (15 mL) 溶液中加入铁粉(1.98 g, 35.52 mmol, 4 eq), 反应体系升温至 100°C 搅拌 1 小时。待反应液冷却至室温用 EtOAc (20mL) 稀释, 过滤, 收集滤液并减压浓缩, 残余物溶于 EtOAc (30mL) 后用 1 N HCl 溶液(10 mL*2)洗, 饱和食盐水(10 mL)洗, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩得到化合物 33-c。

步骤 D: 在 0°C 条件下, 向化合物 33-c(1.3 g, 7.97 mmol, 1 eq) 的 DMF (15 mL) 溶液中加入 NBS(1.49 g, 8.37 mmol, 1.05 eq), 加完后将混合物于 0°C 搅拌 1 小时。反应液用水 (30mL) 稀释, EtOAc (30mL*2) 萃取, 有机相合并后用水(15 mL)洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 滤液经真空浓缩得到残余物。残余物经柱层析 (乙酸乙酯 / 石油醚 = 0:1~1:1) 分离纯化得到化合物 33-d。

步骤 E: 在 25°C、氮气保护下, 将 NaH (91 mg, 2.28 mmol, 60% 纯度, 1.1 eq) 的甲苯(9 mL)溶液加入到化合物 33-d(500 mg, 2.07 mmol, 1 eq) 的甲苯(3 mL)溶液中, 反应体系升温至 100°C 搅拌 1 小时。将硫酸二甲酯 (200 mg, 1.59 mmol, 150.38 uL, 0.77 eq) 加入到反应液, 反应液于 100°C 继续搅拌 2 小时。待反应液冷却至室温后用水 (10mL) 稀释反应, EtOAc (15mL*2) 萃取, 有机相合并后用水(10 mL)洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩得到残余物。残余物经柱层析 (乙酸乙酯 / 石油醚 = 0:1~1:1) 分离纯化得到化合物 33-I/33-II。

盐水(150mL)洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩得到残余物。残余物经柱层析(乙酸乙酯/石油醚 = 0:1~1:3)分离纯化得到化合物 33-e。

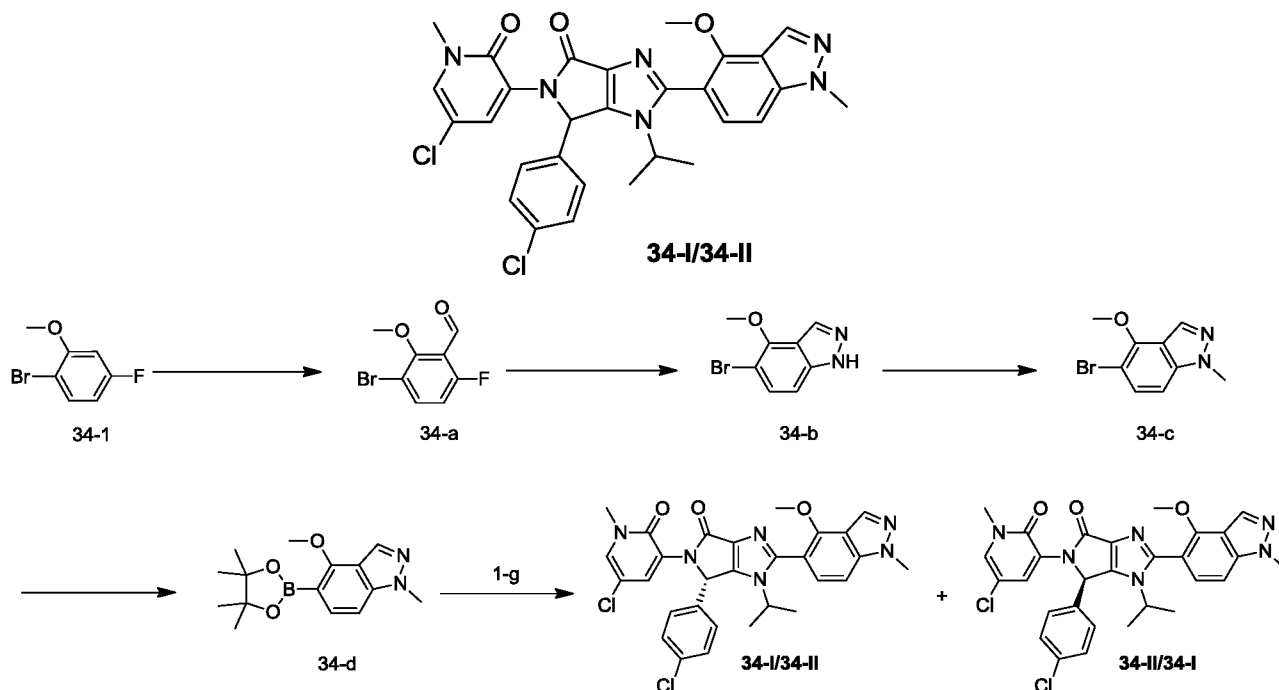
步骤 F: 在 25°C 、氮气保护下, 将化合物 33-e(310 mg, 1.21 mmol, 1 eq), 频哪醇硼酸酯(550 mg, 2.17 mmol, 1.79 eq), KOAc (356 mg, 3.63 mmol, 3 eq) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (198 mg, 242.46 μmol , 0.2 eq) 加入到二恶烷(10 mL)溶液中, 反应体系升温至 100°C 搅拌 12 小时。待反应体系冷却至室温后过滤, 滤液经减压浓缩得到残余物。残余物经柱层析(乙酸乙酯/石油醚 = 0:1~1:5)分离纯化得到化合物 33-f。

步骤 G: 根据实施例 32 步骤 F, 将化合物 32-e 替换为化合物 33-f。后处理得到的残余物经柱层析(乙酸乙酯/甲醇 = 20:1)分离纯化及制备 SFC(柱: OJ(250mm*30mm, 10 μm); 流动相: [0.1% 氨水, 甲醇]; [0.1% 氨水, 甲醇] %: 25%-25%)拆分分离得到化合物 33-I(保留时间: 2.148 min)和化合物 33-II(保留时间: 2.374 min)。

33-I: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7.92 (d, J =2.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J =2.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J =8.5 Hz, 2H), 7.31 (d, J =8.0 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.05 (td, J =6.7, 13.5 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 1.33 (d, J =4.5 Hz, 3H), 0.46 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 592.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

33-II: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 7.92 (d, J =2.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J =2.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J =8.7 Hz, 2H), 7.31 (d, J =7.8 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.05 (td, J =6.8, 13.6 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 1.33 (d, J =5.6 Hz, 3H), 0.47 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 592.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

实施例 34



步骤 A: 在 -78°C 、氮气氛下, 向化合物 34-1(4 g, 19.51 mmol, 1 eq) 的四氢呋喃(10 mL)溶液中滴加 LDA(2.0 M, 19.51 mL, 2 eq) 的四氢呋喃(10 mL)溶液, 加毕搅拌 1 小时。然后在 -78°C 下滴加 DMF (2.14 g, 29.26 mmol, 2.25 mL, 1.5 eq) 后搅拌 1 小时。向反应液中加入饱和 NH_4Cl 水溶液 (400mL) 淬灭反应, EA (100mL*2) 萃取, 饱和食盐水 (100mL*2) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩得

到化合物 34-a。

步骤 B: 在 30 °C 下, 向化合物 34-a(4.2 g, 9.01 mmol, 1 eq) 的 DME (20 mL) 溶液中分别加入甲氧胺盐酸盐(1.77 g, 21.19 mmol, 2.35 eq) 和碳酸钾(3.2 g, 23.15 mmol, 2.57 eq), 反应体系搅拌 12 小时。反应液经减压浓缩后加入水合肼(30 mL)和 N,N-二甲基乙酰胺(30 mL), 反应体系升温 150°C 搅拌 2 小时。待反应液冷却至室温, EA (50mL*2) 萃取, 饱和食盐水 (50mL*2) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩得到残余物, 残余物经柱层析 (PE:EA=20:1 至 10:1) 纯化分离得到化合物 34-b。

步骤 C: 在 0 °C 下, 向化合物 34-b(1.4 g, 6.17 mmol, 1 eq) 的四氢呋喃(30 mL)溶液中加入分批加入 NaH(739.90 mg, 18.50 mmol, 60%纯度, 3 eq), 反应液在 0°C 下搅拌 0.5 小时后加入碘甲烷(3.78 g, 26.63 mmol, 1.66 mL, 4.32 eq), 反应体系升温至 25°C 搅拌 2 小时。向反应液中加入无水乙醇 (15 mL) 淬灭反应, EA (30mL*2) 萃取, 饱和食盐水 (30mL*2) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩得到残余物, 残余物经柱层析 (PE:EA=20:1 至 5:1) 纯化分离得到化合物 34-c。

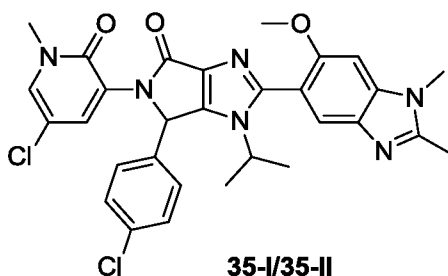
步骤 D: 在 25 °C、氮气氛围条件下, 向化合物 34-c (590 mg, 2.45 mmol, 1 eq) 的 1,4-二氧六环(35 mL) 溶液中分别加入双联频哪醇硼酸酯(1.24 g, 4.89 mmol, 2 eq)、KOAc (720.54 mg, 7.34 mmol, 3 eq) 和 Pd(dppf)Cl₂ (358.14 mg, 489.46 μmol, 0.2 eq), 反应体系用氮气置换 3 次并升温至 100°C 于氮气氛围搅拌 12 小时。待反应液冷却至室温后过滤, 向滤液中加入水(40 mL), EA (30mL*2) 萃取, 饱和食盐水 (30mL*2) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩得到残余物, 残余物经柱层析(PE:EA=20:1 至 5:1)纯化分离得到化合物 34-d。

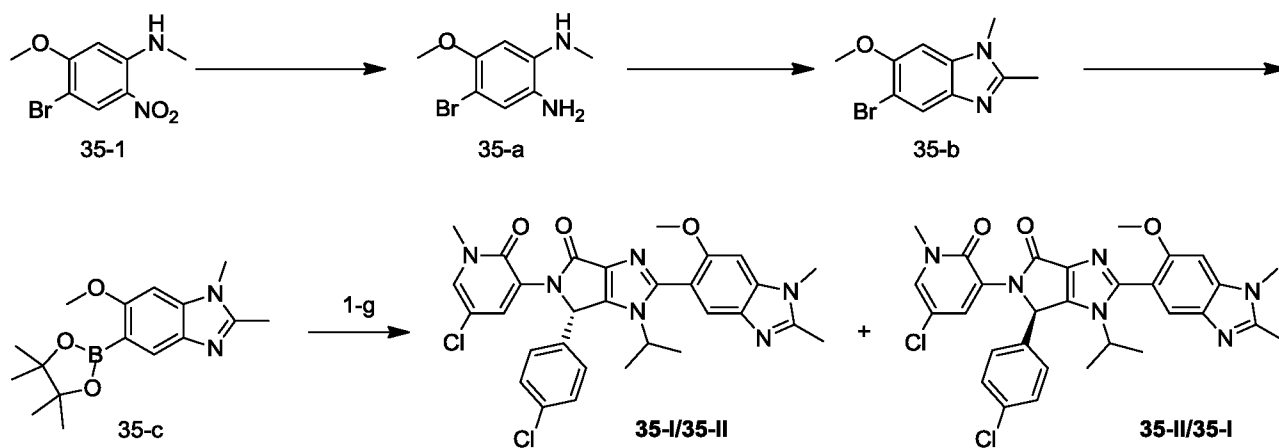
步骤 E: 根据实施例 32 步骤 F, 将化合物 32-e 替换为化合物 34-d。后处理得到的残余物经 HPLC(柱: Boston Green ODS 150mm*25mm*10μm; 流动相: [水 (0.225%FA)-ACN]; ACN%: 35%-65%)纯化分离和 SFC(柱: AD(250mm*30mm,10μm); 流动相:[0.1%氨水, 甲醇]; [0.1%氨水, 甲醇]%; 40%-40%)拆分分离得到化合物 34-I (保留时间: 2.790min) 化合物 34-II (保留时间:3.676min)。

34-I: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.46 (s, 1H), 7.93 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 4H), 6.73 (s, 1H), 4.17 (s, 3H), 4.10 (d, J=6.4 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 1.34 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.48 (s, 3H). MS (ESI) m/z: 577.1 (M+H)⁺.

34-II: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.46 (s, 1H), 7.93 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 4H), 6.73 (s, 1H), 4.17 (s, 3H), 4.10 (d, J=6.8 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 1.34 (d, J=5.5 Hz, 3H), 0.48 (s, 3H). MS (ESI) m/z: 577.1 (M+H)⁺.

实施例 35





步骤 A: 在 25 °C 下, 向化合物 35-1 (0.6 g, 2.30 mmol, 1 eq) 的盐酸 (12 mL) 溶液中加入 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (5.19 g, 22.98 mmol, 10 eq), 反应体系在 25°C 下搅拌 0.5 小时。反应液经 NaOH (1M) 溶液调节至 pH=9-10, EA (50mL*3) 萃取, 收集有机相, 饱和食盐水 (50mL*2) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩化合物 35-a。

步骤 B: 在 0 °C 下, 向化合物 35-a (0.5 g, 2.16 mmol, 1 eq) 的原乙酸三乙酯 (2.35 g, 14.49 mmol, 2.66 mL, 6.70 eq) 溶液中加入对甲苯磺酸 (27.33 mg, 143.68 mmol, 0.066 eq), 反应体系搅拌 5 分钟。反应液经减压浓缩后加入水 (10mL), EA (20mL*2) 萃取, 饱和食盐水 (20mL*2) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩得到残余物, 残余物经柱层析 (PE:EA=3:1 至 0:1) 纯化分离得到化合物 35-b。

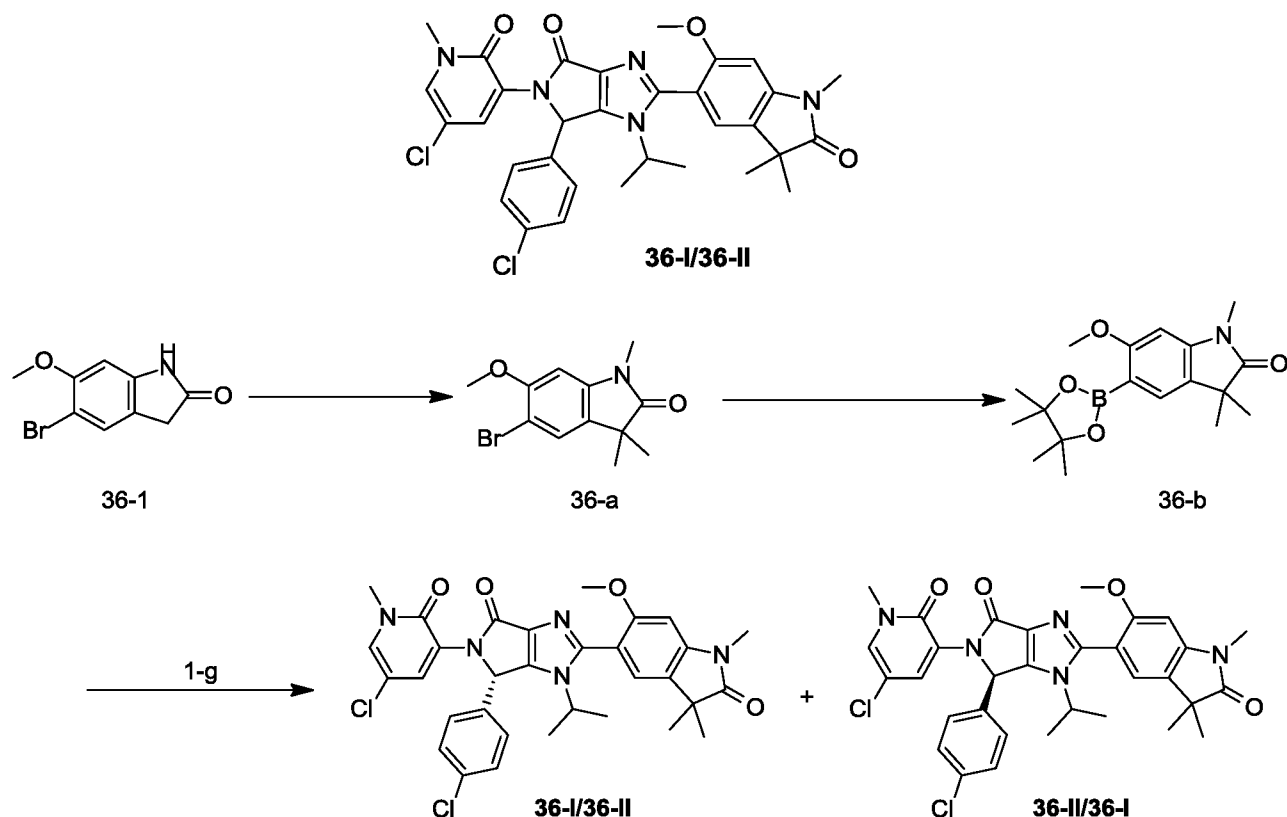
步骤 C: 在 25 °C、氮气氛围条件下, 向化合物 35-b (190 mg, 744.77 μmol , 1 eq) 的 1,4-二氧六环 (40 mL) 溶液中分别加入双联频哪醇硼酸酯 (378.25 mg, 1.49 mmol, 2 eq), KOAc (219.28 mg, 2.23 mmol, 3 eq), 三环己基膦 (83.54 mg, 297.91 μmol , 96.58 μL , 0.4 eq) 和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (33.44 mg, 148.95 μmol , 0.2 eq), 反应体系用氮气置换 3 次并升温至 100°C 于氮气氛围搅拌 3 小时。待反应液冷却至室温后过滤, EA (50mL*2) 萃取, 饱和食盐水 (50mL*2) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩得到残余物, 残余物经柱层析 (PE:EA=3:1 至 0:1) 纯化分离得到化合物 35-c。

步骤 D: 根据实施例 32 步骤 F, 将化合物 32-e 替换为化合物 35-c。后处理得到的残余物经 HPLC (柱: Boston Green ODS 150mm*25mm*5 μm ; 流动相: [水 (0.225%FA)-ACN]; ACN%: 18%-48%) 纯化和 SFC (柱: AD(250mm*30mm, 10 μm); 流动相: [0.1%氨水, 甲醇]; [0.1%氨水, 甲醇] %: 45%-45%) 拆分纯化得到化合物 35-I (保留时间: 1.814min) 和化合物 35-II (保留时间: 2.749 min)。

35-I: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.92 (s, 1H), 7.50 (d, J =3.4 Hz, 2H), 7.43 (d, J =8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, J =7.8 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.00 (d, J =6.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 2.54 - 2.53 (m, 3H), 1.33 (s, 3H), 0.42 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 591.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

35-II: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.92 (d, J =2.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J =2.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (d, J =8.7 Hz, 2H), 7.33 (d, J =8.1 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.06 - 3.97 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 1.34 (d, J =13.0 Hz, 3H), 0.41 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 591.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

实施例 36



步骤 A: 0 °C, 向 NaH(70.00 mg, 1.75 mmol, 60% 纯度, 4.24 eq) 的 DMF (3 mL) 溶液中加入化合物 36-1(100 mg, 413.11 μmol, 1 eq) 的 DMF(3 mL) 溶液, 然后向混合液中加入 CH₃I(264 mg, 1.86 mmol, 115.79 μL, 4.5 eq)。反应体系升温至 20 °C 搅拌 1 小时。向混合液中加入 5 mL 水, EtOAc(10 mL*2) 萃取, 合并有机相, 水洗(8 mL*2), 饱和食盐水(10 mL) 洗, Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩得到残余物。残余物经柱层析(SiO₂, PE:EA=1:0-3:1) 分离纯化得到化合物 36-a。

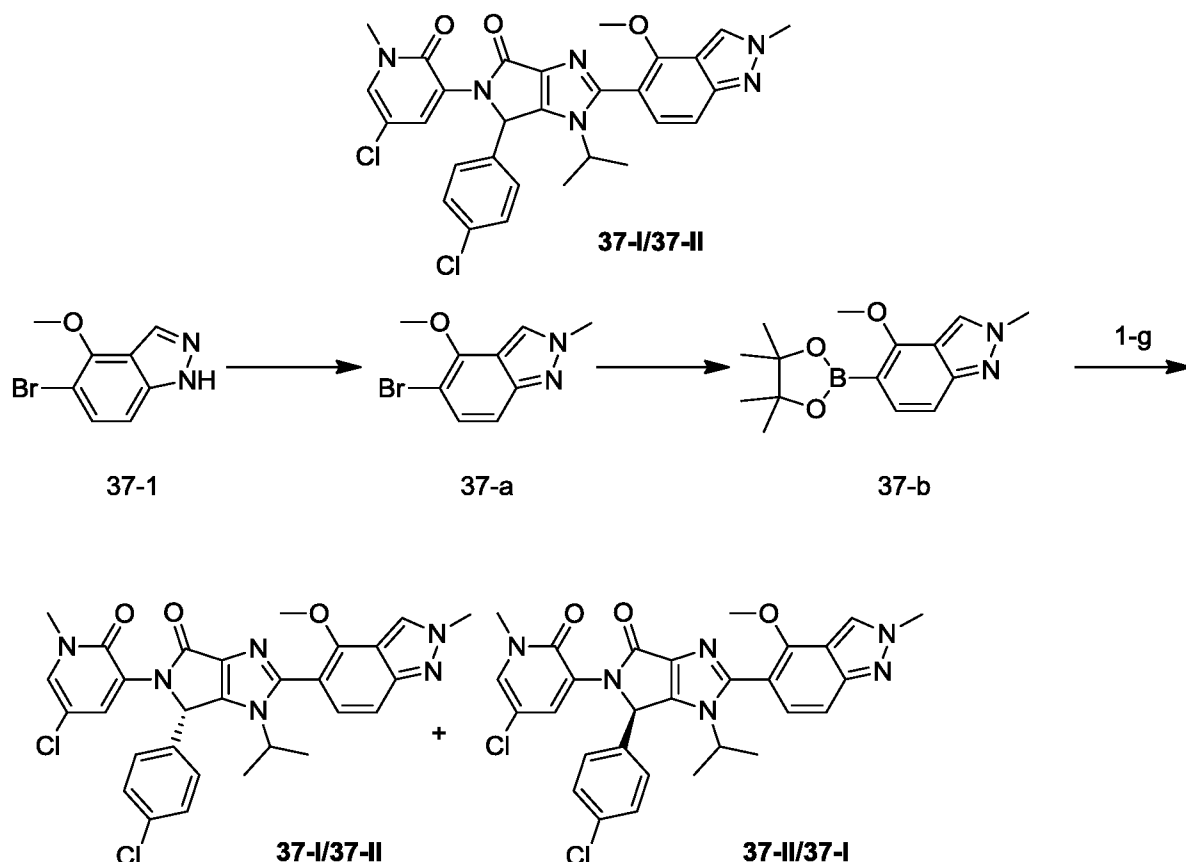
步骤 B: 在 25 °C、氮气保护条件下, 向溶有化合物 36-a(100 mg, 351.93 μmol, 1 eq) 的二恶烷(5 mL) 溶液中分别加入双联频哪醇硼酸酯(180 mg, 708.84 μmol, 2.01 eq)、KOAc(108 mg, 1.10 mmol, 3.13 eq) 和 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(60 mg, 73.47 μmol, 0.2 eq), 反应体系升温至 100-110 °C 于氮气氛围搅拌 24 小时。待反应液冷却至室温过滤, 滤液经减压浓缩得到残余物。残余物经柱层析(PE:EA=1:1) 分离纯化得到化合物 36-b。

步骤 C: 根据实施例 32 步骤 F, 将化合物 32-e 替换为化合物 36-b。后处理得到残余物经柱层析(EA:MeOH=1:0-20:1) 分离纯化、HPLC(柱: Phenomenex Synergi C18 150mm*30mm*4μm; 流动相: [水(0.225%FA)-ACN]; ACN%: 40%-70%) 分离纯化和 SFC(柱: AD(250mm*30mm, 10μm); 流动相: [0.1% 氨水, 异丙醇]; [0.1% 氨水, 异丙醇] %: 35%-35%) 拆分分离纯化得到化合物 36-I (保留时间: 0.710 min) 和化合物 36-II (保留时间: 1.108 min)。

36-I: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.92 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.31 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.07 (td, J=6.8, 13.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 1.34 (s, J=6.1 Hz, 3H), 1.27 (d, J=7.9 Hz, 6H), 0.48 (s, 3H). MS (ESI) m/z: 620.2 (M+H)⁺. **36-II:** ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.92 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.31 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.45

(s, 3H), 3.22 (s, 3H), 1.34 (s, $J=6.0$ Hz, 3H), 1.27 (d, $J=7.8$ Hz, 6H), 0.48 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 620.2 (M+H)⁺.

实施例 37



5 步骤 A: 在 0 °C 下, 向化合物 37-1 (340 mg, 1.50 mmol, 1 eq) 的四氢呋喃 (6 mL) 溶液中加入分批加入 NaH (179.67 mg, 4.49 mmol, 60% 纯度, 3 eq) 后搅拌 0.5 小时, 然后加入 MeI (0.72 g, 5.07 mmol, 315.79 μ L, 3.39 eq), 反应体系升温至 25 °C 并搅拌 2 小时。向反应液中加入无水乙醇 (10 mL) 淬灭反应, EA (15 mL*2) 萃取, 收集有机相, 饱和食盐水 (15 mL*2) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩得到残余物。残余物经柱层析 (PE:EA=20:1 至 5:1) 纯化分离得到化合物 37-a。

10 步骤 B: 在 25 °C、氮气氛围条件下, 向化合物 37-a (220.00 mg, 912.54 μ mol, 1 eq) 的 1,4-二氧六环 (20 mL) 溶液中分别加入双联频哪醇硼酸酯 (463.46 mg, 1.83 mmol, 2 eq), Pd(dppf)Cl₂ (133.54 mg, 182.51 μ mol, 0.2 eq) 和 KOAc (268.67 mg, 2.74 mmol, 3 eq)。反应体系用氮气置换 3 次并升温至 100 °C 于氮气氛围搅拌 12 小时。待反应液冷却至室温后过滤, 滤液经减压浓缩得到残余物。残余物经柱层析 (PE:EA=2:1) 纯化分离得到化合物 37-b。

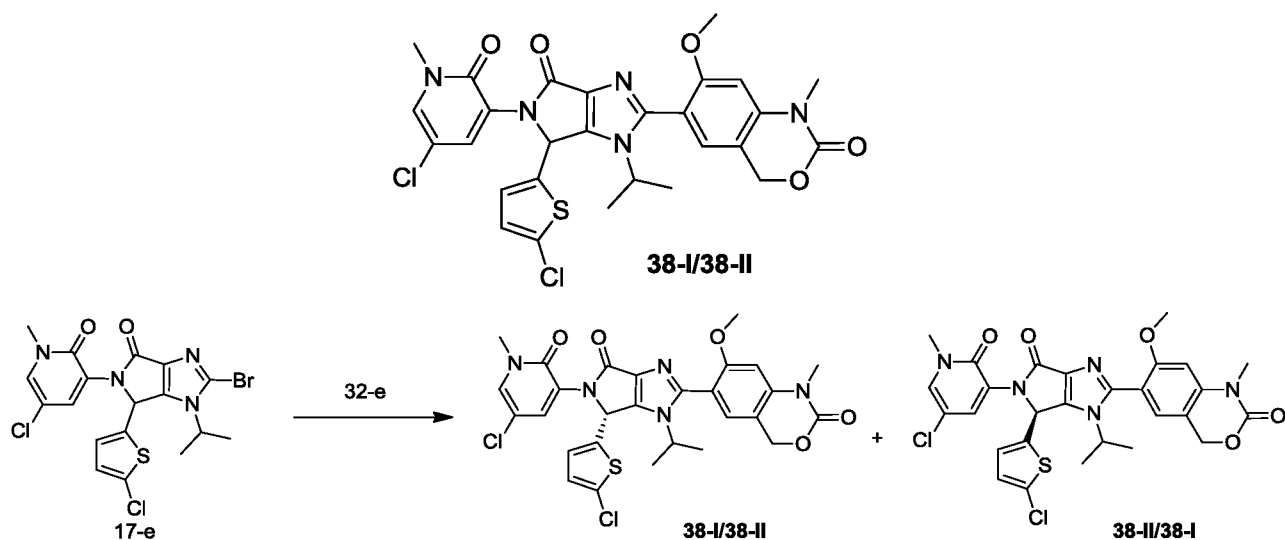
15 步骤 C: 根据实施例 32 步骤 F, 将化合物 32-e 替换为化合物 37-b。处理后的残余物经柱层析 (EA:MeOH=50:1) 纯化分离和 SFC (柱: AD(250 mm*30 mm, 10 μ m); 流动相: [0.1% 氨水, 乙醇]; [0.1% 氨水, 乙醇] %: 35%-35%) 纯化拆分得到化合物 37-I (保留时间: 2.046 min) 和化合物 37-II (保留时间: 2.230 min)。

20 **37-I**: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.83 (s, 1H), 7.92 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 3H), 7.15 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.67 - 3.57 (m, 3H), 1.34 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.48 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 577.1 (M+H)⁺.

37-II: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8.83 (s, 1H), 7.92 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 3H), 7.15 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.15 - 4.11 (m, 1H), 4.08

(s, 3H), 3.57 - 3.54 (m, 3H), 1.34 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.48 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 577.1 (M+H)⁺.

实施例 38



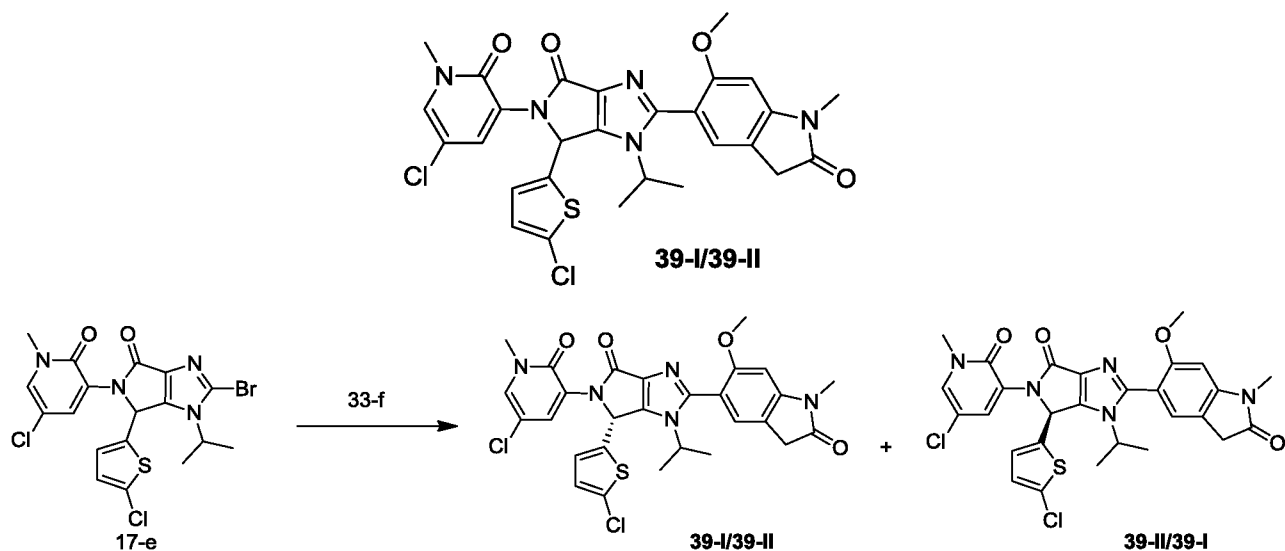
5

步骤 A: 根据实施例 17 步骤 F, 将化合物 14-d 替换为化合物 32-e。后处理得到残余物通过制备型 HPLC(柱: Phenomenex Synergi C18 150mm*30mm*4um;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];ACN%: 40%-70%) 分离纯化和 SFC(柱: AD(250mm*30mm,10um);流动相:[0.1%氨水, 乙醇];[0.1%氨水, 乙醇]%; 50%-50%) 拆分分离得到**化合物 38-I**(保留时间: 1.342 min)和**化合物 38-II**(保留时间: 2.923 min)。

10 **38-I**: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.00 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.19 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.11 (td, $J=6.7, 13.4$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 1.38 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.75 (d, $J=5.7$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z : 614.1 (M+H)⁺.

15 **38-II**: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.00 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.19 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.11 (td, $J=6.7, 13.5$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 1.38 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.75 (d, $J=5.5$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z : 614.1 (M+H)⁺.

实施例 39



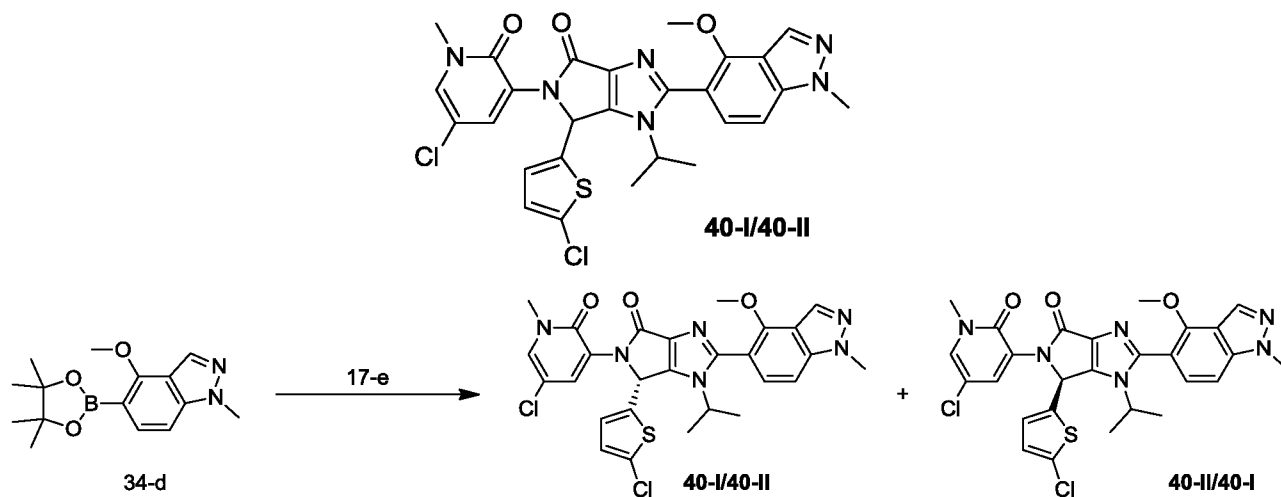
20 步骤 A: 根据实施例 17 步骤 F, 将化合物 14-d 替换为化合物 33-f。后处理得到的残余物依次用柱

层析(EA:MeOH=10:1)分离纯化、制备型 HPLC(柱: Phenomenex Synergi C18 150mm*30mm*4um;流动相: [水(0.225%FA)-ACN];ACN%: 35%-65%)分离纯化和 SFC(柱: AD(250mm*50mm,10um);流动相: [中性-甲醇];甲醇%: 40%-40%)拆分分离得到**化合物 39-I** (0.937min) 和**化合物 39-II** (保留时间: 1.609min)。

39-I: ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4): δ = 7.70 (d, J =2.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J =2.7 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.99 (d, J =3.8 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.79 - 6.74 (m, 2H), 4.18 (td, J =6.7, 13.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 1.44 - 1.33 (d, 3H), 0.79 (d, J =7.0 Hz, 3H). MS (ESI) m/z : 598.1 (M+H) $^+$.

39-II: ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4): δ = 7.70 (d, J =2.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J =2.7 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.99 (d, J =3.8 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.79 - 6.73 (m, 2H), 4.24 - 4.13 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 1.43 - 1.31 (d, 3H), 0.80 (d, 3H). MS (ESI) m/z : 598.1 (M+H) $^+$.

实施例 40

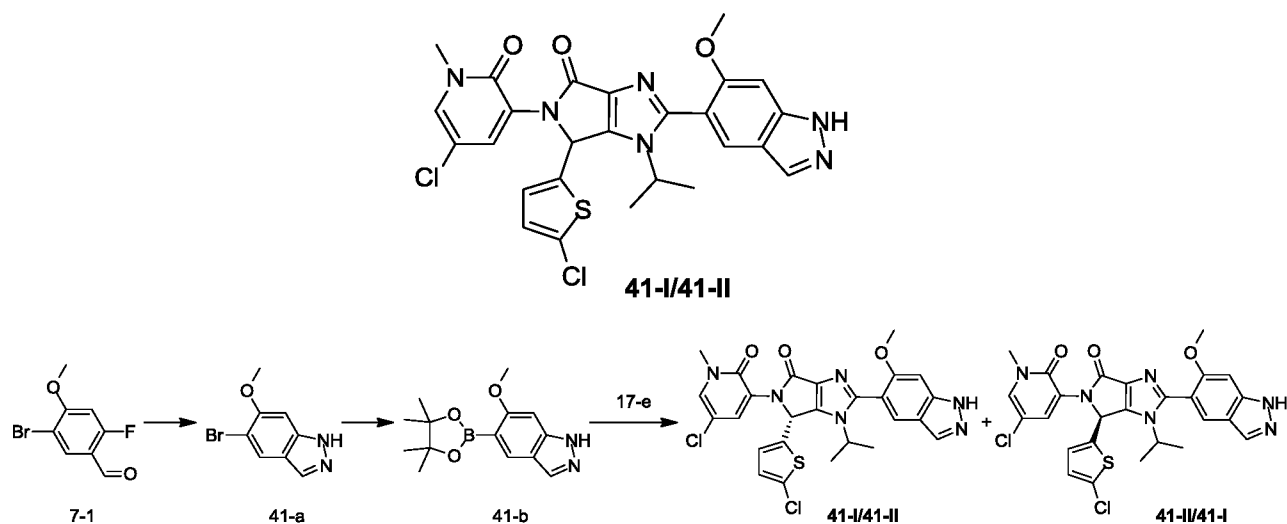


步骤 A: 在 25 °C, 氮气氛下, 向化合物 34-d(320 mg, 1.11 mmol, 1.5 eq) 的 1,4-二氧六环(30mL)和水 (3 mL) 的混合溶液中分别加入化合物 17-e(371.82 mg, 740.36 μmol , 1 eq)、 K_3PO_4 (314.31 mg, 1.48 mmol, 2 eq) 和 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (108.34 mg, 148.07 μmol , 0.2 eq)。反应体系置换氮气 3 次并升温至 100°C 于氮气氛搅拌 2 小时。待反应液冷却室温后过滤, 滤液经减压浓缩得到残余物。后处理得到的残余物经 HPLC(柱: Boston Green ODS 150mm*25mm*10um;流动相: [水(0.225%FA)-ACN];ACN%: 42%-62%)纯化分离和 SFC(柱: AD(250mm*50mm,10um);流动相: [0.1%氨水, 甲醇]; [0.1%氨水, 甲醇]: 50%-50%)拆分分离得到**化合物 40-I** (保留时间: 1.925min) 和**化合物 40-II** (保留时间: 2.244min)。

40-I: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ = 8.47 (s, 1H), 8.01 (d, J =2.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J =2.8 Hz, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.20 (d, J =3.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J =3.8 Hz, 2H), 4.19 (s, 3H), 4.16 - 4.08 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 1.39 (d, J =4.6 Hz, 3H), 0.75 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 583.2 (M+H) $^+$.

40-II: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$) δ = 8.47 (s, 1H), 8.01 (d, J =2.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J =2.8 Hz, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.20 (d, J =3.8 Hz, 1H), 7.04 - 6.99 (m, 2H), 4.19 (s, 3H), 4.17 - 4.08 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 1.56 - 1.31 (m, 3H), 0.75 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 583.2 (M+H) $^+$.

实施例 41



步骤 A: 20°C 条件下, 向化合物 7-1 (1 g, 4.29 mmol, 1 eq) 的 DMF (16 mL) 溶液中分别加入碳酸钾 (1.78 g, 12.87 mmol, 3 eq) 和水合肼 (1.01 g, 17.16 mmol, 4 eq), 反应体系升温至 60°C 并搅拌 12 小时。向反应液中加入水 (50 mL) 淬灭反应, EA (50 mL*2) 萃取, 收集有机相, 饱和食盐水 (100 mL*2) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩得到残余物。残余物经柱层析分离纯化得到化合物 41-a。

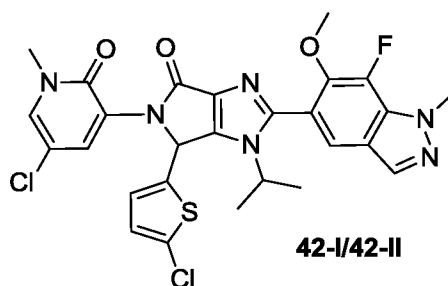
步骤 B: 25°C、氮气氛围下, 向化合物 41-a (500 mg, 2.2 mmol, 1 eq) 和频哪醇联硼酸酯 (1.12 g, 4.4 mmol, 2 eq) 的二恶烷 (25 mL) 溶液中分别加入醋酸钾 (432.2 mg, 4.4 mmol, 2 eq) 和 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (359.6 mg, 0.44 mmol, 0.2 eq), 反应体系升温至 80°C 于氮气氛围下搅拌 12 小时, 待反应液冷却至室温, 过滤, 滤液减压浓缩得到残余物。残余物经柱层析 (PE:EA=3:1-1:1) 分离纯化得到化合物 41-b。

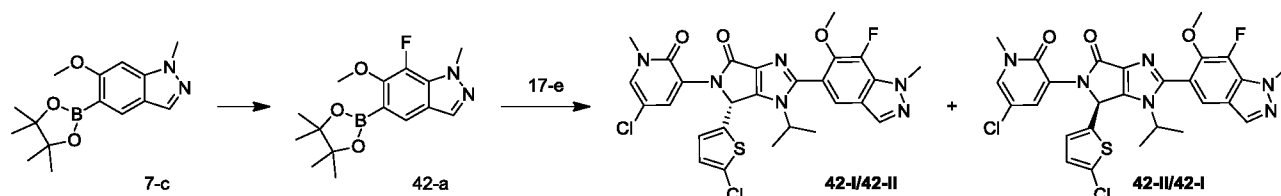
步骤 C: 根据实施例 40 步骤 A, 将化合物 34-d 替换为化合物 41-b。经过后处理残余物经过柱层析 (EA:MeOH=20:1-10:1) 纯化和 SFC (柱: AD(250mm*50mm,10um); 流动相: [0.1% 氨水 乙醇]; [0.1% 氨水 乙醇] %: 50%-50%) 拆分纯化得到化合物 41-I (保留时间: 3.101 min) 和化合物 41-II (保留时间: 3.797 min)。

41-I: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.08 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.99 (d, *J*=2.76 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.51 (d, *J*=2.76 Hz, 1H), 7.18 (d, *J*=3.51 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.99 (d, *J*=3.64 Hz, 2H), 4.14 - 3.98 (m, 1H), 3.89 - 3.77 (m, 3H), 3.47 (s, 3H), 1.45 - 1.30 (m, 3H), 0.67 (s, 3H). MS (ESI) *m/z*: 569.1 (M+H)⁺.

41-II: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.08 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.99 (d, *J*=2.76 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.51 (d, *J*=2.89 Hz, 1H), 7.18 (d, *J*=3.76 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.99 (d, *J*=3.64 Hz, 2H), 4.12 - 4.00 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 1.44 - 1.30 (m, 3H), 0.67 (s, 3H). MS (ESI) *m/z*: 569.1 (M+H)⁺.

实施例 42





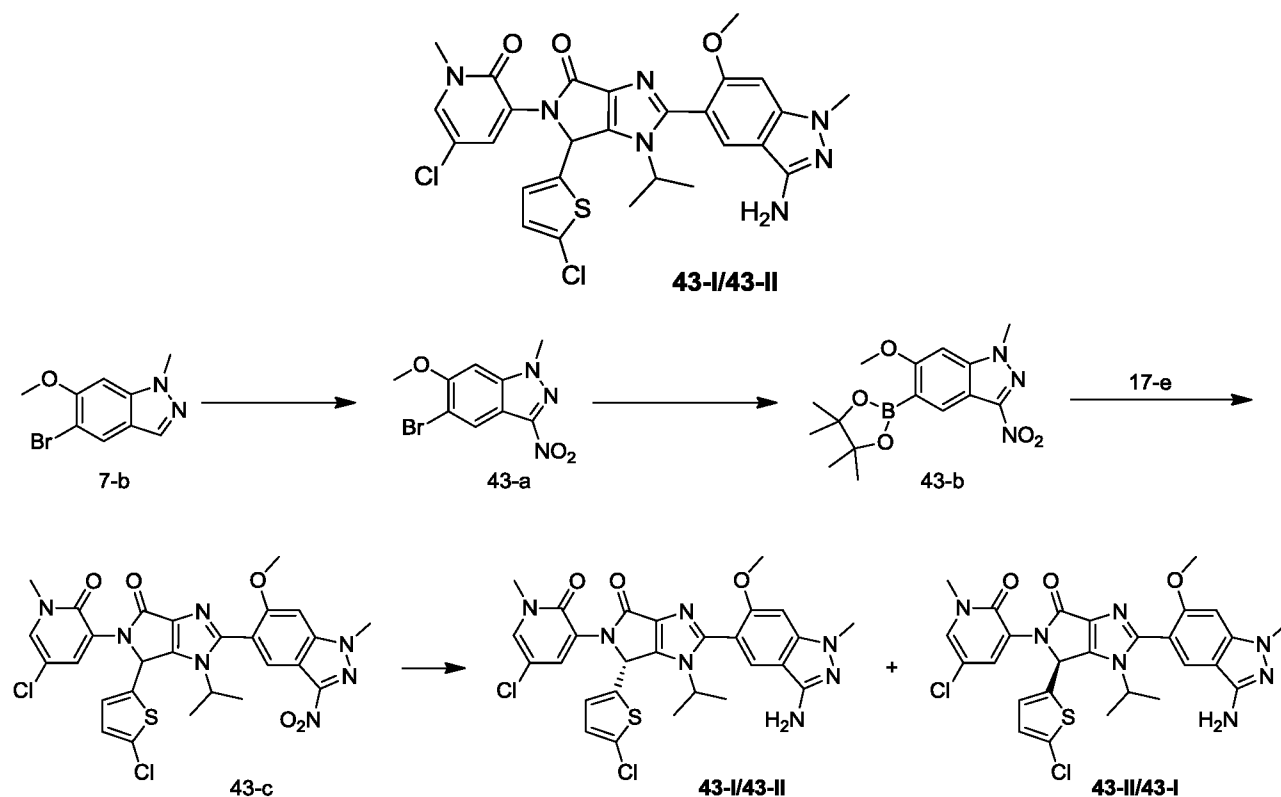
步骤 A: 在 25℃ 下, 向化合物 7-c (1 g, 3.47 mmol, 1 eq) 的乙腈 (15 mL) 溶液中加入 Select F 试剂 (1.48 g, 4.16 mmol, 1.2 eq), 反应体系搅拌 4 小时。反应液经饱和 NH_4Cl 水溶液 (20 mL) 洗涤, EtOAc (20 mL*2) 萃取, 有机相合并, 饱和食盐水 (20 mL*2) 洗, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液经真空浓缩得到残余物。残余物经柱层析 (EtOAc/PE = 1:3~1:1) 分离纯化得到化合物 42-a。

步骤 B: 根据实施例 40 步骤 A, 将化合物 34-d 替换为化合物 42-a。后处理得到的残余物通过柱层析 (DCM:MeOH = 20:1) 分离纯化和 SFC (柱: AD(250mm*50mm, 10μm); 流动相: [0.1% 氨水, 甲醇]; [0.1% 氨水, 甲醇]: 60%-60%) 拆分分离得到化合物 42-I (保留时间 0.571 min) 和化合物 42-II (保留时间 1.621 min)。

42-I: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.76 (d, $J=4.89$ Hz, 3 H) 1.37 (d, $J=6.24$ Hz, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 4.13 (s, 1 H) 4.19 (s, 3 H) 6.91 - 7.09 (m, 2 H) 7.18 (d, $J=2.93$ Hz, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.73 (s, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 8.15 (s, 1 H). MS (ESI) m/z : 601.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

42-II: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.76 (d, $J=6.11$ Hz, 3 H) 1.37 (d, $J=6.48$ Hz, 3 H) 3.47 - 3.52 (m, 3 H) 3.83 (s, 3 H) 4.10 - 4.17 (m, 1 H) 4.19 (s, 3 H) 7.01 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 7.19 (d, $J=3.79$ Hz, 1 H) 7.54 (d, $J=2.81$ Hz, 1 H) 7.74 (s, 1 H) 8.00 (d, $J=2.69$ Hz, 1 H) 8.15 (d, $J=2.20$ Hz, 1 H). MS (ESI) m/z : 601.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

实施例 43



步骤 A: 在 0°C 下, 向化合物 7-b(400 mg, 1.65 mmol, 1 eq) 的乙酸酐 (2 mL) 溶液中加入浓硝酸(345.71 mg, 3.29 mmol, 246.93 uL, 2 eq)。反应体系于 0°C 搅拌 1 小时, 将反应液倒入 EtOAc (15 mL) 中, 有机相用饱和碳酸氢钠溶液(10 mL*2)洗涤, 饱和食盐水 (10 mL*2) 洗, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 滤液经真空浓缩得到化合物 43-a。

5 步骤 B: 在 25°C、氮气保护下, 将化合物 43-a(400 mg, 1.40 mmol, 1 eq)、频哪醇双联硼酸酯(532.58 mg, 2.10 mmol, 1.5 eq)、KOAc (411.67 mg, 4.19 mmol, 3 eq) 和 Pd(dppf)Cl₂ (102.31 mg, 139.82 umol, 0.1 eq) 加入二恶烷 (8.00 mL) 溶液中, 反应体系升温至 90°C 下搅拌 12 小时。待反应液冷却至室温减压浓缩。将残余物倒入水 (20 mL) 中, 乙酸乙酯(20 mL*2)萃取, 合并的有机相, 饱和食盐水 (20 mL*2) 洗, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 滤液经真空浓缩得到。残余物通过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯= 0:1) 分离纯化得到化合物 43-b。

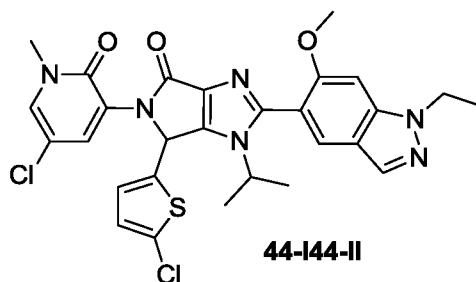
步骤 C: 根据实施例 40 步骤 a, 将化合物 34-d 替换为化合物 43-b。后处理得到残余物通过柱层析 (EtOAc:MeOH = 20:1) 分离纯化后得到化合物 43-c。

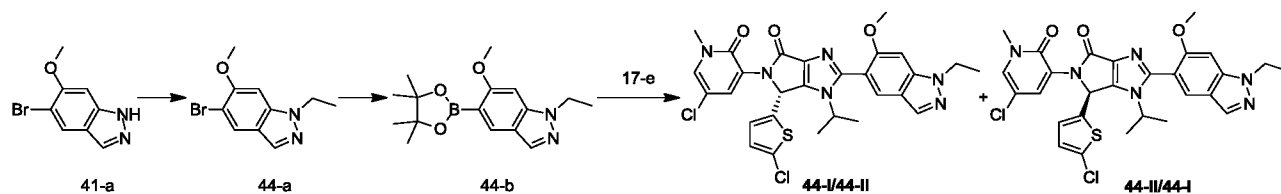
步骤 D: 在 25°C 下, 将化合物 43-c(180 mg, 286.40 umol, 1 eq)、铁粉 (47.98 mg, 859.21 umol, 3 eq) 和 NH₄Cl (45.96 mg, 859.21 umol, 30.04 uL, 3 eq) 加入 EtOH (2 mL) 和 H₂O (0.5 mL) 的混合溶液, 反应液升温至 80°C 并搅拌 6 小时。待反应液冷却至室温, 过滤, 滤液经真空浓缩得到残余物。将残余物倒入水 (10 mL) 中, 二氯甲烷 10 mL*2 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (10 mL*2) 洗, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 滤液经真空浓缩得到残余物。残余物用制备型 HPLC(柱: Boston Green ODS 150*30 5u; 流动相: [水(0.225%FA)-ACN]; ACN%: 40%-67%)分离纯化和 SFC(柱: AD(250mm*30mm, 10um); 流动相: [0.1%氨水, 乙醇]; [0.1%氨水, 乙醇]%; 50%-50%)拆分分离得到化合物 43-I (保留时间 3.441 min) 和化合物 43-II (保留时间 4.283 min)。

43-I: ¹HNMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.46 - 1.01 (m, 3 H) 1.38 (s, 3 H) 3.45 - 3.51 (m, 3 H) 3.74 (s, 3 H) 3.84 (s, 3 H) 4.01 - 4.16 (m, 1 H) 5.49 (s, 2 H) 6.92 - 7.04 (m, 3 H) 7.19 (d, J=3.76 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=2.76 Hz, 1 H) 7.75 (s, 1 H) 7.93 - 8.06 (m, 1 H). MS (ESI) m/z: 598.1 (M+H)⁺.

43-II: ¹HNMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.53 - 0.91 (m, 3 H) 1.26 - 1.49 (m, 3 H) 3.49 (s, 3 H) 3.74 (s, 3 H) 3.99 - 4.17 (m, 1 H) 5.49 (s, 2 H) 6.93 - 7.07 (m, 3 H) 7.19 (br d, J=3.51 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=2.76 Hz, 1 H) 7.76 (s, 1 H) 8.00 (d, J=2.76 Hz, 1 H). MS (ESI) m/z: 598.1 (M+H)⁺.

实施例 44





步骤 A: 在 0 °C 下, 向化合物 41-a(1.4 g, 6.17 mmol, 1 eq) 的四氢呋喃(3 mL)溶液中加入 NaH(616.52 mg, 15.41 mmol, 60% 纯度, 2.5 eq), 反应液搅拌 0.5 小时。向反应液中加入碘乙烷 (1.92 g, 12.33 mmol, 986.31 μ L, 2 eq), 在 30 °C 下搅拌 2 小时。反应液经减压浓缩得到残余物。残余物通过柱层析 (PE:EA=5:1) 纯化分离得到化合物 44-a。

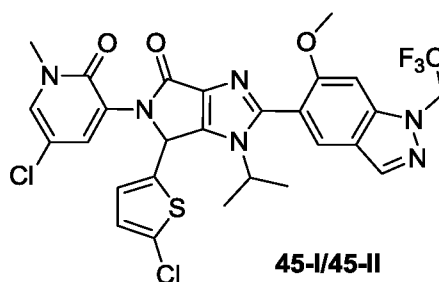
步骤 B: 在 25 °C 下, 向化合物 44-a(600 mg, 2.35 mmol, 1 eq) 的 1,4-二氧六环(20 mL)溶液中分别加入双联频哪醇硼酸酯 (1.19 g, 4.70 mmol, 2 eq), KOAc (692.47 mg, 7.06 mmol, 3 eq), 和 Pd(dppf)Cl₂ (344.18 mg, 470.38 μ mol, 0.2 eq), 反应体系用氮气置换三次并升温至 100 °C 于氮气氛围搅拌 3 小时。反应液冷却至室温后, 过滤, 滤液经减压浓缩得到残余物。残余物经柱层析 (PE:EA=3:1) 纯化分离得到化合物 44-b。

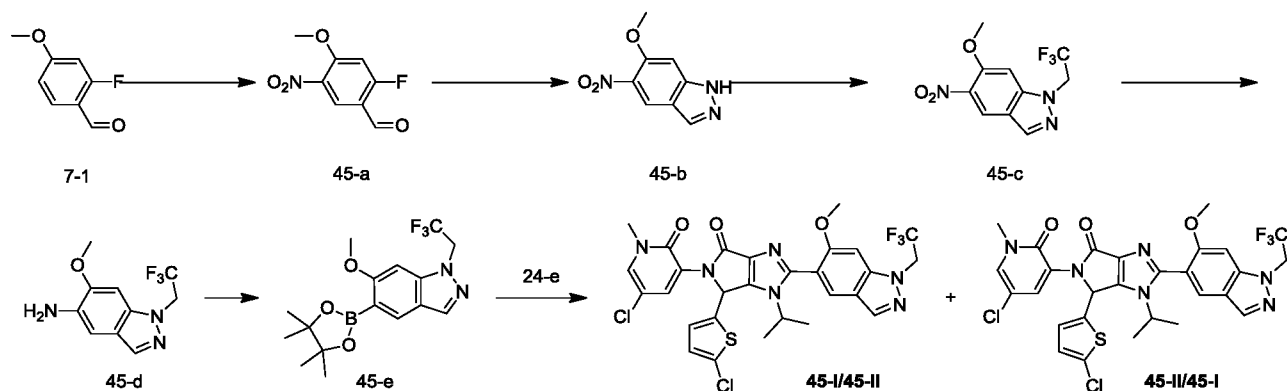
步骤 C: 在 25 °C、氮气氛围下, 向化合物 44-b(300 mg, 992.80 μ mol, 1.5 eq) 的 1,4-二氧六环(10 mL)和水 (2 mL) 的混合溶液中分别加入化合物 17-e(332.40 mg, 661.87 μ mol, 1 eq), sPHOS-PD-G (95.39 mg, 132.37 μ mol, 0.2 eq) 和 K₃PO₄ (280.98 mg, 1.32 mmol, 2 eq), 反应体系置换氮气三次并升温至 80 °C 于氮气氛围搅拌 3 小时。反应液冷却至室温后过滤, 滤液经减压浓缩得到残余物。残余物经柱层析(PE:EA=0:1)分离和 SFC(柱: AD(250mm*30mm,10 μ m);流动相: [0.1%氨水, 甲醇]; [0.1%氨水, 甲醇]: 40%-40%)纯化拆分得到化合物 44-I (保留时间: 2.617min) 和化合物 44-II (保留时间:3.409 min)。

44-I: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.03 (s, 1H), 8.00 (d, *J*=2.89 Hz, 1H), 7.82 (s, 1 H), 7.53 (d, *J*=2.89 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.20 (d, *J*=3.51 Hz, 1H), 7.01 (d, *J*=3.39 Hz, 2H), 4.46 (q, *J*=6.99 Hz, 2H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 1.46 - 1.30 (m, 6H), 0.70 (s, 3H). MS (ESI) *m/z*: 597.1 (M+H)⁺.

44-II: ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.04 (s, 1H), 8.01 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.54 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.20 (d, *J*=3.8 Hz, 1H), 7.05 - 6.99 (m, 2H), 4.46 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.09 (td, *J*=6.3, 13.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 1.52 - 1.38 (m, 6H), 0.90 - 0.77 (m, 3H). MS (ESI) *m/z*: 597.1 (M+H)⁺.

实施例 45





步骤 A: 在-15 °C 下, 向化合物 7-1 (5 g, 32.44 mmol, 1 eq) 的浓硫酸(50 mL)溶液中滴加浓硝酸(4.43 g, 42.17 mmol, 3.16 mL, 1.3 eq), 反应液在-15°C下搅拌 2 小时。反应液滴加至水中 (200 mL), 过滤, 收集滤饼得到化合物 45-a。

步骤 B: 在 25 °C 下, 向化合物 45-a (5.5 g, 27.62 mmol, 1 eq) 的二甲亚砜 (50 mL)溶液中分别加入水合肼 (4.88 g, 82.86 mmol, 4.74 mL, 3 eq) 和 碳酸钾 (7.63 g, 55.24 mmol, 2 eq), 反应液升温至 80°C 搅拌 2 小时。反应液滴加至水中 (200 mL), 过滤, 收集滤饼得到化合物 45-b。

步骤 C: 在 25 °C 下, 向化合物 45-b(3 g, 15.53 mmol, 1 eq) 和 2-碘-1,1,1-三氟乙烷的 DMF (30 mL) 溶液中加入 碳酸钾(6.44 g, 46.59 mmol, 3 eq), 反应体系升温至 80°C下搅拌 12 小时。反应液经减压浓缩得到残余物。残余物经柱层析 (PE:EA=5:1) 纯化分离得到化合物 45-c。

步骤 D: 在 25 °C 下, 向化合物 45-c (1.68 g, 6.11 mmol, 1 eq) 的 EtOH (20 mL) 和 H₂O (2 mL)溶液中分别加入铁粉(1.70 g, 30.53 mmol, 5 eq) 和氯化铵(1.63 g, 30.53 mmol, 1.07 mL, 5 eq), 反应体系 升温至 80°C下搅拌 2 小时。反应液经减压浓缩得到化合物 45-d。

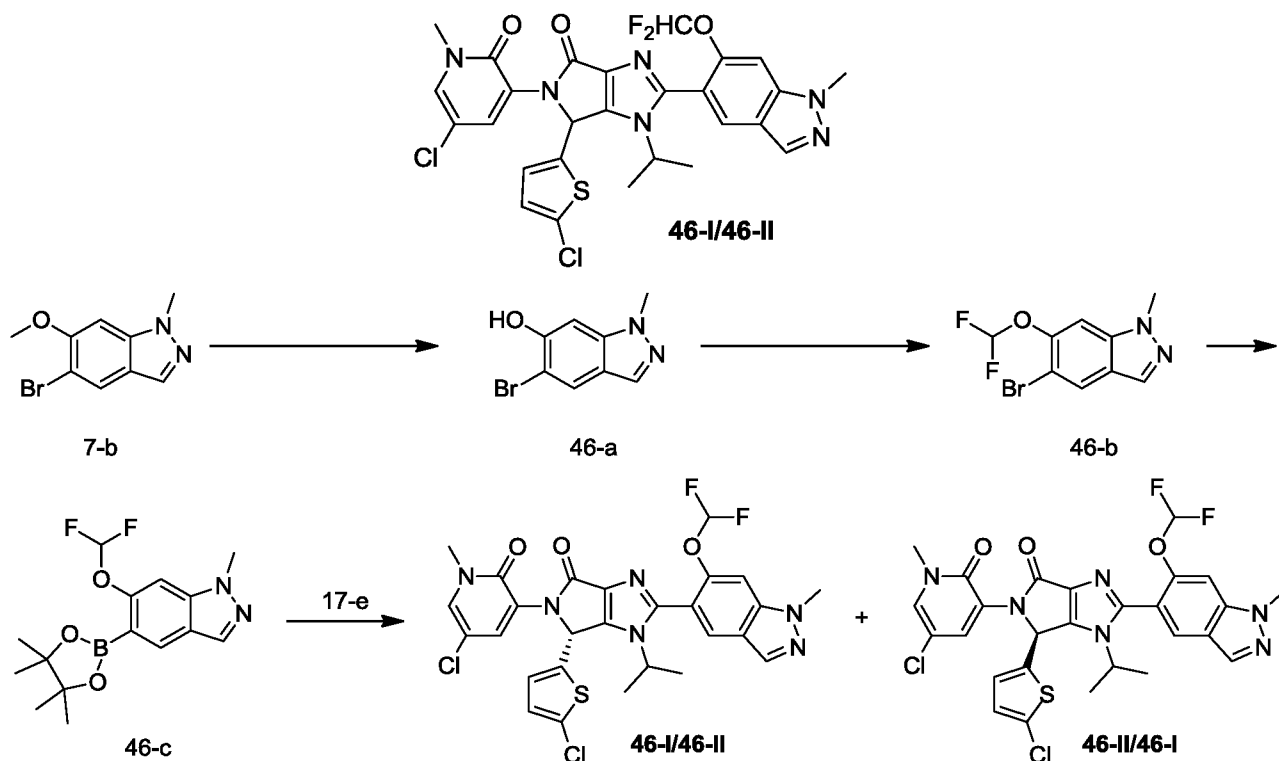
步骤 E: 在 0 °C 下, 向化合物 45-d (600 mg, 2.45 mmol, 1 eq) 的 MeOH (5 mL)溶液中分别滴加盐酸溶液(3 M, 2.45 mL, 3 eq) 和亚硝酸钠(202.60 mg, 2.94 mmol, 1.20 eq) 的水 (1.5 mL)溶液, 反应体系搅拌 1 小时。随后将频哪醇双联硼酸酯(1.86 g, 7.34 mmol, 3 eq) 的 甲醇(5mL)溶液加入并升温至 25°C下搅拌 12 小时。反应液经减压浓缩得到残余物, 残余物经柱层析 (PE:EA=5:1) 纯化分离得到化合物 45-e。

步骤 F: 根据实施例 40 步骤 A, 将化合物 34-d 替换为化合物 45-e。后处理得到的残余物经柱层析(PE:EA=1:2)纯化分离和 SFC(柱: AD(250mm*30mm,10um);流动相: [0.1%氨水, 甲醇]; [0.1%氨水, 甲醇]%; 45%-45%)纯化拆分得到**化合物 45-I** (保留时间: 1.764min) 和**化合物 45-II** (保留时间:2.277 min)。

45-I: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.20 (s, 1H), 8.00 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.54 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.20 (br d, J=3.3 Hz, 1H), 7.04 - 7.00 (m, 2H), 5.47 (q, J=9.0 Hz, 2H), 4.14 - 4.03 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 1.39 (br s, 3H), 0.73 (br s, 3H). MS (ESI) m/z: 651.1 (M+H)⁺.

45-II: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.19 (s, 1H), 8.01 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.54 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.03 - 7.01 (m, 2H), 5.47 (q, J=9.2 Hz, 2H), 4.12 - 4.05 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 1.49 - 1.34 (m, 3H), 0.73 (br s, 3H). MS (ESI) m/z: 651.1 (M+H)⁺.

实施例 46



步骤 A: 在 0 °C 下, 向化合物 7-b (500 mg, 2.07 mmol, 1 eq) 的二氯甲烷(5 mL)溶液中滴加三溴化

5 硼(1.56 g, 6.22 mmol, 599.51 uL, 3 eq), 反应体系置换氮气三次于氮气氛搅拌 0.5 小时后升温至 25°C 搅拌 16 小时。25°C 下, 向反应液中加入甲醇(20 mL)搅拌 15 分钟淬灭反应, 反应液经减压浓缩得到残余物。残余物经柱层析 (PE:EA=10: 1; PE:MeOH=50:1) 纯化分离得到化合物 46-a。

步骤 B: 在 25 °C 下, 向化合物 46-a (850 mg, 2.06 mmol, 1 eq) 的水(0.5 mL)和 DMF(5 mL)溶液中

10 分别加入碳酸钾(1.42 g, 10.29 mmol, 5 eq) 和二氟氯乙酸钠(1.57 g, 10.29 mmol, 5 eq), 反应体系置换氮气 3 次并升温至 110°C 于氮气氛搅拌 12 小时。反应冷却至 25°C 后加入至水(20 mL)中搅拌 5 分钟, EA (20mL*4) 萃取, 收集有机相, 饱和食盐水 (20mL*4) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩得到残余物, 残余物经柱层析 (PE:EA=10: 1) 纯化分离得到化合物 46-b。

步骤 C: 在 25 °C、氮气氛下, 向化合物 46-b (241 mg, 869.83 umol, 1 eq) 的 1,4-二氧六环(20 mL)

15 溶液中分别加入双联频哪醇硼酸酯(265.06 mg, 1.04 mmol, 1.2 eq), KOAc (170.73 mg, 1.74 mmol, 2 eq), 和 Pd(dppf)Cl₂(63.65 mg, 86.98 umol, 0.1 eq), 反应体系置换氮气 3 次并升温至 90°C 于氮气氛搅拌 12 小时。待反应液冷却至室温后过滤, EA (20mL) 冲洗滤饼, 滤液经减压浓缩得到残余物。残余物经 HPLC(柱: Boston Green ODS 150mm*30mm*4um; 流动相: [水 (0.225%FA)-ACN]; B%: 50%-80%, 10.5min) 纯化分离得到化合物 46-c。

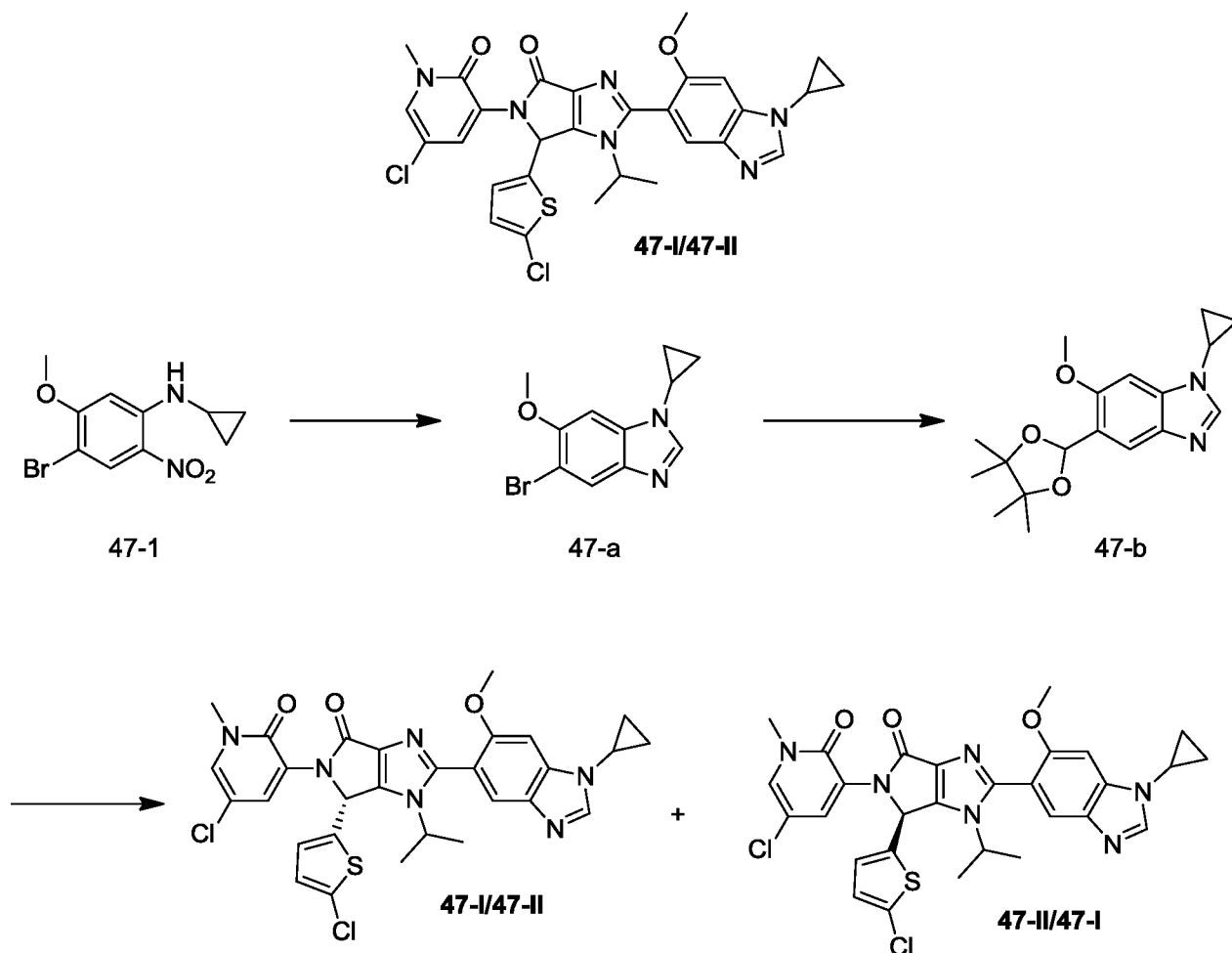
步骤 D: 根据实施例 40 步骤 A, 将化合物 34-d 替换为化合物 46-c。后处理得到残余物经柱层析

20 (PE:EA=2:1) 分离纯化、制备型 HPLC(柱: Boston Green ODS 150mm*30mm*4um; 流动相: [水 (0.225%FA)-ACN]; ACN%: 55%-85%) 纯化和 SFC(柱: AD(250mm*30mm, 10um); 流动相: [0.1% 氨水, 甲醇]; [0.1% 氨水, 甲醇] %: 50%-50%) 拆分分离得到化合物 46-I (保留时间: 2.306min) 和化合物 46-II (保留时间: 2.942 min)。

46-I: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8.17 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (d, J =2.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.00 (d, J =3.8 Hz, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 4H), 3.49 (s, 3H), 1.39 - 1.33 (m, 3H), 0.78 (d, J =5.4 Hz, 3H). MS (ESI) m/z : 619.1 (M+H) $^+$.

46-II: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8.18 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 (d, J =2.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.01 (d, J =3.8 Hz, 1H), 4.19 - 4.07 (m, 5H), 3.50 (s, 3H), 1.43 - 1.33 (m, 3H), 0.78 (d, J =5.6 Hz, 3H). MS (ESI) m/z : 619.1 (M+H) $^+$.

实施例 47



10

步骤A: 在15°C下, 向化合物47-1 (3.8 g, 13.24 mmol, 1 eq)、铁粉(7.39 g, 132.35 mmol, 10 eq)和氯化铵(7.08 g, 132.35 mmol, 4.63 mL, 10 eq)的异丙醇(80 mL)溶液中加入甲酸(97.60 g, 2.12 mol, 80 mL, 160.22 eq), 反应体系升温至70°C搅拌2小时。待反应液冷却至室温, 将反应液缓慢加入到氢氧化钾的水溶液(150 mL)中并过滤, 滤液用乙酸乙酯萃取(200 mL*2), 合并有机相, 饱和食盐水(100 mL*2)洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩滤液得到化合物47-a。

15

步骤B: 在25°C、氮气保护下, 向三口瓶中加入化合物47-a(0.5 g, 1.87 mmol, 1 eq)、双频哪醇硼酸酯(950.64 mg, 3.74 mmol, 2 eq)、醋酸钾(551.11 mg, 5.62 mmol, 3 eq)、醋酸钯(84.05 mg, 374.36 μmol , 0.2 eq)和配体 PCy₃ (209.96 mg, 748.72 μmol , 242.73 μL , 0.4 eq), 随后加入二氧六环溶液(8 mL), 反应体系升温至 80°C搅拌12小时。待反应液冷却至室温过滤, 滤液经减压浓缩滤液得到残余物。残余物经HPLC (柱: Phenomenex Synergi C18 150mm*30mm*4 μm ; 流动相: [水(0.225%FA)-ACN]; ACN%: 0%-

20

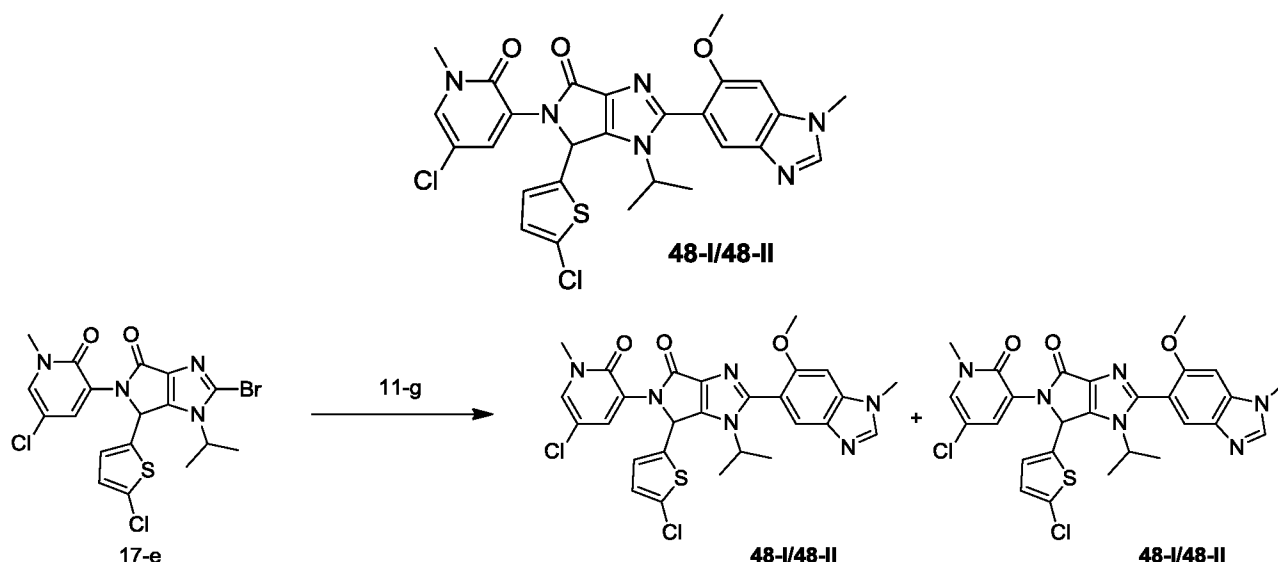
30%,10.5min) 纯化得到化合物47-b。

步骤C: 根据实施例40步骤A, 将化合物34-d替换为化合物47-b。后处理得到的残余物分别通过柱层析(EA:MeOH=7:1) 纯化分离、HPLC(柱: Phenomenex Synergi C18 150mm*30mm*4um;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];ACN%: 35%-59%,10.5min) 分离纯化和SFC(柱: OJ(250mm*30mm,10um); 流动相:[0.1%氨水, 甲醇]; [0.1%氨水, 甲醇]%; 50%-50%)拆分分离得到**化合物47-I**(保留时间: 1.228 min) 和**化合物47-II**(保留时间: 2.372 min)。

47-I: ^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ = 8.20 (s, 1H), 7.81 (d, J =2.64 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.60 (d, J =2.64 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.10 (d, J =3.76 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.87 (d, J =3.76 Hz, 1H), 4.24 (d, J =7.78 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.60 - 3.51 (m, 2H), 1.67 - 1.36 (m, 3H), 1.24 (d, J =6.90 Hz, 2H), 1.13 (s, 2H), 0.97 - 0.68 (m, 3H). MS (ESI) m/z : 609.1 (M+H) $^+$.

47-II: ^1H NMR (400 MHz, METHANOL- d_4) δ = 8.21 (s, 1H), 7.80 (d, J =2.76 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.60 (d, J =2.51 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.10 (d, J =3.76 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.87 (d, J =3.89 Hz, 1H), 4.24 (br s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.66 - 3.48 (m, 4H), 1.48 (dd, J =9.54, 7.03 Hz, 3H), 1.24 (d, J =6.65 Hz, 2H), 1.12 (s, 2H), 1.01 - 0.75 (m, 3H). MS (ESI) m/z : 609.1 (M+H) $^+$.

实施例 48

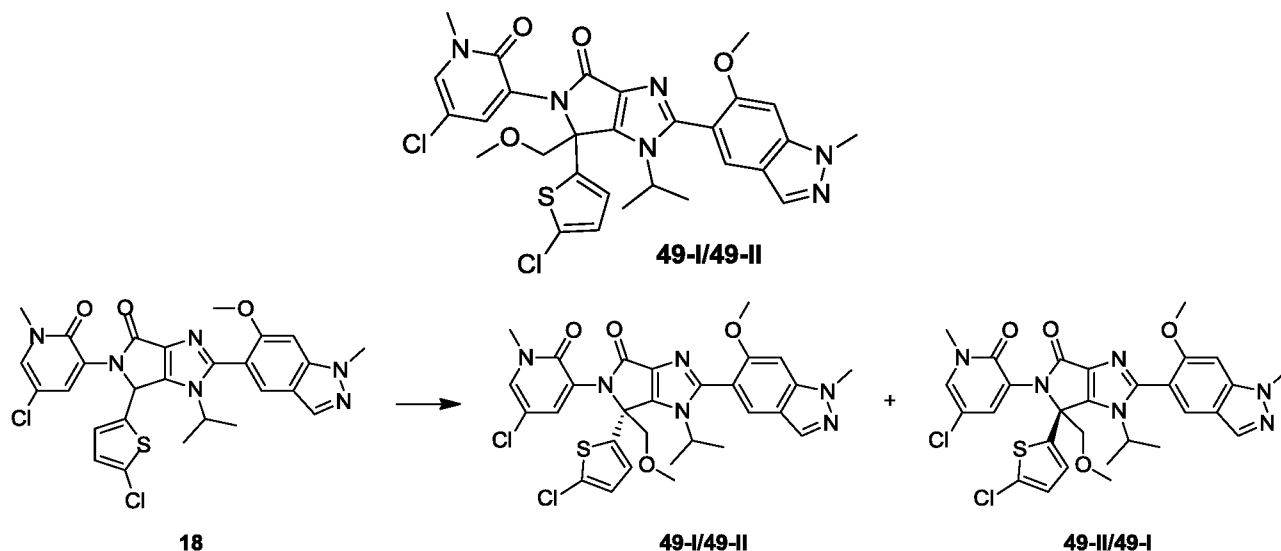


步骤A: 根据实施例40步骤A, 将化合物34-d替换为化合物11-g。后处理得到的残余物通过柱层析(PE:EA=10:1-EA:MeOH=5:1) HPLC(柱: Phenomenex Synergi C18 150mm*25mm*10um;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];ACN%: 21%-51%)分离纯化和SFC(柱: AS(250mm*30mm,10um);流动相:[0.1%氨水, 甲醇]; [0.1%氨水, 甲醇]%; 30%-30%)拆分分离得到**化合物48-I**(保留时间: 2.147min) 和**化合物48-II**(保留时间:2.396 min)。

48-I: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8.17 (s, 1H), 7.99 (d, J =2.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53 (d, J =2.8 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.19 (d, J =3.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J =2.3 Hz, 2H), 4.16 - 4.02 (m, 1H), 3.90 - 3.81 (m, 6H), 3.49 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 0.90 - 0.52 (m, 3H). MS (ESI) m/z : 583.1 (M+H) $^+$.

48-II: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8.18 (s, 1H), 8.00 (d, J =2.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.54 (d, J =2.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.19 (d, J =3.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J =2.3 Hz, 2H), 4.16 - 4.00 (m, 1H), 3.92 - 3.79 (m, 6H), 3.49 (s, 3H), 1.39 (d, J =6.8 Hz, 3H), 0.71 (s, 3H). MS (ESI) m/z : 583.1 (M+H) $^+$.

实施例 49



5 步骤 A: -70°C、氮气氛围下, 向**化合物 18** (140 mg, 0.24 mmol, 1 eq) 的四氢呋喃溶液 (2 mL) 中逐滴加入 KHMDS (1 M, 1.20 mL, 5 eq) 溶液, 滴加完毕反应体系于-70°C、氮气氛围下搅拌 30 分钟。随后向反应液中滴加溴甲基甲基醚 (89.95 mg, 0.72 mmol, 3 eq), 滴加完毕, 反应体系于-70°C、氮气氛围下搅拌 30 分钟。反应体系升温至 20°C 搅拌 12 小时。向反应体系中加入氯化铵水溶液 (10 mL) 淬灭反应, EA (10mL*3) 萃取, 收集有机相, 饱和食盐水 (10mL*2) 洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到

10 残余物。残余物经柱层析分离(EA:MeOH=10:1)、HPLC(柱: Phenomenex Synergi C18 150mm*30mm*4um; 流动相: [水(0.225%FA)-ACN]; ACN%: 40%-70%, 10.5min) 纯化以及 SFC (柱: OD(250mm*30mm, 10um); 流动相: [0.1%氨水, 甲醇]; [0.1%氨水, 甲醇] %: 30%-30%) 拆分得到**化合物 49-I** (保留时间: 2.826min) 和**化合物 49-II** (保留时间: 3.014min)。

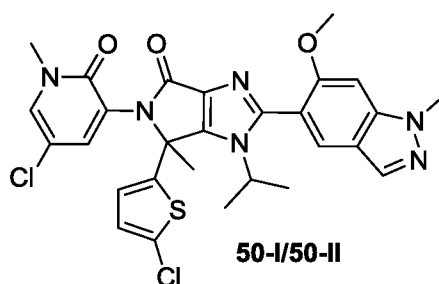
49-I: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.09 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.05 (d, J=3.7 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.17 - 4.02 (m, 5H), 3.86 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 3.33 - 3.32 (m, 3H), 1.23 (s, 1H), 1.16 - 1.07 (m, 3H), 1.02 - 0.92 (m, 3H). MS (ESI) m/z: 627.1 (M+H)⁺.

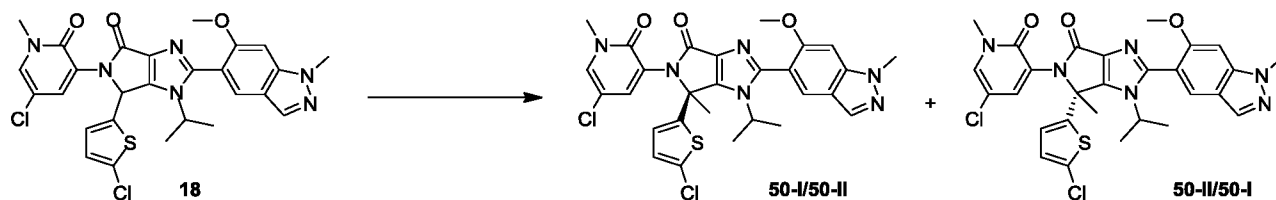
15

49-II: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.09 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.05 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.18 - 4.01 (m, 5H), 3.86 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 1.15 - 0.92 (m, 6H). MS (ESI) m/z: 627.1 (M+H)⁺.

20

实施例 50



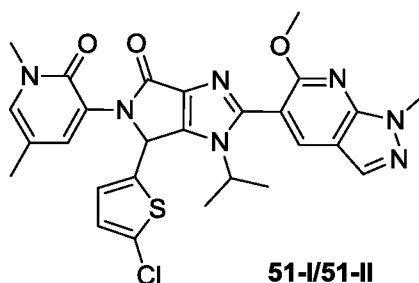


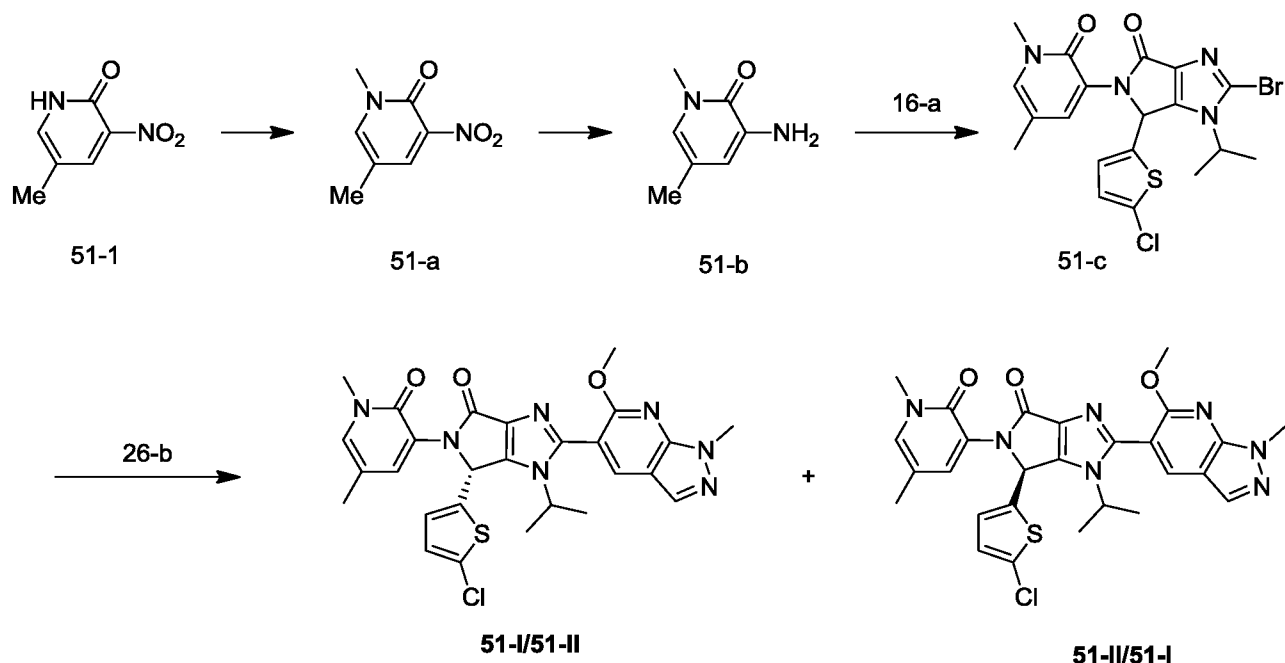
步骤 A: 在-78°C、氮气保护条件下, 向 KHMDs (1 M, 488.44 μL , 2 eq) 中逐滴加入化合物 **18** 的四氢呋喃(2 mL)溶液, 反应体系升温至 0°C 下搅拌 30 分钟。反应液冷却至-78°C, 滴加 MeI (103.99 mg, 732.66 μmol , 45.61 μL , 3 eq) 并搅拌 30 分钟。反应体系升温至 20°C 搅拌 1 小时。向反应液中加入 NH_4Cl 水溶液(10 mL), 乙酸乙酯 (20 mL*4)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(20mL*2)洗涤, Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩得到残余物。残余物经 HPLC(柱: Phenomenex Synergi C18 150mm*30mm*4 μm ;流动相: [水(0.225%FA)-ACN];ACN%: 38%-68%,10.5min)分离纯化和 SFC(柱: OD(250mm*30mm,10 μm);流动相: [0.1%氨水, 乙醇];[0.1%氨水, 乙醇]%;40%-40%)拆分分离得到**化合物 50-I**(保留时间: 2.787min)和**化合物 50-II**(保留时间: 3.038min)。

50-I: ^1H NMR (400MHz, $\text{METHANOL-}d_4$) δ = 8.01 (s, 1H), 7.93 (d, J =2.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 1H), 6.95 (d, J =3.9 Hz, 1H), 6.86 - 6.70 (m, 1H), 4.38 - 4.20 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.12 - 1.97 (m, 3H), 1.40 - 1.26 (m, 3H), 1.17 (m, 3H). MS (ESI) m/z : 597.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

50-II: ^1H NMR (400MHz, $\text{METHANOL-}d_4$) δ = 8.02 (s, 1H), 7.94 (d, J =2.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 1H), 6.96 (d, J =3.8 Hz, 1H), 6.87 - 6.68 (m, 1H), 4.28 (td, J =6.8, 13.7 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.37 - 1.27 (m, 3H), 1.23 - 1.14 (m, 3H). MS (ESI) m/z : 597.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

实施例 51





步骤A: 20°C条件下, 向化合物51-1 (10 g, 64.88 mmol, 1 *eq*) 的DMF (150 mL) 溶液中分别加入碳酸钾 (27 g, 195.36 mmol, 3.01 *eq*) 和碘甲烷 (18.24 g, 128.51 mmol, 8 mL, 1.98 *eq*), 反应体系搅拌12小时。反应液过滤, 滤液减压浓缩后溶于二氯甲烷 (200 mL), 过滤, 滤液经减压浓缩得到化合物51-a。

步骤B: 25°C条件下, 向化合物51-a (4 g, 23.79 mmol, 1 *eq*) 的乙醇 (80 mL) 和水 (8 mL) 的混合溶液中分别加入铁粉 (13.28 g, 237.88 mmol, 10 *eq*) 和氯化铵 (7.63 g, 142.73 mmol, 6 *eq*), 反应体系升温至100°C搅拌12小时。待反应体系冷却至室温后过滤, 滤饼经EA (40mL) 洗, 收集滤液, 饱和食盐水洗 (20mL*2), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩得到残余物。残余物经柱层析 (PE:EA=1:0-0:1) 分离纯化得到化合物51-b。

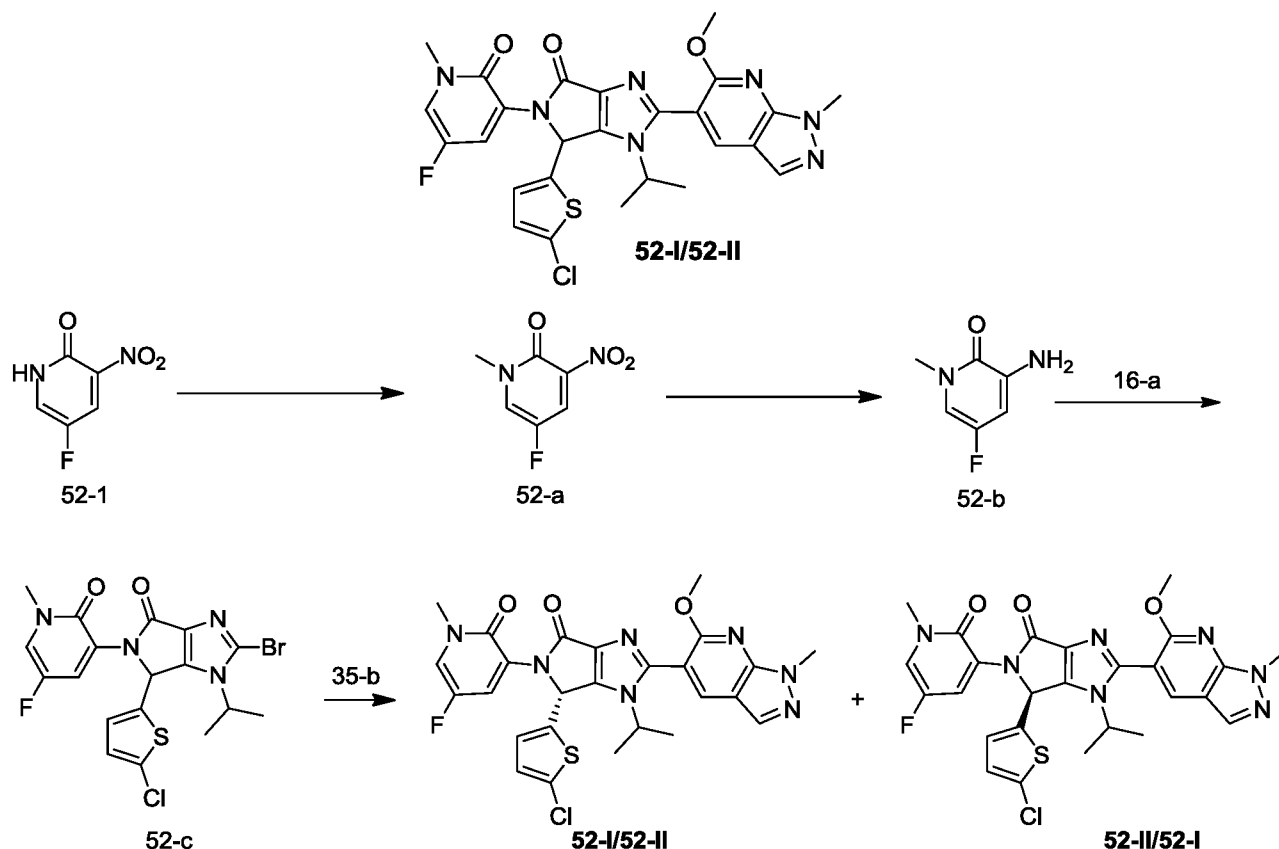
步骤C: 根据实施例16步骤C、D的顺序, 将化合物3-氨基-5-氯-1-甲基-吡啶-2-酮替换为化合物51-b。后处理的得到化合物51-c。

步骤D: 25°C、氮气氛下, 向化合物51-c (500 mg, 1.04 mmol, 1 *eq*) 和26-b (390 mg, 1.35 mmol, 1.3 *eq*) 的二恶烷 (20 mL) 和水 (5 mL) 的混合溶液中分别加入磷酸钾 (440 mg, 2.07 mmol, 2 *eq*) 和Pd(dppf)Cl₂ (76 mg, 103.9 mmol, 0.1 *eq*), 反应体系升温至100°C于氮气氛下搅拌12小时。待反应液冷却至室温, 过滤, 滤饼经EA (15 mL) 洗, 收集滤液减压浓缩得到残余物。残余物经柱层析 (PE:EA=1:0-0:1) 分析纯化、HPLC (柱: Luna C18 150mm*25mm 5um; 流动相: [水(0.225%FA)-ACN]; ACN%: 45%-65%) 分离及SFC (柱: DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*30mm, 10um); 流动相: [0.1%氨水, 乙醇]; [0.1%氨水, 乙醇] %: 50%-50%) 分离纯化得到化合物51-I (保留时间: 0.543min) 和化合物51-II (保留时间: 1.499min)。

51-I: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.34 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.31 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.20 (d, *J*=3.7 Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 4.13 (td, *J*=6.7, 13.4 Hz, 1H), 4.02 (d, *J*=6.7 Hz, 6H), 3.47 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.39 (d, *J*=6.2 Hz, 3H), 0.77 (d, *J*=4.3 Hz, 3H). MS (ESI) *m/z*: 564.2 (M+H)⁺.

51-II: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.34 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.20 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 7.00 (s, 2H), 4.17 - 4.09 (m, 1H), 4.02 (d, *J*=6.2 Hz, 6H), 3.47 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.39 (d, *J*=5.0 Hz, 3H), 0.77 (s, 3H). MS (ESI) *m/z*: 564.2 (M+H)⁺.

实施例 52



5 步骤 A: 在 0 °C 下, 向化合物 52-1 (7.5 g, 47.44 mmol, 1 eq) 的 DMF(40 mL) 溶液中加 K_2CO_3 (13.11 g, 94.88 mmol, 2 eq) 和 CH_3I (13.02 g, 91.73 mmol, 5.71 mL, 1.93 eq), 反应体系升温至 30°C 搅拌 12 小时。将反应体系加入到水中 (200mL), 乙酸乙酯 (100mL*2) 萃取, 饱和食盐水 (100mL*2) 洗次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩得到化合物 52-a。

10 步骤 B: 在 25 °C 下, 向化合物 52-a(6 g, 34.86 mmol, 1 eq) 的乙醇 (100 mL) 和水(10 mL) 溶液中分别加入还原铁粉(5.84 g, 104.58 mmol, 3 eq) 和 NH_4Cl (5.59 g, 104.58 mmol, 3.66 mL, 3 eq), 反应体系升温至 80°C 搅拌 2 小时。待反应液冷却至室温后, 乙酸乙酯 (30mL 进行稀释, 过滤, 滤液经减压浓缩得到残余物。残余物通过柱层析 (PE:EA=5:1 至 1:1) 纯化分离得到化合物 52-b。

步骤 C: 根据实施例 16 步骤 C 和 D 的顺序, 将化合物 3-氨基-5-氯-1-甲基-吡啶-2-酮替换为化合物 52-b。后处理得到化合物 52-c。

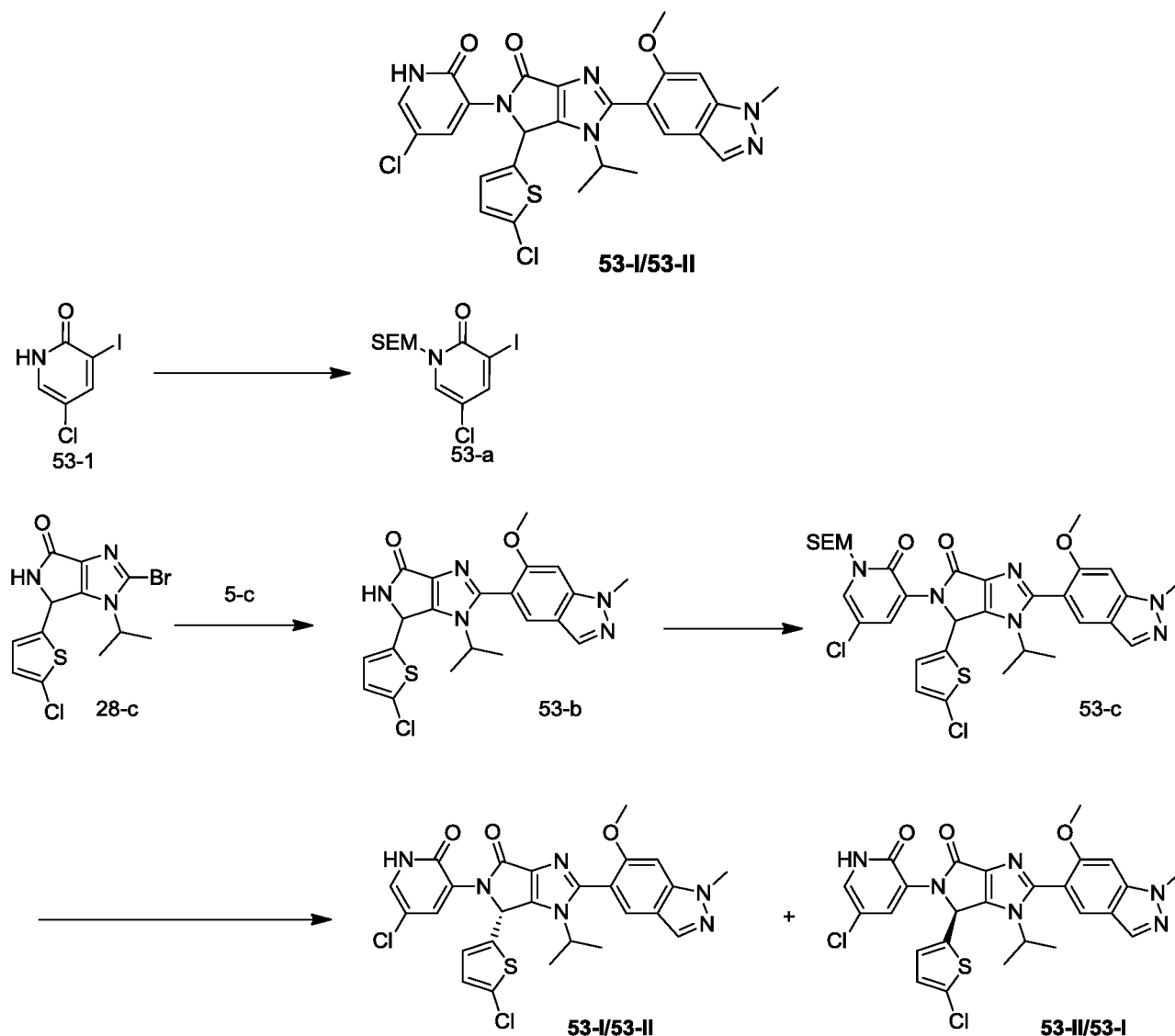
15 步骤 D: 根据实施例 51 步骤, 将化合物 51-d 替换为化合物 52-c。后处理得到的残余物通过制备型 HPLC(柱: Boston Green ODS 150mm*25mm*10um; 流动相: [水 (0.225%FA)-ACN]; ACN%: 42%-62%) 分离纯化和 SFC(柱: AD(250mm*30mm,10um); 流动相: [0.1%氨水, 甲醇]; [0.1%氨水, 甲醇] %: 30%-30%) 拆分分离得到化合物 52-I (保留时间: 2.630min) 和化合物 52-II (保留时间: 2.842min)。

20 **52-I**: 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ = 8.34 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 1H), 7.65 (dd, J =3.3, 8.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J =3.9 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.02 (d, J =3.8 Hz, 1H), 4.21 - 4.09 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 1.39 (d, J =6.5 Hz, 3H), 0.78 (d, J =5.9 Hz, 3H). MS (ESI) m/z : 568.1 (M+H) $^+$.

52-II: 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ = 8.34 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.97 (dd, J =3.5, 4.3 Hz, 1H), 7.65 (dd,

$J=3.3, 8.4$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 1.39 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.78 (d, $J=5.9$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z : 568.1 (M+H)⁺.

实施例 53



5

步骤 A: 20°C 条件下, 向化合物 53-1 (1 g, 3.91 mmol, 1 eq) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液中加入 NaH (313.15 mg, 7.83 mmol, 60% 纯度, 2 eq), 反应体系搅拌 0.5 小时后加入 SEM-Cl (979.02 mg, 5.87 mmol, 1.04 mL, 1.5 eq) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液。反应体系搅拌 11.5 小时。混合液倒入 (100 mL) 水中, EtOAc (80 mL * 3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩得到残余物。残余物经柱层析 (PE/EA=3:1) 分离纯化得到 53-a。

步骤 B: 在 80°C、氮气保护下, 向化合物 28-c (1.5 g, 4.16 mmol, 1 eq) 和化合物 5-c (1.44 g, 4.99 mmol, 1.2 eq) 的二恶烷 (20 mL) 和水 (6 mL) 的混合液中分别加入 K₃PO₄ (1.32 g, 6.24 mmol, 1.5 eq) 和 Pd(dppf)Cl₂ (243.46 mg, 332.73 μmol, 0.08 eq), 反应体系升温至 80°C 于氮气氛围下搅拌 24 小时。待反应体系冷却至室温, 将混合液倒入 150 mL 水, EtOAc (100 mL * 3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 100 mL 洗涤, Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩得到残余物。残余物经柱层析 (EA) 纯化分离得到化合物 53-b。

步骤 C: 在 25°C、氮气保护下, 将化合物 53-b (0.2 g, 407.30 μmol, 1 eq) 入化合物 53-a (188.52 mg, 488.76

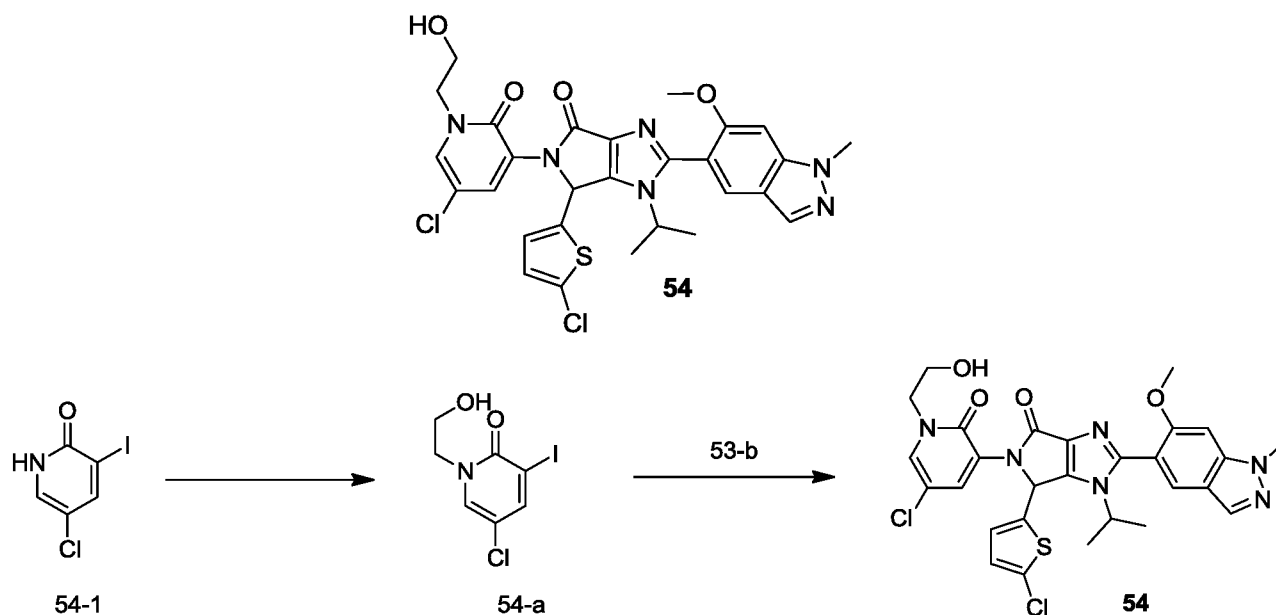
umol, 1.2 eq), Xantphos (23.57 mg, 40.73 umol, 0.1 eq), Cs₂CO₃ (199.06 mg, 610.95 umol, 1.5 eq) 和 Pd₂(dba)₃ (29.84 mg, 32.58 umol, 0.08 eq) 溶于二恶烷(2 mL)溶液, 反应体系升温至 80°C 于氮气氛围下搅拌 12 小时。待反应液冷却至室温加入 5 mL 水, EtOAc (5 mL * 3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(3 mL)洗涤, Na₂SO₄ 干燥, 过滤滤液经减压浓缩得到残余物。残余物经柱层析(EA)纯化分离得到化合物 53-c。

步骤 D: 在 20°C 条件下, 向化合物 53-c(0.07 g, 100.04 umol, 1 eq) 的 DCM (1 mL) 溶液中加入 TFA(22.81 mg, 200.08 umol, 14.81 uL, 2 eq), 反应体系在 20°C 搅拌 24 小时。反应液经减压浓缩得到残余物。残余物经制备型 HPLC (柱: Phenomenex Synergi C18 150mm*30mm*4um; 流动相: [水(0.225%FA)-ACN]; ACN%: 30%-60%) 分离纯化和 SFC (柱: AD(250mm*50mm, 10um); 流动相: [0.1%氨水, 异丙醇]; [0.1%氨水, 异丙醇] %: 60%-60%) 拆分分离得到化合物 53-I (保留时间: 2.423min) 和化合物 53-II (保留时间: 2.497min)。

53-I: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.97 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.22-4.18 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 0.90-0.82 (m, 6H). MS (ESI) m/z: 569.1 (M+H)⁺.

53-II: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 7.97 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.22-4.18 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 0.90-0.82 (m, 6H). MS (ESI) m/z: 569.1 (M+H)⁺.

实施例 54



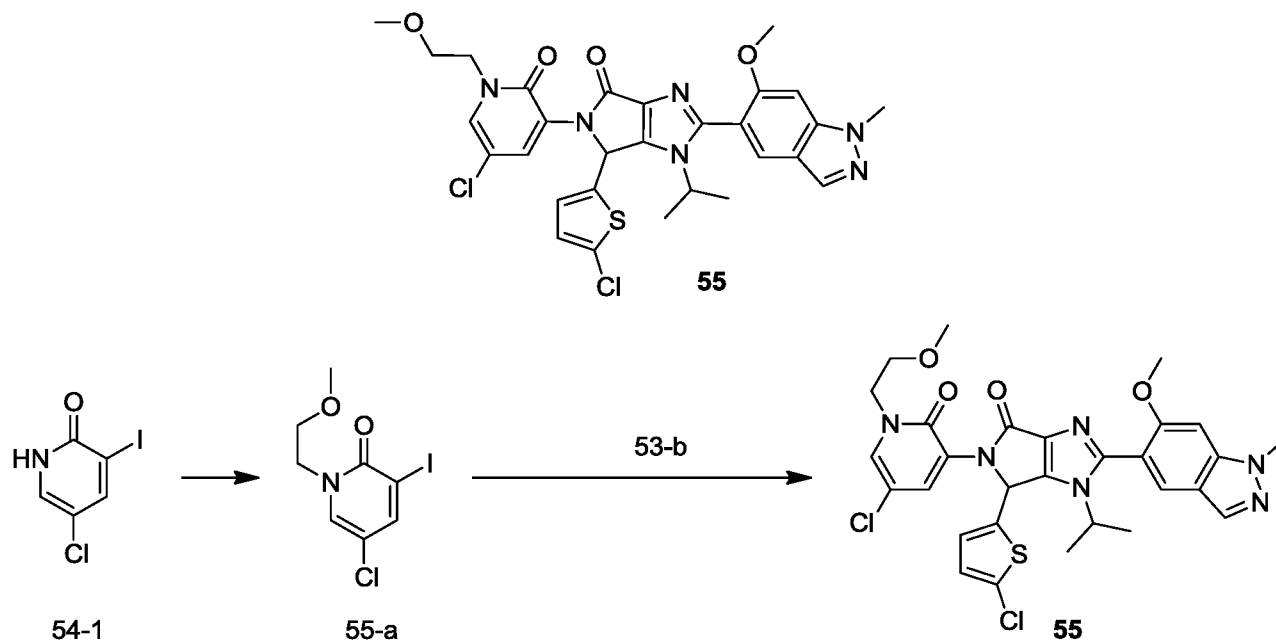
步骤 A: 20°C 条件下, 向溶有化合物 54-1(1 g, 3.91 mmol, 1 eq) 的 DMF(10 mL) 溶液中加入 K₂CO₃(1.08 g, 7.81 mmol, 2.00 eq) 和 2-溴乙醇(740.00 mg, 5.92 mmol, 420.45 uL, 1.51 eq), 反应体系于 25 °C 搅拌 12 小时。向反应液中加入水(50 mL), EtOAc(50 mL*2)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水(20 mL*2)洗涤, Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩得到残余物。残余物通过柱层析(SiO₂, PE:EA=1:0-5:1-1:1)分离纯化得到化合物 54-a。

步骤 B: 根据实施例 53 步骤 C, 将化合物 53-a 替换为化合物 54-a。后处理的残余物采用制备型

HPLC(柱: Phenomenex Synergi C18 150mm*25*10um;流动相: [水(0.225%FA)-ACN];ACN%: 30%-60%)分离纯化和 SFC(柱: OD(250mm*30mm,10um);流动相: [0.1%氨水, 甲醇]; [0.1%氨水, 甲醇] %: 35%-35%)分离得到**化合物 54**。

54: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ = 8.03 (s, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 2H), 7.55 (d, J =2.7 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.18 (d, J =3.7 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.01 (d, J =3.8 Hz, 1H), 4.10 (br s, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.02 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 1.38 (s, 3H), 0.92 - 0.59 (m, 3H). MS (ESI) m/z : 613.1 (M+H) $^+$.

实施例 55

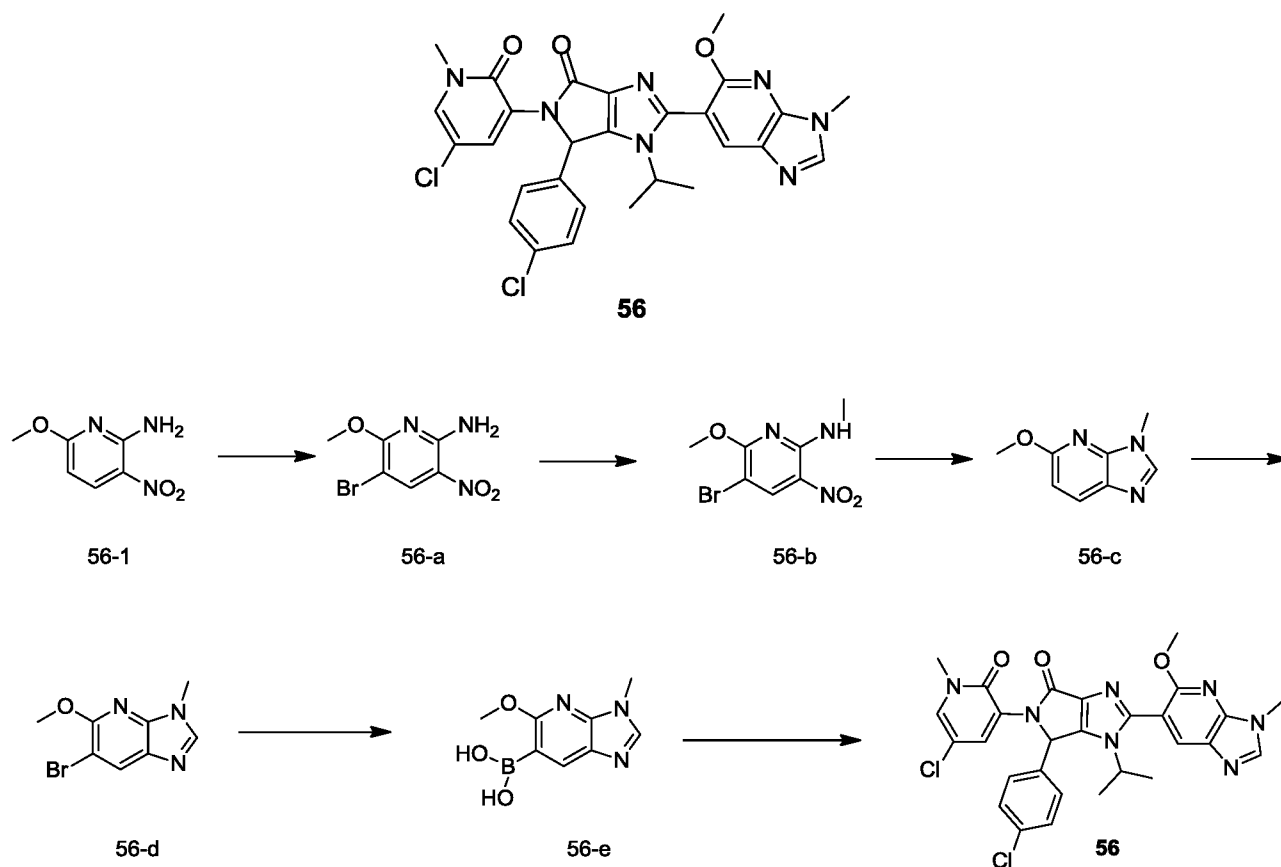


步骤 A: 在 0℃、氮气保护下, 向溶有化合物 54-1(200 mg, 782.96 μmol , 1 eq) 的 DMF(5 mL)溶液中加入 NaH (50 mg, 1.25 mmol, 60% 纯度, 1.60 eq) 和 2-溴乙基甲基醚(164 mg, 1.18 mmol, 110.81 μL , 1.51 eq), 反应体系升温至 20 °C 搅拌 12 小时。向混合液中加入 5 mL 水, EtOAc(8 mL*2)萃取, 有机相合并, 饱和食盐水(5 mL*2)洗涤, Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到残余物。残余物采用柱层析(SiO_2 , PE:EA=1:0-10:1)分离纯化得到化合物 55-a。

步骤 B: 根据实施例 53 步骤 C, 将化合物 53-a 替换为化合物 55-a。后处理得到的残余物采用柱层析(EA:MeOH=20:1)分离纯化、制备型 HPLC(柱: Gemini 150*25 5 μ ;流动相: [水(0.04% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$)-ACN];ACN%: 45%-72%)纯化得到**化合物 55**。

55: ^1H NMR (400MHz, CHLOROFORM- d): δ = 7.96 (d, J =0.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.71 (d, J =2.6 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.30 (d, J =2.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J =3.8 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.73 (d, J =3.8 Hz, 1H), 4.23 - 4.14 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.07 - 4.02 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.65 (t, J =4.9 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 0.92 - 0.85 (m, 3H). MS (ESI) m/z : 627.1 (M+H) $^+$.

实施例 56



步骤 A: 将 6-甲氧基-3-硝基 - 吡啶-2-胺(5.00g, 29.56mmol, 1.00 当量)和 NBS(5.52g, 31.04mmol, 1.05 当量)的 DMF (100.00mL) 混合物在 25℃下搅拌 12 小时。用水 (500mL) 淬灭混合物, 固体沉淀通过过滤收集, 得到 5-溴-6-甲氧基-3-硝基 - 吡啶-2-胺。

步骤 B: 5-溴-6-甲氧基-3-硝基 - 吡啶-2-胺 (3.80g, 15.32mmol, 1.00 当量) 和 NaH (919.24mg, 22.98mmol, 60%纯度, 1.50 当量) 的 DMF (30.00mL) 溶液在 25℃ 下搅拌 0.5 小时。然后将 MeI (2.28g, 16.09mmol, 1.00mL, 1.05 当量) 加入到混合物中。混合物在 25℃ 下继续搅拌 0.5 小时, 用水 (500mL) 淬灭混合物。固体沉淀通过过滤收集, 得到 5-溴-6-甲氧基-N-甲基-3-硝基-吡啶-2-胺。

步骤 C: 将 5-溴-6-甲氧基-N-甲基-3-硝基 - 吡啶-2-胺 (1.00g, 3.82mmol, 1.00 当量) 和铁粉 (2.13g, 38.20mmol, 10.00 当量) 的 HCOOH (10.00 mL) 和 i-PrOH (10.00mL) 混合物在 80℃ 下搅拌 12 小时。过滤混合物, 滤液用 NaOH 水溶液调节 pH 到 8。用 EA (5mL X 3) 萃取混合物, 用盐水 (15mL) 洗涤合并的有机层。有机层减压浓缩后得到 5-甲氧基-3-甲基 - 咪唑并[4,5-b]吡啶。

步骤D: 将 5-甲氧基-3-甲基-咪唑并[4,5-b]吡啶 (900.00mg, 5.52mmol, 1.00 当量) 和 NBS (1.03g, 5.80mmol, 1.05 当量) 的 DMF (5.00mL) 混合物 在 25℃ 下搅拌 12 小时。用水 (25mL) 淬灭混合物, 固体沉淀通过过滤收集。通过硅胶色谱法 (PE / EA = 3:1~1:1) 纯化粗品, 得到 6-溴-5-甲氧基-3-甲基-咪唑并[4,5-b]吡啶。

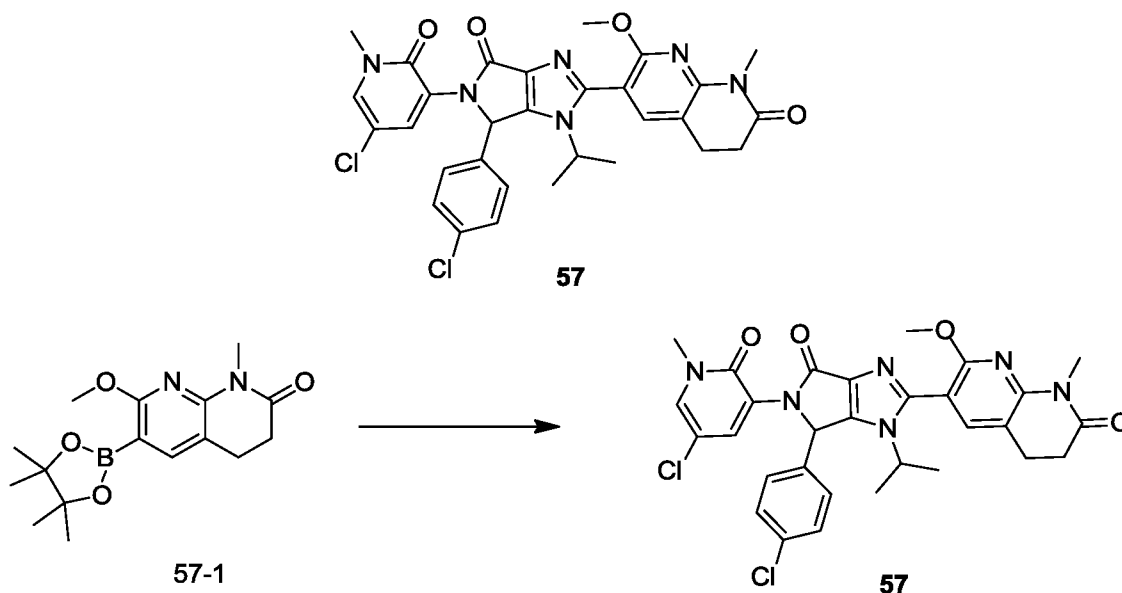
步骤 E: 将 6-溴-5-甲氧基-3-甲基-咪唑并[4,5-b]吡啶 (400.00mg, 1.65mmol, 1.00 当量), Pd(dppf)Cl₂ (120.73mg, 165.00μmol, 0.10 当量), KOAc (323.86mg, 3.30mmol, 2.00 当量) 和 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (628.50mg, 2.47mmol, 1.50

当量)的二恶烷(10.00mL)溶液用氮气置换3次,将混合物在80℃搅拌12小时。将混合物用饱和NH₄Cl水溶液(30mL)淬灭,用EA(20mLx3)萃取混合物。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,用无水Na₂SO₄干燥。过滤,减压浓缩滤液,残余物通过制备型HPLC纯化(柱:Phenomenex Synergi C18 150 * 25 * 10um;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];ACN%:0%-10%),得到(5-甲氧基-3-甲基-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)硼酸。

步骤F: 将2-溴-5-(5-氯-1-甲基-2-氧代-3-吡啶基)-4-(4-氯苯基)-3-异丙基-4H-吡咯并[3,4-d]咪唑(10.00mg, 20.15umol, 1.00当量), (5-甲氧基-3-甲基-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)硼酸(4.59mg, 22.16umol, 1.10当量)的二氧六环(300.00μL)和水(100.00μL)混合物中加入S-Phos(413.61μg, 1.01umol, 0.05当量)和K₃PO₄(6.42mg, 30.22umol, 1.50当量),氮气置换3次。在氮气保护下,将混合物在85℃下搅拌12h。过滤混合物,滤液用水(1mL)淬灭。用EA(1mLx2)萃取混合物。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,减压浓缩滤液。残余物用TLC制备板(EA)纯化,得到**化合物 56**。

56: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 8.39 - 8.22 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.75 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.21 (td, J=6.8, 13.6 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.96 - 3.91 (m, 4H), 3.58 (s, 3H), 1.51 - 1.43 (m, 3H), 1.38 - 1.29 (m, 7H), 0.68 (br d, J=4.0 Hz, 3H). MS (ESI) m/z: 578.2 (M+H)⁺.

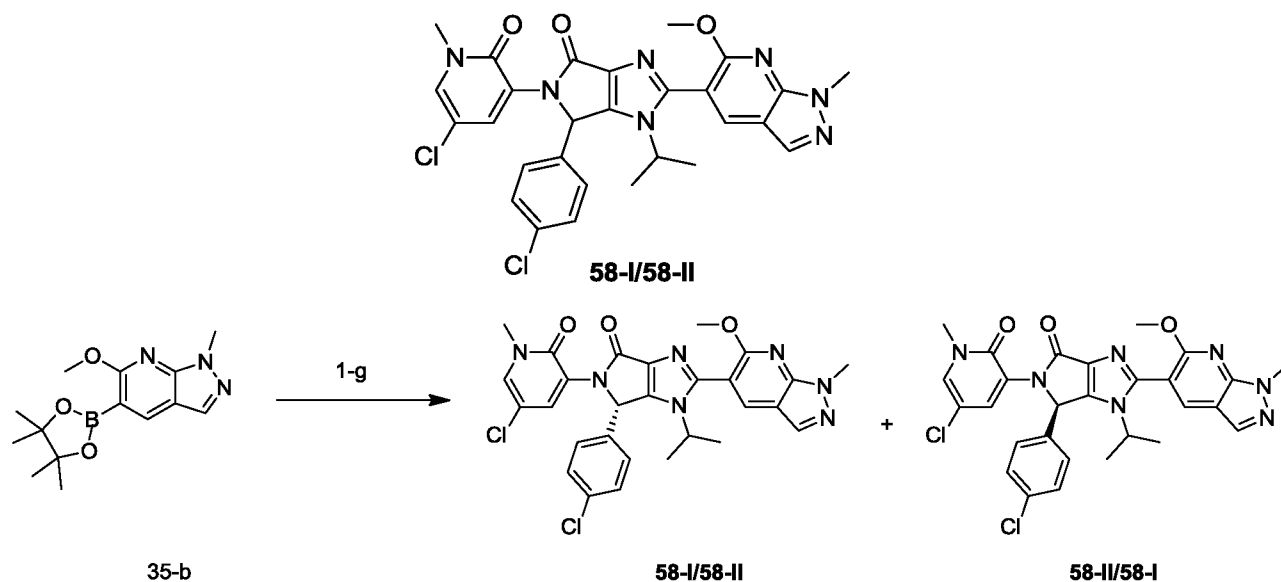
实施例 57



步骤A: 在氮气保护下,将化合物57-1(50mg, 157μmol, 1.50eq), 化合物1-g(51.00mg, 105μmol, 1.00eq), XPHOS-PD-G2(42mg, 54μmol, 0.50eq), 和K₃PO₄(68.45mg, 322μmol, 3.00eq)加入二恶烷(1mL)和水(300.00μL)的混合溶剂中。然后将所得混合物升温至80℃下搅拌2小时。冷却后将混合物过滤并浓缩,残余物经柱层析(PE:EA=0:1~EA:MeOH=10:1)分离后得到**化合物 57**。

57: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.09 (s, 1H), 7.75 (d, J = 2.8Hz, 1H), 7.56(d, J = 2.8Hz, 1H), 7.41(d, J = 8.7Hz, 2H), 7.35-7.26(m, 3H), 4.24(q, J = 6.8Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 3.58(s, 3H), 3.45(s, 3H), 2.97-2.88(m, 2H), 2.73-2.63(m, 2H), 1.45(br d, J = 6.7Hz, 3H), 0.67(br s, 3H). MS (ESI) m/z: 607.2 (M+H)⁺.

实施例 58

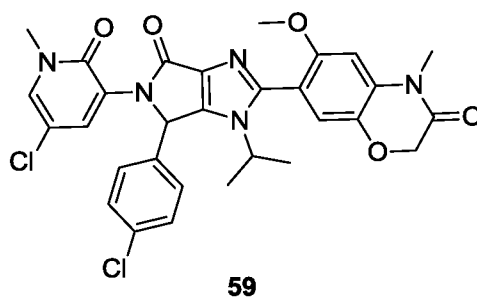


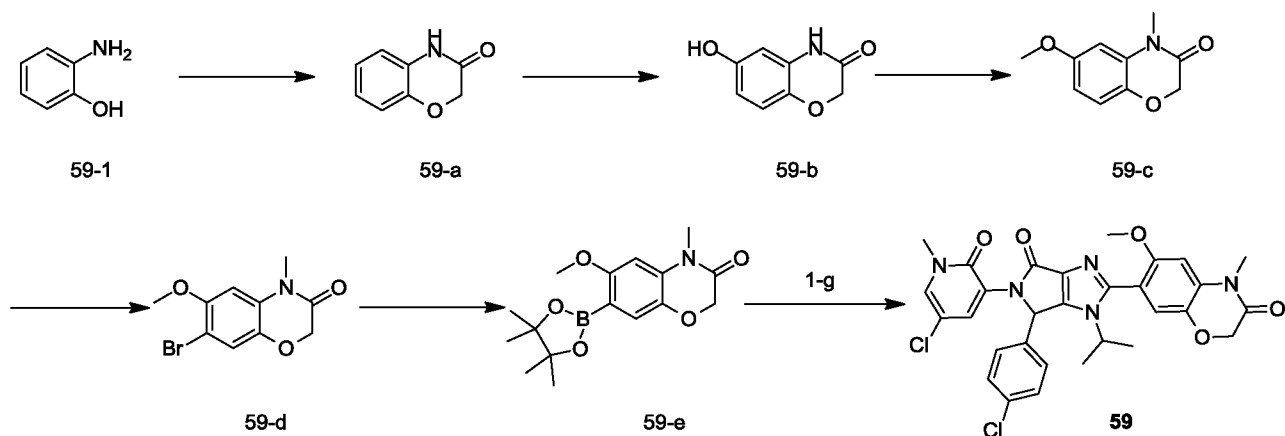
步骤 A: 向化合物 35-b(40.00 mg, 84.39 μmol , 1.05 当量) 和 1-g(40.00 mg, 80.61 μmol , 1.00 当量)的
 5 dioxane (1.50 mL)和 H_2O (400.00 μL)溶液中加入 K_3PO_4 (34.22 mg, 161.22 μmol , 2.00 当量) 和 XPHOS-
 PD-G2 (11.62 mg, 16.12 μmol , 0.20 当量), 反应体系在氮气保护下在 80°C 搅拌 3.5 小时。反应液经减压
 浓缩得到残余物。残余物经 TLC 制备板(EA)分离纯化和 SFC (柱: AD(250mm*30mm,10 μm);流动相:
 [0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ IPA]; [0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ IPA]: 45%-45%) 拆分分离得到**化合物 58-I** (保留时间: 1.573min)
 和**化合物 58-II** (保留时间: 2.34min)。

10 **58-I**: ^1H NMR 400MHz, $\text{DMSO}-d_6$: δ = 8.32 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.43 (br d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.34 (br d, $J=6.7$ Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.07 - 3.93 (m, 7H), 3.44 (br s, 3H), 1.33 (br d, $J=4.8$ Hz, 3H), 0.49 (br s, 3H). MS (ESI) m/z : 578.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

58-II: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 8.32 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.93 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.34 (br d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.10 - 4.04 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 1.33 (br d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.49 (br s, 3H). MS (ESI) m/z : 578.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

实施例 59





步骤 A: 在 0℃ 下, 向 2-氨基苯酚 (10.00g, 91.63mmol, 1.00 当量) 的氯仿 (100.00mL) 溶液中加入 TEBACl (8.51g, 45.82mmol, 7.95mL, 0.50 当量), NaHCO₃ (30.79g, 366.52mmol, 14.25mL, 4.00 当量) 和 2-氯乙酰氯 (15.52 克, 137.45 毫摩尔, 10.93 毫升, 1.50 当量)。然后将反应混合物在 60℃ 下加热 60 小时。将反应混合物用水 (100mL) 稀释, 然后用 DCM (100mL×2) 萃取。将合并的有机层经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 然后浓缩获得粗产物。粗产物通过 DCM/PE = 2/1 (100mL) 重结晶, 得到化合物 4H-1,4-苯并恶嗪-3-酮。

步骤 B: 向四氢-1,4-苯并恶嗪-3-酮 (5.00g, 33.52mmol, 1.00 当量) 的 TFA (200.00mL) 溶液中加入 PIFA (17.30g, 40.22mmol, 1.20 当量), 然后在 80℃ 下加热 0.5 小时。将反应混合物倒入冰水 (600mL) 中, 然后过滤得到有机相。水层用 EA (200mL×2) 萃取。合并的有机层经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 然后浓缩得到残余物。通过硅胶色谱法 (DCM / MeOH = 20/1) 纯化残余物, 得到化合物 6-羟基-4H-1,4-苯并恶嗪-3-酮 (粗品直接用于下一步)。

步骤 C: 向 6-羟基-4H-1,4-苯并恶嗪-3-酮 (1.00 克, 6.06 毫摩尔, 1.00 当量) 的 DMF (10.00 毫升) 溶液中加入 t-BuOK (2.04 克, 18.18 毫摩尔, 3.00 当量) 和 MeI (3.75g, 26.42mmol, 1.64mL, 4.36 当量), 然后在 10℃ 搅拌 1 小时。将反应混合物倒入水 (50mL) 中, 然后用 EA (30mL×2) 萃取。有机层用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 然后浓缩得到粗产物。通过硅胶色谱法 (DCM / MeOH = 20/1) 纯化粗产物, 获化合物 6-甲氧基-4-甲基-1,4-苯并恶嗪-3-酮。

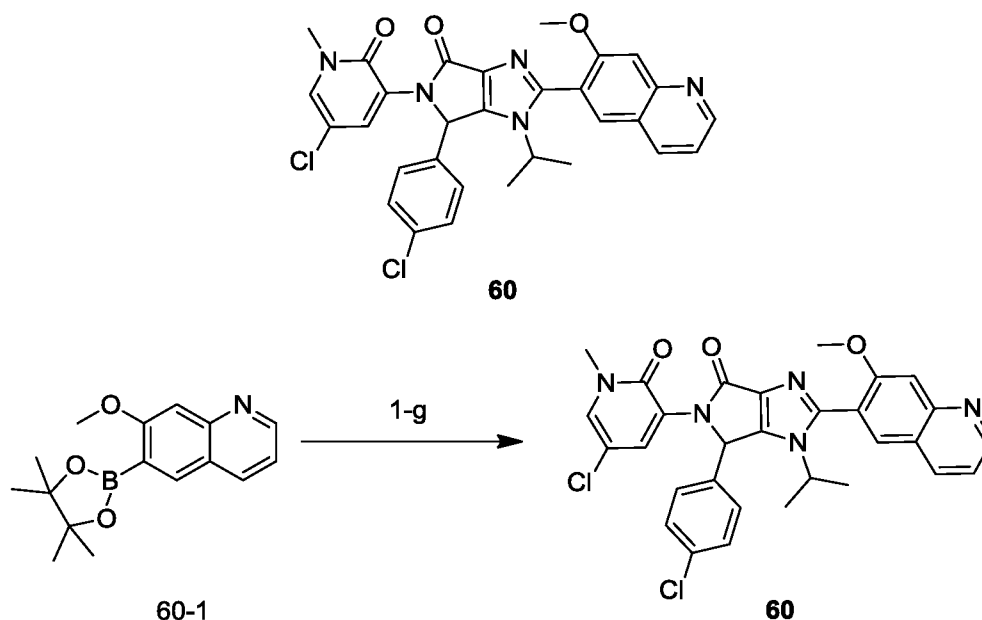
步骤 D: 向 6-甲氧基-4-甲基-1,4-苯并恶嗪-3-酮 (900.00mg, 4.66mmol, 1.00 当量) 的 DCM (10.00mL) 溶液中加入吡啶溴鎓盐 (1.49g, 1.00 当量), 然后在 10℃ 搅拌 12 小时。反应混合物用水 (30mL) 稀释, 然后用 DCM (30mL×2) 萃取。合并的有机层经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩获得残余物。通过硅胶色谱法 (PE / EA = 2/1) 纯化残余物, 获得化合物 7-溴-6-甲氧基-4-甲基-1,4-苯并恶嗪-3-酮。

步骤 E: 向 7-溴-6-甲氧基-4-甲基-1,4-苯并恶嗪-3-酮 (150.00mg, 551.29μmol, 1.00 当量) 的二恶烷 (5.00mL) 混合物中加入 4,4,5,5- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (209.99mg, 826.94μmol, 1.50 当量), KOAc (115.99 mg, 1.65mmol, 3.00 当量) 和 Pd (dppf) Cl₂ (40.34mg, 55.13μmol, 0.10 当量), 然后用氮气置换 3 次。将混合物在 80℃ 下加热 12 小时, 过滤反应混合物, 浓缩得到粗产物。通过制备型 TLC (PE / EA = 2/1) 纯化粗产物以获得化合物 6-甲氧基-4-甲基-7- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,4-苯并恶嗪-3-酮 (粗品直接用于下一步)。

步骤 F: 向 2-溴-5-(5-氯-1-甲基-2-氧代-3-吡啶基)-4-(4-氯苯基)-3-异丙基-4H-吡咯并[3,4-d] (80.00mg, 161.23 μ mol, 1.00 当量) 的二恶烷 (3.00mL) 和水 (1.00mL) 溶液中加入 6-甲氧基-4-甲基-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1,4-苯并恶唑-3-酮 (102.92mg, 322.46 μ mol, 2.00 当量), K_3PO_4 (136.90mg, 644.93 μ mol, 4.00 当量) 和 [2-(2)-(2,6-二甲氧基苯基)苯基]磷烷 (11.62mg, 16.12 μ mol, 0.10 当量), 氮气置换 3 次, 然后在 80℃ 加热 12 小时。将反应混合物过滤, 用水 (15mL) 稀释, 然后用 EA (15mL $\times$ 2) 萃取。将合并的有机层用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 然后浓缩以获得粗产物。通过制备型 TLC (PE/EA = 10/1) 将粗产物纯化两次, 得到**化合物 59**。

59: 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ = 7.92 (d, J =2.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J =2.4 Hz, 1H), 7.42 (br d, J =8.3 Hz, 2H), 7.32 (br d, J =7.8 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.11 - 3.99 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.44 (s, 3H), 1.34 (br d, J =6.5 Hz, 3H), 0.49 (br d, J =5.8 Hz, 3H). MS (ESI) m/z : 608.2 (M+H) $^+$.

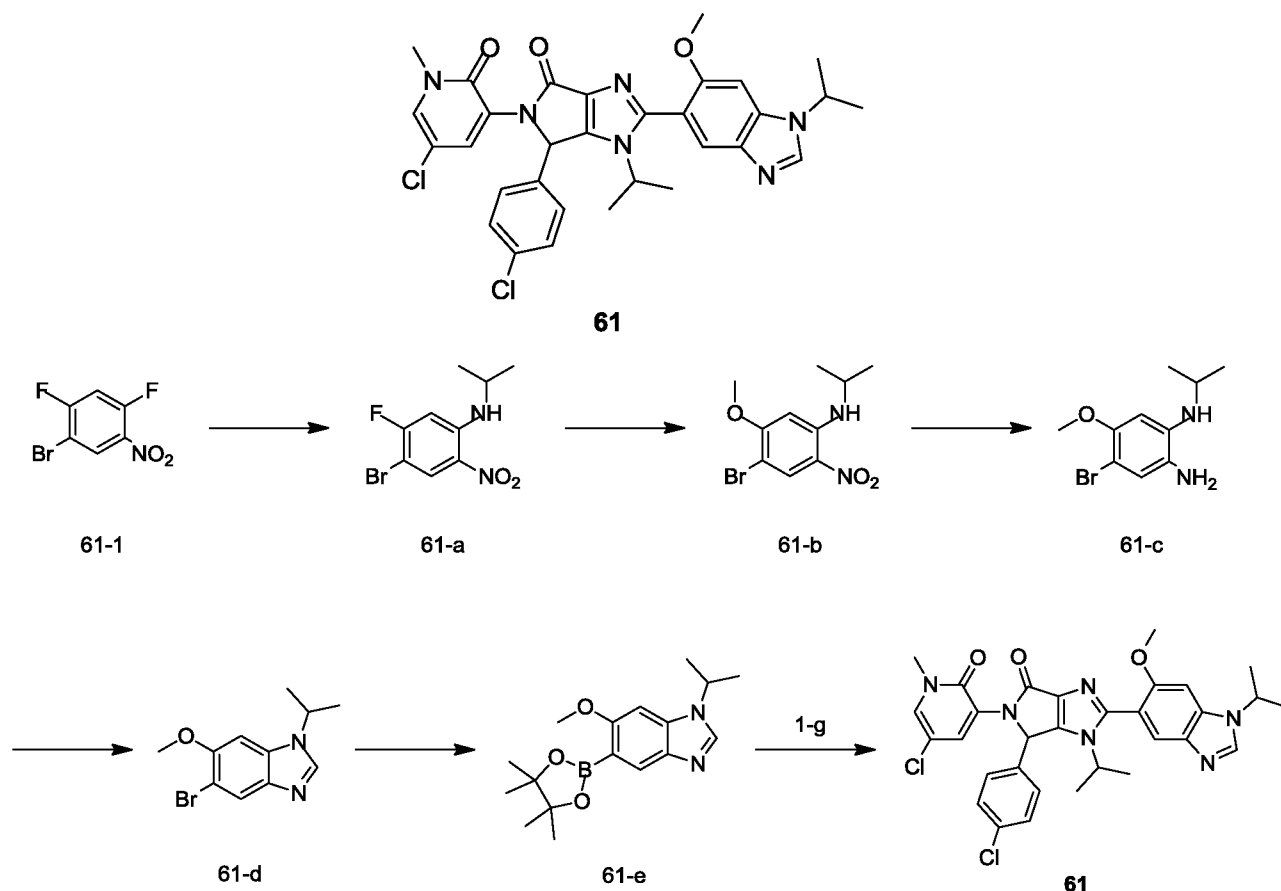
实施例 60



步骤 A: 在氮气保护下, 将化合物 60-1 (200mg, 700 μ mol, 1.50 eq), 化合物 1-g (227mg, 467 μ mol, 1.00 eq), XPHOS-PD-G2 (187.74 mg, 241.38 μ mol, 0.50 eq), 和 K_3PO_4 (306mg, 1439 μ mol, 3.00 eq) 加入二恶烷 (5 mL) 和水 (1.5 mL) 的混合溶剂中。然后将所得混合物升温至 80℃ 下搅拌 2 小时。冷却后将混合物过滤并浓缩, 残余物经柱层析 (PE:EA=0:1~EA:MeOH=10:1) 分离后得到**化合物 60**。

60: 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ = 8.81 (d, J = 4.4Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.76 (d, J = 2.8Hz, 1H), 7.60(m, 3H), 7.45(m, 2H), 7.40(m, 2H), 6.80(s, 1H), 4.24(q, J = 6.8Hz, 1H), 4.01(s, 3H), 3.58(s, 3H), 1.47(brs, 3H), 0.66(br s, 3H). MS (ESI) m/z : 574.2 (M+H) $^+$.

实施例 61



步骤 A: 向 1-溴-2,4-二氟-5-硝基 - 苯 (500.00mg, 2.10mmol, 1.00 当量) 和 K_2CO_3 (290.37mg, 2.10mmol, 1.00 当量) 的 THF (6.00mL) 混合物中加入 丙-2-胺 (124.19mg, 2.10mmol, 179.99uL, 1.00 当量) 的 THF (4.00mL) 溶液。然后将该混合物在 0℃ 下搅拌 10 分钟并升温至 15℃ 搅拌 12 小时。将反应混合物过滤并将滤液浓缩, 得到 4-溴-5-氟-N-异丙基-2-硝基 - 苯胺。

步骤 B: 将 KOH (1M, 25.00mL, 12.32 当量) 水溶液滴加到搅拌着的 4-溴-5-氟-N-异丙基-2-硝基 - 苯胺 (563.00mg, 2.03mmol, 1.00 当量) 的 MeOH (5.00mL) 和 THF (5.00mL) 溶液中, 直至出现黄色沉淀。混合物在 15℃ 下继续搅拌 30 分钟。过滤混合物, 得到黄色固体。通过硅胶色谱 (100-200 目硅胶, 石油醚/乙酸乙酯= 100 / 1~50 / 1) 纯化残余物, 得到 4-溴-N-异丙基-5-甲氧基-2-硝基-苯胺。

步骤 C: 在 15℃ 下, 向 4-溴-N-异丙基-5-甲氧基-2-硝基-苯胺 (200.00mg, 691.73umol, 1.00 当量) 的盐酸 (8.00mL) 溶液中加入 $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (3.12g, 13.83 毫摩尔, 1.15 毫升, 20.00 当量)。将反应混合物在 15℃ 搅拌 30 分钟。在 0℃ 下, 通过 KOH (1M) 水溶液将混合物调节至 pH = 9-10。将水相用乙酸乙酯 (15mL×3) 萃取。合并的有机相用盐水 (15mL×2) 洗涤, 用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并真空浓缩, 得到黄色油状的 4-溴-N-异丙基-5-甲氧基-苯-1,2-二胺 (粗品直接用于下一步)。

步骤 D: 将 4-溴-N-异丙基-5-甲氧基-苯-1,2-二胺 (0.344g, 663.73umol, 1.00 当量) 溶于二乙氧基甲氧基乙烷 (2.50mL) 中。向混合物中加入 $TsOH \cdot H_2O$ (12.63mg, 66.37umol, 0.10 当量) 并在 15℃ 搅拌 30 分钟。将该混合物在 50℃ 减压浓缩。通过硅胶色谱法 (100-200 目硅胶, 石油醚/乙酸乙酯= 100 / 1~0 / 1) 纯化残余物, 得到 5-溴-1-异丙基-6-甲氧基 - 苯并咪唑。

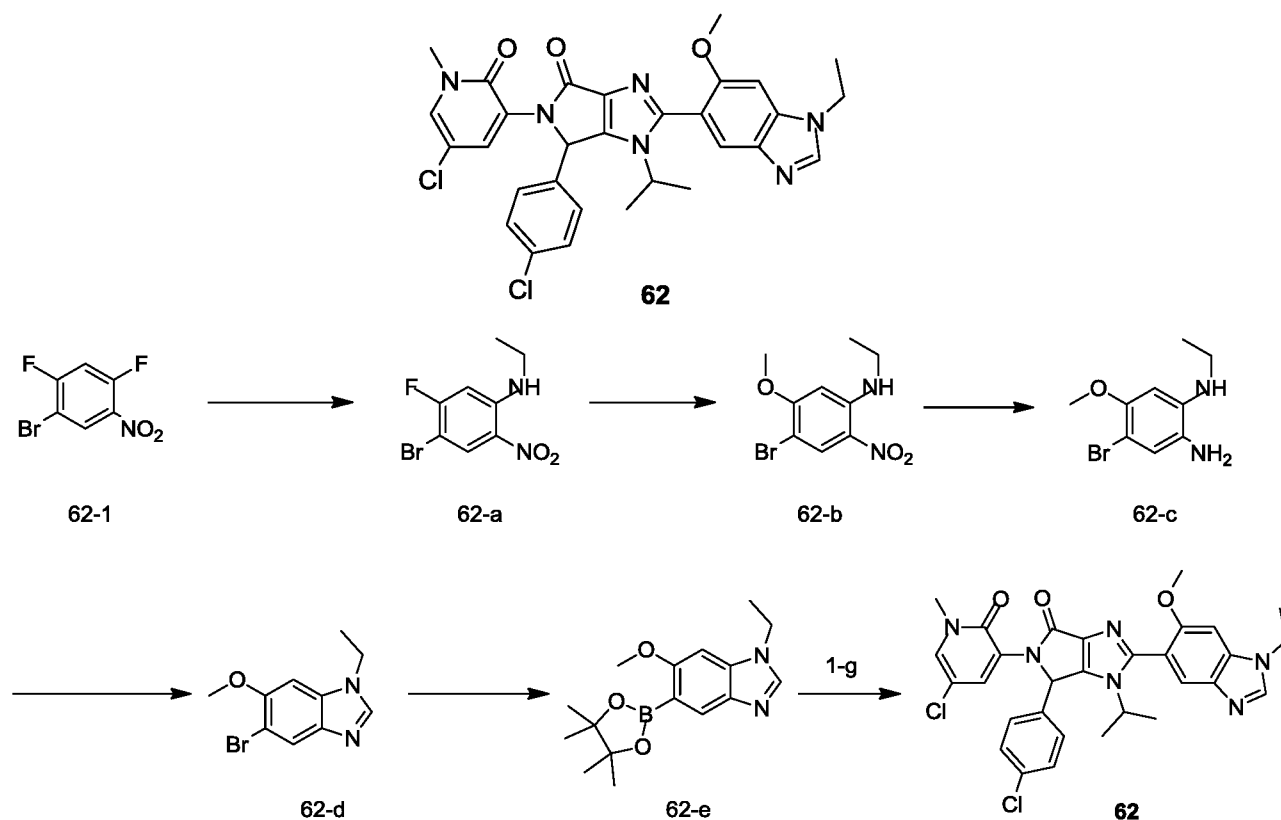
步骤 E: 将 5-溴-1-异丙基-6-甲氧基-苯并咪唑 (0.213g, 648.96umol, 1.00 当量), 4,4,5,5-四甲基-

2- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) -1,3,2-二氧杂硼烷 (329.59mg, 1.30mmol, 2.00 当量), KOAc (191.07mg, 1.95mmol, 3.00 当量), 三环己基磷烷 (145.59mg, 519.17umol, 167.35uL, 0.8 当量) 和 Pd(OAc)₂ (58.28mg, 259.59umol, 0.4 当量) 的二恶烷 (5mL) 混合物置换氮气, 然后加热至 90℃ 搅拌 12 小时。将该混合物冷却至 15℃ 并在 50℃ 减压浓缩。通过硅胶色谱 (100-200 目硅胶, 石油醚/乙酸乙酯= 10 / 1,0 / 1) 纯化残余物, 得到 1-异丙基-6-甲氧基-5- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯并咪唑。

步骤 F: 将 2-溴-5- (5-氯-1-甲基-2-氧代-3-吡啶基) -4- (4-氯苯基) -3-异丙基-4H-吡咯并[3,4-d]咪唑-6- (40mg, 80.62umol, 1 当量), 1-异丙基-6-甲氧基-5- (4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯并咪唑 (93.26mg, 120.92 umol, 1.5 当量), SPhos (33.09 mg, 80.62 umol, 1 当量) 和 K₃PO₄ (17.11 mg, 80.62 umol, 1 当量) 在 dioxane (2 mL) 和 H₂O (0.4mL) 的混合溶液置换氮气, 然后加热至 100℃, 搅拌 12 小时。将该混合物冷却至 15℃ 并在 50℃ 减压浓缩, 残余物通过 TLC 制备板 (EA) 和制备型 HPLC (柱: Phenomenex Synergi C18 150mm * 30mm * 4um; 流动相: [水 (0.225%FA) -ACN]; ACN%28%-58%) 纯化, 得到**化合物 61**。

61: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 8.34 (s, 1H), 7.92 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.51 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.38 - 7.30 (m, 3H), 6.72 (s, 1H), 4.91 - 4.73 (m, 1H), 4.02 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 3.89 - 3.79 (m, 3H), 3.45 (s, 3H), 1.56 (br d, J=6.5 Hz, 6H), 1.34 (br s, 3H), 0.44 (br s, 3H). MS (ESI) m/z: 605.2 (M+H)⁺.

实施例 62



步骤 A: 与实施例 72 制备方法相同, 仅在实施例 61 步骤 A 中将异丙胺替换为乙胺。粗品通过柱

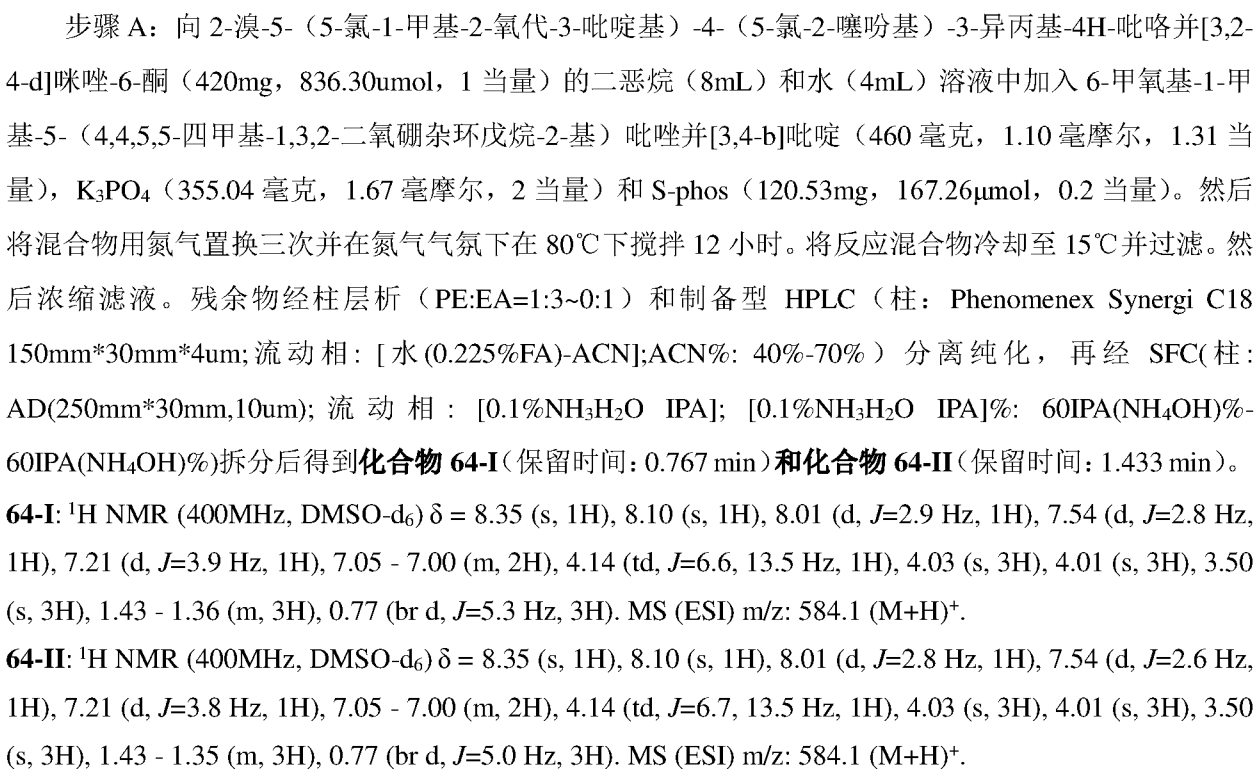
62: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 8.25 (s, 1H), 7.93 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.51 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 7.44 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 4.32 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.04 (td, *J*=6.5, 13.2 Hz, 1H), 3.85 (br s, 3H), 3.46 (s, 3H), 1.45 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.38 - 1.28 (m, 3H), 0.44 (br s, 3H). MS (ESI) *m/z*: 591.2 (M+H)⁺.

CN1C=NC2=C1C(=O)N(C2c3ccc(Cl)s3)c4cc(Cl)nc(C4)c5cc(OC)c6nn[nH]6

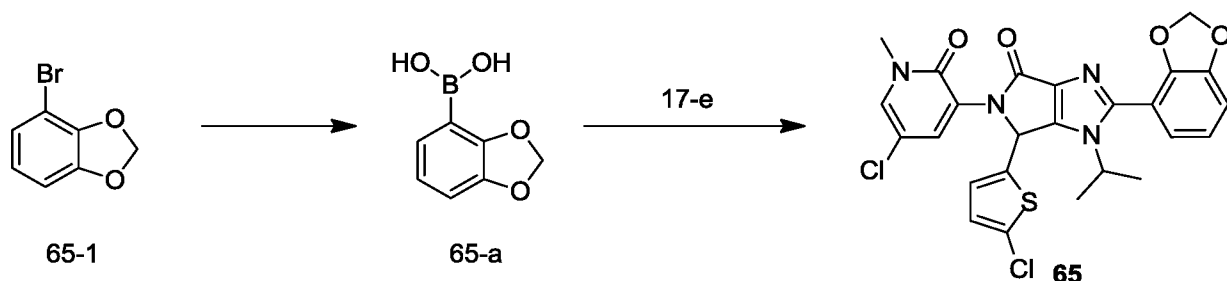
63-I: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8.14 (s, 1H), 8.01 (d, J =2.8 Hz, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.20 (d, J =3.8 Hz, 1H), 7.08 - 6.96 (m, 2H), 4.32 (s, 3H), 4.16 - 4.00 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 1.40 (br d, J =6.8 Hz, 3H), 0.75 (br s, 3H). MS (ESI) m/z : 584.1 (M+H) $^+$.

63-II: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8.14 (s, 1H), 8.00 (d, J =2.6 Hz, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.20 (d, J =3.6 Hz, 1H), 7.05 - 6.99 (m, 2H), 4.32 (s, 3H), 4.06 (td, J =6.7, 13.3 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 1.40 (br d, J =6.8 Hz, 3H), 0.90 - 0.63 (m, 3H). MS (ESI) m/z : 584.1 (M+H) $^+$.

112

Cc1cc(Cl)cc(N2C(=O)c3c(C4=CC=C(C=C4)S4=CC=C(C=C4)Cl)nc(C5C(C)C)nc3C2=O)c1=O

65

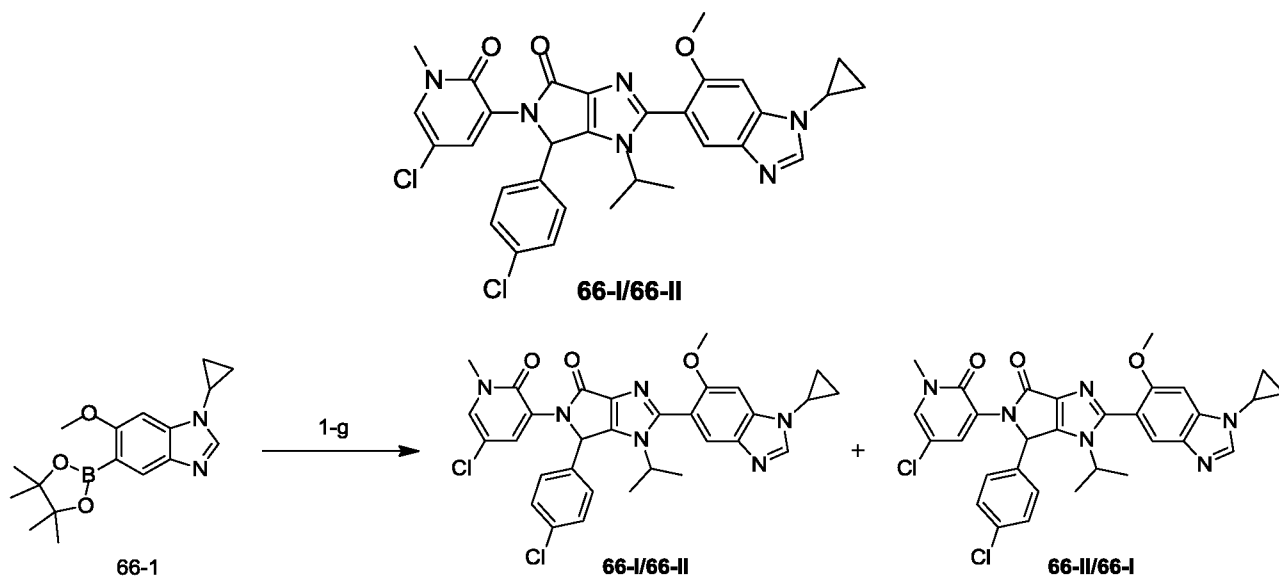


步骤 A: 在 -78℃ 下, 向 4-溴-1,3-苯并间二氧杂环戊烯 (150mg, 746.20μmol, 1 当量), 硼酸三异丙酯 (168.41mg, 895.45μmol, 205.88uL, 1.2 当量) 的 THF (5mL) 溶液中加入逐滴滴加 n-BuLi (2.5M, 447.72uL, 1.5 当量), 搅拌 3 小时。然后升温至 0℃, 用 2M 盐酸将溶液酸化至 pH 为 2, 然后用 2M NaOH 水溶液中和至 pH 为 7。反应混合物用 EA (10mL×2) 萃取。合并的有机层用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 然后浓缩得到粗产物 1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基硼酸 (粗品直接用于下一步)。

步骤 B: 向 2-溴-5-(5-氯-1-甲基-2-氧代-3-吡啶基)-4-(5-氯-2-噻吩基)-3-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]咪唑-6-酮 (50 mg, 99.56 μmol, 5.18 uL, 1 当量) 在二恶烷 (3mL) 和水 (0.6mL) 的混合溶液中加入 Pd(dppf)Cl₂ (7.28mg, 9.96μmol, 0.1 当量), K₃PO₄ (63.40mg, 298.68μmol, 3 当量) 和 1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基硼酸 (33.04mg, 199.12μmol, 2 当量), 然后脱气 3 次, 然后在 80℃ 下加热 1.5 小时。过滤反应混合物, 然后浓缩, 得到粗产物。粗产物通过硅胶色谱法 (PE/EA=0/1) 纯化, 得到化合物 65。

65: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 8.00 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=2.5, 6.5 Hz, 1H), 7.06 - 6.96 (m, 4H), 6.10 (d, J=5.9 Hz, 2H), 4.40 (q, J=6.8 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 1.40 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.84 (d, J=6.7 Hz, 3H). MS (ESI) m/z: 543.1 (M+H)⁺.

实施例 66



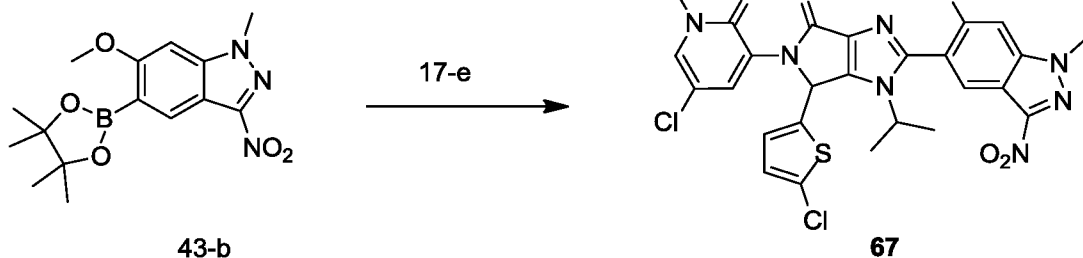
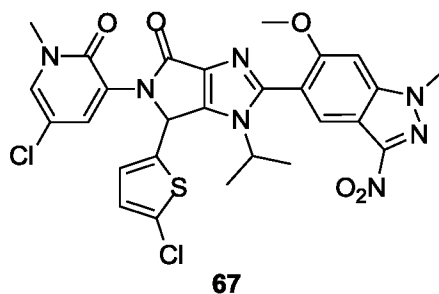
步骤 A: 将 2-溴-5-(5-氯-1-甲基-2-氧代-3-吡啶基)-4-(4-氯苯基)-3-异丙基-4H-吡咯并[3,4-d]咪唑 (270mg, 544.15μmol, 1 当量), 1-环丙基-6-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 苯并咪唑 (205.16mg, 652.98μmol, 1.2 当量), S-phos (78.43mg, 108.83μmol, 0.2 当量), K₃PO₄ (231.01mg, 1.09mmol, 2 当量) 在二恶烷 (7mL) 和 H₂O (1.4mL) 中的混合物置换氮气 3 次, 然后在氮气气氛下

将混合物在 80℃ 搅拌 12 小时。将混合物真空浓缩得到粗产物。残余物经柱层析 (EA:MeOH = 7:1) 和制备型 HPLC (柱: Phenomenex Synergi C18 150mm×30mm×4um; 流动相: [水(0.225%FA)-ACN]; ACN%: 32%-62%) 分离纯化, 再经 SFC (柱: AD (250mm×30mm, 10um); 流动相: [0.1%NH₃H₂O EtOH]; [0.1%NH₃H₂O EtOH]: 50%-50%) 拆分后得到**化合物 66-I** (保留时间: 1.52 min) 和**化合物 66-II** (保留时间: 2.228 min)。

66-I: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.20 (s, 1 H), 7.92 (d, *J*=2.76 Hz, 1H), 7.64 (s, 1 H), 7.50 (d, *J*=2.76 Hz, 1H), 7.43 (d, *J*=8.53 Hz, 2H), 7.33 (br d, *J*=8.16 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.01 (br d, *J*=7.65 Hz, 1H), 3.86 (br s, 3H), 3.52 (br d, *J*=3.39 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 1.40 - 1.26 (m, 3H), 1.15 - 1.05 (m, 4H), 0.43 (br s, 3H). MS (ESI) *m/z*: 603.2 (M+H)⁺.

66-II: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.20 (s, 1H), 7.93 (d, *J*=2.76 Hz, 1H), 7.65 (s, 1 H), 7.51 (d, *J*=2.76 Hz, 1H), 7.43 (d, *J*=8.53 Hz, 2H), 7.34 (br d, *J*=8.03 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.11 - 3.96 (m, 1H), 3.87 (br s, 3H), 3.59 - 3.50 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.31 (br s, 3H), 1.42 - 1.26 (m, 3H), 1.18 - 1.05 (m, 4H), 0.43 (br s, 3H). MS (ESI) *m/z*: 603.2 (M+H)⁺.

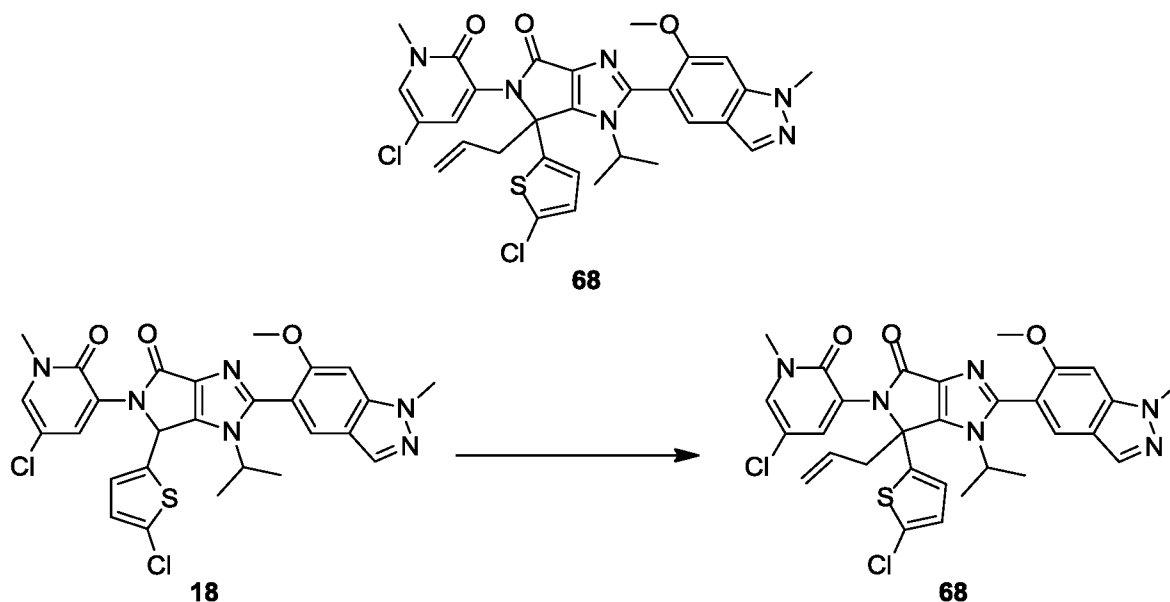
实施例 67



步骤 A: 合成过程见实施例 43-c。粗品经柱层析 (PE/EA=0/1 和 DCM/MeOH=10/1) 纯化后得到**化合物 67**。

67: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 8.16 (s, 1H), 8.01 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.54 (d, *J*=2.8 Hz, 1H), 7.21 (d, *J*=3.7 Hz, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 2H), 4.24 (s, 3H), 4.08 (td, *J*=6.5, 13.3 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 1.51 - 1.28 (m, 3H), 0.89 - 0.53 (m, 3H). MS (ESI) *m/z*: 628.1 (M+H)⁺.

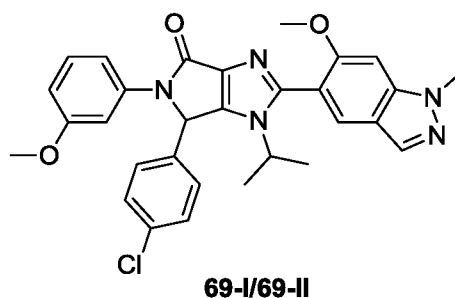
实施例 68

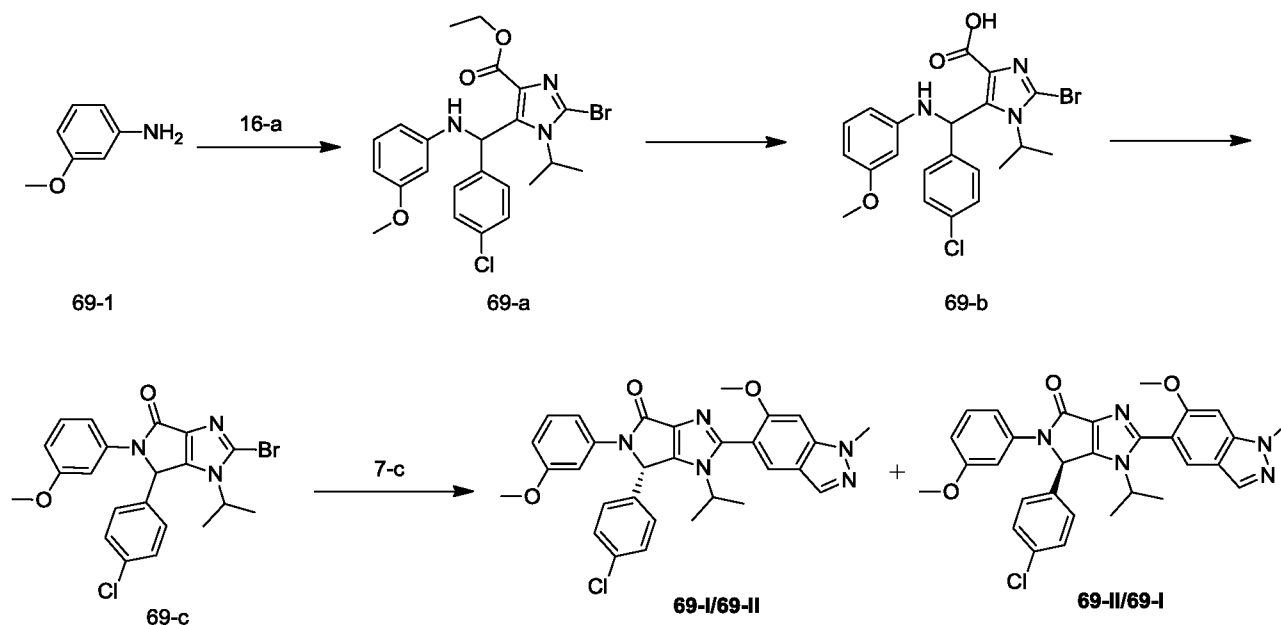


步骤 A: 在-70℃氮气保护下, 向实施例化合物 18 (200mg, 329.06μmol, 1 当量) 的 THF (3mL) 溶液中加入逐滴加入 KHMDS (1M, 987.17μL, 3 eq), 历时 5 分钟滴加完。混合物在-70℃下搅拌 30 分钟。然后在-70℃下向混合物中加入 3-溴丙-1-烯 (398.08mg, 3.29mmol, 10 当量) 并搅拌 30 分钟。将混合物升温至 20℃并搅拌 2 小时。反应混合物用饱和氯化铵水溶液 (10mL) 淬灭。将水相用乙酸乙酯 (10mL×3) 萃取。合并的有机相用盐水 (10mL×2) 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥过滤并真空浓缩。粗品通过硅胶色谱法 (EA: MeOH = 1 / 0~30 / 1) 和制备型 HPLC (柱: Phenomenex Synergi C18 150mm×30mm×4μm; 流动相: [水 (0.225% FA) -ACN]; ACN%: 40%-70%) 纯化, 得到**化合物 68**。

10 **68**: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.08 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.24 - 7.01 (m, 2H), 6.75 (br s, 1H), 5.93 - 5.74 (m, 1H), 5.21 (br s, 1H), 5.10 (br s, 1H), 4.20 - 4.01 (m, 4H), 3.83 (br s, 3H), 3.42 (br s, 4H), 3.25 - 3.15 (m, 1H), 1.22 - 0.77 (m, 6H). MS (ESI) m/z: 623.1 (M+H)⁺.

实施例 69





步骤 A: 向 2-溴-5-[氯-(4-氯苯基)甲基]-1-异丙基-咪唑-4-甲酸乙酯 (1.04g, 2.48mmol, 1 当量) 和 3-甲氧基苯胺 (304.86mg, 2.48 mmol, 277.14 μ L, 1 当量) 的 MeCN (10mL) 溶液中加入 DIEA (1.04g, 8.04mmol, 1.4mL, 3.25 当量)。将该混合物在 85℃ 下搅拌 12 小时后将混合物真空浓缩。残余物通过柱色谱 (PE:EA = 1:0~1:1) 过柱纯化, 得到 (2-溴-5-[(4-氯苯基) - (3-甲氧基苯胺基) 甲基] 咪唑-4-羧酸乙酯。

步骤 B: 向 2-溴-5-[(4-氯苯基) - (3-甲氧基苯胺基) 甲基] -1-异丙基-咪唑-4-甲酸乙酯 (1.12g, 2.21mmol, 1 当量) 的 THF (10mL) 溶液中加入溶有 LiOH·H₂O (463.67mg, 11.05mmol, 5 当量) 的 EtOH (8mL) 和 H₂O (5mL) 混合溶液。将该混合物在 25℃ 下搅拌 12 小时, 反应液在真空中浓缩。残余物用 1M 稀盐酸调节至 pH = 5, 搅拌并过滤, 滤饼溶于甲苯 (8mL) 并真空浓缩, 得到所需产物为 2-溴-5-[(4-氯苯基) - (3-甲氧基苯胺基) 甲基] -1-异丙基-咪唑-4-羧酸。

步骤 C: 将 2-溴-5-[(4-氯苯基) - (3-甲氧基苯胺基) 甲基] -1-异丙基-咪唑-4-羧酸 (0.65g, 1.36mmol, 1 当量), HATU (774.33mg, 2.0 当量, 1.5 当量) 的 DMF (10mL) 溶液中加入 DIEA (350.94mg, 2.72mmol, 472.96 μ L, 2 当量)。混合物用氮气置换 3 次, 然后将混合物在 60℃ 下搅拌 12 小时。将反应混合物冷却至 25℃ 并用水 (80mL) 淬灭, 然后过滤混合物, 滤饼用水 (10mL) 洗涤并真空干燥, 得到 2-溴-4-(4-氯苯基)-3-异丙基-5-(3-甲氧基苯基)-4H-吡咯并[3,4-d]咪唑-6-酮。

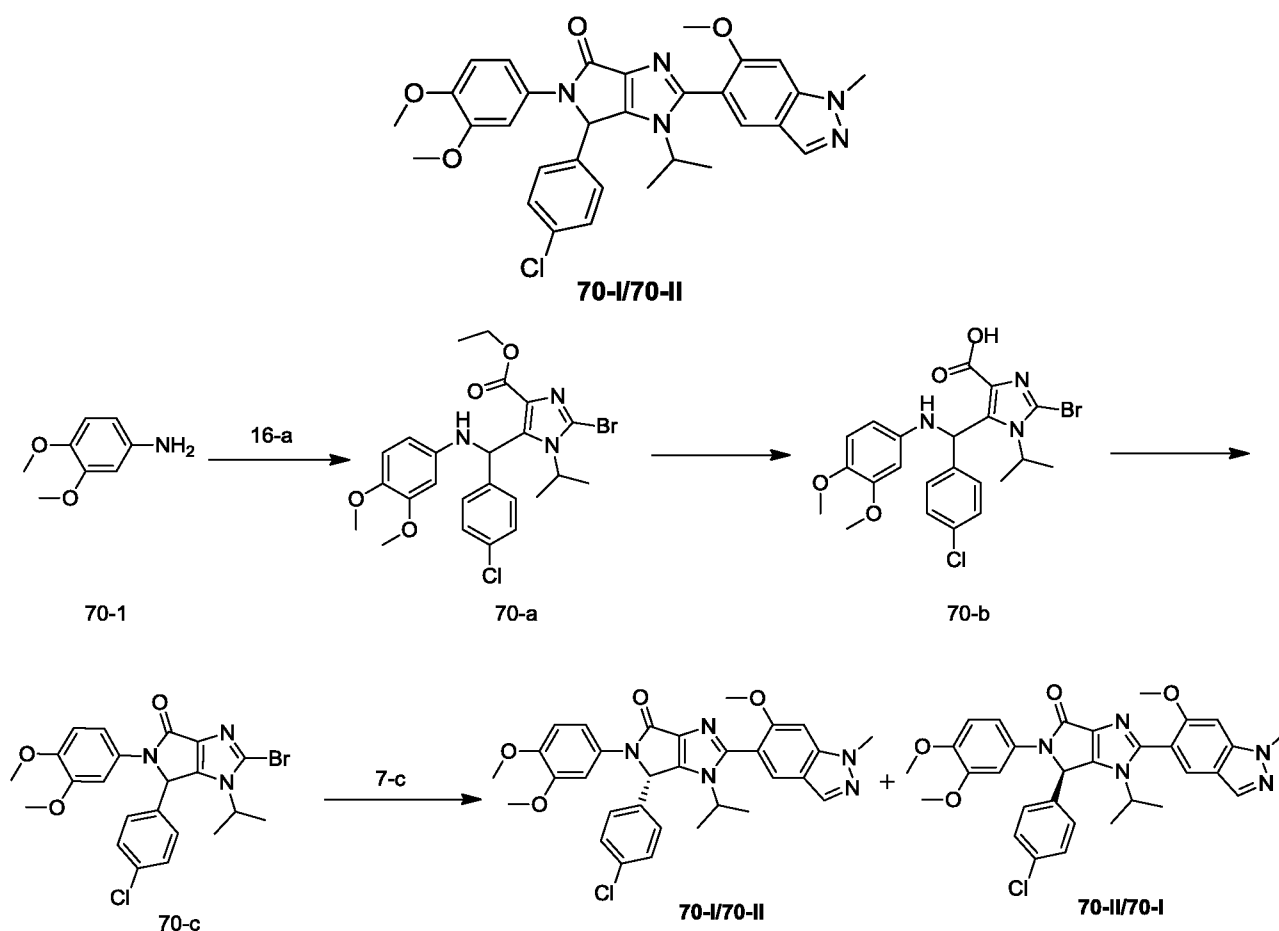
步骤 D: 向 2-溴-4-(4-氯苯基)-3-异丙基-5-(3-甲氧基苯基)-4H-吡咯并[3,4-d]咪唑-6-酮 (300mg, 651.11 μ mol, 1 当量) 的二恶烷 (10mL) 和水 (4mL) 溶液中加入 6-甲氧基-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 吡啶 (244mg, 846.78 μ mol, 1.30 当量), K₃PO₄ (277mg, 1.30mmol, 2 当量) 和 Pd(dppf)Cl₂ (60mg, 82.00 μ mol, 0.126 当量)。然后将混合物用氮气置换并在氮气气氛下于 100℃ 搅拌 12 小时。将反应混合物冷却至 25℃ 并通过硅藻土垫过滤, 然后浓缩滤液。残余物经柱层析 (PE:EA = 1:0~0:1) 和制备型 HPLC (柱: Phenomenex Synergi C18 150mm*25mm*10 μ m; 流动相: [水(0.225%FA)-ACN]; ACN%: 40%-70%) 分离纯化, 再经 SFC (柱: AD(250mm*30mm, 10 μ m); 流动相: [0.1%NH₃H₂O EtOH]; [0.1%NH₃H₂O EtOH] %: 45%-45%) 拆分后得到化合物 69-I (保留时间: 2.082min) 和化合物 69-II (保留

时间: 2.282 min)。

69-I: ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.02 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.42 (s, 4H), 7.30 (s, 1H), 7.18 (d, J =2.9 Hz, 3H), 6.74 (s, 1H), 6.66 - 6.61 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.03 - 3.96 (m, 1H), 3.87 (br s, 3H), 3.73 (s, 3H), 1.49 - 1.31 (m, 3H), 0.40 (br s, 3H). MS (ESI) m/z : 542.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5 **69-II**: ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.02 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.42 (s, 4H), 7.30 (s, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 6.64 (br dd, J =2.8, 6.2 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.03 - 3.96 (m, 1H), 3.87 (br s, 3H), 3.73 (s, 3H), 1.40 (br d, J =6.7 Hz, 3H), 0.40 (br s, 3H). MS (ESI) m/z : 542.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

实施例 70



10

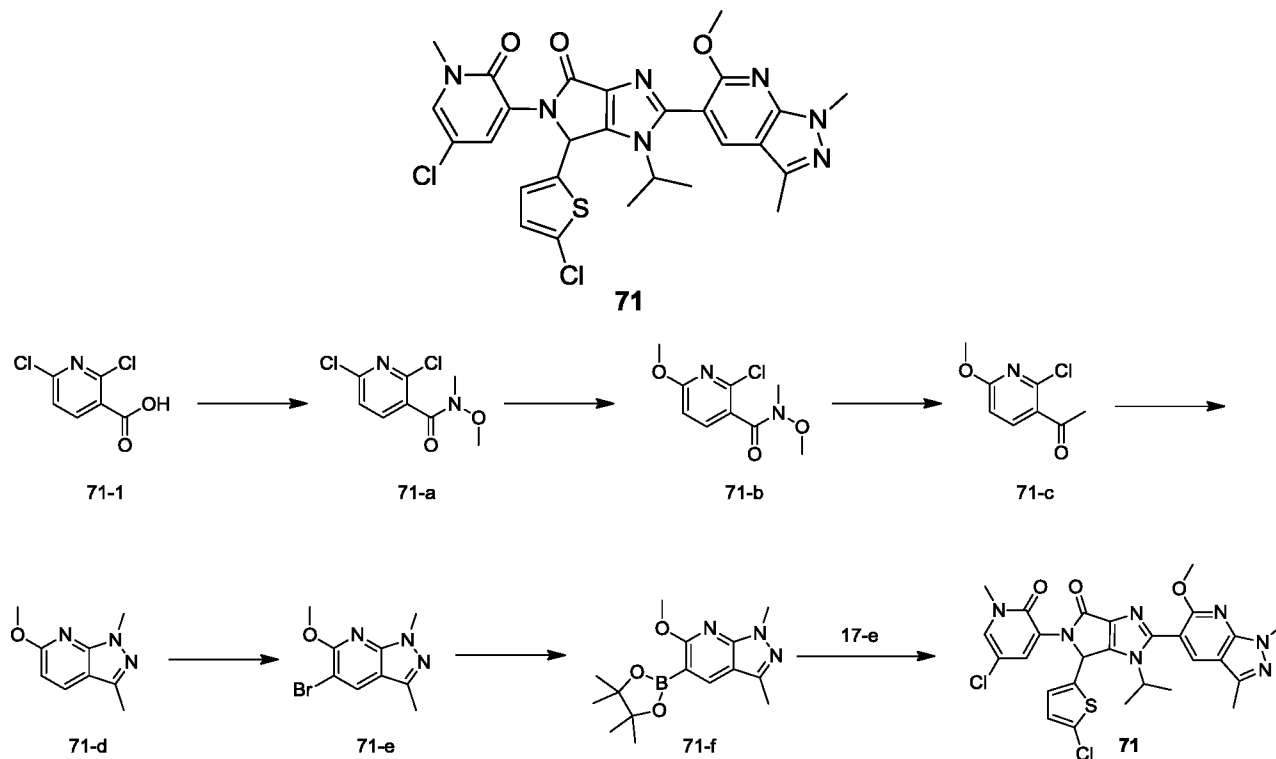
步骤 A: 同实施例 69 制备步骤 A 至步骤 D, 仅在实施例 69 步骤 A 中将 3-甲氧基苯胺替换为 3,4-二甲氧基苯胺。在步骤 D 中粗品通过柱层析 (PE:EA=1:0~0:1) 和制备型 HPLC (柱: Phenomenex Synergi C18 150mm*25mm*10um; 流动相: [水 (0.225%FA)-ACN]; ACN%: 40%-70%) 纯化, 再经 SFC (柱: OD(250mm*30mm, 10um); 流动相: [0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ MeOH]; [0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ MeOH] %: 40%-40%) 拆分后得到

15 **化合物 70-I** (保留时间: 3.270min) 和**化合物 70-II** (保留时间: 3.579 min)。

70-I: ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.02 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.40 (br s, 4H), 7.30 (s, 1H), 7.14 (d, J =1.6 Hz, 1H), 6.99 (dd, J =2.0, 8.7 Hz, 1H), 6.84 (d, J =8.8 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.08 - 3.96 (m, 4H), 3.87 (br s, 3H), 3.71 (d, J =15.9 Hz, 6H), 1.45 - 1.29 (m, 3H), 0.39 (br s, 3H). MS (ESI) m/z : 572.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20 **70-II**: ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 8.02 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 4H), 7.30 (s, 1H), 7.14 (d, J =2.1 Hz, 1H), 6.99 (dd, J =2.3, 8.6 Hz, 1H), 6.84 (d, J =8.8 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.08 - 3.98 (m, 4H), 3.87 (br s, 3H), 3.71 (d, J =15.9 Hz, 6H), 1.44 - 1.33 (m, 3H), 0.39 (br s, 3H). MS (ESI) m/z : 572.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

实施例 71



- 5 步骤 A: 向 2,6-二氯吡啶-3-羧酸 (10 g, 78.13mmol, 1.5 当量) 的 DMF (120 毫升) 中加入 DIEA (20.19 克, 156.25 毫摩尔, 27.22 毫升, 3 当量), HATU (29.71 克, 52.2 毫摩尔, 1 当量) 和 N-甲氧基甲胺盐酸盐 (5.33g, 54.69mmol, 1.05 当量), 然后在 20℃ 下搅拌 12 小时。将混合物倒入水 (500mL) 中, 然后用 EA 萃取, 用水 (300ml×2) 洗涤合并的有机层。有机相用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 然后浓缩得到粗产物。粗产物通过硅胶色谱法 (PE:EA = 10:1) 纯化, 得到 2,6-二氯-N-甲氧基-N-甲基 - 吡啶-3-甲酰胺。
- 10

步骤 B: 向 2,6-二氯-N-甲氧基-N-甲基-吡啶-3-甲酰胺 (6g, 25.52mmol, 1 当量) 的 MeOH (60mL) 溶液中加入甲醇钠 (2.07g, 38.29mmol, 1.5 当量), 然后在 80℃ 下搅拌 12 小时。将混合物用水 (30mL) 稀释, 然后用 EA (30mL×2) 萃取。将合并的有机层经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤浓缩。粗品通过硅胶色谱法 (PE:EA = 5:1) 纯化, 得到化合物 2,6-二氯-N-甲氧基-N-甲基烟酰胺。

- 15 步骤 C: 在 20℃ 下, 向 2,6-二氯-N-甲氧基-N-甲基烟酰胺 (2.5g, 10.84mmol, 1 当量) 的 THF (30mL) 溶液中加入 MeMgBr (3.0M, 4.70mL, 1.3 当量), 然后搅拌 12 小时。将反应液倒入 NH₄Cl 水溶液 (100mL) 中, 然后用 EA (80mL×2) 萃取。将合并的有机层经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 然后浓缩, 得到化合物 1-(2-氯-6-甲氧基-3-吡啶基) 乙酮。

- 20 步骤 D: 向 1-(2-氯-6-甲氧基-3-吡啶基) 乙酮 (1.3g, 7.00mmol, 1 当量) 的 EtOH (10mL) 溶液中加入甲基肼 (25.89g, 168.59mmol, 29.59mL, 24.07 当量), 然后在 90℃ 下加热 12 小时。浓缩得到残余物。用水 (20mL) 稀释残余物, 然后用 EA (20mL×2) 萃取。将合并的有机层经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 然后浓缩, 得到化合物 6-甲氧基-1,3-二甲基-吡啶并[3,4-b]吡啶。

步骤 E: 向 6-甲氧基-1,3-二甲基-吡啶并[3,4-b]吡啶 (1.1g, 6.21mmol, 1 当量) 的 MeCN (10mL)

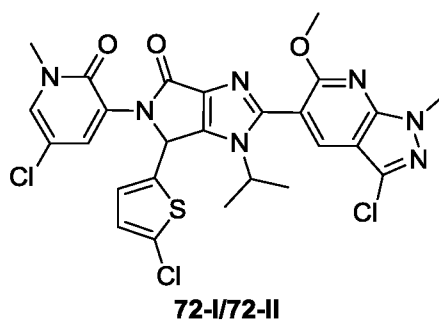
溶液中加入 NBS(2.21g, 12.42mmol, 2 当量), 然后在 20℃下搅拌 1 小时。用饱和 Na₂SO₃ 水溶液(40mL)稀释, 然后用 EA (40mL×2) 萃取。合并的有机层用水 (40mL×3) 洗涤, 然后用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 得到化合物 5-溴-6-甲氧基-1,3-二甲基-吡唑并[3,4-b]吡啶。

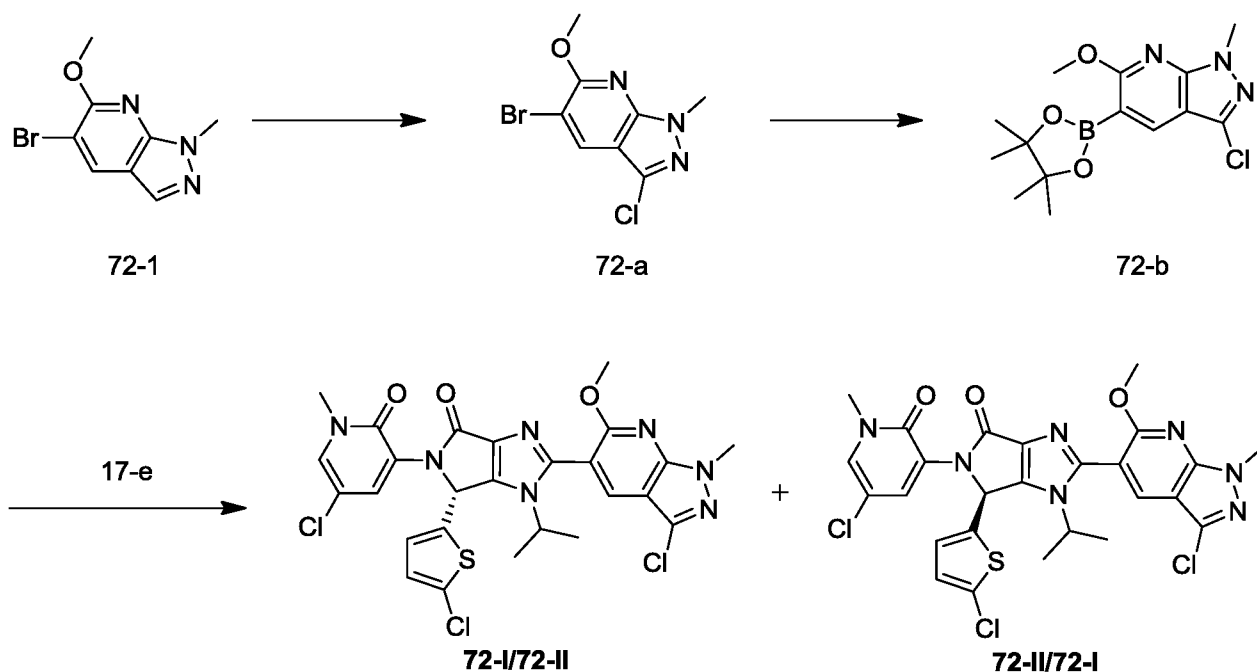
步骤 F: 向 5-溴-6-甲氧基-1,3-二甲基-吡唑并[3,4-b]吡啶 (1.5g, 5.86mmol, 1 当量) 的二恶烷 (30mL) 溶液中加入 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (2.97g, 11.71mmol, 2 当量), AcOK (1.72g, 17.57mmol, 3 当量), Pd(dppf)Cl₂ (428.57mg, 585.71μmol, 0.1 当量), 氮气置换 3 次, 然后在 100℃下加热搅拌 12 小时。混合物用水 (50mL) 稀释, 用 EA (50mL×2) 萃取。将合并的有机层用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。粗产物通过硅胶色谱法 (PE:EA = 20:1) 纯化, 得到化合物 6-甲氧基-1,3-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 吡唑并[3,4-b]吡啶 (粗品直接用于下一步)。

步骤 G: 向 2-溴-5-(5-氯-1-甲基-2-氧代-3-吡啶基)-4-(5-氯-2-噻吩基)-3-异丙基-4H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-4-基]咪唑-6-酮 (500mg, 995.60μmol, 1 当量) 在二恶烷 (10mL) 和水 (2mL) 的混合液中加入 6-甲氧基-1,3-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 吡唑并[3,4-b]吡啶 (905.48 毫克, 2.99 毫摩尔, 3 当量), K₃PO₄ (633.99 毫克, 2.99 毫摩尔, 3 当量), Pd(dppf)Cl₂ (72.85mg, 99.56μmol, 0.1 当量), 用氮气置换 3 次, 然后在氮气保护下在 100℃加热 1 小时。将混合物通过硅藻土过滤并将滤液用水稀释 (20mL), 然后用 EA (20mL×2) 萃取。将合并的有机层用无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 然后浓缩, 得到粗产物。粗产物通过硅胶色谱 (EA:MeOH = 10:1~5:1) 和制备型 HPLC (柱: DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*30mm,10um); 流动相: [0.1%NH₃H₂O EtOH]; [0.1%NH₃H₂O EtOH] %: 40%-40%) 纯化, 得到化合物 71

71: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 8.34 (s, 1 H), 8.00 (d, J=2.76 Hz, 1 H), 7.53 (d, J=2.89 Hz, 1 H), 7.20 (d, J=3.89 Hz, 1 H), 6.98 - 7.05 (m, 2 H), 4.14 (dt, J=13.55, 6.78 Hz, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 3.49 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 1.39 (br d, J=6.27 Hz, 3 H), 0.76 (br s, 3 H). MS (ESI) m/z: 598.1 (M+H)⁺.

实施例 72





步骤 A: 向 5-溴-6-甲氧基-1-甲基-吡唑并[3,4-b]吡啶 (1.5g, 6.20mmol, 1 当量) 的 MeCN (2mL) 溶液中加入 NCS (910.18mg, 6.82mmol, 1.1 当量), AcOH (372.11mg, 6.20mmol, 354.39 μ L, 1 当量), 然后用氮气置换 3 次, 然后在 80℃ 加热 2 小时。将反应液倒入饱和 Na₂SO₃ 水溶液 (60mL) 中, 然后过滤得到 5-溴-3-氯-6-甲氧基-1-甲基-吡唑并[3,4-b]吡啶 (粗品直接用于下一步)。

步骤 B: 向 5-溴-3-氯-6-甲氧基-1-甲基 - 吡唑并[3,4-b]吡啶 (1.6g, 5.79mmol, 1 当量) 的二恶烷 (30mL) 溶液中加入 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (2.20g, 8.68mmol, 1.5 当量), AcOK (1.70g, 17.36mmol, 3 当量) 和 Pd(dppf)Cl₂ (423.39mg, 578.63 μ mol, 0.1 当量), 然后用氮气置换 3 次, 然后在 100℃ 下加热搅拌 1 小时。反应混合物通过硅藻土过滤, 然后减压浓缩滤液, 得到粗品 3-氯-6-甲氧基-1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氢 - - 二氧杂硼杂环戊烷-2-基) 吡唑并[3,4-b]吡啶 (粗品直接用于下一步)。

步骤 C: 向 2-溴-5-(5-氯-1-甲基-2-氧代-3-吡啶基)-4-(5-氯-2-噻吩基)-3-异丙基-4H-吡咯并[3,4-d]咪唑-6-酮 (500 mg, 995.60 μ mol, 1 当量) 的二恶烷 (10 mL) and 水 (2 mL) 混合液中加入 3-氯-6-甲氧基-1-甲基-5-(1H-1,2,4-三唑并[1,2-a]吡啶-4-基)咪唑-6-酮 ((1.61 克, 4.98 毫摩尔, 5 当量), K₃PO₄ (634.01 毫克, 2.99 毫摩尔, 3 当量) 和 Pd(dppf)Cl₂ (72.85mg, 99.56 μ mol, 0.1 当量), 用氮气置换 3 次, 然后在 100℃ 加热搅拌 1 小时。将反应混合物通过硅藻土过滤, 然后用水 (30mL) 稀释并用 EA (30mL $\times$ 2) 萃取。将合并的有机层用 30mL 水 (30mL $\times$ 2) 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗品。粗品通过硅胶色谱法 (DCM/MeOH = 10/1) 将残余物纯化至获得所需的原油产品。然后通过制备型 TLC (EA/MeOH = 20/1) 纯化, 得到粗产物。残余物经柱层析 (DCM:MeOH=10:1) 和制备型 HPLC (柱: Phenomenex Synergi C18 150mm $\times$ 25mm $\times$ 10 μ m; 流动相: [水(0.225%FA)-ACN]; ACN%: 55%-85%) 分离纯化, 再经 SFC (柱: DAICEL CHIRALPAK AD(250mm $\times$ 30mm, 10 μ m); 流动相: [0.1%NH₃H₂O IPA]; [0.1%NH₃H₂O IPA] %: 45%-45%) 拆分后得到化合物 72-I (保留时间: 0.789min) 和化合物 72-II (保留时间: 1.457min)。

72-I: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8.33 (s, 1 H), 8.01 (br s, 1 H), 7.54 (d, J =2.32 Hz, 1 H), 7.20 (br d, J =3.42 Hz, 1 H), 7.02 (s, 2 H), 4.08 - 4.21 (m, 1 H), 4.01 (br d, J =9.17 Hz, 7 H), 3.49 (s, 3 H), 1.39 (br d, J =5.87 Hz, 3 H), 0.77 (br s, 3 H). MS (ESI) m/z : 618.1 (M+H) $^+$.

72-II: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8.33 (s, 1 H), 8.01 (d, J =2.69 Hz, 1 H), 7.54 (d, J =2.69 Hz, 1 H), 7.20 (d, J =3.79 Hz, 1 H), 6.94 - 7.09 (m, 2 H), 4.14 (dt, J =13.42, 6.56 Hz, 1 H), 3.95 - 4.03 (m, 1 H), 3.49 (s, 3 H), 1.30 - 1.44 (m, 3 H), 0.77 (br d, J =5.50 Hz, 3 H). MS (ESI) m/z : 618.1 (M+H) $^+$.

效果实施例1：化合物酶水平活性测

本发明中应用 MDM2 / p53 蛋白结合实验采用 TR-FRET 方法检测。具体步骤如下：用 Echo 移液器 (Labcyte) 对受试化合物进行 3.162 倍梯度稀释，每个化合物稀释 11 个浓度并分别转移 250nL 到 384 孔板中，每个化合物浓度设两复孔。设置加阳性化合物 (100%抑制) 的孔作为阳性对照，只加 DMSO 的孔作为阴性对照。用缓冲液 (125mM NaCl, 1mM DTT, 0.01% Gelatin(动物明胶), 0.1% Pluronic f-127 (聚醚), 1 PBS) 将 GST-MDM2 蛋白 (R&D-E3-202-050) 稀释至 0.625nM 并加 20 μ L 到 384 孔板中。离心，震荡后将 384 孔板放入 23 $^{\circ}$ C 温箱中孵育 20min。用缓冲液将 His-p53 蛋白 (R&D-SP-450-020) 稀释至 12.5nM 并加 20 μ L 到 384 孔板中。离心，震荡后将 384 孔板放入 23 $^{\circ}$ C 温箱中孵育 60min。用缓冲液稀释 Eu2+ anti-GST 抗体 (Cisbio-61GSTKLB) 和 XL665 anti-His 抗体 (Cisbio-61HISXLB)，稀释得到的混合物中包含 0.3nM 的 Eu2+ anti-GST 抗体和 9nM 的 XL665 anti-His 抗体。加 10 μ L 两种抗体的混合物到 384 孔板中。离心，震荡后将 384 孔板放入 23 $^{\circ}$ C 温箱中孵育 20h。在 Envision 多功能酶标仪 (PerkinElmer) 上读数 (激发光 340nm, 发射光 665nm、615nm)。Ratio = Signal665nm / Signal615nm X 10000，用 Ratio 值计算得到抑制率，公式如下：抑制率=(加化合物孔 Ratio-阴性对照 Ratio) / (阳性对照 Ratio-阴性对照 Ratio)*100%，各化合物的 IC₅₀ 值示于下表 1 中。

效果实施例 2：化合物细胞水平活性测定

SJSA-1 细胞增殖实验采用碘化丙啶染色检测。碘化丙啶无法通过活细胞的细胞膜，却可以透过凋亡细胞的细胞膜，从而对细胞进行染色。具体步骤如下：分离细胞培养瓶中处于对数生长期的 SJSA-1 细胞 (来自药明康德生物部细胞库)，计数。用添加了 10% FBS、1% 双抗和 1% L-谷氨酰胺的 RPMI1640 细胞培养基将 SJSA-1 细胞稀释到 1X10⁵ 个细胞每毫升。向 384 孔板的最外围一圈孔中加入 100 μ L PBS，向第二列孔中加入 25 μ L RPMI1640 细胞培养基作为阳性对照，向其它孔中加入 25 μ L 细胞悬液 (2500 个细胞每孔)。室温静置 20min 后，将细胞板放入细胞培养箱中过夜培养。第二天用 Echo 移液器 (Labcyte) 对受试化合物进行 3.162 倍梯度稀释，每个化合物稀释 10 个浓度并分别转移 300nL 到化合物板中，每个化合物浓度设两复孔。第 24 列不加化合物作为阴性对照。向化合物板除最外围一圈孔的所有孔中加 30 μ L RPMI1640 细胞培养基，离心，震荡。然后从化合物板中转移 25 μ L 化合物到细胞板中。将细胞板放入细胞培养箱中培养。72h 后，向细胞板除最外围一圈孔的所有孔中加 10 μ L 15uM YO-PRO-1 (Invitrogen-Y3603) 染料。离心，室温避光震荡 20min 后在 Envision 多功能酶标仪 (PerkinElmer) 上读数 (激发光 485nm, 发射光 535nm)。再向细胞板除最外围一圈孔的所有孔中加 20 μ L 细胞裂解液 (150mM NaCl, 2mM Tris pH 7.5, 1mM EDTA, 1mM EGTA, 1% Triton X-100, ddH₂O)。离心，室温避光震荡 20min 后在 Envision 多功能酶标仪上读数。

用第二次读数得到的信号值减去第一次读数的信号值得到活细胞的信号值，按以下列公式计算药物对肿瘤细胞生长的抑制率：抑制率=(加化合物孔信号-阴性对照信号)/(阳性对照信号-阴性对照信号)*100%。各化合物对 SJSA-1 细胞的抗增殖活性(IC₅₀ 值)示于下表 1 中：

表 1 本发明化合物体外筛选试验结果

化合物	靶点结合能力 MDM2 IC ₅₀ (nM)	骨肉瘤细胞 SJSA-1 Cell IC ₅₀ (nM)
1	1.54	-
3	2.51	-
4	3.92	-
5-II	0.18	77.6
6	1.06	-
7-II	0.18	105.9
8	1.63	-
9-II	0.38	52.8
10	1.26	-
11-I	0.4	33
12	0.91	-
13-II	0.55	-
14-I	0.37	106.8
15	5.4	-
16	0.3	167.1
17-II	0.71	105.2
18-II	0.29	69.2
19	0.29	73.5
20-II	0.31	-
21-II	0.86	113.6
22-I	0.1	73.3
23-I	0.76	-
24-I	1.24	-
25	0.53	-
26-I	0.17	-
27-I	0.13	-
28-I	0.27	-

29-II	0.16	53.8
30-II	0.26	96.0
31-II	0.15	26.9
32-II	0.18	23.6
33-II	0.17	15.3
34-II	0.19	68.8
35-II	0.21	33.3
36-II	0.10	-
37-II	0.32	-
38-II	0.16	15.9
39-II	0.11	82.4
40-II	0.19	69.3
41-II	0.15	102.6
42-II	0.24	-
43-II	0.07	68.1
44-II	0.24	198
45-II	0.75	-
46-II	0.16	126.5
47-II	0.29	104.3
48-II	0.20	21.0
49-II	0.13	65.8
50-II	0.17	155.1
51-II	0.78	-
52-II	0.91	-
53-II	0.04	69.3
54	0.21	136.8
55	0.22	-
56	3.81	-
57	0.64	-
58-II	0.19	-
59	1.04	-
60	0.48	-

61	0.82	
62	0.41	160.5
63-II	0.21	35.9
64-II	0.14	158.8
65	4.77	-
66-II	0.19	50
67	0.44	-
68	0.51	-
69-I	0.44	-
70-I	0.35	103.8
71	0.57	-
72-I	0.18	-

结论：本发明化合物在与 MDM2 蛋白靶点的结合和抑制 SJSA-1 肿瘤细胞生长方面表现出良好的活性。

效果实施例3：药代动力学研究

5 1.摘要

以雌性 Balb/c 小鼠为受试动物，应用 LC/MS/MS 法测定了小鼠尾部静脉注射和口服盒式给药法 (cassette dosing)同时给予阳性参照化合物 NVP-HDM201、实施例 17-II 和 18-II 后不同时刻血浆中的药物浓度。研究本发明的化合物在小鼠体内的药代动力学行为，评价其药代动力学特征。

2.试验方案

10 2.1 实验药品：NVP-HDM201，实施例 17-II 和 18-II 化合物。

2.2 试验动物

健康幼年雌性 Balb/c 小鼠 20-30g，总共 6 只。

2.3 药物配制

称取适量样品，将 NVP-HDM201 和本发明化合物 17-II 和 18-II 配制成 0.2 mg/mL in 5%DMSO/40%PEG400/ 55%水的澄清溶液用于静脉注射和口服组。

2.4 给药

雌性 Balb/c 小鼠 6 只，禁食一夜后 3 只尾端静脉注射给药，剂量为 0.5 mg/kg；另外 3 只口服给药，剂量为 2 mg/kg。

3.操作

于给药前及给药后 0.08、0.25、0.5、1、2、4、8、24 小时采血，置于肝素化抗凝试管中，7000 rpm (5204 g)、4 °C 下离心，分离血浆，于-80 °C 保存。给药后 4 小时进食。

用 LC/MS/MS 法测定 iv 和口服给药给药后小鼠血浆中的待测化合物含量。血浆样品经沉淀蛋白预

处理后进行分析。

4. 药代动力学参数结果

表 2

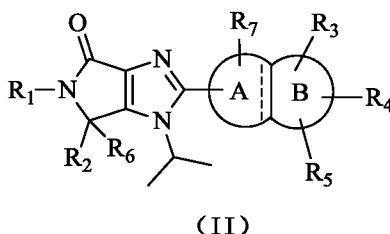
药代动力学参数		NVP-HDM201	实施例 17-II	实施例 18-II
iv, 0.5mpk; po, 2 mpk	AUC _{0-t} (nM.h)	1735	4227	12589
	F (%)	57.5	88.8	109

5 5. 结论

与 NVP-HDM201 比较，在小鼠口服给药剂量为 2 mg/kg 水平时，本发明化合物 17-II 和 18-II 血浆暴露量更大，口服生物利用度更高，具有更优的药代动力学性质。

权利要求

1. 式 (II) 所示化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

5 环 A 选自苯基和 5~6 元杂芳基;

环 B 选自苯基和 5~7 元杂环基;

R₁ 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: 5 元杂芳基、苯基或 6~10 元杂环基;

R₂ 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: 苯基或 5~6 元杂芳基;

10 R₃、R₄、R₅ 和 R₇ 分别独立地选自 H、卤素、OH、CN、NH₂、NO₂, 或者分别独立地选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基; 且 R₃、R₄、R₅ 和 R₇ 分别独立地位于环 A 或环 B 上;

R₆ 选自 H, 或者选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: C₁₋₃ 烷基、C₁₋₆ 烯基和 C₁₋₃ 杂烷基;

R 选自卤素、OH、CN、NH₂, 或者选自任选被 1、2 或 3 个 R' 取代的: C₁₋₃ 烷基、C₃₋₅ 环烷基和 C₁₋₃ 杂烷基;

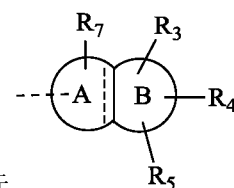
15 R' 选自: F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、CH₃、CH₃CH₂、CF₃、CHF₂、CH₂F、CH₃O;

所述 5~6 元杂芳基、5~7 元杂环基、5 元杂芳基、6~10 元杂环基、C₁₋₃ 杂烷基之“杂”表示杂原子或杂原子团, 分别独立地选自 N、-NH-、-N(R)-、-O-、-S-、=O、=S 和 -C(=O)-;

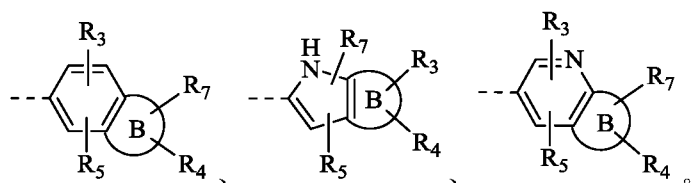
以上任何一种情况下, 杂原子或杂原子团的数目分别独立地选自 1、2 或 3。

20 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, R 选自: F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、CH₃、CH₃CH₂、CF₃、CHF₂、CH₂F、CH₃O、环丙基。

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, 环 A 选自: 苯基、吡咯基、吡啶基。

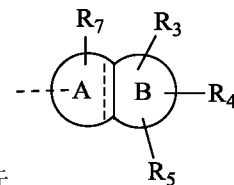


4. 根据权利要求 3 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 结构单元 选自:



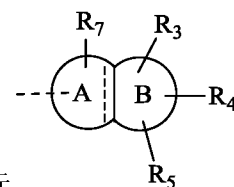
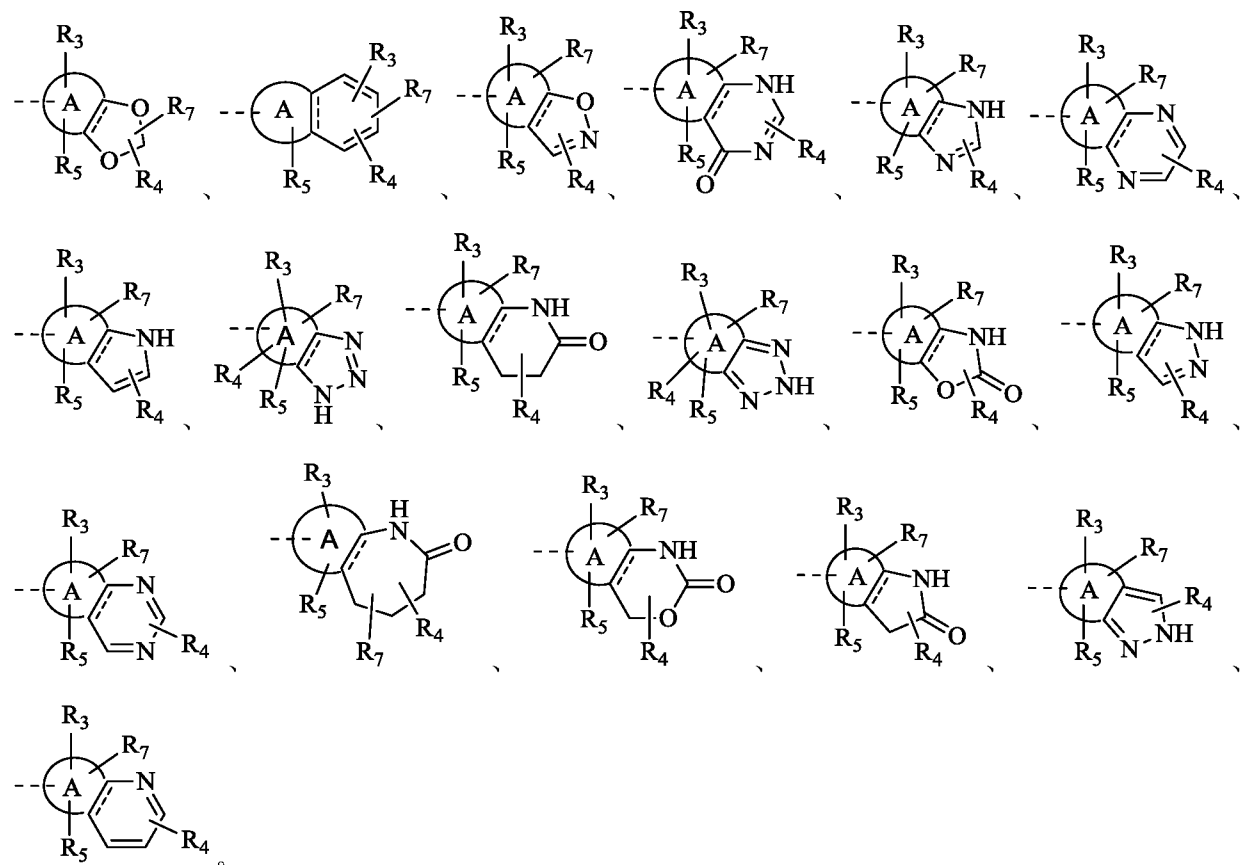
25 5. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 环 B 选自: 1,3-二氧环戊基、1,3-二氧环戊烯基、苯基、异恶唑基、恶唑基、噻啉-4(1H)-酮基、咪唑基、吡嗪基、吡咯基、1H-1,2,3-三唑基、

2H-1,2,3-三唑基、1H-1,2,4-三唑基、4H-1,2,4-三唑基、3,4-二氢吡啶-2(1H)-酮基、吡唑基、恶唑-2(3H)-酮基、嘧啶基、4,5-二氢-1H-氮杂卓-2(3H)-酮基、吡啶基、1H-吡咯-2(3H)-酮基、吡咯烷-2-酮基、1,3-恶嗪-2-酮基、3,6-二氢-2H-1,3-嗪-2-酮基。



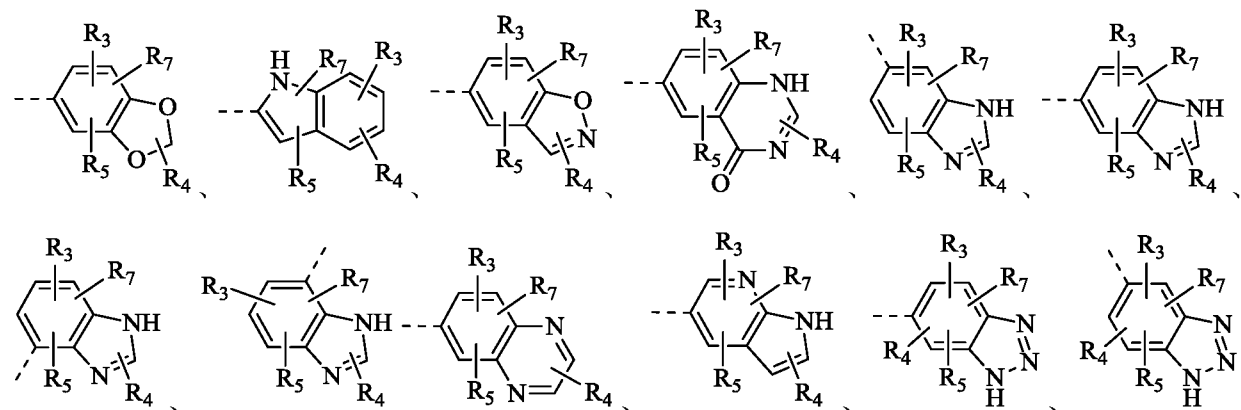
6. 根据权利要求 5 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，结构单元 选自：

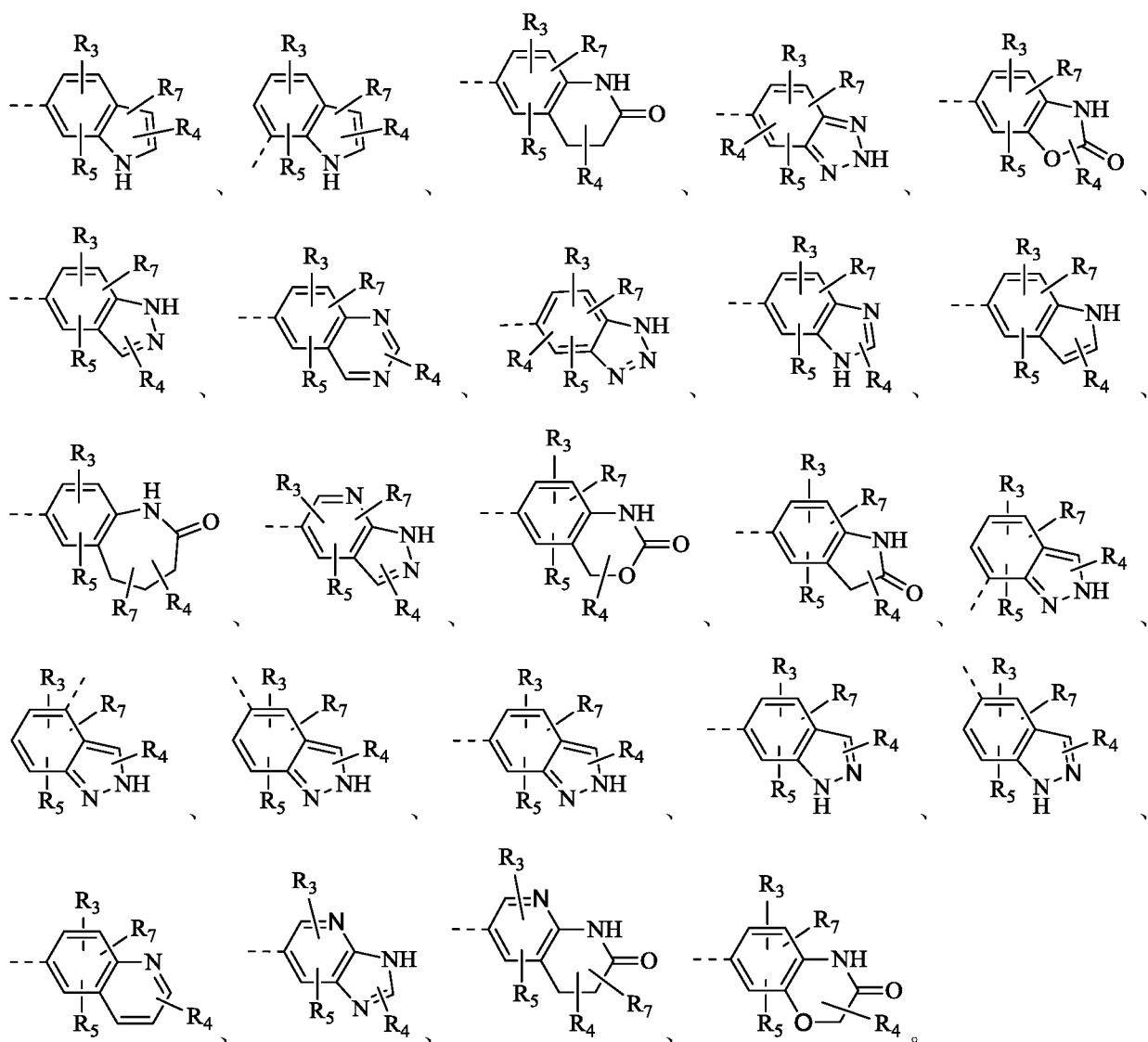
5



7. 根据权利要求 4 或 6 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，结构单元 选自：

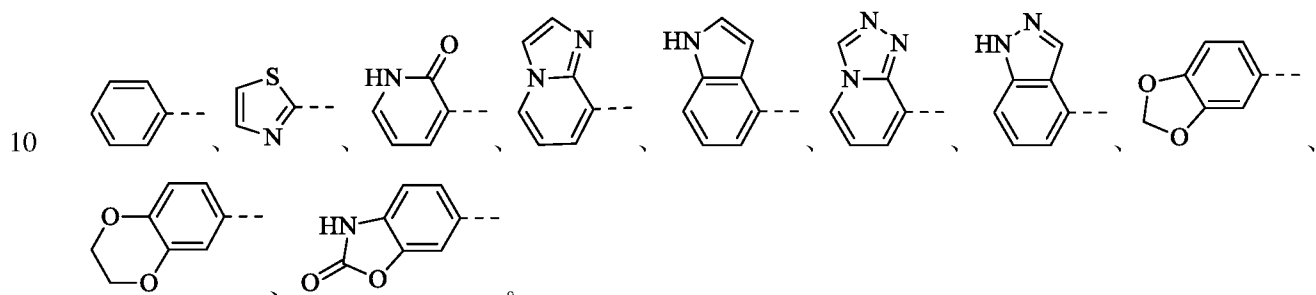
10

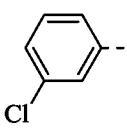
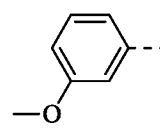


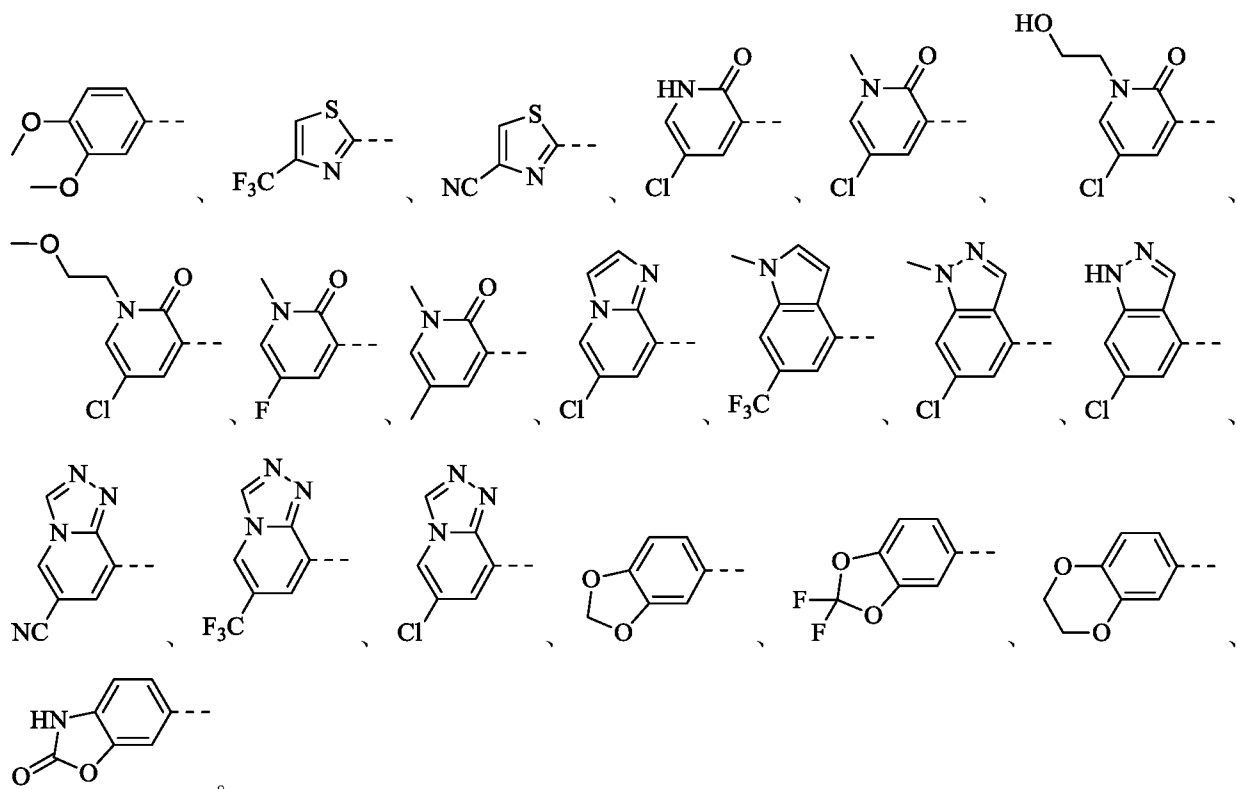


8. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_1 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: 噻唑基、苯基、吡咯基、吡唑基、异吡唑基、[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]吡啶基、2-吡啶酮基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯基、2,3-苯并二氢[b][1,4]二氧六环基、苯并[d]恶唑-2(3H)-酮基。

9. 根据权利要求 8 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_1 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的:

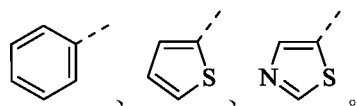


10. 根据权利要求 9 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_1 选自: 、、

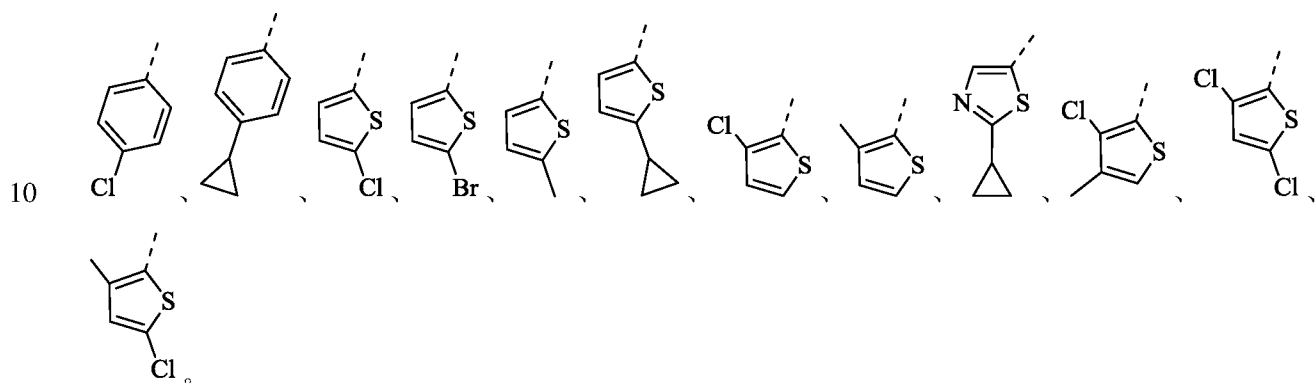
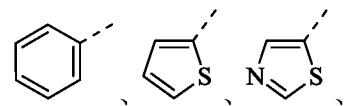


5 11.根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_2 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: 噻吩基、噻唑基、苯基。

12.根据权利要求 11 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_2 选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的:



13.根据权利要求 12 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_2 选自:



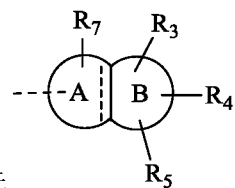
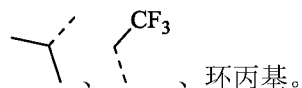
14.根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_7 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、 NH_2 、 NO_2 , 或者分别独立地选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、环丙基、环丁基。

15 15.根据权利要求 14 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_7 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、 NH_2 、 NO_2 , 或者分别独立地选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的: CH_3 、

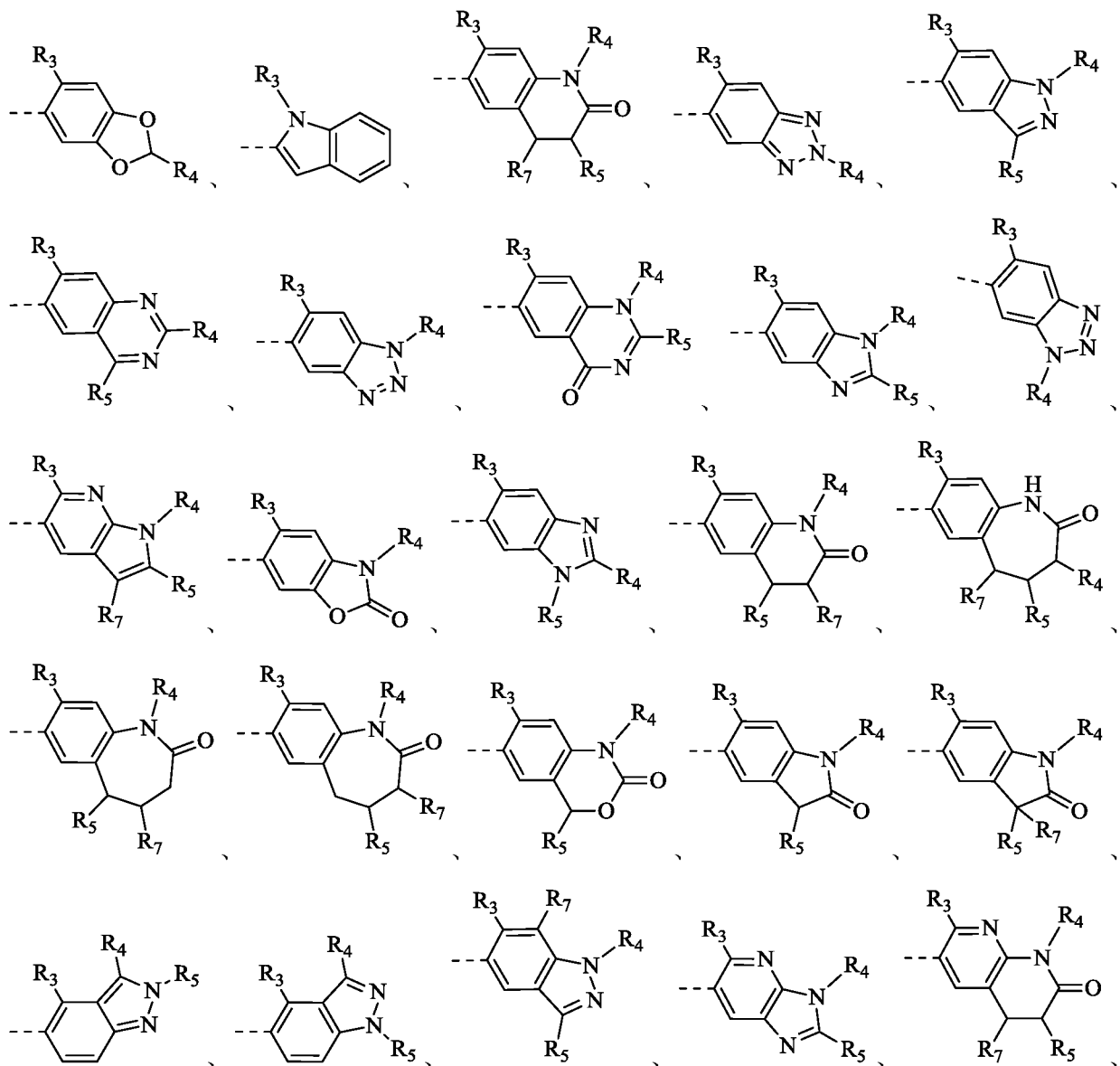
—O—、环丙基。

16. 根据权利要求 15 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中， R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_7 分别独立地选自：

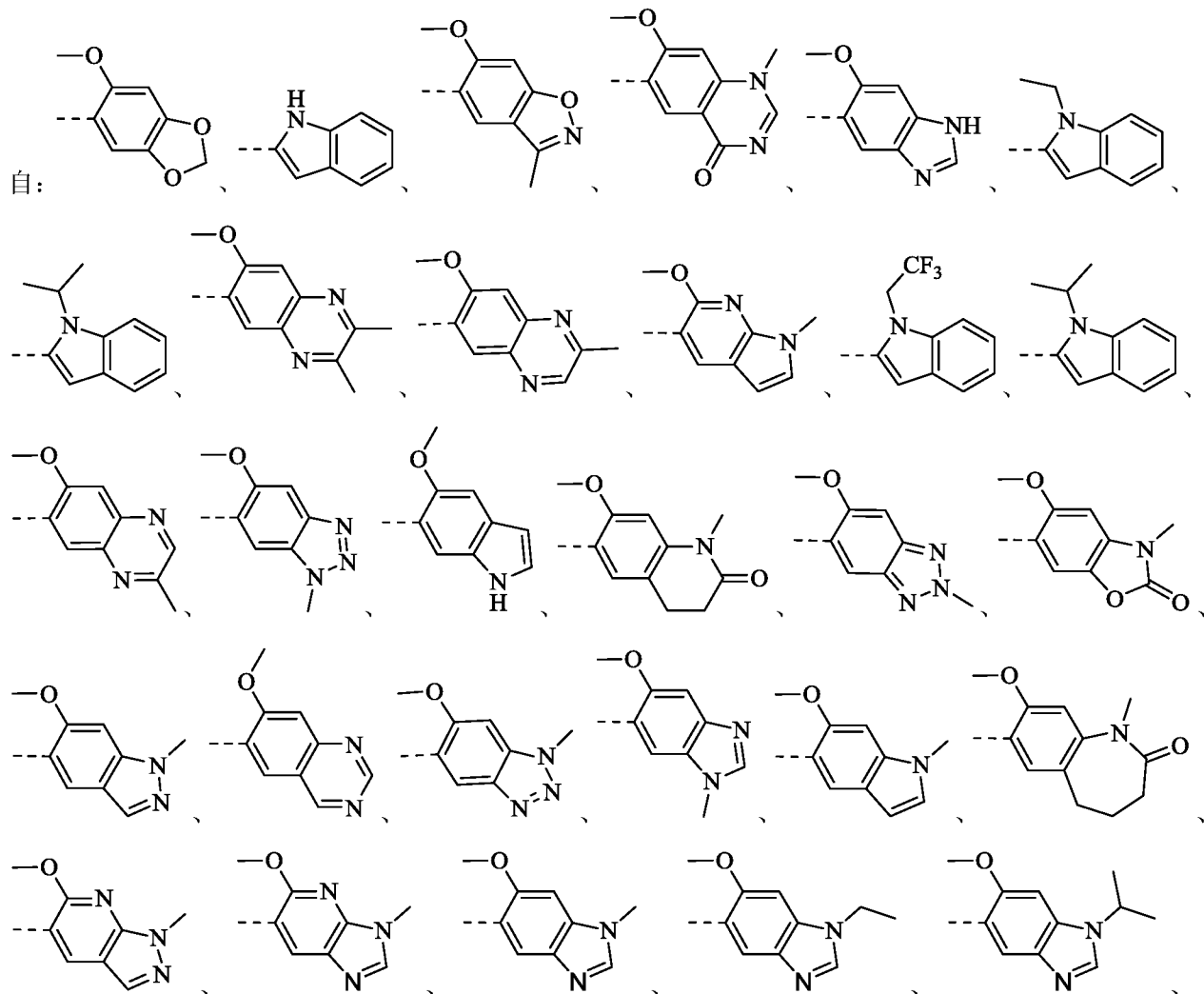
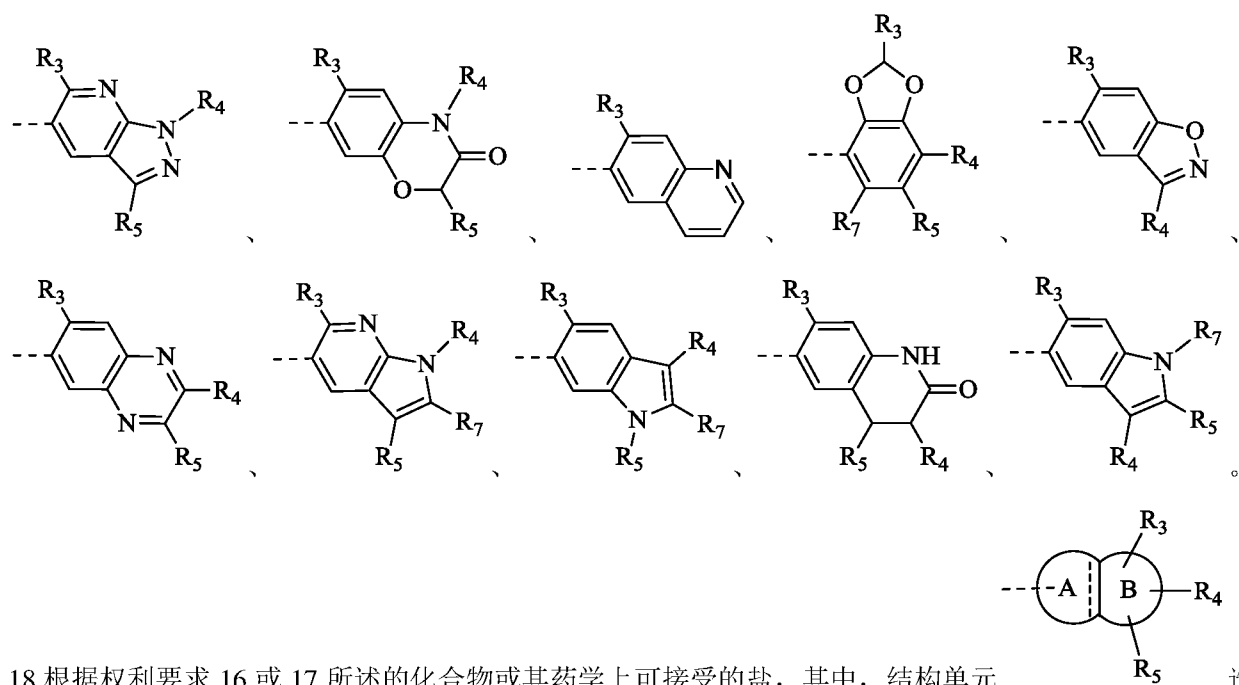
H、F、Cl、Br、I、OH、CN、 NH_2 、 NO_2 、 CH_3 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CHF_2O 、 CH_2FO 、—、—O—、

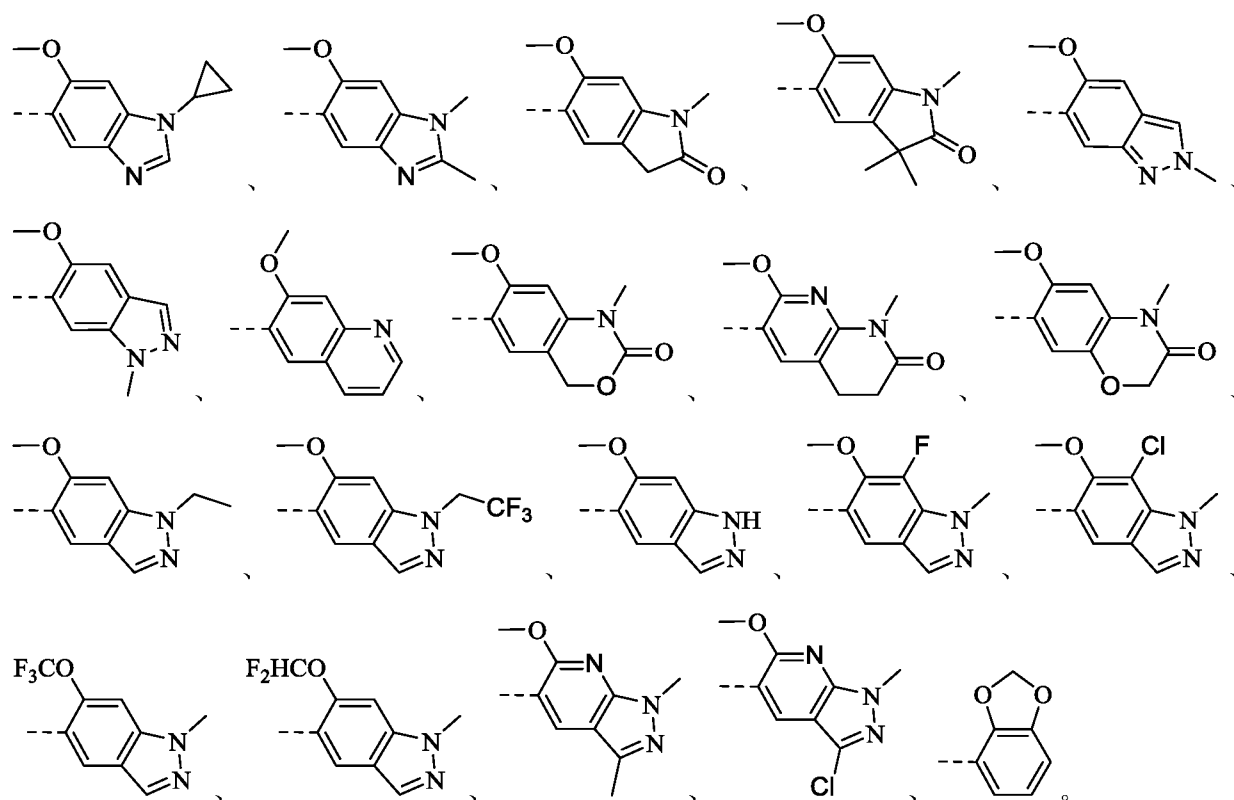


5 17. 根据权利要求 7 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，结构单元 选自：

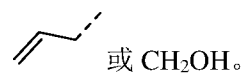


10

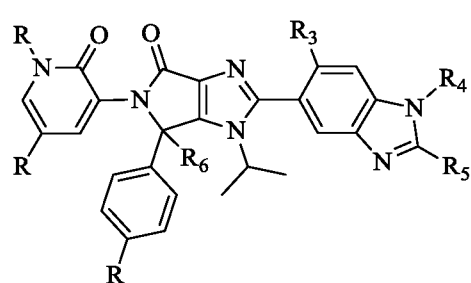




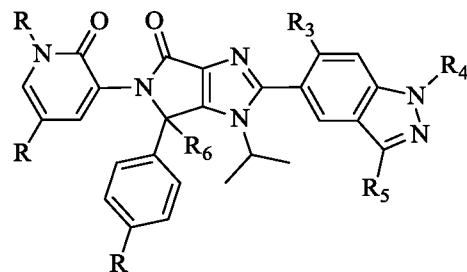
5 19. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_6 选自: H、 CH_3 、、、



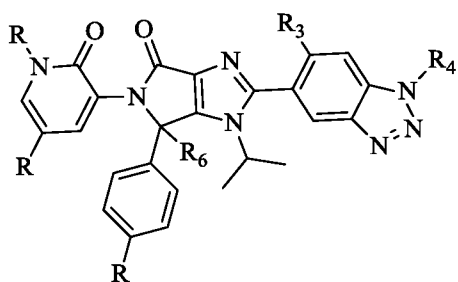
20. 根据权利要求 1~19 任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 化合物选自:



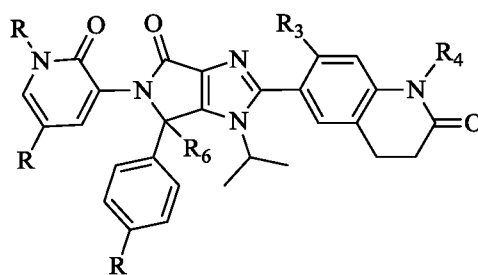
(II-1)



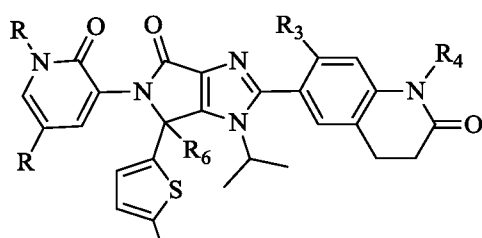
(II-2)



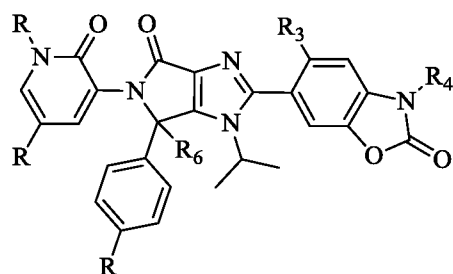
(I-3)



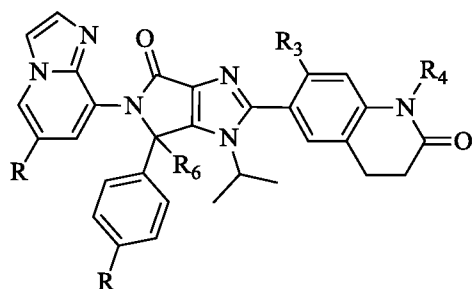
(I-4)



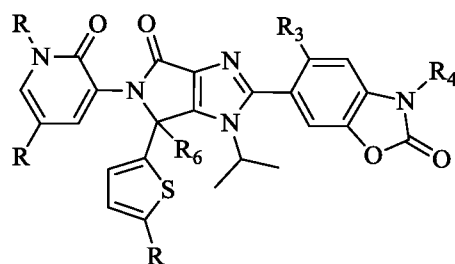
(I-5)



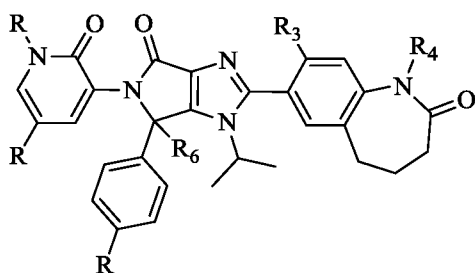
(I-6)



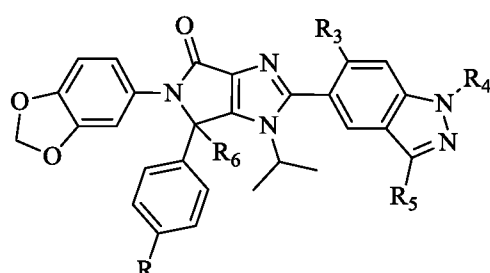
(I-7)



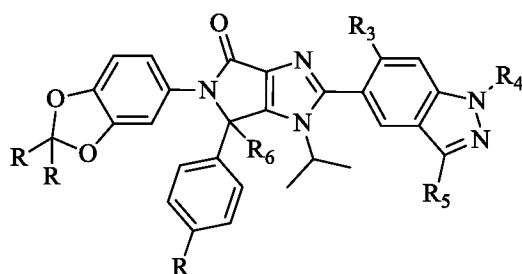
(I-8)



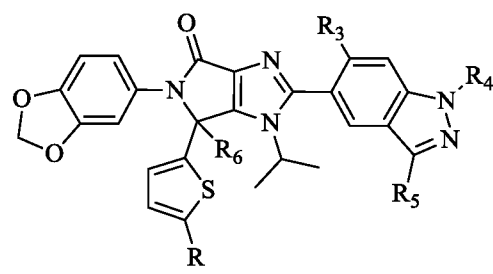
(I-9)



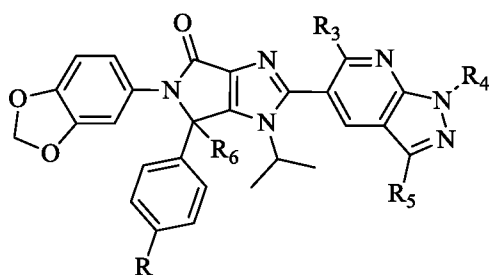
(II-3)



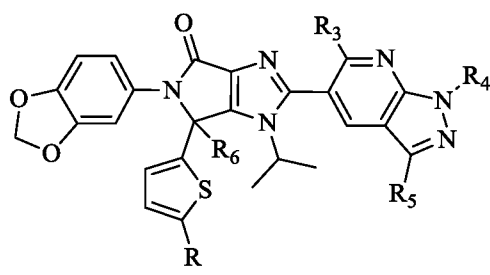
(II-4)



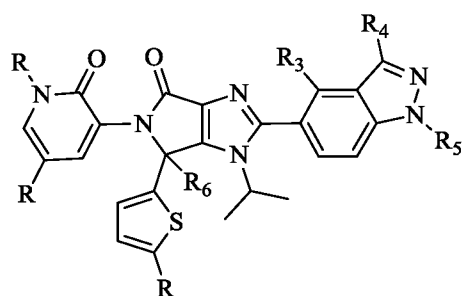
(II-5)



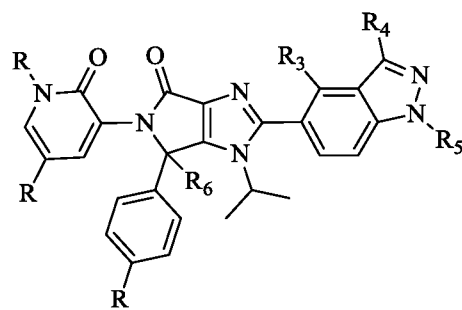
(II-6)



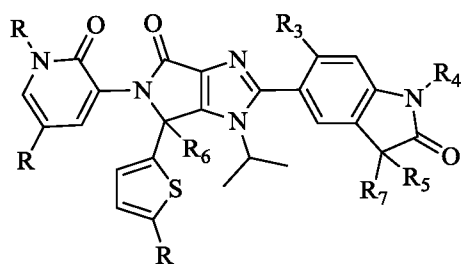
(II-7)



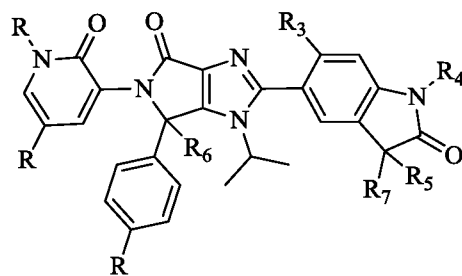
(II-8)



(II-9)



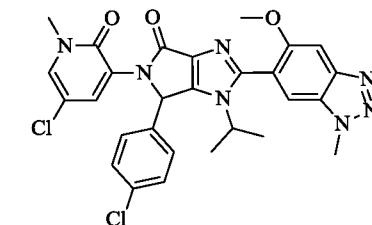
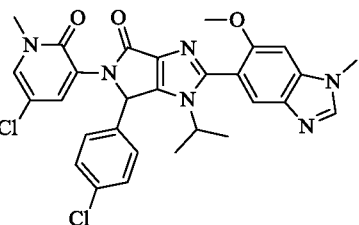
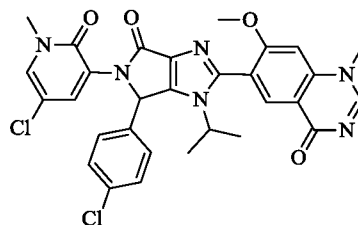
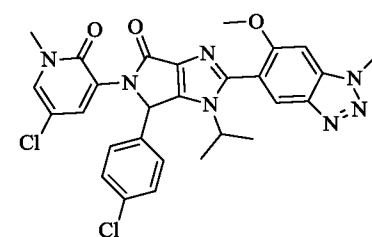
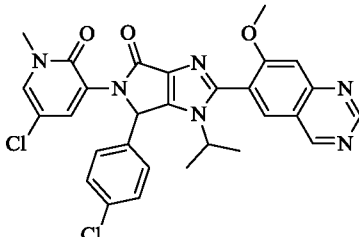
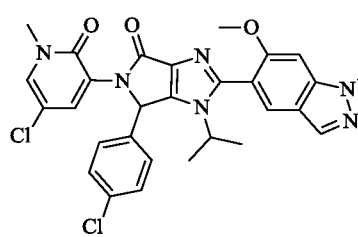
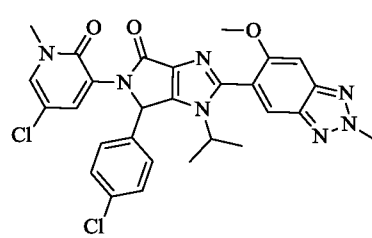
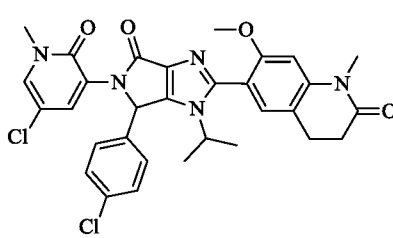
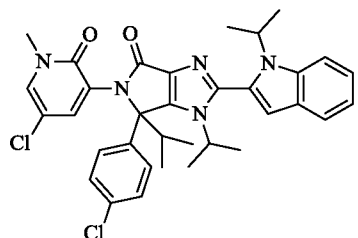
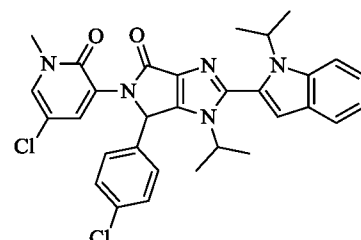
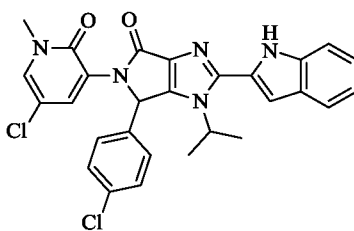
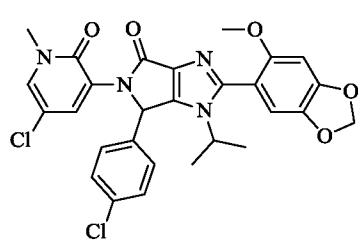
(II-10)

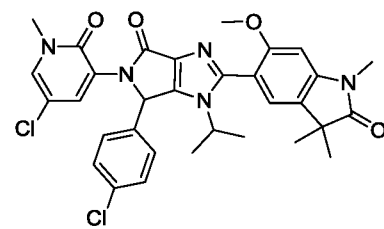
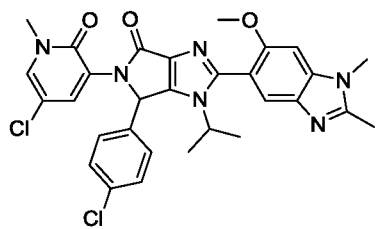
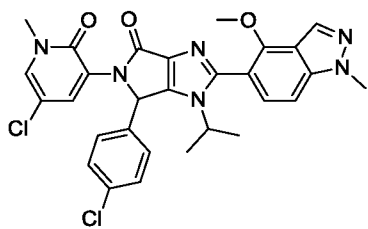
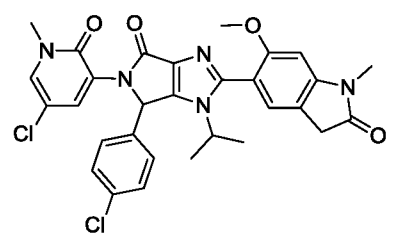
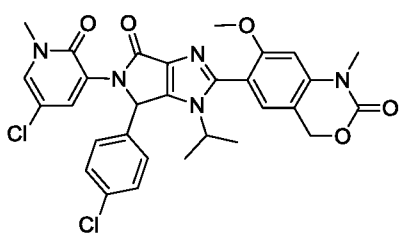
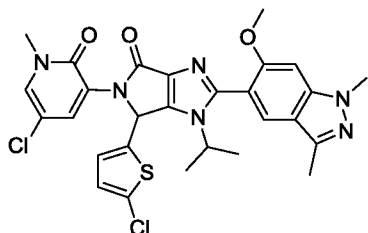
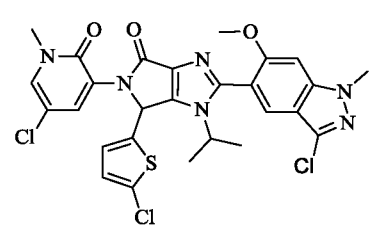
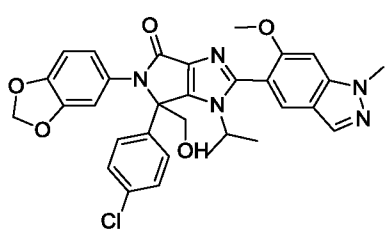
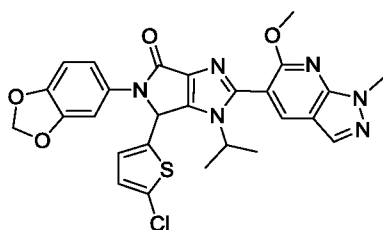
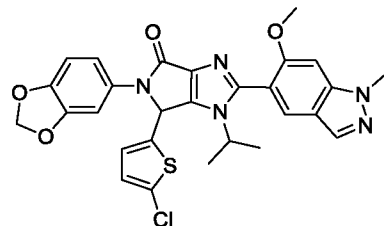
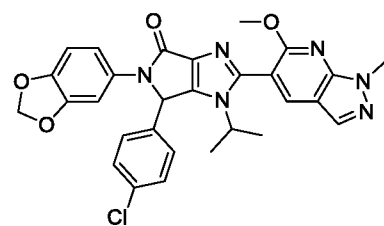
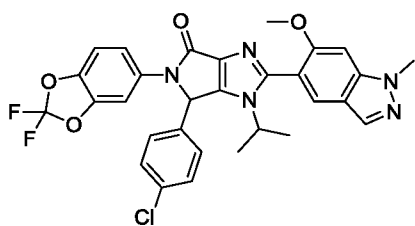
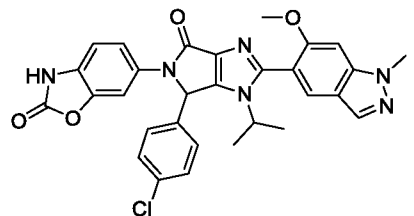
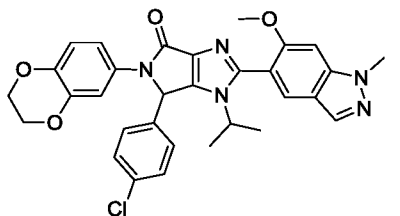
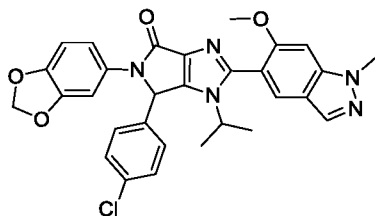
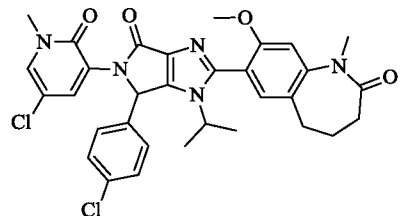
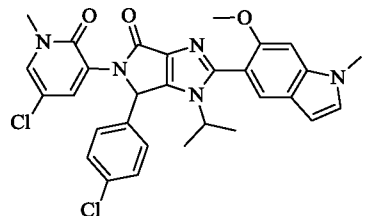
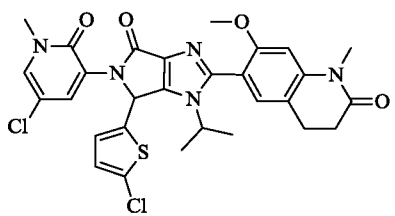
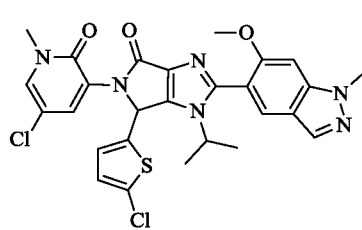
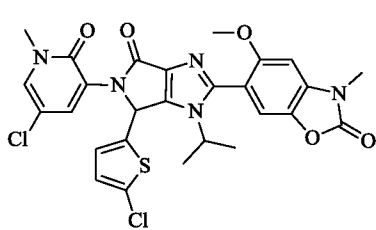
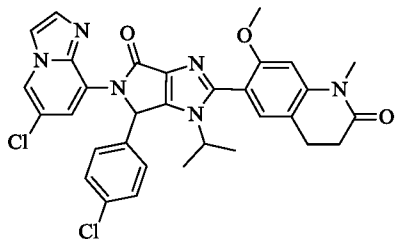
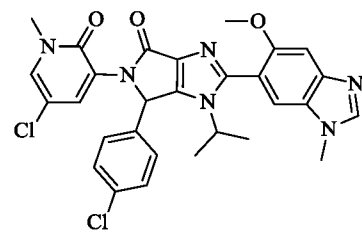
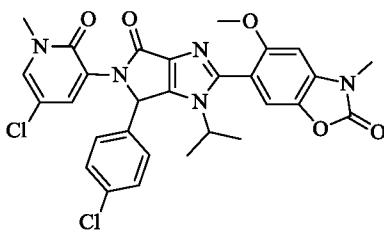
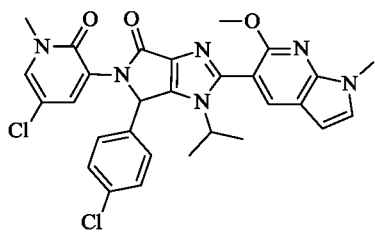


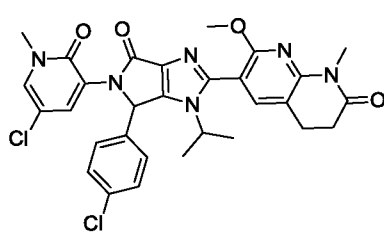
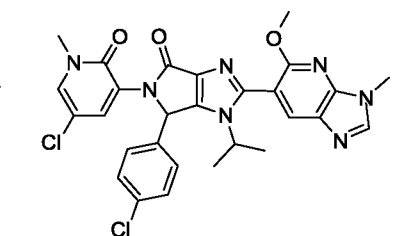
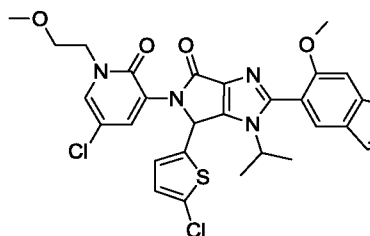
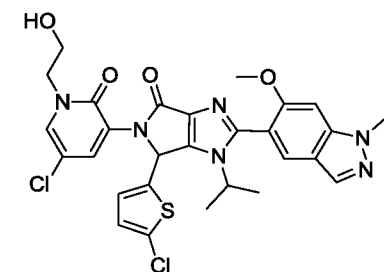
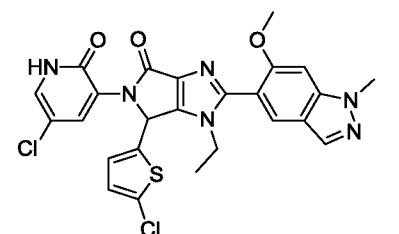
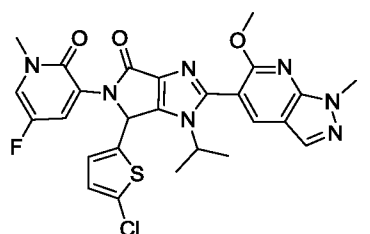
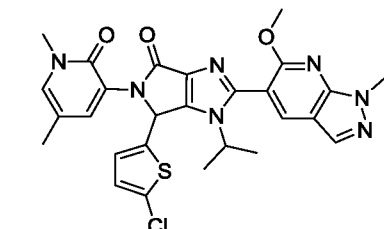
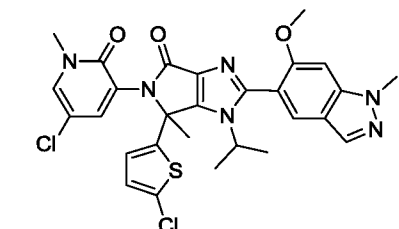
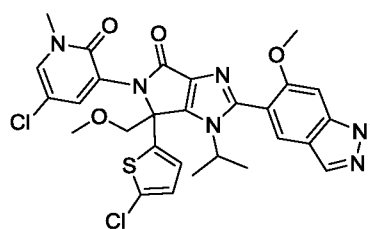
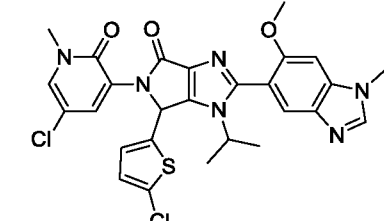
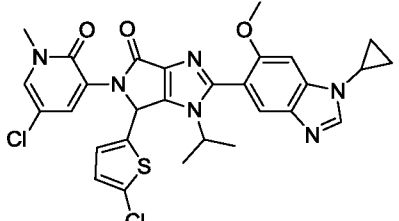
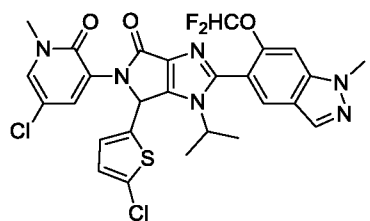
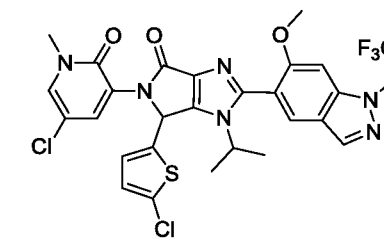
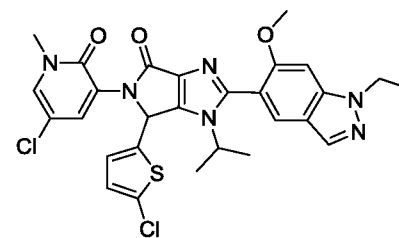
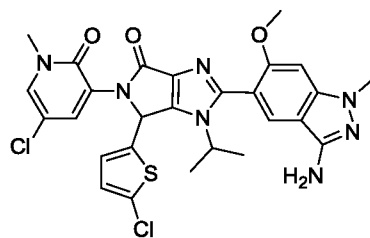
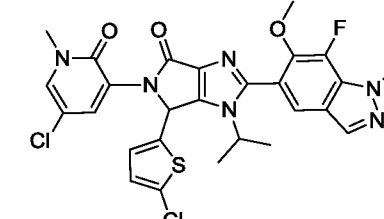
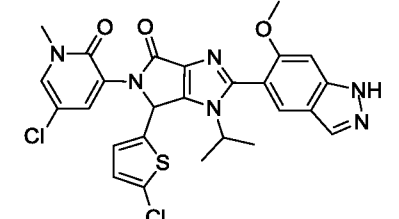
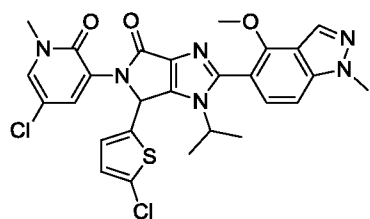
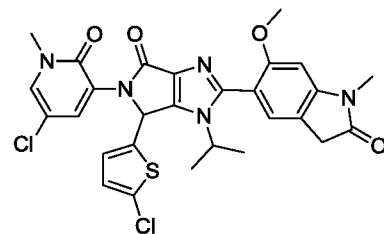
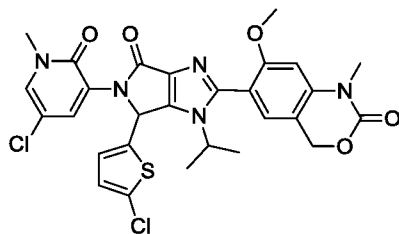
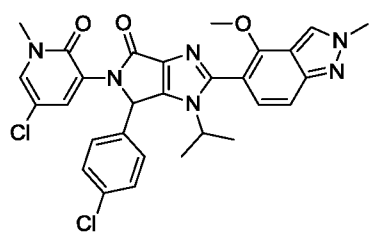
(II-11)

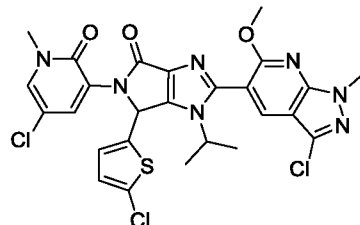
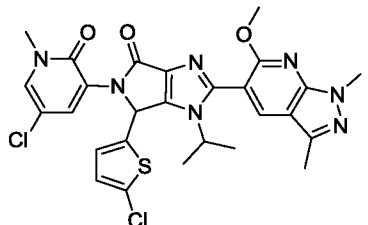
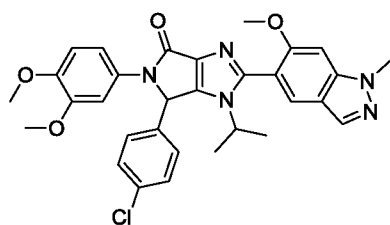
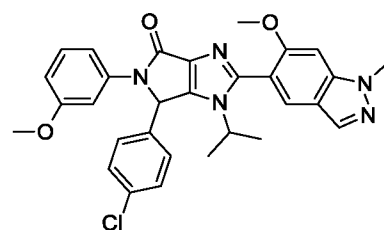
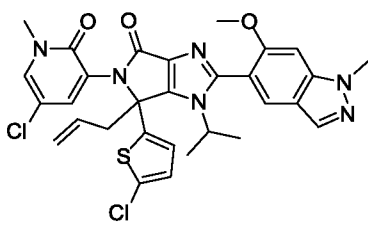
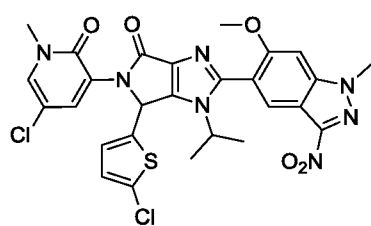
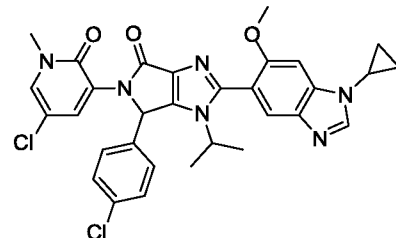
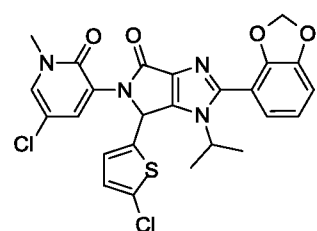
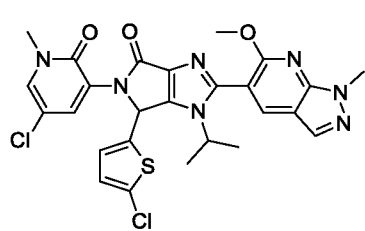
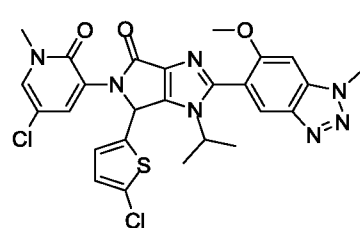
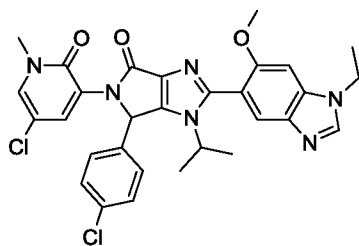
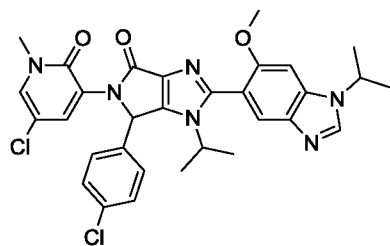
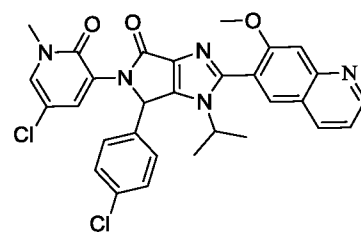
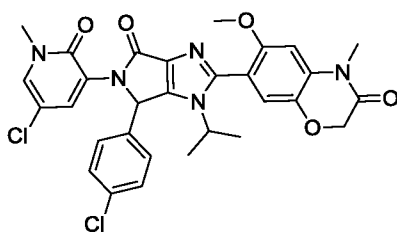
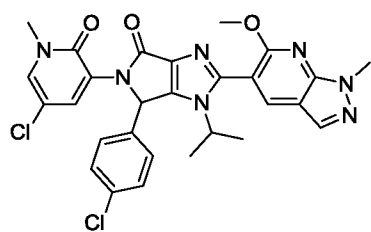
其中, R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R 如权利要求 1~19 所定义。

21. 化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 化合物选自:



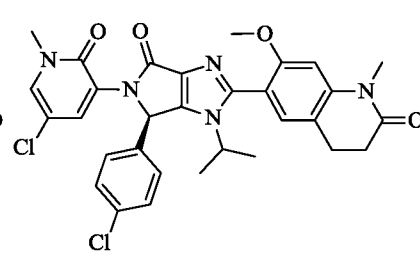
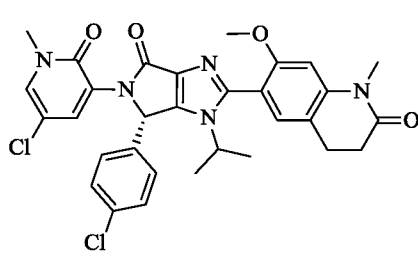
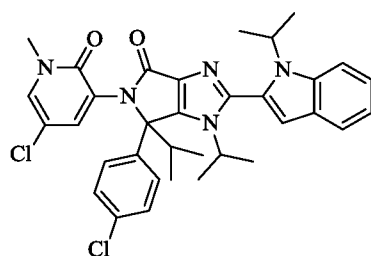
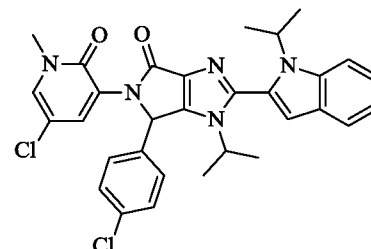
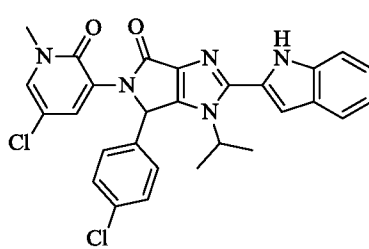
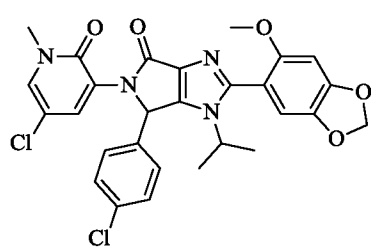


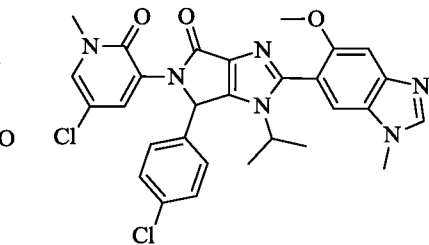
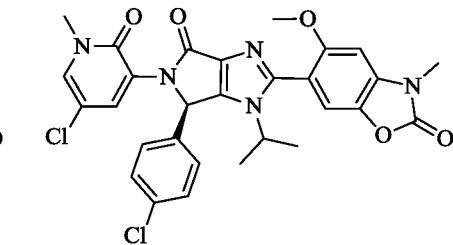
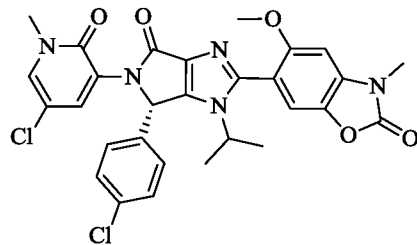
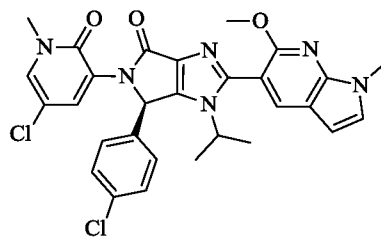
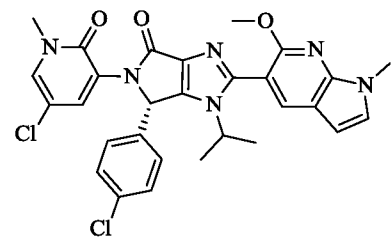
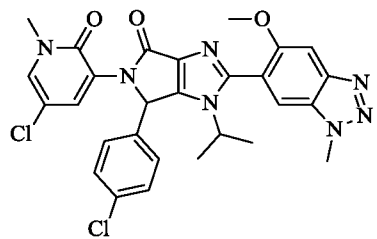
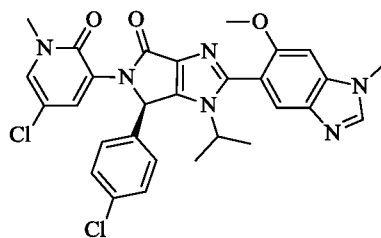
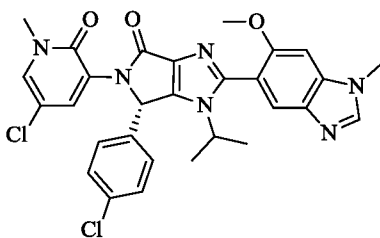
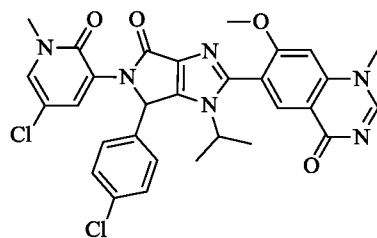
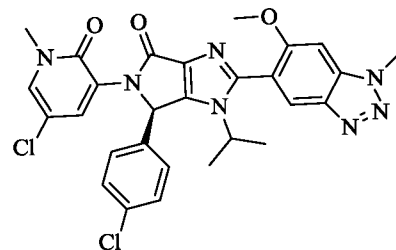
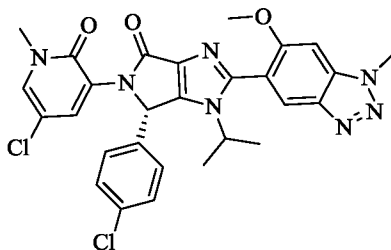
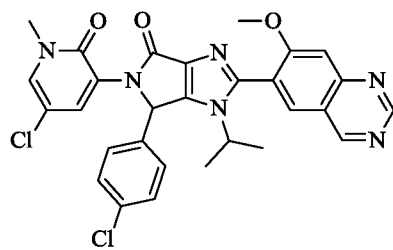
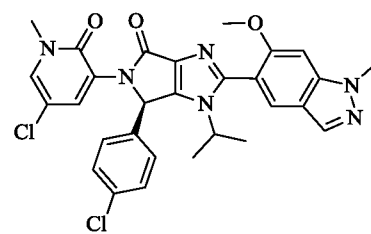
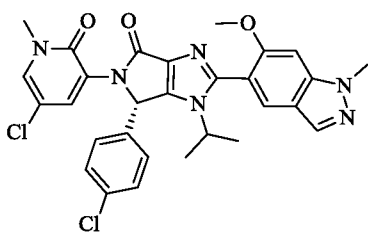
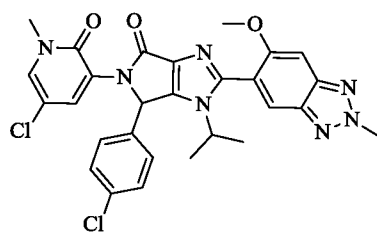




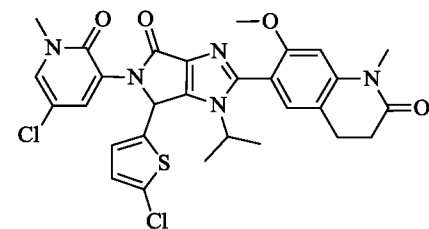
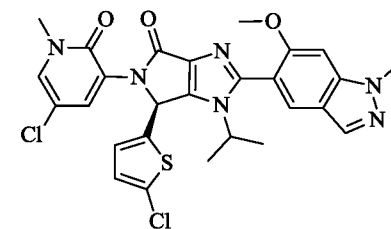
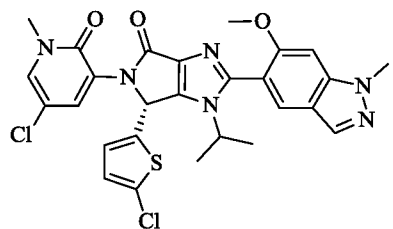
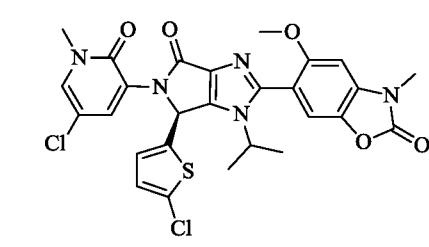
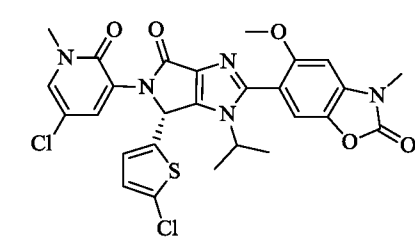
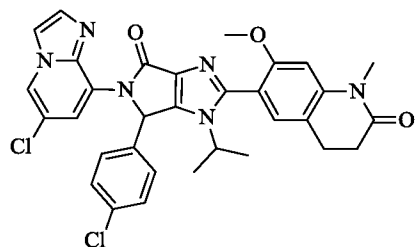
5

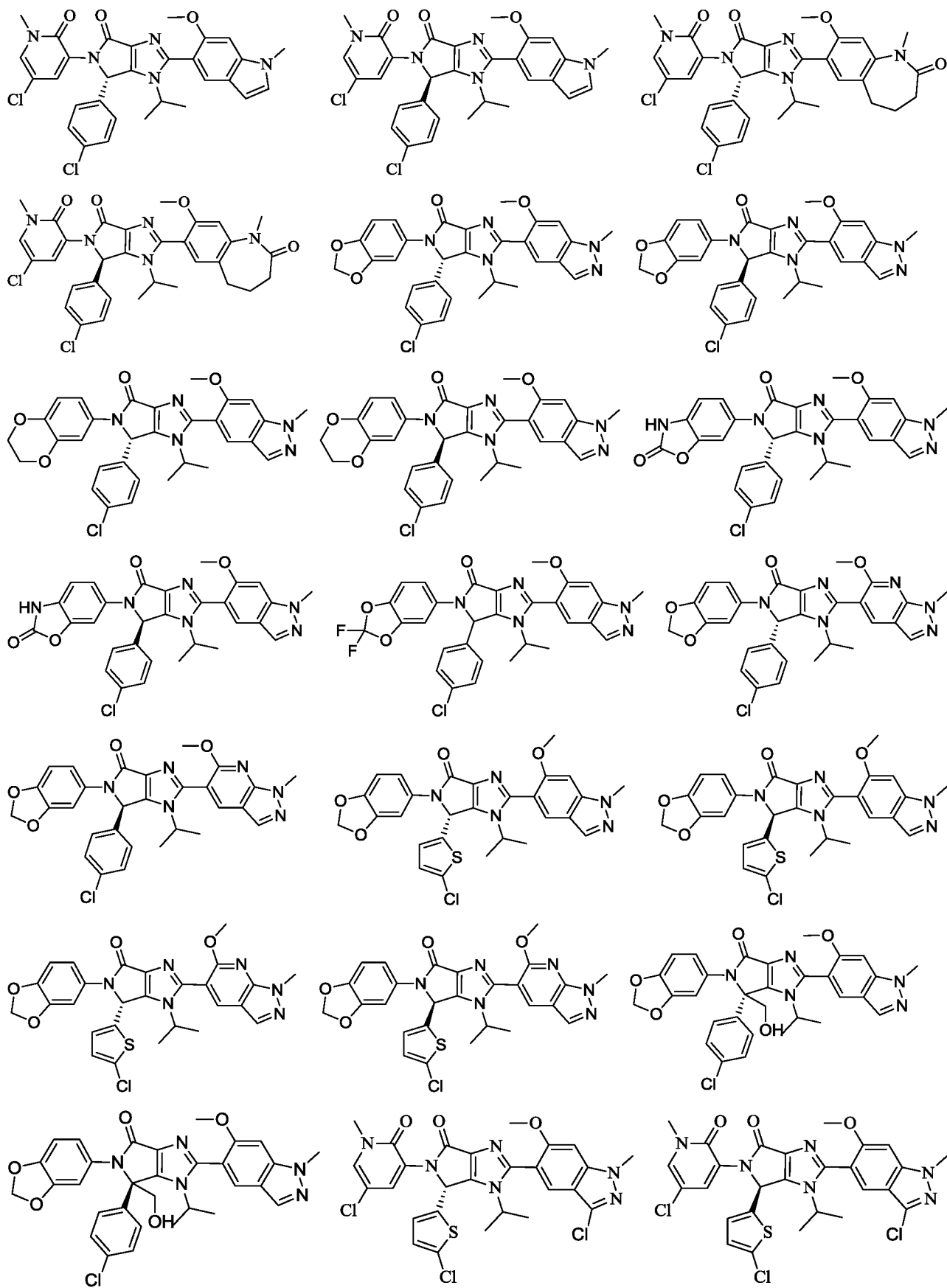
22. 根据权利要求 21 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 化合物选自

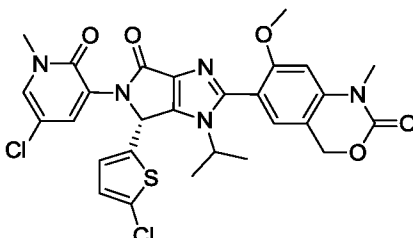
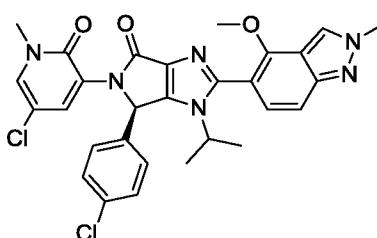
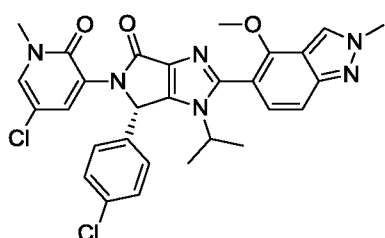
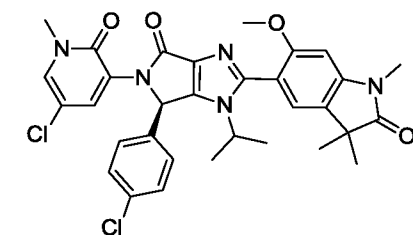
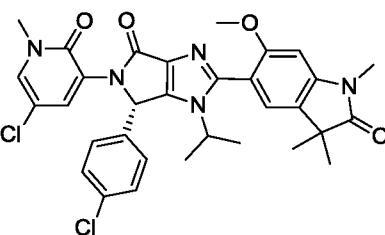
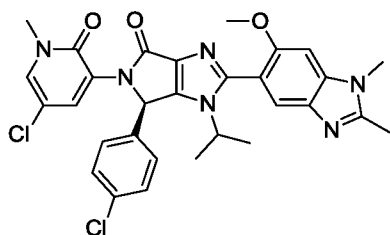
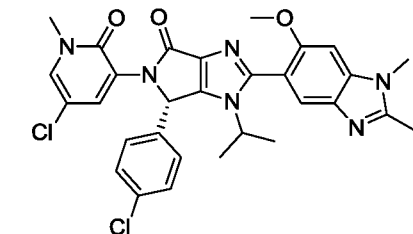
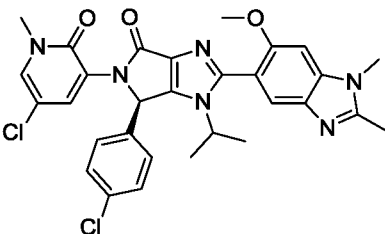
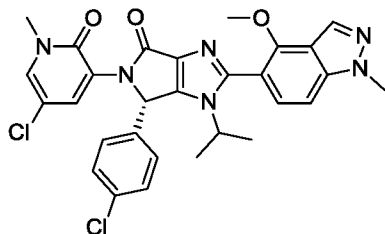
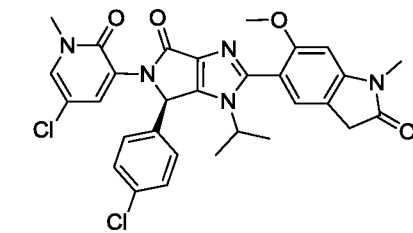
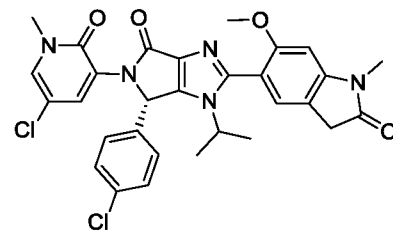
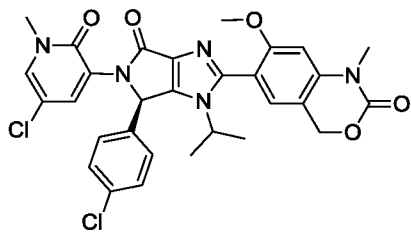
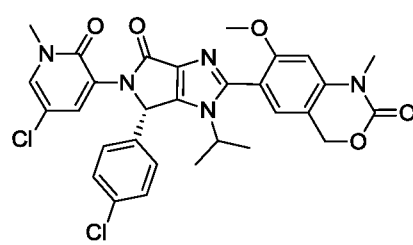
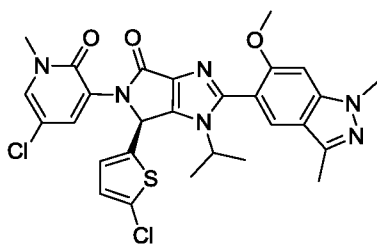
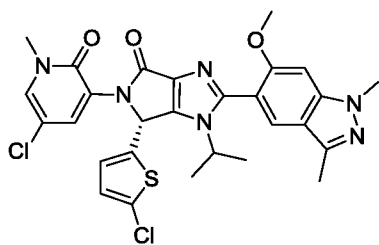




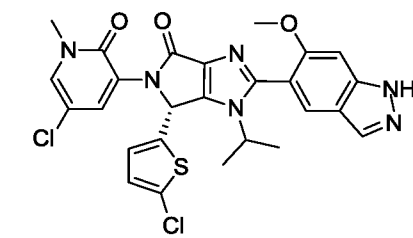
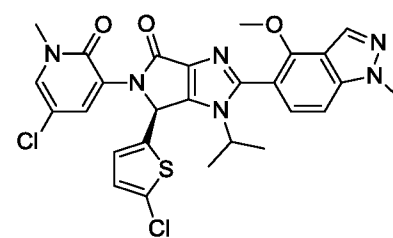
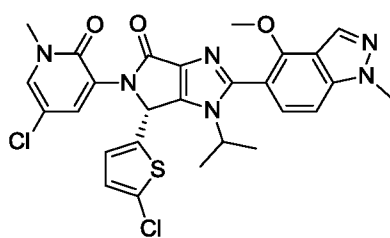
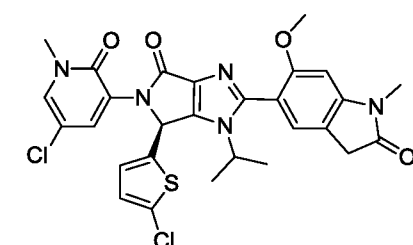
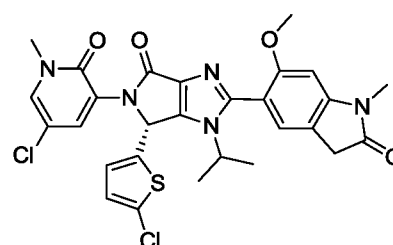
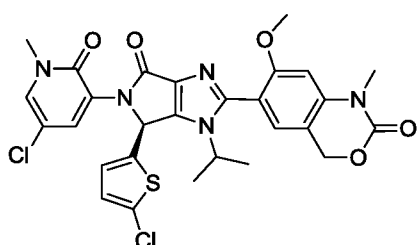
5

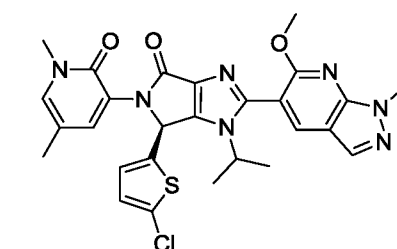
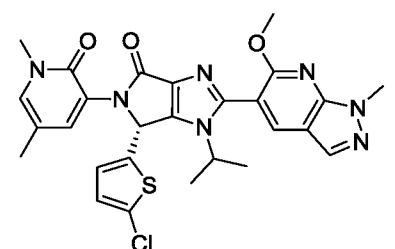
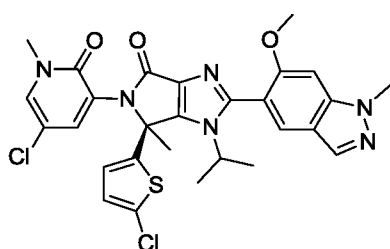
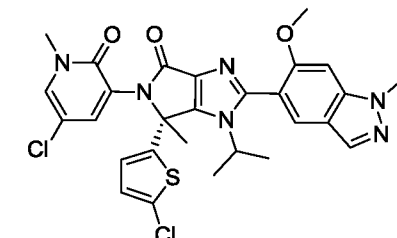
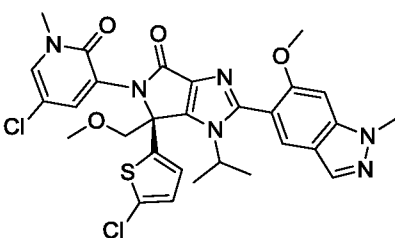
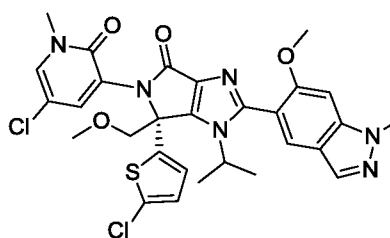
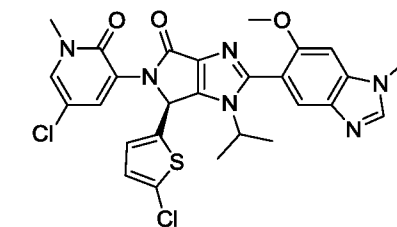
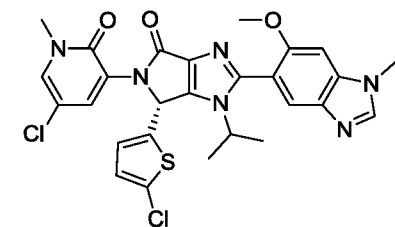
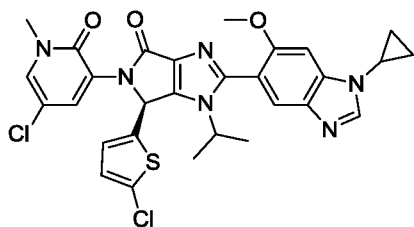
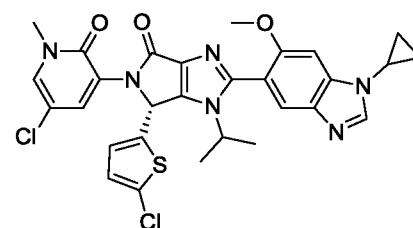
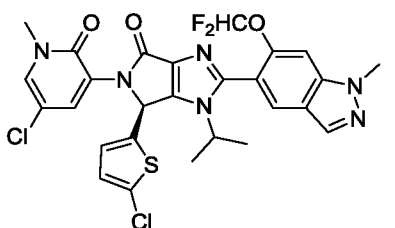
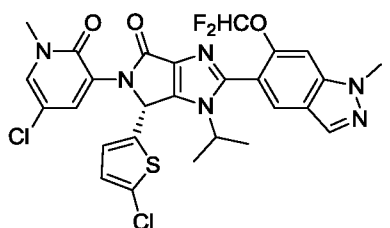
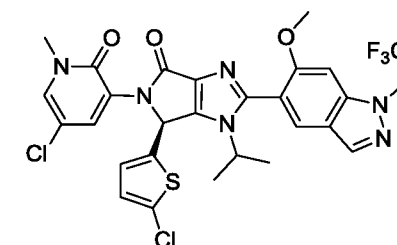
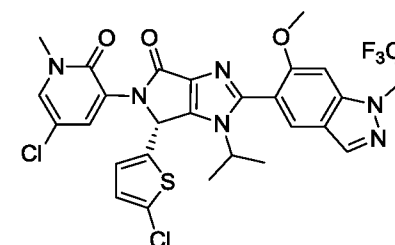
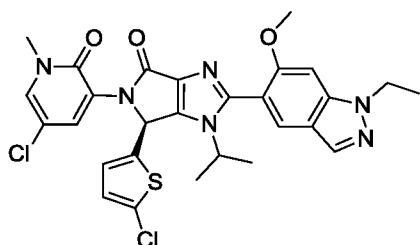
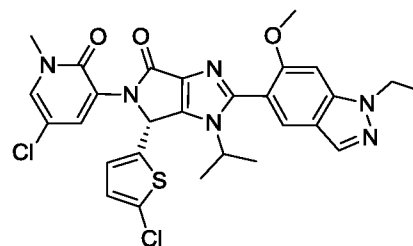
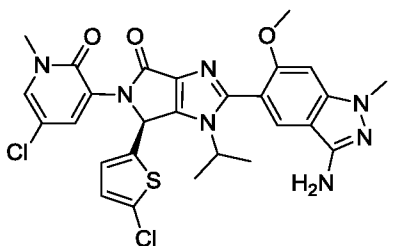
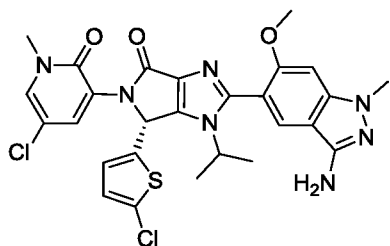
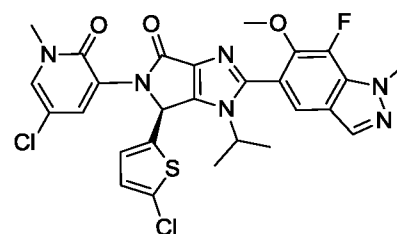
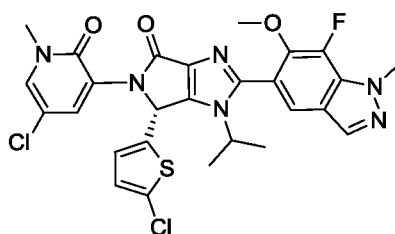
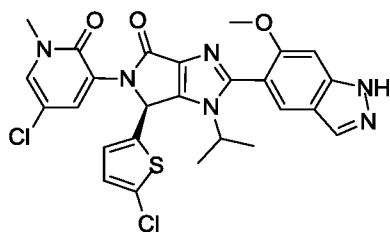


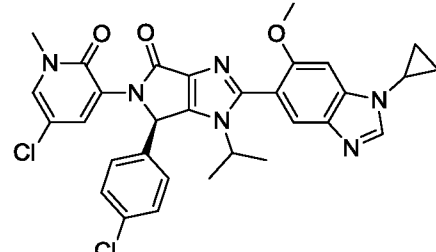
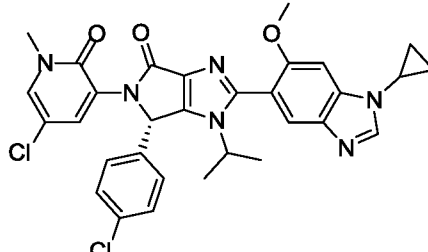
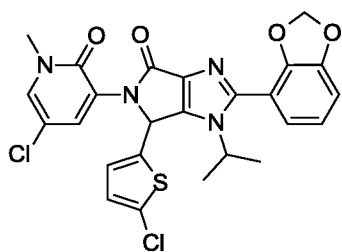
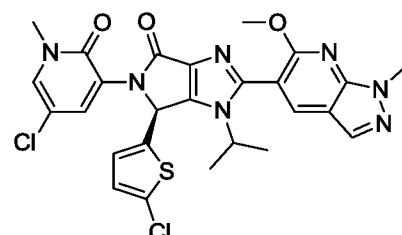
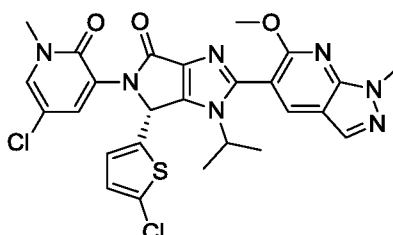
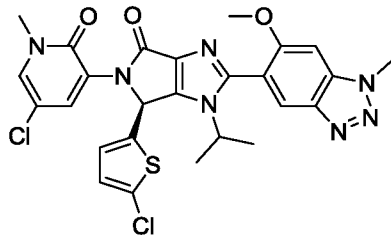
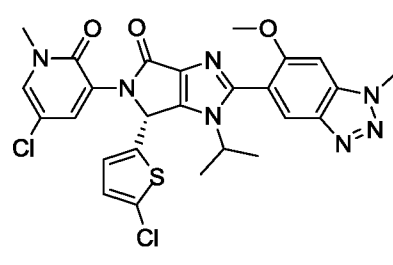
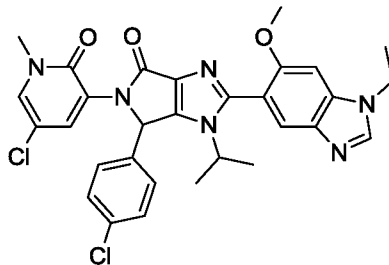
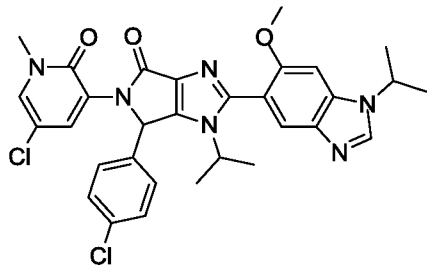
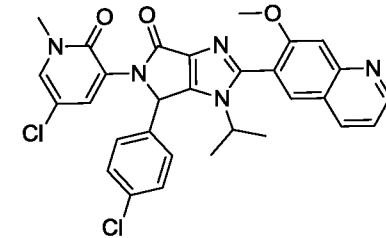
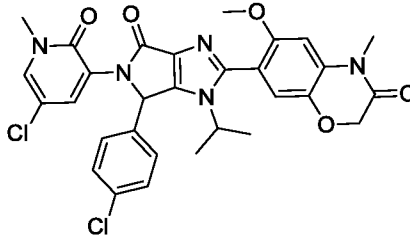
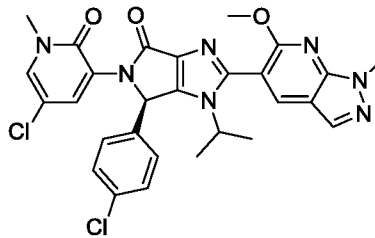
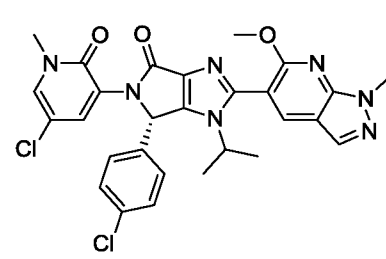
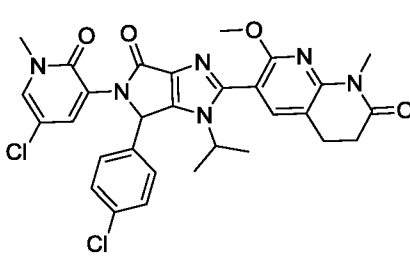
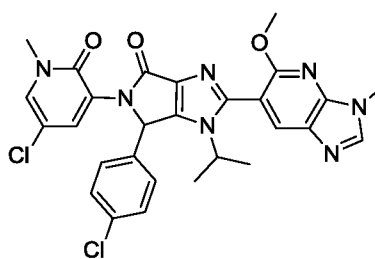
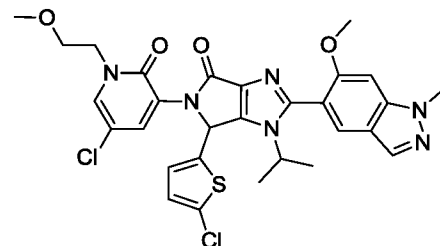
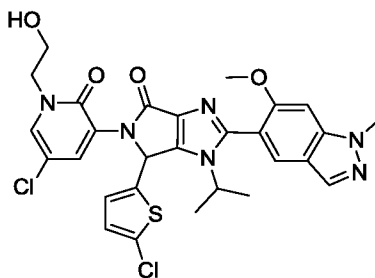
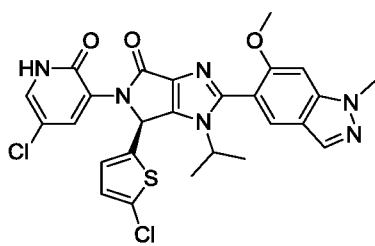
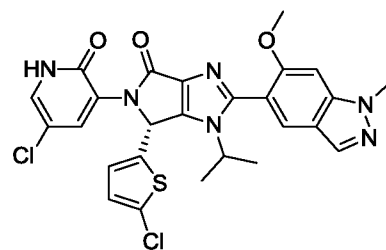
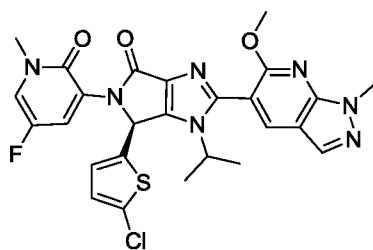
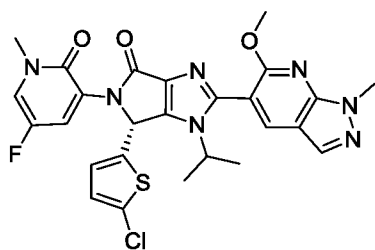


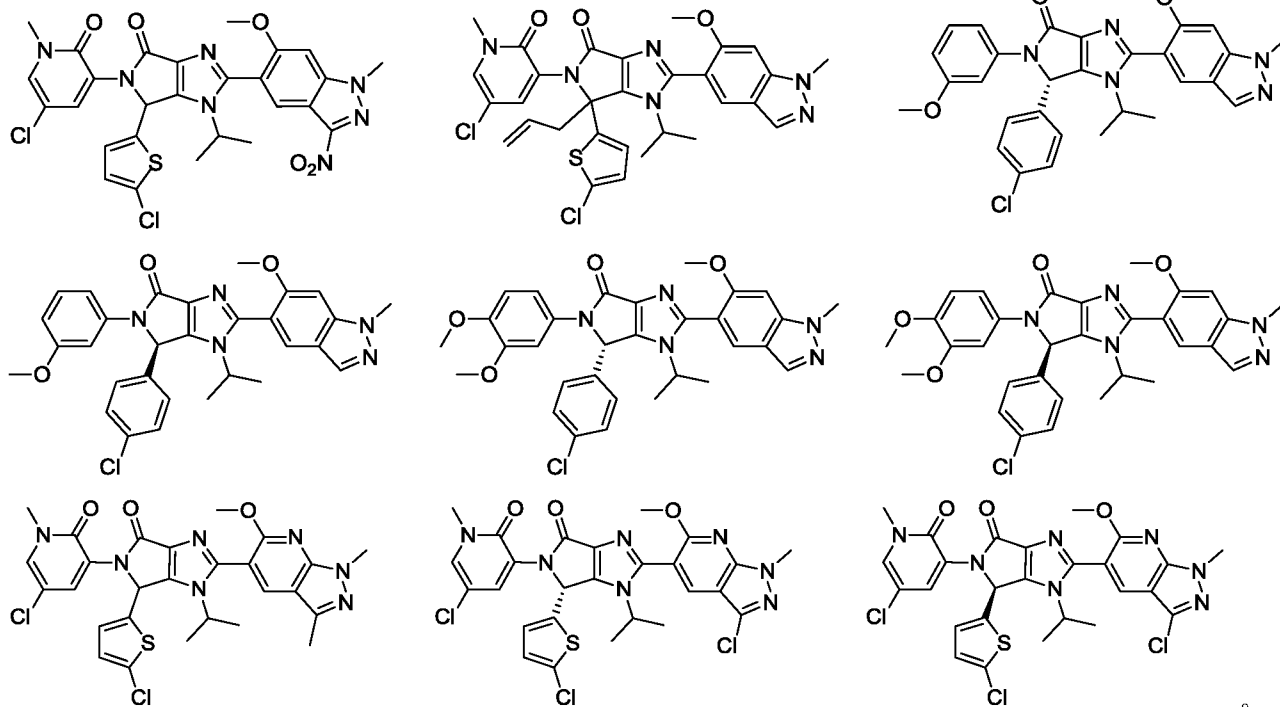


5









23.一种药物组合物, 包括治疗有效量的根据权利要求 1~22 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分以及药学上可接受的载体。

24.根据权利要求 1~22 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗癌症、细菌感染、病毒感染的药物上的应用。

25.根据权利要求 23 所述的药物组合物在制备治疗癌症、细菌感染、病毒感染的药物上的应用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2018/078010

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/04 (2006.01) i; C07D 487/04 (2006.01) i; C07D 403/00 (2006.01) i; A61K 31/4439 (2006.01) i; A61K 31/33 (2006.01) i;
A61P 35/00 (2006.01) i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 471/-; C07D 487/-; C07D 403/-; A61K 31/-; A61P 35/-

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, STN: 罗欣生物科技有限公司, 山东罗欣药业集团股份有限公司, 南京明德
新药研发股份有限公司, P53-MDM2, 抑制, 肿瘤, 咪唑并吡咯酮, 癌症, inhibitor, imidazopyrrolidinone, cancer

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 104203952 A (NOVARTIS AG.) 10 December 2014 (10.12.2014), claim 1, and description, pages 108-314, embodiments 1-326	1-25
A	CN 105209467 A (NOVARTIS AG.) 30 December 2015 (30.12.2015), claim 1, and description, pages 53-197, embodiments 1-172	1-25
A	WO 2015084804 A1 (NOVARTIS AG et al.) 11 June 2015 (11.06.2015), pages 18-23	1-25
A	CN 102603717 A (THE SECOND MILITARY MEDICAL UNIVERSITY) 25 July 2012 (25.07.2012), claim 1, and description, pages 8-44, embodiments 1-99	1-25

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“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
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“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
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“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
“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)	“&” document member of the same patent family
“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	

Date of the actual completion of the international search 24 May 2018	Date of mailing of the international search report 04 June 2018
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer HAO, Xiaoyan Telephone No. (86-10) 53962321

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2018/078010

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 104203952 A	10 December 2014	RS 56197 B1	30 November 2017
		HK 1198761 A1	05 June 2015
		GT 201400164 A	02 June 2015
		AP 201407810 A0	31 July 2014
		CN 104203952 B	19 October 2016
		WO 2013111105 A1	01 August 2013
		MX 2014009089 A	17 June 2015
		US 2014343084 A1	20 November 2014
		UY 34591 A	02 September 2013
		EP 2807164 B1	05 April 2017
		DK 2807164 T3	17 July 2017
		EA 201790134 A3	31 August 2017
		HR P20171005 T1	22 September 2017
		CU 24336 B1	03 April 2018
		KR 101694383 B1	23 January 2017
		US 2014011798 A1	09 January 2014
		DO P2014000170 A	15 September 2014
		CR 20140354 A	09 September 2014
		CA 2860951 A1	01 August 2013
		EA 201790134 A2	31 May 2017
		MA 35869 B1	01 December 2014
		TW 201713644 A	16 April 2017
		EA 027130 B1	30 June 2017
		AP 201407810 D0	31 July 2014
		AU 2013213260 B2	18 February 2016
		PL 2807164 T3	29 September 2017
		JP 5865519 B2	17 February 2016
		PH 12014501702 A1	13 October 2014

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2018/078010

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 105209467 A	30 December 2015	AR 089807 A1	17 September 2014
		LT 2807164 T	10 July 2017
		UA 115231 C2	10 October 2017
		TN 2014000319 A1	21 December 2015
		CY 1119058 T1	10 January 2018
		GE P20166438 B	25 February 2016
		NZ 627277 A	24 December 2015
		SG 11201403935V A	30 October 2014
		JP 2017125037 A	20 July 2017
		CU 20140091 A7	26 December 2014
		EP 2807164 A1	03 December 2014
		KR 20140121851 A	16 October 2014
		US 8815926 B2	26 August 2014
		PE 16552014 A1	14 November 2014
		TW 201333012 A	16 August 2013
		KR 20160150292 A	29 December 2016
		EA 201491423 A1	28 November 2014
		AU 2013213260 A1	14 August 2014
		TW I579284 B	21 April 2017
		EP 3272754 A1	24 January 2018
		EP 3064502 A1	07 September 2016
		EA 029312 B1	30 March 2018
		BR 112015029491 A2	25 July 2017
		AU 2014272774 B2	08 December 2016
		EP 3004109 A1	13 April 2016
		CA 2913697 A1	04 December 2014
		EA 201592256 A1	29 April 2016
		KR 20160012194 A	02 February 2016

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2018/078010

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		US 9890166 B2	13 February 2018
		WO 2014191894 A1	04 December 2014
		US 2016108047 A1	21 April 2016
		MX 2015016344 A	01 March 2016
		JP 2016520116 A	11 July 2016
		AU 2014272774 A1	26 November 2015
WO 2015084804 A1	11 June 2015	TW 201605450 A	16 February 2016
CN 102603717 A	25 July 2012	None	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2018/078010

A. 主题的分类 C07D 471/04(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i; C07D 403/00(2006.01)i; A61K 31/4439(2006.01)i; A61K 31/33(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) C07D471/-; C07D487/-; C07D403/-; 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, STN: 罗欣生物科技有限公司, 山东罗欣药业集团股份有限公司, 南京明德新药研发股份有限公司, p53-MDM2, 抑制, 肿瘤, 咪唑并吡咯酮, 癌症, inhibitor, imidazopyrrolidinone, cancer		
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 104203952 A (诺华股份有限公司) 2014年 12月 10日 (2014 - 12 - 10) 权利要求1、说明书第108-314页实施例1-326	1-25
A	CN 105209467 A (诺华股份有限公司) 2015年 12月 30日 (2015 - 12 - 30) 权利要求1、说明书第53-197页实施例1-172	1-25
A	WO 2015084804 A1 (NOVARTIS AG等) 2015年 6月 11日 (2015 - 06 - 11) 第18-23页	1-25
A	CN 102603717 A (中国人民解放军第二军医大学) 2012年 7月 25日 (2012 - 07 - 25) 权利要求1, 说明书第8-44页实施例1-99	1-25
☐ 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 2018年 5月 24日		国际检索报告邮寄日期 2018年 6月 4日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(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 郝小燕 电话号码 86-(10)-53962321

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/078010

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	104203952	A	2014年 12月 10日	RS	56197	B1	2017年 11月 30日
				HK	1198761	A1	2015年 6月 5日
				GT	201400164	A	2015年 6月 2日
				AP	201407810	A0	2014年 7月 31日
				CN	104203952	B	2016年 10月 19日
				WO	2013111105	A1	2013年 8月 1日
				MX	2014009089	A	2015年 6月 17日
				US	2014343084	A1	2014年 11月 20日
				UY	34591	A	2013年 9月 2日
				EP	2807164	B1	2017年 4月 5日
				DK	2807164	T3	2017年 7月 17日
				EA	201790134	A3	2017年 8月 31日
				HR	P20171005	T1	2017年 9月 22日
				CU	24336	B1	2018年 4月 3日
				KR	101694383	B1	2017年 1月 23日
				US	2014011798	A1	2014年 1月 9日
				DO	P2014000170	A	2014年 9月 15日
				CR	20140354	A	2014年 9月 9日
				CA	2860951	A1	2013年 8月 1日
				EA	201790134	A2	2017年 5月 31日
				MA	35869	B1	2014年 12月 1日
				TW	201713644	A	2017年 4月 16日
				EA	027130	B1	2017年 6月 30日
				AP	201407810	D0	2014年 7月 31日
				AU	2013213260	B2	2016年 2月 18日
				PL	2807164	T3	2017年 9月 29日
				JP	5865519	B2	2016年 2月 17日
				PH	12014501702	A1	2014年 10月 13日
				AR	089807	A1	2014年 9月 17日
				LT	2807164	T	2017年 7月 10日
				UA	115231	C2	2017年 10月 10日
				TN	2014000319	A1	2015年 12月 21日
				CY	1119058	T1	2018年 1月 10日
				GE	P20166438	B	2016年 2月 25日
				NZ	627277	A	2015年 12月 24日
				SG	11201403935V	A	2014年 10月 30日
				JP	2017125037	A	2017年 7月 20日
				CU	20140091	A7	2014年 12月 26日
				EP	2807164	A1	2014年 12月 3日
				KR	20140121851	A	2014年 10月 16日
				US	8815926	B2	2014年 8月 26日
				PE	16552014	A1	2014年 11月 14日
				TW	201333012	A	2013年 8月 16日
				KR	20160150292	A	2016年 12月 29日
				EA	201491423	A1	2014年 11月 28日
				AU	2013213260	A1	2014年 8月 14日
				TW	1579284	B	2017年 4月 21日
				EP	3272754	A1	2018年 1月 24日
				EP	3064502	A1	2016年 9月 7日
CN	105209467	A	2015年 12月 30日	EA	029312	B1	2018年 3月 30日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/078010

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)
				BR 112015029491 A2	2017年 7月 25日
				AU 2014272774 B2	2016年 12月 8日
				EP 3004109 A1	2016年 4月 13日
				CA 2913697 A1	2014年 12月 4日
				EA 201592256 A1	2016年 4月 29日
				KR 20160012194 A	2016年 2月 2日
				US 9890166 B2	2018年 2月 13日
				WO 2014191894 A1	2014年 12月 4日
				US 2016108047 A1	2016年 4月 21日
				MX 2015016344 A	2016年 3月 1日
				JP 2016520116 A	2016年 7月 11日
				AU 2014272774 A1	2015年 11月 26日
WO	2015084804	A1	2015年 6月 11日	TW 201605450 A	2016年 2月 16日
CN	102603717	A	2012年 7月 25日	无	