

## FGFR4 抑制剂及其制备方法和应用

## 相关申请的交叉引用

本申请主张 2016.11.17 提交的中国专利申请 CN201611012431.5 的优先权，其内容在此并入本申请。

## 技术领域

本发明涉及了一类作为 FGFR4 抑制剂的化合物，及其在制备治疗 FGFR4 相关病症的药物上的应用。具体涉及式 (I) 所示化合物及其药学上可接受的盐。

## 背景技术

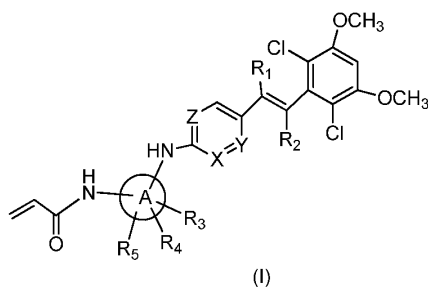
成纤维细胞生长因子受体 4 (FGFR4) 是由 FGFR4 基因编译的一种人蛋白。此蛋白是成纤维细胞生长因子受体家族中的一员，FGFR1-4 成员之间的氨基酸序列同源性很高，高度相似。由细胞外免疫球蛋白(Ig)样结构域、疏水性跨膜区域和包括酪氨酸激酶区域的细胞质部分所组成的糖蛋白。膜外区域与 FGF 结合导致 FGFR 二聚，受体发生自体磷酸化，激活下游信号通路，最终影响细胞的分裂和变异。

在基因结构方面，FGFR4 与 FGFR1-3 有明显的区别，其具有半胱氨酸 552 (CYS552) 特异结构，因此能够实现选择性地抑制 FGFR4，而不抑制 FGFR1-3 抑制剂的开发，能够减少 FGFR1-3 抑制带来的潜在毒性；据近些年研究表明，FGFR4-FGF19 信号轴与肝癌，肾癌，结肠癌，乳腺癌等紧密相关，使得 FGFR4 成为治疗肝癌，肾癌，结肠癌，乳腺癌等非常有潜力的靶标之一。

FGFR4 抑制剂在临床上将不只局限于治疗 FGFR4 高表达的肝癌，在 FGFR4 信号通路异常的其他实体瘤中也可以应用，同时还存在和其他疗法联合使用的可能。因此，开发 FGFR4 抑制剂具有较为广泛的市场空间和应用前景。

## 发明内容

本发明提供了式 (I) 所示化合物、其药学上可接受的盐及其互变异构体，



其中，

X、Y、Z 分别独立地选自 C(R)或 N；

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 中一个选自 F，另一个选自 H 或 CH<sub>3</sub>；

A 环选自：苯基、5-6 元环烷基、5-6 元杂环烷基；

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 分别独立地选自 H、F、Cl，或者选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、C<sub>1-3</sub> 烷基-C(=O)-、5-6 元杂环烷基；

R 选自 H, 或者选自任选被 1、2 或 3 个 R' 取代的: C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>1-3</sub> 烷基-C(=O)-、5-6 元杂环烷基;

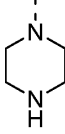
R' 选自: CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

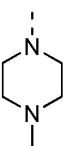
所述 5-6 元杂环烷基之“杂”分别独立选自: -NH-、-O-、N;

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。

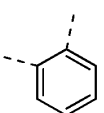
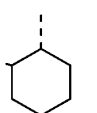
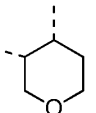
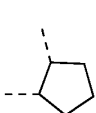
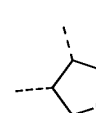
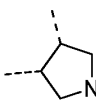
本发明的一些方案中, 上述 R<sub>1</sub> 选自 F, R<sub>2</sub> 选自 H 或 CH<sub>3</sub>, 其他变量如本发明所定义。

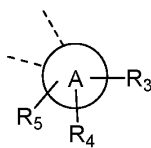
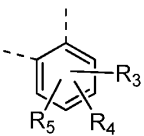
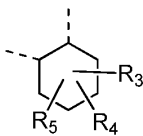
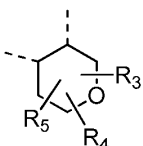
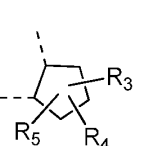
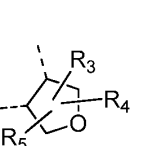
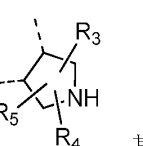
本发明的一些方案中, 上述 R<sub>1</sub> 选自 H 或 CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> 选自 F, 其他变量如本发明所定义。

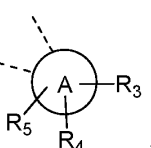
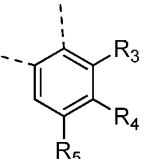
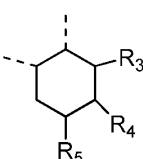
本发明的一些方案中, 上述 R 选自 H, 或者选自任选被 1、2 或 3 个 R' 取代的: CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、、, 其他变量如本发明所定义。

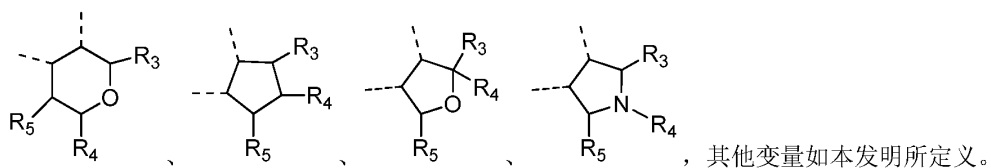
本发明的一些方案中, 上述 R 选自: H、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、、, 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述 A 环选自: 苯基、环己烷基、环戊烷基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、吡咯烷基, 其他变量如本发明所定义。

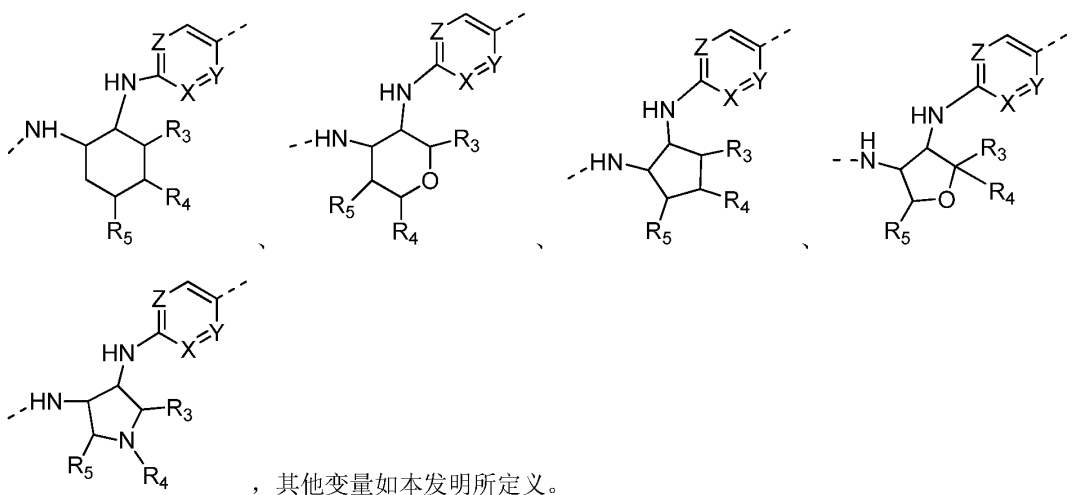
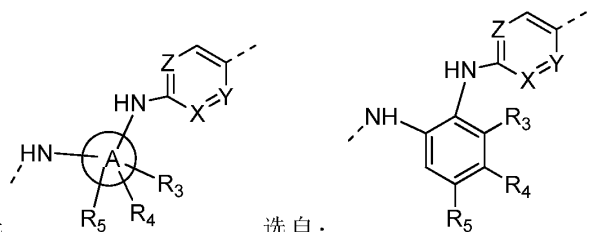
本发明的一些方案中, 上述 A 环选自: 、、、、、, 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述结构单元  选自: 、、、、、, 其他变量如本发明所定义。

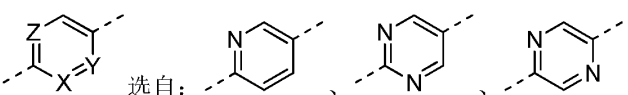
本发明的一些方案中, 上述结构单元  选自: 、、



本发明的一些方案中，上述结构单元



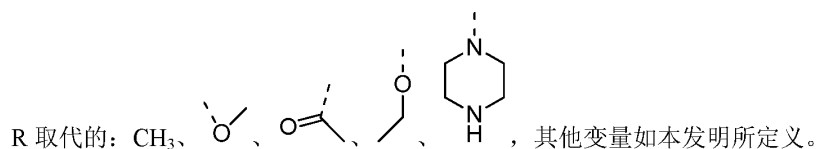
本发明的一些方案中，上述结构单元

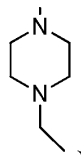


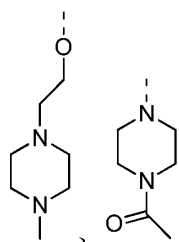
其他变量如本发明所定义。

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，或者选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：甲基、乙基、 $C_{1-3}$  烷氧基、 $C_{1-3}$  烷基-C(=O)-、哌嗪基，其他变量如本发明所定义。

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，或者选自任选被 1、2 或 3 个

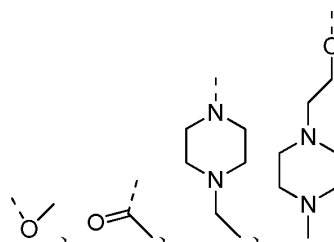


本发明的一些方案中，上述  $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  分别独立地选自：H、F、Cl、CH<sub>3</sub>、、、、

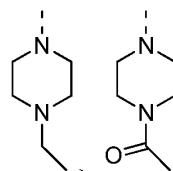


、，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述  $R_3$  选自：H、F、Cl、 $CH_3$ ，其他变量如本发明所定义。



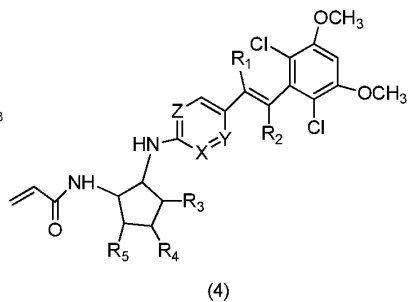
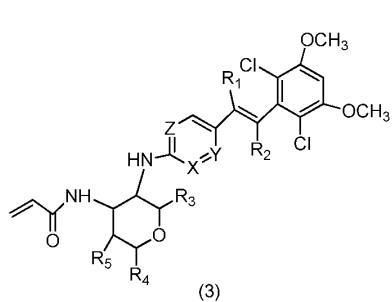
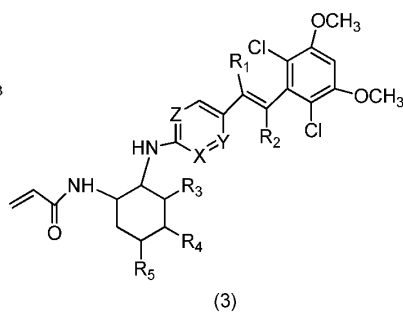
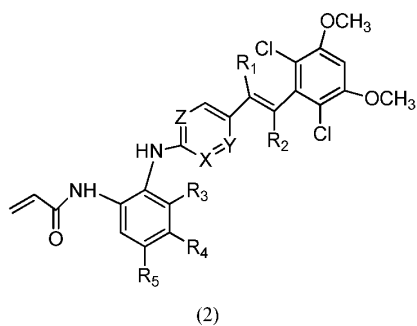
本发明的一些方案中，上述  $R_4$  选自：H、F、Cl、、、、，其他变量如本发明所定义。

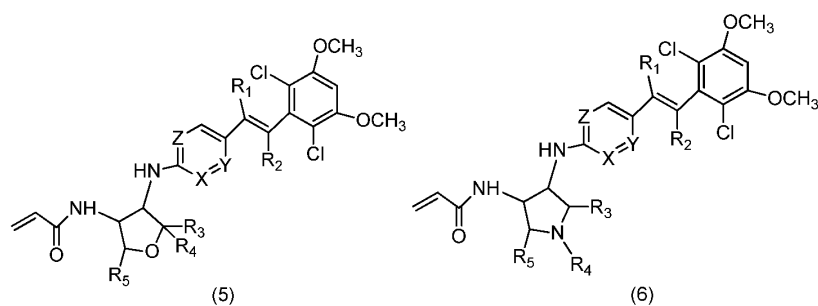


本发明的一些方案中，上述  $R_5$  选自：H、F、Cl、、，其他变量如本发明所定义。

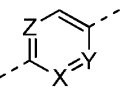
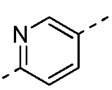
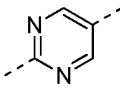
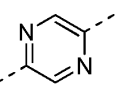
本发明还有一些方案是由上述变量任意组合而来。

本发明的一些方案中，上述化合物、其药学上可接受的盐及其互变异构体，其选自：

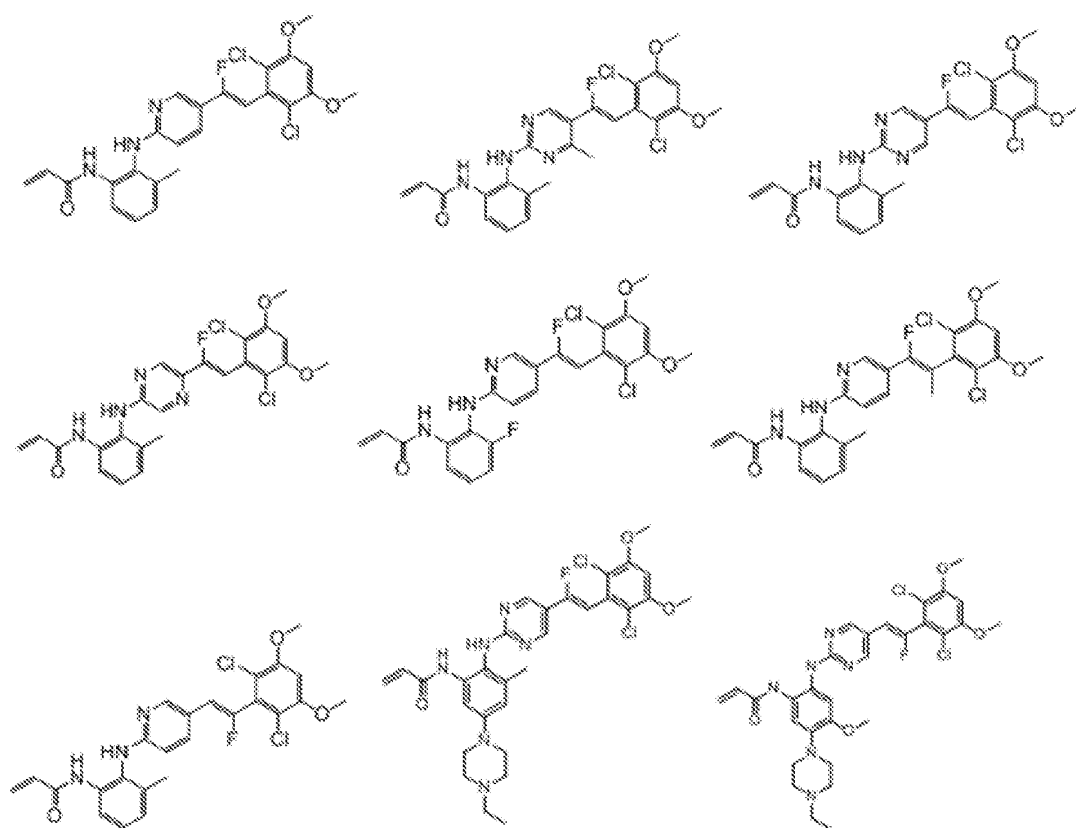


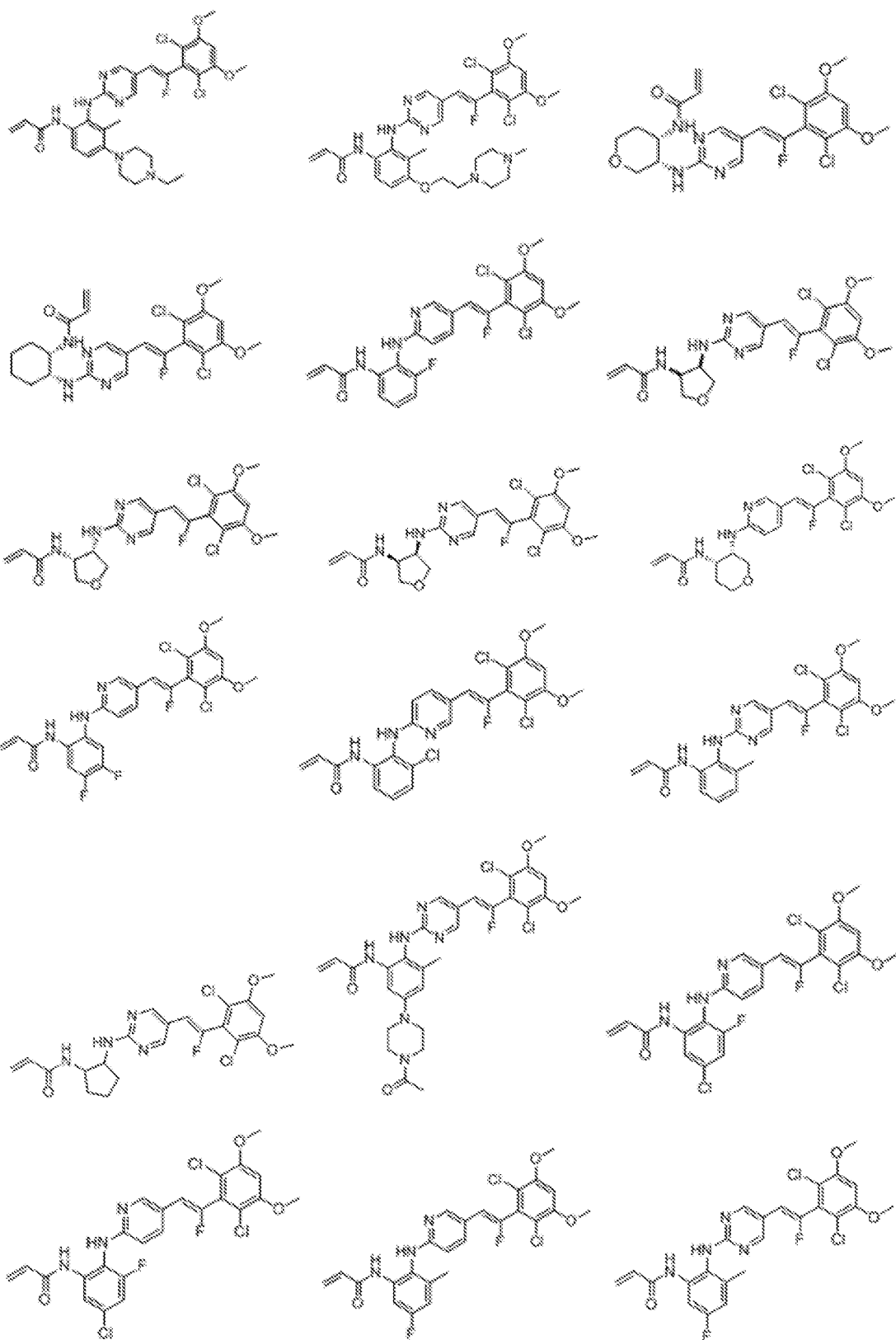


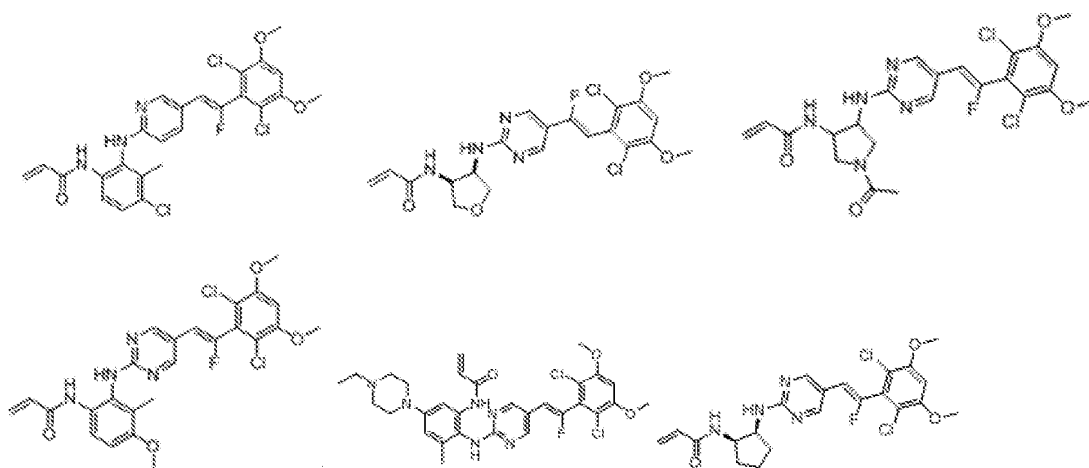
其中,  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $Z$ 、 $X$ 、 $Y$  的定义如本发明所定义。

本发明的一些方案中, 上述式 (I) 中所示化合物的结构单元  选自: 、 或 , 其他变量如本发明所定义。

本发明还提供了下式化合物、其药学上可接受的盐及其互变异构体, 选自:







本发明还提供了一种药物组合物,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。

本发明还提供了上述的化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗 FGFR4 相关病症的药物上的应用。

本发明还提供了上述的组合物在制备治疗 FGFR4 相关病症的药物上的应用。

本发明的一些方案中,上述应用的特征在于,所述药物是治疗肝癌或胃癌的药物。

## 技术效果

本发明化合物丙烯酰胺和氟烯键母核结构能得到一系列FGFR4高选择的化合物,对FGFR4激酶有优异的抑制活性,而对亚型FGFR1激酶没有活性,选择性至少十或百倍以上。另外发现,双甲氧基二氯苯环的结构中,双氯能够大大提高FGFR4的抑制活性;如实施例1与对照例1相比活性提高70倍;烯键引入氟原子,氟原子靠近二氯苯胺,能够提高FGFR4的靶点活性,如实施例15与对照例2相比,活性提高了近9倍,实施例19与对照例3相比,活性提高近9倍;本发明化合物的氟烯结构,与苯醚结构相比,能够大大提高药物代谢的稳定性,同时也大大提高药物的口服吸收生物利用度;并且本发明化合物具有优良的抗肿瘤活性,对用于治疗各种哺乳动物(包括人类)的肿瘤性疾病,如肝癌,胃癌等有优良的效果。

## 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。当本文中出現商品名时,意在指代其对应的商品或其活性成分。

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

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物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。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。

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，用楔形键和虚线键（) 表示一个立体中心的绝对构型，用  表示一个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）。

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。

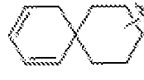
当任何变量（例如 *R*）在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。因此，例如，如果一个基团被 0-2 个 *R* 所取代，则所述基团可以任选地至多被两个 *R* 所取代，并且每种情况下的 *R* 都有独立的选项。此外，取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

当一个连接基团的数量为 0 时，比如-(*CRR*)<sub>0</sub>，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。当一个取代基的键可以交叉连接到一个环上的两个原子时，这种取代基可以与这个环上的任意原子相键合。当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到化学结构通式中包括但未具体提及的化合物时，这种取代基可以通过其任何原子相键合。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。例如，结构单元  或  表示其可在环己基或者环己二烯上的任意一个位置发生取代。

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)、铝 (Al)、硼 (B)、-O-、-S-、=O、=S、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>-，以及任选被取代的 -C(=O)N(H)-、-N(H)-、-C(=NH)-、-S(=O)<sub>2</sub>N(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、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)<sub>p</sub>，p 是 1 或 2）。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）。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)<sub>p</sub>，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、吡嗪基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、  
苯并噻吩基、苯并恶唑基、苯并恶唑啉基、苯并噁唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异恶唑基、  
苯并异噁唑基、苯并咪唑啉基、咪唑基、**4aH**-咪唑基、咪唑基、苯并二氢吡喃基、色烯、噌啉基十氢喹  
啉基、**2H**, **6H**-**1,5,2**-二噻嗪基、二氢呋喃并[**2,3-b**]四氢呋喃基、呋喃基、呋咱基、咪唑烷基、咪唑啉基、  
咪唑基、**1H**-吲哚基、吲哚烯基、二氢吲哚基、中氮茛基、吲哚基、**3H**-吲哚基、异苯并呋喃基、异吲  
哚基、异二氢吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、异恶唑基、亚甲二氧基苯基、吗啉基、萘啶基，八氢异喹  
啉基、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、羟吲哚基、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪、吩噻嗪、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、吡啶啉  
基、吡啶基、哒嗪基、吡啶并恶唑、吡啶并咪唑、吡啶并噁唑、吡啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、**2H**-吡  
咯基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、**4H**-喹啉基、喹喔啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、  
四氢喹啉基、四唑基，**6H**-**1,2,5**-噻二嗪基、**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、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、  
三嗪基、**1,2,3**-三唑基、**1,2,4**-三唑基、**1,2,5**-三唑基、**1,3,4**-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 C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> 表示 1 至 12 个碳，C<sub>1-12</sub> 选自 C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、C<sub>10</sub>、C<sub>11</sub> 和 C<sub>12</sub>；C<sub>3-12</sub> 选自 C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>、C<sub>10</sub>、C<sub>11</sub> 和 C<sub>12</sub>）。 “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、四氢呋喃呋喃-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，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，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 ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ) 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， $\text{C}_{1-6}$  烷氧基包括  $\text{C}_1$ 、

C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub> 和 C<sub>6</sub> 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、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、噻吩基、2-苯并咪唑基、5-吡啶基、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。

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'-四甲基脲六氟磷酸盐；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、等量；CDI 代表羰基二咪唑；DCM 代表二氯甲烷；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 代表乙酸乙酯；EtOH 代表乙醇；MeOH 代表甲醇；CBz 代表苄氧羰基，是一种胺保护基团；BOC 代表叔丁基羰基是一种胺保护基团；HOAc 代表乙酸；NaCNBH<sub>3</sub> 代表氰基硼氢化钠；rt. 代表室温；O/N 代表过夜；THF 代表四氢呋喃；Boc<sub>2</sub>O 代表二-叔丁基二碳酸酯；TFA 代表三氟乙酸；DIPEA 代表二异丙基乙基胺；SOCl<sub>2</sub> 代表氯化亚砷；CS<sub>2</sub> 代表二硫化碳；TsOH 代表对甲苯磺酸；NFSI 代表 N-氟-N-(苯磺酰基)苯磺酰胺；NCS 代表 1-氯吡咯烷-2,5-二酮；*n*-Bu<sub>4</sub>NF 代表氟化四丁基铵；iPrOH 代表 2-丙醇；mp 代表熔点；LDA 代表二异丙基胺基锂；EGTA 代表乙二醇双(2-氨基乙基醚)四乙酸；ATP 代表腺嘌呤核苷三磷酸；HEPES 代表 4-羟乙基哌嗪乙磺酸；MgCl<sub>2</sub> 代表氯化镁；MnCl<sub>2</sub> 代表二氯化锰；EGTA 代表乙二醇双(2-氨基乙基醚)四乙酸；DTT 代表二巯苏糖醇；DIEA 代表 N,N-二异丙

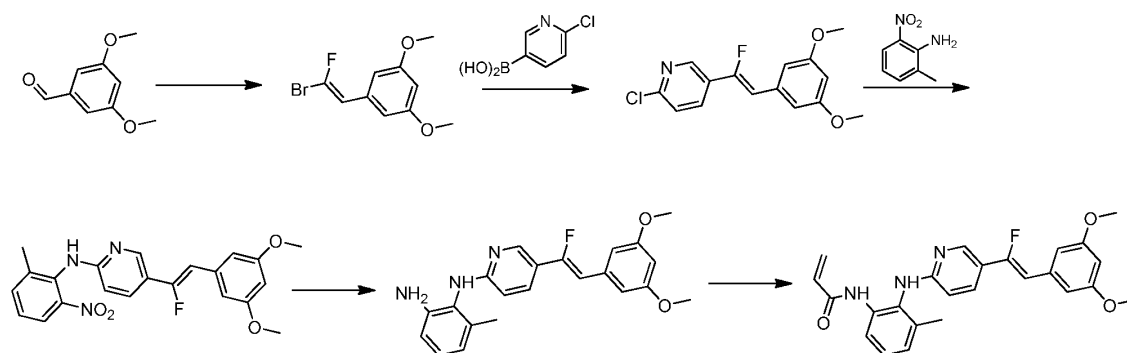
基乙胺；NaBH<sub>4</sub> 代表硼氢化钠；NBS 代表 N-溴代琥珀酰亚胺；XPhos 代表 2-二-叔丁膦基-2',4',6'-三异丙基联苯。

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。

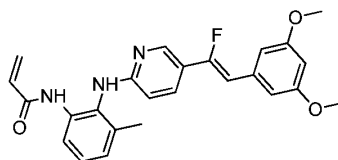
### 具体实施方式

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行将是显而易见的。

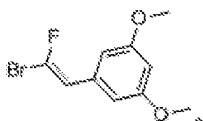
流程 A



对照例 1



对照例 1A

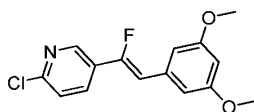


在室温条件下（28℃），将水合肼（18.1 克，361 毫摩尔）滴入 3,5 - 二甲氧基苯甲醛（20 克，120 毫摩尔）。在室温条件下，搅拌 2 小时后，经 TLC 检测 3,5 - 二甲氧基苯甲醛没有反应完全，延长反应时间。继续反应 16 小时后，向反应瓶中加入乙二胺（21.70 克，361 毫摩尔）和氯化亚铜（1.19 克，12.04 毫摩尔）。搅拌 30 分后，反应液置于冰浴冷却至 0℃后，将三溴氟甲烷（81.46 克，301 毫摩尔）的乙醇（30 毫升）溶液经恒压滴液漏斗滴加到反应液中（在滴加过程中有少量气体放出）。滴加完毕后，该反应在 0℃下搅拌 1 小时后，缓慢升至室温（28℃）然后再继续反应 1 小时。待中间体 E - 3,5

- 二甲氧基苯胺完全反应后，过滤，固体用乙酸乙酯洗涤，滤液经减压浓缩蒸除大部分溶剂。用乙酸乙酯（200 毫升）稀释，并用柠檬酸（1M，50 毫升）水溶液洗涤，分液，水相然后用乙酸乙酯萃取（3×100 毫升）。合并的有机相用饱和的食盐水（150 毫升）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩后得到粗品。该粗品经过快速硅胶柱分离(流动相：0~15% 乙酸乙酯/石油醚)后得到浅黄色液体对照例 1A（18.86 克，收率：60%）。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, CHLOROFORM - d)  $\delta$  6.56 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 6.43 - 6.39 (m, 1H), 5.92 (d,  $J = 32.4$  Hz, 1H), 3.80 (s, 6H).

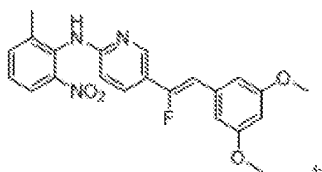
对照例 1B



该对照例 1B 采用实施例 1C 的相同的方法合成，分析数据如下：

LCMS (ESI)  $m/z$ : 294.1 $[M+1]^+$

对照例 1C

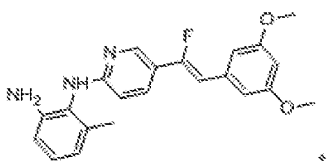


向对照例 1B（190 毫克，647 微摩尔）和 2-甲基-3-硝基苯胺（148 毫克，971 微摩尔）的 N,N-甲基乙酰胺溶液中加入三（二亚苄基丙酮）二钯（59 毫克，64.69 微摩尔），2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯（62 毫克，129 微摩尔），碳酸铯（421 毫克，1.29 毫摩尔），该混合物在氮气保护的条件下于 110℃ 搅拌 2 小时。混合物加乙酸乙酯（20 毫升），用水（250 毫升）洗涤，乙酸乙酯萃取 3 遍，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干溶液，拌样过柱，得到暗红色对照例 1C（197 毫克）。

LCMS (ESI)  $m/z$ : 410.1 $[M+1]^+$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CHLOROFORM - d)  $\delta$  (ppm) = 8.46 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.08 (br. s., 1H), 7.93 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.74 (dd,  $J = 2.4, 8.4$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.78 (d,  $J = 2.0$  Hz, 2H), 6.57 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 6.41 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.01 - 6.17 (m, 1H), 3.82 (s, 6H), 2.26 (s, 3H).

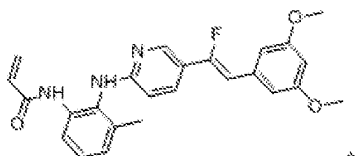
对照例 1D



向化对照例 1C (197 毫克, 481 微摩尔) 的 90 % 乙醇溶液 (6.0 毫升) 中加入铁粉 (134 毫克, 2.41 毫摩尔), 氯化铵 (129 毫克, 2.41 毫摩尔)。该混合物在 100℃ 的条件下搅拌 2 小时。该混合物用乙酸乙酯 (10 毫升) 稀释, 水洗, 乙酸乙酯萃取 3 遍, 无水硫酸钠干燥, 旋干溶剂, 得到对照例 1D (189 毫克, 粗品)。

LCMS (ESI)  $m/z$ : 380.1[M+1]<sup>+</sup>

对照例 1

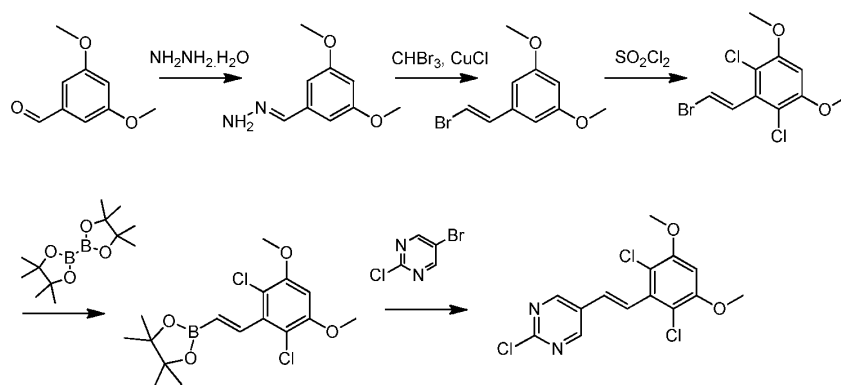


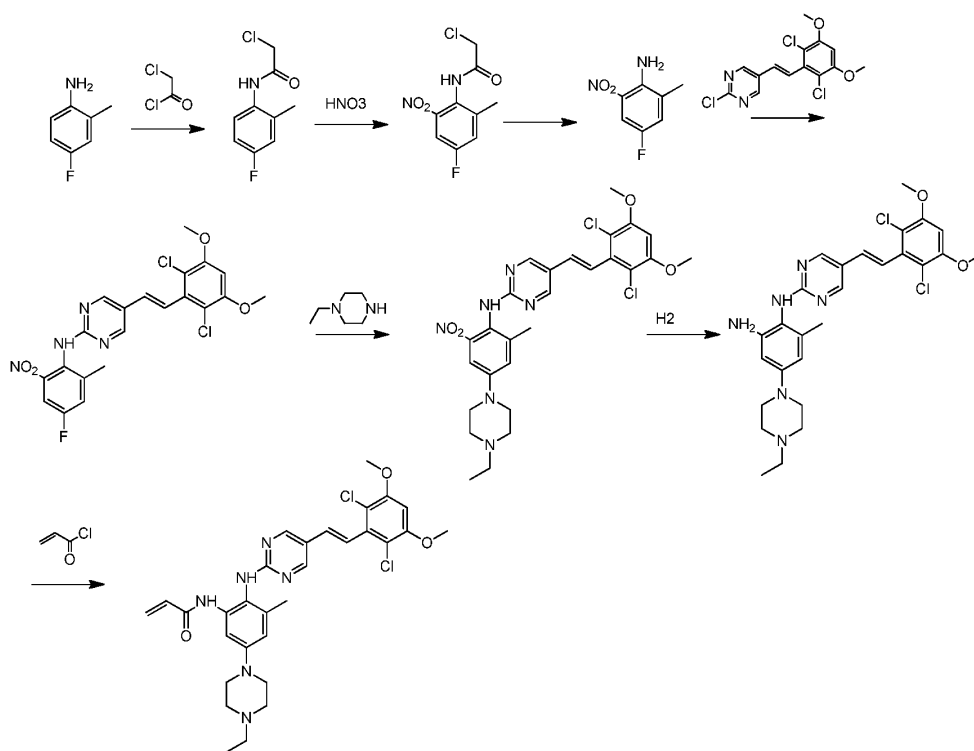
在 0℃ 的条件下, 向粗品对照例 1D (152 毫克, 401 微摩尔) 的二氯甲烷 (7.0 毫升) 溶液中依次加入  $N,N$ -二异丙基乙胺 (104 毫克, 801 微摩尔) 和丙烯酰氯 (29 毫克, 320 微摩尔) 的二氯甲烷 (1.0 毫升) 溶液并搅拌半个小时。该混合物用水 (5.0 毫升) 淬灭, 水洗涤, 二氯甲烷萃取 3 遍, 后处理得到最终化合物对照例 1 (20 毫克)。

LCMS (ESI)  $m/z$ : 434.3[M+1]

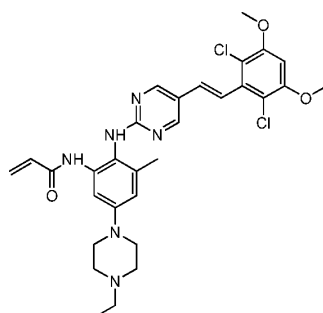
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHLOROFORM - d)  $\delta$  11.27 (br. s., 1H), 8.25 (br. s., 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 7.34 (dd,  $J$  = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 2H), 6.50 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.35 - 6.42 (m, 1H), 6.22 - 6.31 (m, 1H), 6.12 (d,  $J$  = 38.4 Hz, 1H), 5.74 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 6H)

流程 B

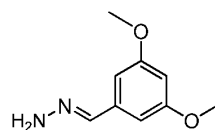




对照例 2



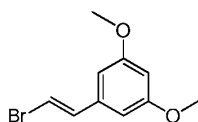
对照例 2A



将水合肼（27.11 克，541.62 毫摩尔）加入到 3,5-二甲氧基苯甲醛（30.00 克，180.54 毫摩尔）的乙醇（300.00 毫升）溶液中，80-90°C 搅拌 2 小时。薄层层析板显示反应完成后，低压浓缩除去溶剂得无色油状对照例 2A（33.10 克）。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CHLOROFORM-d}$ )  $\delta$  3.80 (s, 6 H) 5.54 (br. s., 2 H) 6.42 (t,  $J=2.26$  Hz, 1 H) 6.71 (d,  $J=2.01$  Hz, 2 H) 7.66 (s, 1 H).

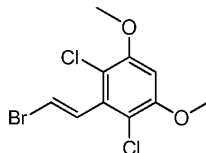
对照例 2B



将氨水（54.67 克，389.97 毫摩尔）和氯化亚铜（1.79 克，18.05 毫摩尔）加入到对照例 2A（32.53 克，180.54 毫摩尔）的二甲基亚砜（300.00 毫升）溶液中。室温搅拌下，将氯仿（136.88 克，541.62 毫摩尔）缓慢滴加（反应放热明显）到反应液中。完成后，反应置于 30-40°C 油浴中搅拌 26 小时。反应完成后冷却至室温，向其中加入 1200 毫升水，500 毫升乙酸乙酯，混合均匀后分层。水相用 1200 毫升（600 毫升\*2）乙酸乙酯萃取。有机相经无水硫酸钠干燥后过滤，低压浓缩得到粗品。粗品经快速硅胶柱（石油醚：乙酸乙酯=20:1）纯化得到淡黄色对照例 2B（14.13 克，58.12 毫摩尔，32.19% 产率）。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, CHLOROFORM- $d$ )  $\delta$  6.99 - 7.06 (m, 1 H) 6.86 (d,  $J=2.01$  Hz, 2 H) 6.39 - 6.50 (m, 2 H) 3.81 (s, 6 H).

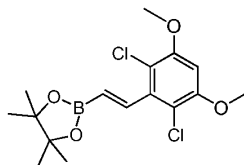
对照例 2C



在 -60 到 -50 °C 下，将磺酰氯（19.61 克，145.20 毫摩尔）缓慢滴加到对照例 2B（14.12 克，58.08 毫摩尔）的四氢呋喃（140.00 毫升）溶液中，搅拌 5 分钟后，薄层层析板监测反应完成。向反应液中加入 200 毫升水以淬灭反应，再向其中加入 100 毫升乙酸乙酯，混合均匀后分液。水相用 150 毫升乙酸乙酯萃取 2 次。有机相用无水硫酸钠干燥后过滤，低压浓缩得到淡黄色固体对照例 2C（19.53 克粗品）。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, CHLOROFORM- $d$ )  $\delta$  3.87 - 3.93 (m, 6 H) 6.49 - 6.55 (m, 1 H) 6.85 - 6.93 (m, 1 H) 7.10 - 7.19 (m, 1 H).

对照例 2D

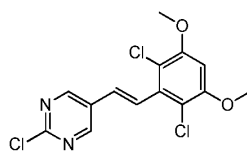


将对照例 2C（19.53 克，62.60 毫摩尔）、双联噻吩醇醇硼酸酯（16.06 克，63.23 毫摩尔）、 $\text{Pd(dppf)Cl}_2$ （4.58 克，6.26 毫摩尔）和乙酸钾（19.29 克，125.20 毫摩尔）溶于二氧六环（200 毫升）溶液中，氮气置换三次后，反应液在 80-90 °C 搅拌 18 小时。反应完成后，将反应液冷却至室温后过滤。低压浓缩得到粗品。粗品经快速硅胶柱（石油醚：乙酸乙酯=10:1）纯化得到白色固体对照例 2D（13.15 克，36.62 毫摩尔，58.51% 产率）。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, CHLOROFORM- $d$ )  $\delta$  7.31 - 7.39 (m, 1 H) 6.51 (s, 1 H) 6.15 (d,  $J=18.82$  Hz, 1 H) 3.92 (s,

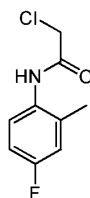
6 H) 1.32 (s, 12H).

对照例 2E



往 2 氯-5 溴嘧啶 (10 克, 51.70 毫摩尔), 对照例 2D (20.42 g, 56.87 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (3.78 g, 5.17 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (21.95 g, 103.40 mmol) 的混合物中加入二氧六环 (100.00 mL), 水 (20.00 mL)。反应液在 100℃ 搅拌 21 个小时。点板显示原料反应完毕, 加水 (100 毫升), 用乙酸乙酯 (100 毫升 X3) 萃取 3 次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 残余物通过快速硅胶柱纯化得到黄色固体对照例 2E (7.56 g, 17.50 mmol, 33.85% 收率, 80% 纯度)。

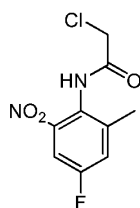
对照例 2F



10℃ 条件下, 将氯乙酰氯 (18.23 克, 161.42 毫摩尔) 的乙酸乙酯 (30.00 mL) 溶液滴加到 4-氟-2-甲基苯胺 (20.00 克, 159.82 毫摩尔) 的乙酸乙酯 (160.00 mL) 和碳酸钠 (16.94 克, 159.82 毫摩尔) 混悬液中, 滴加完成后, 该温度下搅拌 30 分钟; 反应完成, 加水, 乙酸乙酯 (30 毫升 X3) 萃取, 结合有机层依次用水 (20 毫升 X2) 和饱和食盐水 (30 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 得到对照例 2F 未进行纯化, 直接用于下一步。

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.14 (br. s., 1H), 7.74 (dd, J=5.5, 9.5 Hz, 1H), 7.01 - 6.89 (m, 2H), 4.32 - 4.20 (m, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 3H).

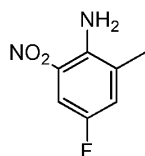
对照例 2G



0℃ 条件下, 将硝酸 (13.39 克, 146.61 毫摩尔) 慢慢滴加到对照例 2A (29.56 克, 146.61 毫摩尔) 的硫酸 (150 毫升) 溶液中, 滴加完成后, 该温度下搅拌 30 分钟; 反应完成, 反应液慢慢倒入到不停搅拌的冰水中, 马上析出大量浅紫色固体, 过滤, 滤饼用水多次冲洗, 得到浅紫色对照例 2G (34 克) 未进一步纯化, 直接用于下一步。

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ8.99 (br. s., 1H), 8.67 (d, J=7.0 Hz, 1H), 8.29 (br. s., 1H), 7.61 (dd, J=2.5, 7.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, J=2.5, 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J=11.5 Hz, 1H), 4.76 (br. s., 1H), 4.27 (s, 2H), 4.22 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.35 (s, 2H)

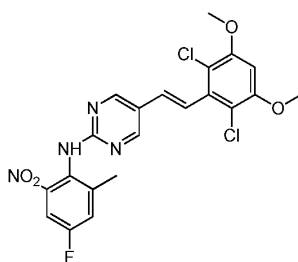
对照例 2H



将氢氧化钠水溶液（4 摩尔， 229.19 毫升）加入到对照例 2G（34 克, 137.86 毫摩尔）的四氢呋喃（5 毫升）溶液中，反应液加热到 95℃搅拌 2 小时；反应完成，冷却，向反应液中加入乙酸乙酯（50 毫升）和水（50 毫升），乙酸乙酯（100 毫升 X 5）萃取，结合有机层依次用水（20 毫升 X 2）和饱和食盐水（10 毫升）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，真空浓缩，残余物通过快速硅胶柱纯化得到黄色固体对照例 2H（4.91 克, 28.86 毫摩尔）。

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, DMSO-d6) δ7.65 (dd, J=2.3, 9.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.05 (m, 1H), 2.23 (s, 3H).

对照例 2I

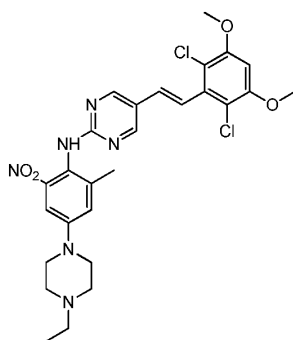


将 Pd(dba)<sub>2</sub>（169.05 毫克， 294.00 微摩尔），XPhos（280.31 毫克， 588.00 微摩尔）和碳酸钾（1.22 克， 8.82 毫摩尔）加入到对照例 2H（500.00 毫克， 2.94 毫摩尔）和对照例 2E（1.32 克， 3.82 毫摩尔）的叔丁醇（5.00 毫升）溶液中，该混悬液在氮气保护下，加热到 110℃，搅拌 4 小时；反应完成，冷却，过滤，滤液真空浓缩，残余物通过快速硅胶柱纯化得到浅黄色固体产物（2.90 克， 6.05 毫摩尔）。

<sup>1</sup>HNMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ8.55 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (dd, J=2.9, 7.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, J=2.8, 8.3 Hz, 1H), 7.09 - 6.87 m, 2H), 6.54 (s, 1H), 3.95 (s, 6H), 2.36 (s, 3H).

LCMS (ESI) m/z: 479.0 [M+1]<sup>+</sup>

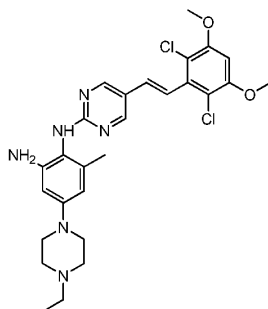
对照例 2J



将 N-甲基哌嗪 (714.75 毫克, 6.26 毫摩尔) 加入到对照例 2I (300 毫克, 625.93 微摩尔) 的二甲基亚砜 (3 毫升) 溶液中, 135°C 搅拌 18 小时。反应完成后冷却至室温, 向反应液中加入 30 毫升乙酸乙酯和 35 毫升水, 混合均匀后分液。水相用 15 毫升乙酸乙酯萃取 2 次, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 低压浓缩得到粗品。粗品经快速硅胶柱分离 (二氯甲烷: 甲醇=15:1-10:1), 并经薄层层析制备板 (二氯甲烷: 甲醇=10:1) 再次纯化得到黄色固体标题对照例 2J (20 毫克, 34.88 毫摩尔, 5.57% 产率)。

LCMS (ESI) m/z: 573.3 [M+1] +

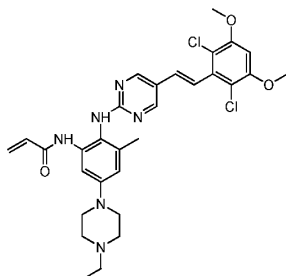
对照例 2K



15Psi 氢气压下, 将 Rancy-Ni (400 毫克, 4.67 毫摩尔) 加入到对照例 2J (20 毫克, 34.88 微摩尔) 的乙醇 (2 毫升) 和四氢呋喃 (2 毫升) 混合溶液中, 反应液在 5-10 °C 搅拌 10 分钟。LCMS 显示反应完成后, 将反应液过滤, 低压浓缩即得黄色固体对照例 2K (15.00 毫克粗品)。

LCMS (ESI) m/z: 543.1 [M+1] +

对照例 2



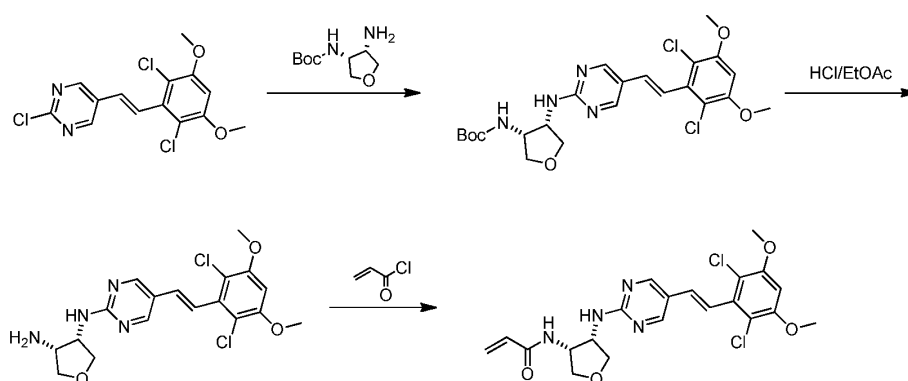
冰浴下, 向对照例 2K (15 毫克粗品) 的二氯甲烷 (2 毫升) 溶液中依次滴加 N,N-二异丙基乙胺 (7.13

毫克, 55.20 微摩尔) 和丙烯酰氯 (2.50 毫克, 27.60 微摩尔)。反应液在 0 °C 搅拌 15 分钟。LCMS 监测反应完成后, 向反应液中加入 10 毫升乙酸乙酯和 15 毫升水。混合均匀后静置分层, 将水相用 10 毫升乙酸乙酯萃取 3 次, 有机相用无水硫酸钠干燥后过滤, 低压浓缩得粗品。粗品经液相高效色谱分离 (三氟乙酸-乙腈) 并冻干即可得到黄色固体对照例 2 (3.00 毫克, 5.02 微摩尔, 18.19% 产率)。

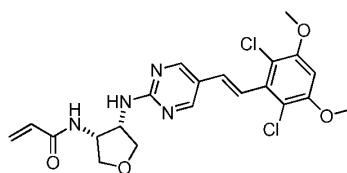
LCMS (ESI)  $m/z$ : 597.1 [M+1]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, METHANOL- $d_4$ )  $\delta$  1.44 (t,  $J=7.40$  Hz, 3 H) 2.27 (s, 3 H) 3.12 - 3.31 (m, 6 H) 3.68 - 3.78 (m, 2 H) 3.94 - 4.00 (m, 8 H) 5.78 (dd,  $J=10.04, 1.76$  Hz, 1 H) 6.30 - 6.37 (m, 1 H) 6.42 - 6.51 (m, 1 H) 6.83 (s, 1 H) 6.93 - 7.02 (m, 2 H) 7.25 (d,  $J=16.81$  Hz, 1 H) 7.34 - 7.42 (m, 1 H) 8.65 - 8.88 (m, 2 H).

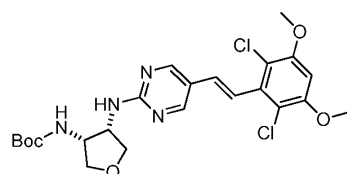
### 流程 C



对照例 3



对照例 3A

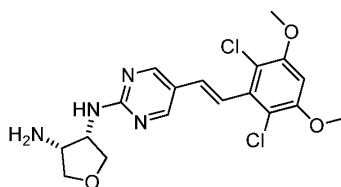


向对照例 2E (300.00 毫克, 868.03 微摩尔, 1.00 当量) 和实施例 20E (300.00 毫克, 1.14 毫摩尔, 1.31 当量) 的 N-甲基吡咯烷酮 (6 毫升) 溶液中加入碳酸氢钠 (150.22 毫克, 1.79 毫摩尔, 2.06 当量), 于 100 °C 反应 18 个小时。薄层色谱法和液质连用仪检测反应完全, 反应液用 20 毫升水稀释, 乙酸乙酯 (15 毫升每次) 萃取 2 遍, 饱和食盐水 (10 毫升每次) 洗涤两遍。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 残余物通过快速硅胶柱纯化 (石油醚/乙酸乙酯=1/0 到 4/1) 得到黄色固体对照例 3A (178.00 毫克, 收率: 40.10%)

LCMS (ESI) m/z: 511.1[M+1] +

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.49 (s, 3H), 6.95-7.02 (m, 2H), 6.85-6.92 (m, 2H), 6.52 (s, 2H), 5.61 (br s, 1H), 5.21 (br s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.75 (quin, J=6.52 Hz, 1H), 4.46 (br s, 1H), 4.18 (dd, J=6.52, 9.02 Hz, 1H), 4.07-4.15 (m, 4H), 3.94 (s, 9H), 3.65-3.73 (m, 2H), 2.04 (s, 4H), 1.39 (s, 8H).

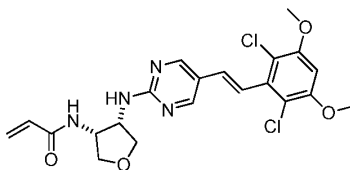
对照例 3B



向对照例 3A((40.00 毫克, 78.22 微摩尔, 1.00 当量)中加入盐酸乙酸乙酯溶液(4 摩尔, 5 毫升, 255.69 当量), 于 30℃ 下反应 1 小时。液质连用仪检测原料有剩余, 反应液继续于 100℃ 下反应 16 小时。液质连用仪检测反应完全, 反应经过滤, 真空浓缩, 得到黄色固体对照例 3B (30.00 毫克) 直接用于下一步。

LCMS (ESI) m/z: 411.0[M+1] +

对照例 3

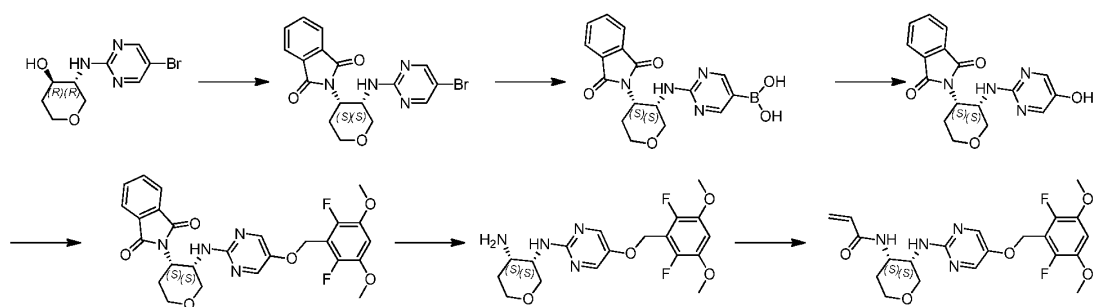


在 0℃, 向对照例 3B (30.00 毫克, 72.94 微摩尔, 1.00 当量)和 N,N-二异丙基乙胺(19.70 毫克, 152.45 毫摩尔, 26.63 微升, 2.09 当量)的二氯甲烷 (4 毫升) 溶液中加入丙烯酰氯(0.25 摩尔每升, 150.00 微升, 0.51 当量), 并在 0℃ 下反应 0.5 小时。液质连用仪检测原料有剩余, 继续于 0℃ 下反应 1 小时。液质连用仪检测反应完全, 反应液用水 (15 毫升) 淬灭, 用二氯甲烷 (10 毫升每次) 萃取 3 遍, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 高效液相色谱法纯化 (三氟乙酸体系: 柱子: Boston Green ODS 150\*30 5u; 流动相: [水(0.1%三氟乙酸)-乙腈]; B%: 36%-46%, 8min), 冷冻干燥, 得到白色固体对照例 3(6.00 毫克, 收率: 17.68%)

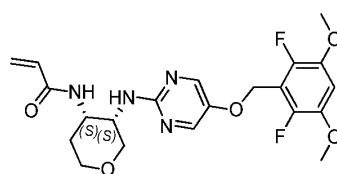
LCMS (ESI) m/z: 465.1[M+1] +

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.51 (br s, 2H), 6.99-7.05 (m, 1H), 6.85-6.92 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.41 (br s, 1H), 6.22-6.28 (m, 1H), 6.03-6.11 (m, 1H), 5.64 (d, J=9.03 Hz, 1H), 4.78-4.88 (m, 2H), 4.19 (td, J=6.43, 9.47 Hz, 2H), 3.91-3.96 (m, 6H), 3.74-3.86 (m, 3H).

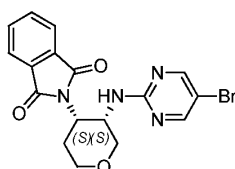
流程 X



对照例 4



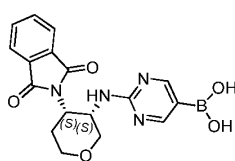
对照例 4A



(3R,4R)-3-[(5-溴嘧啶-2-基)胺]四氢-2H-吡喃-4-醇(600.00 mg, 2.19 mmol,)溶于干燥四氢呋喃中(10 mL)中,一次性加入三苯基膦(861.19 毫克, 3.29 毫摩尔),再慢慢加入 DIAD (663.93 毫克, 3.29 毫摩尔)。反应液在 20℃反应 3 个小时。反应液浓缩干得到粗品,粗品经快速硅胶柱(石油醚:乙酸乙酯 = 3/1-1/1)纯化,得到粗品对照例 4A(黄色固体, 1.3 克)。

LCMS (ESI) m/z: 402.8,404.8 [M+1] +

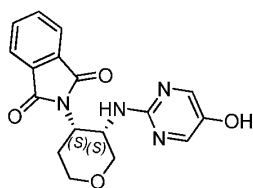
对照例 4B



将对照例 4A(400 毫克, 0.99 毫摩尔),溶于含二氧六环(3 mL)的单口瓶(50 mL)中,再加入双联频钠醇硼酸酯(305 毫克, 1.2 毫摩尔), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(90.84 毫克, 0.1 毫摩尔), KOAc(196 毫克, 2.0 毫摩尔), 三环己基膦(55.64 毫克, 0.2 毫摩尔),置换 3 次氮气,然后将反应液在氮气的保护下, 90℃的温度下搅拌 12 小时。将反应液过滤,滤液减压旋干得对照例 4B 粗品(600 毫克)直接用于下一步。

LCMS (ESI) m/z: 369.1 [M+1] +

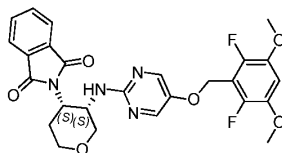
对照例 4C



对照例 4B (550 毫克, 粗品) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 然后加入双氧水 (0.22mL, 30%), 在室温 (15-20℃) 下, 搅拌 2 小时。加水 10 毫升水淬灭, 用乙酸乙酯 (20 毫升×2) 萃取, 合并有机层, 再用饱和食盐水 (30 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩得粗品。粗品经制备板 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1/1) 分离纯化, 得对照例 4C (白色固体, 200 毫克, 39 %收率)。

LCMS (ESI) m/z: 341.1 [M+1] +

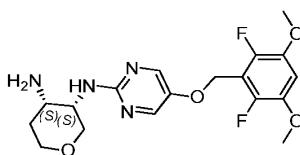
#### 对照例 4D



将对照例 4C (170 毫克, 0.5 毫摩尔) 溶于含乙腈 (5 mL) 的单口瓶 (50 mL) 中, 再加入 (2,6-二氟-3,5-二甲氧基苯基) 甲基甲烷磺酸 (183 毫克, 0.65 毫摩尔),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (325.5 毫克, 1.0 毫摩尔), 置于 80-90℃ 下, 反应 2 小时。反应液过滤, 滤液浓缩得粗品, 粗品经制备板 (洗脱剂 PE:EA = 1/1) 分离纯化, 得对照例 4D (白色固体, 140 毫克, 43.65 %收率)。

LCMS (ESI) m/z: 527.1 [M+1] +

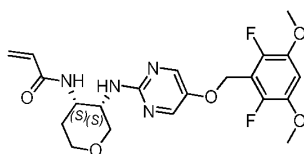
#### 对照例 4E



将对照例 4D (100 毫克, 0.19 毫摩尔) 溶于乙醇 (4.00 mL) 中, 然后水合肼 (0.1 毫升), 将反应液在 80-90℃ 的温度下搅拌 2 小时。反应液直接真空浓缩, 得到粗品, 往其中加入二氯甲烷 (5 毫升) 并搅拌 5 分钟, 过滤得到的滤液再浓缩得到粗品。粗品经制备板 (洗脱剂 DCM/MeOH = 10/1) 分离纯化, 得对照例 4E (无色油状物, 45 毫克, 59.77 %收率)。

LCMS (ESI) m/z: 397.1 [M+1] +

#### 对照例 4



将对照例 4E (35 毫克, 88 微摩尔) 溶于含二氯甲烷 (3mL) 的单口瓶 (50 毫升) 中, 再加入 DIEA (23 毫克, 176 微摩尔), 将丙酰氯用二氯甲烷稀释 (0.42 毫升, 0.25 摩尔/升) 并滴加, 10-15℃ 下搅拌 30 分钟。加水 10 毫升水淬灭, 用二氯甲烷 (20 毫升) 萃取, 合并有机层, 再用饱和食盐水 (10 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 残余物通过制备板分离 (DCM: MeOH = 10:1) 纯化得到对照例 8 (白色固体, 18 毫克, 41.53% 收率)。

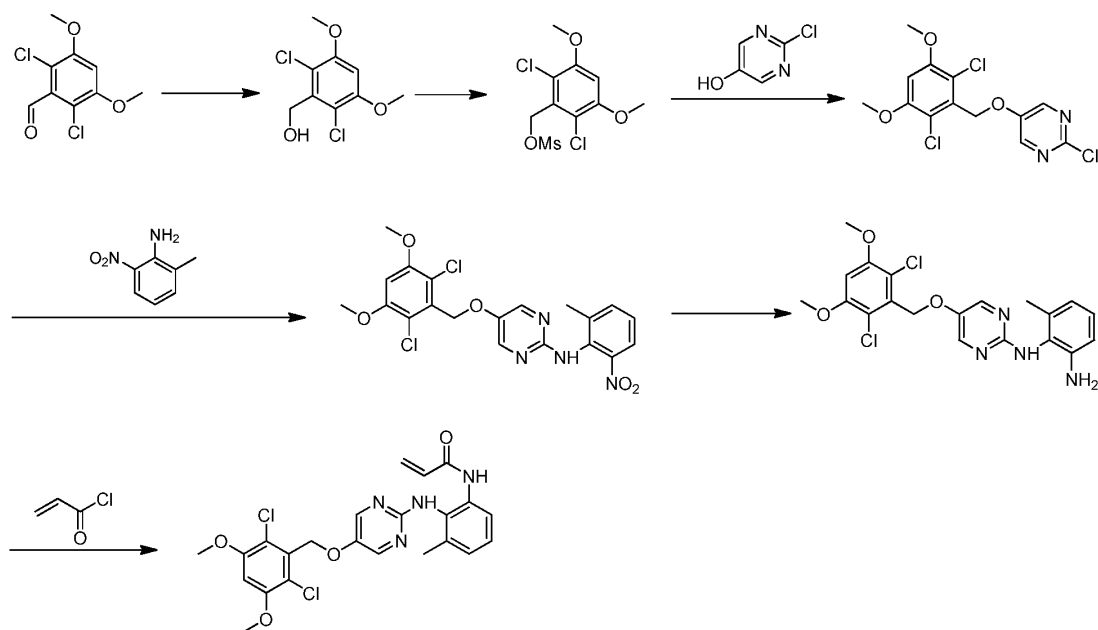
LCMS (ESI) m/z: 451.2 [M+1] +

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, METHANOL-d<sub>4</sub>) δ 8.03 (s, 2H), 6.81 (t, J=8.3 Hz, 1H), 6.13 - 5.88 (m, 2H), 5.49 (dd, J=2.6, 9.4 Hz, 1H), 5.00 (t, J=1.5 Hz, 2H), 4.31 (br s, 1H), 4.14 (td, J=4.1, 11.4 Hz, 1H), 3.87 (td, J=3.6, 11.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 6H), 3.75 - 3.71 (m, 1H), 3.58 (dd, J=2.0, 11.8 Hz, 1H), 3.47 (dt, J=2.8, 11.4 Hz, 1H), 1.39 - 1.27 (m, 2H)

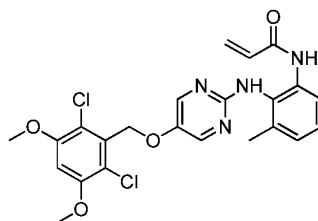
如下对照例 7 和对照例 8 参考对照例 4 中描述的方法制备。

| 实施<br>例    | 结构 | 核磁                                                                                                                                                                                                                                                                                        | LCMS (ESI)<br>m/z:(M+1) |
|------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 对 照<br>例 7 |    | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.09-8.13 (m, 2H), 6.66 (t, J=8.28 Hz, 1H), 6.59 (br d, J=6.02 Hz, 1H), 6.19 (dd, J=1.51, 17.07 Hz, 1H), 5.94-6.05 (m, 1H), 5.53-5.75 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.60-4.76 (m, 2H), 4.08-4.22 (m, 2H), 3.87 (s, 6H), 3.68-3.74 (m, 2H)           | 436.9                   |
| 对 照<br>例 8 |    | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.18 (s, 3H), 6.59-6.68 (m, 2H), 6.19-6.29 (m, 1H), 6.02-6.13 (m, 1H), 5.63 (dd, J=1.38, 10.16 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.81-4.91 (m, 1H), 4.74 (br d, J=4.77 Hz, 1H), 4.14 (ddd, J=6.27, 9.35, 13.49 Hz, 2H), 3.94 (s, 6H), 3.73-3.85 (m, 2H) | 490.8 [M+23]            |

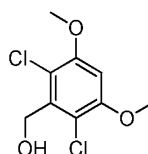
流程 Y



对照例 5

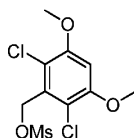


对照例 5A



在 0℃条件下, 向 2,6-二氯-3,5-二甲氧基苯甲醛 (1.00 克, 4.25 毫摩尔) 的乙醇 (15.00 毫升) 溶液中分批加入  $\text{NaBH}_4$  (321.56 毫克, 8.50 毫摩尔)。在 0℃条件下反应 1 小时, 接着在 15℃条件下反应 16 h。反应结束后于反应液中加入饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液 (1 毫升), 然后用乙酸乙酯萃取 (2×10 毫升), 饱和食盐水 (10 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩后得到粗品对照例 5A (1.00 克, 收率 99.25%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CHLOROFORM-d}$ )  $\delta$  6.56 (s, 1H), 5.00 (d,  $J=7.2$  Hz, 2H), 3.93 (s, 6H), 2.16 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H)。

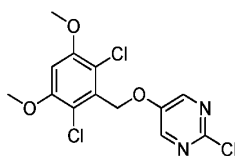
对照例 5B



在 0℃条件下, 向对照例 5A (1.00 克, 4.22 毫摩尔) 和三乙胺 (640.53 毫克, 6.33 毫摩尔) 的二氯甲烷 (20.00 毫升) 溶液中逐滴滴加甲烷磺酰氯(580.0 毫克, 5.06 毫摩尔)。反应液于 0℃下搅拌反应 1 小时。反应结束后加入水(10 毫升)淬灭反应。然后使用二氯甲烷(2×10 毫升)萃取水相。合并有机相, 有机相用饱和的食盐水 (10 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩后得到对照例 5B (1 克, 收率: 96.9%)。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, CHLOROFORM- $d$ ) $\delta$ = 6.64 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.94 (s, 6H), 3.09 (s, 3H).

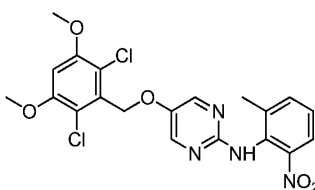
#### 对照例 5C



将对照例 5B (447.2 毫克, 3.43 毫摩尔), 4-氯-5-羟基嘧啶(447.2 毫克, 3.43 毫摩尔) 和碳酸铯 (2.23 克, 6.85 毫摩尔), 加入乙腈 (15.00 毫升)中。然后将反应用油浴加热到回流。搅拌 1.0 h 后, 经 LCMS 检测反应完成。加水 (10 毫升) 稀释, 调节 pH 反应液 pH 为 9。有机相用水洗涤至中性, 然后使用饱和的食盐水 (10 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩后得到对照例 5C (1.02 克, 收率 85.1%)。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, CHLOROFORM- $d$ ) $\delta$ 8.40 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 3.95(s, 6H).

#### 对照例 5D



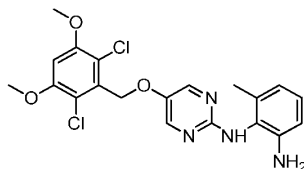
将对照例 5C(300.00 毫克, 0.86 毫摩尔), 2-甲基-6-硝基苯胺(195.85 毫克, 1.29 毫摩尔),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (39.29 毫克, 42.91 微摩尔), XPhos (81.82 毫克, 171.62 微摩尔), 碳酸铯(559.19 毫克, 1.72 毫摩尔) 和 DMA (6.00 毫升)。依次置于 100 毫升的装有回流冷凝管的单口烧瓶中, 用氮气置换三次后, 将该反应混合物用油浴加热到 110℃并反应 3 小时。反应冷却到室温后, 过滤反应液, 并向反应液中加入水(10 毫升)。然后用乙酸乙酯萃取 (10 毫升×2), 合并的有机相依次用水 (10 毫升), 饱和的食盐水 (10 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩后得到粗品。该粗品经过快速硅胶柱 (流动相: 0~25%

乙酸乙酯/石油醚)纯化得到白色固体对照例 5D (220 毫克, 收率: 55.1%)。

LCMS (ESI):  $m/z$  = 465.0, 467.0 [M+1]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d)  $\delta$  8.13 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.14 (t, J=7.6 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.86 (s, 6H), 2.23 (s, 3H).

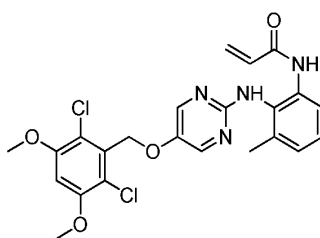
对照例 5E



在 20 °C 条件下, 将对照例 5D (220.00 毫克, 472.82 微摩尔), 还原铁粉 (132.03 毫克, 2.36 mmol) 和氯化铵 (126.46 毫克, 2.36 毫摩尔) 加入乙醇 (8.00 毫升) 和水 (1.60 毫升) 的混合溶液中, 然后将反应用油浴加热到回流, 搅拌 2 小时后, 过滤反应液。使用乙酸乙酯萃取反应液 (10 毫升×2)。合并的有机相用饱和的食盐水 (10 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩后得到对照例 5E (205.82 毫克)

LCMS (ESI):  $m/z$  = 435.1, 437.1 [M+1]<sup>+</sup>.

对照例 5

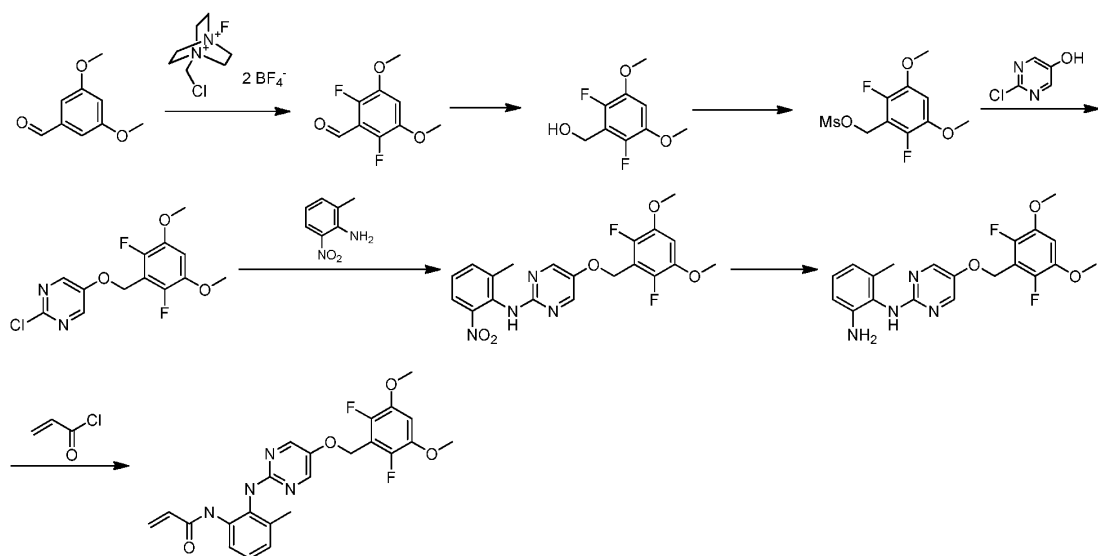


将对照例 5E (195.00 毫克, 447.97  $\mu$ mol), DIEA (173.69 毫克, 1.34 mmol, 234.72  $\mu$ L) 和 DCM (6.00 毫升) 加入 50 毫升圆底烧瓶中, 并将该溶液用冰水浴冷却至 0°C。滴加丙烯酰氯 (38.52 毫克, 425.57  $\mu$ mol, 34.70  $\mu$ L) 该反应液在 0°C 反应 30 min 后, 经 LCMS 检测反应完成, 加冰水 (0.5 毫升) 淬灭反应并用二氯甲烷萃取 (2×10 毫升)。合并的二氯甲烷溶液用饱和的食盐水 (5 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩后得到残留物。将该粗品采用中性 prep-HPLC 分离, 最终得到目标化合物对照例 5 (5 毫克, 收率 2.3%)

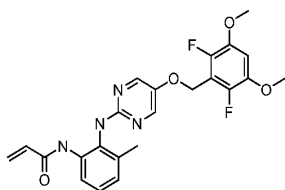
LCMS (ESI)  $m/z$  = 489.0, 491.0 [M+1]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d)  $\delta$  = 8.25 - 8.17 (m, 3H), 8.07 (br. s., 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.07 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.37 - 6.29 (m, 2H), 6.23 - 6.11 (m, 1H), 5.70 (d, J=10.4 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.30 (s, 1H), 3.95 (s, 6H), 2.25 (s, 3H), 2.19 (s, 1H).

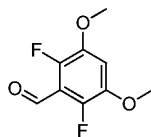
## 流程 Z



## 对照例 6



## 对照例 6A

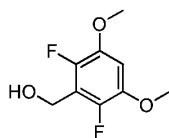


用冰浴将 3,5-二甲氧基苯甲醛 (1.00 g, 6.02 mmol) 的  $\text{CH}_3\text{CN}$  (15 毫升) 溶液冷却至  $0^\circ\text{C}$ , 然后向其中分批加入 [2.2.2] 辛烷二(四氟硼酸)盐 (3.20 g, 9.03 mmol), 该反应液在  $0^\circ\text{C}$  反应 1 小时后, 体系温度缓慢升至  $15^\circ\text{C}$ , 然后继续搅拌 16 小时。TLC 显示原料消失, 而且有主要的新点生成。反应液经减压浓缩, 得到油状残留物。该残留物用水 (10 毫升) 稀释, 然后用饱和的  $\text{NaHCO}_3$  (5%) 调节  $\text{pH}=7$ , 经乙酸乙酯萃取 ( $3 \times 10$  毫升)。合并的乙酸乙酯溶液用饱和的食盐水 (10 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩后得到残留物。该粗品再经过快速硅胶柱 (流动相: 0~30% 乙酸乙酯/石油醚) 纯化得到浅黄色化合物对照例 6A (310 毫克, 收率: 25.5%)。

LCMS (ESI)  $m/z$ : 202.8  $[\text{M}+1]^+$

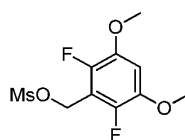
$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CHLOROFORM-d}$ )  $\delta$  10.36 (s, 1H), 6.89 (t,  $J=8.2$  Hz, 1H), 3.92 (s, 6H).

## 对照例 6B



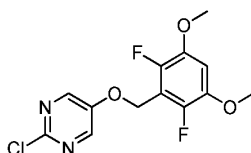
在 0℃下，向对照例 6A (310 毫克， 1.53 mmol) 的乙醇 (6.0 毫升) 溶液中加入硼氢化钠 (116 毫克， 3.06 mmol)。该反应液在 0℃继续搅拌 60 分钟 (直至没有气体放出)。加入饱和的氯化铵水溶液 (5 毫升) 淬灭反应，减压浓缩除掉大部分乙醇后，用水稀释 (20 毫升)，然后经乙酸乙酯萃取 (2×10 毫升)。合并的乙酸乙酯溶液用饱和的食盐水 (10 毫升) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩后得到白色固体对照例 6B (290 毫克，收率：92.8%)。

## 对照例 6C



在 0℃下，向对照例 6B (290.00 毫克， 1.42 mmol) 和三乙胺 (287 毫克， 2.84 mmol) 的二氯甲烷 (6.0 毫升) 溶液中缓慢滴加甲烷磺酰氯 (195 毫克， 1.70 mmol)，该反应液 (N<sub>2</sub> 保护) 继续在 0℃反应 1.5 小时。加水 (5 毫升) 淬灭反应，分液，水相再经二氯甲烷 (2×5 毫升) 萃取。合并的有机相经饱和的食盐水 (5 毫升) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩后得到对照例 6C (440 毫克，粗品)。该粗品不经纯化直接用于下一步反应。

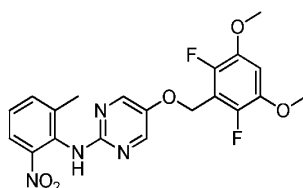
## 对照例 6D



将粗品对照例 6C (440 毫克， 1.56 mmol) 和 2-氯-5-羟基吡啶 (203.48 毫克， 1.56 mmol) 的 CH<sub>3</sub>CN (8.00 毫升) 溶液中加入 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (762.42 毫克， 2.34 mmol) 固体，然后将反应液加热至回流搅拌 2 小时。经 LCMS 原料转化完全，有产物生成。待反应液冷却至室温后，加 (5 毫升) 淬灭反应，分液，水相再经乙酸乙酯 (2×10 毫升) 萃取。合并的有机相经饱和的食盐水 (10 毫升) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩后得到粗品。该粗品经快速硅胶柱 (流动相：0~20% 乙酸乙酯/石油醚) 得到白色固体化合物对照例 6D (188.00 毫克，收率：33.87%)。

LCMS (ESI) m/z: 316.9, 318.9[M+1]<sup>+</sup>

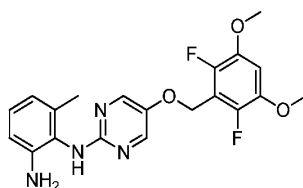
## 对照例 6E



将对照例 6D (188 毫克, 594  $\mu\text{mol}$ ), 2-甲基-6-硝基苯胺 (135 毫克, 890  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (34 毫克, 59  $\mu\text{mol}$ ), XPhos (56 毫克, 118  $\mu\text{mol}$ ),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (386.84 毫克, 1.19 mmol) 和 DMA (4.0 毫升) 依次置于 20 毫升的密闭管中, 用氮气置换三次后, 将该反应混合物加热到 110°C 并反应 3 小时。反应经 TLC 检测原料完全转化, 待反应冷却到室温后, 用水稀释 (10 毫升), 然后用乙酸乙酯萃取 (3×10 毫升)。合并的有机相用饱和的食盐水 (10 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩后得到粗品。该粗品经过快速硅胶柱(流动相: 0~40% 乙酸乙酯/石油醚)纯化得到黄色固体化合物对照例 6E (202 毫克, 收率: 78.70%)。

LCMS (ESI)  $m/z$ : 433.0  $[\text{M}+1]^+$

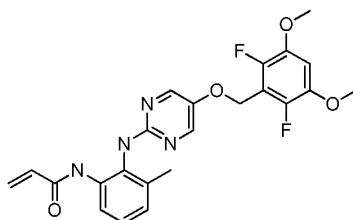
#### 对照例 6F



在室温条件下, 将还原铁粉 (129 毫克, 2.31 mmol) 和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (124 毫克, 2.31 mmol) 加入到化合物对照例 6E (200 毫克, 463  $\mu\text{mol}$ ) 的 EtOH (5.0 毫升) 和  $\text{H}_2\text{O}$  (1.0 毫升) 的混合溶液中, 然后将反应用油浴加热到回流, 搅拌 1.0 小时。过滤, 滤液经减压浓缩得到粗品。该固体用乙酸乙酯 (20 毫升) 稀释, 然后用饱和的碳酸氢钠水溶液调剂 pH=8, 分液, 水相用乙酸乙酯 (10 毫升×2) 萃取。合并的乙酸乙酯相经饱和食盐水 (10 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩得到浅黄色固体对照例 6F (180.00 毫克, 收率: 96.71%)。

LCMS (ESI)  $m/z$ : 403.0  $[\text{M}+1]^+$

#### 对照例 6

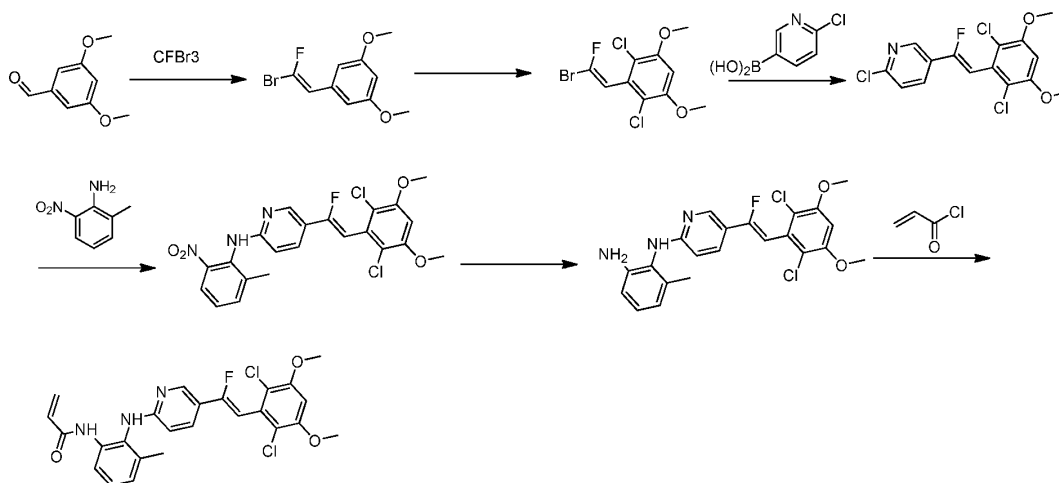


在 0°C 下, 将丙烯酰氯 (40 毫克, 448  $\mu\text{mol}$ ) 加入对照例 6F (180 毫克, 447  $\mu\text{mol}$ ) 和 N-乙基二

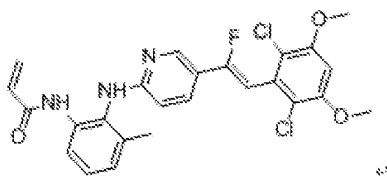
异丙基胺 (116 毫克, 895  $\mu\text{mol}$ ) 的二氯甲烷 (5.0 毫升) 溶液中, 该反应在 0°C 搅拌 30 分钟。经 LCMS 显示反应完成。加冰水 (2 毫升) 淬灭反应, 然后经乙酸乙酯萃取 (2×5 毫升)。合并的有机溶剂用饱和的食盐水 (5 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩后得到残留物。该残留物经过快速硅胶柱分离 (流动相: 0~50% 乙酸乙酯/石油醚) 得到浅黄色化合物对照例 6 (155 毫克, 收率: 74.4%)。LCMS (ESI)  $m/z$ : 457.1  $[\text{M}+1]^+$

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CHLOROFORM-d}$ )  $\delta$  8.22 (br. s., 1H), 8.16 (s, 2H), 8.04 (d,  $J=6.0$  Hz, 1H), 7.22 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.06 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 6.67 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H), 6.45 (br. s., 1H), 6.36 - 6.28 (m, 1H), 6.20 - 6.11 (m, 1H), 5.68 (d,  $J=11.2$  Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.88 (s, 6H), 2.22 (s, 3H).

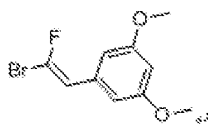
#### 流程 D



#### 实施例 1



#### 实施例 1A

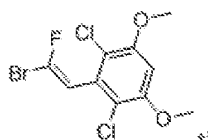


在室温条件下 (28°C), 将水合肼 (18.1 克, 361 毫摩尔) 滴入 3,5 - 二甲氧基苯甲醛 (20 克, 120 毫摩尔)。在室温条件下, 搅拌 2 小时后, 经 TLC 检测 3,5 - 二甲氧基苯甲醛没有反应完全, 延长反应时间。继续反应 16 小时后, 向反应瓶中加入乙二胺 (21.70 克, 361 毫摩尔) 和氯化亚铜 (1.19 克, 12.04 毫摩尔)。搅拌 30 分后, 反应液置于冰浴冷却至 0°C 后, 将三溴氟甲烷 (81.46 克, 301 毫摩尔)

的乙醇（30 毫升）溶液经恒压滴液漏斗滴加到反应液中（在滴加过程中有少量气体放出）。滴加完毕后，该反应在 0℃下搅拌 1 小时后，缓慢升至室温（28℃）然后再继续反应 1 小时。待中间体 E-3,5-二甲氧基苯胺完全反应后，过滤，固体用乙酸乙酯洗涤，滤液经减压浓缩蒸除大部分溶剂。用乙酸乙酯（200 毫升）稀释，并用柠檬酸（1M, 50 毫升）水溶液洗涤，分液，水相然后用乙酸乙酯萃取（3×100 毫升）。合并的有机相用饱和的食盐水（150 毫升）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩后得到粗品。该粗品经过快速硅胶柱（流动相：0~15% 乙酸乙酯/石油醚）纯化得到浅黄色液体实施例 1A（18.86 克，收率：60%）。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, CHLOROFORM - d)  $\delta$  6.56 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 2H), 6.43 - 6.39 (m, 1H), 5.92 (d,  $J$  = 32.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 6H).

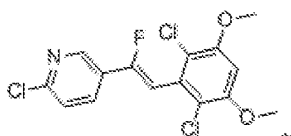
#### 实施例 1B



将实施例 1A（18.86 克，72.24 毫摩尔）的无水四氢呋喃（360 毫升）溶液冷却到 -20℃。然后缓慢滴加碘酰氯（24.38 克，180.6 毫摩尔，18.1 毫升），滴加完毕后，该反应液在 -20℃继续反应 1 小时。加水（20 毫升）淬灭反应，用 5% 碳酸氢钠水溶液中和到 pH=7。然后用乙酸乙酯萃取（3×100 毫升）。合并的有机相经饱和的食盐水（150 毫升）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩后得到淡黄色固体实施例 1B（21.64 克，收率：91%）。

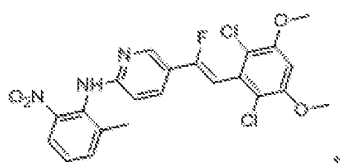
$^1\text{H}$  NMR (400MHz, CHLOROFORM - d)  $\delta$  6.56 (s, 1H), 6.11 - 5.99 (d,  $J$  = 31.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 6H)

#### 实施 1C



将实施例 1B（600 毫克，1.82 毫摩尔），3,5-二甲氧基苯硼酸（435 毫克，1.82 毫摩尔），Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>（133 毫克，182 微摩尔）和磷酸钾（966 毫克，4.55 毫摩尔）置于 50 毫升的密封管中，并分别加入四氢呋喃（9.0 毫升）和水（3.0 毫升），用氮气置换三次后，将反应液用油浴加热到 80℃后反应 2 小时。反应冷却到室温后，用水稀释（5 毫升），然后用乙酸乙酯萃取（2×10 毫升）。合并的有机相用饱和的食盐水（10 毫升）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩后得到粗品。该粗品经过快速硅胶柱（流动相：0~16% 乙酸乙酯/石油醚）纯化得到白色固体实施例 1C（302 毫克，收率：42.6%）LCMS (ESI)  $m/z$ : 363.8, 361.8[M+1]<sup>+</sup>.

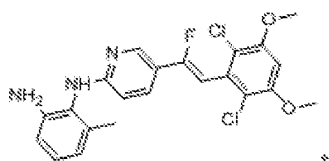
#### 实施例 1D



分别将实施例 1C (300 毫克, 827 微摩尔), 2-甲基-6-硝基苯胺 (189 毫克, 1.24 毫摩尔),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  76 毫克, 微摩尔), Xphos (79 毫克, 165 微摩尔) 和  $N,N$ -二甲基乙酰胺 (6.0 毫升) 依次置于 50 毫升的装有回流冷凝管的单口烧瓶中, 用氮气置换三次后, 将该反应混合物用油浴加热到  $110^\circ\text{C}$  并反应 2 小时。反应冷却到室温后, 将反应物倒入水中 (20 毫升), 然后用乙酸乙酯萃取 ( $3 \times 10$  毫升)。合并的有机相依次用水 ( $3 \times 15$  毫升), 饱和的食盐水 (15 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩后得到粗品。该粗品经过快速硅胶柱(流动相: 0~25% 乙酸乙酯/石油醚) 纯化得到实施例 1D (243 毫克, 收率: 71%)。

LCMS (ESI)  $m/z$ : 363.8, 361.8  $[\text{M}+1]^+$ .

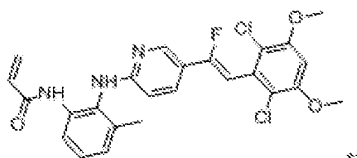
#### 实施例 1E



在室温条件下, 将还原铁粉 (142 毫克, 2.54 毫摩尔) 加到实施例 1D (243 毫克, 508 微摩尔) 和氯化铵 (136 毫克, 2.54 毫摩尔) 的乙醇 (95%, 6.0 毫升) 溶液中, 然后将反应用油浴加热到回流。搅 1.5 小时后, 反应液趁热过滤, 固体用乙醇冲洗, 滤液经减压浓缩得到棕色固体。将固体分配到加乙酸乙酯 (20 毫升) 和水 (10 毫升) 中, 在加饱和碳酸氢钠调节到  $\text{pH} = 9$ 。水相然后用乙酸乙酯萃取 ( $2 \times 5.0$  毫升)。合并的有机相用饱和的食盐水 (10 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩后得到粗品。该粗品经过快速硅胶柱(流动相: 0~40% 乙酸乙酯/石油醚) 纯化得到粗品实施例 1E (41 毫克)。

LCMS (ESI)  $m/z$ : 448.0, 450.0  $[\text{M}+1]^+$ .

#### 实施例 1



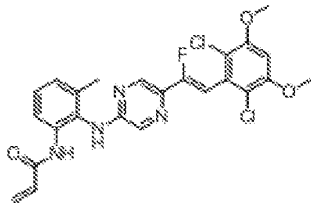
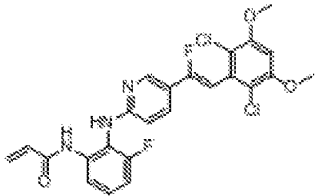
将实施例 1E (41 毫克, 89 微摩尔),  $N,N$ -二异丙基乙基胺 (23 毫克, 178 微摩尔) 和二氯甲烷 (2.0 毫升) 加入 50 毫升圆底烧瓶中, 并将该溶液用冰水浴冷却至  $0^\circ\text{C}$ 。滴加丙烯酰氯 (7.3 毫克, 80 微摩尔), 该反应液在  $0^\circ\text{C}$  反应 30 分钟后, 经 LCMS 检测反应完成, 加冰水 (2.0 毫升) 淬灭反应, 加入

5.0 毫升二氯甲烷稀释。并用二氯甲烷萃取（2×5.0 毫升）。合并的二氯甲烷溶液用饱和的食盐水（5.0 毫升）洗涤，后处理得到粗品。该粗品再经过制备高效液相色谱（三氟乙酸体系）分离得到目标化合物  
实施例 1（5.0 毫克，收率：11%）。

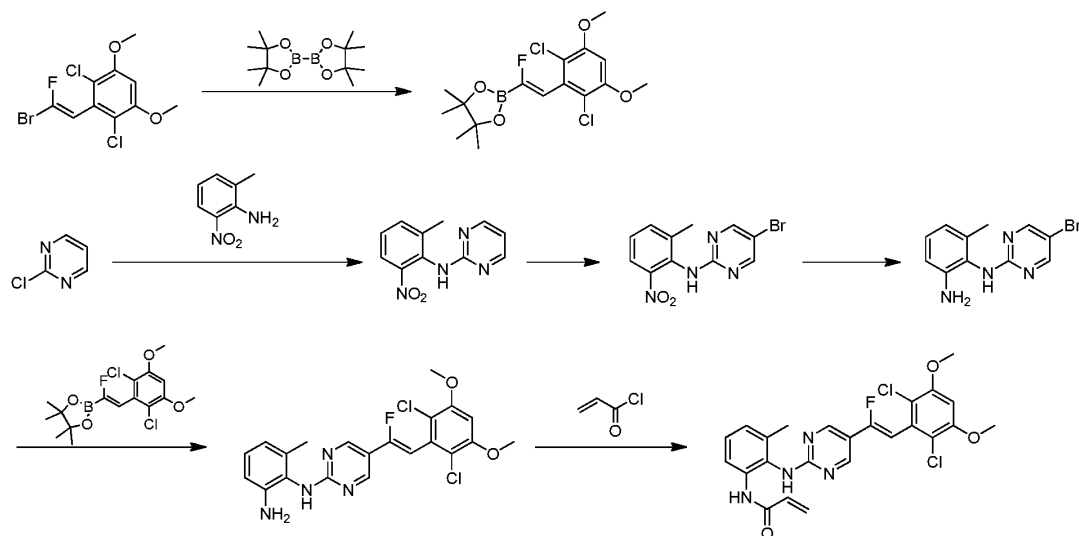
LCMS (ESI)  $m/z$ : 502.1, 504.1  $[M+1]^+$ .

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, CHLOROFORM -  $d$ )  $\delta$  11.30 (br. s., 1H), 8.31 (br. s., 1H), 8.21 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 8.00 (dd,  $J = 8.8, 8.8$  Hz, 2H), 7.34 (dd,  $J = 8.0, 8.0$  Hz, 1H), 7.13 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.61 - 6.57 (m, 1H), 6.53 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 6.42 - 6.36 (m, 1H), 6.32 - 6.20 (m, 2H), 5.75 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 3.98 - 3.93 (m, 6H), 2.24 (s, 3H)

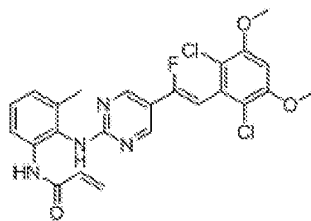
如下实施例如实施例 1 中描述的方法制备。

| 实施<br>例    | 结构                                                                                  | 核磁                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | LCMS (ESI)<br>$m/z$ :(M+1) |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| 实 施<br>例 5 |   | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, CHLOROFORM - $d$ ) $\delta$ 8.14 (s, 1 H), 8.08 (s, 2 H), 7.79 (m, 1 H), 7.37 (m, 1 H), 7.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 1 H), 6.89 (d, $J = 38.0$ Hz, 1 H), 6.60 (s, 1 H), 6.42 (d, $J = 16.8$ Hz, 1 H), 6.26 (d, $J = 16.8, 10.0$ Hz, 1 H), 5.82 (d, $J = 10.0$ Hz, 1 H), 3.96 (s, 6 H), 2.29 (s, 3 H).           | 503.1, 505.1               |
| 实 施<br>例 6 |  | $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, METHANOL - $d_4$ ) $\delta$ 8.34 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.85 - 7.94 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.26 - 7.40 (m, 1H), 7.11 (dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.23 - 6.51 (m, 3H), 5.73 - 5.84 (dd, $J = 10.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.96 (s, 6H) | 506.1, 508.1               |

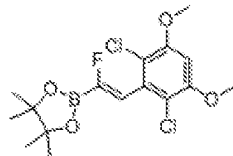
流程 E



实施例 2

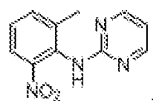


实施例 2A



实施例 1A (2.00 克, 6.06 毫摩尔)、双联频那醇硼酸酯 (3.08 克, 12.12 毫摩尔) 和乙酸钾 (1.78 克, 18.2 毫摩尔) 的二氧六环 (30 毫升) 的混合物中加入  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (495 毫克, 606 微摩尔), 该反应液用氮气置换 3 次, 然后在氮气保护下于 90 °C 搅拌 16 小时。经 TLC 检测反应完成, 待反应物冷却至室温之后, 然后用该混合物用乙酸乙酯稀释, 过滤, 滤液经减压浓缩得到粗品。该粗品经快速硅胶柱分离 (石油醚 : 乙酸乙酯 = 0 % - 20 %), 得到白色固体化合物实施例 2A (2.25 克, 收率: 98.5 %)。  
 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CHCl}_3$ -d)  $\delta$  6.57 - 6.41 (m, 2H), 3.92 (s, 6H), 1.36 (s, 12H).

实施例 2B



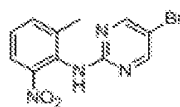
2-氯嘧啶 (3.00 克, 26.19 毫摩尔), 2-甲基-6-硝基苯胺 (3.98 克, 26.2 毫摩尔),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (1.20

克, 1.31 毫摩尔), Xphos (1.25 克, 2.62 毫摩尔), 碳酸铯 (17.07 克, 52.4 毫摩尔) 的 N,N-二甲基乙酰胺 (100 毫升) 混合液经氮气置换 3 次后, 氮气保护下在 100 °C 下搅拌 3 小时。加水 100 毫升水淬灭, 用乙酸乙酯 (100 毫升×3) 萃取, 合并有机层再用饱和食盐水 (150 毫升×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 残余物通过快速硅胶柱分离 (石油醚/乙酸乙酯比例: 5/1) 纯化得到黄色固体标题化合物实施例 2B (4.50 克, 收率: 74.6 %)。

LCMS (ESI) m/z: 231.0 [M+1]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHLOROFORM - d) δ 8.37 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.92 (br. s., 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.26 - 7.30 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 2.33 (s, 3H).

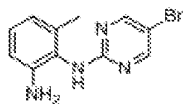
#### 实施例 2 C



向实施例 2B (500 毫克, 2.17 毫摩尔) 的氯仿 (5 毫升) 溶液中, 加 NBS (425 毫克, 2.39 毫摩尔), 真空浓缩, 残余物通过快速硅胶柱 (石油醚/乙酸乙酯比例: 5/1) 纯化得到棕色固体标题化合物实施例 2C (640 毫克, 收率: 95.4 %)。

LCMS (ESI) m/z: 310.9, 312.9 [M+1]<sup>+</sup>

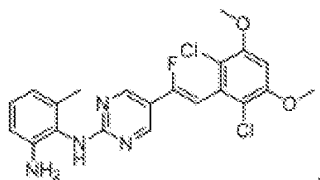
#### 实施例 2 D



实施例 2C (640 毫克, 2.07 毫摩尔) 的乙醇 (10 毫升) 溶液中加入铁粉 (578 毫克, 10.4 毫摩尔), 氯化铵 (554 毫克, 10.4 毫摩尔), 在 90 °C 下搅拌 2 小时。过滤, 真空浓缩, 残余物通过快速硅胶柱分离 (石油醚/乙酸乙酯比例: 3/1) 纯化得到黄色固体化合物实施例 2 D (423 毫克, 收率: 73.4 %)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 8.53 (s, 1H), 8.37 (br. s., 2H), 6.85 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 1.96 - 2.05 (m, 3H).

#### 实施例 2F



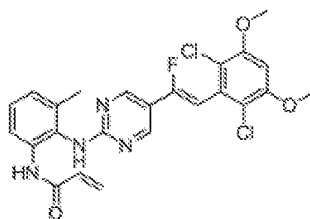
实施例 2D (373 毫克, 1.34 毫摩尔), 实施例 2 A (606 毫克, 1.34 毫摩尔), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (122 毫克, 133 微摩尔), Xphos (127 毫克, 267 微摩尔), 磷酸钾 (567 毫克, 2.67 毫摩尔) 的乙腈 (3.0 毫升) 和

水 (1.0 毫升) 的混合液经氮气置换 3 次后, 氮气保护下在 100 °C 下搅拌 2 小时。加水 10 毫升水淬灭, 用乙酸乙酯 (10 毫升×3) 萃取, 合并有机层再用饱和食盐水 (10 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 残余物通过快速硅胶柱分离 (石油醚/乙酸乙酯比例: 3/1) 纯化得到黄色油状化合物实施例 2F (250 毫克, 收率: 41.5%)。

LCMS (ESI) m/z: 449.2, 451.2 [M+1]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 8.82 (s, 1H), 8.51 - 8.80 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.88 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 6.49 - 6.64 (m, 2H), 6.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.74 (br. s., 2H), 3.82 - 3.99 (m, 6H), 2.00 - 2.07 (m, 3H)

## 实施例 2



向实施例 2F (250 毫克, 556 微摩尔) 的二氯甲烷 (5.0 毫升) 溶液中, 0 °C 加 N,N-二异丙基乙基胺 (180 毫克, 1.39 毫摩尔) 和丙烯酰氯 (50 毫克, 556 微摩尔), 在 0 °C 下搅拌 30 分钟。加水 10 毫升水淬灭, 用二氯甲烷 (10 毫升×2) 萃取, 合并有机层, 真空浓缩, 残余物通过制备 HPLC (三氟乙酸体系) 纯化得到化合物实施例 2 (66 毫克, 收率: 23.1%)。

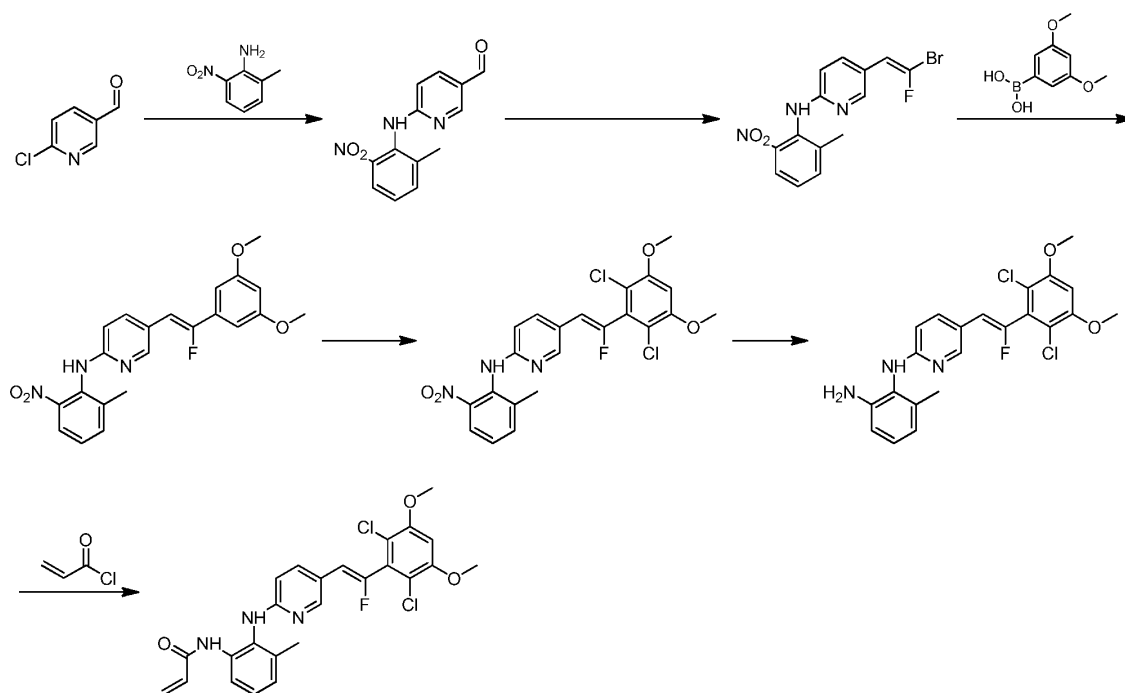
LCMS (ESI) m/z: 503.1, 505.1 [M+1]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 9.47 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.70 (br. s., 1H), 7.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 - 7.25 (m, 1H), 7.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 - 6.96 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.47 - 6.59 (m, 1H), 6.22 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 6H), 2.13 (s, 3H).

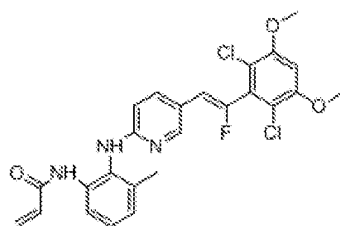
如下实施例如实施例 2 中描述的方法制备。

| 实施例   | 结构 | 核磁                                                                                                                                                                                                                                                                                       | LCMS (ESI)<br>m/z:(M+1) |
|-------|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 实施例 3 |    | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, METHANOL - d <sub>4</sub> ) δ 8.35 (br. s., 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 - 7.33 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.27 - 6.47 (m, 2H), 6.01 - 6.14 (m, 1H), 5.68 - 5.78 (m, 1H), 3.95 (s, 6H), 3.89 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.54 (br. s., 2H), 2.21 - 2.30 (m, 3H) | 517.2, 519.2            |

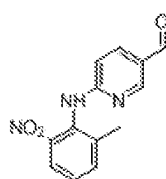
## 流程 F



## 实施例 7

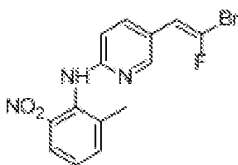


## 实施例 7A



2-氯-5-吡啶甲醛 (4.50 克, 31.8 毫摩尔), 2-甲基-6-硝基-苯胺 (4.84 克, 31.8 毫摩尔),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (2.91 克, 3.18 毫摩尔), Xphos (3.03 克, 6.36 毫摩尔) 和碳酸铯 (20.7 克, 63.6 毫摩尔) 的  $\text{N,N}$ -二甲基甲酰胺 (90 毫升) 混合液经氮气置换 3 次后, 氮气保护下在 110 °C 下搅拌 2 小时。待反应冷却至室温后, 加水 (200 毫升) 水稀释, 然后用乙酸乙酯 (50 毫升 $\times$ 3) 萃取。合并有机层依次用水 (50 毫升 $\times$ 3), 饱和食盐水 (50 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩。残余物通过快速硅胶柱分离 (石油醚/乙酸乙酯比例: 3/1) 纯化得到黄色油状化合物实施例 7A (4.00 克, 收率: 48.9%)。LCMS (ESI)  $m/z$ : 257.9  $[\text{M}+1]^+$

## 实施例 7 B

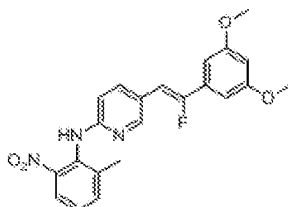


在 20 °C 下, 向实施例 7 A (4.00 克, 15.6 毫摩尔) 的乙醇 (30 毫升) 溶液中加入水合肼 (2.34 克, 46.6 毫摩尔), 该反应在 20 °C 搅拌 2 小时。经 TLC 检测原料转化完全。然后向反应溶液中加入乙二胺 (2.80 克, 46.65 毫摩尔) 和氯化亚铜 (154 毫克, 1.55 毫摩尔), 在 20 °C 搅拌 30 分钟。将反应液用冰浴冷却至 0 °C, 然后滴加三溴氟甲烷 (10.52 克, 38.9 毫摩尔), 在 20 °C 搅拌 16 小时。加水 (100 毫升) 水稀释, 然后用乙酸乙酯 (50 毫升×3) 萃取。合并有机层用饱和食盐水 (50 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩。残余物通过快速硅胶柱 (石油醚/乙酸乙酯比例: 10/1) 纯化得到黄色固体化合物实施例 7 B (1.56 克, 收率: 28.5 %)。

LCMS (ESI) m/z: 352.0, 354.0 [M+1]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHLOROFORM - d) δ 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.98 - 8.08 (m, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.66 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.22 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 2H), 6.49 - 6.58 (m, 2H), 5.86 (d, J = 33.2 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H).

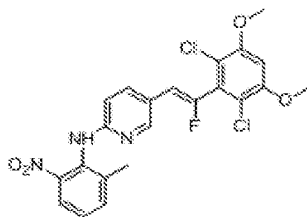
## 实施例 7 C



实施例 7 B (1.56 克, 4.43 毫摩尔), 3,5-二甲氧基苯硼酸 (802 毫克, 4.43 毫摩尔), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (406 毫克, 443 微摩尔), Sphos (3641 毫克, 886 微摩尔) 和磷酸钾 (2.35 克, 11.1 毫摩尔) 的乙腈 (3.0 毫升) / 水 (1.0 毫升) 混合液经氮气置换 3 次后, 氮气保护下在 90 °C 下搅拌 3 小时。加水 (30 毫升) 稀释, 用乙酸乙酯 (30 毫升×3) 萃取。合并有机层用饱和食盐水 (30 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩。残余物通过快速硅胶柱分离 (石油醚/乙酸乙酯比例: 3/1) 纯化得到棕色油状化合物实施例 7 C (1.4 克, 收率: 67.2 %)。

LCMS (ESI) m/z: 410.1 [M+1]<sup>+</sup>

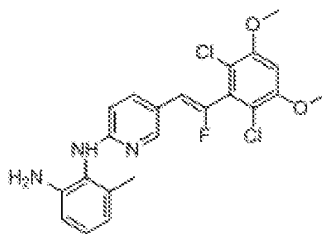
## 实施例 7 D



在  $-78^{\circ}\text{C}$  下, 向实施例 7 C (700 毫克, 1.71 毫摩尔) 的四氢呋喃 (7.0 毫升) 溶液中, 滴加磺酰氯 (577 毫克, 4.28 毫摩尔), 在  $-78^{\circ}\text{C}$  下搅拌 1 小时。将  $-20^{\circ}\text{C}$  加水 20 毫升水淬灭, 用乙酸乙酯 (30 毫升 $\times$ 3) 萃取, 合并有机层, 再用饱和食盐水 (30 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 残余物未进一步纯化得到黄色油状粗品实施例 7D (750 毫克, 粗品)。

LCMS (ESI)  $m/z$ : 478.2, 480.2  $[\text{M}+1]^+$

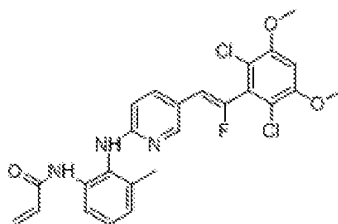
#### 实施例 7E



向实施例 7D (750 毫克, 1.57 毫摩尔) 的乙酸乙酯 (10 毫升) 溶液中加入二水合二氯化锡 (1.77 克, 7.85 微摩尔), 在  $80^{\circ}\text{C}$  下搅拌 1 小时。反应液经饱和碳酸氢钠调节 pH 至 8, 用乙酸乙酯 (50 毫升 $\times$ 3) 萃取, 合并有机层再用饱和食盐水 (100 毫升 $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 残余物未进一步纯化得到黄色固体粗品实施例 7E (500 毫克, 粗品)。

LCMS (ESI)  $m/z$ : 448.1, 450.1  $[\text{M}+1]^+$

#### 实施例 7

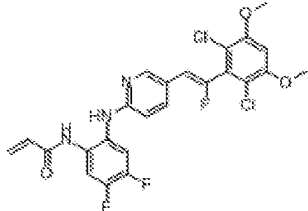
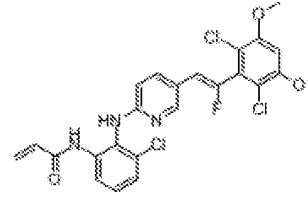
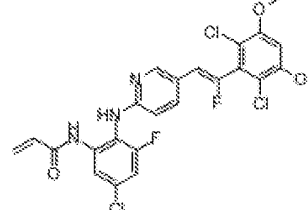
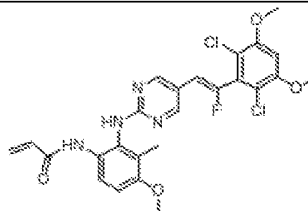
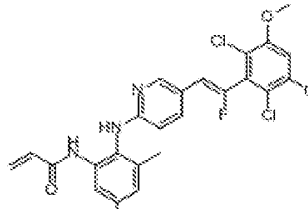


在  $0^{\circ}\text{C}$  下, 向实施例 7E (500 毫克, 1.12 毫摩尔) 的二氯甲烷 (5.0 毫升) 溶液中依次加  $\text{N,N}$ -二异丙基乙基胺 (362 毫克, 2.80 毫摩尔) 和丙烯酰氯 (101 毫克, 1.12 毫摩尔), 该反应在  $0^{\circ}\text{C}$  搅拌 2 小时。加水 20 毫升水淬灭, 用二氯甲烷 (20 毫升 $\times$ 3) 萃取, 合并有机层, 再用饱和食盐水 (20 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 残余物通过制备 HPLC (TFA 条件) 纯化, 再经过制备薄层分离纯化 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/1) 得到标题化合物实施例 7 (24 毫克, 收率: 3.97%)

LCMS (ESI) m/z: 502.0, 504.0 [M+1]<sup>+</sup>

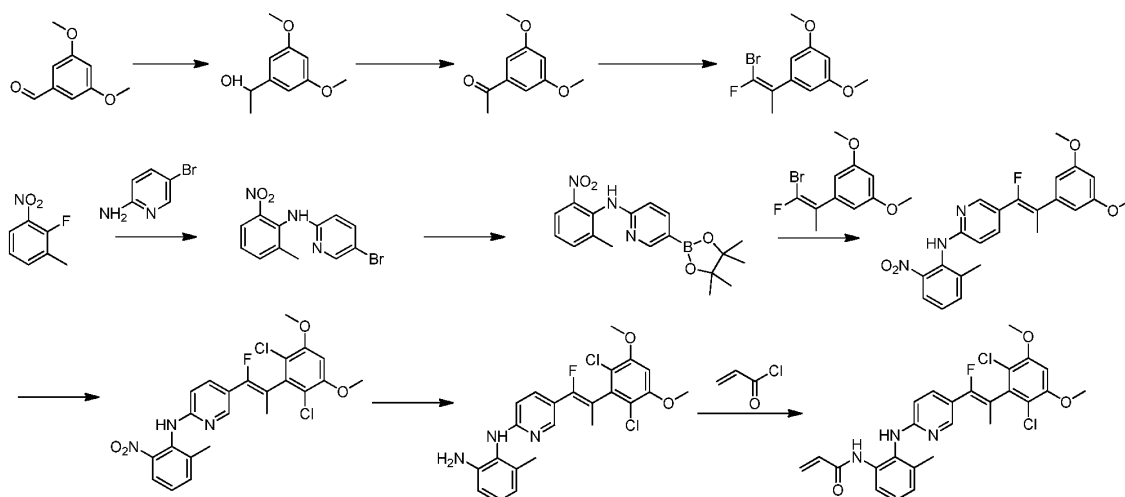
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHLOROFORM - d) δ 8.16 - 8.33 (m, 3H), 7.83 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.23 - 7.29 (m, 1H), 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.60 - 6.65 (m, 1H), 6.28 - 6.37 (m, 2H), 6.10 - 6.24 (m, 2H), 5.64 - 5.81 (m, 2H), 3.94 (s, 6H), 2.21 (s, 3H)

如下实施例如实施例 7 中描述的方法制备。

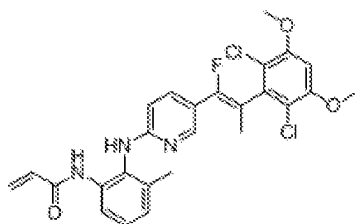
| 实施例    | 结构                                                                                  | 核磁                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | LCMS (ESI) m/z:(M+1) |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 实施例 22 |    | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 9.99-10.45 (m, 1H), 8.48 (br s, 1H), 8.14-8.27 (m, 2H), 8.07 (dd, J=1.88, 9.41 Hz, 1H), 7.13-7.21 (m, 1H), 6.91 (d, J=9.04 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.39-6.48 (m, 1H), 6.22-6.34 (m, 1H), 5.69-5.83 (m, 2H), 3.96 (s, 6H)                                                                    | 524.1                |
| 实施例 23 |   | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.82 (br s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (br s, 1H), 7.94 (dd, J=1.76, 8.54 Hz, 1H), 7.26-7.30 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.44-6.55 (m, 2H), 6.29-6.39 (m, 1H), 6.10-6.23 (m, 1H), 5.67-5.87 (m, 2H), 3.96 (s, 6H)                                                                                  | 524.1                |
| 实施例 28 |  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.73 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.15 (d, J=2.02 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.86 (dd, J=2.26, 8.78 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=2.52, 9.80 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.71 (d, J=8.78 Hz, 1H), 6.58 (dd, J=10.16, 16.94 Hz, 1H), 6.26 (dd, J=1.88, 16.94 Hz, 1H), 5.91-6.08 (m, 1H), 5.70-5.82 (m, 1H), 3.96 (s, 6H) | 540.1                |
| 实施例 35 |  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.68 (br s, 2H), 8.10-8.37 (m, 2H), 7.71-7.89 (m, 1H), 7.82 (br s, 1H), 6.89 (br s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.35 (br s, 2H), 5.62-5.82 (m, 2H), 3.95 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 2.13 (br s, 3H)                                                                                                     | 533.3                |
| 实施例 29 |  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, METHANOL-d4) δ 8.25 (dd, J=2.1, 9.3 Hz, 1H), 8.12 (d, J=7.3 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.27 (d, J=11.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J=9.4 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.60 - 6.50 (m, 1H), 6.43 - 6.35 (m, 1H), 5.98 (d, J=9.4 Hz, 1H), 5.83 - 5.80 (m, 1H), 3.97 (s, 6H), 2.28 (s, 3H).                                        | 520.1                |

|           |  |                                                                                                                                                                                                                                                              |       |
|-----------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 实施例<br>24 |  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.64 (s, 2H), 7.92-8.16 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.10 (br d, J=7.28 Hz, 1H), 6.99-7.07 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.30-6.42 (m, 1H), 6.13-6.23 (m, 1H), 5.63-5.77 (m, 2H), 3.95 (s, 6H), 2.27 (s, 3H)                 | 503.2 |
| 实施例<br>30 |  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, METHANOL-d4) δ 8.59 (s, 2H), 8.17 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J=11.3 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.60 - 6.48 (m, 1H), 6.41 - 6.30 (m, 1H), 5.85 (br d, 1H), 5.78 (dd, J=1.4, 8.7 Hz, 1H), 3.97 (s, 6H), 2.26 (s, 3H)                  | 521.0 |
| 实施例<br>31 |  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 11.14 (br s, 1H), 8.71 (br s, 1H), 8.18 (br s, 1H), 7.99 (br dd, J=8.54, 18.32 Hz, 2H), 7.37 (br d, J=8.04 Hz, 1H), 6.65 (br s, 1H), 6.17-6.49 (m, 3H), 5.59-5.86 (m, 2H), 3.94 (s, 6H), 2.22 (br s, 3H)        | 538.0 |
| 实施例<br>18 |  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 11.51 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99-8.14 (m, 2H), 7.29-7.41 (m, 1H), 7.01 (t, J=9.04 Hz, 1H), 6.73 (dd, J=4.02, 9.29 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.30-6.49 (m, 2H), 5.65-5.83 (m, 2H), 3.86-4.04 (m, 6H) | 506.2 |

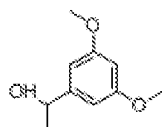
## 流程 G



## 实施例 10



## 实施例 10A

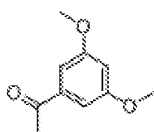


在氮气保护下，将 3,5 -二甲氧基-苯甲醛（5.00 克，30.1 毫摩尔）的四氢呋喃（75 毫升）溶液至于 250 毫升的三口烧瓶中，将该溶液用干冰盐浴冷却至  $-10^{\circ}\text{C}$ 。缓慢滴加  $\text{MeMgBr}$ （3.0 M，15.0 毫升）的乙醚溶液，在滴加过程中保持反应液的温度不超过  $0^{\circ}\text{C}$ 。滴加完毕后将该反应在  $0^{\circ}\text{C}$  下搅拌 1 小时经 LCMS 检测原料反应完毕，搅拌 1 小时后，向反应液中加入饱和的氯化铵溶液，然后加入用乙酸乙酯萃取（ $2 \times 30$  毫升）。合并的有机相饱和的食盐水（30 毫升）萃取，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液经减压浓缩得到化合物实施例 10A，为浅粉色固体（5.48 克，收率：63.6 %）。该化合物不经纯化直接用于下一步。

LCMS (ESI)  $m/z$ : 164.9  $[\text{M} - 17]^+$

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CHLOROFORM} - d$ )  $\delta$  6.54 (d,  $J = 2.0$  Hz, 2H), 6.40 - 6.35 (m, 1H), 4.84 (q,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.83 - 3.76 (m, 6H), 1.48 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H)

## 实施例 10B



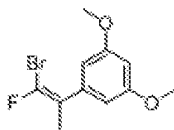
在室温条件下（ $20^{\circ}\text{C}$ ），将活性二氧化锰（41.8 克，481 毫摩尔）加入到实施例 9A（5.48 克，30.1 毫摩尔）的四氢呋喃（100 毫升）溶液中。将该反应置于油浴中加热回流 2 小时，经 TLC 和 LCMS 检测，实施例 9A 反应完毕产物生成。过滤，固体经四氢呋喃（ $2 \times 30$  毫升）洗涤，合并滤液，经减压浓缩得到粗品。该粗品经快速硅胶柱（石油醚：乙酸乙酯 = 30 : 1 - 15 : 1）纯化得到淡黄色油状物实施例 10 B（4.55 克，收率：84.0 %）。

LCMS (ESI)  $m/z$ : 181.0  $[\text{M}+1]^+$

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CHLOROFORM} - d$ )  $\delta$  7.09 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 6.65 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 3.84 (s, 6H), 2.58

(s, 3H).

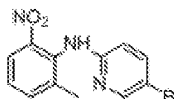
## 实施例 10C



在室温条件下 (25 °C)，将一水合肼 (4.17 克, 83.2 毫摩尔, 4.05 毫升) 滴入实施例 10 B (5.00 克, 27.8 毫摩尔) 乙醇 (50 毫升) 溶液中。在 28 °C 下, 搅拌 16 小时后, 经 TLC 检测 3,5-二甲氧基苯乙酮反应完全向反应瓶中加入乙二胺 (5.51 克, 83.2 毫摩尔) 和氯化亚铜 (275 毫克, 2.78 毫摩尔)。30 分钟后, 用冰浴冷却至 0 °C 后, 将三溴氟甲烷 (18.8 克, 69.4 毫摩尔) 的乙醇 (50 毫升) 溶液经恒压滴液漏斗滴加到反应液中 (在滴加过程中有少量气体放出)。滴加完毕后, 该反应在 0 °C 下搅拌 1 小时后, 升至 25 °C 后再反应 72 小时。待中间体完全反应后, 过滤, 固体用乙酸乙酯洗涤, 滤液经减压浓缩蒸除大部分溶剂。用乙酸乙酯 (200 毫升) 稀释, 并用柠檬酸 (1M, 50 毫升) 水溶液洗涤, 分液, 水相然后用乙酸乙酯萃取 (3×100 毫升)。合并的有机相用饱和的食盐水 (150 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩后得到粗品。该粗品经过快速硅胶柱 (流动相: 0~30% 乙酸乙酯/石油醚) 纯化得到淡黄色油状物实施例 10C (1.27 克, 收率: 16.6 %)。

LCMS (ESI) m/z: 275.0, 277.0[M+1]<sup>+</sup><sup>1</sup>H NMR (400MHz, CHLOROFORM - d) δ 6.51 (s, 1H), 6.46 - 6.41 (m, 1H), 3.82 (s, 6H), 2.10 - 2.06 (m, 3H)

## 实施例 10D

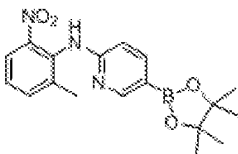


在氮气保护下, 将 5-溴-2-氨基-苯胺 (10.0 克, 57.8 毫摩尔) 的四氢呋喃 (200 毫升) 溶液至于 500 毫升的三口烧瓶中, 将该溶液用干冰浴冷却至 0 °C。将钠氢 (3.47 克, 86.7 毫摩尔, 纯度: 60 %) 分批加入到反应液中。搅拌半个小时后, 将 2-氟-3-甲基硝基苯胺 (13.5 克, 86.7 毫摩尔) 的四氢呋喃 (5.0 毫升) 溶液缓慢滴加到该反应液中, 滴加完毕后, 将该反应升至 25 °C 搅拌 16 小时。LCMS 检测大部分原料反应完毕, 向反应液中加入水 (40 毫升) 淬灭反应, 然后加入用乙酸乙酯萃取 (2×50 毫升)。合并的有机相饱和的食盐水 (100 毫升) 萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩后得到粗品。该粗品经过快速硅胶柱 (流动相: 0~15% 乙酸乙酯/石油醚) 纯化得到黄色固体实施例 10D (10.0 克, 收率: 56.3%)。

LCMS (ESI) m/z: 307.8, 309.8 [M+1]<sup>+</sup><sup>1</sup>H NMR (400MHz, CHLOROFORM - d) δ 8.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.98 (br. s., 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.27 -

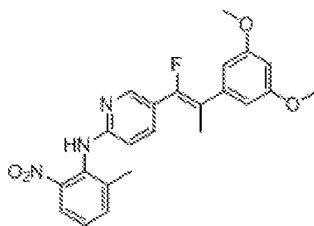
2.20 (m, 3H).

#### 实施例 10E



将实施例 10D (1.00 克, 3.25 毫摩尔), 双联频那醇硼酸酯 (990 毫克, 3.90 毫摩尔),  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (265 毫克, 325 微摩尔) 和醋酸钾 (638 毫克, 6.50 毫摩尔) 置于 50 毫升的圆底烧瓶中, 并分别加入二氧六环 (10.0 毫升), 用氮气置换三次后, 将反应液用油浴加热到 90 °C 并反应 16 小时 (氮气保护)。经 TLC (石油醚 : 乙酸乙酯 = 5 : 1), 检测反应物消失。反应冷却到室温后乙酸乙酯稀释 (30 毫升)。过滤, 滤液经减压浓缩后得到粗品。该粗品经过快速硅胶柱 (流动相: 0~30% 乙酸乙酯/石油醚) 纯化得到黄色固体化合物实施例 10E (1.52 克, 收率: 92.2%, 纯度: 70%)。

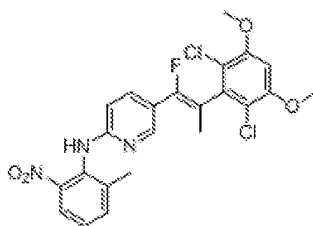
#### 实施例 10F



向化合物实施例 10 C (580 毫克, 2.11 毫摩尔) 和实施例 10E (899 毫克, 2.53 毫摩尔) 的二氧六环溶液 (6.0 毫升) 和水 (1.8 毫升) 的混合溶液中加入  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (71 毫克, 106 微摩尔) 和碳酸钾 (583 毫克, 4.22 微摩尔), 在氮气保护条件下, 混合物在 100 °C 下反应 16 个小时。经 TLC 和 LCMS 检测, 反应完全。待反应冷却后, 加入水 (20 毫升) 和乙酸乙酯 (20 毫升) 稀释, 分液后水相用乙酸乙酯 (3×10 毫升) 萃取 3 遍。合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经减压浓缩得到油状残留物。该残留物经快速硅胶柱 (石油醚 : 乙酸乙酯 = 7 : 3) 纯化得到黄色固体化合物 10F (262 毫克, 收率: 29.3%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CHCl}_3$ -d)  $\delta$  8.36 (s, 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22-7.28 (m, 1H), 6.56-6.66 (m, 3H), 6.42 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 6H), 2.28 (s, 3H).

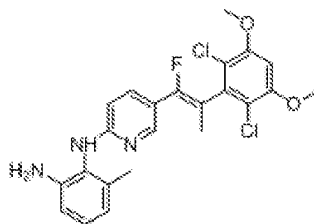
#### 实施例 10G



将实施例 10F (240 毫克, 567 微摩尔) 的无水四氢呋喃 (6.0 毫升) 溶液冷却到  $-20^{\circ}\text{C}$ 。然后缓慢滴加碘酰氯 (191 毫克, 1.42 毫摩尔), 滴加完毕后, 该反应液在  $-20^{\circ}\text{C}$  反应 1 h。经 TLC (石油醚: 乙酸乙酯 = 5 : 1), LCMS 检测原料完全转化为产物实施例 26D。加水 (2.0 毫升) 淬灭反应, 用 5 % 碳酸氢钠水溶液中和到  $\text{pH} = 7$ 。然后用乙酸乙酯萃取 ( $3 \times 10$  毫升)。合并的有机相经饱和的食盐水 (10 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩后得到淡黄色固体实施例 10G (280 毫克)。该化合物直接用于下一步。

LCMS (ESI)  $m/z$ : 491.1, 493.9  $[\text{M}+1]^+$

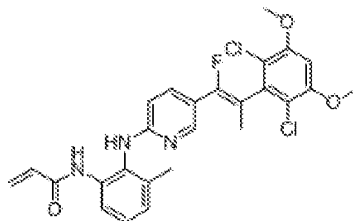
#### 实施例 10H



在室温条件下 ( $20^{\circ}\text{C}$ ) 向实施例 10 G (260 毫克, 528 微摩尔) 的乙醇 (15.0 毫升) 溶液中加入雷尼镍 (500 毫克, 5.84 毫摩尔) (氮气保护)。该混合物用氢气置换几次后在  $20^{\circ}\text{C}$  下搅拌 4 小时 (15 psi)。LCMS 检测反应物消失。过滤, 减压浓缩, 得浅黄色固体化合物实施例 10 H (220 毫克, 收率: 90.1 %), 该化合物直接用于下一步。

LCMS (ESI)  $m/z$ : 462.0, 464.0  $[\text{M}+1]^+$

#### 实施例 10



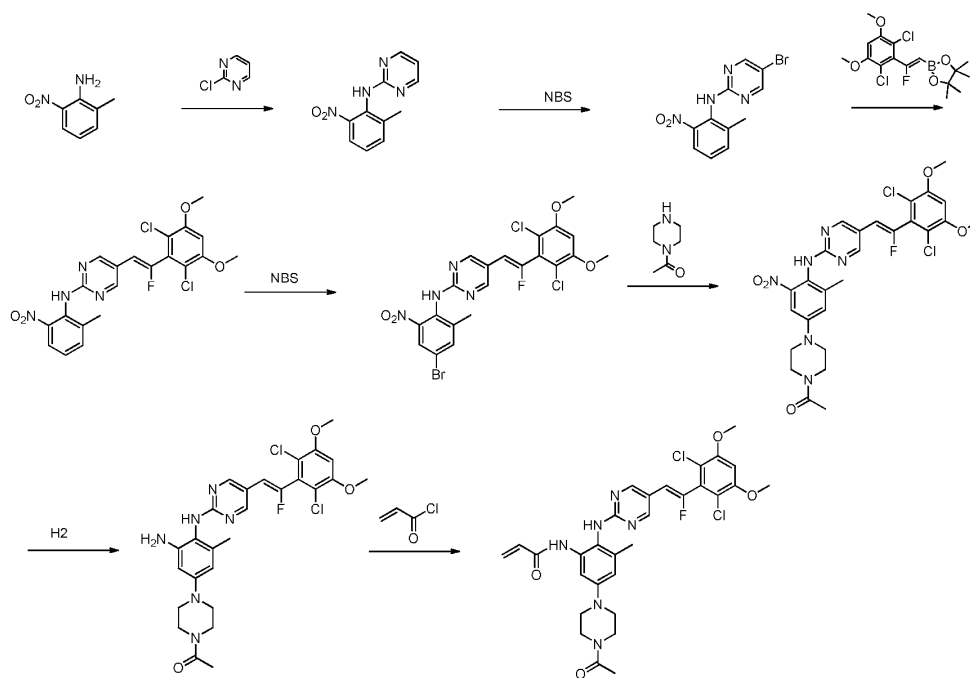
将实施例 10 H (235 毫克, 508 微摩尔),  $N,N$ -二异丙基乙基胺 (131 毫克, 1.02 微摩尔) 和二氯甲烷 (5.0 毫升) 加入 50 毫升圆底烧瓶中, 并将该溶液用冰水浴冷却至  $0^{\circ}\text{C}$ 。滴加丙烯酰氯 (46 毫克, 508 微摩尔), 该反应液在  $0^{\circ}\text{C}$  反应 30 分钟后, 经 LCMS 检测反应完成, 加冰水 (2 毫升) 淬灭

反应, 加入 5 毫升二氯甲烷稀释。并用二氯甲烷萃取 (2×5 毫升)。合并的二氯甲烷溶液用饱和的食盐水 (5 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩后得到残留物。该粗品再经过制备 HPLC (三氟乙酸体系) 得到目标化合物实施例 10 (45 毫克, 收率: 17.0 %)。

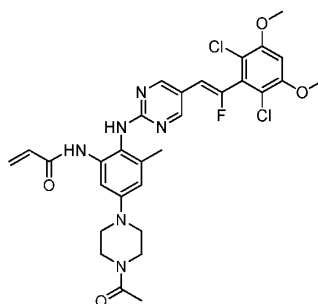
LCMS (ESI)  $m/z$ : 516.1, 518.1[M+1]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CHLOROFORM - d)  $\delta$  11.18 (br. s., 1H), 8.49 (br. s., 1H), 8.15 (br. s., 1H), 7.99 - 7.87 (m, 2H), 7.31 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 6.45 - 6.35 (m, 1H), 6.34 - 6.23 (m, 1H), 5.75 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 2.04 (d, J = 2.8 Hz, 3H).

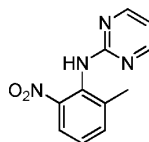
#### 流程 H



#### 实施例 26



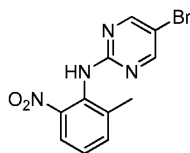
#### 实施例 26A



2-甲基-6-硝基苯胺 (13.28 克, 87.31 毫摩尔), 2-氯嘧啶 (10.00 克, 87.31 毫摩尔),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (4.00 克, 4.37 毫摩尔), XPhos (4.16 克, 8.73 毫摩尔) 和  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (56.90 克, 174.62 毫摩尔) 加入到 DMA (250.00 mL) 中, 置换 3 次氮气, 然后将反应液在氮气的保护下, 100 °C 的温度下搅拌 3 小时。反应液倒入 250 毫升冰水, 用 EtOAc (200 毫升×3) 萃取, 合并有机层再用水 (50 毫升×3) 洗涤, 饱和食盐水 (50 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 残余物通过快速硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯: 5/1) 纯化得到棕色固体标题化合物实施例 26A (11.00 克, 54.72% 收率)。

LCMS (ESI) m/z: 230.9  $[\text{M}+1]^+$

#### 实施例 26B

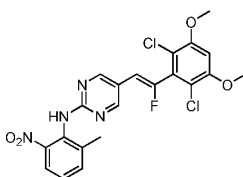


实施例 26A (500.00 毫克, 2.17 毫摩尔), NBS (424.84 毫克, 2.39 毫摩尔) 加入到氯仿 (5.00 mL) 中, 然后将反应液在 30 °C 的温度下搅拌 16 小时。反应液直接真空浓缩, 残余物通过快速硅胶柱分离 (石油醚/乙酸乙酯比例: 5/1) 纯化得到黄色固体实施例 26B (540.00 毫克, 80.50% 收率)。

LCMS (ESI) m/z: 310.8  $[\text{M}+3]^+$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CHLOROFORM-d}$ )  $\delta$  8.37 (s, 2H), 7.89 (br s, 1H), 7.83-7.88 (m, 1H), 7.54 (d,  $J=7.53$  Hz, 1H), 7.28 (t,  $J=8.03$  Hz, 1H), 2.32 (s, 3H).

#### 实施例 26C

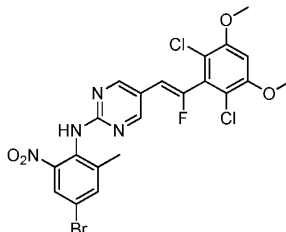


实施例 16D (2.00 克, 6.47 毫摩尔), 实施例 26B (3.66 克, 9.71 毫摩尔), 磷酸钾 (2.75 克, 12.94 毫摩尔),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (473.41 毫克, 647.00 微摩尔) 加入到二氧六环 (30.00 毫升) 和水 (10.00 毫升) 的混合溶液中, 置换 3 次氮气, 然后将反应液在氮气的保护下, 100 °C 的温度下搅拌 16 小时。反应液倒入 50 毫升冰水, 用 EtOAc (30 毫升×3) 萃取, 合并有机层用饱和食盐水 (20 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 残余物通过快速硅胶柱分离 (石油醚/乙酸乙酯比例: 3/1) 纯化得到黄色固体实施例 26C (2.40 克, 77.39% 收率)。

LCMS (ESI) m/z: 479.1  $[\text{M}+1]^+$

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CHLOROFORM- $d$ )  $\delta$  8.63 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.88 (d,  $J=7.53$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J=7.53$  Hz, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.61-5.79 (m, 1H), 3.95 (s, 6H), 2.35-2.37 (m, 3H).

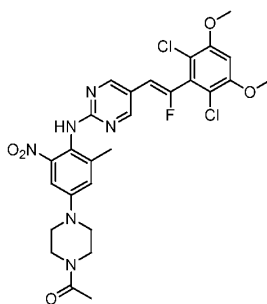
#### 实施例 26D



实施例 26C (1.10 克, 2.30 毫摩尔), NBS (1.23 克, 6.90 毫摩尔), 加入到醋酸 (10.00 mL) 中, 在 60 °C 的温度下搅拌 16 小时。反应液用碳酸钠水溶液调 pH=7, 倒入 30 毫升冰水, 用 EtOAc (20 毫升 $\times$ 3) 萃取, 合并有机层再用饱和食盐水 (10 毫升 $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 残余物通过快速硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯比例: 3/1) 纯化得到标题化合物实施例 26D (370.00 毫克, 28.82% 收率)。

LCMS (ESI)  $m/z$ : 558.9 [M+3]

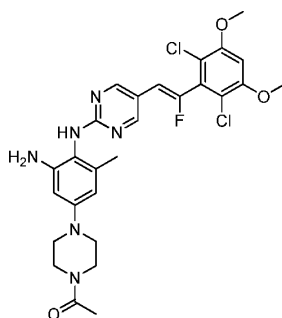
#### 实施例 26E



实施例 26D (200.00 毫克, 358.31 微摩尔), 1-乙酰基-哌嗪 (91.85 毫克, 716.62 微摩尔),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (32.81 毫克, 35.83 微摩尔), XPhos (34.16 毫克, 71.66 微摩尔) 和  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (233.49 毫克, 716.62 微摩尔) 加入到 DMA (5.00 mL) 中, 置换 3 次氮气, 然后将反应液在氮气的保护下, 120 °C 的温度下搅拌 2 小时。反应液倒入 10 毫升冰水, 用 EtOAc (10 毫升 $\times$ 3) 萃取, 合并有机层再用水 (5 毫升 $\times$ 3) 洗涤, 饱和食盐水 (5 毫升) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 残余物通过快速硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯比例: 1/1) 纯化得到乳白色固体标题化合物实施例 26E (70.00 毫克, 32.27% 收率)。

LCMS (ESI)  $m/z$ : 605.1 [M+1]

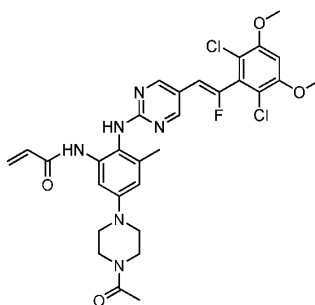
#### 实施例 26F



向实施例 26E (80.00 毫克, 132.13 微摩尔) 的乙醇 (1.00 毫升) 中加入 Raney-Ni (11.32 毫克, 132.13 微摩尔), 置换 3 次氢气, 然后在氢气 (15 psi) 的条件下, 30 °C 的温度下搅拌 0.5 小时。反应液经过滤, 真空浓缩, 残余物未进一步纯化得到固体粗品实施例 26F (68.00 毫克, 粗品)。

LCMS (ESI) m/z: 575.0 [M+1]

#### 实施例 26



向实施例 26F (68.00 毫克, 118.17 微摩尔) 的二氯甲烷 (2 毫升) 溶液中, 0 °C 加 DIEA (30.54 毫克, 236.33 微摩尔) 和丙烯酰氯 (10.70 毫克, 118.17 微摩尔), 在 0 °C 下搅拌 20 分钟。加水 10 毫升水淬灭, 用二氯甲烷 (10 毫升×3) 萃取, 合并有机层, 再用饱和食盐水 (5 毫升×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 残余物通过制备 HPLC (碱性条件) 纯化得到标题化合物实施例 26 (18 毫克, 24.20% 收率)。

LCMS (ESI) m/z: 629.3 [M+1]

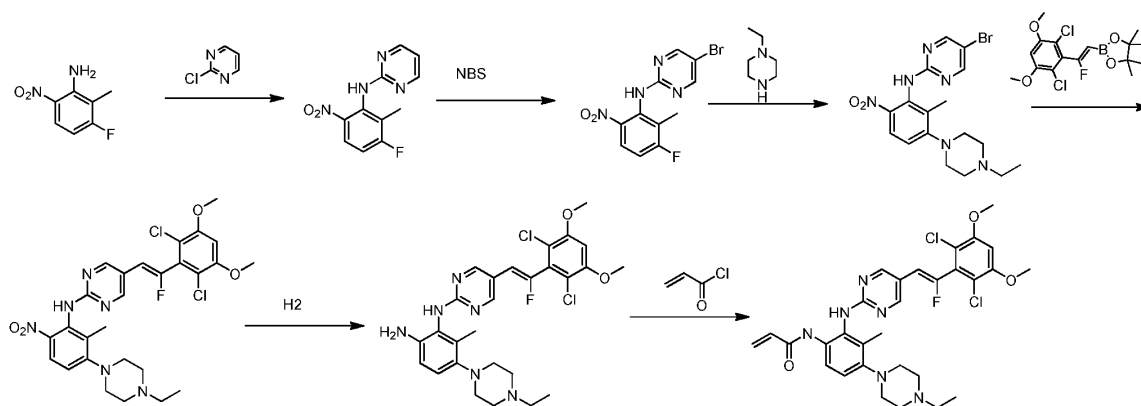
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.63 (s, 2H), 8.04 (br s, 1H), 7.84 (br s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.62 (d, J=2.51 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.38 (d, J=1.25 Hz, 1H), 6.12-6.21 (m, 1H), 5.72-5.75 (m, 1H), 5.64-5.71 (m, 1H), 3.95 (s, 6H), 3.72-3.78 (m, 2H), 3.57-3.63 (m, 2H), 3.23 (td, J=5.11, 15.87 Hz, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)

如下实施例如实施例 26 中描述的方法制备。

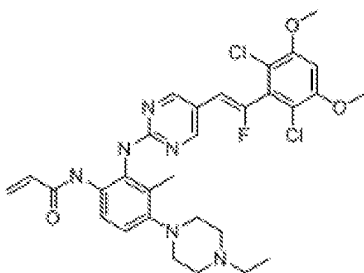
| 实施例 | 结构 | 核磁 | LCMS (ESI) |
|-----|----|----|------------|
|-----|----|----|------------|

|           |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | m/z:(M+1)    |
|-----------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| 实施例<br>11 |  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ13.48 (br s, 1H), 8.67 (s, 2H), 7.99 (br s, 1H), 7.80 (br s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.65 - 6.56 (m, 2H), 6.38 (d, J=16.8 Hz, 1H), 6.28 - 6.13 (m, 2H), 5.75 (d, J=10.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 6H), 3.83 - 3.63 (m, 4H), 3.40 (br s, 2H), 3.15 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.92 (br s, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.41 (t, J=7.2 Hz, 3H). | 615.3, 617.3 |
| 实施例<br>12 |  | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ8.67 (s, 2 H) 8.63 (br s, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 7.29 (s, 1 H) 7.17 (s, 1 H) 6.66 (s, 1 H) 6.40 - 6.47 (m, 1 H) 6.25 - 6.35 (m, 1 H) 5.65 - 5.80 (m, 2 H) 3.96 (s, 6 H) 3.86 (s, 3 H) 3.63 (br d, J=11.29 Hz, 2 H) 3.51 (br d, J=12.55 Hz, 2 H) 3.11 - 3.24 (m, 4 H) 2.96 - 3.06 (m, 2 H) 1.36 - 1.41 (m, 3 H)    | 631.1        |
| 实施例<br>15 |  | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ8.62 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.83 - 6.49 (m, 3H), 6.36 (d, J=16.8 Hz, 1H), 6.25 - 6.05 (m, 1H), 5.79 - 5.60 (m, 2H), 3.95 (s, 6H), 3.29 (s, 4H), 2.60 (s, 4H), 2.48 (d, J=7.0 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.14 (s, 3H).                                                                                | 615.1        |

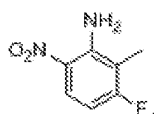
流程 I



## 实施例 13

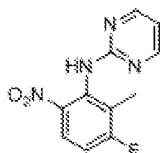


## 实施例 13A



实施例 13A 的合成方法如对照例 2H

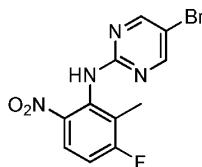
## 实施例 13B



实施例 13A (400 毫克, 2.35 毫摩尔), 2-氯嘧啶 (269 毫克, 2.35 毫摩尔),  $\text{Pd}2(\text{dba})_3$  (107 毫克, 0.12 毫摩尔), Xphos (112 毫克, 0.24 毫摩尔),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (974 毫克, 7.05 毫摩尔) 在甲苯溶液中 (4mL),  $\text{N}_2$  置换 3 次后, 加热到 110°C 搅拌 12 小时。点板显示原料消耗完毕。反应液中加入 20mL 水, 乙酸乙酯萃取 (20 毫升 X3) 3 次, 合并有机相, 旋干得粗品, 经柱层析纯化得到实施例 13B (470 毫克, 80.58% 收率)。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CHCl}_3$ -d)  $\delta$  8.40 (d,  $J=5.0$  Hz, 2H), 8.30 (br s, 1H), 7.97 (dd,  $J=5.6, 9.2$  Hz, 1H), 7.12 - 7.00 (m, 1H), 6.80 (t,  $J=4.9$  Hz, 1H).

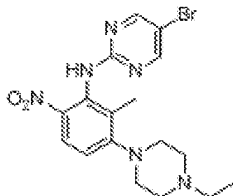
## 实施例 13C



实施例 13B (530 毫克, 2.14 毫摩尔) 溶解在氯仿溶液中 (7mL), 加入 NBS (419 毫克, 2.35 毫摩尔) 室温下搅拌 16 小时。点板显示原料消耗完毕。反应液浓缩得粗品, 经快速硅胶柱 (石油醚: 乙酸乙酯=5:1) 纯化得到黄色固体实施例 13C (460 毫克, 65.71% 收率)。

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, CHLOROFORM-d)  $\delta$  8.40 (s, 2H), 8.25 (br s, 1H), 7.98 (dd,  $J=5.5, 9.3$  Hz, 1H), 7.11 - 6.98 (m, 1H).

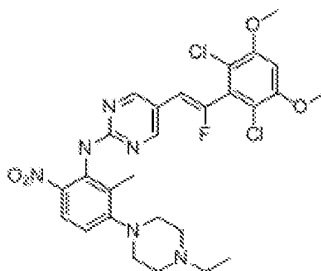
#### 实施例 13D



实施例 13C (1.15 克, 3.52 毫摩尔) 的 DMSO (10 毫升) 加入分批乙基哌嗪 (4.02 克, 35.20 毫摩尔), 在  $130^\circ\text{C}$  下搅拌 16 小时。反应液倒入 200 毫升水, 用乙酸乙酯 (200 毫升 $\times$ 3) 萃取, 合并有机层再用饱和食盐水 (300 毫升 $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 残余物通过快速硅胶柱 (二氯甲烷/甲醇: 10/1) 纯化得到黄色油状标题化合物实施例 13D (1.30 克, 87.66% 收率)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d)  $\delta$  8.38 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.96 (d,  $J=9.04$  Hz, 1H), 6.89 (d,  $J=9.04$  Hz, 1H), 3.12 (t,  $J=4.64$  Hz, 4H), 2.63 (br s, 4H), 2.50 (q,  $J=7.28$  Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.13 (t,  $J=7.16$  Hz, 3H).

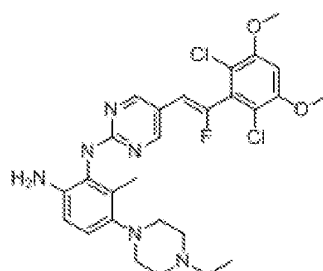
#### 实施例 13E



实施例 13D (350 毫克, 830.786 微摩尔), 实施例 16 D (313.24 毫克, 830.78 微摩尔),  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (60.79 毫克, 83.08 微摩尔) 和磷酸钾 (352.70 毫克, 1.66 毫摩尔) 的二氧六环 (9 毫升) / 水 (3 毫升) 混合液经氮气置换 3 次后, 氮气保护下在  $100^\circ\text{C}$  下搅拌 1 小时。加水 20 毫升水淬灭, 用乙酸乙酯 (20 毫升 $\times$ 3) 萃取, 合并有机层再用饱和食盐水 (50 毫升 $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 残余物通过快速硅胶柱 (二氯甲烷/甲醇: 10/1) 纯化得到黄色油状标题化合物实施例 13E (400 毫克, 81.40% 收率)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d)  $\delta$  8.63 (s, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.97 (d,  $J=9.04$  Hz, 1H), 6.89 (d,  $J=9.04$  Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.60-5.77 (m, 1H), 3.94 (s, 6H), 3.09-3.18 (m, 4H), 2.65 (br s, 4H), 2.51 (q,  $J=7.20$  Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.10-1.17 (m, 3H).

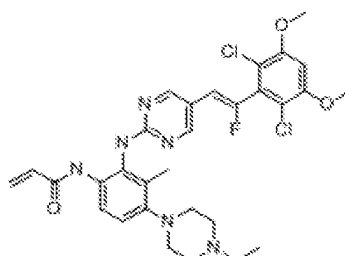
#### 实施例 13F



实施例 13E (200 毫克, 338.15 微摩尔) 的乙醇 (10 毫升) / 四氢呋喃 (10 毫升) 混合液在氮气保护下加入雷尼镍 (28.97 毫克, 338.15 微摩尔), 在氢气球条件下 (15 psi), 于 20℃ 搅拌 0.5 小时。过滤, 真空浓缩, 残余物未进一步纯化得到黄色固体标题化合物实施例 13F (200 毫克, 粗品)。

LCMS (ESI) m/z: 561.0 (M+1)

### 实施例 13



0℃ 下向实施例 13F (200 毫克, 356.20 微摩尔) 的四氢呋喃 (5 毫升) / 水 (0.5 毫升) 溶液中加入氯丙酰氯 (47.49 毫克, 374.01 微摩尔), 在 25℃ 下搅拌 1 小时。再加入氢氧化钠 (56.99 毫克, 1.42 毫摩尔), 在 65℃ 下搅拌 5 小时。加水 20 毫升水淬灭, 用乙酸乙酯 (20 毫升×3) 萃取, 合并有机层, 再用饱和食盐水 (50 毫升×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 残余物通过制备 HPLC 纯化得到标题化合物实施例 13 (30 毫克, 11.90% 收率)。

LCMS (ESI) m/z: 615.1 (M+1)

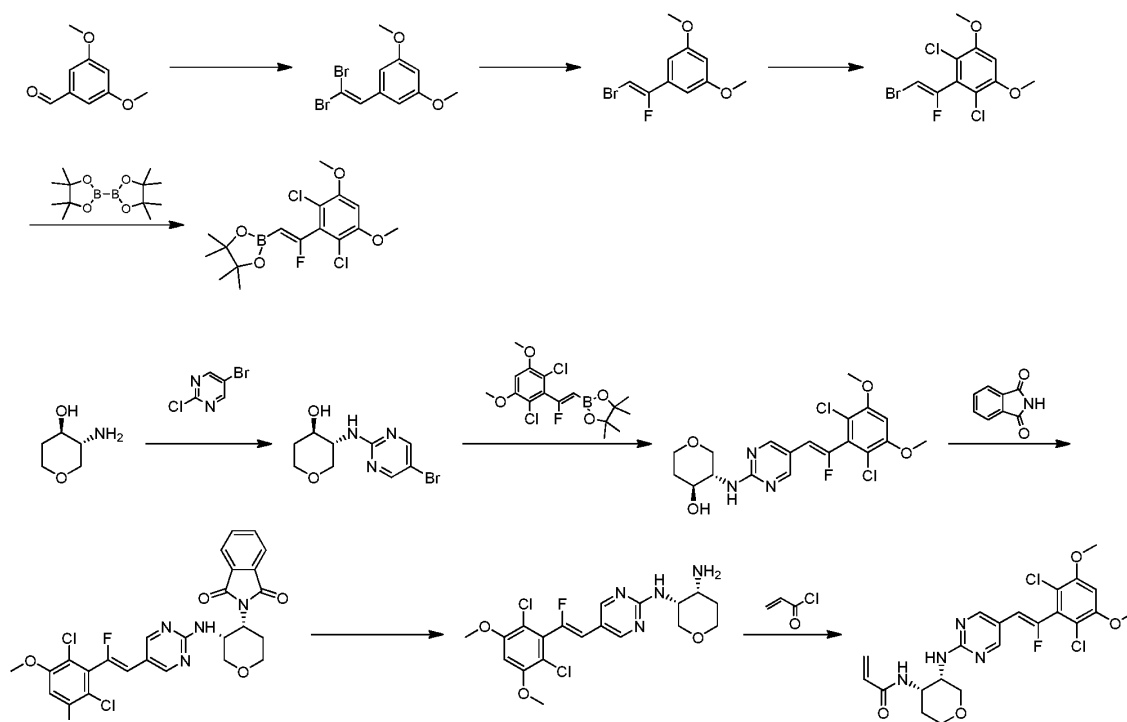
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.63 (s, 2H), 7.99 (br s, 1H), 7.81 (br d, J=8.54 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.78 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.28-6.39 (m, 1H), 6.08-6.22 (m, 1H), 5.61-5.76 (m, 2H), 3.95 (s, 6H), 2.96 (t, J=4.64 Hz, 4H), 2.62 (br s, 3H), 2.50 (q, J=7.28 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.14 (t, J=7.28 Hz, 3H).

如下 1 个实施例如实施例 13 中描述的方法制备。

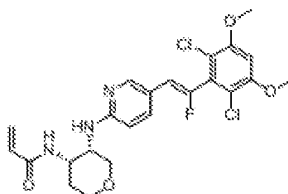
| 实施例 | 结构 | 核磁 | LCMS (ESI)<br>m/z:(M+1) |
|-----|----|----|-------------------------|
|     |    |    |                         |

|                      |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |              |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <p>实施例</p> <p>14</p> |  | <p><sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.62 (s, 2H), 7.96 (br s, 1H), 7.75 (br d, J=9.04 Hz, 1H), 6.88-6.92 (m, 1H), 6.84 (d, J=9.04 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.27-6.37 (m, 1H), 6.08-6.20 (m, 1H), 5.61-5.75 (m, 2H), 4.12 (t, J=5.78 Hz, 2H), 3.95 (s, 6H), 2.84 (t, J=5.78 Hz, 2H), 2.34-2.74 (m, 8H), 2.29 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)</p> | <p>645.1</p> |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|

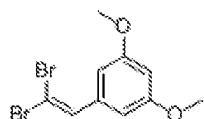
### 流程 J



### 实施例 16



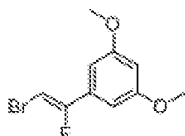
### 实施例 16A



在 0°C, 氮气保护的条件下, 向三苯基膦(126.28 克, 481.43 毫摩尔, 4.00 当量)的二氯甲烷(400.00 毫升) 溶液中加入四溴化碳(79.83 克, 240.72 毫摩尔, 2.00 当量), 并在 0°C 条件下继续反应 5 分钟, 向反应液中加入 3,5-二甲氧基苯甲醛 (20.00 克, 120.36 毫摩尔, 1.00 当量), 并在 0°C 下搅拌 4 个小时。薄层色谱法检测原料反应完全, 有一个极性较大的新点。合并两批反应液, 过滤, 真空浓缩, 用 600 毫升乙酸乙酯洗涤, 过滤, 真空浓缩, 残余物通过快速硅胶柱 (石油醚/乙酸乙酯=20/1) 纯化得白色固体实施例 16 A (39.92 克, 收率: 84.20%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, CHLOROFORM- $d$ )  $\delta$  7.42 (s, 1H), 6.69 (d,  $J=2.26$  Hz, 2H), 6.46 (t,  $J=2.26$  Hz, 1H), 3.80 (s, 6H).

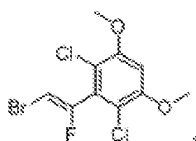
#### 实施例 16B



向实施例 16A(20.00 克, 62.11 毫摩尔, 1.00 当量)的甲苯 (600 毫升) 溶液中加入四丁基氟化铵三水合物(195.96 克, 621.10 毫摩尔, 10.00 当量), 在 110°C 条件下反应 16 个小时。薄层色谱法检测原料反应完全。反应液用 1200 毫升水稀释, 900 毫升乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 残余物通过快速硅胶柱 (石油醚/乙酸乙酯=20/1) 纯化得到黄色液体实施例 16B(12.84 克, 收率: 79.18%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, CHLOROFORM- $d$ )  $\delta$  6.65 (d,  $J=2.26$  Hz, 1H), 6.62 (d,  $J=2.26$  Hz, 2H), 6.07-6.16 (m, 1H), 3.80 (s, 6H).

#### 实施例 16C

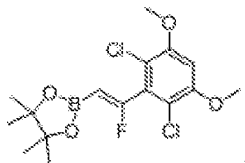


向实施例 16B(24.80 克, 94.99 毫摩尔, 1.00 当量)的四氢呋喃(500.00 毫升)溶液中在 -5°C 下逐滴滴加磺酰氯(32.05 克, 237.48 毫摩尔, 23.74 毫升, 2.50 当量)的四氢呋喃 (15 毫升) 溶液, 反应液在 -5°C 下到 5°C 之间反应 3 个小时。补加磺酰氯 (1 毫升) 的四氢呋喃 (10 毫升) 溶液, 继续在 -5°C 下到 5°C 之间反应 1 个小时。薄层色谱法检测反应完全, 反应液用饱和碳酸氢钠 (150 毫升) 水溶液淬灭, 乙酸乙酯 (70 毫升每次) 萃取三遍, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 干燥浓缩, 残余物通过快速硅胶柱

(石油醚/乙酸乙酯=9/1)得到黄色固体实施例 16C(27.75 克, 收率: 88.53%)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d)  $\delta$  6.57 (s, 1H), 5.78-5.87 (m, 1H), 3.94 (s, 6H)

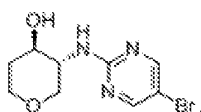
#### 实施例 16D



向实施例 16C (20.00 克, 60.61 毫摩尔, 1.00 当量)和双联频哪醇硼酸酯(30.78 克, 121.22 毫摩尔, 2.00 当量)的二氧六环 (300 毫升) 溶液中加入三 (二亚苄基丙酮) 二钯(5.55 克, 6.06 毫摩尔, 0.10 当量), 三环己基膦(6.80 克, 24.24 毫摩尔, 0.40 当量), 乙酸钾(23.79 克, 242.44 毫摩尔, 4.00 当量), 在氮气保护下, 于 90℃ 下反应 16 个小时。薄层色谱法检测反应完全, 反应液经过滤, 真空浓缩, 残余物通过快速硅胶柱 (石油醚/乙酸乙酯=4/1)纯化得到黄色固体实施例 16D(16.82 克, 收率 73.60%)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d)  $\delta$  6.59 (s, 1H), 4.82-4.97 (m, 1H), 3.92 (s, 6H), 1.25-1.28 (m, 12H), 1.17-1.19 (m, 1H).

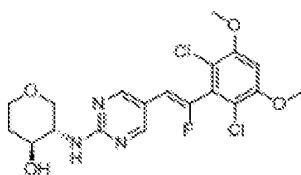
#### 实施例 16E



向 (3R, 4R) -3-氨基-四氢-2H-吡喃-4-醇 (2.02 克, 17.25 毫摩尔, 1.51 当量)和 2-氯-5-溴嘧啶 (2.21 克, 11.43 毫摩尔, 1.00 当量)的二氧六环 (40.00 毫升) 溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺(4.45 克, 34.43 毫摩尔, 6.01 毫升, 3.01 当量), 于 105℃ 下反应 16 个小时。薄层色谱法检测反应完全, 反应液用 30 毫升水稀释, 乙酸乙酯 (50 毫升每次) 萃取 3 遍, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 以石油醚/乙酸乙酯=1/1 的比例, 再换为二氯甲烷/甲醇=10/1 的比例过柱纯化, 得到黄色油状物实施例 16E(2.60 克, 收率 83.06%)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d)  $\delta$  8.28 (s, 2H), 5.47 (br d, J=7.28 Hz, 1H), 4.05-4.18 (m, 1H), 3.95 (td, J=4.48, 11.60 Hz, 1H), 3.84 (dq, J=4.14, 7.82 Hz, 1H), 3.70-3.79 (m, 1H), 3.42-3.55 (m, 4H), 3.25 (dd, J=8.02, 11.28 Hz, 1H), 2.08 (ddd, J=2.26, 4.58, 6.71 Hz, 1H), 2.02-2.11 (m, 1H), 1.70 (dtd, J=4.26, 9.24, 13.64 Hz, 1H).

#### 实施例 16F

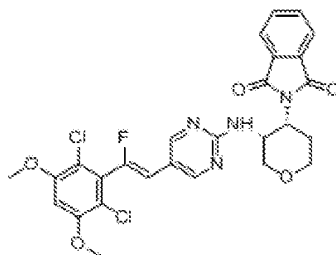


向实施例 16E (795.00 毫克, 2.90 毫摩尔, 1.00 当量) 和实施例 16D (1.44 克, 3.83 毫摩尔, 1.32 当量) 的二氧六环 (12.00 毫升) 和水 (4.00 毫升) 的混合溶液中加入 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(254.64 毫克, 348.00 微摩尔, 0.12 当量), 磷酸钾(1.54 克, 7.25 毫摩尔, 2.50 当量), 在氮气保护下, 于 100°C 反应 1.5 个小时。薄层色谱法和液质连用仪检测反应完全, 反应液经过滤, 用 30 毫升水稀释, 乙酸乙酯 (15 毫升每次) 萃取 3 遍, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 残余物通过快速硅胶柱 (石油醚/乙酸乙酯=2/3) 纯化得到黄色固体实施例 16F (513.00 毫克, 收率: 39.82%)

LCMS (ESI) : 444.2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.56 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 5.60-5.73 (m, 1H), 5.33 (br d, J=7.02 Hz, 1H), 4.14-4.17 (m, 1H), 3.94-3.97 (m, 6H), 3.77 (dt, J=4.38, 8.72 Hz, 1H), 3.44-3.54 (m, 1H), 3.27 (dd, J=8.78, 11.04 Hz, 1H), 2.06-2.12 (m, 1H), 1.65-1.79 (m, 2H).

#### 实施例 16G

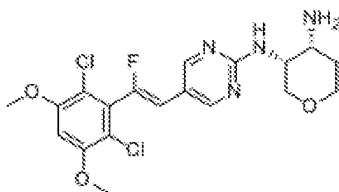


向实施例 16F (513.00 毫克, 1.15 毫摩尔, 1.00 当量), 邻苯二甲酰亚胺(203.04 毫克, 1.38 毫摩尔, 1.20 当量)和三苯基膦(44.28 毫克, 168.81 微摩尔, 1.50 当量)的四氢呋喃 (6.00 毫升) 溶液中加入偶氮二甲酸二异丙酯(348.81 毫克, 1.73 毫摩尔, 335.40 微升, 1.50 当量), 在 20°C 下反应半个小时。薄层色谱法和液质连用仪检测反应完全, 反应液经过滤, 真空浓缩, 残余物通过快速硅胶柱 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 纯化得到黄色胶状物实施例 16G (659.00 毫克, 收率 100.00%)

LCMS (ESI) : 573.4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.74 (s, 1H), 7.72-7.76 (m, 2H), 7.51-7.58 (m, 6H), 6.62 (s, 1H), 5.34-5.47 (m, 1H), 5.34-5.47 (m, 1H), 4.16-4.25 (m, 1H), 4.07-4.15 (m, 2H), 3.93-3.96 (m, 6H), 3.77 (dd, J=1.76, 12.04 Hz, 1H), 3.39-3.67 (m, 2H), 1.77-1.82 (m, 1H), 1.77-1.82 (m, 1H).

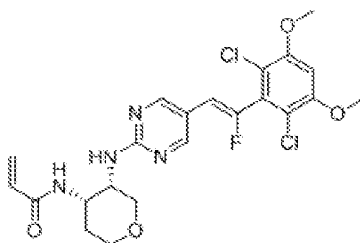
#### 实施例 16H



向实施例 16G(659.00 毫克, 1.15 毫摩尔, 1.00 当量)的乙醇(10.00 毫升)溶液中加入一水合肼(230.13 毫克, 4.60 毫摩尔, 223.43 微升, 4.00 当量), 于 80℃下反应 1 个小时。薄层色谱法检测反应完全, 反应液经过滤, 真空浓缩, 残余物通过快速硅胶柱(二氯甲烷/甲醇=9/1)纯化得到黄色胶状物实施例 16H(312.00 毫克, 收率 61.20%)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CHLOROFORM- $d$ )  $\delta$  8.47 (s, 2H), 6.57 (s, 1H), 5.52-5.64 (m, 1H), 4.22-4.32 (m, 1H), 4.05 (q,  $J=7.02$  Hz, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.87-3.91 (m, 6H), 3.82 (dd,  $J=3.64, 11.66$  Hz, 1H), 3.55 (dd,  $J=2.12, 11.66$  Hz, 1H), 3.44 (dt,  $J=2.88, 11.10$  Hz, 1H), 3.10 (td,  $J=4.10, 10.34$  Hz, 1H), 1.66-1.75 (m, 1H), 1.54-1.63 (m, 1H).

#### 实施例 16

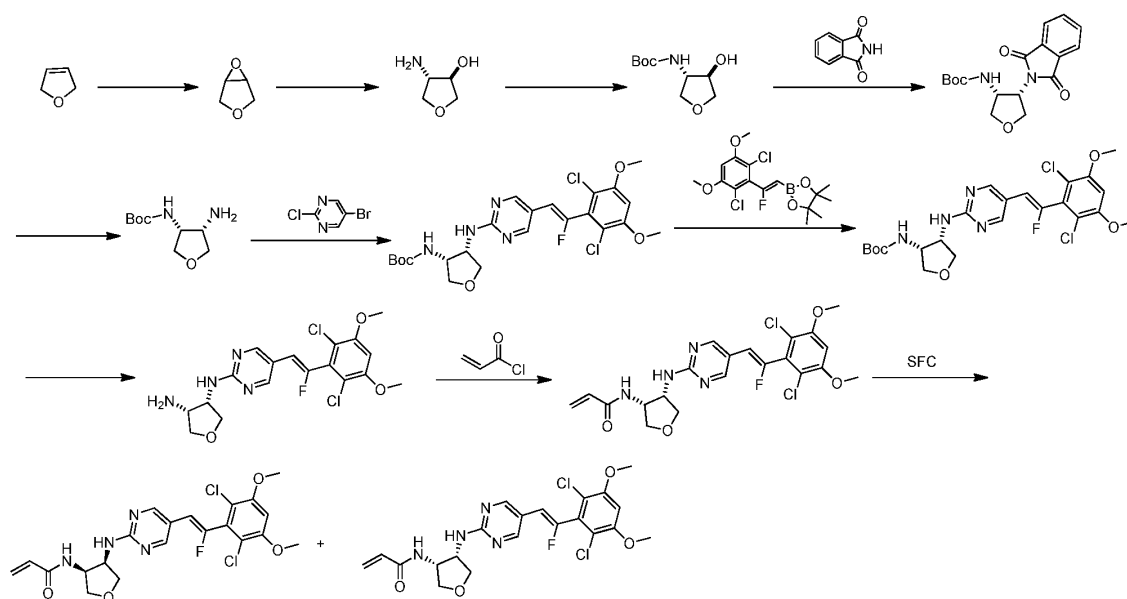


向实施例 16H(246.00 毫克, 554.93 微摩尔, 1.00 当量)和 N,N-二异丙基乙胺(222.33 毫克, 1.72 毫摩尔, 300.45 微升, 3.10 当量)的二氯甲烷(20.00 毫升)溶液中, 于 0℃下, 加入丙烯酰氯(44.40 毫克, 490.55 微摩尔, 40.00 微升, 0.88 当量), 于 0℃下反应 1 个小时。液质连用仪检测反应完全, 反应液用 20 毫升饱和碳酸氢钠水溶液淬灭, 乙酸乙酯(10 毫升每次)萃取 3 遍, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 粗品经高效液相色谱法(三氟乙酸体系)纯化得到实施例 16(150.00 毫克, 收率 54.35%)。

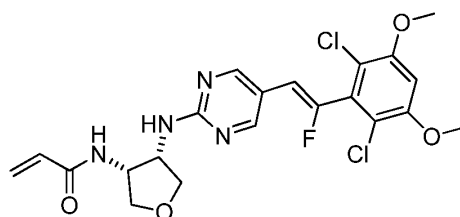
LCMS (ESI) : 497.4 [M+H] $^{+}$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CHLOROFORM- $d$ )  $\delta$  8.72 (br s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 6.80 (br d,  $J=7.52$  Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.18 (dd,  $J=1.00, 17.06$  Hz, 1H), 5.94-6.03 (m, 1H), 5.58-5.70 (m, 1H), 5.54-5.58 (m, 1H), 4.27-4.40 (m, 2H), 4.06-4.14 (m, 1H), 3.97 (br d,  $J=10.04$  Hz, 1H), 3.89 (s, 6H), 3.46-3.60 (m, 2H), 1.93-2.06 (m, 1H), 1.82 (br d,  $J=10.54$  Hz, 1H).

#### 流程 K



## 实施例 19



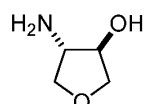
## 实施例 19A



2, 5-二氢呋喃 (80.00 克, 1.14 摩尔, 86.02 毫升) 溶于 1000 毫升二氯甲烷中, 然后分批加入间氯过氧苯甲酸(277.74 克, 1.37 摩尔), 室温反应 14 h。反应由 TLC 监测, 反应完后, 滤去固体, 滤液用饱和亚硫酸钠溶液洗, 至使淀粉-KI 试纸不变蓝, 然后用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 至溶液 PH=7~8。有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并旋干溶剂后, 不需进一步纯化, 得到 48.50 克黄色产物实施例 19A, 产率为 49.4%。

$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, CHLOROFORM- $d$ )  $\delta$  3.99 (d,  $J$ =10.29 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.63 (d,  $J$ =10.54 Hz, 2H)。

## 实施例 19B

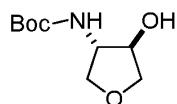


向反应瓶中加入实施例 19A (24.00 克, 278.78 毫摩尔) 和氨水 (218.40 克, 1.74 摩尔, 240.00 毫升), 在 100℃ 下, 反应 14 小时。反应由 TLC 监测, 反应完后, 旋干溶剂, 得到 23.70 克棕色油状粗

品实施例 19B, 产率为 82.4%。

$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, CHLOROFORM- $d$ )  $\delta$  4.00-4.16 (m, 3H), 3.63-3.81 (m, 1H), 3.48-3.59 (m, 1H), 3.34-3.45 (m, 1H).

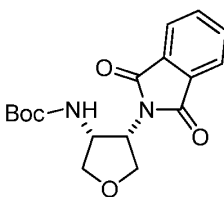
#### 实施例 19C



实施例 19B (23.70 克, 229.83 毫摩尔) 溶于 200 毫升甲醇中, 加入三乙胺 (4.65 克, 45.97 毫摩尔, 6.37 毫升), 然后滴加 Boc-酸酐 (65.21 克, 298.78 毫摩尔, 68.64 毫升), 室温下反应 3 小时。反应由 TLC 监测, 反应完后, 旋干溶剂, 然后加入 100 毫升甲基叔丁基醚, 搅拌 15 分钟, 过滤后的滤饼即为产物, 不需进一步纯化, 得到 38.78 克淡黄色固体实施例 19C, 产率为 83.0%。

$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, CHLOROFORM- $d$ )  $\delta$  4.78 (br s, 1H), 4.24-4.31 (m, 1H), 3.98-4.13 (m, 2H), 3.94 (br s, 1H), 3.66-3.73 (m, 1H), 3.62 (dd,  $J=2.76, 9.29$  Hz, 1H), 1.44 (s, 9H).

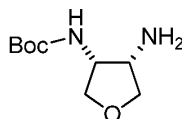
#### 实施例 19D



实施例 19C (38.78 克, 190.82 毫摩尔), 邻苯二甲酰亚胺 (33.69 克, 228.98 毫摩尔) 和三苯基膦 (60.06 克, 228.98 毫摩尔) 溶于 500 毫升四氢呋喃中, 加入偶氮二甲酸二异丙酯 (46.30 克, 228.98 毫摩尔, 44.52 毫升), 室温下反应 14 小时。反应由 TLC 监测, 反应完后, 旋干溶剂, 用快速硅胶柱 (石油醚/乙酸乙酯=3/1) 纯化得到 85.50 克白色固体产物实施例 19D。

$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, CHLOROFORM- $d$ )  $\delta$  7.85-7.88 (m, 2H), 7.74-7.76 (m, 2H), 4.88 (br d,  $J=9.54$  Hz, 1H), 4.44-4.55 (m, 1H), 4.37 (br t,  $J=8.16$  Hz, 1H), 4.12-4.21 (m, 2H), 3.78-3.90 (m, 1H), 1.10 (s, 9H).

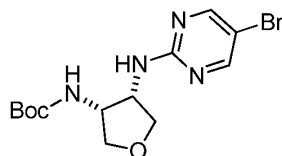
#### 实施例 19E



实施例 19D (85.50 克, 257.26 毫摩尔) 溶于 850 毫升无水乙醇中, 加入水合肼 (75.76 克, 2572.6 毫摩尔, 73.55 毫升), 80 °C 下反应 1 小时。反应由 TLC 监测, 反应完后, 滤去产生的白色固体, 旋干溶剂后, 再加入 200 毫升二氯甲烷, 过滤掉不溶解的固体, 旋干溶剂后, 不需进一步纯化, 得到 49.6 克微黄色固体粗产物实施例 19E。

$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, CHLOROFORM- $d$ )  $\delta$  5.32 (br s, 1H), 4.06-4.17 (m, 1H), 3.94-4.05 (m, 2H), 3.52-3.62 (m, 2H), 3.47 (dd,  $J=5.02, 9.03$  Hz, 1H), 1.36-1.50 (m, 9H).

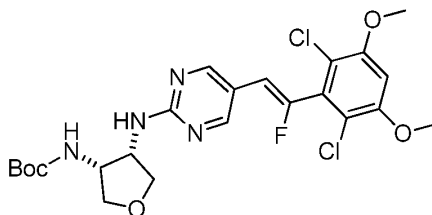
#### 实施例 19F



实施例 19E (14.00 克, 69.22 毫摩尔) 和 2-氯-5-溴嘧啶 (11.38 克, 58.84 毫摩尔) 溶于 100 毫升 NMP, 加入碳酸氢钠 (17.45 克, 207.66 毫摩尔), 110 °C 下反应 14 小时。反应由 TLC 监测, 反应完后, 加入 300 毫升乙酸乙酯, 然后用饱和食盐水溶液 (200 毫升\*3) 洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并旋干溶剂, 再用快速硅胶柱 (石油醚/乙酸乙酯=3/1) 进行纯化, 得到 15.66 克黄色固体实施例 19F, 产率为 62.97%。

$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, CHLOROFORM- $d$ )  $\delta$  8.30 (s, 2H), 5.71 (br s, 1H), 4.58-4.70 (m, 1H), 4.44 (br s, 1H), 4.03-4.11 (m, 2H), 3.63-3.73 (m, 2H), 2.04 (s, 4H), 1.38 (s, 9H).

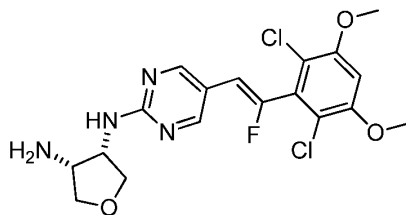
#### 实施例 19G



实施例 19F (15.62 克, 43.47 毫摩尔), 实施例 16D (14.90 克, 39.52 毫摩尔) 溶于 150 毫升 1,4-二氧六环和 75 毫升水中, 加入  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (2.89 克, 3.95 毫摩尔) 和无水磷酸钾 (16.78 克, 79.04 毫摩尔), 在氮气保护下, 95 °C 反应 14 小时。反应由 TLC 监测, 反应完后, 加入 300 mL 乙酸乙酯, 然后用饱和食盐水溶液 (200 毫升\*3) 洗, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并旋干溶剂, 残余物用快速硅胶柱 (石油醚/乙酸乙酯=1/1) 进行纯化, 得到 4.6 克黄色固体实施例 19G, 产率为 21.99%。

$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, CHLOROFORM- $d$ )  $\delta$  8.57 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 5.79 (br d,  $J=6.53$  Hz, 1H), 5.58-5.72 (m, 1H), 5.09 (br s, 1H), 4.70-4.80 (m, 1H), 4.47 (br s, 1H), 4.12-4.23 (m, 2H), 3.72 (br d,  $J=6.78$  Hz, 2H), 1.39 (s, 9H).

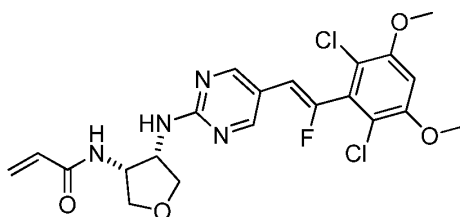
#### 实施例 19H



实施例 19G (4.60 克, 8.69 毫摩尔) 溶于 30 毫升 DCM 中, 滴加三氟乙酸 (15.40 克, 135.04 毫摩尔, 10.00 毫升), 室温反应 30 min。反应由 LC-MS 监测, 反应完后, 旋干溶剂, 不需进一步纯化, 得到 7.20 克棕黄色固体粗产物实施例 19H。

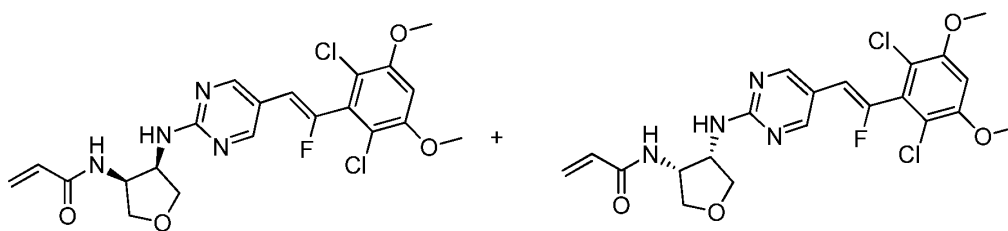
LCMS (ESI): 429 (M+1)<sup>+</sup>

#### 实施例 19



实施例 19H (7.20 克, 13.25 毫摩尔) 溶于 40 mL DCM, 加入 DIEA (6.85 克, 53.00 毫摩尔), 反应液冷却至 0℃, 加入丙烯酰氯 (599.63 毫克, 6.63 毫摩尔 μL), 升至室温反应 20 min。反应由 LC-MS 监测, 反应完后, 加入 30 毫升水淬灭反应, 然后用二氯甲烷 (15 毫升\*3) 萃取, 合并有机相, 再用 40 mL 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥后, 过滤并旋干。用快速硅胶柱 (先石油醚/乙酸乙酯=1/1, 然后二氯甲烷/甲醇=10/1) 纯化, 得到的 2.7 克实施例 19 (两步收率, 64.3%)

#### 实施例 20, 21



将实施例 19 (2.7 g, 5.59 mmol) 进行 SFC (column: OD(250mm\*30mm, 5μm); mobile phase: [0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O EtOH]; B%: 40%-40%, 10min) 拆分, 得到 830 毫克实施例 20 (纯度: 98.43%) 保留时间 5.204, 610 毫克实施例 21 (纯度: 99.22%) 保留时间 7.294。

实施例 20: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.57 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.38 (br d, J=6.53 Hz, 1H), 6.25 (dd, J=1.13, 16.94 Hz, 1H), 5.98-6.11 (m, 1H), 5.59-5.78 (m, 3H), 4.70-4.85 (m, 2H), 4.20 (ddd, J=6.02, 9.47, 12.36 Hz, 2H), 3.92-3.98 (m, 6H), 3.70-3.83 (m, 2H).

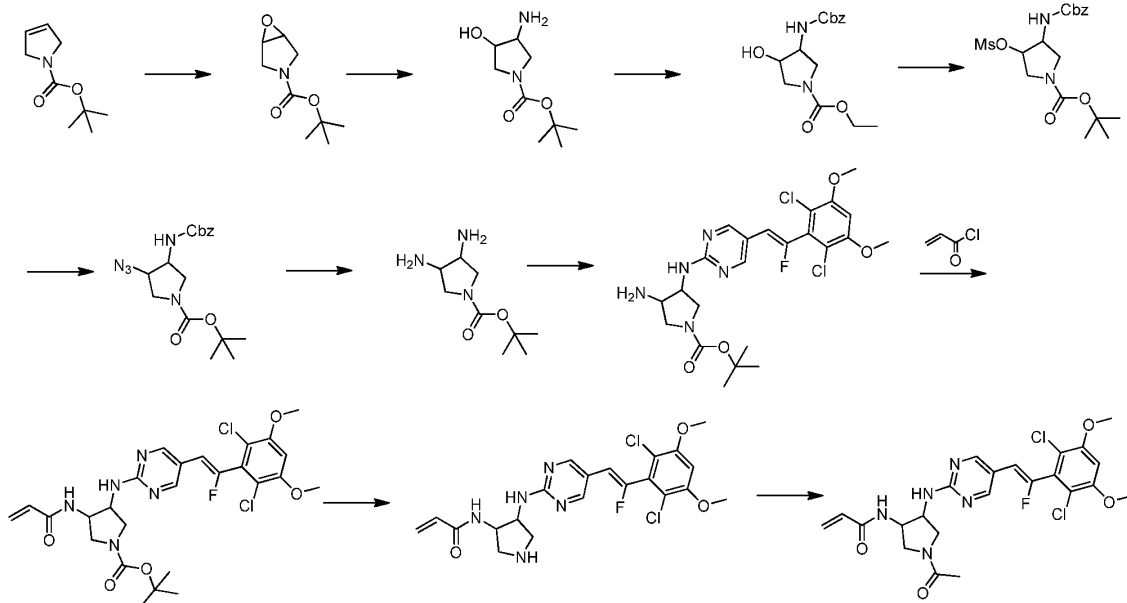
实施例 21: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.58 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.35 (br d, J=6.27 Hz,

1H), 6.21-6.29 (m, 1H), 5.99-6.10 (m, 1H), 5.59-5.74 (m, 3H), 4.69-4.82 (m, 2H), 4.20 (ddd, J=6.02, 9.47, 13.11 Hz, 2H), 3.95 (s, 6H), 3.77 (ddd, J=4.52, 9.54, 16.56 Hz, 2H).

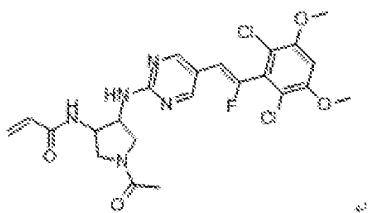
如下 3 个实施例如实施例 19 中描述的方法制备。

| 实施例    | 结构 | 核磁                                                                                                                                                                                                                                                                                      | LCMS (ESI)<br>m/z:(M+1) |
|--------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 实施例 32 |    | <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 9.25 (br d, J=5.27 Hz, 1H), 8.63 (br d, J=4.02 Hz, 2H), 6.52-6.62 (m, 2H), 6.27-6.32 (m, 1H), 6.21-6.26 (m, 1H), 6.06-6.14 (m, 1H), 5.66 (dd, J=1.38, 10.16 Hz, 1H), 4.87-4.98 (m, 2H), 4.14-4.22 (m, 2H), 3.94 (s, 6H), 3.81-3.89 (m, 2H) | 483.3                   |
| 实施例 25 |    | <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.49 (s, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.35 (br d, J=7.1 Hz, 1H), 6.15 (dd, J=1.3, 17.0 Hz, 1H), 6.03 - 5.92 (m, 1H), 5.57 - 5.49 (m, 1H), 3.88 (s, 6H), 2.82 - 2.68 (m, 1H), 2.74 (br s, 1H), 2.21 - 1.98 (m, 2H), 1.84 - 1.56 (m, 4H).               | 481.0                   |

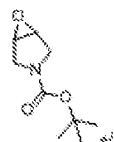
流程 L



实施例 34



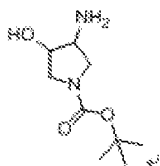
实施例 34A



向 N-Boc-2,5-二氢吡咯 (25 克, 147.74 毫摩尔) 的 200 毫升二氯甲烷溶液中分批加入间氯过氧苯甲酸 (38.24 克, 221.61 毫摩尔), 反应液在 25°C 条件下搅拌 16 个小时。点板 (磷钼酸) 显示有个主要新点生产。反应液中用亚硫酸钠饱和溶液 (500 毫升) 萃灭, 二氯甲烷 (150 毫升 X2) 萃取 2 次, 有机相分层, 用碳酸钠水溶液 (300 毫升 X2) 洗 2 次, 食盐水 (300 毫升 X2) 洗两次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到浅黄色油状产品实施例 34A (22.5 克, 82.22% 收率), 直接用于下一步。

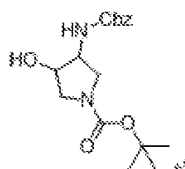
$^1\text{H}$  NMR (400MHz, CHLOROFORM-d)  $\delta$  = 3.78 (d, J=6.4 Hz, 1H), 3.71 (d, J=6.4 Hz, 1H), 3.65-3.63 (m, 2H), 3.31-3.26 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

实施例 34B



实施例 34A (9.0 克, 48.59 毫摩尔) 的 90 毫升氨水溶液加热到 90°C 搅拌 4 个小时。反应液变成红棕色。反应液旋干, 往里面加入二氯甲烷 200 毫升, 甲醇 20 毫升, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到红棕色油状产品实施例 34B (8 克) 直接用于下一步。

实施例 34C

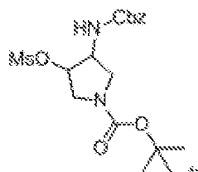


向实施例 34B (2 克, 9.89 毫摩尔) 的 20 毫升甲苯与 10 毫升水的混合溶液中加入碳酸钠 (5.24 克, 49.45 毫摩尔), 氯甲酸苄酯 (2.53 克, 14.84 毫摩尔) 慢慢滴入, 反应液控制温度在 10-20°C 搅拌 4 小时。

点板检测原料消耗完毕。反应液加入水 30 毫升, 乙酸乙酯萃取 (30 毫升 X 2) 2 次, 合并有机相, 食盐水洗涤 (40 毫升), 无水硫酸钠干燥, 滤液浓缩得到粗品, 经过快速硅胶柱 (二氯甲烷: 甲醇=10:1) 纯化得到黄色油状产品实施例 34C (1.45 克, 43.59% 收率)。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz, CHLOROFORM- $d$ )  $\delta$  = 7.45 - 7.30 (m, 5H), 5.19 - 4.87 (m, 3H), 4.27 (br s, 1H), 4.00 (br s, 1H), 3.88 - 3.75 (m, 1H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.37- 3.07 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

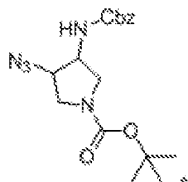
#### 实施例 34D



实施例 34C (500 毫克, 1.49 毫摩尔) 的 10 毫升二氯甲烷溶液中加入三乙胺 (0.41 毫升, 2.98 毫摩尔), 再往反应液中滴加甲烷磺酰氯 (256 毫克, 2.24 毫摩尔), 反应液在 10-20℃ 搅拌 1 小时。点板检测原料消耗完毕。反应液加 10 毫升水萃灭, 二氯甲烷萃取 (20 毫升 X 2) 2 次, 合并有机相, 食盐水洗 (20 毫升), 无水硫酸钠干燥, 过滤减压浓缩得黄色固体实施例 34D (670 毫克, 粗品)。

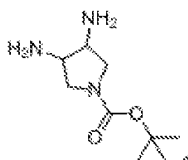
$^1\text{H NMR}$  (400MHz, METHANOL- $d_4$ )  $\delta$  = 7.31 - 7.13 (m, 5H), 5.06 - 4.87 (m, 3H), 4.15 (br s, 1H), 3.63 - 3.51 (m, 2H), 3.50 - 3.42 (m, 1H), 3.28-3.25 (br d,  $J$ =11.8 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)

#### 实施例 34E



向含有实施例 34D (600 毫克, 1.45 毫摩尔) 醋酸钠 (237.89 毫克, 2.90 毫摩尔) 的 5 毫升 DMF 溶液中加入叠氮钠 (282.79 毫克, 4.35 毫摩尔), 反应液 100℃ 搅拌 3 小时。点板检测原料消耗完毕。反应液加入 20 毫升水, 乙酸乙酯 (20 毫升 X 2) 萃取 2 次。合并有机相, 食盐水洗涤 (30 毫升), 无水硫酸钠干燥, 得到约 35 毫升实施例 34E 乙酸乙酯溶液直接用于下一步。

#### 实施例 34F

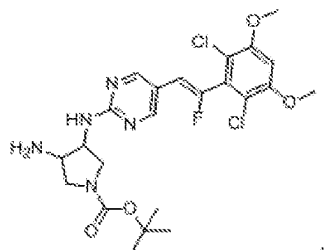


向实施例 34E (00 毫克, 35 毫升的乙酸乙酯溶液) 的 30 毫升甲醇溶液中,  $\text{N}_2$  保护下加入 Pd/C (200 毫克, 干), 反应液氢气置换 3 次, 最后在  $\text{H}_2$  (40psi) 下搅拌 16 个小时。点板检测原料消耗完毕。反

应液变绿色，过滤旋干得 450 毫克浅绿色油状物实施例 34F（粗品）。

$^1\text{H}$ NMR (400MHz, METHANOL- $d_4$ )  $\delta$  = 3.60 - 3.49 (m, 2H), 3.42 - 3.35 (m, 2H), 3.23 - 3.14 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

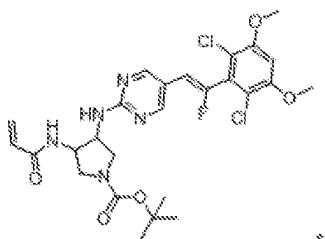
#### 实施例 34G



向实施例 34F (166 毫克, 0.83 毫摩尔) 的 3 毫升二氧六环溶液, 加入 DIEA (106.63 毫克, 0.083 毫摩尔), 2-氯-5-[(Z)-2-(2,6-二氯-3,5-二甲氧基-苯)-2-氟-乙烯]吡啶 (100 毫克, 0.28 毫摩尔), 反应液在  $\text{N}_2$  保护下, 90-100 $^\circ\text{C}$  反应 8 个小时。LCMS 检测发现产物生成, 原料反应完毕。反应液加入 20 毫升水, 乙酸乙酯萃取 (20 毫升 X2) 2 次, 合并有机相, 食盐水洗涤 (20 毫升), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干得到粗品, 经过薄层层析板纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 得到无色油状产品实施例 34G (45 毫克, 30.96% 收率)。

LCMS (ESI)  $m/z$ : 528.0 ( $\text{M}+1$ ) $^+$

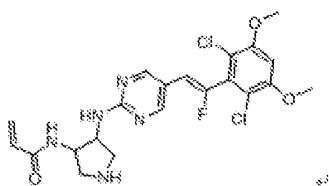
#### 实施例 34H



向实施例 34G (30 毫克, 56.78 微摩尔) 的无水二氯甲烷 (2 毫升) 溶液中加入 DIEA (14.68 毫克, 113.56 微摩尔), 再加入丙烯酰氯 (0.23 毫升, 0.25 摩尔/升的二氯甲烷溶液), 0-10 $^\circ\text{C}$  下搅拌 30 分钟。LCMS 显示产物生产, 原料消耗完毕。反应液用水 (5 毫升) 萃灭过滤, 二氯甲烷 (20 毫升) 萃取, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩得到粗品黄色油状产物实施例 34H (30 毫克, 粗品)。

LCMS (ESI)  $m/z$ : 582.1 ( $\text{M}+1$ ) $^+$

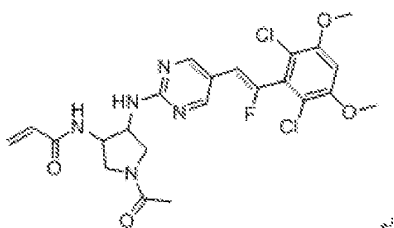
#### 实施例 34I



向实施例 34H (30 毫克, 51.51 微摩尔) 中加入 HCl/EA (4 毫升, 4 摩尔/升), N<sub>2</sub> 保护, 25-32℃ 下搅拌 1 小时。LCMS 显示产物生产, 原料消耗完毕。反应液直接浓缩得到无色油状产品实施例 34I。

LCMS (ESI) m/z: 482.1 (M+1)<sup>+</sup>

#### 实施例 34



向实施例 34I (20 毫克, 41.47 微摩尔) 的无水二氯甲烷 (2 毫升) 溶液中加入 DIEA (16.08 毫克, 124.41 微摩尔), 再加入乙酰氯 (0.13 毫升, 0.25 摩尔/升的二氯甲烷溶液), 0-10℃ 下搅拌 30 分钟。LCMS 显示产物生产, 原料消耗完毕。反应液用水 (10 毫升) 萃灭过滤, 二氯甲烷 (20 毫升) 萃取, 无水硫酸钠干燥后, 浓缩得到粗品黄色油状产物, 经过层析板纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 得到产品实施例 34 (2 毫克, 8.35% 收率)。LCMS (ESI) m/z: 524.1 (M+1)<sup>+</sup>

#### 实验例 1: 本发明化合物的体外酶活性测试

##### 实验目的

通过 Z'-LYTE® Assay 检测酶活性, 以化合物的 IC<sub>50</sub> 值为指标, 来评价化合物对 FGFR4 激酶的抑制作用。该活性测试在 Life technology 完成。

##### 实验方法

将测试化合物进行 3 倍浓度梯度稀释, 终浓度为 10 μM 到 0.5 nM 10 个浓度, 每个浓度两个复孔; DMSO 在检测反应中的含量为 1%。

##### FGFR4 酶反应:

1.94 至 84 ng FGFR1 蛋白激酶, 2 μM Tyr4 底物, 150 μM ATP, 50 mM HEPES (pH 7.5), 0.01% BRIJ-35, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 2 mM MnCl<sub>2</sub>, 1 mM EGTA, 1 mM DTT。检测板为 Bar-coded Corning, low volume NBS, black 384-well plate, 室温反应 60 分钟, 反应体系为 10 μL。

FGFR1 酶反应：

1 nM FGFR1 蛋白激酶, 2  $\mu$ M Tyr4 peptide, 25  $\mu$ M ATP, 50 mM HEPES (pH 7.5), 10 mM  $MgCl_2$ , 1 mM EGTA, 0.01% BRIJ-35, 2 mM  $MnCl_2$ , 1 mM DTT。检测板为 Black Proxiplate 384-Plus plate (PerkinElmer), 室温反应 60 分钟, 反应体系为 10  $\mu$ L。

反应检测：

激酶反应液中添加 5 $\mu$ L Development reagent B (1:64)终止反应并于 23℃孵育 60 分钟, Envision 仪器读板。

数据分析

将数据转化为磷酸化率和抑制率, 使用 Model 205 in XLFIT (iDBS) 进行曲线拟合, 得到化合物  $IC_{50}$  数据。若曲线底部不在 -20%到 20%范围内, 将其设为 0%; 若曲线顶部不在 70%到 130%范围内, 将其设为 100%。

表1 .Z' - LYTE™检测 $IC_{50}$ 测试结果

| 供试样品<br>(标题化合物) | FGFR4 | FGFR1   |
|-----------------|-------|---------|
| 对照例 1           | 8060  | >10,000 |
| 对照例 2           | 14    | 2972    |
| 对照例 3           | 408   | NA      |
| 实施例 1           | 112   | >10,000 |
| 实施例 2           | 84    | >10,000 |
| 实施例 3           | 993   | >10,000 |
| 实施例 5           | 203   | N/A     |
| 实施例 6           | 124   | >10,000 |
| 实施例 7           | 31    | >10,000 |
| 实施例 10          | 544   | N/A     |
| 实施例 11          | 20.1  | 4,983.0 |
| 实施例 12          | 10.9  | 25.8    |
| 实施例 13          | 30.1  | 613.2   |
| 实施例 14          | 17.7  | 182.0   |
| 实施例 15          | 1.58  | 813.1   |

|        |      |         |
|--------|------|---------|
| 实施例 16 | 67.5 | 2,516.0 |
| 实施例 18 | 105  | 1,899.8 |
| 实施例 19 | 47   | 3,102.7 |
| 实施例 21 | 17   | 1,460.0 |
| 实施例 22 | 575  | N/A     |
| 实施例 23 | 387  | N/A     |
| 实施例 24 | 10   | 2,100.0 |
| 实施例 25 | 476  | 355.0   |
| 实施例 26 | 13   | N/A     |
| 实施例 28 | 263  | 3,210.0 |
| 实施例 29 | 268  | N/A     |
| 实施例 30 | 238  | N/A     |
| 实施例 31 | 560  | >10,000 |
| 实施例 32 | 361  | N/A     |
| 实施例 34 | 199  | N/A     |
| 实施例 35 | 23   | 174.0   |

注：单位为nM, N/A, 表示未测。

结论：本发明化合物丙烯酰胺和氟烯键母核结构能得到一系列 FGFR4 高选择的化合物，对 FGFR4 激酶有优异的抑制活性，而对亚型 FGFR1 激酶没有活性，选择性至少十或百倍以上。另外发现，双甲氧基二氯苯环的结构中，双氯能够大大提高 FGFR4 的抑制活性；如实施例子 1 与对照例 1 相比活性提高 70 倍；烯键引入氟原子，氟原子靠近二氯苯胺，能够提高 FGFR4 的靶点活性，如实施例 15 与对照例 2 相比，活性提高了近 9 倍，实施例 19 与对照例 3 相比，活性提高近 9 倍。

#### 实验例 2：本发明化合物的药代动力学评价

实验过程：将 1mg/ml 在某种溶媒中（见表格 2）的试验化合物的澄清溶液经尾静脉注射到雌性 Balb/c nude 小鼠（上海灵畅生物科技有限公司）体内（过夜禁食，7-9 周龄），给药剂量为 2 mg/kg。将 1mg/ml 悬浮在对应溶媒中的试验化合物灌胃给予到雌性 Balb/c nude 小鼠（过夜禁食，7-9 周龄），给药剂量为 10 mg/kg。两组动物均于给药后 0.0833、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0 和 24h 从颈静脉或尾静脉采血约 30  $\mu$ L 置于添加了 EDTA-K2 的抗凝管中，离心分离血浆。采用 LC-MS/MS 法测定血药浓度，使用 WinNonlin™ Version 6.3 (Pharsight, Mountain View, CA) 药动力学软件，以非房室模型线性对数梯形法计算

相关药代动力学参数。使用溶媒和对应给药剂量见表 2。

表 2. 各化合物小鼠药代动力学实验条件

|        | 尾部静脉给药 (IV) |                                      | 经口灌胃 (PO) |                                     |
|--------|-------------|--------------------------------------|-----------|-------------------------------------|
|        | 剂量          | 溶媒                                   | 剂量        | 溶媒                                  |
| 实施例 16 | 2 毫克/公斤     | 1 毫克/毫升在二甲基亚砷：聚氧乙烯蓖麻油：水=5:5:90, 清液   | 10 毫克/公斤  | 1 毫克/毫升在二甲基亚砷：聚氧乙烯蓖麻油：水=5:5:90, 清液  |
| 对照例 4  | 2 毫克/公斤     | 1 毫克/毫升在二甲基亚砷：聚氧乙烯蓖麻油：水=5:5:90, 清液   | 10 毫克/公斤  | 1 毫克/毫升在二甲基亚砷：聚氧乙烯蓖麻油：水=5:5:90, 清液  |
| 实施例 24 | 2 毫克/公斤     | 1 毫克/毫升在二甲基亚砷：蓖麻油：水=5:5:90, 清液       | 10 毫克/公斤  | 1 毫克/毫升 0.5%甲基纤维素钠+1%吐温 80 均匀的混悬液   |
| 对照例 5  | 2 毫克/公斤     | 1 毫克/毫升在二甲基亚砷：聚氧乙烯蓖麻油：水=5:15:80, 清液  | 10 毫克/公斤  | 1 毫克/毫升 0.5%甲基纤维素钠+0.2%吐温 80 均匀的混悬液 |
| 对照例 6  | 2 毫克/公斤     | 1 毫克/毫升在二甲基亚砷：聚氧乙烯蓖麻油：水=10:40:50, 清液 | 10 毫克/公斤  | 1 毫克/毫升 0.5%甲基纤维素钠+1%吐温 80 均匀的混悬液   |
| 实施例 21 | 2 毫克/公斤     | 1 毫克/毫升在二甲基亚砷：聚氧乙烯蓖麻油：水=5:5:90, 清液   | 10 毫克/公斤  | 1 毫克/毫升 0.5%甲基纤维素钠+1%吐温 80 均匀的混悬液   |
| 对照例 7  | 0.2 mg/kg   | 1 毫克/毫升在二甲基亚砷：20%环糊精=5:95, 清液        | 1.0 毫克/公斤 | 1 毫克/毫升 0.5%甲基纤维素钠+1%吐温 80 均匀的混悬液   |
| 对照例 8  | 2 毫克/公斤     | 1 毫克/毫升在二甲基亚砷：聚氧乙烯蓖麻油：水=5:5:90, 清液   | 10 毫克/公斤  | 1 毫克/毫升 0.5%甲基纤维素钠+0.2%吐温 80 均匀的混悬液 |

实验数据结果如表 3 所示：

表 3. 各化合物小鼠药代动力学实验结果

|        | IV                |                |                         |                                 | PO                       |                         |                                 |      |
|--------|-------------------|----------------|-------------------------|---------------------------------|--------------------------|-------------------------|---------------------------------|------|
|        | Cl<br>(mL/min/kg) | Vdss<br>(L/kg) | T <sub>1/2</sub><br>(h) | AUC <sub>0-last</sub><br>(nM·h) | C <sub>max</sub><br>(nM) | T <sub>max</sub><br>(h) | AUC <sub>0-last</sub><br>(nM·h) | F%   |
| 实施例 16 | 23.9              | 1.2            | 0.676                   | 2796                            | 3290                     | 0.5                     | 5640                            | 40.7 |
| 对照例 4  | 77.1              | 0.533          | 0.114                   | 958                             | ND                       | ND                      | ND                              | ND   |
| 实施例 24 | 50.0              | 1.82           | 0.549                   | 1317                            | 282                      | 0.500                   | 962                             | 14.8 |
| 对照例 5  | 127               | 1.28           | 0.221                   | 528                             | ND                       | ND                      | ND                              | ND   |
| 对照例 6  | 186               | 2.44           | 0.235                   | 388                             | ND                       | ND                      | ND                              | ND   |
| 实施例 21 | 48.2              | 0.723          | 0.291                   | 1423                            | 1123                     | 0.25                    | 1073                            | 20.4 |
| 对照例 7  | 65                | 0.581          | 0.109                   | 113                             | ND                       | ND                      | 0                               | 0    |
| 对照例 8  | 39.2              | 0.407          | 0.154                   | 1798                            | 2710                     | 0.25                    | 1104                            | 12.3 |

注:

血浆清除率 (CL) mL/min/kg, 稳态表观分布容积 (Vdss) L/kg,

消除半衰期 (T<sub>1/2</sub>) 和 0 点到最后一个可定量时间点血浆浓度曲线下面积 (AUC<sub>0-last</sub>)

生物利用度 F%, 达峰浓度 (C<sub>max</sub>) nM, 达峰时间 T<sub>max</sub> (h)

ND: 未检测到数据。

实验结论:

从实验结果来看, 具有氟烯结构的实施例 16 与苯醚结构的对照例 4 相比, 其血浆清除率 (CL) 为 23.9 mL/min/kg, 稳定性提高了 3 倍, 同时药物口服吸收从 0% 增加到 40% 以上; 具有氟烯结构的实施例 24 与苯醚结构的对照例 5 和对照例 6 相比, 其血浆清除率 (CL) 为 50 mL/min/kg, 稳定性分别提高了 2 到 3 倍以上, 同时药物口服吸收从 0% 增加到 14.8%。实施例 21 比对照例 7 和对照例 8 生物利用度也展示了大幅提高。综上, 本发明化合物的氟烯结构, 与苯醚结构相比, 能够大大提高药物代谢的稳定性, 同时也大大提高药物的口服吸收生物利用度。

### 实验例 3: 肿瘤生长抑制 (TGI) 分析

肿瘤的演化生长势通过肿瘤体积与时间的关系来进行评价的。皮下肿瘤的长轴 (L) 和短轴 (W) 通过测径器每周测定两次, 肿瘤的体积 (TV) 通过公式  $(L \times W^2) / 2$  进行计算。TGI 由溶剂组小鼠肿瘤体积的中值和药物组小鼠肿瘤体积中值得差值来进行计算, 以溶剂对照组肿瘤体积中值得百分比来表示,

通过下述公式进行计算:

$$\%TGI = ((\text{中间肿瘤体积 (对照)} - \text{中间肿瘤体积 (给药组)}) / \text{中间肿瘤体积 (对照组)}) \times 100\%$$

原始统计分析是通过重复方差测定分析来完成。接下来通过 Scheffe psot hoc 实验方法进行多重比较。单独溶剂（0.5% 甲基纤维素+1%吐温水溶液）为阴性对照。实验结果见表 4：

表 4 小鼠体内抗肿瘤活性试验结果

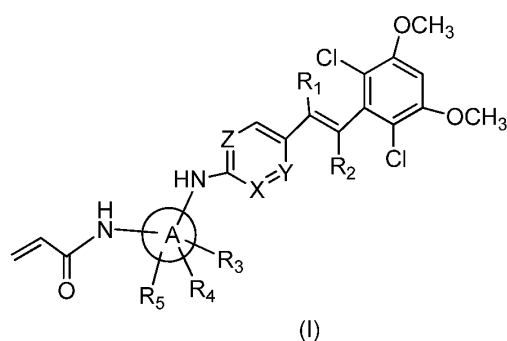
|        | Hep3B 移植模型     | TGI% (末次第 21 天给药) |
|--------|----------------|-------------------|
| 实施例 7  | 30 mg/kg BID   | 108%              |
| 实施例 16 | 100 mg/kg, BID | 89%               |
| 实施例 21 | 100 mg/kg, BID | 106%              |

注：BID: 一天两次。

结论：本发明化合物优异的体外 FGFR4 酶抑制活性,可以作为小分子的络氨酸激酶抑制剂，具有优良的抗肿瘤活性，对用于治疗各种哺乳动物（包括人类）的肿瘤性疾病，如肝癌，胃癌等有优良的效果。

## 权利要求

1. 式 (I) 所示化合物、其药学上可接受的盐及其互变异构体，



其中，

X、Y、Z 分别独立地选自 C(R) 或 N；

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 中一个选自 F，另一个选自 H 或 CH<sub>3</sub>；

A 环选自：苯基、5-6 元环烷基、5-6 元杂环烷基；

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 分别独立地选自 H、F、Cl，或者选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、C<sub>1-3</sub> 烷基-C(=O)-、5-6 元杂环烷基；

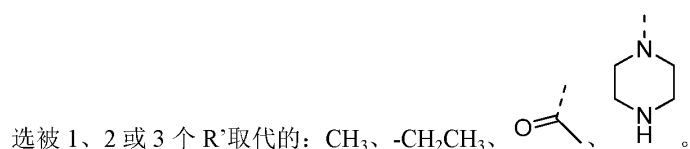
R 选自 H，或者选自任选被 1、2 或 3 个 R' 取代的：C<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>1-3</sub> 烷基-C(=O)-、5-6 元杂环烷基；

R' 选自：CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>；

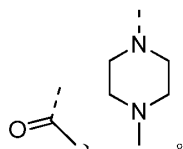
所述 5-6 元杂环烷基之“杂”分别独立选自：-NH-、-O-、N；

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。

2. 根据权利要求 1 所述化合物、其药学上可接受的盐及其互变异构体，其中，R 选自 H，或者选自任

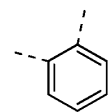


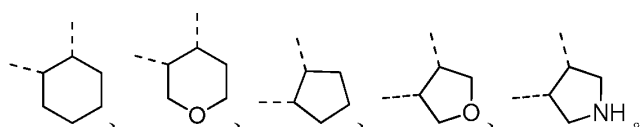
3. 根据权利要求 2 所述化合物、其药学上可接受的盐及其互变异构体，其中，R 选自：H、CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、



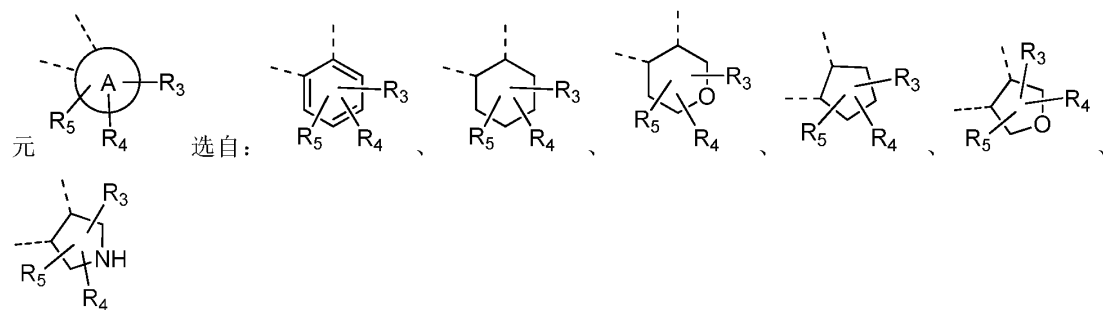
4. 根据权利要求 1~3 任意一项所述化合物、其药学上可接受的盐及其互变异构体，其中，A 环选自：苯基、环己烷基、环戊烷基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、吡咯烷基。

5. 根据权利要求 4 所述化合物、其药学上可接受的盐及其互变异构体，其中，A 环选自：

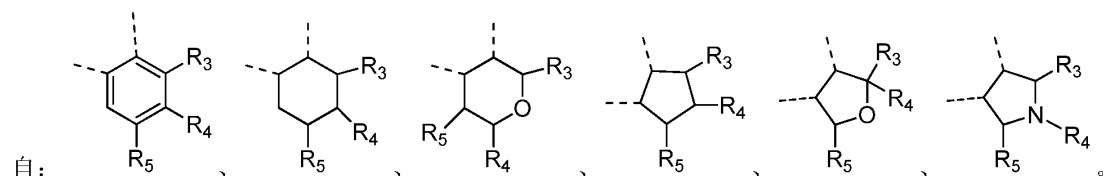




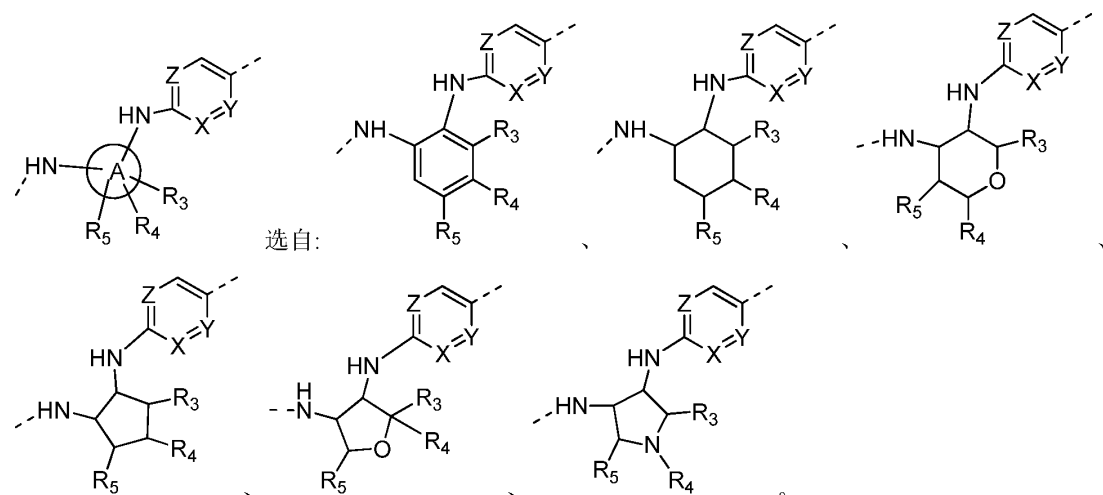
6. 根据权利要求 1~3 或 5 任意一项所述化合物、其药学上可接受的盐及其互变异构体, 其中, 结构单



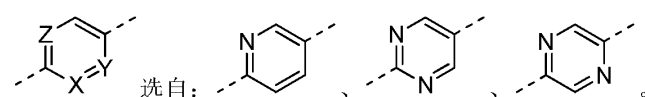
7. 根据权利要求 6 所述化合物、其药学上可接受的盐及其互变异构体, 其中, 结构单元



8. 根据权利要求 7 所述化合物、其药学上可接受的盐及其互变异构体, 其中, 结构单元



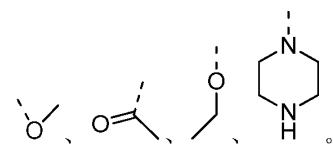
9. 根据权利要求 1~3 任意一项所述化合物、其药学上可接受的盐及其互变异构体, 其中, 结构单元



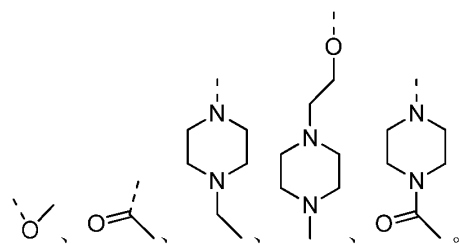
10. 根据权利要求 1~3 任意一项所述化合物、其药学上可接受的盐及其互变异构体, 其中,  $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$

分别独立地选自 H、F、Cl，或者选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：甲基、乙基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、C<sub>1-3</sub> 烷基-C(=O)-、哌嗪基。

11. 根据权利要求 10 所述化合物、其药学上可接受的盐及其互变异构体，其中，R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 分别独立地

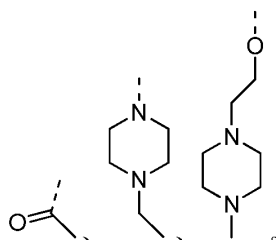
选自 H、F、Cl，或者选自任选被 1、2 或 3 个 R 取代的：。

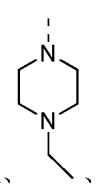
12. 根据权利要求 11 所述化合物、其药学上可接受的盐及其互变异构体，其中，R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> 分别独立地

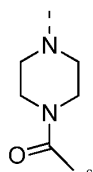
选自：H、F、Cl、CH<sub>3</sub>、。

13. 根据权利要求 12 所述化合物、其药学上可接受的盐及其互变异构体，其中，R<sub>3</sub> 选自：H、F、Cl、CH<sub>3</sub>。

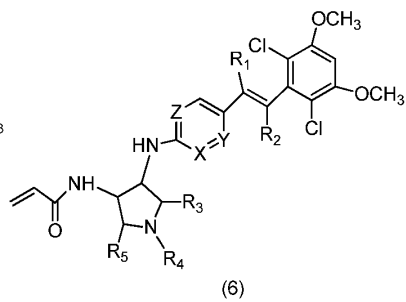
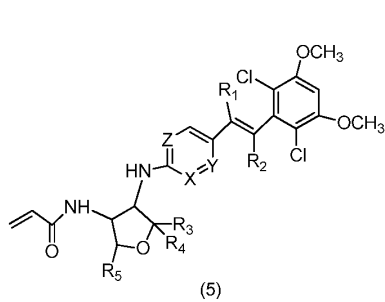
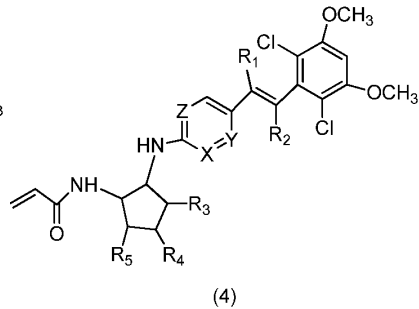
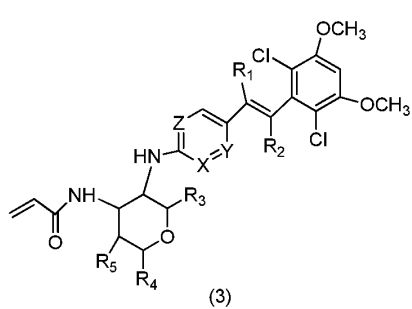
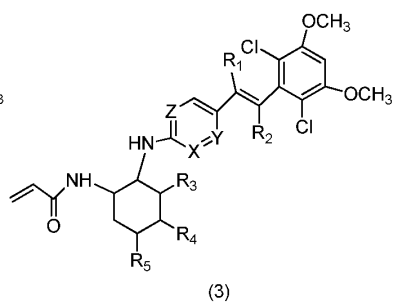
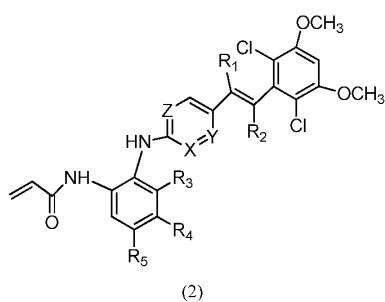
14. 根据权利要求 12 所述化合物、其药学上可接受的盐及其互变异构体，其中，R<sub>4</sub> 选自：H、F、Cl、。



15. 根据权利要求 12 所述化合物、其药学上可接受的盐及其互变异构体，其中，R<sub>5</sub> 选自：H、F、Cl、。

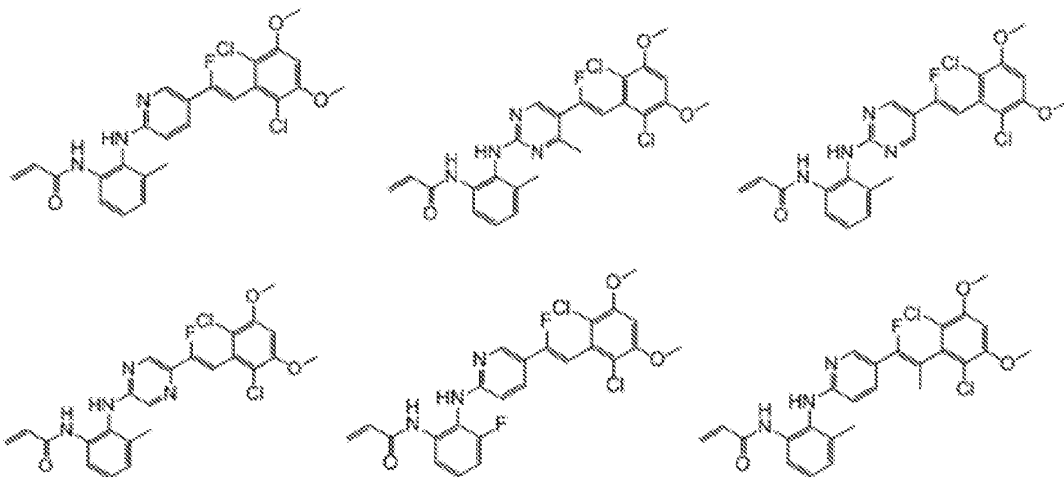


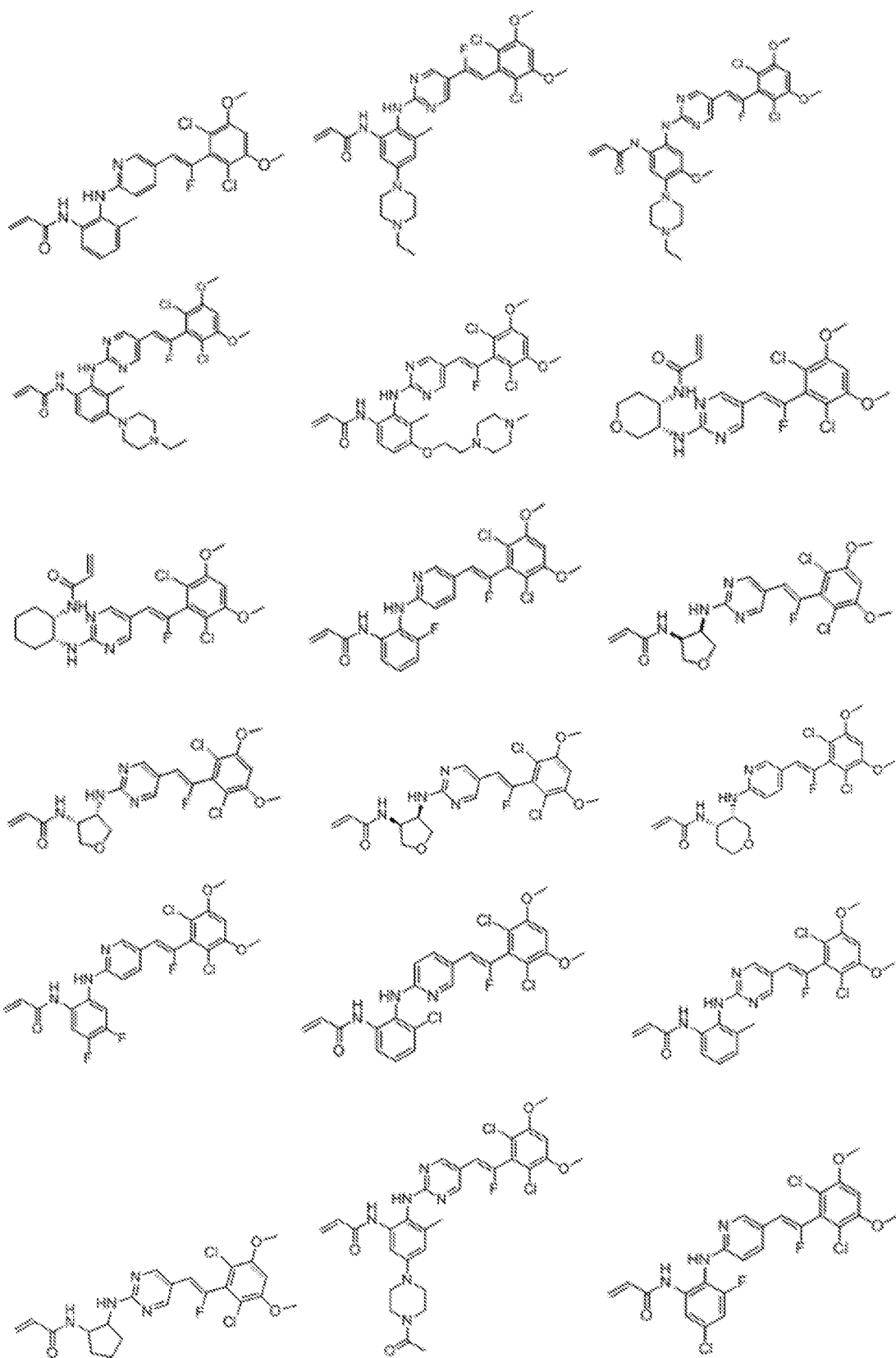
16. 根据权利要求 1-8 任意一项所述化合物、其药学上可接受的盐及其互变异构体，其选自：

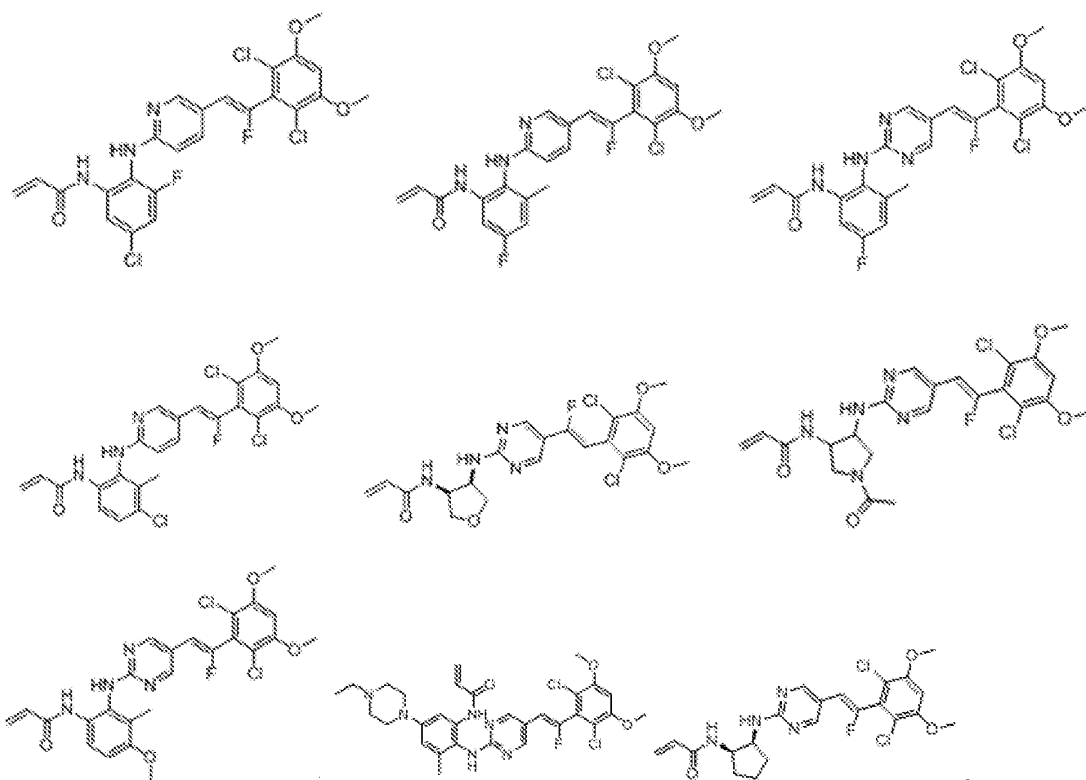


其中， $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $Z$ 、 $X$ 、 $Y$  的定义如权利要求 1~8 所定义。

17. 下式化合物、其药学上可接受的盐及其互变异构体，其选自：







18. 一种药物组合物，包括治疗有效量的根据权利要求 1~17 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。

19. 根据权利要求 1~17 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 FGFR4 相关病症的药物上的应用。

20. 根据权利要求 18 所述的组合物在制备治疗 FGFR4 相关病症的药物上的应用。

21. 根据权利要求 19 所述的应用，其特征在于，所述药物是治疗肝癌或胃癌的药物。

22. 根据权利要求 20 所述的应用，其特征在于，所述药物是治疗肝癌或胃癌的药物。