

含有亚磺酰亚胺基的 ATR 抑制剂化合物

技术领域

本申请涉及含有亚磺酰亚胺基的 ATR 抑制剂化合物、其制备方法、含有该化合物的药物组合物、以及其在治疗与 ATR 相关或由 ATR 介导的疾病和/或病症中的用途。

背景技术

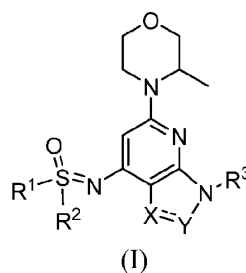
共济失调毛细血管扩张突变基因 Rad3 相关激酶(ATR)是对 DNA 损伤的细胞应答的蛋白激酶。ATR 激活后可通过多种信号调控细胞生命过程,包括细胞周期阻断、抑制复制起点、启动复制叉以及修复 DNA 双链等。ATR 激酶与 ATM(运动失调性毛细血管扩张症突变)激酶和许多其他蛋白质一起起作用以调节对 DNA 损伤的细胞应答,通常称作 DNA 损伤应答(DDR)。当细胞通过 DDR 识别到 DNA 损伤后,会立即激活 DNA 修复程序,激活细胞周期检查点,阻碍细胞周期的正常进行,从而为 DNA 修复提供时间。没有 DDR,则细胞对内源性细胞损伤或用于治疗癌症的化疗和放疗造成的 DNA 损伤更为敏感,且更易于死亡。

许多癌细胞在 DNA 修复通路中存在缺陷,显示出其对包括 ATR 在内的剩余的完好 DNA 修复蛋白的极大依赖性。ATR 是对受损 DNA 复制应答的 DDR 的关键成员,它对于维持基因组的稳定性和完整性,促使细胞存活至关重要。许多癌细胞比正常细胞更加依赖 ATR 通路调控细胞 DNA 损伤修复促进细胞存活,这使 ATR 成为有希望的癌症治疗靶点。因此 ATR 抑制剂对于此类肿瘤细胞具有潜在的治疗作用。

目前尚无 ATR 抑制剂上市,研发更为安全有效的 ATR 抑制剂具有重要意义。

发明内容

一方面,本申请提供了式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,



其中,

====为双键,并且 X 选自 CR^a, Y 选自 N; 或者, ----为单键,并且 X 选自 C=O, Y 选自 NR^b;

R^a 选自氢、羟基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{3-10} 环烷基、3~10元杂环烷基或 C_{3-10} 环烷基- C_{2-6} 炔基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{3-10} 环烷基、3~10元杂环烷基和 C_{3-10} 环烷基- C_{2-6} 炔基任选地被一个或多个卤素、羟基或氰基取代基取代；

R^b 选自氢或 C_{1-6} 烷基；

R^1 和 R^2 分别独立地选自 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、3~10元杂环烷基、 C_{6-10} 元芳基或5~10元杂芳基，其中所述 C_{3-10} 环烷基、3~10元杂环烷基、 C_{6-10} 元芳基和5~10元杂芳基任选地被一个或多个 R^c 取代；

或者， R^1 、 R^2 和与之相连的硫原子共同形成3~10元杂环基，所述3~10元杂环基任选地被一个或多个 R^d 取代；

每一个 R^c 和 R^d 分别独立地选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基- $C(O)-$ 、 C_{1-6} 烷基- $S(O)_2-$ 、 C_{3-10} 环烷基、3~10元杂环烷基、 C_{6-10} 元芳基或5~10元杂芳基；

R^3 选自任选地被一个或多个 R^e 取代的5~10元杂芳基；

R^e 选自羟基、氨基、卤素、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或3~6元杂环烷基。

在一些实施方案中， R^a 选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基或 C_{3-10} 环烷基- C_{2-6} 炔基，其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷基和 C_{3-10} 环烷基- C_{2-6} 炔基任选地被一个或多个卤素取代。

在一些实施方案中， R^a 选自氢、羟基、卤素或 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个卤素取代。在一些实施方案中， R^a 选自氢、羟基、卤素或 C_{1-3} 烷基，其中所述 C_{1-3} 烷基任选地被一个或多个卤素取代。

在一些实施方案中， R^a 选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{3-6} 环烷基- C_{2-4} 炔基，其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{3-6} 环烷基- C_{2-4} 炔基任选地被一个或多个卤素取代。

在一些实施方案中， R^a 选自氢、氟、氯、溴、碘、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环丙基乙炔基或环丙基丙炔基，其中所述甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环丙基乙炔基和环丙基丙炔基任选地被一个或多个卤素取代。

在一些实施方案中， R^a 选自氢、溴、甲基、正丙基、异丁基、叔丁基、甲氧基、环丙基或环丙基乙炔基，其中所述甲基、正丙基、异丁基、叔丁基、甲氧基、环丙基和环丙基乙炔基任选地被一个或多个卤素取代。

在一些实施方案中，R^a选自氢、溴、甲基、三氟甲基、3,3,3-三氟丙基、异丁基、叔丁基、二氟甲氧基、环丙基或环丙基乙炔基。

在一些实施方案中， R^a 选自氢或卤素。

在一些实施方案中， R^a 选自氢、氟、氯或溴。

在一些实施方案中， R^a 选自氢或溴。

在一些实施方案中， R^b 选自氢或 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中， R^b 选自氢。

在一些实施方案中， $\equiv$ 为双键，并且X选自CR^a，Y选自N。

在一些实施方案中， $\equiv$ 为单键，并且 X 选自 C=O，Y 选自 NR^b 。

在一些实施方案中， $\text{---}\text{C}=\text{C}\text{---}$ 为双键，并且 X 选自 CH 或 CBr，Y 选自 N。在一些实施方案中， $\text{---}\text{C}\text{---}\text{C}\text{---}$ 为单键，并且 X 选自 C=O，Y 选自 NH。

在一些实施方案中， R^1 和 R^2 分别独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3~8 元杂环烷基、苯基或 5~6 元杂芳基，其中所述 C_{3-8} 环烷基、3~8 元杂环烷基、苯基和 5~6 元杂芳基任选地被一个或多个 R^c 取代。

在一些实施方案中， R^1 和 R^2 分别独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3~6 元杂环烷基、苯基或 5~6 元杂芳基，其中所述 C_{3-6} 环烷基、3~6 元杂环烷基、苯基和 5~6 元杂芳基任选地被一个或多个 R^c 取代。

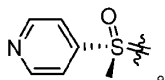
在一些实施方案中， R^1 和 R^2 分别独立地选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、吡咯基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基或呋喃基，其中所述环丙基、环戊基、环己基、苯基、吡咯基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基和呋喃基任选地被一个或多个 R^c 取代。

在一些实施方案中， R^1 和 R^2 分别独立地选自甲基、乙基、叔丁基、环丙基、环戊基、环己基、苯基或吡啶基，其中所述、环丙基、环戊基、环己基、苯基和吡啶基任选地被一个或

多个 R^c 取代。在一些实施方案中，结构单元

选自

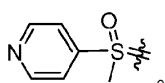
或



在一些实施方案中, R^1 和 R^2 分别独立地选自 C_{1-3} 烷基、 C_{3-4} 环烷基、苯基或 5~6 元杂芳基, 其中所述 C_{3-4} 环烷基、苯基和 5~6 元杂芳基任选地被一个或多个 R^c 取代。

在一些实施方案中, R^1 和 R^2 分别独立地选自甲基、乙基、环丙基、苯基或吡啶基。

在一些实施方案中, 结构单元 $\begin{matrix} R^1 \\ | \\ -S- \\ | \\ R^2 \end{matrix}$ 选自 或



在一些实施方案中, 每一个 R^c 和 R^d 分别独立地选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基- $C(O)-$ 、 C_{1-4} 烷基- $S(O)_2-$ 、 C_{3-8} 环烷基、3~8 元杂环烷基、 C_{6-8} 元芳基或 5~8 元杂芳基。

在一些实施方案中, 每一个 R^c 和 R^d 分别独立地选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基- $C(O)-$ 、 C_{1-3} 烷基- $S(O)_2-$ 、 C_{3-6} 环烷基、3~6 元杂环烷基、苯基或 5~6 元杂芳基。

在一些实施方案中, 每一个 R^c 和 R^d 分别独立地选自氟、氯、溴、羟基、氨基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、 $CH_3C(O)-$ 、 $CH_3CH_2C(O)-$ 、 $CH_3CH_2CH_2C(O)-$ 、 $(CH_3)_2CH(O)-$ 、 $CH_3S(O)_2-$ 、 $CH_3CH_2S(O)_2-$ 、 $CH_3CH_2CH_2S(O)_2-$ 、 $(CH_3)_2CHS(O)_2-$ 、环丙烷基、环戊烷基、环己烷基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、哌嗪基、哌啶基、苯基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡啶基或嘧啶基。

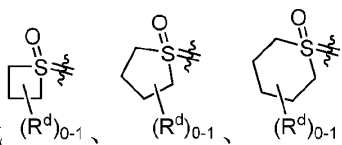
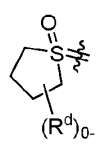
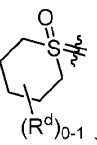
在一些实施方案中, 每一个 R^c 和 R^d 分别独立地选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基。在一些实施方案中, 每一个 R^c 和 R^d 分别独立地选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基。在一些实施方案中, 每一个 R^c 和 R^d 分别独立地选自卤素或 C_{1-3} 烷基。

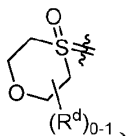
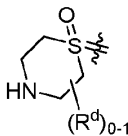
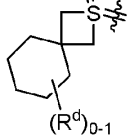
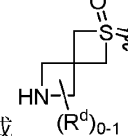
在一些实施方案中, R^c 选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基- $C(O)-$ 或 C_{1-3} 烷基- $S(O)_2-$ 。在一些实施方案中, R^c 选自卤素、羟基或氨基。在一些实施方案中, R^c 选自氟、氯或溴。在一些实施方案中, R^c 选自溴。

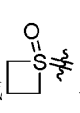
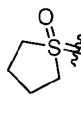
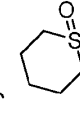
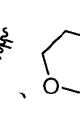
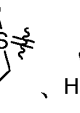
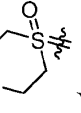
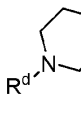
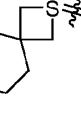
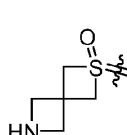
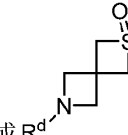
在一些实施方案中, R^1 、 R^2 和与之相连的硫原子共同形成 4 元、5 元、6 元、7 元、8 元、9 元或 10 元杂环烷基, 所述杂环烷基任选地被一个或多个 R^d 取代。

在一些实施方案中, R^1 、 R^2 和与之相连的硫原子共同形成 4~6 元单杂环烷基或 7~10 元螺杂环烷基, 所述单杂环烷基和螺杂环烷基任选地被一个或多个 R^d 取代。

在一些实施方案中, R^1 、 R^2 和与之相连的硫原子共同形成 4 元、5 元或 6 元单杂环烷基、或 7 元或 9 元螺杂环烷基, 所述单杂环烷基和螺杂环烷基任选被 1 个、2 个或 3 个 R^d 取代。

在一些实施方案中, R^1 、 R^2 和与之相连的硫原子共同形成 、、、

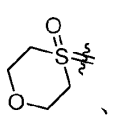
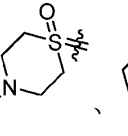
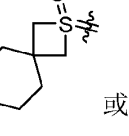
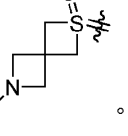
、、 或 。在一些实施方案中, R^1 、 R^2 和与之相连

的硫原子共同形成 、、、、、、、、、 或 。

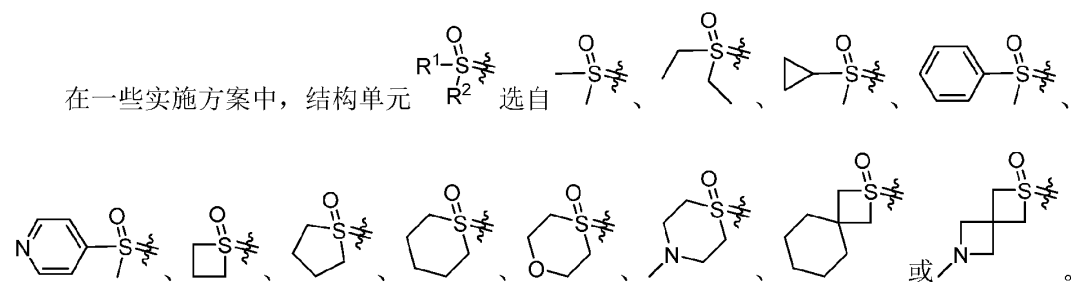
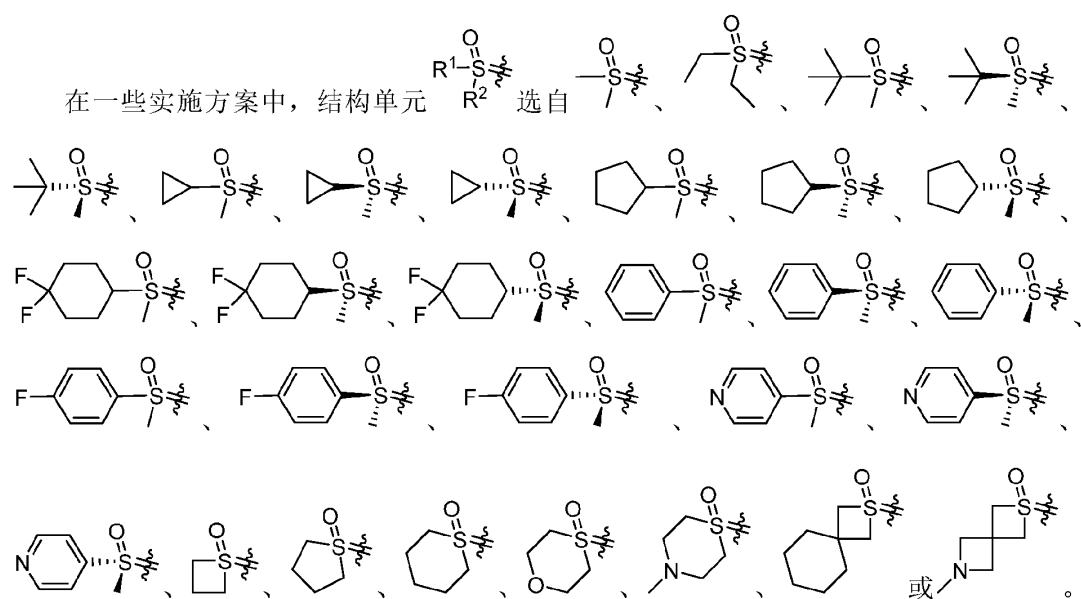
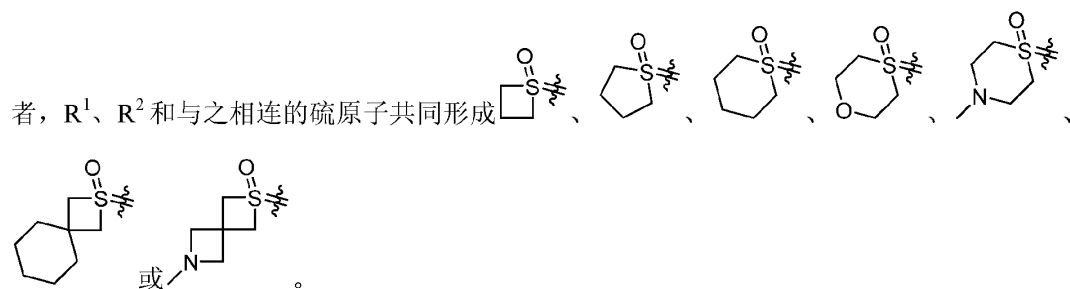
在一些实施方案中, R^d 选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基- $C(O)-$ 、 C_{1-3} 烷基- $S(O)_2-$ 、 C_{3-6} 环烷基、3~6 元杂环烷基(例如 3 元、4 元、5 元或 6 元)、苯基或 5~6 元杂芳基。在一些实施方案中, R^d 选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基。在一些实施方案中, R^d 选自 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基。

在一些实施方案中, R^d 选自 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^d 选自 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中, R^d 选自甲基、乙基、正丙基或异丙基。在一些实施方案中, R^d 选自甲基。

在一些实施方案中, R^1 和 R^2 分别独立地选自甲基、乙基、叔丁基、环丙基、环戊基、环

己基、苯基、; 或者, R^1 、 R^2 和与之相连的硫原子共同形成 、、、、、 或 。

在一些实施方案中, R^1 和 R^2 分别独立地选自甲基、乙基、环丙基、苯基、; 或



在一些实施方案中, R^3 选自任选地被一个或多个 R^e 取代的 5~6 元杂芳基。

在一些实施方案中, R^3 选自任选地被一个或多个 R^e 取代的 5 元杂芳基。

在一些实施方案中, R^3 选自任选地被一个或多个 R^e 取代的 5 元含 N 的杂芳基。

在一些实施方案中, R^3 选自任选地被一个或多个 R^e 取代的吡啶基。

在一些实施方案中, R^3 选自任选地被 1 个 R^e 取代的吡啶基。

在一些实施方案中, R^3 选自  或 .

在一些实施方案中, R^3 选自  或 .

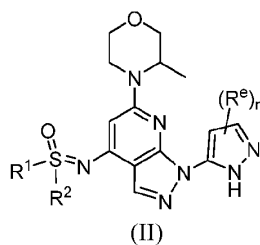
在一些实施方案中, R^e 选自羟基、氨基、卤素、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3~6 元杂环烷基。

在一些实施方案中, R^e 选自 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。在一些实施方案中, R^e 选自甲基、三氟甲基或环丙基。

在一些实施方案中, R^3 选自 , ,  或 。在一些实施方案中,

R^3 选自 .

在一些实施方案中, 本申请的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐选自式(II)化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐

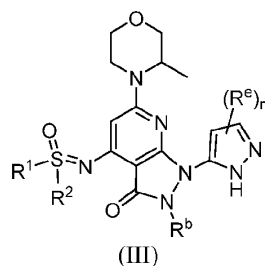


其中, R^1 、 R^2 以及 R^e 的定义如前所述;

n 选自 0、1 或 2。在一些实施方案中, n 选自 0 或 1。

在一些实施方案中, 结构单元  的定义如前所述。

在一些实施方案中, 本申请的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐选自式(III)化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐

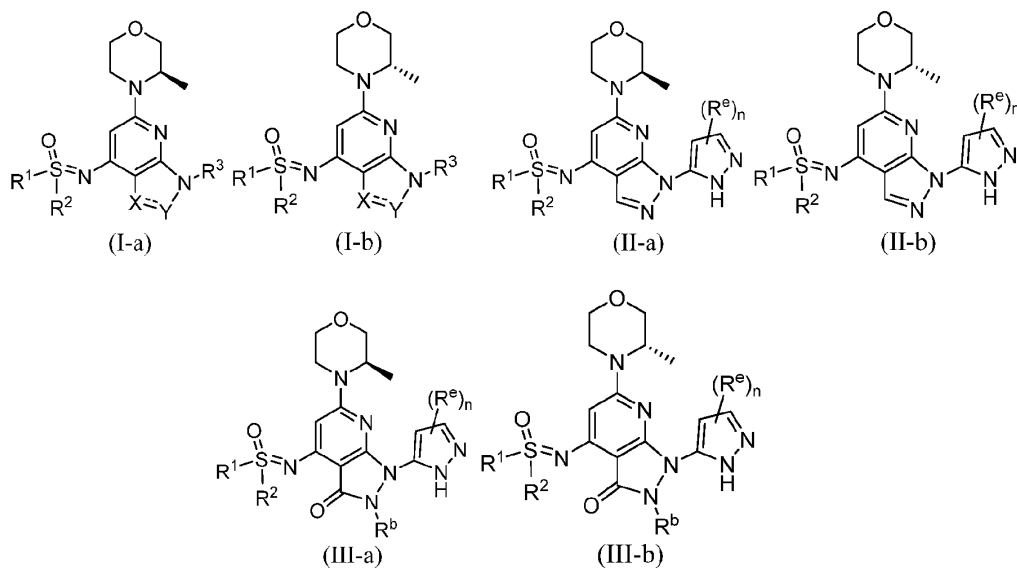


其中， R^1 、 R^2 、 R^b 以及 R^e 的定义如前所述；

n 选自 0、1 或 2。在一些实施方案中， n 选自 0 或 1。

在一些实施方案中，结构单元 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1-\text{S}-\text{R}^2 \end{array}$ 的定义如前所述。

在一些实施方案中，本申请的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐选自式(I-a)化合物、式(I-b)化合物、式(II-a)化合物、式(II-b)化合物、式(III-a)化合物或式(III-b)化合物，其立体异构体或其药学上可接受的盐



其中， X 、 Y 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^b 以及 R^e 的定义如前所述；

n 选自 0、1 或 2。在一些实施方案中， n 选自 0 或 1。

在一些实施方案中，结构单元 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^1-\text{S}-\text{R}^2 \end{array}$ 的定义如前所述。

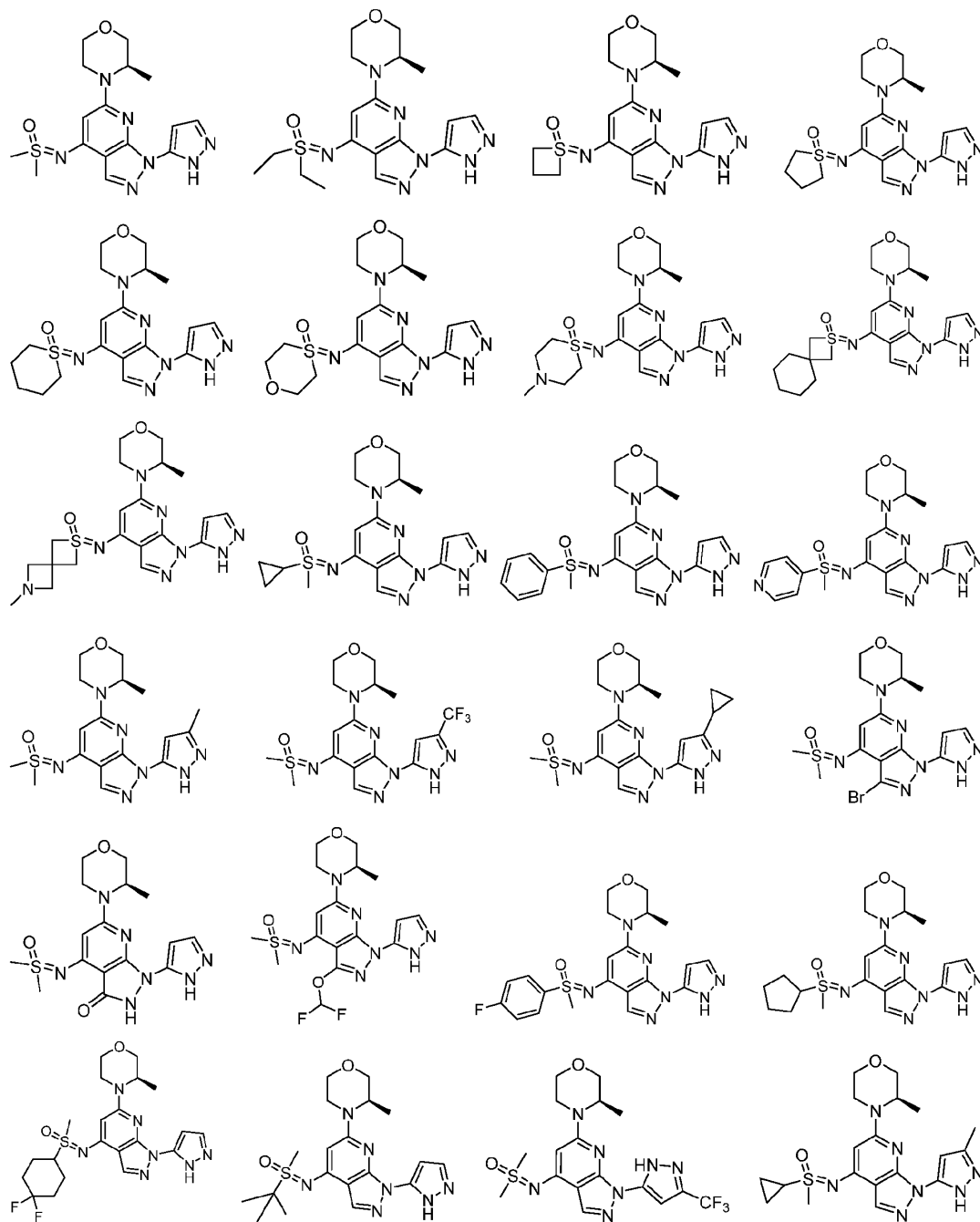
在一些实施方案中，所述杂环基、杂环烷基、杂芳基中的杂原子选自 N、O 或 S；进一步，杂原子的个数可以选自 1 个、2 个或 3 个。

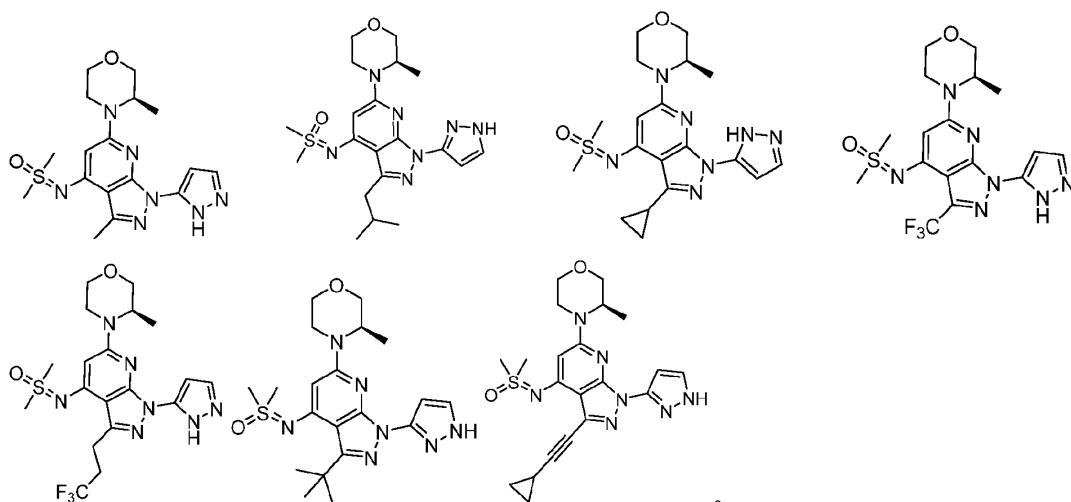
在一些实施方案中，所述“一个或多个”选自一个、两个、三个、四个、五个或六个。在

一些实施方案中,所述“一个或多个”选自一个、两个、或三个。在一些实施方案中,所述“一个或多个”选自一个、或两个。

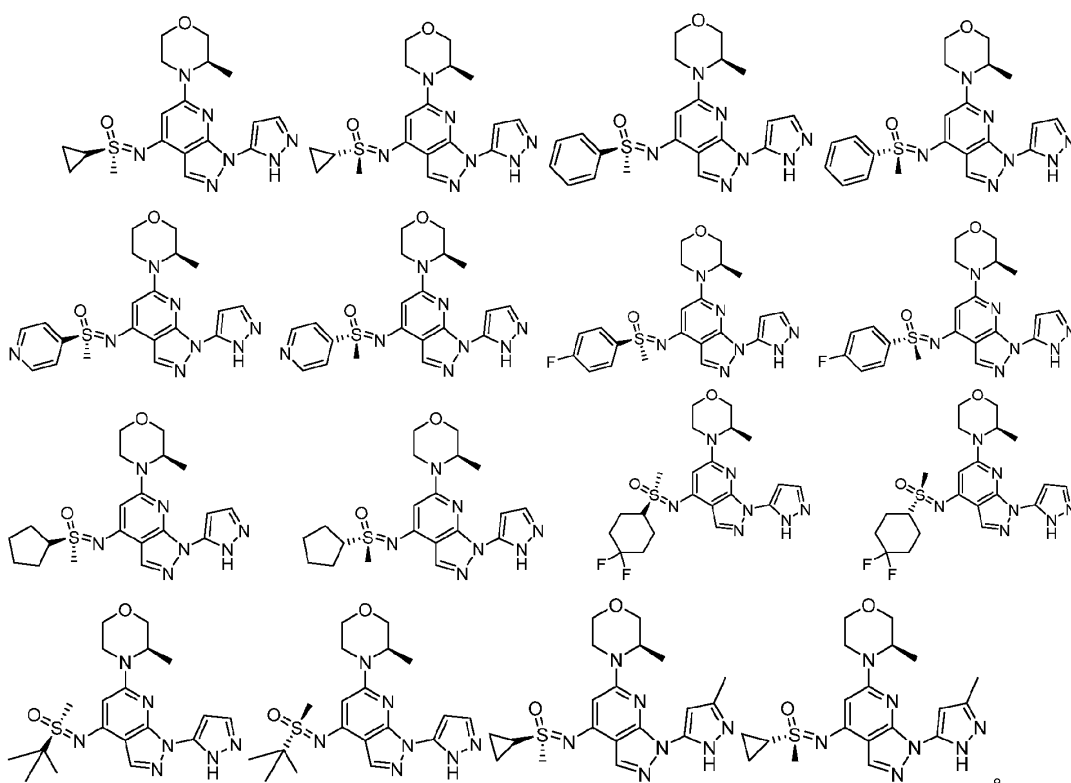
在一些实施方案中,本申请包含上述定义的变量及其实施方案,以及它们的任意组合。

在一些实施方案中,本申请的式(I)化合物选自以下化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐:





在一些实施方案中，本申请的式(I)化合物选自以下化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐：



另一方面，本申请提供了药物组合物，其包含本申请的上述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，本申请的药物组合物还包括药学上可接受的辅料。

另一方面，本申请提供了抑制哺乳动物 ATR 激酶的方法，所述方法包括对需要该治疗的

哺乳动物，优选人类，给予治疗有效量的上述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物。

另一方面，本申请提供了上述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物在制备抑制 ATR 激酶的药物中的用途。

另一方面，本申请提供了上述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物在抑制 ATR 激酶中的用途。

另一方面，本申请提供了抑制 ATR 激酶的上述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物。

另一方面，本申请提供了治疗哺乳动物与 ATR 相关或由 ATR 介导的疾病和/或病症的方法，所述方法包括对需要该治疗的哺乳动物，优选人类，给予治疗有效量的上述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物。

另一方面，本申请提供了上述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物在制备治疗与 ATR 相关或由 ATR 介导的疾病和/或病症的药物中的用途。

另一方面，本申请提供了上述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物在治疗与 ATR 相关或由 ATR 介导的疾病和/或病症中的用途。

另一方面，本申请提供了治疗与 ATR 相关或由 ATR 介导的疾病和/或病症的上述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物。

在一些实施方案中，所述 ATR 相关或由 ATR 介导的疾病和/或病症选自过度增殖性疾病，例如癌症。在一些实施方案中，所述癌症选自肝癌、卵巢癌、乳腺癌、皮肤癌、结直肠癌、肺癌、淋巴瘤等。

本申请的化合物具有良好的体外激酶及细胞增殖抑制活性，且体内代谢稳定，具有较好的体内暴露量、半衰期以及生物利用度。

定义

除非另有说明，本申请中所用的下列术语具有下列含义。一个特定的术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，而应该按照本领域普通的含义去理解。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。

化学键“**=====**”根据两端所连接基团的不同分别代表单键或双键。例如当化学键两端连接的 X、Y 分别为 CR^a或 N 时，化学键“**=====**”为双键；当化学键两端连接的 X、Y 有一个为 CO 或 NR^a时，化学键“**=====**”为单键；本领域技术人员能够理解，X、Y 的选择不会违反价键规则。

术语“被取代”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，只要特定原子的

价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧代(即=O)时,意味着两个氢原子被取代,氧代不会发生在芳香基上。

术语“任选”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可以发生或不发生,该描述包括发生所述事件或情况和不发生所述事件或情况。例如,任选地被某基团取代表示未被取代、或被一个或多个该基团取代。具体的例如,乙基“任选”被卤素取代,指乙基可以是未被取代的(CH_2CH_3)、单取代的(如 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$)、多取代的(如 CHFCH_2F 、 CH_2CHF_2 等)或完全被取代的(CF_2CF_3)。本领域技术人员可理解,对于包含一个或多个取代基的任何基团,不会引入任何在空间上不可能存在和/或不能合成的取代或取代模式。

本文中的 C_{m-n} , 是该部分具有给定范围中的整数个碳原子。例如“ C_{1-6} ”是指该基团可具有 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子、4 个碳原子、5 个碳原子或 6 个碳原子;“ C_{1-3} ”是指该基团可具有 1 个碳原子、2 个碳原子或 3 个碳原子。

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 2 个 R 所取代,则每个 R 都有独立的选项。

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

当一个取代基的键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。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。

术语“卤”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

术语“羟基”指-OH 基团。

术语“氨基”指- NH_2 基团。

术语“烷基”是指通式为 $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ 的烃基。该烷基可以是直链或支链的。例如,术语“ C_{1-6} 烷基”指含有 1 至 6 个碳原子的烷基(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、新戊基、己基、2-甲基戊基等)。类似地,烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基磺酰基和烷硫基的烷基部分(即烷基)具有上述相同定义。

术语“烷氧基”是指-O-烷基。

术语“烷基氨基”是指-NH-烷基。

术语“炔基”是指含有 2 至 12 个碳原子,并且具有一个或多个三键的直链或支链烃链。炔基的实例包括但不限于乙炔基、丙炔基、炔丙基以及 3-己炔基。

术语“卤代烷基”是指烷基上的氢被一个或多个卤素原子取代的烷基。卤代烷基非限制性实例包括-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CCl₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CF₂CF₃等。

术语“环烷基”指完全饱和的并且可以以呈单环、桥环或螺环存在的碳环。除非另有指示，该碳环通常为 3 至 10 元环。环烷基非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、降冰片基(双环[2.2.1]庚基)、双环[2.2.2]辛基、金刚烷基等。

术语“杂环基”是指完全饱和的或部分不饱和的(但不是完全不饱和的杂芳族)并且可以以单环、桥环或螺环存在的非芳族环。除非另有指示，该杂环通常为含有 1 至 3 个独立地选自硫、氧、磷和/或氮的杂原子(优选 1 或 2 个杂原子)的 3 至 7 元环。杂环基的非限制性实例包括环氧乙烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、吡咯烷基、N-甲基吡咯烷基、二氢吡咯基、哌啶

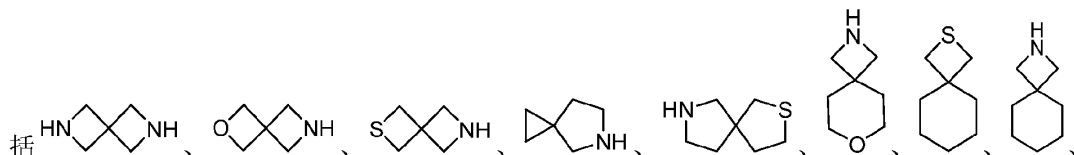
基、哌嗪基、吡唑烷基、4H-吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢噻吩基或  等。

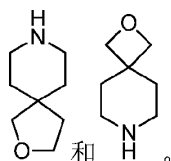
术语“杂环烷基”是指完全饱和的并且可以以单环、桥环或螺环存在的环状基团。除非另有指示，该杂环通常为含有 1 至 3 个独立地选自硫、氧、磷和/或氮的杂原子(优选 1 或 2 个杂原子)的 3 至 7 元环。3 元杂环烷基的实例包括但不限于环氧乙烷基、环硫乙烷基、环氮乙烷基，4 元杂环烷基的非限制性实例包括但不限于吡啶基、噁丁环基、噻丁环基，5 元杂环烷基的实例包括但不限于四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、异噻唑烷基、噻唑烷基、异噻

唑烷基、噻唑烷基、咪唑烷基、四氢吡唑基、，6 元杂环烷基的实例包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、吗啉基、哌嗪基、1,4-噻噁烷基、1,4-二氧六环基、硫代吗啉基、1,3-二噻烷基、1,4-二噻烷基，7 元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基。优选为具有 5 或 6 个环原子的单环杂环烷基。

术语“单杂环烷基”是指以单环存在的杂环烷基。

术语“螺杂环烷基”是指单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的完全饱和的 5 至 20 元多环，且该多环中一个或多个环原子选自硫、硅、磷、氧和/或氮的杂原子(优选 1 或 2 个杂原子)，其余环原子为碳原子。优选为 6 至 14 元，更优选为 6 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环分为单螺杂环、双螺杂环或多螺杂环，优选为单螺杂环或双螺杂环，更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺杂环。螺杂环的非限制性实例包





术语“芳基”是指具有共轭的 π 电子体系的全碳单环或稠合多环的芳香环基团。例如，芳基可以具有 6-20 个碳原子，6-14 个碳原子或 6-12 个碳原子。芳基的非限制性实例包括苯基、萘基、蒽基和 1,2,3,4-四氢化萘等。

术语“杂芳基”是指单环或稠合多环体系，其中含有至少一个选自 N、O、S 的环原子，其余环原子为 C，并且具有至少一个芳香环。优选的杂芳基具有单个 5 至 8 元环，或包含 6 至 14 个，尤其是 6 至 10 个环原子的多个稠合环。杂芳基的非限制性实例包括吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、四唑基、三唑基、三嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、异吲哚基等。

术语“治疗”意为将本申请所述化合物或制剂进行给药以改善或消除疾病或与所述疾病相关的一个或多个症状，且包括：

- (i) 抑制疾病或疾病状态，即遏制其发展；
- (ii) 缓解疾病或疾病状态，即使该疾病或疾病状态消退。

术语“预防”意为将本申请所述化合物或制剂进行给药以预防疾病或与所述疾病相关的一个或多个症状，且包括：预防疾病或疾病状态在哺乳动物中出现，特别是当这类哺乳动物易患有该疾病状态，但尚未被诊断为已患有该疾病状态时。

术语“治疗有效量”意指(i) 治疗或预防特定疾病、病况或障碍，或(ii) 减轻、改善或消除特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状的本申请化合物的用量。构成“治疗有效量”的本申请化合物的量取决于该化合物、疾病状态及其严重性、给药方式以及待被治疗的哺乳动物的年龄而改变，但可例行性地由本领域技术人员根据其自身的知识及本公开内容而确定。

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、过敏反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

作为药学上可接受的盐，例如，可以提及金属盐、铵盐、与有机碱形成的盐、与无机酸形成的盐、与有机酸形成的盐、与碱性或者酸性氨基酸形成的盐等。

术语“药物组合物”是指一种或多种本申请的化合物或其盐与药学上可接受的辅料组成的混合物。药物组合物的目的是有利于对有机体给予本申请的化合物。

术语“药学上可接受的辅料”是指对有机体无明显刺激作用，而且不会损害该活性化合物的生物活性及性能的那些辅料。合适的辅料是本领域技术人员熟知的，例如碳水化合物、蜡、

水溶性和/或水可膨胀的聚合物、亲水性或疏水性材料、明胶、油、溶剂、水等。

词语“包括(comprise)”或“包含(comprise)”及其英文变体例如 comprises 或 comprising 应理解为开放的、非排他性的意义，即“包括但不限于”。

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。

除非另有说明，“(D)”或者“(+)”表示右旋，“(L)”或者“(-)”表示左旋，“(DL)”或者“(±)”表示外消旋。

除非另有说明，用楔形实线键()和楔形虚线键()表示一个立体中心的绝对构型，用直形实线键()和直形虚线键()表示立体中心的相对构型。

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

本申请还包括与本文中记载的那些相同的，但一个或多个原子被原子量或质量数不同于自然中通常发现的原子量或质量数的原子置换的同位素标记的本申请化合物。可结合到本申请化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘和氯的同位素，诸如分别为²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁵N、¹⁵O、¹⁷O、¹⁸O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、¹²³I、¹²⁵I和³⁶Cl等。

某些同位素标记的本申请化合物(例如用³H及¹⁴C标记的那些)可用于化合物和/或底物组织分布分析中。氚化(即³H)和碳-14(即¹⁴C)同位素对于由于它们易于制备和可检测性是尤其优选的。正电子发射同位素，诸如¹⁵O、¹³N、¹¹C和¹⁸F可用于正电子发射断层扫描(PET)研究以测定底物占有率。通常可以通过与公开于下文的方案和/或实施例中的那些类似的下列程序，通过同位素标记试剂取代未经同位素标记的试剂来制备同位素标记的本申请化合物。

此外，用较重同位素(诸如氘(即²H或D))取代可以提供某些由更高的代谢稳定性产生的

治疗优点(例如增加的体内半衰期或降低的剂量需求), 并且因此在某些情形下可能是优选的, 其中氘取代可以是部分或完全的, 部分氘取代是指至少一个氢被至少一个氘取代。

本申请的药物组合物可通过将本申请的化合物与适宜的药学上可接受的辅料组合而制备, 例如可配制成固态、半固态、液态或气态制剂, 如片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、膏剂、乳剂、悬浮剂、栓剂、注射剂、吸入剂、凝胶剂、微球及气溶胶等。

给予本申请化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物的典型途径包括但不限于口服、直肠、局部、吸入、肠胃外、舌下、阴道内、鼻内、眼内、腹膜内、肌肉、皮下、静脉内给药。

本申请的药物组合物可以采用本领域众所周知的方法制造, 如常规的混合法、溶解法、制粒法、制糖衣药丸法、磨细法、乳化法、冷冻干燥法等。

在一些实施方案中, 药物组合物是口服形式。对于口服给药, 可以通过将活性化合物与本领域熟知的药学上可接受的辅料混合, 来配制该药物组合物。这些辅料能使本申请的化合物被配制成片剂、丸剂、锭剂、糖衣剂、胶囊剂、液体、凝胶剂、浆剂、悬浮剂等, 用于对患者的口服给药。

可以通过常规的混合、填充或压片方法来制备固体口服组合物。例如, 可通过下述方法获得: 将所述的活性化合物与固体辅料混合, 任选地碾磨所得的混合物, 如果需要则加入其它合适的辅料, 然后将该混合物加工成颗粒, 得到了片剂或糖衣剂的核心。适合的辅料包括但不限于: 粘合剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、甜味剂或矫味剂等。

药物组合物还可适用于肠胃外给药, 如合适的单位剂型的无菌溶液剂、混悬剂或冻干产品。

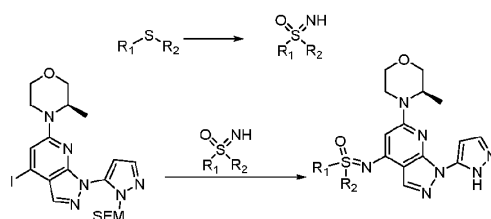
本文所述的通式(I)化合物的所有施用方法中, 每天给药的剂量为 0.01 到 200mg/kg 体重, 以单独或分开剂量的形式。

本申请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申请的实施例。

本申请具体实施方式的化学反应是在合适的溶剂中完成的, 所述的溶剂须适合于本申请的化学变化及其所需的试剂和物料。为了获得本申请的化合物, 有时需要本领域技术人员在已有实施方式的基础上对合成步骤或者反应流程进行修改或选择。

本领域合成路线规划中的一个重要考量因素是为反应性官能团(如本申请中的氨基)选择合适的保护基, 例如, 可参考 *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (4th Ed). Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. 本申请引用的所有参考文献整体上并入本申请。

在一些实施方案中,本申请的化合物可以由有机合成领域技术人员参考以下路线来制备:



其中, R^1 、 R^2 的定义如上所述。

本申请采用以下缩略词:

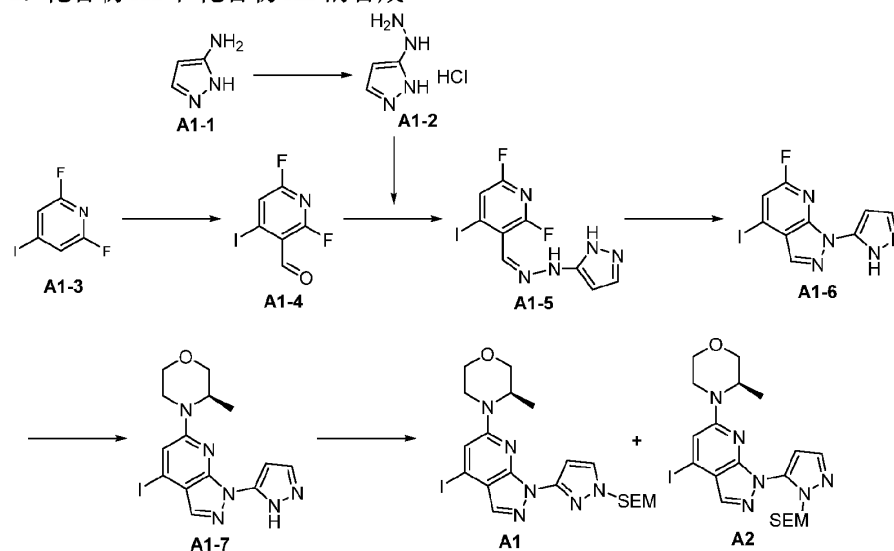
HEPES 代表 4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸; $MgCl_2$ 代表氯化镁; DTT 代表二硫苏糖醇; EGTA 代表乙二醇双(2-氨基乙基醚)四乙酸; DMSO 代表二甲基亚砜; EDTA 代表乙二胺四乙酸; HU 代表羟基脲; SEM 代表(三甲基硅)乙氧基甲基。

具体实施方式

为清楚起见,进一步用实施例来阐述本发明,但是实施例并非限制本申请的范围。对本领域的技术人员而言,在不脱离本发明精神和范围的情况下,针对本发明具体实施方式进行各种变化和改进将是显而易见的。本申请所使用的所有试剂是市售的,无需进一步纯化即可使用。

中间体的合成:

中间体 1: 化合物 A1 和化合物 A2 的合成



步骤一: 化合物 A1-2 的合成

将化合物 A1-1(20 g)溶于 6 M 稀盐酸(140 mL), 混合物降温至 5°C, 滴加 1 M 亚硝酸钠水

溶液(241 mL), 反应 1 小时, 再向混合物中滴加 1 M 二氯化锡的盐酸水溶液(480 mL), 室温反应过夜。反应液浓缩, 所得粗品加入乙酸乙酯(100 mL)打浆, 过滤, 干燥, 得到化合物 **A1-2** 粗品 62.9 g, 直接用于下一步反应。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z: 99.07.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 3H), 7.64 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 5.82 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H).

步骤二: 化合物 **A1-4** 的合成

将化合物 **A1-3**(14 g)和甲苯(105 mL)、乙醚(105 mL)混合, 降温至 -78°C , 滴加 2 M 二异丙基氨基锂的四氢呋喃/正己烷溶液(35 mL), -78°C 反应 1 小时。向反应液加入甲酸乙酯(6.46 g), -78°C 继续反应 30 分钟。接着加入甲酸(5.35 g)以及乙酸乙酯(100 mL), 反应液升至室温。有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 浓缩, 粗品用柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1), 得到 11.2 g 化合物 **A1-4**。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.11 (s, 1H), 7.54 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H).

步骤三: 化合物 **A1-5** 的合成

将化合物 **A1-2** (15 g)、化合物 **A1-4** (6 g)和乙醇(100 mL)混合, 室温反应 30 分钟。反应液浓缩, 残留物用乙酸乙酯溶解, 依次用饱和碳酸氢钠、水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到 6.02 g 化合物 **A1-5**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z: 349.87.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.01 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 5.97 (s, 1H).

步骤四: 化合物 **A1-6** 的合成

将化合物 **A1-5** (10 g)、*N*-甲基吡咯烷酮(140 mL)混合, 微波加热至 200°C , 反应 20 分钟。向反应液加入水, 析出固体, 过滤, 洗涤, 干燥, 得到 7.4 g 化合物 **A1-6**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z: 329.83.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.10 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.93 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.67 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H).

步骤五: 化合物 **A1-7** 的合成

将化合物 **A1-6** (7 g)、(*R*)-3-甲基吗啉(4.3 g)和二甲基亚砜(30 mL)混合, 加热至 120°C , 反应 4 小时。向反应液加入水, 析出固体, 过滤, 洗涤, 干燥, 得到 6.8 g 化合物 **A1-7**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z: 411.00.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.87 (s, 1H), 7.84 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.76 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 4.45 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 4.08-3.99 (m, 1H), 3.95 (dd, $J=11.4, 3.4\text{Hz}$, 1H), 3.74 (d,

$J=11.4\text{Hz}$, 1H), 3.63 (dd, $J=11.4$, 2.9Hz, 1H), 3.48 (td, $J=11.9$, 2.9Hz, 1H), 3.17 (td, $J=12.8$, 3.6Hz, 1H), 1.19 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H).

步骤六：化合物 A1 和化合物 A2 的合成

将化合物 A1-7 (4 g)、二异丙基乙胺(3.78 g)和二氯甲烷(60 mL)混合，滴加 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯(3.25 g)，室温反应 30 分钟。向反应液中加入二氯甲烷(20 mL)和饱和碳酸氢钠(20 mL)，分离有机相，浓缩所得粗品用柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1)，得到化合物 A1(2.02 g)和化合物 A2(1.13 g)。

化合物 A1:

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 541.02.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.59 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.72-5.65 (m, 2H), 4.34-4.27 (m, 1H), 4.01 (dd, $J = 11.5$, 3.7 Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 13.3$, 2.5 Hz, 1H), 3.79 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 11.5$, 3.1 Hz, 1H), 3.56 (td, $J = 12.0$, 3.1 Hz, 1H), 3.47-3.38 (m, 2H), 3.25 (td, $J = 12.8$, 3.9 Hz, 1H), 1.29 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.78-0.72 (m, 2H), -0.15 (s, 9H).

化合物 A2:

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 541.02.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.02 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.86 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.51-4.41 (m, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.94 (dd, $J = 11.4$, 3.5 Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.66-3.57 (m, 3H), 3.48 (td, $J = 11.9$, 3.0 Hz, 1H), 3.17 (td, $J = 12.8$, 3.7 Hz, 1H), 1.19 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.88-0.82 (m, 2H), -0.05 (s, 9H).

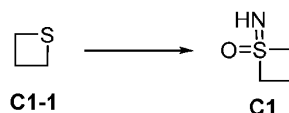
中间体 2：化合物 B1 的合成



将化合物 B1-1 (1 g)，二乙酸碘苯(10.71 g)，氨基甲酸铵(3.46 g)及甲醇(10 mL)混合，室温反应 1 小时。反应液过滤，浓缩，粗品用柱层析分离纯化(二氯甲烷:甲醇=50:1)，得到化合物 B1(750 mg)。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 3.01-2.88 (m, 4H), 1.20 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 6H).

中间体 3：化合物 C1 的合成

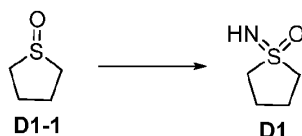


将化合物 C1-1 (0.8 g)，二乙酸碘苯(10.43 g)，氨基甲酸铵(3.37 g)及甲醇 (10 mL)混合，

室温反应 1 小时。反应液过滤，浓缩，粗品用柱层析分离纯化(二氯甲烷:甲醇=50:1)，得到化合物 **C1**(450 mg)。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 4.01-3.80 (m, 4H), 2.13-1.96 (m, 2H).

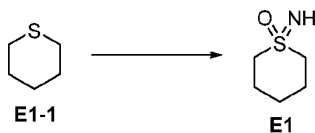
中间体 4: 化合物 **D1** 的合成



将化合物 **D1-1** (1g)，二乙酸碘苯(3g)，氨基甲酸铵(9.28g)及甲醇 (20mL)混合，室温反应 1 小时。反应液过滤，浓缩，粗品用柱层析分离纯化(二氯甲烷:甲醇=20:1)，得到化合物 **D1** (1.12g)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.15-3.12 (m, 4H), 2.28-2.24 (m, 4H).

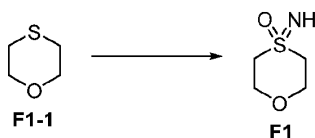
中间体 5: 化合物 **E1** 的合成



将化合物 **E1-1** 硫代环戊烷(0.5 g)，甲醇(10 mL)，氨基甲酸铵(0.57 g)和二乙酸碘苯(3.31g)混合，室温反应 0.5 小时。反应液过滤，浓缩，所得粗品用柱层析分离纯化(二氯甲烷:甲醇=20:1)，得到化合物 **E1** (0.48 g)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.32 (s, 1H), 3.10-3.02 (m, 4H), 2.09-2.06 (m, 4H), 1.64 (qd, J = 5.8, 4.9, 3.2Hz, 2H).

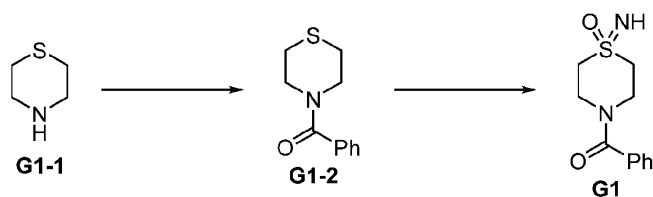
中间体 6: 化合物 **F1** 的合成



将化合物 **F1-1** (0.5 g)，甲醇(10 mL)，氨基甲酸铵(0.56 g)和二乙酸碘苯(3.09g)混合，室温反应 1 小时。反应液过滤，浓缩，所得粗品用柱层析分离纯化(二氯甲烷:甲醇=20:1)，得到化合物 **F1** (0.605) g。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.17-4.08 (m, 4H), 3.21-3.12 (m, 4H).

中间体 7: 化合物 **G1** 的合成



步骤一：化合物 G1-2 的合成

将化合物 G1-1 (2.064 g)溶于二氯甲烷(20 mL)，加入三乙胺(3.04 g)，冰浴下滴加苯甲酰氯(2.81 g)，加毕室温反应过夜。反应液以二氯甲烷稀释，依次以饱和碳酸氢钠溶液、水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，浓缩后得到 4.1g 化合物 G1-2。

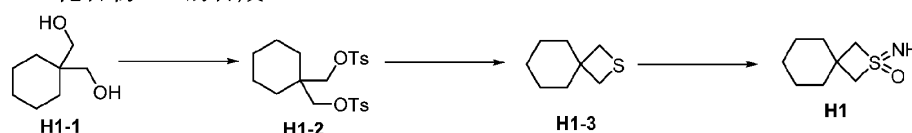
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.45-7.43 (m, 3H), 7.38 (dd, $J=6.7, 3.1$ Hz, 2H), 3.86-3.54 (m, 4H), 2.72-2.54 (m, 4H).

步骤二：化合物 G1 的合成

将化合物 G1-2 (1 g)溶于甲醇(15 mL)，加入氨基甲酸铵(0.565 g)和二乙酸碘苯(3.26 g)，室温反应 0.5 小时。反应液过滤，浓缩，所得粗品用柱层析分离纯化(二氯甲烷:甲醇=19:1)，得到 0.82 g 化合物 G1。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.56-7.37 (m, 5H), 4.29-4.07 (brs, 1H), 3.86-3.54 (m, 4H), 3.22-2.90 (m, 4H).

中间体 8：化合物 H1 的合成



步骤一：化合物 H1-2 的合成

将化合物 H1-1 (2 g)，溶于吡啶(5 mL)，冰浴下，滴加对甲苯磺酰氯(5.82 g)的吡啶(56 mL)溶液，转移至室温反应过夜。反应液加入二氯甲烷，依次以 1M 稀盐酸、水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，浓缩，所得粗品用硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1)，得到 3.1 g 化合物 H1-2。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (d, $J=8.3$ Hz, 4H), 7.35 (d, $J=8.0$ Hz, 4H), 3.83 (s, 4H), 2.46 (s, 6H), 1.32 (s, 10H).

步骤二：化合物 H1-3 的合成

将化合物 H1-2(3 g)溶于 N,N -二甲基甲酰胺(50 mL)，加入九水合硫化钠 (3.18 g)，加热至 100 °C 反应 7h。反应液加入水，以乙酸乙酯萃取，有机相依次以水、饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，浓缩，所得粗品用硅胶柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=19:1)，得到 0.22 g

化合物 **H1-3**。

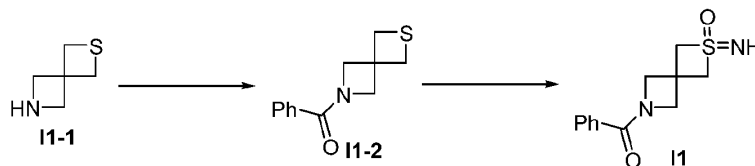
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.90 (s, 4H), 1.68 (s, 4H), 1.40 (q, $J=5.7\text{Hz}$, 4H), 1.35-1.29 (m, 2H).

步骤三：化合物的合成

将化合物 **H1-3** (200 mg)溶于甲醇(10 mL)中，加入氨基甲酸铵(165 mg)和二乙酸碘苯(951 mg)，室温反应 0.5 小时。反应液过滤，浓缩，所得粗品用柱层析分离纯化(二氯甲烷:甲醇=19:1)，得到 0.27 g 化合物 **H1**。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.84-3.74 (m, 4H), 1.79 (dt, $J=19.5, 5.5\text{ Hz}$, 4H), 1.48-1.42 (m, 6H).

中间体 9：化合物 **II** 的合成



步骤一：化合物 **II-2** 的合成

将化合物 **II-1**(500 mg)、三乙胺(790 mg)溶于二氯甲烷(20 mL)，冰浴下，滴加苯甲酰氯(439 mg)的二氯甲烷溶液(2 mL)，室温反应过夜。反应液加入二氯甲烷，依次以饱和碳酸氢钠水溶液、水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，浓缩后得到 0.52 g 化合物 **II-2**，直接用于下一步反应。

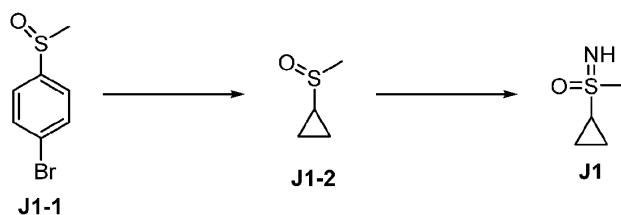
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.57 (m, 2H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.41 (dd, $J=8.2, 6.6\text{Hz}$, 2H), 4.34-4.23 (m, 4H), 3.51-3.21 (m, 4H).

步骤二：化合物 **II** 的合成

将化合物 **II-2** 溶于甲醇(10 mL)，加入氨基甲酸铵(160 mg)和二乙酸碘苯(925 mg)，室温反应 0.5 小时。反应液过滤，浓缩，所得粗品用柱层析分离纯化(二氯甲烷:甲醇=10:1)，得到 0.25 g 化合物 **II**。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.67-7.57 (m, 2H), 7.55-7.46 (m, 1H), 7.43 (dd, $J=8.2, 6.8\text{ Hz}$, 2H), 4.48 (s, 4H), 4.30 (s, 4H), 3.20 (s, 1H).

中间体 10：化合物 **J1**



步骤一：化合物 J1-2 的合成

将化合物 **J1-1** (1.5 g)溶于四氢呋喃(30 mL)，降温至 0°C，氮气保护下，滴加 1 M 环丙基溴化镁的四氢呋喃溶液(10.27 mL)，随后转移至室温反应 0.5 小时。加入饱和氯化铵水溶液(60 mL)，以二氯甲烷萃取，有机相以无水硫酸钠干燥。过滤，浓缩，所得粗品用柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯= 0:1)，得到 0.4 g 化合物 **J1-2**。

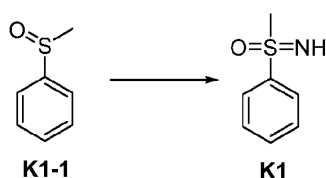
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.65 (s, 3H), 2.16 (tt, J = 8.0, 4.9Hz, 1H), 1.21-1.12 (m, 1H), 1.04-0.91 (m, 2H), 0.88-0.75 (m, 1H).

步骤二：化合物 J1 的合成

将化合物 **J1-2** (0.4 g)溶于甲醇(10 mL)，加入氨基甲酸铵 (0.45 g)和二乙酸碘苯 (3.31g)，室温反应 0.5 小时。反应液过滤，浓缩，所得粗品用柱层析分离纯化(二氯甲烷:甲醇=19:1)，得到 0.42 g 化合物 **J1**。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.04 (s, 3H), 2.81 (brs, 1H), 2.56 (tt, J = 7.9, 4.7Hz, 1H), 1.28-1.11 (m, 2H), 1.09-0.97 (m, 2H).

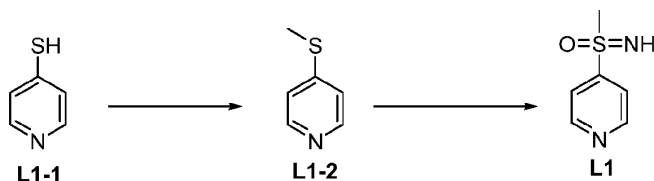
中间体 11：化合物 K1 的合成



将化合物 **K1-1** (1 g)、醋酸碘苯(6.89 g)、氨基甲酸铵(2.22 g)及甲醇 (10 mL)混合，室温反应 1 小时。反应液过滤，浓缩，所得粗品用柱层析分离纯化(二氯甲烷:甲醇=49:1)，得到 600 mg 化合物 **K1**。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.98-7.88 (m, 2H), 7.66 (t, J = 7.3Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.4Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.91 (s, 1H).

中间体 12：化合物 L1



步骤一：化合物 L1-2 的合成

将化合物 L1-1 (3.66 g)和碳酸钾(9.10 g)溶解于二氯甲烷(15mL)，降温至 0°C，滴加碘甲烷 (7.01 g)及三乙胺(0.459 mL)，室温反应 6 小时。向反应液加入饱和氯化铵水溶液，水相用二氯甲烷萃取，有机相依次以水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，浓缩，所得粗品用柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=3:1)，得到 3 g 化合物 L1-2。

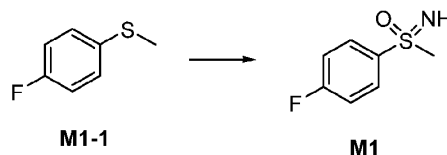
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.37 (dd, J = 4.6, 1.6 Hz, 2H), 7.25 (dd, J = 4.6, 1.6 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H).

步骤二：化合物 L1 的合成

将化合物 L1-2(1 g)、醋酸碘苯(5.15 g)以及氨基甲酸铵(1.87 g)溶于甲醇(10 mL)，室温反应 1 小时。反应液过滤，浓缩，所得粗品用柱层析分离纯化(二氯甲烷:甲醇=47:3)，得到化合物 L1(500 mg)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.86 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 2H), 7.87 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H).

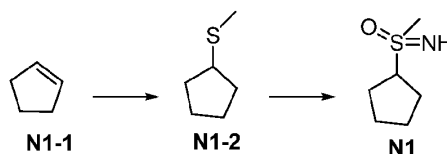
中间体 13：化合物 M1



将化合物 M1-1(500 mg)溶于甲醇(10 mL)中，加入氨基甲酸铵(412 mg)和二乙酸碘苯 (2.2g)，室温反应 1 小时。反应液过滤，浓缩，所得粗品用柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯 =1:1)，得到 0.31 g 化合物 M1。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.00-7.97 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 2H), 4.28 (s, 1H), 3.08 (s, 3H).

中间体 14：化合物 N1



步骤一：化合物 N1-2 的合成

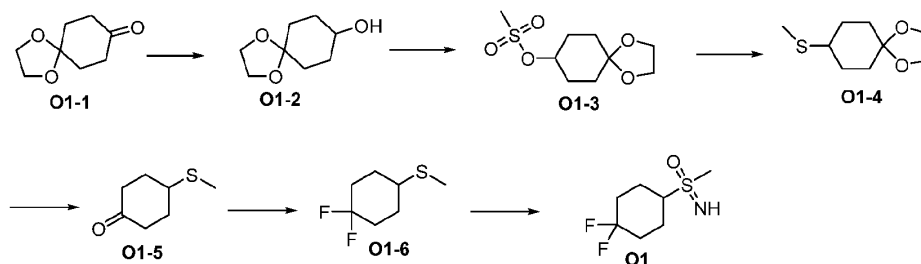
将化合物 **N1-1** (150 mg)、1,2-二甲基二砷(415 mg)、二[2-(2,4-二氟苯基)-5-三氟甲基吡啶][2-2'-联(4-叔丁基吡啶)]铷二(六氟磷酸)盐(49.4 mg)和二氯乙烷(22 mL)混合, 室温光照(5 w, 450 nm)下反应 16 小时。反应液过滤, 浓缩, 所得粗品用柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=3:1), 重复该实验操作 2 次, 共计投料 450 mg, 共得到 150 mg 化合物 **N1-2**。

步骤二: 化合物 **N1** 的合成

将化合物 **N1-2** (150 mg)溶于甲醇(5 mL), 加入氨基甲酸铵(403 mg)和二乙酸碘苯(1.24 g), 室温反应 0.5 小时。反应液过滤, 浓缩, 所得粗品用柱层析分离纯化(二氯甲烷:甲醇=10:1), 得到 100 mg 化合物 **N1**。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 3.48 (dd, $J = 15.9, 8.1$ Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 1.96-1.80 (m, 4H), 1.71-1.61 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H).

中间体 **15**: 化合物 **O1**



步骤一: 化合物 **O1-2** 的合成

将化合物 **O1-1** (30 g)溶解于甲醇 (182 mL), 降温至 5°C, 分批加入硼氢化钠 (2.1 g), 保持 5°C 反应 1 小时。向反应液加入水(100 mL), 水相用二氯甲烷萃取, 有机相依次以水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 浓缩, 所得粗品用柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1), 得到 28 g 化合物 **O1-2**。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 4.46 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 3.83 (m, 4H), 3.55 (s, 1H), 1.72-1.60 (m, 4H), 1.54-1.38 (m, 4H).

步骤二: 化合物 **O1-3** 的合成

将化合物 **O1-2** (9 g)溶解于二氯甲烷 (80 mL), 降温至 5°C, 加三乙胺(17.27 g)及甲磺酰氯 (7.82 g), 保持 5°C 反应 30 分钟。向反应液加入水(100 mL), 水相用二氯甲烷萃取, 有机相依次以水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 浓缩, 所得粗品用柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1), 得到 12 g 化合物 **O1-3**。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 4.76 (m, 1H), 3.94-3.71 (m, 4H), 3.18 (s, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.84-1.74 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.60 (m, 2H).

步骤三: 化合物 **O1-4** 的合成

将化合物 **O1-3** (12.2 g)溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (100 mL)中, 降温至 5°C, 分批加入甲硫酸钠(4.16 g), 缓慢升到室温, 反应过夜。加入水(200 mL), 用乙酸乙酯萃取, 有机相依次以水和饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后粗品用柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1), 得到 9 g 化合物 **O1-4**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 189.22.

步骤四: 化合物 **O1-5** 的合成

将化合物 **O1-4** (9 g)溶于乙酸乙酯(85 mL), 滴加入 3N 盐酸 (9 mL), 室温反应 30 分钟。加入水(50 mL), 用乙酸乙酯萃取, 有机相依次以水和饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后得到 5.6 g 化合物 **O1-5**。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 3.07 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.21-2.14 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.73 (m, 2H).

步骤五: 化合物 **O1-6** 的合成

将化合物 **O1-5** (5 g)溶于二氯甲烷 (50 mL), 降温至 0°C, 向反应液滴加二乙胺基三氟化硫 (11.18 g)。保持 0°C 反应 3 小时, 加入饱和碳酸氢钠水溶液(50 mL), 用二氯甲烷萃取, 有机相依次以水和饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后粗品用柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1), 得到 3.5 g 化合物 **O1-6**。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 3.13 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.93-1.79 (m, 3H), 1.60 (dd, $J = 20.3, 10.4$ Hz, 3H), 1.13 (m, 2H).

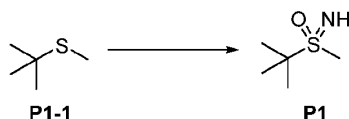
步骤六: 化合物 **O1** 的合成

将化合物 **O1-6** (250 mg)溶于甲醇(5 mL), 加入氨基甲酸铵(470 mg)和二乙酸碘苯(1.45 g), 室温反应 1 小时。反应液过滤, 浓缩, 所得粗品用柱层析分离纯化(二氯甲烷:甲醇=15:1), 得到 200 mg 化合物 **O1**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 198.02.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 3.11 (dd, $J = 21.0, 9.2$ Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.20-2.11 (m, 4H), 1.95 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 1.84 (d, $J = 21.8$ Hz, 1H), 1.74-1.55 (m, 3H)。

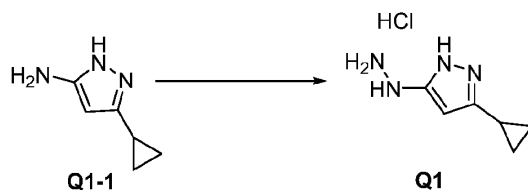
中间体 **16**: 化合物 **P1** 的合成



将化合物 **P1-1** (0.5 g)、甲醇(10 mL)、氨基甲酸铵(0.56 g)和二乙酸碘苯(3.09g)混合, 室温反应 5 小时。反应液过滤, 浓缩, 所得粗品用柱层析分离纯化(二氯甲烷:甲醇=16:1), 得到化合物 **P1**(0.416 g)。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2.77 (s, 3H), 1.90 (s, 1H), 1.30 (s, 9H).

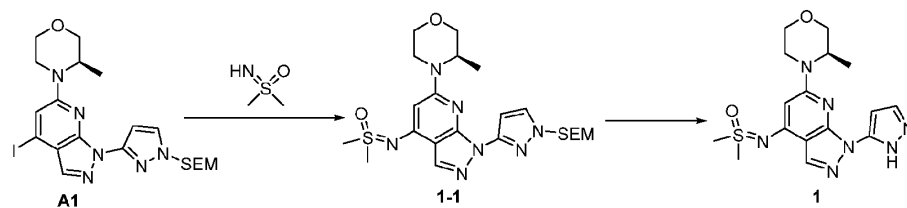
中间体 17: 化合物 **Q1** 的合成



将化合物 **Q1-1**(54 g)溶于盐酸水溶液(6 M, 160 mL), 混合物降温至 5°C, 滴加亚硝酸钠水溶液(1 M, 45 mL), 反应 1 小时, 再向混合物中滴加二氯化锡的盐酸水溶液(1 M, 74 mL), 室温反应过夜。反应液浓缩, 所得粗品加入乙酸乙酯(100 mL)打浆, 过滤, 干燥, 得到化合物 **Q1** 的盐酸盐粗品(40 g), 直接用于下一步反应。

MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 139.10.

实施例 1: 化合物 **1** 的合成



步骤一: 化合物 **1-1** 的合成

将化合物 **A1**(100 mg)、二甲基亚磺酰亚胺(20.68 mg)、三(二亚苄基丙酮)二钯(8.47 mg)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(10.71 mg)、碳酸铯(121 mg) 和 1,4-二氧六环(5 mL)混合, 氮气氛围下 80°C 反应 1 小时。反应液过滤, 滤液浓缩后粗品用柱层析分离纯化(二氯甲烷:甲醇=9:1), 得到 71 mg 化合物 **1-1**。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.07 (s, 1H), 7.63 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.60 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.76-5.70 (m, 2H), 4.32-4.30 (m, 1H), 4.00-3.91 (m, 2H), 3.78-3.70 (m, 2H), 3.59-3.54 (m, 1H), 3.46-3.42 (m, 2H), 3.28 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 6H), 3.25-3.19 (m, 1H), 1.26 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 0.79-0.75 (m, 2H), -0.14 (s, 9H).

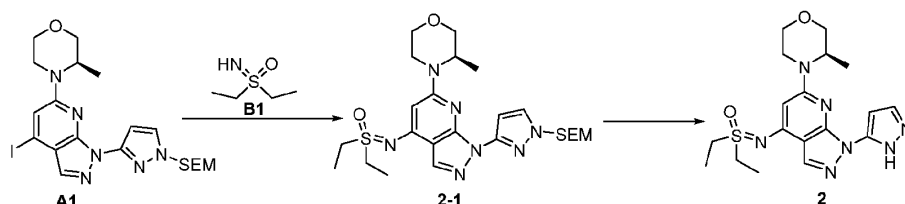
步骤二: 化合物 **1** 的合成

将化合物 **1-1** (350 mg)溶于二氯甲烷(4 mL), 降温至 0°C, 加入三乙基硅烷 (805 mg)和三氟乙酸(1 mL), 室温反应 1 小时。反应液加入二氯甲烷稀释, 用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 8。有机相依次以水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 浓缩, 粗品用柱层析分离纯化(二氯甲烷:甲醇=9:1), 得到化合物 **1**(212 mg)。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z: 376.30.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.73 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.33 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 3.97-3.91 (m, 2H), 3.75 (d, $J=11.5\text{Hz}$, 1H), 3.64 (dd, $J=11.3$, 2.8Hz, 1H), 3.49 (td, $J=11.8$, 2.8Hz, 1H), 3.41 (s, 6H), 3.13 (td, $J=12.5$, 3.5Hz, 1H), 1.18 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H).

实施例 2: 化合物 **2** 的合成

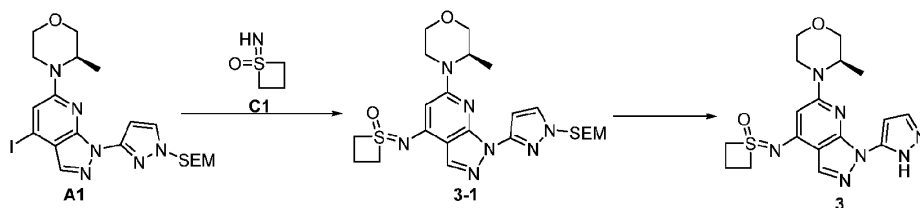


以化合物 **B1** 代替实施例 1 中步骤一的二甲基亚磺酰亚胺, 采用与实施例 1 所描述的类似方法合成化合物 **2** (90 mg)。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z: 404.27.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.73 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.29 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 3.97-3.89 (m, 2H), 3.74 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 3.64 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 3.48 (dd, $J=14.7$, 7.5Hz, 5H), 3.11 (t, $J=12.6\text{Hz}$, 1H), 1.32 (td, $J=7.3$, 2.8Hz, 6H), 1.16 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H).

实施例 3: 化合物 **3** 的合成



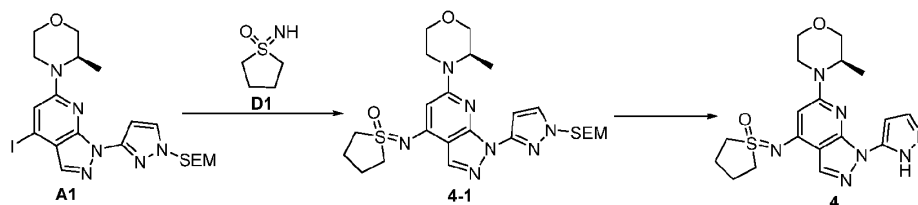
以化合物 **C1** 代替实施例 1 中步骤一的二甲基亚磺酰亚胺, 采用与实施例 1 所描述的类似方法合成化合物 **3** (80 mg)。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z: 388.12.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.75 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.54-4.39 (m, 2H), 4.39-4.27 (m, 3H), 3.99-3.83 (m, 2H), 3.74 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 3.64 (dd,

$J=11.3, 2.4\text{Hz}$, 1H), 3.49 (td, $J=11.7, 2.4\text{Hz}$, 1H), 3.12 (td, $J=12.5, 2.8\text{Hz}$, 1H), 2.45-2.33 (m, 1H), 2.28 (dd, $J=18.9, 9.2\text{Hz}$, 1H), 1.17 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H).

实施例 4: 化合物 4 的合成

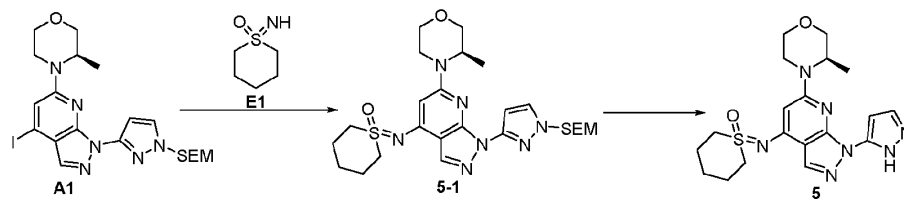


以化合物 **D1** 代替实施例 1 中步骤一的二甲基亚磺酰亚胺, 采用与实施例 1 所描述的类似方法合成化合物 **4** (46 mg)。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 402.15.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.34-4.33 (m, 1H), 4.03-4.00 (m, 1H), 3.93-3.91 (m, 1H), 3.81-3.73 (m, 2H), 3.60-3.58 (m, 1H), 3.52-3.48 (m, 2H), 3.31-3.25 (m, 3H), 2.36-2.31 (m, 4H), 1.27 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H).

实施例 5: 化合物 5 的合成

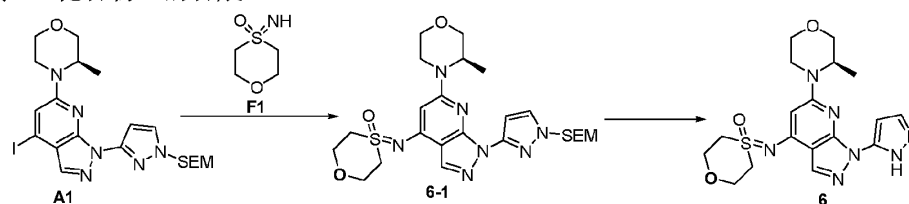


以化合物 **E1** 代替实施例 1 中步骤一的二甲基亚磺酰亚胺, 采用与实施例 1 所描述的类似方法合成化合物 **5** (94 mg)。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 416.17.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 11.84 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.66 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.42-4.31 (m, 1H), 4.04 (dd, $J=11.4, 3.7\text{Hz}$, 1H), 4.00-3.91 (m, 1H), 3.87-3.75 (m, 2H), 3.63 (td, $J=11.8, 3.1\text{Hz}$, 1H), 3.56-3.44 (m, 2H), 3.32 (td, $J=12.7, 3.9\text{Hz}$, 1H), 3.21-3.16 (m, 2H), 2.14-2.10 (m, 4H), 1.84-1.79 (m, 1H), 1.66-1.59 (m, 1H), 1.32 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H).

实施例 6: 化合物 6 的合成

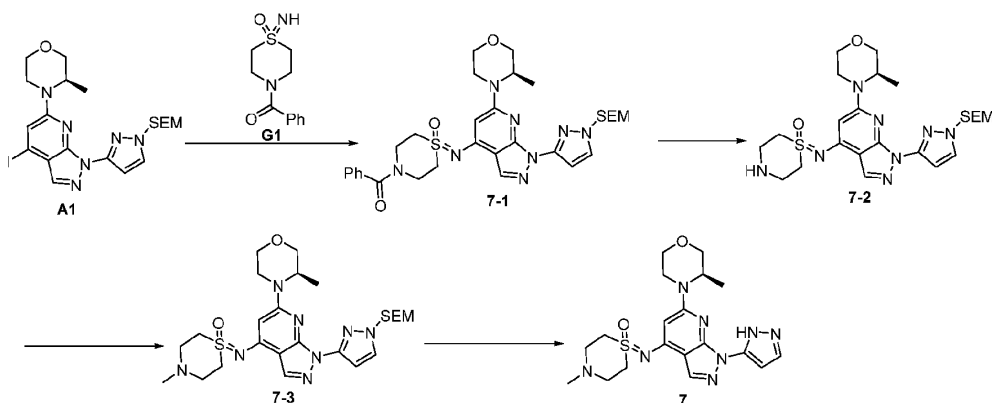


以化合物 **F1** 代替实施例 1 中步骤一的二甲基亚磺酰亚胺, 采用与实施例 1 所描述的类似方法合成化合物 **6** (58 mg)。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 418.26.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.37-4.36 (m, 1H), 4.22-4.19 (m, 2H), 4.05-4.03 (m, 3H), 3.96-3.94 (m, 1H), 3.82-3.80 (m, 1H), 3.76-3.74 (m, 1H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.50-3.47 (m, 2H), 3.33-3.30 (m, 3H), 1.29 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H).

实施例 7: 化合物 7 的合成



步骤一: 化合物 7-1 的合成

将化合物 **A1**、化合物 **G1** (183 mg)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (27.1 mg)、4,5-双二苄基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (34.3 mg)、碳酸铯(386 mg)和二氧六环(10 mL)混合后, 氮气氛围下 80°C 反应 1 小时。反应液过滤, 滤液浓缩后粗品用柱层析分离纯化(二氯甲烷:甲醇=19:1), 得到 0.37 g 化合物 **7-1**。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.11 (s, 1H), 7.63 (d, $J=1.9\text{ Hz}$, 1H), 7.51-7.43 (m, 5H), 6.60 (d, $J=1.9\text{ Hz}$, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.82-5.65 (m, 2H), 4.33-4.29 (m, 1H), 3.99 (dd, $J=11.4, 3.7\text{ Hz}$, 1H), 3.91 (dd, $J=13.3, 2.9\text{ Hz}$, 1H), 3.88-3.82 (m, 2H), 3.78-3.69 (m, 2H), 3.56 (td, $J=11.9, 3.2\text{ Hz}$, 2H), 3.48-3.44 (m, 3H), 3.22 (td, $J=12.7, 3.9\text{ Hz}$, 3H), 1.57 (s, 2H), 1.26 (d, $J=6.7\text{ Hz}$, 3H), 0.77 (dd, $J=9.5, 7.2\text{ Hz}$, 2H), 0.14 (s, 9H).

步骤二: 化合物 7-2 的合成

将化合物 **7-1** (200 mg)溶于四氢呋喃(6 mL), 氮气保护下, 滴加 2.5 M 四氢铝锂的四氢呋喃溶液(0.18 mL), 室温反应 1 小时。加入乙酸乙酯稀释, 依次以水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 浓缩所得粗品用柱层析分离纯化(二氯甲烷:甲醇=10:1), 得到 0.1g 化合物 **7-2**。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (s, 1H), 7.63 (d, $J=1.9\text{ Hz}$, 1H), 6.61 (d, $J=1.8\text{ Hz}$, 1H), 6.29

(s, 1H), 5.85-5.65 (m, 2H), 4.32 (dd, $J=7.2, 2.9\text{Hz}$, 1H), 3.99 (dd, $J=11.4, 3.8\text{Hz}$, 1H), 3.93 (dd, $J=13.2, 2.9\text{Hz}$, 1H), 3.77 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 3.72 (dd, $J=11.3, 3.1\text{Hz}$, 1H), 3.57 (td, $J=11.9, 3.1\text{Hz}$, 1H), 3.52-3.42 (m, 4H), 3.40-3.36 (m, 2H), 3.34-3.28 (m, 2H), 3.25-3.19 (m, 3H), 1.76-1.67 (m, 1H), 1.26 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.81-0.72 (m, 2H), 0.14 (s, 9H).

步骤三：化合物 7-3 的合成

将化合物 7-2 (70 mg)溶于甲醇(2 mL), 依次加入乙酸(16.09 mg)、37%甲醛水溶液(104 mg)、氰基硼氢化钠(16.09 mg), 室温反应 1 小时。加入三乙胺调节至 pH 约为 8, 浓缩所得粗品用柱层析分离纯化(二氯甲烷:甲醇=19:1), 得到 0.096 g 化合物 7-3。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (s, 1H), 7.63 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 6.61 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.92-5.63 (m, 2H), 4.32 (dd, $J=7.2, 2.8\text{Hz}$, 1H), 3.99 (dd, $J=11.4, 3.7\text{Hz}$, 1H), 3.97-3.88 (m, 1H), 3.77 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 3.72 (dd, $J=11.3, 3.1\text{Hz}$, 1H), 3.57 (td, $J=11.9, 3.1\text{Hz}$, 1H), 3.50-3.43 (m, 4H), 3.34 (ddd, $J=13.6, 9.7, 3.3\text{Hz}$, 2H), 3.22 (td, $J=12.7, 3.9\text{Hz}$, 1H), 3.08-2.95 (m, 2H), 2.95-2.84 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.26 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H), 0.82-0.71 (m, 2H), 0.14 (s, 9H).

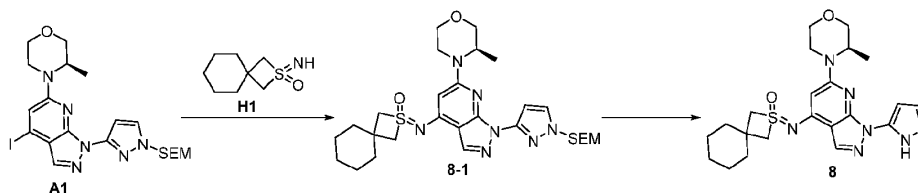
步骤四：化合物 7 的合成

将化合物 7-3 (70 mg)溶于二氯甲烷(5 mL), 依次加入三乙基硅烷(145 mg)和三氟乙酸(2.277 g), 室温反应 0.5 小时。反应液以二氯甲烷稀释, 冰浴下加入饱和碳酸氢钠溶液, 调节 pH 至中性。有机相依次以水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 浓缩所得粗品用柱层析分离纯化(二氯甲烷:甲醇=10:1), 得到化合物 7(0.048 g)。

MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 431.27.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 11.56 (brs, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.63 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 6.84-6.76 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.41-4.33 (m, 1H), 4.05 (dd, $J=11.4, 3.7\text{Hz}$, 1H), 3.95 (dd, $J=13.1, 2.9\text{Hz}$, 1H), 3.85-3.74 (m, 2H), 3.63 (td, $J=11.8, 3.1\text{Hz}$, 1H), 3.51-3.46 (m, 2H), 3.37-3.30 (m, 3H), 3.08-2.97 (m, 2H), 2.93-2.88 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.32 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H).

实施例 8：化合物 8 的合成

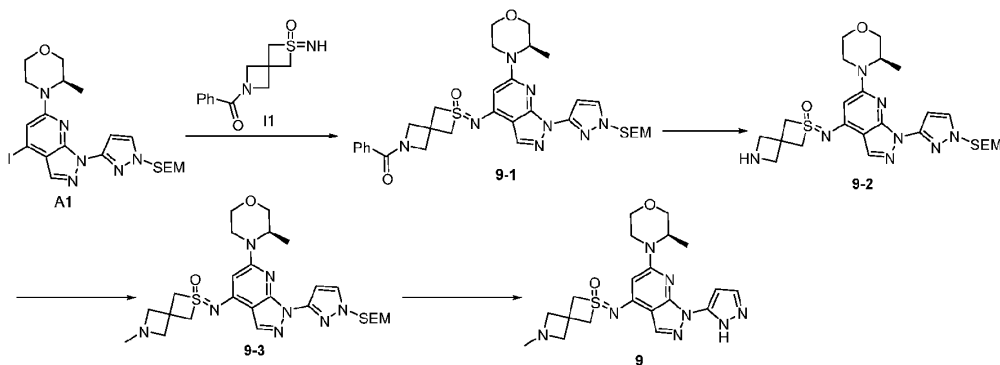


以化合物 H1 代替实施例 1 中步骤一的二甲基亚磺酰亚胺, 采用与实施例 1 所描述的类似方法合成化合物 8 (68 mg)。

MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 456.15.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 11.37 (brs, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.62 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 6.87-6.70 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.42-4.28 (m, 1H), 4.07-3.98 (m, 3H), 3.97-3.89 (m, 3H), 3.86-3.75 (m, 2H), 3.64 (td, $J=11.8, 3.1\text{Hz}$, 1H), 3.33 (td, $J=12.6, 3.9\text{Hz}$, 1H), 1.91-1.80 (m, 4H), 1.51-1.46 (m, 6H), 1.32 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H).

实施例 9：化合物 9 的合成



步骤一：化合物 9-1 的合成

将化合物 A1、化合物 II (168 mg)、三(二苄基丙酮)二钯 (28 mg)、4,5-双二苄基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (35.3 mg)、碳酸铯(597 mg)和二氧六环 (10 mL)混合，氮气氛围下 80°C 反应 1 小时。反应液过滤，滤液浓缩后所得粗品用柱层析分离纯化(二氯甲烷:甲醇=19:1)，得到 0.39 g 化合物 9-1。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (s, 1H), 7.67-7.57 (m, 3H), 7.55-7.46 (m, 1H), 7.44 (dd, $J=8.2, 6.8\text{Hz}$, 2H), 6.60 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.79-5.66 (m, 2H), 4.60-4.39 (m, 8H), 4.30 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 3.99 (dd, $J=11.4, 3.7\text{Hz}$, 1H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.80-3.68 (m, 2H), 3.56 (td, $J=11.8, 3.1\text{Hz}$, 1H), 3.49-3.42 (m, 2H), 3.22 (td, $J=12.7, 3.9\text{Hz}$, 1H), 1.26 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H), 0.77 (dd, $J=9.5, 7.2\text{Hz}$, 2H), 0.14 (s, 9H).

步骤二：化合物 9-2 的合成

将化合物 9-1 (330 mg)溶于四氢呋喃(11 mL)。氮气保护下，滴加 2.5 M 四氢铝锂的四氢呋喃溶液(0.30 mL)，室温反应 1 小时。反应液加入乙酸乙酯，依次以水、饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，浓缩所得粗品用柱层析分离纯化(二氯甲烷:甲醇=9:1)，得到 0.16 g 化合物 9-2。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (s, 1H), 7.63 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 6.60 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.76-5.70 (m, 2H), 4.46-4.37 (m, 4H), 4.33-4.30 (m, 1H), 3.99 (dd, $J=11.4, 3.7\text{Hz}$, 1H), 3.93-3.85 (m, 5H), 3.77 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 3.72 (dd, $J=11.3, 3.1\text{Hz}$, 1H), 3.57 (td, $J=11.8, 3.1\text{Hz}$, 1H), 3.49-3.41 (m, 2H), 3.22 (td, $J=12.7, 3.8\text{Hz}$, 1H), 1.26 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.81-0.72 (m, 2H),

0.14 (s, 9H).

步骤三：化合物 9-3 的合成

将化合物 9-2 (120 mg) 溶于甲醇 (10 mL)，依次加入乙酸 (25.8 mg)、37% 甲醛水溶液 (174 mg) 和氰基硼氢化钠 (27 mg)，混合物室温反应 1 小时。加入三乙胺调节 pH 至碱性，加入乙酸乙酯，依次以水、饱和食盐水洗涤。过滤，滤液浓缩后得到化合物 9-3，直接用于下一步反应。

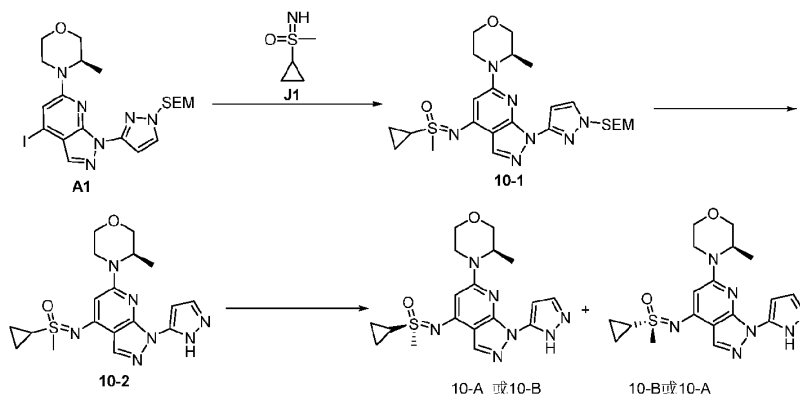
步骤四：化合物 9 的合成

将化合物 9-3 (0.11 g) 溶于二氯甲烷 (5 mL)，加入三乙基硅烷 (0.22 g) 和三氟乙酸 (3.5 g)，室温反应 0.5 小时。反应液加入二氯甲烷，冰浴下加入饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至中性。有机相依次以水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，浓缩，所得粗品用柱层析分离纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 10:1)，得到化合物 9 (0.065 g)。

MS (ESI) m/z : 443.20 $[M+H]^+$.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (s, 1H), 7.63 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.47-4.25 (m, 5H), 4.04 (dd, $J=11.4, 3.8$ Hz, 1H), 3.94 (dd, $J=13.0, 3.0$ Hz, 1H), 3.86-3.73 (m, 2H), 3.63 (td, $J=11.8, 3.1$ Hz, 1H), 3.43 (s, 4H), 3.32 (td, $J=12.6, 3.9$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.31 (d, $J=6.8$ Hz, 3H).

实施例 10：化合物 10-A 和化合物 10-B 的合成



(1) 以化合物 J1 代替实施例 1 中步骤一的二甲基亚磺酰肼，采用与实施例 1 所描述的类似方法合成化合物 10-2 (110 mg)。上述化合物 10-2 以手性 HPLC 制备分离 (流动相：正己烷: 乙醇 = 70:30；流速：40 mL/min；柱温：22 °C；色谱柱：CHIRALART Amylose-SB 30×250)，依次分别得到化合物 10-A (42 mg) 和化合物 10-B (39 mg)。

化合物 10-A: $R_t = 15.9$ min.

HRMS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 402.1712.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 11.67 (brs, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.64 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.43-4.23 (m, 1H), 4.05 (dd, $J=11.4$, 3.7Hz, 1H), 3.94 (dd, $J=12.9$, 2.9Hz, 1H), 3.86-3.75 (m, 2H), 3.64 (td, $J=11.8$, 3.1Hz, 1H), 3.32 (td, $J=12.6$, 3.9Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.70-2.65 (m, 1H), 1.51-1.46 (m, 1H), 1.31 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 4H), 1.23-1.18 (m, 1H), 1.18-1.09 (m, 1H).

化合物**10-B**: $R_t = 26.3$ min.

HRMS: (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 402.1706.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (s, 1H), 7.71-7.39 (m, 1H), 6.94-6.61 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.38-4.16 (m, 1H), 3.97 (dd, $J=11.3$, 3.7Hz, 1H), 3.91 (dd, $J=13.2$, 2.9Hz, 1H), 3.79-3.67 (m, 2H), 3.56 (td, $J=11.9$, 3.1Hz, 1H), 3.24 (td, $J=12.7$, 3.8Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.62-2.59 (m, 1H), 1.44-1.39 (m, 1H), 1.24 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 4H), 1.14-1.10 (m, 1H), 1.07-1.05 (m, 1H).

或

(2)以化合物**J1**代替实施例1中步骤一的二甲基亚磺酰亚胺,采用与实施例1所描述的类似方法合成化合物**10-2** (110 mg)。上述化合物**10-2**以SFC制备分离(流动相:二氧化碳:乙醇=65:35;流速:60 mL/min;柱温:35 °C;色谱柱:CHIRALART Cellulose-SB 30×250),依次分别得到化合物**10-A**(42 mg)和化合物**10-B**(39 mg)。

化合物**10-A**: $R_t = 2.4$ min.

HRMS: (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 402.1712.

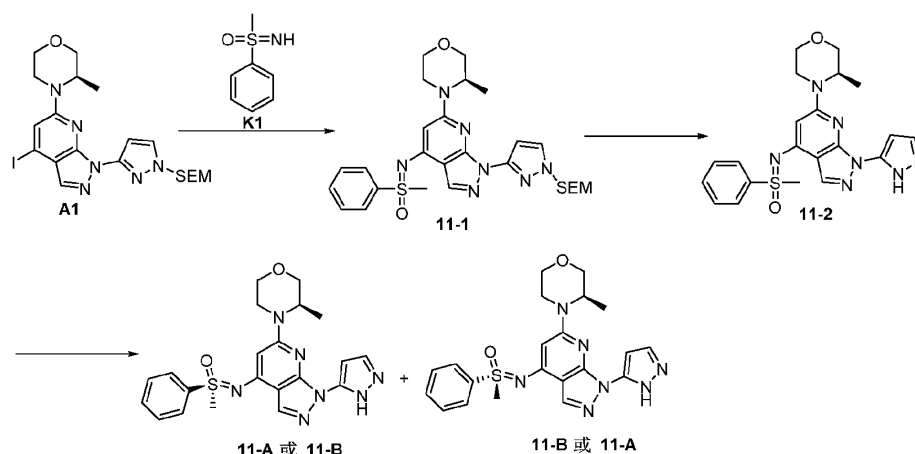
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 11.67 (brs, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.64 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.39-4.34 (m, 1H), 4.05 (dd, $J=11.4$, 3.7Hz, 1H), 3.94 (dd, $J=12.9$, 2.9Hz, 1H), 3.86-3.75 (m, 2H), 3.64 (td, $J=11.8$, 3.1Hz, 1H), 3.32 (td, $J=12.6$, 3.9Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.70-2.65 (m, 1H), 1.51-1.46 (m, 1H), 1.33-1.30 (m, 4H), 1.23-1.18 (m, 1H), 1.18-1.09 (m, 1H).

化合物**10-B**: $R_t = 3.5$ min.

HRMS: (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 402.1706.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.74 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.26-4.24 (m, 1H), 3.98-3.92 (m, 2H), 3.75 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 3.64 (dd, $J=11.3$, 3.0 Hz, 1H), 3.48 (td, $J=11.8$, 3.1Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.11 (td, $J=12.8$, 3.9 Hz, 1H), 3.00-2.95 (m, 1H), 1.36-1.31 (m, 1H), 1.22-1.11 (m, 6H).

实施例11: 化合物**11-A**和化合物**11-B**的合成



以化合物 **K1** 代替实施例 1 中步骤一的二甲基亚磺酰亚胺, 采用与实施例 1 所描述的类似方法合成化合物 **11-2**(130 mg)。上述化合物 **11-2** 以手性 HPLC 制备分离(流动相: (正己烷:二氯甲烷=7:3):异丙醇=3:1; 流速: 40 mL/min; 柱温: 25 °C; 色谱柱: CHIRALART Amylose-SB 30×250), 依次分别得到化合物 **11-A**(40 mg)和化合物 **11-B**(45 mg)。

化合物 **11-A**: $R_t = 13.1$ min.

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z: 438.20.

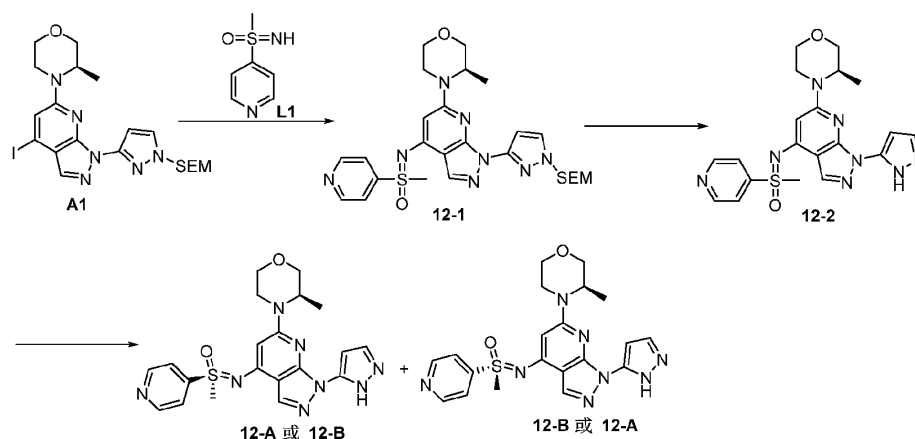
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.03 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.76 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.72 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.65 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.06 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 3.90 (dd, $J=11.2$, 3.0Hz, 1H), 3.80 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 3.69 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.54 (dd, $J=11.3$, 2.6Hz, 1H), 3.42 (td, $J=11.7$, 2.6Hz, 1H), 2.97 (td, $J=12.8$, 3.6Hz, 1H), 1.10 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H).

化合物 **11-B**: $R_t = 20.8$ min.

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z: 438.20.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.12-7.89 (m, 3H), 7.76 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.71 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.65 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 6.72 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.97-3.85 (m, 2H), 3.82 (d, $J=12.6\text{Hz}$, 1H), 3.66 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.57 (dd, $J=11.4$, 2.4Hz, 1H), 3.38 (td, $J=11.8$, 2.4Hz, 1H), 2.95 (td, $J=12.9$, 3.6Hz, 1H), 0.79 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H).

实施例 12: 化合物 12-A 和化合物 12-B 的合成



以化合物 **L1** 代替实施例 1 中步骤一的二甲基亚磺酰肼胺, 采用与实施例 1 所描述的类似方法合成化合物 **12-2** (130 mg)。上述化合物 **12-2** 以手性 HPLC 制备分离(流动相: 正己烷:乙醇=9:11; 流速: 40 mL/min; 柱温: 25°C; 色谱柱: CHIRALART Cellulose-SB 30×250mm), 依次分别得到化合物 **12-A**(52 mg)和化合物 **12-B**(50 mg)。

化合物**12-A**: $R_t = 14.1$ min.

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z: 439.15.

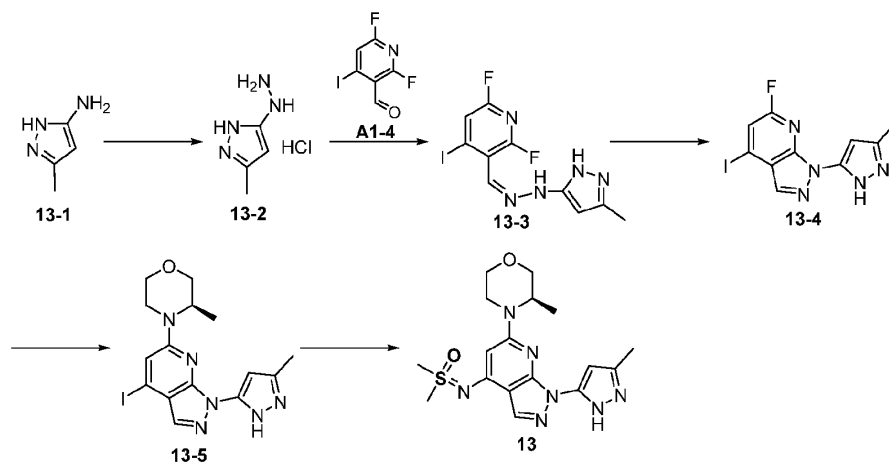
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.74 (s, 1H), 8.91 (d, $J=4.5$ Hz, 2H), 8.00 (d, $J=6.1$ Hz, 3H), 7.79 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.09 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J=11.3, 3.1$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J=13.0$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J=8.9$ Hz, 4H), 3.55 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 3.43 (td, $J=11.8, 2.9$ Hz, 1H), 2.98 (td, $J=12.7, 3.4$ Hz, 1H), 1.10 (d, $J=6.7$ Hz, 3H).

化合物 **12-B**: $R_t = 18.8$ min.

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z: 439.16.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 12.69 (s, 1H), 8.90 (dd, $J=4.5, 1.6$ Hz, 2H), 8.09-7.86 (m, 3H), 7.78 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.98-3.82 (m, 3H), 3.70 (d, $J=9.0$ Hz, 3H), 3.67 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 3.58 (dd, $J=11.4, 2.9$ Hz, 1H), 3.40 (dd, $J=17.8, 8.8$ Hz, 1H), 2.96 (td, $J=12.9, 3.7$ Hz, 1H), 0.81 (d, $J=6.7$ Hz, 3H).

实施例 13: 化合物 **13** 的合成



步骤一：化合物 13-2 的合成

将化合物 13-1 (3 g) 溶于 6 M 的盐酸溶液 (20 mL)，降温至 5°C 以下，滴加 1 M 亚硝酸钠水溶液 (31 mL)，5°C 反应 1 小时。再向混合物中滴加 1 M 二氯化锡的盐酸溶液 (62 mL)，室温反应过夜。反应液浓缩，所得粗品加入乙酸乙酯 (30 mL) 打浆，过滤，干燥，得到化合物 13-2 粗品 (9.1 g)，直接用于下一步反应。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.87 (s, 2H), 7.47-7.12 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 2.19 (s, 3H).

步骤二：化合物 13-3 的合成

将化合物 A1-4 (3.7 g)、化合物 13-2 (6.13 g) 和乙醇 (80 mL) 混合，室温反应 0.5 小时。浓缩，残留物用乙酸乙酯 (200 mL) 溶解，依次以饱和碳酸氢钠溶液、水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，浓缩，所得粗品用柱层析分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯=1:1)，得到化合物 13-3 (2.1 g)。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.66 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.80 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 5.76 (s, 1H), 2.17 (s, 3H).

步骤三：化合物 13-4 的合成

将化合物 13-3 (1 g)、*N*-甲基吡咯烷酮 (15 mL) 混合，微波加热至 200°C，反应 20 分钟。向反应液加入水 (100 mL)，析出固体，过滤，洗涤，干燥，得到化合物 13-4 (202 mg)。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.76 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 2.33 (s, 3H).

步骤四：化合物 13-5 的合成

将化合物 13-4 (200 mg)、(*R*)-3-甲基吗啉 (118 mg) 和二甲基亚砜 (7 mL) 混合，加热至 120°C，反应 6 小时。向反应液加入水，析出固体，过滤，洗涤，干燥，得到化合物 13-5 (160 mg)。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.53 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.49 (s, 1H),

4.49-4.39 (m, 1H), 4.04 (d, $J=13.0\text{Hz}$, 1H), 3.95 (dd, $J=11.3$, 3.0Hz , 1H), 3.74 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 3.63 (dd, $J=11.4$, 2.6Hz , 1H), 3.48 (td, $J=11.9$, 2.7Hz , 1H), 3.16 (td, $J=13.0$, 3.6Hz , 1H), 2.30 (s, 3H), 1.19 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H).

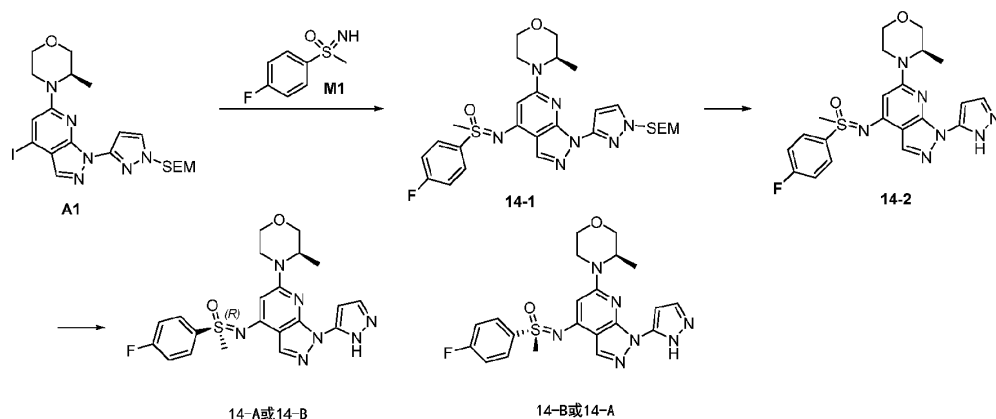
步骤五：化合物 13 的合成

将化合物 13-5 (140 mg)、二甲基亚磺酰亚胺(40 mg)、三(二亚苄基丙酮)二钯(15 mg)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(19 mg)、碳酸铯(215 mg)和二氧六环(10 mL)混合，加热至 100°C ，反应 8 小时。反应液过滤，浓缩，所得粗品用柱层析分离纯化(二氯甲烷:甲醇=10:1)，得到化合物 13(37 mg)。

MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 390.14.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.39 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.30 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 4.03-3.86 (m, 2H), 3.75 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 3.64 (dd, $J=11.3$, 2.5Hz , 1H), 3.49 (td, $J=11.8$, 2.5Hz , 1H), 3.40 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 6H), 3.18-3.05 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.17 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H).

实施例 14：化合物 14-A 和 14-B 的合成



以化合物 M1 代替实施例 1 中步骤一的二甲基亚磺酰亚胺，采用与实施例 1 所描述的类似方法合成化合物 14-2 (180 mg)。上述化合物 14-2 以手性 HPLC 制备分离(流动相：正己烷:乙醇=60:40；流速：1 mL/min；柱温： 25°C ；色谱柱：CHIRALART Cellulose-SB)，依次分别得到化合物 14-A(67 mg)和化合物 14-B(70 mg)。

化合物 14-A: $R_t = 16.5$ min.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (s, 1H), 8.07 – 7.89 (m, 2H), 7.61 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.24 – 4.16 (m, 1H), 4.00 (dd, $J = 11.4$, 3.8 Hz, 1H), 3.87 – 3.84 (m, 1H), 3.79 – 3.77 (m, 1H), 3.72 – 3.69 (m, 1H), 3.58 (td, $J = 11.8$, 3.1 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.20 (td, $J = 12.6$, 3.8 Hz, 1H), 1.26 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

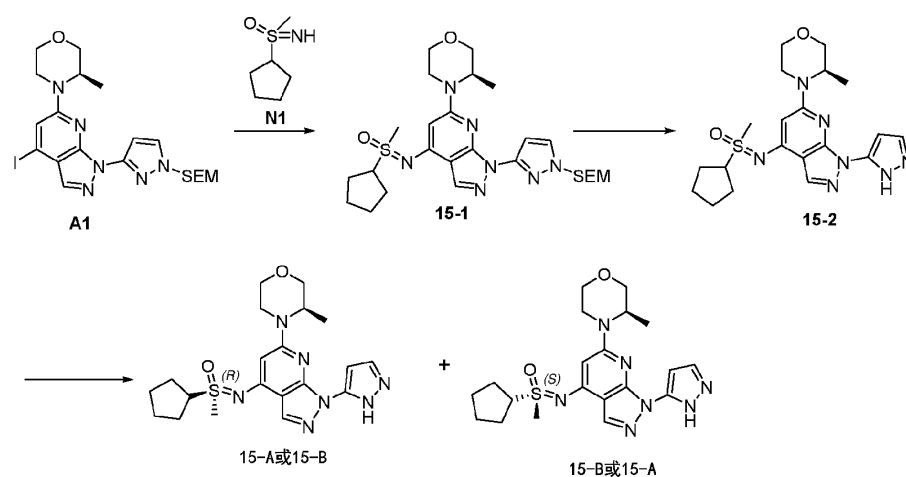
HRMS: (ESI) calculated for $C_{21}H_{22}FN_7O_2S$ ($[M+H]^+$) m/z : 456.1618, found: 456.1613.

化合物 **14-B**: $R_t = 24.5$ min.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 11.48 (brs, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.03 – 7.90 (m, 2H), 7.60 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.13 – 4.04 (m, 1H), 3.99 (dd, $J = 11.4, 3.8$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 13.1, 2.9$ Hz, 1H), 3.79 – 3.69 (m, 2H), 3.56 (td, $J = 11.9, 3.1$ Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.19 (td, $J = 12.7, 3.9$ Hz, 1H), 1.01 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

HRMS: (ESI) calculated for $C_{21}H_{22}FN_7O_2S$ ($[M+H]^+$) m/z : 456.1612, found: 456.1612.

实施例 15: 化合物 **15-A** 和 **15-B** 的合成



以化合物 **N1** 代替实施例 **1** 中步骤一的二甲基亚磺酰亚胺, 采用与实施例 **1** 所描述的类似方法合成化合物 **15-2** (90 mg)。上述化合物 **15-2** 以手性 HPLC 制备分离(流动相: 正己烷:乙醇 = 3:2; 流速: 40 mL/min; 柱温: 25℃; 色谱柱: CHIRALART Cellulose-SB), 依次分别得到化合物 **15-A**(35 mg)和化合物 **15-B**(32 mg)。

化合物 **15-A**: $R_t = 10.6$ min.

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 430.19.

1H -NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12.68 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.29 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.03-3.89 (m, 3H), 3.74 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 11.3, 2.8$ Hz, 1H), 3.48 (td, $J = 11.8, 2.9$ Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.18-3.05 (m, 1H), 2.16-2.00 (m, 4H), 1.81-1.69 (m, 2H), 1.68-1.56 (m, 2H), 1.17 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

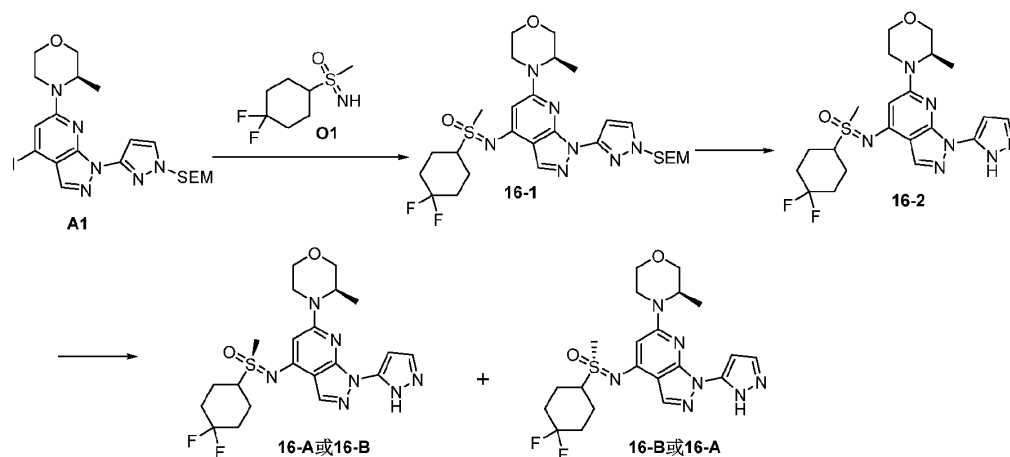
化合物 **15-B**: $R_t = 17.5$ min.

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 430.19.

1H -NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$): δ 12.68 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.96 (dd, $J = 15.5, 7.3$ Hz, 2H), 3.90 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 11.2$ Hz,

1H), 3.64 (dd, $J = 11.2, 2.3$ Hz, 1H), 3.49 (td, $J = 11.7, 2.3$ Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.11 (td, $J = 12.6, 3.0$ Hz, 1H), 2.17-1.98 (m, 4H), 1.82-1.71 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.17 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

实施例16: 化合物16-A和16-B的合成



以化合物 O1 代替实施例 1 中步骤一的二甲基亚磺酰亚胺, 采用与实施例 1 所描述的类似方法合成化合物 16-2 (85 mg)。上述化合物 16-2 以手性 HPLC 制备分离(流动相: 正己烷:乙醇 = 3:2; 流速: 40 mL/min; 柱温: 25℃; 色谱柱: CHIRALART Cellulose-SB), 依次分别得到化合物 16-A(30 mg)和化合物 16-B(28 mg)。

化合物 16-A: $R_t = 13.04$ min.

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 480.24.

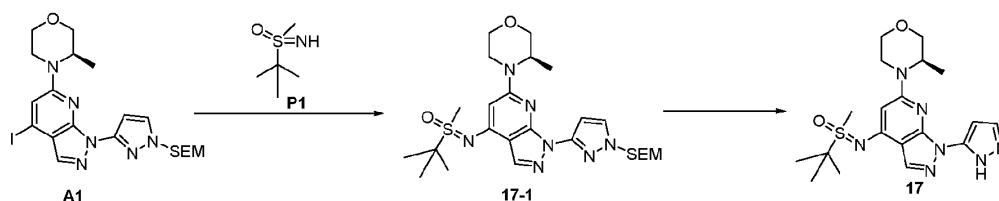
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.73 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.31 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.04-3.85 (m, 2H), 3.68 (m, 3H), 3.49 (dd, $J = 23.4, 2.7$ Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.11 (m, 1H), 2.34 (t, $J = 13.1$ Hz, 2H), 2.21 (s, 2H), 2.13-1.68 (m, 4H), 1.17 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

化合物 16-B: $R_t = 18.03$ min.

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 480.24.

^1H -NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.73 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.30 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.03-3.86 (m, 2H), 3.78-3.60 (m, 3H), 3.49 (m, 1H), 3.32-3.30 (m, 3H), 3.19-3.06 (m, 1H), 2.34 (t, $J = 14.9$ Hz, 2H), 2.21 (dd, $J = 10.8, 4.7$ Hz, 2H), 2.08-1.77 (m, 4H), 1.17 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

实施例17: 化合物17的合成



步骤一：化合物 17-1 的合成

将化合物 **A1** (170 mg)、化合物 **P1** (75 mg)、三(二亚苄基丙酮)二钼(25.4 mg)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(32.1 mg)、碳酸铯(362 mg) 和 1,4-二氧六环(6 mL)混合, 氮气氛围下 80°C 反应 1 小时。反应液过滤, 滤液浓缩后粗品用柱层析分离纯化(二氯甲烷:甲醇=10:1), 得到化合物 **17-1** (200 mg)。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 548.31.

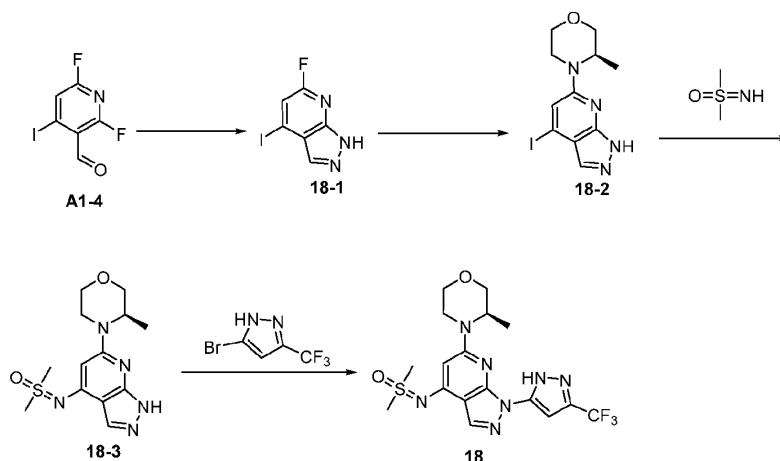
步骤二：化合物 17 的合成

将化合物 **17-1** (200 mg)溶于四氢呋喃(2 mL), 向反应液中加入四丁基氟化铵(1 g, 1.912 mL), 氮气氛围下 80°C 反应 16 小时。反应液浓缩, 粗品用柱层析分离纯化(二氯甲烷:甲醇=13:1), 得到化合物 **17** (50 mg)。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 418.33.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.72 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.26 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 26.9$ Hz, 1H), 3.93 (dd, $J = 29.2, 11.9$ Hz, 2H), 3.75 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.65 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.49 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.21 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H), 3.12 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.23-1.05 (m, 3H).

实施例18：化合物18的合成



步骤一：化合物 18-1 的合成

将化合物 **A1-4** (3g)溶于四氢呋喃中(30 mL), 加入肼的四氢呋喃溶液 (1M, 11.15 mL), 60°C搅拌反应 1 小时。反应液浓缩, 所得粗品用柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=4:1), 得到化合物 **18-1**(0.95 g)。

MS: (ESI, $[M-H]^-$) m/z : 261.83

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 14.05 (s, 1H), 8.03 - 7.99 (m, 1H), 7.53 (s, 1H).

步骤二: 化合物 **18-2** 的合成

将化合物 **18-1** (900mg)溶于二甲基亚砜 (10 mL)中, 加入 (R)-3-甲基吗啉(1384 mg, 13.69 mmol), 将混合物加热至 120°C 反应 16 小时。残留物用乙酸乙酯(20 mL)溶解, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得粗品用柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1)得到化合物 **18-2**(0.72g)。

MS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 344.90

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.14 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.44 - 4.35 (m, 1H), 3.96 - 3.91 (m, 2H), 3.71 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 11.4, 3.1$ Hz, 1H), 3.49 - 3.43 (m, 1H), 3.13 (td, $J = 12.8, 3.8$ Hz, 1H), 1.16 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

步骤三: 化合物 **18-3** 的合成

将化合物 **18-2** (700 mg)溶于二氧六环(10 mL)中, 加入二甲基亚磺酰亚胺 (227 mg), 三(二苄基丙酮)二钯 (186 mg)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (235 mg), 碳酸铯 (1988 mg), 氮气保护下, 将反应液以微波(400W)加热至 110°C 反应 1 小时。抽滤, 滤液浓缩后粗品以用柱层析分离纯化(二氯甲烷:甲醇=20:1)得到化合物 **18-3**(0.34g)。

MS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 310.02

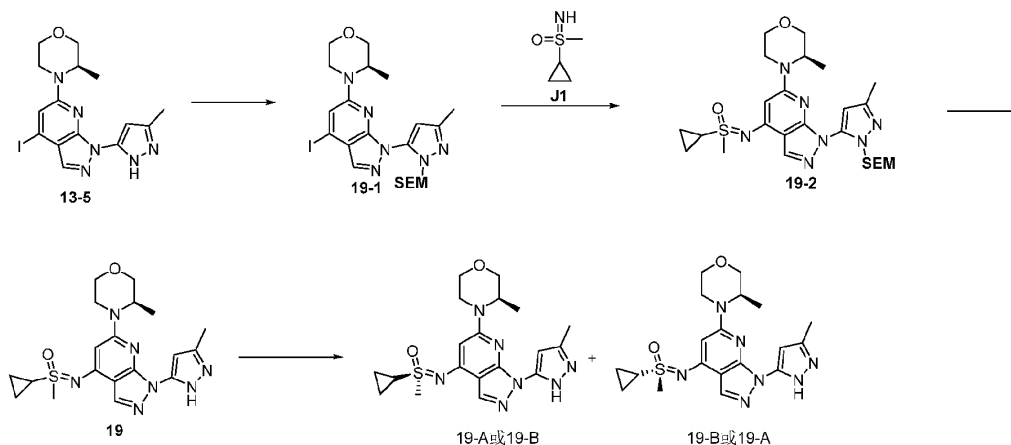
步骤四: 化合物 **18** 的合成

将化合物 **18-3** (330 mg)、N-甲基吡咯烷酮 (9 mL)、3-溴-5-(三氟甲基)-1H-吡唑(459 mg)、碳酸铯 (1043 mg)、(1R,2R)-N1,N2-二甲基环己烷-1,2-二胺 (303 mg)和碘化亚铜 (305 mg)混合, 置于 120°C 油浴加热反应 16 小时。抽滤, 滤液浓缩后粗品以用柱层析分离纯化(二氯甲烷:甲醇=10:1)得到 0.24g 目标化合物粗品, 以 HPLC 纯化(流动相: 0.1%冰醋酸水溶液: 乙腈 = 65: 35; 流速: 40 mL/min; 柱温: 25°C; 色谱柱: YMC-Triart Prep C18-S)得到化合物 **18**(0.022g)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J = 11.4, 3.8$ Hz, 1H), 3.93 - 3.74 (m, 3H), 3.64 (td, $J = 11.9, 3.2$ Hz, 1H), 3.41 - 3.24 (m, 7H), 1.33 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

HRMS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 444.1426.

实施例 19：化合物 19-A 和 19-B 的合成



步骤一：化合物 19-1 的合成

将化合物 13-5 (550 mg)、二异丙基乙胺(260 mg)和二氯甲烷(20 mL)混合，滴加 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯(268 mg)，室温反应 1 小时。向反应液中加入二氯甲烷(20 mL)和饱和碳酸氢钠(20 mL)，分离有机相，浓缩所得粗品用柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1)，得到化合物 19-1(503 mg)。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 555.07.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.96 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.45 (q, $J = 11.3$ Hz, 2H), 4.38 (dd, $J = 6.5, 2.1$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.92 (dd, $J = 11.4, 3.5$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 11.5, 2.9$ Hz, 1H), 3.42 (td, $J = 11.9, 3.0$ Hz, 1H), 3.21 – 3.07 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.16 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.57 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), -0.24 (s, 9H).

步骤二：化合物 19-2 的合成

将化合物 19-1(400 mg)、化合物 J1(129 mg)、三(二亚苄基丙酮)二钯(66.1 mg)、4,5-双二苄基磷-9,9-二甲基氧杂蒽(83 mg)、碳酸铯(588 mg) 和 1,4-二氧六环(20 mL)混合，氮气氛围下 80°C 反应 1 小时。反应液过滤，滤液浓缩后粗品用柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1)，得到化合物 19-2(310 mg)。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 546.21.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.01 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.54 – 5.44 (m, 2H), 4.25 – 4.15 (m, 1H), 3.96 – 3.80 (m, 2H), 3.72 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.63 – 3.56 (m, 1H), 3.48 – 3.40 (m, 1H), 3.38 (d, $J = 5.5$ Hz, 3H), 3.27 – 3.17 (m, 2H), 3.10 – 2.94 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.37 – 1.26 (m, 1H), 1.24 – 1.18 (m, 1H), 1.17 – 1.08 (m, 5H), 0.65 – 0.57 (m, 2H), -0.20 (s, 9H).

步骤三：化合物 19-A 和化合物 19-B 的合成

将化合物 **19-2** (300 mg)溶于二氯甲烷(4 mL)，降温至 0°C，加入三乙基硅烷 (1.41 g)和三氟乙酸(12 mL)，室温反应 1 小时。反应液加入二氯甲烷稀释，用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 8。有机相依次以水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，浓缩，粗品用柱层析分离纯化(二氯甲烷:甲醇=9:1)，得到化合物 **19**(201 mg)。上述化合物 **19** 以手性 HPLC 制备分离(流动相: 正己烷:乙醇=70:30; 流速: 40 mL/min; 柱温: 25°C; 色谱柱: CHIRALART Cellulose-SB 30×250)，依次分别得到化合物 **19-A**(52 mg)和化合物 **19-B**(57 mg)。

化合物 **19-A**: $R_t = 13.5$ min.

HRMS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 416.1865.

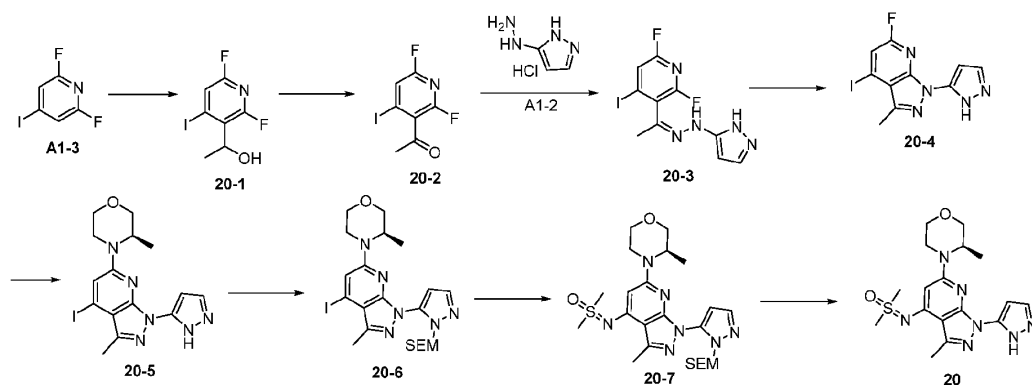
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.40 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.38 – 4.19 (m, 1H), 3.96 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.64 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.49 (t, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.11 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.04 – 2.95 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.32 – 1.27 (m, 1H), 1.22 – 1.11 (m, 6H).

化合物 **19-B**: $R_t = 18.0$ min.

HRMS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 416.1865.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.39 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.23 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 16.5, 8.3$ Hz, 2H), 3.74 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 11.3, 2.8$ Hz, 1H), 3.48 (td, $J = 11.8, 3.0$ Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.10 (td, $J = 12.8, 3.5$ Hz, 1H), 3.00 – 2.93 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.36 – 1.28 (m, 1H), 1.23 – 1.07 (m, 6H).

实施例20：化合物20的合成



步骤一：化合物 20-1 的合成

将化合物 **A1-3** (6 g) 溶解于四氢呋喃(60 mL)，降温至 -78°C，滴加 2M 二异丙基氨基锂的四氢呋喃/正己烷溶液 (3 g, 14.00 mL)，-78°C 反应 1 小时。向反应液加入乙醛 (1.32 g)，-78°C

继续反应 30 分钟。接着加入甲酸(2.29 g)以及乙酸乙酯(100 mL)，反应液升至室温。有机相依次用水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，浓缩，粗品用柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1)，得到化合物 **20-1**(5 g)。

步骤二：化合物 **20-2** 的合成

将化合物 **20-1** (5 g)、二氧化锰(15.25 g)和甲苯 (80 mL)混合，60℃反应 5 小时。反应液过滤，洗涤，收集母液浓缩，得到化合物 **20-2**(4 g)。

MS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 284.12.

步骤三：化合物 **20-3** 的合成

将化合物 **A1-2** (500 mg)、化合物 **20-2** (500 mg)和乙醇(30 mL)混合，室温反应 1 小时。反应液浓缩，残留物用乙酸乙酯溶解，依次用饱和碳酸氢钠、水、饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到化合物 **20-3**(400 mg)。

MS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 363.91.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.94 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 2.11 (s, 3H).

步骤四：化合物 **20-4** 的合成

将化合物 **20-3** (400 mg)、*N*-甲基吡咯烷酮(8 mL)混合，微波加热至 200℃，反应 20 分钟。向反应液加入水，析出固体，过滤，洗涤，干燥，得到化合物 **20-4**(320 mg)。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 343.85.

^1H NMR (500 MHz, DMSO - d_6) δ 13.03 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 2.69 (s, 3H).

步骤五：化合物 **20-5** 的合成

将化合物 **20-4** (320 mg)、(*R*)-3-甲基吗啉(250 mg)和二甲基亚砜(5 mL)混合，加热至 120℃，反应 1 小时。向反应液加入水，析出固体，过滤，洗涤，干燥，得到化合物 **20-5**(260 mg)。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 425.13.

步骤六：化合物 **20-6** 的合成

将化合物 **20-5** (260 mg)、二异丙基乙胺(250 mg)和二氯甲烷(5 mL)混合，滴加 2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基氯(211 mg)，室温反应 30 分钟。向反应液中加入二氯甲烷(20 mL)和饱和碳酸氢钠(20 mL)，分离有机相，浓缩所得粗品用柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=3:1)，得到化合物 **20-6**(180 mg)。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 555.30.

步骤七：化合物 **20-7** 的合成

将化合物 **20-6** (180 mg)、二甲基亚磺酰亚胺(59.52 mg)、三(二亚苄基丙酮)二钯(13.04 mg)、4,5-双二苄基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(16.48 mg)、碳酸铯(186 mg) 和 1,4-二氧六环(3 mL) 混合, 氮气氛围下 80°C 反应 1 小时。反应液过滤, 滤液浓缩后粗品用柱层析分离纯化(二氯甲烷:甲醇=14:1), 得到化合物 **20-7**(140 mg)。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 520.27.

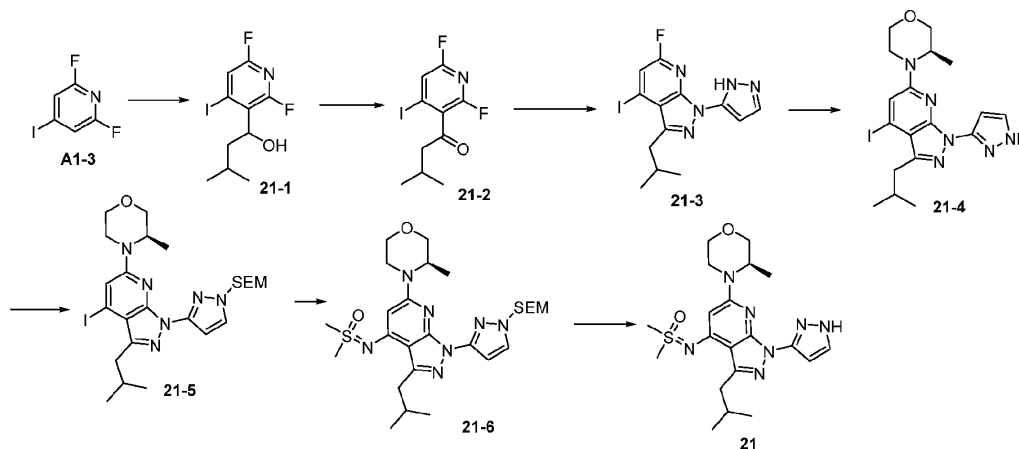
步骤八: 化合物 **20** 的合成

将化合物 **20-7** (140 mg)溶于二氯甲烷(2 mL), 降温至 0°C, 加入三乙基硅烷 (379 mg)和三氟乙酸(15.9 g), 室温反应 1 小时。反应液加入二氯甲烷稀释, 用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 8。有机相依次以水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 浓缩, 粗品用柱层析分离纯化(二氯甲烷:甲醇=9:1), 得到化合物 **20**(80 mg)。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 390.27.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.63 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.95 (dd, $J = 11.1, 2.8$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 11.3, 2.5$ Hz, 1H), 3.49 (td, $J = 11.8, 2.7$ Hz, 1H), 3.40 (s, 6H), 3.32 (s, 3H), 3.11 (td, $J = 12.4, 3.0$ Hz, 1H), 1.16 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

实施例21: 化合物**21**的合成



步骤一: 化合物 **21-1** 的合成

将化合物 **A1-3** (2 g)和四氢呋喃 (20 mL)混合, 降温至 -78°C, 氮气氛围下, 滴加二异丙基氨基锂的四氢呋喃溶液(2M, 6.21 mL), -78°C下反应 1 小时。向反应液中加入 3-甲基丁醛 (1.430 g), -78°C下继续搅拌 1 小时后, 反应液升至室温。加入饱和氯化铵水溶液, 有机相依次用水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 浓缩, 粗品用柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=19:1), 得到化合物 **21-1**(2.0 g)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 5.08 - 5.04 (m, 1H), 2.19 - 2.16 (m, 1H), 1.96 - 1.76 (m, 2H), 1.56 - 1.50 (m, 1H), 1.03 - 1.00 (m, 6H).

步骤二：化合物**21-2**的合成

将化合物**21-1**(2 g)、二氧化锰 (5.32 g)和甲苯 (20 mL)混合，加热至90°C，反应16小时。TLC监控仍有原料剩余，抽滤，滤液浓缩后补加二氧化锰 (10.63 g)继续加热至90°C反应2小时。硅藻土抽滤，滤液浓缩后得到化合物**21-2**(1.6 g)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 2.75 (dd, $J = 6.7, 1.7$ Hz, 2H), 2.34 - 2.26 (m, 1H), 1.03 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

步骤三：化合物**21-3**的合成

将化合物 **21-2** (1.5g)、5-胍基-1H-吡唑盐酸盐(3.10 g)和乙醇 (20 mL)混合，加热至 80°C 搅拌反应过夜。浓缩蒸除溶剂后，依次加入 N-甲基吡咯烷酮(20 mL)、5-胍基-1H-吡唑盐酸盐 (3.10 g)，加热至 130°C 搅拌反应 2 小时。冷却至室温，加入水(50 mL)，析出固体，过滤，干燥，得到化合物 **21-3**(1.5 g)。

MS: (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 385.99.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.04 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.33 - 2.25 (m, 1H), 1.06 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).

步骤四：化合物**21-4**的合成

将化合物**21-3** (1 g)、(R)-3-甲基吗啉 (1.313 g)和二甲基亚砜(10 mL)混合，加热至120°C 反应1小时。冷却至室温后，逐滴加入水(50 mL)中，抽滤，干燥，得到化合物**21-4**(1.5 g)。

MS: (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 467.07.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.87 - 6.82 (m, 1H), 4.36 - 4.34 (m, 1H), 4.06 (dd, $J = 11.5, 3.8$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 13.0, 3.0$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.77 (dd, $J = 11.5, 3.2$ Hz, 1H), 3.62 (td, $J = 11.8, 3.1$ Hz, 1H), 3.34 (td, $J = 12.7, 3.9$ Hz, 1H), 2.92 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.29 - 2.23 (m, 1H), 1.34 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.03 (dd, $J = 6.6, 1.3$ Hz, 6H).

步骤五：化合物**21-5**的合成

将化合物 **21-4** (1.2 g)、二异丙基乙胺 (0.672 mL)和二氯甲烷 (20 mL)混合，加入 2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基氯(0.515 g)，室温搅拌反应过夜。残留物用乙酸乙酯(50 mL)溶解，有机相依次用饱和碳酸氢钠水溶液洗，水洗，分离有机相，浓缩所得粗品用柱层析分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯=4:1)，得到化合物 **21-5**(0.57 g)。

MS: (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 597.16.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.54 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.80 - 5.63 (m, 2H), 4.39 - 4.20 (m, 1H), 4.00 (dd, $J = 11.5, 3.8$ Hz, 1H), 3.92 (dd, $J = 13.2, 2.9$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 11.4, 3.2$ Hz, 1H), 3.55 (td, $J = 11.8, 3.1$ Hz, 1H), 3.45 - 3.33 (m, 2H), 3.23 (td, $J = 12.7, 3.9$ Hz, 1H), 2.89 (dd, $J = 7.2, 3.5$ Hz, 2H), 2.27 - 2.22 (m, 1H), 1.28 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.04 (dd, $J = 6.6, 1.8$ Hz, 6H), 0.79 - 0.70 (m, 2H), -0.16 (s, 9H).

步骤六：化合物21-6的合成

将化合物21-5 (0.16g)和二甲基亚砷亚胺 (0.027 g), 三(二亚苄基丙酮)二钯(0.012 g)、4,5-双二苄基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(0.016 g)、碳酸铯(0.175 g), 二氧六环(5 mL) 混合, 氮气保护下, 加热至80°C反应1小时。抽滤, 滤液浓缩后所得粗品用柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1), 得到化合物21-6(0.17 g)。

MS: (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 562.26

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.74 (q, $J = 11.0$ Hz, 2H), 4.32 - 4.29 (m, 1H), 3.98 (dd, $J = 11.3, 3.7$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J = 13.2, 2.9$ Hz, 1H), 3.77 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 11.4, 3.1$ Hz, 1H), 3.56 (td, $J = 11.8, 3.1$ Hz, 1H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 3.27 (d, $J = 1.4$ Hz, 6H), 3.20 (td, $J = 12.7, 3.8$ Hz, 1H), 2.80 (dd, $J = 7.1, 3.3$ Hz, 2H), 2.18 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.25 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.98 (dd, $J = 6.6, 1.5$ Hz, 6H), 0.78 - 0.70 (m, 2H), -0.15 (s, 9H).

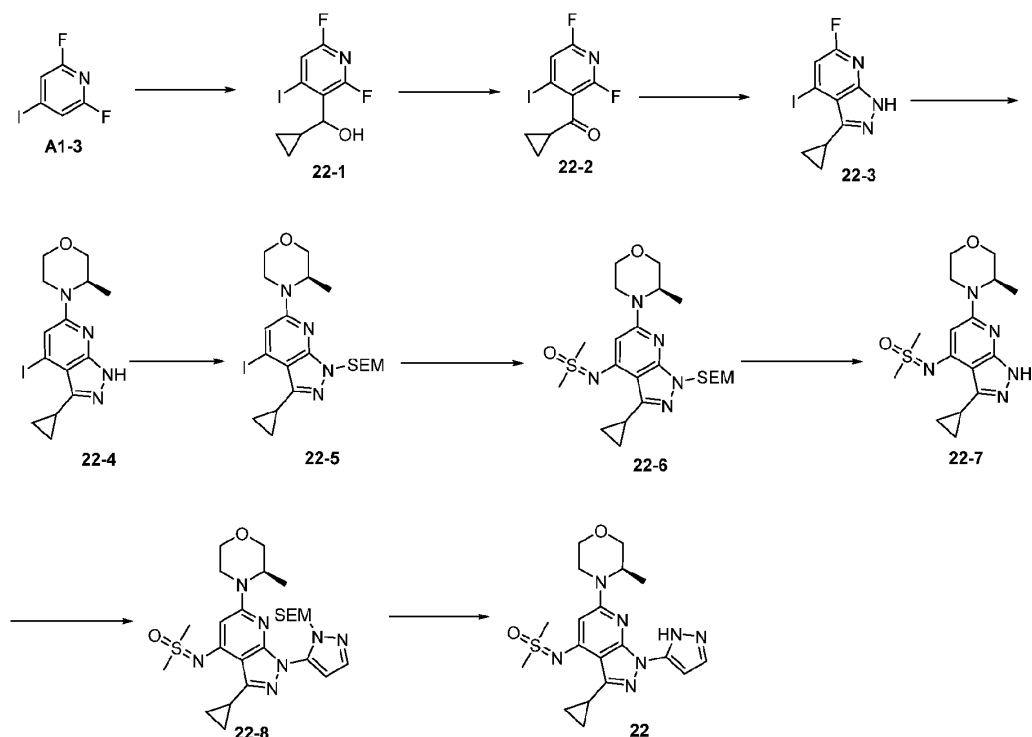
步骤七：化合物21的合成

将化合物21-6溶于二氯甲烷 (10 ml), 加入三乙基硅烷 (207 mg), 三氟乙酸 (2.115 ml), 室温反应半小时。用饱和碳酸氢钠溶液调节pH至8, 有机相依次用饱和碳酸氢钠水溶液洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。抽滤, 浓缩所得粗品用柱层析分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=20:1), 得到化合物21(0.067 g)。

HRMS: (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 432.2175.

^1H NMR (500 MHz, Chloroform- d) δ 7.58 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.36 - 4.34 (m, 1H), 4.05 (dd, $J = 11.3, 3.7$ Hz, 1H), 3.92 (dd, $J = 13.0, 3.0$ Hz, 1H), 3.88 - 3.73 (m, 2H), 3.64 (td, $J = 11.8, 3.1$ Hz, 1H), 3.35 - 3.28 (m, 7H), 2.82 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.22 - 2.17 (m, 1H), 1.31 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

实施例22：化合物22的合成



步骤一：化合物22-1的合成

将化合物A1-3 (6 g)和四氢呋喃 (60 mL)混合，降温至-78℃，氮气氛围下，滴加二异丙基氨基锂(2M, 18.6 mL)，-78℃下反应1小时。向反应液中加入环丙基甲醛 (3.5 g)。-78℃下继续搅拌1小时后，反应液升至室温。加入饱和氯化铵水溶液，有机相依次用水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，浓缩，粗品用柱层析分离纯化 (石油醚：乙酸乙酯=5:1)，得到化合物22-1(6 g)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.36 - 4.23 (m, 1H), 2.39 (dd, J = 6.7, 2.5 Hz, 1H), 1.59 - 1.54 (m, 1H), 0.80 - 0.64 (m, 1H), 0.62 - 0.43 (m, 3H).

步骤二：化合物22-2的合成

将化合物 22-1 (6 g)、二氧化锰 (33.5 g)和甲苯 (60 mL)混合，加热至 90℃ 反应 3 小时。抽滤，滤液浓缩后得到化合物 22-2(5.8 g)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.39 - 2.15 (m, 1H), 1.45 - 1.38 (m, 2H), 1.22 - 1.08 (m, 2H).

步骤三：化合物22-3的合成

将化合物22-2 (5.7 g)和四氢呋喃(60 mL)混合，加入胍的四氢呋喃溶液(1 M, 0.743 mL)。反应1小时后补加胍的四氢呋喃溶液(1 M, 0.338 mL)，室温反应过夜。将反应液浓缩后柱层

析分离纯化(石油醚: 乙酸乙酯=4:1), 得到化合物**22-3**(2.4 g)。

MS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 303.82.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.48 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 2.61-2.55 (m, 1H), 1.03-0.98 (m, 4H).

步骤四: 化合物**22-4**的合成

将化合物 **22-3** (2.4 g)、(R)-3-甲基吗啉 (4.00 g)和二甲基亚砷(50 mL)混合, 加热至 120°C 反应。冷却至室温, 以乙酸乙酯稀释, 分别以水洗、饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥。抽滤, 滤液浓缩后得到化合物 **22-4**(2.9 g)。

MS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 385.01.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 10.10 (brs, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.40 - 4.26 (m, 1H), 4.03 (dd, $J = 11.5, 3.9$ Hz, 1H), 3.90 (dd, $J = 13.2, 3.0$ Hz, 1H), 3.82 - 3.74 (m, 2H), 3.61 (td, $J = 11.9, 3.1$ Hz, 1H), 3.30 (td, $J = 12.7, 3.9$ Hz, 1H), 2.53 - 2.44 (m, 1H), 1.29 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.05 - 1.03 (m, 2H), 1.03 - 1.00 (m, 2H).

步骤五: 化合物**22-5**的合成

将化合物**22-4** (2.9 g)和 N,N-二甲基甲酰胺 (50 mL)混合, 冰浴下加入60%钠氢 (0.362 g), 反应半小时后滴加 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯(2.008 mL), 室温反应1小时。加入饱和氯化铵水溶液搅拌5分钟, 以乙酸乙酯萃取, 有机相分别以水洗、饱和食盐水洗。无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液浓缩后所得粗品以硅胶柱层析分离纯化(石油醚: 乙酸乙酯=10:1), 得到化合物**22-5**(3.2 g)。

MS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 515.14.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.97 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.35 (dd, $J = 6.9, 2.9$ Hz, 1H), 4.07 - 3.97 (m, 2H), 3.86 - 3.71 (m, 2H), 3.71 - 3.49 (m, 3H), 3.26 (td, $J = 12.7, 3.8$ Hz, 1H), 2.49 - 2.46 (m, 1H), 1.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.07 - 1.05 (m, 2H), 1.01 - 0.99 (m, 2H), 0.93 - 0.89 (m, 2H), -0.06 (s, 9H).

步骤六: 化合物**22-6**的合成

将化合物**22-5** (0.259 g)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0.116 g)、4,5-双二苄基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(0.146 g)、碳酸铯 (1.647 g) 和二氧六环 (20 mL)混合, 氮气氛围下, 加热至80°C反应2小时。自然冷却至室温, 抽滤, 滤液浓缩后所得粗品以硅胶柱层析分离纯化(石油醚: 乙酸乙酯=1:1), 得到化合物**22-6**(1.2 g)。

MS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 480.29.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.22 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.44 - 4.25 (m, 1H), 3.98 (td, $J = 14.0$,

12.9, 3.3 Hz, 2H), 3.77 (t, $J = 2.5$ Hz, 2H), 3.60 (tdd, $J = 9.5, 4.8, 3.0$ Hz, 3H), 3.26 (s, 7H), 2.43 (tt, $J = 8.3, 5.1$ Hz, 1H), 1.25 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.05 (dt, $J = 5.9, 2.9$ Hz, 2H), 1.02 - 0.82 (m, 4H), -0.07 (s, 9H).

步骤七：化合物22-7的合成

将化合物22-6 (1.2 g)溶于二氯甲烷 (60 mL)，加入三乙基硅烷 (4.00 mL)和三氟乙酸 (29.7 mL)，室温反应半小时。反应液加入二氯甲烷稀释，用饱和碳酸氢钠溶液调节pH至8。有机相依次以水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，浓缩，粗品用柱层析分离纯化(二氯甲烷:甲醇=20:1)，得到化合物22-7(0.82 g)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 9.91 (brs, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.33 - 4.29 (m, 1H), 4.00 (dd, $J = 11.4, 3.7$ Hz, 1H), 3.87 (dd, $J = 13.1, 2.9$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 3.62 (td, $J = 11.8, 3.1$ Hz, 1H), 3.29 - 3.24 (m, 7H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 1.26 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.08 - 0.97 (m, 2H), 0.92 - 0.89 (m, 2H).

步骤八：化合物22-8的合成

将化合物22-7 (400 mg)、3-碘-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶(742 mg)、碳酸铯 (1119 mg)、(1*R*,2*R*)-N1,N2-二甲基环己烷-1,2-二胺(326 mg)、碘化亚铜 (327 mg)和N-甲基吡咯烷酮 (20 mL)混合，氮气氛围下，微波(400 W)加热至140°C反应1小时。冷却至室温后，加入氨水(10 mL)和乙酸乙酯稀释，分别以水洗，饱和氯化钠水溶液洗，无水硫酸钠干燥。抽滤，滤液浓缩后所得粗品以硅胶柱层析分离纯化(石油醚: 乙酸乙酯=1:4)，得到化合物22-8(0.442 g)。

MS: (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 546.27.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.36 - 4.33 (m, 1H), 4.03 (dd, $J = 11.4, 3.7$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J = 13.2, 2.9$ Hz, 1H), 3.87 - 3.76 (m, 2H), 3.69 - 3.54 (m, 3H), 3.32 - 3.26 (m, 7H), 2.52 - 2.47 (m, 1H), 1.29 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.20 (dd, $J = 7.6, 5.2$ Hz, 2H), 0.95 - 0.88 (m, 4H), -0.02 (s, 9H).

步骤九：化合物22的合成

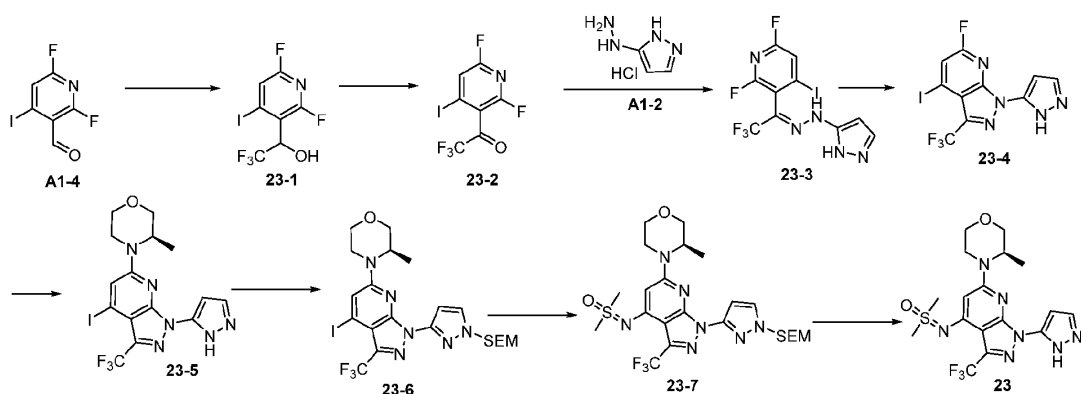
将化合物22-8 (0.2 g)溶于二氯甲烷 (10 mL)，加入三乙基硅烷 (0.585 mL)和三氟乙酸 (4.36 mL)，室温搅拌反应半小时。反应液加入二氯甲烷稀释，用饱和碳酸氢钠溶液调节pH至8。有机相依次以水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，浓缩，粗品用柱层析分离纯化(二氯甲烷: 甲醇=20:1)，得到化合物22(0.037g)。

HRMS: (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 416.1866.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.37 - 4.32

(m, 1H), 4.05 (dd, $J = 11.4, 3.7$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J = 13.0, 2.9$ Hz, 1H), 3.88 - 3.71 (m, 2H), 3.64 (td, $J = 11.8, 3.1$ Hz, 1H), 3.34 - 3.29 (m, 7H), 2.51 - 2.47 (m, 1H), 1.30 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.16 - 1.14 (m, 2H), 0.95 - 0.93 (m, 2H).

实施例23: 化合物23的合成



步骤一: 化合物 23-1 的合成

将化合物 A1-4 (2.5 g)溶于四氢呋喃(30 mL), 氮气保护下, 滴加三氟甲基三甲基硅 (3.75 g), 室温反应 10 分钟。加入四丁基氟化铵(0.1 mL), 室温反应 30 分钟, 再加入盐酸的水溶液 (6N, 1.1 mL), 室温搅拌 5 小时, 加入乙酸乙酯稀释, 依次以水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 浓缩所得粗品用柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1), 得到化合物 23-1(1.9 g)。

步骤二: 化合物 23-2 的合成

将化合物 23-1 (1.9 g)、二氧化锰(4 g)和甲苯 (30 mL)混合, 70℃反应 5 小时。反应液过滤, 洗涤, 收集母液浓缩, 得到化合物 23-2(1.3 g)。

MS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 338.42.

步骤三: 化合物 23-3 的合成

将化合物 A1-2 (3 g)、化合物 23-2 (1.1 g)和乙醇(15 mL)混合, 室温反应 1 小时。反应液浓缩, 残留物用乙酸乙酯溶解, 依次用饱和碳酸氢钠、水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到化合物 23-3(550 mg)。

MS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 418.03.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.25 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H).

步骤四: 化合物 23-4 的合成

将化合物 **23-3** (500 mg)、*N*-甲基吡咯烷酮(5 mL)混合,微波加热至 200°C,反应 20 分钟。向反应液加入水,析出固体,过滤,洗涤,干燥,得到化合物 **23-4**(200 mg)。

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 398.00.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.32 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H).

步骤五: 化合物 **23-5** 的合成

将化合物 **23-4** (170 mg)、(*R*)-3-甲基吗啉(100 mg)和二甲基亚砜(3 mL)混合,加热至 120°C,反应 1 小时。向反应液加入水,析出固体,过滤,洗涤,干燥,得到化合物 **23-5**(150 mg)。

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 479.10.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.15 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.47 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.95 (dd, *J* = 11.4, 3.2 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 11.5, 2.8 Hz, 1H), 3.47 (td, *J* = 11.9, 2.8 Hz, 1H), 3.19 (td, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

步骤六: 化合物 **23-6** 的合成

将化合物 **23-5** (150 mg)、二异丙基乙胺(105 mg)和二氯甲烷(10 mL)混合,滴加 2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基氯(89 mg),室温反应 30 分钟。向反应液中加入二氯甲烷(30 mL)和饱和碳酸氢钠(30 mL),分离有机相,浓缩所得粗品用柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=3:1),得到化合物 **23-6**(110 mg)。

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 609.30.

步骤七: 化合物 **23-7** 的合成

将化合物 **23-6** (110 mg)、二甲基亚磺酰亚胺(33.7 mg)、三(二亚苄基丙酮)二钯(8.28 mg)、4,5-双二苄基磷-9,9-二甲基氧杂蒽(10.46 mg)、碳酸铯(118 mg) 和 1,4-二氧六环(5 mL)混合,氮气氛围下 80°C 反应 1 小时。反应液过滤,滤液浓缩后粗品用柱层析分离纯化(二氯甲烷:甲醇=15:1),得到化合物 **23-7**(90 mg)。

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 574.17.

步骤八: 化合物 **23** 的合成

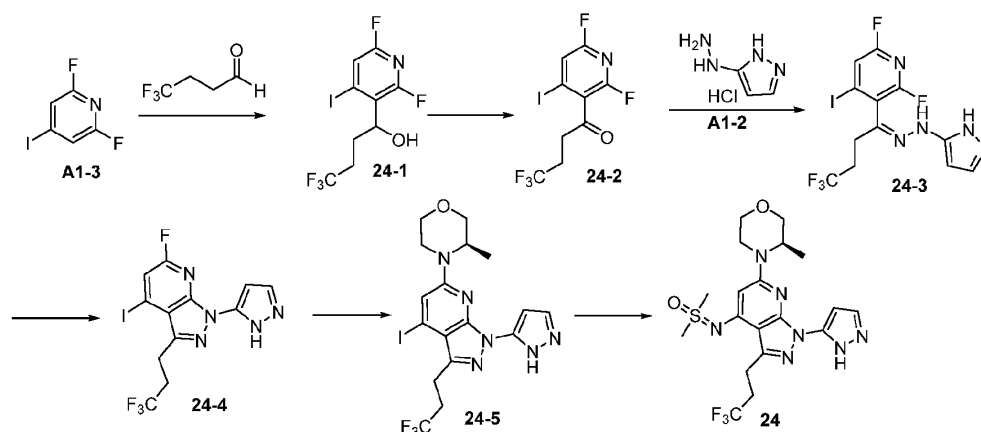
将化合物 **23-7** (90 mg)溶于二氯甲烷(4 mL),降温至 0°C,加入三乙基硅烷 (182 mg)和三氟乙酸(2.8 g),室温反应 1 小时。反应液加入二氯甲烷稀释,用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 8。有机相依次以水和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,浓缩,粗品用柱层析分离纯化(二氯甲烷:甲醇=9:1),得到化合物 **23**(40 mg)。

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 444.16.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.97 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.32 (d,

$J = 5.0$ Hz, 1H), 4.03-3.88 (m, 2H), 3.75 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 11.3, 2.6$ Hz, 1H), 3.48 (td, $J = 11.7, 2.6$ Hz, 1H), 3.39 (s, 6H), 3.14 (td, $J = 12.7, 3.6$ Hz, 1H), 1.19 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

实施例24：化合物24的合成



步骤一：化合物 24-1 的合成

将化合物 A1-3 (1.3 g) 和四氢呋喃(30 mL)混合，降温至 -78°C ，滴加二异丙基氨基锂的四氢呋喃/正己烷溶液(2 M, 3.5 mL)， -78°C 反应 1 小时。向反应液加入 A1-2 (1 g)， -78°C 继续反应 30 分钟。接着加入甲酸(0.5 g)以及乙酸乙酯(100 mL)，反应液升至室温。有机相依次用水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，浓缩，粗品用柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1)，得到化合物 24-1(1.3 g)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.76 (s, 1H), 5.88 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.95 (dt, $J = 9.3, 4.7$ Hz, 1H), 2.49-2.37 (m, 1H), 2.37-2.23 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.85 (m, 1H).

步骤二：化合物 24-2 的合成

将化合物 11-1 (1.3 g)、二氧化锰(4 g)和甲苯 (30 mL)混合， 70°C 反应 5 小时。反应液过滤，洗涤，收集母液浓缩，得到化合物 24-2(1 g)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.93 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.21 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.79-2.59 (m, 2H).

步骤三：化合物 24-3 的合成

将化合物 A1-2 (1 g)、化合物 24-2 (1 g)和乙醇(20 mL)混合，室温反应 1 小时。反应液浓缩，残留物用乙酸乙酯溶解，依次用饱和碳酸氢钠、水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到化合物 24-3(600 mg)。

MS: (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 446.31.

步骤四：化合物 24-4 的合成

将化合物 **24-3** (600 mg)、*N*-甲基吡咯烷酮(5 mL)混合,微波加热至 200°C,反应 20 分钟。向反应液加入水,析出固体,过滤,洗涤,干燥,得到(250 mg)化合物 **24-4**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 426.01.

步骤五: 化合物 **24-5** 的合成

将化合物 **24-4** (250 mg)、(*R*)-3-甲基吗啉(200 mg)和二甲基亚砜(3 mL)混合,加热至 120°C,反应 1 小时。向反应液加入水,析出固体,过滤,洗涤,干燥,得到化合物 **24-5**(170 mg)。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 507.04.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.09 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.50-3.41 (m, 2H), 3.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 4H), 2.95-2.79 (m, 2H), 2.18 (t, $J = 8.1$ Hz, 3H), 1.98-1.84 (m, 3H).

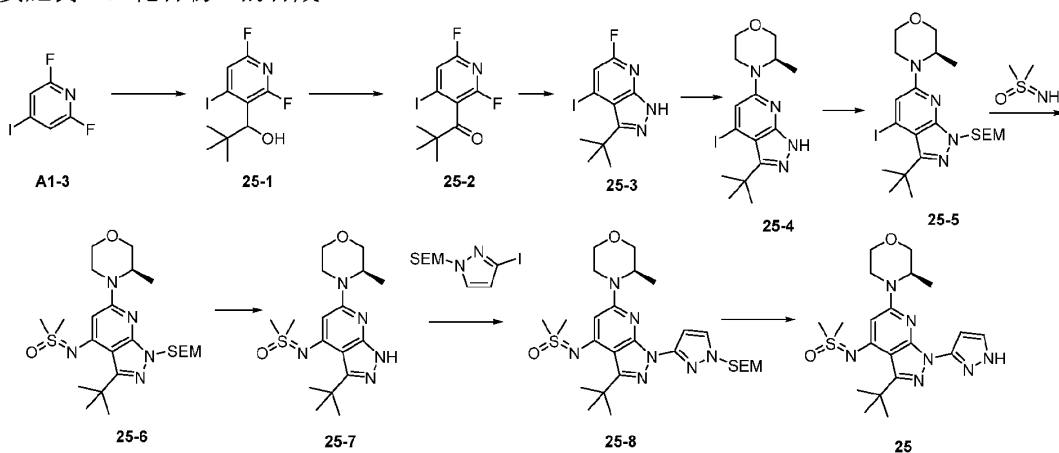
步骤六: 化合物 **24** 的合成

将化合物 **24-5** (100 mg)、二甲基亚磺酰亚胺(37 mg)、三(二亚苄基丙酮)二钯(9 mg)、4,5-双二苄基膦-9,9-二甲氧杂蒽(11 mg)、碳酸铯(193 mg) 和 1,4-二氧六环(5 mL)混合,氮气氛围下 80°C 反应 1 小时。反应液过滤,滤液浓缩后粗品用柱层析分离纯化(二氯甲烷:甲醇=15:1),得到化合物 **24**(50 mg)。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 472.21.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.68 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.30 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 11.1, 2.6$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 11.3, 2.5$ Hz, 1H), 3.53-3.45 (m, 1H), 3.41 (s, 6H), 3.21-3.05 (m, 3H), 2.73 (dq, $J = 22.3, 11.3$ Hz, 2H), 1.17 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

实施例25: 化合物**25**的合成



步骤一: 化合物 **25-1** 的合成

将化合物 **A1-3** (10 g) 和四氢呋喃 (100 mL) 混合，降温至 -78°C ，滴加二异丙基氨基锂的四氢呋喃/正己烷溶液 (2 M, 29 mL)， -78°C 反应 1 小时。向反应液加入特戊醛 (7.15 g)， -78°C 继续反应 30 分钟。接着加入甲酸 (3.82 g) 以及乙酸乙酯 (100 mL)，反应液升至室温。有机相依次用水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，浓缩，粗品用柱层析分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=5:1)，得到化合物 **25-1** (9.7 g)。

步骤二：化合物 **25-2** 的合成

将化合物 **25-1** (9.5 g) 和甲苯 (180 mL) 混合，升温至 70°C 反应过夜。反应液过滤，浓缩得到化合物 **25-2** (9.3 g)。

步骤三：化合物 **25-3** 的合成

将化合物 **25-2** (9 g) 和四氢呋喃 (90 mL) 混合，降温至 0°C ，滴加胍的四氢呋喃溶液 (1 M, 30 mL)，室温反应过夜。反应液浓缩，粗品用柱层析分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=2:1)，得到化合物 **25-3** (2.9 g)。

MS (ESI, $[\text{M}-\text{H}]^{-}$) m/z : 317.83.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.59 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 1.61 (s, 9H).

步骤四：化合物 **25-4** 的合成

将化合物 **25-3** (2.8 g)、(*R*)-3-甲基吗啉 (4.44 g) 和二甲基亚砜 (15 mL) 混合，加热至 120°C ，反应过夜。向反应液加入乙酸乙酯 (100 mL)，有机相依次用水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，浓缩，粗品用柱层析分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=2:1)，得到化合物 **25-4** (3.2 g)。

MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^{+}$) m/z : 401.10.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.68 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.43 – 4.31 (m, 1H), 3.97 – 3.84 (m, 2H), 3.71 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 3.46 (td, $J = 11.8, 2.9$ Hz, 1H), 3.11 (td, $J = 12.7, 3.7$ Hz, 1H), 1.56 (s, 9H), 1.15 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

步骤五：化合物 **25-5** 的合成

将化合物 **25-4** (3 g) 和 *N,N*-二甲基甲酰胺 (15 mL) 混合，降温至 0°C ，分批加入 60% 钠氢 (360 mg)， 0°C 反应 0.5 小时。向反应液加入 2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基氯 (1.87 g)， 0°C 反应 0.5 小时。向反应液中加入乙酸乙酯 (150 mL) 和饱和氯化铵 (50 mL)，分离有机相，有机相依次用水和饱和食盐水洗涤，浓缩所得粗品用柱层析分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=1:1)，得到化合物 **25-5** (3.64 g)。

MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^{+}$) m/z : 531.12.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.34 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.47 – 4.38 (m, 1H), 4.01 – 3.90 (m, 2H), 3.72 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.62 – 3.55 (m, 3H), 3.45 (td, $J = 11.8, 2.9$ Hz, 1H), 3.12 (td, $J =$

12.8, 3.7 Hz, 1H), 1.57 (s, 9H), 1.16 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.83 – 0.75 (m, 2H), -0.12 (s, 9H).

步骤六：化合物 25-6 的合成

将化合物 25-5 (1.5 g)、二甲基亚磺酰亚胺(290 mg)、三(二亚苄基丙酮)二钯(129 mg)、4,5-双二苄基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(164 mg)、碳酸铯(1.84 g) 和 1,4-二氧六环(20 mL)混合, 氮气氛围下 80°C 反应 1 小时。反应液过滤, 滤液浓缩后粗品用柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1), 得到化合物 25-6(1.02 g)。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 496.30.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 6.13 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.33 – 4.24 (m, 1H), 3.94 (dd, $J = 11.2, 3.3$ Hz, 1H), 3.89 – 3.83 (m, 1H), 3.73 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 11.4, 2.7$ Hz, 1H), 3.60 – 3.54 (m, 2H), 3.47 (td, $J = 11.8, 3.0$ Hz, 1H), 3.38 (s, 6H), 3.07 (td, $J = 12.7, 3.7$ Hz, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.14 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.87 – 0.75 (m, 2H), -0.10 (s, 9H).

步骤七：化合物 25-7 的合成

将化合物 25-6 (1 g)溶于二氯甲烷(10 mL), 降温至 0°C, 加入三乙基硅烷 (2.93g)和三氟乙酸(30 mL), 室温反应 1 小时。反应液加入二氯甲烷稀释, 用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 8。有机相依次以水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥。过滤, 浓缩, 粗品用柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:4), 得到化合物 25-7(636 mg)。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 366.19.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.08 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.27 – 4.18 (m, 1H), 3.93 (dd, $J = 11.2, 3.3$ Hz, 1H), 3.80 – 3.68 (m, 2H), 3.63 (dd, $J = 11.3, 2.8$ Hz, 1H), 3.47 (td, $J = 11.8, 3.0$ Hz, 1H), 3.36 (s, 6H), 3.06 (td, $J = 12.6, 3.7$ Hz, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.13 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

步骤八：化合物 25-8 的合成

将化合物 25-7 (400 mg)、3-碘-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(532 mg)、碘化亚铜(313 mg)、(1*R*,2*R*)-环己烷-1,2-二胺(375 mg)、碳酸铯(1.07 g) 和 *N*-甲基吡咯烷酮(10 mL)混合, 微波加热至 140°C, 反应 1 小时。向反应液加入乙酸乙酯(100 mL), 有机相依次以 1 M 氨水溶液、水和饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 滤液浓缩后粗品用柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1), 得到化合物 25-8(88 mg)。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 562.30.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.94 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.31 – 4.21 (m, 1H), 3.95 (dd, $J = 11.2, 3.0$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 11.2, 2.5$ Hz, 1H), 3.61 – 3.55 (m, 2H), 3.49 (td, $J = 11.7, 2.6$ Hz, 1H), 3.41 (s, 6H), 3.11 (td, $J = 12.6, 3.6$ Hz, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.16 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.88

– 0.84 (m, 2H), -0.03 (s, 9H).

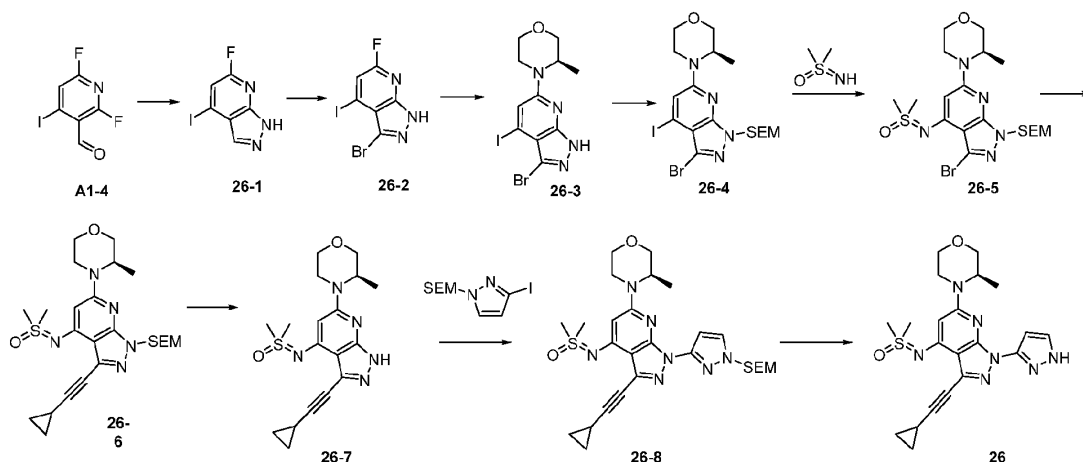
步骤九：化合物 25 的合成

将化合物 **25-8** (80 mg)溶于二氯甲烷(1 mL)，降温至 0°C，加入三乙基硅烷 (331 mg)和三氟乙酸(3 mL)，室温反应 1 小时。反应液加入二氯甲烷稀释，用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 8。有机相依次以水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，浓缩，粗品用柱层析分离纯化(二氯甲烷:甲醇=20:1)，得到化合物 **25**(48 mg)。

HRMS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 432.2180.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.63 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.30 – 4.22 (m, 1H), 3.95 (dd, $J = 11.2, 3.3$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 11.3, 2.8$ Hz, 1H), 3.48 (td, $J = 11.8, 3.0$ Hz, 1H), 3.41 (s, 6H), 3.10 (td, $J = 12.6, 3.7$ Hz, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.16 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

实施例26：化合物26的合成



步骤一：化合物 26-1 的合成

将化合物 **A1-4** (5.3 g)和四氢呋喃(100 mL)混合，降温至 0°C，滴加 85%水合肼溶液(817 mg)，室温反应过夜。反应液浓缩，粗品用柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1)，得到化合物 **26-1**(1.8 g)。

MS (ESI, $[M-H]^-$) m/z : 261.83.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 14.05 (s, 1H), 8.03 – 7.99 (m, 1H), 7.53 (s, 1H).

步骤二：化合物 26-2 的合成

将化合物 **26-1** (1.8 g)和 *N,N*-二甲基甲酰胺(30 mL)混合，降温至 0°C，分批加入 *N*-溴代丁二酰亚胺 (1.34 g)，反应液升温至室温搅拌过夜。向反应液中加入乙酸乙酯(100 mL)，有机相

依次用水和饱和食盐水洗涤，浓缩所得粗品用柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1)，得到化合物 **26-2**(1.72 g)。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.35 (s, 1H), 7.67 (s, 1H).

步骤三：化合物 **26-3** 的合成

将化合物 **26-2** (1.7 g)、(*R*)-3-甲基吗啉(2.51 g)和二甲基亚砷(10 mL)混合，加热至 120°C，反应 2 小时。向反应液加入乙酸乙酯(100 mL)，有机相依次用水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，浓缩，粗品用柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1)，得到化合物 **26-3**(1.75 g)。

MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 422.94.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.37 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.48 – 4.35 (m, 1H), 3.99 – 3.87 (m, 2H), 3.71 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 11.4, 2.9 Hz, 1H), 3.46 (td, J = 11.7, 2.9 Hz, 1H), 3.15 (td, J = 12.8, 3.7 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

步骤四：化合物 **26-4** 的合成

将化合物 **26-3** (1.7 g)和 *N,N*-二甲基甲酰胺(20 mL)混合，降温至 0°C，分批加入 60%钠氢(193 mg)，0°C 反应 0.5 小时。向反应液加入 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯(1.0 g)，保持 0°C 反应 0.5 小时。向反应液中加入乙酸乙酯(100 mL)和饱和氯化铵(50 mL)，分离有机相，有机相依次用水和饱和食盐水洗涤，浓缩所得粗品用柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1)，得到化合物 **26-4**(1.85 g)。

MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 552.90.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.34 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.53 – 4.43 (m, 1H), 4.06 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 11.4, 3.3 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.63 – 3.52 (m, 3H), 3.45 (td, J = 11.6, 2.6 Hz, 1H), 3.16 (td, J = 13.0, 3.7 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.86 – 0.78 (m, 2H), -0.10 (s, 9H).

步骤五：化合物 **26-5** 的合成

将化合物 **26-4** (1.8 g)、二甲基亚磺酰亚胺(333 mg)、三(二亚苄基丙酮)二钯(298 mg)、4,5-双二苄基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(376 mg)、碳酸铯(2.12 g) 和 1,4-二氧六环(20 mL)混合，氮气氛围下 80°C 反应 1 小时。反应液过滤，滤液浓缩后粗品用柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1)，得到化合物 **26-5**(1.42 g)。

MS (ESI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 518.13.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.10 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.36 – 4.28 (m, 1H), 3.97 – 3.89 (m, 2H), 3.73 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 11.5, 2.8 Hz, 1H), 3.56 (dq, J = 9.7, 3.0 Hz, 2H),

3.46 (td, $J = 11.8, 2.9$ Hz, 1H), 3.39 (s, 6H), 3.10 (td, $J = 12.8, 3.7$ Hz, 1H), 1.15 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.88 – 0.78 (m, 2H), -0.09 (s, 9H).

步骤六：化合物 26-6 的合成

将化合物 26-5 (500 mg)、环丙乙炔(637 mg)、碘化亚铜(55 mg)、双三苯基膦二氯化钯(203 mg)、三乙胺(293 mg)、碳酸铯(2.12 g) 和乙腈(10 mL)混合，氮气氛围下 85°C 反应过夜。反应液过滤，滤液浓缩后粗品用柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1)，得到化合物 26-6(298 mg)。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 504.30.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 6.07 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.36 – 4.26 (m, 1H), 3.98 – 3.86 (m, 2H), 3.73 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.61 (dd, $J = 11.3, 2.7$ Hz, 1H), 3.54 (dq, $J = 9.8, 3.0$ Hz, 2H), 3.49 – 3.42 (m, 1H), 3.38 (s, 6H), 3.09 (td, $J = 12.8, 3.7$ Hz, 1H), 1.57 (tt, $J = 8.3, 5.0$ Hz, 1H), 1.14 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.92 – 0.86 (m, 2H), 0.86 – 0.79 (m, 2H), 0.79 – 0.74 (m, 2H), -0.10 (s, 9H).

步骤七：化合物 26-7 的合成

将化合物 26-6 (290 mg)溶于二氯甲烷(5 mL)，降温至 0°C，加入三乙基硅烷 (1.46 g)和三氟乙酸(15 mL)，室温反应 1 小时。反应液加入二氯甲烷稀释，用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 8。有机相依次以水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，浓缩，粗品用柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1)，得到化合物 26-7(191 mg)。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 374.20.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.66 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.25 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 3.92 (dd, $J = 11.2, 3.2$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.71 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 11.3, 2.7$ Hz, 1H), 3.46 (td, $J = 11.7, 2.9$ Hz, 1H), 3.36 (s, 6H), 3.08 (td, $J = 12.7, 3.8$ Hz, 1H), 1.56 (tt, $J = 8.3, 5.0$ Hz, 1H), 1.13 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.90 – 0.84 (m, 2H), 0.78 – 0.72 (m, 2H).

步骤八：化合物 26-8 的合成

将化合物 26-7 (150 mg)、3-碘-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡啶(260 mg)、碘化亚铜(115 mg)、(1*R*,2*R*)-环己烷-1,2-二胺(138 mg)、碳酸铯(393 mg) 和 *N*-甲基吡咯烷酮(5 mL)混合，微波加热至 140°C，反应 0.5 小时。向反应液加入乙酸乙酯(100 mL)，有机相依次以 1 M 氨水溶液、水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，滤液浓缩后粗品用柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1)，得到化合物 26-8(113 mg)。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 570.40.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.98 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.35 – 4.24 (m, 1H), 3.98 – 3.86 (m, 2H), 3.74 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J =$

11.3, 2.6 Hz, 1H), 3.58 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.48 (td, $J = 11.8, 2.8$ Hz, 1H), 3.41 (s, 6H), 3.12 (td, $J = 12.7, 3.7$ Hz, 1H), 1.61 (tt, $J = 8.3, 5.0$ Hz, 1H), 1.17 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.92 (td, $J = 6.6, 3.9$ Hz, 2H), 0.85 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 0.82 – 0.78 (m, 2H), -0.04 (s, 9H).

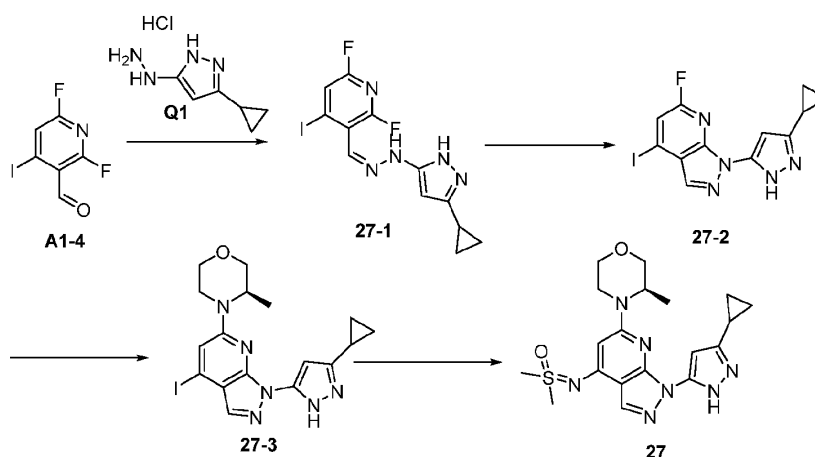
步骤九：化合物 26 的合成

将化合物 **26-8** (100 mg) 溶于二氯甲烷 (1 mL)，降温至 0°C，加入三乙基硅烷 (408 mg) 和三氟乙酸 (3 mL)，室温反应 1 小时。反应液加入二氯甲烷 (30 mL) 稀释，用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 8。有机相依次以水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，浓缩，粗品用柱层析分离纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 19:1)，得到化合物 **26** (48 mg)。

HRMS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 440.1872.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.78 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.35 – 4.26 (m, 1H), 3.95 (dd, $J = 11.2, 3.1$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.63 (dd, $J = 11.3, 2.7$ Hz, 1H), 3.48 (td, $J = 11.7, 2.8$ Hz, 1H), 3.41 (s, 6H), 3.12 (td, $J = 12.7, 3.5$ Hz, 1H), 1.64 – 1.58 (m, 1H), 1.17 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.94 – 0.89 (m, 2H), 0.83 – 0.78 (m, 2H).

实施例 27：化合物 27 的合成



步骤一：化合物 27-1 的合成

将化合物 **A1-4** (2 g)、化合物 **Q1** (5.19 g) 和乙醇 (30 mL) 混合，室温反应 1 小时。反应液浓缩，残留物用乙酸乙酯溶解，依次用饱和碳酸氢钠、水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到化合物 **27-1** (2.6 g)。

MS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 390.24.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.73 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.65 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 1.83 (dq, $J = 8.5, 5.1$ Hz, 1H), 1.01–0.85 (m, 2H), 0.74–0.61 (m, 2H).

步骤二：化合物 27-2 的合成

将化合物 **27-1** (2.6 g)、*N*-甲基吡咯烷酮(20 mL)混合, 微波加热至 200°C, 反应 20 分钟。向反应液加入水, 析出固体, 过滤, 洗涤, 干燥, 得到化合物 **27-2**(1.6 g)。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 370.14.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.82 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 2.01 (dt, $J = 8.4, 4.6$ Hz, 1H), 1.06-0.96 (m, 2H), 0.86-0.70 (m, 2H).

步骤三: 化合物 **27-3** 的合成

将化合物 **27-2** (500 mg)、(*R*)-3-甲基吗啉(274 mg)和二甲基亚砷(5 mL)混合, 加热至 120°C, 反应 1 小时。向反应液加入水, 析出固体, 过滤, 洗涤, 干燥, 得到化合物 **27-(260 mg)3**。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 451.28.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.59 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.43 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 11.3, 3.0$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.63 (dd, $J = 11.4, 2.7$ Hz, 1H), 3.48 (td, $J = 11.8, 2.7$ Hz, 1H), 3.16 (td, $J = 12.9, 3.4$ Hz, 1H), 2.03-1.91 (m, 1H), 1.19 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 0.76 (d, $J = 3.3$ Hz, 2H).

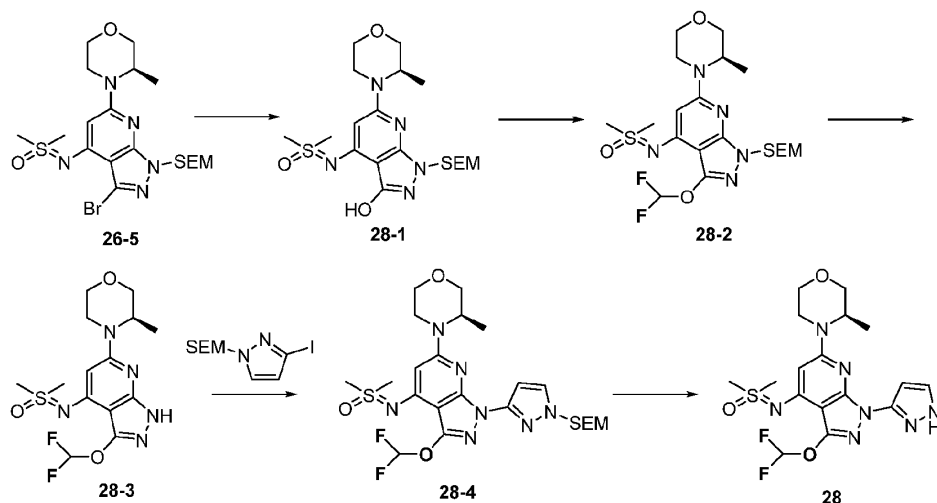
步骤四: 化合物 **27** 的合成

将化合物 **27-3** (260 mg)、二甲基亚砷酰亚胺(81 mg)、三(二亚苄基丙酮)二钯(26 mg)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(33 mg)、碳酸铯(376 mg) 和 1,4-二氧六环(7 mL)混合, 氮气氛围下 80°C 反应 1 小时。反应液过滤, 滤液浓缩后粗品用柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯 = 1:1), 得到化合物 **27**(80 mg)。

HRMS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 416.1896.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.45 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.30 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.99 – 3.86 (m, 2H), 3.75 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 11.3, 2.8$ Hz, 1H), 3.49 (td, $J = 11.8, 2.9$ Hz, 1H), 3.41 (s, 6H), 3.12 (td, $J = 12.7, 3.5$ Hz, 1H), 2.00 – 1.90 (m, 1H), 1.17 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.96 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 0.74 (d, $J = 3.4$ Hz, 2H).

实施例28: 化合物**28**的合成



步骤一：化合物 28-1 的合成

将化合物 **26-5** (0.5 g)、(N₁,N₂-双(4-羟基-2,6-二甲基苯基)草酰胺(63 mg)、乙酰丙酮酸铜(50 mg)、氢氧化锂(69 mg)和二甲基亚砜 (10 mL)、水(3 mL)混合，氮气氛围下微波加热至 140°C，反应 0.5 小时。向反应液加入乙酸乙酯，有机相依次以水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，滤液浓缩后粗品用柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1)，得到化合物 **28-1**(400 mg)。

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 456.30.

步骤二：化合物 28-2 的合成

将化合物 **28-1** (0.4 g)、氢氧化钾(1 g)、乙腈(10 mL)和水(10 mL)混合，降温至 -20°C，氮气氛围下分批加入溴氟甲基膦酸二乙酯 (0.7 g)，反应液 -20°C 搅拌 30 分钟。向反应液中加入乙酸乙酯，有机相依次用水和饱和食盐水洗涤，浓缩所得粗品用柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=3:1)，得到化合物 **28-2**(330 mg)。

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 506.26.

步骤三：化合物 28-3 的合成

将化合物 **28-2** (330 mg)溶于二氯甲烷(5 mL)，降温至 0°C，加入三乙基硅烷 (0.8 g)和三氟乙酸(9 mL)，室温反应 1 小时。反应液加入二氯甲烷稀释，用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 8。有机相依次以水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥。过滤，浓缩，粗品用柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1)，得到化合物 **28-3**(220 mg)。

MS (ESI, [M+H]⁺) *m/z*: 376.05.

步骤四：化合物 28-4 的合成

将化合物 **28-3** (220 mg)、3-碘-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(385 mg)、碘

化亚铜(165 mg)、(1*R*,2*R*)-环己烷-1,2-二胺(198 mg)、碳酸铯(572 mg) 和 *N*-甲基吡咯烷酮(11 mL) 混合,微波加热至 140°C,反应 0.5 小时。向反应液加入乙酸乙酯,有机相依次以 1 M 氨水溶液、水和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,滤液浓缩后粗品用柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1),得到化合物 **28-4**(200 mg)。

MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 572.27.

步骤五: 化合物 **28** 的合成

将化合物 **28-4**(200 mg)溶于二氯甲烷(3 mL),降温至 0°C,加入三乙基硅烷 (405 mg)和三氟乙酸(5 mL),室温反应 1 小时。反应液加入二氯甲烷(40 mL)稀释,用饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 至 8。有机相依次以水和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥。过滤,浓缩,粗品用柱层析分离纯化(二氯甲烷:甲醇=18:1),得到化合物 **28**(120 mg)。

HRMS: (ESI, $[M+H]^+$) m/z : 442.1469.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.74 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.39-4.27 (m, 1H), 4.01-3.87 (m, 2H), 3.75 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 11.4, 2.8$ Hz, 1H), 3.49 (dd, $J = 11.8, 2.9$ Hz, 1H), 3.44 (s, 6H), 3.14 (td, $J = 12.7, 3.7$ Hz, 1H), 1.18 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

试验例 1: 体外 ATR 激酶抑制活性筛选

用激酶缓冲液(50 mM HEPES、10 mM MgCl_2 、2 mM DTT、1 mM EGTA、0.01% Tween 20)将 50 ng/ μL 的 ATR 母液进行稀释,按每孔加入 6 μL 1.67 $\times$ 的 0.0835 ng/ μL 的工作液(终浓度为 0.05 ng/ μL),用纳升加样仪将 DMSO 溶解的不同化合物加入到孔中,使化合物终浓度为 1000 nM - 0.24 nM,阳性为 100 nM - 0.024 nM,4 倍梯度,共 7 个浓度,同时设空白对照空(不含酶)与阴性对照孔(含酶,加溶媒 DMSO)。酶与化合物或溶媒反应 30 分钟后,将用激酶缓冲液配制好的 5 $\times$ 的 50 μM ATP(终浓度为 10 μM)与 5 $\times$ 的 0.5 μM 底物(终浓度为 0.1 μM , U Light-poly GT),按 1:1 混合后按每孔 4 μL 加入孔中;封板膜封板以后,室温反应 2 小时后,每孔加入 5 μL 4 $\times$ 的 40 mM EDTA(终浓度为 10 mM),室温 5 分钟,再每孔加入 5 μL 4 $\times$ 的 8 nM 检测试剂(终浓度为 2 nM, E μ -anti-phospho-tyrosine antibody),室温孵育 1 小时;PE 仪器读板(激发 320 or 340 nm,发射 665 nm),采用四参数拟合,计算 IC_{50} ,结果见表 1,其中 A 表示 $\text{IC}_{50} < 50$ nM。

表 1 化合物对 ATR 激酶抑制活

化合物	IC ₅₀ (nM)
1	A
3	A
4	A
6	A
10-A	A
10-B	A
13	A
14-A	A
15-A	A
16-A	A
17	A
19-A	A
20	A
23	A
24	A
25	A

。

试验例 2：TMD-8 细胞 CHK1 磷酸化抑制活性测定

取处于生长状态良好的 TMD-8 细胞，收集至离心管，调整细胞密度至 1×10^7 个/mL，接种于 384 孔板上(4 μ L/孔)，使用纳升加样仪进行化合物加样，使化合物终浓度为 1000 nM - 0.24 nM，2 个复孔，同时设置对照。细胞培养箱中继续培养 0.5 小时后加入 10 mM HU(4 μ L/孔)，室温孵育 2 小时后，利用 p-CHK1(Ser345)检测试剂盒(厂家：perkinelmer)，Envision 酶标仪 AlphaLISA 程序检测，四参数分析，拟合量效曲线，计算 IC₅₀，结果表明实施例化合物对 TMD-8 细胞 CHK1 磷酸化抑制活性 IC₅₀<50 nM。

试验例 3：TMD-8 细胞增殖抑制活性测定

取处于生长状态良好的 TMD-8 细胞，收集至离心管，调整细胞密度至 4×10^4 个/mL，接种于 96 孔板上(100 μ L/孔)，细胞培养箱中培养过夜，使用纳升加样仪进行化合物加样，使化合物终浓度为 10000 nM - 4.57 nM，2 个复孔，同时设置对照。细胞培养箱中继续培养 72 小时后，加入检测试剂 CCK-8(厂家：同仁化学，10 μ L/孔)，细胞培养箱中孵育 4 小时后，Envision 酶标仪 450 nm 处检测其吸光值，四参数分析，拟合量效曲线，计算 IC₅₀，结果见表 2，其中 A 表示 IC₅₀≤200 nM。

表2. 化合物对TMD-8细胞增殖抑制活性

化合物	IC ₅₀ (nM)
1	A
2	A
3	A
4	A
5	A
15-A	A
15-B	A
17	A
19-A	A
19-B	A
20	A
21	A
22	A
23	A
24	A
25	A
26	A

。

试验例 4：体外肝微粒体稳定性测定

200 μL 最终的温孵体系中，含 20 μL 肝微粒体(蛋白浓度：5 mg/mL)，20 μL NADPH + MgCl_2 ，2 μL 底物，158 μL PBS 缓冲液。其中有机溶剂的比例为 1%。每个种属平行 2 份，每份 0.2 mL。每管先配好总体积为 180 μL 的底物及酶的混匀液和 NADPH 分别在 37°C 预温孵 5 分钟后，加入 20 μL NADPH + MgCl_2 混合，分别于 0、15、60 分钟取出 50 μL ，用含内标的冰乙腈终止反应。

吸取 50 μL 温孵样品，加入 300 μL 含内标的乙腈沉淀，涡旋震荡 5 分钟后，离心(13000 rpm，20°C)10 分钟。吸取上清液 80 μL 至 96 孔板中，用 80 μL 超纯水稀释混匀，进样 1 μL ，进行 LC-MS/MS 分析。试验结果见表 3。

表 3. 体外肝微粒体稳定性

化合物	人肝微粒体 (60 min 剩余量%)
1	102.05
2	85.89
3	106.47
4	96.49
6	94.62
10-A	95.39
10-B	94.14
13	108.36

。

试验例 5：化合物在小鼠体内的药代动力学评价

ICR 小鼠，体重 18-22 g，适应 3-5 天后，随机分为 4 组，每组 9 只，按 10 mg/kg 剂量分别灌胃(IG)受试化合物，1 mg/kg 剂量分别静注(IV)受试化合物。

受试动物(ICR 小鼠)给药前禁食 12 小时，给药后 4 小时给食物，实验前后和实验过程中均自由饮水。

灌胃给药后分别于 15 min、30 min、1 h、2 h、3 h、4 h、6 h、8 h、10 h、24 h 眼眶取血约 0.1 mL，静注给药后分别于 5 min、10 min、30 min、1 h、2 h、4 h、6 h、8 h、10 h、24 h 眼眶取血约 0.1 mL，每只小鼠采集 3-4 个时间点，每个时间点 3 只小鼠，采集全血置于含 EDTA-K2 离心管中，4℃保存，于 1 小时内 4℃、4000 rpm×10 分钟条件下离心分离血浆。收集全部血浆后立即于-20℃保存待测。

吸取 30 μL 待测血浆样品和标曲样品，加入 300 μL 含内标(地西洋 20 ng/mL)的乙腈溶液，振荡混匀 5 分钟，13000rpm 离心 10 分钟，取上清 80 μL，加入 80 μL 超纯水稀释，混匀，吸取 2 μL 用于液相色谱-质谱分析测定，计算药代参数。试验结果见表 4。

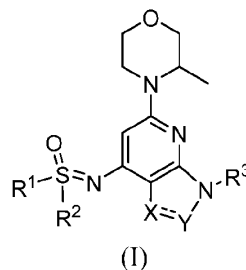
表4 化合物在小鼠体内的药代动力学评价结果

化合物	IG 半衰期 t _{1/2} (h)	达峰浓度 C _{max} (ng/mL)	药时曲线下面积 AUC _{0-last} (h•ng/mL)	组织分布 Vd (L/kg)	绝对生物利用度 F (%)
10-A	1.3	4888	13943	0.68	66%
10-B	3.3	4633	10311	1.38	81%
19-A	1.16	2948	5403	4.58	88%
19-B	2.65	2210	4445	8.46	85%
20	1.93	6518	14581	1.04	74%

。

权利要求书

1. 式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,



其中,

=====为双键, 并且 X 选自 CR^a, Y 选自 N; 或者, =====为单键, 并且 X 选自 C=O, Y 选自 NR^b;

R^a 选自氢、羟基、氰基、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₃₋₁₀ 环烷基、3~10 元杂环烷基或 C₃₋₁₀ 环烷基-C₂₋₆ 炔基, 其中所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₃₋₁₀ 环烷基、3~10 元杂环烷基和 C₃₋₁₀ 环烷基-C₂₋₆ 炔基任选地被一个或多个卤素、羟基或氰基取代基取代;

R^b 选自氢或 C₁₋₆ 烷基;

R¹ 和 R² 分别独立地选自 C₁₋₁₀ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基、3~10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 元芳基或 5~10 元杂芳基, 其中所述 C₃₋₁₀ 环烷基、3~10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 元芳基和 5~10 元杂芳基任选地被一个或多个 R^c 取代;

或者, R¹、R² 和与之相连的硫原子共同形成 3~10 元杂环基, 所述 3~10 元杂环基任选地被一个或多个 R^d 取代;

每一个 R^c 和 R^d 分别独立地选自卤素、羟基、氨基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基-C(O)-、C₁₋₆ 烷基-S(O)₂-、C₃₋₁₀ 环烷基、3~10 元杂环烷基、C₆₋₁₀ 元芳基或 5~10 元杂芳基;

R³ 选自任选地被一个或多个 R^e 取代的 5~10 元杂芳基;

R^e 选自羟基、氨基、卤素、C₁₋₆ 烷基、卤代 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3~6 元杂环烷基。

2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^a 选自氢、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₁₀ 环烷基或 C₃₋₁₀ 环烷基-C₂₋₆ 炔基, 其中所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₁₀ 环烷基和 C₃₋₁₀ 环烷基-C₂₋₆ 炔基任选地被一个或多个卤素取代;

或者, R^a 选自氢、羟基、卤素或 C₁₋₆ 烷基, 其中所述 C₁₋₆ 烷基任选地被一个或多个卤素取代;

或者, R^a 选自氢、羟基、卤素或 C₁₋₃ 烷基, 其中所述 C₁₋₃ 烷基任选地被一个或多个卤素

取代;

或者, R^a 选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基或 C_{3-6} 环烷基- C_{2-4} 炔基, 其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基和 C_{3-6} 环烷基- C_{2-4} 炔基任选地被一个或多个卤素取代;

或者, R^a 选自氢、溴、甲基、正丙基、异丁基、叔丁基、甲氧基、环丙基或环丙基乙炔基, 其中所述甲基、正丙基、异丁基、叔丁基、甲氧基、环丙基和环丙基乙炔基任选地被一个或多个卤素取代;

或者, R^a 选自氢、溴、甲基、三氟甲基、3,3,3-三氟丙基、异丁基、叔丁基、二氟甲氧基、环丙基或环丙基乙炔基;

或者, R^a 选自氢或溴。

3. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^b 选自氢或 C_{1-3} 烷基;

或者, R^b 选自氢。

4. 如权利要求 1-3 任一项所述的化合物, 其中 ----- 为双键, 并且 X 选自 CH 或 CBr, Y 选自 N。

5. 如权利要求 1-3 任一项所述的化合物, 其中 ----- 为单键, 并且 X 选自 C=O, Y 选自 NH。

6. 如权利要求 1-5 任一项所述的化合物, 其中 R^1 和 R^2 分别独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、3~8 元杂环烷基、苯基或 5~6 元杂芳基, 其中所述 C_{3-8} 环烷基、3~8 元杂环烷基、苯基和 5~6 元杂芳基任选地被一个或多个 R^c 取代;

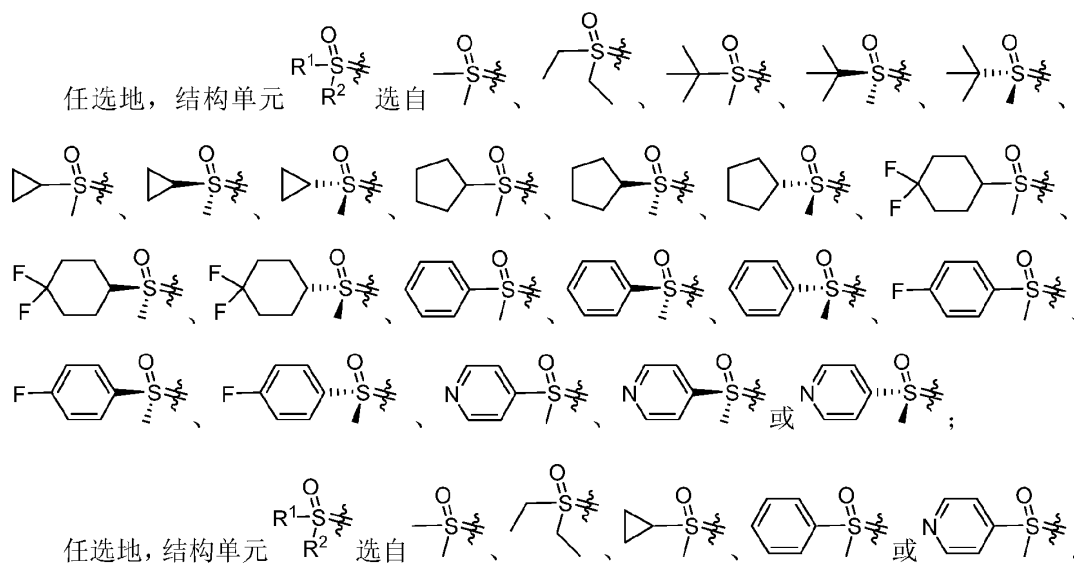
或者, R^1 和 R^2 分别独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、3~6 元杂环烷基、苯基或 5~6 元杂芳基, 其中所述 C_{3-6} 环烷基、3~6 元杂环烷基、苯基和 5~6 元杂芳基任选地被一个或多个 R^c 取代;

或者, R^1 和 R^2 分别独立地选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、苯基、吡咯基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基或呋喃基, 其中所述环丙基、环戊基、环己基、苯基、吡咯基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基或呋喃基任选地被一个或多个 R^c 取代;

任选地, R^1 和 R^2 分别独立地选自 C_{1-3} 烷基、 C_{3-4} 环烷基、苯基或 5~6 元杂芳基, 其中所述 C_{3-4} 环烷基、苯基或 5~6 元杂芳基任选地被一个或多个 R^c 取代;

或者, R^1 和 R^2 分别独立地选自甲基、乙基、叔丁基、环丙基、环戊基、环己基、苯基或吡啶基, 其中所述、环丙基、环戊基、环己基、苯基和吡啶基任选地被一个或多个 R^c 取代;

或者, R^1 和 R^2 分别独立地选自甲基、乙基、环丙基、苯基或吡啶基;



7. 如权利要求 1-6 任一项所述的化合物, 其中每一个 R^c 和 R^d 分别独立地选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基- $\text{C}(\text{O})$ -、 C_{1-4} 烷基- $\text{S}(\text{O})_2$ -、 C_{3-8} 环烷基、3~8 元杂环烷基、 C_{6-8} 芳基或 5~8 元杂芳基;

或者, 每一个 R^c 和 R^d 分别独立地选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基- $\text{C}(\text{O})$ -、 C_{1-3} 烷基- $\text{S}(\text{O})_2$ -、 C_{3-6} 环烷基、3~6 元杂环烷基、苯基或 5~6 元杂芳基;

或者, 每一个 R^c 和 R^d 分别独立地选自氟、氯、溴、羟基、氨基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、 $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$ -、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ -、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ -、 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{O})$ -、 $\text{CH}_3\text{S}(\text{O})_2$ -、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$ -、 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2$ -、 $(\text{CH}_3)_2\text{CHS}(\text{O})_2$ -、环丙烷基、环戊烷基、环己烷基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、哌嗪基、哌啶基、苯基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡啶基或嘧啶基;

任选地, 每一个 R^c 和 R^d 分别独立地选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基;

或者, 每一个 R^c 和 R^d 分别独立地选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基;

或者, 每一个 R^c 和 R^d 分别独立地选自卤素或 C_{1-3} 烷基;

任选地, R^c 选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基- $\text{C}(\text{O})$ -或 C_{1-3} 烷基- $\text{S}(\text{O})_2$ -;

或者, R^c 选自卤素、羟基或氨基;

或者, R^c 选自氟、氯或溴;

或者, R^c 选自溴;

任选地, R^d 选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷基- $\text{C}(\text{O})$ -、 C_{1-3} 烷基- $\text{S}(\text{O})_2$ -、 C_{3-6} 环烷基、3~6 元杂环烷基、苯基或 5~6 元杂芳基;

或者, R^d 选自卤素、羟基、氨基、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基;

或者, R^d 选自 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基;

任选地, R^d 选自 C_{1-6} 烷基;

或者, R^d 选自 C_{1-3} 烷基;

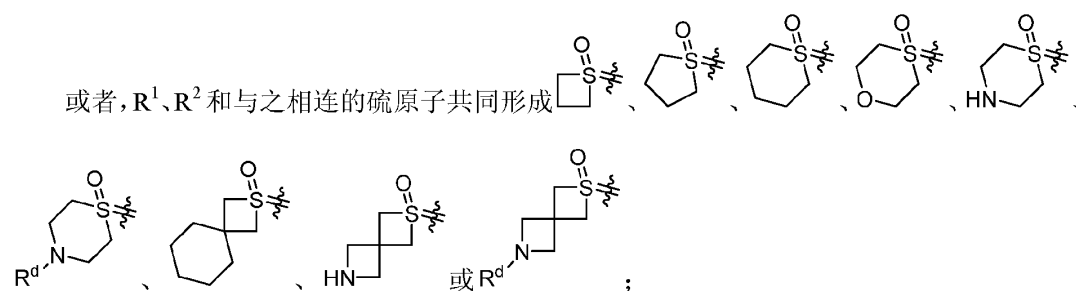
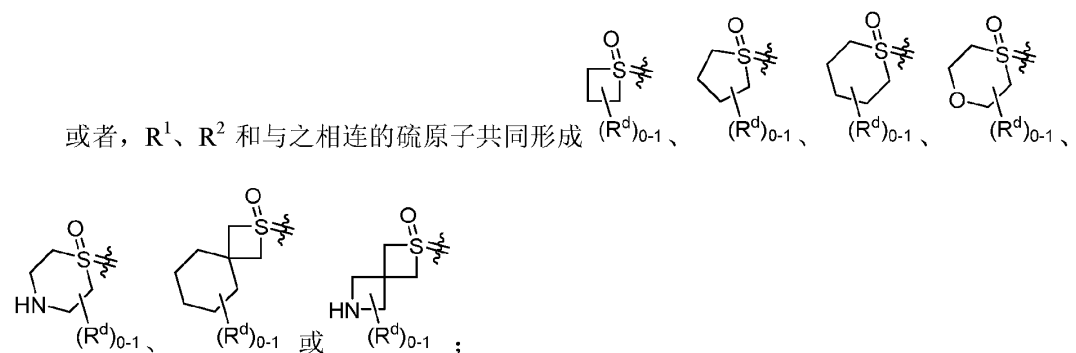
或者, R^d 选自甲基、乙基、正丙基或异丙基;

或者, R^d 选自甲基。

8. 如权利要求 1-7 任一项所述的化合物, 其中 R^1 、 R^2 和与之相连的硫原子共同形成 4 元、5 元、6 元、7 元、8 元、9 元或 10 元杂环烷基, 所述杂环烷基任选地被一个或多个 R^d 取代;

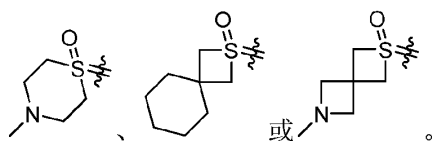
或者, R^1 、 R^2 和与之相连的硫原子共同形成 4~6 元单杂环烷基或 7~10 元螺杂环烷基, 所述单杂环烷基或螺杂环烷基任选被一个或多个 R^d 取代;

或者, R^1 、 R^2 和与之相连的硫原子共同形成 4 元、5 元或 6 元单杂环烷基、或 7 元或 9 元螺杂环烷基, 所述单杂环烷基或螺杂环烷基任选被 1 个、2 个或 3 个 R^d 取代;



任选地, R^1 和 R^2 分别独立地选自甲基、乙基、叔丁基、环丙基、环戊基、环己基、苯基、





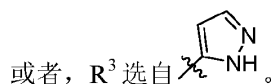
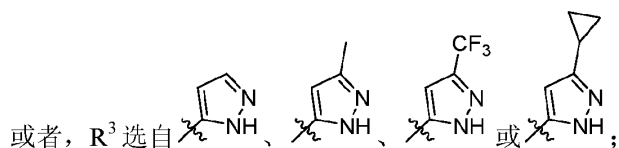
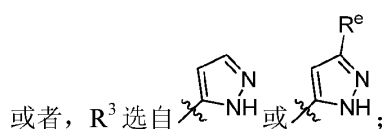
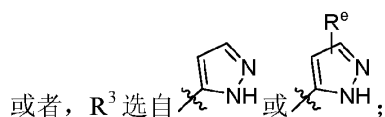
9. 如权利要求 1-8 任一项所述的化合物, 其中 R^3 选自任选地被一个或多个 R^e 取代的 5~6 元杂芳基;

或者, R^3 选自任选地被一个或多个 R^e 取代的 5 元杂芳基;

或者, R^3 选自任选地被一个或多个 R^e 取代的 5 元含 N 的杂芳基;

或者, R^3 选自任选地被一个或多个 R^e 取代的吡唑基;

或者, R^3 选自任选地被 1 个 R^e 取代的吡唑基;

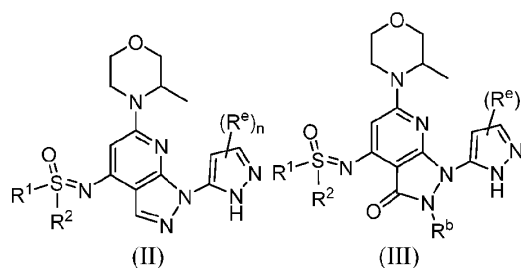


10. 如权利要求 1-9 任一项所述的化合物, 其中 R^e 选自羟基、氨基、卤素、 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3~6 元杂环烷基;

或者, R^e 选自 C_{1-3} 烷基、卤代 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 环烷基;

或者, R^e 选自甲基、三氟甲基或环丙基。

11. 如权利要求 1 所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其选自式(II)或式(III)化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐:

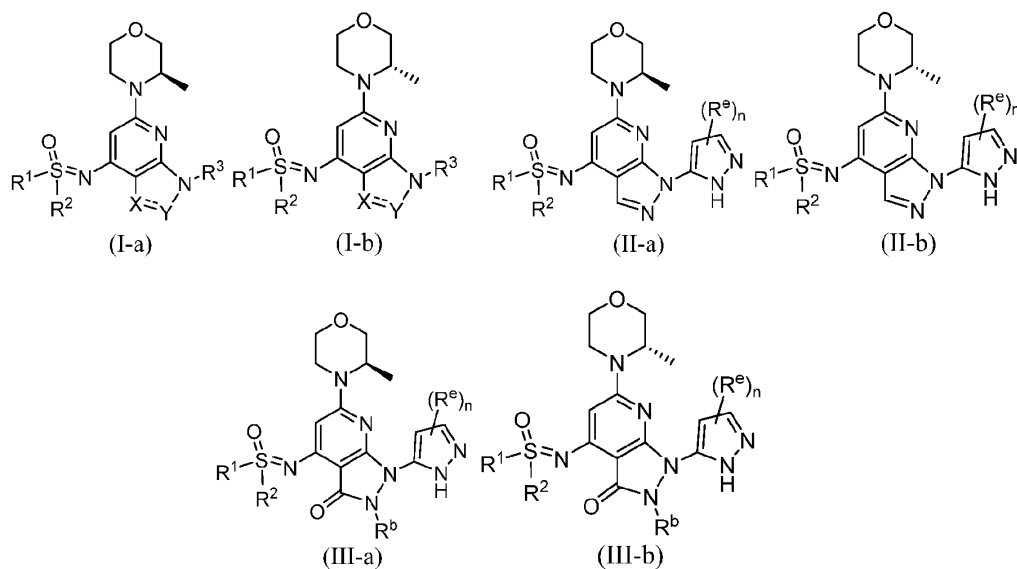


其中,

R^1 、 R^2 、 R^b 及 R^e 如权利要求 1、3、6-8、10 任一项所定义;

n 选自 0、1 或 2。

12. 如权利要求 1 所述的式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,其选自式(I-a)化合物、式(I-b)化合物、式(II-a)化合物、式(II-b)化合物、式(III-a)化合物或式(III-b)化合物,其立体异构体或其药学上可接受的盐

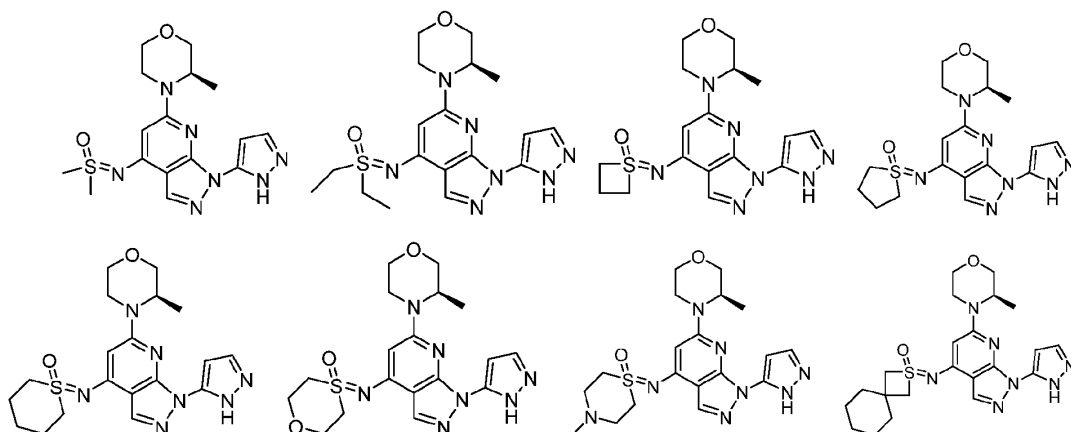


其中,

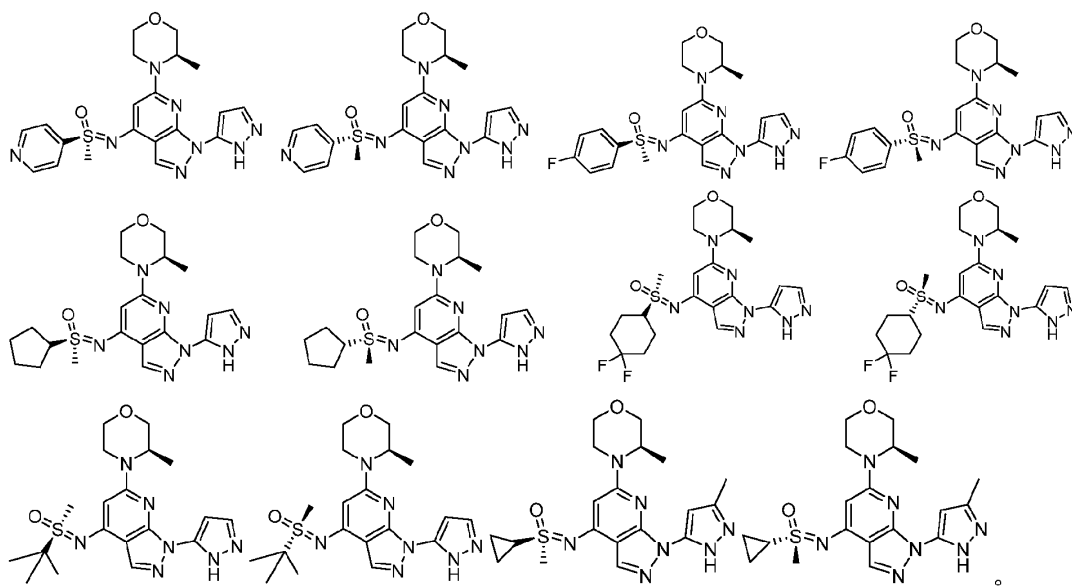
X 、 Y 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^b 及 R^e 如权利要求 2-10 任一项所定义;

n 选自 0、1 或 2。

13. 以下化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐:







14. 药物组合物，其包含权利要求 1-13 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐。

15. 权利要求 1-13 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐或权利要求 14 所述的药物组合物在制备治疗与 ATR 相关或由 ATR 介导的疾病和/或病症的药物中的用途；

任选地，所述 ATR 相关或由 ATR 介导的疾病和/或病症选自过度增殖性疾病。