

6 并 5 杂芳基衍生物及其应用

本发明主张如下的优先权：

1) 于 2023 年 11 月 15 日向中国国家知识产权局提交的第 202311531006.7 号中国专利申请的优先权和权益，2) 于 2023 年 12 月 07 日向中国国家知识产权局提交的第 202311689492.5 号中国专利申请的优先权和权益，3) 于 2023 年 12 月 28 日向中国国家知识产权局提交的第 202311855147.4 号中国专利申请的优先权和权益，4) 于 2024 年 1 月 18 日向中国国家知识产权局提交的第 202410077837.X 号中国专利申请的优先权和权益，5) 于 2024 年 3 月 21 日向中国国家知识产权局提交的第 202410329802.0 号中国专利申请的优先权和权益，和 6) 于 2024 年 11 月 8 日向中国国家知识产权局提交的第 202411597445.2 号中国专利申请的优先权和权益，所述申请公开的内容通过引用整体并入本文中。

技术领域

本发明涉及一类 6 并 5 杂芳基衍生物及其应用，具体涉及式 (IV) 所示化合物及其药学上可接受的盐。

背景技术

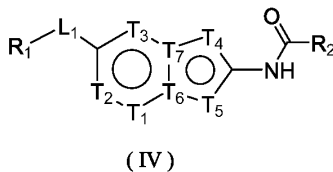
癫痫是一种常见的神经系统疾病，影响全球约 6500 万人。癫痫是一系列脑病，其特征是大脑中异常同步和节律的神经元活动导致癫痫发作。自发性复发性癫痫发作是癫痫的标志。癫痫的主要临床症状包括抽搐、意识丧失、肌阵挛、肌张力减退和肌肉收缩持续时间延长。癫痫症正在改变生活，因为它们会导致儿童学习障碍和发育异常。癫痫事件也可能危及生命，因为强直-阵挛（抽搐）发作会导致肌肉收缩失控，从而导致受伤。

Kv7 的激活包括五个成员 (Kv7.1-5)，可以降低神经元的兴奋性，这已被证明是治疗癫痫的有效方法。钾离子通道的 Kv7 (KCNQ) 亚家族包含五个成员，每个成员都表现出独特的组织分布和生理作用。Kv7.2 和 Kv7.3 是中枢和周围神经系统中最丰富的 Kv7 亚基；由 Kv7.2 和 Kv7.3 亚基组成的异聚通道被认为是钾离子电流的基础，称为 M 通道，其激活通过将膜电位驱动到接近钾离子平衡电位的值来降低神经元兴奋性，从而限制重复放电并导致尖峰频率适应。瑞替加滨 (RTG) 是 Kv7 钾离子通道激活剂，可识别位于孔域的疏水口袋，开放并稳定钾离子通道，是第一个被批准用于治疗癫痫的神经元钾通道激动剂。由于 RTG 可导致永久性视网膜异常、周围皮肤变色、膀胱功能障碍和其他副作用，于 2017 年退出市场。

XEN1101 是神经元中 Kv7.2-7.3 (KCNQ2/3) 钾通道的新型正变构调节剂。3 期临床试验旨在评估 XEN1101 作为局灶性癫痫发作 (FOS) 和原发性全身性强直阵挛发作 (PGTCS) 的辅助治疗。在 2b 期临床试验中，与安慰剂相比，XEN1101 显示每月局灶性癫痫发作频率相对于基线有统计学意义和剂量依赖性降低。用于难治性癫痫治疗的小分子口服 KCNQ2/3 选择性开放剂 (CB03) 在美国完成 1 期临床试验首次健康受试者给药。这些新一代的 Kv7 钾离子通道开放剂将会给临床患者带来新的希望。

发明内容

本发明提供了式 (IV) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



其中，

L₁ 选自 CH₂、NH、O 和 S；

T₁、T₂ 和 T₃ 分别独立地选自 CR₃ 和 N；

T₄ 和 T₅ 分别独立地选自 CR₄、N 和 NR₄；

T₆ 和 T₇ 分别独立地选自 C 和 N；

R₁选自苯基、5-10元杂芳基、6-10元杂环烷基和6-10元杂环烯基,所述苯基、5-10元杂芳基、6-10元杂环烷基和6-10元杂环烯基分别独立地任选被1、2或3个R_{1a}取代;

或者,L₁不存在,R₁选自6-10元杂环烷基和6-10元杂环烯基,所述6-10元杂环烷基和6-10元杂环烯基分别独立地任选被1、2或3个R_{1a}取代;

R₂选自C₁₋₆烷基、-C₁₋₃烷基-C₃₋₆环烷基、-C₁₋₃烷基-4-6元杂环烷基和C₃₋₆环烷基,所述C₁₋₆烷基、-C₁₋₃烷基-C₃₋₆环烷基、-C₁₋₃烷基-4-6元杂环烷基和C₃₋₆环烷基分别独立地任选被1、2、3、4或5个R_{2a}取代;

R₃选自H、F、Cl、Br、I、CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基和4-6元杂环烷基,所述C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基和4-6元杂环烷基分别独立地任选被1、2或3个R_{3a}取代;

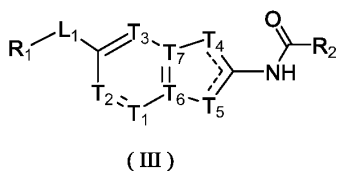
R₄选自H、F、Cl、Br、I、CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基和4-6元杂环烷基,所述C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基和4-6元杂环烷基分别独立地任选被1、2或3个R_{4a}取代;

各R_{1a}、各R_{2a}、各R_{3a}和各R_{4a}分别独立地选自H、F、Cl、Br、I、CN、C₁₋₄烷基和C₁₋₄烷氧基,所述C₁₋₄烷基和C₁₋₄烷氧基分别独立地任选被1、2、3、4或5个R取代;

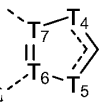
或者,2个R_{1a}与它们连接的原子一起形成C₅₋₆环烷基、C₅₋₆环烯基、苯基或5-6元杂芳基,所述C₅₋₆环烷基、C₅₋₆环烯基、苯基或5-6元杂芳基任选被1、2或3个R取代;

各R分别独立地选自H、F、Cl、Br和I。

本发明还提供了式(III)所示化合物或其药学上可接受的盐,



其中,



==选自单键和双键,且结构单元为芳香环;

L₁选自CH₂、NH、O和S;

T₁、T₂和T₃分别独立地选自CR₃和N;

T₄和T₅分别独立地选自CR₄、N和NR₄;

T₆和T₇分别独立地选自C和N;

R₁选自苯基、5-10元杂芳基、6-10元杂环烷基和6-10元杂环烯基,所述苯基、5-10元杂芳基、6-10元杂环烷基和6-10元杂环烯基分别独立地任选被1、2或3个R_{1a}取代;

或者,L₁不存在,R₁选自6-10元杂环烷基和6-10元杂环烯基,所述6-10元杂环烷基和6-10元杂环烯基分别独立地任选被1、2或3个R_{1a}取代;

R₂选自C₁₋₆烷基、-C₁₋₃烷基-C₃₋₆环烷基和-C₁₋₃烷基-4-6元杂环烷基,所述C₁₋₆烷基、-C₁₋₃烷基-C₃₋₆环烷基和-C₁₋₃烷基-4-6元杂环烷基分别独立地任选被1、2、3、4或5个R_{2a}取代;

R₃选自H、F、Cl、Br、I、CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基和4-6元杂环烷基,所述C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基和4-6元杂环烷基分别独立地任选被1、2或3个R_{3a}取代;

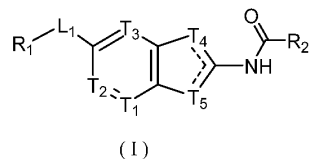
R₄选自H、F、Cl、Br、I、CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基和4-6元杂环烷基,所述C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基和4-6元杂环烷基分别独立地任选被1、2或3个R_{4a}取代;

各R_{1a}、各R_{2a}、各R_{3a}和各R_{4a}分别独立地选自H、F、Cl、Br、I、CN、C₁₋₄烷基和C₁₋₄烷氧基,所述C₁₋₄烷基和C₁₋₄烷氧基分别独立地任选被1、2、3、4或5个R取代;

或者,2个R_{1a}与它们连接的原子一起形成C₅₋₆环烷基、C₅₋₆环烯基、苯基或5-6元杂芳基,所述C₅₋₆环烷基、C₅₋₆环烯基、苯基或5-6元杂芳基任选被1、2或3个R取代;

各R分别独立地选自H、F、Cl、Br和I。

本发明提供了式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



其中，



==选自单键和双键，且结构单元为芳香环；

L₁选自CH₂、NH、O和S；

T₁、T₂和T₃分别独立地选自CR₃和N；

T₄和T₅分别独立地选自CR₄、N和NR₄；

R₁选自苯基、5-10元杂芳基、6-10元杂环烷基和6-10元杂环烯基，所述苯基、5-10元杂芳基、6-10元杂环烷基和6-10元杂环烯基分别独立地任选被1、2或3个R_{1a}取代；

或者，L₁不存在，R₁选自6-10元杂环烷基和6-10元杂环烯基，所述6-10元杂环烷基和6-10元杂环烯基分别独立地任选被1、2或3个R_{1a}取代；

R₂选自C₁₋₆烷基、-C₁₋₃烷基-C₃₋₆环烷基和-C₁₋₃烷基-4-6元杂环烷基，所述C₁₋₆烷基、-C₁₋₃烷基-C₃₋₆环烷基和-C₁₋₃烷基-4-6元杂环烷基分别独立地任选被1、2、3、4或5个R_{2a}取代；

R₃选自H、F、Cl、Br、I、CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基和4-6元杂环烷基，所述C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基和4-6元杂环烷基分别独立地任选被1、2或3个R_{3a}取代；

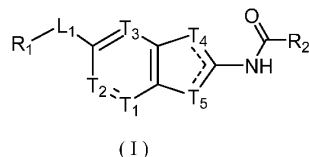
R₄选自H、F、Cl、Br、I、CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基和4-6元杂环烷基，所述C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、C₃₋₆环烷基和4-6元杂环烷基分别独立地任选被1、2或3个R_{4a}取代；

各R_{1a}、各R_{2a}、各R_{3a}和各R_{4a}分别独立地选自H、F、Cl、Br、I、CN、C₁₋₄烷基和C₁₋₄烷氧基，所述C₁₋₄烷基和C₁₋₄烷氧基分别独立地任选被1、2、3、4或5个R取代；

或者，2个R_{1a}与它们连接的原子一起形成C₅₋₆环烷基、C₅₋₆环烯基、苯基或5-6元杂芳基，所述C₅₋₆环烷基、C₅₋₆环烯基、苯基或5-6元杂芳基任选被1、2或3个R取代；

各R分别独立地选自H、F、Cl、Br和I。

本发明还提供了式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



其中，



==选自单键和双键，且结构单元为芳香环；

L₁选自CH₂、NH、O和S；

T₁、T₂、T₃、T₄和T₅分别独立地选自CR₃和N；

R₁选自苯基和5-10元杂芳基，所述苯基和5-10元杂芳基分别独立地任选被1、2或3个R_{1a}取代；

R₂选自C₁₋₆烷基、-C₁₋₃烷基-C₃₋₆环烷基和-C₁₋₃烷基-4-6元杂环烷基，所述C₁₋₆烷基、-C₁₋₃烷基-C₃₋₆环烷基和-C₁₋₃烷基-4-6元杂环烷基分别独立地任选被1、2、3、4或5个R_{2a}取代；

R_3 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基和 4-6 元杂环烷基，所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基和 4-6 元杂环烷基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_{3a} 取代；

各 R_{1a} 、各 R_{2a} 和各 R_{3a} 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基，所述 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R 取代；

或者，相邻原子上的 2 个 R_{1a} 连接在一起形成 C_{5-6} 环烷基或 C_{5-6} 环烯基，所述 C_{5-6} 环烷基或 C_{5-6} 环烯基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

各 R 分别独立地选自 H、F、Cl、Br 和 I。

本发明的一些技术方案中，上述各 R_{1a} 分别独立地选自 H、F、Cl、CN、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 和 $OCH(CH_3)_2$ ，所述 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 和 $OCH(CH_3)_2$ 分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R 取代，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些技术方案中，上述各 R_{1a} 分别独立地选自 H、F、Cl、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 和 OCH_3 ，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些技术方案中，上述各 R_{1a} 分别独立地选自 H、F、Cl、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 和 CF_3 ，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些技术方案中，上述 2 个 R_{1a} 与它们连接的原子一起形成环戊烯基、环己烯基、苯基或噻吩基，所述环戊烯基、环己烯基、苯基或噻吩基任选被 1、2 或 3 个 R 取代，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些技术方案中，上述相邻原子上的 2 个 R_{1a} 连接在一起形成环戊烯基或环己烯基，所述环戊烯基或环己烯基任选被 1、2 或 3 个 R 取代，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些技术方案中，上述各 R_{2a} 分别独立地选自 H、F、Cl、CN、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 和 $OCH(CH_3)_2$ ，所述 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 和 $OCH(CH_3)_2$ 分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R 取代，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些技术方案中，上述各 R_{2a} 分别独立地选自 H、F、Cl、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 和 CF_3 ，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些技术方案中，上述各 R_{3a} 分别独立地选自 H、F、Cl、CN、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 和 $OCH(CH_3)_2$ ，所述 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 和 $OCH(CH_3)_2$ 分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R 取代，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些技术方案中，上述各 R_{3a} 分别独立地选自 H、F、Cl、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 和 CF_3 ，其他变量如本发明所定义。

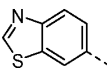
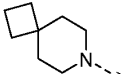
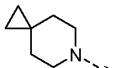
本发明的一些技术方案中，上述各 R_{4a} 分别独立地选自 H、F、Cl、CN、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 和 $OCH(CH_3)_2$ ，所述 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 和 $OCH(CH_3)_2$ 分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R 取代，其他变量如本发明所定义。

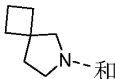
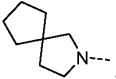
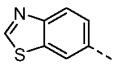
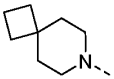
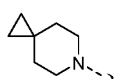
本发明的一些技术方案中，上述各 R_{4a} 分别独立地选自 H、F、Cl、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 和 CF_3 ，其他变量如本发明所定义。

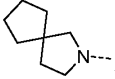
本发明的一些技术方案中，上述 L_1 选自 NH、O 和 S，其他变量如本发明所定义。

本发明的一些技术方案中，上述 L_1 选自 NH，其他变量如本发明所定义。

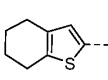
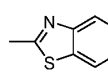
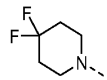
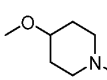
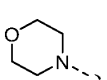
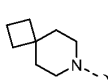
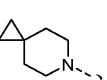
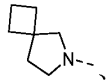
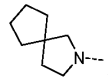
本发明的一些技术方案中，上述 R_1 选自苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噻吩基、噻唑基、

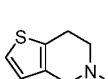
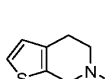
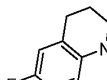
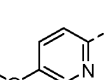
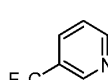
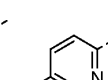
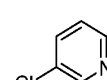
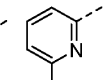
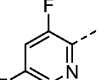
吡咯基、咪唑基、吡唑基、、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、高哌啶基、高哌嗪基、、

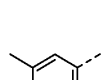
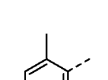
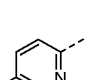
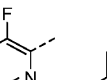
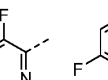
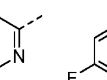
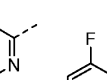
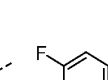
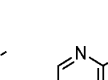
和

, 所述苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噻吩基、噻唑基、吡咯基、咪唑基、
 吡啶基、、
 哌啶基、哌嗪基、吗啉基、高哌啶基、高哌嗪基、
、
、


 和

 分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_{1a} 取代, 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些技术方案中, 上述 R_1 选自
 、
、
、
、
、

、
、
、
、
、
、
、
、
、

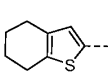
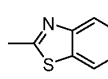
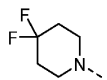
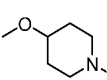
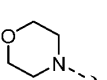
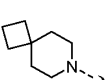
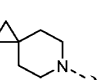
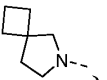
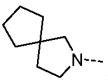
、
、
、
、
、
、
、
、
、

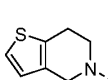
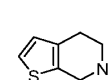
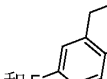
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、


 和

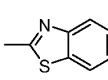
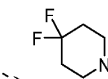
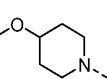
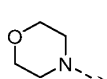
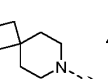
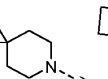
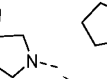
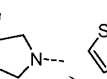
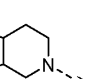
 , 其他变量如本发明所定义。

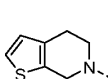
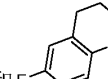
本发明的一些技术方案中, 上述 R_1 选自
 、
、
、
、
、

、
、
、
、
、
、
、
、
、

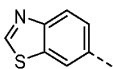
、
和

 , 其他变量如本发明所定义。

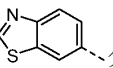
本发明的一些技术方案中, 上述 R_1 选自
 、
、
、
、
、

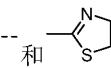
、
、
、
、
、
、
、
、
、

和

 , 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些技术方案中,上述 R_1 选自苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噻吩基、噻唑基、

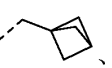
吡咯基、咪唑基、吡唑基和 , 所述苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、噻吩基、噻唑基、

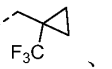
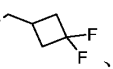
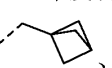
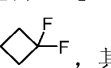
吡咯基、咪唑基、吡唑基和  分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_{1a} 取代, 其他变量如本发明所定义。

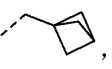
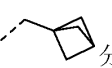
本发明的一些技术方案中, 上述 R_1 选自 , , ,  和 , 其他变量如本发明所定义。

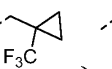
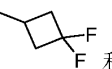
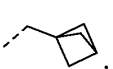
本发明的一些技术方案中, 上述 R_1 选自苯基和吡啶基, 所述苯基和吡啶基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_{1a} 取代, 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些技术方案中, 上述 R_1 选自 , , , , 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些技术方案中, 上述 R_2 选自 CH_2CH_3 、 $CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2$ -环丙基、 $-CH_2$ -环丁基、, 环丙基、环丁基、环戊基、环己基和 , 所述 CH_2CH_3 、 $CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2$ -环丙基、 $-CH_2$ -环丁基、, 环丙基、环丁基、环戊基、环己基和  分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_{2a} 取代, 其他变量如本发明所定义。

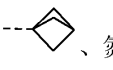
本发明的一些技术方案中, 上述 R_2 选自 CH_2CH_3 、 $CH_2C(CH_3)_3$ 、, , , , 环丙基、环丁基、环戊基和 , 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些技术方案中, 上述 R_2 选自 $CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2$ -环丙基、 $-CH_2$ -环丁基和 , 所述 $CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2$ -环丙基、 $-CH_2$ -环丁基和  分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_{2a} 取代, 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些技术方案中, 上述 R_2 选自 $CH_2C(CH_3)_3$ 、, ,  和 , 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些技术方案中, 上述 R_3 选自 H、F、Cl、CN、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 、环丙基、环丁基、, 氮杂环丁基和氧杂环丁基, 所述 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 、环丙基、环丁基、, 氮杂环丁基和氧杂环丁基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_{3a} 取代, 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些技术方案中, 上述 R_3 选自 H、F、Cl、CN、 CH_3 和 CF_3 , 其他变量如本发明所定义。

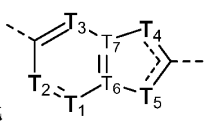
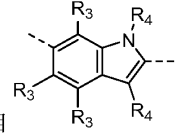
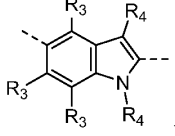
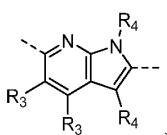
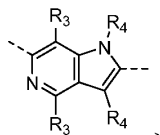
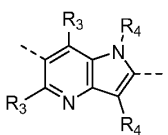
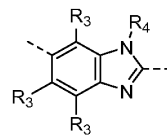
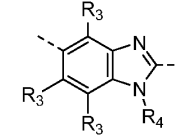
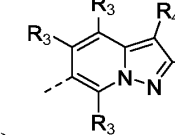
本发明的一些技术方案中, 上述 R_4 选自 H、F、Cl、CN、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 、环丙基、环丁基、, 氮杂环丁基和氧杂

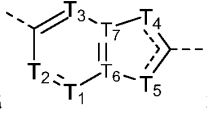
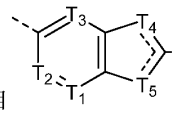
环丁基, 所述 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、

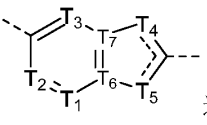
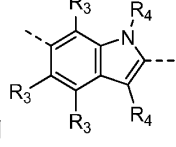
环丙基、环丁基、、氮杂环丁基和氧杂环丁基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_{4a} 取代, 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些技术方案中, 上述 R_4 选自 H 、 F 、 Cl 、 CN 、 CH_3 、 CF_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、、、、、、、 和  , 其他变量如本发明所定义。

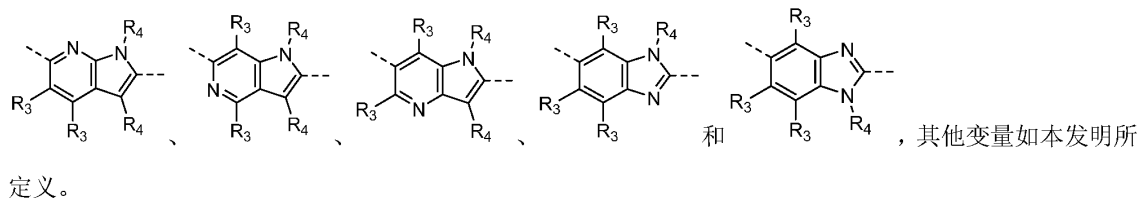
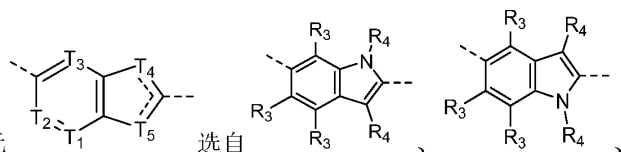
本发明的一些技术方案中, 上述 R_4 选自 H 、 F 、 Cl 、 CN 、 CH_3 、 CF_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、、、、、、 和  , 其他变量如本发明所定义。

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

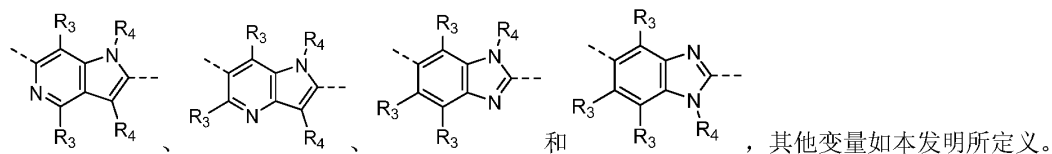
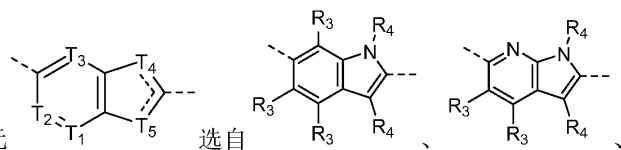
本发明的一些技术方案中, 上述结构单元
 选自
 , 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些技术方案中, 上述结构单元
 选自
 , 其他变量如本发明所定义。

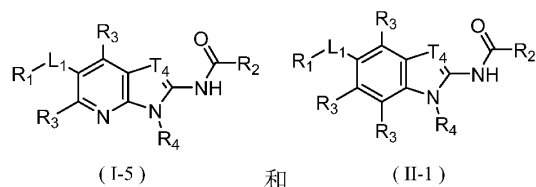
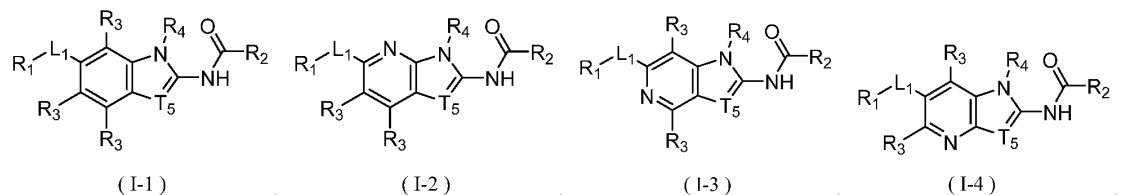
本发明的一些技术方案中，上述结构单元



本发明的一些技术方案中，上述结构单元



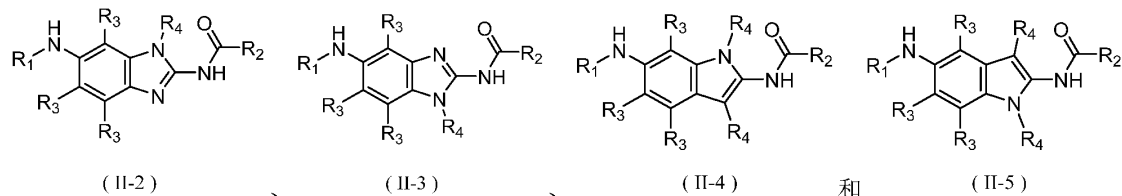
本发明的一些技术方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐选自：



其中， T_4 和 T_5 分别独立地选自 CR_4 和 N ；

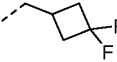
R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 L_1 如本发明所定义。

本发明的一些技术方案中，上述式 (I-1) 或 (II-1) 所示化合物或其药学上可接受的盐选自：



其中，

R_1 选自苯基、5-6 元杂芳基和 6-10 元杂环烷基, 所述苯基、5-6 元杂芳基和 6-10 元杂环烷基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_{1a} 取代;

R_2 选自 $CH_2C(CH_3)_3$ 、、、 和 ;

R_3 选自 H、F、Cl、CN、 CH_3 和 CF_3 ;

R_4 选自 H、F、Cl、 CH_3 、 $C(CH_3)_3$ 、环丙基、环丁基、、氮杂环丁基和氧杂环丁基, 所述 CH_3 、 $C(CH_3)_3$ 、环丙基、环丁基、、氮杂环丁基和氧杂环丁基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_{4a} 取代;

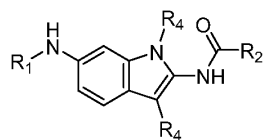
各 R_{1a} 分别独立地选自 H、F、 CH_3 、 CF_3 和 OCH_3 ;

各 R_{4a} 分别独立地选自 H、F、 CH_3 和 CF_3 。

本发明的一些技术方案中, 上述式 (I)、(I-1)、(II-1)、(II-2) 或 (II-3) 所示化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_1 选自苯基和 5-6 元杂芳基, 所述苯基和 5-6 元杂芳基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_{1a} 取代, 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些技术方案中, 上述式 (I)、(I-1)、(II-1)、(II-2) 或 (II-3) 所示化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_1 选自苯基和吡啶基, 所述苯基和吡啶基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_{1a} 取代, 其他变量如本发明所定义。

本发明的一些技术方案中, 上述式 (I-1) 或 (II-4) 化合物或其药学上可接受的盐选自:



(V-1)

其中,

R_1 为苯基和 5-6 元杂芳基, 所述苯基和 5-6 元杂芳基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_{1a} 取代;

R_2 选自 $CH_2C(CH_3)_3$ 和 ;

R_4 选自 H、 CH_3 、环丙基、环丁基和 , 所述 CH_3 、环丙基、环丁基和  分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_{4a} 取代;

各 R_{1a} 分别独立地选自 H、F、 CH_3 、 CF_3 和 OCH_3 ;

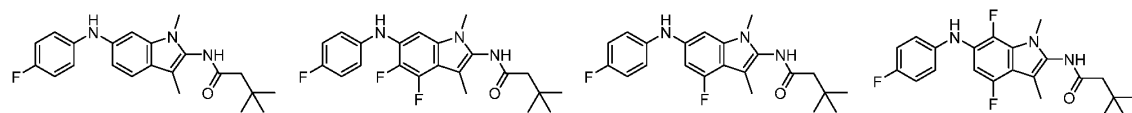
各 R_{4a} 分别独立地选自 H 和 F。

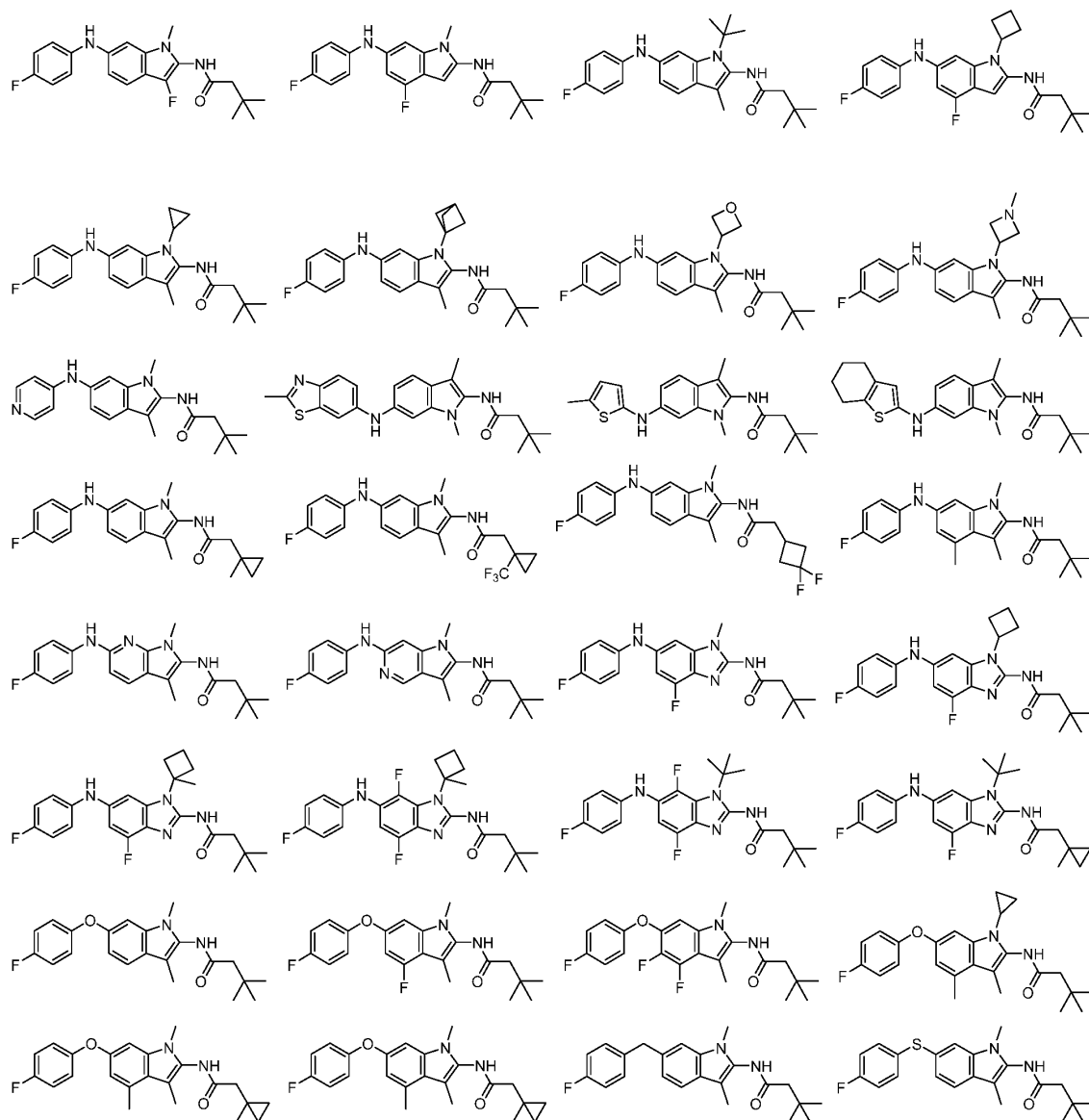
本发明的一些技术方案中, 上述式 (V-1) 所示化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_1 选自苯基和吡啶基, 所述苯基和吡啶基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_{1a} 取代, 其他变量如本发明所定义。

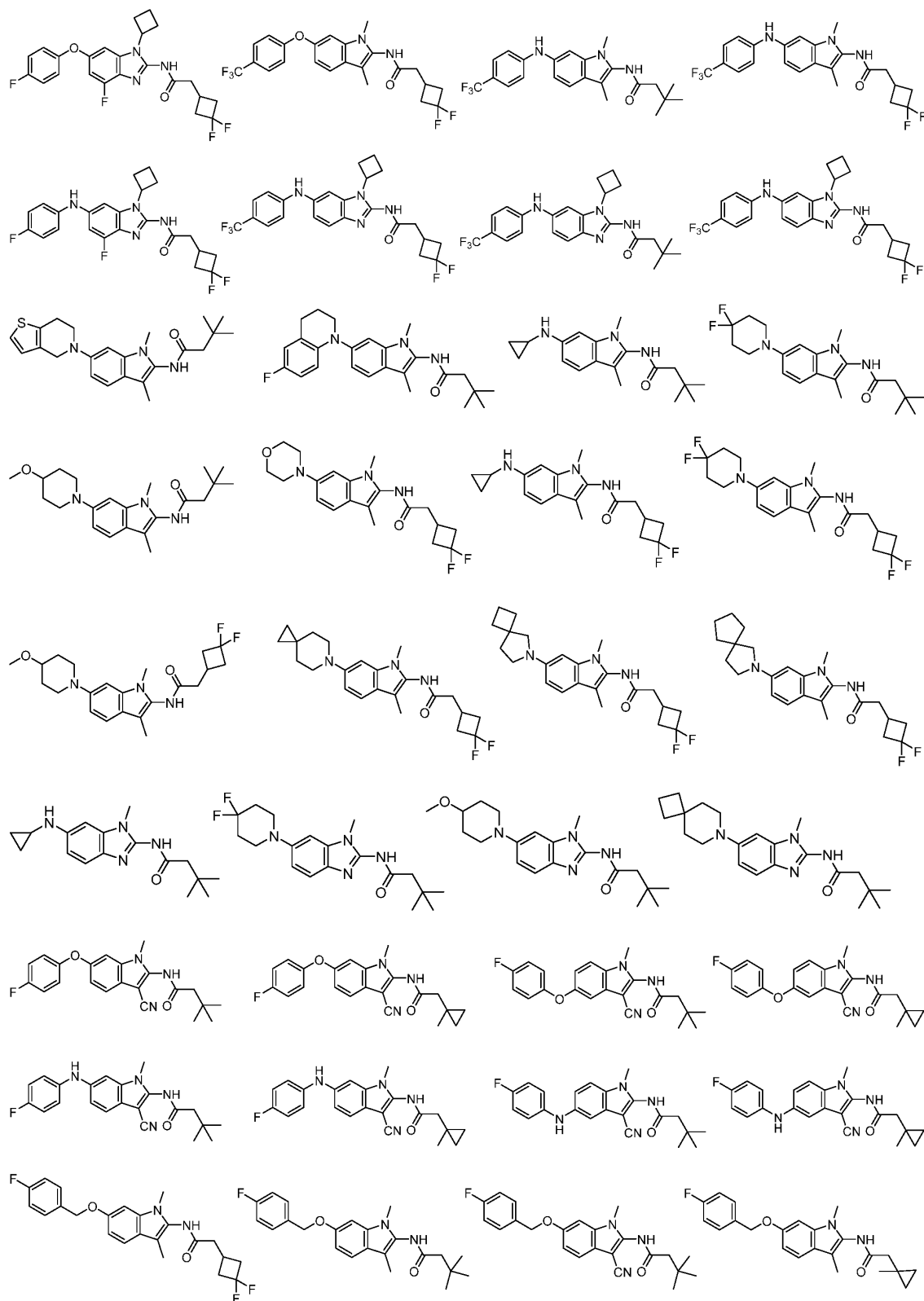
本发明的一些技术方案中, 上述式 (V-1) 所示化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_1 选自吡啶基, 所述吡啶基任选被 1、2 或 3 个 R_{1a} 取代, 其他变量如本发明所定义。

本发明还有一些方案是由上述各变量任意组合而来。

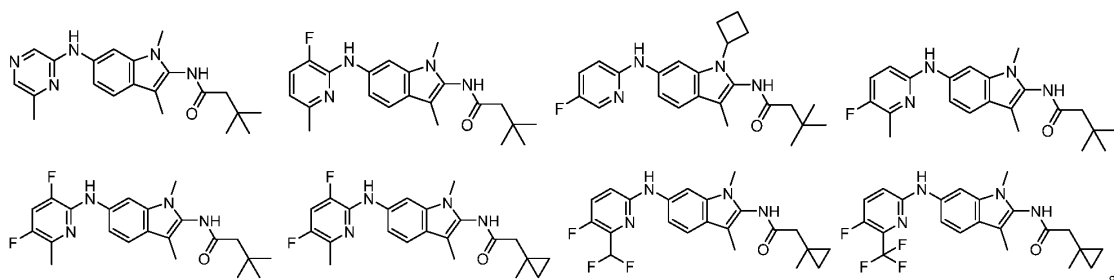
本发明还提供了下列所示化合物或其药学上可接受的盐,











本发明还提供一种药物组合物，其含有权利要求上述化合物或其药学上可接受的盐。

本发明还提供上述的化合物或其药学上可接受的盐、或上述的药物组合物在制备治疗 Kv7 钾离子通道开放剂相关疾病的药物中的应用。

本发明的一些方案中，上述的应用中，所述 Kv7 钾离子通道开放剂相关疾病选自癫痫。

本发明还提供了下列测试方法:

测试方法 1: hKCNQ2/3 铯流试验

实验目的：在稳定表达的 hKCNQ2/3 的 CHO 细胞系中，使用 FLIPR 钙通量测试化合物的体外浓度-反应关系。

实验细胞和试剂:

- (1) 细胞系：稳定转染 hKCNQ2/3 的 CHO 细胞。
- (2) 细胞培养基试剂：包括 F12 培养基、胎牛血清 FBS(10%)、青霉素-链霉素(Invitrogen、货号 15140-122)、G418(Invitrogen、货号 10131027)。
- (3) 细胞培养：

该细胞系每周按 1:2-1:3 的传代比例传代 3 次。当细胞在 T-75 细胞瓶中生长至汇合度>80%时, 使用 0.25%胰蛋白酶-EDTA 溶液消化约 1 分钟, 然后从细胞瓶中转移细胞进行传代。根据传代比例, 将细胞转移到另一个装有细胞生长完整培养基的 T-75 细胞瓶中。注意: 为了保持细胞的对数生长, 细胞的生长应保持在亚汇合单层状态。根据细胞倍增的时间, 每 2-3 天传代一次细胞。

实验流程:

(1) 第一天, 细胞准备: 按上述方法消化细胞, 使用 Cell Countess 测定细胞密度和活力。用细胞生长完全培养基调整单细胞悬液的体积。然后将 hKCNQ2/3_CHO 细胞以约 20000 cells/孔(30 μ L/孔)的密度接种到 PDL 预包被的 384 孔板上。然后将板在 37°C、5% CO₂ 湿润空气的培养箱中孵育过夜。

(2) 第二天, 化合物准备: 待测化合物用二甲基亚砜(DMSO)稀释成储存浓度, 并保存在-20℃的冰箱中。在液体工作站 ECHO 上设置化合物添加程序, 使用液体工作站 ECHO 将化合物添加到板中。阳性参照使用 Retigabine (RTG), 最高浓度为 100 μM, 3 倍稀释, 共稀释 9 个剂量。用含有 5mM K⁺和 1mM TI⁺的缓冲液添加补充到板中。

注:1) K_2SO_4 和 Ti_2SO_4 在 $1\times$ 无氯化物缓冲液中制备。当涉及到不同的电压门控钾通道时, 需要调整 Ti^+ 和 K^+ 的浓度。 Ti^+ 浓度约 $0.5\text{mM} \sim 5\text{mM}$, K^+ 浓度约 $5\text{mM} \sim 30\text{mM}$ 。2) K_2SO_4 和 Ti_2SO_4 每 1mM 溶液中含有 2mM K^+ 和 Ti^+ , 最终浓度需根据离子浓度计算。3) TiCl 易沉淀, 需无氯化物缓冲液。

(3) 第二天, 实验测试: 待细胞达到汇合度后, 从培养箱中取出细胞分析板。准备实验缓冲液和稀释 Ti^+ 染料(分子设备# R8222)。用液体工作站 Bravo 丢弃培养基, 每孔加入 $25\mu\text{L}$ Ti^+ 染料。孵育 1h 后, 将细胞分析板、复合板和 FLIPR 尖端置于 FLIPR^{TETRA} (Molecular Devices, USA) 中, 进行 FLIPR 检测。设置好针尖后, 读取基线 60 秒, 然后从复合板(3x)中加入 $12.5\mu\text{L}$ 到细胞测定板中, 同时记录数据至少 5 分钟。

(4) 数据处理:

最大信号由 FLIPR 软件生成。数据分析使用 Excel(2013)和 Prism 6.01。数据质量控制 S/B>2.00, Z 因子>0.50。IC₅₀ 或 EC₅₀ 定义为最低和最高平台之间的中线, 使用 Prism 6.01 使用四参数 logistic 模型计算。

测试方法 2: 小鼠药代动力学评价

实验方法：受试化合物与 5% DMSO/60%聚乙二醇（PEG400）/35%水混合，涡旋并超声，制备得到 0.2 mg/mL 澄清溶液，微孔滤膜过滤后备用。选取 25 至 35 克的 CD-1 雄性小鼠，静脉注射给予候选化合物溶液，剂量 1 mg/kg。禁食，口服给予候选化合物溶液，剂量为 5 mg/kg。动物给药后，在 0.083、0.25、0.5、1、2、4、8、12 及 24 小时分别采血 25 μ L，置于预先加有 EDTA-K2 的商品化抗凝管中。将试管离心 10 分钟分离血浆，并于 -60°C 保存。用 LC/MS/MS 法测定血浆样品中的目标化合物含量，并用 Phoenix WinNonlin 软件(美国 Pharsight 公司)计算药代参数。

各参数定义：IV：静脉注射；PO：口服；C₀：静脉注射后瞬时的需要浓度；C_{max}：给药后出现的血药浓度最高值；T_{max}：给药后达到药峰浓度所需的时间；T_{1/2}：血药浓度下降一半所需的时间；V_{dss}：表观分布容积，指药物在体内达到动态平衡时体内药量与血药浓度的比例常数。CL：清除率，指单位时间从体内清除的药物表观分布容积数；T_{last}：最后一个检测点的时间；AUC_{0-last}：药时曲线下面积，指血药浓度曲线对时间轴所包围的面积；F：生物利用度，药物被吸收进入血液循环的速度和程度的一种量度，是评价药物吸收程度的重要指标。

技术效果

本发明化合物与 Kv7.2 蛋白以及结合位点高度同源的人源 Kv7.3 蛋白都具有较好的结合，对 hKCNQ2/3 钾离子通道具有显著的激动效果，可以发挥良好的药效作用。

定义和说明

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

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

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物接触的方式获得碱加成盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物接触的方式获得酸加成盐。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

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

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，术语“对映异构体”或者“旋光异构体”是指互为镜像关系的立体异构体。

除非另有说明，术语“顺反异构体”或者“几何异构体”系由因双键或者成环碳原子单键不能自由旋转而引起。

除非另有说明，术语“非对映异构体”是指分子具有两个或多个手性中心，并且分子间为非镜像的关系的立体异构体。

除非另有说明，“(+)”表示右旋，“(-)”表示左旋，“(±)”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，用波浪线 () 表示楔形实线键 ()

或楔形虚线键 (), 或用波浪线 () 表示直形实线键 () 或直形虚线键 ()。

除非另有说明, 术语“富含一种异构体”、“异构体富集”、“富含一种对映体”或者“对映体富集”指其中一种异构体或对映体的含量小于 100%, 并且, 该异构体或对映体的含量大于等于 60%, 或者大于等于 70%, 或者大于等于 80%, 或者大于等于 90%, 或者大于等于 95%, 或者大于等于 96%, 或者大于等于 97%, 或者大于等于 98%, 或者大于等于 99%, 或者大于等于 99.5%, 或者大于等于 99.6%, 或者大于等于 99.7%, 或者大于等于 99.8%, 或者大于等于 99.9%。

除非另有说明, 术语“异构体过量”或“对映体过量”指两种异构体或两种对映体相对百分数之间的差值。例如, 其中一种异构体或对映体的含量为 90%, 另一种异构体或对映体的含量为 10%, 则异构体或对映体过量 (ee 值) 为 80%。

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

本发明的某些化合物可以以阻转异构体存在, 其是构象异构体, 当由于与分子的其他部分的空间相互作用而阻止或大大减缓绕分子中单键的旋转时出现。本发明公开的化合物包括所有的阻转异构体, 可以是纯的单独的阻转异构体、或者是富含其中一种阻转异构体、或者是各自的非特异性混合物。如果围绕单键的旋转势能足够高, 并且构象之间的相互转化足够慢, 则可以允许分离异构体。

本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如, 可用放射性同位素标记化合物, 比如氚 (^3H), 碘-125 (^{125}I) 或 C-14 (^{14}C)。又例如, 可用重氢取代氢形成氘代药物, 氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固, 相比于未氘化药物, 氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本发明的化合物的所有同位素组成的变换, 无论放射性与否, 都包括在本发明的范围之内。

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

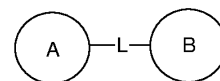
当任何变量(例如 R)在化合物的组成或结构中出现一次以上时, 其在每一种情况下的定义都是独立的。因此, 例如, 如果一个基团被 0-2 个 R 所取代, 则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代, 并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外, 取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

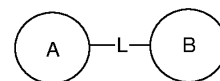
当一个连接基团的数量为 0 时, 比如 $-(\text{CRR})_0-$, 表示该连接基团为单键。

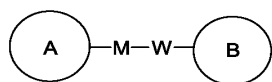
当一个取代基数量为 0 时, 表示该取代基是不存在的, 比如 $-\text{A}-(\text{R})_0$ 表示该结构实际上是 $-\text{A}$ 。

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

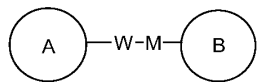
当其中一个变量选自单键时, 表示其连接的两个基团直接相连, 比如 $\text{A}-\text{L}-\text{Z}$ 中 L 代表单键时表示该结构实际上是 $\text{A}-\text{Z}$ 。



当所列举的连接基团没有指明其连接方向, 其连接方向是任意的, 例如,  中连接基团 L 为 $-\text{M}-\text{W}-$, 此时 $-\text{M}-\text{W}-$ 既可以按与从左往右的读取顺序相同的方向连接环 A 和环 B 构成



，也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接环 A 和环 B 构成



。所述连接基团、取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

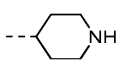
除非另有规定，当某一基团具有一个或多个可连接位点时，该基团的任意一个或多个位点可以通过化学键与其他基团相连。当该化学键的连接方式是不定位的，且可连接位点存在 H 原子时，则连接化学键时，该位点的 H 原子的个数会随所连接化学键的个数而对应减少变成相应价数的基团。所述位点与其他基团连接的化学键可以用直形实线键（）、直形虚线键（）、或波浪线（）表示。例如-OCH₃ 中的直形

实线键表示通过该基团中的氧原子与其他基团相连； 中的直形虚线键表示通过该基团中的氮原子的

两端与其他基团相连； 中的波浪线表示通过该苯基基团中的 1 和 2 位碳原子与其他基团相连；



表示该哌啶基上的任意可连接位点可以通过 1 个化学键与其他基团相连，至少包括 、



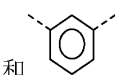
这 4 种连接方式，即使-N-上画出了 H 原子，但是 仍包括 这种连接方式的基团，只是在连接 1 个化学键时，该位点的 H 会对应减少 1 个变成相应的一价哌啶基。

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

除非另有规定，术语“芳香性环”或“芳香环”为具有共轭 π 电子体系的环状基团，其原子间被离域 π 电子云覆盖。在结构式中，在符合原子价态和共价键成键规则时，可以书写为单双键交替的形式，也可以用



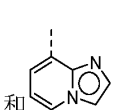
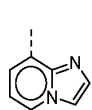
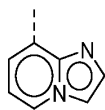
表示离域 π 电子云。例如，结构式



和



所表示的结构均相同；结构式 、



所表示的结构均相同。其可以是单环或稠合多环体系，其中各个环均为芳香性的。除非另有规定，该环任选地包含 0、1 或多个独立选自 O、S 和 N 的杂原子。

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

除非另有规定，术语“C₁₋₆ 烷基”本身或者与其他术语联合分别用于表示直链或支链的由 1 至 6 个碳原子组成的饱和碳氢基团；术语“C₁₋₄ 烷基”本身或者与其他术语联合分别用于表示直链或支链的由 1 至 4 个碳原子组成的饱和碳氢基团；术语“C₁₋₃ 烷基”本身或者与其他术语联合分别用于表示直链或支链的由 1 至 3 个碳原子组成的饱和碳氢基团。其可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基）。所述 C₁₋₆ 烷基包括 C₁₋₂、C₁₋₃、C₁₋₄、C₂₋₃、C₂₋₄、C₂₋₅、C₄、C₅ 和 C₆ 烷基等；所述 C₁₋₄ 烷基包括 C₁₋₂、C₁₋₃ 和 C₂₋₃ 烷基等；所述 C₁₋₃ 烷基包括 C₁、C₂ 和 C₃ 烷基等。C₁₋₆ 烷基的实例包括但不限于甲基（Me）、乙基（Et）、丙基（包括 *n*-丙基和异丙基）、丁基（包括 *n*-丁基，异丁基，*s*-丁基和 *t*-丁基）、戊基等；C₁₋₄ 烷基的实例包

括但不限于甲基 (Me)、乙基 (Et)、丙基 (包括 *n*-丙基和异丙基)、丁基 (包括 *n*-丁基, 异丁基, *s*-丁基和 *t*-丁基)等; C₁₋₃ 烷基的实例包括但不限于甲基 (Me)、乙基 (Et)、丙基 (包括 *n*-丙基和异丙基)等。

除非另有规定, 术语“C₁₋₄ 烷氧基”本身或者与其他术语联合分别表示通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 4 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₄ 烷氧基包括 C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₄、C₄ 和 C₃ 烷氧基等。其可以是一价、二价或者多价。C₁₋₄ 烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基 (包括正丙氧基和异丙氧基)、丁氧基 (包括 *n*-丁氧基、异丁氧基、*s*-丁氧基和 *t*-丁氧基)等。

除非另有规定, “C₃₋₆ 环烷基”表示由 3 至 6 个碳原子组成的饱和环状碳氢基团, 其为单环和双环体系, 所述 C₃₋₆ 环烷基包括 C₃₋₅、C₄₋₅ 和 C₅₋₆ 环烷基等; 其可以是一价、二价或者多价。C₃₋₆ 环烷基的实例包括,

但不限于, 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、、 等。

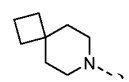
除非另有规定, “C₅₋₆ 环烷基”表示由 5 至 6 个碳原子组成的饱和环状碳氢基团, 其为单环和双环体系, 所述 C₅₋₆ 环烷基包括 C₅ 和 C₆ 环烷基等; 其可以是一价、二价或者多价。C₅₋₆ 环烷基的实例包括, 但不限

于, 环戊基、环己基、、 等。

除非另有规定, “C₅₋₆ 环烯基”表示包含至少一个碳-碳双键的由 5 至 6 个碳原子组成的部分不饱和的环状碳氢基团, 其包括单环和双环体系, 此体系的任意环都是非芳香性的。所述 C₅₋₆ 环烯基包括 C₅ 或 C₆ 环烯基等; 其可以是一价、二价或者多价。C₅₋₆ 环烯基的实例包括但不限于, 环戊烯基、环戊二烯基、环己烯基、环己二烯基等。

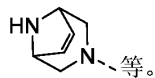
除非另有规定, 术语“4-6 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 4 至 6 个环原子组成的饱和环状基团, 其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子, 其余为碳原子, 其中, 碳原子任选地被氧化 (即 C(O)), 氮原子任选地被季铵化, 氮和硫杂原子可任选被氧化 (即 NO 和 S(O)_p, p 是 1 或 2)。其包括单环和双环体系。此外, 就该“4-6 元杂环烷基”而言, 杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述 4-6 元杂环烷基包括 5-6 元、4 元、5 元和 6 元杂环烷基等。其可以是一价、二价或者多价。4-6 元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基 (包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等)、四氢呋喃基 (包括四氢呋喃-2-基等)、四氢吡喃基、哌啶基 (包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-哌啶基等)、哌嗪基 (包括 1-哌嗪基和 2-哌嗪基等)、吗啉基 (包括 3-吗啉基和 4-吗啉基等)、二噁烷基、二噻烷基、异噁唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噁嗪基、1,2-噻嗪基或六氢哒嗪基等。

除非另有规定, 术语“6-10 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 6 至 10 个环原子组成的饱和环状基团, 其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子, 其余为碳原子, 其中, 碳原子任选地被氧化 (即 C(O)), 氮原子任选地被季铵化, 氮和硫杂原子可任选被氧化 (即 NO 和 S(O)_p, p 是 1 或 2)。其包括单环、双环和三环体系, 其中双环和三环体系包括螺环、并环和桥环。此外, 就该“6-10 元杂环烷基”而言, 杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述 6-10 元杂环烷基包括 6-8 元、6-9 元、6 元、7 元、8 元、9 元和 10 元杂环烷基等。6-10 元杂环烷基的实例包括但不限于哌啶基 (包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-哌啶基等)、哌嗪基 (包括 1-哌嗪基和 2-哌嗪基等)、吗啉基 (包括 3-吗啉基和 4-吗

啉基等)、六氢哒嗪基、高哌嗪基、高哌啶基、二氧杂环庚烷基、、、 等。

除非另有规定, 术语“6-10 元杂环烯基”本身或者与其他术语联合分别表示包含至少一个碳-碳双键的由 6 至 10 个环原子组成的部分不饱和的环状基团, 其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子, 其余为碳原子, 其中, 碳原子任选地被氧化 (即 C(O)), 氮原子任选地被季铵化, 氮和硫杂原子可任选被氧化 (即 NO 和 S(O)_p, p 是 1 或 2)。其包括单环、双环和三环体系, 其中双环和三环体系包括螺环、并环和桥环, 此体系的任意环都是非芳香性的。此外, 就该“6-10 元杂环烯基”而言, 杂原子可以占据杂环烯基与分子其余部分的连接位置。所述 6-10 元杂环烯基包括 6-8 元、6-9 元、6 元、7 元、8 元、9 元和 10

元杂环烯基等。6-10 元杂环烯基的实例包括但不限于四氢哌啶基、二氢哌啶基、四氢哒嗪基、二氢哒嗪基、



除非另有规定，本发明术语“5-10 元杂芳环”和“5-10 元杂芳基”可以互换使用，术语“5-10 元杂芳基”是表示由 5 至 10 个环原子组成的具有共轭 π 电子体系的环状基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子。其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化（即 NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2）。其可以是单环、双环或三环体系，其中各个环均为芳香性的。5-10 元杂芳基可通过杂原子或碳原子连接到分子的其余部分。所述 5-10 元杂芳基包括 5-9 元、5-8 元、5-7 元、5-6 元、5 元、6 元、7 元、8 元、9 元和 10 元杂芳基等。所述 5-10 元杂芳基的实例包括但不限于吡咯基（包括 *N*-吡咯基、2-吡咯基和 3-吡咯基等）、吡唑基（包括 2-吡唑基和 3-吡唑基等）、咪唑基（包括 *N*-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基和 5-咪唑基等）、噁唑基（包括 2-噁唑基、4-噁唑基和 5-噁唑基等）、三唑基（1*H*-1,2,3-三唑基、2*H*-1,2,3-三唑基、1*H*-1,2,4-三唑基和 4*H*-1,2,4-三唑基等）、四唑基、异噁唑基（3-异噁唑基、4-异噁唑基和 5-异噁唑基等）、噻唑基（包括 2-噻唑基、4-噻唑基和 5-噻唑基等）、呋喃基（包括 2-呋喃基和 3-呋喃基等）、噻吩基（包括 2-噻吩基和 3-噻吩基等）、吡啶基（包括 2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基等）、吡嗪基、嘧啶基（包括 2-嘧啶基和 4-嘧啶基等）、苯并噻唑基（包括 5-苯并噻唑基等）、嘌呤基、苯并咪唑基（包括 2-苯并咪唑基等）、苯并噁唑基、吲哚基（包括 5-吲哚基等）、异喹啉基（包括 1-异喹啉基和 5-异喹啉基等）、喹啉基（包括 2-喹啉基和 5-喹啉基等）或喹啉基（包括 3-喹啉基和 6-喹啉基等）。

除非另有规定，本发明术语“5-6 元杂芳环”和“5-6 元杂芳基”可以互换使用，术语“5-6 元杂芳基”表示由 5 至 6 个环原子组成的具有共轭 π 电子体系的单环基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子。其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化（即 NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2）。5-6 元杂芳基可通过杂原子或碳原子连接到分子的其余部分。所述 5-6 元杂芳基包括 5 元和 6 元杂芳基。所述 5-6 元杂芳基的实例包括但不限于吡咯基（包括 *N*-吡咯基、2-吡咯基和 3-吡咯基等）、吡唑基（包括 2-吡唑基和 3-吡唑基等）、咪唑基（包括 *N*-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基和 5-咪唑基等）、噁唑基（包括 2-噁唑基、4-噁唑基和 5-噁唑基等）、三唑基（1*H*-1,2,3-三唑基、2*H*-1,2,3-三唑基、1*H*-1,2,4-三唑基和 4*H*-1,2,4-三唑基等）、四唑基、异噁唑基（3-异噁唑基、4-异噁唑基和 5-异噁唑基等）、噻唑基（包括 2-噻唑基、4-噻唑基和 5-噻唑基等）、呋喃基（包括 2-呋喃基和 3-呋喃基等）、噻吩基（包括 2-噻吩基和 3-噻吩基等）、吡啶基（包括 2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基等）、吡嗪基或嘧啶基（包括 2-嘧啶基和 4-嘧啶基等）。

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

本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的常规方法来确认结构，如果本发明涉及化合物的绝对构型，则该绝对构型可以通过本领域常规技术手段予以确证。例如单晶 X 射线衍射法（SXRD），把培养出的单晶用 Bruker D8 venture 衍射仪收集衍射强度数据，光源为 CuK α 辐射，扫描方式： ϕ/ω 扫描，收集相关数据后，进一步采用直接法（Shelxs97）解析晶体结构，便可以确证绝对构型。

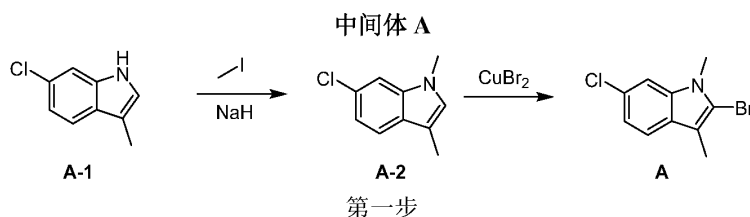
本发明所使用的缩略词：prep-HPLC 代表高效液相色谱法制备分离，prep-TLC 代表色谱法制备板分离 PE 代表石油醚；EA 代表乙酸乙酯。

本发明所使用的溶剂可经市售获得。化合物依据本领域常规命名原则或者使用 ChemDraw® 软件命名，市售化合物采用供应商目录名称。

具体实施方式

下面通过实施例对本发明进行详细描述，但并不意味着对本发明任何不利限制。本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术上人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。对本领域的技术人员而言，在不脱离本发明精神和范围的情况下针对本发明具体实施方

式进行各种变化和改进将是显而易见的。

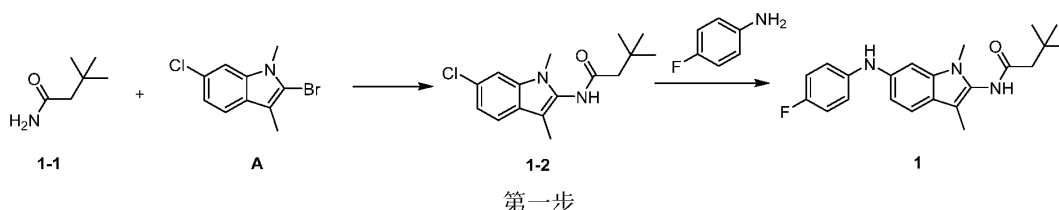


将化合物 **A-1** (2.5 g, 15.09 mmol) 溶于四氢呋喃 (30 mL) 中, 冷却到 0°C, 分批加入氢化钠 (905.69 mg, 22.64 mmol, 60% 纯度), 0°C 反应 30 分钟, 向反应液中滴加碘甲烷 (30.19 mmol, 1.88 mL) 的 5 mL 四氢呋喃溶液, 滴加完毕后缓慢升到 20°C 搅拌反应 2 小时。冰浴下加水 (50 mL) 淬灭。乙酸乙酯 (50 mL×3) 萃取。有机相减压浓缩得到化合物 **A-2**。LCMS (ESI): 179.8 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.08 (dd, *J*=2.0, 8.5 Hz, 1H), 6.83 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)。

第二步

将化合物 **A-2** (1 g, 5.57 mmol), 溴化铜 (2.49 g, 11.13 mmol) 和四丁基溴化铵 (179.45 mg, 556.65 μmol) 溶于水 (0.8 mL) 和 1,2-二氯乙烷 (20 mL) 的混合溶液中, 20°C 搅拌反应 2 小时。过滤, 滤液减压浓缩。残余物经柱层析 (石油醚) 纯化得到化合物 **A**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.27 (m, 1H), 7.12 - 7.07 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

实施例 1

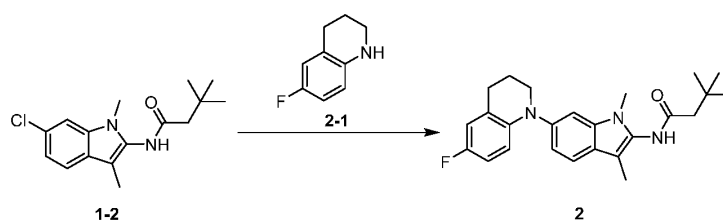


将化合物 **A** (200 mg, 773.57 μmol), 化合物 **1-1** (178.19 mg, 1.55 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (70.84 mg, 77.36 μmol), 4,5-双(二苄基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (89.52 mg, 154.71 μmol) 和碳酸铯 (756.13 mg, 2.32 mmol) 加入到二氧六环 (8 mL) 中, 氮气置换 3 次, 加热至 110°C, 搅拌反应 12 小时。过滤, 滤液减压浓缩, 剩余物经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=10:1) 纯化得到化合物 **1-2**。LCMS (ESI): 292.9 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 1H), 6.84 (br s, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.37 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.20 (s, 9H)。

第二步

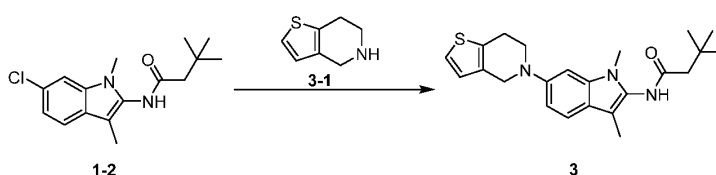
将化合物 **1-2** (20.00 mg, 68.31 μmol), 4-氟苯胺 (15.18 mg, 136.61 μmol), 2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (6.37 mg, 13.66 μmol), 叔丁醇钾 (15.33 mg, 136.61 μmol) 溶于二氧六环 (2 mL) 中, 再加入甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (5.71 mg, 6.83 μmol), 氮气置换 3 次后 110°C 搅拌反应 12 小时。将反应液过滤, 滤液减压浓缩。剩余物经薄层制备色谱 (石油醚: 乙酸乙酯=3:1) 纯化后, 再经高效液相制备分离 (色谱柱: Welch Xtimate C18 150*25mm*5μm; 流动相: [水(氨水+碳酸氢铵)-乙腈]; 梯度 (乙腈%): 50%-80%) 得到化合物 **1**。LCMS (ESI): 368.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.07 - 6.93 (m, 5H), 6.91 - 6.81 (m, 2H), 5.70 - 5.58 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.35 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.20 (s, 9H)。

实施例 2



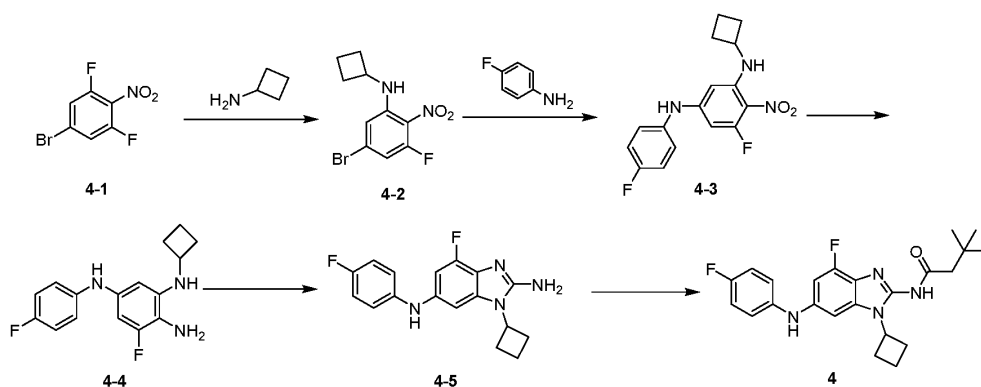
将化合物 **1-2** (100 mg, 341.53 μmol), 化合物 **2-1** (103.26 mg, 683.05 μmol), 2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (31.87 mg, 68.31 μmol), 碳酸铯 (333.83 mg, 1.02 mmol) 溶于二氧六环 (6 mL) 中, 再加甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (28.56 mg, 34.15 μmol), 氮气置换 3 次后 110°C 搅拌反应 12 小时。冷却至 0°C, 将反应液加入到水 (5 mL) 中淬灭, 乙酸乙酯 (5 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相合并, 减压浓缩。剩余物经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=10:1) 纯化得到化合物 **2**。LCMS (ESI): 408.2 [M+H]⁺; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.66 (s, 1H), 7.46 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.92 - 6.82 (m, 2H), 6.64 (dt, J=3.0, 8.8 Hz, 1H), 6.32 (dd, J=5.0, 9.0 Hz, 1H), 3.63 - 3.54 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.83 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.28 (s, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.13 - 1.03 (m, 9H)。

实施例 3



将化合物 **1-2** (100 mg, 341.53 μmol), 化合物 **3-1** (95.09 mg, 683.05 μmol), 2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (31.87 mg, 68.31 μmol), 碳酸铯 (333.83 mg, 1.02 mmol) 溶于二氧六环 (6 mL) 中, 再加甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (28.56 mg, 34.15 μmol), 氮气置换 3 次后 110°C 搅拌反应 12 小时。冷却至 0°C, 将反应液加入到水 (5 mL) 中淬灭, 乙酸乙酯 (5 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相合并, 减压浓缩。剩余物经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=5:1) 纯化得到化合物 **3**。LCMS (ESI): 396.1 [M+H]⁺; ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.53 (s, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 2H), 7.01 - 6.84 (m, 3H), 4.26 (s, 2H), 3.57 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.96 (br t, J=5.3 Hz, 2H), 2.26 (s, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.09 (s, 9H)。

实施例 4



第一步

将化合物 **4-1** (1 g, 4.2 mmol) 加入四氢呋喃 (15 mL) 中, 再加入环丁胺 (268.96 mg, 3.78 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (1.63 g, 12.61 mmol) 在 25°C 搅拌 5 小时。加入水 (20 mL), 用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 2) 萃取。合并的有机层用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤后, 用硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到化合物 **4-2**。

第二步

将化合物 4-2 (1 g, 3.46 mmol) 加入到二氧六环 (15 mL) 中, 依次加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (316.75 mg, 345.90 μmol), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(200.14 mg, 345.90 μmol), 碳酸铯(2.82 g, 8.65 mmol) 和对氟氨基苯(461.22 mg, 4.15 mmol), 将反应液在氮气保护下加热至 90°C 反应 5 小时。将反应液降至室温, 用乙酸乙酯(50 mL $\times$ 2)萃取。合并的有机层用饱和食盐水(50 mL)洗涤后, 用硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析(石油醚/乙酸乙酯, 1/0~2/1, V/V)分离得到化合物 4-3。LCMS (ESI) m/z : 320.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第三步

将化合物 4-3 (0.6 g, 1.88 mmol) 加入乙醇 (40 mL) 和水(10 mL)中, 再加入还原铁粉(524.69 mg, 9.40 mmol)和氯化铵(502.57 mg, 9.4 mmol), 在 90°C 搅拌 16 小时。冷却到室温, 过滤, 滤液加入水 (50 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 2) 萃取。合并的有机层用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤后, 用硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到化合物 4-4。LCMS (ESI) m/z : 290.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

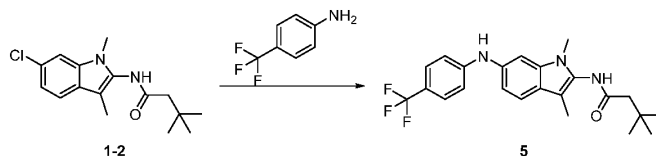
第四步

将化合物 4-4 (0.45 g, 1.56 mmol) 加入乙醇 (20 mL) 中, 再加入溴化氰(329.49 mg, 3.11 mmol), 在 25°C 搅拌 16 小时。加入碳酸氢钠水溶液 (50 mL) 稀释水层用乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 2) 萃取。合并的有机层用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤后, 用硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到化合物 4-5。LCMS (ESI) m/z : 315.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第五步

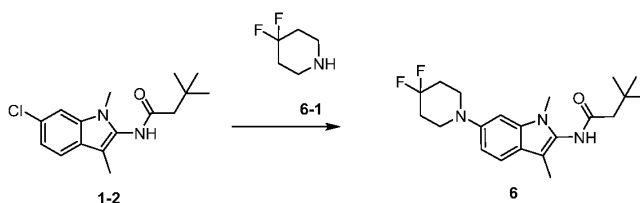
将化合物 4-5 (0.4 g, 1.27 mmol) 加入丙酮 (10 mL) 中, 再加入 N,N-二异丙基乙胺(493.39 mg, 3.82 mmol) 和叔丁基乙酐(171.29 mg, 1.27 mmol), 在 0°C 搅拌 1 小时。反应液减压浓缩得到粗品, 加入 1N NaOH (20 mL) 和丙酮 (5 mL), 在 25°C 下搅拌 1 小时, 用乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 2) 萃取。合并的有机层用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤后, 用硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (石油醚/乙酸乙酯, 1/0~2/1, V/V) 分离得到化合物 4。LCMS (ESI) m/z : 413.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.08-7.04 (m, 1H), 7.04 (d, $J=4.0$ Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.96 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J=11.9$, 1.4 Hz, 1H), 5.68 (br s, 1H), 4.94 (quin, $J=8.7$ Hz, 1H), 2.80-2.68 (m, 2H), 2.51 (br d, $J=3.8$ Hz, 2H), 2.48 (s, 2H), 1.98-1.84 (m, 2H), 1.10 (s, 9H)。

实施例 5



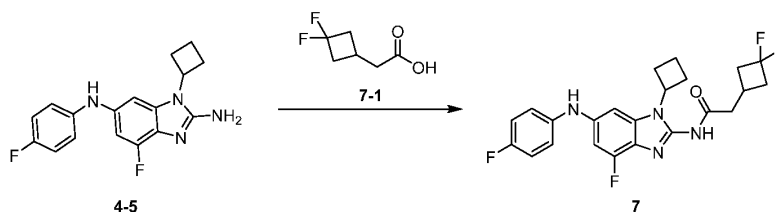
将化合物 1-2 (200 mg, 683.05 μmol) 加入到二氧六环 (4 mL) 中, 加入甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (57.13 mg, 68.31 μmol), 2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(63.75 mg, 136.61 μmol), 碳酸铯(667.66 mg, 2.05 mmol) 和 4-三氟甲基苯胺(220.11 mg, 1.37 mmol), 将反应液在氮气保护下加热至 110°C 反应 12 小时。将反应液降至室温后, 过滤, 用乙酸乙酯(10 mL)冲洗滤饼, 收集滤液, 减压浓缩, 得到粗品。粗品经柱层析 (石油醚/乙酸乙酯, 100/0~20/1, V/V) 分离得到化合物 5。LCMS (ESI) m/z : 418.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.60 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.46-7.41 (m, 3H), 7.16 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.88 (dd, $J=8.0$, 1.6 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.27 (s, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.09 ppm (s, 9H)。

实施例 6



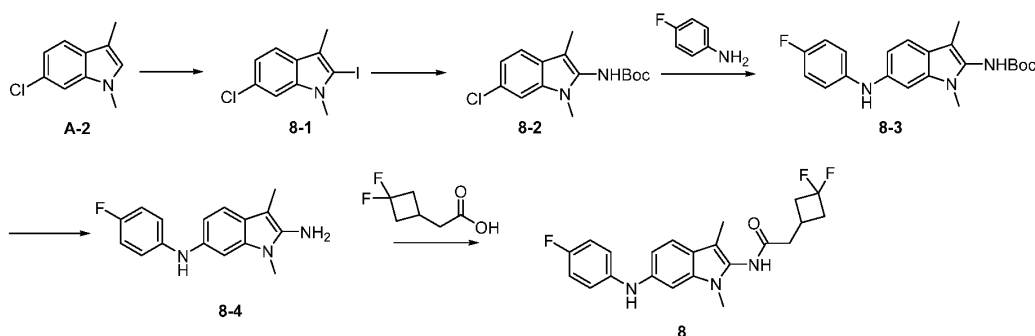
将 1-2 (100 mg, 341.53 μmol), 6-1 (82.74 mg, 683.05 μmol), 2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (31.87 mg, 68.31 μmol), 碳酸铯 (333.83 mg, 1.02 mmol) 溶于二氧六环 (6 mL) 中, 再加甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (28.56 mg, 34.15 μmol), 氮气保护下 110°C 搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 加水 (10 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相合并, 减压浓缩。残余物经柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=5:1) 纯化得到化合物 6。LCMS (ESI) m/z : 378.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.52 (s, 1H), 7.30 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J=2.0, 8.5$ Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.30 - 3.26 (m, 4H), 2.25 (s, 2H), 2.17 - 2.06 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 1.07 (s, 9H)。

实施例 7



将化合物 4-5 (0.3 g, 0.954 mmol) 加入乙酸乙酯 (10 mL) 中, 再加入 7-1 (0.172 g, 1.15 mmol), 吡啶 (754.93 mg, 9.54 mmol) 和正丁基磷酸酐的 50% 乙酸乙酯溶液 (1.38 g, 3.82 mmol), 在 50°C 搅拌 3 小时。向反应液中加水 (50 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 2) 萃取。合并的有机层用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤后, 用硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (石油醚/乙酸乙酯, 1/0~2/1, V/V) 分离得到化合物 7。LCMS (ESI) m/z : 447.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ ppm 7.10-7.01 (m, 4H), 6.90 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J=11.8, 1.6$ Hz, 1H), 5.68 (br s, 1H), 5.30-5.14 (m, 1H), 2.91 - 2.72 (m, 6H), 2.66 (br s, 1H), 2.48 (br d, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.41-2.30 (m, 2H), 2.00-1.89 (m, 2H)。

实施例 8



第一步

将化合物 A-2 (1.5 g, 7.51 mmol), 三氟甲烷磺酸银 (2.32 g, 9.02 mmol), 碳酸氢钠 (757.58 mg, 9.02 mmol) 加入到反应瓶中, 加入四氢呋喃 (15 mL)。将反应体系降至 0°C, 将碘单质 (1.91 g, 7.51 mmol) 加入至反应体系中, 保持内温 0°C。抽真空, 氮气置换三次后反应 2 小时。将反应体系降至室温, 过滤, 乙酸乙酯洗涤滤渣, 向滤液中加入亚硫酸钠溶液 (30 mL), 分层, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 剩余物经柱层析纯化 (PE/EA=1/0) 得到化合物 8-1。

第二步

将化合物 8-1 (1.5 g, 4.91 mmol), 氨基甲酸叔丁酯 (1.15 g, 9.82 mmol), 三(二苄基膦)二钯 (449.56 mg, 490.93 μmol), 4,5-双(二苄基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (568.13 mg, 981.86 μmol) 和 Cs_2CO_3 (4.80 g, 14.73 mmol) 加入到反应瓶中, 加入二氧六环 (15 mL)。抽真空, 氮气置换三次。将反应体系升温至 90°C, 搅拌 16 小时。将反应体系降至室温, 过滤, 滤液减压浓缩, 剩余物经柱层析纯化 (PE/EA=1/0-10/1) 得到化合物 8-2。LCMS (ESI) m/z : 295.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第三步

将化合物8-2 (0.6 g, 2.04 mmol) 溶解在二氧六环(10 mL)中, 向反应体系中加入4-氟苯胺 (452.34 mg, 4.07 mmol), 甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (170.24 mg, 203.54 μmol), 2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (189.96 mg, 407.09 μmol) 和 碳酸铯 (1.33 g, 4.07 mmol)。抽真空, 氮气置换三次。保护下110°C, 搅拌4小时。将反应体系降至室温, 过滤, 滤液减压浓缩, 剩余物经柱层析纯化 (PE/EA= 20/1-10/1) 得到化合物8-3。LCMS (ESI) m/z : 370.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

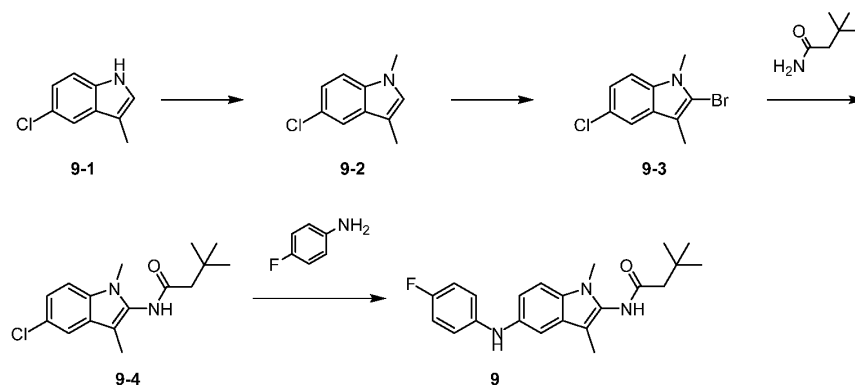
第四步

将化合物8-3(0.6 g, 1.62 mmol) 溶解在乙酸乙酯(5 mL)中, 向反应体系中加入盐酸乙酸乙酯溶液(2 M, 4.06 mL), 反应体系升温至 50°C反应2小时。将反应体系减压浓缩后得到化合物8-4的盐酸盐粗品。LCMS (ESI) m/z : 270.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第五步

将化合物8-4 (0.5 g, 盐酸盐粗品) 加入到四氢呋喃 (10 mL) 中, 向反应体系中加入2-(3,3-二氟环丁基) 乙酸 (294.57 mg, 1.96 mmol), N,N,N',N' -四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(746.09 mg, 1.96 mmol), 和 N,N -二异丙基乙胺 (1.06 g, 8.18 mmol)。氮气保护下, 将反应体系升温至50°C, 搅拌16小时。将反应降至室温后过滤, 滤液浓缩。剩余物经柱层析纯化 (PE/EA= 10/1-3/1) 得到化合物8。LCMS (ESI) m/z : 402.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.67 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.34 (d, $J=8.40$ Hz, 1 H), 7.04-6.99 (m, 5 H), 6.82 - 6.76 (m, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 2.83- 2.66 (m, 2 H), 2.65 - 2.60 (m, 2 H), 2.85- 2.58 (m, 1 H), 2.46 - 2.34 (m, 2 H), 2.07 - 2.02 (m, 3 H)。

实施例 9



第一步

将化合物 9-1 (2 g, 12.08 mmol) 溶于四氢呋喃 (30 mL) 中, 冷却到 0°C, 分批加入钠氢 (724.48 mg, 18.11 mmol, 60%纯度), 0°C反应 30 分钟后再加入碘甲烷 (3.43 g, 24.15 mmol), 反应液在 20°C继续搅拌 2 小时。0°C下加水 (50 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (50 mL $\times$ 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 9-2。LCMS (ESI) m/z : 180 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

第二步

将化合物 9-2 (500 mg, 2.78 mmol), 溴化铜(1.24 g, 5.57 mmol) 和四正丁基溴化铵 (89.72 mg, 278.33 μmol) 溶于水 (0.4 mL) 和 1,2-二氯乙烷 (10 mL) 的混合溶液中, 20°C搅拌反应 2 小时。反应完毕后, 过滤, 滤饼用二氯甲烷 (30 mL) 洗涤, 滤液减压浓缩。剩余物经过硅胶柱色谱法分离纯化 (石油醚) 得到化合物 9-3。LCMS (ESI) m/z : 258, 260 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第三步

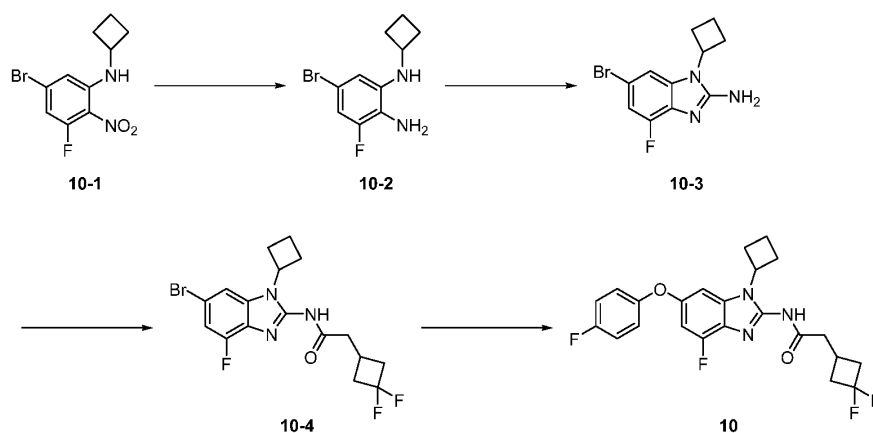
将化合物 9-3 (170 mg, 657.53 μmol), 3,3-二甲基丁酰胺 (151.46 mg, 1.32 mmol), 碳酸铯 (642.71 mg, 1.97 mmol), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (76.09 mg, 131.51 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (60.21

mg, 65.75 μmol) 加入到二氧六环 (5 mL) 中, 氮气保护下加热至 110°C, 搅拌反应 12 小时。反应结束后降至室温, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (30 mL) 洗涤, 滤液减压浓缩。剩余物经过硅胶柱色谱法分离纯化得到化合物 9-4。LCMS (ESI) m/z : 293 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第四步

将化合物 9-4 (67 mg, 228.82 μmol), 4-氟苯胺 (50.85 mg, 457.65 μmol), 2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (21.36 mg, 45.76 μmol), 叔丁醇钾 (51.35 mg, 457.65 μmol) 溶于二氧六环 (2 mL) 中, 最后加入甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (19.14 mg, 22.88 μmol), 氮气置换 3 次后 110°C 搅拌反应 12 小时。反应结束后降至室温, 将水 (30 mL) 加入到反应液中, 用乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (50 mL $\times$ 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 减压浓缩得到粗品化合物。粗品经高效液相制备分离 (色谱柱: Welch Xtimate C18 150*25mm*5 μm ; 流动相: [水(氨水+碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈比例: 47%-77%) 得到化合物 9。LCMS (ESI) m/z : 386.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24 – 6.99 (m, 7H), 3.56 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.01 (s, 2H), 1.18 (s, 9H)。

实施例 10



第一步

将化合物 10-1 (2 g, 6.92 mmol) 加入到乙醇 (50 mL) 和水 (10 mL) 中, 加入铁粉 (1.93 g, 34.59 mmol) 和氯化铵 (1.85 g, 34.59 mmol), 将反应液在氮气保护下加热至 90°C 反应 12 小时。将反应液过滤, 乙酸乙酯 (50 mL) 冲洗滤饼, 分液, 收集有机相, 用饱和食盐水 (50 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗品。粗品经柱层析 (石油醚/乙酸乙酯, 100/0~20/1, V/V) 分离得到化合物 10-2。LCMS (ESI) m/z : 259.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第二步

将化合物 10-2 (1.27 g, 4.90 mmol) 加入到乙醇 (15 mL) 中, 加入溴化氰 (1.04 g, 9.80 mmol), 将反应液在氮气保护下 25°C 反应 12 小时。将反应液减压浓缩, 向剩余物中加入乙酸乙酯 (15 mL), 有固体析出, 过滤, 干燥滤饼得到化合物 10-3。LCMS (ESI) m/z : 284.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第三步

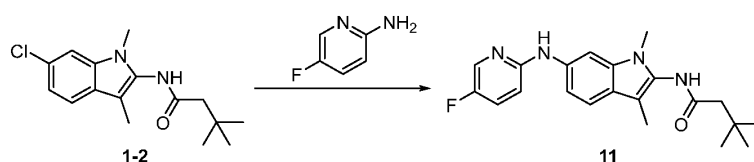
将化合物 10-3 (900 mg, 3.17 mmol) 加入到 N,N -二甲基甲酰胺 (15 mL) 中, 加入 O -(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)- N,N,N',N' -四甲基脲六氟膦盐 (1.81 g, 4.75 mmol), N,N -二异丙基乙胺 (1.23 g, 9.50 mmol) 和 2-(3,3-二氟环丁基)乙酸 (570.63 mg, 3.80 mmol), 将反应液在氮气保护下加热至 65°C 反应 12 小时。将反应液降至室温后, 乙酸乙酯 (30 mL) 萃取, 饱和氯化铵 (15 mL) 洗, 饱和碳酸氢钠 (15 mL) 洗, 10% 的碳酸钠溶液 (15 mL) 洗, 饱和食盐水 (15 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。向剩余物中加入乙酸乙酯 (10 mL) 搅拌 30 分钟后, 过滤, 滤饼干燥得到化合物 10-4。LCMS (ESI) m/z : 416.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第四步

将化合物 10-4 (150 mg, 360.37 μmol) 加入到 N,N -二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 加入碘化亚铜 (3.43 mg, 18.02 μmol), 三乙酰丙酮铁 (12.73 mg, 36.04 μmol), 碳酸铯 (352.25 mg, 1.08 mmol) 和 4-氟甲苯酚 (60.60 mg,

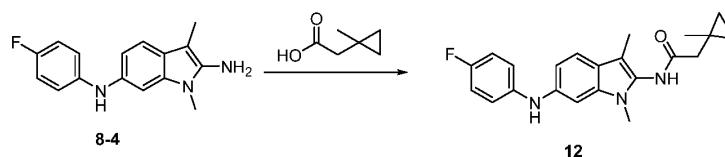
540.56 μmol), 将反应液在氮气保护下加热至 150°C 反应 12 小时。将反应液降至室温后, 加入乙酸乙酯(10 mL)溶解, 加入饱和氯化钠(10 mL $\times$ 3)洗, 收集有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗品。粗品经 prep-HPLC (色谱柱: C18 100 $\times$ 40mm; 流动相: [水(三氟乙酸)-乙腈]; 乙腈比例: 36%-66%) 分离得到化合物 10, LCMS (ESI) m/z : 448.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.83-10.48 (m, 1H), 7.26-7.16 (m, 3H), 7.13-7.04 (m, 2H), 6.84-6.73 (m, 1H), 4.81-4.62 (m, 1H), 2.87-2.54 (m, 7H), 2.41-2.32 (m, 4H), 1.85-1.72 (m, 2H)。

实施例 11



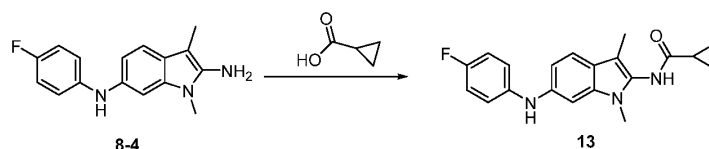
将化合物 1-2 (200 mg, 683.05 μmol) 加入到二氧六环 (3 mL) 中, 加入甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钼(II) (57.13 mg, 68.31 μmol), 2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (63.75 mg, 136.61 μmol), 碳酸铯(667.66 mg, 2.05 mmol)和 2-氨基-5-氟吡啶(153.15 mg, 1.37 mmol), 将反应液在氮气保护下加热至 110°C 反应 12 小时。将反应液降至室温后, 过滤, 乙酸乙酯(10 mL)冲洗滤饼, 收集滤液, 减压浓缩。剩余物经 prep-HPLC (色谱柱: Welch Xtimate C18 150 $\times$ 25mm $\times$ 5 μm ; 流动相: [水(氨水+碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈比例: 44%-64%) 分离得到粗品。向粗品中加入乙酸乙酯 (0.5 mL) 搅拌 2 小时, 过滤, 滤饼干燥得化合物 11。LCMS (ESI) m/z : 369.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.56 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.49 (td, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 9.2, 3.6 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.26 (s, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.08 (s, 9H)。

实施例 12



将化合物 8-4 (0.2 g, 盐酸盐粗品) 加入到四氢呋喃 (5 mL) 中, 向反应体系中加入 2-(1-甲基环丙基)乙酸 (89.59 mg, 784.89 μmol), N,N,N',N' -四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (298.44 mg, 784.89 μmol), N,N -二异丙基乙胺 (422.66 mg, 3.27 mmol)。氮气保护下, 将反应体系升温至 50°C, 搅拌 16 小时。将反应液降至室温后过滤, 滤液浓缩后经柱层析纯化 (石油醚/乙酸乙酯: 10/1-3/1) 得到化合物 12。LCMS (ESI) m/z : 366.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.47 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 - 6.98 (m, 5H), 6.79 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.27 (s, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 0.59 - 0.55 (m, 2H), 0.38 - 0.31 (m, 2H)。

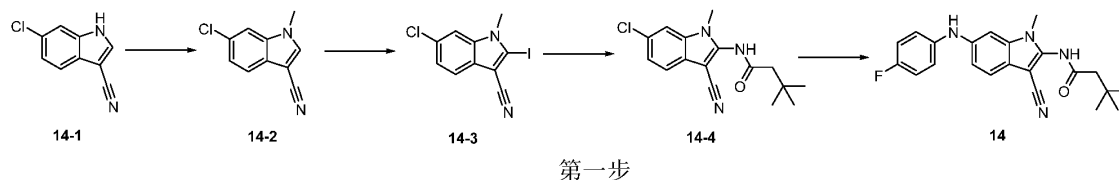
实施例 13



将化合物 8-4 (0.1 g, 盐酸盐粗品) 加入到四氢呋喃 (5 mL) 中, 向反应体系中加入环丙基甲酸 (33.79 mg, 392.44 μmol), N,N,N',N' -四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (149.22 mg, 392.44 μmol), N,N -二异丙基乙胺 (211.33 mg, 1.64 mmol)。氮气保护下, 将反应体系升温至 50°C, 搅拌 16 小时。将反应液浓缩后经

prep-HPLC (色谱柱: 2_Phenomenex Gemini C18 75*40mm*3 μ m; 流动相: [水(氨水+碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈比例: 31%-61%) 得到化合物13。LCMS (ESI) m/z: 338.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.86 (s, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 7.33 (d, J=8.0 Hz, 1 H) 7.02 (d, J=6.8 Hz, 5 H) 6.78-6.76 (m, 1 H) 3.38 (s, 3 H) 2.05 (s, 3 H) 0.85 - 0.80 (m, 5 H)。

实施例 14



第一步

将氢氧化钠 (339.71 mg, 8.49 mmol, 60%纯度) 加入到四氢呋喃 (30 mL) 中, 冰水浴降温至 0°C 后, 分批化合物 14-1 (1 g, 5.66 mmol), 搅拌反应 30 分钟后, 向反应液中加入碘甲烷 (11.32 mmol, 705.02 μ L), 将反应液在氮气保护下自然升温至 25°C 反应 2 小时。向反应液中分批缓慢滴加饱和氯化铵溶液 (50 mL) 淬灭, 加入乙酸乙酯 (50 mL) 萃取, 分液, 保留有机相, 再用饱和食盐水洗 (50 mL), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到化合物 14-2。LCMS (ESI) m/z: 191.0 [M+H]⁺。

第二步

将化合物 14-2 (200 mg, 1.05 mmol) 加入到四氢呋喃 (5 mL) 中, 冰水浴降温至 0°C 后, 加入二(三甲基硅基)氨基锂 (1M, 1.26 mL), 搅拌反应 30 分钟后, 加入溶有单质碘 (292.91 mg, 1.15 mmol) 的四氢呋喃 (2 mL), 将反应液在氮气保护下自然升温至 25°C 反应 12 小时。向反应液中加入饱和亚硫酸钠溶液 (20 mL) 淬灭, 加入乙酸乙酯 (20 mL) 萃取, 分液, 保留有机相, 再用饱和食盐水洗 (20 mL), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到化合物 14-3。LCMS (ESI) m/z: 317.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.89 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H)。

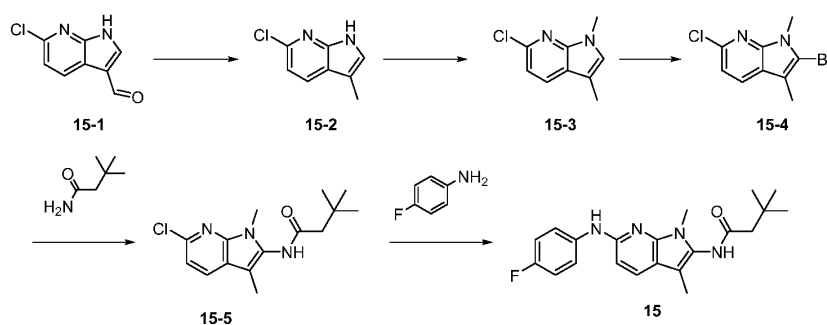
第三步

将化合物 14-3 (250 mg, 789.83 μ mol) 加入到二氧六环 (10 mL) 中, 加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (72.33 mg, 78.98 μ mol), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (91.40 mg, 157.97 μ mol), 碳酸铯 (772.02 mg, 2.37 mmol) 和 3,3-二甲基丁酰胺 (181.93 mg, 1.58 mmol), 将反应液在氮气保护下加热至 110°C 反应 12 小时。将反应液降至室温后, 过滤, 甲醇 (50 mL) 冲洗滤饼, 收集滤液, 减压浓缩, 得到粗品。再经柱层析 (二氯甲烷/甲醇, 100/0~50/1, V/V) 分离得到化合物 14-4。LCMS (ESI) m/z: 304.0 [M+H]⁺。

第四步

将化合物 14-4 (200 mg, 685.36 μ mol) 加入到二氧六环 (4 mL) 中, 加入甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (55.06 mg, 65.84 μ mol), 2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (61.44 mg, 131.67 μ mol), 叔丁醇钾 (147.75 mg, 1.32 mmol) 和 4-氟苯胺 (146.31 mg, 1.32 mmol), 将反应液在氮气保护下加热至 110°C 反应 12 小时。将反应液降至室温后, 过滤, 甲醇 (20 mL) 冲洗滤饼, 收集滤液, 减压浓缩, 得到粗品, 再经柱层析 (石油醚/乙酸乙酯, 100/0~3/1, V/V) 分离得到化合物 14。LCMS (ESI) m/z: 379.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.37 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17-7.03 (m, 5H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.30 (s, 2H), 1.08 (s, 9H)。

实施例 15



第一步

将化合物 15-1 (2.10 g, 11.63 mmol) 溶于三氟乙酸 (20 mL) 中, 加入三乙基硅烷 (7.03 g, 60.47 mmol), 在 20°C 反应 12 小时。向反应液中加入水 (10 mL) 淬灭反应后减压浓缩除去大部分三氟乙酸, 再向浓缩液中加入饱和碳酸钠溶液将 pH 调至 8, 用乙酸乙酯 (150 mL × 3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (150 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 滤液减压浓缩。剩余物经过硅胶柱色谱法分离纯化得到化合物 15-2。LCMS (ESI) m/z : 166.9[M+H]⁺。

第二步

将化合物 15-2 (1.96 g, 11.76 mmol) 溶于四氢呋喃 (20 mL) 中, 冷却到 0°C, 分批加入氢化钠 (705.85 mg, 17.65 mmol, 60% 纯度), 加毕, 0°C 反应 30 分钟, 将碘甲烷 (4.17 g, 29.41 mmol) 加到反应液中, 在 20°C 搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 0°C 下加水 (50 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (150 mL × 3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (200 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 滤液减压浓缩。剩余物经柱层析分离纯化得到化合物 15-3。LCMS (ESI) m/z : 181.1[M+H]⁺。

第三步

将化合物 15-3 (1.53 g, 8.47 mmol) 溶于乙腈 (20 mL) 中, 加入 N-溴代丁二酰亚胺 (1.58 g, 8.89 mmol), 20°C 搅拌反应 12 小时。反应完毕后, 加入饱和硫代硫酸钠溶液 (5 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL × 2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (30 mL × 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 滤液减压浓缩。剩余物经过硅胶柱色谱法分离纯化得到化合物 15-4。LCMS (ESI) m/z : 259.0, 260.8[M+H]⁺。

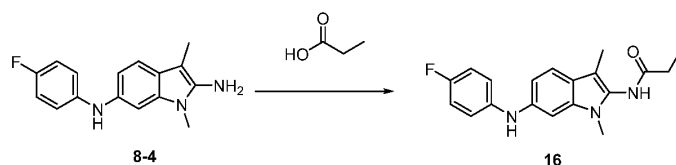
第四步

将化合物 15-4 (1.36 g, 5.24 mmol), 3,3-二甲基丁酰胺 (1.21 g, 10.48 mmol), 碳酸铯 (5.12 g, 15.72 mmol), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (606.42 mg, 1.05 mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (479.86 mg, 524.02 μmol) 加入到二氧六环 (20 mL) 中, 氮气置换 3 次, 加热至 110°C, 搅拌反应 12 小时。反应结束后降至室温, 向反应液中加入水 (100 mL), 用乙酸乙酯 (100 mL × 2) 洗涤, 合并有机相用饱和食盐水 (100 mL × 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 滤液减压浓缩。剩余物经过硅胶柱色谱法分离纯化得到化合物 15-5。LCMS (ESI) m/z : 294.1[M+H]⁺。

第五步

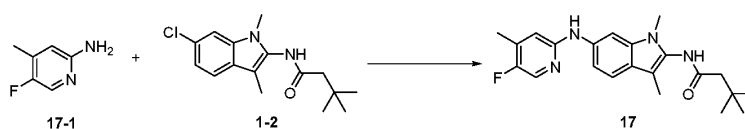
将化合物 15-5 (120 mg, 408.45 μmol), 4-氟苯胺 (90.77 mg, 816.91 μmol), 碳酸铯 (266.16 mg, 816.91 μmol), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (47.27 mg, 81.69 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (37.40 mg, 40.85 μmol) 加入到二氧六环 (10 mL) 中, 氮气置换 3 次后 110°C 搅拌反应 12 小时。反应结束后降至室温, 将水 (50 mL) 加入到反应液中, 用乙酸乙酯 (50 mL × 2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (50 mL × 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 滤液减压浓缩得到粗品。粗品经高效液相制备分离 (色谱柱: Welch Xtimate C18 150*25mm*5μm; 流动相: [水(氨水+碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈比例: 45%-75%) 得到化合物 15。LCMS (ESI) m/z : 369.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.78 - 7.68 (m, 2H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 7.07 - 6.91 (m, 2H), 6.62 - 6.41 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.35 (s, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.16 (s, 9H)。

实施例 16



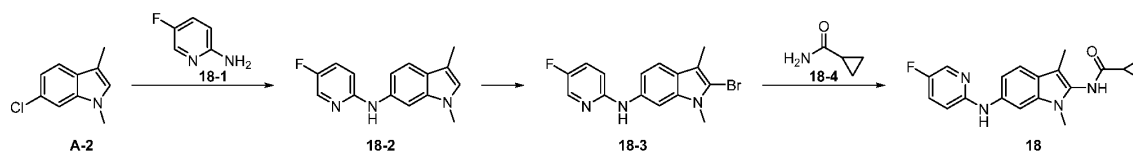
将化合物8-4(0.2 g, 盐酸盐粗品)加入到四氢呋喃 (5 mL) 中, 向反应体系中加入丙酸 (784.89 μmol , 58.55 μL), N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (298.44 mg, 784.89 μmol), N,N-二异丙基乙胺(422.66 mg, 3.27 mmol)。抽真空, 氮气置换三次。将反应体系升温至50°C, 搅拌16小时。将反应液浓缩后经柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯: 5/1-1/1)得到化合物16。LCMS (ESI) m/z :326.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.56 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.34 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 7.04 - 6.99 (m, 5 H), 6.79 (dd, $J=8.0$, 1.6 Hz, 1 H), 3.40 (s, 3 H), 2.40 (q, $J=7.2$ Hz, 2 H), 2.05 (s, 3 H), 1.15 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H)。

实施例 17



将化合物 1-2 (100.00 mg, 341.53 μmol) 加入到二氧六环 (3 mL) 中, 加入甲磺酸(2-二环己基磷基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (28.56 mg, 34.15 μmol), 2-二环己基磷-2,6-二异丙氧基-1,1'-联苯 (31.87 mg, 68.31 μmol), 碳酸铯(333.83 mg, 1.02 mmol)和化合物 17-1(86.15 mg, 683.05 μmol), 将反应液在氮气保护下升温至 110°C反应 12 小时。将反应液降至室温后, 过滤, 乙酸乙酯(10 mL)冲洗滤饼, 收集滤液, 减压浓缩。剩余物经柱层析(石油醚/乙酸乙酯, 100/0~5/1, V/V)分离纯化得到粗品化合物, 再加入乙酸乙酯(1 mL)室温搅拌 1 小时, 过滤, 干燥滤饼得到化合物 17。LCMS (ESI) m/z :383.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.54 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.4$, 1.6 Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.26 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.08 (s, 9H)。

实施例 18



第一步

将化合物 A-2 (2 g, 11.13 mmol)加入到二氧六环 (20 mL), 向反应体系中加入 18-1 (2.50 g, 22.27 mmol), 甲磺酸(2-二环己基磷基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (931.13 mg, 1.11 mmol), 2-二环己基磷-2,6-二异丙氧基-1,1'-联苯(1.04 g, 2.23 mmol)和碳酸铯 (10.88 g, 33.40 mmol), 氮气置换三次。将反应体系升温至 50°C, 搅拌 16 小时。过滤, 滤液浓缩后经柱层析(石油醚/乙酸乙酯=10/1-3/1)纯化得到化合物 18-2。LCMS (ESI) m/z :256.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

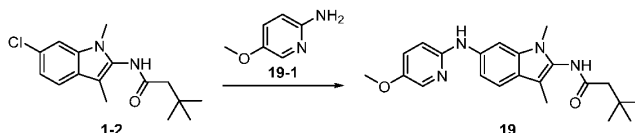
第二步

将化合物18-2(1.5 g, 4.99 mmol) 加入到四氢呋喃中 (30 mL), 将反应体系降温至-30°C, 向反应体系中加入NBS (888.89 mg, 4.99 mmol), 搅拌5分钟。向反应体系中加入亚硫酸钠溶液 (20 mL) 淬灭反应, 加入乙酸乙酯 (20 mL) 搅拌5分钟后, 静置分液, 收集有机相, 饱和食盐水洗涤(20 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥。过滤, 将滤液浓缩后经柱层析(石油醚/乙酸乙酯=10/1-3/1)得化合物18-3。LCMS (ESI) m/z : 333.9, 335.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第三步

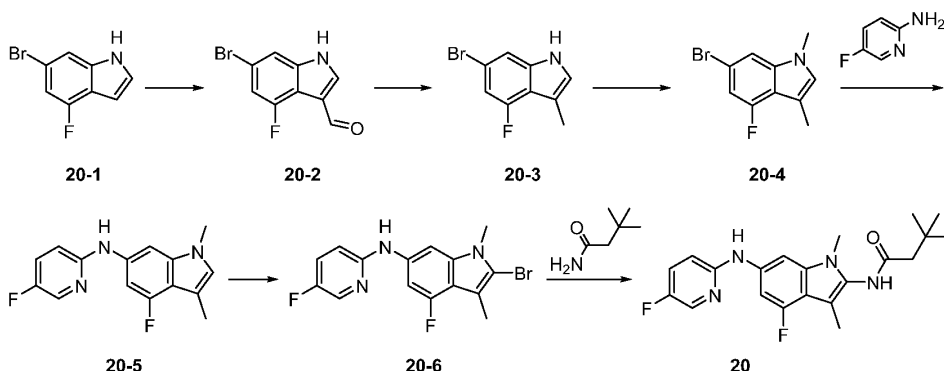
将化合物18-3(50 mg, 149.62 μmol) 加入到二氧六环 (3 mL) 中, 向反应体系中加入环丙基甲酰胺 (25.47 mg, 299.23 μmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯(13.70 mg, 14.96 μmol), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (17.31 mg, 29.92 μmol)和碳酸铯(146.25 mg, 448.85 μmol), 氮气置换三次。将反应体系升温至110 $^{\circ}\text{C}$, 搅拌4小时。将反应降至室温, 过滤, 滤液浓缩后经柱层析(石油醚/乙酸乙酯= 5/1-1/1)得到化合物18。LCMS (ESI) m/z : 339.1 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.89 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H), 8.11 (d, $J=2.8$ Hz, 1 H), 7.78 (d, $J=1.2$ Hz, 1 H), 7.50 (td, $J=8.8, 3.2$ Hz, 1 H), 7.34 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H), 7.07 (dd, $J=8.4, 1.6$ Hz, 1 H), 6.85 (dd, $J=9.2, 4.0$ Hz, 1 H), 3.43 (s, 3 H), 2.07 (s, 3 H), 1.92 - 1.82 (m, 1 H), 0.87 - 0.81 (m, 4 H)。

实施例19



将化合物 1-2 (0.1 g, 341.53 μmol) 加入到二氧六环 (3 mL) 中, 加入甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (28.56 mg, 34.15 μmol), 2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (31.87 mg, 68.31 μmol), 碳酸铯(333.83 mg, 1.02 mmol)和化合物 19-1(146.31 mg, 1.32 mmol), 将反应液在氮气保护下升温至 110°C 反应 12 小时。将反应液降至室温后, 过滤, 乙酸乙酯(10 mL)冲洗滤饼, 收集滤液, 减压浓缩, 得到粗品。粗品经 prep-HPLC (色谱柱: Welch Xtimate C18 150*25mm*5 μm ;流动相: [水(氨水+碳酸氢铵)-乙腈];乙腈比例:38%-68%) 分离, 再经柱层析(二氯甲烷/甲醇, 100/0~20/1, V/V)分离纯化得到化合物 **19**。LCMS (ESI) m/z : 381.3[M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.53 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.89 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.33-7.20 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.26 (s, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.08 (s, 9H)。

实施例 20



第一步

将化合物 20-1 (2 g, 9.34 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 在 0°C 加入三氯氧磷 (5.01 g, 32.71 mmol), 在 20°C 反应 2 小时, 反应完毕后缓慢加入氢氧化钠溶液 (2M, 93.44 mL), 在 20°C 反应 12 小时。反应结束后用乙酸乙酯 (200 mL×3) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (200 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 减压浓缩。剩余物经过硅胶柱色谱法分离纯化得到化合物 20-2。LCMS (ESI) m/z: 241.8, 243.8 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 10.01 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.50 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.18-7.10 (m, 1H)。

第二步

将化合物 20-2 (770 mg, 3.18 mmol) 溶于四氢呋喃 (15 mL) 中, 在 0℃加入四氢铝锂的四氢呋喃溶液 (2.5M, 3.82 mL, 9.54 mmol), 在 70℃反应 1 小时, 反应完毕后将反应液温度降至 0-5℃, 向反应液中加入水

(20 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (100 mL×1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 减压浓缩。剩余物经过硅胶柱色谱法分离 (石油醚/乙酸乙酯, 10/1~3/1, V/V) 纯化得到化合物 20-3。LCMS (ESI) m/z : 228.0, 230.0 $[M+H]^+$ 。

第三步

将化合物 20-3 (770 mg, 3.38 mmol) 溶于四氢呋喃 (15 mL) 中, 冷却到 0°C, 分批加入钠氢 (202.58 mg, 5.06 mmol, 60%纯度), 加毕, 0°C 反应 30 分钟, 将碘甲烷 (1.20 g, 8.44 mmol) 加到反应液中, 在 20°C 搅拌反应 1 小时。反应完毕后, 0°C 下加水 (20 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (100 mL×1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 减压浓缩。剩余物经过硅胶柱色谱法分离 (石油醚/乙酸乙酯, 10/1~4/1, V/V) 纯化得到化合物 20-4。LCMS (ESI) m/z : 242.0, 244.0 $[M+H]^+$ 。

第四步

将化合物 20-4 (636 mg, 3.38 mmol), 2-氨基-5-氟吡啶 (471.23 mg, 4.20 mmol), 碳酸铯 (2.57 g, 7.88 mmol), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (304.02 mg, 525.43 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (240.57 mg, 262.72 μmol) 加入到二氧六环 (20 mL) 中, 氮气置换 3 次后 90°C 搅拌反应 3 小时。反应结束后降至室温, 将水 (100 mL) 加入到反应液中, 用乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (100 mL×1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 减压浓缩。剩余物经过硅胶柱色谱法分离 (石油醚/乙酸乙酯, 10/1~3/1, V/V) 纯化得到化合物 20-5。LCMS (ESI) m/z : 274.1 $[M+H]^+$ 。

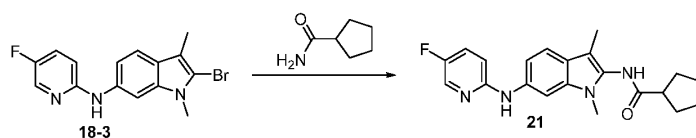
第五步

将化合物 20-5 (200 mg, 731.85 μmol) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 在 -40°C 加入 N-溴代丁二酰亚胺 (130.26 mg, 731.85 μmol), -40°C 搅拌反应 5 分钟。反应完毕后, 加入饱和硫代硫酸钠溶液 (3 mL), 用乙酸乙酯 (30 mL×2) 萃取, 合并有机相用饱和食盐水 (30 mL×1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 减压浓缩。剩余物经过硅胶柱色谱法分离纯化得到化合物 20-6。LCMS (ESI) m/z : 351.8, 353.8 $[M+H]^+$ 。

第六步

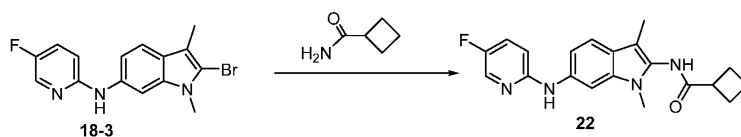
将化合物 20-6 (110 mg, 312.34 μmol), 3,3-二甲基丁酰胺 (53.96 g, 468.52 μmol), 碳酸铯 (305.30 mg, 937.03 μmol), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (36.15 mg, 62.47 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (28.60 mg, 31.23 μmol) 加入到二氧六环 (10 mL) 中, 氮气置换 3 次, 加热至 90°C, 搅拌反应 12 小时。反应结束后降至室温, 向反应液中加入水 (30 mL), 用乙酸乙酯 (40 mL×2) 洗涤, 合并有机相用饱和食盐水 (40 mL×1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 减压浓缩。剩余物经过硅胶柱色谱法分离 (石油醚/乙酸乙酯, 10/1~1/1, V/V) 纯化得到化合物 20。LCMS (ESI) m/z : 387.2 $[M+H]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.59 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.14 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 6.86 (dd, $J=3.6, 9.2$ Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.26 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.08 (s, 9H)。

实施例 21



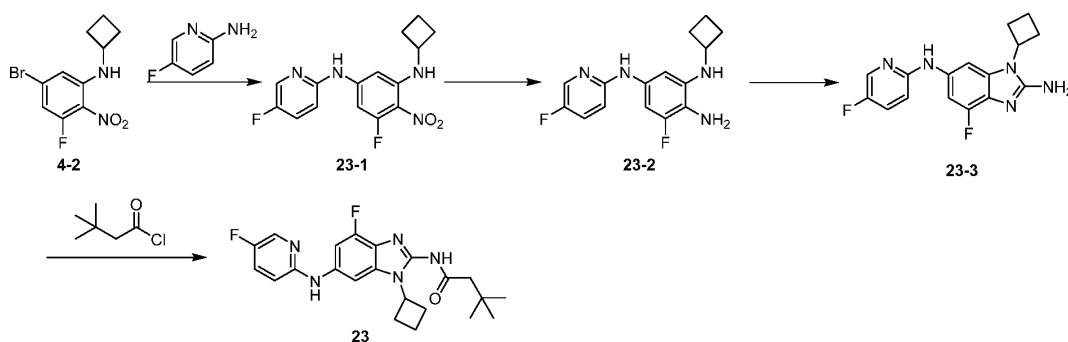
将化合物 18-3 (0.1 g, 299.23 μmol) 加入到二氧六环 (5 mL) 中, 然后加入 1-环戊烷甲酰胺 (67.72 mg, 598.47 μmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (27.40 mg, 29.92 μmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (34.63 mg, 59.85 μmol)、碳酸铯 (292.49 mg, 897.70 μmol), 氮气置换 3 次, 110°C 下搅拌 4 小时。向反应液中加入水 (30 mL), 用乙酸乙酯萃取 (30 mL×2), 饱和食盐水洗涤 (30 mL), 无水硫酸钠干燥, 滤液浓缩得粗品化合物。粗品经柱层析 (石油醚/乙酸乙酯, 100/0~50/50, V/V) 分离得到化合物 21。LCMS (ESI) m/z : 367.1 $[M+H]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.55 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.10 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.49 (td, $J=8.4, 2.8$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J=8.4, 1.6$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J=9.2, 3.6$ Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.96-1.88 (m, 2H), 1.80 - 1.76 (m, 2H), 1.71 - 1.64 (m, 2H), 1.62 - 1.56 (m, 2H)。

实施例 22



将化合物 18-3 (0.05 g, 149.62 μmol) 加入到二氧六环 (5 mL) 中, 然后加入 1-环丁烷甲酰胺 (29.66 mg, 299.23 μmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (13.70 mg, 14.96 μmol)、4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (17.31 mg, 29.92 μmol)、碳酸铯 (146.25 mg, 448.85 μmol), 氮气置换 3 次, 110°C 下搅拌 4 小时。向反应液中加入水 (30 mL), 用乙酸乙酯萃取 (30 mL $\times$ 2), 饱和食盐水洗涤 (30 mL), 无水硫酸钠干燥, 滤液浓缩得粗品化合物。粗品经 prep-HPLC (色谱柱: 2_Phenomenex Gemini C18 75 $\times$ 40mm $\times$ 3 μm ; 流动相: [水(氨水)-乙腈]; 乙腈比例: 30%-60%) 分离得到化合物 22。LCMS (ESI) m/z : 353.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.44 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H), 8.10 (d, $J=2.8$ Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.49 (td, $J=8.4, 2.8$ Hz, 1 H), 7.33 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 7.07 (dd, $J=8.4, 1.6$ Hz, 1 H), 6.85 (dd, $J=9.2, 3.6$ Hz, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 3.34 (s, 1 H), 2.31-2.24 (m, 2 H), 2.22 - 2.17 (m, 2 H), 2.04 (s, 3 H), 2.02-1.91 (m, 2 H)。

实施例 23



第一步

将化合物 4-2 (2.4 g, 8.3 mmol) 加入二氧六环 (20 mL) 中, 再加入 5-氟-吡啶-2-氨基 (1.4 g, 12.45 mmol), 依次加入甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (694.27 mg, 830.16 μmol)、2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (387.38 mg, 830.16 μmol) 和碳酸铯 (8.11 g, 24.90 mmol), 将反应液在氮气保护下置换三次, 加热 100°C 反应 12 小时。加入水 (20 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 2) 萃取。合并的有机层用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤后, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品, 再经过柱层析 (石油醚/乙酸乙酯, 1/0-2/1, V/V) 分离得到化合物 23-1。LCMS (ESI) m/z : 321.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第二步

将化合物 23-1 (0.6 g, 1.87 mmol) 加入乙醇 (40 mL) 和水 (10 mL) 中, 再加入还原铁粉 (523.11 mg, 9.37 mmol) 和氯化铵 (501.01 mg, 9.37 mmol), 在 90°C 搅拌 16 小时。冷却到室温, 过滤, 然后向滤液中加入水 (50 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 2) 萃取。合并的有机层用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤后, 用硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到化合物 23-2。LCMS (ESI) m/z : 291.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

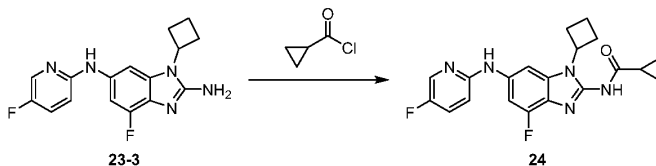
第三步

将化合物 23-2 (0.3 g, 1.03 mmol) 加入乙醇 (10 mL) 中, 再加入溴化氰 (218.91 mg, 2.07 mmol), 在 25°C 搅拌 16 小时。加入碳酸氢钠水溶液 (50 mL) 稀释水层, 用乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 2) 萃取。合并的有机层用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤后, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到化合物 23-3。LCMS (ESI) m/z : 316.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第四步

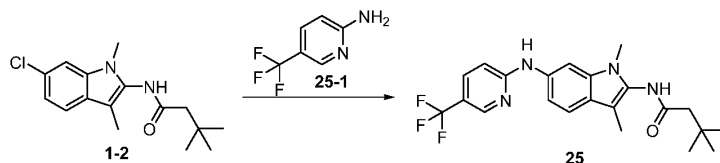
将化合物 23-3 (0.3 g, 0.951 mmol) 加入丙酮 (10 mL) 中, 再加入 N,N-二异丙基乙胺 (368.88 mg, 2.85 mmol) 和叔丁基乙酰氯 (153.68 mg, 1.14 mmol), 在 25°C 搅拌 16 小时。反应液减压浓缩得到粗品, 加入 1N NaOH (20 mL) 和丙酮 (5 mL), 在 25°C 下搅拌 1 小时, 用乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取。合并的有机层用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤后, 用硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到粗品化合物, 粗品经过柱层析 (石油醚/乙酸乙酯, 1/0~2/1, V/V) 分离得到化合物 23。LCMS (ESI) m/z : 414.0 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ ppm 8.10 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 6.94 (dd, $J=11.8, 1.6$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J=9.2, 3.4$ Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 2.82 (br s, 2H), 2.51-2.60 (m, 2H), 2.48 (s, 2H), 1.90-2.01 (m, 2H), 1.12 (s, 9H)。

实施例 24



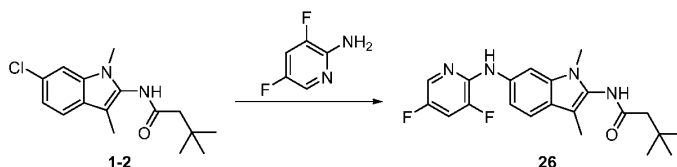
将化合物 23-3 (0.3 g, 0.951 mmol) 加入四氢呋喃 (20 mL) 中, 再加入环丙基甲酰氯 (0.123 g, 1.43 mmol), N,N-二异丙基乙胺 (0.369 g, 2.85 mmol) 和 N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (0.724 g, 1.9 mmol), 在 50°C 搅拌 16 小时。反应液减压浓缩得到粗品, 用乙酸乙酯 (50 mL×2) 萃取。合并的有机层用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤后, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到化合物, 粗品经过柱层析 (石油醚/乙酸乙酯, 1/0~2/1, V/V) 分离得到化合物 24。LCMS (ESI) m/z : 384.2 $[M+H]^+$ 。 1H NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz): δ 10.73 (br s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.18 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.56 (td, $J=8.7, 3.1$ Hz, 1H), 7.34 (br d, $J=13.3$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J=9.3, 3.8$ Hz, 1H), 4.76 - 4.64 (m, 1H), 2.64-2.71 (m, 2H), 2.40-2.47 (m, 2H), 1.86-1.93 (m, 3H), 0.90-0.84 (m, 4H)。

实施例 25



将化合物 1-2 (0.1 g, 341.53 μ mol) 加入到二氧六环 (3 mL) 中, 依次加入甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (28.56 mg, 34.15 μ mol)、2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (31.87 mg, 68.31 μ mol)、碳酸铯 (333.83 mg, 1.02 mmol) 和 25-1 (83.05 mg, 512.29 μ mol), 将反应液在氮气保护下升温至 110°C 反应 12 小时。将反应液降至室温后, 过滤, 乙酸乙酯 (10 mL) 冲洗滤饼, 收集滤液, 减压浓缩, 得到粗品。粗品经 prep-HPLC (色谱柱: Welch Xtimate C18 150*25mm*5 μ m; 流动相: [水(氨水)-乙腈]; 乙腈比例: 45%-75%) 分离, 减压浓缩得粗品。粗品再经 prep-TLC (二氯甲烷/甲醇, 10/1, V/V) 分离纯化得到化合物 25。LCMS (ESI) m/z : 419.1 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 9.61 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.76-7.80 (m, 2H), 7.40 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J=8.4, 1.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.27 (s, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.09 (s, 9H)。

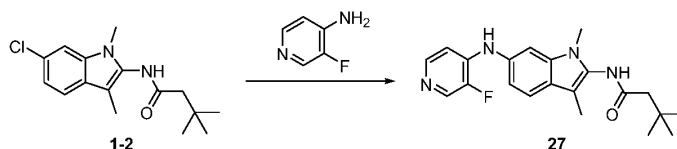
实施例 26



将化合物 1-2 (0.1 g, 341.53 μ mol) 加入到二氧六环 (3 mL) 中, 依次加入甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-

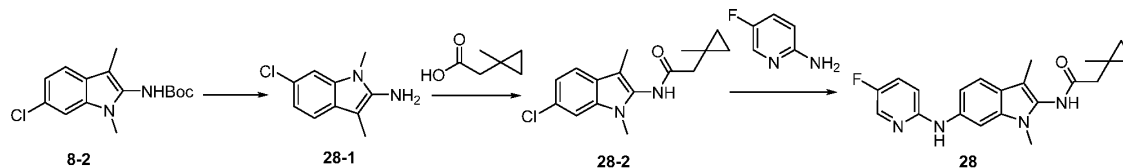
二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (28.56 mg, 34.15 μmol)、2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (31.87 mg, 68.31 μmol)、碳酸铯(333.83 mg, 1.02 mmol)和 2-氨基-3,5-二氟吡啶(66.65 mg, 512.29 mmol), 将反应液在氮气保护下升温至 110°C 反应 12 小时。将反应液降至室温后, 过滤, 乙酸乙酯(10 mL)冲洗滤饼, 收集滤液, 减压浓缩, 得到粗品。粗品加入甲醇(1 mL) 室温搅拌 1 小时, 过滤, 干燥滤饼得到化合物 **26**。LCMS (ESI) m/z : 387.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.58 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.75-7.82 (m, 2H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.24-7.30 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.26 (s, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.08 (s, 9H)。

实施例 27



将化合物 **1-2** (0.1 g, 341.53 μmol) 加入到二氧六环 (3 mL) 中, 依次加入甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (28.56 mg, 34.15 μmol)、2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (31.87 mg, 68.31 μmol)、碳酸铯(333.83 mg, 1.02 mmol)和 4-氨基-3-氟吡啶(57.43 mg, 512.29 μmol), 将反应液在氮气保护下升温至 110°C 反应 12 小时。将反应液降至室温后, 过滤, 乙酸乙酯(10 mL)冲洗滤饼, 收集滤液, 减压浓缩, 得到粗品。粗品经 prep-HPLC (色谱柱: Welch Xtimate C18 150*25mm*5 μm ; 流动相: [水(氨水)-乙腈]; 乙腈比例: 35%-65%) 分离得到化合物 **27**。LCMS (ESI) m/z : 369.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.65 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.88-7.00 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.27 (s, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.09 (s, 9H)。

实施例 28



第一步

将化合物 **8-2** (0.2 g, 678.48 μmol) 加入到乙酸乙酯(5 mL), 向反应体系加入盐酸乙酸乙酯溶液 (2 M, 1.70 mL), 将反应体系升温至 50°C, 搅拌 1 小时。将反应液浓缩后, 加入乙酸乙酯 (5 mL), 搅拌 10 分钟后过滤, 收集滤饼, 干燥后得到化合物 **28-1** 的盐酸盐粗品。LCMS (ESI) m/z : 195.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第二步

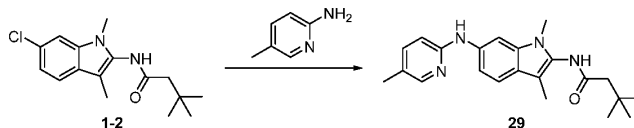
将化合物 **28-1** 的盐酸盐粗品 (120 mg) 加入到乙酸乙酯 (5 mL), 依次向反应体系加入 2-(1-甲基环丙基)乙酸 (84.81 mg, 756.57 μmol)、1-丁基磷酸酐 (1,3,5,2,4,6-Trioxatriphosphorinane, CAS: 163755-62-2, 1.50 g, 2.08 mmol, 50% 乙酸乙酯溶液) 和吡啶 (5.19 mmol, 419.08 μL), 抽真空, 氮气置换三次。将反应体系升温至 50°C, 搅拌 1 小时。将反应液降至室温, 加入碳酸氢钠溶液调至碱性, 用乙酸乙酯萃取 (30 mL $\times$ 2), 收集有机相, 用饱和食盐水洗涤 (30 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液浓缩后经柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 10/1-3/1) 纯化得到化合物 **28-2**。

第三步

将化合物 **28-2** (0.11 g, 378.28 μmol) 加入到二氧六环 (5 mL), 依次向反应体系加入 2-氨基-5-氟吡啶 (84.81 mg, 756.57 μmol)、甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (31.64 mg, 37.83 μmol)、2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (35.30 mg, 75.66 μmol) 和碳酸铯 (246.50 mg, 756.57 μmol), 抽真空, 氮气置换三次。将反应体系升温至 110°C, 搅拌 3 小时。将反应液降至室温, 抽滤, 乙酸乙酯 (2 mL) 洗涤滤饼, 滤液浓缩后经柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 10/1-1/1) 得到化合物 **28**。LCMS (ESI) m/z :

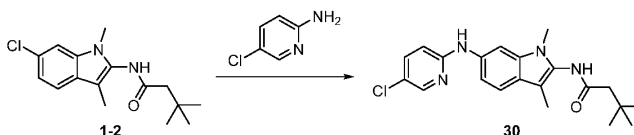
367.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.49 (s, 1 H) 8.93 (s, 1 H) 8.11 (d, J=3.2 Hz, 1 H) 7.77 (d, J=1.6 Hz, 1 H) 7.50 (td, J=8.4, 3.2 Hz, 1 H) 7.34 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.08 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1 H) 6.85 (dd, J=9.2, 3.6 Hz, 1 H) 3.45 (s, 3 H) 2.28 (s, 2 H) 2.07 (s, 3 H) 1.18 (s, 3 H) 0.60 - 0.54 (m, 2 H) 0.38 - 0.33 (m, 2 H)。

实施例29



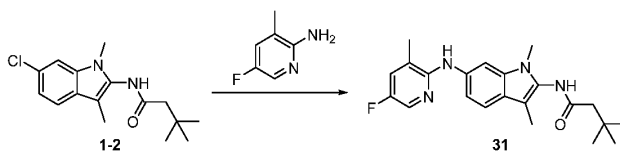
将化合物 1-2 (0.1 g, 341.53 μmol) 加入到二氧六环 (3 mL) 中, 依次加入甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (28.56 mg, 34.15 μmol)、2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (31.87 mg, 68.31 μmol)、碳酸铯(333.83 mg, 1.02 mmol)和 2-氨基-5-甲基吡啶(55.40 mg, 512.29 μmol), 氮气保护下升温至 110°C 反应 12 小时。将反应液降至室温后, 过滤, 乙酸乙酯(10 mL)冲洗滤饼, 收集滤液, 减压浓缩, 得到粗品。粗品经 prep-HPLC (色谱柱: Welch Xtimate C18 150*30mm*5μm; 流动相: [水(氨水)-乙腈]; 乙腈比例: 20%-50%) 分离后, 减压浓缩得粗品。再经 prep-TLC (二氯甲烷/甲醇, 10/1, V/V) 分离纯化得到化合物 29。LCMS (ESI) m/z: 365.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.54 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.28-7.39 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.26 (s, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.08 (s, 9H)。

实施例30



将化合物 1-2 (0.1 g, 341.53 μmol) 加入到二氧六环 (3 mL) 中, 依次加入甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (28.56 mg, 34.15 μmol)、2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (31.87 mg, 68.31 μmol)、碳酸铯(333.83 mg, 1.02 mmol)和 2-氨基-5-氯吡啶(65.86 mg, 512.29 μmol), 将反应液在氮气保护下升温至 110°C 反应 12 小时。将反应液降至室温后, 过滤, 乙酸乙酯(10 mL)冲洗滤饼, 收集滤液, 减压浓缩, 得到粗品。粗品经柱层析(二氯甲烷/甲醇, 100/0~10/1, V/V)分离纯化得到粗品化合物 30。再经 prep-HPLC (色谱柱: Welch Xtimate C18 150*25mm*5μm; 流动相: [水(氨水)-乙腈]; 乙腈比例: 45%-75%) 分离, 减压浓缩得到化合物 30。LCMS (ESI) m/z: 385.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.57 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.26 (s, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.08 (s, 9H)。

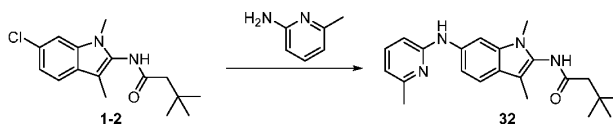
实施例 31



将化合物 1-2 (0.1 g, 341.53 μmol) 加入到二氧六环 (3 mL) 中, 依次加入甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (28.56 mg, 34.15 μmol)、2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (31.87 mg, 68.31 μmol)、碳酸铯(333.83 mg, 1.02 mmol)和 2-氨基-3-甲基-5-氟吡啶(64.62 mg, 512.29 μmol), 将反应液在氮气保护下升温至 110°C 反应 12 小时。将反应液降至室温后, 过滤, 乙酸乙酯 (10 mL) 冲洗滤饼, 收集滤液, 减压浓缩, 得到粗品。粗品经柱层析(石油醚/乙酸乙酯, 100/0~1/1, V/V)分离纯化得到粗品。向粗品中再加入甲基叔丁基醚(1 mL)室温搅拌 1 小时, 过滤, 干燥滤饼得到化合物 31。

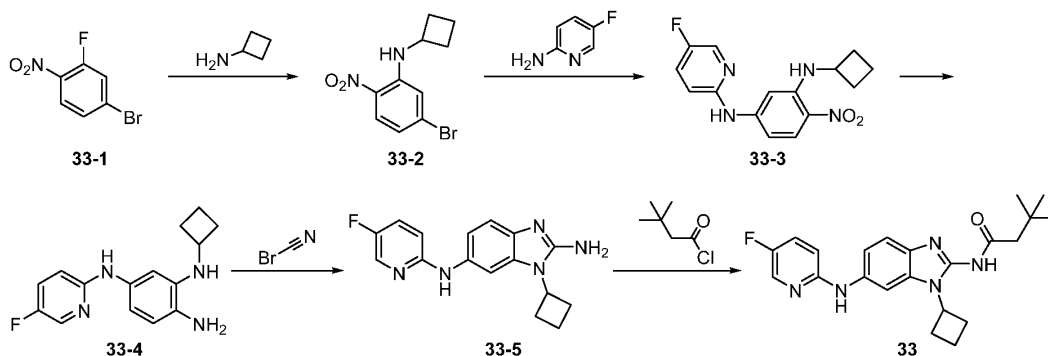
LCMS (ESI) m/z : 383.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.56 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.26 (s, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.08 (s, 9H)。

实施例 32



将化合物 1-2 (0.1 g, 341.53 μ mol) 加入到二氧六环 (3 mL) 中, 依次加入甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (28.56 mg, 34.15 μ mol)、2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (31.87 mg, 68.31 μ mol)、碳酸铯(333.83 mg, 1.02 mmol)和 2-氨基-6-甲基吡啶(55.40 mg, 512.29 μ mol), 将反应液在氮气保护下升温至 110°C 反应 12 小时。将反应液降至室温后, 过滤, 乙酸乙酯(10 mL)冲洗滤饼, 收集滤液, 减压浓缩, 得到粗品。粗品经柱层析(石油醚/乙酸乙酯, 100/0~1/1, V/V)分离纯化得到粗品。再加入甲醇(1 mL) 室温搅拌 1 小时, 过滤, 干燥滤饼得到化合物 32。LCMS (ESI) m/z : 365.3 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.54 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.39 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.26 (s, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.09 (s, 9H)。

实施例 33



第一步

将化合物 33-1 (1 g, 4.55 mmol) 加入四氢呋喃 (20 mL) 中, 再加入环丁胺 (387.94 mg, 5.45 mmol) 和 N,N -二异丙基乙胺 (1.76 g, 13.64 mmol), 在 25°C 搅拌 12 小时。加入水 (100 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (100 mL $\times$ 2) 萃取, 合并的有机层用饱和食盐水 (50 mL $\times$ 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥有机相, 过滤并减压浓缩得到化合物 33-2。LCMS (ESI) m/z : 271.0, 273.0 $[M+H]^+$ 。

第二步

将化合物 33-2 (1.35 g, 4.98 mmol) 加入到二氧六环 (20 mL) 中, 依次加入 2-氨基-5-氟吡啶 (1.12 g, 9.96 mmol)、碳酸铯 (3.24 g, 9.96 mmol)、2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (464.72 mg, 995.91 μ mol) 和甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (416.47 mg, 497.95 μ mol), 将反应液在氮气保护下置换三次, 加热至 110°C 反应 3 小时后将反应液降至室温, 将水 (100 mL) 加入到反应液中, 用乙酸乙酯 (100 mL $\times$ 2) 萃取, 合并的有机层用饱和食盐水 (100 mL $\times$ 1) 洗涤后, 无水硫酸钠干燥有机相。剩余物经过硅胶柱色谱法分离(石油醚/乙酸乙酯, 10/1~4/1, V/V)纯化得到化合物 33-3。LCMS (ESI) m/z : 303.0 $[M+H]^+$ 。

第三步

向化合物 33-3 (300 mg, 992.38 μ mol) 加入乙醇 (20 mL) 和水 (5 mL), 再加入铁粉 (277.10 mg, 4.96 mmol) 和氯化铵 (265.42 mg, 4.96 mmol), 在 90°C 搅拌 3 小时。冷却到室温。反应液过滤, 滤饼用乙酸乙

酯 (30 mL) 洗涤, 向滤液中加入水 (50 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL × 2) 萃取, 合并有机层用饱和食盐水 (50 mL × 1) 洗涤后, 无水硫酸钠干燥有机相。剩余物经过硅胶柱色谱法分离(石油醚/乙酸乙酯, 10/1~1/1, V/V) 纯化得到化合物 33-4。LCMS (ESI) m/z : 273.0 $[M+H]^+$ 。

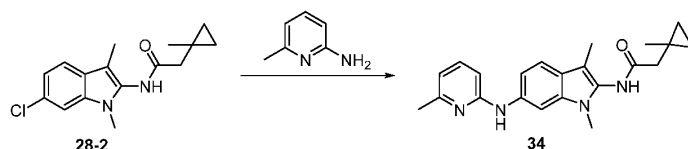
第四步

将化合物 33-4 (206 mg, 756.46 μmol) 加入乙醇 (10 mL) 中, 再加入溴化氰 (160.25 mg, 1.51 mmol), 在 25°C 搅拌 4 小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液 (50 mL) 稀释水层, 用乙酸乙酯 (50 mL × 1) 萃取, 合并有机层用饱和食盐水 (50 mL × 1) 洗涤后, 无水硫酸钠干燥有机相, 过滤并减压浓缩得到化合物 33-5。MS-ESI LCMS (ESI) m/z : 298.0 $[M+H]^+$ 。

第五步

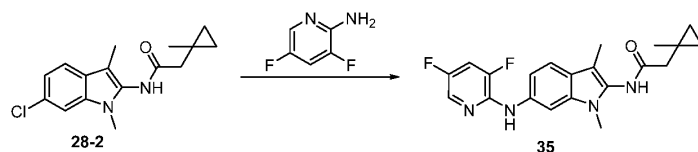
将化合物 33-5 (100 mg, 336.33 μmol) 加入丙酮 (6 mL) 中, 再加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (130.40 mg, 1.01 mmol) 和叔丁基酰氯 (49.80 mg, 369.96 μmol), 在 0°C 搅拌 1 小时。将水 (50 mL) 加入到反应液中, 用乙酸乙酯 (50 mL × 2) 萃取, 合并的有机层用饱和食盐水 (50 mL × 1) 洗涤后, 无水硫酸钠干燥有机相。剩余物经过硅胶柱 (石油醚/乙酸乙酯=10/1-1/1) 分离纯化得到化合物 33。LCMS (ESI) m/z : 396.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ ppm 8.39 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 2H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 6.87 - 6.81 (m, 1H), 4.62 - 4.54 (m, 1H), 3.03 - 2.91 (m, 2H), 2.58 - 2.48 (m, 2H), 2.35 (s, 2H), 2.10 - 1.92 (m, 2H), 1.14 (s, 9H)。

实施例 34



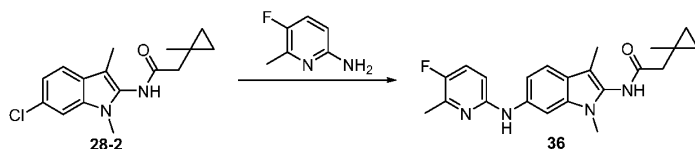
将化合物 28-2 (0.1 g, 343.89 μmol) 加入到二氧六环 (5 mL) 中, 依次向反应体系加入 2-氨基-6-甲基吡啶 (74.38 mg, 687.79 μmol)、甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯 (II) (28.76 mg, 34.39 μmol)、2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (32.09 mg, 68.78 μmol) 和 碳酸铯 (224.10 mg, 687.79 μmol), 抽真空, 氮气置换三次。将反应体系升温至 110°C, 搅拌 2.5 小时。将反应液降至室温, 过滤, 乙酸乙酯 (3 mL) 洗涤滤饼, 滤液浓缩后经柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=10/1-1/1) 纯化得到化合物 34。LCMS (ESI) m/z : 363.6 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.48 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.92 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J=8.0$, 1H), 7.33 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J=8.8$, 2.0 Hz, 1H), 6.62 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.28 (s, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.60-0.53 (m, 2H), 0.39-0.31 (m, 2H)。

实施例 35



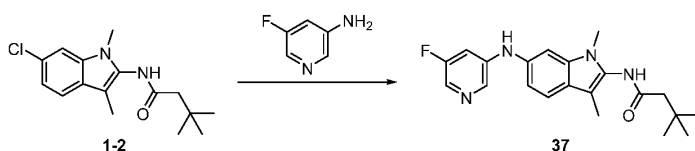
将化合物 28-2 (0.1 g, 343.89 μmol) 加入到二氧六环 (5 mL) 中, 依次向反应体系加入 2-氨基-3,5-二氟吡啶 (89.48 mg, 687.79 μmol)、甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯 (II) (28.76 mg, 34.39 μmol)、2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (32.09 mg, 68.78 μmol) 和 碳酸铯 (224.10 mg, 687.79 μmol), 抽真空, 氮气置换三次。将反应体系升温至 110°C, 搅拌 2.5 小时。将反应液降至室温, 过滤, 乙酸乙酯 (3 mL) 洗涤滤饼, 滤液浓缩后经柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=10/1-1/1) 得到化合物 35。LCMS (ESI) m/z : 384.9 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.51 (s, 1H), 8.70 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 2H), 7.37 - 7.33 (m, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.29 (s, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.59 - 0.55 (m, 2H), 0.38 - 0.34 (m, 2H)。

实施例36



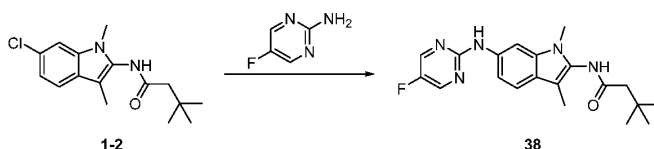
将化合物 28-2 (50 mg, 171.95 μmol) 加入到二氧六环 (3 mL) 中, 依次向反应体系加入 2-氨基-5-氟-6-甲基吡啶(43.38 mg, 343.89 μmol)、甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (14.38 mg, 17.19 μmol)、2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯(16.05 mg, 34.39 μmol) 和叔丁醇钾 (57.88 mg, 515.84 μmol), 抽真空, 氮气置换三次。将反应体系升温至 110°C, 搅拌 2.5 小时。将反应液降至室温, 过滤, 乙酸乙酯(3 mL)洗涤滤饼, 滤液浓缩后经柱层析(石油醚/乙酸乙酯=10/1-1/1)得到化合物 36。LCMS(ESI) m/z : 381.2[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.49 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.89(d, J =1.6 Hz, 1H), 7.40(t, J =9.2 Hz, 1H), 7.33(d, J =8.4 Hz, 1 H), 7.04(dd, J =8.8, 2.0Hz, 1H), 6.68(dd, J =9.2, 2.4 Hz, 1H), 3.45(s, 3H), 2.37(d, J =2.8Hz, 3H), 2.29(s, 2H), 2.07(s, 3H), 1.18(s, 3H), 0.60-0.54(m, 2H), 0.37-0.35(m, 2H)。

实施例37



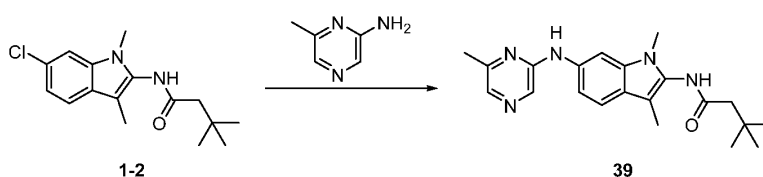
将化合物 1-2 (0.1 g, 341.53 μmol) 加入到二氧六环 (3 mL) 中, 依次加入甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (28.56 mg, 34.15 μmol)、2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (31.87 mg, 68.31 μmol)、碳酸铯(333.83 mg, 1.02 mmol)和 3-氨基-5-氟吡啶(57.94 mg, 512.29 μmol), 将反应液在氮气保护下升温至 110°C 反应 12 小时。将反应液降至室温后, 过滤, 乙酸乙酯(10 mL)冲洗滤饼, 收集滤液, 减压浓缩, 得到粗品, 经柱层析(石油醚/乙酸乙酯, 100/0~1/1, V/V)分离纯化得到粗品。再加入乙酸乙酯(1 mL)室温搅拌 1 小时, 过滤, 干燥滤饼得到化合物 37。LCMS(ESI) m/z : 369.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.62 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.42 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08-7.18 (m, 2H), 6.87 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.27 (s, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.06-1.10 (m, 9H)。

实施例38



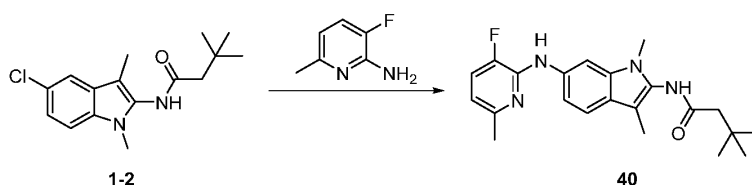
将化合物 1-2 (0.1 g, 341.53 μmol) 加入到二氧六环 (3 mL) 中, 依次加入甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (28.56 mg, 34.15 μmol)、2-二环己基膦-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (31.87 mg, 68.31 μmol)、碳酸铯(333.83 mg, 1.02 mmol)和 2-氨基-5-氟嘧啶(57.94 mg, 512.29 μmol), 将反应液在氮气保护下升温至 110°C 反应 12 小时。将反应液降至室温后, 过滤, 乙酸乙酯(10 mL)冲洗滤饼, 收集滤液, 减压浓缩, 得到粗品。粗品经柱层析(石油醚/乙酸乙酯, 100/0~1/1, V/V)分离纯化得化合物 38。LCMS(ESI) m/z : 370.0[M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.59 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.54 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.26 (s, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.08 (s, 9H)。

实施例 39



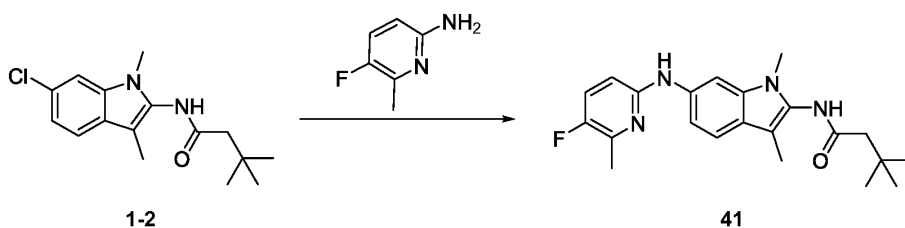
将化合物 1-2 (0.1 g, 341.53 μmol) 加入到二氧六环 (3 mL) 中, 依次加入甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (28.56 mg, 34.15 μmol)、2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (31.87 mg, 68.31 μmol)、碳酸铯(333.83 mg, 1.02 mmol)和 2-氨基-6-甲基吡啶(55.91 mg, 512.29 μmol), 将反应液在氮气保护下升温至 110°C 反应 12 小时。将反应液降至室温后, 过滤, 用乙酸乙酯(10 mL)冲洗滤饼, 收集滤液, 减压浓缩, 得到粗品。粗品经柱层析(石油醚/乙酸乙酯, 100/0~1/1, V/V)分离纯化得到粗品。再加入甲基叔丁基醚(1 mL) 室温搅拌 1 小时, 过滤, 干燥滤饼得到化合物 39。LCMS(ESI) m/z : 366.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.59 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.27 (s, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.08 (s, 9H)。

实施例 40



将化合物 1-2 (100 mg, 341.53 μmol) 溶解到二氧六环 (3 mL) 中, 依次加入化合物 3-氟-6-甲基吡啶-2-胺 (51.69 mg, 409.83 μmol)、碳酸铯 (333.83 mg, 1.02 mmol)、2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯 (31.87 mg, 68.31 μmol) 和甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)(2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (28.56 mg, 34.15 μmol), 氮气置换三次, 在 110°C 下反应 12 小时。将反应液降至室温后, 减压过滤, 收集滤液, 减压浓缩得粗品。粗品经 prep-HPLC (色谱柱: Welch Xtimate C18 150*25mm*5 μm ; 流动相: [水(氨水)-乙腈]; 乙腈比例: 47%-77%) 分离得到化合物 40。LCMS(ESI) m/z : 383.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.59 (s, 1 H), 8.59 (d, $J=2$ Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.37 (dd, $J=12, 8$ Hz, 1 H), 7.32 - 7.29 (m, 2 H), 6.57 (dd, $J=8, 2.8$ Hz, 1 H), 3.45 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 2.27 (s, 2 H), 2.07 (s, 3 H), 1.09 (s, 9 H)。

实施例 41



将化合物 1-2 (500 mg, 1.71 mmol) 加入到二氧六环 (10 mL) 中, 依次加入(2-二环己基膦基-2,6-二异丙氧基-1,1'-联苯基)[2-(2-氨基-1,1'-联苯基)] (142.82 mg, 170.76 μmol)、2-二环己基膦基-2,6-二异丙氧基-1,1'-联苯 (159.37 mg, 341.53 μmol)、叔丁醇钾(574.85 mg, 5.12 mmol)和2-氨基-5-氟-6-甲基吡啶(323.08 mg, 2.56 mmol), 将反应液在氮气保护下升温至 110°C 反应 2 小时。将反应液降至室温后, 过滤, 乙酸乙酯(10 mL)冲洗滤饼, 收集滤液, 减压浓缩, 得到粗品, 经柱层析(石油醚/乙酸乙酯, 100/0~1/1, V/V)分离纯化得到粗品。再加入乙酸乙酯/甲醇 (20/1, 10 V) 室温搅拌 1 小时, 过滤, 干燥滤饼得到化合物 41。LCMS (ESI) m/z : 383.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.55 (br s, 1H), 8.82 (br s, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.36 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.32

(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 6.0, 2.8 Hz, 1H), 3.45 (br s, 3H), 2.50 (br s, 3H), 2.36 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 2.06 (br s, 3H), 1.08 (br s, 9H).

生物测试

实验例 1： hKCNQ2/3 铯流试验

实验目的：在稳定表达的 hKCNQ2/3 的 CHO 细胞系中，使用 FLIPR 铯通量测试化合物的体外浓度-反应关系。

实验细胞和试剂：

- (1) 细胞系：稳定转染 hKCNQ2/3 的 CHO 细胞。
- (2) 细胞培养基试剂：包括 F12 培养基、胎牛血清 FBS(10%)、青霉素-链霉素(Invitrogen、货号 15140-122)、G418(Invitrogen、货号 10131027)。
- (3) 细胞培养：

该细胞系每周按 1:2-1:3 的传代比例传代 3 次。当细胞在 T-75 细胞瓶中生长至汇合度>80%时，使用 0.25%胰蛋白酶-EDTA 溶液消化约 1 分钟，然后从细胞瓶中转移细胞进行传代。根据传代比例，将细胞转移到另一个装有细胞生长完整培养基的 T-75 细胞瓶中。注意：为了保持细胞的对数生长，细胞的生长应保持在亚汇合单层状态。根据细胞倍增的时间，每 2-3 天传代一次细胞。

实验流程：

(1) 第一天，细胞准备：按上述方法消化细胞，使用 Cell Countess 测定细胞密度和活力。用细胞生长完全培养基调整单细胞悬液的体积。然后将 hKCNQ2/3_CHO 细胞以约 20000 cells/孔(30 μ L/孔)的密度接种到 PDL 预包被的 384 孔板上。然后将板在 37°C、5% CO₂ 湿润空气的培养箱中孵育过夜。

(2) 第二天，化合物准备：待测化合物用二甲基亚砜(DMSO)稀释成储存浓度，并保存在-20°C的冰箱中。在液体工作站 ECHO 上设置化合物添加程序，使用液体工作站 ECHO 将化合物添加到板中。阳性参照使用 Retigabine (RTG)，最高浓度为 100 μ M，3 倍稀释，共稀释 9 个剂量。用含有 5mM K⁺和 1mM TI⁺的缓冲液添加补充到板中。

注:1) K₂SO₄ 和 TI₂SO₄ 在 1×无氯化物缓冲液中制备。当涉及到不同的电压门控钾通道时，需要调整 TI⁺和 K⁺的浓度。TI⁺浓度约 0.5mM ~ 5mM，K⁺浓度约 5mM ~ 30mM。2) K₂SO₄ 和 TI₂SO₄ 每 1mM 溶液中含有 2mM K⁺和 TI⁺，最终浓度需根据离子浓度计算。3) TICl 易沉淀，需无氯化物缓冲液。

(3) 第二天，实验测试：待细胞达到汇合度后，从培养箱中取出细胞分析板。准备实验缓冲液和稀释 TI⁺染料(分子设备# R8222)。用液体工作站 Bravo 丢弃培养基，每孔加入 25 μ L TI⁺染料。孵育 1h 后，将细胞分析板、复合板和 FLIPR 尖端置于 FLIPR^{TETRA} (Molecular Devices, USA)中，进行 FLIPR 检测。设置好针尖后，读取基线 60 秒，然后从复合板(3×)中加入 12.5 μ L 到细胞测定板中，同时记录数据至少 5 分钟。

(4) 数据处理：

最大信号由 FLIPR 软件生成。数据分析使用 Excel(2013)和 Prism 6.01。数据质量控制 S/B>2.00，Z 因子>0.50。IC₅₀ 或 EC₅₀ 定义为最低和最高平台之间的中线，使用 Prism 6.01 使用四参数 logistic 模型计算。

实验结果见表 1。

表 1 本发明化合物对 hKCNQ2/3 的激动作用实验结果

化合物编号	EC ₅₀ (μ M)
化合物 1	0.96
化合物 5	0.52
化合物 11	0.20
化合物 12	0.80
化合物 13	0.50
化合物 16	0.70
化合物 21	0.22

化合物 22	0.43
化合物 26	0.40
化合物 28	0.56
化合物 29	0.41
化合物 30	0.21
化合物 32	0.33
化合物 34	0.31
化合物 35	0.49
化合物 36	0.22
化合物 38	0.82
化合物 41	0.29

结论：本发明化合物对 KCNQ2/3 具有明显的激动作用。

实验例 2：评估待测化合物对最大电休克诱导的癫痫模型行为学药效学研究

实验目的：

本研究利用雄性 CD-1 小鼠行为学检测待测化合物对最大电休克诱导的小鼠急性癫痫惊厥行为影响。

实验材料：

雄性 CD-1 小鼠(25-35g)为实验用动物，标准饲料饲养（北京维通利华实验动物有限公司）。

实验过程：

实验动物到达动物房设施后，需适应至少 1 周，每天观察小鼠体征情况，并在给药前 1 天根据体重进行随机分组。电刺激前 1h 分别对各组口服给予不同剂量的待测化合物，测试当天对各组雄性 CD-1 小鼠角膜处局部使用 2%利多卡因进行麻醉，后使用银制双极电极对小鼠角膜，以 18mA、60Hz、0.6ms 脉冲波宽和 1s 的刺激时间进行电刺激诱导惊厥行为。随后观察小鼠电刺激后癫痫发作的潜伏期，四肢僵直的持续时间，统计每组惊厥保护率。

实验结果如下表：

表 2 本发明化合物的药效学测试结果

化合物编号	剂量(mg/kg)	癫痫发生率(%)
化合物 1	5	16.7
化合物 5	0.15； 5	66.7； 16.7
化合物 31	5	16.7
化合物 36	5	0
化合物 41	1.5； 5	33.3； 0

实验结论：本发明化合物在最大电休克诱导的癫痫模型上具有良好的抗惊厥活性。

实验例3：化合物药代动力学评价

实验目的：

本试验目的是评价化合物单次静脉推注和灌胃给药后的药代动力学行为，考察灌胃给药后的生物利用度，为临床研究提供动物试验资料。

实验材料：

CD-1 小鼠(雄性, 7~9周龄)

实验操作：

以标准方案测试化合物静脉注射及口服给药后的啮齿类动物药代特征，实验中候选化合物配成澄清溶液，给予小鼠单次静脉注射及口服给药。静注及口服溶媒为5%DMSO/60%PEG400/35%water配成的混合溶媒。该项目使用四只雌性CD-1小鼠，两只小鼠进行静脉注射给药，收集给药后0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24 h的血浆样品；另外两只小鼠口服灌胃给药，收集给药后0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24 h的血浆样品，在4℃下3,200×g搅拌10 分钟，分离上清得血浆样品，加入20倍体积含内标的甲醇溶液沉淀蛋白，12000×g

搅拌15 min，4℃离心取上清液50 μL转移至 96-well plate二次离心取上清进样，以LC-MS/MS分析方法定量分析血药浓度，并计算药代参数，如达峰浓度(C_{max})，清除率(CL)，半衰期(T_{1/2})，组织分布(V_{dss})，药时曲线下面积(AUC_{0-last})，生物利用度(F)等。

实验结果如表3所示：

表3 本发明化合物的药代动力学测试结果

化合物编号	给药剂量 mg/kg	达峰浓度 C _{max} (nM)	清除率 CL (mL/min/kg)	组织分布 V _{dss} (L/kg)	半衰期 T _{1/2} (IV, h)	药时曲线下面积 AUC _{0-last} PO (nM.hr)	生物利用度 F (%)
化合物 1	IV:1 PO:5	596	41.8	5.06	1.63	4566	83.9
化合物 1	IV:0.5 PO:2	322	34.8	5.16	1.83	2041	79.6
化合物 4	IV:0.5 PO:2	548	17.9	2.14	1.2	2980	64.2
化合物 5	IV:0.5 PO:2	491	9.1	3.97	5.9	5317	64.0
化合物 11	IV:0.5 PO:2	524	50.3	2.0	0.7	1115	62.2
化合物 36	IV:1 PO:5	4750	6.9	0.8	1.7	29452	92.7
化合物 41	IV:1 PO:5	4580	8.9	0.6	0.7	21441	78.2

实验结论：本发明化合物具有良好的药代动力学性质，包括良好的口服生物利用度，口服暴露量，半衰期和清除率等。

实验例 4：药物药物相互作用评价

实验目的：

采用 CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A 的特异性探针底物用鸡尾酒法来评价化合物对人肝微粒体细胞色素 P450 同工酶(CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 和 CYP3A)活性的抑制作用。

实验材料：

人肝微粒体，探针底物，阳性对照抑制剂和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸。

实验操作：

在反应板的相应孔中加入 20 μL 底物溶液，空白孔中加入 20 μL 磷酸钾缓冲液。
在相应的孔中加入 2 μL 的供试品化合物和阳性对照工作液，在无抑制剂孔和空白孔中加入 2 μL 溶剂。
配制人肝微粒体工作液，并在反应板各孔中加入 158 μL 的人肝微粒体工作液。
反应板在 37.0℃条件下预热 10 分钟。
加入 20 μL NADPH 辅助因子工作液至反应板中，启动反应。
在 37.0℃水浴中混合孵育 10 分钟后，加入 400 μL 终止液到反应板终止反应。
样品板置于离心机，在 4000 rpm 条件下离心 20 分钟。
取出上清液 200 μL 并加入适当的 100 μL 纯水稀释液，摇板至混合均匀。
采用液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)方法进行分析。

数据分析：

以剩余活性百分比为纵坐标，供试品浓度为横坐标，使用 XL fit 软件中三参数或四参数进行非线性回归分析，计算得到供试品的 IC₅₀ 值。当 XL fit 软件拟合得到的 IC₅₀ 大于最高给药浓度(50.0 μM)或无法拟合得到 IC₅₀ 时，则 IC₅₀ 值标记为“>50.0 μM”。

三参数方程：

$$y = \frac{\max}{1 + \left(\frac{x}{IC_{50}}\right)^{-\text{hillslope}}}$$

四参数方程：

$$y = \min + \frac{\max - \min}{1 + \left(\frac{x}{IC_{50}}\right)^{-\text{hillslope}}}$$

max：最大酶活性；min：最小酶活性；x：供试品或阳性对照抑制剂的浓度；y：对应浓度下的酶活性；hillslope：斜率；IC₅₀：半抑制浓度；当最小酶活性在± 10%内时使用四参数方程，否则使用三参数方程。实验结果如表4所示：

表4 本发明化合物的药物药物相互作用测试结果

化合物编号	CYP(μM)1A2/2C9/2C19/2D6/3A4
化合物 5	>50/ 10.4/ 18.8/ >50/ >50
化合物 12	20/ 11/ 13/ 15/ 37
化合物 26	19/ >50/ 44/ >50/ >50
化合物 31	>50/ >50/ >50/ >50/ >50
化合物 32	13/ 11/ 28/ 36/ 21
化合物 34	13/ 15/ >50/ >50/ >50
化合物 35	>50/ >50/ >50/ >50/ >50
化合物 41	11/ 11/ >50/ >50/ >50

实验结论：本发明化合物具有较低的 CYP 抑制，药物药物相互作用风险低。

实验例 5：hERG 钾通道作用全自动膜片钳(Qpatch)测试

实验方法：

CHO-hERG细胞培养于175 cm²培养瓶中，待细胞密度生长到60~80%，移走培养液，用7 mL PBS(磷酸盐缓冲液)洗一遍，然后加入3 mL细胞解离试剂消化。待消化完全后加入7 mL培养液中和，然后离心，吸走上清液，再加入5 mL培养液重悬，以确保细胞密度为2~5×10⁶/mL。

将化合物母液用DMSO进行稀释，取10 μL化合物母液加入至20 μL DMSO溶液中，3倍连续稀释至6个DMSO浓度。分别取4 μL 6个DMSO浓度的化合物，加入至396 μL的细胞外液中，100倍稀释至6个中间浓度，再分别取80 μL的6个中间浓度化合物，加入至320 μL的细胞外液中，5倍稀释至需要测试的最终浓度。最高测试浓度为40.00 μM，依次分别为40.00，13.33，4.44，1.48，0.49，0.16 μM共6个浓度。最终测试浓度中的DMSO含量不超过0.2%，此浓度的DMSO对hERG钾通道没有影响。化合物准备由Bravo仪器完成整个稀释过程。

记录电生理过程，单细胞高阻抗封接和全细胞模式形成过程全部由Qpatch仪器自动完成，在获得全细胞记录模式后，细胞钳制在-80毫伏，在给予一个5秒的+40毫伏去极化刺激前，先给予一个50毫秒的-50毫伏前置电压，然后复极化到-50毫伏维持5秒，再回到-80毫伏。每15秒施加此电压刺激，记录2分钟后给予细胞外液记录5分钟，然后开始给药过程，化合物浓度从最低测试浓度开始，每个测试浓度给予2.5分钟。每个浓度至少测试3个细胞(n≥3)。

数据分析：

实验数据由 GraphPad Prism 5.0 软件进行分析，结果见表 5。

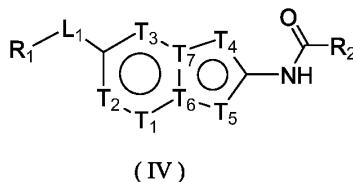
表 5 本发明化合物对 hERG 钾通道的 IC₅₀ 值测试结果

化合物编号	IC ₅₀ (μM)
化合物 1	>40
化合物 5	>40

实验结论：本发明化合物对 hERG 钾通道没有明显的抑制效果，其心脏毒性风险低。

权 利 要 求

1. 式 (IV) 所示化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

L_1 选自 CH_2 、 NH 、 O 和 S ;

T_1 、 T_2 和 T_3 分别独立地选自 CR_3 和 N ;

T_4 和 T_5 分别独立地选自 CR_4 、 N 和 NR_4 ;

T_6 和 T_7 分别独立地选自 C 和 N ;

R_1 选自苯基、5-10 元杂芳基、6-10 元杂环烷基和 6-10 元杂环烯基, 所述苯基、5-10 元杂芳基、6-10 元杂环烷基和 6-10 元杂环烯基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_{1a} 取代;

或者, L_1 不存在, R_1 选自 6-10 元杂环烷基和 6-10 元杂环烯基, 所述 6-10 元杂环烷基和 6-10 元杂环烯基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_{1a} 取代;

R_2 选自 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{3-6} 环烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基-4-6 元杂环烷基和 C_{3-6} 环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基- C_{3-6} 环烷基、 $-C_{1-3}$ 烷基-4-6 元杂环烷基和 C_{3-6} 环烷基分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R_{2a} 取代;

R_3 选自 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基和 4-6 元杂环烷基, 所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基和 4-6 元杂环烷基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_{3a} 取代;

R_4 选自 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基和 4-6 元杂环烷基, 所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基和 4-6 元杂环烷基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_{4a} 取代;

各 R_{1a} 、各 R_{2a} 、各 R_{3a} 和各 R_{4a} 分别独立地选自 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基, 所述 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R 取代;

或者, 2 个 R_{1a} 与它们连接的原子一起形成 C_{5-6} 环烷基、 C_{5-6} 环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基, 所述 C_{5-6} 环烷基、 C_{5-6} 环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

各 R 分别独立地选自 H 、 F 、 Cl 、 Br 和 I 。

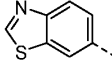
2. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 各 R_{1a} 分别独立地选自 H 、 F 、 Cl 、 CN 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 和 $OCH(CH_3)_2$, 所述 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 和 $OCH(CH_3)_2$ 分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R 取代; 或者, 各 R_{1a} 分别独立地选自 H 、 F 、 Cl 、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 和 OCH_3 。

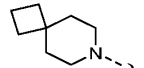
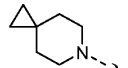
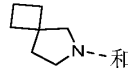
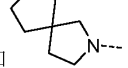
3. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 2 个 R_{1a} 与它们连接的原子一起形成环戊烯基、环己烯基、苯基或噻吩基, 所述环戊烯基、环己烯基、苯基或噻吩基任选被 1、2 或 3 个 R 取代。

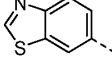
4. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 各 R_{2a} 分别独立地选自 H 、 F 、 Cl 、 CN 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 和 $OCH(CH_3)_2$, 所述 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 和 $OCH(CH_3)_2$ 分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R 取代; 或者, 各 R_{2a} 分别独立地选自 H 、 F 、 Cl 、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 和 CF_3 。

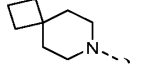
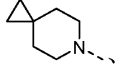
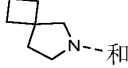
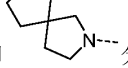
5. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 各 R_{3a} 分别独立地选自 H 、 F 、 Cl 、 CN 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 和 $OCH(CH_3)_2$, 所述 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 和 $OCH(CH_3)_2$ 分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R 取代; 或者, 各 R_{3a} 分别独立地选自 H 、 F 、 Cl 、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 和 CF_3 。

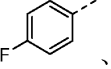
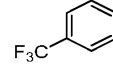
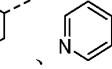
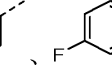
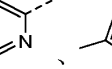
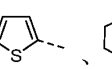
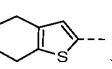
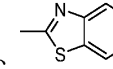
6. 根据权利要求1所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 各 R_{4a} 分别独立地选自 H、F、Cl、CN、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 和 $OCH(CH_3)_2$, 所述 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 和 $OCH(CH_3)_2$ 分别独立地任选被 1、2、3、4 或 5 个 R 取代; 或者, 各 R_{4a} 分别独立地选自 H、F、Cl、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 和 CF_3 。
7. 根据权利要求1所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, L_1 选自 NH。
8. 根据权利要求1所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_1 选自苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、

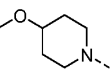
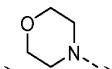
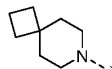
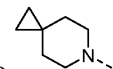
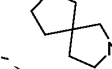
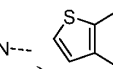
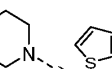
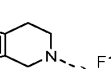
哒嗪基、噻吩基、噻唑基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、高哌啶基、

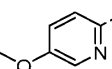
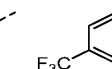
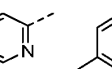
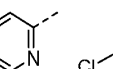
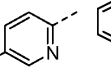
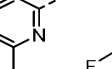
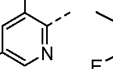
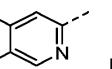
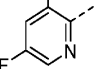
高哌嗪基、、、和，所述苯基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪

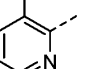
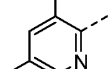
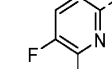
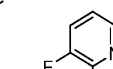
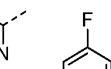
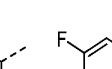
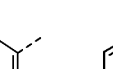
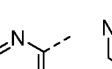
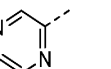
基、噻吩基、噻唑基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、高哌啶基、高哌

嗪基、、、和分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_{1a} 取代; 或者, R_1

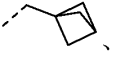
选自 、、、、、、、、

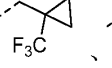
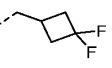
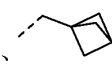
、、、、、、、、、

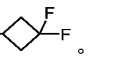
、、、、、、、、、

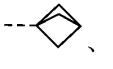
、、、、、、、和。

9. 根据权利要求1所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_2 选自 CH_2CH_3 、 $CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2$ -环丙基、 $-CH_2$ -环丁基、、环丙基、环丁基、环戊基、环己基和，所述 CH_2CH_3 、 $CH_2C(CH_3)_3$ 、

$-CH_2$ -环丙基、 $-CH_2$ -环丁基、、环丙基、环丁基、环戊基、环己基和分别独立地任选被 1、

2、3、4 或 5 个 R_{2a} 取代; 或者, R_2 选自 CH_2CH_3 、 $CH_2C(CH_3)_3$ 、、、、、

环丙基、环丁基、环戊基和。

10. 根据权利要求1所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_3 选自 H、F、Cl、CN、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 $C(CH_3)_3$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 、环丙基、环丁基、、

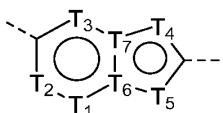
氮杂环丁基和氧杂环丁基, 所述 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、

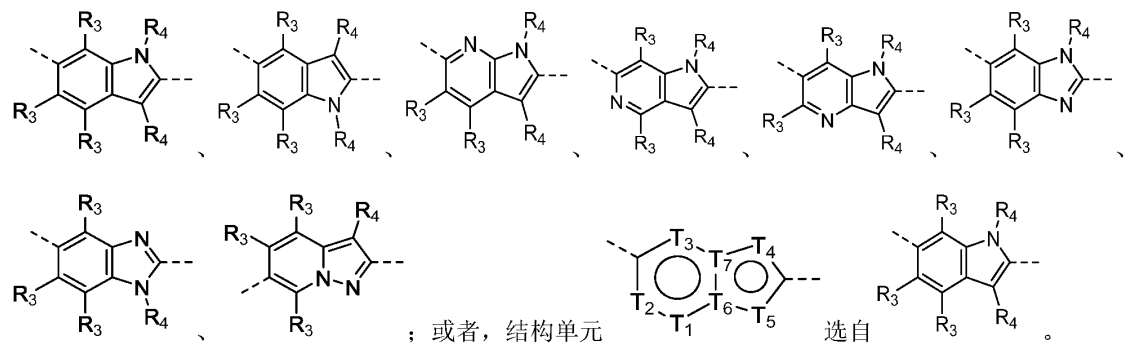
$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、环丙基、环丁基、、氮杂环丁基和氧杂环丁基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R_{3a} 取代; 或者, R_3 选自 H、F、Cl、CN、 CH_3 和 CF_3 。

11. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_4 选自 H、F、Cl、CN、 CH_3 、 CH_2CH_3 、

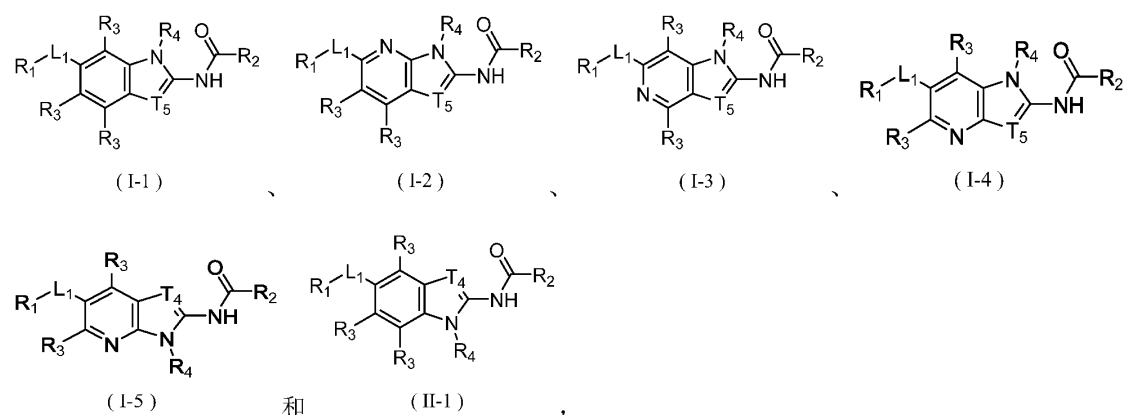
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、环丙基、环丁基、、氮杂环丁基和氧杂环丁基, 所述 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ 、环丙基、环丁基、、氮杂环丁基和氧杂环丁基分别独立地任选被 1、

2 或 3 个 R_{4a} 取代; 或者, R_4 选自 H、F、Cl、CN、 CH_3 、 CF_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、、、、、、、和。

12. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 结构单元  选自



13. 根据权利要求 1~12 任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐, 其选自:

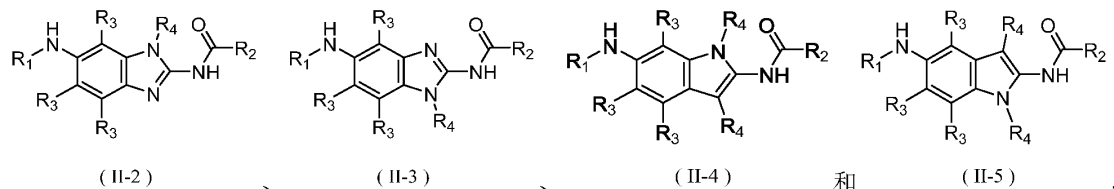


其中,

T_4 和 T_5 分别独立地选自 CR_4 和 N;

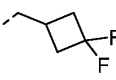
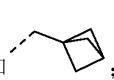
R₁、R₂、R₃、R₄和L₁如权利要求1~12任意一项所定义。

14. 根据权利要求13所述化合物或其药学上可接受的盐，其中，式(I-1)或(II-1)所示化合物或其药学上可接受的盐选自：



其中，

R₁选自苯基、5-6元杂芳基和6-10元杂环烷基，所述苯基、5-6元杂芳基和6-10元杂环烷基分别独立地任选被1、2或3个R_{1a}取代；

R₂选自CH₂C(CH₃)₃、、、和；

R₃选自H、F、Cl、CN、CH₃和CF₃；

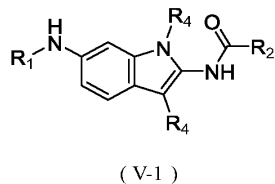
R₄选自H、F、Cl、CH₃、C(CH₃)₃、环丙基、环丁基、、氮杂环丁基和氧杂环丁基，所述CH₃、C(CH₃)₃、

环丙基、环丁基、、氮杂环丁基和氧杂环丁基分别独立地任选被1、2或3个R_{4a}取代；

各R_{1a}分别独立地选自H、F、CH₃、CF₃和OCH₃；

各R_{4a}分别独立地选自H、F、CH₃和CF₃。

15. 根据权利要求13或14所述化合物或其药学上可接受的盐，其中，式(I-1)或(II-4)化合物或其药学上可接受的盐选自：



其中，

R₁为苯基和5-6元杂芳基，所述苯基和5-6元杂芳基分别独立地任选被1、2或3个R_{1a}取代；

R₂选自CH₂C(CH₃)₃和；

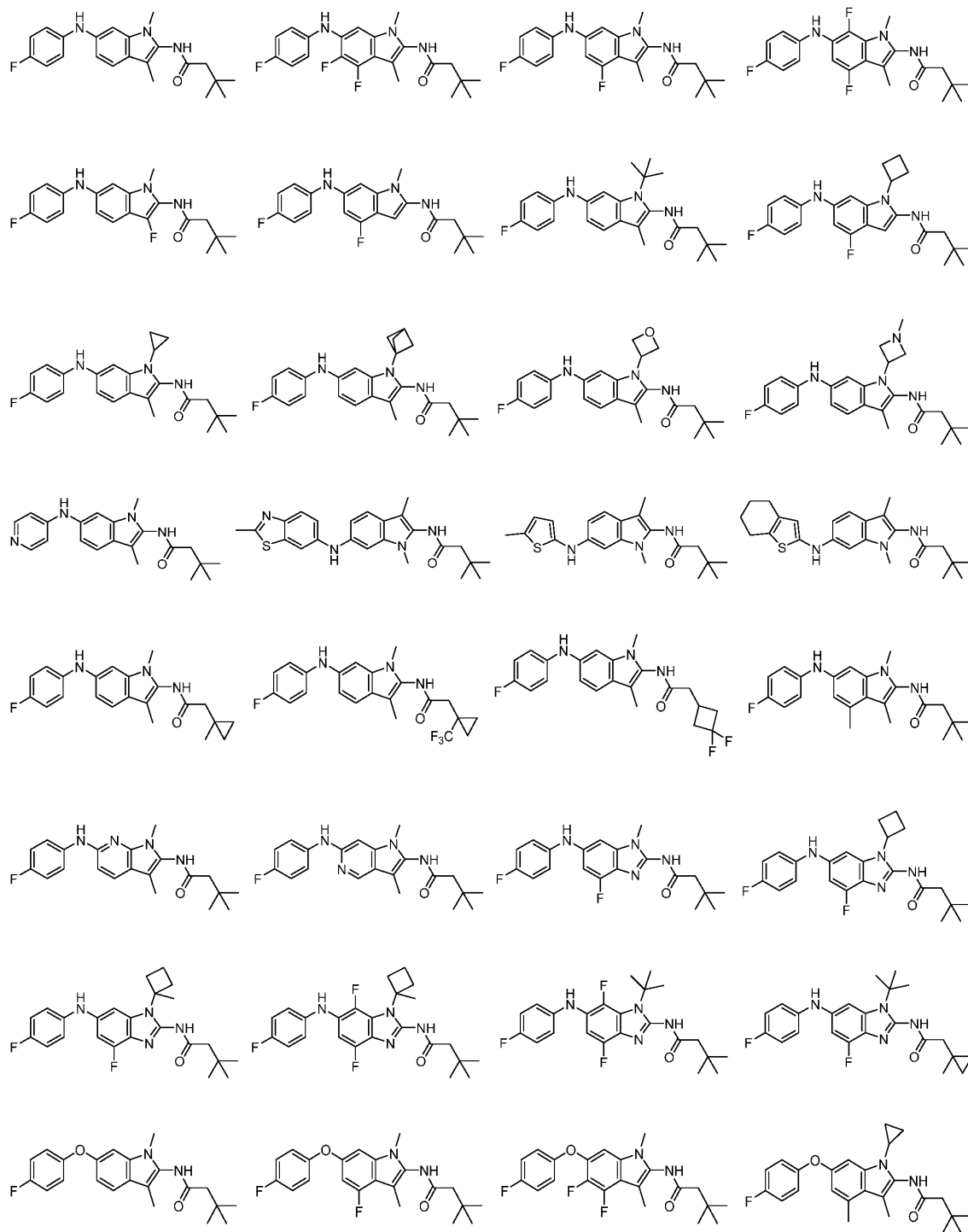
R₄选自H、CH₃、环丙基、环丁基和，所述CH₃、环丙基、环丁基和分别独立地任选被1、2或3个R_{4a}取代；

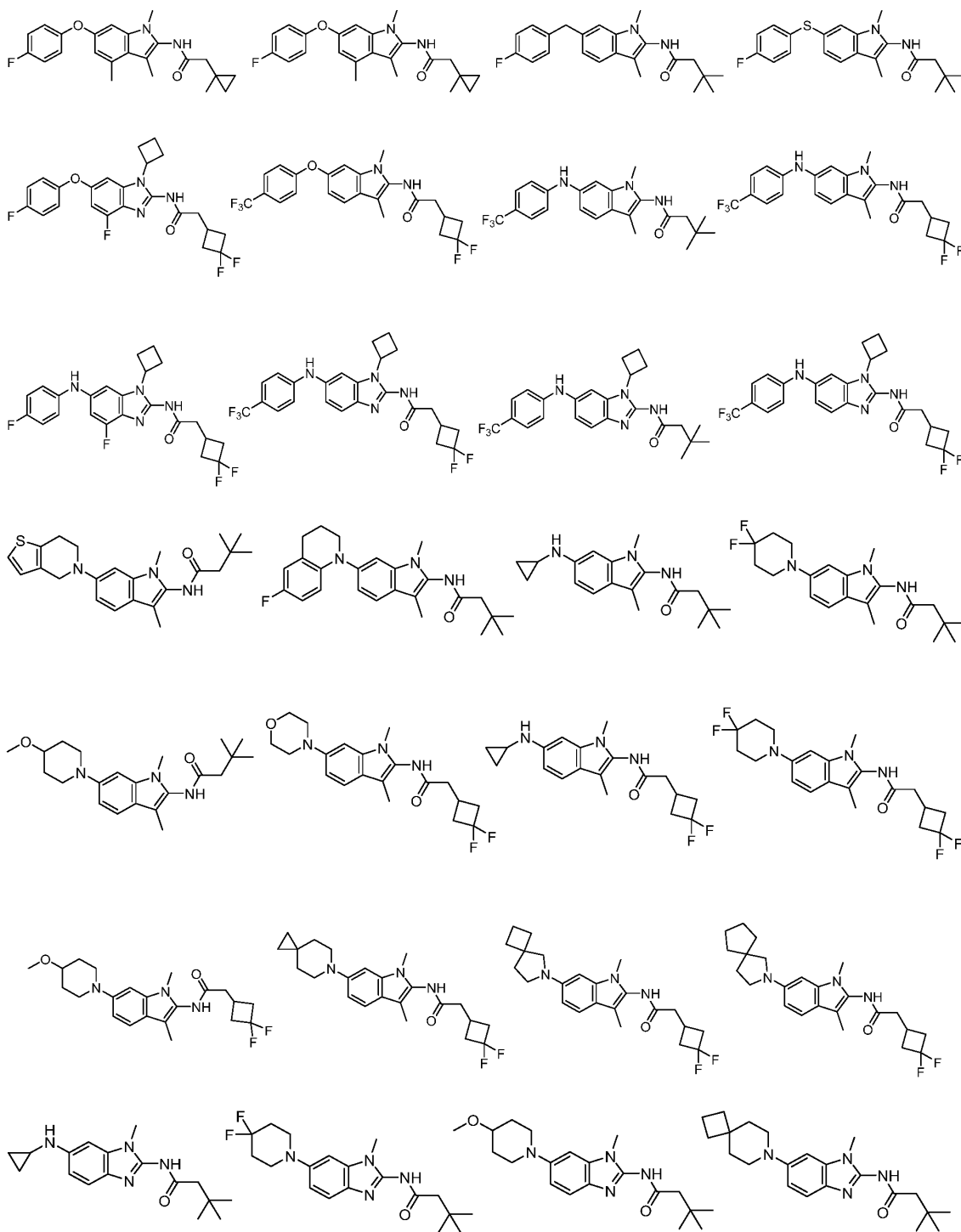
各R_{1a}分别独立地选自H、F、CH₃、CF₃和OCH₃；

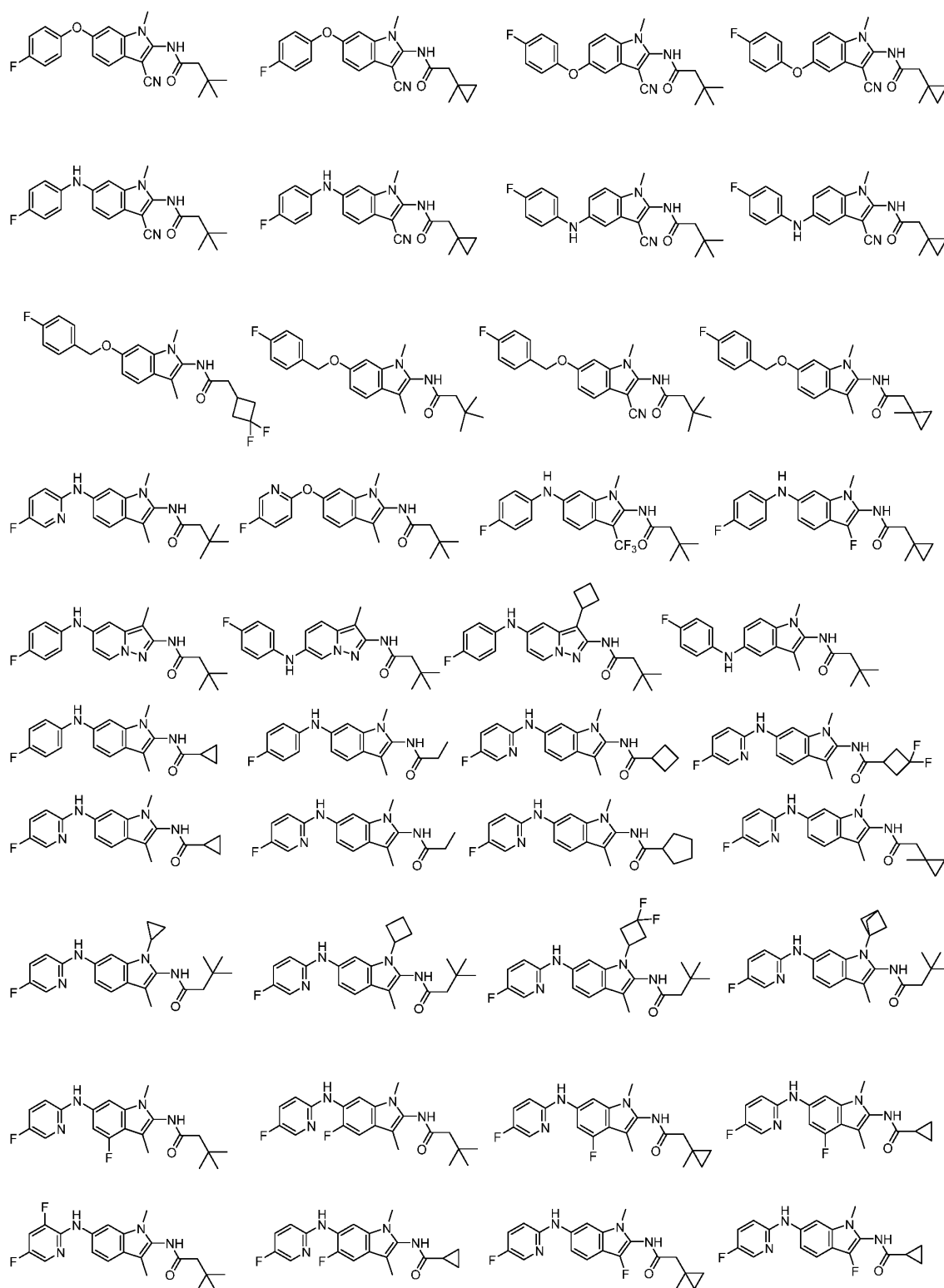
各R_{4a}分别独立地选自H和F。

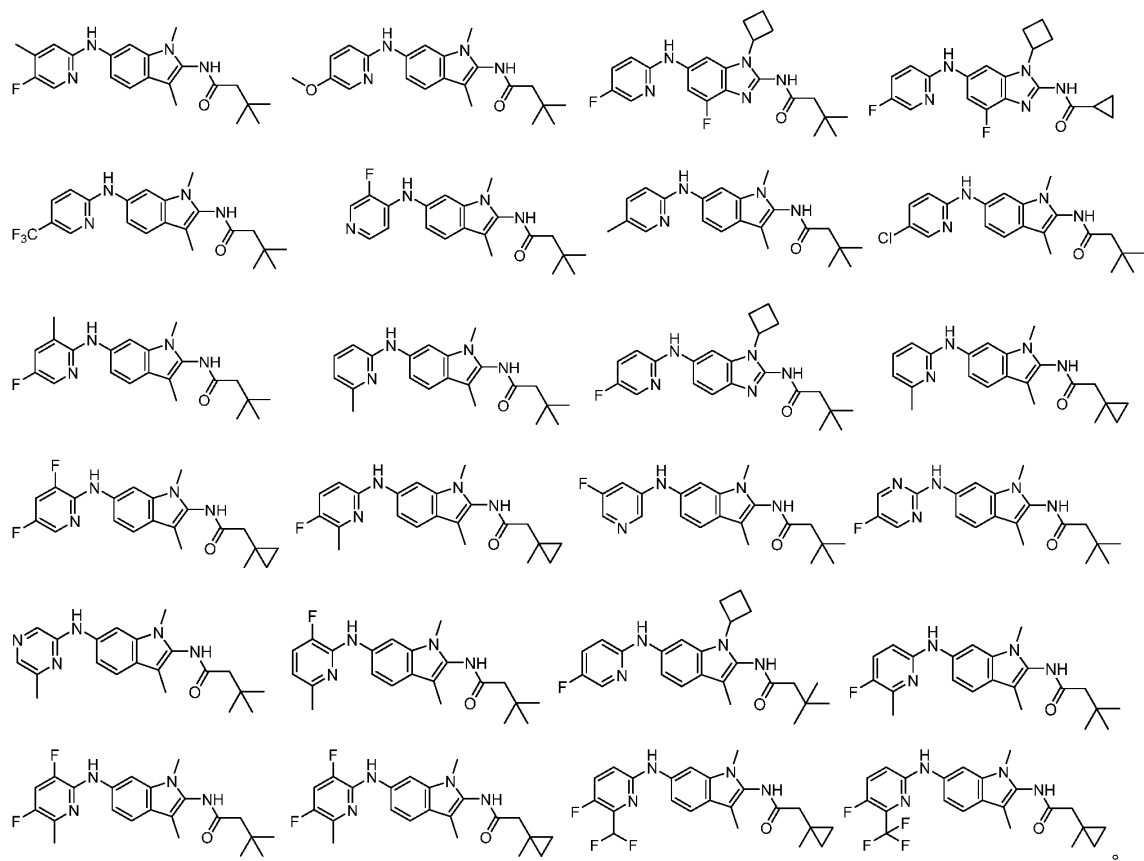
16. 根据权利要求15所述化合物或其药学上可接受的盐，其中，R₁为5-6元杂芳基，所述5-6元杂芳基任选被1、2或3个R_{1a}取代；或者，R₁为吡啶基，所述吡啶基任选被1、2或3个R_{1a}取代。

17. 下列所示化合物或其药学上可接受的盐，









18. 一种药物组合物，其含有权利要求 1-17 中任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐。

19. 权利要求 1-17 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求 18 所述的药物组合物在制备治疗 Kv7 钾离子通道开放剂相关疾病的药物中的应用。

20. 根据权利要求 19 所述的应用, 其中, 所述 Kv7 钾离子通道开放剂相关疾病选自癫痫。