

含有吡唑环和双环杂芳基的化合物、其药物组合物及用途

相关申请的交叉引用

本公开要求以下 3 件中国发明专利申请的权益和优先权，在此将它们的全部内容以援引的方式整体并入本文中：

2023 年 12 月 13 日向中国国家知识产权局提交的第 CN202311716882.7 号中国发明专利申请，

2024 年 11 月 01 日向中国国家知识产权局提交的第 CN202411548739.6 号中国发明专利申请，以及

2024 年 12 月 09 日向中国国家知识产权局提交的第 CN202411799022.9 号中国发明专利申请。

技术领域

本公开属于药物化学领域，涉及含有吡唑环和双环杂芳基的化合物、其制备方法、含有该化合物的药物组合物、以及其在治疗相关疾病（例如癌症或免疫性疾病）中的用途。

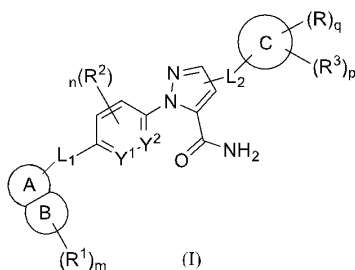
背景技术

布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, BTK)主要在 B 细胞中表达，分布于淋巴系统、造血及血液系统，是非受体型酪氨酸激酶 Tec 家族中一员，该家族成员还包括 TEC、ITK/TSK/EMT 和 BMX，在结构上具有高度同源性。BTK 在连接细胞表面 B 细胞受体 (B-cell receptor) 刺激至下游细胞内应答的 B 细胞信号传导途径中起至关重要作用，是 B 细胞发育、激活、信号传导和存活的关键调节物。近年来有关 B 细胞特别是针对 B 细胞非霍奇金性淋巴瘤和类风湿关节炎的研究发现，BTK 往往会出现异常表达。

基于 BTK 信号传导通路开发小分子靶向药物为 B 细胞类肿瘤如白血病、多发性骨髓瘤及 B 细胞类免疫疾病的治疗提供一条全新的途径。目前上市的不可逆抑制剂，比如依鲁替尼，其 BTK 结合位点往往会发生突变，导致药物活性下降从而产生耐药性，因此临床上需要更多的 BTK 抑制剂，且对 BTK 具有较高的选择性，从而避免脱靶效应所带来的毒副作用。

发明详述

本申请涉及式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，



其中，

Y¹ 和 Y² 各自独立地选自 CH 或 N；

环 A 或环 B 各自独立地选自苯基或 5-6 元杂芳基；

环 C 选自 6-12 元芳基、4-12 元杂环基或 5-12 元杂芳基；

每个 R¹ 各自独立地选自氘、羟基、氨基、氰基、硝基、卤素、C₁₋₆ 烷基、羟基 C₁₋₆ 烷基、3-6 元环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷基氨基、二 C₁₋₆ 烷基氨基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷硫基、C₁₋₆ 卤代烷基氨基、或二 C₁₋₆ 卤代烷基氨基；

每个 R² 各自独立地选自氘、羟基、氨基、氰基、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、羟基 C₁₋₆ 烷基、3-6 元环烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷基氨基、二 C₁₋₆ 烷基氨基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷硫基、C₁₋₆ 卤代烷基氨基、或二 C₁₋₆ 卤代烷基氨基；

每个 R³ 各自独立地选自氘、羟基、氨基、氰基、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、二 C₁₋₆

烷基氨基、C₂₋₈烯基、或C₂₋₈炔基，所述羟基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、二C₁₋₆烷基氨基、C₂₋₈烯基、或C₂₋₈炔基任选地被一个或多个R^{3a}取代；

每个R^{3a}各自独立地选自氘、羟基、卤素、氨基、氰基、=O、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、二C₁₋₆烷基氨基、3-6元环烷基、或4-6元杂环基，所述羟基、氨基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、二C₁₋₆烷基氨基、3-6元环烷基、或4-6元杂环基任选的被一个或多个R^{3aa}取代；

每个R^{3aa}各自独立地选自氘、羟基、卤素、氨基、氰基、=O、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、-N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、3-6元环烷基、或4-6元杂环基；

每个R各自独立地选自3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-12元芳基、5-12元杂芳基，所述3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-12元芳基、5-12元杂芳基任选地被一个或多个R^a取代；

每个R^a各自独立地选自氘、羟基、卤素、氨基、氰基、=O、-N(C₁₋₆烷基)₂、-NHC₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基、羟基C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、氘代C₁₋₆烷基、氨基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆亚烷基、氘代C₁₋₆烷氧基C₁₋₆亚烷基、卤代C₁₋₆烷氧基C₁₋₆亚烷基、C₁₋₆烷基氨基C₁₋₆亚烷基、二C₁₋₆烷基氨基C₁₋₆亚烷基、C₁₋₆烷硫基C₁₋₆亚烷基、3-6元环烷基、4-6元杂环基、3-6元环烷基C₁₋₆亚烷基、或4-6元杂环基C₁₋₆亚烷基；

L₁选自键、-C₁₋₆亚烷基-、-C(O)NHC₁₋₆亚烷基-、-NHC(O)C₁₋₆亚烷基-、或-NHC₁₋₆亚烷基-，所述-C₁₋₆亚烷基-、-C(O)NHC₁₋₆亚烷基-、-NHC(O)C₁₋₆亚烷基-、或-NHC₁₋₆亚烷基-任选地被一个或多个选自氘、羟基、卤素、氨基、氰基、=O、或C₁₋₆烷基的基团取代；

L₂选自键、-NH-、-N(C₁₋₃烷基)-、-O-、或-S-；

m选自0、1、2、3、4、5或6；

n选自0、1、2、3、或4；

p选自0、1、2、3、或4；

q选自0、1、或2；

前提是，p+q≥1。

在一些实施方案中，本申请涉及式(I)化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，

其中，

Y¹和Y²各自独立地选自CH或N；

环A或环B各自独立地选自苯基或5-6元杂芳基；

环C选自6-12元芳基、4-12元杂环基或5-12元杂芳基；

每个R¹各自独立地选自羟基、氨基、氰基、硝基、卤素、C₁₋₆烷基、羟基C₁₋₆烷基、3-6元环烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基氨基、二C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆卤代烷硫基、C₁₋₆卤代烷基氨基、或二C₁₋₆卤代烷基氨基；

每个R²各自独立地选自羟基、氨基、氰基、卤素、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、羟基C₁₋₆烷基、3-6元环烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷硫基、C₁₋₆烷基氨基、二C₁₋₆烷基氨基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆卤代烷硫基、C₁₋₆卤代烷基氨基、或二C₁₋₆卤代烷基氨基；

每个R³各自独立地选自羟基、氨基、氰基、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、二C₁₋₆烷基氨基、所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、二C₁₋₆烷基氨基任选地被一个或多个R^{3a}取代；

每个R^{3a}各自独立地选自羟基、卤素、氨基、氰基、=O、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基氨基、二C₁₋₆烷基氨基、3-6元环烷基、或4-6元杂环基；

每个R各自独立地选自3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-12元芳基、5-12元杂芳基，所述3-12元环烷基、4-12元杂环基、6-12元芳基、5-12元杂芳基任选地被一个或多个R^a取代；

每个R^a各自独立地选自羟基、卤素、氨基、氰基、=O、C₁₋₆烷基、羟基C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、氨基C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基C₁₋₆亚烷基、C₁₋₆烷基氨基C₁₋₆亚烷基、二C₁₋₆烷基氨基C₁₋₆亚烷基、C₁₋₆烷硫基C₁₋₆亚烷基、3-6元环烷基、4-6元杂环基、3-6元环烷基C₁₋₆亚烷基、或4-6元杂环基C₁₋₆亚烷基；

L₁选自键、-C₁₋₆亚烷基-、-C(O)NHC₁₋₆亚烷基-、-NHC(O)C₁₋₆亚烷基-、或-NHC₁₋₆亚烷基-，所述-C₁₋₆亚烷基-、-C(O)NHC₁₋₆亚烷基-、-NHC(O)C₁₋₆亚烷基-、或-NHC₁₋₆亚烷基-任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氨基、氰基、=O、或C₁₋₆烷基的基团取代；

L₂选自键、-NH-、-N(C₁₋₃烷基)-、-O-、或-S-；

m 选自 0、1、2、3、4、5 或 6;

n 选自 0、1、2、3、或 4;

p 选自 0、1、2、3、或 4;

q 选自 0、1、或 2;

前提是, $p+q \geq 1$ 。

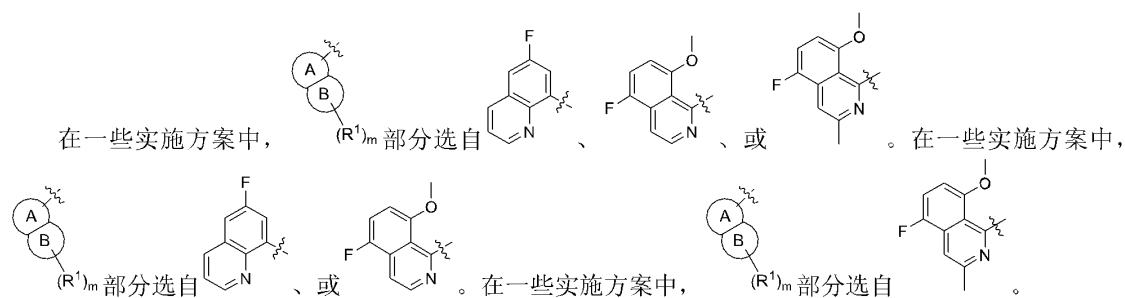
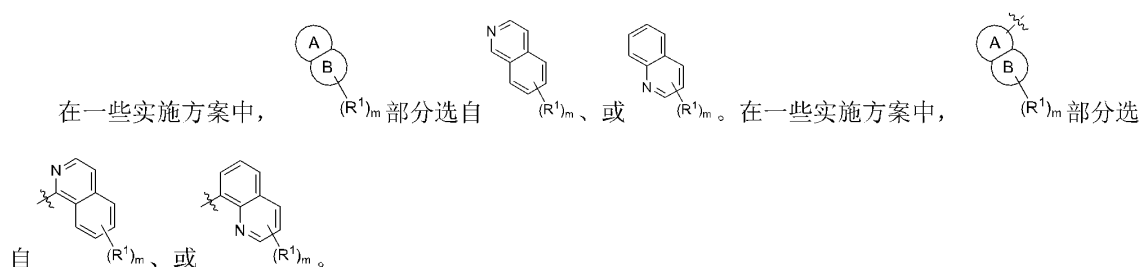
在一些实施方案中, Y^1 和 Y^2 至少有一个为 CH。在一些实施方案中, Y^1 为 CH, Y^2 为 N。在一些实施方案中, Y^1 为 N, Y^2 为 CH。在一些实施方案中, Y^1 和 Y^2 均为 CH。

在一些实施方案中, 环 A 或环 B 各自独立地选自苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、吡喃基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、或异噁唑基。

在一些实施方案中, 环 A 或环 B 各自独立地选自苯基、或 6 元杂芳基。在一些实施方案中, 环 A 选自苯基且环 B 选自 5-6 元杂芳基。在一些实施方案中, 环 A 选自苯基且环 B 选自 6 元杂芳基。

在一些实施方案中, 环 A 选自苯基、或吡啶基。在一些实施方案中, 环 B 选自苯基、或吡啶基。

在一些实施方案中, 环 A 选自苯基。在一些实施方案中, 环 B 选自吡啶基。

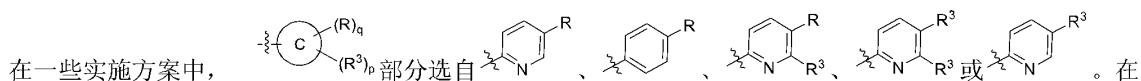
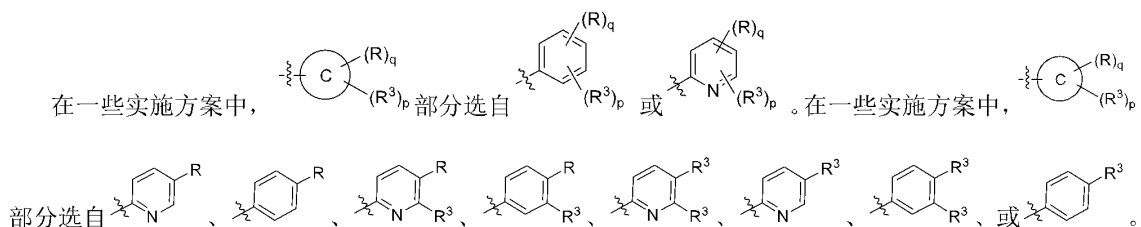


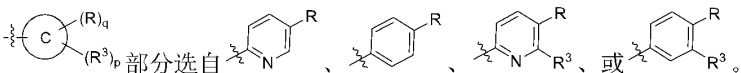
在一些实施方案中, 环 C 选自 6-10 元芳基、5-10 元杂环基或 5-10 元杂芳基。在一些实施方案中, 环 C 选自苯基、5-6 元杂环基或 5-6 元杂芳基。

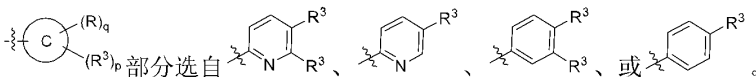
在一些实施方案中, 环 C 选自 6-12 元芳基或 5-12 元杂芳基; 在一些实施方案中, 环 C 选自 6-10 元芳基或 5-6 元杂芳基。在一些实施方案中, 环 C 选自苯基或 5-6 元杂芳基。

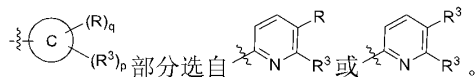
在一些实施方案中, 环 C 选自苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基或吡喃基。

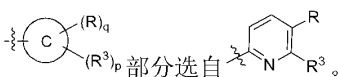
在一些实施方案中, 环 C 选自苯基或吡啶基。在一些实施方案中, 环 C 选自吡啶基。



一些实施方案中，部分选自

在一些实施方案中，部分选自

在一些实施方案中，部分选自

在一些实施方案中，部分选自

在一些实施方案中，每个 R^1 各自独立地选自羟基、氨基、氰基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 卤代烷基、 C_{1-4} 烷基氨基、或二 C_{1-4} 烷基氨基。

在一些实施方案中，每个 R^1 各自独立地选自卤素、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基。在一些实施方案中，每个 R^1 各自独立地选自卤素、 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 烷氧基。

在一些实施方案中，每个 R^1 各自独立地选自羟基、氨基、氰基、氟、氯、溴、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、二氟甲基、三氟乙基、二甲基氨基、或二乙基氨基。

在另外一些实施方案中，每个 R^1 各自独立地选自氟、甲基或甲氧基。在一些实施方案中，每个 R^1 各自独立地选自氟、或甲氧基。

在一些实施方案中，每个 R^2 各自独立地选自羟基、氨基、氰基、卤素、甲基、乙基、正丙基、异丙基、三氟甲基、或二氟甲基。

在一些实施方案中， R^2 选自氟。

在一些实施方案中，每个 R^3 各自独立地选自氘、羟基、氨基、氰基、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、二 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{2-6} 烯基、或 C_{2-6} 炔基，所述羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、二 C_{1-4} 烷基氨基、 C_{2-6} 烯基、或 C_{2-6} 炔基任选地被一个或多个 R^{3a} 取代。

在一些实施方案中，每个 R^3 各自独立地选自氨基、 C_{1-6} 烷基或 C_{2-8} 烯基，所述氨基、 C_{1-6} 烷基或 C_{2-8} 烯基任选地被一个或多个 R^{3a} 取代。在一些实施方案中，每个 R^3 各自独立地选自氨基、 C_{1-4} 烷基或 C_{2-6} 烯基，所述氨基、 C_{1-4} 烷基或 C_{2-6} 烯基任选地被一个或多个 R^{3a} 取代。

在一些实施方案中，每个 R^3 各自独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、二 C_{1-4} 烷基氨基，所述 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、二 C_{1-4} 烷基氨基任选地被一个或多个 R^{3a} 取代。在一些实施方案中，每个 R^3 各自独立地选自氨基、 C_{2-6} 烯基、或 C_{2-6} 炔基，所述氨基、 C_{2-6} 烯基、或 C_{2-6} 炔基任选地被一个或多个 R^{3a} 取代。

在一些实施方案中，每个 R^3 各自独立地选自氘、氰基、氟、氯、溴、或任选地被一个或多个 R^{3a} 取代的如下基团：羟基、氨基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、叔丁基氧基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、丙炔基、丁炔基、戊炔基。

在一些实施方案中，每个 R^3 各自独立地选自任选地被一个或多个 R^{3a} 取代的如下基团：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、叔丁基氧基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基、或二乙基氨基。在一些实施方案中，每个 R^3 各自独立地选自任选地被一个或多个 R^{3a} 取代的如下基团：氨基、或戊烯基。

在一些实施方案中，每个 R^3 各自独立地选自氘、氰基、氟、氯、或任选地被一个或多个 R^{3a} 取代的如下基团：羟基、氨基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 、或 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ 。

在一些实施方案中，每个 R^3 各自独立地选自任选地被一个或多个 R^{3a} 取代的如下基团：氨基、甲基、

乙基、正丙基、或-CH₂CH₂CH₂CH=CH₂。

在一些实施方案中，每个 R^{3a} 各自独立地选自氘、卤素、氰基、=O、羟基、氨基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基氨基、二 C₁₋₄ 烷基氨基、3-6 元环烷基、或 4-6 元杂环烷基，所述羟基、氨基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基氨基、二 C₁₋₄ 烷基氨基、3-6 元环烷基、或 4-6 元杂环烷基任选的被一个或多个 R^{3aa} 取代。

在一些实施方案中，每个 R^{3a} 各自独立地选自羟基、卤素、C₁₋₆ 烷氧基、3-6 元环烷基、或 4-6 元杂环基；所述羟基、C₁₋₆ 烷氧基、3-6 元环烷基、或 4-6 元杂环基任选的被一个或多个 R^{3aa} 取代。

在一些实施方案中，每个 R^{3a} 各自独立地选自羟基、卤素、氨基、氰基、=O、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、二 C₁₋₆ 烷基氨基、3-6 元环烷基、或 4-6 元杂环基，所述羟基、氨基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基氨基、二 C₁₋₆ 烷基氨基、3-6 元环烷基、或 4-6 元杂环基任选的被一个或多个 R^{3aa} 取代。

在一些实施方案中，每个 R^{3a} 各自独立地选自羟基、卤素、C₁₋₄ 烷氧基、3-6 元环烷基、或 4-6 元杂环基，所述羟基、C₁₋₄ 烷氧基、3-6 元环烷基、或 4-6 元杂环基任选地被一个或多个 R^{3aa} 取代。

在一些实施方案中，每个 R^{3a} 各自独立地选自羟基、卤素、氨基、氰基、=O、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基氨基、二 C₁₋₄ 烷基氨基、3-6 元环烷基、或 4-6 元杂环基。

在一些实施方案中，每个 R^{3a} 各自独立地选自羟基、卤素、氨基、氰基、=O、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、四氢噻吩基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基，所述羟基、氨基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、四氢噻吩基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基任选地被一个或多个 R^{3aa} 取代。

在一些实施方案中，每个 R^{3a} 各自独立地选自羟基、卤素、氨基、氰基、=O、甲氧基、乙氧基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、四氢噻吩基、哌啶基、哌嗪基、或吗啉基。

在一些实施方案中，每个 R^{3a} 各自独立地选自氟、羟基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、或哌啶基，所述羟基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、或哌啶基任选地被一个或多个 R^{3aa} 取代。

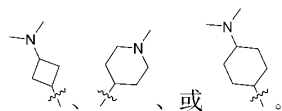
在一些实施方案中，每个 R^{3aa} 各自独立地选自氘、羟基、卤素、氨基、氰基、=O、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-NHC₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷基、3-6 元环烷基、或 4-6 元杂环烷基。

在一些实施方案中，每个 R^{3aa} 各自独立地选自氘、C₁₋₆ 烷基、-N(C₁₋₆ 烷基)₂、或 3-6 元环烷基。在一些实施方案中，每个 R^{3aa} 各自独立地选自氘、C₁₋₃ 烷基、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、或 3-6 元环烷基。

在一些实施方案中，每个 R^{3aa} 各自独立地选自氘、卤素、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、C₁₋₃ 烷基、或 3-5 元环烷基。

在一些实施方案中，每个 R^{3aa} 各自独立地选自氘、氟、-N(CH₃)₂、甲基、或环丙基。

在一些实施方案中，每个 R^{3a} 各自独立地选自羟基、氟、甲氧基、乙氧基、-OCD₃、环丙基、、



在一些实施方案中，每个 R 各自独立地选自任选地被一个或多个 R^a 取代的如下基团：3-8 元环烷基、4-8 元杂环基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基。在一些实施方案中，每个 R 各自独立地选自任选地被一个或多个 R^a 取代的如下基团：3-6 元环烷基、4-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基。

在一些实施方案中，每个 R 各自独立地选自 4-12 元杂环基，所述 4-12 元杂环基任选地被一个或多个 R^a 取代。在一些实施方案中，每个 R 各自独立地选自 4-8 元杂环基，所述 4-8 元杂环基任选地被一个或多个 R^a 取代。在一些实施方案中，每个 R 各自独立地选自 4-6 元杂环基，所述 4-6 元杂环基任选地被一个或多个 R^a 取代。

在一些实施方案中，每个 R 各自独立地选自任选地被一个或多个 R^a 取代的如下基团：环丙基、环丁

基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、四氢噻吩基、哌啶基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、哌嗪基、吗啉基、1,4-二氧六环基、硫代吗啉基、呋喃基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、或吡喃基。

在一些实施方案中，每个 R 各自独立地选自任选地被一个或多个 R^a 取代的如下基团：3-6 元环烷基、或 4-6 元杂环烷基。

在一些实施方案中，每个 R 各自独立地选自任选地被一个或多个 R^a 取代的 4-6 元杂环烷基。

在一些实施方案中，每个 R 各自独立地选自任选地被一个或多个 R^a 取代的如下基团：哌啶基、或哌嗪基。

在一些实施方案中，每个 R^a 各自独立地选自氘、羟基、卤素、氨基、氰基、=O、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-NHC₁₋₃ 烷基、C₁₋₄ 烷基、羟基 C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、氘代 C₁₋₄ 烷基、氨基 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基 C₁₋₃ 亚烷基、氘代 C₁₋₃ 烷氧基 C₁₋₃ 亚烷基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基 C₁₋₃ 亚烷基、C₁₋₃ 烷基氨基 C₁₋₃ 亚烷基、二 C₁₋₃ 烷基氨基 C₁₋₃ 亚烷基、C₁₋₃ 烷硫基 C₁₋₃ 亚烷基、3-6 元环烷基、4-6 元杂环烷基、3-6 元环烷基 C₁₋₃ 亚烷基、或 4-6 元杂环烷基 C₁₋₃ 亚烷基。

在一些实施方案中，每个 R^a 各自独立地选自 -N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 亚烷基、氘代 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 亚烷基、3-6 元环烷基、或 4-6 元杂环基。在一些实施方案中，每个 R^a 各自独立地选自 -N(C₁₋₃ 烷基)₂、C₁₋₃ 烷基、氘代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基 C₁₋₃ 亚烷基、氘代 C₁₋₃ 烷氧基 C₁₋₃ 亚烷基、3-6 元环烷基、或 4-6 元杂环基。在一些实施方案中，每个 R^a 各自独立地选自 -N(C₁₋₃ 烷基)₂、C₁₋₃ 烷基、氘代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基 C₁₋₃ 亚烷基、氘代 C₁₋₃ 烷氧基 C₁₋₃ 亚烷基、3-6 元环烷基、或 4-6 元杂环基。

在一些实施方案中，每个 R^a 各自独立地选自羟基、卤素、氨基、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-NHC₁₋₃ 烷基、C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、氘代 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基 C₁₋₃ 亚烷基、氘代 C₁₋₃ 烷氧基 C₁₋₃ 亚烷基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基 C₁₋₃ 亚烷基、3-6 元环烷基、或 4-6 元杂环基。

在一些实施方案中，每个 R^a 各自独立地选自羟基、卤素、氨基、氰基、=O、C₁₋₄ 烷基、羟基 C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、氨基 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基 C₁₋₃ 亚烷基、C₁₋₃ 烷基氨基 C₁₋₃ 亚烷基、二 C₁₋₃ 烷基氨基 C₁₋₃ 亚烷基、C₁₋₃ 烷硫基 C₁₋₃ 亚烷基、3-6 元环烷基、4-6 元杂环基、3-6 元环烷基 C₁₋₃ 亚烷基、或 4-6 元杂环基 C₁₋₃ 亚烷基。

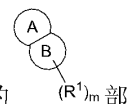
在一些实施方案中，每个 R^a 各自独立地选自 C₁₋₃ 烷氧基 C₁₋₃ 亚烷基、C₁₋₃ 烷基氨基 C₁₋₃ 亚烷基、二 C₁₋₃ 烷基氨基 C₁₋₃ 亚烷基、3-6 元环烷基、或 4-6 元杂环基。

在一些实施方案中，每个 R^a 各自独立地选自 3-6 元环烷基、或 4-6 元杂环基。

在一些实施方案中，每个 R^a 各自独立地选自氘、羟基、卤素、氨基、氰基、=O、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、羟基甲基、羟基乙基、三氟甲基、二氟甲基、单氟甲基、三氟乙基、五氟乙基、三氘甲基、二氘甲基、单氘甲基、-CH₂NH₂、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂CH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₂CH₃、-CH₂CH₂OCD₃、-CH₂NHCH₃、-CH₂CH₂NHCH₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂N(CH₃)₂、-CH₂SCH₃、-CH₂CH₂SCH₃、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、四氢噻吩基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、氮杂环丁基甲基、氧杂环丁基甲基、四氢呋喃基甲基、四氢吡咯基甲基、四氢噻吩基甲基、哌啶基甲基、哌嗪基甲基、或吗啉基甲基。

在一些实施方案中，每个 R^a 各自独立地选自羟基、卤素、氨基、氰基、=O、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、羟基甲基、羟基乙基、三氟甲基、二氟甲基、单氟甲基、三氟乙基、五氟乙基、氨基甲基、氨基乙基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基乙基、甲氨基甲基、甲氨基乙基、二甲氨基甲基、二甲氨基乙基、甲硫基甲基、甲硫基乙基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、四氢噻吩基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、氮杂环丁基甲基、氧杂环丁基甲基、四氢呋喃基甲基、四氢吡咯基甲基、四氢噻吩基甲基、哌啶基甲基、哌嗪基甲基、或吗啉基甲基。

在一些实施方案中，每个 R^a 各自独立地选自 -N(CH₃)₂、甲基、三氘甲基、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCD₃、环丙基、或氧杂环丁基。



在一些实施方案中, L_1 选自 $^*-C(O)NHCH_2-$ 、或 $^*-NHCH_2-$, 其中 * 表示与式 (I) 化合物的部分连接。

在一些实施方案中, L_2 选自 $-NH-$ 。

在一些实施方案中, m 选自 0、1、2 或 3。

在一些实施方案中, m 选自 1 或 2。

在一些实施方案中, n 选自 0、1 或 2。

在一些实施方案中, n 为 0。

在一些实施方案中, p 选自 0、1、2 或 3。

在一些实施方案中, p 选自 1 或 2。

在一些实施方案中, p 选自 0 或 1。

在一些实施方案中, q 选自 1 或 2。

在一些实施方案中, q 为 1。

在一些实施方案中, 所述 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 亚烷基选自 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 亚烷基。在一些实施方案中, 所述 C_{1-4} 烷基选自 C_{1-3} 烷基或 C_{1-2} 烷基。在一些实施方案中, 所述 C_{1-4} 亚烷基选自 C_{1-3} 亚烷基、 C_{1-2} 亚烷基或亚甲基。

在一些实施方案中, 所述卤代选自氟代、氯代、溴代、或碘代。在一些实施方案中, 所述卤代选自被 1、2、3、4、或 5 个卤素取代。

在一些实施方案中, 所述氘代表示该取代基上任意数量的、存在的、可被取代的 H 原子被氘原子取代, 例如, 单氘代乙基的非限制性实例包括但不限于: $-CHD-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2D$ 。

在一些实施方案中, 所述杂芳基含有 1、2、3、或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子。在一些实施方案中, 所述杂芳基含有 1、2、3、或 4 个选自 N 或 O 的杂原子。在一些实施方案中, 所述杂芳基含有 1 个 N 杂原子。

在一些实施方案中, 所述杂环烷基含有 1、2、3、或 4 个选自 N、O 或 S 的杂原子。在一些实施方案中, 所述杂环烷基含有 1、2、3、或 4 个选自 N 或 O 的杂原子。在一些实施方案中, 所述杂环烷基含有 1 或 2 个选自 N 或 O 的杂原子。在一些实施方案中, 所述杂环烷基含有 2 个选自 N 的杂原子。

在一些实施方案中, 所述杂环基含有 1、2、3、4、或 5 个选自 N、O 或 S 的杂原子。在一些实施方案中, 所述杂环基含有 1、2、3、4、或 5 个选自 N 或 O 的杂原子。在一些实施方案中, 所述杂环基含有 1、2、或 3 个选自 N 或 O 的杂原子。在一些实施方案中, 所述杂环基含有 1 或 2 个选自 N 或 O 的杂原子。

在一些实施方案中, 所述杂环基选自杂环烷基或不饱和的杂环基。

在一些实施方案中, 所述杂环烷基包括单环、螺环或桥环。

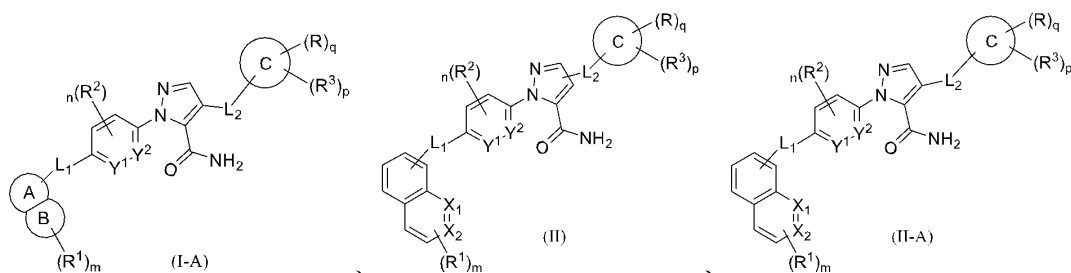
在一些实施方案中, 所述环烷基包括单环、螺环或桥环。

在一些实施方案中, 所述杂环基包括单环、螺环或桥环。

在一些实施方案中, 所述“一个或多个”选自一个、两个、三个、四个、五个或六个。在一些实施方案中, 所述“一个或多个”选自一个、两个、三个、或四个。在一些实施方案中, 所述“一个或多个”选自一个、两个、或三个。在一些实施方案中, 所述“一个或多个”选自一个、或两个。

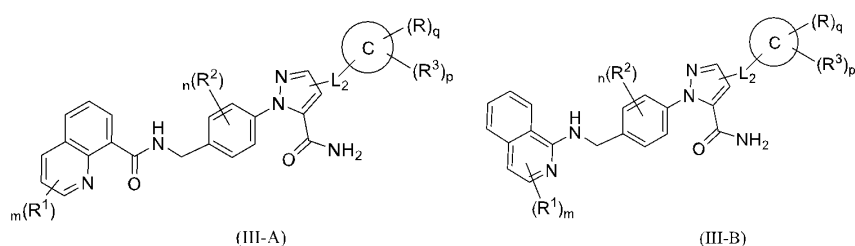
在一些实施方案中, 所述“3-12 元”选自 4-12 元、3-10 元、5-10 元、3-9 元、3-8 元、3-6 元、或 5-6 元。在一些实施方案中, 所述“4-12 元”选自 4-10 元、5-10 元、4-9 元、4-8 元、4-6 元、或 5-6 元。在一些实施方案中, 所述“6-10 元”选自 6-9 元、6-8 元、6 元。在一些实施方案中, 所述“5-12 元”选自 5-10 元、5-9 元、5-8 元、或 5-6 元。

在一些实施方案中, 所述式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐选自式 (I-A) 化合物或式 (II) 化合物、式 (II-A) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,



其中, R^1 、 m 、 L_1 、 Y_1 、 Y_2 、 R^2 、 n 、 L_2 、环 A、环 B、环 C、 R 、 q 、 R^3 、 p 的定义如本公开所述, X_1 和 X_2 分别独立的选自 CH 或 N。在一些实施方案中, X_1 选自 N, X_2 选自 CH。在一些实施方案中, X_1 选自 CH, X_2 选自 N。

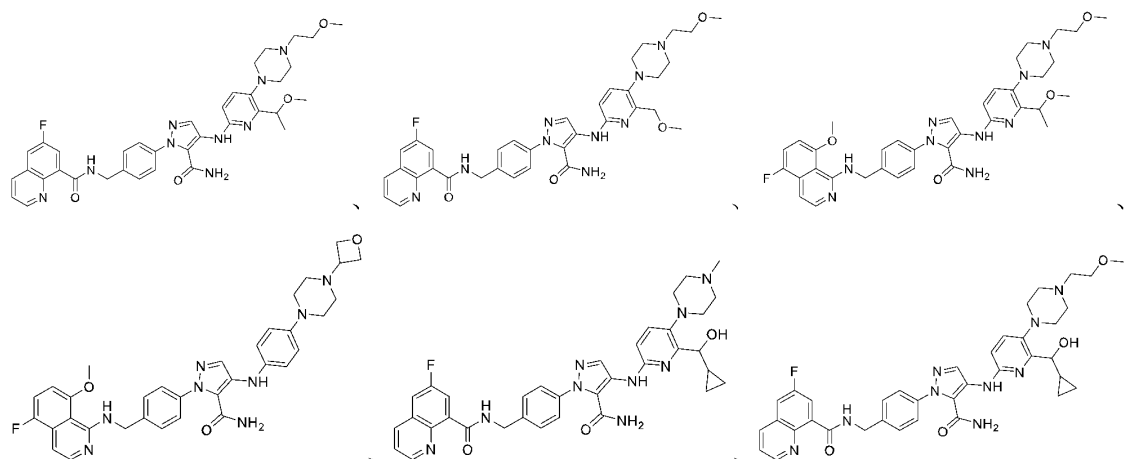
在一些实施方案中, 所述式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐选自式 (III-A) 化合物或式 (III-B) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,



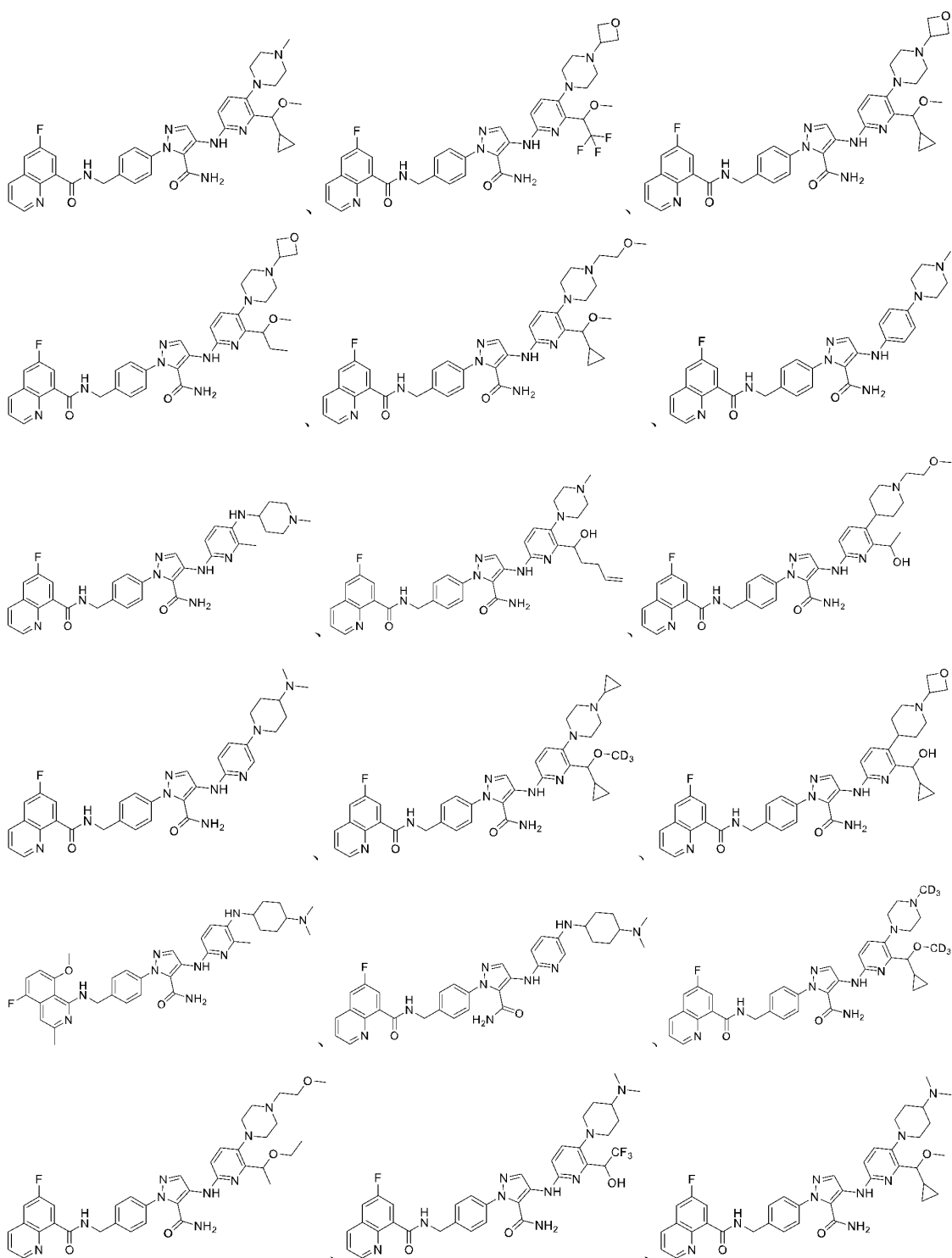
其中, R^1 、 m 、 R^2 、 n 、 L_2 、环 C、 R 、 q 、 R^3 、 p 的定义如本公开所述。

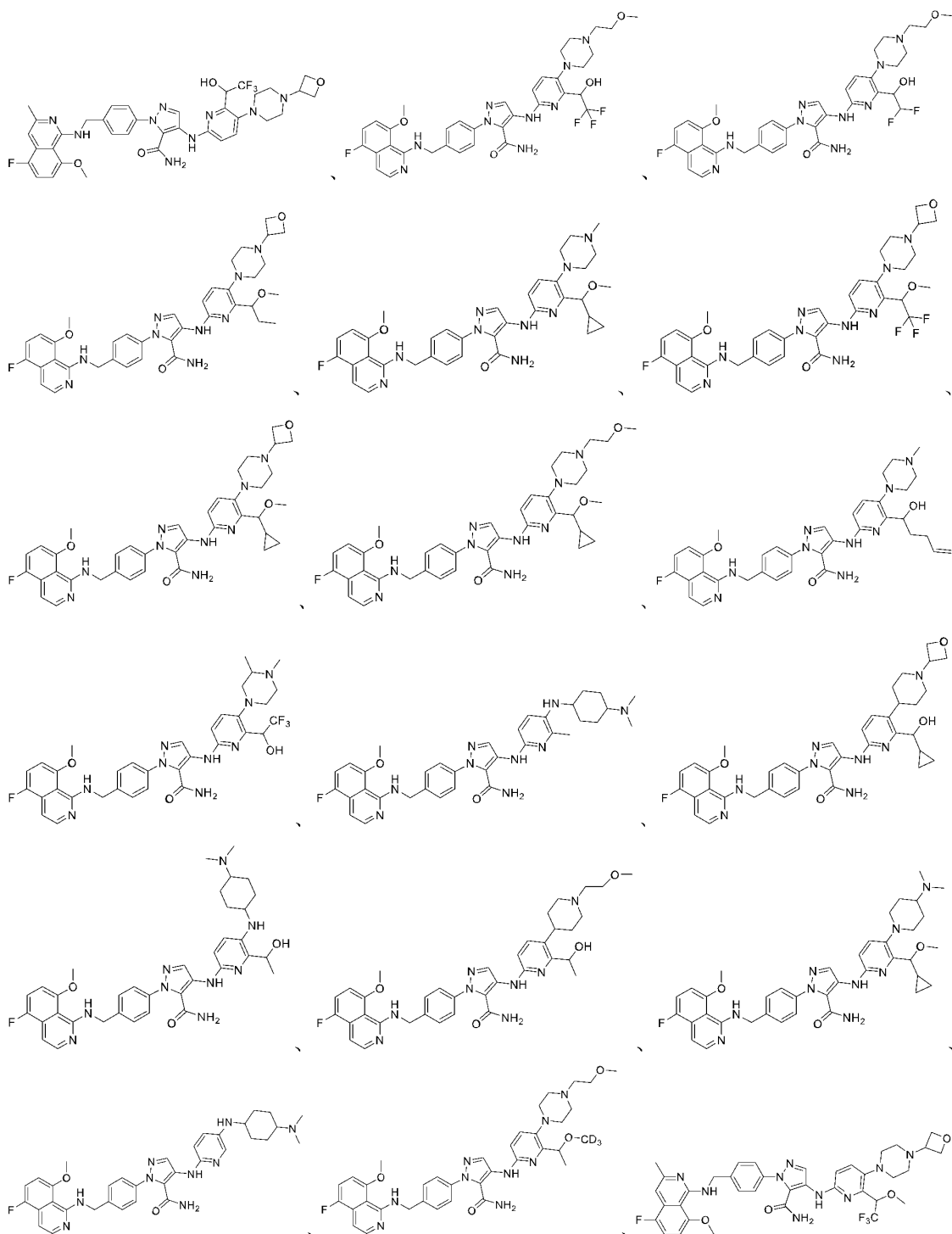
应理解, 如以上所述的本公开的化合物的任何实施方案和本文关于如以上所述的本公开的化合物中的特定 R^1 、 L_1 、 Y_1 、 Y_2 、 R^2 、 L_2 、环 A、环 B、环 C、 R 和 R^3 取代基所阐述的任何具体取代基可以独立地与本公开的其它实施方案和/或化合物的取代基组合以形成以上未具体阐述的本公开的实施方案。此外, 在具体实施方案和/或权利要求中关于任何特定 R^1 、 L_1 、 Y_1 、 Y_2 、 R^2 、 L_2 、环 A、环 B、环 C、 R 和 R^3 取代基公开了取代基列表的情况下, 应理解, 可以从该列表中删除一个或多个取代基, 并且剩余的取代基列表将被认为是本公开的实施方案。

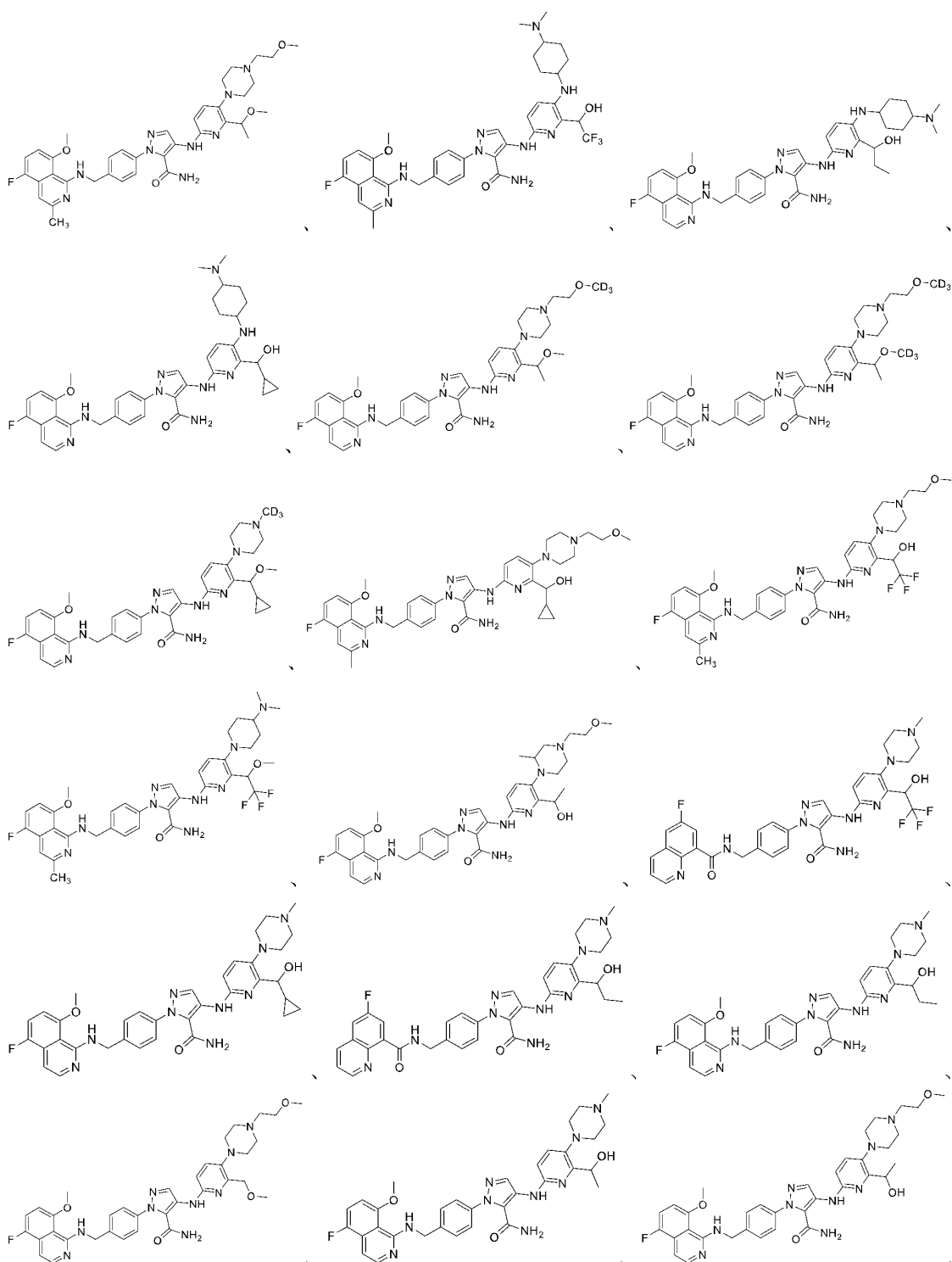
本申请还涉及以下化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐:

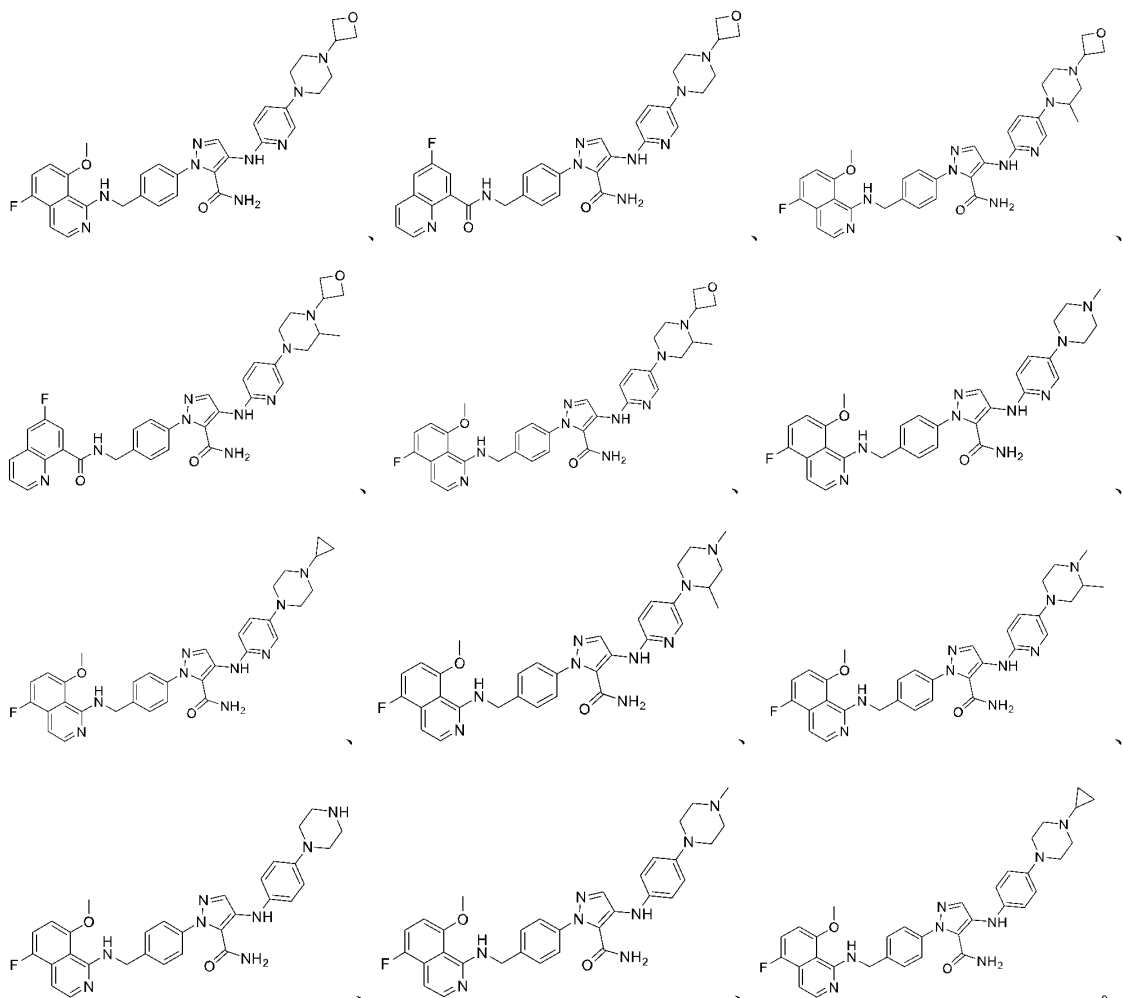




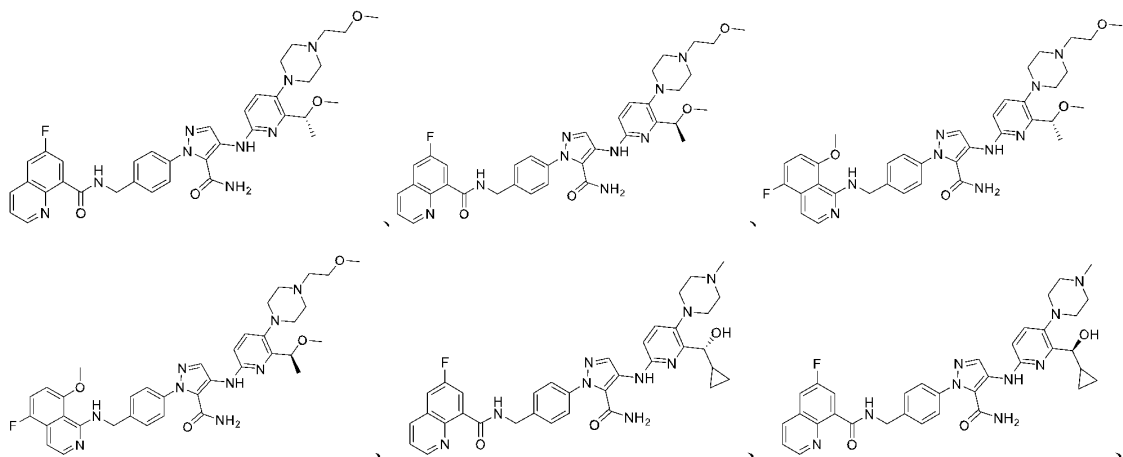


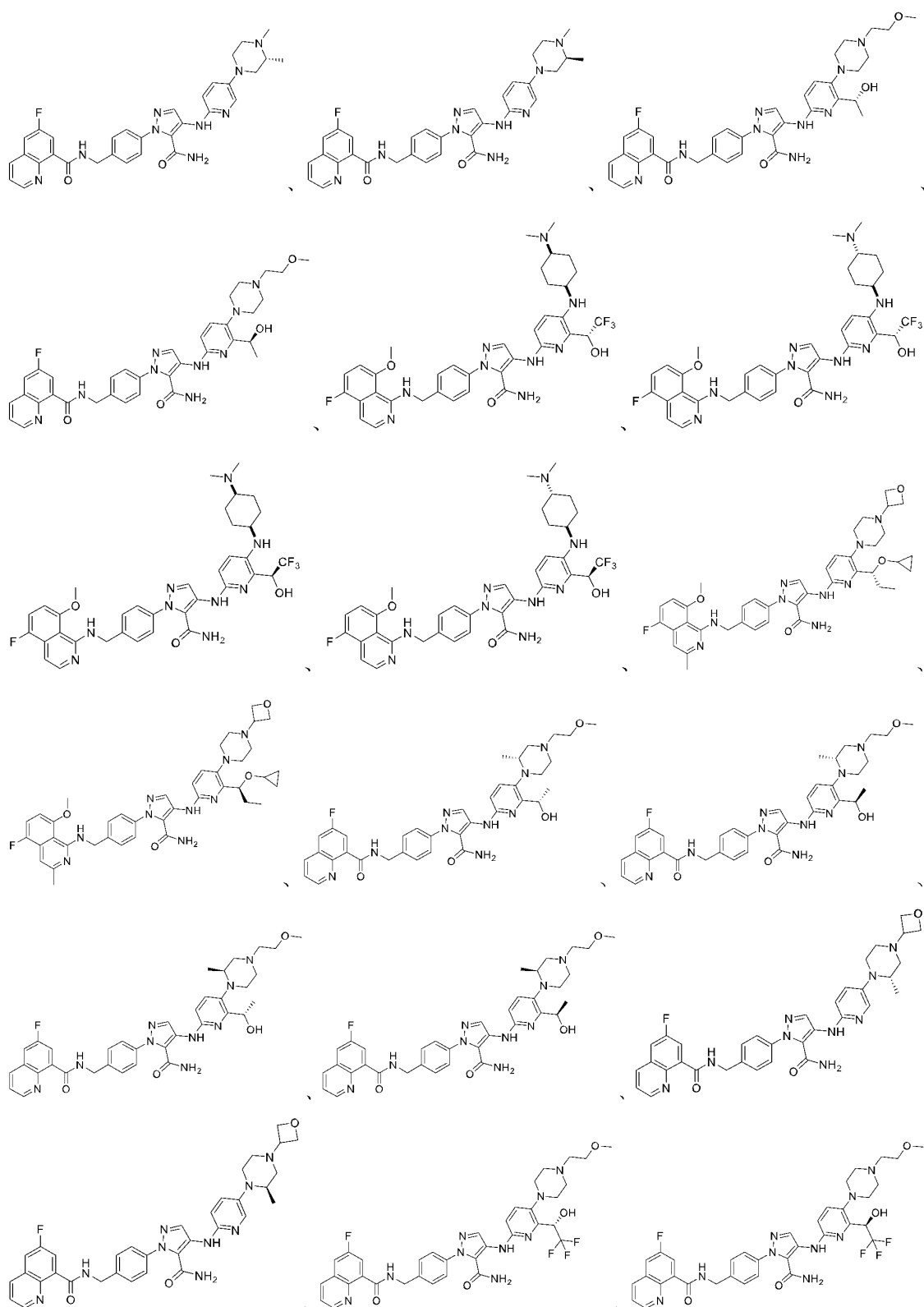




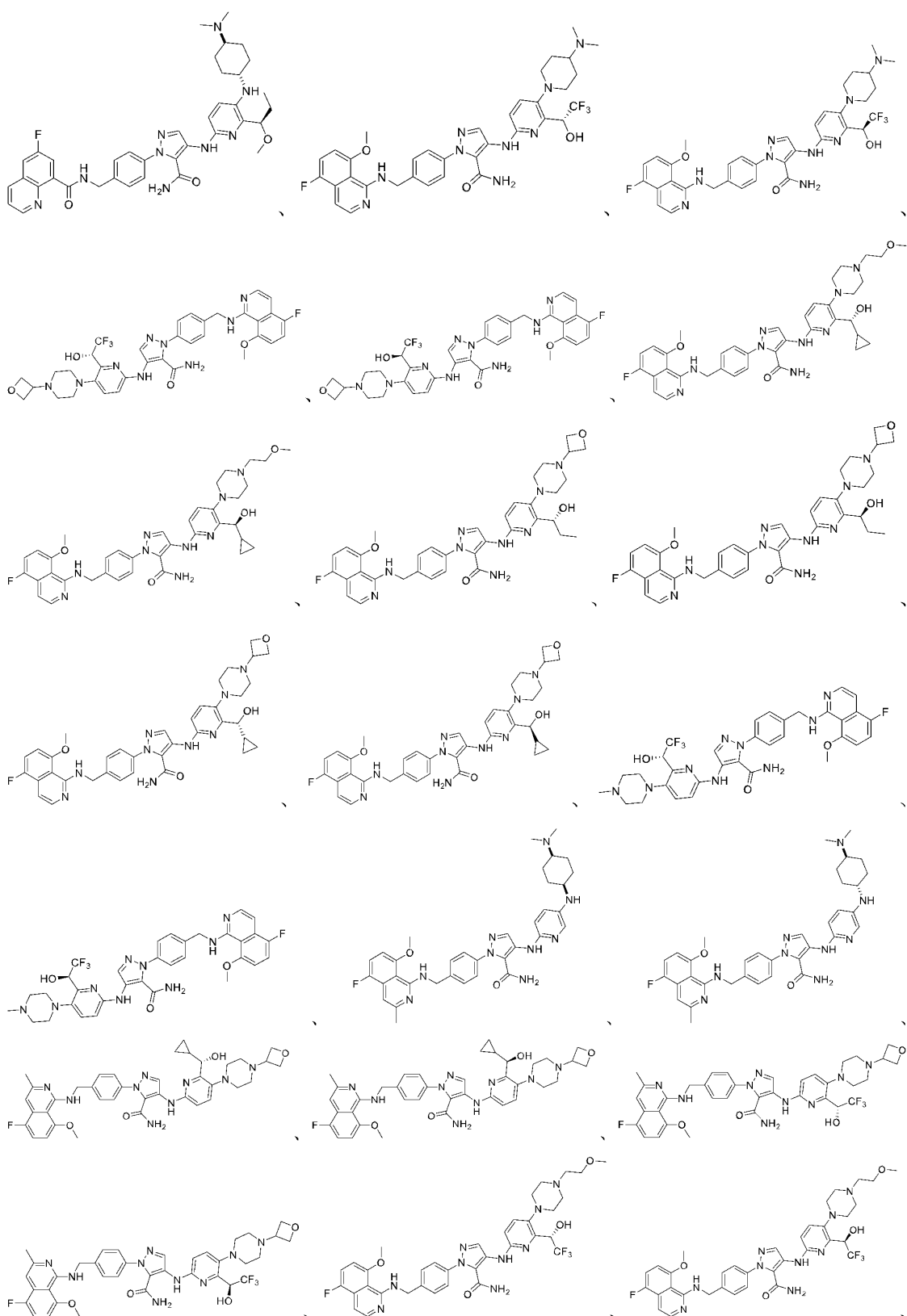


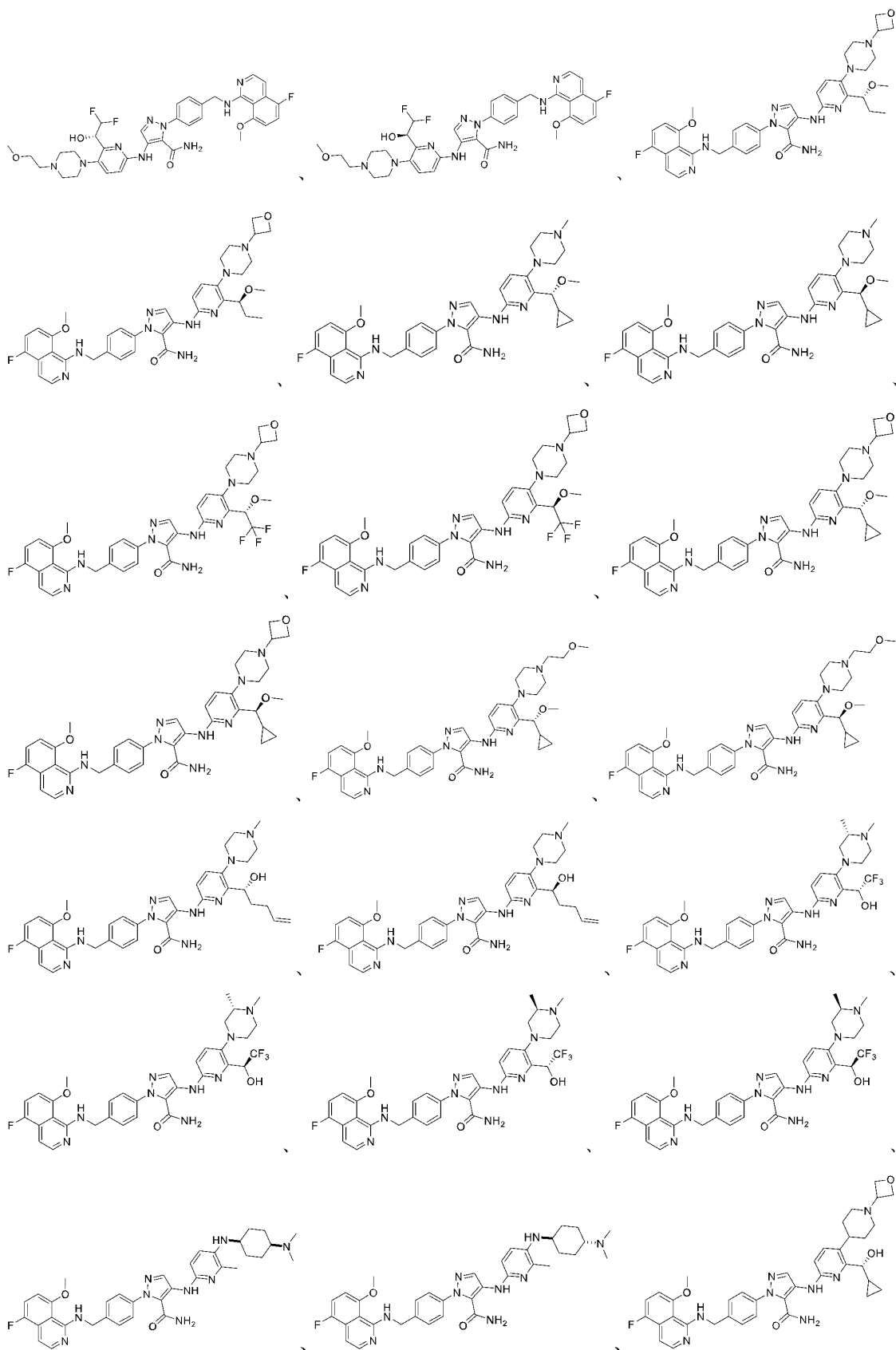
本申请还涉及以下化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐：

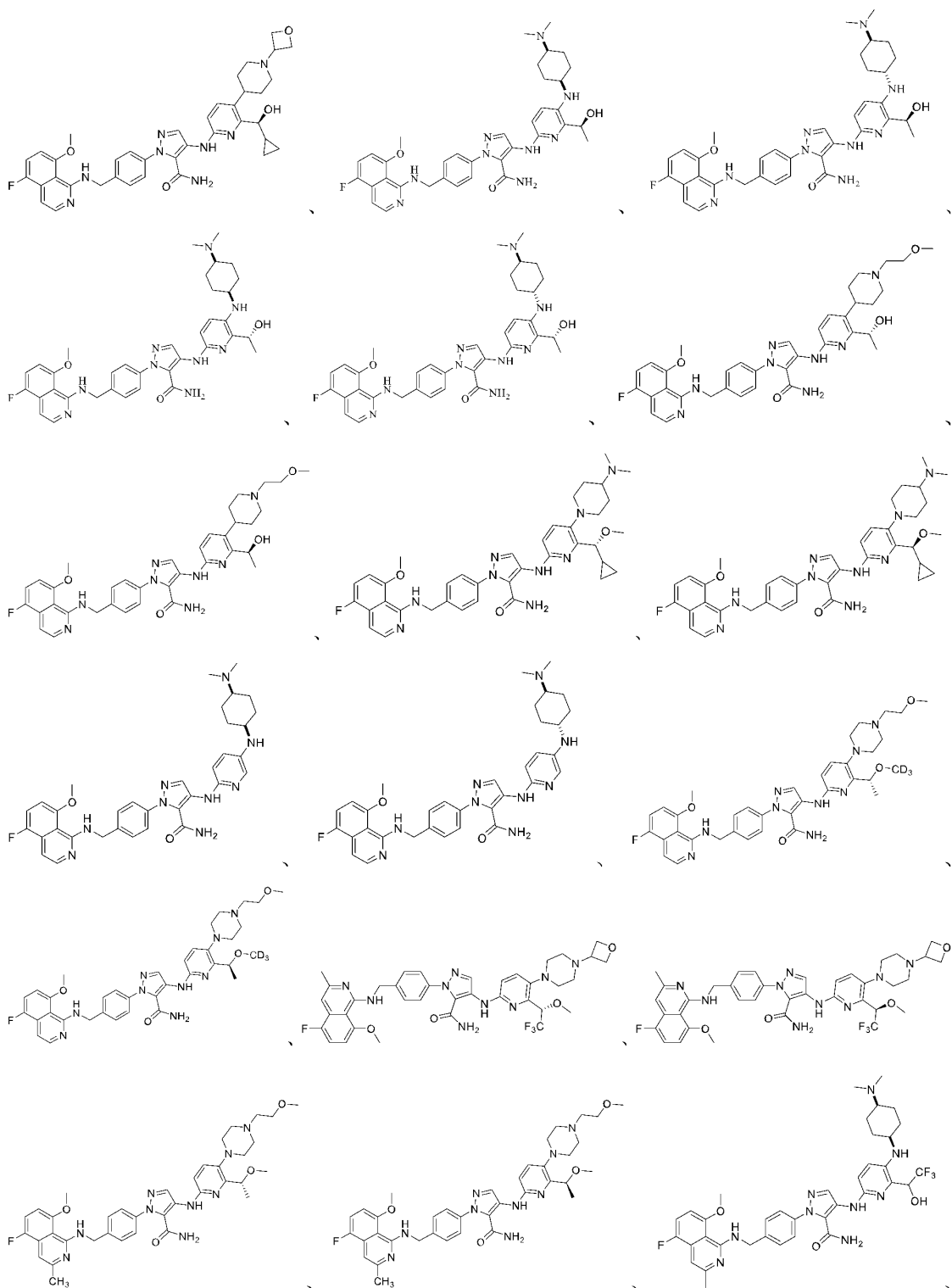


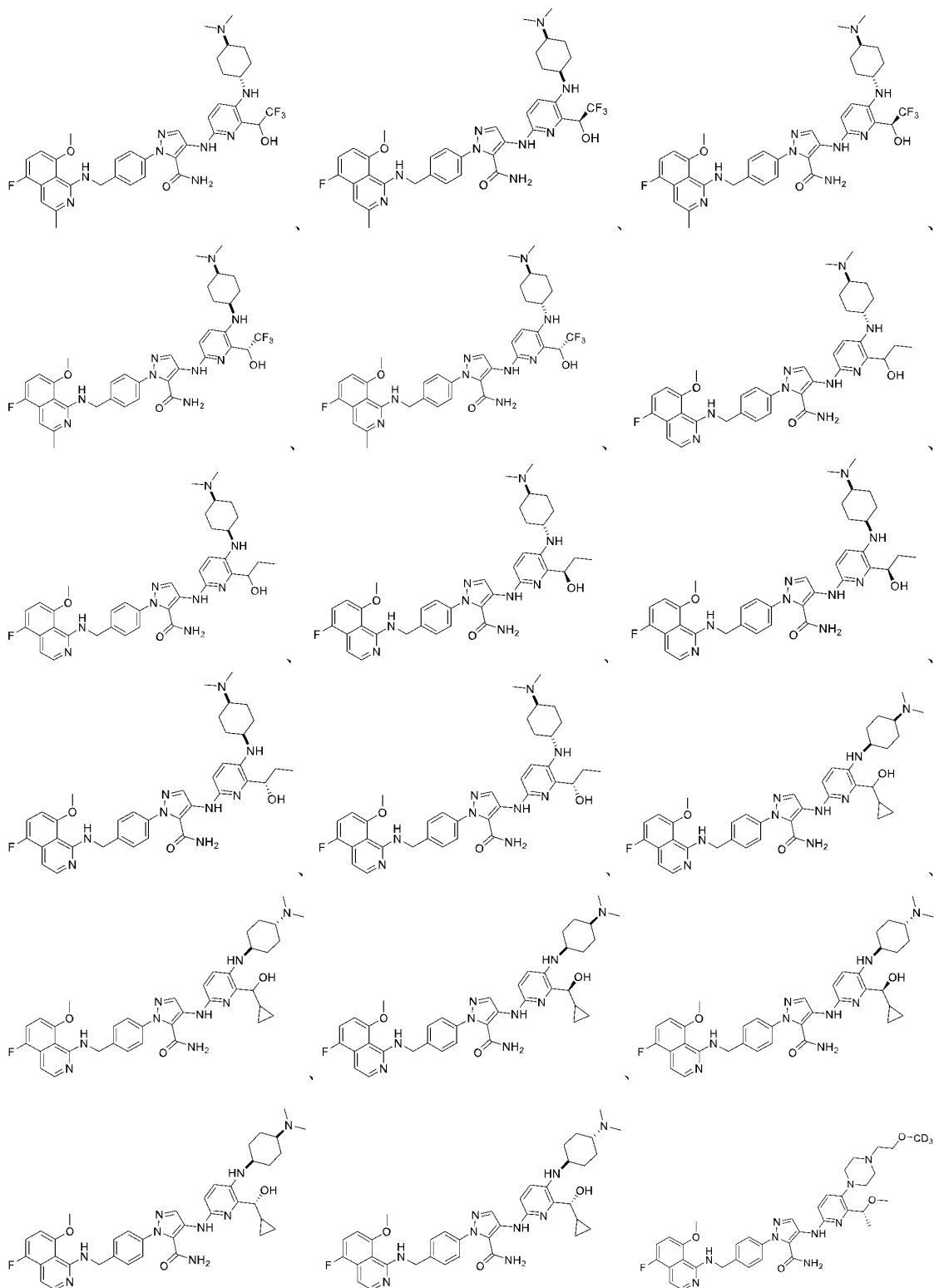


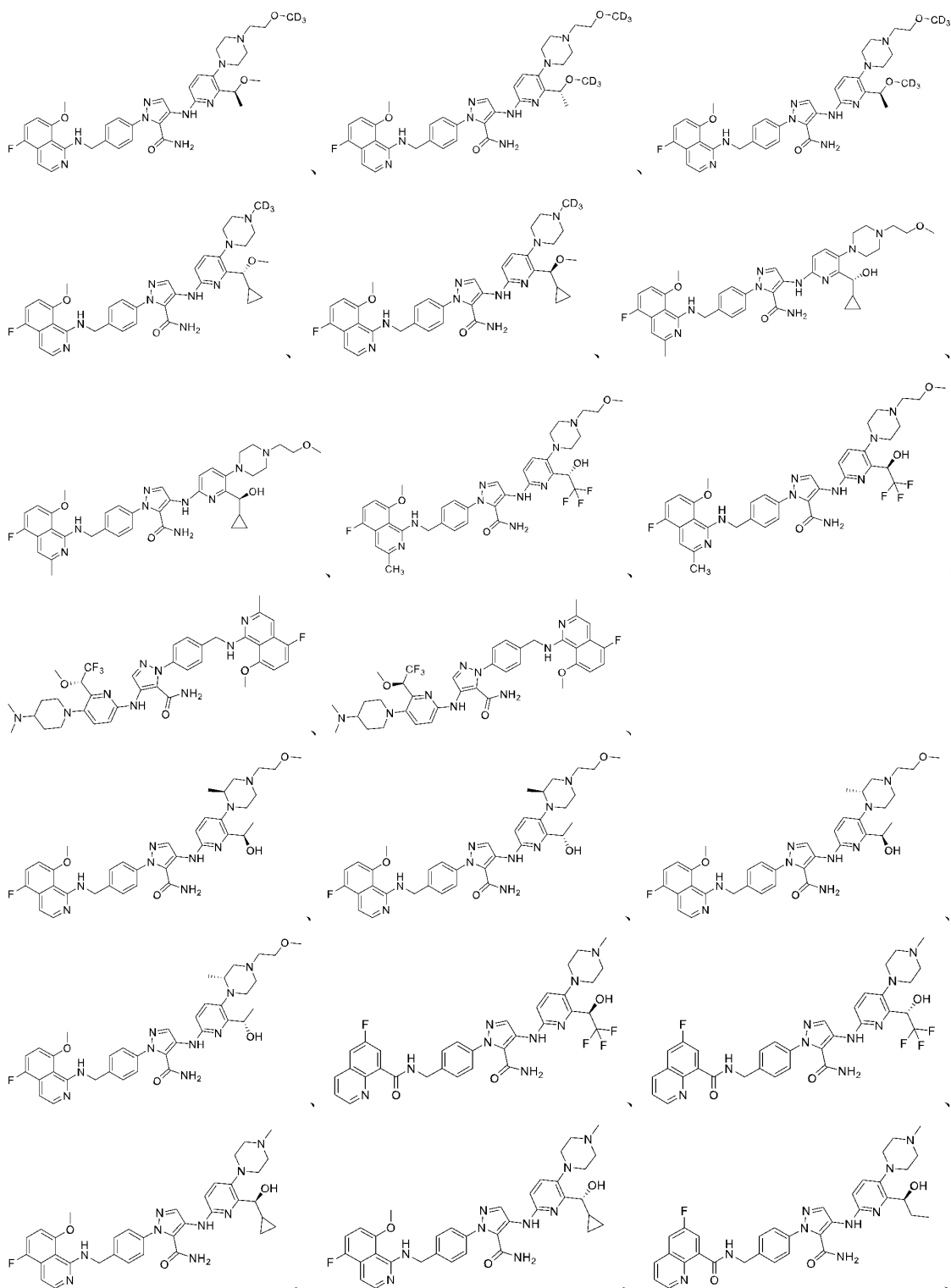


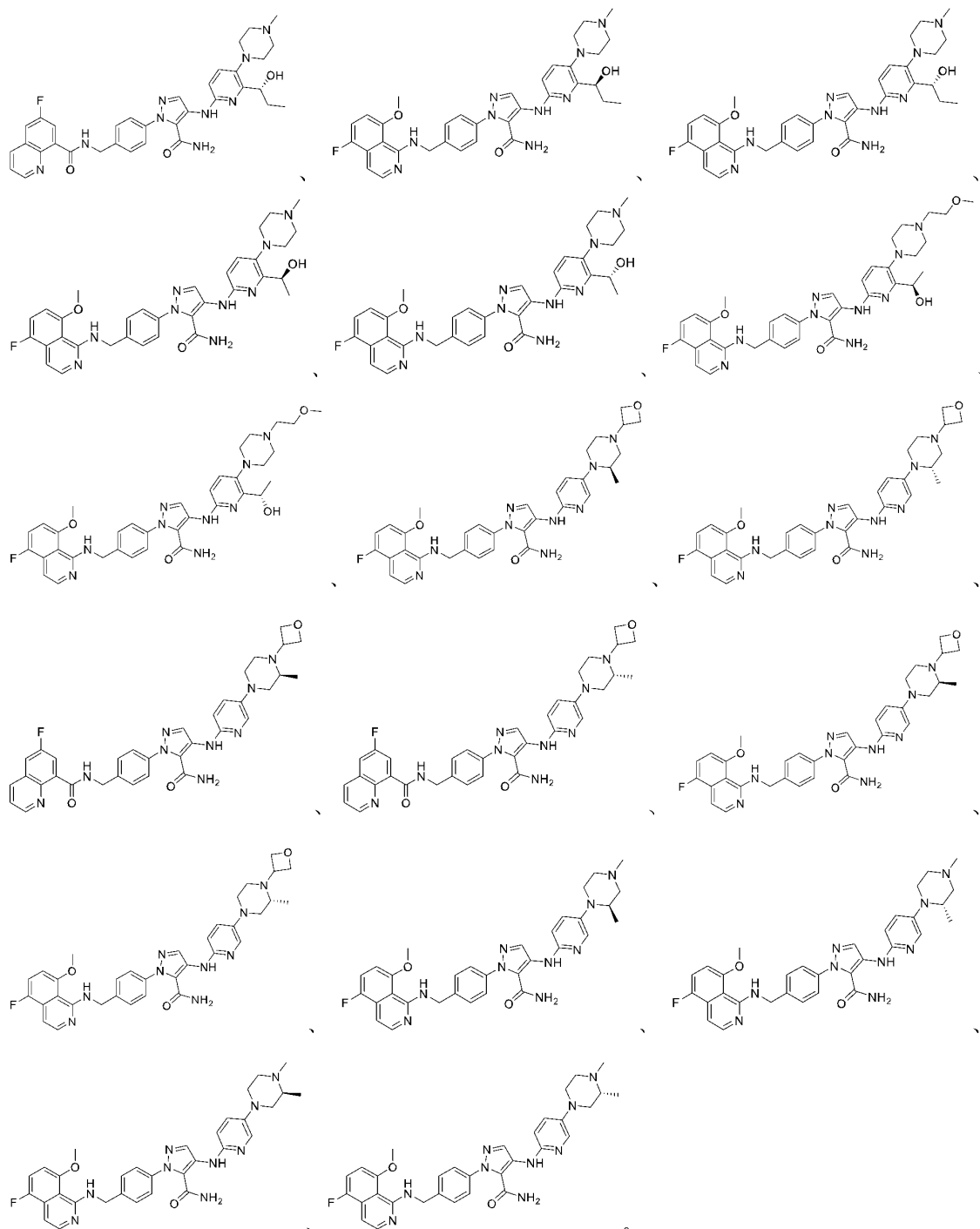












另一方面, 本申请涉及药物组合物, 其包含本申请的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中, 本申请的药物组合物还包括药学上可接受的辅料。

另一方面, 本申请涉及治疗个体(例如哺乳动物)中的 **BTK** 相关疾病的方法, 包括对需要该治疗的个体(例如哺乳动物, 优选人类), 给予治疗有效量的本申请的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物。

另一方面, 本申请涉及本申请的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物在制备治疗 **BTK** 相关疾病的药物中的用途。

另一方面, 本申请涉及本申请的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物在治疗 BTK 相关疾病中的用途。

另一方面, 本申请涉及治疗 BTK 相关疾病的本申请的化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其药物组合物。

在一些实施方案中, 所述 BTK 相关疾病选自癌症或免疫性疾病。在一些实施方案中, 所述癌症选自淋巴瘤, 例如, 弥漫大 B 细胞淋巴瘤。本申请化合物包括式 (I) 化合物(如实施例化合物)对野生型 BTK 激酶、C481S 突变型 BTK 激酶、以及肿瘤细胞具有良好的抑制活性, 并且具有良好的体外肝微粒体稳定性、体内药代动力学性质, 和/或良好的体内抗肿瘤活性。

定义

除非另有说明, 本申请中所用的下列术语具有下列含义。一个特定的术语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的, 而应该按照本领域普通的含义去理解。当本文中出現商品名时, 意在指代其对应的商品或其活性成分。

术语“被取代”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代, 只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧代(即=O)时, 意味着两个氢原子被取代, 氧代不会发生在芳香基上。

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

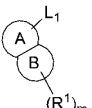
本文中的 C_{m-n} , 是该部分具有给定范围中的整数个碳原子。例如“ C_{1-6} ”是指该基团可具有 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子、4 个碳原子、5 个碳原子或 6 个碳原子。

当任何变量(例如 R)在化合物的组成或结构中出现一次以上时, 其在每一种情况下的定义都是独立的。因此, 例如, 如果一个基团被 2 个 R 所取代, 则每个 R 都有独立的选项。

当其中一个变量选自共价键时, 表示其连接的两个基团直接相连, 比如 A-L-Z 中 L 代表共价键时表示该结构实际上是 A-Z。当基团 A-L-Z 中的 L 不为共价键时, 其与 A 和 Z 的连接方向没有限制, 例如, 当-L-为-C(O)-NH-亚甲基-时, A-L-Z 包括 A-C(O)-NH-亚甲基-Z 和 Z-C(O)-NH-亚甲基-A。

当一个取代基的键交叉连接到一个环上的两个原子时, 这种取代基可以与这个环上的任意原子相键

合。例如, 结构单元  或  表示其可在环己基或者环己二烯上的任意一个位置发生

取代。又例如, 结构单元  部分表示 R^1 可以在环 A 上或环 B 上的任意一个位置发生取代, L1 也可

以连接至环 A 或环 B 的任意一个位置。又例如, 结构单元  表示 R^1 可以在这个环上的任意一个位置(例如 Y^1 或 Y^2)发生取代。

术语“卤”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

术语“羟基”指-OH 基团。

术语“氰基”指-CN 基团。

术语“氨基”指- NH_2 基团。

术语“烷基”是指通式为 $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ 的烃基。该烷基可以是直链或支链的。例如, 术语“ C_{1-6} 烷基”指含有 1 至 6 个碳原子的烷基(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、新戊基、己基、2-甲基戊基等)。类似地, 烷氧基、烷基氨基、二

烷基氨基、烷基磺酰基和烷硫基的烷基部分（即烷基）具有上述相同定义。

除非另有规定，术语“C₁₋₆ 亚烷基”本身或作为另一取代基的一部分表示直链或支链的由 1 至 6 个碳原子组成的二价烃基，包括具有 1 至 6 个、1 至 4 个、1 至 3 个或 1 至 2 个碳原子的情形。例如，术语“C₁₋₆ 亚烷基”指含有 1 至 6 个碳原子的亚烷基。亚烷基的非限制性实例包括但不限于亚甲基（-CH₂-）、亚乙基（-CH₂CH₂-）、亚丙基（-CH₂CH₂CH₂-或-CH₂CH(CH₃)-）、亚丁基（-CH₂CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH(CH₃)CH₂-或-CH₂CH₂CH(CH₃)-）等。

术语“烷氧基”指-O-烷基。

术语“烷基氨基”指-NH-烷基。

术语“二烷基氨基”指-N(烷基)₂。

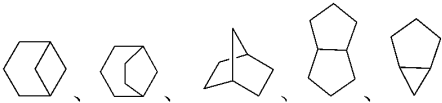
术语“烯基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的具有至少一个双键的不饱和脂肪族烃基，包括但不限于具有 2 至 8 个、2 至 6 个、2 至 4 个、2 至 3 个碳原子的情形。烯基的非限制性实例包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、异丁烯基、1,3-丁二烯基等。

术语“炔基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的具有至少一个三键的不饱和脂肪族烃基，包括但不限于具有 2 至 8 个、2 至 6 个、2 至 4 个、2 至 3 个碳原子的情形。炔基的非限制性实例包括但不限于乙炔基（-C≡CH）、1-丙炔基（-C≡C-CH₃）、2-丙炔基（-CH₂-C≡CH）、1,3-丁二炔基（-C≡C-C≡CH）等。

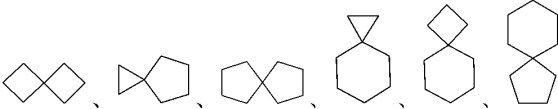
术语“环烷基”指完全饱和的并且可以以呈单环、桥环或螺环存在的碳环。除非另有指示，该碳环通常为 3 至 12 元环为 3 至 10 元环、4 至 8 元环、5 至 8 元环或 5 至 6 元环。环烷基非限制性实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、降冰片基（双环[2.2.1] 庚基）、双环[2.2.2]辛基、金刚烷基等。

术语“单环烷基”指以单环存在的环烷基。

术语“桥环烷基”指完全饱和的、两个环共用两个或两个以上原子的 5 至 14 元碳环，优选为 6 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，优选为双环或三环，更优选为双环。桥环

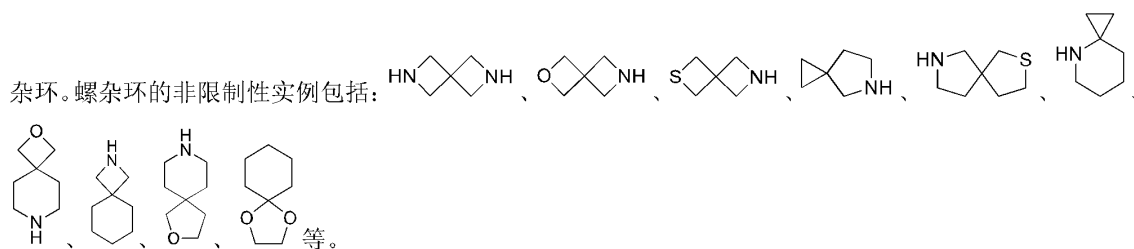
烷基的非限制性实例包括：等。

术语“螺环烷基”指单环之间共用一个碳原子（称螺原子）的完全饱和的 5 至 20 元碳环。优选为 6 至 14 元，更优选为 6 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环分为单螺环、双螺环或多螺环，

优选为单螺环或双螺环。螺环的非限制性实例包括：等。

术语“杂环烷基”是指完全饱和的并且可以以单环、桥环或螺环存在的环状基团。除非另有指示，该杂环通常为含有 1 至 3 个独立地选自硫、氧和/或氮的杂原子（优选 1 或 2 个杂原子）的 4 至 12 元环（例如：5 至 10 元或 6 至 10 元）。4 元杂环烷基的非限制性实例包括但不限于吡啶基、噁丁环基、噻丁环基，5 元杂环烷基的实例包括但不限于四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、异噻唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、咪唑烷基、四氢吡唑基，6 元杂环烷基的实例包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、吗啉基、哌嗪基、1,4-噻噁烷基、1,4-二氧六环基、硫代吗啉基、1,3-二噻烷基、1,4-二噻烷基，7 元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基。优选为具有 5 或 6 个环原子的单环杂环烷基。

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



术语“杂环基”是指完全饱和的或部分不饱和的（但不是完全不饱和的杂芳族）并且可以以单环、桥环、并环或螺环存在的非芳族环。除非另有指示，该杂环通常为含有 1 至 3 个独立地选自硫、氧、氮、磷、硅和/或硼的杂原子（优选 1 或 2 个杂原子）的 3 至 12 元、3 至 10 元、8 至 10 元、9 至 10 元、4 至 8 元、5 至 8 元、5 至 6 元、3 至 7 元或 4 至 6 元环。杂环基的非限制性实例包括但不限于环氧乙烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、吡咯烷基、N-甲基吡咯烷基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吡啶烷基、4H-吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢噻吩基等。

术语“芳基”是指具有共轭的 π 电子体系的全碳单环或稠合多环的芳香环基团。例如，芳基可以具有 6-20 个碳原子，6-14 个碳原子、6-12 个或 6-10 个碳原子。芳基的非限制性实例包括但不限于苯基、萘基、蒽基和 1,2,3,4-四氢化萘等。

术语“杂芳基”是指具有至少一个选自 N、O 和/或 S 的环原子，其余环原子为 C 原子的单环或稠合多环的芳香环。通常具有 5 至 14 元、5 至 12 元、5 至 10 元、5 至 8 元、5 至 7 元或 5 至 6 元环。除非另有指示，所述杂芳基可以是单环、双环或三环基。除非另有指示，所述杂芳基可以具有单个 5 至 8 元环，尤其是 5 至 6 元环，或包含 6 至 14 个，尤其是 6 至 10 个环原子的两个或两个以上稠合环。杂芳基的非限制性实例包括但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、喹啉基、喹啉基、四唑基、三唑基、三嗪基等。

所述“环烷基”“杂环烷基”“杂环基”、“芳基”、“杂芳基”各自独立地任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：氧代、羟基、氨基、硝基、卤素、氰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基氨基、卤代二烷基氨基、羧基、-C(O)O-烷基、-OC(O)-烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH-烷基、-C(O)N(烷基)₂、-NHC(O)-烷基、-C(O)-烷基、-S(O)-烷基、-S(O)₂-烷基、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH-烷基、-S(O)₂N(烷基)₂、环烷基、环烷基亚烷基、环烷基氧基、杂环基、杂环基亚烷基、杂环基氧基、杂环烷基、杂环烷基亚烷基、杂环烷基氧基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳基氧基、芳基、芳基亚烷基或芳基氧基。

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

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

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

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

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

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

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

聚合物、亲水性或疏水性材料、明胶、油、溶剂、水等。

术语“个体”包括哺乳动物。哺乳动物的实例包括但不限于哺乳动物纲的任何成员：人，非人的灵长类动物(例如黑猩猩和其它猿类和猴)；家畜，例如牛、马、绵羊、山羊、猪；家养动物，例如兔、狗和猫；实验室动物，包括啮齿类动物，例如大鼠、小鼠和豚鼠等。在本文提供的一个有关方法和组合物的实施方案中，所述哺乳动物为人。

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

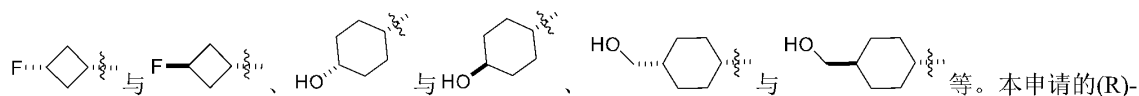
本申请的化合物和中间体还可以以不同的互变异构体形式存在，并且所有这样的形式包含于本申请的范围内。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指可经由低能垒互变的不同能量的结构异构体。例如，质子互变异构体(也称为质子转移互变异构体)包括经由质子迁移的互变，如酮-烯醇及亚胺-烯胺异构化。质子互变异构体的具体实例是咪唑部分，其中质子可在两个环氮间迁移。价互变异构体包括通过一些成键电子的重组的互变。

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

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

此外，用较重同位素(诸如氘(即 ^2H))取代可以提供某些由更高的代谢稳定性产生的治疗优点(例如增加的体内半衰期或降低的剂量需求)，并且因此在某些情形下可能是优选的，其中氘取代可以是部分或完全的，部分氘取代是指至少一个氢被至少一个氘取代。

本申请的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本申请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申请的范围之内。本申请的含有不对称碳原子的化合物可以以光学活性纯的形式或外消旋形式被分离出来。光学活性纯的形式可以从外消旋混合物拆分，或通过使用手性原料或手性试剂合成。本申请的顺式和反式异构体用“ $\cdots$ ”和“ $\diagup$ ”区分，当一个结构中同时出现两个“ $\cdots$ ”或同时出现两个“ $\diagup$ ”时表示顺式，当一个结构中出现一个“ $\cdots$ ”和一个“ $\diagup$ ”时表示反式，顺式和反式异构体的非限制性实例包括但不限于



和(S)-对映体用“ $\cdots$ ”和“ $\diagup$ ”区分，对映异构体的非限制性实例包括但不限于



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

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

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

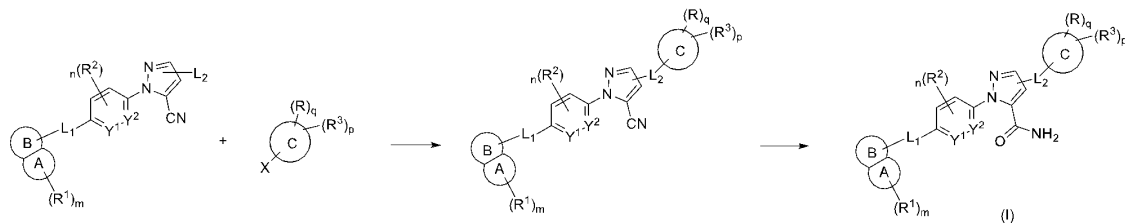
本文所述的通式I化合物的所有施用方法中，每天给药的剂量为 0.01 到 200mg/kg 体重，以单独或分开剂量的形式。

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

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

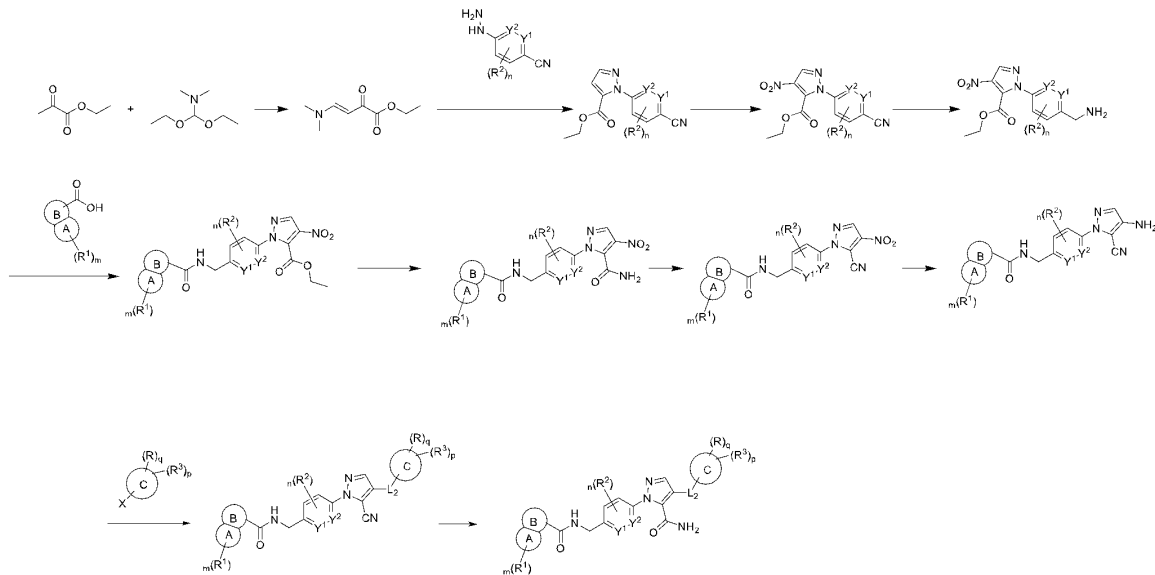
本领域合成路线规划中的一个重要考量因素是为反应性官能团（如本申请中的氨基）选择合适的保护基，例如，可参考 Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4th Ed). Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.

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



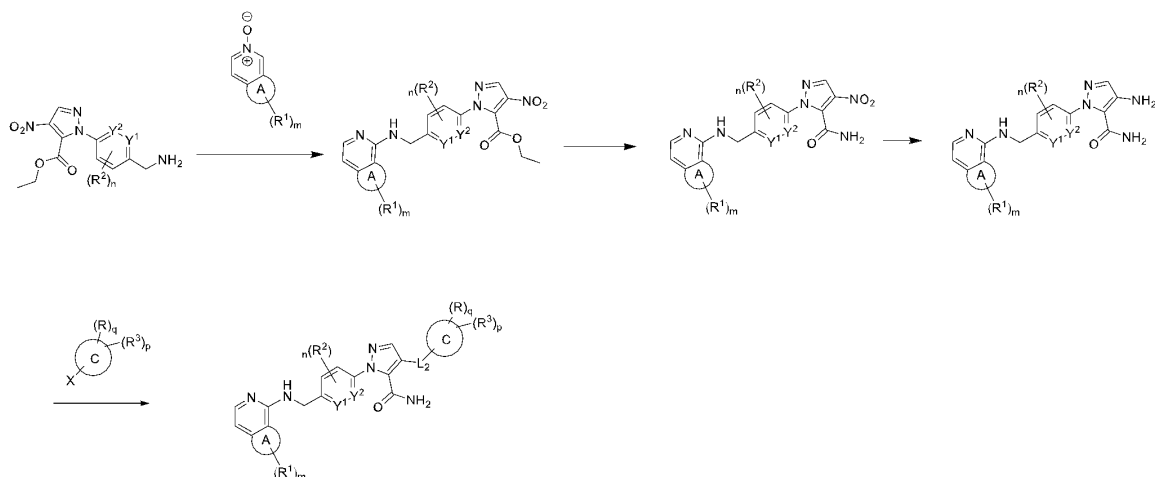
其中，环 A、环 B、R¹、m、L₁、Y₁、Y₂、R²、n、L₂、环 C、R、q、R³、p 的定义如本公开所述，X 选自离去基团包括但不限于 F、Cl、Br、I。

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



其中，环 A、环 B、R¹、m、L₁、Y₁、Y₂、R²、n、L₂、环 C、R、q、R³、p 的定义如本公开所述，X 选自离去基团包括但不限于 F、Cl、Br、I。

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



其中, 环 A、R¹、m、Y₁、Y₂、R²、n、L₂、环 C、R、q、R³、p 的定义如本公开所述, X 选自离去基团包括但不限于 F、Cl、Br、I。

上述路线中反应所得的每一个产物可以通过传统分离技术来得到，这种传统技术包括但不限于过滤、蒸馏、结晶、色谱分离等。起始原料可以通过自己合成或从商业机构（例如，但不限于 Adrich 或 Sigma）购买获得。这些原料可以使用常规手段进行表征，比如物理常数和光谱数据。本申请所描述的化合物可以使用合成方法得到单一的异构体或者是异构体的混合物。

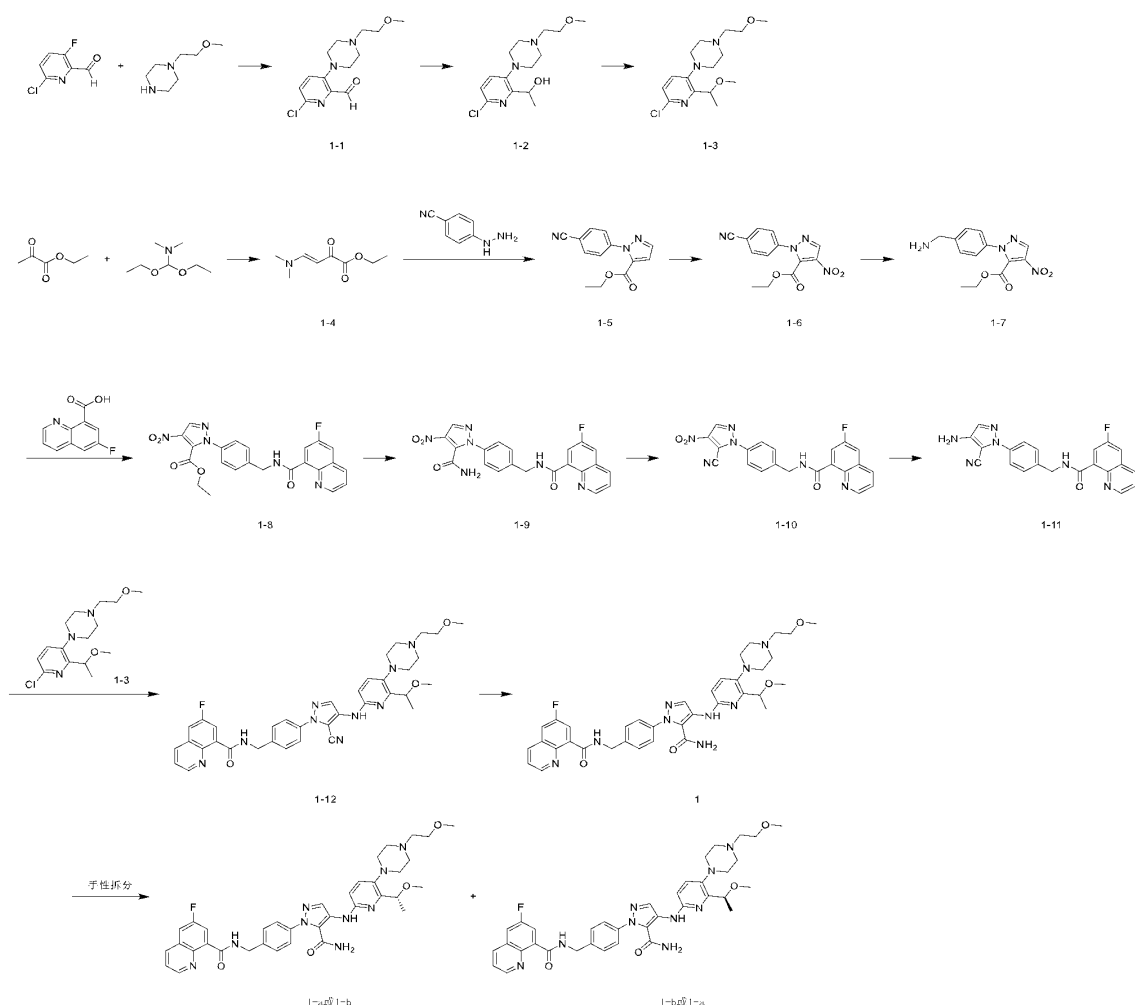
本申请采用下述缩略词:

DCM 代表二氯甲烷; THF 代表四氢呋喃; DMSO 代表二甲基亚砜; EA 代表乙酸乙酯; CsF 代表氟化铯; TMSCF₃ 代表(三氟甲基)三甲硅烷; DPPF 代表 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁。

具体实施方式

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

实施例 1：化合物 1 及 1-a、1-b 的制备



中间体 1-1 的制备:

2-氯-5-氟吡啶-6-甲醛 (10g)、1-(2-甲氧基乙基)哌嗪 (9.9g) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (100mL) 中, 加入碳酸钾 (22g), 控温 80℃ 搅拌反应 2h。

反应完全, 加纯化水 (300mL) 和 DCM (300mL) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 1-1 (19.2g)。

LC-MS: m/z 284.15 ($M+H$)⁺。

中间体 1-2 的制备:

中间体 1-1 (10g) 加入到 THF (50mL) 中, 控温 -20℃ 搅拌, 缓慢加入甲基溴化镁溶液 (3M, 17.8mL); 滴毕, 缓慢升温至 0℃, 搅拌反应 2h。

反应完全, 加入纯化水 (150mL) 淬灭, 搅拌 10min, 加入 DCM (200mL), 萃取, 静置分液。有机相无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 1-2 (9.7g)。

LC-MS: m/z 300.25 ($M+H$)⁺。

中间体 1-3 的制备:

中间体 1-2 (9.7g) 加入到 THF (100mL) 中, 控温 0℃ 搅拌, 缓慢加入钠氢 (60%, 1.4g), 搅拌 20min 后加入碘甲烷 (5.1g), 转移至室温搅拌反应 12h。

反应完全, 加入纯化水 (150mL) 淬灭, 搅拌 10min, 加入乙酸乙酯 (200mL), 萃取, 静置分液。有机相无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 1-3 (9g)。

LC-MS: m/z 314.31 (M+H)⁺.

中间体 1-4 的制备:

丙酮酸乙酯 (19.5g)、N,N-二甲基甲酰胺二乙基缩醛 (24.7g) 加入到 DCM (500mL) 中, 室温搅拌反应 12h;

反应完全, 减压浓缩, 得到中间体 1-4 (28.7g)。

中间体 1-5 的制备:

中间体 1-4 (28.7g) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (100mL), 加入浓盐酸 (12M, 9.8mL)、对氰基苯肼 (15.6g), 室温搅拌反应 4h。

反应完全后, 反应液加入纯化水 (200mL), 析出固体, 过滤, 滤饼即为中间体 1-5 (18g)。

中间体 1-6 的制备:

中间体 1-5 (18g) 溶于三氟乙酸酐 (200mL), 控温 -15℃ 加入浓硝酸 (65%, 17.6g), 加毕同温反应 30min; 转移至冰浴, 控温 0℃ 反应 2h。

反应结束, 加入 0℃ 纯化水 (500mL), 析出固体, 过滤, 滤饼使用纯化水洗涤, 50℃ 减压干燥 12h, 得到中间体 1-6 (16g)。

LC-MS: m/z 303.21 (M+H)⁺.

中间体 1-7 的制备:

中间体 1-6 (16g) 加入到硼烷-THF (1M, 200mL) 中, 室温搅拌反应 12h。

反应结束, 缓慢加入乙醇 (50mL) 淬灭反应, 搅拌 1h。反应液减压浓缩, 加入稀盐酸 (1M, 50mL) 调节 pH 至 2~3, 加入纯化水 (200mL)、DCM (300mL) 萃取。水相用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (200mL) 调节 pH > 7; 水相再用 DCM/甲醇 (6:1, 500mL) 萃取, 有机相无水硫酸钠搅拌干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 1-7 (6.9g)。

LC-MS: m/z 291.28 (M+H)⁺.

中间体 1-8 的制备:

中间体 1-7 (4.6g)、6-氟喹啉-8-羧酸 (3g)、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯 (8.9g)、N,N-二异丙基乙胺 (4.1g) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (50mL) 中, 室温搅拌反应 4h。

反应结束, 加纯化水 (200mL)、乙酸乙酯 (250mL) 萃取, 水相用乙酸乙酯 (150mL × 2) 萃取; 合并有机相, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 经过柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 3/1) 纯化, 洗脱液减压浓缩, 得到中间体 1-8 (2g)。

LC-MS: m/z 464.46 (M+H)⁺.

中间体 1-9 的制备:

中间体 1-8 (2g) 加入到氨-甲醇 (7M, 100mL) 中, 控温 60℃ 搅拌反应。反应完全, 减压浓缩得到中间体 1-9 (2g), 无需进一步提纯, 直接用于下一步。

LC-MS: m/z 435.11 (M+H)⁺.

中间体 1-10 的制备:

中间体 1-9 (2g) 加入到三氯氧磷 (3mL) 中, 控温 70℃ 反应过夜。反应完全, 加入纯化水 (50mL) 淬灭反应, 搅拌 30min。加入乙酸乙酯 (50mL) 萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 1-10 (1.5g)。无需进一步提纯, 直接用于下一步。

LC-MS: m/z 417.23 (M+H)⁺.

中间体 1-11 的制备:

中间体 1-10 (1.5g) 加入到 THF (25mL) 中, 加入钨碳 (10%, 500mg), 氢气氛围下室温搅拌反应过夜。反应完全, 硅藻土过滤, 滤液减压浓缩得到中间体 1-11 (1g), 无需进一步提纯, 直接用于下一步。

LC-MS: m/z 387.12 (M+H)⁺.

中间体 1-12 的制备:

中间体 1-11 (100mg)、中间体 1-3 (81mg) 加入到 1,4-二氧六环 (5mL) 中, 加入三(二亚苄基茚丙酮)二钨 (47mg)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (59mg) 和碳酸铯 (169mg), 氮气保护下 85℃ 反应 12h。

反应完全, 加入乙酸乙酯 (100mL)、纯化水 (100mL), 搅拌 10min, 静置分液; 水相用乙酸乙酯 (50mL × 3)

萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 **1-12** (500mg)。

LC-MS: m/z 664.45 (M+H)⁺。

化合物 **1** 的制备:

中间体 **1-12** (500mg) 加入到乙醇 (2mL) 中, 加入氢氧化钠溶液 (1M, 2mL), 控温 70℃ 反应 2h。

反应完全, 加入乙酸乙酯 (100mL)、纯化水 (100mL), 搅拌 10min, 静置分液; 水相用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩, 得到浓缩物; 经制备液相分离得化合物 **1**。

LC-MS: m/z 682.23 (M+H)⁺。

化合物 **1-a**、**1-b** 的制备:

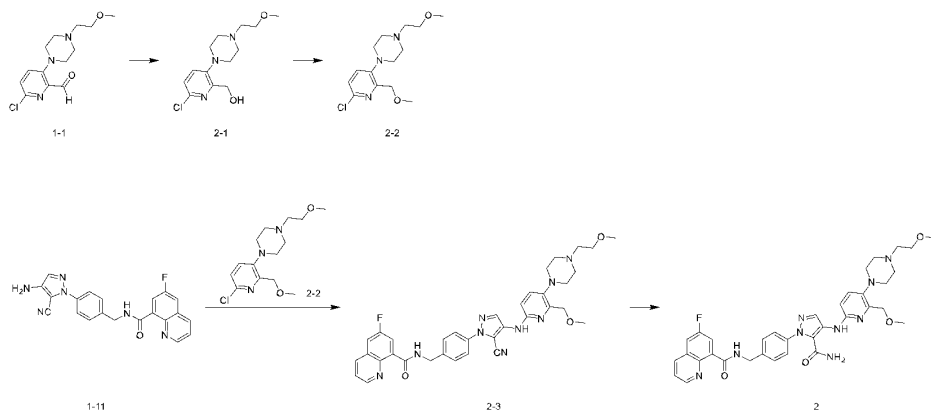
化合物 **1** 经手性拆分得化合物 **1-a** 和化合物 **1-b**。拆分条件如下: 用 CHIRALPAK AD-H (4.6×250mm, 5.0μm) 制备柱; 以正己烷为流动相 A, 乙醇为流动相 B, 进行梯度洗脱, 流速为每分钟 0.8mL; 检测波长为 254nm, 出峰时间分别为 32.83min (1-a) 及 38.35min (1-b)。

化合物 **1-a** LC-MS: m/z 682.33 (M+H)⁺。

化合物 **1-b** LC-MS: m/z 682.23 (M+H)⁺。

化合物 **1-a** 相对 **1-b** 在手性色谱柱中的保留时间短, 化合物 **1-b** 相对 **1-a** 在手性色谱柱中的保留时间长。

实施例 2: 化合物 **2** 的制备



中间体 **2-1** 的制备:

中间体 **1-1** (9g) 加入甲醇 (150mL) 中, 缓慢加入硼氢化钠 (1.8g), 室温搅拌反应 12h。

反应完全, 加入纯化水 (500mL) 淬灭, 搅拌 10min, 加入 DCM (600mL), 萃取, 静置分液。有机相无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 **2-1** (9g), 无需进一步提纯, 直接用于下一步。

LC-MS: m/z 286.13 (M+H)⁺。

中间体 **2-2** 的制备:

中间体 **2-1** (9g) 加入 THF (150mL) 中, 控温 0℃ 搅拌, 缓慢加入钠氢 (60%, 1.4g), 搅拌 20min 后加入碘甲烷 (4.9g), 转移至室温搅拌反应 4h。

反应完全, 加入纯化水 (150mL) 淬灭, 搅拌 10min, 加入乙酸乙酯 (200mL), 萃取, 静置分液。有机相无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 **2-2** (8.4g)。

LC-MS: m/z 300.32 (M+H)⁺。

中间体 **2-3** 的制备:

中间体 **1-11** (100mg)、中间体 **2-2** (78mg) 加入到叔丁醇 (5mL) 中, 加入醋酸钨 (12mg)、4,5-二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (60mg) 和碳酸铯 (168mg), 氮气保护下 85℃ 反应 2h。

反应完全, 加入乙酸乙酯 (100mL)、纯化水 (100mL), 搅拌 10min, 静置分液; 水相用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 **2-3** (200mg)。

LC-MS: m/z 650.42 (M+H)⁺。

化合物 **2** 的制备:

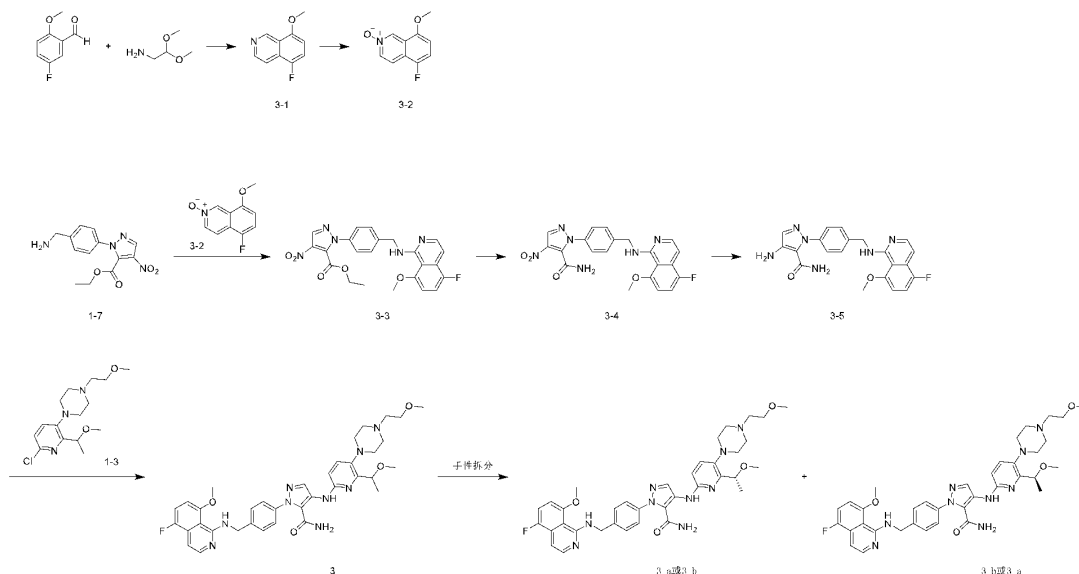
中间体 **2-3** (200mg) 加入到乙醇 (2mL) 中, 加入氢氧化钠溶液 (1M, 2mL), 控温 70℃ 反应 2h。

反应完全, 加入乙酸乙酯 (100mL)、纯化水 (100mL), 搅拌 10min, 静置分液; 水相用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩, 得到浓缩物; 经制备液相分离得化合物 **2**。

LC-MS: m/z 668.32 (M+H)⁺。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.25 (s, 1H), 9.05 (dd, $J = 4.2, 1.8$ Hz, 1H), 8.57 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H), 8.44 – 7.96 (m, 5H), 7.59 – 7.36 (m, 6H), 6.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.46 (t, $J = 5.8$ Hz, 7H), 2.81 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.58 (s, 2H), 2.07 (s, 3H)。

实施例 3: 化合物 **3** 及 **3-a**、**3-b** 的制备



中间体 **3-1** 的制备:

5-氟-2-甲氧基苯甲醛 (5g)、氨基乙醛缩二甲醇 (3.41g)、4A 分子筛 (3g) 加入到甲苯 (50mL) 中, 加分水, 120℃ 反应 7h。

反应完全, 过滤, 滤液减压浓缩。浓缩物加 DCM (80mL) 搅拌溶解, 分批加入三氯化铝 (11g), 室温搅拌反应 6h; 反应完全, 加入冰水, 搅拌分液, 水相用 DCM 萃取, 合并有机相, 水洗 2 次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 **3-1** (1.5g)。

LC-MS: m/z 178.10 (M+H)⁺。

中间体 **3-2** 的制备:

中间体 **3-1** (1.5g) 加入到 DCM (20mL) 中, 分批加入间氯过氧苯甲酸 (2.58g), 室温搅拌反应过夜。

反应完全, 加入 1mol/L Na₂S₂O₃ 淬灭, 分液, 有机相加入饱和 NaHCO₃ 溶液, 分液, 水相用 DCM 萃取三次, 合并有机相, 盐水洗涤, 干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 **3-2** (1.6g)。

LC-MS: m/z 194.18 (M+H)⁺。

中间体 **3-3** 的制备:

中间体 **1-7** (1g)、中间体 **3-2** (700mg)、三吡咯烷基溴化磷六氟磷酸盐 (3.8g)、N,N-二异丙基乙胺 (1.9g) 加入到 THF (20mL) 中, 室温搅拌反应 12h。

反应结束, 加入饱和碳酸氢钠水溶液 (50mL)、乙酸乙酯 (100mL), 搅拌 10min, 静置分液; 有机相用硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 经柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=3/1) 纯化, 洗脱液减压浓缩, 得到中间体 **3-3** (300mg)。

LC-MS: m/z 466.26 (M+H)⁺.

中间体 3-4 的制备:

中间体 3-3 (300mg) 加入到氨-甲醇 (7M, 10mL) 中, 控温 60℃ 搅拌反应。反应完全, 减压浓缩得到中间体 3-4 (400mg), 无需进一步提纯, 直接用于下一步。

LC-MS: m/z 437.25 (M+H)⁺.

中间体 3-5 的制备:

中间体 3-4 (400mg) 加入到 THF (25mL) 中, 加入钨碳 (10%, 200mg), 氢气氛围下室温搅拌反应过夜。反应完全, 硅藻土过滤, 滤液减压浓缩得到中间体 3-5 (250mg), 无需进一步提纯, 直接用于下一步。

LC-MS: m/z 407.21 (M+H)⁺.

化合物 3 的制备:

中间体 3-5 (250mg)、中间体 1-3 (193mg) 加入到叔丁醇 (5mL) 中, 加入甲烷磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钨(II) (22mg)、2-二-叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯 (40mg)、碳酸铯 (168mg), 氮气保护下 85℃ 搅拌反应 2h。

反应完全, 加入乙酸乙酯 (100mL)、纯化水 (100mL), 搅拌 10min, 静置分液; 水相用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩, 得到浓缩物; 经制备液相分离得化合物 3。

LC-MS: m/z 684.40 (M+H)⁺.

化合物 3-a、3-b 的制备:

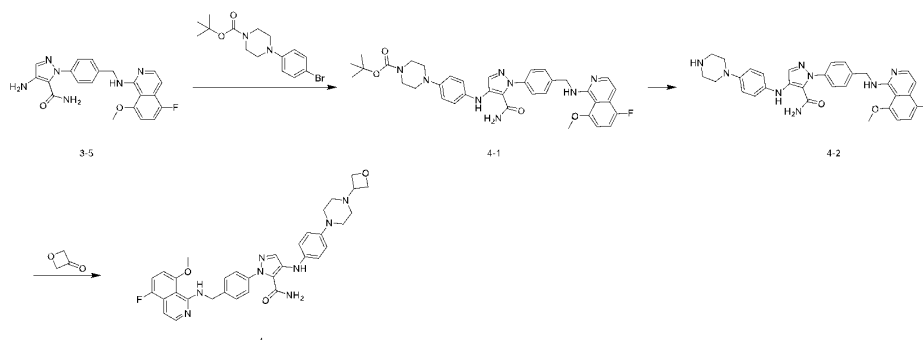
化合物 3 经手性拆分得化合物 3-a 和化合物 3-b。拆分条件如下: 用 CHIRALPAK AD-H (4.6×250mm, 5.0μm) 制备柱; 以正己烷为流动相 A, 乙醇为流动相 B, 进行梯度洗脱, 流速为每分钟 0.6mL; 检测波长为 254nm, 出峰时间分别为 32.38min (3-a) 及 39.79min (3-b)。

化合物 3-a LC-MS: m/z 684.32 (M+H)⁺.

化合物 3-b LC-MS: m/z 684.41 (M+H)⁺.

化合物 3-a 相对 3-b 在手性色谱柱中的保留时间短, 化合物 3-b 相对 3-a 在手性色谱柱中的保留时间长。

实施例 4: 化合物 4 的制备



化合物 4-1 的制备:

参考实施例 3 中化合物 3 的制备步骤, 将中间体 1-3 替换为 4-(4-溴苯基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯, 反应完全, 加入乙酸乙酯得到中间体 4-1 (300mg)。

LC-MS: m/z 667.34 (M+H)⁺.

中间体 4-2 的制备:

中间体 4-1 (300mg) 加入到 DCM (5mL) 中, 加入三氟乙酸 (2mL), 室温搅拌反应。反应完全后, 减压浓缩得到中间体 4-2 (600mg), 无需进一步提纯, 直接用于下一步。

LC-MS: m/z 567.21 (M+H)⁺.

化合物 4 的制备:

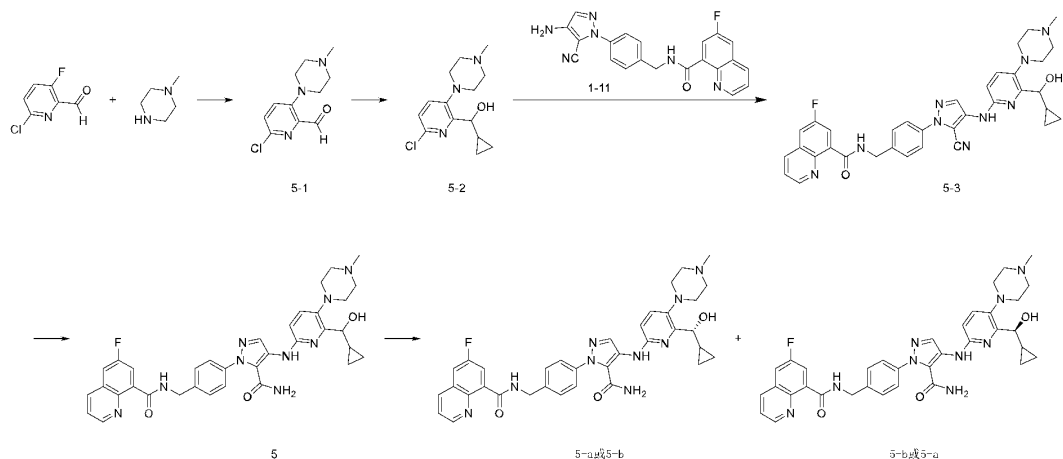
中间体 4-2 (300mg) 加入到 DCM (10mL) 中, 加入 3-氧杂环丁酮 (28mg)、三乙酰氧基硼氢化钠 (112mg),

室温搅拌反应 12h。

反应完全，加入 DCM (30mL)、纯化水 (20mL)，搅拌 10min，静置分液；水相用 DCM (20mL×3) 萃取，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥；过滤，滤液减压浓缩，得到浓缩物；经制备液相分离得化合物 4。

LC-MS: m/z 623.22 (M+H)⁺。

实施例 5：化合物 5 及 5-a、5-b 的制备



中间体 5-1 的制备：

2-氯-5-氟吡啶-6-甲醛 (5g)、N-甲基哌嗪 (3.77g)、碳酸钾 (13g) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (50mL) 中，控温 80℃ 搅拌反应 1h。

反应完全，过滤，滤液加纯化水 (100mL) 和乙酸乙酯 (100mL) 萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到中间体 5-1 (6.29g)。

LC-MS: m/z 240.14 (M+H)⁺。

中间体 5-2 的制备：

中间体 5-1 (2.5g) 加入到 THF (20mL) 中，控温 -20℃ 搅拌，缓慢滴加环丙基溴化镁溶液 (1M, 20mL)，滴毕，缓慢升温至 0℃，搅拌反应 2h。

反应完全，加入纯化水 (50mL) 淬灭，搅拌 10min，加入乙酸乙酯 (50mL)，萃取，静置分液。有机相用无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液减压浓缩，得到中间体 5-2 (2.3g)。

LC-MS: m/z 282.18 (M+H)⁺。

中间体 5-3 的制备：

参考实施例 3 中化合物 3 的制备步骤，将中间体 3-5 替换为中间体 1-11、中间体 1-3 替换为中间体 5-2，反应完全，加入乙酸乙酯得到中间体 5-3 (232mg)。

LC-MS: m/z 632.39 (M+H)⁺。

化合物 5 的制备：

中间体 5-3 (232mg) 加入到 DMSO/乙醇 (1:1) 混合溶剂 (15mL) 中搅拌，加入氢氧化钠溶液 (5M, 3mL)、双氧水 (3mL)，室温搅拌反应 2.5h。

反应完全，加入乙酸乙酯 (30mL)、纯化水 (30mL)，搅拌 10min，静置分液；水相用乙酸乙酯 (30mL×2) 萃取，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥；过滤，滤液减压浓缩，得到浓缩物；经制备液相分离得化合物 5。

LC-MS: m/z 650.34 (M+H)⁺。

化合物 5-a、5-b 的制备：

化合物 5 经手性拆分得化合物 5-a 和化合物 5-b。拆分条件如下：CHIRALPAK IC (4.6×250mm, 5.0μm)

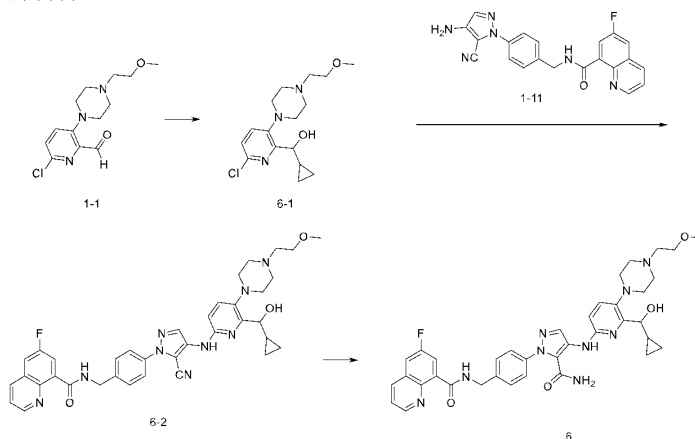
制备柱；以 0.1%乙醇胺乙醇为流动相，进行等度洗脱，流速为每分钟 0.8mL；检测波长为 254nm，出峰时间分别为 22.970min (5-a) 及 30.947min (5-b)。

化合物 5-a LC-MS: m/z 650.38 (M+H)⁺.

化合物 5-b LC-MS: m/z 650.36 (M+H)⁺.

化合物 5-a 相对 5-b 在手性色谱柱中的保留时间短，化合物 5-b 相对 5-a 在手性色谱柱中的保留时间长。

实施例 6：化合物 6 的制备



中间体 6-1 的制备：

中间体 1-1 (3g) 加入 THF (20mL) 中，氮气保护下控温 -20℃ 搅拌，缓慢滴加环丙基溴化镁溶液 (1M, 15mL)。滴毕，缓慢升温至 0℃，搅拌反应 3h。

反应完全，加入纯化水 (50mL) 淬灭，搅拌 10min，加入乙酸乙酯 (50mL)，萃取，静置分液。有机相无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液减压浓缩，得到中间体 6-1 (3.2g)。

LC-MS: m/z 326.19 (M+H)⁺.

中间体 6-2 的制备：

参考实施例 3 中化合物 3 的制备步骤，将中间体 3-5 替换成中间体 1-11、中间体 1-3 替换成中间体 6-1，反应完全，加入乙酸乙酯，得到中间体 6-2 (279mg)。

LC-MS: m/z 676.36 (M+H)⁺.

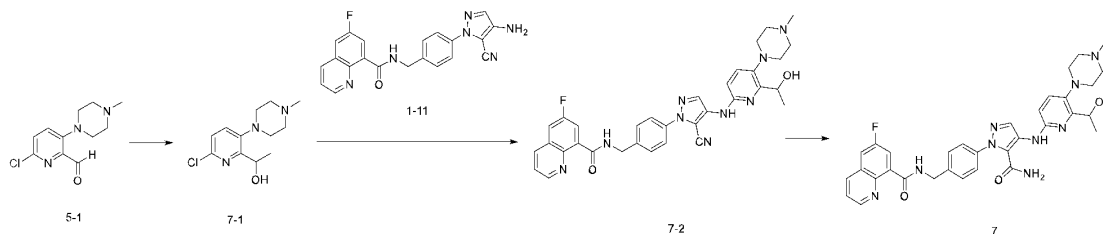
化合物 6 的制备：

中间体 6-2 (279mg) 加入到 DMSO/乙醇 (1:1) 混合溶剂 (15mL) 中搅拌，加入氢氧化钠溶液 (5M, 3mL)、双氧水 (3mL)，室温搅拌反应 2.5h。

反应完全，加入乙酸乙酯 (30mL)、纯化水 (30mL)，搅拌 10min，静置分液；水相用乙酸乙酯 (30mL×2) 萃取，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥；过滤，滤液减压浓缩，得到浓缩物；经制备液相分离得化合物 6。

LC-MS: m/z 694.42 (M+H)⁺.

实施例 7：化合物 7 的制备



中间体 7-1 的制备：

中间体 5-1 (1.2g) 加入 THF (90mL) 中，氮气保护下，控温 -20℃ 滴加甲基溴化镁 (3M, 3mL)；滴毕，控温 0℃ 搅拌反应 3h；反应完全后加入饱和氯化铵溶液 (50mL) 淬灭，用乙酸乙酯 (60mL×3) 萃取，

合并有机相，饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液减压浓缩，得到中间体 **7-1** (1.1g)。

LC-MS: m/z 256.15 (M+H)⁺。

中间体 **7-2** 的制备:

参考实施例 **3** 中化合物 **3** 的制备步骤，将中间体 **3-5** 替换为中间体 **1-11**、中间体 **1-3** 替换为中间体 **7-1**，反应完全后，加入乙酸乙酯（得到中间体 **7-2** (310mg)。

LC-MS: m/z 606.32 (M+H)⁺。

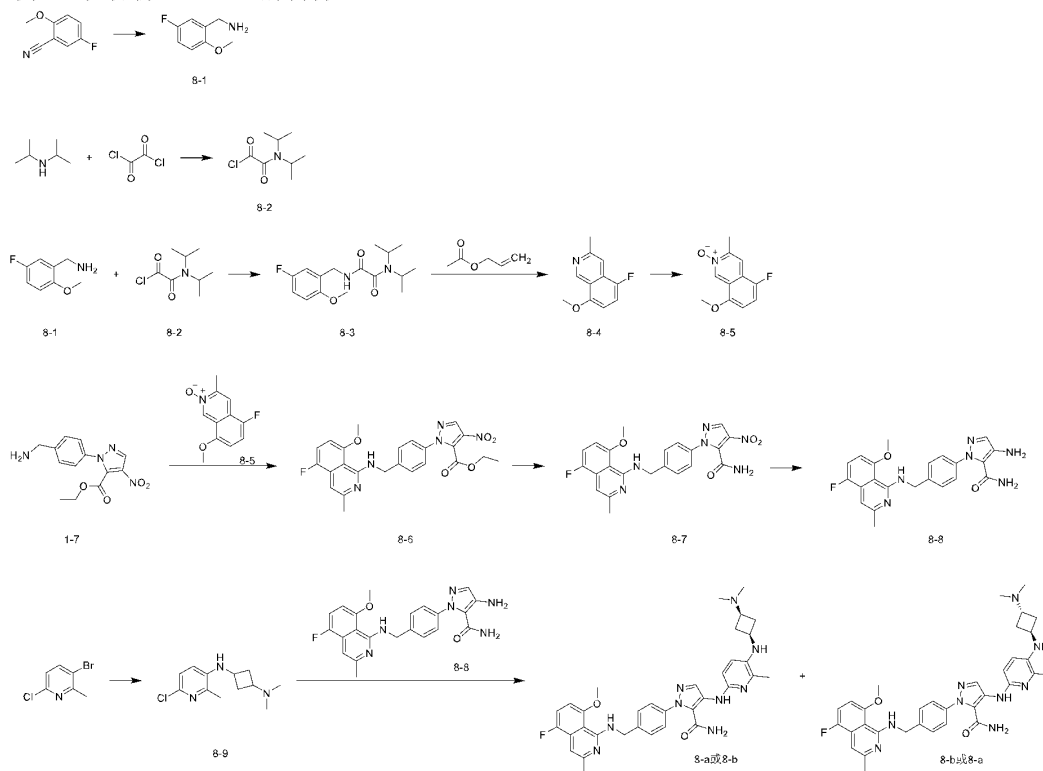
化合物 **7** 的制备:

中间体 **7-2** (310mg) 加入到 DMSO (5mL)、乙醇 (5mL) 中，加入氢氧化钠溶液 (1M, 5mL)，滴加双氧水 (3mL)，滴毕搅拌反应 3h。

反应完全后，加入乙酸乙酯 (30mL)、纯化水 (20mL)，搅拌 10min，静置分液；水相用乙酸乙酯 (30mL×3) 萃取，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥；过滤，滤液减压浓缩，得到浓缩物；经制备液相分离得化合物 **7**。

LC-MS: m/z 624.40 (M+H)⁺。

实施例 **8**: 化合物 **8-a**、**8-b** 的制备



中间体 **8-1** 的制备:

5-氟-2-甲氧基苯肼 (20g) 加入四氢呋喃 (400mL) 中，置于冰浴下，缓慢加入四氢铝锂 (20g)，加完后移除冰浴，升至室温反应 2h。

反应完全后，加入 5mL 水，淬灭反应，搅拌 5min；随后缓慢滴加 1M 的氢氧化钠水溶液 (45mL)，加入乙酸乙酯 (150mL)、水 (200mL)，萃取后静置分液，有机相中加入无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到中间体 **8-1** (20g)。

LC-MS: m/z 156.23 (M+H)⁺。

中间体 **8-2** 的制备:

二异丙胺 (20g) 加入二氯甲烷 (400mL) 中，置于冰浴下，缓慢加入三乙胺 (21g)、草酰氯 (37g)，加完后移除冰浴，升至室温反应 12h。

反应完全后，反应液 40°C 减压浓缩，得到中间体 **8-2** (18g)。

中间体 8-3 的制备:

8-1 (20g) 加入二氯甲烷 (300mL) 中, 置于冰浴下, 缓慢加入 **8-2** (18g) 和三乙胺 (15g), 加完后移除冰浴, 升至室温反应 3h。

反应完全后, 加入 45mL 水, 淬灭反应, 搅拌 5min; 加入乙酸乙酯 (250mL)、水 (300mL), 萃取后静置分液, 有机相中加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 **8-3** (23g)。

LC-MS: m/z 311.25 (M+H)⁺。

中间体 8-4 的制备:

将 **8-3** (23g)、乙酸烯丙酯 (13.5g)、醋酸钨 (1.5g)、碳酸银 (37.8g) 和磷酸二丁酯 (4.3g) 加入 1,2-二氯乙烷 (500mL) 中, 油浴 100°C 反应 12h。

监测原料消耗完全, 加入氢氧化钠 (35g), 降温到 80°C 继续反应 6h。

反应完全后, 加入乙酸乙酯 (600mL)、水 (500mL), 萃取后静置分液, 有机相中加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩; 柱层析纯化分离 (乙酸乙酯/石油醚=1/5), 得到中间体 **8-4** (16.5g)。

LC-MS: m/z 192.20 (M+H)⁺。

中间体 8-5 的制备:

将 **8-4** (16.5g) 加入二氯甲烷 (150mL), 加入间氯过氧苯甲酸 (60%, 34.5g), 室温反应过夜。

反应完全后, 加入碳酸氢钠水溶液 (200mL), 水相用乙酸乙酯 (500mL×2) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 **8-5** (10.3g)。

LC-MS: m/z 208.37 (M+H)⁺。

中间体 8-6 的制备:

中间体 **1-7** (14g)、中间体 **8-5** (10.3g)、三吡咯烷基溴化磷六氟磷酸盐 (90g) 和 DIPEA (49g) 加入 THF (1L), 室温反应 12h。

反应结束, 加入饱和碳酸氢钠水溶液 (500mL), 搅拌 10min, 加入纯化水 (1.5L), 使用乙酸乙酯 (1.2L×3) 萃取, 合并有机相, 硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 经柱层析 (石油醚/乙酸乙酯=5/1) 纯化, 洗脱液减压浓缩, 得到中间体 **8-6** (8g)。

LC-MS: m/z 480.23 (M+H)⁺。

中间体 8-7 的制备:

中间体 **8-6** (8g) 加入到氨-甲醇 (7M, 800mL) 中, 控温 60°C 搅拌反应。反应完全, 减压浓缩得到中间体 **8-7** (7.4g)。

LC-MS: m/z 451.25 (M+H)⁺。

中间体 8-8 的制备:

中间体 **8-7** (7.4g) 加入到 THF (500mL) 中, 加入钨碳 (10%, 3g), 氢气氛围下室温搅拌反应过夜。反应完全, 硅藻土过滤, 滤液减压浓缩得到中间体 **8-8** (6.5g)。

LC-MS: m/z 421.21 (M+H)⁺。

中间体 8-9 的制备:

加入 2-甲基-3-溴-5-氯吡啶 (718mg)、3-二甲氨基环丁胺盐酸盐 (710mg)、三(二亚苄基丙酮)二钨 (510mg)、4,5-双二苄基磷-9,9-二甲氧基杂蒽 (630mg)、叔丁醇钠 (1680mg)、甲苯 (80mL), 氮气置换三次后, 于 100°C 搅拌反应 5 小时。

反应完全, 降温至室温, 加入乙酸乙酯 (50mL)、纯化水 (30mL), 搅拌 10min, 静置分液; 水相用乙酸乙酯 (50mL×2) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩, 经柱层析 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 得中间体 **8-9** (569mg)。

LC-MS: m/z 240.15 (M+H)⁺。

化合物 8-a、8-b 的制备:

中间体 **8-9** (138mg)、中间体 **8-8** (290mg) 加入到叔丁醇 (15mL) 中, 加入甲烷磺酸(2-二叔丁基磷基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钨(II) (72mg)、2-二-叔丁基磷基-2',4',6'-三异丙基联苯 (95mg)、双三甲基硅基胺基锂 (1M, 7.5mL), 氮气保护下 80°C 搅拌反应 2h。

反应完全, 加入乙酸乙酯 (100mL)、纯化水 (100mL), 搅拌 10min, 静置分液; 水相用乙酸乙酯 (50mL×3)

萃取，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥；过滤，滤液减压浓缩，得到浓缩物；经制备液相分离得化合物 **8-a** 和化合物 **8-b**，条件如下：用 YMC SA(30×250mm,10um)制备柱；以正己烷为流动相 A，乙醇为流动相 B，进行梯度洗脱，流速为每分钟 30mL；检测波长为 254nm，出峰时间分别为 19min (8-a) 及 27min (8-b)。

化合物 **8-a** LC-MS: m/z 624.41 (M+H)⁺.

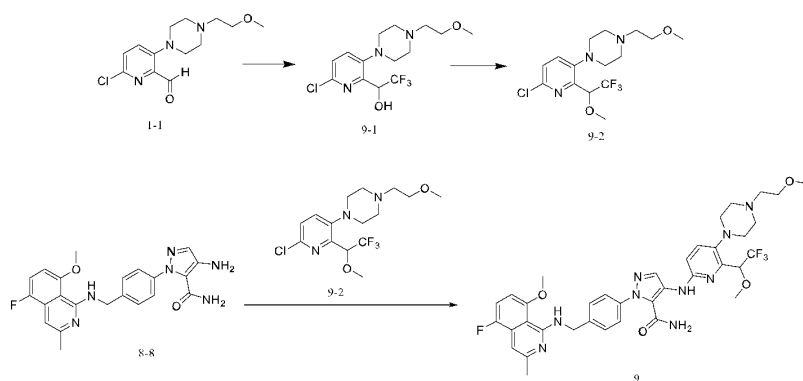
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.7, 4.1 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.86 – 4.58 (m, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.72 (s, 1H), 2.83 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.20 (dt, J = 12.7, 7.2 Hz, 2H), 2.08 (s, 5H), 1.97 (ddd, J = 12.0, 7.5, 3.9 Hz, 2H), 1.24 (d, J = 5.1 Hz, 5H), 0.85 (tt, J = 7.7, 4.4 Hz, 2H).

化合物 **8-b** LC-MS: m/z 624.43 (M+H)⁺.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.35 (q, J = 4.3 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 2H), 7.43 – 7.36 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 9.9, 8.7 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.7, 3.8 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.55 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.97 (s, 4H), 3.41 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.47 (dp, J = 6.8, 2.1 Hz, 2H), 2.41 – 2.32 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.67 (qd, J = 8.6, 2.6 Hz, 2H), 1.33 – 1.20 (m, 4H), 0.91 – 0.79 (m, 2H).

化合物 **8-a** 相对 **8-b** 在手性色谱柱中的保留时间短，化合物 **8-b** 相对 **8-a** 在手性色谱柱中的保留时间长。

实施例 9：化合物 **9** 的制备



中间体 **9-1** 的制备：

中间体 **1-1** (320mg)、(三氟甲基)三甲基硅烷 (241mg) 和氟化铯 (257mg) 加入到四氢呋喃 (10mL) 中，氮气保护下，室温搅拌反应 12h。

反应完全，加入饱和氯化铵溶液 (10mL) 淬灭，搅拌 10min，加入乙酸乙酯 (20mL×2)，萃取，静置分液。有机相无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液减压浓缩，得到中间体 **9-1** (240mg)。

LC-MS: m/z 354.16 (M+H)⁺.

中间体 **9-2** 的制备：

中间体 **9-1** (460mg) 加入 THF (10mL) 中，控温 0℃ 搅拌，缓慢加入钠氢 (60%，100mg)，搅拌 20min 后加入碘甲烷 (202mg)，转移至室温搅拌反应 3h。

反应完全，加入纯化水 (15mL) 淬灭，搅拌 10min，加入乙酸乙酯 (20mL)，萃取，静置分液。有机相无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液减压浓缩，得到中间体 **9-2** (287mg)。

LC-MS: m/z 368.18 (M+H)⁺.

化合物 **9** 的制备：

中间体 **8-8** (100mg)、中间体 **9-2** (105mg) 加入到二氧六环 (3mL) 中，加入(2-二环己基膦-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基苯基)]氯化钯(II) (39mg)、2-(二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯 (52mg)、双(三甲基硅基)氨基锂 (1M, 0.24mL)，氮气保护下 85℃ 搅拌反应 2h。

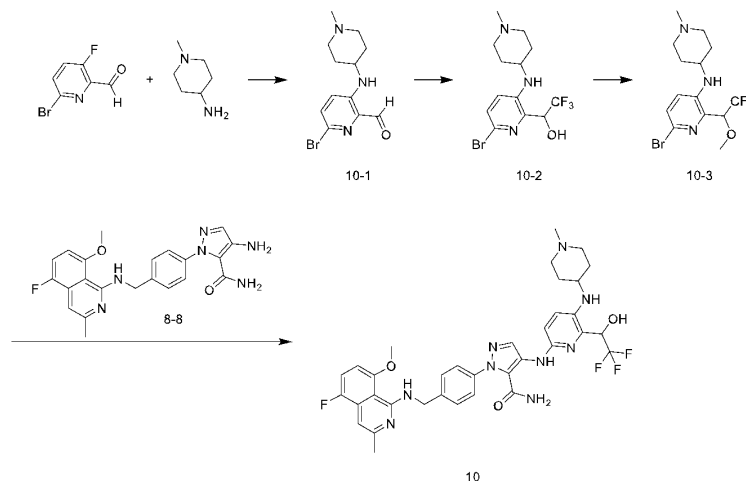
反应完全，加入乙酸乙酯 (100mL)、纯化水 (100mL)，搅拌 10min，静置分液；水相用乙酸乙酯 (50mL×3)

萃取，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥；过滤，滤液减压浓缩，得到浓缩物；经制备液相分离得化合物 **9**。

LC-MS: m/z 752.39 ($M+H$)⁺.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.57 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.51 – 7.48 (m, 2H), 7.42 – 7.39 (m, 2H), 7.31 (dd, $J = 10.0, 8.7$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 8.7, 4.2$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.60 – 5.56 (m, 1H), 4.80 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.46 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.79 – 2.73 (m, 4H), 2.59 – 2.52 (m, 6H), 2.34 (s, 3H).

实施例 10：化合物 **10** 的制备



中间体 **10-1** 的制备：

2-溴-5-氟吡啶-6-甲醛(9g)、4-氨基-N-甲基哌啶(5g)、碳酸钾(18.3g)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(100mL)中，控温 80℃ 搅拌反应 3h。

反应完全，过滤，滤液加纯化水(200mL)和乙酸乙酯(200mL)萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到中间体 **10-1** (11.2g)。

LC-MS: m/z 298.24 ($M+H$)⁺.

中间体 **10-2** 的制备：

中间体 **10-1** (11.2g) 加入到 THF (50mL) 中，加入(三氟甲基)三甲基硅烷(11g)、四丁基氟化铵(1M, 40mL)，加毕，室温搅拌反应 2h。

反应完全，加入纯化水(50mL)淬灭，搅拌 10min，加入乙酸乙酯(50mL)，萃取，静置分液。有机相用无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液减压浓缩；经制备液相分离得中间体 **10-2** (500mg)。

LC-MS: m/z 368.22 ($M+H$)⁺.

中间体 **10-3** 的制备：

中间体 **10-2** (200mg) 加入到 THF (4mL) 中，降温到 0℃，加入氢化钠(43mg)搅拌 10min，再滴加碘甲烷(84mg)，加毕，升温到室温搅拌反应 2h。

反应完全，加入纯化水(20mL)淬灭，加入乙酸乙酯(30mL)，萃取，静置分液。有机相用无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液减压浓缩，得到中间体 **10-3** (254mg)。

LC-MS: m/z 382.42 ($M+H$)⁺.

化合物 **10** 的制备：

中间体 **8-8** (70mg)、中间体 **10-3** (61mg) 加入到叔丁醇(5mL)中，加入甲烷磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (26mg)、2-二-叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(21mg)、双三甲基硅基胺基锂(1M, 0.3mL)，氮气保护下 80℃ 搅拌反应 2h。

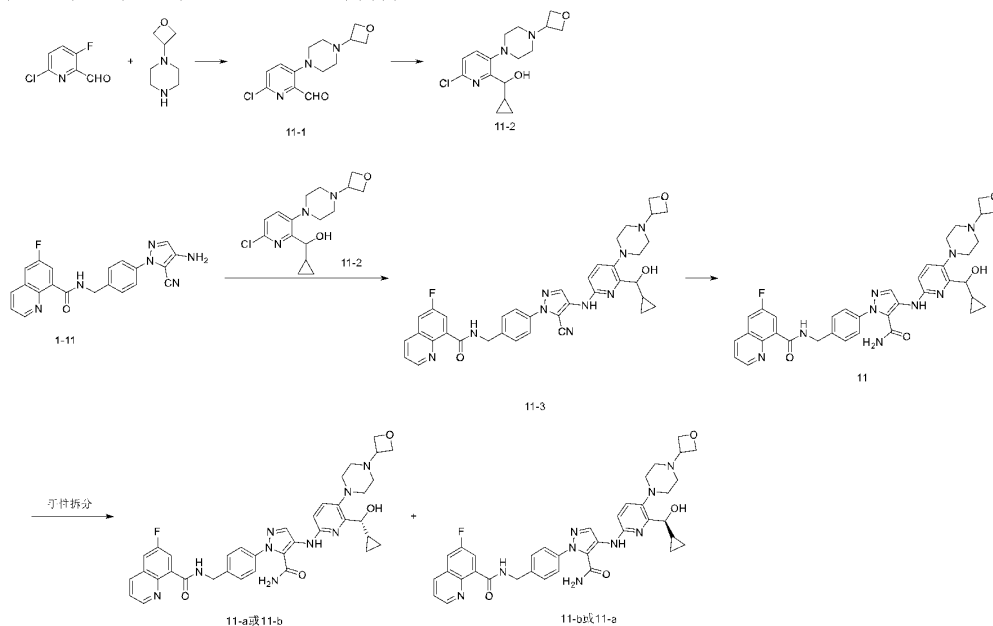
反应完全，加入乙酸乙酯(100mL)、纯化水(100mL)，搅拌 10min，静置分液；水相用乙酸乙酯(50mL×3)

萃取，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥；过滤，滤液减压浓缩，得到浓缩物；经制备液相分离得化合物 **10**。

LC-MS: m/z 708.41 (M+H)⁺.

¹H NMR (500MHz DMSO-*d*₆) δ 8.35 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.82 (m, 2H), 6.77 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.38 (m, 2H).

实施例 11：化合物 11 及 11-a、11-b 的制备



中间体 11-1 的制备

2-氯-5-氟吡啶-6-甲醛 (24g)、1-(3-氧杂环丁基)哌嗪 (22.2g) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (240mL) 中, 加入碳酸钾 (64.8g), 控温 80℃ 搅拌反应 2h。

反应完全，过滤，将滤液倒入至饱和氯化铵水溶液（500mL）中，加入乙酸乙酯（250mL）萃取，分层分液，有机相用饱和食盐水洗，分层分液，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到中间体 **11-1**（58g）。

LC-MS: m/z 282.11 ($M+H$)⁺.

中间体 11-2 的制备

中间体 **11-1** (6g) 加入到 THF (60mL) 中, 控温 0℃ 搅拌, 缓慢加入环丙基溴化镁的四氢呋喃溶液 (1M, 65mL); 滴毕, 转移至室温下搅拌反应过夜。

反应完全，转移至 0℃冰水浴中降温，缓慢滴加饱和氯化铵溶液（150mL）淬灭，保温搅拌 10min，加入 DCM（200mL），萃取，静置分液。有机相无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液减压浓缩，柱层析后得中间体 **11-2**（2.5g）。

LC-MS: m/z 324.18 (M+H)⁺.

中间体 11-3 的制备

中间体 11-2 (200mg)、中间体 1-11 (200mg) 加入到叔丁醇和四氢呋喃混合溶液 (1:1, 100mL) 中, 加入 2-二-叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯 (110mg)、甲烷磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)铯(II) (206mg) 和碳酸铯 (506mg), 氮气保护下 85℃ 反应 2h。

反应完全，过滤，滤液加入乙酸乙酯（100mL）和纯化水（50mL）萃取，搅拌 10min，静置分液；水相用乙酸乙酯（50mL×3）萃取，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥；过滤，滤液减压浓缩，

得到中间体 **11-3** (1.2g)。

LC-MS: m/z 674.35 (M+H)⁺。

化合物 **11** 的制备:

中间体 **11-3** (1.2g) 加入到乙醇 (12mL) 中, 加入氢氧化钠溶液 (1M, 6mL), 控温 70℃ 反应 2h。

反应完全, 加入乙酸乙酯 (100mL)、纯化水 (50mL), 搅拌 10min, 静置分液; 水相用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩, 得到浓缩物; 经制备液相分离得化合物 **11**。

LC-MS: m/z 692.23 (M+H)⁺。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.25 (s, 1H), 9.04 (dd, J = 4.4, 1.7 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.38-7.72 (m, 5H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.76 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 6.2, 3.1 Hz, 2H), 3.54-3.43 (m, 7H), 2.98-2.86 (m, 4H), 2.78-2.65 (m, 2H)。

化合物 **11-a**、**11-b** 的制备:

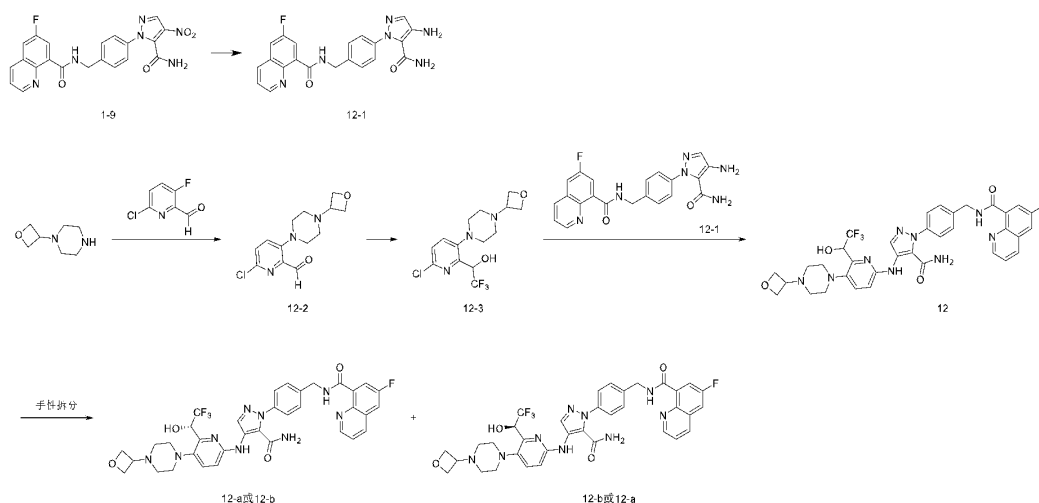
化合物 **11** 经手性拆分得化合物 **11-a** 和化合物 **11-b**。拆分条件如下: 用 YMC Amylose-SA 10μm 30*250 制备柱; 以甲醇-二氯甲烷 (0%-30%/0-60min 梯度洗脱, 出峰时间分别为 23.5min (11-a) 及 25.6min (11-b)。

化合物 **11-a** LC-MS: m/z 692.11 (M+H)⁺。

化合物 **11-b** LC-MS: m/z 692.15 (M+H)⁺。

化合物 **11-a** 相对 **11-b** 在手性色谱柱中的保留时间短, 化合物 **11-b** 相对 **11-a** 在手性色谱柱中的保留时间长。

实施例 12: 化合物 **12** 及 **12-a**、**12-b** 的制备



中间体 **12-1** 的制备:

中间体 **1-9** (10g) 加入四氢呋喃 (800mL) 中, 加入钨碳 (10%, 5g), 氢气球置换三次, 室温搅拌反应 2h。

反应完全, 反应液通过硅藻土过滤, 滤液 40℃ 减压浓缩, 得到中间体 **12-1** (6.3g)。

LC-MS: m/z 405.16 (M+H)⁺。

中间体 **12-2** 的制备:

2-氯-5-氟吡啶-6-甲醛 (2.97g)、1-(3-氧杂环丁基)哌嗪 (2.64g) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (50mL) 中, 加入碳酸钾 (7.6g), 控温 85℃ 搅拌反应 1h。

反应完全, 加纯化水 (100mL) 和 EA (100mL) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 **12-2** (3.93g)。

LC-MS: m/z 282.10 (M+H)⁺。

中间体 **12-3** 的制备:

中间体 **12-2** (990mg) 加入 THF (5mL) 中, 氮气保护下, 依次滴加(三氟甲基)三甲基硅烷 (750mg)、四丁基氟化铵 (1M, 1mL)。滴毕, 室温搅拌反应 3h; 反应完全后加入饱和氯化铵溶液 (5mL) 淬灭, 用乙酸乙酯(60mL×3)萃取, 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 经柱层析 (二氯甲烷/甲醇=50/1) 纯化, 洗脱液减压浓缩, 得到中间体 **12-3** (552mg)。

LC-MS: m/z 352.14 (M+H)⁺。

化合物 **12** 的制备:

中间体 **12-1** (100mg)、中间体 **12-3** (95mg) 加入到叔丁醇 (8mL) 中, 加入甲烷磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钼(II) (35mg)、2-二-叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯 (40mg)、双三甲基硅基胺基锂 (1M, 0.6mL), 氮气保护下 80℃ 搅拌反应 2h。

反应完全, 加入乙酸乙酯 (50mL)、纯化水 (50mL), 搅拌 10min, 静置分液; 水相用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩, 得到浓缩物; 经制备液相分离得化合物 **12**。

LC-MS: m/z 720.29 (M+H)⁺。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.24 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 9.05 (dd, J = 4.3, 1.8 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.42 – 8.30 (m, 2H), 8.07 (dd, J = 8.5, 3.1 Hz, 1H), 7.78 – 7.66 (m, 2H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 6.95 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.61 (p, J = 7.5 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.56 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.46 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.48 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 3.34 (s, 4H), 2.89 (dt, J = 10.3, 4.3 Hz, 2H), 2.74 (dt, J = 10.9, 4.5 Hz, 2H), 2.41 (s, 2H)。

化合物 **12-a**、**12-b** 的制备方法:

化合物 **12** 经手性拆分得化合物 **12-a** 和化合物 **12-b**。拆分条件如下: 用 Cellulose-SC(30×250mm, 10 μ m) 制备柱; 以正己烷为流动相 A, 乙醇为流动相 B, 进行梯度洗脱, 流速为每分钟 0.8mL; 检测波长为 254nm, 出峰时间分别为 53min (12-a) 及 60min (12-b)。

化合物 12-a LC-MS: m/z 720.29 (M+H)⁺。

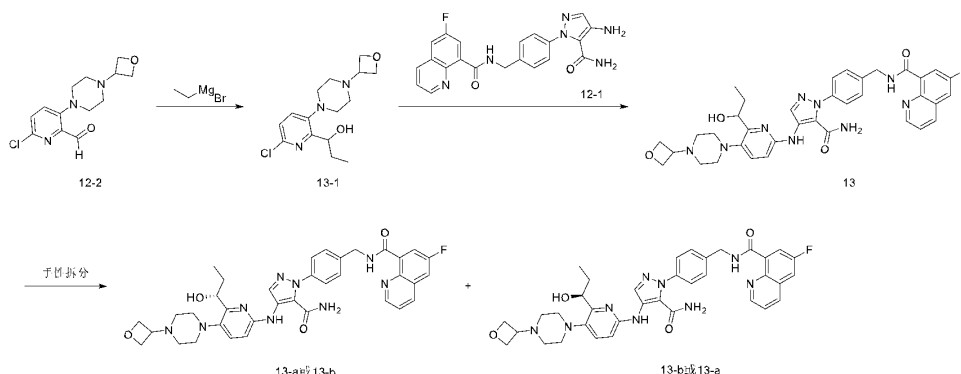
¹H NMR (500MHz DMSO-*d*₆) δ 11.24 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 9.05 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36 (m, 2H), 8.07 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.61 (m, 1H), 4.76 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.56 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.46 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.48 (m, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.41 (m, 4H)。

化合物 12-b LC-MS: m/z 720.31 (M+H)⁺。

¹H NMR (500MHz DMSO-*d*₆) δ 11.24 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 9.05 (d, J = 4.0, 1.5 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.36 (m, 2H), 8.07 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.61 (m, 1H), 4.76 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.56 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.46 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.48 (m, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.41 (m, 4H)。

化合物 12-a 相对 12-b 在手性色谱柱中的保留时间短, 化合物 12-b 相对 12-a 在手性色谱柱中的保留时间长。

实施例 13: 化合物 **13** 及 **13-a**、**13-b** 的制备



中间体 13-1 的制备:

参考实施例 5 中中间体 5-2 的制备步骤, 将中间体 5-1 替换为中间体 12-2, 环丙基溴化镁替换成乙基溴化镁。反应完全后, 加入乙酸乙酯, 减压浓缩, 得到中间体 13-1 (1g)。

LC-MS: m/z 312.17 (M+H)⁺。

化合物 13 的制备:

参考实施例 3 中化合物 3 的制备步骤, 将中间体 3-5 替换成中间体 12-1、中间体 1-3 替换成中间体 13-1, 碳酸铯替换成碳酸钾, 反应完全, 过滤浓缩, 得到浓缩物, 经制备液相分离得到化合物 13。

LC-MS: m/z 680.38 (M+H)⁺。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.25 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 9.05 (dd, J = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.25 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 8.07 (dd, J = 8.5, 3.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 8.9 Hz, 3H), 7.48 – 7.39 (m, 2H), 6.74 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 7.3, 5.5 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.45 (td, J = 6.2, 1.4 Hz, 2H), 2.92 (dt, J = 10.2, 4.4 Hz, 2H), 2.72 (dt, J = 10.5, 4.2 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.71 (ddd, J = 16.0, 13.2, 7.0 Hz, 2H), 1.24 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 0.84 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

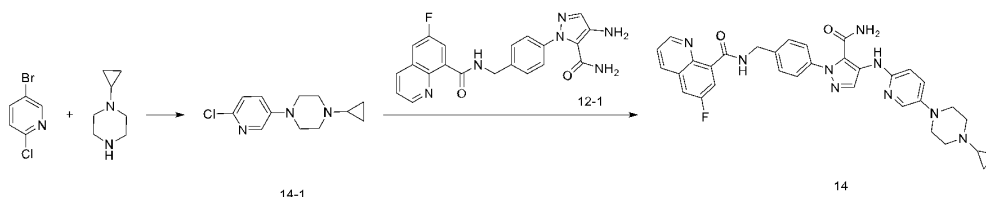
化合物 13-a、13-b 的制备方法:

化合物 13 经手性拆分得化合物 13-a 和化合物 13-b。拆分条件如下: 用 Cellulose-SC(30×250mm, 10 μ m) 制备柱; 以正己烷为流动相 A, 乙醇为流动相 B, 进行梯度洗脱, 流速为每分钟 0.8mL; 检测波长为 254nm, 出峰时间分别为 24min (13-a) 及 27min (13-b)。

化合物 13-a LC-MS: m/z 680.35 (M+H)⁺。

化合物 13-b LC-MS: m/z 680.31 (M+H)⁺。

化合物 13-a 相对 13-b 在手性色谱柱中的保留时间短, 化合物 13-b 相对 13-a 在手性色谱柱中的保留时间长。

实施例 14: 化合物 14 的制备**中间体 14-1 的制备:**

5-溴-2-氯吡啶 (2.28g), 1-环丙基哌嗪 (1.49g), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (542mg), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (675mg), 碳酸铯 (5.4g) 加入 1,4-二氧六环 (50mL), 氮气保护下 85°C 搅拌 2h, 过滤, 柱层析 (乙酸乙酯: 石油醚=1:1) 纯化, 馏分减压浓缩, 得到中间体 14-1 (2g)。

LC-MS: m/z 238.16 (M+H)⁺。

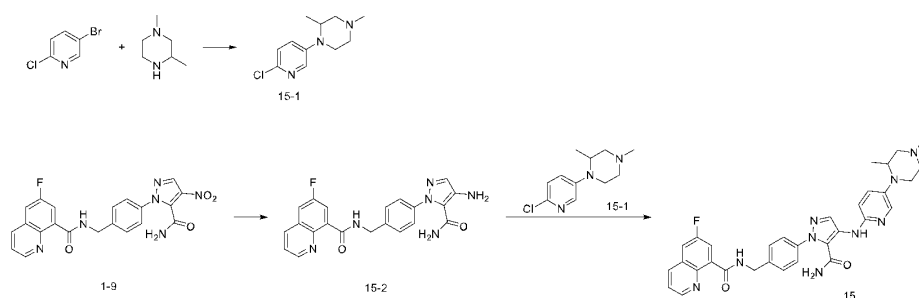
化合物 14 的制备:

参考实施例 3 中化合物 3 的制备步骤, 将中间体 3-5 替换成中间体 12-1、中间体 1-3 替换成中间体 14-1, 碳酸铯替换成双三甲基硅基胺基锂, 反应完全, 过滤浓缩, 得到浓缩物, 经制备液相分离得到化合物 14。

LC-MS: m/z 606.37 (M+H)⁺。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.24 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 9.05 (dd, J = 4.3, 1.8 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 9.6, 3.2 Hz, 1H), 8.16 – 7.99 (m, 3H), 7.79 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.46 – 7.39 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.32 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.66 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 0.47 – 0.40 (m, 2H), 0.33 (p, J = 4.0 Hz, 2H)。

实施例 15: 化合物 15 的制备

**中间体 15-1 的制备**

5-溴-2-氯吡啶 (2.2g)、1,3-二甲基哌嗪 (1.5g) 加入到 1,4-二氧六环 (100mL) 中, 加入叔丁醇钾 (2.5g), 再加入醋酸钨 (0.5g) 和 2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (0.1g), 控温 85℃ 搅拌反应 4h。

反应完全, 过滤, 将滤液倒入至纯化水 (250mL) 中, 加入乙酸乙酯 (150mL) 萃取, 分层分液, 有机相用饱和食盐水洗, 分层分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 柱层析后得中间体 15-1 (1.2g)。

LC-MS: m/z 226.12 ($M+H$)⁺.

中间体 15-2 的制备

中间体 1-9 (8g) 加入到四氢呋喃 (160mL) 中, 加入钨碳 (10%, 500mg), 氢气氛围下室温搅拌反应 2 小时。反应完全, 硅藻土过滤, 滤液减压浓缩得到中间体 15-2 (6g)。

LC-MS: m/z 405.12 ($M+H$)⁺.

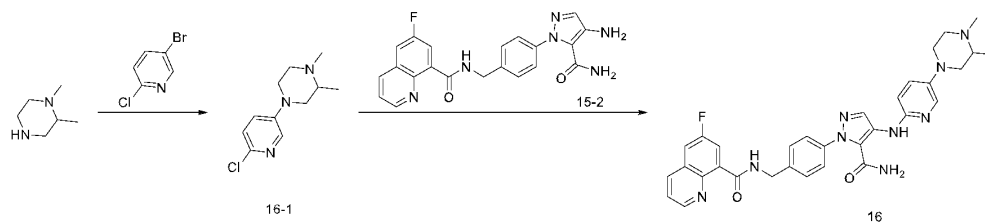
化合物 15 的制备:

中间体 15-2 (150mg)、中间体 15-1 (150mg) 加入到叔丁醇 (38mL) 中, 加入双三甲基硅基胺基锂 (1M, 375 μ L)、2-(二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2'-4'-6'-三-*i*-丙基-11'-联苯 (80mg) 和氯(2-二环己基膦-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基苯基)]钨(II) (60mg), 氮气保护下 85℃ 反应 1h。

反应完全, 过滤, 滤液中加入乙酸乙酯 (100mL) 和纯化水 (100mL) 萃取, 搅拌 10min, 静置分液; 水相用乙酸乙酯 (50mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩, 得到浓缩物; 经制备液相分离得化合物 15。

LC-MS: m/z 594.45 ($M+H$)⁺.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.25 (s, 1H), 9.04 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.35-7.72 (m, 5H), 7.48 (dd, J = 43.9, 8.1 Hz, 2H), 7.32 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.76 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.05-2.85 (m, 6H), 2.29-2.18 (m, 6H)。

实施例 16: 化合物 16 的制备**中间体 16-1 的制备:**

1,2-二甲基哌嗪 (1.37g)、2-氯-5-溴吡啶 (1.92g)、三(二亚苄基丙酮)钨 (229mg)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲氧杂蒽 (579mg)、碳酸钨 (6.52g), 加入二氧六环 (100mL) 中, 氮气保护, 100~105℃ 搅拌反应 15h。

反应完全, 降温至室温; 加入纯化水 (300mL)、乙酸乙酯 (300mL), 搅拌萃取, 静置分液。有机相无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 16-1 (2.26g)。

LC-MS: m/z 226.18 ($M+H$)⁺.

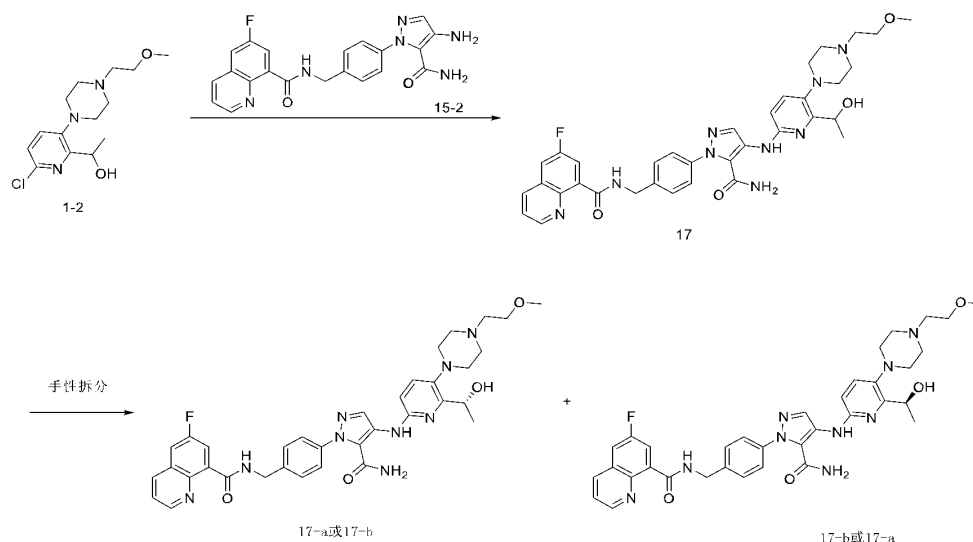
化合物 16 的制备:

中间体 **16-1** (113mg)、中间体 **15-2** (100mg)、氯(2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基苯基)]钼(II) (40mg)、2-(二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2'-4'-6'-三-*i*-丙基-11'-联苯 (54mg)、双(三甲基硅烷基)氨基钾 (1M, 1ml) 加入到叔丁醇 (20mL) 中, 氮气保护下, 微波 100℃, 150W, 搅拌反应 1.5h;

反应完全, 加入乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到浓缩物; 经制备液相纯化得到化合物 **16**。

LC-MS: m/z 594.39 (M+H)⁺.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.25 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 9.11 – 8.94 (m, 1H), 8.57 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 8.15 – 8.01 (m, 3H), 7.80 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 45.7, 8.1 Hz, 5H), 7.32 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.79 (dt, J = 11.3, 3.0 Hz, 1H), 2.67 (td, J = 11.5, 3.0 Hz, 1H), 2.40 – 2.24 (m, 2H), 2.21 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 2.14 (ddt, J = 9.7, 6.4, 3.2 Hz, 1H), 1.22 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.04 (dd, J = 17.6, 6.2 Hz, 3H).

实施例 17: 化合物 17 及 17-a、17-b 的制备**化合物 17 的制备:**

中间体 **1-2** (150mg)、中间体 **15-2** (100mg)、氯(2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基苯基)]钼(II) (40mg)、2-(二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2'-4'-6'-三-*i*-丙基-11'-联苯 (54mg)、碳酸钾 (138mg) 加入到叔丁醇 (25mL) 中, 氮气保护下, 微波 100℃, 150W, 搅拌反应 1.5h;

反应完全, 加入乙酸乙酯 (100mL), 过滤, 滤液减压浓缩, 得到浓缩物; 经制备液相纯化得到化合物 **17**。

LC-MS: m/z 668.43 (M+H)⁺.

化合物 17-a、17-b 的制备:

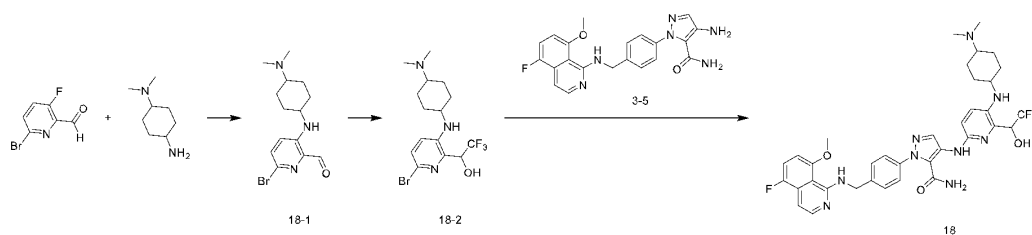
化合物 **17** 经手性拆分得化合物 **17-a** 和化合物 **17-b**。拆分条件如下: 用 YMC-Amylose-SA (30×150mm, 10μm) 制备柱; 以正己烷为流动相 A, 0.2% 二乙胺乙醇为流动相 B, 进行梯度洗脱, 流速为每分钟 40mL; 检测波长为 254nm, 出峰时间分别为 18.0min (**17-a**) 及 24.0min (**17-b**)。

化合物 **17-a** LC-MS: m/z 668.41 (M+H)⁺.

化合物 **17-b** LC-MS: m/z 668.44 (M+H)⁺.

化合物 **17-a** 相对 **17-b** 在手性色谱柱中的保留时间短, 化合物 **17-b** 相对 **17-a** 在手性色谱柱中的保留时间长。

实施例 18: 化合物 18 的制备

**化合物 18-1 的制备:**

2-溴-5-氟吡啶-6-甲醛 (3g)、N,N-二甲基-1,4-环己烷二胺 (3.2g) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (40mL) 中, 加入碳酸钾 (8.1g), 控温 120℃ 搅拌反应 12h。

反应完全, 加纯化水 (200mL) 和乙酸乙酯 (200mL) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 **18-1** (6.4g)。

LC-MS: m/z 326.14 (M+H)⁺。

中间体 18-2 的制备:

参考实施例 10 中间体 10-2 的制备步骤, 将中间体 10-1 替换成中间体 **18-1**, 反应完全, 得到中间体 **18-2** (384mg)。

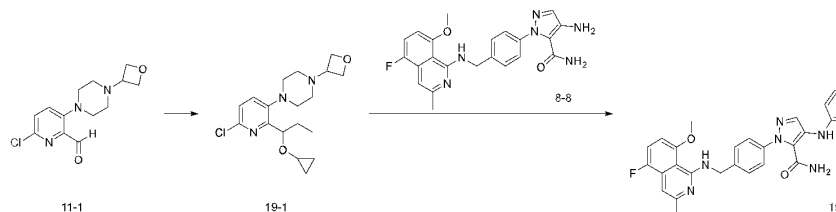
LC-MS: m/z 396.21 (M+H)⁺。

化合物 18 的制备:

参考实施例 3 中化合物 3 的制备步骤, 将中间体 1-3 替换成中间体 **18-2**, 反应完全, 得到化合物 **18**。

LC-MS: m/z 722.14 (M+H)⁺。

¹H NMR (500MHz DMSO-*d*₆) δ 8.46 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.23 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.90 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.38 (m, 3H), 7.17 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 9.0, 4.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.81 (m, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.31 (m, 6H), 1.99 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 1.16 (m, 2H)。

实施例 19: 化合物 19 的制备**中间体 19-1 的制备:**

中间体 **11-1** (281mg) 加入 THF (10mL) 中, 氮气保护下, 滴加环丙醇 (78uL); 滴毕, 控温 0℃ 加入氢化钠 (48mg); 搅拌 3h 后, 直接滴加乙基溴化镁 (2M; 1.0mL), 搅拌 3h, 反应完全后加入饱和氯化钠溶液 (10mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (10mL×3) 萃取, 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 柱层析纯化得到中间体 **19-1** (90mg)。

LC-MS: m/z 352.25 (M+H)⁺。

化合物 19 的制备:

参考实施例 3 中化合物 3 的制备步骤, 将中间体 1-3 替换为中间体 **19-1**, 将中间体 3-5 替换为中间体 **8-8**。

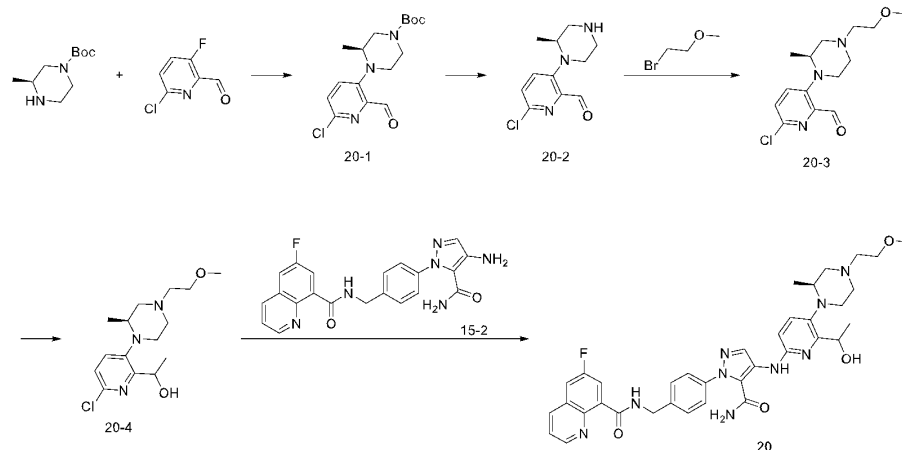
反应完全, 制备液相分离得到化合物 **19**。

LC-MS: m/z 736.42 (M+H)⁺。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 (q, J = 5.2 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.41 – 7.28 (m, 4H), 6.82 (dd, J = 8.8, 4.2 Hz, 1H), 6.75 – 6.58 (m, 3H), 4.82 – 4.75 (m, 2H), 4.55 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.45 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.90 (s, 1H), 3.47 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.48 (q, J = 1.9

Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.34 (s, 2H), 2.04 – 1.96 (m, 1H), 1.93 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 1.56 – 1.44 (m, 2H), 1.24 (s, 3H), 0.83 (q, J = 8.4 Hz, 3H).

实施例 20: 化合物 20 的制备



中间体 20-1 的制备:

(S)-4-N-叔丁氧羰基-2-甲基哌嗪 (4.4g)、2-氯-5-氟吡啶-6-醛 (3.19g)、碳酸钾 (8.28g) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (40mL) 中, 氮气保护, 80℃ 搅拌反应 1.5h。反应完全后, 加入纯化水 (400mL)、乙酸乙酯 (400mL), 搅拌萃取, 静置分液。有机相用柠檬酸水溶液洗涤、饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 **20-1** (3.6g)。

LC-MS: m/z 284.0 (M-C(CH₃)₃+2H)⁺。

中间体 20-2 的制备:

中间体 **20-1** (1.8g) 加入到氯化氢的乙酸乙酯溶液 (4M, 10mL) 中, 室温搅拌反应 3h。反应完全后, 减压浓缩得到中间体 **20-2** (2.4g)。

LC-MS: m/z 240.1 (M+H)⁺。

化合物 20-3 的制备:

中间体 **20-2** (2.4g)、2-溴乙基甲基醚 (736mg)、碳酸钾 (2.92g) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 中, 氮气保护, 80℃ 搅拌反应 15h。反应完全后, 加入纯化水 (200mL)、乙酸乙酯 (200mL), 搅拌萃取, 静置分液。水相用碳酸钠水溶液调节 pH 值至 8~9, 加入乙酸乙酯 (200mL) 萃取, 静置分液, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 **20-3** (1.7g)。

LC-MS: m/z 298.1 (M+H)⁺。

中间体 20-4 的制备:

中间体 **20-3** (1.7g) 加入到 THF (50mL) 中, 控温 -20℃ 搅拌, 缓慢加入甲基溴化镁溶液 (3M, 2.85mL); 滴毕, 控温 -20℃ 搅拌反应 4h。

反应完全, 加入氯化铵水溶液 (100mL) 淬灭, 加入乙酸乙酯 (100mL), 萃取, 静置分液。有机相无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 **20-4** (0.47g)。

LC-MS: m/z 314.18 (M+H)⁺。

化合物 20 的制备:

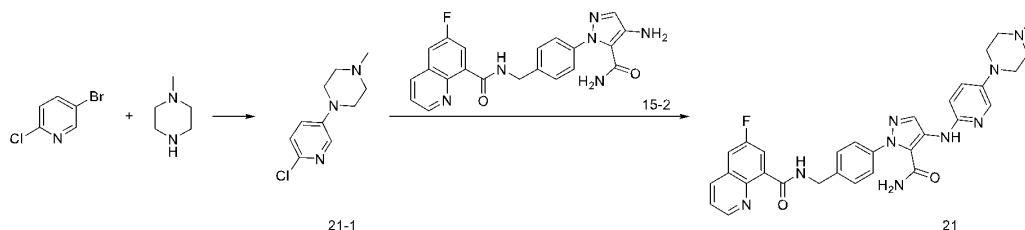
中间体 **20-4** (157mg)、中间体 **15-2** (100mg)、氯(2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基苯基)]钯(II) (40mg)、2-(二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2'-4'-6'-三-异丙基-11'-联苯 (54mg)、碳酸钾 (138mg) 加入到叔丁醇 (25mL) 中, 氮气保护下, 微波 100℃, 150W, 搅拌反应;

反应完全, 加入乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到浓缩物; 经制备液相纯化得到化合物 **20**。

LC-MS: m/z 682.36 (M+H)⁺。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.25 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 9.05 (dd, $J = 4.2, 1.8$ Hz, 1H), 8.57 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 8.36 (td, $J = 4.9, 3.1$ Hz, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.07 (dd, $J = 8.5, 3.1$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.4, 4.2$ Hz, 2H), 7.63 – 7.39 (m, 6H), 6.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.14 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.46 (t, $J = 5.8$ Hz, 3H), 3.10 – 3.02 (m, 1H), 2.97 – 2.77 (m, 3H), 2.76 – 2.65 (m, 1H), 2.22 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H), 1.99 – 1.81 (m, 1H), 1.35 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.24 (s, 2H), 0.70 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).

实施例 21：化合物 21 的制备



中间体 21-1 的制备：

2-氯-5-溴吡啶 (3g)、N-甲基哌嗪 (1.88g)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (0.72g)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (0.91g) 和碳酸铯 (15.2g) 加入到二氧六环 (30mL) 中，氮气保护下，85℃ 搅拌反应 16h；

反应完全，加入乙酸乙酯 (50mL)、纯化水 (50mL)，搅拌 10min，静置分液；水相用乙酸乙酯 (50mL $\times$ 2) 萃取，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥；过滤，滤液减压浓缩；经柱层析纯化得到中间体 21-1 (0.82g)。

LC-MS: m/z 212.16 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

化合物 21 的制备：

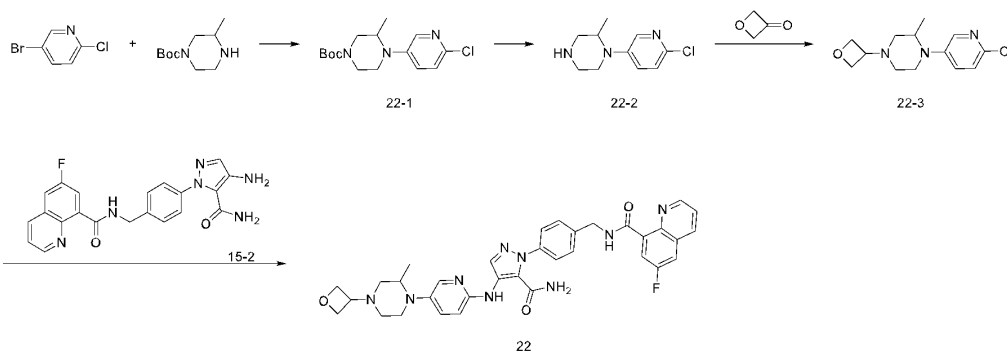
中间体 21-1 (95mg)、中间体 15-2 (100mg)、氯(2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基苯基)]钯(II) (39.5mg)、2-(二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2'-4'-6'-三-*i*-丙基-11'-联苯 (53.1mg) 和双(三甲基硅烷基)氨基钾 (0.5ml) 加入到叔丁醇 (10mL) 中，氮气保护下，100℃ 搅拌反应 2h；

反应完全，加入乙酸乙酯 (20mL)、纯化水 (20mL)，搅拌 10min，静置分液；水相用乙酸乙酯 (20mL $\times$ 2) 萃取，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥；过滤，滤液减压浓缩，得到浓缩物；经制备液相纯化得到化合物 21。

LC-MS: m/z 580.33 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.24 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 9.05 (dd, $J = 4.3, 1.8$ Hz, 1H), 8.57 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 8.36 (dd, $J = 9.6, 3.1$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.09 – 8.04 (m, 2H), 7.81 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.4, 4.2$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.32 (dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.01 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 2.44 (t, $J = 4.9$ Hz, 4H), 2.21 (s, 3H).

实施例 22：化合物 22 的制备



中间体 22-1 的制备：

参考实施例 14 中中间体 14-1 的制备, 将 1-环丙基哌嗪替换成 4-叔丁氧羰基-2-甲基哌嗪, 反应完全后, 加入乙酸乙酯 (30mL)、纯化水 (20mL), 搅拌 10min, 静置分液; 水相用乙酸乙酯 (30mL×3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 22-1 (1.1 g)。

LC-MS: m/z 312.15 (M+H)⁺。

中间体 22-2 的制备:

中间体 22-1 (1.1g) 加入乙酸乙酯 (10mL) 中, 加入盐酸乙酸乙酯溶液 (5mL, 4M), 室温搅拌过夜, 反应完全后, 加入饱和 NaHCO₃ 溶液调节 pH>7, 加入正丁醇 (30mL)、纯化水 (20mL), 搅拌 10min, 静置分液; 水相用正丁醇 (30mL×3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 22-2 (564 mg)。

LC-MS: m/z 212.14 (M+H)⁺。

中间体 22-3 的制备:

参考实施例 4 化合物 4 的制备, 将中间体 4-2 替换为中间体 22-2, 室温搅拌反应 12h。反应完全, 加入 DCM (30mL)、纯化水 (20mL), 搅拌 10min, 静置分液; 水相用 DCM (20mL×3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩, 得到浓缩物; 经制备液相分离得中间体 22-3 (326 mg)。

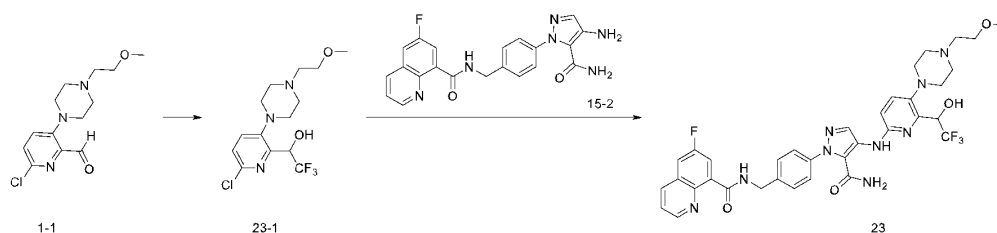
LC-MS: m/z 268.14 (M+H)⁺。

化合物 22 的制备:

参考实施例 3 中化合物 3 的制备步骤, 将中间体 3-5 替换成中间体 15-2、中间体 1-3 替换成中间体 22-3, 碳酸铯替换成双三甲基硅基胺基锂, 反应完全, 过滤浓缩, 得到浓缩物, 经制备液相分离得到化合物 22。

LC-MS: m/z 636.40 (M+H)⁺。

实施例 23: 化合物 23 的制备



中间体 23-1 的制备:

中间体 1-1 (2g)、氟化铯 (1.61g) 和(三氟甲基)三甲基硅烷 (1.51g) 加入到四氢呋喃 (30mL) 中, 室温搅拌过夜;

反应完全, 加入饱和氯化铵溶液 (50mL)、二氯甲烷 (50mL), 搅拌 10min, 静置分液; 水相用二氯甲烷 (50mL×2) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 23-1 (2.56g)。

LC-MS: m/z 354.15 (M+H)⁺。

化合物 23 的制备:

中间体 23-1 (183mg)、中间体 15-2 (150mg)、氯(2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基苯基)]钯(II) (59.3mg)、2-(二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2'-4'-6'-三-*i*-丙基-11'-联苯 (79.7mg) 和双(三甲基硅基)氨基钾 (0.37ml) 加入到叔丁醇 (80mL) 中, 氮气保护下, 85℃搅拌反应 1h。

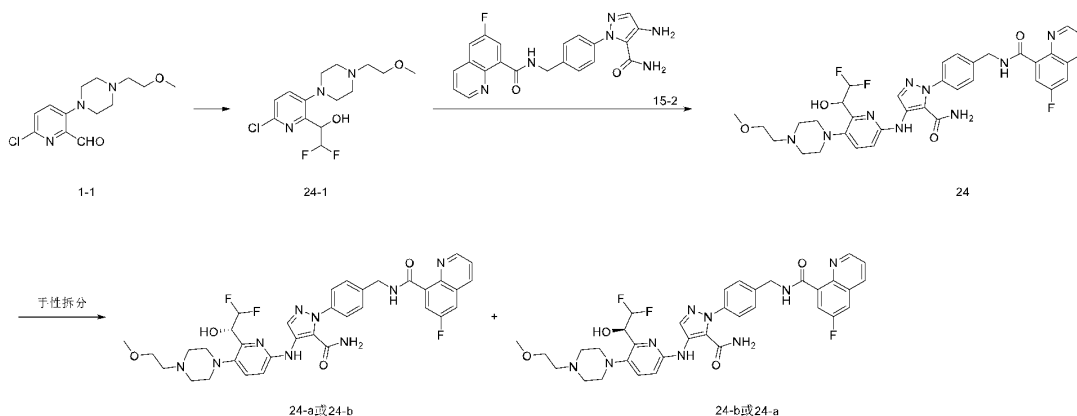
反应完全, 加入乙酸乙酯 (20mL)、纯化水 (20mL), 搅拌 10min, 静置分液; 水相用乙酸乙酯 (20mL×2) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩, 得到浓缩物; 经制备液相纯化得到化合物 23。

LC-MS: m/z 722.34 (M+H)⁺。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.24 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 9.05 (dd, J = 4.3, 1.8 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.36 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 8.07 (dd, J = 8.6, 3.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H),

7.69 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.60 (p, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.46 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.89 – 2.83 (m, 2H), 2.74 – 2.68 (m, 2H), 2.53 (t, $J = 5.9$ Hz, 5H).

实施例 24: 化合物 24 及 24-a、24-b 的制备



中间体 24-1 的制备:

中间体 **1-1** (917mg), (二氟甲基)三甲基硅烷 (8.03g), 加入四氢呋喃 (20mL) 中, 缓慢滴加四丁基氟化铵 (2mL, 1M), 室温反应 1h, 反应完全后加入乙酸乙酯 (30mL)、纯化水 (20mL), 搅拌 10min, 静置分液; 水相用乙酸乙酯 (30mL×3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 **24-1** (700mg)。

LC-MS: m/z 336.15 ($M+H$)⁺.

化合物 24 的制备:

参考实施例 3 中化合物 **3** 的制备步骤, 将中间体 **3-5** 替换成中间体 **15-2**、中间体 **1-3** 替换成中间体 **24-1**, 碳酸铯替换成双三甲基硅基胺基锂, 反应完全, 过滤浓缩, 得到浓缩物, 经制备液相分离得到化合物 **24**。

LC-MS: m/z 704.34 ($M+H$)⁺.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.24 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 9.05 (dd, $J = 4.3, 1.8$ Hz, 1H), 8.57 (dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz, 1H), 8.42 – 8.33 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.07 (dd, $J = 8.5, 3.1$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.4, 4.2$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 6.84 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.23 – 6.04 (m, 2H), 5.13 (dd, $J = 12.8, 6.6$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.89 (s, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.07 (s, 1H).

化合物 24-a、24-b 的制备方法:

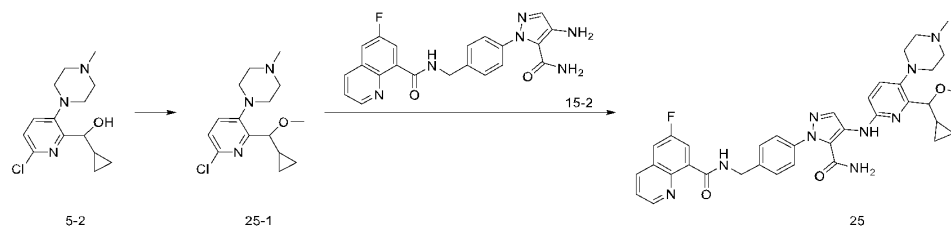
化合物 **24** 经手性拆分得化合物 **24-a** 和化合物 **24-b**。拆分条件如下: 用 Cellulose-SC(30×250mm, 10 μ m) 制备柱; 以正己烷为流动相 A, 乙醇为流动相 B, 进行梯度洗脱, 流速为每分钟 0.8mL; 检测波长为 254nm, 出峰时间分别为 36min (24-a) 及 45min (24-b)。

化合物 24-a LC-MS: m/z 704.25 ($M+H$)⁺.

化合物 24-b LC-MS: m/z 704.14 ($M+H$)⁺.

化合物 24-a 相对 24-b 在手性色谱柱中的保留时间短, 化合物 24-b 相对 24-a 在手性色谱柱中的保留时间长。

实施例 25: 化合物 25 的制备

**中间体 25-1 的制备:**

中间体 **5-2** (0.8g) 加入到 THF (20mL) 中, 控温 0℃ 搅拌, 缓慢加入钠氢 (60%, 0.17g), 转室温搅拌 1h 后加入碘甲烷 (0.36g), 转移至室温搅拌反应 2h。

反应完全, 加入纯化水 (20mL) 淬灭, 搅拌 10min, 加入乙酸乙酯 (20mL) 萃取, 静置分液。有机相无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 **25-1**。

LC-MS: m/z 296.11 ($M+H$)⁺。

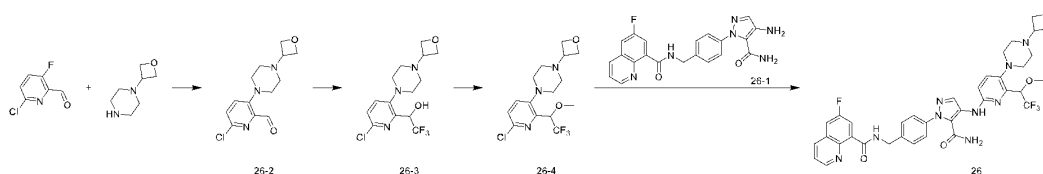
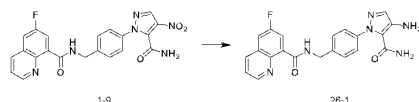
化合物 25 的制备:

中间体 **25-1** (125mg)、中间体 **15-2** (120mg)、氯(2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基苯基)]钯(II)(47.2mg)、2-(二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2'-4'-6'-三-*i*-丙基-11'-联苯(63.5mg) 和双(三甲基硅烷基)氨基钾 (0.3mL) 加入到叔丁醇 (12mL) 中, 氮气保护下, 85℃ 搅拌反应 0.5h;

反应完全, 加入乙酸乙酯 (20mL)、纯化水 (20mL), 搅拌 10min, 静置分液; 水相用乙酸乙酯 (20mL × 2) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩, 得到浓缩物; 经制备液相纯化得到化合物 **25**。

LC-MS: m/z 664.39 ($M+H$)⁺。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.14 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.34 – 8.12 (m, 3H), 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.46 – 7.35 (m, 3H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.60 (d, J = 45.3 Hz, 4H), 2.29 (s, 4H), 2.08 (s, 3H), 0.49 (s, 1H), 0.34 (s, 1H), 0.20 (s, 1H)。

实施例 26: 化合物 26 的制备**中间体 26-1 的制备:**

1-9 (8g) 加入四氢呋喃 (800mL) 中, 加入钯碳 (10%, 4g), 氢气球置换三次, 室温搅拌反应 2h。

反应完全, 反应液通过硅藻土过滤, 滤液 40℃ 减压浓缩, 得到中间体 **26-1** (4.5g)。

LC-MS: m/z 405.16 ($M+H$)⁺。

中间体 26-2 的制备:

2-氯-5-氟吡啶-6-甲醛 (5g)、1-(3-氧杂环丁基)哌嗪 (4.5g) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (80mL) 中, 加入碳酸钾 (17.3g), 控温 80℃ 搅拌反应 6h。

反应完全, 加纯化水 (200mL) 和乙酸乙酯 (200mL) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 **26-2** (6.4g)。

LC-MS: m/z 282.34 (M+H)⁺.

中间体 26-3 的制备:

参考实施例 10 中间体 10-2 的制备步骤, 将中间体 10-1 替换成中间体 26-2, 反应完全, 得到中间体 26-3 (1.1g)。

LC-MS: m/z 352.41 (M+H)⁺.

中间体 26-4 的制备:

参考实施例 10 中间体 10-3 的制备步骤, 将中间体 10-2 替换成中间体 26-3, 反应完全, 得到中间体 26-4 (150mg)。

LC-MS: m/z 366.22 (M+H)⁺.

化合物 26 的制备:

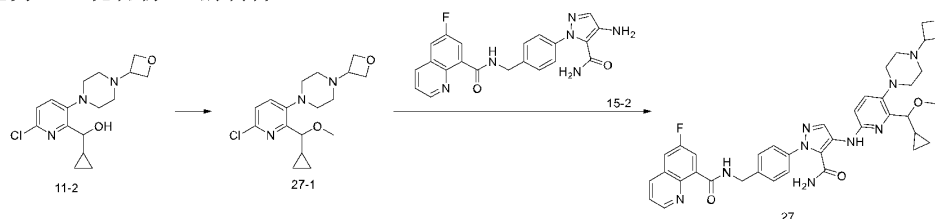
中间体 26-4 (137mg)、中间体 26-1 (70mg) 加入到叔丁醇 (5mL)、1,4-二氧六环 (5mL) 中, 加入甲烷磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (28mg)、2-二-叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯 (15mg)、双三甲基硅基胺基锂 (1M, 0.5mL), 氮气保护下 80℃ 搅拌反应 2h。

反应完全, 加入乙酸乙酯 (100mL)、纯化水 (100mL), 搅拌 10min, 静置分液; 水相用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩, 得到浓缩物; 经制备液相分离得化合物 26。

LC-MS: m/z 734.15 (M+H)⁺.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.25 (s, 1H), 9.05 (dd, J = 4.3, 1.8 Hz, 1H), 8.64 - 8.52 (m, 2H), 8.36 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.07 (dd, J = 8.5, 3.1 Hz, 1H), 7.85 - 7.65 (m, 3H), 7.58 - 7.40 (m, 5H), 7.01 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.57 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.63 - 4.37 (m, 4H), 3.59 - 3.43 (m, 1H), 2.94 - 2.66 (m, 4H), 2.43 (s, 3H).

实施例 27: 化合物 27 的制备



中间体 27-1 的制备

中间体 11-2 (2g) 加入到 THF (30mL) 中, 控温 0℃ 搅拌, 缓慢加入钠氢 (60%, 296mg), 搅拌 20min 后加入碘甲烷 (269 μ L), 转移至室温搅拌反应 12h。

反应完全, 加入纯化水 (50mL) 淬灭, 搅拌 10min, 加入乙酸乙酯 (100mL), 萃取, 静置分液。有机相无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 27-1 (1.9g)。

LC-MS: m/z 338.15 (M+H)⁺.

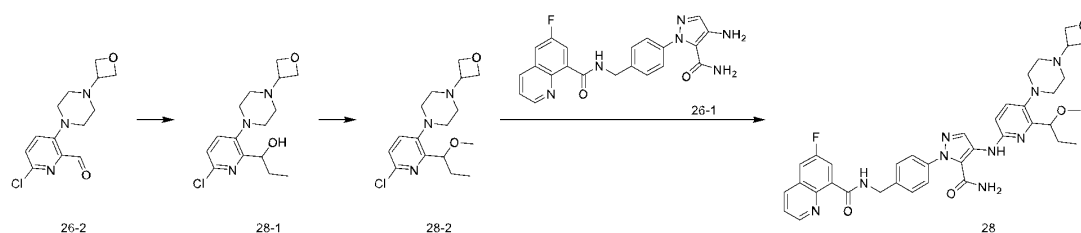
化合物 27 的制备:

中间体 27-1 (150mg)、中间体 15-2 (150mg) 加入到叔丁醇 (38mL) 中, 加入双三甲基硅基胺基锂 (1M, 375 μ L)、2-(二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2'-4'-6'-三-*i*-丙基-11'-联苯 (80mg) 和氯(2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基苯基)]钯(II) (60mg), 氮气保护下 85℃ 反应 1h。

反应完全, 过滤, 滤液中加入乙酸乙酯 (100mL) 和纯化水 (100mL) 萃取, 搅拌 10min, 静置分液; 水相用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩, 得到浓缩物; 经制备液相分离得化合物 27。

LC-MS: m/z 706.12 (M+H)⁺.

实施例 28: 化合物 28 的制备



中间体 28-1 的制备:

中间体 **26-2** (1g) 加入 THF (20mL) 中, 氮气保护下, 控温 -20℃ 滴加乙基溴化镁 (3M, 4mL); 滴毕, 控温 0℃ 搅拌反应 3h; 反应完全后加入饱和氯化铵溶液 (20mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取, 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 **28-1** (800mg)。

LC-MS: m/z 312.24 (M+H)⁺.

中间体 28-2 的制备:

参考实施例 10 中间体 10-3 的制备步骤，将中间体 10-2 替换成中间体 28-1，反应完全，得到中间体 28-2 (550mg)。

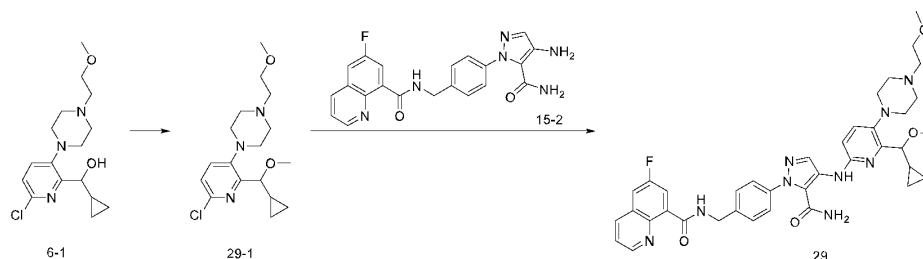
LC-MS: m/z 326.41 (M+H)⁺.

化合物 28 的制备:

参考实施例 26 中化合物 26 的制备步骤, 将中间体 26-4 替换成中间体 28-2, 反应完全, 得到化合物 28。

LC-MS: m/z 694.32 (M+H)⁺.

实施例 29: 化合物 29 的制备



中间体 29-1 的制备:

中间体 **6-1** (1.1g) 加入到 THF (30mL) 中, 控温 0℃ 搅拌, 缓慢加入钠氢 (60%, 0.2g), 转室温搅拌 1h 后加入碘甲烷 (0.38g), 转移至室温搅拌反应 2h。

反应完全，加入纯化水（20mL）淬灭，搅拌 10min，加入乙酸乙酯（20mL）萃取，静置分液。有机相无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液减压浓缩，得到中间体 **29-1**。

LC-MS: m/z 340.18(M+H)⁺.

化合物 29 的制备:

中间体 **29-1** (150mg)、中间体 **15-2** (120mg)、氯(2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2'-4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基苯基)]钪(II)(47.2mg)、2-(二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2'-4'-6'-三-*i*-丙基-11'-联苯(63.5mg)和双(三甲基硅烷基)氨基钾(0.3mL)加入到叔丁醇(12mL)中,氮气保护下,85℃搅拌反应0.5h;

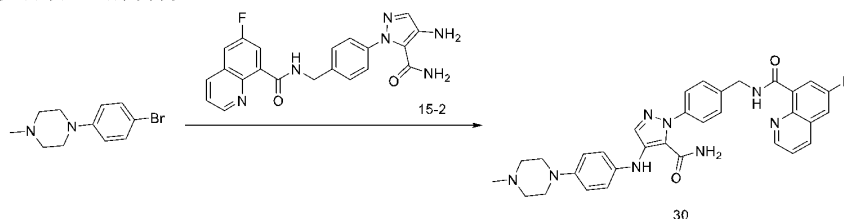
反应完全，加入乙酸乙酯（20mL）、纯化水（20mL），搅拌 10min，静置分液；水相用乙酸乙酯（20mL×2）萃取，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥；过滤，滤液减压浓缩，得到浓缩物；经制备液相纯化得到化合物 **29**。

LC-MS: m/z 708.44($M+H$)⁺.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.12 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 12.7 Hz, 3H), 7.91 (dd, *J* = 8.4, 3.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.41 – 7.37

(m, 2H), 7.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.66 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.30 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.64 (q, $J = 5.3$ Hz, 2H), 2.59 – 2.51 (m, 2H), 1.27 – 1.17 (m, 1H), 1.10 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 0.48 (dd, $J = 9.4, 5.0$ Hz, 1H), 0.33 (dd, $J = 9.6, 4.9$ Hz, 1H), 0.19 (dt, $J = 9.3, 4.5$ Hz, 1H).

实施例 30: 化合物 30 的制备

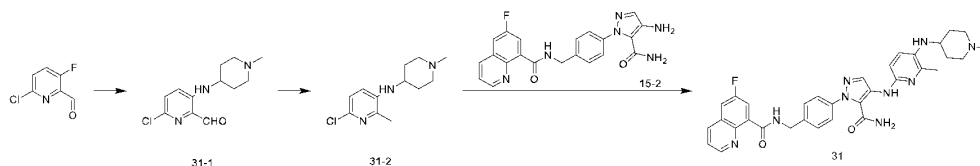


化合物 30 的制备:

1-(4-溴苯基)-4-甲基嘧啶 (63mg), 中间体 **15-2** (100mg), 甲烷磺酸(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钼(II) (41mg), 磷酸铯 (160mg), 1, 4-二氧六环 (10mL), 氮气保护下 80℃反应 3h, 反应完全, 过滤浓缩, 得到浓缩物, 经制备液相分离得到化合物 **30**。

LC-MS: m/z 579.28 (M+H)⁺.

实施例 31: 化合物 31 的制备



中间体 31-1 的制备:

2-氯-5-氟吡啶-6-甲醛 (1.6g)、4-氨基-1-甲基哌啶 (1.14g)、碳酸钾 (4.2g) 加入到 DMF (40mL) 中, 80°C 搅拌反应 2 小时。降温至室温, 加入乙酸乙酯 (40mL)、纯化水 (30mL), 搅拌 10min, 静置分液; 水相用乙酸乙酯 (40mL×2) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩得中间体 **31-1** (2.1g)。

LC-MS: m/z 254.21 (M+H)⁺.

中间体 31-2 的制备:

反应瓶中加入中间体 **31-1** (2.1g)、水合肼 (85%, 1.8g)、KOH (1.9g)、乙二醇 (30mL), 氮气置换三次后, 于 140°C 搅拌反应 2 小时。

反应完全，降温至室温，加入乙酸乙酯（30mL）、纯化水（30mL），搅拌 10min，静置分液；水相用乙酸乙酯（30mL×2）萃取，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥；过滤，滤液减压浓缩，经柱层析（二氯甲烷/甲醇=10/1）得中间体 **31-2**（1.3g）。

LC-MS: m/z 240.27 (M+H)⁺.

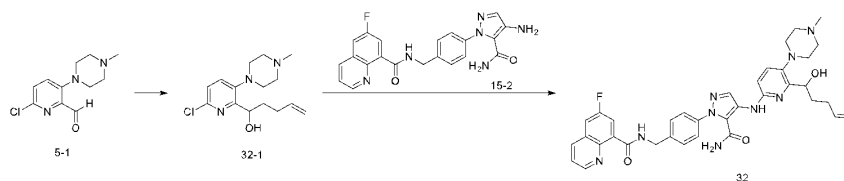
化合物 31 的制备:

中间体 **31-2** (86mg)、中间体 **15-2** (100mg) 加入到叔丁醇 (20mL) 中, 加入甲烷磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (69mg)、2-二-叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯 (79mg)、碳酸钾 (150mg), 氮气保护下 80°C 搅拌反应 3h。

反应完全,加入乙酸乙酯(30mL)、纯化水(30mL),搅拌 10min,静置分液;水相用乙酸乙酯(30mL×3)萃取,合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥;过滤,滤液减压浓缩,得到浓缩物;经制备液相分离得化合物 **31**。

LC-MS: m/z 608.37 ($M+H$)⁺.

实施例 32: 化合物 32 的制备



中间体 32-1 的制备

中间体 5-1 (1.2g) 加入到 THF (24mL) 中, 控温 0℃ 搅拌, 缓慢加入 3-丁烯基溴化镁的四氢呋喃溶液 (1M, 6mL); 滴毕, 转移至室温下搅拌反应过夜。

反应完全, 转移至 0℃ 冰水浴中降温, 缓慢滴加饱和氯化铵溶液 (50mL) 淬灭, 保温搅拌 10min, 加入 DCM (100mL), 萃取, 静置分液。有机相无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 柱层析后得中间体 32-1 (550mg)。

LC-MS: m/z 296.21 (M+H)⁺。

化合物 32 的制备:

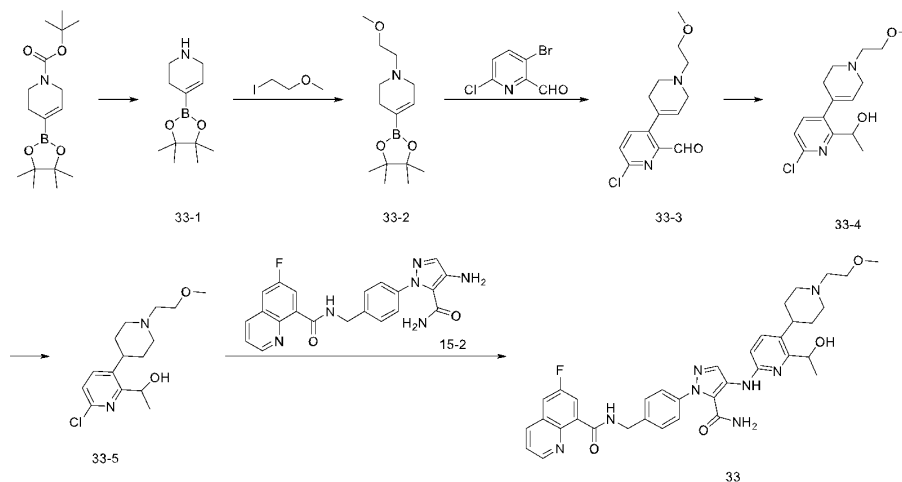
中间体 5-1 (120mg)、中间体 15-2 (120mg) 加入到叔丁醇 (30mL) 中, 加入双三甲基硅基胺基锂 (1M, 300μL)、2-(二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2'-4'-6'-三-*i*-丙基-11'-联苯 (64mg) 和氯(2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基苯基)]钼(II) (48mg), 氮气保护下 85℃ 反应 1h。

反应完全, 过滤, 滤液中加入乙酸乙酯 (100mL) 和纯化水 (100mL) 萃取, 搅拌 10min, 静置分液; 水相用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩, 得到浓缩物; 经制备液相分离得化合物 32。

LC-MS: m/z 664.17 (M+H)⁺。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.25 (s, 1H), 9.10 – 8.88 (m, 2H), 8.56 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.40 – 8.20 (m, 5H), 8.06 (dd, J = 8.5, 3.1 Hz, 2H), 7.72 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.22 – 4.86 (m, 5H), 4.76 (d, J = 6.0 Hz, 4H), 2.88-2.67 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.05 (dd, J = 15.1, 7.8 Hz, 2H)。

实施例 33: 化合物 33 的制备



中间体 33-1 的制备:

N-Boc-1,2,5,6-四氢吡啶-4-硼酸频哪醇酯 (7g)、盐酸-乙酸乙酯溶液 (50ml) 加入到乙酸乙酯 (15ml) 中, 室温搅拌 1h;

反应结束, 直接浓缩至干, 得到中间体 33-1。

LC-MS: m/z 210.18 (M+H)⁺。

中间体 33-2 的制备:

中间体 **33-1** (5.3g)、1-碘-2-甲氧基乙烷 (5g)、三乙胺 (6.9g) 加入到乙腈 (70ml) 中, 室温搅拌过夜。

反应完全, 加入乙酸乙酯 (50mL)、纯化水 (50mL), 搅拌 10min, 静置分液; 水相用乙酸乙酯 (50mL × 2) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 **33-2**。

LC-MS: m/z 268.18 (M+H)⁺。

中间体 **33-3** 的制备:

中间体 **33-2** (8.2g)、3-溴-6-氯吡啶-2-甲醛 (4.5g)、DPPF 氯化钯 (1.5g)、碳酸钾 (9.5g) 加入到二氧六环 (150ml) 和纯化水 (30ml) 中, 80℃ 反应 1h;

反应完全, 加入乙酸乙酯 (50mL)、纯化水 (50mL), 搅拌 10min, 静置分液; 水相用乙酸乙酯 (50mL × 2) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 **33-3**。

LC-MS: m/z 281.10 (M+H)⁺。

中间体 **33-4** 的制备:

参考实施例 7 中化合物 **7-1** 的制备步骤, 将中间体 **5-1** 替换为中间体 **33-3**, 反应完全, 得到中间体 **33-4**。

LC-MS: m/z 297.14 (M+H)⁺。

中间体 **33-5** 的制备:

中间体 **33-4** (5.14g)、二氧化铂 (1.67g) 加入到甲醇 (100ml) 中, 氢气置换 3 次, 室温反应过夜;

反应完全, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 **33-5**。

LC-MS: m/z 299.14 (M+H)⁺。

化合物 **33** 的制备:

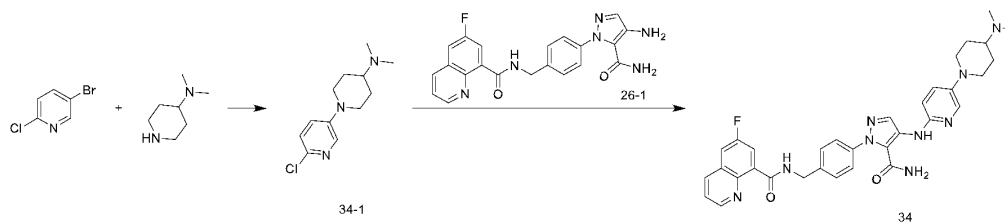
中间体 **33-5** (114mg)、中间体 **15-2** (120mg)、氯(2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基苯基)]钯(II) (47.2mg)、2-(二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2'-4'-6'-三-*i*-丙基-11'-联苯 (63.5mg) 和双(三甲基硅烷基)氨基钾 (0.3ml) 加入到叔丁醇 (15mL) 中, 氮气保护下, 85℃ 搅拌反应 0.5h。

反应完全, 加入乙酸乙酯 (20mL)、纯化水 (20mL), 搅拌 10min, 静置分液; 水相用乙酸乙酯 (20mL × 2) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩, 得到浓缩物; 经制备液相纯化得到化合物 **33**。

LC-MS: m/z 667.40 (M+H)⁺。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.27 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 25.0 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.51 (d, *J* = 32.2 Hz, 6H), 6.73 (s, 1H), 4.93 (d, *J* = 30.9 Hz, 2H), 4.84 – 4.73 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.97 (s, 2H), 2.79 (s, 1H), 2.07 (s, 2H), 1.60 (d, *J* = 27.0 Hz, 3H), 1.44 – 1.33 (m, 3H)。

实施例 34: 化合物 **34** 的制备



中间体 **34-1** 的制备:

5-溴-2-氯吡啶 (2g)、4-二甲氨基哌啶 (1.4g)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (952mg)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (902mg) 和碳酸铯 (6.8g) 加入 1,4-二氧六环 (50mL) 中, 氮气置换三次, 85℃ 搅拌反应 4h。

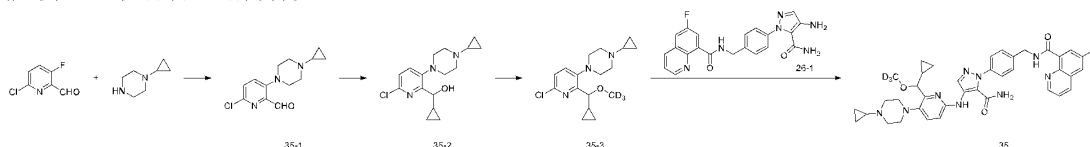
反应完全, 加入乙酸乙酯 (100mL)、纯化水 (100mL), 搅拌 10min, 静置分液; 水相用乙酸乙酯 (50mL × 3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 **34-1** (3.5g)。

LC-MS: m/z 240.23 (M+H)⁺。

化合物 34 的制备:

参考实施例 26 中化合物 26 的制备步骤, 将中间体 26-4 替换成中间体 34-1, 反应完全, 得到化合物 34。

LC-MS: m/z 608.41 (M+H)⁺.

实施例 35: 化合物 35 的制备**中间体 35-1 的制备:**

参考实施例 5 中间体 5-1 的制备步骤, 将 N-甲基哌嗪替换为 1-环丙基哌嗪, 反应完全, 过滤, 滤液加纯化水 (100mL) 和乙酸乙酯 (100mL) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 35-1 (4.37g)。

LC-MS: m/z 266.15 (M+H)⁺.

中间体 35-2 的制备:

参考实施例 1 中间体 1-2 的制备步骤, 将中间体 1-1 替换为中间体 35-1, 甲基溴化镁溶液替换为环丙基溴化镁溶液, 反应完全, 加入纯化水 (150mL) 淬灭, 搅拌 10min, 加入乙酸乙酯 (200mL), 萃取, 静置分液。有机相无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 35-2 (4g)。

LC-MS: m/z 308.18 (M+H)⁺.

中间体 35-3 的制备:

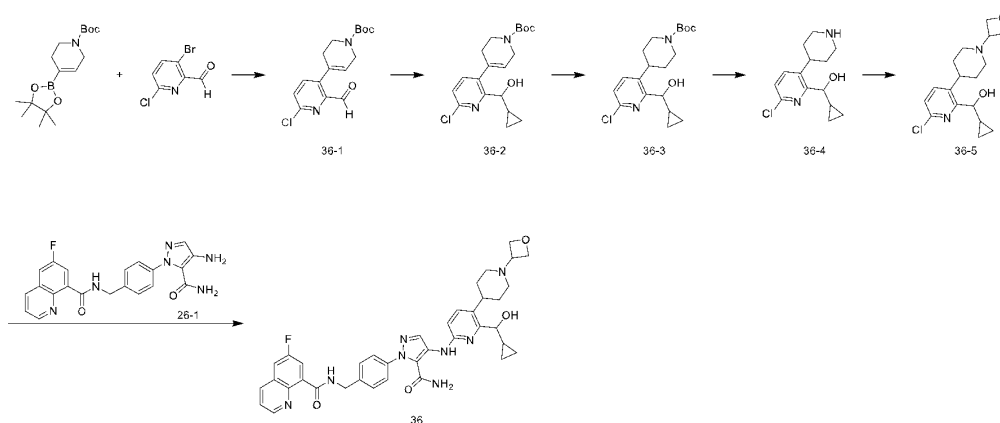
参考实施例 1 中间体 1-3 的制备步骤, 将中间体 1-2 替换为中间体 35-2, 碘甲烷替换为氘代碘甲烷, 反应完全, 加入纯化水 (150mL) 淬灭, 搅拌 10min, 加入乙酸乙酯 (200mL), 萃取, 静置分液。有机相无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 35-3 (312mg)。

LC-MS: m/z 325.25 (M+H)⁺.

化合物 35 的制备:

参考实施例 3 中化合物 3 的制备步骤, 将中间体 3-5 替换成中间体 26-1、中间体 1-3 替换成中间体 35-3, 碳酸铯替换成碳酸钾, 反应完全, 过滤浓缩, 得到浓缩物, 经制备液相分离得到化合物 35。

LC-MS: m/z 693.50 (M+H)⁺.

实施例 36: 化合物 36 的制备**中间体 36-1 的制备:**

N-叔丁氧羰基-1,2,5,6-四氢吡啶-4-硼酸频哪醇酯 (500mg)、2-氯-5-溴吡啶-6-甲醛 (710mg)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钾 (120mg) 和碳酸钾 (1.2g) 加入 1,4-二氧六环 (10mL) 和纯化水 (2mL) 中, 氮

气置换三次, 95℃搅拌反应 4h。

反应完全, 加入乙酸乙酯(100mL)、纯化水(100mL), 搅拌 10min, 静置分液; 水相用乙酸乙酯(50mL×3)萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 **36-1** (600mg)。

LC-MS: m/z 267.15 (M-C(CH₃)₃+2H)⁺。

中间体 **36-2** 的制备:

参考实施例 6 中间体 **6-1** 的制备步骤, 将中间体 **1-1** 替换成中间体 **36-1**, 反应完全, 得到中间体 **36-2** (800mg)。

LC-MS: m/z 365.21 (M+H)⁺。

中间体 **36-3** 的制备:

中间体 **36-2** (800mg) 加入甲醇 (15mL) 中, 加入二氧化铂 (500mg), 氢气置换三次, 室温搅拌反应 12h。

反应完全, 反应液通过硅藻土过滤, 滤液 40℃减压浓缩, 得到中间体 **36-3** (1g)。

LC-MS: m/z 367.17 (M+H)⁺。

中间体 **36-4** 的制备:

中间体 **36-3** (1g) 加入二氯甲烷 (10mL) 中, 加入三氟乙酸 (1mL), 室温反应 2h。

反应完全, 将反应液加入水中, 加入碳酸氢钠水溶液 (1M, 30mL), 调节 pH 值到 7-8 左右。加入二氯甲烷 (40mL) 萃取, 有机相使用无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 **36-4** (100mg)。

LC-MS: m/z 267.14 (M+H)⁺。

中间体 **36-5** 的制备:

中间体 **36-4** (100mg)、3-氧杂环丁酮 (34mg) 溶于甲醇 (4mL) 和二氯甲烷 (4mL) 中, 加入三乙氧基硼氢化钠 (159mg), 室温反应 12h。

反应完全, 反应液加入乙酸乙酯 (50mL)、纯化水 (50mL), 搅拌 10min, 静置分液; 水相用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 **36-5**。

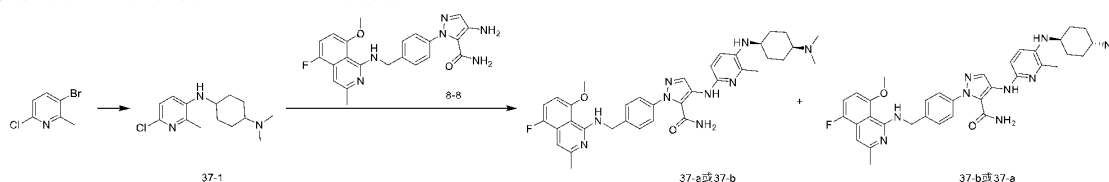
LC-MS: m/z 323.13 (M+H)⁺。

化合物 **36** 的制备:

参考实施例 26 中化合物 **26** 的制备步骤, 将中间体 **26-4** 替换成中间体 **36-5**, 反应完全, 得到化合物 **36**。

LC-MS: m/z 691.25 (M+H)⁺。

实施例 37: 化合物 **37-a**、**37-b** 的制备



中间体 **37-1** 的制备:

反应瓶中加入 2-甲基-3-溴-5-氯吡啶 (2.27g)、4-二甲氨基环己胺盐酸盐 (2.52g)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (850mg)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (1.18g)、叔丁醇钠 (5.1g)、甲苯 (180mL), 氮气置换三次后, 于 100℃搅拌反应 2 小时。

反应完全, 降温至室温, 加入乙酸乙酯 (80mL)、纯化水 (60mL), 搅拌 10min, 静置分液; 水相用乙酸乙酯 (580mL×2) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩, 经柱层析 (二氯甲烷/甲醇=20/1) 得中间体 **37-1** (1.4g)。

LC-MS: m/z 268.29 (M+H)⁺。

化合物 **37-a**、**37-b** 的制备:

中间体 **37-1** (170mg)、中间体 **8-8** (260mg) 加入到叔丁醇 (40mL) 中, 加入甲烷磺酸(2-二叔丁基膦

基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (160mg)、2-二-叔丁膦基-2',4',6'-三异丙基联苯 (220mg)、双三甲基硅基胺基锂 (1M, 770 μ L), 氮气保护下 80°C 搅拌反应 3h。

反应完全, 加入乙酸乙酯 (30mL)、纯化水 (30mL), 搅拌 10min, 静置分液; 水相用乙酸乙酯 (30mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩, 得到浓缩物; 经制备液相分离得化合物 **37-a**、**37-b**。制备条件如下: 用 Chiral AM-4 10 μ m 20*250mm 色谱柱, 0.2 二乙胺-甲醇-25% 二氯甲烷-正己烷 (5%-50%/0-40min 梯度洗脱), 流速 25mL/min, 检测波长为 254nm, 依次得到化合物 **37-a** (保留时间 15.2min)、**37-b** (保留时间 17.1min)。

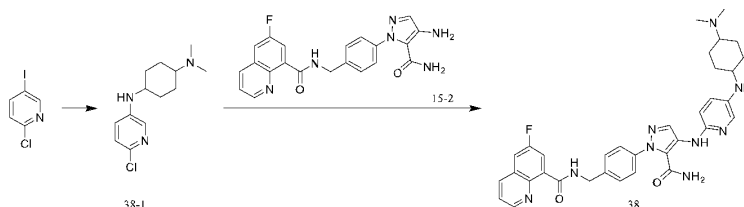
化合物 **37-a** LC-MS: m/z 652.41 (M+H)⁺。

化合物 **37-b** LC-MS: m/z 652.39 (M+H)⁺。

化合物 **37-b** ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.02 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 3H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (s, 2H), 7.14 (s, 2H), 7.04 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.75 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 2.76 (d, J = 4.7 Hz, 7H), 2.40 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.90 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.78 (t, J = 11.8 Hz, 5H), 1.67 – 1.53 (m, 3H), 1.24 (s, 2H)。

化合物 **37-a** 相对 **37-b** 在手性色谱柱中的保留时间短, 化合物 **37-b** 相对 **37-a** 在手性色谱柱中的保留时间长。

实施例 38: 化合物 **38** 的制备



中间体 **38-1** 的制备:

2-氯-5-碘吡啶 (1g)、N,N-二甲基-1,4-环己烷二胺 (1.4g)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (193mg)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (243mg) 和叔丁醇钠溶液 (1M, 21mL) 加入到二氧六环 (45mL) 中, 氮气保护下, 85°C 搅拌反应 5h。

反应完全, 硅藻土过滤, 滤液加入纯化水 (50mL)、乙酸乙酯 (50mL) 搅拌 10min, 静置分液。水相用乙酸乙酯 (30mL $\times$ 2), 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 **38-1** (940mg)。

LC-MS: m/z 254.21 (M+H)⁺。

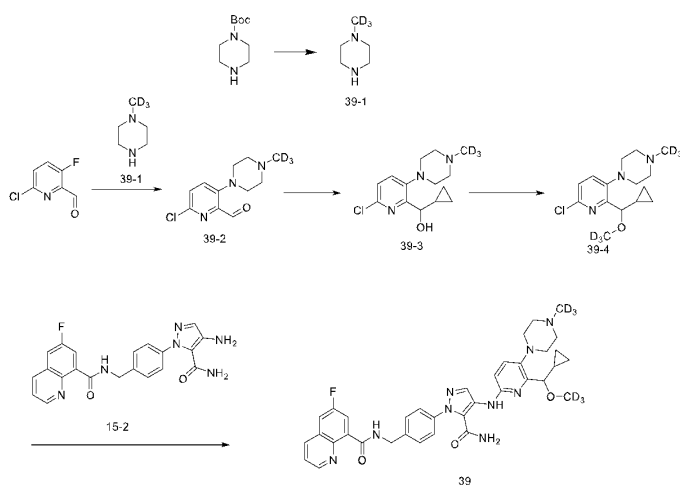
化合物 **38** 的制备:

参考实施例 9 中化合物 **9** 的制备步骤, 将中间体 **8-8** 替换为中间体 **15-2**、中间体 **9-2** 替换为中间体 **38-1**, 反应完全, 经制备液相分离得到化合物 **38**。

LC-MS: m/z 622.44 (M+H)⁺。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.24 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 9.04 (dd, J = 4.3, 1.9 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09 – 8.05 (m, 1H), 7.83 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 3H), 7.45 – 7.37 (m, 2H), 6.96 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.69 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.23 (d, J = 7.6 Hz, 6H), 2.04 – 1.96 (m, 2H), 1.83 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.46 (s, 1H), 1.34 – 1.27 (m, 2H), 1.24 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 1.10 (d, J = 12.4 Hz, 1H)。

实施例 39: 化合物 **39** 的制备

**中间体 39-1 的制备:**

N-叔丁氧羰基-哌啶 (10g) 加入 THF (200mL) 中, 氮气保护下, 控温 0℃ 下加入氘代氢化铝锂 (4.5g); 室温搅拌反应过夜; 冰浴下反应完全后加入十水合硫酸钠淬灭 (21g) 淬灭, 抽滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 **39-1** (3.58g)。

LC-MS: m/z 104.13 (M+H)⁺。

中间体 39-2 的制备:

2-氯-5-氟吡啶-6-甲醛 (5.54g)、**39-1** (3.58g)、碳酸钾 (14.4g) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (55mL) 中, 控温 80℃ 搅拌反应 2h。

反应完全, 过滤, 滤液加纯化水 (100mL) 和乙酸乙酯 (100mL) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 **39-2** (6g)。

LC-MS: m/z 243.14 (M+H)⁺。

化合物 39-3 的制备:

中间体 **39-2** (6g) 加入 THF (40mL) 中, 氮气保护下控温 -20℃ 搅拌, 缓慢滴加环丙基溴化镁溶液 (1M, 30mL)。滴毕, 缓慢升温至 0℃, 搅拌反应 3h。

反应完全, 加入纯化水 (100mL) 淬灭, 搅拌 10min, 加入乙酸乙酯 (100mL), 萃取, 静置分液。有机相无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 **39-3** (6.2g)。

LC-MS: m/z 285.18 (M+H)⁺。

中间体 39-4 的制备:

中间体 **39-3** (6.2g) 加入 THF (100mL) 中, 控温 0℃ 搅拌, 缓慢加入钠氢 (60%, 980mg), 搅拌 20min 后加入氘代碘甲烷 (3.4g), 转移至室温搅拌反应 4h。

反应完全, 加入纯化水 (100mL) 淬灭, 搅拌 10min, 加入乙酸乙酯 (150mL), 萃取, 静置分液。有机相无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 **39-4** (5.8g)。

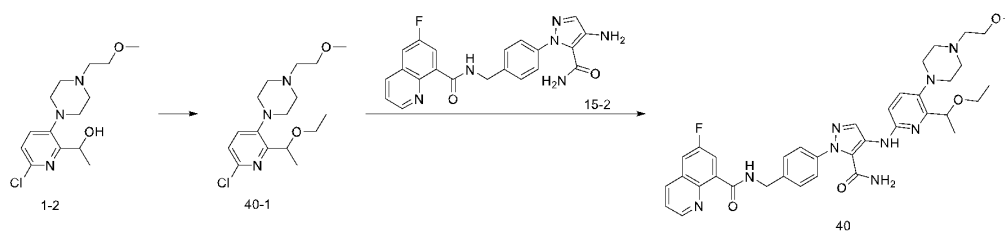
LC-MS: m/z 302.17 (M+H)⁺。

化合物 39 的制备:

中间体 **39-4** (90mg)、中间体 **15-2** (92mg) 加入到叔丁醇 (6mL) 中, 加入甲烷磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (39mg)、2-二-叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯 (51mg)、双三甲基硅基胺基锂 (504mg), 氮气保护下 85℃ 搅拌反应 2h。反应完全, 加入乙酸乙酯 (100mL)、纯化水 (1M, 80uL), 搅拌 10min, 静置分液; 水相用乙酸乙酯 (10mL×3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩, 得到浓缩物; 经制备液相分离得化合物 **39**。

LC-MS: m/z 670.41 (M+H)⁺。

实施例 40: 化合物 40 的制备



中间体 40-1 的制备:

参考实施例 1 中化合物 1-3 的制备步骤, 将碘甲烷替换为碘乙烷, 得到中间体 40-1。

LC-MS: m/z 328.24 (M+H)⁺.

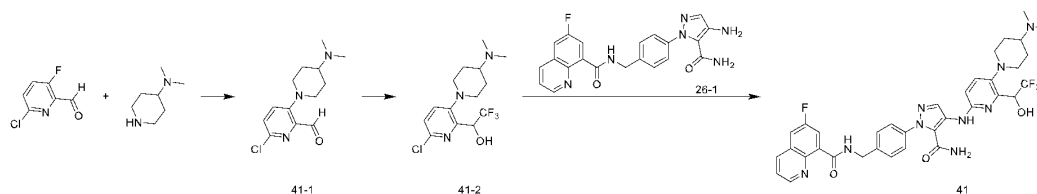
化合物 40 的制备:

中间体 40-1 (218mg)、中间体 15-2 (150mg)、氯(2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基苯基)]钯(II) (59.3mg)、2-(二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2'-4'-6'-三-*i*-丙基-11'-联苯 (63.5mg) 和双(三甲基硅烷基)氨基钾 (0.3ml) 加入到叔丁醇 (15mL) 中, 氮气保护下, 85℃ 搅拌反应 0.5h。

反应完全, 加入乙酸乙酯 (20mL)、纯化水 (20mL), 搅拌 10min, 静置分液; 水相用乙酸乙酯 (20mL × 2) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩, 得到浓缩物; 经制备液相纯化得到化合物 40。

LC-MS: m/z 696.48 (M+H)⁺.

实施例 41: 化合物 41 的制备



中间体 41-1 的制备:

2-氯-5-氟吡啶-6-甲醛 (1g)、4-二甲氨基哌啶 (844mg) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (30mL) 中, 加入碳酸钾 (2.6g), 控温 80℃ 搅拌反应 2h。

反应完全, 加纯化水 (200mL) 和乙酸乙酯 (200mL) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 41-1 (1.5g)。

LC-MS: m/z 268.31 (M+H)⁺.

中间体 41-2 的制备:

参考实施例 10 中间体 10-2 的制备步骤, 将中间体 10-1 替换成中间体 41-1, 反应完全, 得到中间体 41-2 (1.1g)。

LC-MS: m/z 338.22 (M+H)⁺.

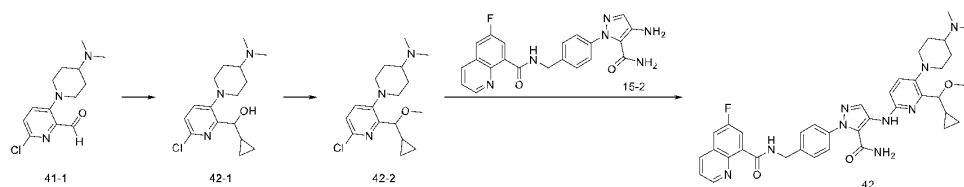
化合物 41 的制备:

参考实施例 26 中化合物 26 的制备步骤, 将中间体 26-4 替换成中间体 41-2, 反应完全, 得到化合物 41。

LC-MS: m/z 706.35 (M+H)⁺.

¹H NMR (500MHz DMSO-*d*₆) δ 11.24 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 9.05 (dd, *J* = 4.0, 2.0 Hz, 1H), 8.57 (dd, *J* = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.36 (m, 2H), 8.07 (dd, *J* = 8.5, 3.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 8.5, 4.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.92 (m, 2H), 5.57 (m, 1H), 4.76 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.94 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.21 (s, 6H), 1.83 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.25 (m, 2H)。

实施例 42: 化合物 42 的制备

**中间体 42-1 的制备:**

中间体 **41-1** (5.36g) 加入到 THF (100mL) 中, 控温-20℃搅拌, 缓慢加入环丙基溴化镁溶液 (1M, 40mL); 滴毕, 控温-20℃搅拌反应。

反应完全, 加入氯化铵水溶液 (100mL) 淬灭, 加入乙酸乙酯 (200mL), 萃取, 静置分液。有机相无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 **42-1** (6.2g)。

LC-MS: m/z 310.18 (M+H)⁺。

中间体 42-2 的制备:

中间体 **42-1** (0.93g) 加入到 THF (30mL) 中, 冰浴搅拌, 缓慢加入钠氢 (60%, 0.18g), 搅拌均匀后加入碘甲烷 (213mg); 转移至室温搅拌反应。

反应完全, 加入纯化水 (50mL) 淬灭, 加入乙酸乙酯 (50mL) 萃取, 静置分液。有机相无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 浓缩物柱层析纯化, 得到中间体 **42-2** (400mg)。

LC-MS: m/z 324.22 (M+H)⁺。

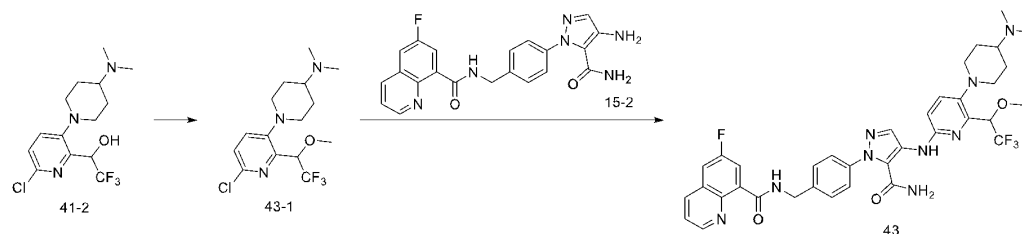
化合物 42 的制备:

中间体 **42-2** (81mg)、中间体 **15-2** (100mg)、氯(2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基苯基)]钼(II) (40mg)、2-(二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2'-4'-6'-三-*i*-丙基-11'-联苯 (54mg)、双三甲基硅基氨基锂 (1M, 250μL) 加入到叔丁醇 (50mL) 中, 氮气保护下, 85℃搅拌反应 0.5h。

反应完全, 加入乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到浓缩物; 经制备液相纯化得到化合物 **42**。

LC-MS: m/z 692.44 (M+H)⁺。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.25 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 9.05 (dd, *J* = 4.3, 1.8 Hz, 1H), 8.57 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.47 – 8.19 (m, 3H), 8.07 (dd, *J* = 8.5, 3.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.6, 3.7 Hz, 3H), 7.46 – 7.41 (m, 2H), 6.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.22 – 3.16 (m, 1H), 3.15 (s, 2H), 2.88 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.77 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.73 – 2.57 (m, 2H), 2.20 (s, 5H), 2.18 – 2.10 (m, 1H), 1.81 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.48 (tq, *J* = 12.6, 5.8 Hz, 2H), 1.35 (ddt, *J* = 13.2, 8.5, 4.2 Hz, 1H), 1.28 – 1.21 (m, 2H), 0.62 (tt, *J* = 9.0, 4.3 Hz, 1H), 0.49 (dq, *J* = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 0.34 (tdd, *J* = 9.0, 5.7, 4.1 Hz, 1H), 0.14 (dq, *J* = 9.6, 4.7 Hz, 1H)。

实施例 43: 化合物 43 的制备**中间体 43-1 的制备:**

中间体 **41-2** (1g) 加入到 THF (20mL) 中, 室温下缓慢加入钠氢 (60%, 144mg), 搅拌均匀后加入碘甲烷 (213mg), 室温搅拌反应。

反应完全, 加入纯化水淬灭, 反应液减压浓缩, 浓缩物柱层析纯化, 得到中间体 **43-1**。

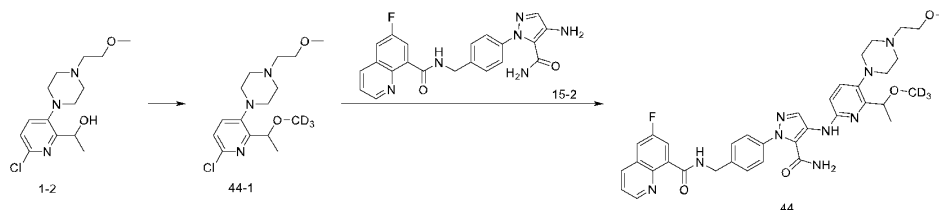
LC-MS: m/z 352.16 (M+H)⁺。

化合物 43 的制备:

中间体 **43-1** (132mg)、中间体 **15-2** (150mg)、氯(2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基苯基)]钼(II) (60mg)、2-(二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2'-4'-6'-三-*i*-丙基-11'-联苯 (81mg)、双三甲基硅基氨基锂 (1M, 375 μ l) 加入到叔丁醇 (75mL) 中, 氮气保护下, 85°C 搅拌反应;

反应完全, 加入乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到浓缩物; 经制备液相纯化得到化合物 **43**。

LC-MS: m/z 720.50 ($M+H$)⁺.

实施例 44: 化合物 44 的制备**中间体 44-1 的制备:**

参考实施例 **1** 中化合物 **1-3** 的制备步骤, 将碘甲烷替换为氘代碘甲烷, 得到中间体 **44-1**。

LC-MS: m/z 317.21 ($M+H$)⁺.

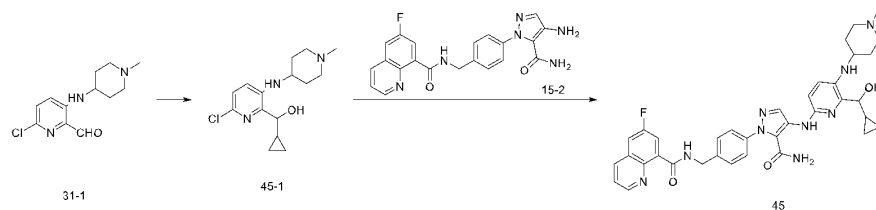
化合物 44 的制备:

中间体 **44-1** (164mg)、中间体 **15-2** (150mg)、氯(2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基苯基)]钼(II) (59.3mg)、2-(二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2'-4'-6'-三-*i*-丙基-11'-联苯 (63.5mg) 和双(三甲基硅烷基)氨基钾 (0.3ml) 加入到叔丁醇 (15mL) 中, 氮气保护下, 85°C 搅拌反应 0.5h。

反应完全, 加入乙酸乙酯 (20mL)、纯化水 (20mL), 搅拌 10min, 静置分液; 水相用乙酸乙酯 (20mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩, 得到浓缩物; 经制备液相纯化得到化合物 **44**。

LC-MS: m/z 685.48 ($M+H$)⁺.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.24 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 9.05 (dd, J = 4.3, 1.8 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 8.5, 3.1 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.44 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.97 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.46 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.81 – 2.68 (m, 4H), 1.36 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.31 – 1.13 (m, 4H).

实施例 45: 化合物 45 的制备**中间体 45-1 的制备:**

中间体 **31-1** (2.7g) 加入 THF (150mL) 中, 氮气保护下, 控温 -10~0°C 滴加环丙基溴化镁 (1M, 30mL); 滴毕, 同温搅拌反应 2h; 反应完全后加入饱和氯化铵溶液 (50mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (50mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 经柱层析 (DCM: 甲醇=12:1) 得到中间体 **45-1** (0.46g)。

LC-MS: m/z 296.25 ($M+H$)⁺.

化合物 45 的制备:

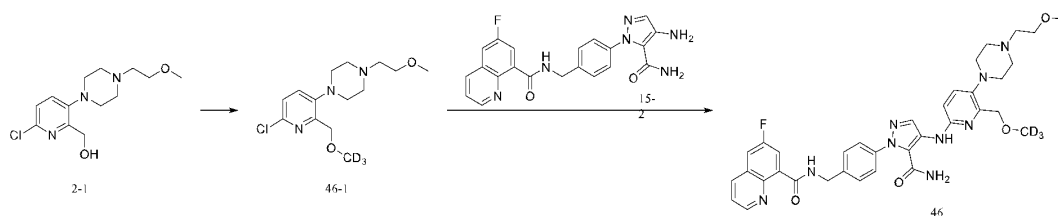
中间体 **45-1** (297mg)、中间体 **15-2** (278mg) 加入到叔丁醇 (50mL) 中, 加入甲烷磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钼(II) (140mg)、2-二-叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯 (170mg)、双(三甲基硅烷基)氨基锂 (1M, 740uL), 氮气保护下 80°C 搅拌反应 2h。

反应完全, 加入乙酸乙酯 (30mL)、纯化水 (30mL), 搅拌 10min, 静置分液; 水相用乙酸乙酯 (30mL×3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩, 得到浓缩物; 经制备液相分离得化合物 **45**。

LC-MS: m/z 664.37 (M+H)⁺.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.24 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 9.04 (dd, J = 4.3, 1.8 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 8.5, 3.1 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.45 – 7.40 (m, 2H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.76 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.69 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.14 – 2.03 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.46 – 1.33 (m, 3H), 0.50 (ddd, J = 11.4, 8.0, 5.6 Hz, 1H), 0.41 (tq, J = 6.0, 2.5 Hz, 2H), 0.33 – 0.22 (m, 1H).

实施例 46: 化合物 46 的制备



中间体 46-1 的制备:

中间体 **2-1** (700mg) 加入 THF (70mL) 中, 控温 0°C 搅拌, 缓慢加入钠氢 (60%, 91mg), 搅拌 20min 后加入氘代碘甲烷 (357mg), 转移至室温搅拌反应 4h。

反应完全, 加入纯化水 (50mL) 淬灭, 搅拌 10min, 加入乙酸乙酯 (100mL), 萃取, 静置分液。有机相无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 **46-1** (208mg)。

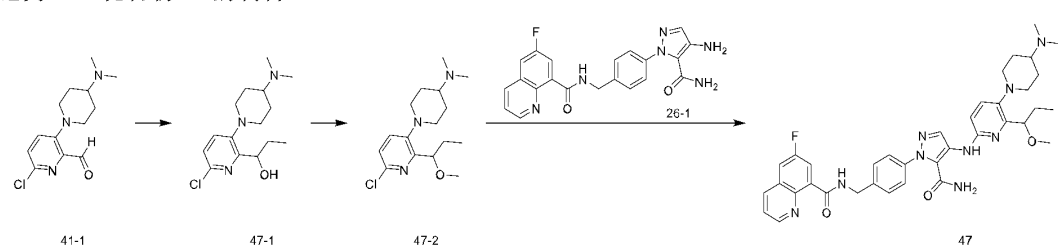
LC-MS: m/z 303.14 (M+H)⁺.

化合物 46 的制备:

参考实施例 9 中化合物 **9** 的制备步骤, 将中间体 **8-8** 替换为中间体 **15-2**、中间体 **9-2** 替换为中间体 **46-1**, 经制备液相分离得到化合物 **46**。

LC-MS: m/z 671.43 (M+H)⁺.

实施例 47: 化合物 47 的制备



中间体 47-1 的制备:

参考实施例 28 中间体 **28-1** 的制备步骤, 将中间体 **26-2** 替换成中间体 **41-1**, 反应完全, 得到中间体 **47-1** (3.3g)。

LC-MS: m/z 298.25 (M+H)⁺.

中间体 47-2 的制备:

参考实施例 10 中间体 **10-3** 的制备步骤, 将中间体 **10-2** 替换成中间体 **47-1**, 反应完全, 得到中间体

47-2 (400mg)。

LC-MS: m/z 312.25 (M+H)⁺。

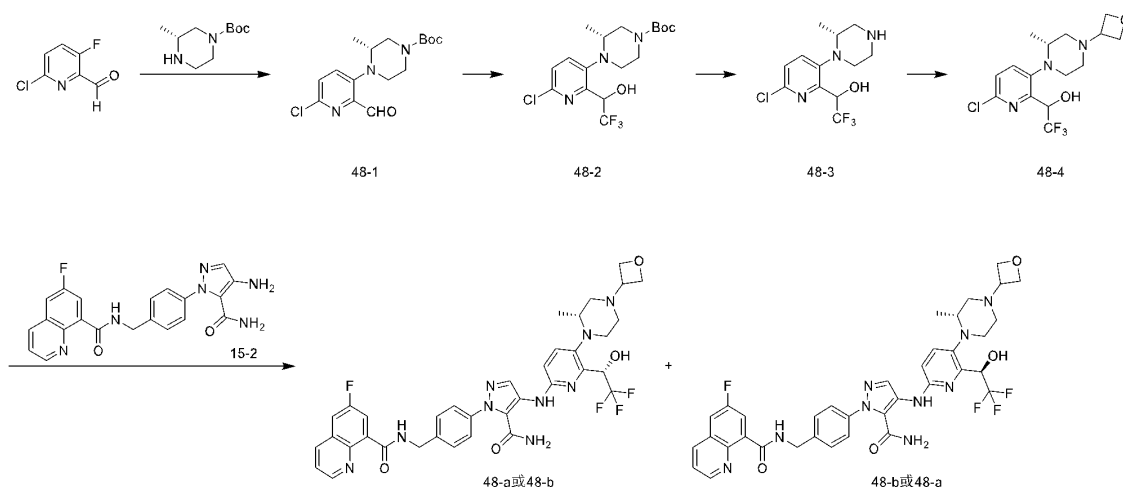
化合物 47 的制备:

参考实施例 26 中化合物 26 的制备步骤, 将中间体 26-4 替换成中间体 47-2, 反应完全, 得到化合物 47。

LC-MS: m/z 680.34 (M+H)⁺。

¹H NMR (500MHz DMSO-*d*₆) δ 11.25 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 9.05 (dd, J = 4.2, 1.5 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.36 (dd, J = 9.5, 3.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 8.5, 3.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.5, 4.0 Hz, 1H), 7.65 (brs, 1H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.85 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.07 (s, 9H), 2.96 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 1.80 (m, 4H), 0.85 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

实施例 48: 化合物 48-a、48-b 的制备



中间体 48-1 的制备:

2-氯-5-氟吡啶-6-甲醛 (3.6g)、(R)-4-Boc-2-甲基哌嗪 (5.10g)、碳酸钾 (6.1g) 加入到 DMF (100mL) 中, 80°C 搅拌反应 3 小时。降温至室温, 加入乙酸乙酯 (50mL)、纯化水 (30mL), 搅拌 10min, 静置分液; 水相用乙酸乙酯 (40mL×2) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩得中间体 48-1 (4.1g)。

LC-MS: m/z 340.21 (M+H)⁺。

中间体 48-2 的制备:

反应瓶中加入中间体 48-1 (1.52g)、THF (150mL)、CsF (2.36g), 搅拌下加入 TMS-CF₃ (2.40g), 氮气置换三次后, 于室温搅拌反应 3 小时。

反应完全, 加入乙酸乙酯 (50mL)、纯化水 (30mL), 搅拌 10min, 静置分液; 水相用乙酸乙酯 (50mL×2) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩得中间体 48-2 (1.32g)。

LC-MS: m/z 410.27 (M+H)⁺。

中间体 48-3 的制备:

反应瓶中加入中间体 48-2 (1.32g)、乙酸乙酯 (30mL), 搅拌下加入氯化氢/乙酸乙酯 (2M, 30mL), 于室温搅拌反应 3 小时。反应完全, 减压浓缩得中间体 48-3 (1.12g)。

LC-MS: m/z 310.12 (M+H)⁺。

中间体 48-4 的制备:

反应瓶中加入中间体 48-3 (1.12g)、氯化锌 (120mg)、三乙胺 (3.6g)、甲醇 (200mL)、环丁酮 (1.20g), 氮气置换三次后, 于 65°C 搅拌反应 6 小时。降温至室温, 分批加入氰基硼氢化钠 (1.24g), 搅拌过夜。加

入乙酸乙酯 (80mL)、纯化水 (60mL), 搅拌 10min, 静置分液; 水相用乙酸乙酯 (60mL×2) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩得中间体 **48-4** (1.24g)。

LC-MS: m/z 366.06 ($M+H$)⁺.

化合物 48-a、48-b 的制备:

中间体 **48-4** (150mg)、中间体 **15-2** (158mg) 加入到叔丁醇 (30mL) 中, 加入甲烷磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (70mg)、2-二-叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯 (90mg)、双(三甲基硅烷基)氨基锂 (1M, 385uL), 氮气保护下 80°C 搅拌反应 3h。

反应完全,加入乙酸乙酯(30mL)、纯化水(30mL),搅拌 10min,静置分液;水相用乙酸乙酯(30mL×3)萃取,合并有机相,饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥;过滤,滤液减压浓缩,得到浓缩物;经制备液相分离得化合物 **48-a**、**48-b**。制备条件如下:用 YMCAQC18(50×250mm,10um)制备柱;以 0.5%甲酸-水为流动相 A,乙腈为流动相 B,进行梯度洗脱,流速为每分钟 50mL;检测波长为 254nm,出峰时间分别为 45.23min (**48-a**)及 49.52min (**48-b**)。

化合物 **48-a** LC-MS: m/z 734.27 (M+H)⁺.

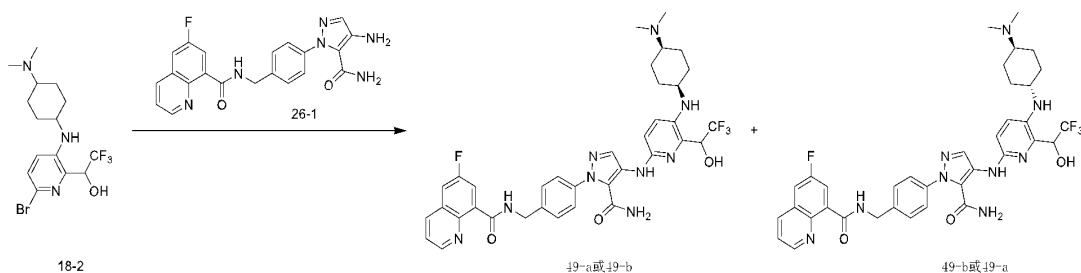
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.25 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 9.12 – 9.01 (m, 1H), 8.62 – 8.53 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.36 (dd, *J* = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.5, 3.2 Hz, 1H), 7.75 – 7.69 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.83 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.56 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.46 (dt, *J* = 9.2, 6.1 Hz, 2H), 3.46 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.01 (dq, *J* = 9.1, 6.1, 2.5 Hz, 1H), 2.87 (td, *J* = 11.3, 2.7 Hz, 1H), 2.81 – 2.69 (m, 2H), 2.60 (dt, *J* = 11.3, 2.8 Hz, 1H), 2.02 (td, *J* = 11.1, 3.1 Hz, 1H), 1.73 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 1.24 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 0.70 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

化合物 **48-b** LC-MS: m/z 734.26 ($M+H$)⁺.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.25 (q, *J* = 5.0 Hz, 1H), 9.13 – 9.00 (m, 1H), 8.63 – 8.53 (m, 2H), 8.45 – 8.33 (m, 2H), 8.06 (dd, *J* = 8.5, 3.2 Hz, 1H), 7.75 – 7.68 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.67 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.56 (td, *J* = 6.5, 3.2 Hz, 2H), 4.47 (dt, *J* = 10.2, 6.1 Hz, 2H), 3.15 (ddt, *J* = 9.5, 6.3, 3.4 Hz, 1H), 2.89 – 2.68 (m, 4H), 2.09 (dt, *J* = 10.9, 6.2 Hz, 1H), 1.74 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H), 0.70 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

化合物 48-a 相对 48-b 在手性色谱柱中的保留时间短, 化合物 48-b 相对 48-a 在手性色谱柱中的保留时间长。

实施例 49: 化合物 49-a、49-b 的制备



化合物 49-a、49-b 的制备:

参考实施例 26 中化合物 26 的制备步骤, 将中间体 26-4 替换成中间体 18-2。

反应完全,经制备得化合物 **49-a** 和化合物 **49-b**。条件如下: YMC AQ C18(30×250mm, 10μm)制备柱,以 0.1%乙酸为流动相 A,乙腈为流动相 B,进行梯度洗脱,流速为每分钟 30mL;检测波长为 254nm,出峰时间分别为 33min (**49-a**) 及 35min (**49-b**)。

化合物 **49-a** LC-MS: m/z 720.23 ($M+H$)⁺.

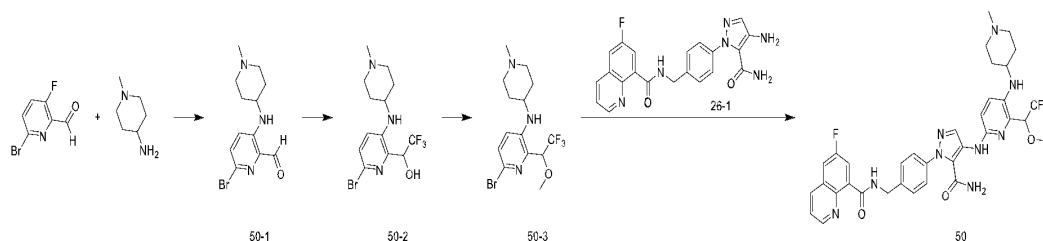
化合物 **49-b** LC-MS: m/z 720.21 ($M+H$)⁺.

化合物 **49-b** ^1H NMR (500MHz DMSO- d_6) δ 11.25 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 9.04 (dd, J = 4.2, 1.5 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 9.5, 3.0 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 8.5, 3.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 8.5, 4.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.19 (brs, 1H), 7.13 (d, J = 9.0

Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.64 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 5.24 (m, 1H), 4.76 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.45 (m, 1H), 2.17 (s, 6H), 2.01 (m, 2H), 1.58 (m, 8H).

化合物 49-a 相对 49-b 在手性色谱柱中的保留时间短, 化合物 49-b 相对 49-a 在手性色谱柱中的保留时间长。

实施例 50: 化合物 50 的制备



中间体 50-1 的制备:

2-溴-5-氟吡啶-6-甲醛 (18g)、4-氨基-1-甲基哌啶 (10.1g) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (200mL) 中, 加入碳酸钾 (36g), 控温 80℃ 搅拌反应 2h。

反应完全, 加纯化水 (400mL) 和乙酸乙酯 (400mL) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 50-1 (22g)。

LC-MS: m/z 298.15 (M+H)⁺。

中间体 50-2 的制备:

参考实施例 10 中间体 10-2 的制备步骤, 将中间体 10-1 替换成中间体 50-1, 反应完全, 得到中间体 50-2 (21g)。

LC-MS: m/z 368.42 (M+H)⁺。

中间体 50-3 的制备:

参考实施例 10 中间体 10-3 的制备步骤, 将中间体 10-2 替换成中间体 50-2, 反应完全, 得到中间体 50-3 (510mg)。

LC-MS: m/z 382.16 (M+H)⁺。

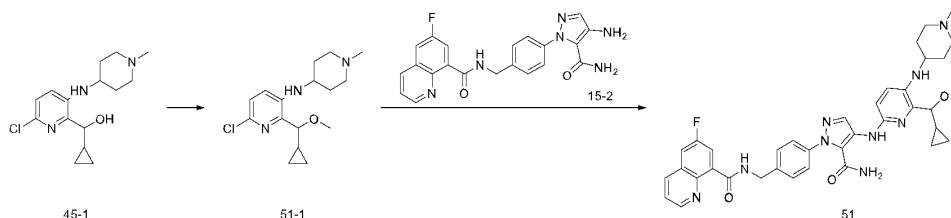
化合物 50 的制备:

参考实施例 26 中化合物 26 的制备步骤, 将中间体 26-4 替换成中间体 50-3, 反应完全, 得到化合物 50。

LC-MS: m/z 706.11 (M+H)⁺。

¹H NMR (500MHz DMSO-*d*₆) δ 11.24 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 9.04 (dd, $J = 4.2, 1.5$ Hz, 1H), 8.57 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H), 8.36 (dd, $J = 9.5, 3.0$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (dd, $J = 8.5, 3.0$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.5, 4.0$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.24 (m, 1H), 4.76 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.23 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.39 (m, 2H)。

实施例 51: 化合物 51 的制备



中间体 51-1 的制备:

中间体 45-1 (180mg)、2,6-二甲基吡啶 (210mg) 加入 DCM (20mL) 中, 氮气置换三次, 控温 -78~-70℃ 滴加三氟甲磺酸酐 (540mg); 滴毕, 同温搅拌反应 2h; 加入甲醇 (20mL), 升至室温搅拌过夜。加入饱

和氯化铵溶液 (30mL), 用乙酸乙酯(50mL×3)萃取, 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩得到中间体 **51-1** (180mg)。

LC-MS: m/z 310.25 (M+H)⁺。

化合物 **51** 的制备:

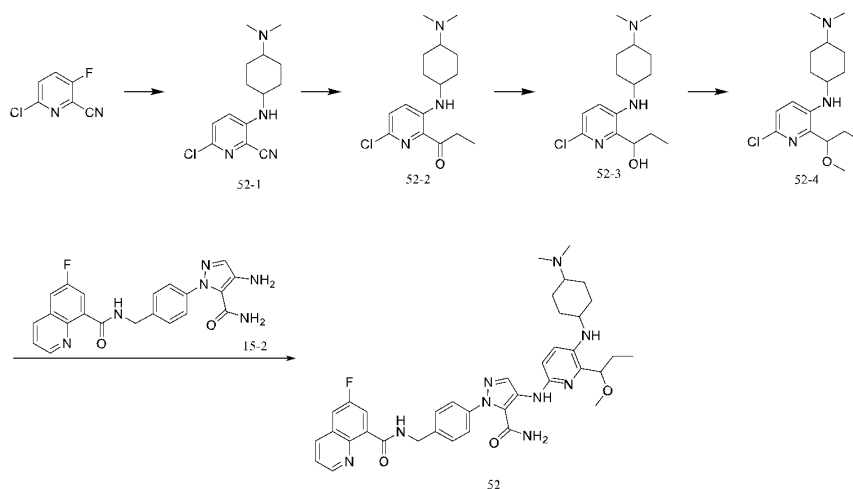
中间体 **51-1** (180mg)、中间体 **15-2** (265mg) 加入到叔丁醇 (40mL) 中, 加入甲烷磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (106mg)、2-二-叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯 (144mg)、双(三甲基硅烷基)氨基锂 (1M, 670μL), 氮气保护下 80°C 搅拌反应 2h。

反应完全, 加入乙酸乙酯 (30mL)、纯化水 (30mL), 搅拌 10min, 静置分液; 水相用乙酸乙酯 (30mL×3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩, 得到浓缩物; 经制备液相分离得化合物 **51**。

LC-MS: m/z 678.40 (M+H)⁺。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.24 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 9.04 (dd, J = 4.3, 1.8 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 8.5, 3.1 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 2H), 7.45 – 7.41 (m, 2H), 7.08 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.77 (t, J = 7.7 Hz, 3H), 3.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.68 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.10 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 1.95 – 1.85 (m, 2H), 1.44 – 1.33 (m, 3H), 1.27 – 1.22 (m, 1H), 0.66 – 0.54 (m, 1H), 0.51 – 0.34 (m, 2H), 0.33 – 0.21 (m, 1H)。

实施例 **52**: 化合物 **52** 的制备



中间体 **52-1** 的制备:

5-氯-2-氟苯甲腈 (3g)、N,N-二甲基-1,4-环己烷二胺 (3.21g)、碳酸钾 (6.21g) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (30mL) 中, 控温 85°C 搅拌反应 2h。

反应完全, 过滤, 滤液加纯化水 (50mL) 和乙酸乙酯 (100mL) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 **52-1** (4.6g)。

LC-MS: m/z 279.22 (M+H)⁺。

中间体 **52-2** 的制备:

中间体 **52-1** (1g) 加入 THF (10mL) 中, 氮气保护下, 控温 -20°C 滴加乙基溴化镁 (3M, 1.8mL); 滴毕, 控温 0°C 搅拌反应 3h; 反应完全后加入饱和氯化铵溶液 (10mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (20mL×3) 萃取, 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 **52-2** (925mg)。

LC-MS: m/z 310.22 (M+H)⁺。

中间体 **52-3** 的制备:

中间体 **52-2** (1g) 加入甲醇 (10mL) 中, 缓慢加入硼氢化钠 (244mg), 室温搅拌反应 3h。

反应完全，加入纯化水（10mL）淬灭，搅拌 10min，加入 DCM（30mL），萃取，静置分液。有机相无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液减压浓缩，得到中间体 **52-3**（700mg）。

LC-MS: m/z 312.42 (M+H)⁺.

中间体 **52-4** 的制备:

中间体 **52-3**（100mg）加入 THF（5mL）中，控温 0℃ 搅拌，缓慢加入钠氢（60%，50mg），搅拌 20min 后加入氯甲烷溶液（2M，2.5mL），转移至室温搅拌反应 12h。

反应完全，加入纯化水（10mL）淬灭，搅拌 10min，加入乙酸乙酯（20mL），萃取，静置分液。有机相无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液减压浓缩，得到中间体 **52-4**（94mg）。

LC-MS: m/z 326.36 (M+H)⁺.

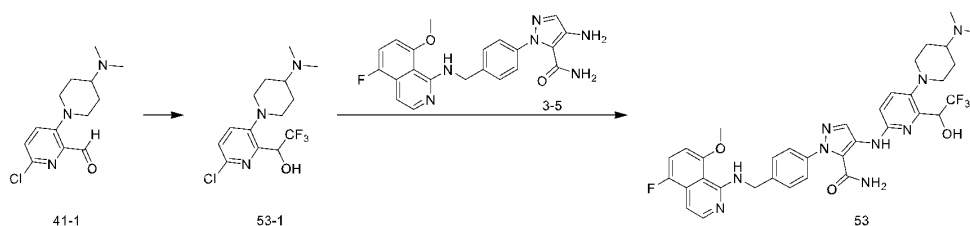
化合物 **52** 的制备:

参考实施例 9 中化合物 **9** 的制备步骤，将中间体 **8-8** 替换为中间体 **15-2**、中间体 **9-2** 替换为中间体 **52-4**，经制备液相分离得到化合物 **52**。

LC-MS: m/z 694.56 (M+H)⁺.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.24 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 9.04 (dd, J = 4.3, 1.8 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 9.6, 3.1 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 8.5, 3.1 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 2H), 7.44 – 7.41 (m, 2H), 7.08 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.25 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.17 (s, 6H), 2.01 (td, J = 11.5, 3.4 Hz, 2H), 1.31 – 1.27 (m, 2H), 1.25 (d, J = 12.5 Hz, 4H), 1.14 – 1.05 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.4 Hz, 4H).

实施例 53: 化合物 **53** 的制备



中间体 **53-1** 的制备:

参考实施例 10 中间体 **10-2** 的制备步骤，将中间体 **10-1** 替换成中间体 **41-1**，反应完全，得到中间体 **53-1**（800mg）。

LC-MS: m/z 338.23 (M+H)⁺.

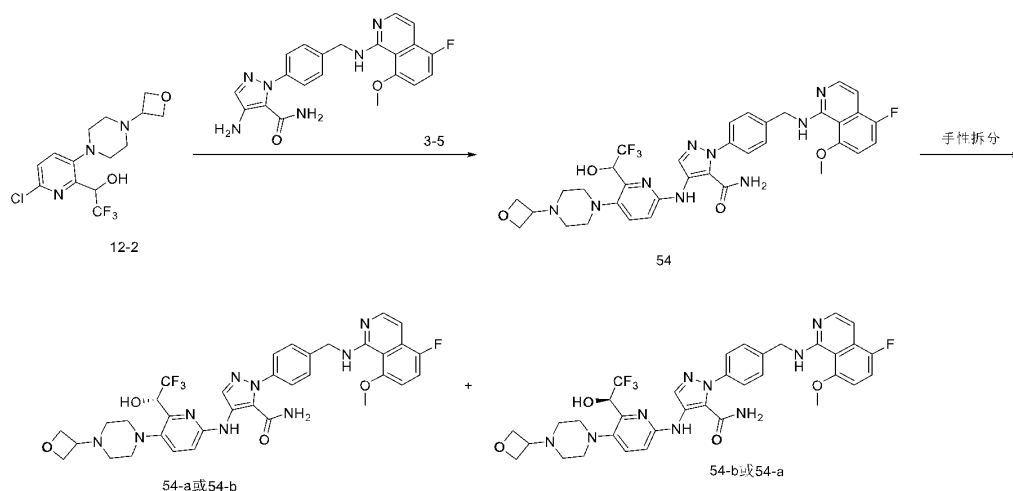
化合物 **53** 的制备:

中间体 **53-1**（110mg）、中间体 **3-5**（120mg）加入到叔丁醇（5mL）、1,4-二氧六环（5mL）中，加入甲烷磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钼(II)（47mg）、2-二-叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯（38mg）、双三甲基硅基胺基锂（1M，0.3mL），氮气保护下 80℃ 搅拌反应 2h。

反应完全，加入乙酸乙酯（50mL）、纯化水（60mL），搅拌 10min，静置分液；水相用乙酸乙酯（50mL×3）萃取，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥；过滤，滤液减压浓缩，得到浓缩物；经制备液相分离得化合物 **53**。

LC-MS: m/z 708.31 (M+H)⁺.

实施例 54: 化合物 **54** 及 **54-a**、**54-b** 的制备



化合物 54 的制备:

参考实施例 3 中化合物 3 的制备步骤, 中间体 1-3 替换成中间体 12-2, 碳酸铯替换成碳酸钾, 反应完全, 过滤浓缩, 得到浓缩物, 经制备液相分离得到化合物 54。

LC-MS: m/z 722.41 ($M+H$)⁺.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.51 (s, 1H), 8.46 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.91 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.52 – 7.32 (m, 6H), 6.94 (dd, J = 8.8, 4.0 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.60 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.56 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.46 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.48 (p, J = 6.4 Hz, 1H), 2.89 (dt, J = 9.9, 4.5 Hz, 2H), 2.74 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H).

化合物 54-a、54-b 的制备方法:

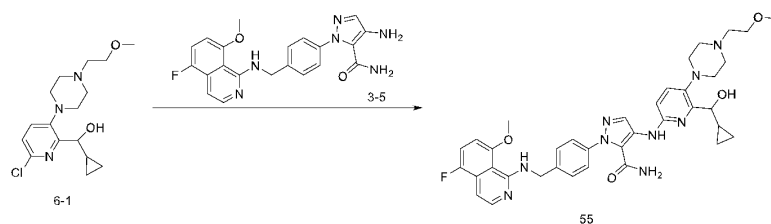
化合物 54 经手性拆分得化合物 54-a 和化合物 54-b。拆分条件如下: 用 Cellulose-SC(30×250mm, 10 μ m) 制备柱; 以正己烷为流动相 A, 乙醇为流动相 B, 进行梯度洗脱, 流速为每分钟 0.8mL; 检测波长为 254nm, 出峰时间分别为 14min (54-a) 及 16min (54-b)。

化合物 54-a LC-MS: m/z 722.41 ($M+H$)⁺.

化合物 54-b LC-MS: m/z 722.43 ($M+H$)⁺.

化合物 54-a 相对 54-b 在手性色谱柱中的保留时间短, 化合物 54-b 相对 54-a 在手性色谱柱中的保留时间长。

实施例 55: 化合物 55 的制备



化合物 55 的制备:

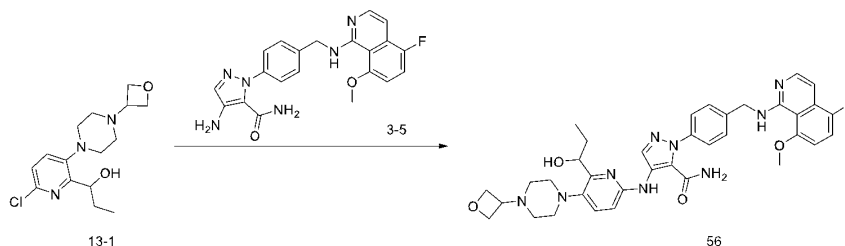
中间体 6-1 (256mg)、中间体 3-5 (200mg)、氯(2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基苯基)]钯(II) (78.7mg)、2-(二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2'-4'-6'-三-*i*-丙基-11'-联苯 (105.8mg) 和双(三甲基硅烷基)氨基钾 (0.5ml) 加入到叔丁醇 (20mL) 中, 氮气保护下, 80℃ 搅拌反应 0.5h;

反应完全, 加入乙酸乙酯 (20mL)、纯化水 (20mL), 搅拌 10min, 静置分液; 水相用乙酸乙酯 (20mL × 2) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩, 得到浓缩物; 经制备液相纯化得到化合物 55。

LC-MS: m/z 696.50 ($M+H$)⁺.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.46 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.91 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.40 (dt, J = 8.7, 5.0 Hz, 3H), 6.94 (dd, J = 8.8, 4.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.39 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.45 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.92 – 2.84 (m, 2H), 2.72 – 2.65 (m, 2H), 2.58 – 2.51 (m, 4H), 1.34 – 1.18 (m, 3H), 0.49 – 0.37 (m, 2H), 0.37 – 0.25 (m, 2H).

实施例 56: 化合物 56 的制备



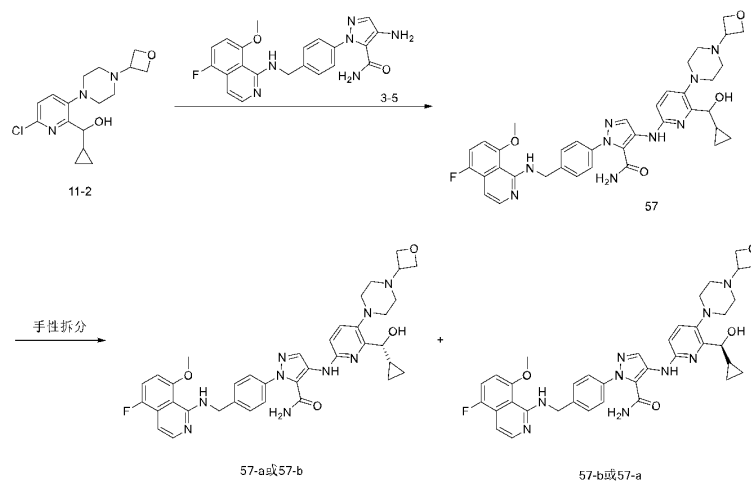
化合物 56 的制备:

参考实施例 3 中化合物 3 的制备步骤, 中间体 1-3 替换成中间体 13-1, 碳酸铯替换成碳酸钾, 反应完全, 过滤浓缩, 得到浓缩物, 经制备液相分离得到化合物 56。

LC-MS: m/z 682.37 ($M+H$)⁺.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.46 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.91 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.50 – 7.24 (m, 6H), 6.94 (dd, J = 8.8, 4.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 4.55 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.45 (td, J = 6.2, 1.3 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.47 (p, J = 6.3 Hz, 2H), 2.92 (dt, J = 10.2, 4.3 Hz, 2H), 2.71 (dt, J = 10.4, 4.4 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.81 – 1.65 (m, 2H), 1.24 (s, 1H), 0.84 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

实施例 57: 化合物 57 及 57-a、57-b 的制备



化合物 57 的制备:

中间体 11-2 (200mg)、中间体 3-5 (200mg) 加入到叔丁醇 (50mL) 中, 加入双三甲基硅基胺基锂 (1M, 500 μ L)、2-(二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2'-4'-6'-三-*I*-丙基-11'-联苯 (106mg) 和氯(2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基苯基)]钯(II) (80mg), 氮气保护下 85 $^{\circ}$ C 反应 1h。

反应完全, 过滤, 滤液中加入乙酸乙酯 (100mL) 和纯化水 (100mL) 萃取, 搅拌 10min, 静置分液; 水相用乙酸乙酯 (50mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓

缩，得到浓缩物；经制备得化合物 57。

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.45 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 8.33-8.27 (m, 2H), 7.91 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.42-7.36 (m, 2H), 6.93 (dd, $J = 8.8, 4.2$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.15-4.97 (m, 2H), 4.81 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.55 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.45 (dd, $J = 6.1, 2.9$ Hz, 2H), 4.41 (s, 3H), 4.34-4.00 (m, 8H), 2.95-2.64 (m, 4H).

化合物 57-a、57-b 的制备：

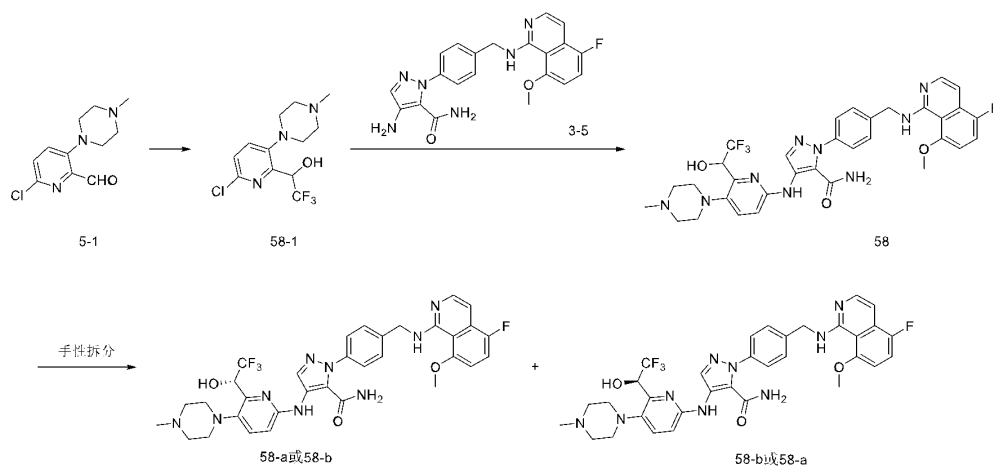
化合物 57 经手性拆分得化合物 57-a 和化合物 57-b。拆分条件如下：用 YMC Cellulose SC (30mm $\times$ 250mm, 10 μ m) 制备柱；以二氯甲烷为流动相 A，甲醇为流动相 B，进行梯度洗脱，流速为每分钟 30mL/min；检测波长为 254nm，出峰时间分别为 27min (57-a) 及 28min (57-b)。

化合物 57-a LC-MS: m/z 694.11 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

化合物 57-b LC-MS: m/z 694.15 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

化合物 57-a 相对 57-b 在手性色谱柱中的保留时间短，化合物 57-b 相对 57-a 在手性色谱柱中的保留时间长。

实施例 58：化合物 58 及 58-a、58-b 的制备



中间体 58-1 的制备：

参考实施例 12 中间体 12-3 的制备步骤，将中间体 12-2 替换为中间体 5-1，反应完全后加入饱和氯化铵溶液 (5mL) 淬灭，用乙酸乙酯 (60mL $\times$ 3) 萃取，合并有机相，饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得到中间体 58-1 (500mg)。

LC-MS: m/z 310.08 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

化合物 58 的制备：

参考实施例 3 中化合物 3 的制备步骤，中间体 1-3 替换成中间体 58-1，碳酸铯替换成碳酸钾，反应完全，过滤浓缩，得到浓缩物，经制备液相分离得到化合物 58。

LC-MS: m/z 680.35 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.50 (s, 1H), 8.46 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.48 – 7.36 (m, 6H), 6.94 (dd, $J = 8.9, 3.7$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.81 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 2.72 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

化合物 58-a、58-b 的制备方法：

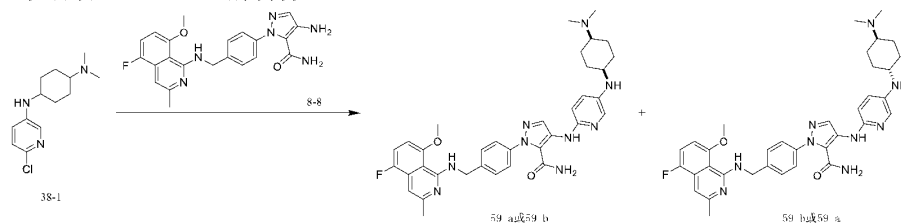
化合物 58 经手性拆分得化合物 58-a 和化合物 58-b。拆分条件如下：用大赛璐 (20 $\times$ 250mm, 10 μ m) 制备柱；以正己烷为流动相 A，乙醇为流动相 B，进行梯度洗脱，流速为每分钟 30mL；检测波长为 254nm，出峰时间分别为 18.4min (58-a) 及 22.4min (58-b)。

化合物 58-a LC-MS: m/z 680.25 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

化合物 58-b LC-MS: m/z 680.27 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

化合物 58-a 相对 58-b 在手性色谱柱中的保留时间短, 化合物 58-b 相对 58-a 在手性色谱柱中的保留时间长。

实施例 59: 化合物 59-a、59-b 的制备



化合物 59-a、59-b 的制备:

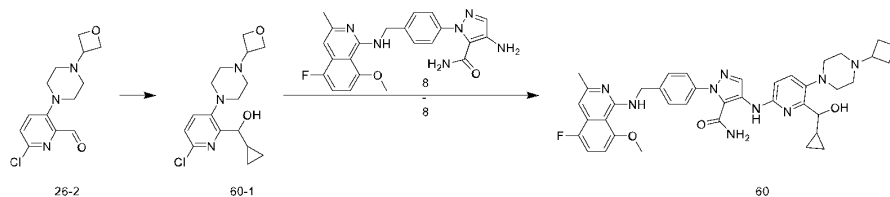
参考实施例 9 中化合物 9 的制备步骤, 将中间体 9-2 替换为中间体 38-1, 经制备液相分离得到化合物 59-a 和化合物 59-b。条件如下: 用 YMC-AQ-C18 (50×250mm, 10.0μm) 制备柱; 以甲醇为流动相 A, 乙酸铵水溶液为流动相 B, 进行梯度洗脱, 流速为每分钟 50mL; 检测波长为 254nm, 出峰时间分别为 25.0min (59-a) 及 32.0min (59-b)。

化合物 59-a LC-MS: m/z 638.43 (M+H)⁺。

化合物 59-b LC-MS: m/z 638.43 (M+H)⁺。

化合物 59-a 相对 59-b 在手性色谱柱中的保留时间短, 化合物 59-b 相对 59-a 在手性色谱柱中的保留时间长。

实施例 60: 化合物 60 的制备



中间体 60-1 的制备:

参考实施例 6 中间体 6-1 的制备步骤, 将中间体 1-1 替换成中间体 26-2, 反应完全, 得到化合物 60-1 (500mg)。

LC-MS: m/z 324.25 (M+H)⁺。

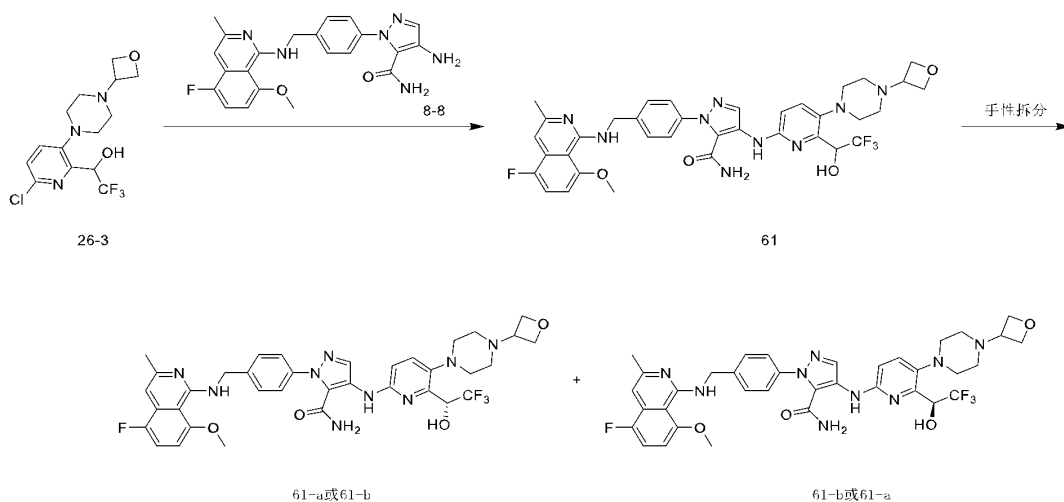
化合物 60 的制备:

参考实施例 10 中化合物 10 的制备步骤, 将中间体 10-3 替换成中间体 60-1, 反应完全, 得到化合物 60。

LC-MS: m/z 708.35 (M+H)⁺。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.40 – 8.31 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 2H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.32 (dd, *J* = 10.0, 8.7 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 8.8, 4.2 Hz, 1H), 6.77 – 6.69 (m, 2H), 5.07 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.91 (dt, *J* = 10.1, 4.3 Hz, 2H), 2.72 (dt, *J* = 10.3, 4.4 Hz, 2H), 2.34 (s, 8H), 1.37 – 1.20 (m, 7H), 0.52 – 0.19 (m, 4H)。

实施例 61: 化合物 61 及 61-a、61-b 的制备



化合物 61 的制备:

参考实施例 10 中化合物 10 的制备步骤, 将中间体 10-3 替换成中间体 26-3, 反应完全, 得到化合物 61。

LC-MS: m/z 736.41 ($M+H$)⁺.

化合物 61-a、61-b 的制备:

化合物 61 经手性拆分得化合物 61-a 和化合物 61-b。拆分条件如下: 用 CHIRALPAK IC (4.6×250mm, 5.0 μ m)制备柱; 以正己烷为流动相 A, 乙醇为流动相 B, 进行梯度洗脱, 流速为每分钟 0.5mL; 检测波长为 254nm, 出峰时间分别为 34.010min (61-a) 及 46.978min (61-b)。

化合物 61-a LC-MS: m/z 736.45 ($M+H$)⁺.

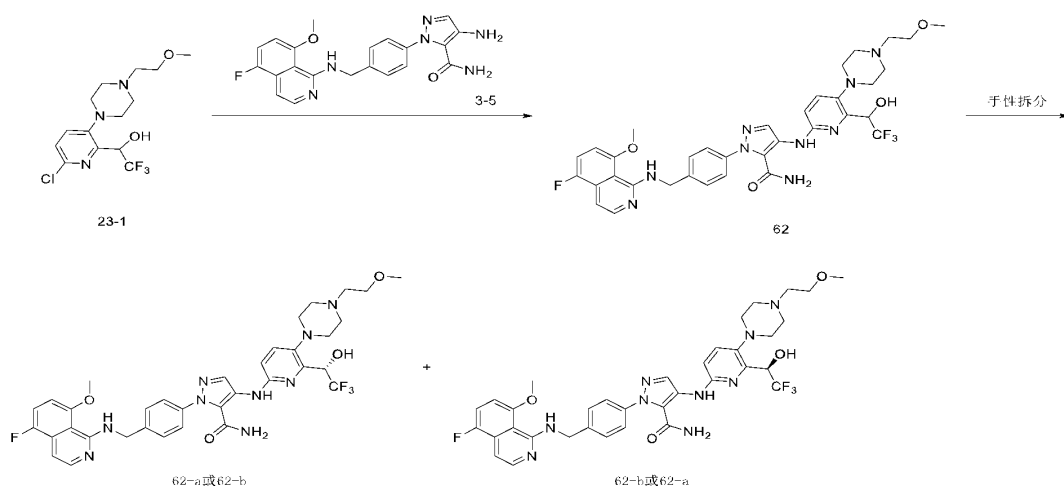
¹H NMR (500MHz DMSO-*d*₆) δ 8.51 (s, 1H), 8.35 (m, 2H), 7.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.32 (dd, J = 9.0, 10.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 9.0, 4.0 Hz, 1H), 6.72 (m, 2H), 5.60 (m, 1H), 4.80 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.56 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.46 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.40 (m, 4H), 2.34 (s, 3H).

化合物 61-b LC-MS: m/z 736.41 ($M+H$)⁺.

¹H NMR (500MHz DMSO-*d*₆) δ 8.51 (s, 1H), 8.35 (m, 2H), 7.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.32 (m, 1H), 6.94 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 9.0, 4.0 Hz, 1H), 6.72 (m, 2H), 5.60 (m, 1H), 4.80 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.56 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.46 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.40 (m, 4H), 2.34 (s, 3H).

化合物 61-a 相对 61-b 在手性色谱柱中的保留时间短, 化合物 61-b 相对 61-a 在手性色谱柱中的保留时间长。

实施例 62: 化合物 62 及 62-a、62-b 的制备



化合物 62 的制备:

中间体 **23-1** (171mg)、中间体 **3-5** (150mg)、氯(2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基苯基)]钼(II) (59mg)、2-(二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2'-4'-6'-三-*i*-丙基-11'-联苯 (79mg) 和双(三甲基硅烷基)氨基钾 (0.4ml) 加入到叔丁醇 (20mL) 中, 氮气保护下, 80℃ 搅拌反应 0.5h;

反应完全, 加入乙酸乙酯 (20mL)、纯化水 (20mL), 搅拌 10min, 静置分液; 水相用乙酸乙酯 (20mL × 2) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩, 得到浓缩物; 经制备液相纯化得到化合物 **62**。

LC-MS: m/z 724.43(M+H)⁺.

化合物 62-a、62-b 的制备:

化合物 **62** 经手性拆分得化合物 **62-a** 和化合物 **62-b**。拆分条件如下: 大赛璐 ID (20*250mm, 10μm) 制备柱; 以乙醇-正己烷: 二氯甲烷=3: 1 (5%-60%/0-55min 梯度洗脱), 流速为每分钟 30mL; 检测波长为 254nm, 出峰时间分别为 23.2min (62-a) 及 27.0min (62-b)。

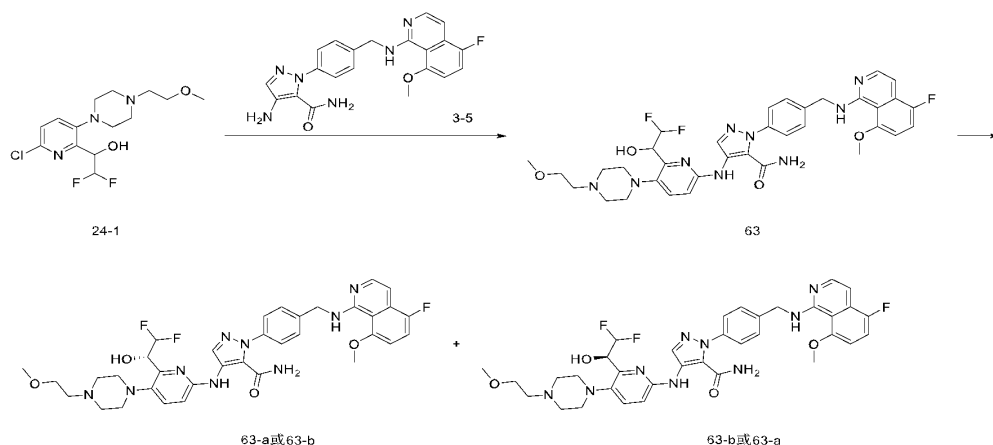
化合物 62-a LC-MS: m/z 724.39 (M+H)⁺.

化合物 62-b LC-MS: m/z 724.36 (M+H)⁺.

化合物 62-b ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.53 – 8.43 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.51 – 7.34 (m, 6H), 6.94 (dd, *J* = 8.9, 4.8 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.60 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.46 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.85 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 2.75 – 2.68 (m, 2H).

化合物 62-a 相对 62-b 在手性色谱柱中的保留时间短, 化合物 62-b 相对 62-a 在手性色谱柱中的保留时间长。

实施例 63: 化合物 63 及 63-a、63-b 的制备



化合物 **63** 的制备:

参考实施例 **3** 中化合物 **3** 的制备步骤, 中间体 **1-3** 替换成中间体 **24-1**, 碳酸铯替换成碳酸钾, 反应完全, 过滤浓缩, 得到浓缩物, 经制备液相分离得到化合物 **63**。

LC-MS: m/z 706.37 ($M+H$)⁺.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.46 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.53 – 7.34 (m, 6H), 6.94 (dd, $J = 8.8, 4.3$ Hz, 1H), 6.89 – 6.79 (m, 2H), 6.23 – 6.03 (m, 2H), 5.11 (dq, $J = 12.2, 5.7$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.47 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.90 (s, 2H), 2.74 (s, 2H), 1.36 – 1.18 (m, 4H), 0.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H).

化合物 **63-a**、**63-b** 的制备方法:

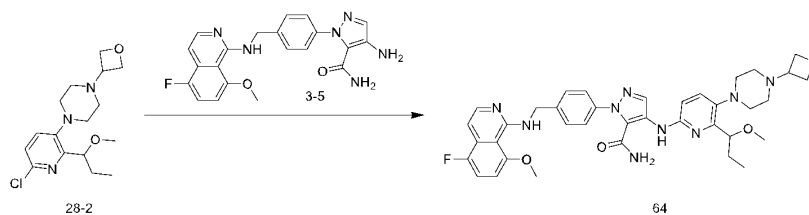
化合物 **63** 经手性拆分得化合物 **63-a** 和化合物 **63-b**。拆分条件如下: 用 Cellulose-SC(30×250mm, 10 μ m) 制备柱; 以正己烷为流动相 A, 乙醇为流动相 B, 进行梯度洗脱, 流速为每分钟 0.8mL; 检测波长为 254nm, 出峰时间分别为 23min (63-a) 及 29min (63-b)。

化合物 **63-a** LC-MS: m/z 706.35 ($M+H$)⁺.

化合物 **63-b** LC-MS: m/z 706.37 ($M+H$)⁺.

化合物 **63-a** 相对 **63-b** 在手性色谱柱中的保留时间短, 化合物 **63-b** 相对 **63-a** 在手性色谱柱中的保留时间长。

实施例 **64**: 化合物 **64** 的制备

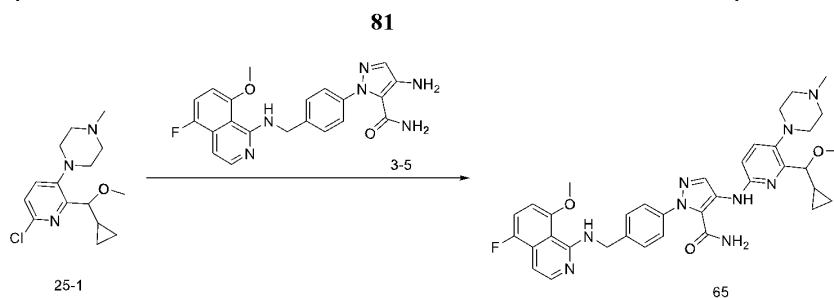


化合物 **64** 的制备:

参考实施例 **53** 中化合物 **53** 的制备步骤, 将中间体 **53-1** 替换成中间体 **28-2**, 反应完全, 经制备液相纯化得到化合物 **64**。

LC-MS: m/z 696.23 ($M+H$)⁺.

实施例 **65**: 化合物 **65** 的制备

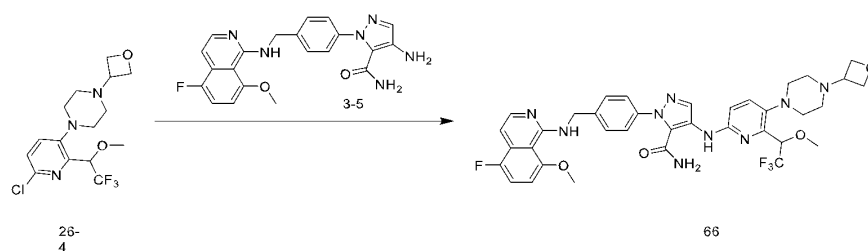
**化合物 65 的制备:**

中间体 **25-1** (113mg)、中间体 **3-5** (120mg)、氯(2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基苯基)]钼(II) (47mg)、2-(二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2'-4'-6'-三-*i*-丙基-11'-联苯 (63mg) 和双(三甲基硅烷基)氨基钾 (0.3ml) 加入到叔丁醇 (20mL) 中, 氮气保护下, 80℃ 搅拌反应 0.5h;

反应完全, 加入乙酸乙酯 (20mL)、纯化水 (20mL), 搅拌 10min, 静置分液; 水相用乙酸乙酯 (20mL × 2) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩, 得到浓缩物; 经制备液相纯化得到化合物 **65**。

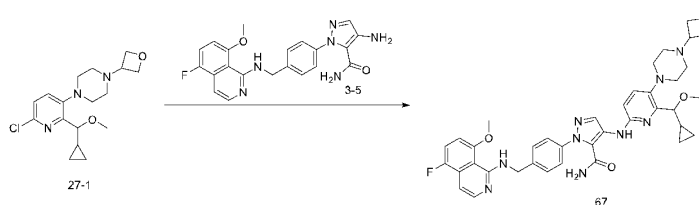
LC-MS: m/z 666.42 ($M+H$)⁺.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.46 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.91 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 3H), 6.94 (dd, J = 8.8, 4.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.82 – 2.75 (m, 2H), 2.70 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.39 – 1.32 (m, 1H), 1.27 – 1.22 (m, 1H), 0.62 (qd, J = 8.4, 4.5 Hz, 1H), 0.47 (dq, J = 9.6, 4.9 Hz, 1H), 0.33 (dp, J = 12.8, 4.3 Hz, 1H), 0.13 (dq, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H).

实施例 66: 化合物 66 的制备**化合物 66 的制备:**

参考实施例 **53** 中化合物 **53** 的制备步骤, 将中间体 **53-1** 替换成中间体 **26-4**, 反应完全, 经制备液相纯化得到化合物 **66**。

LC-MS: m/z 736.15 ($M+H$)⁺.

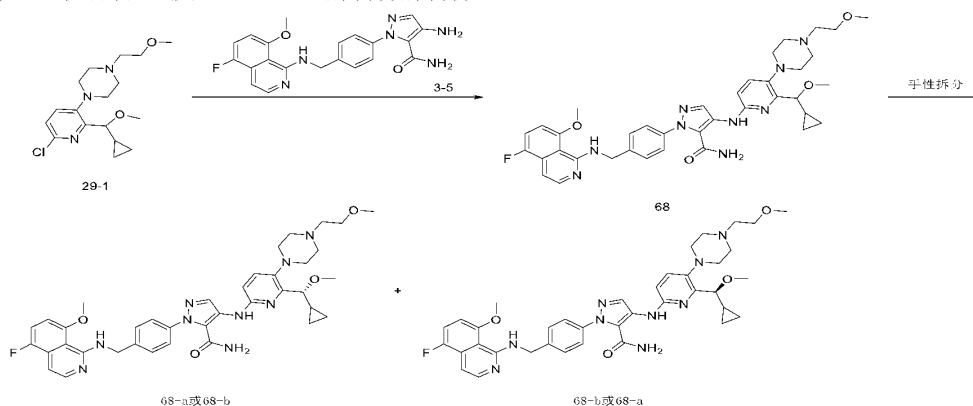
实施例 67: 化合物 67 的制备**化合物 67 的制备:**

中间体 **27-1** (150mg)、中间体 **3-5** (150mg) 加入到叔丁醇 (38mL) 中, 加入双三甲基硅基胺基锂 (1M, 375μL)、2-(二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2'-4'-6'-三-*i*-丙基-11'-联苯 (80mg) 和氯(2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基苯基)]钼(II) (60mg), 氮气保护下 85℃ 反应 1h。

反应完全，过滤，滤液中加入乙酸乙酯（100mL）和纯化水（100mL）萃取，搅拌 10min，静置分液；水相用乙酸乙酯（50mL×3）萃取，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥；过滤，滤液减压浓缩，得到浓缩物；经制备液相分离得化合物 67。

LC-MS: m/z 708.23 (M+H)⁺.

实施例 68: 化合物 68 及 68-a、68-b 的制备



化合物 68 的制备:

中间体 29-1 (130mg)、中间体 3-5 (120mg)、氯(2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基苯基)]钯(II) (47mg)、2-(二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2'-4'-6'-三-*i*-丙基-11'-联苯 (63mg) 和双(三甲基硅烷基)氨基钾 (0.3mL) 加入到叔丁醇 (20mL) 中，氮气保护下，80℃搅拌反应 0.5h。

反应完全，加入乙酸乙酯 (20mL)、纯化水 (20mL)，搅拌 10min，静置分液；水相用乙酸乙酯 (20mL×2) 萃取，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥；过滤，滤液减压浓缩，得到浓缩物；经制备液相纯化得到化合物 68。

LC-MS: m/z 710.38 (M+H)⁺.

化合物 68-a、68-b 的制备:

化合物 68 经手性拆分得化合物 68-a 和化合物 68-b。拆分条件如下：YMC Cellulose SC (30 mm *250 mm, 10μm) 色谱柱；以乙醇-正己烷 (10%-60%/0-40min 梯度洗脱)，流速为每分钟 40mL；检测波长为 254nm，出峰时间分别为 23.5min (68-a) 及 29.5min (68-b)。

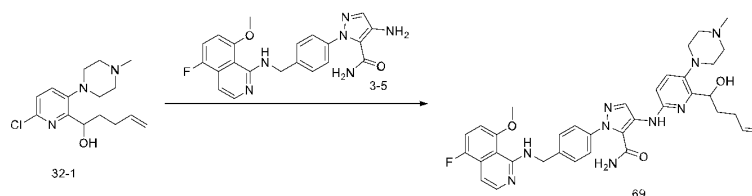
化合物 68-a LC-MS: m/z 710.40 (M+H)⁺.

化合物 68-b LC-MS: m/z 710.46 (M+H)⁺.

化合物 68-b ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.46 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.42 – 7.38 (m, 3H), 6.94 (dd, *J* = 8.8, 4.2 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.45 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.32 (s, 5H), 3.14 (s, 3H), 2.82 – 2.75 (m, 2H), 2.73 – 2.66 (m, 2H), 1.36 (td, *J* = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 1.25 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 0.66 – 0.59 (m, 1H), 0.47 (dq, *J* = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 0.37 – 0.29 (m, 1H), 0.13 (dq, *J* = 9.5, 5.0 Hz, 1H).

化合物 68-a 相对 68-b 在手性色谱柱中的保留时间短，化合物 68-b 相对 68-a 在手性色谱柱中的保留时间长。

实施例 69: 化合物 69 的制备

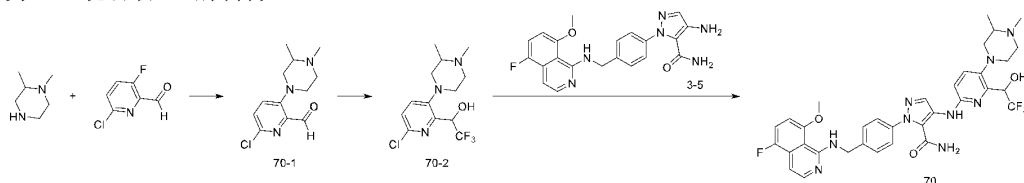


化合物 69 的制备:

中间体 **32-1** (120mg)、中间体 **3-5** (120mg) 加入到叔丁醇 (30mL) 中, 加入双三甲基硅基胺基锂 (1M, 300 μ L)、2-(二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2'-4'-6'-三-*I*-丙基-11'-联苯 (64mg) 和氯(2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基苯基)]钯(II) (48mg), 氮气保护下 85 $^{\circ}$ C 反应 1h。

反应完全, 过滤, 滤液中加入乙酸乙酯 (100mL) 和纯化水 (100mL) 萃取, 搅拌 10min, 静置分液; 水相用乙酸乙酯 (50mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩, 得到浓缩物; 经制备液相分离得化合物 **69**。

LC-MS: m/z 666.13 (M+H) $^{+}$ 。

实施例 70: 化合物 70 的制备**中间体 70-1 的制备:**

1,2-二甲基哌嗪 (2.3g)、2-氯-5-氟吡啶-6-甲醛 (3.19g) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 中, 加入碳酸钾 (11g), 氮气保护, 控温 80~90 $^{\circ}$ C 搅拌反应。

反应完全, 加纯化水 (200mL) 和二氯甲烷 (200mL) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 **70-1** (5.1g)。

LC-MS: m/z 254.16 (M+H) $^{+}$ 。

中间体 70-2 的制备:

中间体 **70-1** (5.1g)、氟化铯 (4.56g) 和(三氟甲基)三甲基硅烷 (4.27g) 加入到四氢呋喃 (100mL) 中, 氮气保护, 20~30 $^{\circ}$ C 搅拌反应;

反应完全, 加入饱和氯化铵溶液 (100mL)、二氯甲烷 (100mL), 搅拌萃取, 静置分液; 有机相用无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 **70-2** (6.4g)。

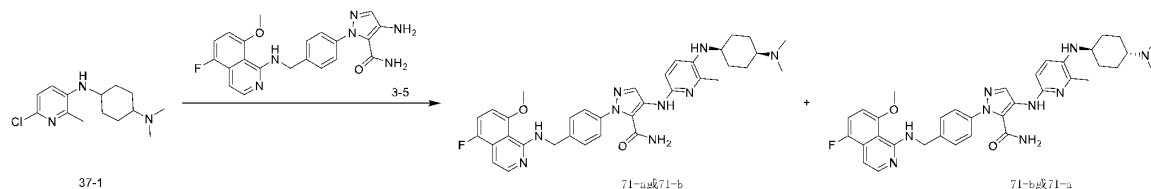
LC-MS: m/z 324.1 (M+H) $^{+}$ 。

化合物 70 的制备:

中间体 **70-2** (50mg)、中间体 **3-5** (50mg)、氯(2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基苯基)]钯(II) (20mg)、2-(二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2'-4'-6'-三-*I*-丙基-11'-联苯 (26.6mg)、碳酸钾 (34.2mg) 加入到叔丁醇 (25mL) 中, 氮气保护下, 微波 85 $^{\circ}$ C, 功率 150W 反应至完全;

加入乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到浓缩物; 经制备液相纯化得到化合物 **70**。

LC-MS: m/z 694.36 (M+H) $^{+}$ 。

实施例 71: 化合物 71-a、71-b 的制备**化合物 71-a、71-b 的制备:**

中间体 **37-1** (98mg)、中间体 **3-5** (106mg) 加入到叔丁醇 (40mL) 中, 加入甲烷磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (48mg)、2-二-叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯 (74mg)、碳酸钾 (120mg), 氮气保护下 80 $^{\circ}$ C 搅拌反应 6h。

反应完全, 加入乙酸乙酯 (30mL)、纯化水 (30mL), 搅拌 10min, 静置分液; 水相用乙酸乙酯 (30mL×3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩, 得到浓缩物; 经制备液相分离得化合物 **71-a**、**71-b**。

制备条件如下: 用 YMC TA C18 10 μ m 30*250 色谱柱, 乙腈-0.1%甲酸水溶液 (5%-50%/0-60min 梯度洗脱), 流速 40ml/min, 检测波长为 254nm, 依次得到化合物 **71-a** (保留时间 23.8min)、化合物 **71-b** (保留时间 32.5min)。

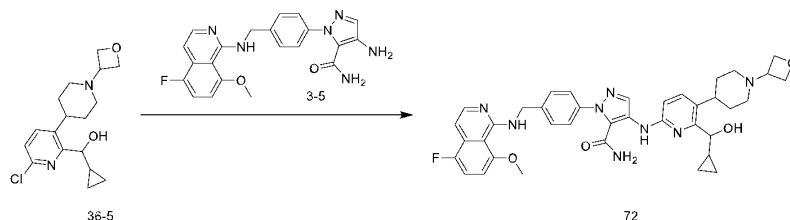
化合物 **71-a** LC-MS: m/z 638.32 (M+H)⁺。

化合物 **71-b** LC-MS: m/z 638.30 (M+H)⁺。

化合物 **71-b** ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.46 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.91 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.46 – 7.42 (m, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 3H), 6.94 (dd, J = 8.7, 5.0 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.04 (tt, J = 10.6, 3.7 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.18 (s, 6H), 2.01 – 1.94 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.85 – 1.78 (m, 2H), 1.33 – 1.15 (m, 4H)。

化合物 **71-a** 相对 **71-b** 在手性色谱柱中的保留时间短, 化合物 **71-b** 相对 **71-a** 在手性色谱柱中的保留时间长。

实施例 72: 化合物 72 的制备

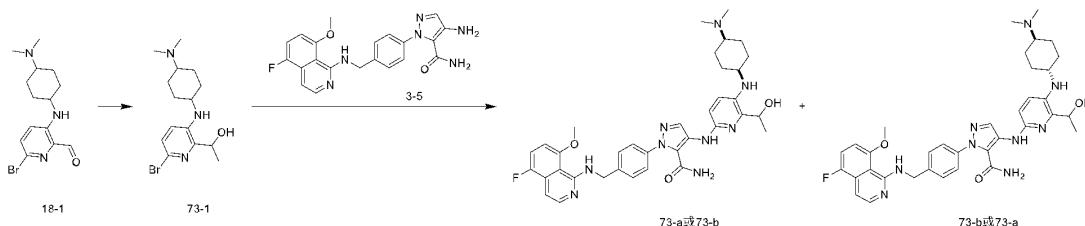


化合物 72 的制备:

参考实施例 53 中化合物 **53** 的制备步骤, 将中间体 **53-1** 替换成中间体 **36-5**, 反应完全, 得到化合物 **72**。

LC-MS: m/z 693.21 (M+H)⁺。

实施例 73: 化合物 73-a、73-b 的制备



中间体 73-1 的制备:

中间体 **18-1** (2.5g) 加入 THF (50mL) 中, 氮气保护下, 控温 -20℃ 滴加甲基溴化镁 (3M, 2.5mL); 滴毕, 控温 0℃ 搅拌反应 3h; 反应完全后加入饱和氯化铵溶液 (20mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (50mL×3) 萃取, 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 制备纯化得中间体 **73-1** (600mg)。

LC-MS: m/z 342.14 (M+H)⁺。

化合物 73-a、73-b 的制备:

参考实施例 53 中化合物 **53** 的制备步骤, 将中间体 **53-1** 替换成中间体 **73-1**。

反应完全, 经制备得化合物 **73-a** 和化合物 **73-b**。条件如下: YMC AQ C18 (30×250mm, 10 μ m) 制备柱, 以 0.1% 乙酸为流动相 A, 乙腈为流动相 B, 进行梯度洗脱, 流速为每分钟 30mL; 检测波长为 254nm, 出峰时间分别为 29min (**73-a**) 及 32min (**73-b**)。

化合物 **73-a** LC-MS: m/z 668.25 (M+H)⁺。

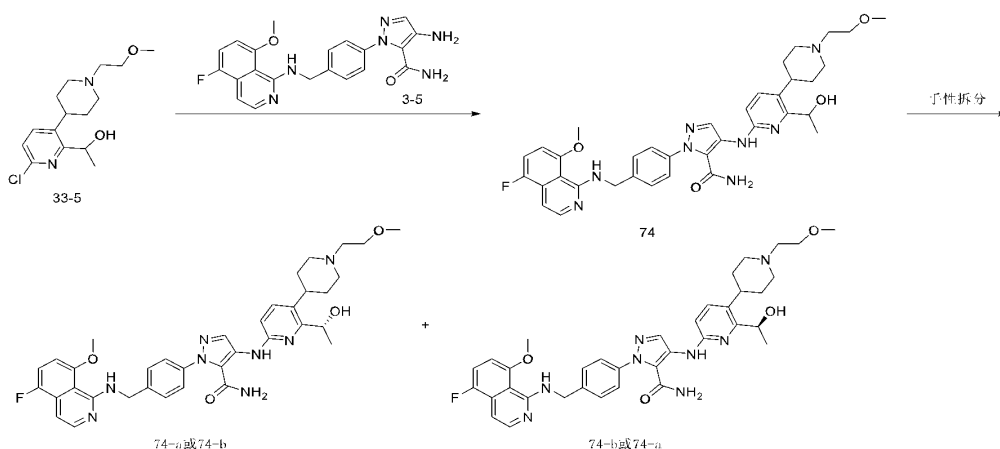
^1H NMR (500MHz DMSO- d_6) δ 8.46 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.90 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.38 (m, 3H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 9.0, 4.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.40 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.78 (m, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.09 (m, 2H), 2.17 (m, 8H), 2.01 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.40 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 1.12 (m, 2H).

化合物 73-b LC-MS: m/z 668.21 ($M+H$) $^+$.

^1H NMR (500MHz DMSO- d_6) δ 8.46 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.90 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.38 (m, 3H), 6.99 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 9.0, 4.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.60 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.81 (m, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 2.16 (m, 8H), 1.71 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.45 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

化合物 73-a 相对 73-b 在手性色谱柱中的保留时间短, 化合物 73-b 相对 73-a 在手性色谱柱中的保留时间长。

实施例 74: 化合物 74 及 74-a、74-b 的制备



化合物 74 的制备:

中间体 33-5 (131mg)、中间体 3-5 (120mg)、氯(2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基苯基)]钼(II) (47mg)、2-(二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2'-4'-6'-三-*i*-丙基-11'-联苯 (63mg) 和双(三甲基硅烷基)氨基钾 (0.3mL) 加入到叔丁醇 (20mL) 中, 氮气保护下, 80℃ 搅拌反应 0.5h;

反应完全, 加入乙酸乙酯 (20mL)、纯化水 (20mL), 搅拌 10min, 静置分液; 水相用乙酸乙酯 (20mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩, 得到浓缩物; 经制备液相纯化得到化合物 74。

LC-MS: m/z 669.36 ($M+H$) $^+$.

化合物 74-a、74-b 的制备:

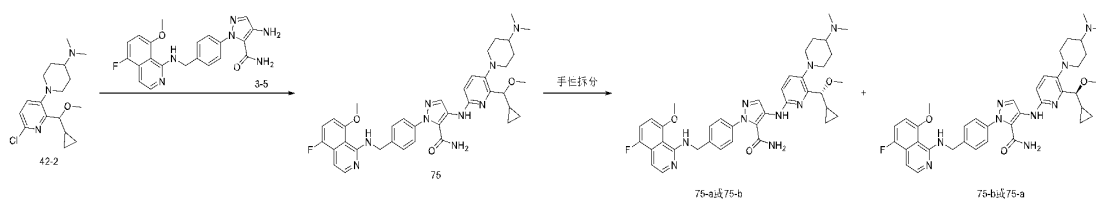
化合物 74 经手性拆分得化合物 74-a 和化合物 74-b。拆分条件如下: AM-4 (20mm $\times$ 250mm, 10 μ m) 制备柱; 以正己烷为流动相 A, 0.2% 二乙胺-乙醇为流动相 B, 进行梯度洗脱, 流速为每分钟 20mL; 检测波长为 254nm, 出峰时间分别为 27.52min (74-a) 及 30.15min (74-b)。

化合物 74-a LC-MS: m/z 669.42 ($M+H$) $^+$.

化合物 74-b LC-MS: m/z 669.48 ($M+H$) $^+$.

化合物 74-a 相对 74-b 在手性色谱柱中的保留时间短, 化合物 74-b 相对 74-a 在手性色谱柱中的保留时间长。

实施例 75: 化合物 75 及 75-a、75-b 的制备



化合物 75 的制备:

中间体 42-2 (120mg)、中间体 3-5 (100mg)、氯(2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基苯基)]钼(II) (40mg)、2-(二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2'-4'-6'-三-*i*-丙基-11'-联苯 (54mg)、双三甲基硅基氨基锂 (1M, 250ul) 加入到叔丁醇 (50mL) 中, 氮气保护下, 85℃ 搅拌反应 0.5h。

反应完全, 加入乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到浓缩物; 经制备液相纯化得到化合物 75。

LC-MS: m/z 694.41 ($M+H$)⁺。

化合物 75-a、75-b 的制备:

化合物 75 经手性拆分得化合物 75-a 和化合物 75-b。拆分条件: YMC Amylose-SA(30×250mm, 10um) 制备柱; 以正己烷为流动相 A, 乙醇为流动相 B, 进行梯度洗脱, 流速为每分钟 30mL; 检测波长为 254nm, 出峰时间分别为 10min (75-a) 及 13min (75-b)。

化合物 75-a LC-MS: m/z 694.53 ($M+H$)⁺。

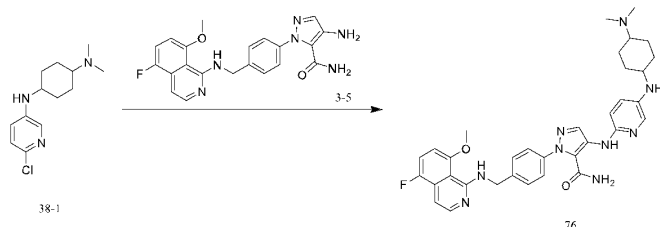
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.46 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 3H), 6.93 (dd, J = 8.9, 4.3 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 2.88 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.73 – 2.58 (m, 2H), 2.19 (d, J = 2.5 Hz, 6H), 2.16 – 2.08 (m, 1H), 1.86 – 1.74 (m, 2H), 1.56 – 1.17 (m, 7H), 0.62 (tt, J = 8.9, 4.7 Hz, 1H), 0.49 (dq, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H), 0.35 (dq, J = 9.8, 4.7 Hz, 1H), 0.15 (dq, J = 9.7, 4.8 Hz, 1H)。

化合物 75-b LC-MS: m/z 694.45 ($M+H$)⁺。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.45 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.42 – 7.37 (m, 3H), 6.94 (dd, J = 8.8, 4.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.15 (s, 2H), 2.88 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.81 – 2.73 (m, 1H), 2.72 – 2.59 (m, 2H), 2.19 (s, 5H), 2.13 (ddt, J = 10.8, 7.4, 3.5 Hz, 1H), 1.84 – 1.75 (m, 2H), 1.47 (qt, J = 11.1, 4.5 Hz, 2H), 1.40 – 1.29 (m, 2H), 1.25 (d, J = 12.1 Hz, 3H), 0.62 (tt, J = 8.1, 4.5 Hz, 1H), 0.49 (dq, J = 9.6, 4.9 Hz, 1H), 0.39 – 0.29 (m, 1H), 0.14 (dq, J = 9.6, 4.8 Hz, 1H)。

化合物 75-a 相对 75-b 在手性色谱柱中的保留时间短, 化合物 75-b 相对 75-a 在手性色谱柱中的保留时间长。

实施例 76: 化合物 76 的制备



化合物 76 的制备:

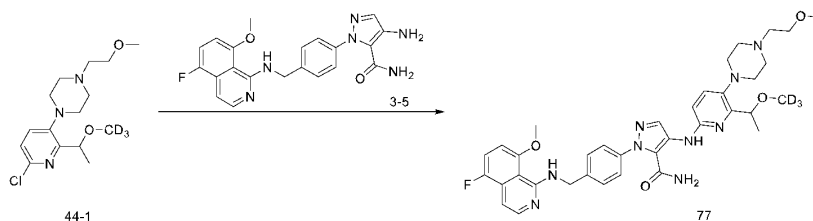
参考实施例 9 中化合物 9 的制备步骤, 将中间体 8-8 替换为中间体 3-5、中间体 9-2 替换为中间体 38-1, 反应完全, 经制备液相分离得到化合物 76。

LC-MS: m/z 624.35 ($M+H$)⁺。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.45 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.91 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H),

7.57 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 6.95 (ddd, $J = 12.8, 8.8, 3.6$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 2.00 (dd, $J = 12.5, 4.5$ Hz, 2H), 1.90 (s, 2H), 1.81 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 1.32 – 1.25 (m, 2H), 1.15 – 1.06 (m, 2H).

实施例 77：化合物 77 的制备



化合物 77 的制备：

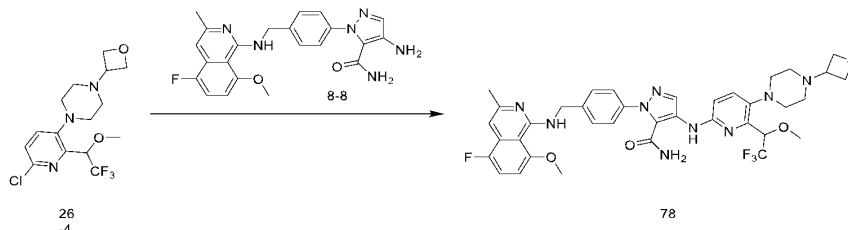
中间体 **44-1** (141mg)、中间体 **3-5** (120mg)、氯(2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基苯基)]钼(II) (47mg)、2-(二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2'-4'-6'-三-*i*-丙基-11'-联苯 (63mg) 和双(三甲基硅烷基)氨基钾 (0.3mL) 加入到叔丁醇 (20mL) 中，氮气保护下，80℃搅拌反应 0.5h。

反应完全，加入乙酸乙酯 (20mL)、纯化水 (20mL)，搅拌 10min，静置分液；水相用乙酸乙酯 (20mL × 2) 萃取，合并有机相，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥；过滤，滤液减压浓缩，得到浓缩物；经制备液相纯化得到化合物 **77**。

LC-MS: m/z 687.49 ($M+H$)⁺.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.46 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 3H), 6.94 (dd, $J = 8.8, 4.2$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.96 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.46 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.76 (qd, $J = 10.7, 5.0$ Hz, 4H), 1.36 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H).

实施例 78：化合物 78 的制备



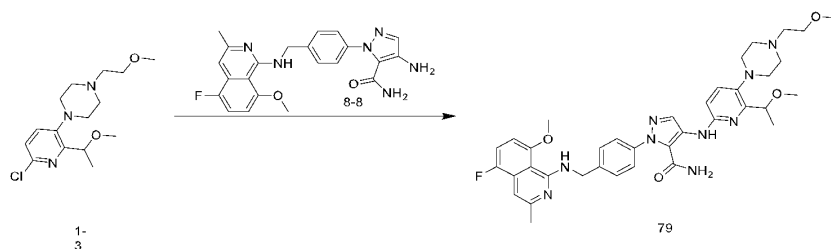
化合物 78 的制备：

参考实施例 **10** 中化合物 **10** 的制备步骤，将中间体 **10-3** 替换成中间体 **26-4**，反应完全，得到化合物 **78**。

LC-MS: m/z 750.17 ($M+H$)⁺.

¹H NMR (500MHz DMSO-*d*₆) δ 8.58 (s, 1H), 8.36 (s, 2H), 7.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.57 (m, 1H), 4.80 (brs, 2H), 4.56 (m, 2H), 4.46 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.49 (m, 1H), 2.79 (m, 4H), 2.42 (m, 12H).

实施例 79：化合物 79 的制备



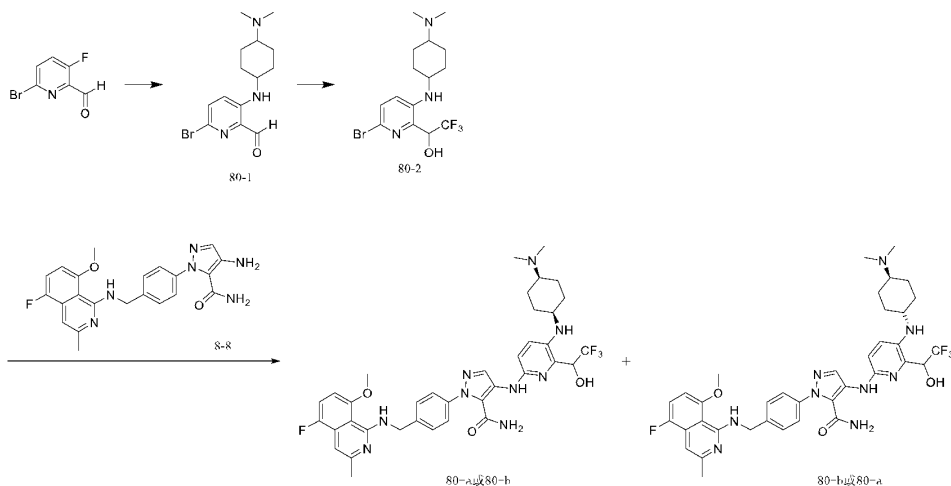
化合物 79 的制备:

参考实施例 10 中化合物 10 的制备步骤, 将中间体 10-3 替换成中间体 1-3, 反应完全, 得到化合物 79。

LC-MS: m/z 698.45 ($M+H$)⁺.

¹H NMR (500MHz DMSO-*d*₆) δ 8.35 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.32 (m, 1H), 6.82 (dd, J = 9.0, 4.0 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.80 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.46 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.76 (m, 4H), 2.56 (m, 6H), 2.34 (s, 3H), 1.36 (d, J = 6.0 Hz, 3H).

实施例 80: 化合物 80-a、80-b 的制备



中间体 80-1 的制备:

5-溴-2-氟苯甲醛 (2g)、N,N-二甲基-1,4-环己烷二胺 (1.4g)、碳酸钾 (4.1g) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (20mL) 中, 控温 85°C 搅拌反应 2h。

反应完全, 过滤, 滤液加纯化水 (20mL) 和乙酸乙酯 (40mL) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 80-1 (2.4g)。

LC-MS: m/z 326.08 ($M+H$)⁺.

中间体 80-2 的制备:

中间体 80-1 (300mg) 加入 DCM (5mL) 中, 控温 0°C 搅拌, 缓慢加入(三氟甲基)三甲基硅烷 (200mg), 搅拌 20min 后加入四丁基氟化铵 (131mg), 转移至室温搅拌反应 5h。

反应完全, 加入饱和氯化铵溶液 (10mL) 淬灭, 搅拌 10min, 加入乙酸乙酯 (20mL×2), 萃取, 静置分液。有机相无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 经柱层析纯化得到中间体 80-2 (120mg)。

LC-MS: m/z 396.11 ($M+H$)⁺.

化合物 80-a、80-b 的制备:

参考实施例 9 中化合物 9 的制备步骤, 将中间体 9-2 替换为中间体 80-2, 经制备液相分离得到化合物 80-a 和化合物 80-b。条件如下: 用 YMC-AQ-C18 (30×250mm, 10.0μm) 制备柱; 以乙腈为流动相 A, 0.1% 乙酸水溶液为流动相 B, 进行梯度洗脱, 流速为每分钟 20mL; 检测波长为 254nm, 出峰时间分别为 24.8min

(**80-a**) 及 30.1min (**80-b**)。

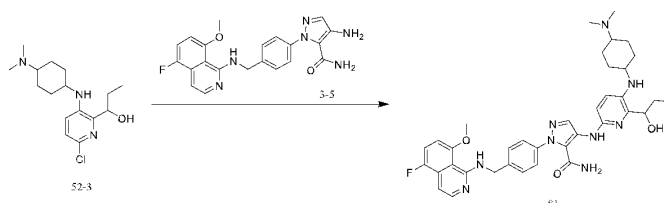
化合物 **80-a** LC-MS: m/z 736.42 ($M+H$)⁺。

化合物 **80-b** LC-MS: m/z 736.42 ($M+H$)⁺。

化合物 **80-b** ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.41 – 7.37 (m, 2H), 7.31 (dd, $J = 10.0, 8.7$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.84 – 6.80 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.23 (q, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.80 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 6H), 1.69 (q, $J = 5.9$ Hz, 2H), 1.61 – 1.49 (m, 6H), 1.24 (s, 2H)。

化合物 **80-a** 相对 **80-b** 在手性色谱柱中的保留时间短, 化合物 **80-b** 相对 **80-a** 在手性色谱柱中的保留时间长。

实施例 81: 化合物 **81** 的制备



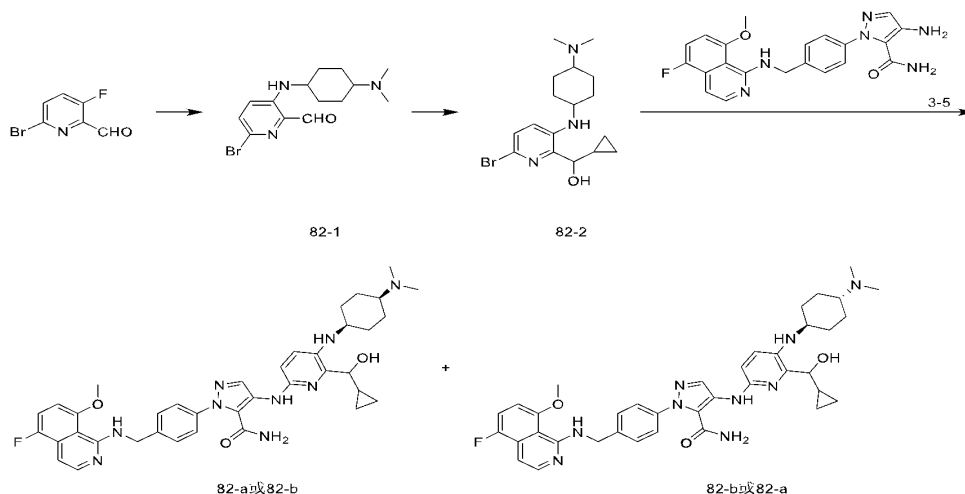
化合物 **81** 的制备:

参考实施例 9 中化合物 **9** 的制备步骤, 将中间体 **8-8** 替换为中间体 **3-5**、中间体 **9-2** 替换为中间体 **52-3**, 反应完全, 经制备液相分离得到化合物 **81**。化合物 **81-a** LC-MS: m/z 682.51 ($M+H$)⁺。

LC-MS: m/z 682.51 ($M+H$)⁺。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.45 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.93 – 7.85 (m, 2H), 7.46 – 7.36 (m, 5H), 6.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 8.8, 4.2$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.81 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.53 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.22 (s, 6H), 1.83 (dq, $J = 23.4, 6.7$ Hz, 2H), 1.74 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 1.54 (dd, $J = 20.7, 9.2$ Hz, 6H), 1.24 (s, 1H), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

实施例 82: 化合物 **82-a**、**82-b** 的制备



中间体 **82-1** 的制备:

2-溴-5-氟吡啶-6-甲醛 (2.0g)、4-二甲氨基环己胺 (2.38g)、碳酸钾 (5.60g) 加入到 DMF (180mL) 中, 80°C 搅拌反应 3 小时。降温至室温, 加入乙酸乙酯 (80mL)、纯化水 (50mL), 搅拌 10min, 静置分液; 水相用乙酸乙酯 (60mL×2) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩得中间体 **82-1** (2.58g)。

LC-MS: m/z 326.14 (M+H)⁺.

中间体 82-2 的制备:

中间体 **82-1** (1.0g) 加入 THF (100mL) 中, 氮气保护下, 控温 -10~0°C 滴加环丙基溴化镁 (1M, 8mL); 滴毕, 同温搅拌反应 2h; 反应完全后加入饱和氯化铵溶液 (40mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (40mL×3) 萃取, 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩得到中间体 **82-2** (1.14g)。

LC-MS: m/z 368.26 (M+H)⁺.

化合物 82-a、82-b 的制备:

中间体 **82-2** (160mg)、中间体 **3-5** (177mg) 加入到叔丁醇 (30mL) 中, 加入甲烷磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (128mg)、2-二-叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯 (180mg)、双(三甲基硅烷基)氨基锂 (1M, 480uL), 氮气保护下 80°C 搅拌反应 2h。

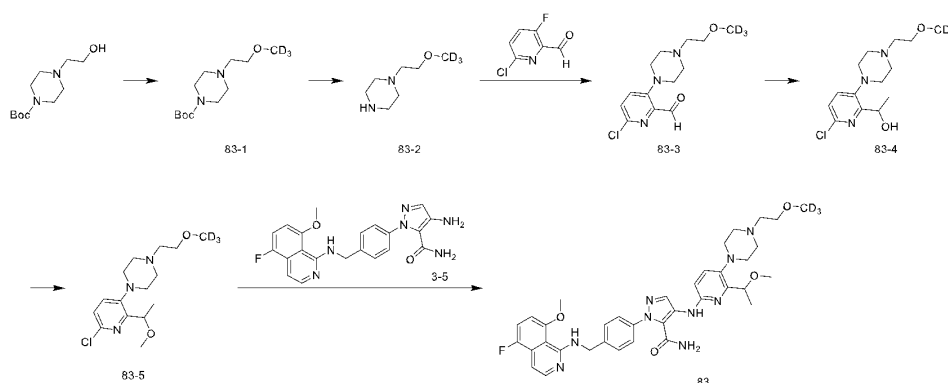
反应完全, 加入乙酸乙酯 (30mL)、纯化水 (30mL), 搅拌 10min, 静置分液; 水相用乙酸乙酯 (30mL×3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩, 得到浓缩物; 经制备液相分离得化合物 **82-a**、**82-b**。制备条件如下: 用 YMC AQ C18 (30*250mm, 10μm) 色谱柱, 流动相: A:0.1% 乙酸, B:乙腈; 梯度: 5%-40%B 0-70min, 波长 254nm, 流速 30ml/min, 出峰时间分别为 35min (**82-a**)、43min (**82-b**)。

化合物 **82-a** LC-MS: m/z 694.42 (M+H)⁺.

化合物 **82-b** LC-MS: m/z 694.40 (M+H)⁺.

化合物 **82-a** 相对 **82-b** 在手性色谱柱中的保留时间短, 化合物 **82-b** 相对 **82-a** 在手性色谱柱中的保留时间长。

实施例 83: 化合物 83 的制备



中间体 83-1 的制备:

叔丁基-4-(2-羟乙基)哌嗪-1-羧酸酯 (2.3g) 加入到 THF (50mL) 中, 室温下缓慢加入钠氢 (60%, 0.6g), 搅拌均匀后加入氙代碘甲烷 (1.45g), 室温搅拌反应过夜; 再补加氙代碘甲烷 (0.29g), 室温搅拌反应。

反应完全, 加入纯化水淬灭, 反应液减压浓缩, 得到中间体 **83-1** (3.1g)。

中间体 83-2 的制备:

中间体 **83-1** (3.1g), 加入到氯化氢的二氧六环溶液 (4M, 5ml) 中, 室温搅拌反应。

反应完全, 反应液减压浓缩, 得到中间体 **83-2** (2.8g)。

中间体 83-3 的制备:

中间体 **83-2** (2.8g)、2-氯-5-氟吡啶-6-甲醛 (1.6g) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (40mL) 中, 加入碳酸钾 (8.28g), 氮气保护, 控温 80~90°C 搅拌反应。

反应完全, 加纯化水 (200mL) 和二氯甲烷 (200mL) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 **83-3** (2.8g)。

LC-MS: m/z 287.11 (M+H)⁺.

中间体 83-4 的制备:

中间体 **83-3** (2g) 加入到 THF (50mL) 中, 控温 -20°C 搅拌, 缓慢加入甲基溴化镁溶液 (3M, 4.7mL);

滴毕，控温-20℃搅拌反应。

反应完全，加入氯化铵水溶液（100mL）淬灭，加入乙酸乙酯（100mL），萃取，静置分液。有机相无水硫酸钠干燥，抽滤，滤液减压浓缩，得到中间体 **83-4**（2.12g）。

LC-MS: m/z 303.17 (M+H)⁺。

中间体 **83-5** 的制备:

中间体 **83-4**（1.06g）加入到 THF（50mL）中，冰浴下缓慢加入钠氢（60%，210mg），搅拌均匀后加入碘甲烷（250mg）；冰浴搅拌反应。

反应完全，加入纯化水淬灭，反应液减压浓缩，浓缩物柱层析纯化，得到中间体 **83-5**。

LC-MS: m/z 317.18 (M+H)⁺。

化合物 **83** 的制备:

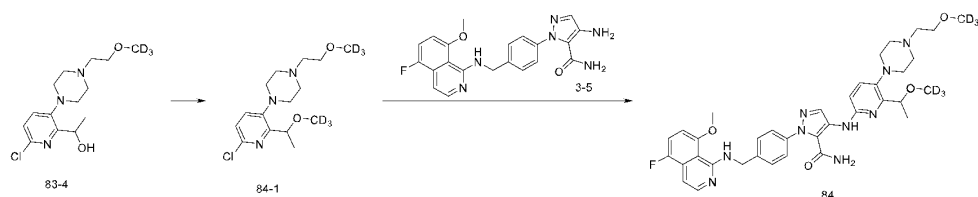
中间体 **83-5**（158mg）、中间体 **3-5**（100mg）、氯(2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基苯基)]钯(II)（40mg）、2-(二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2'-4'-6'-三-*i*-丙基-11'-联苯（54mg）、双三甲基硅基氨基锂（1M，250ul）加入到叔丁醇（50mL）中，氮气保护下，85℃搅拌反应 0.5h；

反应完全，加入乙酸乙酯（100mL）稀释，过滤，滤液减压浓缩，得到浓缩物；经制备液相纯化得到化合物 **83**。

LC-MS: m/z 687.41 (M+H)⁺。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.46 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.75 – 7.6 (br, 1H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 6.94 (dd, J = 8.7, 4.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.97 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.45 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.77 (tt, J = 12.5, 4.7 Hz, 4H), 2.58 – 2.51 (m, 6H), 1.36 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

实施例 84: 化合物 **84** 的制备



中间体 **84-1** 的制备:

中间体 **83-4**（1.06g）加入到 THF（50mL）中，冰浴下缓慢加入钠氢（60%，210mg），搅拌均匀后加入氘代碘甲烷（250mg）；冰浴搅拌反应。

反应完全，加入纯化水淬灭，反应液减压浓缩，浓缩物柱层析纯化，得到中间体 **84-1**。

LC-MS: m/z 320.20 (M+H)⁺。

化合物 **84** 的制备:

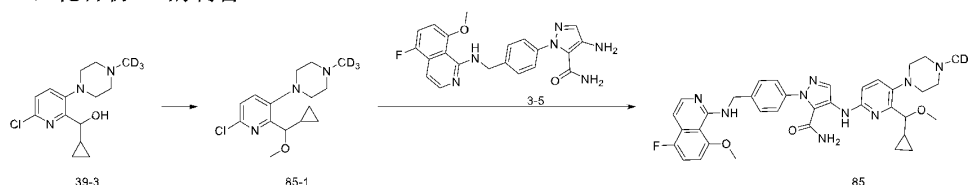
中间体 **84-1**（160mg）、中间体 **3-5**（100mg）、氯(2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基苯基)]钯(II)（40mg）、2-(二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2'-4'-6'-三-*i*-丙基-11'-联苯（54mg）、双三甲基硅基氨基锂（1M，250ul）加入到叔丁醇（50mL）中，氮气保护下，85℃搅拌反应 0.5h；

反应完全，加入乙酸乙酯（100mL）稀释，过滤，滤液减压浓缩，得到浓缩物；经制备液相纯化得到化合物 **84**。

LC-MS: m/z 690.45 (M+H)⁺。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.46 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.75 – 7.6 (br, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 6.94 (dd, J = 8.8, 4.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.96 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.46 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.75 (dt, J = 12.4, 5.1 Hz, 4H), 2.59 – 2.51 (m, 6H), 1.36 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。

实施例 85: 化合物 85 的制备



中间体 85-1 的制备:

中间体 **39-3** (6.2g) 加入 THF (100mL) 中, 控温 0℃ 搅拌, 缓慢加入钠氢 (60%, 980mg), 搅拌 20min 后加入碘甲烷 (3.4g), 转移至室温搅拌反应 4h。

反应完全, 加入纯化水 (100mL) 淬灭, 搅拌 10min, 加入乙酸乙酯 (150mL), 萃取, 静置分液。有机相无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 **85-1** (5.8g)。

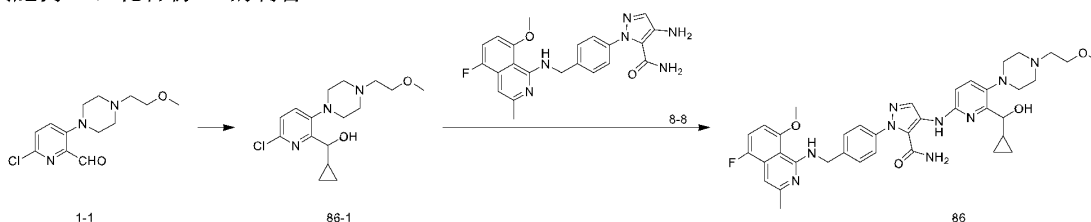
LC-MS: m/z 299.12 (M+H)⁺。

化合物 85 的制备:

参考实施例 3 中化合物 **3** 的制备步骤, 将中间体 **1-3** 替换为中间体 **85-1**, 经过纯化得到化合物 **85** (5mg)。

LC-MS: m/z 669.40 (M+H)⁺。

实施例 86: 化合物 86 的制备



中间体 86-1 的制备:

中间体 **1-1** (0.60g) 加入 THF (50mL) 中, 氮气保护下, 控温 -10~0℃ 滴加环丙基溴化镁 (1M, 4.4mL); 滴毕, 同温搅拌反应 2h; 反应完全后加入饱和氯化铵溶液 (40mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (40mL×3) 萃取, 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩得到中间体 **86-1** (0.54g)。

LC-MS: m/z 326.26 (M+H)⁺。

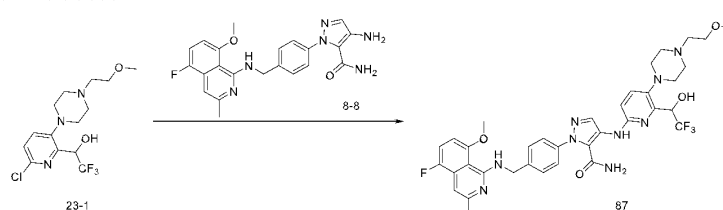
中间体 86 的制备:

中间体 **86-1** (70mg)、中间体 **8-8** (122mg) 加入到叔丁醇 (24mL) 中, 加入甲烷磺酸(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钼(II) (50mg)、2-二-叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯 (72mg)、双三甲基硅基氨基锂 (1M, 36uL), 氮气保护下 80℃ 搅拌反应 2h。

反应完全, 加入乙酸乙酯 (30mL)、纯化水 (30mL), 搅拌 10min, 静置分液; 水相用乙酸乙酯 (30mL×3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥; 过滤, 滤液减压浓缩, 得到浓缩物; 经制备液相分离得化合物 **86**。

LC-MS: m/z 710.42 (M+H)⁺。

实施例 87: 化合物 87 的制备



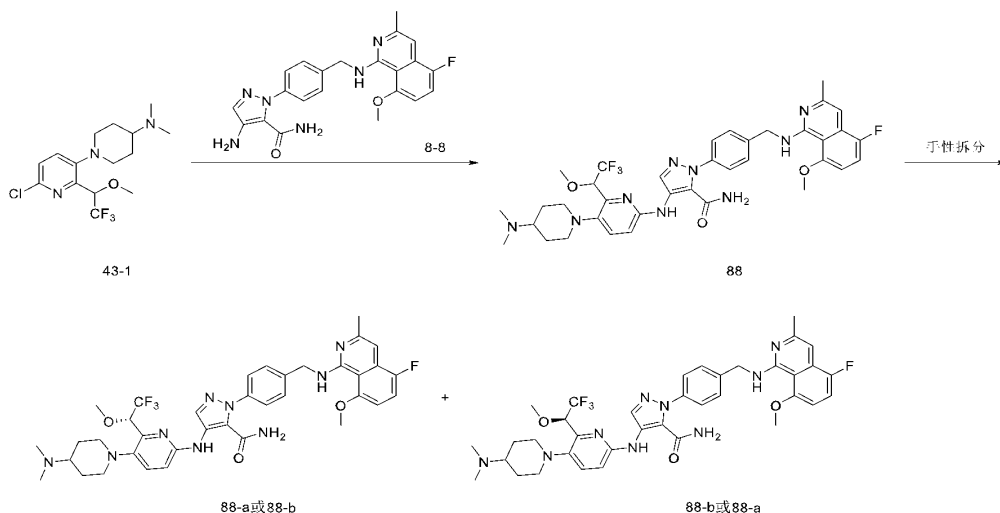
化合物 87 的制备:

中间体 **23-1** (177mg)、中间体 **8-8** (100mg)、氯(2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2-氨基乙基苯基)]钼(II) (40mg)、2-(二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2'-4'-6'-三-*i*-丙基-11'-联苯 (54mg)、双三甲基硅基氨基锂 (1M, 250 μ l) 加入到叔丁醇 (50mL) 中, 氮气保护下, 85 $^{\circ}$ C 搅拌反应 0.5h.

反应完全, 加入乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到浓缩物; 经制备液相纯化得到化合物 **87**。

LC-MS: m/z 738.39 (M+H) $^{+}$.

实施例 88: 化合物 **88** 及 **88-a**、**88-b** 的制备



化合物 **88** 的制备:

参考实施例 **3** 中化合物 **3** 的制备步骤, 将中间体 **3-5** 替换成中间体 **8-8**、中间体 **1-3** 替换成中间体 **43-1**, 碳酸铯替换成碳酸钾, 反应完全, 过滤浓缩, 得到浓缩物, 经制备液相分离得到化合物 **88**。

LC-MS: m/z 736.55 (M+H) $^{+}$.

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 8.21 (s, 2H), 7.69 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.44 – 7.37 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 10.0, 8.7 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.8, 4.2 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.57 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.17 (s, 1H), 2.87 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.83 – 2.69 (m, 3H), 2.63 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.45 (s, 5H), 2.34 (s, 3H), 1.93 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.68 (ddt, J = 15.9, 11.4, 6.2 Hz, 2H).

化合物 **88-a**、**88-b** 的制备方法:

化合物 **88** 经手性拆分得化合物 **88-a** 和化合物 **88-b**。拆分条件如下: 用 YMC Amylose-SA (30 $\times$ 250mm, 10 μ m) 制备柱; 以正己烷为流动相 A, 乙醇为流动相 B, 进行梯度洗脱, 流速为每分钟 0.8mL; 检测波长为 254nm, 出峰时间分别为 15.5min (**88-a**) 及 16.3min (**88-b**)。

化合物 **88-a** LC-MS: m/z 736.45 (M+H) $^{+}$.

化合物 **88-b** LC-MS: m/z 736.42 (M+H) $^{+}$.

化合物 **88-a** 相对 **88-b** 在手性色谱柱中的保留时间短, 化合物 **88-b** 相对 **88-a** 在手性色谱柱中的保留时间长。

试验例 1: 体外细胞增殖抑制活性

1.1 OCI-LY10 细胞增殖抑制活性测定

取处于生长状态良好的 OCI-LY10 细胞, 收集至离心管, 分析培养基 (1640+10%FBS) 调整细胞密度至 9×10^4 个/mL, 接种于 96 孔板上 (100 μ L/孔), 细胞培养箱过夜培养后, 使用纳升加样仪进行化合物加样, 使化合物终浓度为 1000nM-1.64nM, 2 个复孔, 同时设置对照。细胞培养箱中继续培养 72 小时后, 加入检测试剂 CCK-8 (厂家: 北京同仁化学, 10 μ L/孔), 细胞培养箱中孵育 4 小时后, PerkinElmer Envision 酶标

仪 450nm 处检测其吸光值，四参数分析，拟合量效曲线，计算 IC₅₀。试验结果见表 1。

表 1. OCI-LY10 细胞增殖抑制活性

化合物编号	IC ₅₀ (nM)	化合物编号	IC ₅₀ (nM)
化合物 1	<10	化合物 48-b	<10
化合物 1-b	<10	化合物 49-a	<10
化合物 2	<10	化合物 49-b	<10
化合物 3-b	<10	化合物 50	<10
化合物 5	<10	化合物 51	<10
化合物 5-a	<10	化合物 52	<10
化合物 5-b	<10	化合物 53	<10
化合物 6	<10	化合物 55	<10
化合物 7	<10	化合物 56	<10
化合物 8-b	<10	化合物 57	<10
化合物 10	<10	化合物 58-b	<10
化合物 11-a	<10	化合物 60	<10
化合物 11-b	<10	化合物 61	<10
化合物 12	<10	化合物 61-a	<10
化合物 12-a	<10	化合物 62	<10
化合物 13	<10	化合物 62-b	<10
化合物 13-a	<10	化合物 63	<10
化合物 13-b	<10	化合物 64	<10
化合物 17-b	<10	化合物 65	<10
化合物 18	<10	化合物 68	<10
化合物 19	<10	化合物 68-a	<10
化合物 20	<10	化合物 69	<10
化合物 22	<10	化合物 70	<10
化合物 23	<10	化合物 71-b	<10
化合物 24	<10	化合物 72	<10
化合物 24-a	<10	化合物 73-a	<10
化合物 25	<10	化合物 73-b	<10
化合物 26	<10	化合物 74	<10
化合物 27	<10	化合物 74-b	<10
化合物 28	<10	化合物 75	<10
化合物 29	<10	化合物 75-a	<10
化合物 32	<10	化合物 77	<10
化合物 33	<10	化合物 79	<10
化合物 34	<10	化合物 81	<10
化合物 35	<10	化合物 82-a	<10
化合物 36	<10	化合物 82-b	<10
化合物 38	<10	化合物 83	<10
化合物 39	<10	化合物 84	<10
化合物 40	<10	化合物 85	<10
化合物 41	<10	化合物 86	<10
化合物 42	<10		
化合物 43	<10		
化合物 44	<10		
化合物 45	<10		
化合物 46	<10		

试验例 2：体外肝微粒体稳定性评价

300 μL 最终的温孵体系中，含 30 μL 肝微粒体（蛋白浓度：0.15 mg/mL），30 μL NADPH+ MgCl₂，3 μL

受试化合物（乙腈配制），237 μL PBS 缓冲液（pH7.4）。其中有机溶剂（乙腈）的比例为 1%。每个种属做 2 份，每份 0.3 mL。每管先配好总体积为 270 μL 的底物及酶的混匀液，和 NADPH 分别在 37℃ 预温孵 5 min 后，加入 30 μL NADPH+ MgCl_2 混合，分别于 0、15、30、60min 取出 50 μL 用含内标的冰乙腈 300 μL 终止反应。

50 μL 温孵样品，加入 300 μL 含内标（地西洋 20ng/ml）的冰乙腈沉淀，涡旋震荡 5 min 后，离心（12000 rpm，4℃）10 min。吸取上清液 75 μL ，加入 75 μL 超纯水稀释混匀，0.5 μL 进样分析。

本申请化合物具有良好的体外肝微粒体稳定性。试验结果见表 2。

表 2

化合物	人肝微粒体 (60min 剩余量%)	鼠肝微粒体 (60min 剩余量%)
9	$\geq 60\%$	$\geq 50\%$
18	$\geq 60\%$	$\geq 50\%$
31	$\geq 60\%$	$\geq 50\%$
34	$\geq 60\%$	-
42	$\geq 60\%$	$\geq 50\%$
43	$\geq 60\%$	$\geq 50\%$
45	$\geq 60\%$	$\geq 50\%$
47	$\geq 60\%$	$\geq 50\%$
49-a	$\geq 60\%$	$\geq 50\%$
50	$\geq 60\%$	$\geq 50\%$
51	$\geq 60\%$	$\geq 50\%$
53	$\geq 60\%$	$\geq 50\%$
73-a	$\geq 60\%$	-
73-b	$\geq 60\%$	-
75	$\geq 60\%$	$\geq 50\%$
80	$\geq 60\%$	$\geq 50\%$
81	$\geq 60\%$	-
82-a	$\geq 60\%$	$\geq 50\%$
82-b	$\geq 60\%$	$\geq 50\%$
88-b	$\geq 60\%$	$\geq 50\%$

试验例 3：体外激酶抑制活性

3.1 BTK(WT)激酶抑制活性测定

BTK 激酶溶液(浓度 0.003ng/ μL)，按每孔 6 μL 加入至检测孔中，用纳升加样仪将 DMSO 溶解的不同化合物加入到检测孔中，使化合物终浓度为 1000 nM-0.244 nM，2 个复孔，同时设对照。上述体系孵育 30 分钟，将 ATP(浓度 50 μM)与 ULight-poly GT 底物(厂家：PerkinElmer，浓度 0.5 μM)，按 1: 1 混合，按每孔 4 μL 加入检测孔中；室温反应 2 小时后，加入 5 μL EDTA 终止反应，再加入 5 μL 检测抗体(厂家：PerkinElmer，浓度 8nM)，室温孵育 1 小时；PerkinElmer Envision 多功能酶标仪进行检测(激发 320nm，发射 615nm/665nm)，采用四参数拟合，计算 IC_{50} 。试验结果见表 3。

3.2 BTK(C481S)激酶抑制活性测定

BTK(C481S)激酶溶液(浓度 0.006ng/ μL)，按每孔 6 μL 加入至检测孔中，用纳升加样仪将 DMSO 溶解的不同化合物加入到检测孔中，使化合物终浓度为 1000 nM-0.244 nM，2 个复孔，同时设对照。上述体系孵育 30 分钟，将 ATP(浓度 50 μM)与 ULight-poly GT 底物(厂家：PerkinElmer，浓度 0.5 μM)，按 1: 1 混合，按每孔 4 μL 加入检测孔中；室温反应 2 小时后，加入 5 μL EDTA 终止反应，再加入 5 μL 检测抗体(厂家：PerkinElmer，浓度 8nM)，室温孵育 1 小时；PerkinElmer Envision 多功能酶标仪进行检测(激发 320nm，发射 615nm/665nm)，采用四参数拟合，计算 IC_{50} 。试验结果见表 3，其中 A 代表： IC_{50} 值 $\leq 10\text{nM}$ 。

表 3

化合物	BTK(WT)激酶抑制	BTK(C481S)激酶抑制	化合物	BTK(WT)激酶抑制	BTK(C481S)激酶抑制
	IC ₅₀ (nM)			IC ₅₀ (nM)	
1	A	A	48-b	A	A
1-b	A	A	49-a	A	A
2	A	A	49-b	A	A
3-b	A	A	50	A	A
5	A	A	51	A	A
6	A	A	52	A	A
7	A	A	53	A	A
10	A	A	54	A	A
11-a	A	A	54-a	A	A
11-b	A	A	55	A	A
12	A	A	56	A	A
13	A	A	57	A	A
14	A	A	58	A	A
17	A	A	59-a	A	A
18	A	A	59-b	A	A
21	A	A	61	A	A
22	A	A	62	A	A
23	A	A	63	A	A
24-a	A	A	70	A	A
26	A	A	71-b	A	A
30	A	A	73-b	A	A
31	A	A	74	A	A
32	A	A	75	A	A
33	A	A	76	A	A
34	A	A	77	A	A
37-b	A	A	79	A	A
38	A	A	80	A	A
39	A	A	81	A	A
40	A	A	82-a	A	A
41	A	A	82-b	A	A
42	A	A	83	A	A
43	A	A	84	A	A
44	A	A	85	A	A
45	A	A	86	A	A
46	A	A	87	A	A
47	A	A	88-b	A	A

试验例 4：小鼠体内药物代谢动力学研究

ICR 小鼠，体重 20~25 g，适应 3~5 天后，随机分组，静注组每组 6 只，灌胃组每组 3 只，均按 5mg/kg 剂量灌胃（IG）和静注（IV）本申请化合物溶液。

灌胃采血时间点 30min、2h、8h、24h，静注采血时间点 0.083h（5min）、0.25h（15min）、1h、2h、4h、8h、24 h，于眼眶取血制备待测血浆样品。吸取 30μL 待测血浆样品和标曲样品，加入含内标的乙腈溶液经蛋白沉淀得到上清液，稀释后用于 LC/MS/MS 测定。采用非房室模型拟合，药代动力学参数见表 4。

表 4

化合物	化合物 3-b		化合物 12-a		化合物 54-a		化合物 14	
给药途径	IV	IG	IV	IG	IV	IG	IV	IG
剂量	5mg/kg	5mg/kg	5mg/kg	5mg/kg	5mg/kg	5mg/kg	5mg/kg	5mg/kg
AUC(0-t) ng*h/mL	3602	3038	4705	2934	13855	10930	9322	4275
T _{1/2} h	12.1	/	4.24	/	9.54	/	3.17	/
C _{max} ng/mL	/	191	/	701	/	707	/	1874
V _{ss} L/kg	16.5	/	3.015	/	3.779	/	1.12	/
CL L/h/kg	1.10	/	1.05	/	0.305	/	0.535	/

试验例 5：体内药效学研究

5.1 OCI-LY10 细胞在小鼠皮下移植瘤模型中的药效学评价

在 SPF 级雌性 NOD-SCID 小鼠（来源：上海灵畅生物科技有限公司）右侧腋窝皮下接种 OCI-LY10 细胞，1×10⁷ 个/只。待肿瘤平均体积达 180 mm³ 左右时，将动物分组。

分组当天为第 0 天，从第 1 天开始，每天灌胃给药一次，给药剂量 20mpk 或 40mpk。每周测 2 次瘤体积，同时称小鼠体重，记录数据；每日观察与记录小鼠一般表现。实验结束后剥取肿瘤并称重、拍照。

检测指标及计算公式如下：

肿瘤体积，TV（mm³）= 1/2 ×（a × b²）；其中，a 为肿瘤长径，b 为肿瘤短径。

相对肿瘤体积，RTV = TV_t/TV₀；其中，TV₀ 为第 0 天肿瘤体积，TV_t 为每一次测量时的肿瘤体积。

相对肿瘤增殖率，T/C（%）= T_{RTV}/C_{RTV} × 100%；其中，T_{RTV} 为治疗组 RTV；C_{RTV} 为溶媒对照组 RTV。

肿瘤体积抑制率，TGI(TV)(%)，TGI (%) = [1 - (T - T₀) / (C - C₀)] × 100%；其中，T 为治疗组肿瘤体积均值；T₀ 为 d0 天治疗组肿瘤体积均值；C 为对照组肿瘤体积均值；C₀ 为 d0 天对照组肿瘤体积均值。

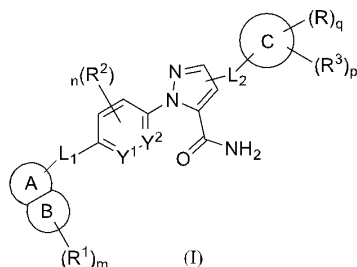
瘤重抑制率，TGI(TW)(%)，TGI (%) = (1 - TW_t / TW_c) × 100%；其中，TW_t 为治疗组瘤重量；TW_c 为对照组瘤重量。

体重变化率，WCR（%）= (W_t - W₀) / W₀ × 100%；其中，W₀ 为第 0 天小鼠体重，W_t 为每一次测量时的小鼠体重。

本申请化合物包括实施例化合物具有较高的体内抑瘤效果。例如，化合物 3-b、化合物 12-a、化合物 54-a 和化合物 14 在给药第 23 天，肿瘤体积抑制率大于 95%，瘤重抑制率大于 92%。

权利要求书

1. 式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,



其中,

Y^1 和 Y^2 各自独立地选自 CH 或 N;

环 A 或环 B 各自独立地选自苯基或 5-6 元杂芳基;

环 C 选自 6-12 元芳基、4-12 元杂环基或 5-12 元杂芳基;

每个 R^1 各自独立地选自氘、羟基、氨基、氰基、硝基、卤素、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、3-6 元环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷硫基、 C_{1-6} 卤代烷基氨基、或二 C_{1-6} 卤代烷基氨基;

每个 R^2 各自独立地选自氘、羟基、氨基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、羟基 C_{1-6} 烷基、3-6 元环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷硫基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷硫基、 C_{1-6} 卤代烷基氨基、或二 C_{1-6} 卤代烷基氨基;

每个 R^3 各自独立地选自氘、羟基、氨基、氰基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 烯基、或 C_{2-8} 炔基, 所述羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-8} 烯基、或 C_{2-8} 炔基任选地被一个或多个 R^{3a} 取代;

每个 R^{3a} 各自独立地选自氘、羟基、卤素、氨基、氰基、=O、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、3-6 元环烷基、或 4-6 元杂环基, 所述羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基氨基、二 C_{1-6} 烷基氨基、3-6 元环烷基、或 4-6 元杂环基任选的被一个或多个 R^{3aa} 取代;

每个 R^{3aa} 各自独立地选自氘、羟基、卤素、氨基、氰基、=O、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、-N(C_{1-6} 烷基)₂、-NHC C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3-6 元环烷基、或 4-6 元杂环基;

每个 R 各自独立地选自 3-12 元环烷基、4-12 元杂环基、6-12 元芳基、5-12 元杂芳基, 所述 3-12 元环烷基、4-12 元杂环基、6-12 元芳基、5-12 元杂芳基任选地被一个或多个 R^a 取代;

每个 R^a 各自独立地选自氘、羟基、卤素、氨基、氰基、=O、-N(C_{1-6} 烷基)₂、-NHC C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、羟基 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、氘代 C_{1-6} 烷基、氨基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 亚烷基、氘代 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 亚烷基、卤代 C_{1-6} 烷氧基 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 亚烷基、二 C_{1-6} 烷基氨基 C_{1-6} 亚烷基、 C_{1-6} 烷硫基 C_{1-6} 亚烷基、3-6 元环烷基、4-6 元杂环基、3-6 元环烷基 C_{1-6} 亚烷基、或 4-6 元杂环基 C_{1-6} 亚烷基;

L_1 选自键、- C_{1-6} 亚烷基-、-C(O)NHC C_{1-6} 亚烷基-、-NHC(O) C_{1-6} 亚烷基-、或-NHC C_{1-6} 亚烷基-, 所述- C_{1-6} 亚烷基-、-C(O)NHC C_{1-6} 亚烷基-、-NHC(O) C_{1-6} 亚烷基-、或-NHC C_{1-6} 亚烷基-任选地被一个或多个选自氘、羟基、卤素、氨基、氰基、=O、或 C_{1-6} 烷基的基团取代;

L_2 选自键、-NH-、-N(C_{1-3} 烷基)-、-O-、或-S-;

m 选自 0、1、2、3、4、5 或 6;

n 选自 0、1、2、3、或 4;

p 选自 0、1、2、3、或 4;

q 选自 0、1、或 2;

前提是, $p+q \geq 1$ 。

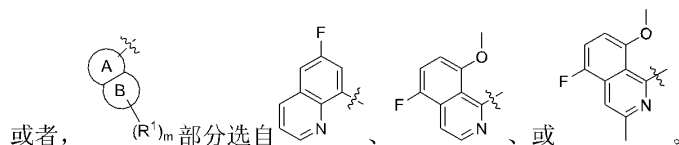
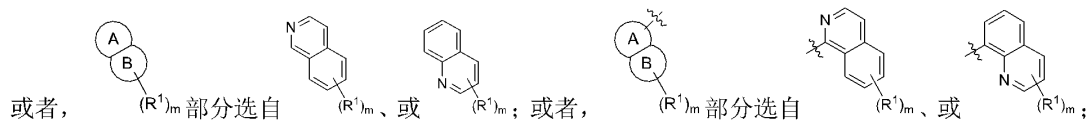
2. 如权利要求 1 所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中, Y^1 和 Y^2 至少有一个为 CH; 或者, Y^1 为 CH, Y^2 为 N; 或者, Y^1 为 N, Y^2 为 CH; 或者, Y^1 和 Y^2 均为 CH。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中环 A 或环 B 各

自独立地选自苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、吡喃基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、或异噁唑基；

或者，环 A 或环 B 各自独立地选自苯基、或 6 元杂芳基；或者，环 A 选自苯基且环 B 选自 5-6 元杂芳基；或者，环 A 选自苯基且环 B 选自 6 元杂芳基；

或者，环 A 选自苯基、或吡啶基；或者，环 B 选自苯基、或吡啶基；



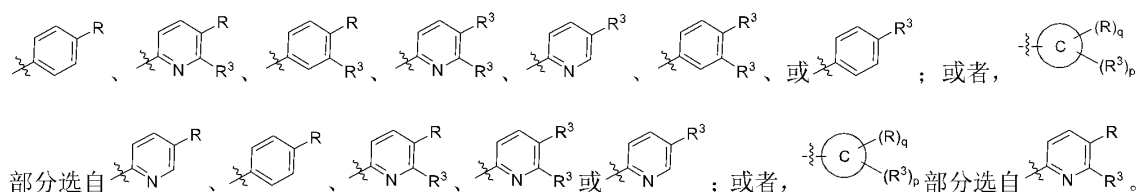
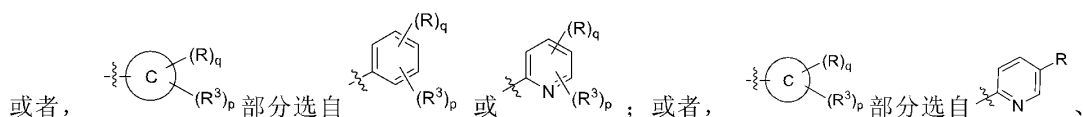
4. 如权利要求 1-3 任一项所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中环 C 选自 6-10 元芳基、5-10 元杂环基或 5-10 元杂芳基；或者，环 C 选自苯基、5-6 元杂环基或 5-6 元杂芳基；

或者，环 C 选自 6-10 元芳基或 5-6 元杂芳基；或者，环 C 选自苯基或 5-6 元杂芳基；

或者，环 C 选自苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基或吡喃基；

或者，环 C 选自苯基或吡啶基；

或者，环 C 选自吡啶基；



5. 如权利要求 1-4 任一项所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中每个 R¹ 各自独立地选自羟基、氨基、氰基、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷基氨基、或二 C₁₋₄ 烷基氨基；

或者，每个 R¹ 各自独立地选自卤素、C₁₋₆ 烷基或 C₁₋₆ 烷氧基；

或者，每个 R¹ 各自独立地选自羟基、氨基、氰基、氟、氯、溴、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、二氟甲基、三氟乙基、二甲基氨基、或二乙基氨基；

或者，每个 R¹ 各自独立地选自氟、甲基或甲氧基。

6. 如权利要求 1-5 任一项所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中每个 R² 各自独立地选自羟基、氨基、氰基、卤素、甲基、乙基、正丙基、异丙基、三氟甲基、或二氟甲基；

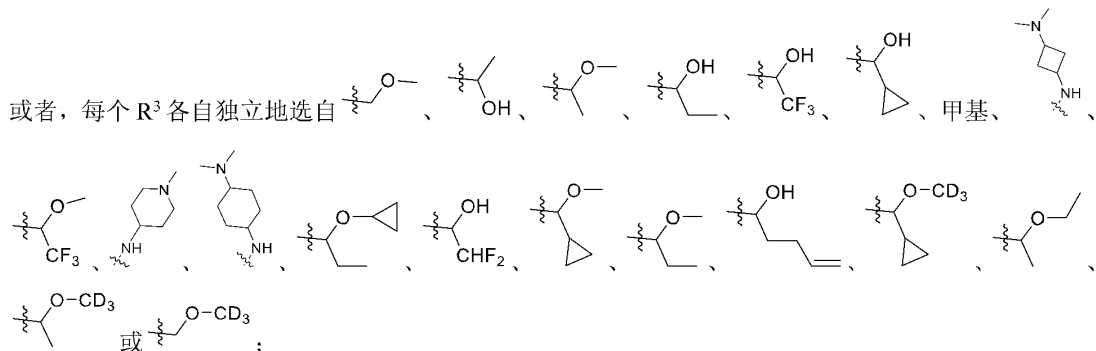
或者，R² 选自氟。

7. 如权利要求 1-6 任一项所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中每个 R³ 各自独立地选自氘、羟基、氨基、氰基、卤素、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基氨基、二 C₁₋₄ 烷基氨基、C₂₋₆ 烯基、或 C₂₋₆ 炔基，所述羟基、氨基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷基氨基、二 C₁₋₄ 烷基氨基、C₂₋₆ 烯基、或 C₂₋₆ 炔基任选地被一个或多个 R^{3a} 取代；

或者，每个 R³ 各自独立地选自氨基、C₁₋₆ 烷基或 C₂₋₈ 烯基，所述氨基、C₁₋₆ 烷基或 C₂₋₈ 烯基任选地被一个或多个 R^{3a} 取代；

或者, 每个 R^3 各自独立地选自氘、氰基、氟、氯、或任选地被一个或多个 R^{3a} 取代的如下基团: 羟基、氨基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 、或 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$;

或者, 每个 R^3 各自独立地选自任选地被一个或多个 R^{3a} 取代的如下基团: 氨基、甲基、乙基、正丙基、或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$;

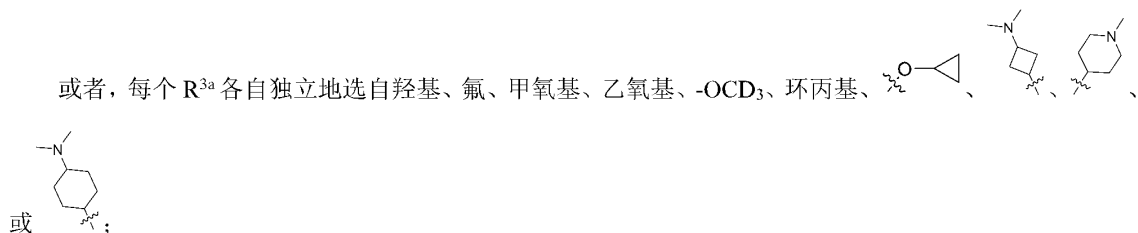


任选地, 每个 R^{3a} 各自独立地选自氘、卤素、氰基、 $=\text{O}$ 、羟基、氨基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、二 C_{1-4} 烷基氨基、3-6 元环烷基、或 4-6 元杂环烷基, 所述羟基、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基氨基、二 C_{1-4} 烷基氨基、3-6 元环烷基、或 4-6 元杂环烷基任选的被一个或多个 R^{3aa} 取代;

或者, 每个 R^{3a} 各自独立地选自羟基、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、3-6 元环烷基、或 4-6 元杂环基; 所述羟基、 C_{1-6} 烷氧基、3-6 元环烷基、或 4-6 元杂环基任选的被一个或多个 R^{3aa} 取代;

或者, 每个 R^{3a} 各自独立地选自羟基、卤素、氨基、氰基、 $=\text{O}$ 、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、四氢噻吩基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基, 所述羟基、氨基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、四氢噻吩基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基任选地被一个或多个 R^{3aa} 取代;

或者, 每个 R^{3a} 各自独立地选自氟、羟基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、或哌啶基, 所述羟基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、或哌啶基任选地被一个或多个 R^{3aa} 取代;



任选地, 每个 R^{3aa} 各自独立地选自氘、羟基、卤素、氨基、氰基、 $=\text{O}$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-3} \text{ 烷基})_2$ 、 $-\text{NHC}_{1-3} \text{ 烷基}$ 、 C_{1-3} 烷基、3-6 元环烷基、或 4-6 元杂环烷基;

或者, 每个 R^{3aa} 各自独立地选自氘、 C_{1-6} 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、或 3-6 元环烷基;

或者, 每个 R^{3aa} 各自独立地选自氘、氟、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、甲基、或环丙基。

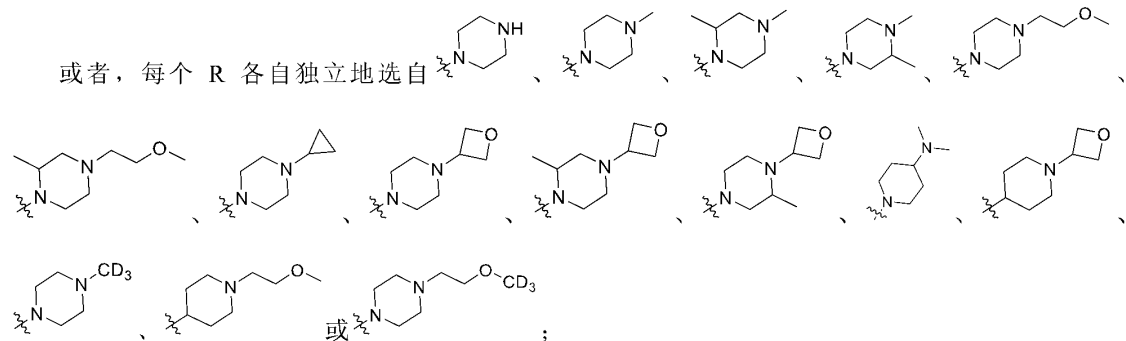
8. 如权利要求 1-7 任一项所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中每个 R 各自独立地选自任选地被一个或多个 R^a 取代的如下基团: 3-8 元环烷基、4-8 元杂环基、6-10 元芳基、5-10 元杂芳基; 或者, 每个 R 各自独立地选自任选地被一个或多个 R^a 取代的如下基团: 3-6 元环烷基、4-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基;

或者, 每个 R 各自独立地选自 4-12 元杂环基, 所述 4-12 元杂环基任选地被一个或多个 R^a 取代;

或者, 每个 R 各自独立地选自任选地被一个或多个 R^a 取代的如下基团: 环丙基、环丁基、环戊基、

环己基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、四氢噻吩基、哌啶基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、哌嗪基、吗啉基、1,4-二氧六环基、硫代吗啉基、呋喃基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、苯基、吡啶基、噻啶基、哒嗪基、吡嗪基、或吡喃基；

或者，每个 R 各自独立地选自任选地被一个或多个 R^a 取代的如下基团：哌啶基或哌嗪基；



任选地，每个 R^a 各自独立地选自氘、羟基、卤素、氨基、氰基、=O、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-NHC₁₋₃ 烷基、C₁₋₄ 烷基、羟基 C₁₋₄ 烷基、卤代 C₁₋₄ 烷基、氘代 C₁₋₄ 烷基、氨基 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基 C₁₋₃ 亚烷基、氘代 C₁₋₃ 烷氧基 C₁₋₃ 亚烷基、卤代 C₁₋₃ 烷氧基 C₁₋₃ 亚烷基、C₁₋₃ 烷基氨基 C₁₋₃ 亚烷基、二 C₁₋₃ 烷基氨基 C₁₋₃ 亚烷基、C₁₋₃ 烷硫基 C₁₋₃ 亚烷基、3-6 元环烷基、4-6 元杂环烷基、3-6 元环烷基 C₁₋₃ 亚烷基、或 4-6 元杂环烷基 C₁₋₃ 亚烷基；

或者，每个 R^a 各自独立地选自-N(C₁₋₆ 烷基)₂、C₁₋₆ 烷基、氘代 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 亚烷基、氘代 C₁₋₆ 烷氧基 C₁₋₆ 亚烷基、3-6 元环烷基、或 4-6 元杂环基；

或者，每个 R^a 各自独立地选自 C₁₋₃ 烷氧基 C₁₋₃ 亚烷基、C₁₋₃ 烷基氨基 C₁₋₃ 亚烷基、二 C₁₋₃ 烷基氨基 C₁₋₃ 亚烷基、3-6 元环烷基、或 4-6 元杂环烷基；

或者，每个 R^a 各自独立地选自氘、羟基、卤素、氨基、氰基、=O、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-N(CH₂CH₃)₂、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、羟基甲基、羟基乙基、三氟甲基、二氟甲基、单氟甲基、三氟乙基、五氟乙基、三氟甲基、二氟甲基、单氟甲基、-CH₂NH₂、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂CH₃、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCH₂CH₃、-CH₂CH₂OCD₃、-CH₂NHCH₃、-CH₂CH₂NHCH₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CH₂CH₂N(CH₃)₂、-CH₂SCH₃、-CH₂CH₂SCH₃、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、四氢噻吩基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、氮杂环丁基甲基、氧杂环丁基甲基、四氢呋喃基甲基、四氢吡咯基甲基、四氢噻吩基甲基、哌啶基甲基、哌嗪基甲基、或吗啉基甲基；

或者，每个 R^a 各自独立地选自-N(CH₃)₂、甲基、三氟甲基、-CH₂CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OCD₃、环丙基、或氧杂环丁基。

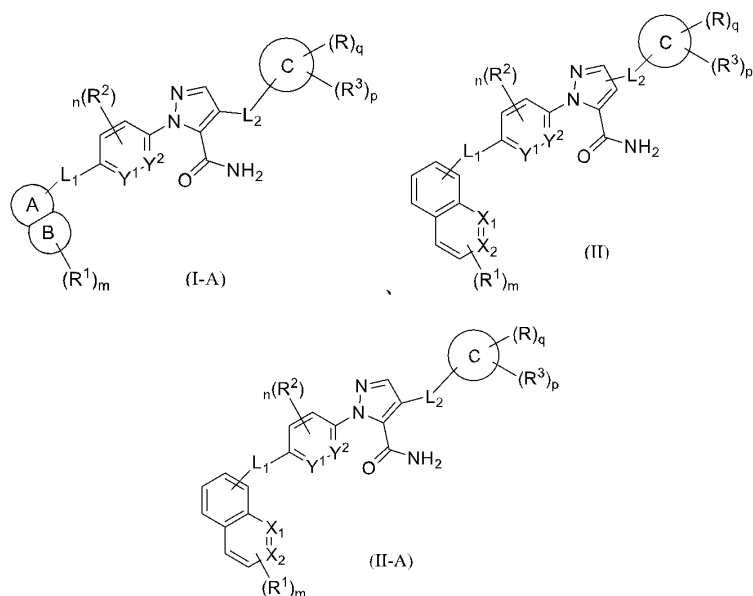
9. 如权利要求 1-8 任一项所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中 L₁ 选自键、-C₁₋₃ 亚烷基-、-C(O)NHC₁₋₃ 亚烷基-、-NHC(O)C₁₋₃ 亚烷基-、或-NHC₁₋₃ 亚烷基-，所述-C₁₋₃ 亚烷基-、-C(O)NHC₁₋₃ 亚烷基-、-NHC(O)C₁₋₃ 亚烷基-、或-NHC₁₋₃ 亚烷基-任选地被一个或多个选自羟基、卤素、氨基、氰基、=O、或 C₁₋₃ 烷基的基团取代；或者 L₁ 选自-C(O)NHC₁₋₆ 亚烷基-、或-NHC₁₋₆ 亚烷基-；或者，L₁ 选自键、-亚甲基-、-C(O)NHCH₂-、-NHC(O)CH₂-、或-NHCH₂-；或者，L₁ 选自-C(O)NHCH₂-或-NHCH₂-；

任选地，L₂ 选自-NH-。

10. 如权利要求 1-9 任一项所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中 m 选自 0、1、2 或 3；或者，m 选自 1 或 2；任选地，n 选自 0、1 或 2；或者，n 为 0；任选地，p 选自 0、1、2 或 3；或者，p 选自 1 或 2；或者，p 选自 0 或 1；任选地，q 选自 1 或 2；或者，q 为 1。

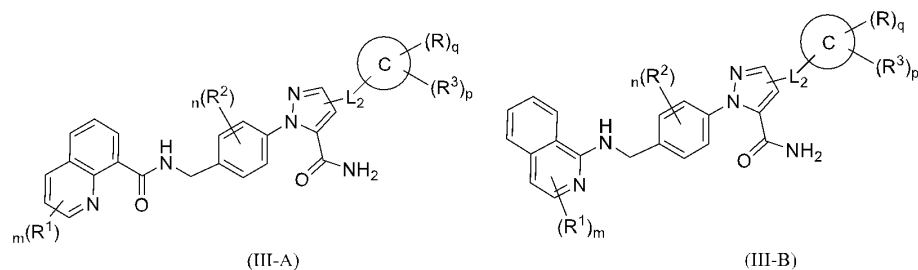
11. 如权利要求 1-10 任一项所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中所述式 (I)

化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐选自式 (I-A) 化合物、式 (II) 化合物或式 (II-A) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，



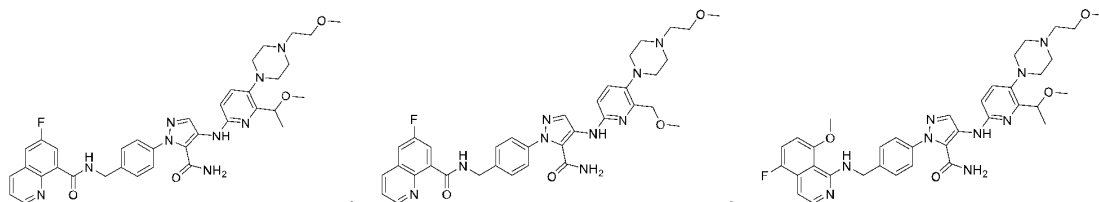
其中， R^1 、 m 、 L_1 、 Y_1 、 Y_2 、 R^2 、 n 、 L_2 、环 A、环 B、环 C、 R 、 q 、 R^3 、 p 的定义如权利要求 1-10 任一项所述， X_1 和 X_2 分别独立的选自 CH 或 N；或者， X_1 选自 N， X_2 选自 CH；或者， X_1 选自 CH， X_2 选自 N。

12. 如权利要求 1-10 任一项所述的式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中所述式 (I) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐选自式 (III-A) 化合物或式 (III-B) 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，



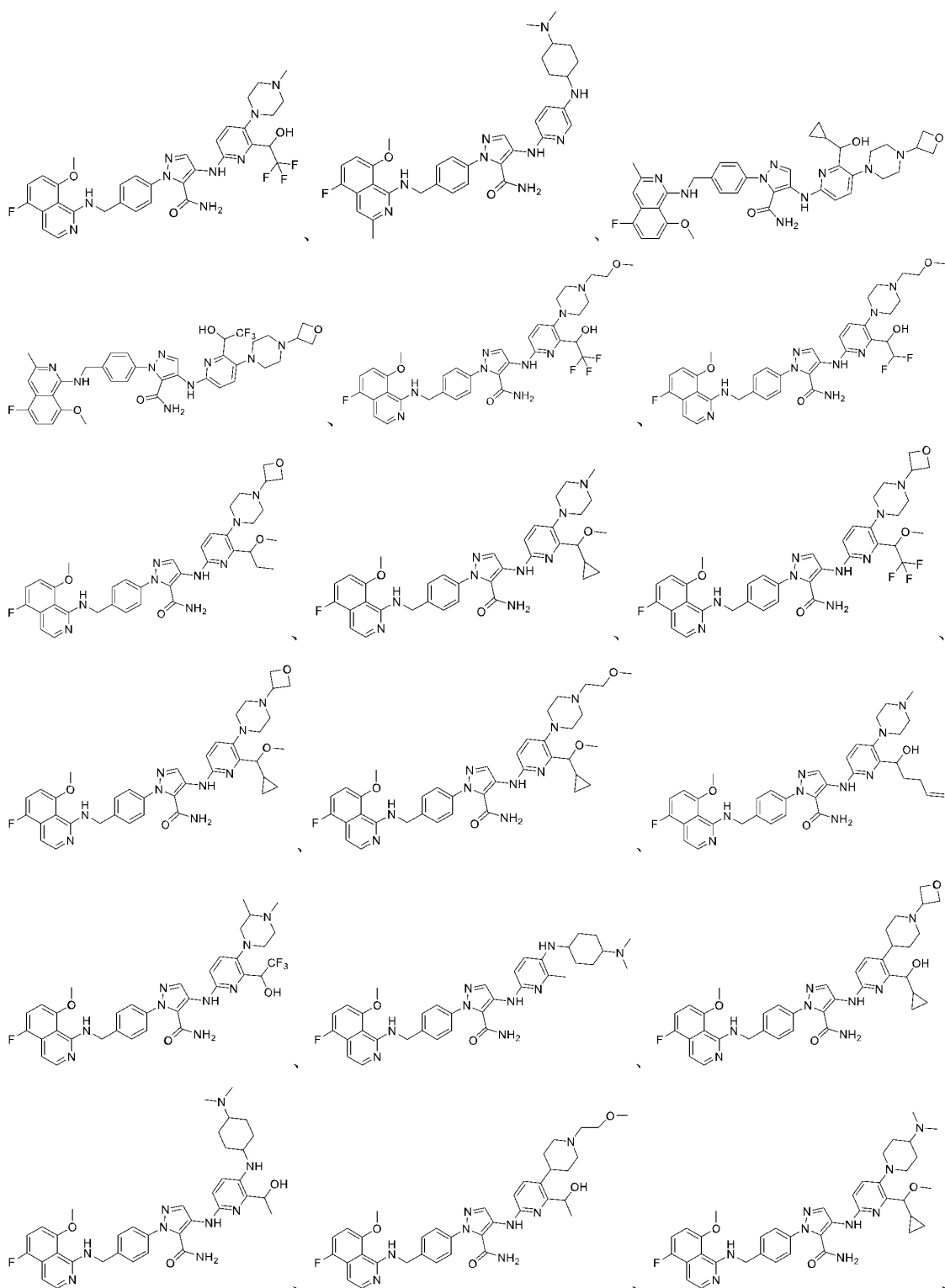
其中， R^1 、 m 、 R^2 、 n 、 L_2 、环 C、 R 、 q 、 R^3 、 p 的定义如权利要求 1-11 任一项所述。

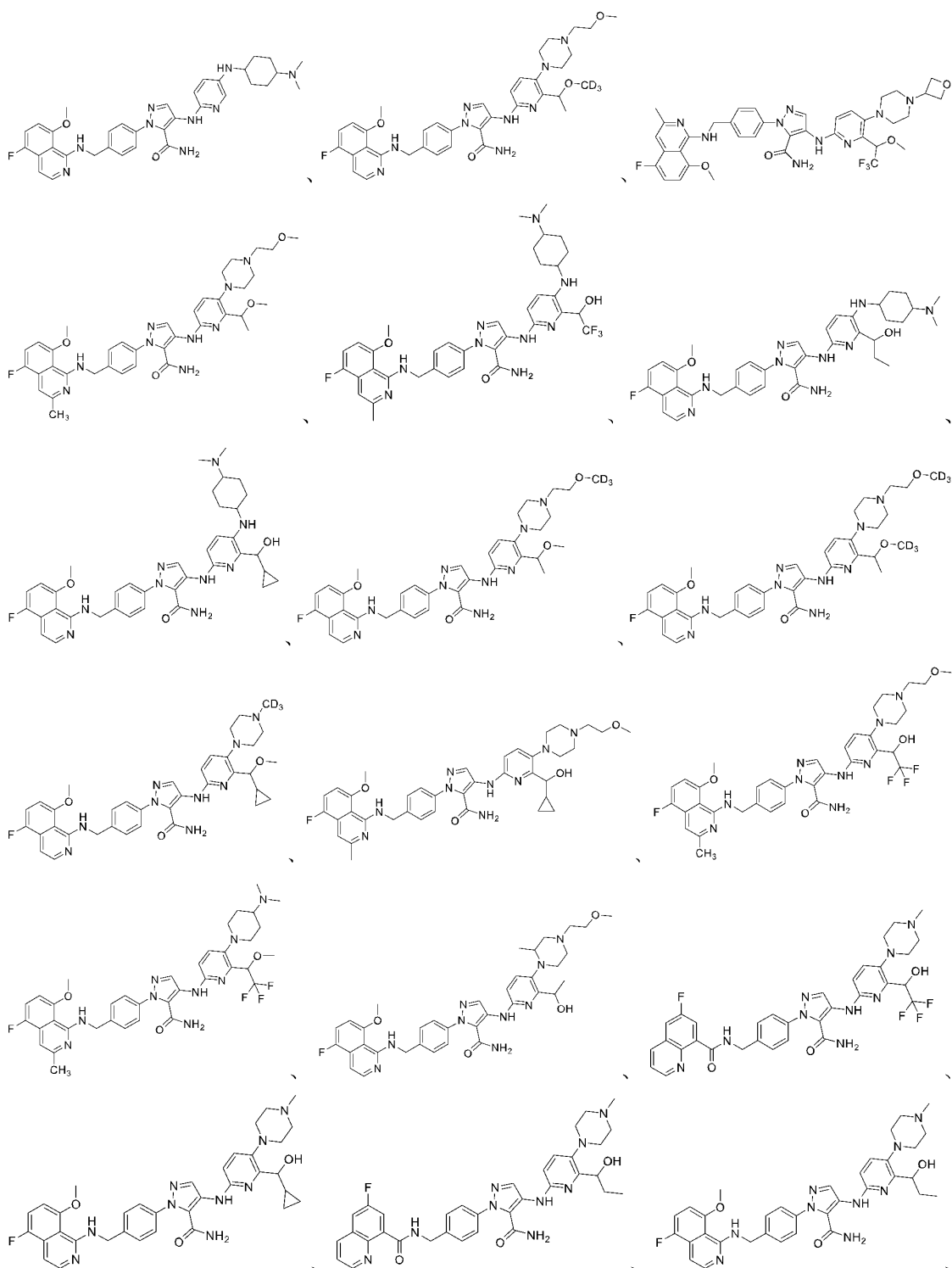
13. 以下化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐：

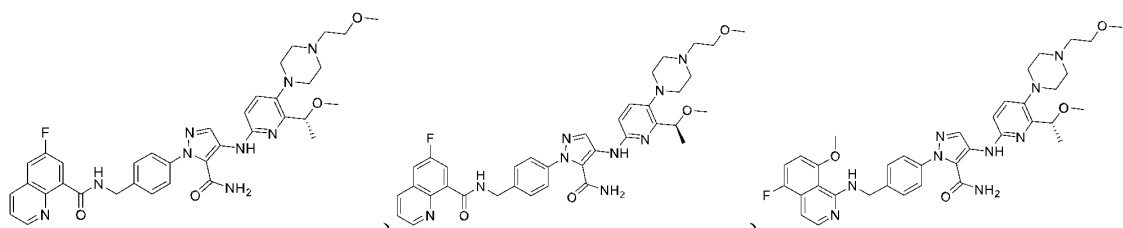
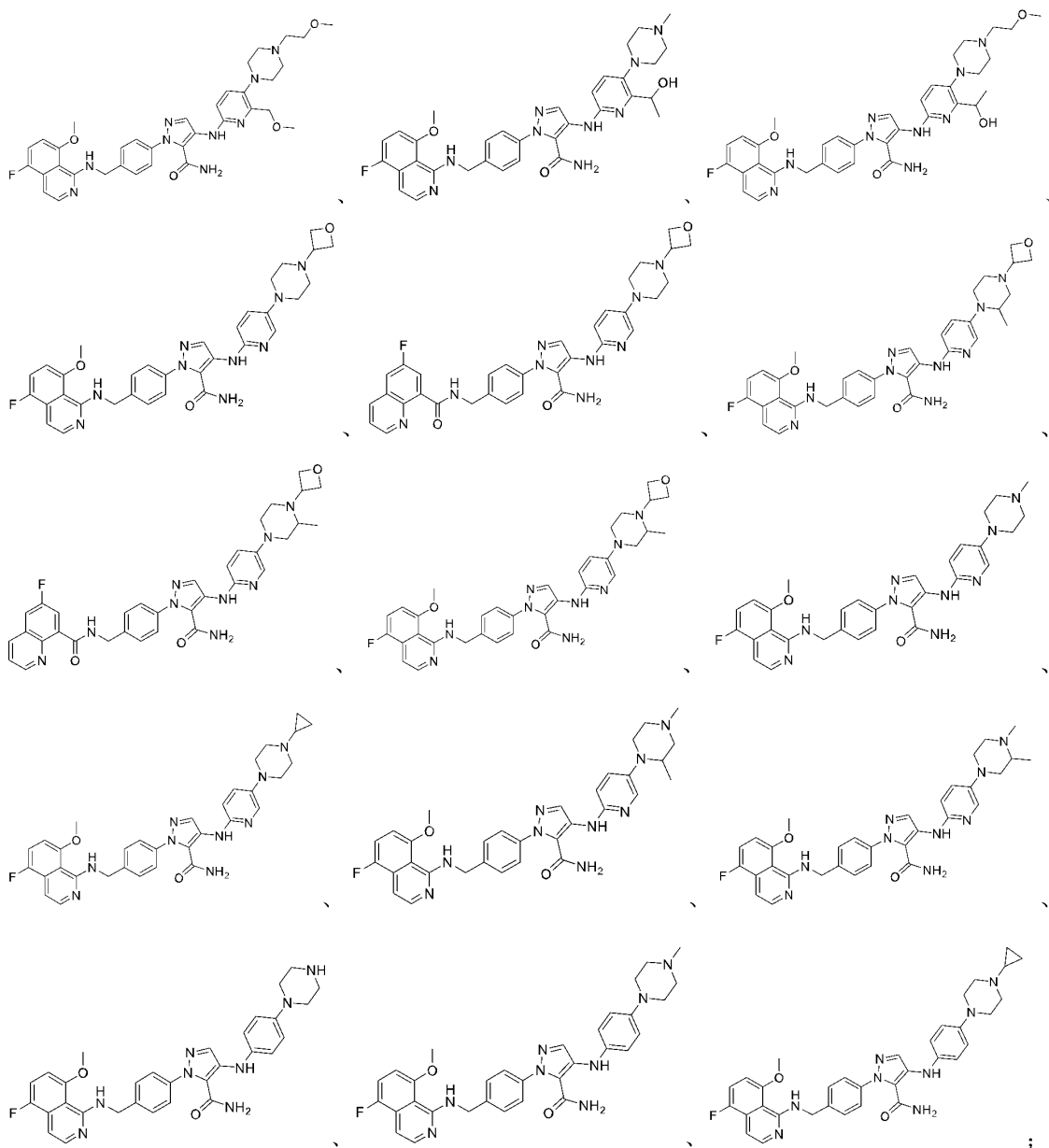


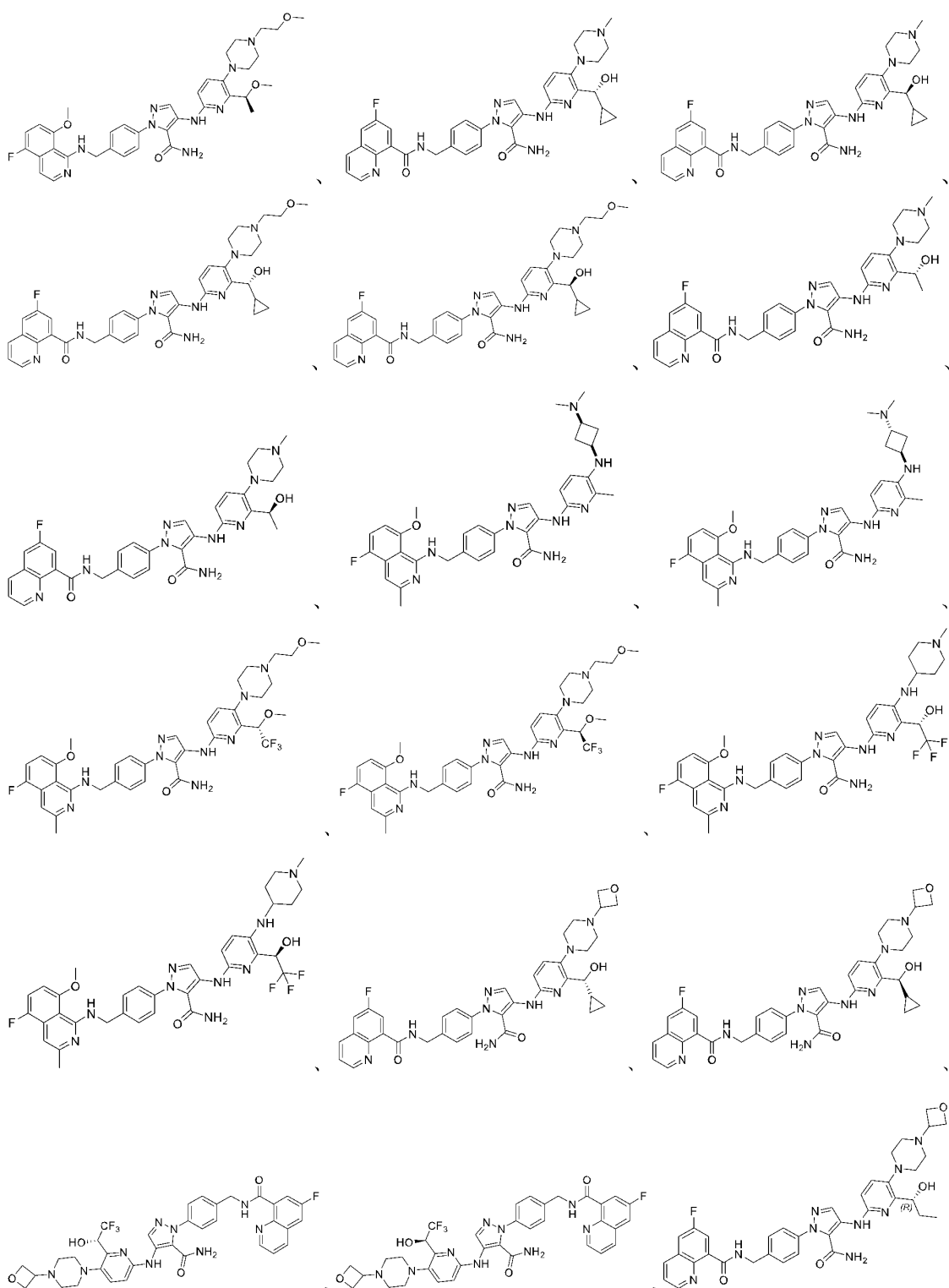


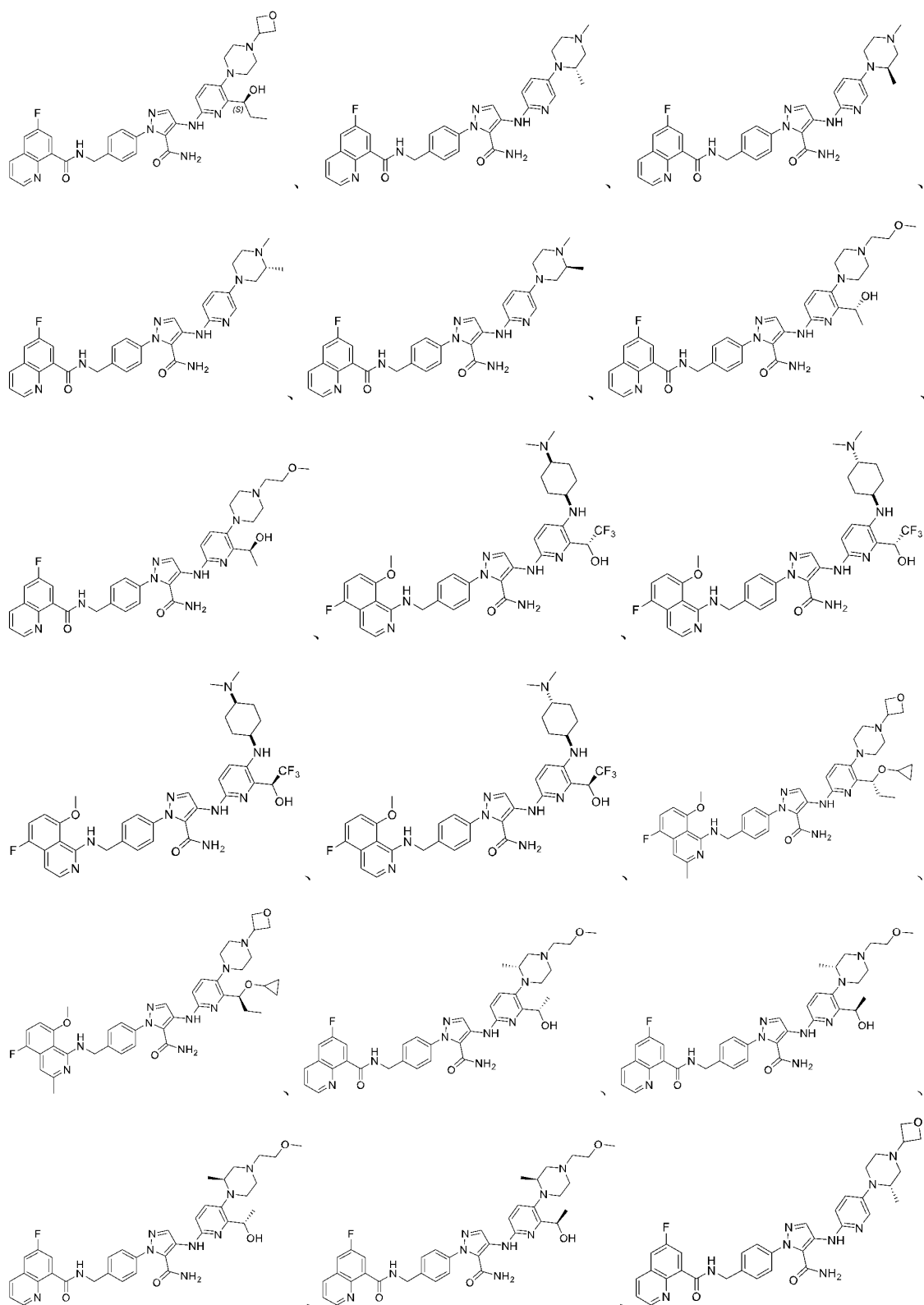




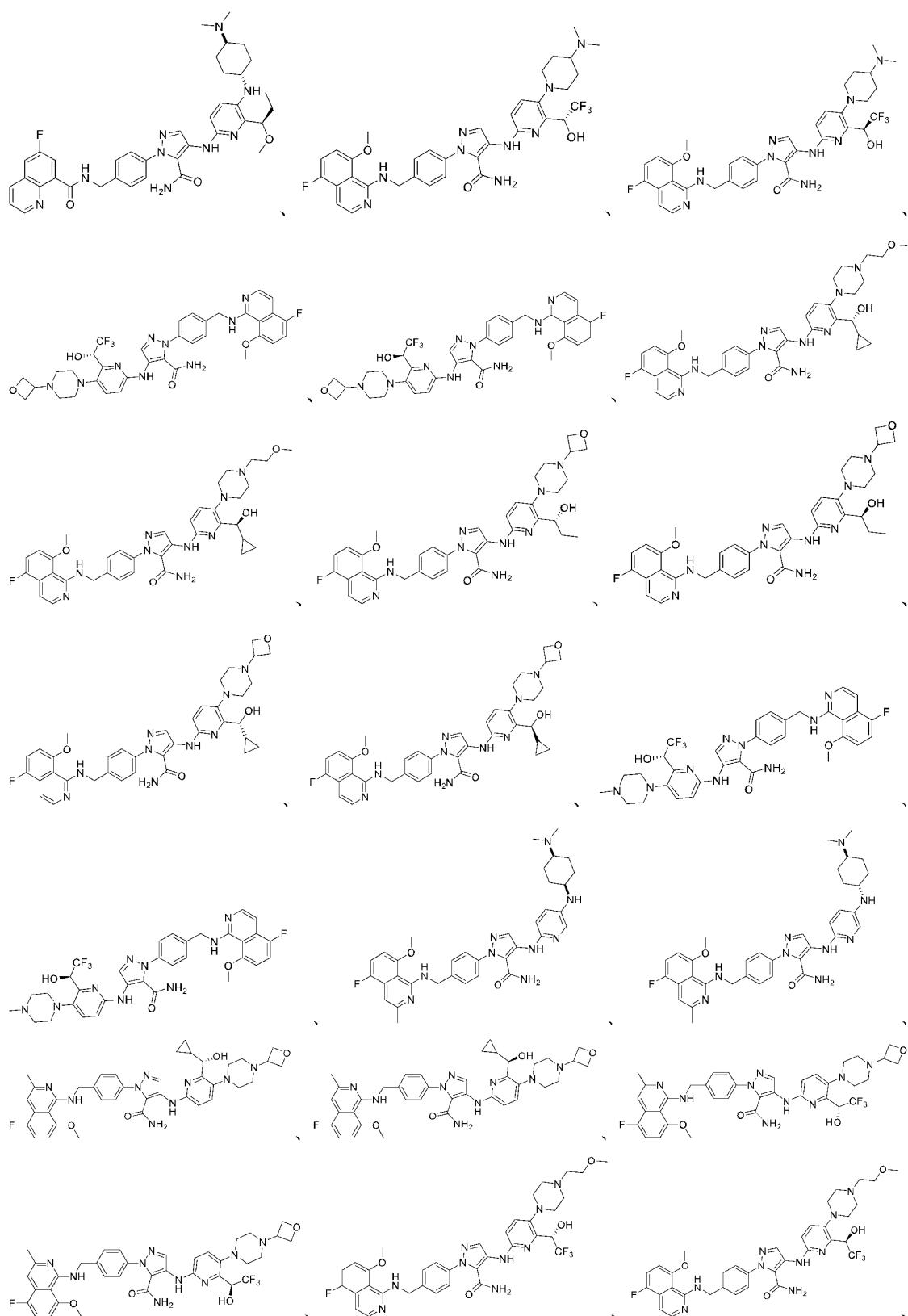


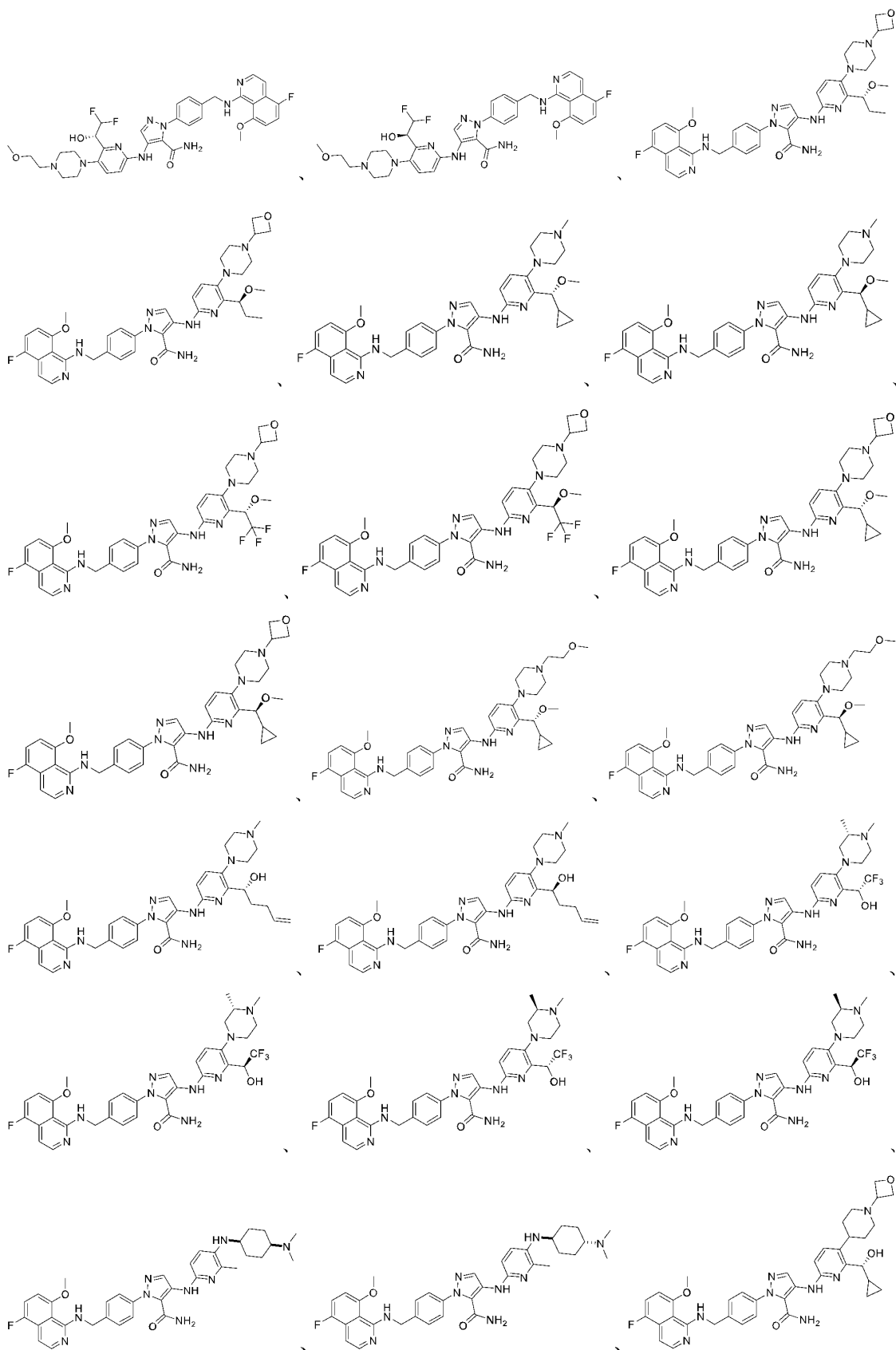


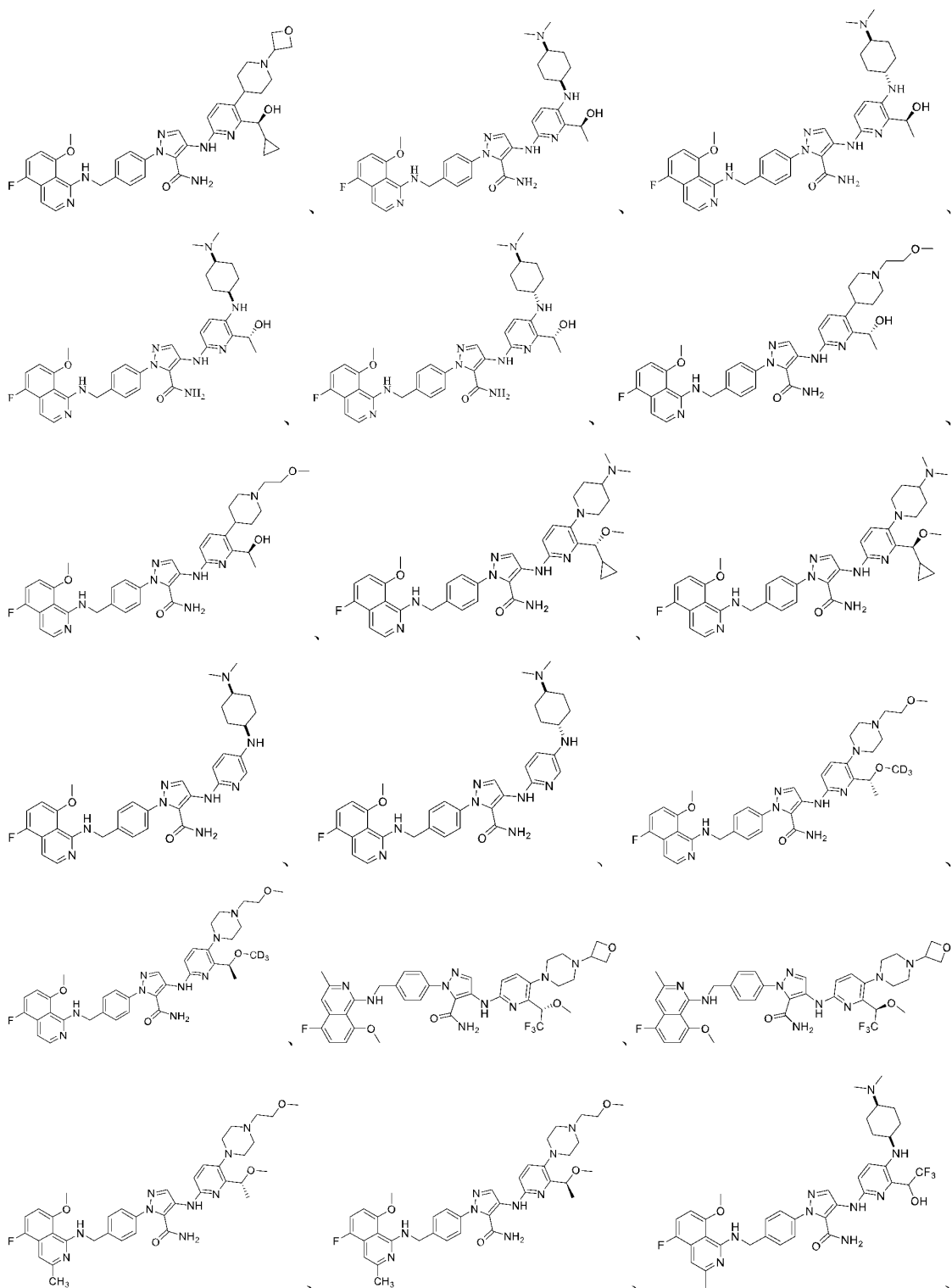


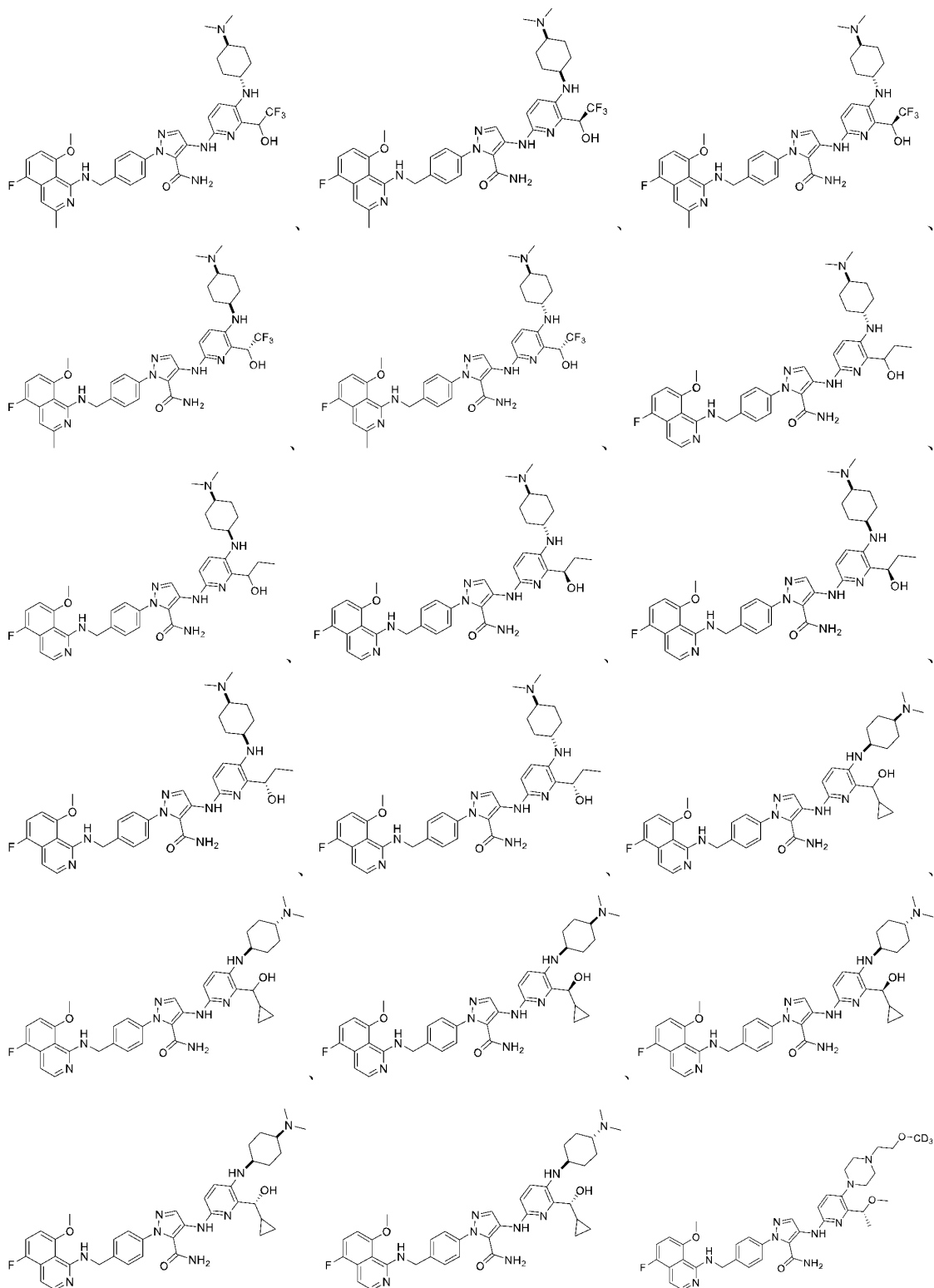


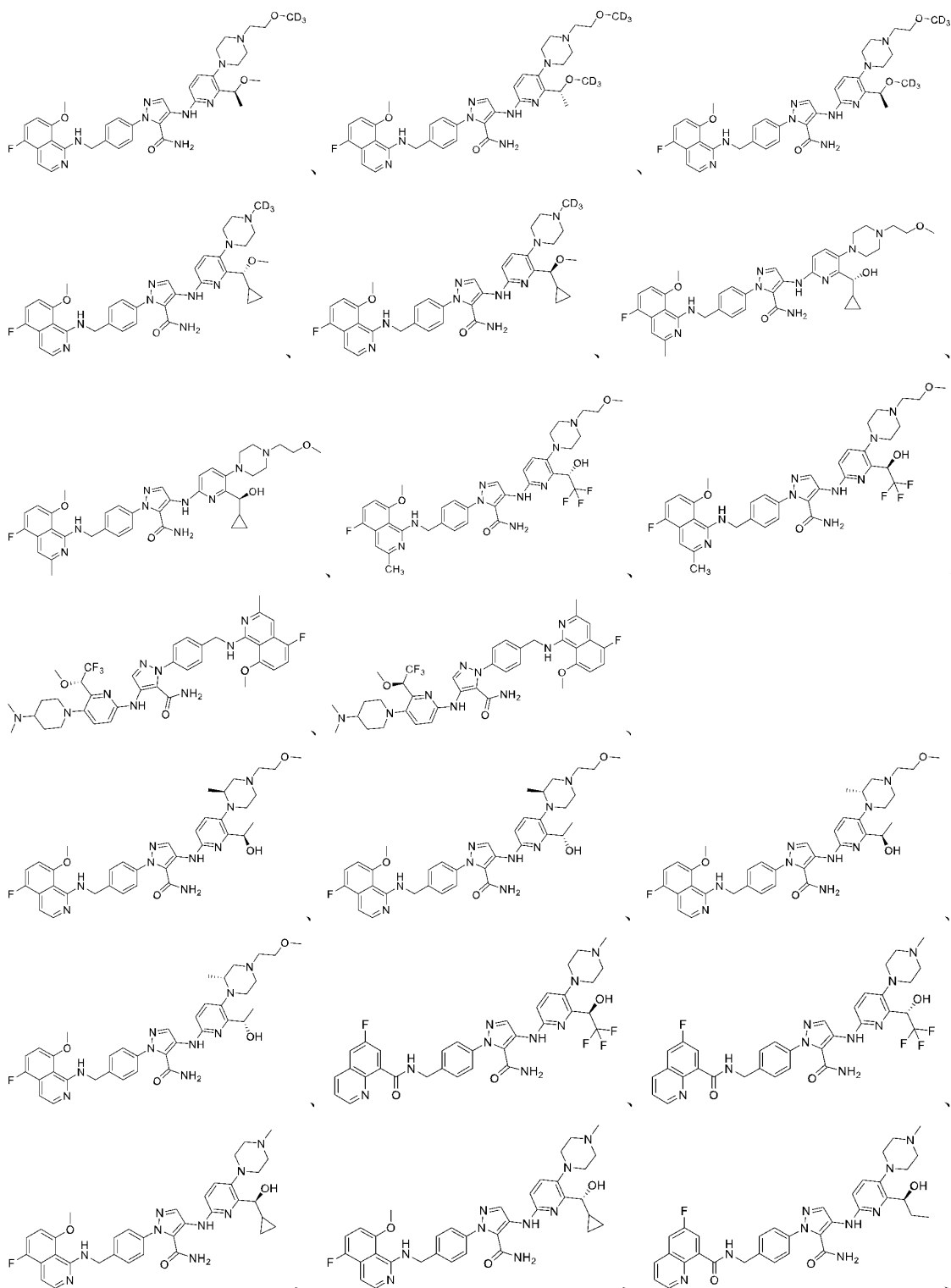














14. 药物组合物，其包含权利要求 1-13 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐。

15. 权利要求 1-13 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或权利要求 14 所述的药物组合物在制备治疗 BTK 相关疾病的药物中的用途；任选地，所述 BTK 相关疾病选自癌症或免疫性疾病；或者，所述 BTK 相关疾病选自淋巴瘤；任选地，所述淋巴瘤选自弥漫大 B 细胞淋巴瘤。