

选择性抑制PARP1的氟代喹啉酮衍生物

本申请主张如下优先权：

CN202210495459.8，申请日：2022年05月07日；

CN202210693545.X，申请日：2022年06月17日；

CN202211204558.2，申请日：2022年09月29日；

CN202211351783.9，申请日：2022年10月31日；

CN202211408423.8，申请日：2022年11月10日；

CN202211593592.3，申请日：2022年12月09日；

CN202310088997X，申请日：2023年02月02日；

CN2023101237901，申请日：2023年02月15日；

CN2023102323675，申请日：2023年03月10日；

CN2023103034259，申请日：2023年03月23日；

CN2023103408613，申请日：2023年03月31日；

CN202310388951X，申请日：2023年04月12日。

技术领域

本发明涉及一系列氟取代杂环化合物，具体涉及式（XII）所示化合物及其药学上可接受的盐。

背景技术

多聚ADP核糖聚合酶（poly-ADP-ribose polymerase, PARP），是一个超大蛋白酶家族，家族目前由18名成员组成，在许多细胞周期过程中如复制、重组、染色质重塑和DNA损伤修复，均发挥重要作用。

其中PARP1和PARP2因其在DNA损伤修复中的作用而被广泛研究，PARP1被DNA损伤断裂激活，并发挥催化多聚(ADP-核糖)(PAR)链加入靶蛋白的作用。这种翻译后修饰，被称为PARylation，介导额外的DNA修复因子招募到DNA损伤。在完成这一招募作用后，PARP自动parylation触发DNA中结合的PARP的释放，从而允许进入其它DNA修复蛋白完成修复。

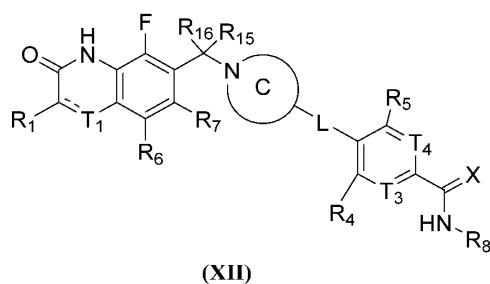
抑制PARP家族酶已被开发为抗肿瘤的一种策略，通过失活互补DNA修复途径选择性地杀死癌细胞。许多临床前和临床研究表明，肿瘤细胞具有BRCA1或BRCA2突变，而BRCA是通过同源重组(HR)参与双链DNA断裂(DSB)修复的关键肿瘤抑制蛋白，这些肿瘤具有缺陷同源重组修复(HRD)通路，并依赖于PARP酶的功能生存。BRCA突变的肿瘤生长，会变得对PARP通路更依赖，使得其对PARP1抑制剂特别敏感。PARP抑制剂除了对BRCA突变的癌症有效外，临床还验证了PARP抑制剂在非BRCA突变的肿瘤中展示了一定的疗效，这些肿瘤表现出同源重组缺陷。

与其他临床PARP1/2抑制剂相比，高选择性PARP1抑制剂，提高了PARP1对PARP2的选择性，能降低因抑制PARP2而带来的血液毒性，临床上实现更好的疗效和更低的毒性。因此，有效和安全的PARP抑制剂的医疗需求尚未得到满足。特别是对PARP1有选择性的PARP抑制剂。

PARP1选择性抑制剂，可单独用于BRCA1/2突变（合成致死机制）的卵巢癌、乳腺癌，三阴乳腺癌和前列腺癌等实体瘤；也可以作为联合治疗药物，增强DNA损伤机理的抗癌药物（如DNA烷基化剂、拓扑异构酶抑制剂和铂类化疗药物）以及放疗的效果；还可与其它靶向药联用，如PD-1抑制剂、雄激素受体（AR）抑制剂、细胞周期检查点激酶（Chk）抑制剂、c-Met抑制剂等，用于BRCA阴性或阳性的各种实体瘤的治疗。

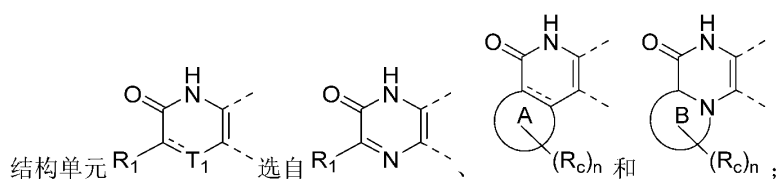
发明内容

本发明提供了式（XII）所示化合物或其药学上可接受的盐，



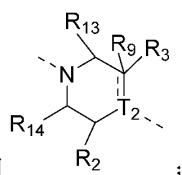
其中,

X 选自 O 和 S;



环 A 选自苯基和 6 元杂芳基;

环 B 选自 6 元杂芳基;



选自单键或双键;

T_2 选自 C、N 和 CH;

T_3 和 T_4 分别独立地选自 N 和 CR₁₀;

R_1 选自 C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₅ 环烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₅ 环烷基分别独立地任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

R_2 选自 H 和 C₁₋₃ 烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

R_3 选自 H 和卤素;

R_9 不存在, 或者选自 H 和卤素;

R_4 选自 H、卤素、CN、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基;

R_5 选自 H、卤素、CN、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基;

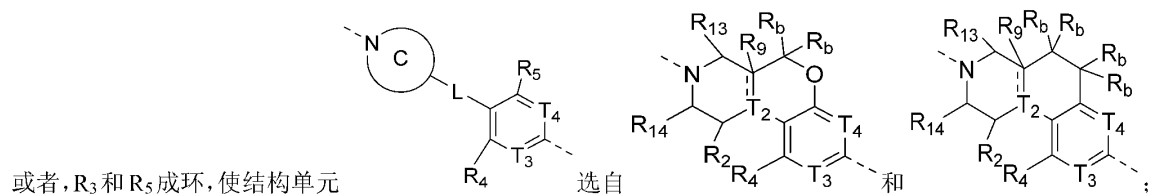
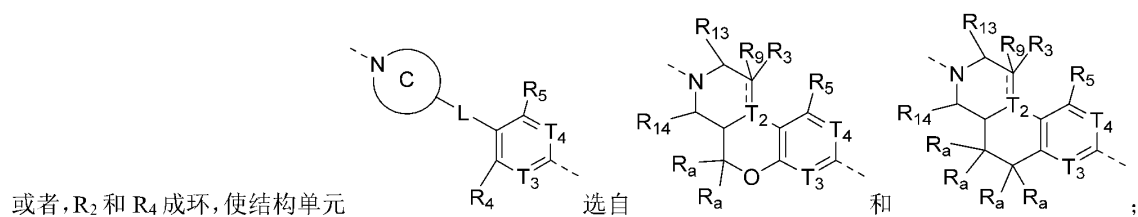
R_6 和 R_7 分别独立地选自 H、卤素、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基, 所述 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基分别独立地任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

R_8 选自 C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₅ 环烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₅ 环烷基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R_{10} 选自 H 和卤素;

R_{13} 和 R_{14} 分别独立地选自 H、卤素、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基和 C₃₋₅ 环烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基和 C₃₋₅ 环烷基分别独立地任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

R_{15} 和 R_{16} 分别独立地选自 H、D、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基, 所述 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基分别独立地任选被 1、2 或 3 个卤素取代;



各 R_a 分别独立地选自 H、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{3-5} 环烷基, 所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{3-5} 环烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

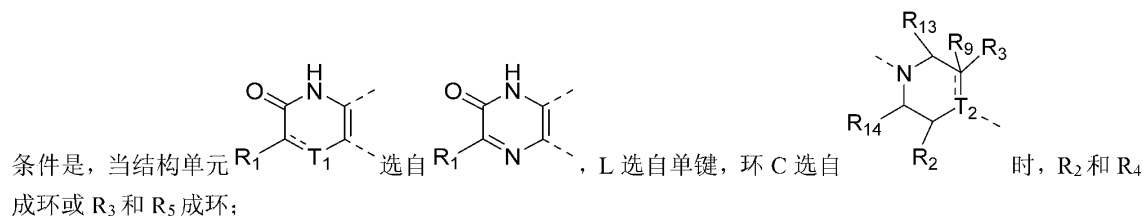
或者, 相邻原子上的两个 R_a 与它们连接的原子一起形成双键或环丙基;

各 R_b 分别独立地选自 H、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{3-5} 环烷基, 所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{3-5} 环烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

各 R_c 分别独立地选自 H、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{3-5} 环烷基, 所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{3-5} 环烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

各 R 分别独立地选自卤素和 D;

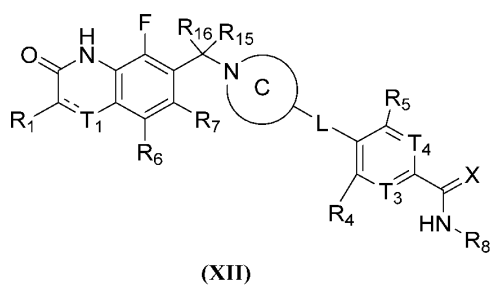
n 选自 0、1、2、3 和 4;



所述卤素表示 F、Cl、Br 和 I 原子;

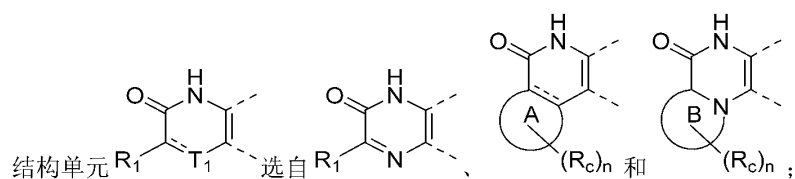
所述 5-6 元杂芳基中的“杂”表示 1、2、3 或 4 个分别独立地选自 -O-、-S- 和 -N- 的杂原子或杂原子团。

本发明还提供了式 (XII) 所示化合物或其药学上可接受的盐,



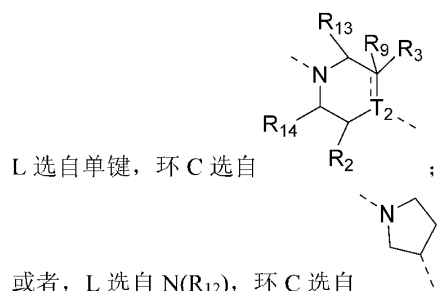
其中,

X 选自 O、S 和 N(R_d);



环 A 选自苯基和 5-6 元杂芳基;

环 B 选自 5-6 元杂芳基;



 选自单键或双键;

T_2 选自 C、N 和 CH;

T_3 和 T_4 分别独立地选自 N 和 CR_{10} ;

R_1 选自 C_{1-3} 烷基和 C_{3-5} 环烷基, 所述 C_{1-3} 烷基和 C_{3-5} 环烷基分别独立地任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

R_2 选自 H 和 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

R_3 选自 H 和卤素;

R_9 不存在, 或者选自 H 和卤素;

R_4 选自 H、卤素、CN、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基;

R_5 选自 H、卤素、CN、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基;

R_6 和 R_7 分别独立地选自 H、卤素、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基, 所述 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基分别独立地任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

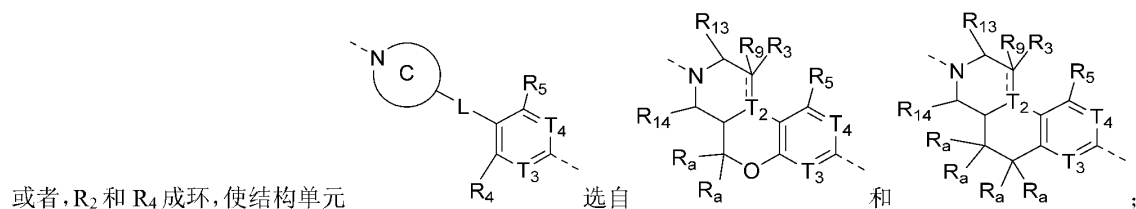
R_8 选自 C_{1-3} 烷基和 C_{3-5} 环烷基, 所述 C_{1-3} 烷基和 C_{3-5} 环烷基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

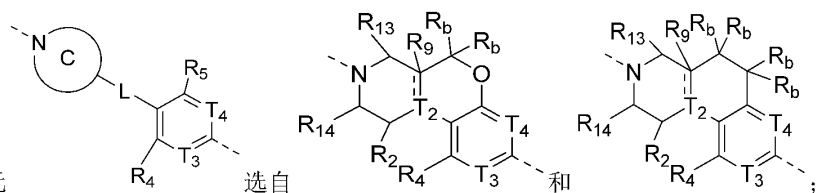
R_{10} 选自 H 和卤素;

R_{12} 选自 H、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{3-5} 环烷基, 所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{3-5} 环烷基分别独立地任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

R_{13} 和 R_{14} 分别独立地选自 H、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{3-5} 环烷基, 所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{3-5} 环烷基分别独立地任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

R_{15} 和 R_{16} 分别独立地选自 H、D、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基, 所述 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基分别独立地任选被 1、2 或 3 个卤素取代;





或者, R_3 和 R_5 成环, 使结构单元

各 R₆ 分别独立地选自 H、卤素、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基和 C₃₋₅ 环烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基和 C₃₋₅ 环烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

或者，相邻原子上的两个 R_a 与它们连接的原子一起形成双键或环丙基；

各 R_b 分别独立地选自 H、卤素、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基和 C₃₋₅ 环烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基和 C₃₋₅ 环烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

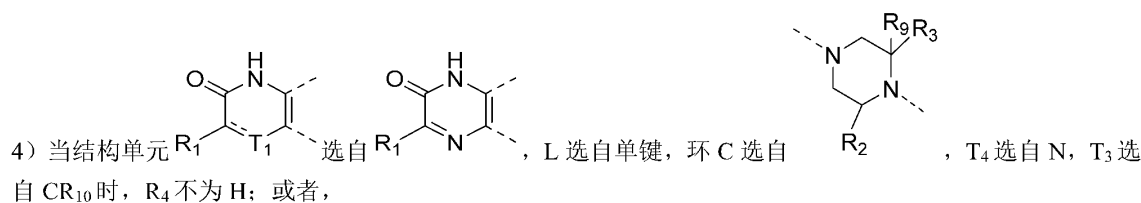
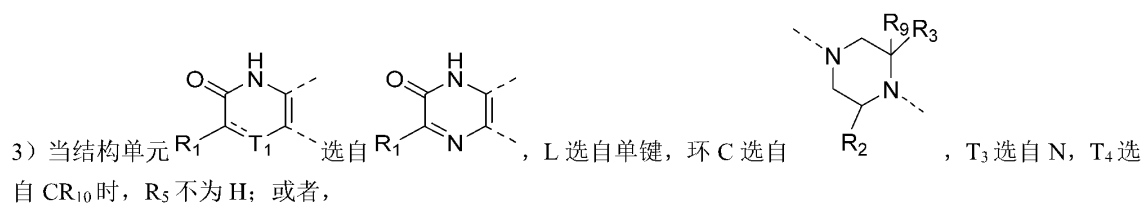
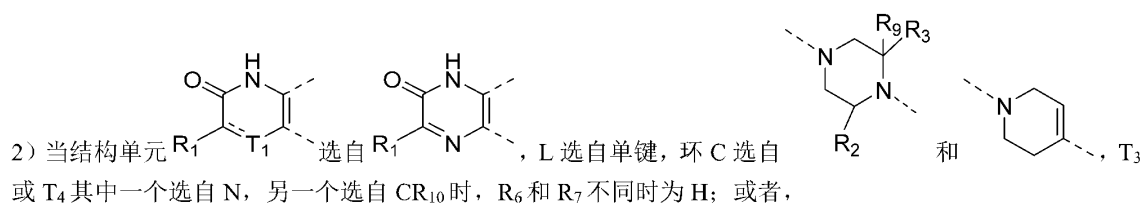
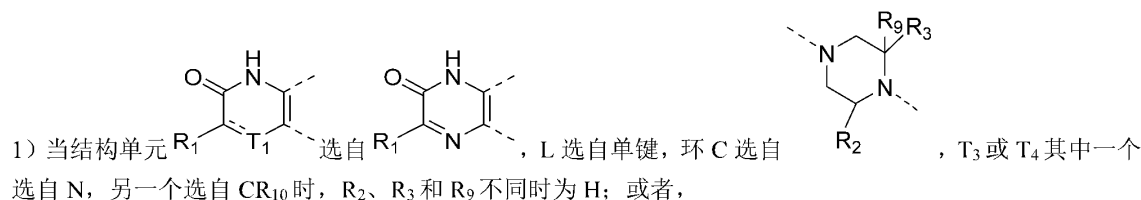
各 R_c 分别独立地选自 H、卤素、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基和 C₃₋₅ 环烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基和 C₃₋₅ 环烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

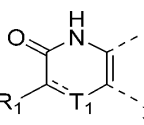
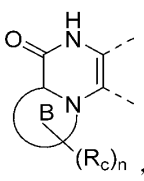
R_d 选自 C₁₋₃ 烷氧基, 所述 C₁₋₃ 烷氧基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

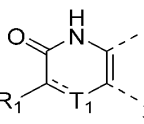
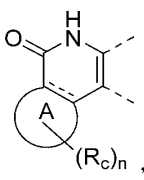
各 R 分别独立地选自卤素和 D;

n 选自 0、1、2、3 和 4:

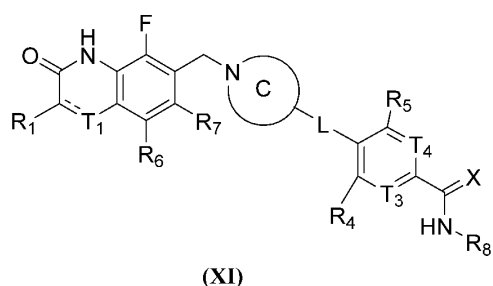
条件是,



5) 当结构单元  选自 , R_{15} 选自 H, R_{16} 选自 H, L 选自单键, 环 C 选自 T₃ 或 T₄ 其中一个选自 N, 另一个选自 CR₁₀ 时, 环 B 不为吡咯基和吡唑基; 或者,

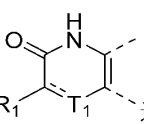
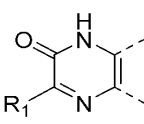
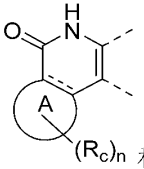
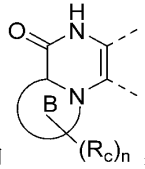
6) 当结构单元  选自 , R_{15} 选自 H, R_{16} 选自 H, L 选自单键, 环 C 选自 T₃ 或 T₄ 其中一个选自 N, 另一个选自 CR₁₀ 时, 环 A 不为呋喃。

本发明还提供了式 (XI) 所示化合物或其药学上可接受的盐,



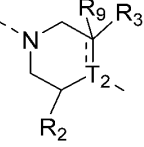
其中,

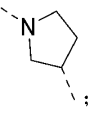
X 选自 O、S 和 N(R_d);

结构单元  选自 ,  和 ;

环 A 选自苯基和 5-6 元杂芳基;

环 B 选自 5-6 元杂芳基;

L 选自单键, 环 C 选自  ;

或者, L 选自 N(R₁₂), 环 C 选自  ;

 选自单键或双键;

T₂ 选自 C、N 和 CH;

T₃ 和 T₄ 分别独立地选自 N 和 CR₁₀;

R₁ 选自 C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₅ 环烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₅ 环烷基分别独立地任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

R₂ 选自 H 和 C₁₋₃ 烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

R₃选自H和卤素；

R₉不存在，或者选自H和卤素；

R₄选自H和卤素；

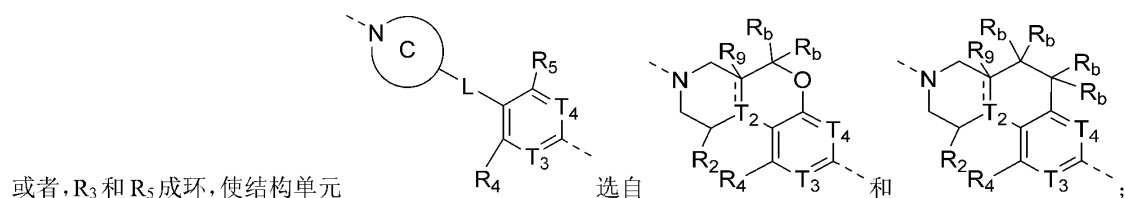
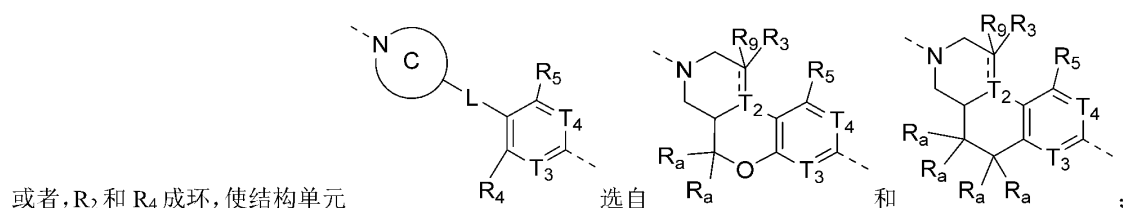
R₅选自H和卤素；

R₆和R₇分别独立地选自H和卤素；

R₈选自C₁₋₃烷基和C₃₋₅环烷基，所述C₁₋₃烷基和C₃₋₅环烷基分别独立地任选被1、2或3个R取代；

R₁₀选自H和卤素；

R₁₂选自H、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基和C₃₋₅环烷基，所述C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基和C₃₋₅环烷基分别独立地任选被1、2或3个卤素取代；



各R_a分别独立地选自H、卤素和C₁₋₃烷基，所述C₁₋₃烷基任选被1、2或3个卤素取代；

或者，相邻原子上的两个R_a与它们连接的原子一起形成双键或环丙基；

各R_b分别独立地选自H、卤素和C₁₋₃烷基，所述C₁₋₃烷基任选被1、2或3个卤素取代；

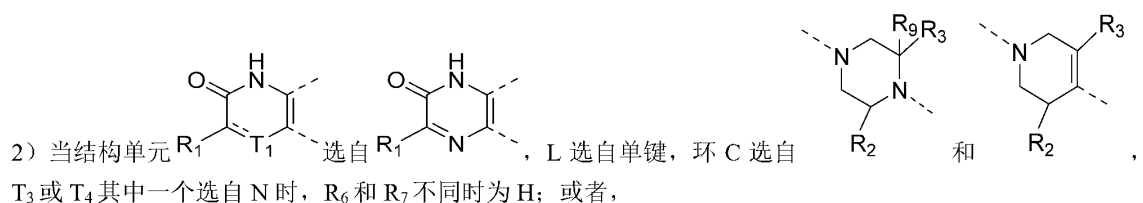
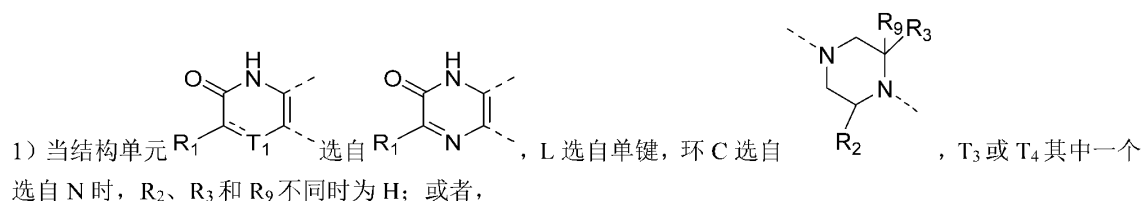
各R_c分别独立地选自H、卤素和C₁₋₃烷基，所述C₁₋₃烷基任选被1、2或3个卤素取代；

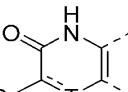
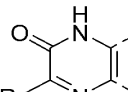
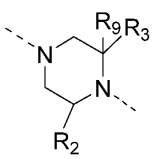
R_d选自C₁₋₃烷氧基，所述C₁₋₃烷氧基任选被1、2或3个卤素取代；

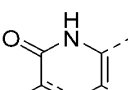
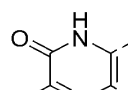
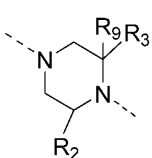
各R分别独立地选自卤素和D；

n选自0、1、2、3和4；

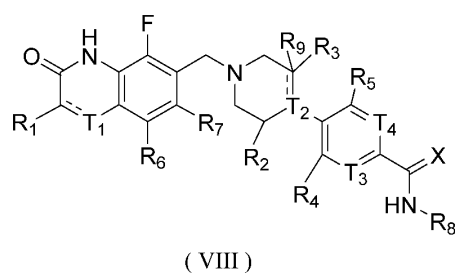
条件是，



3) 当结构单元 R_1 - T_1 选自  选自 , L 选自单键, 环 C 选自 , T_3 选自 N, T_4 选自 CR_{10} 时, R_5 选自卤素; 或者,

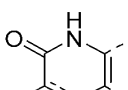
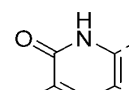
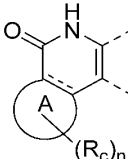
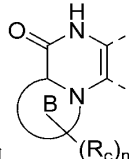
4) 当结构单元 R_1 - T_1 选自  选自 , L 选自单键, 环 C 选自 , T_4 选自 N, T_3 选自 CR_{10} 时, R_4 选自卤素。

本发明还提供了式 (VIII) 所示化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

X 选自 O、S 和 N(R_d);

结构单元 R_1 - T_1 选自  选自 ,  和  ;

环 A 选自苯基和 5-6 元杂芳基;

环 B 选自 5-6 元杂芳基;

 选自单键或双键;

T_2 选自 C、N 和 CH;

T_3 和 T_4 分别独立地选自 N 和 CR_{10} ;

R_1 选自 C_{1-3} 烷基和 C_{3-5} 环烷基, 所述 C_{1-3} 烷基和 C_{3-5} 环烷基分别独立地任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

R_2 选自 H 和 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

R_3 选自 H 和卤素;

R_9 不存在, 或者选自 H 和卤素;

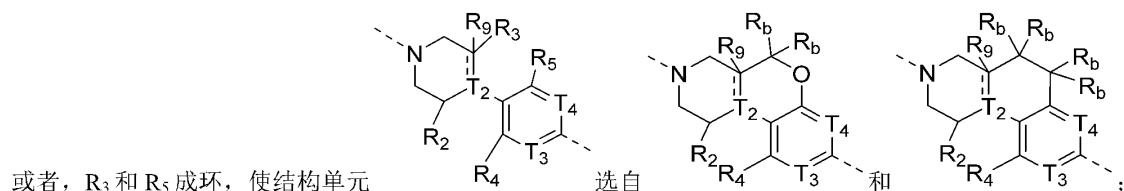
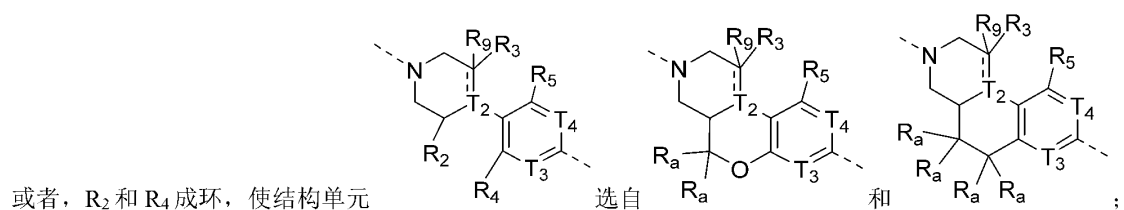
R_4 选自 H 和卤素;

R_5 选自 H 和卤素;

R_6 和 R_7 分别独立地选自 H 和卤素;

R_8 选自 C_{1-3} 烷基和 C_{3-5} 环烷基, 所述 C_{1-3} 烷基和 C_{3-5} 环烷基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R_{10} 选自 H 和卤素;



各 R_a 分别独立地选自 H、卤素和 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

或者, 相邻原子上的两个 R_a 与它们连接的原子一起形成双键或环丙基;

各 R_b 分别独立地选自 H、卤素和 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

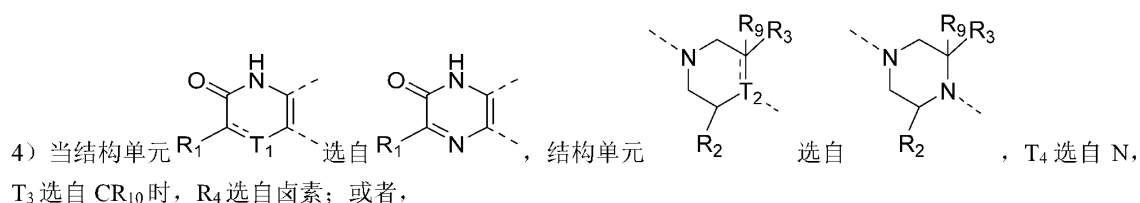
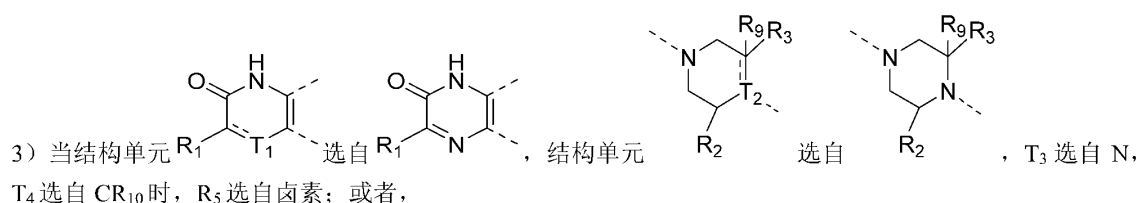
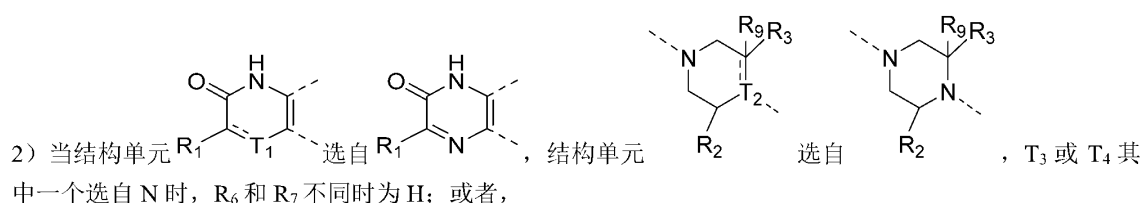
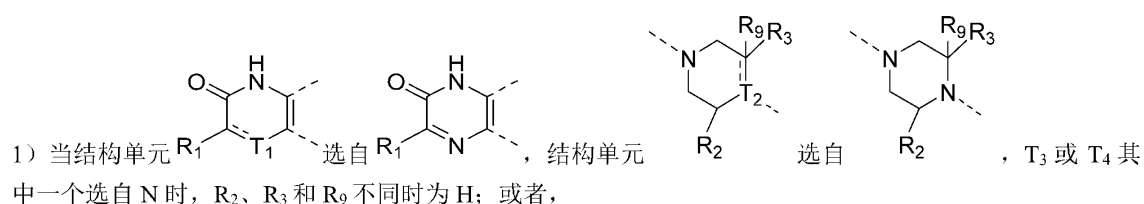
各 R_c 分别独立地选自 H、卤素和 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

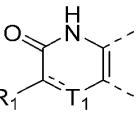
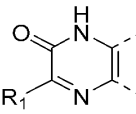
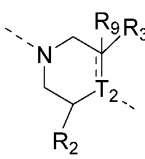
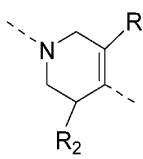
R_d 选自 OCH_3 ;

各 R 分别独立地选自卤素和 D;

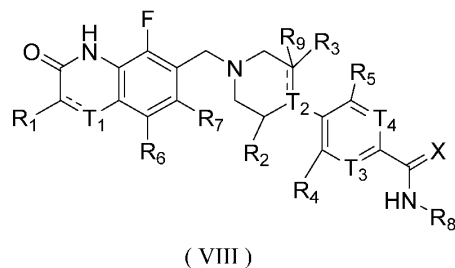
n 选自 0、1、2、3 和 4;

条件是,



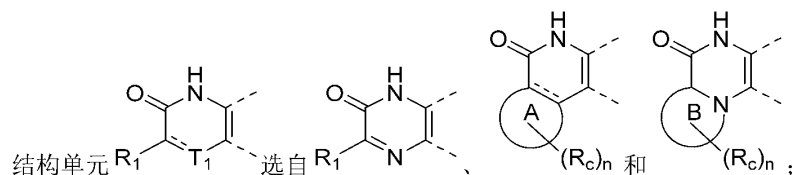
5) 当结构单元 R_1 选自  选自  , 结构单元  选自  , T_3 或 T_4 其中一个选自 N 时, R_6 和 R_7 不同时为 H。

本发明还提供了式 (VIII) 所示化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

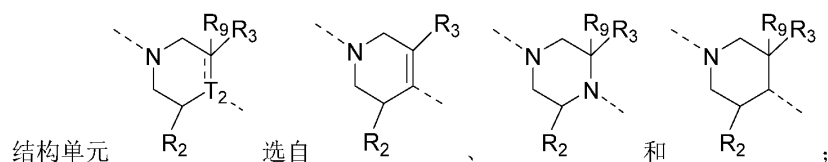
X 选自 O、S 和 N(R_d);



环 A 选自苯基和 5-6 元杂芳基;

环 B 选自 5-6 元杂芳基;

 选自单键或双键;



T_3 和 T_4 分别独立地选自 N 和 CR_{10} ;

R_1 选自 C_{1-3} 烷基和 C_{3-5} 环烷基, 所述 C_{1-3} 烷基和 C_{3-5} 环烷基分别独立地任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

R_2 选自 H 和 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

R_3 和 R_9 分别独立地选自 H 和卤素;

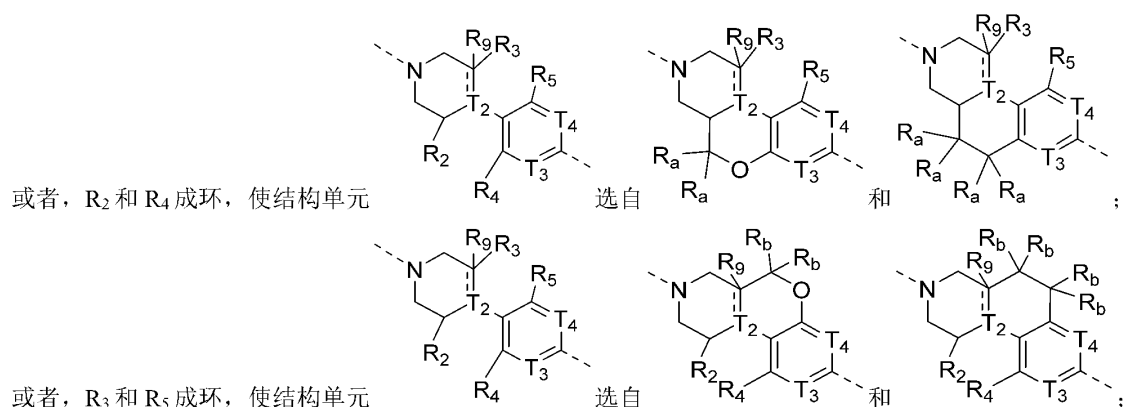
R_4 选自 H 和卤素;

R_5 选自 H 和卤素;

R_6 和 R_7 分别独立地选自 H 和卤素;

R_8 选自 C_{1-3} 烷基和 C_{3-5} 环烷基, 所述 C_{1-3} 烷基和 C_{3-5} 环烷基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R_{10} 选自 H 和卤素;



T_2 选自 C、N 和 CH;

各 R_a 分别独立地选自 H、卤素和 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

或者, 相邻原子上的两个 R_a 与它们连接的原子一起形成双键或环丙基;

各 R_b 分别独立地选自 H、卤素和 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

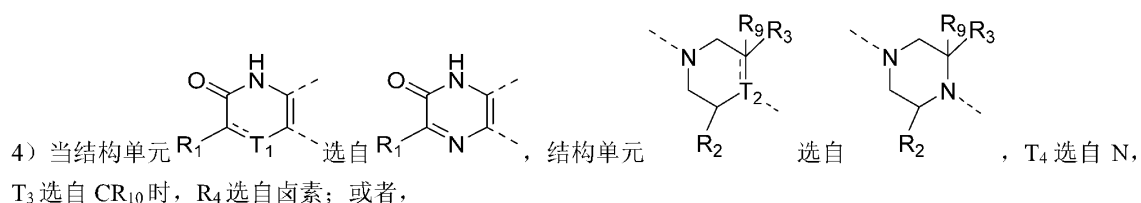
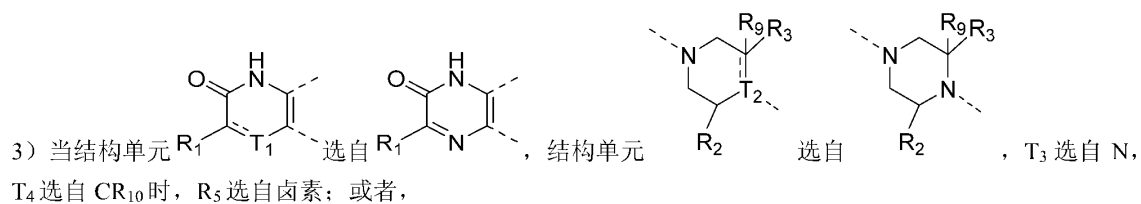
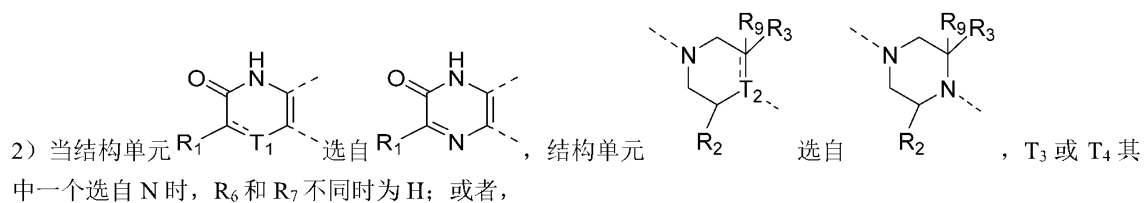
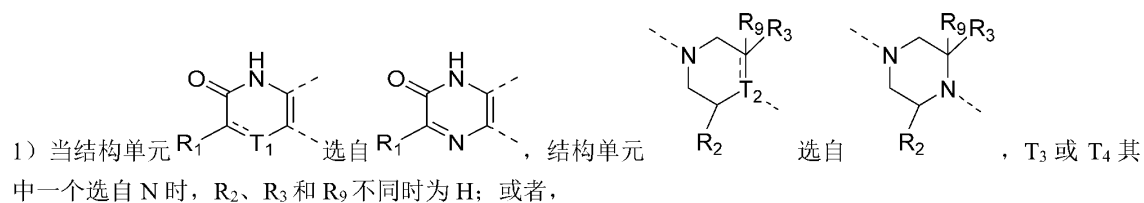
各 R_c 分别独立地选自 H、卤素和 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

R_d 选自 OCH_3 ;

各 R 分别独立地选自卤素和 D;

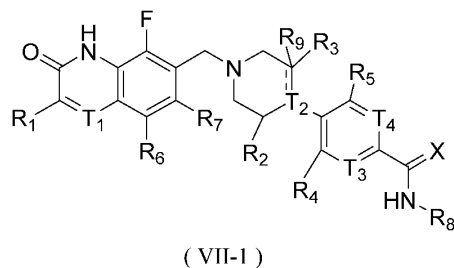
n 选自 0、1、2、3 和 4;

条件是,



5) 当结构单元 R_1 - T_1 选自 R_1 - N 时, 结构单元 R_2 选自 R_2 或 R_2 , T_3 或 T_4 其中一个选自 N 时, R_6 和 R_7 不同时为 H。

本发明还提供了式 (VII-1) 所示化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

- /// 选自双键时, T_2 选自 C, R_9 不存在, R_3 选自 H 和卤素;
- /// 选自单键时, T_2 选自 N、CH, R_9 和 R_3 分别独立地选自 H 和卤素;
- X 选自 O、S 和 N(R_d);
- T_1 选自 N;

或者, T_1 与 R_1 成环, 使结构单元 R_1 - T_1 选自 $(R_c)_n$;

T_3 和 T_4 分别独立地选自 N 和 CR₁₀;

R_1 选自 C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₅ 环烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₅ 环烷基分别独立地任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

R_2 选自 H 和 C₁₋₃ 烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

R_4 选自 H 和卤素;

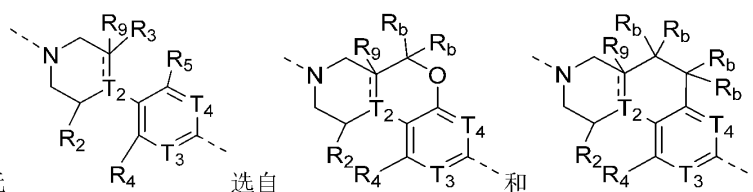
R_5 选自 H 和卤素;

R_6 和 R_7 分别独立地选自 H 和卤素;

R_8 选自 C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₅ 环烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₅ 环烷基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R_{10} 选自 H 和卤素;

或者, R_2 和 R_4 成环, 使结构单元 R_2 和 R_4 选自 R_a 和 R_a 和 R_a ;



或者, R_3 和 R_5 成环, 使结构单元

各 R_a 分别独立地选自 H、卤素和 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

或者两个相邻原子上的 R_a 与相邻的原子一起形成双键;

各 R_b 分别独立地选自 H、卤素和 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

各 R_c 分别独立地选自 H、卤素和 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

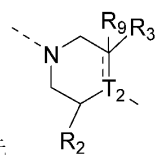
R_d 选自 OCH_3 ;

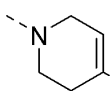
各 R 分别独立地选自卤素和 D;

n 选自 0、1、2、3 和 4;

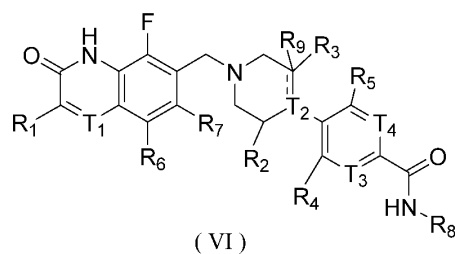
条件是,

- 1) 当 T_1 选自 N, T_2 选自 N, T_3 或 T_4 其中一个选自 N 时, R_2 、 R_3 和 R_9 不同时为 H; 或者,
- 2) 当 T_1 选自 N, T_2 选自 N, T_3 或 T_4 其中一个选自 N 时, R_6 和 R_7 不同时为 H; 或者,
- 3) 当 T_1 选自 N, T_2 选自 N, T_3 选自 N, T_4 选自 CR_{10} 时, R_5 选自卤素; 或者,
- 4) 当 T_1 选自 N, T_2 选自 N, T_4 选自 N, T_3 选自 CR_{10} 时, R_4 选自卤素; 或者,



- 5) 当 T_1 选自 N, 结构单元 选自 , T_3 或 T_4 其中一个选自 N 时, R_6 和 R_7 不同时为 H。

本发明还提供了式 (VI) 所示化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

选自双键时, T_2 选自 C, R_9 不存在, R_3 选自 H 和卤素;

选自单键时, T_2 选自 N、CH, R_9 和 R_3 分别独立地选自 H 和卤素;

T_1 选自 N 和 CR_{11} ;

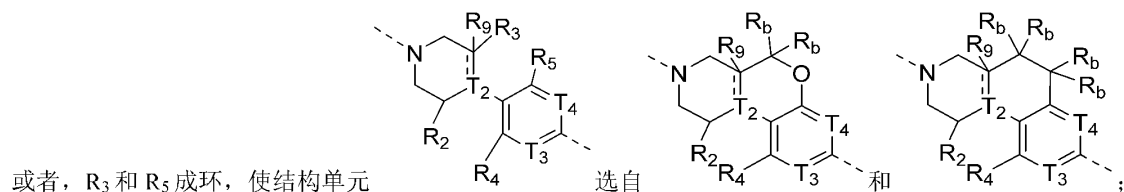
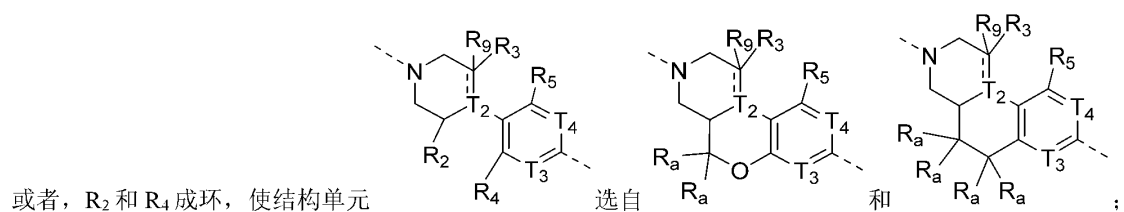
T_3 和 T_4 选自 N 和 CR_{10} ;

R_1 选自 C_{1-3} 烷基和 C_{3-5} 环烷基, 所述 C_{1-3} 烷基和 C_{3-5} 环烷基分别独立地任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

R_2 选自 H 和 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

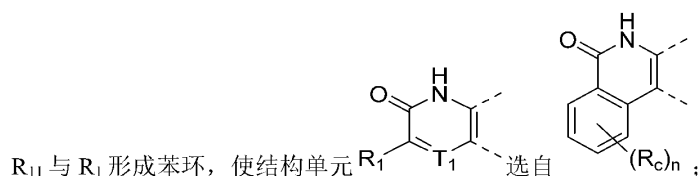
R_4 选自 H 和卤素;

R_5 选自 H 和卤素;



R_6 和 R_7 分别独立地选自 H 和卤素;

R_8 选自 C_{1-3} 烷基和 C_{3-5} 环烷基, 所述 C_{1-3} 烷基和 C_{3-5} 环烷基分别独立地任选被 1、2 或 3 个卤素取代;



R_{10} 选自 H 和卤素;

各 R_a 分别独立地选自 H、卤素和 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

各 R_b 分别独立地选自 H、卤素和 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

各 R_c 分别独立地选自 H、卤素和 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

n 选自 0、1、2、3 和 4;

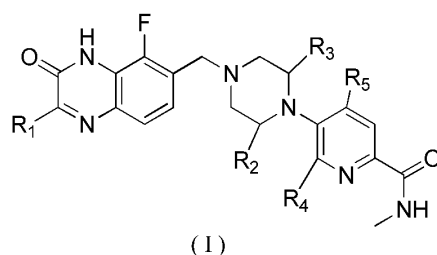
条件是, 当 T_1 选自 N, T_2 选自 N, T_3 选自 N 时,

1) R_2 、 R_3 和 R_9 不同时为 H, 或者;

2) R_6 和 R_7 不同时为 H, 或者;

3) R_5 选自卤素。

本发明还提供了式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

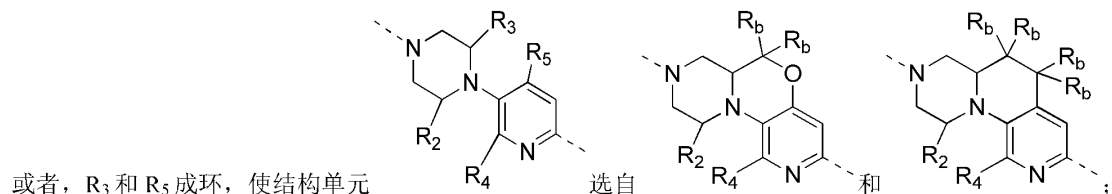
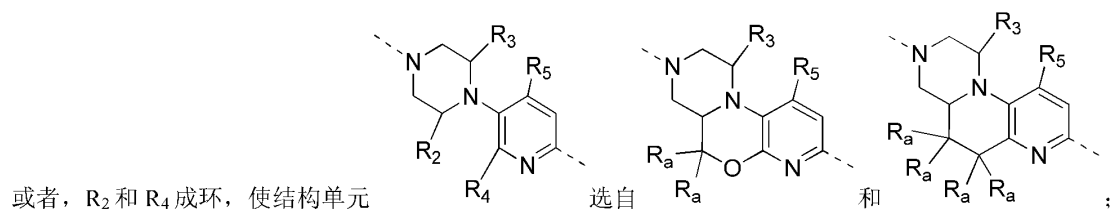
R_1 选自 C_{1-3} 烷基和 C_{3-5} 环烷基, 所述 C_{1-3} 烷基和 C_{3-5} 环烷基分别独立地任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

R_2 选自 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

R_3 选自 H;

R_4 选自卤素;

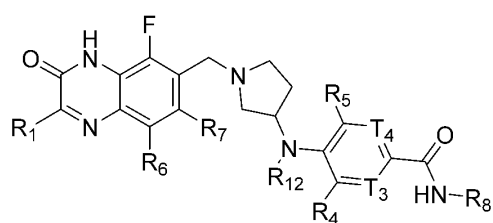
R_5 选自 H;



各 R_a 分别独立地选自 H、卤素和 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

各 R_b 分别独立地选自 H、卤素和 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代。

本发明还提供了式 (VII-2) 所示化合物或其药学上可接受的盐,



(VII-2)

其中,

T_3 和 T_4 分别独立地选自 N 和 CR_{10} ;

R_1 选自 C_{1-3} 烷基和 C_{3-5} 环烷基, 所述 C_{1-3} 烷基和 C_{3-5} 环烷基分别独立地任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

R_4 选自 H 和卤素;

R_5 选自 H 和卤素;

R_6 和 R_7 分别独立地选自 H 和卤素;

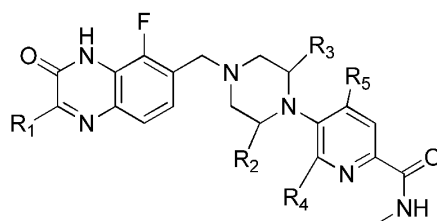
R_8 选自 C_{1-3} 烷基和 C_{3-5} 环烷基, 所述 C_{1-3} 烷基和 C_{3-5} 环烷基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R_{10} 选自 H 和卤素;

R_{12} 选自 H 和 C_{1-3} 烷基;

各 R 分别独立地选自卤素和 D。

本发明还提供了式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐



(I)

其中,

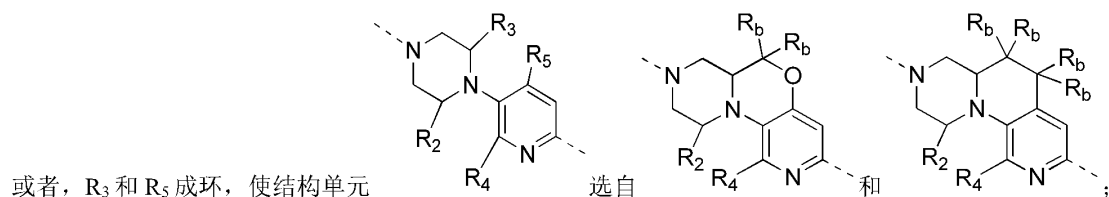
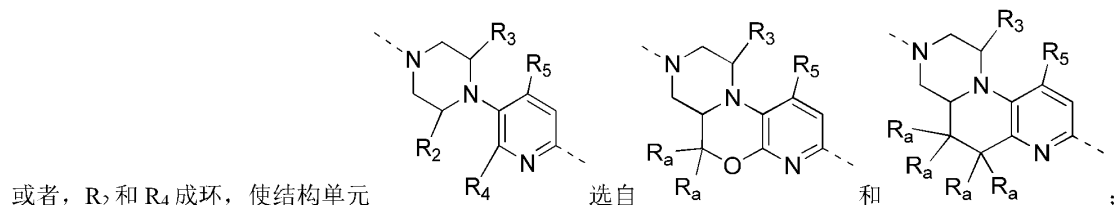
R_1 选自 C_{1-3} 烷基和 C_{3-5} 环烷基, 所述 C_{1-3} 烷基和 C_{3-5} 环烷基分别独立地任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

R₂选自 C₁₋₃ 烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

R₃选自 H;

R₄选自卤素;

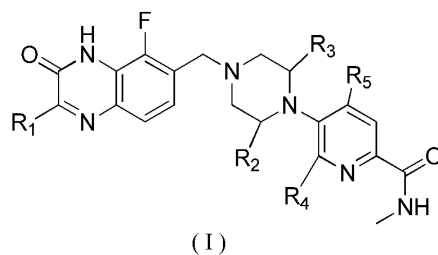
R₅选自 H;



各 R_a 分别独立地选自 H、卤素和 C₁₋₃ 烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

各 R_b 分别独立地选自 H、卤素和 C₁₋₃ 烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代。

本发明还提供了式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

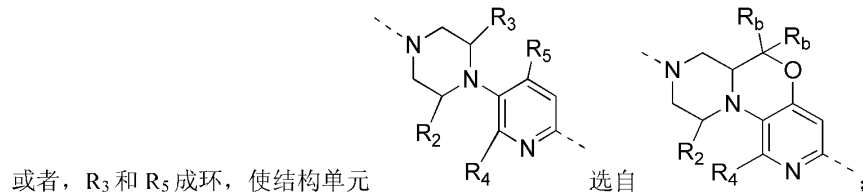
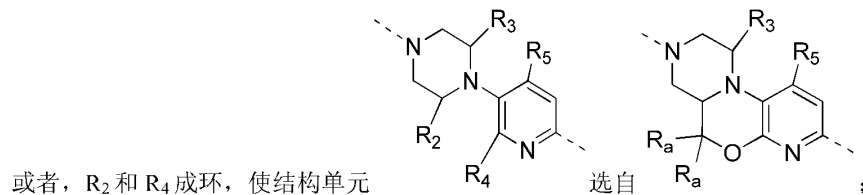
R₁ 选自 C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₅ 环烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₅ 环烷基分别独立地任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

R₂选自 C₁₋₃ 烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

R₃选自 H;

R₄选自卤素;

R₅选自 H;



各 R_a 分别独立地选自 H、卤素和 C₁₋₃ 烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

各 R_6 分别独立地选自 H、卤素和 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代。

在本发明的一些方案中, 上述 X 选自 O、S 和 $N(OCH_3)$, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述 X 选自 O 和 S, 其他变量如本发明所定义。

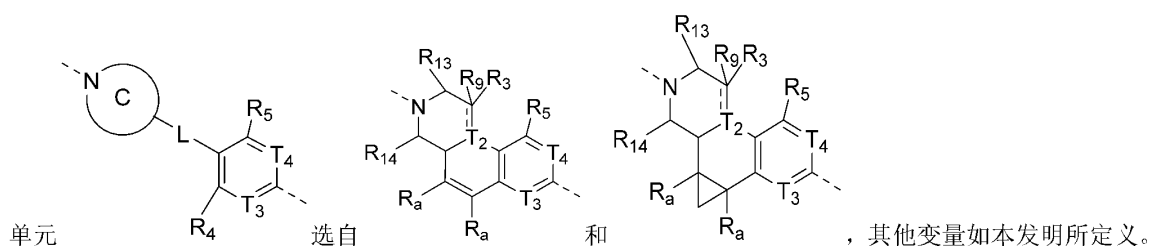
在本发明的一些方案中, 上述 X 选自 O, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述各 R_a 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、 CH_3 、 CH_2CH_3 和 $CH_2CH_2CH_3$, 所述 CH_3 、 CH_2CH_3 和 $CH_2CH_2CH_3$ 任选被 1、2 或 3 个卤素取代, 其他变量如本发明所定义。

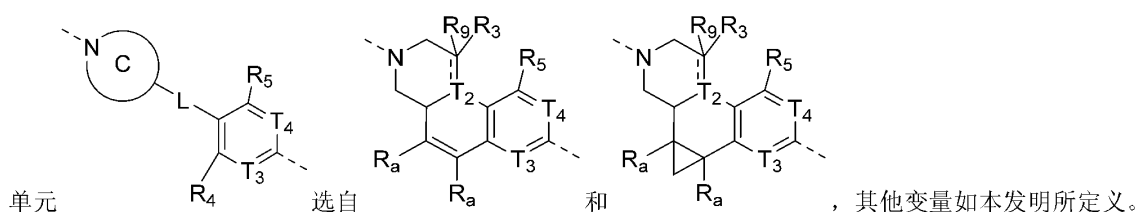
在本发明的一些方案中, 上述各 R_a 分别独立地选自 H、F 和 CH_3 , 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述各 R_a 分别独立地选自 H 和 CH_3 , 其他变量如本发明所定义。

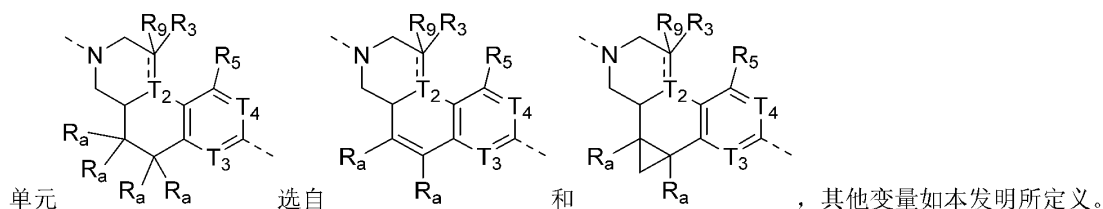
在本发明的一些方案中, 上述相邻原子上的两个 R_a 与它们连接的原子一起形成双键或环丙基, 使结构



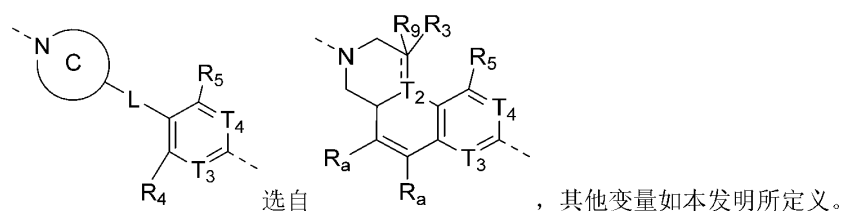
在本发明的一些方案中, 上述相邻原子上的两个 R_a 与它们连接的原子一起形成双键或环丙基, 使结构



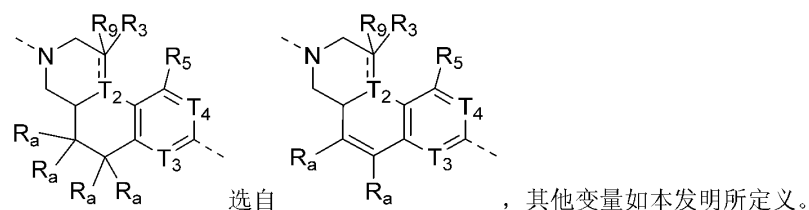
在本发明的一些方案中, 上述相邻原子上的两个 R_a 与它们连接的原子一起形成双键或环丙基, 使结构



在本发明的一些方案中, 上述两个相邻原子上的 R_a 与相邻的原子一起形成双键, 使结构单元



在本发明的一些方案中, 上述两个相邻原子上的 R_a 与相邻的原子一起形成双键, 使结构单元



在本发明的一些方案中，上述各 R_b 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、 CH_3 、 CH_2CH_3 和 $CH_2CH_2CH_3$ ，所述 CH_3 、 CH_2CH_3 和 $CH_2CH_2CH_3$ 任选被 1、2 或 3 个卤素取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述各 R_b 分别独立地选自 H、F 和 CH_3 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述各 R_b 分别独立地选自 H 和 CH_3 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述各 R_c 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、 CH_3 、 CH_2CH_3 和 $CH_2CH_2CH_3$ ，所述 CH_3 、 CH_2CH_3 和 $CH_2CH_2CH_3$ 任选被 1、2 或 3 个卤素取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述各 R_c 分别独立地选自 H、F 和 CH_3 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述各 R_c 分别独立地选自 H 和 F，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_d 选自 OCH_3 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 T_3 选自 N、CH 和 CF，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 T_3 选自 N 和 CF，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 T_3 选自 N，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 T_4 选自 N 和 CH，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_1 选自 CH_3 和 CH_2CH_3 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_1 选自 CH_3 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_2 选自 H 和 CH_3 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_2 选自 CH_3 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_4 、 R_5 、 R_6 和 R_7 分别独立地选自 H、F 和 CH_3 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_3 选自 H 和 F，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_4 选自 H、F、Cl、CN 和 CH_3 ，其他变量如本发明所定义。

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

在本发明的一些方案中，上述 R_4 选自 H、F 和 CH_3 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_4 选自 H 和 F，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_4 选自 F，其他变量如本发明所定义。

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

在本发明的一些方案中，上述 R_5 选自 H、F、CN 和 CH_3 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_5 选自 H、F 和 CH_3 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_5 选自 H 和 F，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_5 选自 H，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_6 和 R_7 分别独立地选自 H、F 和 CH_3 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_6 选自 H、F 和 CH_3 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_7 选自 H、F 和 CH_3 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_6 选自 H 和 F，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_7 选自 H 和 F，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_8 选自 CH_3 、 CH_2CH_3 、 CH_2CF_3 、环丙基和 CD_3 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_8 选自 CH_3 、 CH_2CF_3 、环丙基和 CD_3 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_8 选自 CH_3 、环丙基和 CD_3 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_8 选自 CH_3 和环丙基，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_9 选自 H 和 F，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_{10} 选自 H 和 F，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_{12} 选自 H 和 CH_3 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_{13} 选自 H 和 CH_3 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_{14} 选自 H 和 CH_3 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_{15} 选自 H、D 和 CH_3 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_{16} 选自 H、D 和 CH_3 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，环 A 选自苯基和 6 元杂芳环，其他变量如本发明所定义。

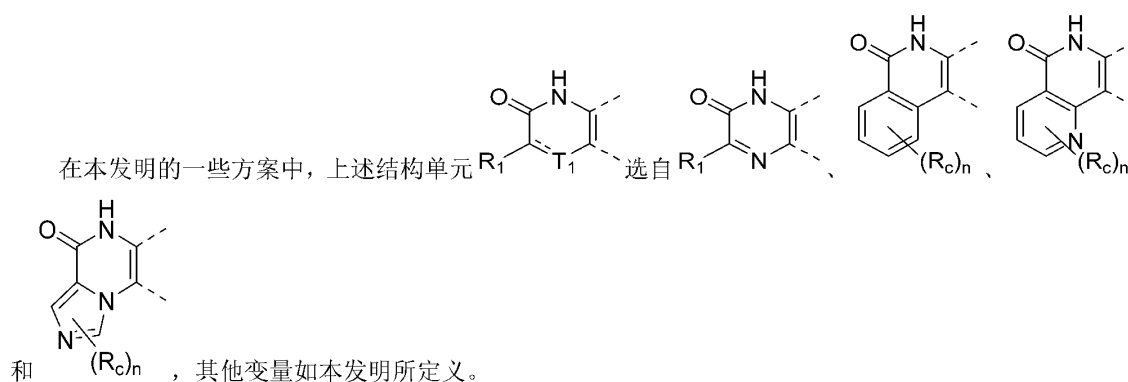
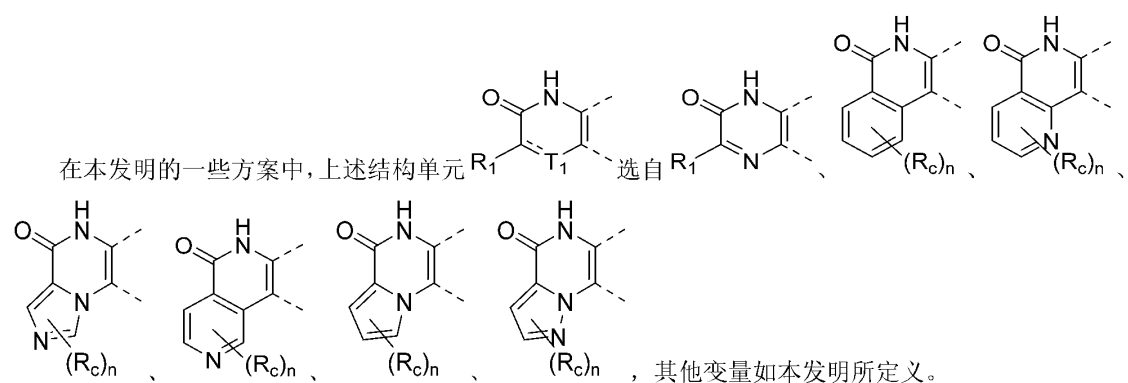
在本发明的一些方案中，环 A 选自苯基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基和嘧啶基，其他变量如本发明所定义。

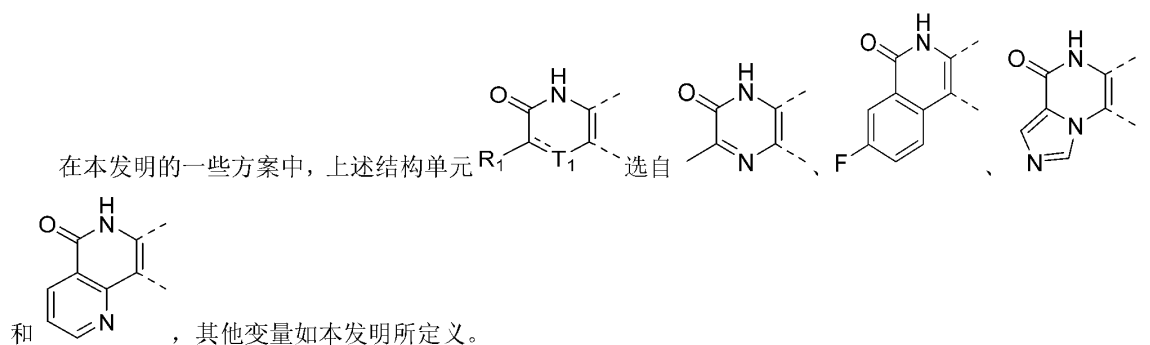
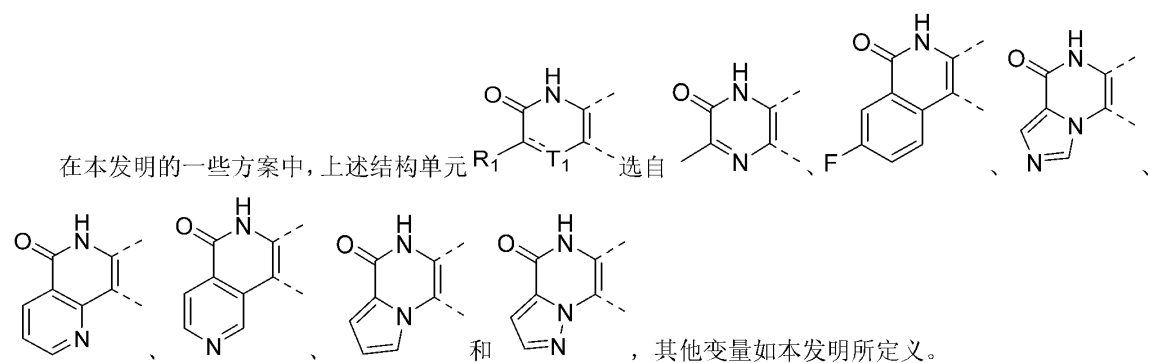
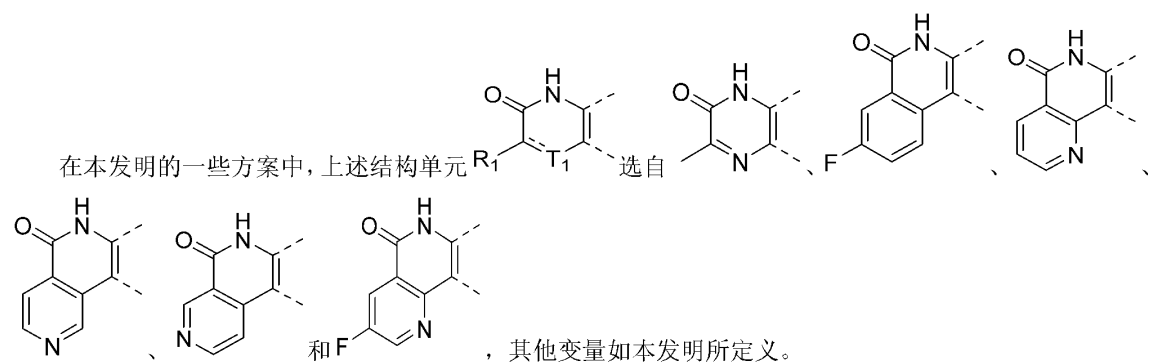
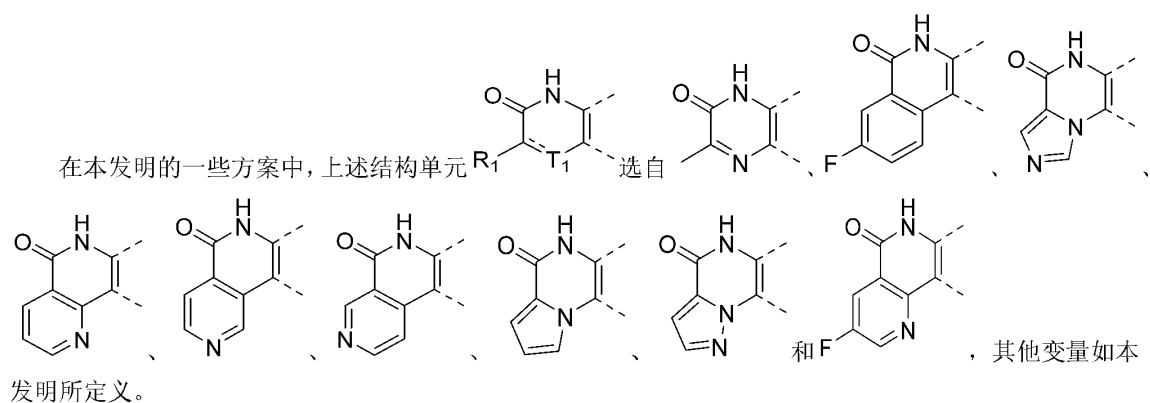
在本发明的一些方案中，环 A 选自苯基、吡啶基、吡嗪基和嘧啶基，其他变量如本发明所定义。

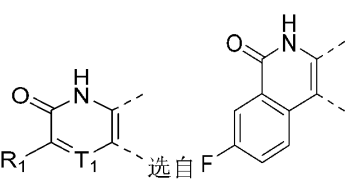
在本发明的一些方案中，环 B 选自 6 元杂芳环，其他变量如本发明所定义。

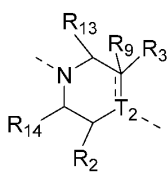
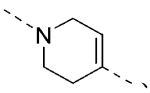
在本发明的一些方案中，环 B 选自吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基和嘧啶基，其他变量如本发明所定义。

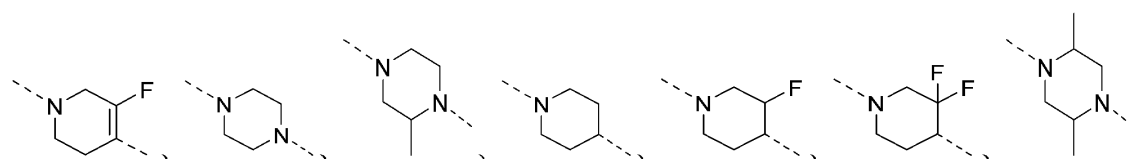
在本发明的一些方案中，环 B 选自吡啶基、吡嗪基和嘧啶基，其他变量如本发明所定义。

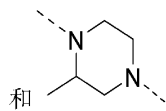


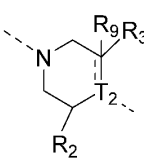
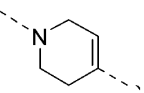
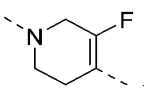
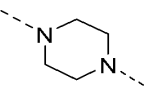


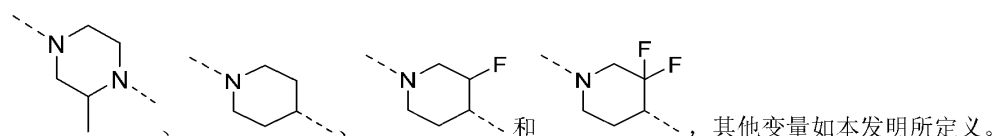
在本发明的一些方案中，上述 R_{11} 与 R_l 形成苯环，使结构单元 R_1 选自 ，其他

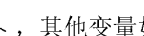
变量如本发明所定义。在本发明的一些方案中，上述结构单元  选自 ，

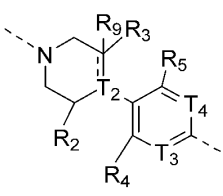
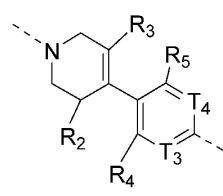


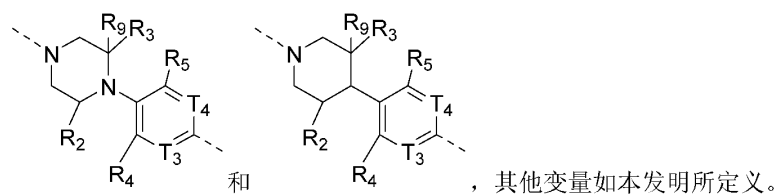
和 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述结构单元  选自 ，，，

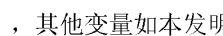


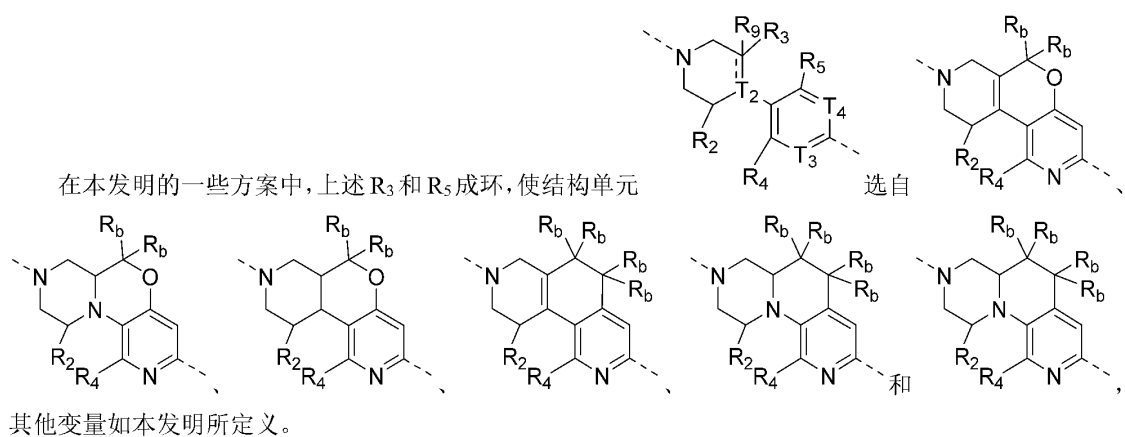
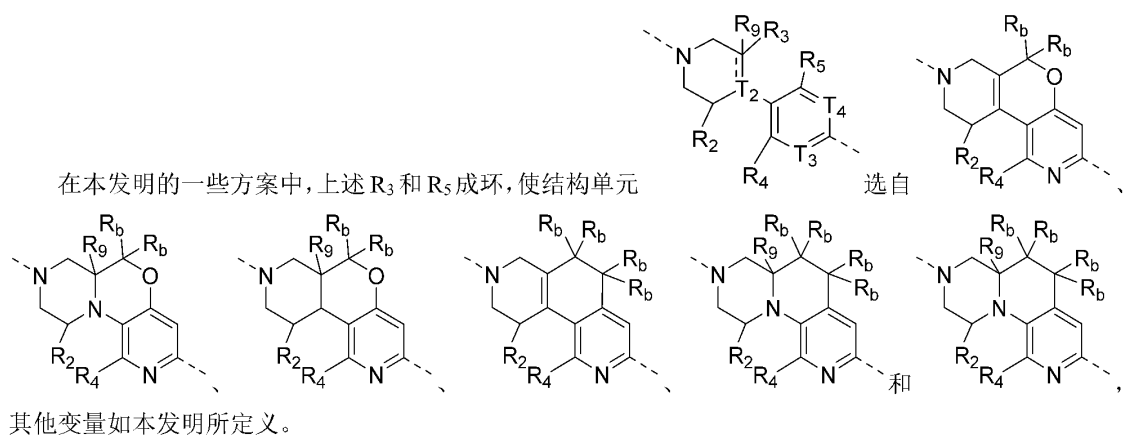
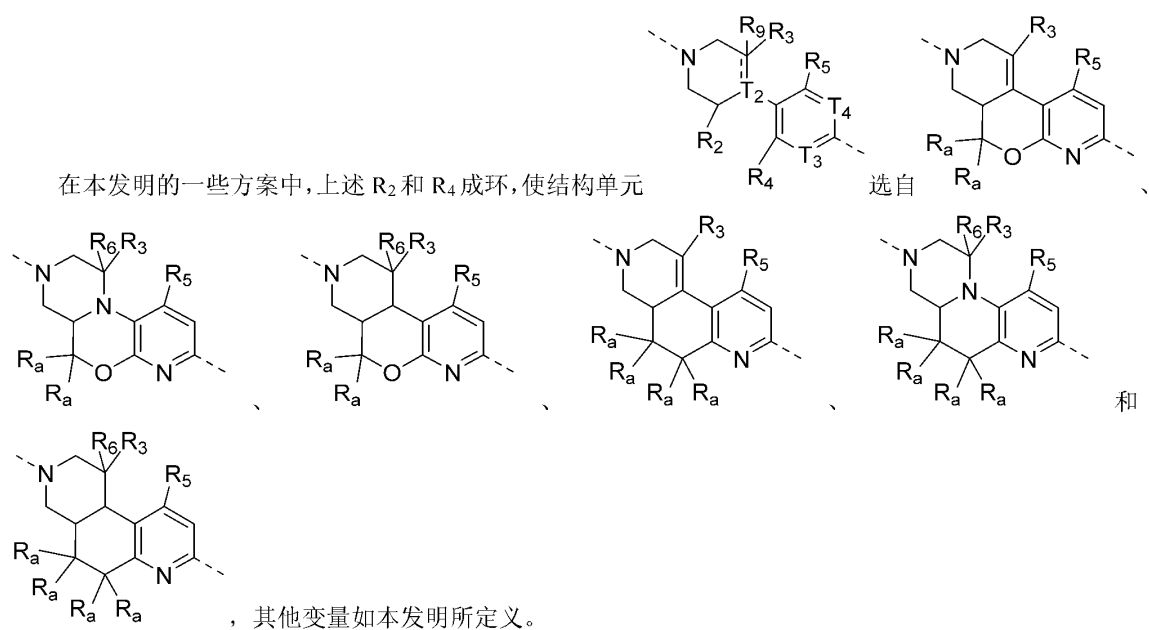
和 ，其他变量如本发明所定义。

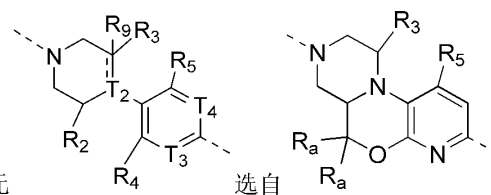
在本发明的一些方案中，上述结构单元  选自 ，



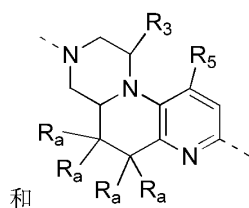
和

，其他变量如本发明所定义。

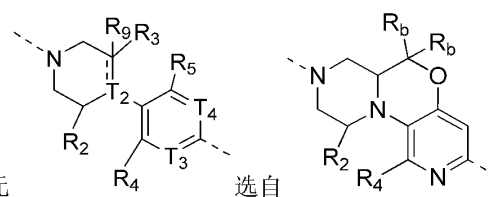




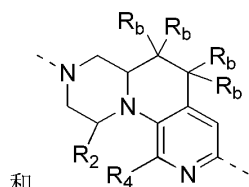
在本发明的一些方案中,上述 R_2 和 R_4 成环,使结构单元



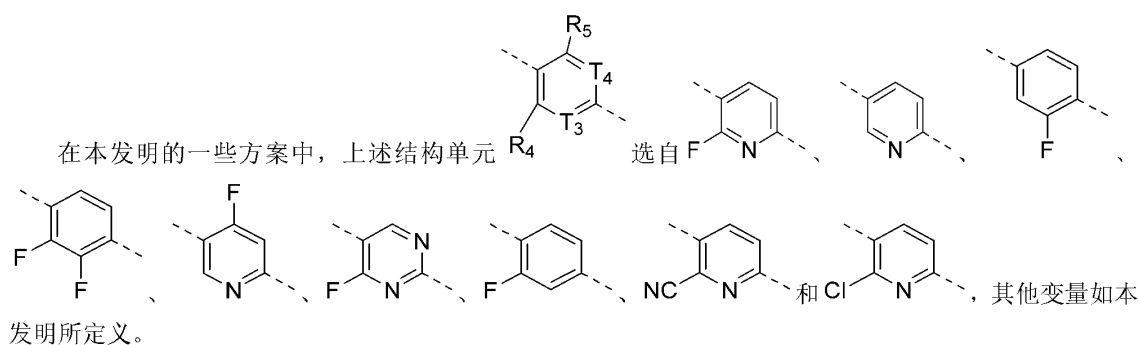
和, 其他变量如本发明所定义。



在本发明的一些方案中,上述 R_3 和 R_5 成环,使结构单元



和, 其他变量如本发明所定义。



在本发明的一些方案中,上述结构单元

选自

和

和

和

和

和

和

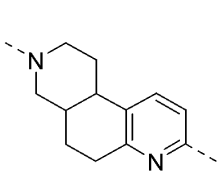
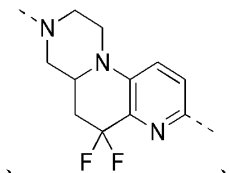
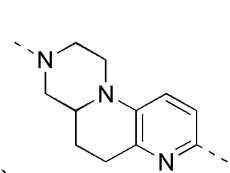
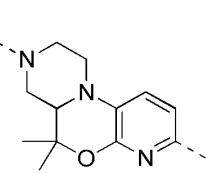
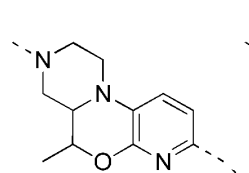
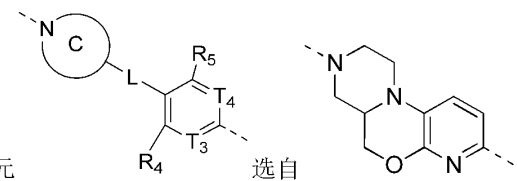
和

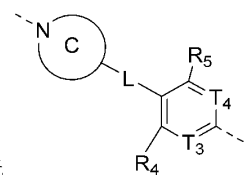
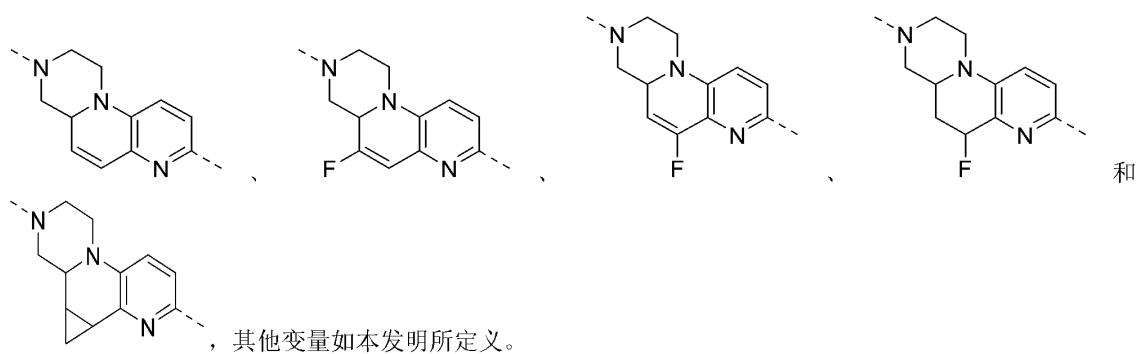
和

和

和

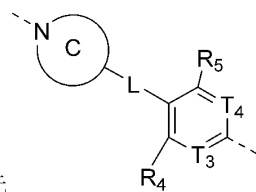
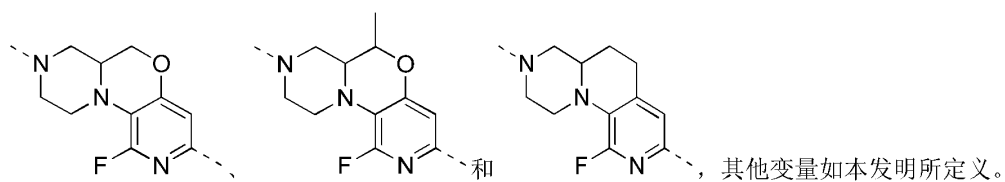
在本发明的一些方案中,上述 R_2 和 R_4 成环,使结构单元





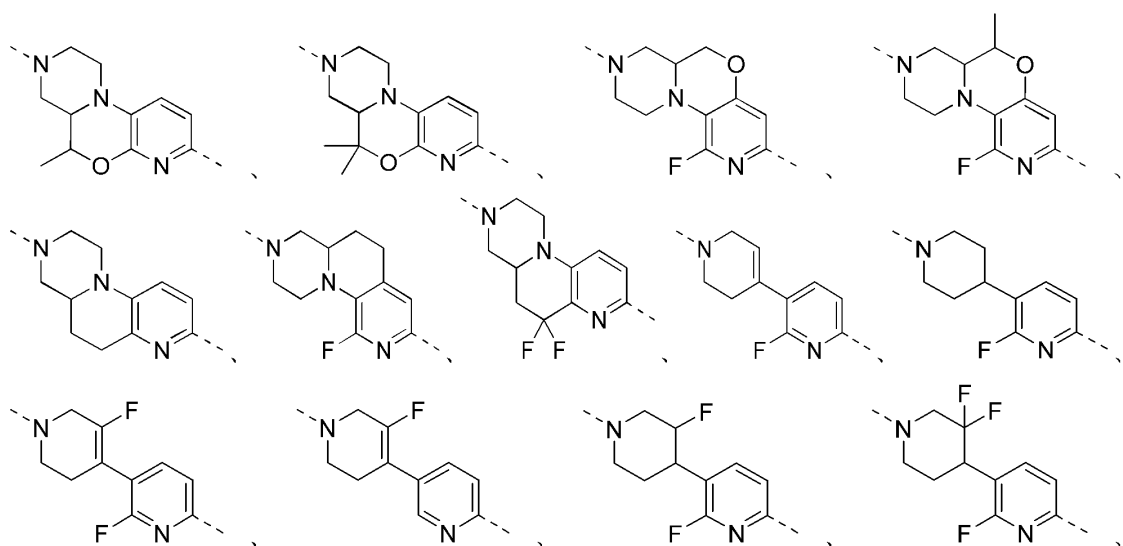
在本发明的一些方案中，上述 R_3 和 R_5 成环，使结构单元

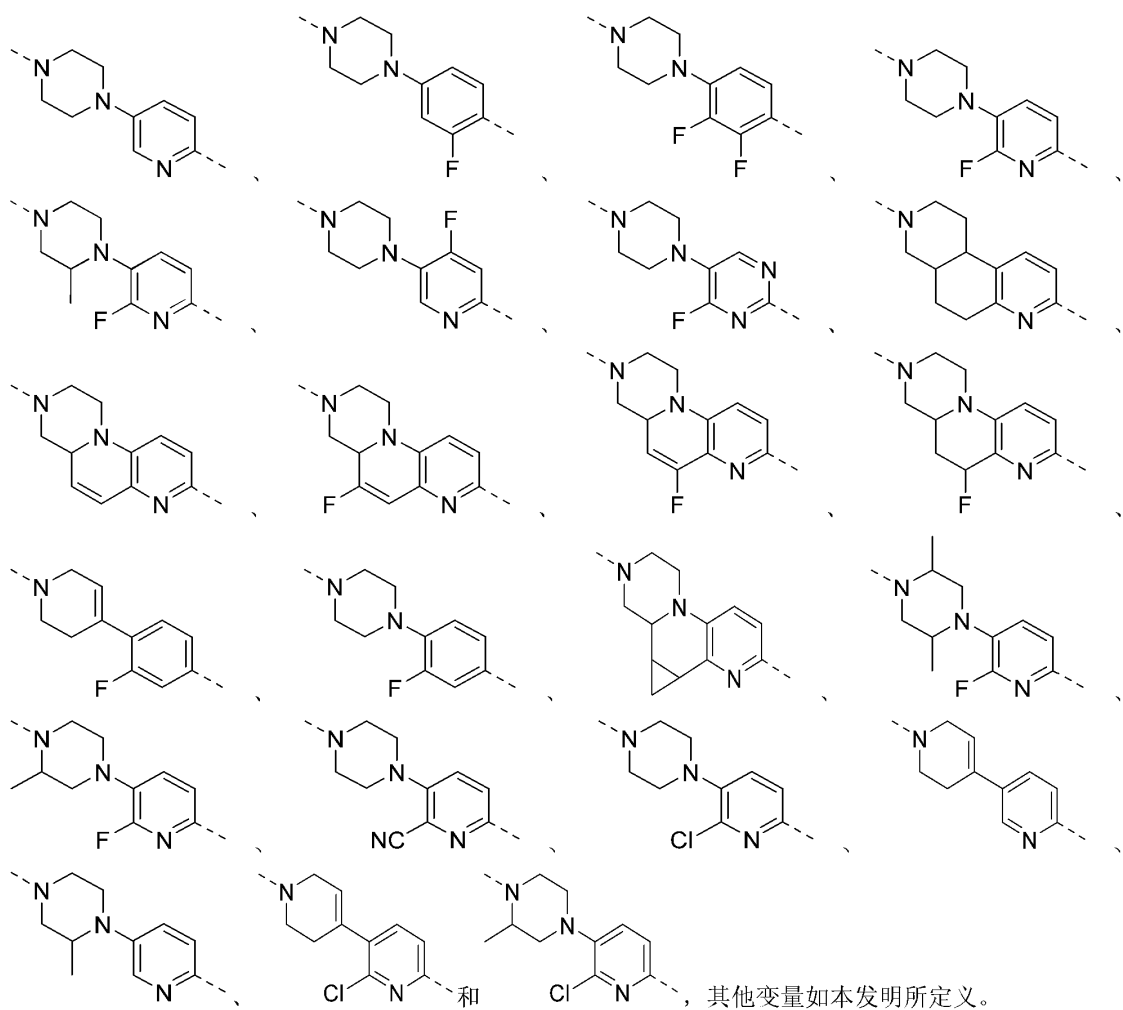
选自



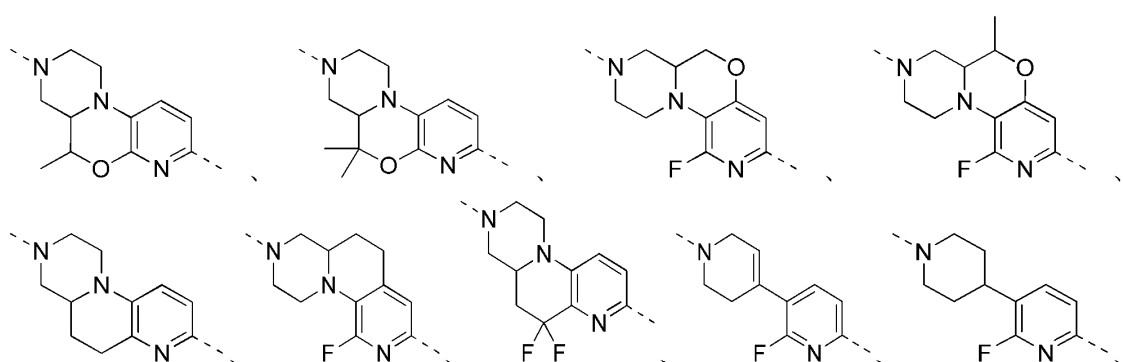
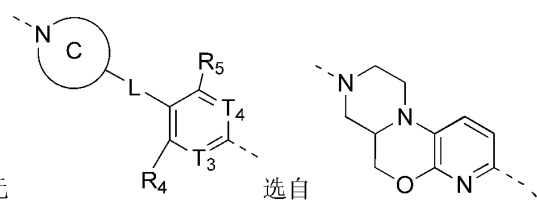
在本发明的一些方案中，上述 L 选自单键，结构单元

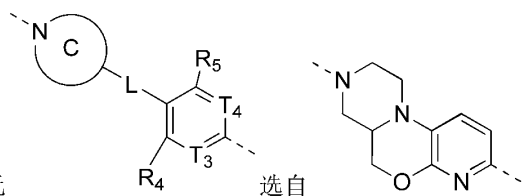
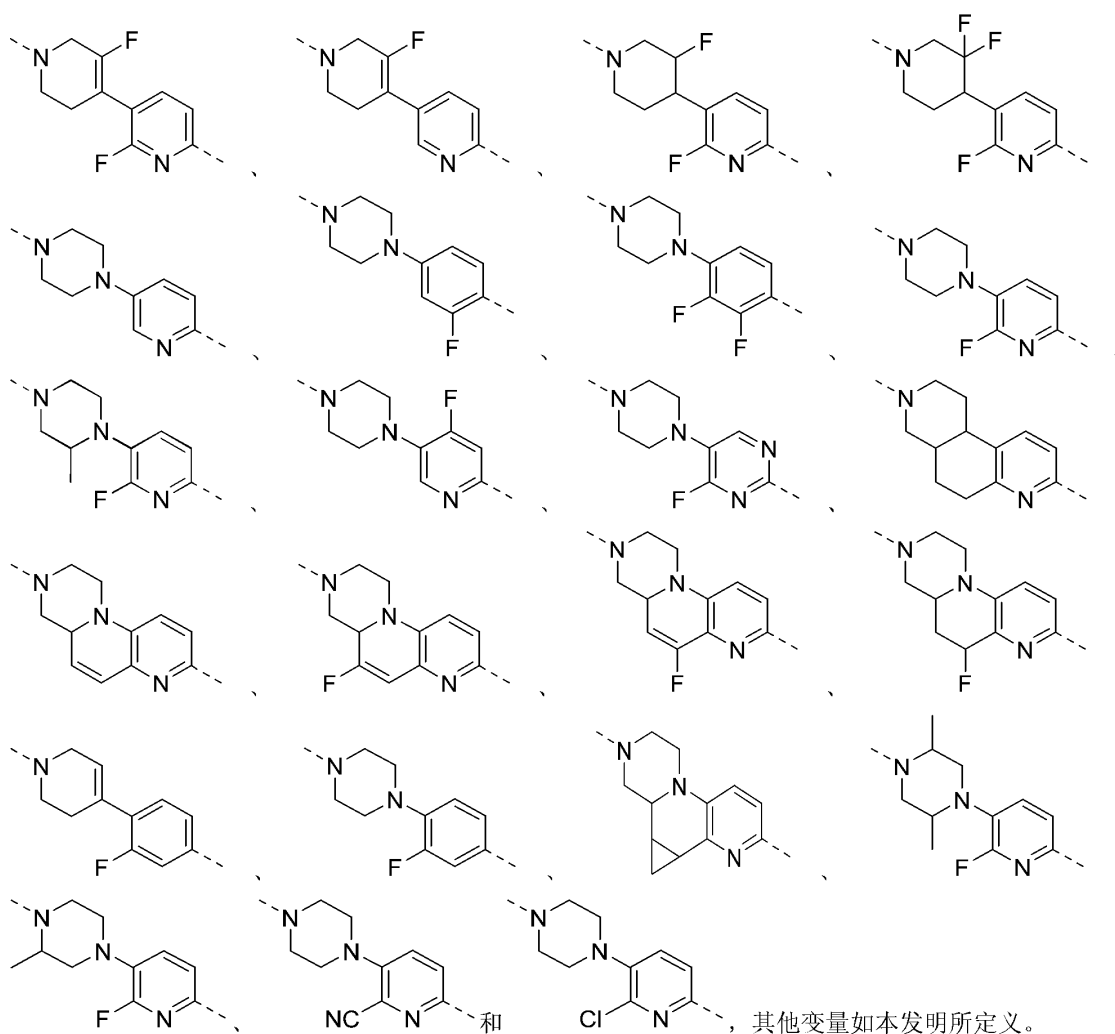
选自



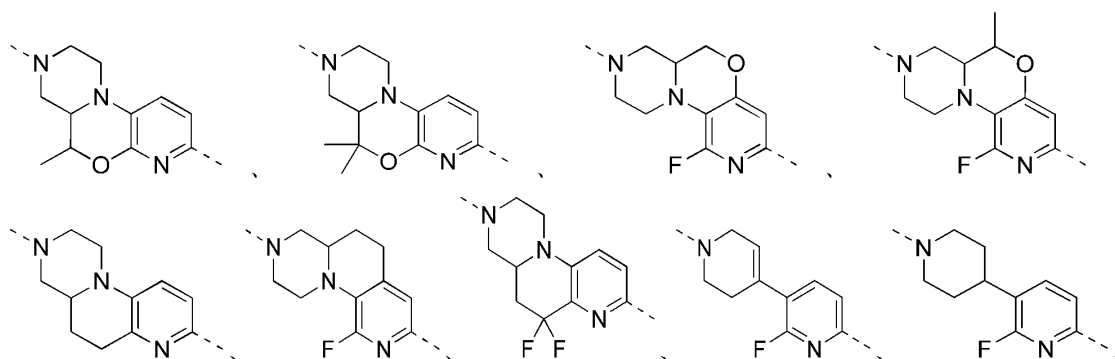


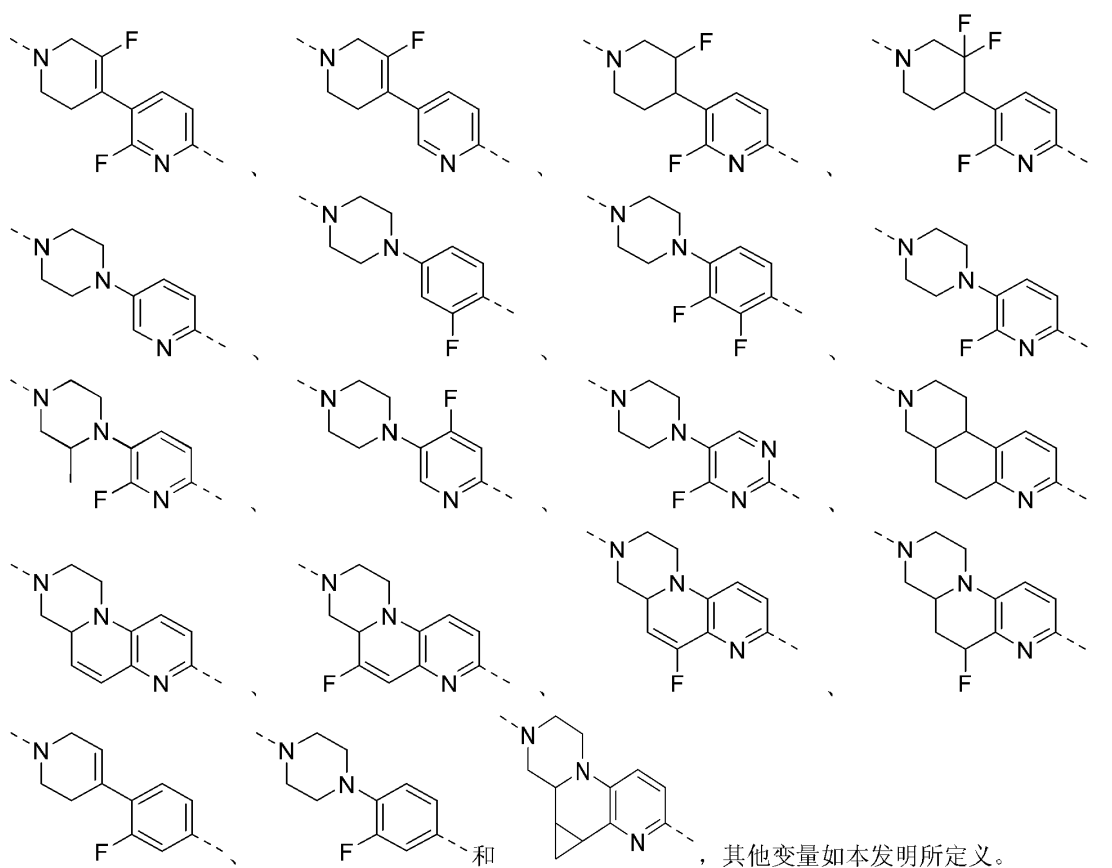
在本发明的一些方案中，上述 L 选自单键，结构单元



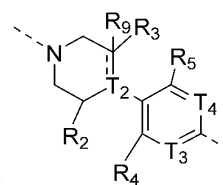


在本发明的一些方案中,上述L选自单键,结构单元

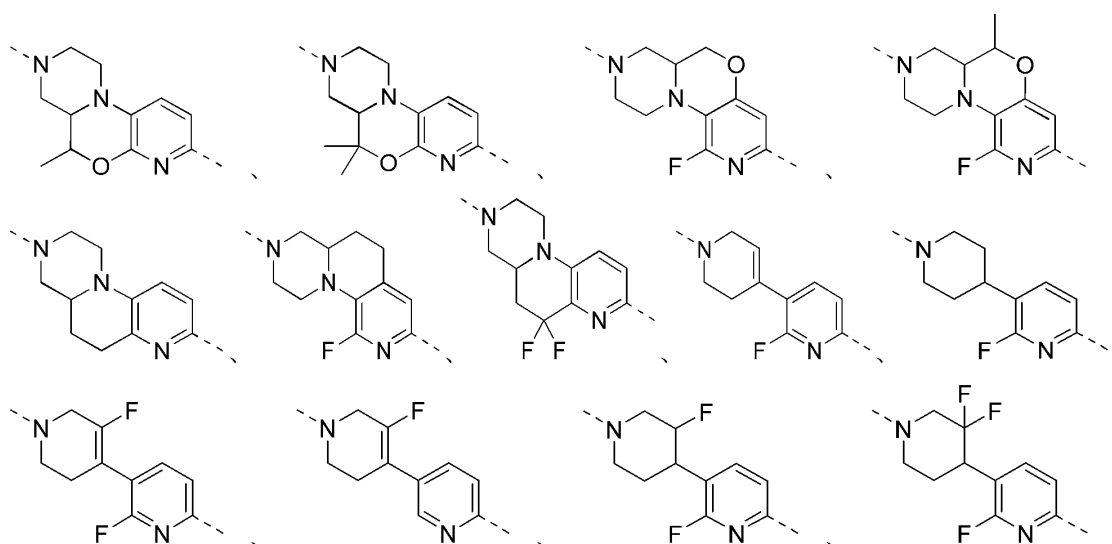


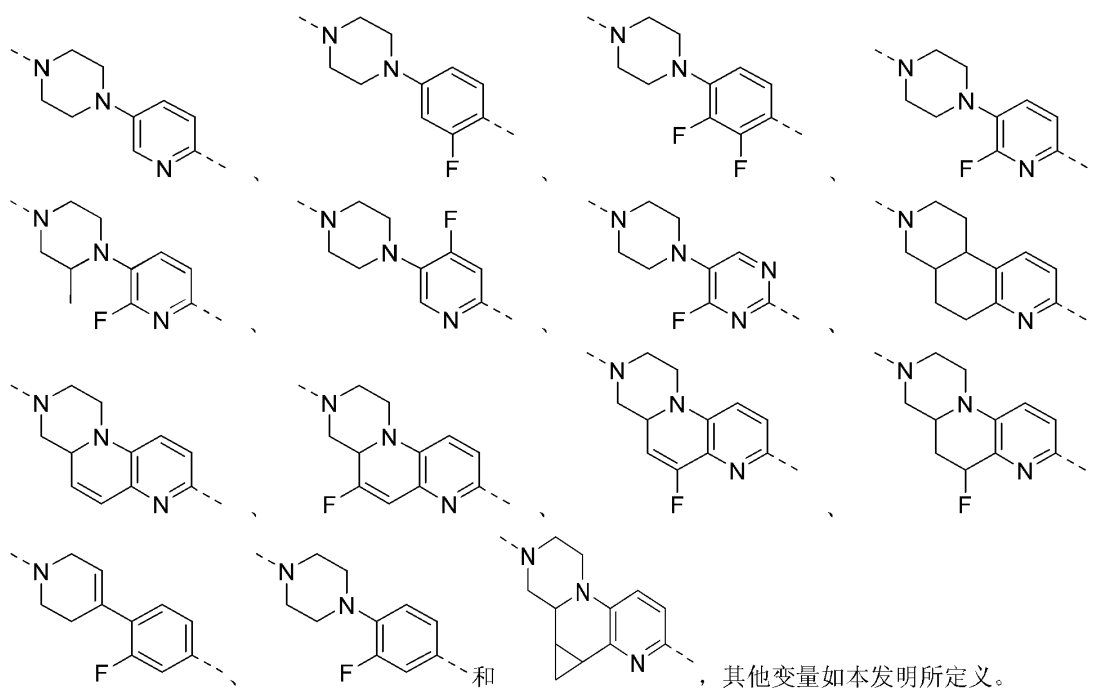


在本发明的一些方案中，上述结构单元

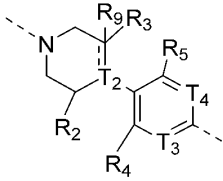


选自

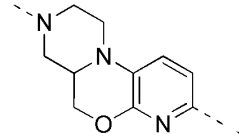
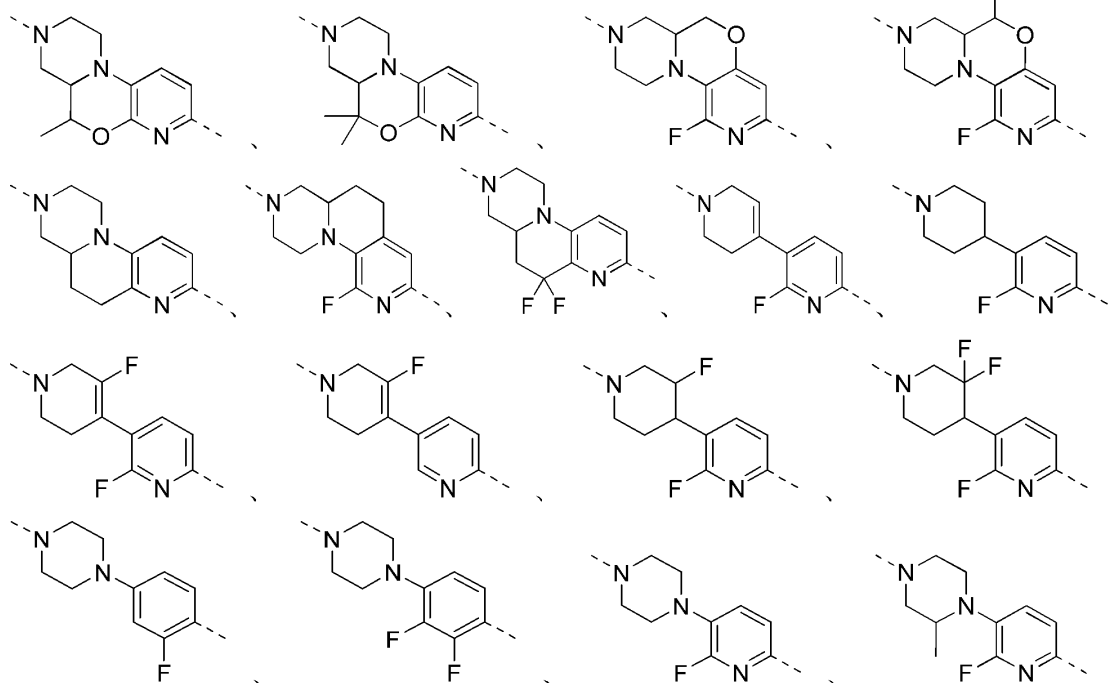


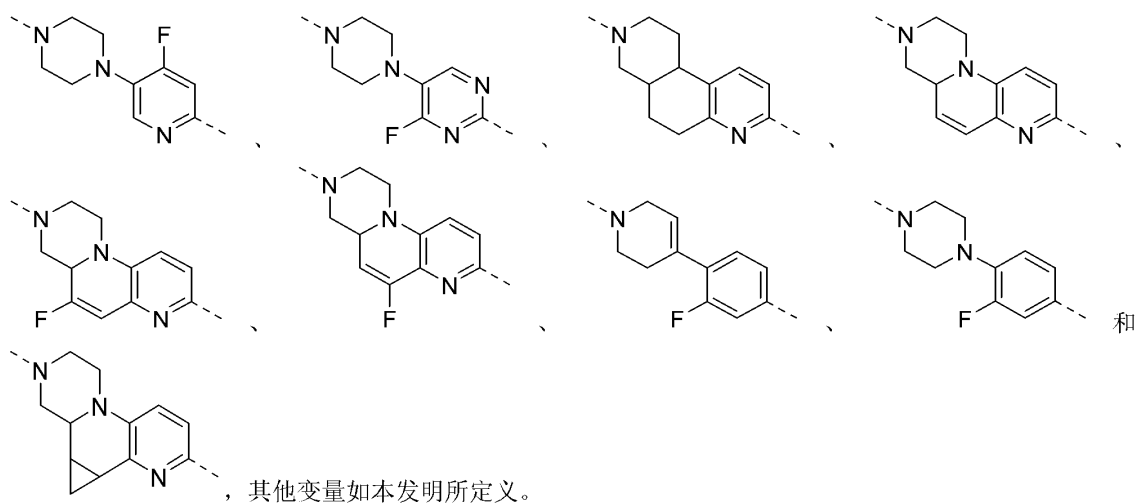


在本发明的一些方案中，上述结构单元

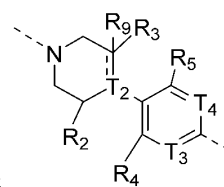


选自

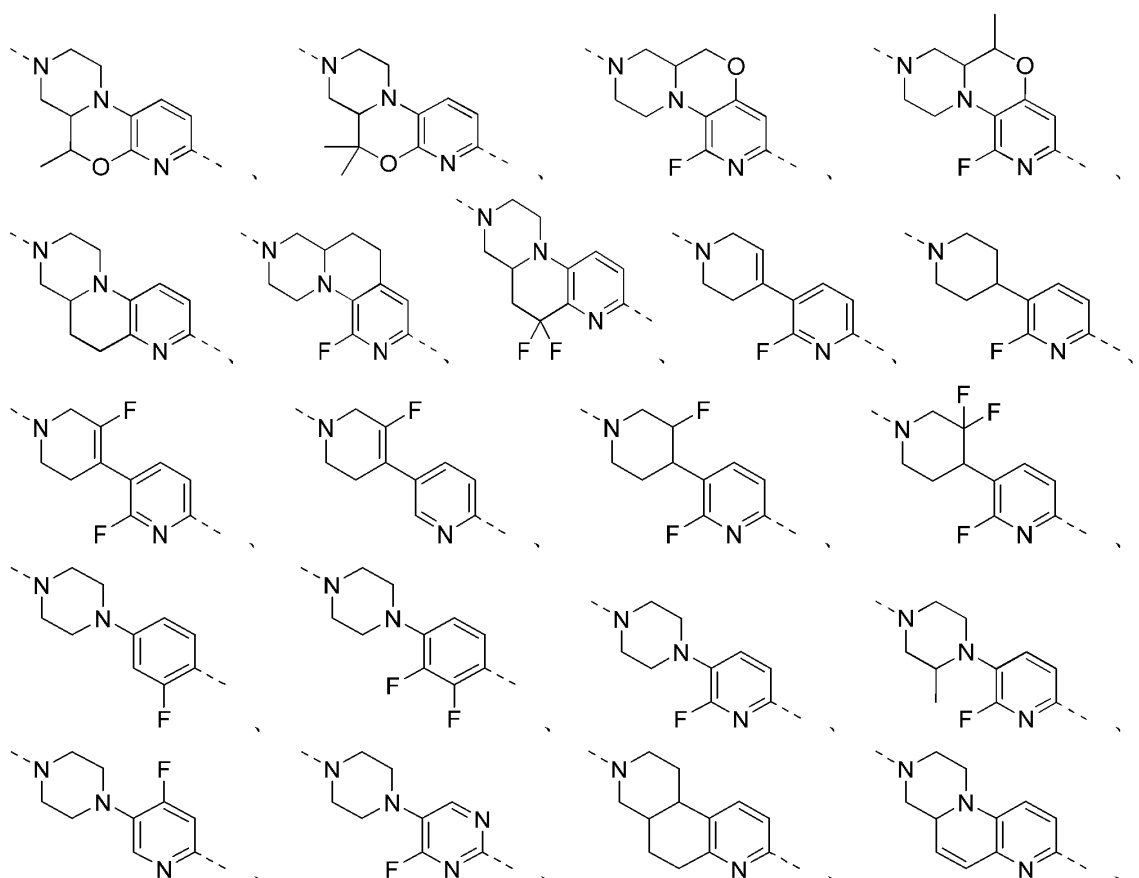



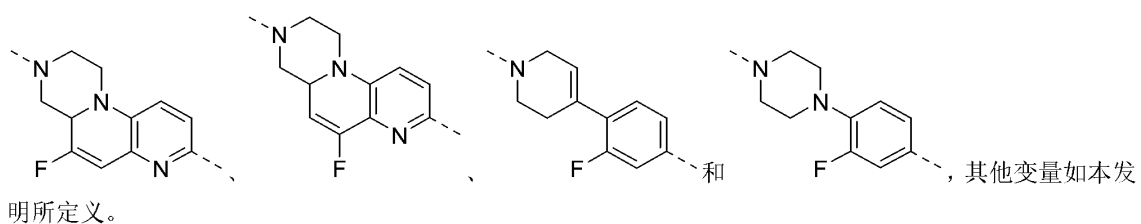


在本发明的一些方案中，上述结构单元

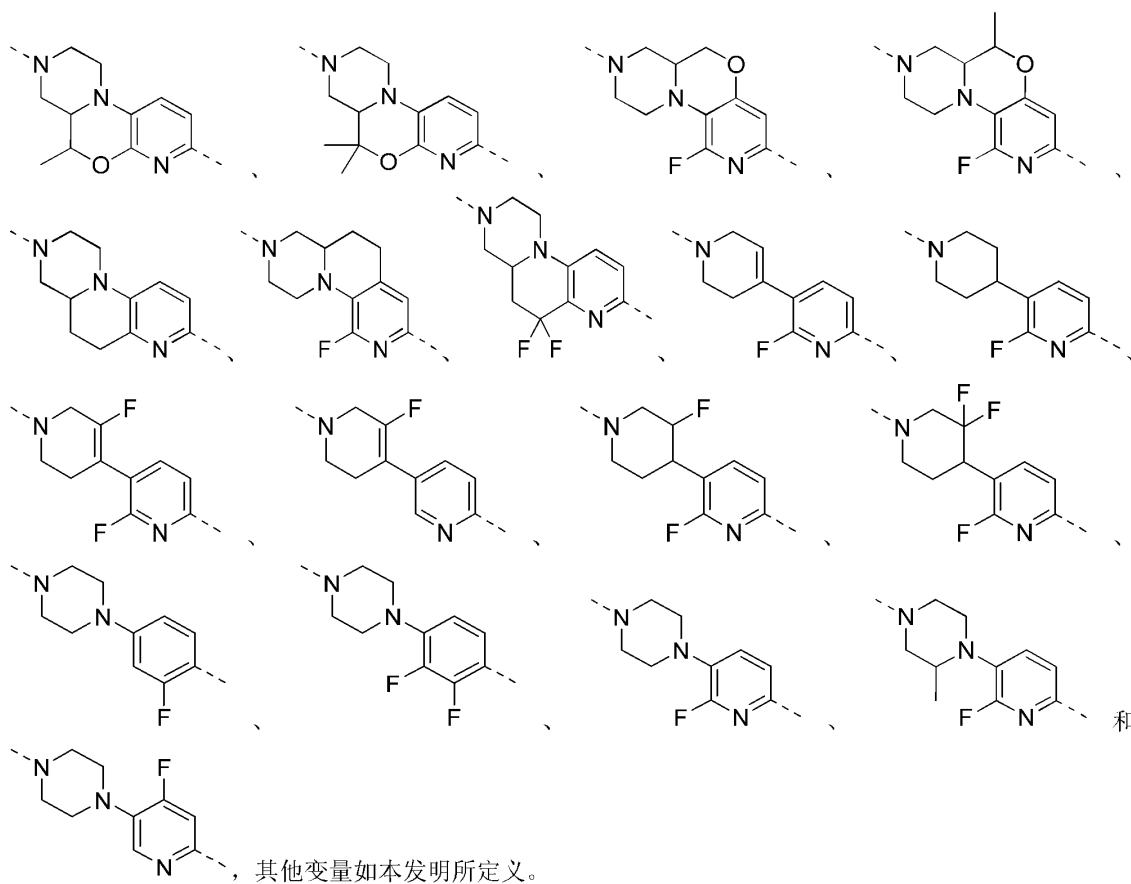
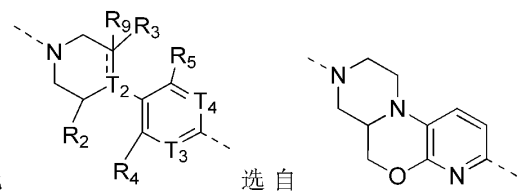


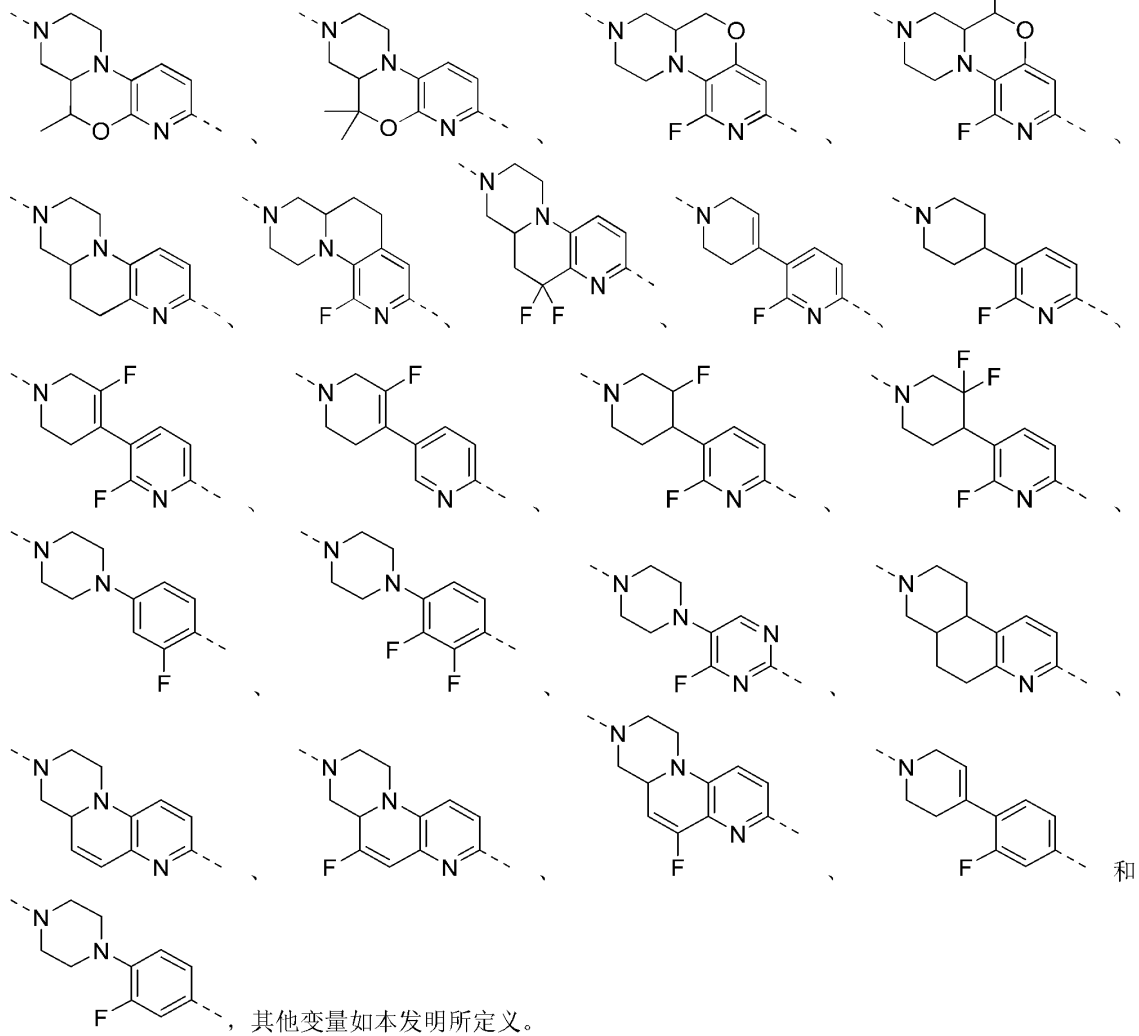
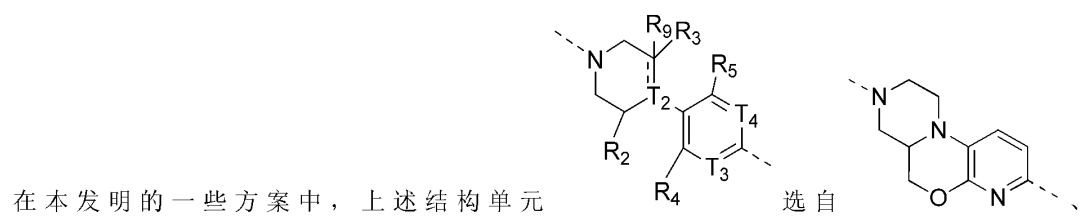
选自

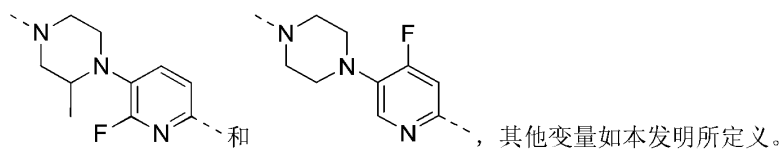
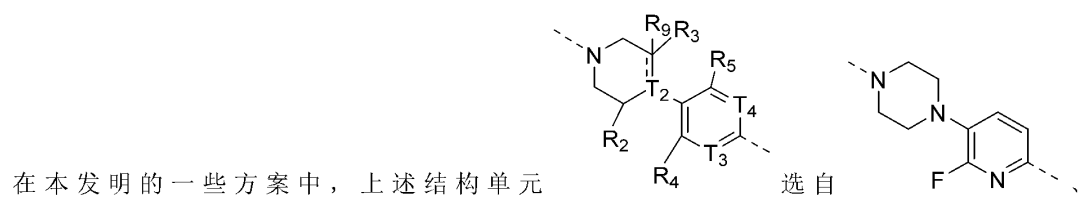
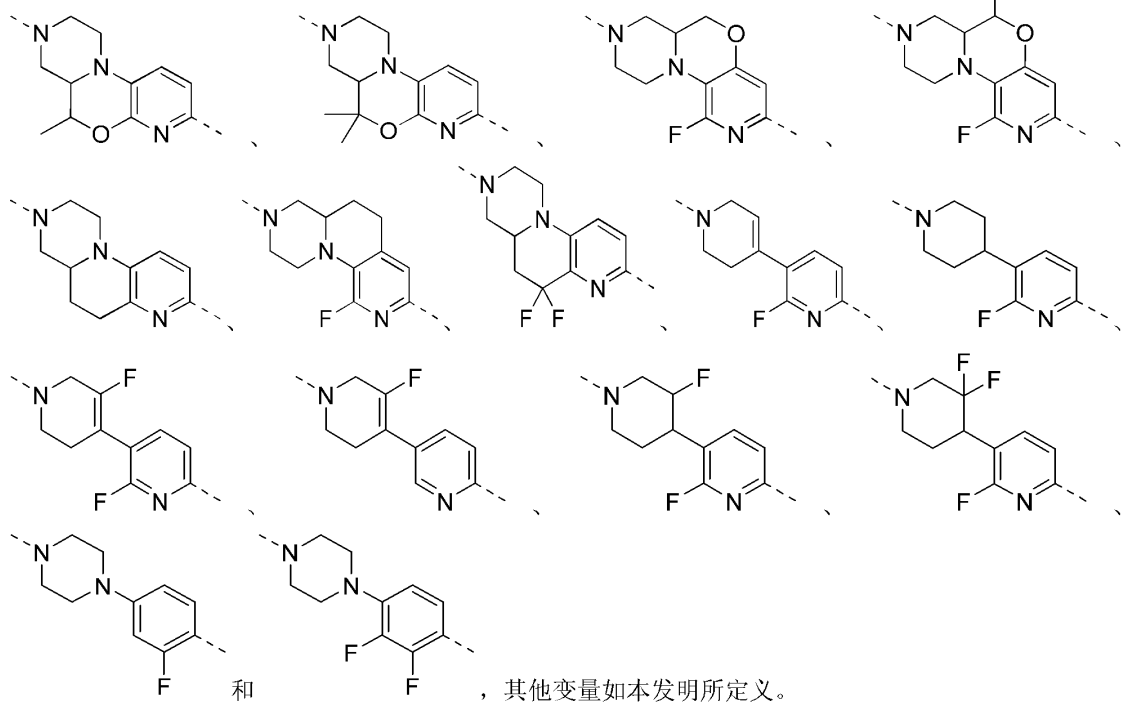
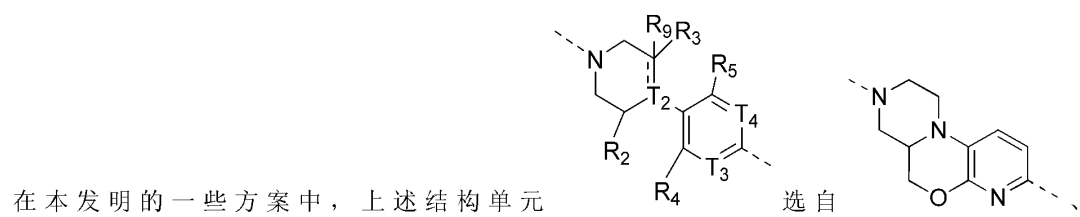


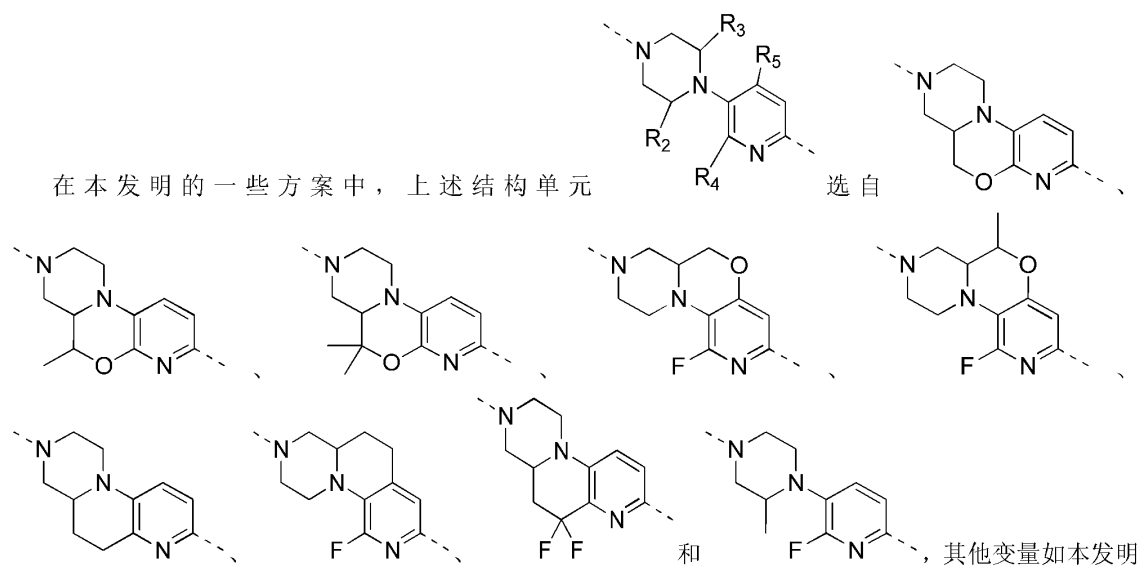
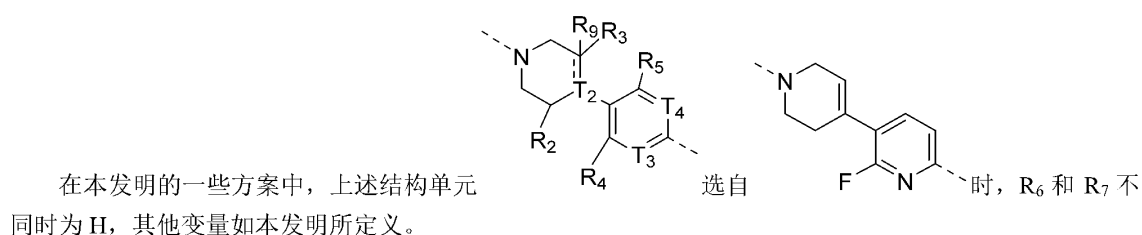
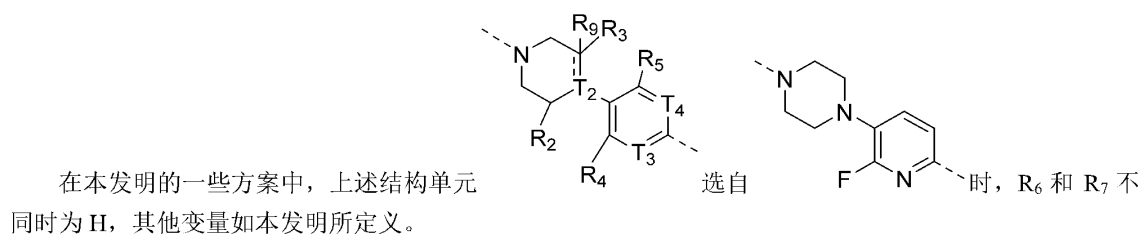
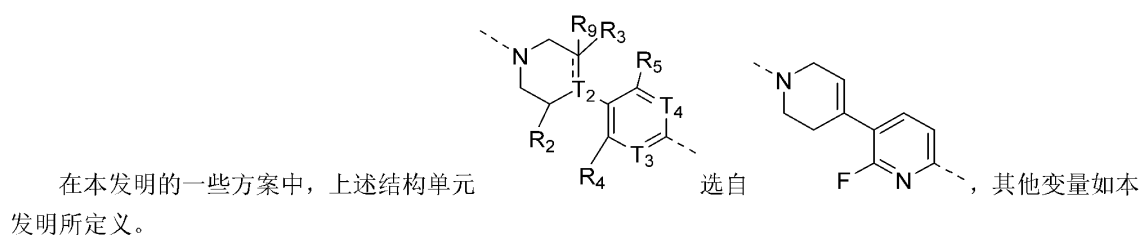
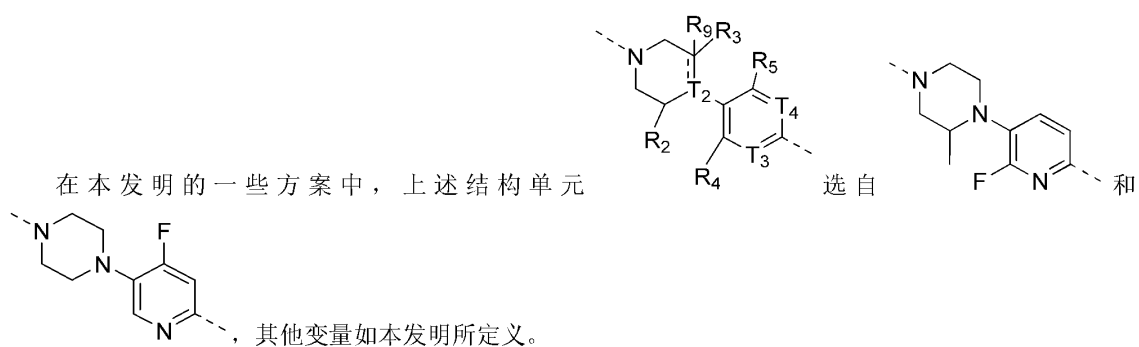


在本发明的一些方案中，上述结构单元



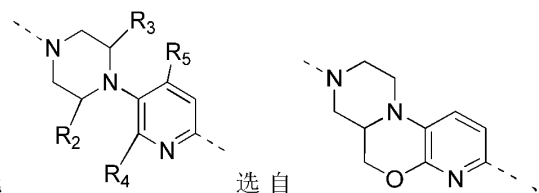




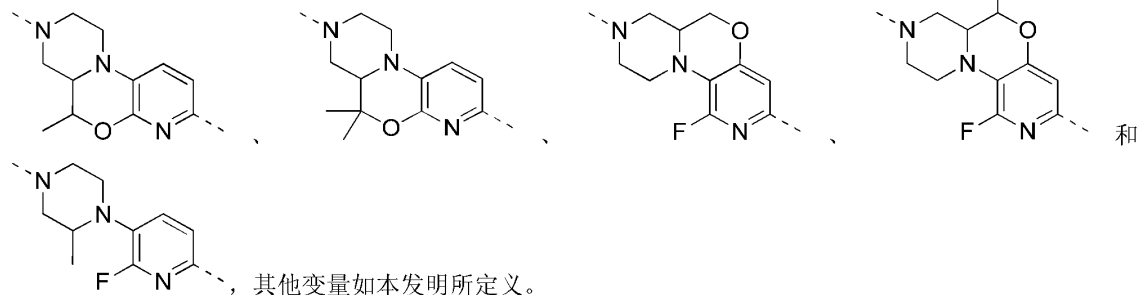


所定义。

在本发明的一些方案中，所述结构单元

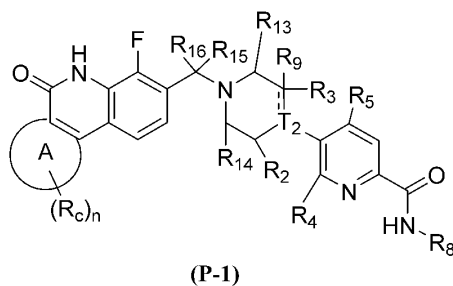


选自



和

在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其选自，

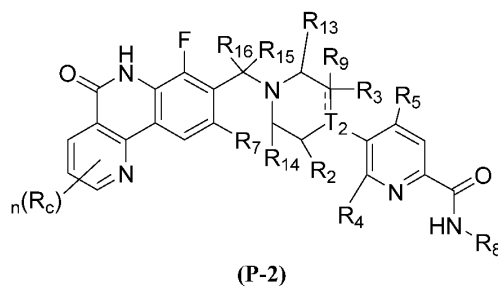


(P-1)

其中，环 A 选自吡啶基；

R₂、R₃、R₄、R₅、R₈、R₉、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R_c、T₂、n 和 --- 如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其选自，



(P-2)

其中， --- 选自单键或双键；

T₂ 选自 C 和 N；

R₂ 选自 H 和 C₁₋₃ 烷基，所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代；

R₃ 选自 H 和卤素；

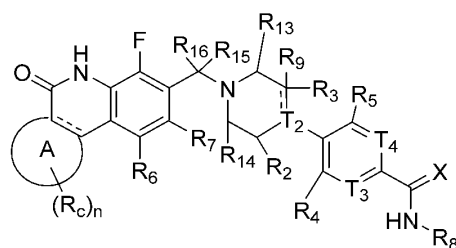
R₄ 选自 H、卤素、CN、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基；

R₅ 选自 H、卤素、CN、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基；

R₉ 不存在，或者选自 H 和卤素；

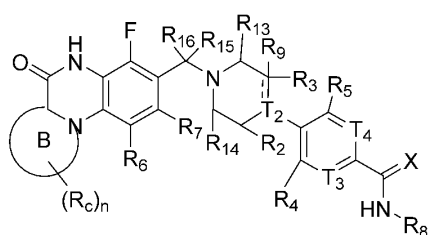
R₇、R₈、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R_c和n如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其选自，



(XII-1)

和



(XII-2)

其中，

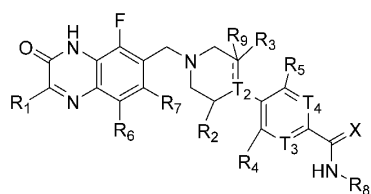
环 A 选自苯基和 6 元杂芳基；

环 B 选自 6 元杂芳基；

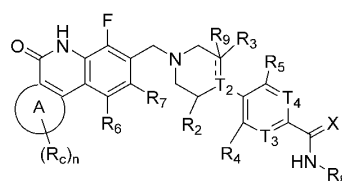
R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R_c、X、T₂、T₃、T₄、n 和  如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述环 A 选自吡啶环，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其选自，

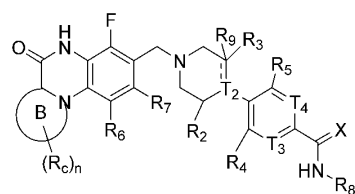


(VIII-1)

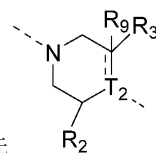


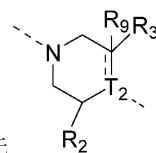
(VIII-2)

和



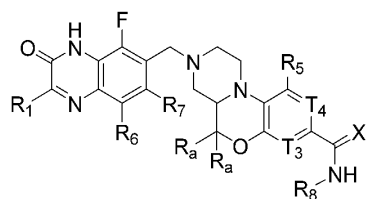
(VIII-3)



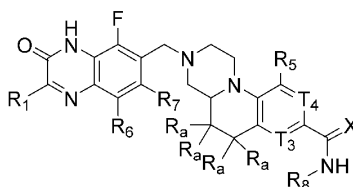
其中，环 A、环 B、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、X、T₃、T₄和结构单元  如本发

明所定义。

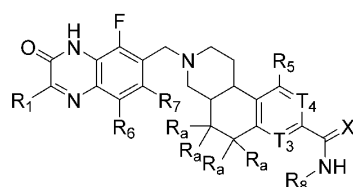
在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其选自，



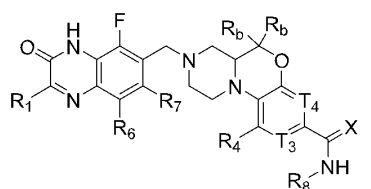
(VIII-1-1)



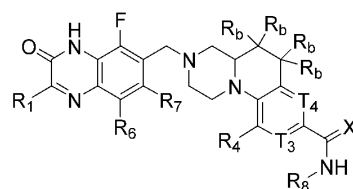
(VIII-1-2)



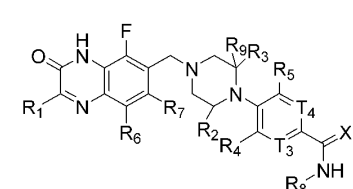
(VIII-1-3)



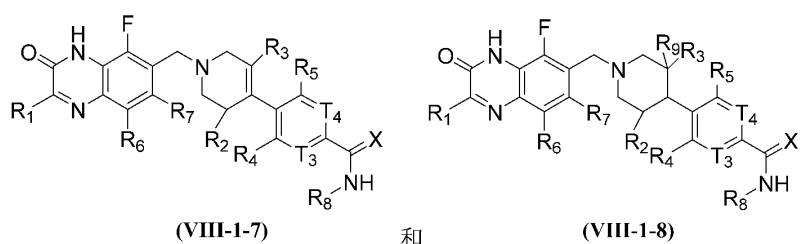
(VIII-1-4)



(VIII-1-5)

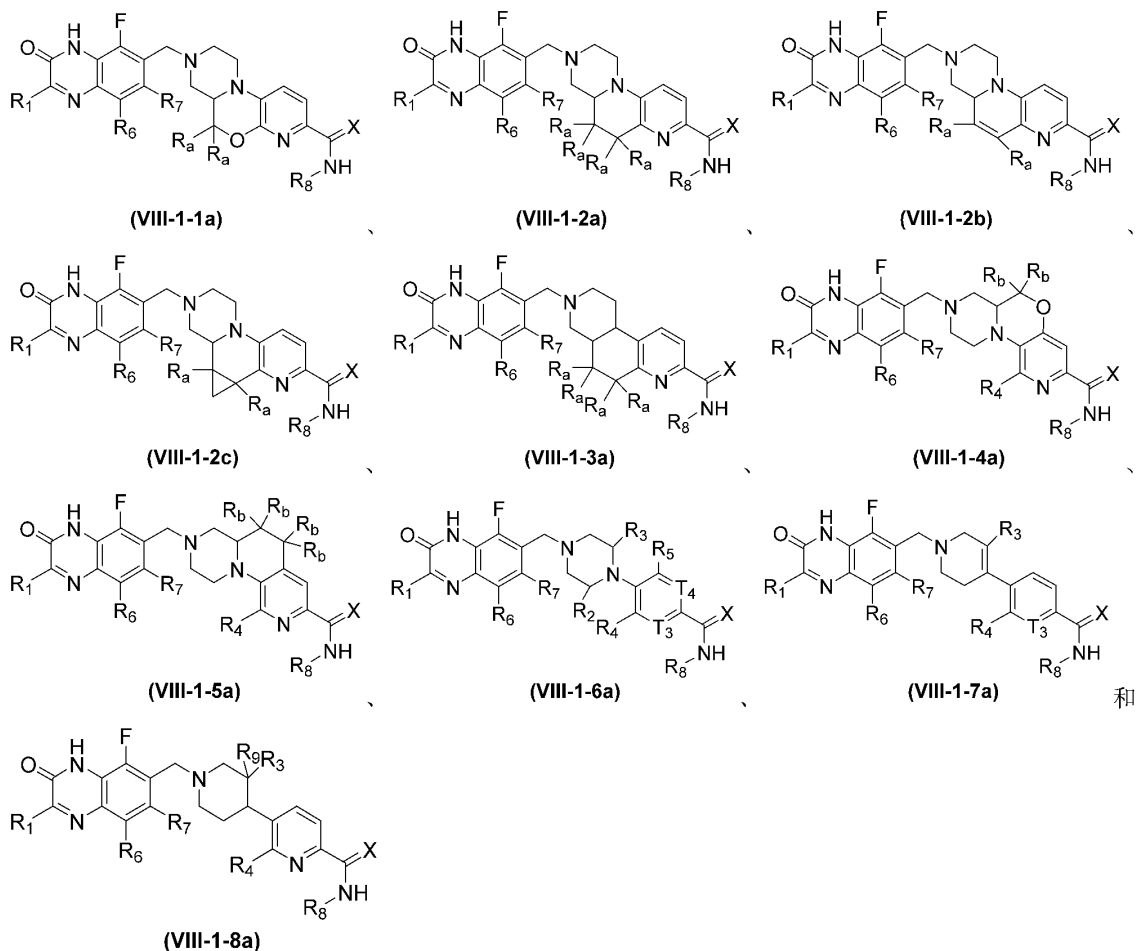


(VIII-1-6)



其中, R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R_a、R_b、X、T₃和T₄如本发明所定义。

在本发明的一些方案中,上述化合物或其药学上可接受的盐,其选自,

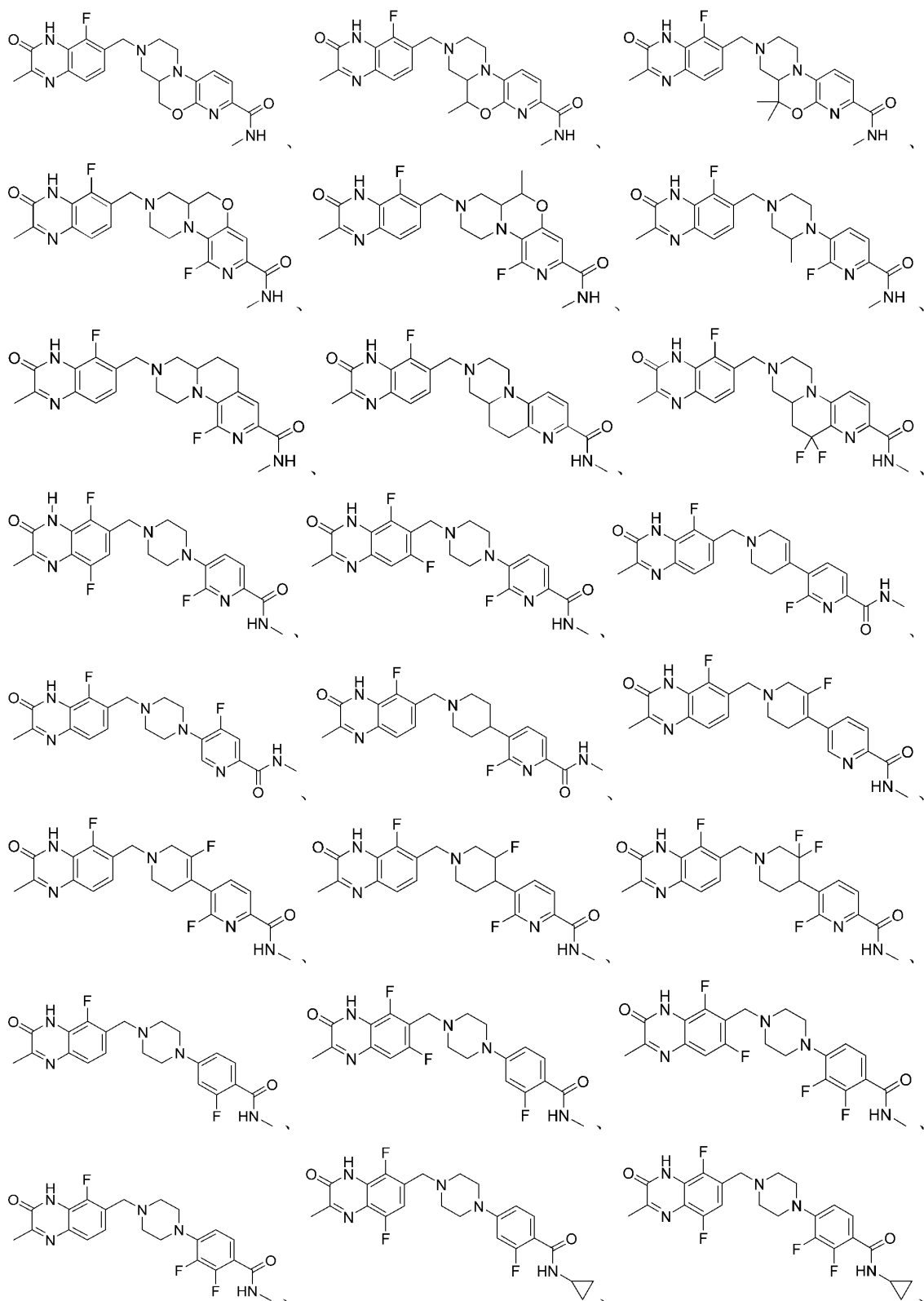


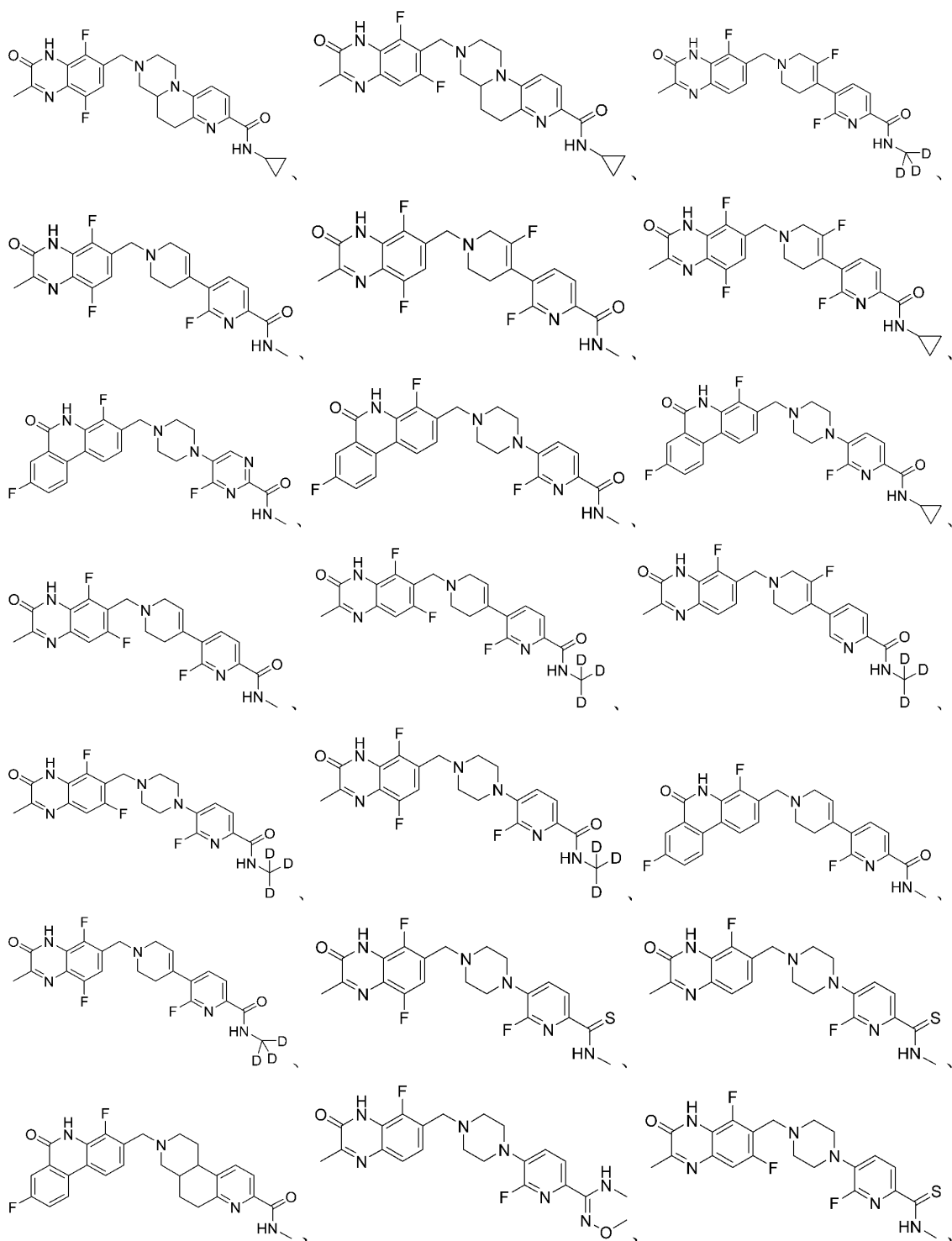
其中, R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R_a、R_b、X、T₃和T₄如本发明所定义;
条件是,

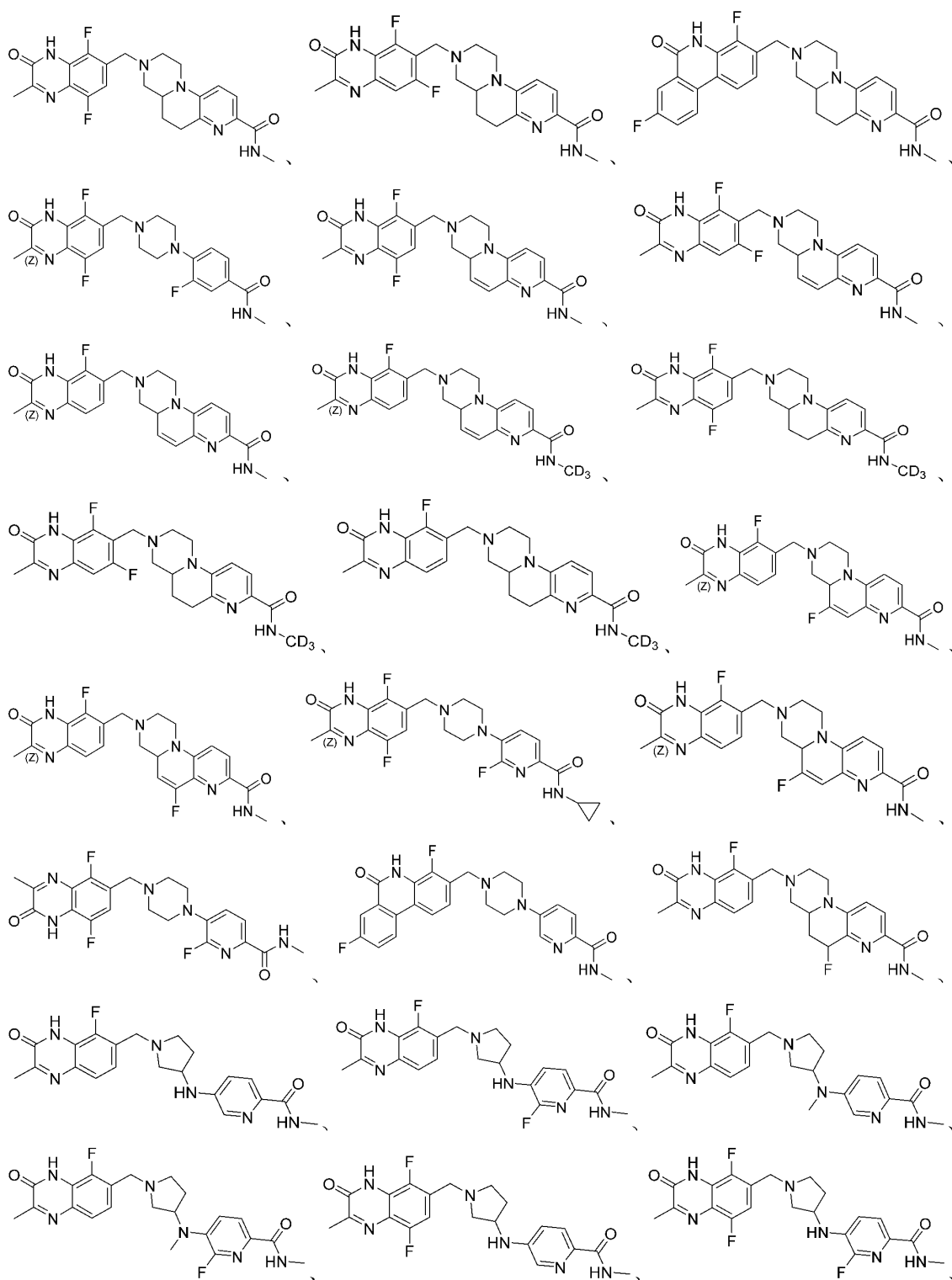
- 1) 当化合物选自式 (VIII-6a), T₃或T₄其中一个选自N时, R₂、R₃和R₉不同时为H; 或者,
- 2) 当化合物选自式 (VIII-6a), T₃或T₄其中一个选自N时, R₆和R₇不同时为H; 或者,
- 3) 当化合物选自式 (VIII-6a), T₃选自N, T₄选自CR₁₀时, R₅选自卤素; 或者,
- 4) 当化合物选自式 (VIII-6a), T₄选自N, T₃选自CR₁₀时, R₄选自卤素; 或者,
- 5) 当化合物选自式 (VIII-7a), T₃选自N时, R₆和R₇不同时为H。

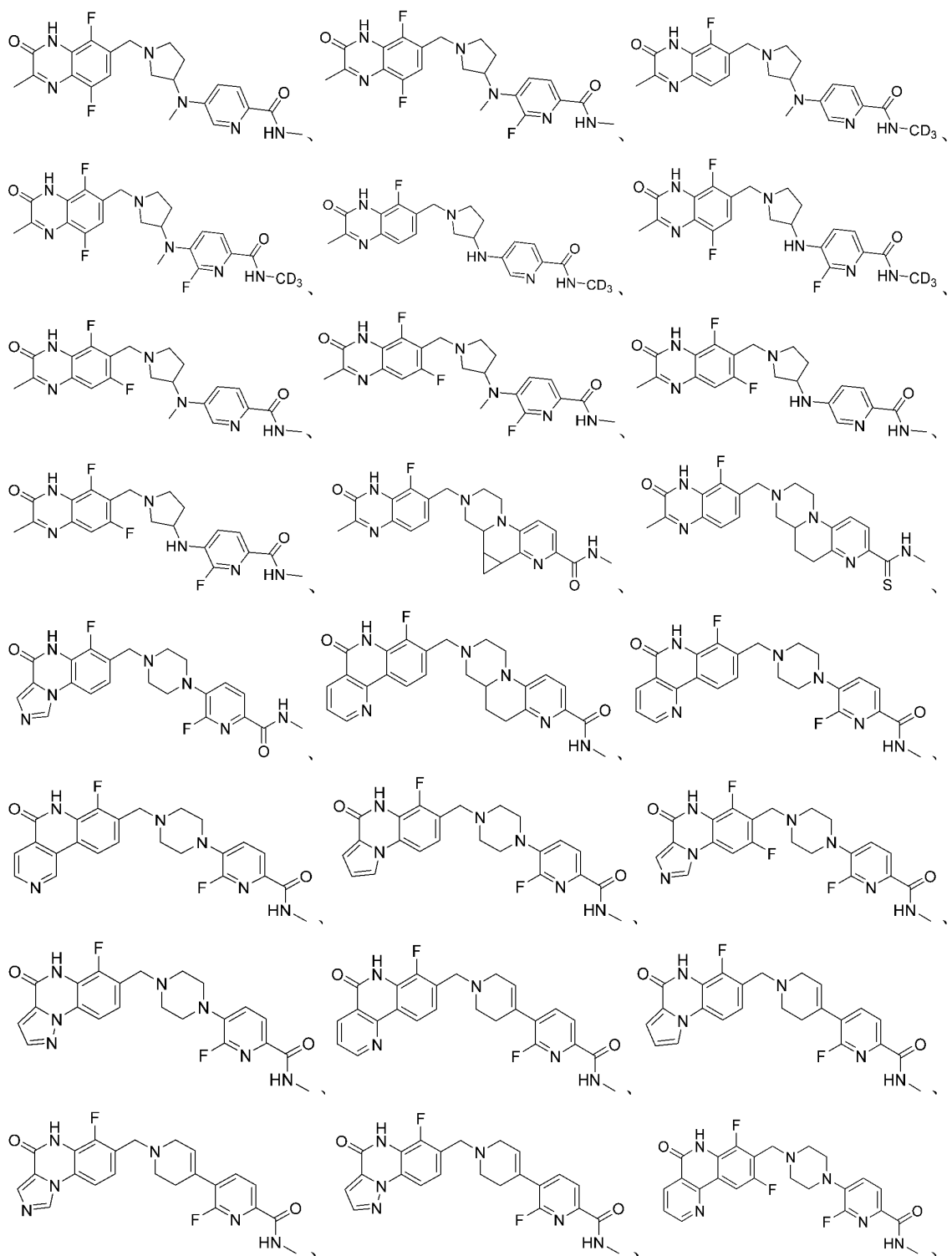
本发明还有一些方案是由上述变量任意组合而来。

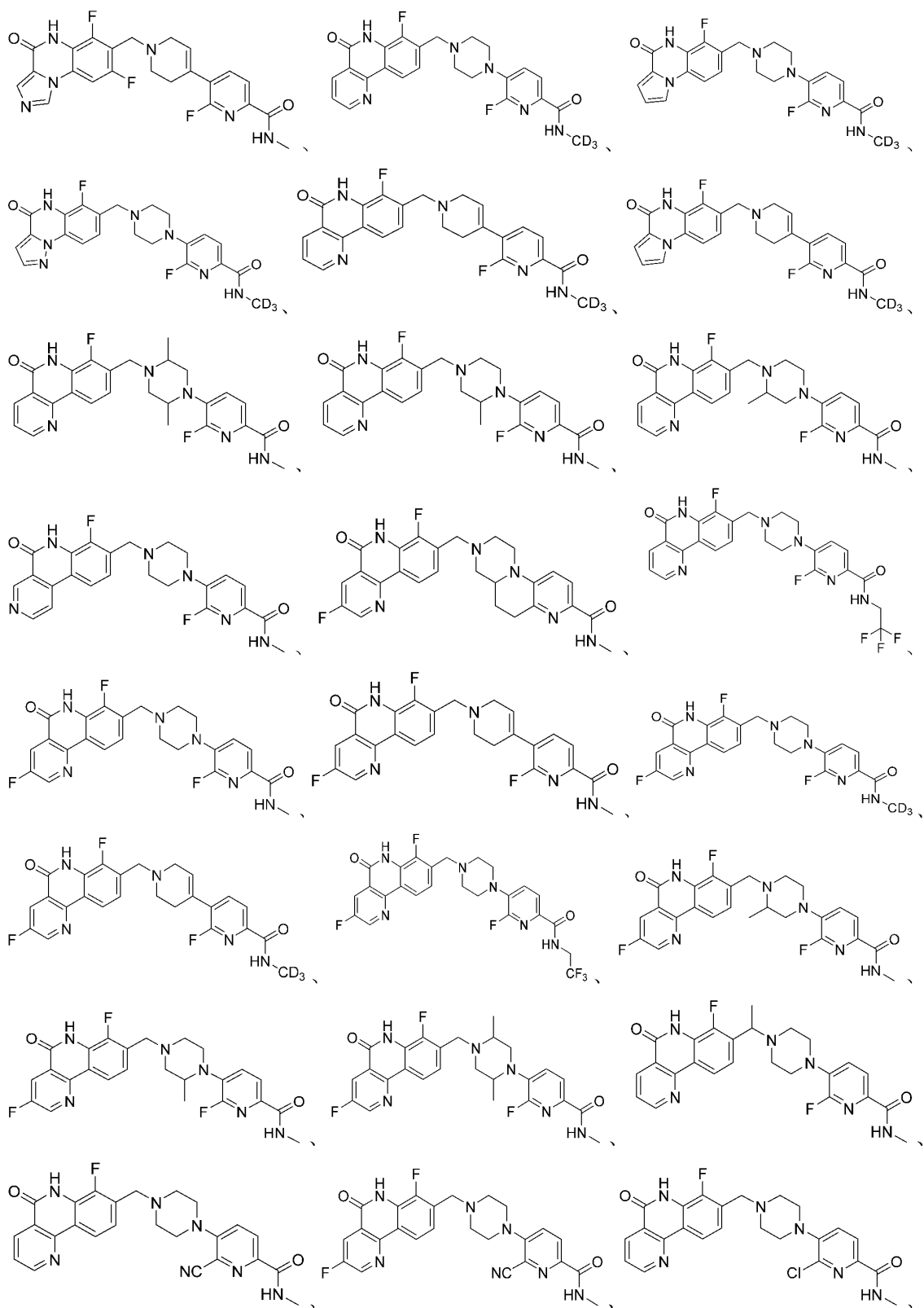
本发明还提供了下列化合物或其药学上可接受的盐,

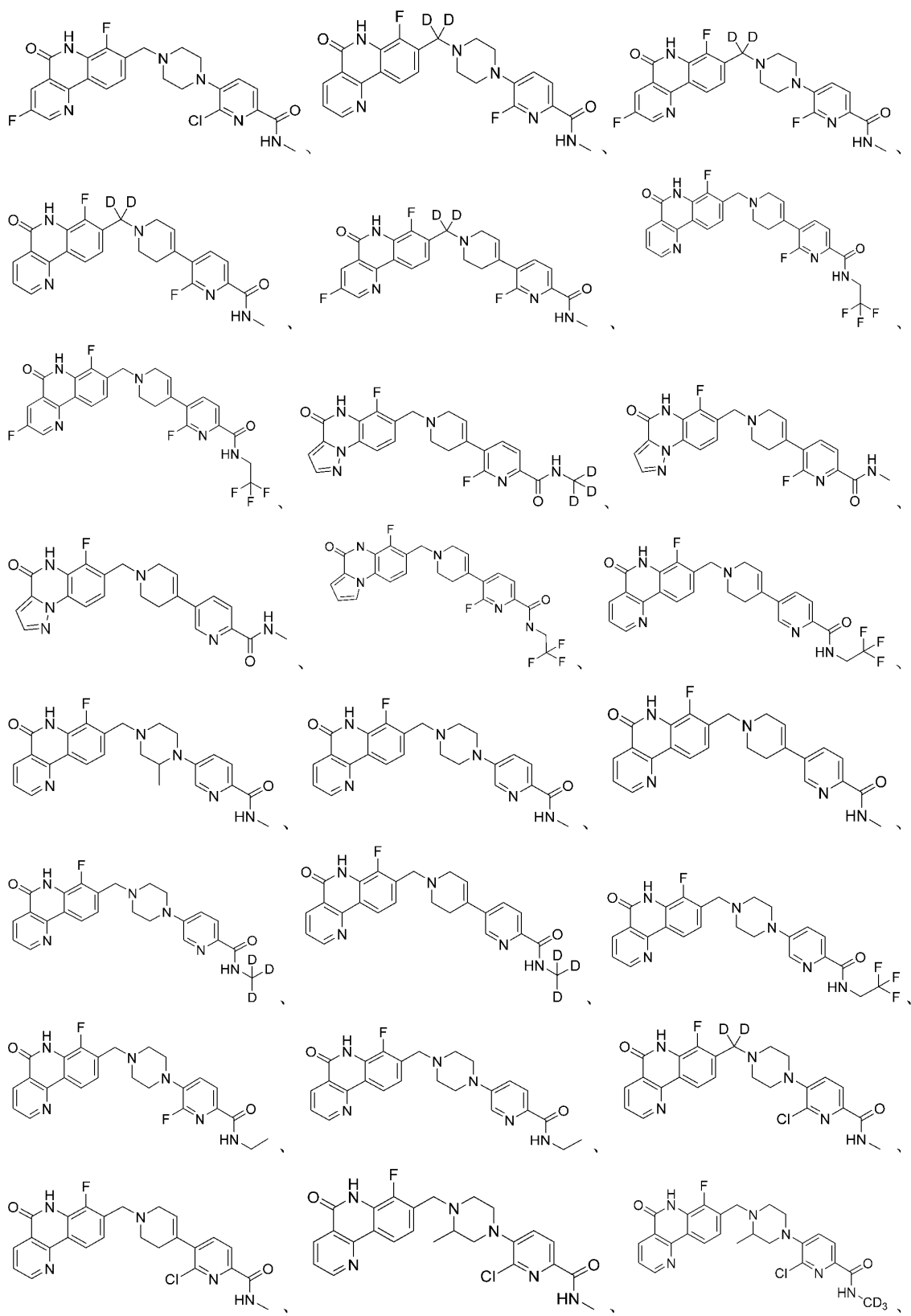


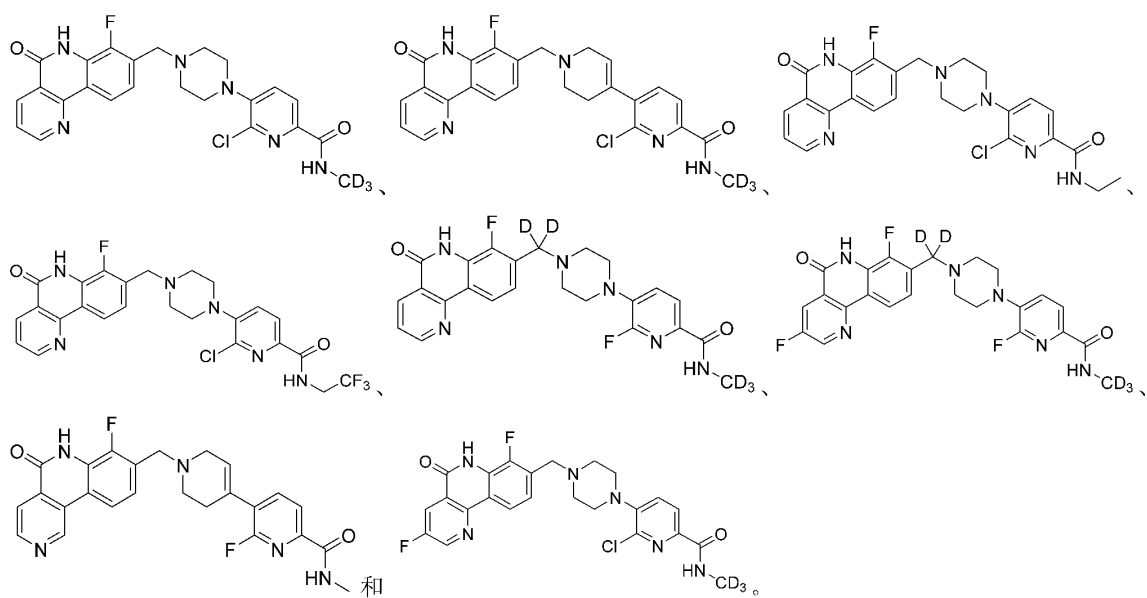




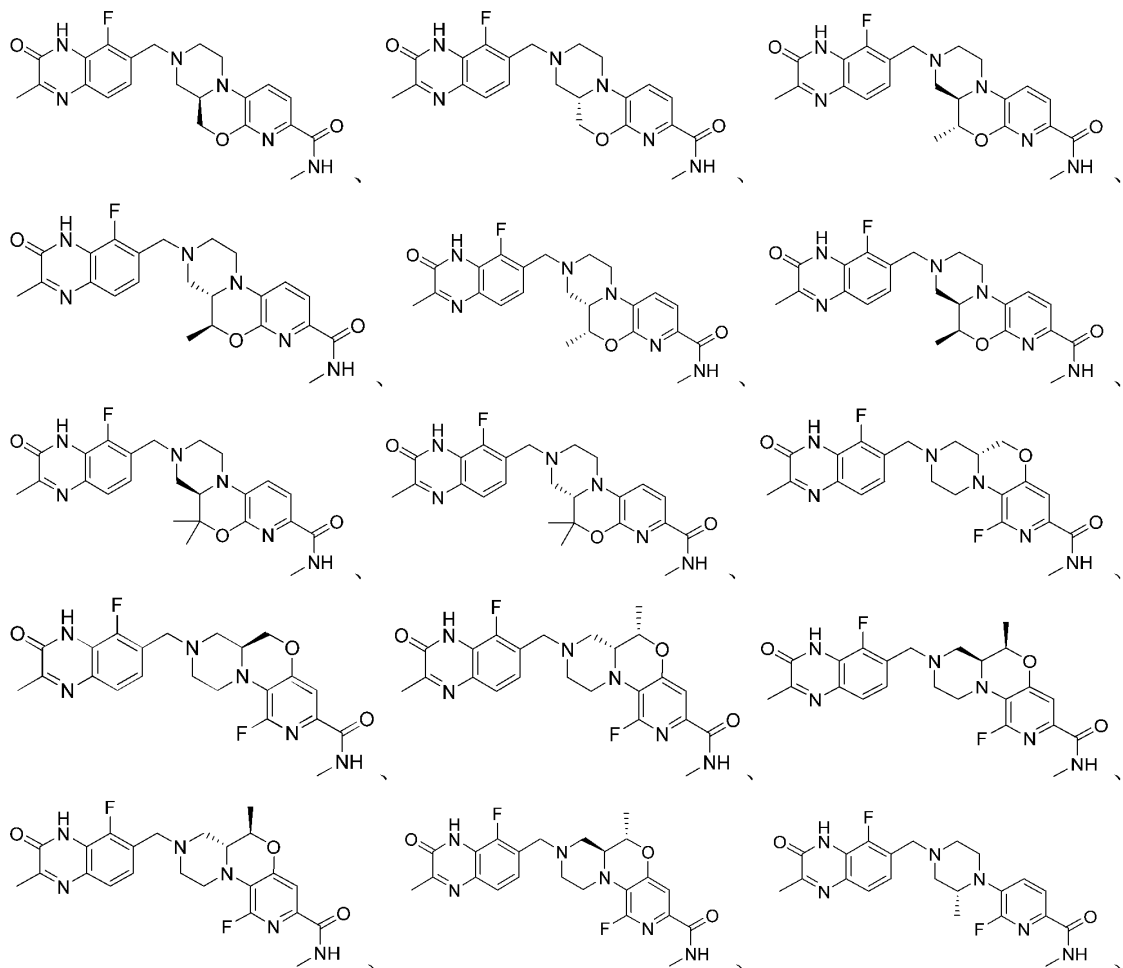


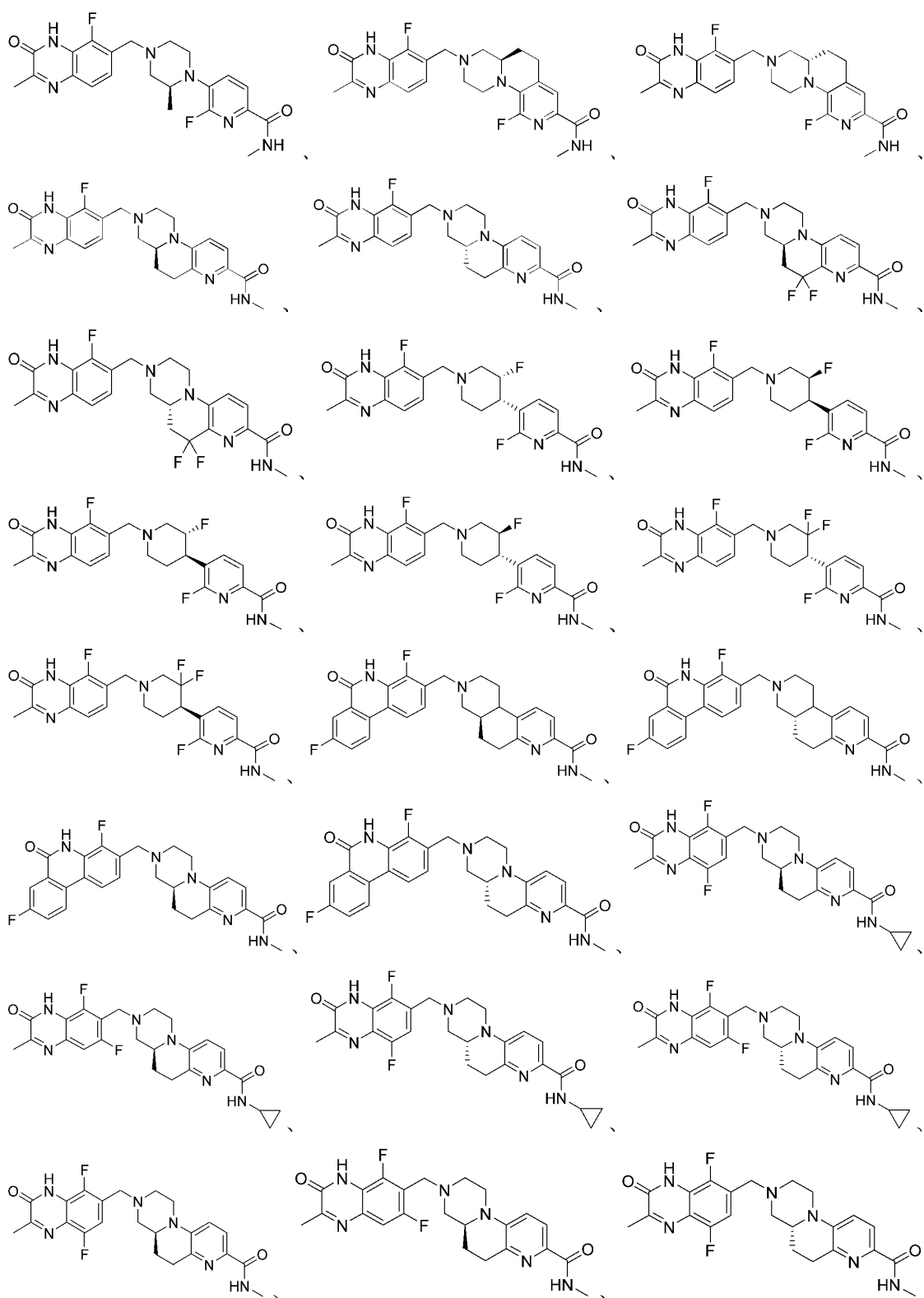


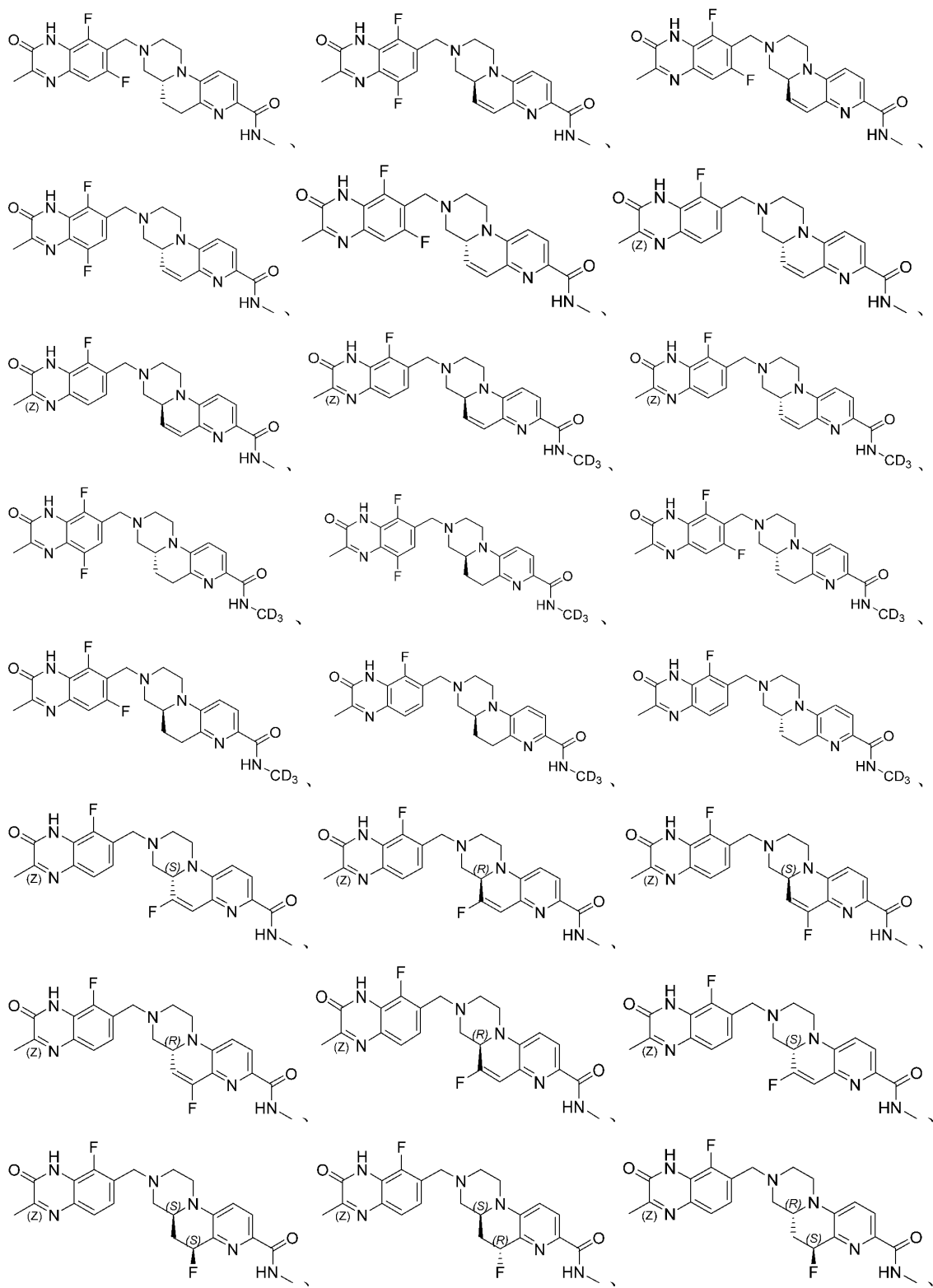


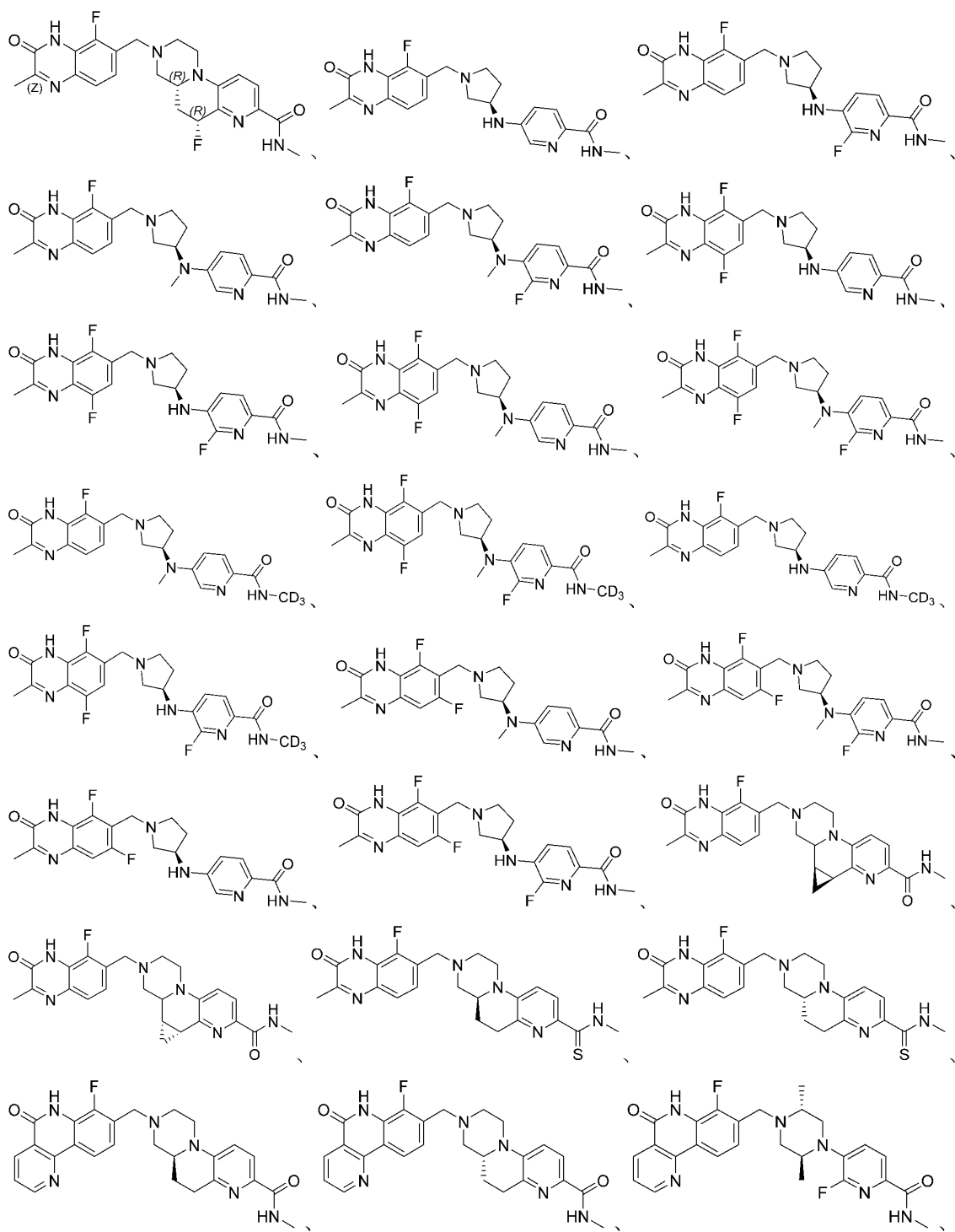


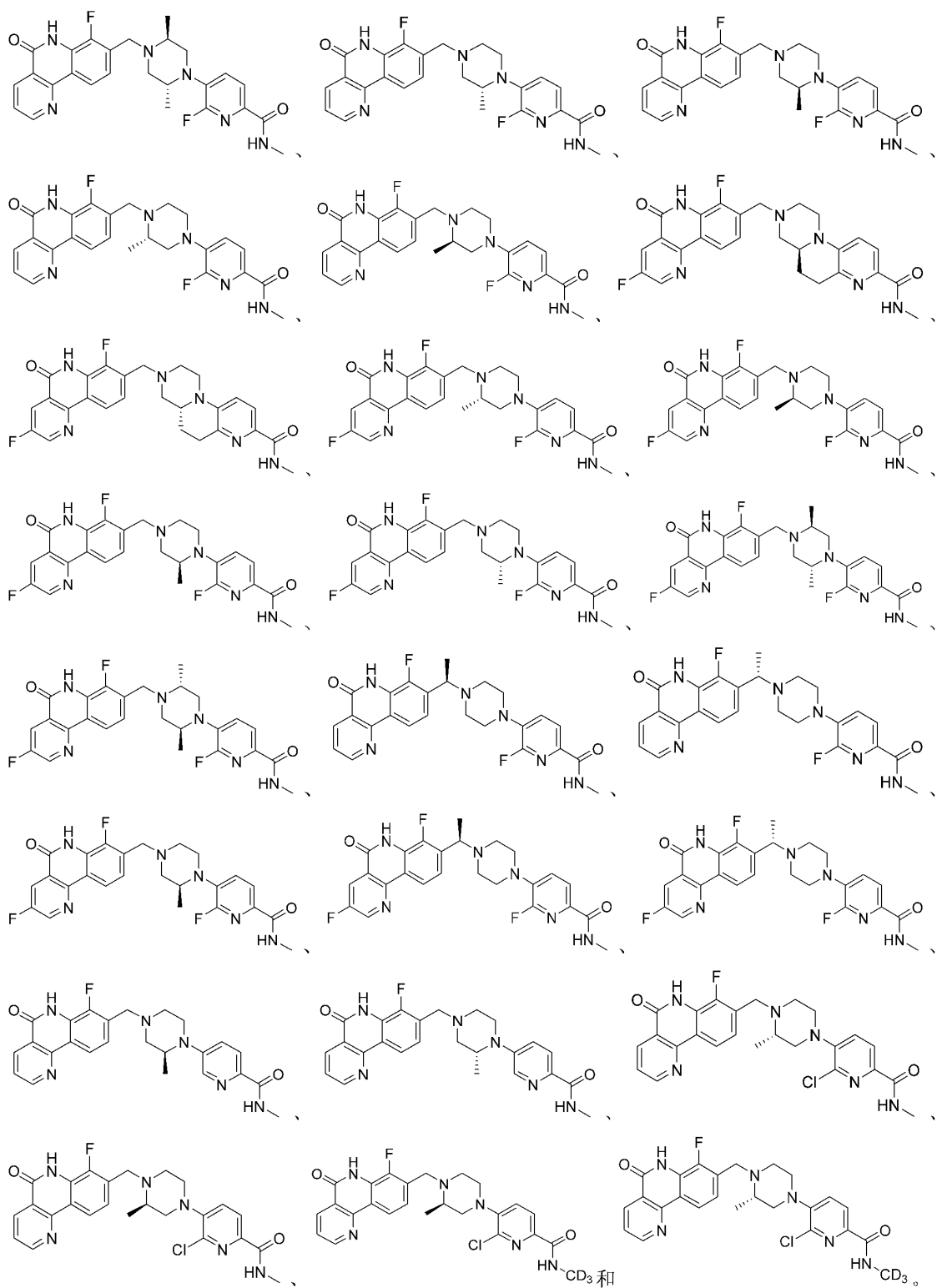
在本发明的一些方案中，所述化合物或其药学上可接受的盐，其化合物选自，











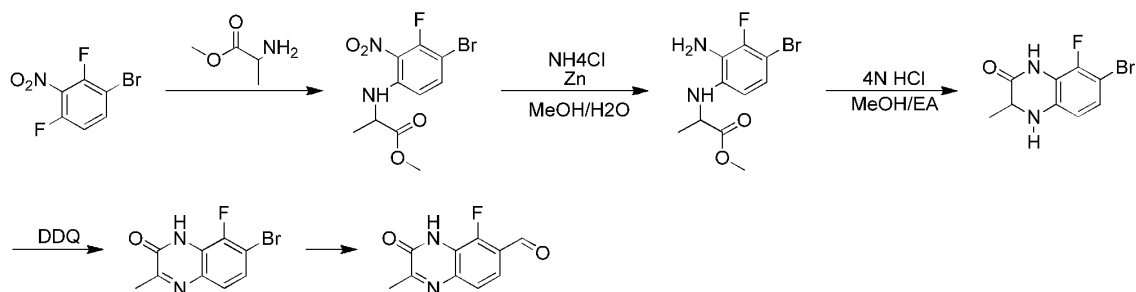
本发明还提供了一种药物组合物，包括治疗有效量的如本发明所定义的化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

本发明还提供了上述化合物或其药学上可接受的盐或者上述组合物在制备治疗实体瘤药物中的应用。

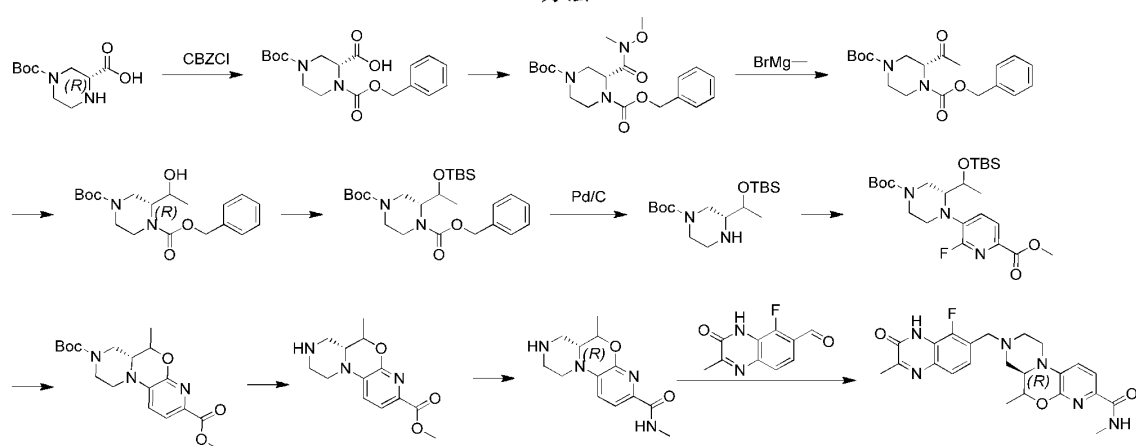
在本发明的一些方案中，所述实体瘤指卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌和脑胶质瘤等实体瘤。

本发明还提供了下列合成方法：

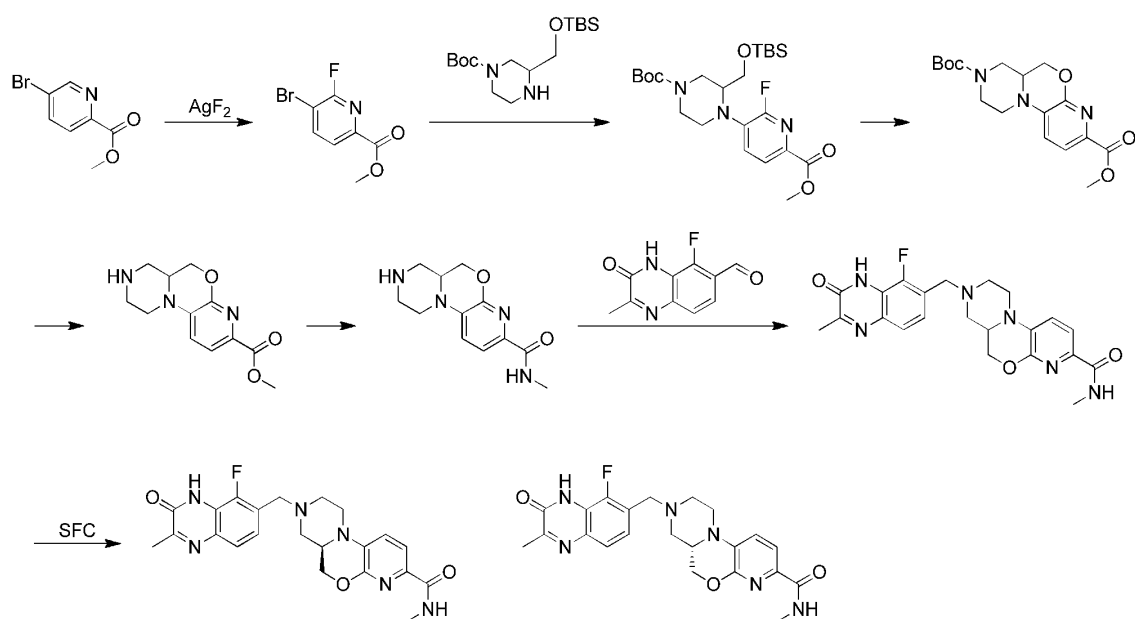
方法 1



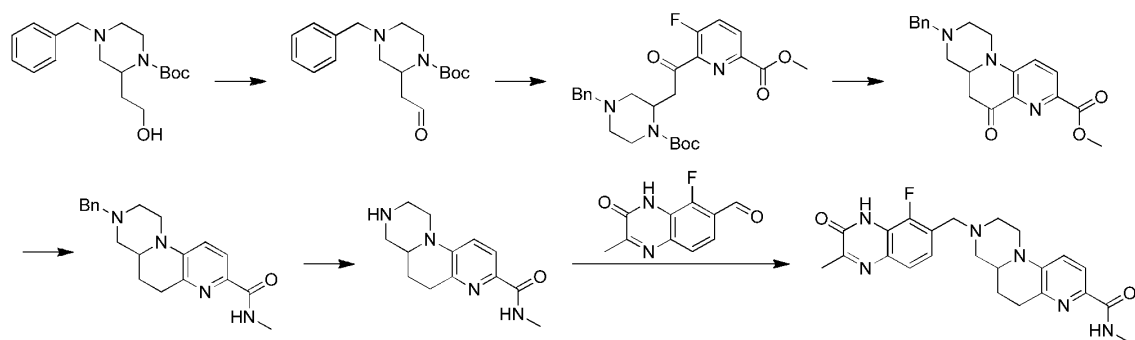
方法 2



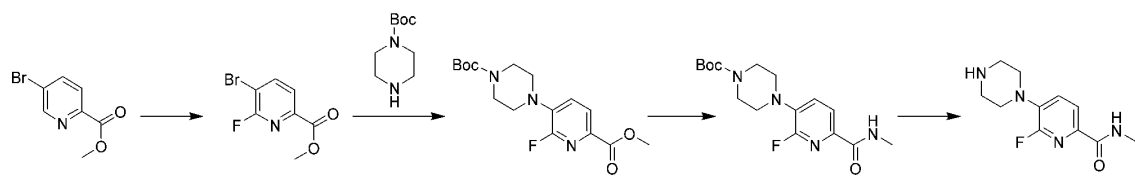
方法 3



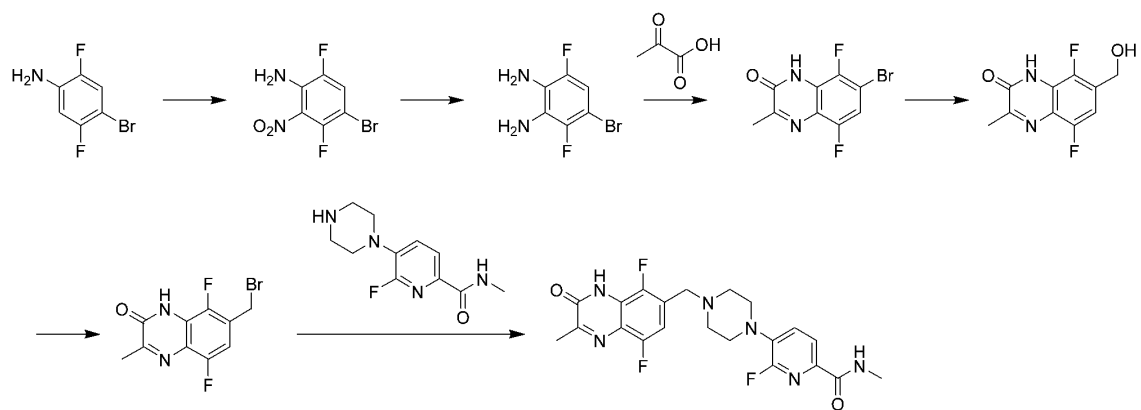
方法 4



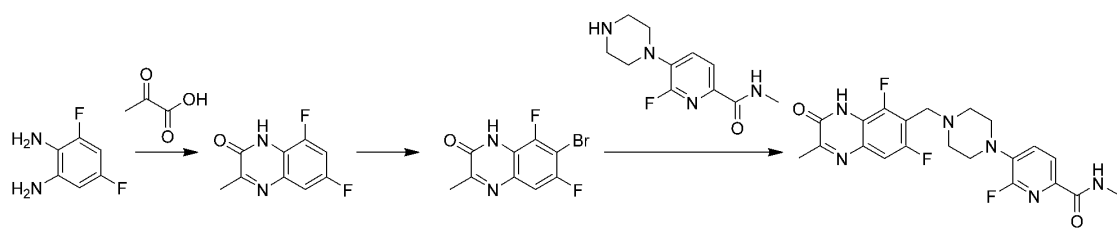
方法 5



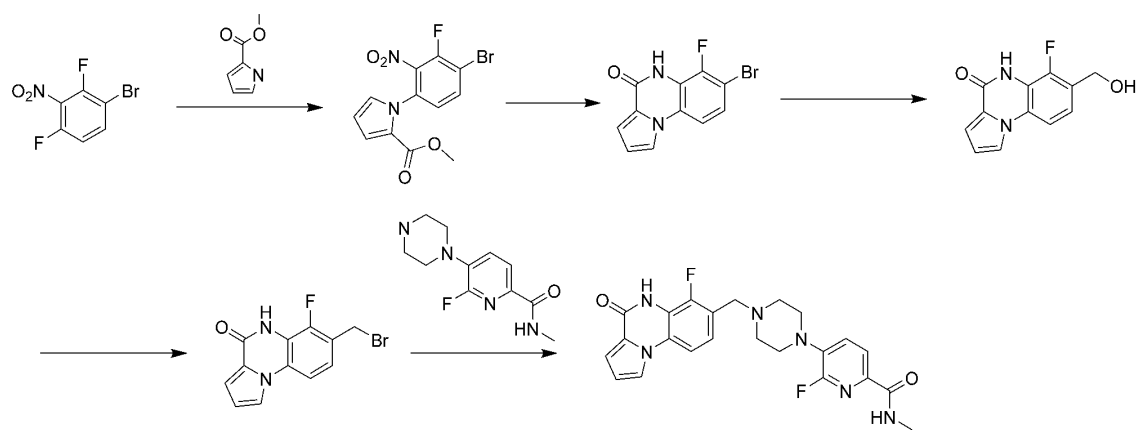
方法 6



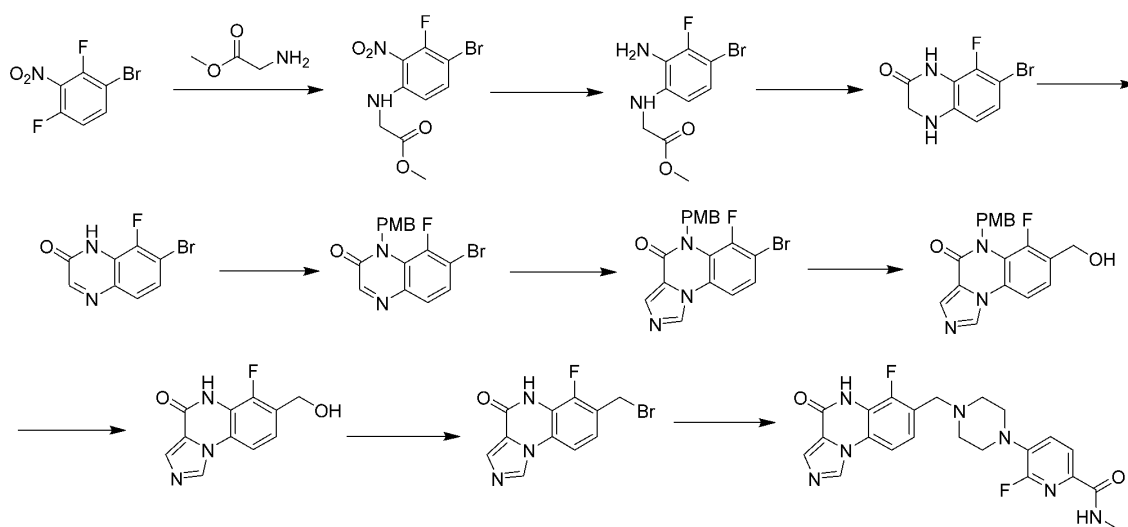
方法 7



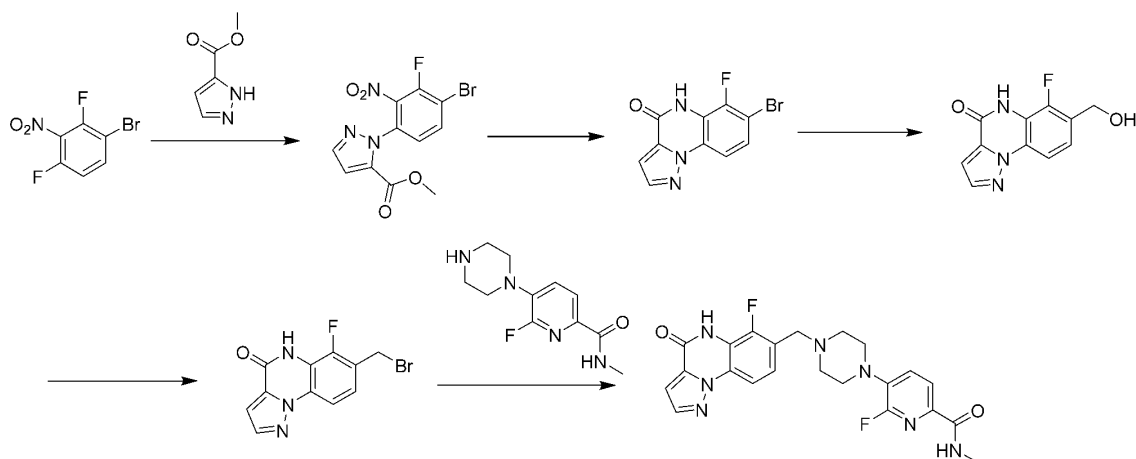
方法 8



方法 9



方法 10



本发明还提供了下列生物测试方法：

测试方法 1：PARP1 酶活性测试实验

1. 实验材料：

PARP1 化学荧光检测试剂盒购自 BPS Bioscience；EnVision 多标记分析仪（PerkinElmer）。

2. 实验步骤：

试剂配制：

PBST 缓冲液配制：1X PBS 中包含 0.05% Tween-20，即 10mL PBS 中加入 5μL 100% Tween-20

1X 测试缓冲液 配制：将 10X PARP 测试缓冲液用双蒸水进行 10 倍稀释

化合物配制：

化合物溶液配制：将待测化合物用 100%DMSO 进行 5 倍稀释至第 8 个浓度，即从 1000 μM 稀释至 12.8 nM。内控化合物使用 100%DMSO 进行 5 倍稀释至第 8 个浓度，即从 200 μM 稀释至 2.56 nM。再用 1X 测试缓冲液将待测化合物各梯度稀释成 DMSO 为 10%的工作液。

实验方法：

a) 将试剂盒中的组蛋白溶液用 1X PBS 进行 5 倍稀释，取 25 μL/孔稀释液到微孔板中，置于 4℃过

夜孵育；

- b) 结束孵育后，弃去孔中液体，取 100 μL /孔 PBST 洗板 3 次，弃去孔中残留液体；
- c) 取 100 μL /孔封闭液到微孔板中，置于 25°C 孵育 90 分钟；结束孵育后，弃去孔中液体，取 100 μL /孔 PBST 洗板 3 次，弃去孔中残留液体；
- d) 取 12.5 μL /孔底物混合溶液（1.25 μL 10X PARP 测试缓冲液；1.25 μL 10X PARP 测试混合液；2.5 μL Activated DNA；7.5 μL 双蒸水）到微孔板。
- e) 取 2.5 μL /孔的化合物工作溶液到微孔板，设置双复孔实验。
- f) 将 PARP1 酶稀释到 2 ng/ μL ，取 10 μL /孔加入到微孔板，此时待测化合物终浓度梯度为 10 μM 至 0.128 nM，内控化合物终浓度梯度为 2 μM 至 0.0256 nM，PARP1（20 ng/孔），反应体系置于 25°C 孵育 60 分钟；
- g) 结束孵育后，弃去孔中液体，取 100 μL /孔 PBST 洗板 3 次，弃去孔中残留液体；
- h) 将 Streptavidin-HRP 用封闭液进行 50 倍稀释，然后取 25 μL /孔到微孔板，置于 25°C 孵育 30 分钟；
- i) 结束孵育后，弃去孔中液体，取 100 μL /孔 PBST 洗板 3 次，弃去孔中残留液体；
- j) 按照 1:1 (v/v) 混匀 ELISA ECL 底物 A 和 ELISA ECL 底物 B，取 50 μL /孔到微孔板，读取化学发光值。

3. 实验数据处理方法

利用方程式 $(\text{Sample}-\text{Min})/(\text{Max}-\text{Min}) \times 100\%$ 将原始数据换算成酶活，IC₅₀ 的值即可通过四参数进行曲线拟合得出（GraphPad Prism 中 log(inhibitor) vs. response -- Variable slope 模式得出）。

Max: 含有 1%DMSO, PARP1 和底物混合溶液

Min: 不含有 PARP1 酶

测试方法 2: 本发明化合物的 PARP1 和 PARP2 结合力研究

PARP1 实验操作:

表面等离子共振 (SPR) 实验在 Biacore 8K (GE Healthcare) 仪器上进行。

首先，在 25 °C 条件下通过链霉亲和素包被的 SA 芯片 (Cytiva, 29699622) 对生物素化的 PARP1 蛋白 (序列: 655-end) 进行偶联，具体步骤为: 用 1mM NaCl/50mM NaOH 对芯片进行表面活化; 用偶联缓冲液 (50mM Tris-HCl pH 8.0, 150mM NaCl, 10mM MgCl₂, 0.05% P20) 稀释 PARP1 蛋白配制成 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的配体溶液，其流经芯片表面 (进样时间为 50s, 进样流速为 5 $\mu\text{L}/\text{min}$)，将 PARP1 蛋白偶联到芯片表面; 用 50% 异丙醇/1M NaCl/50mM NaOH 溶液封闭芯片上多余的活性位点。实验的最终偶联水平是 2000~3000 RU (Response Units)。

用缓冲液 (50 mM Tris pH 8.0, 150 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, 0.05% Tween 20) 对小分子化合物进行梯度稀释获得不同浓度的化合物溶液，该溶液流经已偶联蛋白的芯片表面，进样流速为 50 $\mu\text{L}/\text{min}$ ，进样时间为 60s，解离时间为 20min。仪器检测到蛋白-小分子化合物的结合解离曲线。

样品通道和参比通道的数据通过 Biacore 8K 评价软件分析生成传感图，基于 1:1 结合模式进行数据拟合。

PARP2 实验操作:

表面等离子共振 (SPR) 实验在 Biacore 8K (GE Healthcare) 仪器上进行。

首先，在 25 °C 条件下通过链霉亲和素包被的 SA 芯片 (Cytiva, 29699622) 对生物素化的 PARP2 蛋白 (序列: 223-end) 进行偶联，具体步骤为: 用 1mM NaCl/50mM NaOH 对芯片进行表面活化; 用偶联缓冲液 (50mM Tris-HCl pH 8.0, 150mM NaCl, 10mM MgCl₂, 0.05% P20) 稀释 PARP2 蛋白配制成 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的配体溶液，其流经芯片表面 (进样时间为 60s, 进样流速为 10 $\mu\text{L}/\text{min}$)，将 PARP2 蛋白偶联到芯片表面; 用 50% 异丙醇/1M NaCl/50mM NaOH 溶液封闭芯片上多余的活性位点。实验的最终偶联水平是

3000~4000RU (Response Units).

用缓冲液 (50 mM Tris pH 8.0, 150 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, 0.05% Tween 20) 对小分子化合物进行梯度稀释获得不同浓度的化合物溶液, 该溶液流经已偶联蛋白的芯片表面, 进样流速为 30 μ L/min, 进样时间为 60s, 解离时间为 400s. 仪器检测到蛋白-小分子化合物的结合解离曲线。

样品通道和参比通道的数据通过 Biacore 8K 评价软件分析生成传感图, 基于 1:1 结合模式进行数据拟合。

技术效果

本发明化合物对 PARP1 具有优异的结合活性, 可选择性抑制 PARP1 蛋白, 对 PARP2 具有较弱的结合活性, 对 BRCA1 突变的 MDA-MB-436 细胞和 DLD1 (BRCA2 敲除) 细胞具有优异的抗增殖活性, 并且具有优异的膜渗透性。本发明化合物在体外人肝微粒体和小鼠肝微粒体上表现出优异稳定性。本发明化合物有优异的体内代谢稳定性, 体现出优异的口服吸收药物暴露量, 且口服给药具有优异脑组织药物浓度, 脑血比高, 并且体现出了较显著的抗肿瘤活性。

相关定义

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

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

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

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

本发明的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本发明设想所有的这类化合物, 包括顺式和反式异构体、(-)- 和 (+)-对映体、(R)- 和 (S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体, 及其外消旋混合物和其他混合物, 例如对映异构体或非对映体富集的混合物, 所有这些混合物都属于本发明的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物, 均包括在本发明的范围之内。

除非另有说明, 术语“对映异构体”或者“旋光异构体”是指互为镜像关系的立体异构体。

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

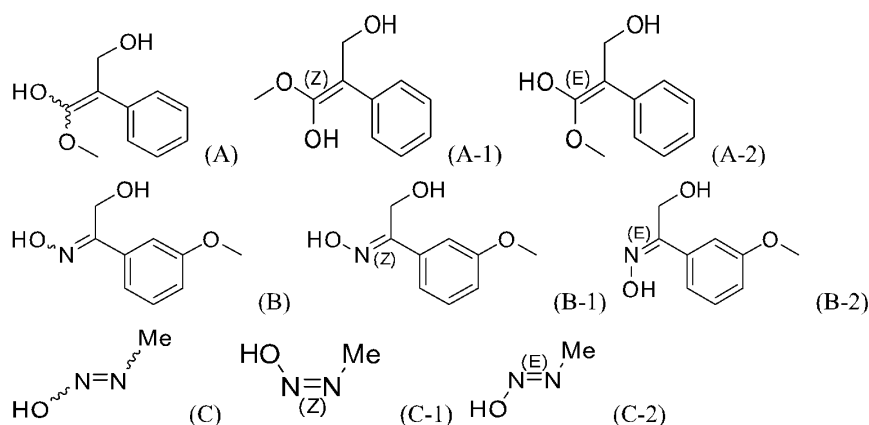
除非另有说明, 术语“非对映异构体”是指分子具有两个或多个手性中心, 并且分子间为非镜像的关系的立体异构体。

除非另有说明, “(+)”表示右旋, “(-)”表示左旋, “ $\pm$ ”表示外消旋。

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

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

除非另有说明, 当化合物中存在双键结构, 如碳碳双键、碳氮双键和氮氮双键, 且双键上的各个原子均连接有两个不同的取代基时 (包含氮原子的双键中, 氮原子上的一对孤对电子视为其连接的一个取代基), 如果该化合物中双键上的原子与其取代基之间用波浪线 (~~~~) 连接, 则表示该化合物的 (Z) 型异构体、(E) 型异构体或两种异构体的混合物。例如下式 (A) 表示该化合物以式 (A-1) 或式 (A-2) 的单一异构体形式存在或以式 (A-1) 和式 (A-2) 两种异构体的混合物形式存在; 下式 (B) 表示该化合物以式 (B-1) 或式 (B-2) 的单一异构体形式存在或以式 (B-1) 和式 (B-2) 两种异构体的混合物形式存在。下式 (C) 表示该化合物以式 (C-1) 或式 (C-2) 的单一异构体形式存在或以式 (C-1) 和式 (C-2) 两种异构体的混合物形式存在。



除非另有说明, 术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指在室温下, 不同官能团异构体处于动态平衡, 并能很快的相互转化。若互变异构体是可能的 (如在溶液中), 则可以达到互变异构体的化学平衡。例如, 质子互变异构体 (proton tautomer) (也称质子转移互变异构体 (prototropic tautomer)) 包括通过质子迁移来进行的互相转化, 如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键异构体 (valence tautomer) 包括一些成键电子的重组来进行的相互转化。其中酮-烯醇互变异构化的具体实例是戊烷-2,4-二酮与 4-羟基戊-3-烯-2-酮两个互变异构体之间的互变。

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

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

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

术语“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的, 并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

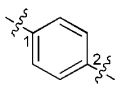
术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，取代基可以包括重氢和氢的变体，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧（即=O）时，意味着两个氢原子被取代。术语“任选被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

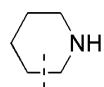
当任何变量（例如 R）在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。因此，例如，如果一个基团被 0-2 个 R 所取代，则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代，并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外，取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

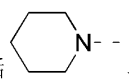
当一个连接基团的数量为 0 时，比如 $-(CRR)_0-$ ，表示该连接基团为单键。

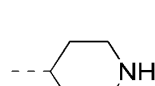
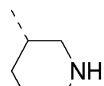
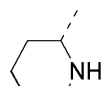
当其中一个变量选自单键时，表示其连接的两个基团直接相连，比如 A-L-Z 中 L 代表单键时表示该结构实际上是 A-Z。

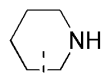
除非另有规定，当某一基团具有一个或多个可连接位点时，该基团的任意一个或多个位点可以通过化学键与其他基团相连。当该化学键的连接方式是不定位的，且可连接位点存在 H 原子时，则连接化学键时，该位点的 H 原子的个数会随所连接化学键的个数而对应减少变成相应价数的基团。所述位点与其他基团连接的化学键可以用直形实线键（）、直形虚线键（）、或波浪线（）表示。例如-OCH₃中的直形实线键表示通过该基团中的氧原子与其他基团相连；中的直形虚线键表示通过该基团中的氮原子的

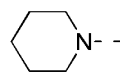
两端与其他基团相连；中的波浪线表示通过该苯基基团中的 1 和 2 位碳原子与其他基团相连；



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



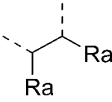
这 4 种连接方式，即使-N-上画出了 H 原子，但是  仍包括



这种连接方式的基团，只是在连接 1 个化学键时，该位点的 H 会对应减少 1 个变成相应的一

价哌啶基；表示 R 可以任意连接在双键的两端，即表示  和 。

除非另有规定，通式中所称“相邻原子上的两个 R_a与它们连接的原子一起形成双键”表示相邻的碳原

子上的两个 R_a与两个碳之间的单键一起形成双键。例如，结构单元  中两个 R_a与两个碳之间的单键一起形成双键，即形成结构单元 。

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

除非另有规定，术语“C₁₋₃ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 3 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₃ 烷基包括 C₁₋₂ 和 C₂₋₃ 烷基等；其可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基）。C₁₋₃ 烷基的实例包括但不限于甲基（Me）、乙基（Et）、丙基（包括 *n*-丙基和异丙基）等。

除非另有规定，术语“C₁₋₃ 烷氧基”表示通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 3 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₃ 烷氧基包括 C₁₋₂、C₂₋₃、C₃ 和 C₂ 烷氧基等。C₁₋₃ 烷氧基的实例包括但不限于甲

氧基、乙氧基、丙氧基 (包括正丙氧基和异丙氧基)等。

除非另有规定,“C₃₋₅环烷基”表示由3至5个碳原子组成的饱和环状碳氢基团,其为单环体系,所述C₃₋₅环烷基包括C₃₋₄和C₄₋₅环烷基等;其可以是一价、二价或者多价。C₃₋₅环烷基的实例包括,但不限于,环丙基、环丁基、环戊基等。

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

除非另有规定,本发明术语“6元杂芳环”和“6元杂芳基”可以互换使用,术语“6元杂芳基”表示由6个环原子组成的具有共轭 π 电子体系的单环基团,其1、2、3或4个环原子为独立选自O、S和N的杂原子,其余为碳原子。其中氮原子任选地被季铵化,氮和硫杂原子可任选被氧化(即NO和S(O)_p, p是1或2)。5-6元杂芳基可通过杂原子或碳原子连接到分子的其余部分。

除非另有规定, C_{n-n+m}或C_n-C_{n+m}包括n至n+m个碳的任何一种具体情况,例如C₁₋₁₂包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁、和C₁₂,也包括n至n+m中的任何一个范围,例如C₁₋₁₂包括C₁₋₃、C₁₋₆、C₁₋₉、C₃₋₆、C₃₋₉、C₃₋₁₂、C₆₋₉、C₆₋₁₂、和C₉₋₁₂等;同理,n元至n+m元表示环上原子数为n至n+m个,例如3-12元环包括3元环、4元环、5元环、6元环、7元环、8元环、9元环、10元环、11元环、和12元环,也包括n至n+m中的任何一个范围,例如3-12元环包括3-6元环、3-9元环、5-6元环、5-7元环、6-7元环、6-8元环、和6-10元环等。

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

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

本发明所使用的溶剂可经市售获得。本发明采用如下缩略词:hr代表小时;min代表分钟;DIEA代表N,N-二异丙基乙胺;DDQ代表2,3-二氯-5,6-二氰基苯醌;XPHOS-PD-G2代表氯(2-二环己基膦基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯基)[2-(2-氨基-1,1-联苯)]钯(II);TBSCl代表叔丁基二甲基氯硅烷;DMAP代表4-二甲氨基吡啶;Cs₂CO₃代表碳酸铯;RuPhos代表2-二环己基膦-2,6-二异丙氧基-1,1-联苯;Pd₂(dba)₃代表三(二亚苄基丙酮)二钯;TBAF代表四丁基氟化铵;Et₃N代表三乙胺;Na₂CO₃代表碳酸钠;NaHCO₃代表碳酸氢钠;H₂O代表水;PE代表石油醚;EA代表乙酸乙酯;DMF代表N,N-二甲基甲酰胺;MeOH代表甲醇;EtOH代表乙醇;THF代表四氢呋喃;DCM代表二氯甲烷;NBS代表N-溴代琥珀酰亚胺;Dess-Martin代表戴斯-马丁氧化剂,CAS为87413-09-0;KHMDS代表双(三甲基硅烷基)氨基钾;Pd(OAc)₂代表醋酸钯;PPh₃代表三苯基膦;Pd/C代表钯碳;HATU代表2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯;(Boc)₂O代表二碳酸二叔丁酯;LiAlH₄代表氢化铝锂;N-Boc-哌嗪代表1-叔丁氧羰基哌嗪;劳森试剂代表

CAS 为 19172-47-5 的化合物; DMSO 代表二甲基亚砜; $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 代表三乙酰氧基硼氢化钠; KI 代表碘化钾; NH_4Cl 代表氯化铵; HCl 代表盐酸; dioxane 代表 1,4-二氧六环; $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ 代表[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯。

附图说明

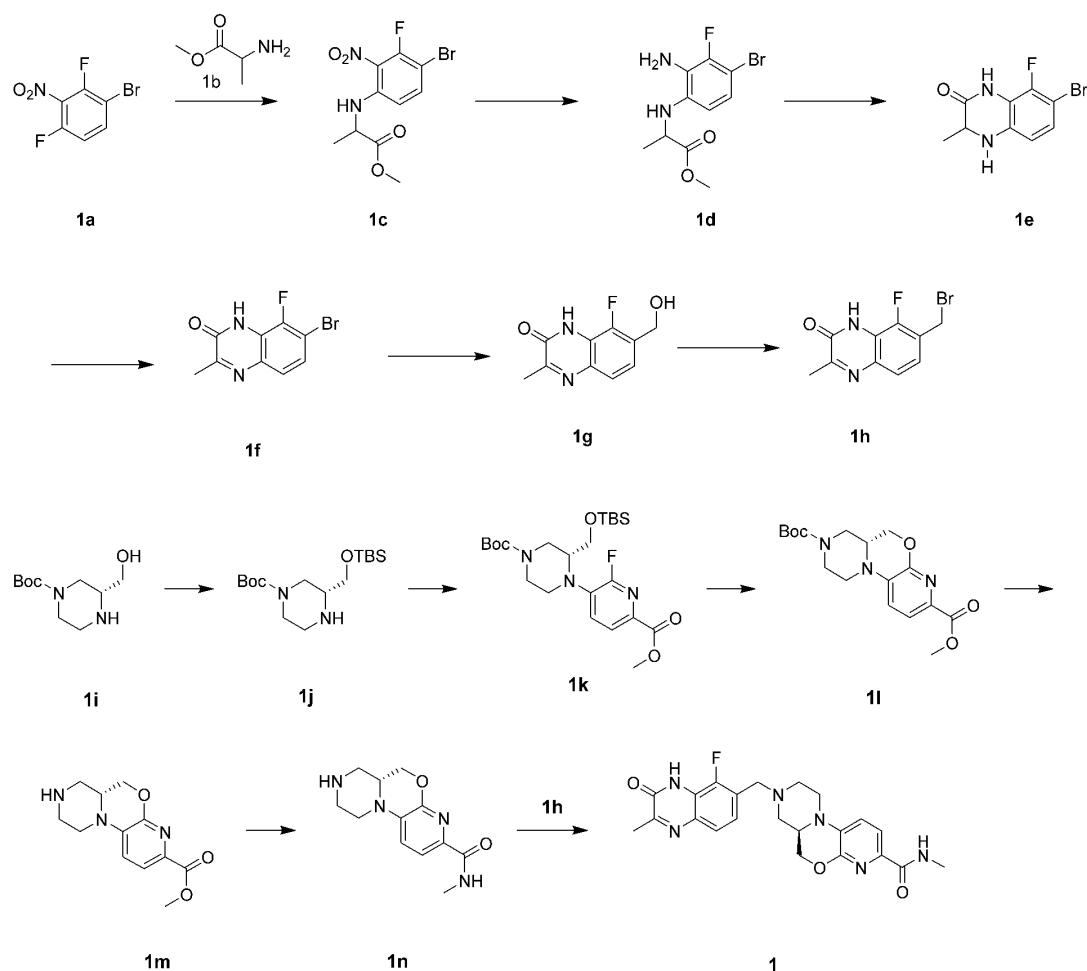
图 1. 肿瘤生长体积图

图 2. 给药期间小鼠体重变化图

具体实施方式

下面通过实施例对本发明进行详细描述,但并不意味着对本发明任何不利限制。本文已经详细地描述了本发明,其中也公开了其具体实施方式,对本领域的技术人员而言,在不脱离本发明精神和范围的情况下针对本发明具体实施方式进行各种变化和改进行将是显而易见的。

实施例1



步骤 1: 中间体 **1c** 的合成

将化合物 **1a** (9.5 g, 39.92 mmol)、DIEA (15.48 g, 119.75 mmol, 20.86 mL)、化合物 **1b** (6.13 g, 43.91 mmol, HCl) 加入到 DMF (100 mL) 中, 25°C 搅拌反应 18 小时。向反应液中加入 1000 mL 水, 用乙酸乙酯 ($3 \times 100 \text{ mL}$) 萃取, 合并有机相, 干燥、浓缩得粗品, 经柱层析 (洗脱剂: $\text{PE}:\text{EA}=4:1$, $\text{V}:\text{V}$) 得到中间体 **1c**。MS m/z : 320.8, 322.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤2: 中间体1d的合成

在 0℃下, 将中间体 1c (7.4 g, 23.05 mmol)、NH₄Cl (9.86 g, 184.37 mmol)、锌粉(7.7 g, 117.76 mmol)加入到 MeOH (100 mL) 和 H₂O (2 mL)的混合溶液中, 搅拌反应 2 小时。过滤, 滤液减压蒸出甲醇, 再加 100mL 水, 乙酸乙酯 (2×30 mL) 萃取, 合并有机相, 干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到中间体 1d, 直接用于下一步。MS m/z: 290.7, 292.7 [M+H]⁺。

步骤 3: 中间体 1e 的合成

在 0℃下, 将中间体 1d (6.7 g, 23.01 mmol)加入氯化氢二氧六环 (4 M, 1.81 mL)、乙酸乙酯 (70 mL)、甲醇 (70 mL)的混合溶剂中, 搅拌反应 2 小时。过滤, 滤液减压浓缩得到中间体 1e (5.5 g, 21.23 mmol)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.46 (s, 1 H) 7.42 - 7.57 (m, 1 H) 7.00 (dd, *J*=8.53, 7.28 Hz, 1 H) 6.49 (d, *J*=8.03 Hz, 1 H) 3.82 - 3.86 (m, 1 H) 1.25 (d, *J*=6.53 Hz, 3 H)。

步骤 4: 中间体 1f 的合成

在 0℃下, 将 DDQ (5.26 g, 23.16 mmol)分批加入中间体 1e (5.0 g, 19.30 mmol) 的 DCM (250 mL)中, 升温至 25℃搅拌反应 2 小时, 减压蒸除溶剂, 滴加 200 mL 饱和 NaHCO₃ 水溶液淬灭反应, 搅拌过夜, 用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取, 合并有机相, 浓缩得目标产物, 经柱层析 (洗脱剂: DCM:MeOH=100:1, V/V) 得到中间体 1f。MS m/z: 256.7, 258.7 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.61 (br s, 1 H) 7.45 - 7.55 (m, 2 H) 2.40 (s, 3 H)。

步骤 5: 中间体 1g 的合成

将中间体 1f (1.0 g, 3.89 mmol)、1-(三丁基锡)-甲醇(1.50 g, 4.67 mmol)和 XPHOS-PD-G2 (153.04 mg, 194.51 μmol)加入 1,4-二氧六环 (20 mL)中, 反应在 80℃, N₂ 保护下搅拌 4 小时。反应液减压浓缩得到粗品, 通过柱层析 (洗脱剂: DCM/MeOH=20/1, V/V)纯化得到中间体 1g。MS m/z: 209.0 [M+1]⁺。

步骤 6: 中间体 1h 的合成

0℃氮气保护下, 将三丁基磷(388.72 mg, 1.92 mmol, 474.05 μL) 慢慢滴加到 1,2-二溴四氯乙烷(688.23 mg, 2.11 mmol, 253.96 μL)和中间体 1g (200 mg, 960.67 μmol)的 DCM (5 mL)溶液中, 反应在 20℃下搅拌 3 小时。反应液减压浓缩得到粗品, 向粗品中加入混合溶剂 (DCM/MeOH=20/1, 5 mL)搅拌 30min, 过滤, 滤饼减压浓缩得到中间体 1h。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.55 (s, 1 H) 7.47 - 7.58 (m, 1 H) 7.31 - 7.43 (m, 1 H) 4.80 - 4.90 (m, 2 H) 2.42 (s, 3 H)。

步骤 7: 中间体 1j 的合成

将三乙胺 (1.87 g, 18.49 mmol)加到中间体 1i (2 g, 9.25 mmol)、TBSCl (2.09 g, 13.87 mmol)和 DMAP (112.97 mg, 924.74 μmol)的 DCM (40 mL)溶液中, 20℃搅拌反应 16 小时。反应液减压浓缩得到粗产物。粗品经柱层析纯化(洗脱剂: DCM/MeOH=20/1~10/1, V/V)得到中间体 1j。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 3.88 - 4.12 (m, 2 H) 3.63 (d, *J*=5.52 Hz, 2 H) 3.01 (d, *J*=12.30 Hz, 1 H) 2.54 - 2.94 (m, 4 H) 1.48 (s, 9 H) 0.95 (s, 9 H) 0.12 (s, 6 H)。

步骤 8: 中间体 1k 的合成

将 Cs₂CO₃ (197.15 mg, 605.08 μmol)、RuPhos (14.12 mg, 30.25 μmol)、中间体 1j (0.1 g, 302.54 μmol)和 5-溴-6-氟-吡啶-2-甲酸甲酯 (70.80 mg, 302.54 μmol)和 Pd₂(dba)₃ (55.41 mg, 60.51 μmol)加入到甲苯 (4 mL) 溶液中, 在 100℃下搅拌反应 24 小时。反应液减压抽滤, 滤液减压浓缩得到粗产物。粗品通过柱层析 (洗脱剂: PE:EA=1:1, V/V) 分离得到中间体 1k。MS m/z: 484.3 [M+H]⁺。

步骤 9: 中间体 1l 的合成

将 TBAF (1 M THF 溶液, 258.45 μL, 2.5 eq)、中间体 1k (50 mg, 103.38 μmol)加入到 THF (4 mL)溶液中, 反应在 25℃搅拌 16 小时, 反应液减压浓缩得到中间体 1l。MS m/z: 350.2 [M+H]⁺。

步骤 10: 中间体 1m 盐酸盐的合成

将中间体 **1l** (30 mg, 85.87 μ mol) 加入到 EA (2 mL) 溶液中, 将 HCl/EA (4 M, 85.87 μ L) 滴加到反应液中, 在 25°C 搅拌反应 2 小时。反应液减压浓缩得到中间体 **1m** 盐酸盐。MS m/z : 250.2 $[M+H]^+$ 。

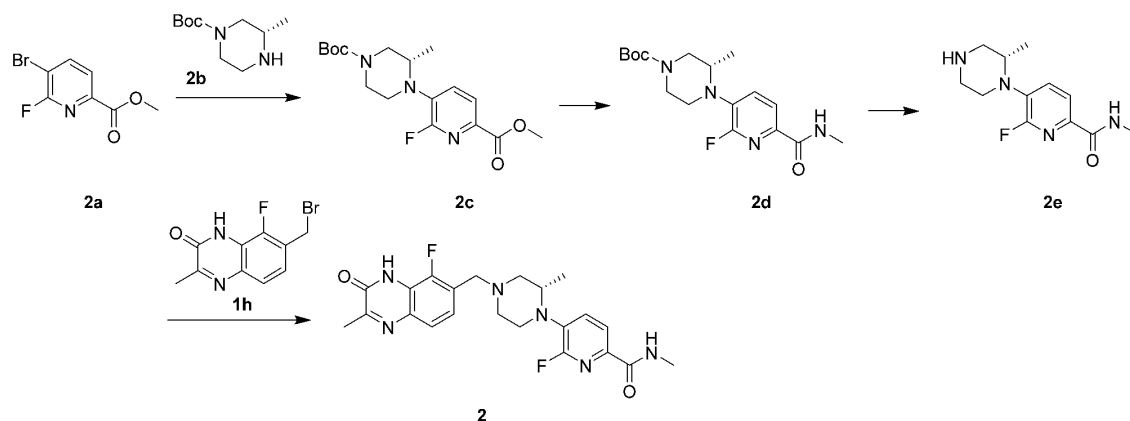
步骤 11: 中间体 **1n** 的合成

氮气氛围下, 将中间体 **1m** (20 mg) 的盐酸盐加入到 EtOH (2 mL) 溶液中, 再将甲胺 (2.26 mg, 72.84 μ mol) 加到反应液中, 在 20°C 搅拌反应 1 小时。减压浓缩得到中间体 **1n**。MS m/z : 249.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 12: 化合物 **1** 三氟乙酸盐的合成

将中间体 **1n** (10.50 mg, 36.89 μ mol) 加入到 DMF (2 mL) 中, 然后将 Et₃N (7.47 mg, 73.78 μ mol, 10.27 μ L) 加入到反应液中, 在 25°C 下搅拌 30 min。再将 KI (2.70 mg, 16.24 μ mol, 5.68 μ L) 和中间体 **1h** (10 mg, 36.89 μ mol) 加入到反应液中, 反应 50°C 搅拌 2 小时。反应液油泵 60°C 浓缩得到粗品。粗品通过制备 HPLC 分离 (色谱柱: Welch Xtimate C18 100 $\times$ 40mm $\times$ 3 μ m; 流动相: [水(三氟乙酸)-乙腈]; 乙腈%: 0%-23%, 8min) 纯化得到化合物 **1** 的三氟乙酸盐。MS m/z : 439.2 $[M+H]^+$, ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.63 - 7.73 (m, 2 H) 7.36 - 7.50 (m, 2 H) 4.44 - 4.54 (m, 3 H) 4.22 (dd, $J=11.26$, 7.63 Hz, 1 H) 4.13 (d, $J=11.01$ Hz, 1 H) 3.51 - 3.64 (m, 3 H) 3.11 - 3.22 (m, 2 H) 2.92 (s, 3 H) 2.85 - 2.91 (m, 1 H) 2.56 (s, 3 H)。

实施例2



步骤 1: 中间体 **2c** 的合成

将化合物 **2a** (0.5 g, 2.14 mmol) 和化合物 **2b** (642.89 mg, 3.21 mmol) 加入甲苯 (10 mL) 中, 将 Cs₂CO₃ (2.09 g, 6.42 mmol)、RuPhos (199.72 mg, 428.00 μ mol) 和 Pd₂(dba)₃ (195.96 mg, 214.00 μ mol) 加入到反应液中, 用氮气置换三次后, 反应在 100°C 下搅拌 16 小时。将反应液减压抽滤, 滤液减压浓缩得到粗品, 粗品通过柱层析 (洗脱剂: PE/EA=4/1~2/1, V/V) 纯化得到中间体 **2c**。MS m/z : 354.2 $[M+1]^+$, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.99 (d, $J=8.03$ Hz, 1 H) 7.22 - 7.29 (m, 1 H) 4.01 (d, $J=6.53$ Hz, 1 H) 4.00 - 4.24 (m, 1 H) 3.98 (s, 3 H) 3.81 (d, $J=13.30$ Hz, 1 H) 3.29 - 3.44 (m, 2 H) 3.07 - 3.25 (m, 2 H) 1.50 (s, 9 H) 1.08 (d, $J=6.53$ Hz, 3 H)。

步骤 2: 中间体 **2d** 的合成

将中间体 **2c** (0.4 g, 1.13 mmol) 和甲胺四氢呋喃 (2M, 7.27 mL) 加入到 EtOH (10 mL) 中, 反应在 20°C 下搅拌 16 小时。反应液减压浓缩得到粗品中间体 **2d**, 直接用于下一步。MS m/z : 353.0 $[M+H]^+$ 。

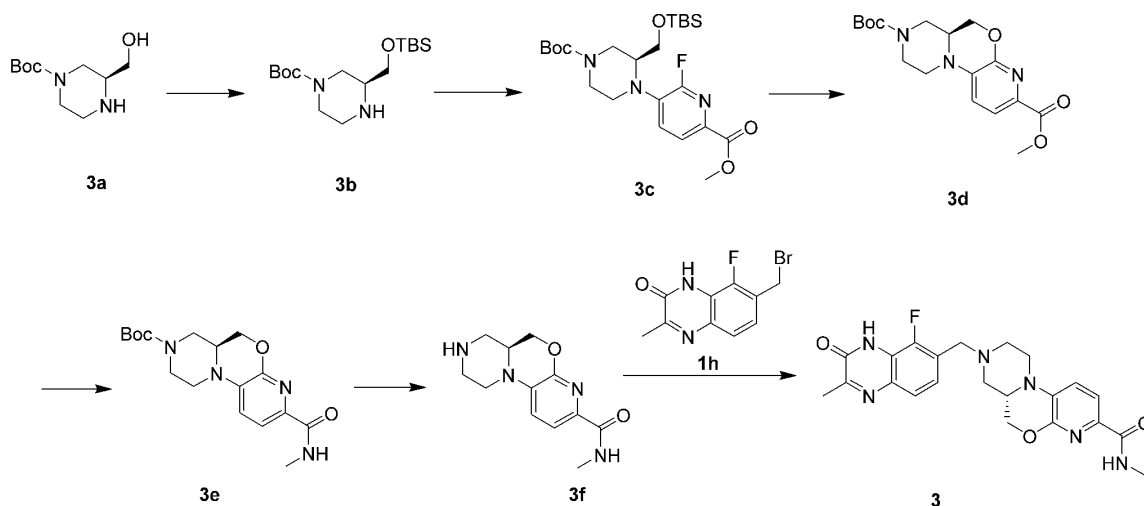
步骤 3: 中间体 **2e** 盐酸盐的合成

将中间体 **2d** (0.4 g, 1.14 mmol) 加入到 EA (5 mL) 中, 将氯化氢乙酸乙酯 (4 M, 1.42 mL) 加入到反应液中, 反应在 20°C 下搅拌 16 小时。反应液减压浓缩得到粗品中间体 **2e** 的盐酸盐, 直接用于下一步。MS m/z : 253.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 化合物 **2** 三氟乙酸盐的合成

将中间体 **2e** (21.30 mg) 加入到 DMF (2 mL) 中, 然后将 Et₃N (14.93 mg, 147.56 μmol, 20.54 μL) 加入到反应液中, 反应在 25°C 下搅拌 30 min, 再将 KI (5.39 mg, 32.49 μmol) 和中间体 **1h** (20 mg, 73.78 μmol) 加入到反应液中, 反应在 50°C 下搅拌 2 小时。反应液减压浓缩得到粗品。粗品通过制备 HPLC 分离 (色谱柱: Welch Xtimate C18 100×40 mm×3 μm; 流动相: [水(三氟乙酸)-乙腈]; 乙腈%: 0%-26%, 8 min) 纯化得到化合物 **2** 的三氟乙酸盐。MS *m/z*: 443.1 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.19 (d, *J*=7.28 Hz, 1 H) 6.99 (s, 1 H) 6.90 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H) 6.67 (d, *J*=6.78 Hz, 1 H) 3.80 (s, 2 H) 2.78 (s, 1 H) 2.70 (s, 3 H) 2.39 - 2.48 (m, 3 H) 2.14 (s, 3 H) 1.76 (s, 3 H) 0.32 (s, 3 H)。

实施例3



步骤 1: 中间体 **3b** 的合成

将化合物 **3a** (1 g, 4.62 mmol) 加入 DCM (20 mL) 中, 反应冷却至 0°C, 将 Et₃N (935.74 mg, 9.25 mmol, 1.29 mL)、TBSCl (1.05 g, 6.94 mmol, 849.87 μL) 和 DMAP (56.49 mg, 462.37 μmol) 加入到反应液中, 反应 20°C 下搅拌 16 小时。反应液减压浓缩得到粗产物, 粗产物通过柱层析纯化 (洗脱剂: DCM/MeOH=20/1~10/1, V/V)。得到中间体 **3b**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.86 (s, 1 H) 3.52 (s, 1 H) 3.41 (dd, *J*=9.79, 7.28 Hz, 1 H) 2.92 (d, *J*=11.29 Hz, 1 H) 2.63 - 2.84 (m, 3 H) 2.48 (s, 1 H) 1.90 (s, 1 H) 1.28 - 1.48 (m, 9 H) 0.72 - 0.97 (m, 9 H) -0.08 - 0.08 (m, 6 H)。

步骤 2: 中间体 **3c** 的合成

将 5-溴-6-氟-吡啶-2-甲酸甲酯 (1 g, 4.27 mmol) 和中间体 **3b** (987.97 mg, 2.99 mmol) 加入甲苯 (20 mL) 中, 将 RuPhos (398.80 mg, 854.00 μmol)、Pd₂(dba)₃ (391.30 mg, 427.00 μmol) 和 Cs₂CO₃ (4.17 g, 12.81 mmol) 加入到反应液中, 氮气置换三次, 反应 100°C 搅拌 2 小时。减压抽滤, 滤液减压浓缩得到粗品, 粗品通过柱层析 (洗脱剂: PE/EA=4/1~2/1, V/V) 纯化得到中间体 **3c**。MS *m/z*: 484.3 [M+H]⁺。

步骤 3: 中间体 **3d** 的合成

将化合物 **3c** (300 mg, 620.29 μmol) 加入 THF (2 mL) 中, 将 TBAF (1 M THF 溶液, 1.86 mL) 加入到反应液中, 反应 20°C 搅拌 2 小时。反应液减压抽滤, 滤液减压浓缩得到粗品 **3d**, 直接用于下一步。MS *m/z*: 350.1 [M+H]⁺。

步骤 4: 中间体 **3e** 的合成

将化合物 **3d** (200.00 mg) 加入 EtOH (5 mL) 中, 将甲胺的乙醇溶液 (1 mL, 40%) 加入到反应液中, 反应 20°C 搅拌 32 小时。反应液减压浓缩得到粗品。粗品直接用于下一步得到中间体 **3e**。MS m/z : 349.1 $[M+H]^+$ 。

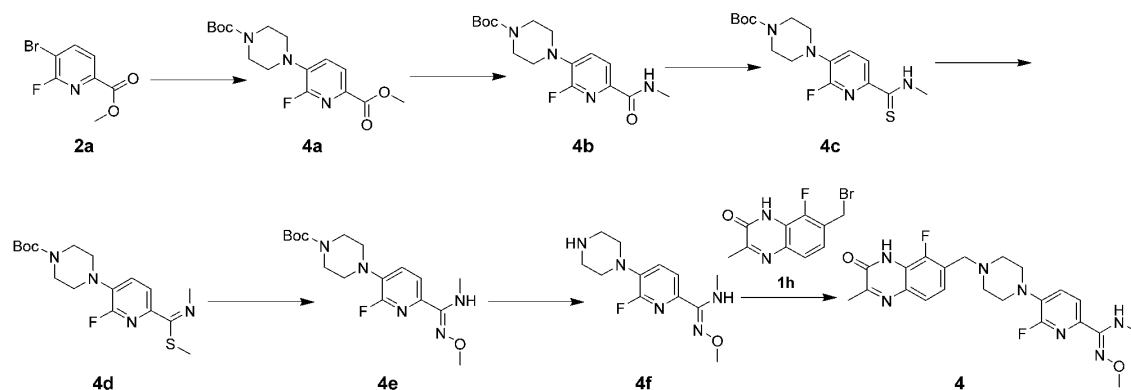
步骤 5: 中间体 **3f** 盐酸盐的合成

将化合物 **3e** (0.1 g) 加入 EA (5 mL) 中, 将氯化氢/乙酸乙酯 (4 M, 358.79 μ L) 加入到反应液中, 反应 20°C 搅拌 8 小时。反应液减压浓缩得到粗品化合物 **3f** 的盐酸盐, 直接用于下一步。MS m/z : 249.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 6: 化合物 **3** 三氟乙酸盐的合成

将化合物 **3f** (10.50 mg, HCl) 加入到 DMF (2 mL) 中, 然后将 Et₃N (7.47 mg, 73.78 μ mol, 10.27 μ L) 加入到反应液中, 反应 25°C 搅拌 30 min, 将 KI (2.70 mg, 16.24 μ mol, 5.68 μ L) 和化合物 **1h** (10 mg, 36.89 μ mol) 加入到反应液中, 反应 50°C 搅拌 2 小时。反应液油泵 60°C 浓缩得到粗品。粗品通过制备 HPLC 色谱 (色谱柱: Xtimate C18 150 $\times$ 40 mm $\times$ 5 μ m; 流动相: [水(三氟乙酸)-乙腈]; 乙腈%: 1%-30%, 10 min) 纯化得到化合物 **3** 的三氟乙酸盐。MS m/z : 439.0 $[M+H]^+$, ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.66 - 7.71 (m, 2 H) 7.42 - 7.48 (m, 1 H) 7.36 - 7.42 (m, 1 H) 4.50 (dd, J =11.19, 2.56 Hz, 1 H) 4.43 (s, 2 H) 4.22 (dd, J =11.13, 7.75 Hz, 1 H) 4.12 (d, J =10.01 Hz, 1 H) 3.56 (br s, 1 H) 3.51 (d, J =9.38 Hz, 2 H) 3.14 (s, 2 H) 2.92 (s, 3 H) 2.85 (s, 1 H) 2.56 (s, 3 H)。

实施例 4



步骤 1: 中间体 **4a** 的合成

化合物 **2a** (500 mg, 2.14 mmol) 和 *N*-Boc-哌嗪 (397.93 mg, 2.14 mmol) 的反应瓶中加入甲苯 (5 mL), 依次加入 RuPhos (199.40 mg, 427.31 μ mol), 碳酸铯 (1.39 g, 4.27 mmol), Pd₂(dba)₃ (195.65 mg, 213.65 μ mol), 氮气保护下升温至 100°C 搅拌 16 小时。反应液直接过滤, 滤液减压浓缩得粗品, 硅胶柱层析分离纯化 (梯度洗脱: PE: EA=100: 0~80: 20) 分离得到中间体 **4a**。MS m/z : 340.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.98 - 7.98 (m, 1 H) 7.91 - 8.06 (m, 1 H) 3.98 (s, 3 H) 3.57 - 3.68 (m, 4 H) 3.16 - 3.31 (m, 4 H) 1.51 (s, 9 H)。

步骤 2: 中间体 **4b** 的合成

将化合物 **4a** (200 mg, 589.34 μ mol) 溶于乙醇 (8 mL), 加入甲胺乙醇溶液 (1.19 g, 17.68 mmol), 25°C 下搅拌 16 小时。反应液浓缩, 得到中间体 **4b**, 无需纯化, 用于下一步反应。MS m/z : 339.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.42 (s, 9 H) 2.93 (d, J =5.13 Hz, 3 H) 3.03 - 3.16 (m, 4 H) 3.44 - 3.63 (m, 4 H) 7.24 (dd, J =10.01, 8.13 Hz, 1 H) 7.44 (br d, J =4.13 Hz, 1 H) 7.93 (dd, J =8.00, 1.00 Hz, 1 H)。

步骤 3: 中间体 **4c** 的合成

将 **4b** (50 mg, 147.76 μ mol) 溶于甲苯 (2.5 mL), 再加入劳森试剂 (71.72 mg, 177.32 μ mol), 于 120°C 搅拌 16 小时。反应液加水 (1 mL) 和乙酸乙酯 (3 mL) 萃取, 取有机相加无水硫酸钠干燥, 反应液过滤减压浓缩, 通过 prep-TLC (PE: EA=5: 1) 分离纯化得到中间体 **4c**。MS m/z : 355.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 中间体 **4d** 的合成

将中间体 **4c** (10 mg, 28.21 μmol) 溶于 DMF (0.5 mL) 中, 再加氢氧化钠 (2.82 mg, 70.53 μmol , 60% 纯度), 0°C 下搅拌 0.5 小时, 加入碘甲烷 (8.01 mg, 56.43 μmol , 3.51 μL), 25°C 搅拌 2 小时。将反应液加两滴氯化铵溶液淬灭, 用乙酸乙酯 (5 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (2 mL) 洗涤后用无水硫酸钠干燥, 过滤后浓缩得到中间体 **4d**; 无需纯化, 直接用于下一步反应。MS m/z : 369.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 5: 中间体 **4e** 的合成

将中间体 **4d** (5 mg, 13.57 μmol) 溶于 EtOH (0.5 mL), 加三乙胺 (6.87 mg, 67.85 μmol , 9.44 μL) 和甲氧基胺盐酸盐 (3.40 mg, 40.71 μmol), 60°C 搅拌 1.5 小时。反应液用乙酸乙酯 (5 mL) 萃取, 有机相用水 (2 mL) 洗涤后用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩; 通过 prep-TLC (PE: EA=1: 1) 分离纯化, 将反应液过滤浓缩, 得到中间体 **4e**。MS m/z : 368.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.48 - 7.56 (m, 1 H) 7.15 - 7.18 (m, 1 H) 3.79 (s, 3 H) 3.51 - 3.56 (m, 4 H) 3.00 - 3.05 (m, 4 H) 2.92 (s, 3 H) 1.42 (s, 9 H)。

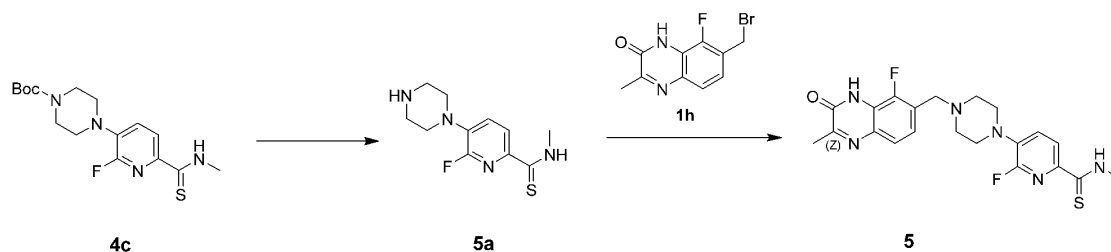
步骤 6: 中间体 **4f** 盐酸盐的合成

将中间体 **4e** (10 mg, 27.22 μmol) 溶于 MeOH (0.5 mL), 加入氯化氢/二氧六环 (4 M, 36.74 μL), 25°C 搅拌 1.5 小时。LCMS 检测到大部分原料, 补加 0.2 mL 氯化氢/二氧六环 (4 M, 36.74 μL) 继续搅拌 1.5 小时, 将反应液浓缩, 得到中间体 **4f** 盐酸盐, 无需纯化, 直接用于下一步。

步骤 7: 化合物 **4** 三氟乙酸盐的合成

将中间体 **4f** (10 mg, 盐酸盐) 溶于 DMF (1 mL), 加入三乙胺 (6.66 mg, 65.84 μmol , 9.16 μL), 于 25°C 搅拌 0.5 小时, 再加入中间体 **1h** (8.92 mg, 32.92 μmol) 和碘化钾 (2.73 mg, 16.46 μmol), 于 50°C 搅拌 2 小时。将反应液过滤得到粗品, 粗品通过制备 HPLC 色谱柱分离 (色谱柱: Welch Xtimate C18 100 $\times$ 40mm $\times$ 3 μm ; 流动相: [水(三氟乙酸)-乙腈]; 乙腈%: 0%-30%, 8min) 得到化合物 **4** 的三氟乙酸盐。MS m/z : 458.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.56 (s, 3 H) 3.03 (s, 3 H) 3.59 (br s, 8 H) 3.83 - 3.94 (m, 3 H) 4.64 (s, 2 H) 7.46 - 7.52 (m, 1 H) 7.60 - 7.76 (m, 3 H)。

实施例 5

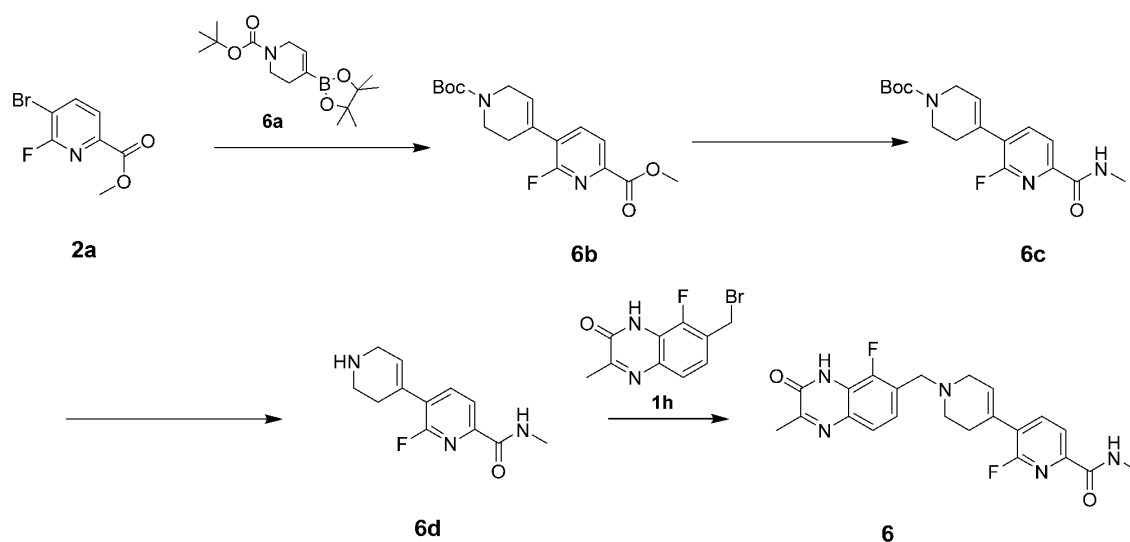
步骤 1: 中间体 **5a** 盐酸盐的合成

将中间体 **4c** (19.4 mg, 54.73 μmol) 溶于 MeOH (1 mL), 加入氯化氢/二氧六环 (4 M, 73.89 μL), 于 25°C 搅拌 16 小时。将反应液浓缩得到中间体 **5a** 的盐酸盐, 无需纯化, 直接用于下一步。MS m/z : 255.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 2: 化合物 **5** 三氟乙酸盐的合成

将中间体 **5a** (15 mg, 盐酸盐) 溶于 DMF (1 mL) 中, 加入三乙胺 (10.44 mg, 103.17 μmol , 14.36 μL), 于 25°C 搅拌 0.5 小时, 再加碘甲烷 (4.28 mg, 25.79 μmol) 和中间体 **1h** (13.98 mg, 51.58 μmol) 于 50°C 搅拌 2 小时。将反应液过滤得到粗品, 粗品通过制备 HPLC 色谱柱 (色谱柱: Welch Xtimate C18 100 $\times$ 40mm $\times$ 3 μm ; 流动相: [水(三氟乙酸)-乙腈]; 梯度: 3%-33% 乙腈, 8min) 得到化合物 **5** 三氟乙酸盐。MS m/z : 445.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 2.56 (s, 3 H) 3.27 - 3.29 (m, 3 H) 3.54 (br d, $J=3.76$ Hz, 8 H) 4.58 (s, 2 H) 7.47 (t, $J=7.91$ Hz, 1 H) 7.59 (dd, $J=10.16, 8.41$ Hz, 1 H) 7.70 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H) 8.47 (d, $J=8.03$ Hz, 1 H) 10.18 - 10.34 (m, 1 H)。

实施例 6



步骤 1: 中间体 **6b** 的合成

将二氧六环 (1 mL), 水 (0.2 mL), 中间体 **2a** (30 mg, 128.19 μmol), 化合物 **6a** (43.60 mg, 141.01 μmol) 加入 10 mL 拇指瓶中, 开始搅拌; 氮气置换后, 依次将磷酸钾 (54.42 mg, 256.39 μmol), 1,1-双(二苯基磷)二茂铁氯化钾 (9.38 mg, 12.82 μmol) 加入其中, 升温至 80°C, 反应 2 小时。将反应液过滤, 减压浓缩得到粗产物; 通过 pre-TLC 纯化 (洗脱剂: PE:EA=3:1); 得到中间体 **6b**。MS m/z : 337.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 2: 中间体 **6c** 的合成

将中间体 **6b** (37 mg, 110.00 μmol) 溶于 EtOH (1.5 mL), 加入甲胺乙醇溶液 (222.81 mg, 3.30 mmol), 25°C 下搅拌 6 小时。反应液直接浓缩得到中间体 **6c**, 无需纯化, 用于下一步反应。MS m/z : 336.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

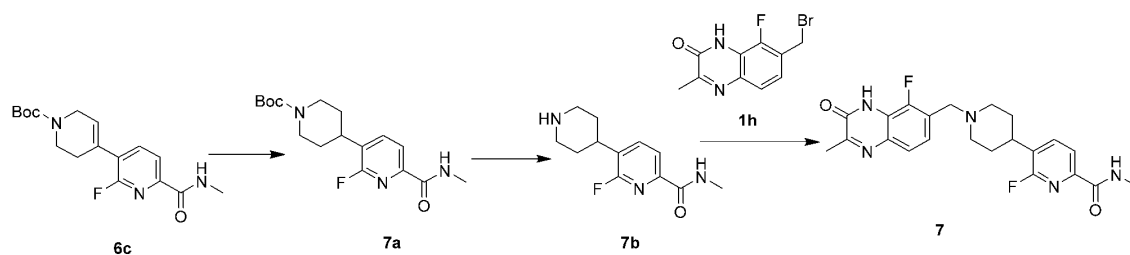
步骤 3: 中间体 **6d** 盐酸盐的合成

将中间体 **6c** (17 mg, 50.69 μmol) 溶于 MeOH (0.5 mL), 加入氯化氢/二氧六环 (4 M, 68.43 μL), 于 25°C 搅拌 2 小时。反应液直接浓缩得到中间体 **6d** 盐酸盐, 无需纯化, 用于下一步反应。MS m/z : 236.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 4: 化合物 **6** 三氟乙酸盐的合成

将中间体 **6d** (10 mg, 36.80 μmol , 盐酸盐) 溶于 DMF (1 mL), 加入三乙胺 (7.45 mg, 73.61 μmol , 10.24 μL), 于 25°C 搅拌 0.5 小时, 再加中间体 **1h** (9.98 mg, 36.80 μmol) 和碘化钾 (3.05 mg, 18.40 μmol), 于 50°C 搅拌 2 小时。将反应液过滤得到粗品, 粗品通过制备 HPLC 色谱柱分离 (色谱柱: Welch Xtimate C18 100 $\times$ 40mm $\times$ 3 μm ; 流动相: [水(三氟乙酸)-乙腈]; 梯度: 0%-30% 乙腈, 8 min) 得到化合物 **6** 的三氟乙酸盐。MS m/z : 426.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.12 (dd, $J=7.78, 1.51$ Hz, 1 H) 7.83 - 7.91 (m, 1 H) 7.70 - 7.79 (m, 1 H) 7.57 - 7.68 (m, 2 H) 6.13 (br s, 1 H) 4.53 (s, 2 H) 3.74 - 4.00 (m, 2 H) 3.36 - 3.66 (m, 2 H) 3.04 - 3.09 (m, 3 H) 2.91 - 2.99 (m, 1 H) 2.65 (s, 3 H)。

实施例 7



步骤 1: 中间体 **7a** 的合成

中间体 **6c** (10 mg, 29.82 μmol) 加入 MeOH (3 mL) 和乙酸乙酯 (1 mL) 的混合液中, 将钯碳 (2 mg, 29.82 μmol , 10%) 加入到反应液中, 氩气置换三次, 然后用氢气置换三次, 16psi 氢气氛围下 30°C 搅拌 16 小时。反应液通过硅藻土过滤, 有机相减压浓缩得到中间体 **7a**, 直接用于下一步。MS m/z : 360.2 $[\text{M}+23]^+$ 。

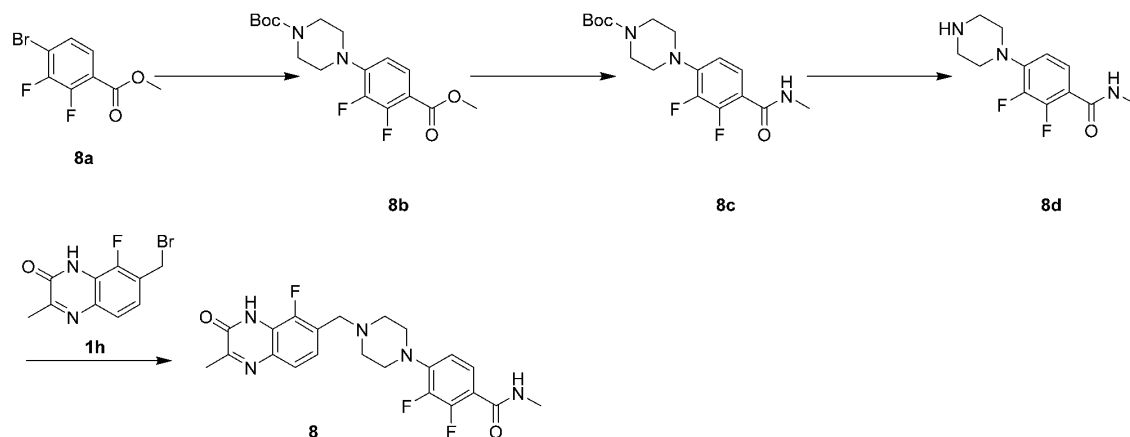
步骤 2: 中间体 **7b** 盐酸盐的合成

中间体 **7a** (10 mg, 29.64 μmol) 加入 MeOH (0.5 mL) 中, 向反应液中加入氯化氢/二氧六环 (4 M, 37.05 μL), 25°C 搅拌反应 2 小时, 反应液直接减压浓缩得到中间体 **7b** 盐酸盐, 直接用于下一步。MS m/z : 238.0 $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 3: 化合物 **7** 三氟乙酸盐的合成

将三乙胺 (6.94 mg, 68.56 μmol) 加到中间体 **7b** (9.38 mg, 34.28 μmol , 盐酸盐粗品) 的 DMF (1 mL) 溶液中, 反应 20°C 搅拌 0.5 小时, 将中间体 **1h** (9.29 mg, 34.28 μmol) 和碘化钾 (569.03 μg , 3.43 μmol) 加入到反应液中, 反应 50°C 搅拌 2 小时, 反应液减压浓缩得到粗品, 粗品通过 pre-HPLC (色谱柱: Welch Xtimate C18 100 $\times$ 40mm $\times$ 3 μm ; 流动相: [水(三氟乙酸)-乙腈]; 梯度: 0%-30% 乙腈, 8 min) 纯化, 得到化合物 **7** 的三氟乙酸盐。MS m/z : 428.3 $[\text{M}+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.75 (s, 1 H) 8.01 (s, 2 H) 7.71 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H) 7.47 (t, $J=7.65$ Hz, 1 H) 4.58 (s, 2 H) 3.72 (br s, 2 H) 3.18 - 3.30 (m, 3 H) 2.95 (d, $J=5.02$ Hz, 3 H) 2.56 (s, 3 H) 2.15 - 2.26 (m, 2 H) 2.07 (d, $J=12.80$ Hz, 2 H)。

实施例 8



步骤 1: 中间体 **8b** 的合成

化合物 **8a** (245.05 mg, 976.20 μmol) 和 N-Boc-哌嗪 (200 mg, 1.07 mmol) 加入甲苯 (5 mL) 中, 将 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (8.94 mg, 9.76 μmol)、RuPhos (9.11 mg, 19.52 μmol) 和 Cs_2CO_3 (636.13 mg, 1.95 mmol) 加入到反应液中, 氮气置换三次, 反应 100°C 搅拌 16 小时, 反应液通过硅藻土过滤, 有机相减压浓缩得到粗品, 粗品中加入乙酸乙酯和正庚烷混合溶液 (乙酸乙酯/正庚烷=5/1, 10 mL), 25°C 搅拌 0.5 小时, 减压抽滤, 滤饼浓缩得到中间

体 **8b**。MS m/z: 301.2 $[M-56+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.61 (t, $J=8.19$ Hz, 1 H) 6.93 (t, $J=8.38$ Hz, 1 H) 3.83 (s, 3 H) 3.50-3.46 (m, 4 H) 3.13 - 3.23 (m, 4 H) 1.43 (s, 9 H)。

步骤 2: 中间体 **8c** 的合成

化合物 **2** (100 mg, 280.61 μmol) 和甲胺乙醇溶液 (87.15 mg, 1.29 mmol) 加入到 EtOH (2 mL) 中, 25°C 搅拌 16 小时, 反应温度升至 50°C, 50°C 搅拌 16 小时。反应直接减压浓缩得到粗品, 粗品通过制备层析板 (PE/EA=2/1, 比移值为 0.1) 纯化得到中间体 **8c**。MS m/z: 378.2 $[M+23]^+$ 。

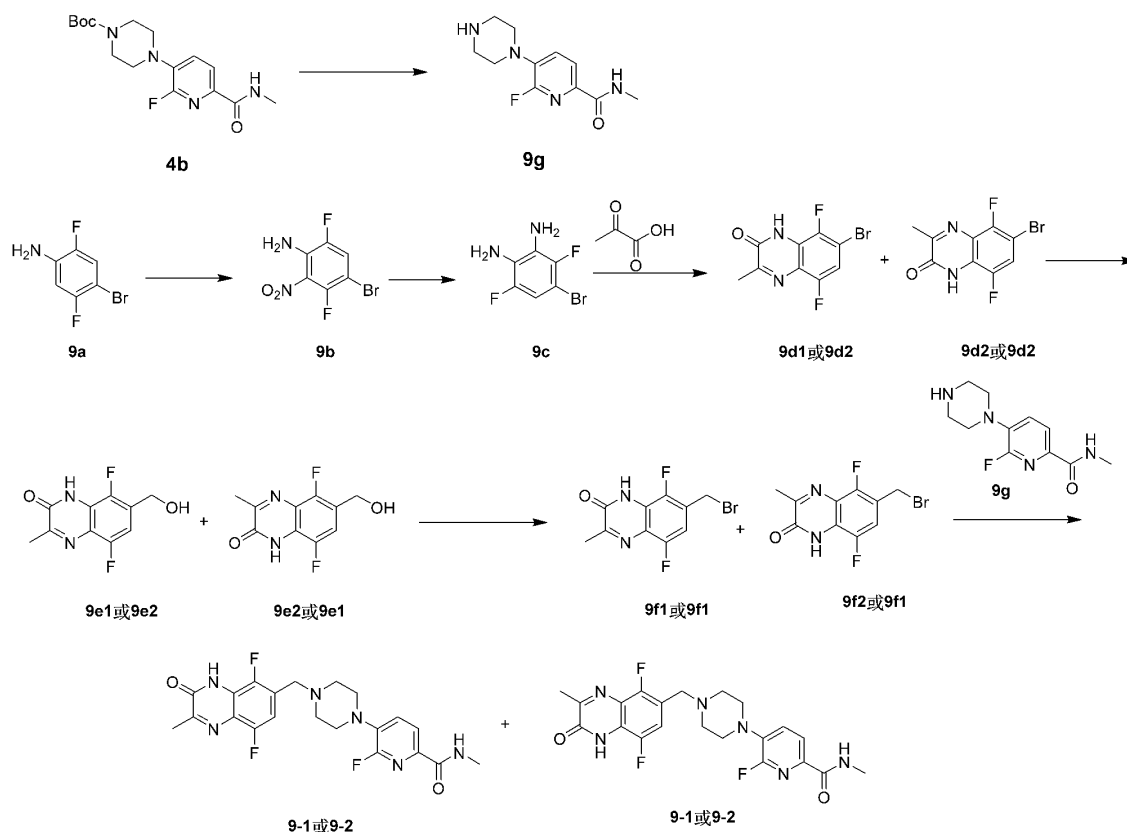
步骤 3: 中间体 **8d** 盐酸盐的合成

中间体 **8c** (50 mg, 140.69 μmol) 加入 MeOH (0.5 mL) 中, 向反应液中加入氯化氢/二氧六环 (4 M, 37.05 μL), 反应 25°C 搅拌 2 小时, 反应液直接减压浓缩得到中间体 **8d** 盐酸盐, 直接用于下一步。MS m/z: 256.0 $[M+1]^+$ 。

步骤 4: 化合物 **8** 三氟乙酸盐的合成

将三乙胺 (10.41 mg, 102.84 μmol) 加到中间体 **8d** (15 mg, 51.42 μmol , 盐酸盐粗品) 的 DMF (1 mL) 中, 反应 20°C 搅拌 0.5 小时, 将中间体 **1h** (13.94 mg, 51.42 μmol) 和碘化钾 (853.55 μg , 5.14 μmol) 加入到反应液中, 反应 50°C 搅拌 2 小时。反应液油泵减压浓缩得到粗品, 粗品通过 pre-HPLC (色谱柱: Welch Xtimate C18 100 $\times$ 40mm $\times$ 3 μm ; 流动相: [水(三氟乙酸)-乙腈]; gradient: 0%-30% 乙腈, 8 min) 纯化得到化合物 **8** 的三氟乙酸盐。MS m/z: 468.1 $[M+23]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD $_3$ OD) δ ppm 8.15 (s, 1 H) 7.70 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H) 7.39 - 7.57 (m, 2 H) 6.89 - 7.03 (m, 1 H) 4.55 (s, 2 H) 3.50 (s, 8 H) 2.89 - 2.98 (m, 3 H) 2.56 (s, 3 H)。

实施例 9



步骤 1: 中间体 **9g** 盐酸盐的合成

将中间体 **4b** (50 mg, 147.76 μmol) 溶解于甲醇 (0.2 mL) 中, 加入 HCl/二氧六环 (4 M, 199.48 μL) 25°C 反应 2hr。反应液减压浓缩后不进一步纯化, 得到中间体 **9g** 的盐酸盐。MS m/z : 238.9 $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 2: 中间体 **9b** 的合成

在 0°C 下, 将化合物 **9a** (1 g, 4.81 mmol) 加入到三氟乙酸 (10 mL) 中, 缓慢分批加入硝酸钾 (760 mg, 7.52 mmol), 随后 20°C 下搅拌 16 小时。将反应液倒入 90 mL 饱和碳酸氢钠溶液中, 随后乙酸乙酯萃取 (100 mL $\times$ 3), 有机相用饱和氯化钠洗涤 (100 mL $\times$ 2), 过滤后浓缩。硅胶柱纯化 (EA:PE=0%-10%) 得到中间体 **9b**。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.68 - 7.92 (m, 1 H), 7.08 (br s, 2 H)。

步骤 3: 中间体 **9c** 的合成

中间体 **9b** (100 mg, 395.26 μmol) 溶于 EtOH (1 mL), 降温到 0°C, 加入醋酸 (237.36 mg, 3.95 mmol, 226.27 μL), 随后分批加入锌 (240 mg, 3.67 mmol), 反应 6 小时。过滤浓缩得粗品。粗品使用制备层析板纯化 (PE:EA=3:1), 得到中间体 **9c**, MS m/z : 224.9, 226.9 $[\text{M}+1]^+$, $[\text{M}+3]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.69 - 6.80 (m, 1 H), 3.52 (s, 4 H)。

步骤 4: 中间体 **9d1** 和 **9d2** 混合物的合成

将中间体 **9c** (25 mg, 112.10 μmol) 加入到 EtOH (0.32 mL), 随后加入丙酮酸 (11.85 mg, 134.52 μmol), 100°C 反应 2 小时, 缓慢冷却到 25°C 析晶 14 小时。过滤, 固体用 0.5 mL 乙醇洗涤一次。不进一步纯化, 得到中间体 **9d1** 和 **9d2** 的混合物。MS m/z : 274.9 $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 5: 中间体 **9e1** 和 **9e2** 混合物的合成

将中间体 **9d1** 和 **9d2** 的混合物 (95 mg), XPHOS-PD-G2 (13.59 mg, 17.27 μmol) 溶于二氧六环 (2 mL), 加入 1-(三丁基锡)-甲醇 (133.08 mg, 414.47 μmol), 氮气置换后 80°C 反应 16 小时。制备层析板 (PE:EA=1:1) 纯化得到中间体 **9e1** 和 **9e2** 混合物。MS m/z : 227.0 $[\text{M}+1]^+$ 。

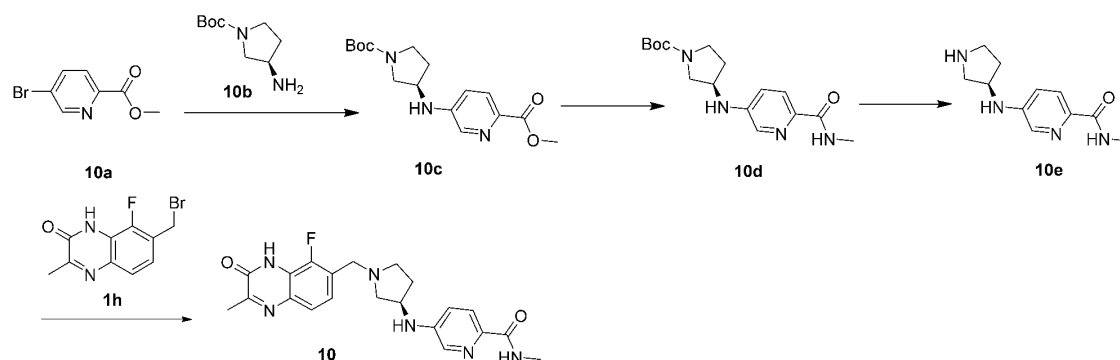
步骤 6: 中间体 **9f1** 和 **9f2** 混合物的合成

氮气保护下, 0°C 下将三丁基膦 (80.50 mg, 397.91 μmol , 98.18 μL) 缓慢滴加到中间体 **9f1** 和 **9f2** (45 mg), 1,2-二溴四氯乙烷 (142.54 mg, 437.71 μmol) 的二氯甲烷 (1.2 mL) 溶液中, 25°C 下反应 2 小时。制备层析板 (二氯甲烷: 甲醇=15:1) 纯化得到中间体 **9f1** 和 **9f2** 混合物。

步骤 7: 化合物 **9-1** 和 **9-2** 三氟乙酸盐的混合物的合成

将中间体 **9f1** 和 **9f2** (43 mg, 混合物) 加入到 DMF (2 mL) 中, 加入三乙胺 (29.92 mg, 295.65 μmol), 25°C 搅拌 15 分钟, 将碘化钾 (11.04 mg, 66.52 μmol) 和中间体 **9g** (46 mg, 147.82 μmol) 加入反应液中, 50°C 搅拌 2 小时。反应液使用制备 HPLC 分离 (色谱柱: Welch Xtimate C18 100 $\times$ 40mm $\times$ 3 μm ; 流动相: [水(三氟乙酸)-乙腈]; 乙腈%: 0%-30%, 8min)。得到化合物 **9-1** 和 **9-2** 的三氟乙酸盐的混合物。MS m/z : 447.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例 10



步骤 1: 中间体 **10c** 的合成

氮气保护下, 将 **10a** (50 mg, 231.45 μmol), 化合物 **10b** (51.73 mg, 277.74 μmol), Cs_2CO_3 (150.82 mg, 462.89 μmol), RuPhos (21.60 mg, 46.29 μmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (21.19 mg, 23.14 μmol) 加入甲苯 (1 mL) 中, 升温至 100°C 搅拌 16 hr。反应液经硅藻土过滤, 用 DCM (5 mL) 洗涤, 滤液减压浓缩得粗产物; 粗产物通过制备层析板 (PE:EA=0:1) 分离纯化, 得到中间体 **10c**。MS m/z : 322.1 $[\text{M}+1]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.06 (d, $J=2.76$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=8.53$ Hz, 1H), 6.93 - 7.02 (m, 2H), 4.04 - 4.13 (m, 1H), 3.74 - 3.80 (m, 3H), 3.53 - 3.61 (m, 1H), 3.42 - 3.47 (m, 1H), 3.32 - 3.35 (m, 1H), 3.04 - 3.21 (m, 1H), 2.09 - 2.20 (m, 1H), 1.74 - 1.86 (m, 1H), 1.40 (br d, $J=6.53$ Hz, 9H)。

步骤 2: 中间体 **10d** 的合成

将中间体 **10c** (60 mg, 186.70 μmol) 加入 EtOH (1 mL), 然后加入甲胺乙醇溶液 (1.23 g, 11.88 mmol), 25°C 下搅拌 16 hr。将反应液减压浓缩得到中间体 **10d**, 直接用于下一步。MS m/z : 321.2 $[\text{M}+1]^+$ 。

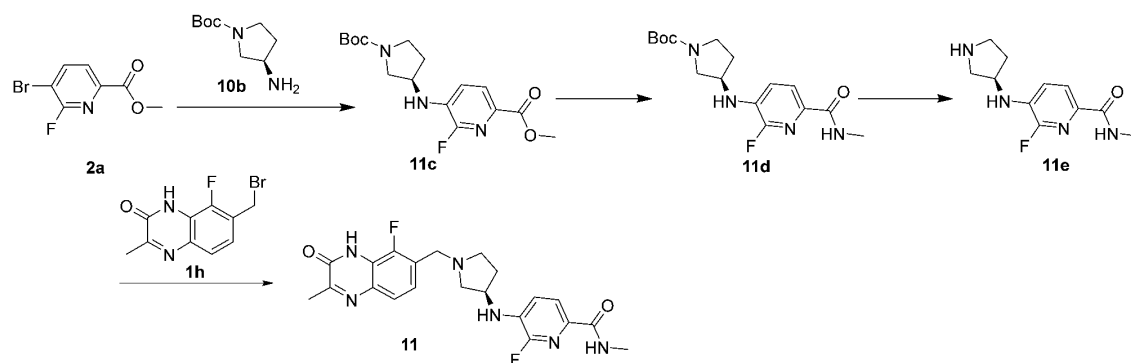
步骤 3: 中间体 **10e** 的盐酸盐的合成

将中间体 **10d** (25 mg, 78.03 μmol) 加入 MeOH (0.5 mL) 中, 然后加入氯化氢/二氧六环 (4 M, 105.34 μL), 25°C 下搅拌 2 hr。减压浓缩得到中间体 **10e** 的盐酸盐; 直接用于下一步。MS m/z : 221.1 $[\text{M}+1]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.35 (br s, 3H), 8.01 (d, $J=2.51$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J=8.66, 4.39$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J=8.41, 2.38$ Hz, 1H), 4.20 - 4.30 (m, 1H), 3.42 - 3.51 (m, 1H), 3.24 - 3.37 (m, 2H), 3.04 - 3.13 (m, 1H), 2.79 (d, $J=4.52$ Hz, 3H), 2.19 - 2.31 (m, 1H), 1.86 - 1.98 (m, 1H)。

步骤 4: 化合物 **10** 的合成

将三乙胺 (15.77 mg, 155.80 μmol , 21.69 μL) 加到中间体 **10e** (20 mg, 盐酸盐) 的 DMF (1 mL) 中, 反应 20°C 搅拌 0.5 hr, 将化合物 **1h** (21.12 mg, 77.90 μmol) 和碘化钾 (1.29 mg, 7.79 μmol) 加入到反应液中, 反应升温 50°C 搅拌 2 hr。将反应液用水 (2 mL) 洗涤, DCM 和 MeOH 的混合溶液 (DCM:MeOH=10:1, 3 mL) 萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗产物; 粗产物通过制备层析板 (DCM:MeOH=10:1) 分离纯化得到化合物 **10**。MS m/z : 411.1 $[\text{M}+1]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.44 (s, 1H), 8.27 (br d, $J=4.77$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=2.51$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=8.53$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=7.78$ Hz, 1H), 7.24 - 7.32 (m, 1H), 6.94 (dd, $J=8.16, 2.64$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J=6.53$ Hz, 1H), 3.94 - 4.02 (m, 1H), 3.75 (br s, 2H), 3.37 - 3.42 (m, 1H), 2.86 (br t, $J=8.66$ Hz, 1H), 2.75 (d, $J=4.77$ Hz, 3H), 2.65 - 2.71 (m, 1H), 2.43 - 2.47 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.20 - 2.28 (m, 1H), 1.54 - 1.65 (m, 1H)。

实施例 11



步骤 1: 中间体 **11c** 的合成

氮气保护下, 将 **2a** (50 mg, 231.45 μmol), 化合物 **10b** (51.73 mg, 277.74 μmol), Cs_2CO_3 (150.82 mg, 462.89 μmol), RuPhos (21.60 mg, 46.29 μmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (21.19 mg, 23.14 μmol) 加入甲苯 (1 mL) 中, 升温至 100°C 搅拌 16 hr。反应液经硅藻土过滤, 用 DCM (5 mL) 洗涤, 滤液减压浓缩得粗产物; 粗产物通过 Pre-TLC (PE:EA=0:1) 分离纯化, 得到中间体 **11c**。MS m/z : 340.1 $[\text{M}+1]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm

7.84 (d, $J=8.00$ Hz, 1H), 7.24 (br t, $J=9.26$ Hz, 1H), 6.88 (br d, $J=6.38$ Hz, 1H), 4.07 - 4.18 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.56 - 3.64 (m, 1H), 3.38 - 3.49 (m, 2H), 3.20 (br dd, $J=11.01$, 4.75 Hz, 1H), 2.11 - 2.22 (m, 1H), 1.86 - 1.96 (m, 1H), 1.40 (br d, $J=5.38$ Hz, 9H)。

步骤 2: 中间体 **11d** 的合成

将中间体 **11c** (60 mg, 186.70 μ mol) 加入 EtOH (1 mL), 然后加入甲胺乙醇溶液 (1.23 g, 11.88 mmol), 25°C 下搅拌 16hr。将反应液减压浓缩得到中间体 **11d**, 直接用于下一步。MS m/z : 339.1 $[M+1]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.21 (br d, $J=4.63$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J=8.25$ Hz, 1H), 7.24 - 7.31 (m, 1H), 6.56 (br d, $J=6.50$ Hz, 1H), 4.04 - 4.18 (m, 1H), 3.56 - 3.66 (m, 1H), 3.38 - 3.47 (m, 2H), 3.16 - 3.24 (m, 1H), 2.75 (d, $J=4.75$ Hz, 3H), 2.08 - 2.24 (m, 1H), 1.84 - 1.97 (m, 1H), 1.40 (br d, $J=6.13$ Hz, 9H)。

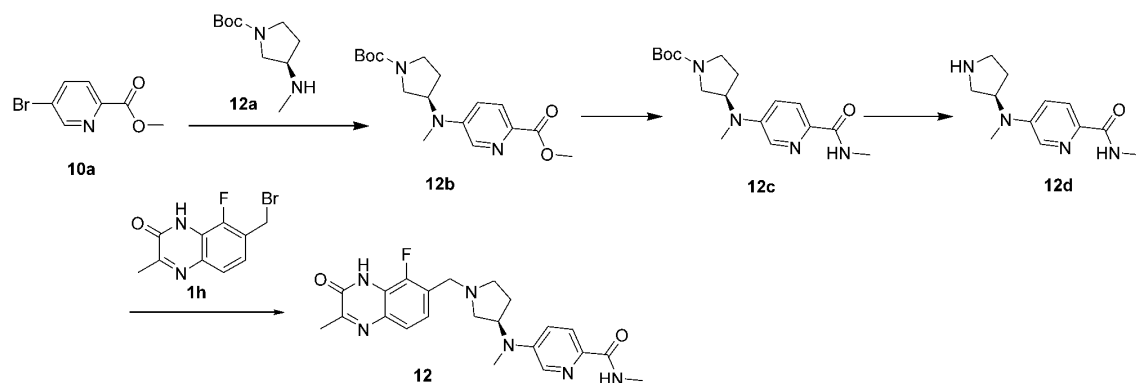
步骤 3: 中间体 **11e** 的盐酸盐的合成

将中间体 **11d** (25 mg, 78.03 μ mol) 加入 MeOH (0.5 mL) 中, 然后加入氯化氢/二氧六环 (4 M, 105.34 μ L), 25°C 下搅拌 4 hr。减压浓缩得到中间体 **11e** 的盐酸盐; 直接用于下一步。MS m/z : 239.1 $[M+1]^+$ 。

步骤 4: 化合物 **11** 的合成

将三乙胺 (11.05 mg, 109.20 μ mol, 15.20 μ L) 加到步骤 3 得到的 **11e** 的盐酸盐 (15 mg) 的 DMF (1 mL) 中, 反应 20°C 搅拌 0.5 hr, 将化合物 **1h** (14.80 mg, 54.60 μ mol) 和碘化钾 (906.37 μ g, 5.46 μ mol) 加入到反应液中, 反应 50°C 搅拌 2hr; 将反应液用水 (2 mL) 洗涤, DCM 和 MeOH 的混合溶液 (DCM:MeOH=10:1, 3 mL) 萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得粗产物; 粗产物通过制备层析板 (DCM:MeOH=10:1) 分离纯化, 得到化合物 **11**。MS m/z : 429.2 $[M+1]^+$, 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.43 (s, 1H), 8.15 (br d, $J=4.63$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=8.00$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=8.25$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J=7.63$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J=10.44$, 8.32 Hz, 1H), 6.41 (br d, $J=5.88$ Hz, 1H), 3.96 - 4.04 (m, 1H), 3.76 (br s, 2H), 3.29 (br s, 1H), 2.92 (br t, $J=8.00$ Hz, 1H), 2.74 (d, $J=4.75$ Hz, 3H), 2.64 - 2.70 (m, 1H), 2.53 - 2.58 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.18 - 2.27 (m, 1H), 1.73 - 1.81 (m, 1H)。

实施例 12



步骤 1: 中间体 **12b** 的合成

氮气保护下, 将 **10a** (50 mg, 231.45 μ mol), 化合物 **12a** (51.73 mg, 277.74 μ mol), CS_2CO_3 (150.82 mg, 462.89 μ mol), RuPhos (21.60 mg, 46.29 μ mol), $Pd_2(dba)_3$ (21.19 mg, 23.14 μ mol) 加入甲苯 (1 mL) 中, 升温至 100°C 搅拌 16hr。反应液经硅藻土过滤, 用 DCM (5 mL) 洗涤, 滤液减压浓缩得粗产物; 粗产物通过 Pre-TLC (PE:EA=0:1) 分离纯化, 得到中间体 **12b**。MS m/z : 336.2 $[M+1]^+$ 。

步骤 2: 中间体 **12c** 的合成

将中间体 **12b** (45 mg, 134.17 μ mol) 加入 EtOH (1 mL), 然后加入甲胺乙醇溶液 (694.48 mg, 6.71 mmol), 25°C 下搅拌 16hr。减压浓缩得到化合物 **12c**。MS m/z : 335.2 $[M+1]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm

8.34 (br d, $J=4.75$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J=2.88$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J=8.88$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J=8.88, 3.00$ Hz, 1H), 4.61 - 4.70 (m, 1H), 3.53 (br t, $J=8.88$ Hz, 1H), 3.41 - 3.46 (m, 1H), 3.30 - 3.33 (m, 3H), 3.21 - 3.25 (m, 1H), 2.78 (d, $J=4.88$ Hz, 3H), 1.95 - 2.11 (m, 3H), 1.41 (s, 9H)。

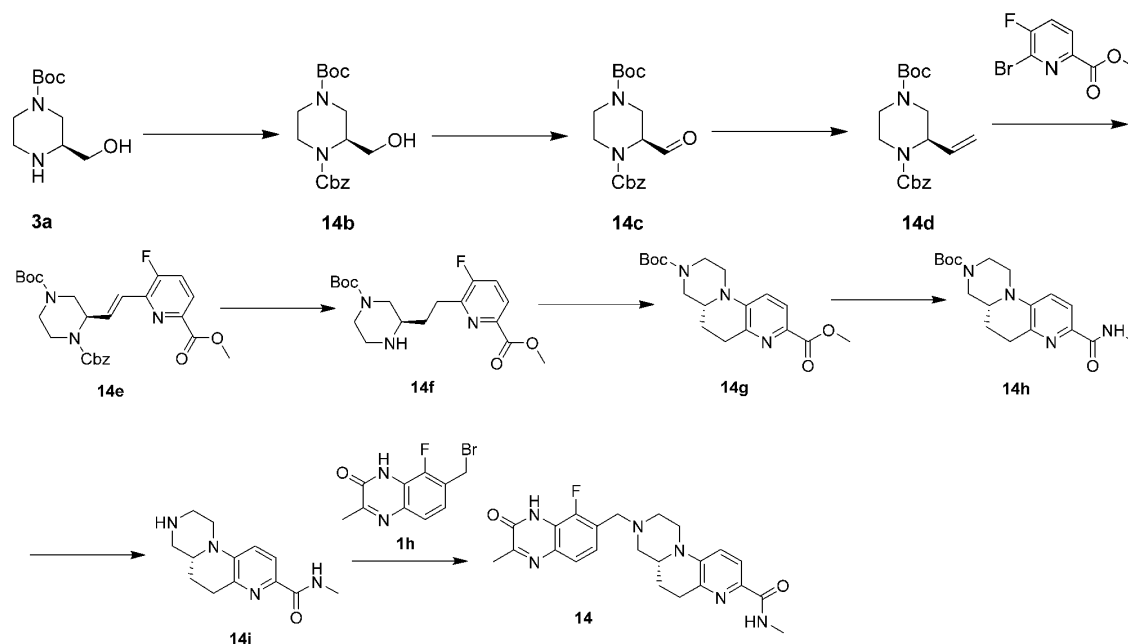
步骤 3: 中间体 **12d** 的盐酸盐的合成

将中间体 **12c** (44 mg, 131.57 μmol) 加入 MeOH (0.5 mL) 中, 然后加入氯化氢/二氧六环 (4 M, 105.34 μL), 25°C 下搅拌 2hr。减压浓缩得到中间体 **12d** 的盐酸盐; 直接用于下一步。MS m/z : 235.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 4: 化合物 **12** 的合成

将三乙胺 (14.95 mg, 147.73 μmol , 20.56 μL) 加到 **12d** 的盐酸盐中 (20 mg) 的 DMF (1 mL) 中, 反应 20°C 搅拌 0.5 hr, 将化合物 **1h** (20.02 mg, 73.87 μmol) 和碘化钾 (1.23 mg, 7.39 μmol) 加入到反应液中, 反应 50°C 搅拌 2hr; 将反应液用水 (2 mL) 洗涤, DCM 和 MeOH 的混合溶液 (DCM:MeOH=10:1, 3 mL) 萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得粗产物; 粗产物通过制备层析板 (DCM:MeOH=10:1) 分离纯化, 得到化合物 **12**。MS m/z : 425.2 $[\text{M}+1]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.45 (br s, 1H), 8.31 (br d, $J=5.02$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=3.01$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=8.78$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=8.28$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J=7.65$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J=8.78, 3.01$ Hz, 1H), 4.56 - 4.67 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.87 (td, $J=8.34, 2.89$ Hz, 1H), 2.77 (d, $J=5.02$ Hz, 3H), 2.73 (dd, $J=10.04, 3.26$ Hz, 1H), 2.62 (t, $J=8.78$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.31 - 2.37 (m, 1H), 2.17 - 2.28 (m, 1H), 1.66 - 1.76 (m, 1H)。

实施例 14



步骤 1: 中间体 **14b** 的合成

化合物 **3a** (8 g, 36.99 mmol) 加入到 DCM (80 mL) 和 H_2O (80 mL) 中, NaHCO_3 (9.32 g, 110.97 mmol) 加入到反应液中, 反应降至 0°C, 氯甲酸苄酯 (9.47 g, 55.48 mmol) 加入到反应液中, 反应 20°C 搅拌 16 小时。反应液中加入 80 mL 二氯甲烷, 萃取分层, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液在 50°C 减压浓缩得到粗品, 粗品通过柱层析 (洗脱剂: PE/EA=5/1~2/1, V/V) 纯化得到中间体 **14b**。

步骤 2: 中间体 **14c** 的合成

将中间体 **14b** (5 g, 14.27 mmol) 加入 DCM (100 mL) 中, 0°C 下分批将 Dess-Martin (9.08 g, 21.40 mmol, 6.63 mL) 加入到反应液中, 在 0°C 搅拌 3 小时。反应液中加入 6 g 氢氧化钙, 在 0°C 搅拌 1 小时, 过滤滤饼

用二氯甲烷洗涤 (100mL×3), 有机相用无水硫酸钠干燥, 50°C减压浓缩得到粗品。粗品通过快速硅胶柱层析 (洗脱剂: PE:EA=90:10-80:20,V/V) 分离纯化得到中间体 **14c**。

步骤 3: 中间体 **14d** 的合成

氮气保护下, 20°C将 KHMDS (1 M, 3.44 mL)滴加到甲基三苯基溴化磷 (1.23 g, 3.44 mmol)的 THF (4 mL)中, 反应在 20°C搅拌 1 小时, 反应降温至-78°C, 搅拌下将中间体 **14c** (0.4 g, 1.15 mmol)的 THF (4 mL)溶液慢慢滴加到反应液中 (10min), 反应升温至 20°C, 在该温度下搅拌 1 小时。反应液中加入 72 mL 甲醇, 然后加入 36 mL 饱和酒石酸钠钾溶液, 用乙酸乙酯 180 mL×3 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液 45°C减压浓缩得到粗产物。粗品经硅胶柱层析 (洗脱剂: PE/EA=90:10-80:20,V/V)纯化得到中间体 **14d**。

步骤 4: 中间体 **14e** 的合成

将 6-溴-5-氟吡啶甲酸甲酯(100 mg, 427.31 μmol), 中间体 **14d** (148.03 mg, 427.31 μmol), Pd(OAc)₂ (9.59 mg, 42.73 μmol), PPh₃ (22.42 mg, 85.46 μmol), Na₂CO₃ (90.58 mg, 854.62 μmol), 加入 DMF (5 mL)中, 氮气置换后, 升温 130°C搅拌 6 小时; 向反应液中加入 5 mL 水, EA(10 mL)萃取三次, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得粗产物。粗产物通过薄层制备层析板 (PE:EA=2:1)分离纯化, 得到中间体 **14e**。MS m/z: 500.2 [M+1]⁺。

步骤 5: 中间体 **14f** 的合成

中间体 **14e** (20 mg, 40.04 μmol)加入到甲醇(4 mL)中, 将 Pd/C (42.61 mg) 加入到反应液中, 反应氮气置换三次, 然后用氢气置换三次, 反应在 30°C下, 氢气压力 30 psi 下搅拌 16 小时。反应液冷却至 20°C, 减压抽滤, 滤液减压浓缩得到中间体 **14f** 直接用于下一步。MS m/z: 368.2 [M+1]⁺。

步骤 6: 中间体 **14g** 的合成

将碳酸钾(11.28 mg, 81.65 μmol)加入到中间体 **14f** (15 mg, 40.83 μmol)的 DMF (1 mL)溶液中, 升温至 50°C搅拌 6 小时。向反应液中加入 5 mL 水, EA(10 mL)萃取三次, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得粗产物; 粗产物通过薄层制备层析板 (PE:EA=1:1) 分离纯化, 得到中间体 **14g**。MS m/z: 348.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.82 (d, J=8.63 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8.76 Hz, 1H), 3.98 - 4.13 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.62 - 3.74 (m, 1H), 3.14 (tt, J=10.33, 3.42 Hz, 1H), 2.94 - 3.06 (m, 2H), 2.84 - 2.92 (m, 1H), 2.57 - 2.70 (m, 1H), 2.04 (dq, J=13.35, 4.39 Hz, 1H), 1.67 - 1.82 (m, 1H), 1.52 - 1.63 (m, 1H), 1.42 (s, 9H)。

步骤 7: 中间体 **14h** 的合成

将甲胺乙醇溶液 (0.41 g, 3.96 mmol) 加入到中间体 **14g** (20 mg, 57.57 μmol)的 EtOH (1 mL)溶液中, 25°C搅拌 16 小时。减压浓缩得到中间体 **14h**。MS m/z: 347.2 [M+1]⁺。

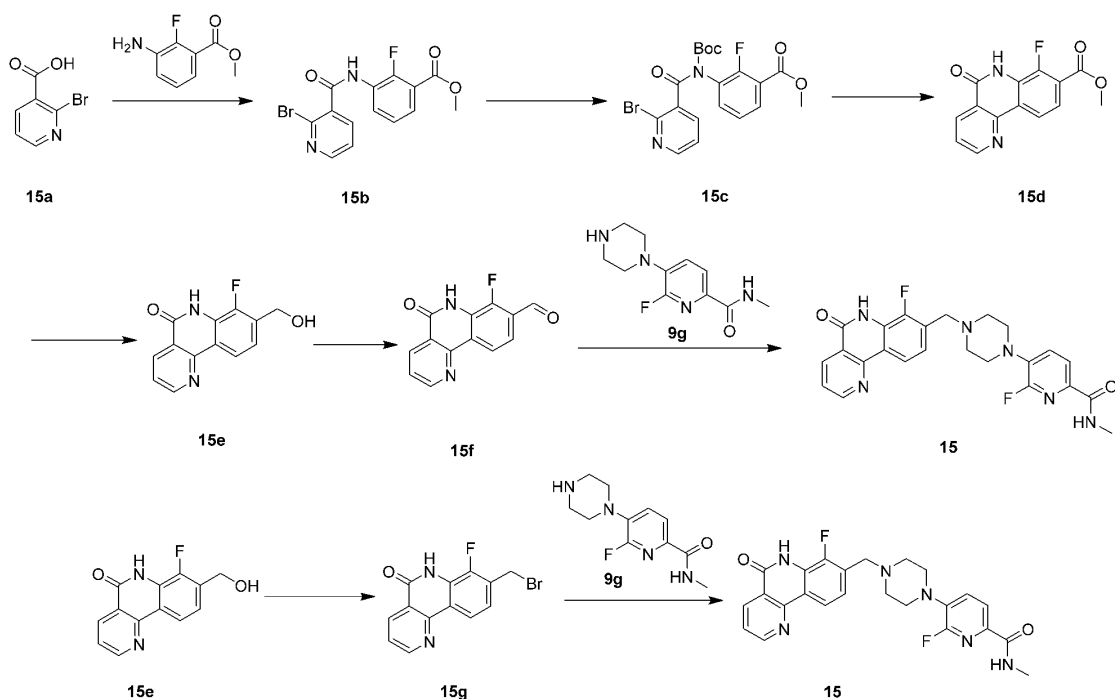
步骤 8: 中间体 **14i** 的盐酸盐的合成

将中间体 **14h** (18 mg, 51.96 μmol)溶于 MeOH (0.5 mL)中, 然后加入氯化氢/二氧六环 (4 M, 64.95 μL), 25°C搅拌 2 小时。将反应液减压浓缩得到中间体 **14i** 的盐酸盐。MS m/z: 247.2 [M+1]⁺。

步骤 9: 化合物 **14** 的合成

将三乙胺 (70.73 μmol, 9.84 μL)加入到中间体 **14i** 的盐酸盐 (10 mg)的 DMF (1 mL)溶液中, 反应 20°C搅拌 0.5 小时, 然后加入中间体 **1h** (9.59 mg, 35.36 μmol) 和碘化钾 (587.06 μg, 3.54 μmol), 反应 50°C搅拌 2 小时。将反应液过滤, 剩余物经制备 HPLC 分离 (色谱柱: Welch Xtimate C18 100×40mm×3μm;流动相: [水 (三氟乙酸)-乙腈];梯度:0%-30%乙腈, 8 min) 得到粗品。向其中加入甲胺乙醇溶液 (0.30 g), 在 25°C搅拌 24 小时, 浓缩得到化合物 **14**。MS m/z: 437.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.63 (d, J=8.53 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.53 Hz, 1H), 7.29 (t, J=7.65 Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.78 Hz, 1H), 4.50 (br s, 1H), 3.75 (br d, J=11.29 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.03 - 3.14 (m, 1H), 2.87 - 2.95 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.37 - 2.43 (m, 2H), 2.16 - 2.27 (m, 1H), 2.09 (t, J=7.53 Hz, 1H), 1.88 - 1.95 (m, 3H), 1.65 - 1.76 (m, 1H), 1.46 - 1.54 (m, 1H)。

实施例 15



步骤 1: 中间体 **15b** 的合成

化合物 **15a** (0.8 g, 3.96 mmol) 和 3-氨基-2-氟苯甲酸甲酯 (803.87 mg, 4.75 mmol) 加入到 DMF (10 mL) 中, 将 HATU (1.81 g, 4.75 mmol)、三乙胺 (1.20 g, 11.88 mmol, 1.65 mL) 加入到反应液中, 反应 25°C 搅拌 16 小时。将反应液加入 5 mL 水中, 然后用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液 45°C 减压浓缩得到粗产物, 粗品通过薄层制备层析板 (PE/EA=2/1, $R_f=0.14$) 纯化得到中间体 **15b**。MS m/z : 352.7, 354.7 $[M+1]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.53 - 8.62 (m, 1 H) 8.43 (dd, $J=4.75$, 1.88 Hz, 2 H) 8.00 (dd, $J=7.63$, 1.88 Hz, 1 H) 7.65 (td, $J=7.41$, 1.69 Hz, 1 H) 7.36 (dd, $J=7.63$, 4.75 Hz, 1 H) 7.13 - 7.24 (m, 1 H) 3.84 - 3.91 (m, 3 H)。

步骤 2: 中间体 **15c** 的合成

中间体 **15b** (700 mg, 1.98 mmol) 加入到 DCM (15 mL) 中, 将 Et_3N (5.95 mmol, 827.70 μ L)、 $(Boc)_2O$ (519.14 mg, 2.38 mmol) 和 DMAP (48.43 mg, 396.44 μ mol) 加入到反应液中, 反应 25°C 搅拌 4 小时。将反应液加入 5 mL 水中, 然后用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 45°C 减压浓缩得到粗产物, 粗品通过柱层析 (洗脱剂: PE/EA=5/1~2/1, V/V) 纯化得到中间体 **15c**。MS m/z : 452.9, 454.9 $[M+1]^+$ 。

步骤 3: 中间体 **15d** 的合成

中间体 **15c** (20 mg, 44.12 μ mol) 加入到 DMF (3 mL) 中, 将三丁基膦 (8.93 mg, 44.12 μ mol)、1,3-双(二苯基膦)丙烷 (7.28 mg, 17.65 μ mol)、 $Pd(OAc)_2$ (3.96 mg, 17.65 μ mol) 和碳酸钾 (18.30 mg, 132.37 μ mol) 加入到反应液中, 在 140°C 微波反应 10 min。反应液 60°C 减压浓缩得到粗产物, 粗品通过薄层制备层析板 (DCM/MeOH=20/1) 纯化得到中间体 **15d**。MS m/z : 272.8 $[M+1]^+$ 。

步骤 4: 中间体 **15e** 的合成

中间体 **15d** (20 mg, 73.47 μ mol) 加入到 THF (2 mL) 中, 0°C 下将 $LiAlH_4$ (2.79 mg, 73.47 μ mol) 加入到反应液中, 0°C 反应 30 min。反应液加入饱和酒石酸钠钾溶液 2 mL, 然后用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 45°C 减压浓缩得到粗产物。粗品通过薄层制备层析板 (PE/EA=2/1) 纯化得到中间体 **15e**。MS m/z : 244.8 $[M+1]^+$ 。

步骤 5: 中间体 **15f** 的合成

中间体 **15e** (11.5 mg, 47.09 μmol) 加入到 THF (4 mL) 中, 20°C下将二氧化锰(40.94 mg, 470.89 μmol) 加入到反应液中, 反应 20°C反应 2 小时, 反应液过滤, 滤液 45°C减压浓缩得到粗产物 **15f**。MS m/z : 243.0 $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 6: 化合物 **15** 的三氟乙酸盐的合成

中间体 **9g** (12.26 mg, 盐酸盐)加入到 DMSO (2 mL)中, 将 Et_3N (9.03 mg, 89.22 μmol)加入到反应液中, 反应 25°C搅拌半小时, 将中间体 **15f** (10 mg, 41.29 μmol)加入到反应液中, 用醋酸调节 pH~6, 反应在 25°C 搅拌 2 小时, 将 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (18.91 mg, 89.22 μmol)加入到反应液中, 反应 25°C搅拌 1 小时, 反应液加入水 (2 mL), 然后用二氯甲烷 (5 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 45°C减压浓缩得到粗品。粗品通过制备 HPLC 分离(色谱柱: Welch Xtimate C18 100 $\times$ 40mm $\times$ 3 μm ;流动相: [水(三氟乙酸)-乙腈]; 梯度: 2%-32%乙腈, 8 min)纯化得到化合物 **15** 的三氟乙酸盐。MS m/z : 487.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.19 (br s, 1H), 10.03-10.15 (m, 1H), 9.16 (d, $J=2.40$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J=3.20$ Hz, 1H), 8.43-8.62 (m, 2H), 7.92 (d, $J=4.42$ Hz, 1H), 7.71-7.84 (m, 2H), 7.45-7.52 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.70-3.81 (m, 4H), 3.19-3.25 (m, 4H), 2.81 (d, $J=2.40$ Hz, 3H)。

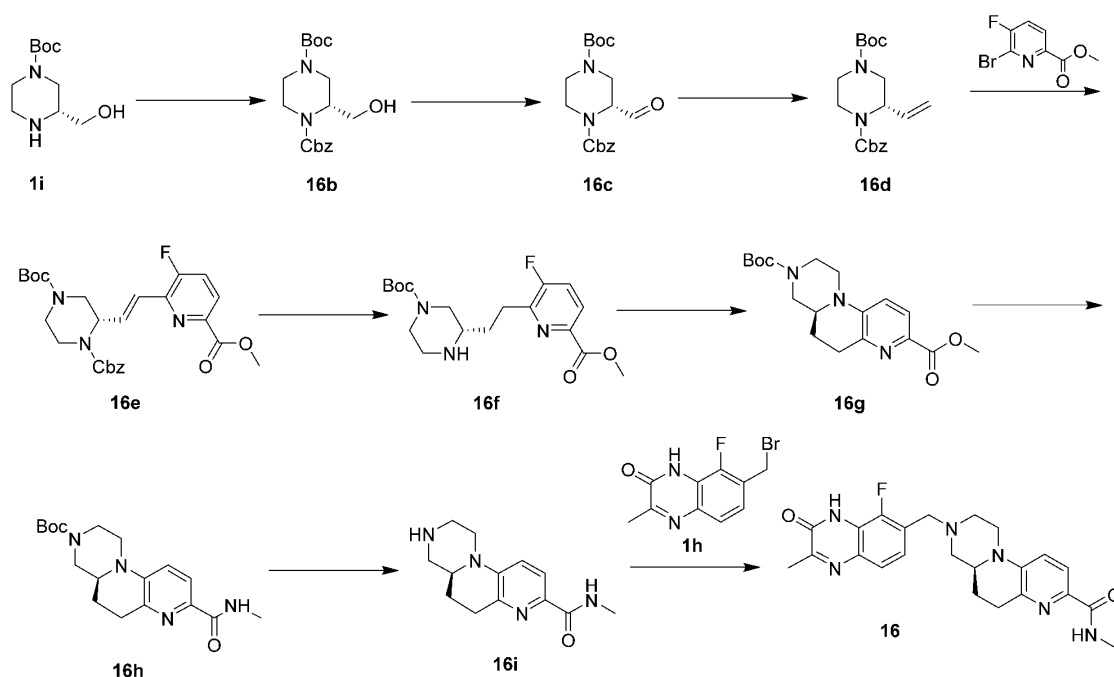
步骤 7: 中间体 **15g** 的合成

将中间体 **15e** (50 mg, 204.73 μmol)溶于 DCM (3 mL), 加入 1,2-二溴四氯乙烷 (146.67 mg, 450.41 μmol), 0°C下加入三丁基膦 (82.84 mg, 409.47 μmol), 于 25°C搅拌 3 小时。过滤得滤饼, 即为中间体 **15g**。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.02 (s, 1H), 9.10 (d, $J=4.52$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J=8.03$ Hz, 1H), 8.39 - 8.52 (m, 1H), 7.69 - 7.80 (m, 1H), 7.34 - 7.54 (m, 1H), 4.78 - 5.01 (m, 2H)。

步骤 8: 化合物 **15** 的合成

将中间体 **9g** (38.02 mg, 盐酸盐)溶于 DMF (1 mL), 加入三乙胺 (32.95 mg, 325.61 μmol), 于 25 °C 搅拌 0.5 小时后, 加入中间体 **15g** (50 mg, 162.80 μmol)和 KI (2.70 mg, 16.28 μmol), 于 50°C搅拌 3 小时。反应液加水 (2 mL), 搅拌 10min, 有固体析出, 过滤得滤饼即为化合物 **15**。MS m/z : 465.1 $[\text{M}+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.90 (s, 1H), 9.09 (dd, $J=4.63, 1.75$ Hz, 1H), 8.65 (dd, $J=7.94, 1.81$ Hz, 1H), 8.39 - 8.49 (m, 2H), 7.84 (dd, $J=8.13, 1.25$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J=8.00, 4.50$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J=10.76, 8.13$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J=7.94, 6.44$ Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.15 - 3.24 (m, 4H), 2.76 (d, $J=4.75$ Hz, 3H), 2.61 - 2.65 (m, 4H)。

实施例16



步骤 1: 中间体 16b 的合成

化合物 1i (5 g, 23.12 mmol) 加入 H₂O (40 mL) 和 DCM (40 mL) 中, NaHCO₃ (5.83 g, 69.36 mmol) 加入到反应液中, 反应降至 0°C, 氯甲酸苄酯 (5.92 g, 34.68 mmol, 4.95 mL) 加入到反应液中, 反应 20°C 搅拌 16 小时。反应液中加入 40 mL 二氯甲烷, 分层, 有机相用无水硫酸钠干燥, 50°C 减压浓缩得到粗品。粗品通过柱层析(洗脱剂: PE/EA=5/1~2/1, V/V) 纯化得到中间体 16b。

步骤 2: 中间体 16c 的合成

将中间体 16b (8 g, 22.83 mmol) 加入 DCM (120 mL) 中, 0°C 下分批将 Dess-Martin (14.52 g, 34.25 mmol, 10.61 mL) 加入到反应液中, 在 0°C 搅拌 3 小时, 反应液中加入 10 g 氢氧化钙, 在 0°C 搅拌 1 小时, 过滤, 滤饼用二氯甲烷洗涤 (60 mL×3), 滤液用无水硫酸钠干燥 50°C 减压浓缩得到粗品。粗品通过柱层析(洗脱剂: 乙酸乙酯/正庚烷 =5/1~2/1, V/V) 纯化得到中间体 16c。

步骤 3: 中间体 16d 的合成

氮气保护下, 20°C 将 KHMDs (1 M, 51.67 mL) 滴加到甲基三苯基溴化磷 (18.46 g, 51.67 mmol) 的 THF (50 mL) 中, 反应在 20°C 搅拌 1 小时, 反应降温至 -70°C, 搅拌下将中间体 16c (6 g, 17.22 mmol) 的 THF (50 mL) 溶液慢慢滴加到反应液中 (10 min), 反应升温至 20°C, 在该温度下搅拌 3 小时。反应液中加入 50 mL 甲醇, 然后加入 50 mL 饱和酒石酸钠钾溶液, 用乙酸乙酯 100 mL×3 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液 45°C 减压浓缩得到粗品, 粗品通过柱层析(洗脱剂: PE/EA=5/1~1/1, V/V) 纯化得到中间体 16d。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.14 - 7.28 (m, 5 H) 5.61 (ddd, *J*=17.39, 10.76, 4.50 Hz, 1 H) 5.02 - 5.11 (m, 2 H) 5.00 (d, *J*=2.63 Hz, 2 H) 4.58 (br s, 1 H) 3.67 - 3.96 (m, 3 H) 2.58 - 3.04 (m, 3 H) 1.30 (s, 9 H)。

步骤 4: 中间体 16e 的合成

中间体 16d (500.00 mg, 1.44 mmol)、6-溴-5-氟吡啶甲酸甲酯 (337.77 mg, 1.44 mmol)、PPh₃ (75.71 mg, 288.67 μmol)、Na₂CO₃ (458.93 mg, 4.33 mmol) 和 Pd(OAc)₂ (32.40 mg, 144.33 μmol) 加入到 DMF (5 mL) 中, 氮气置换三次, 130°C 搅拌 12 小时。反应液中加入 10 mL 水, 然后用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 50°C 减压浓缩得到粗品, 粗品通过柱层析(洗脱剂: PE/EA=4/1~2/1, V/V) 纯化, 得到中间体 16e。MS *m/z*: 522.1 [M+23]⁺。

步骤 5: 中间体 **16f** 的合成

将中间体 **16e** (0.2 g, 400.38 μmol) 加入到盛有 MeOH (10 mL) 的氢化瓶中, 氩气置换一次, 将 Pd/C (200 mg) 加入到反应瓶中, 氢气置换三次, 反应 30°C 下, 30 psi 氢气下搅拌 16 小时。反应液通过硅藻土减压抽滤, 滤液 40°C 减压浓缩得到中间体 **16f**。MS m/z : 368.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 6: 中间体 **16g** 的合成

中间体 **16f** (100 mg, 272.17 μmol) 加入到 DMF (4 mL) 中, 然后将碳酸钾 (75.23 mg, 544.34 μmol) 加入到反应液中, 反应 50°C 搅拌 2 小时, 反应液减压抽滤, 滤液减压浓缩得到中间体 **16g**。

MS m/z : 348.2 $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 7: 中间体 **16h** 的合成

中间体 **16g** (80 mg, 230.28 μmol) 加入到乙醇 (2 mL) 中, 然后将甲胺乙醇溶液 (2.53 g, 24.44 mmol) 加入到反应液中, 反应 30°C 搅拌 16 小时, 反应液减压浓缩得到中间体 **16h**。MS m/z : 347.1 $[\text{M}+1]^+$

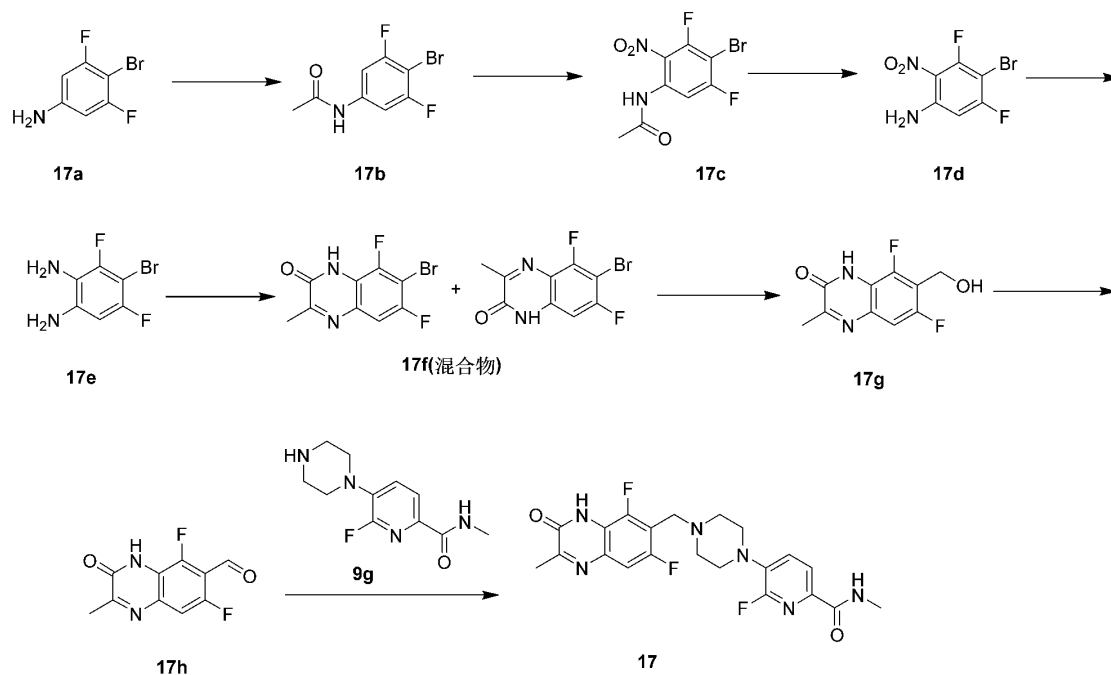
步骤 8: 中间体 **16i** 的盐酸盐的合成

中间体 **16h** (40 mg, 115.47 μmol) 加入到 MeOH (2 mL) 中, 然后将氯化氢/二氧六环 (4 M, 144.33 μL) 加入到反应液中, 反应 30°C 搅拌 4 小时, 反应液减压浓缩得到中间体 **16i** 的盐酸盐。MS m/z : 269.1 $[\text{M}+23]^+$ 。

步骤 9: 化合物 **16** 的三氟乙酸盐的合成

将 Et_3N (10.74 mg, 106.09 μmol , 14.77 μL) 加到中间体 **16i** 的盐酸盐 (15 mg) 的 DMF (1 mL) 中, 反应在 20°C 搅拌半小时, 将中间体 **1h** (14.38 mg, 53.05 μmol) 和碘化钾 (880.58 μg , 5.30 μmol) 加入到反应液中, 反应 50°C 搅拌 2 小时, 反应液减压浓缩得到粗品, 粗品通过制备 HPLC (色谱柱: Welch Xtimate C18 100 $\times$ 40mm $\times$ 3 μm ; 流动相: [水(三氟乙酸)-乙腈]; 梯度: 24%-54% 乙腈) 纯化得到化合物 **16** 的三氟乙酸盐。MS m/z : 437.2 $[\text{M}+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.82 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H) 7.71 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H) 7.44 - 7.51 (m, 1 H) 7.37 (d, $J=8.78$ Hz, 1 H) 4.59 (s, 2 H) 4.23 (br d, $J=14.56$ Hz, 1 H) 3.61 - 3.75 (m, 2 H) 3.38 - 3.54 (m, 1 H) 3.08 - 3.23 (m, 3 H) 2.99 - 3.06 (m, 2 H) 2.94 (s, 3 H) 2.56 (s, 3 H) 2.14 - 2.24 (m, 1 H) 1.85 - 1.98 (m, 1 H)。

实施例 17



步骤 1: 中间体 **17b** 的合成

0°C下, 将三乙胺 (19.46 g, 192.30 mmol)滴入化合物 **17a** (10 g, 48.08 mmol)的 DCM (50 mL)溶液中, 搅拌 30min 后, 缓慢滴加乙酰氯 (6.04 g, 76.92 mmol, 5.47 mL), 随后升温到 25°C反应 3 小时。反应液加入 100 mL 水中, 二氯甲烷 40 mL×5 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 100 mL 洗涤, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品, 柱层析纯化(洗脱剂: EA/PE=0%-10%,V/V)得到中间体 **17b**。MS m/z: 249.9, 251.9 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.41 (s, 1 H) 7.43-7.45 (m, 2 H) 2.07 (s, 3 H)。

步骤 2: 中间体 **17c** 的合成

将发烟硝酸 (71.99 mmol, 3.24 mL)加入到三口烧瓶中, 降温到 0°C, 分批加入中间体 **17b**, 随后缓慢滴入硫酸 (334.75 mmol, 17.84 mL), 保持温度在 0°C, 1 小时内滴完, 随后升温 25°C反应 1 小时。将反应液倒入 0°C的 100 mL 3M 氢氧化钠溶液中, 调 pH 至 7 左右。乙酸乙酯 30 mL×5 萃取, 有机相合并, 饱和食盐水 100 mL×2 洗涤, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得到中间体 **17c**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.55 (s, 1 H) 7.50-7.53 (m, 1 H) 2.08 (s, 3 H)。

步骤 3: 中间体 **17d** 的合成

将中间体 **17c** (9.50 g, 32.20 mmol)溶于硫酸(90 mL), 50°C反应 2 小时。将反应液倒入 100 mL 冰水中, 用 3M NaOH 溶液调 pH=7-8, 过滤, 得滤饼用 10ml 水洗, 真空干燥得到中间体 **17d**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.45 (br, s, 2 H) 6.74-6.77 (m, 1 H)。

步骤 4: 中间体 **17e** 的合成

中间体 **17d** (6.2 g, 24.51 mmol)溶于 EtOH (70 mL), 降温到 0°C, 加入醋酸 (14.72 g, 245.06 mmol, 14.03 mL), 随后分批加入锌(14.88 g, 227.56 mmol), 反应 1 小时。反应液倒入 500 mL 水中, 用乙酸乙酯 80 mL×5 萃取, 有机相用饱和食盐水 300ml 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到中间体 **17e**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6.37-6.40 (m, 1 H) 5.21 (br, s, 2 H) 4.65 (br, s, 2 H)。

步骤 5: 中间体 **17f** 的合成

将中间体 **17e** (3.15 g, 14.12 mmol)加入到 EtOH (30 mL)中, 然后滴入丙酮酸 (1.49 g, 16.95 mmol, 1.19 mL), 100°C反应 2 小时, 反应液减压浓缩, 加入 10ml 乙醇搅拌 20 min, 过滤, 收集滤饼得到混合物中间体 **17f**。MS m/z: 274.9, 276.9 [M+1]⁺。

步骤 6: 中间体 **17g** 的合成

将混合物中间体 **17f** (3.05 g, 11.09 mmol), 1-(三丁基锡)-甲醇 (4.27 g, 13.31 mmol)溶于二氧六环(30 mL), 随后加入氯(2-二环己基膦基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯基)[2-(2-氨基-1,1-联苯)]钼(II) (436.24 mg, 554.45 μmol), 氮气置换后, 110°C反应 3 小时。反应液减压浓缩。快速硅胶柱纯化(EA/PE=0%-30%, MeOH/DCM=0%-5%)得到粗产物。再经制备 HPLC 分离(色谱柱: Welch Xtimate C18 100×40mm×3μm;流动相: [水(三氟乙酸)-乙腈];梯度:0%-26%乙腈,8 min)得到中间体 **17g**。MS m/z: 227.1 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.51(s, 1 H) 7.35-7.37 (m, 1 H) 5.25 (s, 1 H) 4.57 (s, 2 H) 2.41 (s, 3 H)。

步骤 7: 中间体 **17h** 的合成

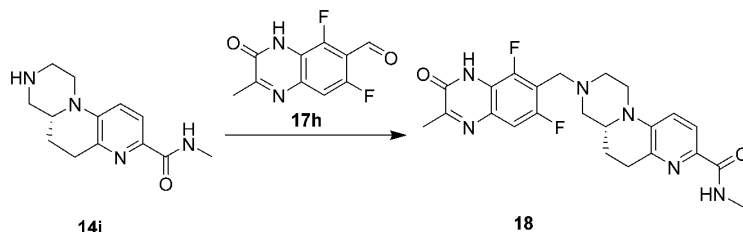
在 25°C下, 将 Dess-Martin (84.39 mg, 198.96 μmol) 加到中间体 **17g** (30 mg, 132.64 μmol) 的 DCM (2 mL) 溶液中, 搅拌 2 小时。反应液中加入 0.057 g 氢氧化钙, 在 25°C搅拌 1 小时, 过滤, 滤饼用二氯甲烷洗涤 (10 mL×3), 滤液 50°C减压浓缩得到粗品。粗产物经薄层制备层析板 (PE:EA=1:1) 分离纯化, 得到中间体 **17h**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.72 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 7.53 - 7.63 (m, 1H), 2.47 (s, 3H)。

步骤 8: 化合物 **17** 的合成

中间体 **9g** (21.86 mg, 盐酸盐)溶于 DMSO (1 mL)中, 搅拌下将三乙胺 (13.54 mg, 133.83 μmol)加入到反应液中, 25°C搅拌 30 min, 将中间体 **17h** (15 mg, 66.92 μmol)加入到反应液中, 用醋酸调节 pH=6-7, 25°C搅拌 2 小时, 将 NaBH(OAc)₃ (28.36 mg, 133.83 μmol)加入到反应液中, 25°C搅拌 16 小时。向反应液中加入

水 2mL, EA(5 mL)萃取三次, 合并有机相并使用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得粗产物; 粗产物制备 HPLC 分离 (色谱柱: Welch Xtimate C18 100×40mm×3μm; 流动相: [水(三氟乙酸)-乙腈]; 梯度: 0%-30% 乙腈, 8 min) 纯化, 得到的产品三乙胺碱化 (3μL) 后, 再经薄层制备层析板 (100% EA) 纯化得到化合物 **17**。MS m/z: 447.1 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.88 (dd, *J*=8.16, 1.13 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J*=10.29, 8.03 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J*=9.79, 1.76 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.22 - 3.25 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.71 - 2.77 (m, 4H), 2.53 (s, 3H)。

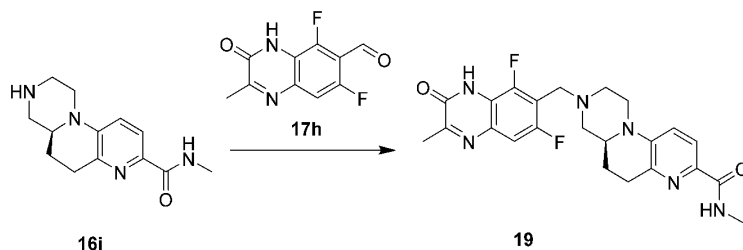
实施例18



步骤 1: 化合物 **18** 的合成

将中间体 **14i** (19.87 mg, 盐酸盐) 溶于 DMSO (1 mL) 中, 搅拌下将三乙胺 (133.83 μmol, 18.63 μL) 加入到反应液中, 25°C 搅拌 30 min, 将中间体 **17h** (15.00 mg, 66.92 μmol) 加入到反应液中, 用醋酸调节 pH=6~7, 25°C 搅拌 2 小时, 将 NaBH(OAc)₃ (28.36 mg, 133.83 μmol) 加入到反应液中, 25°C 搅拌 16 小时。向反应液中加水 2mL, EA(5 mL×3) 萃取, 合并有机相并使用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得粗产物; 粗产物经过制备 HPLC 分离 (色谱柱: Welch Xtimate C18 100×40mm×3μm; 流动相: [水(三氟乙酸)-乙腈]; 梯度: 0%-30% 乙腈, 8 min) 得到粗品。粗品中再加入三乙胺 3 μL, 经薄层制备层析板纯化 (100% EA), 得到化合物 **18**。MS m/z: 455.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.64 (d, *J*=8.53 Hz, 1H), 7.06 - 7.16 (m, 2H), 3.76 (br d, *J*=12.55 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.06 - 3.15 (m, 1H), 2.83 - 2.95 (m, 4H), 2.81 - 2.83 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.23 (td, *J*=11.54, 3.26 Hz, 1H), 1.92 - 2.00 (m, 2H), 1.64 - 1.78 (m, 1H), 1.22 - 1.27 (m, 1H)。

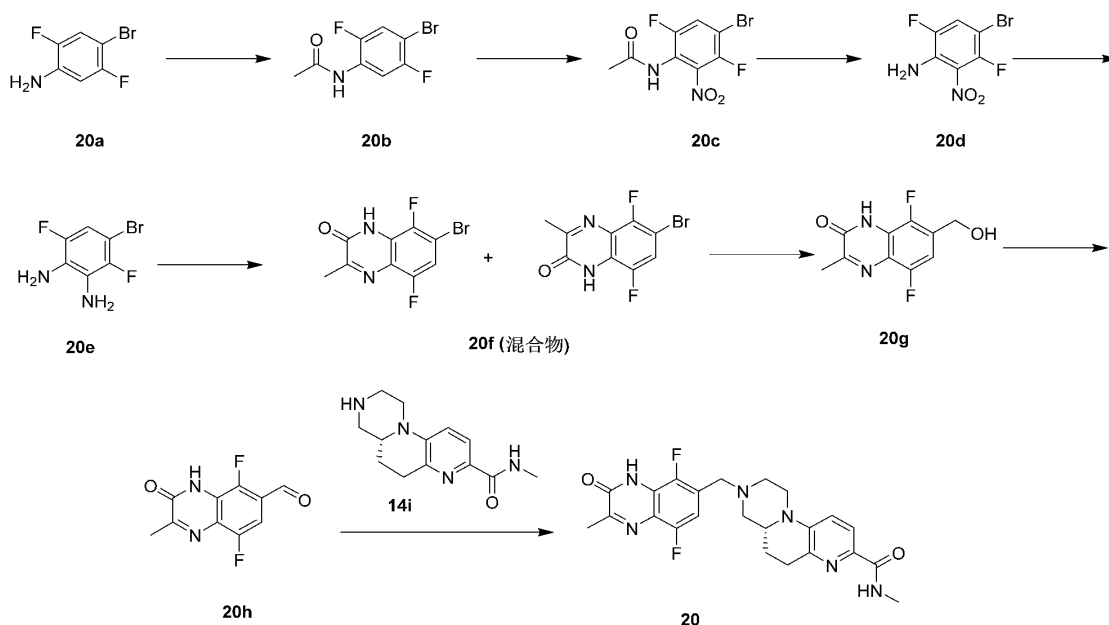
实施例19



步骤 1: 化合物 **19** 的三氟乙酸盐的合成

将中间体 **16i** (12.5 mg, 盐酸盐) 溶于 DMSO (1 mL), 加入三乙胺 (74.58 μmol, 10.38 μL), 于 20 °C 搅拌 0.5 小时, 再加入 **17h** (8.36 mg, 37.29 μmol), 醋酸调节 pH=6~7, 于 20 °C 搅拌 2 小时, 再加入 NaBH(OAc)₃ (15.81 mg, 74.58 μmol), 搅拌 16 小时。反应液加 3 ml 水和 3×3 ml 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 3mL 洗涤, 无水硫酸钠干燥过滤得粗品; 粗品经过制备 HPLC (色谱柱: Welch Xtimate C18 100×40mm×3μm; 流动相: [水(三氟乙酸)-乙腈]; 梯度: 0%-30% 乙腈, 8 min) 分离得到化合物 **19** 的三氟乙酸盐。MS m/z: 455.1 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.63 - 1.77 (m, 1 H) 1.93 - 2.05 (m, 2 H) 2.18 - 2.31 (m, 1 H) 2.42 (s, 3 H) 2.81 (s, 3 H) 2.82 - 2.86 (m, 2 H) 2.93 (br t, *J*=10.42 Hz, 2 H) 3.07 (s, 2 H) 3.72 - 3.81 (m, 3 H) 7.09 (d, *J*=8.78 Hz, 1 H) 7.27 (dd, *J*=9.54, 1.76 Hz, 1 H) 7.59 - 7.68 (m, 1 H)。

实施例20



步骤 1: 中间体 **20b** 的合成

在 0°C 下, 将三乙胺 (7.78 g, 76.92 mmol, 10.71 mL) 滴入到化合物 **20a** (4 g, 19.23 mmol) 的 DCM (20 mL) 溶液中, 搅拌 0.5 小时后, 缓慢滴加乙酰氯 (2.42 g, 30.77 mmol, 2.19 mL), 随后升温到 18 °C 反应 3 小时。将反应液滴入水 100 mL 中, 二氯甲烷 20 mL × 5 萃取, 饱和食盐水 100 mL 洗涤有机相后无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗品, 再经快速硅胶柱纯化 (EA/PE=0%-10%), 得到中间体 **20b**。MS *m/z*: 250.0 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.03 (br s, 1 H) 8.02 - 8.17 (m, 1 H) 7.77 (dd, *J*=10.16, 6.40 Hz, 1 H) 2.12 (s, 3 H)。

步骤 2: 中间体 **20c** 的合成

在 0°C 下, 将中间体 **20b** (2.52 g, 10.08 mmol) 悬浮在硝酸 (1.27 g, 20.16 mmol, 907.24 μL) 中, 随后缓慢滴加硫酸 (9.19 g, 93.73 mmol, 5.00 mL), 滴加完后 25°C 反应 1 小时。反应液滴加到水中, 有固体析出, 加 2M NaOH 溶液调 pH 至 6-7, 过滤, 滤饼干燥得到中间体 **20c**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.48 (s, 1 H) 8.21 - 8.38 (m, 1 H) 2.07 (s, 3 H)。

步骤 3: 中间体 **20d** 的合成

将中间体 **20c** (2.28 g, 7.73 mmol) 溶于硫酸 (22 mL), 于 50°C 搅拌 2 小时。将反应液加到 400 mL 水中, 加 2M NaOH 溶液调 pH 至 6-7, 有固体析出, 过滤得滤饼, 经真空干燥得到中间体 **20d**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.76 - 7.89 (m, 1 H) 7.09 (s, 2 H)。

步骤 4: 中间体 **20e** 的合成

将中间体 **20d** (1.49 g, 5.89 mmol) 溶于 EtOH (15 mL), 0°C 下分批加入锌粉 (3.66 g, 55.95 mmol) 和醋酸 (3.54 g, 58.89 mmol, 3.37 mL), 于 40°C 搅拌 1 小时。将反应液过滤, 滤液减压浓缩得粗品。粗品通过柱层析 (洗脱剂: PE: EA=100: 0~90: 10, V/V) 分离纯化得到中间体 **20e**。MS *m/z*: 223.0 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6.65 (dd, *J*=10.04, 6.02 Hz, 1 H) 5.06 (s, 2 H) 4.90 (s, 2 H)。

步骤 5: 中间体 **20f** 的合成

将中间体 **20e** (1.14 g, 5.11 mmol) 溶于 EtOH (12 mL), 随后加入丙酮酸 (540.17 mg, 6.13 mmol, 432.14 μL), 于 100°C 搅拌 2 小时, 缓慢冷却到 25°C 析晶 14 小时; 将反应液过滤得滤饼即中间体 **20f** (混合物)。MS *m/z*: 274.9 [M+1]⁺。

步骤 6: 中间体 **20g** 的合成

氮气保护下, 将中间体 **20f** (500 mg, 1.82 mmol) 溶于二氧六环 (5 mL), 加入 1-(三丁基锡)-甲醇 (700.42 mg, 2.18 mmol) 和氯(2-二环己基膦基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯基)[2-(2-氨基-1,1-联苯)]钼(II) (71.51 mg, 90.89 μ mol), 于 110 °C 搅拌 4 小时。反应液减压浓缩, 通过柱层析 (洗脱剂: PE: EA=90: 10~50:50, V/V) 分离纯化得到粗品, 粗品经制备 HPLC 分离 (色谱柱: Welch Xtimate C18 100 $\times$ 40mm $\times$ 3 μ m; 流动相: [水(三氟乙酸)-乙腈]; 梯度: 0%-26% 乙腈) 得到中间体 **20g**; MS m/z: 226.8 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.58 (br s, 1 H) 6.99 - 7.25 (m, 1 H) 4.62 (br d, *J*=3.51 Hz, 2 H) 2.43 (br s, 3 H)。

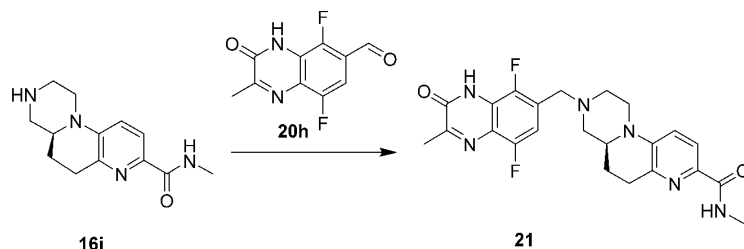
步骤 7: 中间体 **20h** 的合成

将中间体 **20g** (100 mg, 442.13 μ mol) 溶于 DCM (2 mL), 加入 Dess-Martin (281.29 mg, 663.19 μ mol, 205.47 μ L), 于 20 °C 搅拌 2 小时。反应液加入 0.1899 g 氢氧化钙在 20 °C 搅拌 1 小时。过滤得粗品, 粗品通过薄层制备层析板 (DCM: MeOH=20: 1) 分离纯化得到中间体 **20h**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.96 (br, s, 1H), 10.26 (s, 1H), 7.40 - 7.44 (m, 1H), 2.49 (s, 3H)。

步骤 8: 化合物 **20** 的合成

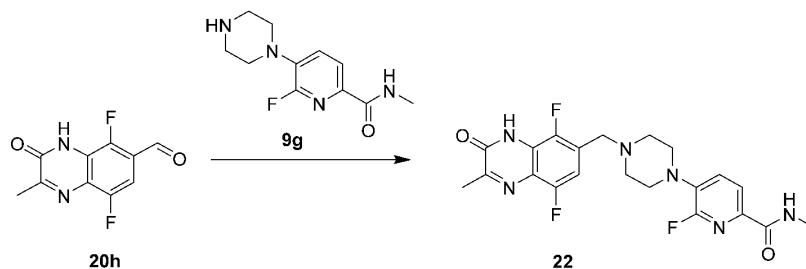
中间体 **14i** (13.25 mg, 盐酸盐) 溶于 DMSO (1 mL) 中, 搅拌下将三乙胺 (9.03 mg, 89.22 μ mol, 12.42 μ L) 加入到反应液中, 25 °C 搅拌 30 min, 将中间体 **20h** (10 mg, 44.61 μ mol) 加入到反应液中, 用醋酸调节 pH=6~7, 25 °C 搅拌 2 小时, 将 NaBH(OAc)₃ (18.91 mg, 89.22 μ mol) 加入到反应液中, 反应 25 °C 搅拌 16 小时。向反应液中加水 2 mL, EA (5 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相并使用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得粗产物; 粗产物经过制备 HPLC 分离 (色谱柱: Welch Xtimate C18 100 $\times$ 40mm $\times$ 3 μ m; 流动相: [水(三氟乙酸)-乙腈]; 梯度: 0%-30% 乙腈) 得到粗品。向粗品中再加入三乙胺 3 μ L, 经薄层制备层析板纯化 (100%EA), 得到化合物 **20**。MS m/z: 455.2 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.75 (d, *J*=8.78 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J*=9.41, 1.63 Hz, 1H), 7.21 (d, *J*=8.78 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.83 - 3.90 (m, 3H), 3.14 - 3.23 (m, 1H), 3.01 - 3.11 (m, 2H), 2.94 - 2.99 (m, 1H), 2.92 - 2.94 (m, 3H), 2.85 - 2.92 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.31 - 2.41 (m, 1H), 1.93 - 2.23 (m, 2H), 1.75 - 1.88 (m, 1H)。

实施例 21

步骤 1: 化合物 **21** 的合成

将中间体 **16i** (15 mg, 盐酸盐) 溶于 DMSO (1 mL), 加入三乙胺 (9.06 mg, 89.50 μ mol, 12.46 μ L), 于 20 °C 搅拌 0.5 小时, 再加入中间体 **20h** (12.54 mg, 44.75 μ mol), 醋酸调节 pH6~7, 于 20 °C 搅拌 2 小时, 再加入 NaBH(OAc)₃ (18.97 mg, 89.50 μ mol), 搅拌 16 小时。反应液加 3 mL 水和 3 $\times$ 3 mL 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 加饱和食盐水 10 mL 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤得粗品; 粗品进行制备 HPLC (色谱柱: Welch Xtimate C18 100 $\times$ 40mm $\times$ 3 μ m; 流动相: [水(三氟乙酸)-乙腈]; 梯度: 0%-30% 乙腈, 8 min) 分离得粗品。粗品加 3 μ L 三乙胺后通过薄层制备层析板 (EA=100%) 分离纯化得到化合物 **21**。MS m/z: 455.0 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.58 - 7.69 (m, 1 H) 7.10 (d, *J*=8.78 Hz, 2 H) 3.76 (br d, *J*=11.80 Hz, 1 H) 3.64 (d, *J*=1.51 Hz, 2 H) 3.04 - 3.17 (m, 1 H) 2.82 - 2.96 (m, 5 H) 2.82 (s, 3 H) 2.43 (s, 3 H) 2.15 - 2.30 (m, 1 H) 1.88 - 2.01 (m, 2 H) 1.61 - 1.79 (m, 1 H)。

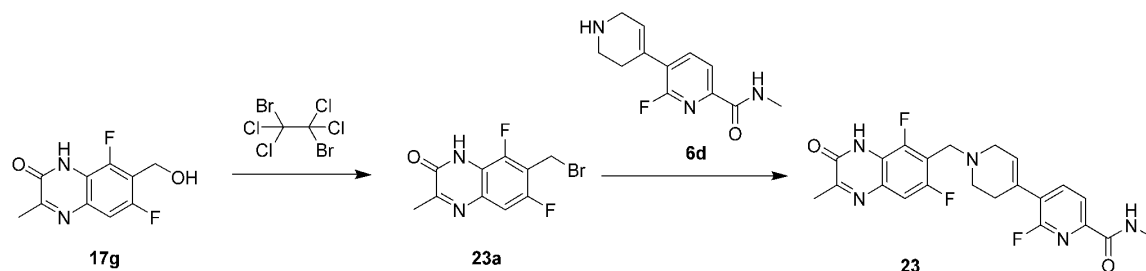
实施例22



步骤 1: 化合物 **22** 的三氟乙酸盐的合成

将中间体 **9g** (7.29 mg, 盐酸盐) 溶于 DMSO (1 mL), 加入三乙胺 (44.61 μ mol, 6.21 μ L), 于 20°C 搅拌 0.5 小时; 再加入中间体 **20h** (5 mg, 22.31 μ mol), 用醋酸调节 PH=6~7, 搅拌 2 小时; 加入 NaBH(OAc)₃ (9.45 mg, 44.61 μ mol) 搅拌 4 小时。反应液加 1 mL 水和 3 $\times$ 1 mL 乙酸乙酯萃取, 有机相加饱和食盐水 10 mL 洗涤, 干燥过滤得粗品, 粗品经过制备 HPLC 分离 (色谱柱: Welch Xtimate C18 100 $\times$ 40mm $\times$ 3 μ m; 流动相: [水(三氟乙酸)-乙腈]; 梯度: 1%-31% 乙腈, 8 min) 得到化合物 **22** 的三氟乙酸盐。MS m/z: 447.1 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.92 - 7.99 (m, 1 H) 7.54 - 7.68 (m, 1 H) 7.27 (dd, *J*=10.16, 5.40 Hz, 1 H) 4.22 - 4.39 (m, 2 H) 3.42 - 3.51 (m, 4 H) 3.23 - 3.31 (m, 4 H) 2.93 (s, 3 H) 2.57 (s, 3 H)。

实施例23



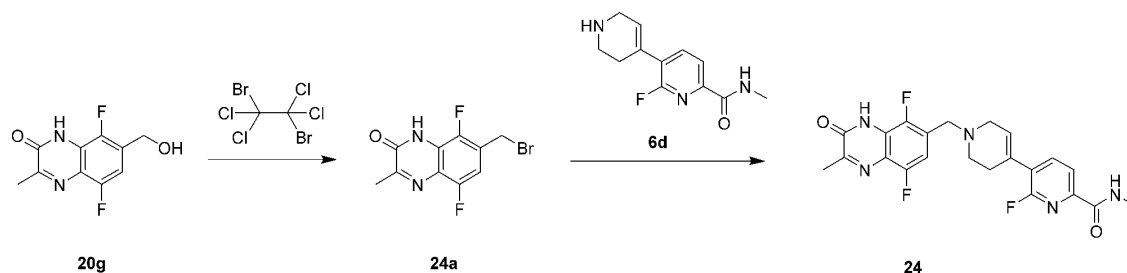
步骤 1: 中间体 **23a** 的合成

化合物 **17g** (100.00 mg, 442.13 μ mol) 和 1,2-二溴-1,1,2,2-四氯乙烷 (316.74 mg, 972.68 μ mol) 溶于 DCM (5 mL), 0°C 下加入三正丁基膦 (178.90 mg, 884.25 μ mol), 加完之后升温至 25°C 搅拌 12 小时。将反应液过滤得到滤饼即中间体 **23a**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.63 (br s, 1H), 7.33 - 7.72 (m, 1H), 4.71 - 4.94 (m, 2H), 2.43 (s, 3H)。

步骤 2: 化合物 **23** 的合成

将三乙胺 (21.00 mg, 207.56 μ mol) 加入中间体 **6d** (25.64 mg, 盐酸盐) 的 DMF (2 mL) 溶液中, 25°C 搅拌 30 分钟; 然后加入中间体 **23a** (30 mg, 103.78 μ mol) 和 KI (1.72 mg, 10.38 μ mol), 反应 50°C 搅拌 2 小时。将反应液过滤, 滤液浓缩得粗产物; 粗产物通过制备 HPLC 分离纯化 (色谱柱: Welch Xtimate C18 100 $\times$ 40mm $\times$ 3 μ m; 流动相: [水(三氟乙酸)-乙腈]; 梯度: 0%-30% 乙腈) 得到粗品; 向粗品中加入三乙胺 (20 μ L) 后, 通过制备层析板 (展开比例: DCM:MeOH=10:1) 分离纯化, 得到化合物 **23**。MS m/z: 444.1 [M+1]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.54 (br s, 1H), 8.63 (br d, *J*=5.00 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J*=9.82, 7.82 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J*=7.69, 1.69 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=8.88 Hz, 1H), 6.14 - 6.27 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.13 - 3.26 (m, 3H), 2.79 (d, *J*=4.88 Hz, 3H), 2.60 - 2.76 (m, 3H), 2.44 (s, 3H)。

实施例24



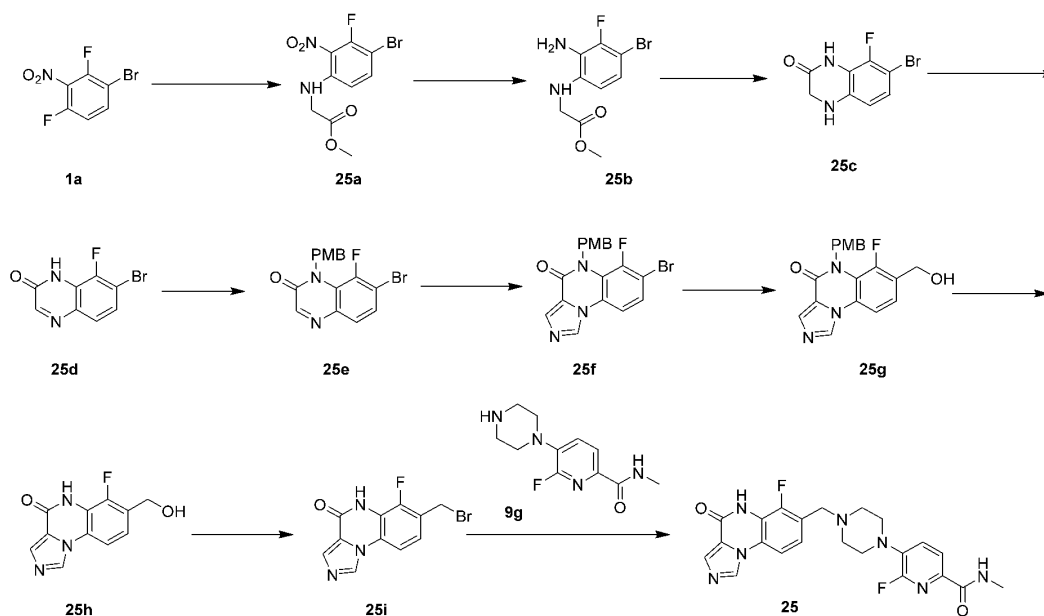
步骤 1: 中间体 **24a** 的合成

化合物 **20g** (100.00 mg, 442.13 μmol) 和 1,2-二溴-1,1,2,2-四氯-乙烷 (316.74 mg, 972.68 μmol) 溶于 DCM (5 mL), 0°C 下加入三正丁基膦 (178.90 mg, 884.25 μmol), 加完之后升温至 25°C 搅拌 8 小时。将反应液过滤得到滤饼即中间体 **24a**。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.72 (br s, 1H), 7.32 (dd, $J=10.54, 5.77$ Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 2.44 (s, 3H)。

步骤 2: 化合物 **24** 的合成

将三乙胺 (21.00 mg, 207.56 μmol) 加入中间体 **6d** (25.64 mg, 盐酸盐) 的 DMF (2 mL) 溶液中, 25°C 搅拌 30 min; 然后加入中间体 **24a** (30 mg, 103.78 μmol) 和 KI (1.72 mg, 10.38 μmol), 反应 50°C 搅拌 2 hr。将反应液过滤, 滤液浓缩得粗产物; 粗产物通过制备 HPLC 分离纯化 (色谱柱: Welch Xtimate C18 100 $\times$ 40mm $\times$ 3 μm ; 流动相: [水(三氟乙酸)-乙腈]; 梯度: 0%-30% 乙腈) 得到粗品; 向粗品中加入三乙胺 (20 μL) 后, 通过制备层析板 (展开比例: DCM:MeOH=10:1) 分离纯化, 得到化合物 **24**。MS m/z : 444.1 $[\text{M}+1]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.63 (br s, 1H), 8.64 (br d, $J=4.63$ Hz, 1H), 8.01 - 8.17 (m, 1H), 7.92 (br d, $J=7.38$ Hz, 1H), 7.07 - 7.28 (m, 1H), 6.25 (br s, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.18 - 3.25 (m, 3H), 2.80 (br d, $J=4.63$ Hz, 3H), 2.65 - 2.76 (m, 3H), 2.44 (s, 3H)。

实施例 25



步骤 1: 中间体 **25a** 的合成

将化合物 **1a** (6.1 g, 25.63 mmol), 氨基乙酸甲酯 (3.54 g, 28.19 mmol, HCl), *N,N*-二异丙基乙胺 (9.94 g,

76.90 mmol)加入到 DMF (60 mL)中, 25°C反应 18 小时。反应液倒入 300 mL 水中, 乙酸乙酯 (100 mL×5) 萃取, 饱和食盐水 200 mL 洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤减压浓缩得到粗品。粗品经过快速硅胶柱纯化 (EA/PE=0%-10%), 得到中间体 **25a**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.54-7.68 (m, 2H), 6.70 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 4.20 (d, *J*=4.2 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H)。

步骤 2: 中间体 **25b** 的合成

将中间体 **25a** (1.82 g, 5.93 mmol), NH₄Cl (2.54 g, 47.42 mmol)加入到MeOH (26 mL) 和H₂O (0.468 mL) 的混合溶液中, 随后加入Zn (1.98 g, 30.29 mmol), 0°C反应2小时。过滤, 滤液中加入50 mL水, 乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 合并有机相并用50 mL饱和食盐水洗后, 无水硫酸钠干燥, 过滤滤液, 减压浓缩得到中间体 **25b**。MS *m/z*: 276.9, 278.9 [M+1]⁺。

步骤 3: 中间体 **25c** 的合成

0°C将中间体 **25b** (1.35 g, 4.87 mmol)加入到氯化氢/二氧六环 (4 M, 15.64 mL), EA (13.5 mL), MeOH (13.5 mL)混合体系中, 反应2小时。反应液直接减压浓缩得到中间体 **25c**。MS *m/z*: 245.0, 247.0 [M+1]⁺。

步骤 4: 中间体 **25d** 的合成

0°C下, 将 DDQ (1.56 g, 6.86 mmol) 加入到中间体 **25c** (1.4 g, 5.71 mmol) 的 DCM (14 mL) 溶液中, 升温到 25°C反应 4 小时。反应液减压浓缩, 缓慢加入 70ml 饱和碳酸氢钠溶液, 搅拌过夜。用 (3×50mL) 乙酸乙酯萃取, 合并有机相用 70mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤减压浓缩得到粗品。粗品经快速硅胶柱纯化 (洗脱比例: MeOH/DCM=0%-5%) 得到中间体 **25d**。MS *m/z*: 243.0, 245.0 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.75 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H)。

步骤 5: 中间体 **25e** 的合成

将中间体 **25d** (660 mg, 2.72 mmol) 溶解在DMF (1 mL)中, 加入碳酸钾 (563.00 mg, 4.07 mmol), 碘化钾 (67.62 mg, 407.35 μmol) 和对甲氧基苄氯 (510.36 mg, 3.26 mmol), 20°C下搅拌3小时。向反应体系中加水 (15mL), 乙酸乙酯萃取 (50ml), 分液, 有机相水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗产品。粗产品经快速硅胶柱 (PE:EA=3:1) 分离得到中间体 **25e**。MS *m/z*: 362.8, 364.8 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.43 (s, 1H), 7.50-7.64 (m, 2H), 7.24 (d, *J*=4.2 Hz, 2H), 6.85 (d, *J*=4.2 Hz, 2H), 5.60 (s, 2H), 3.72 (s, 3H)。

步骤 6: 中间体 **25f** 的合成

0°C 将对甲基苯磺酰甲基异腈 (451.57 mg, 2.31 mmol)溶解在THF (10 mL)中 加入到氢氧化钠 (154.19 mg, 3.85 mmol), 搅拌10min, 再加入中间体 **25e** (700.00 mg, 1.93 mmol), 25°C搅拌2小时。反应液加水 (5mL), 使用乙酸乙酯萃取 (30ml), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到粗产品。粗品经快速硅胶柱纯化 (先PE:EA=3:1-1:1, 再DCM:MeOH=10:1) 得到中间体 **25f**。MS *m/z*: 402.0, 404.0 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.44 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.40-7.51 (m, 2H), 7.22 (d, *J*=4.2 Hz, 2H), 6.85 (d, *J*=4.2 Hz, 2H), 5.61 (s, 2H), 3.79 (s, 3H)。

步骤 7: 中间体 **25g** 的合成

将1-(三丁基锡)-甲醇 (191.59 mg, 596.69 μmol), 中间体 **25f** (200 mg, 497.24 μmol) 溶解在1,4-二氧六环 (5 mL)中加入氯(2-二环己基膦基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯基)[2-(2-氨基-1,1-联苯)]钯(II) (39.12 mg, 49.72 μmol) 80°C搅拌1.5小时。再加入1-(三丁基锡)-甲醇 (31.93 mg, 99.44 μmol), 80°C继续搅拌2小时, 升温至 100°C继续搅拌2小时。将反应液直接减压浓缩得到粗品, 粗品经快速硅胶柱纯化 (洗脱比例: PE:EA=1:1-DCM:MeOH=10:1) 得到中间体 **25g**。MS *m/z*: 354.1 [M+1]⁺。

步骤 8: 中间体 **25h** 的合成

15-25°C将中间体 **25g** (80 mg, 226.41 μmol) 加入反应瓶中, 加入三氟乙酸 (3.07 g, 26.93 mmol, 2.00 mL), 三氟甲磺酸 (4.52mmol, 400.00 μL), 搅拌2小时。反应液加水5mL, 加甲醇5mL 加碳酸钾固体调节pH至10,

继续搅拌1小时。将反应液加二氯甲烷萃取(20 mL),合并有机相,水洗(15mL x2),有机相干燥,过滤,滤液减压浓缩得中间体**25h**。MS m/z:234.1[M+1]⁺。

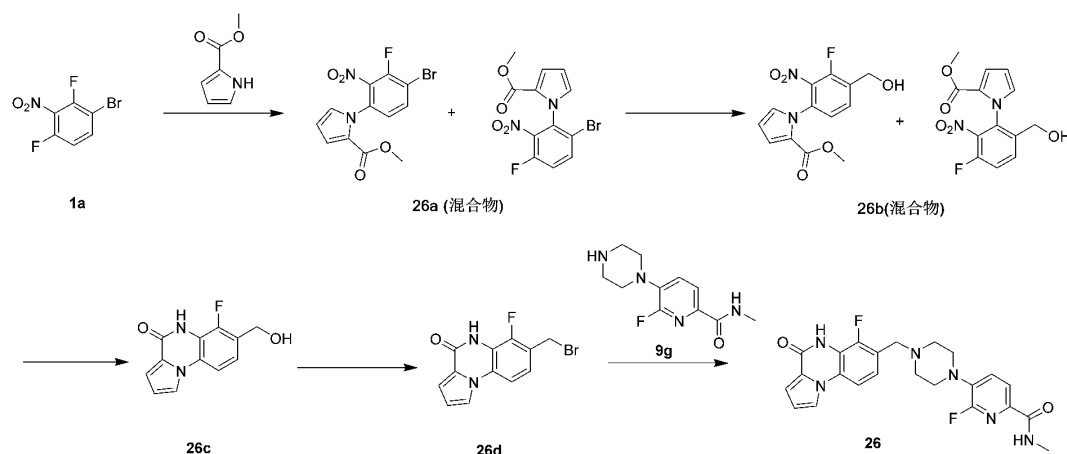
步骤 9: 中间体 **25i** 的合成

将中间体**25h**(80 mg, 343.06 μmol), 1,2-二溴四氯乙烷(245.77 mg, 754.72 μmol)加入到DCM(1.5 mL)中,加入正三丁基膦(138.81 mg, 686.11 μmol) 20°C 搅拌3小时。将反应液直接减压浓缩得粗品中间体**25i**。

步骤 10: 化合物 **25** 的三氟乙酸盐的合成

将中间体**25i**(30 mg), 化合物**9g**(28.97 mg, 盐酸盐)溶解在DMF(1 mL)中,加入Et₃N(10.25 mg, 101.32 μmol), KI(16.82 mg, 101.32 μmol), 50°C 搅拌2小时。向反应体系中加水5 mL, 乙酸乙酯萃取(10ml x3), 合并有机相,无水硫酸钠干燥,浓缩得到粗品。粗品先经制备层析板纯化(展开比例: DCM:MeOH=10:1),再经制备HPLC分离(色谱柱: Welch Xtimate C18 100×40mm×3μm;流动相:[水(三氟乙酸)-乙腈];梯度:0%-30%乙腈)得到化合物**25**的三氟乙酸盐。MS m/z:454.2[M+1]⁺, ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8.99 (s, 1H), 8.05 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (d, *J*=4.4 Hz, 1H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.46-7.49 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.71-3.75 (m, 4H), 3.40-3.51 (m, 4H), 2.92 (s, 3H)。

实施例26



步骤 1: 中间体 **26a** 的合成

将2-吡咯甲酸甲酯(262.88 mg, 2.10 mmol)和化合物**1a**(500 mg, 2.10 mmol)溶于DMF(10 mL),分批加入氢化钠(126.05 mg, 3.15 mmol, 60% 纯度),室温20°C搅拌3小时。将反应液缓慢滴加到20 mL饱和氯化铵溶液中,加乙酸乙酯(2×30 mL)萃取,合并有机相,加饱和食盐水(20 mL)洗涤,加无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩得粗品。粗品通过快速硅胶柱(洗脱剂: PE:EA=90:10, V/V)分离纯化得到混合物中间体**26a**(比例约2:1)。MS m/z:342.8, 344.8 [M+1]⁺。

步骤 2: 中间体 **26b** 的合成

将混合物中间体化合物**26a**(370 mg)溶于dioxane(10 mL),加入1-(三丁基锡)-甲醇(415.51 mg, 1.29 mmol)和氯(2-二环己基膦基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯基)[2-(2-氨基-1,1-联苯)]钼(II)(42.42 mg, 53.92 μmol),于110°C搅拌4小时。将反应液减压浓缩得粗品,粗品通过快速硅胶柱分离(梯度洗脱: PE:EA=100:0~60:40)纯化,得到混合物中间体**26b**。MS m/z:294.9 [M+1]⁺。

步骤 3: 中间体 **26c** 的合成

将混合物中间体**26b**(185 mg)溶于MeOH(3 mL),置换氩气,加入氢氧化钾(8.83 mg, 62.87 μmol)。反应瓶置换氩气,于30°C, 50psi下搅拌16小时。过滤,滤液减压浓缩,加2 mLDMF和5滴三乙胺于90 °C搅拌16小时。用油泵除去DMF得粗品,向粗品中加DCM和MeOH的混合溶液(DCM: MeOH=1:1, 3 mL),

过滤得滤饼即中间体**26c**。MS m/z : 232.8 $[M+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.22 (br s, 1H), 8.18-8.19 (m, 1H), 7.87 (d, $J=4.40$ Hz, 1H), 7.26 (t, $J=8.20$ Hz, 1H), 7.07 - 7.08 (m, 1H), 6.70-6.72 (m, 1H), 5.35 (t, $J=5.60$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J=2.80$ Hz, 2H)。

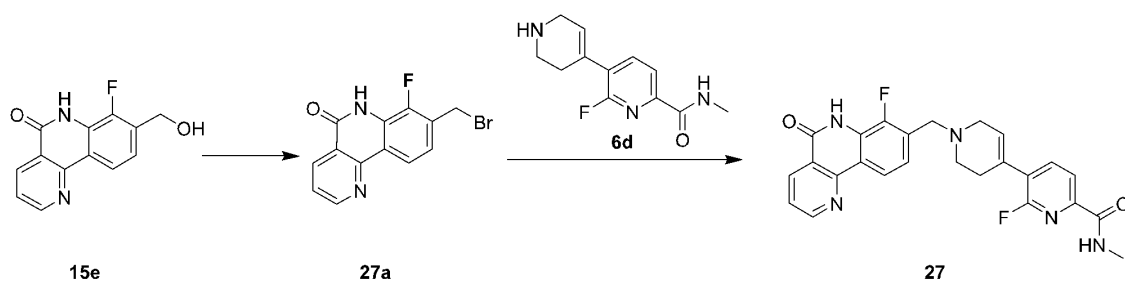
步骤4: 中间体**26d**的合成

将中间体**26c** (20 mg, 86.13 μmol)和1,2-二溴四氯乙烷 (28.05 mg, 86.13 μmol)溶于DCM (0.5 mL), 0°C 下加入正三丁基膦(17.43 mg, 86.13 μmol), 加完室温 20°C 搅拌16小时; 补加1,2-二溴四氯乙烷 (28.05 mg, 86.13 μmol) 正三丁基膦(17.43 mg, 86.13 μmol) 继续搅拌1小时。将反应液过滤得滤饼即中间体**26d**。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.41 (br s, 1H), 8.20-8.21 (m, 1H), 7.85 (d, $J=4.40$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J=8.20$ Hz, 1H), 7.10 - 7.11 (m, 1H), 6.73-6.75 (m, 1H), 4.79 (s, 2H)。

步骤5: 化合物**26**的合成

将中间体**9g** (11.83 mg, 盐酸盐)溶于DMF (1 mL), 加入三乙胺 (17.43 mg, 172.26 μmol)后 25°C 搅拌0.5小时, 再加入中间体**26d** (10 mg, 43.06 μmol)和碘化钾 (3.57 mg, 21.53 μmol), 于 50°C 搅拌2小时。反应液加2 mL水, 乙酸乙酯 (3 x 3 mL) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品。粗品通过薄层制备板 (DCM: MeOH=30: 1) 分离纯化得到化合物**26**。MS m/z : 453.0 $[M+1]^+$ 。

实施例27



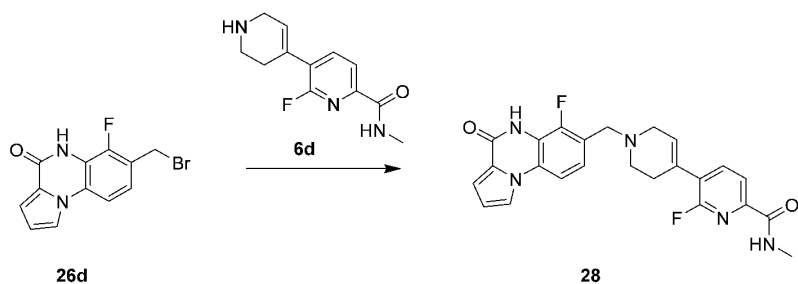
步骤1: 中间体**27a**的合成

将中间体**15e** (61.9 mg, 253.46 μmol)和1,2-二溴四氯乙烷 (82.54 mg, 253.46 μmol)溶于DCM (2 mL), 0°C 下加入正三丁基膦 (51.28 mg, 253.46 μmol), 加完室温 20°C 搅拌19小时。将反应液过滤得滤饼即中间体**27a**。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.02 (s, 1H) 9.05 - 9.13 (m, 1H) 8.61 - 8.68 (m, 1H) 8.41 - 8.49 (m, 1H) 7.77 (br d, $J=2.01$ Hz, 1H) 7.35 - 7.50 (m, 1H) 4.94 (s, 2H)。

步骤2: 化合物**27**的合成

将中间体**6d** (21.23 mg, 78.15 μmol , HCl)溶于DMF (2 mL), 加入三乙胺 (19.77 mg, 195.36 μmol), 于 25°C 搅拌0.5小时后, 加入中间体**27a** (30 mg, 97.68 μmol)和碘化钾 (1.62 mg, 9.77 μmol), 于 50°C 搅拌2 hr。向反应液中加入2 mL水, 使用5 mL混合溶液 (DCM: MeOH=10:1) 萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥并减压浓缩得到粗产物, 粗产物经过EA (0.5 mL) 搅拌10 min, 过滤得到滤饼即化合物**27**。MS m/z : 462.1 $[M+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.90 (s, 1H), 9.09 (dd, $J=4.82, 1.81$ Hz, 1H), 8.65 (br dd, $J=8.00, 1.88$ Hz, 2H), 8.43 (d, $J=8.50$ Hz, 1H), 8.05 - 8.12 (m, 1H), 7.88 - 7.96 (m, 1H), 7.72 (dd, $J=7.88, 4.88$ Hz, 1H), 7.39 (br t, $J=7.44$ Hz, 1H), 6.26 (br s, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.21 - 3.22 (m, 2H), 2.79 (d, $J=4.75$ Hz, 3H), 2.72 - 2.76 (m, 4H)。

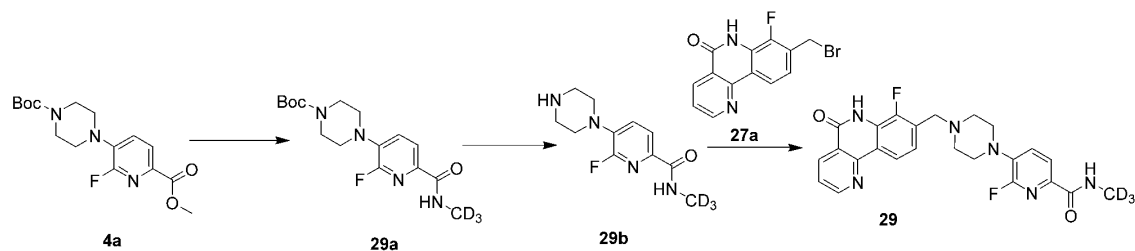
实施例28



步骤 1: 化合物 28 的合成

将化合物**26d** (25 mg, 84.72 μmol) 溶于DMF (1 mL), 加入三乙胺 (34.29 mg, 338.86 μmol)后25°C搅拌0.5小时, 再加入化合物**6d** (23 mg, 盐酸盐)和碘化钾 (7.03 mg, 42.36 μmol), 于50 °C搅拌2小时。反应液加2 mL水, 用乙酸乙酯 (3×3 mL) 萃取, 合并有机相加无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品。粗品加0.5 mL乙酸乙酯搅拌10min, 过滤得滤饼即化合物**28**。MS m/z : 450.0 $[\text{M}+1]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.32 (s, 1 H), 8.64 (br d, $J=4.77$ Hz, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.01 - 8.14 (m, 1 H), 7.83 - 7.97 (m, 2 H), 7.26 (t, $J=7.78$ Hz, 1 H), 7.09 (d, $J=3.01$ Hz, 1 H), 6.72 (t, $J=3.26$ Hz, 1 H), 6.25 (br s, 1 H), 3.72 (s, 2 H), 3.32 (s, 2 H), 3.13 - 3.22 (m, 2 H), 2.79 (d, $J=4.77$ Hz, 3 H), 2.66 - 2.75 (m, 2 H)。

实施例29



步骤 1: 中间体 29a 的合成

将胍代甲胺盐酸盐 (124.71 mg, 1.77 mmol) 加入到 H_2O (1 mL) 中, 然后将叔丁醇钠 (84.95 mg, 884.01 μmol) 加入到上述反应液中, 25°C搅拌1小时; 将化合物**4a** (30 mg, 88.40 μmol) 的MeOH (2 mL) 溶液加入到反应液中, 反应加热到60°C反应4小时。反应液直接减压浓缩得到粗品, 即中间体**29a**。MS m/z : 342.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

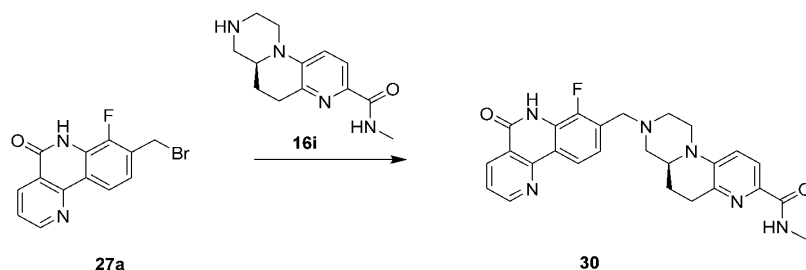
步骤 2: 中间体 29b 的盐酸盐的合成

将中间体**29a** (20 mg) 溶解在MeOH (0.6 mL) 中, 加入HCl/二氧六环 (4 M, 0.2 mL), 20 °C搅拌2小时。反应液直接减压浓缩得到中间体**29b**的盐酸盐。MS m/z : 242.2 $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 3: 化合物 29 的合成

中间体**29b** (19.22 mg, 盐酸盐) 溶于DMF (1 mL), 加入三乙胺 (162.80 μmol , 22.66 μL), 25°C搅拌30 mins; 然后加入化合物**27a** (25 mg, 81.40 μmol) 和碘化钾 (1.35 mg, 8.14 μmol), 升温至50°C搅拌3小时。向反应液中加入2 mL水, 过滤得到滤饼即化合物**29**。MS m/z : 468.2 $[\text{M}+1]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.90 (s, 1H), 9.09 (dd, $J=4.63, 1.75$ Hz, 1H), 8.65 (dd, $J=8.00, 1.75$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J=8.13$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.85 (d, $J=7.88$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J=8.00, 4.50$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J=10.57, 8.19$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J=7.32$ Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.15 - 3.22 (m, 4H), 2.62 - 2.65 (m, 4H)。

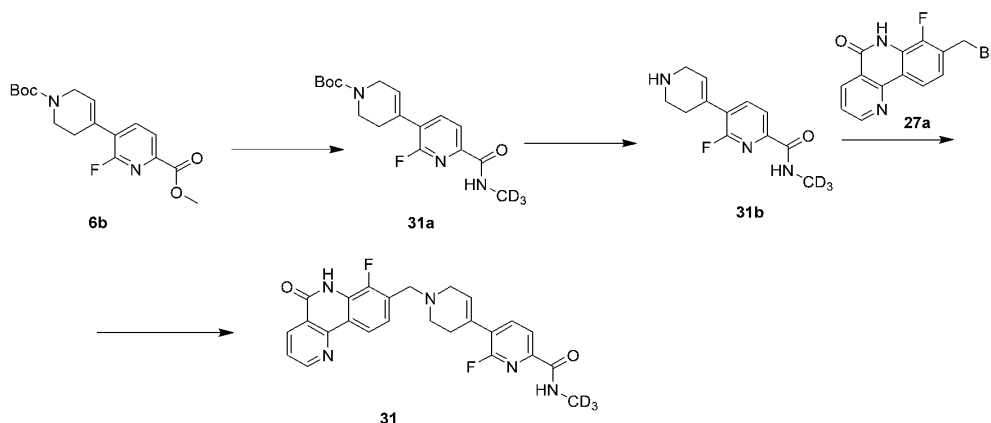
实施例30



步骤 1: 化合物 **30** 的合成

将中间体**16i**(29.46 mg, 盐酸盐)溶于DMF (2 mL), 加入三乙胺 (52.72 mg, 520.97 μmol)于25℃搅拌0.5小时, 再加入中间体**27a**(40 mg, 130.24 μmol)和KI (21.62 mg, 130.24 μmol), 于50℃搅拌2小时。反应液加2 mL水, 乙酸乙酯(3×3 mL)萃取, 取有机相加无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得粗品。粗品加0.5 mL乙酸乙酯搅拌10min, 过滤得滤饼, 再通过薄层制备层析板(DCM: MeOH=20: 1)分离纯化得到化合物**30**。MS m/z : 473.0 $[\text{M}+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.95 - 9.02 (m, 1 H), 8.73 - 8.79 (m, 1 H), 8.68 (dd, $J=8.16$, 1.88 Hz, 1 H), 8.46 (br d, $J=8.03$ Hz, 1 H), 7.77 - 7.88 (m, 1 H), 7.65 - 7.75 (m, 1 H), 7.48 - 7.54 (m, 1 H), 7.34 - 7.43 (m, 1 H), 6.98 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H), 3.63 - 3.86 (m, 3 H), 2.97 - 3.33 (m, 2 H), 2.92 (d, $J=5.27$ Hz, 3 H), 2.82 - 2.89 (m, 2 H), 2.03 - 2.43 (m, 1 H), 1.90 - 1.94 (m, 1 H), 1.68 - 1.83 (m, 1 H), 1.33 - 1.39 (m, 1 H), 1.23 - 1.31 (m, 2 H)。

实施例31



步骤 1: 中间体 **31a** 的合成

氘代甲胺盐酸盐 (167.77 mg, 2.38 mmol)加入到 H_2O (1 mL)中, 将叔丁醇钾 (133.44 mg, 1.19 mmol)加入到上述反应液中, 25℃搅拌1小时, 将化合物**6b** (40 mg, 118.92 μmol)的MeOH (2 mL)溶液加入到反应液中, 反应加热到60℃反应16小时。反应液直接减压浓缩得到粗品, 即中间体**31a**。MS m/z : 339.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 2: 中间体 **31b** 的盐酸盐的合成

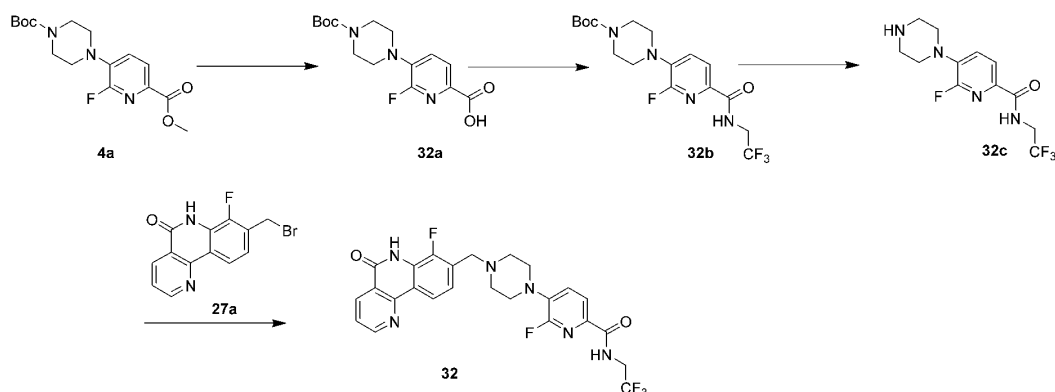
将中间体**31a**溶于MeOH (1 mL), 加入HCl/dioxane (4 M, 99.74 μL), 于室温25℃搅拌2小时。反应液直接减压浓缩得到中间体**31b**的盐酸盐。MS m/z : 238.9 $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 3: 化合物 **31** 的合成

将中间体**31b** (15 mg, 盐酸盐)溶于DMF (1 mL), 加入三乙胺 (27.62 mg, 272.99 μmol , 38.00 μL), 于25℃搅拌0.5小时后, 加入中间体**27a** (20.96 mg, 68.25 μmol)和碘化钾 (5.66 mg, 34.12 μmol), 于50℃搅拌2小时。冷却后, 反应液加2 mL水, 有固体析出, 过滤得滤饼即化合物**31**。MS m/z : 465.1 $[\text{M}+1]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.89 (br d, $J=1.76$ Hz, 1 H), 9.02 - 9.14 (m, 1 H), 8.56 - 8.70 (m, 2 H), 8.43 (d, $J=8.03$ Hz, 1 H), 8.04 - 8.14 (m, 1 H), 7.89 - 7.96 (m, 1 H), 7.72 (dd, $J=8.03$, 4.52 Hz, 1 H), 7.39 (t, $J=7.53$ Hz, 1 H), 6.26 (br s, 1

H), 3.80 (s, 2 H), 3.31 (s, 2 H), 3.18 - 3.24 (m, 2 H), 2.74 (br t, $J=5.27$ Hz, 2 H)。

实施例32



步骤 1: 中间体 **32a** 的合成

中间体**4a** (0.2 g, 589.34 μmol)加入到THF (5 mL)和 H_2O (1 mL)的混合液中, 搅拌下将一水合氢氧化锂 (123.65 mg, 2.95 mmol)加入到反应液中, 反应 20°C 搅拌4小时。反应液用稀盐酸 (1 mol/L) 调节pH至3~4, 用乙酸乙酯 (5mL $\times$ 2)萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 45°C 减压浓缩得到中间体**32a**。MS m/z : 347.9 $[\text{M}+23]^+$ 。

步骤 2: 中间体 **32b** 的合成

氮气保护下, 中间体**32a** (0.1 g, 307.38 μmol), 2,2,2-三氟乙胺 (45.67 mg, 461.06 μmol), 苯并三唑四甲基四氟硼酸 (197.39 mg, 614.75 μmol)和二异丙基乙胺 (119.18 mg, 922.13 μmol)加入到DMF (2 mL)中, 40°C 下搅拌4小时。反应液减压浓缩得到粗品, 粗品通过制备层析板 (PE/EA=2/1)纯化得到中间体**32b**。MS m/z : 351.1 $[\text{M}-56+1]^+$ 。

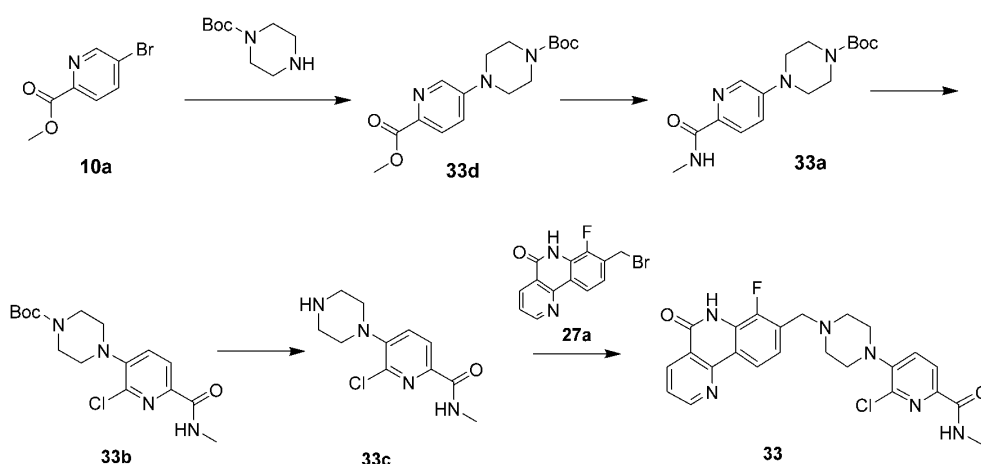
步骤 3: 中间体 **32c** 的盐酸盐的合成

将中间体**32b** (57.66 mg, 141.88 μmol)加入到MeOH (2 mL)中, 搅拌下将HCl/dioxane (4 M, 191.54 μL)加入到反应液中, 反应 25°C 搅拌2小时。反应液 45°C 减压浓缩得到粗产物, 即中间体**32c**的盐酸盐。MS m/z : 306.9 $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 4: 化合物 **32** 的合成

将三乙胺 (156.29 μmol , 21.75 μL)加到中间体**32c** (26.78 mg, 盐酸盐)的DMF (1 mL)中, 反应 20°C 搅拌0.5小时, 将中间体**27a** (30 mg, 78.15 μmol)和碘化钾 (1.30 mg, 7.81 μmol)加入到反应液中, 反应 50°C 搅拌2小时, 过滤, 滤液 60°C 减压浓缩得到粗品。粗品通过制备层析板 (EA:100%) 纯化得到化合物**32**。MS m/z : 555.1 $[\text{M}+23]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.92 - 9.04 (m, 1 H), 8.62 - 8.76 (m, 2 H), 8.44 (br d, $J=8.25$ Hz, 1 H), 7.93 (d, $J=8.63$ Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.45 - 7.55 (m, 1 H), 7.24 - 7.35 (m, 1 H), 3.92 - 4.07 (m, 2 H), 3.68 - 3.78 (m, 2 H), 3.21 (m, 4 H), 2.66 (m, 4 H)。

实施例33



步骤 1: 中间体 **33d** 的合成

10a (3 g, 13.89 mmol) 加甲苯 (30 mL) 溶解, 然后加入 1-(叔丁氧羰基)哌嗪 (2.59 g, 13.89 mmol), RuPhos (648.01 mg, 1.39 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (381.49 mg, 416.61 μmol), Cs_2CO_3 (13.57 g, 41.66 mmol), 氮气氛围下 100°C 搅拌 16hr。将反应液过滤, 滤液减压浓缩得到粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: PE: EA=100: 0~90: 10~75: 25, V/V) 分离, 得到中间体 **33d**。MS m/z : 321.9 $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 2: 中间体 **33a** 的合成

25°C 条件下, 取中间体 **33d** (1 g, 3.11 mmol) 加入甲胺乙醇 (322.13 mg, 3.11 mmol) 溶液, 25°C 搅拌反应 1hr。反应液减压浓缩得粗品, 加入 10ml 二氯甲烷溶解, 加 10ml 水洗涤, 萃取分液收集有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到中间体 **33a**。MS m/z : 320.9 $[\text{M}+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.16 (d, $J=2.25$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=8.76$ Hz, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.24 (dd, $J=2.50, 8.75$ Hz, 1H), 3.56-3.69 (m, 4H), 3.30 (br d, $J=4.63$ Hz, 4H), 3.01 (d, $J=5.00$ Hz, 3H), 1.49 (s, 9H)。

步骤 3: 中间体 **33b** 的合成

将化合物 **33a** (0.3 g, 936.37 μmol) 溶解在 DMF (1.5 mL) 中, 20°C 加入氯代丁二酰亚胺 (137.54 mg, 1.03 mmol) 搅拌 14 小时。向反应液中加水 (5 mL), 乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 2), 合并有机相, 水洗 (20 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得到中间体 **33b**。MS m/z : 355.1, 357.1 $[\text{M}+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.10 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.40 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 3.63 - 3.66 (m, 4H), 3.09 - 3.15 (m, 4H), 3.03 (d, $J=2.4$ Hz, 3H), 1.51 (s, 9H)。

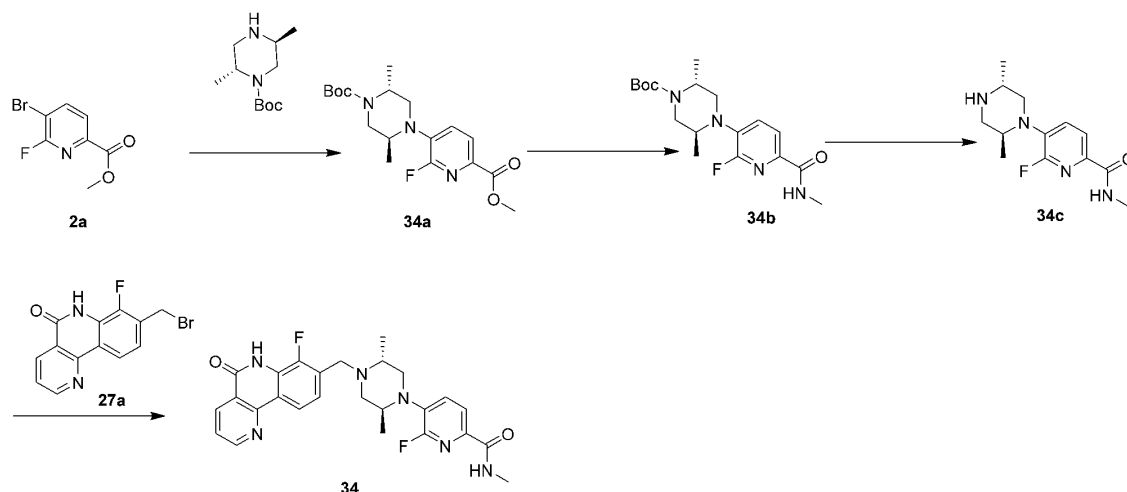
步骤 4: 中间体 **33c** 的盐酸盐的合成

将中间体 **33b** (350 mg, 986.39 μmol) 溶解在 MeOH (6 mL) 中, 加入 HCl/dioxane (4 M, 6 mL), 20°C 搅拌 4 小时。反应液 60°C 减压浓缩得到中间体 **33c** 的盐酸盐。MS m/z : 255.1, 257.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 5: 化合物 **33** 的合成

将中间体 **27a** (20 mg, 65.12 μmol), 中间体 **33c** (18.96 mg, 盐酸盐), 碘化钾 (5.41 mg, 32.56 μmol), 三乙胺 (26.36 mg, 260.49 μmol) 依次加入到 DMF (1 mL) 中, 加热至 50°C 搅拌 12 小时。向反应液中加水 (3 mL), 乙酸乙酯萃取 (10 mL $\times$ 2), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品。粗品中加入 1.2 mL 甲醇搅拌 10 min, 过滤, 滤饼即化合物 **33**。MS m/z : 481.1 $[\text{M}+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.90 (br s, 1H), 9.08 - 9.09 (m, 1H), 8.65 (d, $J=2.40$ Hz, 2H), 8.43 (d, $J=4.20$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=3.92$ Hz, 1H), 7.66 - 7.74 (m, 2H), 7.33 - 7.39 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.05-3.15 (m, 4H), 2.79 (d, $J=2.40$ Hz, 3H), 2.65-2.68 (m, 4H)。

实施例 34



步骤1: 中间体**34a**的合成

将中间体**2a**(200 mg, 854.62 μmol)和(2R,5S)-1-叔丁氧羰基-2,5-二甲基哌嗪 (183.15 mg, 854.62 μmol)溶于甲苯(5 mL), 依次加入RuPhos (79.76 mg, 170.92 μmol), Cs_2CO_3 (556.90 mg, 1.71 mmol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (78.26 mg, 85.46 μmol), 氮气保护下, 于100 °C搅拌16小时。将反应液过滤, 滤液减压浓缩得粗品。粗品通过柱层析(洗脱剂: PE: EA=100: 0~90: 10~75: 25,V/V)分离纯化, 得到中间体**34a**。MS m/z : 368.0 $[\text{M}+1]^+$, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.97 (dd, $J=8.03, 1.25$ Hz, 1 H), 7.20 (dd, $J=10.04, 8.03$ Hz, 1 H), 4.38-4.45 (m, 1 H), 4.05 (br d, $J=2.26$ Hz, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.74 - 3.83 (m, 1 H), 3.47-3.52 (m, 2 H), 3.10 (d, $J=13.05$ Hz, 1 H), 1.51 (s, 9 H), 1.29 - 1.32 (m, 3 H), 1.12 (d, $J=5.27$ Hz, 3 H)。

步骤2: 中间体**34b**的合成

将中间体**34a** (187.4 mg, 510.05 μmol)溶于 EtOH(2 mL), 加入甲胺乙醇溶液 (792.03 mg, 7.63 mmol, 30%), 于 25 °C搅拌 16 小时。反应液直接减压浓缩得到中间体**34b**。MS m/z : 367.0 $[\text{M}+1]^+$, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.99 (dd, $J=8.03, 1.26$ Hz, 1 H), 7.47 - 7.54 (m, 1 H), 7.24 (dd, $J=10.16, 8.16$ Hz, 1 H), 4.39 - 4.52 (m, 1 H), 3.93 - 4.02 (m, 1 H), 3.73 - 3.78 (m, 1 H), 3.50 (dd, $J=12.17, 3.89$ Hz, 2 H), 2.95-3.02 (m, 4H), 1.51 (s, 9 H), 1.31 (d, $J=6.78$ Hz, 3 H), 1.09 (d, $J=6.53$ Hz, 3 H)。

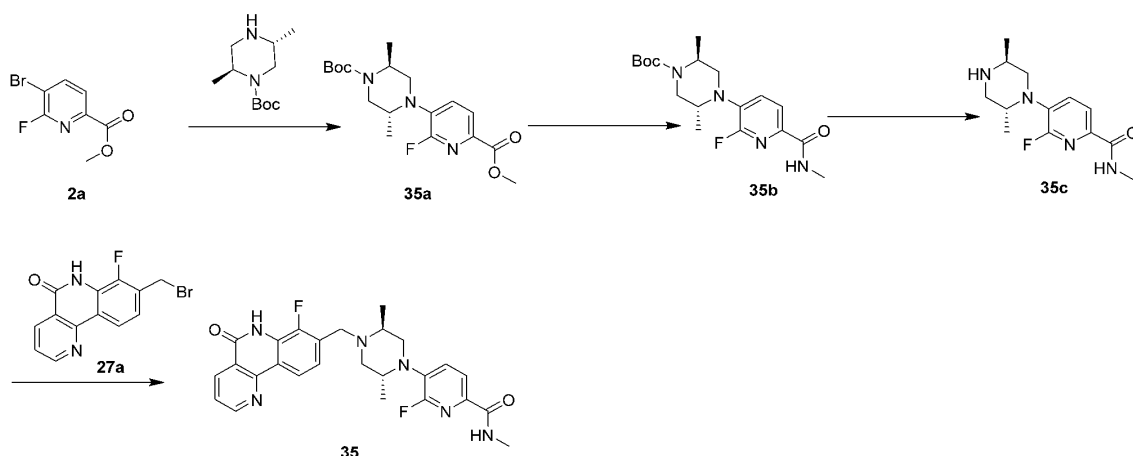
步骤3: 中间体**34c**的盐酸盐的合成

将中间体**34b** (170 mg, 463.94 μmol) 溶解在MeOH (2 mL) 中, 加入HCl/二氧六环 (4 M, 0.62 mL), 25 °C搅拌3小时。反应液减压浓缩得到中间体**34c**的盐酸盐。MS m/z : 266.9 $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤4: 化合物**34**的三氟乙酸盐的合成

将中间体**34c** (26.51 mg, 盐酸盐)溶于DMF(1 mL), 加入三乙胺 (39.54 mg, 390.73 μmol), 于25 °C搅拌0.5小时后, 加入中间体**27a** (30 mg, 97.68 μmol)和碘化钾(8.11 mg, 48.84 μmol), 于50 °C搅拌2小时。将反应液过滤, 滤液经过制备HPLC分离(色谱柱: Xtimate C18 100×30mm×3 μm ;流动相: [水(三氟乙酸)-乙腈];梯度:14%-44%乙腈)得到化合物**34**的三氟乙酸盐。MS m/z : 493.1 $[\text{M}+1]^+$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.11 (dd, $J=4.52, 1.76$ Hz, 1 H), 8.78 (dd, $J=8.03, 1.76$ Hz, 1 H), 8.69 (d, $J=8.53$ Hz, 1 H), 8.01 (d, $J=7.03$ Hz, 1 H), 7.85 - 7.92 (m, 1 H), 7.76 (dd, $J=8.03, 4.52$ Hz, 1 H), 7.53-7.56 (m, 1 H), 4.98 (br d, $J=16.56$ Hz, 2 H), 4.47 (br d, $J=14.31$ Hz, 1 H), 3.74 - 3.90 (m, 1 H), 3.49 - 3.57 (m, 2 H), 3.07 - 3.20 (m, 2 H), 2.95 (s, 3 H), 1.65 (d, $J=6.27$ Hz, 3 H), 1.02 (d, $J=6.02$ Hz, 3 H)。

实施例35



步骤1: 中间体35a的合成

将(2S, 5R)-1-叔丁氧羰基-2, 5-二甲基哌嗪(180.00 mg, 839.93 μmol)和中间体2a (196.56 mg, 839.93 μmol)溶于甲苯(10mL), 依次加入 Cs_2CO_3 (821.00 mg, 2.52 mmol), RuPhos (39.19 mg, 83.99 μmol), 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (38.46 mg, 42.00 μmol), 氮气保护下, 于100 °C搅拌16小时。将反应液趁热过滤, 滤液减压浓缩得粗品。粗品加入2 mL石油醚与乙酸乙酯(PE/EA=5/1)混合液, 20 °C搅拌0.5小时, 抽滤, 滤饼减压得到中间体35a。MS m/z : 368.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤2: 中间体35b的合成

将中间体 35a (100 mg, 272.17 μmol)溶于 EtOH(2 mL), 加入甲胺乙醇溶液 (1.13 g, 10.89 mmol, 30%), 于室温 25 °C搅拌 16 小时。反应液减压浓缩得到中间体 35b。MS m/z : 367.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

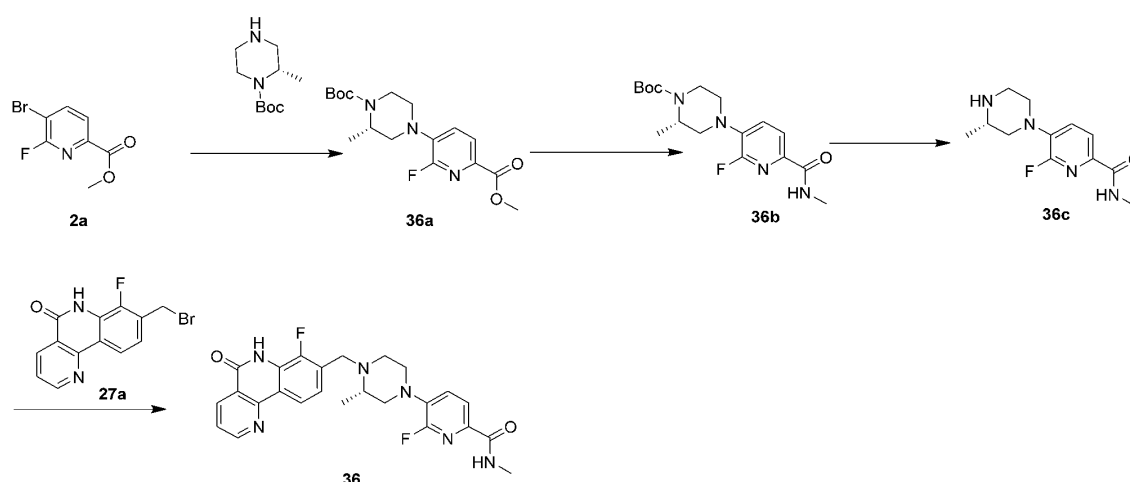
步骤3: 中间体35c的盐酸盐的合成

将中间体35b (100 mg, 272.90 μmol) 溶解在MeOH (2 mL) 中, 加入HCl/二氧六环 (4 M, 0.38 mL), 25 °C搅拌2小时。反应液减压浓缩得到中间体35c的盐酸盐。MS m/z : 267.0 $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤4: 化合物35的三氟乙酸盐的合成

将三乙胺 (15.8.2 mg, 156.29 μmol)加到中间体35c (23.66 mg, 盐酸盐)的DMF (1 mL)中, 反应20 °C搅拌 0.5 小时, 将中间体27a (30 mg, 78.15 μmol)和KI (1.30 mg, 7.815 μmol)加入到反应液中, 反应50 °C搅拌0.5小时, 反应液减压浓缩得到粗品。粗品通过制备HPLC分离 (色谱柱: Xtimate C18 100×30mm×3 μm ;流动相: [水 (三氟乙酸)-乙腈];梯度: 14%-44%乙腈) 纯化得到化合物35的三氟乙酸盐。MS m/z : 493.2 $[\text{M}+1]^+$ $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.11 (dd, $J=4.52, 1.76$ Hz, 1 H), 8.77 (dd, $J=8.03, 1.76$ Hz, 1 H), 8.69 (d, $J=7.78$ Hz, 1 H), 8.01 (d, $J=7.78$ Hz, 1 H), 7.86 - 7.93 (m, 1 H), 7.76 (dd, $J=8.03, 4.77$ Hz, 1 H), 7.55 (dd, $J=8.28, 6.78$ Hz, 1 H), 4.91-5.02(m, 2H), 4.50 (br d, $J=13.55$ Hz, 1 H), 3.75-3.83 (m, 1 H), 3.48 - 3.58 (m, 2 H), 3.10 - 3.23 (m, 2 H), 2.94 (s, 3 H), 1.66 (d, $J=6.53$ Hz, 3 H), 1.01 (d, $J=6.02$ Hz, 3 H)。

实施例36



步骤1: 中间体**36a**的合成

将(S)-1-*N*-叔丁氧羰基-2-甲基哌嗪(128.37 mg, 640.96 μmol)和中间体**2a** (150 mg, 640.96 μmol)溶于甲苯 (10mL), 依次加入RuPhos (59.82 mg, 128.19 μmol), Cs_2CO_3 (417.68 mg, 1.28 mmol), 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (58.69 mg, 64.10 μmol), 氮气保护下, 于100 °C搅拌16小时。将反应液过滤, 滤液减压浓缩得粗品。粗品通过柱层析 (洗脱剂: PE: EA=90: 10~75: 25,V/V) 分离纯化, 得到中间体**36a**。MS m/z : 354.1 $[\text{M}+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.99 (dd, $J=8.03, 1.00$ Hz, 1 H), 7.26 (dd, $J=10.04, 8.28$ Hz, 1 H), 4.38 (br d, $J=5.02$ Hz, 1 H), 4.02 (br s, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.44 - 3.57 (m, 2 H), 3.31 (td, $J=12.80, 3.26$ Hz, 1 H), 3.02 (dd, $J=11.92, 3.64$ Hz, 1 H), 2.84 - 2.94 (m, 1 H), 1.51 (s, 9 H), 1.35 (d, $J=6.78$ Hz, 3 H)。

步骤2: 中间体**36b**的合成

将中间体**36a** (100 mg, 272.17 μmol)溶于 EtOH(2 mL), 加入甲胺乙醇溶液 (0.65 g, 6.29 mmol, 30%), 于室温 25°C搅拌 16 小时。反应液直接减压浓缩得到中间体**36b**。MS m/z : 353.1 $[\text{M}+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.94 - 8.06 (m, 1 H), 7.52 (br d, $J=4.27$ Hz, 1 H), 7.29 - 7.34 (m, 1 H), 4.39 (br s, 1 H), 4.01 (br d, $J=13.80$ Hz, 1 H), 3.38 - 3.49 (m, 2 H), 3.30 (td, $J=12.74, 3.39$ Hz, 1 H), 3.02 (d, $J=5.02$ Hz, 3 H), 2.97 (dd, $J=11.80, 3.51$ Hz, 1 H), 2.81 - 2.89 (m, 1 H), 1.51 (s, 9 H), 1.36 (d, $J=6.78$ Hz, 3 H)。

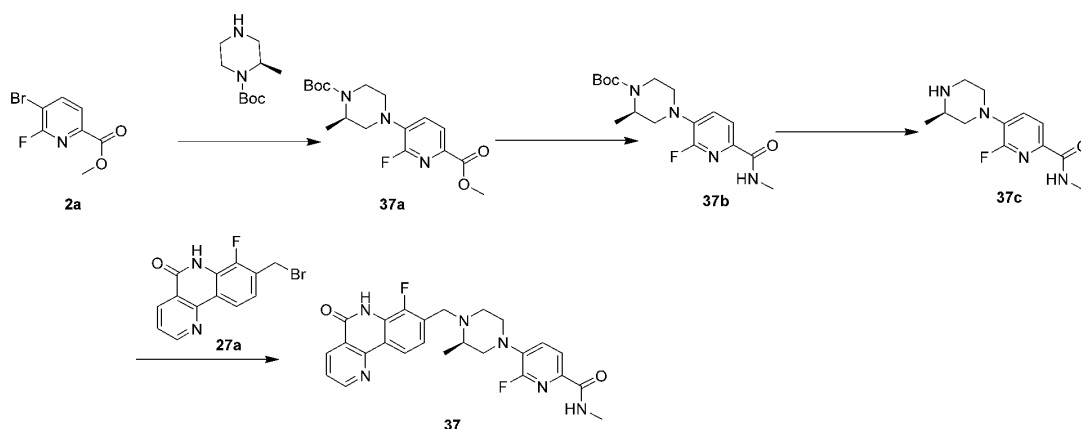
步骤3: 中间体**36c**的盐酸盐的合成

将中间体**36b** (51 mg, 428.49 μmol) 溶解在MeOH (2 mL) 中, 加入HCl/二氧六环 (4 M, 0.54 mL), 25°C搅拌2小时。反应液减压浓缩得到中间体**36c**的盐酸盐。MS m/z : 253.0 $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤4: 化合物**36**的合成

将三乙胺 (32.95 mg, 325.61 μmol)加到中间体**36c** (21.18 mg, 盐酸盐)的DMF (1 mL)中, 反应20°C搅拌 0.5小时, 将中间体**27a** (25 mg, 81.40 μmol)和KI (6.76 mg, 40.70 μmol)加入到反应液中, 反应50°C搅拌2小时。反应液加2 mL水, 乙酸乙酯 (3 $\times$ 3 mL) 萃取, 合并有机相加无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩得粗品。粗品加1 mL甲醇搅拌10min, 过滤得滤饼即化合物**36**。MS m/z : 479.0 $[\text{M}+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.87 (s, 1 H), 9.08 (dd, $J=4.64, 1.88$ Hz, 1 H), 8.64 (dd, $J=8.03, 1.76$ Hz, 1 H), 8.34 - 8.49 (m, 2 H), 7.80 - 7.89 (m, 1 H), 7.71 (dd, $J=8.03, 4.77$ Hz, 1 H), 7.56 (dd, $J=10.54, 8.28$ Hz, 1 H), 7.33 - 7.44 (m, 1 H), 4.12 (d, $J=13.55$ Hz, 1 H), 3.50 (d, $J=13.80$ Hz, 1 H), 3.36 - 3.43 (m, 1 H), 2.87 - 2.98 (m, 1 H), 2.74 - 2.86 (m, 5 H), 2.65 - 2.73 (m, 1 H) 2.28 - 2.47 (m, 2 H) 1.22 (d, $J=6.02$ Hz, 3 H)。

实施例37



步骤1: 中间体37a的合成

将(R)-1-*N*-叔丁氧羰基-2-甲基哌嗪(0.13 g, 649.10 μmol)和中间体2a (151.90 mg, 649.10 μmol)溶于甲苯 (10mL), 依次加入 Cs_2CO_3 (634.47 mg, 1.95 mmol), RuPhos (30.29 mg, 64.91 μmol), 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (29.72 mg, 32.46 μmol), 氮气保护下, 于100 °C搅拌16小时。将反应液趁热过滤, 滤液减压浓缩得粗品。粗品加入2 mL PE和EA的混合液 (PE/EA=5/1), 20°C搅拌0.5小时, 减压抽滤, 滤饼减压干燥得到中间体37a。MS m/z : 376.1 $[\text{M}+23]^+$ 。

步骤2: 中间体37b的合成

将中间体 37a (96.18 mg, 272.17 μmol)溶于 EtOH(2 mL), 加入甲胺乙醇溶液 (1.13 g, 10.89 mmol, 30%), 20°C搅拌 16 小时。反应液减压浓缩得到中间体 37b。MS m/z : 375.1 $[\text{M}+23]^+$ 。

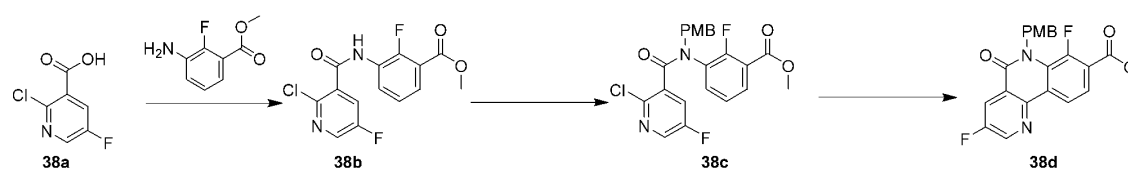
步骤3: 中间体37c的盐酸盐的合成

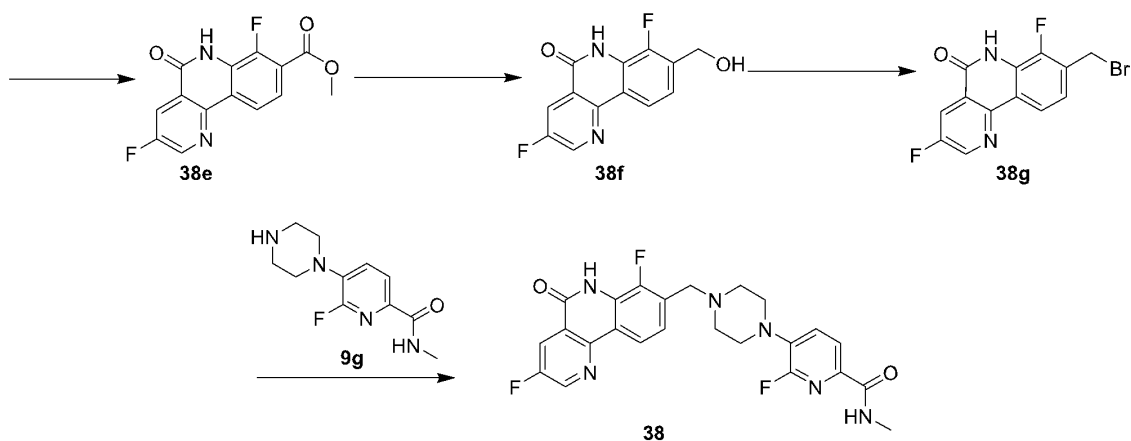
将中间体37b (100 mg, 283.77 μmol) 溶解在MeOH (2 mL) 中, 加入HCl/二氧六环 (4 M, 0.38 mL), 25°C 搅拌2小时。反应液减压浓缩得到中间体37c的盐酸盐。MS m/z : 253.0 $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤4: 化合物37的合成

将三乙胺 (10.54 mg, 104.19 μmol)加到中间体37c (15.04 mg, 盐酸盐)的DMF (1 mL)中, 反应20°C搅拌 0.5小时, 将中间体27a (20 mg, 52.10 μmol)和KI (864.82 μg , 5.21 μmol)加入到反应液中, 反应50°C搅拌2小时。反应液减压浓缩得粗品。粗品通过制备层析板 (EA,100%) 纯化得到化合物37。MS m/z :479.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

实施例38





步骤1: 中间体**38b**的合成

将化合物 **38a** (1 g, 5.70 mmol) 和 3-氨基-2-氟苯甲酸甲酯 (867.23 mg, 5.13 mmol), 吡啶 (2.70 g, 34.18 mmol, 2.76 mL) 加入 DCM (10 mL), 0-5 °C 下, 加入三氯氧磷 (960.81 mg, 6.27 mmol), 在该温度下搅拌 2 小时。0~5 °C 下向反应液中加入 10 mL 水, 用 DCM (10 mL×2) 萃取, 合并有机相, 减压浓缩得到粗产物, 粗品通过柱层析分离纯化 (洗脱剂: PE:EA=100: 0-90: 10, V/V) 得到中间体 **38b**。MS m/z : 327.0, 329.0 $[M+1]^+$, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.91 (br s, 1H), 8.64 - 8.72 (m, 1H), 8.45 (d, $J=3.00$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J=7.75, 3.00$ Hz, 1H), 7.75-7.80 (m, 1H), 7.29 - 7.34 (m, 1H), 3.98 (s, 3H)。

步骤2: 中间体**38c**的合成

将中间体 **38b** (1.3 g, 3.98 mmol), 碳酸钾 (1.65 g, 11.94 mmol) 加入 DMF (15 mL) 中, 然后加入对甲氧基氯苄 (747.85 mg, 4.78 mmol), 升温至 90 °C 搅拌 2 小时。过滤, 滤液中加水 15 mL, EA (30 mL×2) 萃取, 合并有机相, 减压浓缩得到粗产物。粗产物通过柱层析 (洗脱剂: PE:EA=100: 0-75: 25, V/V) 分离纯化得到中间体 **38c**。MS m/z : 447.1, 449.1 $[M+1]^+$ 。

步骤3: 中间体**38d**的合成

氮气保护下, 将中间体 **38c** (300 mg, 671.40 μmol), 三丁基膦 (135.83 mg, 671.40 μmol), 1,3-双(二苯基磷)丙烷 (110.76 mg, 268.56 μmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (60.29 mg, 268.56 μmol), 碳酸钾 (185.58 mg, 1.34 mmol), 加入 DMF (8 mL) 中, 反应 120 °C 微波反应 10 min。将反应液过滤, 滤饼用 EA (30 mL) 洗涤, 滤液浓缩得到粗产物。粗产物通过柱层析分离纯化 (洗脱剂: PE:EA=100: 0-90: 10, V/V) 得到中间体 **38d**, MS m/z : 411.0 $[M+1]^+$, ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.22 (d, $J=2.88$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J=8.63$ Hz, 1H), 8.51 (dd, $J=8.38, 2.88$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J=8.38, 6.13$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=8.50$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J=8.76$ Hz, 2H), 5.60 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.71 (s, 3H)。

步骤4: 中间体**38e**的合成

将中间体 **38d** (140 mg, 341.16 μmol) 加入三氟乙酸 (1 mL) 和三氟甲磺酸 (0.2 mL) 的混合溶液中, 25 °C 搅拌 1 小时。向反应液中加入 4 mL 水, 有固体析出, 过滤得到滤饼即中间体 **38e**。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.23 (br s, 1H), 9.18 (d, $J=2.26$ Hz, 1H), 8.44-8.46 (m, 2H), 7.70 - 7.84 (m, 1H), 3.93 (s, 3H)。

步骤5: 中间体**38f**的合成

氮气保护下, 0 °C, 将 LiAlH_4 (23.54 mg, 620.22 μmol) 加入中间体 **38e** (120 mg, 413.48 μmol) 的 THF (4 mL) 溶液中, 保持此温度搅拌 1 小时。向反应液中依次缓慢加入 24 μL 水, 24 μL 15% 的氢氧化钠溶液, 再加入 72 μL 冰水淬灭反应。反应液加水 2 mL, EA (3 mL×2) 萃取, 合并有机相, 干燥, 浓缩得到粗产物; 用 3 mL 混合溶液 (PE:EA=1:1) 搅拌 10 min, 过滤, 得到滤饼即中间体 **38f**。MS m/z : 263.1 $[M+1]^+$, ^1H NMR

(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.01 (br s, 1H), 9.12 (d, $J=2.76$ Hz, 1H), 8.41 (dd, $J=8.66, 2.89$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J=8.03$ Hz, 1H), 7.37 - 7.46 (m, 1H), 5.46 (t, $J=5.65$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J=5.27$ Hz, 2H)。

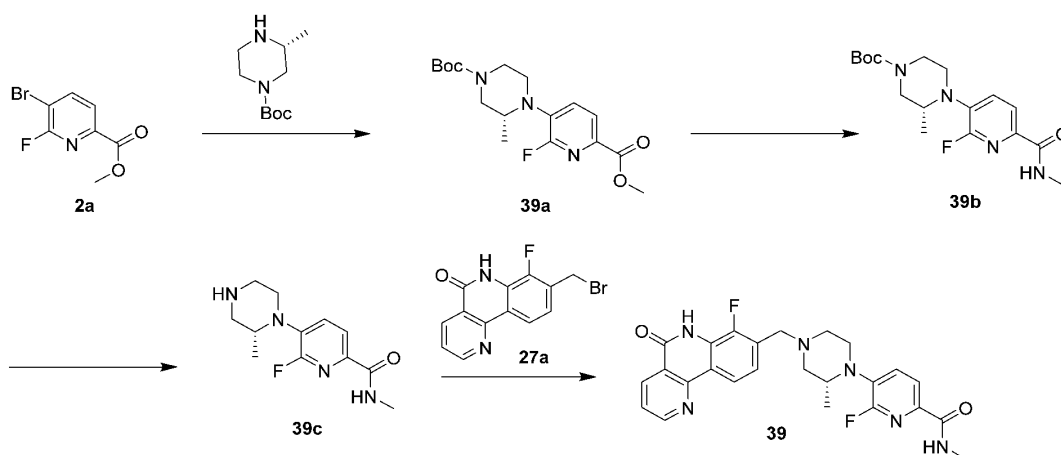
步骤6: 中间体38g的合成

将中间体 38f (50 mg, 190.69 μ mol)和 1,2-二溴四氯乙烷 (136.61 mg, 419.51 μ mol)溶于 DCM (0.5 mL), 0°C下加入三丁基膦 (77.16 mg, 381.37 μ mol, 94.10 μ L), 升至室温 25°C搅拌 3 小时。将反应液过滤, 滤饼即为中间体 38g。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.15 (s, 1H), 9.14 (d, $J=3.01$ Hz, 1H), 8.42 (dd, $J=8.53, 3.01$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J=8.28$ Hz, 1H), 7.38 - 7.51 (m, 1H), 4.84 (s, 2H)。

步骤7: 化合物38的合成

25 °C将三乙胺 (15.56 mg, 153.80 μ mol)加入中间体 9g (16.90 mg, 盐酸盐)的 DMF (1 mL)溶液中, 搅拌 30 min 后加入中间体 38g (25 mg, 76.90 μ mol)和 KI (1.28 mg, 7.69 μ mol), 50 °C搅拌 3 小时。搅拌下向反应液中加入 2 mL 水, 搅拌约 10min, 过滤得到滤饼即化合物 38。MS m/z: 483.1 $[\text{M}+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.05 (s, 1H), 9.14 (d, $J=2.76$ Hz, 1H), 8.35-8.43 (m, 3H), 7.81 - 7.88 (m, 1H), 7.57 (dd, $J=10.54, 8.03$ Hz, 1H), 7.35 - 7.41 (m, 1H), 3.74 (s, 2H) 3.15 - 3.23 (m, 4H), 2.76 (d, $J=4.77$ Hz, 3H), 2.60 - 2.65 (m, 4H)。

实施例39



步骤1: 中间体39a的合成

将化合物 2a (200 mg, 854.62 μ mol)和(R)-4-叔丁氧羰基-2-甲基哌嗪 (171.16 mg, 854.62 μ mol)溶于甲苯 (5 mL), 依次加入RuPhos (79.76 mg, 170.92 μ mol), Cs_2CO_3 (556.90 mg, 1.71 mmol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (78.26 mg, 85.46 μ mol), 氮气保护下, 于100 °C搅拌16小时。将反应液过滤, 滤液减压浓缩得粗品, 粗品通过柱层析 (洗脱剂: PE: EA=100: 0~90: 10~75: 25,V/V) 纯化得到中间体 39a。MS m/z: 353.9 $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤2: 中间体39b的合成

将中间体 39a (150 mg, 424.46 μ mol)溶于EtOH (2 mL), 加入甲胺乙醇溶液 (659.13 mg, 21.22 mmol), 于 25 °C搅拌16小时。将反应液减压浓缩得到中间体 39b。MS m/z: 353.0 $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤3: 中间体39c的盐酸盐的合成

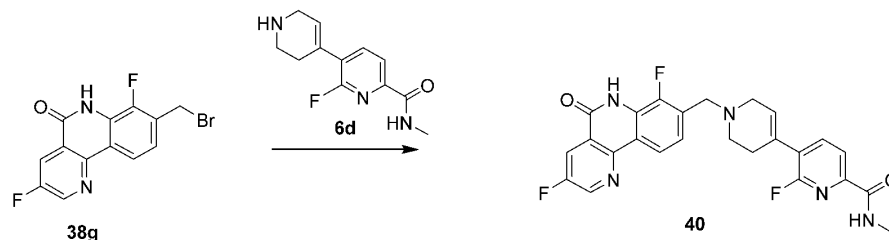
将中间体 39b (150 mg, 425.65 μ mol)溶于MeOH (3 mL), 加入氯化氢/二氧六环 (4 M, 3 mL), 于室温25 °C搅拌3小时。反应液减压浓缩得到中间体 39c的盐酸盐。MS m/z: 253.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤4: 化合物39的三氟乙酸盐的合成

将中间体 27a (25 mg, 81.40 μ mol), 中间体 39c (20.54 mg, 盐酸盐), KI (6.76 mg, 40.70 μ mol), 三乙胺 (32.95 mg, 325.61 μ mol)溶解在DMF (1 mL)中, 加热至50 °C 搅拌2小时。冷却, 加水3mL, 乙酸乙酯萃取 (4 mL $\times$ 2), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得粗品, 制备HPLC分离 (色谱柱: C18 100 $\times$ 40mm; 流动相: [水(三氟乙酸)-乙腈];梯度:3%-33%乙腈) 得到化合物39的三氟乙酸盐。MS m/z: 479.2 $[\text{M}+1]^+$ 。 ^1H

NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.08 (dd, $J=1.76, 4.77$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J=4.82$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J=8.53$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=8.03$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J=4.52, 8.03$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=6.78, 8.28$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=8.03$ Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.85 - 4.12 (m, 2H), 3.32 - 3.51 (m, 4H), 3.23 - 3.28 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 1.13 (d, $J=6.27$ Hz, 3H)。

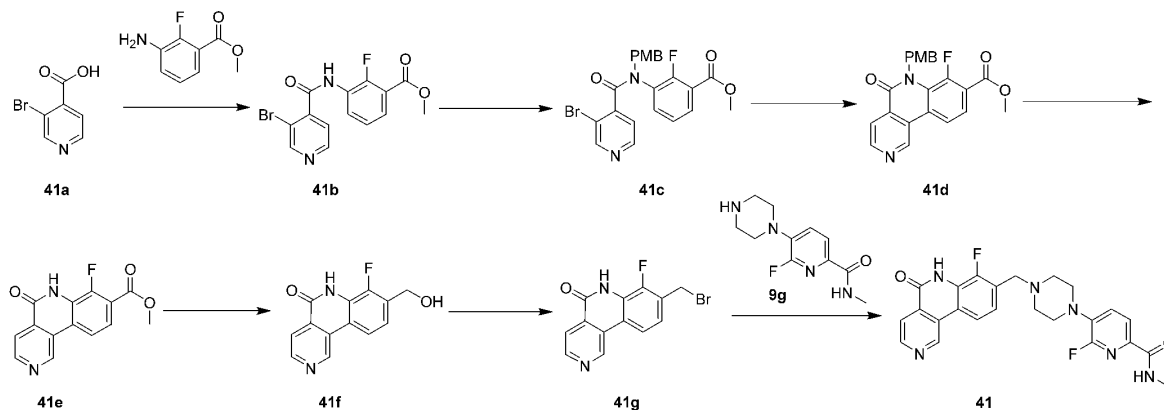
实施例40



步骤1: 化合物40的三氟乙酸盐的合成

在 25°C 条件下, 将三乙胺 (15.56 mg, 153.80 μ mol) 加入中间体 **6d** (16.72 mg, 盐酸盐) 的 DMF (1 mL) 溶液中, 搅拌 30 min 后加入中间体 **38g** (25 mg, 76.90 μ mol) 和 KI (1.28 mg, 7.69 μ mol), 50 °C 搅拌 3 小时。将反应液过滤, 制备 HPLC 分离 (色谱柱: C18 100 $\times$ 40mm; 流动相: [水(三氟乙酸)-乙腈]; 梯度: 6%-36% 乙腈) 得到化合物 **40** 的三氟乙酸盐。MS m/z : 480.2 [M+1]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.29 (br s, 1H), 10.26 (s, 1H), 9.18 (d, $J=2.63$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J=5.13$ Hz, 1H), 8.42 - 8.56 (m, 2H), 8.13 (t, $J=8.63$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=7.63$ Hz, 1H), 7.45 - 7.61 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.90 - 4.12 (m, 2H), 3.66 - 3.83 (m, 1H), 2.80 (d, $J=4.75$ Hz, 3H), 2.74 - 2.79 (m, 1H), 2.22 - 2.32 (m, 2H)。

实施例41



步骤1: 中间体41b的合成

化合物 **41a** (2 g, 9.90 mmol) 和 3-氨基-2-氟苯甲酸甲酯 (867.23 mg, 5.13 mmol), 加入 DMF (20 mL), 然后加入三乙胺 (3.01 g, 29.70 mmol) 和 HATU (4.52 g, 11.88 mmol), 25°C 搅拌 16 小时。向反应液中加水 (20 mL), 用 EA (30 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥并浓缩得到粗品。经过硅胶柱层析分离纯化 (洗脱剂: DCM:MeOH=100:0-99:1, V/V) 得到中间体 **41b**。MS m/z : 352.9, 354.9 [M+1]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.67 - 10.84 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.70 (d, $J=5.02$ Hz, 1H), 8.06 - 8.12 (m, 1H), 7.74 - 7.78 (m, 1H), 7.65 (d, $J=4.77$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J=7.91$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H)。

步骤2: 中间体41c的合成

将中间体 **41b** (1.8 g, 5.10 mmol), 碳酸钾 (2.11 g, 15.29 mmol) 加入 DMF (20 mL) 中, 然后加入对甲氧基氯苯 (957.90 mg, 6.12 mmol), 升温至 90°C 搅拌 3 小时。过滤, 滤液中加水 20 mL, EA (30 mL $\times$ 2) 萃取,

合并有机相，减压浓缩得到粗产物。粗产物通过硅胶柱层析分离纯化（洗脱剂：PE:EA=2:1,V/V）得到中间体 **41c**。MS m/z : 473.0, 475.0 $[M+1]^+$ 。

步骤3: 中间体**41d**的合成

氮气保护下，将中间体 **41c** (300 mg, 633.86 μmol)，三丁基膦 (135.83 mg, 671.40 μmol)，1,3-双(二苯基磷)丙烷 (104.57 mg, 253.54 μmol)，Pd(OAc)₂ (56.92 mg, 253.54 μmol)，碳酸钾 (175.21 mg, 1.27 mmol)，加入 DMF (10 mL)中，反应 140°C微波反应 10 min。将反应液过滤，滤液加水 20 mL，用 EA(30 mL)萃取三次，合并有机相，无水硫酸钠干燥并浓缩得到粗产物。粗产物通过柱层析分离纯化（洗脱剂：PE:EA=100:0-60:40,V/V）得到中间体 **41d**。MS m/z : 393.1 $[M+1]^+$ ，¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.99 (s, 1H), 8.95 (d, $J=5.13$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J=8.50$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J=5.13$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J=8.38, 6.25$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=8.50$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J=8.63$ Hz, 2H), 5.58 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.71 (s, 3H)。

步骤4: 中间体 **41e** 的合成

将中间体 **41d** (250 mg, 637.14 μmol)加入三氟乙酸 (1 mL)和三氟甲磺酸 (0.2 mL)的混合溶液，25 °C搅拌 1 小时。向反应液中加入 2 mL 水，乙酸乙酯 (8 mL)萃取，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得中间体 **41e**。MS m/z : 273.1 $[M+1]^+$ ，¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.17 (br s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.93 (d, $J=5.13$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J=8.50$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J=5.25$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J=8.44, 6.69$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H)。

步骤5: 中间体**41f**的合成

氮气保护下，在 0°C条件下，将 LiAlH₄ (2.5 M 四氢呋喃溶液, 205.71 μL)加入中间体 **41e** (140 mg, 514.27 μmol)的 THF (5 mL)溶液中，保持此温度搅拌 1 小时。向反应液中依次缓慢加入 30 μL 水，30 μL 15%的氢氧化钠溶液，再加入 90 μL 冰水淬灭反应。向反应液加水 10 mL，EA (20 mL $\times$ 3)萃取，合并有机相，干燥，浓缩得到粗产物即中间体 **41f**。MS m/z : 245.1 $[M+1]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.96 (br s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.85 (d, $J=5.02$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J=8.53$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=5.02$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J=7.65$ Hz, 1H), 5.46 (t, $J=5.77$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J=4.77$ Hz, 2H)。

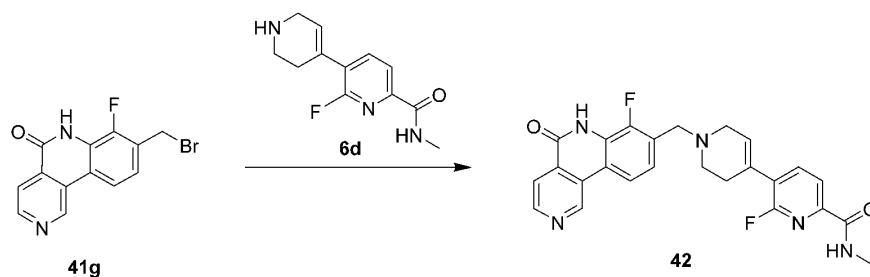
步骤6: 中间体**41g**的合成

将中间体 **41f** (50 mg, 204.73 μmol)和 1,2-二溴四氯乙烷 (146.67 mg, 450.41 μmol)溶于 DCM (0.5 mL)，0°C下加入三丁基膦 (82.84 mg, 409.47 μmol)，升至室温 25°C搅拌 3 小时。将反应液过滤，滤饼即为中间体 **41g**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.16 (s, 1H), 9.90 - 9.98 (m, 1H), 8.82 - 9.06 (m, 1H), 8.38 - 8.48 (m, 1H), 8.21 (d, $J=5.02$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J=7.65$ Hz, 1H), 4.94 (s, 2H)。

步骤7: 化合物**41**的三氟乙酸盐的合成

在 25°C下将三乙胺 (153.80 μmol , 21.41 μL)加入中间体 **9g** (16.90 mg, 盐酸盐)的 DMF (1 mL)溶液中，搅拌 30 min 后加入中间体 **41g** (25 mg, 81.40 μmol)和 KI (1.35 mg, 8.14 μmol)，50 °C搅拌 2 小时。将反应液过滤，通过制备液相分离纯化(色谱柱: C18 100 $\times$ 40mm;流动相: [水(三氟乙酸)-乙腈];梯度:0%-30%乙腈)得到化合物 **41** 的三氟乙酸盐。MS m/z : 465.2 $[M+1]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9.86 (s, 1H), 8.91 (d, $J=5.27$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J=8.53$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J=5.27$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=8.28$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J=10.29, 8.28$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J=8.28, 7.03$ Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.47 - 3.72 (m, 8H), 2.93 (s, 3H)。

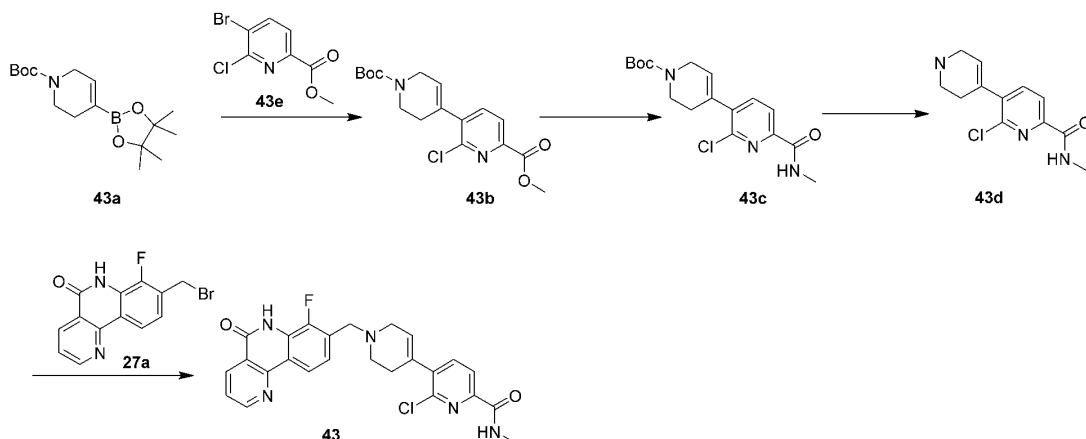
实施例42



步骤1: 化合物42的三氟乙酸盐的合成

将三乙胺 (16.47 mg, 162.80 μmol)加入中间体 **6d** (17.69 mg, 盐酸盐)的DMF (1 mL)溶液中, 25°C搅拌 30 min, 后加入中间体 **41g** (25 mg, 81.40 μmol)和 KI (1.35 mg, 8.14 μmol), 升温至 50°C搅拌 2 小时。将反应液过滤, 通过制备 HPLC 分离纯化(色谱柱: C18 100×40mm; 流动相: [水(三氟乙酸)-乙腈]; 梯度: 0%-30% 乙腈)得到化合物 **42** 的三氟乙酸盐。MS m/z : 462.1 $[\text{M}+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.86 (s, 1H), 8.91 (d, $J=5.27$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J=7.78$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J=5.77$ Hz, 1H), 8.08 - 8.15 (m, 1H), 8.02 - 8.07 (m, 1H), 7.58 (dd, $J=8.28, 7.03$ Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.58 - 3.85 (m, 2H), 2.96 - 3.01 (m, 2H), 2.96 (s, 3H)。

实施例43



步骤1: 中间体43b的合成

氮气保护下, 将 **43e** (800 mg, 3.19 mmol), 化合物 **43a** (1.09 g, 3.51 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (233.70 mg, 319.39 μmol), 乙酸钾 (626.91 mg, 6.39 mmol), 加入 H_2O (1.6 mL)和 THF (8 mL)的混合溶液中, 升温至 70°C, 搅拌 16 小时。将反应液过滤, EA (15 mL)淋洗滤饼, 滤液减压浓缩得到粗产物。粗产物通过快速柱层析分离纯化(洗脱剂: PE:EA=100:0-90:10, V/V)得到中间体 **43b**。MS m/z : 353.1 $[\text{M}+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.07 (dd, $J=7.78, 1.00$ Hz, 1H), 7.64 - 7.76 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.67 (t, $J=5.27$ Hz, 2H), 2.50 (br s, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.26 (s, 3H)。

步骤2: 中间体43c的合成

将甲胺乙醇溶液 (9.05 g, 87.42 mmol, 30%)加入中间体**43b** (300 mg, 850.31 μmol)的MeOH (1 mL)溶液中, 40°C搅拌16小时。将反应液减压浓缩, 得到中间体**43c**。MS m/z : 352.1 $[\text{M}+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.92 (d, $J=7.78$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=7.53$ Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.53 - 3.61 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.33 - 2.41 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)。

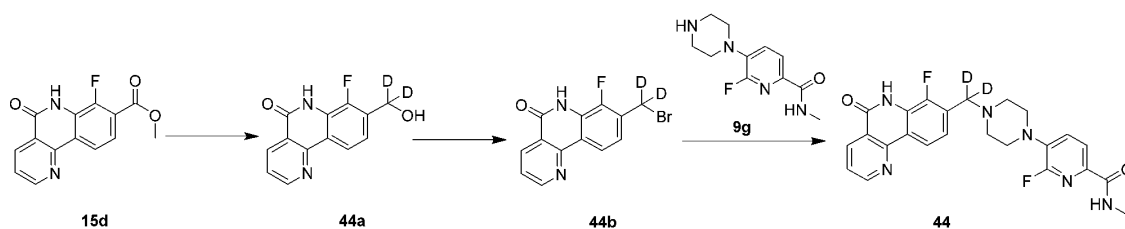
步骤3: 中间体43d的盐酸盐的合成

将氯化氢/二氧六环 (4 M, 1.06 mL)加入中间体 **43c** (298 mg, 847.01 μmol)的 MeOH (0.5 mL)溶液中, 25°C搅拌 1 小时, 补加氯化氢/二氧六环 (4 M, 635.26 μL), 继续搅拌 1 hr。将反应液减压浓缩, 到中间体 **43d** 的盐酸盐。MS m/z : 252.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 4: 化合物 **43** 的合成

将三乙胺 (32.95 mg, 325.61 μmol)加入中间体 **43d** (37.53 mg, 盐酸盐)的 DMF (1 mL)溶液中, 25°C搅拌 30 min。然后加入中间体 **27a** (50 mg, 162.80 μmol)和 KI (2.70 mg, 16.28 μmol), 升温 50°C 搅拌 2.5 小时。向反应液中加 DMF (2 mL), 加水 1 mL, 固体析出, 过滤得到滤饼即化合物 **43**。MS m/z : 478.1 $[\text{M}+1]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.90 (s, 1H), 9.09 (dd, $J=4.57, 1.81$ Hz, 1H), 8.65 (dd, $J=8.07, 1.81$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J=4.88$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J=8.51$ Hz, 1H), 7.88 - 7.93 (m, 2H), 7.72 (dd, $J=8.07, 4.57$ Hz, 1H), 7.36 - 7.43 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.67 - 3.74 (m, 2H), 3.18 (d, $J=2.50$ Hz, 2H), 2.81 (d, $J=4.75$ Hz, 3H), 2.45 (d, $J=1.63$ Hz, 2H)。

实施例44



步骤 1: 中间体 **44a** 的合成

将中间体 **15d** (100 mg, 367.34 μmol)溶于 THF (1 mL), 0°C下加入氘代氢化锂铝粉末(20.91 mg, 551.00 μmol), 于 0 °C搅拌 1 小时。反应液加入到饱和酒石酸钠钾溶液 (5 mL) 中, 然后用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液 45°C减压浓缩得到中间体 **44a**。MS m/z : 246.9 $[\text{M}+1]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.87 (s, 1H), 9.08 (dd, $J=1.8, 4.5$ Hz, 1H), 8.64 (dd, $J=1.9, 7.9$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J=4.8, 8.0$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J=6.7, 8.2$ Hz, 1H), 5.41 (s, 1H)。

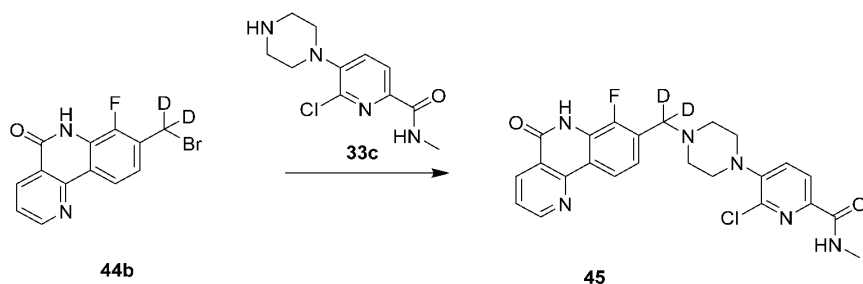
步骤 2: 中间体 **44b** 的合成

将中间体 **44a** (56 mg, 227.43 μmol)溶于 DCM (1 mL), 加入 1,2-二溴四氯乙烷 (162.93 mg, 500.34 μmol), 0°C下加入三丁基膦 (92.02 mg, 454.85 μmol), 于 25°C搅拌 3 小时。将反应液减压浓缩, 加甲醇 (2 mL) 搅拌 5 min, 过滤得滤饼, 即为中间体 **44b**。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.00 (s, 1H), 9.09 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 8.71 - 8.61 (m, 1H), 8.49 - 8.38 (m, 1H), 7.80 - 7.69 (m, 1H), 7.51 - 7.36 (m, 1H)。

步骤 3: 化合物 **44** 的合成

将中间体 **9g** (31.99 mg, 盐酸盐)溶于 DMF (1 mL), 加入三乙胺 (58.92 mg, 582.28 μmol), 于 25 °C搅拌 0.5 小时后, 加入中间体 **44b**(45 mg, 145.57 μmol)和 KI (12.08 mg, 72.78 μmol), 于 50°C搅拌 2 小时。反应液加水 (1.5 mL), 搅拌 10min, 有固体析出, 过滤得滤饼即为化合物 **44**。MS m/z : 489.0 $[\text{M}+23]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.90 (s, 1H), 9.09 (dd, $J=1.8, 4.5$ Hz, 1H), 8.64 (dd, $J=1.8, 8.0$ Hz, 1H), 8.47 - 8.37 (m, 2H), 7.84 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J=4.5, 8.0$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J=8.3, 10.5$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J=6.7, 8.2$ Hz, 1H), 3.17-3.20 (m, 4H), 2.76 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 2.57-2.65 (m, 4H)。

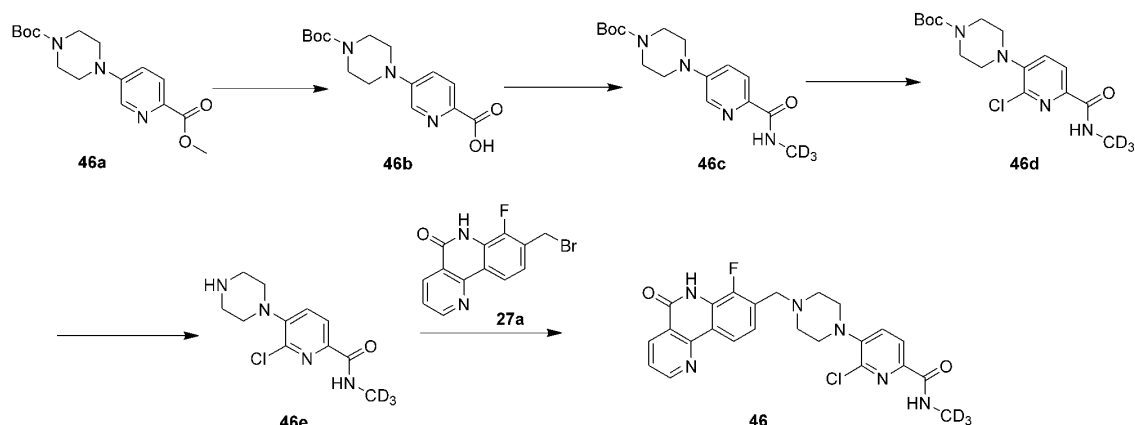
实施例45



步骤 1: 化合物 **45** 的合成

将中间体 **33c** (37.68 mg, 盐酸盐) 溶于 DMF (1 mL), 加入三乙胺 (65.47 mg, 646.98 μmol), 于 25 °C 搅拌 0.5 hr 后, 加入中间体 **44b** (50 mg, 161.74 μmol) 和 KI (13.42 mg, 80.87 μmol), 于 50 °C 搅拌 1 小时。冷却后, 反应液加水 (1 mL) 搅拌 10 min, 有固体析出, 过滤得滤饼即化合物 **45**。MS m/z : 483.1 $[\text{M}+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.90 (s, 1H), 9.09 (dd, $J = 1.8, 4.5$ Hz, 1H), 8.65 (dd, $J = 1.8, 8.0$ Hz, 1H), 8.48 - 8.38 (m, 2H), 7.94 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 4.5, 8.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 6.7, 7.9$ Hz, 1H), 3.10-3.15 (m, 4H), 2.79 (d, $J = 4.8$ Hz, 3H), 2.62-2.67 (m, 4H)。

实施例 46



步骤 1: 中间体 **46b** 的合成

将中间体 **46a** (2 g, 6.22 mmol) 溶于 THF (20 mL) 和 H_2O (4 mL), 加入一水合氢氧化锂 (1.31 g, 31.12 mmol), 于室温 25 °C 搅拌 2 小时。将反应液用稀盐酸 (1 mol/L) 调节 pH 至 3 后, 乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相加 20 mL 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得中间体 **46b**。MS m/z : 307.9 $[\text{M}+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.37 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 3.0, 8.8$ Hz, 1H), 3.50 - 3.46 (m, 4H), 3.39 - 3.36 (m, 4H), 1.43 (s, 9H)。

步骤 2: 中间体 **46c** 的合成

将中间体 **46b** (400 mg, 1.30 mmol) 和氘代甲胺盐酸盐 (100.98 mg, 1.43 mmol) 溶于 EA (4 mL), 加入 DIEA (336.41 mg, 2.60 mmol) 和正丁基磷酸酐 (50% 乙酸乙酯溶液) (937.74 mg, 2.60 mmol), 于 25 °C 搅拌 3 小时; 补加 937.74 mg 正丁基磷酸酐继续搅拌 16 小时。将反应液 pH 调节至 10, 加 5 mL 水, 乙酸乙酯 (5 mL $\times$ 3) 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 **46c**。MS m/z : 324.0 $[\text{M}+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.43 - 8.37 (m, 1H), 8.28 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 2.8, 8.8$ Hz, 1H), 3.52 - 3.45 (m, 4H), 3.32 - 3.30 (m, 4H), 1.43 (s, 9H)。

步骤 3: 中间体 **46d** 的合成

将中间体 **46c** (314 mg, 970.92 μmol) 溶于 DMF (3.5 mL), 加入氯代丁二酰亚胺 (142.61 mg, 1.07 mmol), 于 50 °C 搅拌 1 小时。反应液加 10 mL 水, 乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3) 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 **46d**。MS m/z : 358.0 $[\text{M}+1]^+$, 380.0 $[\text{M}+23]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.44 (s, 1H), 7.95 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.52 - 3.47 (m, 4H), 3.09 - 3.01 (m, 4H), 1.43 (s, 9H)。

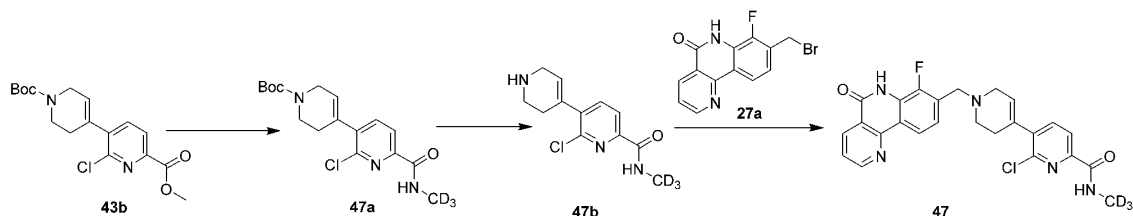
步骤 4: 中间体 **46e** 的盐酸盐合成

将中间体 **46d** (355 mg, 992.04 μmol) 溶于 MeOH (4 mL), 加入氯化氢/二氧六环 (4 M, 1.34 mL), 于 25 °C 搅拌 2 小时。反应液减压浓缩得到中间体 **46e** 的盐酸盐。MS m/z : 257.9 $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 5: 化合物 **46** 的合成

将中间体 **46e** (38.32 mg, 盐酸盐) 溶于 DMF (1 mL), 加入三乙胺 (65.90 mg, 651.22 μmol), 于 25 °C 搅拌 0.5 小时后, 加入 KI (13.51 mg, 81.40 μmol) 和中间体 **27a** (50 mg, 162.80 μmol), 于 50 °C 搅拌 1 小时。冷却后反应液加 2 mL 水搅拌 10min, 有固体析出, 过滤得滤饼即化合物 **46**。MS m/z : 484.0 $[\text{M}+1]^+$, 506.0 $[\text{M}+23]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.90 (s, 1H), 9.09 (dd, $J=1.8, 4.5$ Hz, 1H), 8.64 (dd, $J=1.8, 8.0$ Hz, 1H), 8.47 - 8.38 (m, 2H), 7.94 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J=4.5, 8.0$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J=6.8, 8.0$ Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.16-3.12 (m, 4H), 2.69-2.63 (m, 4H)。

实施例 47



步骤 1: 中间体 **47a** 的合成

将氘代甲胺盐酸盐 (399.85 mg, 5.67 mmol) 加入 H_2O (2 mL) 中, 然后加入叔丁醇钠 (272.39 mg, 2.83 mmol), 25 °C 搅拌 1 小时。加入中间体 **43b** (100 mg, 283.44 μmol) 的 MeOH (4 mL) 溶液, 升温至 60 °C, 搅拌 4 小时。冷却至室温, 乙酸乙酯萃取 (5 mL $\times$ 3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩得到粗产物。经制备层析板分离纯化 (展开剂 PE:EA=2:1) 得到中间体 **47a**。MS m/z : 355.1, 357.1 $[\text{M}+1]^+$ 。

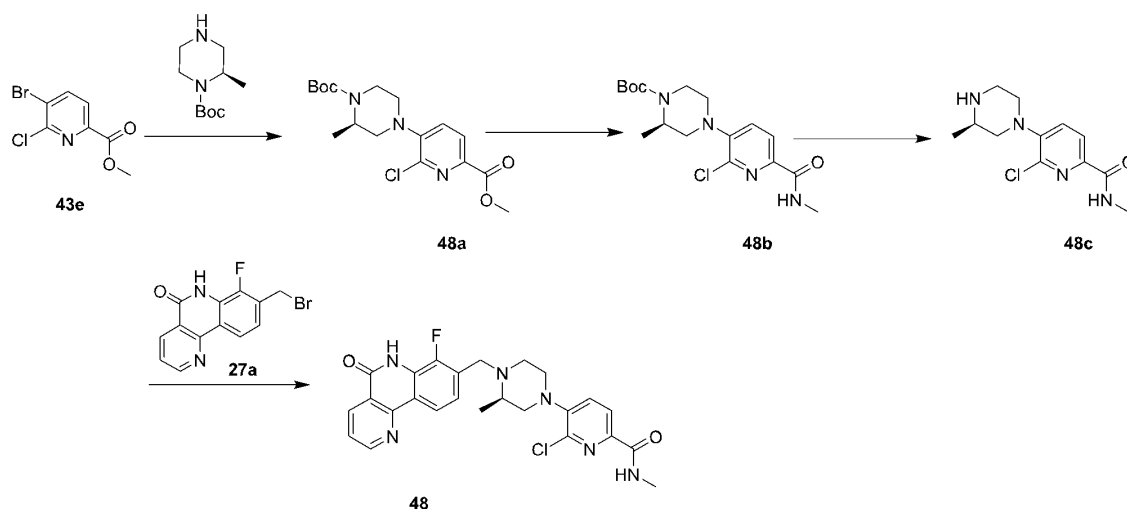
步骤 2: 中间体 **47b** 盐酸盐的合成

在 25 °C 下, 将氯化氢/二氧六环 (4 M, 211.36 μL) 加入中间体 **47a** (60 mg, 169.09 μmol) 的 MeOH (0.5 mL) 溶液中, 搅拌 2 小时。将反应液减压浓缩, 得到中间体 **47b** 的盐酸盐。MS m/z : 255.1, 257.1 $[\text{M}+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.36 (br s, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.03 (d, $J=7.78$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=7.78$ Hz, 1H), 5.93 (br s, 1H), 3.76 (br d, $J=1.51$ Hz, 2H), 3.30 (br d, $J=4.52$ Hz, 2H), 2.63 (br d, $J=1.51$ Hz, 2H)。

步骤 3: 化合物 **47** 的合成

将三乙胺 (32.95 mg, 325.61 μmol) 加入中间体 **47b** (37.93 mg, 盐酸盐) 的 DMF (1.5 mL) 溶液中, 25 °C 搅拌 0.5 小时; 然后加入中间体 **27a** (50 mg, 162.80 μmol) 和 KI (2.70 mg, 16.28 μmol), 50 °C 搅拌 2.5 小时。冷却后, 向反应液中加水 1.5 mL, 有固体析出, 过滤, 得到滤饼即化合物 **47**。MS m/z : 481.0, 483.0 $[\text{M}+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.89 (s, 1H), 9.09 (dd, $J=4.50, 1.75$ Hz, 1H), 8.65 (dd, $J=8.00, 1.75$ Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.44 (d, $J=8.25$ Hz, 1H), 7.95 - 7.99 (m, 1H), 7.88 - 7.93 (m, 1H), 7.72 (dd, $J=8.00, 4.63$ Hz, 1H), 7.36 - 7.43 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.19 (d, $J=2.13$ Hz, 2H), 2.72 - 2.78 (m, 2H), 2.44 - 2.47 (m, 2H)。

实施例 48



步骤 1: 中间体 **48a** 的合成

将(R)-1-叔丁氧羰基-2-甲基哌嗪 (0.2 g, 998.62 μmol)、**43e** (250.13 mg, 998.62 μmol)、 Cs_2CO_3 (650.74 mg, 2.00 mmol)、RuPhos (93.20 mg, 199.72 μmol)和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (91.44 mg, 99.86 μmol)加入到甲苯 (4 mL)中, 氮气置换三次, 100°C搅拌 6 小时。反应液趁热减压过滤, 滤液 50°C减压浓缩得到粗品。粗品通过柱层析 (洗脱剂: PE/EA=4/1,V/V)纯化得到中间体 **48a**。MS m/z : 370.0, 372.0 $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 2: 中间体 **48b** 的合成

将中间体 **48a** (183.15 mg, 495.21 μmol)加入到 EtOH (2 mL)中, 搅拌下将甲胺乙醇溶液 (2.27 g, 21.93 mmol)加入到反应液中, 反应 20°C搅拌 16 小时。反应液 45°C减压浓缩得到粗产物中间体 **48b**。MS m/z : 312.9, 314.9 $[\text{M}-56]^+$ 。

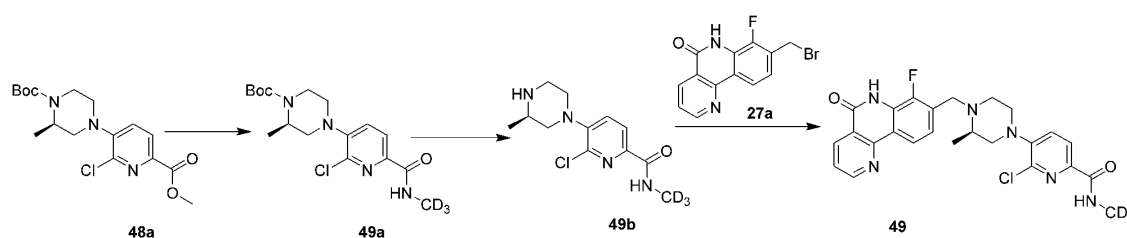
步骤 3: 中间体 **48c** 的盐酸盐的合成

将中间体 **48b** (100 mg, 271.11 μmol)加入到 MeOH (2 mL)中, 搅拌下将氯化氢/二氧六环 (4 M, 383.08 μL)加入到反应液中, 反应 25°C搅拌 2 小时。反应液 45°C减压浓缩得到中间体 **48c** 的盐酸盐。MS m/z : 268.9, 270.9 $[\text{M}+1]^+$ 。

步骤 4: 化合物 **48** 的合成

将三乙胺 (26.36 mg, 260.49 μmol)加到中间体 **48c** (39.75 mg, 盐酸盐)的 DMF (2 mL)中, 反应 20°C搅拌 0.5 小时, 将中间体 **27a** (50 mg, 130.24 μmol)和 KI (2.16 mg, 13.02 μmol)加入到反应液中, 反应 50°C搅拌 2 小时。反应液减压浓缩得到粗品。粗品通过制备层析板 (100% EA) 纯化得到化合物 **48**。MS m/z : 495.2, 497.2 $[\text{M}+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.86 (s, 1 H), 9.08 (dd, $J=4.57, 1.69$ Hz, 1 H), 8.64 (dd, $J=8.00, 1.75$ Hz, 1 H), 8.36 - 8.48 (m, 2 H), 7.94 (d, $J=8.13$ Hz, 1 H), 7.60 - 7.76 (m, 2 H), 7.33 - 7.47 (m, 1 H), 4.12 (d, $J=13.38$ Hz, 1 H), 3.53 (d, $J=13.88$ Hz, 1 H), 3.20-3.26 (m, 1 H), 2.85 - 2.95 (m, 1 H), 2.80 - 2.85 (m, 1 H), 2.79 (d, $J=4.75$ Hz, 3 H), 2.67 - 2.77 (m, 2 H), 2.38 - 2.45 (m, 2 H), 1.24 (d, $J=5.50$ Hz, 3 H)。

实施例49



步骤 1: 中间体 **49a** 的合成

氘代甲胺盐酸盐 (190.72 mg, 2.70 mmol) 加入到 H₂O (1 mL) 中, 将叔丁醇钠 (129.92 mg, 1.35 mmol) 加入到反应液中, 25°C 搅拌 1 小时。将中间体 **48a** (50 mg, 135.19 μmol) 的 MeOH (2 mL) 加入到反应液中, 反应加热到 60°C 反应 4 小时。用乙酸乙酯 (5 mL×3) 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 **49a**。MS m/z: 394.1, 396.1 [M+23]⁺。

步骤 2: 中间体 **49b** 的盐酸盐的合成

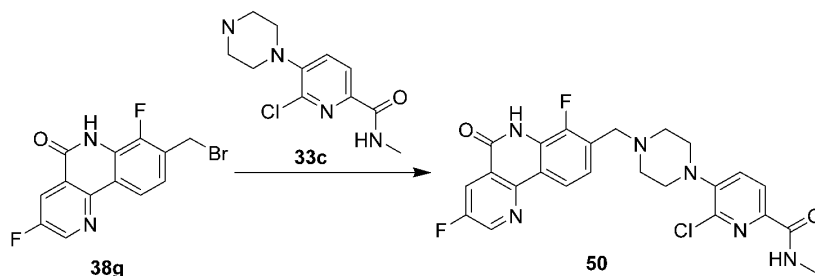
将中间体 **49a** (50 mg, 134.45 μmol) 加入到 MeOH (2 mL) 中, 搅拌下将氯化氢/二氧六环 (4 M, 383.08 μL) 加入到反应液中, 反应 25°C 搅拌 1 小时。反应液减压浓缩得到中间体 **49b** 的盐酸盐。MS m/z: 272.0, 274.0 [M+1]⁺。

步骤 3: 化合物 **49** 的合成

将三乙胺 (26.36 mg, 260.49 μmol) 加到中间体 **49b** (40.14 mg, 盐酸盐) 的 DMF (2 mL) 中, 反应 20°C 搅拌 0.5 小时。将中间体 **27a** (50 mg, 130.24 μmol) 和 KI (2.16 mg, 13.02 μmol) 加入到反应液中, 反应 50°C 搅拌 2 小时。减压浓缩得粗品, 通过制备层析板 (100% EA) 纯化得到化合物 **49**。MS m/z: 498.2, 500.2 [M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.86 (s, 1 H), 9.08 (dd, *J*=4.57, 1.69 Hz, 1 H), 8.64 (dd, *J*=7.94, 1.81 Hz, 1 H), 8.33 - 8.50 (m, 2 H), 7.94 (d, *J*=8.25 Hz, 1 H), 7.58 - 7.78 (m, 2 H), 7.31 - 7.48 (m, 1 H), 4.12 (d, *J*=13.38 Hz, 1 H), 3.53 (d, *J*=13.76 Hz, 1 H), 3.24 (s, 1 H), 2.80 - 2.93 (m, 2 H), 2.70 - 2.79 (m, 2 H), 2.43 (t, *J*=9.01 Hz, 2 H), 1.24 (d, *J*=5.50 Hz, 3 H)。

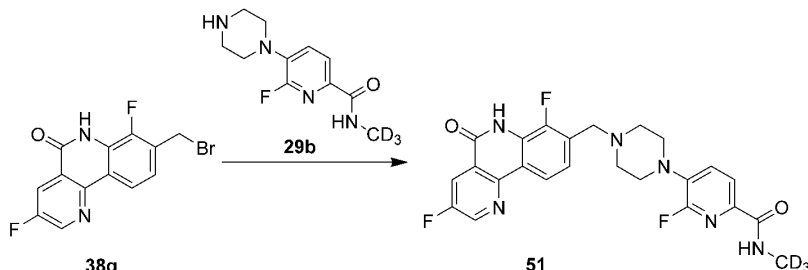
实施例 50

步骤 1: 化合物 **50** 的合成

将三乙胺 (31.12 mg, 307.59 μmol) 加入中间体 **33c** (35.83 mg, 盐酸盐) 的 DMF (1 mL) 溶液中, 25°C 搅拌 0.5 小时; 然后加入中间体 **38g** (50 mg, 153.80 μmol) 和 KI (2.55 mg, 15.38 μmol), 50°C 搅拌 2.5 小时。冷却后, 向反应液中加水 (1 mL), 有固体析出, 直接过滤得到滤饼即化合物 **50**。MS m/z: 499.1, 501.1 [M+1]⁺。

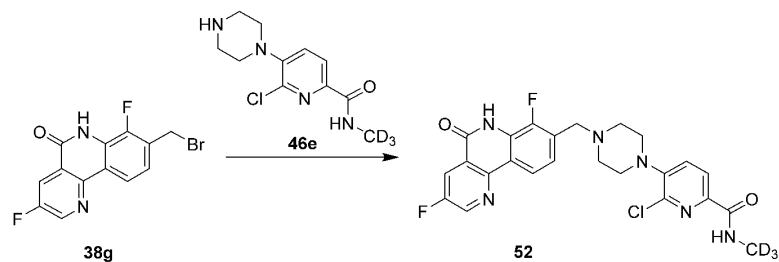
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.03 (br s, 1H), 9.13 (d, *J*=2.88 Hz, 1H), 8.39 - 8.46 (m, 2H), 8.36 (d, *J*=8.25 Hz, 1H), 7.93 (d, *J*=8.25 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=8.25 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J*=8.00, 6.75 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.08 - 3.16 (m, 4H), 2.79 (d, *J*=4.88 Hz, 3H), 2.63 - 2.69 (m, 4H)。

实施例 51

步骤 1: 化合物 **51** 的合成

将三乙胺 (18.67 mg, 184.55 μmol)加入中间体 **29b** (23.07 mg, 盐酸盐)的DMF (1 mL)溶液中, 25°C搅拌 0.5 小时; 然后加入中间体 **38g** (30 mg, 92.28 μmol)和 KI (1.53 mg, 9.23 μmol), 50°C搅拌 2.5 小时。冷却至室温, 向反应液中加水 1 mL, 有固体析出, 过滤, 得到滤饼即化合物 **51**。MS m/z : 486.2 $[\text{M}+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.05 (s, 1H), 9.13 (d, $J=3.00$ Hz, 1H), 8.42 (dd, $J=8.57, 2.94$ Hz, 1H), 8.34 - 8.39 (m, 2H), 7.84 (d, $J=7.50$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J=10.57, 8.19$ Hz, 1H), 7.34 - 7.41 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.15 - 3.22 (m, 4H), 2.59 - 2.65 (m, 4H)。

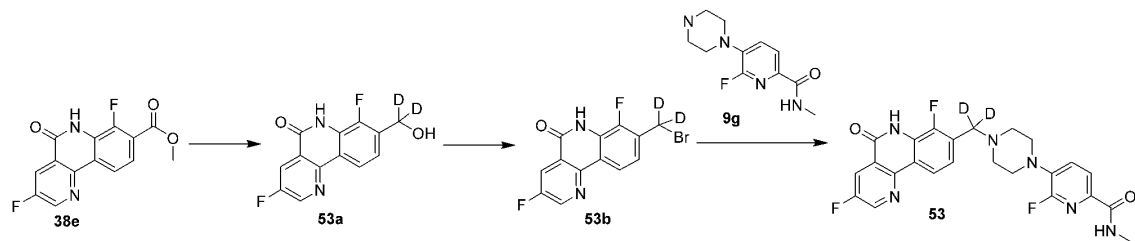
实施例52



步骤 1: 化合物 **52** 的合成

将中间体 **46e** (21.72 mg, 盐酸盐)溶于DMF (1 mL), 加入三乙胺 (37.35 mg, 369.11 μmol), 于 25 °C搅拌 0.5 小时后, 加入KI (7.66 mg, 46.14 μmol)和中间体 **38e** (30 mg, 92.28 μmol), 于 50 °C搅拌2小时。冷却至室温, 反应液加1 mL水, 有固体析出, 过滤得滤饼, 即化合物**52**。MS m/z : 502.2 $[\text{M}+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.06 (s, 1H), 9.14 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 8.44 - 8.40 (m, 2H), 8.37 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.69 - 2.62 (m, 4H)。

实施例53



步骤 1: 中间体 **53a** 的合成

将中间体 **38e** (150 mg, 516.85 μmol)溶于 THF (2 mL), 0°C下加入氘代氢化锂铝粉末(29.42 mg, 775.27 μmol), 于 0 °C搅拌 1 小时。向反应液中依次缓慢加入 30 μL 水, 30 μL 15% 氢氧化钠溶液, 90 μL 冰水淬灭反应。向反应液加水 (5 mL), 然后用乙酸乙酯 (10 mL)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液 45°C减压浓缩得到中间体 **53a**。MS m/z : 265.1 $[\text{M}+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.10 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.34-8.41 (m, 2H), 7.36 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.38 (s, 1H)。

步骤 2: 中间体 **53b** 的合成

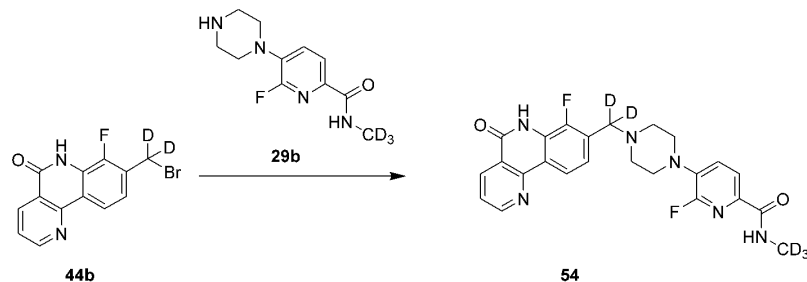
将中间体 **53a** (130 mg, 492.01 μmol)溶于 DCM (3 mL), 加入 1,2-二溴四氯乙烷 (352.48 mg, 1.08 mmol), 0°C下加入三丁基膦 (199.09 mg, 984.01 μmol), 于 25°C搅拌 3 小时。将反应液减压浓缩, 加甲醇 (5 mL) 搅拌 5 min, 过滤得滤饼, 即为中间体 **53b**。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.16 (s, 1H), 9.13 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.41 - 8.43 (m, 1H), 8.34 - 8.37 (m, 1H), 7.44 (t, $J=8.0$ Hz, 1H)。

步骤 3: 化合物 **53** 的合成

将中间体 **9g** (22.68 mg, 盐酸盐)溶于DMF (1 mL), 加入三乙胺 (18.56 mg, 183.42 μmol), 于 25 °C搅拌

0.5小时后, 加入中间体**53b** (30 mg, 91.71 μmol)和KI (1.52 mg, 9.17 μmol), 于50°C搅拌2 小时。反应液加水 (1mL), 搅拌10min, 有固体析出, 过滤得滤饼即为化合物**53**。MS m/z : 485.1 $[\text{M}+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.05 (s, 1H), 9.14 (d, $J=3.01$ Hz, 1H), 8.39 - 8.45 (m, 2H), 8.37 (d, $J=8.03$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=7.28$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J=10.54, 8.28$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J=7.15$ Hz, 1H), 3.14 - 3.24 (m, 4H), 2.76 (d, $J=4.77$ Hz, 3H), 2.60 - 2.66 (m, 4H)。

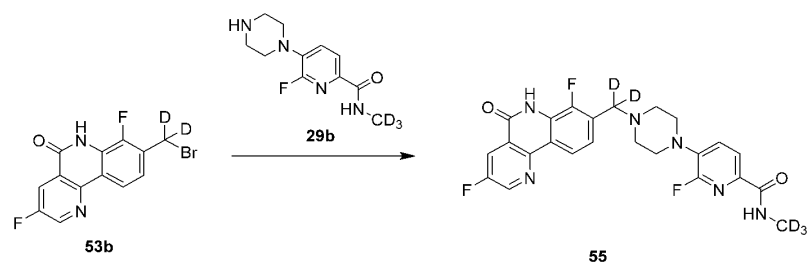
实施例54



步骤 1: 化合物 **54** 的合成

将中间体**29b** (23.87 mg, 盐酸盐)溶于DMF (1 mL), 加入三乙胺 (43.49 mg, 429.80 μmol), 于25 °C搅拌0.5小时后, 加入KI (8.92 mg, 53.73 μmol)和中间体**44b** (33.22 mg, 107.45 μmol), 于50 °C搅拌1小时。向反应液中加1 mL水, 有固体析出, 过滤得滤饼, 即化合物**54**。MS m/z : 470.2 $[\text{M}+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.90 (s, 1H), 9.09 (dd, $J=1.8, 4.5$ Hz, 1H), 8.64 (dd, $J=1.6, 7.9$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.84 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J=4.5, 8.0$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J=8.2, 10.7$ Hz, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 3.17-3.21 (m, 4H), 2.59-2.65 (m, 4H)。

实施例55



步骤 1: 化合物 **55** 的合成

将中间体**29b** (25 mg, 盐酸盐)溶于DMF (1 mL), 加入三乙胺 (40.48 mg, 400.05 μmol), 于25 °C搅拌0.5小时后, 加入KI (8.30 mg, 50.01 μmol)和中间体**53b** (32.72 mg, 100.01 μmol), 于50 °C搅拌1小时。冷却, 反应液加1 mL水, 有固体析出, 过滤得滤饼, 即化合物**55**。MS m/z : 488.2 $[\text{M}+1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.06 (s, 1H), 9.14 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 8.42 (dd, $J=3.0, 8.5$ Hz, 1H), 8.39 - 8.34 (m, 2H), 7.84 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J=8.0, 10.5$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J=6.5, 8.3$ Hz, 1H), 3.15-3.19 (m, 4H), 2.56-2.64 (m, 4H)。

生物测试数据:

实验例 1: 荧光偏振法测定化合物与 PARP1 结合活性实验

实验方法:

荧光偏振实验在 96 孔黑壁板 (Greiner) 中进行, 反应缓冲液为 50 mM Tris pH 8, 0.001 % Triton X100, 10 mM MgCl_2 , 150 mM NaCl。荧光探针和携带 His-Avi 标签的 PARP1 蛋白均由上海药明康德新药开发有限公司生产。在 100 μL 反应体系中, 分别加入 8nM PARP1、5nM 荧光探针和化合物。化合物浓度按照表 1

起始浓度和稀释梯度，如化合物 1 从 100nM 起始，3 倍稀释。室温避光孵育 4h，用 envision 读值。所得荧光偏振值与化合物浓度用 Graphpad 8.0 软件进行非线性拟合，得到 IC₅₀ 值。

实验结果：

表 1. 本发明化合物 PARP1 结合活性测试实验

化合物编号	PARP1 IC ₅₀ (nM)	测试化合物稀释起始浓度和稀释梯度
化合物 1 的三氟乙酸盐	11	100 nM 起始浓度， 3 倍梯度
化合物 15 的三氟乙酸盐	16	50 nM 起始浓度， 2 倍梯度
化合物 16 的三氟乙酸盐	13	50 nM 起始浓度， 2 倍梯度
化合物 19 的三氟乙酸盐	14	50 nM 起始浓度， 2 倍梯度
化合物 21	22	50 nM 起始浓度， 2 倍梯度
化合物 22 的三氟乙酸盐	14	50 nM 起始浓度， 2 倍梯度
化合物 29	9.7	1000 nM 起始浓度， 3 倍梯度
化合物 31	4.7	1000 nM 起始浓度， 3 倍梯度
化合物 33	4.8	1000 nM 起始浓度， 3 倍梯度
化合物 38	6.8	1000 nM 起始浓度， 3 倍梯度
化合物 44	10	1000 nM 起始浓度， 3 倍梯度
化合物 46	6.8	1000 nM 起始浓度， 3 倍梯度
化合物 50	7.9	1000 nM 起始浓度， 3 倍梯度
化合物 51	5.2	100 nM 起始浓度， 3 倍梯度
化合物 52	5.5	100 nM 起始浓度， 3 倍梯度
化合物 53	4.5	100 nM 起始浓度， 3 倍梯度
化合物 54	6.0	100 nM 起始浓度， 3 倍梯度
化合物 55	5.2	100 nM 起始浓度， 3 倍梯度

结论：本发明化合物对 PARP1 具有优异的结合活性。

实验例 2：荧光偏振法测定化合物与 PARP2 结合活性实验

实验方法：

荧光偏振实验在 96 孔黑壁板（Greiner）中进行，反应缓冲液为 50 mM Tris pH 8, 0.001 % Triton X100, 10 mM MgCl₂, 150 mM NaCl。荧光探针和携带 His-Avi 标签的 PARP2 蛋白均由上海药明康德新药开发有限公司生产。在 100 μL 反应体系中，分别加入 3nM PARP2、5nM 荧光探针和化合物。化合物浓度按照表 2，作为起始浓度和稀释倍数。室温避光孵育 4h，用 envision 读值。所得荧光偏振值与化合物浓度用 Graphpad 8.0 软件进行非线性拟合，得到 IC₅₀ 值。

实验结果：

表 2. 本发明化合物 PARP2 结合活性测试实验

化合物编号	PARP2 IC ₅₀ (μM)	测试化合物稀释起始浓度和稀释梯度
化合物 1 的三氟乙酸盐	>20	20 μM 起始浓度， 3 倍梯度
化合物 15 的三氟乙酸盐	>50	50 μM 起始浓度， 3 倍梯度
化合物 16 的三氟乙酸盐	>50	50 μM 起始浓度， 3 倍梯度
化合物 19 的三氟乙酸盐	>50	50 μM 起始浓度， 3 倍梯度
化合物 21	>50	50 μM 起始浓度， 3 倍梯度
化合物 22 的三氟乙酸盐	>50	50 μM 起始浓度， 3 倍梯度

化合物 29	>20	20 μM 起始浓度, 3 倍梯度
化合物 31	>20	20 μM 起始浓度, 3 倍梯度
化合物 33	>20	20 μM 起始浓度, 3 倍梯度
化合物 38	>20	20 μM 起始浓度, 3 倍梯度
化合物 44	>20	20 μM 起始浓度, 3 倍梯度
化合物 46	>20	20 μM 起始浓度, 3 倍梯度
化合物 50	>20	20 μM 起始浓度, 3 倍梯度

结论: 本发明化合物对 PARP2 具有较弱的结合活性。

实验例 3: 化合物的 MDA-MB-436 细胞 (BRCA1 突变) 抗增殖实验

实验方法:

将 MDA-MB-436 细胞 (BRCA1 突变) 种于黑色 (透明底) 96 孔板中, 每孔 135μL 细胞悬液, 其中包含 3500 个 MDA-MB-436 细胞 (BRCA1 突变)。细胞板置于二氧化碳培养箱中过夜培养。制备 400X 待测化合物储存液, 将待测化合物用排枪进行 5 倍稀释至第 9 个浓度, 即从 4mM 稀释至 104nM, 设置双复孔实验。向中间板中加入 78μL 培养基, 再按照对应位置, 转移 2 μL 每孔的梯度稀释化合物至中间板, 溶媒对照和空白对照中加入 2 μL DMSO, 混匀后转移 15μL 每孔到细胞板中。转移到细胞板中的化合物浓度范围是 10 μM 至 0.26 nM, DMSO 终浓度为 0.25%。细胞板置于二氧化碳培养箱中培养 7 天。取出细胞板放置 30 分钟使其平衡至室温, 每孔加入 75 μL 细胞活率化学发光检测试剂, 将培养板在轨道摇床上振摇 3 分钟以诱导细胞裂解, 室温孵育 10 分钟使发光信号稳定。2104 EnVision 读板器上检测发光信号。用下列公式来计算检测化合物的抑制率 (Inhibition rate, IR): $IR (\%) = (1 - (RLU_{\text{化合物}} - RLU_{\text{空白对照}}) / (RLU_{\text{溶媒对照}} - RLU_{\text{空白对照}})) \times 100\%$ 。在 Excel 中计算不同浓度化合物的抑制率, 然后用 GraphPad Prism 软件作抑制曲线图和计算相关参数。

实验结果: 如表 3 所示:

表 3. MDA-MB-436 细胞 (BRCA1 突变) 增殖抑制实验

化合物编号	IC ₅₀ (nM)
化合物 5 的三氟乙酸盐	1.2
化合物 15 的三氟乙酸盐	1.58
化合物 22 的三氟乙酸盐	5.73
化合物 27	0.69
化合物 28	0.37
化合物 29	1.14
化合物 31	0.75
化合物 33	0.41
化合物 37	4.54
化合物 38	0.56
化合物 41	2.92
化合物 44	0.65
化合物 45	0.27
化合物 46	0.36
化合物 50	0.41

实验结论: 本发明的化合物对 MDA-MB-436 细胞 (BRCA1 突变) 具有优异的增殖抑制活性。

实验例 4：化合物的 DLD1(BRCA2 KO)细胞抗增殖实验

实验方法：

将 DLD1(BRCA2 KO)细胞种于白色 96 孔板中,80μL 细胞悬液每孔,其中包含 1000 个 DLD1 (BRCA2 KO) 细胞。细胞板置于二氧化碳培养箱中过夜培养。将待测化合物用排枪进 5 倍稀释至第 8 个浓度,即从 2 mM 稀释至 0.0256 μM, 设置双复孔实验。向中间板中加入 78 μL 培养基, 再按照对应位置, 转移 2 μL 每孔的梯度稀释化合物至中间板, 混匀后转移 20μL 每孔到细胞板中。转移到细胞板中的化合物浓度范围是 10 μM 至 0.128 nM。细胞板置于二氧化碳培养箱中培养 7 天。另准备一块细胞板, 在加药当天读取信号值作为最大值(下面方程式中 Max 值)参与数据分析。向此细胞板每孔加入 25 μL 细胞活率化学发光检测试剂, 室温孵育 10 分钟使发光信号稳定。采用多标记分析仪读数。加入化合物的细胞板结束孵育后, 向细胞板中加入每孔 25 μL 的细胞活率化学发光检测试剂, 室温孵育 10 分钟使发光信号稳定。采用多标记分析仪读数。利用方程式(Sample-Min)/(Max-Min)×100%将原始数据换算成抑制率, IC₅₀ 的值即可通过四参数进行曲线拟合得出(GraphPad Prism 中"log(inhibitor) vs. response -- Variable slope" 模式得出)。

实验结果：如表 4 所示。

表 4. DLD1 (BRCA2 KO) 细胞抗增殖实验

化合物编号	IC ₅₀ (nM)
化合物 15 的三氟乙酸盐	1.71
化合物 16 的三氟乙酸盐	13.05
化合物 19 的三氟乙酸盐	24.18
化合物 21	10.01
化合物 22 的三氟乙酸盐	4.43

实验结论：本发明化合物对 DLD1(BRCA2 KO)细胞具有较好的抗增殖抑制作用。

实验例 5：本发明化合物的小鼠体内药代动力学评价和透脑性评价

实验方法：

化合物 16 的三氟乙酸盐采用的小鼠是 BALB/C 雌性小鼠, 化合物 15 的三氟乙酸盐采用的小鼠是 CD-1 雄性小鼠。将 0.4 mg/mL 10%2-羟丙基-β-环糊精 90%水试验化合物的澄清溶液经尾静脉注射到小鼠体内(过夜禁食, 7-9 周龄), 给药剂量为 2 mg/kg。将 1 mg/mL 0.5%甲基纤维素水试验化合物的澄清溶液灌胃给予小鼠(过夜禁食, 7-9 周龄), 给药剂量为 10 mg/kg。两组动物分别于给药后 0.0833、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、8.0、24h 从颈静脉和 0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、24h 从尾静脉采血约 30 μL 置于添加了 EDTA-K2 的抗凝管中, 离心分离血浆。其中化合物 15 的三氟乙酸盐静脉给药(IV, 2 mg/kg)一组(按照如上时间点采血), 口服给药(PO, 10 mg/kg)一组(按照如上时间点采血), 此外, 设置口服给药一组(PO, 10 mg/kg)在 2 小时点采集血浆和脑组织匀浆, 采用 LC-MS/MS 法测定血药浓度, 使用 WinNonlin™ Version 6.3 (Pharsight, Mountain View, CA)药动力学软件, 以非房室模型线性对数梯形法计算相关药代动力学参数。

实验结果：小鼠药代动力学数据如表 5 所示, 小鼠透脑性数据如表 6 所示：

表 5. 小鼠药代动力学数据

	化合物 16 的三氟乙酸盐		化合物 15 的三氟乙酸盐	
	IV 2 mg/kg	PO 10 mg/kg	IV 2 mg/kg	PO 10 mg/kg
C ₀ (nM)或者 C _{max} (nM)	14017	42673	4210	13700

T _{max} (h)	-	0.5	-	0.25
T _{1/2} (h)	0.25	2	3.7	4.1
Vd _{ss} (L/kg)	1.54	-	2.1	-
Cl (mL/min/kg)	4.0	-	7.7	-
T _{last} (h)	24.0	24.0	24.0	24.0
AUC _{0-last} (nM.h)	17915	173382	9230	61600

注：“-”表示该参数无法通过计算得到；C₀代表初始浓度；C_{max}代表达峰浓度；T_{max}代表达峰时间；T_{1/2}代表消除半衰期；Vd_{ss}代表稳态表观分布容积；Cl代表总清除率；T_{last}代表最后一个可定量测试药物浓度的时间点；AUC_{0-last}代表从0时间到最后一个可定量时间点的血浆浓度-时间曲线下面积。

表 6. 本发明化合物小鼠透脑性数据

	PO 10 mg/kg 在 2 小时点药物浓度		
	C _{2h} (nM) 血浆药物浓度	C _{2h} (nM) 脑药物浓度	脑/血浆药物浓度比值
化合物 15 的三氟乙酸盐	8467	5814	0.7

实验结论：本发明化合物具有优异的体内代谢稳定性，优异的口服吸收药物暴露量；口服给药具有优异脑组织药物浓度，且脑血比高。

实验例 6：本发明化合物的的渗透性评价

细胞系：

本实验采用经荷兰癌症研究所 Pict Borst 实验室授权的 MDR1-MDCK II 细胞系作为渗透性评估实验的体外模型，以密度为 2.3×10⁵cells/cm² 接种于 Transwell-96 孔细胞板里，在二氧化碳培养箱中培养 4-7 天后用于转运实验。

实验条件：

供试品的给药浓度：2.00 μM

测试方向和平行样数量：双向 A-B 和 B-A，2 个平行

转运缓冲液（transport buffer, TB）：含 10 mM HEPES 的 HBSS 溶液（pH 7.40 ± 0.05）

孵育条件：37 ± 1℃，5% CO₂，孵育 150 分钟

对照化合物：采用纳多洛尔和美托洛尔作为低渗透和高渗透对照化合物，地高辛作为 P-糖蛋白的底物。纳多洛尔和美托洛尔的给药浓度为 2.00 μM，地高辛的给药浓度为 10.0 μM。

单层细胞膜完整性测试：

转运实验结束后，采用荧光黄检测实验（the Lucifer Yellow Rejection Assay）检测 MDR1-MDCK II 细胞层的完整性。除去顶端和基底端孔内剩余的溶液，分别在顶端孔加入 75 μL 含 100 μM 荧光黄的 TB，在基底端孔中加入 250 μL TB，将细胞板在 37±1℃，5% CO₂ 及饱和湿度条件下的细胞培养箱中孵育 30 分钟，然后从顶端取 20 μL 样品与 60 μL TB 混合，从基底端取 80 μL 样品，用酶标仪在 425/528 nm（激发/发射）波谱处检测其相对荧光强度（the relative fluorescence unit, RFU）。

样品分析：

本实验中供试品和对照化合物纳多洛尔、美托洛尔、地高辛的样品分析采用液相色谱-串联质谱（LC-MS/MS）方法进行。分析物和内标的保留时间、色谱图采集和色谱图的积分采用软件 Analyst（Sciex，Framingham, MA, USA）进行处理。样品分析使用分析物峰面积与内标峰面积的进行半定量测定。

数据分析：

$$P_{eff} = \frac{I_A}{Area \cdot Time} \cdot \frac{[drug]_{apical}}{[drug]_{basolateral}} = \frac{I_A}{Area \cdot Time} \cdot \frac{C_A}{C_B}$$
$$Efflux\ Ratio = \frac{P_{eff}(B\ to\ A)}{P_{eff}(A\ to\ B)}$$
$$\%Solution\ Recover = \frac{C_A \cdot I_A + C_D \cdot I_D}{C_0 \cdot I_0} \cdot 100$$

V_R 是接收端溶液的体积（A 面为 0.075 mL，B 面为 0.25 mL）；Area 是细胞单层的相对表面积（0.0804 cm²）；Time 是孵育时间（9000 s）；C₀ 是给药端化合物的峰面积比值；V_D 是给药端的体积（A 面为 0.075 mL，B 面为 0.25 mL）；C_D 和 C_R 分别为给药端和接收端化合物的峰面积比值。

荧光黄透率（%Lucifer Yellow）用如下公式计算：

$$\%Lucifer\ Yellow = \frac{V_{Basolateral} \cdot RFU_{Basolateral}}{V_{Apical} \cdot RFU_{Apical} + V_{Basolateral} \cdot RFU_{Basolateral}} \cdot 100$$

RFU_{Apical} 和 RFU_{Basolateral} 分别是荧光黄在顶端和基底端的相对荧光强度。V_{Apical} 与 V_{Basolateral} 分别是顶端和基底端的上样体积（分别为 0.0750 和 0.250 mL）。

实验结果：

本发明化合物在 MDR1-MDCK II 细胞系上渗透性测试结果如表 7。

表 7 发明化合物渗透性评价汇总表

化合物	渗透性 P _{app} (10 ⁻⁶ cm/s)		外排比	渗透性结论
	A 到 B	B 到 A		
化合物 15 的三氟乙酸盐	25.2	17.7	0.703	高渗透性
化合物 33	10.6	7.2	0.679	高渗透性

注：低渗透性: P_{app} ≤ 1.0 (×10⁻⁶ cm/s)；中等渗透性 1.0 < P_{app} < 5.5 (×10⁻⁶ cm/s)；高渗透性: P_{app} ≥ 5.5 (×10⁻⁶ cm/s)。

实验结论：本发明化合物在细胞膜渗透性研究中，表现优异的膜渗透性。

实验例 7：本发明化合物的大鼠药代评价和透脑性评价

实验方法：

将 0.2 mg/mL 10%2-羟丙基-β-环糊精 90%水试验化合物的澄清溶液经尾静脉注射到雄性 SD 大鼠体内（过夜禁食，200-230g），给药剂量为 1 mg/kg。将 0.5 mg/mL10%2-羟丙基-β-环糊精 90%水试验化合物溶液灌胃给予雄性 SD 大鼠（过夜禁食，200-230g），给药剂量为 5 mg/kg。两组动物分别于给药后 0.0833、0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、8.0、24h 从颈静脉和 0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、8.0、24h 从尾静脉采血约 30 μL 置于添加了 EDTA-K2 的抗凝管中，离心分离血浆。化合物 15 的三氟乙酸盐静脉给药（IV，1 mg/kg）一组（按照如上时间点采血），口服(PO，5 mg/kg)一组（按照如上时间点采血），此外，设置口服一组(PO，5 mg/kg)在 2 小时点采集血浆和脑组织匀浆，采用 LC-MS/MS 法测定血药浓度，使用 WinNonlin™ Version 6.3 (Pharsight, Mountain View, CA)药动学软件，以非房室模型线性对数梯形法计算相关药代动力学参数。

实验结果：大鼠药代动力学数据如表 8 所示，大鼠透脑性数据如表 9 所示：

表 8. 大鼠药代动力学数据

	化合物 15 的三氟乙酸盐	
	IV 1 mg/kg	PO 5 mg/kg

C ₀ (nM)或者 C _{max} (nM)	2120	2830
T _{max} (h)	-	4
T _{1/2} (h)	5.2	3.3
Vd _{ss} (L/kg)	2.1	-
Cl (mL/min/kg)	6.0	-
T _{last} (h)	24.0	24.0
AUC _{0-last} (nM.h)	5820	22900
F(%)		78%

注：“-”表示该参数无法通过计算得到；C₀代表初始浓度；C_{max}代表达峰浓度；T_{max}代表达峰时间；T_{1/2}代表消除半衰期；Vd_{ss}代表稳态表观分布容积；Cl代表总清除率；T_{last}代表最后一个可定量测试药物浓度的时间点；AUC_{0-last}代表从0时间到最后一个可定量时间点的血浆浓度-时间曲线下面积；F（%）代表生物利用度，采用AUC_{0-last}计算。

表 9. 本发明化合物大鼠透脑性数据

	PO 5 mg/kg 在 2 小时点药物浓度		
	C _{2h} (nM) 血浆药物浓度	C _{2h} (nM) 脑药物浓度	脑/血浆药物浓度比值
化合物 15 的三氟乙酸盐	8467	5814	0.7

实验结论：本发明化合物具有优异的体内代谢稳定性，优异的口服吸收药物暴露量；口服给药具有优异脑组织药物浓度，且高的脑血比。

实验例8：本发明化合物的体外肝微粒体稳定性

实验目的：通过人肝微粒体代谢稳定性考察发明化合物在人上体外的代谢稳定性。

实验条件：在37°C条件下，1 μM的化合物分别与人肝微粒体辅以NADPH再生体系孵育一定的时间最长达60分钟后，采用LC-MS/MS方法检测所产生的样品中化合物的浓度。

实验过程：96孔孵育板，分别命名为T0、T5、T15、T30、T45、T60、Blank60和NCF60。孵育板对应的反应时间点分别为0、5、15、30、45和60分钟。Blank60板中不加入供试品或对照化合物并在孵育60分钟后取样。NCF60板中用磷酸钾盐缓冲液代替NADPH再生体系溶液进行孵育60分钟。所有时间点样品均为单孔。

分别在T0、T5、T15、T30、T45、T60和NCF60板上添加5 μL供试品或对照品工作液和100 μL微粒体工作液（肝微粒体蛋白浓度为0.5 mg/mL），在Blank60板中只添加微粒体工作液，然后将除T0和NCF60外的孵育板Blank60、T5、T15、T30、T45和T60放置于37°C水浴锅中预孵育大约10分钟。

T0板样品先加入180 μL的终止液（终止液是含100 ng/mL 甲苯磺丁脲的乙腈：甲醇（95:5,V/V）溶液）后再添加NADPH再生体系工作液。

在NCF60板上每孔添加50 μL磷酸钾盐缓冲液，孵育60分钟。

孵育板Blank60、T5、T15、T30、T45和T60预孵育结束后，每个样品孔内添加44 μL NADPH再生体系工作液以启动反应。因此，对于含供试品或对照品工作液的样品孔，反应终浓度为1 μM，肝微粒体的浓度为0.5 mg/mL，DMSO和乙腈在反应体系中的终浓度分别为0.01%（v/v）和0.99%（v/v）。

孵育适当时间（如5、15、30、45和60分钟）后，分别在Blank60、T5、T15、T30、T45、T60和NCF60板的每个供试品样品孔和对照品样品孔中加入180 μL的终止液以终止反应。

所有样品板摇匀并离心10分钟，分别取80 μL供试品上清液稀释到240 μL乙腈：水（1:9, V/V）含0.1%甲酸的溶液中用于LC-MS/MS分析。

通过对相应的各时间点与化合物的剩余百分比进行计算，得到化合物在人肝微粒体代谢的半衰期T_{1/2}和清除率CL_{int(liver)}。

$$C_t = C_0 \cdot e^{-k \cdot t}$$

when $C_t = \frac{1}{2} C_0$.

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_2} = \frac{0.693}{k_2}$$
$$CL_{int, \text{micro}} = \frac{0.693}{\text{In vitro } T_{1/2}} \cdot \frac{1}{\text{mg mL microsomal protein in reaction system}}$$
$$CL_{int, \text{liver}} = CL_{int, \text{micro}} \cdot \frac{\text{mg microsomes}}{\text{g liver}} \cdot \frac{\text{g liver}}{\text{kg body weight}}$$

实验结果：如表10所示。

表 10 本发明化合物体外人或小鼠肝微粒体代谢稳定性研究结果

	人肝微粒体		小鼠肝微粒体	
	CL _{int(liver)} (ml/min/kg)	T _{1/2} (分钟)	CL _{int(liver)} (ml/min/kg)	T _{1/2} (分钟)
化合物1的三氟乙酸盐	<8.6	>145	<38	>145
化合物15	<8.6	>145	74	77
化合物27	9.5	132	NA	NA
化合物29	NA	NA	<38	>145
化合物31	<8.6	>145	NA	NA
化合物37	NA	NA	64	85

NA: 未测试

结论：本发明化合物在体外人肝微粒体和小鼠肝微粒体上，表现优异稳定性。

实验例 9：本发明化合物对人乳腺癌 MDA-MB-436 细胞皮下异种移植肿瘤 BALB/c Nude 小鼠模型的体内药效学研究

实验目的：

研究本发明化合物对人乳腺癌 MDA-MB-436 裸鼠移植瘤模型肿瘤体内生长的抑制作用。

实验方法：

1) 细胞培养：

在 5% CO₂、37 °C 以及含 10% 胎牛血清 MEM 培养液中进行常规细胞培养；以 0.25% 胰酶消化传代；根据细胞生长情况，每周传代 2 到 3 次，传代比例为 1:3 到 1:6。

2) 动物模型制备

动物：雌性 Balb/c 裸小鼠， 6-8 周龄。

收取对数生长期 MDA-MB-436 细胞，细胞计数后重悬于含 50% 无血清 MEM 培养基和 50% 基质胶中，调整细胞浓度至 5.0 × 10⁷ 细胞/mL；用移液器吹打细胞使其分散均匀后装入 50mL 离心管中，将离心管置于冰盒中；用 1mL 注射器吸取细胞悬液，注射到裸鼠前右肢腋窝皮下，每只动物接种 200μL (1.1 × 10⁷ 细胞/只)，建立 MDA-MB-436 裸鼠移植瘤模型。接种后定期观察动物状态及肿瘤生长情况，使用电子游标卡尺测量瘤径，数据直接输入 Excel 电子表格，计算肿瘤体积。待肿瘤体积达到 100~200 mm³，挑选健康状况良好、肿瘤体积相近的动物，根据肿瘤体积采用随机区组法分组 (n=6)，同时尽量保证每组平均体重保持一致。以分组当天为实验第一天 (D1)，实验开始后每周测量 2 次瘤径，计算肿瘤体积，同时称量动物体重并记录。

肿瘤体积（TV）计算公式如下： $TV(mm^3)=a \times w^2/2$ ；其中，a 表示肿瘤长径（mm）；w 表示肿瘤短径（mm）。

3) 给药剂量：1.0 mg/kg；给药方式：灌胃给药(p.o.)，一日一次(QD)

4) 数据记录

相对肿瘤体积（RTV）的计算公式为： $RTV=TV_t/TV_{initial}$ ；其中，TV_{initial} 为分组给药时测量到的肿瘤体积；TV_t 为给药期间每一次测量时的肿瘤体积。

相对肿瘤增殖率（%T/C）的计算公式为： $\%T/C=100\% \times (RTV_T/RTV_C)$ ；其中，RTV_T 表示治疗组 RTV；RTV_C 表示溶剂对照组 RTV。

肿瘤生长抑制率（TGI）的计算公式为： $TGI=100\% \times [1 - (TV_t(T) - TV_{initial}(T))/(TV_t(C) - TV_{initial}(C))]$ ；其中，TV_t(T)表示治疗组每次测量的肿瘤体积；TV_{initial}(T)表示分组给药时治疗组的肿瘤体积；TV_t(C)表示溶媒组每次测量的肿瘤体积；TV_{initial}(C)表示分组给药时溶媒组的肿瘤体积。

实验结果：肿瘤生长体积如图 1 所示，给药期间小鼠体重变化如图 2 所示，肿瘤生长抑制率和相对肿瘤增殖率如表 11 所示。

表 11 MDA-MB-436 肿瘤生长抑制率和相对肿瘤增殖率汇总表

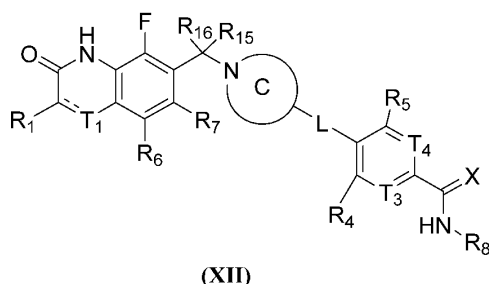
	给药剂量（PO）	TGI（%）（肿瘤生长抑瘤率） D24	T/C（%）（相对肿瘤增殖率） D24	P 值 ¹
化合物 15 的三氟乙酸盐	1.0 mg/kg	104%	14%	****

¹:两组间比较用 T-test 进行分析, p<0.05 认为有显著性差异, *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001, ****p<0.0001。

实验结论：本发明化合物表现出了显著的抗肿瘤活性。

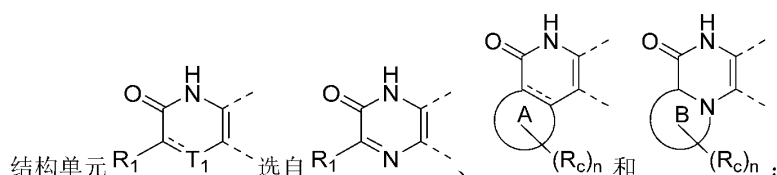
权 利 要 求 书

1. 式 (XII) 所示化合物或其药学上可接受的盐,



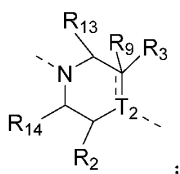
其中,

X 选自 O 和 S;



环 A 选自苯基和 6 元杂芳基;

环 B 选自 6 元杂芳基;



L 选自单键, 环 C 选自

选自单键或双键;

T_2 选自 C、N 和 CH;

T_3 和 T_4 分别独立地选自 N 和 CR₁₀;

R_1 选自 C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₅ 环烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₅ 环烷基分别独立地任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

R_2 选自 H 和 C₁₋₃ 烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

R_3 选自 H 和卤素;

R_9 不存在, 或者选自 H 和卤素;

R_4 选自 H、卤素、CN、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基;

R_5 选自 H、卤素、CN、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基;

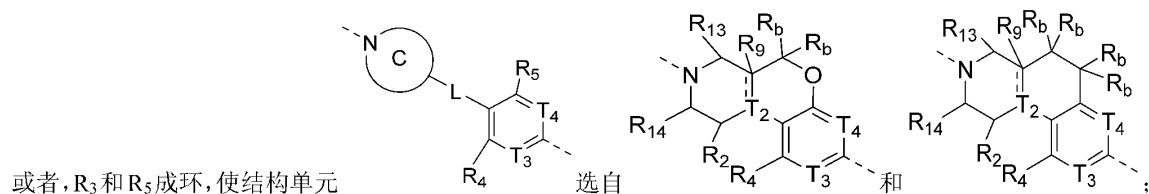
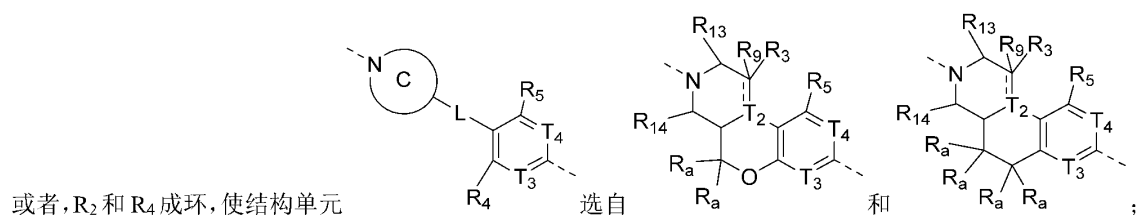
R_6 和 R_7 分别独立地选自 H、卤素、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基, 所述 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基分别独立地任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

R_8 选自 C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₅ 环烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基和 C₃₋₅ 环烷基分别独立地任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R_{10} 选自 H 和卤素;

R_{13} 和 R_{14} 分别独立地选自 H、卤素、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基和 C₃₋₅ 环烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基和 C₃₋₅ 环烷基分别独立地任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

R_{15} 和 R_{16} 分别独立地选自 H、D、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基, 所述 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基分别独立地任选被 1、2 或 3 个卤素取代;



各 R_a 分别独立地选自 H、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{3-5} 环烷基, 所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{3-5} 环烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

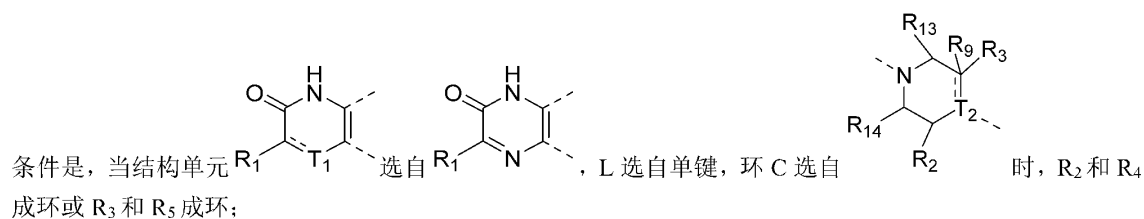
或者, 相邻原子上的两个 R_a 与它们连接的原子一起形成双键或环丙基;

各 R_b 分别独立地选自 H、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{3-5} 环烷基, 所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{3-5} 环烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

各 R_c 分别独立地选自 H、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{3-5} 环烷基, 所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{3-5} 环烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

各 R 分别独立地选自卤素和 D;

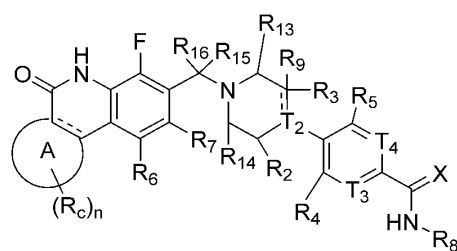
n 选自 0、1、2、3 和 4;



所述卤素表示 F、Cl、Br 和 I 原子;

所述 5-6 元杂芳基中的“杂”表示 1、2、3 或 4 个分别独立地选自 -O-、-S- 和 -N- 的杂原子或杂原子团。

2. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其化合物具有式 (XII-1) 所示结构,



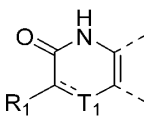
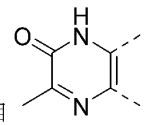
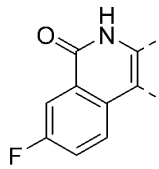
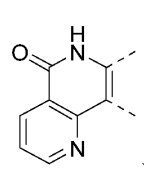
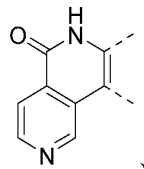
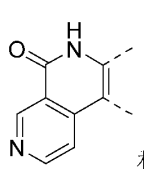
(XII-1)

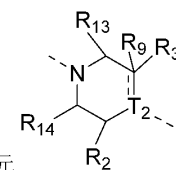
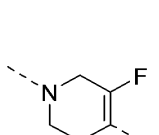
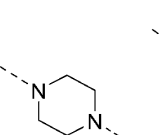
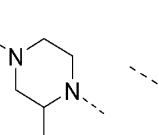
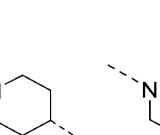
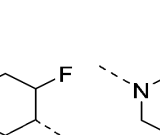
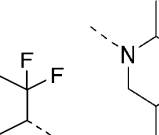
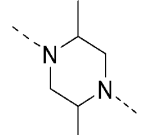
其中,

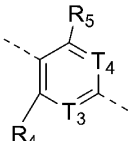
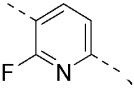
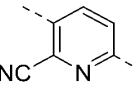
环 A 选自 6 元杂芳基;

R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_c 、 X 、 T_2 、 T_3 、 T_4 、 n 和 --- 如权利要求 1 所定义。

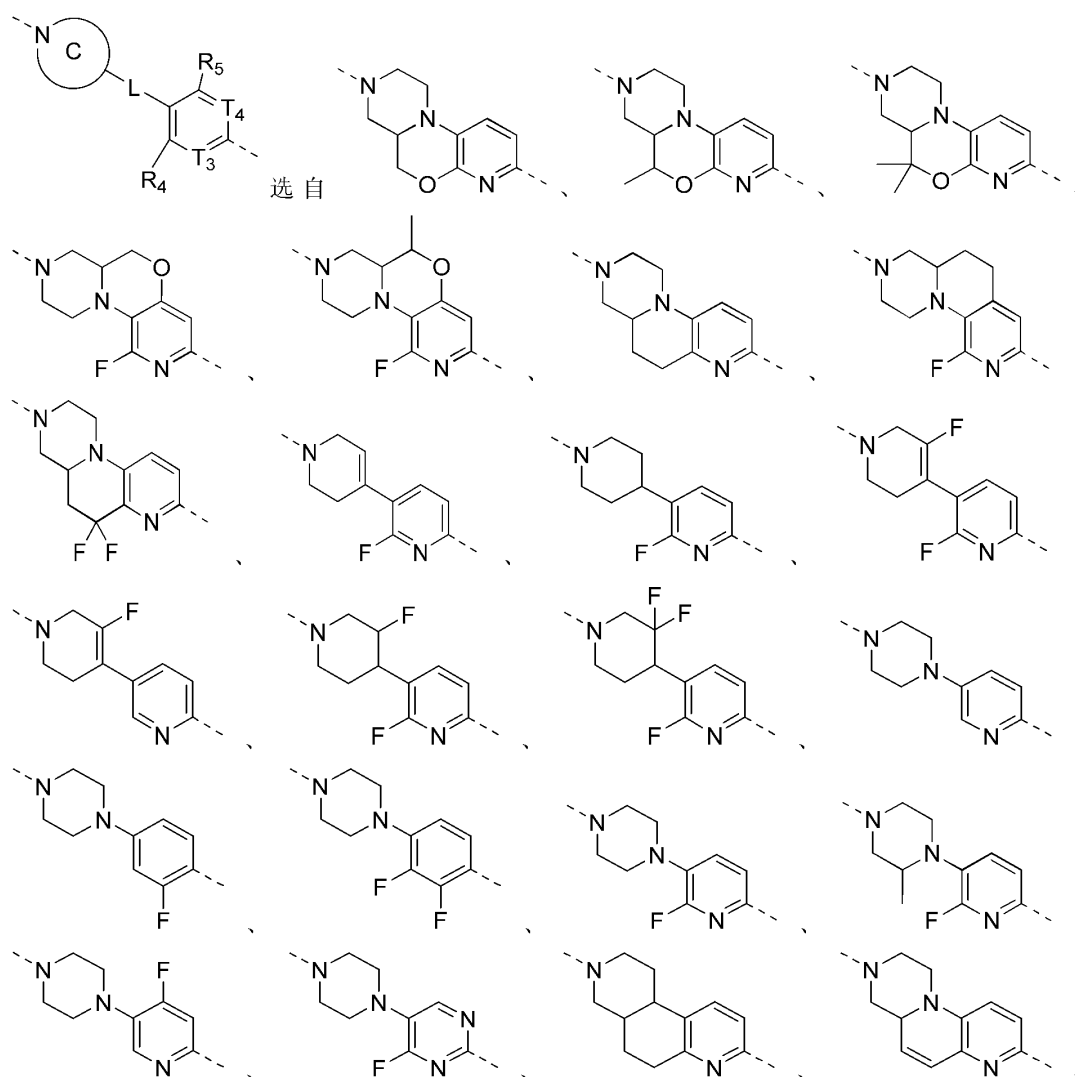
3. 根据权利要求1所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, X选自O。
4. 根据权利要求1所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 各R_a、各R_b和各R_c分别独立地选自H、F和CH₃。
5. 根据权利要求1所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, T₃选自N、CH和CF; 或者, T₃选自N。
6. 根据权利要求1所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, T₄选自N和CH。
7. 根据权利要求1所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R₁选自CH₃和CH₂CH₃; 或者, R₁选自CH₃。
8. 根据权利要求1所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R₂选自H和CH₃。
9. 根据权利要求1所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R₆和R₇分别独立地选自H、F和CH₃; 或者, R₆和R₇分别独立地选自H和F。
10. 根据权利要求1所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R₄和R₅分别独立地选自H、F、Cl、CN和CH₃。
11. 根据权利要求1所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R₈选自CH₃、CH₂CH₃、CH₂CF₃、环丙基和CD₃。
12. 根据权利要求1所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R₃和R₉分别独立地选自H和F。
13. 根据权利要求1所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R₁₀选自H和F。
14. 根据权利要求1所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R₁₃和R₁₄分别独立地选自H和CH₃。
15. 根据权利要求1所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R₁₅和R₁₆分别独立地选自H、D和CH₃。
16. 根据权利要求1所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 环A选自苯基、吡啶基、吡嗪基和嘧啶基。
17. 根据权利要求1所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 环B选自吡啶基、吡嗪基和嘧啶基。

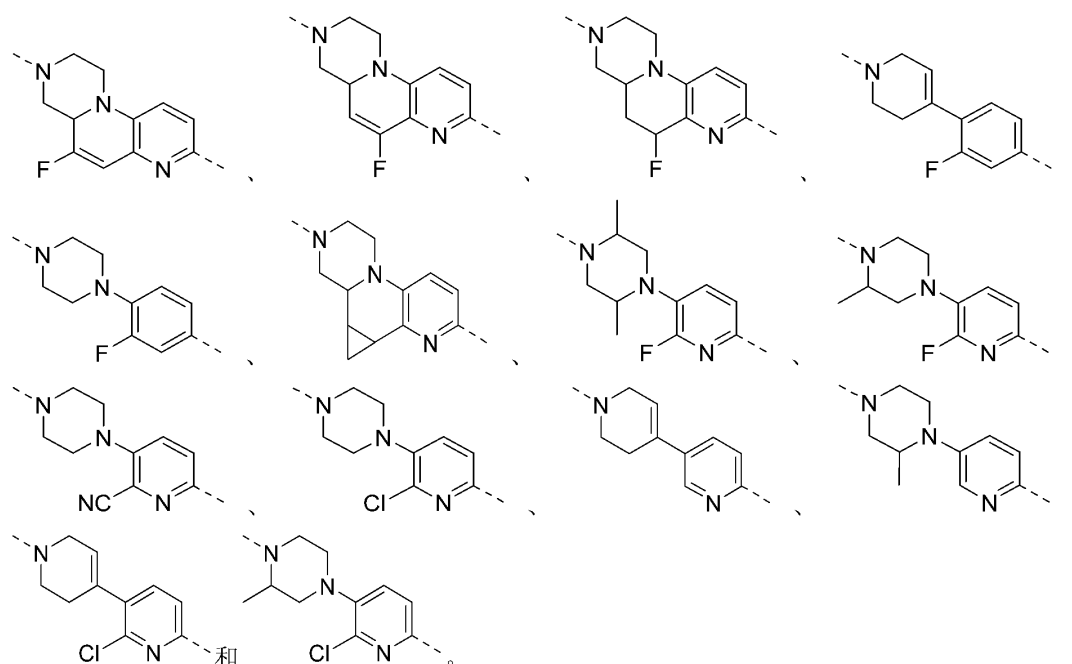
18. 根据权利要求1所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 结构单元  选自 、、、、和F。

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

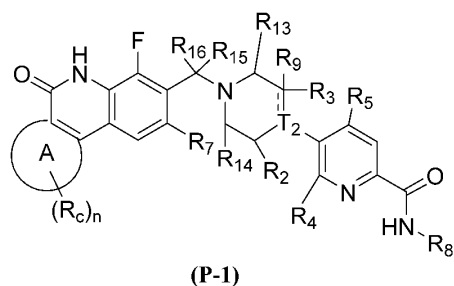
20. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 结构单元  选自  和 。

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





22. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其化合物具有式 (P-1) 所示结构,

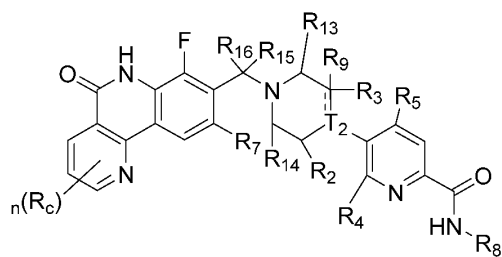


(P-1)

其中, 环 A 选自吡啶基;

R₂、R₃、R₄、R₅、R₇、R₈、R₉、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R_c、T₂、n 和 --- 如权利要求 1 所定义。

23. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其化合物具有式 (P-2) 所示结构,



(P-2)

其中, --- 选自单键或双键;

T₂ 选自 C 和 N;

R₂ 选自 H 和 C₁₋₃ 烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

R₃ 选自 H 和卤素;

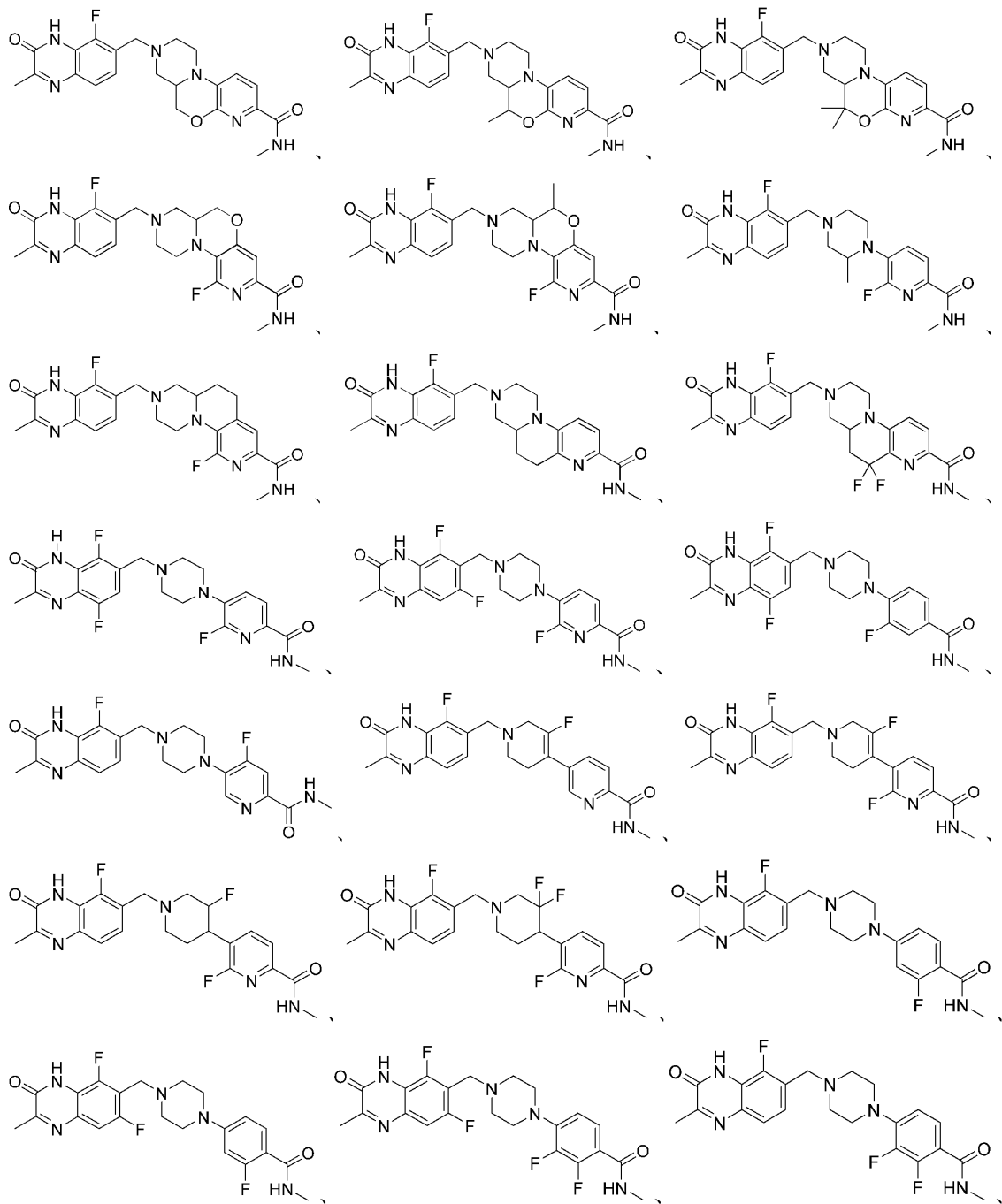
R₄ 选自 H、卤素、CN、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基;

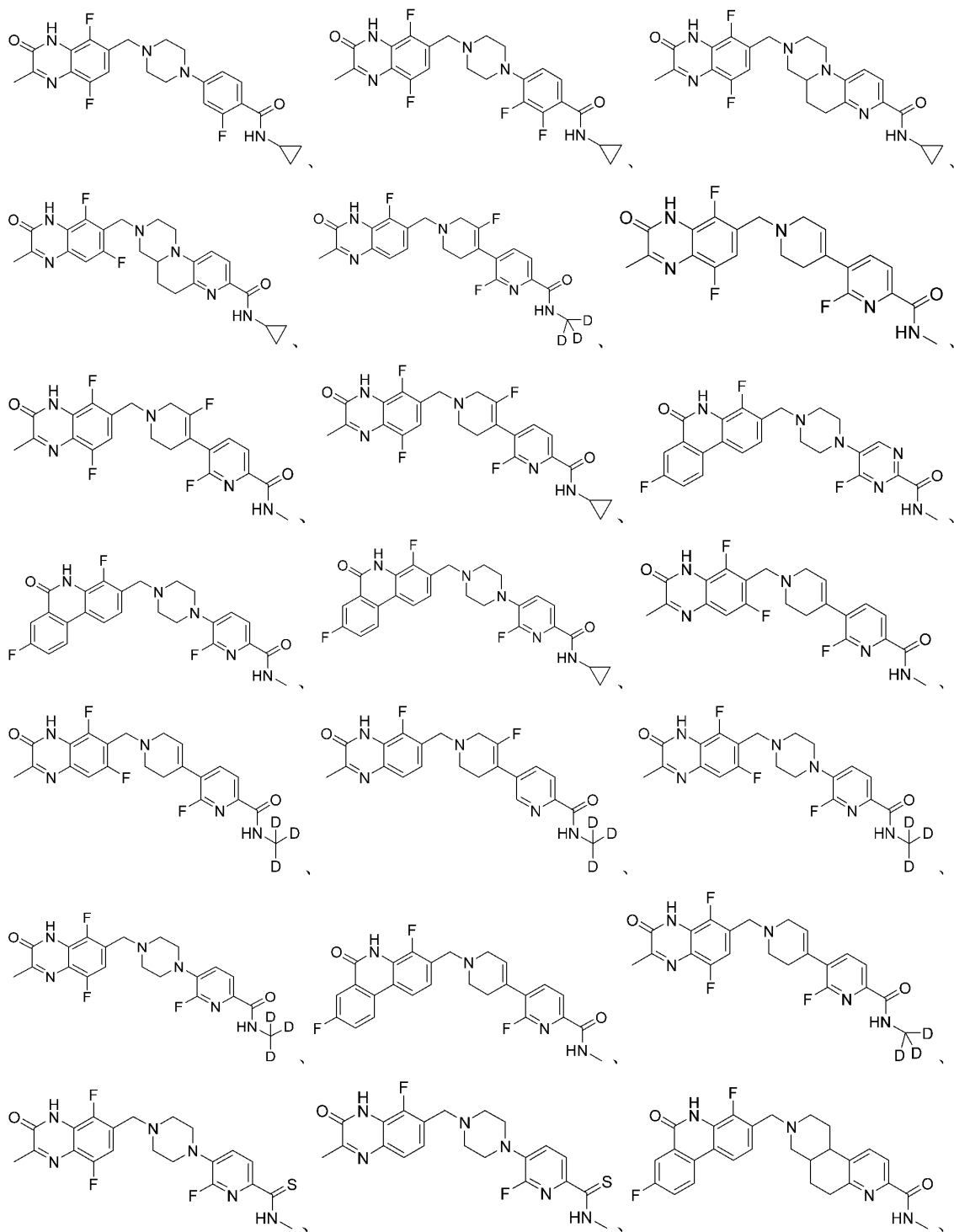
R₅选自H、卤素、CN、C₁₋₃烷基和C₁₋₃烷氧基；

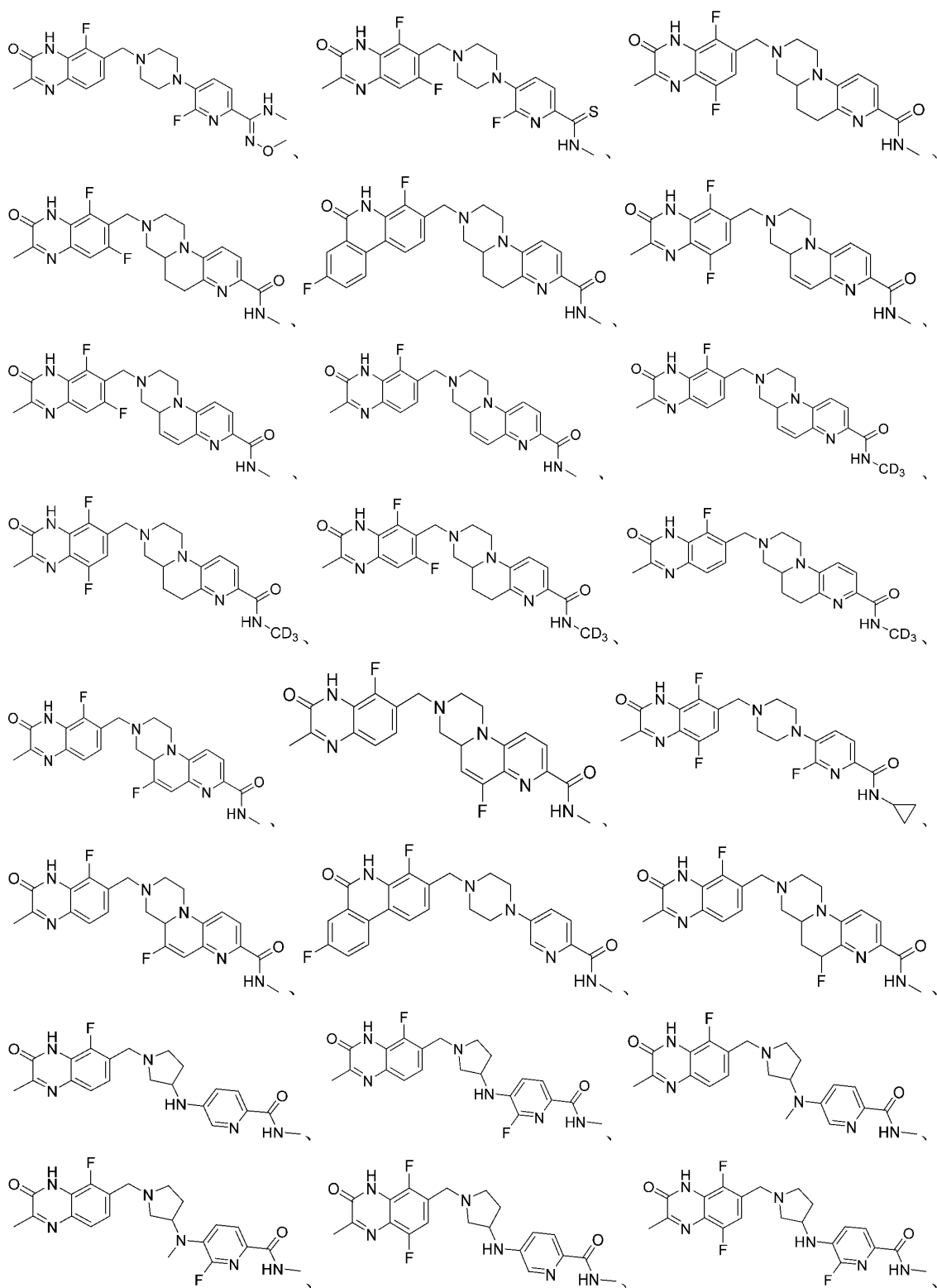
R₉不存在，或者选自H和卤素；

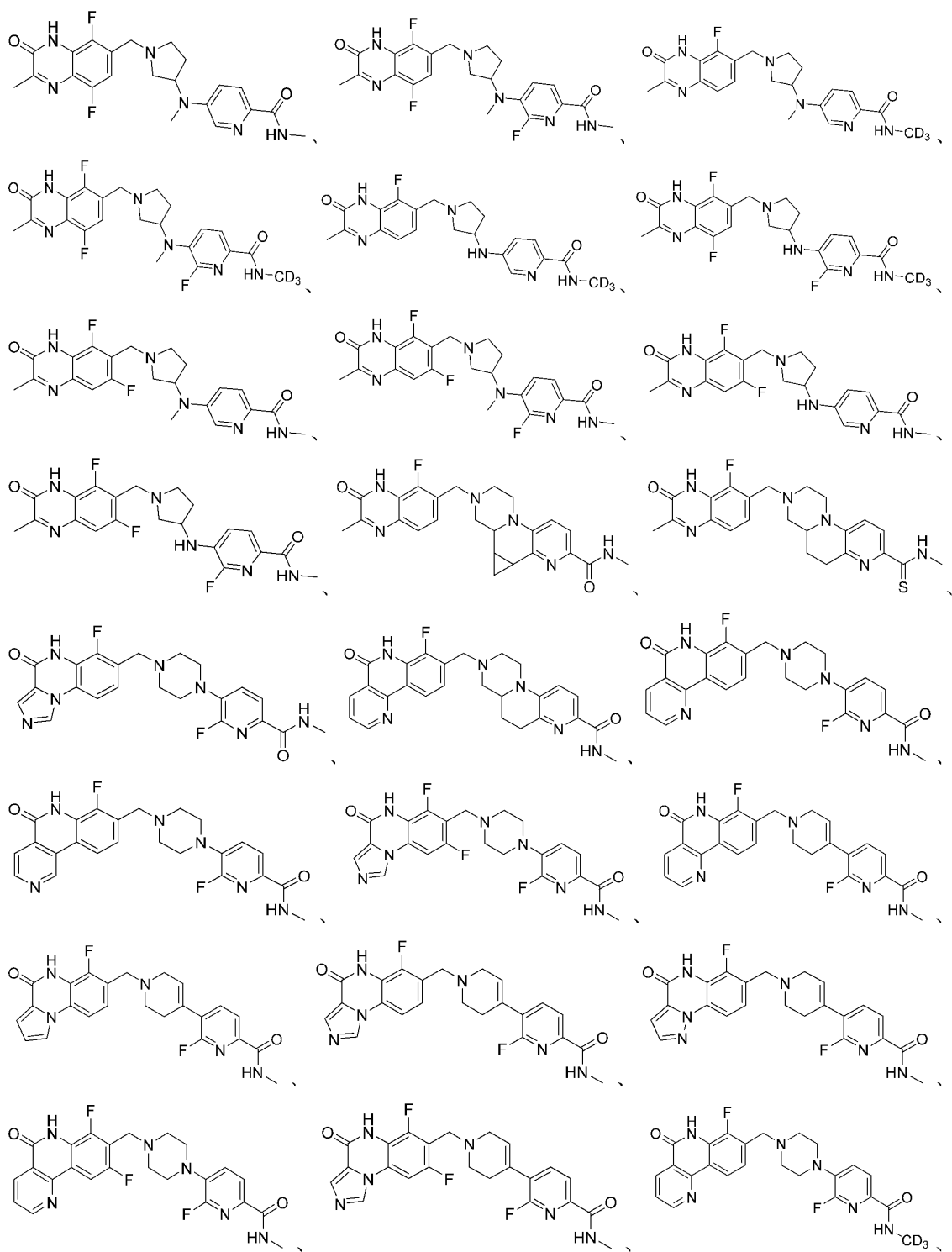
R₇、R₈、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R_c和n如权利要求1所定义。

24. 下列所示化合物或其药学上可接受的盐，

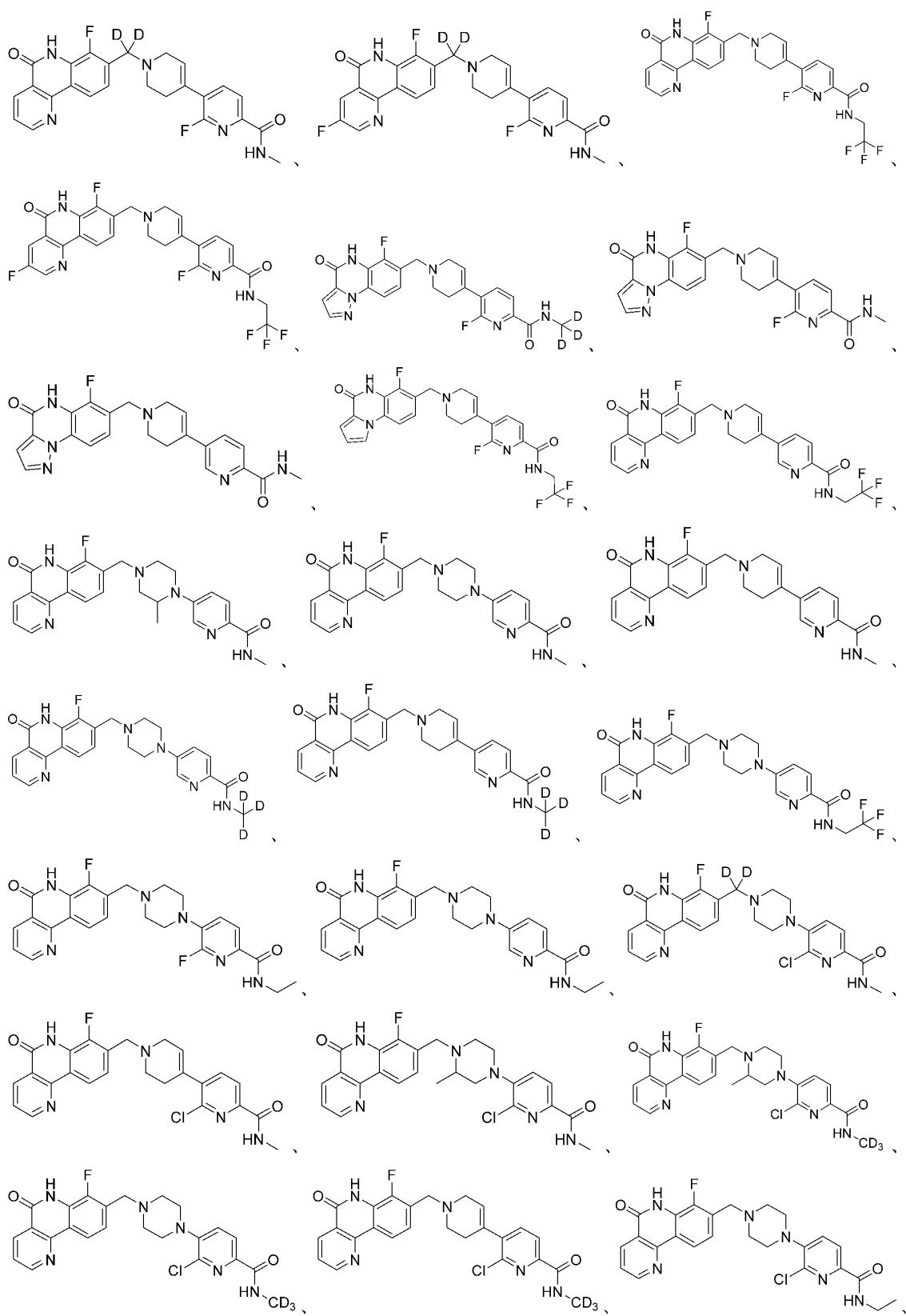


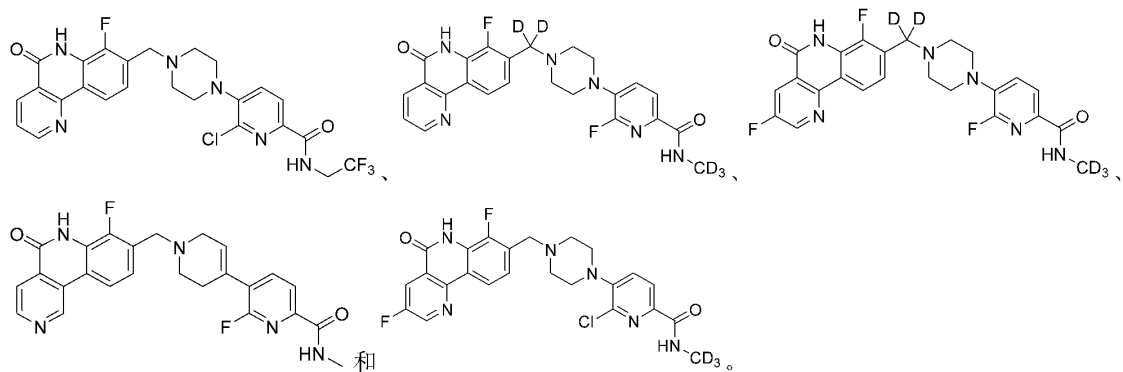




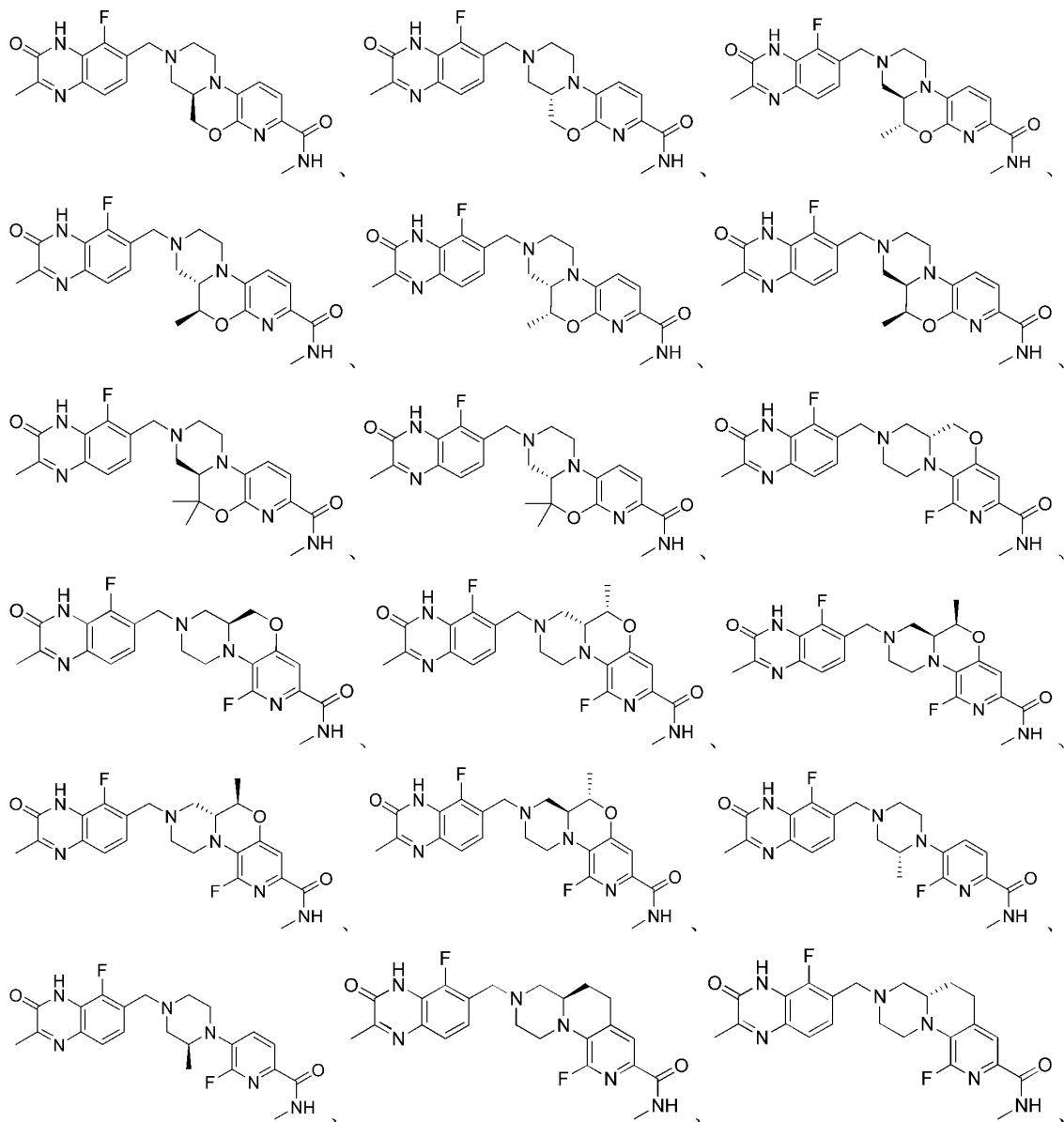


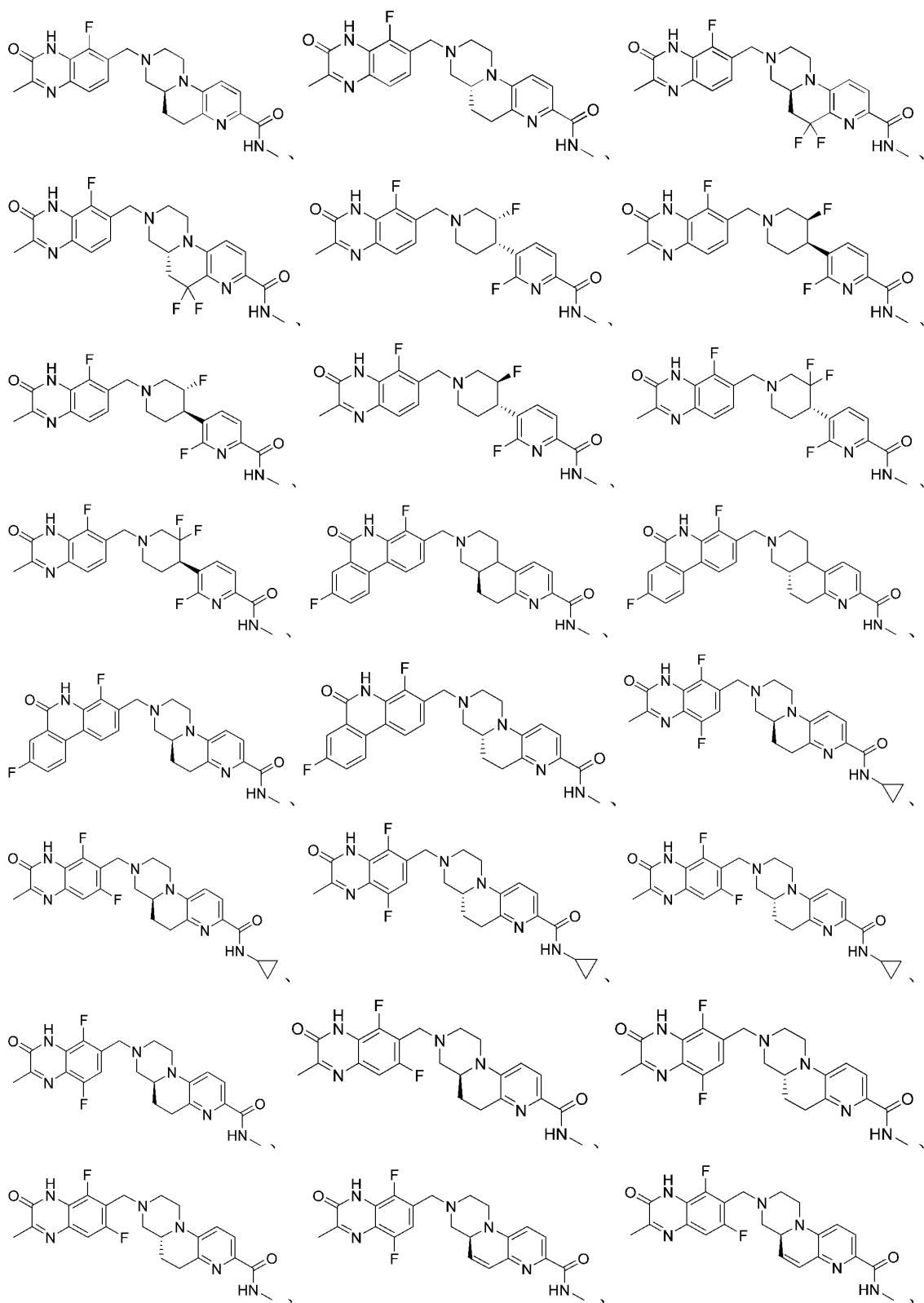


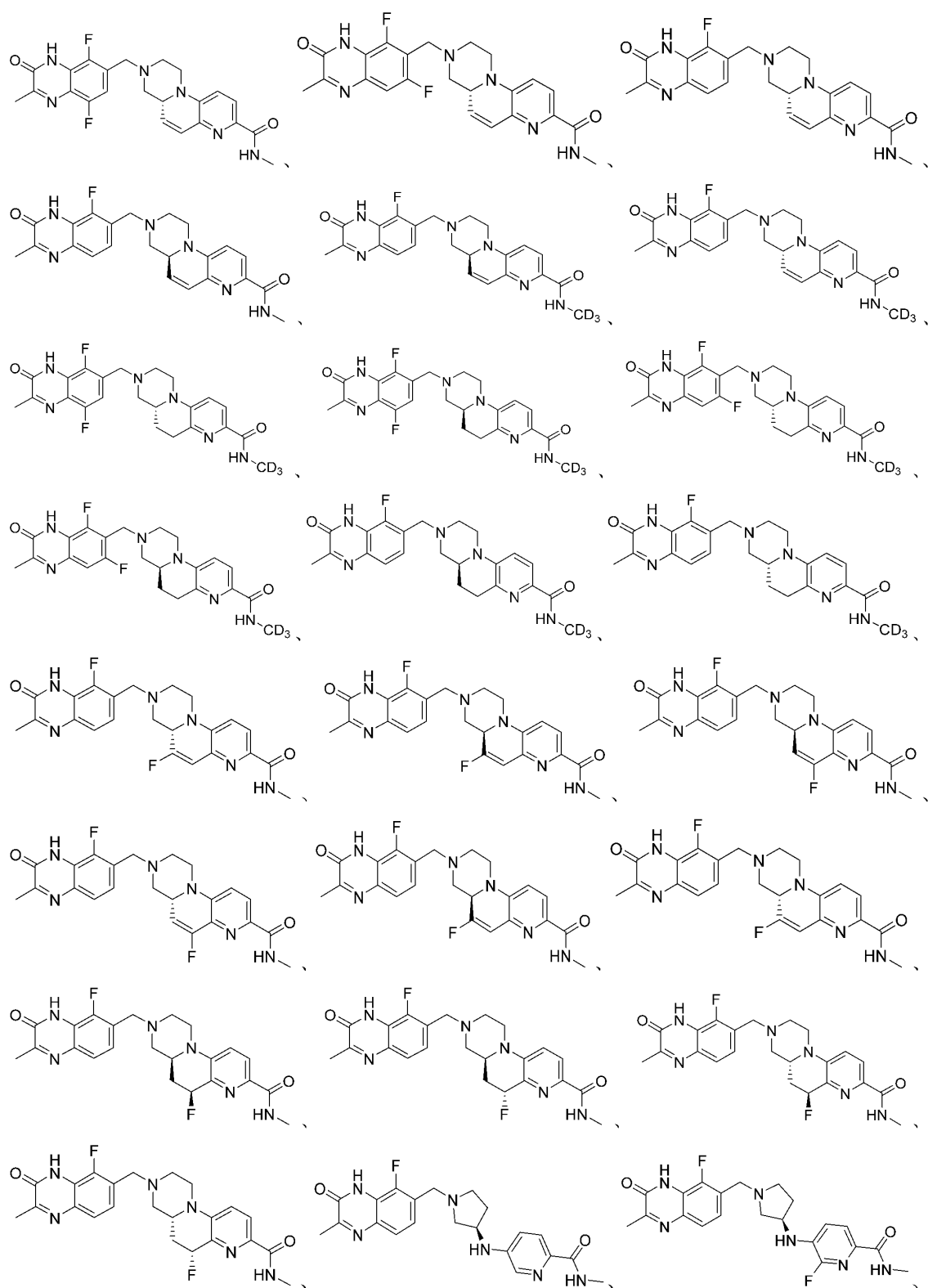


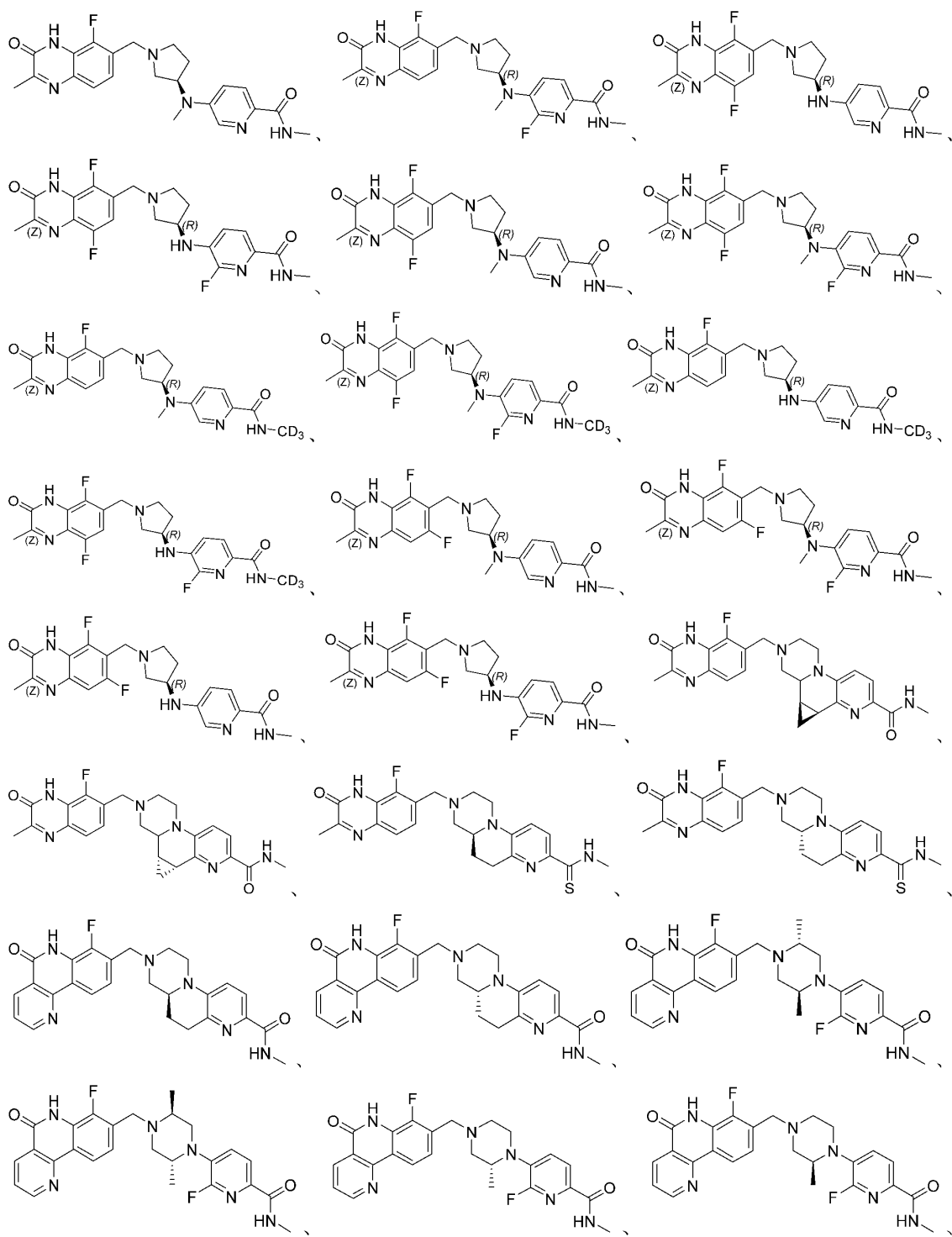


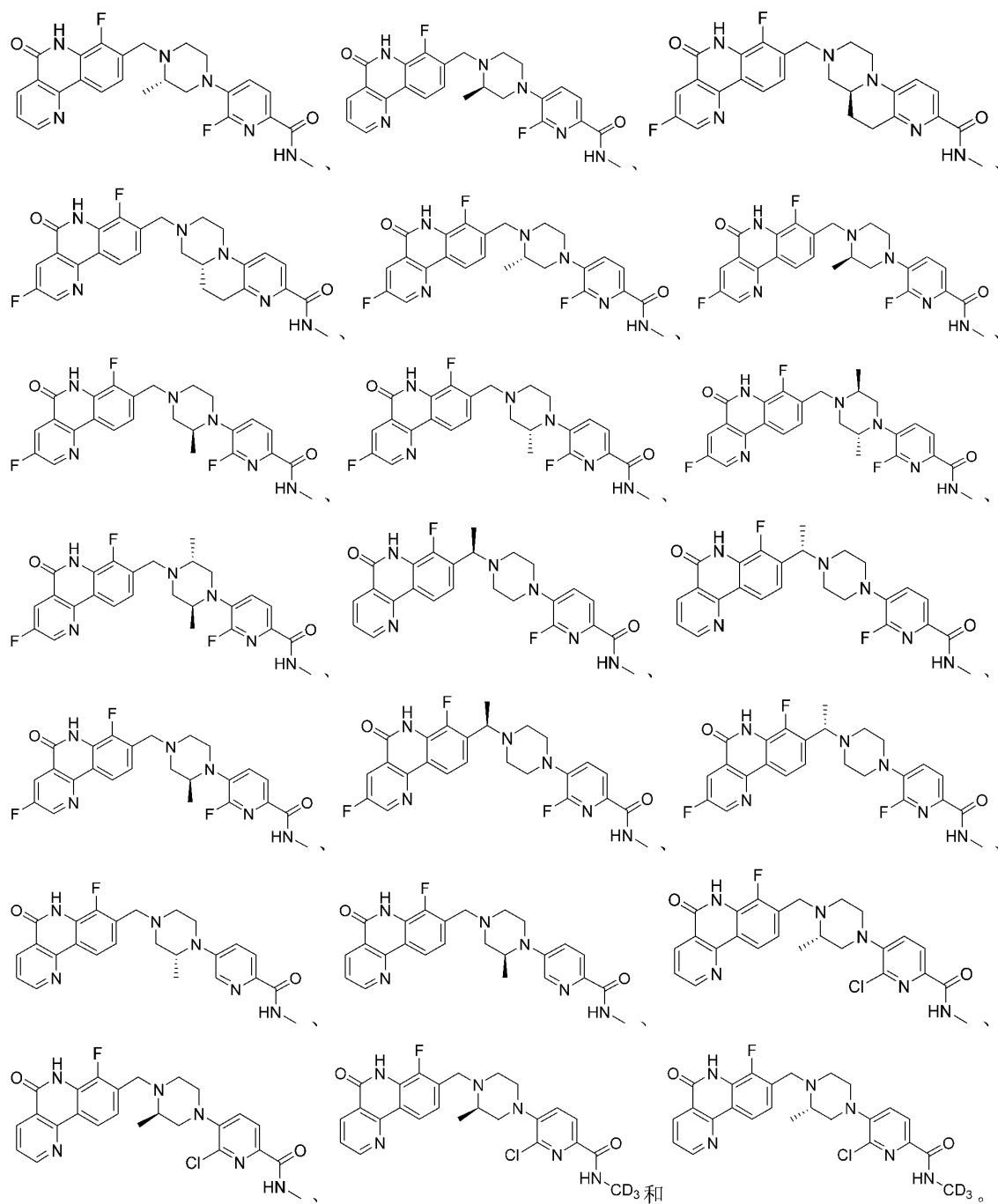
25. 根据权利要求 24 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其化合物选自,











26. 一种药物组合物, 包括治疗有效量的根据权利要求 1~25 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。
27. 根据权利要求 1~25 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或者权利要求 26 所述组合物在制备治疗实体瘤药物中的应用。
28. 根据权利要求 27 所述应用, 其中实体瘤指卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌和脑胶质瘤等实体瘤。