

亚磺酰亚胺类化合物及其应用

本申请主张如下优先权：

CN202110694497.1，申请日：2021年06月22日；

CN202210002094.0，申请日：2022年01月14日；

CN202210665753.9，申请日：2022年06月13日。

技术领域

本发明涉及一类亚磺酰亚胺类化合物及其应用，具体涉及式（II）所示的化合物或其药学上可接受的盐。

背景技术

Janus激酶 (Janus kinases, JAKs)家族是一类细胞内的非受体酪氨酸激酶，它们主要负责调控由细胞因子受体介导的信号传导通路，这些信号通路可由多种细胞因子、生长因子以及受体激活，并参与多种类型细胞的增殖、分化、凋亡，血管生成以及免疫调节等重要的生理过程。Janus激酶家族在哺乳动物体内包括JAK1、JAK2、JAK3和TYK2 (tyrosine kinase 2) 4个不同的亚型。

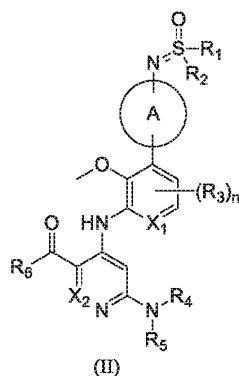
和同族的其它激酶一样，TYK2结构上也由7个同源结构域 (JAK homology domain, JH)组成4个保守结构域，包括C端的假激酶区 (pseudo-kinase domain, JH2)和激酶区 (kinase domain, JH1)，以及N端FERM (Four.1 protein, Ezrin, Radixin, Moesin)区和SH2结构域 (src homology 2 domain)。

TYK2在细胞内与JAK2形成二聚体介导IL-23、IL-12的信号传导，还可以与JAK1形成二聚体介导I型干扰素的应答，这些细胞因子与银屑病、炎症性肠病 (IBD)和系统性红斑狼疮 (SLE)等多种炎症和自身免疫性疾病的发病机制有关。通过对TYK2的抑制，可以阻断一些炎性细胞因子的信号传导通路，达到治疗相关疾病的目的。

目前的 TYK2 抑制剂主要包括抑制激酶区 (JH1)的正构抑制剂和抑制假激酶区 (JH2)的别构抑制剂。正构抑制剂以 Pfizer 的 PF-06826647 为代表，用于治疗斑和溃疡性结肠炎等疾病，目前处于二期临床。而别构抑制剂以 BMS-986165 为代表，治疗块状银屑病的临床试验已推进至三期，临床效果突出，且安全性好，同时还有包括克罗恩病、银屑病关节炎和系统性红斑狼疮等多种自身免疫类疾病处于临床研究中。除了 BMS-986165, Nimbus 也有多款 TYK2 别构抑制剂在临床前筛选中，近期报导的海思科收购的 Fronthera 的 TYK2 别构抑制剂 FTP-637 正在准备进入一期临床。

发明内容

本发明提供式(II)化合物或其药学上可接受的盐，



其中,

环 A 为 6 元杂芳基;

X_1 和 X_2 分别独立地选自 N 和 CH;

R_1 和 R_2 独立地选自 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2、3 或 4 个 R_a 取代;

或者 R_1 、 R_2 和与其相连的 S 原子一起形成 4-6 元杂环烷基, 所述 4-6 元杂环基任选被 1、2、3 或 4 个 R_a 取代;

R_3 各自独立选自氢、氘、氟、氯、溴、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基;

R_4 选自氢、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{41}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{42}\text{R}_{43}$ 、5-10 元杂芳基和苯基, 所述 5-10 元杂芳基和苯基任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代;

R_{41} 选自 C_{1-3} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、5-6 元杂芳基、苯基和 4-6 元杂环烷基, 所述 C_{1-3} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、5-6 元杂芳基、苯基和 4-6 元杂环烷基任选被 1、2、3 和 4 个 R_c 取代;

R_{42} 选自氢和 C_{1-3} 烷基;

R_{43} 选自 C_{1-3} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、5-6 元杂芳基和 4-6 元杂环烷基, 所述 C_{1-3} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、5-6 元杂芳基和 4-6 元杂环烷基任选被 1、2、3 和 4 个 R_c 取代;

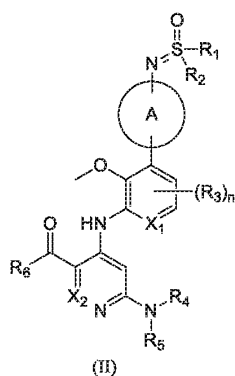
R_5 选自氢和 C_{1-3} 烷基;

R_6 选自 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-3}$ 烷基和 $-\text{NH}-\text{C}_{3-6}$ 环烷基, 所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-3}$ 烷基和 $-\text{NH}-\text{C}_{3-6}$ 环烷基任选被 1、2、3 或 4 个 R_d 取代;

R_a 、 R_b 、 R_c 和 R_d 独立地选自 H、氘、氟、氯、溴、碘、CN、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基;

n 选自 0、1、2 和 3。

本发明提供式(II)化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

环 A 为 6 元杂芳基;

X_1 和 X_2 独立地选自 N 和 CH;

R_1 和 R_2 独立地选自 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2、3 或 4 个 R_a 取代;

或者 R_1 、 R_2 和与其相连的 S 原子一起形成 4-6 元杂环基, 所述 4-6 元杂环基任选被 1、2、3 或 4 个 R_a 取代;

R_3 各自独立选自氢、氟、氯、溴、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基;

R_4 选自氢、 $-C(=O)R_{41}$ 和 5-6 元杂芳基, 所述 5-6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代;

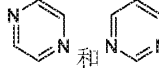
R_{41} 选自 C_{1-3} 烷基和 C_{3-6} 环烷基, 所述 C_{1-3} 烷基和 C_{3-6} 环烷基任选被 1、2、3 和 4 个 R_c 取代;

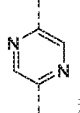
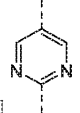
R_5 选自氢和 C_{1-3} 烷基;

R_6 选自 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 $-NH-C_{1-3}$ 烷基和 $-NH-C_{3-6}$ 环烷基, 所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 $-NH-C_{1-3}$ 烷基和 $-NH-C_{3-6}$ 环烷基任选被 1、2、3 或 4 个 R_d 取代;

R_a 、 R_b 、 R_c 和 R_d 独立地选自 H、氟、氯、溴、碘、CN、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基;

n 为 0、1、2 或 3。

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

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

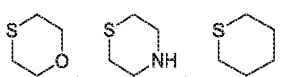
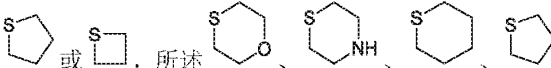
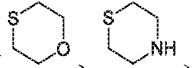
在本发明的一些技术方案中, 上述 R_1 和 R_2 独立地选自甲基、乙基和丙基, 所述甲基、乙基和丙基任选被 1、2、3 或 4 个 R_a 取代, 其他变量如本发明所定义。

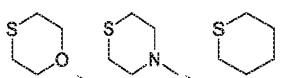
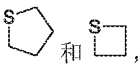
在本发明的一些技术方案中, 上述 R_1 和 R_2 独立地选自甲基和乙基, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中, 上述 R_1 和 R_2 独立地选自甲基, 其他变量如本发明所定义。

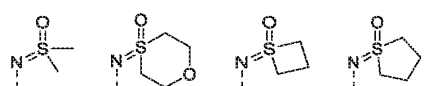
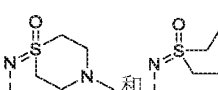
在本发明的一些技术方案中, 上述 R_1 、 R_2 和与其相连的 S 原子一起形成 4-6 元杂环基, 所述 4-6 元杂

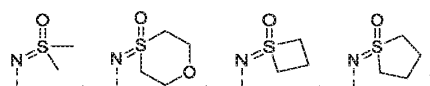
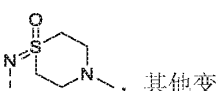
环基任选被 1、2、3 或 4 个 R_a 取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述 R_1 、 R_2 和与其相连的 S 原子一起形成 、或 ，所述 和 任选被 1、2、3 或 4 个 R_a 取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述 R_1 、 R_2 和与其相连的 S 原子一起形成 、和 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述 R_a 选自氢，其他变量如本发明所定义。

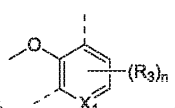
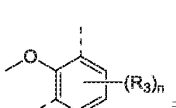
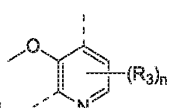
在本发明的一些技术方案中，上述结构单元 选自 、和 ，其他变量如本发明所定义。

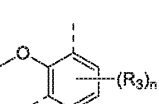
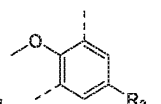
在本发明的一些技术方案中，上述结构单元 选自 、或 ，其他变量如本发明所定义。

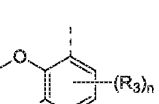
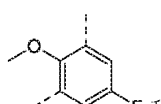
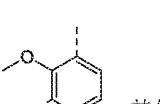
在本发明的一些技术方案中，上述各 X_1 选自 N，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述各 X_1 选自 CH，其他变量如本发明所定义。

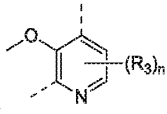
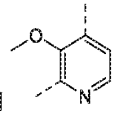
在本发明的一些技术方案中，上述各 R_3 独立地选自氢和氟，其他变量如本发明所定义。

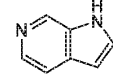
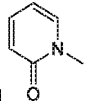
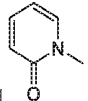
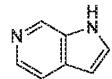
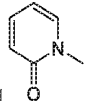
在本发明的一些技术方案中，上述结构单元 选自 和 ，其他变量如本发明所定义。

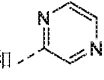
在本发明的一些技术方案中，上述 选自 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述 选自 和 ，其他变量如本发明所定义。

所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述  选自 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述 R_4 选自氢、 $-C(O)R_{41}$ 、 $-C(O)NR_{42}R_{43}$ 、、、、和 ，所述 、、和 任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述 R_4 选自氢、 $-C(O)R_{41}$ 、和 ，所述 和 任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述 R_b 选自氢、氟、氯、CN、 NH_2 、甲基、乙基、甲氧基和乙氧基，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述 R_b 选自氢、氟、CN 和甲基，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述 R_b 选自氢，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述 R_b 选自氟，其他变量如本发明所定义。

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

在本发明的一些技术方案中，上述 R_b 选自甲基，其他变量如本发明所定义。

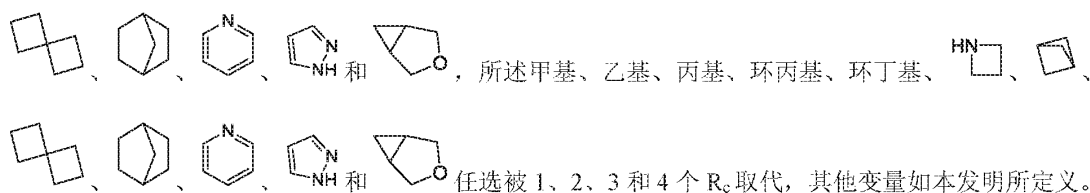
在本发明的一些技术方案中，上述 R_b 选自甲氧基，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述 R_{41} 选自甲基、乙基、丙基、 C_{3-8} 环烷基、5-6 元杂芳基和 4-6 元杂环烷基，所述甲基、乙基、丙基、 C_{3-8} 环烷基、5-6 元杂芳基和 4-6 元杂环烷基任选被 1、2、3 和 4 个 R_c 取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述 R_{41} 选自甲基、乙基、丙基和 C_{3-4} 环烷基，所述甲基、乙基、丙基和 C_{3-4} 环烷基任选被 1、2、3 和 4 个 R_c 取代，其他变量如本发明所定义。

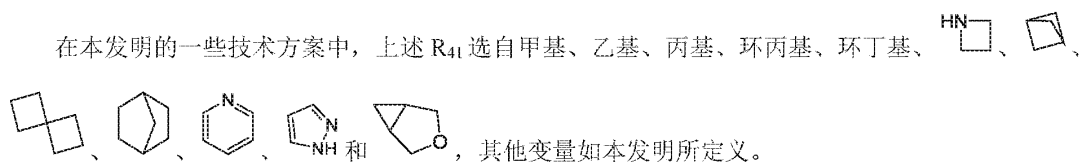
在本发明的一些技术方案中，上述 C_{3-4} 环烷基选自环丙基和环丁基，所述环丙基和环丁基任选被 1、2、3 和 4 个 R_c 取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述 R_{41} 选自甲基、乙基、丙基、环丙基、环丁基、、、



在本发明的一些技术方案中, 上述 R_{41} 选自环丙基和环丁基, 其他变量如本发明所定义。

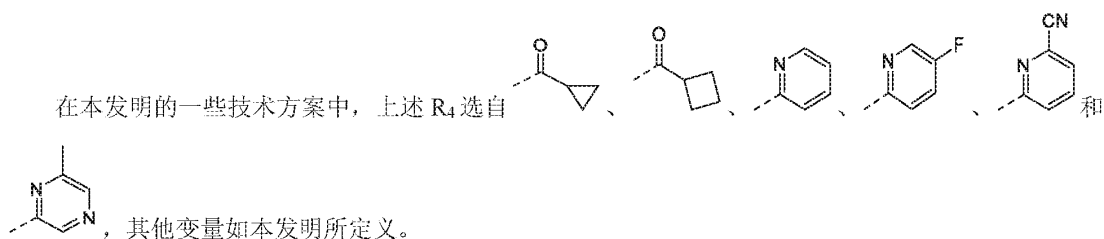
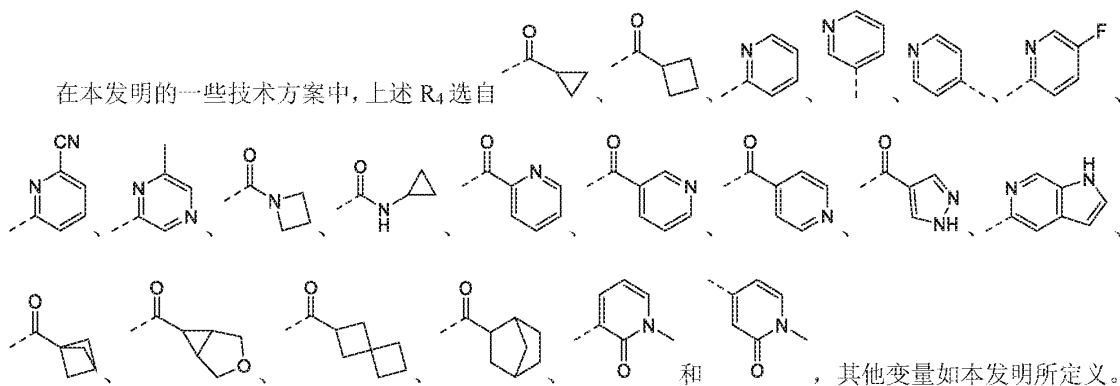
在本发明的一些技术方案中，上述 R_c 为氢，其他变量如本发明所定义。



在本发明的一些技术方案中, 上述 R_{42} 选自氢, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中, 上述 R_{43} 选自甲基、乙基、丙基、环丙基、环丁基, 所述甲基、乙基、丙基、环丙基和环丁基任选被 1、2、3 和 4 个 R_c 取代, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中, 上述 R_{43} 选自环丙基, 其他变量如本发明所定义。



在本发明的一些技术方案中，上述 R₅ 选自氢、甲基和乙基，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述 R_5 选自氢，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中, 上述 R_5 选自甲基, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中, 上述 R_6 选自甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、- $NHCH_3$ 、- $NHCH_2CH_3$ 、- NH -环丙基和- NH -环丁基, 所述甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环

丁基、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-NH-环丙基和-NH-环丁基任选被 1、2、3 或 4 个 R_d 取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述 R₆ 选自甲基、乙基、-NHCH₃ 和环丙基，所述甲基、乙基、-NHCH₃ 和环丙基任选被 1、2、3 或 4 个 R_d 取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述 R₆ 选自甲基、乙基和-NHCH₃，所述甲基、乙基和-NHCH₃ 任选被 1、2、3 或 4 个 R_d 取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述 R_d 选自氢，其他变量如本发明所定义。

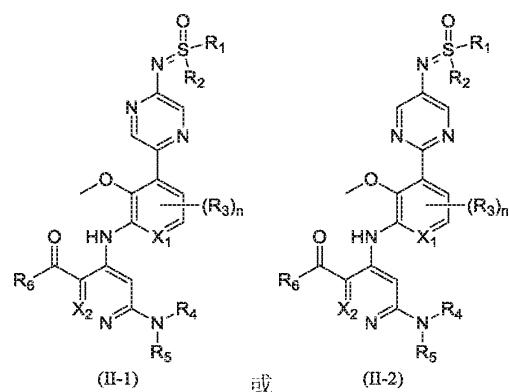
在本发明的一些技术方案中，上述 R_d 选自氘，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述 R_d 选自甲氧基，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，上述 R₆ 选自-CH₂CD₃、-CH₂CH₃、-NHCD₃、-C 水 CH₃、-CH₃ 和环丙基，其他变量如本发明所定义。

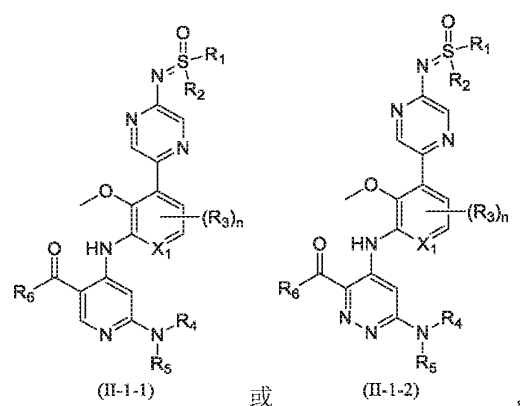
在本发明的一些技术方案中，上述 R₆ 选自-CH₂CD₃、-CH₂CH₃、-NHCD₃ 和-C 水 CH₃，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，化合物如式 (II-1) 或 (II-2) 所示：



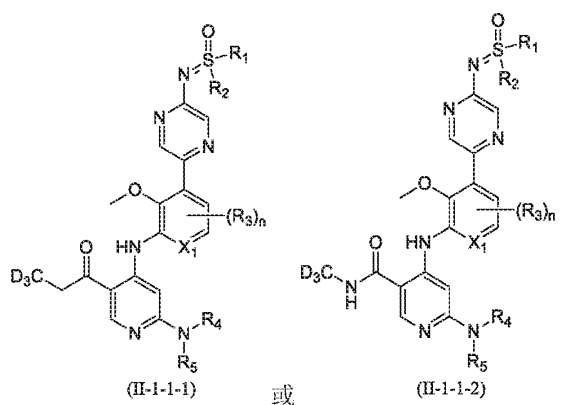
其中，R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、X₁、X₂ 和 n 如本发明所定义。

在本发明的一些技术方案中，化合物如式 (II-1-1) 或 (II-1-2) 所示：



其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 X_1 和 n 如本发明所定义。

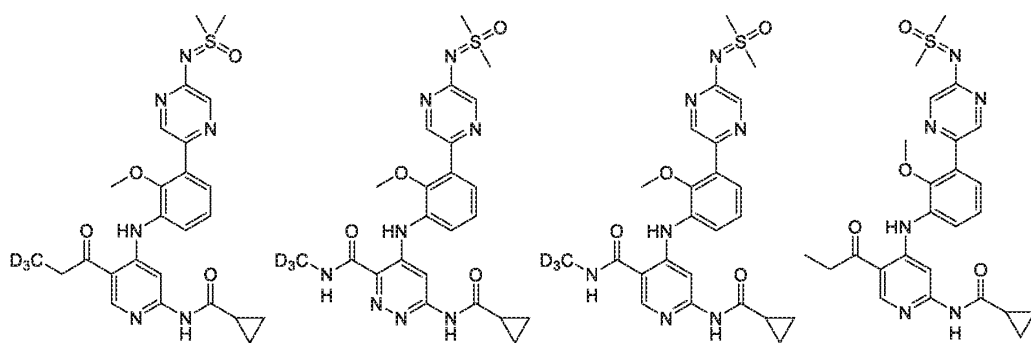
在本发明的一些技术方案中, 化合物如式 (II-1-1-1) 或 (II-1-1-2) 所示:

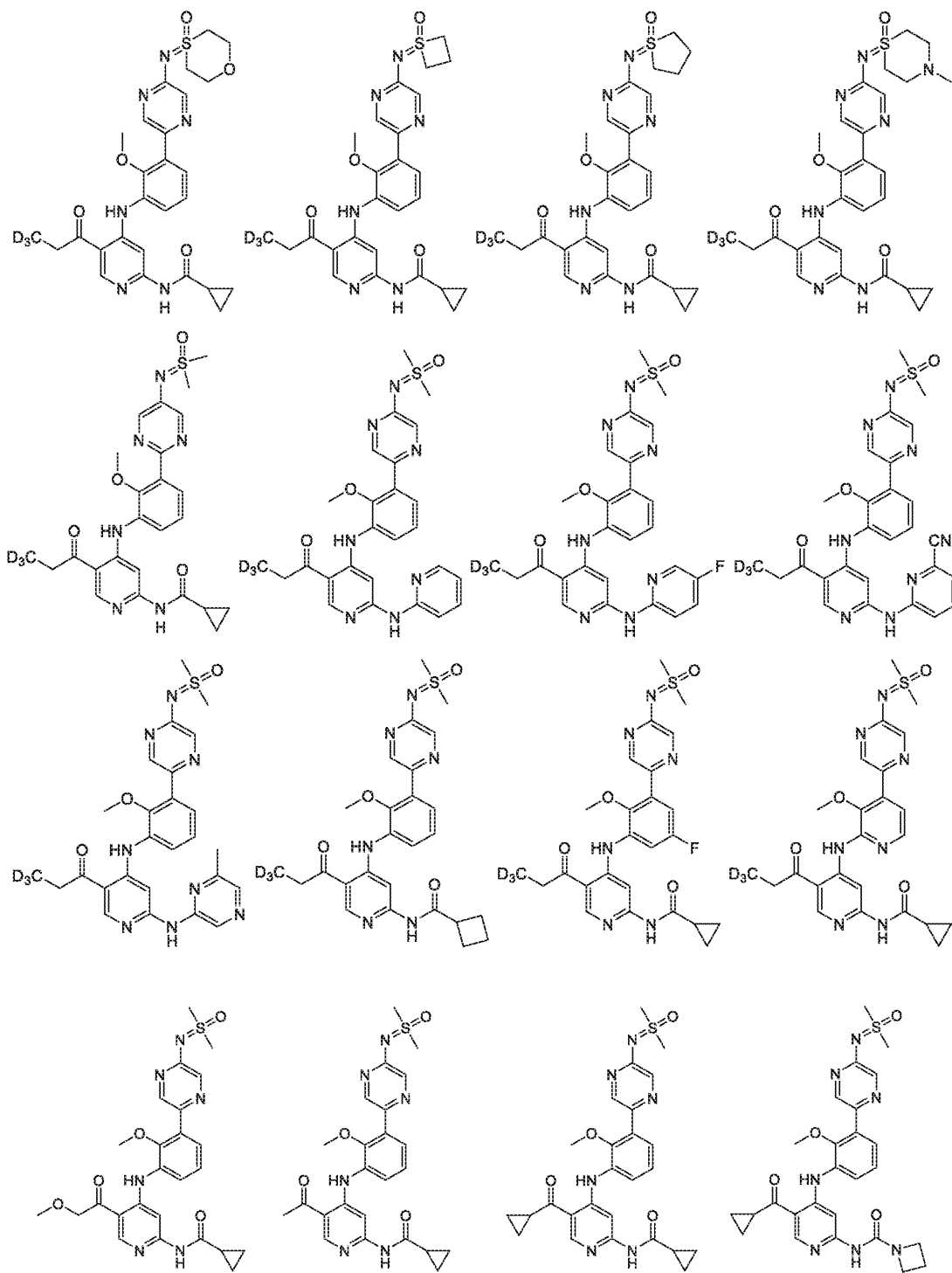


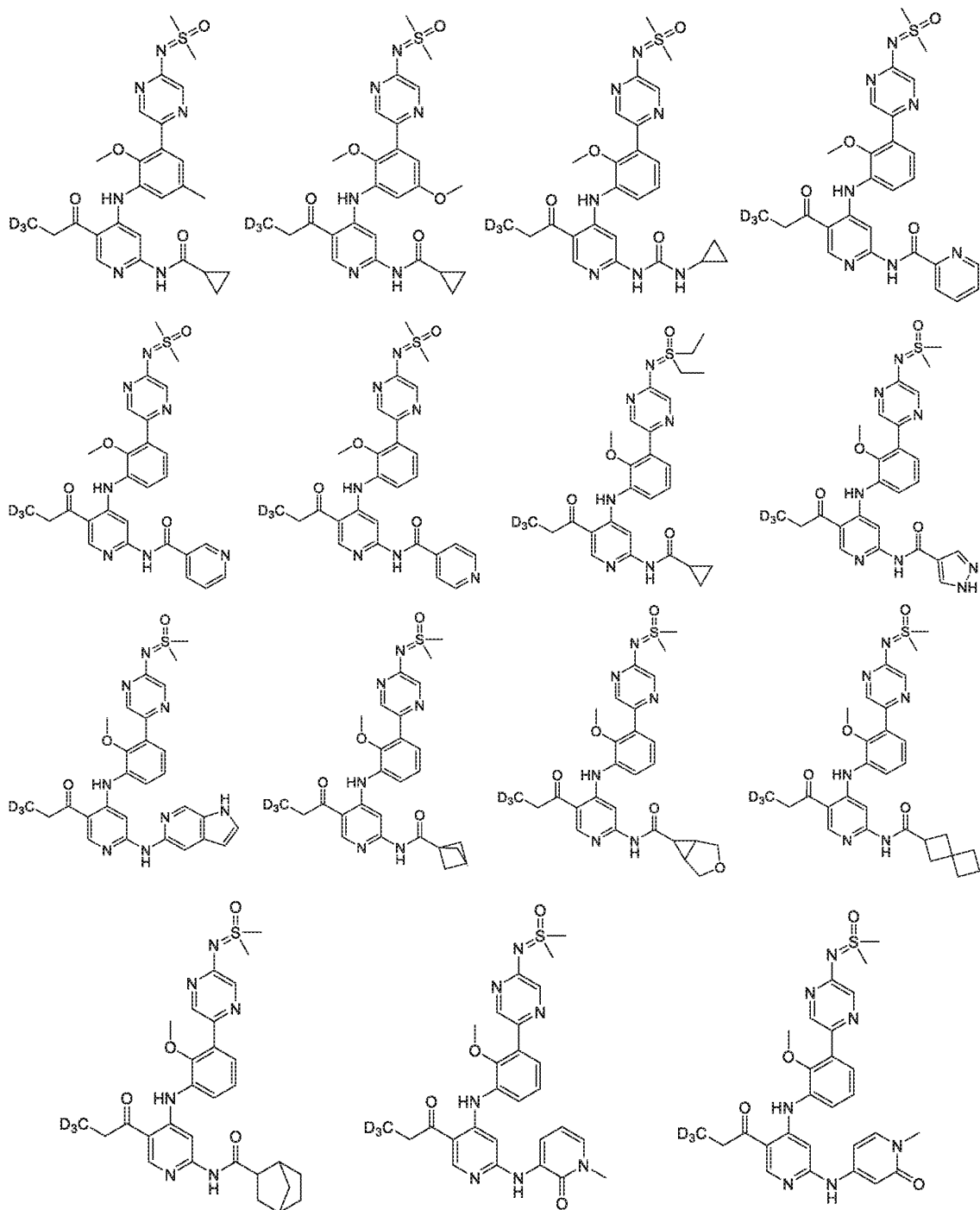
其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 X_1 和 n 如本发明所定义。

本发明还有一些技术方案是由上述各变量自由组合而来。

在本发明的一些方案中, 上述化合物选自,







本发明还提供了上述化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗 Tyk2 JH2 相关疾病的药物中的应用。

本发明还提供一种在需要的受试者中治疗与 Tyk2 JH2 相关的疾病的方法，包括向受试者提供有效剂量的上述任意技术方案所限定的化合物或其药学上可接受的盐。

技术效果

本发明化合物具有较强的Tyk2假激酶区 (Tyk2 JH2) 抑制活性。

定义与说明

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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%。

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

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

除非另有说明, 术语“D”或“ ^2H ”指的是氢的另一种稳定形态的同位素“氘”, 也被称为重氢。

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。氧取代不会发生在芳香基上。

术语“任选被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

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

当一个连接基团的数量为 0 时，比如- (CRR)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。

当一个取代基为空缺时，表示该取代基是不存在的，比如 A-X 中 X 为空缺时表示该结构实际上是 A。当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到被取代的基团上时，这种取代基可以通过其任何原子相键合，例如，吡啶基作为取代基可以通过吡啶环上任意一个碳原子连接到被取代的基团上。

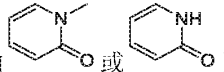
除非另有规定，“6 元杂芳环”和“6 元杂芳基”可以互换使用，术语“6 元杂芳基”表示由 6 个环原子组成的具有共轭 π 电子体系的单环基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子。其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化 (即 NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2)。6 元杂芳基可通过杂原子或碳原子连接到分子的其余部分。所述 6 元杂芳基，所述 6 元杂芳基的实例包括但不限于吡啶基 (包括 2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基等)、吡嗪基或噻啶基 (包括 2-噻啶基和 4-噻啶基等)。

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，术语“4-6 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 4 至 6 个环原子组成的饱和和环状基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子，其中氮原子任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化 (即 NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2)。其包括单环和双环体系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外，就该“4-6 元杂环烷基”而言，杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述 4-6 元杂环烷基包括 5-6 元、4 元、5 元和 6 元杂环烷基等。4-6 元杂环烷基的实例包

包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基 (包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等)、四氢呋喃基 (包括四氢呋喃-2-基等)、四氢吡喃基、哌啶基 (包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-哌啶基等)、哌嗪基 (包括 1-哌嗪基和 2-哌嗪基等)、吗啉基 (包括 3-吗啉基和 4-吗啉基等)、二噁烷基、二噻烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噻唑基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基、高哌嗪基或高哌啶基等。

除非另有规定, 本发明术语“5-10 元杂芳环”和“5-10 元杂芳基”可以互换使用, 术语“5-10 元杂芳基”是表示由 5 至 10 个环原子组成的具有共轭 π 电子体系的环状基团, 其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子, 其余为碳原子。其可以是单环、稠合双环或稠合三环体系, 其中各个环均为芳香性的。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)。5-10 元杂芳基可通过杂原子或碳原子连接到分子的其余部分。所述 5-10 元杂芳基包括 5-8 元、5-7 元、5-6 元、5 元和 6 元杂芳基等。所述 5-10 元杂芳基的实例包括但不限于吡咯基 (包括 *N*-吡咯基、2-吡咯基和 3-吡咯基等)、吡唑基 (包括 2-吡唑基和 3-吡唑基等)、咪唑基 (包括 *N*-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基和 5-咪唑基等)、噁唑基 (包括 2-噁唑基、4-噁唑基和 5-噁唑基等)、三唑基 (1*H*-1,2,3-三唑基、2*H*-1,2,3-三唑基、1*H*-1,2,4-三唑基和 4*H*-1,2,4-三唑基等)、四唑基、异噻唑基 (3-异噻唑基、4-异噻唑基和 5-异噻唑基等)、噻唑基 (包括 2-噻唑基、4-噻唑基和 5-噻唑基等)、呋喃基 (包括 2-呋喃基和 3-呋喃基等)、噻吩基 (包括 2-噻吩基和 3-噻吩基等)、吡啶基 (包括 2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基等)、吡嗪基、嘧啶基 (包括 2-嘧啶基和 4-嘧啶基等)、苯并噻唑基 (包括 5-苯并噻唑基等)、嘌呤基、苯并咪唑基 (包括 2-苯并咪唑基等)、苯并噁唑基、喹啉基 (包括 5-喹啉基等)、异喹啉基 (包括 1-异喹啉基和 5-异喹啉基等)、喹喔啉基 (包括 2-喹喔啉基和 5-喹喔啉基等)或喹啉基 (包括 3-喹啉基和 6-喹啉基等)、取代或未取代的吡啶酮基 (如 )。

除非另有规定, 本发明术语“5-6 元杂芳环”和“5-6 元杂芳基”可以互换使用, 术语“5-6 元杂芳基”表示由 5 至 6 个环原子组成的具有共轭 π 电子体系的单环基团, 其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子, 其余为碳原子。其中氮原子任选地被季铵化, 氮和硫杂原子可任选被氧化 (即 NO 和 S(O)_p, p 是 1 或 2)。5-6 元杂芳基可通过杂原子或碳原子连接到分子的其余部分。所述 5-6 元杂芳基包括 5 元和 6 元杂芳基。所述 5-6 元杂芳基的实例包括但不限于吡咯基 (包括 *N*-吡咯基、2-吡咯基和 3-吡咯基等)、吡唑基 (包括 2-吡唑基和 3-吡唑基等)、咪唑基 (包括 *N*-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基和 5-咪唑基等)、噁唑基 (包括 2-噁唑基、4-噁唑基和 5-噁唑基等)、三唑基 (1*H*-1,2,3-三唑基、2*H*-1,2,3-三唑基、1*H*-1,2,4-三唑基和 4*H*-1,2,4-三唑基等)、四唑基、异噻唑基 (3-异噻唑基、4-异噻唑基和 5-异噻唑基等)、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, “C₃₋₈ 环烷基”表示由 3 至 8 个碳原子组成的饱和环状碳氢基团, 其包括单环和双环体

系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环。所述 C₃₋₈ 环烷基包括 C₃₋₆、C₃₋₅、C₄₋₈、C₄₋₆、C₄₋₅、C₅₋₈ 或 C₅₋₆ 环烷基等；其可以是一价、二价或者多价。C₃₋₈ 环烷基的实例包括，但不限于，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等。

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

除非另有规定，“C₃₋₄ 环烷基”表示由 3 至 4 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 和 C₄ 环烷基等；其可以是一价、二价或者多价。C₃₋₄ 环烷基的实例包括，但不限于环丙基、环丁基。术语“离去基团”是指可以被另一种官能团或原子通过取代反应（例如亲核取代反应）所取代的官能团或原子。例如，代表性的离去基团包括三氟甲磺酸酯；氯、溴、碘；磺酸酯基，如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、对溴苯磺酸酯、对甲苯磺酸酯等；酰氧基，如乙酰氧基、三氟乙酰氧基等等。

术语“保护基”包括但不限于“氨基保护基”、“羟基保护基”或“巯基保护基”。术语“氨基保护基”是指适合用于阻止氨基氮位上副反应的保护基团。代表性的氨基保护基包括但不限于：甲酰基；酰基，例如链烷酰基（如乙酰基、三氯乙酰基或三氟乙酰基）；烷氧基羰基，如叔丁氧基羰基（Boc）；芳基甲氧羰基，如苄氧羰基（Cbz）和 9-苄基甲氧羰基（Fmoc）；芳基甲基，如苄基（Bn）、三苯甲基（Tr）、1,1-二-（4'-甲氧基苄基）甲基；甲硅烷基，如三甲基甲硅烷基（TMS）和叔丁基二甲基甲硅烷基（TBS）等等。术语“羟基保护基”是指适合用于阻止羟基副反应的保护基。代表性羟基保护基包括但不限于：烷基，如甲基、乙基和叔丁基；酰基，例如链烷酰基（如乙酰基）；芳基甲基，如苄基（Bn），对甲氧基苄基（PMB）、9-苄基甲基（Fm）和二苯基甲基（二苯甲基，DPM）；甲硅烷基，如三甲基甲硅烷基（TMS）和叔丁基二甲基甲硅烷基（TBS）等等。

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。

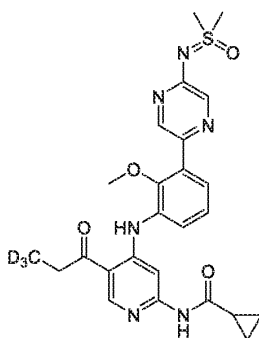
本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的常规方法来确认结构，如果本发明涉及化合物的绝对构型，则该绝对构型可以通过本领域常规技术手段予以确证。例如单晶X射线衍射法（SXRD），把培养出的单晶用Bruker D8 venture衍射仪收集衍射强度数据，光源为CuK α 辐射，扫描方式： ϕ/ω 扫描，收集相关数据后，进一步采用直接法（Shelxs97）解析晶体结构，便可以确证绝对构型。

化合物依据本领域常规命名原则或者使用 ChemDraw®软件命名，市售化合物采用供应商目录名称。

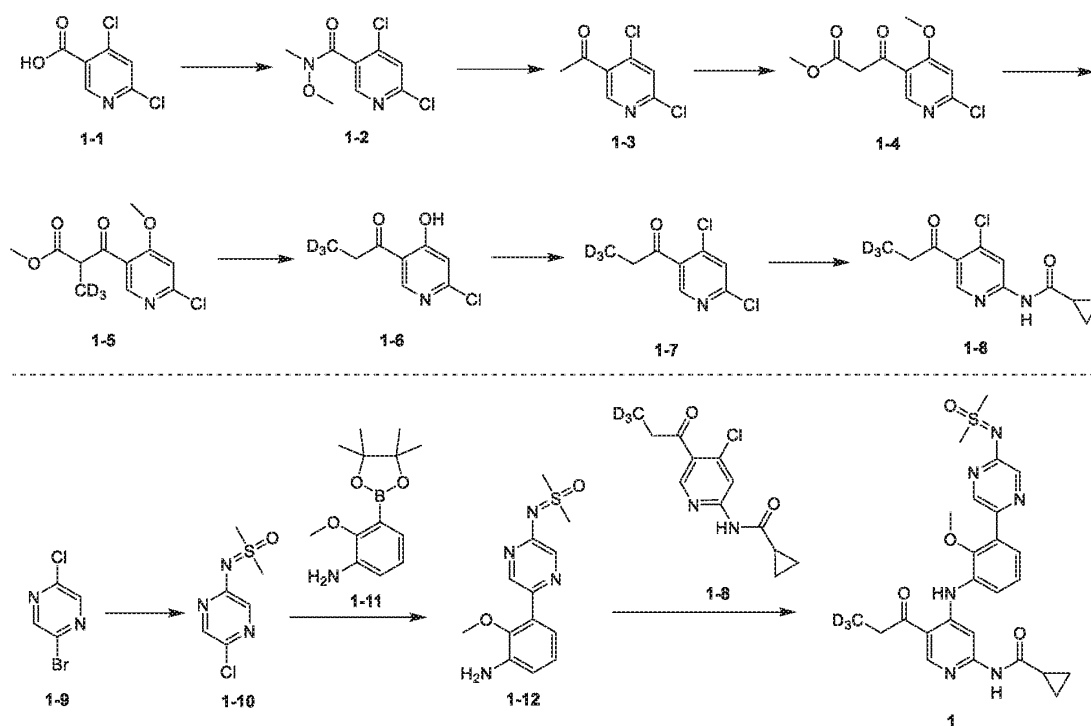
具体实施方式

下面通过实施例对本发明进行详细描述，但并不意味着对本发明任何不利限制。本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



合成路线:



步骤 1: 化合物 1-2 的合成

向化合物 1-1 (13 g, 67.71 mmol) 的二氯甲烷 (200 mL) 溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺 (43.75 g, 338.54 mmol) 和 O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-yl)-N,N,N,N-四甲基脒六氟膦盐 (30.89 g, 81.25 mmol), 20 °C 下搅拌 0.5 小时, 加入 N,O-二甲基羟胺盐酸盐 (7.93 g, 81.25 mmol)。在 20 °C 下搅拌 15.5 小时, 反应液浓缩, 所得粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 ~ 3/1) 纯化, 得到化合物 1-2。

MS m/z : 235[M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 1-3 的合成

在 0 °C 氮气保护下, 向化合物 1-2 (13 g, 55.30 mmol) 的四氢呋喃 (130 mL) 溶液中加入甲基溴化镁 (3M, 乙醚溶液, 36.87 mL), 在 0 °C 下搅拌 2 小时。反应液用饱和氯化铵水溶液 (60 mL) 淬灭, 水稀释 (100 mL),

然后用乙酸乙酯萃取 (100 mL×2), 有机相合并用盐水洗涤 (100 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 ~ 15/1) 纯化, 得到化合物**1-3**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 2.66 (s, 3H)。

步骤3: 化合物**1-4**的合成

在0 °C下, 向**1-3** (8 g, 42.10 mmol)的碳酸二甲酯 (42.80 g, 475.15 mmol)的四氢呋喃 (40 mL)溶液中, 分批缓慢加入60%钠氢 (5.05 g, 126.30 mmol), 20 °C下搅拌16小时。反应液用乙酸乙酯 (100 mL) 稀释, 加盐酸水溶液 (50 mL 2M) 淬灭, 饱和食盐水洗涤 (50 mL×2), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 ~ 3/1) 纯化, 得到化合物**1-4**。

MS m/z : 244[M+H] $^+$ 。

步骤4: 化合物**1-5**的合成

在0 °C下, 向**1-4** (8.2g, 32.65 mmol)和碳酸钾 (4.96 g, 35.91mmol)的N,N-二甲基甲酰胺 (80 mL)溶液中, 加入氙代碘甲烷 (4.97g, 34.28 mmol), 20 °C下搅拌6小时。反应液用水 (100 mL) 稀释, 乙酸乙酯萃取 (100 mL×2), 有机相合并用饱和食盐水洗涤 (100 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 ~ 4/1) 纯化, 得到化合物**1-5**。

MS m/z : 261[M+H] $^+$ 。

步骤5: 化合物**1-6**的合成

向**1-5** (5.8 g, 18.02 mmol, 81%)的醋酸 (30 mL)溶液中, 加入35%浓盐酸 (61.20 g, 587.48 mmol), 130 °C下搅拌16小时。反应液减压浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 30/1 ~ 1/1) 纯化, 得到化合物**1-6**。

MS m/z : 189[M+H] $^+$ 。

步骤6: 化合物**1-7**的合成

向**1-6** (2.5 g, 12.33 mmol)的乙腈 (80 mL)溶液中, 加入三氯氧磷 (7.56 g, 49.30 mmol), 85 °C下搅拌1小时。反应液浓缩后用乙酸乙酯 (100 mL) 稀释, 有机相用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤 (50 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 ~ 50/1) 纯化, 得到化合物**1-7**。

MS m/z : 207[M+H] $^+$ 。

步骤7: 化合物**1-8**的合成

将化合物**1-7** (50 mg, 241.46 μmol), 环丙甲酰胺 (20.55 mg, 241.46 μmol), 碳酸钾 (66.75 mg, 482.92 μmol), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (27.94 mg, 48.29 μmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯氯仿复合物 (22.11 mg, 24.15 μmol)的二氧六环 (2 mL)溶液用氮气置换三次, 在80 °C下搅拌2小时。反应液浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 ~ 10/1) 纯化, 得到化合物**1-8**。

MS m/z : 256[M+H]⁺。

步骤 8: 化合物 **1-10** 的合成

将化合物 **1-9** (2 g, 10.34 mmol)溶于二氧六环 (40 mL)中,加入二甲基亚磺酰亚胺 (1.01 g, 10.86 mmol), 碳酸铯 (6.74 g, 20.68 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (946.85 mg, 1.03 mmol) 和 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (1.20 g, 2.07 mmol), 氮气置换三次后, 升温至 110 °C, 并在氮气保护下搅拌 4 小时。将反应液直接减压浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 ~ 1/4)纯化。减压浓缩, 再将其在 20 °C下用石油醚/乙酸乙酯= 5/1 (12 mL)搅拌 1 小时, 过滤收集滤饼, 干燥得到化合物 **1-10**。

MS m/z : 206[M+H]⁺。

步骤 9: 化合物 **1-12** 的合成

将化合物 **1-10** (400 mg, 1.94 mmol)溶于二氧六环 (8 mL)和水 (2 mL)中, 加入化合物 **1-11** (532.95 mg, 2.14 mmol), 磷酸钾 (825.68 mg, 3.89 mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁氯化钯 (142.31 mg, 194.49 μmol), 氮气置换三次后, 升温至 100 °C, 并在氮气保护下搅拌 2 小时。将反应液直接减压浓缩, 得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 5/1 ~ 0/1)纯化。减压浓缩, 再将其在 20 °C下, 用石油醚/乙酸乙酯 = 1/1 (4 mL)搅拌 1 小时, 过滤收集滤饼, 干燥得到化合物 **1-12**。

MS m/z : 293[M+H]⁺

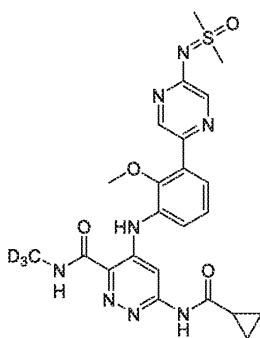
步骤 10: 化合物 **1** 的合成;

将化合物 **1-8** (70 mg, 273.74 μmol), 化合物 **1-12** (88.03 mg, 301.12 μmol), 碳酸铯 (178.38 mg, 547.48 μmol), 2,2-双(二苯基膦)-1,1-联萘 (34.09 mg, 54.75 μmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯氯仿复合物 (25.07 mg, 27.37 μmol)的二氧六环 (4 mL)溶液置换氮气三次, 并在 110 °C下搅拌 4 小时。反应液浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 3/1 ~ 1/3)纯化, 再经过制备型高效液相色谱法制备分离 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm*5μm; 流动相: [水 (10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈 %: 34%-64%, 8min), 得到化合物 **1**。

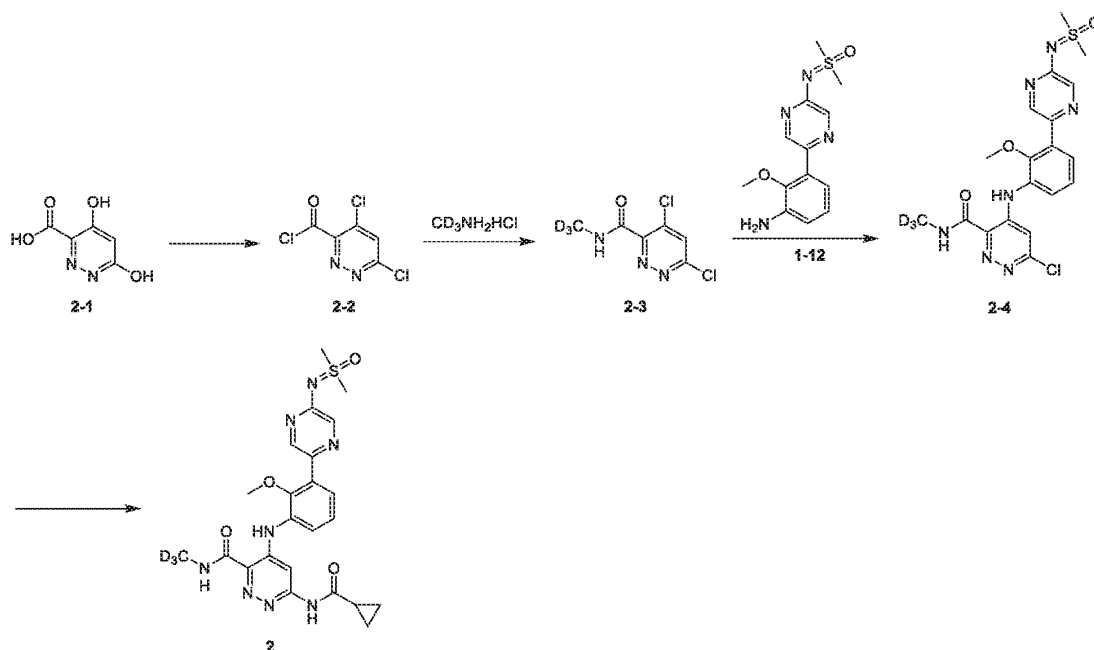
MS m/z : 512[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.53 (dd, *J* = 1.4, 7.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 1.3, 7.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.11 (s, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 0.79 (d, *J* = 6.1 Hz, 4H)。

实施例 2



合成路线:



步骤 1: 化合物 **2-2** 的合成

在 20℃ 下, 将化合物 **2-1** (1 g, 6.41 mmol) 溶于三氯氧磷 (5 mL) 中, 加入三乙胺 (648.25 mg, 6.41 mmol, 891.68 μ L), 混合物在 110℃ 下搅拌 120 分钟。将反应液直接减压浓缩, 然后加入 1,2-二氯乙烷 (40 mL) 稀释后再次减压浓缩, 得到粗品 **2-2**, 直接用于下一步反应。

步骤 2: 化合物 **2-3** 的合成

在 20℃ 下, 将化合物 **2-2** (1.35 g, 6.38 mmol) 溶于四氢呋喃 (15 mL) 中, 加入氘代甲胺盐酸盐 (225.19 mg, 3.19 mmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (2.48 g, 19.15 mmol, 3.34 mL), 混合物在 20℃ 下搅拌 16 小时。将反应液加水 (20 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (40 mL $\times$ 3), 合并的有机相用饱和食盐水 (5 mL $\times$ 2) 洗涤, 最后有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 再通过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 ~ 5/1) 得到粗品, 粗品经制备 HPLC (Waters Xbridge C18 150 $\times$ 50mm $\times$ 10 μ m; 流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 3%-33%, 11min) 分离, 得到化合物 **2-3**。

MS m/z : 209[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (br s, 1H), 8.48 (s, 1H)。

步骤3: 化合物 2-4 的合成

在 0 °C 下, 氮气保护下, 将化合物 2-3 (55.06 mg, 263.38 μ mol) 和化合物 1-12 (70 mg, 239.43 μ mol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 中, 滴加甲基二硅基氨基锂 (1 M, 718.30 μ L), 混合物在 20 °C 下搅拌 1 小时。在 0 °C 下向反应液中加入氯化铵水溶液 (10 mL) 淬灭, 加水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (5 mL $\times$ 2) 洗涤, 最后有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。用薄层色谱法 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/5) 对粗品进行纯化, 得到化合物 2-4。

MS m/z : 465[M+H]⁺

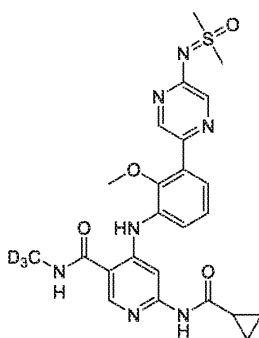
步骤4: 化合物 2 的合成

将化合物 2-4 (75 mg, 161.31 μ mol) 溶于二氧六环 (2 mL) 中, 加入环丙基甲酰胺 (41.18 mg, 483.93 μ mol), 碳酸铯 (157.67 mg, 483.93 μ mol) 和甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (14.62 mg, 16.13 μ mol), 氮气置换三次后升温至 110 °C, 氮气保护下搅拌 3 小时。将反应液直接减压浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/1 ~ 1/3.5) 纯化, 得到化合物 2。

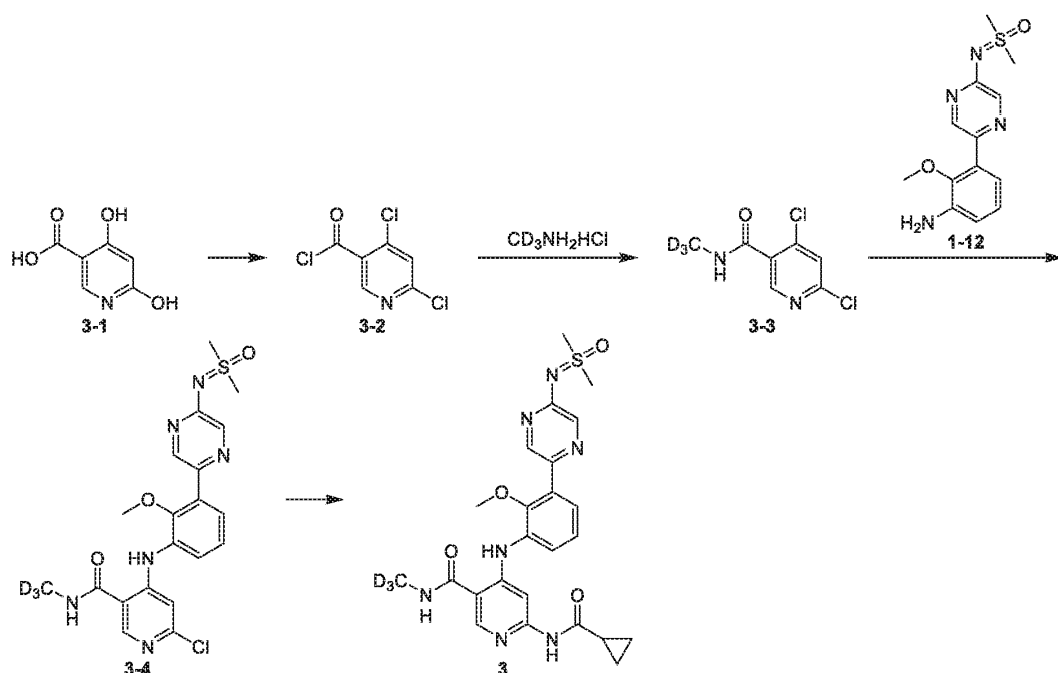
MS m/z : 514[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.06 (s, 1H), 9.02 (br s, 1H), 8.74 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 1.2, 7.8 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.44 (s, 6H), 1.75 - 1.70 (m, 1H), 1.15 - 1.10 (m, 2H), 0.96 - 0.90 (m, 2H)。

实施例 3



合成路线:



步骤 1: 化合物 3-2 的合成

在 0℃下, 将化合物 3-1 (2 g, 10.42 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入草酰氯 (1.98 g, 15.63 mmol, 1.37 mL) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (19.00 mg, 259.94 μmol, 20 μL), 混合物在 20℃下搅拌 1 小时。薄层色谱显示原料被消耗完。将反应液直接减压浓缩, 得到粗品 3-2, 直接用于下一步反应。

步骤 2: 化合物 3-3 的合成

在 0℃下, 将化合物 3-2 (804.43 mg, 11.40 mmol) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (27.53 g, 213.04 mmol, 37.11 mL) 和氘代甲胺盐酸盐 (2 g, 9.50 mmol), 混合物在 15℃下搅拌 2 小时。将反应液加水 (20 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (20 mL×3), 合并的有机相用饱和食盐水 (5 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品, 粗品在 15℃下用石油醚/乙酸乙酯 = 3/1 (10 mL) 打浆 1 小时, 过滤干燥, 得到化合物 3-3。

MS m/z : 208[M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.59 (br s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.90 (s, 1H)。

步骤 3: 化合物 3-4 的合成

将化合物 3-3 (55.00 mg, 264.35 μmol), 化合物 1-12 (70.26 mg, 240.32 μmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 中, 在 0℃氮气保护下, 向混合物中滴加六甲基二硅基氨基锂 (1 M, 720.95 μL), 混合物在 20℃下搅拌 1 小时。将反应液在冰水浴条件下, 用饱和氯化铵水溶液 (10 mL) 淬灭, 加水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (20 mL×3), 合并的有机相用饱和食盐水 (5 mL×2) 洗涤, 最后有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。将粗品在 20℃下, 用乙酸乙酯 (2 mL) 搅拌 0.5 小时, 过滤干燥, 得到化合物 3-4。

MS m/z : 464[M+H]⁺。

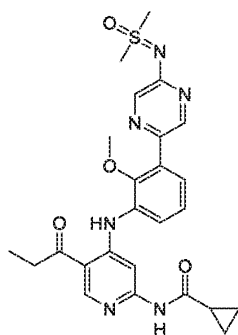
步骤 4: 化合物 **3** 的合成

将化合物 **3-4** (80 mg, 172.43 μmol) 溶于二氧六环 (2 mL) 中, 加入环丙甲酰胺 (44.02 mg, 517.29 μmol), 碳酸铯 (168.54 mg, 517.29 μmol) 和甲烷磺酸(2-二环己基磷)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (15.63 mg, 17.24 μmol), 氮气置换三次后升温至 110 $^{\circ}\text{C}$, 氮气保护下搅拌 4 小时。将反应液用二氯甲烷 (50 mL) 稀释, 用水萃取 (5 mL $\times$ 3), 有机相用饱和食盐水 (5 mL $\times$ 3) 洗涤, 最后有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗品。用薄层色谱法 (硅胶, 乙酸乙酯/乙醇 = 10/1) 对粗品进行纯化, 得到化合物 **3**。

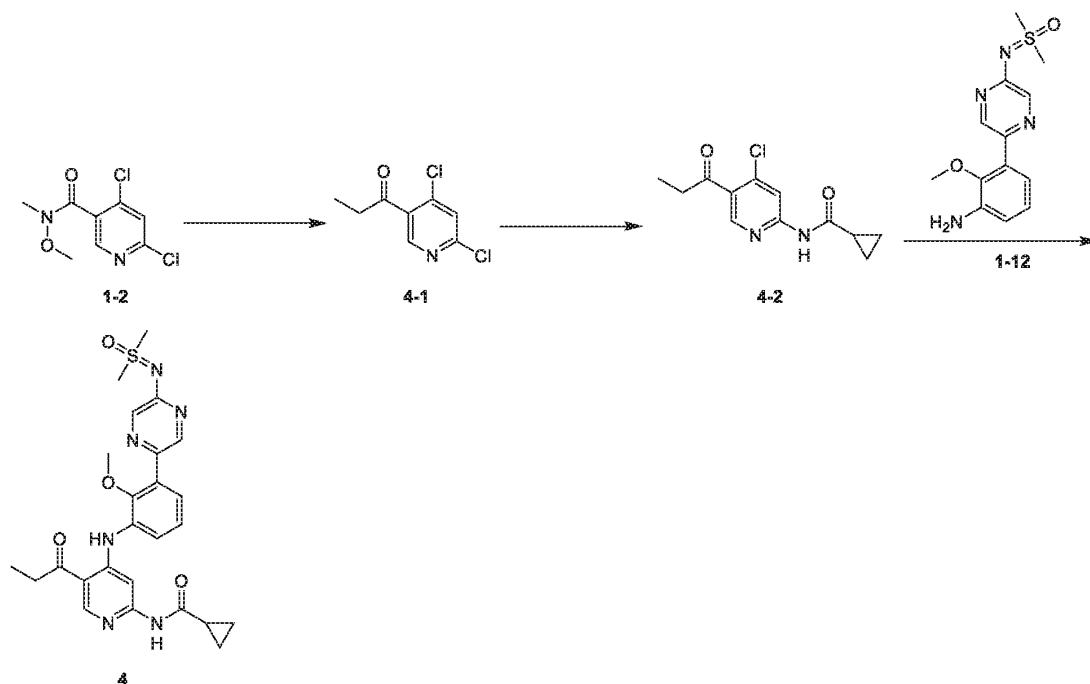
MS m/z : 513[M+H] $^{+}$;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.77 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.66 - 8.56 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.45 (br d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.31 - 7.19 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.46 (s, 6H), 1.05 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 0.77 (br d, $J = 5.0$ Hz, 4H)。

实施例 4



合成路线:



步骤1: 化合物4-1的合成

在0℃氮气保护下,向化合物1-2 (1 g, 4.25 mmol) 的四氢呋喃 (20 mL)溶液中逐滴加入乙基溴化镁 (3M 乙醚溶液, 4.25 mL), 在20℃下搅拌3小时。反应液用饱和氯化铵 (10mL)淬灭, 乙酸乙酯萃取 (20 mL×2), 有机相合并后用盐水洗涤 (30 mL×1), 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 30/1 ~ 15/1)纯化, 得到化合物4-1。

MS m/z : 204[M+H]⁺

步骤2: 化合物4-2的合成

将化合物4-1 (390 mg, 1.74 mmol), 环丙甲酰胺 (133.07 mg, 1.56 mmol), 碳酸钾 (480.24 mg, 3.47 mmol), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (201.05 mg, 347.47 μmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯氯仿复合物 (159.09 mg, 173.73 μmol)的二氧六环 (10 mL) 溶液置换氮气三次, 80℃下搅拌2小时。反应液浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 ~ 5/1) 纯化, 得到化合物4-2。

MS m/z : 253[M+H]⁺。

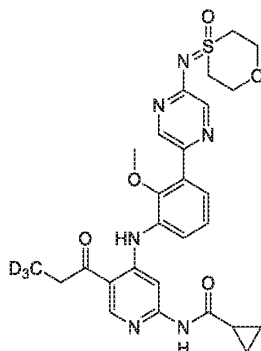
步骤3: 化合物4的合成

将化合物4-2 (70 mg, 277.01 μmol), 1-12 (80.99 mg, 277.01 μmol), 碳酸铯 (180.51 mg, 554.02 μmol), (±)-2,2-双(二苯基膦)-1,1-联萘 (34.50 mg, 55.40 μmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯氯仿 (25.37 mg, 27.70 μmol)的二氧六环 (5 mL)溶液置换氮气三次, 110℃下搅拌3小时。反应液浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 2/1 ~ 1/3)纯化, 再经过高效液相色谱法制备分离 (柱子:Waters Xbridge 150*25mm* 5μm;流动相: [水 (10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 34%-64%,9min), 得到化合物4。

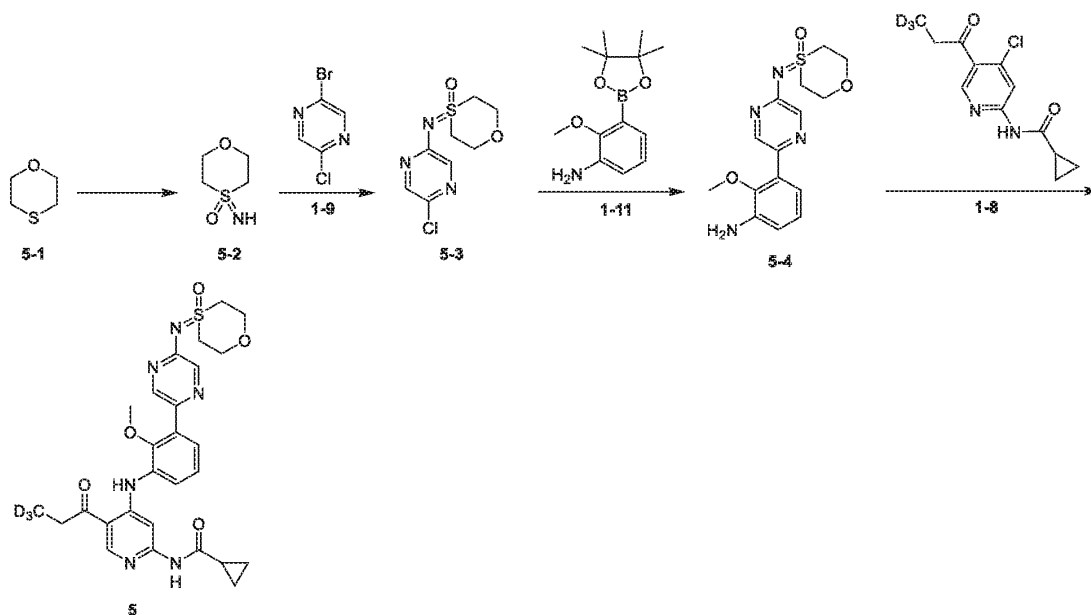
MS m/z : 509[M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.02 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 1.3, 7.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.46 (s, 6H), 3.13 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.01 (quin, J = 6.1 Hz, 1H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.78 (d, J = 6.2 Hz, 4H)。

实施例 5



合成路线:



步骤1: 化合物5-2的合成

向化合物5-1 (400 mg, 3.84 mmol) 的甲醇 (20 mL) 溶液中, 加入二乙酰氧基碘苯 (3.09 g, 9.60 mmol) 和胺基甲酸铵 (599.56 mg, 7.68 mmol), 反应液25℃下搅拌2小时。反应液浓缩, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 4/1 ~ 1/2) 纯化, 得到化合物5-2。

MS m/z : 136[M+H]⁺。

步骤2: 化合物5-3的合成

将化合物**5-2** (220.15 mg, 1.63 mmol), **1-9** (300 mg, 1.55 mmol), 碳酸铯 (1.01 g, 3.1 mmol), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (179.48 mg, 310.19 μmol)和三(二亚苄基丙酮)二铯 (142.02 mg, 155.10 μmol)的二氧六环 (10 mL)溶液置换氮气三次, 在110℃下搅拌3小时。反应液浓缩, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 ~ 4/1) 纯化, 得到化合物**5-3**。

MS m/z : 248[M+H]⁺。

步骤3: 化合物**5-4**的合成

将化合物**5-3** (240 mg, 968.91 μmol), **1-11** (253.44 mg, 1.02 mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁氯化铯 (70.90 mg, 96.89 μmol) 和磷酸钾 (411.34 mg, 1.94 mmol) 的二氧六环 (8 mL)和水(2 mL)溶液置换氮气三次, 在100℃下搅拌2小时。反应液减压浓缩, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 2/1 ~ 1/3) 纯化, 得到化合物**5-4**。

MS m/z : 335[M+H]⁺。

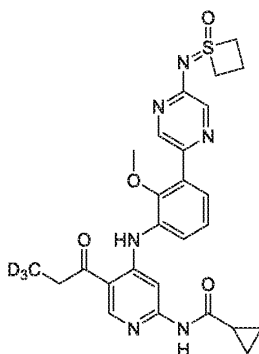
步骤4: 化合物**5**的合成

将化合物**5-4** (104.61 mg, 312.85 μmol), **1-8** (80 mg, 312.85 μmol), 碳酸铯 (203.86 mg, 625.70 μmol), 2,2-双(二苯基膦)-1,1-联萘 (38.96 mg, 62.57 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)二铯氯仿复合物 (28.65 mg, 31.28 μmol) 的二氧六环 (5 mL) 溶液置换氮气三次, 110 °C 下搅拌 3 小时。反应液浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/3 ~ 1/3) 纯化, 再经过高效液相色谱法制备分离 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm* 5 μm ; 流动相: [水 (10 mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 37%-67%, 9min.), 得到化合物**5**。

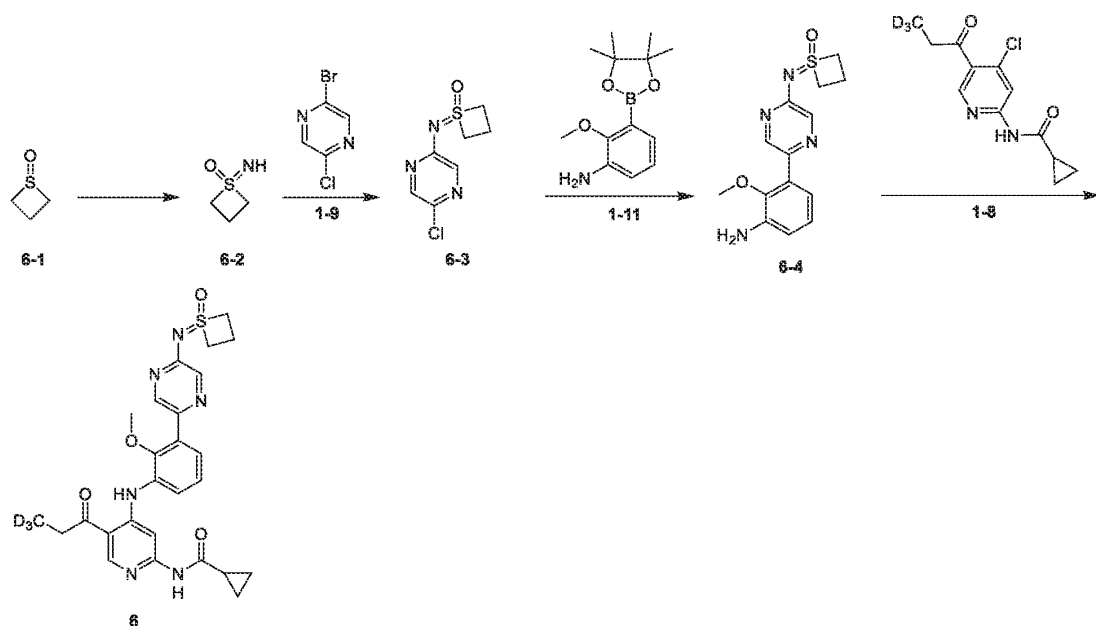
MS m/z : 554[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.58 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 1.3, 7.8 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 4.12 (ddd, J = 3.0, 5.7, 12.6 Hz, 2H), 4.05 - 3.93 (m, 2H), 3.84 (td, J = 2.7, 14.4 Hz, 2H), 3.71 - 3.58 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.11 (s, 2H), 2.08 - 1.96 (m, 1H), 0.78 (d, J = 5.9 Hz, 4H)。

实施例6



合成路线:



步骤 1: 化合物 6-2 的合成

将化合物 6-1 (500 mg, 6.74 mmol) 溶解在无水甲醇 (10 mL) 中, 再加入二乙酰基碘苯 (5.43 g, 16.86 mmol) 和胺基甲酸铵 (1.05 g, 13.49 mmol), 混合物在 25 °C 搅三个小时。反应液在减压下浓缩, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 4/1 ~ 1/2) 纯化, 得到化合物 6-2。

MS m/z : 106[M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 6-3 的合成

将化合物 1-9 (600.00 mg, 3.10 mmol) 和 6-2 (600 mg, 5.71 mmol) 溶解在无水二氧六环 (10 mL) 中, 再加入碳酸铯 (2.02 g, 6.20 mmol), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (358.97 mg, 620.38 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)二铯 (284.05 mg, 310.19 μmol), 混合物在 110 °C 搅拌四个小时, 反应混合物减压浓缩, 粗品经柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 ~ 4/1) 纯化, 得到化合物 6-3。

MS m/z : 218[M+H]⁺。

步骤 3: 化合物 6-4 的合成

将化合物 1-11 (50.35 mg, 202.14 μmol) 和 6-3 (40 mg, 183.76 μmol) 溶解在二氧六环 (2 mL) 中, 再将磷酸钾 (78.01 mg, 367.52 μmol) 溶解在水 (0.5 mL) 中的溶液加入, 再加入 1,1-双(二苯基膦)二茂铁氯化铯 (13.45 mg, 18.38 μmol), 体系用氮气置换后在 100 °C 下搅拌四个小时。反应液浓缩后, 粗品经柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/3 ~ 1/3) 纯化, 得到化合物 6-4。

MS m/z : 305[M+H]⁺。

步骤 4: 化合物 6 的合成

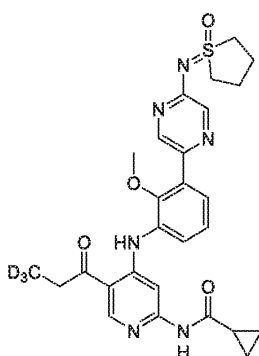
将化合物 6-4 (80 mg, 262.84 μmol) 和化合物 1-8 (67.21 mg, 262.84 μmol) 溶解在无水二氧六环 (2 mL) 中,

加入碳酸铯 (171.28 mg, 525.68 μmol), 再加入 三(二苄基丙酮)二铯 (36.10 mg, 39.43 μmol) 和 (±)-2,2-双(二苄膦基)-1,1-联萘 (32.73 mg, 52.57 μmol), 混合物在 90°C 下搅拌 6 小时。反应液浓缩得到粗品, 粗品经过制备薄层色谱 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/1) 纯化, 得到化合物 6。

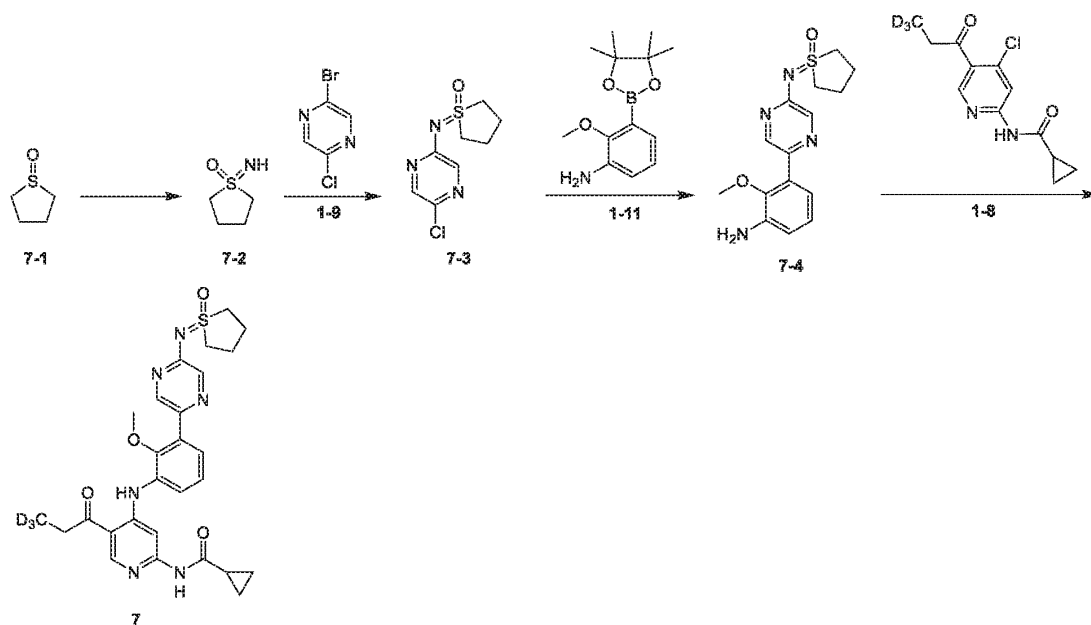
MS m/z : 524[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.11 (s, 1 H), 8.57 - 8.70 (m, 2 H), 8.23 (d, J = 1.38 Hz, 1 H), 7.91 - 8.08 (m, 2 H), 7.49 (dd, J = 7.82, 1.56 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J = 7.88, 1.63 Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 4.41 (br d, J = 6.63 Hz, 2 H), 4.20 - 4.33 (m, 2 H), 3.42 (s, 3 H), 2.95 (s, 2 H), 2.34 - 2.46 (m, 2 H), 1.01 (br dd, J = 4.25, 3.00 Hz, 1 H), 0.78 - 0.84 (m, 4 H)。

实施例 7



合成路线:



步骤 1: 化合物 7-2 的合成

将化合物 7-1 (500 mg, 4.80 mmol) 溶解在无水甲醇 (10 mL) 中, 加入二乙酰氧基碘苯 (3.87 g, 12.00

mmol)和胺基甲酸铵 (749.45 mg, 9.60 mmol), 混合物在 25 °C 搅三个小时。反应液在减压下浓缩, 粗品经过柱层析(硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 4/1 ~ 1/2)纯化, 得到化合物 7-2。

MS m/z : 120[M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 7-3 的合成

将化合物 1-9 (973.76 mg, 5.03 mmol) 和 7-2 (600 mg, 5.03 mmol) 溶解在无水二氧六环 (15 mL) 中, 再加入碳酸铯 (3.28 g, 10.07 mmol), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (582.58 mg, 1.01 mmol) 和三(二亚苄基丙酮)二铯 460.99 mg, 503.42 μ mol), 混合物在 110°C 搅拌四个小时, 反应混合物减压浓缩, 粗品经柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 ~ 4/1) 纯化, 得到化合物 7-3。

MS m/z : 232[M+H]⁺。

步骤 3: 化合物 7-4 的合成

将化合物 1-11 (236.53 mg, 949.50 μ mol) 和 7-3 (200 mg, 863.18 μ mol) 溶解在二氧六环 (3 mL) 中, 再将磷酸钾 (366.45 mg, 1.73 mmol) 溶解在水 (0.5 mL) 中加入体系, 最后将 1,1-双(二苯基膦)二茂铁氯化铯 (63.16 mg, 86.32 μ mol) 加入, 用氮气置换, 体系在 100°C 搅拌 4 小时。反应体系浓缩后, 粗品经柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/3 ~ 1/3) 纯化, 得到化合物 7-4。

MS m/z : 319[M+H]⁺。

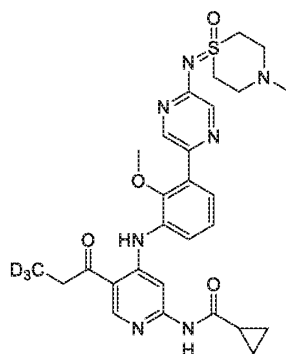
步骤 4: 化合物 7 的合成

将化合物 7-4 (100 mg, 314.08 μ mol) 和化合物 1-8 (80.31 mg, 314.08 μ mol) 溶解在无水二氧六环 (2 mL) 中, 再加入碳酸铯 (204.66 mg, 628.15 μ mol) 后氮气置换, 最后加入三(二亚苄基丙酮)二铯 (43.14 mg, 47.11 μ mol) 和(±)-2,2-双(二苯基膦)-1,1-联萘 (39.11 mg, 62.82 μ mol) 再氮气置换, 体系在 90°C 下搅拌 6 小时。反应液浓缩后, 粗品经制备色谱 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm* 5 μ m; 流动相: [水 (10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈 %: 39%-69%, 10min) 纯化, 得到化合物 7。

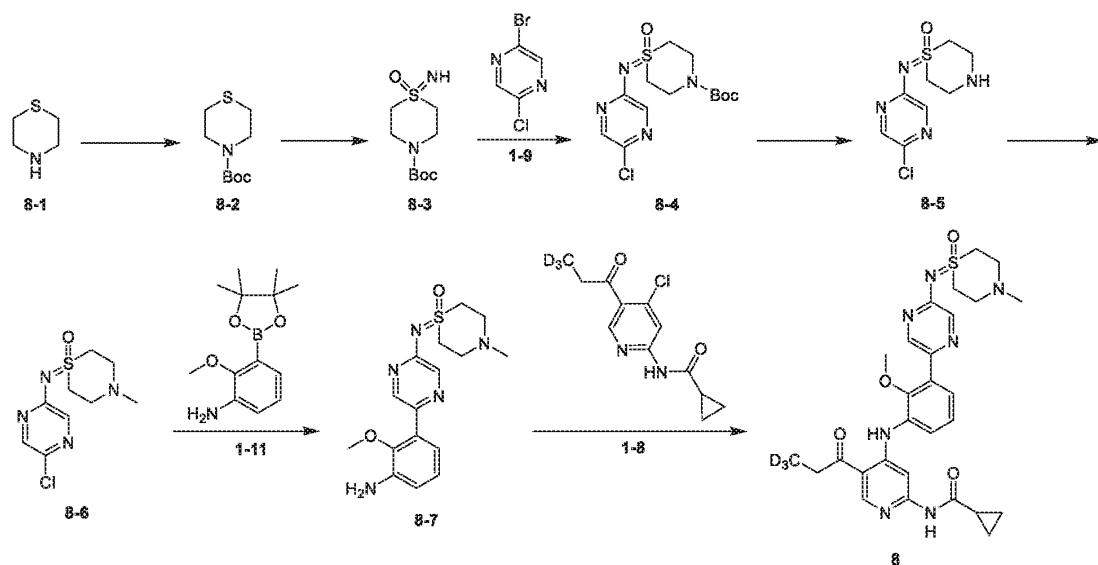
MS m/z : 538[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.11 (s, 1 H), 8.63 - 8.69 (m, 2 H), 8.23 (d, J = 1.50 Hz, 2 H), 8.01 (s, 1 H), 7.47 (ddd, J = 13.60, 7.91, 1.50 Hz, 2 H), 7.20 - 7.23 (m, 1 H), 3.61 (dt, J = 13.41, 6.86 Hz, 2 H), 3.52 (s, 3 H), 3.34 (dt, J = 13.45, 6.79 Hz, 2 H), 2.95 (s, 2 H), 2.27 - 2.38 (m, 2 H), 2.16 - 2.26 (m, 2 H), 1.42 - 1.51 (m, 1 H), 1.02 (br dd, J = 4.38, 3.00 Hz, 2 H), 0.81 (dd, J = 7.75, 3.13 Hz, 2 H)。

实施例 8



合成路线:



步骤 1: 化合物 8-2 的合成

向化合物 8-1 (5 g, 48.46 mmol) 的水 (50mL) 和四氢呋喃 (50mL) 的溶液中, 加入碳酸钠 (10.27 g, 96.91 mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (11.10 g, 50.88 mmol), 混合物在 25°C 下搅拌 15 小时。用乙酸乙酯 (60 mL×3) 萃取混合物, 合并的有机相用饱和食盐水 (50mL×1) 洗涤, 最后有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到化合物 8-2。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.66 - 3.57 (m, 4H), 2.50 (brs, 4H), 1.39 (s, 9H)。

步骤 2: 化合物 8-3 的合成

向化合物 8-2 (2 g, 9.84 mmol) 的甲醇 (40mL) 溶液中加入二乙酰氧基碘苯 (6.65 g, 20.66 mmol) 和胺基甲酸铵 (1.23 g, 15.74 mmol)。混合物在 25°C 下搅拌 2 小时。反应液浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 5/1~1/1, 然后乙酸乙酯/甲醇= 40/0~40/1) 纯化, 得到化合物 8-3。

MS m/z : 235 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.03 - 3.92 (m, 2H), 3.92 - 3.78 (m, 2H), 3.06 (br s, 4H), 1.49 (s, 9H)。

步骤 3: 化合物 8-4 的合成

将化合物 8-3 (1.62 g, 6.91 mmol) 溶于二氧六环 (22 mL) 中, 加入 1-9 (1.41 g, 6.91 mmol), 碳酸钾 (1.91 g, 13.83 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (316.55 mg, 345.69 μmol) 和 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (400.04 mg, 691.38 μmol), 用氮气置换气体 3 次, 混合物升温至 90 °C 下搅拌 4 小时。反应液直接过滤并减压浓缩得到粗品。粗品采用柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 ~ 2/1) 进行纯化, 得到化合物 8-4。

MS m/z : 347[M+H]⁺。

步骤 4: 化合物 8-5 的合成

将化合物 8-4 (500 mg, 1.44 mmol) 溶于甲醇 (2 mL) 中, 加入盐酸甲醇溶液 (4 M, 4 mL)。在 25 °C 下搅拌 4 小时, 反应液浓缩, 得到化合物 8-5。

MS m/z : 247[M+H]⁺

步骤 5: 化合物 8-6 的合成

在 0 °C 氮气保护下, 向化合物 8-5 (500mg, 2.03 mmol) 的二氯乙烷 (5 mL) 溶液中加入 37% 甲醛水溶液 (608.51mg, 7.50 mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (859.05mg, 4.05 mmol), 在 25 °C 下搅拌 2 小时, 薄层色谱显示原料被消耗完全, 用饱和碳酸氢钠 (50 mL) 处理混合物, 搅拌 10 分钟, 然后用二氯甲烷 (50 mL $\times$ 3) 萃取。合并的有机相用盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩, 所得粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 3/1 ~ 0/1) 纯化, 得到化合物 8-6。

MS m/z : 261[M+H]⁺。

步骤 6: 化合物 8-7 的合成

在 0 °C 氮气保护下, 向化合物 8-6 (290mg, 1.16 mmol) 的二氧六环 (8 mL) 溶液中加入化合物 1-11 (318.72mg, 1.22 mmol), 混合均匀后加入磷酸钾 (494.21mg, 2.33 mmol) 的水 (2 mL) 溶液和 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (85.18mg, 116.41 μmol), 在 100 °C 下搅拌 2 小时。反应液减压浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 8/1 ~ 0/1) 纯化, 得到化合物 8-7。

MS m/z : 348[M+H]⁺。

步骤 7: 化合物 8 的合成

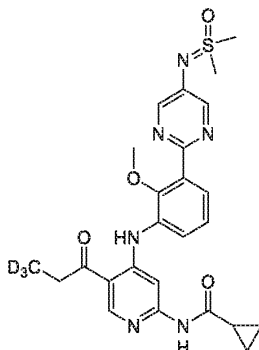
在 0 °C 氮气保护下, 向化合物 8-7 (100mg, 287.82 μmol) 的二氧六环 (5 mL) 溶液中, 依次加入化合物 1-8 (82.24mg, 316.60 μmol), 碳酸铯 (187.55mg, 575.64 μmol), 2,2-二(二苯基膦基)-1,1'-联萘 (35.84mg, 57.56 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (26.36mg, 28.78 μmol), 110 °C 下搅拌 3 小时。反应液减压浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 4/1 ~ 0/1), 再经过高效液相色谱法制备分离 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm*5 μm ; 流动相:[水 (氨水, 0.05% v/v)-乙腈]; 乙腈%:28%-58%), 得到化合物 8。

MS m/z : 567[M+H]⁺;

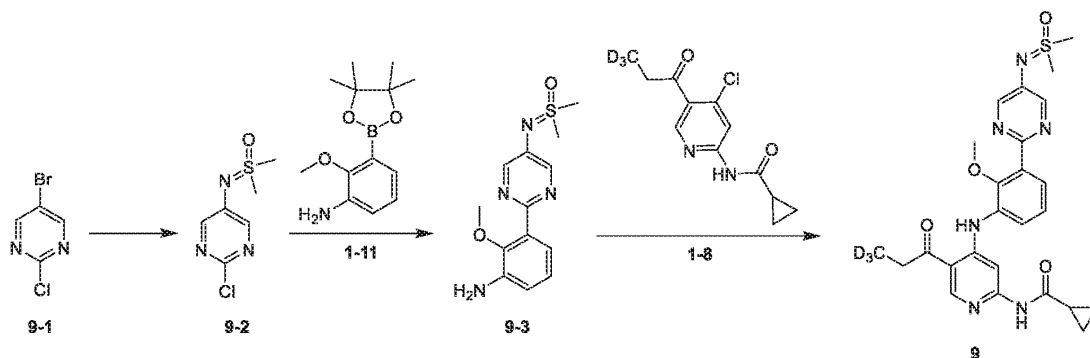
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.27 (br s, 1H), 9.46 - 9.11 (m, 1H), 8.60 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 8.22 (d, J = 1.5 Hz,

1H), 8.03 (s, 1H), 7.54 (br d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 3.73 - 3.67 (m, 2H), 3.49 - 3.42 (m, 2H), 3.10 - 2.71 (m, 8H), 2.24 - 2.01 (m, 3H), 1.58 (br s, 1H), 0.84 (br d, $J = 4.4$ Hz, 4H)。

实施例 9



合成路线:



步骤1: 化合物9-2的合成

将化合物9-1 (500 mg, 2.58 mmol), 二甲亚磺酰亚胺 (264.86 mg, 14.85 mmol), 碳酸铯 (1.68 g, 5.17 mmol), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (299.14 mg, 516.99 μ mol)和三(二亚苄基丙酮)二钯氯仿复合物 (236.71 mg, 258.49 μ mol)的二氧六环 (10 mL)溶液置换氮气三次, 在110 $^{\circ}$ C下搅拌4小时。反应液减压浓缩, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 5/1 ~ 1/2)纯化, 得到化合物9-2。

MS m/z : 206[M+H] $^{+}$ 。

步骤2: 化合物9-3的合成

将化合物9-2 (100 mg, 496.23 μ mol), 1-11 (133.24 mg, 534.85 μ mol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁氯化钾 (35.58 mg, 48.62 μ mol)和磷酸钾 (206.42 mg, 972.46 μ mol)的二氧六环 (4 mL)和水 (1 mL)溶液置换氮气三次, 在100 $^{\circ}$ C下搅拌2小时。反应液减压浓缩, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 3/1 ~ 1/4) 纯化得到化合物9-3。

MS m/z : 293[M+H] $^{+}$ 。

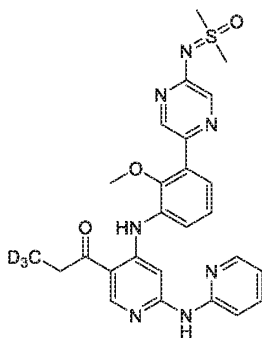
步骤3: 化合物 9 的合成

将化合物 **9-3** (95 mg, 324.95 μmol), **1-8** (91.40 mg, 357.44 μmol), 碳酸铯 (211.75 mg, 649.89 μmol), 2,2-双(二苯膦基)-1,1-联萘 (40.47 mg, 64.99 μmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯氯仿复合物 (29.76 mg, 32.49 μmol)的二氧六环 (5 mL) 溶液置换氮气三次, 110 °C 下搅拌 4 小时。反应液浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/3 ~ 1/3)纯化, 再经过高效液相色谱法制备分离 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm* 5 μm ;流动相: [水 (10mM 碳酸氢铵)-乙腈];乙腈%: 30%-60%,9min.), 得到化合物 **9**。

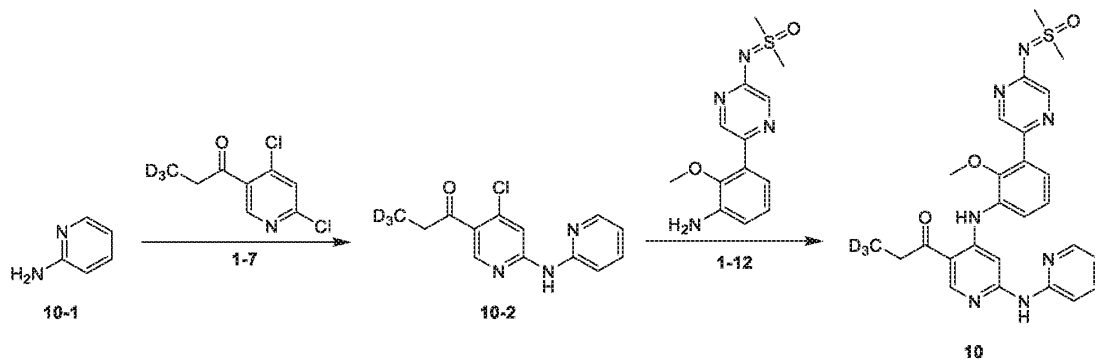
MS m/z : 512[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.07 - 10.97 (m, 1H), 10.93 - 10.85 (m, 1H), 8.97 - 8.82 (m, 1H), 8.50 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.33 - 7.18 (m, 1H), 3.71 - 3.61 (m, 3H), 3.39 (s, 6H), 3.10 (s, 2H), 2.01 (quin, J = 6.1 Hz, 1H), 0.78 (d, J = 6.1 Hz, 4H)。

实施例 10



合成路线:



步骤1: 化合物**10-2**的合成

将化合物**10-1** (0.2 g, 965.85 μmol), **1-7** (90.90 mg, 965.85 μmol), 碳酸钾 (266.97 mg, 1.93 mmol), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (111.77 mg, 193.17 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (88.44 mg, 96.58 μmol) 的二氧六环 (5 mL)溶液置换氮气三次, 110 °C下搅拌16小时。向反应液中加入水 (20 mL) 和乙酸乙酯 (20 mL) 分液, 水相用乙酸乙酯 (10 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相合并, 用饱和食盐水(10 mL $\times$ 1)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 ~ 10/1) 纯化, 得到化合

物10-2。

MS m/z : 265[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (s, 1H), 8.27 (br d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67 - 7.52 (m, 1H), 7.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 5.4, 6.8 Hz, 1H), 2.91 (s, 2H)。

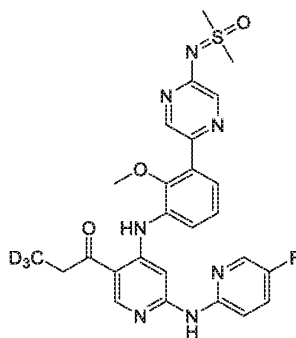
步骤2: 化合物 10 的合成

将化合物 10-2 (0.08 g, 302.20 μ mol), 1-12 (88.35 mg, 302.20 μ mol), 碳酸铯 (196.93 mg, 604.40 μ mol), (±)-2,2'-双(二苯膦基)-1,1'-联萘 (37.63 mg, 60.44 μ mol)和三(二亚苄基丙酮)二钯氯仿复合物 (27.67 mg, 30.22 μ mol)的二氧六环 (5 mL)溶液置换氮气三次, 110 °C 下搅拌 6 小时。向反应液中加入 20 mL 水和 20 mL 乙酸乙酯分液, 水相用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 有机相合并, 用饱和食盐水(5 mL×1)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯= 3/1 ~ 1/3)纯化, 再经过高效液相色谱法制备分离 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm* 5 μ m;流动相: [水 (10mM 碳酸氢铵)-乙腈];乙腈%: 38%-68%,8min.), 得到化合物 10。

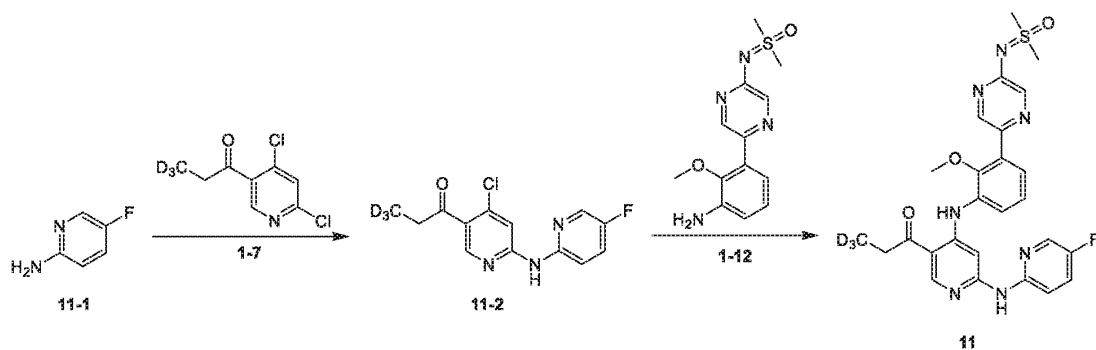
MS m/z : 521[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.00 (s, 1H), 8.75 - 8.64 (m, 2H), 8.20 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 1.2, 4.9 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 3H), 7.45 (br s, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.79 (ddd, J = 0.8, 5.6, 6.7 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.36 (s, 6H), 2.94 (s, 2H)。

实施例 11



合成路线:



步骤1: 化合物11-2的合成

将化合物11-1 (0.2 g, 965.85 μmol), 1-7 (108.28 mg, 965.85 μmol), 碳酸钾 (266.97 mg, 1.93 mmol), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (111.77 mg, 193.17 μmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯 (88.44 mg, 96.58 μmol)的二氧六环 (40 mL)溶液置换氮气三次, 在110 °C下搅拌16小时。向反应液中加入20 mL水和20 mL乙酸乙酯分液, 水相用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 有机相合并, 用饱和食盐水(5 mL×1)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 ~ 10/1) 纯化, 得到化合物11-2。
MS m/z : 283[M+H]⁺

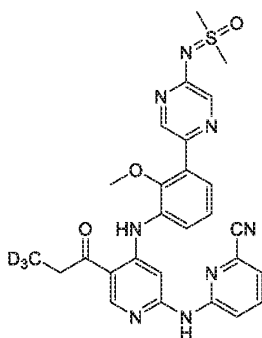
步骤2: 化合物 11 的合成

将化合物 11-2 (0.14 g, 495.20 μmol), 1-12 (144.77 mg, 495.20 μmol), 碳酸铯 (322.69 mg, 990.40 μmol), (±)-2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-联萘 (61.67 mg, 99.04 μmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯氯仿复合物 (45.35 mg, 49.52 μmol)的二氧六环 (5 mL)溶液置换氮气三次, 110 °C 下搅拌 6 小时。向反应液中加入 20 mL 水和 20 mL 乙酸乙酯分液, 水相用乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 有机相合并, 用饱和食盐水(5 mL×1)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/1 ~ 1/3)纯化, 再经过高效液相色谱法制备分离 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm* 5 μm ;流动相: [水 (10mM 碳酸氢铵)-乙腈];乙腈%: 40%-70%,8min.), 得到化合物 11。

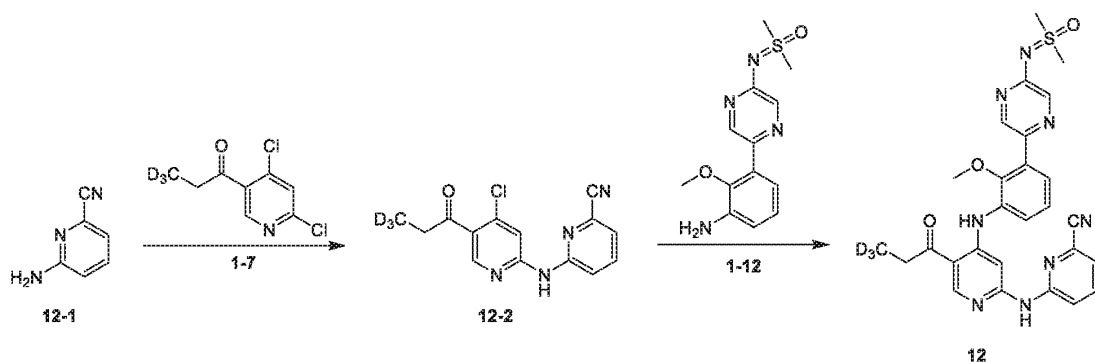
MS m/z : 539[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.00 - 10.93 (m, 1H), 8.72 - 8.65 (m, 2H), 8.20 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.34 - 7.32 (m, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 1H), 7.19 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.36 (s, 6H), 2.94 (s, 2H)。

实施例 12



合成路线:



步骤1: 化合物**12-2**的合成

将化合物**12-1** (0.25 g, 1.21 mmol), **1-7** (144.14 mg, 1.21 mmol), 碳酸钾 (334.47 mg, 2.42 mmol), 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (140.03 mg, 242.00 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯 (110.80 mg, 121.00 μmol) 的二氧六环 (5 mL) 溶液置换氮气三次, 在110 °C下搅拌16小时。向反应液中加入水 (10 mL) 和乙酸乙酯 (10 mL) 分液, 水相用乙酸乙酯(5 mL $\times$ 2)萃取, 有机相合并, 用饱和食盐水 (2 mL $\times$ 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 15/1 ~ 8/1) 纯化, 得到化合物**12-2**。

MS m/z : 290[M+H]⁺。

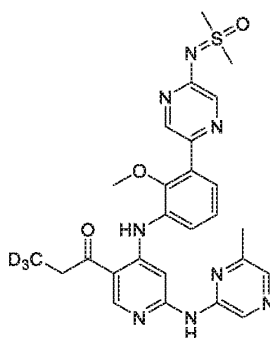
步骤2: 化合物**12**的合成

将化合物 **12-2** (0.03 g, 103.54 μmol), **1-12** (27.24 mg, 93.19 μmol), 碳酸铯 (67.47 mg, 207.09 μmol), 2,2-双(二苯基膦)-1,1-联萘 (12.89 mg, 20.71 μmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯氯仿复合物 (9.48 mg, 10.35 μmol) 的二氧六环 (5 mL) 溶液置换氮气三次, 110 °C 下搅拌 6 小时。向反应液中加入 5 mL 水和 5 mL 乙酸乙酯分液, 水相用乙酸乙酯 (5 mL $\times$ 3) 萃取, 有机相合并, 用饱和食盐水 (2 mL $\times$ 1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过制备薄层色谱 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 2: 1) 纯化, 再经过高效液相色谱法制备分离 (柱子: Waters Xbridge BEH C18 150 $\times$ 25mm $\times$ 5 μm ;流动相: [水 (10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 38%-68%,8min.), 得到化合物 **12**。

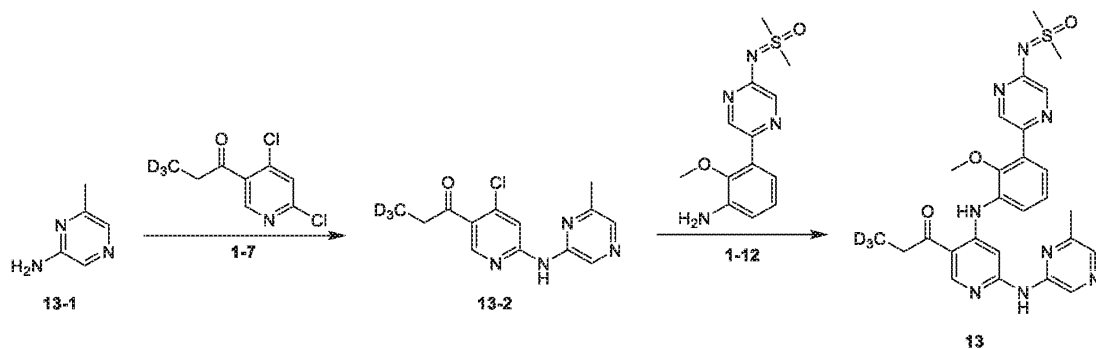
MS m/z : 546[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.26 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.61 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 1H), 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.70 (dd, J = 1.4, 7.9 Hz, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 2.08 (s, 1H)。

实施例 13



合成路线:



步骤1: 化合物13-2的合成

向溶有1-7 (0.1 g, 482.92 μ mol)的二氧六环 (2mL) 溶液中加入13-1 (47.43 mg, 434.63 μ mol), 碳酸钾 (133.49 mg, 965.85 μ mol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲氧杂蒽 (55.89 mg, 96.59 μ mol)和三(二亚苄基丙酮)二钯 (44.22 mg, 48.29 μ mol), 氮气置换3次, 110°C下搅拌4小时。将反应液用水 (30 mL)稀释, 用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL×3)洗涤, 最后有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 50/1 ~ 1/1), 再采用制备薄层色谱 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 2/1) 进行纯化, 得到化合物13-2。

MS m/z : 280[M+H]⁺。

步骤2: 化合物 13 的合成

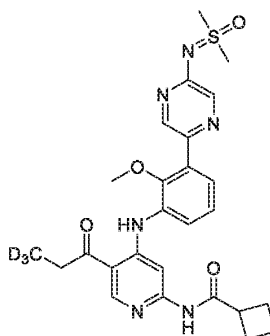
向溶有 13-2 (30 mg, 107.24 μ mol)的二氧六环 (2mL)溶液中加入 1-12 (31.35 mg, 107.24 μ mol), 碳酸铯 (69.88 mg, 214.49 μ mol), 2,2-二(二苯基膦基)-1,1-联萘 (13.36 mg, 21.45 μ mol)和三(二亚苄基丙酮)二钯 (9.82

mg, 10.72 μmol)。氮气置换 3 次, 110°C 下搅拌 6 小时。反应液直接过滤并减压浓缩, 粗品采用制备薄层色谱 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 0/1) 进行纯化, 再经过高效液相色谱法制备分离 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm*5 μm ; 流动相: [水 (10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 30%-60%, 8min), 得到化合物 **13**。

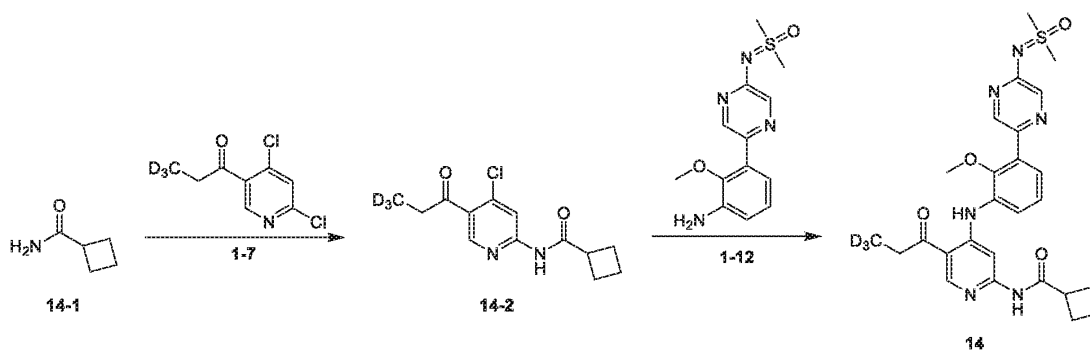
MS m/z : 536[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.11 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.63 - 8.54 (m, 2H), 8.14 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 1.4, 8.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.46 (s, 6H), 3.08 (s, 3H), 2.30 (s, 2H)。

实施例 14



合成路线:



步骤1: 化合物**14-2**的合成

将化合物**14-1** (515.03 mg, 2.49 mmol)溶于二氧六环 (10 mL)中, 加入**1-7** (246.56 mg, 2.49 mmol), 碳酸钾 (687.49 mg, 4.97 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (227.76 mg, 248.72 μmol)和4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (287.83 mg, 497.44 μmol), 用氮气置换气体三次, 混合物升温至90 °C下搅拌16小时。反应液直接过滤并减压浓缩得到粗品。粗品采用柱层析 (石油醚/乙酸乙酯 = 15/1 ~ 3/1) 进行纯化, 得到化合物**14-2**。

MS m/z : 270[M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 **14** 的合成

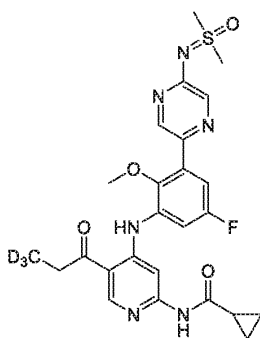
将化合物 **14-2** (100 mg, 370.73 μmol)溶于二氧六环 (4 mL)中, 加入 **11-4** (90.32 mg, 308.94 μmol), 碳酸

铯 (201.32 mg, 617.88 μmol), 三(二亚苄基丙酮)二铯 (28.29 mg, 30.89 μmol) 和 (R)-(+)-2,2-双(二苯膦基)-1,1-联萘 (38.47 mg, 61.79 μmol), 用氮气置换气体 3 次, 混合物升温至 110 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 16 小时。粗品经过高效液相色谱法制备分离 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm*5 μm ; 流动相: [水 (10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 40%-70%, 9min), 得到化合物 14。

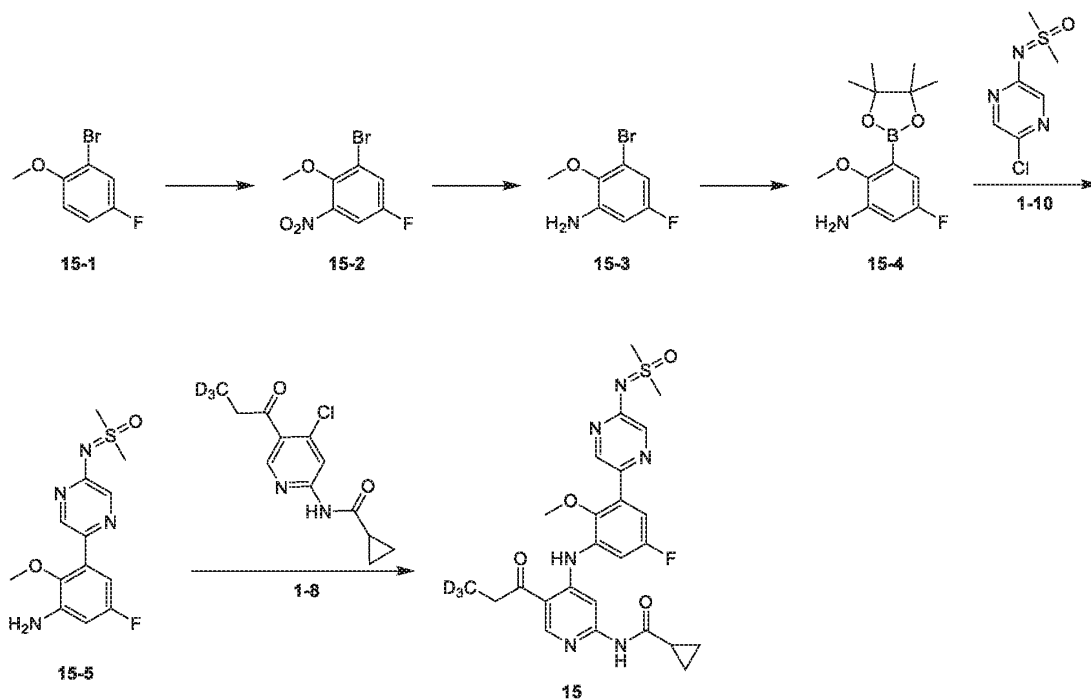
MS m/z : 526[M+H] $^{+}$;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.60 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.22 - 8.18 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.68 (dd, $J = 1.6, 7.8$ Hz, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.91 (s, 2H), 2.34 - 2.18 (m, 6H), 2.02 - 1.76 (m, 7H)。

实施例 15



合成路线:



步骤1: 化合物15-2的合成

将化合物**15-1** (5 g, 24.39 mmol)溶于浓硫酸 (20 mL)中, 在-10 °C下, 滴加浓硝酸 (2.21 g, 34.99 mmol, 1.58 mL), 混合物在-10 °C下搅拌0.5小时。薄层色谱显示原料被消耗完, 将反应液倒入碎冰中淬灭, 乙酸乙酯 (50 mL×3)萃取, 有机相合并, 用饱和食盐水 (15 mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 ~ 0/1)纯化, 得到化合物**15-2**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.58 (dd, $J = 3.1, 7.1$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 3.1, 7.3$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H)。

步骤2: 化合物**15-3**的合成

将化合物**15-2** (3 g, 12.00 mmol)溶于水 (30 mL)和乙醇 (10 mL)中, 加入铁粉 (3.35 g, 59.99 mmol)和氯化铵 (6.42 g, 119.99 mmol), 混合物在100 °C下搅拌2小时, 薄层色谱显示原料被消耗完。将反应液用硅藻土过滤除去铁粉, 滤液用乙酸乙酯 (150 mL)稀释, 用水 (10 mL×3)洗涤, 有机相合并, 用饱和食盐水 (5 mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 100/1 ~ 40/1)纯化, 得到化合物**15-3**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.63 (dd, $J = 2.9, 8.1$ Hz, 1H), 6.41 (dd, $J = 2.9, 9.8$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H)。

步骤3: 化合物**15-4**的合成

将化合物**15-3** (1 g, 4.54 mmol)溶于二氧六环 (30 mL)中, 加入双联噻哪醇硼酸酯 (1.73 g, 6.82 mmol), 醋酸钾 (1.34 g, 13.63 mmol)和[1,1-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钡二氯甲烷 (185.57 mg, 227.23 μmol), 置换氮气三次, 100 °C下搅拌3小时。向反应液中加入水 (10 mL)稀释, 乙酸乙酯 (20 mL×3)萃取, 有机相合并, 用盐水 (5 mL×3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 40/1 ~ 8/1)纯化, 得到化合物**15-4**。

MS m/z : 268[M+H] $^+$ 。

步骤4: 化合物**15-5**的合成

将化合物**15-4** (100.00 mg, 374.40 μmol), **1-10** (70 mg, 340.36 μmol), 磷酸钾 (144.49 mg, 680.72 μmol)和1,1-双(二苯基膦)二茂铁氯化钡 (24.90 mg, 34.04 μmol)的二氧六环 (2 mL)和水 (0.5 mL)溶液置换氮气三次, 100 °C下搅拌2小时。向反应液中加入乙酸乙酯 (60 mL)稀释, 用水 (5 mL×3)萃取, 有机相合并, 用饱和食盐水 (5 mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 2/1 ~ 1/2)纯化, 得到化合物**15-5**。

MS m/z : 311[M+H] $^+$ 。

步骤5: 化合物**15**的合成

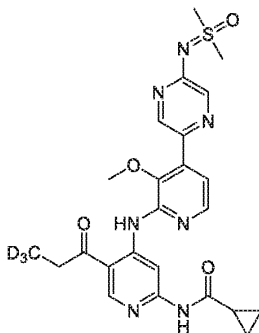
将化合物**15-5** (90 mg, 290.00 μmol)溶于二氧六环 (4 mL)中, 加入化合物**1-8** (83 mg, 324.58 μmol), 碳酸铯 (211.51 mg, 649.16 μmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (29.72 mg, 32.46 μmol)和(R)-(+)-2,2-双(二苯基膦)-1,1-联萘 (40.42 mg, 64.92 μmol), 置换氮气三次, 110 °C下搅拌3小时。反应液过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过高效液相色谱法(柱子: Waters Xbridge 150*25mm*5 μm ; 流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙

腈%: 37%-67%, 9min) 制备分离, 得到化合物 15。

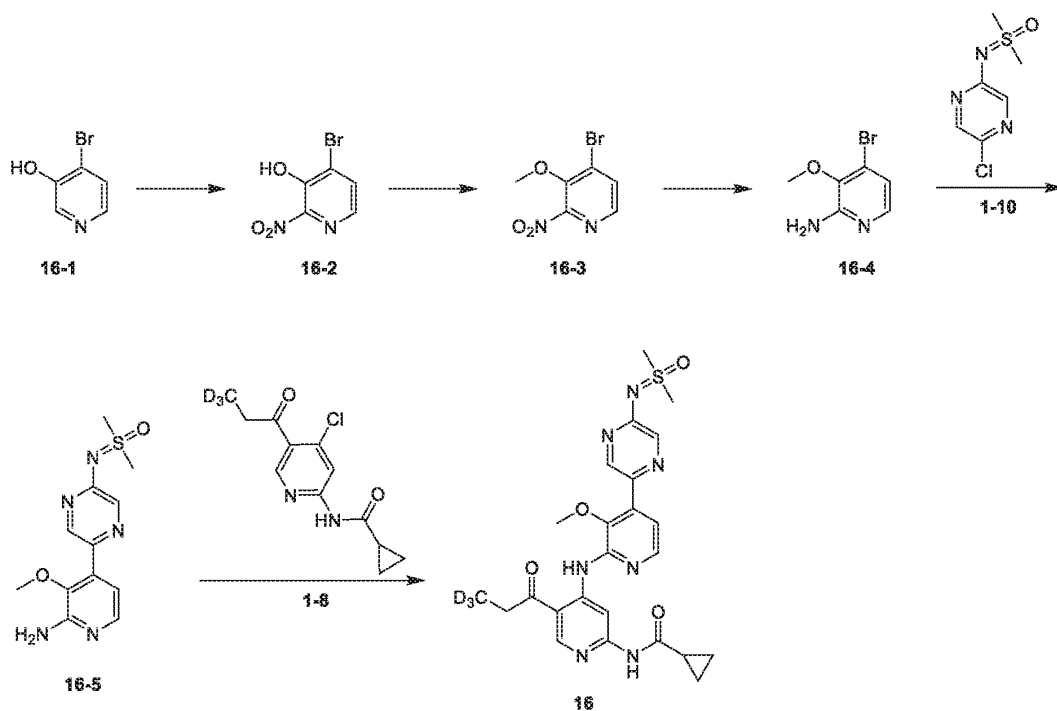
MS m/z : 530[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.15 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.67 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.34 (ddd, J = 3.0, 9.5, 18.1 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.11 (s, 2H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 0.87 - 0.75 (m, 4H)。

实施例 16



合成路线:



步骤1: 化合物16-2的合成

将化合物16-1 (5 g, 28.74 mmol) 溶解在浓硫酸 (15 mL) 中, 冷却到0°C下搅拌10分钟。然后向反应液中滴加硝酸 (4.2 g, 66.65 mmol), 置换氮气三次, 25 °C下搅拌16小时。将反应液倒入冰水 (200 mL) 中, 用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取, 有机相合并, 用饱和食盐水 (100 mL×1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减

压浓缩得到化合物**16-2**粗品，直接用于下一步反应。

MS m/z : 219[M+H]⁺、221[M+2+H]⁺。

步骤 2: 化合物 **16-3** 的合成

将化合物 **16-2** (4.6 g, 16.80 mmol, 80% 纯度) 溶解在 N,N-二甲基甲酰胺 (50 mL) 中, 加入碳酸钾 (4.64 g, 33.61 mmol), 25°C 下搅拌 10 分钟。将碘甲烷 (4.77 g, 33.61 mmol) 滴加入上述溶液中置换氮气三次, 25 °C 下搅拌 16 小时。向反应液中加入水 (100 mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (100 mL×2) 萃取, 有机相合并, 用饱和食盐水 (50 mL×1) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 ~ 20/1) 纯化, 得到化合物 **16-3**。

MS m/z : 233[M+H]⁺、235[M+2+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 - 8.23 (m, 1H), 8.21 - 8.18 (m, 1H), 3.97 (s, 3H)。

步骤 3: 化合物 **16-4** 的合成

将化合物 **16-3** (1.48 g, 6.35 mmol) 溶解在乙醇 (4 mL) 和水 (2 mL) 中, 加入醋酸 (4 mL) 和铁粉 (1.77 g, 31.76 mmol), 25°C 下搅拌 1.5 小时。将反应液过滤, 滤液依次用饱和碳酸氢钠溶液 (20 mL) 和饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品用 (石油醚/乙酸乙酯 = 5/1) 搅拌, 过滤收集滤饼, 得到化合物 **16-4**。

MS m/z : 203[M+H]⁺、205[M+2+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.54 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 3.69 (s, 3H)。

步骤 4: 化合物 **16-5** 的合成

将化合物 **16-4** (0.5 g, 2.46 mmol), 双联噻哪醇硼酸酯 (1.25 g, 4.93 mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁氯化钯和三(二亚苄基丙酮)二钯 (180.19 mg, 246.26 μmol) 和醋酸钾的二氧六环 (25 mL) 溶液置换氮气三次, 80 °C 下搅拌 16 小时。向反应液中加入化合物 **1-10** (1.52 g, 7.39 mmol), 磷酸钾 (1.05 g, 4.93 mmol) 和水 (6 mL), 置换氮气三次, 100 °C 下搅拌 16 小时。反应液浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 2/1 ~ 0/1, 然后用乙酸乙酯/乙醇 = 10/1) 纯化, 再用制备薄层色谱 (硅胶, 乙酸乙酯/乙醇 = 10/1) 纯化, 得到化合物 **16-5**。

MS m/z : 294[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.47 (s, 6H)。

步骤 5: 化合物 **16** 的合成

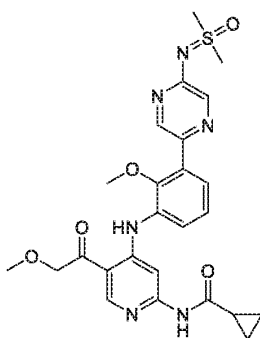
将化合物 **16-5** (25.70 mg, 87.60 μmol), 化合物 **1-8** (0.028 g, 109.50 μmol), 碳酸铯 (71.35 mg, 218.99 μmol), 2,2-双(二苯基膦)-1,1-联萘 (12.89 mg, 20.71 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯氯仿复合物 (10.03 mg, 10.95 μmol) 的二氧六环 (2 mL) 溶液置换氮气三次, 110 °C 下搅拌 6 小时。反应液浓缩得到粗品, 粗品经过

柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 2/1 ~0/1) 纯化, 再经过高效液相色谱法 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm*5 μ m; 流动相: [水 (10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 31%-61%, 8min) 制备分离, 得到化合物 16。

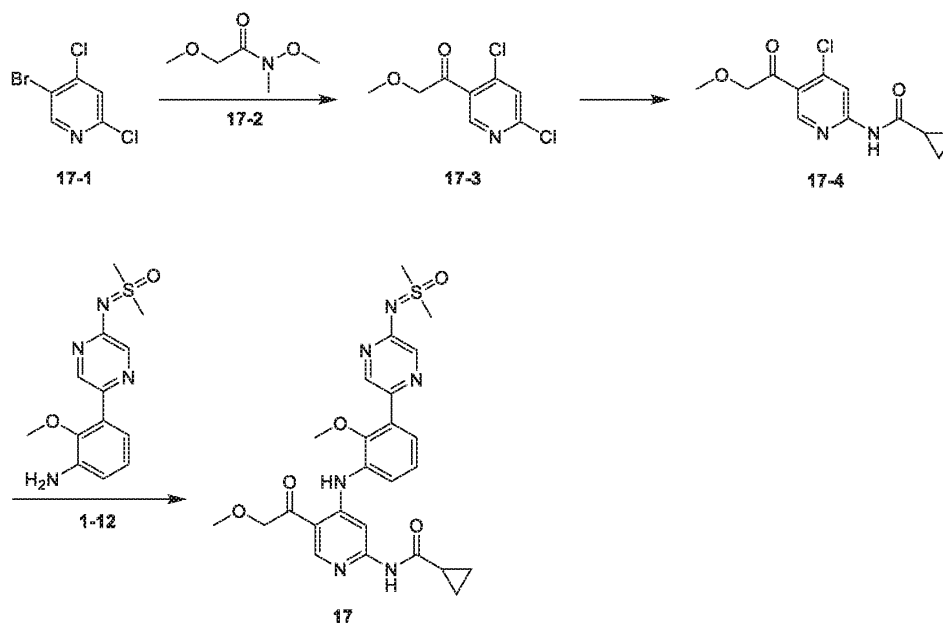
MS m/z : 513[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.33 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.78 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.28 - 8.11 (m, 2H), 7.41 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.50 (s, 6H), 3.15 (s, 2H), 2.08 (s, 1H), 0.92 - 0.80 (m, 4H)。

实施例 17



合成路线:



步骤1: 化合物17-3的合成

在-65℃下, 将异丙基氯化镁 (2 M, 8.81 mL) 滴加入化合物17-1 (2 g, 8.81 mmol) 的四氢呋喃 (10 mL) 溶液中, 在-65℃下搅拌1小时后, 滴加入化合物17-2 (1.6 g, 12.02 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL) 溶液, 混合物在 20℃下搅拌2小时, 薄层色谱显示原料反应完全。反应液用饱和氯化铵溶液 (10 mL) 淬灭, 并加水 (10 mL)

稀释, 乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 有机相合并, 用饱和食盐水 (5 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 50/1 ~ 30/1) 纯化, 得到化合物17-3。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.46 (s, 3H)。

步骤2: 化合物17-4的合成

将化合物17-3 (200 mg, 908.87 μmol) 溶于二氧六环 (5 mL) 中, 加入化合物环丙甲酰胺 (81.22 mg, 954.32 μmol), 碳酸钾 (376.85 mg, 2.73 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (83.23 mg, 90.89 μmol) 和 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (105.18 mg, 181.77 μmol), 置换氮气三次, 80°C 下搅拌6小时。向反应液中加入水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 有机相合并用饱和食盐水 (5 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 5/1 ~ 3/1) 纯化, 得到化合物17-4。
MS m/z : 269[M+H] $^+$;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.57 (s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.37 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 1.59 (dt, $J = 3.9$, 8.1 Hz, 1H), 1.18 - 1.13 (m, 2H), 1.00 - 0.95 (m, 2H)。

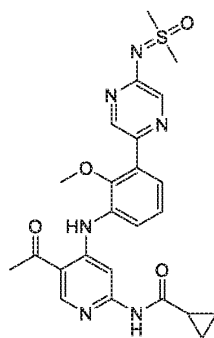
步骤3: 化合物17的合成

将化合物17-4 (90 mg, 334.95 μmol) 溶于二氧六环 (4 mL) 中, 加入化合物1-12 (88.13 mg, 301.46 μmol), 碳酸钾 (92.58 mg, 669.90 μmol), 醋酸钯 (7.52 mg, 33.50 μmol) 和 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (38.76 mg, 66.99 μmol), 置换氮气三次, 80°C 下搅拌4小时。向反应液中加入水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 有机相合并, 用饱和食盐水 (5 mL×3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过高效液相色谱法 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm* 5 μm ; 流动相: [水 (10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 29%-59%, 10min) 纯化, 得到化合物17。

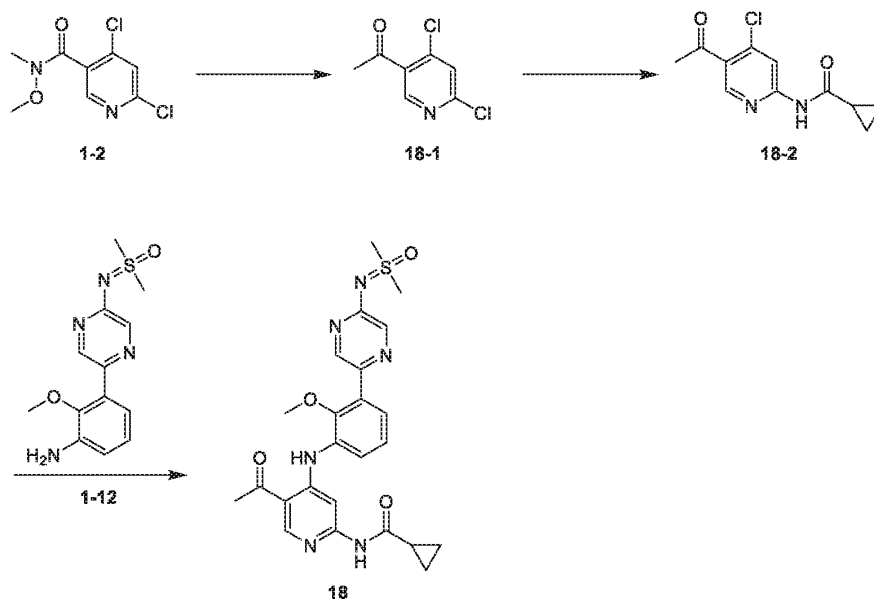
MS m/z : 525[M+H] $^+$;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.94 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 1.4, 7.8$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 1.3, 7.9$ Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.39 (s, 3H), 2.02 (quin, $J = 6.1$ Hz, 1H), 0.79 (d, $J = 6.1$ Hz, 4H)。

实施例18



合成路线:



步骤 1: 化合物 18-1 的合成

向化合物 1-2 (1 g, 4.25 mmol) 的 THF (10 mL) 溶液中加入甲基溴化镁 (3M 乙醚溶液, 2.13 mL), 在 0 °C 下搅拌 1 小时, 反应液浓缩, 所得粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 50/1 ~ 3/1) 纯化, 得到化合物 18-1。

MS m/z : 190[M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 18-2 的合成

在氮气保护下, 向化合物 18-1 (200 mg, 1.05 mmol) 的二氧六环 (3 mL) 溶液中加入环丙甲酰胺 (98.53 mg, 1.16 mmol), 碳酸钾 (290.92 mg, 2.10 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (48.19 mg, 52.62 μ mol) 和 4,5-双二苄基磷-9,9-二甲基氧杂蒽 (60.90 mg, 105.25 μ mol), 在 90 °C 下搅拌 3 小时。反应液减压浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 ~ 3/1) 纯化, 得到化合物 18-2。

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.36 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 0.89 - 0.84 (m, 4H)。

步骤 3: 化合物 18 的合成

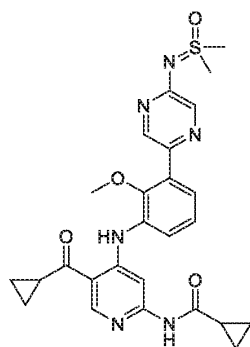
在氮气保护下, 向化合物 18-2 (117.56 mg, 492.55 μ mol) 的二氧六环 (2 mL) 溶液中, 分批缓慢加入化合物 1-12 (120 mg, 410.46 μ mol), 碳酸铯 (267.47 mg, 820.922 μ mol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (48.19 mg, 52.62 μ mol) 和 (R)-(+)-2,2-双(二苄基磷)-1,1-联萘 (25.56 mg, 41.05 μ mol), 在 110 °C 下搅拌 4 小时。反应液减压浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 ~ 3/1), 再经过高效液相色谱法制备分离 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm*5 μ m; 流动相: [水 (氨水, 0.05%v/v)-乙腈]; 乙腈%: 22%-52%, 9min) 纯

化, 得到化合物 **18**。

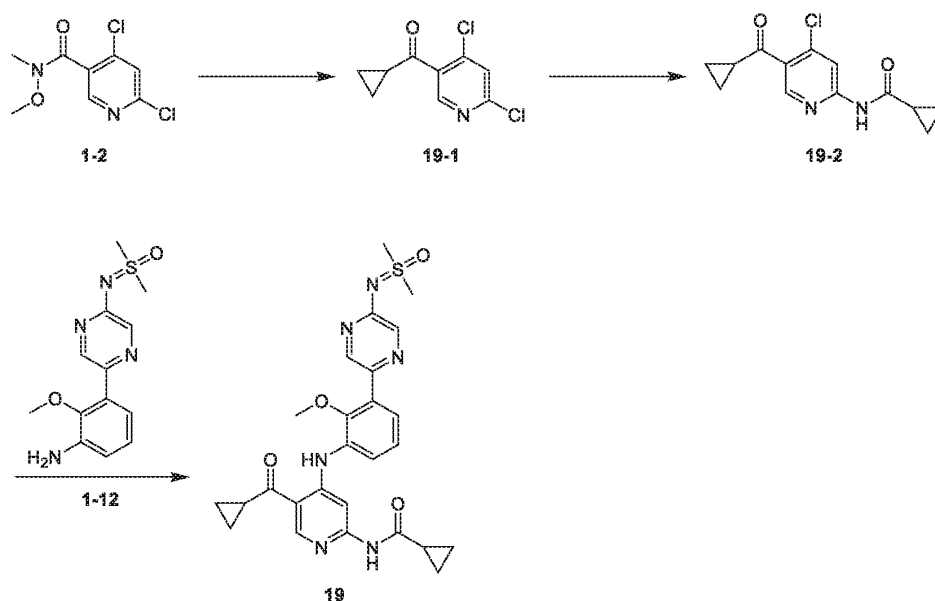
MS m/z : 495[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.52 (s, 1H), 11.44 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.01 (br dd, $J = 7.6, 19.6$ Hz, 2H), 7.85 - 7.72 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 3.15 (s, 3H), 2.57 - 2.48 (m, 1H), 1.29 (br d, $J = 5.9$ Hz, 4H)。

实施例 19



合成路线:



步骤 1: 化合物 **19-1** 的合成

向化合物 **1-2** (1 g, 4.25 mmol) 的 THF (10 mL) 溶液中加入环丙基溴化镁 (0.5 M 四氢呋喃溶液, 25.52 mL), 在 0 °C 下搅拌 1 小时。反应液浓缩, 所得粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 50/1 ~ 1/1) 纯化, 得到化合物 **19-1**。

MS m/z : 216[M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 **19-2** 的合成

在氮气保护下,向化合物 **19-1** (200 mg, 925.65 μmol) 的二氧六环 (3 mL) 溶液中加入环丙甲酰胺(86.65 mg, 1.02 mmol), 碳酸钾(255.86 mg, 1.85 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯(42.38 mg, 46.28 μmol)和 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂氧杂蒽(53.56 mg, 92.57 μmol), 在 90 °C 下搅拌 3 小时。反应液减压浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 =10/1 ~ 1/1)纯化, 得到化合物 **19-2**。

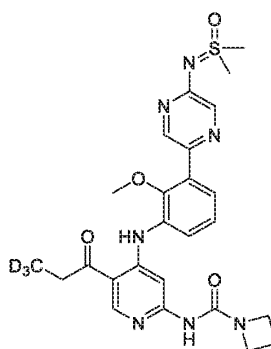
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.36 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 2.66 - 2.61 (m, 1H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.16 - 1.11 (m, 2H), 1.11 - 1.07 (m, 2H), 0.88 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 0.86 (s, 2H)。

步骤 3: 化合物 **19** 的合成

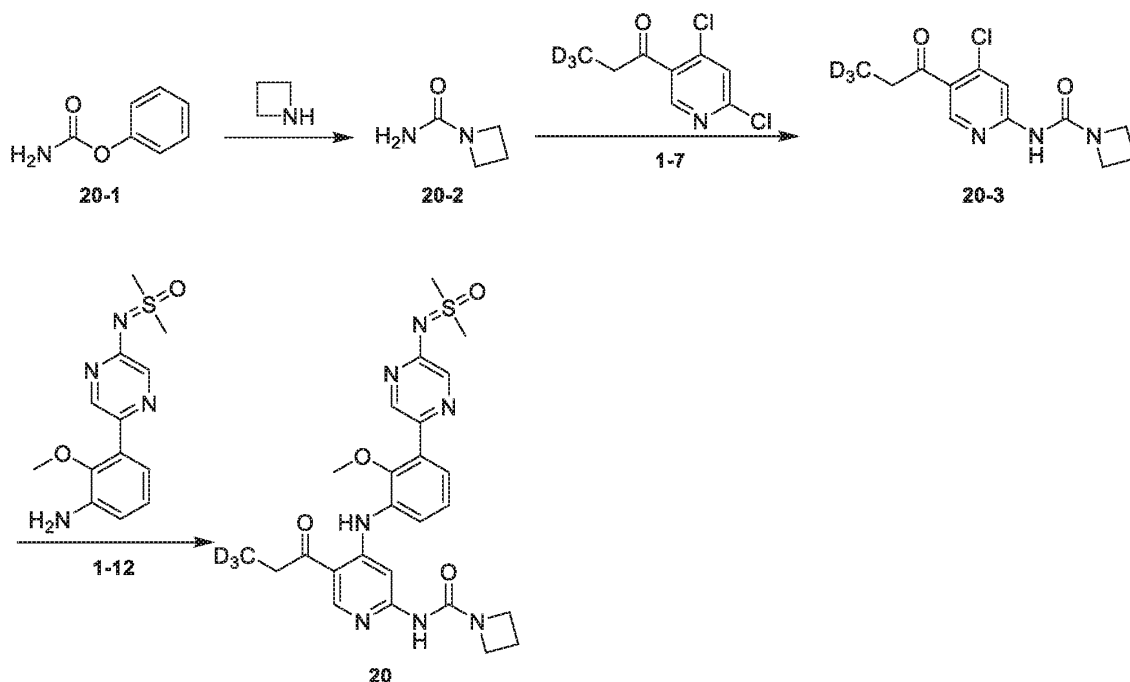
在氮气保护下,向 **19-2** (95.07 mg, 359.15 μmol) 的二氧六环 (2 mL) 溶液中, 分批缓慢加入化合物 **1-12** (100 mg, 342.05 μmol), 碳酸铯(222.89 mg, 684.10 μmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯(15.66 mg, 17.10 μmol)和(R)-(+)-2,2-双(二苯膦基)-1,1-联萘(21.30 mg, 34.20 μmol), 在 110 °C 下搅拌 4 小时。反应液减压浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 =20/1 ~ 3/1), 再经过高效液相色谱法制备分离(柱子:Waters Xbridge 150*25mm*5 μm ; 流动相: [水(氨水, 0.05% v/v)-乙腈]; 乙腈%: 27%-57%, 9min)纯化, 得到化合物 **19**。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.00 (s, 1H), 10.93 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.58 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.50 (ddd, J = 1.3, 7.8, 18.3 Hz, 2H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.46 (s, 6H), 3.07 - 2.94 (m, 1H), 2.09 - 1.96 (m, 1H), 1.13 - 1.01 (m, 4H), 0.79 (d, J = 6.1 Hz, 4H)。

实施例 20



合成路线:



步骤 1: 化合物 20-2 的合成

向化合物 20-1 (0.8 g, 5.83 mmol) 的二氧六环 (12 mL) 溶液中加入环丁胺 (999.20 mg, 17.50 mmol), 在 25 °C 下搅拌 3 小时。反应液减压浓缩, 粗品经过二氯甲烷打浆纯化, 得到化合物 20-2。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5.73 (br s, 2H), 3.75 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H), 2.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H)。

步骤 2: 化合物 20-3 的合成

化合物 20-2 (100 mg, 482.92 μmol) 和化合物 1-7 (53.18 mg, 531.22 μmol), 碳酸钾 (200.24 mg, 1.45 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (22.11 mg, 24.15 μmol) 和 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲氧基氧杂氧杂蒽 (27.94 mg, 48.29 μmol) 的二氧六环 (2 mL) 溶液, 置换氮气三次, 在 90 °C 下搅拌 3 小时。反应液减压浓缩, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 30/1 ~ 1/1) 纯化, 得到化合物 20-3。

MS m/z : 271 $[M+H]^+$ 。

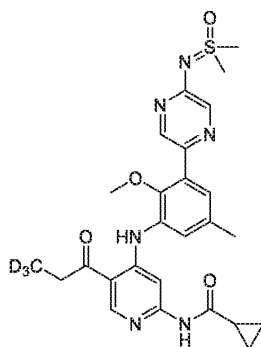
步骤 3: 化合物 20 的合成

化合物 1-12 (100 mg, 342.05 μmol), 20-3 (111.12 mg, 410.46 μmol), 碳酸铯 (222.89 mg, 684.10 μmol), 2,2-双(二苯基膦)-1,1-联萘 (21.30 mg, 34.20 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯氯仿复合物 (15.66 mg, 17.10 μmol) 的二氧六环 (2 mL) 溶液置换氮气三次, 110 °C 下搅拌 3 小时。反应液浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 ~ 0/1 和二氯甲烷/甲醇 = 5/1), 再经过高效液相色谱法制备分离 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm*5 μm ; 流动相: [水 (氨水, 0.05% v/v)-乙腈]; 乙腈%: 23%-53%, 9min) 纯化, 得到化合物 20。

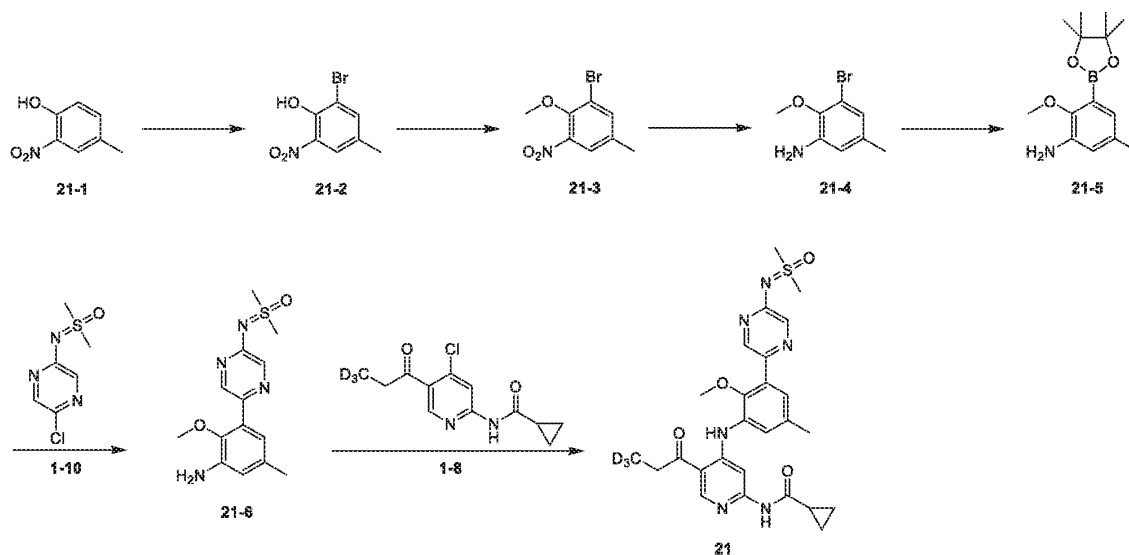
MS m/z : 527 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.01 (br s, 1H), 9.17 (br s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 8.60 (br s, 1H), 8.14 (br s, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.49 (br t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.28 (br t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.96 (br s, 4H), 3.53 (br s, 3H), 3.46 (br s, 6H), 3.07 (br s, 2H), 2.18 - 2.08 (m, 2H)。

实施例 21



合成路线：



步骤 1: 化合物 21-2 的合成

向溶有化合物 **21-1** (10 g, 65.30 mmol) 溶于 N,N -二甲基甲酰胺 (100 mL) 中加入 N -溴代丁二酰亚胺 (13.95 g, 78.36 mmol), 氮气置换 3 次, 25°C 下搅拌 20 小时。将反应液用水 (300 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (300 mL $\times$ 3), 合并的有机相用饱和食盐水 (100 mL $\times$ 3) 洗涤, 最后有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 =1/0) 纯化, 得到化合物 **21-2**。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (br s, 1H), 7.94 - 7.63 (m, 2H), 2.29 - 2.25 (m, 3H)。

步骤 2: 化合物 21-3 的合成

25°C 下, 向溶有化合物 **21-2** (1 g, 4.31 mmol), 碳酸钾 (1.19 g, 8.62 mmol) 的 N,N -二甲基甲酰胺 (3.5

mL) 溶液中加入碘甲烷 (734.06 mg, 5.17 mmol, 321.96 μ L)。将混合物在 60℃下搅拌 4 小时。将反应液加水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (30 mL $\times$ 3), 合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL $\times$ 3) 洗涤, 最后有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到化合物 **21-3**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.83 (br d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.76 (br s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

步骤 3: 化合物 **21-4** 的合成

向溶有化合物 **21-3** (2 g, 8.13 mmol, 1 eq) 的乙醇 (32 mL) 和水 (8 mL) 的溶液中加入铁 (2.27 g, 40.64 mmol) 和氯化铵 (4.35 g, 81.28 mmol), 80℃下搅拌 16 小时。将反应液过滤, 用乙酸乙酯萃取 (5 mL $\times$ 3) 萃取滤液, 合并的有机相用饱和食盐水 (50 mL $\times$ 3) 洗涤, 最后有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到化合物 **21-4**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.52 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.10 (br s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。

步骤 4: 化合物 **21-5** 的合成

向溶有化合物 **21-4** (1.7g, 7.87 mmol) 的二氧六环 (25 mL) 溶液中加入双联嘧啶醇硼酸酯 (3.00 g, 11.80 mmol), 醋酸钾 (2.32 g, 23.60 mmol), 和 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (287.84 mg, 393.38 μ mol), 氮气置换 3 次, 100℃下搅拌 15 小时。将反应液减压浓缩, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 ~ 6/1) 纯化, 得到化合物 **21-5**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.60 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.70 (br s, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.27 (s, 12H)。

步骤 5: 化合物 **21-6** 的合成

向溶有化合物 **21-5** (1.34 g, 5.11 mmol) 和 **1-10** (1 g, 4.86 mmol) 的二氧六环 (16 mL) 和水 (4 mL) 的溶液中加入磷酸钾 (2.06 g, 9.72 mmol) 和 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (71.16 mg, 97.25 μ mol), 100℃下搅拌 3 小时。将反应液减压浓缩, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 ~ 0/1) 纯化, 得到化合物 **21-6**。

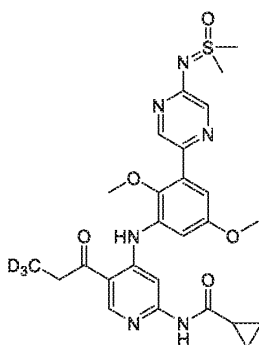
MS m/z : 307[M+H] $^+$ 。

步骤 6: 化合物 **21** 的合成

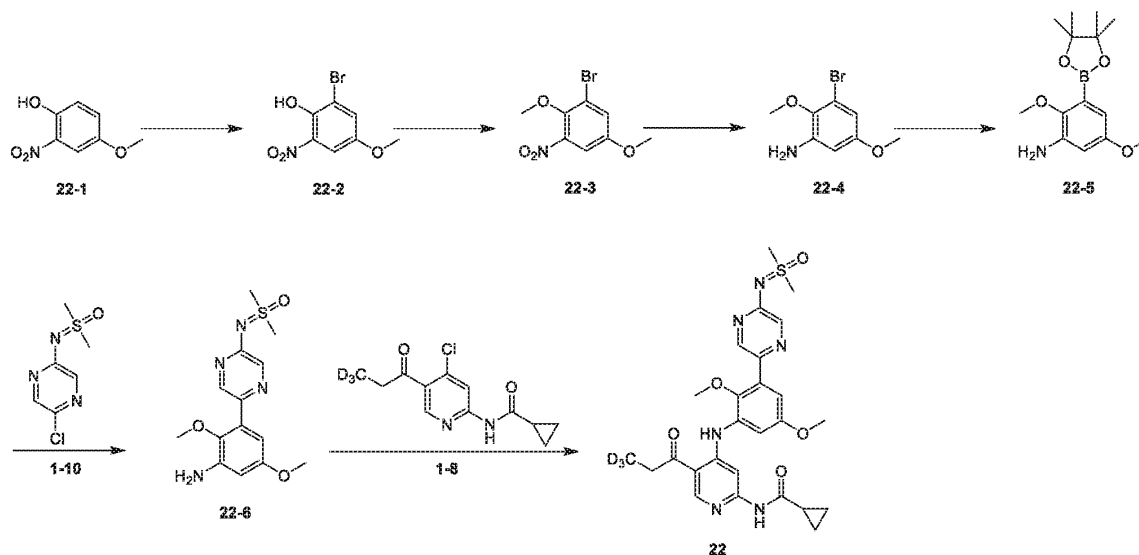
将溶有化合物 **21-6** (200 mg, 652.78 μ mol), **1-8** (200.31 mg, 783.33 μ mol), 碳酸铯 (425.38 mg, 1.31 mmol), 2,2-双(二苯基膦基)-1,1-联苯 (40.65 mg, 65.28 μ mol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯氯仿复合物 (28.89 mg, 32.64 μ mol) 的二氧六环 (10 mL) 的溶液置换氮气三次, 100℃下搅拌 3 小时。将反应液加水 (20 mL) 稀释加入乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3), 得到有机相用盐水 (10 mL $\times$ 2) 洗涤后用无水硫酸钠干燥, 干燥后的有机相减压浓缩, 得到粗品, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/1 ~ 0/1)。再经过高效液相色谱法制备分离 (柱子: 3-Phenomenex Luna C18 75 $\times$ 30mm $\times$ 3 μ m; 流动相: [水 (氨水, 0.05% v/v)-乙腈]; 乙腈%: 34%-64%, 8min), 得到化合物 **21**。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.09 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.02 (quin, $J=5.9$ Hz, 1H), 0.79 (br d, $J=5.5$ Hz, 4H)。

实施例 22



合成路线：



步骤 1: 化合物 22-2 的合成

将化合物 **22-1** (1 g, 5.91 mmol, 806.45 μL) 溶于水 (5 mL) 和冰醋酸 (15 mL) 中, 加入溴化钾 (703.59 mg, 5.91 mmol, 255.85 μL), 溴素 (944.86 mg, 5.91 mmol, 304.79 μL), 氮气置换 3 次, 25 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 1 小时。将反应液用水 (30 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (30 mL $\times$ 3), 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 ~ 15/1) 得到化合物 **22-2**。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.52 (br s, 1H), 7.63 (t, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J=1.4, 3.0$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H)。

步骤 2: 化合物 22-3 的合成

20°C 下, 向溶有 **22-2** (1.2 g, 4.84 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 溶液中加入碳酸钾 (1.34 g, 9.68 mmol) 和碘化钾 (824.06 mg, 5.81 mmol, 361.43 μ L)。将混合物在 60°C 下搅拌 4 小时。将反应液用饱和氯化铵溶液 (20 mL) 淬灭, 加水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (30 mL $\times$ 3), 合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL $\times$ 3) 洗涤, 最后有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到化合物 **22-3**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.84 (s, 3H)。

步骤 3: 化合物 **22-4** 的合成

向溶有化合物 **22-3** (0.75 g, 2.86 mmol) 的乙醇 (5 mL) 和水 (5 mL) 的溶液中加入铁粉 (799.13 mg, 14.31 mmol) 和氯化铵 (1.53 g, 28.62 mmol), 80°C 下搅拌 6 小时。将反应液用水 (40 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (50 mL $\times$ 3), 合并的有机相用饱和食盐水 (50 mL $\times$ 3) 洗涤, 最后有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到化合物 **22-4**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.47 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.93 (br s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H)。

步骤 4: 化合物 **22-5** 的合成

向溶有化合物 **22-4** (700 mg, 3.02 mmol) 的二氧六环 (7 mL) 溶液中加入双联噻哪醇硼酸酯 (1.15 g, 4.52 mmol), 醋酸钾 (592.05 mg, 6.03 mmol), 和 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (44.14 mg, 60.33 μ mol), 氮气置换 3 次, 90°C 下搅拌 20 小时。再向反应液中加入双联噻哪醇硼酸酯 (382.97 mg, 1.51 mmol)、醋酸钾 (296.02 mg, 3.02 mmol) 和 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (44.14 mg, 60.33 μ mol), 氮气置换 3 次, 90°C 下搅拌 24 小时。将反应液用水 (40 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (50 mL $\times$ 3), 合并的有机相用饱和食盐水 (50 mL $\times$ 3) 洗涤, 最后有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 100/1 ~ 10/1) 纯化, 得到化合物 **22-5**。

MS m/z : 280[M+H] $^+$ 。

步骤 5: 化合物 **22-6** 的合成

向溶有化合物 **22-5** (354 mg, 1.27 mmol) 和 **1-10** (230 mg, 1.12 mmol) 的二氧六环 (4 mL) 和水 (1 mL) 的溶液中加入磷酸钾 (474.76 mg, 2.24 mmol), 和 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (16.37 mg, 22.37 μ mol), 100°C 下搅拌 4 小时。将反应液用水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (10 mL $\times$ 3), 合并的有机相用饱和食盐水 (10 mL $\times$ 3) 洗涤, 最后有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 2/1 ~ 0/1) 纯化, 得到化合物 **22-6**。

MS m/z : 323[M+H] $^+$ 。

步骤 6: 化合物 **22** 的合成

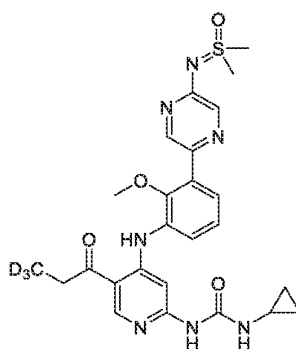
向溶有化合物 **22-6** (126 mg, 390.84 μ mol) 的异丙醇 (2 mL) 的溶液中加入浓盐酸 (97.71 μ mol, 9.44 μ L), 80°C 下搅拌 16 小时。将反应液减压浓缩, 去除异丙醇和浓盐酸, 得到粗品。粗品经过高效液相色谱

法制备分离(柱子: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3 μ m; 流动相: [水(HCl, 0.05%v/v)-乙腈]; 乙腈%: 19%-39%, 8min), 得到化合物 **22** 的盐酸盐。

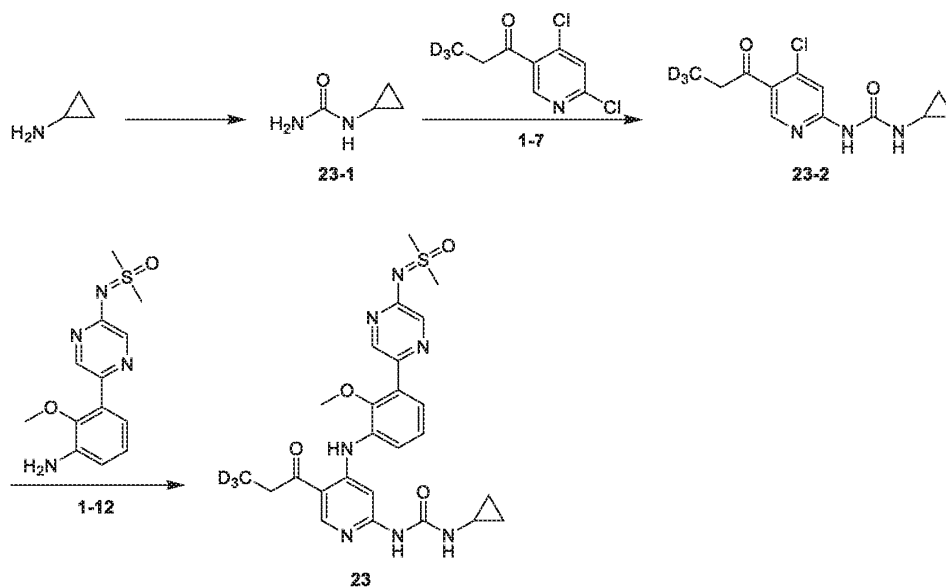
MS m/z: 542[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.20 (br s, 1H), 11.61 (s, 1H), 9.03 (br s, 1H), 9.00 (br s, 1H), 8.42 (br s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.57 (br s, 6H), 3.51 (br s, 3H), 3.09 (br s, 2H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.11 (br d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 1.05 - 0.96 (m, 2H)。

实施例 23



合成路线:



步骤 1: 化合物 **23-1** 的合成

将环丙胺 (1 g, 17.51 mmol, 1.21 mL), 氰酸钾 (1.70 g, 21.02 mmol, 827.61 μ L) 溶于水 (6 mL) 中, 混合物在 100 °C 回流半小时。反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。残渣溶解于异丙醇 (10 mL) 中, 加热至 85 °C 并搅拌 30 分钟, 过滤, 滤饼用异丙醇 (10 mL) 洗涤, 滤液减压浓缩, 得到化合物 **23-1**。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.22 (br s, 1H), 5.51 (br s, 2H), 2.40 - 2.32 (m, 1H), 0.58 - 0.49 (m, 2H), 0.34 -

0.27 (m, 2H)。

步骤 2: 化合物 **23-2** 的合成

将化合物 **1-7** (200 mg, 965.85 μmol) 溶于二氧六环 (4 mL) 中, 加入 **23-1** (125.71 mg, 1.26 mmol), 碳酸铯 (629.38 mg, 1.93 mmol), 醋酸钯 (21.68 mg, 96.58 μmol) 和 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽 (111.77 mg, 193.17 μmol), 置换氮气三次, 80°C 下搅拌 3 小时。反应液直接减压浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 5/1 ~ 1/2), 得到化合物 **23-2**。

MS m/z: 271[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.50 (br s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.55 (br s, 1H), 2.96 (s, 2H), 2.59 (dt, $J = 3.4, 6.8$ Hz, 1H), 0.71 - 0.63 (m, 2H), 0.48 - 0.41 (m, 2H)。

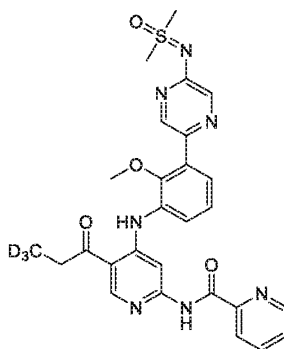
步骤 3: 化合物 **23** 的合成

将化合物 **23-2** (60 mg, 221.62 μmol), **1-12** (61.55 mg, 210.54 μmol) 溶于异丙醇 (2 mL) 中, 加入盐酸 55.41 μmol , 5.35 μL , 37% 纯度), 80 °C 下搅拌 16 小时。混合物用乙酸乙酯/乙醇 = 4/1 的混合溶液 30 mL 稀释, 用饱和碳酸氢钠 (10 mL $\times$ 3) 清洗。合并后的有机层用饱和食盐水 (5 mL $\times$ 2) 洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过高效液相色谱法制备分离 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm*5 μm ; 流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 34%-64%, 8 min), 得到化合物 **23**。

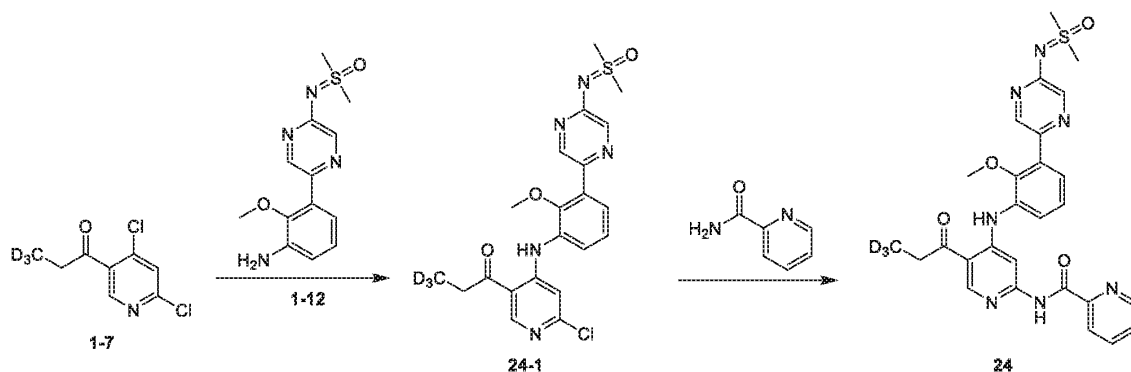
MS m/z: 527[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.98 (s, 1H), 9.15 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.53 (dd, $J = 1.5, 7.8$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 1.5, 7.9$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.06 (s, 2H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 0.68 - 0.61 (m, 2H), 0.44 - 0.37 (m, 2H)。

实施例 24



合成路线:



步骤 1: 化合物 **24-1** 的合成

将 **1-7** (1 g, 4.83 mmol), **1-12** (1.27 g, 4.35 mmol) 溶于异丙醇 (15 mL) 中, 加入 0.3 mL 浓盐酸, 70 °C 下搅拌 16 小时。将反应液过滤, 收集滤饼并用异丙醇洗涤得到粗品。粗品经过乙酸乙酯和乙醇的混合液 (乙酸乙酯/乙醇 = 8 mL/2 mL) 搅拌, 过滤收集滤饼, 得到化合物 **24-1**。

MS m/z: 463[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.98 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.34 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.53 (s, 6H), 3.22 (s, 2H)。

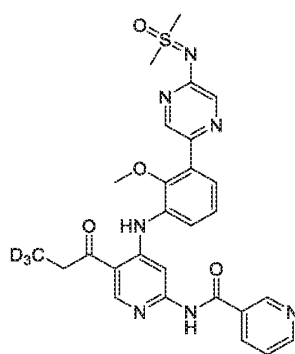
步骤 2: 化合物 **24** 的合成

将 **24-1** (50 mg, 108.00 μmol), 2-吡啶甲酰胺 (26.38 mg, 216.00 μmol), 碳酸铯 (70.38 mg, 216.00 μmol), 2,2-双(二苯膦基)-1,1-联萘 (12.50 mg, 21.60 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯氯仿复合物 (9.89 mg, 10.80 μmol) 的二氧六环 (1.5 mL) 溶液置换氮气三次, 110 °C 下搅拌 16 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 ~ 0/1) 纯化, 再经过高效液相色谱法制备分离 (柱子: Waters Xbridge 75*30mm* 3μm; 流动相: [水 (HCl, 0.05%v/v)-乙腈]; 乙腈%: 12%-42%, 8min.), 得到化合物 **24** 的盐酸盐。

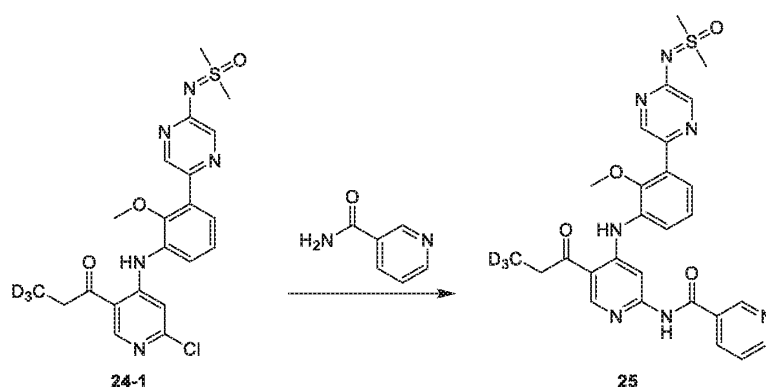
MS m/z: 549[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.00 (s, 1H), 8.75 - 8.64 (m, 2H), 8.20 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 1.2, 4.9 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 3H), 7.45 (br s, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.79 (ddd, *J* = 0.8, 5.6, 6.7 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.36 (s, 6H), 2.94 (s, 2H)。

实施例 25



合成路线:

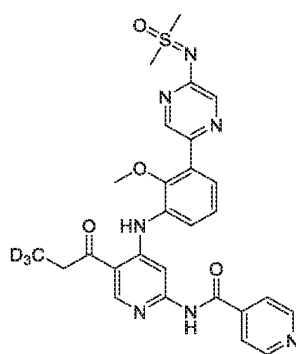


步骤 1: 化合物 **25** 的合成将 **24-1** (100 mg, 216.00 μmol), 烟酰胺 (52.76 mg, 432.00 μmol), 碳酸铯 (140.75 mg, 432.00 μmol), 2,2-双(二苯膦基)-1,1-联萘 (25.00 mg, 43.20 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯氯仿复合物 (19.78 mg, 21.60 μmol) 的二氧六环 (1.5 mL) 溶液置换氮气三次, 110 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 16 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 ~ 0/1) 纯化, 再经过高效液相色谱法制备分离 (柱子: Waters Xbridge 75*30mm*3 μm ; 流动相: [水(HCl, 0.05% v/v)-乙腈]; 乙腈%: 4%-34%, 8min.), 得到化合物 **25** 盐酸盐。

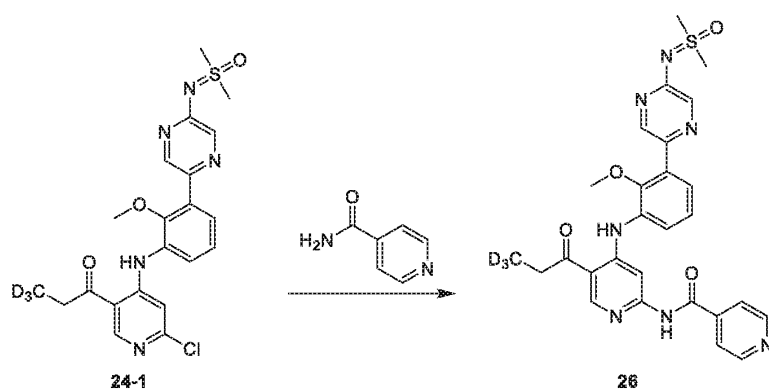
MS m/z : 549 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.10 - 11.77 (m, 1H), 11.30 (br d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 9.29 - 9.17 (m, 1H), 9.04 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.87 (br d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.56 - 8.41 (m, 1H), 8.17 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.87 - 7.63 (m, 3H), 7.55 (br d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.17 (s, 2H)。

实施例 26



合成路线:



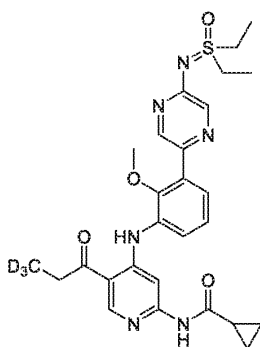
步骤 1: 化合物 **26** 的合成

将 **24-1** (100 mg, 216.00 μmol), 4-吡啶甲酰胺 (52.76 mg, 432.00 μmol), 碳酸铯 (140.75 mg, 432.00 μmol), 2,2-双(二苯膦基)-1,1-联萘 (25.00 mg, 43.20 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯氯仿复合物 (19.78 mg, 21.60 μmol) 的二氧六环 (1.5 mL) 溶液置换氮气三次, 110 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 16 小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 ~ 0/1) 纯化, 再经过高效液相色谱法制备分离 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm*5 μm ; 流动相: [水(HCl, 0.05% V/V)-乙腈]; B%: 4%-34%, 8min.), 得到化合物 **26** 盐酸盐。

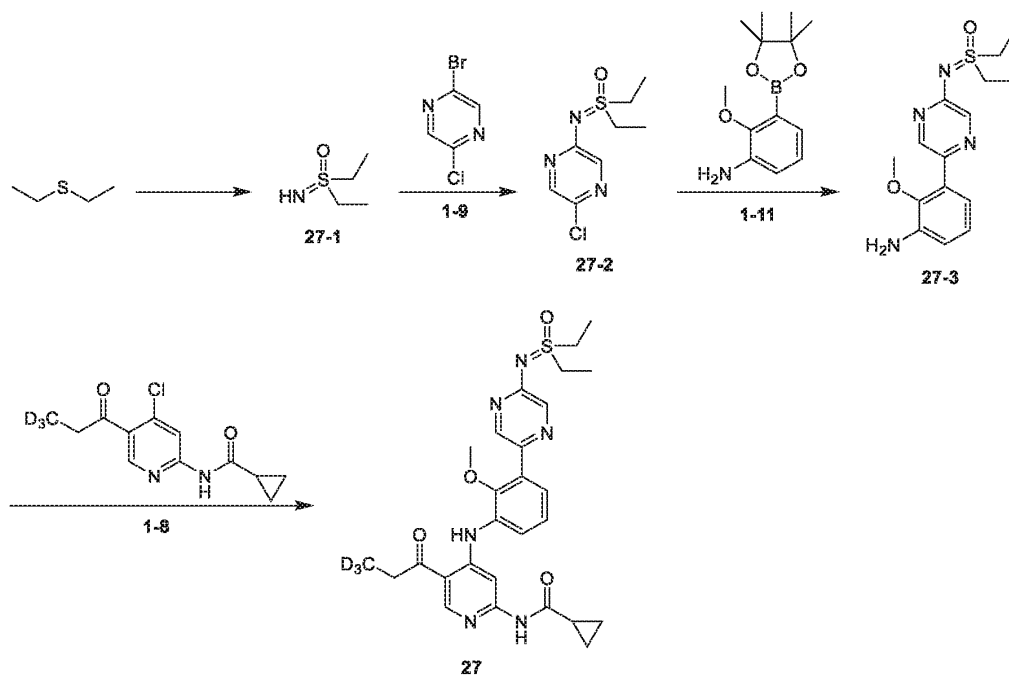
MS m/z : 549 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.22 (br s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.81 - 8.70 (m, 2H), 8.63 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.22 - 8.11 (m, 2H), 7.91 - 7.80 (m, 2H), 7.64 - 7.49 (m, 2H), 7.43 - 7.28 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.16 (s, 2H)。

实施例 27



合成路线:



步骤 1: 化合物 **27-1** 的合成

向溶有二乙基硫醚 (2.32 g, 25.72 mmol, 2.77 mL) 的无水甲醇 (4 mL) 的溶液中加入二乙酰氧基碘苯 (20.71 g, 64.31 mmol) 和胺基甲酸铵 (4.02 g, 51.45 mmol), 20℃下搅拌 16 小时。将反应液减压浓缩得到化合物 **27-1**。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.06 (q, $J = 7.4$ Hz, 4H), 1.46 - 1.37 (m, 6H)。

步骤 2: 化合物 **27-2** 的合成

向溶有化合物 **27-1** (626.59 mg, 5.17 mmol) 和 **1-9** (1 g, 5.17 mmol) 的二氧六环 (20 mL) 溶液中加入碳酸铯 (3.37 g, 10.34 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯(0) (236.71 mg, 258.49 μmol) 和 4,5-双二苄基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (299.14 mg, 516.99 μmol), 氮气置换 3 次, 110℃下搅拌 2 小时。将反应液用水 (30 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (50 mL $\times$ 3), 有机相用饱和食盐水 (30 mL $\times$ 3) 洗涤后用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓

缩, 经过柱层析(硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 20/1 ~ 4/1) 纯化, 得到化合物 **27-2** 粗品。

MS m/z: 234[M+H]⁺。

步骤 3: 化合物 **27-3** 的合成

向溶有化合物 **27-2** (389 mg) 和 **1-11** (348.52 mg, 1.40 mmol) 的二氧六环(5 mL) 和水 (1 mL) 的溶液中加入磷酸钾(539.94 mg, 2.54 mmol), 和 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钾(18.61 mg, 25.44 μmol), 氮气置换 3 次, 100℃下搅拌 18 小时。将反应液用水 (15 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (30 mL×3), 合并的有机相用饱和食盐水 (30 mL×3) 洗涤, 最后有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 经过柱层析(硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1 ~ 1/2) 纯化, 得到化合物 **27-3** 粗品。

MS m/z: 321[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.63 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 7.01 (dt, *J* = 2.3, 7.7 Hz, 1H), 6.79 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.13 (dq, *J* = 2.1, 7.1 Hz, 2H), 3.61 - 3.47 (m, 7H), 1.54 - 1.41 (m, 6H)。

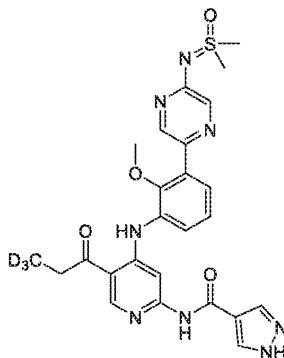
步骤 4: 化合物 **27** 的合成

向溶有化合物 **27-3** (50 mg) 的异丙醇 (2 mL) 的溶液中加入 **1-8** (40 mg, 156.42 μmol) 和浓盐酸 (3.34 mg, 33.91 μmol, 3.28 μL, 37%纯度), 80℃下搅拌 16 小时。向反应液中滴加氨水调节 pH=8~9, 将反应液减压浓缩, 去除异丙醇和浓盐酸, 得到粗品。粗品经过高效液相色谱法制备分离(柱子: Waters Xbridge 150*25mm* 5μm; 流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 41%-71%, 8min), 得到化合物 **27**。

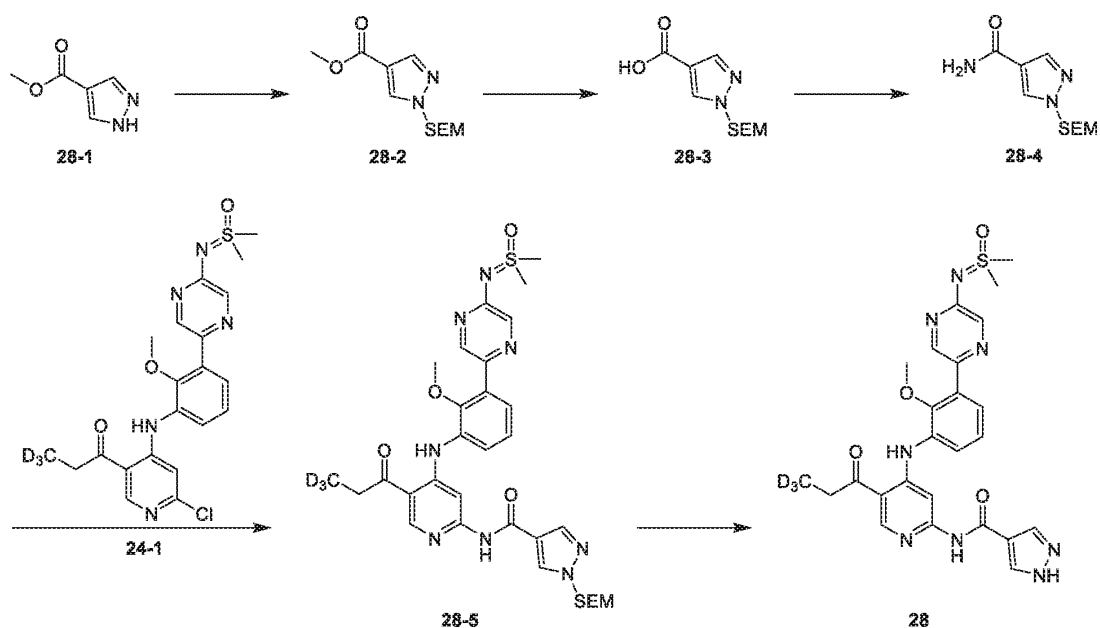
MS m/z: 540[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.02 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.52 (dd, *J* = 1.4, 7.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 1.3, 7.9 Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 3.59 (q, *J* = 7.4 Hz, 4H), 3.51 (s, 3H), 3.10 (s, 2H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.30 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H), 0.78 (d, *J* = 6.0 Hz, 4H)。

实施例 28



合成路线:



步骤1: 化合物28-2的合成

将化合物28-1 (0.5 g, 3.96 mmol) 溶解在N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 中, 冷却到0℃下搅拌10分钟。然后向反应液中加入钠氢 (190.29 mg, 4.76 mmol, 60%纯度), 0℃下搅拌0.5小时。向反应液中加入2-(三甲基硅)乙氧基甲基氯 (727.10 mg, 4.36 mmol), 0℃下搅拌2小时。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (5 mL), 然后用水 (10 mL) 稀释, 用乙酸乙酯萃取 (10 mL×3), 有机相合并用饱和食盐水洗涤 (10 mL×1), 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0~10/1) 纯化, 得到化合物28-2。

MS m/z: 257[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H), 8.01 - 7.89 (m, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.69 - 3.53 (m, 2H), 0.97 - 0.91 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)。

步骤2: 化合物28-3的合成

将化合物28-2 (0.7 g, 2.73 mmol) 溶解在四氢呋喃 (3 mL) 和甲醇 (3 mL) 中, 加入氢氧化钠 (0.25 g, 6.25 mmol) 的水溶液 (3 mL), 25℃下搅拌2小时。用2M 盐酸水溶液将反应液的pH调至3, 过滤, 滤饼用水 (15 mL) 洗涤, 得到化合物28-3。

MS m/z: 243[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.88 - 11.99 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.68 - 3.56 (m, 2H), 0.88 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 0.00 (s, 9H)。

步骤3: 化合物28-4的合成

将化合物28-3 (0.25 g, 1.03 mmol) 溶解在N,N-二甲基甲酰胺 (2.5 mL) 中, 加入N,N-二异丙基乙胺

(399.97 mg, 3.09 mmol), O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷盐(431.46 mg, 1.13 mmol), 1-羟基苯并三唑 (139.39 mg, 1.03 mmol), 25℃下搅拌1小时。然后加入氯化铵 (275.90 mg, 5.16 mmol), 25℃下搅拌16小时。向反应液中加入饱和食盐水 (10 mL), 用乙酸乙酯萃取 (10 mL×3), 有机相合并用饱和食盐水洗涤 (10 mL×1), 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过柱层析(硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 3/1 ~ 0/1, 二氯甲烷/甲醇 = 10/1) 纯化, 得到化合物**28-4**。

MS m/z: 242[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.28 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.07 (br s, 1H), 5.41 (s, 2H), 3.57 - 3.49 (m, 2H), 0.94 - 0.74 (m, 2H), -0.05 (s, 9H)。

步骤4: 化合物**28-5**的合成

化合物**28-4** (100 mg, 216.00 μmol), **24-1** (62.56 mg, 259.20 μmol), 碳酸铯 (140.75 mg, 432.00 μmol), 2,2-双(二苯膦基)-1,1-联萘 (25.00 mg, 43.20 μmol) 和三(二亚苄基丙酮)二钯氯仿复合物 (19.78 mg, 21.60 μmol) 的二氧六环 (1.5 mL) 溶液置换氮气三次, 110 °C下搅拌16小时。将反应液减压浓缩得到粗品。粗品经过薄层色谱法(硅胶, 乙酸乙酯) 纯化, 得到化合物**28-5**。

MS m/z: 668[M+H]⁺。

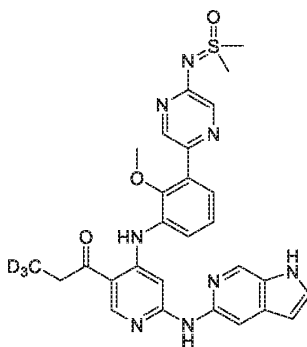
步骤5: 化合物**28**的合成

化合物**28-5** (0.04 g, 59.89 μmol) 溶解到二氯甲烷 (2 mL) 中, 加入三氟乙酸 (2 mL), 25 °C下搅拌1小时。将反应液减压浓缩, 加入二氯甲烷 (5 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (2 mL) 分液, 有机相分别用饱和碳酸氢钠水溶液 (2 mL) 和饱和食盐水 (2 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过高效液相色谱法制备分离(柱子: Waters Xbridge 150*25mm*5μm; 流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 26%-56%, 8min.), 得到化合物**28**。

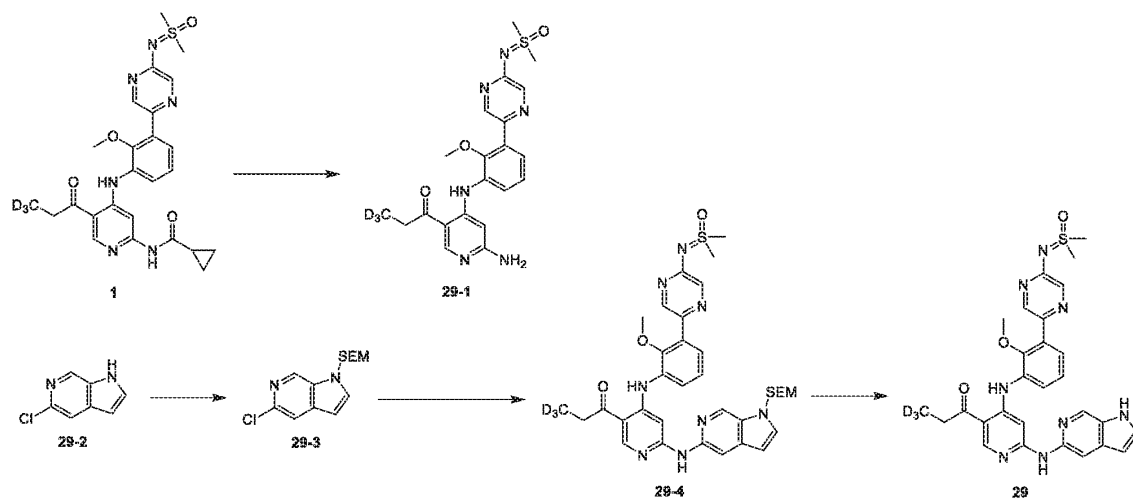
MS m/z: 538[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.42 - 13.13 (m, 1H), 11.05 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.69 - 8.47 (m, 2H), 8.28 - 8.07 (m, 3H), 7.56 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.45 - 7.26 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.13 (s, 2H)。

实施例 29



合成路线:



步骤 1: 化合物 29-1 的合成

将化合物 **1** (5 g, 9.77 mmol) 溶于水 (25 mL) 和乙醇 (25 mL) 中, 加入氢氧化钠 (781.79 mg, 19.55 mmol), 在 100 °C 下搅拌 3 小时。将反应液用水 (20 mL) 稀释, 乙酸乙酯萃取 (30 mL×3), 有机相合并用盐水洗涤 (15 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 得到粗品。粗品经柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/1 ~ 0/1, 乙酸乙酯/乙醇 = 10/1 ~ 4/1) 纯化, 得到化合物 **29-2**。

MS m/z : 444 $[M+H]^+$;

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.88 (s, 1H), 8.66 - 8.56 (m, 2H), 8.14 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.47 (ddd, J = 1.4, 7.9, 11.1 Hz, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 1H), 6.55 (br s, 2H), 6.12 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 2.94 (s, 2H)。

步骤 2: 化合物 29-3 的合成

在 0 °C 氮气保护下, 向化合物 **29-2** (500 mg, 3.28 mmol) 的四氢呋喃 (5 mL) 的溶液中, 加入氢化钠 (157.28 mg, 3.93 mmol), 混合物在 0 °C 下搅拌 0.5 小时。加入 2-(三甲基硅)乙氧基甲基氯 (600.97 mg, 3.60 mmol), 混合物在 0 °C 下搅拌 2 小时。用乙酸乙酯萃取 (10 mL×3) 混合物, 合并的有机相用饱和食盐水 (20 mL×1) 洗涤, 最后有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0 ~ 8/1) 纯化, 得到化合物 **29-3**。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 1H), 6.53 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.55 - 3.50 (m, 2H), 0.98 - 0.93 (m, 2H), 0.00 (s, 9H)。

步骤 3: 化合物 29-4 的合成

将化合物 **29-3** (191.31 mg, 676.38 μ mol) 溶于甲苯 (5 mL) 中, 加入 **29-1** (200 mg, 450.92 μ mol), 碳酸铯 (293.84 mg, 901.84 μ mol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (41.29 mg, 45.09 μ mol) 和 2-二环己基膦-2,4,6-三异丙基联苯 (42.99 mg, 90.18 μ mol), 用氮气置换气体 3 次, 混合物升温至 110 °C 下搅拌 5 小时。反应液直

接过滤并减压浓缩得到粗品。粗品采用柱层析(硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 10/1~1/5)进行纯化, 再经过高效液相色谱法制备分离(柱子: Waters Xbridge C18 150*50mm* 10 μ m; 流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 47%-77%, 10min), 得到化合物 **29-4**。

MS m/z: 690[M+H]⁺。

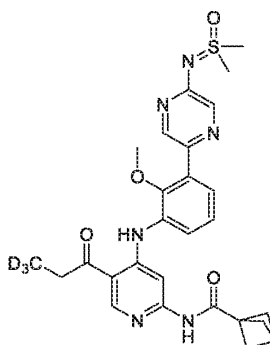
步骤 4: 化合物 **29** 的合成

将化合物 **29-4** (250 mg, 362.36 μ mol) 溶于二氯甲烷(10 mL)中, 加入三氟乙酸 (15.40 g, 135.06 mmol), 混合物在 25 °C 下搅拌 3 小时。将反应液浓缩, 加入乙醇 (20 mL) 和碳酸钾 (500.00 mg, 3.62 mmol), 混合物在 60 °C 下搅拌 3 小时。用乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 3) 混合物, 合并的有机相用饱和食盐水 (20 mL $\times$ 1) 洗涤, 最后有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过柱层析(硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/0~8/1, 乙酸乙酯/甲醇 = 100/1~30/1) 纯化, 再经过高效液相色谱法制备分离(柱子: Waters Xbridge 150*25mm* 5 μ m; 流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 32%-62%, 10min), 得到化合物 **29**。

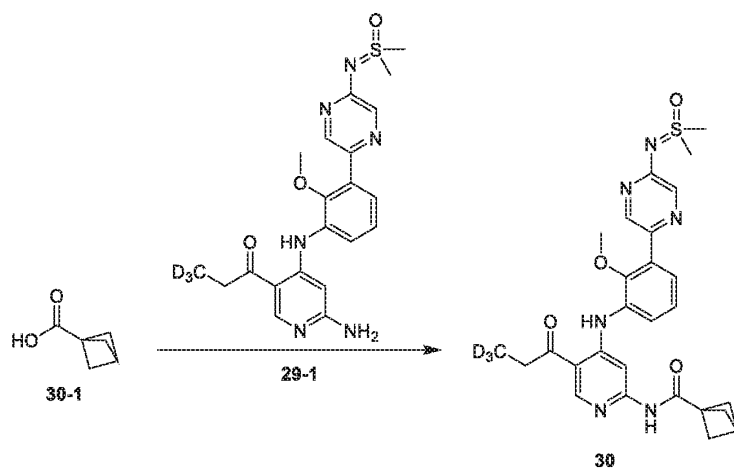
MS m/z: 560[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.34 (br s, 1H), 11.05 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.65 (br d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.49 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 1H), 6.42 (br s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.51 - 3.45 (m, 6H), 3.05 (s, 2H)。

实施例 30



合成路线:



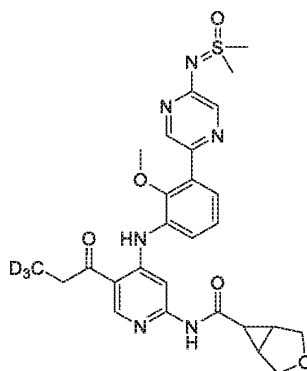
步骤 1: 化合物 **30** 的合成

将化合物 **30-1** (40.45 mg, 360.74 μmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (153.85 mg, 1.19 mmol) 和 O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷盐 (150.88 mg, 396.81 μmol), 25 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 1 小时, 然后向反应液中加入化合物 **29-1** (0.08 g, 180.37 μmol), 25 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 16 小时。向反应液中加入水 (10 mL) 和乙酸乙酯 (10 mL) 分层, 水相用乙酸乙酯萃取 (10 mL $\times$ 3), 将有机相合并后用饱和食盐水洗涤 (10 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过高效液相色谱法制备分离(柱子: Waters Xbridge 150*50mm*10 μm ; 流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 33%-63%,10min.), 得到化合物 **30**。

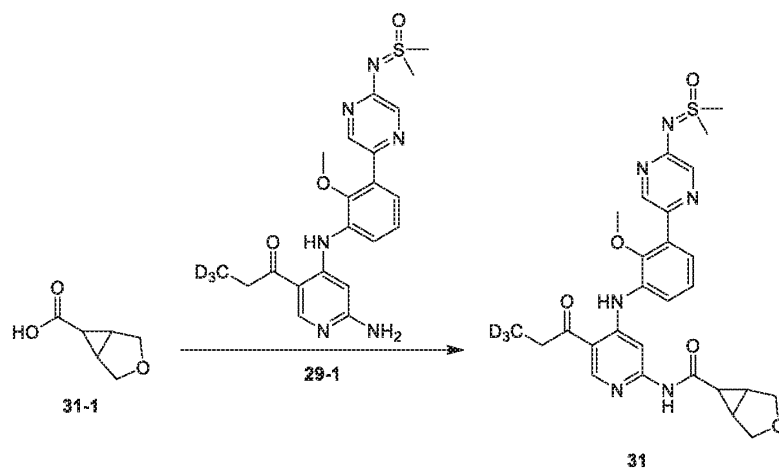
MS m/z: 538[M+H] $^{+}$;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.61 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 2H), 7.41 - 7.22 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.48 (s, 6H), 3.32 - 3.30 (m, 3H), 2.09 (s, 6H)。

实施例 31



合成路线:



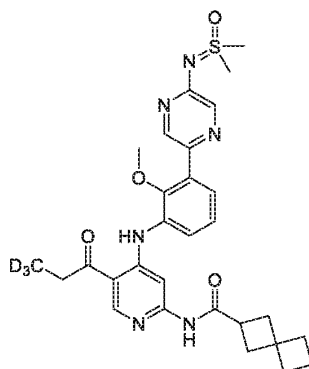
步骤 1: 化合物 **31** 的合成

将化合物 **31-1** (50 mg, 390.24 μmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 151.30 mg, 1.17 mmol, 203.91 μL) 和 O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸盐 (163.22 mg, 429.27 μmol), 混合物在 15 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 20 分钟。混合物中加入化合物 **29-1** (86.54 mg, 195.12 μmol) 并在 60 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 16 小时。将反应液用水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 3), 有机相合并用盐水洗涤 (5 mL $\times$ 3), 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/1 ~ 0/1), 然后经过高效液相色谱法制备分离 (柱子: Waters Xbridge 150 $\times$ 25mm $\times$ 5 μm ; 流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈 %: 31%-61%, 8min), 得到化合物 **31**。

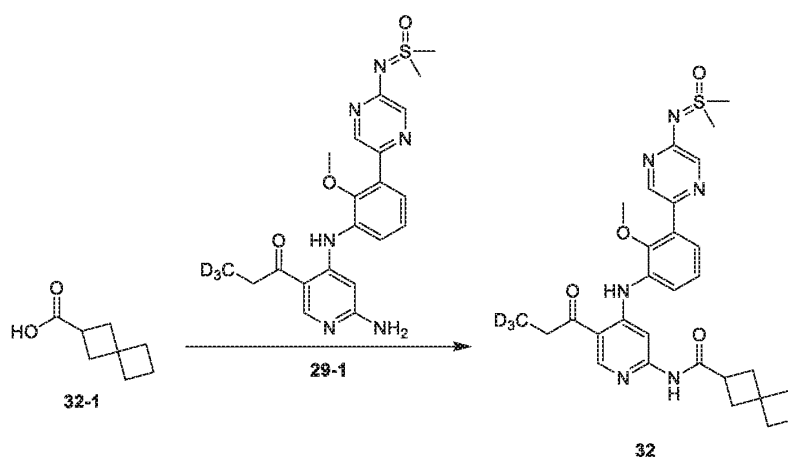
MS m/z: 554[M+H] $^{+}$;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.59 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 1.5, 7.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 3.80 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.10 (s, 2H), 2.07 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 1.94 (br d, J = 2.1 Hz, 1H)。

实施例 32



合成路线:



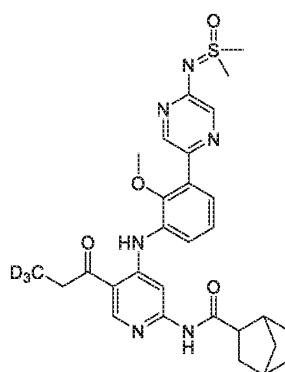
步骤 1: 化合物 **32** 的合成

向溶有化合物 **32-1** (94.81 mg, 676.38 μmol) 的 N,N -二甲基甲酰胺 (4 mL) 的溶液中加入 N,N -二异丙基乙胺 (262.25 mg, 2.03 mmol, 353.44 μL) 和 2-(7-氯杂苯并三氮唑)- N,N,N',N' -四甲基脲六氟磷酸酯 (282.90 mg, 744.02 μmol)， 20°C 下搅拌 1 小时。然后加入 **29-1** (100 mg, 225.46 μmol)，氮气保护下 60°C 搅拌 3 小时。将反应液用水 (15 mL) 稀释，用乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 3)，有机相先后用水 (20 mL $\times$ 3) 和饱和食盐水 (20 mL $\times$ 3) 洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过高效液相色谱法制备分离(柱子: Waters Xbridge C18 150*50mm*10 μm ; 流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 40%-70%, 10 min)，得到化合物 **32**。

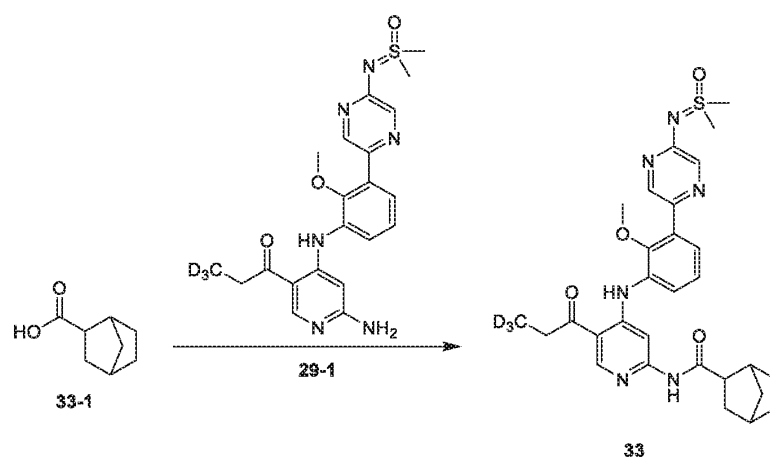
MS m/z : 566 $[M+H]^+$;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.01 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 1.4, 7.8$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 1.4, 7.9$ Hz, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.45 (s, 6H), 3.18 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.08 (s, 2H), 2.11 - 2.05 (m, 4H), 1.98 (br t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.85 - 1.78 (m, 2H), 1.77 - 1.69 (m, 2H)。

实施例 33



合成路线:



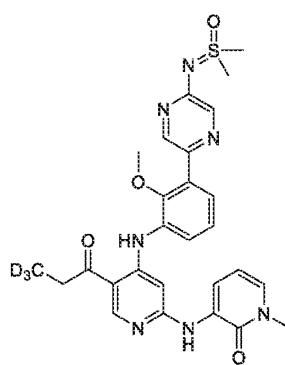
步骤 1: 化合物 **33** 的合成

将化合物 **33-1** (50.00 mg, 356.69 μmol) 溶于乙腈 (1.5 mL) 中, 加入甲基咪唑 (102.50 mg, 1.25 mmol, 99.51 μL) 和 N,N,N,N-四甲基氯甲脒六氟磷酸 (120.09 mg, 428.02 μmol), 混合物在 15 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 20 分钟。混合物中加入化合物 **29-1** (79.10 mg, 178.34 μmol) 并在 15 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 16 小时将反应液用水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 3), 有机相合并用盐水洗涤 (5 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过高效液相色谱法制备分离(柱子: Waters Xbridge 150 $\times$ 25mm $\times$ 5 μm ; 流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 45%-75%, 8min), 得到化合物 **33**。

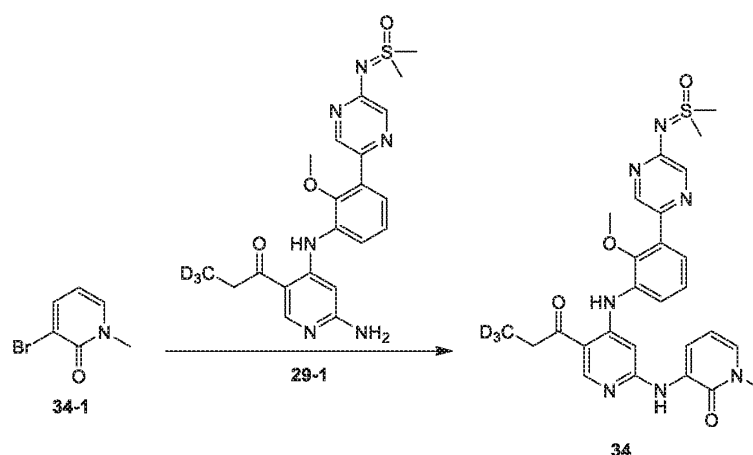
MS m/z: 566[M+H] $^{+}$;

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.04 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.54 (dd, $J = 1.5, 7.8$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 1.4, 7.9$ Hz, 1H), 7.37 - 7.27 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.10 (s, 2H), 2.97 - 2.89 (m, 1H), 1.62 - 1.54 (m, 1H), 1.53 - 1.34 (m, 3H), 1.33 - 1.11 (m, 6H)。

实施例 34



合成路线:

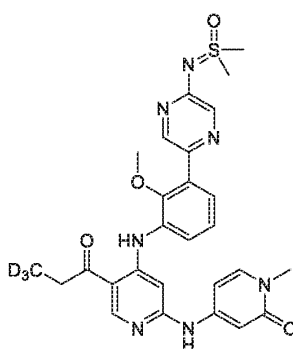


步骤 1: 化合物 34 的合成

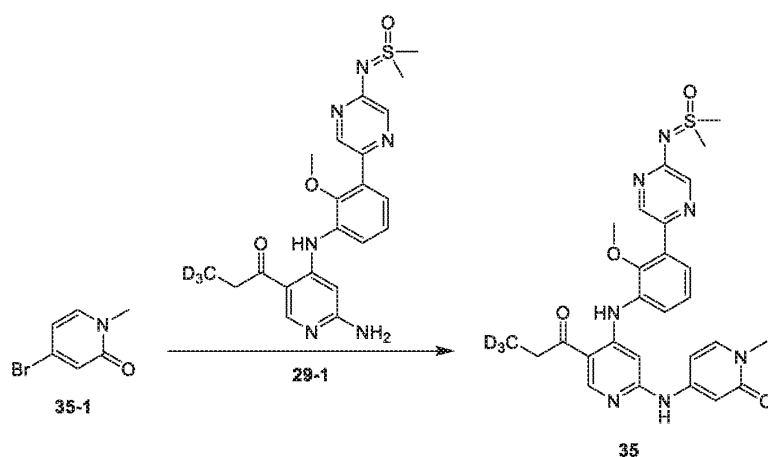
将化合物 29-1 (50 mg, 112.73 μmol) 溶于二氧六环 (2 mL) 中, 加入 34-1 (21.20 mg, 112.73 μmol), 碳酸铯 (110.19 mg, 338.19 μmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (10.32 mg, 11.27 μmol) 和 2-二环己基膦-2,4,6-三异丙基联苯 (10.75 mg, 22.55 μmol), 置换氮气三次, 80°C 下搅拌 16 小时。将反应液用水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 3), 有机相合并用盐水洗涤 (5 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过柱层析 (硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/1~0/1), 然后经过高效液相色谱法制备分离 (柱子: Waters Xbridge 150*25mm*5 μm ; 流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 36%-66%, 8min), 得到化合物 34。
MS m/z: 551[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.61 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 1.1, 7.9 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 1.3, 7.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.24 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.05 (s, 2H)。

实施例 35



合成路线:



步骤 1: 化合物 35 的合成

将化合物 29-1 (50 mg, 112.73 μmol)溶于二氧六环 (2 mL) 中, 加入 35-1 (25.43 mg, 135.28 μmol), 碳酸铯 (110.19 mg, 338.19 μmol), 三(二亚苄基丙酮)二钯 (10.32 mg, 11.27 μmol) 和 2-二环己基膦-2,4,6-三异丙基联苯 (10.75 mg, 22.55 μmol), 置换氮气三次, 100°C 下搅拌 16 小时。将反应液用水 (10 mL) 稀释, 乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 3), 有机相合并用盐水洗涤 (5 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩得到粗品。粗品经过柱层析(硅胶, 石油醚/乙酸乙酯 = 1/1~0/1), 然后经过高效液相色谱法制备分离(柱子: Waters Xbridge 150*25mm*5 μm ; 流动相: [水(10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 27%-57%, 8min), 得到化合物 35。MS m/z: 551[M+H]⁺;

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.81 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.61 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 1.2, 7.7 Hz, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.36 - 7.28 (m, 1H), 7.01 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.34 (dd, J = 2.3, 7.5 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.47 (s, 6H), 3.31 (br s, 3H), 3.08 (s, 2H)。

生物评价

实验例 1: 体外酶活性评价

Tyk2 JH2 酶活性测试实验过程

在包含 20 mM Hepes pH 7.5、10 mM MgCl₂、0.015%Brij-35、2 mM DTT 和 50 $\mu\text{g/mL}$ BSA 的缓冲溶液中加入 0.5 nM 的 TYK2 蛋白 (His-TVMV-TYK2 JH2 (575-869))、0.2 nM 的铕标记的 His 抗体、在相关 K_a 值下的荧光素标记的激酶示踪剂, 以及待测化合物, 测试体系在室温下孵化 90 分钟。随后, 在 Envision 平板阅读器上测量产生的 HTRF (均相时间分辨荧光) 信号, 即荧光素受体 (520 nm) 和铕供体 (495 nm) 在发射波长处的荧光强度之比, 并以此为基础计算得出 IC₅₀ 值。本发明化合物体外酶活性测定结果如表 1 所示:

表 1: 本发明化合物体外酶活性测定结果 (IC₅₀)

编号	Tyk2 JH2 (IC ₅₀ nM)
----	--------------------------------

化合物 1	0.04
化合物 2	0.06
化合物 3	0.03
化合物 4	0.07
化合物 5	0.07
化合物 6	0.18
化合物 7	0.09
化合物 8	0.15
化合物 9	0.07
化合物 10	0.06
化合物 11	0.11
化合物 12	0.05
化合物 13	0.12
化合物 14	0.25
化合物 15	0.08
化合物 16	0.08
化合物 17	0.29
化合物 18	0.09
化合物 19	0.12
化合物 20	0.19
化合物 21	0.13
化合物 22 的盐酸盐	0.14
化合物 23	0.13
化合物 27	0.09
化合物 28	0.17
化合物 29	0.11
化合物 30	0.56
化合物 31	0.34
化合物 32	0.31
化合物 33	0.30

化合物 35	0.76
--------	------

实验结论：本发明化合物有较强的 Tyk2 JH2 的抑制活性。

实验例 2：体外细胞活性评价

IFN α 刺激的磷酸化 STAT1 实验

将人外周血单核细胞 (hPBMC) 进行种板，细胞密度 1×10^5 个细胞/孔，并在 37℃ 培养箱放置 90 分钟。然后将不同浓度的化合物加入细胞，每个化合物的浓度范围从 2 μ M 起始，进行 5 倍梯度稀释，共 8 个浓度梯度。将化合物和细胞在 37 度孵育 30 分钟。使用 IFN- α (1000 U/ml) 对 hPBMC 进行刺激，然后利用流式检测 CD4+T 细胞内磷酸化 STAT1 的水平，用于评价化合物对 IFN- α 通路的抑制活性。本发明化合物体外细胞活性测定结果如表 2 所示：

表 2：本发明化合物体外细胞活性测定结果 (IC₅₀)

编号	IFN α 刺激的磷酸化 STAT1 (IC ₅₀ nM)
化合物 1	1.1
化合物 2	0.2
化合物 3	2.1
化合物 4	0.6
化合物 8	0.4
化合物 9	0.5

实验结论：本发明化合物有较强的 Tyk2 相关的 IFN α 刺激的磷酸化 STAT1 的细胞活性。

实验例 3：化合物小鼠药代动力学评价

实验目的：测试化合物在 Balb/c 小鼠体内药代动力学

实验材料：雄性 Balb/c 小鼠，禁食

实验操作：

以标准方案测试化合物1静脉注射及口服给药后的啮齿类动物药代特征。

在 Balb/c 小鼠到达设施后，将进行至少 3 天的适应/检疫，适应/检疫结束后，兽医或指定人员将检查 Balb/c 小鼠健康状态以评估动物是否适合试验研究。所有 Balb/c 小鼠在给药前隔夜禁食，并在给药 4 小时后恢复供食。实验中候选化合物配成均一溶液，给予 Balb/c 小鼠单次静脉注射及口服给药。静注溶媒为 80% 聚乙二醇 400/20% 水的澄清溶液，口服溶媒为乙醇/维生素 E 聚乙二醇琥珀酸酯/聚乙二醇 300=5/5/90 的均一混悬液。在给药前称量动物体重，根据体重计算给药体积。通过颈静脉穿刺方式收集 24 小时内的全血样品，所有血样立即转移至贴有标签的含 K2-EDTA 的商品化离心管中。血样采集后，在 4℃，3200g 离心 10 分钟吸取上清血浆，迅速至于干冰中，然后保存在 -60℃ 或更低温度，用于 LC-MS/MS 分析。采用非房室模型，使用 WinNonlin

软件包 (Version 6.3及以上版本) 对血药浓度-时间数据进行分析并计算药代参数, PK参数包括(如果数据允许)但不限于达峰浓度(C_{max})、达峰时间(T_{max}), 消除半衰期($T_{1/2}$), 血浆浓度-时间曲线下面积(AUC), 平均滞留时间(MRT), 生物利用度等。本发明化合物1的实验结果如表3所示:

表3 药代动力学测试结果

IV (1mg/kg)				PO (10mg/kg)			
Vd (L/kg)	Cl (mL/Kg/min)	$T_{1/2}$ (h)	AUC (nM.h)	C_{max} (nM)	T_{max} (h)	AUC (nM.h)	F (%)
0.45	3.39	1.61	9381	13400	0.75	47250	51.4

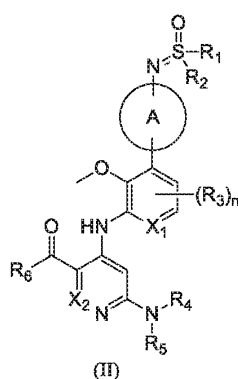
注: Vd: 分布容积; Cl: 清除率; $T_{1/2}$: 半衰期; AUC: 暴露量 (曲线下面积); C_{max} : 最大浓度; T_{max} : 浓度达峰时间; F%:

生物利用度; IV: 静脉注射; PO: 口服

实验结论: 本发明化合物显示了优良的药代动力学性质, 较低的清除率, 较高的口服生物利用度。

权利要求

1. 式(II)化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

环 A 为 6 元杂芳基;

X₁ 和 X₂ 分别独立地选自 N 和 CH;

R₁ 和 R₂ 独立地选自 C₁₋₃ 烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2、3 或 4 个 R_a 取代;

或者 R₁、R₂ 和与其相连的 S 原子一起形成 4-6 元杂环烷基, 所述 4-6 元杂环基任选被 1、2、3 或 4 个 R_a 取代;

R₃ 各自独立选自氢、氘、氟、氯、溴、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基;

R₄ 选自氢、-C(=O)R₄₁、-C(=O)NR₄₂R₄₃、5-10 元杂芳基和苯基, 所述 5-10 元杂芳基和苯基任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代;

R₄₁ 选自 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、5-6 元杂芳基、苯基和 4-6 元杂环烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、5-6 元杂芳基、苯基和 4-6 元杂环烷基任选被 1、2、3 和 4 个 R_c 取代;

R₄₂ 选自氢和 C₁₋₃ 烷基;

R₄₃ 选自 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、5-6 元杂芳基和 4-6 元杂环烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、5-6 元杂芳基和 4-6 元杂环烷基任选被 1、2、3 和 4 个 R_c 取代;

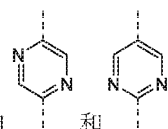
R₅ 选自氢和 C₁₋₃ 烷基;

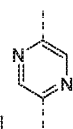
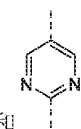
R₆ 选自 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、-NH-C₁₋₃ 烷基和-NH-C₃₋₆ 环烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基、-NH-C₁₋₃ 烷基和-NH-C₃₋₆ 环烷基任选被 1、2、3 或 4 个 R_d 取代;

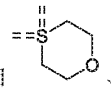
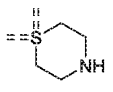
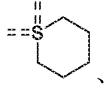
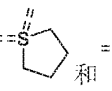
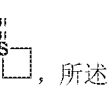
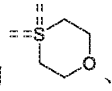
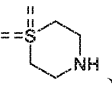
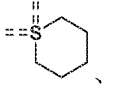
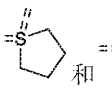
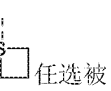
R_a、R_b、R_c 和 R_d 独立地选自 H、氘、氟、氯、溴、碘、CN、NH₂、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基;

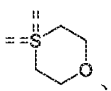
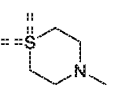
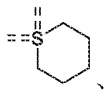
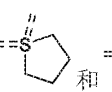
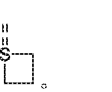
n 选自 0、1、2 和 3。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 环 A 选自  和 .

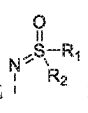
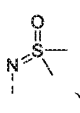
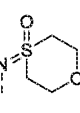
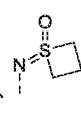
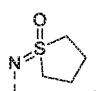
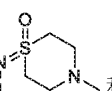
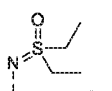


3. 根据权利要求2所述的化合物或其药学上可接受的盐, 环A选自  和 。
4. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐, R_1 和 R_2 独立地选自甲基、乙基和丙基, 所述甲基、乙基和丙基任选被1、2、3或4个 R_a 取代。
5. 根据权利要求4所述的化合物或其药学上可接受的盐, R_1 和 R_2 独立地选自甲基。
6. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐, R_1 、 R_2 和与其相连的S原子一起形成4-6元杂环基, 所述4-6元杂环基任选被1、2、3或4个 R_a 取代。

7. 根据权利要求6所述的化合物或其药学上可接受的盐, 所述4-6元杂环基选自 、、、 和  和 、、、 和  任选被1、2、3或4个 R_a 取代。

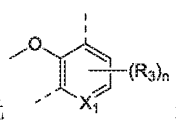
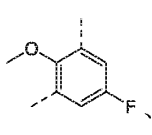
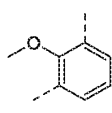
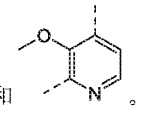
8. 根据权利要求7所述的化合物或其药学上可接受的盐, 所述4-6元杂环基选自 、、、 和 。

9. 根据权利要求1-7任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, R_a 选自氢。

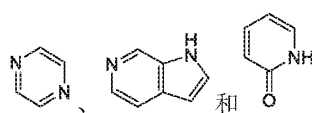
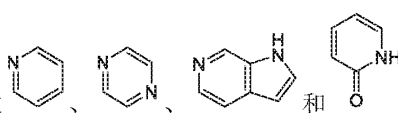
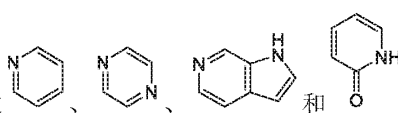
10. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐, 结构单元  选自 、、、、 和 。

11. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐, X_1 选自N和CH。

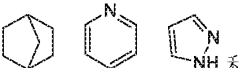
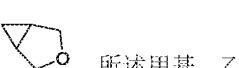
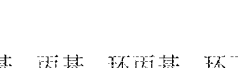
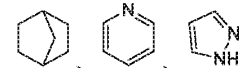
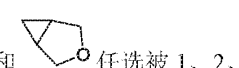
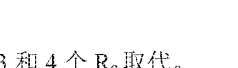
12. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐, 各 R_3 独立地选自氢和氟。

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

14. 根据权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐, R_4 选自氢、 $-C(O)R_{41}$ 、 $-C(O)NR_{42}R_{43}$ 、、

 和  , 所述  任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代。

15. 根据权利要求 14 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 所述 R₄₁ 选自甲基、乙基、丙基、环丙基、环

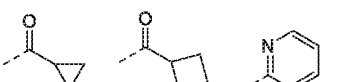
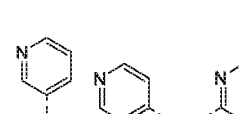
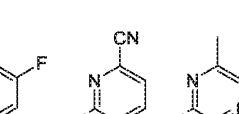
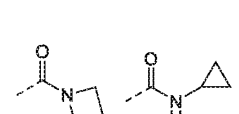
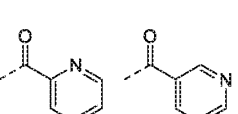
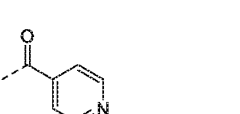
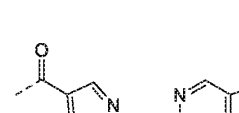
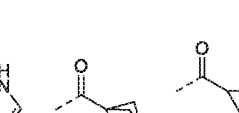
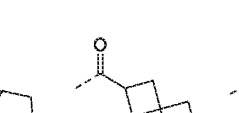
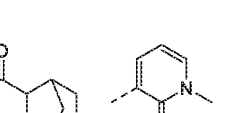
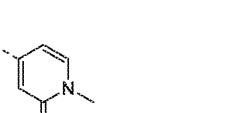
丁基、、、、、 和 , 所述甲基、乙基、丙基、环丙基、环丁基、
、、、、 和  任选被 1、2、3 和 4 个 R_c 取代。

16. 根据权利要求 14 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 所述 R₄₂ 选自氢。

17. 根据权利要求 14 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 所述 R₄₃ 选自甲基、乙基、丙基、环丙基、环丁基, 所述甲基、乙基、丙基、环丙基和环丁基任选被 1、2、3 和 4 个 R_c 取代。

18. 根据权利要求 14-17 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R_c 选自 H。

19. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R_b 选自氢、氟、CN 和甲基。

20. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R₄ 选自 、、、、、、、、、、、 和 。

21. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, R₅ 选自氢、甲基和乙基。

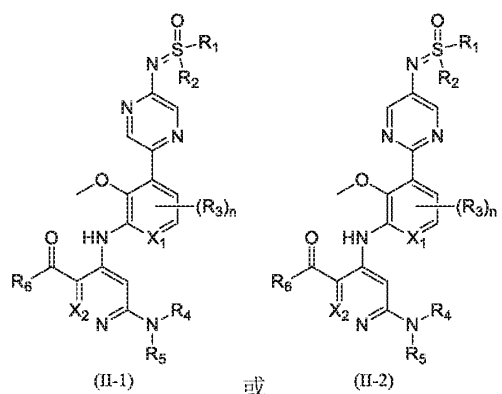
22. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, R₆ 选自甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-NH-环丙基和-NH-环丁基, 所述甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、环丙基、环丁基、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-NH-环丙基和-NH-环丁基任选被 1、2、3 或 4 个 R_d 取代。

23. 根据权利要求 22 所述的化合物或其药学上可接受的盐, R₆ 选自甲基、乙基、-NHCH₃ 和环丙基, 所述甲基、乙基、-NHCH₃ 和环丙基任选被 1、2、3 或 4 个 R_d 取代。

24. 根据权利要求 22-23 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, R_d 选自氢、氘和甲氧基。

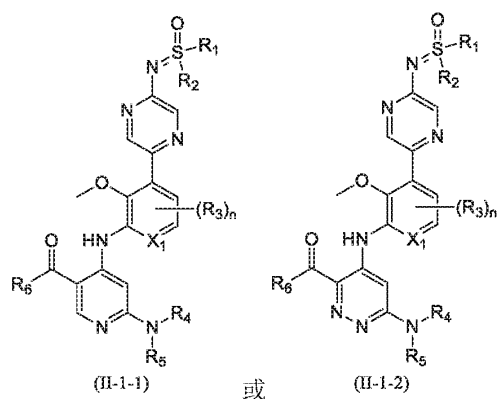
25. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, R₆ 选自 -CH₂CD₃、-CH₂CH₃、-NHCD₃、-C 水 CH₃、-CH₃ 和环丙基。

26. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中化合物如式 (II-1) 或 (II-2) 所示:



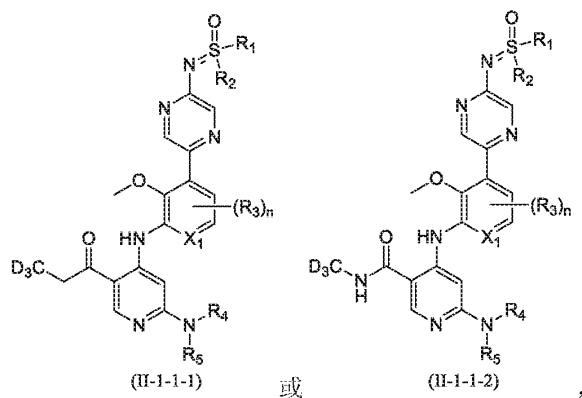
其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 X_1 、 X_2 和 n 如权利要求 1 所定义。

27. 根据权利要求 26 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 化合物如式 (II-1-1) 或 (II-1-2) 所示:



其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 X_1 和 n 如权利要求 24 所定义。

28. 根据权利要求 27 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 化合物如式 (II-1-1-1) 或 (II-1-1-2) 所示:



其中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 X_1 和 n 如权利要求 1 所定义。

29. 下述化合物或其药学上可接受的盐,

