

作为 KRASG12C 突变蛋白抑制剂的吡啶酮并嘧啶类衍生物

本申请主张如下优先权：

CN201810055396.8，申请日 2018 年 01 月 19 日；

CN201810712103.9，申请日 2018 年 06 月 29 日。

5 技术领域

本发明涉及新的取代吡啶酮并嘧啶类衍生物，具体涉及式 (I) 所示化合物或其异构体、药学上可接受的盐，以及式 (I) 所示化合物或其异构体、药学上可接受的盐和药用组合物在制备治疗癌症药物中的应用。

背景技术

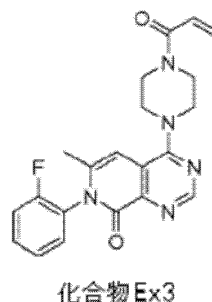
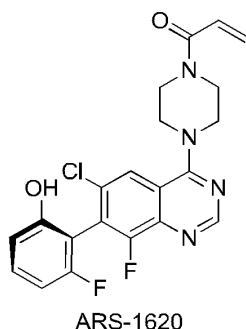
- 第一个 RAS 癌基因发现自大鼠肉瘤 (rat sarcoma)，因此得名。RAS 蛋白是由 RAS 基因表达的产物，指一类紧密相关的，由 189 个氨基酸组成的单体球蛋白，其分子量为 21KDa。RAS 蛋白可以与鸟嘌呤三核苷酸磷酸 (GTP) 或鸟嘌呤二核苷酸磷酸 (GDP) 结合，RAS 蛋白的活性状态对细胞的生长、分化、细胞骨架、蛋白质运输和分泌等都具有影响，其活性是通过与 GTP 或 GDP 的结合进行调节：当 RAS 蛋白与 GDP 结合时，它处于休眠状态，也就是“失活”状态；当有上游特定的细胞生长因子刺激时，RAS 蛋白被诱导交换 GDP，与 GTP 结合，此时称为“活化”状态。与 GTP 结合的 RAS 蛋白能够活化下游的蛋白，进行信号传递。RAS 蛋白自身具有弱的水解 GTP 水解活性，能够水解 GTP 到 GDP。这样就可以实现从活化状态到失活状态的转化。在这个水解过程中，还需要 GAP (GTPase activating proteins, GTP 水解酶活化蛋白) 参与。它能与 RAS 蛋白作用，大大促进其水解 GTP 到 GDP 的能力。RAS 蛋白的突变将影响其与 GAP 的作用，也就影响了其水解 GTP 到 GDP 的能力，使其一直处于活化状态。活化的 RAS 蛋白持续的给予下游蛋白生长信号，最终导致细胞不停的生长和分化，最终产生肿瘤。RAS 基因家族成员众多，其中与各种癌症密切相关的亚家族主要有克拉斯滕大鼠肉瘤病毒致癌基因同源物 (KRAS)、哈维大鼠肉瘤病毒致癌同源物 (HRAS) 和神经母细胞瘤大鼠肉瘤病毒致癌基因同源物 (NRAS)。人们发现大约 30% 的人类肿瘤中都携带某些突变的 RAS 基因，其中以 KRAS 突变最为显著，占到所有 RAS 突变中的 86%。对于 KRAS 突变，最为常见的突变出现在 12 号甘氨酸 (G12)，13 号甘氨酸 (G13) 和 61 号谷氨酰胺 (Q61) 残基上，其中 G12 突变占到 83%。

G12C 突变是 KRAS 基因突变中比较常见的一个亚型，它是指 12 号甘氨酸突变为半胱氨酸。KRAS G12C 突变在肺癌中最为常见，根据文献 (Nat Rev Drug Discov 2014;13:828-851) 报道的数据推算，KRAS G12C 突变占到所有肺癌患者的 10% 左右。

- KRAS G12C 突变蛋白作为一个前沿靶点，目前的研究还不是很多。文献 (Nature. 2013;503:548-551) 报道了一类靶向 KRAS G12C 突变的共价结合抑制剂，但是这类化合物酶活性不高，在细胞水平没有表现出活性。文献 (Science 2016; 351:604-608, Cancer Discov 2016; 6:316-29) 报道的一类化合物在细胞水平表现出了 μM 级别的细胞抗增殖活性，但是其代谢稳定性差，活性也很难进行进一步提高。近年来，Araxes Pharma 公司申请了数篇针对 KRAS G12C 抑制剂的专利，例如 WO2016164675 和 WO2016168540 就报道了一类喹啉衍生物具有较高的酶结合活性，且表现出 μM 级别的细胞抗增殖活性，其结构稳定，并有一定的选择性。Amgen (WO2018119183A2) 与 AstraZeneca (WO2018206539) 公司在 2018 年

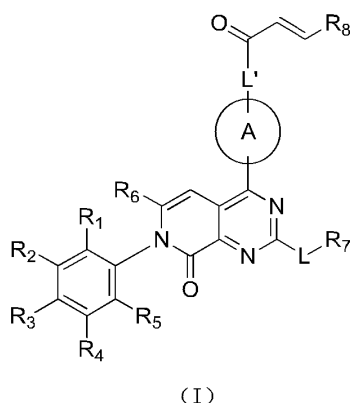
分别有关于 KRAS G12C 抑制剂的专利公开，且 Amgen 的 KRAS G12C 抑制剂 AMG 510 在 2018 年 7 月份启动了一期临床研究。纵观目前文献报道的 KRAS G12C 抑制剂，它们都有一个丙烯酰胺的片段，其作为迈克尔加成受体和 KRASG12C 突变蛋白上的半胱氨酸残基作用形成共价结合复合物。2018 年，LiuYi 等人在 Cell (Matthew R. Janes, Yi Liu et al., Cell, 2018, 172, 578–589.) 上公开报道了靶向 KRAS G12C 突变的共价结合抑制剂 ARS-1620，该化合物具有很好的代谢稳定性，在细胞水平表现出了 nM 级别的细胞抗增殖活性，且在胰腺癌 MIA-Paca2 细胞皮下异种移植肿瘤模型上能有效的抑制肿瘤生长。

WO2018/064510A1 公开了化合物 Ex3，但是没有给出表征数据和测试结果。



发明内容

10 本发明提供式 (I) 所示化合物、其药学上可接受的盐或其异构体，



其中，

环 A 选自 3~8 元杂环烷基，所述 3~8 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

15 R₁、R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 分别独立地选自 H、卤素、OH、NH₂、CN、C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 杂烷基，所述 C₁₋₆ 烷基和 C₁₋₆ 杂烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

或者，R₁ 和 R₂ 连接在一起形成环 B；

或者，R₂ 和 R₃ 连接在一起形成环 B；

或者，R₃ 和 R₄ 连接在一起形成环 B；

或者，R₄ 和 R₅ 连接在一起形成环 B；

20 环 B 选自苯基、C₅₋₆ 环烯基、5~6 元杂环烯基和 5~6 元杂芳基，所述苯基、C₅₋₆ 环烯基和 5~6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代；

R_a选自卤素、OH、NH₂、CN、C₁₋₆烷基和C₁₋₆杂烷基,所述C₁₋₆烷基和C₁₋₆杂烷基任选被1、2或3个R取代;

R₆选自H、卤素和C₁₋₆烷基,所述C₁₋₆烷基任选被1、2或3个R取代;

R₇选自H、CN、NH₂、C₁₋₈烷基、C₁₋₈杂烷基、4~6元杂环烷基、5~6元杂芳基和C₅₋₆环烷基,所述C₁₋₈烷基、C₁₋₈杂烷基、4~6元杂环烷基、5~6元杂芳基和C₅₋₆环烷基选自任选被1、2或3个R取代;

L选自单键、-NH-、-S-、-O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-CH₂-、-CH(R_b)-和-C(R_b)₂-;

L'选自单键和-NH-;

R_b选自C₁₋₃烷基和C₁₋₃杂烷基,所述C₁₋₃烷基和C₁₋₃杂烷基任选被1、2或3个R取代;

10 R₈选自H、C₁₋₆烷基和C₁₋₆杂烷基,所述C₁₋₆烷基和C₁₋₆杂烷基任选被1、2或3个R取代;

R选自卤素、OH、NH₂、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基和C₃₋₆元环烷基,所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆杂烷基和C₃₋₆元环烷基任选被1、2或3个R'取代;

R'选自:F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CH₃、CH₃CH₂、CH₃O、CF₃、CHF₂、CH₂F、环丙基、丙基、异丙基、N(CH₃)₂、NH(CH₃);

15 “杂”表示杂原子或杂原子团,所述3~8元杂环烷基、C₁₋₆杂烷基、5~6元杂环烯基、5~6元杂芳基、C₁₋₈杂烷基、4~6元杂环烷基、C₁₋₃杂烷基之“杂”分别独立地选自-C(=O)N(R)-、-N(R)-、-NH-、N、-O-、-S-、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-和-N(R)C(=O)N(R)-;

以上任何一种情况下,杂原子或杂原子团的数目分别独立地选自1、2和3。

在本发明的一些方案中,上述R选自F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CH₃、CH₃CH₂、CH₃O、

20 CF₃、CHF₂、CH₂F、环丙基、丙基、异丙基、N(CH₃)₂、NH(CH₃)和N(CH₂CH₃)₂。

在本发明的一些方案中,上述环A选自氮杂环丙烷、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶基、哌嗪基、1,4-二氮杂庚烷基和3,6-二氮杂二环[3.2.0]庚烷,所述氮杂环丙烷、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶基、哌嗪基、1,4-二氮杂庚烷基和3,6-二氮杂二环[3.2.0]庚烷任选被1、2或3个R取代。

在本发明的一些方案中,上述R₁、R₂、R₃、R₄和R₅分别独立地选自H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CH₃、CH₃CH₂、(CH₃)₂CH、CH₃O、CH₃NH和CH₃NH(C=O)O,所述CH₃、CH₃CH₂、(CH₃)₂CH、CH₃O、CH₃NH和CH₃NH(C=O)O任选被1、2或3个R取代。

在本发明的一些方案中,上述R₁、R₂、R₃、R₄和R₅分别独立地选自H、F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CH₃、CH₃CH₂、(CH₃)₂CH、CH₃O、CH₃NH、(CH₃)₂N、(CH₃)₂N(C=O)O和CH₃NH(C=O)O。

在本发明的一些方案中,上述环B选自吡唑基、咪唑基、吡咯基、噻吩基、呋喃基、三唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、吗啉基、环戊烯基和环己烯基,所述吡唑基、咪唑基、吡咯基、噻吩基、呋喃基、三唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、吗啉基、环戊烯基和环己烯基任选被1、2或3个R_a取代。

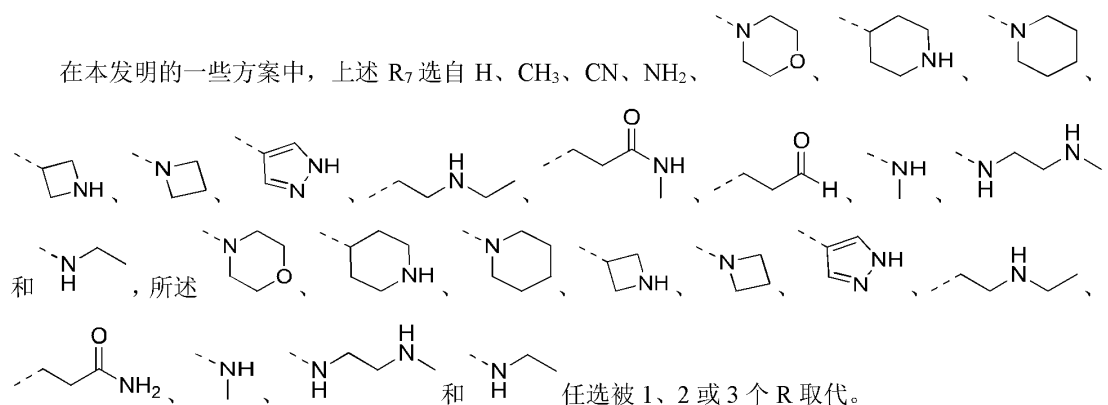
在本发明的一些方案中,上述R_a选自F、Cl、Br、I、OH、NH₂、CN、CH₃、CH₃CH₂、(CH₃)₂CH、CH₃O、CH₃C(=O)。

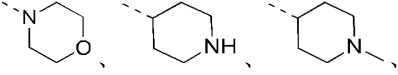
在本发明的一些方案中，上述环 B 选自苯基、吡唑基、1-甲基-1*H*-吡唑基和 1-(1*H*-吡唑-1-基)乙酰基。

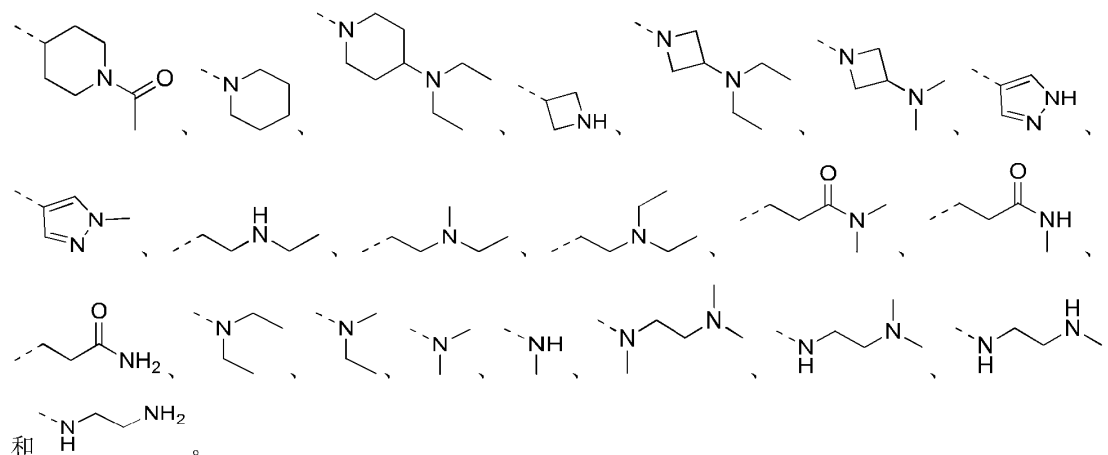
在本发明的一些方案中，上述 R₆ 选自 H、F、Cl、Br、I 和 C₁₋₃ 烷基，所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代。

5 在本发明的一些方案中，上述 R₆ 选自 H、F、Cl、Br、I、CH₃、CF₃、CHF₂、CH₂F。

在本发明的一些方案中，上述 R₇ 选自 H、CN、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、吗啉基、哌啶基、氮杂环丁烷基、氮杂环戊烷基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异恶唑基、噻唑基、异噻唑基、环己烷基、环戊烷基、苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、吗啉基、哌啶基、氮杂环丁烷基、氮杂环戊烷基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异恶唑基、噻唑基、异噻唑基、环己烷基、环戊烷基、苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基任选被 1、2 或 3 个 R 取代。

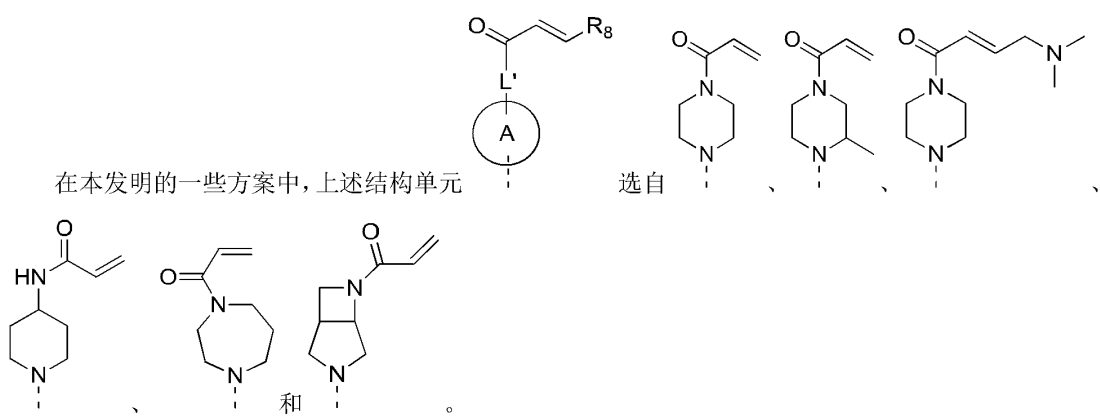
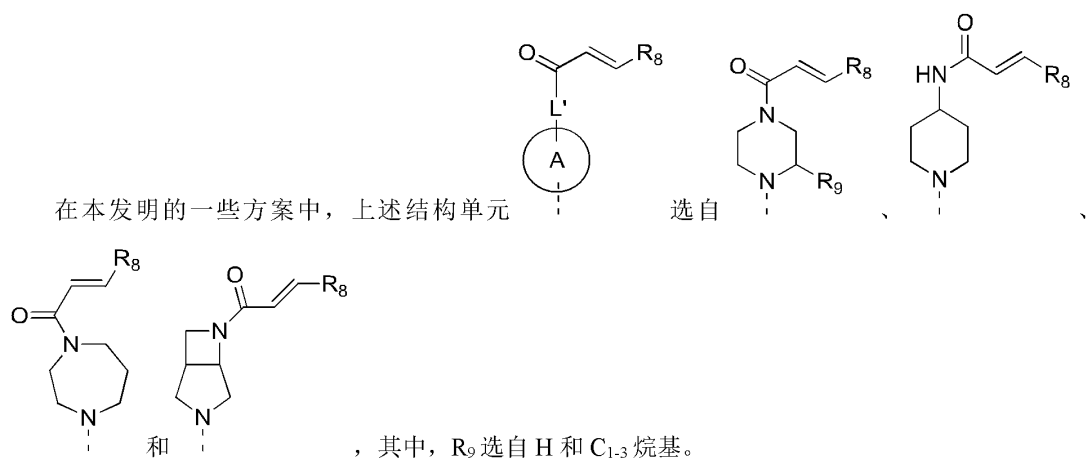


15 在本发明的一些方案中，上述 R₇ 选自 H、CH₃、CN、NH₂、

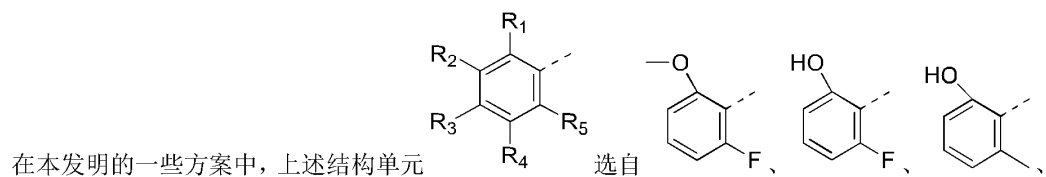
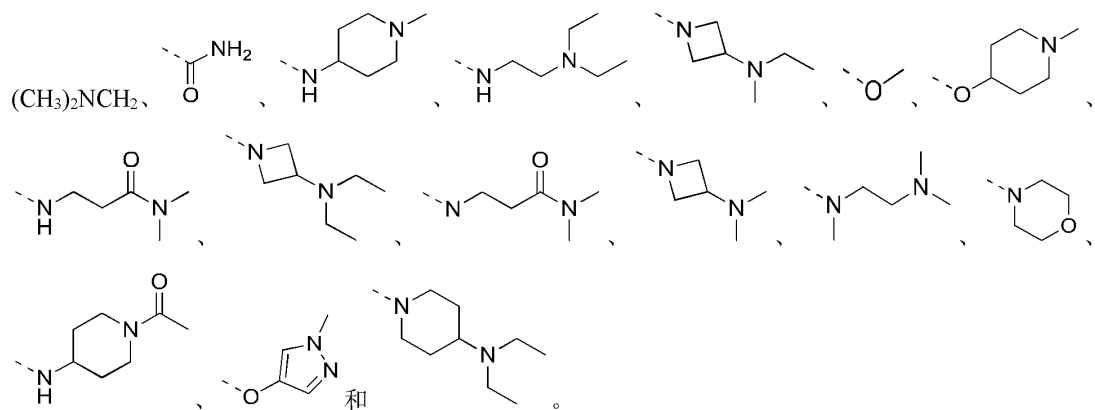


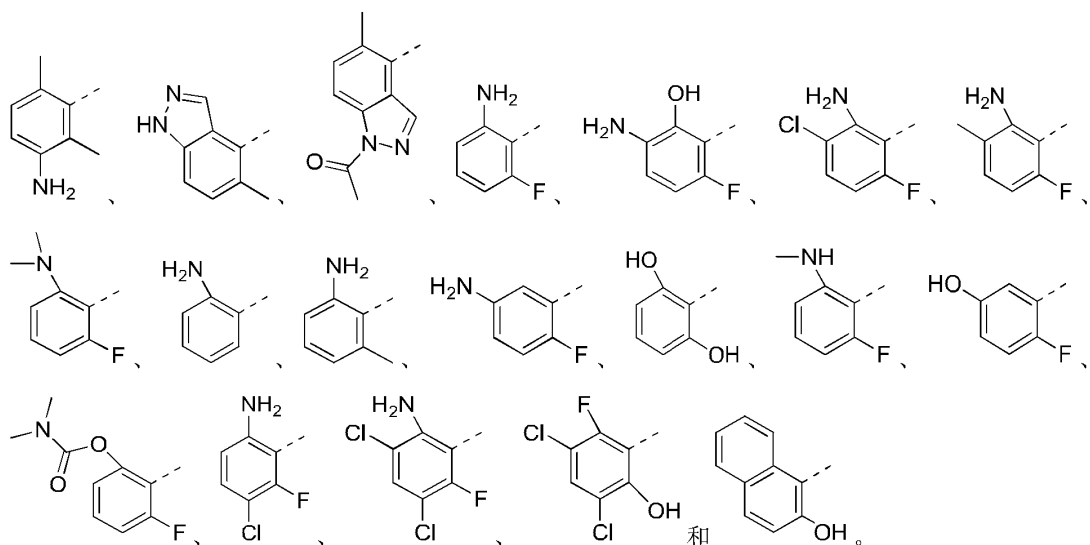
20 在本发明的一些方案中，上述 R₈ 选自 H、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 杂烷基，所述 C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 杂烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代。

在本发明的一些方案中，上述 R₈ 选自 H、CH₃、CH₃CH₂、(CH₃)₂CHCH₂、(CH₃)₂CH、CH₃O、CH₃NH、(CH₃)₂N、(CH₃)₂NCH₂ 和 CH₃NHCH₂。



5 在本发明的一些方案中，上述结构单元 $-L^R R_7$ 选自 H、CN、 CH_3 、 CH_3CH_2 、 $(CH_3)_2CH$ 、 $(CH_3)_2N$ 、





5 在本发明的一些方案中, 上述 R 选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 CH_3 、 CH_3CH_2 、 CH_3O 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、环丙基、丙基、异丙基、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{NH}(\text{CH}_3)$ 和 $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, 其他变量如本发明所定义。

10 在本发明的一些方案中, 上述环 A 选自氮杂环丙烷、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶基、哌嗪基、1,4-二氮杂庚烷基和 3,6-二氮杂二环[3.2.0]庚烷, 所述氮杂环丙烷、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶基、哌嗪基、1,4-二氮杂庚烷基和 3,6-二氮杂二环[3.2.0]庚烷任选被 1、2 或 3 个 R 取代, 其他变量如本发明所定义。

15 在本发明的一些方案中, 上述 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 CH_3 、 CH_3CH_2 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ 、 CH_3O 、 CH_3NH 和 $\text{CH}_3\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{O}$, 所述 CH_3 、 CH_3CH_2 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ 、 CH_3O 、 CH_3NH 和 $\text{CH}_3\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{O}$ 任选被 1、2 或 3 个 R 取代, 其他变量如本发明所定义。

20 在本发明的一些方案中, 上述 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 CH_3 、 CH_3CH_2 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ 、 CH_3O 、 CH_3NH 、 $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{C}=\text{O})\text{O}$ 和 $\text{CH}_3\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{O}$, 其他变量如本发明所定义。

25 在本发明的一些方案中, 上述环 B 选自吡啶基、咪唑基、吡咯基、噻吩基、呋喃基、三唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、吗啉基、环戊烯基和环己烯基, 所述吡啶基、咪唑基、吡咯基、噻吩基、呋喃基、三唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、吗啉基、环戊烯基和环己烯基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代, 其他变量如本发明所定义。

30 在本发明的一些方案中, 上述 R_a 选自 F、Cl、Br、I、OH、 NH_2 、CN、 CH_3 、 CH_3CH_2 、 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ 、 CH_3O 、 $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$, 其他变量如本发明所定义。

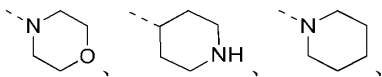
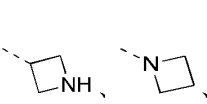
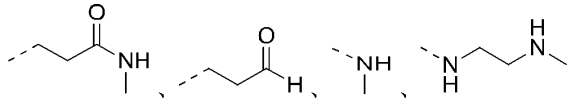
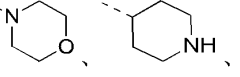
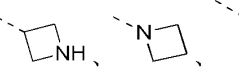
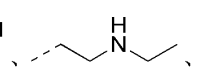
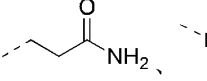
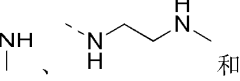
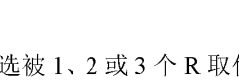
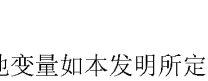
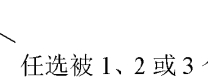
35 在本发明的一些方案中, 上述环 B 选自苯基、吡啶基、1-甲基-1H-吡啶基和 1-(1H-吡啶-1-基)乙酰基, 其他变量如本发明所定义。

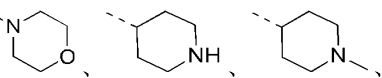
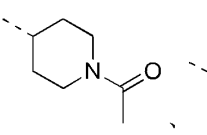
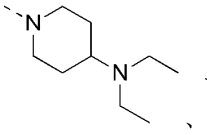
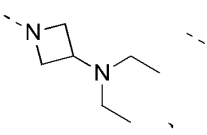
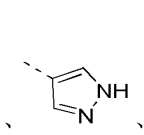
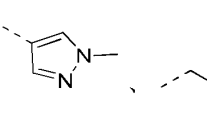
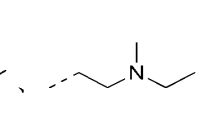
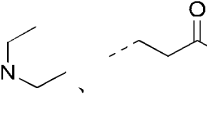
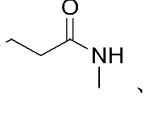
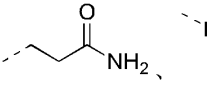
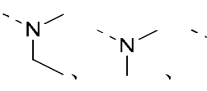
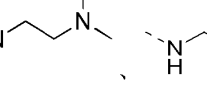
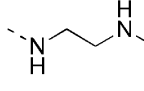
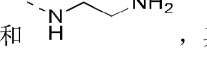
40 在本发明的一些方案中, 上述 R_6 选自 H、F、Cl、Br、I 和 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或

3 个 R 取代, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述 R₆ 选自 H、F、Cl、Br、I、CH₃、CF₃、CHF₂、CH₂F, 其他变量如本发明所定义。

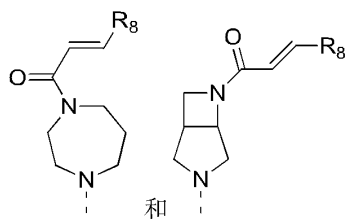
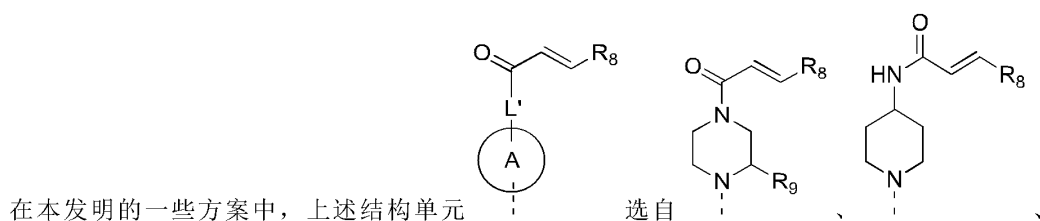
5 在本发明的一些方案中, 上述 R₇ 选自 H、CN、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、吗啉基、哌啶基、氮杂环丁烷基、氮杂环戊烷基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异恶唑基、噻唑基、异噻唑基、环己烷基、环戊烷基、苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、吗啉基、哌啶基、氮杂环丁烷基、氮杂环戊烷基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异恶唑基、噻唑基、异噻唑基、环己烷基、环戊烷基、苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基任选被 1、2 或 3 个 R 取代, 其他变量如本发明所定义。

10 在本发明的一些方案中, 上述 R₇ 选自 H、CH₃、CN、NH₂、, , , , , , 和 , 所述 , , , 和  任选被 1、2 或 3 个 R 取代, 其他变量如本发明所定义。

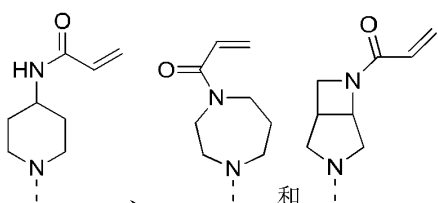
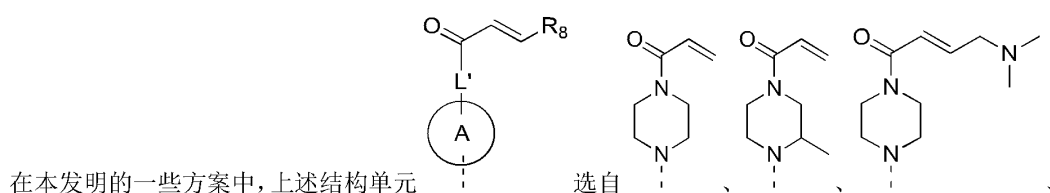
15 在本发明的一些方案中, 上述 R₇ 选自 H、CH₃、CN、NH₂、, , , , , , , , , , , , , 和 , 其他变量如本发明所定义。

20 在本发明的一些方案中, 上述 R₈ 选自 H、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 杂烷基, 所述 C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 杂烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述 R₈ 选自 H、CH₃、CH₃CH₂、(CH₃)₂CHCH₂、(CH₃)₂CH、CH₃O、CH₃NH、(CH₃)₂N、(CH₃)₂NCH₂ 和 CH₃NHCH₂, 其他变量如本发明所定义。

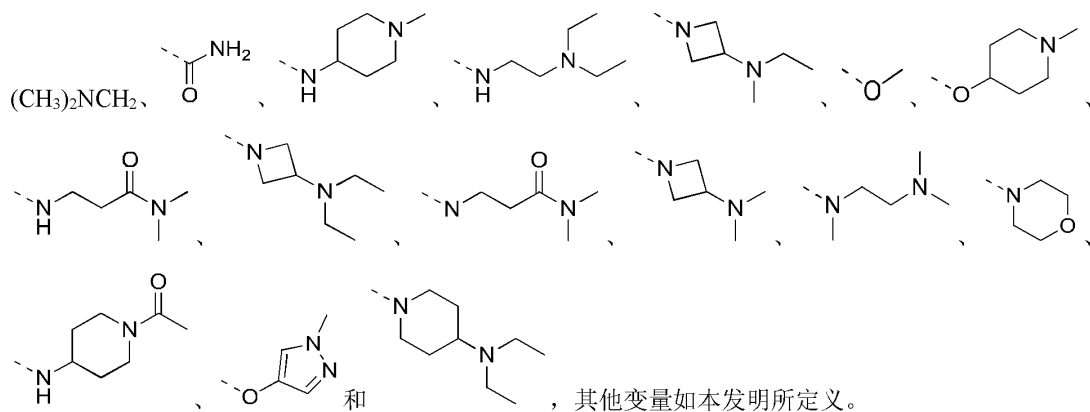


，其中， R_9 选自 H 和 C_{1-3} 烷基，其他变量如本发明所定义。

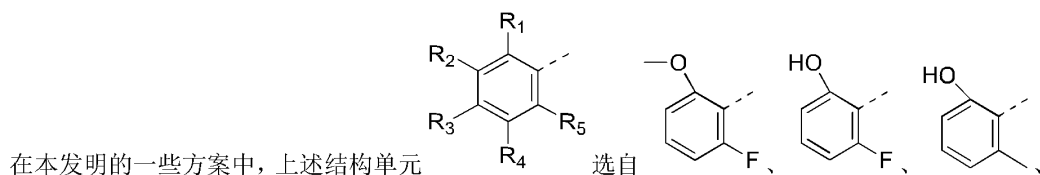


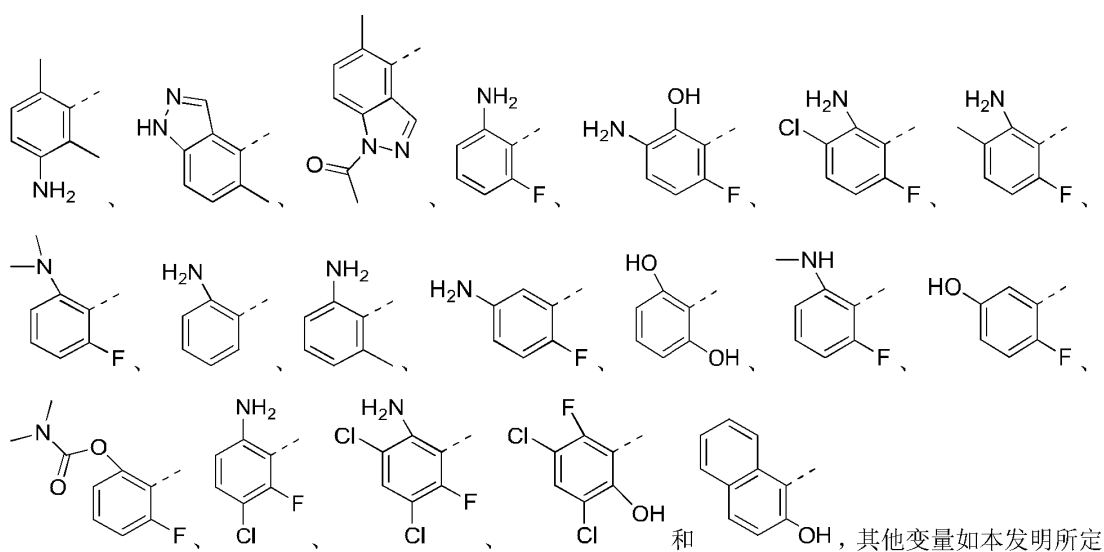
，其他变量如本发明所定义。

- 5 在本发明的一些方案中，上述结构单元 $-L^{R_7}$ 选自 H、CN、 CH_3 、 CH_3CH_2 、 $(CH_3)_2CH$ 、 $(CH_3)_2N$ 、



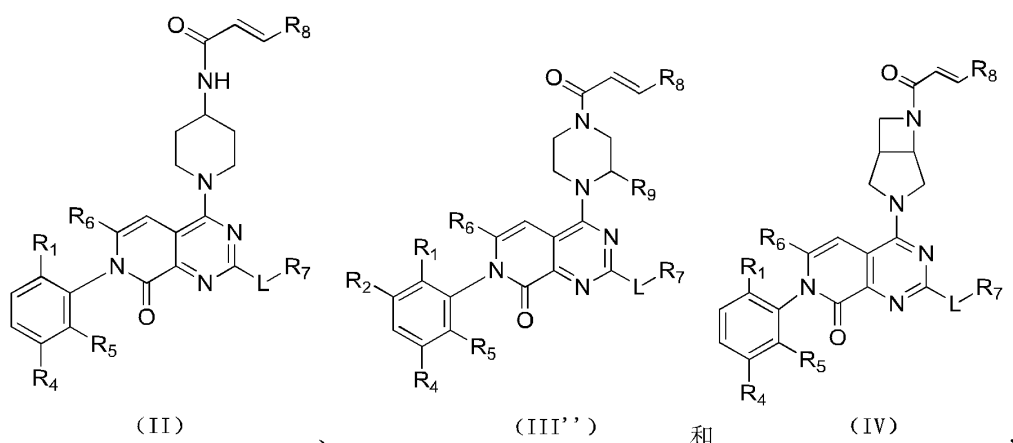
，其他变量如本发明所定义。





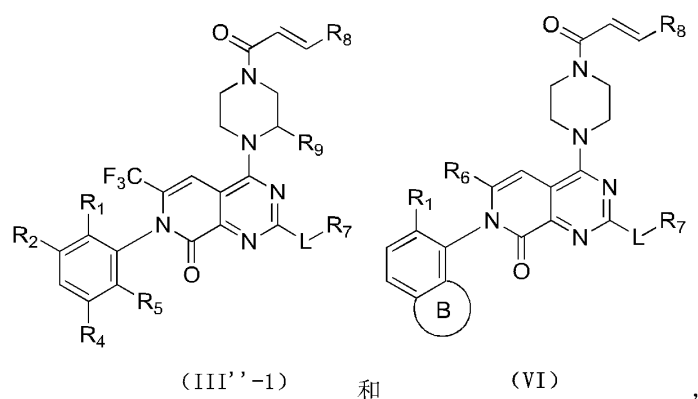
义。

5 在本发明的一些方案中，上述化合物、其药学上可接受的盐或其异构体，选自



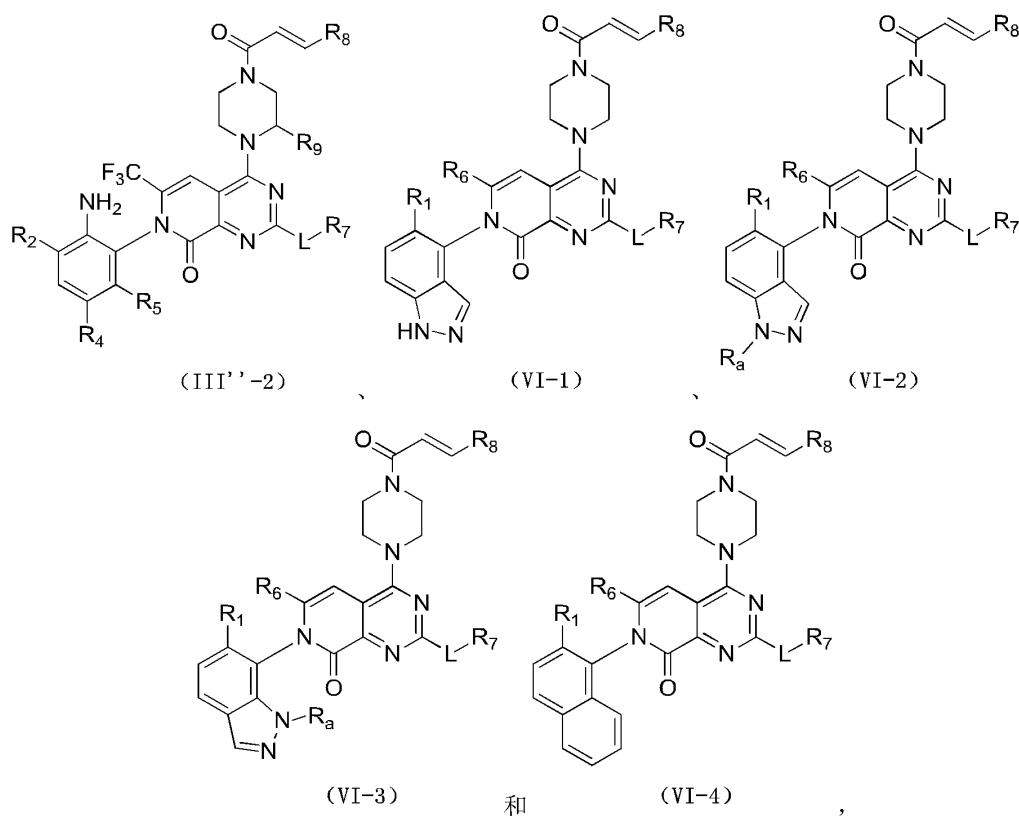
其中，L、R₁、R₂、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈和R₉如权利本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述化合物、其药学上可接受的盐或其异构体，选自



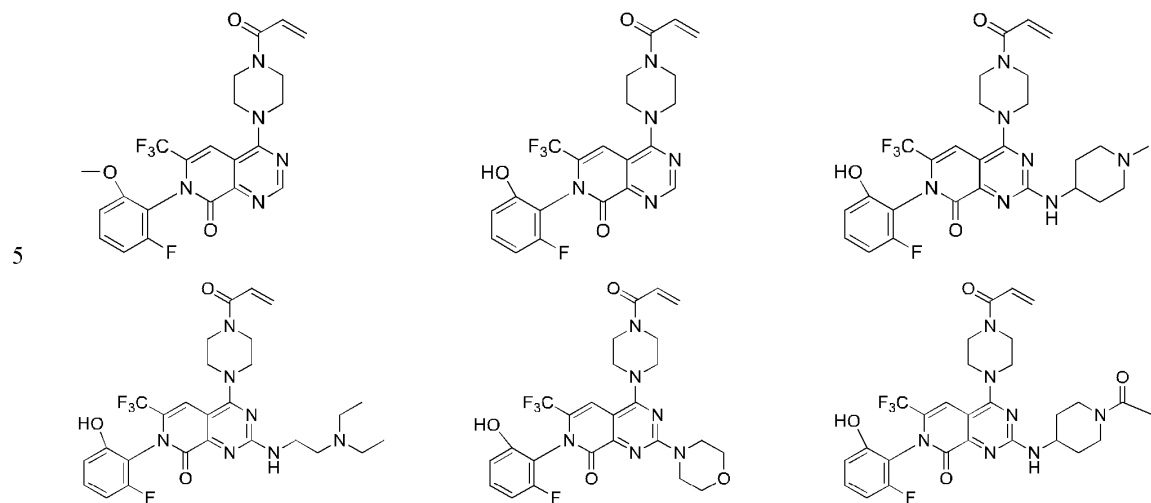
10 其中, R₁、R₂、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、L 和环 B 如本发明所定义。

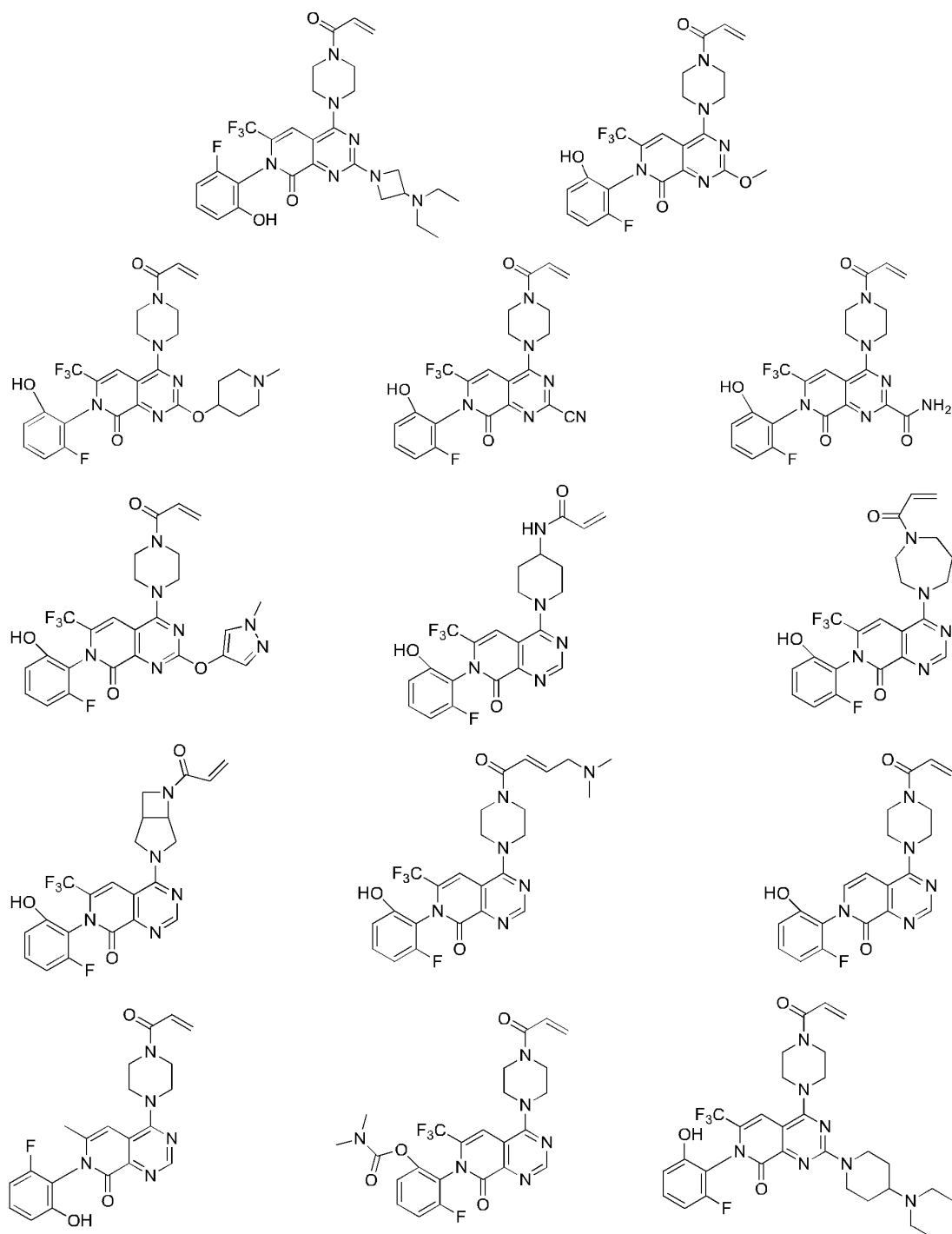
在本发明的一些方案中，上述化合物、其药学上可接受的盐或其异构体，选自

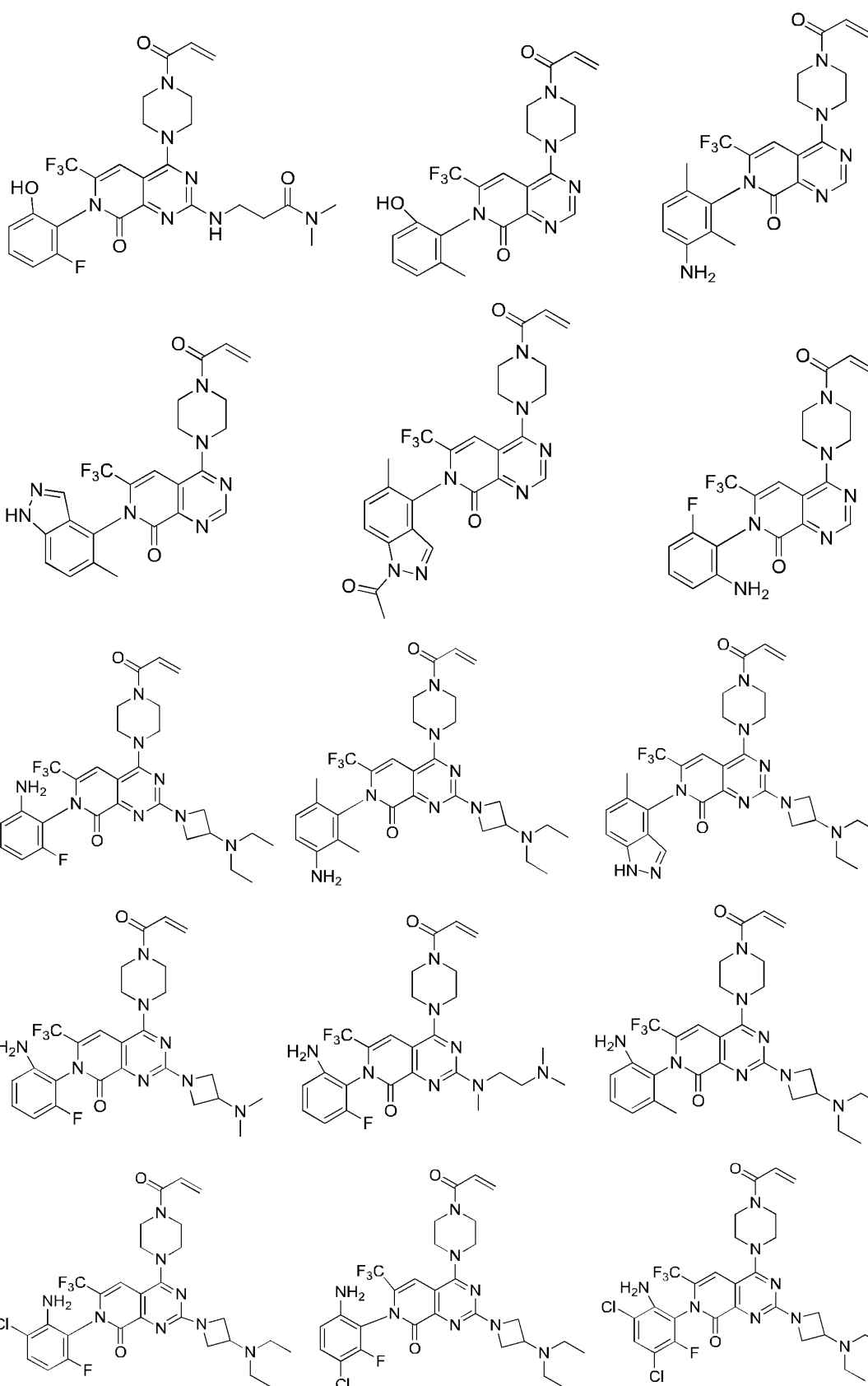


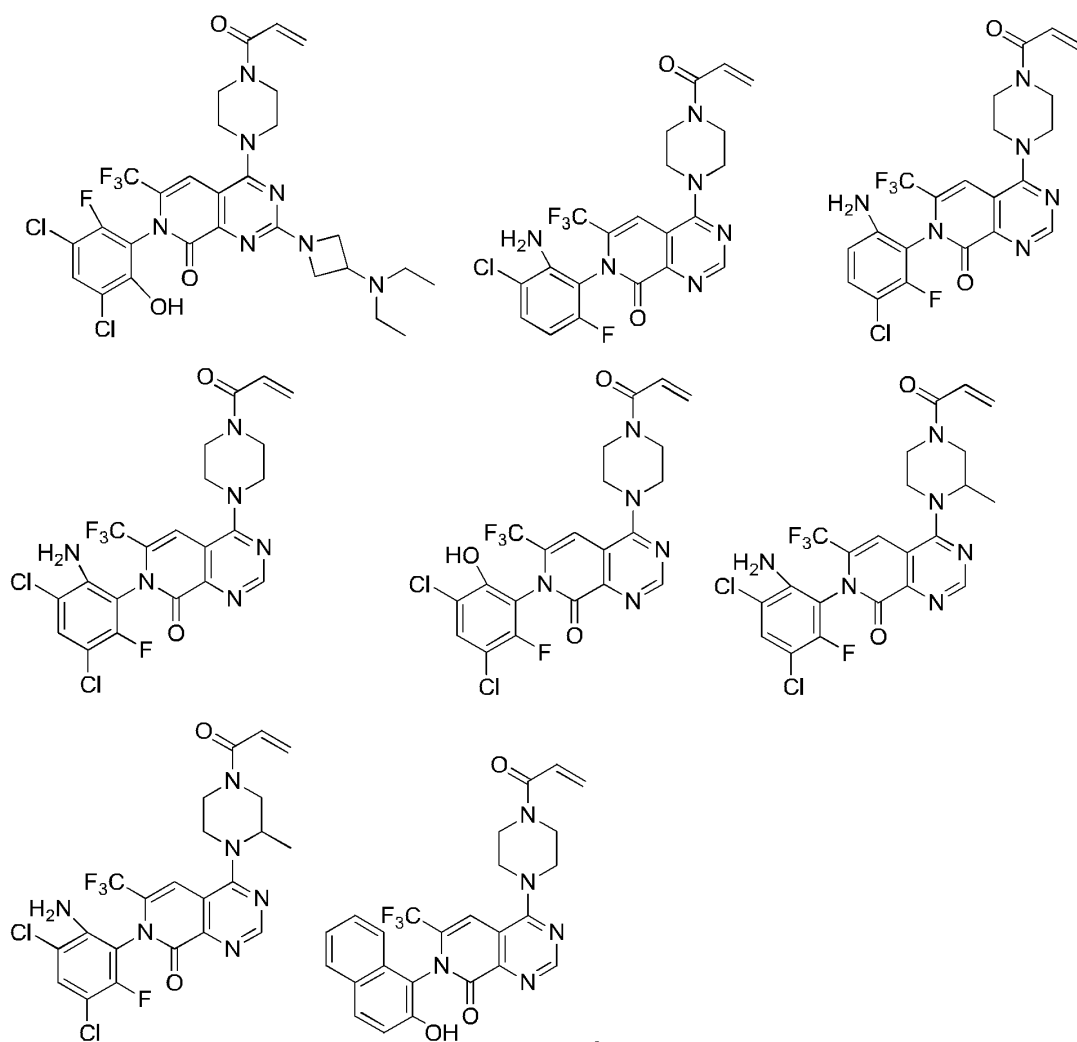
其中, R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 L 、 R_9 和 R_a 如本发明所定义。

本发明还提供下式化合物、其药学上可接受的盐或其异构体, 选自

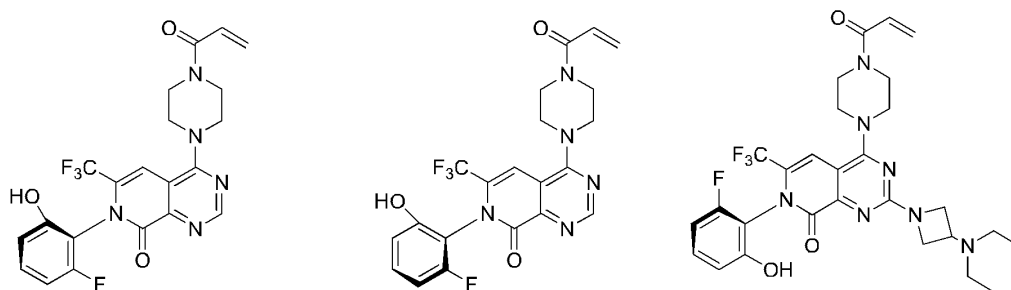


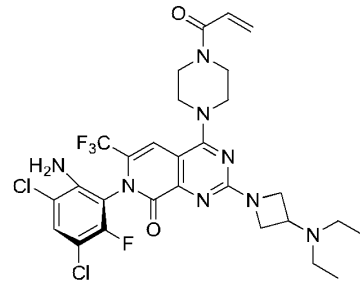
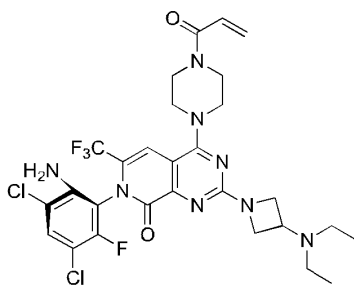
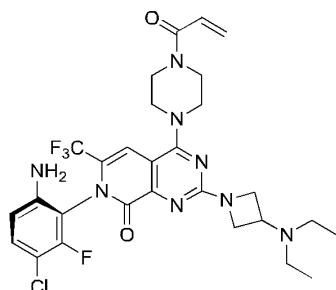
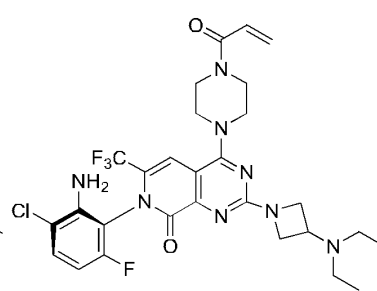
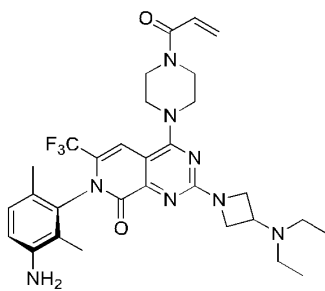
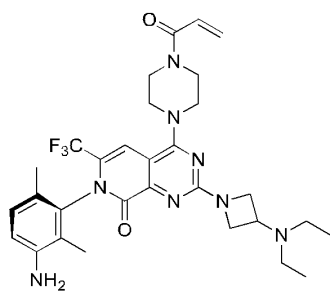
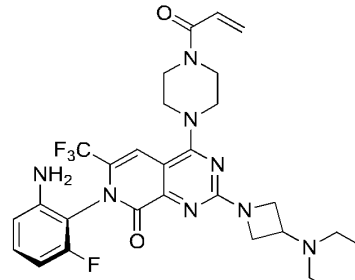
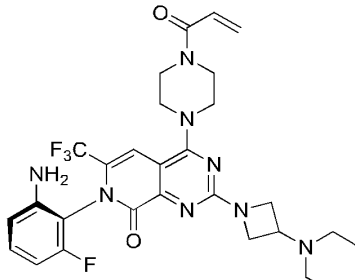
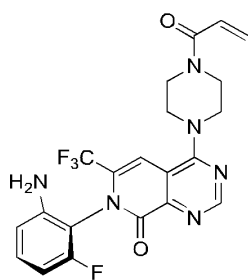
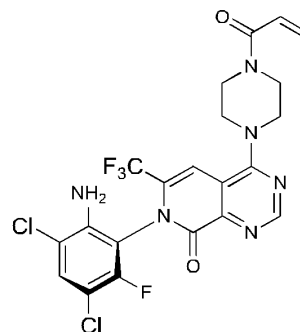
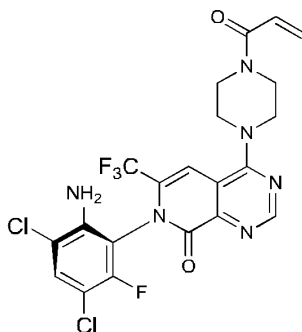
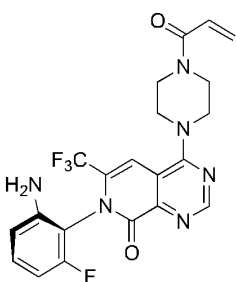
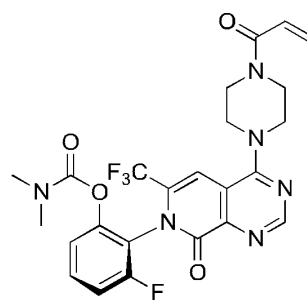
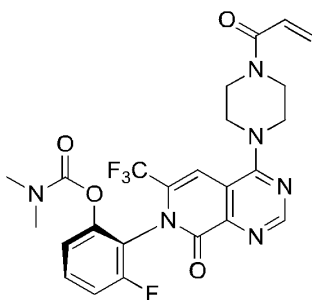
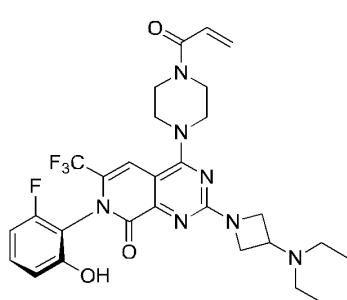


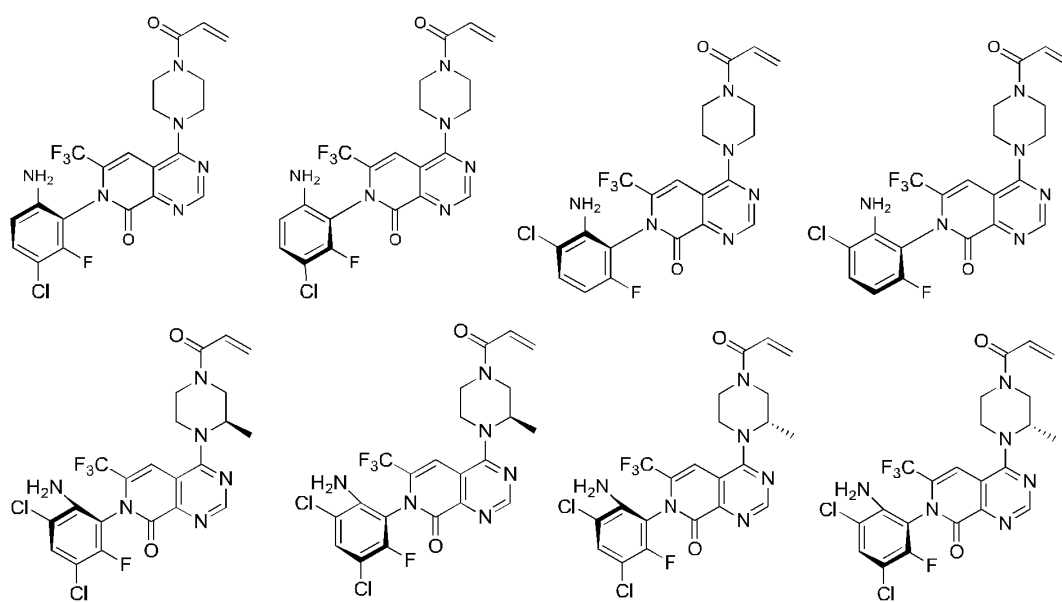




在本发明的一些方案中，上述化合物、其药学上可接受的盐或其异构体，选自







本发明还提供上述化合物、其药学上可接受的盐或其异构体在制备治疗癌症药物中的应用。

在本发明的一些方案中，上述癌症包括肺癌、淋巴瘤、食管癌、卵巢癌、胰腺癌、直肠癌、脑胶质瘤、子宫颈癌、尿路上皮癌、胃癌、子宫内膜癌、肝癌、胆管癌、乳腺癌、结肠癌、白血病和黑色素瘤。

本发明还有一些方案是由上述各变量任意组合而来。

技术效果

本发明化合物包括一种取代吡啶酮并嘧啶类衍生物，针对 KRAS G12C 突变蛋白具有较高的细胞抗增殖活性，而且针对野生型的细胞活性较弱，表现出很好的选择性，显示出该类化合物作为潜在的治疗用药具有较佳的安全性。本发明化合物母核为吡啶酮并嘧啶结构，极性较大，具有较高的溶解度，左侧的芳环上取代基对这个化合物的活性、选择性及药代动力学性质有显著影响。该类结构化学稳定性高，在体外也显示出较高的代谢稳定性。在大鼠药代动力学评价实验中，本发明化合物显示出较参考化合物 ARS-1620 更高的暴露量和更好的口服利用度。本发明化合物在人非小细胞肺癌 NCI-H358 皮下异体移植肿瘤模型和人胰腺癌 x-MIA-PaCa2 皮下异种移植瘤模型中均展示出比参考化合物 ARS-1620 更显著的抑瘤作用。另外，吡啶酮并嘧啶结构文献报道较少，在其结构上进行取代或衍生化学上有一定难度。本发明也提供了一条新颖的吡啶酮并嘧啶结构合成方法，该方法可以从不同取代的胺出发，通过先构建吡啶酮结构再构建嘧啶环的方法合成一系列衍生物。该方法未见文献报道，是合成此类化合物的一种有效方法。

定义和说明

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。当本文中出现商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。这里所采用的术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏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的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机胺或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐，所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、碳酸氢根、磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸等；以及有机酸盐，所述有机酸包括如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的酸；还包括氨基酸（如精氨酸等）的盐，以及如葡萄糖醛酸等有机酸的盐。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。

除了盐的形式，本发明所提供的化合物还存在前药形式。本文所描述的化合物的前药容易地在生理条件下发生化学变化从而转成本发明的化合物。此外，前体药物可以在体内环境中通过化学或生化方法被转换到本发明的化合物。

本发明的某些化合物可以以非溶剂化形式或者溶剂化形式存在，包括水合物形式。一般而言，溶剂化形式与非溶剂化的形式相当，都包含在本发明的范围之内。

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

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

本发明的化合物可以存在特定的。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。

5 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%。

10 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，比如氘 (^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。“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，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。

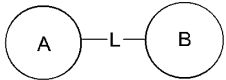
30 当任何变量（例如 R）在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。因此，例如，如果一个基团被 0-2 个 R 所取代，则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代，并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外，取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

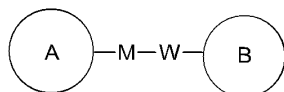
当一个连接基团的数量为 0 时，比如-(CRR)₀-，表示该连接基团为单键。

35 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

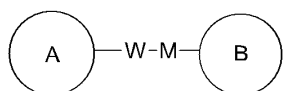
该结构实际上是 A-Z。

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。

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



，也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接环 A 和环 B 构成



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

- 10 除非另有规定，术语“杂”表示杂原子或杂原子团(即含有杂原子的原子团)，包括碳(C)和氢(H)以外的原子以及含有这些杂原子的原子团，例如包括氧(O)、氮(N)、硫(S)、硅(Si)、锗(Ge)、铝(Al)、硼(B)、-O-、-S-、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-，以及任选被取代的-C(=O)N(H)-、-N(H)-、-C(=NH)-、-S(=O)₂N(H)-或-S(=O)N(H)-。

- 15 除非另有规定，“环”表示被取代或未被取代的环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基、环炔基、杂环炔基、芳基或杂芳基。所述的环包括单环，也包括螺环、并环和桥环等双环或多环体系。环上原子的数目通常被定义为环的元数，例如，“5~7元环”是指环绕排列5~7个原子。除非另有规定，该环任选地包含1~3个杂原子。因此，“5~7元环”包括例如苯基、吡啶基和哌啶基；另一方面，术语“5~7元杂环烷基”包括吡啶基和哌啶基，但不包括苯基。术语“环”还包括含有至少一个环的环系，其中的每一个“环”均独立地符合上述定义。

- 20 除非另有规定，术语“烷基”用于表示直链或支链的饱和的碳氢基团，在一些实施方案中，所述烷基为 C₁₋₁₂ 烷基；在另一些实施方案中，所述烷基为 C₁₋₆ 烷基；在另一些实施方案中，所述烷基为 C₁₋₃ 烷基。其可以是单取代(如-CH₂F)或多取代的(如-CF₃)，可以是一价(如甲基)、二价(如亚甲基)或者多价(如次甲基)。烷基的实例包括但不限于甲基(Me)，乙基(Et)，丙基(包括 *n*-丙基和异丙基)，丁基(包括 *n*-丁基，异丁基，*s*-丁基和 *t*-丁基)，戊基(包括 *n*-戊基，异戊基和新戊基)、己基等。

- 25 除非另有规定，“烯基”用于表示直链或支链的包含一个或多个碳-碳双键的碳氢基团，碳-碳双键可以位于该基团的任何位置上。在一些实施方案中，所述烯基为 C₂₋₈ 烯基；在另一些实施方案中，所述烯基为 C₂₋₆ 烯基；在另一些实施方案中，所述烯基为 C₂₋₄ 烯基。其可以是单取代或多取代的，可以是一价、二价或者多价。烯基的实例包括但不限于乙烯基，丙烯基，丁烯基，戊烯基，己烯基，丁间二烯基，戊间二烯基，己间二烯基等。

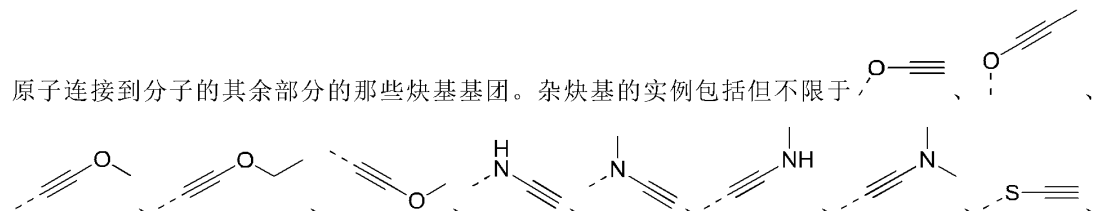
30

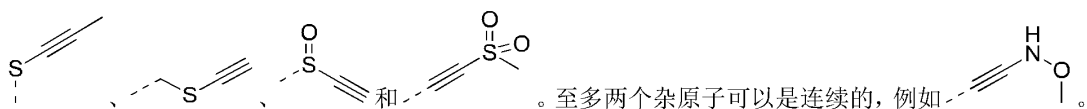
除非另有规定，术语“杂烷基”本身或者与另一术语联合，表示由一定数目碳原子和至少一个杂原子

或杂原子团组成的，稳定的直链或支链的烷基原子团或其组合物。在一些实施方案中，杂原子选自 B、O、N 和 S，其中氮和硫原子任选地被氧化，氮杂原子任选地被季铵化。在另一些实施方案中，杂原子团选自 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)N(H)-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-C(=NH)-$ 、 $-S(=O)_2N(H)-$ 和 $-S(=O)N(H)-$ 。在一些实施方案中，所述杂烷基为 C_{1-6} 杂烷基；在另一些实施方案中，所述杂烷基为 C_{1-3} 杂烷基。杂原子或杂原子团可以位于杂烷基的任何内部位置，包括该烷基与分子其余部分的连接位置，但术语“烷氧基”、“烷氨基”和“烷硫基”（或硫代烷氧基）属于惯用表达，是指分别通过一个氧原子、氨基或硫原子连接到分子的其余部分的那些烷基基团。杂烷基的实例包括但不限于 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH_2(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-SCH_2CH_3$ 、 $-SCH_2CH_2CH_3$ 、 $-SCH_2(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-S-$
 10 CH_2-CH_3 、 $-CH_2-CH_2-S(=O)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(=O)_2-CH_3$ 、 $-CH=CH-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH=N-OCH_3$ 和 $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ 。至多两个杂原子可以是连续的，例如 $-CH_2-NH-OCH_3$ 。

除非另有规定，术语“杂烯基”本身或者与另一术语联合，表示由一定数目碳原子和至少一个杂原子或杂原子团组成的，稳定的直链或支链的烯基原子团或其组合物。在一些实施方案中，杂原子选自 B、O、N 和 S，其中氮和硫原子任选地被氧化，氮杂原子任选地被季铵化。在另一些实施方案中，杂原子团选自 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)N(H)-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-C(=NH)-$ 、 $-S(=O)_2N(H)-$ 和 $-S(=O)N(H)-$ 。在一些实施方案中，所述杂烯基为 C_{2-6} 杂烯基；在另一些实施方案中，所述杂烯基为 C_{2-4} 杂烯基。杂原子或杂原子团可以位于杂烯基的任何内部位置，包括该烯基与分子其余部分的连接位置，但术语“烯基氧基”、“烯基氨基”和“烯基硫基”属于惯用表达，是指分别通过一个氧原子、氨基或硫原子连接到分子的其余部分的那些烯基基团。杂烯基的实例包括但不限于 $-O-CH=CH_2$ 、 $-O-CH=CHCH_3$ 、 $-O-CH=C(CH_3)_2$ 、 $-CH=CH-O-CH_3$ 、 $-O-CH=CHCH_2CH_3$ 、 $-CH_2-CH=CH-OCH_3$ 、 $-NH-CH=CH_2$ 、 $-N(CH=CH_2)-$
 20 CH_3 、 $-CH=CH-NH-CH_3$ 、 $-CH=CH-N(CH_3)_2$ 、 $-S-CH=CH_2$ 、 $-S-CH=CHCH_3$ 、 $-S-CH=C(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-S-CH=CH_2$ 、 $-S(=O)-CH=CH_2$ 和 $-CH=CH-S(=O)_2-CH_3$ 。至多两个杂原子可以是连续的，例如 $-CH=CH-NH-OCH_3$ 。

除非另有规定，术语“杂炔基”本身或者与另一术语联合，表示由一定数目碳原子和至少一个杂原子或杂原子团组成的，稳定的直链或支链的炔基原子团或其组合物。在一些实施方案中，杂原子选自 B、O、N 和 S，其中氮和硫原子任选地被氧化，氮杂原子任选地被季铵化。在另一些实施方案中，杂原子团选自 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)N(H)-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-C(=NH)-$ 、 $-S(=O)_2N(H)-$ 和 $-S(=O)N(H)-$ 。在一些实施方案中，所述杂炔基为 C_{2-6} 杂炔基；在另一些实施方案中，所述杂炔基为 C_{2-4} 杂炔基。杂原子或杂原子团可以位于杂炔基的任何内部位置，包括该炔基与分子其余部分的连接位置，但术语“炔基氧基”、“炔基氨基”和“炔基硫基”属于惯用表达，是指分别通过一个氧原子、氨基或硫

30 原子连接到分子的其余部分的那些炔基基团。杂炔基的实例包括但不限于 



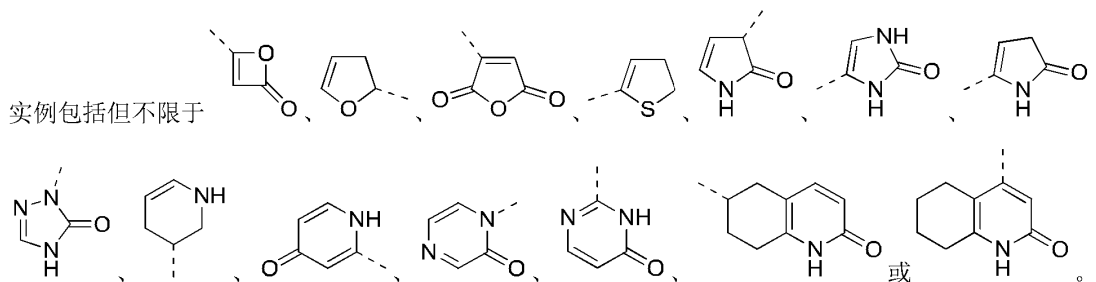
除非另有规定,“环烷基”包括任何稳定的环状烷基,其包括单环、双环或者三环体系,其中双环和三环体系包括螺环、并环和桥环。在一些实施方案中,所述环烷基为 C_{3-8} 环烷基;在另一些实施方案中,所述环烷基为 C_{3-6} 环烷基;在另一些实施方案中,所述环烷基为 C_{5-6} 环烷基。其可以是单取代或多取代的,可以是一价、二价或者多价。这些环烷基的实例包括,但不限于,环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、降冰片烷基、[2.2.2]二环辛烷、[4.4.0]二环癸烷等。

除非另有规定,“环烯基”包括任何稳定的环状烯基,在该基团的任何位点含有一个或多个不饱和的碳-碳双键,其包括单环、双环或者三环体系,其中双环和三环体系包括螺环、并环和桥环,但是此体系的任意环都是非芳香性的。在一些实施方案中,所述环烯基为 C_{3-8} 环烯基;在另一些实施方案中,所述环烯基为 C_{3-6} 环烯基;在另一些实施方案中,所述环烯基为 C_{5-6} 环烯基。其可以是单取代或多取代的,可以是一价、二价或者多价。这些环烯基的实例包括,但不限于,环戊烯基、环己烯基等。

除非另有规定,“环炔基”包括任何稳定的环状炔基,在该基团的任何位点含有一个或多个碳-碳三键,其包含单环、双环或者三环体系,其中双环和三环体系包括螺环、并环和桥环。其可以是单取代或多取代的,可以是一价、二价或者多价。

除非另有规定,术语“杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示环化的“杂烷基”,其包括单环、双环和三环体系,其中双环和三环体系包括螺环、并环和桥环。此外,就该“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。在一些实施方案中,所述杂环烷基为 4~6 元杂环烷基;在另一些实施方案中,所述杂环烷基为 5~6 元杂环烷基。杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡啶烷基、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-噻嗪基、1,2-噻嗪基、六氢吡嗪基、高哌嗪基、高哌啶基或氧杂环庚烷基。

除非另有规定,术语“杂环烯基”本身或者与其他术语联合分别表示环化的“杂烯基”,其包括单环、双环和三环体系,其中双环和三环体系包括螺环、并环和桥环,但是此体系的任意环都是非芳香性的。此外,就该“杂环烯基”而言,杂原子可以占据杂环烯基与分子其余部分的连接位置。在一些实施方案中,所述杂环烯基为 4~6 元杂环烯基;在另一些实施方案中,所述杂环烯基为 5~6 元杂环烯基。杂环烯基的



除非另有规定,术语“杂环炔基”本身或者与其他术语联合分别表示环化的“杂炔基”,其包括单环、

双环和三环体系，其中双环和三环体系包括螺环、并环和桥环。此外，就该“杂环炔基”而言，杂原子可以占据杂环炔基与分子其余部分的连接位置。在一些实施方案中，所述杂环炔基为 4~6 元杂环炔基；在另一些实施方案中，所述杂环炔基为 5~6 元杂环炔基。除非另有规定，术语“卤代素”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分表示氟、氯、溴或碘原子。此外，术语“卤代烷基”意在包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如，术语“卤代（C₁-C₄）烷基”意在包括但不仅限于三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基和 3-溴丙基等等。除非另有规定，卤代烷基的实例包括但不仅限于：三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基，和五氯乙基。

“烷氧基”代表通过氧桥连接的具有特定数目碳原子的上述烷基，除非另有规定，C₁₋₆ 烷氧基包括 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ 和 C₆ 的烷氧基。在一些实施方案中，所述烷氧基为 C₁₋₃ 烷氧基。烷氧基的实例包括但不仅限于：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基和 *S*-戊氧基。

除非另有规定，本发明术语“芳环”和“芳基”可以互换使用，术语“芳环”或“芳基”表示多不饱和的碳环体系，它可以是单环、双环或多环体系，其中至少一个环是芳香性的，所述双环和多环体系中的各个环稠合在一起。其可以是单取代或多取代的，可以是一价、二价或者多价，在一些实施方案中，所述芳基为 C₆₋₁₂ 芳基；在另一些实施方案中，所述芳基为 C₆₋₁₀ 芳基。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基（包括 1-萘基和 2-萘基等）。上述任意一个芳基环系的取代基选自本发明所述的可接受的取代基。

除非另有规定，本发明术语“杂芳环”和“杂芳基”可以互换使用，术语“杂芳基”是指含有 1、2、3 或 4 个独立选自 B、N、O 和 S 的杂原子的芳基（或芳环），其可以是单环、双环或三环体系，其中氮原子可以是被取代的或未取代的（即 N 或 NR，其中 R 是 H 或本文已经定义过的其他取代基），且任选地被季铵化，氮和硫杂原子可任选被氧化（即 NO 和 S(O)_p，p 是 1 或 2）。杂芳基可通过杂原子连接到分子的其余部分。在一些实施方案中，所述杂芳基为 5-10 元杂芳基；在另一些实施方案中，所述杂芳基为 5-6 元杂芳基。所述杂芳基的实例包括但不限于吡咯基（包括 *N*-吡咯基、2-吡咯基和 3-吡咯基等）、吡唑基（包括 2-吡唑基和 3-吡唑基等）、咪唑基（包括 *N*-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基和 5-咪唑基等）、噁唑基（包括 2-噁唑基、4-噁唑基和 5-噁唑基等）、三唑基（1*H*-1,2,3-三唑基、2*H*-1,2,3-三唑基、1*H*-1,2,4-三唑基和 4*H*-1,2,4-三唑基等）、四唑基、异噁唑基（3-异噁唑基、4-异噁唑基和 5-异噁唑基等）、噻唑基（包括 2-噻唑基、4-噻唑基和 5-噻唑基等）、呋喃基（包括 2-呋喃基和 3-呋喃基等）、噻吩基（包括 2-噻吩基和 3-噻吩基等）、吡啶基（包括 2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基等）、吡嗪基、嘧啶基（包括 2-嘧啶基和 4-嘧啶基等）、苯并噻唑基（包括 5-苯并噻唑基等）、嘌呤基、苯并咪唑基（包括 2-苯并咪唑基等）、吲哚基（包括 5-吲哚基等）、异喹啉基（包括 1-异喹啉基和 5-异喹啉基等）、喹啉基（包括 2-喹啉基和 5-喹啉基等）、喹啉基（包括 3-喹啉基和 6-喹啉基等）、吡嗪基、嘌呤基、苯基并噁唑基。上述任意一个杂芳基环系的取代基选自本发明所述的可接受的取代基。

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

11 元环、和 12 元环，也包括 n 至 $n+m$ 中的任何一个范围，例如 3-12 元环包括 3-6 元环、3-9 元环、5-6 元环、5-7 元环、6-7 元环、6-8 元环、和 6-10 元环等。

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（例如亲和取代反应）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'-甲氧基苯基)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。

15 本发明实验例供试品中，某化合物的甲酸盐系该化合物经色谱法在甲酸体系(A 相：H₂O + 0.225% 甲酸，B 相：乙腈)下分离纯化得到。

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。

20 本发明所使用的溶剂可经市售获得。

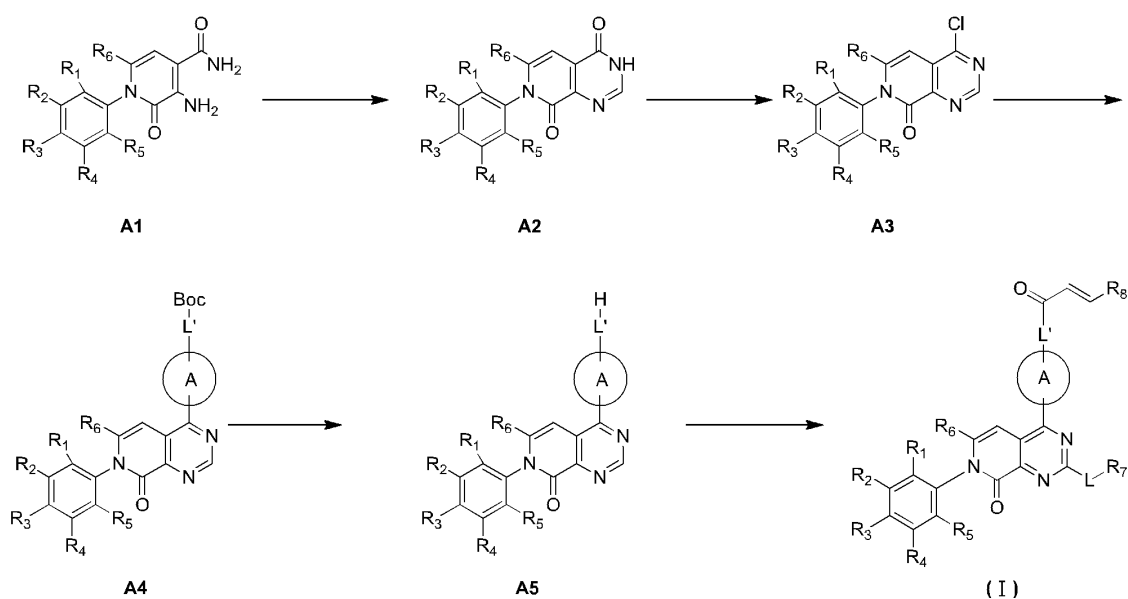
本发明采用下述缩略词：DCM 代表二氯甲烷；DMF 代表 *N,N*-二甲基甲酰胺；DMSO 代表二甲亚砜；NMP 代表 *N*-甲基吡咯烷酮；Boc 代表叔丁氧羰基是一种胺保护基团；THF 代表四氢呋喃；NBS 代表 *N*-溴代丁二酰亚胺；TEA 代表三乙胺；DIPEA 代表 *N,N*-二异丙基乙胺；NaOH 代表氢氧化钠；DBU 代表 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯；TFE 代表三氟乙醇；TFA 代表三氟乙酸；HOBt 代表 1-羟基苯并三唑；EDCI·HCl 代表 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐，NCS 代表 *N*-氯代丁二酰亚胺；EDTA-K₂ 代表乙二胺四乙酸二钾；PEG400 代表聚乙二醇 400；PO 代表口服给药；IV 代表静脉注射给药。

化合物经手工或者 ChemDraw® 软件命名，市售化合物采用供应商目录名称。

具体实施方式

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

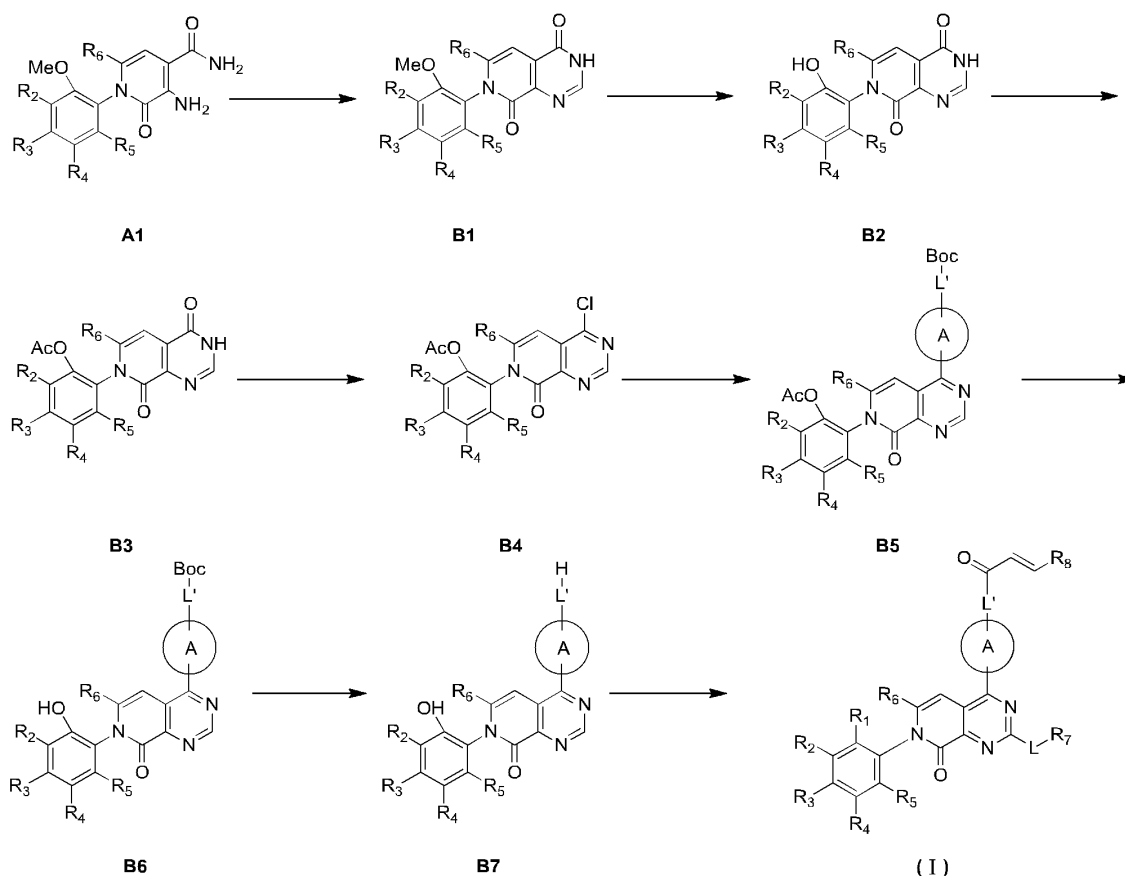
方案 A



当 L-R₇ 是 H, 且 R₁、R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 均不是 OH 时, 反应按方案 A 进行。

- 化合物 A1 和合适的试剂 (比如原甲酸三乙酯、硫酸/甲酸) 发生关环反应得到化合物 A2。化合物
- 5 A2 与合适的氯代试剂 (如三氯氧磷) 反应得到化合物 A3。化合物 A3 与 Boc 保护的胺在合适的碱 (如 TEA 或 DIPEA) 作用下反应得到化合物 A4。化合物 A4 在酸性条件下发生脱保护反应得到化合物 A5。
- 若化合物 A5 中的 R₁、R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 中没有 NH₂, 将化合物 A5 在合适的碱 (如 TEA) 存在下和合适的酰化试剂 (如烯基酰氯) 反应得到化合物 (I); 若化合物 A5 中的 R₁、R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 中有 NH₂, 将化合物 A5 在合适的碱 (如 TEA) 存在下和合适的酰化试剂 (如烯基酰氯) 反应, 得到的中间体化合物
- 10 再由相应位置的硝基发生还原反应即可得到化合物 (I)。

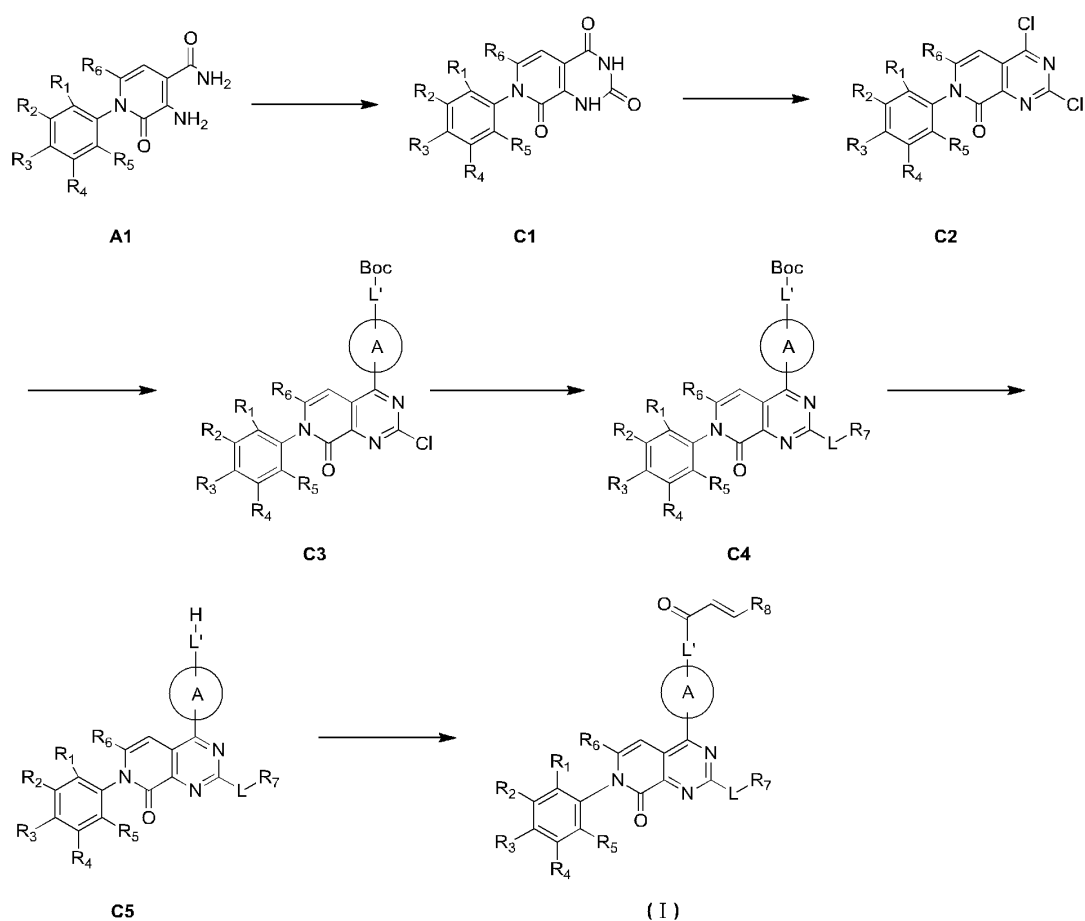
方案 B



当 L-R₇ 是 H, 且 R₁、R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 中有 OH (例如 R₁ 是 OH) 时, 反应按方案 B 进行。

- 化合物 A1 与合适的试剂 (比如原甲酸三乙酯、硫酸/甲酸) 发生关环反应得到化合物 B1, 然后化
- 5 合物 B1 用吡啶盐酸盐处理得到脱甲基产物 B2。将化合物 B2 在合适的碱 (如吡啶) 的存在下和乙酸酐反应得到化合物 B3。化合物 B3 与合适的氯代试剂 (如三氯氧磷) 反应得到化合物 B4, 再在合适的碱 (如 DIPEA) 存在下和 Boc 保护的胺反应得到化合物 B5。将化合物 B5 脱乙酰基和脱 Boc 保护基后分别得到化合物 B6 和化合物 B7。若化合物 B7 中的 R₁、R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 中没有 NH₂, 将化合物 B7 在合适的碱 (如 TEA) 存在下和合适的酰化试剂 (如烯基酰氯) 反应得到化合物 (I); 若化合物 B7 中的
- 10 的 R₁、R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 中有 NH₂, 将化合物 B7 在合适的碱 (如 TEA) 存在下和合适的酰化试剂 (如烯基酰氯) 反应, 得到的中间体化合物再由相应位置的硝基发生还原反应即可得到化合物 (I)。

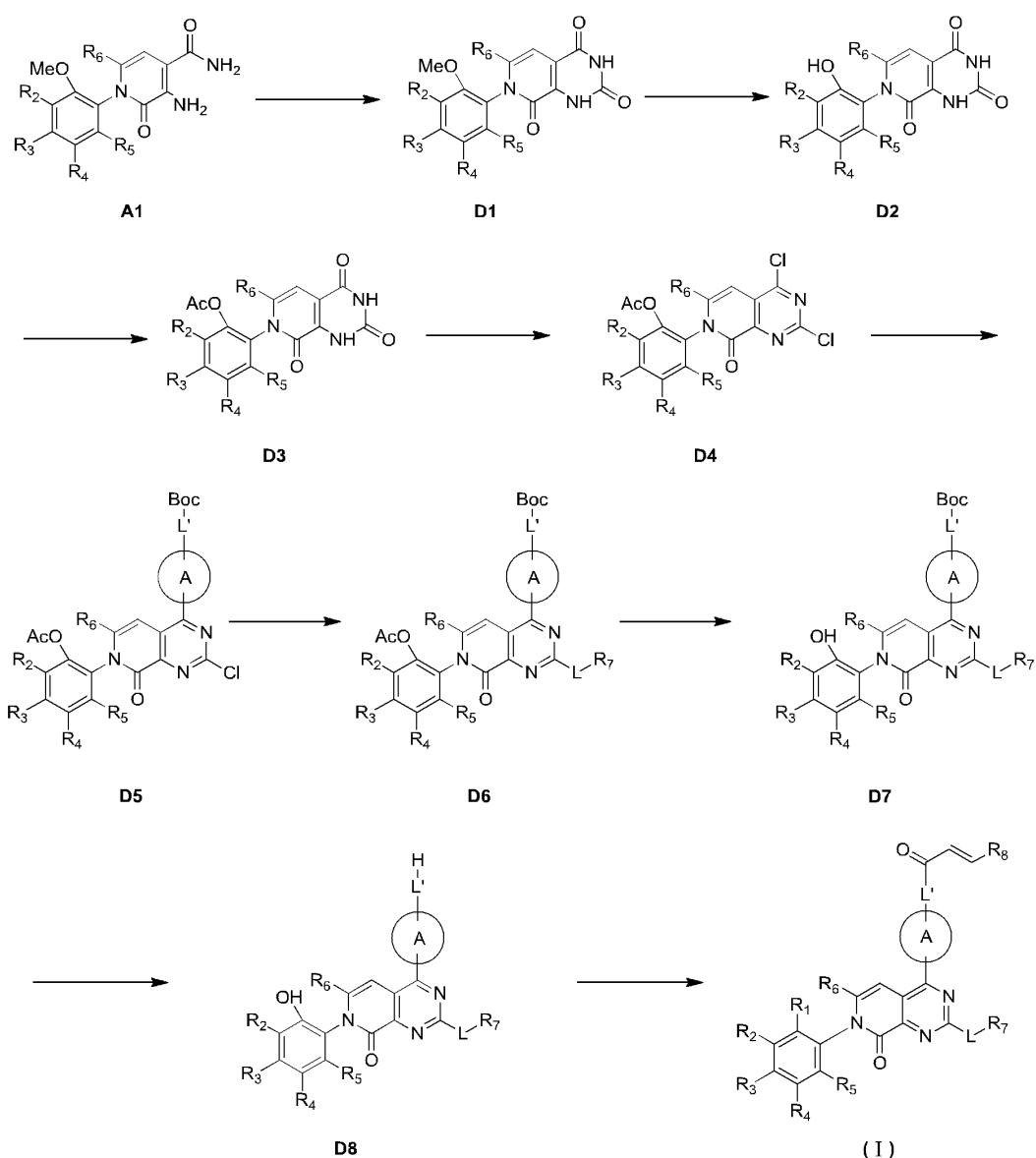
方案 C



当 L-R₇ 不是 H, 且 R₁、R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 均不是 OH 时, 反应按方案 C 进行。

- 化合物 A1 与合适的试剂 (比如尿素或用 DBU 和 TFE 制备的等离子液体 [HDBU⁺][TFE⁻] 和二氧化碳
- 5 碳气体) 发生关环反应得到化合物 C1。化合物 C1 与合适的氯代试剂 (如三氯氧磷) 反应得到双氯代产物 C2, 再在合适的碱 (如 DIPEA) 存在下和 Boc 保护的胺反应, 得到化合物 C3。化合物 C3 在合适的碱 (如 DIPEA 或氟化钾) 存在下和亲核试剂 (如取代的氨基, 醇或氰化钾) 反应, 得到化合物 C4。将化合物 C4 发生脱保护反应得到化合物 C5。若化合物 C5 中的 R₁、R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 中没有 NH₂, 将化合物 C5 在合适的碱 (如 TEA) 存在下和合适的酰化试剂 (如烯基酰氯) 反应得到化合物 (I); 若化
- 10 合物 C5 中的 R₁、R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 中有 NH₂, 将化合物 C5 在合适的碱 (如 TEA) 存在下和合适的酰化试剂 (如烯基酰氯) 反应, 得到的中间体化合物再由相应位置的硝基发生还原反应即可得到化合物 (I)。

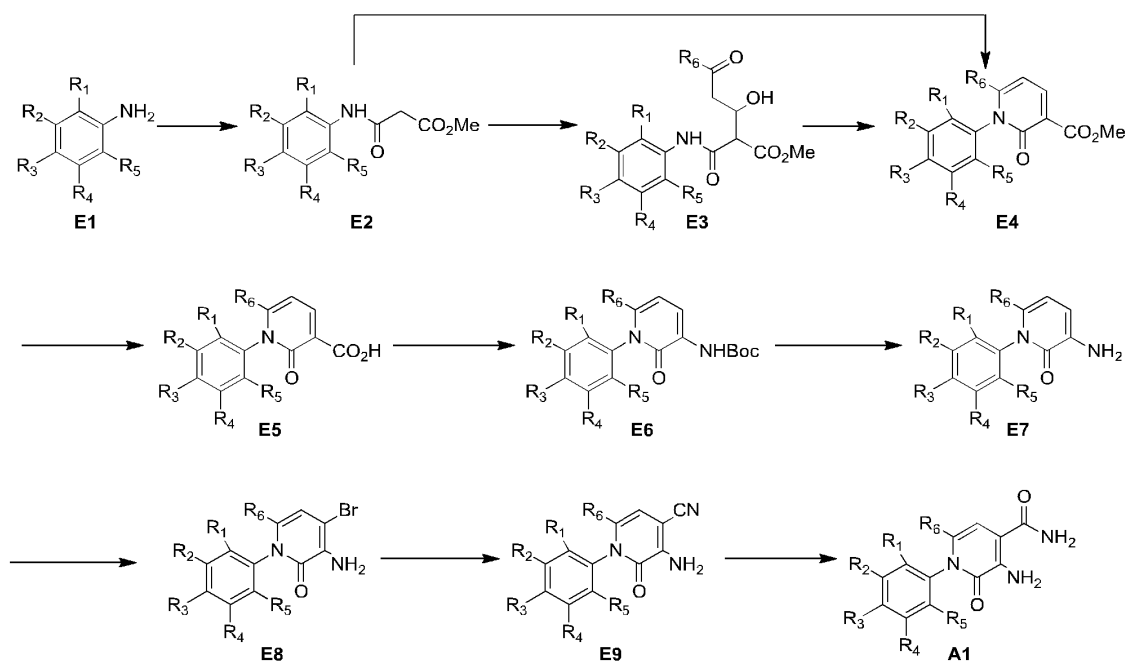
方案 D



当 L-R₇ 不是 H, 且 R₁、R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 中有 OH (例如 R₁ 是 OH) 时, 反应按方案 D 进行。

化合物 A1 与合适的试剂 (比如尿素或用 DBU 和 TFE 制备的等离子液体 [HDBU⁺][TFE⁻] 和二氧化碳气体) 发生关环反应得到化合物 D1, 然后化合物 D1 用吡啶盐酸盐处理得到脱甲基产物 D2。将化合物 D2 在合适的碱 (如吡啶) 存在下和乙酸酐反应得到化合物 D3。化合物 D3 与合适的氯代试剂 (如三氯氧磷) 反应得到化合物 D4, 再在合适的碱 (如 DIPEA) 存在下和 Boc 保护的胺反应得到化合物 D5。化合物 D5 在合适的碱 (如 DIPEA 或氟化钾) 存在下和亲核试剂 (如取代的氨基, 醇或氰化钾) 反应得到化合物 D6。将化合物 D6 脱乙酰基和脱 Boc 保护基后分别得到化合物 D7 和化合物 D8。若化合物 D8 中的 R₁、R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 中没有 NH₂, 将化合物 D8 在合适的碱 (如 TEA) 存在下和合适的酰化试剂 (如烯基酰氯) 反应得到化合物 (I); 若化合物 D8 中的 R₁、R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 中有 NH₂, 将化合物 D8 在合适的碱 (如 TEA) 存在下和合适的酰化试剂 (如烯基酰氯) 反应, 得到的中间体化合物再由相应位置的确基发生还原反应即可得到化合物 (I)。

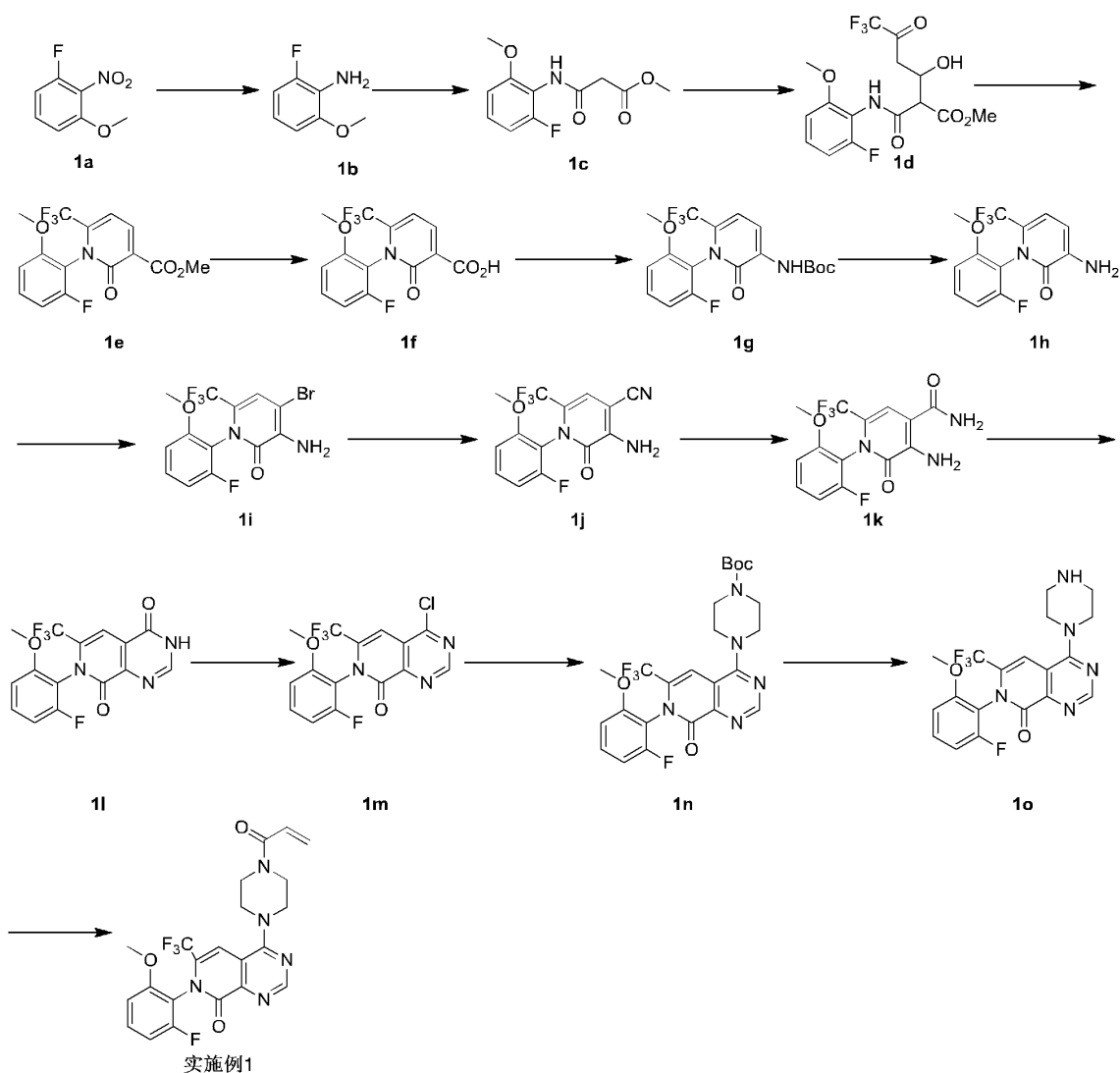
方案 E



在上述方案 E 中, 化合物 E1 和合适的酰氯 (如 3-氯-3-氧代丙酸甲酯) 反应得到化合物 E2。化合物 E4 的合成有两种方法: ①化合物 E2 和合适的烯醚 (如(E)-4-乙氧基-1,1,1-三氟-3-丁烯-2-酮) 缩合得到化合物 E3。将化合物 E3 在对甲苯磺酸等脱水剂作用下加热反应, 得到脱水后关环得到化合物 A4;
 ②化合物 E2 在强碱 (如甲醇钠) 存在下, 直接关环得到化合物 E4。化合物 E4 水解得到化合物 E5, 然后再经过库尔特斯 (Curtius) 重排反应, 得到 Boc 保护的氨基化合物 E6。将化合物 E6 脱保护得到化合物 E7, 再将化合物 E7 用合适的溴代试剂 (如 NBS) 溴代得到化合物 E8。化合物 E8 和合适的氰基化试剂 (如氰化亚酮) 反应得到化合物 E9。化合物 E9 水解得到化合物 A1。

10

实施例 1

**第一步:**

将化合物 **1a** (4.8 克, 28.34 毫摩尔) 溶于乙酸乙酯 (10 毫升) 中, 在氮气保护下加入钯/碳 (500 毫克, 10%)。将反应液用氢气置换几次后, 在氢气球下于 15℃ 搅拌反应 6 小时。将反应混合物过滤, 滤液浓缩后得到化合物 **1b**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.71-6.62 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.76 (brs, 2H)。

第二步:

将化合物 **1b** (4.00 克, 28.34 毫摩尔) 和 TEA (5.74 克, 56.68 毫摩尔) 溶于 DCM (50 毫升) 中, 在 15℃ 时搅拌滴加 3-氯-3-氧代丙酸甲酯 (5.00 克, 36.62 毫摩尔)。滴完后, 将反应混合物继续在 15℃ 搅拌反应 5 分钟, 然后用 DCM (50 毫升) 稀释。将反应液分别用 5% 的稀盐酸 (50 毫升) 和饱和食盐水 (50 毫升) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 然后过滤。滤液浓缩后得到化合物 **1c**。LCMS (ESI) m/z: 264.0 (M+23)。

第三步:

将化合物 **1c** (6.50 克, 26.95 毫摩尔), (*E*)-4-乙氧基-1,1,1-三氟-3-丁烯-2-酮 (4.53 克, 26.95 毫摩

尔)和DBU(4.31克,28.30毫摩尔)溶于THF(100毫升),在15℃搅拌反应2小时后浓缩。将残余物溶于乙酸乙酯(100毫升),分别用5%的稀盐酸(100毫升)和饱和食盐水(100毫升)洗涤。有机相分离后用无水硫酸钠干燥,过滤。滤液浓缩得到化合物1d。

第四步:

- 5 将化合物1d(10.50克,27.54毫摩尔)和一水合对甲苯磺酸(314.32毫克,1.65毫摩尔)溶于甲苯(150毫升),加热到回流。反应生成的水使用分水器分离。反应液回流1小时后,停止回流,冷却到15℃,然后分别用水(50毫升),饱和碳酸氢钠溶液(50毫升)和水(50毫升)洗涤。将有机相收集后,用无水硫酸钠干燥,过滤。滤液浓缩后得到化合物1e。LCMS(ESI)m/z:345.9(M+1)。

第五步:

- 10 将化合物1e(8.20克,23.75毫摩尔)溶于THF(80毫升),然后加入NaOH水溶液(80毫升,2M)。将反应液在15℃搅拌反应0.5小时后,加压浓缩除去部分溶剂,然后再用水(50毫升)稀释。将得到的混合物用甲基叔丁醚(80毫升*2)洗涤,分离出水相。将水相用浓盐酸调pH值到2,然后用乙酸乙酯(100毫升*2)萃取。将合并的有机相用饱和食盐水(120毫升)洗涤,经无水硫酸钠干燥后过滤,滤液浓缩得到化合物1f。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.61(d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.49-7.43(m, 1H),
15 7.05(d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.86-6.81(m, 2H), 3.76(s, 3H); LCMS(ESI)m/z:332.1(M+1)。

第六步:

将化合物1f(6.30克,19.02毫摩尔)和TEA(2.89克,28.53毫摩尔)溶于叔丁醇(100.00毫升),再加入叠氮磷酸二苄酯(6.28克,22.82毫摩尔)。将反应液加热到75℃反应2小时,然后减压浓缩。残余物经硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=10:1)纯化,得到化合物1g。LCMS(ESI)m/z:425.0(M+23)。

20 **第七步:**

将化合物1g(4.70克,11.68毫摩尔)溶于盐酸/甲醇溶液(50毫升,4M),在12℃搅拌反应13小时,然后减压浓缩。将残余物用饱和碳酸钠溶液(40毫升)中和,然后用乙酸乙酯萃取(50毫升*3)。合并萃取液,用饱和食盐水(80毫升)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤。滤液浓缩后得到化合物1h。LCMS(ESI)m/z:303.0(M+1)。

25 **第八步:**

- 将NBS(64.78毫克,363.97微摩尔)加入到化合物1h(100毫克,330.88微摩尔)的DMF溶液(2毫升)中,然后在20℃搅拌反应0.5小时,再用水(10毫升)淬灭反应。将混合物用乙酸乙酯萃取(10毫升*3)萃取,合并萃取液用饱和食盐水(30毫升)洗涤,无水硫酸钠干燥后过滤。滤液减压浓缩,再用制备的TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1)纯化,得到化合物1i。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ
30 7.38-7.34(m, 1H), 6.86(s, 1H), 6.79-6.73(m, 2H), 4.92(brs, 2H), 3.72(s, 3H); LCMS(ESI)m/z:380.9(M+1)。

第九步:

- 将化合物1i(2.60克,6.82毫摩尔)和氧化亚铜(733.17毫克,8.18毫摩尔)溶于NMP(15毫升)中,在微波反应器中加热到190℃反应4.5小时。将反应液冷却到20℃,再加入乙酸乙酯(30毫升),水(30毫升)和浓氨水(10毫升)。将有机相分离后用饱和食盐水(50毫升)洗涤,无水硫酸钠干燥,
35 过滤后浓缩。残余物用硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=3:1)纯化,得到化合物1j。LCMS(ESI)

m/z: 328.0 (M+1)。

第十步：

将浓硫酸（36.80 克，375.22 毫摩尔）用水（5 毫升）稀释，然后加入化合物 **1j**（1.20 克，3.67 毫摩尔）。将反应混合物加热到 80℃，搅拌反应 1 小时后冷却，倒入到冰水（200 克）中，再用浓氨水调 pH 值到 8。将此混合物用乙酸乙酯（40 毫升*2）萃取，合并萃取液，饱和食盐水（50 毫升）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩。残余物用硅胶柱层析（石油醚：乙酸乙酯=1：1）纯化，得到化合物 **1k**。LCMS (ESI) m/z: 346.0 (M+1)。

第十一步：

将化合物 **1k**（0.9 克，2.61 毫摩尔）加入到原甲酸三乙酯（30 毫升）中，加热到 80℃反应 2 小时，然后减压浓缩。将残余物溶于乙酸乙酯（30 毫升）中，分别用饱和碳酸氢钠溶液（20 毫升）和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥后过滤。滤液浓缩后得到化合物 **1l**。LCMS (ESI) m/z: 356.0 (M+1)。

第十二步：

将化合物 **1l**（0.9 克，2.53 毫摩尔）加入到三氯氧磷（10 毫升，107.61 毫摩尔）中，加热到 80℃反应 1 小时，然后减压浓缩。往残余物中加入甲苯（15 毫升），减压浓缩后得到化合物 **1m**。LCMS (ESI) m/z: 374.0 (M+1)。

第十三步：

将化合物 **1m**（1.00 克，2.68 毫摩尔），哌嗪-1-甲酸叔丁酯（498.41 毫克，2.68 毫摩尔）和 TEA（812.36 毫克，8.03 毫摩尔）溶于 DCM（20 毫升）中，然后在 15℃反应 2 小时。再补加 TEA（812.36 毫克，8.03 毫摩尔），继续在 15℃反应 16 小时。将反应液用 DCM（30 毫升）稀释，再分别用 5%的稀盐酸（50 毫升）和水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩。将残余物用硅胶柱层析（石油醚：乙酸乙酯=2：1）纯化，得到化合物 **1n**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (s, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.80-6.75 (m, 2H), 3.70-3.68 (m, 7H), 3.59-3.52 (m, 4H), 1.43 (s, 9H); LCMS (ESI) m/z: 524.3 (M+1)。

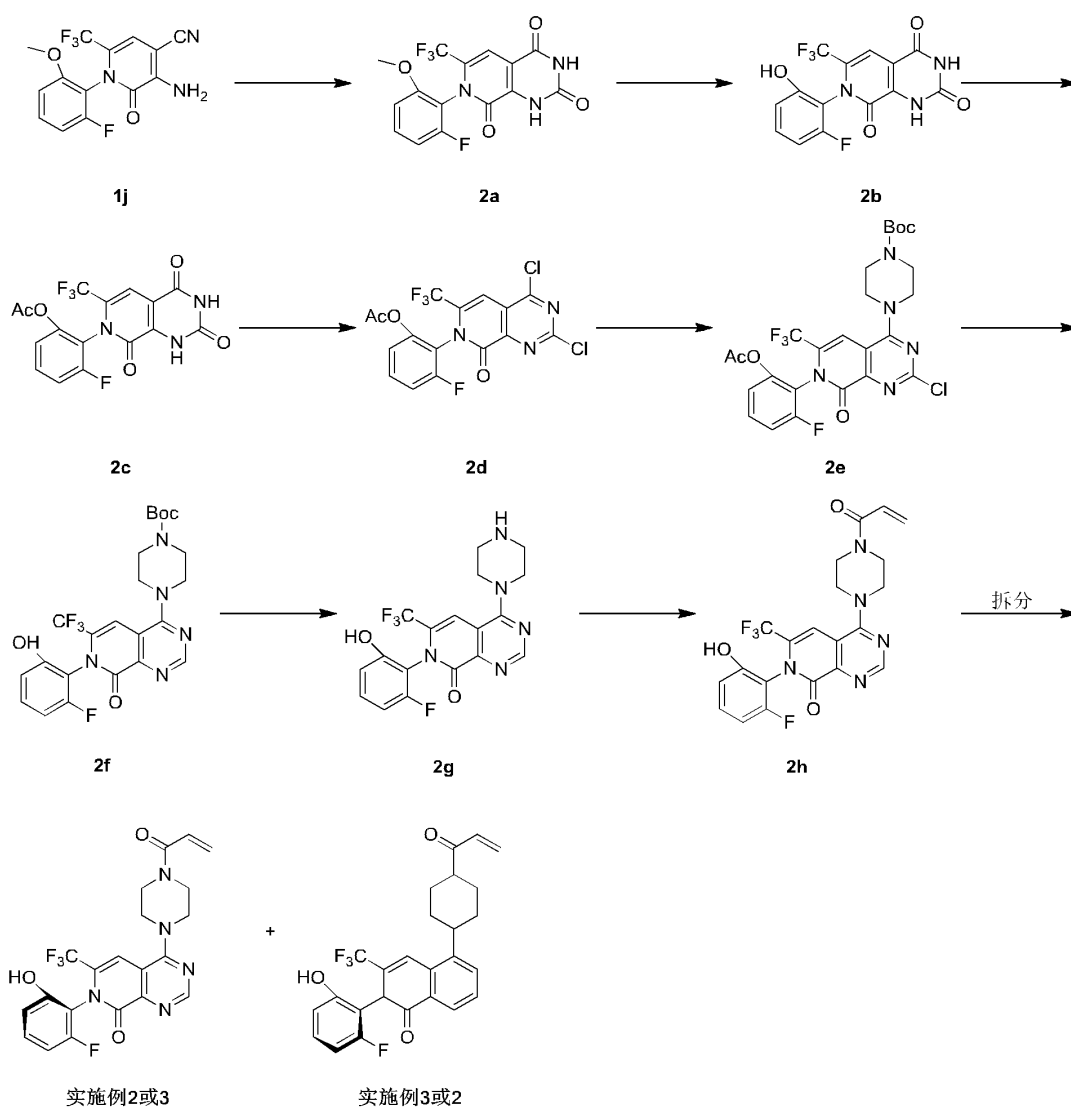
第十四步：

将化合物 **1n**（0.45 克，859.63 微摩尔）加入到盐酸/甲醇溶液中（20 毫升，4 摩尔每升），在 15℃反应 2 小时，浓缩得到化合物 **1o**。LCMS (ESI) m/z: 424.1 (M+1)。

第十五步：

将 **1o**（50 毫克，108.74 微摩尔）和 TEA（33.01 毫克，326.21 微摩尔）加到 DCM（5 毫升）中，冷却到-30℃后加入丙烯酰氯（11.81 毫克，130.48 微摩尔）。将反应液在-30℃搅拌反应 0.5 小时，然后用稀盐酸（5 毫升，0.5 摩尔每升）淬灭反应。有机相分离后，用无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩。残余物用制备的 TLC（二氯甲烷：甲醇=20：1）纯化，得到粗产品。粗产品用制备的 HPLC（甲酸）纯化，得到实施例 **1**。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.79 (s, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.87-6.80 (m, 1H), 6.30 (dd, J = 16.81, 1.88 Hz, 1H), 5.83 (dd, J = 10.67, 1.88 Hz, 1H), 4.01 (brs, 4H), 3.91 (brs, 4H), 3.84 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 478.0 (M+1)。

实施例 2 和实施例 3

**第一步:**

将化合物 **1j** (18 克, 55.01 毫摩尔) 在 25℃ 下溶于离子液体 [HDBU⁺][TFE⁻] (30.44 克) 中, 反应在充满二氧化碳气体的气球下反应 12 小时, 然后将反应液倒入水中 (100 毫升), 用乙酸乙酯萃取 (100 毫升*3)。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。将粗产品加入到石油醚和乙酸乙酯的混合溶剂中 (石油醚: 乙酸乙酯=10: 1; 15 毫升) 搅拌, 过滤。滤饼干燥得到化合物 **2a**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.03-11.34 (m, 2H), 7.67-7.55 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.17-7.04 (m, 2H), 3.79 (s, 3H)。

第二步:

将化合物 **2a** (11.4 克, 30.71 毫摩尔) 和吡啶盐酸盐 (35.49 克, 307.08 毫摩尔) 混合加热到 180℃, 反应 15 分钟后, 冷却。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液 (100 毫升) 中, 用乙酸乙酯萃取 (100 毫升*2)。合并有机相, 无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 **2b**。LCMS (ESI) *m/z*: 358.1 (M+1)。

第三步:

将化合物 **2b** (10 克, 27.99 毫摩尔) 溶于醋酸酐 (109 克, 100 毫升), 然后滴加吡啶 (2.21 克, 27.99 毫摩尔)。反应混合物在 20℃ 下反应 10 分钟, 倒入水中 (50 毫升), 用乙酸乙酯萃取 (50 毫升*2)。合并萃取液, 无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩。残余物加入到石油醚和乙酸乙酯的混合溶剂中 (石油醚: 乙酸乙酯=8: 1; 25 毫升) 搅拌, 过滤, 干燥得化合物 **2c**。

5 **第四步:**

将化合物 **2c** (1 克, 2.5 毫摩尔) 溶于三氯氧磷 (3.84 克, 2.33 毫升) 中, 加热到 120℃ 下反应 0.5 小时。将反应液减压浓缩得到化合物 **2d**。

第五步:

化合物 **2e** 的合成参考化合物 **1n**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.70 (dt, *J* = 8.4, 6.4 Hz, 1H), 7.50-7.33 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 3.88 (d, *J* = 3.2 Hz, 4H), 3.57 (s, 4H), 2.11 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)。

第六步:

将化合物 **2e** (150 毫克, 0.256 毫摩尔) 和 TEA (26 毫克, 0.256 毫摩尔) 溶于甲醇 (15 毫升) 中, 加入钯碳 (2.76 毫克, 10%)。将反应在充满氢气的气球下于 30℃ 反应 1 小时。将反应液过滤, 减压浓缩。残余物经制备的 TLC (石油醚: 乙酸乙酯=1: 2) 纯化, 得到化合物 **2f**。LCMS (ESI) *m/z*: 510.0 (M+1)。

第七步:

化合物 **2g** 的合成参考化合物 **1o**。LCMS (ESI) *m/z*: 410.0 (M+1)。

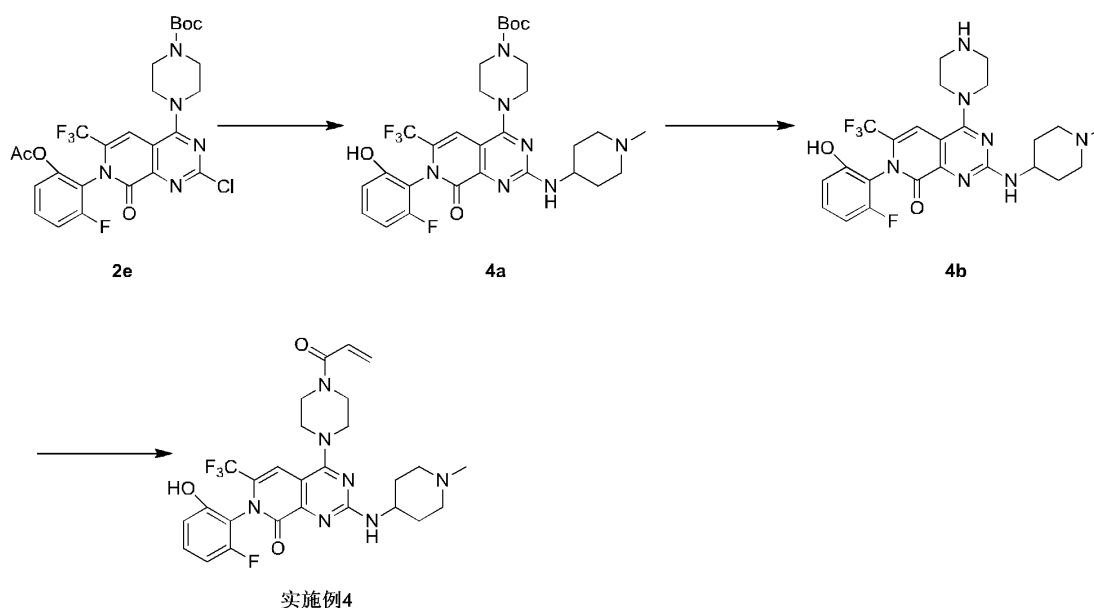
第八步:

将化合物 **2g** (80 毫克, 0.195 毫摩尔) 和 TEA (39.55 毫克, 0.390 毫摩尔) 溶于 DCM (10 毫升) 中, 然后在 0℃ 下将丙烯酰氯 (17.69 毫克, 0.195 毫摩尔) 滴加到反应液中。滴加完后在 20℃ 下反应 10 分钟, 然后将反应液倒入水中 (20 毫升), 用乙酸乙酯 (20 毫升*2) 萃取, 合并有机相后经无水硫酸钠干燥, 过滤后减压浓缩。残余物经制备的 TLC (石油醚: 乙酸乙酯=1: 2) 纯化, 得到的消旋混合物 **2h** 再经 SFC (柱型号: Chiralcel OJ-3, 100×4.6mm I.D., 3 μm; 流动相 A: 甲醇 (含 0.05% 的二乙胺); 流动相 B: 二氧化碳; 流速: 3 mL/min; 波长: 220 nm) 纯化后得到实施例 **2** (*t_R*=1.763 min) 和实施例 **3** (*t_R*=1.954 min)。LCMS (ESI) *m/z*: 464.1 (M+1)。

实施例 **2**: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.79 (s, 1H), 7.47-7.34 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.94-6.71 (m, 3H), 6.29 (dd, *J* = 16.8, 1.6 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 10.4, 1.6 Hz, 1H), 4.09-3.87 (m, 8H); LCMS (ESI) *m/z*: 464.1 (M+1)。

实施例 **3**: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.79 (s, 1H), 7.48-7.33 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.94-6.72 (m, 3H), 6.29 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.13-3.88 (m, 8H); LCMS (ESI) *m/z*: 464.1 (M+1)。

实施例 4

**第一步:**

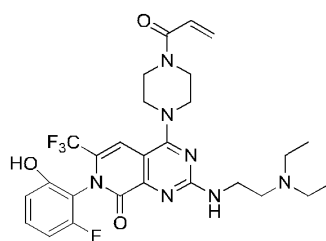
将 4-氨基-1-甲基哌啶 (38.98 毫克, 341.34 微摩尔) 溶于 DCM (3 毫升) 中, 向该溶液中加入 TEA (51.81 毫克, 512 微摩尔) 和化合物 **2c** (100 毫克, 170.67 微摩尔), 然后在 15°C 下搅拌 14 小时。将饱和的氯化铵水溶液 (20 毫升) 加入到反应液中淬灭反应, 再用乙酸乙酯 (20 毫升*2) 萃取。有机相经无水硫酸钠干燥, 浓缩后, 得到粗产品。该产品经制备的 TLC (二氯甲烷: 甲醇=10: 1) 纯化, 得到化合物 **4a**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.19 (m, 1H), 7.06 (br s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.66-6.62 (m, 1H), 4.22-4.11 (m, 1H), 3.62-3.59 (m, 9H), 2.70 (s, 3H), 2.05-2.00 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.48-1.38 (m, 4H); LCMS (ESI) m/z: 621.9 (M+1)。

第二步:

化合物 **4b** 的合成参考化合物 **1o**。LCMS (ESI) m/z: 522.3 (M+1)。

第三步:

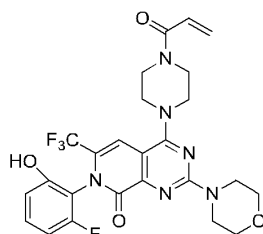
参考实施例 1 合成得到实施例 **4** 的甲酸盐。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.54 (s, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.86-6.77 (m, 3H), 6.28 (dd, *J* = 2.0, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 2.0, 1.6 Hz, 1H), 3.97-3.87 (m, 9H), 3.21-3.18 (m, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.22 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.84-1.81 (m, 2H), 2.49 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 576.1 (M+1)。

实施例 5

实施例5

参考实施例 4 合成得到实施例 5 的甲酸盐。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.56 (s, 1H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.83-6.75 (m, 3H), 6.29 (dd, *J* = 2.0, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 2.0, 1.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 8H), 3.71-3.69 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.29-3.28 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 5.8 Hz, 6H)。LCMS (ESI) *m/z*: 578.1 (M+1)。

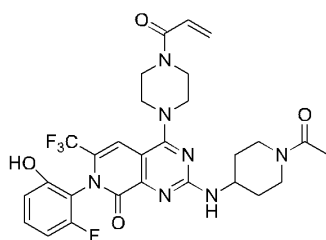
实施例 6



实施例6

实施例 6 的合成参考实施例 4。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.39-7.33 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.86-6.74 (m, 3H), 6.28 (dd, *J* = 2.0, 2.0 Hz, 1H), 5.81 (dd, *J* = 2.0, 1.6 Hz, 1H), 3.95 (t, *J* = 4.0 Hz, 9H), 3.90-3.86 (m, 4H), 3.85-3.81 (m, 4H), 3.77-3.75 (m, 4H); LCMS (ESI) *m/z*: 549.1 (M+1)。

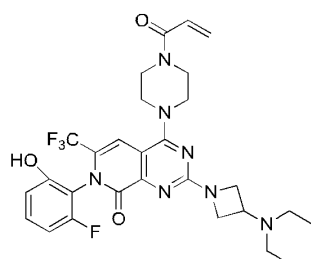
实施例 7



实施例7

实施例 7 的合成参考实施例 4。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.39-7.33 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.86-6.76 (m, 3H), 6.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.82 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.43-4.16 (m, 2H), 3.96-3.77 (m, 10H), 2.98-2.90 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.06 (s, 2H), 1.49 (s, 2H); LCMS (ESI) *m/z*: 604.2 (M+1)。

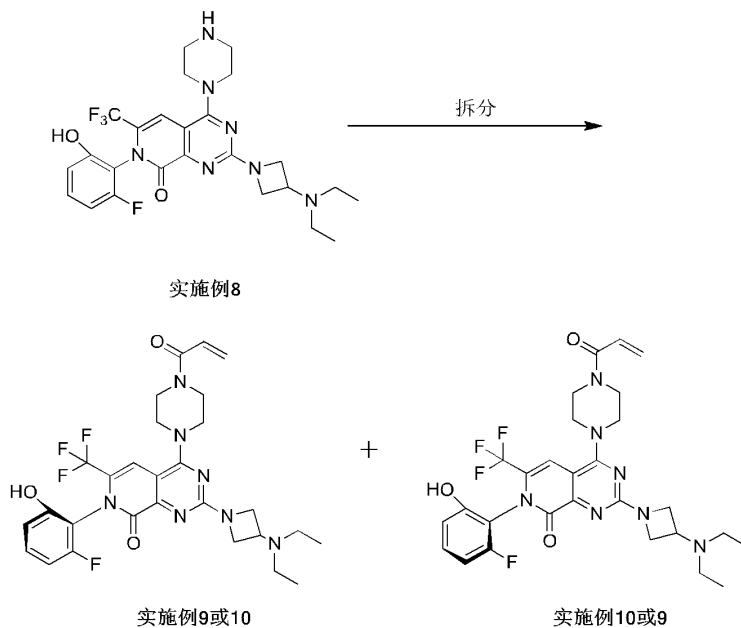
实施例 8



实施例8

参考实施例 4 合成得到实施例 8 的甲酸盐。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.48 (s, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.86-6.74 (m, 3H), 6.28 (dd, *J* = 2.0, 1.6 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 2.0, 2.0 Hz, 1H), 4.40-4.35 (m, 4H), 4.19-4.15 (m, 4H), 3.92-3.90 (m, 1H), 3.90-3.86 (m, 8H), 2.87-2.82 (m, 4H), 1.16 (t, *J* = 6.8 Hz, 6H); LCMS (ESI) *m/z*: 590.1 (M+1)。

实施例 9 和实施例 10

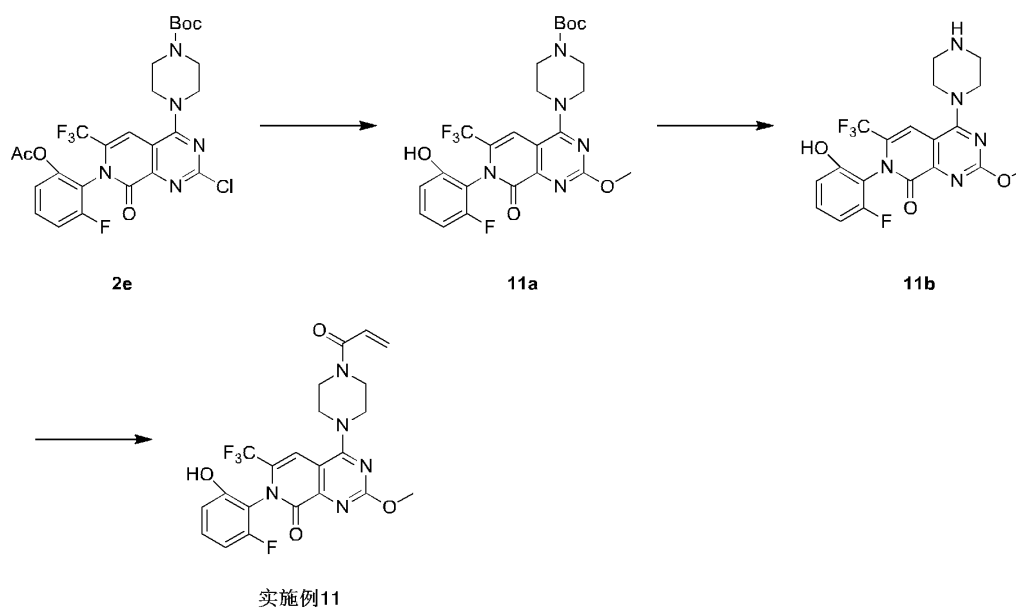


实施例 8 经 SFC (柱型号: Chiralcel OJ-3, 100×4.6mm I.D., 3 μm; 流动相 A: 甲醇 (含 0.05% 的二
5 乙胺); 流动相 B: 二氧化碳; 流速: 3 mL/min; 波长: 220 nm) 纯化, 得到实施例 9 ($t_R=2.90$ min) 和
实施例 10 ($t_R=3.11$ min)。LCMS (ESI) m/z: 590.1 (M+1)。

实施例 9: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.36 (dt, $J=8.4, 6.5$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.89-6.71 (m, 3H),
6.28 (dd, $J=16.8, 2.0$ Hz, 1H), 5.81 (dd, $J=10.6, 2.0$ Hz, 1H), 4.59 (br s, 1H), 4.40-4.26 (m, 2H), 4.18-4.04
(m, 2H), 3.92-3.71 (s, 9H), 2.71 (q, $J=7.2$ Hz, 4H), 1.10 (t, $J=7.2$ Hz, 6H); LCMS (ESI) m/z: 590.1 (M+1)。

10 实施例 10: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.36 (dt, $J=8.4, 6.5$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.89-6.71 (m, 3H),
6.28 (dd, $J=16.8, 2.0$ Hz, 1H), 5.81 (dd, $J=10.6, 2.0$ Hz, 1H), 4.59 (br s, 1H), 4.40-4.26 (m, 2H), 4.18-4.04
(m, 2H), 3.92-3.71 (s, 9H), 2.71 (q, $J=7.2$ Hz, 4H), 1.10 (t, $J=7.2$ Hz, 6H); LCMS (ESI) m/z: 590.1 (M+1)。

实施例 11

**第一步:**

将化合物 **2e** (80 毫克, 136.53 微摩尔) 和甲醇钠 (29.50 毫克, 546.14 微摩尔) 溶于甲醇 (3 毫升) 中, 然后在 20℃ 下搅拌 30 分钟。将反应液浓缩后, 得到粗产品。该产品经制备的 TLC (二氯甲烷: 甲

5 醇=10: 1) 纯化, 得到化合物 **11a**。LCMS (ESI) m/z : 558.3 (M+1)。

第二步:

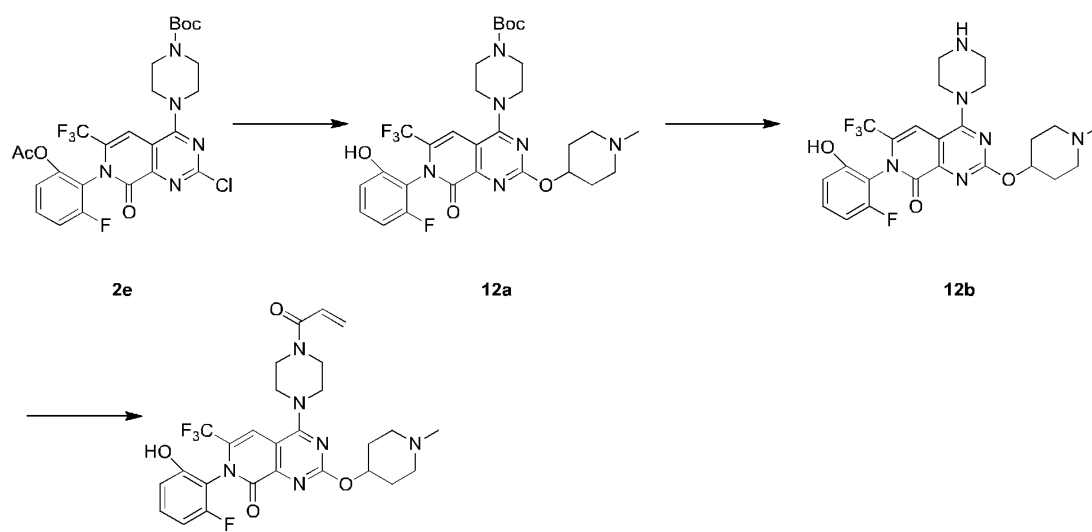
化合物 **11b** 的合成参考化合物 **10**。

第三步:

实施例 **11** 的合成参考实施例 **1**。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.45 (brs, 1H), 7.29-7.21 (m, 1H), 7.13

10 (s, 1H), 6.77-6.60 (m, 3H), 6.21-6.14 (m, 1H), 5.73-5.68 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.92-3.83 (m, 4H), 3.83-3.75 (m, 4H); LCMS (ESI) m/z : 494.0 (M+1)。

实施例 12



实施例12

第一步:

将化合物 **2e** (100 毫克, 170.67 微摩尔) 和 1-甲基哌啶-4-醇 (196.56 毫克, 1.71 毫摩尔) 溶于 DMSO (2 毫升) 和二氧六环 (2 毫升) 中, 向该溶液中加入氟化钾 (99.16 毫克, 1.71 毫摩尔), 然后加热到 120°C 搅拌反应 2 小时。将水 (10 毫升) 加入到反应液中淬灭反应, 再用乙酸乙酯 (20 毫升*2) 萃取。合并有机相, 经饱和食盐水洗涤 (10 毫升), 无水硫酸钠干燥后, 过滤。滤液浓缩后, 得到粗产品。该产品经制备的 TLC (二氯甲烷: 甲醇=10: 1) 纯化, 得到化合物 **12a**。LCMS (ESI) m/z : 623.1 (M+1)。

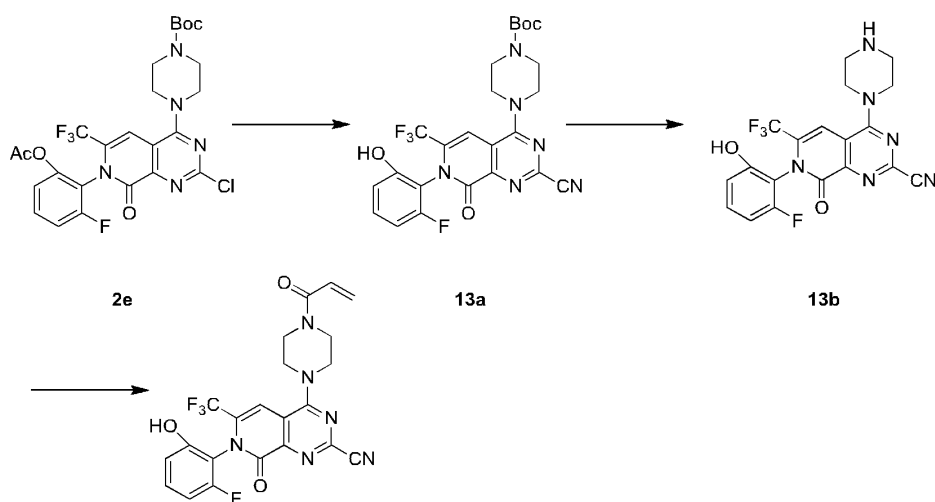
第二步:

化合物 **12b** 的合成参考化合物 **1o**。LCMS (ESI) m/z : 523.1 (M+1)。

第三步:

实施例 **12** 的合成参考实施例 **1**。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.30-7.21 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.75-6.61 (m, 3H), 6.18 (dd, J = 16.0, 4.0 Hz, 1H), 5.74-5.68 (m, 1H), 5.28-5.14 (m, 1H), 3.91-3.75 (m, 8H), 2.95-2.80 (m, 2H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.97-1.85 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 577.2 (M+1)。

实施例 13



实施例13

第一步:

将氰化钾 (0.2 克, 3.07 毫摩尔) 溶于 DMSO (4 毫升) 中, 向该溶液中加入 18-冠醚-6 (338.33 毫克, 1.28 毫摩尔) 和化合物 **2e** (150 毫克, 256 微摩尔), 然后在 15°C 下搅拌反应 15 小时。用饱和的碳酸氢钠水溶液 (20 毫升) 淬灭反应, 再用乙酸乙酯 (20 毫升*2) 萃取。有机相经无水硫酸钠干燥, 浓缩后, 得到粗产品。该产品经制备的 TLC (石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 纯化, 得到化合物 **13a**。LCMS (ESI) m/z : 535.1 (M+1)。

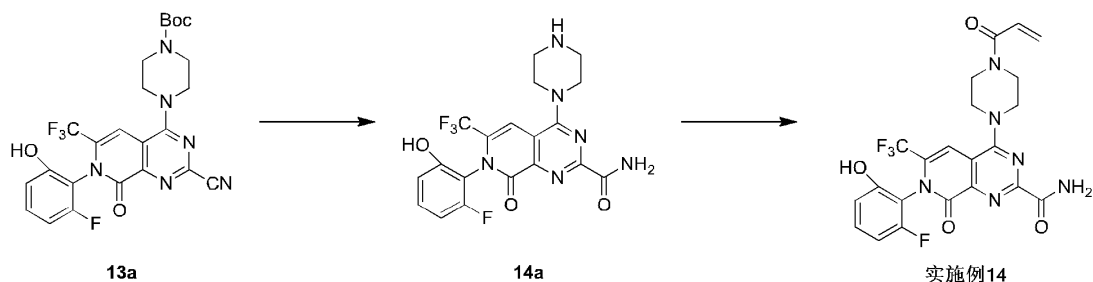
第二步:

化合物 **13b** 的合成参考化合物 **1o**。LCMS (ESI) m/z : 435.0 (M+1)。

10 第三步:

参考实施例 1 合成实施例 13 的甲酸盐。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.54 (s, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.86-6.74 (m, 3H), 6.31 (dd, J = 1.6, 1.6 Hz, 1H), 5.87-5.80 (dd, J = 2.0, 2.0 Hz, 1H), 4.08-4.01 (m, 4H), 3.92-3.88 (m, 4H); LCMS (ESI) m/z : 489.0 (M+1)。

实施例 14



15

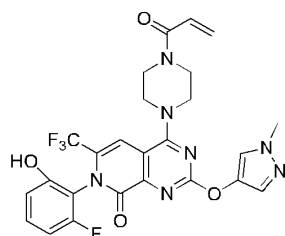
第一步:

将化合物 **13a** (55 毫克, 102.91 微摩尔) 溶于二氧六环溶液 (2 毫升), 再向该溶液中加入盐酸/二氧六环溶液 (4.13 毫升, 4M), 然后在 15°C 下搅拌反应 1 小时, 过滤。滤液浓缩得到化合物 **14a**。LCMS (ESI) m/z : 453.0 (M+1)。

第二步:

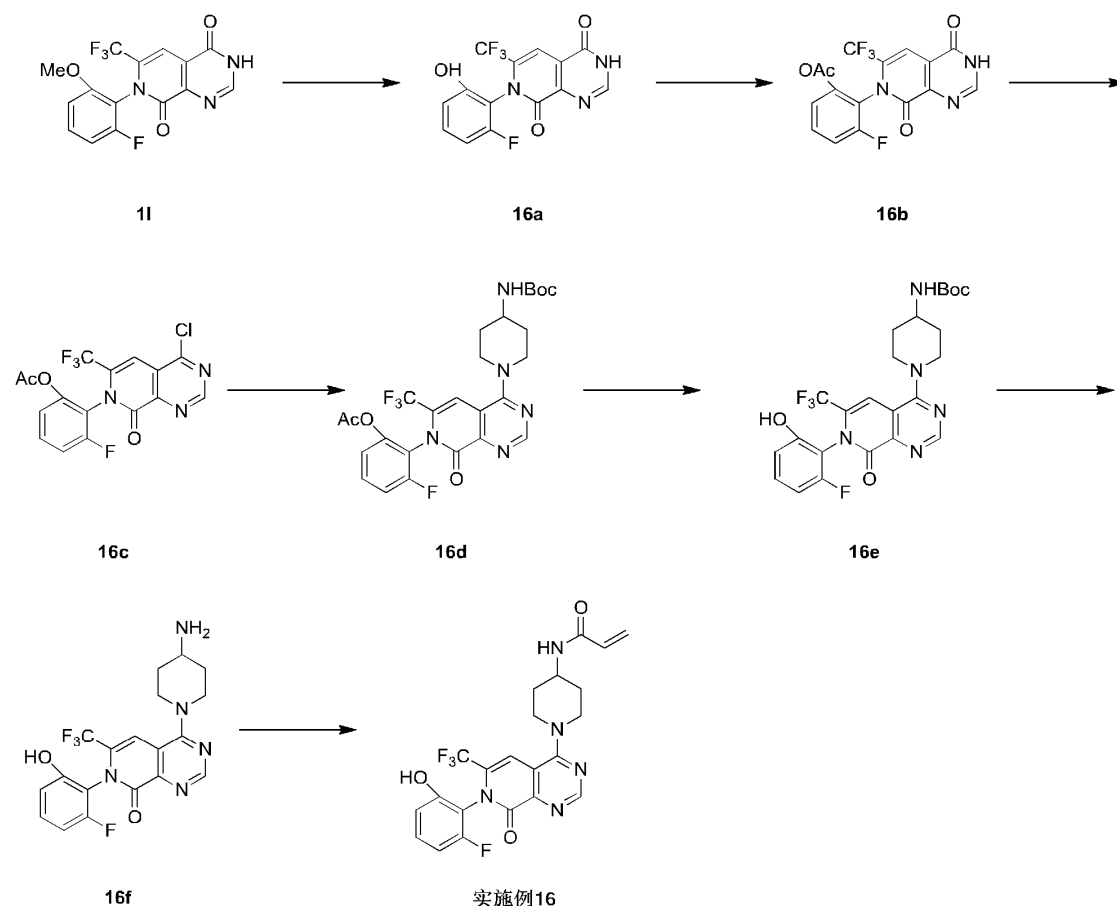
参考实施例 1 合成得到实施例 14 的甲酸盐。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.55 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 6.84 (dd, *J* = 10.4, 10.4 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.57-6.22 (m, 1H), 6.32 (dd, *J* = 2.0, 2.0 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.30-4.16 (m, 4H), 3.99-3.91 (m, 4H); LCMS (ESI) *m/z*: 507.0 (M+1)。

5

实施例 15

实施例 15 的合成参考实施例 12。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.91 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.43-7.34 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.86-6.74 (m, 3H), 6.33-6.25 (m, 1H), 5.85-5.79 (m, 1H), 3.99-3.94 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.90-3.85 (m, 4H); LCMS (ESI) *m/z*: 560.1 (M+1)。

10

实施例 16**第一步:**

将化合物 **11** (7.00 克, 19.70 毫摩尔) 和吡啶盐酸盐 (22.77 克, 197.05 毫摩尔) 混合, 然后在 180°C 下搅拌 15 分钟。将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠溶液 (50 毫升) 中, 用乙酸乙酯 (80 毫升*2) 萃取。合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩后得到化合物 **16a**。

第二步:

- 5 将化合物 **16a** (6.00 克, 17.58 毫摩尔) 溶于醋酸酐 (35.9 克, 351.68 毫摩尔) 中, 然后加入吡啶 (1.39 克, 17.58 毫摩尔)。此反应液在 20°C 下反应 10 分钟, 然后倒入水中 (30 毫升), 用乙酸乙酯 (50 毫升*2) 萃取。合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩得到化合物 **16b**。

第三步:

化合物 **16c** 的合成参考化合物 **1m**。

10 第四步:

化合物 **16d** 的合成参考化合物 **1n**。LCMS (ESI) m/z : 566.1 (M+1)。

第五步:

- 15 将化合物 **16d** (60.0 毫克, 106.1 微摩尔) 溶于 THF (3 毫升) 和水 (3 毫升) 中, 向该溶液中加入一水合氢氧化锂 (251.8 毫克, 6.0 毫摩尔), 然后在 25°C 下搅拌 0.2 小时。将反应混合物用稀盐酸 (10 毫升, 1 摩尔每升) 淬灭, 用乙酸乙酯 (15 毫升*3) 萃取。合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液浓缩后得到化合物 **16e**。LCMS (ESI) m/z : 524.1 (M+1)。

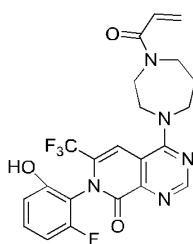
第六步:

化合物 **16f** 的合成参考化合物 **1o**。LCMS (ESI) m/z : 424.1 (M+1)。

第七步:

- 20 实施例 **16** 的合成参考实施例 **1**。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.75 (s, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.84-6.76 (m, 2H), 6.25 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 5.69 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 4.18-4.15 (m, 1H), 3.53-3.46 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.10 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 1.73-1.64 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 478.2 (M+1)。

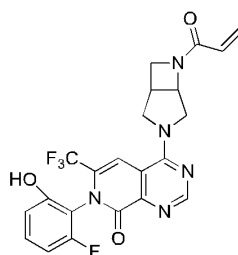
实施例 17



25

实施例 **17** 的合成参考实施例 **16**。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.68 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.41-7.29 (m, 2H), 6.88-6.67 (m, 3H), 6.21-6.08 (m, 1H), 5.80-5.64 (m, 1H), 4.61 (s, 4H), 4.20-4.13 (m, 2H), 4.12-3.94 (m, 4H), 3.87-3.71 (m, 2H), 2.15 (br s, 2H); LCMS (ESI) m/z : 478.1 (M+1)。

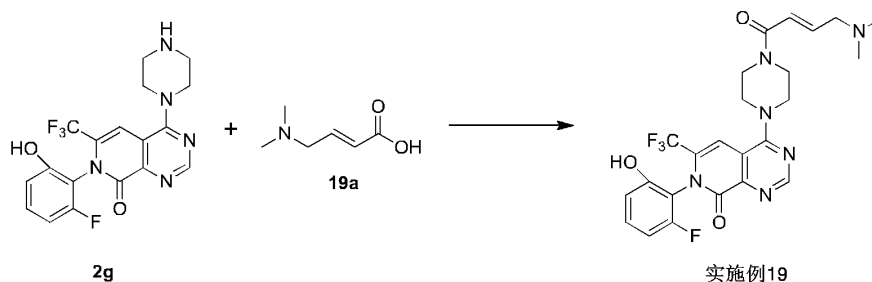
实施例 18



实施例 18 的合成参考实施例 16。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.68 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44-7.34 (m, 1H), 6.87-6.81 (m, 1H), 6.81-6.71 (m, 1H), 6.59-6.16 (m, 2H), 5.86-5.70 (m, 1H), 5.30-5.05 (m, 1H), 4.77-4.54 (m, 3H), 4.50-4.15 (m, 1H), 4.00-3.59 (m, 3H), 3.51-3.38 (m, 1H); LCMS (ESI) m/z: 476.0 (M+1)。

5

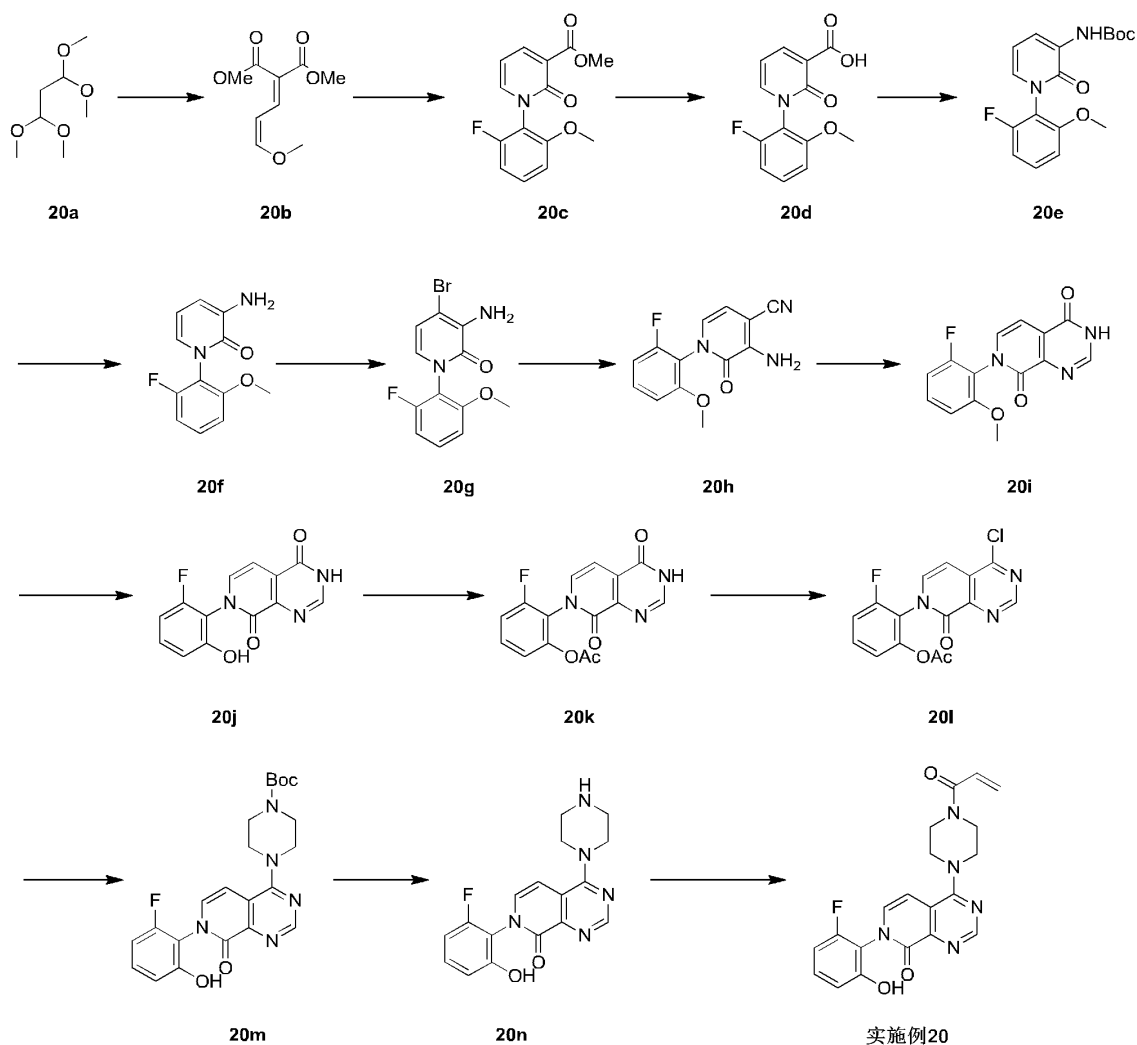
实施例 19



将化合物 19a (22.29 毫克, 134.59 微摩尔), HOBt (9.09 毫克, 67.30 微摩尔) 和 EDCI·HCl (12.90 毫克, 67.30 微摩尔) 溶于 DMF (5 毫升) 中, 氮气保护下向该溶液中加入 TEA (6.81 毫克, 67.30 微摩尔) 和化合物 2g (30 毫克, 67.30 微摩尔), 然后在 25℃ 下搅拌反应 2 小时。将反应液用水 (10 毫升) 淬灭, 再用 DCM (20 毫升*2) 萃取。合并有机相, 经饱和食盐水洗涤 (10 毫升), 无水硫酸钠干燥, 过滤。滤液减压浓缩后得到粗产品。该粗产品先后经过制备的 TLC (二氯甲烷: 甲醇=10: 1) 和制备的 HPLC (甲酸) 纯化, 得到实施例 19 的甲酸盐。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.80 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.44-7.35 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.87-6.74 (m, 4H), 4.05-3.96 (m, 4H), 3.96-3.86 (m, 4H), 3.69-3.64 (m, 2H), 2.68 (s, 6H); LCMS (ESI) m/z: 521.1 (M+1)。

15

实施例 20



第一步:

向化合物 **20a** (93.21 克, 567.69 毫摩尔, 93.97 毫升, 1.5 当量) 和氯化锌 (2.58 克, 18.92 毫摩尔, 886.29 微升, 0.05 当量) 的醋酸酐 (77.27 克, 756.92 毫摩尔, 70.89 毫升, 2 当量) 混合液中滴加丙二酸二甲酯 (50 克, 378.46 毫摩尔, 43.48 毫升, 1 当量), 0.5 小时内滴完。将上述反应液加热至 140℃, 搅拌 1 小时。将反应液减压浓缩, 得到的残余物溶解在醋酸酐 (80 毫升) 中, 回流反应 1 小时。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=10: 1) 显示有新点生成。反应液浓缩, 得到的残余物通过硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=10: 1) 纯化, 得到化合物 **20b**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J*=12.4 Hz, 1H), 6.25 (t, *J*=12.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.84-3.81 (m, 1H), 3.76 (d, *J*=4.0 Hz, 6H)。

第二步:

向化合物 **20b** (28.37 克, 141.70 毫摩尔, 1 当量) 和 2-氟-6-甲氧基-苯胺 (20 克, 141.70 毫摩尔, 1 当量) 的甲醇 (150 毫升) 溶液中加入一水合对甲苯磺酸 (2.70 克, 14.17 毫摩尔, 0.1 当量), 将上述混合物加热至 80℃, 搅拌 12 小时。LCMS 检测到目标产物的 MS。将反应液浓缩, 得到的残余物通过硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯=2: 1) 纯化, 得到化合物 **20c**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69-7.54

(m, 2H), 6.94-6.81 (m, 2H), 6.74-6.59 (m, 2H), 6.40 (dt, $J = 12.4, 2.4$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 278.0 (M+1)。

第三步:

化合物 **20d** 的合成参考化合物 **1f**。

5 **第四步:**

化合物 **20e** 的合成参考化合物 **1g**。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.31 (dt, $J = 8.4, 6.4$ Hz, 1H), 6.86-6.67 (m, 3H), 6.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.80-3.69 (m, 3H), 1.49-1.36 (m, 9H)。

第五步:

化合物 **20f** 的合成参考化合物 **1h**。

10 **第六步:**

化合物 **20g** 的合成参考化合物 **1i**。

第七步:

化合物 **20h** 的合成参考化合物 **1j**。

第八步:

15 将化合物 **20h** (1.4 克, 5.40 毫摩尔, 1 当量), 甲酸 (5.19 克, 108.01 毫摩尔, 20 当量) 和硫酸 (1.59 克, 16.20 毫摩尔, 863.60 微升, 3 当量) 的混合物加热至 100°C , 搅拌 0.5 小时。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 显示有新点生成。将上述反应液倒入水 (30 毫升) 中, 用乙酸乙酯 (30 毫升*2) 萃取。合并的有机相经无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液浓缩, 得到化合物 **20i**, 为一粗品, 不经纯化, 可直接用于下一步。

20 **第九步:**

化合物 **20j** 的合成参考化合物 **2b**。LCMS (ESI) m/z : 274.0 (M+1)。

第十步:

化合物 **20k** 的合成参考化合物 **2c**。LCMS (ESI) m/z : 316.2 (M+1)。

第十一步:

25 化合物 **20l** 的合成参考化合物 **1m**。

第十二步:

化合物 **20m** 的合成参考化合物 **1n**。LCMS (ESI) m/z : 442.2 (M+1)。

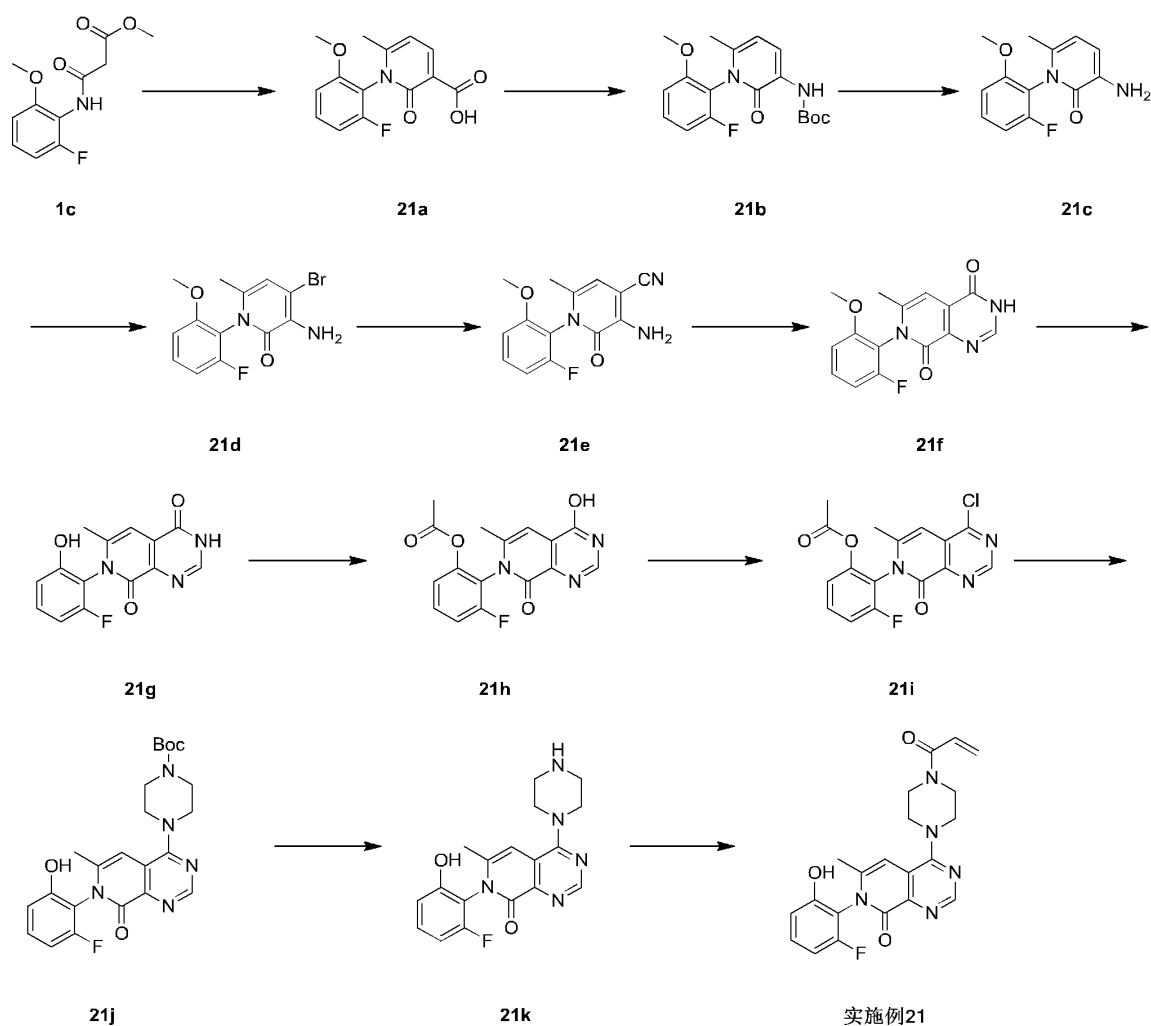
第十三步:

化合物 **20n** 的合成参考化合物 **1o**。LCMS (ESI) m/z : 342.2 (M+1)。

30 **第十四步:**

实施例 **20** 的合成参考实施例 **1**。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.73 (s, 1H), 7.45-7.25 (m, 2H), 6.95-6.75 (m, 4H), 6.28 (dd, $J = 16.8, 2.0$ Hz, 1H), 5.82 (dd, $J = 10.6, 2.0$ Hz, 1H), 3.90 (s, 8H); LCMS (ESI) m/z : 396.1 (M+1)。

实施例 21

**第一步:**

向化合物 **1c** (19.5 克, 80.84 毫摩尔, 1 当量) 的甲醇 (100 毫升) 溶液中缓慢加入新制备的甲醇钠
 5 (由钠 (2.23 克, 97.01 毫摩尔, 2.30 毫升, 1.2 当量) 和甲醇 (100 毫升) 制备)。将反应混合物加热至
 70°C, 反应 16 小时。LCMS 显示原料反应完全并监测到目标产物的 MS。将反应液浓缩, 得到的残余
 物溶解在水 (300 毫升) 中并在 30°C 下搅拌 30 分钟, 然后用乙酸乙酯 (200 毫升) 萃取。用 35% 的浓
 盐酸调节有机相 pH 至 2, 然后用乙酸乙酯 (200 毫升*3) 萃取。将合并的有机相用饱和食盐水 (100 毫
 10 升) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥后减压浓缩。在 25°C 下, 将得到的残余物在石油醚: 乙酸乙酯=1: 2 (30
 毫升) 混合溶液搅拌 16 小时, 过滤, 滤饼真空干燥, 得到化合物 **21a**。LCMS (ESI) m/z: 278.0 (M+1)。

第二步:

化合物 **21b** 的合成参考化合物 **1g**。LCMS (ESI) m/z: 293.2 (M+1-56)。

第三步:

化合物 **21c** 的合成参考化合物 **1h**。LCMS (ESI) m/z: 249.2 (M+1)。

第四步:

化合物 **21d** 的合成参考化合物 **1i**。LCMS (ESI) m/z : 327.1 (M+1)。

第五步:

化合物 **21e** 的合成参考化合物 **1j**。LCMS (ESI) m/z : 274.3 (M+1)。

第六步:

5 化合物 **21f** 的合成参考化合物 **20i**。LCMS (ESI) m/z : 302.2 (M+1)。

第七步:

化合物 **21g** 的合成参考化合物 **2b**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.10 (s, 1H), 7.44-7.22 (m, 1H), 6.96-6.78 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 2.01 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 288.1 (M+1)。

第八步:

10 化合物 **21h** 的合成参考化合物 **2c**。LCMS (ESI) m/z : 330.2 (M+1)。

第九步:

化合物 **21i** 的合成参考化合物 **1m**。LCMS (ESI) m/z : 344.0 (M+1-35+31)。

第十步:

化合物 **21j** 的合成参考化合物 **1n**。LCMS (ESI) m/z : 456.4 (M+1)。

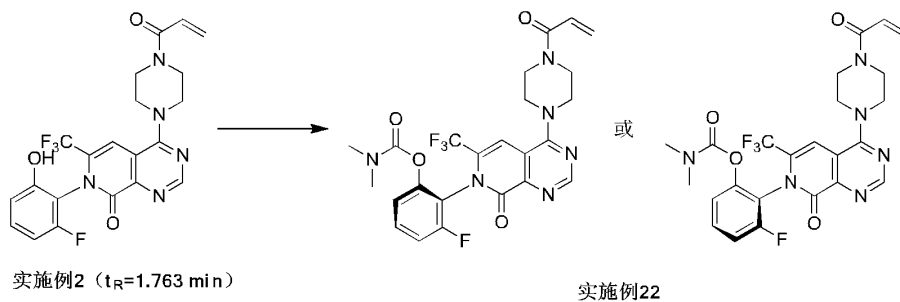
15 **第十一步:**

化合物 **21k** 的合成参考化合物 **1o**。LCMS (ESI) m/z : 356.3 (M+1)。

第十二步:

20 实施例**21**的合成参考实施例**1**。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.74-8.63 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.39 (dt, J = 8.4, 6.6 Hz, 1H), 6.93-6.79 (m, 3H), 6.69 (s, 1H), 6.29 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.89-5.78 (m, 1H), 3.89 (s, 8H), 2.17 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 410.0 (M+1)。

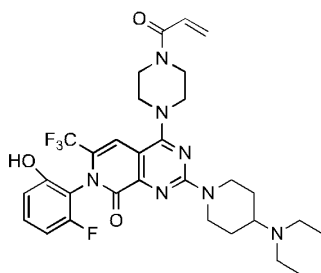
实施例 22



25 在 0℃ 且氮气保护下, 向实施例 2 (20 毫克, 43.16 微摩尔, 1 当量) 和 TEA (5 毫克, 49.41 微摩尔, 6.88 微升, 1.14 当量) 的 DCM (2 毫升) 溶液中加入二甲氨基甲酰氯 (5 毫克, 46.49 微摩尔, 4.27 微升, 1.08 当量)。将上述反应液在 0℃ 搅拌 0.5 小时。LCMS 检测到目标产物生成。将反应液减压浓缩, 得到的残余物通过制备的 HPLC (甲酸) 纯化, 得到实施例 **22**。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.79 (s, 1H), 7.69-7.60 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.28-7.19 (m, 1H), 6.88-6.78 (m, 1H), 6.30 (dd, J = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.83 (dd, J = 10.6, 1.9 Hz, 1H), 4.09-3.96 (m, 4H), 3.95-3.85 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.74 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z : 535.0 (M+1)。

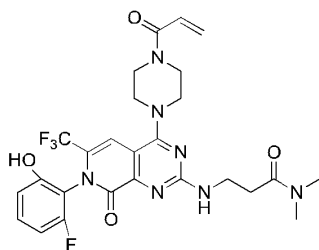
30

实施例 23



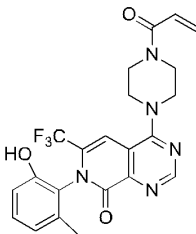
实施例 23 的合成参考实施例 4。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.40-7.28 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.90-6.76 (m, 3H), 6.17 (dd, *J* = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.83-5.66 (m, 1H), 4.95-4.79 (m, 2H), 4.86 (br d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.88-3.48 (m, 8H), 3.04-2.91 (m, 4H), 2.78 (br s, 5H), 1.92 (br d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.47 (br d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 1.09 (br t, *J* = 7.2 Hz, 6H); LCMS (ESI) *m/z*: 618.5 (M+1)。

实施例 24



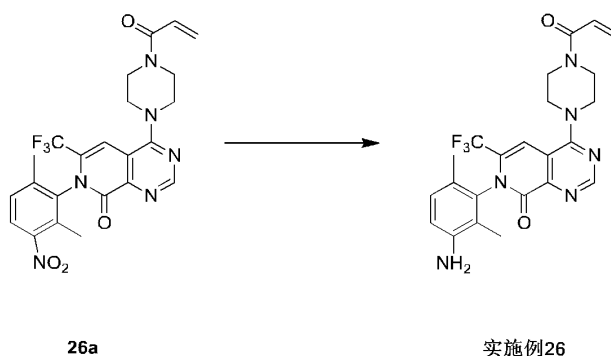
实施例 24 的合成参考实施例 4。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (br d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.80 (br d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.67 (br t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.41-6.28 (m, 1H), 5.83-5.71 (m, 1H), 3.81-3.65 (m, 9H), 3.52 (br s, 2H), 2.96-2.75 (m, 7H), 2.65-2.47 (m, 2H); LCMS (ESI) *m/z*: 578.4 (M+1)。

实施例 25



实施例 25 的合成参考实施例 1 和实施例 20。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.79 (s, 1H), 7.33-7.20 (m, 2H), 6.91-6.74 (m, 3H), 6.30 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.83 (dd, *J* = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 4.00 (br s, 4H), 3.91 (br s, 4H), 2.09 (s, 3H); LCMS (ESI) *m/z*: 460.3 (M+1)。

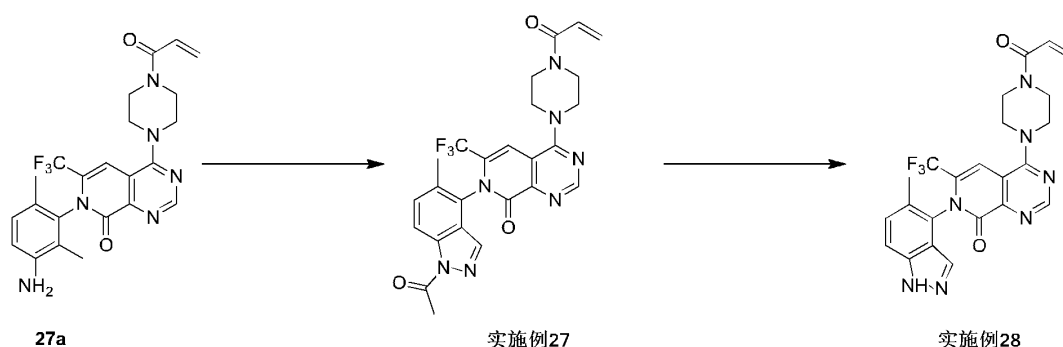
实施例 26



化合物 **26a** 的合成参考实施例 **1**。LCMS (ESI) m/z: 503.2 (M+1)。

将化合物**26a** (1.1克, 2.19毫摩尔)溶于乙醇(10毫升)和水(5毫升)中,向该溶液中加入铁粉(611.36克, 10.95毫摩尔)和氯化铵(1.17克, 21.89毫摩尔),然后在70℃下搅拌1小时。LCMS显示监控到目标产物。混合物用硅藻土过滤,滤饼用水(20毫升*2)洗涤,混合后的滤液用DCM(40毫升*3)萃取,合并的有机层经饱和食盐水洗涤(100毫升*2),无水硫酸钠(50克)干燥,过滤,浓缩后,得到粗产品。该产品经制备的HPLC(甲酸)纯化,得到实施例**26**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.75 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 10.4, 16.4 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.72 (dd, *J* = 10.4, 2.0 Hz, 1H), 3.88-3.86 (m, 4H), 3.79 (br d, *J* = 13.6 Hz, 4H), 1.82 (s, 3H), 1.72 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 473.3 (M+1)。

实施例 27 和实施例 28



第一步:

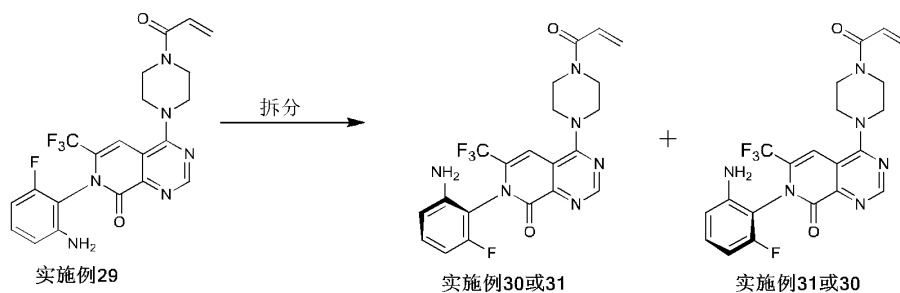
将化合物 **27a** (500 毫克, 8.12 毫摩尔), 乙酸酐 (209.92 毫克, 2.06 毫摩尔)、18-冠-6 (27.17 毫克, 102.81 毫摩尔)和醋酸钾 (100.9 毫克, 1.03 毫摩尔)溶于氯仿 (10 毫升)中,在 25℃下搅拌 15 分钟,然后加入亚硝酸异戊酯 (361.32 毫克, 3.08 毫摩尔),该混合物在 75℃下搅拌 18 小时。LCMS 显示有目标产物生成, TLC (乙酸乙酯: 甲醇=20: 1) 显示反应完全,混合物通过减压浓缩得到粗品,溶于乙酸乙酯 (30 毫升),用饱和碳酸氢钠 (15 毫升*3) 萃取,合并的有机层经饱和食盐水洗涤 (20 毫升*1),无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩后,得到粗产品。该产品经柱层析 (乙酸乙酯: 甲醇=1: 0 至 20: 1) 纯化,得到的残余物通过制备的 HPLC (甲酸) 纯化,得到实施例 **27**。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.82 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.91-6.78 (m, 1H), 6.19 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.80-5.70 (m, 1H), 3.95-3.73 (m, 8H), 2.73 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); LCMS (ESI) m/z: 484.2 (M+1)。

第二步:

将实施例 27 (150 毫克, 250.46 微摩尔) 溶于甲醇 (3 毫升) 中, 向该溶液中加入盐酸溶液 (0.66 毫升) 溶于水 (0.66 毫升) 的混合溶液, 然后在 25℃ 下搅拌 30 分钟。LCMS 显示有目标产物生成, 混合物通过浓缩得到粗产品, 经制备的 HPLC (甲酸) 纯化, 得到实施例 28。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.80 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.84 (dd, *J* = 16.8, 10.4 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.8, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.4, 2.0 Hz, 1 H), 3.92 (br s, 4 H), 3.87-3.74 (m, 4 H), 2.12 (s, 3 H); LCMS (ESI) *m/z*: 526.2 (M+1)。

实施例 29、实施例 30 和实施例 31

10



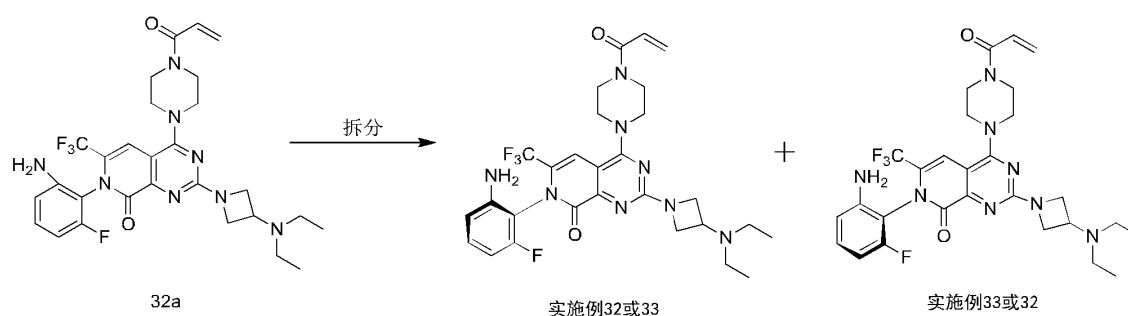
实施例 29 的合成参考实施例 26。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.78 (s, 1H), 7.28-7.16 (m, 2H), 6.83 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.49-6.42 (m, 1H), 6.29 (dd, *J* = 16.8, 1.9 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 10.6, 2.0 Hz, 1H), 4.05-3.95 (m, 4H), 3.94-3.86 (m, 4H); LCMS (ESI) *m/z*: 463.2 (M+1)。

15 将实施例 29 经 SFC (柱型号: Chiralpak AS-350×4.6mm I.D., 3 μm; 流动相 A: 甲醇 (含 0.05% 的二乙胺); 流动相 B: 二氧化碳; 流速: 3 mL/min; 波长: 220 nm) 分离纯化后得到实施例 30 (*t_R*=1.45 min) 和实施例 31 (*t_R*=1.76 min)。

20 实施例 30: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.78 (s, 1H), 7.28-7.17 (m, 2H), 6.83 (dd, *J* = 16.7, 10.6 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.45 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.34-6.26 (m, 1H), 5.87-5.79 (m, 1H), 4.04-3.95 (m, 4H), 3.94-3.85 (m, 4H); LCMS (ESI) *m/z*: 463.2 (M+1)。

实施例 31: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.66 (s, 1H), 7.15-7.04 (m, 2H), 6.71 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.33 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.22-6.13 (m, 1H), 5.76-5.62 (m, 1H), 3.90-3.83 (m, 4H), 3.82-3.73 (m, 4H); LCMS (ESI) *m/z*: 463.2 (M+1)。

实施例 32 和实施例 33

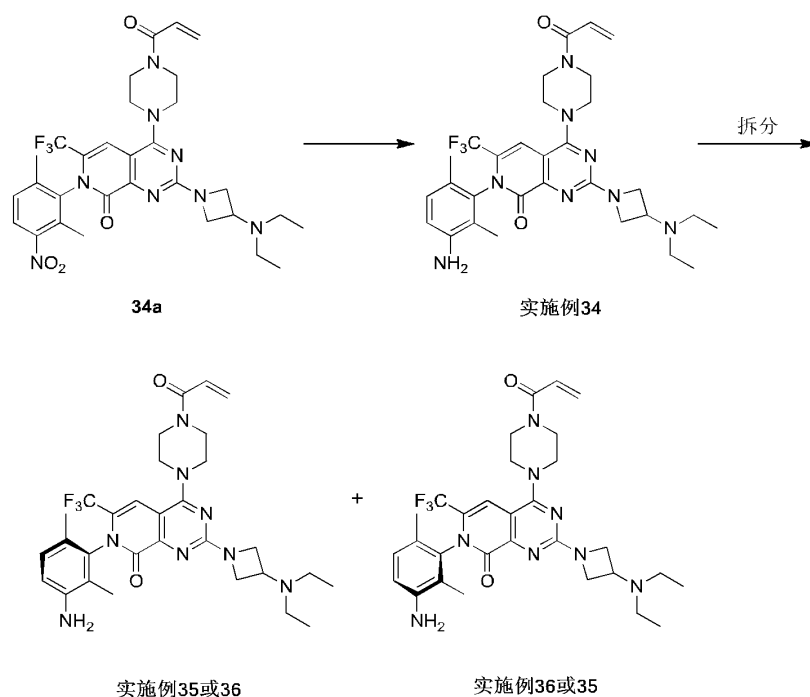


化合物 **32a** 的合成参考实施例 **1**、实施例 **2** 和实施例 **26**。化合物 **32a** 经 SFC (柱型号: Chiralpak AS-350×4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相 A: 甲醇 (含 0.05% 的二乙胺); 流动相 B: 二氧化碳; 流速: 3 mL/min; 5 波长: 220 nm) 分离纯化后得到实施例 **32** (t_R =2.03 min) 和实施例 **33** (t_R =2.50 min)。

实施例 **32**: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.13-6.98 (m, 2H), 6.70 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.32 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.25-4.12 (m, 2H), 4.03-3.88 (m, 2H), 3.80-3.67 (m, 8H), 3.64-3.56 (m, 1H), 2.53 (q, J = 6.9 Hz, 4H), 0.96 (t, J = 7.1 Hz, 6H); LCMS (ESI) m/z : 589.4 (M+1)。

10 实施例 **33**: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.13-6.97 (m, 2H), 6.70 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.32 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.25-4.12 (m, 2H), 4.03-3.90 (m, 2H), 3.80-3.67 (m, 8H), 3.64-3.56 (m, 1H), 2.53 (q, J = 6.9 Hz, 4H), 0.96 (t, J = 7.0 Hz, 6H); LCMS (ESI) m/z : 589.4 (M+1)。

实施例 34、实施例 35 和实施例 36



15

参考实施例 **2** 和实施例 **26** 合成得到实施例 **34** 的甲酸盐。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.50 (br s,

1H), 7.22 (s, 1H), 6.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.87-6.76 (m, 2H), 6.29 (dd, $J = 16.8, 2.0$ Hz, 1H), 5.85-5.77 (m, 1H), 4.45-4.32 (m, 2H), 4.17 (dd, $J = 9.6, 5.6$ Hz, 2H), 3.97-3.83 (m, 9H), 2.82 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 1.93 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.16 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H); LCMS (ESI) m/z : 599.2 (M+1)。

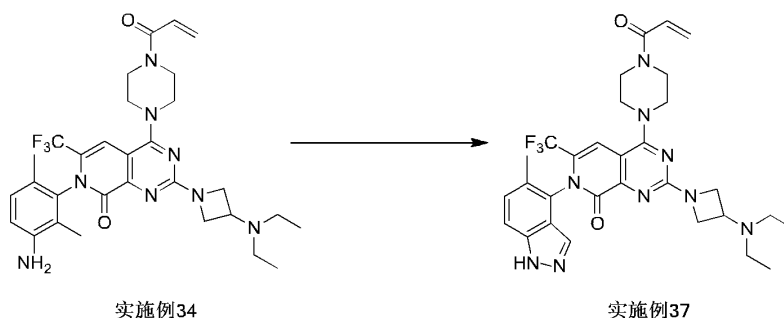
实施例34通过SFC (柱型号: Chiralpak AS-350×4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相A: 甲醇 (含0.05%的二乙胺); 流动相B: 二氧化碳; 流速: 3 mL/min; 波长: 220 nm) 分离纯化得到实施例35 ($t_R=2.41$ min) 和实施例36 ($t_R=3.04$ min)。

实施例35: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.22 (s, 1H), 6.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.88-6.74 (m, 2H), 6.29 (dd, $J = 16.8, 2.0$ Hz, 1H), 5.82 (dd, $J = 10.8, 2.0$ Hz, 1H), 4.40-4.23 (m, 2H), 4.11 (br d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 3.96-3.73 (m, 9H), 2.73 (br d, $J = 7.2$ Hz, 4H), 1.93 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.18-1.16 (m, 1H), 1.18-1.08 (m, 6H); LCMS (ESI) m/z : 590.3 (M+1)。

实施例36: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.22 (s, 1H), 6.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.88-6.74 (m, 2H), 6.29 (dd, $J = 16.8, 2.0$ Hz, 1H), 5.82 (dd, $J = 10.8, 2.0$ Hz, 1H), 4.40-4.23 (m, 2H), 4.11 (br d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 3.96-3.73 (m, 9H), 2.73 (br d, $J = 7.2$ Hz, 4H), 1.93 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.18-1.16 (m, 1H), 1.18-1.08 (m, 6H); LCMS (ESI) m/z : 590.3 (M+1)。

15

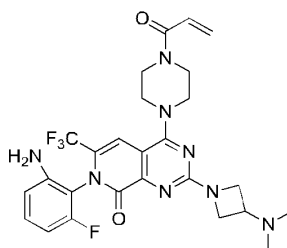
实施例37



向实施例34 (40毫克, 66.82微摩尔, 1当量) 的氯仿 (1毫升) 溶液中加入醋酸 (12.04毫克, 200.45微摩尔, 11.46微升, 3当量), 得到的混合物在0℃搅拌1小时, 然后向上述反应液中加入醋酸钾 (1.97毫克, 20.04微摩尔, 0.3当量) 和亚硝酸异戊酯 (15.65毫克, 133.63微摩尔, 17.99微升, 2当量)。将上述混合物在0℃搅拌0.5小时, 然后升至25℃搅拌1.4小时。TLC (二氯甲烷: 甲醇=12: 1) 显示原料反应完全, 且LCMS检测到目标化合物的MS。将反应液用饱和碳酸氢钠水溶液 (25毫升) 淬灭, 然后用乙酸乙酯 (10毫升×3) 萃取。将合并的有机相用饱和食盐水 (10毫升×2) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥后浓缩。得到的残余物通过制备的TLC (二氯甲烷: 甲醇=12: 1) 纯化, 得到的粗产物再通过制备的HPLC (甲酸) 纯化, 得到实施例37。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.77 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.84 (dd, $J = 16.8, 10.8$ Hz, 1H), 6.29 (dd, $J = 16.8, 2.0$ Hz, 1H), 5.83 (dd, $J = 10.8, 2.0$ Hz, 1H), 4.63 (br s, 4H), 4.42-4.29 (m, 2H), 4.14 (dd, $J = 5.2, 9.6$ Hz, 2H), 3.90-3.847 (m, 9H), 2.77 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H); LCMS (ESI) m/z : 610.4 (M+1)。

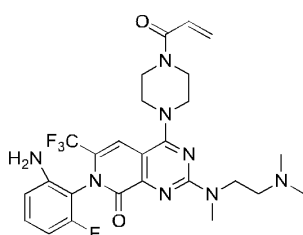
25

实施例38



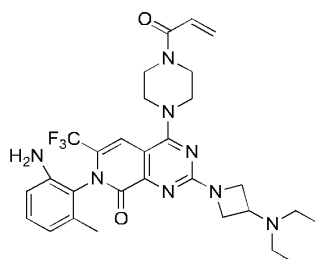
参考实施例 1、实施例 2 和实施例 26 合成得到实施例 38 的甲酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.28 (br s, 1H), 7.26-7.11 (m, 2H), 6.82 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.45 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J* = 16.7, 1.8 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 10.6, 1.7 Hz, 1H), 4.48-4.34 (m, 2H), 4.21 (br dd, *J* = 10.2, 4.8 Hz, 2H), 3.86 (br s, 8H), 3.78-3.66 (m, 1H), 2.59 (s, 6H); LCMS (ESI) *m/z*: 561.4 (M+1)。

实施例39



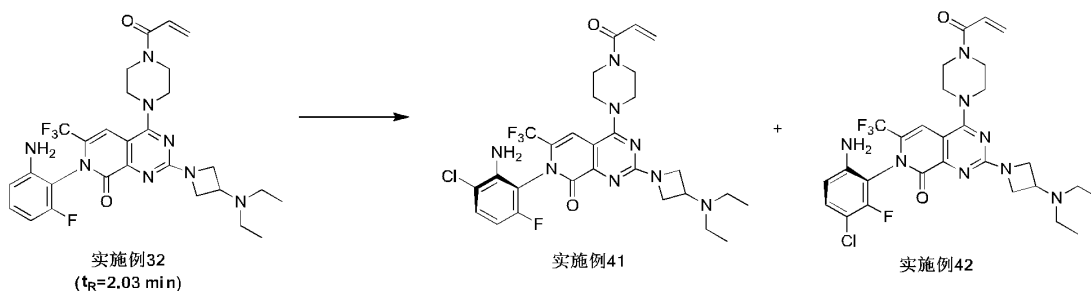
参考实施例 1、实施例 2 和实施例 26 合成实施例 39 的甲酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.43 (br s, 1H), 7.30-7.14 (m, 2H), 6.83 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.68 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.47 (br t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.30 (br d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 5.83 (br d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.01-3.85 (m, 10H), 3.42 (br d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.92 (s, 6H); LCMS (ESI) *m/z*: 563.1 (M+1)。

实施例40



参考实施例2和实施例26合成实施例40的甲酸盐。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.43 (br s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.11 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.29 (dd, *J* = 16.8, 1.8 Hz, 1H), 5.87-5.74 (m, 1H), 4.46-4.32 (m, 2H), 4.21 (dd, *J* = 10.0, 5.6 Hz, 2H), 4.10-3.92 (m, 1H), 3.87 (br s, 8H), 2.93 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.97 (s, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H); LCMS (ESI) *m/z*: 585.2 (M+1)。

实施例41和实施例42

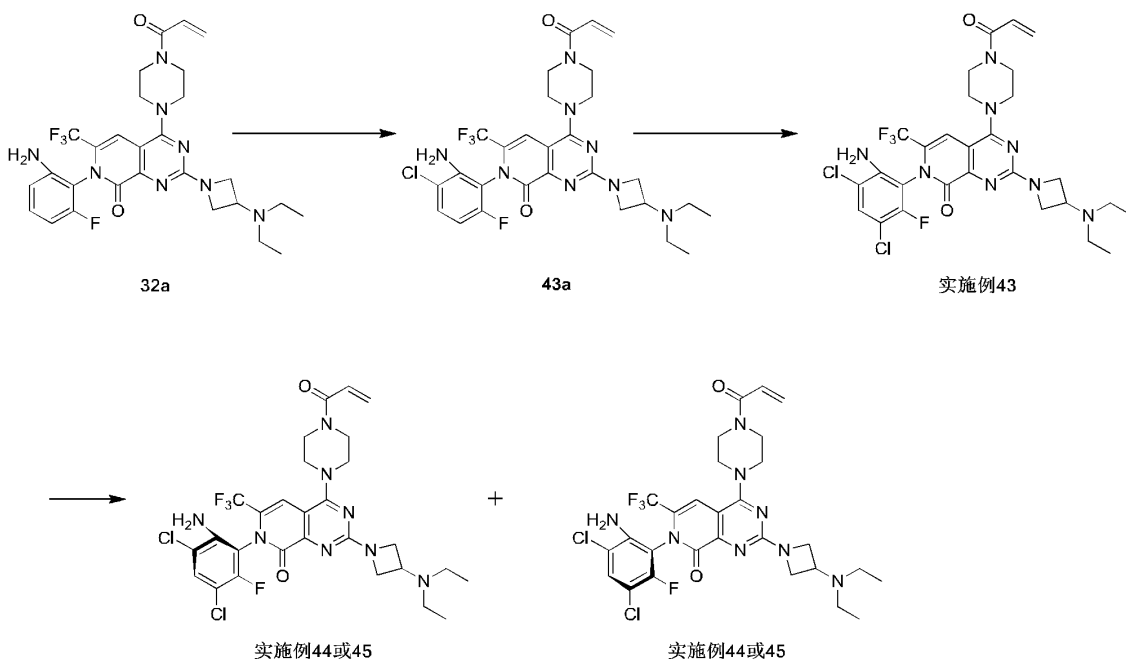


将实施例 32 (102.32 毫克, 164.07 微摩尔, 1 当量, $t_R=2.03$ min) 溶于乙腈 (15 毫升) 中, 然后加入 NCS (28.48 毫克, 213.29 微摩尔, 1.3 当量), 将所得到的反应液在 70℃ 搅拌 13 小时。LCMS 监测到目标产物生成。加入水 (20 毫升) 淬灭反应, 用 EtOAc (30 毫升*2) 萃取, 有机相经无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩。所得到的粗产品经制备的 HPLC (甲酸) 纯化, 得到的混合物进一步由制备的 TLC (二氯乙烷: 甲醇=10: 1) 纯化, 得到实施例 41 和实施例 42。

实施例 41: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.26 (dd, $J = 8.93, 5.62$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.71 (dd, $J = 16.87, 10.64$ Hz, 1H), 6.38 (t, $J = 8.99$ Hz, 1H), 6.17 (dd, $J = 16.81, 1.90$ Hz, 1H), 5.63-5.76 (m, 1H), 4.20 (br t, $J = 8.01$ Hz, 2H), 3.98 (br d, $J = 5.50$ Hz, 2H), 3.55-3.81 (m, 9H), 2.57 (q, $J = 7.09$ Hz, 4H); 0.98 (t, $J = 7.15$ Hz, 6H); LCMS (ESI) m/z : 623.4 (M+1)。

实施例 42: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.14 (t, $J = 8.56$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.71 (dd, $J = 16.75, 10.64$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J = 8.99, 1.53$ Hz, 1H), 6.17 (dd, $J = 16.75, 1.83$ Hz, 1H), 5.70 (dd, $J = 10.64, 1.83$ Hz, 1H), 4.18-4.34 (m, 2H), 3.94-4.11 (m, 2H), 2.70 (br s, 4H), 1.04 (br t, $J = 7.09$ Hz, 6H); LCMS (ESI) m/z : 563.1 (M+1)。

实施例43、实施例44和实施例45



第一步:

在 30 分钟内向化合物 32a (5.5 克, 8.67 毫摩尔, 1 当量) 的乙腈 (70 毫升) 溶液中逐滴加入 NCS

(1.39 克, 10.41 毫摩尔, 1.2 当量), 将得到的混合物在 80℃ 下搅拌 15.5 小时。HPLC 显示 46.86 % 的原料剩余, 34.22 % 的目标产物生成。向反应体系中再加入 NCS (694.75 毫克, 5.201 毫摩尔, 0.6 当量), 得到的混合物在 80℃ 下搅拌 2 小时。HPLC 显示 4.11% 的原料剩余, 53.36 % 的目标产物生成。上述反应液用水 (20 毫升) 淬灭, 浓缩的残余物用二氯乙烷 (200 毫升) 溶解、过滤, 滤液用水 (50 毫升) 洗涤干燥, 得到的粗品通过硅胶柱层析 (二氯乙烷: 甲醇=50: 1 至 20: 1) 纯化, 得到化合物 **43a**。

第二步:

向化合物 **43a** (200 毫克, 241.56 微摩尔, 1 当量) 的乙腈 (10 毫升) 溶液中逐滴加入 NCS (64.51 毫克, 483.11 微摩尔, 2 当量), 将得到的混合物在 80℃ 下搅拌 1 小时。HPLC 显示原料剩余。将混合物在 80℃ 下继续搅拌 12 小时。TLC (二氯乙烷: 甲醇=10: 1) 显示原料反应完全, 有目标产物生成。将上述反应液用 (100 毫升) 淬灭, 用二氯甲烷 (40 毫升*3) 萃取, 将合并的有机相用饱和食盐水 (100 毫升) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥后, 过滤, 浓缩。得到的粗品通过制备的 HPLC (甲酸) 纯化, 得到实施例 **43**。LCMS (ESI) m/z : 657.2 (M+1)。

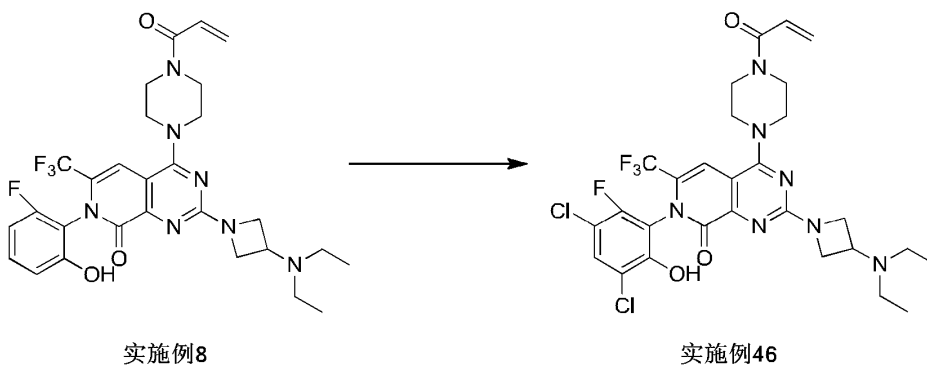
第三步:

将实施例 **43** 经 SFC 手性拆分 (柱型号: Cellucoat 50×4.6mm I.D., 3 μ m; 流动相 A: 乙醇 (含 0.1% 的氨水) 流动相 B: 二氧化碳; 流速: 3mL/min; 波长: 220nm) 得到实施例 **44** (t_R =2.155 min) 和实施例 **45** (t_R =2.361 min)。

实施例 **44**: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.41 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.70 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.73 (d, J = 8.8 Hz, 8H), 3.65-3.54 (m, 1H), 2.53 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 0.96 (br t, J = 7.2 Hz, 6H); LCMS (ESI) m/z : 657.2 (M+1)。

实施例 **45**: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.41 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.70 (dd, J = 16.8, 10.6 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.73 (d, J = 8.8 Hz, 8H), 3.65-3.54 (m, 1H), 2.53 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 0.96 (br t, J = 7.2 Hz, 6H); LCMS (ESI) m/z : 657.2 (M+1)。

实施例46

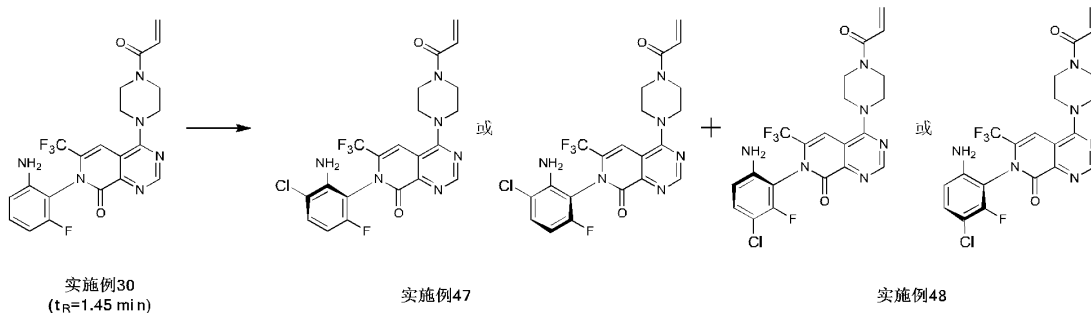


向实施例 **8** (400 毫克, 678.45 微摩尔, 1 当量) 的醋酸 (10 毫升) 溶液中逐滴加入 NCS (181.19 毫克, 1.36 毫摩尔, 2 当量), 将得到的混合物在 15℃ 下搅拌 3 小时。LC-MS 显示原料剩余且有目标产

物生成。TLC (二氯乙烷: 甲醇=10: 1) 显示原料反应完全, 有三个新点生成。上述反应液用饱和碳酸氢钠水溶液 (500 毫升) 淬灭, 用乙酸乙酯 (30 毫升*3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (50 毫升*2) 洗涤, 再用无水硫酸钠干燥, 得到的混合物通过制备的 TLC (二氯乙烷: 甲醇=10: 1) 纯化, 得到的粗品再用制备的 HPLC (甲酸) 纯化, 得到实施例 46。LCMS (ESI) m/z : 658.0 (M+1)。

5

实施例47和实施例48



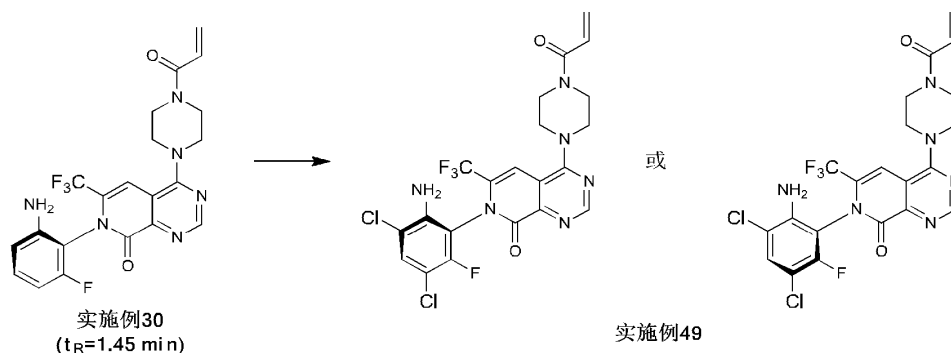
向实施例 30 (150 毫克, 316.04 微摩尔, 1 当量, $t_R=1.45$ min) 的乙腈 (8 毫升) 溶液中在氮气保护下加入 NCS (33.76 毫克, 252.83 微摩尔, 0.8 当量), 将得到的混合物在 70°C 下搅拌 1 小时。LC-MS 显示目标产物已生成, 且 TLC 显示有新点生成。将上述反应液倒入水 (30 毫升) 中, 水相用二氯甲烷 (50 毫升*3) 萃取, 将合并得到的有机层经饱和食盐水 (20 毫升) 洗涤, 经无水硫酸钠 (30 克) 干燥, 过滤浓缩。得到的残余物通过制备的 TLC (二氯甲烷: 甲醇=12: 1) 纯化, 得到的粗品再通过制备的 HPLC (甲酸) 纯化, 得到实施例 47 和实施例 48。

实施例 47: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.66 (s, 1H), 7.28 (dd, $J=5.6, 8.9$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.71 (dd, $J=16.8, 10.6$ Hz, 1H), 6.40 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.17 (dd, $J=16.8, 1.2$ Hz, 1H), 5.76-5.64 (m, 1H), 3.92-3.84 (m, 4H), 3.82-3.73 (m, 4H); LCMS (ESI) m/z : 497.3 (M+1)。

15

实施例 48: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.78 (br s, 1H), 7.35-7.20 (m, 2H), 6.83 (br dd, $J=16.8, 11.4$ Hz, 1H), 6.66 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.29 (br d, $J=16.9$ Hz, 1H), 5.82 (br d, $J=10.3$ Hz, 1H), 4.06-3.95 (m, 4H), 3.94-3.82 (m, 4H); LCMS (ESI) m/z : 497.1 (M+1)。

实施例49

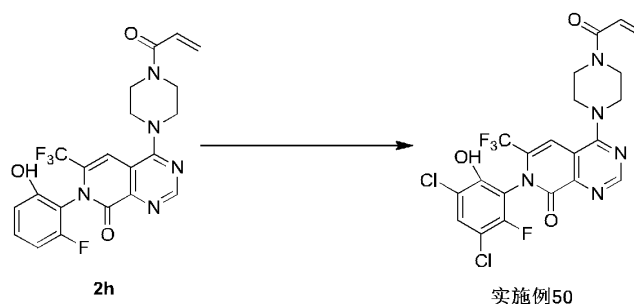


20

在氮气保护下, 向实施例 30 或 31 (100 毫克, 210.69 微摩尔, 1 当量, $t_R=1.45$ min) 的乙腈 (5 毫升) 溶液中加入 NCS (28.13 毫克, 210.69 微摩尔, 1 当量), 将得到的混合物在 15°C 下搅拌 2 小时。LC-MS 显示原料未反应完全。然后将混合物在 70°C 下搅拌 2 小时。LC-MS 显示检测到产物。将上述反

应液倒入水（30 毫升）中，水相用二氯甲烷（50 毫升*3）萃取，合并得到的有机层经饱和食盐水（20 毫升）洗涤，经无水硫酸钠（30 克）干燥后，过滤浓缩。得到的残余物通过制备的 HPLC（甲酸）纯化，得到实施例 49。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.80 (s, 1H), 7.56 (br d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.83 (br dd, J = 16.6, 10.6 Hz, 1H), 6.30 (br d, J = 16.6 Hz, 1H), 5.83 (br d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.06-3.95 (m, 4H), 3.95-3.83 (m, 4H); LCMS (ESI) m/z : 531.2 (M+1)。

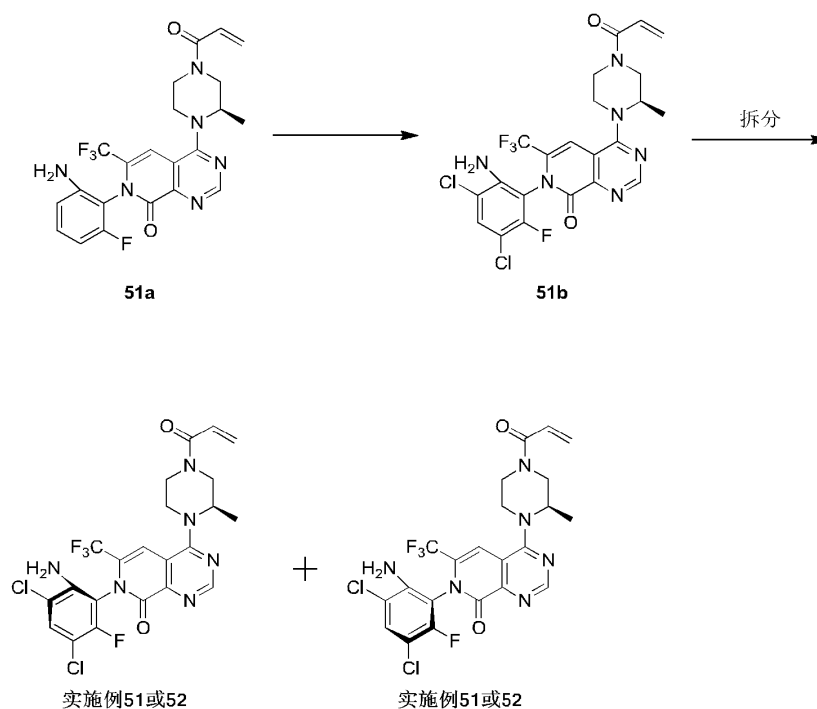
实施例50



将化合物**2h**（800毫克，1.73毫摩尔，1当量）溶于乙酸（30毫升）中，然后加入NCS（691.59毫克，5.18毫摩尔，3当量），将所得到的反应液在25℃搅拌36小时。LCMS监测到目标产物生成。加入水（100 毫升）淬灭反应，用乙酸乙酯（200毫升）萃取，有机相依次用水（100毫升*3）、饱和食盐水（100 毫升）和饱和碳酸氢钠水溶液（100毫升）洗涤，经无水硫酸钠干燥后，过滤浓缩。所得到的粗产品经制备的HPLC（甲酸）分离后得到实施例50。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.37 (br s, 1H), 8.90-8.73 (m, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 16.7, 10.5 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 16.8, 2.3 Hz, 1H), 5.85-5.62 (m, 1H), 3.99-3.70 (m, 8H); LCMS (ESI) m/z : 532.2 (M+1)。

15

实施例51和实施例52



第一步:

参考实施例29合成化合物**51a**。LCMS (ESI) m/z : 477.1 (M+1)。

第二步:

向化合物**51a** (340 毫克, 713.65 微摩尔, 1 当量) 的乙腈 (10 毫升) 溶液中加入 NCS (200.12 毫克, 1.50 毫摩尔, 2.1 当量), 得到的混合物加热至 90℃ 反应 2 小时。LC-MS 和 HPLC 显示原料转化完全, 并检测的目标产物生成。加入饱和碳酸氢钠水溶液 (50 毫升) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (30 毫升*3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (50 毫升) 洗涤, 经无水硫酸钠干燥后, 过滤浓缩。所得到的粗产品经制备的 HPLC (甲酸) 分离后得到化合物**51b**。LCMS (ESI) m/z : 545.3 (M+1)。

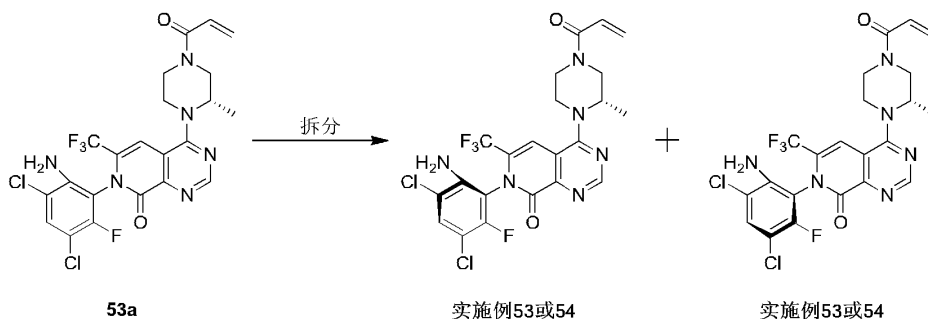
第三步:

将化合物**51b**经SFC手性拆分(柱型号: DAICEL CHIRALPAK AS(250mm*30mm,10um; 流动相 A: 乙醇(含 0.1%的氨水); 流动相 B: 二氧化碳)得到实施例**51**(t_R =1.569 min)和实施例**52**(t_R =2.350 min)。

实施例**51**: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.68 (s, 1 H), 7.44 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 6.81-6.58 (m, 1 H), 6.19 (br dd, J = 16.8, 6.4 Hz, 1 H), 5.71 (br d, J = 10.6 Hz, 1 H), 4.70-4.64 (m, 1 H), 4.53-3.90 (m, 3 H), 3.72-3.34 (m, 2 H), 3.17-2.95 (m, 1 H), 1.33 (br s, 3 H); LCMS (ESI) m/z : 545.1 (M+1)。

实施例**52**: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.8 (s, 1 H), 7.44 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 6.81-6.46 (m, 1 H), 6.19 (br d, J = 16.4 Hz, 1 H), 5.71 (dd, J = 10.8, 1.2 Hz, 1 H), 4.64 (br s, 1 H), 4.51-4.24 (m, 1 H), 4.26-3.84 (m, 2 H), 3.68-3.36 (m, 2 H), 3.17-2.95 (m, 1H), 1.34 (br s, 3 H); LCMS (ESI) m/z : 545.1 (M+1)。

实施例 53 和实施例 54



第一步:

参考化合物**51b**合成化合物**53a**。

第二步:

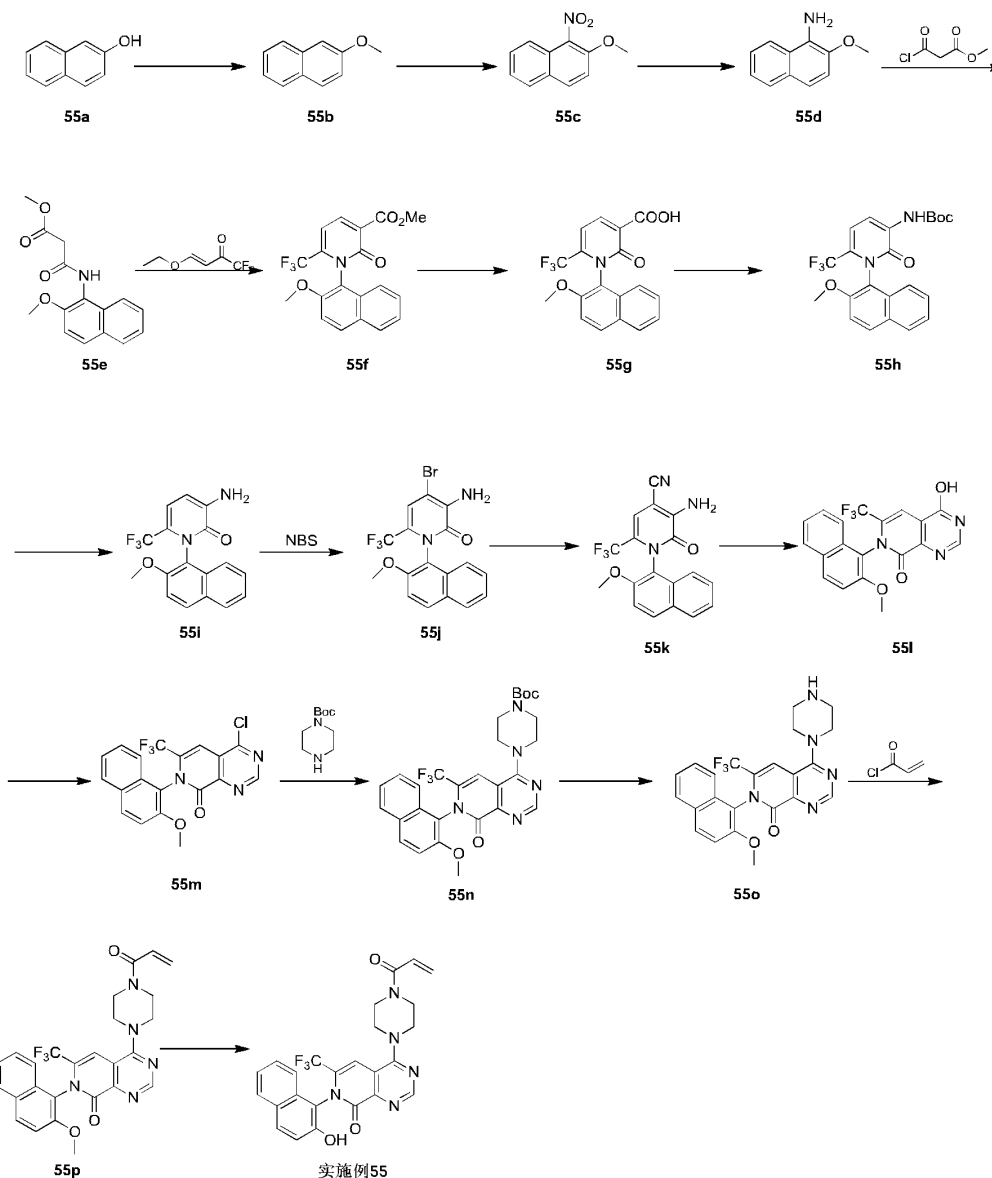
将化合物**53a**经SFC手性拆分(柱型号: DAICEL CHIRALPAK AS(250mm*30mm,10um; 流动相 A: 乙醇(含 0.1%的氨水); 流动相 B: 二氧化碳)得到实施例**53**(t_R =1.429 min)和实施例**52**(t_R =2.028 min)。

实施例**53**: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.79 (s, 1 H), 7.56 (br d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.19 (s, 1 H), 6.97-6.70 (m, 1 H), 6.31 (br d, J = 16.0 Hz, 1 H), 5.83 (br d, J = 10.4 Hz, 1 H), 4.75 (br s, 1 H), 4.62-4.27 (m, 2 H), 4.26-3.97 (m, 1 H), 3.79-3.48 (m, 2 H), 3.30-3.09 (m, 1 H), 1.46 (br s, 3 H); LCMS (ESI) m/z : 545.1 (M+1)。

实施例**54**: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.80 (s, 1 H), 7.56 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.20 (s, 1 H), 6.93-6.71 (m, 1 H), 6.31 (br dd, J = 6.0, 16.4 Hz, 1 H), 5.83 (dd, J = 10.4, 1.7 Hz, 1 H), 4.82-4.77 (m, 1 H), 4.61-4.24 (m, 2

H), 4.22-4.02 (m, 1 H), 3.83-3.48 (m, 2 H), 3.30-3.12 (m, 1 H), 1.45 (br d, $J=5.2$ Hz, 3 H); LCMS (ESI) m/z : 545.1 (M+1)。

实施例55



5 第一步:

将化合物 **55a** (20 克, 138.73 毫摩尔, 57.14 毫升, 1 当量) 溶于 THF (200 毫升) 中, 在 0°C 下加入氢化钠 (11.10 克, 277.45 毫摩尔, 纯度: 60%, 2 当量), 在 0°C 下搅拌 30 分钟, 加入碘甲烷 (29.54 克, 208.09 毫摩尔, 12.95 毫升, 1.5 当量), 得到的混合物在 25°C 下继续反应 18 小时。LC-MS 显示原料少量剩余, 目标产物生成。向反应体系中加入水 (200 毫升), 乙酸乙酯萃取 (300 毫升*3)。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到化合物 **55b** 的粗品。LCMS (ESI) m/z : 159.0 (M+1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92-7.85 (m, 3H), 7.59-7.54 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 4.05 (s, 3H). LCMS (ESI) m/z : 159.0 (m+1).

第二步:

- 将化合物 **55b** (10 克, 63.21 毫摩尔, 1 当量) 溶于乙酸酐 (100 毫升) 中, 在 0°C 下滴加加入浓硝酸 (6.37 克, 101.14 毫摩尔, 4.55 毫升, 1.6 当量), 滴加完毕后, 将反应体系冷却至 0°C 并搅拌 1 小时。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=5:1) 显示原料反应完全。将反应物倒至饱和碳酸氢钠溶液 (1 升) 中, 乙酸乙酯萃取 (500 毫升*3)。将有机相合并, 减压浓缩, 得到的残余物通过硅胶柱层析纯化 (二氧化硅, 乙酸乙酯: 石油醚=1:10), 得到化合物 **55c**。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (d, *J* = 9.17 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.31 Hz, 1H), 7.73-7.67 (m, 1H), 7.65-7.57 (m, 1H), 7.51-7.43 (m, 1H), 7.35 (d, *J* = 9.17 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H).

第三步:

- 10 将化合物 **55c** (3 克, 14.76 毫摩尔, 1 当量) 溶于乙醇 (40 毫升) 和水 (20 毫升) 的混合溶液中, 加入氯化铵 (7.9 克, 147.64 毫摩尔, 10 当量) 和铁粉 (8.25 克, 147.64 毫摩尔, 10 当量), 在 90°C 下搅拌 2 小时。LCMS 显示反应完全, 检测到目标产物。将反应体系过滤, 减压浓缩得到化合物 **55d**。LCMS (ESI) *m/z*: 174.0 (M+1)。

第四步:

- 15 将化合物 **55d** (2.5 克, 14.43 毫摩尔, 1 当量) 和碳酸钾 (5.98 克, 43.30 毫摩尔, 3 当量) 溶于乙腈 (50 毫升) 中, 在 0°C 下加入丙二酸单甲酯酰氯 (2.96 克, 21.65 毫摩尔, 2.31 毫升, 1.5 当量), 在 25°C 下搅拌 12 小时。LCMS 显示部分原料剩余, 补加丙二酸单甲酯酰氯 (2.96 克, 21.65 毫摩尔, 2.31 毫升, 1.5 当量), 在 25°C 下继续搅拌 2 小时。LCMS 显示反应完全并检测到产物生成。加入水 (100 毫升) 淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 (100 毫升*3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。将浓缩后的粗品打浆 2 小时 (乙酸乙酯: 石油醚=1:1, 12 毫升), 过滤, 滤饼减压干燥。得到化合物 **55e**。LCMS (ESI) *m/z*: 274.0 (M+1)。

第五步:

- 25 将化合物 **55e** (3.8 克, 11.19 毫摩尔, 1 当量) 溶于甲醇 (50 毫升) 中, 加入 4-乙氧基-1, 1, 1-三氟-3-丁烯-2-酮 (2.82 克, 16.79 毫摩尔, 2.39 毫升, 1.5 当量) 和甲醇钠 (907.01 毫克, 16.79 毫摩尔, 1.5 当量), 将反应体系在 90°C 下搅拌 12 小时。LCMS 显示原料有剩余, 将反应体系在 90°C 下继续搅拌 6 小时。LCMS 显示原料仍有剩余, 补加 4-乙氧基-1, 1, 1-三氟-3-丁烯-2-酮 (940.89 毫克, 5.60 毫摩尔, 797.36 微升, 0.5 当量) 和甲醇钠 (302.36 毫克, 5.60 毫摩尔, 0.5 当量), 将反应体系在 90°C 下搅拌 15 小时。LCMS 显示反应完全并检测到产物生成。将反应体系减压浓缩, 加入饱和氯化铵水溶液 (100 毫升), 乙酸乙酯萃取 (100 毫升*2)。合并有机相, 减压浓缩得化合物 **55f** 的粗品。LCMS (ESI) *m/z*: 378.1 (M+1)。

第六步:

- 35 将化合物 **55f** (4.6 克, 12.19 毫摩尔, 1 当量) 溶于水 (30 毫升) 和 THF (30 毫升) 的混合溶剂中, 加入一水合氢氧化锂 (1.02 克, 24.38 毫摩尔, 2 当量), 在 25°C 下搅拌 16 小时。LCMS 显示反应完全并检测到目标产物生成。加入水 (100 毫升) 淬灭反应, 加入稀盐酸 (1M) 调节 pH 到 2, 乙酸乙酯萃取 (200 毫升*3)。合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到化合物 **55g** 的粗品。LCMS (ESI) *m/z*: 363.9 (M+1)。

第七步:

将化合物 **55g** (4.4 克, 12.11 毫摩尔, 1 当量) 溶于叔丁醇 (50 毫升) 中, 加入三乙胺 (2.45 克, 24.22 毫摩尔, 3.37 毫升, 2 当量) 和 4A 分子筛 (4 克), 将得到的混合物在 90°C 下搅拌 1 小时。之后加入 DPPA (3.50 克, 12.72 毫摩尔, 2.76 毫升, 1.05 当量), 在 90°C 下搅拌 1 小时。LCMS 显示反应完全并检测到目标产物。过滤, 将滤液减压浓缩, 得到的粗产品经硅胶柱层析纯化 (二氧化硅, 石油醚: 乙酸乙酯=10:1), 得到化合物 **55h**。LCMS (ESI) m/z : 379.1 (M+1-56); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 - d) δ 8.14 (br d, $J = 7.70$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 9.05$ Hz, 1H), 7.79-7.88 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 1H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 8.56$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 7.95$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

第八步:

10 将化合物 **55h** (300 毫克, 690.60 微摩尔, 1 当量) 溶于 1,4-二氧六环 (4 毫升) 中, 加入氯化氢/1,4-二氧六环溶液 (4M, 4 毫升, 23.17 当量), 之后在 25°C 下搅拌 12 小时。LCMS 显示部分原料剩余, 升高到 45°C 搅拌 2 小时。LCMS 显示很少原料剩余并检测到目标产物生成。将反应液直接减压浓缩, 再用乙酸乙酯 (10 毫升) 溶解。有机相用饱和碳酸氢钠溶液洗 (10 毫升*2), 得到的有机相减压浓缩得到化合物 **55i** 的粗品。LCMS (ESI) m/z : 335.1 (M+1)。

15 第九步:

将化合物 **55i** (1.2 克, 3.59 毫摩尔, 1 当量) 溶于 DCM (20 毫升) 中, 在 0°C 下加入溴代丁二酰亚胺 (638.90 毫克, 3.59 毫摩尔, 1 当量), 继续在下搅拌 0.5 小时。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=3:1) 显示反应完全, 有一个新点生成。加入饱和亚硫酸钠溶液 (50 毫升) 淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 (50 毫升*2)。合并有机相, 减压浓缩, 得到的残余物通过硅胶柱层析纯化 (二氧化硅, 石油醚: 乙酸乙酯=5:1), 得到化合物 **55j**。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, $J = 9.05$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.19$ Hz, 1H), 7.49-7.42 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 2H), 7.25 (d, $J = 8.44$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.02 (br s, 2H), 3.92 (s, 3H).

第十步:

在氮气保护下, 将化合物 **55j** (850 毫克, 2.06 毫摩尔, 1 当量) 溶于 *N,N*-二甲基乙酰胺 (20 毫升) 中, 加入锌粉 (1.75 克, 26.74 毫摩尔), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (376.76 毫克, 411.43 微摩尔, 0.2 当量), 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁 (456.18 毫克, 822.87 微摩尔, 0.4 当量) 和氧化锌 (966.25 毫克, 8.23 毫摩尔, 522.30 微升, 4 当量), 加热到 120°C 搅拌 16 小时。LCMS 显示反应完全, 检测到目标产物。将反应液过滤, 加入乙酸乙酯 (50 毫升), 水洗 (50 毫升*2)。将有机相减压浓缩, 得到的残余物通过硅胶柱层析纯化 (二氧化硅, 石油醚: 乙酸乙酯=4:1), 得到化合物 **55k** 的粗品。LCMS (ESI) m/z : 360.2 (M+1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, $J = 9.17$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.07$ Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 8.44$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.78 (br s, 2H), 3.92 (s, 3H).

第十一步:

将化合物 **55k** (880 毫克, 2.45 毫摩尔, 1 当量) 溶于甲酸 (10 毫升) 中, 加入浓硫酸 (1.20g, 12.25 毫摩尔, 652.75 微升, 5 当量), 在 100°C 下搅拌 1 小时。LCMS 显示反应完全, 检测到目标产物生成。将反应液倒至冰水中 (100 毫升), 过滤, 滤饼减压干燥。将滤饼打浆 (石油醚: 乙酸乙酯=1:1, 10 毫升) 1 小时, 过滤, 滤饼减压干燥可得化合物 **55l**。LCMS (ESI) m/z : 388.1 (M+1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,

DMSO-*d*₆) δ 13.06 (br s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 9.17 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 9.17 Hz, 1H), 7.52-7.35 (m, 3H), 7.32 (s, 1H), 3.87 (s, 3H).

第十二步:

将化合物 **55l** (600 毫克, 1.55 毫摩尔, 1 当量) 溶于三氯氧磷 (16.50 克, 107.61 毫摩尔, 10 毫升, 69.46 当量) 中, 加入 *N,N*-二甲基苯胺 (938.62 毫克, 7.75 毫摩尔, 981.82 微升, 5 当量), 将反应液加热到搅拌 2 小时。TLC (二氯甲烷: 甲醇=10:1) 显示反应完全。将反应液减压浓缩, 得到化合物 **55m** 的粗品。

第十三步:

将化合物 **55m** (700 毫克, 1.73 毫摩尔, 1 当量) 溶于 1,4-二氧六环 (20 毫升) 中, 在 0°C 下加入 TEA (2.79 克, 27.60 毫摩尔, 3.84 毫升, 16 当量) 和 *N*-Boc 哌嗪 (2.57 克, 13.80 毫摩尔, 8 当量), 之后加热到 50°C 搅拌 2 小时。LCMS 显示反应完全, 并检测到目标产物。加入饱和氯化铵水溶液 (100 毫升) 淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 (50 毫升*3), 有机相减压浓缩, 柱层析纯化 (二氧化硅, 石油醚: 乙酸乙酯=1:1), 得到化合物 **55n**。LCMS (ESI) *m/z*: 556.5 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.93 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 9.05 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.46 Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 3H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.83-3.78 (m, 4H), 3.69 (dd, *J* = 3.85, 6.30 Hz, 4H), 1.52 (s, 9H).

第十四步:

将化合物 **55n** (800 毫克, 1.44 毫摩尔, 1 当量) 溶于 DCM (10 毫升) 中, 加入 TFA (4.62 克, 40.52 毫摩尔, 3 毫升, 28.14 当量), 将反应液在下搅拌 1 小时。LCMS 显示反应完全, 检测到目标产物。将反应液减压浓缩得到化合物 **55o** 的三氟乙酸盐。LCMS (ESI) *m/z*: 456.2 (M+1);

第十五步:

将化合物 **55o** (800 毫克, 1.40 毫摩尔, 1 当量) 的三氟乙酸盐溶于 DCM (15 毫升) 中, 在 0°C 下加入 TEA (1.42 克, 14.05 毫摩尔, 1.96 毫升, 10 当量) 和丙烯酰氯 (254.30 毫克, 2.81 毫摩尔, 229.10 微升, 2 当量), 在 0°C 下搅拌 0.5 小时。LCMS 显示反应完全, 并检测到目标产物。加入饱和氯化铵 (20 毫升) 淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 (20 毫升*2)。合并有机相, 减压浓缩。得到的粗产品打浆 (乙酸乙酯: 石油醚=1:2, 12 毫升), 过滤, 滤饼减压干燥, 得到化合物 **55p**。LCMS (ESI) *m/z*: 510.2 (M+1);

第十六步:

将化合物 **55p** (200 毫克, 392.56 微摩尔, 1 当量) 溶于 DCM (10 毫升) 中, 在 0°C 下加入三溴化硼 (2.95 克, 11.78 毫摩尔, 1.13 毫升, 30 当量), 在 25°C 下反应 1 小时。LCMS 显示约 22.82% 的产物生成。在 0°C 下缓慢加入水 (30 毫升) 淬灭反应, 乙酸乙酯萃取 (30 毫升*2), 合并有机相, 减压浓缩, 得到的残余物通过制备的 TLC (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1) 纯化, 再通过制备的 HPLC (0.075% 三氟乙酸) 纯化, 得到实施例 **55** 的三氟乙酸盐。LCMS (ESI) *m/z*: 496.2 (M+1); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.33 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.01-7.87 (m, 2H), 7.44-7.2344 (m, 5H), 6.83 (dd, *J* = 16.69, 10.45 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.69, 2.14 Hz, 1H), 5.81-5.70 (m, 1H), 3.99-3.73 (m, 8H).

实验例 1: 细胞实验

实验目的：

本实验旨在验证本发明化合物对 KRAS G12C 突变的 NCI-H358 人非小细胞肺癌细胞、KRAS G12C 突变的 MIA PaCa2 人胰腺癌细胞和野生型的 A375 人恶性黑色素瘤细胞的增殖抑制效果。

主要试剂：

- 5 细胞株 NCI-H358、细胞株 A375、细胞株 MIA PaCa2、Cell Titer-Glo 检测试剂盒、RPMI1640 培养基、DMEM 细胞培养基、胎牛血清、0.25%胰蛋白酶-EDTA 消化液、DPBS、细胞培养级 DMSO、青霉素

主要仪器：

- 多标记微孔板检测仪 Envision、细胞培养瓶、384 细胞培养微孔板、Vi-cell XR 细胞活性分析仪、
10 CO₂ 恒温培养箱、300 μ L 12 道电动移液器、Echo 超声波纳升级液体工作站

实验方法：

- 分别向 3 块 384 微孔板的外围孔中加入 40 μ L 磷酸盐缓冲液，分别向每块板的其它孔中加 40 μ L 待测细胞悬液（板 1：NCI-H358 细胞悬液，其中包含 500 个 NCI-H358 细胞；板 2：MIA PaCa2 细胞悬液，其中包含 300 个 MIA PaCa2 细胞；板 3：A375 细胞悬液，其中包含 300 个 A375 细胞）。然后将三块细胞板放到二氧化碳培养箱中过夜培养。用 Echo 对待测化合物进行 3 倍梯度稀释，将每个化合物稀释 10
15 个浓度梯度（从 50 μ M 稀释至 0.003 μ M）并分别加 100 μ L 到细胞板的对应孔中，加药后，A、P 行，1、24 列每孔加入 40 μ L 磷酸盐缓冲液，然后将细胞板放回到二氧化碳培养箱中培养 5 天。向细胞板中加入每孔 20 μ L 的 Promega CellTiter-Glo 试剂，室温避光震荡 10 分钟使发光信号稳定。采用 PerkinElmer Envision 多标记分析仪读数。

- 20 数据分析：IC₅₀ 结果由 IDBS 公司的 GraphPad Prism 5.0 软件进行分析。

实验结果：

本发明化合物对 NCI-H358（G12C 突变）细胞，A375（野生型）细胞和 MIA PaCa2（G12C 突变）细胞的抗增殖活性 IC₅₀ 的数据在表 1 和表 2 中展示。

- 结论：本发明化合物对于 KRAS G12C 突变型细胞 NCI-H358 和 MIA PaCa2 显示了较高的细胞抗增殖活性，同时对于野生型的 A375 细胞抗增殖活性较弱，体现了高的选择性。
25

表 1

受试化合物	NCI-H358 IC ₅₀ (μ M)	A375 IC ₅₀ (μ M)
实施例 1	5.3	17.8
实施例 2	5.36	>50
实施例 6	14.64	39.85
实施例 8 的甲酸盐	1.41	39.09
实施例 11	23.99	42.21
实施例 12	14.18	9.89
实施例 15	13.86	>50
实施例 18	7.18	2.86

实施例 22	5.12	24.41
实施例 26	13.30	32.58
实施例 27	20.8	50
实施例 28	9.93	36.18
实施例 31	1.64	33.29
实施例 32	0.45	29.26
实施例 33	15.82	39.64
实施例 34 的甲酸盐	1.05	28.30
实施例 37	1.05	19.69
实施例 41	0.15	12.24
实施例 42	0.01	4.57
实施例 44	3.67	9.02
实施例 45	0.01	6.24
实施例 46	1.95	>50
实施例 47	1.00	27.88
实施例 48	0.18	20.79
实施例 49	0.05	7.32
实施例 50	5.49	>50
实施例 51	2.04	8.82
实施例 52	0.06	7.39
实施例 53	2.27	8.91
实施例 54	0.29	6.66
实施例 55 的三氟乙酸盐	4.26	50

表 2

受试化合物	MIA PaCa2 IC ₅₀ (μM)
实施例 2	6.48
实施例 6	12.7
实施例 8 的甲酸盐	2.31
实施例 25	15.27
实施例 31	1.25
实施例 32	0.37
实施例 35	12.04
实施例 36	1.11
实施例 37	1.44

实施例 41	0.16
实施例 42	0.02
实施例 44	2.97
实施例 45	0.01
实施例 46	1.79
实施例 47	0.82
实施例 48	0.13
实施例 49	0.07
实施例 50	3.90

实验例 2：肝微粒体稳定性试验

实验目的：

测试供试品在小鼠、大鼠和人肝微粒体中的代谢稳定性。

5 实验材料：

供试品 (10 mM)，Testosterone (睾酮，对照品, 10 mM)，Diclofenac (双氯芬酸，对照品, 10 mM)，Propafenone (丙胺苯丙酮，对照品, 10 mM)，人肝微粒体，大鼠肝微粒体，小鼠肝微粒体。

缓冲体系：

1. 100 mM 磷酸钾缓冲剂 (pH 7.4)。
2. 10 mM 二氯化镁溶液。

化合物稀释：

1. 中间体溶液：采用 45 μ L DMSO (带有 450 μ L 1:1 甲醇/水) 来稀释 5 μ L 供试品或对照品。
2. 工作液：采用 450 μ L 100 mM 磷酸钾缓冲剂来稀释中间体溶液。

NADPH 再生体系：

1. β -磷酸酰胺腺嘌呤二核苷酸，来源于西格玛，Cat. No. N0505。
2. 异柠檬酸，来源于西格玛，目录号 I1252。
3. 异柠檬酸脱氢酶，来源于 Sigma，Cat. No. I2002。

肝微粒体溶液制备 (最后浓度：0.5 mg 蛋白/mL)：

终止液：

- 20 含 100 ng/mL Tolbutamide (甲糖宁) 和 100 ng/mL Labetalol (拉贝洛尔) 的冷乙醇作为内标物。

实验方法：

1. 加 10 μ L 供试品或对照品工作液到所有板中(T0, T5, T10, T20, T30, T60, NCF60)。
2. 分配 680 μ L/孔肝微粒体溶液到 96 孔板上，然后添加 80 μ L/孔到每块板上，将上述孵育板放置于 37 $^{\circ}$ C 预孵育大约 10 分钟。
- 25 3. 在 NCF60 板上每孔添加 10 μ L 100 mM 磷酸钾缓冲液。
4. 预孵育结束后，分配 90 μ L/孔 NADPH 再生体系工作液到 96 孔板上，然后添加 10 μ L/孔 1 到

- 每块板上以启动反应。
5. 孵化适当的时间（如 5、10、20、30 和 60 分钟）。
6. 分别在每个样品孔中加入 300 μ L 终止液（于 4℃ 冷藏，含 100 ng/mL Tolbutamide 和 100 ng/mL Labetalol）。
- 5 7. 样品板摇匀约 10 分钟并在 4 度下 4000 转离心 20 分钟。
8. 离心时，加 300 μ L HPLC 水到每孔中，取 100 μ L 上清液用于 LC-MS/MS 分析。

数据分析：

通过下面公式中计算 $T_{1/2}$ 和 $CL_{int(mic)}$ 。

$$C_t = C_0 \cdot e^{-k_e \cdot t}$$
$$\text{当 } C_t = \frac{1}{2} C_0,$$
$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_e} = \frac{0.693}{k_e}$$
$$CL_{int(mic)} = \frac{0.693}{T_{1/2}} \cdot \frac{1}{\text{孵育时微粒体蛋白浓度}(mg/mL)}$$
$$CL_{int(liver)} = CL_{int(mic)} \cdot \frac{\text{微粒体蛋白}(mg)}{\text{肝重}(g)} \cdot \frac{\text{肝重}(g)}{\text{体重}(kg)}$$

- 10 每克肝含45mg 微粒体蛋白，小鼠、大鼠、犬、猴和人的肝重分别为88 g/kg、40g/kg、32 g/kg、30 g/kg和 20 g/kg。

C_t 为时间 t 时的浓度， t 为孵育时间， C_0 为0时的浓度， K_e 为消除速率常数， $CL_{int(mic)}$ 为肝微粒固有清除率， $CL_{int(liver)}$ 为肝固有清除率。

$$CL_{int(mic)} = 0.693/\text{半衰期}/\text{mg 微粒体蛋白每mL（孵育时微粒体浓度）}$$

- 15 $CL_{int(liver)} = CL_{int(mic)} \times \text{mg 微粒体蛋白/g 肝重} \times \text{肝重体重比}$

实验结果：见表 3。

实验结论：

本发明化合物在人，大鼠和小鼠的肝微粒体稳定性实验中，显示了较长的半衰期，因此可以推测本发明化合物的体内代谢稳定性较好。

20

表 3

受试化合物	人/大鼠/小鼠 $T_{1/2}$ (min)		
实施例 2	>145	>145	>145
实施例 9	>145	46.3	>145
实施例 29	>145	>145	>145
实施例 32	>145	>145	>145
实施例 36	>145	>145	>145

实验例 3：大鼠药代动力学评价实验

实验目的：

以雄性 SD 大鼠为受试动物，应用 LC/MS/MS 法测定大鼠静脉和灌胃给与受试化合物后不同时刻血浆中的药物浓度。研究受试化合物在大鼠体内的药代动力学行为，评价其药动学特征。

实验方案：试验动物：健康成年雄性 SD 大鼠 10 只，按照体重相近的原则分成 4 组，IV 组（两组）每组 2 只，PO 组（两组）每组 3 只。动物购买自北京维通利华实验动物有限公司。

药物配制：

IV 组：称取适量样品，按照体积比 10:60:30 依次加入适量 DMSO，PEG400 和水，搅拌超声后达到 1.5mg/mL 的澄清状态。

PO 组：称取适量样品，按照体积比 10:60:30 依次加入适量 DMSO，PEG400 和水，搅拌超声后达到 1.0 mg/mL 的澄清状态。

给药：

禁食一夜后，IV 组分别进行静脉给药，给药体积为 2 mL/kg，剂量为 3 mg/kg；PO 组分别进行灌胃给药，给药体积为 10 mL/kg，剂量为 10 mg/kg。

实验操作：

雄性 SD 大鼠静脉注射组分别给与受试化合物后，在 0.0833, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 及 24 小时采血 200 μ L，置于预先加有 EDTA-K₂ 的商品化抗凝管中。灌胃给药组分别给与受试化合物后，分别在 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 及 24 小时采血 200 μ L，置于预先加有 EDTA-K₂ 的商品化抗凝管中。将试管离心 15 分钟分离血浆，并于 -60℃ 保存。给药 2 小时后动物可进食。用 LC/MS/MS 法测定大鼠静脉和灌胃给药后，血浆中的受试化合物含量。方法的线性范围为 2.00~6000 nM；血浆样品经乙腈沉淀蛋白处理后进行分析。

实验结果：

实验结果见表 4。

实验结论：

在大鼠药代动力学评价实验中，本发明化合物显示出较参考化合物 ARS-1620 更高的暴露量和更好的口服利用度。

表 4

组别		ARS-1620	实施例 49
IV (3 mg/kg)	Cl (mL/Kg/min)	36.3	20.6
	V _d (L/kg)	1.08	2.15
	AUC (nM·h)	3206	4619
	T _{1/2} (h)	0.462	0.940
PO (10 mg/kg)	C _{max} (nM)	1244	2113
	T _{max} (h)	0.333	1.67

	AUC (nM·h)	2316	7739
	F (%)	22.0	52.0

注：Cl：清除率；V_d：分布容积；AUC：暴露量；T_{1/2}：半衰期；C_{max}：口服给药后化合物浓度最大值；T_{max}：达到C_{max}的时间；F：生物利用度。

实验例 4：体内药效试验（一）

5 实验目的：

评价受试化合物在人胰腺癌 MIA- PaCa2 细胞皮下异种移植肿瘤模型上的体内药效。

实验操作：

BALB/c 裸鼠，雌性，6-8 周，体重约 18-22 克。每只小鼠在右后背皮下接种 0.2 mL (1×10⁷ 个) MIA- PaCa2 细胞（加基质胶，体积比为 1:1）。当平均肿瘤体积达到约 169 立方毫米时开始给药。将试验化合物每日口服给药，给药剂量如表 5 所示。肿瘤体积每周两次测量，体积以立方毫米计量，通过以下公式计算：V=0.5 a×b²，其中 a 和 b 分别是肿瘤的长径和短径。化合物的抑瘤疗效用 TGI(%)评价。TGI(%)，反映肿瘤生长抑制率。TGI(%)的计算：TGI(%)=【(1-（某处理组给药结束时平均瘤体积－该处理组开始给药时平均瘤体积）)/(溶剂对照组治疗结束时平均瘤体积－溶剂对照组开始治疗时平均瘤体积)】×100%。

实验结果：见表 5。

15

表 5

组别	肿瘤体积 (mm ³) (第 20 天)	TGI (%)
溶剂对照组	612 ± 75	--
实施例 2 (50 mg/kg)	457 ± 94	35
实施例 2 (200 mg/kg)	307 ± 61	69

实验结论：

本发明化合物在人胰腺癌 MIA-PaCa2 细胞皮下异种移植瘤模型中展示出良好的体内药效。开始给药后 20 天，本发明化合物与溶剂对照组相比具有显著的抑瘤作用，且有明显的量效关系。

20

实验例 5：体内药效试验（二）

实验目的：

评价受试化合物在人非小细胞肺癌 NCI-H358 皮下异体移植肿瘤模型上的体内药效。

实验操作：

25 BALB/c 裸小鼠，雌性，6-8 周龄，体重 18-21 克。共需 100 只。由上海灵畅实验动物有限公司提供。将 NCI-H358 肿瘤细胞重悬于 PBS 中，制备成 0.1 mL (5×10⁶ 个) 的细胞悬液，皮下接种于每只小鼠的右后背 (5×10⁶/只) 等待肿瘤生长。在肿瘤平均体积达到约 150-200 mm³ 时开始进行随机分组给药，给药剂量如表 6 所示。每周两次用游标卡尺测量肿瘤直径。肿瘤体积的计算公式为：V = 0.5a × b²，a 和 b 分别表示肿瘤的长径和短径。化合物的抑瘤疗效用 TGI(%)评价。TGI(%)，反映肿瘤生长抑

制率。TGI(%)的计算： $TGI(\%) = [(1 - (\text{某处理组给药结束时平均瘤体积} - \text{该处理组开始给药时平均瘤体积})) / (\text{溶剂对照组治疗结束时平均瘤体积} - \text{溶剂对照组开始治疗时平均瘤体积})] \times 100\%$ 。

实验结果：见表 6。

表 6

组别	肿瘤体积 (mm ³) (第 20 天)	TGI(%)
溶剂对照组	701	--
ARS-1620 100 mg/kg (0-6 天) + 50 mg/kg (7-20 天)	216	90.82
实施例 42 100 mg/kg (0-6 天) + 50 mg/kg (7-20 天)	191	95.51
实施例 49 100 mg/kg (0-6 天) + 50 mg/kg (7-20 天)	30	125.66

实验结论：本发明化合物在人非小细胞肺癌 NCI-H358 皮下异体移植肿瘤模型中展示出良好的体内药效。开始给药后 20 天，本发明化合物与参考化合物 ARS-1620 相比具有显著的抑瘤作用。

实验例 6：体内药效试验（三）

实验目的：

评价受试化合物在人胰腺癌 x-MIA-PaCa2 细胞皮下异种移植肿瘤模型上的体内药效。

实验操作：

NU/NU 小鼠，雌性，6-8 周龄，体重 17-20 克。共需 100 只（多接种 30%的动物）。由北京维通利华科技股份有限公司提供。将 0.2 mL（ 10×10^6 个）x-MIA-PaCa2 细胞（加基质胶，体积比为 1:1）皮下接种于每只小鼠的右后背，肿瘤平均体积达到约 150 mm³ 时开始分组给药，给药剂量如表 7 所示。每周两次用游标卡尺测量肿瘤直径。肿瘤体积的计算公式为： $V = 0.5a \times b^2$ ，a 和 b 分别表示肿瘤的长径和短径。化合物的抑瘤疗效用 TGI(%)评价。TGI(%)，反映肿瘤生长抑制率。TGI(%)的计算： $TGI(\%) = [(1 - (\text{某处理组给药结束时平均瘤体积} - \text{该处理组开始给药时平均瘤体积})) / (\text{溶剂对照组治疗结束时平均瘤体积} - \text{溶剂对照组开始治疗时平均瘤体积})] \times 100\%$ 。

实验结果：见表 7。

表 7

组别	肿瘤体积 (mm ³) (第 14 天)	TGI (%)
溶剂对照组	1670	--
ARS-1620 (50 mg/kg)	907	50.36
实施例 49 (50 mg/kg)	204	96.77

实验结论：本发明化合物在人胰腺癌 x-MIA-PaCa2 细胞皮下异种移植瘤模型中展示出良好的体内药效。开始给药后 14 天，本发明化合物与参考化合物 ARS-1620 相比具有显著的抑瘤作用。

实验例 7：体内药效试验（四）

实验目的：

评价受试化合物在人非小细胞肺癌 NCI-H358 皮下异体移植肿瘤模型上的体内药效。

5 实验操作：

BALB/c 裸小鼠，雌性，6-8 周龄，体重 18-20 克。共需 40 只。由上海灵畅实验动物有限公司提供。将 NCI-H358 肿瘤细胞重悬于 PBS 中，制备成密度为 5×10^7 个/mL 的细胞悬液，皮下接种于每只小鼠的右后背（0.1 mL, 5×10^6 /只）等待肿瘤生长。在肿瘤平均体积达到约 166 mm³ 时，开始进行随机分组给药，给药剂量如表 8 所示。每周两次用游标卡尺测量肿瘤直径。肿瘤体积的计算公式为： $V = 0.5a \times b^2$ ， a 和 b 分别表示肿瘤的长径和短径。化合物的抑瘤疗效用 TGI(%) 评价。TGI(%)，反映肿瘤生长抑制率。TGI(%) 的计算： $TGI(\%) = [(1 - (\text{某处理组给药结束时平均瘤体积} - \text{该处理组开始给药时平均瘤体积}) / (\text{溶剂对照组治疗结束时平均瘤体积} - \text{溶剂对照组开始治疗时平均瘤体积}))] \times 100\%$ 。

实验结果：见表 8。

表 8

组别	肿瘤体积 (mm ³) (第 27 天)	TGI(%)
溶剂对照组	842	--
ARS-1620 15 mg/kg	492	51.78
实施例 49 5 mg/kg	117	107.25
实施例 49 15 mg/kg	56	116.27
实施例 49 50 mg/kg (0-2 天) + 1.5 mg/kg (3-27 天)	295	80.92

实验结论：开始给药 27 天后，在同等给药剂量（15 mg/kg）下，本发明化合物与参考化合物 ARS-1620 相比具有显著的抑瘤作用。另外，本发明化合物在给药剂量（5 mg/kg）低于参考化合物 ARS-1620 给药剂量（15 mg/kg）时，仍展示出显著的缩瘤效果。这表明本发明化合物在人非小细胞肺癌 NCI-H358 皮下异体移植肿瘤模型中展示出良好的体内药效，且抗肿瘤作用具有剂量依赖性的趋势。