

# (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2022年12月29日 (29.12.2022)



(10) 国际公布号  
**WO 2022/268230 A1**

(51) 国际专利分类号:

C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/438 (2006.01)  
C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/502 (2006.01)  
C07D 221/20 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)  
C07D 413/14 (2006.01) A61K 31/444 (2006.01)  
C07D 413/12 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
A61K 31/506 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)  
A61K 31/4545 (2006.01) A61P 31/16 (2006.01)  
A61K 31/517 (2006.01)

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/101694

(22) 国际申请日: 2022年6月27日 (27.06.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202110711270.3 2021年6月25日 (25.06.2021) CN  
202110963377.7 2021年8月20日 (20.08.2021) CN  
202111493904.9 2021年12月8日 (08.12.2021) CN  
202210307789.X 2022年3月25日 (25.03.2022) CN

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

(71) 申请人: 杭州英创医药科技有限公司(HANGZHOU INNOGATE PHARMA CO., LTD.) [CN/CN]; 中国浙江省杭州市余杭区仓前街道文一西路1500号4号楼18层南, Zhejiang 311121 (CN)。

本国际公布:

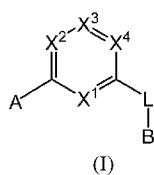
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(72) 发明人: 张汉承(ZHANG, Hancheng); 中国浙江省杭州市余杭区仓前街道文一西路1500号4号楼18层南, Zhejiang 311121 (CN)。 贾薇(JIA, Wei); 中国浙江省杭州市余杭区仓前街道文一西路1500号4号楼18层南, Zhejiang 311121 (CN)。 蔡聪聪(CAI, Congcong); 中国浙江省杭州市余杭区仓前街道文一西路1500号4号楼18层南, Zhejiang 311121 (CN)。

(74) 代理人: 上海一平知识产权代理有限公司(XU&PARTNERS, LLC.); 中国上海市普陀区真北路958号天地科技广场1号楼106室, Shanghai 200333 (CN)。

(54) Title: COMPOUND AS KIF18A INHIBITOR

(54) 发明名称: 作为KIF18A抑制剂的化合物



(57) Abstract: The present invention provides a compound as a KIF18A inhibitor. Specifically, the present invention provides a compound having a structure as represented by the following formula (I), or an optical isomer, pharmaceutically acceptable salt, prodrug, deuterated derivative, hydrate and solvate thereof. The compound can be used for treating or preventing diseases or symptoms associated with the activity or expression amount of KIF18A.

(57) 摘要: 本发明提供了作为KIF18A抑制剂的化合物, 具体地, 本发明提供了一种如下式(I)所示结构的化合物, 或其光学异构体, 药学上可接受的盐, 前药, 氘代衍生物, 水合物, 溶剂合物。所述的化合物可以用于治疗或预防与KIF18A的活性或表达量相关的疾病或病症。



WO 2022/268230 A1

## 作为KIF18A抑制剂的化合物

### 技术领域

5 本发明涉及药物化学领域；具体地说，本发明涉及一类新型化合物，其合成方法及其作为一种KIF18A抑制剂在制备药物用于治疗肿瘤等相关多种疾病中的应用。

### 背景技术

10 肿瘤常有不受控制的细胞增殖。破坏一个或多个参与细胞信号通路，调控细胞周期和中心体周期的基因，可以影响正常的细胞分裂。这些异常的基因编码多种不同的抑癌基因或原癌基因，参与机体一系列生理过程，导致不受检查点控制的细胞周期进程和细胞分裂。多种激酶和驱动蛋白（Kinesin）等已经被鉴定，在正常的分裂细胞和肿瘤细胞的细胞周期和有丝分裂调控中起着关键的作用。

胞内运输对于维持正常的细胞形态和功能至关重要。驱动蛋白超家族成员是一类分子马达，通过水解ATP获得能量，运输细胞内的细胞器、蛋白质复合体和mRNA等。15 在有丝分裂和减数分裂过程中，驱动蛋白还参与染色体和纺锤体的运动。根据序列同源性，人类的驱动蛋白超家族可分为14个亚家族。约360个氨基酸残基的球状结构域是驱动蛋白家族成员的标志，这个球状结构域包含了水解ATP的催化口袋和结合微管的区域，也被称为马达结构域。蛋白的非马达结构域负责连接蛋白运输的胞内“货物”，这种“货物”包括上述提到的细胞器、蛋白质和染色体等。驱动蛋白利用ATP水解获得的能量，沿着极性的微管蛋白运输“货物”。因此，驱动蛋白也被称为正极或负极20 传送马达。

在人类的多种恶性肿瘤中，普遍存在细胞周期调控的改变和染色体的不稳定（CIN, Chromosomal Instability）。靶向核心参与有丝分裂的酶引起了越来越多的关注，多种抗有丝分裂药物被开发，如抑制微管蛋白的聚合和纺锤体形成的长春碱类药物和稳定微管，抑制其解聚的紫杉醇类化疗药物。但是因为同样损伤了正常复制的细胞，这类化疗药物存在严重的副作用，如骨髓抑制和神经毒性等。KIF18A（Kinesin Family Member 18A）属于驱动蛋白-8（Kinesin-8）亚家族成员，是正极传送马达。在Hela宫颈癌细胞中，敲减KIF18A会导致细胞的纺锤体变长，促进染色体的不稳定，并激活有丝分裂纺锤体组装检查点。重要的是，在一系列存在染色体不稳定的肿瘤细胞中，敲减KIF18A会引发有丝分裂纺锤体组装检查点的激活，干扰肿瘤细胞的增殖，但是在正常的乳腺上皮细胞和近乎正常的核型肿瘤细胞中，敲减KIF18A则不会对细胞的增殖造成明显的影响。另外，敲除KIF18A的小鼠是可以存活的，但在生殖细胞分裂方面存在缺陷，表明KIF18A不是正常体细胞分裂的必需基因。另外，在多种类型的癌症，如乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、膀胱癌和头颈癌中都有35 KIF18A的过表达。基因敲除或敲减KIF18A会影响肿瘤细胞的有丝分裂纺锤体，导致细胞的有丝分裂停滞，促进细胞发生凋亡性的死亡。

以上资料表明，开发靶向KIF18A的抗癌药物，可以特异的抑制存在染色体不稳定的肿瘤细胞，而避免影响正常核型的细胞，降低药物带来的副作用，使其成为一个高度集中的广谱性细胞毒类药物。

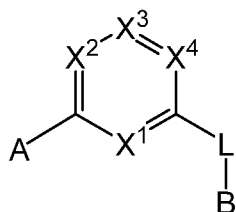
40 除此之外，在流感病毒感染的宿主细胞中，KIF18A的表达明显增加。抑制KIF18A的ATP水解活性，可以阻碍流感病毒的复制。

因此，开发KIF18A抑制剂具有非常好的抗肿瘤和抗病毒前景。

## 发明内容

本发明的目的是提供一类新型的KIF18A抑制剂。

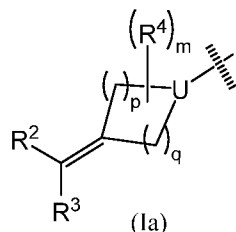
- 5 本发明的第一方面，提供了一种如下式(I)所示结构的化合物，或其光学异构体，药学上可接受的盐，前药，氘代衍生物，水合物，溶剂合物：



式(I)中：

- 10 A选自 $-Y-R^1$ ；其中，Y选自化学键、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)(NH)-$ 、 $-S(O)_2NR^a-$ 、 $-NR^aS(O)_2-$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^a-$ 、 $-P(O)(R^q)-$ 、 $-P(O)(R^q)NR^a-$ 、 $-NR^aP(O)(R^q)-$ 、 $-P(O)(R^q)O-$ 、 $-OP(O)(R^q)-$ 、 $-NR^a-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)NR^a-$ 、 $-NR^aC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-NR^aC(O)NR^a-$ 、 $-OC(O)NR^a-$ 、 $-NR^aC(O)O-$ 、 $C_{2-4}$ 烯基、或 $C_{2-4}$ 炔基；其中，各个 $R^a$ 各自独立地选自氢或 $C_{1-4}$ 烷基；各个 $R^q$ 各自独立地选自 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、或3-至6-元杂环基；或 $R^q$ 和 $R^1$ 与连接的磷原子一起共同形成任意取代的4-至8-元的环状结构，此环状结构可额外含有0-1个任选自N、O、S的杂原子；

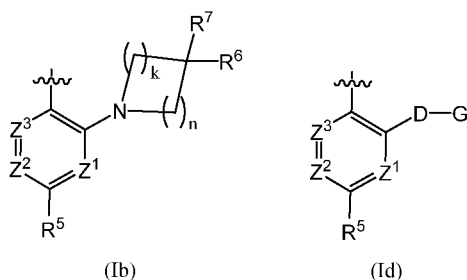
或A选自式(Ia)：



其中，“”表示式(Ia)片段与式(I)化合物其它部分连接的位点；

- 20 L选自 $-C(O)NR^b-$ 、 $-NR^bC(O)-$ 、 $-NR^bC(O)NR^b-$ 、 $-OC(O)NR^b-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-NR^bC(O)O-$ 、 $-S(O)_2NR^b-$ 、 $-NR^bS(O)_2-$ 、 $-NR^b-$ 、 $-O-$ 、3-至6-元杂环基、或杂芳基；其中，各个 $R^b$ 各自独立地选自氢或 $C_{1-4}$ 烷基；

B选自式(Ib)或(Id)：



- 25 其中，“”表示式(Ib)或(Id)片段与式(I)化合物中L的连接位点；

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 和 $X^4$ 各自独立地选自N或 $CR^c$ ；其中， $R^c$ 选自选自氢、卤素、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{2-4}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、羟基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、CN、 $NR^dR^d$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基、或3-至8-元杂环基；其中，各个 $R^d$ 各自独立地选自氢、 $C_{1-4}$ 烷基、或 $C_{1-4}$ 卤代烷基；

U选自N或 $CR^c$ ；其中， $R^c$ 选自选自氢、卤素、 $C_{1-4}$ 烷基；

$Z^1$ 、 $Z^2$ 、和 $Z^3$ 各自独立地选自N或 $CR^m$ ；其中， $R^m$ 选自选自氢、卤素、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、羟基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、CN、 $NR^dR^d$ 、 $C_{3-8}$ 环烷基、或3-至8-元杂环基；其中，各个 $R^d$ 的定义如上所述；D选自化学键、-O-、-S-、 $NR^d$ -、 $C_{1-2}$ 烷基、或 $C_{2-4}$ 炔基；G选自3-至-10元饱和或不饱和环状结构，此环状结构任选地含有0、1、或2个选自N、O、S的杂原子，或任选地被 $R^6$ 和 $R^7$ 取代；

$R^1$ 选自下组： $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基、3-至10-元杂环基；所述的烷基、烯基、炔基、环烷基或杂环基任选地被一个或多个选自下组的基团取代：卤素、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 卤代烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、 $C_{2-4}$ 卤代炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基、3-至6-元杂环基、CN、 $OR^f$ 、 $SR^f$ 、 $NR^dR^d$ 、 $-OC_{1-4}$ 烷基 $OR^f$ 、 $-OC_{1-4}$ 烷基 $NR^dR^d$ 、 $-NR^dC_{1-4}$ 烷基 $OR^f$ 、 $-NR^dC_{1-4}$ 烷基 $NR^dR^d$ 、 $-C(O)R^g$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-OC(O)R^g$ 、 $-C(O)NR^dR^d$ 、 $-NR^dC(O)R^g$ 、 $-NR^dC(O)NR^dR^d$ 、 $-OC(O)NR^dR^d$ 、 $-NR^dC(O)OR^f$ 、 $-OC(O)OR^f$ 、 $-S(O)_2NR^dR^d$ 、 $-NR^dS(O)_2R^g$ 、 $-NR^dS(O)_2NR^dR^d$ ；或所述的环烷基或杂环基任选地被=M取代；其中， $R^f$ 选自氢、 $C_{1-4}$ 烷基、或 $C_{1-4}$ 卤代烷基； $R^g$ 选自氢、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、 $C_{3-8}$ 环烷基、4-至8-元杂环基、芳基、或杂芳基；M选自O或 $CR^hR^i$ ；其中， $R^h$ 和 $R^i$ 各自独立地选自氢、卤素、或 $C_{1-4}$ 烷基；其中， $R^h$ 或 $R^i$ 中所述的烷基任选地被一个或多个选自下组的基团取代：氢、卤素、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、羟基、 $NR^dR^d$ 、 $C_{3-8}$ 环烷基、3-至8-元杂环基、芳基、或杂芳基；或 $R^h$ 和 $R^i$ 与其连接的碳原子一起形成3-至-6元环状结构，此环状结构任选地含有0、1、或2个选自N、O、S的杂原子；各个 $R^d$ 的定义如上所述；

$R^2$ 和 $R^3$ 各自独立地选自下组：氢、氟、或 $C_{1-4}$ 烷基；其中，所述的烷基任选地被一个或多个选自下组的基团取代：卤素、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、羟基、 $NR^dR^d$ 、 $C_{3-8}$ 环烷基、3-至8-元杂环基、芳基、或杂芳基；其中，各个 $R^d$ 的定义如上所述；

各个 $R^4$ 各自独立地选自氢、卤素、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷氧基 $C_{1-4}$ 烷基、羟基、羟基 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基 $C_{1-4}$ 烷基、或CN；

$R^5$ 选自-Q- $R^8$ ；其中，Q选自化学键、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、-S(O)(NH)-、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>-、-NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>-、-NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>-、-NR<sup>a</sup>-、-O-、-S-、-C(O)NR<sup>a</sup>-、-NR<sup>a</sup>C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>-、-OC(O)NR<sup>a</sup>-、-NR<sup>a</sup>C(O)O-、 $C_{2-4}$ 烯基、或 $C_{2-4}$ 炔基；其中，各个 $R^a$ 的定义如上所述；

$R^6$ 和 $R^7$ 各自独立地选自氢、卤素、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、 $C_{3-8}$ 环烷基、4-至8-元杂环基；或 $R^6$ 和 $R^7$ 与其连接的碳原子一起形成3-至-6元环状结构，此环状结构任选地含有0、1、或2个选自N、O、S的杂原子；或 $R^6$ 和 $R^7$ 与其连接的碳原子共同形成C=T，其中，T选自 $CR^jR^k$ ；其中， $R^j$ 和 $R^k$ 各自独立地选自下组：氢、氘、卤素、或 $C_{1-4}$ 烷基；所述的烷基任选地被一个或多个选自下组的基团取代：卤素、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基、3-至6-元杂环基、CN、 $OR^f$ 、 $SR^f$ 、或 $NR^dR^d$ ；或 $R^j$ 和 $R^k$ 与其连接的碳原子一起形成3-至-6元环状结构，此环状结构任选地含有0、或1个选自N、O、S的杂原子； $R^d$ 和 $R^f$ 的定义如上所述；

$R^8$ 选自下组： $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基、3-至10-元杂环基；所述的烷基、烯基、炔基、环烷基或杂环基任选地被一个或多个选自下组的基团取代：卤素、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基、3-至6-元杂环基、CN、 $OR^f$ 、 $SR^f$ 、 $NR^dR^d$ 、 $-OC_{1-4}$ 烷基 $OR^f$ 、 $-OC_{1-4}$ 烷基 $NR^dR^d$ 、 $-NR^dC_{1-4}$ 烷基 $OR^f$ 、 $-NR^dC_{1-4}$ 烷基 $NR^dR^d$ 、 $-C(O)R^g$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-OC(O)R^g$ 、 $-C(O)NR^dR^d$ 、 $-NR^dC(O)R^g$ 、 $-NR^dC(O)NR^dR^d$ 、 $-OC(O)NR^dR^d$ 、 $-NR^dC(O)OR^f$ 、 $-OC(O)OR^f$ 、 $-S(O)_2NR^dR^d$ 、 $-NR^dS(O)_2R^g$ 、 $-NR^dS(O)_2NR^dR^d$ ；或所述的环

烷基或杂环基被=M取代；其中，R<sup>f</sup>选自氢、C<sub>1-4</sub>烷基、或C<sub>1-4</sub>卤代烷基；R<sup>g</sup>选自氢、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>烯基、C<sub>2-4</sub>炔基、C<sub>3-8</sub>环烷基、4-至8-元杂环基、芳基、或杂芳基；M选自O或CR<sup>h</sup>R<sup>i</sup>；其中，R<sup>h</sup>和R<sup>i</sup>各自独立地选自氢、卤素、或C<sub>1-4</sub>烷基；其中，R<sup>h</sup>或R<sup>i</sup>中所述的烷基任选地被一个或多个选自下组的基团取代：氢、卤素、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>卤代烷氧基、羟基、NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>、C<sub>3-8</sub>环烷基、3-至8-元杂环基、芳基、或杂芳基；或R<sup>h</sup>和R<sup>i</sup>与其连接的碳原子一起形成3-至-6元环状结构，此环状结构任选地含有0、1、或2个选自N、O、S的杂原子；各个R<sup>d</sup>的定义如上所述；

p和q各自独立地选自0、1、2、3、4、5、或6；前提条件是p和q不能同时选自0；

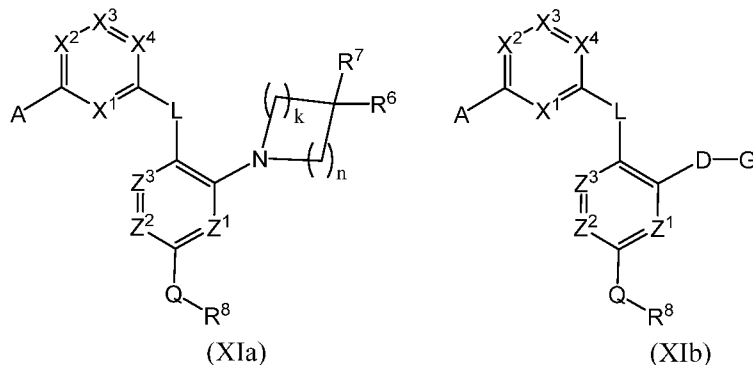
m选自0、1、2、3、或4；

10 k和n选自1、2、3、4、或5；

其中，各个上述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地且各自独立地被1-3个选自下组的取代基取代：卤素、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>2-4</sub>烯基、C<sub>2-4</sub>炔基、C<sub>3-8</sub>环烷基、3-至8-元杂环基、芳基、杂芳基、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>f</sup>、SR<sup>f</sup>、NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>、C(O)R<sup>g</sup>、C(O)OR<sup>f</sup>、C(O)NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>、NR<sup>d</sup>C(O)R<sup>g</sup>、NR<sup>d</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>g</sup>、或S(O)<sub>2</sub>R<sup>g</sup>，前提条件是所形成的化学结构是稳定的和有意义的；其中，R<sup>d</sup>、R<sup>f</sup>、和R<sup>g</sup>的定义如上所述。

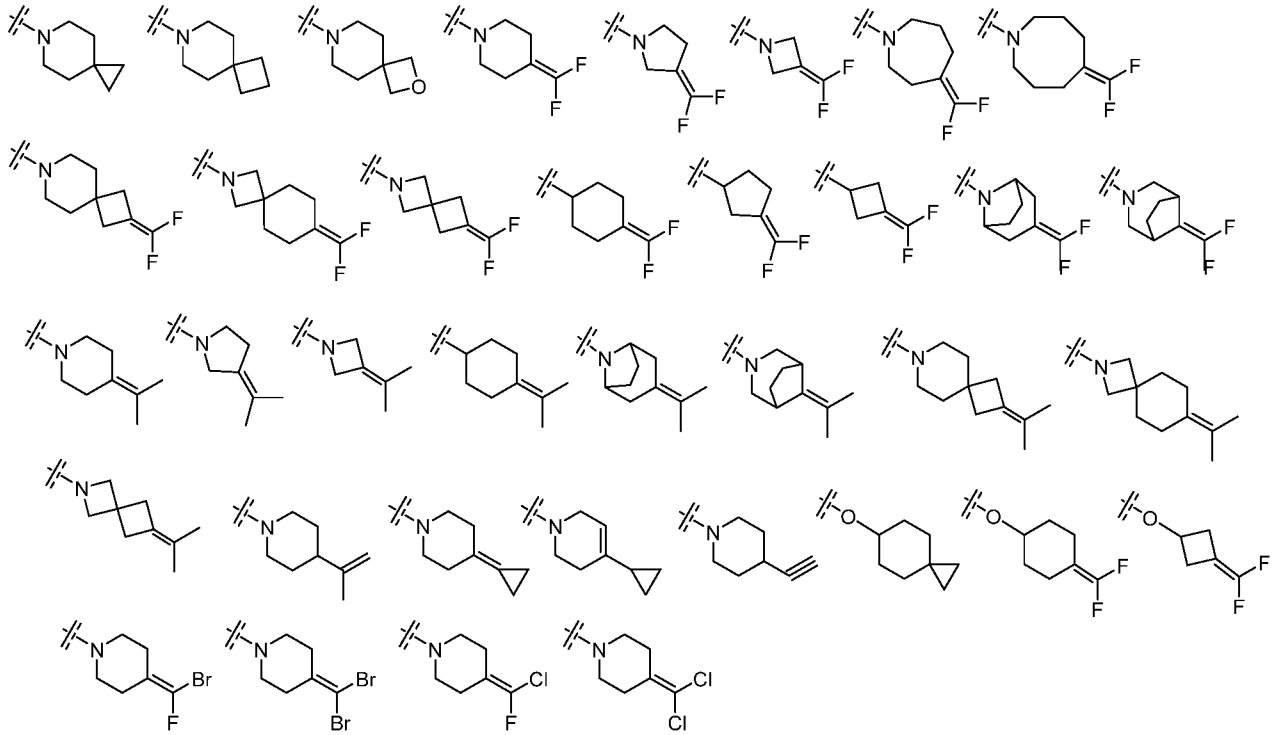
15 除非特别说明，上述的芳基为含有6-12个碳原子的芳香基团；杂芳基为5-至15-元（优选为5-至12-元）杂芳香基团；环状结构为饱和的或不饱和的、含杂原子或不含杂原子的环状基团。

在另一优选例中，式(I)为式(XIa)或式(XIb)：

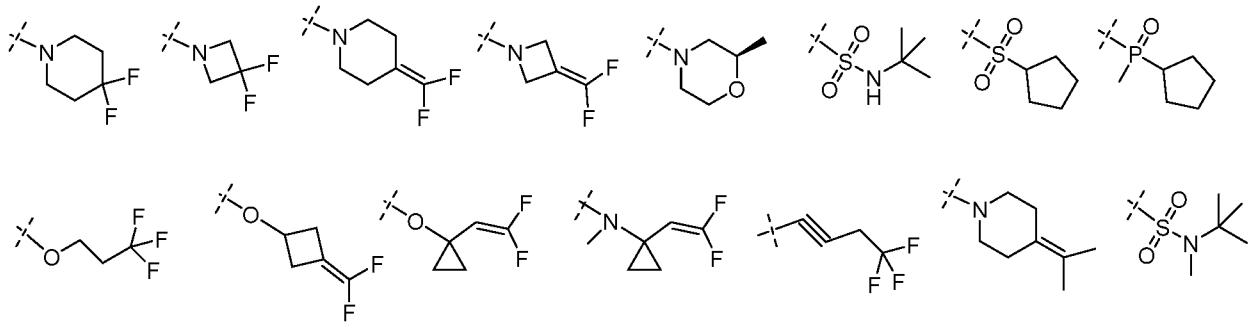


20

其中，片段 或片段 选自下组基团：

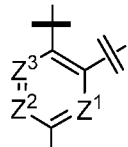


“”表示片段与式(XIa)或式(XIb)化合物其它部分连接的位点；  
A选自下组基团：

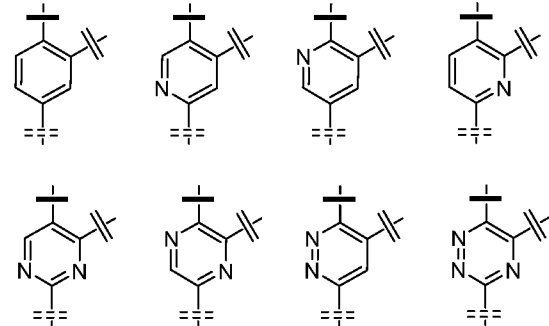


5

“”表示A与式(XIa)或式(XIb)化合物其它部分连接的位点；  
X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>和X<sup>4</sup>的定义如上文中所述；

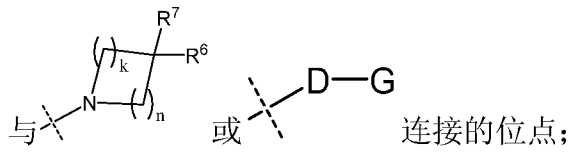


片段 选自下组基团：

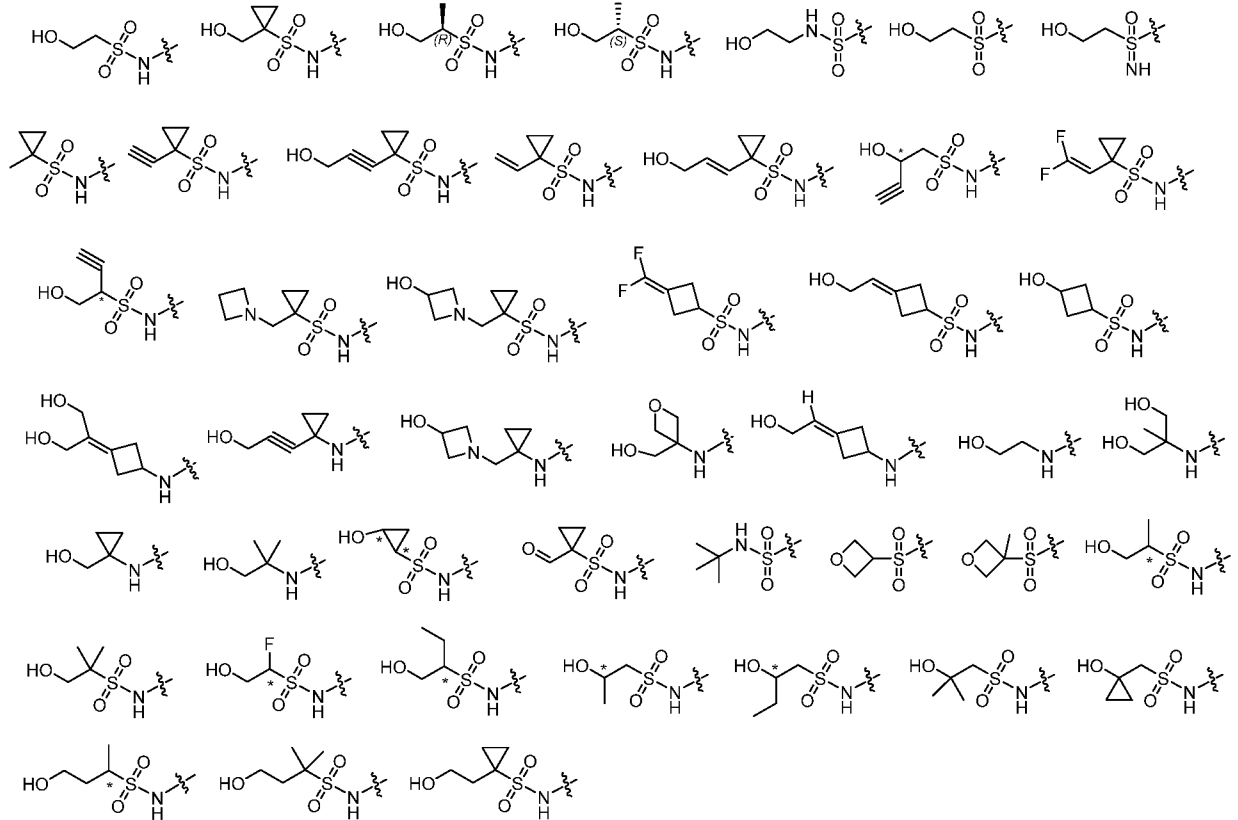




10

“”表示片段与L连接的位点；“”表示片段与Q连接的位点；“”表示片段



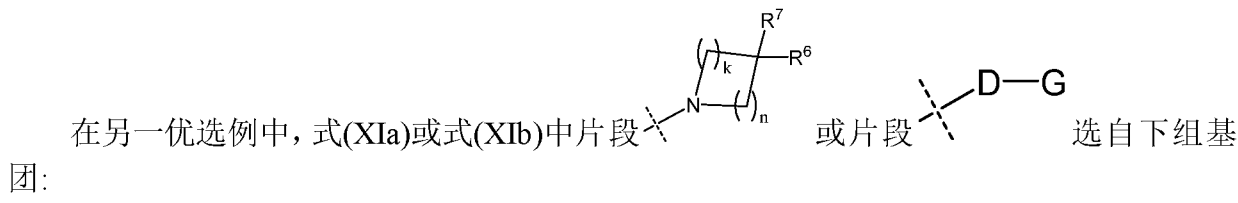
片段  R<sup>8</sup> 选自下组基团:

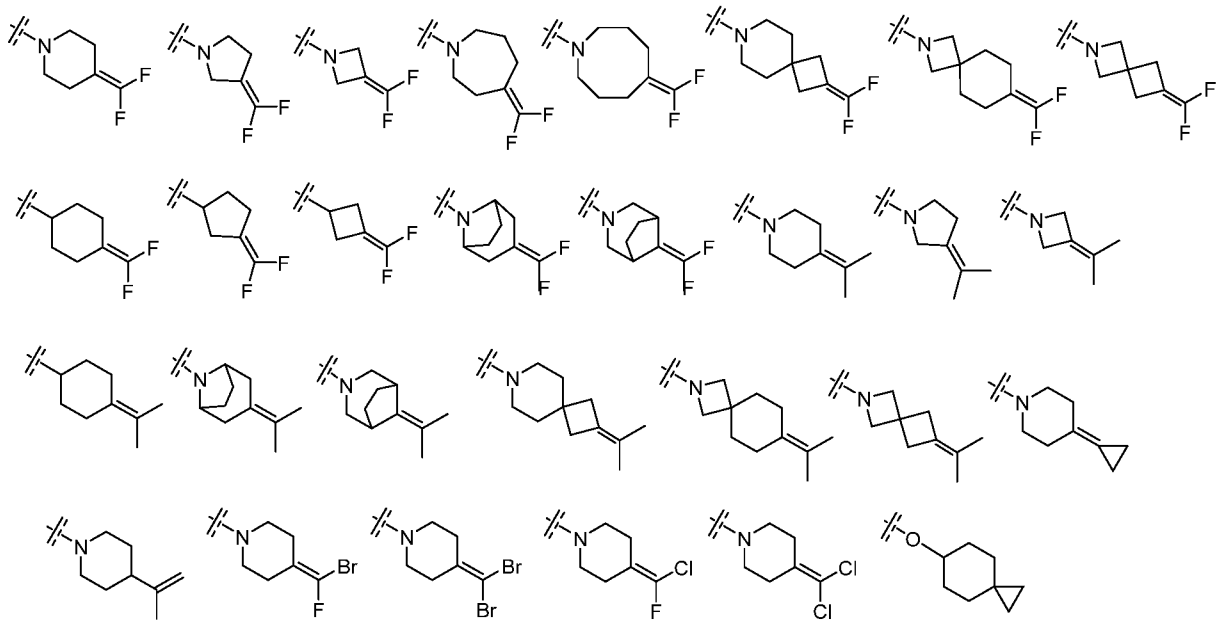


“”表示片段  R<sup>8</sup> 与式(XIa)或式(XIb)化合物其它部分连接的位点;

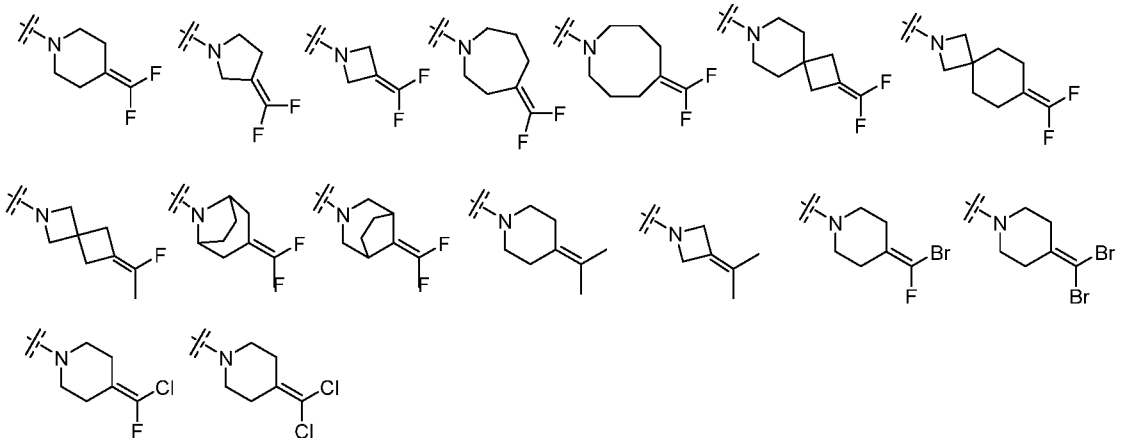
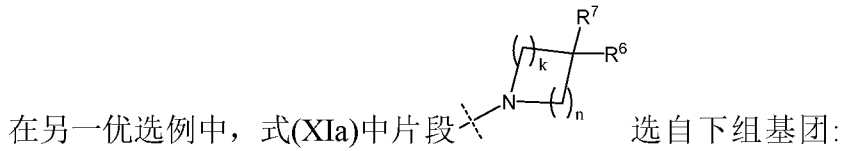
5 L选自-C(O)NH-、-NHC(O)-、-S(O)<sub>2</sub>NH-、或-NHS(O)<sub>2</sub>-;

“\*”表示手性中心。





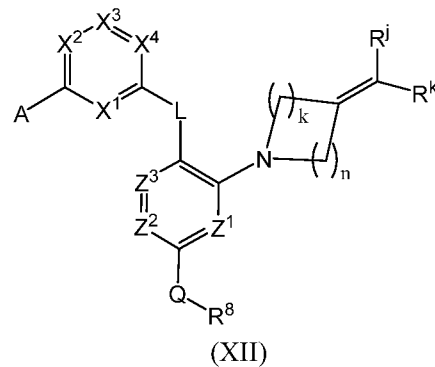
“====”表示片段与式(XIa)或式(XIb)化合物其它部分连接的位点。



5

“====”表示片段与式(XIa)化合物其它部分连接的位点。

在另一优选例中，式(I)为式(XII)：



其中， $R^j$ 和 $R^k$ 各自独立地选自下组：氢、氘、氟、氯、溴、或 $C_{1-4}$ 烷基；

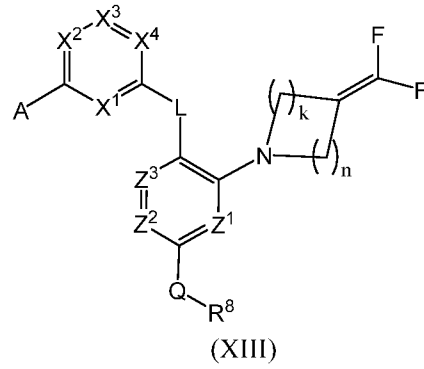
10

$k$ 和 $n$ 选自1、2、3、4、或5；

其余各基团的定义如上文中所述。

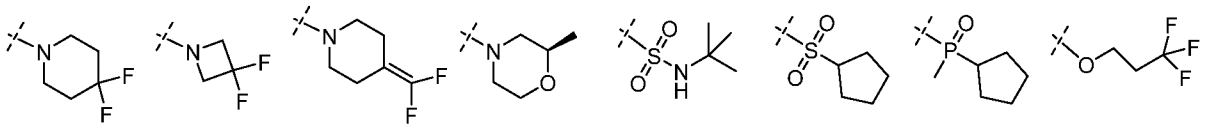


在另一优选例中，式(I)为式(XIII)：



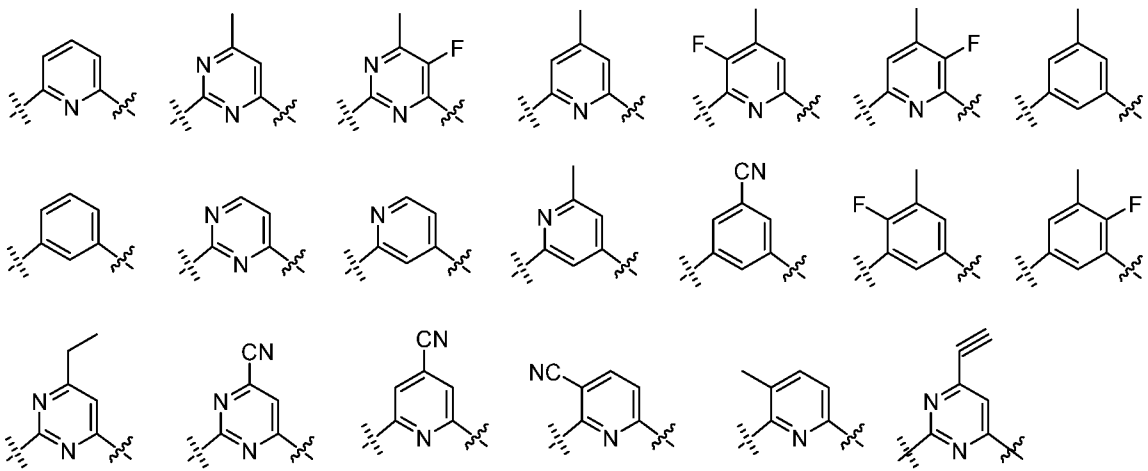
k和n选自1、2、3、或4；

5 A选自下组基团：



“---”表示A与式(XIII)化合物其它部分连接的位点；

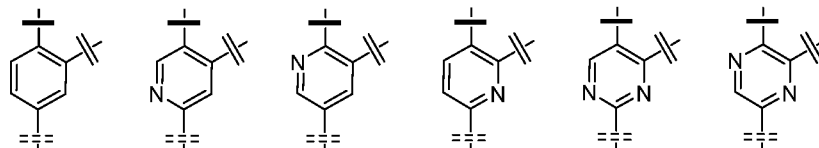
片段 选自下组基团：



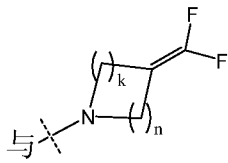
10

“.....”表示片段与A连接的位点；“~”表示与L连接的位点；

片段 选自下组基团：

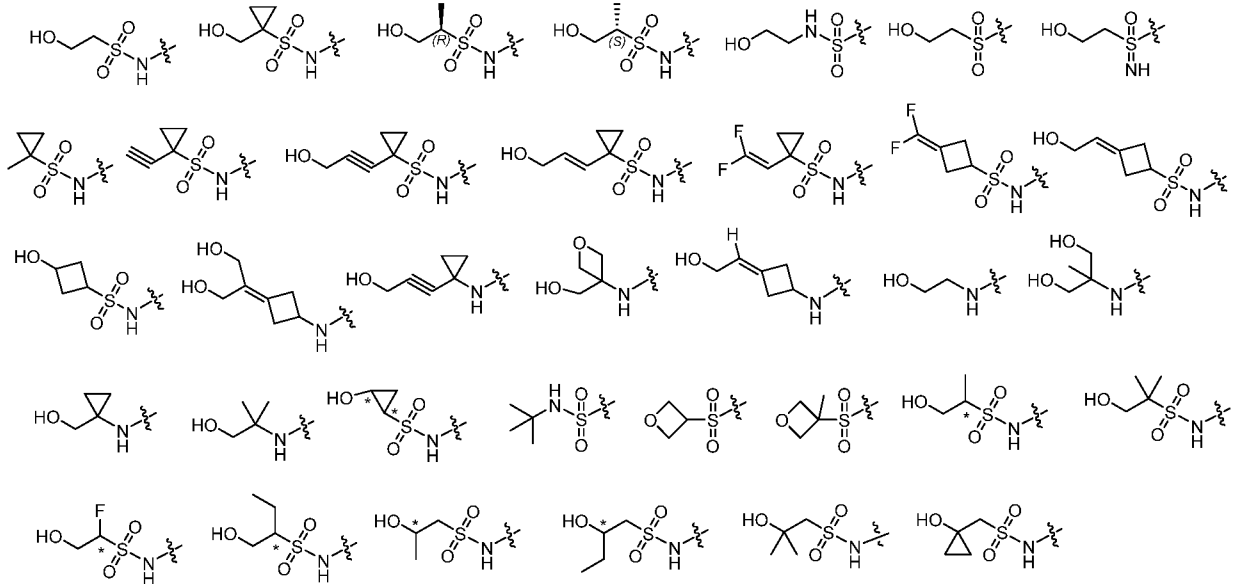


“—”表示片段与L连接的位点；“===”表示片段与Q连接的位点；“==”表示片段



连接的位点;

片段  $\text{Q}-\text{R}^8$  选自下组基团:

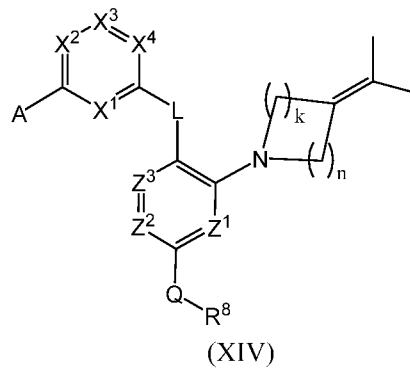


“ $\sim$ ”表示片段  $\text{Q}-\text{R}^8$  与式(XIII)化合物其它部分连接的位点;

5 L选自  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$ 、或  $-\text{NHS}(\text{O})_2-$ ;

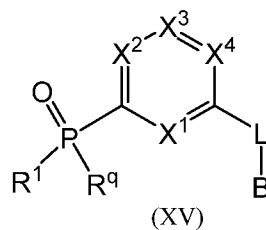
“\*”表示手性中心。

在另一优选例中, 式(I)为式(XIV):



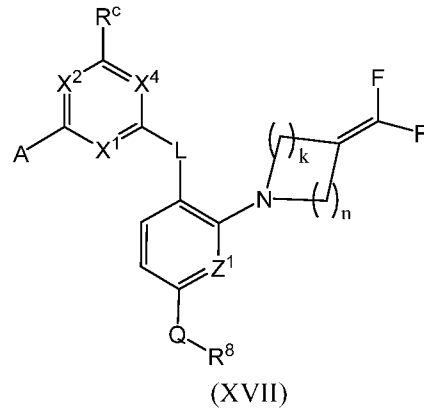
10 各基团的定义如上文中所述。

在另一优选例中, 式(I)为式(XV):



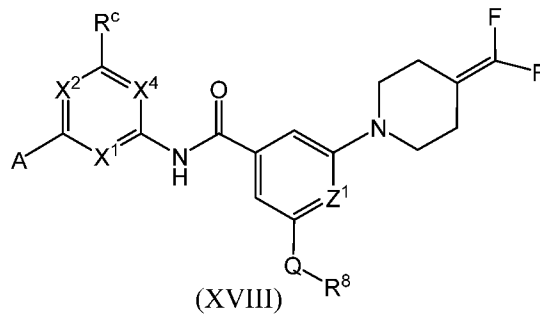
各基团的定义如上文中所述。

在另一优选例中，式(I)为式(XVII)：

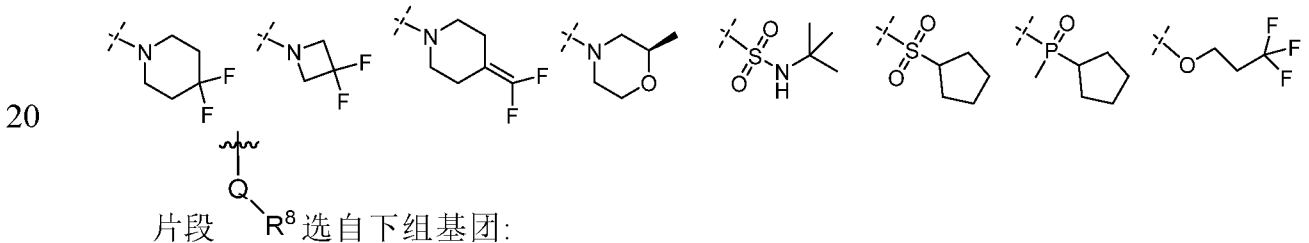


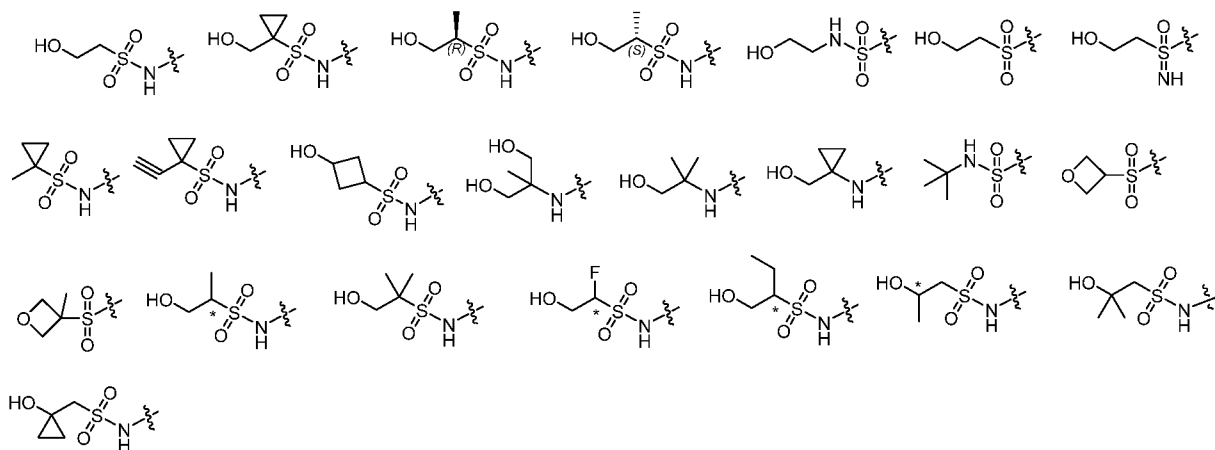
k和n各自独立地选自1或2；

- 5 X<sup>1</sup>选自N、C-H、或C-F；  
 X<sup>2</sup>选自N、C-H、C-F、C-CN、或C-Me；  
 X<sup>4</sup>选自C-H、C-F、或N；  
 Z<sup>1</sup>选自C-H、C-F、或N；  
 R<sup>c</sup>选自氢、卤素、C<sub>1-4</sub>烷基、或CN；  
 10 L选自-C(O)NH-或-NHC(O)-；  
 其余各基团的定义如上文中所述。  
 在另一优选例中，式(I)为式(XVIII)：

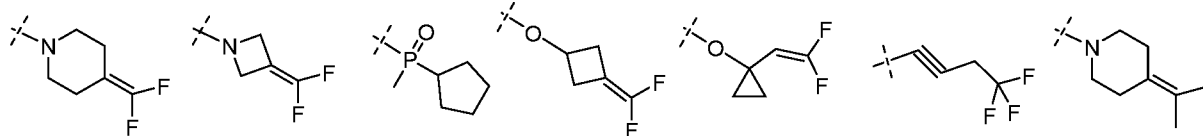


- X<sup>1</sup>选自N、C-H、或C-F；  
 15 X<sup>2</sup>选自N、C-H、C-F、C-CN、或C-Me；  
 X<sup>4</sup>选自C-H、C-F、或N；  
 Z<sup>1</sup>选自C-H、C-F、或N；  
 R<sup>c</sup>选自氢、卤素、甲基、乙基、或CN；  
 A选自下组基团：



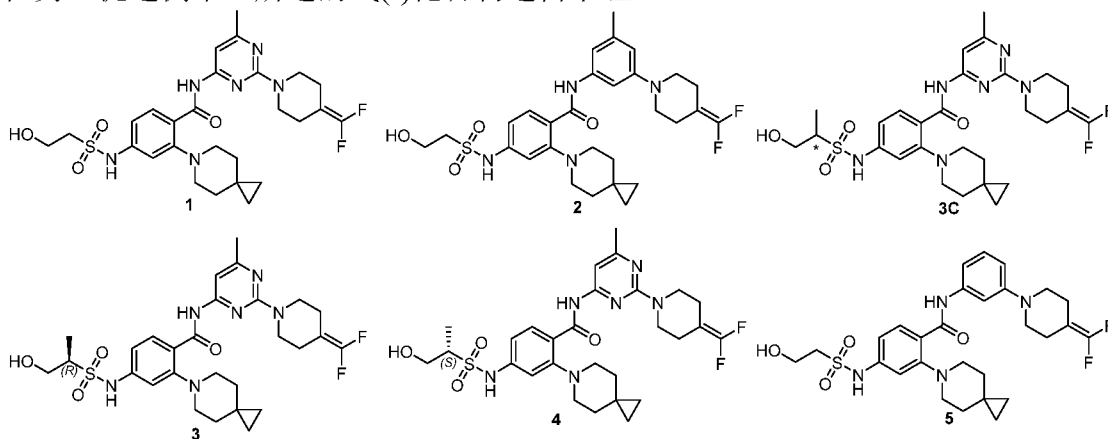


在另一优选例中，式(XIa)或式(XIb)中片段A选自下组基团：

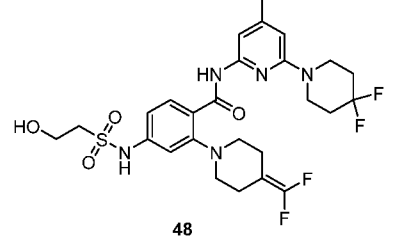
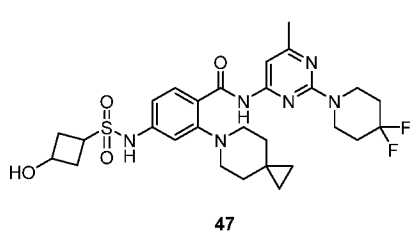
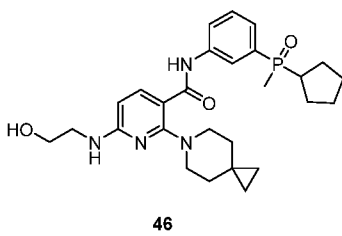
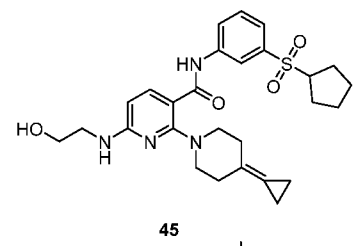
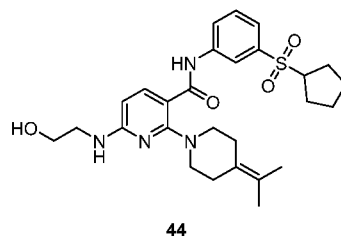
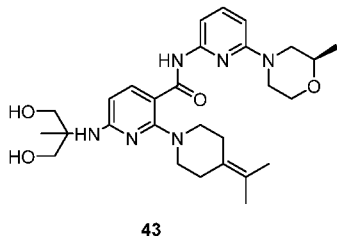
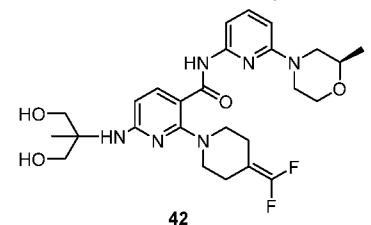
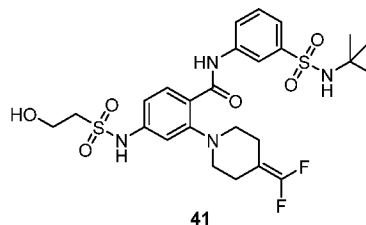
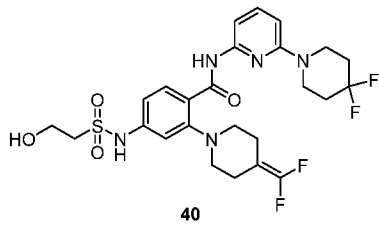
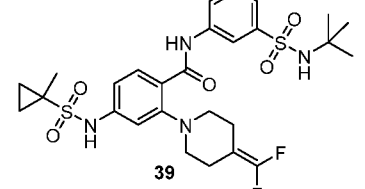
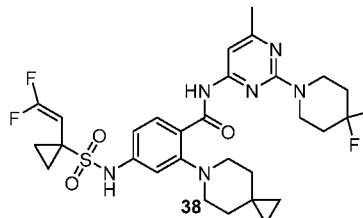
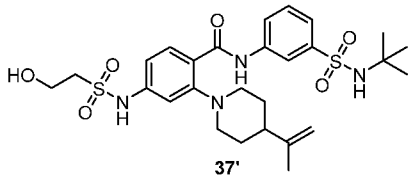
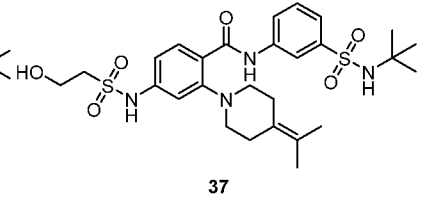
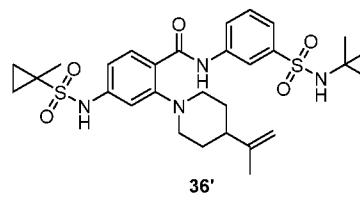
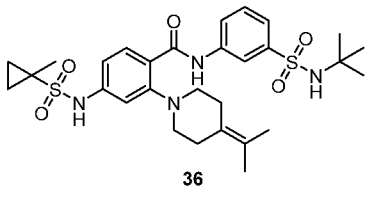
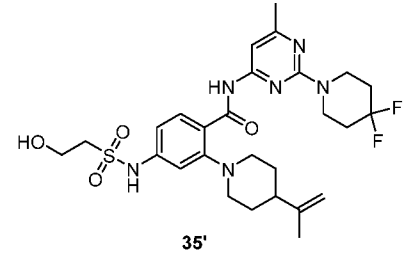
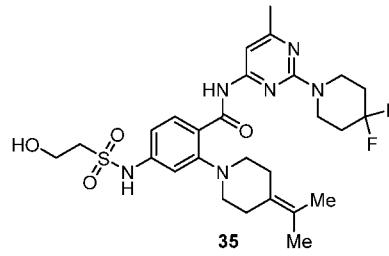
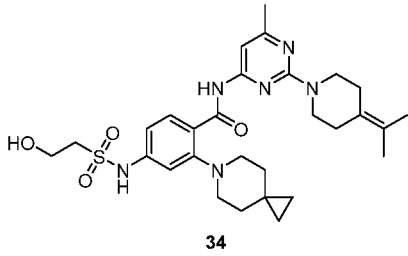
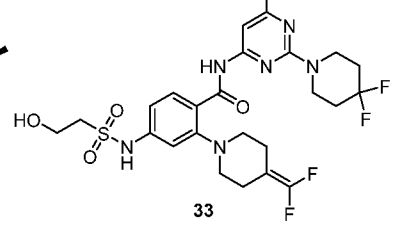
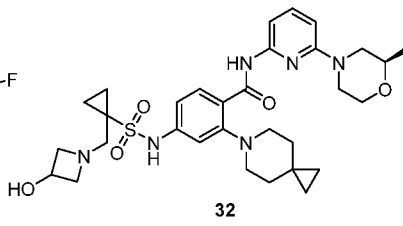
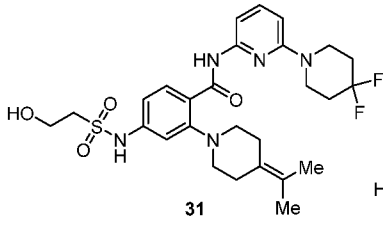
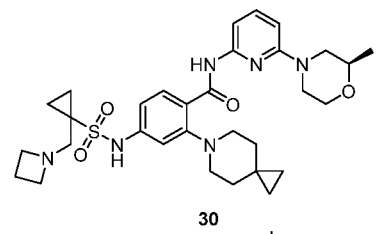
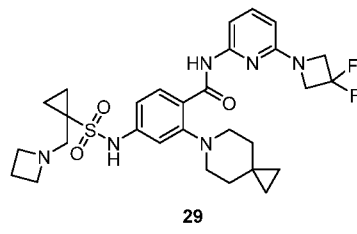
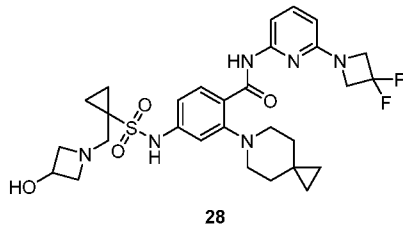


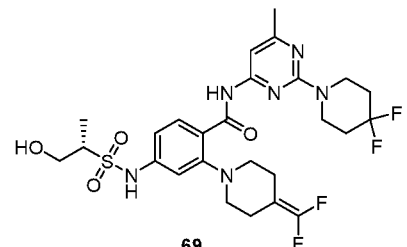
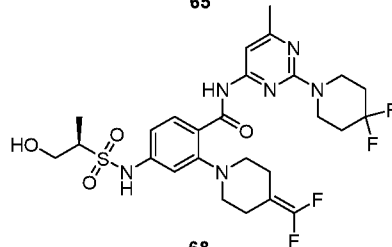
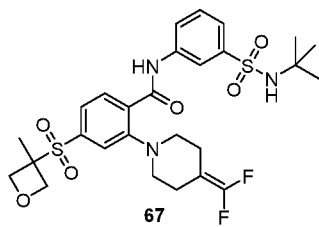
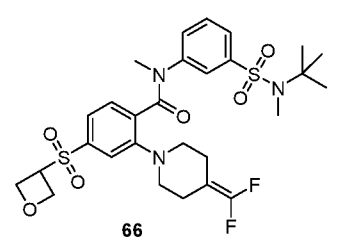
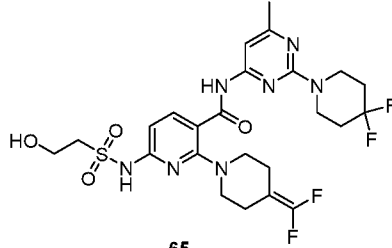
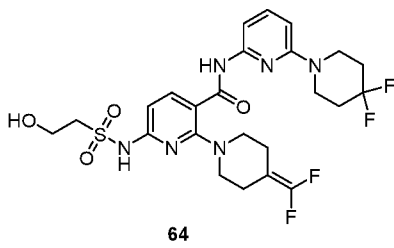
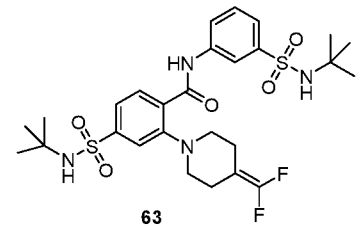
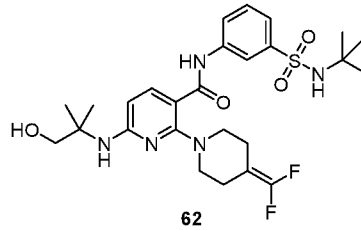
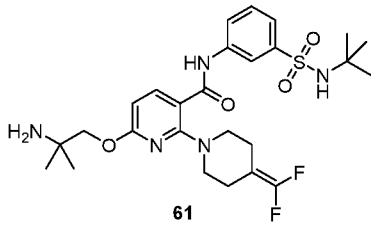
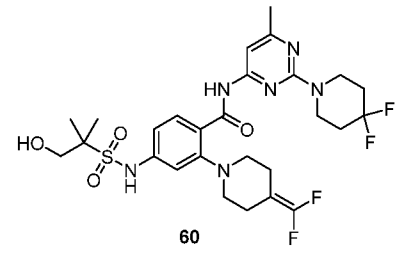
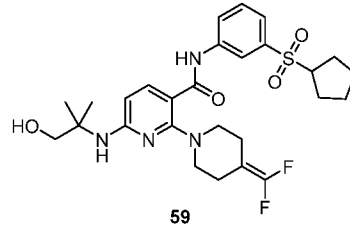
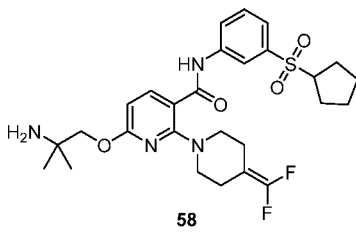
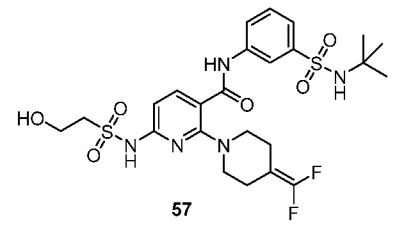
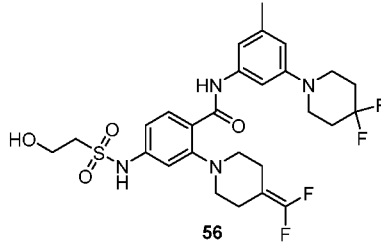
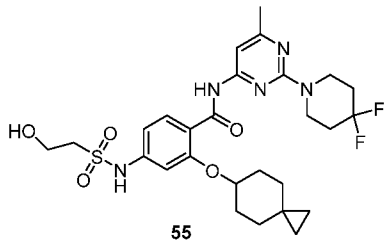
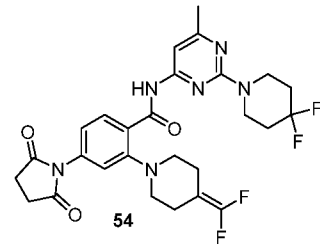
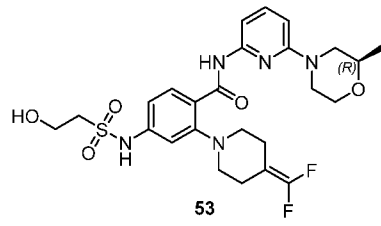
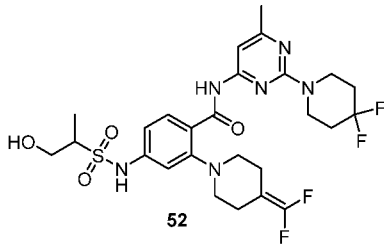
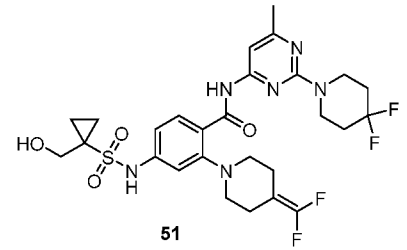
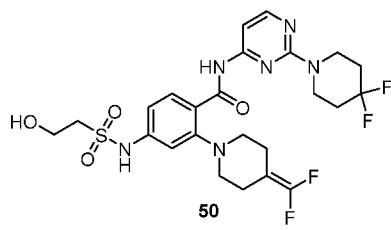
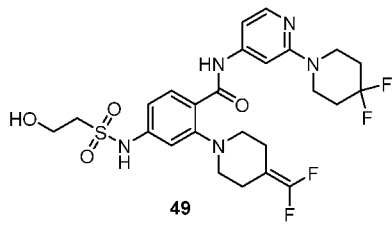
“---”表示A与式(XIa)或式(XIb)化合物其它部分连接的位点；

5 在另一优选例中，所述的式(I)化合物选自下组：



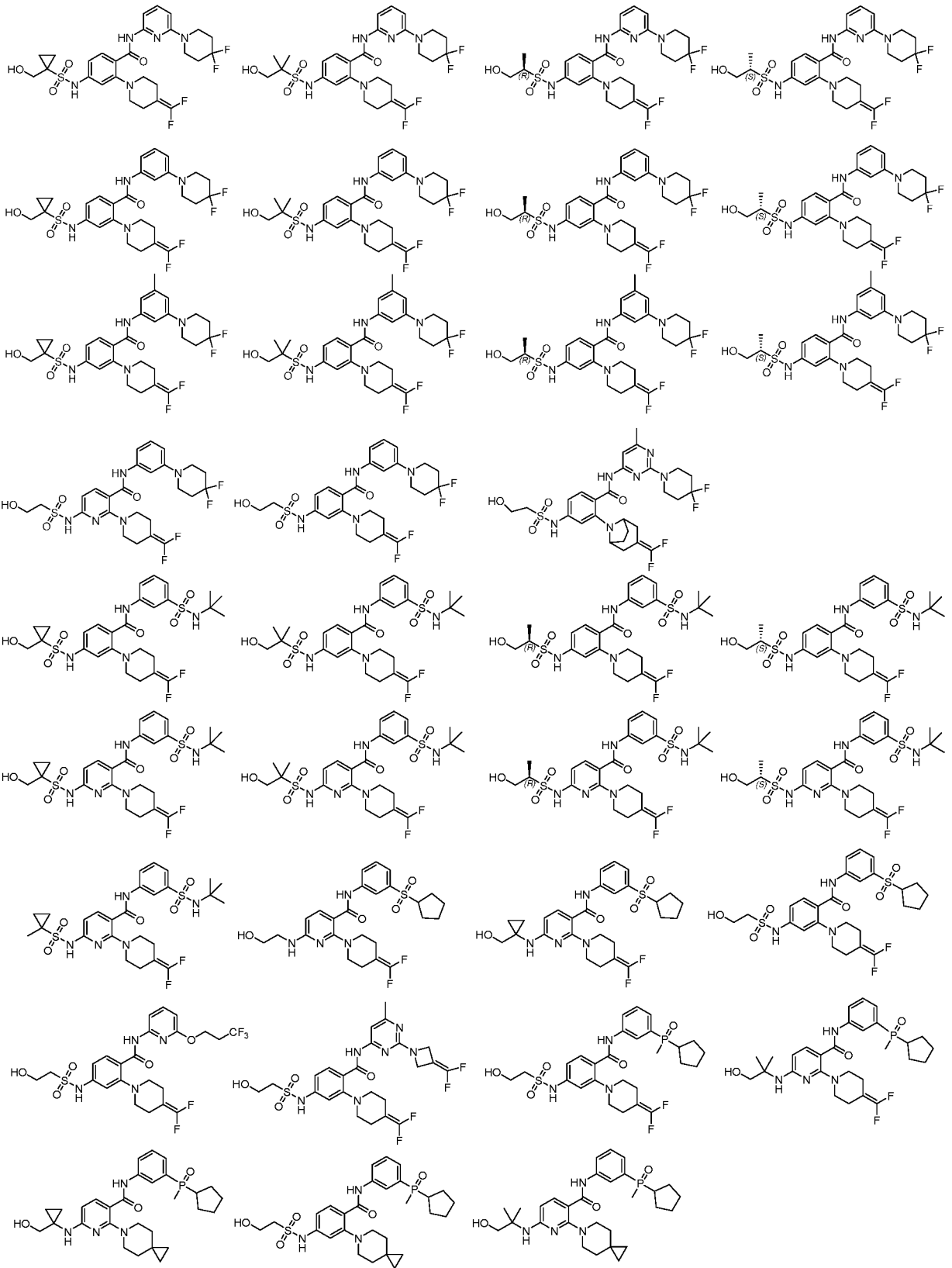


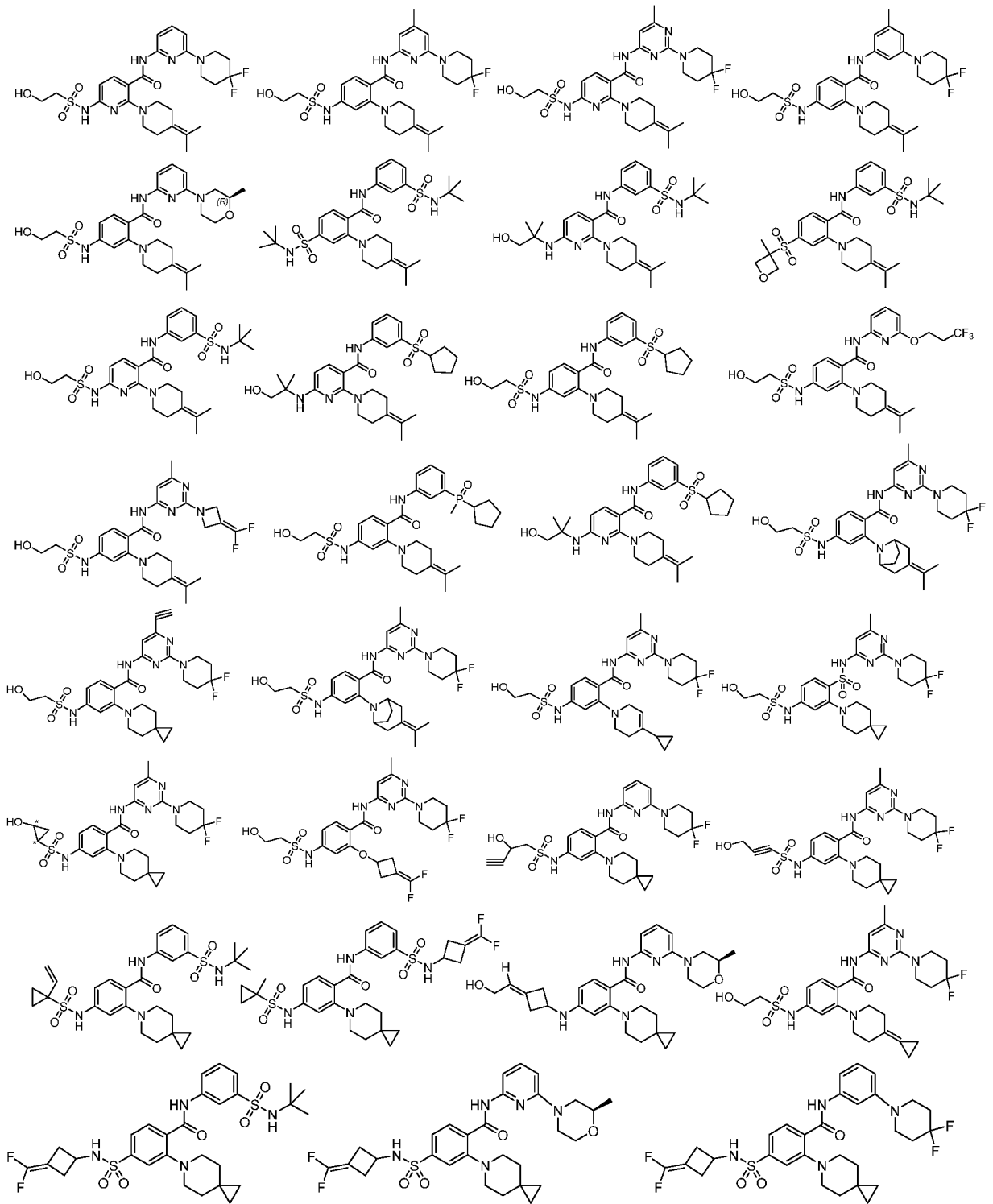


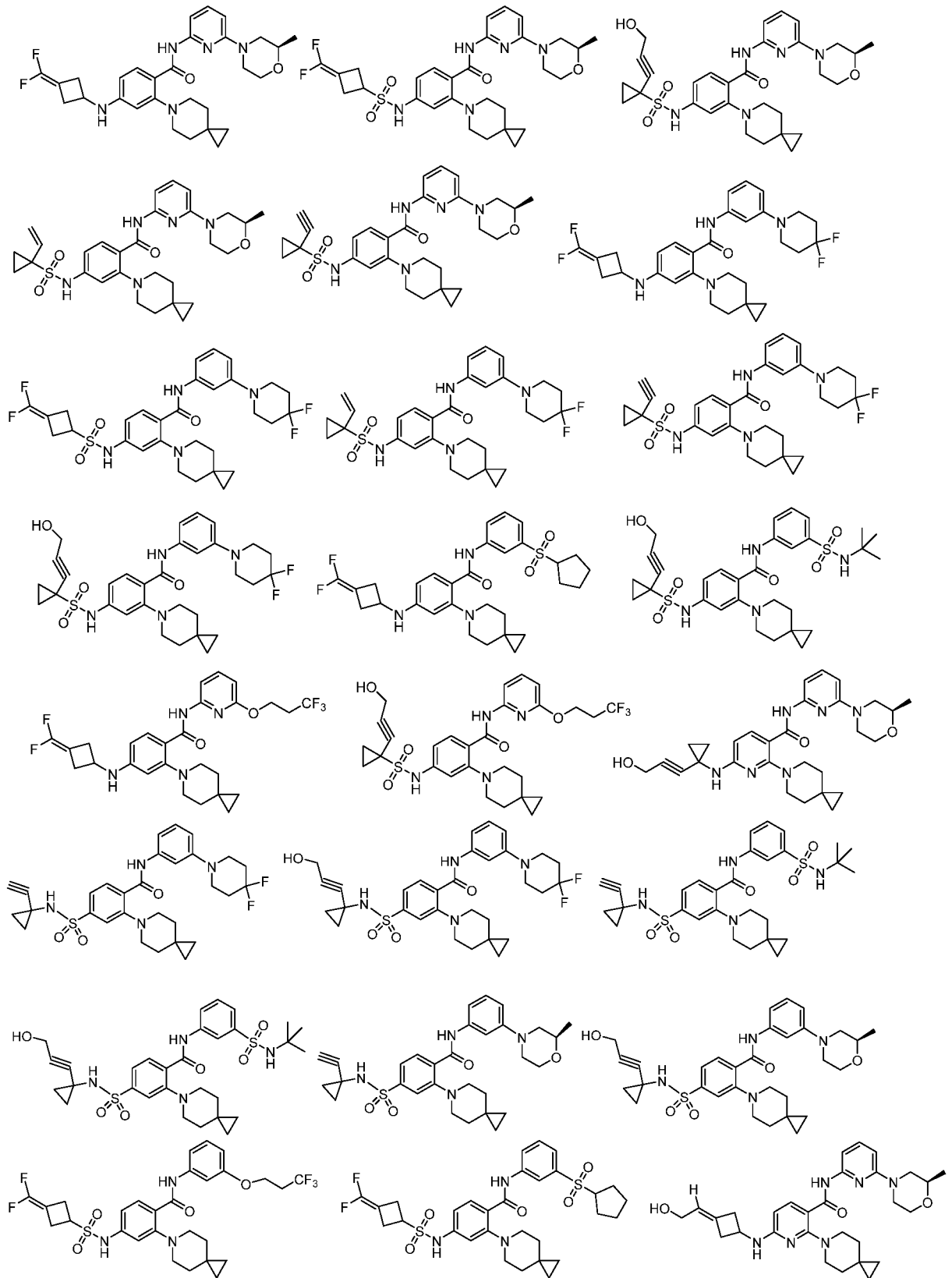


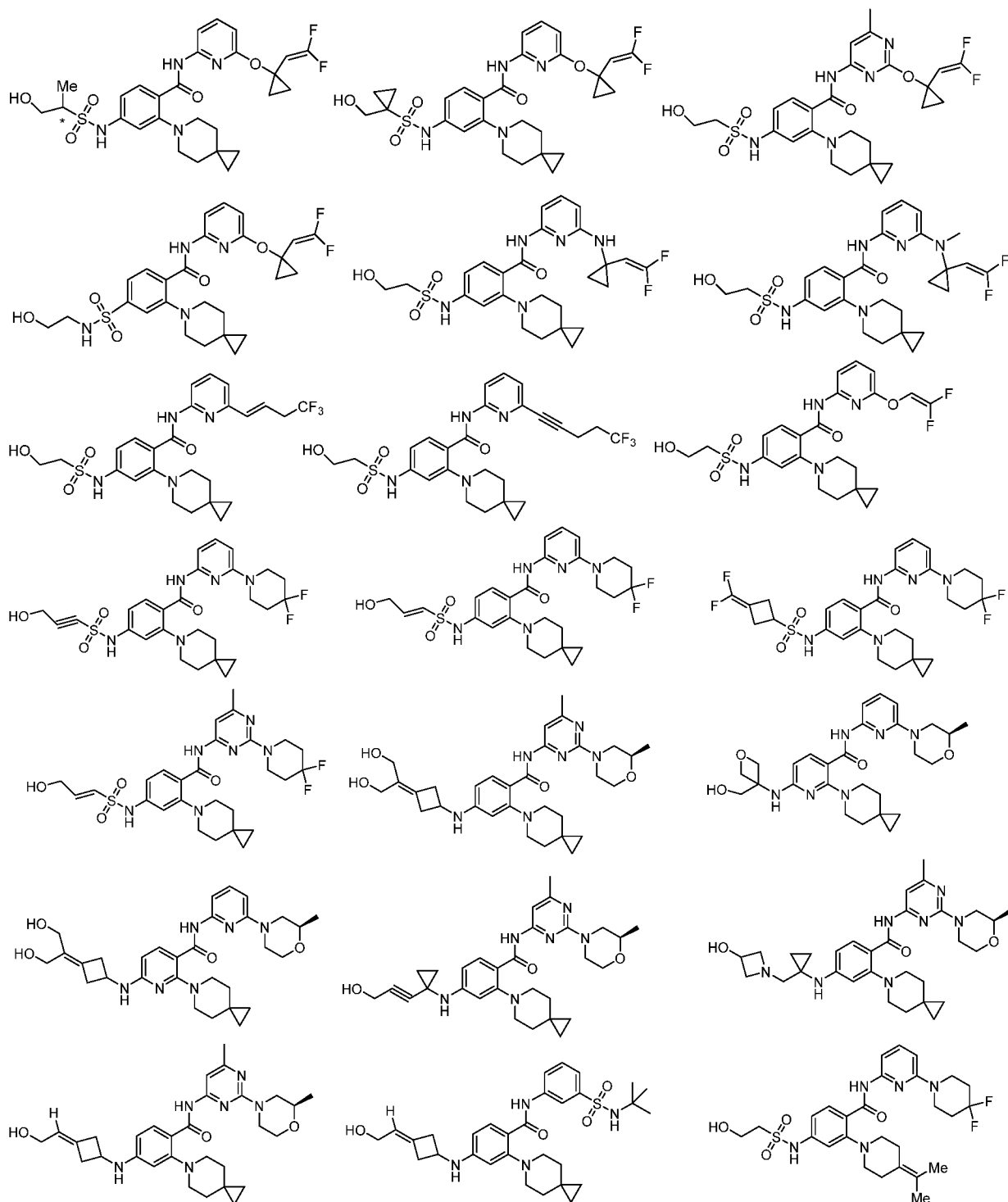












5 “\*”表示手性中心。

本发明的第二方面，提供了一种药物组合物，所述药物组合物包含本发明第一方面所述的化合物，或其光学异构体，药学上可接受的盐，前药，氘代衍生物，水合物，溶剂合物，以及药学上可接受的载体。

10 本发明的第三方面，提供了一种如本发明第一方面所述的化合物，或其光学异构体，药学上可接受的盐，前药，氘代衍生物，水合物，溶剂合物的用途，其用于制备治疗与KIF18A活性或表达量相关的疾病，病症或病状的药物组合物。

在另一优选例中，所述疾病，病症或病状选自下组：非小细胞肺癌、小细胞肺癌、肺腺癌、肺鳞癌、胰腺癌、结肠癌、甲状腺癌、胚胎性横纹肌肉瘤、皮肤颗粒细胞肿瘤、黑色

素瘤、肝细胞癌、肝内胆管癌、直肠癌、膀胱癌、咽喉癌、乳腺癌、前列腺癌、脑瘤、神经胶质细胞瘤、卵巢癌、头颈部鳞癌、宫颈癌、食管癌、肾癌、皮肤癌、胃癌、髓系白血病、淋巴系白血病、骨髓纤维化、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、单核细胞白血病、脾大性红细胞增多、嗜酸性白细胞增多综合征多发性、骨髓癌等各种实体瘤和血液瘤，以及流感病毒等病毒的安装。

### 具体实施方式

本发明人经过长期而深入的研究，意外地发现了一类结构新颖的KIF18A抑制剂，以及它们的制备方法和应用。本发明化合物可以应用于与所述ATP水解酶的活性相关的各种疾病的治疗。基于上述发现，发明人完成了本发明。

### 术语

除特别说明之处，本文中提到的“或”具有与“和/或”相同的意义(指“或”以及“和”)。

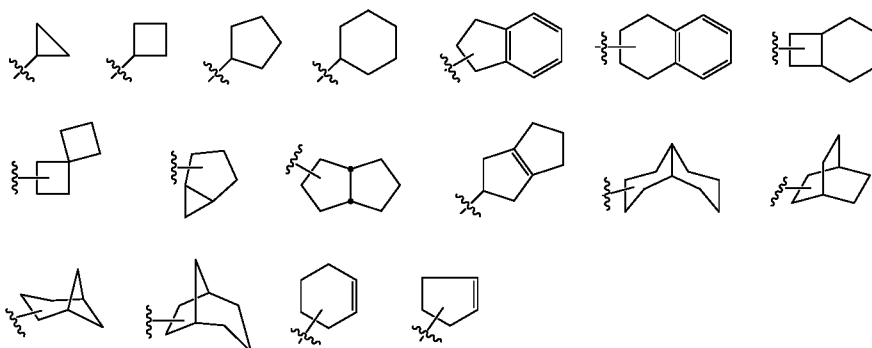
除特别说明之处，本发明的所有化合物之中，各手性碳原子(手性中心)可以任选地为R构型或S构型，或R构型和S构型的混合物。

如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“烷基”指只含碳原子的直链(即，无支链)或支链饱和烃基，或直链和支链组合的基团。当烷基前具有碳原子数限定(如C<sub>1-10</sub>)时，指所述的烷基含有1-10个碳原子。例如，C<sub>1-8</sub>烷基指含有1-8个碳原子的烷基，包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、或类似基团。

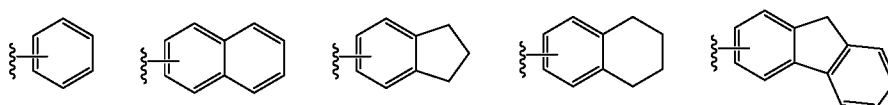
如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“烯基”是指直链或支链，具有至少一个碳-碳双键的碳链基团。烯基可以是取代的或未取代的。当烯基前具有碳原子数限定(如C<sub>2-8</sub>)时，指所述的烯基含有2-8个碳原子。例如，C<sub>2-8</sub>烯基指含有2-8个碳原子烯基，包括乙烯基、丙烯基、1,2-丁烯基、2,3-丁烯基、丁二烯基、或类似基团。

如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“炔基”是指具有至少一个碳-碳三键的脂肪族碳氢基团。所述的炔基可以是直链或支链的，或其组合。当炔基前具有碳原子数限定(如C<sub>2-8</sub>炔基)时，指所述的炔基含有2-8个碳原子。例如，术语“C<sub>2-8</sub>炔基”指具有2-8个碳原子的直链或支链炔基，包括乙炔基、丙炔基、异丙炔基、丁炔基、异丁炔基、仲丁炔基、叔丁炔基、或类似基团。

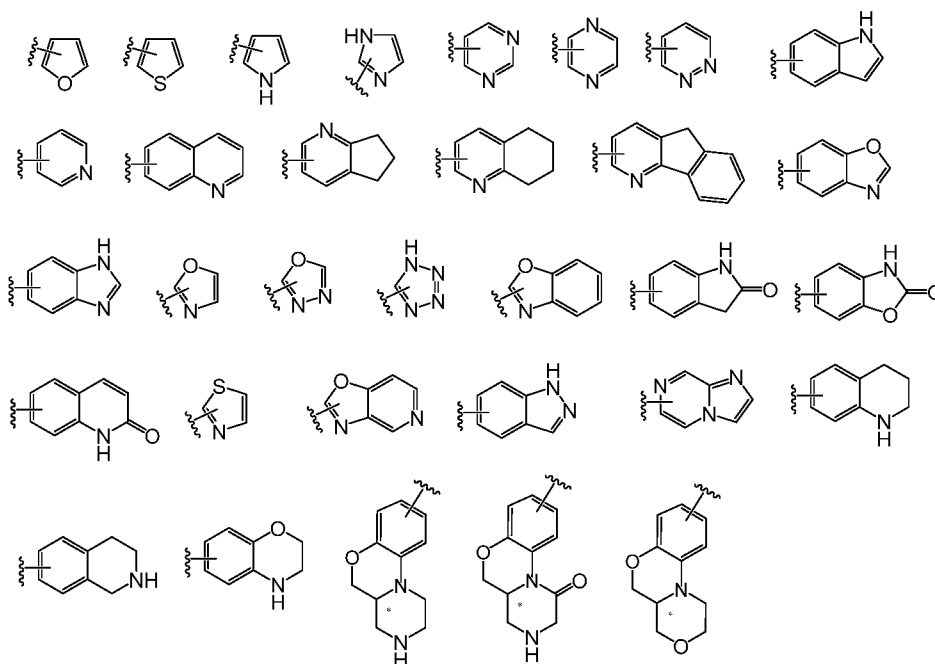
如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“环烷基”指具有饱和的或部分饱和的单元环，二环或多环(稠环、桥环或螺环)环系基团。当某个环烷基前具有碳原子数限定(如C<sub>3-10</sub>)时，指所述的环烷基含有3-10个碳原子。在一些优选实施例中，术语“C<sub>3-8</sub>环烷基”指具有3-8个碳原子的饱和或部分不饱和的单环或二环烷基，包括环丙基、环丁基、环戊基、环庚基、或类似基团。“螺环烷基”指单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的二环或多环基团，这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 $\pi$ 电子系统。“稠环烷基”指系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳二环或多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 $\pi$ 电子系统。“桥环烷基”指任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 $\pi$ 电子系统。所述环烷基所含原子全部为碳原子。如下是环烷基的一些例子，本发明并不局限下述的环烷基。



5 除非有相反陈述，否则下列用在说明书和权利要求书中的术语具有下述含义。“芳基”指具有共轭的 $\pi$ 电子体系的全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团，例如苯基和萘基。所述芳基环可以稠合于其它环状基团(包括饱和和不饱和环)，但不能含有杂原子如氮，氧，或硫，同时连接母体的点必须在具有共轭的 $\pi$ 电子体系的环上的碳原子上。芳基可以是取代的或未取代的。如下是芳基的一些例子，本发明并不局限下述的芳基。



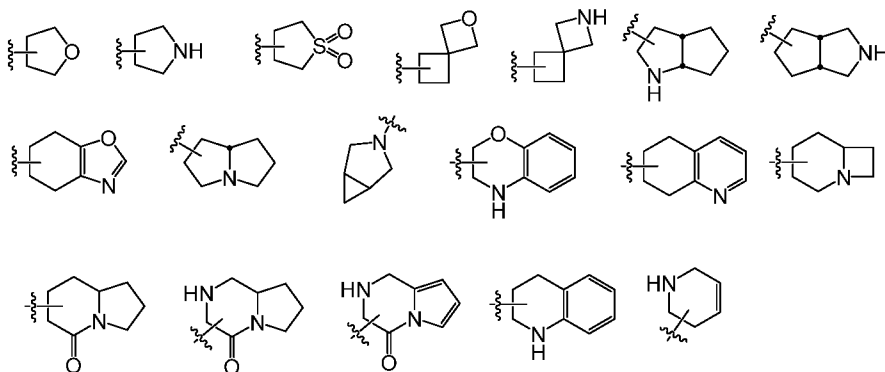
10 “杂芳基”指包含一个到多个杂原子(任选自氮、氧和硫)的具有芳香性的单环或多环基团，或者包含杂环基(含一个到多个杂原子任选自氮、氧和硫)与芳基稠合形成的多环基团，且连接位点位于芳基上。杂芳基可以是任选取代的或未取代的。如下是杂芳基的一些例子，本发明并不局限下述的杂芳基。



15 “杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其中一个或多个环原子选自氮、氧或硫，其余环原子为碳。单环杂环基的非限制性实施例包含吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基。多环杂环基指包括螺环、稠环和桥环的杂环基。“螺环杂环基”指系统中的每个环与体系中的其他环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团，其中一个或多个环原子选自氮、氧或硫，其余环原子为碳。“稠环杂环基”指系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 $\pi$ 电

20

子系统，而且其中一个或多个环原子选自氮、氧或硫，其余环原子为碳。“桥环杂环基”指任意两个环共用两个不直接连接的原子或多环杂环基团，这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 $\pi$ 电子系统，而且其中一个或多个环原子选自氮、氧或硫，其余环原子为碳。如果杂环基里同时有饱和环和芳环存在(比如说饱和环和芳环稠合在一起)，连接到母体的点一定是在饱和的环上。注：当连接到母体的点在芳环上时，称为杂芳基，不称为杂环基。如下是杂环基的一些例子，本发明并不局限下述的杂环基。



如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“卤素”指F、Cl、Br和I。

如本文所用，术语“取代”(在有或无“任意地”修饰时)指特定的基团上的一个或多个氢原子被特定的取代基所取代。特定的取代基为在前文中相应描述的取代基，或各实施例中出现的取代基。除非特别说明，某个任意取代的基团可以在该基团的任何可取代的位点上具有一个选自特定组的取代基，所述的取代基在各个位置上可以是相同或不同的。环状取代基，例如杂环基，可以与另一个环相连，例如环烷基，从而形成螺二环系，即两个环具有一个共用碳原子。本领域技术人员应理解，本发明所预期的取代基的组合是那些稳定的或化学上可实现的组合。所述取代基例如(但并不限于)： $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{2-8}$ 烯基、 $C_{2-8}$ 炔基、 $C_{3-8}$ 环烷基、3-至12-元杂环基，芳基、杂芳基、卤素、羟基、羧基(-COOH)、 $C_{1-8}$ 醛基、 $C_{2-10}$ 酰基、 $C_{2-10}$ 酯基、氨基。

为了方便以及符合常规理解，术语“任意取代”或“任选取代”只适用于能够被取代基所取代的位点，而不包括那些化学上不能实现的取代。

如本文所用，除非特别说明，术语“药学上可接受的盐”指适合与对象(例如，人)的组织接触，而不会产生不适度的副作用的盐。在一些实施例中，本发明的某一化合物的药学上可接受的盐包括具有酸性基团的本发明的化合物的盐(例如，钾盐，钠盐，镁盐，钙盐)或具有碱性基团的本发明的化合物的盐(例如，硫酸盐，盐酸盐，磷酸盐，硝酸盐，碳酸盐)。

### 用途：

本发明提供了一类式(I)化合物，或它们的氘代衍生物、它们的盐、异构体(对映异构体或非对映异构体，如果存在的情况下)、水合物、可药用载体或赋形剂用于抑制KIF18A的用途。

本发明化合物可用作一种KIF18A抑制剂。

本发明是KIF18A的单一抑制剂，通过调节KIF18A的活性达到预防、缓解或治愈疾病的目的。所指疾病包括但不限于：非小细胞肺癌、小细胞肺癌、肺腺癌、肺鳞癌、胰腺癌、结肠癌、甲状腺癌、胚胎性横纹肌肉瘤、皮肤颗粒细胞肿瘤、黑色素瘤、肝细胞癌、肝内胆管癌、直肠癌、膀胱癌、咽喉癌、乳腺癌、前列腺癌、脑瘤、神经胶质细胞瘤、卵巢癌、头颈部鳞癌、宫颈癌、食管癌、肾癌、皮肤癌、胃癌、髓系白血

病、淋巴系白血病、骨髓纤维化、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、单核细胞白血病、脾大性红细胞增多、嗜酸性白细胞增多综合征多发性、骨髓瘤等各种实体瘤和血液瘤，以及流感病毒等病毒的感染。

5 可将本发明化合物及其氘代衍生物，以及药学上可接受的盐或其异构体(如果存在的情况下)或其水合物和/或组合物与药学上可接受的赋形剂或载体配制在一起，得到的组合物可在体内给予哺乳动物，例如男人、妇女和动物，用于治疗病症、症状和疾病。组合物可以是：片剂、丸剂、混悬剂、溶液剂、乳剂、胶囊、气雾剂、无菌注射液。无菌粉末等。一些实施例中，药学上可接受的赋形剂包括微晶纤维素、乳糖、柠檬酸钠、碳酸钙、磷酸氢钙、甘露醇、羟丙基- $\beta$ -环糊精、 $\beta$ -环糊精(增加)、甘氨酸、崩解剂(如淀粉、交联羧甲基纤维素钠、复合硅酸盐和高分子聚乙二醇)，造粒粘合剂(如聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖、明胶和阿拉伯胶)和润滑剂(如硬脂酸镁、甘油和滑石粉)。在优选的实施方式中，所述药物组合物是适于口服的剂型，包括但不限于片剂、溶液剂、混悬液、胶囊剂、颗粒剂、粉剂。向患者施用本发明化合物或药物组合物的量不固定，通常按药用有效量给药。同时，实际给予的化合物的量可由医师根据实际情况决定，包括治疗的病症、选择的给药途径、给予的实际化合物、患者的个体情况等。15 本发明化合物的剂量取决于治疗的具体用途、给药方式、患者状态、医师判断。本发明化合物在药物组合物中的比例或浓度取决于多种因素，包括剂量、理化性质、给药途径等。

20 应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。

### 药物组合物和施用方法

25 由于本发明化合物具有优异的对KIF18A的抑制活性，因此本发明化合物及其各种晶型，药学上可接受的无机或有机盐，水合物或溶剂合物，以及含有本发明化合物为主要活性成分的药物组合物可用于治疗、预防以及缓解与KIF18A活性或表达量相关的疾病。

本发明的药物组合物包含安全有效量范围内的本发明化合物或其药理上可接受的盐及药理上可以接受的赋形剂或载体。其中“安全有效量”指的是：化合物的量足以明显改善病情，而不至于产生严重的副作用。通常，药物组合物含有1-2000mg本发明化合物/剂，更佳地，含有5-200mg本发明化合物/剂。较佳地，所述的“一剂”为一个胶囊或药片。

30 “药学上可以接受的载体”指的是：一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶物质，它们适合于人使用，而且必须有足够的纯度和足够低的毒性。“相容性”在此指的是组合物中各组份能和本发明的化合物以及它们之间相互掺和，而不明显降低化合物的药效。药学上可以接受的载体部分例子有纤维素及其衍生物(如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素钠、纤维素乙酸酯等)、明胶、滑石、固体润滑剂(如硬脂酸、硬脂酸镁)、硫酸钙、植物油(如豆油、芝麻油、花生油、橄榄油等)、多元醇(如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等)、乳化剂(如吐温®)、润湿剂(如十二烷基硫酸钠)、着色剂、调味剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂、无热原水等。35

本发明化合物或药物组合物的施用方式没有特别限制，代表性的施用方式包括(但并不限于)：口服、瘤内、直肠、肠胃外(静脉内、肌肉内或皮下)、和局部给药。

40 用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这些固体剂型中，活性化合物与至少一种常规惰性赋形剂(或载体)混合，如柠檬酸钠或磷酸二钙，或与下述成分混合：(a) 填料或增容剂，例如，淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸；(b) 粘



合剂,例如,羟甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶;(c) 保湿剂,例如,甘油;(d) 崩解剂,例如,琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、某些复合硅酸盐、和碳酸钠;(e) 缓溶剂,例如石蜡;(f) 吸收加速剂,例如,季胺化合物;(g) 润湿剂,例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;(h) 吸附剂,例如,高岭土;和(i) 润滑剂,例如,滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠,或其混合物。胶囊剂、片剂和丸剂中,剂型也可包含缓冲剂。

固体剂型如片剂、糖丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂可采用包衣和壳材制备,如肠衣和其它本领域公知的材料。它们可包含不透明剂,并且,这种组合物中活性化合物或化合物的释放可以延迟的方式在消化道内的某一部分中释放。可采用的包埋组分的实例是聚合物物质和蜡类物质。必要时,活性化合物也可与上述赋形剂中的一种或多种形成微胶囊形式。

用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆或酞剂。除了活性化合物外,液体剂型可包含本领域中常规采用的惰性稀释剂,如水或其它溶剂,增溶剂和乳化剂,例如,乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺以及油,特别是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油或这些物质的混合物等。

除了这些惰性稀释剂外,组合物也可包含助剂,如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

除了活性化合物外,悬浮液可包含悬浮剂,例如,乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、甲醇铝和琼脂或这些物质的混合物等。

用于肠胃外注射的组合物可包含生理上可接受的无菌含水或无水溶液、分散液、悬浮液或乳液,和用于重新溶解成无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。适宜的含水和非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂包括水、乙醇、多元醇及其适宜的混合物。

用于局部给药的本发明化合物的剂型包括软膏剂、散剂、贴剂、喷射剂和吸入剂。活性成分在无菌条件下与生理上可接受的载体及任何防腐剂、缓冲剂,或必要时可能需要的推进剂一起混合。

本发明化合物可以单独给药,或者与其他药学上可接受的化合物联合给药。

使用药物组合物时,是将安全有效量的本发明化合物适用于需要治疗的哺乳动物(如人),其中施用剂量为药学上认为的有效给药剂量,对于60kg体重的人而言,日给药剂量通常为1~2000mg,优选5~500mg。当然,具体剂量还应考虑给药途径、病人健康状况等因素,这些都是熟练医师技能范围内的。

#### 本发明的主要优点包括:

1. 提供了一种如式I所示的化合物。

2. 提供了一种结构新颖的KIF18A抑制剂,及其制备和应用,所述的抑制剂在极低浓度下即可抑制KIF18A的活性。

3. 提供了一种口服吸收良好的KIF18A抑制剂。

4. 提供了一类治疗与KIF18A活性相关疾病的药物组合物。

下面结合具体实施例,进一步阐述本发明。应理解,这些实施例仅用于说明本发明而不用来限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件,或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明,否则百分比和份数按重量计算。

本发明的部分代表性化合物可以通过下面合成方法制备而得，下述各反应式中，各步骤的试剂和条件可以选用本领域进行该类制备方法常规的试剂或条件，在本发明的化合物结构公开后，上述选择可以由本领域技术人员根据本领域知识进行

## 5 缩写

Ac = 乙酰基

Boc = 叔丁氧羰基

*t*-BuOK = 叔丁醇钾*m*-CPBA = 3-氯过氧苯甲酸

10 DAST = 二乙胺基三氟化硫

DCM = 二氯甲烷

DIPEA or DIEA = *N,N*-二异丙基乙胺

DIBAL-H = 二异丁基氢化铝

DMF = *N,N*-二甲基甲酰胺

15 DMSO = 二甲基亚砷

EtOAc or EA = 乙酸乙酯

HATU = *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲)

LiHMDS = 双三甲基硅基胺基锂

Me = 甲基

20 NMP = *N*-甲基吡咯烷酮

Ph = 苯基

*i*-PrOH = 异丙醇

TBAF = 四正丁基氟化铵

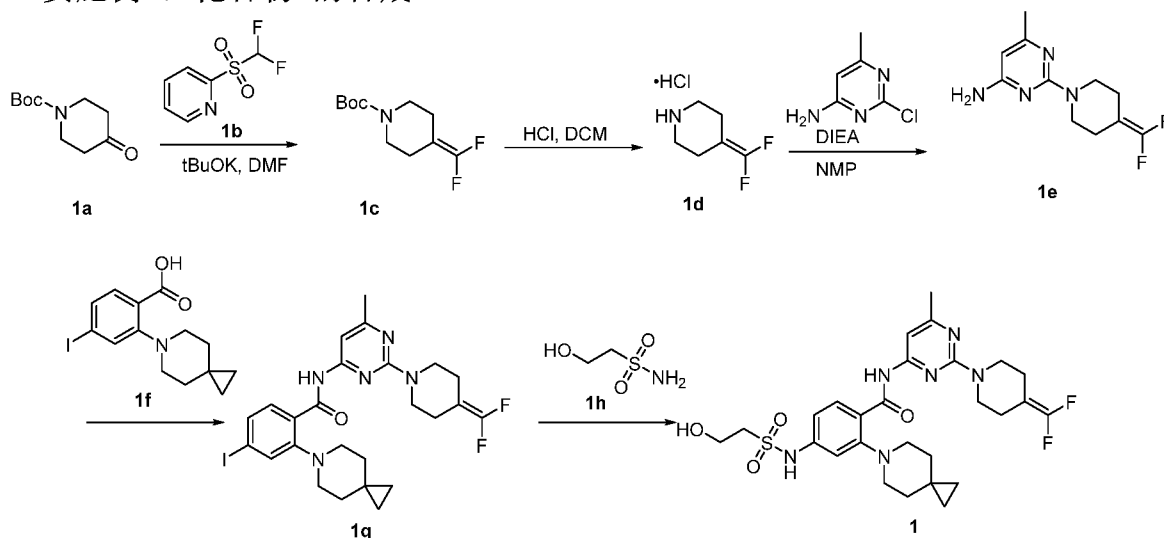
TIPS = 三异丙基硅基

25 TEA = 三乙胺

TFA = 三氟乙酸

THF = 四氢呋喃

## 实施例1：化合物1的合成



30

在-50 °C至-60 °C下，向叔丁醇钾（1.7 g，15.05 mmol）的无水DMF（15 mL）混合物中滴加化合物**1a**（2 g，10.03 mmol）和化合物**1b**（1.63 g，8.36 mmol）的无水DMF（10 mL）溶液。然后该温度下继续搅拌30分钟。在-50 °C下依次饱和碳酸氢钠水溶液（5 mL）和3M 盐酸（13 mL），然后将反应液自然升至室温。加水（80 mL）后用乙酸乙酯（150 mL）萃取三次，合并的有机相经无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到无色油状化合物**1c**（1.75 g，收率75%）。

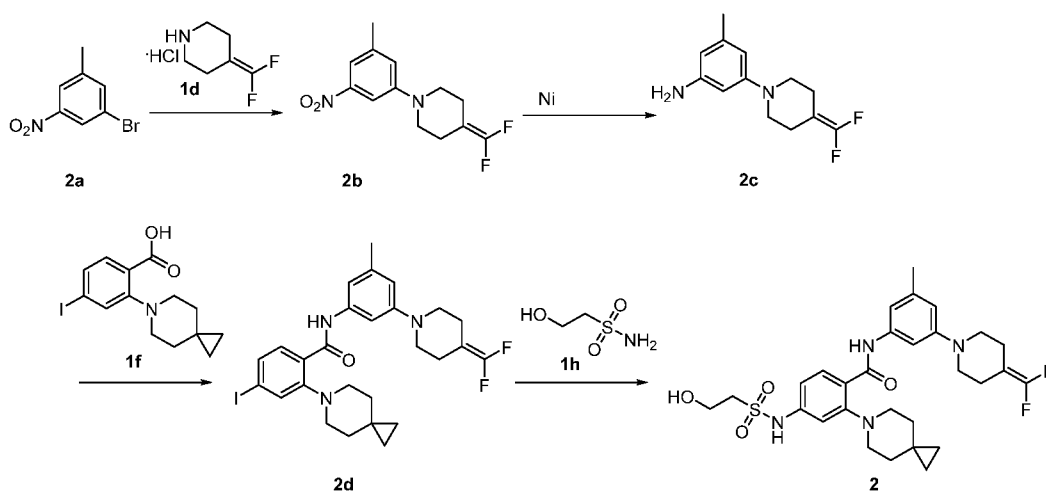
在室温下向化合物**1c**（1 g，4.28 mmol）的二氯甲烷（10 mL）溶液中加入4 M氯化氢的二氧六环溶液（3 mL）。然后在室温下搅拌4小时。反应液减压浓缩，所得固体经二氯甲烷淋洗、干燥得到白色固体产品（520.8 mg，收率90%）。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.32 (br, 2H), 3.07 (t, *J* = 5.5 Hz, 4H), 2.38 (t, *J* = 5.5 Hz, 4H) ppm。

将化合物2-氯-4-氨基-6-甲基嘧啶（200 mg，1.39 mmol）溶于NMP（2 mL）中，加入化合物**1d**（307 mg，1.81 mmol）和*N,N*-二异丙基乙胺（540 mg，4.18 mmol）。将反应混合物置于封管中，于140 °C反应8小时。反应液冷却至室温后，加入水（5 mL）淬灭反应，混合物用乙酸乙酯（15 mL×3）萃取，有机层合并后经饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得粗品经硅胶柱层析分离纯化（石油醚:乙酸乙酯 = 10:1）得到白色固体化合物**1e**（140 mg，收率40%）。MS *m/z* 241.4 [M+H]<sup>+</sup>。

采用专利WO2020/132648中的方法合成化合物**1f**。将化合物**1e**（67 mg，0.28 mmol）溶于乙腈（2 mL）中，加入化合物**1f**（100 mg，0.28 mmol）、*N,N*-二异丙基乙胺（108 mg，0.84 mmol）和HATU（160 mg，0.42 mmol）后室温反应12小时。加水（5 mL）淬灭反应，混合物以乙酸乙酯（10 mL×3）萃取，有机层合并后经饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得粗品经硅胶柱层析分离纯化（石油醚:乙酸乙酯 = 20:1）得到白色固体化合物**1g**（40 mg，收率25%）。MS *m/z* 580.5[M+H]<sup>+</sup>。

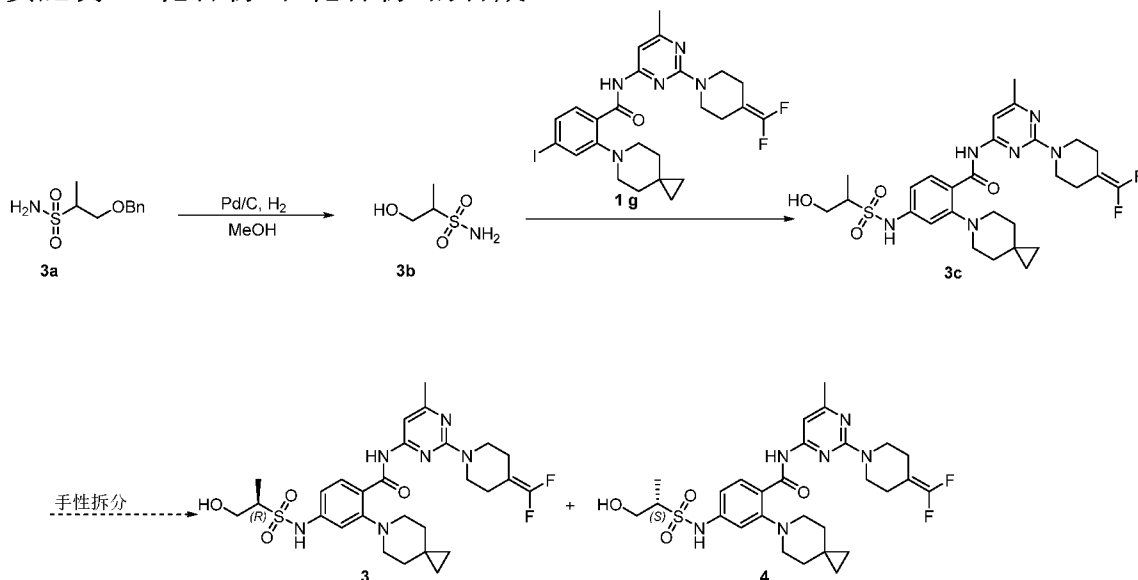
将化合物**1h**（7.50 mg，0.06 mmol）溶于DMF（2 mL）中，加入肌氨酸（0.60 mg，0.008 mmol）、碘化亚铜（1.40 mg，0.008 mmol）和磷酸钾（19 mg，0.09 mmol）后于封管中氮气氛围下50 °C反应5分钟。再加入化合物**1g**（20 mg，0.03 mmol），在氮气氛围下100 °C反应4小时。用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，用乙酸乙酯（5 mL×3）萃取，有机层合并后经饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得粗品经制备型薄层板分离纯化（石油醚:乙酸乙酯 = 1:1）得到白色固体化合物**1**（5 mg，收率24%）。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.11 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 3.94 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.90-3.87 (m, 4H), 3.36 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.07 (t, *J* = 5.5 Hz, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.23 (t, *J* = 5.5 Hz, 4H), 2.01-1.56 (m, 4H), 0.44 (s, 4H) ppm。MS *m/z* 577.6 [M+H]<sup>+</sup>。

## 实施例2：化合物2的合成



以化合物**2a**为原料经过偶联反应和还原反应得到化合物**2c**，化合物**2c**与化合物**1f**经过酰化反应得到化合物**2d**，再采用偶联反应得到化合物**2**。

### 实施例3：化合物3和化合物4的合成



5

采用文献 (Organic Letters, 2014, 16, 6248-6251) 中的方法合成化合物**3a**。将化合物**3a** (140 mg, 0.09 mmol) 溶于甲醇 (10 mL) 中，加入10% 钯碳 (100 mg)，氢气氛围下室温反应12小时。固体经过滤除去，滤液减压浓缩，所得粗品经硅胶柱层析分离纯化 (二氯甲烷:甲醇 =15:1) 得到无色液体化合物**3b** (50 mg, 收率59%)。

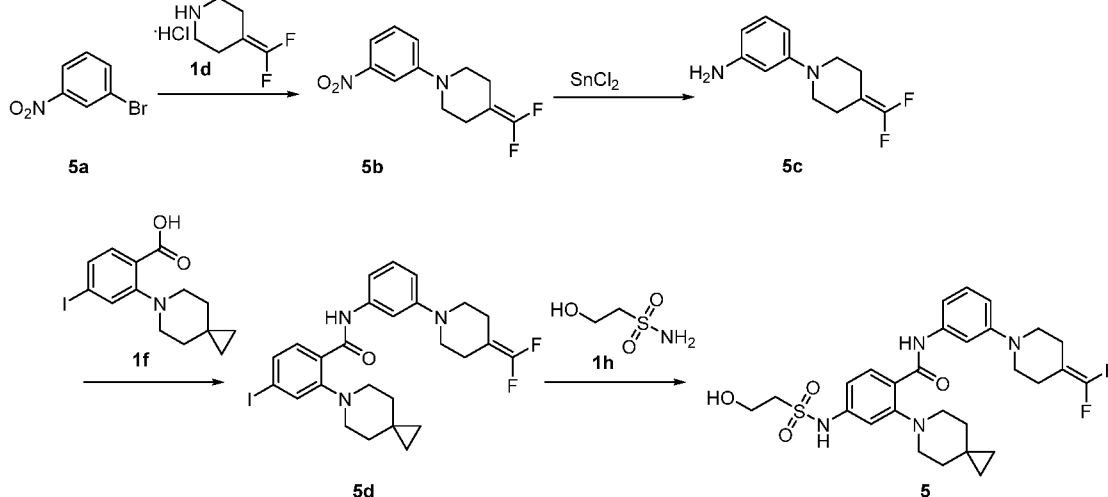
10

将化合物**3b** (4.20 mg, 0.03 mmol) 溶于DMF (0.5 mL) 中，加入肌氨酸 (0.45 mg, 0.005 mmol)、碘化亚铜 (0.80 mg, 0.005 mmol) 和磷酸钾 (12 mg, 0.06 mmol) 后于封管中氮气氛围下50℃反应5分钟。再加入化合物**1g** (14 mg, 0.02 mmol)，反应于氮气氛围下100℃反应4小时。用饱和氯化铵水溶液淬灭反应，用乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取，有机层合并后经饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 =1:1) 得到白色固体化合物**3c** (6.20 mg, 收率43%，外消旋体)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.40 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.88-3.82 (m, 4H), 3.81-3.78 (m, 1H), 3.49-3.46 (m, 1H), 3.23-3.16 (m, 1H), 3.03-2.92 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.22-2.12 (m, 4H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.87-1.49 (m, 4H), 1.26 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.39 (s, 4H) ppm。MS *m/z* 591.7 [M+H]<sup>+</sup>。化合物**3c**可以通过手性拆分的方法得到化合物**3**和

20

化合物4。

#### 实施例4：化合物5的合成



将化合物**5a** (101 mg, 0.5 mmol)、化合物**1d** (66.5 mg, 0.5 mmol)、2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯 (47 mg, 0.1 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (46 mg, 0.05 mmol) 和叔丁醇钾 (112 mg, 1.0 mmol) 在氮气保护下溶于甲苯 (2.5 mL) 中后升温至 90 °C 反应 16 小时。反应液减压浓缩, 所得粗品经硅胶柱色谱分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯=90:10) 得到化合物**5b** (110 mg, 收率87%)。

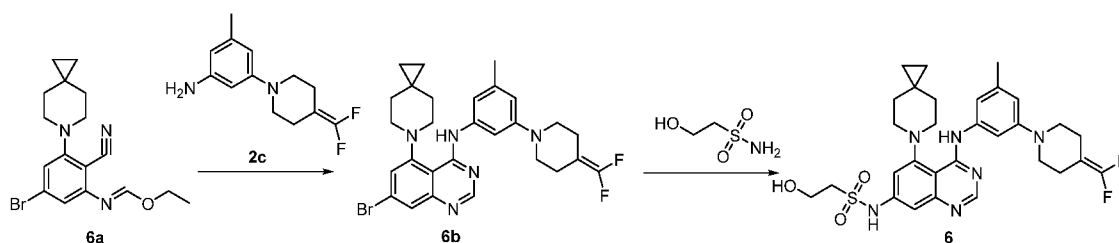
MS  $m/z$  255.3[M+H]<sup>+</sup>。

10 将化合物**5b** (110.0 mg, 0.44 mmol) 溶于乙酸乙酯 (1 mL) 中, 加入二氯亚锡 (415 mg, 2.2 mmol) 后升温至 70°C 反应 5 小时。待反应结束后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得粗品用硅胶柱色谱分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 30:70) 得到化合物**5c** (87 mg, 收率89%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.04 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.36 (dd,  $J$  = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.26 (t,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 6.22 (dd,  $J$  = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 3.22-3.15 (m, 4H), 2.32-2.28 (m, 4H) ppm。

20 将化合物**5c** (30 mg, 0.13 mmol) 溶于乙腈 (2 mL) 中, 加入化合物**1f** (48 mg, 0.13 mmol)、DIPEA (50 mg, 0.39 mmol) 和 HATU (74 mg, 0.20 mmol) 后室温反应 12 小时。加入水 (5 mL) 淬灭反应, 反应混合物以乙酸乙酯 (10 mL  $\times$  3) 萃取, 合并的有机层经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经硅胶柱层析分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 20:1) 得到白色固体化合物**5d** (40 mg, 收率50%)。MS  $m/z$  564.5[M+H]<sup>+</sup>。

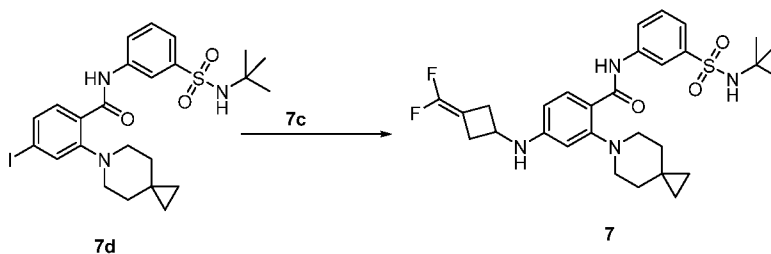
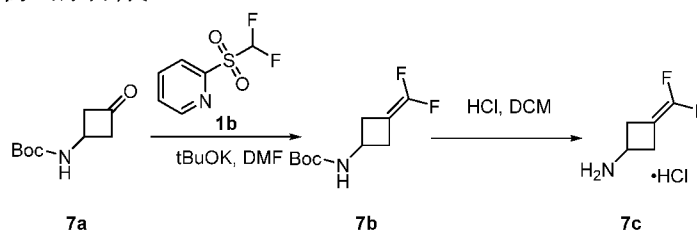
25 将化合物**1h** (10 mg, 0.08 mmol) 溶于 DMF (0.5 mL) 中, 加入肌氨酸 (0.89 mg, 0.01 mmol)、碘化亚铜 (1.60 mg, 0.01 mmol) 和磷酸钾 (25 mg, 0.12 mmol) 后置于封管中氮气氛围下 50 °C 反应 5 分钟。再加入化合物**5d** (24 mg, 0.04 mmol) 于氮气氛围下 100 °C 反应 4 小时。反应混合物用饱和氯化铵水溶液淬灭, 以乙酸乙酯 (5 mL  $\times$  3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 1:1) 得到白色固体化合物**5** (6.89 mg, 收率29%)。MS  $m/z$  561.6 [M+H]<sup>+</sup>。

30 实施例5：化合物6的合成



采用专利WO2021/026101中的方法合成化合物**6a**。以化合物**6a**为原料经过关环反应和偶联反应得到化合物**6**。

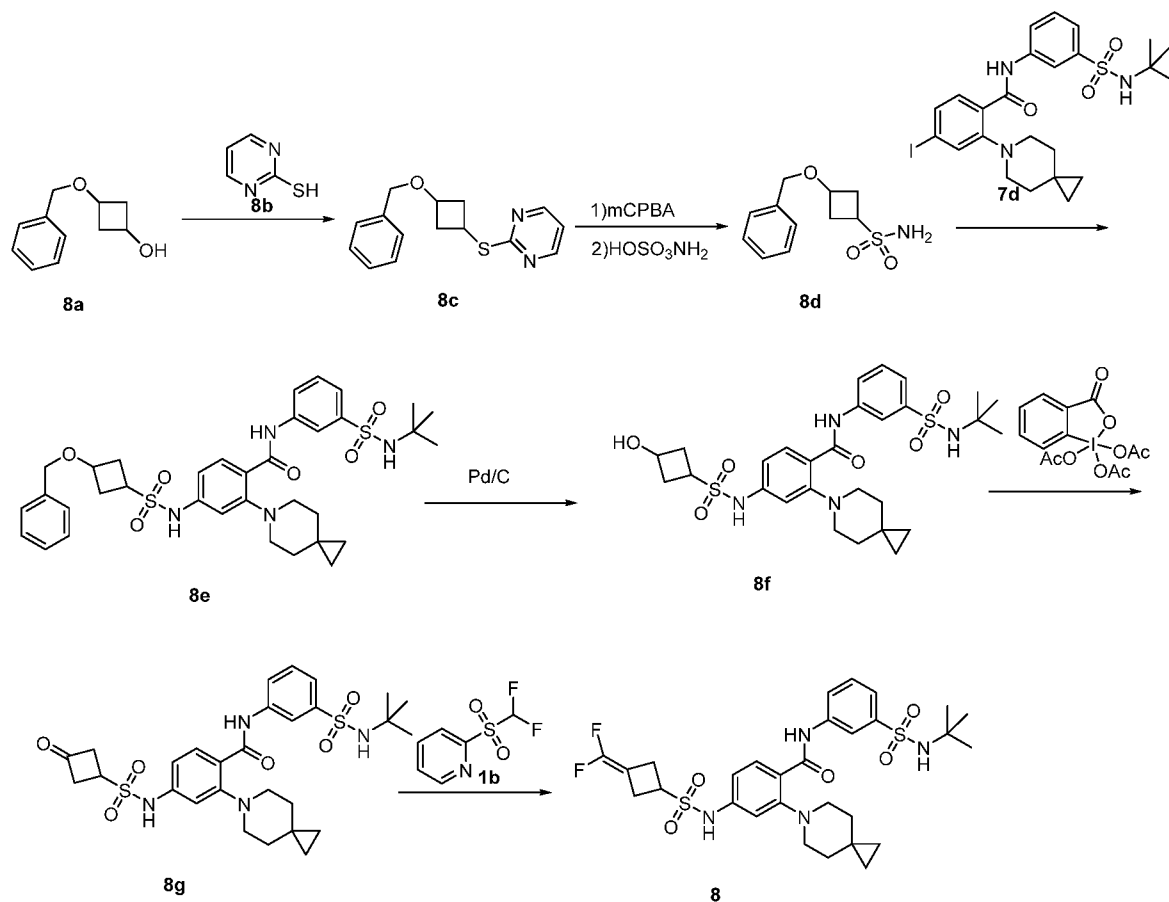
#### 实施例6：化合物7的合成



5

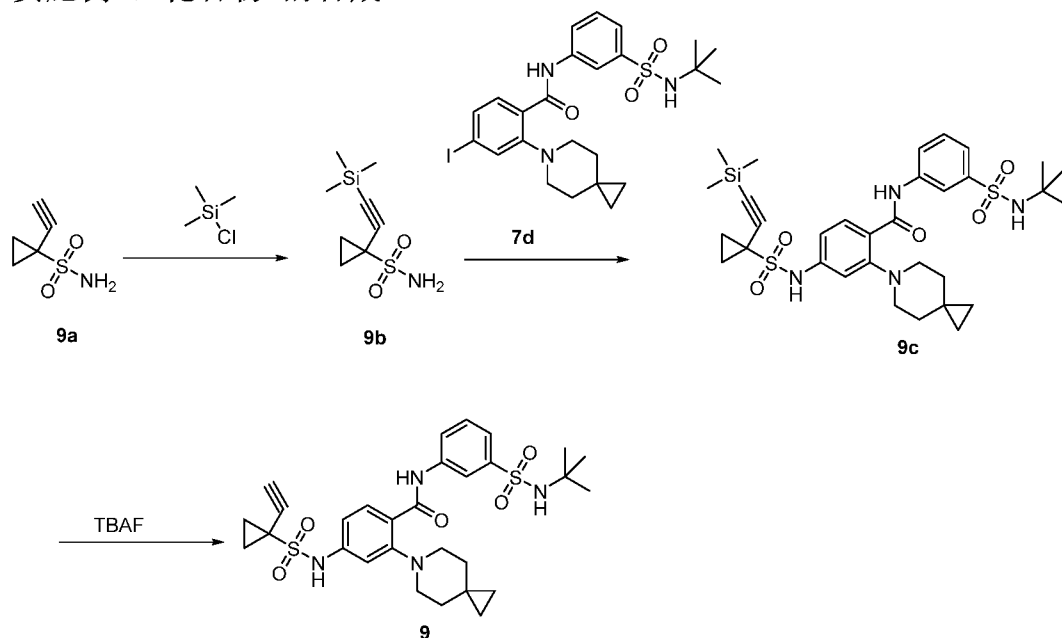
化合物**7a**和化合物**1b**在碱性条件下得到化合物**7b**，之后酸性条件下脱去保护得到化合物**7c**。采用专利WO2021/026098中的方法合成化合物**7d**。化合物**7d**与化合物**7c**经过偶联反应得到化合物**7**。

#### 实施例7：化合物8的合成



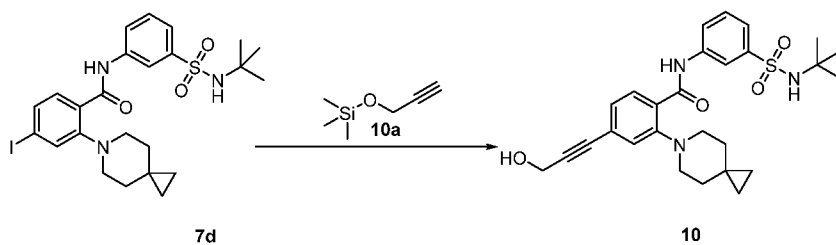
5 以化合物**8a**为起始原料，经过取代反应和氧化反应得到化合物**8d**，再与化合物**7d**发生偶联反应得到化合物**8e**，经脱保护反应和氧化反应得到化合物**8g**，再与化合物**1b**反应得到化合物**8**。

#### 实施例8：化合物9的合成



10 化合物**9a**经过保护得到化合物**9b**，再与化合物**7d**经偶联反应得到化合物**9c**，最后脱去保护基团得到化合物**9**。

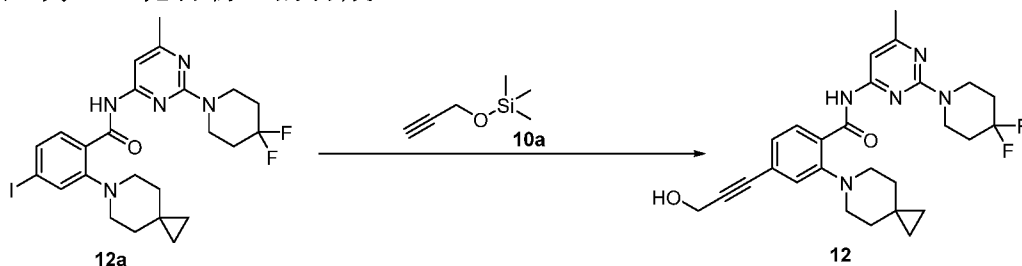
#### 实施例9：化合物10的合成



采用专利WO2021/026098中的方法合成化合物**7d**。

将化合物**7d** (40 mg, 0.07 mmol) 溶于DMF (0.3 mL) 中, 加入碘化亚铜 (0.60 mg, 0.003 mmol)、四(三苯基膦)钯 (16 mg, 0.01 mmol) 和三乙胺 (0.3 mL)。将反应混合物置于封管中, 于氮气氛围下加入化合物**10a** (9 mg, 0.07 mmol), 室温反应24小时。反应混合物用1 M盐酸溶液调节至pH = 5~6, 用乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 3:2) 得到白色固体化合物**10** (2.74 mg, 收率8%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.39 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.01-7.94 (m, 2H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.58 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.12 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 1.63 (br, 4H), 1.24 (s, 9H), 0.42 (s, 4H) ppm。MS *m/z* 496.6 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 实施例11: 化合物**12**的合成



15

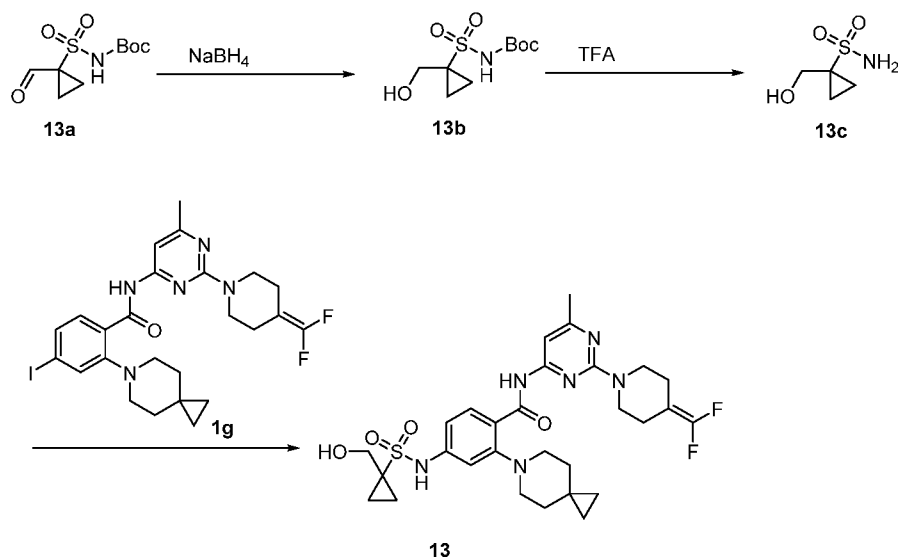
采用专利WO2020132648中的方法合成化合物**12a**。

将化合物**12a** (30 mg, 0.05 mmol) 溶于DMF (0.3 mL) 中, 加入碘化亚铜 (0.2 mg, 0.01 mmol)、四(三苯基膦)钯 (24 mg, 0.004 mmol) 和三乙胺 (0.5 mL)。将反应混合物置于封管中, 于氮气氛围下加入化合物**10a** (14 mg, 0.10 mmol), 室温反应24小时。反应混合物以1 M盐酸溶液调节至pH = 5~6, 用乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 1:1) 得到白色固体化合物**12** (11 mg, 收率42%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.03-3.95 (m, 4H), 3.08 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.01-1.94 (m, 4H), 1.35-1.29 (m, 4H), 0.43 (s, 4H) ppm。MS *m/z* 496.6 [M+H]<sup>+</sup>。

25

#### 实施例12: 化合物**13**的合成





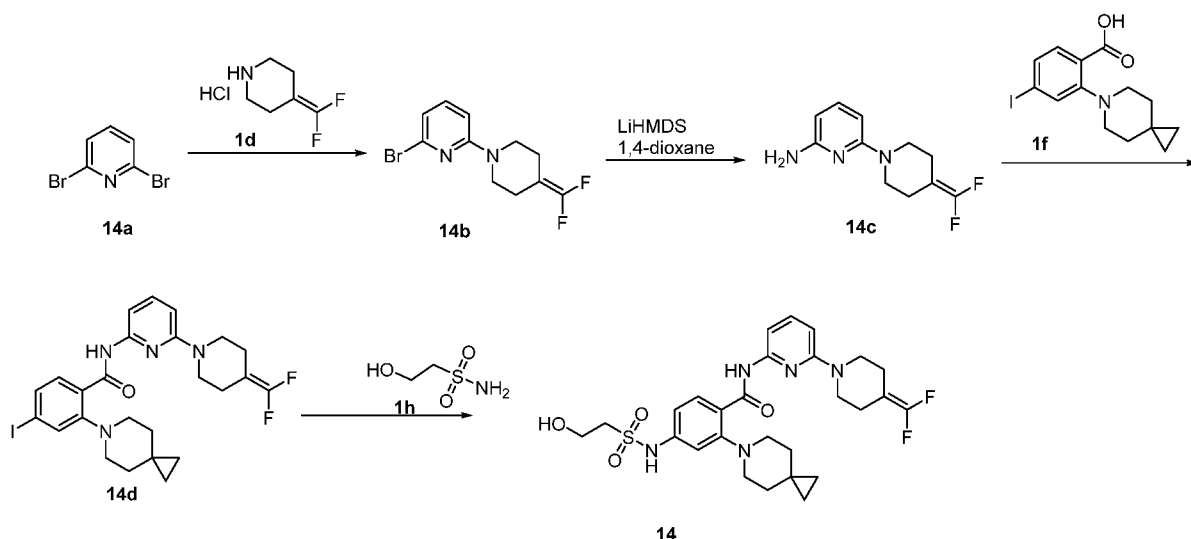
采用专利US9527885中的方法合成化合物**13a**。

将化合物**13a** (750 mg, 3.0 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 中, 冷却至0 °C, 加入硼氢化钠 (222 mg, 6.0 mmol), 反应液于0 °C下搅拌1小时。加水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取杂质, 剩余的水相冻干得到黄色固体粗产品化合物**13b** (750 mg)。粗产品直接用于下一步。

将化合物**13b** (350 mg, 1.4 mmol) 溶于三氟乙酸 (2 mL) 中, 室温下搅拌1小时。将反应混合物减压浓缩, 加入两滴氨水调节pH值至碱性, 用硅胶柱色谱分离纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 5:95 至 15:85) 得到白色固体化合物**13c** (122 mg, 两步收率27%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6.69 (s, 2H), 4.90 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.79 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.06 (q, *J* = 4.4 Hz, 2H), 0.91 (q, *J* = 4.4 Hz, 2H) ppm。

将化合物**13c** (9 mg, 0.06 mmol) 溶于DMF (2 mL) 中, 加入肌氨酸 (0.60 mg, 0.008 mmol)、碘化亚铜 (1.40 mg, 0.008 mmol) 和磷酸钾 (19 mg, 0.09 mmol) 后于封管中氮气氛围下50 °C反应5分钟。再加入化合物**1g** (20 mg, 0.03 mmol) 氮气氛围下100 °C反应4小时。加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 用乙酸乙酯 (5 mL × 3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1) 得到白色固体化合物**13** (7 mg, 收率34%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.40 (s, 1H), 10.20 (br, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.5 Hz, 1.7 Hz, 1H), 4.95 (br, 1H), 3.87-3.80 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 3.02-2.89 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.23-2.13 (m, 4H), 1.32-1.25 (m, 4H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.02-0.93 (m, 2H), 0.39 (s, 4H) ppm。MS *m/z* 603.6 [M+H]<sup>+</sup>。

**实施例13: 化合物14的合成**



将化合物**14a** (465 mg, 1.96 mmol)、化合物**1d** (368 mg, 2.16 mmol) 和碳酸铯 (1.92 g, 5.89 mmol) 溶于*N*-甲基吡咯烷酮 (8 mL) 中, 反应液在 140 °C 下搅拌 3 小时。待反应完毕, 加水稀释。混合液经乙酸乙酯萃取 (3 × 20 mL)。合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤后减压浓缩。所得粗品经硅胶柱层析分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 25:1) 得到无色油状产物**14b** (449 mg, 收率 79%)。MS  $m/z$  291.3  $[M+H]^+$ 。

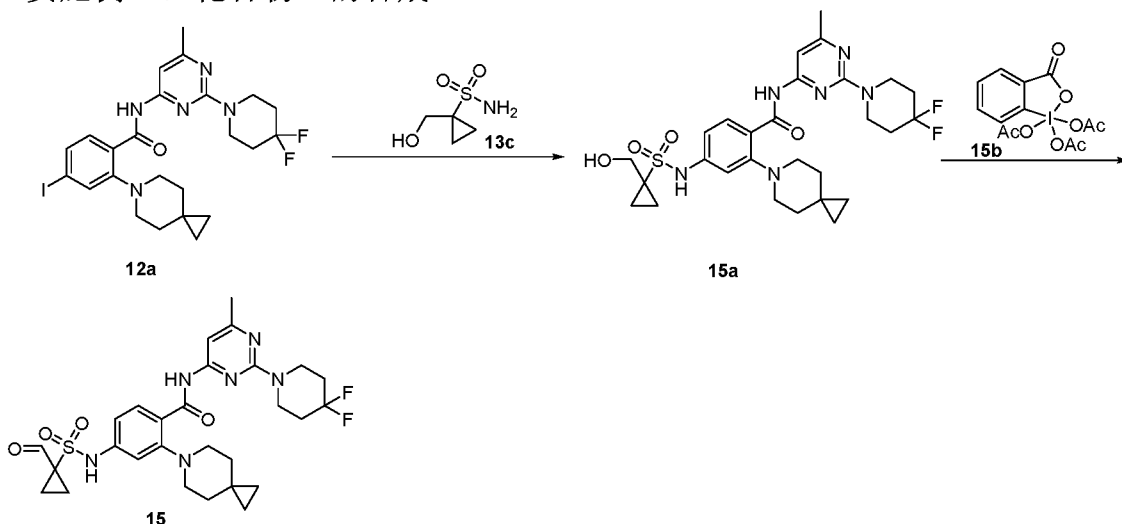
氮气氛围下, 将化合物**14b** (480 mg, 1.66 mmol)、三(二亚苺基丙酮)二钯 (76 mg, 0.083 mmol) 和 2-(二环己基膦基)联苯 (58 mg, 0.166 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (4 mL) 中, 再加入双三甲基硅基胺基锂的四氢呋喃溶液 (1 M, 3.3 mL)。反应混合液在氮气保护下, 60 °C 搅拌 2 小时。待反应液冷却至室温, 过滤并洗涤。所得滤液经减压浓缩得到粗品。粗品经硅胶柱层析分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1) 得到黄色油状产物**14c** (316 mg, 收率 85%)。MS  $m/z$  226.4  $[M+H]^+$ 。

依次将化合物**14c** (316 mg, 1.40 mmol)、化合物**1f** (501 mg, 1.40 mmol)、*N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (800 mg, 2.1 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (542 mg, 4.2 mmol) 溶于乙腈 (6 mL) 中。反应混合液在氮气氛围下, 室温搅拌 1 小时。待反应完毕, 反应液减压浓缩。所得粗品经硅胶柱层析分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 15:1) 得到淡黄色固体产物**14d** (715 mg, 收率 90%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  12.80 (s, 1H), 8.00 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.64-7.62 (m, 1H), 7.54 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.44 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 3.69-3.59 (m, 4H), 3.13-3.01 (m, 4H), 2.29-2.22 (m, 4H), 2.09-1.63 (m, 4H), 0.41 (s, 4H) ppm。MS  $m/z$  565.5  $[M+H]^+$ 。

将化合物**1h** (30 mg, 0.05 mmol) 溶于 DMF (1 mL) 中, 加入肌氨酸 (1.2 mg, 0.01 mmol)、碘化亚铜 (2.4 mg, 0.01 mmol) 和磷酸钾 (31.8 mg, 0.15 mmol) 后于封管中氮气氛围下 50 °C 反应 5 分钟。再加入化合物**14d** (9.4 mg, 0.075 mmol), 反应于氮气氛围下 100 °C 反应 4 小时。加入饱和氯化铵水溶液淬灭, 用乙酸乙酯 (5 mL × 3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1) 得到白色固体化合物**14** (11 mg, 收率 37%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12.89 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.07 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.27 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.12 (dd,  $J = 8.6, 2.0$  Hz, 1H), 6.66-6.59 (m, 1H), 4.90 (brs, 1H), 3.76 (t,  $J =$

6.5 Hz, 2H), 3.7-3.62 (m, 4H), 3.35 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.06-2.91 (m, 4H), 2.26-2.16 (m, 4H), 1.92-1.49 (m, 4H), 0.39 (s, 4H) ppm。MS  $m/z$  562.6  $[M+H]^+$ 。

#### 实施例14：化合物15的合成



5

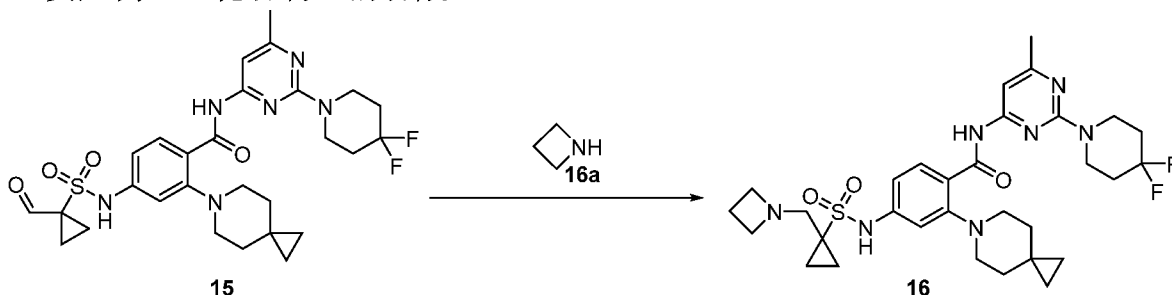
采用专利WO2020132648中的方法合成化合物12a。

将化合物12a (50 mg, 0.09 mmol)溶于DMF (0.3 mL)中,加入肌氨酸 (2 mg, 0.02 mmol)、碘化亚铜 (3.52 mg, 0.02 mmol)和磷酸钾 (57 mg, 0.27 mmol)后于封管中氮气氛围下50℃反应5分钟。再加入化合物13c (27 mg, 0.18 mmol),反应液于氮气氛围下100℃反应4小时。加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应,用乙酸乙酯 (10 mL×3)萃取,有机层合并后经饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 1:1)得到白色固体化合物15a (40 mg, 收率77%)。

将化合物15a (20 mg, 0.03 mmol)溶于二氯甲烷 (2 mL)中,加入化合物15b (21 mg, 0.05 mmol)后室温下搅拌2小时。将反应混合物过滤,滤液减压浓缩,所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 1:1)得到白色固体化合物15 (7 mg, 收率34%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.40 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.04 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.30 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J = 8.6, 2.0$  Hz, 1H), 3.97-3.85 (m, 4H), 3.02-2.87 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.03-1.94 (m, 4H), 1.86-1.57 (m, 8H), 0.39 (s, 4H) ppm。MS  $m/z$  589.6  $[M+H]^+$ 。

20

#### 实施例15：化合物16的合成



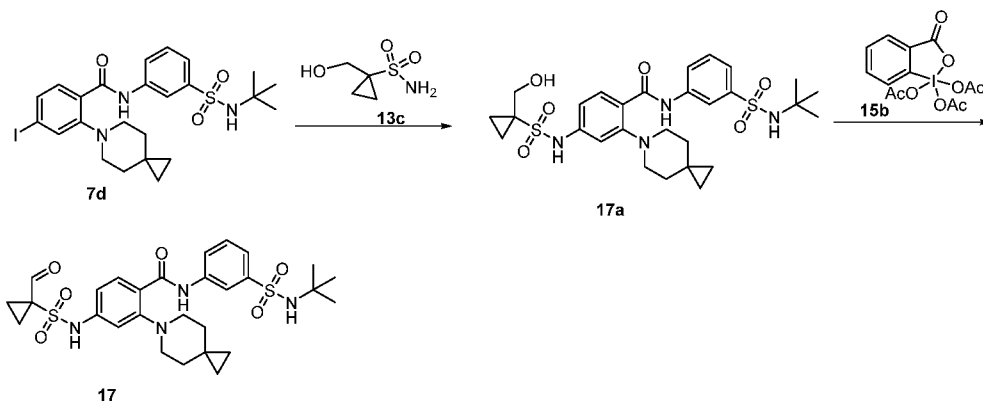
将化合物15 (10 mg, 0.017 mmol)溶于甲醇 (0.5 mL)中,加入化合物16a (2 mg, 0.03 mmol)和醋酸 (1滴)后室温搅拌1小时,再加入氰基硼氢化钠 (2 mg, 0.03 mmol)反应12小时。反应混合物减压浓缩,所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (二氯甲烷:甲醇 = 20:1)得到白色固体化合物16 (7.03 mg, 收率66%)。<sup>1</sup>H NMR

25

(500 MHz, DMSO-  $d_6$ )  $\delta$  13.47 (s, 1H), 8.04 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.19 (dd,  $J = 8.5$  Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.99-3.83 (m, 4H), 3.61-3.48 (m, 2H), 3.15-3.01 (m, 2H), 3.01-2.91 (m, 4H), 2.88-2.74 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.07-1.93 (m, 4H), 1.94-1.88 (m, 2H), 1.82-1.55 (m, 4H), 1.22-1.11 (m, 2H), 1.01-0.88 (m, 2H), 0.39 (s, 4H) ppm。MS  $m/z$  630.8  $[M+H]^+$ 。

5

#### 实施例16: 化合物17的合成



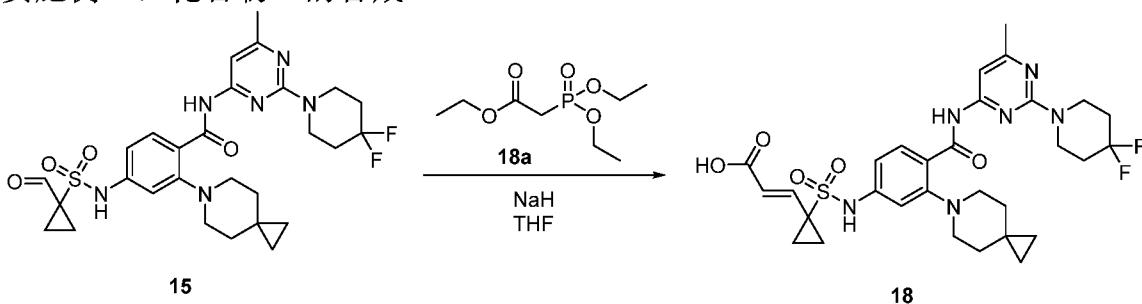
将化合物**7d** (45.5 mg, 0.08 mmol)、化合物**13c** (17 mg, 0.11 mmol)、*N*-甲基甘氨酸 (7.2 mg, 0.08 mmol) 和碘化亚铜 (8.0 mg, 0.04 mmol) 溶于*N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中, 在氮气保护下升至100 °C并搅拌3小时。减压浓缩, 所得粗品用硅胶柱层析分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯=50:50) 得到白色固体产物**17a** (20 mg, 收率42%)。MS  $m/z$  591.7  $[M+H]^+$ 。

10

将化合物**17a** (15mg, 0.025mmol) 溶于二氯甲烷 (1 mL) 中, 加入化合物**15b** (21 mg, 0.05 mmol) 室温下搅拌2小时。用硅藻土滤去固体, 旋干溶剂, 用硅胶柱层析 (石油醚:乙酸乙酯=60:40) 纯化得到白色固体化合物**17** (15 mg, 收率99%)。MS  $m/z$  589.6  $[M+H]^+$ 。

15

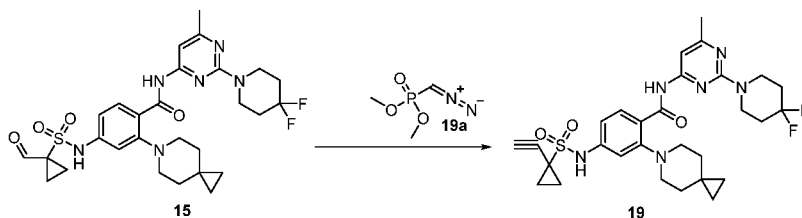
#### 实施例17: 化合物18的合成



0 °C下将化合物**18a** (6 mg, 0.03 mmol) 溶于四氢呋喃 (1.5 mL) 中, 然后加入60%氢化钠 (1.2 mg, 0.03 mmol)。混合物在0 °C下搅拌20分钟。再将化合物**15** (10 mg, 0.02 mmol) 加入反应中, 将混合物在室温下搅拌2小时。待反应完毕, 反应混合液直接减压浓缩。所得粗品经硅胶柱层析分离纯化 (二氯甲烷:甲醇 = 8:1) 得到白色固体产物**18** (6 mg, 收率93%)。MS  $m/z$  631.7  $[M+H]^+$ 。

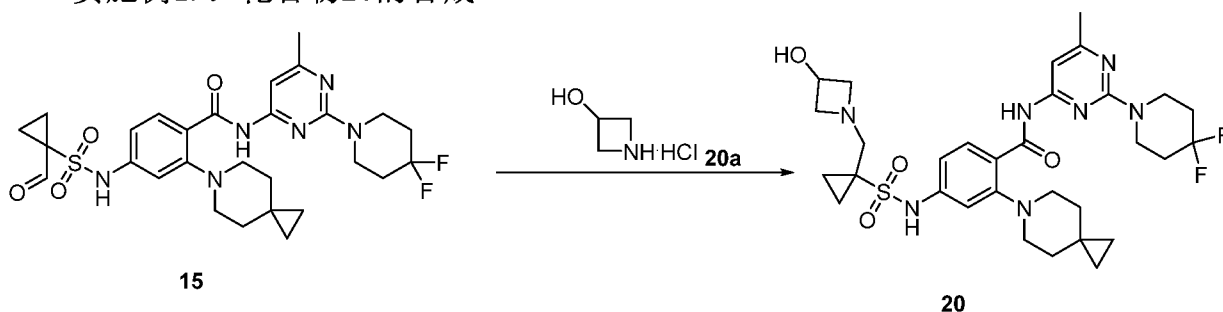
20

#### 实施例18: 化合物19的合成



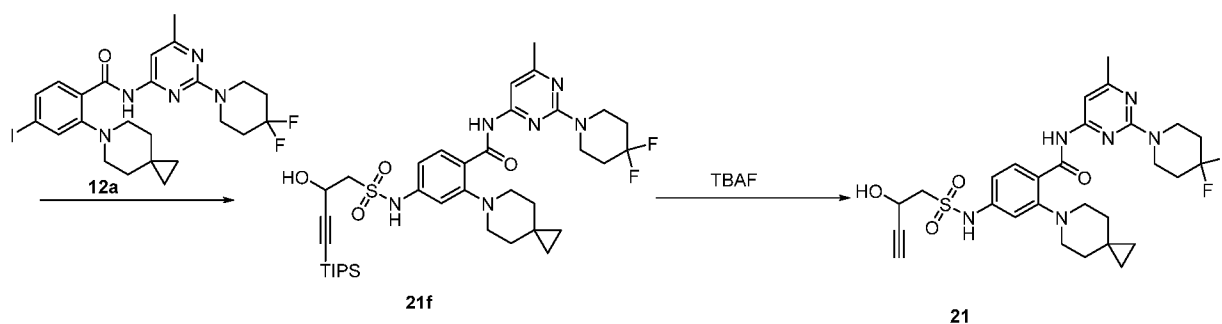
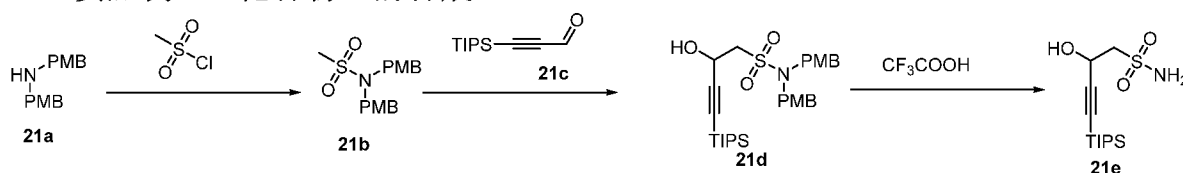
将化合物**15** (10 mg, 0.017 mmol) 溶于甲醇 (0.5 mL) 中, 加入化合物**19a** (4 mg, 0.025 mmol) 和碳酸钾 (7 mg, 0.05 mmol) 后室温反应12小时。反应混合物减压浓缩, 所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 =1:1) 得到白色固体化合物**19** (6.62 mg, 收率66%)。MS  $m/z$  585.6 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 实施例19: 化合物**20**的合成



将化合物**15** (8 mg, 0.01 mmol)、化合物**20a** (2.23 mg, 0.02 mmol)、氰基硼氢化钠 (2.56 mg, 0.05 mmol) 氯化锌 (3.70 mg, 0.03 mmol) 溶于甲醇 (1 mL) 中, 加热至70℃反应2小时。反应混合物减压浓缩, 所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (二氯甲烷:甲醇 = 20:1) 得到白色固体化合物**20** (2.70 mg, 收率31%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.49 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 5.30 (br, 1H), 4.03-3.94 (m, 1H), 3.94-3.88 (m, 4H), 3.40-3.10 (s, 2H, in H<sub>2</sub>O), 3.02-2.89 (m, 4H), 2.85-2.73 (m, 2H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.05-1.93 (m, 4H), 1.89-1.52 (m, 4H), 1.27-1.20 (m, 2H), 1.20-1.14 (m, 2H), 0.39 (s, 4H) ppm。MS  $m/z$  646.7 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 实施例20: 化合物**21**的合成



将双-(4-甲氧基苄基)-胺 (2.5 g, 9.73 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (3.8 g, 29.18 mmol) 溶于二氯甲烷 (40 mL) 中, 冰浴下滴加甲磺酰氯 (1.3 g, 11.68

mmol)。反应液冰浴搅拌0.5小时。将反应液减压浓缩，经硅胶柱层析分离纯化得白色固体化合物**21b** (2.0 g, 收率68%)。MS  $m/z$  336.3  $[M+H]^+$ 。

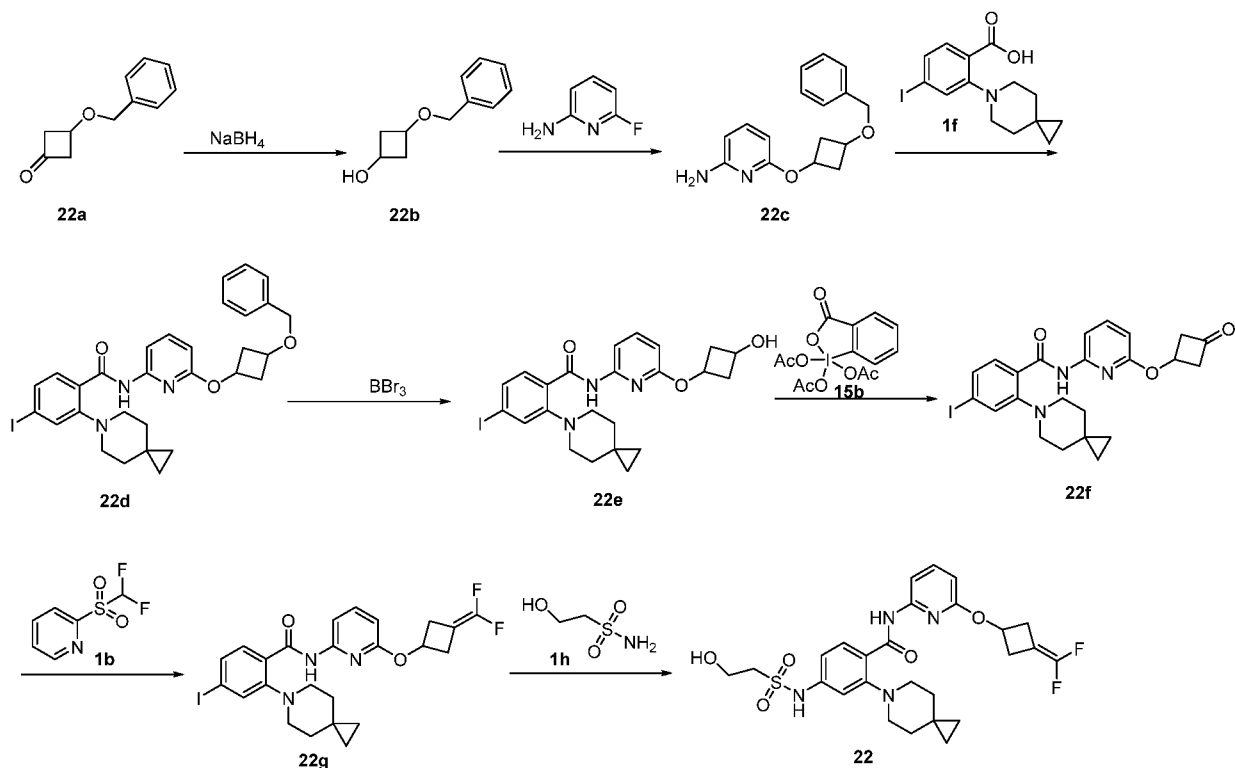
5 将化合物**21b** (100 mg, 0.30 mmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL)，于氮气氛围下冷却至-70℃，滴加正丁基锂 (2.5 M, 0.15 mL)。反应液保温搅拌10分钟，再滴加化合物**21c** (91 mg, 0.36 mmol) 的四氢呋喃 (0.5 mL) 溶液。反应液保温搅拌1小时。将反应液升温至0℃，加入饱和氯化铵溶液淬灭。混合液经乙酸乙酯萃取 (3×10 mL)。合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤后减压浓缩。所得粗品经硅胶柱层析分离纯化得到化合物**21d** (61 mg, 收率37%)。MS  $m/z$  546.4  $[M+H]^+$ 。

10 将化合物**21d** (61 mg, 0.11 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL)，滴加三氟乙酸 (0.5 mL)。反应液室温搅拌过夜。将反应液减压浓缩，所得粗品经硅胶柱层析分离纯化得到化合物**21e** (30 mg, 收率89%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 6.79 (s, 2H), 5.93 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 1H), 4.70 (q,  $J$  = 12.2, 6.2 Hz, 1H), 3.30-3.27 (m, 2H), 1.11-0.97 (m, 21H) ppm。MS  $m/z$  306.5  $[M+H]^+$ 。

15 将化合物**12a** (20 mg, 0.04 mmol)、化合物**21e** (24 mg, 0.08 mmol)、*N*-甲基甘氨酸 (0.7 mg, 0.008 mmol)、碘化亚铜 (0.8 mg, 0.004 mmol)、磷酸钾 (25 mg, 0.12 mmol) 溶于*N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中。反应混合物于氮气氛围下100℃加热搅拌3小时。将反应混合物过滤，滤液减压浓缩，经制备型薄层板分离纯化得化合物**21f** (22 mg, 收率85%)。MS  $m/z$  745.5  $[M+H]^+$ 。

20 将化合物**21f** (22 mg, 0.03 mmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL)，滴加四正丁基氟化铵 (16 mg, 0.06 mmol)。反应液室温搅拌1小时，加水。混合液经乙酸乙酯萃取 (3×10 mL)。合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤后减压浓缩。所得粗品经制备型薄层板分离纯化得到白色固体化合物**21** (6 mg, 收率34%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.41 (s, 1H), 10.35 (br, 1H), 8.05 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.25 (d,  $J$  = 1.7 Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J$  = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 6.01 (br, 1H), 4.69-4.64 (m, 1H), 3.95-3.87 (m, 4H), 3.54-3.43 (m, 3H), 2.97 (br, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.04-1.93 (m, 4H), 1.72 (br, 4H), 0.39 (s, 4H) ppm。MS  $m/z$  589.2  $[M+H]^+$ 。

25 实施例21: 化合物**22**的合成



将3-(苄氧基)-1-环丁酮**22a** (2.0 g, 11.36 mmol) 溶于甲醇 (20 mL) 中, 冰浴下加入硼氢化钠 (475 mg, 12.50 mmol)。反应混合物室温搅拌1小时, 加水淬灭。将反应液过滤, 滤液减压浓缩后加水, 经乙酸乙酯萃取 (3×30 mL)。合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤后减压浓缩得到化合物**22b** (1.9 g, 收率94%), 粗品直接用于下一步反应。

将化合物**22b** (1.0 g, 5.62 mmol)、化合物2-氨基-6-氟吡啶 (629 mg, 5.62 mmol) 溶于1,4-二氧六环 (10 mL) 中, 再加入钠氢 (60%, 270 mg, 6.74 mmol)。反应混合物90℃加热搅拌2小时。反应液冰浴下加水淬灭。混合液经乙酸乙酯萃取 (3×30 mL)。合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤后减压浓缩。所得粗品经硅胶柱层析分离纯化得到化合物**22c** (860 mg, 收率53%)。MS  $m/z$  271.5 [M+H]<sup>+</sup>。

将化合物**22c** (159 mg, 0.59 mmol)、化合物**1f** (337 mg, 0.59 mmol) 溶于乙腈 (5 mL) 中, 滴加*N,N*-二异丙基乙胺 (228 mg, 1.77 mmol), 再加入*N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (337 mg, 0.89 mmol)。反应液室温搅拌3小时。将反应液减压浓缩, 经硅胶柱层析分离纯化得化合物**22d** (216 mg, 收率60%)。MS  $m/z$  610.7 [M+H]<sup>+</sup>。

将化合物**22d** (216 mg, 0.35 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 冷却至-78℃, 滴加三溴化硼 (131 mg, 0.53 mmol)。反应液保温搅拌15分钟。反应液以碳酸氢钠水溶液淬灭, 升至室温。混合液经乙酸乙酯萃取 (3×20 mL)。合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤后减压浓缩得化合物**22e** (180 mg), 粗品直接用于下一步反应。MS  $m/z$  520.4 [M+H]<sup>+</sup>。

将化合物**22e** (180 mg, 0.35 mmol) 溶于二氯甲烷 (3 mL) 中, 再加入化合物**15b** (223 mg, 0.53 mmol)。反应混合物室温搅拌1小时。将反应液过滤, 滤液减压浓缩, 经硅胶柱层析分离纯化得化合物**22f** (127 mg, 收率70%)。MS  $m/z$  518.6 [M+H]<sup>+</sup>。

将化合物**22f** (60 mg, 0.12 mmol)、化合物**1b** (46 mg, 0.24 mmol)、六甲基磷酰三胺 (43 mg, 0.24 mmol) 溶于四氢呋喃 (3 mL) 中。反应液于氮气氛围下冷却至

-78 °C，滴加双(三甲基硅基)氨基锂 (1M, 0.24mL)。滴毕，将反应液升至室温搅拌3小时，再滴加浓盐酸 (2 mL)。反应混合物室温搅拌1小时。反应混合物经乙酸乙酯萃取 (3×10 mL)。合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤后减压浓缩。所得粗品经硅胶柱层析分离纯化得到化合物**22g** (10 mg, 收率16%)。MS  $m/z$  552.3 [M+H]<sup>+</sup>。

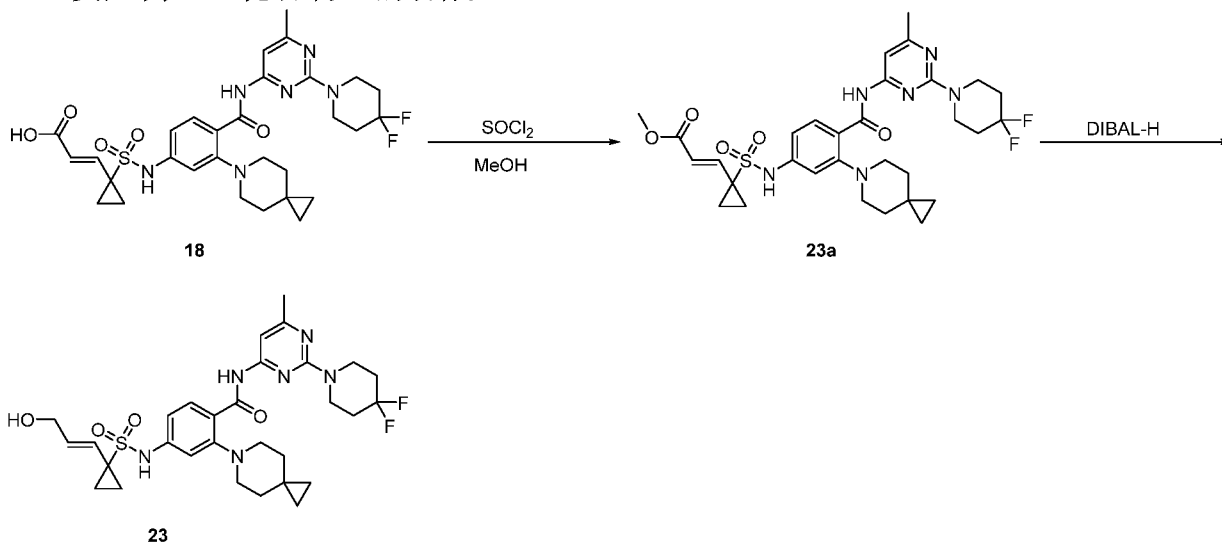
5

将化合物**22g** (97 mg, 0.02 mmol)、2-羟基-1-磺酰胺 (5 mg, 0.04 mmol)、*N*-甲基甘氨酸 (0.4 mg, 0.004 mmol)、碘化亚铜 (0.4 mg, 0.002 mmol)、磷酸钾 (13 mg, 0.06 mmol) 溶于*N,N*-二甲基甲酰胺 (0.5 mL) 中。反应混合物于氮气氛围下100 °C加热搅拌3小时。将反应混合物过滤，滤液减压浓缩，经制备型薄层板分离纯化得化合物**22** (97 mg, 0.23 mmol)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.13 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.94 (dd,  $J$  = 7.9, 0.4 Hz, 1H), 7.69 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J$  = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 6.54 (dd,  $J$  = 8.1, 0.6 Hz, 1H), 5.50-5.42 (m, 1H), 3.95 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2H), 3.37 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 2H), 3.29-3.23 (m, 2H), 3.10 (t,  $J$  = 5.2 Hz, 4H), 2.89-2.81 (m, 2H), 2.05-1.65 (br, 4H), 0.45 (s, 4H) ppm。MS  $m/z$  549.6 [M+H]<sup>+</sup>。

10

15

### 实施例22: 化合物23的合成



将化合物**18** (3.5 mg, 0.005 mmol) 溶于甲醇 (2 mL) 中，再滴加氯化亚砷 (0.2 mL)。反应液在氮气氛围下，回流温度下搅拌2小时。待反应完毕，反应液冷却至室温，减压浓缩得到化合物**23a**的粗产物。MS  $m/z$  645.7 [M+H]<sup>+</sup>。

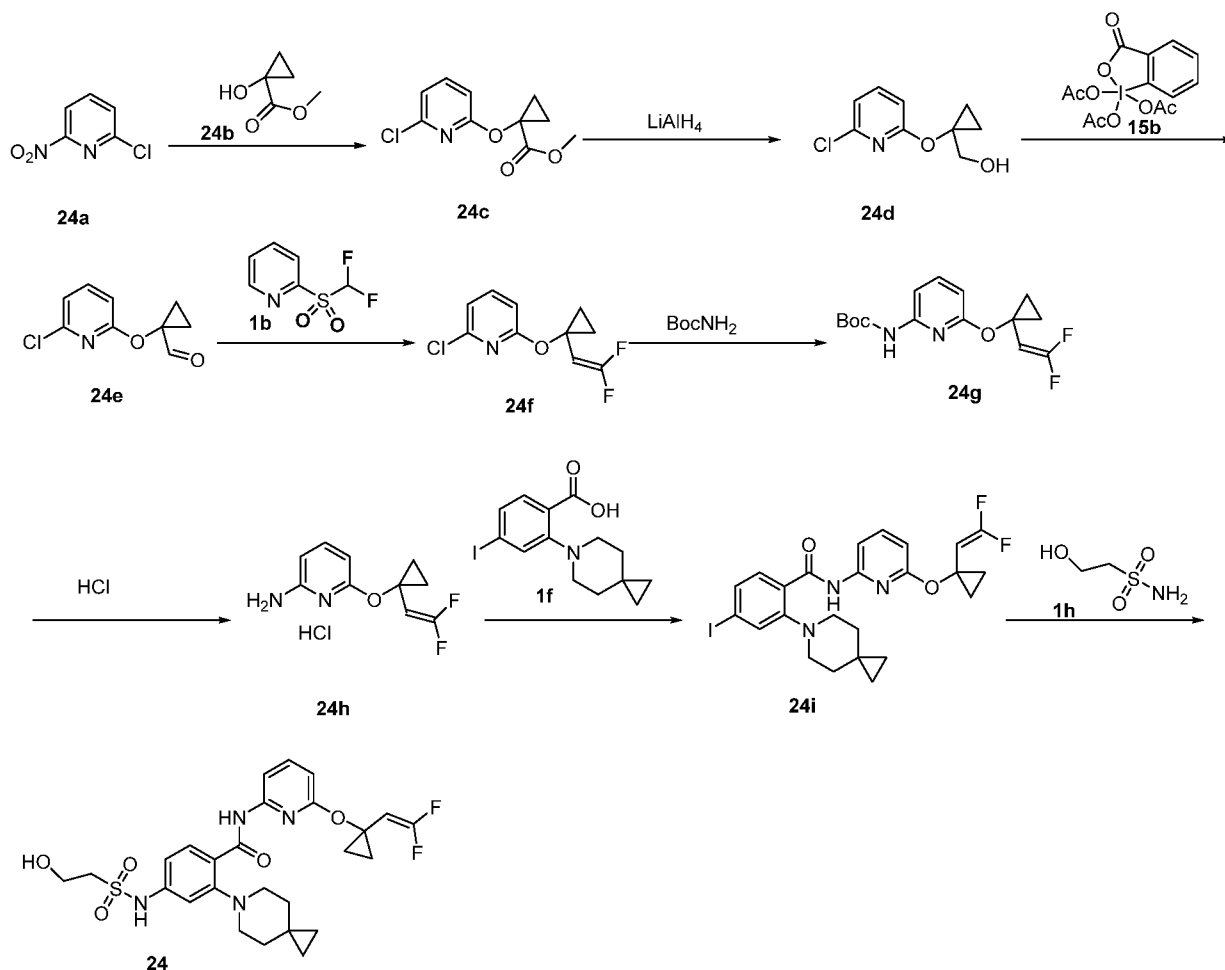
20

将化合物**23a**的粗品溶于四氢呋喃 (1.5 mL) 中，置于-78 °C下氮气氛围中搅拌。然后加入二异丁基氢化铝的正己烷溶液 (1 M, 0.4 mL)。混合物在-78 °C下搅拌并缓慢升温至0 °C持续1小时。待反应完毕，加冰水淬灭。混合液经乙酸乙酯萃取 (3×5 mL)。合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤后减压浓缩。所得粗品经制备型薄层色谱分离纯化 (二氯甲烷:醇 = 20:1) 得到白色固体产物**23** (0.6 mg, 两步收率17%)。MS  $m/z$  617.8 [M+H]<sup>+</sup>。

25

### 实施例23: 化合物24的合成





将2-氯-6-硝基吡啶**24a** (1.4 g, 8.81 mmol)、1-羟基-1-环丙羧酸甲酯**24b** (1.0 g, 8.81 mmol)溶于*N,N*-二甲基甲酰胺(15 mL)中,再加入叔丁醇钾(2.0 g, 17.62 mmol)。反应液室温搅拌1小时。反应液加水,混合液经乙酸乙酯萃取(3×50 mL)。合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤后减压浓缩。所得粗品经硅胶柱层析分离纯化得到化合物**24c** (1.1 g, 收率58%)。

将化合物**24c** (205 mg, 0.90 mmol)溶于四氢呋喃(5 mL)中,再加入氢化铝锂(51 mg, 1.35 mmol)。反应混合物室温搅拌1小时。反应液于冰浴下依次加入水(0.05 mL)、15%氢氧化钠水溶液(0.05 mL)、水(0.15 mL),室温搅拌15分钟。再加入适量无水硫酸钠,室温搅拌15分钟。反应混合物经硅藻土过滤,滤液减压浓缩得化合物**24d**粗品(180 mg),直接用于下一步反应。

将化合物**24d** (180 mg, 0.90 mmol)溶于二氯甲烷(4 mL)中,再加入化合物**15b** (572 mg, 1.35 mmol)。反应混合物室温搅拌1小时。将反应液过滤,滤液减压浓缩,经硅胶柱层析分离纯化得化合物**24e** (99 mg, 收率56%)。

将化合物**24e** (99 mg, 0.50 mmol)、化合物**1b** (193 mg, 1.00 mmol)、六甲基磷酰三胺(179 mg, 1.00 mmol)溶于四氢呋喃(3 mL)中。反应液于氮气氛围下冷却至-78℃,滴加双(三甲基硅基)氨基锂(1 M, 1.00 mmol)。滴毕,将反应液升至室温搅拌3小时,再滴加浓盐酸(2 mL),室温搅拌1小时。反应混合物经乙酸乙酯萃取(3×10 mL)。合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤后减压浓缩。所得粗品经硅胶柱层析分离纯化得到化合物**24f** (40 mg, 收率34%)。MS *m/z* 232.1 [M+H]<sup>+</sup>。

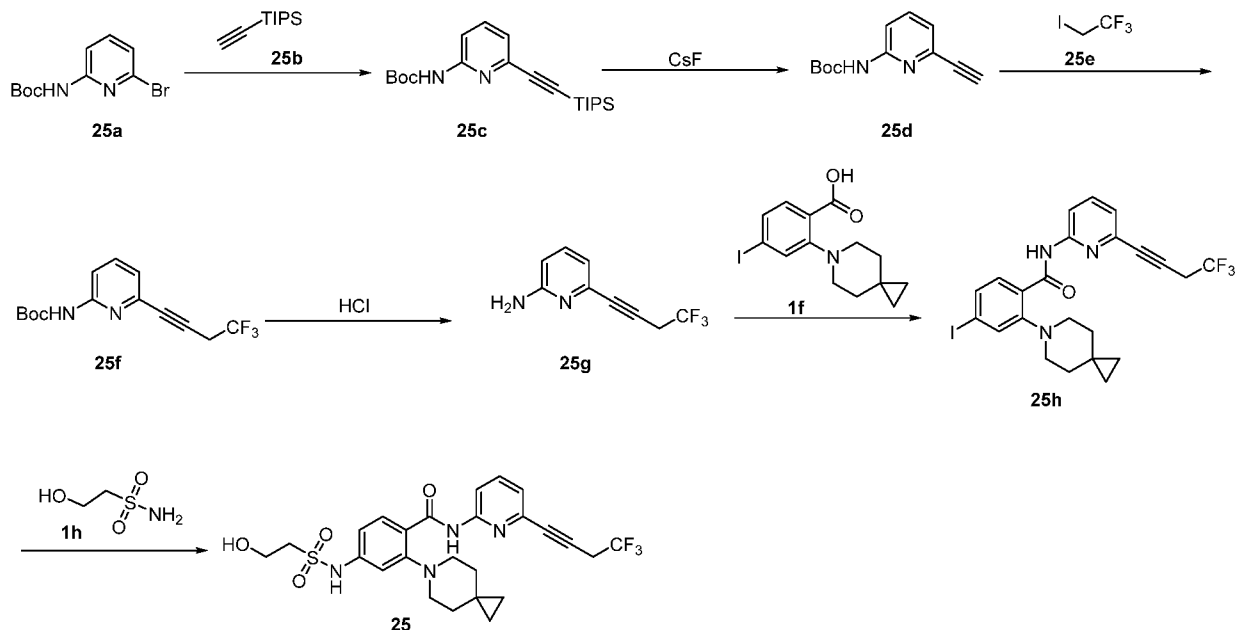
将化合物**24f** (40 mg, 0.17 mmol)、氨基甲酸叔丁酯 (30 mg, 0.26 mmol)、醋酸钡 (4 mg, 0.02 mmol)、2-二环己基磷-2',4',6'-三异丙基联苯 (19 mg, 0.04 mmol)、碳酸铯 (166 mg, 0.51 mmol) 溶于1,4-二氧六环 (2 mL) 中。反应混合物于氮气氛围下110°C加热搅拌2小时。将反应混合物经硅藻土过滤, 滤液减压浓缩, 所得粗品经硅胶柱层析分离纯化得化合物**24g** (19 mg, 收率35%)。MS  $m/z$  313.4 [M+H]<sup>+</sup>。

将化合物**24g** (19 mg, 0.06 mmol) 溶于乙腈 (1 mL), 滴加氯化氢的1,4-二氧六环溶液 (4 M, 0.2 mL)。反应液室温搅拌4小时。将反应液减压浓缩, 得化合物**24h** (16 mg), 粗品直接用于下一步反应。

将化合物**24h** (16 mg, 0.06 mmol)、化合物**1f** (21 mg, 0.06 mmol) 溶于乙腈 (2 mL) 中, 滴加*N,N*-二异丙基乙胺 (23 mg, 0.18 mmol), 再加入*N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (34 mg, 0.09 mmol)。反应液室温搅拌3小时。将反应液减压浓缩, 经硅胶柱层析分离纯化得黄色油状产物**24i** (12 mg, 收率36%)。MS  $m/z$  552.3 [M+H]<sup>+</sup>。

将化合物**24i** (12 mg, 0.02 mmol)、2-羟基-1-磺酰胺 (5 mg, 0.04 mmol)、*N*-甲基甘氨酸 (0.4 mg, 0.004 mmol)、碘化亚铜 (0.4 mg, 0.002 mmol)、磷酸钾 (13 mg, 0.06 mmol) 溶于*N,N*-二甲基甲酰胺 (0.5 mL) 中。反应混合物于氮气氛围下100°C加热搅拌3小时。将反应混合物过滤, 滤液减压浓缩, 经制备型薄层板分离纯化得化合物**24** (6 mg, 收率50%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.09 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.67 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.12 (dd,  $J = 8.6, 2.0$  Hz, 1H), 6.48 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.17 (dd,  $J = 25.3, 2.2$  Hz, 1H), 3.94 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 3.36 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 3.13-3.06 (m, 4H), 1.78 (br, 4H), 1.20-1.16 (m, 2H), 1.13-1.08 (m, 2H), 0.42 (s, 4H) ppm。MS  $m/z$  549.6 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 实施例24: 化合物25的合成



将化合物**25a** (2.2 g, 8.05 mmol)、化合物**25b** (1.47 g, 8.05 mmol)、二(三苯基磷)二氯化钯 (565 mg, 0.81 mmol)、碘化亚铜 (307 mg, 1.61 mmol) 和*N,N*-二异丙基乙胺 (3.12 g, 24.16 mmol) 溶于*N,N*-二甲基甲酰胺 (12 mL) 中, 反应液在氮气氛围下, 90 °C搅拌2小时。待反应完毕, 加水稀释。混合液经乙酸乙酯萃取 (3×30 mL), 合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤后减压浓缩。所得粗

品经硅胶柱层析分离纯化（石油醚:乙酸乙酯 = 30:1）得到无色油状产物**25c**（2.71 g, 收率90%）。MS  $m/z$  375.5  $[M+H]^+$ 。

将化合物**25c**（2.71 g, 7.23 mmol）溶于*N,N*-二甲基甲酰胺（10 mL）中，再加入氟化铯（5.49 g, 36.17 mmol）。反应液在室温下搅拌1小时。待反应完毕，加水稀释。

5 混合液经乙酸乙酯萃取（3×30 mL），合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤后减压浓缩。所得粗品经硅胶柱层析分离纯化（石油醚:乙酸乙酯 = 20:1）得到白色固体产物**25d**（1.31 g, 收率83%）。MS  $m/z$  241.4  $[M+Na]^+$ 。

10 将化合物**25d**（150 mg, 0.69 mmol）、三(二亚苄基丙酮)二钯（73 mg, 0.07 mmol）、双(2-二苯基磷苯基)醚（148 mg, 0.28 mmol）和1,4-二叠氮双环[2.2.2]辛烷（308 mg, 2.75 mmol）溶于甲苯（5 mL）中，混合液置换氮气3次。再将化合物**25e**（577 mg, 2.75 mmol）加入反应液中。反应混合液在氮气保护下，80℃搅拌3小时。待反应液冷却至室温，过滤并洗涤。所得滤液经减压浓缩得到粗品。粗品经硅胶柱层析分离纯化（石油醚:乙酸乙酯 = 20:1）得到黄色油状产物**25f**（223 mg, 收率100%）。MS  $m/z$  323.4  $[M+Na]^+$ 。

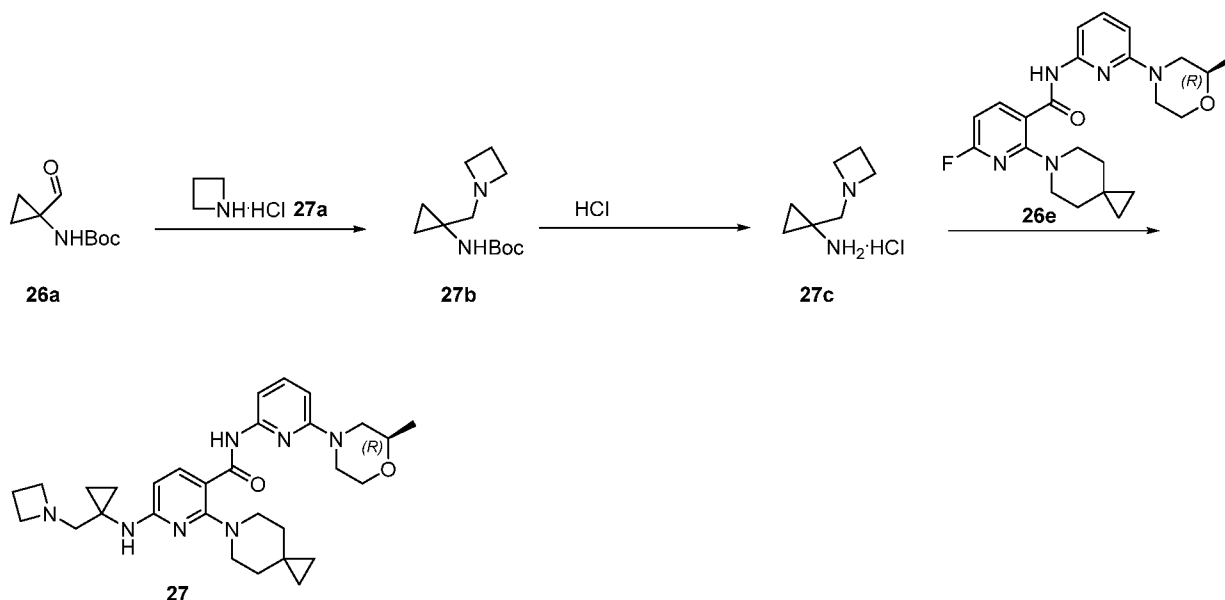
15 将化合物**25f**（223 mg, 0.74 mmol）溶于乙腈（3 mL）中，再加入氯化氢的1,4-二氧六环溶液（4 M, 3 mL）。反应液在室温下搅拌过夜。待反应完毕，反应液减压浓缩。所得粗品溶于甲醇中，加入适量氨水调节pH至7左右。减压浓缩，粗品经硅胶柱层析分离纯化（二氯甲烷:甲醇 = 50:1）得到黄色固体产物**25g**（102 g, 收率69%）。MS  $m/z$  201.3  $[M+H]^+$ 。

20 依次将化合物**25g**（40 mg, 0.20 mmol）、化合物**1f**（71 mg, 0.20 mmol）、*N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲（114 mg, 0.30 mmol）和*N,N*-二异丙基乙胺（77 mg, 0.60 mmol）溶于乙腈（2 mL）中。反应混合液在氮气氛围下，室温搅拌1小时。待反应完毕，反应液减压浓缩。所得粗品经硅胶柱层析分离纯化（石油醚:乙酸乙酯 = 20:1）得到无色油状产物**25h**（44 mg, 收率41%）。MS  $m/z$  540.5  $[M+H]^+$ 。

25 将化合物**1h**（12 mg, 0.10 mmol）溶于*N,N*-二甲基甲酰胺（1 mL）中，加入肌氨酸（2.5 mg, 0.02 mmol）、碘化亚铜（5 mg, 0.02 mmol）、磷酸钾（63 mg, 0.3 mmol）置于封管中氮气氛围下50℃反应5分钟。再加入化合物**25h**（36 mg, 0.07 mmol）氮气氛围下100℃反应4小时。反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭，以乙酸乙酯（5 mL×3）萃取，有机层合并后经饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得粗品经制备型薄层板分离纯化（石油醚:乙酸乙酯 = 1:1）得到白色固体化合物**25**（0.8 mg, 收率2%）。MS  $m/z$  537.5  $[M+H]^+$ 。

30 实施例25: 化合物**26**的合成



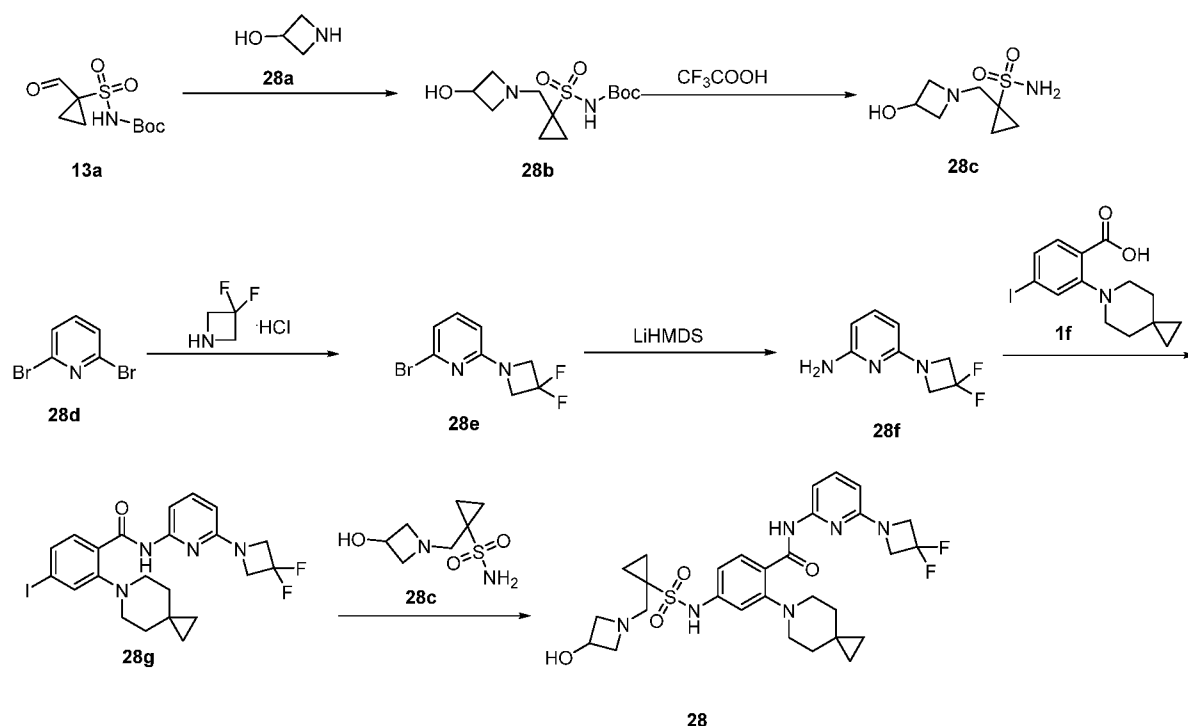


将化合物**26a** (200 mg, 1.08 mmol)、化合物**27a** (130 mg, 1.40 mmol) 溶于甲醇 (2 mL) 中, 滴加醋酸 (1滴) 室温搅拌1小时后再加入氰基硼氢化钠 (203 mg, 3.24 mmol) 室温反应12小时, 反应液减压浓缩, 所得粗品经硅胶柱层析分离纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 15:1) 得到无色油状产物**27b** (110 mg, 收率48%)。

将化合物**27b** (27 mg, 0.12 mmol) 溶于二氯甲烷 (1 mL) 中, 室温下滴加氯化氢的1,4-二氧六环溶液 (4 M, 0.1 mL) 室温反应3小时, 将反应液减压浓缩, 所得粗品**27c**直接用于下一步反应。

将化合物**26e** (30 mg, 0.07 mmol, 采用专利WO2020132653中的方法合成)、化合物**27c** (14 mg, 0.08 mmol)、磷酸钾 (45 mg, 0.21 mmol) 溶于二甲基亚砜 (1 mL) 中, 加热至110℃反应12小时。反应液以乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1) 得到白色固体化合物**27** (8.37 mg, 收率22%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.17 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.61-7.48 (m, 2H), 6.57-6.44 (m, 2H), 4.17 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.03 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 11.5, 2.7 Hz, 1H), 3.72 (br, 4H), 3.59-3.55 (m, 2H), 3.05 (br, 4H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.71 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.47-2.49 (m, 1H), 1.83 (br, 2H), 1.69 (br, 4H), 1.17 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 0.62 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H), 0.57-0.51 (m, 2H), 0.34 (s, 4H) ppm。MS *m/z* 532.4 [M+H]<sup>+</sup>。

实施例27: 化合物**28**的合成



将化合物**13a** (500 mg, 2.0 mmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL) 和甲醇 (6 mL) 的混合物中, 加入氮杂环丁烷-3-醇 (219 mg, 3.0 mmol) 加热至50°C反应1小时, 再加入氨基硼氢化钠 (151 mg, 2.4 mmol), 加热至60°C反应16小时。反应混合物减压浓缩, 所得粗品经硅胶柱层析分离纯化 (二氯甲烷:甲醇=10:1) 得到化合物**28b** (300 mg, 收率50%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.64-4.57 (m, 1 H), 4.40-4.32 (m, 2 H), 3.84-3.81 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 1.46-1.41 (m, 11H), 1.01-0.99 (m, 2H) ppm。

将化合物**28b** (270 mg, 0.86 mmol) 溶于三氟乙酸 (1.0 mL) 中, 室温下反应0.5小时。减压除去溶剂, 重新溶于二氯甲烷, 加入少量氨水调节至碱性, 加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 所得粗品经硅胶柱层析分离纯化 (二氯甲烷:甲醇=4:1) 得到化合物**28c** (140 mg, 收率80%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.38-4.33 (m, 1H), 3.75-3.72 (m, 2H), 3.04-2.92 (m, 2H), 2.92 (s, 2H), 1.31-1.24 (m, 2H), 0.90-0.88 (m, 2H) ppm。

将化合物 **28d** (2 g, 8.44 mmol)、3,3-二氟三甲叉亚胺盐酸盐 (1.42 g, 10.97 mmol) 和碳酸铯 (8.25 g, 25.33 mmol) 溶于 *N*-甲基吡咯烷酮 (50 mL) 中, 反应液在 140 °C 下搅拌 3 小时。待反应完毕, 加水稀释。混合液经乙酸乙酯萃取 (3×50 mL)。合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤后减压浓缩。所得粗品经硅胶柱层析分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 25:1) 得到无色油状产物 **28e** (1.3g, 收率 61.85%)。MS *m/z* 248, 250 [M+H]<sup>+</sup>。

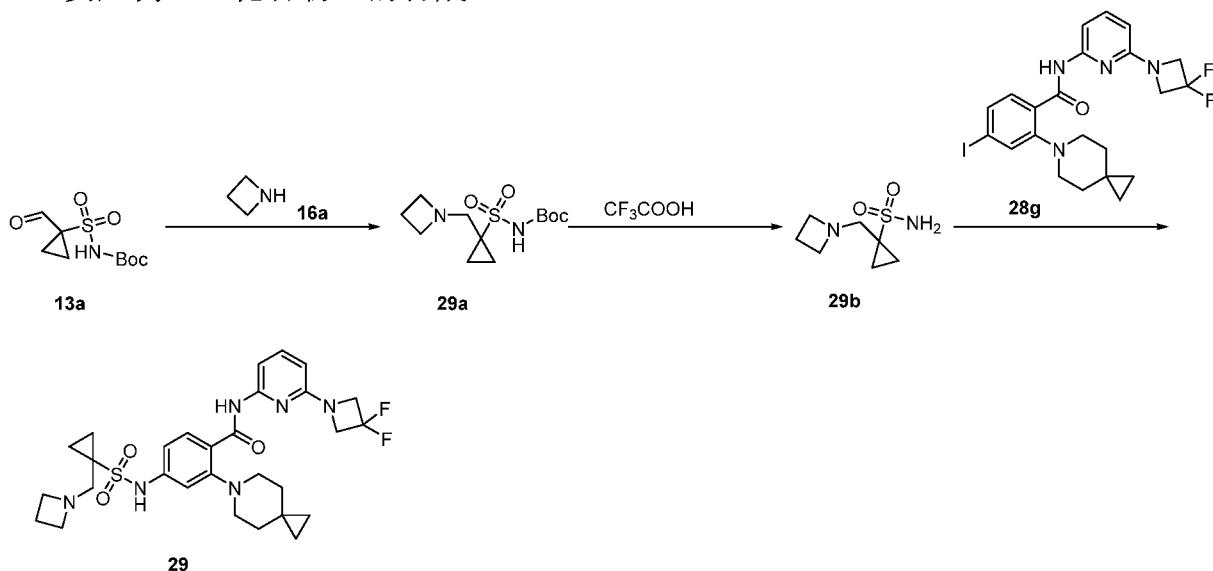
氮气氛围下, 将化合物**28e** (1.24g, 49.66 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (0.239g, 2.6 mmol) 和2-(二环己基膦基)联苯 (182.7 mg, 5.2 mmol) 溶于1,4-二氧六环 (20 mL) 中, 再加入双三甲基硅基胺基锂的四氢呋喃溶液 (1 M, 5 mL)。反应混合液在氮气保护下, 60 °C 搅拌 2 小时。待反应液冷却至室温, 过滤并洗涤。所得滤液经减压浓缩得到粗品。粗品经硅胶柱层析分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 10:1) 得到黄色油状产物**28f** (0.6 g, 收率65.3%)。MS *m/z* 186 [M+H]<sup>+</sup>。

依次将化合物**28f** (300 mg, 1.62 mmol)、化合物**1f** (636.2 mg, 1.78 mmol)、*N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (672 mg, 1.76 mmol) 和 *N,N*-二

异丙基乙胺 (417.96 mg, 3.24 mmol) 溶于乙腈 (10 mL) 中。反应混合液在氮气氛围下, 室温搅拌1小时。待反应完毕, 反应液减压浓缩。所得粗品经硅胶柱层析分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 15:1) 得到淡黄色固体产物**28g** (460 mg, 收率54.2%)。MS  $m/z$  525  $[M+H]^+$ 。

5 将化合物**28c** (18 mg, 0.08 mmol) 溶于*N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中, 加入肌氨酸 (2.5 mg, 0.02 mmol)、碘化亚铜 (5 mg, 0.02 mmol)、磷酸钾 (36 mg, 0.18 mmol) 置于封管中氮气氛围下50°C反应5分钟。再加入化合物**28g** (30 mg, 0.06 mmol) 氮气氛围下100°C反应4小时。反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭, 以乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 2:3) 得到白色固体化合物**28** (9.24 mg, 收率27%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.31 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.66 (dt, *J* = 15.6, 7.8 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.39 (t, *J* = 12.4 Hz, 4H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.40-3.10 (s, 2H, in H<sub>2</sub>O), 2.97 (br, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.64 (s, 2H), 1.75 (br, 4H), 1.22-1.12 (m, 2H), 0.95-0.80 (m, 2H), 0.40 (s, 4H) ppm。MS  $m/z$  603.3  $[M+H]^+$ 。

#### 实施例28: 化合物**29**的合成



20 将化合物**13a** (500 mg, 2.0 mmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL) 和甲醇 (6 mL) 的混合物中, 加入氮杂环丁烷 (171 mg, 3.0 mmol) 加热至50°C反应1小时, 再加入氰基硼氢化钠 (151 mg, 2.4 mmol), 加热至60°C反应16小时。反应混合物减压浓缩, 所得粗品经硅胶柱层析分离纯化 (二氯甲烷:甲醇=10:1) 得到化合物**29a** (400 mg, 收率69%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  4.21 (t, *J* = 8.2 Hz, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.54-2.44 (m, 2H), 1.45-1.40 (m, 11H), 1.01-0.98 (m, 2H) ppm。

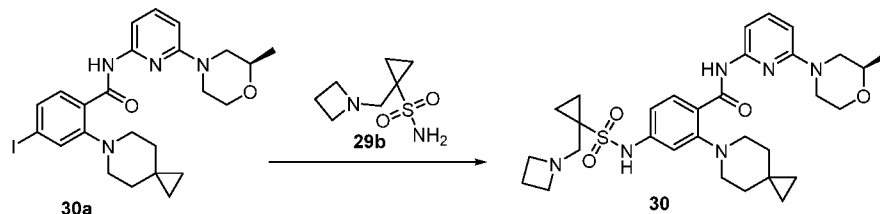
25 将化合物**29a** (290 mg, 1.0 mmol) 溶于三氟乙酸 (1.0 mL) 中, 室温下反应0.5小时。旋干溶剂, 重新溶于二氯甲烷, 加入少量氨水调节至碱性, 加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 所得粗品经硅胶柱层析分离纯化 (二氯甲烷:甲醇=4:1) 得到化合物**29b** (130 mg, 收率68%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  3.33 (t, *J* = 7.0 Hz, 4H), 2.85 (s, 2H), 2.13-2.07 (m, 2H), 1.26-1.24 (m, 2H), 0.88-0.86 (m, 2H)

30

ppm。

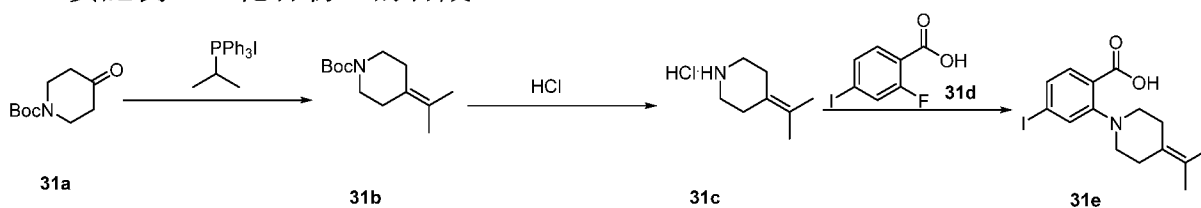
将化合物**29b** (16 mg, 0.08 mmol)溶于*N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL)中,加入肌氨酸 (2.5 mg, 0.02 mmol)、碘化亚铜 (5 mg, 0.02 mmol)、磷酸钾 (36 mg, 0.17 mmol)置于封管中氮气氛围下50℃反应5分钟。再加入化合物**28g** (30 mg, 0.06 mmol)氮气氛围下100℃反应4小时。反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭,以乙酸乙酯 (5 mL×3)萃取,有机层合并后经饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (二氯甲烷:甲醇 = 20:1)得到白色固体化合物**29** (8 mg, 收率24%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.30 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.66 (dt, *J* = 15.6, 7.7 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.39 (t, *J* = 12.4 Hz, 4H), 3.03 (t, *J* = 6.9 Hz, 4H), 2.97 (br, 4H), 2.76 (s, 2H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.50 (br, 4H), 1.19-1.12 (m, 2H), 0.90-0.86 (m, 2H), 0.39 (s, 4H) ppm。MS *m/z* 587.7 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 实施例29: 化合物30的合成



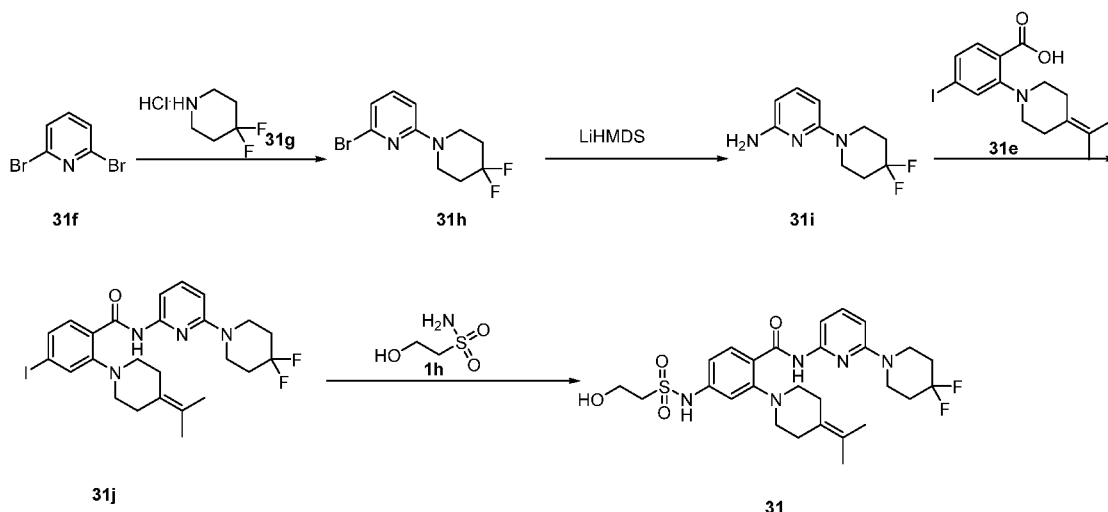
将化合物**29b** (17 mg, 0.08 mmol)溶于*N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL)中,加入肌氨酸 (2.5 mg, 0.02 mmol)、碘化亚铜 (5 mg, 0.02 mmol)、磷酸钾 (36 mg, 0.17 mmol)置于封管中氮气氛围下50℃反应5分钟。再加入化合物**30a** (30 mg, 0.06 mmol, 采用专利WO2020132651中的方法合成)氮气氛围下100℃反应4小时, TLC监测反应完毕。反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭,以乙酸乙酯 (5 mL×3)萃取,有机层合并后经饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (二氯甲烷:甲醇 = 20:1)得到白色固体化合物**30** (11 mg, 收率33%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.88 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 4.08 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 3.92 (dd, *J* = 11.3, 2.4 Hz, 1H), 3.59-3.57 (m, 2H), 3.03 (t, *J* = 6.9 Hz, 4H), 2.97 (br, 4H), 2.84-2.80 (m, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.52-2.49 (m, 1H, in DMSO-*d*<sub>6</sub>), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.75 (br, 4H), 1.17 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.15 (t, *J* = 3.1 Hz, 2H), 0.90-0.86 (m, 2H), 0.38 (s, 4H) ppm。MS *m/z* 595.4 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 实施例30: 化合物31的合成



30





将碘化异丙基三苯膦 (2.17 g, 5.02 mmol) 溶于甲苯 (5 mL) 中, 氮气氛围室温下加入双三甲基硅基胺基钾 (1M, 5 mL), 室温下搅拌十分钟后加入化合物**31a** (500 mg, 2.51 mmol) 氮气氛围下110°C反应2小时, 将反应液过滤, 滤液减压浓缩, 所得粗品经柱层析硅胶柱分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 10:1) 得到无色油状化合物**31b** (400 mg, 收率71%)。

将化合物**31b** (400 mg, 1.78 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 室温下滴加氯化氢的1,4-二氧六环溶液 (4 M, 0.5 mL) 室温反应3小时, 将反应液减压浓缩, 所得粗品**31c**直接用于下一步反应。

将化合物**31c** (40 mg, 0.15 mmol)、化合物**31d** (32 mg, 0.19 mmol) 和碳酸钾 (62 mg, 0.45 mmol) 溶于二甲基亚砜 (1 mL) 中, 反应液在140 °C下搅拌36小时。待反应完毕, 加稀盐酸 (1 M) 调至pH为5-6。混合液经乙酸乙酯萃取 (3×30 mL)。合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤后减压浓缩。所得粗品经硅胶柱层析分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 5:1) 得到白色固体化合物**31e** (15 mg, 收率27%)。MS m/z 372.3 [M+H]<sup>+</sup>。

将化合物**31f** (1 g, 4.22 mmol)、化合物**31g** (860 mg, 5.49 mmol) 和碳酸铯 (4.13 g, 12.66 mmol) 溶于*N*-甲基吡咯烷酮 (8 mL) 中, 反应液在140 °C下搅拌3小时。待反应完毕, 加水稀释。混合液经乙酸乙酯萃取 (3×30 mL)。合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤后减压浓缩。所得粗品经硅胶柱层析分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 25:1) 得到无色油状产物**31h** (1 g, 收率85%)。MS m/z 277.3, 279.3 [M+H]<sup>+</sup>。

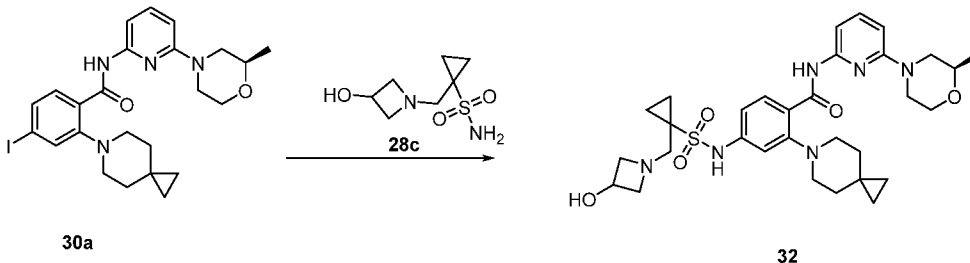
氮气氛围下, 将化合物**31h** (250 mg, 0.90 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (82 mg, 0.09 mmol) 和2-(二环己基膦基)联苯 (63 mg, 0.18 mmol) 溶于1,4-二氧六环 (4 mL) 中, 再加入双三甲基硅基胺基锂的四氢呋喃溶液 (1 M, 1.8 mL)。反应混合液在氮气保护下, 60 °C搅拌2小时。待反应液冷却至室温, 过滤并洗涤。所得滤液经减压浓缩得到粗品。粗品经硅胶柱层析分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 10:1) 得到黄色油状产物**31i** (130 mg, 收率68%)。MS m/z 214.4 [M+H]<sup>+</sup>。

依次将化合物**31e** (12 mg, 0.02 mmol)、化合物**31i** (8 mg, 0.03 mmol)、*N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (17 mg, 0.05 mmol) 和*N,N*-二异丙基乙胺 (11.7 mg, 0.09 mmol) 溶于乙腈 (2 mL) 中。反应混合液在氮气氛围下, 室温搅拌1小时。待反应完毕, 反应液减压浓缩。所得粗品经硅胶柱层析分离纯化 (石油醚:

乙酸乙酯 = 10:1) 得到白色固体产物**31j** (13 mg, 收率66%)。MS  $m/z$  567.5 [M+H]<sup>+</sup>。

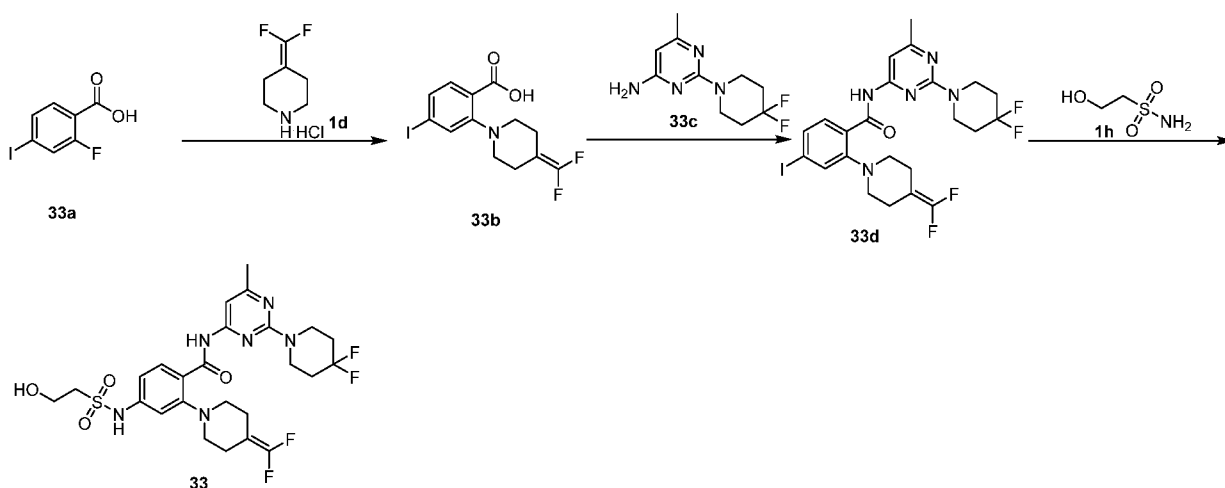
将化合物**1h** (4 mg, 0.03 mmol)、肌氨酸 (0.45 mg, 0.005 mmol)、碘化亚铜 (0.95 mg, 0.005 mmol)、磷酸钾 (19 mg, 0.06 mmol) 溶于*N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中, 混合物置于封管中氮气氛围下50°C反应5分钟。再加入化合物**31j** (12 mg, 0.02 mmol) 氮气氛围下100°C反应4小时。反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭, 以乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 1:1) 得到白色固体化合物**31** (4 mg, 收率33%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.91 (s, 1H), 10.22 (br, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 6.69-6.65 (m, 1H), 5.03-4.85 (m, 1H), 3.75 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.65-3.59 (m, 4H), 3.35 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.91 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 2.66-2.57 (m, 4H), 1.91-1.80 (m, 4H), 1.69 (s, 6H) ppm。MS  $m/z$  564.5 [M+H]<sup>+</sup>。

### 实施例31: 化合物32的合成



将化合物**28c** (14 mg, 0.07 mmol) 溶于*N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中, 加入肌氨酸 (1.33 mg, 0.02 mmol)、碘化亚铜 (2.8 mg, 0.02 mmol)、磷酸钾 (38 mg, 0.18 mmol) 置于封管中氮气氛围下50°C反应5分钟。再加入化合物**30a** (30 mg, 0.06 mmol, 采用专利WO2020132651中的方法合成) 氮气氛围下100°C反应4小时。反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭, 以乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (二氯甲烷:甲醇 = 20:1) 得到白色固体化合物**32** (8 mg, 收率23%)。MS  $m/z$  611.3 [M+H]<sup>+</sup>。

### 实施例32: 化合物33的合成



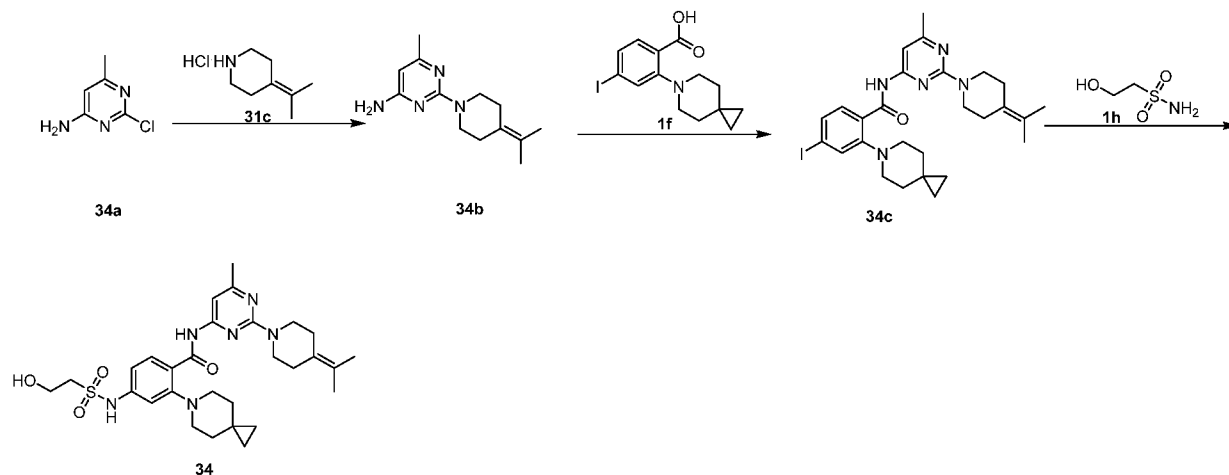
将化合物**33a** (1 g, 3.76 mmol)、化合物**1d** (830 mg, 4.89 mmol) 和碳酸钾 (1.56 g, 11.28 mmol) 溶于二甲基亚砜 (5 mL) 中, 反应液在140°C下搅拌18小时。待反应

完毕，加稀盐酸（1 M）调至pH为5-6。混合液经乙酸乙酯萃取（3×30 mL），合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤后减压浓缩。所得粗品经硅胶柱层析分离纯化（石油醚:乙酸乙酯 = 5:1）得到白色固体化合物**33b**（350 mg，收率25%）。MS  $m/z$  379.9  $[M+H]^+$ 。

5 依次将化合物**33b**（50 mg，0.13 mmol）、化合物**33c**（30 mg，0.13 mmol）、*N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲（74 mg，0.19 mmol）和*N,N*-二异丙基乙胺（50 mg，0.39 mmol）溶于乙腈（2 mL）中。反应混合液在氮气氛围下70℃搅拌过夜。待反应完毕，反应液减压浓缩。所得粗品经硅胶柱层析分离纯化（石油醚:乙酸乙酯 = 10:1）得到白色固体产物**33d**（30 mg，收率39%）。MS  $m/z$  590.5  $[M+H]^+$ 。

10 将化合物**1h**（5 mg，0.04 mmol）溶于*N,N*-二甲基甲酰胺（1 mL）中，加入肌氨酸（0.70 mg，0.007 mmol）、碘化亚铜（1.4 mg，0.007 mmol）、磷酸钾（19 mg，0.09 mmol）置于封管中氮气氛围下50℃反应5分钟。再加入化合物**33d**（15 mg，0.03 mmol）氮气氛围下100℃反应过夜，TLC监测反应完毕。反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭，以乙酸乙酯（5 mL×3）萃取，有机层合并后经饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得粗品经制备型薄层板分离纯化（石油醚:乙酸乙酯 = 1:1）得到白色固体化合物**33**（7 mg，收率47%）。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12.93 (s, 1H), 10.31 (br, 1H), 8.02 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.17 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J$  = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 4.96 (br, 1H), 3.86-3.80 (m, 4H), 3.75 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H), 3.37 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H), 2.99 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 4H), 2.60-2.52 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.96-1.86 (m, 4H) ppm。MS  $m/z$  587.3  $[M+H]^+$ 。

### 实施例33：化合物34的合成



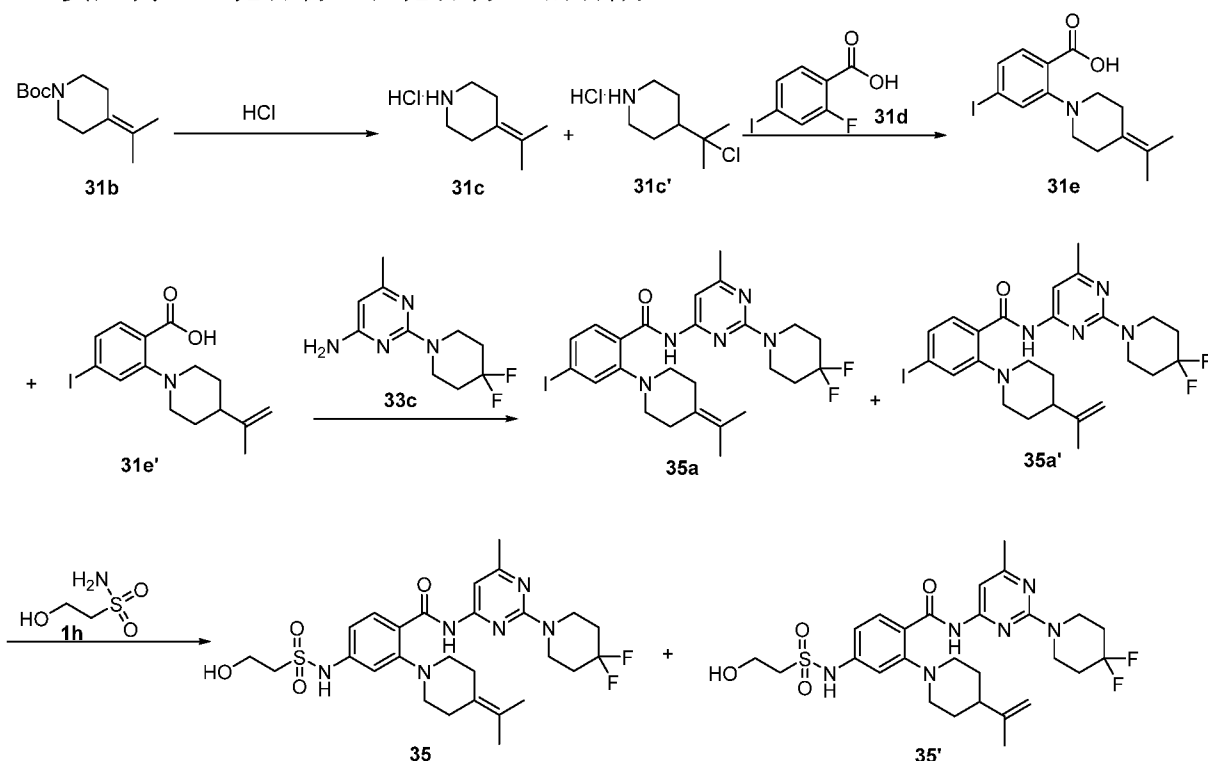
25 将化合物**34a**（100 mg，0.7 mmol）、化合物**31c**（146 mg，0.9 mmol）和*N,N*-二异丙基乙胺（270 mg，0.21 mmol）溶于*N*-甲基吡咯烷酮（2 mL）中，反应液在140℃下搅拌12小时。待反应完毕，加水稀释。混合液经乙酸乙酯萃取（3×30 mL）。合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤后减压浓缩。所得粗品经硅胶柱层析分离纯化（石油醚:乙酸乙酯 = 10:1）得到白色固体化合物**34b**（90 mg，收率56%）。MS  $m/z$  233.5  $[M+H]^+$ 。

30 依次将化合物**34b**（50 mg，0.22 mmol）、化合物**1f**（82 mg，0.22 mmol）、*N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲（125 mg，0.33 mmol）和*N,N*-二异丙基乙胺（86 mg，0.66 mmol）溶于乙腈（2 mL）中。反应混合液在氮气氛围下70℃搅拌过夜。待反应完毕，反应液减压浓缩。所得粗品经硅胶柱层析分离纯化（石油醚:乙

酸乙酯 = 10:1) 得到白色固体产物**34c** (44 mg, 收率36%)。MS  $m/z$  572.5  $[M+H]^+$ 。

将化合物**1h** (7 mg, 0.05 mmol) 溶于*N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中, 加入肌氨酸 (0.9 mg, 0.01 mmol)、碘化亚铜 (1.89 mg, 0.01 mmol)、磷酸钾 (25 mg, 0.12 mmol) 置于封管中氮气氛围下 50°C 反应 5 分钟。再加入化合物**34c** (20 mg, 0.04 mmol) 氮气氛围下 100°C 反应过夜。反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭, 以乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 2:1) 得到白色固体化合物**34** (2 mg, 收率10%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.31 (s, 1H), 10.27 (br, 1H), 8.02 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.09 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 4.95 (br, 1H), 3.79-3.71 (m, 6H), 3.35-3.33 (m, 2H, in H<sub>2</sub>O), 2.97 (br, 4H), 2.28 (br, 7H), 2.05-1.94 (m, 4H), 1.68 (s, 6H), 0.39 (s, 4H) ppm。MS  $m/z$  569.3  $[M+H]^+$ 。

#### 实施例34: 化合物**35**和化合物**35'**的合成



将化合物**31b** (400 mg, 1.78 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 室温下滴加氯化氢的1,4-二氧六环溶液 (4M, 0.5 mL) 室温反应过夜, 将反应液减压浓缩得到化合物**31c**和化合物**31c'**的混合物 (**31c**: **31c'**  $\approx$  1:1) 直接用于下一步反应。MS  $m/z$  126.1, 162.1  $[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9.22 (br, 2H), 8.82 (br, 2H), 3.30 (d,  $J$  = 12.4 Hz, 4H), 2.82 (q,  $J$  = 11.4 Hz, 4H), 1.99-1.91 (m, 4H), 1.88-1.82 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 15H) ppm。

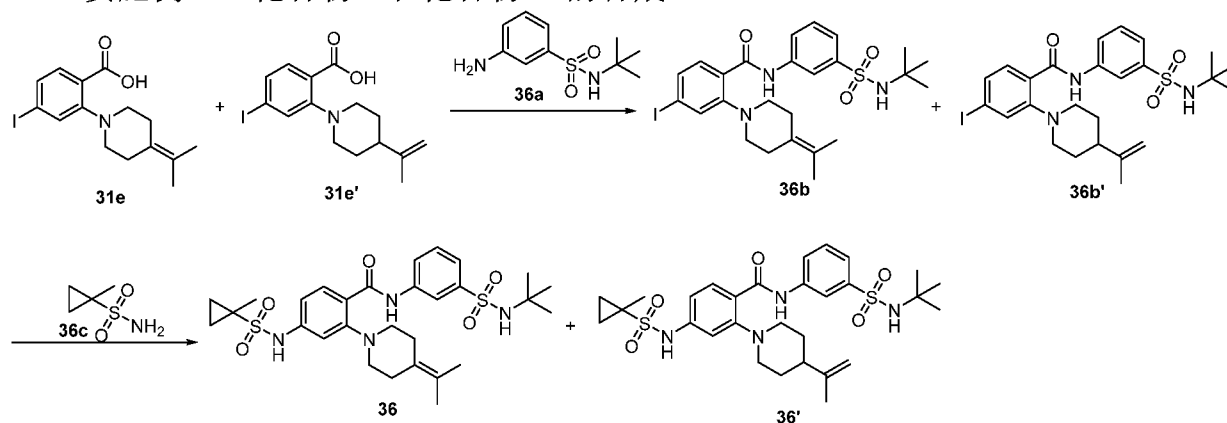
将化合物**31d** (1 g, 3.76 mmol)、化合物**31c**和化合物**31c'**的混合物 (**31c**: **31c'**  $\approx$  1:1) (790 mg, 4.89 mmol) 和碳酸钾 (1.56 g, 11.28 mmol) 溶于*N*-甲基吡咯烷酮 (8 mL) 中, 反应液在140°C下搅拌48小时。待反应完毕, 加稀盐酸 (1M) 调至pH为5-6。混合液经乙酸乙酯萃取 (3×30 mL)。合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤后减压浓缩。所得粗品经硅胶柱层析分离纯化 (二氯甲烷:乙酸乙酯 = 10:1) 得到白色固体产物化合物**31e**和化合物**31e'**的混合物 (**31e**: **31e'**  $\approx$  1:1.5) (0.8 g, 收率57%)。MS  $m/z$  372.3  $[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8.03 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.96 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.77-7.67 (m, 5H), 4.78 (d,  $J$  = 9.7 Hz, 1H), 3.16-3.08 (m, 6H),

3.04 (t,  $J = 5.7$  Hz, 4H), 2.43 (t,  $J = 5.7$  Hz, 4H), 2.17-2.11 (m, 1.5H), 1.93-1.87 (m, 3H), 1.75 (s, 4.5H), 1.69 (s, 6H), 1.56-1.48 (m, 3H) ppm。

依次将化合物**31e**和化合物**31e'**的混合物 (**31e**: **31e'**  $\approx$  1:1.5) (30 mg, 0.08 mmol)、化合物**33c** (18 mg, 0.08 mmol)、*N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (46 mg, 0.12 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (31 mg, 0.24 mmol) 溶于乙腈 (2 mL) 中。反应混合液在氮气氛围下, 室温搅拌1小时。待反应完毕, 反应液减压浓缩。所得粗品经硅胶柱层析分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 10:1) 得到白色固体产物化合物**35a**和化合物**35a'**的混合物 (**35a**: **35a'**  $\approx$  1:1.5) (10 mg, 收率22%)。MS  $m/z$  582.5  $[M+H]^+$ 。

将化合物**1h** (3.2 mg, 0.02 mmol)、肌氨酸 (0.38 mg, 0.004 mmol)、碘化亚铜 (0.80 mg, 0.004 mmol)、磷酸钾 (11 mg, 0.05 mmol) 溶于DMF (1 mL) 中置于封管中氮气氛围下50°C反应5分钟。再加入化合物**35a**和化合物**35a'**的混合物 (12 mg, 0.017 mmol) 氮气氛围下100°C反应4小时, TLC监测反应完毕。反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭, 以乙酸乙酯 (5 mL $\times$ 3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 1:1) 得到白色固体化合物**35**和化合物**35'**的混合物 (**35**: **35'**  $\approx$  1:1.5) (4 mg, 收率33%)。MS  $m/z$  579.2  $[M+H]^+$ 。

#### 实施例35: 化合物**36**和化合物**36'**的合成

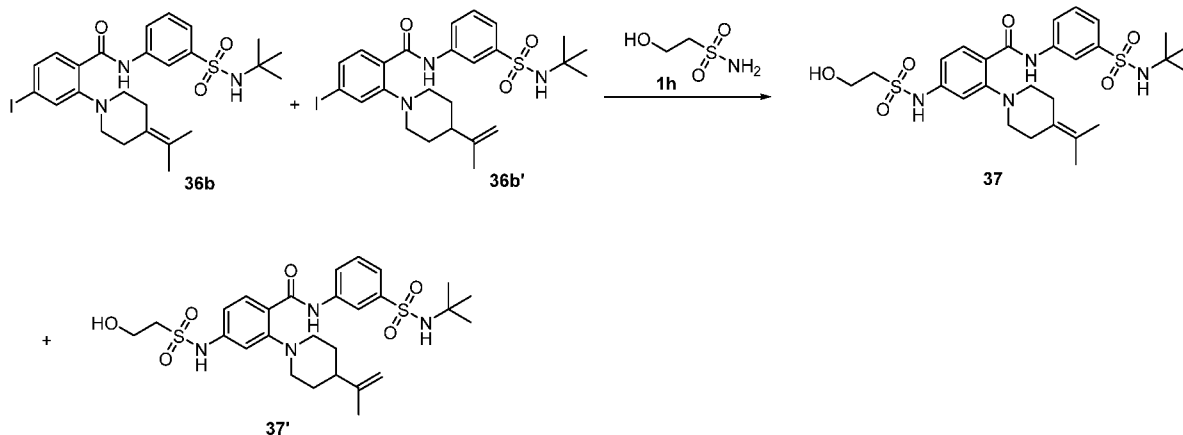


依次将化合物**31e**和化合物**31e'**的混合物 (**31e**: **31e'**  $\approx$  1:1.5) (实施例34, 200 mg, 0.54 mmol)、化合物**36a** (123 mg, 0.54 mmol)、*N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (307.8 mg, 0.81 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (210 mg, 1.62 mmol) 溶于乙腈 (5 mL) 中。反应混合液在氮气氛围下, 室温搅拌1小时。待反应完毕, 反应液减压浓缩。所得粗品经硅胶柱层析分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 5:1) 得到白色固体产物化合物**36b**和化合物**36b'**的混合物 (210 mg, 收率61%)。MS  $m/z$  582.5  $[M+H]^+$ 。

将化合物**36b**和化合物**36b'**的混合物 (30mg, 0.05 mmol)、化合物**36c** (10 mg, 0.08 mmol)、(1*R*,2*R*)-*N,N*-二甲基-1,2-环己二胺 (1.7 mg, 0.01 mmol)、碘化亚铜 (2.4 mg, 0.01 mmol)、磷酸钾 (32 mg, 0.15 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中置于封管中氮气氛围下100°C反应12小时, 反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭, 以乙酸乙酯 (5 mL $\times$ 3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (二氯甲烷:甲醇 = 20:1) 得到白色固体化合物**36**和化合物**36'**的混合物 (**36**: **36'**  $\approx$  1:1.5) (20 mg, 收率67%)。MS  $m/z$  589.2  $[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.62 (s, 1H), 11.48 (s, 1.5H), 10.15 (s, 2.5H), 8.42 (s, 1.5H), 8.35 (s, 1H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.78-7.72 (m, 3H), 7.58-7.51 (m, 6H), 7.15

(d,  $J = 2.0$  Hz, 1.5H), 7.11 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.04-6.98 (m, 2.5H), 6.75 (s, 2.5H), 4.71-4.66 (m, 3H), 3.21 (d,  $J = 11.3$  Hz, 3H), 2.95-2.83 (m, 4H), 2.77-2.70 (m, 3H), 2.39-2.33 (m, 4H), 2.04-1.99 (m, 1.5H), 1.76 (d,  $J = 12.7$  Hz, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.64 (s, 4.5H), 1.57-1.49 (m, 3H), 1.42-1.37 (10.5H), 1.10 (s, 12H), 1.09 (s, 9H), 0.84-0.71 (m, 10H) ppm。

### 5 实施例36: 化合物37和化合物37'的合成



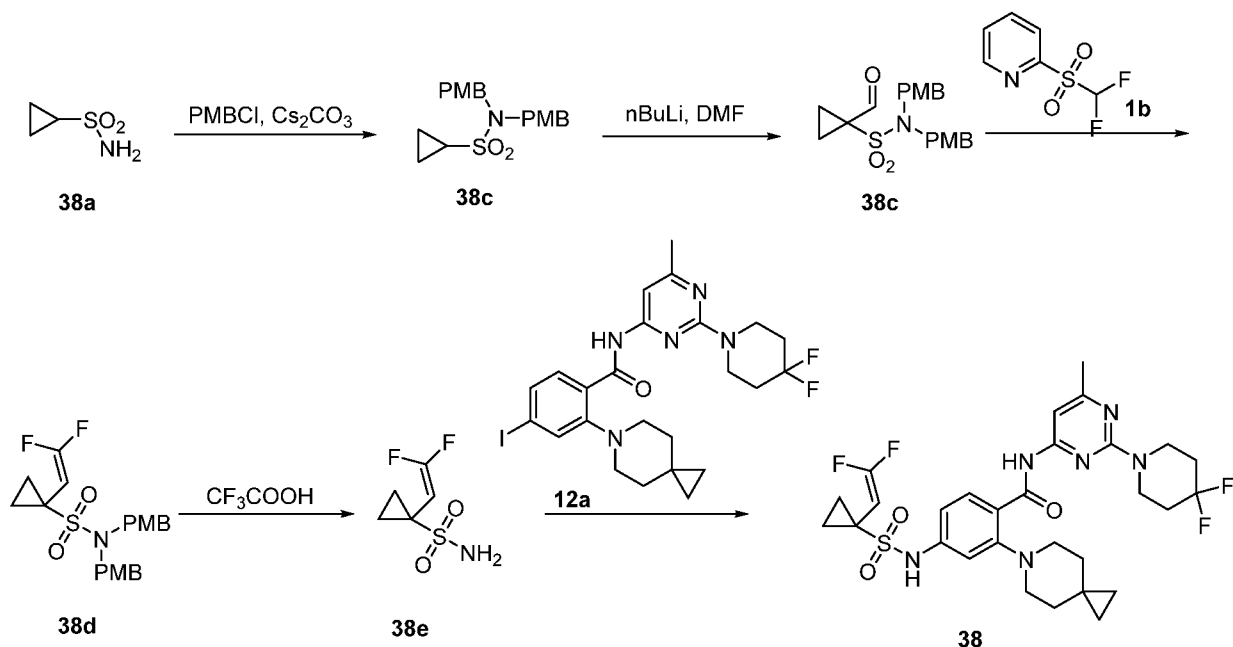
将化合物1h (9 mg, 0.07 mmol)、肌氨酸 (1 mg, 0.01 mmol)、碘化亚铜 (2 mg, 0.01 mmol)、磷酸钾 (32 mg, 0.15 mmol) 溶于*N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中置于封管中氮气氛围下50°C反应5分钟。再加入化合物36b和化合物36b'的混合物

10 (实施例35) (实施例35, 30 mg, 0.05 mmol) 氮气氛围下100°C反应4小时。反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭, 以乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 1:1) 得到白色固体化合物37和化合物37'的混合物 (37: 37' ≈ 1:2) (20 mg, 收率67%)。MS  $m/z$  579.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

15  $\delta$  11.54 (s, 1H), 11.37 (s, 2H), 10.10 (s, 3H), 8.42 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.88-7.82 (m, 1H), 7.78-7.71 (m, 4H), 7.59-7.51 (m, 7H), 7.08 (d,  $J = 2.1$  Hz, 2H), 7.05 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.00-6.97 (m, 3H), 4.97 (br, 3H), 4.72-4.64 (m, 4H), 3.78-3.72 (m, 6H), 3.32-3.29 (m, 6H), 3.23 (d,  $J = 12.0$  Hz, 4H), 2.91 (t,  $J = 5.6$  Hz, 4H), 2.74 (t,  $J = 11.6$  Hz, 4H), 2.38-2.32 (m, 4H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.75 (d,  $J = 12.0$  Hz, 4H), 1.66 (s, 6H), 1.63 (s, 6H),

20 1.55-1.47 (m, 4H), 1.10 (s, 18H), 1.09 (s, 9H) ppm。

### 实施例37: 化合物38的合成



将化合物**38a** (1.21g, 10 mmol) 溶于*N,N*-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中, 加入4-甲氧基苄氯 (3.20 g, 20.5 mmol) 和碳酸铯 (6.78 g, 21mmol), 加热至50°C反应2小时。待反应结束后, 加水淬灭, 水相用乙酸乙酯萃取两次, 合并有机相。有机相用饱和食盐水洗涤两次, 经无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩, 粗品经硅胶柱层析分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯=10:1) 得到目标产物**38b** (2.1g, 收率57%)。

将化合物**38b** (361 mg, 1.0 mmol) 溶于无水四氢呋喃中 (5.0 mL) 中, 冷却至-78°C, 加入正丁基锂正己烷溶液 (2.5 M, 0.8 mL) 反应0.5小时。加入*N,N*-二甲基甲酰胺 (365 mg, 5 mmol), 反应液缓慢升温至室温反应16小时。待反应结束后, 加氯化铵饱和溶液淬灭, 水相用乙酸乙酯萃取两次, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水萃取两次, 经无水硫酸钠干燥, 过滤和浓缩, 粗品经硅胶柱层析分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯=10:1) 得到目标产物**38c** (260 mg, 收率57%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.70 (s, 1 H), 7.12 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H), 4.36 (s, 4H), 3.81 (s, 6H), 1.80 (q, *J* = 4.6 Hz, 2H), 1.58 (q, *J* = 4.6 Hz, 2H) ppm。

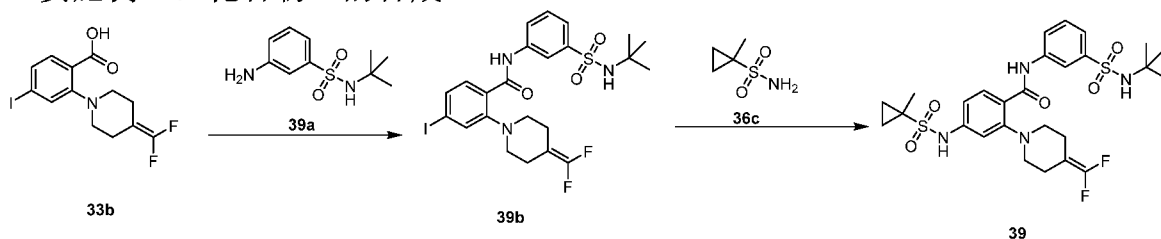
将化合物**38c** (200 mg, 0.51 mmol), 化合物**1b** (89 mg, 0.46 mmol) 溶于*N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, -78°C氮气氛围下加入叔丁醇钾 (86 mg, 0.77 mmol), 缓慢升温至室温反应1小时, 加入盐酸 (1 M) 加热至60°C反应1小时。反应混合物以乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 10:1) 得到白色固体化合物**38d** (80 mg, 收率37%)。

将化合物**38d** (80 mg, 0.21 mmol) 溶于三氟乙酸 (1.0 mL) 中, 室温下反应12小时。反应混合物减压浓缩, 所得粗品经硅胶柱层析分离纯化 (二氯甲烷:甲醇 = 20:1) 得到化合物**38e** (18 mg, 收率48%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.01 (s, 2H), 4.92 (d, *J* = 25.0 Hz, 1H), 1.38-1.33 (m, 2H), 1.08-1.04 (m, 2H) ppm。

将化合物**38e** (5 mg, 0.03 mmol) 溶于*N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中, 加入肌氨酸 (0.5 mg, 0.01 mmol)、碘化亚铜 (0.9 mg, 0.01 mmol)、磷酸钾 (13 mg, 0.06 mmol) 置于封管中氮气氛围下50°C反应5分钟。再加入化合物**12a** (12 mg, 0.02 mmol) 氮气氛围下100°C反应过夜。反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭, 以乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减

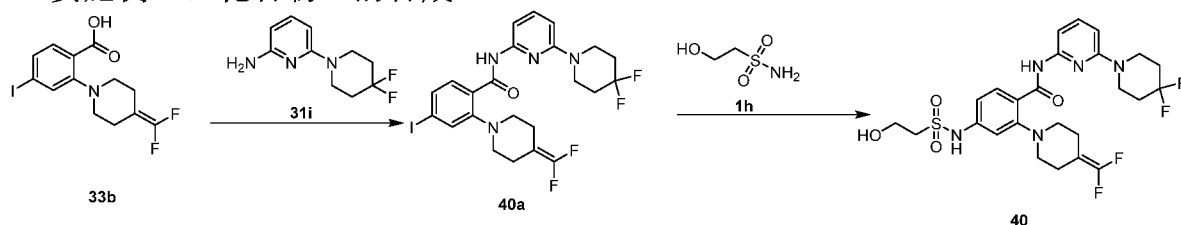
压浓缩，所得粗品经制备型薄层板分离纯化（石油醚:乙酸乙酯 = 1:1）得到白色固体化合物**38**（1.5 mg，收率11%）。MS  $m/z$  623.2  $[M+H]^+$ 。

### 实施例38：化合物39的合成



- 5 依次将化合物**33b**（50 mg，0.13 mmol）、化合物**39a**（30 mg，0.13 mmol）、*N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲（74 mg，0.20 mmol）和*N,N*-二异丙基乙胺（50 mg，0.39 mmol）溶于乙腈（2 mL）中。反应混合液在氮气氛围下室温搅拌过夜。待反应完毕，反应液减压浓缩。所得粗品经硅胶柱层析分离纯化（石油醚:乙酸乙酯 = 10:1）得到白色固体产物**39b**（30 mg，收率39%）。MS  $m/z$  590.5  $[M+H]^+$ 。
- 10 将化合物**36c**（4 mg，0.03 mmol）溶于*N,N*-二甲基甲酰胺（1 mL）中，加入肌氨酸（0.5 mg，0.01 mmol）、碘化亚铜（0.9 mg，0.01 mmol）、磷酸钾（13 mg，0.06 mmol）置于封管中氮气氛围下50℃反应5分钟。再加入化合物**39b**（15 mg，0.03 mmol）氮气氛围下100℃反应过夜。反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭，以乙酸乙酯（5 mL×3）萃取，有机层合并后经饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得粗品经制备型薄层板分离纯化（二氯甲烷:乙酸乙酯 = 1:1）得到白色固体化合物**39**（1.5 mg，收率10%）。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.32 (br, 1H), 10.18 (br, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.94 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H), 2.28 (br, 4H), 1.39 (s, 3H), 1.17 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 1.10 (s, 9H), 0.77 (br, 2H) ppm。MS  $m/z$  597.1  $[M+H]^+$ 。

### 实施例39：化合物40的合成

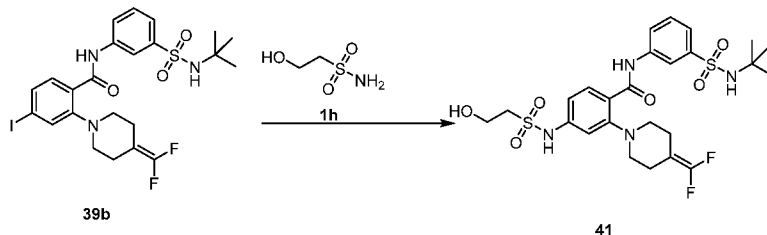


- 25 依次将化合物**33b**（50 mg，0.13 mmol）、化合物**31i**（28 mg，0.13 mmol）、*N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲（74 mg，0.20 mmol）和*N,N*-二异丙基乙胺（50 mg，0.39 mmol）溶于乙腈（2 mL）中。反应混合液在氮气氛围下室温搅拌过夜。待反应完毕，反应液减压浓缩。所得粗品经硅胶柱层析分离纯化（石油醚:乙酸乙酯 = 10:1）得到白色固体产物**40a**（36 mg，收率47%）。MS  $m/z$  575.5  $[M+H]^+$ 。
- 30 将化合物**1h**（4 mg，0.03 mmol）溶于*N,N*-二甲基甲酰胺（1 mL）中，加入肌氨酸（0.5 mg，0.01 mmol）、碘化亚铜（0.9 mg，0.01 mmol）、磷酸钾（13 mg，0.06 mmol）置于封管中氮气氛围下50℃反应5分钟。再加入化合物**40a**（15 mg，0.03 mmol）氮气氛围下100℃反应过夜。反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭，以乙酸乙酯（5 mL×3）萃取，有机层合并后经饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得粗品经制备型薄层板分离纯化（二氯甲烷:乙酸乙酯 = 1:1）得到白色固体化合物**40**（7 mg，收率47%）。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.60 (s, 1H),



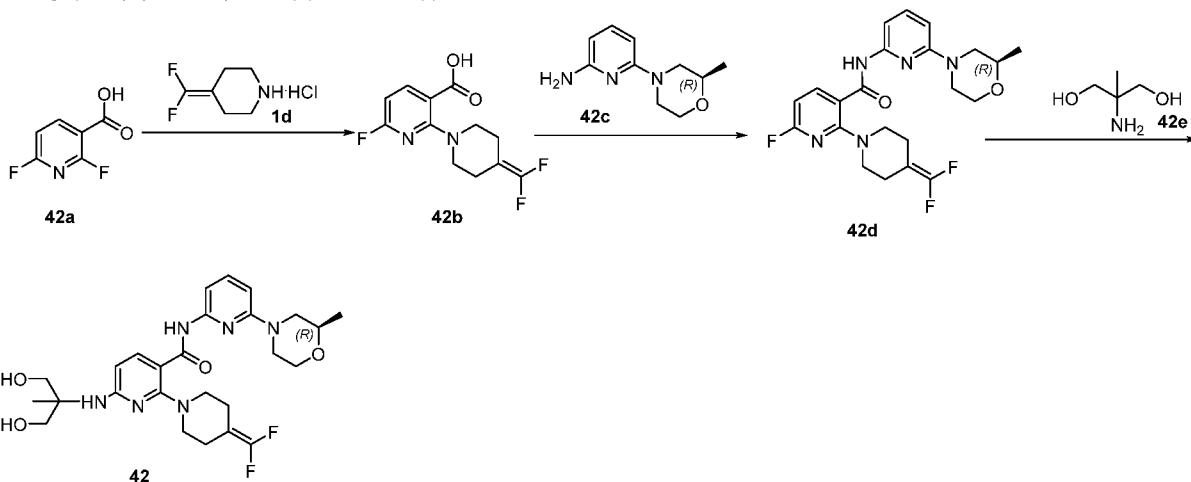
10.18 (br, 1H), 8.01 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.63-7.58 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.08 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.73-6.67 (m, 1H), 4.97 (br, 1H), 3.75 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.69-3.62 (m, 4H), 3.30 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.99 (t,  $J = 5.3$  Hz, 4H), 2.54 (br, 4H), 1.97-1.87 (m, 4H) ppm. MS  $m/z$  572.1  $[M+H]^+$ .

#### 5 实施例40: 化合物41的合成



10 将化合物**1h** (4 mg, 0.03 mmol) 溶于 $N,N$ -二甲基甲酰胺 (1 mL) 中, 加入肌氨酸 (0.5 mg, 0.01 mmol)、碘化亚铜 (0.9 mg, 0.01 mmol)、磷酸钾 (13 mg, 0.06 mmol) 置于封管中氮气氛围下 $50^{\circ}\text{C}$ 反应5分钟。再加入化合物**39b** (15 mg, 0.03 mmol) 氮气氛围下 $100^{\circ}\text{C}$ 反应过夜。反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭, 以乙酸乙酯 (5 mL $\times$ 3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (二氯甲烷:乙酸乙酯 = 1:1) 得到白色固体化合物**41** (7 mg, 收率43%)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11.13 (s, 1H), 10.09 (br, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.91 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.02 (br, 1H), 7.01-6.97 (m, 1H), 4.98 (br, 1H), 3.76 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.32 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.97 (t,  $J = 5.2$  Hz, 4H), 2.25 (br, 4H), 1.10 (s, 9H) ppm. MS  $m/z$  587.0  $[M+H]^+$ .

#### 15 实施例41: 化合物42的合成



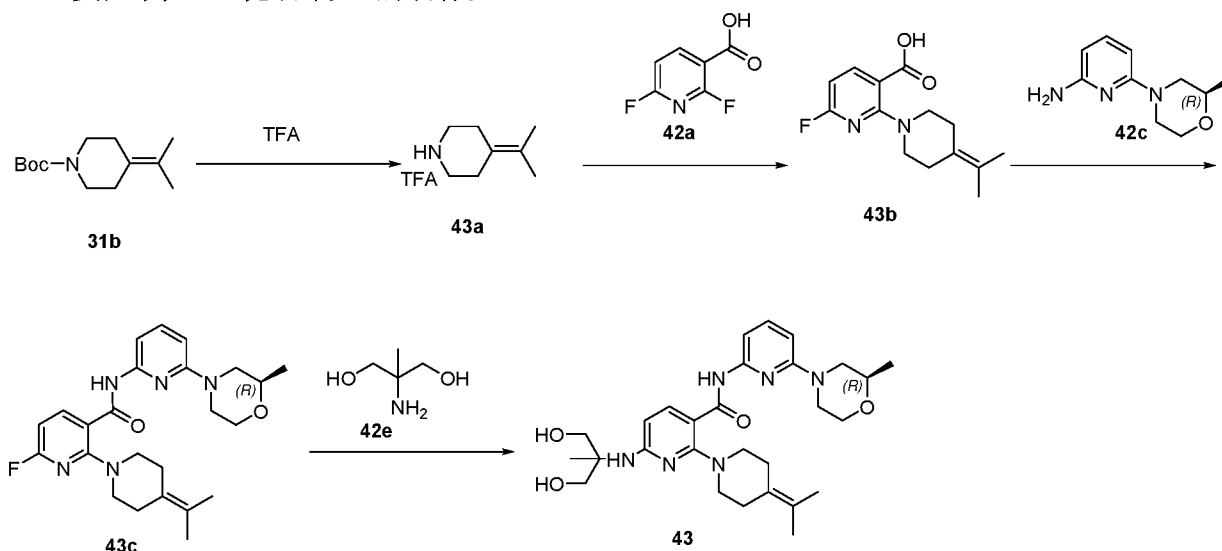
20 将化合物**42a** (60 mg, 0.38 mmol) 溶于1,4-二氧六环 (2 mL) 中, 加入 $N,N$ -二异丙基乙胺 (146.2 mg, 1.13 mmol)、化合物**1d** (70 mg, 0.41 mmol) 置于25mL单口瓶中室温反应过夜。反应混合物用水淬灭, 以二氯甲烷 (5 mL $\times$ 3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (二氯甲烷:甲醇 = 10:1) 得到淡黄色固体化合物**42b** (70 mg, 收率68%)。MS  $m/z$  273.1  $[M+H]^+$ .

25 将化合物**42b** (70 mg, 0.26 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 加入化合物**42c** (52 mg, 0.27 mmol, 采用WO2020132653中的方法合成)、 $N,N$ -二异丙基乙胺 (100 mg, 0.77 mmol)、 $N,N,N',N'$ -四甲基- $O$ -(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲

(146 mg, 0.38 mmol) 置于25mL单口瓶中室温反应48小时。反应混合物用水淬灭, 以二氯甲烷 (5 mL×3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (乙酸乙酯:石油醚 = 5:1) 得到白色固体化合物**42d** (60 mg, 收率52%)。MS  $m/z$  448.1  $[M+H]^+$ 。

- 5 将化合物 **42d** (50 mg, 0.11 mmol) 溶于二甲基亚砜 (1 mL) 中, 加入化合物 **42e** (47 mg, 0.45 mmol)、磷酸钾 (95 mg, 0.45 mmol) 置于封管中氮气氛围下 120°C 反应过夜。反应混合物用水淬灭, 以乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (二氯甲烷:甲醇 = 10:1) 得到白色固体化合物 **42** (11 mg, 收率 18%)。MS  $m/z$  533.2  $[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 12.24 (s, 1H), 7.94 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.65-7.46 (m, 2H), 6.66 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.55 (dd,  $J = 7.0, 1.8$  Hz, 1H), 6.49 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 4.69 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 4.11 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.72-3.59 (m, 4H), 3.58-3.49 (m, 2H), 3.04 (t,  $J = 5.7$  Hz, 4H), 2.81-2.76 (m, 1H), 2.60-2.52 (m, 4H), 2.40-2.35 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.09 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H) ppm。

### 15 实施例42: 化合物43的合成



将化合物**31b** (1 g, 4.44 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入三氟乙酸 (2 mL)、室温反应2小时。反应混合物减压浓缩, 得棕色油状物**43a** (1.1 g) 直接用于下一步反应。

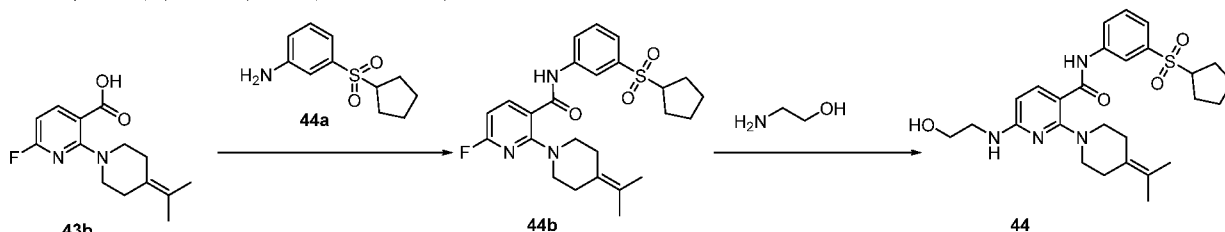
- 20 将前一步产物**43a** (1.1 g) 溶于1,4-二氧六环 (10 mL) 中, 加入*N,N*-二异丙基乙胺 (3.44 g, 26.64 mmol)、化合物**42a** (706 mg, 4.44 mmol) 后室温反应过夜。反应混合物减压浓缩, 所得粗品经硅胶柱层析分离纯化 (二氯甲烷:甲醇 = 15:1) 得到黄色固体化合物**43b** (1 g, 收率85%)。MS  $m/z$  265.1  $[M+H]^+$ 。

- 25 将化合物 **43b** (30 mg, 0.11 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 加入化合物 **42c** (23 mg, 0.12 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (57 mg, 0.44 mmol)、*N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (63 mg, 0.17 mmol) 室温反应 48 小时。反应混合物用水淬灭, 以二氯甲烷 (5 mL×3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 10:1) 得到白色固体化合物 **43c** (30 mg, 收率 60%)。MS  $m/z$  440.1  $[M+H]^+$ 。

- 30 将化合物 **43c** (30 mg, 0.07 mmol) 溶于二甲基亚砜 (1 mL) 中, 加入化合物 **42e** (44 mg, 0.42 mmol)、磷酸钾 (89 mg, 0.42 mmol) 置于封管中 120°C 反应过

夜。反应混合物用水淬灭，以乙酸乙酯（5 mL×3）萃取，有机层合并后经饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得粗品经制备型薄层板分离纯化（二氯甲烷:甲醇 = 10:1）得到白色固体化合物 **43**（12 mg，收率 34%）。MS  $m/z$  525.3  $[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.53 (s, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.55-6.50 (m, 1H), 6.47 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 4.70 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 2H), 4.11 (d,  $J$  = 12.3 Hz, 1H), 3.85-3.80 (m, 2H), 3.71-3.58 (m, 4H), 3.53-3.42 (m, 2H), 2.97 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 4H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.68-2.56 (m, 4H), 2.37-2.31 (m, 1H), 1.68 (s, 6H), 1.29 (s, 3H), 1.04 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 3H) ppm。

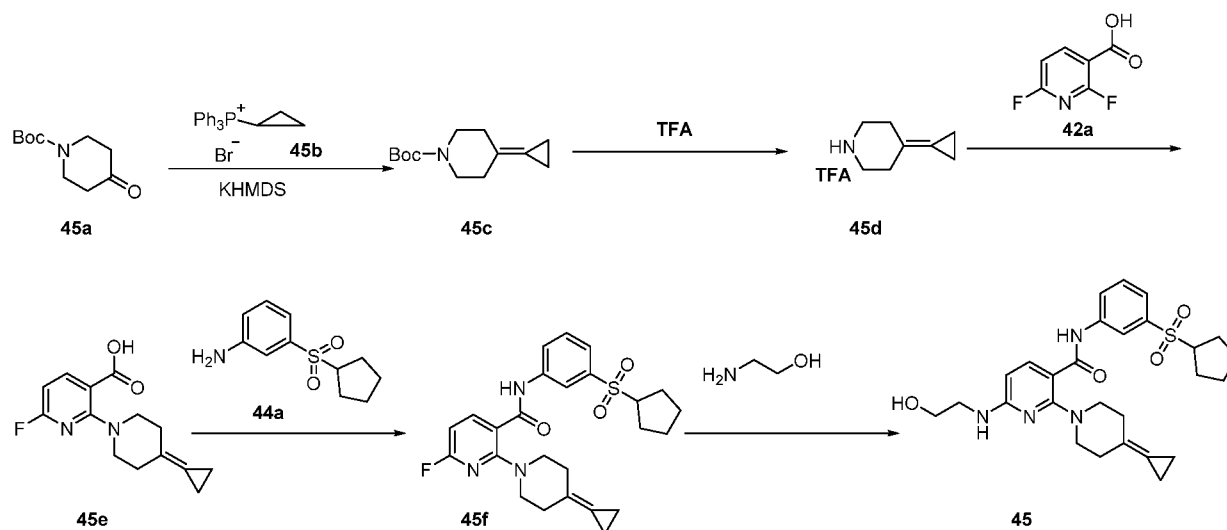
#### 实施例43: 化合物44的合成



化合物 **44a** 采用文献(Helvetica Chimica Acta, 1981, 64, 1849-1853)中的方法合成。将化合物 **43b**（75 mg，0.28 mmol）溶于二氯甲烷（3 mL）中，加入化合物 **44a**（70 mg，0.31 mmol）、*N,N*-二异丙基乙胺（150 mg，1.16 mmol）、*N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲（162 mg，0.43 mmol）室温反应 96 小时。反应混合物用水淬灭，以二氯甲烷（5 mL×3）萃取，有机层合并后经饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得粗品经制备型薄层板分离纯化（石油醚:乙酸乙酯 = 10:1）得到白色固体化合物 **44b**（70 mg，收率 52%）。MS  $m/z$  472.2  $[M+H]^+$ 。

将化合物 **44b**（28 mg，0.06 mmol）溶于二甲基亚砜（1 mL）中，加入乙醇胺（22 mg，0.36 mmol）、磷酸钾（76 mg，0.36 mmol）置于封管中 120°C 反应过夜。反应混合物用水淬灭，以乙酸乙酯（5 mL×3）萃取，有机层合并后经饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得粗品经制备型薄层板分离纯化（二氯甲烷:甲醇 = 10:1）得到白色固体化合物 **44**（13 mg，收率 43%）。MS  $m/z$  513.2  $[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.14 (s, 1H), 8.42 (t,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.90 (dt,  $J$  = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.71 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.60 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.52 (dt,  $J$  = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.18 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 4.71 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.55-3.52 (m, 2H), 3.38-3.33 (m, 2H), 3.13 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 4H), 2.35 (t,  $J$  = 5.6 Hz, 4H), 1.86-1.73 (m, 4H), 1.63 (s, 6H), 1.63-1.47 (m, 4H) ppm。

#### 实施例44: 化合物45的合成



将化合物**45b** (1.15 g, 3.0 mmol) 溶于甲苯 (10 mL) 中, 加入双三甲基硅基氨基钾正己烷溶液 (1 M, 3 mL) 室温下搅拌反应15分钟, 反应液变为黄色。加入化合物**45a** (398 mg, 2.0 mmol), 加热至回流反应2小时。待反应结束后, 将反应液到入冰块中淬灭, 水相用乙酸乙酯萃取两次, 合并有机相。有机相用饱和食盐水萃取两次, 加无水硫酸钠干燥, 浓缩, 用硅胶柱 (石油醚:乙酸乙酯=20:1) 纯化得到目标产物**45c** (150 mg, 收率34%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3.36 (m, 4H), 2.23 (t, *J*=5.8 Hz, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.03 (s, 4H) ppm。

将化合物**45c** (60 mg, 0.27 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 加入三氟乙酸 (0.5 mL), 室温反应2小时。反应混合物减压浓缩, 得**45d**粗品 (59 mg, 收率99%)。

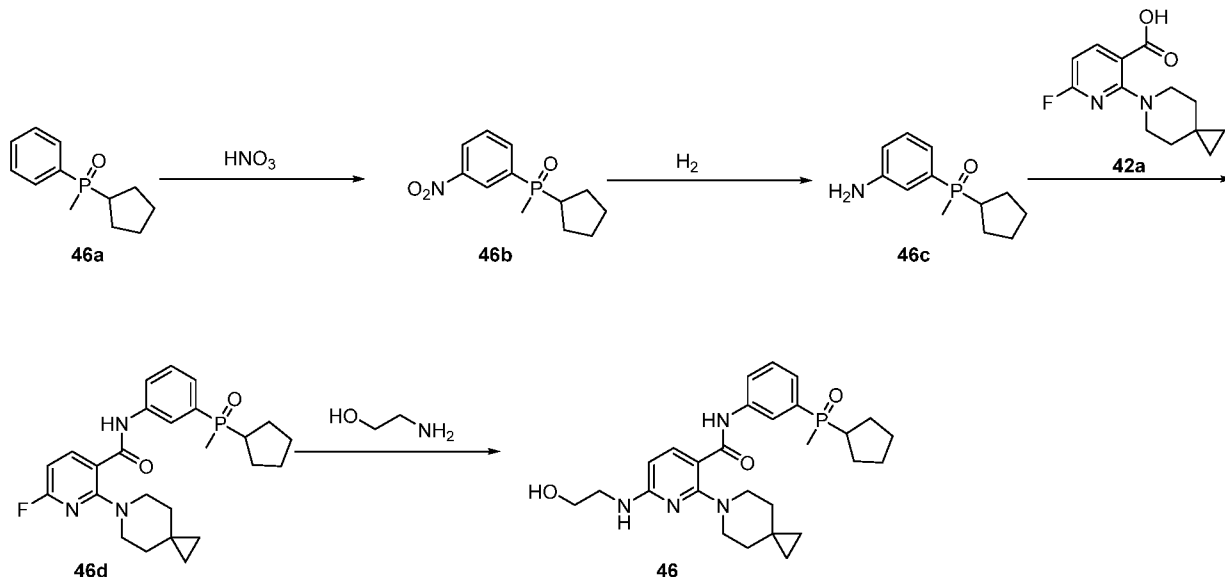
将化合物**45d** (59 mg, 0.27 mmol) 溶于1,4-二氧六环 (1 mL) 中, 加入*N,N*-二异丙基乙胺 (208 mg, 1.61 mmol)、化合物**42a** (47 mg, 0.30 mmol), 室温反应过夜。反应混合物用水淬灭, 以乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (二氯甲烷:甲醇 = 10:1) 得到淡黄色固体化合物**45e** (60 mg, 收率86%)。MS *m/z* 263.2 [M+H]<sup>+</sup>。

将化合物**45e** (45 mg, 0.17 mmol) 溶于吡啶 (1 mL) 中, 加入化合物**44a** (42 mg, 0.19 mmol)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (66 mg, 0.34 mmol) 室温反应过夜。反应混合物用水淬灭, 以二氯甲烷 (5 mL×3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 10:1) 得到白色固体化合物**45f** (35 mg, 收率44%)。MS *m/z* 470.2 [M+H]<sup>+</sup>。

将化合物**45f** (25 mg, 0.05 mmol) 溶于二甲基亚砜 (1 mL) 中, 加入乙醇胺 (20 mg, 0.33 mmol)、磷酸钾 (70 mg, 0.33 mmol) 置于封管中 120°C 反应过夜。反应混合物用水淬灭, 以乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (二氯甲烷:甲醇 = 10:1) 得到白色固体化合物**45** (10 mg, 收率37%)。MS *m/z* 511.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.15 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.91 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.72 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.61 (t, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.12 (br, 2H), 6.20 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.71 (t, *J*=5.4 Hz, 1H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.55-3.52 (m, 2H), 3.40-

3.35 (m, 2H), 3.27-3.14 (m, 4H), 2.46-2.36 (m, 4H), 1.87-1.78 (m, 4H), 1.60-1.50 (m, 4H), 1.02 (s, 4H) ppm。

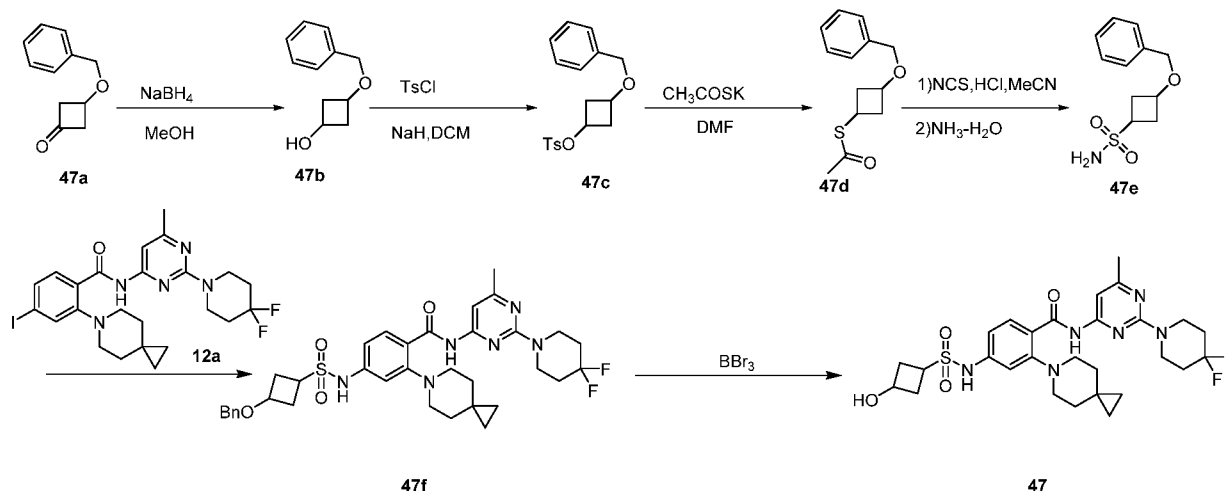
#### 实施例 45: 化合物 46 的合成



5 采用文献方法 (Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom) 2021, 57(27), 3335-3338) 合成化合物 **46a**, 化合物 **46a** 经过硝化反应得到化合物 **46b**, 化合物 **46b** 经过催化氢化反应得到化合物 **46c**, 化合物 **46c** 与化合物 **42a** 经缩合反应得到化合物 **46d**, 再经取代反应得到化合物 **46**。

#### 实施例 46: 化合物 47 的合成

10



15 将化合物 **47a** (2.0 g, 11.35 mmol) 溶于甲醇 (20 mL) 中, 冰浴下加入硼氢化钠 (472 mg, 12.43 mmol)。反应混合物室温搅拌 1 小时。将反应液转至冰浴, 加入饱和氯化铵溶液淬灭。混合液经乙酸乙酯萃取 (3×40 mL)。合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤后减压浓缩得到无色油状化合物 **47b** (2.0 g, 收率 99%)。粗品直接用于下一步反应。

20 将化合物 **47b** (600 mg, 3.37 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 加入 4-甲基苯磺酰氯 (770 mg, 4.04 mmol), 再在冰浴下加入钠氢 (60%, 161 mg, 6.73 mmol)。反应混合物冰浴搅拌 0.5 小时, 加入饱和氯化铵溶液淬灭。混合液经二氯甲烷萃取 (3×20 mL)。合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤后

减压浓缩。所得粗品经硅胶柱层析分离纯化（乙酸乙酯:石油醚 = 1:10）得黄色油状化合物**47c**（780 mg，收率70%）

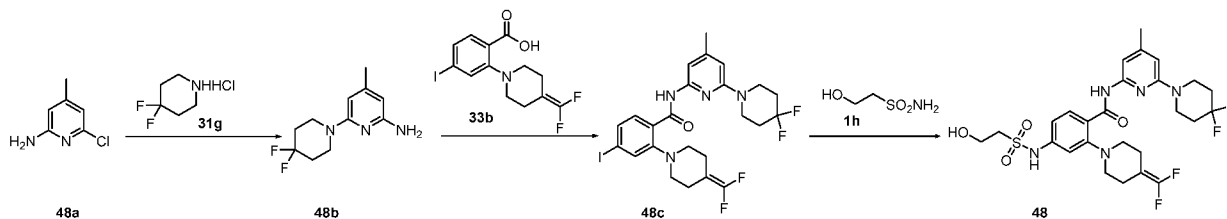
将化合物**47c**（255 mg，0.77 mmol）、硫代醋酸钾（96 mg，0.84 mmol）溶于*N,N*-二甲基甲酰胺（2 mL）中。反应混合物70°C加热搅拌过夜。将反应混合物减压浓缩。经硅胶柱层析分离纯化（乙酸乙酯:石油醚 = 1:5）得黄色油状化合物**47d**（156 mg，收率86%）。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38-7.26 (m, 5H), 4.40 (s, 2H), 4.30-4.23 (m, 1H), 4.02-3.92 (m, 1H), 2.64-2.56 (m, 2H), 2.35-2.22 (m, 5H) ppm。

将氯代丁二酰亚胺（264 mg，1.98 mmol）溶于乙腈（3 mL）中，滴加浓盐酸（0.08 mL）。反应混合物室温搅拌10分钟，冰浴下加入化合物**47d**（156 mg，0.66 mmol）的乙腈（1 mL）溶液。反应混合物冰浴下搅拌0.5小时，再加入氨水（1 mL）。反应混合物室温搅拌0.5小时。将反应液减压浓缩，经硅胶柱层析分离纯化得白色固体化合物**47e**（142 mg，收率89%）。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.40-7.27 (m, 5H), 6.80 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.98-3.89 (m, 1H), 3.37-3.29 (m, 1H), 2.49-2.42 (m, 2H), 2.21-2.12 (m, 2H) ppm。

将化合物**47e**（6 mg，0.03 mmol）溶于*N,N*-二甲基甲酰胺（1 mL）中，加入肌氨酸（0.5 mg，0.01 mmol）、碘化亚铜（0.9 mg，0.01 mmol）、磷酸钾（13 mg，0.06 mmol）置于封管中氮气氛围下50°C反应5分钟。再加入化合物**12a**（15 mg，0.03 mmol）氮气氛围下100°C反应过夜。反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭，以乙酸乙酯（5 mL×3）萃取，有机层合并后经饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得粗品经制备型薄层板分离纯化（石油醚:乙酸乙酯 = 5:1）得到白色固体化合物**47f**（10 mg，收率55%）。MS *m/z* 681.3 [M+H]<sup>+</sup>。

将化合物**47f**（10 mg，0.01 mmol）溶于二氯甲烷（1 mL）中，-78°C下滴加入三溴化硼（5 mg，0.02 mmol）此氛围下搅拌10分钟。反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液淬灭，以乙酸乙酯（5 mL×3）萃取，有机层合并后经饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得粗品经制备型薄层板分离纯化（石油醚:乙酸乙酯 = 1:1）得到白色固体化合物**47**（4 mg，收率46%）。MS *m/z* 591.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.39 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 5.45 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.99-3.86 (m, 5H), 3.57-3.48 (m, 1H), 3.01-2.92 (m, 4H), 2.42-2.36 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.18-2.08 (m, 2H), 2.04-1.93 (m, 4H), 1.74 (br, 4H), 0.39 (s, 4H) ppm。

#### 实施例47：化合物48的合成



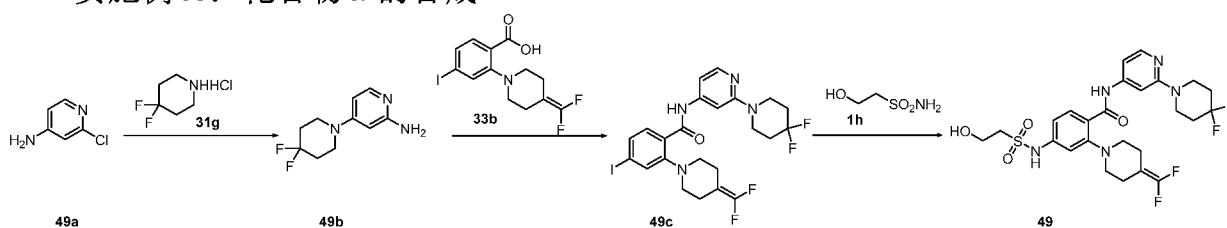
将化合物**48a**（150 mg，1.06 mmol）、化合物**31g**（250 mg，1.59 mmol）和*N,N*-二异丙基乙胺（DIPEA，410 mg，3.18 mmol）溶于*N*-甲基吡咯烷酮（NMP，3 mL）中，反应液在180°C下搅拌12小时。待反应完毕，加水稀释。混合液经乙酸乙酯萃取（3×30 mL）。合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤后减压浓缩。所得粗品经硅胶柱层析分离纯化到白色固体化合物**48b**（161 mg，收率67%）。MS *m/z*

228.5 [M+H]<sup>+</sup>。

将化合物**33b** (42 mg, 0.11 mmol) 溶于1,2-二氯乙烷 (2 mL), 滴加氯化亚砷 (20 mg, 0.17 mmol), 反应液室温搅拌0.5小时。将上述反应液滴加至化合物**48b** (25 mg, 0.11 mmol) 和4-二甲氨基吡啶 (41 mg, 0.33 mmol) 的1,2-二氯乙烷 (1 mL) 混合溶液中。反应液80°C加热搅拌0.5小时。将反应液减压浓缩, 经硅胶柱层析分离纯化得白色固体化合物**48c** (28 mg, 收率45%)。MS *m/z* 589.6 [M+H]<sup>+</sup>。

将化合物**1h** (9 mg, 0.08 mmol)、肌氨酸 (2 mg, 0.02 mmol)、碘化亚铜 (4mg, 0.02 mmol)、磷酸钾 (32 mg, 0.15 mmol) 溶于*N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF, 1 mL) 中, 混合物置于封管中氮气氛围下50°C反应5分钟。再加入化合物**48c** (28 mg, 0.05 mmol) 氮气氛围下100°C反应4小时。反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭, 以乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 1:2) 得到白色固体化合物**48** (8 mg, 收率29%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.46 (s, 1H), 10.26 (br, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.97 (br, 1H), 3.75 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.67-3.62 (m, 4H), 3.37-3.35 (m, 2H), 3.01-2.96 (m, 4H), 2.55-2.49 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.96-1.85 (m, 4H)。MS *m/z* 586.2 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 实施例48: 化合物49的合成



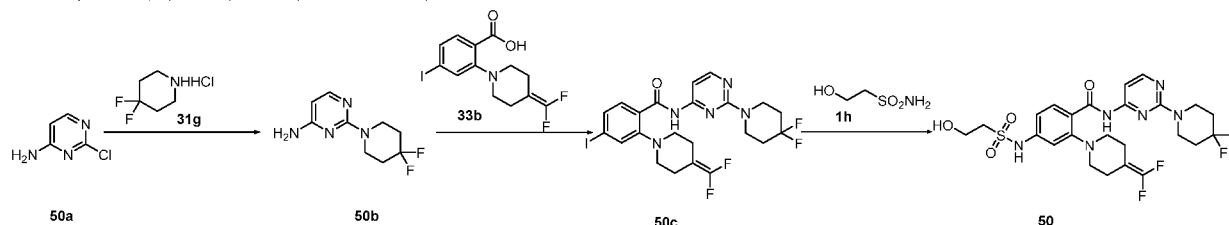
将化合物**49a** (150 mg, 1.17 mmol)、化合物**31g** (276 mg, 1.76 mmol) 和*N,N*-二异丙基乙胺 (453 mg, 3.51 mmol) 溶于*N*-甲基吡咯烷酮 (3 mL) 中, 反应液在180°C下搅拌12小时。待反应完毕, 加水稀释。混合液经乙酸乙酯萃取 (3×30 mL)。合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤后减压浓缩。所得粗品经硅胶柱层析分离纯化得到白色固体化合物**49b** (138 mg, 收率55%)。MS *m/z* 214.4 [M+H]<sup>+</sup>。

将化合物**33b** (40 mg, 0.11 mmol) 溶于1,2-二氯乙烷 (2 mL), 滴加氯化亚砷 (20 mg, 0.17 mmol), 反应液室温搅拌0.5小时。将上述反应液滴加至化合物**49b** (23 mg, 0.11 mmol) 和4-二甲氨基吡啶 (41 mg, 0.33 mmol) 的1,2-二氯乙烷 (1 mL) 混合溶液中。反应液80°C加热搅拌0.5小时。将反应液减压浓缩, 经硅胶柱层析分离纯化得白色固体化合物**49c** (25 mg, 收率41%)。MS *m/z* 575.3 [M+H]<sup>+</sup>。

将化合物**1h** (8 mg, 0.06 mmol)、肌氨酸 (2 mg, 0.02 mmol)、碘化亚铜 (4mg, 0.02 mmol)、磷酸钾 (25 mg, 0.12 mmol) 溶于*N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中, 混合物置于封管中氮气氛围下50°C反应5分钟。再加入化合物**49c** (25 mg, 0.04 mmol) 氮气氛围下100°C反应4小时。反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭, 以乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 1:2) 得到白色固体化合物**49** (11 mg, 收率44%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.05 (s, 1H), 10.14 (br, 1H), 8.05 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.98 (br, 1H), 3.75 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.68-3.62

(m, 4H), 3.34-3.30 (m, 2H), 2.99-2.92 (m, 4H), 2.33-2.23 (m, 4H), 2.03-1.93 (m, 4H)。MS  $m/z$  572.3  $[M+H]^+$ 。

#### 实施例49:化合物50的合成

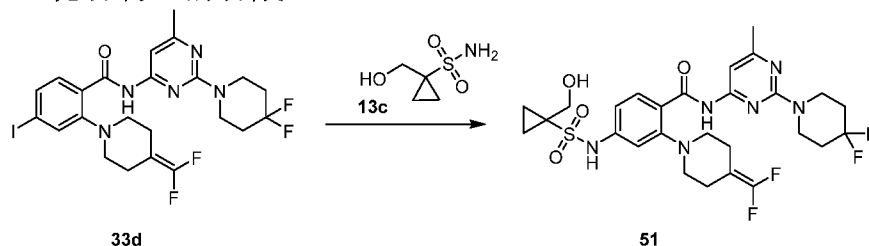


5 将化合物**50a** (150 mg, 1.16 mmol)、化合物**31g** (237 mg, 1.15 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (449 mg, 3.48 mmol) 溶于 *N*-甲基吡咯烷酮 (1.5 mL) 中, 反应液在 180 °C 下搅拌 2 小时。待反应完毕, 加水稀释。混合液经乙酸乙酯萃取 (3 × 30 mL)。合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤后减压浓缩。所得粗品经硅胶柱层析分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 5:1) 得到淡黄色油状产物 **50b** (150 mg, 收率 60%)。MS  $m/z$  215.3  $[M+H]^+$ 。

10 将化合物**33b** (40 mg, 0.11 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷中 (1 mL), 再加入氯化亚砷 (20 mg, 0.17 mmol), 反应液室温搅拌 30 分钟, 将上述反应液滴加至化合物 **50b** (23 mg, 0.11 mmol) 和 4-二甲氨基吡啶 (40 mg, 0.33 mmol) 的 1,2-二氯乙烷 (1 mL) 中, 反应液 85 °C 搅拌 1 小时。将反应液减压浓缩, 经硅胶柱层析分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 10:1) 得白色固体产物 **50c** (30 mg, 收率 49%)。

15 将化合物**1h** (10 mg, 0.08 mmol)、肌氨酸 (3 mg, 0.03 mmol)、碘化亚铜 (12 mg, 0.06 mmol)、磷酸钾 (32 mg, 0.15 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中置于封管中氮气氛围下 50 °C 反应 5 分钟。再加入化合物 **50c** (30 mg, 0.05 mmol) 氮气氛围下 100 °C 反应 18 小时。反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭, 以乙酸乙酯 (5 mL × 3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 1:1) 得到白色固体化合物 **50** (13 mg, 收率 44%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.06 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.35 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 8.03 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.13 (dd,  $J = 8.6, 2.0$  Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.83 (br, 4H), 3.76 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.00 (t,  $J = 5.3$  Hz, 4H), 2.54-2.49 (m, 4H), 1.99-1.86 (m, 4H)。MS  $m/z$  573.1  $[M+H]^+$ 。

#### 实施例50:化合物51的合成

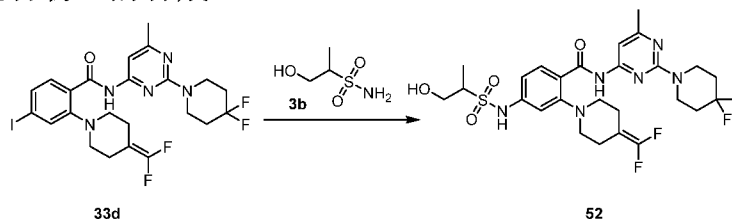


30 将化合物**13c** (10 mg, 0.07 mmol)、肌氨酸 (3 mg, 0.03 mmol)、碘化亚铜 (12 mg, 0.06 mmol)、磷酸钾 (32 mg, 0.15 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中置于封管中氮气氛围下 50 °C 反应 5 分钟。再加入化合物 **33d** (30 mg, 0.05 mmol) 氮气氛围下 100 °C 反应 18 小时。反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭, 以乙酸乙酯 (5 mL × 3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤,



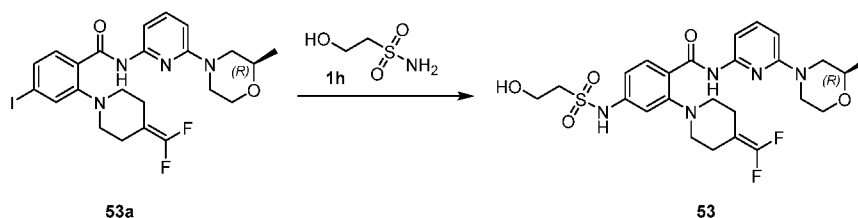
减压浓缩，所得粗品经制备型薄层板分离纯化（石油醚:乙酸乙酯 = 1:1）得到白色固体化合物**51**（10 mg，收率32%）。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.98 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.89-3.79 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 2.97 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 2.54-2.49 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.97-1.86 (m, 4H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.02-0.95 (m, 2H)。MS *m/z* 613.2 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 实施例51:化合物52的合成



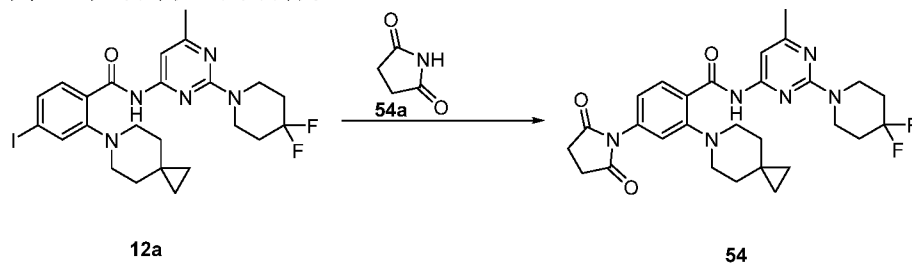
将化合物**3b**（7 mg，0.05 mmol）、肌氨酸（1.5 mg，0.01 mmol）、碘化亚铜（4 mg，0.02 mmol）、磷酸钾（19 mg，0.09 mmol）溶于*N,N*-二甲基甲酰胺（1 mL）中置于封管中氮气氛围下50℃反应5分钟。再加入化合物**33d**（20mg，0.03 mmol）氮气氛围下100℃反应18小时。反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭，以乙酸乙酯（5 mL×3）萃取，有机层合并后经饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得粗品经制备型薄层板分离纯化（石油醚:乙酸乙酯 = 1:1）得到白色固体化合物**52**（7 mg，收率36%）。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.91 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 3.83 (br, 5H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.31-3.25 (m, 1H), 2.98 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 2.54-2.49 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.97-1.86 (m, 4H), 1.29 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。MS *m/z* 601.1 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 实施例52:化合物53的合成



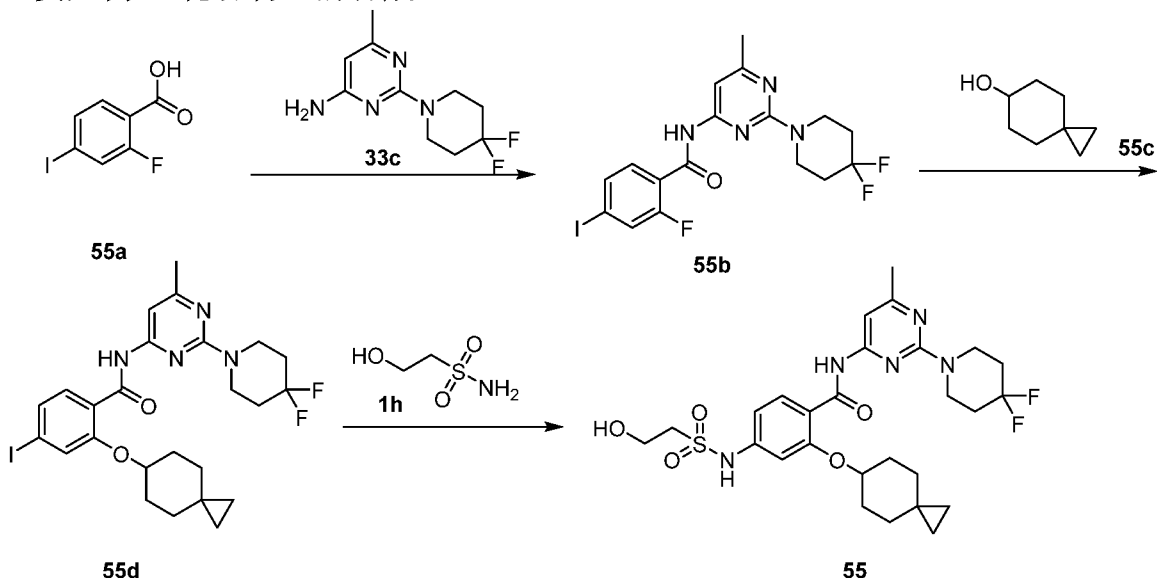
将化合物**1h**（7 mg，0.06 mmol）、肌氨酸（2 mg，0.02 mmol）、碘化亚铜（7 mg，0.04 mmol）、磷酸钾（25 mg，0.12 mmol）溶于*N,N*-二甲基甲酰胺（1 mL）中置于封管中氮气氛围下50℃反应5分钟。再加入化合物**53a**（参照化合物**40a**的方法合成，24 mg，0.04 mmol）氮气氛围下100℃反应18小时。反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭，以乙酸乙酯（5 mL×3）萃取，有机层合并后经饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得粗品经制备型薄层板分离纯化（石油醚:乙酸乙酯 = 1:1）得到白色固体化合物**53**（14 mg，收率58%）。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.66 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.62-7.53 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 6.5, 2.4 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.10 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.89-3.82 (m, 2H), 3.76 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.58-3.48 (m, 2H), 3.39-3.35 (m, 2H), 2.99 (t, *J* = 5.4 Hz, 4H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.61-2.50 (m, 4H), 2.42-2.35 (m, 1H), 1.09 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。MS *m/z* 552.6 [M+H]<sup>+</sup>。

## 实施例53:化合物54的合成



将化合物**54a** (6 mg, 0.06 mmol)、肌氨酸 (4.5 mg, 0.05 mmol)、碘化亚铜 (19 mg, 0.1 mmol)、磷酸钾 (32 mg, 0.15 mmol) 溶于*N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中置于封管中氮气氛围下 50°C 反应 5 分钟。再加入化合物**12a** (30 mg, 0.05 mmol) 氮气氛围下 100°C 反应 18 小时, 反应完毕后反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭, 以乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 2:1) 得到白色固体化合物**54** (9 mg, 收率 31%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.59 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 3.96-3.89 (m, 4H), 3.00 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 2.81 (br, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.03-1.95 (m, 4H), 1.72 (br, 4H), 0.38 (s, 4H)。MS *m/z* 539.2 [M+H]<sup>+</sup>。

## 实施例54:化合物55的合成

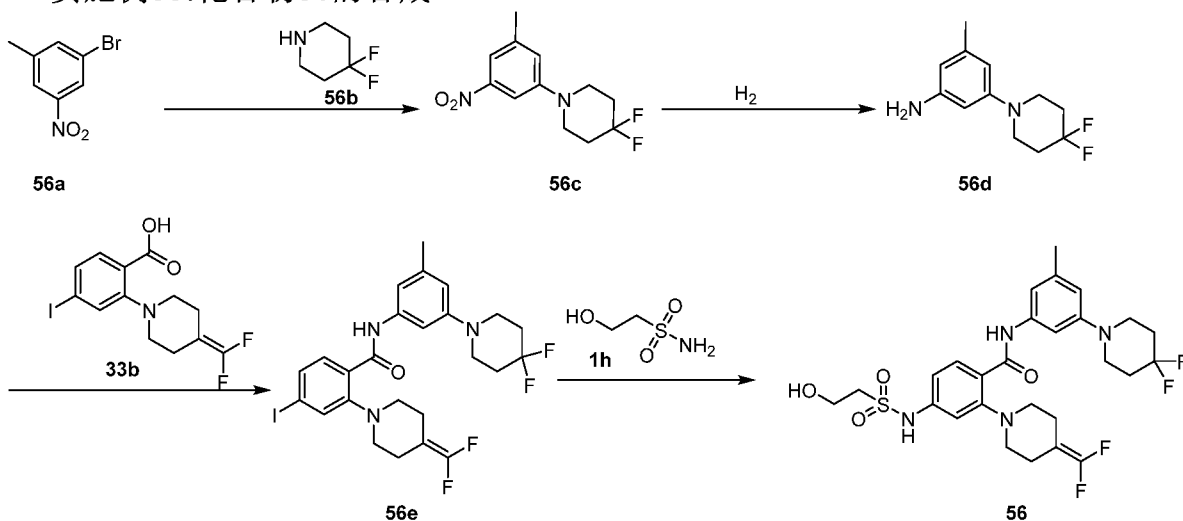


依次将化合物**55a** (100 mg, 0.38 mmol)、化合物**33c** (86 mg, 0.38 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (148 mg, 1.14 mmol) 和 1-丙基磷酸酐 (725 mg, 50% *N,N*-二甲基甲酰胺溶液) 溶于 1,2-二氯乙烷 (2 mL) 中。反应混合液在氮气氛围下 85°C 搅拌 3 小时。待反应完毕, 反应液减压浓缩。所得粗品经硅胶柱层析分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 10:1) 得到白色固体产物**55b** (100 mg, 收率 56%)。MS *m/z* 477.3 [M+H]<sup>+</sup>。

将化合物**55b** (100 mg, 0.21 mmol)、化合物**55c** (27 mg, 0.21 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 冰浴下加入氢化钠 (8 mg, 60%) 反应液在 80°C 下搅拌 5 小时。待反应完毕, 加饱和氯化铵溶液淬灭。混合液经乙酸乙酯萃取 (3×30 mL)。合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤后减压浓缩。所得粗品经硅胶柱层析分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 10:1) 得到白色固体化合物**55d** (50 mg, 收率 41%)。MS *m/z* 583.5 [M+H]<sup>+</sup>。

将化合物**1h** (10 mg, 0.08 mmol)、肌氨酸 (3 mg, 0.04 mmol)、碘化亚铜 (13 mg, 0.07 mmol)、磷酸钾 (45 mg, 0.21 mmol) 溶于*N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中置于封管中氮气氛围下50°C反应5分钟。再加入化合物**53a** (24 mg, 0.04 mmol) 氮气氛围下100°C反应18小时。反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭, 以乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 1:1) 得到白色固体化合物**55** (14 mg, 收率35%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.46 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 4.97 (br, 1H), 4.74-4.65 (m, 1H), 3.93-3.79 (m, 4H), 3.75 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.37 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.10-2.03 (m, 2H), 2.02-1.91 (m, 4H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.53-1.38 (m, 4H), 0.38-0.32 (m, 2H), 0.28-0.22 (m, 2H)。MS *m/z* 580.2 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 实施例55:化合物**56**的合成



依次将化合物**56a** (1 g, 4.22 mmol)、化合物**56b** (1.02 g, 8.44 mmol)、叔丁醇钠 (1.22 g, 12.66 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯 (386 mg, 0.42 mmol)、2-双环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (402 mg, 0.84 mmol) 溶于甲苯 (10 mL) 中。反应混合液在氮气氛围下100°C搅拌2小时。待反应完毕, 反应液过滤, 滤液减压浓缩。所得粗品经硅胶柱层析分离纯化 (石油醚:酸乙酯 = 5:1) 得到黄色固体产物**56c** (800 mg, 收率68%)。

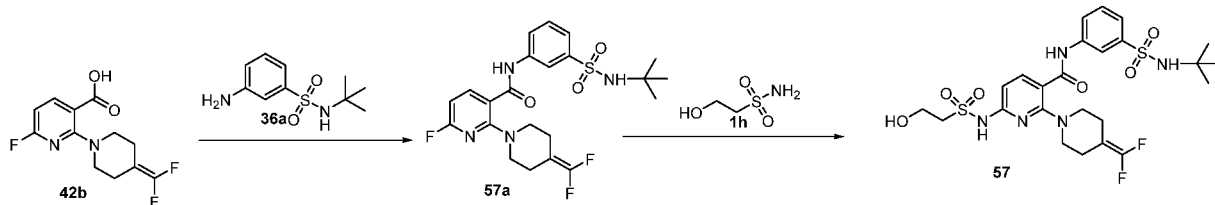
将化合物**56c** (370 mg, 1.44 mmol) 溶于甲醇 (15 mL) 中, 再加入钯炭 (10%, 60 mg) 反应液在氢气氛围下室温搅拌1小时。待反应完毕, 反应液过滤, 滤液减压浓缩得粗品, 所得粗品经硅胶柱层析分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 4:1) 得到白色固体化合物**56d** (300 mg, 收率92%)。MS *m/z* 227.3 [M+H]<sup>+</sup>。

将化合物**56d** (66 mg, 0.29 mmol)、化合物**33b** (110 mg, 29 mmol) 溶于乙腈 (3 mL) 中, 滴加*N,N*-二异丙基乙胺 (113 mg, 0.87 mmol), 再加入*N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (138 mg, 0.44 mmol)。反应液室温搅拌1小时。将反应液减压浓缩, 经硅胶柱层析分离纯化得白色固体产物**56e** (140 mg, 收率82%)。MS *m/z* 588.5 [M+H]<sup>+</sup>。

将化合物**1h** (13 mg, 0.10 mmol)、肌氨酸 (4 mg, 0.04 mmol)、碘化亚铜 (13 mg, 0.08 mmol)、磷酸钾 (51 mg, 0.24 mmol) 溶于*N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中置于封管中氮气氛围下50°C反应5分钟。再加入化合物**56e** (50 mg, 0.08 mmol)

氮气氛围下100°C反应18小时。反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭，以乙酸乙酯（5 mL×3）萃取，有机层合并后经饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得粗品经制备型薄层板分离纯化（石油醚:乙酸乙酯 = 2:1）得到白色固体化合物**56**（24 mg，收率48%）。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.82 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.75 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.34-3.27 (m, 6H), 2.96 (t, *J* = 5.5 Hz, 4H), 2.30 (br, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.11-1.94 (m, 4H)。MS *m/z* 585.2 [M+H]<sup>+</sup>。

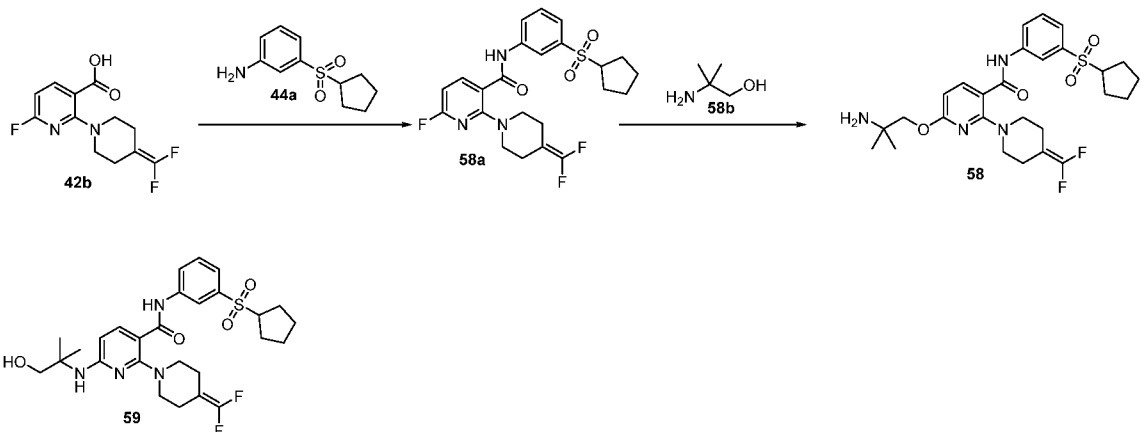
#### 实施例56: 化合物57的合成



将化合物**42b**（160 mg，0.59 mmol）溶于乙腈（3 mL）中，加入化合物**36a**（148 mg，0.65 mmol）、甲基咪唑（120 mg，1.46 mmol）、*N,N,N',N'*-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐（198 mg，0.71 mmol）室温反应3小时。反应混合物用水淬灭，以二氯甲烷（5 mL×3）萃取，有机层合并后经饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得粗品经制备型薄层板分离纯化（乙酸乙酯:石油醚 = 5:1）得到白色固体化合物**57a**（170 mg，收率60%）。MS *m/z* 483.0 [M+H]<sup>+</sup>。

将化合物**57a**（55 mg，0.11 mmol）溶于二甲基亚砜（1 mL）中，加入化合物**1h**（29 mg，0.23 mmol）、碳酸铯（74 mg，0.23 mmol）置于封管中氮气氛围下100°C反应3小时。反应混合物用水淬灭，以乙酸乙酯（5 mL×3）萃取，有机层合并后经饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得粗品经制备型薄层板分离纯化（二氯甲烷:甲醇 = 10:1）得到白色固体化合物**57**（20 mg，收率30%）。MS *m/z* 588.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.76 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.23 - 4.09 (m, 2H), 3.75 - 3.63 (m, 2H), 3.30 - 3.15 (m, 4H), 2.48 - 2.25 (m, 4H), 1.26 (s, 9H)。

#### 实施例57: 化合物58和化合物59的合成



将化合物**42b**（70 mg，0.26 mmol）溶于乙腈（2 mL）中，加入化合物**44a**（64 mg，0.28 mmol）、甲基咪唑（53 mg，0.64 mmol）、*N,N,N',N'*-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐（86 mg，0.31 mmol）室温反应3小时。反应混合物用水淬灭，以二氯甲烷

30

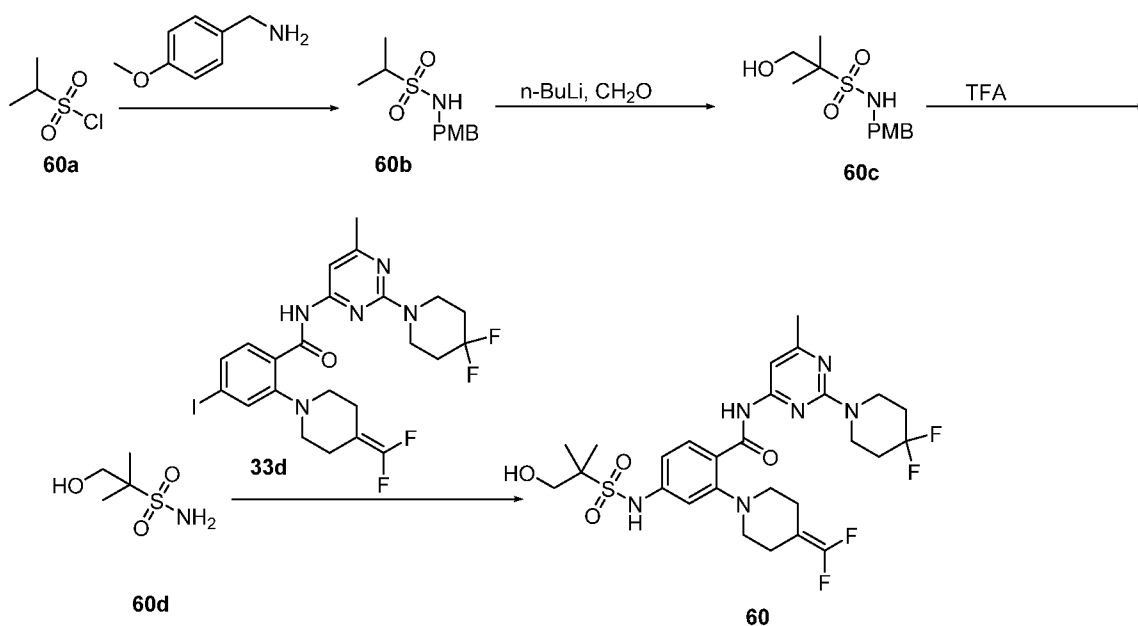
(5 mL×3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经制备型薄层板分离纯化离纯化 (乙酸乙酯:石油醚 = 5:1) 得到白色固体化合物**58a** (75 mg, 收率61%)。MS  $m/z$  480.0  $[M+H]^+$ 。

将化合物**58a** (75 mg, 0.16 mmol) 溶于二甲基亚砜 (1 mL) 中, 加入化合物**58b** (84 mg, 0.94 mmol)、磷酸钾 (200 mg, 0.94 mmol) 置于封管中氮气氛围下 120°C 反应过夜。反应混合物用水淬灭, 以乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经制备型薄层板分离纯化离纯化 (二氯甲烷:甲醇 = 10:1) 得到白色固体化合物**58** (8 mg, 收率 9%) 和白色固体化合物**59** (2 mg, 收率2%)。化合物**58**: MS  $m/z$  549.3  $[M+H]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.49 (s, 1H), 8.32 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.27-8.25 (m, 1H), 7.90 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.54 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.70 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.58-3.50 (m, 1H), 3.24-3.19 (m, 4H), 2.44-2.37 (m, 4H), 2.14 - 2.04 (m, 2H), 1.95-1.86 (m, 2H), 1.81-1.77 (m, 2H), 1.64-1.61 (m, 2H), 1.30 (s, 6H)。

化合物**59**: MS  $m/z$  549.3  $[M+H]^+$ 。  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.86 (s, 1H), 8.30 - 8.24 (m, 1H), 8.21 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.90 - 7.85 (m, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.53 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.30 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.59 - 3.48 (m, 1H), 3.17 (t,  $J = 5.3$  Hz, 4H), 2.48 - 2.35 (m, 4H), 2.15 - 2.02 (m, 2H), 1.96 - 1.86 (m, 2H), 1.84 - 1.73 (m, 2H), 1.68 - 1.59 (m, 2H), 1.44 (s, 6H)。

#### 实施例58: 化合物60的合成



将4-甲氧基苄胺 (964 mg, 7.04 mmol) 溶于二氯甲烷 (15 mL) 中, 滴加 *N,N*-二异丙基乙胺 (2.7 g, 21.12 mmol), 再加入异丙基磺酰氯 (1.0 g, 7.04 mmol)。反应液室温搅拌1小时。将反应液减压浓缩, 所得粗品经硅胶柱层析分离纯化得白色固体化合物**60b** (655 mg, 收率38%; PMB: 4-甲氧基苄基)。MS  $m/z$  244.5  $[M+H]^+$ 。

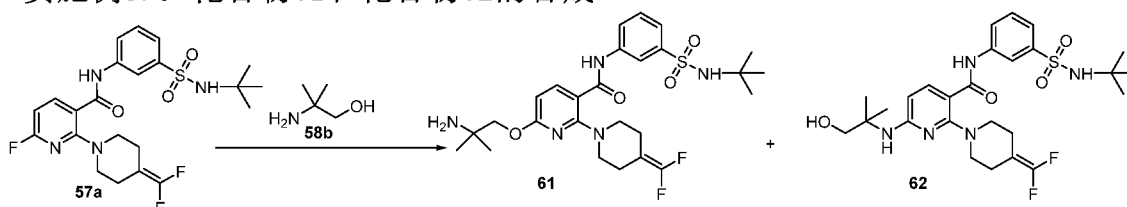
将化合物**60b** (300 mg, 1.23 mmol) 溶于四氢呋喃 (6 mL) 中, 于氮气氛围下冷却至 -78°C, 滴加正丁基锂 (2.5 M, 1.2 mL)。反应液保温搅拌0.5小时, 再加入多聚甲醛 (74 mg, 2.46 mmol), 升至室温搅拌2小时。反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭, 以乙酸乙酯 (20 mL×3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干

干燥，过滤，减压浓缩，所得粗品经硅胶柱层析分离纯化得到黄色油状化合物**60c**（126 mg，收率37%）。MS  $m/z$  274.6  $[M+H]^+$ 。

将化合物**60c**（126 mg，0.46 mmol）溶于二氯甲烷（4 mL）中，再加入三氟乙酸（2 mL）。反应液室温搅拌过夜。将反应液减压浓缩，所得粗品经硅胶柱层析分离纯化得白色固体化合物**60d**（36 mg，收率51%）。MS  $m/z$  154.6  $[M+H]^+$ 。

将化合物**60d**（21 mg，0.14 mmol）、肌氨酸（3 mg，0.03 mmol）、碘化亚铜（6 mg，0.03 mmol）、磷酸钾（44 mg，0.21 mmol）溶于*N,N*-二甲基甲酰胺（1 mL）中，混合物置于封管中氮气氛围下50°C反应5分钟。再加入化合物**33d**（40 mg，0.07 mmol）氮气氛围下100°C反应4小时。反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭，以乙酸乙酯（5 mL×3）萃取，有机层合并后经饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得粗品经制备型薄层板分离纯化（石油醚:乙酸乙酯 = 1:2）得到白色固体化合物**60**（21 mg，收率50%）。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12.97 (s, 1H), 10.09 (br, 1H), 7.99 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.19 (dd,  $J$  = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 5.14 (br, 1H), 3.86-3.79 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.02-2.92 (m, 4H), 2.55-2.49 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.97-1.85 (m, 4H), 1.24 (s, 6H)。MS  $m/z$  615.2  $[M+H]^+$ 。

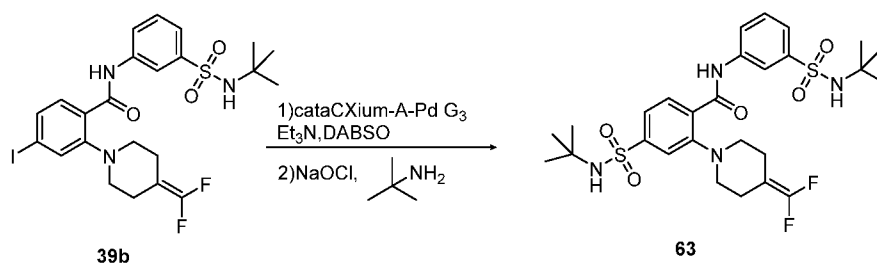
#### 实施例59：化合物**61**和化合物**62**的合成



将化合物**57a**（70 mg，0.15 mmol）溶于二甲基亚砜（1 mL）中，加入化合物**58b**（78 mg，0.88 mmol）、磷酸钾（185 mg，0.87 mmol）置于封管中氮气氛围下120°C反应过夜。反应混合物用水淬灭，以乙酸乙酯（5 mL×3）萃取，有机层合并后经饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得粗品经制备型薄层板分离纯化（二氯甲烷:甲醇 = 10:1）得到白色固体化合物**61**（6 mg，收率8%）和白色固体化合物**62**（4 mg，收率5%）。化合物**61**：MS  $m/z$  552.3  $[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  11.35 (s, 1H), 8.28 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.83 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 6.70 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 4.75 (br, 3H), 4.19 (s, 2H), 3.25 - 3.11 (m, 4H), 2.45 - 2.31 (m, 4H), 1.32 (s, 6H), 1.27 (s, 9H)。

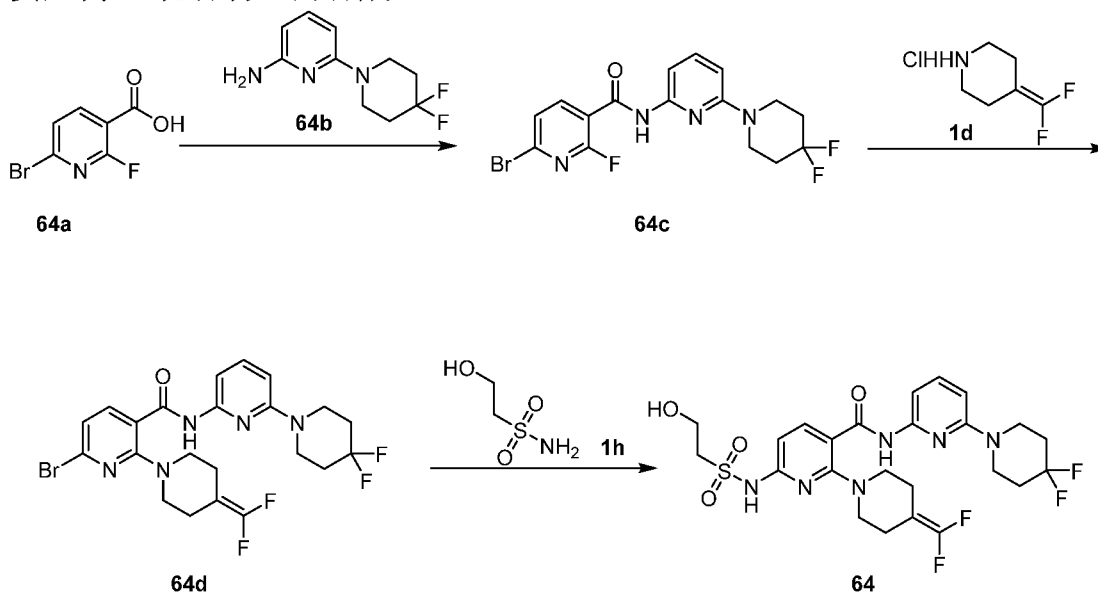
化合物**62**：MS  $m/z$  552.3  $[M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  11.79 (s, 1H), 8.23 (t,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.88 - 7.75 (m, 1H), 7.67 - 7.55 (m, 1H), 7.46 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.30 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.51 (br, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.16 (t,  $J$  = 5.7 Hz, 4H), 2.45 - 2.41 (m, 4H), 1.44 (s, 6H), 1.26 (s, 9H)。

#### 实施例60：化合物**63**的合成



将化合物**39b** (42 mg, 0.07 mmol)、甲磺酸[正丁基二(1-金刚烷基)膦](2-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II) (cataCXium-A-Pd G3, 10 mg, 0.01 mmol)、三乙胺 (21 mg, 0.21 mmol)、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-1,4-二鎦-1,4-二亚磺酸 (DABSO, 10 mg, 0.04 mmol) 溶于异丙醇 (*i*-PrOH, 1 mL) 中。反应混合物置于封管中, 在氮气氛围下  
 5 85°C加热搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温, 加入叔丁胺 (10 mg, 0.14 mmol), 次氯酸钠 (10 mg, 0.14 mmol) 室温搅拌过夜。反应混合物加水, 以乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 1:2) 得到白色固体化合物**63** (2 mg, 收率5%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.88 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 4H), 3.06-3.01 (m, 10  
 1H), 2.24-2.19 (m, 4H), 1.13 (s, 9H), 1.09 (s, 9H)。MS *m/z* 599.2 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 实施例61:化合物64的合成



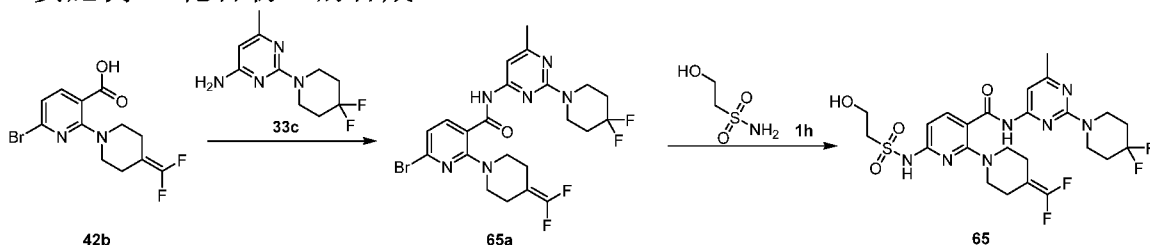
依次将化合物**64a** (100 mg, 0.45 mmol)、化合物**64b** (96 mg, 0.45 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (175 mg, 1.35 mmol) 和1-丙基磷酸酐 (858 mg, 50%的*N,N*-二甲基甲酰胺溶液) 溶于1,2-二氯乙烷 (2 mL) 中。反应混合液在氮气氛围下85°C搅拌3小时。待反应完毕, 反应液减压浓缩。所得粗品经硅胶柱层析分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 10:1) 得到白色固体产物**64c** (130 mg, 收率69%)。MS *m/z* 415.3, 417.3 [M+H]<sup>+</sup>。

将化合物**64c** (130 mg, 0.31 mmol)、化合物**1d** (69 mg, 0.41 mmol)、碳酸钾 (128 mg, 0.93 mmol) 溶于乙腈 (3 mL) 中, 室温搅拌12小时。待反应完毕, 反应液过滤, 滤液减压浓缩得粗品, 所得粗品经硅胶柱层析分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 10:1) 得到白色固体化合物**64d** (100 mg, 收率60%)。MS *m/z* 528.0, 530.0 [M+H]<sup>+</sup>。

将化合物**1h** (9 mg, 0.07 mmol)、(1*R*,2*R*)-(-)-*N,N'*-二甲基-1,2-环己二胺 (4 mg, 0.03 mmol)、碘化亚铜 (11 mg, 0.06 mmol)、磷酸钾 (38 mg, 0.18 mmol)、化合物**64d** (30 mg, 0.06 mmol) 溶于*N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中置于封管中氮气氛围下100°C反应18小时。反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭, 以乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 2:1) 得到白色固体化合物**64** (20 mg, 收率61%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11.22 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (br, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* =  
 30 8.1 Hz, 1H)。

8.3 Hz, 1H), 4.96 (br, 1H), 3.80 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 3.73 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 3.67 (br, 4H), 3.20 (t,  $J = 5.5$  Hz, 4H), 2.43 (br, 4H), 1.97-1.86 (m, 4H)。MS  $m/z$  573.1  $[M+H]^+$ 。

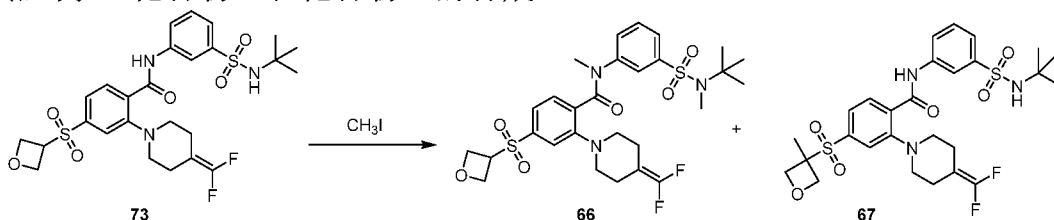
### 实施例62:化合物65的合成



5 依次将化合物**42b** (150 mg, 0.45 mmol)、化合物**33c** (102 mg, 0.45 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (175 mg, 1.35 mmol) 和1-丙基磷酸酐 (858 mg, 50%的*N,N*-二甲基甲酰胺溶液) 溶于1,2-二氯乙烷 (2 mL) 中。反应混合液在氮气氛围下85℃搅拌3小时。待反应完毕, 反应液减压浓缩。所得粗品经硅胶柱层析分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1) 得到白色固体产物**65a** (60 mg, 收率24%)。MS  $m/z$  544.3 & 546.3。

10 将化合物**1h** (7 mg, 0.06 mmol)、(1*R*,2*R*)-(-)-*N,N'*-二甲基-1,2-环己二胺 (4 mg, 0.03 mmol)、碘化亚铜 (11 mg, 0.06 mmol)、磷酸钾 (38 mg, 0.18 mmol)、化合物**65a** (25 mg, 0.05 mmol) 溶于*N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中置于封管中氮气氛围下100℃反应18小时。反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭, 以乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 2:1) 得到白色固体化合物**65** (15 mg, 收率55%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11.37 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 8.03 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.59 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.96 (br, 1H), 3.84 (br, 4H), 3.80 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 3.73 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 3.27-3.16 (m, 4H), 2.39 (br, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.99-1.86 (m, 4H)。MS  $m/z$  588.1  $[M+H]^+$ 。

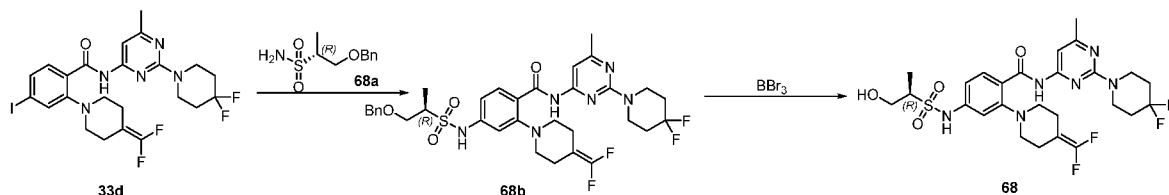
### 20 实施例63:化合物66和化合物67的合成



25 将化合物**73** (14 mg, 0.02 mmol) 溶于四氢呋喃 (2 mL) 中。反应液于氮气氛围下冷却至-78℃, 滴加双(三甲基硅基)氨基锂的四氢呋喃溶液 (1.0 M, 0.08 mL)。反应液保温搅拌0.5小时, 再滴加碘甲烷 (14 mg, 0.10 mmol), 滴毕, 升至室温搅拌2小时。反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭, 以乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经制备型薄层板分离纯化得到白色固体化合物**66** (1.1 mg, 收率5%) 和白色固体化合物**67** (0.6 mg, 收率5%)。化合物**66**: MS  $m/z$  612.1  $[M+H]^+$ 。化合物**67**: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.89 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.94-7.90 (m, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.62 (dd,  $J = 7.9, 1.5$  Hz, 1H), 7.58-7.56 (m, 2H), 7.48 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 5.00 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.50 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.11-3.07 (m, 4H), 2.20-2.16 (m, 4H), 1.58 (s, 3H), 1.09 (s, 9H)。MS  $m/z$  598.0  $[M+H]^+$ 。

### 30 实施例64:化合物68的合成

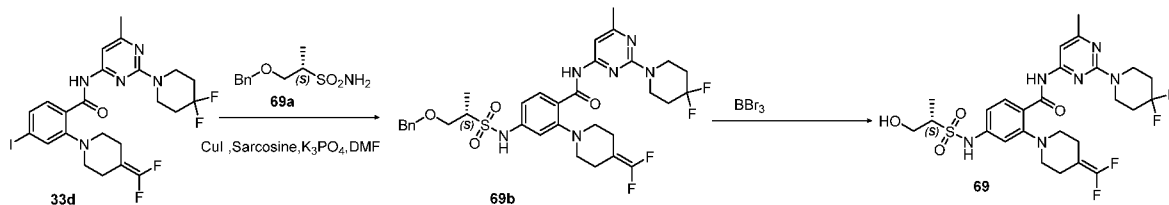




将化合物**68a** (47 mg, 0.20 mmol, 参考文献Organic Letters.2014,16,6248-6251)、肌氨酸 (8 mg, 0.09 mmol)、碘化亚铜 (32 mg, 0.17 mmol)、磷酸钾 (108 mg, 0.51 mmol) 溶于*N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中置于封管中氮气氛围下50℃反应5分钟。再加入化合物**33d** (100 mg, 0.17 mmol) 氮气氛围下100℃反应18小时, 反应完毕后反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭, 以乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 2:1) 得到白色固体化合物**68b** (100 mg, 收率85%)。MS *m/z* 691.3 [M+H]<sup>+</sup>。

将化合物**68b** (100 mg, 0.14 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL), -78℃下加入三溴化硼 (72 mg, 0.28 mmol), 此温度下继续反应半小时, 反应完毕后将反应混合物减压浓缩, 所得粗品经柱层析硅胶柱分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 1:1) 得到白色固体化合物**68** (60 mg, 收率69%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.90 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.03 (br, 1H), 3.83 (br, 5H), 3.54-3.45 (m, 1H), 3.31-3.25 (m, 1H), 2.98 (t, *J* = 5.5 Hz, 4H), 2.54-2.49 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.97-1.86 (m, 4H), 1.29 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。MS *m/z* 601.2 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 实施例65: 化合物69的合成

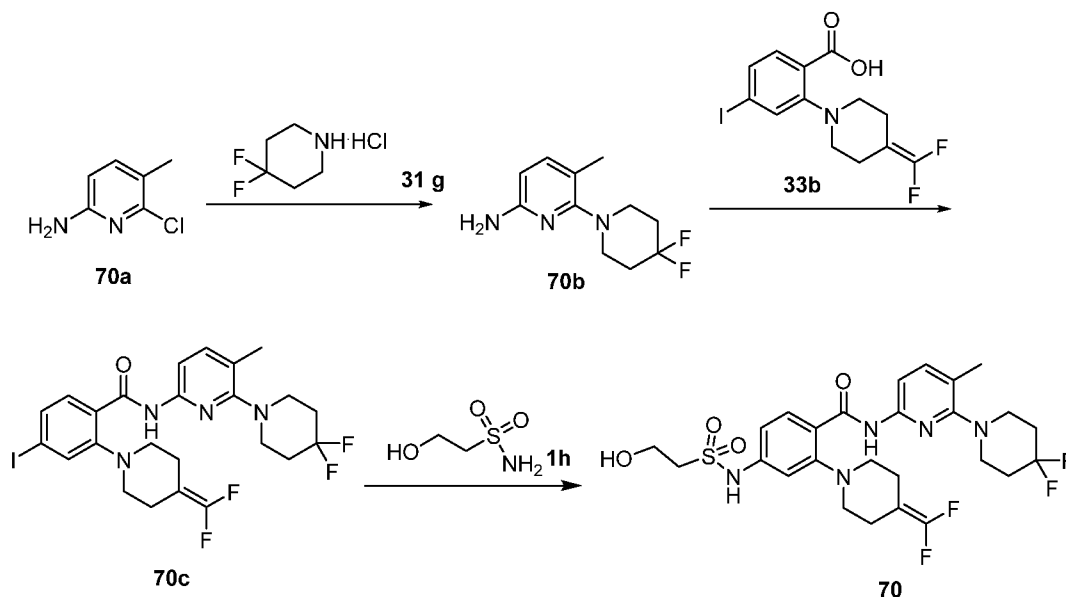


将化合物**69a** (75 mg, 0.33 mmol, 参考文献Organic Letters.2014,16,6248-6251)、肌氨酸 (10 mg, 0.11 mmol)、碘化亚铜 (21 mg, 0.11 mmol)、磷酸钾 (140 mg, 0.66 mmol) 溶于*N,N*-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中, 混合物置于封管中氮气氛围下50℃反应5分钟。再加入化合物**33d** (130 mg, 0.22 mmol) 氮气氛围下100℃反应4小时。反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭, 以乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 1:2) 得到白色固体化合物**48** (103 mg, 收率68%)。MS *m/z* 691.8 [M+H]<sup>+</sup>。

将化合物**69b** (103 mg, 0.15 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 冷却至-78℃, 滴加三溴化硼 (56 mg, 0.22 mmol)。反应液保温搅拌20分钟。反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液淬灭, 以二氯甲烷 (5 mL×3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 1:2) 得到白色固体化合物**69** (80 mg, 收率89%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.90 (s, 1H), 10.30 (br, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 5.03 (br, 1H), 3.92-3.77 (m, 5H), 3.53-3.45 (m, 1H), 3.31-3.22 (m, 1H), 3.02-2.92 (m, 4H), 2.56-2.49 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.96-1.87 (m, 4H),

1.29 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H)。MS  $m/z$  601.2  $[M+H]^+$ 。

### 实施例66: 化合物70的合成

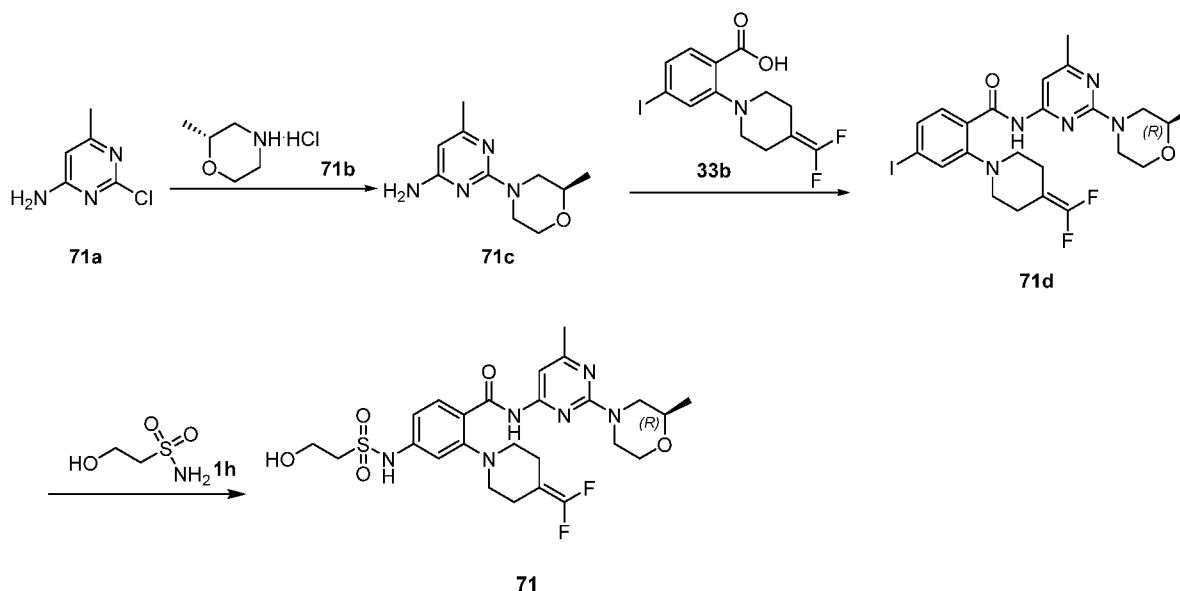


将化合物**70a** (300 mg, 2.1 mmol)、化合物**31g** (430 mg, 2.74 mmol) 和 *N,N*-二  
 5 异丙基乙胺 (816 mg, 6.31 mmol) 溶于 *N*-甲基吡咯烷酮 (1.5 mL) 中, 反应液在 180  
 °C 下搅拌 72 小时。待反应完毕, 加水稀释。混合液经乙酸乙酯萃取 (30 mL  $\times$  3)。合  
 并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤后减压浓缩。所得粗品经硅胶  
 柱层析分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 4:1) 得到淡黄色油状产物 **70b** (60 mg, 收率 13%)

将化合物 **70b** (60 mg, 0.26 mmol)、化合物 **33b** (110 mg, 26 mmol) 溶于乙腈  
 10 (3 mL) 中, 滴加 *N,N*-二异丙基乙胺 (101 mg, 0.78 mmol), 再加入 *N,N,N',N'*-四甲  
 基-*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (124 mg, 0.39 mmol)。反应液室温搅拌 1 小  
 时。将反应液减压浓缩, 经硅胶柱层析分离纯化得白色固体产物 **70c** (130 mg, 收率  
 84%)。

将化合物 **1h** (11 mg, 0.09 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中, 加入肌氨  
 15 酸 (4 mg, 0.04 mmol)、碘化亚铜 (13 mg, 0.07 mmol)、磷酸钾 (45 mg, 0.21 mmol)  
 置于封管中氮气氛围下 50°C 反应 5 分钟。再加入化合物 **70c** (40 mg, 0.07 mmol) 氮  
 气氛围下 100°C 反应 4 小时。反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭, 以乙酸乙酯 (5 mL  $\times$  3)  
 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗  
 20 品经制备型薄层板分离纯化离纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1) 得到白色固体化合物 **70**  
 (23 mg, 收率 58%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12.70 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.05  
 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.84 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 1.9$  Hz,  
 1H), 7.12 (dd,  $J = 8.6, 1.9$  Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.75 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.37 (t,  $J = 6.4$   
 Hz, 2H), 3.16-3.10 (m, 4H), 2.99 (t,  $J = 5.3$  Hz, 4H), 2.55-2.49 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.12-  
 2.01 (m, 4H)。MS  $m/z$  586.3  $[M+H]^+$ 。

25 实施例67: 化合物71的合成

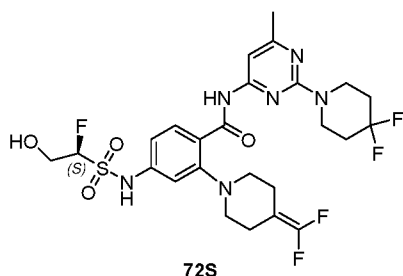
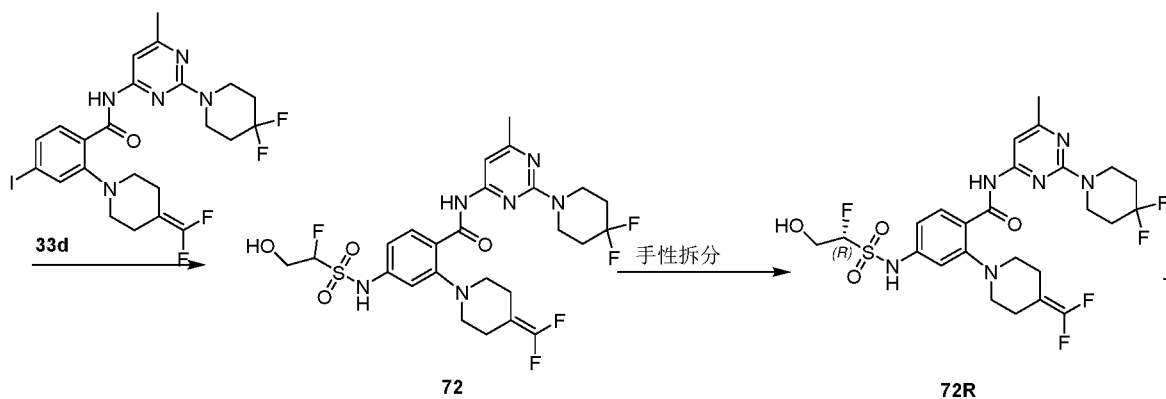
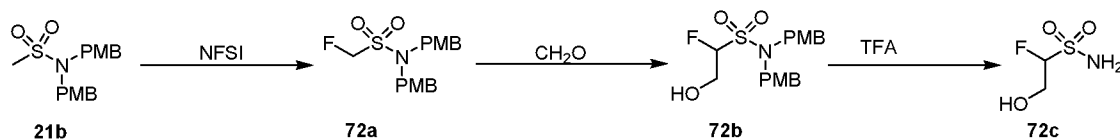


将化合物**71a** (200 mg, 1.39 mmol)、化合物**71b** (250 mg, 1.81 mmol) 和 *N,N*-二异丙基乙胺 (900 mg, 6.97 mmol) 溶于 *N*-甲基吡咯烷酮 (1.5 mL) 中, 反应液在 150 °C 下搅拌 18 小时。待反应完毕, 加水稀释。混合液经乙酸乙酯萃取 (3x30 mL)。合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤后减压浓缩。所得粗品经硅胶柱层析分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 4:1) 得到淡黄色油状产物**71c** (200 mg, 收率 69%)。

将化合物**33b** (100 mg, 0.26 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷中 (2 mL), 再加入氯化亚砷 (47 mg, 0.40 mmol), 反应液室温搅拌 30 分钟, 将上述反应液滴加至化合物**71c** (55 mg, 0.26 mmol) 和 4-二甲氨基吡啶 (96 mg, 0.79 mmol) 的 1,2-二氯乙烷 (1 mL) 中, 反应液 85 °C 搅拌 1 小时。将反应液减压浓缩, 经硅胶柱层析分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 10:1) 得白色固体产物**71d** (60 mg, 收率 39%)。

将化合物**1h** (20 mg, 0.16 mmol)、肌氨酸 (4 mg, 0.05 mmol)、碘化亚铜 (19 mg, 0.10 mmol)、磷酸钾 (64 mg, 0.03 mmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中置于封管中氮气氛围下 50 °C 反应 5 分钟。再加入化合物**71d** (60 mg, 0.10 mmol) 氮气氛围下 100 °C 反应 4 小时。反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭, 以乙酸乙酯 (5 mL x 3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (二氯甲烷:甲醇 = 20:1) 得到白色固体化合物**71** (20 mg, 收率 34%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.06 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.97 (br, 1H), 4.33 (br, 2H), 3.84 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.75 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.50-3.37 (m, 5H), 2.99 (t, *J* = 5.4 Hz, 4H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.59-2.50 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H)。MS *m/z* 567.2 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 实施例 68: 化合物 72 的合成



将化合物**21b** (1.50 g, 4.48 mmol; PMB: 4-甲氧基苄基)溶于四氢呋喃 (20 mL) 中, 于氮气氛围下冷却至 $-78^{\circ}\text{C}$ , 滴加正丁基锂 (2.5 M, 1.9 mL)。反应液保温搅拌 0.5小时, 再加入 $N$ -氟代双苯磺酰胺 (NFSI, 1.48 g, 4.70 mmol), 升至室温搅拌2小时。反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭, 以乙酸乙酯 (50 mL $\times$ 3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经硅胶柱层析分离纯化得到白色固体化合物**72a** (530 mg, 收率34%)。MS  $m/z$  354.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

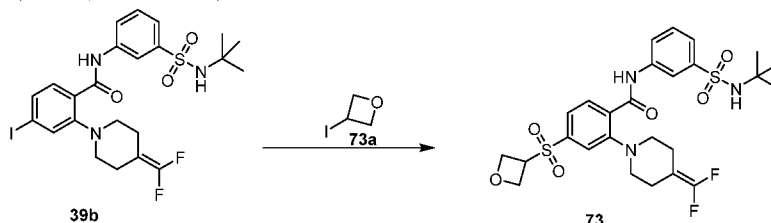
将化合物**72a** (530 mg, 1.50 mmol)溶于四氢呋喃 (10 mL) 中, 于氮气氛围下冷却至 $-78^{\circ}\text{C}$ , 滴加正丁基锂 (2.5 M, 0.6 mL)。反应液保温搅拌0.5小时, 再加入多聚甲醛 (48 mg, 1.58 mmol), 升至室温搅拌2小时。反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭, 以乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经硅胶柱层析分离纯化得到黄色油状化合物**72b** (142mg, 收率25%)。MS  $m/z$  384.6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

将化合物**72b** (142 mg, 0.37 mmol)溶于二氯甲烷 (4 mL) 中, 再加入三氟乙酸 (TFA, 2 mL)。反应液室温搅拌过夜。将反应液减压浓缩, 所得粗品经硅胶柱层析分离纯化得黄色油状化合物**72c** (31 mg, 收率58%)。

将化合物**72c** (20 mg, 0.14 mmol)、肌氨酸 (3 mg, 0.03 mmol)、碘化亚铜 (6mg, 0.03 mmol)、磷酸钾 (44 mg, 0.21 mmol)溶于 $N,N$ -二甲基甲酰胺 (1 mL) 中, 混合物置于封管中氮气氛围下 $50^{\circ}\text{C}$ 反应5分钟。再加入化合物**33d** (40 mg, 0.07 mmol) 氮气氛围下 $100^{\circ}\text{C}$ 反应4小时。反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭, 以乙酸乙酯 (5 mL $\times$ 3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 1:2) 得到白色固体化合物**72** (2 mg,

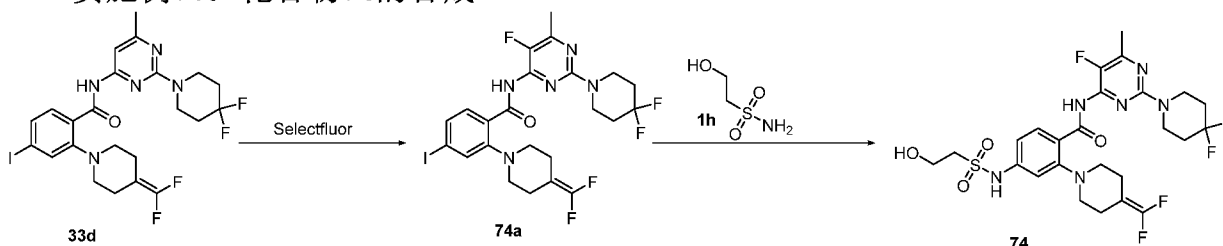
收率5%)。MS  $m/z$  605.1  $[M+H]^+$ 。化合物**72** (2 mg, 收率5%) 经手性拆分可得到化合物**72S**和化合物**72R**。

#### 实施例69: 化合物73的合成



- 5 将化合物**39b** (100 mg, 0.17 mmol)、焦亚硫酸钾 (75 mg, 0.34 mmol)、四丁基溴化铵 (60 mg, 0.19 mmol)、甲酸钠 (25 mg, 0.37 mmol)、三苯基膦 (9 mg, 0.03 mmol)、1,10-菲罗啉 (6 mg, 0.03 mmol)、醋酸钡 (4 mg, 0.02 mmol) 溶于二甲基亚砜 (2 mL) 中。反应混合物于氮气氛围下70°C加热搅拌3小时。再加入3-碘氧杂环丁烷 (69 mg, 0.37 mmol), 120°C加热搅拌4小时。将反应混合物以乙酸乙酯稀释, 经硅藻土过滤, 滤液减压浓缩, 所得粗品经硅胶柱层析分离纯化得黄色固体化合物**73** (18 mg, 收率18%)。MS  $m/z$  584.1  $[M+H]^+$ 。
- 10

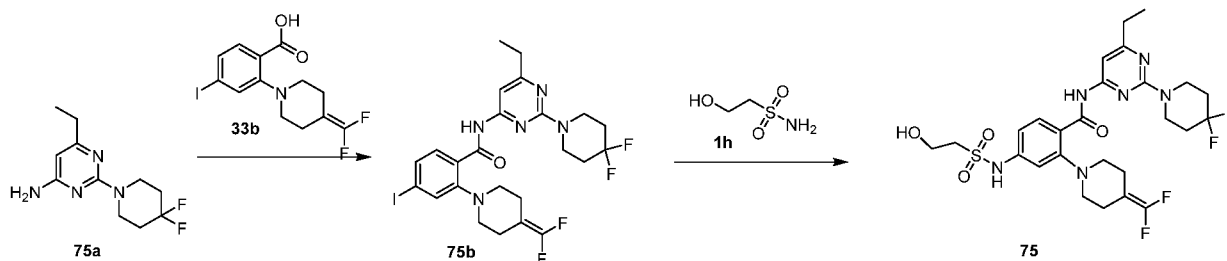
#### 实施例70: 化合物74的合成



- 15 将化合物**33d** (108 mg, 0.18 mmol)、1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸)盐 (Selectfluor, 76 mg, 0.22 mmol)、碳酸银 (99 mg, 0.36 mmol) 溶于乙腈 (3 mL) 中。反应混合物70°C加热搅拌2小时。将反应混合物经硅藻土过滤, 滤液减压浓缩, 所得粗品经硅胶柱层析分离纯化得白色固体化合物**74a** (22 mg, 收率20%)。MS  $m/z$  608.5  $[M+H]^+$ 。

- 20 将化合物**1h** (9 mg, 0.7 mmol)、肌氨酸 (2 mg, 0.02 mmol)、碘化亚铜 (4mg, 0.02 mmol)、磷酸钾 (25 mg, 0.12 mmol) 溶于*N,N*-二甲基甲酰胺 (0.5 mL) 中, 混合物置于封管中氮气氛围下50°C反应5分钟。再加入化合物**74a** (22 mg, 0.04 mmol) 氮气氛围下100°C反应4小时。反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭, 以乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 1:2) 得到白色固体化合物**74**
- 25 (2 mg, 收率9%)。 $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11.97 (br, 1H), 10.23 (br, 1H), 7.80 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.10-7.07 (d, 1.8 Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J = 8.6, 1.8$  Hz, 1H), 5.02-4.96 (m, 1H), 3.82-3.68 (m, 6H), 3.35-3.33 (m, 2H), 2.99-2.88 (m, 4H), 2.42-2.34 (m, 4H), 2.32 (d,  $J = 2.7$  Hz, 3H), 1.99-1.87 (m, 4H)。MS  $m/z$  605.2  $[M+H]^+$ 。

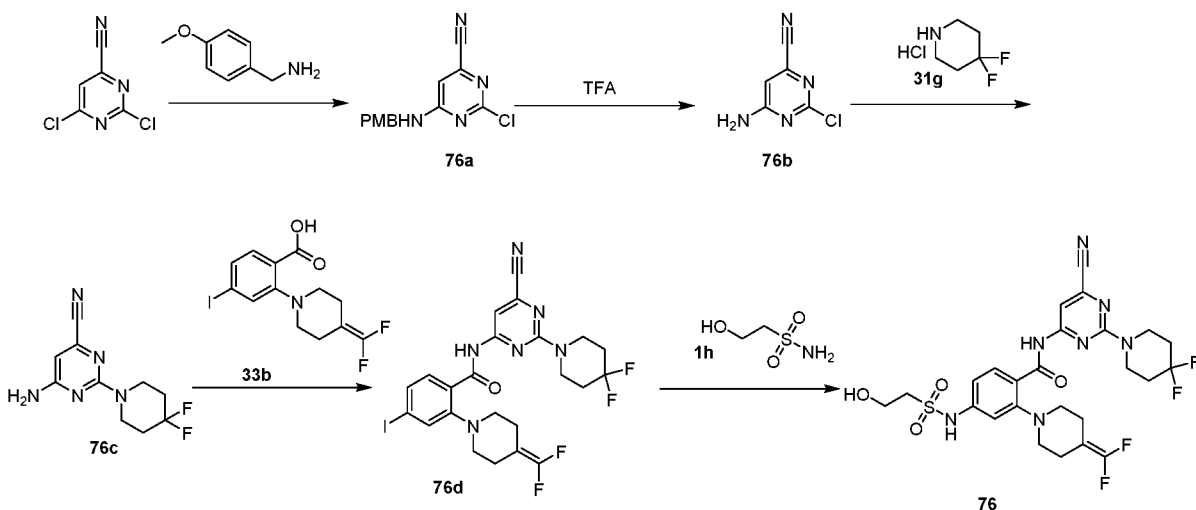
#### 实施例71: 化合物75的合成



将化合物**33b** (78 mg, 0.21 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL), 滴加氯化亚砷 (37 mg, 0.32 mmol), 反应液室温搅拌0.5小时。将反应液减压浓缩, 再以1,4-二氧六环 (2 mL) 溶解, 滴加至化合物**75a** (50 mg, 0.21 mmol)、4-二甲氨基吡啶 (77 mg, 0.63 mmol) 和*N,N*-二异丙基乙胺 (81 mg, 0.63 mmol) 的1,4-二氧六环 (1 mL) 混合溶液中。反应液90°C加热搅拌2小时。将反应液减压浓缩, 经硅胶柱层析分离纯化得黄色固体化合物**75b** (40 mg, 收率32%)。MS  $m/z$  604.3  $[M+H]^+$ 。

将化合物**1h** (12 mg, 0.09 mmol)、肌氨酸 (3 mg, 0.03 mmol)、碘化亚铜 (6 mg, 0.03 mmol)、磷酸钾 (38 mg, 0.18 mmol) 溶于*N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中, 混合物置于封管中氮气氛围下50°C反应5分钟。再加入化合物**75b** (38 mg, 0.06 mmol) 氮气氛围下100°C反应4小时。反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭, 以乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 1:2) 得到白色固体化合物**75** (18 mg, 收率49%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  12.95 (s, 1H), 10.33 (br, 1H), 8.03 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.19 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.14 (dd,  $J = 8.6, 2.1$  Hz, 1H), 4.97 (br, 1H), 3.93-3.78 (m, 4H), 3.79-3.72 (m, 2H), 3.37 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.04-2.95 (m, 4H), 2.59 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.56-2.49 (m, 4H), 1.98-1.87 (m, 4H), 1.20 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H)。MS  $m/z$  601.2  $[M+H]^+$ 。

### 实施例72: 化合物76的合成



将2,6-二氯-4-氰基嘧啶 (500 mg, 2.89 mmol)、4-甲氧基苄胺 (396 mg, 2.89 mmol) 溶于二氯甲烷 (10 mL) 中, 再滴加*N,N*-二异丙基乙胺 (1.12 g, 8.67 mmol)。反应液室温搅拌10分钟。将反应液减压浓缩, 所得粗品经硅胶柱层析分离纯化得白色固体化合物**76a** (430 mg, 收率54%; PMB: 4-甲氧基苄基)。MS  $m/z$  275.4, 277.4  $[M+H]^+$ 。

将化合物**76a** (430 mg, 1.57 mmol) 溶于1,2-二氯乙烷 (5 mL) 中, 再滴加三氟

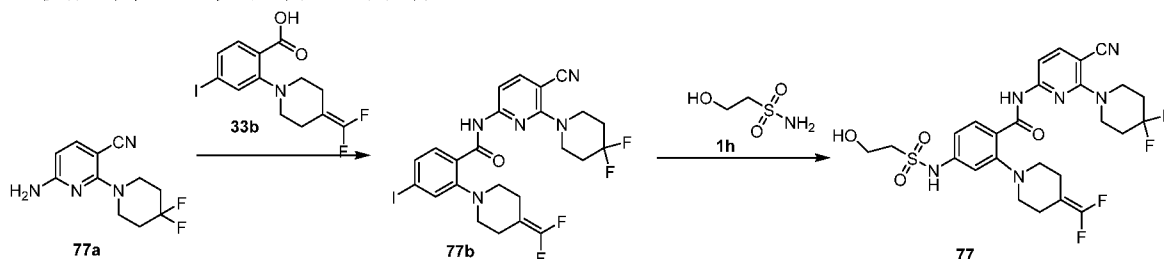
乙酸 (2 mL)。反应液70°C加热搅拌2小时。将反应液减压浓缩, 所得粗品经硅胶柱层析分离纯化得白色固体化合物**76b** (240 mg, 收率99%)。MS  $m/z$  155.5 & 157.5  $[M+H]^+$ 。

5 将化合物**76b** (241 mg, 1.56 mmol)、化合物**31g** (367 mg, 2.34 mmol)、*N,N*-二异丙基乙胺 (604 mg, 4.68 mmol) 溶于*N*-甲基吡咯烷酮 (3 mL) 中。反应液150°C加热搅拌2小时。将反应液冷却至室温, 减压浓缩, 所得粗品经硅胶柱层析分离纯化得黄色固体化合物**76c** (126 mg, 收率34%)。MS  $m/z$  240.2  $[M+H]^+$ 。

10 将化合物**33b** (109 mg, 0.29 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL), 滴加氯化亚砷 (52 mg, 0.44 mmol), 反应液室温搅拌0.5小时。将反应液减压浓缩, 再以1,4-二氧六环 (2 mL) 溶解, 滴加至化合物**76c** (69 mg, 0.29 mmol)、4-二甲氨基吡啶 (107 mg, 0.87 mmol) 和*N,N*-二异丙基乙胺 (112 mg, 0.87 mmol) 的1,4-二氧六环 (1 mL) 混合溶液中。反应液90°C加热搅拌2小时。将反应液减压浓缩, 经硅胶柱层析分离纯化得黄色固体化合物**76d** (113 mg, 收率66%)。MS  $m/z$  601.4  $[M+H]^+$ 。

15 将化合物**1h** (21 mg, 0.16 mmol)、肌氨酸 (4 mg, 0.05 mmol)、碘化亚铜 (10 mg, 0.03 mmol)、磷酸钾 (70 mg, 0.33 mmol) 溶于*N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中, 混合物置于封管中氮气氛围下50°C反应5分钟。再加入化合物**76d** (63 mg, 0.11 mmol) 氮气氛围下100°C反应4小时。反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭, 以乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 1:2) 得到白色固体化合物**76**  
20 (29 mg, 收率43%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.51 (s, 1H), 10.36 (br, 1H), 8.04 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.20 (d,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J$  = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 4.94 (br, 1H), 3.86-3.79 (m, 4H), 3.76 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 3.37 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 3.04-2.96 (m, 4H), 2.51-2.47 (m, 4H), 2.04-1.91 (m, 4H)。MS  $m/z$  598.1  $[M+H]^+$ 。

### 25 实施例73: 化合物77的合成

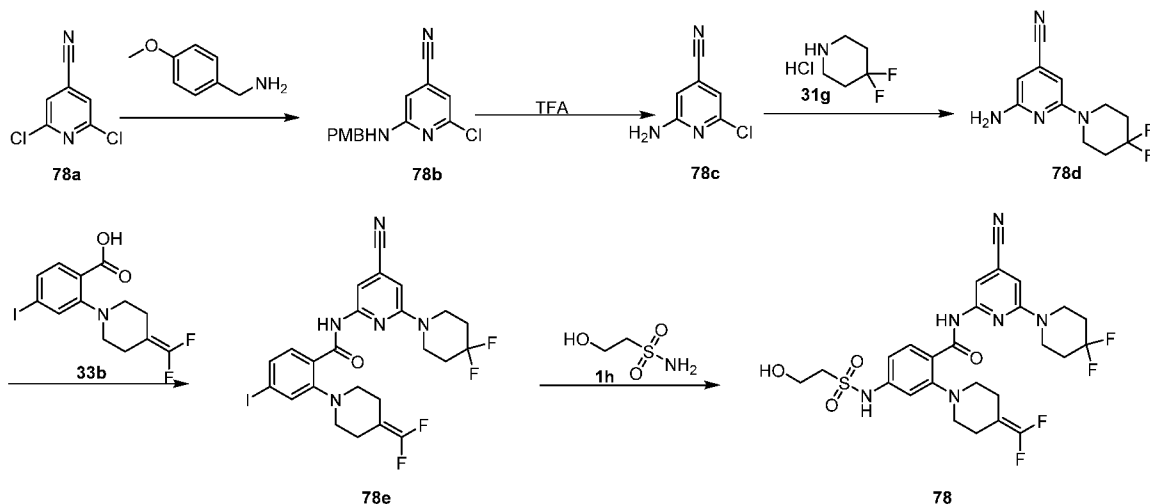


30 将化合物**33b** (68 mg, 0.29 mmol) 溶于二氯甲烷 (2 mL), 滴加氯化亚砷 (51 mg, 0.43 mmol), 反应液室温搅拌0.5小时。将反应液减压浓缩, 再以1,4-二氧六环 (2 mL) 溶解, 滴加至化合物**77a** (108 mg, 0.29 mmol)、4-二甲氨基吡啶 (107 mg, 0.87 mmol) 和*N,N*-二异丙基乙胺 (112 mg, 0.87 mmol) 的1,4-二氧六环 (2 mL) 混合溶液中。反应液90°C加热搅拌2小时。将反应液减压浓缩, 经硅胶柱层析分离纯化得黄色固体化合物**77b** (74 mg, 收率43%)。MS  $m/z$  600.4  $[M+H]^+$ 。

35 将化合物**1h** (13 mg, 0.11 mmol)、肌氨酸 (3 mg, 0.03 mmol)、碘化亚铜 (7 mg, 0.06 mmol)、磷酸钾 (44 mg, 0.21 mmol) 溶于*N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中, 混合物置于封管中氮气氛围下50°C反应5分钟。再加入化合物**77b** (40 mg, 0.07 mmol) 氮气氛围下100°C反应4小时。反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭, 以乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩,

所得粗品经制备型薄层板分离纯化（石油醚:乙酸乙酯 = 1:2）得到白色固体化合物77（18 mg，收率45%）。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13.01 (s, 1H), 10.33 (br, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 4.98 (br, 1H), 3.76 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.74-3.68 (m, 4H), 3.37 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.03-2.96 (m, 4H), 2.52-2.46 (m, 4H), 2.10-2.00 (m, 4H)。MS *m/z* 597.1 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 实施例74：化合物78的合成



将化合物78a（500 mg，2.89 mmol）、4-甲氧基苄胺（396 mg，2.89 mmol）溶于N-甲基吡咯烷酮（5 mL）中，再滴加*N,N*-二异丙基乙胺（1.12 g，8.67 mmol）。反应液80℃搅拌12小时。将反应液以乙酸乙酯（5 mL×3）和水（3 mL）萃取，有机层合并后经饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得粗品经硅胶柱层析分离纯化得白色固体化合物78b（600 mg，收率76%；PMB：4-甲氧基苄基）。MS *m/z* 274.1 & 276.1[M+H]<sup>+</sup>。

将化合物78b（300 mg，1.10 mmol）溶于1,2-二氯乙烷（5 mL）中，再滴加三氟乙酸（2 mL）。反应液70℃加热搅拌2小时。将反应液减压浓缩，所得粗品经硅胶柱层析分离纯化得白色固体化合物81c（82 mg，收率49%）。MS *m/z* 154.0, 156.0[M+H]<sup>+</sup>。

将化合物78c（82 mg，0.53 mmol）、化合物31g（109 mg，0.69 mmol）、*N,N*-二异丙基乙胺（207 mg，1.59 mmol）溶于*N*-甲基吡咯烷酮（3 mL）中。反应液160℃加热搅拌18小时。以乙酸乙酯（5 mL×3）和水（3 mL）萃取，有机层合并后经饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，将反应液冷却至室温，减压浓缩，所得粗品经硅胶柱层析分离纯化得黄色固体化合物78d（30 mg，收率24%）。MS *m/z* 239.3 [M+H]<sup>+</sup>。

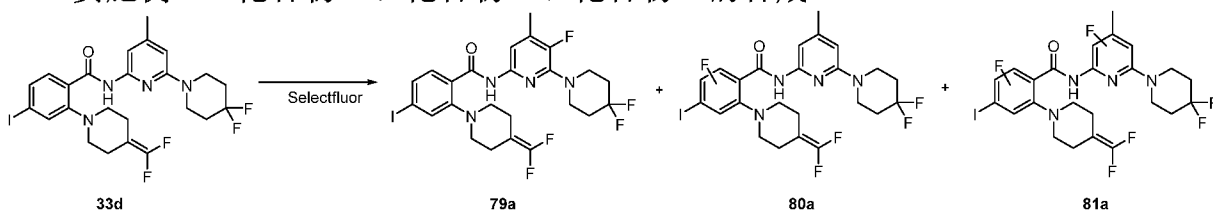
将化合物33b（40 mg，0.11 mmol）溶于二氯甲烷（2 mL），滴加氯化亚砷（19 mg，0.16 mmol），反应液室温搅拌0.5小时。将反应液减压浓缩，再以1,4-二氧六环（2 mL）溶解，滴加至化合物78d（25 mg，0.11 mmol）、4-二甲氨基吡啶（38 mg，0.31 mmol）和*N,N*-二异丙基乙胺（40 mg，0.31 mmol）的1,4-二氧六环（1 mL）混合溶液中。反应液90℃加热搅拌2小时。将反应液减压浓缩，经硅胶柱层析分离纯化得黄色固体化合物78e（34 mg，收率53%）。MS *m/z* 600.3 [M+H]<sup>+</sup>。

将化合物1h（9 mg，0.07 mmol）、肌氨酸（2 mg，0.03 mmol）、碘化亚铜（9 mg，0.05 mmol）、磷酸钾（32 mg，0.15 mmol）溶于*N,N*-二甲基甲酰胺（1 mL）中，混合物置于封管中氮气氛围下50℃反应5分钟。再加入化合物78e（32 mg，0.05 mmol）氮



气氛下100°C反应4小时。反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭，以乙酸乙酯(5 mL×3)萃取，有机层合并后经饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得粗品经制备型薄层板分离纯化(石油醚:乙酸乙酯 = 1:2)得到白色固体化合物**78**(9 mg, 收率28%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.93 (s, 1H), 10.29 (br, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 4.95 (br, 1H), 3.76 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.74-3.62 (m, 4H), 3.36 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.99 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H), 2.67-2.48 (m, 4H), 2.00-1.85 (m, 4H)。MS *m/z* 597.5 [M+H]<sup>+</sup>。

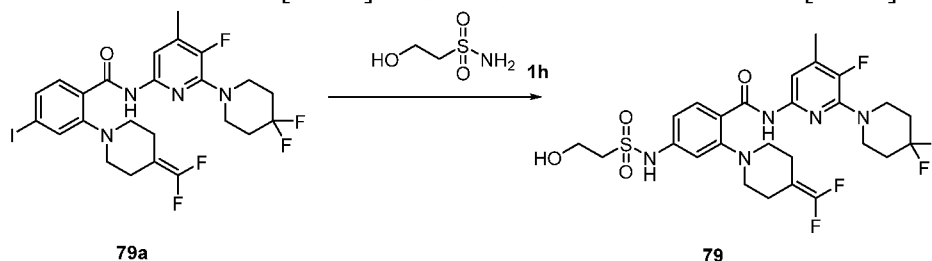
#### 实施例75: 化合物**79**、化合物**80**、化合物**81**的合成



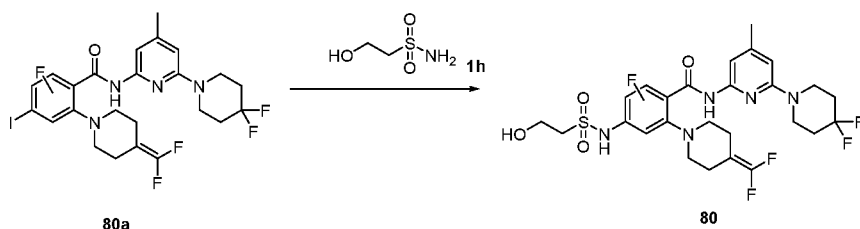
将化合物**33d** (240 mg, 0.41 mmol)、1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸)盐 (218 mg, 0.61 mmol)、碳酸银 (226 mg, 0.082 mmol) 溶于乙腈 (3 mL) 中。反应混合物30°C加热搅拌2小时。将反应混合物经硅藻土过滤，滤液减压浓缩，所得粗品经硅胶柱层析分离纯化得白色固体化合物**79a** (40 mg, 收率16%)，化合物**80a** (10 mg, 收率4%) 和化合物**81a** (10 mg, 收率4%)。其中化合物**80a**和化合物**81a**的结构中氟原子取代位置不确定。

化合物**79a**: MS *m/z* 607.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.52 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.75-7.67 (m, 3H), 3.50 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 2.50-2.43 (m, 4H), 2.25 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 2.07-1.96 (m, 4H)。

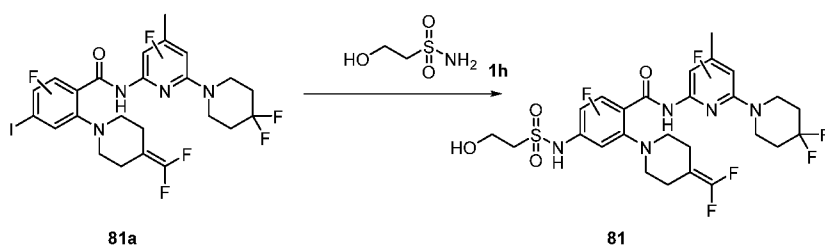
化合物**80a**: MS *m/z* 607.1 [M+H]<sup>+</sup>。化合物**81a**: MS *m/z* 625.1 [M+H]<sup>+</sup>。



将化合物**1h** (9 mg, 0.07 mmol)、肌氨酸 (2 mg, 0.02 mmol)、碘化亚铜 (4mg, 0.02 mmol)、磷酸钾 (25 mg, 0.12 mmol) 溶于*N,N*-二甲基甲酰胺 (0.5 mL) 中，混合物置于封管中氮气氛围下50°C反应5分钟。再加入化合物**79a** (24 mg, 0.04 mmol) 氮气氛围下100°C反应4小时。反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭，以乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取，有机层合并后经饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得粗品经制备型薄层板分离纯化(石油醚:乙酸乙酯 = 1:2)得到白色固体化合物**79** (10 mg, 收率42%)。MS *m/z* 604.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.52 (s, 1H), 10.23 (br, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 4.94 (br, 1H), 3.76 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.50 (t, *J* = 5.5 Hz, 4H), 3.35 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.98 (t, *J* = 5.5 Hz, 4H), 2.53-2.48 (m, 4H), 2.25 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 2.04-1.96 (m, 4H)。

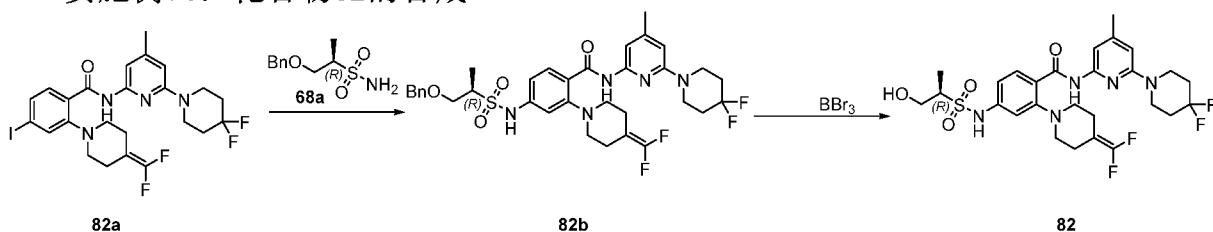


5 将化合物**1h** (4 mg, 0.04 mmol)、肌氨酸 (2 mg, 0.01 mmol)、碘化亚铜 (4mg, 0.02 mmol)、磷酸钾 (12 mg, 0.06 mmol) 溶于*N,N*-二甲基甲酰胺 (0.5 mL) 中, 混合物置于封管中氮气氛围下 50℃ 反应 5 分钟。再加入化合物**80a** (10 mg, 0.02 mmol) 氮气氛围下 100℃ 反应 4 小时。反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭, 以乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 1:2) 得到白色固体化合物**80** (3 mg, 收率 30%)。化合物**80a** 的结构中氟原子取代位置不确定。MS  $m/z$  604.1  $[M+H]^+$ 。



10 将化合物**1h** (4 mg, 0.04 mmol)、肌氨酸 (2 mg, 0.01 mmol)、碘化亚铜 (4mg, 0.02 mmol)、磷酸钾 (12 mg, 0.06 mmol) 溶于*N,N*-二甲基甲酰胺 (0.5 mL) 中, 混合物置于封管中氮气氛围下 50℃ 反应 5 分钟。再加入化合物**81a** (10 mg, 0.02 mmol) 氮气氛围下 100℃ 反应 4 小时。反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭, 以乙酸乙酯 (5 mL×3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 1:2) 得到白色固体化合物**81** (3 mg, 收率 30%)。化合物**81a** 的结构中氟原子取代位置不确定。MS  $m/z$  622.1  $[M+H]^+$ 。

#### 实施例 76: 化合物**82**的合成

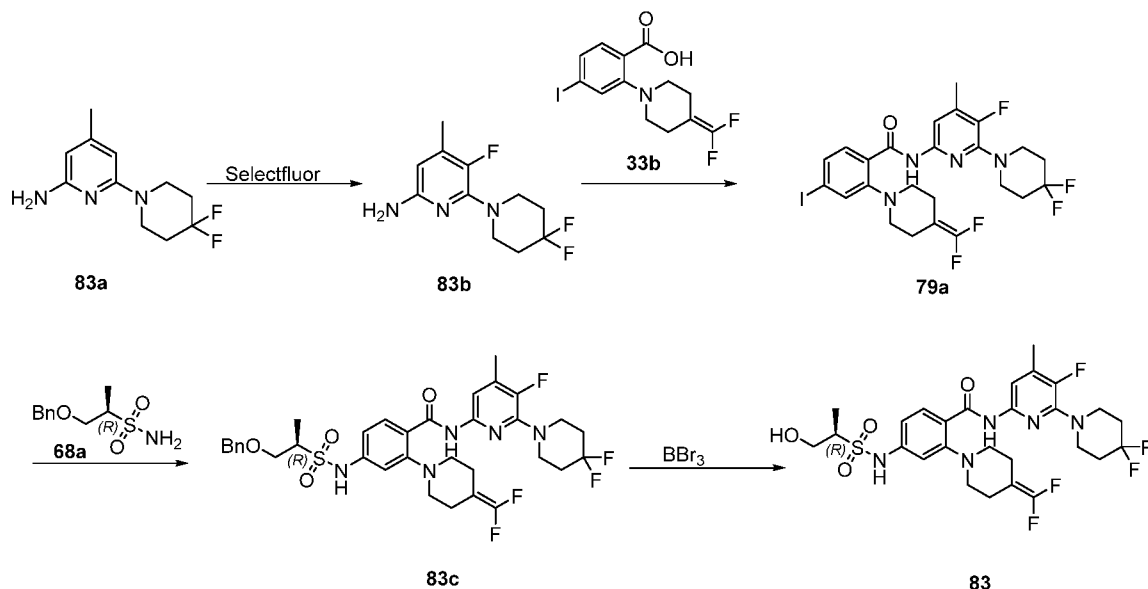


20 将化合物**68a** (18 mg, 0.078 mmol)、肌氨酸 (2.6 mg, 0.03 mmol)、碘化亚铜 (11 mg, 0.06 mmol)、磷酸钾 (38 mg, 0.18 mmol) 溶于*N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中置于封管中氮气氛围下 50℃ 反应 5 分钟。再加入化合物**82a** (35 mg, 0.06 mmol) 氮气氛围下 100℃ 反应 18 小时, 反应完毕后反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭, 以乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 2:1) 得到白色固体化合物**82b** (19 mg, 收率 46%)。MS  $m/z$  690.2  $[M+H]^+$ 。

25 将化合物**82b** (19 mg, 0.03 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL), -78℃ 下加入三溴化硼 (23 mg, 0.09 mmol), 此温度下继续反应半小时, 反应完毕后将反应混合物减压浓缩, 所得粗品经柱层析硅胶柱分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 1:1) 得到白色固体化

合物**82** (11 mg, 收率67%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.44 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.02 (br, 1H), 3.8-3.81 (m, 1H), 3.72-3.57 (m, 4H), 3.54-3.44 (m, 1H), 3.31-3.24 (m, 1H), 2.98 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 2.54-2.49 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.95-1.85 (m, 4H), 1.29 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H)。MS *m/z* 600.1 [M+H]<sup>+</sup>。

### 实施例77: 化合物**83**的合成



将化合物**83a** (500 mg, 2.2 mmol) 溶于三氯甲烷和水的混合溶液中 (10 mL) 中, 室温下加入1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸)盐 (Selectfluor, 779 mg, 2.2 mmol)。反应混合物室温搅拌0.5小时。将反应混合物减压浓缩, 所得粗品经硅胶柱层析分离纯化得黄色油状化合物**83b** (100 mg, 收率19%)。MS *m/z* 246.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 5.81 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.41 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 2.06 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 2.05-1.97 (m, 4H)。NOESY NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 5.81 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, Ar-*H*)与5.45 (s, 2H, NH<sub>2</sub>)有相关信号, 5.81 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, Ar-*H*)与2.06 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>)有相关信号, 3.41 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H, CH<sub>2</sub>×2) 与2.05-1.97 (m, 4H, CH<sub>2</sub>×2)有相关信号。

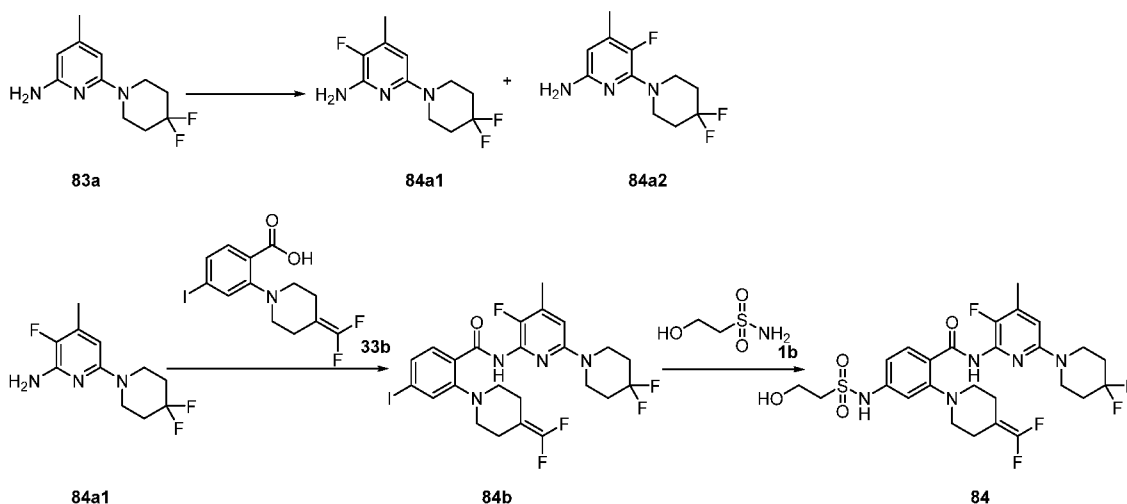
依次将化合物**83b** (45 mg, 0.18 mmol)、化合物**33b** (69 mg, 0.18 mmol)、*N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (102 mg, 0.27 mmol) 和*N,N*-二异丙基乙胺 (70 mg, 0.54 mmol) 溶于乙腈 (2 mL) 中。反应混合液在氮气氛围下, 室温搅拌1小时。待反应完毕, 反应液减压浓缩。所得粗品经硅胶柱层析分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 15:1) 得到白色固体产物**79a** (70 mg, 收率63%)。MS *m/z* 607.2 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.52 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.75-7.67 (m, 3H), 3.50 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 2.50-2.43 (m, 4H), 2.25 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 2.07-1.96 (m, 4H)。

将化合物**68a** (17 mg, 0.075 mmol)、肌氨酸 (2.6 mg, 0.03 mmol)、碘化亚铜 (11 mg, 0.06 mmol)、磷酸钾 (38 mg, 0.18 mmol) 溶于*N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中置于封管中氮气氛围下50°C反应5分钟。再加入化合物**79a** (35 mg, 0.06 mmol) 氮气氛围下100°C反应18小时, 反应完毕后反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭, 以乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 2:1) 得到白色固

体化合物**83c** (22 mg, 收率54%)。MS  $m/z$  708.2  $[M+H]^+$ 。

将化合物**83c** (22 mg, 0.03 mmol) 溶于二氯甲烷 (5 mL),  $-78^{\circ}\text{C}$  下加入三溴化硼 (23 mg, 0.09 mmol), 此温度下继续反应半小时, 反应结束后将反应混合物减压浓缩, 所得粗品经柱层析硅胶柱分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 1:1) 得到白色固体化合物**83** (12 mg, 收率63%)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  12.52 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.02 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.16-7.07 (m, 1H), 5.07 (br, 1H), 3.84-3.81 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 5H), 3.30-3.24 (m, 1H), 2.97 (t,  $J = 5.3$  Hz, 4H), 2.54-2.49 (m, 4H), 2.25 (d,  $J = 2.0$  Hz, 3H), 2.06-1.94 (m, 4H), 1.29 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。MS  $m/z$  618.3  $[M+H]^+$ 。

## 10 实施例78: 化合物**84**的合成



将化合物**83a** (2.7 g, 11.88 mmol) 溶于三氯甲烷和水 (3:1, 150 mL) 的混合溶液中,  $0^{\circ}\text{C}$  下加入1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸)盐 (6.3 g, 17.82 mmol)。反应混合物 $0^{\circ}\text{C}$  搅拌0.5小时。将反应混合物减压浓缩, 所得粗品经硅胶柱层析分离纯化得黄色油状化合物**84a1** (620 mg, 收率21%) 和黄色油状化合物**83b** (1.1 g, 收率38%)。化合物**84a1**:  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  5.88 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.54-3.46 (m, 4H), 2.09 (d,  $J = 1.6$  Hz, 3H), 1.98-1.87 (m, 4H)。MS  $m/z$  246.2  $[M+H]^+$ 。

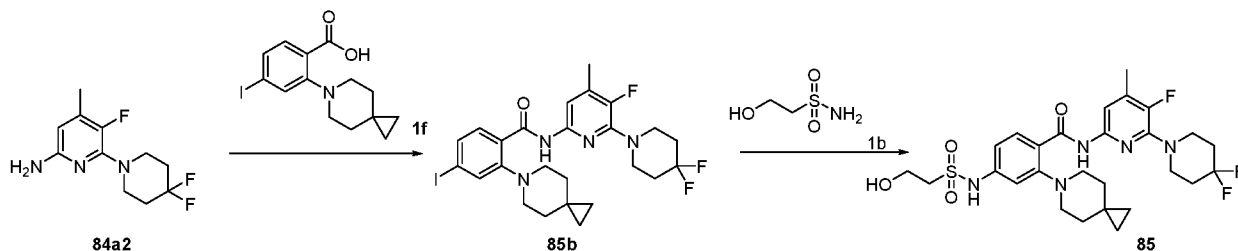
20 依次将化合物**84a1** (50 mg, 0.20 mmol)、化合物**33b** (77 mg, 0.20 mmol)、*N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (81 mg, 0.3 mmol) 和*N,N*-二异丙基乙胺 (78 mg, 0.60 mmol) 溶于乙腈 (2 mL) 中。反应混合物室温搅拌1小时。待反应完毕, 反应液减压浓缩。所得粗品经硅胶柱层析分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 15:1) 得到白色固体产物**84b** (40 mg, 收率32%)。MS  $m/z$  607.0  $[M+H]^+$ 。

25 将化合物**1b** (12 mg, 0.09 mmol)、肌氨酸 (4 mg, 0.04 mmol)、碘化亚铜 (17 mg, 0.09 mmol)、磷酸钾 (57 mg, 0.27 mmol) 溶于DMF (1 mL) 中置于封管中氮气氛围下 $50^{\circ}\text{C}$  反应5分钟。再加入化合物**84b** (40 mg, 0.07 mmol) 氮气氛围下 $100^{\circ}\text{C}$  反应18小时, 反应结束后反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭, 以乙酸乙酯 (15 mL $\times$ 3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 2:1) 得到白色固体化合物**84** (20 mg, 收率50%)。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  11.36 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 7.79 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.94 (br, 1H), 3.76 (t,  $J = 6.5$  Hz,

2H), 3.58 (br, 4H), 3.36-3.32 (m, 2H), 2.97 (br, 4H), 2.45 (br, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.99-1.88 (m, 4H)。MS  $m/z$  604.1  $[M+H]^+$ 。

### 实施例79: 化合物85的合成

5

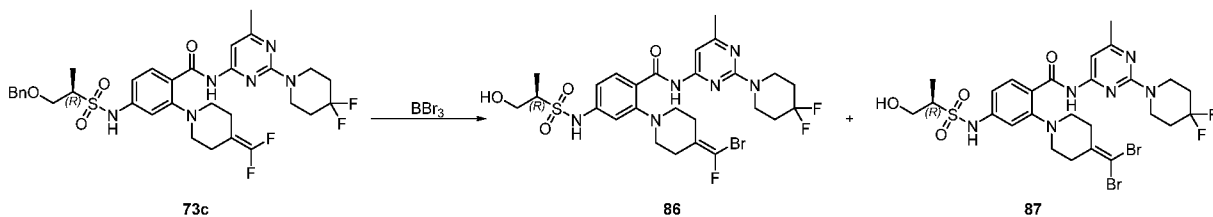


将化合物**83b** (50 mg, 0.20 mmol)、化合物**1f** (73 mg, 0.20 mmol) 溶于乙腈 (2 mL) 中, 滴加 *N,N*-二异丙基乙胺 (79 mg, 0.60 mmol), 再加入 *N,N,N',N'*-四甲基-*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲 (116 mg, 0.30 mmol)。反应液室温搅拌3小时。将反应液减压浓缩, 经硅胶柱层析分离纯化得黄色油状产物**85b** (100 mg, 收率84%)。MS  $m/z$  585.1  $[M+H]^+$ 。

将化合物**1b** (13 mg, 0.10 mmol)、肌氨酸 (4 mg, 0.04 mmol)、碘化亚铜 (17 mg, 0.09 mmol)、磷酸钾 (57 mg, 0.27 mmol) 溶于DMF (1 mL) 中置于封管中氮气氛围下50℃反应5分钟。再加入化合物**85b** (40 mg, 0.07 mmol) 氮气氛围下100℃反应18小时, 反应完毕后反应混合物用饱和氯化铵溶液淬灭, 以乙酸乙酯 (15 mL×3) 萃取, 有机层合并后经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经制备型薄层板分离纯化 (石油醚:乙酸乙酯 = 2:1) 得到白色固体化合物**85** (11 mg, 收率27%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.95 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 3.75 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.64-3.52 (m, 4H), 3.35 (br, 2H), 2.96 (br, 4H), 2.25 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 2.14-2.03 (m, 4H), 1.70 (br, 4H), 0.38 (s, 4H)。MS  $m/z$  582.0  $[M+H]^+$ 。

### 实施例80: 化合物86和87的合成

25



将化合物**73c** (1.7 g, 2.46 mmol) 溶于二氯甲烷 (50 mL), -20℃下加入三溴化硼 (6.15 mL, 2 M), 此温度下继续反应半小时, 反应完毕后将反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液淬灭, 混合液经二氯甲烷萃取 (3×30 mL), 合并的有机相经饱和食盐水洗涤、无水硫酸钠干燥、过滤后减压浓缩。所得粗品经硅胶柱层析分离纯化 (二氯甲烷: 甲醇 = 20:1) 得到白色固体化合物**86** (11.95 mg, 收率0.8%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 12.89 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 3.98-3.90 (m, 2H), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.74 (dd, *J* = 12.4, 7.8 Hz, 2H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.29-3.24 (m, 1H), 2.98 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 2.52 (br, 4H), 2.37-

2.21 (m, 7H), 1.28 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。MS  $m/z$  661.2, 663.1  $[M+H]^+$ 。白色固体化合物 **87** (28 mg, 收率1.9%)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.92 (s, 1H), 7.97 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 3.84-3.77 (m, 5H), 3.48 (dd,  $J = 11.1, 7.3$  Hz, 1H), 3.25-3.20 (m, 1H), 2.97 (t,  $J = 5.3$  Hz, 4H), 2.54-2.51 (m, overlaps with DMSO), 2.49-2.47 (m, overlaps with DMSO), 2.31 (s, 3H), 1.27 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。MS  $m/z$  721.1, 723.1  $[M+H]^+$ 。

### 实施例 81：化合物对卵巢癌细胞株 OVCAR-3、乳腺癌细胞株 HCC1954 和 HCC1806 增殖的抑制

10 选择生长状态良好的 OVCAR-3、HCC1954 和 HCC1806 细胞，用胰酶消化。加入新鲜的培养基，充分混合均匀后，800 rpm 离心 3 分钟。分别按照每孔 3300 个 OVCAR-3 细胞、2500 个 HCC1954 细胞和 3000 个 HCC1806 细胞的种板密度接种于 96 孔板中，37°C 培养箱中培养过夜。第二天，取出培养板，将化合物按照四倍的梯度稀释，给药处理。其中空白对照孔为只加正常培养基，不加细胞，不含 DMSO；DMSO 孔为有细胞，含 15 0.5% DMSO。将 96 孔板放入 37°C 培养箱中培养 96 小时。

将细胞培养板放置室温中平衡 30 分钟；每孔加入 100  $\mu$ L CellTiter Glo 检测试剂，在振板机上混匀 2 分钟，诱导细胞裂解；将 96 孔板在室温中放置 10 分钟，使其发光信号稳定；粘贴白色的底膜于培养板底部，使用 Enspire 检测化学发光值按下列公式计算：抑制率 (%) =  $(1 - (\text{化合物读数} - \text{空白对照读数}) / (\text{DMSO 对照读数} - \text{空白对照读数})) \times 100\%$ 。各化合物的 IC<sub>50</sub> 值用 XLFit 软件的非线性回归方法分析。代表性化合物抑制细胞增殖的活性数据如表 1 所示。

表 1：化合物对 OVCAR-3、HCC1954 和 HCC1806 细胞增殖的抑制活性

化合物	OVCAR-3	HCC1954	HCC1806
	IC <sub>50</sub> (nM)	IC <sub>50</sub> (nM)	IC <sub>50</sub> (nM)
<b>1</b>	<500		<1000
<b>3C</b>	<200		<500
<b>5</b>	<75		<200
<b>13</b>	<500		<500
<b>14</b>	<100		<200
<b>20</b>	<1000		<1000
<b>21</b>	<500		<1000
<b>24</b>	<200		<500
<b>25</b>	<1500		<1500
<b>29</b>	<500		<1000
<b>30</b>	<500		<1000
<b>31</b>	<50		<100
<b>32</b>	<1500		<1000
<b>33</b>	<75	<75	<200
<b>34</b>	<1000		<1500
<b>35</b>	<500		
<b>36</b>	<200		
<b>37&amp;37'</b>	<100		
<b>38</b>	<1500		
<b>39</b>	<50		

40	<50		
41	<50		
42	<500	<500	
43	<1000		
44	<2000		
45	<1000		
46	<1500		
47	<50	<75	
48	<50	<50	<50
49	<200		
50	<100		
51	<50	<100	<200
52	<50		<100
53	<50	<50	
55	<1500		<3000
56	<50	<75	<100
59	<75	<75	<200
60	<50	<75	<200
62	<200		<500
63	<50	<50	<75
64	<200		<500
65	<500		<1000
67	<500		<1000
68	<50	<50	<100
69	<100	<200	<200
70	<50	<50	<75
71	<100	<75	<500
72	<200		<500
73	<200		<500
74	<1000	<1000	
75	<200		
76	<200		
77	<50		
78	<50		
79	<50		
81	<500		

### 实施例82：化合物对KIF18A酶活性的抑制

采用ADP-Glo方法测试KIF18A的酶活性。将化合物用DMSO按照起始浓度为3000 nM, 3倍梯度稀释, 共十个浓度, 复孔测试。使用Echo转移25 nL稀释好的化合物到384孔板中, 加入2.5 μL酶工作溶液, 1000 rpm离心1min, 在25℃条件下孵育10 min。加入2.5 μL ATP和底物溶液起始反应, 在25℃条件下孵育60 min。加入4 μL ADP-Glo溶液到384孔板中, 在25℃条件下孵育40 min, 加入8 μL的检测溶液, 25℃条件下孵育40 min, 使用BMG读取荧光值。按下列公式计算: 抑制率(%) = (DMSO孔对照读数-化合物孔读数) / (DMSO孔对照读数 - 空白对照读数) × 100%。各化合物的IC<sub>50</sub>值用XLFit 5.5.0软件的非线性回归方法分析, 公式为:  $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}))}$ 。部分代表性化合物的酶抑制活性数据如表2

所示。

表2: 化合物对KIF18A酶的抑制活性

化合物	KIF18A IC <sub>50</sub> (nM)
<b>33</b>	<50
<b>48</b>	<50
<b>56</b>	<50
<b>60</b>	<150
<b>68</b>	<50
<b>69</b>	<100
<b>79</b>	<50
<b>82</b>	<50
<b>83</b>	<100
<b>85</b>	<50

### 实施例83:大鼠体内的药物动力学研究

- 5 仪器: Waters 生产的XEVO TQ-S液质联用仪, 所有的测定数据由Masslynx V4.1 软件采集并处理, 用Microsoft Excel计算和处理数据。用WinNonLin 8.0软件, 采用统计矩法进行药代动力学参数计算。主要包括动力学参数T<sub>max</sub>、T<sub>1/2</sub>、C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-24h</sub>等。色谱柱: ACQUITY UPLC BEH C18(2.1 mm×50 mm, 1.7 μm); 柱温40 °C; 流动相A为水(0.1%甲酸), 流动相B为乙腈, 流速为0.350毫升/分钟, 采用梯度洗脱, 洗脱梯度为
- 10 0.50min: 10%B; 1.50min: 90%B; 2.50min: 90%B; 2.51 min: 10%B; 3.50min: stop。进样量: 1 μL。

动物: SD雄性大鼠3只, 体重范围200-220 g, 购入后在实验动物中心实验室饲养2天后使用, 给药前12小时及给药后4小时内禁食, 试验期间自由饮水。大鼠灌胃后按既定的时间内点取血样。

- 15 溶媒: 0.4%乙醇+0.4%Tween 80+99.2%(0.5%甲基纤维素M450)。灌胃给药溶液的配制: 精密称量化合物, 加入溶媒中, 常温下超声5分钟使药品完全溶解, 配制成0.3毫克/毫升的药液。

- 20 药物样品: 一般采取多个结构类似的样品(分子量相差在2个单位以上), 准确称量, 一起给药(cassette PK)。这样可以同时筛选多个化合物, 比较它们的口服吸收率。也采用单一给药来研究药物样品在大鼠体内的药物动力学。

灌胃给药后分别于0.25、0.5、1、2、4、8、10和24小时眼眶取血。取血浆样品50 μL, 加入200 μL的乙腈(含内标维拉帕米2 ng/mL), 涡旋振荡3 min后, 20000 rcf, 4°C离心10 min, 取上清液进行LC-MS/MS分析。

- 25 准确称量化合物配制成不同的浓度, 在质谱上进行定量分析, 从而建立起标准曲线, 然后测试上述血浆里化合物的浓度, 得出不同时间点的化合物浓度。所有的测定数据由相关的软件采集并处理, 采用统计矩法进行药代动力学参数计算(主要包括动力学参数T<sub>max</sub>、T<sub>1/2</sub>、C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-24h</sub>等)。部分代表性化合物的动力学参数如表3所示。



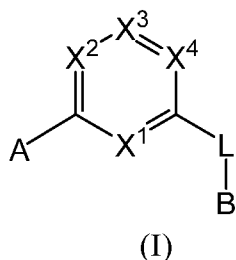
表3 大鼠体内的药物动力学参数

化合物	剂量	T <sub>1/2</sub> (h)	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (h*ng/mL)
<b>5</b>	3 mg/kg	4.04	3.33	64.96	465.58
<b>14</b>	3 mg/kg	12.57	8.67	23.21	383.83
<b>31</b>	3 mg/kg	2.54	1.67	22.44	123.51
<b>33</b>	3 mg/kg	7.05	8.00	717.6	10273.88
<b>48</b>	3 mg/kg	4.91	4.00	153.57	1724.65
<b>50</b>	3 mg/kg	7.14	4.00	15.98	198.07
<b>51</b>	3 mg/kg	6.68	4.67	43.29	423.59
<b>56</b>	3 mg/kg	3.83	4.00	175.28	2051.53
<b>60</b>	3 mg/kg	7.47	6.67	90.70	1330.47
<b>68</b>	3 mg/kg	7.18	6.67	227.19	3328.11
<b>79</b>	3 mg/kg	7.61	5.33	160.5	2241.56
<b>82</b>	3 mg/kg	5.01	4.67	363.12	4521.67
<b>83</b>	3 mg/kg	6.99	6.00	424.35	5634.70

在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

## 权 利 要 求 书

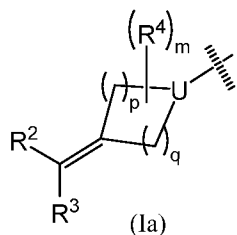
1、一种如下式(I)所示结构的化合物，或其光学异构体，药学上可接受的盐，前药，氘代衍生物，水合物，溶剂合物：



式(I)中：

A选自 $-Y-R^1$ ；其中，Y选自化学键、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)(NH)-$ 、 $-S(O)_2NR^a-$ 、 $-NR^aS(O)_2-$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^a-$ 、 $-P(O)(R^q)-$ 、 $-P(O)(R^q)NR^a-$ 、 $-NR^aP(O)(R^q)-$ 、 $-P(O)(R^q)O-$ 、 $-OP(O)(R^q)-$ 、 $-NR^a-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)NR^a-$ 、 $-NR^aC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-NR^aC(O)NR^a-$ 、 $-OC(O)NR^a-$ 、 $-NR^aC(O)O-$ 、 $C_{2-4}$ 烯基、或 $C_{2-4}$ 炔基；其中，各个 $R^a$ 各自独立地选自氢或 $C_{1-4}$ 烷基；各个 $R^q$ 各自独立地选自 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、或3-至6-元杂环基；或 $R^q$ 和 $R^1$ 与连接的磷原子一起共同形成任意取代的4-至8-元的环状结构，此环状结构可额外含有0-1个任选自N、O、S的杂原子；

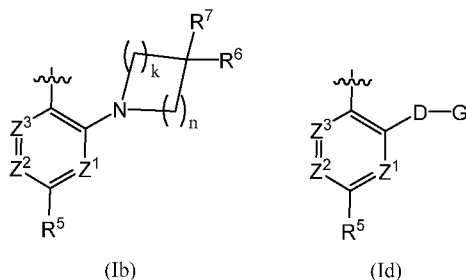
或A选自式(Ia)：



其中，“”表示式(Ia)片段与式(I)化合物其它部分连接的位点；

L选自 $-C(O)NR^b-$ 、 $-NR^bC(O)-$ 、 $-NR^bC(O)NR^b-$ 、 $-OC(O)NR^b-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-NR^bC(O)O-$ 、 $-S(O)_2NR^b-$ 、 $-NR^bS(O)_2-$ 、 $-NR^b-$ 、 $-O-$ 、3-至6-元杂环基、或杂芳基；其中，各个 $R^b$ 各自独立地选自氢或 $C_{1-4}$ 烷基；

B选自式(Ib)或(Id)：



其中，“”表示式(Ib)或(Id)片段与式(I)化合物中L的连接位点；

$X^1$ 、 $X^2$ 、 $X^3$ 和 $X^4$ 各自独立地选自N或 $CR^c$ ；其中， $R^c$ 选自选自氢、卤素、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{2-4}$ 炔基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、羟基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、CN、 $NR^dR^d$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基、或3-至8-元杂环基；其中，各个 $R^d$ 各自独立地选自氢、 $C_{1-4}$ 烷基、或 $C_{1-4}$ 卤代烷基；

U选自N或 $CR^e$ ；其中， $R^e$ 选自选自氢、卤素、 $C_{1-4}$ 烷基；

$Z^1$ 、 $Z^2$ 、和 $Z^3$ 各自独立地选自N或 $CR^m$ ；其中， $R^m$ 选自选自氢、卤素、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、羟基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、CN、 $NR^dR^d$ 、 $C_{3-8}$ 环烷基、或3-至8-元杂环基；

其中, 各个 $R^d$ 的定义如上所述;  $D$ 选自化学键、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $NR^d$ 、 $C_{1-2}$ 烷基、或 $C_{2-4}$ 炔基;  $G$ 选自3-至-10元饱和或不饱和环状结构, 此环状结构任选地含有0、1、或2个选自N、O、S的杂原子, 或任选地被 $R^6$ 和 $R^7$ 取代;

$R^1$ 选自下组:  $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基、3-至10-元杂环基; 所述的烷基、烯基、炔基、环烷基或杂环基任选地被一个或多个选自下组的基团取代: 卤素、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 卤代烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、 $C_{2-4}$ 卤代炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基、3-至6-元杂环基、 $CN$ 、 $OR^f$ 、 $SR^f$ 、 $NR^dR^d$ 、 $-OC_{1-4}$ 烷基 $OR^f$ 、 $-OC_{1-4}$ 烷基 $NR^dR^d$ 、 $-NR^dC_{1-4}$ 烷基 $OR^f$ 、 $-NR^dC_{1-4}$ 烷基 $NR^dR^d$ 、 $-C(O)R^g$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-OC(O)R^g$ 、 $-C(O)NR^dR^d$ 、 $-NR^dC(O)R^g$ 、 $-NR^dC(O)NR^dR^d$ 、 $-OC(O)NR^dR^d$ 、 $-NR^dC(O)OR^f$ 、 $-OC(O)OR^f$ 、 $-S(O)_2NR^dR^d$ 、 $-NR^dS(O)_2R^g$ 、 $-NR^dS(O)_2NR^dR^d$ ; 或所述的环烷基或杂环基任选地被 $=M$ 取代; 其中,  $R^f$ 选自氢、 $C_{1-4}$ 烷基、或 $C_{1-4}$ 卤代烷基;  $R^g$ 选自氢、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、 $C_{3-8}$ 环烷基、4-至8-元杂环基、芳基、或杂芳基;  $M$ 选自O或 $CR^hR^i$ ; 其中,  $R^h$ 和 $R^i$ 各自独立地选自氢、卤素、或 $C_{1-4}$ 烷基; 其中,  $R^h$ 或 $R^i$ 中所述的烷基任选地被一个或多个选自下组的基团取代: 氢、卤素、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、羟基、 $NR^dR^d$ 、 $C_{3-8}$ 环烷基、3-至8-元杂环基、芳基、或杂芳基; 或 $R^h$ 和 $R^i$ 与其连接的碳原子一起形成3-至-6元环状结构, 此环状结构任选地含有0、1、或2个选自N、O、S的杂原子; 各个 $R^d$ 的定义如上所述;

$R^2$ 和 $R^3$ 各自独立地选自下组: 氢、氟、或 $C_{1-4}$ 烷基; 其中, 所述的烷基任选地被一个或多个选自下组的基团取代: 卤素、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、羟基、 $NR^dR^d$ 、 $C_{3-8}$ 环烷基、3-至8-元杂环基、芳基、或杂芳基; 其中, 各个 $R^d$ 的定义如上所述;

各个 $R^4$ 各自独立地选自氢、卤素、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷氧基 $C_{1-4}$ 烷基、羟基、羟基 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基 $C_{1-4}$ 烷基、或 $CN$ ;

$R^5$ 选自 $-Q-R^8$ ; 其中,  $Q$ 选自化学键、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)(NH)-$ 、 $-S(O)_2NR^a-$ 、 $-NR^aS(O)_2-$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^a-$ 、 $-NR^a-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)NR^a-$ 、 $-NR^aC(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-NR^aC(O)NR^a-$ 、 $-OC(O)NR^a-$ 、 $-NR^aC(O)O-$ 、 $C_{2-4}$ 烯基、或 $C_{2-4}$ 炔基; 其中, 各个 $R^a$ 的定义如上所述;

$R^6$ 和 $R^7$ 各自独立地选自氢、卤素、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、 $C_{3-8}$ 环烷基、4-至8-元杂环基; 或 $R^6$ 和 $R^7$ 与其连接的碳原子一起形成3-至-6元环状结构, 此环状结构任选地含有0、1、或2个选自N、O、S的杂原子; 或 $R^6$ 和 $R^7$ 与其连接的碳原子共同形成 $C=T$ , 其中,  $T$ 选自 $CR^jR^k$ ; 其中,  $R^j$ 和 $R^k$ 各自独立地选自下组: 氢、氘、卤素、或 $C_{1-4}$ 烷基; 所述的烷基任选地被一个或多个选自下组的基团取代: 卤素、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基、3-至6-元杂环基、 $CN$ 、 $OR^f$ 、 $SR^f$ 、或 $NR^dR^d$ ; 或 $R^j$ 和 $R^k$ 与其连接的碳原子一起形成3-至-6元环状结构, 此环状结构任选地含有0、或1个选自N、O、S的杂原子;  $R^d$ 和 $R^f$ 的定义如上所述;

$R^8$ 选自下组:  $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基、3-至10-元杂环基; 所述的烷基、烯基、炔基、环烷基或杂环基任选地被一个或多个选自下组的基团取代: 卤素、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基、3-至6-元杂环基、 $CN$ 、 $OR^f$ 、 $SR^f$ 、 $NR^dR^d$ 、 $-OC_{1-4}$ 烷基 $OR^f$ 、 $-OC_{1-4}$ 烷基 $NR^dR^d$ 、 $-NR^dC_{1-4}$ 烷基 $OR^f$ 、 $-NR^dC_{1-4}$ 烷基 $NR^dR^d$ 、 $-C(O)R^g$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-OC(O)R^g$ 、 $-C(O)NR^dR^d$ 、 $-NR^dC(O)R^g$ 、 $-NR^dC(O)NR^dR^d$ 、 $-OC(O)NR^dR^d$ 、 $-NR^dC(O)OR^f$ 、 $-OC(O)OR^f$ 、 $-S(O)_2NR^dR^d$ 、 $-NR^dS(O)_2R^g$ 、 $-NR^dS(O)_2NR^dR^d$ ; 或所述的环烷基或杂环基被 $=M$ 取代; 其中,  $R^f$ 选自氢、 $C_{1-4}$ 烷基、或 $C_{1-4}$ 卤代烷基;  $R^g$ 选自氢、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、 $C_{3-8}$ 环烷基、4-至8-元杂环基、芳基、或杂芳基;  $M$ 选自O或 $CR^hR^i$ ;

其中,  $R^b$ 和 $R^i$ 各自独立地选自氢、卤素、或 $C_{1-4}$ 烷基; 其中,  $R^b$ 或 $R^i$ 中所述的烷基任选地被一个或多个选自下组的基团取代: 氢、卤素、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、羟基、 $NR^dR^d$ 、 $C_{3-8}$ 环烷基、3-至8-元杂环基、芳基、或杂芳基; 或 $R^b$ 和 $R^i$ 与其连接的碳原子一起形成3-至-6元环状结构, 此环状结构任选地含有0、1、或2个选自N、O、S的杂原子; 各个 $R^d$ 的定义如上所述;

5

p和q各自独立地选自0、1、2、3、4、5、或6; 前提条件是p和q不能同时选自0;

m选自0、1、2、3、或4;

k和n选自1、2、3、4、或5;

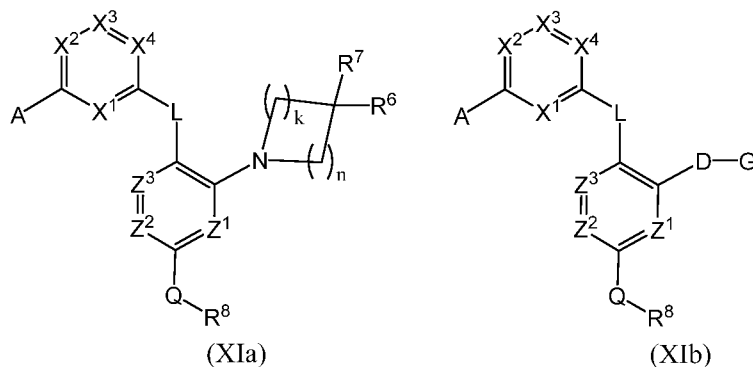
其中, 各个上述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地且各自独立地被1-3个选自下组的取代基取代: 卤素、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、 $C_{3-8}$ 环烷基、3-至8-元杂环基、芳基、杂芳基、CN、 $NO_2$ 、 $OR^f$ 、 $SR^f$ 、 $NR^dR^d$ 、 $C(O)R^g$ 、 $C(O)OR^f$ 、 $C(O)NR^dR^d$ 、 $NR^dC(O)R^g$ 、 $NR^dS(O)_2R^g$ 、或 $S(O)_2R^g$ , 前提条件是所形成的化学结构是稳定的和有意义的; 其中,  $R^d$ 、 $R^f$ 、和 $R^g$ 的定义如上所述。

10

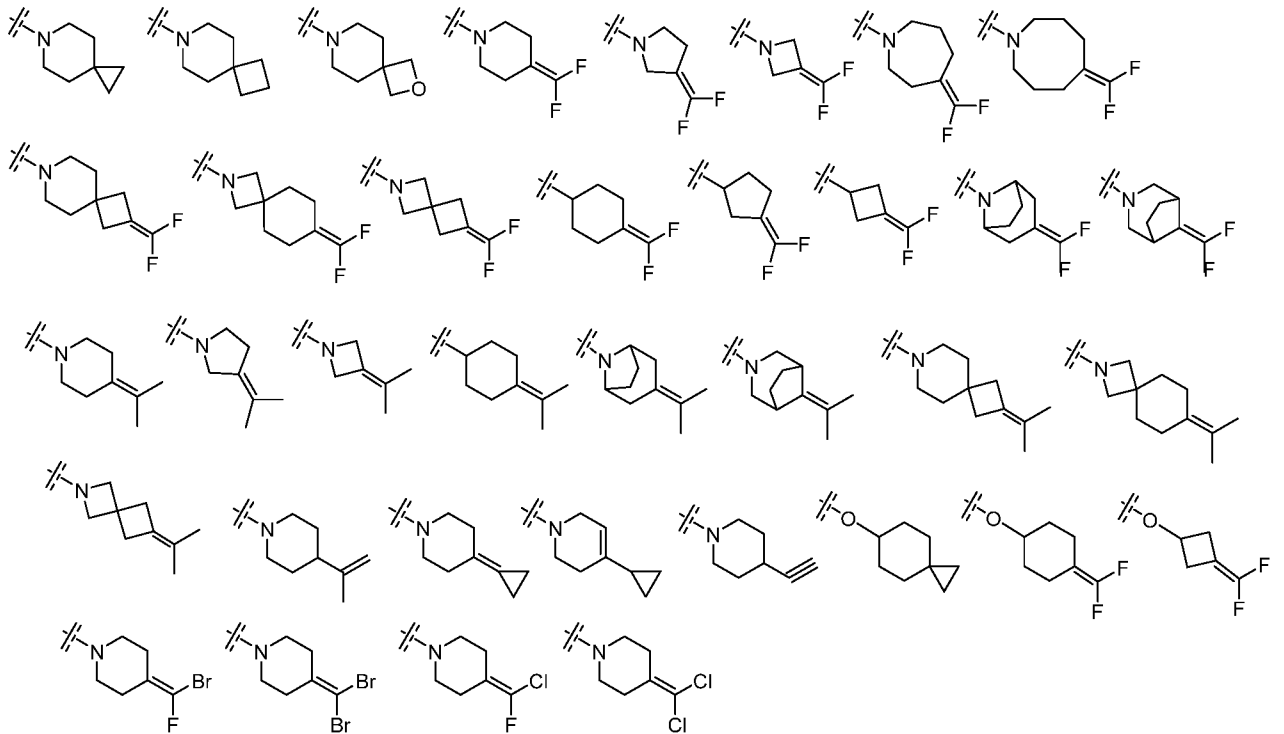
除非特别说明, 上述的芳基为含有6-12个碳原子的芳香基团; 杂芳基为5-至15-元 (优选为5-至12-元) 杂芳香基团; 环状结构为饱和的或不饱和的、含杂原子或不含杂原子的环状基团。

15

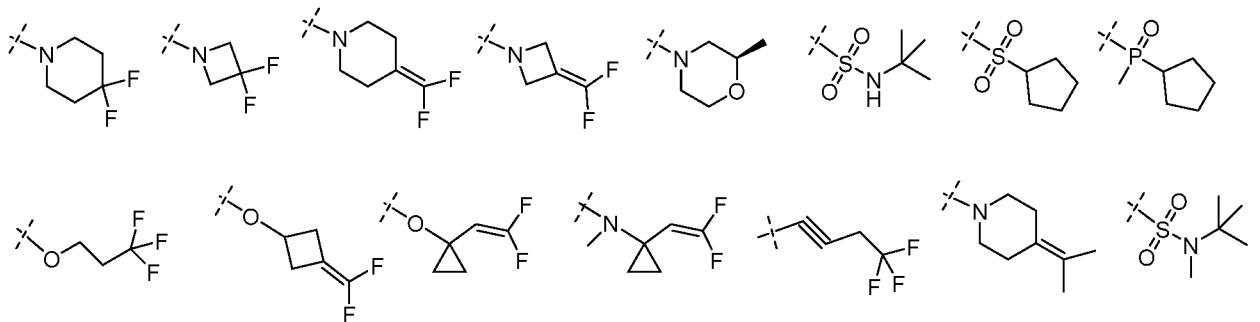
2、如权利要求1所述的化合物, 其特征在于, 式(I)为式(XIa)或式(XIb):



其中, 片段 或片段 选自下组基团:

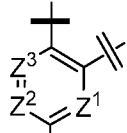



“/”表示片段与式(XIa)或式(XIb)化合物其它部分连接的位点；  
A选自下组基团：

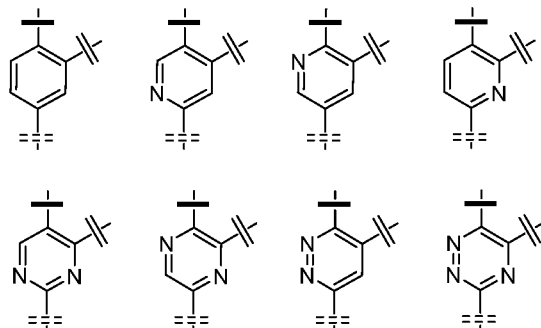


5

“---”表示A与式(XIa)或式(XIb)化合物其它部分连接的位点；  
X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>和X<sup>4</sup>的定义如权利要求1所述；

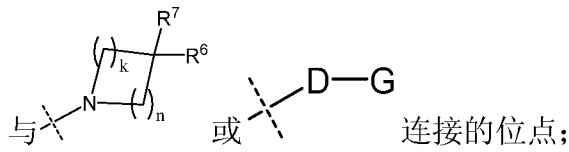


片段  选自下组基团：

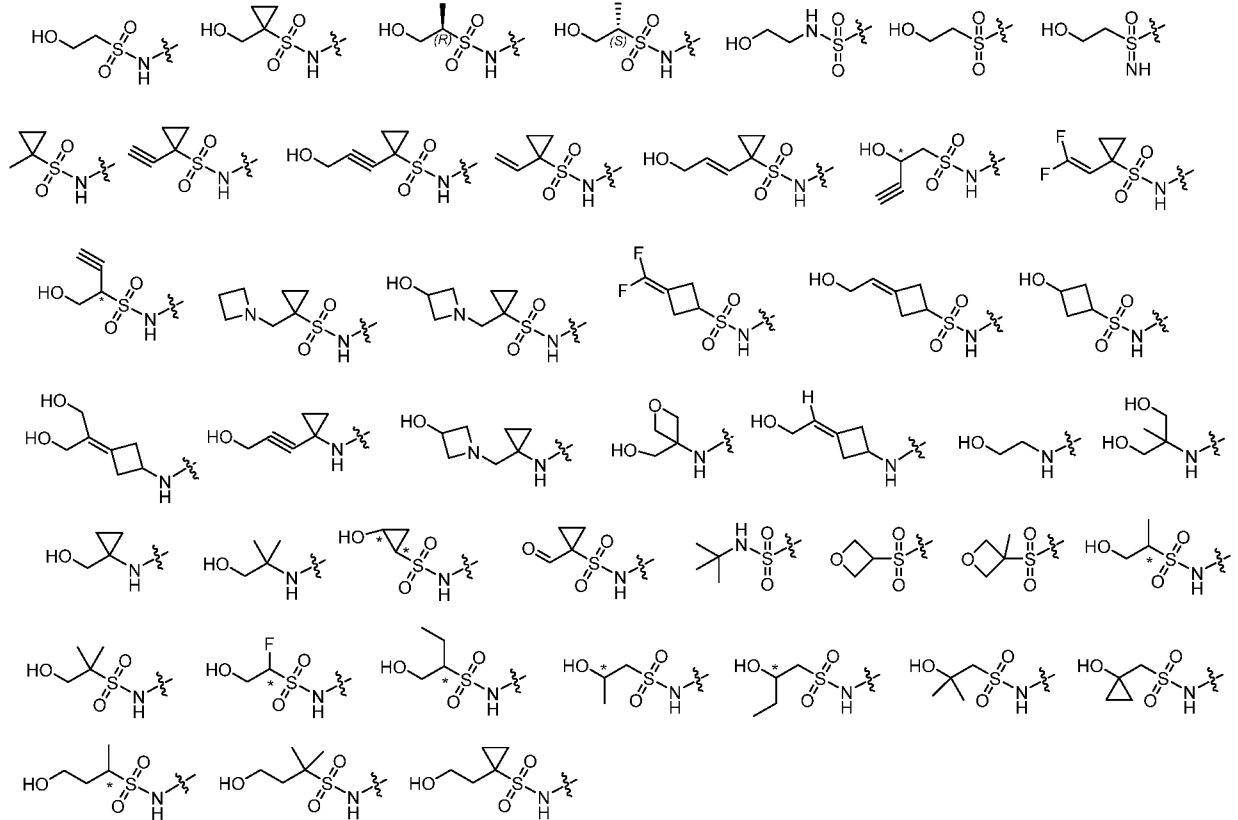




10

“—”表示片段与L连接的位点；“===”表示片段与Q连接的位点；“==”表示片段



片段  R<sup>8</sup> 选自下组基团:

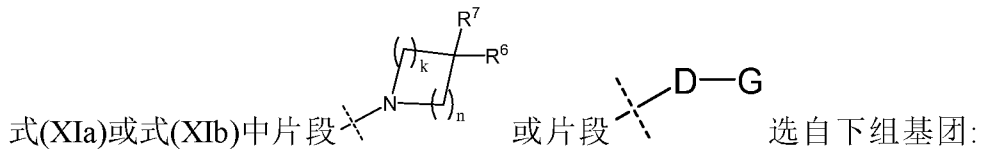


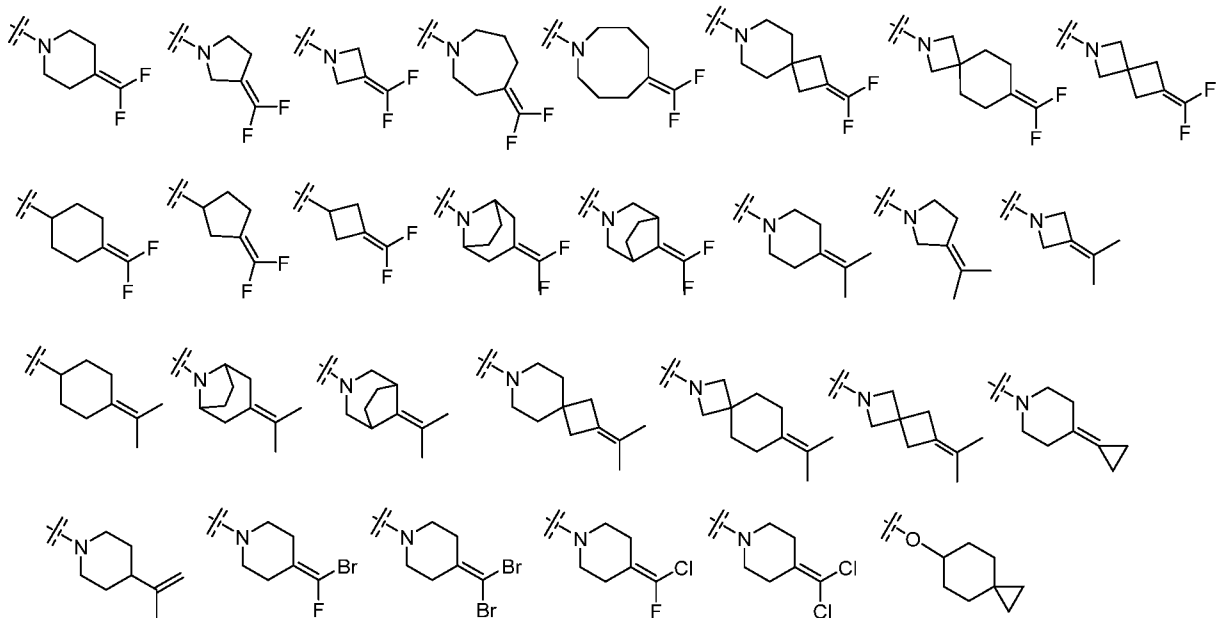
“”表示片段  R<sup>8</sup> 与式(XIa)或式(XIb)化合物其它部分连接的位点;

5 L选自-C(O)NH-、-NHC(O)-、-S(O)<sub>2</sub>NH-、或-NHS(O)<sub>2</sub>-;

“\*”表示手性中心。

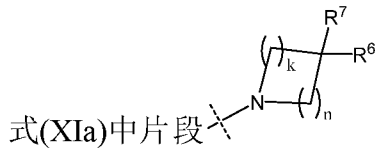
3、如权利要求2所述的化合物，其特征在于:





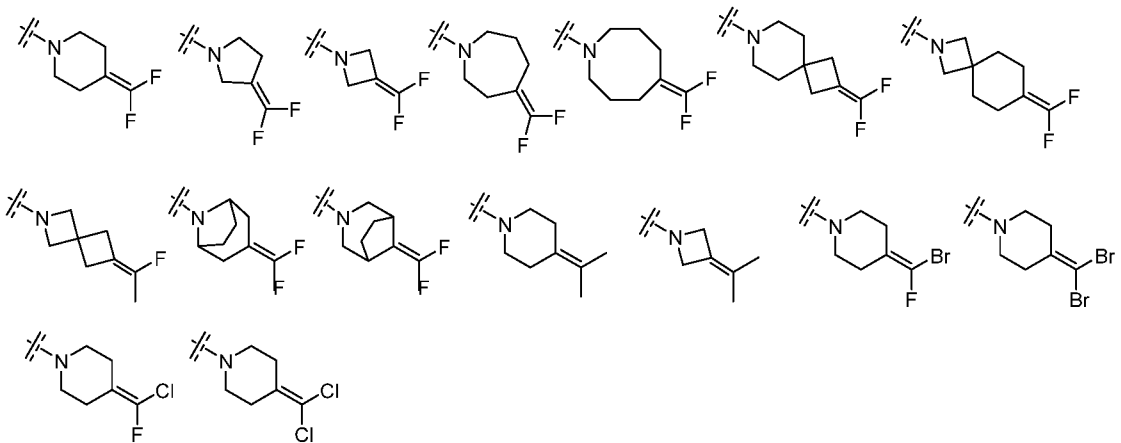
“====”表示片段与式(XIa)或式(XIb)化合物其它部分连接的位点。

4、如权利要求2所述的化合物，其特征在于：



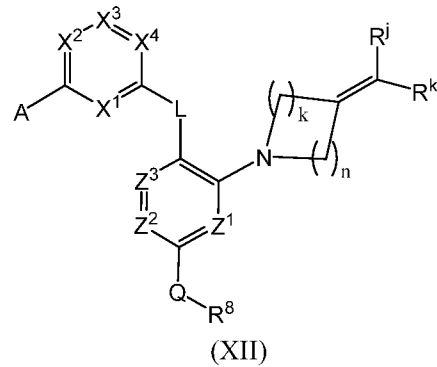
式(XIa)中片段选自下组基团：

5



“====”表示片段与式(XIa)化合物其它部分连接的位点。

5、如权利要求1所述的化合物，其特征在于，式(I)为式(XII)：

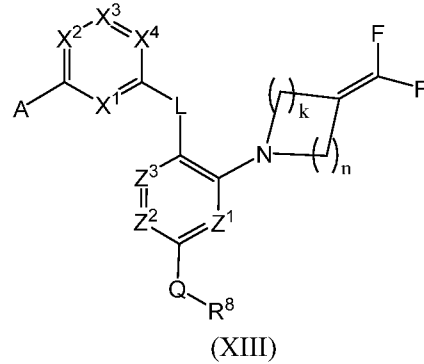


(XII)

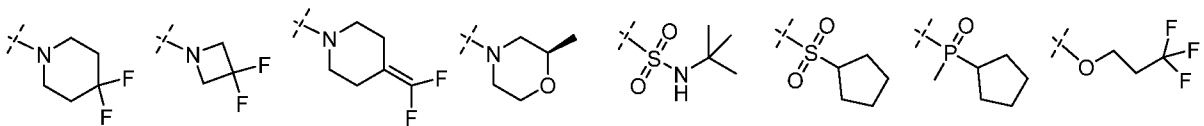
10 其中，R<sup>j</sup>和R<sup>k</sup>各自独立地选自下组：氢、氘、氟、氯、溴、或C<sub>1-4</sub>烷基；  
k和n选自1、2、3、4、或5；

其余各基团的定义如权利要求2所述。

6、如权利要求1所述的化合物，其特征在于，式(I)为式(XIII)：

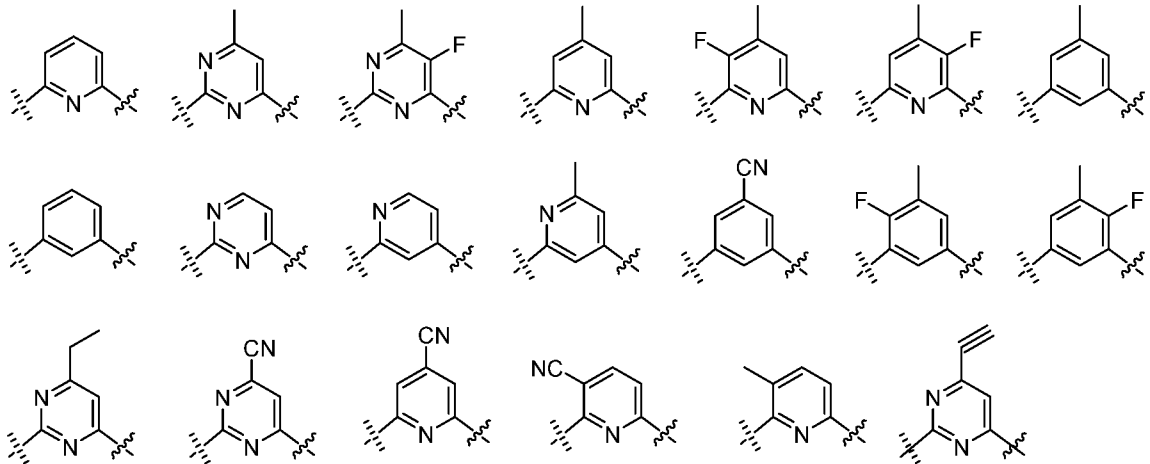


5 k和n选自1、2、3、或4；  
A选自下组基团：



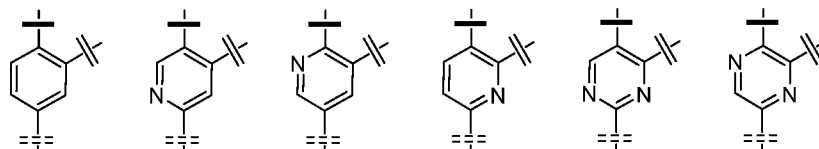
“---”表示A与式(XIII)化合物其它部分连接的位点；

10 片段 选自下组基团：



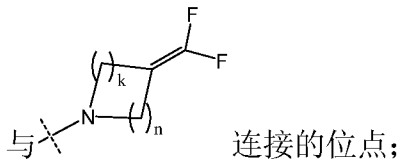
“.....”表示片段与A连接的位点；“~”表示与L连接的位点；

片段 选自下组基团：

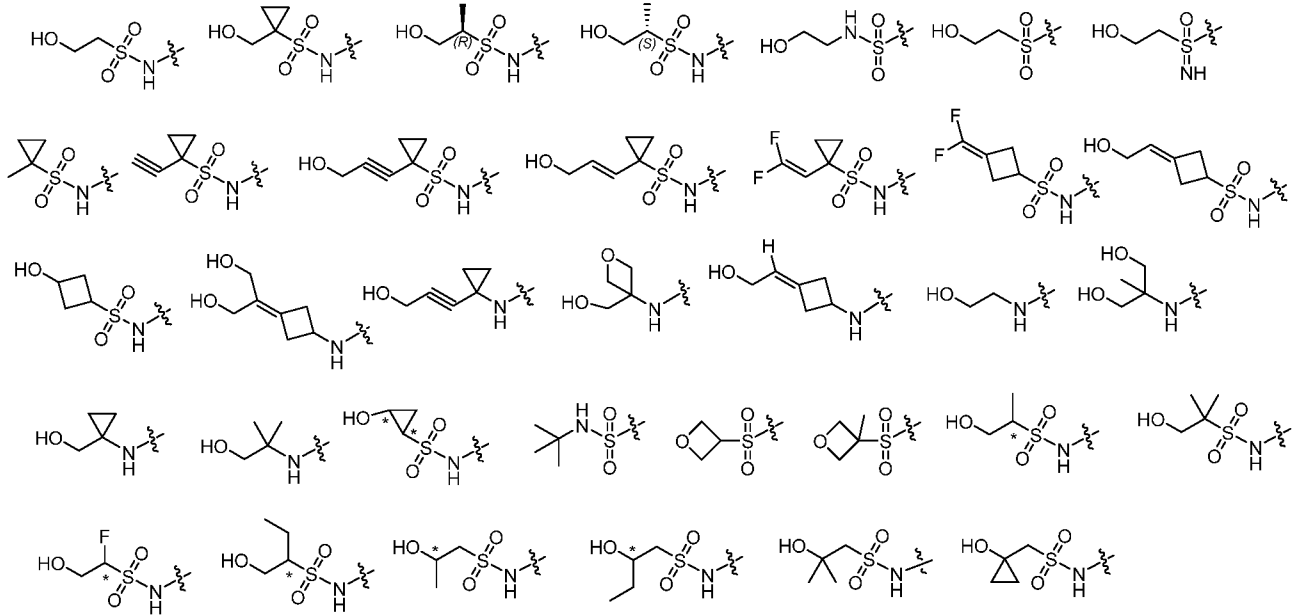




15 “—”表示片段与L连接的位点；“===”表示片段与Q连接的位点；“==”表示片段



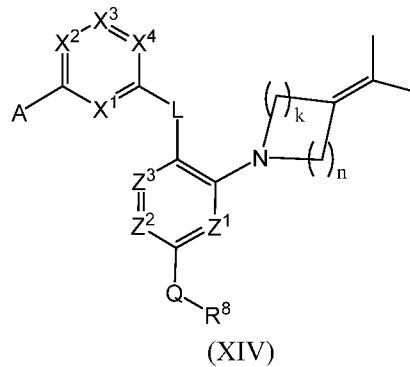


片段  R<sup>8</sup> 选自下组基团:



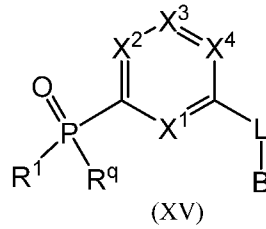
5 “”表示片段  R<sup>8</sup> 与式(XIII)化合物其它部分连接的位点;  
L选自-C(O)NH-、-NHC(O)-、-S(O)<sub>2</sub>NH-、或-NHS(O)<sub>2</sub>-;  
“\*”表示手性中心。

7、如权利要求1所述的化合物，其特征在于，式(I)为式(XIV):



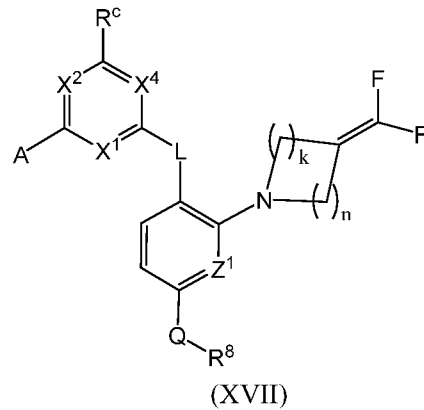
10 各基团的定义如权利要求6所述。

8、如权利要求1所述的化合物，其特征在于，式(I)为式(XV):



各基团的定义如权利要求1所述。

9、如权利要求1所述的化合物，其特征在于，式(I)为式(XVII)：



5

k和n各自独立地选自1或2；

X<sup>1</sup>选自N、C-H、或C-F；

X<sup>2</sup>选自N、C-H、C-F、C-CN、或C-Me；

X<sup>4</sup>选自C-H、C-F、或N；

10 Z<sup>1</sup>选自C-H、C-F、或N；

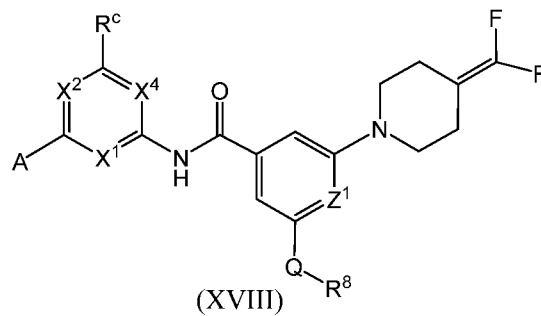
R<sup>c</sup>选自氢、卤素、C<sub>1-4</sub>烷基、或CN；

L选自-C(O)NH-或-NHC(O)-；

其余各基团的定义如权利要求6所述。

10、如权利要求1所述的化合物，其特征在于，式(I)为式(XVIII)：

15



X<sup>1</sup>选自N、C-H、或C-F；

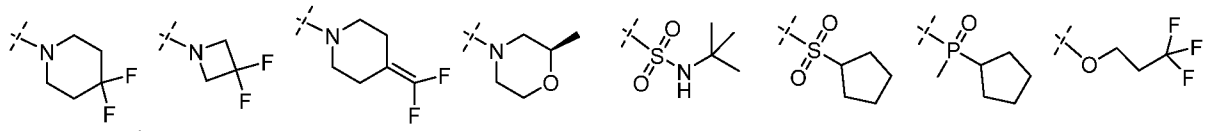
X<sup>2</sup>选自N、C-H、C-F、C-CN、或C-Me；

20 X<sup>4</sup>选自C-H、C-F、或N；

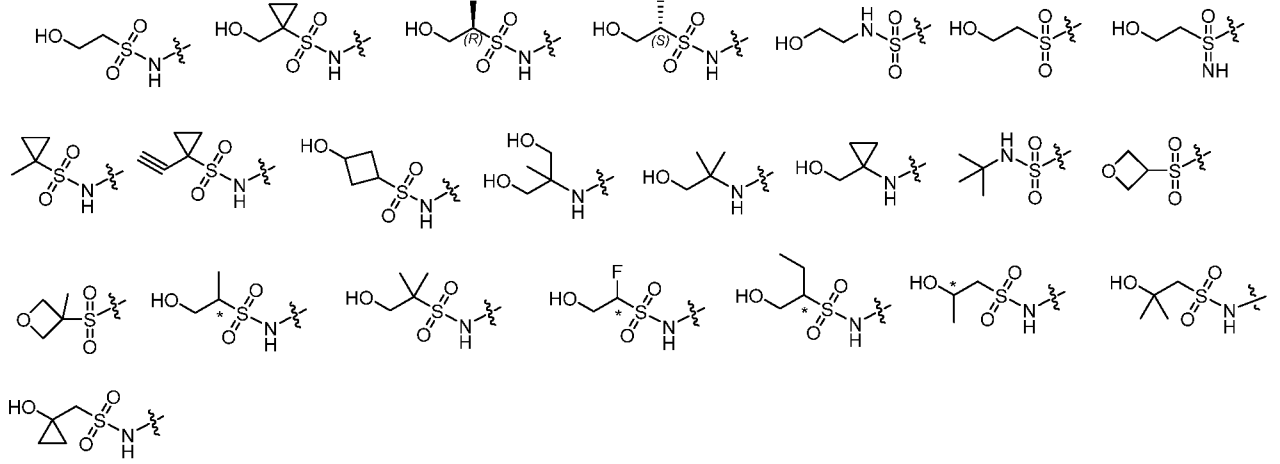
Z<sup>1</sup>选自C-H、C-F、或N；

R<sup>c</sup>选自氢、卤素、甲基、乙基、或CN；

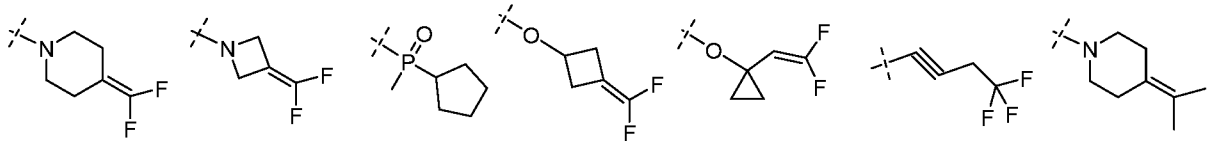
A选自下组基团：



片段  $\text{---Q---R}^8$  选自下组基团:

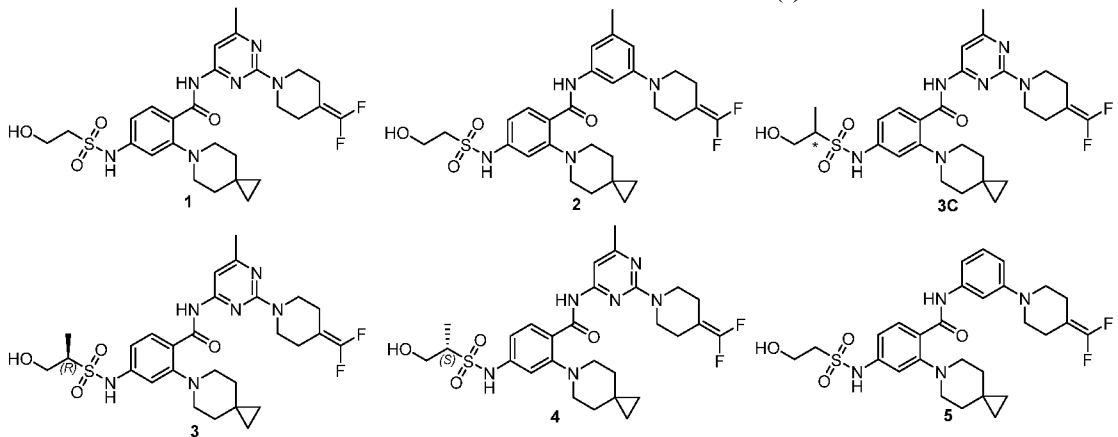


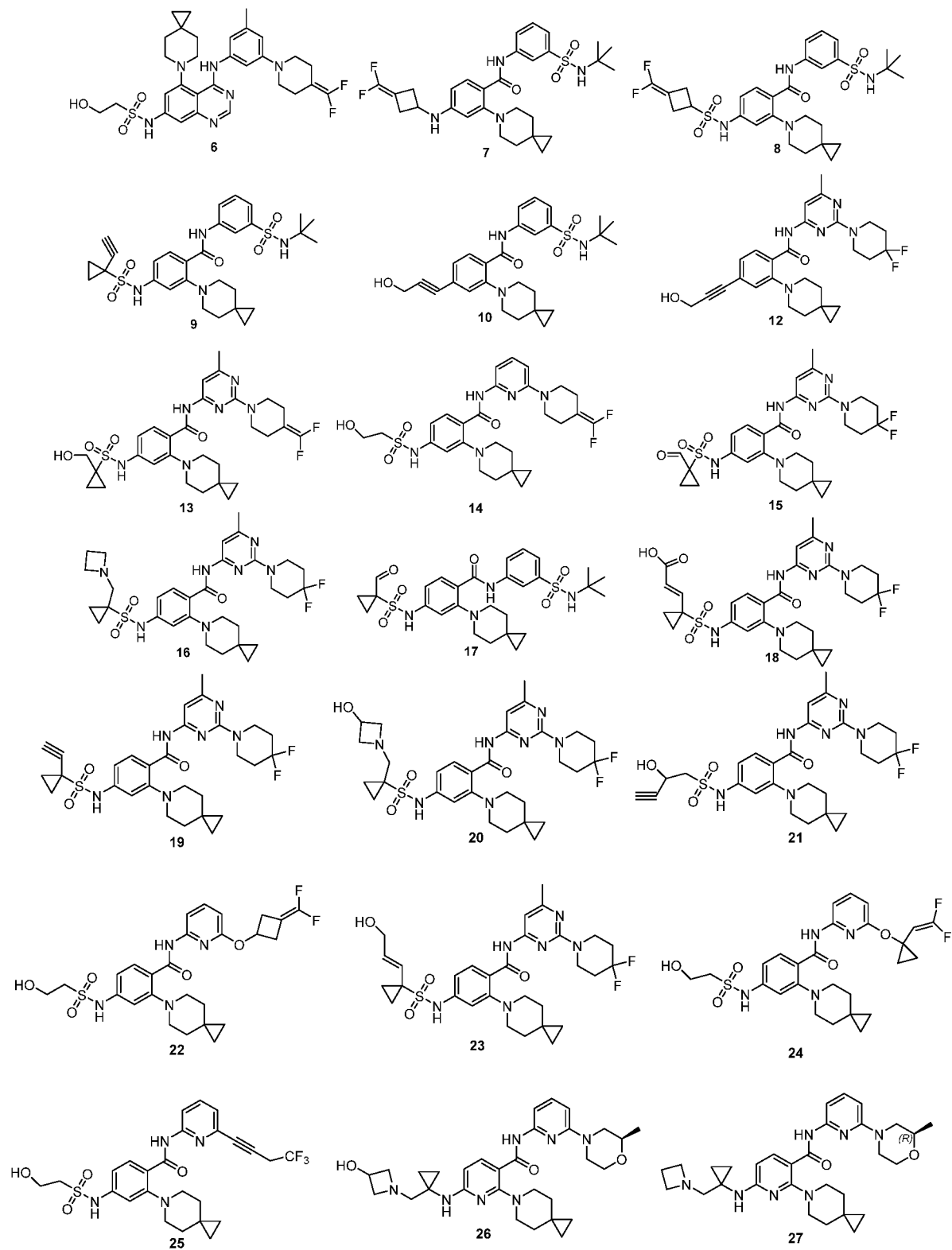
- 5 11、如权利要求2所述的化合物，其特征在于：  
式(XIa)或式(XIb)中片段A选自下组基团：

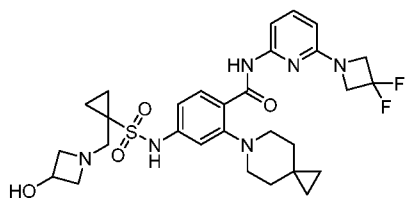


“---”表示A与式(XIa)或式(XIb)化合物其它部分连接的位点；

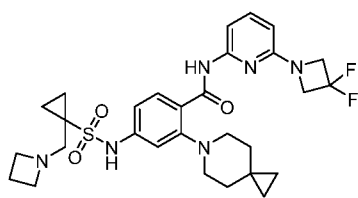
- 10 12、如权利要求1所述的化合物，其特征在于，所述的式(I)化合物选自下组：



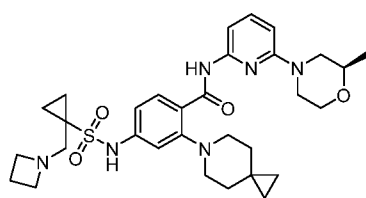




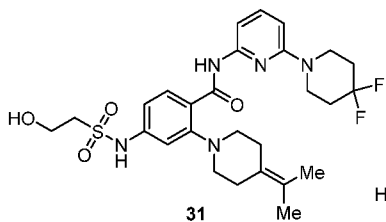
28



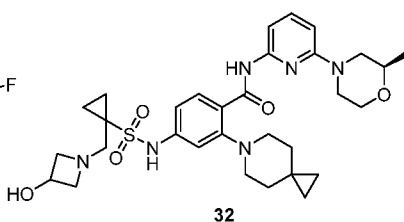
29



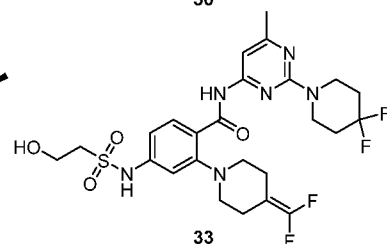
30



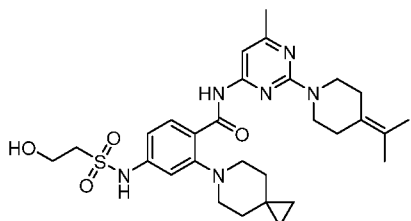
31



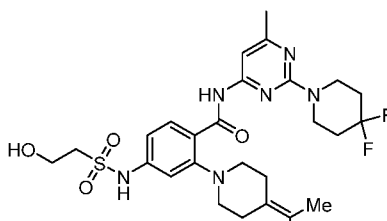
32



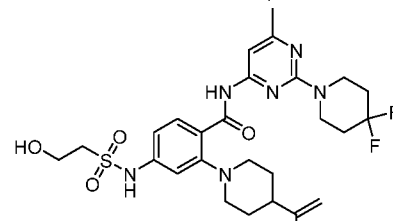
33



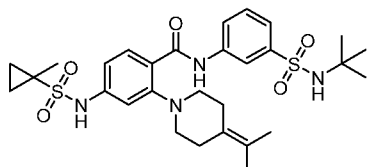
34



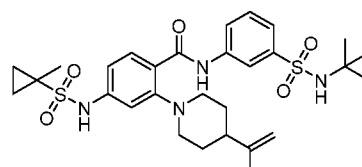
35



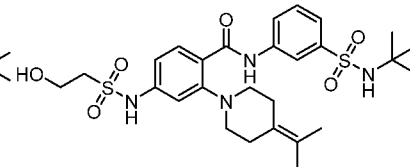
35'



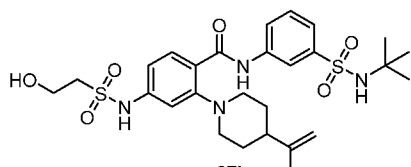
36



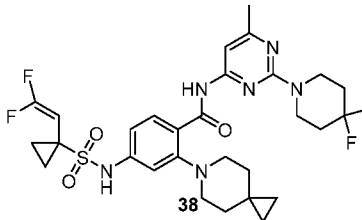
36'



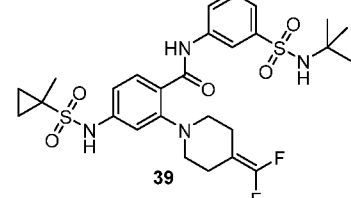
37



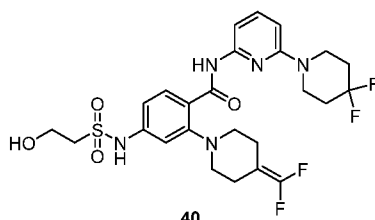
37'



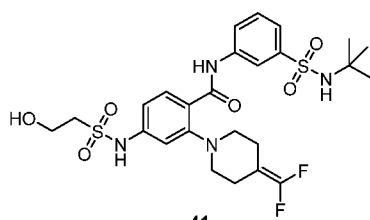
38



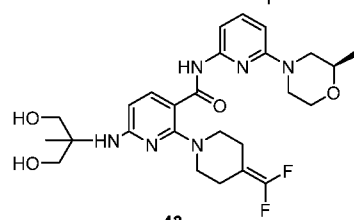
39



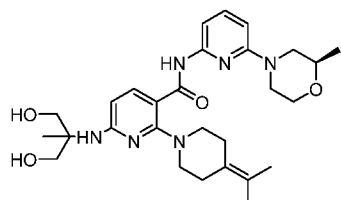
40



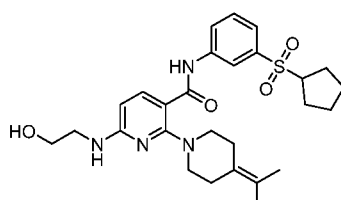
41



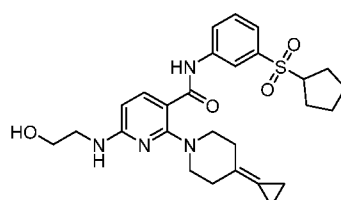
42



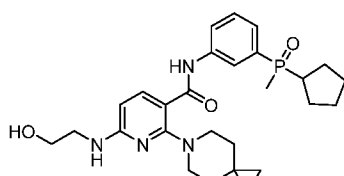
43



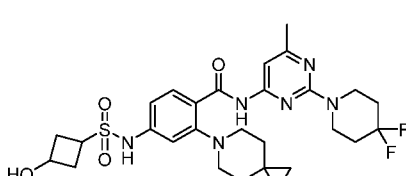
44



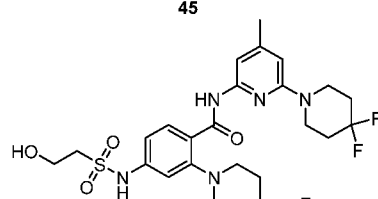
45



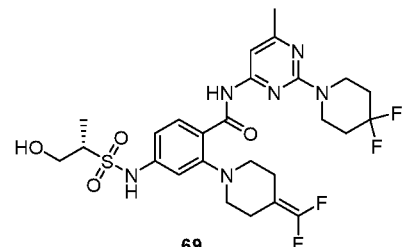
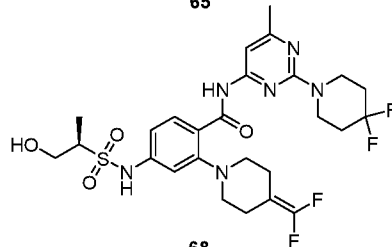
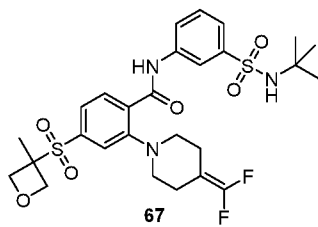
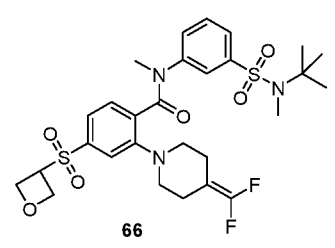
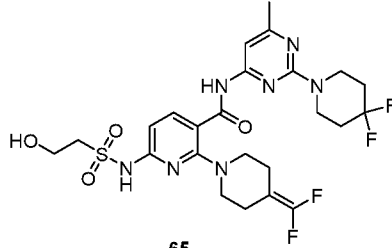
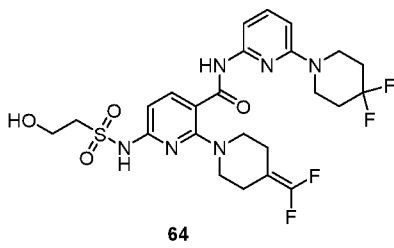
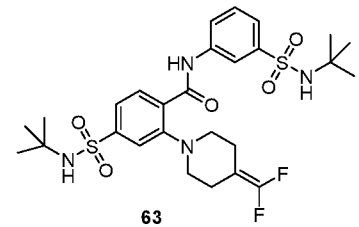
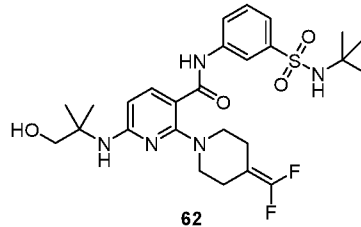
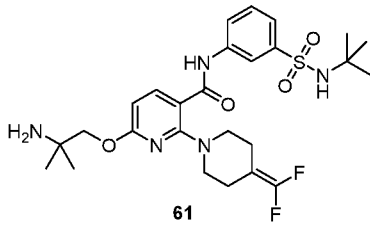
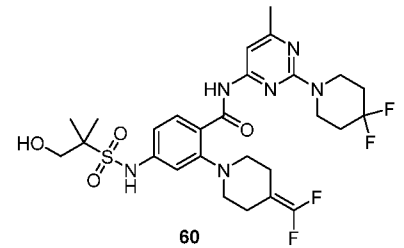
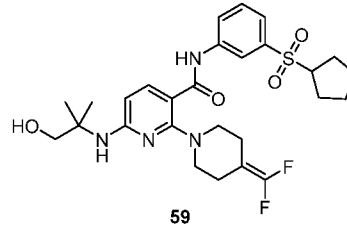
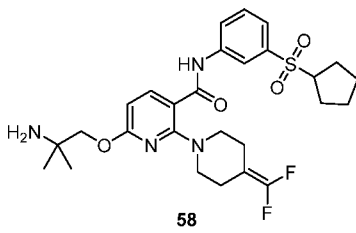
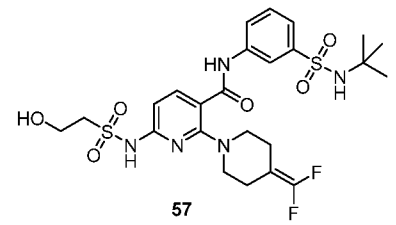
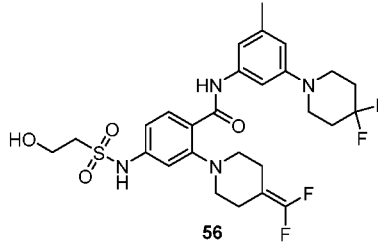
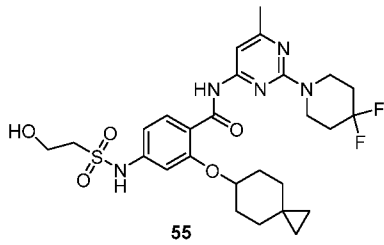
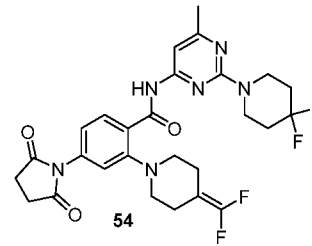
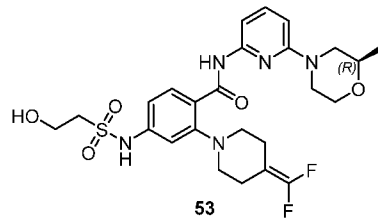
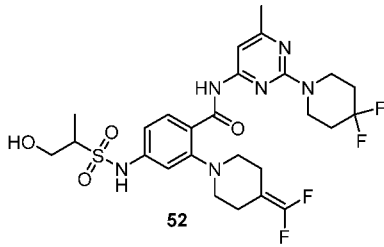
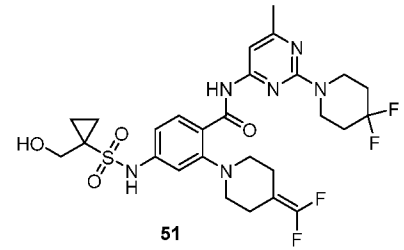
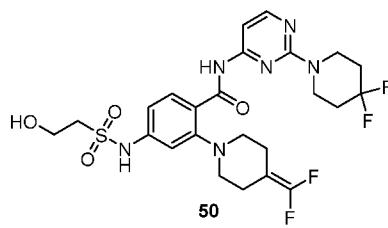
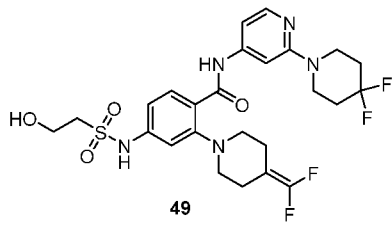
46

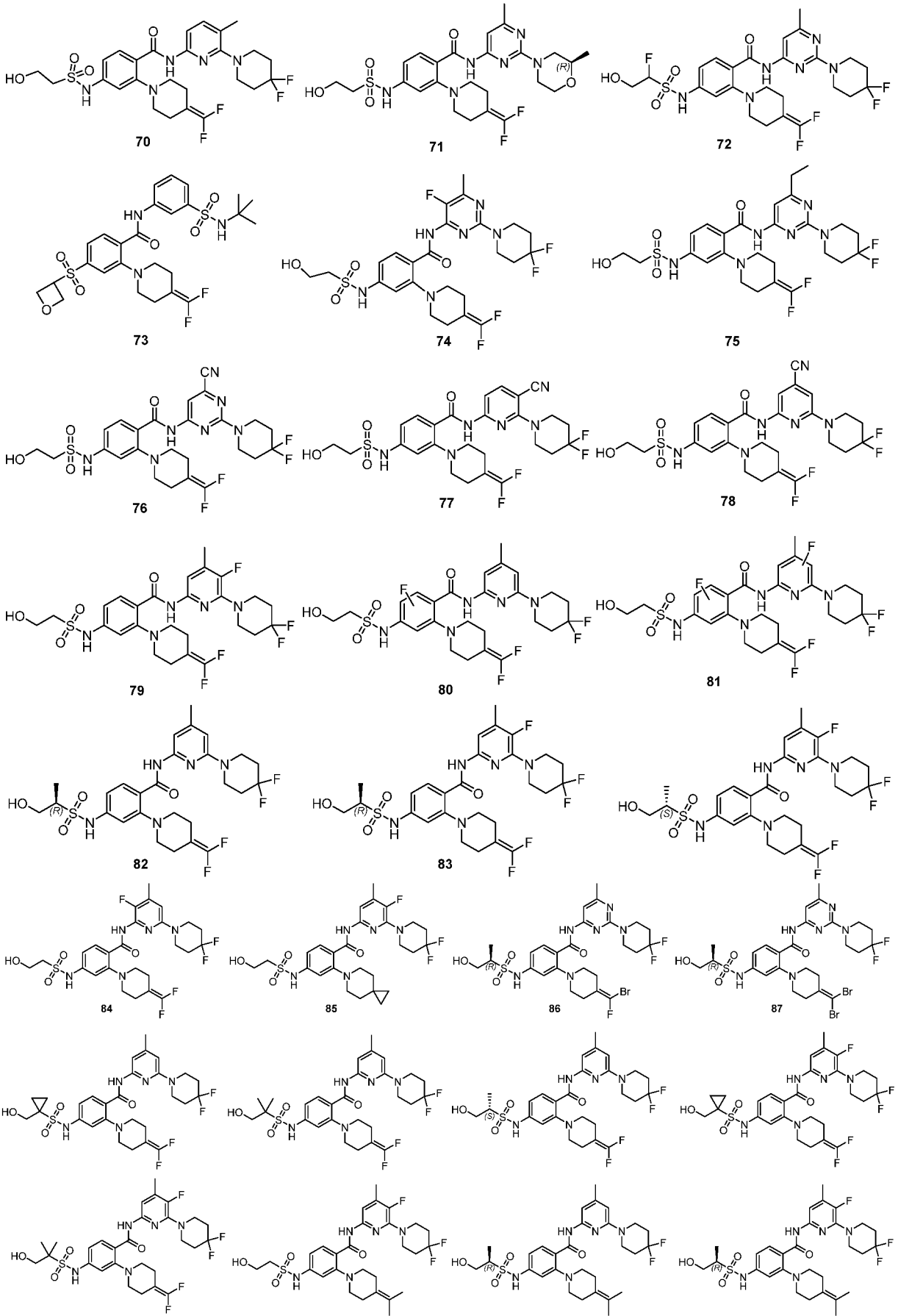


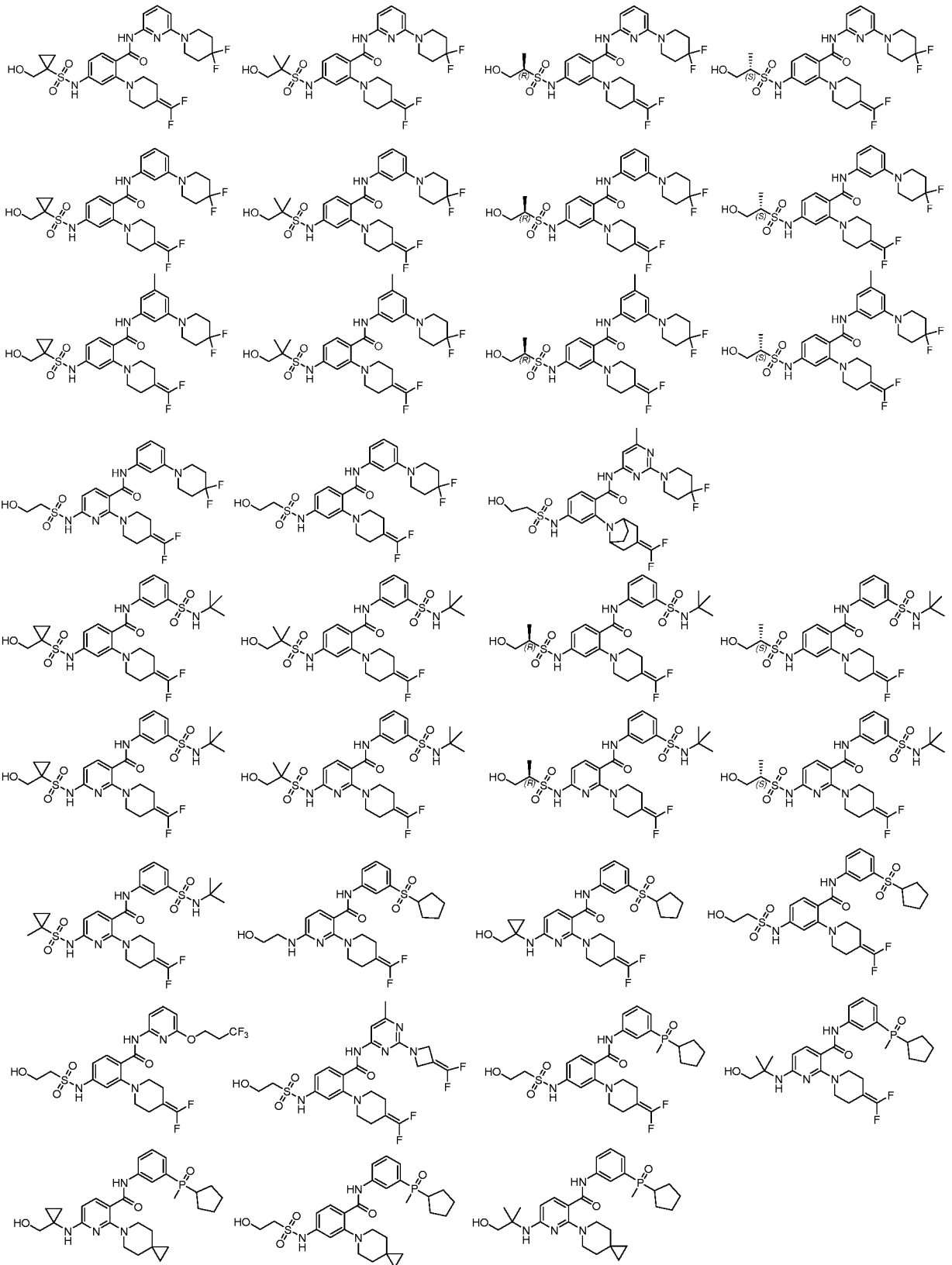
47



48



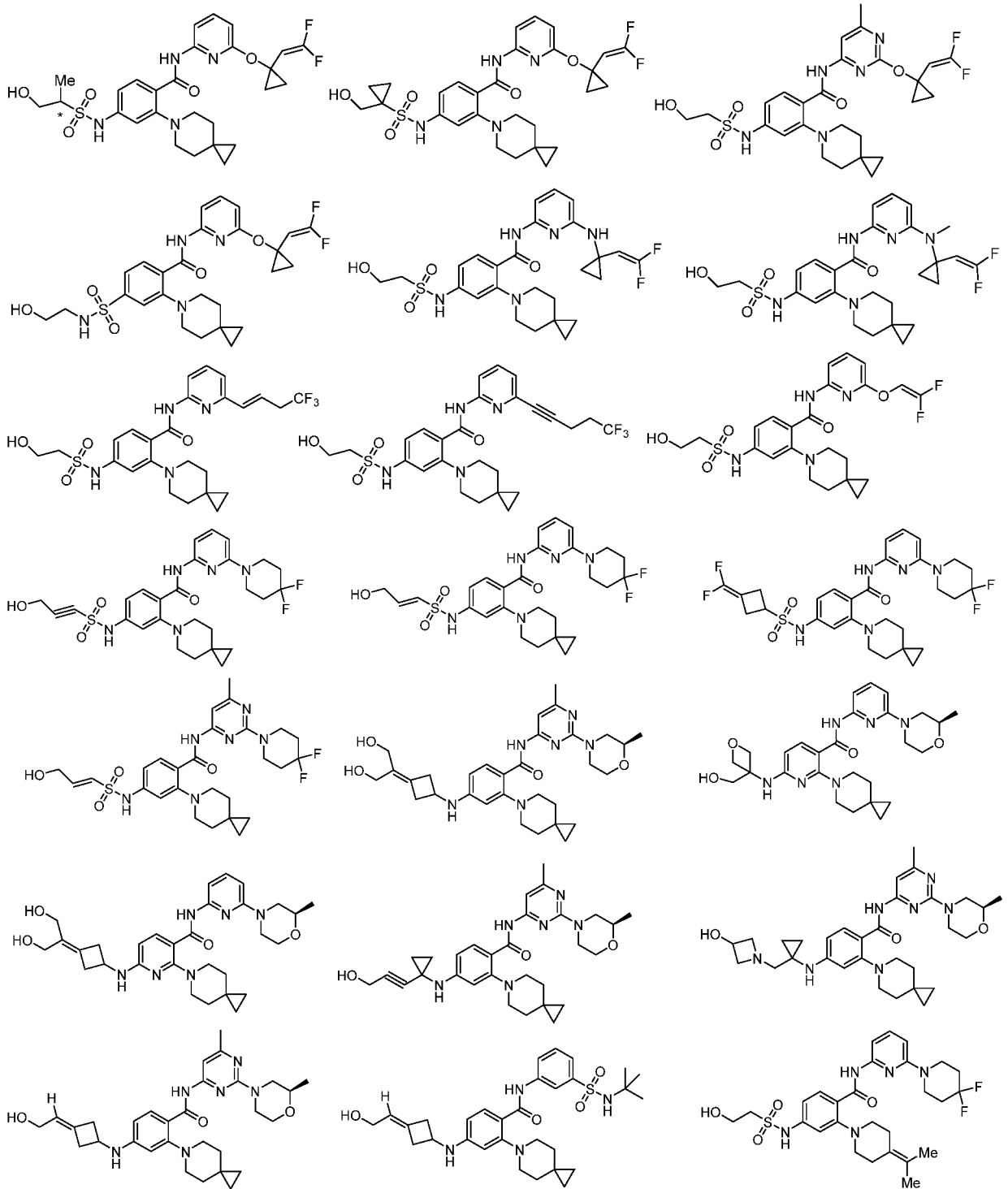












5 “\*”表示手性中心。

13、一种药物组合物，其特征在于，包含权利要求1至12中任一项所述的化合物，或其光学异构体，药学上可接受的盐，前药，氘代衍生物，水合物，溶剂合物，以及药学上可接受的载体。

10 14、一种权利要求1至12中任一项的化合物，或其光学异构体，药学上可接受的盐，前药，氘代衍生物，水合物，溶剂合物的用途，其特征在于，用于制备治疗与KIF18A活性或表达量相关的疾病，病症或病状的药物组合物。

15、如权利要求14所述的用途，其特征在于，所述疾病，病症或病状选自下组：非小细胞肺癌、小细胞肺癌、肺腺癌、肺鳞癌、胰腺癌、结肠癌、甲状腺癌、胚胎性横纹肌肉

瘤、皮肤粒细胞肿瘤、黑色素瘤、肝细胞癌、肝内胆管癌、直肠癌、膀胱癌、咽喉癌、乳腺癌、前列腺癌、脑瘤、神经胶质细胞瘤、卵巢癌、头颈部鳞癌、宫颈癌、食管癌、肾癌、皮肤癌、胃癌、髓系白血病、淋巴系白血病、骨髓纤维化、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、单核细胞白血病、脾大性红细胞增多、嗜酸性白细胞增多综合征多发性、骨髓瘤等各种实体瘤和血液瘤，以及流感病毒等病毒的感染。

5

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2022/101694**

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
C07D 401/14(2006.01)i; C07D 401/12(2006.01)i; C07D 221/20(2006.01)i; C07D 413/14(2006.01)i; C07D 413/12(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61K 31/4545(2006.01)i; A61K 31/517(2006.01)i; A61K 31/438(2006.01)i; A61K 31/502(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i; A61K 31/444(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 31/12(2006.01)i; A61P 31/16(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D401/-; C07D221/-; C07D413/-; A61K31/-; A61P35/-; A61P31/-		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNKI, VEN, DWPI, CNABS, CNTXT, STN(REG, CAPLUS): 杭州英创, 张汉承, 贾薇, 蔡聪聪, KIF18A, 抑制, 癌, 肿瘤, inhibit+, cancer, tumour, tumor.		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021026100 A1 (AMGEN INC.) 11 February 2021 (2021-02-11) claims 1-44, and description, table 3, embodiments 102-128.	1-15
X	WO 2020132649 A1 (AMGEN INC.) 25 June 2020 (2020-06-25) claims 1-38, and embodiments 1-8 and 10-11.	1-15
X	WO 2020132651 A1 (AMGEN INC.) 25 June 2020 (2020-06-25) claims 1-35, and embodiments 1-31.	1-15
X	WO 2020132653 A1 (AMGEN INC.) 25 June 2020 (2020-06-25) claims 1-40, and embodiments 1-248.	1-15
X	WO 2020132648 A1 (AMGEN INC.) 25 June 2020 (2020-06-25) claims 1-42, and embodiments 1-22	1-15
X	WO 2021026098 A1 (AMGEN INC.) 11 February 2021 (2021-02-11) claims 1-35, and embodiments 100-115.	1-15
X	WO 2021026099 A1 (AMGEN INC.) 11 February 2021 (2021-02-11) claims 1-29, and embodiments 100-106.	1-15
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search <b>15 September 2022</b>		Date of mailing of the international search report <b>10 October 2022</b>
Name and mailing address of the ISA/CN <b>China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China</b> Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer  Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2022/101694**

<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020092187 A1 (MERCK SHARP & DOHME et al.) 07 May 2020 (2020-05-07) claim 17, and embodiments 7-12, 36, 41, and 82.	1, 13
X	US 2020140411 A1 (MERCK SHARP & DOHME LTD.) 07 May 2020 (2020-05-07) claim 20, and embodiment 42	1, 13

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2022/101694**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2021026100	A1	11 February 2021	EP	4007638	A1	08 June 2022
				CN	114391012	A	22 April 2022
				CA	3147276	A1	11 February 2021
				AU	2020325115	A1	17 March 2022
WO	2020132649	A1	25 June 2020	EP	3898616	A1	27 October 2021
				MA	54546	A	30 March 2022
				AU	2019404576	A1	24 June 2021
				US	2022056015	A1	24 February 2022
				CA	3123227	A1	25 June 2020
				JP	2022513967	A	09 February 2022
WO	2020132651	A1	25 June 2020	MA	54550	A	30 March 2022
				US	2022073504	A1	10 March 2022
				AU	2019403488	A1	24 June 2021
				EP	3897855	A1	27 October 2021
				JP	2022514268	A	10 February 2022
				CA	3123042	A1	25 June 2020
WO	2020132653	A1	25 June 2020	AU	2019401495	A1	24 June 2021
				EP	3898592	A1	27 October 2021
				JP	2022513971	A	09 February 2022
				MA	54547	A	30 March 2022
				CA	3123044	A1	25 June 2020
				US	2022002311	A1	06 January 2022
WO	2020132648	A1	25 June 2020	UY	38526	A	30 June 2020
				CA	3123871	A1	25 June 2020
				CN	113226473	A	06 August 2021
				PE	20211475	A1	05 August 2021
				US	2022106293	A1	07 April 2022
				US	2020239441	A1	30 July 2020
				CL	2021001634	A1	10 December 2021
				JP	2022513972	A	09 February 2022
				TW	202034924	A	01 October 2020
				CR	20210387	A	19 August 2021
				BR	112021011989	A2	08 September 2021
				IL	283639	A	29 July 2021
				AU	2019403486	A1	24 June 2021
				KR	20210106474	A	30 August 2021
				CO	2021008224	A2	30 July 2021
				EP	3897852	A1	27 October 2021
				EA	202191730	A1	24 August 2021
AR	117490	A1	11 August 2021				
MA	54543	A	30 March 2022				
SG	11202106520V	A	29 July 2021				
WO	2021026098	A1	11 February 2021	CA	3146693	A1	11 February 2021
				CN	114302880	A	08 April 2022
				EP	4007752	A1	08 June 2022
				AU	2020326627	A1	17 March 2022
WO	2021026099	A1	11 February 2021	AU	2020324406	A1	17 March 2022
				CA	3147272	A1	11 February 2021
				CN	114401953	A	26 April 2022

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2022/101694**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				EP	4007753	A1	08 June 2022
WO	2020092187	A1	07 May 2020	US	2022119363	A1	21 April 2022
				EP	3873468	A1	08 September 2021
US	2020140411	A1	07 May 2020	JP	2022506146	A	17 January 2022
				AR	116939	A1	30 June 2021
				WO	2020092667	A1	07 May 2020
				KR	20210086687	A	08 July 2021
				EA	202191177	A1	28 July 2021
				BR	112021008524	A2	03 August 2021
				CR	20210209	A	20 May 2021
				CA	3117927	A1	07 May 2020
				US	2021387966	A1	16 December 2021
				PE	20211693	A1	01 September 2021
				MA	54076	A	09 February 2022
				TW	202031643	A	01 September 2020
				SG	11202104326 T	A	28 May 2021
				CO	2021005553	A2	30 July 2021
				DO	P2021000082	A	22 July 2021
				AU	2019372057	A1	27 May 2021
				EC	SP21030066	A	31 May 2021
				NI	202100029	A	13 August 2021
				EP	3873893	A1	08 September 2021
				IL	282468	A	31 May 2021
				CL	2021001078	A1	29 October 2021
				CN	113272293	A	17 August 2021



<p><b>A. 主题的分类</b></p> <p>C07D 401/14(2006.01)i; C07D 401/12(2006.01)i; C07D 221/20(2006.01)i; C07D 413/14(2006.01)i; C07D 413/12(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61K 31/4545(2006.01)i; A61K 31/517(2006.01)i; A61K 31/438(2006.01)i; A61K 31/502(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i; A61K 31/444(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 31/12(2006.01)i; A61P 31/16(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																										
<p><b>B. 检索领域</b></p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D401/-; C07D221/-; C07D413/-; A61K31/-; A61P35/-; A61P31/-</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNKI, VEN, DWPI, CNABS, CNTXT, STN(REG, CAPLUS): 杭州英创, 张汉承, 贾薇, 蔡聪聪, KIF18A, 抑制, 癌, 肿瘤, inhibit+, cancer, tumour, tumor.</p>																										
<p><b>C. 相关文件</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2021026100 A1 (AMGEN INC) 2021年2月11日 (2021 - 02 - 11) 权利要求1-44, 说明书表3, 实施例102-128。</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2020132649 A1 (AMGEN INC) 2020年6月25日 (2020 - 06 - 25) 权利要求1-38, 实施例1-8、10-11。</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2020132651 A1 (AMGEN INC) 2020年6月25日 (2020 - 06 - 25) 权利要求1-35, 实施例1-31。</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2020132653 A1 (AMGEN INC) 2020年6月25日 (2020 - 06 - 25) 权利要求1-40, 实施例1-248。</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2020132648 A1 (AMGEN INC) 2020年6月25日 (2020 - 06 - 25) 权利要求1-42, 实施例1-22</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2021026098 A1 (AMGEN INC) 2021年2月11日 (2021 - 02 - 11) 权利要求1-35, 实施例100-115。</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2021026099 A1 (AMGEN INC) 2021年2月11日 (2021 - 02 - 11) 权利要求1-29, 实施例100-106。</td> <td>1-15</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	WO 2021026100 A1 (AMGEN INC) 2021年2月11日 (2021 - 02 - 11) 权利要求1-44, 说明书表3, 实施例102-128。	1-15	X	WO 2020132649 A1 (AMGEN INC) 2020年6月25日 (2020 - 06 - 25) 权利要求1-38, 实施例1-8、10-11。	1-15	X	WO 2020132651 A1 (AMGEN INC) 2020年6月25日 (2020 - 06 - 25) 权利要求1-35, 实施例1-31。	1-15	X	WO 2020132653 A1 (AMGEN INC) 2020年6月25日 (2020 - 06 - 25) 权利要求1-40, 实施例1-248。	1-15	X	WO 2020132648 A1 (AMGEN INC) 2020年6月25日 (2020 - 06 - 25) 权利要求1-42, 实施例1-22	1-15	X	WO 2021026098 A1 (AMGEN INC) 2021年2月11日 (2021 - 02 - 11) 权利要求1-35, 实施例100-115。	1-15	X	WO 2021026099 A1 (AMGEN INC) 2021年2月11日 (2021 - 02 - 11) 权利要求1-29, 实施例100-106。	1-15
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																								
X	WO 2021026100 A1 (AMGEN INC) 2021年2月11日 (2021 - 02 - 11) 权利要求1-44, 说明书表3, 实施例102-128。	1-15																								
X	WO 2020132649 A1 (AMGEN INC) 2020年6月25日 (2020 - 06 - 25) 权利要求1-38, 实施例1-8、10-11。	1-15																								
X	WO 2020132651 A1 (AMGEN INC) 2020年6月25日 (2020 - 06 - 25) 权利要求1-35, 实施例1-31。	1-15																								
X	WO 2020132653 A1 (AMGEN INC) 2020年6月25日 (2020 - 06 - 25) 权利要求1-40, 实施例1-248。	1-15																								
X	WO 2020132648 A1 (AMGEN INC) 2020年6月25日 (2020 - 06 - 25) 权利要求1-42, 实施例1-22	1-15																								
X	WO 2021026098 A1 (AMGEN INC) 2021年2月11日 (2021 - 02 - 11) 权利要求1-35, 实施例100-115。	1-15																								
X	WO 2021026099 A1 (AMGEN INC) 2021年2月11日 (2021 - 02 - 11) 权利要求1-29, 实施例100-106。	1-15																								
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																										
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&amp;” 同族专利的文件</p>																										
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2022年9月15日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2022年10月10日</p>																								
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>马良晓</p> <p>电话号码 (86-10)62086312</p>																								

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2020092187 A1 (MERCK SHARP & DOHME等) 2020年5月7日 (2020 - 05 - 07) 权利要求17, 实施例7-12、36、41、82。	1, 13
X	US 2020140411 A1 (MERCK SHARP & DOHME) 2020年5月7日 (2020 - 05 - 07) 权利要求20, 实施例42	1, 13

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/101694

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2021026100	A1	2021年2月11日	EP	4007638	A1	2022年6月8日
				CN	114391012	A	2022年4月22日
				CA	3147276	A1	2021年2月11日
				AU	2020325115	A1	2022年3月17日
WO	2020132649	A1	2020年6月25日	EP	3898616	A1	2021年10月27日
				MA	54546	A	2022年3月30日
				AU	2019404576	A1	2021年6月24日
				US	2022056015	A1	2022年2月24日
				CA	3123227	A1	2020年6月25日
				JP	2022513967	A	2022年2月9日
WO	2020132651	A1	2020年6月25日	MA	54550	A	2022年3月30日
				US	2022073504	A1	2022年3月10日
				AU	2019403488	A1	2021年6月24日
				EP	3897855	A1	2021年10月27日
				JP	2022514268	A	2022年2月10日
WO	2020132653	A1	2020年6月25日	CA	3123042	A1	2020年6月25日
				AU	2019401495	A1	2021年6月24日
				EP	3898592	A1	2021年10月27日
				JP	2022513971	A	2022年2月9日
				MA	54547	A	2022年3月30日
WO	2020132648	A1	2020年6月25日	CA	3123044	A1	2020年6月25日
				US	2022002311	A1	2022年1月6日
				UY	38526	A	2020年6月30日
				CA	3123871	A1	2020年6月25日
				CN	113226473	A	2021年8月6日
				PE	20211475	A1	2021年8月5日
				US	2022106293	A1	2022年4月7日
				US	2020239441	A1	2020年7月30日
				CL	2021001634	A1	2021年12月10日
				JP	2022513972	A	2022年2月9日
WO	2021026098	A1	2021年2月11日	TW	202034924	A	2020年10月1日
				CR	20210387	A	2021年8月19日
				BR	112021011989	A2	2021年9月8日
				IL	283639	A	2021年7月29日
				AU	2019403486	A1	2021年6月24日
				KR	20210106474	A	2021年8月30日
				CO	2021008224	A2	2021年7月30日
				EP	3897852	A1	2021年10月27日
				EA	202191730	A1	2021年8月24日
				AR	117490	A1	2021年8月11日
				MA	54543	A	2022年3月30日
				SG	11202106520V	A	2021年7月29日
				WO	2021026099	A1	2021年2月11日
CN	114302880	A	2022年4月8日				
EP	4007752	A1	2022年6月8日				
AU	2020326627	A1	2022年3月17日				
WO	2021026099	A1	2021年2月11日	AU	2020324406	A1	2022年3月17日
				CA	3147272	A1	2021年2月11日
				CN	114401953	A	2022年4月26日

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/101694

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
-----				EP	4007753	A1	2022年6月8日
WO	2020092187	A1	2020年5月7日	US	2022119363	A1	2022年4月21日
-----				EP	3873468	A1	2021年9月8日
US	2020140411	A1	2020年5月7日	JP	2022506146	A	2022年1月17日
-----				AR	116939	A1	2021年6月30日
-----				WO	2020092667	A1	2020年5月7日
-----				KR	20210086687	A	2021年7月8日
-----				EA	202191177	A1	2021年7月28日
-----				BR	112021008524	A2	2021年8月3日
-----				CR	20210209	A	2021年5月20日
-----				CA	3117927	A1	2020年5月7日
-----				US	2021387966	A1	2021年12月16日
-----				PE	20211693	A1	2021年9月1日
-----				MA	54076	A	2022年2月9日
-----				TW	202031643	A	2020年9月1日
-----				SG	11202104326T	A	2021年5月28日
-----				CO	2021005553	A2	2021年7月30日
-----				DO	P2021000082	A	2021年7月22日
-----				AU	2019372057	A1	2021年5月27日
-----				EC	SP21030066	A	2021年5月31日
-----				NI	202100029	A	2021年8月13日
-----				EP	3873893	A1	2021年9月8日
-----				IL	282468	A	2021年5月31日
-----				CL	2021001078	A1	2021年10月29日
-----				CN	113272293	A	2021年8月17日
-----				-----			